



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

Integrált folyamatos gyógyszer technológiák fejlesztése

Ph.D. tézisfüzet

Szerző: Domokos András

Témavezető: Dr. Nagy Zsombor Kristóf, egyetemi docens

Konzulens: Dr. Rapi Zsolt, egyetemi adjunktus

FirePharma Kutatócsoport
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Budapest

2020

1 SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az elmúlt évtizedek gyógyszeripari innovációja szinte kizárólag az új gyógyszerek kutatására és fejlesztésére korlátozódott, miközben a termelés struktúrája évtizedek óta változatlanul az elavult szakaszos technológiákon alapul. Ahogy számos más, meghatározó jelentőségű iparágban megfigyelhető volt, a szakaszos műveletek folyamatos technológiákra való lecserélésével jelentős javulás érhető el több területen. Gyorsabb, olcsóbb, rugalmasabb termelés építhető ki a termékek minőségének lényegesen jobb színvonalon történő biztosításával.¹

Az utóbbi években a fő gyógyszerügyi hatóságok felismerték a szükségességét, hogy változtatni kell a megszokott gyógyszergyártási gyakorlaton, és irányelvek közzétételével bátorítani kezdték a vállalatokat folyamatos technológiák fejlesztésére és alkalmazására. Ennek eredményeképpen mára kiterjedt kutatás zajlik különféle gyógyszer technológiákkal a szintézistől egészen a végső gyógyszerforma kialakításáig. Számos publikáció található áramlásos reaktorokban végrehajtott szerves kémiai reakciókról, folyamatos módon kivitelezett kristályosításokról. A készítménytechnológiát tekintve a folyamatos szűrés, szárítás, granulálás és homogenizálás kisebb vagy nagyobb mértékben mind megjelent az irodalomban. Továbbá ezen hagyományosnak tekinthető gyártási lépések folyamatos üzemű megvalósítása mellett újabb, eredendően folyamatos, ám az iparban eddig széles körben nem alkalmazott eljárások tanulmányozása is zajlik.

A folyamatos technológiák előnyeinek teljeskörű kiaknázása érdekében a jellemzően külön-külön fejlesztett folyamatokat össze kell kapcsolni, így csökkentve a lépések közti megállást. A témában megjelent publikációk számából kiindulva azonban akár csak két technológiai lépés összekötése is nagy kihívással jár.

Habár már néhány tucat gyógyszerhatóanyag többlépéses áramlásos szintézisét kifejlesztették és publikálták, ezekben nagyon kevés szó esik a szintézist követő kristályosítással vagy egyéb feldolgozási technikákkal való összekapcsolhatóságról. A különböző hatóanyagok folyamatos kristályosítása kevert szuszpenziós, reprezentatív termékeltávolító (mixed suspension mixed product removal, MSMPR) kristályosítóban vagy csőreaktorban (plug flow reactor, PFR) egy széles körben tárgyalt tudományterület. Mindazonáltal a szűrésről, mely a kristályosítást követően megkerülhetetlen, nagyon kevés

¹ S.L. Lee, T.F. O'Connor, X. Yang, C.N. Cruz, S. Chatterjee, R.D. Madurawe, C.M. V Moore, L.X. Yu, J. Woodcock, Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production, J. Pharm. Innov. 10 (2015) 191–199. doi:10.1007/s12247-015-9215-8

munkában tesznek említést, és közvetlenül kapcsolt folyamatos kristályosító-szűrő rendszer alapos vizsgálatára egyáltalán nem találni példát. A gyártási lánc végén található folyamatos homogenizálás és direkt préselés integrált rendszerben való vizsgálatával több kutatócsoportban is foglalkoznak, de a megjelent munkákban az ezen lépéseket megelőző szűrésről, illetve folyamatosan szűrt termék feldolgozhatóságáról nem esik szó.

A folyamatos gyógyszer technológiák fejlesztésének végső célja úgynevezett „end-to-end” rendszerek fejlesztése lenne, melyekben a kiindulási anyagoktól kezdve a végső gyógyszerformáig egy megszakítás nélküli folyamatos rendszerben áramlanak az anyagok. Ilyen rendszerek fejlesztéséhez a folyamatok mély és alapos megismerése és a lépések optimalizálásának átfogó megközelítése szükséges. Az irodalomban csupán néhány példa található gyógyszertermékek „end-to-end” módon történő előállítására, melyekben összekapcsolták egy hatóanyag áramlásos szintézisét a gyógyszerkészítmény folyamatos előállításával. Ezekben a példákban az előállított végső gyógyszerforma vagy ömledékből öntött tablettá², vagy vizes oldat volt³. Az iparban legelterjedtebb préselt tablettára nem találtunk publikált példát, illetve újabb technológiák, mint az elektrosztatikus szálképzés alkalmazása „end-to-end” rendszerekben szintén nem valósult még meg.

A szakirodalom integrált folyamatos gyógyszer technológiákkal, illetve „end-to-end” folyamatos rendszerekkel kapcsolatos területének feltérképezése után a kísérleti munka fő célkitűzései már megfogalmazhatók voltak:

- egy gyógyszerhatóanyag korábban nem publikált többlépéses áramlásos szintézisének kifejlesztése, külön hangsúlyt helyezve a következő feldolgozási lépésekhez való kapcsolhatóságra;
- elektrosztatikus szálképzés közvetlen összekapcsolása áramlásos szintézissel, és a folyamat alkalmazása a reakcióelegy feldolgozására; az előállított szálak folyamatos

² S. Mascia, P.L. Heider, H. Zhang, R. Lakerveld, B. Benyahia, P.I. Barton, R.D. Braatz, C.L. Cooney, J.M.B. Evans, T.F. Jamison, K.F. Jensen, A.S. Myerson, B.L. Trout, End-to-end continuous manufacturing of pharmaceuticals: Integrated synthesis, purification, and final dosage formation, *Angew. Chemie.* 125 (2013) 12585–12589. doi:10.1002/ange.201305429

³ A. Adamo, R.L. Beingessner, M. Behnam, J. Chen, T.F. Jamison, K.F. Jensen, J.-C.M. Monbaliu, A.S. Myerson, E.M. Revalor, D.R. Snead, T. Stelzer, N. Weeranoppanant, S.Y. Wong, P. Zhang, On-Demand Continuous-Flow Production of Pharmaceuticals in a Compact Reconfigurable System, *Science.* 352 (2016) 61–67. doi:10.1126/science.aaf1337

gyűjtésére és elvezetésére alkalmas rendszer kifejlesztése és alkalmazása szájbán oldódó nanoszálal gyógyszerforma előállítására;

- egy rossz vízoldhatóságú hatóanyag, carvedilol szájbán oldódó gyógyszerformába alakítása, valamint a készítmény folyamatos gyártásának vizsgálata;
- MSMPR (mixed suspension mixed product removal) kristályosítás és folyamatos szűrés közvetlen összekapcsolásának megvalósítása, és a folyamat paramétereik között fellépő kölcsönhatások alapos feltérképezése, valamint ezeknek a szűrt termék minőségére gyakorolt hatásának megismerése;
- a folyamatosan szűrt hatóanyag továbbvitele folyamatos homogenizálási és tablettázási műveletekbe, és hagyományos módon préselt tabletták előállítása.

