

Nanoszálás gyógyszerhordozó-rendszerek formulálása és mikroszerkezeti jellemzése

Doktori értekezés

Dr. Kazsoki Adrienn Katalin

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Zelkó Romána, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Ambrus Rita, Ph.D., egyetemi docens
Ludányi Krisztina, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Antal István, Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Bácskay Ildikó, Ph.D., egyetemi docens

Tóthfalusi László, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2020

1. Bevezetés

Az elmúlt évtizedekben a nanotechnológia egyre nagyobb figyelmet kapott, ami a széleskörű alkalmazási területének (pl. orvostudomány, molekuláris diagnosztika, elektronika) köszönhető. A hatóanyag-hordozó rendszerek, a fehérje- és a peptid-hordozóként való potenciális alkalmazásuk a gyógyszerészeti kutatások középpontjában állnak. Egy ígéretes eszköz lehet a kedvezőtlen fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkező gyógyszerhatóanyagok formulálásával kapcsolatos problémák leküzdésére.

A polimer alapú nanohordozók körében a nanoszálalás rendszerek formulálása az utóbbi években nagyon intenzíven kutatott területté vált. Doktori értekezésem fókuszában a szálalás anyagok gyógyszerhordozó rendszerként való alkalmazása áll.

A nanoszálalás rendszerek előállítására számos módszer létezik. Az elektrosztatikus szálképzés egy viszonylag egyszerű, jól szabályozható és gazdaságos szálgyártási technika, amely légköri nyomáson, és magas hőmérséklet alkalmazása nélkül képes folyamatos, szubmikronos mérettartományba eső szálakat létrehozni, lehetővé téve ezzel az érzékeny hatóanyagok formulálását is.

A szálalás anyagok tulajdonságai széles skálán változtathatók, ami az orvosbiológiai alkalmazásuk sokrétűségét vonja maga után. A random orientált nanoszálalás hálók egyedülálló tulajdonságai - nagy porozitás, nagy fajlagos felület, extracelluláris mátrixhoz hasonló szerkezet - vonzóvá teszik őket gyógyszerhordozóként való alkalmazásra. Mindemellett, gyógyszerészeti szempontból is sok lehetőséget tartogatnak. A polimer alapú nanoszálalás gyógyszerhordozó rendszerek új lehetőséget kínálnak a kedvezőtlen fizikai-kémiai tulajdonságú farmakonok formulálására.

A szálképzés eredményeként a hatóanyag amorf állapotba kerülhet, így a polimer-alapú szálalás rendszerek különösen fontos szerepet játszanak a vízben rosszul oldódó hatóanyagok amorf szilárd diszperzióinak kialakításában, amelynek oldhatósága jelentősen javul a kedvezőbb nedvesíthetőség és a finom részecskeméret-eloszlása miatt. Az oldhatóság növelésére az amorfizáción túlmenően más megközelítések is vannak; a felületaktív anyagok használata megoldást kínál a lipofil gyógyszerek szolubilizálására. A ciklodextrinek és származékaik is képesek növelni a hatóanyag vízdoldhatóságát, elősegíthetik a hatóanyag biológiai membránon keresztüli permeációját és abszorpcióját, következésképpen javítják annak biohasznosulását.

Fontos azonban megjegyezni, hogy az amorf rendszerek metastabil állapotban vannak. A megnövekedett termodinamikai potenciáljukra, valamint a megnövekedett molekuláris mobilitásukra vezethető vissza ezen rendszerek fizikai- és/vagy kémiai instabilitása. Ebből egyértelműen következik, hogy az amorf gyógyszerhordozó rendszerek stabilitás-vizsgálatára, valamint stabilizálási lehetőségeikre a készítményfejlesztés során nagy hangsúlyt kell fektetni. A polimerek és más segédanyagok (például felületaktív anyagok, amelyek kinetikus stabilizátorokként működhetnek) kombinációjával javuló stabilitási tulajdonságokkal rendelkező harmadik generációs amorf szilárd diszperziók állíthatók elő.

