



---

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

## **Váltóáramú elektrosztatikus szálképzés gyógyszertechnológiai alkalmazása**

Tézisfüzet

**Szerző: Farkas Balázs**

**Témavezető: Dr. Balogh Attila**

**Konzulens: Dr. Marosi György**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Gyógyszer-, Környezeti- és Biztonságtechnológiai Anyagok Kutatócsoport

2021



## 1. Bevezetés

A gyógyszeripar az új évszázadunk elejére paradigmaváltáshoz érkezett köszönhetően a fokozódó igényeknek a jól szabályozható, gazdaságos, folyamatos gyártórendszerek iránt a hagyományosan szakaszos technológiák utódjaként. Ennek megvalósításához azonban új, egymással kapcsolható eljárások kifejlesztése szükséges, és ezt tetézi az újonnan felfedezett gyógyszerjelölt molekulák számának csökkenése, amelyek jelentős hányada ráadásul rossz biohasznosulású, vízben rosszul oldódó hatóanyag. Az elektrosztatikus szálképzés alkalmazása mindkét témakör kezelésére lehetőséget nyújt. Egyrészt használatával nagy fajlagos felületű polimer szálak állíthatók elő, melyek gyártása során olyan gyors a száradás, hogy az egyes komponensek rendezetlen, amorf formában szilárdulnak meg. Az így létrejövő amorf szilárd diszperziókkal jelentősen javítható a vízben rosszul oldódó hatóanyagok biohasznosulása. Másrészt az elektrosztatikus szálképzés folyamatos eljárás, ezért felhasználható új típusú gyártósorok egységeként.

Az elektrosztatikus szálképzés a szálképző erőként alkalmazott áramforrás szerint egyen- és váltóáramú módszerekre osztható. Az elterjedt egyenáramú változat hátránya, hogy kis termelékenységű és nehezen méretnövelhető. Ezzel szemben a nemrégiben újra felfedezett, gyógyszer technológiai szempontból korábban gyakorlatilag ismeretlen váltóáramú elektrosztatikus szálképzés már laboratóriumi szinten többszörös termelékenységre képes a jó termékminőség megtartásával. A váltóáramú nagyfeszültség alkalmazásakor a hullámjelalak és a frekvencia is módosíthatóvá válik, melyeknek fontos hatása lehet a módszer termelékenységére és a termék morfológiájára.

A váltóáramú elektrosztatikus szálképzés ígéretes jellemzőit tekintve a doktori kutatások kezdetén felmerült a kérdés, hogy lehetséges-e a módszerrel feldolgozni a kiemelt gyógyszerészeti jelentőségű polimereket akár ipari igényeket kielégítő termelékenységgel. Mindemellett célkitűzés volt a kifejleszteni kívánt szálképzési megoldások hasznosítása is amorf szilárd diszperziók előállítására rossz vízoldhatóságú hatóanyagok gyorsított, illetve szabályozott hatóanyag-leadásának megvalósításához.

## 2. Szakirodalmi háttér és célkitűzések

A gyógyszeriparban a mai napig a szakaszos gyártást helyezik előtérbe a folyamatos termeléssel szemben a hatóságok szigorú előírásai, valamint a drága és hosszadalmas engedélyezési folyamatok miatt [1]. A hatóanyagok növekvő fejlesztési költségeinek és a gyártók közötti élesedő verseny következtében felértékelődik a termelési költségek és a termékek minőségének optimalizálása [2]. A folyamatba tervezett minőség (QbD) és folyamatanalitikai eljárások fejlődésével (PAT) tapasztalható előnyös jellemzőknek köszönhetően a hatóságok egyre jobban támogatják a folyamatos eljárások gyógyszeripari alkalmazását.

A folyamatos gyártási szemléletmód elsajátítása mellett a készítményfejlesztés örök kihívása a hatóanyagok megfelelő biohasznosulásának biztosítása. A gyógyszerjelölt molekulák nagy aránya esetén megfigyelt rossz oldhatóság és biohasznosulás az utóbbi három évtizedben vált különösen jelentőssé [3]. Az 1990-es évek előtt a gyógyszerfejlesztés kezdeti fázisában a vezérmolekulák kereséséhez a vizsgálandó anyagok vizes oldataival dolgoztak a biológiai aktivitás felderítéséhez. Ezzel szemben napjainkban nagy áteresztőképességű szűrő módszereket alkalmaznak, amely során a vizsgálandó vegyületek dimetil-szulfoxid (DMSO) alapú oldataival dolgoznak. Az automatizálásnak köszönhetően lehetővé vált nagyszámú vegyület egyidejű tesztelése, azonban a DMSO sokkal jobb oldószere a víznél a vizsgált molekuláknak, ezáltal vízben rosszul oldódó vegyületek is eljuthattak egészen a forgalmazásig megnövelve a formuláló módszerek jelentőségét.

