

Debreceni Egyetem  
Gyógyszerésztudományi Kar  
Gyógyszertechnológiai Tanszék



**Hydroxycloquine tartalmú innovatív  
készítmények formulálása és vizsgálata**

Ocsenás Gergő

V. évfolyamos gyógyszerészhallgató

-----  
Dr. Sinka Dávid

konzulens

-----  
Dr. Kovácsné Prof. Dr. Bácskay Ildikó Katalin

tanszékvezető, témavezető

Debrecen

2022.

## Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS.....	3
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	5
3. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÁS .....	6
3.1. Tabletták.....	6
3.2. Hatóanyag-felszabadítás módjai.....	8
3.3. Nyújtott hatóanyag-leadás.....	9
3.4. Mátrixtabletták.....	11
3.5. Tablettákhoz felhasznált anyagok.....	12
3.5.1. Hidroxiklorokin .....	12
3.5.2. Carbopol.....	15
3.5.3. Magnézium-sztearát.....	17
3.5.4. Dibázikus kalcium-foszfát .....	18
3.5.5. Talkum .....	18
3.5.6. Ludipress .....	19
4. KÍSÉRLETI RÉSZ .....	20
4.1. Hidroxiklorokin UV abszorpciós spektrumának meghatározása .....	20
4.2. A tabletták előkészítése.....	22
4.3. Gyógyszerkönyvi vizsgálatok .....	23
4.3.1. Tömegegységesség vizsgálat.....	23
4.3.2. Kopási veszteség vizsgálata .....	24
4.3.3. Törési szilárdság vizsgálata.....	25
4.4. Kioldódás-vizsgálat .....	26
5. ÖSSZEFOGLALÁS .....	28
6. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS .....	29
7. IRODALOMJEGYZÉK.....	30
8. ÁBRAJEGYZÉK.....	32

# 1. BEVEZETÉS

A gyógyszerkészítmények legfontosabb paraméterei közé tartozik a hatóanyag-leadó képesség. Többféle módon szabályozható és módosítható a hatóanyag felszabadulás mértéke a készítményekből. Ennek sebessége függ a fiziológiás környezettől, illetve a készítmény kémiai és fizikai tulajdonságaitól. A hatóanyag-leadás szabályozható különféle segédanyagok használatával, a gyógyszerforma szerkezete és a gyógyszer technológiai eljárás alkalmazásával. Ezek tudatában a terápiás célnak megfelelő gyógyszerkészítményt állíthatunk elő a kiválasztott farmakonunk segítségével, ezzel növelve a beteg compliancet.

A hatóanyag szervezetbe juttatása többféle módon lehetséges. A választható orális, rektális, intravénás, cután stb. gyógyszerbeviteli formák közül a legkedveltebb és legegyszerűbb a szájon át történő bejuttatás. Ebben az esetben a hatóanyag a gasztrointesztinális traktusból (GIT) szívódik fel és kerül be a keringésbe. A farmakonnak számos paramétereknek kell megfelelnie együttesen ahhoz, hogy a GIT-ből gond nélkül eljuthasson a keringésbe és hatást fejthessen ki. Ezek közül a legfontosabbak a hatóanyag vízben való oldhatósága és a biológiai membránokon való áthatolóképessége, melyeknek tudatában kiválaszthatjuk az optimális segédanyagokat a gyógyszer formulálása során.

A hatóanyagok a vízben való oldhatóságuk és a membránpermeabilitásuk alapján négy nagy osztályba sorolhatóak. Az osztályok a Biofarmáciai Osztályozási Rendszer – hez tartoznak (Biopharmaceutical Classification System – BCS). Az általam tanulmányozott hidroxiklorokin nevű hatóanyag a BCS I. osztályába tartozik, amely a jó permeabilitású és jó oldhatóságú farmakonok gyűjtőhelye. A többi osztályba tartozó hatóanyagok elkészítésénél figyelembe kell venni azt, hogy permeabilitását és/vagy oldhatóságát javítani kell különböző segédanyagokkal (pl. ciklodextrin). (2)

Manapság a hatóanyagok feltalálása és kutatása az előző évtizedekhez képest jelentősen lelassult. Leginkább a már meglévő hatóanyagokat próbálják a terápiás célnak megfelelően formulálni azáltal, hogy próbálják módosítani a hatóanyag leadását a gyógyszerkészítményből különféle segédanyagok hozzáadásával. Az egyik ilyen segédanyag, amellyel nyújtott hatóanyag-leadást érhetünk el az általam is alkalmazott különböző típusú Carbopol. Nyújtott hatóanyag-leadást biztosítva csökkenthetjük a gyógyszerbevételek számát, így növelve a beteg compliancet.

A hatóanyag leadásának helyét is szabályozhatjuk, ezáltal elkerülhető a savérzékeny hatóanyagok sérülése vagy a gyomor irritáló farmakonok gyomorkárosító hatása.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

Elsődleges céljaim közé tartozik a tabletták ismertetése és a kísérletemben alkalmazott segédanyagok és hatóanyag jellemzése. Ezen kívül a modern, nyújtott hatóanyag-leadás ismertetése, ezen belül a mátrixtabletták bemutatása. A diplomamunkám során tárgyalni szeretném a hidroxiklorokin terápiás hatásait, felhasználási köreit. Az egyik ok amiért ezt a hatóanyagot választottam az az, hogy Magyarországon nincs forgalomban hidroxiklorokin tartalmú generikus készítmény, ezáltal kevés feljegyzés készült a hatóanyag vizsgálatairól. A hatóanyag ismertetése során szeretnék kitérni káros hatásaira, mellékhatásaira, mivel mindig is vitatott hatóanyag volt a gyógyszer tudomány körében. Továbbá tárgyalni szeretném a koronavírus elleni hatását, sikerességét a COVID-19 terápiában.

A diplomamunkám további részében, a kísérleti eredményeim bemutatása lesz a cél. A kísérlet során különböző carbopol-t alkalmazva vizsgáltam a hidroxiklorokint tartalmazó hidrofil mátrixtabletta kioldódásának mértékét spektrofotométer segítségével. A kapott abszorbanciák segítségével megállapítható a hatóanyag kioldódás mértéke. Az elkészített tablettákon a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv alapján vizsgálatokat végeztem, ennek eredményeit a kísérleti rész végén ismertetném.

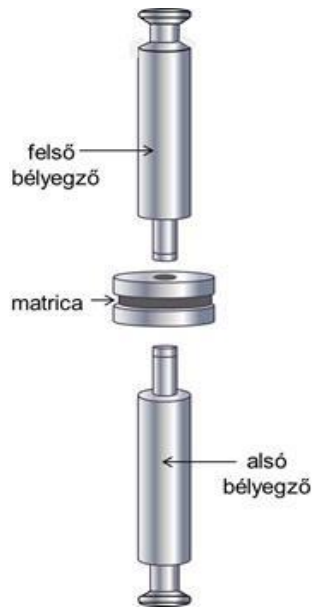
### 3. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÁS

#### 3.1. Tabletták

A VIII. Magyar Gyógyszerkönyv definíciója szerint „A tabletták egy vagy több hatóanyag egyszeri dózisát tartalmazó, szilárd, bevételre szánt gyógyszerkészítmények, melyeket rendszerint azonos térfogatú szemcsemennyiség préselésével, vagy egyéb megfelelő gyártástechnológiával – extrudálás, sajtolás vagy fagyasztva szárítás (liofilizálás) – állítanak elő. A tablettákat szájjüregen át történő beadásra szánják. Többségüket egészben, másokat elrágás után kell lenyelni; vannak olyan tabletták is, amelyeket bevétel előtt vízben kell oldani vagy diszpergálni, bizonyos fajtákat pedig a szájban kell tartani, hogy hatóanyaguk itt szabaduljon fel” (1)

A tabletták széleskörű felhasználhatósága végett jelenleg a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerformák egyike. Elődeit a pilulákat, pasztillákat évszázadok óta alkalmazzák a gyógyszeres terápiában. A neve a tabula szóból származik, mivel régen tábla formára szárítva készítették el a tablettákat. A technológia fejlődése egyre inkább lehetővé tette, hogy a XX. század elején rendelkezésre álljanak azok a berendezések, amelyek nagymértékben hozzájárultak az ipari gyártás kialakulásában. Kezdetben excenteres, később körforgós tablettázó gépek láttak napvilágot. Eleinte a préserőt kézi erővel fejtették ki, viszont fokozatosan felváltotta a gépi meghajtás. Ez gyorsabb gyártási sebességet eredményezett. Az idő múlásával kialakultak a mai tablettázó gépekben is fellelhető gépi elemek. Tablettázás során a préselés a matricában megy végbe, bélyegzők segítségével, amelyek a préserő kifejtéséért felelősek. (2)

A matrica és bélyegző alakítja ki a tabletták átmérőjét és alakját. A matrica fő feladata, hogy a préselendő anyagot befogadja. Belső sugara pontosan megvan határozva és csak a matrica cseréjével lehetséges változtatni a tabletták átmérőjén. (3)



1.ábra: Tablettázási eszköz részei

A tablettázás történhet granulálással, illetve direkt préssel. Viszonylag kevés farmakon tablettázható közvetlenül, ezért rengeteg hatóanyagnál segédanyag használata nélkülözhetetlen.

