



---

BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM  
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR  
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

**Folyamatos technológiák alkalmazása  
hatóanyagok szilárd diszperzióinak előállítására**

Tézisfüzet

Szerző: Vigh Tamás  
Témavezető: Dr. Marosi György  
Konzulens: Dr. Nagy Zsombor Kristóf

Szerves Kémia és Technológia Tanszék  
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Budapest, 2015

# 1 Bevezetés

Miközben a forgalomban lévő engedélyezett gyógyszeripari termékek minden kétséget kizáróan megfelelnek a szigorú minőségi követelményeknek, a minőség költsége nagyon magas, több mint 20%; a minőség a szűk elfogadási határértékekhez képest széles tartományban ingadozik, és néhány esetben akár az 50%-ot is elérheti a selejtarány. Az iparági gyártási folyamatok tehát messze nem elég hatékonyak; a készülékek kihasználtsága is csak 30–40%-os. A költségek növekedése továbbá jobban gyorsult az elmúlt években, mint ahogyan az évente kifejlesztett új hatóanyagok száma és a piac növekedett. Mivel az ipari kiadások 36%-át a termelésre fordítják, a minőséggel összefüggő költségek mérséklésével versenyelőny biztosítható. Azáltal, hogy a hagyományosan alkalmazott szakaszos eljárásokat folyamatos technológiákra cseréljük, jelentős költségcsökkentést érhetünk el a kutatásban, fejlesztésben és a gyártásban.

## 2 Szakirodalmi háttér, célkitűzések

### Folyamatos technológiák

A szabályozó hatóságok az utóbbi időben kifejezetten támogatják az innovatív megoldásokat a gyógyszeripari gyártásban. A lehetséges újításokat az ipari szereplők (pl. a Pfizer, a Novartis és a GSK) is kutatják. E trend részeként az elkövetkező években valószínűleg teret nyernek a folyamatos technológiák ezen a területen, hiszen ezek működtetésében kevesebb az időbeli ingadozás, a bizonytalanság, és ezért könnyebben kiismerhetők, mint a szakaszos folyamatok. Emellett a szükséges emberi munka mennyiségének tekintetében költséghatékonyabbak, megbízhatóbbak, továbbá csökkenthetik a beruházási költségeket<sup>1</sup>. Nyomon követésük és automatizálásuk könnyebb, és egyenletes minőségű terméket szolgáltatnak.

Azok a folyamatos eljárások, amelyek során egy hatóanyagot inert szilárd mátrixban oszlatnak el és adott esetben amorfizálnak, azaz szilárd diszperziókat képeznek, (ilyen pl. az olvadékextrúzió és az elektrosztatikus szálképzés), megfelelőnek bizonyultak a hatóanyagok kioldódásának szabályozására (a kioldódás gyorsítására, elnyújtására, ill. helyhez kötésére). Ezáltal gyakran a biohasznosulás is javítható<sup>2</sup>. Különös figyelmet kell fordítanunk a rosszul oldódó vegyületek kioldódásának javítására, mert ezek az újonnan felfedezett hatásos gyógyszer-molekulák 70–90%-át teszik ki. Ugyanakkor ahhoz, hogy az előnyöket minél szélesebb körben ki tudjuk használni, ki szükséges terjesztetünk eme újszerű folyamatos technológiák alkalmazásának határait, ill. javítanunk kell a gyártott termékek egyes hátrányos tulajdonságait (1. táblázat).

### Olvadékextrúzió

Az olvadékextrúzió egy nagy termelékenységgű és oldószermentes eljárás, amellyel általában gond nélkül biztosítható nagy hatóanyag-tartalom. A beoldással történő amorfizálás azonban hosszabb ideig

---

<sup>1</sup> K. Plumb, *Chem. Eng. Res. Des.* **83** (2005) 730–738.

<sup>2</sup> C. Leuner, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **50** (2000) 47–60.

tarthat; a hőre érzékeny hatóanyagok feldolgozása esetén pedig részleges bomlást tapasztaltak<sup>3,4</sup>, amely mértéke valószínűsíthetően kapcsolatban áll a hőmérséklettel és a tartózkodási idővel. Emiatt fontos annak vizsgálata, hogy a folyamatparaméterek miként befolyásolják az amorfizációt és a degradációt.

Az extrúzió során elszenvedett hőterhelés előnyösen csökkenthető a szuperkritikus szén-dioxid ideiglenes lágyító hatásának kihasználásával, ami a termelékenység növelését is lehetővé teszi. Az ígéretes előnyök – úgymint a fajlagos felület megnövelése – ellenére ezt a technikát alig alkalmazták ez idáig azonnali kioldódású kísérleti készítmények előállítására<sup>5,6,7</sup>.

Az olvadékestrúzió még időtakarékosabb és költséghatékonyabb lehet, ha egyszerre több termék-tulajdonság finomhangolására van lehetőség. Olyan szilárd készítmények fejlesztésével, amelyek a gyomorban az átlagosnál hosszabb ideig tartózkodnak és a hatóanyag kioldódását elnyújtják, időben egyenletesebbé tehető a felszívódás. Ilyen rendszerek például a mukoadhezív (azaz nyálkához tapadó) készítmények. Rövid abszorpciós szakaszú hatóanyagok esetében még a biohasznosulás is javítható ilyen módon.

**1. táblázat:** Az olvadékestrúzió és az elektrosztatikus szálképzés összehasonlítása fontos technológiai és termékjellemzők mentén

	Olvadékestrúzió	Elektrosztatikus szálképzés
<b>Feldolgozás</b>		
<b>Hőterhelés</b>	• Jelentős	✓ Nincs
<b>Oldószerhasználat</b>	✓ Oldószermentes	• Oldószer alapú
<b>Terméktulajdonságok</b>		
<b>Nagy hatóanyag-tartalom</b>	✓ Elérhető	• Nedvesedési problémák
<b>Fajlagos felület</b>	• Általában kicsi	✓ Nagy
<b>Amorfizáció</b>	• Néha részleges	✓ Általában teljes
<b>Örölhetőség</b>	✓ Általában jó	• Általában rossz

### Elektrosztatikus szálképzés

Az elektrosztatikus szálképzés fő előnye a hagyományos olvadékestrúzióhoz viszonyítva az, hogy nagy fajlagos felület biztosítható (ami nagyban hozzájárulhat az azonnali kioldódáshoz), hogy pillanatszerűen teljes amorfizáció történik, és hogy alacsony hőmérsékleten végezhető az eljárás. Azonban ha nagy mennyiségű lipofil hatóanyagot ágyazunk a szálakba, a leromló nedvesíthetőség késleltetheti a kioldódást. További hátrány, hogy a gyorsan oldatba kerülő, rossz oldhatóságú hatóanyagok helyi túltelítődés következtében kicsapódhatnak.