Az alacsony vízoldhatóság kezelésére számos módszer került kidolgozásra [4], mint a részecskeméret csökkentésére szolgáló eljárások, a kristályhabitus módosítása, polimorfok, pszeudopolimorfok alkalmazása és a komplexálás, szolubilizálás. Előnyeik mellett valamennyi esetben nem elhanyagolható kihívásokkal szembesülünk, melyek kiküszöbölésére az amorf szilárd diszperziók jelentenek megoldást. Ezek legalább két komponensből álló szilárd rendszerek, amelyekben a hatóanyag amorf formában kerül elosztásra legtöbbször egy amorf polimer hordozóban. A kristályosnál nagyobb energiájú amorf hatóanyag alkalmazásával akár több nagyságrenddel nagyobb oldott hatóanyag-koncentráció érhető el jelentősen megnövelve a biohasznosulást. Az amorf szilárd diszperziós készítmények száma folyamatosan növekszik, 2018-ra már 25 ilyen készítmény forgalomba hozatalát engedélyezték [5].

Az amorf szilárd diszperziók előállítására használt módszerek közül kiemelkednek az elektrosztatikus szálképző eljárások, mivel ezen a módon a hatóanyag teljes amorfizálása mellett nagy fajlagos felületű termék nyerhető még tovább javítva a kioldódási jellemzőket.

Az eljárás során egy polimer oldatából (vagy olvadékából) nagyfeszültségű elektrosztatikus erőtér hatására nagy fajlagos felületű nemszőtt szövedék képződik. Az általánosan elterjedt egyenáramú módszer esetében az egytűs szórófejre kapcsolt feszültség értéke időben állandó, míg a váltóáramúnál periodikusan, legtöbbször szinuszosan váltakozik. Bár folyamatos módszer, az egyenáramú elektrosztatikus szálképzés hátránya, hogy az egytűs laboratóriumi berendezésekkel csak igen kis termelékenység érhető el. Léteznek szórófej nélküli szabad felületű eljárások, ezeknél azonban a képződő folyadéksugarakat nehéz megfelelően szabályozni, ezért nagy ingadozás lehet a szálak minőségében és a termelékenységben. Ezen túlmenően a gyógyszertechnológiában gyakran használt illékony oldószerek (diklórmetán, metanol, etanol stb.) megszáradhatnak a szabad felületen még a szálképződés előtt, az oldat nem kívánt töményedését okozva. Hibrid megoldást jelent kutatócsoportunk megoldása, a nagysebességű elektrosztatikus szálképzés [6]. Az eljárás során egy nagy sebességgel forgó (40.000 fordulat/perc), többfuratos szórófejet alkalmaznak, melyre egyenáramú nagyfeszültséget kapcsolnak, ezáltal a szálképző erőket az elektrosztatikus erőtér és a centrifugális erők együttesen biztosítják. A nagysebességű elektrosztatikus szálképzéshez hasonló módszer a korona szálképzés, amely ugyan kisebb termelékenységű, azonban jóval egyszerűbb konstrukciójú berendezést igényel [7]. Az eljárás során egy lassan forgó (~100 fordulat/perc), elektromosan vezető kör alakú szórófejet alkalmaznak, amelynek csúcsos a pereme, ezáltal segítve a szálképződést akár 120 mL/h térfogatáramot elérve egyenáramú tápegység alkalmazásával.

Váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel többszörös termelékenység érhető el, mivel a szórófejből kilépő oldatcsepp felületén egyszerre több helyen indul meg a szálképződés az egyenáramú esethez képest, ahol csak egy helyen. Az elmúlt években egyre több területen kezdték vizsgálni a váltóáramú elektrosztatikus szálképzés alkalmazhatóságát. A közleményekből kitűnik, hogy a különféle polimerek feldolgozhatóságában fontos szerepe lehet a polimeroldatok vezetőképességének optimalizálásának, azonban erre vonatkozóan beható vizsgálatokat egyik esetben sem végeztek, holott ennek mély ismerete kívánatos volna a módszer ipari terjedéséhez. Ezen túlmenően a közlemények valamennyi esetben az egyenáramúhoz képest megnövekedett termelékenységről számolnak be, mégsem található az egyenáramú módszernél olvasható méretnövelési eljárások kidolgozására való törekvések.

A váltóáramú elektrosztatikus szálképzés gyógyszertechnológiai alkalmazhatóságát kutatócsoportunk valósította meg elsőként [8]. A feldolgozott polimerhordozók között az egyenáramú módszerrel kiválóan szálképezhető PVPK90 polimerrel csak gyenge minőségű terméket kaptak a váltóáramú módszerrel korlátozott termelékenységgel. Ezek alapján nem

egyértelmű, hogy váltóáramú elektrosztatikus szálképzésnél mi befolyásolja a polimerek feldolgozhatóságát. Felmerül a kérdés, hogy megnövelt termelékenyséű gyártás során megtartható-e a kiváló szálmorfológia és az amorf hatóanyagforma.

A váltóáramú elektrosztatikus szálképzés során lehetővé válik több olyan paraméter módosítása, amely az egyenáramú módszernél nem lehetséges, mint a frekvencia és a jelalak, melyek hatását idáig még nem vizsgálták, holott befolyásolhatják a módszer termelékenységét és a termékek minőségét. Adódik tehát a kérdés, hogy a váltóáramú elektrosztatikus szálképzés során lehetséges-e a frekvencia és a jelalak módosításával a termelékenységet növelni és a termék morfológiáját befolyásolni.

