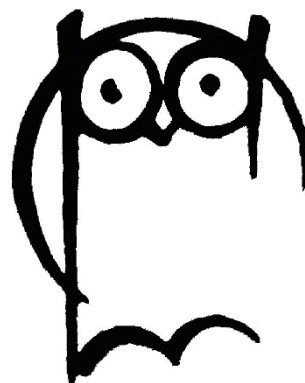




Cellás szerkezetű biopolimer mátrixú kapszula fejlesztése gyógyászati felhasználásra.

Szerző(k) **Szoboszlai András** MSc hallgató

Témavezető(k): Dr. Budai István
Tanszékvezető: Dr T. Kiss Judit

Debrecen
2021.

Tartalomjegyzék

TARTALOMJEGYZÉK.....	2
1. BEVEZETÉS.....	1
2. SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS	2
2.1. KOLLOIDKÉMIA ÉS A DISZPERZ RENDSZEREK	2
2.2. SZILÁRD HABOK	3
2.3. AZ EMÉSZTŐRENDSZER (GASZTROINTESTINÁLIS TRAKTUS).....	5
2.4. A GYÓGYSZERFELSZÍVÓDÁST BEFOLYÁSOLÓ FIZIOLÓGIAI TÉNYEZŐK	6
2.4.1. Tápcsatornán történő áthaladási idő.....	7
2.4.2. A gasztrointesztinális traktus pH-ja	7
2.5. GYÓGYSZERADAGOLÁSI MEGKÖZELÍTÉSEK.....	8
2.5.1. Gasztroretentív hatóanyag-leadó rendszerek.....	8
2.5.2. Időfüggő adagolási formák	9
2.5.3. pH-érzékeny adagolási formák	10
2.5.4. Kapszulák.....	10
2.6. POLISZACHARIDOK.....	11
2.6.1. Zselésedi tulajdonsággal rendelkező poliszacharidok.....	12
2.7. ÚJ TERMÉK PIACI BEVEZETÉSE [34]	14
3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:.....	20
3.1. PROBLÉMAFELVETÉS ÉS CÉLKITŰZÉS.....	21
3.2. KUTATÁSI KÉRDÉS.....	21
3.2.1. Konceptualizálás	21
3.3. OPERCIONALIZÁLÁS	22
4. EREDMÉNYEK ÉS AZOK KIÉRTÉKELÉSE.....	22
4.1. ELMÉLETI KÖVETKEZTETÉS	23
4.2. ANYAGSZÜKSÉGLETEK MEGHATÁROZÁSA.....	23
4.3. KÍSÉRLETEK REPRODUKCIÓJA	25
4.4. SZÁRÍTÁSI KÍSÉRLET	27
4.5. HABOSÍTÁS.....	29
4.5.1. Az etalon karragén habosítása	29
4.5.2. Agaragar habosítása.....	30
4.6. ÚSZÁSI, LEBEGÉSI PRÓBA.....	31
5. ÖSSZEGÉZÉS	32
6. FORRÁSOK.....	33

1. Bevezetés

A gyógyszeripart folyamatosan foglalkoztatja a leghatékosabb hatóanyag hordozó közeg kifejlesztése. Olyan anyag kifejlesztésére törekedtünk, amely alkalmas a mai gyógyszeriparban használatos zselatin kapszulák kiváltására. Ezt azért láttuk szükségesnek, mert a zselatinból készült hatóanyag hordozók rendelkeznek néhány nem kívánatos tulajdonsággal, amelyek ezen módon kiküszöbölhetők. Emellett fontos megemlítenünk a tényt, hogy a zselatint állati eredetű kollagénből vonják ki, amely bizonyos életmódirányzatok illetve vallások gyakorlói körében nem teszi preferálttá használatát. A mai modern világban egyre több cég igyekszik visszaszorítani az állati eredetű alapanyagok felhasználását termelési folyamataik során, és egyre inkább elterjedtnek válnak a növényi forrásból származó termékek. Ez alól nem kivétel a gyógyszeripar sem, így azt gondoljuk, nagy lehetőséget rejthet magában ez az új hordozóközeg kifejlesztése.

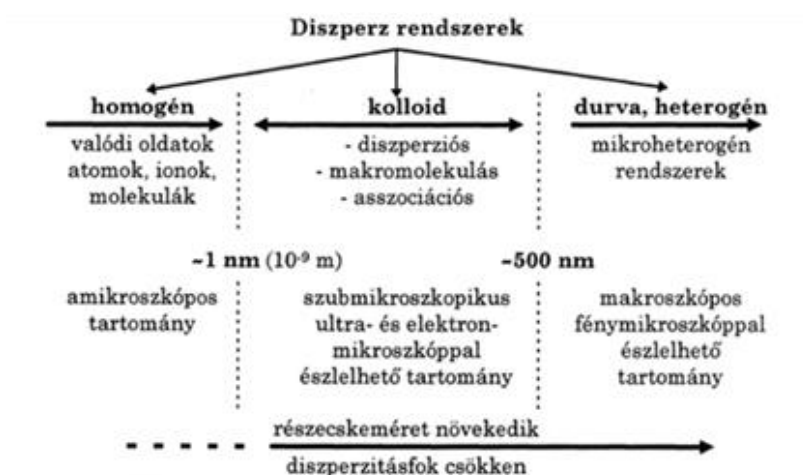
Az előállítandó készítmény természetes eredetű és a habkapszulák feljavított tulajdonságaival rendelkezik. Kutatásunk során természetes anyagokból próbálunk stabil szilárd habot létrehozni. A kifejleszteni kívánt cellás szerkezetű biopolimer mátrixú kapszula célja gyógyászati felhasználású. A természetes alapanyagú mátrix alkalmazásával kiváltható az elterjedten használt PEG (polietilén glikol) is, amely számos esetben allergiás reakciót vált ki a páciensekben. A kifejleszteni kívánt kompozittal csökkenthető a gyártás ökológiai lábnyoma is. A betegségekben szenvedőkre kedvező hatása lehet a kompozitnak, mivel csökkenthetőek a gyógyszerek hordozó anyagai által kiváltott mellékhatások. A cellás szerkezet elősegíti a kevesebb hatóanyag felhasználását, illetve a hatékonyabb felszívódást. Ez számos betegségben fontos, mivel az egyénre szabott dózírozás javítja a terápiát.

A dolgozat első részében összefoglalom a szilárd habok szakirodalmát, majd, hogy milyen kritériumoknak kell, hogy megfeleljenek az orális gyógyszerek. Továbbá mely poliszacharidok felelhetnek meg a kifejlesztendő készítmény elvárt tulajdonságainak, illetve ismertetem az új termék bevezetéséről szerzett ismereteimet.

2. Szakirodalmi áttekintés

2.1. Kolloidkémia és a diszperz rendszerek

A kolloidkémia tudományága a diszperz rendszerekkel, azok tulajdonságaival és jelentőségével foglalkozik. A mai kolloidkémia alapjait Wilhelm Ostwald és Weimarn fektették le, miszerint valamennyi anyag számára elérhető a kolloid állapot. A diszperz rendszernek tekintünk minden olyan rendszert melyben két komponens közül az egyiket szétoszlatjuk a másikban. Az előbbi diszperz résznek, az utóbbit diszperzióközegnek nevezzük. [1]



1. ábra Diszperz rendszerek méretarányai [1]

A diszperz rendszerek részecskeméretük és diszperzitásfokuk alapján három csoportba sorolhatóak: homogén, kolloid és heterogén rendszerek (1. ábra). A kolloid elnevezés az enyv görög nevéből (kolla) származik, minden enyvhez hasonló tulajdonságokkal rendelkező anyagot kolloidként tartunk számon. Kolloid rendszernek tekintjük az olyan heterogén rendszereket, melyben a diszperz fázis szemcsemérete 1 és pár száz nm közé esik. Az egyik leghétköznapiabb példát a kolloid rendszerekre a kocsonyásodó, gélesedő anyagok adják, például a zselatin és a dextrin, mely anyagok diffúziósebessége szignifikánsan nem mérhető. [1,2]

Típus	Diszperz fázis	Folytonos fázis	Példa
aeroszol (köd)	folyadék	gáz	hónaljspray
aeroszol (füst)	szilárd	gáz	pipafüst
hab	gáz	folyadék	tojáshab
emulzió	folyadék	folyadék	tej
szol, gél	szilárd	folyadék	vérplazma, zselatin
szilárd hab	gáz	szilárd	jégkrém
szol	szilárd	szilárd	cement

1.táblázat Kolloidok típusai halmazállapot szerint[2]

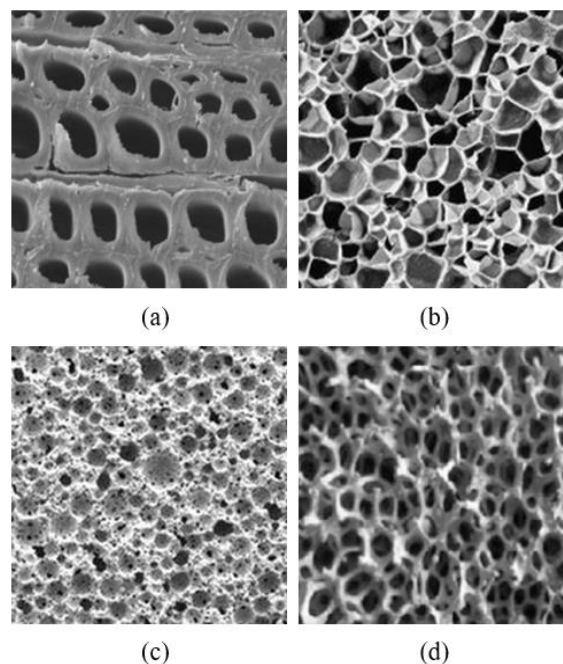
2.2. Szilárd habok

A habok olyan üreges szerkezetű anyagok, amelyek pórustartalma legalább az anyag egészének 50%-át teszi ki. Az anyagban ezek az üregek buborékok, úgynevezett cellák formájában vannak jelen, amiket folyékony vagy szilárd fal választ el egymástól. [3]

A habszerkezetet alapvetően a természet ihlette, a mesterségesen előállított habok kifejlesztése során a természetben is előforduló üreges anyagok tulajdonságait vették alapul, ilyen például a csont, vagy a fa, a bambusz és a tengeri szivacs, melyeket az emberiség ősidők óta ismer és használ. A mesterségesen előállított habok manapság nagyon elterjedtek, számos kedvező tulajdonságuknak köszönhetően.[3]

A habok legfőbb tulajdonságai közé tartozik a sűrűség, lehetnek kemények, lágyak, merevek vagy éppen rugalmasak. Sajátosságaik kialakításában meghatározó szerepet játszik a cellák alakja és azok összekapcsolhatósága, illetve a habot alkotó anyag tulajdonságai is.[4]

A kutatás során a szilárd habokra összpontosítunk, melyek készülhetnek fából, polimerekből, kerámiából vagy fémből (2. ábra).



