



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

Matematikai modellezési módszerek fejlesztése folyamatos gyógyszergyártás minőségbiztosításához

Ph.D. téziszfüzet

Szerző:

Nagy Brigitta

Témavezető:

Dr. Marosi György

Konzulensek:

Dr. Nagy Zsombor Kristóf

Dr. Nagy Zoltán

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Budapest

2021

1. BEVEZETÉS

Az elmúlt években a gyógyszeriparban paradigma váltás kezdődött, melynek célja a hatékonyabb és rugalmasabb gyógyszerfejlesztés és -gyártás biztosítása. Ebben a modernizációban a folyamatos gyógyszer technológiák kulcsfontosságú szerepet játszanak, annak köszönhetően, hogy számos előnnyel bírnak a hagyományosan alkalmazott szakaszos eljárásokhoz képest: például könnyebben méretnövelhetők, biztonságosabbak, a tárolás a gyártási lépések között elkerülhető és így a termékek gyorsabban piacra kerülhetnek¹. Ennek eredményeként mára kialakult a leggyakrabban alkalmazott technológiai lépések folyamatos alternatívája, azonban teljesen folyamatos, integrált gyártósorokra mindeztáig kevés példa található. Ahhoz, hogy a folyamatos gyártósor az egész rendszeren át megfelelően működjön, a teljes folyamatot valós időben szükséges ellenőrizni és szabályozni. Emiatt a folyamatos technológiák fejlesztésével párhuzamosan szükség van a minőségbiztosítási rendszerek átalakítására is. Erre jelent megoldást a Folyamatfelügyelő- és Analizáló Technológia (*Process Analytical Technology, PAT*)² és a Tervezett Minőség (*Quality-by-Design, QbD*)³ elveinek alkalmazása, amiknek célja a kritikus minőségi paraméterek tervezése, analízise és szabályozása valós idejű méréseken keresztül. Ezek által valós idejű felszabadítási stratégia (*real-time release, RTR*)⁴ is lehetségessé válik, ami szerint a folyamat ismeretére és a gyártásközi analitikai eredményekre hagyatkozva bizonyítható a termék megfelelő minősége, a termék végső felszabadítási tesztjeit kiváltva.

Ezek az új irányelvek számos modern technika alkalmazását is magukkal vonják, pl. nagy adatbázisok ('*big data*') elemzését és mesterséges intelligencián és digitális ikerpárokon alapuló megoldások kifejlesztését, ami miatt a matematikai modellezés is egyre nélkülözhetetlenebbé válik. Mechanisztikus (fizikai) és empirikus (adat-alapú) modellek egyaránt alkalmazhatók a folyamatos technológiák és a QbD és PAT elvek megvalósításában⁵. A mechanisztikus modellek hasznosak lehetnek a folyamatok részletes megismerésére és a tervezési tér felvázolására. Ezzel szemben megfigyelhető, hogy a gyártási folyamatok valós idejű elemzésére és szabályozására - melyek hatósági szempontból nagyobb jelentőségűek - inkább az empirikus eljárások az elterjedtebbek. A szakirodalom alapján az is kijelenthető, hogy a leggyakrabban alkalmazott matematikai módszerek a kockázatelemzési algoritmusok és a különféle kísérlettervek, valamint az általános gyakorlat az egyes részlépések vizsgálata külön-külön, ami miatt az integrált folyamatos technológiák működéséről jelenleg még kevés információ áll rendelkezésre⁶.

A folyamatos hatóanyaggyártás elérhető szakirodalma szintén azt tükrözi, hogy leginkább az egyszerű faktoriális kísérlettervek az elterjedtek, azonban a különböző kinetikai modellek is egyre nagyobb figyelmet kapnak, annak köszönhetően, hogy ezek jól integrálhatók a szintézist követő technológiai lépések (pl. kristályosítás) modelljeihez is. Ezzel szemben a kristályosítás esetén a populációs mérlegegyenlet-modellek (*population balance model*,

¹ Lee, S. L et al. *Journal of Pharmaceutical Innovation* **2015**, *10*, 191.

² FDA. Guidance for Industry: Pat – a Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. **2004**.

³ ICH. Quality Guideline Q8 Pharmaceutical Development, **2009**.

⁴ EMA. Guideline on Real Time Release Testing (Formerly Guideline on Parametric Release), **2012**.

⁵ Djuris, J.; Djuric, Z. *International Journal of Pharmaceutics* **2017**, *533*, 346.

⁶ Grangeia, H. B. et al. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2020**, *147*, 19.

PBM), energia- és tömegmérlegek alkalmazása elterjedtebb a statisztikai megközelítésnél, és egyre részletesebb modellek építését tapasztalhatjuk⁷.

A kristályosítást követő szűrési és szárítási lépés viszont egyelőre kevésbé vizsgált terület, mind kísérleti, mind modellezési szempontból. Ez elsősorban ezeknek a lépéseknek a kevésbé kidolgozott technológiájával magyarázható, valamint az ipari méretű, kereskedelmi készülékek elérhetősége is limitált⁸. Jelenleg a folyamatos szűréssel foglalkozó munkák elsősorban kísérleti megközelítésűek, ami kevés matematikai rálátást ad a folyamatra, valamint még a szakaszos technológia esetén is főleg empirikus modellezési módszerekkel találkozhatunk. A leggyakoribb megközelítés szerint elsősorban kísérleti mérések alapján, a Darcy-egyenletet és a Carman-Kozeny permeabilitási elméletet használva becsülhető a szűrési idő, valamint a pogácsa és a szűrő ellenállása.

Számos megoldásra váró feladat található az integrált folyamatos hatóanyaggyártás területén is. Megfigyelhető például, hogy a legtöbb kristályosítási munkát előre meghatározott összetételű kristályosítandó oldattal végezték eddig, ami viszont ritkán jellemzi egy valódi integrált folyamatos szintézis-kristályosítás folyamatát, ahol az összetétel dinamikusan változhat⁷. A szakirodalomban csak kevés munka található folyamatos integrált modellekkel kapcsolatban, ami a szintézis, extrakció, kristályosítás és szűrés részlépéseit veszi figyelembe⁹ a folyamat szabályzásának, dinamikus optimalizálásának vagy technológiai-gazdasági elemzésének céljából. Azonban ezekben az esetekben is a részlépések modelljeinek részletessége jelentősen elmaradt ahhoz képest, ami lehetséges a különálló lépések leírásakor, valamint a szűrés esetén igen ritka a változó szemcseméret-eloszlás (*crystal size distribution*, CSD) hatásának a figyelembevétele.

A folyamatos készítménygyártás szintén fontos terület a gyógyszeriparban, ahol a végtermék (pl. tabletták) kritikus minőségi jellemzőinek analízise központi szerepet kap. A termékminőség ellenőrzésében és a valós idejű felszabadításhoz az utóbbi években ígéretes eszköznek bizonyultak a NIR- és Raman-spektroszkópiai módszerek, a megfelelő kemometria kiértékeléssel párosítva. A kemometria módszerek közül a főkomponens-elemzés (*Principal Component Analysis*, PCA) és a részleges legkisebb négyzetek módszere szerinti regresszió (*Partial Least Squares*, PLS) mára rutin módszerré kezd válni a spektrumok értékeléséhez, továbbá a gépi tanulási módszerek, pl. mesterséges neurális hálózatok (*Artificial Neural Network*, ANN) szintén ígéretesnek bizonyultak. Ez utóbbinak előnye, hogy hasonló pontossággal és robusztussággal szolgáltatnak eredményt, viszont jobban adaptálhatók új adatokhoz és minimális adatelőkészítést igényelnek¹⁰.