<sup>3</sup> M.M. Crowley, F. Zhang, M.A. Repka, S. Thumma, S.B. Upadhye, S. Kumar Battu, J.W. McGinity, C. Martin, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **33** (2007) 909–926.

<sup>4</sup> C. Capone, L. Di Landro, F. Inzoli, M. Penco, L. Sartore, *Polym. Eng. Sci.* **47** (2007) 1813–1819.

<sup>5</sup> Z.K. Nagy, M. Sauceau, K. Nyúl, E. Rodier, B. Vajna, G. Marosi, J. Fages, *Polym. Adv. Technol.* **23** (2012) 909–918.

<sup>6</sup> G. Verreck, A. Decorte, K. Heymans, J. Adriaensen, D. Cleeren, A. Jacobs, D. Liu, D. Tomasko, A. Arien, J. Peeters, P. Rombaut, G. Van den Mooter, M.E. Brewster, *Eur. J. Pharm. Sci.* **26** (2005) 349–358.

<sup>7</sup> G. Verreck, A. Decorte, K. Heymans, J. Adriaensen, D. Liu, D.L. Tomasko, A. Arien, J. Peeters, P. Rombaut, G. Van den Mooter, M.E. Brewster, *J. Supercrit. Fluids* **40** (2007) 153–162.

Ha a szálás termékből tablettát vagy kapszulát szeretnénk előállítani, akkor az elektrosztatikus szálképzés követő műveletei között szükség van egy aprítási lépésre. E követelmény miatt az ez idáig kifejlesztett kísérleti nanoszövedék készítmények többsége nem dolgozható tovább. Nagy szükség van tehát olyan mátrixokra, amelyek előkezelés nélkül apríthatók vagy őrölhetők, és ugyanakkor biztosítják a kívánt kioldódási profilt.

### A fizikai és kémiai jellemzés újszerű módszerei

Az elektrosztatikus szálképzés és az olvadékeextrúzió nyomon követése általában nem terjed ki a feldolgozás alatt álló szilárd diszperziók fizikai és kémiai jellemzésére. A közelmúltban történtek kísérletek, amelyekben a gyártókészülékeket e célra megfelelő szondákkal látták el<sup>8,9</sup>, de több módszerről kell ismereteket szereznünk ahhoz, hogy az egyes technikák előnyeit és alkalmazhatóságát megfelelően értékelni tudjuk. Az in-line és on-line módon alkalmazható technikák vizsgálata kiemelt fontosságú az FDA (az amerikai gyógyszerhatóság) *Process Analytical Technology* című, a folyamatfelügyelő- és analízáló technológiákról szóló iránymutatása szerint.

Az irodalmi áttekintéssel összhangban az alábbi kísérleteket terveztük elvégezni:

1. A trimetazidin 2HCl **mukoadhezív és egyben elnyújtott hatóanyag-leadású olvadékeextrúziós készítményeinek** kifejlesztése simplex rácsos kísérletterv mentén, poliakrilsav, poli(etilén-oxid) és polietilén-glikol mátrixanyagok használatával
2. Azonnali kioldódású spironolakton/Eudragit E szilárd diszperziók olvadékeextrúziója faktoros kísérleti terv mentén. Ezek felhasználásával a **transzmissziós Raman-spektrometria** alkalmazhatóságának vizsgálata szilárd diszperziók tisztaságának és maradék kristályosságának jellemzésére, és Raman becslések alapján annak vizsgálata, hogy a **folyamatparaméterek milyen kapcsolatban állnak az amorfizációval és a hatóanyag-degradációval**
3. Spironolakton/Eudragit E szilárd diszperziók habosítása annak érdekében, hogy a **szuperkritikus fluidummal segített olvadékeextrúziós technológia** alkalmazhatóságát vizsgáljuk, a **folyamatparaméterek és a habszerkezet közötti kapcsolatot** feltárjuk, és a hatóanyag-degradációt mérsékeljük
4. A gyengén vízoldható spironolakton hőterheléstől mentes, hidroxipropil- $\beta$ -ciklodextrin (HP $\beta$ CD) segédanyaggal végzett **polimermentes elektrosztatikus szálképzése** a hatóanyag kioldódásának javítása céljából
5. Jól nedvesedő poli(vinil-pirrolidon) PVP nanoszálak készítése HP $\beta$ CD adalékkal, s ezáltal **nagy hatóanyag-töltetű készítmények kioldódásának gyorsítása** és a **gyors kioldódást követő kicsapódás gátlása**
6. **Őrölhető elektrosztatikusan szálképzett szilárd flubendazol-készítmények** fejlesztése HP $\beta$ CD segédanyag használatával, ill. az eljárás **méretnövelése**

---

<sup>8</sup> L. Saerens, L. Dierickx, B. Lenain, C. Vervaet, J.P. Remon, T. De Beer, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **77** (2011) 158–163.

<sup>9</sup> L. Saerens, L. Dierickx, T. Quinten, P. Adriaenssens, R. Carleer, C. Vervaet, J.P. Remon, T. De Beer, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **81** (2012) 230–237.

### 3 Kísérleti és vizsgálati módszerek

#### **Elektrosztatikus szálképzés**

- fecskendőpumpa (SEP-10S Plus, Aitecs, Vilnius, Litvánia)
- nagyfeszültségű tápegység (NT-35 High Voltage DC Supply, MA 2000, Nagykanizsa)

#### **Olvadékextrúzió**

HAAKE MiniLab II (Thermo-Haake, Karlsruhe, Németország)

#### **Szuperkritikus fluidummal segített olvadékextrúzió**

Módosított egycsigás extrúder (SCAMEX, Crosne, Franciaország)

Nyomásálló fecskendőpumpa (260D, ISCO, Lincoln, NE, USA)

#### **Pásztázó elektronmikroszkópia (SEM)**

JEOL 6380LVa (JEOL, Tokió, Japán)

#### **Habok porozitása**

Hélium piknometria (AccuPYC 1330, Micromeritics, Norcross, GA, USA)

Tömeg és térfogat mérése

#### **Nagyteljesítményű folyadékkromatográfia (HPLC)**

Agilent 1200 sorozatbeli HPLC, Alltech® Inertsil ODS-2 oszlop, Agilent Eclipse XDB-C18 5 µm (4.6 mm × 150 mm) oszlop, Agilent 6130 Quadrupole MS rendszer (Santa Clara, CA, USA)