2. ábra Szilárd habok mikroszerkezete: fa(a)[5], polimer(b)[6], kerámia(c)[7], fém(d)[8]

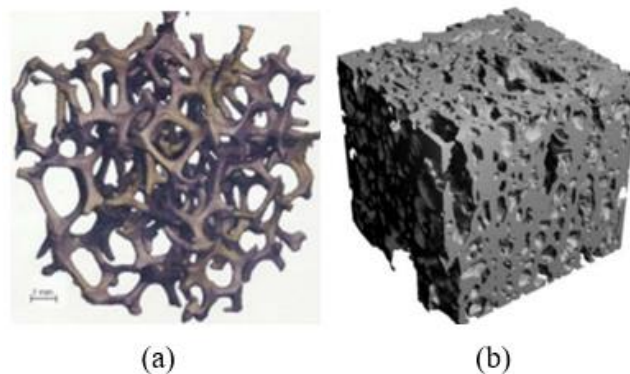
A szilárd habok tulajdonságait a következő paraméterek adják meg: kémiai összetétel, sejtfalvastagság, szilárd/levegő arány, áteresztőképesség. A szilárdság/tömeg arány növekedésével nő az anyag porozitása és csökken a felhasznált mennyiség, ami könnyű, mégis erős anyagot eredményez, ezért az anyagtudományi kutatások a mesterséges habokra

fókuszálnak, kedvező tulajdonságaik, többek között a jó hőszigetelés, illetve az energia- és hangelnyelés miatt.[4]

A fa, mint természetes üreges anyag nagyon régóta használatos leginkább az építőiparban, mivel viszonylag könnyű, és jó hőszigetelő, emellett megújuló energiaforrás is. A legnépszerűbb építőiparban használt anyagok listáján a második helyet foglalja el a beton után. A parafadugó egy fából készült hab termék, amely igen elterjedt, világszerte kb. 340 ezer tonnát állítanak belőle évente.[3]

A porózus kerámiákat leginkább folyadékok és gázok szűrésére használják, ezek kívül nagyon jó hang- és hőszigetelő képességgel rendelkeznek. Tulajdonságaikból adódóan nagyon magas hőmérsékleten is alkalmazhatóak.[3]

A polimer habok a műanyagok közül a legsokoldalúbban alkalmazható anyagok, változatos tulajdonságaiknak köszönhetően. A hab készülhet hőre lágyuló vagy térhálósított polimerből, ezáltal a habszerkezet lehet nyitott vagy zárt cellás (3. ábra). A polimer habok olyan kétfázisú rendszerek, amelyeket a polimer mátrix, és az abban rendezetlenül elhelyezkedő, változó méretű légbuborékok alkotnak. [4]



3. ábra Nyitott- és zárt cellás anyagok szerkezete[9]

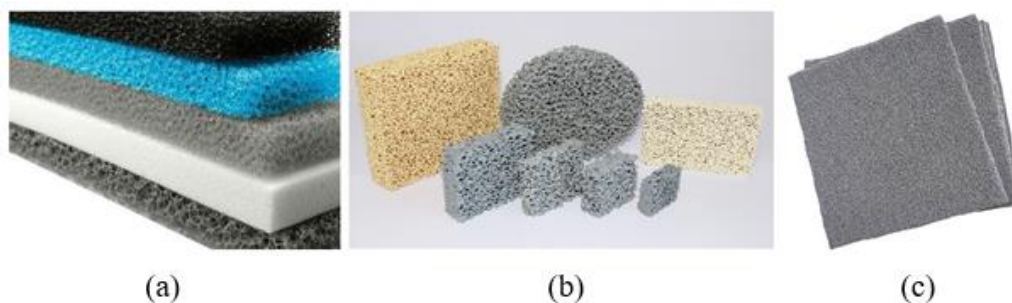
A polimer habokat habosítási technológiával állítják elő, ezek közül a habot képező gáz előállítás módja szerint 7 fő eljárást különböztetünk meg:[10]

kémiai habosítószer

- gázinjektálás
- gázfejlesztés
- gázképződés
- habverés
- adszorpciós módszer
- habosítható gyöngyök.

A szintetikus üreges és hab állagú anyagok előállítási technikáját az 1940-es években dolgozták ki, a polimer hab tömeges gyártását az 1950-es évek végén kezdték el. A polimer habok ipari fejlődése túlszárnyalja a piacon lévő egyéb szilárd habokét. Népszerűségük leginkább egyszerű tárolásukban és szállításukban rejlik, így az erre fordított költségek csökkentése fontos feladat a vállalatok számára. A polimer habok több mint 10%-át teszik ki az összes előállított műanyagnak, világszerte 27 millió tonnát gyártanak belőle évente. A piaci növekedés éves szinten 4%-ot mutat. A legelterjedtebb polimer habok a poliuretán, a polisztirol (hungarocel), a PVC és a poliolefinek. Széles körben alkalmazhatóak hang-, vibráció- és energiaelnyelési képességeik, kis tömegük, jó hőszigetelésük, illetve szűrési tulajdonságaik alapján. [3]

A polimer habok előállítási technológiáját vették alapul a különböző fém habok előállítása során. A fém habok tulajdonságait leginkább a mátrixot képező anyag sajátosságai határozzák meg, emiatt igen széles körben alkalmazhatóak. A nikkel habot leginkább újratölthető elemekben használják jó elektromos vezetőképessége és korrózióvédelmi szempontok alapján. Az üreges monolit belső égésű motorok tisztításában, katalizátorként játszik fontos szerepet, emellett nagy előnye, hogy könnyen újrahasznosítható olvasztókemencében. [3]



4. ábra Polimer hab panelek (a)[11], Kerámia hab szűrők (b)[12], Nikkel hab elemekhez (c)[13]

2.3. Az emésztőrendszer (gastrointesztinális traktus)

Az emésztőrendszer feladata a szervezetbe bevitt táplálék emésztése, a test számára szükséges tápanyagok felszívása, illetve a különböző salakanyagok kiválasztása és eliminálása. A gastrointesztinális traktus alapvetően két nagy részre osztható, egy felső és alsó szakaszra. A felső szakasz a szájüreggel kezdődik, ezen keresztül jut a táplálék a szervezetbe, ahonnan a garaton és a nyelőcsövön keresztül bekerül a gyomorba. Egyes ételek már a szájban elindulnak a lebontás folyamatán, ugyanis a nyálban található bizonyos enzimek azonnal megkezdik bizonyos tápanyagok lebontását. A gyomor, amellett hogy erősen savas pH-értékű gyomornedv

miatt a lebontás egyik fő helyszíne, tárolási feladatot is ellát, mielőtt a lenyelt falat tovább halad a vékonybélbe. A vékonybél három szakaszból áll, ezek a duodenum, a jejunum és az ileum. A duodenum még az emésztőrendszer felső szakaszához, míg a jejunum és az ileum már az alsó szakaszhoz tartozik. A vékonybél a legfőbb felszívódási helyszín, leginkább nagy felülete miatt. A vékonybelet a vastagbél követi, amely a magába foglalja még a vakbelet, illetve a tápcsatorna végét jelentő végbelet. A vastagbélben a salakanyagok kiszűrése, illetve a maradék tápanyag és víz visszaszívása történik.

Gyógyszerfelszívódás szempontjából a vékonybél szerepe a legjelentősebb, a legtöbb szájon át alkalmazott egészségügyi készítmény a tápcsatorna ezen pontján szívódik fel, amihez leginkább nagy felülete járul hozzá.[14,15]

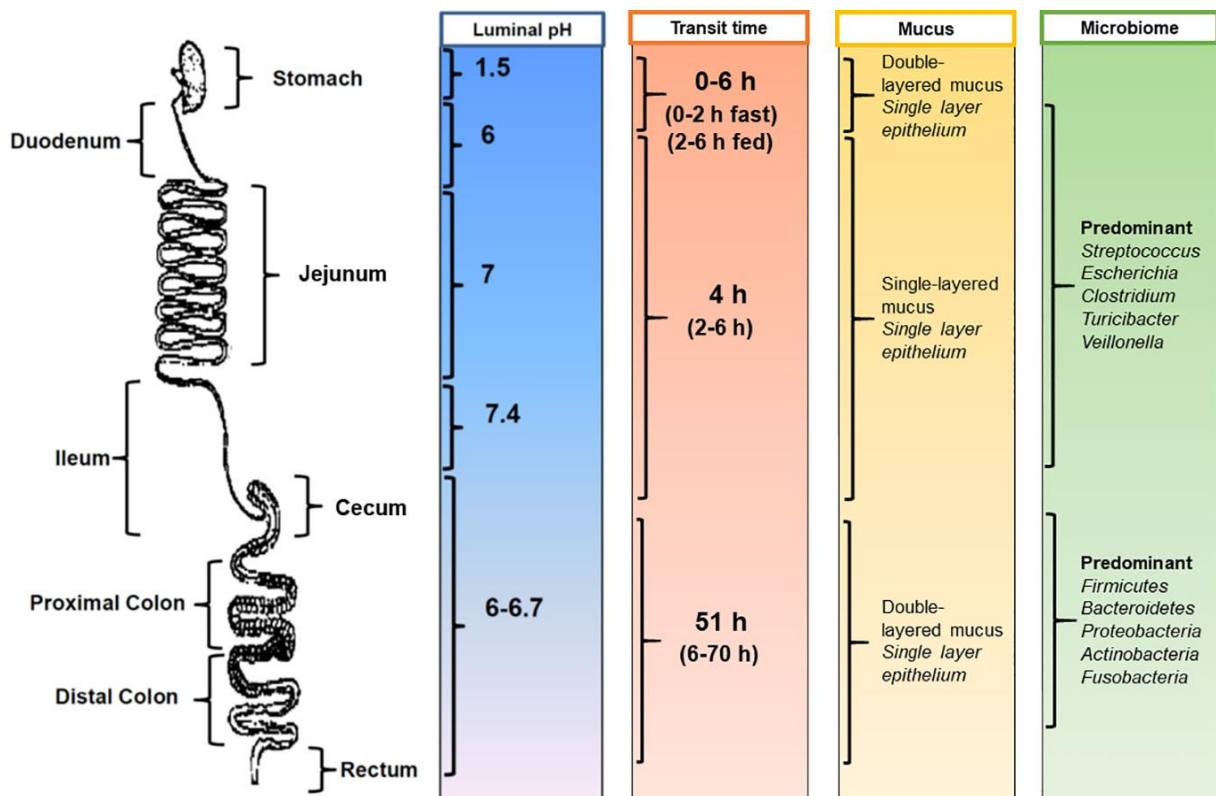
2.4. A gyógyszerfelszívódást befolyásoló fiziológiai tényezők

A különböző gyógyszerészeti termékek célba juttatásának számos módja ismert. Ezek közül azonban a legszélesebb körben alkalmazott gyógyszerbeviteli forma a szájon át történő adagolás. Ez többféle módon történhet, léteznek orálisan adagolható tabletták, porok, oldatok illetve szuszpenziók is. A szájon át történő adagolásnak számos előnye van, mint például a kényelem, az egyszerű használat, a biztonság. Ezek a gyógyszerek fájdalommentesen juttathatóak be a szervezetbe, és az ilyen terápiával kezelt betegek gyógyszeradagolás szempontjából kevesebb felügyeletre szorulnak. Mindezek mellett a szájon át történő alkalmazhatóság igen költséghatékonyá teszi ezeket a szereket.[16]

Az orális adagolásnak a számos előny mellett van néhány jelentős hátránya is. Ez leginkább abból adódik, hogy több ismert és használt gyógyszermolekula is kisebb permeabilitást, illetve alacsony lebomlási sebességet és oldhatóságot mutat. A gasztrointesztinális traktus sajátosságai nagyban befolyásolják bizonyos gyógyszerek felszívódását. Ilyen például a tápcsatorna egyes részei között tapasztalható pH-különbség vagy a nyálkahártya határok alacsony gyógyszeráteresztő képessége. Ezeken felül kihívást jelent az esetleges kedvezőtlen gyógyszerstabilitás és rossz gyógyszeroldhatóság.

