



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

Elektrosztatikus szálképzéssel előállított nanoamorf szilárd diszperziók feldolgozhatóságának vizsgálata

Ph.D. téziszfüzet

Szerző: Démuth Balázs
Témavezető: Dr. Nagy Zsombor Kristóf
Konzulens: Dr. Marosi György

Gyógyszer-, Környezeti- és Biztonságtechnológiai Anyagok Kutatócsoport
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Budapest
2017

1 BEVEZETÉS

A főként a gyógyszerfejlesztésben alkalmazott nagy átteresztőképességű szűrés következtében megjelenő és elterjedő gyenge vízoldhatóságú gyógyszermolekulák nagy kihívások elé állíthatják a fejlesztőket.¹ A kimutatások alapján az összes engedélyezett gyógyszermolekula 40%-a és az „új kémia egységek” 70%-a a Biofarmáciai Osztályozási Rendszer II-es osztályába tartozik (gyenge oldhatóság, jó permeabilitás).² Ezek a hatóanyagok rossz vízoldhatóságuk következtében általában gyenge biohasznosulást mutatnak, ami megakadályozhatja forgalomba hozatalukat. Az amorf szilárd diszperziók (ASD) előállítása biztató és életképes útnak tűnik az ilyen hatóanyagok kioldódásának növelésére. Az ASD-kal lehetséges eme biológiailag aktív, értékes hatóanyagokat bevételre (elsősorban orális) alkalmas formába hozni, azaz jó kioldódású és biohasznosulású készítményeket előállítani. Nem meglepő módon az ASD-tartalmú készítmények száma a piacon folyamatosan nő.³

A porlasztva szárítást és az olvadék extrúziót mint ASD előállítási technológiákat az elmúlt évtizedek során aktívan vizsgálták. A forgalomba hozott ASD-k nagy részét ezen két technológia egyikével állítják elő, azonban nyilvánvalóan vannak hátrányaik is. Sokat ígérő eljárásnak tűnik ASD-k előállítására az elektrosztatikus szálképzés (ES) is. Az előállított nanoszálak nagy fajlagos felülete, az alacsony energia felhasználás, a tömény oldatok alkalmazása (azaz viszonylag kevés oldószer elpárolgása), szilárd oldatok létrehozásának lehetősége és a technológia folyamatos jellege tekinthetők az ES fő előnyeinek. E technológia alkalmazása azonban még nem terjedt el a gyógyszeriparban, ami vélhetően a méretnöveléssel, illetve a szálak stabilitásával és feldolgozásával kapcsolatos ismeretek hiányának tulajdonítható.

Nanoszálak tömeggyártására alkalmas néhány készülék már kapható a piacon. A legismertebb ezek közül a NanospiderTM néven forgalomba hozott berendezés. Ezzel azonban úgynevezett „szabad felületű” szálképzés valósítható meg, amely nem egyeztethető össze a gyógyszeripari szabályozásokkal és így leggyakrabban szűrők gyártására alkalmazzák. A hatóanyag-tartalmú nanoszálak gyógyszeripari léptékű gyártása tehát még továbbra sem megoldott.

Kevés publikáció foglalkozik a szálképzett anyagok gyártás utáni, gyógyszeripari szempontból nélkülözhetetlen vizsgálataival, mint például hosszú távú, részletes

¹ C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 23 (1997) 3–25.

² T. Takagi, C. Ramachandran, M. Bermejo, S. Yamashita, L.X. Yu, G.L. Amidon, A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan, *Mol. Pharm.*, 3 (2006) 631-643.

³ Y. He, C. Ho, Amorphous Solid Dispersions: Utilization and Challenges in Drug Discovery and Development, *J. Pharm. Sci.*, 104 (2015) 3237-3258.

stabilitásteresztekkel vagy feldolgozhatósággal, tablettává/kapszulává alakítással. Néhány cikk található csupán a szakirodalomban, amelyekben a nanoszálakba ágyazott hatóanyag fizikai stabilitását tárgyalják, azonban a vizsgálatok általában három vagy hat hónapig tartottak (mivel nem ez volt a fő témája a publikációknak).

Az ASD-k átalakítása végső gyógyszerkészítménnyé (például tabletta vagy kapszula) fontossága ellenére jóval kevésbé kutatott terület, mint maga a diszperziók előállítása.⁴ Számos kihívás merülhet fel a különböző ASD-k feldolgozása során, mint például a rossz gördülékenység⁵ (porlasztva szárítás és ES) vagy a rideg szemcsék gyenge préselhetősége⁶ (olvadék extrúzió), melyek alaposan vizsgálandó témák.

A szakirodalomban nem található olyan munka, amely elektrosztatikus szálképzéssel előállított nanoszálak feldolgozhatóságát vizsgálná, valószínűleg azért, mert reprezentatív vizsgálatokhoz elegendő mennyiségű szálas ASD gyártása nehézségekbe ütközik. Az őrlési és segédanyagokkal való összekeverési lépések kihagyhatatlanok, hogy a szálakat tablettázásra alkalmassá tegyék. Egy előpréselési lépés (például kompaktálás) szükséges lehet, hogy javítsuk a potenciálisan gyenge gördülékenységet és alacsony halmazsűrűséget. Összegzőként el lehet mondani, hogy az ES-sel előállított, kedvező tulajdonságokat mutató szálstruktúrájú ASD-k továbbalakítása tablettává nagy érdeklődésre tehet szert a jövőben.