2 MÓDSZEREK

2.1 Minták előállítása

Áramlásos kémiai kísérletek

Syrris Asia® fecskendő pumpákat és egy Jasco PU-980 pumpát használtunk az oldatok, folyadékok adagolásához. A mikroreaktorok PTFE csövekből készültek.

Elektrosztatikus szálképzés

SEP-10S Plus fecskendő pumpával adagoltuk a szálképzendő oldatot. NT-35 típusú nagyfeszültségű egyenáramú tápegységgel történt az oldat elektrosztatikus feltöltése a szálképzéshez. A szálak folyamatos gyűjtése egy forgó, földelt kerékkel valósult meg.

Pullulán hordozó film öntése

Pullulán, Tween 80, piros ételszínezék és bizonyos kísérleteknél citromsav felhasználásával. A komponenseket vízben oldva egy üvegfelületen meghatározott vastagságban (30 µm) szétterítettük, majd 24 óra szobahőmérsékletű száradás után méretre vágtuk.

Folyamatos kristályosítás

Masterflex L/S perisztaltikus pumpákkal adagoltuk az oldatokat egy köpenyes kristályosító (MSMPR) üvegreaktorba, melyben a hőmérséklet szabályozása egy Huber Ministat 230 termosztáttal és PT100 hőelemmel történt.

Folyamatos szűrés

Continuous Filtration Carousel (CFC) folyamatos szűrőberendezést használtunk (Alconbury Weston Ltd., Egyesült Királyság).

Folyamatos homogenizálás és tablettázás

TS16 QuickExtruder® folyamatos ikeresigás többcélú berendezéssel (Quick 2000 Kft., Magyarország) történt, melyben a csigák átmérője 16 mm volt (25 hossz/átmérő arány). Egycsigás (FPS Pharma, Fiorenzuola d'Arda, Olaszország) és kétszigás (Brabender® GmbH & Co., Németország) adagolókat használtunk a porok szállítására. Dott Bonapace CPR-6 excenteres tablettázógép segítségével préseltük tablettává a homogenizált porokat.

2.2 Vizsgálati módszerek

Folyadékkromatográfiás mérések (HPLC)

A hatóanyag-tartalom mérése Agilent 1200 típusú, fordított fázisú HPLC rendszerrel, Supelco Inertsil ODS-2 C18 és Phenomenex Luna 3 µm C18 oszlopokon történt. A mozgó fázis 0,5% foszforsavat tartalmazó víz és acetonitril keveréke volt, 1-1,5 mL/min áramlási sebességgel.

Folyadékkromatográfia-tömegspektrometria mérés (HPLC-MS)

A reakcióelegyben található főbb melléktermékek meghatározása és azonosítása Agilent 1200 típusú folyadékkromatográfias rendszerrel kapcsolt Agilent 6130 egy kvadrupól tömeganalizátorral történt, mely ESI ionforrással volt felszerelve.

Mágneses magrezonancia (NMR)

Az ^1H NMR spektrumok felvételéhez 500 MHz-es Bruker DRX-500, míg a ^{13}C NMR spektrumokhoz 75 MHz-es Bruker-300 berendezést használtunk.

Gélpermeációs kromatográfia

A szálképzéshez használt polimer szerkezeti változásait Waters 515 HPLC pumpából, Jetstream 2 Plus oszlop termosztátból és egy Jasco RI-4035 refraktív index detektorból álló HPLC rendszeren mértük; a mérésekhez Waters Styragel HT 2 és HT 4 oszlopokat alkalmaztunk.

Pásztázó elektronmikroszkóp (SEM)

A szálképzett termék szerkezetét JEOL JSM 6380LA típusú berendezéssel vizsgáltuk.

Differenciális pásztázó kalorimetria (DSC)

A minták termogramjait Setaram DSC 92 készülékkel vettük fel.

Por-röntgendiffrakció (XRPD)

A diffraktogramokat egy PANanalytical X'pert Pro MDP típusú készülék segítségével mértük meg.

Kioldódás mérés

A szálas szerkezetű gyógyszerformákat 10 vagy 20 mL, a szájüreget modellező kioldóközegben oldottuk fel. Az oldott hatóanyag koncentrációját HPLC-vel mértük.

Hatóanyag-tartalom egységességének a vizsgálata

10 szalas/tabletta dózisformát mérőlombikban oldottunk fel, majd a hatóanyag koncentrációját HPLC segítségével mértük meg.

Maradék oldószer mennyiségének meghatározása

A szálképzett anyagokban a maradék oldószer mennyiségét folyadékkromatográfiával (Agilent 1200 típus) és gázkromatográfiával (Perkin Elmer és Agilent 6890 N típusok) vizsgáltuk.

Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia az áramlásos kémiai kísérletek során

Az áramlásos szintézist Bruker Alpha FTIR spektrométerrel követtük, mely egy on-line gyémánt ATR átfolyócellával és egy RT-DLaTGS detektorral volt felszerelve.

Raman spektroszkópia

A pullulán hordozó filmen összegyűlt szálalás anyag mennyiségét egy Kaiser RamanRxn2® Hybrid spektrométer PhAT szondájával vizsgáltuk.

Oldhatósági vizsgálatok

A HP β CD carvedilolra gyakorolt szolubilizáló hatását vízben és KH₂PO₄ pufferben vizsgáltuk, és HPLC segítségével határoztuk meg.

Szétesési vizsgálatok

A kétrétegű, szájban oldódó szálképzett készítmény szétesését az irodalomból ismert módszerrel mértük: a szétesési idő az az időtartam volt, amely alatt egy keretben rögzített kettős rétegű gyógyszerformába egy csepp víz egy lyukat tudott létrehozni.