Mindezen tényezők befolyása miatt a formulák tervezésekor figyelembe kell venni, hogy a készítmény mennyi ideig tartózkodik a gasztrointesztinális traktus egyes szakaszaiban, illetve hogy a hatóanyag leadása meghatározott helyen történjen, a megfelelő emésztőrendszeri környezet (pH) hatására. Fontos tényező továbbá a hatóanyag stabilitása, oldhatósága, a lebontás formája (mikrobiális vagy enzimatis), valamint a bélnedv mennyisége. [17]

Az gasztrointesztinális traktusnak az orálisan alkalmazott gyógyszerek szempontjából fontos tulajdonságait az 5. ábra szemlélteti.[18]



5. ábra Fiziológiai tényezők melyek befolyásolják a gyógyszerfelszívódást [18]

2.4.1. Tápcsatornán történő áthaladási idő

A gasztorintesztinális áthaladási idő fontos tényező az olyan adagolási formák esetében, amelyek bizonyos területeket céloznak meg, vagy specifikus felszívódási tulajdonságokkal rendelkeznek. Az áthaladási idő változatos és nagy mértékben függ az életkortól, a testtartástól, a nemtől, az étkezési szokásoktól és az adagolás időpontjától. A vékonybélben ez az idő viszonylag állandó, körülbelül 3 - 4 óra. A vastagbélben viszont nagyon változó lehet, 6 órától akár 70 óráig is tarthat a felszívódás.[15]

2.4.2. A gasztrointesztinális traktus pH-ja

A tápcsatorna egyes részei között tapasztalható pH különbségek a késleltetett hatóanyagfelszabadulású készítmények szempontjából lényeges tényező. A pH érték befolyásolhatja a gyógyszermolekulák ionizációs állapotát is, amely hatással van a gyógyszerfelszívódásra.

A gyomorkörnyezet erősen savas pH-jú (pH 1,5-2), amely a nyombélben pH 6-ra, a vékonybél további szakaszain pedig pH 7,4-re emelkedik. A vakbél pH-ja 6 körüli értéket mutat, amely a vastagbélben ismét emelkedik, egészen a végbélig, ahol eléri a pH 6,7-es értéket. A gasztrointesztinális traktusban tapasztalható pH-tartományok azonban egyénenként eltérőek

lehetnek, valamint a tápcsatorna egyes szakaszain belül is változhat a pH-érték, például a gyomor pH-ja étkezések után emelkedik. Ezen a változáson alapszik az étkezés előtt illetve után alkalmazandó gyógyszerek hatásmechanizmusa.[19]

2.5. Gyógyszeradagolási megközelítések

Az orális gyógyszeradagoláshoz használt fő formulák a folyékony gyógyszerformák (oldatok és szuszpenziók) és a szilárd gyógyszerformák (tabletták és kapszulák). Mivel a szilárd adagolási formáknak a hatóanyagot szét kell bomlaniuk, majd fel kell oldódniuk, mielőtt a felszívódás megtörténhetne, az oldódási sebesség határozza meg a hatóanyag felszívódáshoz való hozzáférhetőségét.

A formula manipulálásával szabályozható az oldódási sebesség és az, hogy a hatóanyag hol szabadul fel a GI traktusban a későbbi felszívódás érdekében. Tervezésük a GI-traktus fiziológiai viszonyainak kihasználásán alapul. Módosított készítmények alkalmazásával javítható a GI-traktus három különböző részébe - nevezetesen a gyomorba, a vékonybélbe és a vastagbélbe - történő célzott bejutás.[20]

2.5.1. Gasztroretentív hatóanyag-leadó rendszerek

Az adagolási formák gyomorban tartózkodási idejének meghosszabbítása különösen előnyös olyan gyógyszerek esetében, amelyek túlnyomórészt a gyomorban vagy a felső GI-traktusban szívódnak fel, vagy olyan gyógyszerek esetében, amelyek a bélfolyadékban oldhatósági problémákkal küzdenek. Ez elősegíti a hatóanyag lassú felszabadulását a gyomorban, ami ezt követően meghosszabbítja a hatóanyag feloldódásához és felszívódásához rendelkezésre álló időt a gyomorban és/vagy a vékonybélben. Ennek a megközelítésnek az előnyei közé tartozik a tartós vagy szabályozott hatóanyag-leadás is, amely csökkentheti a szisztémás gyógyszerkoncentráció ingadozásait, valamint a szükséges adagok számának minimalizálásával növelheti a betegek gyógyszeres kezeléshez való alkalmazkodását. Ideális esetben a gasztroretentív gyógyszerformáknak meghatározott ideig a gyomorban kell maradniuk, és képesnek kell lenniük a szervezetből való kiürülésre. Olyan összetevőkből kell állniuk, amelyek biológiailag lebomlanak, vagy egy előre meghatározott idő elteltével kisebb összetevőkre esnek szét.

A gasztroretentív készítményeknek négy különböző csoportja van:

- nagy sűrűségű adagolási formák,
- a gyomortartalom felett lebegő adagolási formák,
- a gyomornyálkahártyához mukoadhéziós adagolási formák,

- táguló adagolási formák, amelyek a gyomorban nagyobb méretűre duzzadnak.

A nagy sűrűségű gyógyszerformák fő hátránya, hogy gyártásuk technikailag nehézkes lehet, általában nagy mennyiségű hatóanyagot igényelnek, mivel a mátrix súlya a hatóanyag felszabadulásával fokozatosan csökken

A megközelítések közül a lebegő dózisformák a leggyakrabban kereskedelmi forgalomba kerülő gasztroretentív hatóanyag-leadó rendszerek. A lebegő adagolási formák esetében a fő szempontok az adagolási forma testhelyezetre való érzékenysége valamint az elegendő gyomortartalom fenntartása. [21,22]

Az utóbbi években különös figyelmet kaptak az expandálható gyógyszerformák. Ideális esetben ezeknek az adagolási formáknak elég kicsinek kell lenniük ahhoz, hogy lenyelhetők legyenek, és a gyomorba kerülve gyorsan meg tudjanak nőni, hogy megakadályozzák a gyomorkapun keresztül történő korai kiürülést. A gyomorkapu átmérője 12 ± 7 mm, ami azt jelenti, hogy az adagolási formának nagyobbnak kell lennie. Ezeknek a különleges adagolási formáknak a teljesítménye nem függ a gyomor töltöttségi állapotától. Az ilyen típusú gyógyszeradagolási formák esetében számos biztonsági kérdést kell megfogalmazni, többek között a többszöri adagolást követően több adagolási egység gyomorban való felhalmozódásának lehetőségét, valamint a nyelőcső vagy a gyomorkapu esetleges elzáródását.[23]

A gyomorban való visszatartásra szolgáló mukoadhezív és nagy sűrűségű adagolási formáknak vannak transzlációs korlátai. Például a mukoadhezív dózisformák kiszámíthatatlanok lehetnek a megtapadás helyét illetően (beleértve a nyelőcsőhöz való kötődés kockázatát), és potenciálisan szenvedhetnek a gyomorban a magas nyálkaforgalom miatt történő eliminációtól.[22]

2.5.2. Időfüggő adagolási formák

Az időfüggő adagolási formák alapvetően az emésztőrendszeren történő áthaladás idejét használják ki a hatóanyag vastagbélbe való juttatása során. Ezek a formulák általában a vékonybél viszonylag állandó tranzitidejére támaszkodnak, és abból a megfigyelésből indulnak ki, hogy a készítmény éhgyomri állapotban körülbelül 6 órát tölt el a gyomorban és a vékonybélben. Ezek bevonatai jellemzően hidrofíl polimerek, amelyek idővel fokozatosan képesek megduzzadni, ami a gyógyszer felszabadulása előtt egy késleltetési fázist hoz létre.

A hatóanyag-felszabadulás több tényezőtől függ, beleértve a polimer duzzadását, a víz penetrációját, a hatóanyag kioldódását, illetve a hatóanyag szállítását a megduzzadt polimeren

keresztül. A polimer hidratációja vizes folyadékkal érintkezve megváltoztatja a polimer szerkezetét, és gélréteget képez, amely szabályozza a hatóanyag-leadás sebességét. Ennek a megközelítésnek a legnagyobb hátrányát az áthaladási idő változatossága jelenti a gyomorban, a vékonybélben és a vastagbélben.[24]

2.5.3. pH-érzékeny adagolási formák

A pH-érzékeny adagolási formák esetén pH-specifikus bevonatokat használunk, amelyek semleges, vagy enyhén lúgos pH-értékű közegben oldódnak fel, így a vékonybélben vagy a vastagbélben szabadul fel a hatóanyag. Amellett, hogy a bevonat egy adott pH-tartományban váltja ki a hatóanyag felszabadulását, megvédi a hatóanyagot az emésztőrendszeri környezettől, illetve a terápiás hatékonyság növelése érdekében meghosszabbított és késleltetett hatóanyag-felszabadulási profilt hozhat létre. [24]

2.5.4. Kapszulák

A szájon át történő gyógyszeradagolás legbiztonságosabb és legtolerálhatóbb formája a kapszula, különösen, ha a gyógyszer rossz ízű vagy szagú, fényérzékeny. A kapszula alakja megkönnyíti a lenyelést, bevonata pedig nyugtató és hidratáló hatású. A kapszulák elősegíthetik a tartós, célzott felszabadulást az emésztőrendszeren keresztül.

Kétféle kapszula létezik (6. ábra):

- kemény zselatinkapszulák szilárd töltetű készítményekkel,
- lágy zselatinkapszulák folyékony vagy félszilárd töltetű készítményekkel. [25]

A zselatint az állati kötőszövetben megtalálható kollagén hidrolízisével állítják elő. A túlzott kollagénbevitel a bélrendszer károsodásához, hiperkalcémia kialakulásához és vesekőképződéshez vezethet, valamint egyénenként eltérő allergiás reakciót válthat ki. A kapszulák kialakítása során polietilén-glikolt (PEG) alkalmaznak adalékanyagként, mely biztonságos anyagként van számon tartva. Kutatások kimutatták, hogy egyénenként a PEG antitestek száma meglehetősen változó, így használata hiperérzékenységhez vezethet. [26]



6. ábra Lágy[27] (bal)- és kemény[28] (jobb) zselatinkapszulák

2.6. Poliszacharidok

A poliszacharidok olyan polimer szénhidrátok, amelyek ismétlődő monomerek (monoszacharidok) egységeiből állnak, amelyek kovalens glikozidos kötéssel kapcsolódnak egymáshoz. A poliszacharidok csak egyféle monoszacharidból állnak, ezért homopoliszacharidoknak (homoglikánoknak) nevezzük őket.

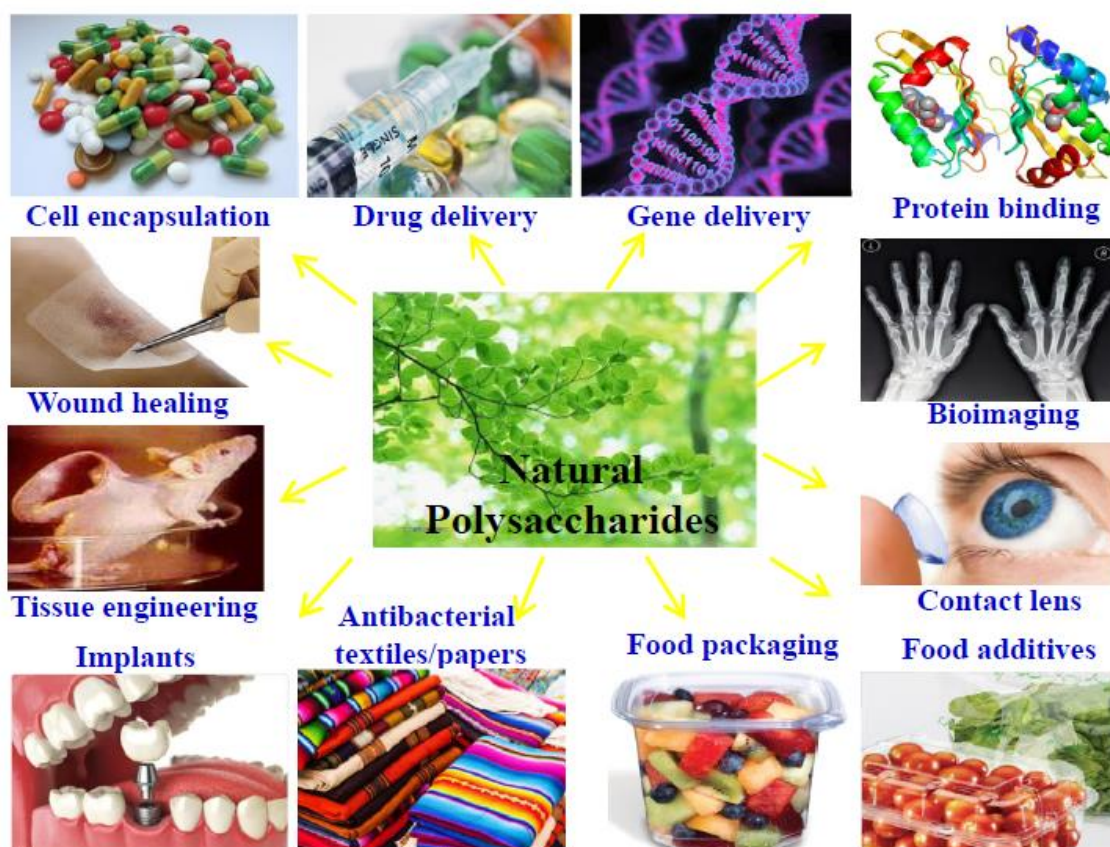
A poliszacharidokat kedvező tulajdonságaik miatt széles körben használják gyógyszeripari segédanyagként, és egyre elterjedtebb a gyógyszerhordozóként történő alkalmazásuk:

- nagy számban előfordulnak a természetben, kivonási módjuk ismert és dokumentált,
- szintetikus polimerekkel szemben biológiailag lebomlóak, biokompatibilisek és az immunológiai reakció kockázata elhanyagolható
- számos kémiai és enzimatis módszerrel funkcionálizálhatók
- néhány poliszacharid gélesedési tulajdonsággal rendelkezik
- fehérjékkel, peptidokkal komplexképzésre hajlamosak.