A tudomány ASD-kal és szálképzett anyagokkal kapcsolatos területének feltérképezése után, a kísérleti munka fő céljai már megfogalmazhatóak voltak:

- méretnövelt szálképzési technológiával (nagysebességű ES, NES) gyártott szálak karakterizálása; továbbá, a szálak tulajdonságainak összehasonlítása egytűs ES-sel (EES) előállítottakéhoz és az amorf hatóanyag hosszú távú, részletes stabilitásteresztjének kivitelezése;
- a szálképzett nanoamorf szilárd diszperzió átalakítása egy iparilag alkalmazható formulációvá, praktikus azonnali kioldódású filmbevont tablettává; az amorf hatóanyag stabilitásának vizsgálata tablettában;
- a hatóanyag tablettából történő felszabadulásának vizsgálata, az eredmények összehasonlítása az eredeti ASD-val és az esetleges eltérések megmagyarázása;
- ASD-tartalmú tabletták hatóanyag-tartalmának közeli infravörös (NIR)- illetve Raman-spektrometriás alapon történő nyomon követésének megvalósítása.

⁴ A.T.M. Serajuddin, Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs, *J. Pharm. Sci.*, 88 (1999) 1058-1066.

⁵ A. Singh, G. Van den Mooter, Spray drying formulation of amorphous solid dispersions, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 100 (2016) 27-50.

⁶ F. Zhang, J. W. McGinity, Properties of Sustained-Release Tablets Prepared by Hot-Melt Extrusion, *Pharm. Dev. Technol.*, 4 (1999) 241-250.

2. MÓDSZEREK

2.1. Minta előállítás

Egytűs elektrosztatikus szálképzés (EES)

A hatóanyag-tartalmú nanoszálak kis léptékű előállítása egytűs berendezéssel történt, amely egy 0,5 mm belső átmérőjű szórófejből, egy nagyfeszültségű tápból és egy fecskendő pumpából állt.

Nagysebességű elektrosztatikus szálképzés (NES)

A szálképzett ASD-k nagyméretű gyártását a kutatócsoportunkban kifejlesztett NES technológiával végeztük el. A fő különbség az egytűs berendezéshez képest a szórófejben volt, ami ebben az esetben egy forgó, rozsdamentes acél fej volt.

Tablettakészítés

A tablettázandó porokat három különböző berendezésen préseltük össze a kísérleti munka során: Huxley Bertram hidraulikus présszimulátor (préselési profil: Courtoy Modul S tablettázó), Dott Bonapace CPR-6 excenteres tablettázógép és Kambert KMP-8 körforgós tablettázógép.

Filmbevonás

A tabletták magokat egy perforált falú Glatt bevonóban vontuk be.

Minták tárolása

A mintákat Binder KBF720 típusú klímaszekrényben tároltuk.

2.2. Jellemzési módszerek

Hagyományos és modulált differenciális pásztázó kalorimetria (DSC)

A minták DSC termogramjait egy TA Instruments Q2000 berendezésen vettük fel.

Por-röntgendiffrakció (XRPD)

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

Pásztázó elektronmikroszkópia (SEM)

Két SEM berendezést használtunk fel a munka során: JEOL 6380LVa típusú mikroszkóp és Phenom Pro berendezés.

Dinamikus gőzszorpció vizsgálat (DVS)

A DVS méréseket egy DVS Intrinsic készüléken végeztük el.

In vitro kioldódás vizsgálat

A mintákból történő hatóanyag-felszabadulást egy Agilent 8453 UV-Vis spektrofotométerrel on-line módban kapcsolt Pharmatest PTWS600 készülékkel vizsgáltuk.

Raman-térképezés

A Horiba Jobin-Yvon külső, 785 nm-es dióda lézerforrással összekötött Labram típusú Raman berendezését és egy Olympus BX-40 optikai mikroszkópot használtuk fel a térképek felvételéhez.

Porok és tabletták karakterizálása

A következő tulajdonságokat mértük meg a tablettázási porok esetén: szemcseméret-eloszlás, halmazsűrűség, tömörített halmazsűrűség, rézsűszög, valódi sűrűség. Tabletták szilárdságát, szétesési idejét és kopási veszteségét határoztuk meg.

Nagy teljesítményű folyadékkromatográfia (HPLC)

A minták szennyezőanyag-tartalmát egy UV-detektorral csatolt Agilent 1200 típusú fordított fázisú HPLC rendszeren mértük le.

Polarizált fénymikroszkópia

A kristályos fázis optikai vizsgálatára 12,5x objektívvel felszerelt Carl Zeiss Jena Amplitval polarizált fénymikroszkópot alkalmaztunk.

Nukleáris magrezonancia (NMR) spektroszkópia

Az ^1H NMR spektrumok egy Bruker DRX-500 spektrométeren lettek felvéve.

Elemanalízis

A magnézium mennyiségének meghatározását energiadiszipatív röntgenspektrometriás (EDS) és induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrometriás (ICP-OES) módszerrel végeztük el.

Szilárd fázisú NMR spektroszkópia

A ^{13}C CPMAS NMR spektrumokat egy 3,2 mm-es HXY mérőfejjel ellátott Varian NMR System 600 MHz spektrométeren (14.1 T, ^{13}C 150.8 MHz) vettük fel.