A dóziserősség és a hatóanyagtartalom-egységesség vizsgálatának lehetősége egyértelmű és mára már elterjedt NIR- és Raman-spektroszkópiával. Azonban a gyógyszer-tabletták fizikai tulajdonságának (pl. törési szilárdságának) és *in vitro* kioldódásának vizsgálata is nagyon hasznos lenne a valós idejű felszabadítás szempontjából, viszont ilyen célra a Raman-spektroszkópiát még nem használták korábban. Mindkét tulajdonságot számos folyamat- és

⁷ Wood, B. et al. *Organic Process Research & Development* **2019**, *23*, 122.

⁸ Simon, L. L. et al. *Current Opinion in Chemical Engineering* **2019**, *25*, 114.

⁹ Diab, S.; Gerogiorgis, D. I. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 235.

¹⁰ O'Mahony, N. et al. Small-scale Intelligent Manufacturing Systems (SIMS), 2018 2nd International Symposium, 2018; p 1.

anyagparaméter befolyásolhatja, például a tablettá öszzetetele, a porkeverés hatékonysága vagy a tablettázási préserő. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a lubrikálás módja is kritikusan hat a folyamatos tablettagyártásra¹¹, de eddig még nem vizsgálták, hogy ezt hogyan lehet nyomon követni PAT eszközökkel a folyamatos gyártás során. Az *in vitro* kioldódás becslése a valós idejű felszabadítás egyik leginkább hangsúlyozott példája, ennek ellenére a modellezése jelenleg még nem gyakori és az alkalmazandó módszerek sincsenek részletesen kidolgozva és összehasonlítva¹².

A szakirodalmi áttekintés során számos megoldásra váró feladatot találtunk az integrált, folyamatos technológiák modellezésével és a valós idejű felszabadítással kapcsolatban is. Ezek alapján a doktori munka következő célkitűzéseit lehetett meghatározni:

- Egy **mechanisztikus szűrési modell kifejlesztése**, ami lehetővé teszi a kristályosítóból érkező különböző minőségű szuszpenziók szűrhetőségének becslését, a változó szemcseméret-eloszlás figyelembevételével.
- A szűrési modell alkalmazása egy **integrált folyamatos kristályosító és szűrő működésének a jellemzésére**.
- Egy teljesen **integrált, dinamikus folyamatmodell** építése **folyamatos, integrált hatóanyaggyártás jellemzésére**, a folyamatos részlépések kísérleti adatain alapozva. A cél ezzel az integrálás lehetőségeinek és az integrált folyamatok működésének jobb megértése. Továbbá célunk volt a végtermék minőségének, pl. ***in vitro* kioldódásának digitális tervezése** is mechanisztikus modellezést használva.
- A **lubrikálás hatásának vizsgálata** folyamatos, integrált porkeverés és tablettázás technológiájában, és az ehhez kapcsolódó **valós idejű analízis lehetőségeinek** felderítése, különösen Raman- és NIR-spektroszkópia segítségével.
- Az ***in vitro* kioldódásgörbék empirikus modellezési módszereinek** szisztematikus összehasonlítása spektroszkópiai adatok alapján, és erre a célra a **mesterséges neurális hálózatok alkalmazhatóságának felderítése**.

2. KÍSÉRLETI ÉS MODELLEZÉSI MÓDSZEREK

2.1. Integrált, folyamatos hatóanyaggyártás folyamatmodellezése

Az acetilszalicilsav (ASA) teljesen integrált folyamatos gyártását a kutatócsoportunkban korábban kidolgozott folyamatos technológiákat alapul véve modelleztük. A kétlépéses áramlásos szintézis¹³ első lépésében a szalicilsav (SA) ecetsavanhidriddel (AA) történő acilezése történt meg, majd ezt a reakcióelegy etanollal történő megbontása követte. A kapott reakcióelegy hűtéses-antiszolvens kristályosítása egy 235 ml hasznos térfogatú, folyamatos, kevert szuszpenziójú, reprezentatív terméklevételű reaktorban (*'mixed-suspension, mixed-product removal'*, MSMR) történt¹⁴. A kristályosított szuszpenzió szűrését ezután egy

¹¹ Taipale-Kovalainen, K. et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2018**, 115, 1.

¹² Zaborenko, N. et al. *The AAPS Journal* **2019**, 21, 32.

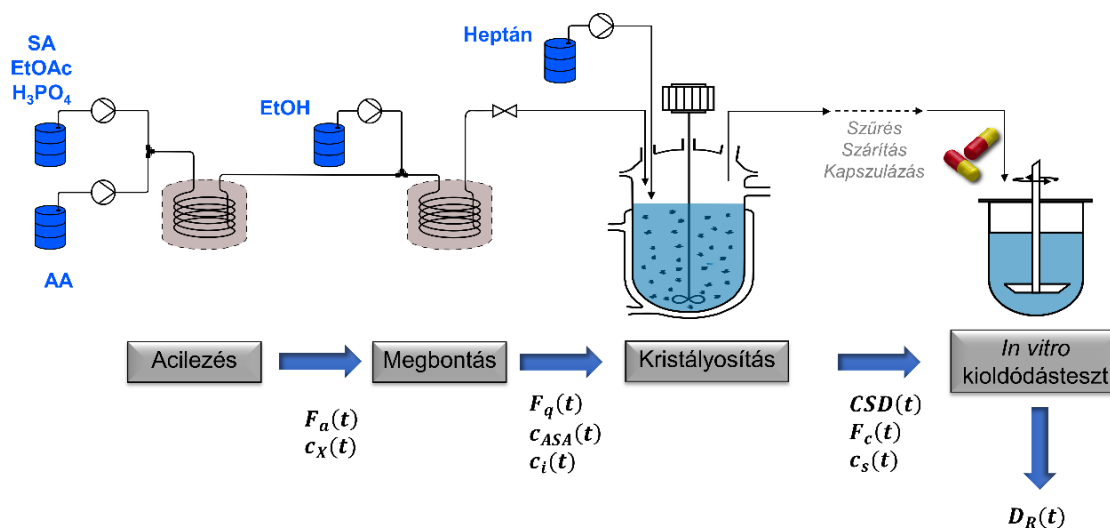
¹³ Balogh, A. et al. *Chemical Engineering Journal* **2018**, 350, 290.

¹⁴ Tacsí, K. et al. *Crystal Growth & Design* **2020**, 20, 4433.

CCF20 (Alconbury Weston Ltd., UK) típus folyamatos szűrőberendezésben végeztük¹⁵. Ezt követően a különböző szemcseméretű ASA porok és kapszulák kioldódását egy 2 óra hosszú, USP II típusú kioldódásvizsgálat során vizsgáltuk, 0.1 N HCl kioldóközegben.

A szintézis részlépéseit reakciókinetikai egyenletekkel írtuk le, a folyamatos áramlásos reaktorok működését pedig 4-4 sorba kapcsolt folyamatosan kevert tartályreaktor kaszkádmódeljével közelítettük. A kristályosítás PBM-je a másodlagos göcképződést, a kristálynövekedést, valamint az agglomerációt vette figyelembe, a kioldódás esetén pedig a kristályok méretfüggő oldódását írta le a PBM. A szűrési modell alapját a Darcy-egyenlet képezte, amit kiegészítettünk az Endo-Alonso-egyenlettel¹⁶ a specifikus pogácsaellenállás CSD alapján való számításához, a pogácsa porozitását pedig gömb részecskék random rendeződési elmélete alapján közelítettük¹⁷. A technológia részlépéseinek modelljének felírását valamint a modellparaméterek becslését MATLAB R2020a (MathWorks®, USA) szoftverrel végeztük, az integrált dinamikus folyamatmodellt pedig Simulink 10.1-ben (MathWorks®, USA) implementáltuk.