Ezen tulajdonságaik alapján ideálisak célzott hatóanyag-leadó rendszerek kifejlesztésére, amelyek meghatározott helyen és időben képesek a hatóanyagot felszabadítani.[29,30]

A poliszacharidok eredetük szerint négy nagy csoportra oszthatók, amelyeket széleskörűen alkalmaznak az egészségügy számos területén (7.ábra): [31]

- növényi eredetű poliszacharidok: keményítő, pektin, cellulóz és exudációs gumik
- alga eredetű poliszacharidok: alginátok, agaragar, galaktánok és karragén
- állati eredetű poliszacharidok: kitin és kitozán, glikozaminoglikánok és hialuronsav
- mikrobiális eredetű poliszacharidok: dextrán, gellángumi, pullulán és xantángumi [32]



7. ábra Poliszacharidok egészségügyi felhasználásai[31]

2.6.1. Zselésedési tulajdonsággal rendelkező poliszacharidok

2.6.1.1. Keményítő

A keményítő az egyik legnagyobb mennyiségben előforduló anyag a növényekben, két poliszacharidot, amilózt és amilopektint tartalmaz. Ezek arányától függenek a keményítők tulajdonságai, mint a kristályosság, a viszkozitás, a zselésedési jellemzők, és az oldhatóság.

A keményítő biztonságos, olcsó, természetes, biokompatibilis és biológiailag lebomló anyag, amely számos gyógyszerészeti felhasználási lehetőségekkel rendelkezik. Széles körben használják segédanyagként az orálisan adagolható gyógyszerek előállításához.[30,31]

2.6.1.2. Pektin

A pektinek komplex heterogén poliszacharidok, amelyek nagy számban előfordulnak a citrusfélékben és az almákban. A pektineket a 19. század eleje óta széles körben használják zselésítő adalékanyagként, a gyógyszeriparban kísérleti szinten foglalkoznak alkalmazásukkal. Ezen anyagok könnyen hozzáférhetőek, nem mérgezőek, illetve előállítási költségei alacsonyak.

A pektinnel végzett regionálisan célzott terápia hatékony módszer lehet a hatóanyag leadás fokozására. A pektin lebontása az emésztőrendszer alsó szakaszában, nevezetesen a vastagbélben történik, míg az anyag a vékonybélben sértetlen marad, így védi a hatóanyagokat egészen a célba juttatásig. Továbbá a pektinek érzékenyek az enzimatis leontásra , ezen tulajdonsága különböző anyagokkal való reagáltatással befolyásolható , kálcium ionok jelenlétében az ellenállásuk csökken, míg metil-észter jelenlétében fokozódik.

Hátránya az orális gyógyszeradagolásnál abban rejlik, hogy a fiziológias tényezők hatására nagy mértékben duzzadhatnak, ami korai hatóanyag felszabaduláshoz vezethet. Ez a probléma kiküszöbölhető a pektin más anyagokkal történő kombinálásával, például keményítővel.[30]

2.6.1.3. Szentjánoskenyérfa gumi

A szentjánoskenyérlist (Locust bean gum) egy semleges poliszacharid, amelyet a szentjánoskenyérfa magjából vonnak ki.

Ez az anyag viszonylag kis koncentrációban erősen viszkózus oldatot képez, mely tulajdonsága alapján használható zsírok helyettesítésére az élelmiszeriparban, valamint kiváló stabilizárorszer. Továbbá alkalmazzák még kozmetikumokban , a papír- és textiliparban, valamint a gyógyszeriparban adalékanyagként.

Vizes oldatuk töltés nélküli, ennek köszönhetően jellemzőit nem befolyásolják a különböző hő és pH változások.

A szentjánoskenyérlist gélképző tulajdonsága önmagában nem számottevő, viszont más poliszacharidokkal együtt egymás sajátosságait támogató és erősítő kapcsolatba lépnek. Például a tortazselék esetén a szilárdabb, rugalmasabb bevonat elérése érdekében karragén mellett szentjánoskenyérlistet is tartalmaznak. [30,31]

2.6.1.4. Alginátok

Az alginátokat algákból kinyert poliszacharidok, alkalmazásuk jelentős kutatási és ipari célokból.

Gélképző tulajdonságai miatt széles körben használják őket élelmiszer-adalékanyagként, emulgeálószerként és stabilizátorként, illetve gyógyszerek szabályozott felszabadítására. Mindezek mellett sejtek kapszulázására, szövetszerkesztésre, valamint fogászati öntőformák készítésére is alkalmazzák az alginátokat. [30,31]

2.6.1.5. Karragén

A karragének biológiailag lebomló és biokompatibilis polimerek, amelyeket tengeri hínárokból választanak ki. A kinyert anyag eredetétől függően színtelen vagy fehéres-sárgás, szagtalan, íztelen por, amely meleg és hideg vízben egyaránt kiválóan oldódik.

Oldataik lúgos és semleges pH-n stabilak, ez a tulajdonságuk jelentősen csökken ha savas közegnek, illetve magasabb hőmérsékletnek vannak kitéve, ilyenkor elveszítik a viszkozitásukat és zselésedési képességüket.

A karragének ezen sajátosságaik miatt széles körben alkalmazhatóak a gyógyszeriparban, például szövettechnológiára, sebgyógyításra, valamint hatóanyag-leadó rendszerek előállítására. A karragén, mint hatóanyag leadó rendszer hagyományos, emellett hosszantartó kibocsátást tesz lehetővé, az ilyen készítmények érzékenyek a hőmérsékletre és a pH-értékre.[30,31]

2.6.1.6. Agaragar

Az agaragar poliszacharidok keveréke, amelyeket jellemzően vörös algák sejtfalából vonnak ki; agarózból és agropectinből állnak, és a karragénekhez hasonló szerkezeti és funkcionális tulajdonságokkal rendelkeznek. A karragénekhez hasonlóan az agarokat is használják emulziók és szuszpenziók stabilizátoraként, valamint zselésítő anyagként.

Az agaragart különböző formákban állították elő molekulák kapszulázására tartós gyógyszeradagolás céljából vagy szövettechnológiai célokra. Zselésedési tulajdonsága miatt leggyakrabban hidrogélként használják. A tartós gyógyszeradagolás megvalósítása érdekében az agar-hidrogéleket más biopolimerek hozzáadásával módosítják. [33]

2.7. Új termék piaci bevezetése [34]

Egy vállalat piaci sikerét jelentősen meghatározza, hogy mennyire képes lépést tartani az ipar folyamatos fejlődésével, új technológiák megjelenésével valamint, hogy egyáltalán nyitott-e az innovációra. Az új termékek jelentős hányadát képezik a sikeres vállalatok nyereségének.

A vállalatok fentmaradásához szükséges feltétel az állandó innovációra való törekvés. Az új termék bevezetése során számos akadály merülhet fel. Ha a vállalat nincs felkészülve az adódó problémákra, illetve nem végeztek alapos felmérést, az a vállalat számára jelentős veszteséget jelenthet, ugyanis az innováció számottevő szellemi és anyagi erőforrást, valamint időt igényel.

Az új termék és a fejlesztés sikerének mérésére használhatunk pénzügyi és nem pénzügyi mutatókat. Előbbi például a jövedelmezőségi mutató, piaci részesedés, utóbbi pedig

lehet a terv sikere, egy fejlesztési tevékenység hatásfoka, technológiai újdonság. A siker értelmezhető, mérhető projekt és vállalati szinten (8.ábra).

<i>Projekt sikertényezők</i>	<i>Vállalati sikertényezők</i>
Stratégiai tényezők • termékfelőny • vállalati erőforrások • termékstratégia Tervezési folyamat • műszaki tevékenységek színvonala • marketingtevékenységek színvonala • vezetői támogatás • üzleti elemzés • piacra lépés gyorsasága Piaci-környezeti tényezők • piac mérete • versenyképesség • külső környezet Szervezeti tényezők: • külső/belső kapcsolatok • vállalati szervezet	Folyamat • terméktervezés folyamata • tevékenységek definiálása Szervezet • újtermékprogram megszervezésének módja Stratégia • vállalati újtermék-stratégia Kultúra • vállalati belső innovációs kultúra Támogatás • vállalatvezetés érdekelttsége a fejlesztésben • vállalati szintű elkötelezettség

8. ábra Projekt és vállalat szintű sikertényezők [34]

Az új termék piaci sikere a termékfejlesztés szervezetének, a folyamat koordinálásának és a marketingnek köszönhető, a bukás lehetséges okai ezen tényezők elégtelenségével kapcsolatosak. A sikerben nagy szerepet játszik a fogyasztói szükségletek alapos és helyes felmérése, valamint a piaci potenciál helytálló azonosítása (9.ábra).

<i>Sikertényezők</i>	<i>Bukástényezők</i>
• Jól felmért szükségletek • Fogyasztói preferenciák ismerete • Minőségi szempontból felsőbbrendű a termék • Piacpotencál alapos elemzése • Kedvező versenykörnyezet • A fejlesztés összhangban van a vállalat erősségeivel • A vállalati funkciók között összhangban van a kommunikáció • Támogatás a vezetés részéről • Hatékony fejlesztési szervezet • Jól formalizált folyamat • Szükségtelen kockázat elkerülése	• Piacbecslési probléma: túlértékelés, elégtelen tesztelés • A termék és a marketingprogram nem felel meg a vállalati adottságoknak • Az új termék nem kínál új előnyöket a fogyasztóknak • Nem megfelelő pozicionálás a versenytermékekhez képest • Nem kap megfelelő támogatást az elosztási csatornában • Megkésztett piacra vitel • A versenytársak túl gyorsan reagálnak • A környezeti feltételek megváltoztak • Elégtelen megtérülés • Elégtelen szolgáltatások • Szervezeti, koordinálási problémák

9. ábra Az új termék piaci sikerének és bukásának tényezői [34]

Általános nézőpont, hogy a termelésben résztvevők feladata az új, megbízhatóbb, több funkcióval rendelkező, tartósabb, olcsóbb termék kifejlesztése, bevezetése. A marketing feladata az igények felmérése, a piac elemzése, reklámkészítés, a termék értékesítése és a vevők elégedettségének vizsgálata, ezért a marketing bevonása a fejlesztői folyamatok elején kiemelkedően fontos a minél sikeresebb innováció érdekében.