- [1] K. Plumb, "Continuous manufacturing in the pharmaceutical industry: Changing the mind set," *Chem. Eng. Res. Des.*, vol. 83, no. 6, pp. 730–738, 2005.
- [2] A. Behr *et al.*, "New developments in chemical engineering for the production of drug substances," *Eng. Life Sci.*, vol. 4, no. 1, pp. 15–24, 2004.
- [3] S. Kalepu and V. Nekkanti, "Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects," *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 5, no. 5, pp. 442–453, 2015.
- [4] C. Leuner and J. Dressman, "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 50, no. 1, pp. 47–60, 2000.
- [5] S. V. Jermain, C. Brough, and R. O. Williams III, "Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water- soluble drug delivery - An update," *Int. J. Pharm.*, vol. 535, no. 1–2, pp. 379–392, 2018.
- [6] Z. K. Nagy *et al.*, "High speed electrospinning for scaled-up production of amorphous solid dispersion of itraconazole," *Int. J. Pharm.*, vol. 480, no. 1–2, pp. 137–142, 2015.
- [7] K. Molnar and Z. K. Nagy, "Corona-electrospinning: Needleless method for high-throughput continuous nanofiber production," *Eur. Polym. J.*, vol. 74, pp. 279–286, 2016.
- [8] A. Balogh, R. Cselkó, B. Démuth, G. Verreck, and J. Mensch, "Alternating current electrospinning for preparation of fibrous drug delivery systems," *Int. J. Pharm.*, vol. 495, no. 1, pp. 75–80, 2015.

### 3. Kísérleti és vizsgálati módszerek

#### 3.1. Kísérleti módszerek

- Egyenáramú elektrosztatikus szálképzés  
NT-35 készülék, SEP 10S Plus pumpa, egytűs szórófej (1mm belső, 2 mm külső átmérő)
- Váltóáramú elektrosztatikus szálképzés  
FME-24 készülék, Harvard Apparatus Model 33 pumpa, egytűs szórófej (1mm belső, 2 mm külső átmérő)
- Korona szórófejes egyenáramú elektrosztatikus szálképzés  
NT-65 készülék, SEP 10S Plus pumpa, korona szórófej (110 mm külső átmérő)
- Korona szórófejes váltóáramú elektrosztatikus szálképzés  
TUR PEO 8/100 A készülék, Harvard Apparatus Model 33 pumpa, korona szórófej (110 mm külső átmérő)
- Módosított frekvenciájú és jelalakú váltóáramú elektrosztatikus szálképzés  
Feeltech FY2200S jelgenerátor, 0-250 V<sub>RMS</sub> jelerősítő, FME-24 készülék, Harvard Apparatus Model 33 pumpa, egytűs szórófej (1mm belső, 2 mm külső átmérő)
- Olvadék extrúzió  
HAAKE MiniLab laboratóriumi kétcsigás extruder

#### 3.2. Vizsgálati módszerek

- Pásztázó elektronmikroszkópia (SEM) és szálátmérő-analízis  
JEOL 6380LVa típusú pásztázó elektronmikroszkóp és tanszéki fejlesztésű szálátmérő eloszlást meghatározó algoritmus
- Energiadiszipatív röntgenspektroszkópia (EDS)  
JEOL 6380LVa típusú pásztázó elektronmikroszkóp és röntgenfotonok mérésére alkalmas detektor
- Felületfeszültség-mérések  
A függő csepp módszer (pendant drop test), saját készítésű eszközök, SEP-10S Plus pumpa
- Elektromos vezetőképesség-mérés  
Consort C860 konduktométer
- Oldatok kinematikai viszkozitásának meghatározása  
Módosított Ostwald-féle viszkoziméter

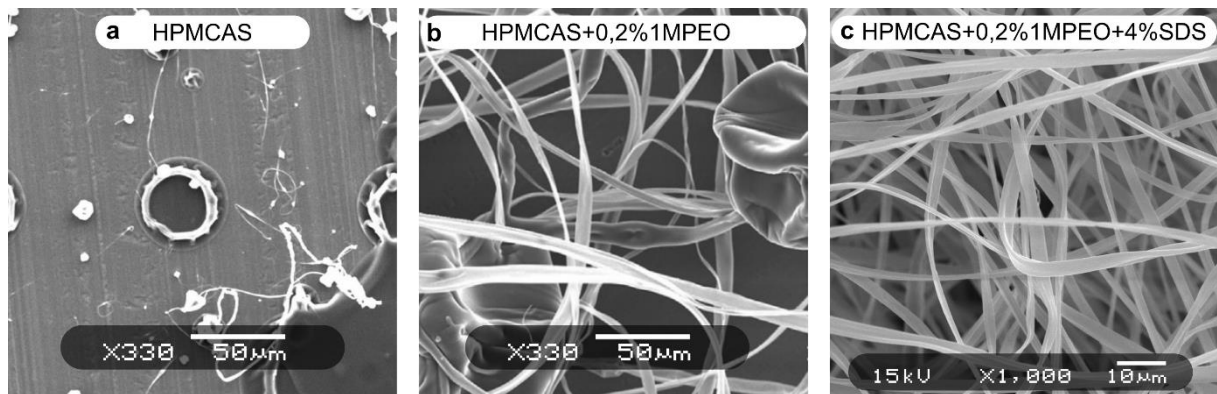
- Differenciális pásztázó kalorimetria  
Setaram DSC 92 berendezés
- Röntgen diffrakció  
PANanalytical X'pert Pro MDP röntgen diffraktométer
- Raman mikrospektroszkópia  
Horiba Jobin–Yvon LabRAM készülék, külső diódalézer, Olympus BX-40 mikroszkóp
- Transzmissziós Raman spektroszkópia  
Kaiser RamanRxn2<sup>®</sup> Hybrid berendezés, PhAT szonda
- *In vitro* kioldódásvizsgálatok  
Pharmatest PTWS 600 kioldóberendezés, USP II módszer (lapát)



