

# Multipartikuláris készítmények formulálása: Mikrokapszulák és Mikropelletek

Doktori értekezés

**Dr. Lengyel Miléna Bea**

Semmelweis Egyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Antal István, Ph.D, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Kovácsné Dr. Bácskay Ildikó Katalin, Ph.D, egyetemi tanár  
Kovácsné Dr. Balogh Judit, Ph.D, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság elnöke:  
Dr. Szökő Éva, D.Sc, egyetemi tanár

Komplex vizsga szakmai bizottság tagjai:  
Dr. Zelkó Romána, D.Sc, egyetemi tanár  
Jelinekné Dr. Nikolics Mária, Ph.D, egyetemi adjunktus

Budapest  
2022

## 1. BEVEZETÉS

A multipartikuláris hatóanyag hordozó rendszerek olyan gyógyszerkészítmények, amelyekben a teljes dózis sok kis önálló alegységként (pl. mikroszemcsék, mikrokapszulák és mikropelletek formájában) van jelen, a vérszint ezen kis alegységekből történő hatóanyagleadás eredőjeként alakul ki. Mind a szilárd (kapszulák, tabletták), félszilárd (gélek, krémek, paszták), mind a folyékony (oldatok, szuszpenziók, emulziók) gyógyszerformák között találunk multipartikuláris készítményeket. Felépítésük alapján jelentős előnyöket hordozhatnak:

- változatos gyógyszerbejuttatási kapun keresztüli adagolás (perorális tabletták, parenterális injekciók, lokális készítmények, bukkális, pulmonális, nazális, fülgyógyászati készítmények);
- az összetevők elkülönítése az inkompatibilitás kiküszöbölése érdekében;
- a gyógyszerkészítmények stabilitásának javítása;
- az egyes alegységek sérülésével általában nem nagy mértékű a vérszintingadozás;
- módosított vagy célzott (helyspecifikus) hatóanyagfelszabadulás;
- homogénebb szervezetbeni eloszlás;
- a helyi irritációk csökkentése;
- optimális farmakokinetika, jobb biohasznosíthatóság, csökkent intra- vagy interperszonális variabilitás;
- dózistitrálás és kisebb esély a túladagolásra;
- az 1-2 mm-nél kisebb részecskék jóllakott állapotban is átjuthatnak a pylorus sphincteren, a gyomorürülés szempontjából folyadéként viselkednek;
- stabil, fix dózisú gyógyszerkombinációk mellett individuális terápia (pl. gyermek- vagy időskorúak számára);
- betegcentrikus terápia a jobb együttműködés (pl. dysphagiás betegek) és adherencia révén;

A jelentős *technológiai, fiziológiás és terápiás előnyök* mellett a hátrányokkal is számolnunk kell: a multipartikuláris gyógyszerformák gyártása általában magasabb termékköltségekkel jár, mert általában drágább segédanyagok, speciális berendezés és

bonyolultabb eljárások, illetve minőség-ellenőrzési lépések szükségesek az előállításukhoz.

Számos kémiai, fizikai-kémiai és fizikai-mechanikai módszer és ezek kombinációi alkalmasak mikrorészecskék kialakítására, amelyek közül legnagyobb jelentőségűek a porlasztásos technikák (porlasztva szárítás és porlasztva fagyasztás), a koacerváció (fázis szeparáció), a határfelületi polimerizáció, a fluidizációs bevonás, elterjedően vannak a mikrofluidikai módszerek, litográfia. A különböző eljárásokkal kialakított részecskék szerkezete, mérete, stabilitása, felületi tulajdonságai, felhasználhatósága, szerkezetbeni viselkedése eltér. Többféle polimer segédanyag alkalmas mikrokapszulázásra, ezekkel szemben a biokompatibilitás és biodegradabilitás célszerűen betartandó követelmény.

## 2. CÉLKITŰZÉS

- Doktori munkám során elektrosztatikus vibrációs- extrúziós módszerrel és különböző két- és háromértékű kationok hatására bekövetkező koacervációval létrehozott alginát hidrogél mikrorészecskék vizsgálatát végeztem. Célul tűztem ki annak megfigyelését, milyen hatást gyakorol az előállítási paraméterek változása és a felületaktív anyag használata a hidrogélek morfológiájára.
  - Emellett célom volt a különböző két- és háromértékű kationok (Ca, Zn, Fe(II), Fe(III), Al, Bi-ionok) hatásának megfigyelése a kation-alginát koacervátum méretére és erősségére is.
  - Az ionos gélképzéssel létrehozott részecskék szilárdítását fagyasztva szárítással végeztem. Célom az, hogy gömb alakú, pH-függő duzzadási képességű multipartikuláris hordozórendszert állítsak elő egy, a mikroszférák esetében eddig még nem használt krioprotektáns hatású segédanyag, az izomalt segítségével.
- Munkám részeként egy mikropellet alapú speciális hatóanyag-hordozó-rendszer fejlesztésében is szerepet vállaltam.