A termékinnováció olyan folyamat, amely során a technológiai, piaci ötletek alapján új, vagy módosított terméket hoznak létre és vezetnek be a piacra.

Az új termékek a vevők szükségleteinek új módon történő kielégítésére alkalmasak, vagy új igényeket ébresztenek és elégítenek ki.

A sikeres vállalatok legalább 12 féle különböző tevékenységet végeznek a termékinnováció körében. A termékfejlesztési folyamat általában a következő tevékenységeket foglalja magában:

- ötletgyűjtés, szelektálás
- műszaki megvalósíthatóság értékelése
- gazdasági megvalósíthatóság értékelése
- termékkonceptió kialakítása, tesztelése
- részletes üzleti elemzés
- prototípus létrehozása
- házon belüli tesztelés
- fogyasztói tesztelés
- kísérleti gyártás
- piaci tesztelés

- végső üzleti elemzés
- piaci bevezetés.

A következő részben a fontosabb termékfejlesztési folyamatokat emeljük ki, ezekkel kicsit bővebben foglalkozunk.

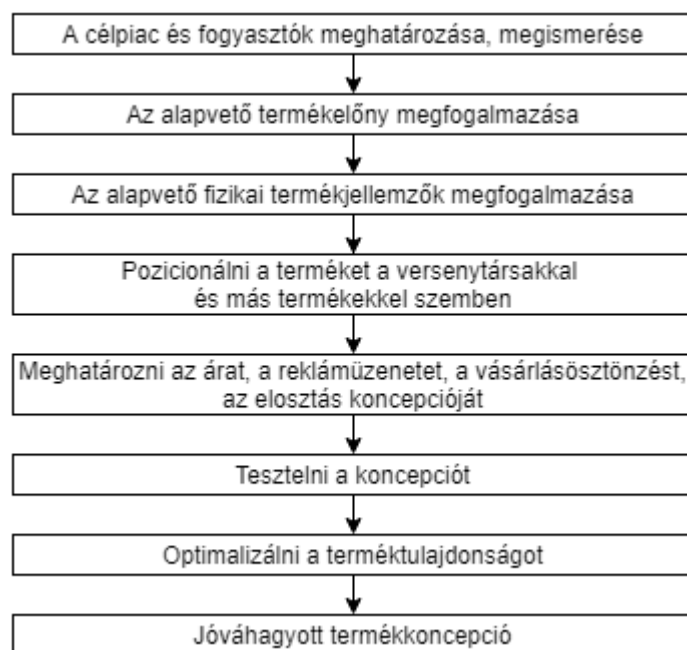
A termékötletek gyűjtése a vállaltoknál általában folyamatos. A cégeknek arra kell törekedniük, hogy a lehető legtöbb forrást és módszert igénybe vegyék, valamint a lehető legtöbb ötletet összegyűjtsék. A források lehetnek személyek, szervezetek, vagy dokumentumok(külső és belső források). Az ötletgyűjtési módszerek lehetnek fogyasztói felmérések, szekunder információk (folyóiratok, elemzések), termékelemzések, versenytársak elemzése, valamint kreatív technikák, mint a brainstorming, delphi-módszer, reverse engineering.

Az megfelelő számú ötlet összegyűjtése után azokat szelektálni kell, hogy kiszűrjék a reménytelen ötleteket és kiemeljék az ígéreteseket. Vizsgálják azt is, hogy a kiválasztott tervek megfelelnek-e a vállalat céljainak, lehetőségeinek.

A gazdasági megvalósításnak különböző feltételei lehetnek, ilyenek például:

- az új termék legyen összhangban a vállalati stratégiákkal, célokkal, illetve a piaci lehetőségekkel
- vegye figyelembe a jogi szabályozási feltételeket
- a kockázatnak, a jövedelmezőségnek, és beruházás igényének mérlegelése.

A termékkonceptió az alapötlet kidolgozottabb változata. Tartalmazza a termék lényeges jellemzőit, de nem terjed ki részletesen minden elemére. Egy ötlet alapján akár több termékkonceptió is kialakulhat. Rendszerint van egy rövidebb változat, ami a fogyasztók tájékoztatására szolgál - ez tartalmazza az előnyöket, alapvető tulajdonságokat -, és egy részletesebb verzió ami a vállalat részére. A termékkonceptió kialakításának lépéseit a 10.ábra tartalmazza.



10. ábra A termékkonceptió kialakításának lépései [34]

A termékkonceptió bemutatásakor a fizikai termék még nem létezik, ezért megjelenítéssel (szöveges leírás, rajz, diagram, modell) kell érthetővé tenni a fogyasztó számára, hogy mi is az új termék, milyen új előnyökkel bír. A tesztelés elsősorban a fogyasztóknak tett kérdésekkel történik, pl. világosak-e a termékelőnyök, új igényeket elégít-e ki, van-e érzékelhető különbség, elfogadható-e az ár, megvásárolná-e?

A marketingstratégiának tartalmaznia kell a tervezett értékesítési eljárást az új termékkel kapcsolatban. Ehhez szükség van a kereslet becslésére, amire különböző statisztikai források, adatbázisok, és előrejelzési módszerek léteznek. Ilyen előrejelzési módszerek pl. a demográfiai adatok, gazdasági előrejelzések elemzése, trend-extrapoláció, szakértői becslések, IKU-modell. A fedezetszámítást általánosan használják az új termék nyereségességének vizsgálatára, melyben a fő kérdés, hogy az adott ár és költségszerkezet mellett mennyi terméket kell eladni ahhoz, hogy a költségeket fedezzék. A vállalat profithoz jut, ha adott áron többet ad el, mint a fedezeti mennyiség.

A prototípus az új termék létező, működő modellje. A termelésben résztvevő szakemberek állítják elő a prototípust, általában kísérleti üzemben, oly módon, hogy az rendelkezzen mindazokkal a funkciókkal, tulajdonságokkal, mint a végtermék. Cél, hogy a termék bemutatható, tesztelhető legyen. A prototípus megfelel a gyártási költségekkel és a szállítási határidőkkel felállított követelményeknek. A termékteszteket a későbbiekben ezen végzik és több módosításon eshetnek át míg el nem nyerik végleges formájukat (végtermék).

A termékinnovációs kockázat csökkentése céljából a terméket többféle tesztnek vetik alá, ezek arra irányulnak, hogy a termék megfelelően működjön és optimális legyen a vevőknek. Három típusa van, az első az alfa teszt vagy funkcionális próba, ami arra ad választ, hogy a termék teljesíti-e a tervezett funkciókat. Második a bétateszt (termékhasználat), mely a termék működését vizsgálja a felhasználás konkrét körülményei között. A gammateszt (termék megfelelése) során a fogyasztók véleményét kéri ki, hogy a termék megfelel-e az igényeiknek, elvárásainak.

A piaci tesztelési módszerek három fő csoportba sorolhatóak: szimulált piaci teszt, próbaértékesítés, tesztpiaci módszer.

A szimulált piaci teszt során a fogyasztót vásárlási helyzetbe hozzák, és rövid időn belül mérni tudják a termék kipróbálását és az újrávásárlási szándékot. Mesterségesen kialakított bolti vásárlási körülmények közé hívják meg a vásárlókat, vagy ingyenes árumintát küldenek szét. A vevők a terméket otthon kipróbálhatják, majd visszahívják őket véleményükért.

A próbaértékesítés valóságos vásárlási körülmények között történik. Az értékesítés csak néhány üzletre terjed ki, és a reklámozás is az üzletek szintjén valósul meg. Ez a módszer az ismételt vásárlások és a termékhasználat intenzitásának megfigyelésére alkalmas, amiből következtetni lehet a várható forgalomra. Az előbbi módszerhez képest ez kevesebb költséggel jár, és kevésbé időigényes.

A tesztpiaci módszer során a teljes marketingprogramot tesztelésnek vetik alá, rendkívül költséges és időigényes. A bevont üzletek száma nagy. Általában olyan új termék piaci bevezetése előtt alkalmazzák, amikor nagy a kockázat és jelentős beruházással jár a termék gyártása. Arra használják, hogy a nyereség maximalizálása céljából hatékonyan tudják kialakítani a bevezetés programját.

A sikeres piaci tesztelést követően az új termék piaci bevezetéséhez el kell készíteni a végleges bevezetési tervet. A bevezetési terv tartalmát a stratégiai és taktikai döntések alapján alakítják ki. A célokat számszerűen is meg kell határozni, a megvalósítási időt fel kell tüntetni.

A bevezetési terv tartalma:

- 1) Vállalat céljai: stratégiai és taktikai célok, versenyelőnyök
- 2) Célpiac és pozicionálás
- 3) Termékstratégia: termékválaszték, márkanev
- 4) Árstratégia
- 5) Értékesítés
- 6) Kommunikáció – promóció
- 7) Költségvetés

8) Ellenőrzés

A piaci bevezetés előkészítését elősegíti a kritikus út elemzés, ami segíti a bevezetési döntés optimális megvalósítását. Tartalmazza az időzítés szempontjából fontos tevékenységeket, azokat időrendi sorrendbe helyezve és egymás közötti kapcsolatokat kialakítva.

A bevezetett termék követése a bevezetési időszakra és teljes életciklusára (termékéletciklus-görbe) irányul. Ebben a fázisban az alapvető feladatok a fogyasztói termékelfogadás elemzése, a versenytársak reakcióinak figyelése, a szükséges intézkedések megtétele.

Az új termék piaci bevezetési fázisának során sokat költenek reklámra, forgalmazásra, mintákra, bemutatókra, elosztásra, melyek növelik a költségeket a kiadások még nem fedezhetők. Ahogy az új termék piaca bővül és forgalma növekszik az életciklusának a növekedő szakaszába lép. Az érettségi szakaszában éri el az értékesítés a csúcspontját, a nyereség maximalizálódik. A termék értékesítésének hanyatlása a megfelelő menedzsment ellenére is bekövetkezik. Ilyenkor lehet alkalmazni a marketingkiadások csökkentését, ez a termék hanyatlásán nem fog javítani, de a vállalat jelentős kiadásoktól szabadul meg, vagy próbálják a termék életciklusát hosszabítani, újrapozicionálással vagy termékvonal bővítéssel, ilyenkor újraalkotják a termékkoncepciót és a termék új előnyt tud nyújtani a vásárlóknak.

3. Anyagok és módszerek:

Kutatásainkat a Debreceni Egyetem Műszaki Karának anyagtechnológiai laboratóriumában végeztük, ahol minden feltétel adott az előállítás kivitelezéséhez.

A kutatás során használt anyagok és laboratóriumi műszerek.

- Karragén
- Alginát
- Kristálycukor
- Desztillált víz
- Táramérleg
- Mérőhenger
- Főzőpohár
- Labortóriumai főzőlap
- Infravörös hőmérő
- Öntőformák (hőálló műanyag és fém kapszula forma)
- Szárítószekrény

- Mechanikus emulzifikátor
- Kompresszor

3.1. Problémafelvetés és célkitűzés

A kutatás során célunk létrehozni egy olyan hordozóanyagot, ami széleskörűen alkalmazható a gyógyszeriparban a hatóanyagok célba juttatása során, és leválthatja a manapság használatos PEG kapszulákat. A folyamat során elsősorban az anyag reológiai tulajdonságait, illetve az olvadási pontot vesszük alapul. A jelenleg használatban lévő kapszulák alapanyagai szobahőmérsékleten szilárd halmazállapotúak. A hőmérséklet növelésével a cellaképződési folyamat jelentős mértékben befolyásolható.

Feladatunk a megfelelő tulajdonságokkal rendelkező alapanyagok előállítása.

3.2. Kutatási kérdés

A kutatás során az alábbi kérdésre keressük a választ:

Lehetséges-e a gyógyszeriparban használatos polietilén-glikolt valamilyen természetes anyaggal helyettesíteni?