## 4. Eredmények

- Sikerült feldolgoznunk váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel a forgalmazott amorf szilárd diszperziós készítmények előállítására leggyakrabban használt hordozó polimert, a hidroxipropil-metilcellulózt (HPMC). A polimer önmagában alkalmazva csak gyengén volt szálképezhető a váltóáramú módszerrel, amely kis mennyiségű, jól szálképezhető, nagy molekulatömegű polietilén-oxidok (PEO) alkalmazásával volt kiküszöbölhető. Az optimalizált összetétellel kiváló minőségű hatóanyagmentes, illetve 20% és 40% spironolakton-tartalmú szálképzett gyógyszerformulációkat állítottunk elő az egyenáramú módszerhez képest megnövelt termelékenységgel.

- A doktori munka folytatásaként a  $\text{pH} > 6,8$  értékeken oldódó, ezáltal pH-függő hatóanyagleadású készítmények előállítására alkalmas hidroxipropil-metilcellulóz-acetát-szukcinát (HPMCAS) feldolgozását kívántuk megvalósítani váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel. A HPMCAS önmagában nem bizonyult feldolgozhatónak váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel (1. ábra a), ezért a HPMC-nél alkalmazott stratégiát követve nagy molekulatömegű PEO-kat adagoltunk a polimeroldathoz. A PEO-k jelenléte valamelyest segített, de a szálak minősége továbbra sem volt elfogadható (1. ábra b), ezért az összetétel további módosítása mellett döntöttünk. Nátrium-dodecil-szulfátot (SDS) adva a polimer és a PEO mellé kiváló minőségű szálakat sikerült előállítanunk (1. ábra c).

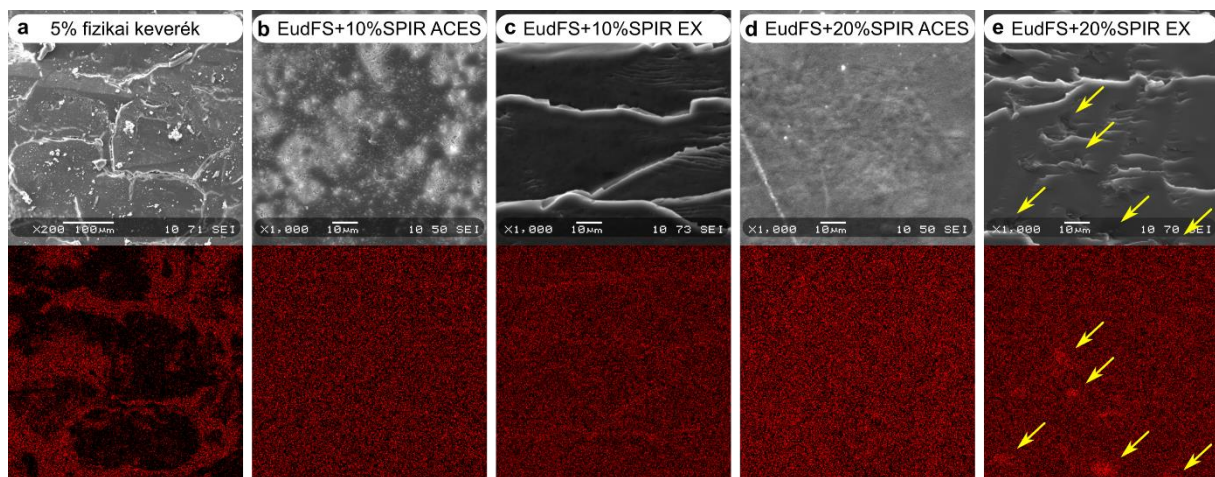


**1. ábra Váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel előállított HPMCAS alapú minták SEM felvétele.**

Megvizsgálva az oldatok viszkozitását, felületi feszültségét és vezetőképességét azt találtuk, hogy míg a viszkozitás és a felületi feszültség nem változott jelentősen, addig a vezetőképesség ugrásszerű növekedést mutatott már kis mennyiségű SDS hozzáadására. Az SDS-t egyszerű sókra cserélve sikerült igazolnunk, hogy a polimeroldatok vezetőképességének optimalizálása kulcsfontosságú lehet váltóáramú elektrosztatikus szálképzés során. Spironolakton-tartalmú

HPMCAS szálakat előállítva gyorsított hatóanyag-leadást tapasztaltunk a kristályos hatóanyaghoz és a forgalmazott spironolakton tablettához képest.