#### **Differenciális pásztázó kalorimetria (DSC)**

Setaram DSC 92 készülék (Caluire, Franciaország)

TA Q2000 instrument (New Castle, DE, USA)

#### **Por-röntgendiffrakció (PXRD)**

PANalytical X'pert Pro MPD röntgendiffraktométer (Almelo, Hollandia)

#### **Transmissziós Raman-spektrometria (TRS)**

AccuRA spektrométer (Horiba Jobin Yvon, Longjumeau, Franciaország)

#### **Konfokális Raman-térképezés (CRM)**

Horiba Jobin-Yvon LabRAM rendszer Olympus BX-40 optikai mikroszkóppal csatolva (Horiba Jobin Yvon, Longjumeau, Franciaország)

#### **Raman-spektrumok és térképek kemometriai értékelése**

LabSpec 5.41 szoftver (Horiba Jobin Yvon, Longjumeau, Franciaország)

#### **A hatóanyagok *in vitro* kioldódásának mérése**

- Erweka DT6 készülék (Erweka, Heusenstamm, Németország) és Hewlett-Packard HP 8452A UV-VIS spektrofotométer (Palo Alto, USA)
- PTWS 600 készülék (Pharma Test Apparatebau AG, Hainburg, Németország) Hewlett-Packard HP 8453G UV-VIS spektrofotométerrel kapcsolva (Palo Alto, USA)

#### **Rat pharmacokinetics**

Hím Sprague-Dawley® patkányok

#### **Hárompontos hajlítás**

Q800 (TA Instruments, New Castle, DE, USA) dinamikus mechanikai analizátor

#### **Mukoadhézió mérése**

AR2000 reométer (TA Instruments, New Castle, DE, USA)

## **4 Eredmények**

Elsőként alkalmaztunk olvadékextrúziót az angina kezelésére használatos trimetazidin 2HCl (TMZ) hatóanyag formulálására. Olyan mátrixkészítményeket fejlesztettünk ki, amelyek elnyújtják a kioldódást, és egyben mukoadhéziók. E készítményekkel várhatóan biztonságosabbá tehető a gyógyszer adagolása. A részlegesen térhálósított poliakrilsav (Carbopol® 971), a poli(etilén-oxid) (POLYOX™ WSR N-12K) és a 20 000 Da molekulatömegű polietilén-glikol alkotta polimerrendszer robusztusnak bizonyult, amelynek széles tartományokban változtathatjuk az összetételét, s ezáltal finomhangolhatjuk a funkcionális tulajdonságokat.

A mátrixösszetételt szimplex rácsos kísérletterv mentén változtattuk. A különböző mátrixok kioldódást késleltető hatását *in vitro* mértük. Míg a kristályos (kiindulási) TMZ nagyon gyorsan feloldódott savas közegben, a szilárd diszperziókból készített tablettákból jelentősen lassabb volt a kioldódás (>10 h). Mivel a PXRD vizsgálatok kimutatták, hogy a hatóanyag polimorfája nem változott a feldolgozás során, a lassabb kioldódás csakis az extrúziós mátrix hatásának tudható be. Azt, hogy csak csekély mértékű amorfizáció ment végbe, a Hoftyzer és Van Krevelen-féle oldhatósági paraméterekkel végzett számítások is magyarázzák. Kimutattuk, hogy a kioldódást leginkább a Carbopol részarányának növelésével lehet lassítani. A kioldódási hatékonyság összetétel-függését regresszió segítségével statisztikailag írtuk le.

Az olvadékextrúzióval előállított készítmények és a kiindulási anyagok mukoadhézióját szakításvizsgálattal jellemeztük azt követően, hogy a készítményekből préselt korongokat nedvesített mucin/mikrokristályos cellulóz korongokkal hoztuk érintkezésbe. Érdekes módon több esetben szignifikánsan nagyobb volt az adhézión munká, mint amit a polimer komponensek mukoadhéziója alapján vártunk. A kioldódási hatékonysághoz hasonlóan a mukoadhézió is szabályozhatónak bizonyult az összetétel változtatásával. Feltételezve, hogy a legnagyobb mukoadhézió és a leginkább elnyújtott kioldódás a cél, az optimális összetétel megállapításánál kompromisszumra van szükség, mert a tulajdonságok eltérő függést mutatnak a mátrixpolimerek arányától.

Az olvadékeextrúzió egy másik, széles körben vizsgált alkalmazása a vízben rosszul oldódó hatóanyagok amorfizálása, ami által javítható a BCS<sup>10</sup> II osztályba sorolt vegyületek, például néhány szteroid gyógyszer biohasznosulása. 10% mennyiségű prednizolont PXRD alapján se 130 °C-on, se 150 °C-on nem sikerült teljes mértékben amorfizálni, amikor Eudragit E-vel (egy megfelelő, gyorsan oldódó mátrixanyaggal) extrudáltuk. Csak akkor értünk el teljes olvadékba oldódást, amikor 5%-ra csökkentettük a hatóanyag-tartalmat. Amikor a spironolaktont ugyanezzel a mátrixszal extrudáltuk, 2,75 perces tartózkodási idő is elegendőnek bizonyult ahhoz, hogy 150 °C-on teljes amorfizációt érjünk el, akár 10%-os hatóanyag-tartalom mellett is. A kétféle gyógyszervegyület eltérő viselkedését alátámasztották a Hoftzyer és Van Krevelen módszerével számított oldhatóságiparaméter-különbségek is.

Mivel a mátrixba oldódással végbemenő amorfizáció folyamatparaméter-függését ez idáig nem vizsgálták szabályos kísérletterv alapján, 54 (2×3<sup>3</sup>) pontos faktoros kísérletterv alapján állítottunk elő spironolakton/Eudragit E szilárd diszperziókat, majd a folyamatparaméterek változtatásával vizsgáltuk, hogy a rendszer esetében a hőmérséklet (110, 130 és 150 °C), a tartózkodási idő (2,75, 11,00 és 24,75 min) és a csigasebesség (20 és 40 min<sup>-1</sup>), valamint a hatóanyag-tartalom (10, 20 és 30%) hogyan befolyásolja az amorfizáció mértékét. A feldolgozási hőmérsékletnek, a tartózkodási időnek és a hatóanyag-tartalomnak jelentős, míg a nyírás nagyságának (a csigafordulatszám) elhanyagolható volt az amorfizációra gyakorolt hatása a vizsgált tartományban. A teljesen amorfizált minták esetében 3 és 6 hónap alatt nem tapasztaltunk kristályosodást PXRD vizsgálatok alapján.