Raman-spektrometria (hatóanyag-tartalom megállapítására)

A tablettákat egy Kaiser RXN2 Hybrid Analyzer típusú spektrométeren vizsgáltuk.

Közeli infravörös (NIR)-spektrometria (hatóanyag-tartalom megállapítására)

A NIR spektrumokat egy Bruker Optics MPA™ FT-NIR spektrométeren vettük fel.

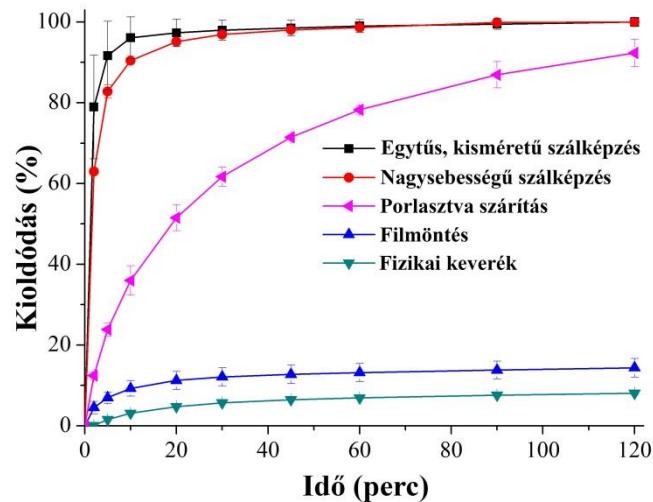
3. EREDMÉNYEK

Ebben a munkában két hatóanyag elektrosztatikus szálképzését és az ezt követő feldolgozási lépéseket mutatjuk be. A munka első részében itrakonazolt (ITR) ágyasztunk be vinilpirrolidon-vinil acetát kopolimer (PVPVA64, ASD_PVPVA64) és hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC, ASD_HPMC) mátrixú nanoszálakba. Vizsgáltuk eme nanoszálak ASD-k méretnövelt gyártását és stabilitását. Ezen kívül, a PVPVA64-alapú diszperzió azonnali kioldódású tablettává alakítását mutatjuk be egy segédanyag indukálta kristályosodással egyetemben. Végül, de nem utolsó sorban, flubendazol-

alapú nanoszálak képzését és továbbalakítását írjuk le (alkalmazott mátrixanyagok: hidroxipropil- β -ciklodextrin (HP β CD) és polivinilpirrolidon (PVP) K90).

3.1. Nagysebességű elektrosztatikus szálképzés (NES)

A méretnövelt szálképzési technológiát (NES) többféle szempontból hasonlítottuk össze az egytűs szálképzéssel (EES), porlasztva szárítással (PS) és filmöntéssel. Mindkét szálképzési technológiánál 7,5-szer töményebb oldatot alkalmazhattunk, mint a PS-nál, aminek nagy jelentősége van a könnyen elpárolgó szerves oldószerek mennyiségének csökkentése céljából. A NES-sel tízszeres illetőleg hatvanszoros növekedést érhattünk el adagolási sebességben és termelékenységben a PS-hoz képest. Továbbá, a nanoszálak nagy fajlagos felületének köszönhetően, a szálképzett ASD-kból sokkal gyorsabban szabadult fel a hatóanyag, mint a porlasztva szárított szemcsékből vagy öntött filmekből (1. ábra).



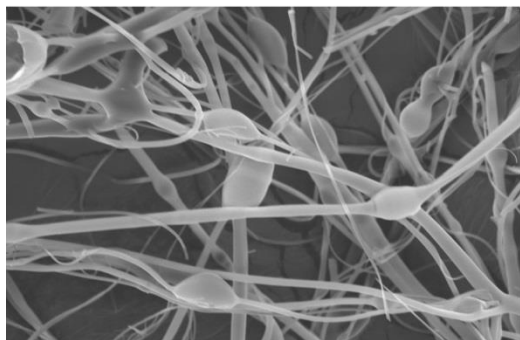
1. ábra: ITR kioldódása különböző módon előállított, PVPVA64-alapú ASD-kból ($n=3$)
Paraméterek: „ütögetett kosár” módszer, 900 ml 0,1N HCl, $37\pm 0,5$ °C, 50 mg dózis.

3.2. Szálképzett ASD-k stabilitása

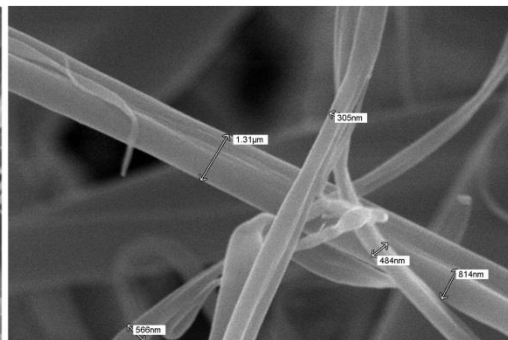
Az ASD_PVPVA64 jellemző viselkedését növekvő páratartalom függvényében dinamikus gőzszorpciós vizsgálattal tanulmányoztuk, 25°C-on és 40 °C-on egyaránt. A szorpciós izotermák alapján 25 °C-on és 60% relatív páratartalom mellett jó fizikai stabilitás várható (azaz nincs fázisszeparáció), amit egy rövidtávú stabilitástesztel igazoltunk. Az extrém körülmények (40 °C/75% relatív páratartalom) azonban a fázisok szétválását és a hatóanyag kristályosodását idézték elő.