Szemcseméret mérése

A kristályos termék részecskeméret-eloszlását Malvern Mastersizer 3000 Aero S készülékkel mértük.

Kristályok folyási tulajdonságainak mérése

A kristályos porok folyását egy fém tölcserrel vizsgáltuk, melynek egy 15 mm átmérőjű kör alakú nyílás volt az alján.

NIR spektroszkópia és spektrális kiértékelés a folyamatos homogenizálás és tablettázás során

A folyamatos homogenizálást és tablettázást egy Solvias üvegszálalás szondával felszerelt Bruker MPA FT-NIR spektrométerrel monitoroztuk.

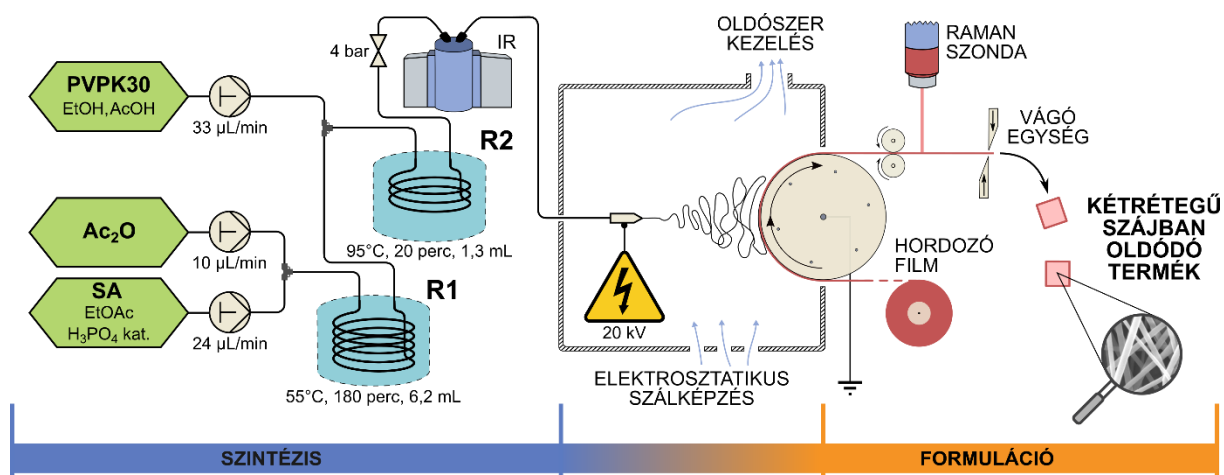
3 EREDMÉNYEK

3.1 Áramlásos szintézis és elektrosztatikus szálképzés összekapcsolása

Ebben a munkaszakaszban egy laboratóriumi folyamatos gyártóberendezést fejlesztettünk, melyben az áramlásos szintézist, a hatóanyag szálképzését és a végső gyógyszerforma előállítását integráltuk. Modell hatóanyagként az acetilszalicilsavat választottuk, melyet szalicilsavból kiindulva ecetsavanhidrid reagens segítségével, foszforsav katalizátor jelenlétében állítottunk elő. A reakcióelegyet megbontás után elektrosztatikus szálképzéssel dolgoztuk fel, ezzel közvetlenül szálak mátrixba építettük be a hatóanyagot. A szálak szövetét egy hordozó filmen kontrolláltan gyűjtve sikeresen valósítottuk meg egy szájon oldódó gyógyszerforma folyamatos gyártását.

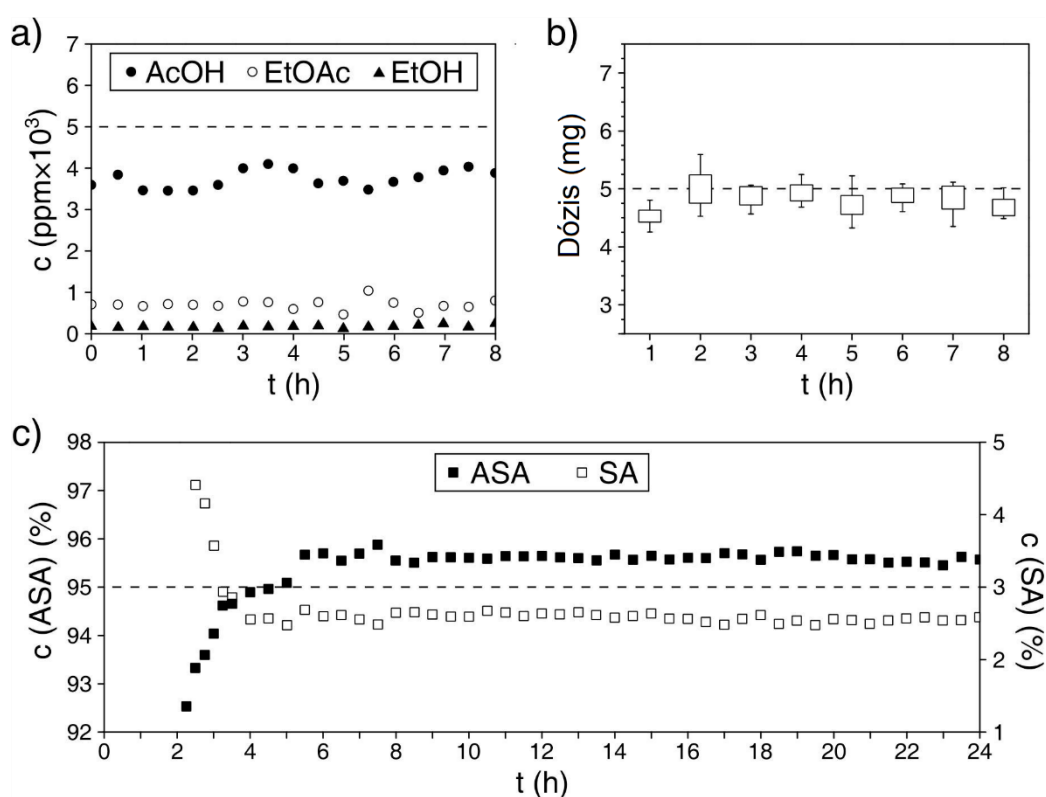
A szakaszos előkísérleteket követően az acetilszalicilsav kétlépéses szintézisét áramlásos reaktorokban optimalizáltuk kísérlettervezés segítségével. A cél olyan reakciókörülmények megtalálása volt, melyekkel a hatóanyag kiváló hozammal és tisztasággal előállítható. Az azonosított optimumban dolgozva végül az acetilszalicilsavra nézve >95% tisztaságot értünk el, <3% kiindulási szalicilsav-tartalom mellett. A második, megbontási reakciólépést két különböző módon is optimalizáltuk annak érdekében, hogy közvetlenül kapcsolható legyen elektrosztatikus szálképzéshez vagy más folyamatos feldolgozási/tisztítási technikához.