A kristályosság foka jelentősen befolyásolta az *in vitro* kioldódást. Háromperces kioldódást értünk el az egyik szilárd oldat esetében, és a hatóanyagot részben kristályos formában tartalmazó minták kioldódása is gyorsult a kiinduló anyag profiljához képest. Míg minden szilárd diszperzió spironolaktontartalmának több mint 95%-a 60 perc alatt oldatba került, a kiindulási kristályos hatóanyag csak nagyon lassan oldódott fel a savas közegben.

HPLC vizsgálatokkal azonban azt is kimutattuk, hogy a spironolakton bizonyos mértékű degradációt szenvedett el az extrúziók során. A fő bomlástermék a kanrenon volt, a feldolgozási körülményektől függetlenül. A többi szennyező mennyiségét elhanyagolhatónak találtuk. Drámai javulást értünk el a tisztaságban 130 °C-on pusztán azáltal, hogy megnöveltük a csigasebességet, és átáramlásos üzemmódban használtuk az extrúdert (azaz az olvadék cirkuláltatását kikapcsoltuk). Amikor 200 min<sup>-1</sup>-et alkalmaztunk 20 min<sup>-1</sup> fordulatszám helyett, 1,12 mol%-nak adódott a kanrenontartalom, ami már a határérték alá esett.

Azt feltételeztük, hogy a spironolakton/Eudragit E rendszer extrúziója során a hatóanyag egy meghatározott mólszázaléka degradáció nélkül amorfizálódott ( $x_a$ ), további része degradálódott ( $x_d$ ), míg a maradék hatóanyag kristályos maradt ( $x_c$ ). A 20 min<sup>-1</sup> sebességgel előállított 27 extrudátum elemzésével kimutattuk, hogy a transzmissziós Raman-spektrometria (TRS) kemometriai adatfeldolgozással (a klasszikus legkisebb négyzetek módszerével) kombinálva alkalmas a maradék kristályosság ( $x_c$ ) és a hatóanyagbomlás ( $x_d$ ) gyors becslésére. Konfokális Raman-térképezést (CRM) is végeztünk, ami mintánként 8-10 óráig tartott, míg a TRS 1 percen belül olyan átlagspektrumot szolgáltatott, ami reprezentatív módon jellemzi az adott minta egészét. A kétféle Raman technika között

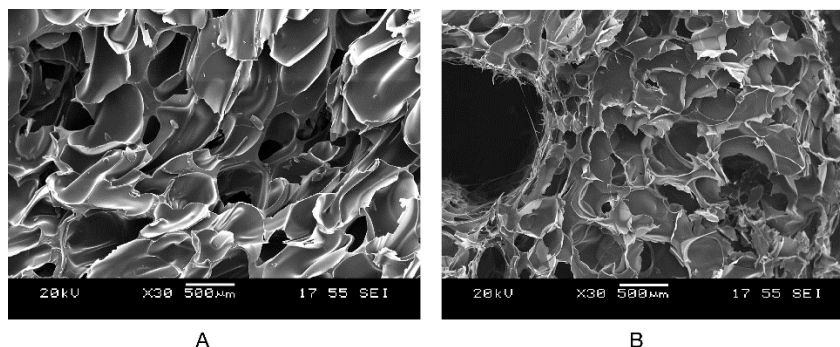
---

<sup>10</sup> Biopharmaceutics Classification System – biofarmáciai osztályozási rendszer

lineáris kapcsolatot mutattunk ki az  $x_c$ , ill.  $x_d$  értékek tekintetében. Amikor a HPLC-vel mért kanrenon/spironolakton mólarányokat hasonlítottuk a Raman adatok feldolgozásával nyert illesztési-együttható-arányokhoz, szintén lineáris kapcsolatot tapasztaltunk. A Raman-spektrometriát ezen túlmenően a készítmények üvegesedési hőmérsékletének becslésére is alkalmazni tudtuk az  $x_c$  és  $x_d$  értékek ismeretében. A becslést a tapasztalati Fox-egyenleten alapuló Raman-DSC kalibráció segítségével végeztük, és ez igen pontosnak bizonyult. A polimer alapú rendszerek üvegesedési hőmérsékletének becslése hasznos információval szolgál a fizikai stabilitásról.

A tervezett minőség (Quality by Design) elveivel összhangban a Raman adatokból számított  $x_c$ ,  $x_d$  és  $x_d$  értékeket a kísérleti tér pontjaihoz rendeltük. Feltártuk az összefüggést az extrúzió folyamatparaméterei és az  $x_c$ , ill. az  $x_d$  között, és meghatároztuk, hogy mely hatások és kölcsönhatások szignifikánsak. Ennek segítségével feltérképezhető a spironolakton/Eudragit E rendszer olvadékestrúzió során mutatott viselkedése.

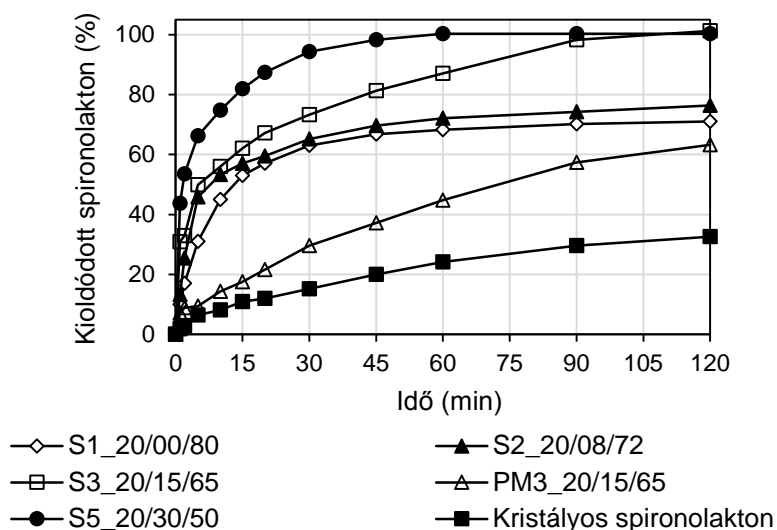
A spironolakton/Eudragit E rendszer léptéknövelt olvadékestrúziója során az extrúzió minimális hőmérsékletét 130-ról 110 °C-ra tudtuk csökkenteni nagy termelékenység mellett, amikor szuperkritikus szén-dioxidot (scCO<sub>2</sub>-ot) alkalmaztunk reverzibilis lágyítóként. Ilyen módon csökkenteni tudtuk a készítmények bomlástermék-tartalmát. A scCO<sub>2</sub> fizikai habosítóként nagymértékben megnövelte az extrudátumok fajlagos felületét. Ezáltal és a csaknem teljesen amorf szilárd diszperziók képzésével 2–5 perc alatt tudtunk >90%-os kioldódást elérni savas közegben. A kísérleteink során kimutattuk, hogy a porozitás növelésével szignifikánsan gyorsul a kioldódás. Ezért a folyamatparaméterek és a habszerkezet közötti összefüggést célszerű volt megvizsgálnunk. A feldolgozási hőmérséklet csökkentésével és a termelékenység növelésével kedvezőbb habszerkezetet kaptunk. Optimalizálással nagy porozitást (87–92%) és akár szubmikronos cellafalakat is el tudtunk érni (1. ábra). Azt találtuk, hogy a hatóanyag kémiai szerkezete is nagyban befolyásolja a cellasűrűséget. Míg ennek nagyságrendje 10% spironolakton extrúziójakor 10<sup>4</sup> cm<sup>-3</sup>, a porozitás pedig jellemzően 75–85% volt, ezek az értékek 10<sup>6</sup> cm<sup>-3</sup>-nek és 50–60%-nak adódtak, amikor 10% prednizolont oszlattunk el az amorf polimer mátrixban spironolakton helyett ugyanazon körülmények között. A cellák falának vastagsága nem különbözött jelentősen, de a prednizolon habjainak cellaátmérője 50 µm közelében voltak, szemben a spironolakton esetében mért 200–300 µm-es cellaméretekkel.