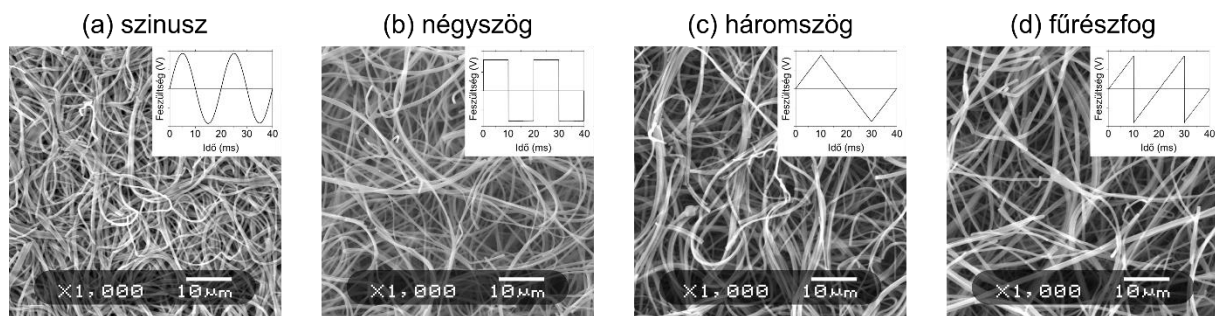
- Az új típusú polimermátrixok szálképezhetőségének ismerete fontos részét képezi a váltóáramú elektrosztatikus szálképzés lehetőségeinek feltérképezésében, ezért a következő feladatként egy új típusú hordozó terpolimer vizsgálatát tűztük ki célul. Az Eudragit® FS 100 (EudFS) csak  $\text{pH} > 7,4$  értékeken oldódik, ezáltal alkalmazásával a vastagbélben célzott hatóanyag-leadás valósítható meg. A korábban elektrosztatikus szálképzéssel még nem feldolgozott EudFS-sel kiváló szálakat sikerült előállítani egyen- és váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel segédanyagok alkalmazása nélkül. 10% és 20% spironolakton-tartalommal állítottunk elő mintákat váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel, amiket olvadék extrúzióval készült extrudátumokkal hasonlítottunk össze. Az extrúzióval előállított mintákban röntgen diffrakcióval és energiadiszperzív röntgen spektroszkópiával kristályos hatóanyagot tudtunk azonosítani nagyobb spironolakton-tartalom (20%, 2. ábra) vagy alacsonyabb extrúziós hőmérséklet esetén. Az *in vitro* kioldódásvizsgálatok során igazoltuk, hogy az EudFS-sel valóban pH függő hatóanyag-leadás valósítható meg, a mérés első szakaszában savas közegben nem tapasztaltunk jelentős hatóanyag-leadást, míg a pH megnövelését követően gyorsított liberációt figyeltünk meg.



**2. ábra (a) 5% SPIR-tartalmú fizikai keverék, (b, c) 10% SPIR-tartalmú préselt szál minta és extrudátum, (d, e) 20% SPIR-tartalmú préselt szál minta és extrudátum SEM felvétele és a kénatomok EDS-sel felvett térképe. A sárga nyilak a kén (azaz SPIR) feldúsulásokat, inhomogenitásokat jelzik.**

- A váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel lehetséges a frekvencia és a hullámjelalak módosítása, amely az egyenáramú módszernél nem megvalósítható. Ezek hatását korábban még nem vizsgálták, holott befolyásolhatják a szálmorfológiát és a termelékenységet. Hordozóként a PVPVA64-et kívántuk felhasználni, mely egy hidrophil nem ionos polivinil-pirrolidon-vinil-acetát kopolimer. A PVPVA64 egyenáramú módszerrel szálképezve több esetben is

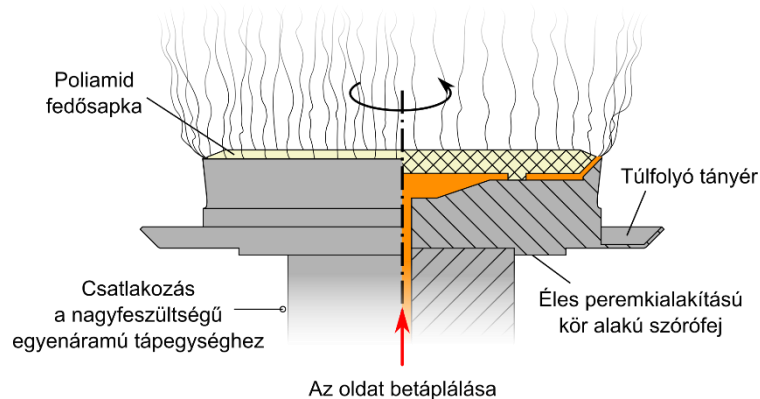
alkalmasnak bizonyult vízben rosszul oldódó hatóanyagok kioldódásának javítására, azonban a váltóáramú módozattal még csak nem is dolgozták fel. A váltóáramú kísérleteink során kezdetben csak gyenge minőségű – cseppes és gyöngyökkel szennyezett – szálakat kaptunk. A korábbi tapasztalatok alapján a polimer oldatához előbb SDS-t adagoltunk vezetőképesség növeléséhez, majd a még mindig nem megfelelő szálmorfológia miatt nagy molekulatömegű PEO-k alkalmazásával már kiváló minőségű szálak képződését tapasztaltuk. Az optimalizált összetétellel a frekvencia és a hullámjelalak módosításának hatásait kívántuk felderíteni. A frekvencia hatásainak feltárását szinuszjel mellett végeztük 40-250 Hz között, viszont a tartományt végigpásztázva nem sikerült sem a 30 mL/h-ás térfogatáramot túlszárnyalni, és a szálátmérő tekintetében sem figyeltünk meg szignifikáns változást. A szinusz mellett négyszög, háromszög és fűrészfog jelalakok mellett is kivitelezhetőnek bizonyult a váltóáramú elektrosztatikus szálképzés (3. ábra), de sem termelékenységben, sem a termék minőségében nem tapasztaltunk előrelépést. Összességében a szinusz jel és az 50 Hz bizonyult továbbra is a legjobbnak, amivel ultragyors kioldódású hatóanyag szálakat is gyártottunk.