A beágyazott amorf állapotú gyógyszerhatóanyagok mellett, a polimer hordozók sem stabil állapotúak, mivel a szálképzéshez használt polimerek többsége amorf állapotban van. A részben kristályos polimer hordozó elősegítheti az amorf állapotú hatóanyag szálfelületére történő migrációját, ami annak könnyebb visszakristályosodását eredményezheti. A fizikai állapotváltozással kapcsolatos folyamatok nemcsak a hatóanyag potenciális amorf-kristályos átalakulásához kapcsolódhatnak, hanem a polimer hordozó fizikai öregedéséhez is, ami a hordozó szupramolekuláris változását vonhatja maga után. Ez a két jelenséget együttesen határozza meg ezen rendszerek hosszútávú stabilitását, valamint a nanoszálakba ágyazott hatóanyag felszabadulási kinetikáját, és következményesen döntő hatással van a biohasznosulásra és a terápiás hatásra egyaránt.

A nanoszálal rendszerek számos gyógyszerformában és beviteli kapukban nagyon ígéretesek lehetnek. A lehetséges gyógyszerbeviteli kapuk közül az orális gyógyszeradagolás a leggyakrabban alkalmazott. Azonban az intraorális gyógyszerbeviteli út jó alternatíva lehet a gasztrointesztinális traktusban előforduló szélsőséges fiziológiás körülmények, valamint a biohasznosulással és a parenterális adagolással kapcsolatban fellépő nehézségek kiküszöbölésére.

Polimer-alapú bukkális nanoszálal formuláció esetében a polimer megválasztásával a hatóanyag-leadás kinetikája a terápiás igényekhez igazodva tervezhetővé válik. Rossz vízdoldhatósággal rendelkező hatóanyagok esetében, a mátrix alapjául hidofil polimert választva gyors hatóanyag-leadás érhető el. Azonban a megfelelő biohasznosulás eléréséhez permeáció növelő segédanyagok (pl. poliszorbát, nátrium-lauril-szulfát, ciklodextrinek) alkalmazása válhat szükségessé.

A nanoszál-alapú bukkális készítmények gyógyászati és gyógyszerészeti szempontból vonzó előnyei miatt nagyon ígéretes gyógyszerforma lehet, olyan betegségek terápiájában, amelyeknél a gyors hatás (például fájdalomcsillapítás, hányinger, migrén) elengedhetetlen.

2. Célkitűzések

Munkám fő célkitűzései a következők voltak:

➤ Papaverin-HCl tartalmú nanoszálás szájban diszpergálódó lapka előállítás.

A formuláció alapjául a hidroxipropil cellulózt (HPC, Klucel EXF) választottam, de az elektrosztatikus szálképzés javítása érdekében a poli(vinil-alkohol) (PVA, Mowiol 18-88) segédpolimert alkalmaztam.

- Különböző tömegarányú HPC-PVA polimer prekursor oldatok előállítása és szálképzésre gyakorolt hatásának vizsgálata,
- Komplex preformulálási séma kidolgozása, mellyel a szálképzés sikere tervezhetővé válik,
- Összefüggés felállítása a szálképzéshez használt viszkózus oldatok reológiai tulajdonságai, az intermolekuláris kölcsönhatások mértéke és az elektrosztatikus szálképzéssel előállított minták morfológiai tulajdonságai között,
- Az elektrosztatikus szálképzéssel előállított minták szupramolekuláris jellemzése és fizikai-kémiai vizsgálata,
- Hatóanyag tartalmú nanoszálak gyorsított stabilitási vizsgálata; a szálas minták fizikai-kémiai stabilitásának és a polimer hordozó fizikai öregedésének monitorozása.