A segédanyagok a gyógyszerkészítményben megtalálható minden olyan gyógyszeranyag a hatóanyagon kívül, amelyek a készítmény gyárthatóságában segítenek. Az egyik ilyen segédanyag a töltőanyag. Alkalmazása akkor szükséges, ha a tabletták kis hatóanyag-tartalmú, és növelni kell a tablettázandó térfogatot. Leggyakrabban használt töltőanyag a laktóz.

A tabletták mechanikai szilárdságáért felelős kötőanyag is nélkülözhetetlen. Emellett a tablettázandó anyag préselhetőségét is biztosítja. Legismertebb a keményítő, mely nyákot képezve kitűnő kötőanyag.

A lubrikánsok présselés során a tabletták oldala és matrica fala közötti fellépő súrlódás csökkentésére alkalmasak. A glidánsok a gördülékenységet segítik elő, ezáltal javítják a tablettázandó anyag folyási sajátságait, megakadályozzák az egymáshoz való tapadást. A magnézium-sztearát tökéletes lubrikáns és glidáns is egyben.

Ezekon kívül segédanyagként alkalmazhatóak dezintegráló anyagok, amelyek a tabletták szétesését vagy feloldódását segítik elő. A hidrofilizáló anyagok növelik a tabletták nedvesedőképességét, az antisztatikumok megakadályozzák az elektrosztatikus

feltöltődést. Alkalmazhatunk ízjavítókat a kellemetlen íz elfedéséhez és színező anyagokat is. (4)

A tabletták összetételének tervezésekor biofarmáciai szempontokat is figyelembe kell venni. Az optimális hatás elérése céljából kell szabályozni a hatóanyag felszabadítást. Figyelembe kell venni a farmakon tulajdonságait és az elő szervezet biológiai, szövettani adottságait. Ezek figyelembevételével elkerülhető a lokális irritáció, elérhető a kívánt vérszint a terápiás hatás kifejtéséhez. Így könnyedén elérhető gyors, szisztémás, lokális vagy akár elnyújtott hatás. (2)

### **3.2. Hatóanyag-felszabadítás módjai**

A tablettákból a hatóanyag számos módon felszabadítható. Történhet szervezeten kívüli oldódással és szervezeten belüli kioldódással. A kioldódás során a hatóanyag felszabadítása történhet orálisan (szublingvális, szájból oldódó tabletták) és perorálisan hagyományos bevonat nélküli tablettákkal vagy akár módosított hatóanyag-leadású tablettákkal.

A hatóanyag leadását szabályozhatjuk térben. Tabletta készítésénél lehetőségünk van úgy segédanyagokat választani, hogy azok az adott terápiának megfelelő helyen (gyomorban, vékonybélben, vastagbélben) oldódjon ki. Térben a terápia során választhatunk testüregekben vagy lokálisan oldódó (pl.: hüvelytabletták) gyógyszerkészítményeket is.

Nem csak térben, hanem időben is szabályozható a hatóanyag felszabadulása. Megkülönböztetünk folyamatos (ozmotikus, lassított, gyorsított, késleltetett) és szakaszos (pulzáló, kronoterápiás) kioldódású módokat. (2)





2.ábra: A hatóanyag kioldódás típusai

### 3.3. Nyújtott hatóanyag-leadás

A WHO Nemzetközi Gyógyszerkönyvének negyedik kiadásának definíciója a módosított hatóanyag-leadású tablettákról: „Olyan bevont, bevonat nélküli vagy mátrix tabletták, amelyek olyan segédanyagokat tartalmaznak, vagy olyan módszerrel lettek előállítva, amik által a hatóanyagok felszabadulásának gyorsasága, ideje vagy helye a gasztrointesztinális rendszerben módosul.” (5)

Szintén a WHO Nemzetközi Gyógyszerkönyvének negyedik kiadásában lévő definíció a nyújtott hatóanyagú tablettákról: „A nyújtott hatóanyag-leadású tabletták úgy vannak tervezve, hogy a hatóanyag felszabadulása lassabban történjen a gasztrointesztinális rendszerben.” (5)

A legtöbb módosított hatóanyag-leadású tabletták arra vannak tervezve, hogy állandó koncentrációt érjenek el a vérben huzamosabb ideig, ezáltal a betegnek kevesebbszer kell gyógyszert bevennie növelve a beteg compliancet, illetve csökkenthetőek a mellékhatások is. Ezek megvalósulhatnak nyújtott vagy késleltetett hatóanyag-felszabadulással. A módosított hatóanyag-leadás célja, hogy a farmakon azon a helyen szabaduljon fel, ahol a legjobban tud abszorbeálódni. Ez leegyszerűsíti a

dozírozást és szabályozza a megfelelő koncentrációt egy meghatározott időintervallumon belül.

Alkalmazhatóak módosított hatóanyag-leadású készítmények a farmakon megvédése céljából. A gyomornedvek, mint például a gyomorsav képes roncsolni számos farmakont, ezzel inaktívvá vagy toxikussá téve azt. Szintén alkalmazhatóak a gyomorirritáció elkerülése érdekében. Ebben az esetben a hatóanyag felszabadulást, azaz a tabletták szétesését az intesztinális nedvek fogják elindítani. (6)

A módosított hatóanyag-leadású készítményekben a farmakon mennyisége jóval nagyobb, mint a hagyományos készítményekben, így felmerülhet a dózis dömping kockázata is. A tabletták bevétele után nem egyszerű szabályozni a hatóanyag felszabadulását, melyre jelentős hatással lehet az elfogyasztott étel mennyisége is, így az áthaladási sebesség és a gyomor ürülési sebessége is. Hátrányai közé tartozik még az is, hogy a tablettákat nem szabad törni vagy rágni, mivel ha a rendszer megsérül a hatóanyag abszorbeálódás nem a megfelelő helyen vagy időben fog megtörténni. Ez jelentős kockázatot jelent. A beteg túladagolhatja magát vagy akár hatástalan lesz a gyógyszerkészítmény. (7)

A gyógyszerhatást többféleképpen lehet módosítani. Történhet kémiai módszerekkel (sóképzés, komplexképzés, molekulaszervezet megváltoztatása), fizikai módszerekkel (alkalmazás helyének és a készítmény szervezetbe juttatás módjának megválasztása), illetve gyógyszer technológiai módszerekkel. A gyógyszer technológiai módszerek közé tartozik a zárványképzés, a vázszerkezet kialakítása, illetve az alkalmas vivőanyag vagy bevonóanyag használata. Ezek segítségével nyújtott hatóanyag-leadású készítményeket tudunk formulálni. (8)

A módosított hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmények tervezésében nagy szerepet játszik a reakciókinetika. Abban az esetben, hogy ha nyújtott hatóanyag-leadást szeretnénk elérni, nulladrendű kinetikára kell törekednünk. Az elsőrendű kinetika esetében a hatóanyag plazmakoncentrációja az idő függvényében exponenciálisan növekedik, a nulladrendű kinetika esetében viszont az idő előrehaladtával állandó koncentrációt mutat. Ezzel biztosítani lehet a farmakon állandó plazmakoncentrációját.

Napjainkban egyre gyakrabban hallhatunk a módosított hatóanyag-leadású rendszerekről. Ilyen készítmények például az ozmotikus pumpák, szájjal diszpergálódó

tabletták vagy akár a mátrixtabletták. Annak ellenére, hogy ezek fejlesztése és elkészítése eléggé költséges, nem csökken az ehhez irányuló érdeklődés.