Az integrált kristályosítás és szűrés lépést a szintézistől és a kioldódástesttől külön vizsgáltuk egy 46 pontos virtuális kísérlettervvel, ahol kísérleti faktorok: a szuszpenzió szilárd anyag koncentrációja, szemcsemérete, áramlási sebessége, a szűrő nyomáskülönbsége és a szűrőkamrák rotációs gyakorisága voltak. Végeztünk továbbá validáló szimulációkat a modell és a kísérletek eredményeinek összevetéséhez. Az integrált folyamatmodellt (1. ábra) optimalizáláshoz és érzékenységvizsgálatokhoz használtuk, ahol a reaktorok hőmérsékletét, a reagensek és az antiszolvens mennyiségét és a tartózkodási időt vizsgáltuk. Morris érzékenységvizsgálatot végeztünk ezeknek a paramétereknek, és 11 kinetikai modellparaméternek a produktivitásra, átlagos szemcseméretre és kioldódásra gyakorolt hatásának feltérképezéséhez.



1. ábra Acetilszalicilsav gyártásának integrált, dinamikus folyamatmodellje.

¹⁵ Domokos, A. et al. *International Journal of Pharmaceutics* **2020**, 581, 119297.

¹⁶ Endo, Y.; Alonso, M. *Filtration & Separation* **2001**, 38, 42.

¹⁷ Ouchiyama, N.; Tanaka, T. *Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals* **1986**, 25, 125.

2.2. PAT eljárás fejlesztése integrált porkeverés és tablettázás elemzéséhez

Egy kétlépéses folyamatos porkeverő és tablettázó gyártósort használtunk 250 mg-os, 5 m/m % koffein-anhidrátot mint hatóanyagot tartalmazó tabletták gyártásához. A készítmény tartalmazott továbbá 2 m/m % magnézium-sztearátot (MgSt) lubrikánsként, és glükóz-monohidrátot töltőanyagként, és változó préserőt alkalmaztunk a gyártás során. Folyamatos kétszigás keverővel homogenizáltuk a koffeint és a glükózt, a MgSt adagolásra pedig két stratégiát próbáltunk ki: a glükózzal előkeverve (*Cont 1* kísérlet), vagy a tablettázó előtt közvetlenül a homogenizátumhoz adagolva (*Cont 2* kísérlet). A lubrikálás hatását egy 16 pontos, lapon centrált kompozíciós tervvel vizsgáltuk, ahol a MgSt mennyisége, a keverés ideje és a tablettázási préserő volt a kísérleti faktor. A szakaszosan és folyamatosan gyártott tablettáknak is felvettük a Raman- és NIR-spektrumát, és lemértük az *in vitro* kioldódásukat, törési szilárdságukat és a kopási veszteségüket. A spektrumok felvételét Bruker MPA Multi-Purpose FT-NIR és Kaiser RamanRxn2[®] Hybrid készülékkel végeztük. A koffein és MgSt tartalom, valamint a préserő spektrumokból való becsléséhez PLS modelleket építettünk, majd a modelleket alkalmaztuk a folyamatos technológiák különböző lubrikálási stratégiáinak összehasonlításához. A modellezést a MATLAB 2015a (MathWorks[®], USA) PLS Toolbox 7.8.2. (Eigenvector Research, USA) bővítményével végeztük, a kísérlettervet pedig Statistica 13 (TIBCO Software Inc., USA) szoftverben generáltuk.

2.3. Tabletták *in vitro* kioldódásának modellezése

Az *in vitro* kioldódás spektrum-alapú becslését nyújtott hatóanyag-leadású készítményen vizsgáltuk, ami 15 m/m % koffein-anhidrátot tartalmazott hatóanyagként, továbbá 15 m/m %, nyújtott hatóanyagleadást biztosító polietilén-oxidot, 2 m/m % magnézium-sztearátot és mikrokristályos cellulózt (MCC). A tablettázási préserő célértéke 13,24 kN volt. A koffein és PEO tartalom, valamint a préserő kioldódásra gyakorolt hatását egy 16 pontos oldalon centrált kompozíciós terv szerint gyártott tablettákon elemeztünk, továbbá 5 validáló gyártás tablettái is rendelkezésre álltak. A terv szerint a koffein tartalmat a 13,5-16,5 m/m %, a PEO tartalmat a 10- 20 m/m % koncentrációtartományban változtattuk, a préserő pedig 3,92 és 22,56 kN között mozgott. Minden tablettáról felvettük a Raman- és NIR-spektrumát, valamint elvégeztük a 10 órás, USP II típusú *in vitro* kioldódástesztjét.

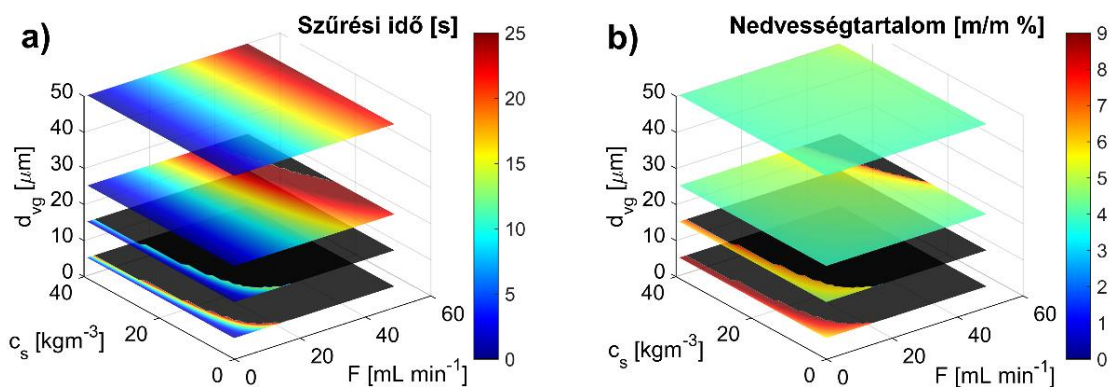
A spektrumok és a kioldódásgörbék közötti kapcsolat megteremtéséhez négy különböző módszert teszteltünk: a *Weibull-RS-PLS* és a *Weibull-PLS* megközelítés esetén a kioldódásgörbékre először a Weibull-egyenletet illesztettük, és ennek három paraméterét (α_w, β, F_{max}) használtuk a továbbiakban. A *Weibull-RS-PLS* modellezés esetén a kísérleti faktorokat PLS modellekkel becsültük a spektrumokból, a faktorok és a Weibull-paraméterek közötti kapcsolatot pedig válaszfelületeken (*'response surface'*, RS) keresztül teremtettük meg. A *Weibull-PLS* megközelítéssel a Weibull-paramétereket becsültük közvetlenül a spektrumokból PLS modellek használatával. A *Direkt PLS* and *Direkt ANN* esetén pedig a hatóanyag kioldódott hányadát minden egyes mérési időpontban közvetlenül modelleztük PLS, illetve ANN modellekkel. A számolásokat a MATLAB 2015a (MathWorks[®], USA) PLS Toolbox 7.8.2. (Eigenvector Research, USA) és Neural Network Toolbox 8.3. (MathWorks, USA) bővítményeiben végeztük.