➤ Antiemetikus metoklopramid-HCl tartalmú, poli(vinil-alkohol) (PVA, Mowiol 18-88) alapú nanoszálás bukkális lapka előállítása elektrosztatikus szálképzéssel, különféle permeabilitást fokozó segédanyagok; poliszorbát 80 (PS 80) vagy hidroxipropil-béta-ciklodextrin (HP- β -CD) felhasználásával.

- Az elektrosztatikus szálképzéssel előállított minta morfológiai jellemzése,
- A nanoszálás formulációk mechanikai jellemzése,
- Az előállított minták szilárd-fázisú jellemzése, különös figyelmet fordítva a nanoszálakba ágyazott hatóanyag fizikai állapotának vizsgálatára,

- A formuláláshoz használt segédanyagok lágyító hatásának vizsgálata,
- A készítmények kioldódási profiljának tanulmányozása és a hatóanyag-eloszlás jellemzése,
- A különböző segédanyagokkal formulált nanoszálás minták stressztűrő képességének jellemzése.

3. Módszerek

Papaverin-HCl tartalmú viszkózus oldatok előállítása

A papaverin-HCl tartalmú formuláció esetében, a formuláció alapjául a hidroxipropil-cellulózt (HPC, Klucel EXF Phar, Ashland, Egyesült Királyság; Mw~80000) választottam. A szálképezhetőség javítása érdekében segédpolimerként poli(vinil-alkohol)-t (PVA, Mowiol 18-88, Ph. Eur., Merck, Darmstadt, Németország Mw~130000) alkalmaztam. Különböző HPC: PVA tömegarányú (5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1) tisztán vizes viszkózus oldatokat állítottam elő az összpólimer koncentrációt állandó 15 m/m %-on tartva. Valamennyi oldat hatóanyagra nézve 30 mg/g-os volt és az oldatok 3 m/m% poliszorbát 20 (Ph. Eur., Molar Chemicals, Budapest, Magyarország) szolubilizálószeret tartalmaztak. Ezt az öt, különböző polimer-arányú oldatot használtam az elektrosztatikus szálképzéshez.

Szálképzéshez használt metoklopramid-HCl tartalmú viszkózus oldatok előállítása

A metoklopramid-HCl tartalmú formuláció alapjául a kiváló szálképezhetőséggel rendelkező, I. generációs mukoadhezív polimert, a poli(vinil-alkohol)-t (PVA, Mowiol 18-88, Ph. Eur., Merck, Darmstadt, Németország Mw~130000) választottuk. További segédanyagként poliszorbát 80 (PS 80, Ph. Eur., Molar Chemicals, Budapest, Magyarország) és hidroxipropil-béta-ciklodextrin (HP- β -CD, DS~4.5, Cyclolab Kft., Budapest, Magyarország) került felhasználásra. A szálképzéshez használt prekursor oldatokban a hatóanyag mennyiségét állandó értéken; 3 m/m %-on tartottuk. A poliszorbátot tartalmazó vizes prekursor oldat (PVA-PS-MH) 1 m/m% poliszorbát 80-t és 14 m/m% PVA-t tartalmazott. A szálképzéshez használt ciklodextrint (HP- β -CD-t) tartalmazó tisztán vizes oldat összetétele a következő volt: 3 m/m% hatóanyag, 10 m/m% PVA, 14 m/m % CD.

Reológiai mérések

Az elektrosztatikus szálképzéshez használt polimer oldatok reológiai vizsgálatát Kinexus Pro rheometer segítségével (Malvern Instruments Ltd, UK) végeztük. A mért adatok regisztrálásához az rSpace for Kinexus Pro 1.3 szoftvert használtuk.