**1. ábra:** (A) 75% és (B) 92% porozitású 10% spironolakton/90% Eudragit E szilárd habok SEM képei



A spironolakton hőterheléstől mentes formulálását elektrosztatikus szálképzéssel valósítottuk meg. A lipofil hatóanyag nedvesíthetőséget rontó hatását egy jól nedvesedő hordozórendszerrel ellensúlyoztuk. 20 és akár 40% spironolaktont is beágyaztunk a poli(vinil-pirrolidon) K90-ből (PVP), hidroxipropil- $\beta$ -ciklodextrinből (HP $\beta$ CD) és ezek különböző összetételű keverékéből álló nanoszálalás mátrixokba. A DSC, PXRD és TRS mérések tanúsága szerint a hatóanyag teljesen amorf volt az összes készítményben az etanol oldószer villámgyors párolgásának köszönhetően.



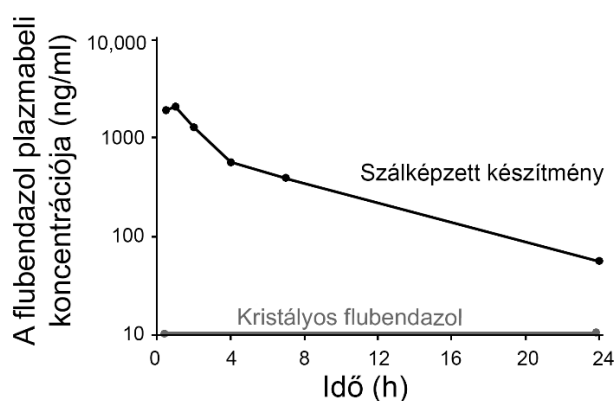
**2. ábra:** A kristályos spironolakton oldódási görbéje, valamint egy fizikai keverék (PM) és szálas készítmények kioldódási görbéi 25 mg-os dózis esetében 900 ml vízben. (Elnevezés: mintaszám\_hatóanyag% / HP $\beta$ CD% / PVP%)

Amikor a PVP K90 egyedüli mátrixalkotó volt, 100 és 300 nm-es szálmérőket mértünk pásztázó elektronmikroszkópiával, és a kioldódási sebesség is jelentősen megnövekedett a kristályos spironolakton oldódásához viszonyítva. A kioldódott spironolakton egy része viszont kicsapódott lassan oldódó kristályos részecskék formájában, helyi túltelítődés miatt. Ezt meg tudtuk akadályozni, amennyiben 15%-ban vagy nagyobb mennyiségben HP $\beta$ CD-t alkalmaztunk a PVP mellett (2. ábra). A HP $\beta$ CD-t tartalmazó PVP szálak átmérője kissé nagyobb volt, és 200–500 nm közé esett. A HP $\beta$ CD hatóanyag-leadást gyorsító hatása jól megfigyelhető volt, amikor a 2:2, 3:2, 4:2 és 8:2 HP $\beta$ CD/spironolakton tömegarányú mikroszálalás kioldódási görbéit hasonlítottuk össze. A spironolaktontartalom 40%-ra növelésével a kioldódás csekély mértékben lassult, de a 95%-os hatóanyag-felszabadulást 90 perc alatt elértük.

Míg a polimerek szálképzése gyakori művelet, elsőként mutattuk meg, hogy a polimer segédanyag nélkül végzett, HP $\beta$ CD alapú szálképzés alkalmas a kioldódást javító, hatóanyagot tartalmazó mikroszálalás amorf szilárd készítmények előállítására. A HP $\beta$ CD szálakat illékony, engedélyezett szerves oldószer (etanol) felhasználásával képeztük. Ezek a szálak vastagabbak voltak (1 és 5  $\mu$ m közötti átmérővel), de ettől függetlenül egy perc alatt kioldódott a spironolakton több mint 90%-a. A polimermentes elektrosztatikusan szálképzett rendszer további előnye, hogy örölhető, ami lehetővé teszi, hogy a hagyományos és népszerű készítménytípusnak számító tabletták alapanyagaként használjuk fel.

A flubendazol féregirtó kioldódását és biohasznosulását elsőként javítottuk elektrosztatikus szálképzéssel. A PVP és HP $\beta$ CD segítségével szálképzett szilárd készítmények teljes mértékben amorf formában tartalmazták a hatóanyagot. A flubendazol – szisztémásan – alkalmas lenne a folyami vakság, az elefántkór és a loa loa betegség gyógyítására, de kristályos formában csak csekély mértékben szívódik fel. Ezért 10 és 20% hatóanyagot tartalmazó nanoszálás rendszereket fejlesztettünk ki, amelyekből 15 perc alatt tudtuk biztosítani 40 mg-os dózis kioldódását, miközben a kiindulási kristályos hatóanyagoknak csak néhány milligramja oldódott fel 900 ml 1-es pH-jú közegben 2 óra alatt. Az amorf rendszer terápiás alkalmazhatóságát mutatja a patkányokban mért megnövekedett vérszint a gyakorlatilag fel nem szívódó kristályos flubendazol értékeihez képest (3. ábra)<sup>11</sup>. A szálas készítmények teljes mértékben amorfak voltak DSC és PXRD alapján. 1, 3 és 5 hónapos tárolás során nem tapasztaltunk kristályosodást a mintákban.