### 3.4. Mátrixtabletták

A mátrixtabletták a nyújtott hatóanyag-leadású rendszerek közé tartoznak. Manapság erőszertettel alkalmazzák olyan terápiákban, ahol módosított farmakonleadás a cél, mivel egyszerűen elkészíthetők és a költségük is kedvező.

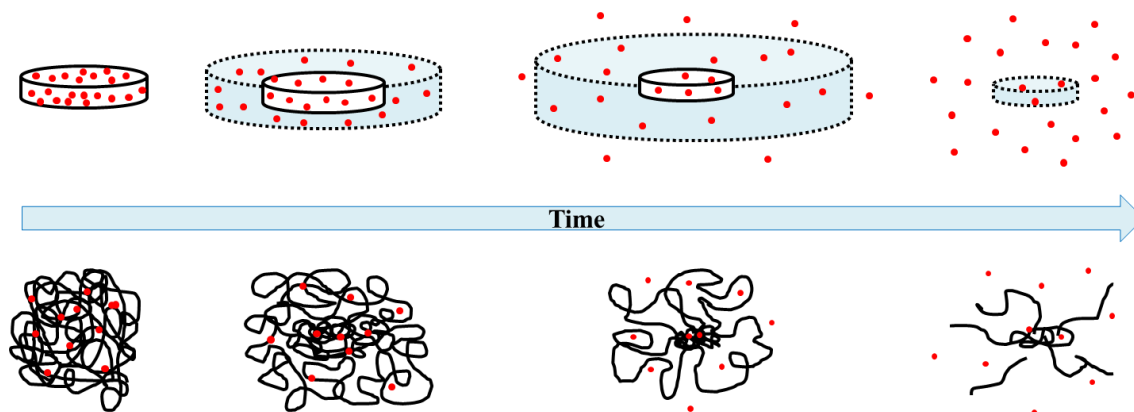
Maga a mátrix rendszer hatóanyag(ok)ból, segédanyagokból és géljépző polimer homogén elegyből tevődik össze. Ezek a tabletták előállíthatóak direkt préssel és száraz vagy nedves granulálással.

A mátrix tabletták kioldódási szabályozása lehet hidrofil és hidrofób, melyek történhetnek erodálódó, vízben oldódó vagy nem oldódó, de duzzadó mátrixképző polimer segítségével. A farmakon elsősorban a mátrixtabletták felületéről oldódik ki, majd idő elteltével a tabletták belsejéből is végbemegy a kioldódás, azonban innen lassabban fog megtörténni. A kioldódási sebesség csökkenési a diffúziós folyamatoknak köszönhető.

A hidrofil mátrixtabletták jelentős előretörést biztosítottak a szabályozott orális gyógyszerbeviteli készítményeknek. Ezek a tabletták vízre duzzadó polimerek segítségével vannak elkészítve (ilyen például a hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC) vagy a kísérletben alkalmazott carbopol), amelyek eléggé megdagadnak ahhoz, hogy egy folytonos gél réteget hozzanak létre a száraz mag körül, aminek köszönhetően szabályozva lesz a gyógyszerleadás a gasztrointesztinális traktusban (GI).

Napjainkban a hidrofil mátrixtabletták működése jól ismert. A tabletták vízzel való érintkezése esetén, a víz fokozatosan penetrálódik a tabletták felszínétől egészen a tabletták magjáig. Ha megvizsgáljuk a tabletták fizikai állapotát, jól látható, hogy oldott és az oldatlan rész elkülönül egymástól. A mátrix szempontjából nézve, a tabletták felülete megdagad és a külső gél réteg kialakul a polimer láncok segítségével. Folyamatos vízzel való érintkezés esetén három különböző réteg figyelhető meg a mátrixtablettákban. A külső réteg az előbb említett gél réteg, a közepén helyezkedő megdagadt üvegszerű réteg és a belső száraz mag. (9)

A hatóanyag-leadás mindaddig megfog történni, amíg a víz nem hidratálja a polimer láncokat. Ha a hidratáció megtörténik a polimerek láncai kibogozódnak, és a folyamat végére a tablettá elköcsönységódása lesz jellemző. A belső mag teljes mértékben eltűnik, az ozmózisnyomás szétfeszíti a tablettát és a hatóanyag felszabadulás véget ér (10).



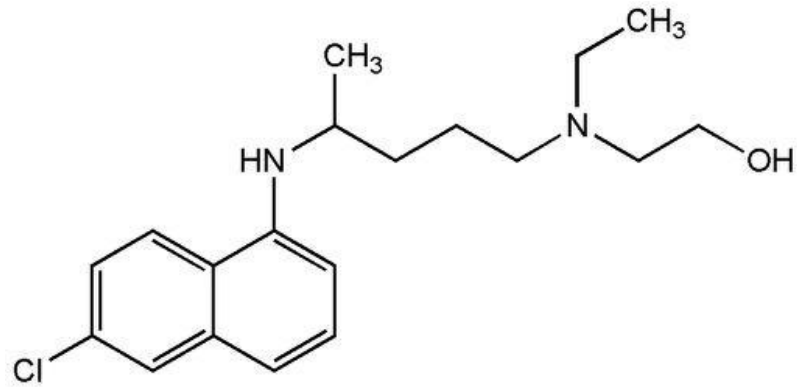
3.ábra: A mátrixtabletták elgélesedése, tablettamag feloldódása és polimer láncok szétesése

### 3.5. Tablettákhoz felhasznált anyagok

#### 3.5.1. Hidroxiklorokin

A hidroxiklorokin egy kinolin-vázás antimaláriás szer, amely olyan maláriás megbetegedésekben használatos, amelyeket a Plasmodium vivax, P. malariae, P. ovale és az erre fogékony P. falciparum törzsei okoznak. (11)

Kémiai nevén 7-kloro-4-[4-(N-etil-N-b-hidroxietilamino)-1-metilbutilamino]-kinolin ismert.



4.ábra: A hidroxiklorokin szerkezeti képlete

A maláriaellenes hatása mellett több terápiás célra is alkalmazzák a gyógyászatban. Előfordul rheumatoid arthritis kezelésében és szisztémás lupus erythematosus (SLE) megbetegedések terápiájában. Nemrégiben figyelmet kapott a COVID-19 elleni harcban is egy rövid időre, azonban a kísérletek bebizonyították, hogy azok a koronavírussal megfertőződött betegek, akik 14 napos hidroxiklorokin terápiában részesültek nem mutatott jelentős javulást az állapotukban. Ezáltal a kísérlet bebizonyította, hogy a COVID-19 terápiájában nem alkalmas a gyógyításra a hidroxiklorokin. (12)

Számos szerepe a hidroxiklorokin hatásának nem tisztázott, ilyenek például a szulfhidril-csoportokkal létrejövő kölcsönhatás, egyes enzimek (pl: foszfolipáz, NADH-citokróm-C-reduktáz stb.) aktivitására kifejtett zavaró hatás, prosztaglandin képződés gátlása és a polimorfonukleáris sejtek kemotaxisának és fagocitózisának gátlása. (13)

Szisztémás autoimmun betegségekben a hidroxiklorokin csökkenti a gyulladást elősegítő citokinek szekrécióját és meggyengíti az immunsejtek funkcióját. Emellett jelentősen csökkenti a toll-like receptor 9 (TLR9) által mediált humán B sejtek funkcióját gyulladássos folyamatokban.

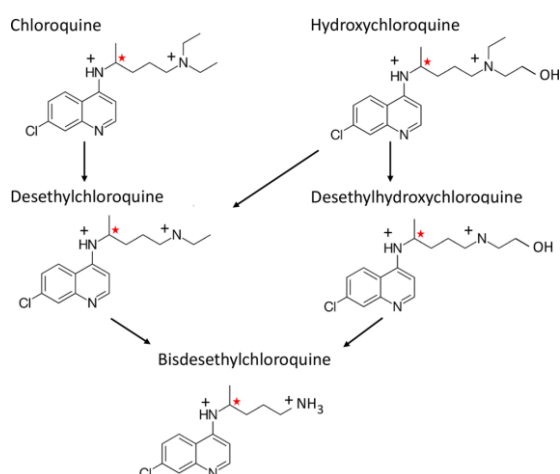
Annak ellenére, hogy a hatóanyag számos betegségben is helyt áll, nem a leggyakrabban alkalmazott farmakonok közé tartozik. Jótékony hatásai mellett számos mellékhatásai is vannak. A legtöbb feljegyzés és kutatás a hidroxiklorokin szív- és érrendszeri káros hatásairól készült.