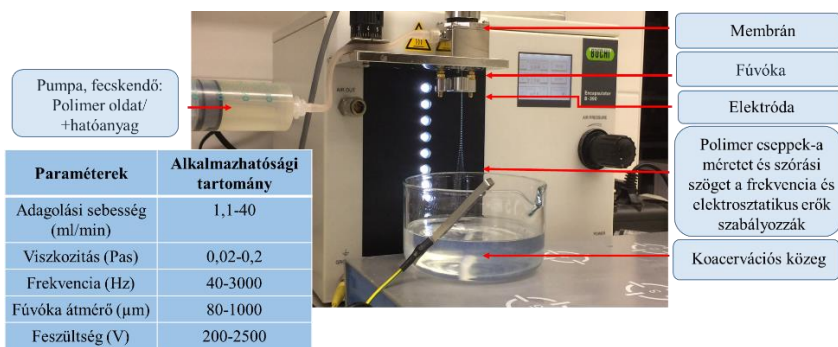
- A cél egy nátrium-hidrogénkarbonátot tartalmazó, pH-függő, graduális, nyújtott hatóanyag-leadást biztosító multipartikuláris gyógyszerkészítmény formulálása, amely ellenáll a gyomor erősen savas környezetének, de a vékonybél kezdeti szakaszán, két lépcsőben felszabadulva módosítja a kémhatást. A nátrium-bikarbonát formulálása számos kihívást rejt magában. Az anyag nagyon savérzékeny, a felszabaduló szén-dioxid mind fiziológiásan, mind technológiailag problémát jelent, a kémhatást eltolva az egyéb esetekben sikeresen alkalmazható, gasztrorezisztenciát biztosító bevonatokat károsíthatja, ezért enteroszolvens polimer bevonórendszerek alkalmazása a más hatóanyagok esetében szokásos módon nem jelent megoldást. Az élettani állapotokat utánzó nátrium-hidrogén-karbonát felszabadulás számos egészségügyi rendellenesség kezelésében előnyt jelenthet.

### 3. MÓDSZEREK

#### 3.1 Mikroszférák előállítása

##### 3.1.1 Extrúziós-koacervációs módszer

A hidrogél alapú mikrorészecskék előállítása vibrációs extrúziót követő egyszerű koacervációval, ionos gélképzéssel történt.



**1. ábra** A vibrációs extrúzió során használt Büchi B-390 készülék (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Svájc) beállítási tartománya

A munka során használt készülék beállítási lehetőségein (1. ábra) belül a kísérletek során nátrium-alginát (Alginic acid sodium salt, medium viscosity (Merck® Life Science KGaA, Darmstadt, Germany-korábbi Sigma-Aldrich®) 0,5; 1,5 és 2% m/m oldatát használtam és az alábbi beállításokkal dolgoztam. Adagolási sebesség: 100, 300, 450, 600 ml/min, frekvencia: 500, 1000, 1500 Hz, fúvóka átmérő: 150, 300, 450 µm. A Polysorbatum 80 felületaktív anyag hatásának vizsgálata során azt vagy az alginát oldathoz, vagy a koacervációs közeghez adtam.

A mikroszférák szilárdítása fagyasztva szárítással történt, Scanvac Coolsafe 110-04 (LaboGene™, Lyngø, Denmark) készülékkel. Krioprotektánsként 20 m/m% izomaltot (GalenIQ® 800, Beneo Palatinit GmbH, Mannheim, Germany) használtam. A művelet során a 4 órás, -40°C-os fagyasztást követően a vákuum értékét 0,02hPa-ra csökkentve indul a szublimáció. A látens hőt fokozatos tálcáfűtéssel pótolhatjuk: 2 h 15 °C, 2 h 20 °C, majd 8 h 30 °C, 8 h 40 °C beállított hőmérsékleti program bizonyult megfelelőnek.

A 1,5 m/m% nátrium-alginát koacervációja során a következő ionokat használtam: kalcium-klorid ( $\text{CaCl}_2$ ), cink-szulfát ( $\text{ZnSO}_4$ ), vas(II)szulfát ( $\text{FeSO}_4$ ), vas(III)szulfát ( $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ ), bizmut-szubnitrát ( $\text{BiO}(\text{NO}_3)$ ) és alumínium-hidroxid ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ ) 0,05; 0,1; 0,15; 0,25 M koncentrációban.

A koacerváció idejének követésére eltérő ideig tartó mintaelőállítás szolgált (1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 min).