A HP $\beta$ CD/flubendazol tömegarányt 4:1-ig sikerült növelnünk, amivel már örölhető terméket kaptunk, így technológiai előnyt értünk el. Az örölhetőség ugyanis a továbbalakításhoz, pl. aprításhoz és tablettázáshoz elengedhetetlen. Emellett 250-szeresére növeltük a szálképzési folyamat termelékenységét (0,24 g/h-ról kb. 60 g/h-ra), amikor az egytűs elrendezésből kiindulva méretnövelést hajtottunk végre. A léptéknövelés nem befolyásolta jelentősen a szálak morfológiáját; azok átmérője 500 nm alatt maradt.



**3. ábra:** A flubendazol plazmaszintje 20 mg/kg-os dózis gyomorszondán keresztüli beadását követően a 10% hatóanyagot tartalmazó nanoszájképzett diszperzió (FLU\_CD\_7) és a kristályos hatóanyag esetében. A közeg hidroxipropil-metil-cellulóz 0.5%-os oldata volt, 2 mg/ml hatóanyag-koncentrációval

<sup>11</sup> Minden állatkísérletet a vonatkozó nemzeti és nemzetközi irányelveknek megfelelően végeztünk.

## 5 Tézisek

1. Olyan új mátrixrendszert fejlesztettünk rövid felezési idejű hatóanyagokhoz, amely egyfelől elnyújtja a hatóanyag kioldódását, másfelől gasztroretentív. A folyamatos üzemmódban, olvasztásos módszerrel előállított mátrixot részlegesen térhálósított poliakrilsav, poli(etilén-oxid) és polietilén-glikol alkotta. E hordozóval elsőként valósítottuk meg a trimetazidin-dihidroklorid olvadékestrúziós formulálását, aminek köszönhetően több mint 10 órára nyújtottuk el a vegyület kioldódását. A mátrixösszetételt simplex rácsos módszerrel optimalva kimutattuk, hogy az olvadékos feldolgozás eredményeként a polimerek között mukoadhézió vonatkozásában szinergizmus érhető el [xviii, xxv].
2. Bebizonyítottuk, hogy transzmissziós Raman-spektrometria alkalmazásával gyorsan (< 1 min alatt) és neminvaszív módon becsülhető az amorf szilárd diszperziók maradék kristályossága, tisztasága és üvegesedési hőmérséklete. E rendszerek rosszul oldódó hatóanyagok biohasznosulását képesek javítani. A spironolaktont modellvegyületként használva korrelációt állapítottunk meg a gyors transzmissziós Raman-spektrometriával és az off-line konfokális Raman-térképezéssel kapott eredmények között. Az elért eredményekkel bizonyítottuk, hogy a transzmissziós Raman-spektrometria folyamatszabályozás eszközeként is alkalmazható [i].
3. Az olvadékos feldolgozás közben részlegesen bomlást szenvedő vegyületeket modellező spironolakton esetében faktoros kísérleti terv mentén feltártuk és statisztikai módon leírtuk az olvadékestrúzió folyamatparamétereinek kapcsolatát az amorfizáció fokával, ill. a tisztasággal. Azonosítottuk a folyamatparaméterek által kifizített térnek azt a részét, amelyben teljes amorfizáció érhető el. Ezáltal biztosítani tudtuk, hogy a spironolakton 3 perc alatt kioldódjon, míg a kristályos hatóanyag esetében egy óra alatt sem oldódik fel 60%-nál nagyobb mennyiség [i].
4. Bebizonyítottuk, hogy még léptéknövelt folyamat esetében is csökkenthető az olvadékestrúzióval feldolgozott spironolakton degradációja, ha szuperkritikus szén-dioxidot használunk reverzibilis lágyítóként. Ennek köszönhetően a feldolgozás még 20 °C-kal alacsonyabb hőmérsékleten is nagy termelékenységgel volt végezhető, aminek következtében a készítmények kanrenontartalmát (szennyezettségét) csökkenteni tudtuk [iii, xi, xii].
5. Feltártuk az összefüggést a szuperkritikus fluidummal segített gyógyszerextrúzió folyamatparaméterei (a feldolgozási hőmérséklet és a termelékenység) és a habszerkezet között. A spironolaktonkészítmény szilárd habjai esetében igen magas (92%) porozitást értünk el optimalizálással, és bebizonyítottuk, hogy ennek kioldódásra gyakorolt (gyorsító) hatása szignifikáns. A gyógyszervegyület kémiai minőségének habszerkezetre gyakorolt hatását vizsgálva megállapítottuk, hogy két nagyságrenddel nagyobb cellasűrűség adódik, ha az amorf polimer mátrixban (a körülmények megtartásával) spironolakton helyett prednizolont oszlatunk el [iii, xi, xii].
6. Elsőként mutattuk ki, hogy polimer segédanyag használata nélkül, 2-hidroxi-propil- $\beta$ -ciklodextrin alapú elektrosztatikus szálképzéssel is gyorsítható hatóanyagok kioldódása mikroszálás amorf szilárd készítmény létrehozásával. Bizonyítottuk, hogy a kapott rendszer lehetővé teszi a spironolakton egyperces (>90%-os) kioldódását. Mivel a kioldódás pillanatszerű volt, akár szájban széteső szálás készítményformák is előállíthatók e technológiával [ii].
7. Nagy (20% és 40%-os) hatóanyag-tartalmat sikerült biztosítanunk, amikor elektrosztatikus szálképzéssel ágyasztunk spironolaktont gyorsan oldódó amorf, poli(*N*-vinilpirrolidon) és 2-

hidroxipropil- $\beta$ -ciklodextrin mátrixú nanoszövedékekbe. Bebizonyítottuk, hogy a jól nedvesedő komplexálószer jelenléte a készítményben megakadályozza a rendkívül gyorsan oldatba került hatóanyag kikristályosodását a kioldóközegben [ii].