Hosszú távú és nagydózisú hidroxiklorokin terápia mellett bebizonyosodott, hogy a betegek jelentős százaléka, akik kezelést kaptak, tapasztaltak mellékhatásokat. Ezek közé a mellékhatások közé tartozik a szívizom megvastagodása, restriktív

szívizomfájdalom, érrendszeri zavarok és akár szívelégtelenség is. Legnagyobb százalékban az érrendszeri zavarok voltak jelen. A betegek 55%-a szenvedett atrioventrikuláris blokkot, ebből 20 betegnél teljes szívleállás történt. Néhány felmérés beszámolt megnövekedett QT intervallumról, ha nagy dózisban lett alkalmazva a gyógyszer. A szívproblémák klinikai tünetei jelentkezhetnek akut és krónikus módon, nehézlégzéssel, pangásos szívelégtelenséggel, mellkasi fájdalommal vagy ájulással.

A hidroxiklorokin diagnosztizálására endomiokardális biopsziát alkalmaztak. Azoknál a betegeknél, akiknél szívizom fájdalmak voltak, észlelték, hogy az alfa-galaktozidáz A, béta-galaktozidáz és arilszulfatáz enzim aktivitása gátolva lett a szívizomsejtekben. (14)

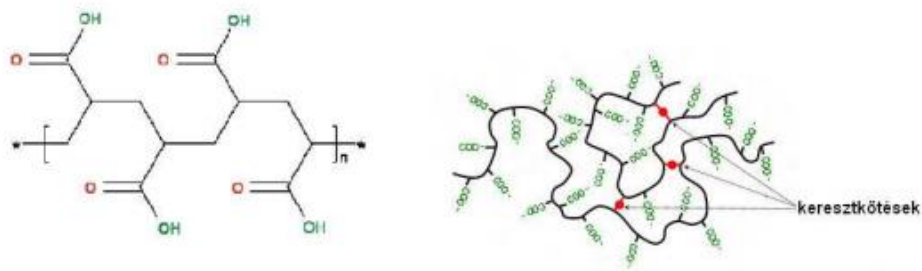
Szájon át történő alkalmazás után 3-4 óra alatt éri el a maximális plazma- illetve a vérkoncentrációt. Átlagos abszolút biohasznosulása 79%. Mivel a BSC I. osztályába tartozik oldékonysága és permeabilitás jó, megoszlási térfogata nagy, jelentős szövetakkumulációja miatt. A hidroxiklorokin körülbelül 50%-a kötődik a plazmafehérjékhez. A szervezetben elsősorban N-dezetil-hidroxiklorokiná metabolizálódik, majd a klorokinál közös dezetil-klorokin és bidezetil-klorokin metabolitokká alakul át. A CYP2C8 és a CYP3A metabolizálja nagy mértékben, kisebb mértékben a CYP2D6. Egyszeri dózist követő farmakokinetikai vizsgálat után a vérkoncentráció egyensúlyi állapota 4 hónap után érhető el a kezelés után. A hidroxiklorokin dózisának 20-25%-a változatlan formában vizelettel távozik. (15)



5.ábra: A hidroxiklorokin metabolizmusa a szervezetben.

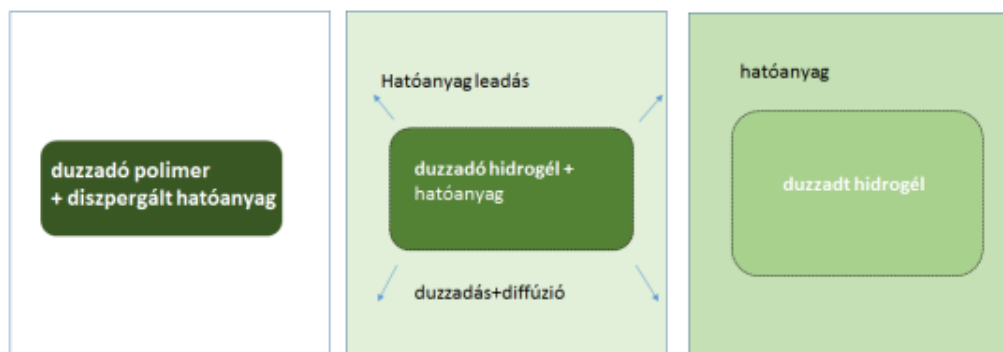
### 3.5.2. Carbopol

A Carbopolok, Carbomer néven is ismert poli-akrilsav láncok, poli-alkenil-éterekkel és divinil-glikollal térhálósított polimerjei. Az első feljegyzés laborban szintetizált carbopolról egész az 1957-es évig nyúl vissza.



6.ábra: : poli-akril sav homopolimer lánc és a térhálósítás után kialakult struktúra anionos szerkezete

A hidrogélekre jellemző módon megy végbe a vízfelvétel, duzzadás és gélesedés folyamata. A tabletta felszíne vizes közegben nedvesedik, majd a polimer megduzzad és a képződött gélréteg fogja szabályozni a hatóanyag kioldódását. A szabályozás mértéke a carbopol mátrix keresztkötéseinek sűrűségétől függ.



7.ábra: Hidrogélek duzzadása és hatóanyag leadása

A gél képződéséhez a legoptimálisabb pH tartomány a carbopol számára ~7 körül van. Ez azt jelenti, hogy a 7-es pH tartományban a legviszkózusabb a rendszer és ebben a tartományban a legtöbb a másodlagosan beépült vízmolekula. Ezek a polimer elasztikus tulajdonságaiért felelősek. A legoptimálisabb pH a 7, viszont 6 és 9 pH tartomány között is jól használható. Ha a pH ezen értékek alá, illetve fölé megy, az egységes gél szerkezet nem képes kialakulni.

Több mint 15 forgalomban lévő különböző carbopol készítmény létezik. Ezek egymástól molekulatömegükben és a keresztkötések kopolimerjeinek mennyiségében és minőségében térnek el. A szintézisük során különféle oldószereket és fizikai körülményeket használnak. (16)

Carbopol polimer	Alkalmazási javallatok	Polimer típusa	Keresztkötés sűrűsége	Gél viszkozitása
71G NF	Orális/lokális	Homopolimer	Alacsony	Alacsony
971P NF	Orális/lokális	Homopolimer	alacsony	alacsony
974PNF	Orális/lokális	Homopolimer	Közepes	Közepes/magas
980 NF	Lokális	Homopolimer	Magas	Nagyon magas

8.ábra: Néhány carbopol készítmény általános jellemzése

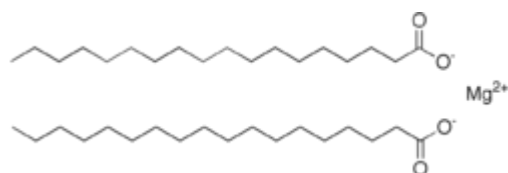
Gyógyszerkészítményekben, háztartási tisztítószerekben és kozmetikai termékekben egyaránt használják őket. Gyógyszertechnológiában viszkozitásnövelőként kenőcsökben, krémekben, transzdermális gél rezervoárokban vagy szuszpendáló segédanyagként is alkalmazzák perorális szuszpenziókban. Emulzifikáns szerepét is betöltheti o/v emulziókban. Bioadhezív tulajdonságuk miatt alkalmazzák bukkális-, szemészeti-, bél-, nazális-, vaginális- és rektális készítményekben egyaránt. Nyújtott, illetve szabályozott hatóanyag leadású tabletták készítésében is előszeretettel alkalmazzák.