3. EREDMÉNYEK

3.1. Integrált, folyamatos hatóanyaggyártás folyamatmodellezése

A dinamikus integrált folyamatmodell megépítése előtt mindegyik részmodell paramétereit becsültük a rendelkezésre álló kísérleti adatok alapján. Az acilezés és megbontás lépéseknél a reakciók preexponenciális tényezőit és az aktiválási energiákat kellett meghatározni. Ezeket a folyamatos kísérletek állandósult állapotban mért koncentrációi alapján becsülve a modell jól tudta jellemezni a különböző kísérleti beállításokhoz tartozó koncentrációk egymáshoz viszonyított változását, sőt még a szakaszos kísérletek dinamikáját is. A kristályosítási modellel kapcsolatban azt találtuk, hogy a kristálynövekedés aktiválási energiájának figyelembevétele kritikus a becslés pontossága érdekében, viszont az agglomerációs tag hatását elhanyagolhatónak találtuk. Emiatt az integrált folyamatmodellben ezt a tagot elhanyagoltuk. A kioldódás modell paraméterbecslése során azt láttuk, hogy nem szükséges a méretfüggő tag alkalmazása a modellben, továbbá mivel a kioldódást híg oldatban vizsgáltuk, a telítettségi tag meghatározására sem volt szükség.

Az integrált kristályosítás és szűrés modellen végzett virtuális kísérletterv megmutatta, hogy a szemcseméret-eloszlásnak van a legkritikusabb hatása a szűrhetőségre. Ez a hatás kb. 20 μm átlagos méret alatt vált kritikussá, nagy specifikus pogácsaellenállást és hosszú szűrési időket eredményezve. Azonban a kísérlettervből az is látható volt, hogy az áramlási sebesség, a nyomáskülönbség és a szűrőkamra forgási gyakoriságának megfelelő beállítása segítheti még ezeknek a szuszpenzióknak a szűrését is. Ezek szerint létrehozható egy tervezési tér, ahogy a **2. ábra** mutatja, ami használható a szükséges szűrési idő és a várható maradék nedvességtartalom meghatározására, valamint annak becslésére, hogy mikor válik az adott beállításokkal szűrhetetlenné a rendszer (fekete terület a **2. ábrán**). Ezt használva kialakítható a működési paramétereknek egy olyan szabályzási stratégiája is, ami lehetővé teszi a szűrési idő vagy a nedvességtartalom állandó értéken tartását még dinamikusan változó szuszpenziótulajdonságok esetén is.

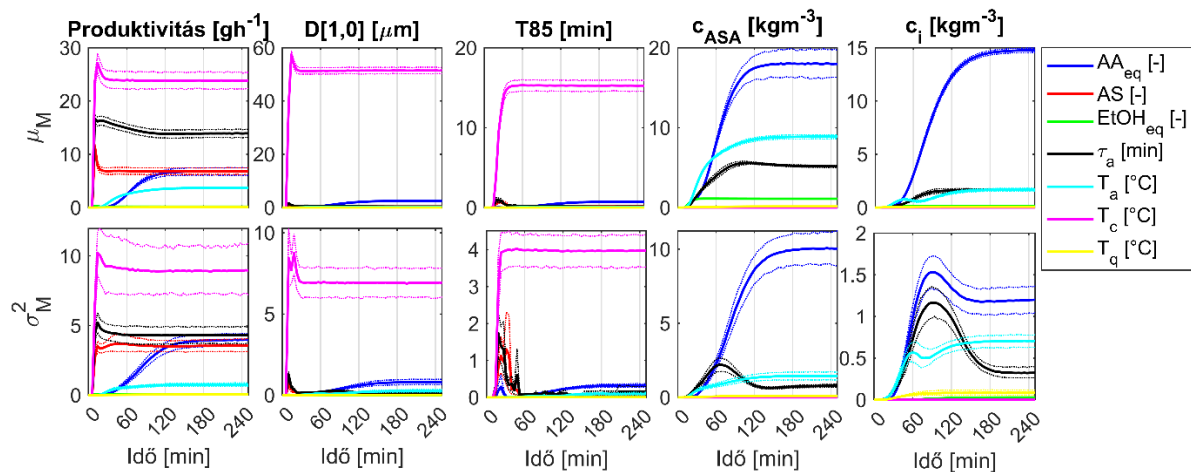


2. ábra Az áramlási sebesség (F), szilárd anyag koncentráció (c_s) és a szemcseméret geometrikus átlagának (d_{vg}) hatása a) a szűrési időre, b) a maradék nedvességtartalomra.

Az integrált folyamatmodell alkalmazása során azt feltételeztük, hogy megfelelően működtetett a szűrő-szárító lépés, tehát a termék nedvességtartalma elhanyagolható, és így az *in vitro* kioldódás modell közvetlenül kapcsolható a kristályosító modellhez, ahogy azt a **1. ábra** mutatja. Ennek megértéséhez, hogy hogyan működtethető egy teljesen integrált gyártósor,

különböző optimalizálási problémákat vizsgáltunk. Először a különálló szintézis lépéseket optimalizáltuk, majd ennek eredményeit összehasonlítottuk a teljes gyártósorra kiterjedő, integrált optimalizálással. A szintézis esetén a konverzió maximalizálását tűztük ki célul, ahol azt láttuk, hogy a szintézislépések integrált optimalizálásával a konverzió 10 %-al növekszik a lépésenkénti megközelítéshez képest, amellett hogy a reakcióelegy tisztasága is jelentősen nőtt. Ezt követően az integrált szintézis-kristályosítás rendszert a produktivitás maximalizálása szerint optimalizáltuk, aminek eredményeként azt kaptuk, hogy a teljesen integrált rendszer esetén 3,2-szeresére növelhető a produktivitás ahhoz képest, amikor minden lépést külön kezelünk. Ez tehát jól mutatja az integrált rendszerek, valamint a folyamatmodellek fejlesztésének előnyét. Továbbá ezeket az eredményeket az ecetsavanhidrid és az etanol feleslegének csökkentésével értük el, tehát az integrált gyártás az anyagköltség és a zöld kémia szempontjából is előnyös.

Érzékenységvizsgálatokat az optimalizált rendszeren végeztünk, amivel a célunk azoknak a működési paramétereknek és a modellek kinetikai paramétereinek meghatározása volt, amelyeknek a véletlen változása, illetve bizonytalansága a legnagyobb kockázatot jelentik. Ezáltal a folyamatmodell segíthet a gyártástechnológia PAT-alapú monitorozási és szabályzási stratégiájának kidolgozásában. A Morris-érzékenységi indexeket (μ_M és σ_M^2) használtuk, ahol μ_M az adott faktor lineáris hatását jelenti, σ_M^2 pedig a nemlineáris hatást vagy a kölcsönhatást más paraméterekkel jelzi. Ezeket az indexeket minden szimulációs időpontban kiszámoltuk, a dinamikus lefutásukkal (ld. **3. ábra**) pedig vizsgálni tudtuk, hogy egy hiba esetén milyen lecsengésre számíthatunk. Az eredmények azt mutatták, hogy a kristályosítás hőmérséklete (T_c) a legkritikusabb paraméter a produktivitásra, az átlagos szemcseméretre ($D[1,0]$) és a kioldódásra (T85), és ennek megzavarása azonnal jelentkezik a kimenetben, míg például egy zavarás az anhidrid adagolásában vagy a tartózkodási időben kb. 2 órás átmeneti állapottal jár.