## **3.2 Bevont mikropelletek előállítása**

### *3.2.1 Pelletmag előállítása*

A mikropelleteket alkoholos pelletezési eljárással és vizes alapú pelletezési eljárással állítottam elő Diosna V25 (Dierks und Söhne GmbH, Osnabrück, Germany) granuláló készülékben, majd 200 g-os törésekben

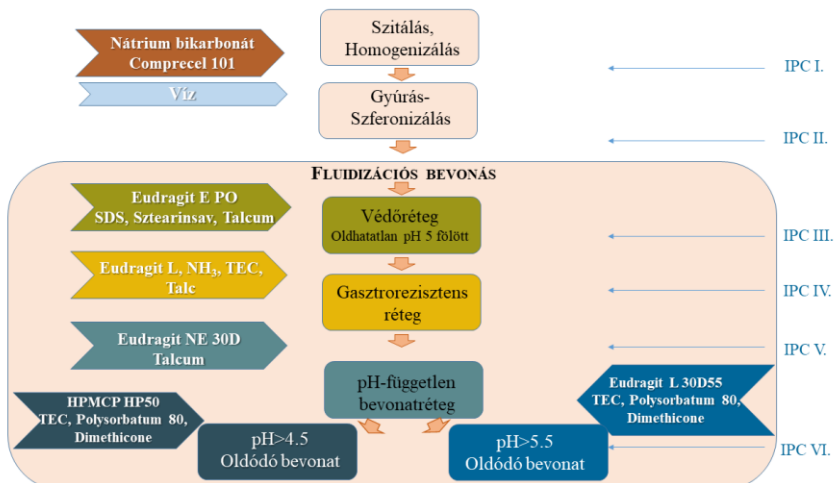
szferonizáltam GSZF-AK 200 szferonizáló készülékben (Locost Kft., Hungary) 50 Hz, 2 min paraméterek mellett.

## II. táblázat A pellet vizes közegű előállításának paraméterei

Művelet	Beállítás, Fordulatszám	Granuláló folyadék (g)	Műveleti idő (min)
<b>Homogenizálás</b>	Keverő I.-(180 rpm)	-	10
<b>Nedvesítés</b>	Keverő I.-(180 rpm)	700	10
<b>Gyúrás</b>	Keverő II. (360 rpm)	310	20
<b>Szemcsésítés</b>	Chopper (1400 rpm)	-	5

### 3.2.2 Fluidizációs bevonás

Szárítószekrényben, 40 °C hőmérsékleten történő, 24 órás szárítást követően a szemcséket fluidizációs módszerrel vontam be Aeromatic STREA-I. készülékben (Aeromatic Niro GmbH, Schorndorf, Németország) (2. ábra).



2.ábra Nátrium-hidrogénkarbonát mikropelletek előállításának lépései

### 3.3 Vizsgálati módszerek

#### 3.3.1 Szemcseméret és –eloszlás vizsgálata

A hidrogél alapú és a fagyasztva szárított szemcsék méretét lézeres szemcseméret analízissel állapítottam meg (Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., Malvern, England); Hydro SM 2000 Dispersion Unit (Malvern Instruments Ltd., Malvern, England); 1500 rpm fordulatszámom vizes közegben. A szemcseméret-eloszlást a Span értékkel jellemeztem.

#### 3.3.2 Szemcseméret és szemcse alakjának vizsgálata

A Nikon SMZ 1000 mikroszkóp (Nikon Corp. Tokyo, Japan) és Nikon Coolpix 450 fényképezőgép (Nikon Imaging, Tokyo, Japan) segítségével készített képek digitális képanalízisével (ImageJ, NIH Image, USA) vizsgáltuk a nedves és száraz minták (n=50) méretét, alakját és a duzzadási folyamatot. Az alak a kerekdedséggel (*roundness*) és ún. *aspect ratio* (AR-val), a méret *Feret-átmérővel*, ( $d_{eq}$ ) jellemezhető.

#### 3.3.3 Rekonstitúció vizsgálata

A száraz szemcsék rekonstitúcióját gyógyszerkönyvi (Ph. Hg. VIII.) pH 1,2 sósav; pH 4,5 és 6,8 foszfát pufferben, illetve különböző ozmózisnyomású (250 mosmol/l és 1250 mosmol/l) NaCl és glükóz oldatban végeztem. A mintákat 50 ml-es főzőpohárban kevertetem 50 rpm fordulatszámom, mágneses keverővel 45 percen keresztül. A duzzadás mértékét a duzzadási index (S%) jellemzi, amelyet a duzzadt szemcse átmérőjéből ( $d_s$ ) és a rekonstitúciót megelőzően mért átmérőből ( $d_i$ ) számolhatunk.

#### 3.3.4 Morfológiai vizsgálat SEM segítségével

A pásztázó elektronmikroszkópia (SEM) lehetővé teszi a mikrogömbök felületi morfológiájának összehasonlítását az izomalt-tartalmú és izomalt nélküli mikroszférák esetében. A arannyal bevont mintákat Hitachi 2360N (Hitachi Ltd., Tokyo, Japán) pásztázó elektronmikroszkópban vizsgáltuk 220× és 1500× közötti nagyításon, 15 kV, 30 kV elektronnyaláb gyorsító feszültséggel.