Biztonságosak, ritkán okoznak irritációkat és toxikus hatásai sincsenek. Inkompatibilitást nem mutatnak ható- és segédanyaggal sem, és a hatóanyagok biológiai aktivitását sem befolyásolják. (17)



### 3.5.3. Magnézium-sztearát

A VIII. Magyar Gyógyszerészkönyv definíciója szerint: „A magnézium-sztearát különféle zsírsavak magnéziumsóinak keveréke. A zsírsavkomponenst főként sztearinsav (oktadekánsav)  $[(C_{17}H_{35}COO)_2Mg; Mr\ 591,3]$  és palmitinsav (hexadekánsav)  $[(C_{15}H_{31}COO)_2Mg; Mr\ 535,1]$ , kisebb részben más zsírsavak alkotják. Szárított anyagra vonatkoztatott Mg tartalma (Ar 24,30) 4,0–5,0%. A zsírsavfrakció legalább 40,0% sztearinsavat tartalmaz; a sztearinsav- és palmitinsavtartalom összege legalább 90,0%.” (18)



9.ábra: Magnézium-sztearát. Az oktadekánsav magnéziumsója

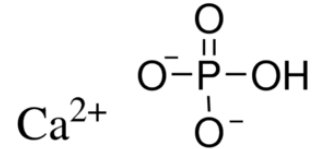
Színe fehér, vízben nem oldódik, szobahőmérsékleten szilárd, zsíros tapintású vegyület. (19)

A magnézium-sztearát egy esszenciális lubrikáns a tablettagyártás során. Szerepük a súrlódás csökkentése a tableta oldala és a matrica fala között. Az anyagok nagy része, amelyeket a tablettagyártás során alkalmazunk, elasztikus tulajdonsággal is rendelkezik, ezáltal a préselő megszűnése után a tableta térfogata megnövekedik, van esély rá, hogy a tableta beleszorul a matrica üregébe. A magnézium-sztearátnak viszonylag alacsony olvadáspontja van. A préselés közben felszabadult hő hatására részlegesen megolvad a tableta felszínén és így, mint kenőanyagok csökkenti a súrlódást. (20)

Emellett hintőporokban, illetve kozmetikai termékekben is gyakran alkalmazzák. Élelmiszeriparban a csomósodás gátlására, valamint emulgeálószerként alkalmazzák. (21)

### 3.5.4. Dibázikus kalcium-foszfát

A dibázikus kalcium-foszfátot töltőanyagként alkalmazzák tablettagyártás során a jó préselési tulajdonságainak köszönhetően. (22)

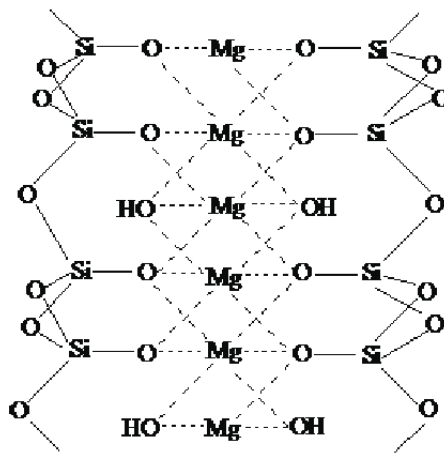


10.ábra: Dibázikus kalcium-foszfát szerkezeti képlete

Gyakran alkalmazzák őket a vízre duzzadó mátrixtabletták elkészítésénél, mivel jól növeli a tablettá szilárdságát és stabilitását. (23)

### 3.5.5. Talkum

A VIII. Magyar Gyógyszerkönyv definíciója szerint: „A talkum porított, válogatott, természetes eredetű, hidratált magnéziumszilikát. A tiszta talkum összegképlete  $[\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2]$ ; Mr 379,3]. Változó mennyiségben társult ásványi anyagokat tartalmazhat, melyek közül a kloritok (hidratált alumínium- és magnéziumszilikátok), a magnezit (magnéziumkarbonát), a kalcit (kalcium-karbonát) és a dolomit (kalcium- és magnéziumkarbonát) a legfontosabbak. ” (24)



11.ábra: Talkum szerkezeti képlete

A talkum vagy más néven zsírkő, egy lemezes szilikát ásvány, könnyen porrá törhető. Könnyű, rendkívül homogén, fehér por és síkos tapintású. Oldékonysága rossz. Nem oldódik vízben, 96%-os etanolban, savakban és lúgok híg oldataiban sem.

Gyógyászati célra nem alkalmazható azbesztet tartalmazó lelőhelyről származó talkum.

Leginkább hintőporok alapanyagaként alkalmazzák, de rengeteg kozmetikai készítményekben is megtalálható. Élelmiszeriparban csomósodás gátlása ellen alkalmazzák vagy akár fényezőanyagként is. Növényvédő szerekben gombafertőzések kezelésére, valamint az atkák és rovarok távoltartására használják szuszpenzió formájában. Tablettagyártás során segédanyagként adják hozzá a tablettázandó poranyaghoz a tömeg kiegészítése és tablettá görbülékenységének javítása érdekében.(25)

### **3.5.6. Ludipress**

A gyógyszeriparban elérhető bőséges tapasztalat ellenére, a tablettá alapú készítményeket még mindig empirikus tapasztalatok alapján fejlesztik ki, és a scale-up folyamata a laboratóriumból a tényleges gyártásig időigényes és költséges. A Ludipress használata jelentősen leegyszerűsíti ezt a folyamatot a többrétegű tulajdonságaival. (26)

A Ludipress 3 segédanyag funkcionalitását hordozza magában, kötőanyag és dezintegráns a direkt préssel történő tablettagyártásban. Tartalmaz laktózmónohidrátot, mint töltőanyag, Povidone K30 (Kollidon 30) kötőanyagot és Crospovidone-t (Kollidon CL), mint dezintegráns. Fehér színű, színtelen és szagtalan por. Kitűnő folyási és kötési tulajdonsággal és alacsony higroszkóposzággal rendelkezik. (27)

A segédanyag tehát nagyon sokrétű, ezért előszeretettel alkalmazzák tabletták, akár kemény zselatin kapszulák elkészítésénél.

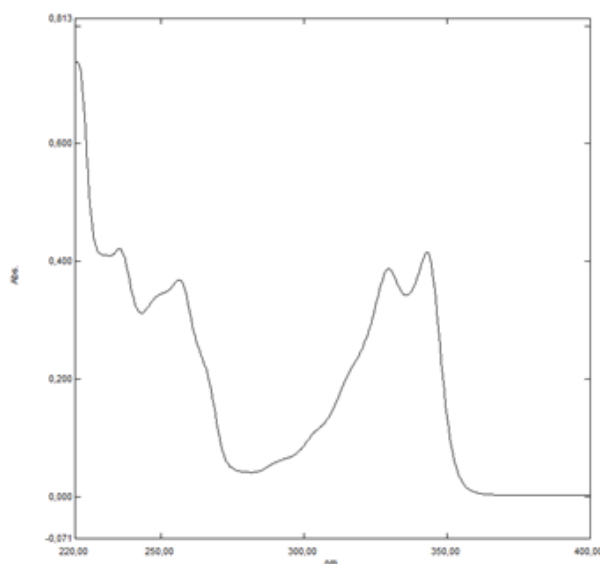
## 4. KÍSÉRLETI RÉSZ

### 4.1. Hidroxiklorokin UV abszorpciós spektrumának meghatározása

A kísérlet megkezdéséhez 100 mg hidroxiklorokint oldottam fel 1000 ml vízben (100x hígítás). Ebből az oldatból elkészítettem az 500x-os és az 1000x-es hígításokat. Megvizsgáltuk a hidroxiklorokint UV-VIS-spektrofotométer segítségével, hogy kiderítsük melyik hullámhossztartomány a legalkalmasabb a hatóanyag detektálására.



12.ábra: UV-VIS-spektrofotométer



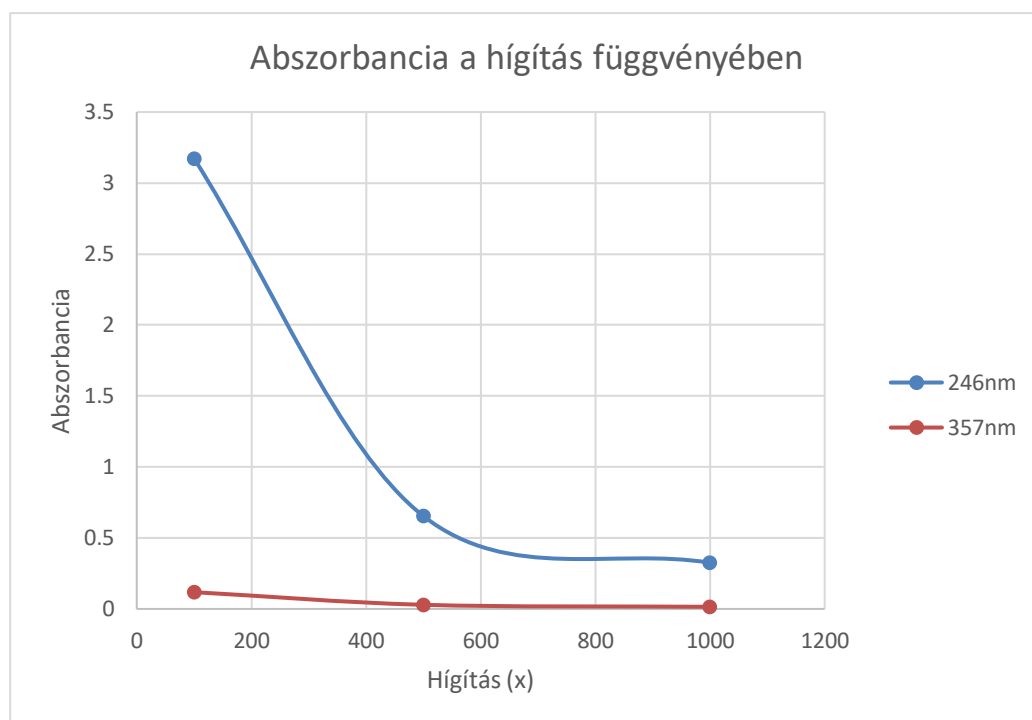
13.ábra: Hidroxiklorokin hullámhossztartományának beazonosítása. Abszorbancia ábrázolása a hullámhossz függvényében.