8. Jelentősen javítottuk a flubendazol féreghajtó szer biohasznosulását (a tiszta kristályos anyaghoz képest) azáltal, hogy teljes mértékben amorf – poli(*N*-vinilpirrolidon) és 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciklodextrin mátrixú – szilárd készítménybe ágyasztuk elektrosztatikus szálképzéssel. Az így előállított flubendazolkészítmény várhatóan hatásos az onkocerkózis, az elefántkór és a loiasis kezelésében. A megnövekedett biohasznosulás annak köszönhető, hogy nagymértékben javítani tudtuk a kioldódást. Elértük, hogy 40 mg-os dózis 15 percen belül kioldódjon. Megnövekedett koncentrációt mértünk patkányok vérében, miközben a kristályos flubendazol gyakorlatilag nem szívódott fel. Ezen túlmenően jelentős technológiai előnyt realizáltunk a szálak könnyű örölhetőségének biztosításával [xxi,xxii].

## 6 Alkalmazás

Eredményeinkkel a trimetazidin 2HCl-ot tartalmazó rendszerek példáján rámutattunk, hogy olvadékextrúzióval a készítmények egyszerre több kívánt tulajdonságát tudjuk biztosítani, úgymint a mukoadhéziót és az elnyújtott hatóanyag-leadást. Egy magyar gyógyszergyár emiatt fontolóra vette hasonló, olvadékextrúzió alapuló készítmények bevezetését.

Egy másik gyártó, a Richter Gedeon Nyrt. a közelmúltban beszerzett ikercsigás extrúderén hasznosítja azokat az összefüggéseket, amelyeket a spironolakton/Eudragit E szilárd diszperziók extrúziós paraméterei és a maradék hatóanyag-kristályosság, ill. a hatóanyag-degradáció között feltártunk. A gyógyszerek olvadékextrúziós feldolgozásának munkánkban bemutatott módon történő szisztematikus vizsgálata segítheti a tervezett minőség koncepcióján (Quality by Design-on) alapuló gyártás tervezési terének (design space-ének) meghatározását. A cég a szuperkritikus fluidummal segített olvadékextrúzió használatát is mérlegeli. Ilyen típusú kísérletek során a habosodási folyamat megismerését segítik azok az eredményeink, amelyek a hatóanyagot tartalmazó habok szerkezetének folyamatparaméter-függését írják le.

A Richter Gedeon vállalat jelenleg is alkalmazza anyagvizsgálati módszerként a Raman-spektrometriát, amelyről munkánkban bebizonyítottuk, hogy alkalmas a maradék hatóanyag-kristályosság és a hatóanyag-degradáció becslésére szilárd készítményekben. A visszaszóródást mérő Raman berendezéssel kihasználható előnyökön túl a transzmissziós Raman-spektrometria akár valós idejű folyamatkövetést is lehetővé tehet. Az analitikai jelen alapuló folyamatszabályozás szintén reális és elérhető célnak tűnik.

A Johnson & Johnson elkötelezte magát amellet, hogy szerepet vállal 10 mellőzött trópusi betegség leküzdésében, ill. visszaszorításában 2020-ig<sup>12</sup>. Azáltal, hogy PVP/HP $\beta$ CD alapú amorf nanoszálak elektrosztatikus szálképzésével elértük a flubendazol hatóanyag biohasznosulásának növekedését, lehetővé vált a szemبéli, bőr alatti és nyirokbeli trópusi férges fertőzések megcélzása. Az elért nagy termelékenység és a szálak örölhetősége iparilag alkalmazhatóvá teszi a technológiát.

---

<sup>12</sup> S.A. Silber, *Neglected Tropical Diseases – Not Neglected by Johnson & Johnson*, <http://www.blognj.com/2013/01/neglected-tropical-diseases-not-neglected-by-jj/> (accessed: 11.05.2015)

## 7 Közlemények

### Kapcsolódó tudományos közlemények

*Hatásfaktoros folyóiratokban:*

- [i] T. Vigh, G. Drávavölgyi, P.L. Sóti, H. Pataki, T. Igricz, I. Wagner, B. Vajna, J. Madarász, G. Marosi, Z.K. Nagy, *Predicting final product properties of melt extruded solid dispersions from process parameters using Raman spectrometry.*, J. Pharm. Biomed. Anal. **98** (2014) 166–177. IF: 2.83, I: 4
- [ii] T. Vigh, T. Horváthová, A. Balogh, P.L. Sóti, G. Drávavölgyi, Z.K. Nagy, G. Marosi, *Polymer-free and polyvinylpyrrolidone-based electrospun solid dosage forms for drug dissolution enhancement*, Eur. J. Pharm. Sci. **49** (2013) 595–602. IF: 3.01, I: 18
- [iii] T. Vigh, M. Sauceau, J. Fages, E. Rodier, I. Wagner, P.L. Sóti, G. Marosi, Z.K. Nagy, *Effect of supercritical CO<sub>2</sub> plasticization on the degradation and residual crystallinity of melt-extruded spironolactone*, Polym. Adv. Technol. **25** (2014) 1135–1144. IF: 1.96, I: 1
- [iv] B. Démuth, Z.K. Nagy, A. Balogh, T. Vigh, G. Marosi, G. Verreck, I. Van Assche, M.E. Brewster, *Downstream processing of polymer-based amorphous solid dispersions to generate tablet formulations*, Int. J. Pharm. **486** (2015) 268–286. IF: 3.79
- [v] P.L. Sóti, Z.K. Nagy, G. Serneels, B. Vajna, A. Farkas, F. Van der Gucht, P. Fekete, T. Vigh, I. Wagner, A. Balogh, H. Pataki, G. Mező, G. Marosi, *Preparation and comparison of spray dried and electrospun bioresorbable drug delivery systems*, Eur. Polym. J. (2015) doi: 10.1016/j.eurpolymj.2015.03.035 IF: 3.24, I: 1
- [vi] Z.K. Nagy, A. Balogh, B. Démuth, H. Pataki, T. Vigh, B. Szabó, K. Molnár, B.T. Schmidt, P. Horák, G. Marosi, G. Verreck, I. Van Assche, M.E. Brewster, *High speed electrospinning for scaled-up production of amorphous solid dispersion of itraconazole*, Int. J. Pharm. **480** (2015) 137–142. IF: 3.79, I: 2
- [vii] I. Wagner, Z.K. Nagy, Á. Suhajda, H. Pataki, P. Sóti, T. Vigh, A. Balogh, A.H. Harasztos, G. Marosi, *Film Coating as a New Approach to Prepare Tablets Containing Long-Term Stable Lactobacillus acidophilus*, Period. Polytech. Chem. Eng. **59** (2015) 96–103. IF: 0.13, I: 1
- [viii] A. Balogh, G. Drávavölgyi, K. Faragó, A. Farkas, T. Vigh, P.L. Sóti, I. Wagner, J. Madarász, H. Pataki, G. Marosi, Z.K. Nagy, *Plasticized Drug-Loaded Melt Electrospun Polymer Mats: Characterization, Thermal Degradation, and Release Kinetics*, J. Pharm. Sci. **103** (2014) 1278–1287. IF: 3.01, I: 11
- [ix] Z.K. Nagy, I. Wagner, Á. Suhajda, T. Tobak, A.H. Harasztos, T. Vigh, P.L. Sóti, H. Pataki, K. Molnár, G. Marosi, *Nanofibrous solid dosage form of living bacteria prepared by electrospinning*, eXPRESS Polym. Lett. **8** (2014) 352–361. IF: 2.95, I: 5
- [x] H. Pataki, P. Soti, T. Vigh, Z.K. Nagy, B. Vajna, I. Csontos, G. Marosi, *Controlled Formation of Free-Flowing Carvedilol Particles in the Presence of Polyvinylpyrrolidone*, Chem. Eng. Technol. **37** (2014) 249–256. IF: 2.18