3.2.1. Konceptualizálás

Ebben a fejezetben szeretném pontosan meghatározni, hogy az egyes kifejezések milyen jelentéssel bírnak a kutatásunk során. A felmerült alapfogalmak a következők:

- Kolloid: olyan diszperz rendszer, melyben a diszpergált részecskék mérete ~ 1 - párszáz nm közé esik.
- Szilárd hab: olyan kolloid rendszer, melyben a diszperziós fázis gáz, a diszpergáló közeg pedig szilárd halmazállapotú.
- Gasztrointesztinális traktus: emésztőrendszer
- Áthaladási idő: jelen esetben az anyagoknak az emésztőrendszeren történő áthaladásához szükséges idő.
- Kapszula: a gyógyszerhatóanyagot borító műanyag tok, amely az emésztőrendszer meghatározott helyén oldódik fel, így a készítmény lokálisan tudja kifejteni a kívánt hatást.
- Zselatin: az állatok kötőszövetéből kivont kollagénből előállított szilárd anyag.
- PEG: polietilén-glikol, kőolajból előállított poliéter
- Poliszacharid: biopolimerek, melyekben a szénhidrát molekulák glikozidos kötéssel kapcsolódnak össze

- Szárítás: az a művelet, amelynek során valamilyen nedves anyagból az oldószert (többnyire vizet) részben vagy egészben elpárologtatjuk.
- Lebegés: Lebegés akkor következik be, amikor a folyadékban lévő testre ható nehézségi erő és felhajtóerő nagysága megegyezik.

3.3. Operacionalizálás

A dolgozat gyakorlati részében elsőként az általános zselésítő anyagként használt karragént tartalmazó karragén hozunk létre egy olyan rugalmassági és keménységi sajátságokkal rendelkező anyagot, amely megfelel a lebegő kapszulaként történő alkalmazás követelményeinek. Az előbbi tulajdonságok elérése érdekében kísérletsorozatot terveztünk az anyagarányok meghatározása érdekében.

A második poliszacharidunk előállítási kísérleteit az előző mintaanyag alapján alakítottuk ki. A kísérletek során vizsgáltuk az anyag viselkedését hideg, illetve meleg közegben. Ezután előállítási tervet készítettünk, melyben a poliszacharid tömegét állandó értéken tartottuk, a cukor és a víz mennyiségét pedig változtattuk. A sikeresen előállított meleg anyagokat kétféle öntőformába helyeztük, és figyeltük a zseléedési tulajdonságukat. Ezután szárítási próbát végeztünk el 36 °C-on és 55 °C-on. Ezzel azt vizsgáltuk, hogy az anyagok mennyi idő alatt veszítenek el szignifikáns vízmennyiséget.

A habosítási folyamatokat elsőként a mintaanyaggal végeztük el, majd az ezáltal nyert tapasztalatokat alapul véve az agaragar esetében is hasonlóan jártunk el.

Az általunk előállított anyagoknak vizsgáltuk a lebegési és szétesési tulajdonságait.

4. Eredmények és azok kiértékelése

A kísérlet során első lépésként ki kellett választanunk azokat a poliszacharidokat, amelyeket megfelelőnek gondoltunk a cél elérése érdekében. Ehhez előzetesen több szempontból is meg kellett vizsgálnunk ezen poliszacharidokat, többek között piaci hozzáférhetőségüket, illetve a kísérlet szempontjából fontos egyéb tulajdonságaikat, mint például a zseléedési képesség, illetve, hogy ne állati eredetű anyag legyen.

Második lépésként egy etalon anyagot hozunk létre mely a lebegő kapszula gyártásra megfelelő tulajdonsággal rendelkezik. Ez az alapanyag a karragén. A zselés anyag létrehozásához szükség van magára a poliszacharidra, továbbá cukorra és vízre. A tortazselé receptúrája alapján elkészített anyag-arány vizsgálatokat a 3.táblázat mutatja.

<i>Megnevezés</i>	<i>1.minta</i>	<i>2.minta</i>	<i>3.minta</i>
<i>Karragén (g)</i>	4	4	4
<i>Cukor (g)</i>	15	7,5	0
<i>Víz (ml)</i>	40	40	40

2. táblázat Karragénnel végzett kísérletsorozat anyagmennyiségei

Az 1. kísérlet oszlopa az ajánlott felhasználási mennyiségek csökkentett változatát mutatja, majd ezt a kísérletet elvégeztük a cukor mennyiségének felével (2.minta), végül hozzáadtunk cukor nélkül (3.minta).

Minden esetben hideg vízben oldottuk a tortazselét és a cukrot, majd az így kapott oldatot felforraltuk. Az így keletkezett fehéres-opálos oldat hűtés után gélesedést mutatott. Az anyagok keménységét, rugalmasságát vizsgálva úgy határoztunk, hogy a 2. mintát tekintjük a továbbiakban etalonnak.

4.1. Elméleti következtetés

A gélképző poliszacharidokat régóta használják az élelmiszeriparban különböző lekvárok, tortazselék előállítására, valamint gyümölcsök befőzésére.

A lekvár adalékanyagként forgalmazott poliszacharid általános receptjét alapul véve határoztam meg a zselésedéshez szükséges poliszacharid, illetve cukor mennyiségét. A leírás szerint 60 g poliszacharid 10 kg gyümölcs mennyiségéhez elegendő. 10 kg gyümölcs cukortartalma közel 800 g, ez fruktózban értendő. A fruktóz moláris tömege 180,16 g/mol, a hagyományos étkezési cukor (szacharóz) moláris tömege 342,30 g/mol, ebből feltételezhető, hogy gél kialakításához fele annyi szacharóz szükséges, mint fruktóz.

4.2. Anyagszükségletek meghatározása

Az arányok, illetve módszerek tesztelésekor az egyik komponens mennyiségét, jelen esetben a poliszacharidét állandónak tekintjük. A lehető legtöbb kísérlet megvalósítása érdekében a legkisebb, még vizuális értékkel bíró mennyiségeket használtam.

60 g agaragar 420 ml vizet képes megkötni, nem túlzottan vizes állag elérése mellett.

0,5 g agaragar használata esetén a víz mennyisége általános arányosítással:

$$0,5 \text{ g} \cdot 420 \text{ ml} / 60 \text{ g} = 3,5 \text{ ml}$$

Összesen hét kísérletet (4.táblázat) végeztem el, ebből kettő (0.1.;0.2.) egyfajta előkísérlet az agaragar hideg és meleg közegben való elegyedésének vizsgálatára.

<i>Kísérlet sorszáma</i>	<i>0.1.</i>	<i>0.2.</i>	<i>1.</i>	<i>2.</i>	<i>3.</i>	<i>4.</i>	<i>5.</i>
<i>Agaragar (g)</i>	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
<i>Cukor (g)</i>	0	0	6	6	3	3	1,5
<i>Víz (ml)</i>	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	5	3,5
<i>Forralási idő (perc)</i>	5	0	2	0	2	0	0

3. táblázat Agaragarral végzett kísérletsorozat anyagmennyiségei

A karragénról tudjuk, hogy hideg közegben is képes feloldódni, viszont az agaragar hőmérsékletéhez való viszonyát nem ismerjük. Ennek vizsgálatára a 0.1.-es sorszámú kísérlet során vizet forraltam melyben az agaragar kisebb homogenizálás hatására gond nélkül feloldódott, ezzel szemben a hideg vízben (0.2.) szinte azonnal összecsomósodott.

A következő kísérleteket annak tudatában építettem fel, hogy az agaragarnak a homogén gél kialakításához meleg környezetre van szüksége.

Az 1. kísérlet során hideg desztillált vízben oldottam fel az adott cukor mennyiségét és ezt folyamatos kevergetés mellett főzőlapon forraltam. Az így felforralt kb. 100 °C-os tútelített oldathoz adtam az agaragart és így további 2 percig forraltam együtt. Ezután hideg négyszögletes hőálló műanyag, illetve fém kapszula öntőformába öntöttem az elegyet. A hűtést jégfürdő segítségével oldottam meg. A hűtés/szárítás szükséges a zselé megszilárdulásához.

A 2. kísérletet az első alapján ismételtam meg, azzal a céllal, hogy kiderüljön, szükséges-e további forralás az agaragar hozzáadása után. Ez alapján a második forralási lépés kihagyható, ezáltal az elegy könnyebben önthetővé vált.

A következő kísérlet (3.) során a cukor mennyiségét feleztem le. Azt tapasztaltam, hogy kevesebb, de szilárdabb zselé keletkezett, mint az előző kísérletek során. Ez a kisebb összterfogatnak tudható be amit az agaragar felvenni képes. A további forralás semmilyen szignifikáns változást nem idéz elő, ezért a reprodukálások során elhanyagolható. Az oldat szinte azonnal megköt miután a poliszacharidot hozzáadtuk, ezért egyből az öntőformákba kell adagolni. A poliszacharid homogenizálódását diszpergálókészülékkel segítettam elő.

A 4. kísérlet során a víz mennyiségét 5 ml-re változtattam. Ezzel a módszerrel nem sikerült a kívánt zselés állagot elérni, ugyanis az agaragar amint vízzel érintkezett, azonnal összecsomósodott. A homogenizáló készülék használata sem vezetett eredményre.

Az 5. kísérlet alatt tovább felezttem a cukor mennyiségét, ez még nehezebben homogenizálható elegyhez vezetett, a legsűrűbb anyagot ez az eljárás eredményezte. 4 perc további forralásnál nem következett be semmilyen változás, ezután a cukor karamellizálódását lehetett megfigyelni.

4.3. Kísérletek reprodukciója

Az előző részben előállított zselék további alkalmazhatósága érdekében meg kell vizsgálni, hogy azonos körülmények mellett nagyobb mennyiségekben (jelen esetben tízszeres), a tulajdonságok megőrzése mellett megismételhető-e a gyártási folyamat.

Az gyártást minden esetben háromszor végeztem el, a homogenizáló készülék és jégfürdő használata mellett.

Az anyagszükségletek meghatározásánál a 2. 3. 5. kísérletek eredményei rendelkeztek számunkra hasznos információval ezért, ennek a három előállítási módszernek az ismételhetőségét vizsgáltam. A reprodukciók paramétereit a 5. táblázat szemlélteti.

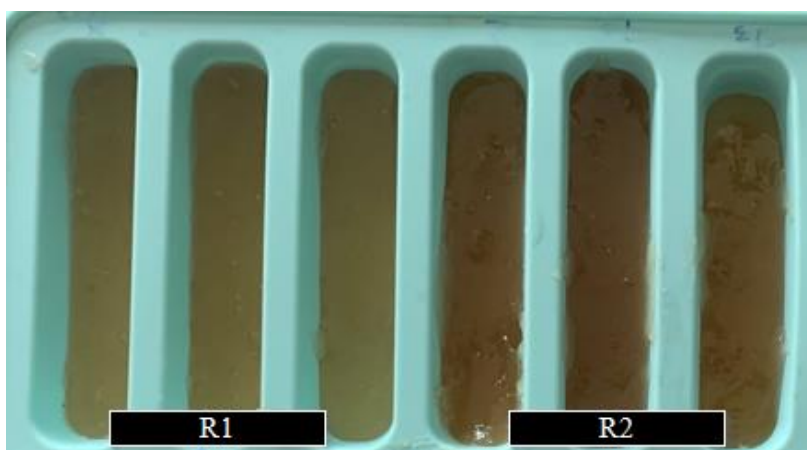
<i>Reprodukció sorszáma</i>	<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>
<i>Agaragar (g)</i>	50	50	50
<i>Cukor (g)</i>	60	30	15
<i>Víz (ml)</i>	35	35	35

4. táblázat Reprodukciós kísérlet felépítése

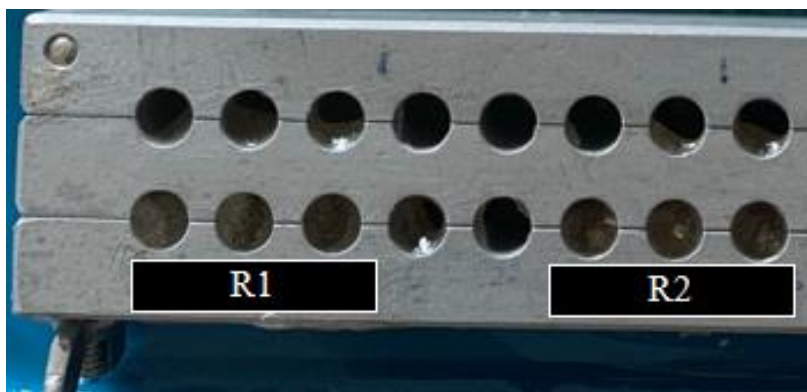
A reprodukciók során az agaragart több részleteben kellett adagolni a csomósodás elkerülése érdekében. Az R1 sorszámú ismétlések mindhárom alkalommal eredményeseknek bizonyultak, ugyanazokat a várt tulajdonságokat mutatták, mint az 2. számú kísérletben előállított anyag. Hígabb, könnyen önthető zselé keletkezett. Továbbiakban 1. anyag. A második reprodukció során teljes homogenizálás után egy még keményebb anyagot sikerült létrehozni, mint a hozzátartozó kísérletnél. Többszöri ismétléssel is ugyanazt az eredményt kaptam. Továbbiakban 2. anyag

Az 5. kísérlet során kapott anyag keménysége lenne a legmegfelelőbb számunkra, azonban a reprodukció során csupán egyszer sikerült a folyamatot megismételni. Ezért azt a módszert a továbbiakban nem vizsgáljuk.