A vizsgálat szerint 2 jellemző tartományban mutatott nagyobb intenzitást, ezért ennek megfelelően kiválasztottam a 246 nm-es és a 357 nm-es hullámhosszúságot.

Mindhárom hígított oldatot megvizsgáltam ezeken a hullámhossz tartományokon. Az eredmények a következő táblázatban láthatóak:

14.ábra: Különböző hígítások abszorbanciája 246/357 nm-es hullámhosszúságon

Hígítás mértéke	Abszorbancia 246 nm-en	Abszorbancia 357 nm-es
100x	3,172	0,118
500x	0,654	0,029
1000x	0,325	0,015



15.ábra: Abszorbancia a hígítás mértékének a függvényében

Látható, hogy a 246 nm-es hullámhosszon intenzívebben detektálható a hatóanyag, ebből kifolyólag a további mérésekhez a 246 nm-es tartományt fogom alkalmazni.

## 4.2. A tabletták előkészítése

A hullámhossz tartomány beazonosítása után tablettákat készítettünk. Előállításukhoz 200 mg hidroxiklorokint használtunk fel, mint hatóanyag. A mátrix képzésére 3 különböző carbopolt alkalmaztunk, ezeknek mennyisége egy tablettára nézve 150 mg. További segédanyagként lubrikáns és antiadhéziós tulajdonságokkal rendelkező, gördülékenységet javító magnézium-sztearátot alkalmaztunk. Ezenkívül a gördülékenység javítására talkumot, tabletták szilárdságának növelésére dibázikus kalcium-foszfátot, és végül Ludipresst ami kötő-, töltőanyag, és egyben dezintegráns is. Egy tablettára össztömege 500 mg. A teljes segédanyag listát az alábbi táblázatban tüntetem fel:

Anyagok neve	Mennyiség (mg)
Hidroxiklorokin	200
Carbopol	150
Magnézium-sztearát	15
Talkum	5
Dibázikus kalcium-foszfát	10
Ludipress	ad 500 (120mg)

16.ábra: Tabletták összetétele

A táblázatban szereplő poranyagokat analitikai mérleg segítségével kimértük, majd dörzsmozsárban homogenizáltuk pisztillus segítségével. A tablettákat kézi tablettázógéppel készítettük, direkt préssel.



17.ábra: Kézi tablettázógép

30 tablettát készült összesen 3 különböző carbopol alkalmazásával. Számuk és fajtájuk a következő:

Carbopolok fajtája	Tabletták mennyisége (db)
Carbopol 71G NF	10
Carbopol 971P NF	10
Carbopol 974P NF	10

18.ábra: Carbopolok fajtája és tabletták mennyisége

### 4.3. Gyógyszerkönyvi vizsgálatok

A tabletták elkészítése után vizsgálatokat végeztünk el rajtuk. A VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben hivatalos gyógyszerforma vizsgálatok közül a tömegegységesség, kopási veszteség és törési szilárdság vizsgálatait végeztük el. Mindhárom carbopol féléket tartalmazó tabletták közül kiválasztottunk 5-5-5, összesen 15 darabot.

#### 4.3.1. Tömegegységesség vizsgálat

Elsőként a tömegegységesség vizsgálatát hajtottuk végre. A tabletták tömegeit analitikai mérleg segítségével lemértük és meghatároztuk az átlagtömegüket, külön minden egyes carbopol féléket tartalmazó tablettákra nézve. Az eredmény a következő táblázatban tekinthető meg:

Carbopolok fajtája	Tabletták mennyisége(db)	Tabletták átlagtömege (g)	Tabletták átlagtömegétől való eltérés (%)
Carbopol 71G NF	5	2,4423	2,308
Carbopol 971P NF	5	2,4354	2,584
Carbopol 974P NF	5	2,4462	2,152

19.ábra: Tabletták átlagtömege és százalékos eltérése

A gyógyszerkönyvben megengedett maximális eltérés 250 mg vagy annál nagyobb tabletták esetében 5% lehet. Az eredmények alapján elmondhatjuk, hogy a tablettáink sikeresen átmentek a tömegegységesség vizsgálatán.

### 4.3.2. Kopási veszteség vizsgálata

A kopási veszteség vizsgálata során a tabletták ütődés és mechanikai koptatás hatására bekövetkező felületi károsodást, illetve széttörést érjük. A vizsgáló berendezés egy átlátszó műanyag dobbal van ellátva, melyben egy terelőlap található.



20.ábra: Kopási veszteséget vizsgáló berendezés

A vizsgálat előtt nagyon fontos, hogy a tablettákat portmentesíteni kell, majd lemértük a tömegét és a dobba helyeztük. A dob  $25 \pm 1$  fordulat/percre állítjuk és 100 fordulatot végeztetünk. Miután a berendezés leállt, gondosan kivettük a tablettákat és újra lemértük a tömegüket analitika mérlegen, majd átlagot számoltunk belőlük. Az eredmények az alábbi táblázatban láthatók:

Carbopolok fajtája	Tabletták mennyisége(db)	Tabletták átlagtömege kopási vizsgálat után(g)	Kopási veszteség (%)
Carbopol 71G NF	5	2,4362	0,25
Carbopol 971P NF	5	2,4291	0,26
Carbopol 974P NF	5	2,4399	0,26

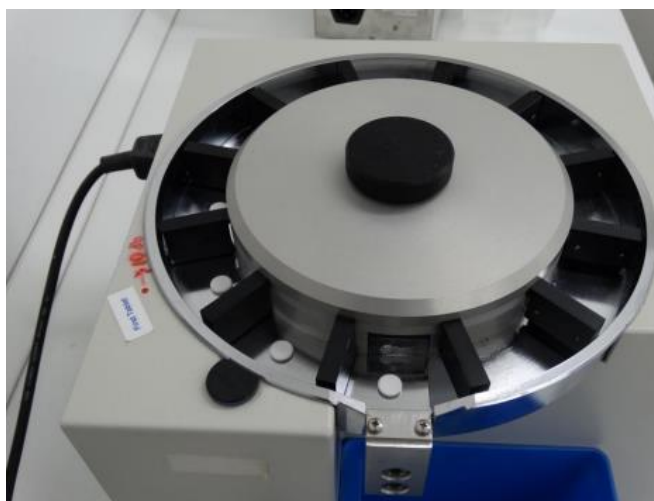
21.ábra: Tabletták kopási vesztesége



A 71G Carbopolt tartalmazó tabletták esetében a kopási veszteség 0,25%, a 971P és 974P esetében 0,26% volt. Mindhárom tablettacsoport megfelelt a vizsgálatnak, mivel a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv szerint a maximális kopási veszteség 1% lehet.

### 4.3.3. Törési szilárdság vizsgálata

A törési szilárdság vizsgálata során azt a nyomóerőt mérjük, amely a tabletták összetöréséhez szükséges. A készülék az alábbi képen látható.