Nagyfeszültséget kapcsolva a már megbontott, és optimalizált mennyiségű PVPK30 polimert is tartalmazó reakcióelegyre, a szintetizált acetilszalicilsavat kiváló minőségű nanoszálakba sikerült ágyazni. A szálakat egy kerék kerületén levő földelt fémlemezre feszített hordozó filmen gyűjtöttük. A kerék lassú forgatásával egy kettős rétegű készítmény jött létre, melyet tovább vezettünk egy vágószerszerkezet felé, ami kisebb, beteg által felhasználható egységekre vágta a szalagot (1. ábra).



1. ábra. A szálképzett, szájon oldódó gyógyszerkészítmény folyamatos gyártására fejlesztett rendszer vázlatos rajza. R1 és R2 áramlásos reaktorok, IR egy átfolyó cellás Bruker FTIR készülék, illetve Kaiser Raman PhAT szondát alkalmaztunk monitorozásra.

A kifejlesztett rendszer működését, teljesítőképességét az előállított termék tisztasága, a hatóanyag-tartalom egységessége, illetve a szálak maradékoldószer-tartalma alapján vizsgáltuk. Az optimalizált reakcióelegy összetételét egy 24 órás kísérlet során követtük, mely >95% acetilszalicilsav-tartalmat mutatott minimális ingadozással a felfutás után a teljes időtartam alatt (2. ábra, c). Az előállított, szájban oldódó dózisok hatóanyag-tartalmát 8 órán át vizsgáltuk, és az eredmények alapján a készítmény az acetilszalicilsavat végig a célértékhez közeli mennyiségben, kontrollált ingadozással tartalmazta (2. ábra, b). Végül a szálak maradékoldószer-tartalmát egy újabb 8 órás kísérlet során monitoroztuk, mely igazolta, hogy még a kevésbé illékony ecetsav mennyiségét is sikerült határérték alá csökkenteni (5000 ppm) (2. ábra, a).



2. ábra. A folyamatos rendszerrel gyártott, szájban oldódó szálak termékek minőségi jellemzői időben: (a) maradékoldószer-tartalom, (b) hatóanyag-tartalom egységessége és (c) tisztaság. A szaggatott vonalak az egyes jellemzők (hatósági) célértékeit jelzik; ASA: acetilszalicilsav, SA: szalicilsav.

3.2 Rossz vízoldhatóságú hatóanyagot tartalmazó, szájban oldódó, szálak szerkezetű gyógyszerforma folyamatos gyártása elektrosztatikus szálképzéssel

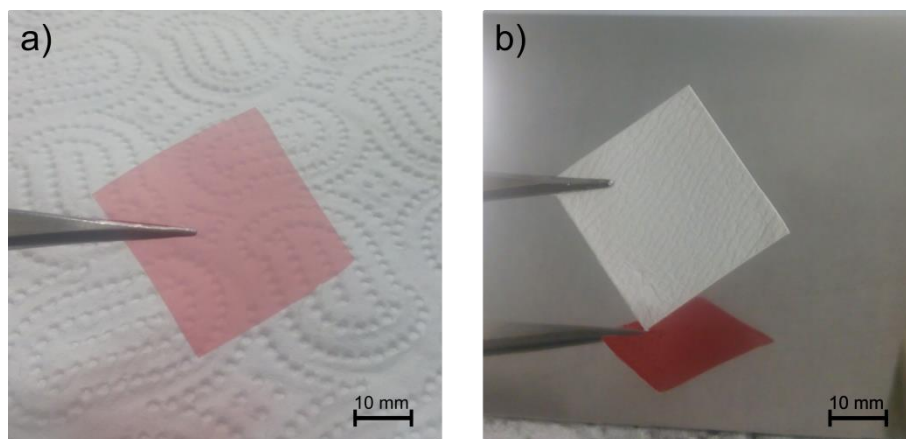
Az előző munkában bemutattuk, hogy az elektrosztatikus szálképzés alkalmas egy áramlásos szintézis elegyének folyamatos feldolgozására és az előállított hatóanyag szájban oldódó végső gyógyszerformába történő alakítására. Ehhez egy laboratóriumi léptékű berendezést építettünk, melyben a szálak kontrollált gyűjtését egy hordozó filmen valósítottuk meg. A következő munkaszakaszban a célunk berendezés alkalmazhatóságának kiterjesztése

volt egy rossz vízoldhatóságú hatóanyagot tartalmazó készítmény előállításával. Ehhez carvedilolt, egy nem szelektív béta-blokkolót alkalmaztunk modell hatóanyagként.

Elsőként megkíséreltünk HP β CD-t mint szolubilizáló szert alkalmazni a hatóanyag mellett, és így növelni a carvedilol oldhatóságát, és elérni a megcélzott dózist. Az oldhatósági vizsgálatok azt mutatták, hogy lehetséges elérni a célkoncentrációt akkor, ha citromsav is jelen van a rendszerben pH módosítóként. Azonban ehhez nagy mennyiségű ciklodextrinre volt szükség, ami drasztikusan megnövelte a gyógyszerforma tömegét, így a folyamatos gyártás nem volt kivitelezhető. A továbbiakban ezért a HP β CD-t elhagyva egy minél stabilabb szálképzési folyamat kifejlesztésére koncentráltunk, és az előállítható nanoszál, amorf szilárd diszperzió azonnali oldódásával, túltelítéssel keresztül kívántuk elérni a kívánt koncentrációt.