A PVPVA64 vagy HPMC-alapú nanoszálakba ágyazott ITR hosszú távú stabilitásának vizsgálatát a nemzetközi irányelvek alapján valósítottuk meg. A mintákat 25 °C-on, 60%-os páratartalom (zárt mintatartó) és 40 °C-on, 75%-os páratartalom (nyitott mintatartó) mellett tároltuk. A vizsgált, NES-sel készült nanoszálakat a 2. ábra láthatjuk.

PVPVA64

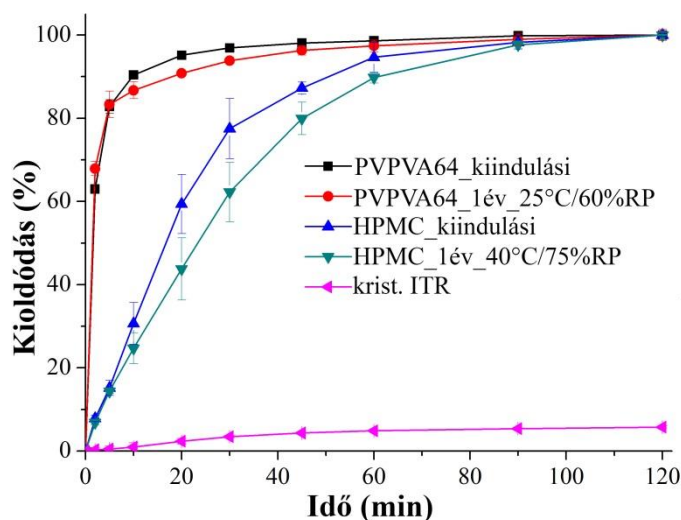


HPMC



2. ábra: ITR-tartalmú nanoszálak pásztázó elektronmikroszkópos képei

Egy év tárolás után az ASD_PVPVA64 kioldódása nem változott szignifikánsan a gyártás utáni állapothoz képest (25 °C/60%-os páratartalom, zárt körülmények), a teljes és gyors kioldódás megmaradt (3. ábra). Enyhe lassulást megfigyelhetünk a HPMC-s diszperzió esetén az egy éves tárolás után, ami vélhetőleg a hatóanyag mátrixbeli újrendeződéséhez köthető (új hidrogén-kötések kialakulása). Utóbbi diszperzió stabilitása az extrémebb körülmények között is fenntartható volt (40 °C/75%-os páratartalom, nyitott körülmények).



3. ábra: Az ITR felszabadulása NES-sel gyártott ASD-kból, gyártás és egy év tárolás után ($n=3$). Paraméterek: „ütögetett kosár” módszer, 900 ml 0,1N HCl, $37\pm 0,5$ °C, 50 mg dózis.

3.3. ASD_PVPVA64 feldolgozása és tablettá formuláció kialakítása

Annak érdekében, hogy a szálakat jól homogenizálhatóvá tegyük a segédanyagokkal az oszcillációs őrlést találtuk a legmegfelelőbbnek. A SEM képek alapján megállapítottuk, hogy a szálképzett ASD - érdekes módon - hajlamos volt a strukturált felületű MCC részecskék befedésére a porkeverékben (de nem borította be a sima felületű mannit szemcséket). Ezt a jelenséget tablettákban is megfigyeltük Raman-térképek és SEM képek alapján egyaránt. A poroknak gördülékenysége gyenge, de kielégítő mértékű volt, így a tablettázási lépés megvalósítható.

A szálképzett anyagok tablettázhatóságát e munka kezdete előtt senki nem vizsgálta. A terület szisztematikus elemzése érdekében kísérlettervezési megközelítést

alkalmaztunk. A préseleket présszimulátoron végeztük el, hogy a lehető legpontosabb és leginkább hasonló préselési görbéket kapjuk. A kísérleti terv felépítése és az egyes beállításokhoz tartozó mért eredmények az 1. táblázat: A kísérleti terv és a tabletták mért tulajdonságaiban láthatóak.

1. táblázat: A kísérleti terv és a tabletták mért tulajdonságai

Minta	Töltőanyag frakció (%)*	Préserő (kN)	Szakítószilárdság (N/mm ²)	Szétesési idő (s)	Kopási veszteség (%)
F_71,4_3	71,4	3,0	0,67±0,08	98±9	1,09
F_71,4_4,5	71,4	4,5	1,37±0,10	289±80	-
F_71,4_6	71,4	6,0	2,23±0,03	832±56	0,08
F_74,6_3	74,6	3,0	0,60±0,01	38±4	-
F_74,6_4,5	74,6	4,5	1,20±0,05	226±24	0,34
F_74,6_6	74,6	6,0	1,96±0,12	343±105	-
F_77,8_3	77,8	3,0	0,52±0,02	25±4	1,01
F_77,8_4,5	77,8	4,5	1,03±0,03	93±12	-
F_77,8_6	77,8	6,0	1,84±0,09	363±15	0,02
Optimalizált tablettá (OT)	76,25	6,0	1,94±0,04	337±36	-

$$* \left(\frac{m_{\text{töltőanyagok}}}{m_{\text{töltőanyagok}} + m_{\text{ASD}}} \right) \cdot 100$$