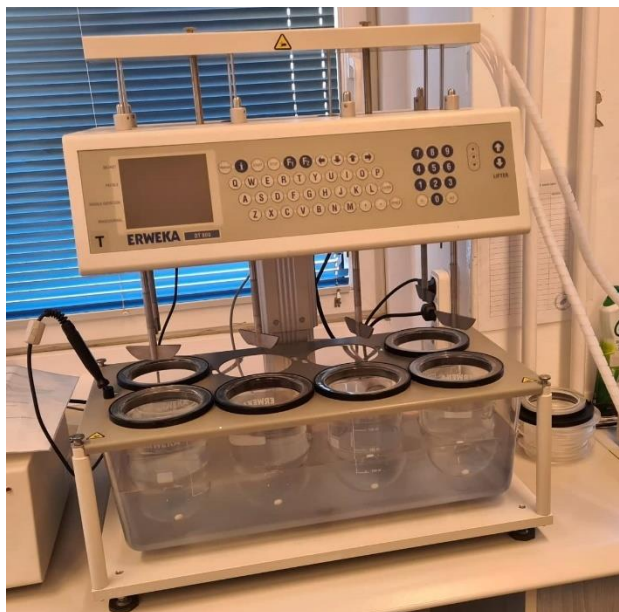
22.ábra: Törési szilárdságot vizsgáló berendezés

Carbopolok fajtája	Tabletták mennyisége(db)	Szükséges erő a tabletták széttöréséhez átlagosan (N)
Carbopol 71G NF	5	190
Carbopol 971P NF	5	270
Carbopol 974P NF	5	280

23.ábra: Tabletták törési szilárdsága

## 4.4. Kioldódás-vizsgálat

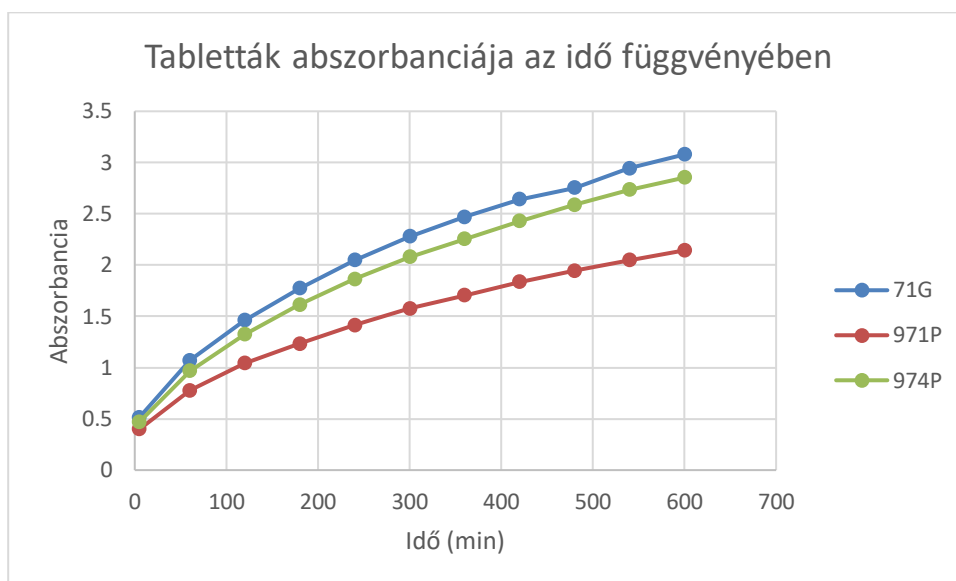
Az általunk készített tablettákat kioldódás-vizsgálat alá vetettük. A vizsgálatot az Erweka DT800-as típusú kioldódás-vizsgáló készülékkel végeztük el. A berendezés az alábbi képen látható:



24.ábra: Erweka DT800-as típusú kioldódás-vizsgáló berendezés

A kísérlethez mindhárom carbopol-fajtából készített tablettából kiválasztottunk 2 tablettát. Összesen 6 darab tablettát helyeztünk a kioldódás-vizsgáló edényeibe. Az edényekbe 900 ml desztillált víz került, mint kioldóközeg. A közeget a vizsgálat során  $37 \pm 0,5$  Celsius-fokon tartottuk és percnként százas fordulatszámmal kevertettük. A készülék minden órában automatikusan mintát vett mind a hat edényből tíz órán keresztül. A kioldódás megkezdésétől kezdve a tíz óráig összesen 11 alkalommal vett mintát.

Ezután a minták hidroxiklorokin tartalmát UV-VIS-spektrofotométer segítségével detektáltuk 246 nm hullámhosszon. A kapott abszorbancia eredményeket ábrázoltam az idő függvényében, amit az alábbi grafikon mutat:



25.ábra: Tabletták abszorbanáciája az idő függvényében.

A kapott minták mellett készítettem egy referencia oldatot. 900 ml vízben oldottam 200 mg hidroxiklorokint, majd megmértem az abszorbanáciáját. Ennek köszönhetően kiszámolható, hogy egy adott időben hány százaléka oldódott ki a tablettának.

A grafikonon jól látható, hogy a mátrixtabletta fokozatosan adta le a hatóanyagot, ami közel nulladrendű kinetikára utal. A kísérlet sikeresnek mondható, mivel a mátrixtabletták célja a nulladrendű kinetika megközelítése, ezáltal állandó plazmakoncentrációt tud biztosítani az emberi szervezetben.

A kísérlet során a legeredményesebb mátrixtablettának bizonyult a 71G carbopollal elkészített tabletták, ami a referencia oldathoz nézve a 10. órában csaknem a hatóanyag 77%-át leadta. Ez után következik a carbopol 974P-t tartalmazó tabletták, ami 71,3%-át adta le a hatóanyagot, majd végül a 971P carbopol-t tartalmazó mátrixtabletták, amelyeknek mindössze 53,6%-a oldódott ki a kísérlet végére.

Azonban az általunk készített mindhárom tabletták hatóanyag kioldódási sebessége állandó volt, mely egyenletes hatékonyságot biztosít hosszú időtartamon át.

## 5. ÖSSZEFOGLALÁS

A kísérleti munkám célja a hidroxiklorokin hatóanyag-tartalmú hidrofil mátrixtabletták előállítás volt, különböző polimerek alkalmazásával, melyekkel nyújtott hatóanyag-leadást szeretnénk volna elérni. A kísérleti munkám és elméleti rész megírása alatt fény derült a hidroxiklorokin mellékhatásaira, miszerint hosszú távú és nagydózisú terápia alatt, kialakulhatnak szív- és érrendszeri megbetegedések. Történt haláleset is, amit a hidroxiklorokin mellékhatása okozott. Kiderült, hogy a koronavírus ellen a hatóanyag nem hatásos.

A VIII. Magyar Gyógyszerkönyv tablettavizsgálatait végrehajtottuk az elkészült tablettákon. A tömegegységesség vizsgálat során a tabletták átlagtömege maximálisan 5%-kal térhetnek el az összemért tömegtől. A vizsgálat során 2,308%, 2,584% és 2,152%-kal tértek el, ezáltal a vizsgálat sikeresnek mondható. A

A kopási vizsgálat során a tabletták kopása nem haladhatja meg az 1%-ot. Az én esetemben a 71G carbopol-t tartalmazó tablettának a kopása 0,25%, a 971P és 974P esetében 0,26% volt. A vizsgálat szintén sikeresnek nyilvánítható.

A törési szilárdság vizsgálat során a tabletták összetöréséhez szükséges nyomóerő átlagosan 190N volt a 71G carbopol-t tartalmazó tabletták esetében, 270N a 971P és 280N a 974P esetében.

A hidroxiklorokin kioldódása a mátrixtablettákból mindhárom esetben egyenletes, úgynevezett nulladrendű kinetikát megközelítő volt, egész a vizsgálat elkezdése utáni 10. órában is. A kapott eredmények alapján a legjobb kioldódási profillal a carbopol 71G nevezetű polimert tartalmazó hidrofil mátrixtabletták voltak, amely a referencia oldat hatóanyag-tartalmához képest csaknem a 77%-át tudta adni. A legrosszabb kioldódási profilt a carbopol 971P-t tartalmazó polimerű tabletták mutatták, amely az összehasonlító oldat mindössze 53,6%-át érte el.

A felvetéseink bebizonyosodtak, miszerint hidrofil mátrixtablettákkal megközelíthető a nulladrendű kinetikájú hatóanyag-kioldódás biztosítása, ezáltal állandó plazmakoncentrációt tudunk elérni hosszú időtartamon át.

Összességében elmondható, hogy sikeresen elkészítettük és összehasonlítottuk a hidrofil mátrixtablettákat.

## 6. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Kovácsné Prof. Dr. Bácskay Ildikó Katalin tanszékvezető tanárnőnek a témavezetői segítségét, tanácsait és kutatómunkám koordinálását.