**3. ábra 50 Hz-en szálképzett PVPK90 minták SEM felvétele (a) szinusz, (b) négyszög, (c) háromszög és (d) fűrészfog jelalak alkalmazásával.**

- A váltóáramú elektrosztatikus szálképzés méretnövelési lehetőségeinek vizsgálatához egyesítettük a korona szórófejes elektrosztatikus szálképzést váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel. A kísérletek megvalósításához a polivinil-pirrolidon K90-et (PVPK90) kívántuk alkalmazni, melyet korábban csak korlátozott termelékenységgel lehetett feldolgozni váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel. Az összetétel optimalizálása során a polimeroldat vezetőképességének növelésével kiváló minőségű szálakat sikerült képezni. Korona típusú forgó szórófejjel (4. ábra) méretnövelt szálképzési kísérleteket valósítottunk meg, amivel 120-szoros termelékenységnövekedést sikerült elérnünk a laboratóriumi szintű egytűs egyenáramú elektrosztatikus szálképzéshez képest. A kiváló szálmorfológiát megtartva sikerült 20% hatóanyag-tartalmú szálakat előállítanunk, melyekben a hatóanyag amorf formájú volt a szilárdfázisú analitikai vizsgálatok alapján. A kioldódásvizsgálatok során beigazolódott, hogy

a termelékenységnövekedés nem befolyásolta a hatóanyag-leadás sebességét, mivel változatlanul gyors hatóanyag-leadást mértünk a korona szórófejes eljárással készült szálakból.



**4. ábra A korona szórófejes egyenáramú elektrosztatikus szálképzés sematikus ábrája a korona szórófejjel (átmérő: 110 mm). A szálak gyűjtését elősegíti a földelt gyűjtő alkalmazása (nem került feltüntetésre).**

## 5. Tézisek

1. Elsőként dolgoztam fel váltóáramú oldószeres elektrosztatikus szálképzéssel a hidroxipropil-metilcellulózt (HPMC 2910 5 mPa·s), a forgalmazott amorf szilárd diszperziós készítmények leggyakrabban alkalmazott hordozóját. A polimer rossz szálképezhetőségének kihívását kis mennyiségű, nagy molekulatömegű polietilén-oxid (PEO) segédpolimerek alkalmazásával oldottam meg (100 kDa, 1 MDa és 4 MDa molekulatömegű PEO-k). A megnövelt (3-6-szoros) termelékenységgel szálképzett spirinolakton-tartalmú amorf szilárd diszperziókkal gyorsított hatóanyag-leadást valósítottam meg a nagy fajlagos felületnek és az amorfizálódott hatóanyagnak köszönhetően. [I]

2. Elsőként valósítottam meg a rosszul szálképezhető hidroxipropil-metilcellulóz-acetát-szukcinát (HPMCAS) váltóáramú elektrosztatikus szálképzését fokozott (3-6-szoros) termelékenységgel. A cellulóz-éter mellett nagy molekulatömegű polietilén-oxidokat alkalmaztam (100 kDa és 1MDa PEO-k) a szálképezhetőség javítására. Bizonyítottam a polimer oldat optimális vezetőképességének kritikus szerepét váltóáramú elektrosztatikus szálképzés során. A spirinolakton-tartalmú HPMCAS alapú amorf szilárd diszperziókkal a vékonybél pH-ján (pH=6,8) gyorsított hatóanyag-leadást sikerült megvalósítani. [II]

3. Elsőként dolgoztam fel az Eudragit® FS anionos metakrilát terpolimert egyenáramú elektrosztatikus szálképzéssel. Ugyancsak elsőként igazoltam, hogy az Eudragit® FS polimer

váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel segédanyagok alkalmazása nélkül is kitűnően feldolgozható többféle oldószerrel is, az egyenáramú elektrosztatikus szálképzéshez képest többszörös (3-6-szoros) termelékenységgel. Az új, váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel sikerrel állítottam elő a gyomorsavval szemben ellenálló, ám a vastagbél pH-ján gyorsított hatóanyag-leadásra képes szálas spironolakton-tartalmú Eudragit® FS formulációkat. [III]

4. Elsőként vizsgáltam a frekvencia és a jelalak módosításának hatását a váltóáramú elektrosztatikus szálképzésre. Megmutattam, hogy a korábban alkalmazott 50 Hz-es szinuszjel helyett négyszög-, háromszög- és fűrészfogjel is alkalmas a szálképzés kivitelezésére 40 Hz és 250 Hz között, ám ez sem termelékenységnövekedést, sem szálátmérő csökkenést nem eredményezett. A tesztek megvalósításához új, gyorsított hatóanyag-leadásra képes modellrendszert fejlesztettem ki a forgalmazott amorf szilárd diszperziós készítményekben egyik leggyakrabban alkalmazott PVPVA64 hordozóval, PEO segédpolimer alkalmazása és az oldat vezetőképességének beállításával. [IV]