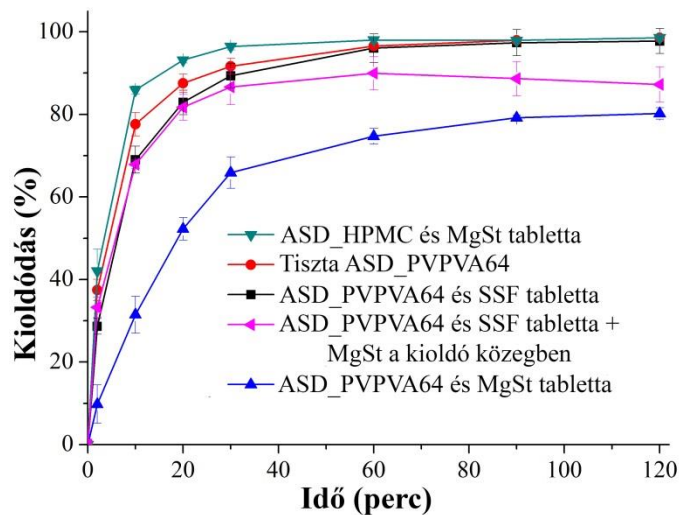
A mért értékek minden esetben a gyógyszer technológiában szokásos tartományba estek. Optimalizálást is végeztünk és az optimumot 76,25%-os töltőanyag frakciónál és 6 kN-os préserőnél találtuk meg.

3.4. Magnézium-sztearát által indukált kristályosodás

A jó fizikai tulajdonságú tabletták elkészítése után, arra voltunk kíváncsiak, hogy a hatóanyag gyors és teljes felszabadulása fenntartható-e ebben a végleges formulációban is. Érdekes módon, a tablettákból csak az ITR ~80%-a oldódott ki a tiszta ASD-nál észlelt teljes kioldódás ellenére (mely vonatkozik a magasabb, 100 mg-os dózisra is). Ilyen fajta kioldódás csökkenésre nem található magyarázat a szakirodalomban. Két célt tűztünk ki ezen eredmények megismerése után: magyarázatot szolgáltatassunk a jelenségre, illetve, hogy 95% feletti kioldódást érjünk el.

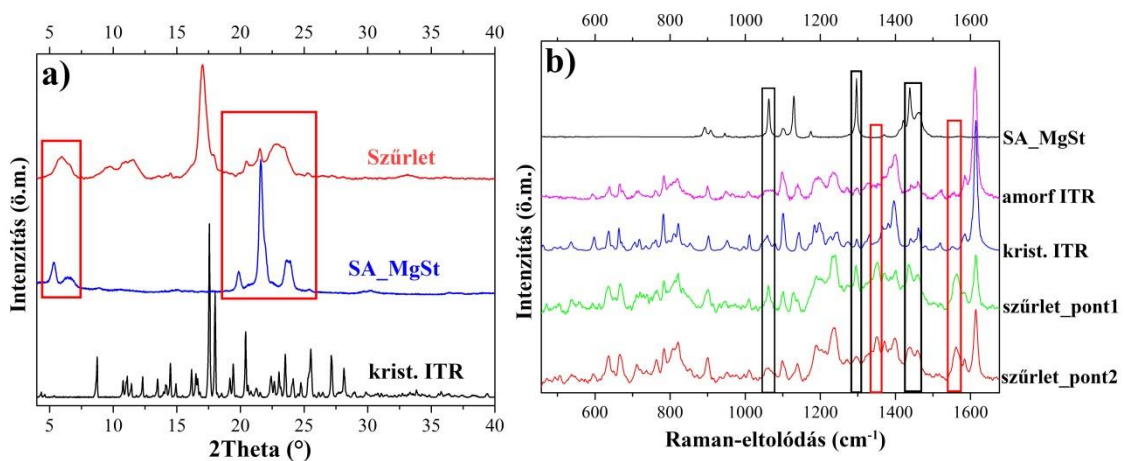
Jól ismert, hogy a lubrikánsként általánosan alkalmazott magnézium-sztearát (MgSt) hidrofób jellege leronthatja bizonyos hatóanyagok kioldódását. Megállapítottuk, hogy a mi esetünkben jóval bonyolultabb helyzettel állunk szemben: két paraméter befolyásolja a felszabaduló ITR mennyiségét: a hőmérséklet és a MgSt mennyisége, s mindkettőnek ugyanolyan hatása volt: a növekedés csökkentette a kioldódást. Ez a lubrikáns még akkor is lerontotta a kioldódást, ha egy kioldó közegben mozgó kosárba volt helyezve, s nem a tablettába volt belekeverve. A kívánt teljes (>95%) kioldódást egy másik lubrikáns (nátrium-sztearil-fumarát, SSF) vagy egy másik ASD-mátrix (HPMC) alkalmazásával tudtuk elérni. A tablettá formulációk esetén megfigyelt

kioldódásokat a 4. ábraán foglaltuk össze.



4. ábra: Az ITR kioldódása különböző tabletta formulációkból ($n=3$). Paraméterek: USP II módszer, 900 ml 0,1N HCl, $37\pm 0,5$ °C, 50 mg dózis.