#### Egyéb kapcsolódó közlemények:

- [xi] T. Vigh, Z.K. Nagy, M. Sauceau, E. Rodier, J. Fages, G. Marosi, *Szuperkritikus szén-dioxiddal segített ömledékextrúzió alkalmazása gyógyszerkészítmények előállítására*, Yearb. Plast. Rubber Ind. (2014) 67–72.
- [xii] T. Vigh, M. Sauceau, E. Rodier, Z.K. Nagy, G. Marosi, J. Fages, *Dispersion of an Active Pharmaceutical Ingredient in Eudragit E100 by Melt Extrusion Coupled with Supercritical Carbon Dioxide*, in: D. Skala, A. Dekanski (Eds.) 6th International Symposium on High Pressure Processes Technology Proceedings, Belgrád, 2013, pp. 33–39.

#### További közlemények

- [xiii] P.L. Sóti, L. Telkes, Z. Rapi, A. Tóth, T. Vigh, Z.K. Nagy, P. Bakó, G. Marosi, *Synthesis of an Aza Chiral Crown Ether Grafted to Nanofibrous Silica Support and Application in Asymmetric Michael Addition*, J. Inorg. Organomet. Polym. Mater. **24** (2014) 713–721. IF: 1.08, I: 1
- [xiv] P. Bakó, Z. Rapi, G. Keglevich, T. Szabó, P.L. Sóti, T. Vigh, A. Grün, T. Holczbauer, *Asymmetric C–C bond formation via Darzens condensation and Michael addition using monosaccharide-based chiral crown ethers*, Tetrahedron Lett. **52** (2011) 1473–1476., IF: 2.39, I: 20

#### Előadások

- [xv] T. Vigh, A. Balogh, M. Sauceau, J. Fages, Z.K. Nagy, G. Marosi, *Hatóanyagok szilárd oldatának előállítása oldószermentes, folytonos eljárásokkal*, Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium, Herceghalom, 2013. 10. 01.
- [xvi] T. Vigh, M. Sauceau, E. Rodier, Z.K. Nagy, G. Marosi, J. Fages, *Dispersion of an Active Pharmaceutical Ingredient in Eudragit E100 by Melt Extrusion Coupled with Supercritical Carbon Dioxide*, 6th International Symposium on High Pressure Processes Technology, Belgrád, Szerbia, 2013. 09. 09.
- [xvii] T. Vigh, Z.K. Nagy, M. Sauceau, J. Fages, G. Marosi, *Hatóanyagok szuperkritikus szén-dioxiddal segített ömledékextrúziója*, Az MTA Műanyag és Természetes Polimerek munkabizottságának ülése, Budapest, 2013. 05. 14.
- [xviii] T. Vigh, Z.K. Nagy, M. Sauceau, J. Fages, G. Marosi, *Raman mikroszkópos és termoanalitikai vizsgálatok alkalmazása folytonos technológiával gyártott gyógyszerkészítmények jellemzésére*, Francelab Tudományos Napok, Budapest, 2013. 02. 13.
- [xix] T. Vigh, T. Jordán, G. Drávavölgyi, G. Marosi, *Gyógyszerhatóanyagok kolloid szilárd diszperzióinak ömledékextrúziós előállítása a szerkezetbeli hasznosulás elősegítésére*, DOSZ Tavaszi Szél Konferencia, Győr, 2012. 05. 17.
- [xx] T. Vigh, G. Drávavölgyi, Z.K. Nagy, P.L. Sóti, J. Madarász, G. Marosi, *Gyógyszeripari extrúzió alkalmazása erősen lipofil hatóanyag szilárd diszperzióinak előállítására*, XXXIV. Szegedi Előadói Napok, Szeged, 2011. 11. 02.

## Poszterek

- [xxi] T. Vigh, Z.K. Nagy, B. Démuth, A. Balogh, H. Pataki, G. Marosi, I. Van Assche, C. Mackie, M. Vialpando, B. Van Hove, P. Psathas, P. Boeykens, M.E. Brewster, G. Verreck, *Tableted electrospun amorphous nanowebs to enhance the oral bioavailability of flubendazole*, 1st European Conference on Pharmaceutics, Reims, Franciaország, 2015. 04. 13.
- [xxii] Z.K. Nagy, T. Vigh, A. Balogh, H. Pataki, G. Marosi, G. Verreck, I. Van Assche, C. Mackie, M. Vialpando, B. Van Hove, P. Psathas, P. Boeykens, M.E. Brewster, *Electrospinning of Flubendazole Generates Amorphous Nanofiber Dispersions with Significant Oral Bioavailability in the Rat*, AAPS Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, USA, 2014. 11. 02.
- [xxiii] T. Vigh, G. Drávavölgyi, Z.K. Nagy, G. Marosi, *Ömledékextrúzió alkalmazása gyors kioldódású spironolaktonkészítmények előállítására (Application of melt extrusion for the production of immediate release spironolactone formulations)*, Az Oláh György Doktori Iskola konferenciája, Budapest, 2013. 02. 07.
- [xxiv] T. Vigh, G. Drávavölgyi, Z.K. Nagy, G. Marosi, *Applicability of melt extrusion for the dissolution improvement of spironolactone*, 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Isztambul, Törökország, 2012. 03. 19.
- [xxv] T. Vigh, D. Lee, T. Horváthová, G. Marosi, *Investigation of The Drug Retarding and Mucoadhesive Properties of Hydrophilic Polymer Matrices*, International Summer School on Polymers, Smolenice, Szlovákia, 2011. 08. 22.