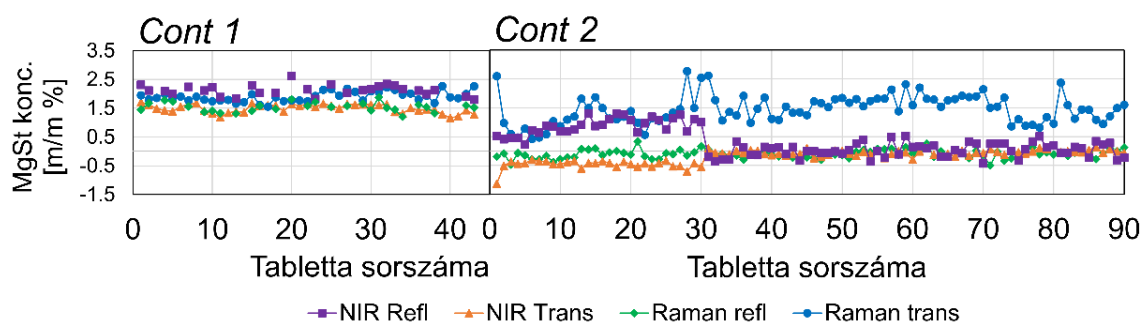
3. ábra Időfüggő Morris érzékenységi indexek és a 95 %-os konfidencia intervallumuk (pontozott vonal). ($D[1,0]$: átlagos szemcseméret, T85: a hatóanyag 85%-os kioldódásához szükséges idő, c_{ASA} : ASA koncentráció a reakcióelegyben, c_i : szennyezőanyag koncentráció a reakcióelegyben. AA_{eq} , $EtOH_{eq}$, az ecetsavanhidrid és etanol ekvivalens, AS: antizolvens-szolvens arány, τ_a : tartózkodási idő az acilező reaktorban, T_a , T_q , T_c : hőmérséklet az acilező, megbontó és kristályosító reaktorban).

3.2. PAT eljárás fejlesztése integrált porkeverés és tablettázás elemzéséhez

A munka célkitűzése volt olyan spektroszkópai módszerek fejlesztése, melyek roncsolásmentesen használhatók a tabletták minőségének jellemzésére a folyamatos, integrált porkeverés és tablettázás technológiában. A kísérletterv megmutatta, hogy a lubrikáns mennyisége és a keverés ideje van a legnagyobb hatással a tabletták törési szilárdságára és a kioldódásra, míg a tablettázási préserő hatása elhanyagolható volt a túllubrikáláshoz képest. Emiatt különösen fontos a folyamatos technológiában is ezeknek a faktoroknak a monitorozása és a lubrikálás megfelelő szabályozása.

A NIR- és Raman-spektrumok főkomponens-elemzése azt mutatta, hogy a reflexiós és transzmissziós NIR-spektrumok is főleg a préserőről, illetve a MgSt-ról hordoznak információt, míg a Raman-spektrumok esetén a MgSt és a hatóanyag okozta a varianciát a spektrumokban. Tehát a két analitikai módszer kiegészítő információkat hordoz a tanulmányozott készítményről, és együttes alkalmazásuk jobb folyamatkövetést tesz lehetővé. Ebből következően a hatóanyag mennyiségének meghatározásához Raman-spektrumokon alapuló PLS modellt építettünk, ami 0,845 átlagos négyzetes hibával (*'root mean square error'*, RMSE) tudta becsülni a koffein tartalmat. A préserő meghatározáshoz a NIR-alapú PLS modellek jelentősen jobbnak bizonyultak, 2 kN alatti RMSE értékkel, míg a MgSt meghatározáshoz a NIR- és a Raman-módszerek hasonló eredményeket adtak, de a NIR esetén a préserő változása jelentősen zavarta a kiértékelést.

A folyamatos kísérletek rávilágítottak arra, hogy jelentős túllubrikálás történt amikor a MgSt a glükózzal együtt adagolva részt vett a folyamatos keverésben (*Cont 1* kísérlet), ami nyújtott hatóanyag-kioldódást eredményezett. Ezzel párhuzamosan jelentős különbségeket tapasztaltunk a MgSt meghatározásban a különböző modellekkel: a *Cont 1* kísérlet esetén mindegyik modell jól becsülte a 2 m/m % MgSt tartalmat, míg a *Cont 1* kísérletben (a lubrikáns közvetlenül a tablettázó előtt adagolva), csak a transzmissziós Raman-alapú modell tudta meghatározni a kis mennyiségű, heterogén eloszlású MgSt-ot a tablettákban (**4. ábra**). Ezt az analitikai eszközök különböző mintavételezésével lehetett magyarázni: transzmissziós üzemmódban a Raman-fotonok mélyebb mintamélységből is érkezők, ami alacsonyabb detektálási határt is jelent, míg a reflexiós spektrumok csak a felületről hordoznak információt. Tehát a reflexiós és transzmissziós Raman mérések együttes alkalmazásával következtethetünk a túllubrikálásra, mivel a transzmissziós mód alkalmazható az lubrikáns eloszlásától függetlenül, míg a reflexiós mód akkor tud jó eredményt szolgáltatni kis dózis esetén, ha az a felületen helyezkedik el (azaz túllubrikálás esetén).



4. ábra Becsült MgSt koncentráció a folyamatos kísérletekben.

3.3. Tabletták *in vitro* kioldódásának modellezése

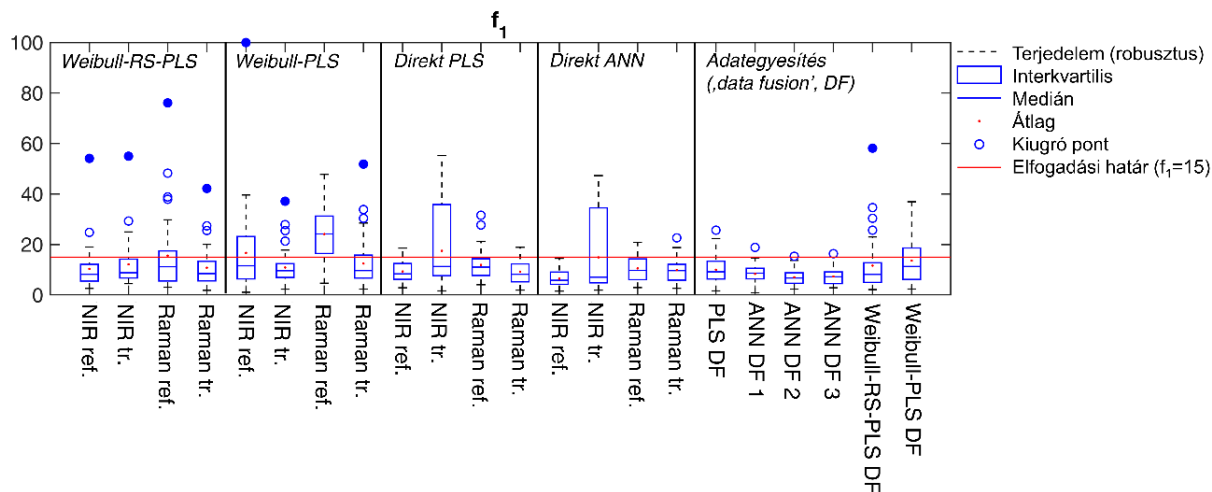
Célkitűzésünk volt az *in vitro* kioldódáshoz alkalmazható módszerek szisztematikus összehasonlítása egy nyújtott hatóanyag-leadású készítmény vizsgálatán keresztül, ahol három kísérleti faktor (koffein és PEO tartalom, préserő) befolyásolta a kioldódásgörbét. A *Weibull-RS-PLS* módszer során illesztett válaszfelület megmutatta, hogy mindhárom paraméter kritikus a kioldódásbecslés szempontjából: a Weibull-egyenlet F_{max} paraméterét (ami a maximálisan elérhető hatóanyag-koncentrációra utal) kizárólag a koffeintartalom befolyásolta. A $\log \alpha_w$ (időfaktor paraméter) és β (alakparaméter) viszont a préserőtől és a PEO tartalomtól függött nemlineárisan, és a kettő kölcsönhatását is figyelembe kellett venni. A kísérleti faktorok közül a préserőt NIR-spektrumokon alapuló PLS modellel lehetett a legpontosabban becsülni, míg a reflexiós NIR- és Raman-modellek hasonló eredményt adtak a PEO kvantifikálásakor. Ezek alapján arra lehetett következtetni, hogy a reflexiós NIR-spektrumok lehetnek a legalkalmasabbak a kioldódásgörbe becslésére. A koffein meghatározási pontossága viszont mintakészítési problémák miatt további javítást igényel. Hasonló konklúziókat lehetett levonni a *Weibull-PLS* modellt használva, ahol $\log \alpha_w$ és β megfelelő pontossággal volt becsülhető, de a PLS modell az F_{max} -ra nagy hibát eredményezett. Ez a módszer, a *Direkt PLS* és *Direkt ANN* megközelítésekhez hasonlóan, leegyszerűsíti a modellépítés menetét, mivel nem szükséges egy köztes válaszfelületet is illeszteni, ugyanakkor nem nyerünk információt a kioldódás a kísérleti faktorok közötti kapcsolatáról.