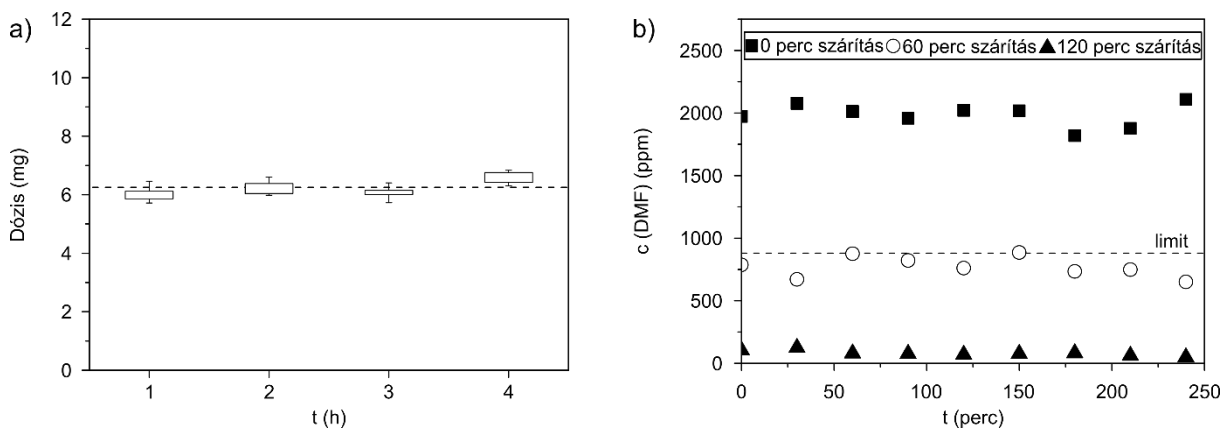
Számos oldószer különböző kombinációit teszteltük a választott PVPK30-carvedilol rendszer szálképzése során, melyek közül végül az EtOH:DMF 1:1 térfogatarányú elegyét választottuk és használtuk a továbbiakban. A PVPK30 optimális koncentrációját ebben az elegyben a polimer mennyiségének fokozatos emelésével kerestük rögzített hatóanyag-tartalom mellett. Végül 5,125 g PVPK30 10 mL oldószerben adódott az optimális koncentrációnak 20% carvedilol-tartalom mellett, mellyel kiváló minőségű szálakat tudtunk gyártani $0,56 \pm 0,11 \mu\text{m}$ átlagos szálátmérővel, és a folyamat megfelelően stabilnak bizonyult 2 mL/h adagolási sebességgel.

A szálakat egy vízoldható pullulán hordozó film felületén gyűjtöttük. A carvedilol oldódása során azonban szükség volt pH-módosító anyagra, így a pullulánhoz citromsavat is adagoltunk a filmöntés során. Az így előállított kétrétegű gyógyszerforma azonnali kioldódást és rendkívül gyors fizikai szétesést mutatott a szájüreget modellező vizsgálatokban. Az eredmények alapján a kifejlesztett készítmény alkalmas lehet szájon oldódó gyógyszerformaként történő alkalmazásra (3. ábra).



3. ábra. (a) Öntött és vágott (30 × 30 mm) citromsavat is tartalmazó pullulán film, és (b) a végső, szájon oldódó gyógyszerforma 6,25 mg carvedilolt magába foglaló szálképzett anyaggal.

A carvedilol-tartalmú szálképzett gyógyszerforma folyamatos gyártását a korábban fejlesztett folyamatos gyártóberendezésben valósítottuk meg. A termékek hatóanyag-tartalmának egységességét és a szálak maradékoldószer-tartalmát 4-4 órás kísérletek során követtük és mértük. Minden órából 10 minta hatóanyag-tartalmát mértük HPLC-vel, és az eredmények a carvedilol mennyiségének a célértéktől való kismértékű, kézben tartható ingadozását mutatták ki (4. ábra, a). A maradékoldószer mennyiségének tekintetében a szálakból mindössze nyomnyi mennyiségű etanolt sikerült kimutatni még közvetlenül a szálképzést követően is. Ezzel szemben a DMF megfelelő mértékű eltávolítása nagyobb kihívásnak bizonyult, mivel ez az oldószer jóval kevésbé illékony és a megengedett határérték is szigorúbb, mint az etanol esetében (DMF: 880 ppm, etanol: 5000 ppm). Mindazonáltal a gyártást követően további, szobahőmérsékleten történő szárítást alkalmazva a szálak DMF-tartalmát sikerült elfogadható értékre csökkenteni (4. ábra, b).



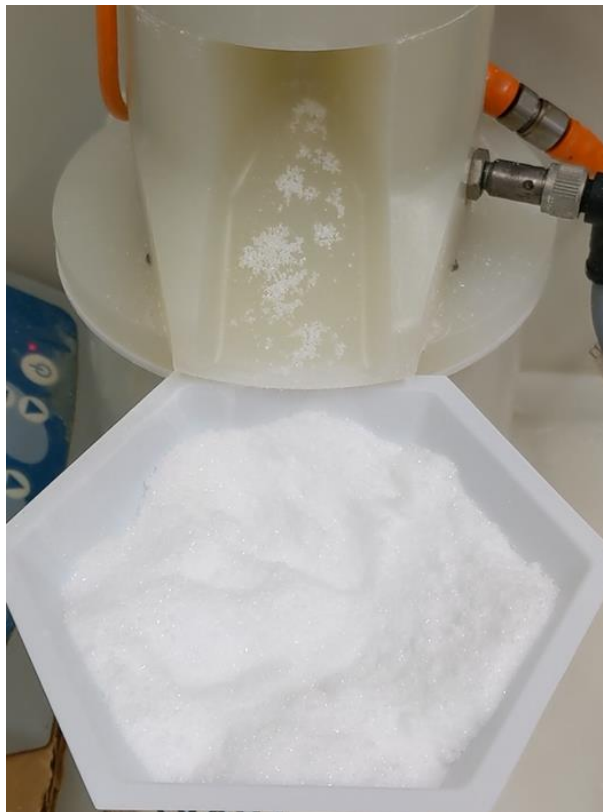
4. ábra. (a) A folyamatos rendszer állandósult állapotában gyártott, szájban oldódó gyógyszerkészítmény hatóanyag-tartalmának egységessége, és (b) a végtermék maradék DMF-tartalma 4 órás kísérletek során különböző szárítási idők esetében.

3.3 Hagyományos préselt tabletták „end-to-end” folyamatos gyártása: áramlások szintézistől tablettázásig integrált folyamatos kristályosításon és szűrésen keresztül

Az első munkaszakaszban bemutattuk az acetilszalicilsav folyamatos áramlások szintézisének kifejlesztését, melyet elektrosztatikus szálképzéssel kapcsolva a hatóanyagot szájban oldódó nanoszálak gyógyszerformává sikerült alakítani. A következő célunk a gyógyszeriparban legelterjedtebb gyógyszerforma, a tabletták folyamatos gyártása volt a szintézistől a végső készítményig terjedő „end-to-end” rendszerben, amilyen eddig az irodalomban még nem jelent meg. Ehhez meg kellett valósítani a leírt reakcióelegy folyamatos kristályosítását, az előállított kristályok szűrését és szárítását, valamint az ezt követő folyamatos homogenizálási és tablettázási lépéseket, mindet folyamatos és összekapcsolható módon.