### 3.3.5 Belső szerkezet vizsgálata mikro-CT segítségével

A fagyasztva szárított mintákat mikro komputertomográfiával (Skyscan 1172 röntgen-mikrotomográfia, Bruker  $\mu$ CT, Kontich, Belgium) 4,86  $\mu$ m izometrikus voxelméretű felbontással (70 kV, 124  $\mu$ A) vizsgáltuk. A vizsgálatunk szempontjából releváns morfometriai változókat a CTAn szoftverrel (v.1.17.7.2, Bruker  $\mu$ CT, Kontich, Belgium) számoltuk ki. A belső szerkezet szempontjából érdemleges mutatók összehasonlítása F-próbát követő Student's t-tesztel történt.

### 3.3.6 Hidrogél mikroszférák keménységének összehasonlítása

Az eltérő idejű ionos gélesedést követően a gélrészecskék préselő-ido görbéit Brookfield CT3 Texture Analyzer készülékkel (Brookfield Engineering Labs, AMETEK, MA, USA) mértem meg. A 2,0 mm átmérőjű TA39 feltét 0,5 mm/s sebességgel süllyedt a tárgyasztaltól való 1 mm céltávolsáig, 0,05 N trigger terheléssel. Az erő-elmozdulás görbéket a készülék saját szoftverével (Software Texture Pro CT) rögzítettem és értékeltem (préselési munka, keménység).

### 3.3.7 In vitro kioldódásvizsgálatok

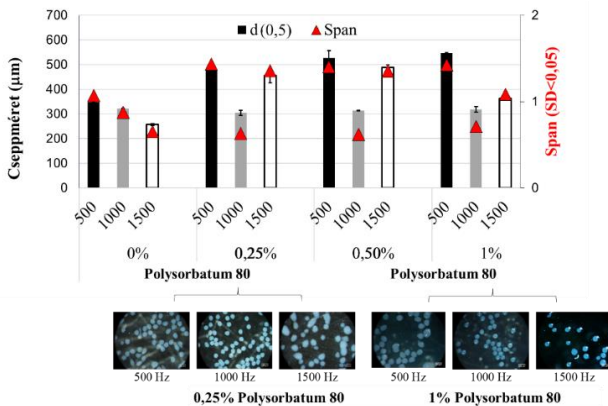
A mikropelletek kioldódásvizsgálatát a Magyar Gyógyszerkönyv (Ph. Hg. VIII.) szerinti standard forgókosaras módszerrel végeztük 900 ml, pH 3,0 (Ph. Hg. VIII.) sósav, valamint pH 4,5 és pH 5,5 foszfátpuffer oldatok (Ph. Hg. VIII.),  $37 \pm 0,5$  °C-on, 100 rpm keverési sebességgel. A kísérletek során a minta méretét a számított várható nátrium-bikarbonát tartalom 1,0 g-nak megfelelően határoztuk meg. A pH-változást mikroprocesszoros pH 210-es pH-mérővel (Hanna Instruments, Woonsocket, US) regisztráltuk. A mintavételi idők: 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240 perc. A nátriumtartalmat lángfotometriával határoztuk meg.

### 3.3.8 Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia (FT-IR)

A pelletbevonatok fizikai-kémiai tulajdonságait Jasco FT/IR-4200 spektrofotométerrel (Jasco Products Co., Oklahoma City, OK, USA) vizsgáltuk. A méréseket abszorbancia üzemmódban végeztük. A spektrumokat 4000 és 500  $\text{cm}^{-1}$  hullámszámtartományban gyűjtöttük, 50 scan után. A méréseket a Spectra Manager-II szoftverrel (Jasco) értékeltük.

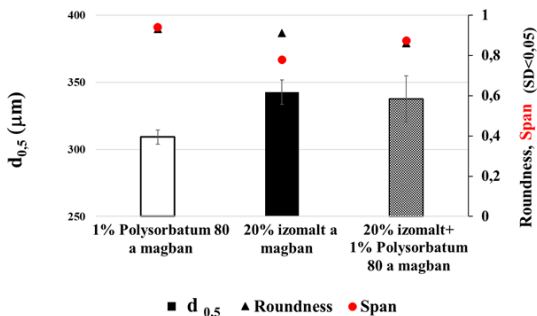


## 4. EREDMÉNYEK



**3.ábra** Felületaktív hatású anyag hatása a gél mikroszférák morfológiai tulajdonságaira (0,5% alginát+ felületaktív anyag, 300µm fűvóka, 400 ml/h adagolási sebesség, 0,15 M CaCl<sub>2</sub>)

A felületaktív anyag hozzáadása csökkentette az alginát felületi feszültségét (a kiindulási 52,33 mN/m-ről 38,29; 37,41;36,77 mN/m-re 0,25%, 0,5%, 1% Polysorbátum 80 hozzáadása mellett. Ezt azonban ellensúlyozta a segédanyag viszkozitásnövelő hatása (0,0167 Pas kiindulási viszkozitásról 0,082 Pas, 0,099 Pas, 0,1045 Pas-ra. A nagyobb frekvenciák mellett magasabb AR értéket tapasztaltunk, ami abból adódott, hogy a magas viszkozitású folyadékot a nagy frekvencia már nem tudta különálló cseppek formájában elválasztani, különösen nagy adagolási sebesség mellett.