A reprodukciók során két öntőformát használtam. Az első egy 1cm x 7cm hőálló műanyag (11.ábra), a második egy fémből készült kapszula öntőforma (12.ábra), mely 0,5 cm-es átmérővel és 2 cm-es mélységgel rendelkezik. Az előbbi forma a könnyebb száradást segítette elő, míg a második a forma kialakítására szolgált.



11. ábra Hőálló műanyagformába öntött anyagok



12. ábra Kapszula öntőformába öntött anyagok

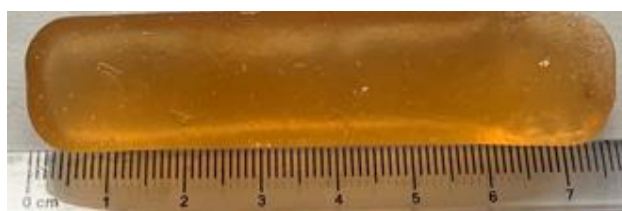
A fém öntőforma használata nem bizonyult megfelelőnek a forma kialakítására, összesen egy db kapszulát sikerült előállítani kb. egy hét levegőn való szárítás során az 1. anyagból, ami gyártási szempontból nem túl előnyös. Ez betudható a forma zártságának, így az anyag nem tud rendesen száradni, ragados marad. Ezért a jövőben egy másféle kapszula formára volna szükség vagy a meglévő formát valamilyen tapadásgátló anyaggal kellene kezelni. A formába öntés kimenetelét a 13. ábra mutatja.



13. ábra Formázás kimenetele

4.4. Szárítási kísérlet

Az anyagok megszilárdult állapotban is sok nedvességet tartalmaznak, ami a zselé sűrűségét növeli, így valószínűtlen, hogy a készítmény alkalmazható lenne lebegő kapszulaként. A műanyag öntőformában megszilárdult anyagok (14.ábra) szárítását szárítószekrényben végeztük, a vizsgálatot 36 °C-on 25-175 percig folytattuk. Az anyagokat táramérlegen mértük, az így kapott tömegeket a 6.táblázat mutatja.

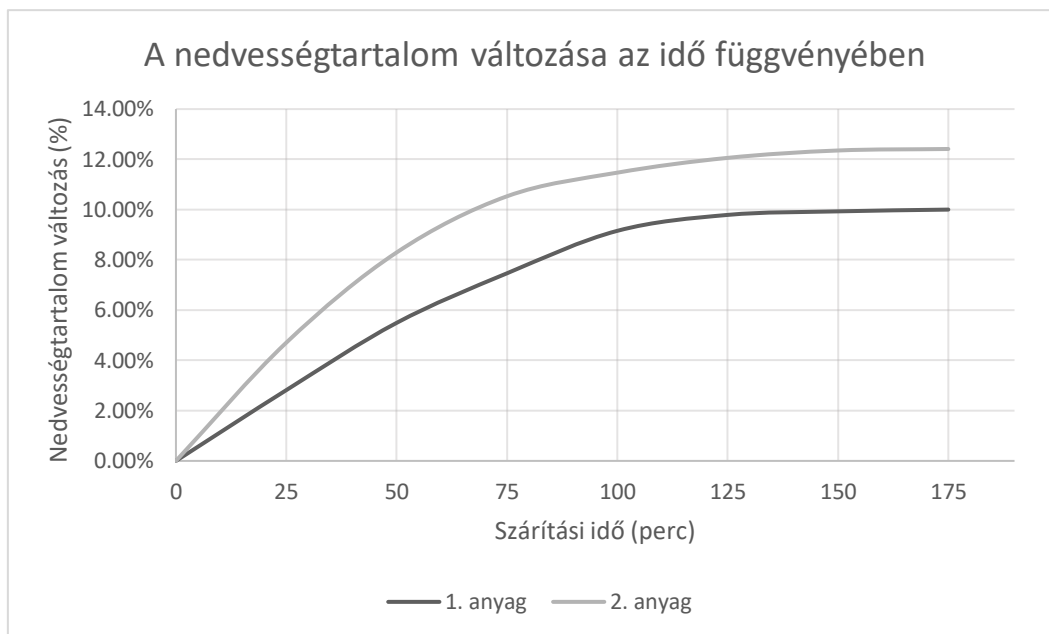


14. ábra Előállított agaragar tömb (1 cm x 7,5 cm x 0,7cm)

Sorszám	1. Anyag			2. Anyag		
	Szárítási idő (perc)	tömeg (g)	Nedvesség tartalom változás	Szárítási idő (perc)	tömeg (g)	Nedvesség tartalom változás
1.	0	14,2	0	0	17	0
2.	25	13,8	2,82%	25	16,2	4,71%
3.	50	13,42	5,49%	50	15,59	8,29%
4.	75	13,14	7,46%	75	15,21	10,53%
5.	100	12,9	9,15%	100	15,05	11,47%
6.	125	12,81	9,79%	125	14,95	12,06%
7.	150	12,79	9,93%	150	14,9	12,35%
8.	175	12,78	10,00%	175	14,89	12,41%

5. táblázat 36 °C-on elvégzett szárítás során mért nedvességtartalom vesztes

A táblázatról leolvasható, hogy az idő elteltével hány % vizet veszített az adott anyag a szárítás előtti állapothoz képest. A kapott százalék változásokat a 15. ábra vizualizálja.



15. ábra Nedvességtartalom változása az idő előrehaladtával

A két anyag görbéje nagyfokú hasonlóságot mutat. A függvényen látható, hogy számottevő vízmennyiségvesztés 0 és 100 perc között következett be, ezután a függvény értékei állandósultak, 125 perc után már nincs szignifikáns változás.

Mivel 125 perc szárítás túlságosan hosszú folyamat, ez gyártási szempontból nem túl hatékony, ezért a következő kísérletben az 1. és 2. anyagból két új mennyiséget készítettünk, melyeket műanyagpohárba öntöttünk és azonnal szárítottunk.

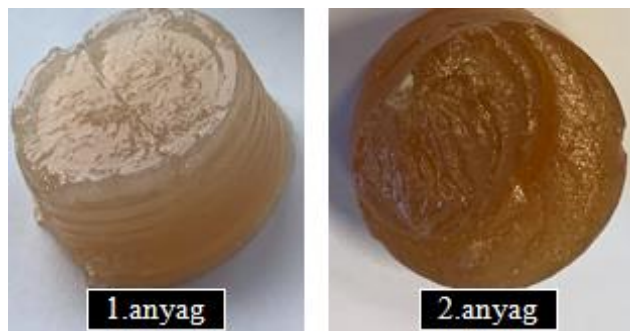
A szárításokat két hőmérsékleten: 36 °C és 55 °C-on (7.táblázat) végeztük 30 percig. Az új hőmérséklet kiválasztása szempontjából fontos volt, hogy az anyagok ne veszítsék el szerkezetüket, melynek bekövetkezése magasabb hőmérsékleten meglehetősen valószínű.

	Szárítás előtt (g)	Szárítás után (g)	Nedvességtartalom változás
1. anyag (36 °C szárítás)	30,17	28,97	3,98%
1. anyag (55 °C szárítás)	29,9	27,3	8,70%
		<i>Hatékonyság növekedése</i>	4,72%
2. anyag (36 °C szárítás)	28,79	24,2	15,94%
2. anyag (55 °C szárítás)	24,92	19,93	20,02%
		<i>Hatékonyság növekedése</i>	4,08%
pohár tömege = 1,69 g		<i>Hatékonyság átlaga</i>	4,40%

6. táblázat 36 °C és 55 °C-on elvégzett szárítás teljesítményének összehasonlítása

A hőmérséklet növelése plusz 4,40 %-os átlagos szárítási hatékonyságot eredményezett.

Az 55 °C-os szárítás után az anyagok megszilárdultak, a formákból könnyen ki lehetett őket venni. Az 1. anyag nedvesebb tapintású és lágyabb a 2.-hoz viszonyítva.



16. ábra 55°C-os szárítás után kapott anyagok

Ezután az anyagok vízben való szétesését, oldódását vizsgáltuk. Minél később esik szét a készítményünk, annál inkább alkalmazható lebegő kapszulaként. Az 1. anyag esetében ez az idő 5 perc, míg a másodiknál 40-50 perc volt. Ez a kísérlet továbbá megmutatta, hogy anyagok még nem képesek a vízben fent maradni.

4.5. Habosítás

Az előzőekben előállított zseléket további 5 napig hagytuk a levegőn száradni, hogy vizsgáljuk az anyagok tartósságát. Az első anyag elvesztette rugalmas állagát, valamint kikristályosodott. Mivel minőségét nem tudta megőrizni ezért gyógyszeriparban történő alkalmazásra alkalmatlan, így még egyelőre több okunk volt arra, hogy a habosítási technológiát a második anyagra fejlesszük ki. A habképzésre azért van szükség, hogy az anyag sűrűségét lecsökkentsük, így lebegő formát kapjunk, valamint a hatóanyag a képződött szilárd buborékok felületén kötődik meg.

Alapvetően a habképzés technológiája egyszerű, valamilyen homogenizáló berendezéssel folyamatos kevertetést érünk el, miközben melegítjük az anyagot, eközben gázt juttatunk az anyag belsejébe ami a lehűlésnél buborék formájában az anyagban reked.

A technológia szempontjából fontos paraméterek, az olvadék sűrűsége és hőmérséklete, a keverés hatásfoka (fordulat/perc), a gáz kiválasztása és nyomása.

4.5.1. Az etalon karragén habosítása

Első lépésben az etalon anyagunk habosítását kíséreltük meg. Ehhez a karragénnel végzett második számú kísérlet alapján hoztuk létre az olvadékunkat, felforralás után a főzőlapról levéve azonnal megkezdtük a habosítást. A keveréshez Turrax típusú homogenizálót használtunk, 6000 fordulat/perc hatásfokon. A buborékok előállítására 0,7 bar nyomású levegőt vezettünk a rendszerbe. A kísérlet negatív eredményhez vezetett, ugyanis amint megszűnt a keverék melegítése, az folyamatosan gélesedést mutatott, ezáltal a levegő nem tudott az anyagba jutni.

Második nekifutásra az olvadékot folyamatos melegítés közben próbáltuk habosítani, ezzel a módszerrel sikerült buborékokat előállítani, melyek azonban nem lettek stabilak, szétfolytak, szétestek.