Az áramlások reaktorban előállított acetilszalicilsav reakcióelegyből való folyamatos kristályosítását egy MSMR kristályosítóban hajtottuk végre. Antisolvensként heptánt

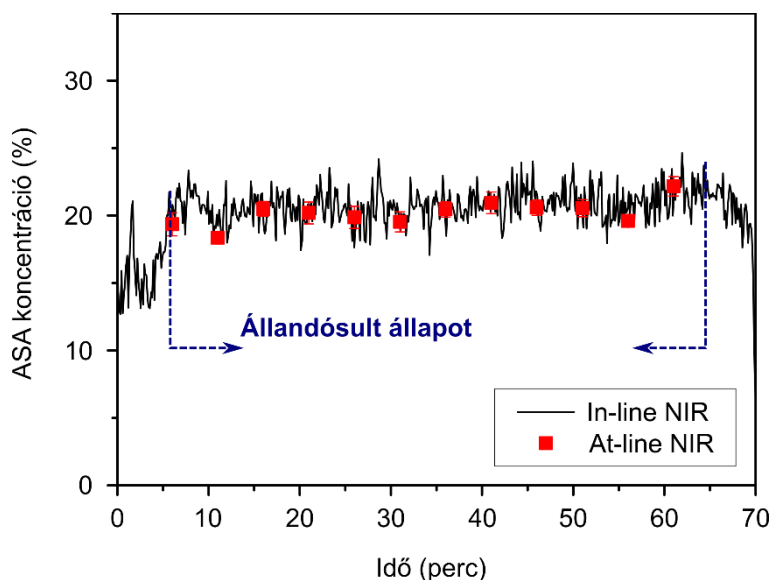
alkalmaztunk 2:1 térfogatarányban. Az kristályosító reaktor közvetlenül össze volt kapcsolva egy folyamatos üzemű szűrőberendezéssel (continuous filtration carousel, CFC) azáltal, hogy a berendezés beadagoló csöve a folyamatos kristályosítás kimeneteként is funkcionált. A két részfolyamat működését szinkronizáltuk, így a létrehozott kétlépéses rendszert egyensúlyban tudtuk működtetni. A kritikus kristályosítási paramétereknek (tartózkodási idő, hőmérséklet) a kiszűrt termék minőségére gyakorolt hatását részletesen vizsgáltuk. A kísérletek során sikerült elérni az állandósult állapotot, és kis maradékoldószer-tartalmú, kiváló folyási tulajdonságú kristályokat tudtunk előállítani.



5. ábra. Száraz, szabadon folyó, kristályos termék az integrált, folyamatos kristályosítás-szűrés kísérletekből.

Az integrált, folyamatos kristályosítás-szűrés kísérletek során összegyűjtött terméket a továbbiakban mikrokristályos cellulózzal (MCC) folyamatosan homogenizáltuk és az előállított porkeveréket hagyományos tablettákká préseltük. A komponensek folyamatos homogenizálását 70 percen keresztül végeztük. A folyamatot in-line követtük egy NIR-szondával, melyet a homogenizáló berendezést elhagyó porkeverék fölé rögzítettünk. Egy szállítószalag szállította az előállított porkeveréket a tablettázó berendezéshez, melyben 100 mg acetilszalicilsavat tartalmazó tablettákat gyártottunk. A tabletták hatóanyag-tartalmát az említett NIR-szondával at-line, illetve HPLC-vel off-line módon mértük.

Az in-line mért eredmények a porkeverék acetilszalicilsav-koncentrációjának kis ingadozását mutatták (20,70% hatóanyag, 5,78% RSD) az állandósult állapotban (6. ábra). A tabletták at-line mért eredményei jó egyezést mutattak ezzel (20,18% hatóanyag, 4,70% RSD), valamint a hatóanyag-tartalom egységességének vizsgálata is kis ingadozást mutatott ki a NIR- és HPLC-mérések során is. Az alkalmazott tömegáramokkal kb. 14400 tablettát legyártására lenne lehetőség egy nap alatt. Összefoglalásképp, a hagyományos préselt tabletták folyamatos, kiindulási anyagoktól kezdődő „end-to-end” gyártását elsőként valósítottuk meg ebben a munkában. Ez jelentős lépés lehet a jelenlegi gyártási gyakorlat és a jövő gyógyszergyártása közti távolság csökkentésére.



6. ábra. Az acetilszalicilsav in-line NIR-spektroszkópiásan mért koncentrációja a porkeverékben, illetve az állandósult állapotban gyártott tabletták hatóanyagtartalom-mérésének az eredménye.

4 TÉZISEK

1. Elsőként valósítottuk meg az acetilszalicilsav szintézisét folyamatos áramlósos reaktorokban. A szalicilsav acetilezését és a keletkezett szennyezők elbontását kísérlettervezéssel optimalizáltuk. A meghatározott optimális paramétereket alkalmazva nagy hozammal és tisztasággal kaptuk a terméket (>95% acetilszalicilsav, <3% szalicilsav). A második, megbontási lépést polimer segédanyag jelenlétében és anélkül is optimalizáltuk, így a végső reakcióelegy alkalmas volt különböző feldolgozási lépésekhez történő közvetlen kapcsolásra, úgymint elektrosztatikus szálképzés vagy folyamatos kristályosítás. [I, XIV, XVI, XVII, XVIII]
2. Elsőként alkalmaztuk az elektrosztatikus szálképzést mint új típusú oldószer eltávolítási módszert egy áramlósos reakcióelegy közvetlen feldolgozására. A szálképzés szórófejére nagyfeszültséget kapcsolva az illékony komponensek elpárologtak, és a hatóanyag amorf