A moláris refrakció meghatározása; Lorentz-Lorenz analízis

A moláris refrakció értékeit a Lorentz-Lorenz összefüggés alapján számoltuk:

$$R = V_m - r \quad (1)$$

ahol V_m a moláris térfogat ($\text{dm}^3\text{mol}^{-1}$) és r a térkitöltési tényező. V_m számítása az alábbiak szerint történt:

$$V_m = M / \rho \quad (2)$$

ahol M a moláris tömeg (g mol^{-1}) és ρ a vizskózus oldat térfogati sűrűsége (g cm^{-3}). A sűrűség meghatározásához a kalibrált mérőlombik módszert alkalmaztuk. A moláris tömeg számításakor a komponensek tömegarányuk szerint súlyozva szerepeltek. A térkitöltési tényező (r), mely a molekulák által ténylegesen elfoglalt térfogatot fejezi ki, az alábbiak szerint számítható:

$$r = (n^2 - 1) / (n^2 + 2) \quad (3)$$

ahol n a törésmutató. A törésmutató meghatározása $22,6 \pm 0,1$ °C hőmérsékleten Krüss Refraktometer (Németország) segítségével történt.

Elektrosztatikus szálképzés

A nanoszálalás minták formulálása a SpinSplit Kft. (Budapest, Magyarország) elektrosztatikus szálképző berendezésével történt.

Pásztázó elektronmikroszkópia (SEM)

Az elektrosztatikus szálképzéssel előállított minták morfológia jellemzése JEOL JSM-630 LA típusú mikroszkóppal történt.

Atomerőmikroszkópia (AFM)

Az egyedi szálak mechanikai tulajdonságait Cypher atomi erőmikroszkóppal (Asylum Research, Santa Barbara, Kalifornia, Egyesült Államok) 1-2 Hz vonalpásztázási frekvenciával vizsgáltuk.

Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia (FTIR)

Az FTIR spektrumokat Jasco FTIR-4200 spektrofotométer vettük fel.

Por-röntgendiffrakció (XRPD)

A röntgendiffrakciós vizsgálatok X'pert Pro MDP típusú Röntgen diffraktométer (PANalytical, Amelo, Hollandia) alkalmazásával történtek.

Pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia (PALS)

A minták mikroszerkezeti jellemzése szabad térfogatok és a szabad térfogatok anyagon belüli eloszlásának követésével PALS alkalmazásával történt. Pozitron forrásként úgynevezett hordozómentes, $\sim 10^6$ Bq aktivitású szilárd $^{22}\text{NaCl}$ forrást alkalmaztam. A diszkrét élettidők meghatározása RESOLUTION® programkóddal történt, míg az élettidők eloszlásának kiértékelése MELT® programkód alkalmazásával történt.

Raman-térképezés

A hatóanyag eloszlást külső, 532 nm-es lézerforrással (Sacher Lasertechnik, Margburg, Németország) összekötött Horiba Jobin-Yvon LabRam típusú Raman spektrofotométerrel (Lyon, Franciaország) és Olympus BX-40 optikai mikroszkóppal vizsgáltuk.

Mágneses magrezonancia spektroszkópia (NMR)

Az NMR mérések 600 MHz-es Varian DDR NMR spektrométerén (Agilent Technologies, Palo Alto, Kalifornia, Egyesült Államok) 5 mm IDPFG mérőfejjel lettek elvégezve. A mintákat D_2O oldószerekben oldottuk és 5 mm átmérőjű standard NMR csövekbe helyeztük. Az adatgyűjtés VnmrJ 3.2C szoftverrel történt, a ChemPack 5.1-ben szereplő standard pulzusprogramok használatával.

Szilárd fázisú mágneses magrezonancia spektroszkópia (ssNMR)

A ^{13}C CPMAS NMR spektrumokat egy 4 mm-es T3 mérőfejjel ellátott Varian NMR System spektrométeren rögzítettük.

In vitro kioldódás vizsgálat

A metoklopramid-HCl tartalmú nanoszálás mintákból történő hatóanyag-felszabadulást Agilent 8453 UV-Vis spektrofotométerrel végeztük 309 nm-en. A kioldást egyedi összeállítású 20 ml-es kioldódó berendezésben vizsgáltuk foszfát pufferben (pH=6,8, 0,05M, Ph.Eur. 8).