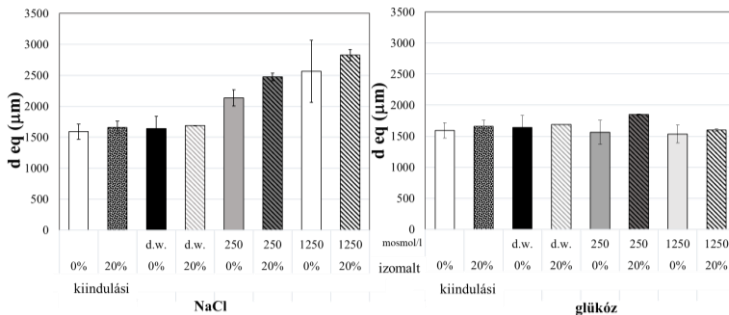
**4. ábra** Izomalt hatása a kalcium-alginát mikroszférák morfológiai tulajdonságaira (0,5% alginát+ felületaktív anyag, 300µm fűvóka, 400 ml/h adagolási sebesség, 1000 Hz, 0,15 M CaCl<sub>2</sub>)

Az izomalt megnövelte a fagyasztva szárított mikroszférák kerekedségét (és méretét), a felületaktív anyag hozzáadásának nem volt szignifikáns hatása a méret változására.

**II. táblázat** A mikro-CT felvételek rekonstrukciója alapján számolt, belső szerkezetet jellemző adatok. ( $p \leq 0.05$ )

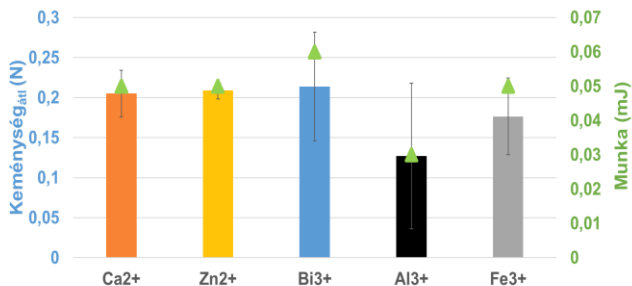
	Trabekulák száma		Trabekuláris szeparáció ( $\mu\text{m}$ )		Zárt pórusok száma		Összes pórus térfogat ( $\mu\text{m}^3$ )		Teljes porozitás (%)
	átlag	S.D.	átlag	S.D.	átlag	S.D.	átlag	S.D.	átlag
<b>20% izomalt</b>	0,004090	0,000	326,5	40,3	212,3	84,3	$4,94 \cdot 10^9$	$1,74 \cdot 10^9$	79,7
<b>0% izomalt</b>	0,004147	0,001	224,8	21,9	64,3	17,8	$1,87 \cdot 10^9$	$6,58 \cdot 10^8$	78,2
<b>Értékelés</b>	nem szignifikáns		szignifikáns		szignifikáns		szignifikáns		nem szignifikáns

Az izomalt hozzáadása nem változtatta meg szignifikánsan a létrejött trabekulák számát, a teljes porozitást, de megnövelte a trabekuláris szeparációt, a pórusok térfogatát.



**5. ábra** Liofilizált kalcium alginát mikroszférák rekonstitúciója deszt. vízben (d.w.); 250, 1250 mosmol/l ozmolalitású közegekben ( $t=60$  min)

Az izomalt hozzáadásával a duzzadás mértéke nem változott meg szignifikánsan sem a glükóz, sem a NaCl esetében. Amennyiben a duzzasztásra használt oldat NaCl-ot tartalmaz, a Ca-alginát szemcsék duzzadása nagyobb mértékű.

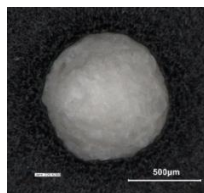


**6. ábra** Az erő-elmozdulás görbe alapján számolt teljes munka (zölddel jelölt és a gél gömbök keménysége (oszlopok) (1,5% nátrium alginát oldat 0,15M koacervációs közegben)

A két-és háromértékű ionok hatása a létrejött gélgömbök méretére és a keménységére vonatkozóan a kötések erősségére az ionrádiustól és az elektronegativitástól függ.