5. Kifejlesztettem egy új, méretnövelt elektrosztatikus szálképző módszert, a korona szórófejes váltóáramú elektrosztatikus szálképzést. A korona típusú szórófej és a váltóáramú nagyfeszültség együttes alkalmazásával viszonylag kis forgási sebesség (100 fordulat/perc) esetén is sikerült a laborszintű egyenáramú módszerhez képest akár két nagyságrenddel nagyobb – 10 mL/h helyett 1200 mL/h – adagolási sebességet elérni és feldolgozni (a vezetőképesség beállításával) a PVPK90 oldatokat. A jelentős termelékenységnövekedés ellenére változatlan szálmorfológiát tapasztaltam, amit gyorsan oldódó spironolakton-tartalmú szálak méretnövelt előállításával reprodukáltam. Mindebből következően az új módszer képes lehet kielégíteni a gyógyszerkészítmény-gyártás termelékenységi és minőségi igényeit. [V]

## **6. Alkalmazási lehetőségek**

A bemutatott szálképzési eljárások kiválóan alkalmazhatók különböző hatóanyagok laboratóriumi méretű formulálására, megkönnyítve ezzel a kutatás kezdeti fázisait különös tekintettel rossz vízoldhatóságú vegyületek esetén. Az elektrosztatikus szálképzéssel több gyógyszergyárban is végeznek gyógyszer technológiai kutatásokat.

A korona szórófejes elektrosztatikus szálképzés félüzemi léptékű megoldást nyújt szálképzett amorf szilárd diszperziós készítmények előállítására. A módszer termelékenysége a készülék továbbfejlesztésével még tovább növelhető lehet, ezáltal akár az üzemi gyártás követelményei is kielégíthetők lehetnek.

A bemutatott elektrosztatikus szálképző módszerek folyamatos gyógyszergyártó rendszerek formuláló lépéseként alkalmazhatók.

Az elektrosztatikus szálképzéssel lehetséges a tabletták helyett alternatív gyógyszerformák előállítása például a szájban oldódó szálak készítmény formájában.

## 7. Közlemények

### A tézisek alapjául szolgáló publikációk

(Idézetség lekérdezése: Google tudós, 2021.02.17.)

[I] Balogh Attila, Farkas Balázs, Geert Verreck, Jürgen Mensch, Borbás Enikő, Nagy Brigitta, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, AC and DC electrospinning of hydroxypropylmethylcellulose with polyethylene oxides as secondary polymer for improved drug dissolution, *International Journal of Pharmaceutics*, 505, 159-166 (2016)  
IF<sup>2016</sup>: 3,994 I: 35

[II] Balogh Attila, Farkas Balázs, Pálvölgyi Ádám, Domokos András, Démuth Balázs, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, Novel alternating current electrospinning of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) nanofibers for dissolution enhancement: The importance of solution conductivity, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106, 1634-1643 (2017)  
IF<sup>2017</sup>: 2,713 I: 21

[III] Balogh Attila, Farkas Balázs, Domokos András, Farkas Attila, Démuth Balázs, Borbás Enikő, Nagy Brigitta, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, Controlled-release solid dispersions of Eudragit® FS 100 and poorly soluble spironolactone prepared by electrospinning and melt extrusion, *European Polymer Journal*, 95, 406-417 (2017)  
IF<sup>2017</sup>: 3,531 I: 26

[IV] Farkas Balázs, Balogh Attila, Farkas Attila, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, Frequency and waveform dependence of alternating current electrospinning and their uses for drug dissolution enhancement, *International Journal of Pharmaceutics*, 586, 1-9 (2020)  
IF<sup>2019</sup>: 4,845 I: 0

[V] Farkas Balázs, Balogh Attila, Cselkó Richárd, Molnár Kolos, Farkas Attila, Borbás Enikő, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, Corona alternating current electrospinning: A combined approach for increasing the productivity of electrospinning, *International Journal of Pharmaceutics*, 561, 219-227 (2019)  
IF<sup>2019</sup>: 4,845 I: 17

### Egyéb elsőszerzős és társszerzős publikációk

Farkas Balázs, Balogh Attila, Domokos András, Borbás Enikő, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, Medicated straws based on electrospun solid dispersions, *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, 62, 310-316 (2018)  
IF<sup>2018</sup>: 0,877 I: 7

Balogh Attila, Farkas Balázs, Faragó Kornél, Farkas Attila, Wagner István, Geert Verreck, Nagy Zsombor Kristóf, Marosi György, Melt-blown and electrospun drug-loaded polymer fiber mats for dissolution enhancement: A comparative study, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, 1767-1776 (2015)  
IF<sup>2015</sup>:2,641 I: 50

Balogh Attila, Domokos András, Farkas Balázs, Farkas Attila, Rapi Zsolt, Kiss Domokos, Nyiri Zoltán, Eke Zsuzsanna, Szarka Györgyi, Örkényi Róbert, Mátravölgyi Béla, Faigl Ferenc, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, Continuous end-to-end production of solid drug dosage forms: Coupling flow synthesis and formulation by electrospinning, *Chemical Engineering Journal*, 350, 290-299 (2018)  
IF<sup>2018</sup>: 6,735 I: 42