Gyorsított stabilitás vizsgálat

A nanoszálás mintákat Sanyo 022 típusú stabilitásvizsgáló kamrában tároltam 4 hétig 40 ± 2 °C-on és $75 \pm 5\%$ relatív páratartalom mellett. A papaverin-HCl tartalmú

mintákat hetente SEM, PALS, FTIR és Raman vizsgálatoknak vetettem alá. A metoklopramidós formulációkat pedig SEM, PALS és XRD mérésekkel vizsgáltam minden héten.

4. Eredmények

Új tudományos eredmények

1. Papaverin-HCl tartalmú HPC (Klucel EXF) alapú, nanoszálás amorf szilárd diszperziós rendszert állítottam elő elektrosztatikus szálképzéssel, tisztán vizes viszkózus oldatokból kiindulva. A szálképzés sikerességét PVA (Mowiol18-88) segédpolimer alkalmazásával növeltem.

Komplex preformulációs sémát dolgoztam ki, mellyel a szálképzés sikeressége előrejelezhetővé vált. Az irodalomban széles körben tanulmányozott reológiai méréseken túl, elsőként vizsgáltam a Lorentz-Lorenz összefüggés alkalmazhatóságát a viszkózus oldatok szálképezhetőségének jellemzésére. Az összefüggést elsőként terjesztettem ki polimer-segédpolimer rendszerre, és a szálképzés jóságának predikciójára való alkalmazhatóságát elsőként ismertettem a szakirodalomban. [I]

2. A preformulációs vizsgálatok során, sikerült összefüggést találni a polimer arány változása és a polimer prekursor oldatok viszkoelasztikus tulajdonsága, továbbá a polimerláncok közötti kölcsönhatások mértéke, valamint az elektrosztatikus szálképzéssel előállított minták morfológiai jellemzői között. Tisztán szálas szerkezetet a kis elaszticitással, valamint kis intermolekuláris kölcsönhatásokkal rendelkező (HPC:PVA 5:5 és 6:4 (m/m) arányú) viszkózus oldatok esetében kaptam. Az elektrosztatikus szálképzés az alkalmazott polimer-aránytól függetlenül, a papaverin-HCl-t amorf formában tartalmazó, szupramolekulárisan rendezett, szálas minták képződését eredményezte. [I, III]

3. Az előállított HPC:PVA=6:4 tömegarányú papaverin-HCl-t tartalmazó nanoszálás formulációt gyorsított stabilitásvizsgálatnak alávetve, megállapításra került, hogy a formuláció kismértékű stressz tűrő kapacitással rendelkezik. PALS mérések alapján kétfázisú mikroszerkezet-változást kaptunk, melyre az irodalomban még nem volt példa. Az elvégzett Raman és FTIR mérésekkel

összefüggésben megállapításra került, hogy az első fázis a hatóanyag fizikai állapotváltozásához (visszakristályosodásához), míg a második a polimer hordozó rendszer öregedéséhez köthető. A nanoszálás minták szabadüregtérfogat eloszlásának tárolás során bekövetkező változását a szakirodalomban előttünk még nem vizsgálták PALS méréssel. [II]