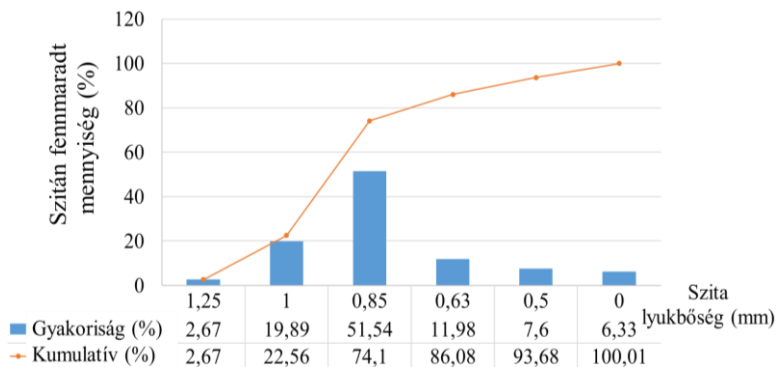
**a.**



**b.**

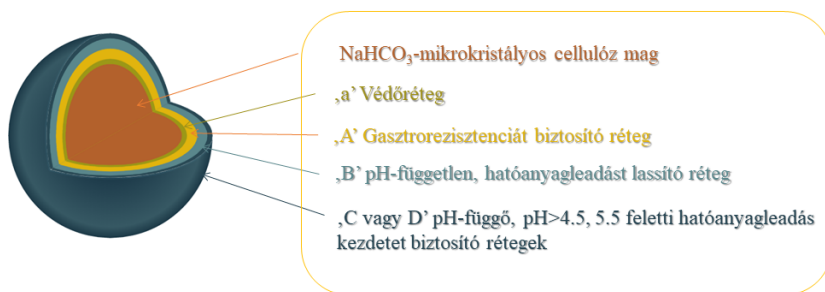
**7. ábra** a.) Nedves, szferonizált nátrium-bikarbonát szemcsék  
 b.) száraz bikarbonát tartalmú szemcse felülete  
 (Keyence VHX 970, Keyence International, Mechelen, Belgium)

A kialakított nátrium-bikarbonát tartalmú pelletmagok szfericitása >0,9, nátrium-bikarbonát tartalmuk szárítást követően: 66,2%.

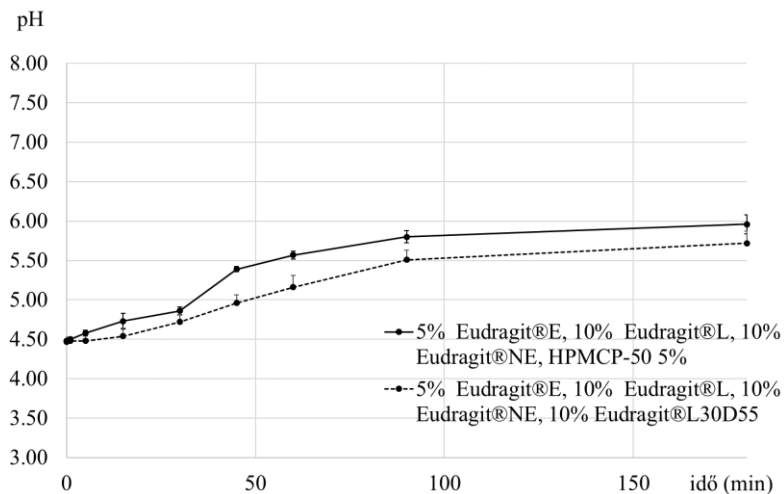


**8. ábra** A kialakított pelleték szemcseméret-eloszlása szitaanalízissel (Retsch AS 200 vibrációs szita, Retsch GmbH, Haan, Németország)

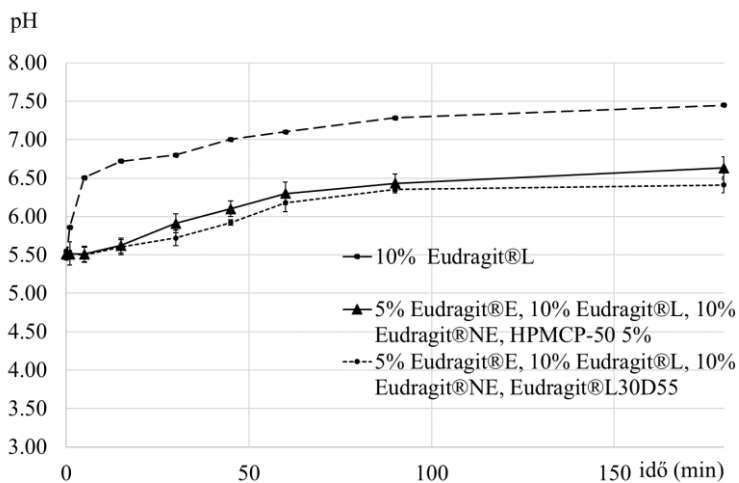
A részecskék felületén lévő, meghatározott szerkezetű többrétegű polimer bevonat biztosítja a hatóanyag fokozatos felszabadulását pH 4,5, pH 5,5 kémhatás felett. A speciális bevonat célja, hogy megakadályozza a gyomor túlzott lúgterhelését, így a hatóanyag a nyombélben tudja kifejteni gyomorsav-semlegesítő hatását.



**9. ábra** A fluidizációs módszerrel bevont pelleten kialakított bevonatrétegek szerepe



a.



b.