ASD_PVPVA64-et, mannitot és MgSt-ot tartalmazó tabletta kioldó közegéből egy csapadékot szűréssel el tudunk választani. NMR spektroszkópia és elemanalízis alapján ez a csapadék ITR és sztearinsav 1:1 arányú keveréke (magnézium-tartalom nem volt kimutatható). Polarizált fénymikroszkópos felvételek, XRPD és szilárd fázisú NMR spektroszkópia alapján a csapadék kristályos volt, de analitikailag elkülönült a korábban említett anyagoktól. Raman-spektrometria alkalmazásával behatóbban is meg tudtuk vizsgálni az anyagot. Ez a technika egy kölcsönhatás (véltetően hidrogénkötés) meglétét jelezte a hatóanyag triazol gyűrűje és a karboxilcsoport között (a C=N kötés sávjának 1612 cm^{-1} -ről 1562 cm^{-1} -re tolódása). Mindkettő anyag (ITR és sztearinsav) hidrofób, így a belőlük kialakuló asszociátum vízoldhatósága is alacsony lesz, ami csökkenti a hatóanyag kioldódását.

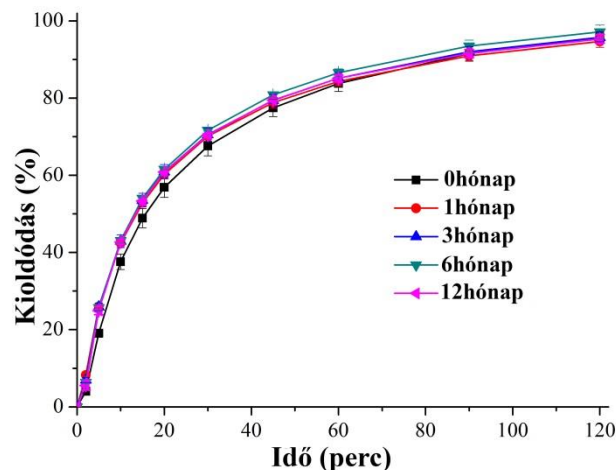


5. ábra: A leszűrt ITR-sztearinsav asszociátum XRPD diffraktogramja (a) és Raman spektruma (b). Az SA_MgSt egy MgSt-ból savas kezeléssel kialakított sztearinsav referenciát jelöl.

3.5. ASD_PVPVA64-tartalmú tabletták hosszú távú stabilitása

A megfelelő összetétel (SSF lubrikánssal) megtalálása után megvalósítható volt a

tablettázás körforgós gépen is, és az így gyártott tablettákat 25 °C-on és 60%-os relatív páratartalom mellett tároltuk, nyitott mintatartókban (a dinamikus gőzszorpciós vizsgálatból kiindulva). A hatóanyag kioldódási profilja változatlan maradt még tizenkét hónap tárolás után is (6. ábra). Továbbá, az ITR szennyezőanyag-tartalma tablettában nem növekedett szignifikánsan a kristályos formához képest, szintén egy év után (kristályos: $0,46\pm 0,04\%$, tablettá: $0,54\pm 0,10\%$). Filmbevonási lépés is megvalósítható volt ezen tablettákkal a kioldódás és a tisztaság jelentős romlása nélkül.



6. ábra: ITR kioldódása tablettából gyártás és tárolás (25 °C/60% relatív páratartalom, nyitott körülmények) után ($n=3$). Paraméterek: „ütögetett kosár” módszer, 900 ml 0,1N HCl, $37\pm 0,5$ °C, 50 mg dózis.

A szálképzett ASD-k feldolgozhatóságának általánosíthatóságát mutatja az általunk elvégzett átalakítása egy másik szálas diszperzióknak (ami flubendazolt, HP β CD-t és PVPVK90-et tartalmazott) direkt préseléssel tablettává. A nanoszálakat NES-sel gyártottuk ebben az esetben is. A tablettákból történő hatóanyag-felszabadulás nem változott jelentősen a tiszta ASD-hoz képest. A tabletták hatóanyag-tartalmát NIR- és Raman-spektrometriás alapon vizsgáltuk, és mindkét módszert megfelelőnek és pontosnak találtuk erre a célra.

4. TÉZISEK

1. Nanoszálakba beágyazott amorf itrakonazol (ITR) hosszú távú, részletes stabilitásvizsgálatát elsőként valósítottuk meg. A hatóanyag - DSC, XRPD és Raman-térképezés eredményei szerint - egy év tárolás után is amorf maradt a megfelelő polimer mátrixokban (PVPVA64: 25 °C/60% relatív páratartalom és zárt mintatartó; HPMC: 40 °C/75% relatív páratartalom és nyitott mintatartó). A nanoszálakat egy újfajta méretnövelt szálképzési technológiával (nagysebességű szálképzés) gyártottuk. A nagy hatóanyag-tartalmú 40% ITR-t és 60% HPMC-t vagy PVPVA64-et tartalmaztak és hasonló tulajdonságokat mutattak, mint a kisméretű, egytűs szálképzéssel gyártott amorf szilárd diszperziók. A szálak nagy fajlagos felülete és a beágyazott hatóanyag tökéletesen amorf állapota

következtében a kioldódás még egy év tárolás után is gyorsan és teljesen megvalósult. [I, III]