A két kísérlet tapasztalatai alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az anyagban 100 °C-on következik be számottevő változás, ami a gélesedéshez vezet, efelett a hőmérséklet felett az anyag újra megolvad. Ezért a következő kísérletben 75-80 °C-on tartjuk az olvadékot és ekkor kezdjük el a keverést, illetve a levegő bevezetését. Ezután több lépésben ismétljük a hőmérséklet növelését és a habosítást. Ezzel a módszerrel sikerült az anyag felszínén habot képezni. A keletkezett habból kisebb részleteket emeltünk le (17.ábra), majd hideg fémfelületre helyeztük, ahol az anyag 1 perc alatt megszilárdult.



17. ábra Habosított szilárd karragén

Az anyag újbóli melegítése a zselé részleges szétesését eredményezi, ebben az állapotban ismétljük a melegítési és hűtési folyamatokat addig a pontig, míg az egész anyag mennyisége be nem habosodik. Ezzel a technológiával egy viszonylag nagyobb térfogatú, mikrobuborékokat tartalmazó tömböt (18.ábra) sikerült létrehozni, viszonylag rövid hűtési idő alkalmazásával.



18. ábra Előállított mikrobuborékokat tartalmazó karragén tömb

4.5.2. Agaragar habosítása

A karragénnel végzett habosítási kísérlet hibalehetőségeit kizárva, az agaragar esetében nem vártuk meg a cukor oldat forrását, 75 °C -on adagoltuk a hozzá a poliszacharidot. A 2. anyagot állítottuk elő, majd próbáltuk meg habosítani. A probléma ezzel az anyaggal az, hogy

amint csökken a rendszer hőmérséklete azonnal megszilárdul, így a gázinjektálásnál használt tű eltömődött, amint az anyaggal találkozott.

Következő lépésben újból előállítottuk az anyagot, majd 10 ml vizet adtunk hozzá, hígítási céllal. Ezzel elértük, hogy gáz kerüljön az anyagba, a képződő buborékokat hűtés során sikerült csapdába ejteni.



19. ábra Habosított szilárd agaragar

4.6. Úszási, lebegési próba

Ezzel az egyszerű kísérlettel a gyomorfolydékon való lebegést szeretnénk szimulálni. Arra keressük a választ, hogy az általunk előállított szilárd habok tartalmazznak-e annyi gázbuborékot, amivel képesek a víz felszínén maradni. A szétesési próbánál láthattuk, hogy a megszilárdult poliszacharid sűrűsége nem elég kicsi ahhoz, hogy fent maradjon a vízen, azonnal elsüllyedt.

Egy 1000 ml-es főzőpoharat 600 ml vízzel töltöttünk fel és a karragén, illetve az agaragar habok kisebb darabjait helyeztük el a víz felszíne alatt, ezzel vizsgálva azt, hogy nem a felületi feszültség hatására maradnak a habok folyadék felszínén. A habok túlnyomó mennyisége sikeresen teljesítette a lebegési próbát, többek között a nagyobb méretű karragén tömb is.



20. ábra Lebegési próba eredményei

5. Összegzés

A kifejleszteni kívánt cellás szerkezetű poliszacharid mátrixú kapszula célja gyógyászati felhasználású. A természetes eredetű poliszacharid alkalmazásával megpróbáljuk kiváltani az elterjedten használt kőolajból előállított PEG-et, amely egyes esetekben allergiát okoz a páciensekben. A kifejleszteni kívánt kompozittal csökkenthető a gyártás ökológiai lábnyoma. A betegségekben szenvedőkre kedvező hatása lehet a kompozitnak, mivel csökkenthető a gyógyszerek hordozó anyagai által kiváltott mellékhatások.

Az irodalmi összefoglalóból látható, hogy számos környezeti (gasztrointesztinális) hatásnak kell megfelelnie a hordozóanyagoknak a megfelelő helyen és időben történő hatóanyag leadás megvalósítása érdekében. A poliszacharidok közül az agaragart tartottuk a lemegfelelőbbnek, mind egészségügyi, mind költséghatékonysági szempontból.

Kutatásunk során meghatároztuk a legkeményebb és még gyártható poliszacharid zseléhez szükséges alapanyag arányokat majd vizsgáltuk annak reprodukálhatóságát. Az általunk előállított anyag gyártása könnyen ismételhető és megfelelő szétesési tulajdonságokkal rendelkezik. A szárítási próba során láthattuk, hogy az anyagunk mennyi víz elvesztésére képes.

A habosítási technológia elméletét a karragén mintaanyagra teszteltük, majd átültettük az agaragar habosítására. Többszöri próbálkozás során, a sikertelen előállítások tapasztalataival, a problémák megértésével végül sikerült a szilárd hab szerkezetű poliszacharid előállítása.

A dolgozatból látszik, hogy termékünk az ötletelés szakaszából átlépett a megvalósíthatóság, prototípus kifejlesztésének szakaszába.

6. Források

1. Patzkó Á. *A kolloidika alapjai*. József Attila Tudomány Egyetem; 1998:1-114.
<http://hdl.handle.net/2437/89606>.
2. Náray-Szabó, Gábor, Bodor, Andrea,. *Kémia*. Budapest: Akadémiai Kiadó; 2013.
3. Bienvenu Y. Application and future of solid foams. *Comptes Rendus Physique*. 2014;15(8):719-730. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1631070514001339>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crhy.2014.09.006>.
4. Dr. László K. Szilárd habok, pórusos anyagok. . 2016:18.
5. Yang R, Liang Y, Hong S, et al. Novel low-temperature chemical vapor deposition of hydrothermal delignified wood for hydrophobic property. *Polymers (Basel)*. 2020;12(8). Accessed Oct 13, 2021. doi: 10.3390/polym12081757.
6. Gao K, Li R, Yang J. Dynamic characteristics of functionally graded porous beams with interval material properties. *Eng Struct*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141029619320711>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.engstruct.2019.109441>.
7. Tomasko DL, Burley A, Feng L, et al. Development of CO₂ for polymer foam applications. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2009;47(3):493-499. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896844608003586>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2008.10.018>.
8. Mao X. Processing of ceramic foams. *Recent Advances in Porous Ceramics*. 2018;31.
9. Yatağanbaba A, Kurtbaş İ. Effect of heating position on thermal energy storage in cavity with/without open-cell metallic foams. *Experimental Heat Transfer*. 2016;29(3):355-377. <https://doi.org/10.1080/08916152.2014.989376>. Accessed Oct 13, 2021. doi: 10.1080/08916152.2014.989376.
10. Tibor C, Gaál János, Nagy Péter. *A polimertechnika alapjai*. 2. utánnny. ed. Műegyetemi Kiadó; 2006. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=cat06380a&AN=deb.bibDEK00652255&site=eds-live>.
11. Global polymer foam material market 2021 leading strategies and growth status to 2027 – dow, BASF, recticel, rogers. . . <https://manometcurrent.com/global-polymer-foam-material-market-2021-leading-strategies-and-growth-status-to-2027-dow-basf-recticel-rogers/>.
12. Ceramic foam filters ZrO₂ D 50x20 mm 10 PPI - insertec. . . <https://www.insertec-store.com/ceramic-foam-filter-zro2-d-50-x-20-mm-10-ppi.html>.

13. High porosity ni foam metal foam porous nickel foam for battery - buy ni foam,metal foam,nickel foam product on alibaba.com. . . https://www.alibaba.com/product-detail/High-Porosity-Ni-Foam-metal-foam_1600243985891.html.
14. Marieb, Elaine Nicpon,,Hoehn, Katja,,. *Human anatomy & physiology*. San Francisco: Benjamin Cummings; 2010.
15. Reinus John F, Douglas Simon. *Gastrointestinal anatomy and physiology: The essentials*. ; 2014. 10.1002/9781118833001.
16. Zamani F, Jahanmard F, Ghasemkhah F, et al. Chapter 7 - nanofibrous and nanoparticle materials as drug-delivery systems. In: Andronesu E, Grumezescu AM, eds. *Nanostructures for drug delivery*. Elsevier; 2017:239-270.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323461436000075>.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46143-6.00007-5>.
17. Martinez MN, Amidon GL. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: A review of fundamentals. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(6):620-643.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12043951/>. Accessed Oct 18, 2021. doi: 10.1177/00970002042006005.
18. Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: Possible determinants and implications for therapy with aminosaliclates and other drugs. *Gut*. 2001;48(4):571-577. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11247905/>. Accessed Oct 18, 2021. doi: 10.1136/gut.48.4.571.
19. Hua S, Marks E, Schneider JJ, Keely S. Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: Selective targeting to diseased versus healthy tissue. *Nanomedicine*. 2015;11(5):1117-1132.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25784453/>. Accessed Oct 18, 2021. doi: 10.1016/j.nano.2015.02.018.
20. Hodayun B, Lin X, Choi H. Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals. *Pharmaceutics*. 2019;11(3).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30893852/>. Accessed Oct 18, 2021. doi: 10.3390/pharmaceutics11030129.
21. Manoj K, Deepak K. An overview on various approaches and recent patents on gastroretentive drug delivery systems. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2018;12(2):84-92. <https://www.eurekaselect.com/160325/article>. Accessed Oct 18, 2021.
22. Awasthi R, Kulkarni GT. Decades of research in drug targeting to the upper gastrointestinal tract using gastroretention technologies: Where do we stand? *Drug Deliv*.

- 2016;23(2):378-394. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25026414/>. Accessed Oct 18, 2021. doi: 10.3109/10717544.2014.936535.
23. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(5):501-508. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890020/>. Accessed Oct 18, 2021. doi: 10.1016/j.coph.2006.04.007.
24. Gareb B, Eissens AC, Kosterink JGW, Frijlink HW. Development of a zero-order sustained-release tablet containing mesalazine and budesonide intended to treat the distal gastrointestinal tract in inflammatory bowel disease. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016;103:32-42. Accessed Oct 18, 2021. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.03.018.
25. Kaur G, Arora M, Ravi Kumar, M. N. V. Oral drug delivery technologies-A decade of developments. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;370(3):529-543. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010845/>. Accessed Oct 18, 2021. doi: 10.1124/jpet.118.255828.
26. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene Glycol–Induced systemic allergic reactions (anaphylaxis). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(2):670-675. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219820310072>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.029>.
27. Pharmaceutical third party manufacturing for zeaxanthin astaxanthin L glutathione softgel capsule. <https://www.indiamart.com/proddetail/pharmaceutical-third-party-manufacturing-for-zeaxanthin-astaxanthin-l-glutathione-softgel-capsule-14349076373.html>.
28. Hard capsules everything you need to know | gelita. <https://www.gelita.com/en/Hard-Capsules>. Accessed Oct 19, 2021.
29. Yadav H, Karthikeyan C. 1 - natural polysaccharides: Structural features and properties. *Polysaccharide Carriers for Drug Delivery*. 2019:1-17. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081025536000015>. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102553-6.00001-5>.
30. Singh AK, Bhadauria AS, Kumar P, Bera H, Saha S. 2 - bioactive and drug-delivery potentials of polysaccharides and their derivatives. In: Maiti S, Jana S, eds. *Polysaccharide carriers for drug delivery*. Woodhead Publishing; 2019:19-48. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081025536000027>. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102553-6.00002-7>.
31. Shariatnia Z. Chapter 2 - pharmaceutical applications of natural polysaccharides. *Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications*. 2019:15-57.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128170557000029>. doi:
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817055-7.00002-9>.

32. Kumbar S, Laurencin C, Deng M. *Natural and synthetic biomedical polymers*. Newnes; 2014.

33. Guedes AC, Amaro HM, Sousa-Pinto I, Malcata FX. Chapter 16 - algal spent biomass—A pool of applications. In: Pandey A, Chang J, Soccol CR, Lee D, Chisti Y, eds. *Biofuels from algae (second edition)*. Elsevier; 2019:397-433.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444641922000160>.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64192-2.00016-0>.

34. Vágási Mária. *Újtermék-marketing*. Nemzeti Tankönyvkiadó Rt.; 2001.