**10. ábra** A bevont pelletek bikarbonát-leadás révén létrejött kémhatásváltozás (minta elméleti nátrium-bikarbonát tartalma 1 g) a.) pH 4,5 foszfát pufferben b.) pH 5,5 foszfát pufferben mérve

## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

- A gömb alakú kalcium-alginát mikrorészecskék előállításánál a felhasznált felületaktív anyag, a Polysorbátum 80 alkalmazhatónak bizonyult mind az alginát oldatban, mind a koacerváló közegben 0,25-1,00 m/m% koncentrációban a fűvókával összemérhető szemcsék létrehozásában és optimális előállítási körülmények mellett a részecskék gömb alakjának megőrzésében.
- A gélek fagyasztva szárításával szilárd hordozórendszert hoztam létre. A művelet során szerkezetformáló segédanyagként izomaltot használtam, amely az élelmiszer és gyógyszeriparban használt ízfedő hatású cukor-alkohol, fagyasztva szárítás során még nem elterjedt a használata.
- Az izomalt hozzáadása előnyös volt a kalcium-alginát mikrogömbök fagyasztva szárítása során: javította az alacsony alginát koncentrációjú, fagyasztva szárított mikrogömbök gömbölyedségét a krioprotektáns hozzáadása nélkül előállított mikrogömbökhöz képest. A kerekdedség, növekedése, a gömbölyű alak fontos a xerogél részecskék jobb folyási tulajdonságainak szempontjából, ezáltal jobb feldolgozhatósághoz vezethet.
- A fagyasztva szárított és a levegőn szárított minták rekonstitúcióját különböző közegekben (pH, ozmolaritás) hasonlítottam össze. A magasabb pH-értékek és a NaCl-tartalom jelentősen befolyásolta a duzzadási folyamatot, a glükóz oldat hatása nem volt szignifikáns.
- A belső 3 dimenziós szerkezet szárított kalcium-alginát részecskék esetén mikro-CT-vel értékelhető.
- Bár a trabekuláris szeparáció eltérő volt, a duzzadási viselkedést nem befolyásolta a krioprotektáns adalékanyag. A száraz mikrogömbök optimális morfológiája előnyös lehet, ha a részecskék további technológiai feldolgozást igényelnek (bevonás vagy kapszulátöltés), mivel javítja a folyási tulajdonságokat és csökkenti a kopásból eredő sérülékenységet.
- A különböző kétértékű és háromértékű kationok szerepének összehasonlítása a kation-alginát komplexképződés koacervációjára

során a gél szilárdsága és keménysége szempontjából annak érdekében történt, hogy olyan gélszerkezetet hozzunk létre, amely pH-függő duzzadást mutat és elfogadhatóan lágú, így megkönnyítve az alkalmazást.

- A nátrium-bikarbonát-tartalmú részecskéket alkoholos granuláló folyadékkal és vizes módszerrel is előállítottam.
- A pelletmagokat több rétegből álló, a lúgos kémhatású hatóanyag és a savas karakterű enteroszolvens polimerek kölcsönhatását leküzdő, pH 4,5 és pH 5,5 kémhatáson oldódó polimer bevonattal láttuk el. A bevonat a fokozatos, tartós hatóanyag-felszabadulást biztosítja a maggal érintkező kationos polimer bevonat (savi funkciós csoportoktól való védelem érdekében), egy pH-független polimer bevonat (a nyújtott hatóanyag-felszabadulás érdekében) és egy pH-függő oldódású, anionos polimer bevonat (a felszabadulás optimális megkezdéséhez: pH 4,5; 5,5-nél).
- A külső réteg biztosítja az optimális hatóanyag-felszabadulást (pH 4,5 vagy 5,5), amely az első és a második mikrorészecske-típus keverésével a megfelelő arány beállításával finomhangolható. Az összetétel 20/80 és 80/20 között állítható be és gyomorban oldódó kapszulákba tölthető vagy tasakokba csomagolható.
- Az eltérő mértékű hasnyálmirigy emésztőnedv hiány miatt a hasnyálmirigy emésztőenzimek egyidejű pótlása mellett bikarbonáthiány is jelentkezhet, ennek pótlása szükséges. Az előállított készítmény előnyösen alkalmazható a bikarbonát-szükséglet pótlására különböző klinikai esetekben.
- A készítmény összetételét és alkalmazási lehetőségeit elfogadott magyar és amerikai szabadalom védi (3, 4).

## 7. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 7.1 Az értekezés alapját képző közlemények

1. **Lengyel M**, Kállai-Szabó N, Antal V, Laki AJ, Antal I. Microparticles, Microspheres, and Microcapsules for Advanced Drug Delivery. *Sci. Pharm.* 2019; 87(3) *Independent ref.: 169*.  
<https://doi.org/10.3390/scipharm87030020>. Q2  
(<https://m2.mtmt.hu/gui2/?type=authors&mode=browse&sel=10020628>  
accessed: 10.08.2022.)
2. **Lengyel M**, Balogh E, Szeroczei D, Dobo-Nagy Cs, Papay Zs, Stommer V, Klebovich I, Antal I. Study on Process Parameters and Optimization of Microencapsulation Based on Phase Separation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2018;122:273–280.<https://doi:10.1016/j.ejps.2018.07.015>. Q1 IF: 3.532
3. Hajnal P, Szegő P, Antal I, Dredán J, Klebovich I, **Lengyel M**. pH-függő szakaszos módosított hatóanyagleadású gyógyszerkészítmény. **Magyar szabadalom** Lajstromszám: 230 560, Benyújtva: 2010. Szabadalmi bejelentés: 2016.12.28., Ügyszám: P1000407, Benyújtás országa: Magyarország
4. Hajnal P, Szegő P, Antal I, Dredán J, Klebovich I, **Lengyel M**. pH-dependent Gradual Release Pharmaceutical Composition- **United States Patent Dec. 12, 2017. 9,839,607 B2.**
5. **Lengyel M**, Dredan J, Shafir G, Klebovich I, Antal I. A kioldódási profil jelentősége a stabilitási vizsgálatokban *Acta Pharm. Hung.* 2007;77/2(10):132-141, Q3