A négy módszer összehasonlításához a becsült és a mért validáló kioldódásgörbék közötti átlagos négyzetes hibát (mRMSEP) használtuk. Az eredmények rámutattak, hogy a legpontosabb eredményt (mRMSEP =6,77) a *Direkt ANN* szolgáltatja, ezt követte a *Direkt PLS* (mRMSEP =9,59), míg a Weibull-egyenlet illesztésén alapuló módszerek jelentősen nagyobb hibát (mRMSEP~12-14) eredményeztek. Az idő függvényében tekintve a hibákat észrevehető volt, hogy a *Direkt ANN* és a *Direkt PLS* a kioldódás végén hasonló eredmények adtak, azonban jelentős nemlineáris trend volt megfigyelhető a *Direkt PLS* esetén a kioldódás kezdetén (kb. 200-300 percig). Ez azzal magyarázható, hogy a *Direkt PLS* egy tisztán lineáris módszer, míg az adatkészletben lévő nemlineáris hatásokat a *Direkt ANN* tudta a leghatásosabban kezelni.

Az f_1 különbségi faktort szintén kiszámoltuk az összes validáló minta becsült kioldódásgörbéjének jellemzésére (f_1 minél kisebb, annál jobb az illeszkedés), ezeknek eloszlása az **5. ábrán** látható. Látható, hogy a legkisebb f_1 értékeket a *Direkt ANN* módszer esetén, illetve reflexiós NIR-spektrumokat használva kaptuk, valamint különösen jól szerepeltek az adatok egyesítésével nyert modellek is. Ezekben az esetekben a hatóságilag meghatározott $f_1 = 15$ érték alatt volt a legtöbb validáló minta, tehát a módszerek elérhetik a gyógyszeriparban elvárt pontosságot is.

A matematikai módszerek összehasonlítása rávilágított tehát arra, hogy a direkt megközelítéssel jobb becslés érhető el, ugyanakkor a *Weibull-RS-PLS* előnye, hogy betekintést enged a kioldódás és technológia közötti kapcsolat megértéséhez, ami alapján szabályzási stratégia is kialakítható. Szintén fontos konklúzió, hogy a *Direkt PLS*, bár a legelterjedtebb regressziós módszer a spektrumok kiértékeléséhez, nem tudta kezelni az

adatkészletben jelenlévő nemlinearitást. Összességében ezek az eredmények arra utalnak, hogy a 10 óra hosszúságú hagyományos kioldódásteszt helyettesíthető lehet 5-15 s hosszú roncsolásmentes, valós időben alkalmazható spektroszkópai módszerekkel, ami nagyon fontos lépés a valós idejű felszabadítás felé.



5. ábra A validáló tablettákra számolt f_1 különbségi faktor értékeinek eloszlása

4. TÉZISEK

1. Új modellezési eljárást dolgoztam ki szuszpenziók szűrhetőségének mechanisztikus becslésére, a szuszpenzió teljes szemcseméret-eloszlásának és szilárd anyag tartalmának figyelembevételével. A modell a szűrés leírásához hagyományosan használt Darcy-egyenletet kombinálja a specifikus pogácsaellenállás számításával a szemcseméret-eloszlás függvényében, ami a Carman-Kozeny permeabilitási egyenlet általánosított formája szerint történik. A pogácsa porozitását szintén a szemcseméret-eloszlásból, gömb részecskék random rendeződési elmélete alapján közelítjük. A modell jó egyezést mutatott kísérleti szűrési eredményekkel. [I, II, III]

2. Elsőként modelleztem „automatizált Nutsche szűrő”-típusú folyamatos szűrőberendezés és annak folyamatos kristályosítással integrált működését. Felismertem, hogy a nagy szilárdanyag-koncentrációjú és kis szemcseméretű (rosszul szűrhető) szuszpenziók folyamatos szűrőberendezéssel jobban szűrhetők, s a szűrőkamrák rotációs gyakoriságának megfelelő szabályzásával sikerült megoldást találni a szűrési idő és a maradék nedvességtartalom állandó értéken tartására dinamikus változó szuszpenzió-tulajdonságok esetén is. [I, II, III]

3. Elsőként alkalmaztam populációs mérlegegyenlet-modellt kapszulák *in vitro* kioldódásának mechanisztikus becslésére és integráltam folyamatos hatóanyaggyártás dinamikus folyamatmodelljéhez. Az integrált, dinamikus folyamatmodell alkalmazása igazolta, hogy a folyamatos hatóanyaggyártás lépéseinek integrálása – a szintézis és kristályosítás külön-külön kezelésével szemben – jelentősen hozzájárulhat a hatékonyabb üzemeltetéshez, például növelhető a termelékenység és csökkenthető a reagensek szükséges mennyisége. [III, IV]

4. Elsőként vizsgáltam folyamatos, integrált porkeverő-tablettázó rendszerben a lubrikációs tulajdonságokat valós idejű folyamatanalitikát is lehetővé tevő NIR- és Raman-spektroszkópiával. Megállapítottam, hogy a túllubrikálás megjelenése roncsolásmentesen vizsgálható reflexiós és transzmissziós Raman- és NIR-spektroszkópiai mérések párhuzamos alkalmazásával. A jelenség a lubrikáns változó felületi eloszlásával és a különböző spektroszkópiai módszerek eltérő mintamélységből érkező információjával magyarázható. [V, VI, IX, X]

5. Igazoltam, hogy mesterséges neurális hálózatok alkalmazhatók gyógyszerkészítmények *in vitro* teljes kioldódásprofiljának becslésére Raman- és NIR-spektroszkópia alapján. Ennek feltétele, hogy a spektrumok magukban hordozzák a kioldódást kritikusan befolyásoló folyamat és anyagi jellemzőket. A módszer hatékonynak bizonyult az analitikai eszközökből nyert adatok egyesítésére, és az *in vitro* kioldódás valós idejű becslésére. [VII, VIII, X, XI]

6. Elsőként hasonlítottam össze *in vitro* kioldódásgörbék folyamatanalitikai adatokból történő számításához használható direkt és kioldódásprofil-illesztő egyenleten alapuló módszereket. Megállapítottam, hogy az illesztő egyenletek alkalmazása hozzájárul a kioldódás és az azt befolyásoló folyamat- és anyagparaméterek közötti kapcsolat megértéséhez, míg a kioldódott hányad adott időpontokban történő direkt becslése jobb egyezést mutat a mért kioldódásgörbékkel. Szintén fontos előrelépést sikerült megvalósítani a nemlineáris hatások figyelembevételére alkalmas modellezési eljárások realizálásával. [VII, VIII, IX, X]

5. ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEK

A munka a gyógyszergyártás számos területét érinti, és bár az eredményeket modell készítmények alkalmazásával értük el, a bemutatott matematikai módszerek közvetlenül átültethetők valódi gyógyszeripari készítményekre és azok gyártástechnológiájukra. Ahogy a gyógyszeripar egyre inkább a folyamatos technológiák, a PAT és a QbD elveinek megvalósítása felé fordul, a dolgozatban ismertetett modellek is egyre nagyobb szerepet kaphatnak.