2. Elsőként fejlesztettük tovább az előállított (ITR- és PVPVA64-tartalmú) nanoszálakat konvencionális és azonnali kioldódású tablettákká, valamint filmbevonat tablettákká. Kísérlettervezést alkalmazva optimalizáltuk a szétesési időt és a szakítószilárdságot a tablettagyártás paramétereit (összetétel és préserő) egy présszimulátoron változtatva. A nagy polimer koncentráció ellenére sikerült rövid szétesésű (337 ± 36 s) és nagy szakítószilárdságú ($1,94\pm 0,04$ N/mm²) tablettákat előállítani. Az optimalizált összetétellel méretnövelt tablettázás is kivitelezhetővé vált körforgós tablettázó gépen. A szakirodalomban elsőként leírt méretnövelt elektrosztatikus szálképzésen alapuló formuláció megfelelő tömegszórású, szétesési idejű, szakítószilárdságú és kioldódású tablettákat eredményezett. A tabletták magok vizes szuszpenzióval történő filmbevonása a kioldódás leromlása nélkül elvégezhető volt. [II, IV, VI]
3. Dinamikus gőzszorpciós módszerrel vizsgálva a PVPVA64- és ITR-tartalmú amorf szilárd diszperziót, az eredmények megfelelő fizikai stabilitást prediktáltak 25 °C-on és 60% relatív páratartalom mellett (nyitott körülmények), amit egy rövidtávú stabilitástesztel igazoltunk. Ezen körülmények mellett az üvegesedési hőmérséklet nem változott egy hónap alatt a modulált DSC vizsgálatok szerint. Továbbá, a tabletták formuláció jó és teljes kioldódása fenntartható volt egy év tárolás után is a korábban említett kondíciók mellett. HPLC-s vizsgálatokkal bizonyítottuk, hogy a hatóanyag kémiaiilag stabil maradt egy év után is a tablettákban, mivel csak 0,08%-kal mértünk több szennyező tartalmat kristályos anyaghoz viszonyítva (kristályos: $0,46\pm 0,04\%$, tabletták: $0,54\pm 0,10\%$). [IV, VI]
4. Megállapítottuk, hogy a tablettákban alkalmazott lubrikáns és a közeg hőmérséklete szignifikánsan befolyásolja az amorf ITR kioldódását 1,2 pH-jú közegben. A hatóanyag 100%-a feloldódik a savas kioldó közegben, ha a hatóanyag tiszta amorf szilárd diszperzióját vizsgáljuk (mind 22 és 37 °C-on). A tablettákban levő magnézium-sztearát viszont csökkentette az oldódott ITR mennyiségét és körülbelül csak 80%-os kioldódás vált lehetségessé. Egy másik lubrikáns, nátrium-sztearil-fumarát használatával a kioldódott mennyiség nem változik szignifikánsan a tiszta diszperzióhoz képest (és a tablettázás is kivitelezhető volt). Bizonyítottuk továbbá, hogy a hőmérséklet emelése is rontja a hatóanyag felszabadulását (37 °C-on ~80%; 22 °C-on ~95%). [IV]
5. Meghatároztuk a magnézium-sztearát által indukált kicsapódás mechanizmusát amorf ITR esetén. Bizonyítottuk, hogy a lubrikánsból kialakuló sztearinsav oldhatatlan, kristályos asszociátumot képez a hatóanyaggal. A magnézium-sztearát

ilyen hatását a szakirodalom szerint még senki nem vizsgálta korábban. Az asszociátum kémiai összetételét NMR spektroszkópiával és elemanalízissel (energiadiszipatív röntgenspektroszkópia és atomemissziós spektroszkópia) vizsgáltuk. Az NMR spektroszkópiás eredmények alapján a hatóanyag és a sztearinsav aránya 1:1 az asszociátumban. A fizikai karakterizálás (por-röntgendiffrakció, szilárd fázisú NMR spektroszkópia és Raman-térképezés) rávilágított a kristály sztearinsavtól és ITR-től eltérő jellegére. Az ITR triazol csoportja és a sztearinsav karboxilcsoportja között kialakuló hidrogénkötés jelenlétét a C=N kötés sávjának eltolódása bizonyítja (1612 cm^{-1} -ről 1562 cm^{-1} -re). Ez a kedvezőtlen kristályosodás továbbfejlesztett összetételek alkalmazásával kerülhető el.

6. Meg tudtuk valósítani jelentősen megnövekedett biohasznosulását, flubendazol-tartalmú (HP β CD és PVPK90 mátrix) nanoszálak tablettává alakítását direkt préssel. A hatóanyag felszabadulása a tablettákból több mint háromszorosa növekedett a kristályos formához képest (kioldódott mennyiség). A szálképzett szilárd diszperziót tartalmazó tabletták hatóanyag-tartalom egységességét NIR és Raman-spektrometriával vizsgáltuk. A kalibrációs modellek részleges legkisebb négyzetek – genetikai algoritmus módszer segítségével lettek felépítve. A modellek kereszt-ellenőrzés négyzetes középhiba értékei, melyek a modellek pontosságát hivatottak leírni, 0,11%-nak (Raman) és 0,10%-nak (NIR) adódtak. Azaz a NIR-spektrometria eme területen némileg pontosabb modellt szolgáltat, mindazonáltal mindkettő technika alkalmas szálképzett amorf szilárd diszperziós tabletták hatóanyag-tartalom egységességének vizsgálatára a gyártás során. [V]

5. AZ EREDMÉNYEK ALKALMAZÁSA

Az ASD-k egyre inkább fontosabbá válnak a gyógyszeriparban nyilvánvaló előnyeiknek köszönhetően. Az ES-t mint újszerű ASD előállítási technológiát vizsgáltuk e munka során, mely képes lehet más technológiáknál tapasztalt hátrányok kiküszöbölésére. Ezen eljárás méretnövelése és a kapott termékek feldolgozása, amelyek ismeretlenek voltak a munka megkezdése előtt, nagy érdeklődésre tehetnek szert, mind az akadémia mind az ipar részéről.