Haijun He, Yimeng Wang, Farkas Balázs, Nagy Zsombor Kristóf, Molnár Kolos, Analysis and prediction of the diameter and orientation of AC electrospun nanofibers by response surface methodology, *Materials & Design*, 194, 1-11 (2020)  
IF<sup>2019</sup>:5,77 I: 2

Fülöp Gergő, Balogh Attila, Farkas Balázs, Farkas Attila, Szabó Bence, Démuth Balázs, Borbás Enikő, Nagy Zsombor Kristóf, Marosi György, Homogenization of amorphous solid dispersions prepared by electrospinning in low-dose tablet formulation, *Pharmaceutics*, 10, 1-13 (2018)

IF<sup>2018</sup>: 3,746 I: 6

Vass Panna, Szabó Edina, Domokos András, Hirsch Edit, Galata Dorián, Farkas Balázs, Démuth Balázs, Sune K Andersen, Vigh Tamás, Geert Verreck, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, Scale-up of electrospinning technology: Applications in the pharmaceutical industry, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 1-24 (2019)

IF<sup>2019</sup>: 6,14 I: 33

Borbás Enikő, Nagy Zsombor Kristóf, Nagy Brigitta, Balogh Attila, Farkas Balázs, Oksana Tsinman, Konstantin Tsinman, Sinkó Bálint, The effect of formulation additives on *in vitro* dissolution-absorption profile and *in vivo* bioavailability of telmisartan from brand and generic formulations, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 114, 310-317 (2018)

IF<sup>2018</sup>: 3,466 I: 29

Ilyés Kinga, Kovács Norbert Krisztián, Balogh Attila, Borbás Enikő, Farkas Balázs, Casian Tibor, Marosi György, Ioan Tomuță, Nagy Zsombor Kristóf, The applicability of pharmaceutical polymeric blends for the fused deposition modelling (FDM) 3D technique: Material considerations–printability–process modulation, with consecutive effects on *in vitro* release, stability and degradation, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 129, 110-123 (2019)

IF<sup>2019</sup>: 3,532 I: 25

Domokos András, Balogh Attila, Dénes Dániel, Nyerges Gyula, Zódi Levente, Farkas Balázs, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, Continuous manufacturing of orally dissolving webs containing a poorly soluble drug via electrospinning, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 130, 91-99 (2019)

IF<sup>2019</sup>: 3,532 I: 14

Casian Tibor, Borbás Enikő, Ilyés Kinga, Démuth Balázs, Farkas Attila, Rapi Zsolt, Cătălina Bogdan, Sonia Iurian, Valentin Toma, Rares Știufiuc, Farkas Balázs, Balogh Attila, Marosi György, Ioan Tomuță, Nagy Zsombor Kristóf, Electrospun amorphous solid dispersions of meloxicam: Influence of polymer type and downstream processing to orodispersible dosage forms, *International Journal of Pharmaceutics*, 569, 1-13 (2019)

IF<sup>2019</sup>: 4,845 I: 9

Casian Tibor, Farkas Attila, Ilyés Kinga, Démuth Balázs, Borbás Enikő, Madarász Lajos, Rapi Zsolt, Farkas Balázs, Balogh Attila, Domokos András, Marosi György, Ioan Tomuță, Nagy Zsombor Kristóf, 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, 1-13 (2019)

IF<sup>2019</sup>: 4,845 I: 6

### Fontosabb szóbeli előadások

Farkas Balázs, Balogh Attila, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, Egyenáramú és váltóáramú elektrosztatikus szálképzési eljárások gyógyszer technológiai alkalmazása, III. Fiatal Technológusok Fóruma, online (2020)

Farkas Balázs, Balogh Attila, Nagy Zsombor Kristóf, Marosi György, Váltóáramú elektrosztatikus szálképzés a gyógyszer technológiában, XVI. Oláh György Doktori Iskola PhD Konferencia, Budapest (2019)

Farkas Balázs, Balogh Attila, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, Amorf szilárd diszperziók előállítására léptéknövelt korona-váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel, MKE Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály 12. Kerekasztal Konferenciája, Balatonszemes (2019)

Farkas Balázs, Balogh Attila, Domokos András, Nagy Zsombor Kristóf, Marosi György, Váltóáramú elektrosztatikus szálképzés a gyógyszer technológiában, MKE Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály 11. Kerekasztal Konferenciája, Balatonszemes (2018)

### Fontosabb poszterek

Marosi György, Balogh Attila, Domokos András, Farkas Balázs, Nagy Zsombor Kristóf, Integrated continuous, pharmaceutical technology including nanofibrous formulation, 11th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Granada, Spanyolország, poszter (2018)

Farkas Balázs, Balogh Attila, Domokos András, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, Alternating current electrospinning, a novel method for preparing drug-loaded amorphous solid dispersions, 7th BBBB International conference on pharmaceutical sciences, Balatonfüred, Magyarország (2017)

Domokos András, Balogh Attila, Farkas Balázs, Rapi Zsolt, Tóth Péter, Juhász Enikő, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, The investigation of the connectability of continuous flow reactors and electrospinning, 7th BBBB International conference on pharmaceutical sciences, Balatonfüred, Magyarország (2017)