Továbbá hálával tartozom konzulensemnek Dr. Sinka Dávidnak a diplomamunka írásában és a kísérletben nyújtott segítségéért és elméleti útmutatásáért.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Vecsernyés Miklós dékán úrnak, hogy lehetőséget adott a kísérleti munkám elvégzésére és diplomamunkám megírására a Gyógyszertechnológiai Tanszéken.

Valamint köszönöm mindazoknak, akik a munkám során valamilyen formában segítséget nyújtottak.

A diplomamunka kutatása a 2020-2.1.1-ED-2020-00023 azonosítószámú pályázat támogatásával valósult meg.

## 7. IRODALOMJEGYZÉK

- (1) VIII. Magyar Gyógyszerkönyv, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2003
- (2) A gyógyszer technológia alapjai- Dévay, Attila, PTE Gyógyszer technológiai és Biofarmáciai Intézetegyéb fejlesztő: Szilárd, Pál, Tivadar, Pernecker, Péter, Diós műszaki szerkesztő: Czulák, Szilvia, Bencze, Zsolt
- (3) Pharmacopoea Hungarica VIII, Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 2003: 673.
- (4) <https://adoc.pub/a-granulalas-es-tablettazas-segedanyagai.html> (2021.01.12)
- (5) <https://digicollections.net/phint/2020/index.html#d/b.1> (2021.01.12)
- (6) <https://serrapeptaseonline.com> (2021.01.12)
- (7) Kumar, M. S., Gowramma, B., Kaviarasan, L., Reddy, K. V. V. S. N., & Arun, R. (2019). „Oral modified drug release solid dosage form with special reference to design; An overview. Current Drug Research Reviews”, 11. doi:10.2174/2589977511666191121094520
- (8) Rácz I., Selmeczi B.: Gyógyszer technológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001; 1: 508-509
- (9) Goldoozian, S., Mohylyuk, V., Dashevskiy, A., & Bodmeier, R. (2021). „Gel Strength of Hydrophilic Matrix Tablets in Terms of In Vitro Robustness. Pharmaceutical Research”, 38(7), 1297–1306. doi:10.1007/s11095-021-03068-y
- (10) <https://www.intechopen.com/chapters/49600> (2022.01.23)
- (11) <https://www.drugs.com/hydroxychloroquine.html> (2022.01.23)
- (12) Self, W. H., Semler, M. W., Leither, L. M., Casey, J. D., Angus, D. C., Brower, R. G. (2020) “Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19” DOI : 10.1001/jama.2020.22240
- (13) [https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show\\_details&item=192361](https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=192361) (2022.01.23)
- (14) Chatre, C., Roubille, F., Vernhet, H., Jorgensen, C., & Pers, Y.-M. (2018). „Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature” DOI: 10.1007/s40264-018-0689-4
- (15) [https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show\\_details&item=192376](https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=192376) (2022.01.23)

- (16) [https://phys.chem.elte.hu/test/szakdolik/2015/2015\\_TohtBence\\_KemiaBSc.pdf](https://phys.chem.elte.hu/test/szakdolik/2015/2015_TohtBence_KemiaBSc.pdf)  
(2022.02.16)
- (17) Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. „Handbook of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical Press, London” 2009: 110-113,581-584
- (18) [https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Magnesii\\_stearas\\_6.3.pdf](https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Magnesii_stearas_6.3.pdf) (2022.02.16)
- (19) <https://www.donauchem.hu/Products---Solutions/ProductView?productId=1708>  
(2022.02.16)
- (20) Középzemi Gyógyszergyártás - Szerző: Fenyvesi Ferenc, Újhelyi Zoltán, 95-96 oldal.
- (21) <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/E572> (2022.02.16)
- (22) Középzemi Gyógyszergyártás - Szerző: Fenyvesi Ferenc, Újhelyi Zoltán, 92 oldal.
- (23) Pseidy Luz Mamani, Roberto Ruiz-Carrea, María Dolores Veiga (2015) „Pectin/anhydrous dibasic calcium phosphate matrix tablets for in vitro controlled release of water-soluble drug” DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.08.027
- (24) [https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Talcum\\_6.3.pdf](https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Talcum_6.3.pdf) (2022.02.16)
- (25) <https://medimpextrade.hu/alapanyagok/elelmiszeripar/mi-az-a-talkum/>  
(2022.02.16)
- (26) R. Heinz, H. Wolf, H. Schuchmann, L. End, and K. Kolter (2000) „Formulation and Development of Tablets Based on Ludipress and Scale-Up from Laboratory to Production Scale” DOI: 10.1081/ddc-100101262
- (27) <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/25260-Excipients/5822276-Ludipress/>  
(2022.02.16)

## 8. ÁBRAJEGYZÉK

1. A gyógyszer technológia alapjai- Dévay, Attila, PTE Gyógyszer technológiai és Biofarmáciai Intézet egyéb fejlesztő: Szilárd, Pál, Tivadar, Pernecker, Péter, Diós műszaki szerkesztő: Czulák, Szilvia, Bencze, Zsolt
2. Dr. Vasvári Gábor előadása: Középüzemi Gyakorlatok I. szemináriumi anyag
3. <https://www.intechopen.com/chapters/49600> (2022.01.23)
4. [https://quod.lib.umich.edu/m/medchem1ic/x-287/hydroxychloroquine\\_\\_\\_tif](https://quod.lib.umich.edu/m/medchem1ic/x-287/hydroxychloroquine___tif) (2022.01.23)
5. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/figure?id=10.1371/journal.pmed.1003252.g001> (2022.01.23)
6. [https://phys.chem.elte.hu/test/szakedolok/2015/2015\\_TohtBence\\_KemiaBSc.pdf](https://phys.chem.elte.hu/test/szakedolok/2015/2015_TohtBence_KemiaBSc.pdf) (2022.02.16)
7. [https://phys.chem.elte.hu/test/szakedolok/2015/2015\\_TohtBence\\_KemiaBSc.pdf](https://phys.chem.elte.hu/test/szakedolok/2015/2015_TohtBence_KemiaBSc.pdf) (2022.02.16)
8. [https://phys.chem.elte.hu/test/szakedolok/2015/2015\\_TohtBence\\_KemiaBSc.pdf](https://phys.chem.elte.hu/test/szakedolok/2015/2015_TohtBence_KemiaBSc.pdf) (2022.02.16)
9. <https://www.donauchem.hu/Products---Solutions/ProductView?productId=1708> (2022.02.16)
10. <https://www.sigmaaldrich.com/SK/en/substance/calciumphosphatedibasic136067757939> (2022.02.16)
11. [https://www.researchgate.net/figure/Schematic-diagram-of-the-crystal-structure-of-talc\\_fig1\\_276498587](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-diagram-of-the-crystal-structure-of-talc_fig1_276498587) (2022.02.16)
12. saját fénykép
13. saját diagram
14. saját táblázat
15. saját Excel diagram
16. saját táblázat
17. saját fénykép
18. saját táblázat
19. saját táblázat
20. Középüzemi Gyógyszergyártás - Szerző: Fenyvesi Ferenc, Újhelyi Zoltán 107old.



21. saját táblázat
22. Középzemmi Gyógyszergyártás - Szerző: Fenyvesi Ferenc, Újhelyi Zoltán 108old.
23. saját táblázat
24. saját fénykép
25. saját Excel diagram

## NYILATKOZAT

Alulírott Ocsenás Gergő, a Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Karának hallgatója ezennel büntetőjogi felelősségem tudatában nyilatkozom és aláírással igazolom, hogy a Hydroxycloquine tartalmú innovatív készítmények formulálása és vizsgálata című diplomamunkám saját, önálló munkám; az abban hivatkozott nyomtatott és elektronikus szakirodalom felhasználása a szerzői jogok nemzetközi szabályainak megfelelően készült.

Tudomásul veszem, hogy diplomamunka esetén plágiumnak számít:

- szó szerinti idézet közlése idézőjel és hivatkozás megjelölése nélkül;
- tartalmi idézet hivatkozás megjelölése nélkül;
- más szerző publikált gondolatainak saját gondolatként való feltüntetése.

Alulírott kijelentem, hogy a plágium fogalmát megismertem. Tudomásul veszem, hogy plágium esetén diplomamunkám visszautasításra kerül.

Debrecen, 2022.február.23.

.....

aláírás