- formában a nanoszálal hordozóba ágyazódott. Így a reakcióelegy közvetlen feldolgozását további szilárd-folyadék elválasztási lépés nélkül sikerült megvalósítani. Megfelelő mennyiségű légáramot biztosítva a szálal maradékoldószer-tartalmát határérték alá tudtuk csökkenteni. [I, XIV, XVI, XVII, XVIII]
3. Sikeresen kifejlesztettünk és alkalmaztunk egy folyamatos gyártóberendezést a szálképzett termék folyamatos gyűjtésére és egy, a szájüregben azonnal oldódó gyógyszerforma folyamatos, „end-to-end” gyártására. Az áramlásos reakcióelegyből közvetlenül előállított acetilszalicilsav-tartalmú szálakat egy vízoldható hordozó film felületén gyűjtöttük. Az előállított kétrétegű szalagot egy vágómechanizmus közvetlen gyógyszerformaként alkalmazható kisebb egységekre vágta. Az előállított készítmény megfelelő hatóanyag-tartalmának egységességét és a szálal kis maradékoldószer-tartalmát hosszabb, 8 óras kísérletek során igazoltuk. [I, XIV, XVI, XVII, XVIII]
 4. A kifejlesztett folyamatos gyártóberendezés alkalmazhatóságát kiterjesztettük egy rossz vízoldhatóságú hatóanyag, a carvedilol formulálására. A carvedilol-tartalmú nanoszálal előállításának optimalizálásával egy stabilan működtethető folyamatot kaptunk. A szálakat módosított pullulán-alapú hordozón gyűjtöttük: citromsavat kevertünk a filmbe, mely a kioldódásvizsgálatok során pH-módosítóként funkcionált. A kialakított carvedilol-tartalmú készítmény azonnali szétesését és kioldódását igazoltuk a szájüreget modellező körülmények között. A termék 4 óras gyártása során a hatóanyag-tartalom megfelelő egységességét tapasztaltuk, és a szálal maradékoldószer-tartalma is megfelelt szobahőmérsékletű másodlagos szárítást követően a hatósági előírásoknak. [II]
 5. Elsőként kapcsoltuk össze közvetlen módon egy hatóanyag folyamatos kristályosítását és szűrését egy „Mixed Suspension Mixed Product Removal (MSMPR) kristályosító és egy „Continuous Filtration Carousel” (CFC) berendezést alkalmazva. A közvetlenül kapcsolt két lépés együttes optimalizálását követően stabil működést sikerült elérni, és kiváló minőségű, jó folyóképességű kristályos terméket kaptunk a folyamat végén. [III, IV, XV]
 6. Elsőként határoztuk meg egy folyamatos kristályosítás kritikus paramétereinek hatását a hozzákapcsolt folyamatos szűrés termékének minőségére egy integrált folyamatos kristályosító-szűrő rendszerben. Megállapítottuk, hogy a szűrt termék kihozatalát és szemcseméretét elsősorban a hőmérséklet, míg nedvességtartalmát a hőmérséklet és a tartózkodási idő együttesen befolyásolja. A kísérletek során az acetilszalicilsav kristályok mérete nem volt hatással a szűrés folyamatra. A folyamatos szűrés során a kristályokat

megfelelő mértékben sikerült megszáritani ahhoz, hogy jó folyási tulajdonságú szilárd terméket kapjunk, ami felhasználható a további feldolgozási lépésekben. [III, IV, XV]

7. Elsőként valósítottuk meg egy folyamatosan kristályosított és szűrt hatóanyag folyamatos homogenizálását és tablettázását. A homogenizálást in-line követtük egy NIR-szondával. Az előállított tabletták hatóanyag-tartalma kis ingadozást mutatott az at-line NIR-spektroszkópiásan és off-line HPLC-vel történt vizsgálatokban. Összességében elsőként igazoltuk a gyógyszeriparban legelterjedtebb gyógyszerforma, a préselt tablettá gyógyszerforma folyamatos „end-to-end” gyártásának megvalósíthatóságát. [IV, XV]

5 AZ EREDMÉNYEK ALKALMAZÁSA

Egyre több gyógyszeripari vállalat ismeri fel, hogy szükség van a jelenlegi gyártási gyakorlat megújítására és nyitnak a különböző folyamatos technológiák felé. Azonban az átállás egy lassú és költséges folyamat, miközben a legtöbb cégnek nincsen tapasztalata folyamatos rendszerekkel. Jellemzően a hosszú gyártási láncból egy-két lépést kiemelve próbálkoznak a meglévő szakaszos eljárás folyamatos alternatívájának kidolgozására, mivel így meglehetősen kicsi a kockázat. Azonban a folyamatos rendszerek igazi előnye az integrált technológiai lépésekben rejlik, és igazán komoly előrelépést ezek fejlesztésével lehet elérni.

A bemutatott munkában számos folyamatos műveletet fejlesztettünk ki a hatóanyag szintézisétől a végső gyógyszerforma kialakításáig. Ezekben a hangsúlyt az egyes lépések összekapcsolhatóságára fektettük, és vizsgáltuk a folyamatok különböző paramétereinek a közvetlen kapcsolásból fakadó kölcsönhatását. A gyógyszeripari folyamatos technológiák ily módon való fejlesztése mindeddig csak elvétve volt megtalálható az irodalomban. Ez a megközelítés megkönnyítheti a folyamatos rendszerek gyógyszeripari alkalmazását és hozzájárulhat a folyamatos gyógyszergyártás elterjedéséhez.

A bemutatott munka jelentős része a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal által indított FIEK projekt keretein belül lett végrehajtva. Ezen projekt célja az ipar számára közvetlenül hasznosítható kutatási tevékenységek folytatása, így az elért eredmények alkalmazása az ipari partnerek, mint a Richter Gedeon Nyrt. vagy az Egis Gyógyszergyár Zrt. által a közeljövőben megvalósulhat.

6 PUBLIKÁCIÓK

Tézisek alapjául szolgáló közlemények:

- I. A. Balogh, **A. Domokos**, B. Farkas, A. Farkas, Z. Rapi, D. Kiss, Z. Nyiri, Z. Eke, G. Szarka, R. Örkényi, B. Mátravölgyi, F. Faigl, G. Marosi, Zs. K. Nagy, Continuous end-to-end production of solid drug dosage forms: coupling flow synthesis and formulation by electrospinning, *Chemical Engineering Journal*, **350** (2018), 290-299.
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.05.188>
IF: 8,355 C: 32
- II. **A. Domokos**, A. Balogh, D. Dénes, G. Nyerges, Z. Levente, B. Farkas, G. Marosi, Zs. K. Nagy, Continuous manufacturing of orally dissolving webs containing a poorly soluble drug via electrospinning, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **130** (2019), 91-99.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.01.026>
IF: 3,616 C: 8
- III. Y. C. Liu, **A. Domokos**, S. Coleman, P. Firth, Z. K. Nagy, Development of continuous filtration in a novel continuous filtration carousel integrated with continuous crystallization, *Organic Process Research & Development*, **23**, 12 (2019), 2655-2665.
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00342>
IF: 3,023 C: 1
- IV. **A. Domokos**, B. Nagy, M. Gyürkés, A. Farkas, K. Tacsí, H. Pataki, Y. C. Liu, A. Balogh, P. Firth, B. Szilágyi, G. Marosi, Z. K. Nagy, Zs. K. Nagy, End-to-end continuous manufacturing of conventional compressed tablets: from flow synthesis to tableting through integrated crystallization and filtration, *International Journal of Pharmaceutics*, **581** (2020), 119297.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119297>
IF: 4,845 C: 0

Az értekezéshez kapcsolódó egyéb közlemények:

- V. E. Borbás; B. Sinko, O. Tsinman, K. Tsinman; É. Kiserdei, B. Démuth, A. Balogh, B. Bodák, **A. Domokos**, G. Dargó, G. Balogh, Zs. K. Nagy, Investigation and mathematical description of the real driving force of passive transport of drug molecules from supersaturated solutions, *Molecular Pharmaceutics*, **13**, 11 (2016), 3816-3826.