4. Az újonnan kifejlesztett HPC-PVA alapú formuláció esetében elmondható, hogy a viszonylag gyengébb intermolekuláris interakciók tisztán szálak struktúra kialakulásának kedveztek, de a kialakult kölcsönhatások mértéke a polimer nanoszálakba amorf formában beágyazott hatóanyag stabilitásának megőrzéséhez azonban nem volt elegendő. [I, II, III]
5. A metoklopramid-HCl modell hatóanyagot tartalmazó PVA-alapú nanoszálás rendszer formulálását valósítottuk meg elektrosztatikus szálképzéssel poliszorbát 80 és a HP- β -CD segédanyagok felhasználásával. PALS méréssel igazoltuk, hogy CD-s rendszer esetében szálképződés eredményeként szupramolekulárisan rendezett struktúra jött létre, míg a poliszorbátot tartalmazó minta esetében, eddig még nem tapasztalt anomális jelenség lépett fel. Elsőként vizsgáltuk szálak rendszerek esetében a segédanyagok lágyító hatását szilárd-fázisú NMR mérésekkel. A keresztpolarizációs felépülési görbék meghatározásával kimutattuk, hogy a ciklodextrin belső, míg a poliszorbát külső lágyítóként hat, és utóbbi "folyadék-szerű" viselkedésének köszönhetően migrálni képes a polimer mátrixban, amit az egyedi nanoszálak AFM mérések során tapasztalt kevésbé plasztikus viselkedésének, valamint a PALS mérés során megfigyelt anomális o-Ps élettartam-csökkenés okának tulajdonítottunk. [IV]
6. Szakirodalmi előzmények alapján megállapítható, hogy elsőként vizsgáltuk a metoklopramid-HCl és a HP- β -CD komplexképződését. Az ROESY NMR spektroszkópiás mérésekkel kimutattuk, hogy a hányáscsillapító hatóanyag és a random szubsztituált HP- β -CD között inklúziós komplex létrejöttén túl, külső komplex (addukt) képződése is megvalósul. [IV]
7. A bukkális körülményeket a gyógyszerkönyvi módszereknél jobban demonstráló, 20 ml térfogatban elvégzett, egyedi összeállítású kioldódás vizsgálati elrendezésben meghatároztuk a ciklodextrint tartalmazó nanoszálás

rendszer kétfázisú hatóanyag-kioldódását. Megállapítottuk, hogy a PVA-alapú nanoszálás rendszerben alkalmazott további két segédanyagnak sem a kioldódott hatóanyag mennyiség változására, sem a bukkális nanoszálás lapkák hatóanyag-eloszlására nem volt hatása. [IV]

5. Következtetések

A nanoszálás rendszerek orvosbiológiai alkalmazási lehetőségei az utóbbi években nagyon intenzíven kutatott területté vált. Gyógyszerészeti szempontból is sok lehetőséget tartogatnak, mivel a polimer alapú nanoszálás gyógyszerhordozó rendszerek új lehetőséget kínálnak a kedvezőtlen fizikai-kémiai tulajdonságú farmakonok formulálására. A polimer-rendszer megfelelő megválasztásával a nanoszálás formulációk lehetőséget nyújtanak a hatóanyag-leadás kinetikájának módosítására is.

Azonban ahhoz, hogy ezen rendszerek hatóanyag-leadásban biztosított előnyös tulajdonságai hosszútávon megmaradjanak nagy hangsúlyt kell fektetni a stabilitás vizsgálatokra és stabilizálási lehetőségeikre, melyek a készítmény-fejlesztés fontos pillérei. A nanoszálás rendszerek formulálása során alkalmazott polimerek és más segédanyagok kombinációjával, olyan másodlagos kötőerőkkel stabilizált rendszerek alakíthatók ki, amelyek a molekuláris mobilitás csökkentése révén, meggátolhatják a szálképzés eredményeként amorfizálódott hatóanyagok visszakristályosodását. Azonban az öregedéshez kapcsolódó folyamatok nemcsak a hatóanyag fizikai állapotának megváltozását foglalják magukban, hanem a polimer hordozó fizikai-kémiai átalakulását is. Ez a két jelenség együttesen határozza meg a polimer mátrix alapú, amorf gyógyszerhordozó rendszerek hosszú távú stabilitását.