A kifejlesztett szűrés modell alkalmazható lehet szakaszos és folyamatos Nutsche-szűrések digitális tervezésére és optimalizálásra, és a gyógyszeriparon túl általános érdeklődésre tarthat számot különböző vegyészmérnöki területeken is. A dinamikus, teljesen integrált folyamatmodell eredményei felhasználhatók lehetnek a modell alapját képező folyamatos részlépések integrálásakor, valamint az általa nyert tapasztalatok segíthetnek további, akár ipari méretű folyamatos, integrált gyártósorok implementálásakor, így támogatva a folyamatos technológiákra való áttérést.

A készítménygyártás minőségbiztosításának területén elért eredmények azt mutatják, hogy a jövőben a Raman- és NIR-spektroszkópia egymással párhuzamosan alkalmazása előnyös lehet valós idejű minőség-ellenőrzés során, még akkor is, amikor egyszerre több hatást kell figyelembe venni. Különösen nagy szerepe lehet a jövőben az *in vitro* kioldódásgörbék roncsolásmentes becslését lehetővé tevő módszereknek. Ahogy az eredmények mutatták, a mesterséges neurális hálózatok alkalmazása jelentősen hozzájárulhat

a becslés pontosságának a javításához és nemlineáris hatások kezeléséhez. A módszerek összehasonlítása szintén hasznos segítséget nyújthat további készítményekkel való hasonló munka esetén. Összességében tehát az eredmények felhasználhatók lehetnek a folyamatos technológiák, valamint a valós idejű felszabadítási stratégiák fejlesztésében.

6. PUBLIKÁCIÓK

A tézisek alapjául szolgáló közlemények:

- I. **B. Nagy**, B. Szilágyi, A. Domokos, K. Tacsí, H. Pataki, G. Marosi, Z.K. Nagy, Z.K. Nagy, Modeling of pharmaceutical filtration and continuous integrated crystallization-filtration processes, *Chemical Engineering Journal*, **2020** 127566. <http://doi.org/10.1016/j.cej.2020.127566> (IF: 10.65; IC: 1)
- II. 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, Z.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 <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119297> (IF: 4.845; IC: 3)
- III. K. Tacsí, H. Pataki, A. Domokos, **B. Nagy**, I. Csontos, I. Markovits, F. Farkas, Z.K. Nagy, G. Marosi, Direct Processing of a Flow Reaction Mixture Using Continuous Mixed Suspension Mixed Product Removal Crystallizer, *Crystal Growth & Design*, 20, **2020** 4433-4442. <http://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00252> (IF: 4.089; IC: 1)
- IV. **B. Nagy**, B. Szilágyi, A. Domokos, B. Vészi, K. Tacsí, Zs. Rapi, H. Pataki, G. Marosi, Z. K. Nagy, Z. K. Nagy, Dynamic flowsheet model development and digital design of continuous pharmaceutical manufacturing with dissolution modeling of the final product *Chemical Engineering Journal*, **2021** 129947, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.129947> (IF: 10.65; IC: 0)
- V. **B. Nagy**, A. Farkas, M. Gyürkés, S. Komaromy-Hiller, B. Démuth, B. Szabó, D. Nusser, E. Borbás, G. Marosi, Z.K. Nagy, In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process, *International Journal of Pharmaceutics*, 530, **2017** 21-29. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.041> (IF: 3.862; IC: 36)
- VI. **B. Nagy**, A. Farkas, K. Magyar, B. Démuth, Z.K. Nagy, G. Marosi, Spectroscopic characterization of tablet properties in a continuous powder blending and tableting process, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 123, **2018** 10-19. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.025> (IF: 3.532; IC: 6)
- VII. **B. Nagy**, D. Petra, D.L. Galata, B. Démuth, E. Borbás, G. Marosi, Z.K. Nagy, A. Farkas, Application of artificial neural networks for Process Analytical Technology-based dissolution testing, *International Journal of Pharmaceutics*, 567, **2019** 118464. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118464> (IF: 4.845; IC: 10)
- VIII. D.L. Galata, A. Farkas, Z. Könyves, L.A. Mészáros, E. Szabó, I. Csontos, A. Pálos, G. Marosi, Z.K. Nagy, **B. Nagy**, Fast, Spectroscopy-Based Prediction of In Vitro Dissolution Profile of Extended Release Tablets Using Artificial Neural Networks, *Pharmaceutics*, 11, **2019** 400. <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080400> (IF: 4.773; IC: 2)
- IX. **B. Nagy**, A. Farkas, A. Balogh, H. Pataki, B. Vajna, Z.K. Nagy, G. Marosi, Quantification and handling of nonlinearity in Raman micro-spectrometry of pharmaceuticals, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 128, **2016** 236-246, <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.05.036> (IF: 3.255; IC: 6)
- X. **B. Nagy**, A. Farkas, E. Borbás, P. Vass, Z.K. Nagy, G. Marosi, Raman Spectroscopy for Process Analytical Technologies of Pharmaceutical Secondary Manufacturing, *AAPS PharmSciTech*, 20, **2018** 1. <http://doi.org/10.1208/s12249-018-1201-2> (IF: 2.608; IC: 15)
- XI. D. L. Galata, Z. Könyves, **B. Nagy**, M. Novák, L. Alexandra Mészáros, E. Szabó, A. Farkas, G. Marosi, Z. Kristóf Nagy, Real-time release testing of dissolution based on surrogate models developed by machine learning algorithms using NIR spectra, compression force and particle

size distribution as input data, *International Journal of Pharmaceutics*, **2021** 120338. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120338> (IF: 4.845; IC: 0)

Az értekezéshez kapcsolódó további közlemények:

- XII.** D.L. Galata, L.A. Mészáros, M. Ficzer, P. Vass, **B. Nagy**, E. Szabó, A. Domokos, A. Farkas, I. Csontos, G. Marosi, Z.K. Nagy, Continuous blending monitored and feedback controlled by machine vision-based PAT tool, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 196, **2021** 113902. <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113902> (IF: 3.209; IC: 0)
- XIII.** T. Zhang, **B. Nagy**, B. Szilágyi, J. Gong, Z.K. Nagy, Simulation and experimental investigation of a novel supersaturation feedback control strategy for cooling crystallization in semi-batch implementation, *Chemical Engineering Science*, 225, **2020** 115807. <http://doi.org/10.1016/j.ces.2020.115807> (IF: 3.871; IC: 0)
- XIV.** 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, Z.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. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119174> (IF: 4.845; IC: 0)
- XV.** M. Gyürkés, L. Madarász, Á. Köte, A. Domokos, D. Mészáros, Á.K. Beke, **B. Nagy**, G. Marosi, H. Pataki, Z.K. Nagy, A. Farkas, Process Design of Continuous Powder Blending Using Residence Time Distribution and Feeding Models, *Pharmaceutics*, 12, **2020** 1119. <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111119> (IF: 4.773; IC: 0)
- XVI.** B. Démuth, G. Fülöp, M. Kovács, L. Madarász, M. Ficzer, Á. Köte, B. Szabó, **B. Nagy**, A. Balogh, K. Csorba, Continuous Manufacturing of Homogeneous Ultralow-Dose Granules by Twin-Screw Wet Granulation, *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, 64, **2020** 391-400. <http://doi.org/10.3311/PPch.14972> (IF: 1.257; IC: 0)
- XVII.** P. Vass, B. Démuth, E. Hirsch, **B. Nagy**, S.K. Andersen, T. Vigh, G. Verreck, I. Csontos, Z.K. Nagy, G. Marosi, Drying technology strategies for colon-targeted oral delivery of biopharmaceuticals, *Journal of Controlled Release*, 296, **2019** 162-178. <http://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.01.023> (IF: 7.727; IC: 32)
- XVIII.** P. Vass, B. Démuth, A. Farkas, E. Hirsch, E. Szabó, **B. Nagy**, S.K. Andersen, T. Vigh, G. Verreck, I. Csontos, G. Marosi, Z.K. Nagy, Continuous alternative to freeze drying: Manufacturing of cyclodextrin-based reconstitution powder from aqueous solution using scaled-up electrospinning, *Journal of Controlled Release*, 298, **2019** 120-127. <http://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.02.019> (IF: 7.727; IC: 19)
- XIX.** E. Szabó, B. Démuth, **B. Nagy**, K. Molnár, A. Farkas, B. Szabó, A. Balogh, E. Hirsch, G. Marosi, Z. Nagy, Scaled-up preparation of drug-loaded electrospun polymer fibres and investigation of their continuous processing to tablet form, *Express Polymer Letters*, 12, **2018** 436-451. <http://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2018.37> (IF: 2.875; IC: 12)
- XX.** A. Farkas, **B. Nagy**, G. Marosi, Quantitative evaluation of drug distribution in tablets of various structures via Raman mapping, *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, 62, **2018** 1-7. <http://doi.org/10.3311/PPch.10143> (IF: 1.382; IC: 2)
- XXI.** B. Démuth, D.L. Galata, A. Balogh, E. Szabó, **B. Nagy**, A. Farkas, E. Hirsch, H. Pataki, T. Vigh, J. Mensch, G. Verreck, Z.K. Nagy, G. Marosi, Application of hydroxypropyl methylcellulose as a protective agent against magnesium stearate induced crystallization of amorphous itraconazole, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 121, **2018** 301-308. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.06.008> (IF: 3.532; IC: 7)
- XXII.** E. Borbás, Z.K. Nagy, **B. Nagy**, A. Balogh, B. Farkas, O. Tsinman, K. Tsinman, B. Sinkó, 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, **2018** 310-317. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.12.029> (IF: 3.532; IC: 22)
- XXIII.** A. Farkas, **B. Nagy**, B. Démuth, A. Balogh, H. Pataki, Z.K. Nagy, G. Marosi, Variable clustering and spectral angle mapper-orthogonal projection method for Raman mapping of compound detection in tablets, *Journal of Chemometrics*, 31, **2017** e2861 <http://doi.org/10.1002/cem.2861> (IF: 1.500; IC: 5)

- XXIV.** B. Démuth, D.L. Galata, E. Szabó, **B. Nagy**, A. Farkas, A. Balogh, E. Hirsch, H. Pataki, Z. Rapi, L. Bezúr, T. Vigh, G. Verreck, Z. Szalay, Á. Demeter, G. Marosi, Z.K. Nagy, Investigation of Deteriorated Dissolution of Amorphous Itraconazole: Description of Incompatibility with Magnesium Stearate and Possible Solutions, *Molecular Pharmaceutics*, 14, **2017** 3927-3934. <http://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00629> (IF: 4.556; IC: 9)
- XXV.** A. Balogh, B. Farkas, A. Domokos, A. Farkas, B. Démuth, E. Borbás, **B. Nagy**, G. Marosi, Z.K. Nagy, Controlled-release solid dispersions of Eudragit® FS 100 and poorly soluble spironolactone prepared by electrospinning and melt extrusion, *European Polymer Journal*, 95, **2017** 406-417. <http://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.08.032> (IF: 3.741; IC: 18)
- XXVI.** A. Balogh, B. Farkas, G. Verreck, J. Mensch, E. Borbás, **B. Nagy**, G. Marosi, Z.K. Nagy, AC and DC electrospinning of hydroxypropylmethylcellulose with polyethylene oxides as secondary polymer for improved drug dissolution, *International Journal of Pharmaceutics*, 505, **2016** 159-166. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.024> (IF: 3.649; IC: 26)
- XXVII.** Nagy B.; Vajna B.; Farkas A. Nagy Z.; Marosi G. Gyógyszerkészítmények jellemzése Raman-térképezés és többváltozós kalibrációs módszerek alkalmazásával In: Ziegler, I; Fejes, I (eds.) Bilingual lecturebook on spectroscopy - Dr. Billes Ferenc professzor úr 80. születésnapjára Esztergom, Magyarország: Magánkiadás, **2014**, pp. 69-84. 16 p. (könyvfejezet)

Az értekezéshez kapcsolódó szóbeli, angol nyelvű előadások:

B. Nagy; D. Galata; A. Farkas; B. Szilágyi; Q. Su; Z. K. Nagy; Zs. K. Nagy, Dissolution Prediction By Process Analytical Technology, Machine Learning and Mathematical Modeling: Toward the Real-Time Release Testing of Pharmaceuticals, *2019 AIChE Annual Meeting*, Orlando, USA, **2019**.

B. Nagy, A. Farkas, P. Dulichár, K. Magyar, Zs. K. Nagy, Gy. Marosi Non-destructive spectroscopic analysis and artificial intelligence for dissolution prediction of pharmaceutical tablets. *12th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs*, Szeged, Hungary, **2018**.

Az értekezéshez kapcsolódó szóbeli, magyar nyelvű előadások:

Nagy B., Farkas A., Gyürkés M., Z. K. Nagy, G. Marosi, Raman- spektroszkópiái alapú visszacsatolásos homogenizálási technológia fejlesztése *Magyar Kémikusok Egyesülete, Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály 10. Kerekasztal Konferenciája*, Balatonszemes, **2017**.

Nagy B., Gyürkés M., Farkas A., Nagy Z. K., Marosi G. Folyamatos gyógyszergyártási lépések nyomon követése és szabályozása Raman-spektrumokon alapuló kemometriai módszerek segítségével *Az MKE Szerves- és Gyógyszerkémiai Szakosztályának QSAR és Modellezési Szakcsoportja és az MTA Szegedi Akadémiai Bizottságának Kemometria és Molekulamodellzés Munkabizottságának KeMoMo-QSAR 2017 Szimpóziuma*, Szeged, **2017**.

Nagy B., Farkas A., Dulichár P., Magyar K., Roncsolásmentes spektroszkópiái módszerek és mesterséges intelligencia a valós idejű felszabadítás eléréséhez. *XIII. Clauder Ottó Emlékverseny*, Budapest, **2018**.

Az értekezéshez kapcsolódó poszter prezentációk:

B. Nagy, A. Farkas, M. Gyürkés, G. Marosi, Z. K. Nagy, In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous pharmaceutical powder blending and tableting process, *7th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences*, Balatonfüred, **2017**.

B. Nagy, A. Farkas, L. Madarász, B. Démuth, Z.K. Nagy, G. Marosi, Complementary PAT tools for twin-screw wet granulation- toward a Process Analytically Controlled Technology *The Ninth pan-European Conference on PAT and QbD Sciences*, Manchester, UK, **2018**.

B. Vészi, **B. Nagy**, Z. K. Nagy Acetil-szalicilsav porok és tiszta hatóanyagot tartalmazó kapszulák kioldódásának jóslása a szemcseméret-eloszlás ismeretében *XXVI. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, online, **2020**.

L. Horváth, **B. Nagy**, Z. K. Nagy, Valós idejű spektroszkópiai mérések és kemometriai módszerek alkalmazása gyógyszerkioldódás predikciójára, *XXVI. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, online, **2020**.

B. Nagy, B. Szilágyi, Z.K. Nagy, Z. K. Nagy, Modeling of integrated, continuous pharmaceutical manufacturing processes. *2nd George Olah Conference*, online, **2020**.