<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00613>

IF: 5,037 C: 38

- VI. A. Balogh, B. Farkas, Á. Pálvölgyi, **A. Domokos**, B. Démuth, G. Marosi, Zs. K. Nagy, Novel alternating current electrospinning of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) nanofibers for dissolution enhancement: the importance of solution conductivity, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **106**, 6 (2017), 1634-1643. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.021>

IF: 3,075 C: 15

- VII. A. Balogh, B. Farkas, **A. Domokos**, A. Farkas, B. Démuth, E. Borbás, B. Nagy, G. Marosi, Zs. K. Nagy, Controlled-release solid dispersions of Eudragit® FS and poorly soluble spironolactone prepared by electrospinning and melt extrusion, *European Polymer Journal*, **95** (2017), 406-417. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.08.032>

IF: 3,741 C: 20

- VIII. B. Farkas, A. Balogh, A. Farkas, **A. Domokos**, E. Borbás, G. Marosi, Zs. K. Nagy, Medicated straws based on electrospun solid dispersions, *Periodica Politechnica Chemical Engineering*, **62**, 3 (2018), 310-316. <https://doi.org/10.3311/PPch.11931>

IF: 1,382 C: 7

- IX. T. Casian, A. Farkas, K. Ilyés, B. Démuth, E. Borbás, L. Madarász, Z. Rapi, B. Farkas, A. Balogh, **A. Domokos**, G. Marosi, I. Tomuta, Zs. K. Nagy, Data fusion strategies for performance improvement of a Process Analytical Technology platform consisting of four instruments: An electrospinning case study, *International Journal of Pharmaceutics*, **567** (2019), 118473. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118473>

IF: 4,845 C: 3

- X. P. Vass, E. Szabó, **A. Domokos**, E. Hirsch, D. Galata, B. Farkas, B. Démuth, S. K. Anderson, T. Vigh, G. Verreck, G. Marosi, Zs. K. Nagy, Scale-up of electrospinning technology: Applications in the pharmaceutical industry, *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, **12**, 4 (2019), e1611. <https://doi.org/10.1002/wnan.1611>

IF: 7,689 C: 6

- XI. L. A. Mészáros, D. L. Galata, L. Madarász, Á. Köte, K. Csorba, Á. Z. Dávid, **A. Domokos**, E. Szabó, B. Nagy, G. Marosi, A. Farkas, Zs. K. Nagy, Digital UV/VIS imaging: A rapid PAT tool for crushing strength, drug content and particle size distribution determination in tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, **578** (2020), 119174.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119174>
IF: 4,845 C: 0
- XII. K. Tacsí, H. Pataki, **A. Domokos**, I. Csontos, I. Markovits, F. Farkas, Zs. K. Nagy, G. Marosi, Direct processing of a flow reaction mixture using continuous MSMR crystallizer, *Crystal Growth & Design*, **20** (2020), 4433-4442.
<https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00252>
IF: 4,089 C: 0
- XIII. P. Vass, E. Pantea, A. Domokos, E. Hirsch, J. Domján, Á. Németh, M. Molnár, Cs. Fehér, S. K. Andersen, T. Vigh, G. Verreck, I. Csontos, G. Marosi, Zs. K. Nagy, Electrospun Solid Formulation of Anaerobic Gut Microbiome Bacteria, *AAPS PharmSciTech*, **21**, 214 (2020).
<https://doi.org/10.1208/s12249-020-01769-y>
IF: 2.401 C: 0

Az értekezéshez kapcsolódó előadások (angol nyelven):

- XIV. **A. Domokos**, A. Balogh, B. Farkas, B. Démuth, H. Pataki, Zs. K. Nagy, G. Marosi, Coupling flow synthesis and formulation by electrospinning, 18AIChE Annual Meeting, Pittsburgh, USA, 2018.10.28.-11.02.
- XV. **A. Domokos**, B. Nagy, K. Tacsí, G. Marosi, Zs. K. Nagy, Zs. K. Nagy, Integration of continuous filtration into a continuous pharmaceutical production line, The 12th Edition of the Biopharmacy-Pharmacokinetics & Industrial Pharmacy Symposium, Cluj-Napoca, Romania, 2019.11.08.

Az értekezéshez kapcsolódó előadások (magyar nyelven):

- XVI. **Domokos A.**, Balogh A., Nagy Zs. K., Rapi Z., Marosi G. Acetilszalícilsav teljesen folyamatos szintézise és formulációja elektrosztatikus szálképzés alkalmazásával, XXXVIII. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2016.10.17-19.
- XVII. **Domokos A.**, Balogh A., Rapi Z., Nagy Zs. K., Marosi G., Folyamatos áramlásos reaktor és elektrosztatikus szálképzés összekapcsolhatóságának vizsgálata,

Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály 10. Kerekasztal Konferenciája,
Balatonszemes, 2017.05.19-20.

Az értekezéshez kapcsolódó poszter prezentációk:

- XVIII. **A. Domokos**, A. Balogh, B. Farkas, Z. Rapi, P. Tóth, E. Juhász, G. Marosi, Zs. K. Nagy; The investigation of the connectability of continuous flow reactors and electrospinning, 7th BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, Balatonfüred, 2017.10.5-7.

Egyéb poszter prezentációk:

- XIX. **T. Sohajda**, **A. Domokos**, A. Darcsi, I. Fejős, S. Béni, É. Fenyvesi, L. Sente, Cucurbiturils and Cyclodextrins: Comparison of Complexation Behavior and Analytical Characterization, 4th European Conference on Cyclodextrins - Euro CD 2015, Lille, 2015.10.6-9.