6. Saját publikációk jegyzéke

Tézisek alapjául szolgáló közlemények

- I. **Kazsoki A**, Szabó P, Zelkó R. (2017) Prediction of the hydroxypropyl cellulose-poly(vinyl alcohol) ratio in aqueous solution containing papaverine hydrochloride in terms of drug loaded electrospun fiber formation. *J Pharm Biomed Anal*, 138: 357-362. IF(2017): 2,831
- II. **Kazsoki A**, Szabó P, Süvegh K, Vörös T, Zelkó R. (2017) Macro- and microstructural tracking of ageing-related changes of papaverine hydrochloride-loaded electrospun nanofibrous buccal sheets. *J Pharm Biomed Anal*, 143: 62-67. IF(2017): 2,831
- III. **Kazsoki A**, Domján A, Süvegh K, Zelkó R. (2018) Microstructural characterization of papaverine-loaded HPC/PVA gels, films and nanofibers. *Eur J Pharm Sci*, 122: 9-12. IF(2018):3,532
- IV. **Kazsoki A**, Szabó P, Domján A, Balázs A, Bozó T, Kellermayer M, Farkas A, Balogh-Weiser D, Pinke B, Darcsi A, Béni S, Madarász J, Szenté L, Zelkó R. (2018) Microstructural Distinction of Electrospun Nanofibrous Drug Delivery Systems Formulated with Different Excipients. *Mol Pharm*, 15: 4214-4225. IF(2018):4,396

Egyéb közlemények

- V. **Kazsoki A**, Szabó P, Zelkó R. (2016) Nano- és mikroszálás rendszerek gyógyászati alkalmazási lehetőségei. *Acta Pharm Hung*, 86:2. IF(2016):-
- VI. Sipos E, Kósa N, **Kazsoki A**, Szabó Z-I, Zelkó R. (2019) Formulation and Characterization of Aceclofenac-Loaded Nanofiber Based Orally Dissolving Webs. *Pharmaceutics*, 11: 417. IF(2019):4,421
- VII. Kovács A, **Kazsoki A**, Démuth B, Szirányi B, Madarász J, Süvegh K, Zelkó R. (2020) Influence of Aqueous Solubility-Enhancing Excipients on the Microstructural Characteristics of Furosemide-Loaded Electrospun Nanofibers. *Pharmaceutics*, 12: 385. IF(2019): 4,421

- VIII. Sipos E, Csatári T, **Kazsoki A**, Gergely A, Bitay E, Szabó Z-I, Zelkó R. (2020) Preparation and Characterization of Fenofibrate-Loaded PVP Electrospun Microfibrous Sheets. *Pharmaceutics*, 12:612. IF(2019): 4,421
- IX. Arany P, Róka E, Mollet L, Coleman AW, Perret F, Kim B, Kovács R, **Kazsoki A**, Zelkó R, Gesztelyi R, Ujhelyi Z, Fehér P, Váradi J, Fenyvesi F, Vecsernyés M, Bácskay I. (2019) Fused Deposition Modeling 3D Printing: Test Platforms for Evaluating Post-Fabrication Chemical Modifications and In-Vitro Biological Properties. *Pharmaceutics*, 11: 277. IF(2019):4,421
- X. Fejős I, He Y, Völgyi G, **Kazsoki A**, Sun J, Chen W, Sohajda T, Sente L, Jiang X, Béni S. (2014) Tapentadol enantiomers: Synthesis, physico-chemical characterization and cyclodextrin interactions. *J Pharm Biomed Anal*, 88: 594-601. IF(2014): 2,979
- XI. Fejős I, **Kazsoki A**, Sohajda T, Márványos E, Volk B, Sente L, Béni S. (2014) Interactions of non-charged tadalafil stereoisomers with cyclodextrins: Capillary electrophoresis and nuclear magnetic resonance studies. *J Chrom A*, 1363: 348-355. IF(2014): 4,169
- XII. **Kazsoki A**, Fejős I, Sohajda T, Zhou W, Hu W, Sente L, Béni S. (2016) Development and validation of a cyclodextrin-modified capillary electrophoresis method for the enantiomeric separation of vildagliptin enantiomers. *Electrophoresis*, 37: 1318-1325. IF(2016):2,744