### 7.2 Témához kapcsolódó közlemények

1. Kállai-Szabó N, **Lengyel M**, Farkas, Barna ÁT, Fleck C, Basa B, Antal I. Review on Starter Pellets: Inert and Functional Cores. *Pharmaceutics*. 2022;14:1299.  
<http://doi: 10.3390/pharmaceutics14061299> IF:6.525
2. Farkas D, Kállai-Szabó N, Sárádi-Kesztyűs Á, **Lengyel M**, Magramane S, Kiss É, Antal I. Investigation of propellant-free aqueous foams as pharmaceutical carrier systems. *Pharm Dev Techn.* 2021; 26(3),253–261.  
<http://doi.org/10.1080/10837450.2020.1863426> IF: 3.915



3. Niczinger N, Kállai-Szabó B, **Lengyel M**, Gordon P, Klebovich I, Antal I. Physicochemical analysis in the evaluation of reconstituted dry emulsion tablets. *J Pharm Biomed Anal.* 2017;134,86–93. <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.11.031> *IF:2.831*
4. Kallai N, Luhn O, Dredan J, Kovacs K, **Lengyel M**, Antal I. Evaluation of drug release from coated pellets based on isomalt, sugar, and microcrystalline cellulose inert cores. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2010;11(1),383–391. <http://doi.org/10.1208/s12249-010-9396-x> *IF:1.211*
5. Tost H, Hably Cs, **Lengyel M**, Gogl A, Lendvai A, Bartha J. Effect of nitric oxide synthase inhibition on renal circulation and excretory function in anaesthetized rats. *Exp Physiol.* 2000; 85(6), 791–800. <https://doi.org/10.1017/S0958067000020856> *IF: 1.057*
6. Antal I, Dredán J, Fekete P, **Lengyel M**, Balogh E, Marton S, Zelkó R, Klebovich I. Középüzemi Gyógyszer technológiai Műveletek és Gyógyszerkészítési Eljárások: Egyetemi jegyzet IV. éves gyógyszerészhallgatók részére Budapest, Magyarország: Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió; 2007.
7. Balogh E, Kallai N, Dredan J, **Lengyel M**, Klebovich I, Antal I. Számítógépes képanalízis alkalmazása gyógyszeres pelletek jellemzésére. *Acta Pharm Hung.* 2007; 77(2), 123–131.

### 7.3 Témához kapcsolódó poszterelőadások

1. **Lengyel M**, Süvegh K, Antal V, Zelkó R, Antal I, Kállai-Szabó N. Hydrocolloid Gel-formers and Polyvalent Coations in the Formation of Microparticles. *DDRS International Conference on Advances in Pharmaceutical Drug Development, Quality Control and Regulatory Science*, Budapest, 2021 Nov 15-17. P-50.
2. **Lengyel M**, Süvegh K, Kállai-Szabó N, Antal V, Zelkó R, Antal I. Hidrokolloid gélképző segédanyagot tartalmazó mikrogömbök összehasonlító vizsgálata. *Gyógyszer technológiai és Ipari Gyógyszerészeti Konferencia*, Siófok, 2019 Sept 26-28., P-016

3. **Lengyel M**, Balogh E, Szerőczei D, Dobó-Nagy Cs, Antal I. Study on the effect of multivalent cations and matrix formers applied for microencapsulation. Proceeding of the 12<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs, (CESPT) 2018 September 20-22. Szeged, Hungary
4. **Lengyel M**, Stömmer V, Szerőczei D., Bertalanné Balogh E, Klebovich I., Antal I. Study on the effect of surfactants and optimization of process parameters of the microencapsulation based on phase separation Proceeding of the 7<sup>th</sup> BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences 2017 Oct 5-7 Balatonfüred, Hungary in Acta Pharm Hung. 2017; 87 (3–4): 155–156. P1D11
5. **Lengyel M**, Zelko R, Nagy ZsK, Dredan J, Stiedl B, Klebovich I, Antal I. Study on Dissolution Profile Stability of Pellets Coated with Ethyl Acrylate Methyl Methacrylate Copolymers. 7<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Bodelivery Systems, 2008 Sept 18-20 Ljubljana, Slovenia, in Farmaceutvski Vestnik 2008;59(Spec.Issue):224–226.