E munka jelentős részét a Janssen Kutatás és Fejlesztéssel együttműködésben valósítottuk meg (Johnson & Johnson Gyógyszeripari vállalata). Így az elért eredmények ipari hasznosítása könnyedén elképzelhető a jövőben.

6. PUBLIKÁCIÓK

Az értekezéshez kapcsolódó publikációk

Tézisek alapjául szolgáló közlemények:

- I. Z. K. Nagy, A. Balogh, **B. Démuth**, H. Pataki, T. Vigh, B. Szabó, K. Molnár, B. T. Schmidt, P. Horák, G. Verreck, I. Van Assche, M. E. Brewster, High speed electrospinning for scaled-up production of amorphous solid dispersion of itraconazole, *Int. J. Pharm.*, 480 (2015) 137-142.
IF: 3,994 I: 35
- II. **B. Démuth**, Z. K. Nagy, A. Balogh, T. Vigh, G. Marosi, G. Verreck, I. Van Assche, M. E. Brewster, Downstream processing of polymer-based amorphous solid dispersions to generate tablet formulations, *Int. J. Pharm.*, 486 (2015), 268-286.
IF: 3,994 I: 28
- III. **B. Démuth**, A. Farkas, H. Pataki, A. Balogh, B. Szabó, E. Borbás, P. L. Sóti, T. Vigh, É. Kiserdei, B. Farkas, J. Mensch, G. Verreck, I. Van Assche, G. Marosi, Z. K. Nagy, Detailed stability investigation of amorphous solid dispersions prepared by single-needle and high speed electrospinning, *Int. J. Pharm.*, 498 (2016), 234-244.
IF: 3,649 I: 11
- IV. **B. Démuth**, A. Farkas, A. Balogh, K. Bartosiewicz, B. Kállai-Szabó, J. Bertels, T. Vigh, J. Mensch, G. Verreck, I. Van Assche, G. Marosi, Z. K. Nagy, Lubricant-induced crystallization of itraconazole from tablets made of electrospun amorphous solid dispersion, *J. Pharm. Sci.*, 105 (2016), 2982-2988.
IF: 2,713 I: 6
- V. T. Vigh, **B. Démuth**, A. Balogh, D. L. Galata, I. Van Assche, C. Mackie, M. Vialpando, B. Van Hove, P. Psathas, E. Borbás, H. Pataki, P. Boeykens, G. Marosi, G. Verreck, Z. K. Nagy, Oral bioavailability enhancement of flubendazole by developing nanofibrous solid dosage forms, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 43 (2017), 1126-1133.
IF: 2,295 I: 2
- VI. **B. Démuth**, A. Farkas, B. Szabó, A. Balogh, B. Nagy, E. Vágó, T. Vigh, A. P. Tinke, Z. Kazsu, Á. Demeter, J. Bertels, J. Mensch, A. Van Dijck, G. Verreck, I. Van Assche, G. Marosi, Z. K. Nagy, Development and tableting of directly compressible powder from electrospun nanofibrous amorphous solid dispersion, *Adv. Powder Technol.*, 28 (2017), 1554-1563.

IF: 2,659 I: 0

Az értekezéshez kapcsolódó egyéb közlemények:

- VII. Balogh, R. Cselkó, **B. Démuth**, G. Verreck, J. Mensch, G. Marosi, Z. K. Nagy, Alternating current electrospinning for preparation of fibrous drug delivery systems, *Int. J. Pharm.*, 495 (2015), 75-80.
IF: 3,994 I: 6
- VIII. E. Borbás, B. Sinkó, O. Tsinman, K. Tsinman, É. Kiserdei, **B. Démuth**, A. Balogh, B. Bodák, A. Domokos, G. Dargó, G. T. Balogh, Z. K. Nagy, Investigation and Mathematical Description of the Real Driving Force of Passive Transport of Drug Molecules from Supersaturated Solutions, *Mol. Pharm.*, 13 (2016), 3816-3826.
IF: 4,440 I: 3
- IX. 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, *J. Chemom.*, 31 (2017), e2861, 1-11.
IF: 1,884 I: 0
- X. A. Balogh, B. Farkas, Á. Pálvölgyi, A. Domokos, **B. Démuth**, G. Marosi, Z. K. Nagy, Novel alternating current electrospinning of hydroxypropyl-methylcellulose acetate succinate (HPMCAS) nanofibers for dissolution enhancement: the importance of solution conductivity, *J. Pharm. Sci.*, 106 (2017), 1634-1643.
IF: 2,713 I: 0
- XI. B. Nagy, A. Farkas, M. Gyürkés, S. Komáromy-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, *Int. J. Pharm.*, 530 (2017), 21-29.
IF: 3,649 I: 0

Az értekezéshez kapcsolódó előadások:

- XII. Nagy Zs., Borbás E., Farkas B., **Démuth B.**: Elektrosztatikus szálképzés – az új ipari nanotechnológia? VII. Kerekasztal Konferencia, Magyar Kémikusok Egyesülete, Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály, 2014. május 16-17.
- XIII. **Démuth B.**, Nagy Zs., Marosi Gy.: Elektrosztatikusan szálképzett anyagok tablettázhatóságának vizsgálata kísérlettervezés segítségével,

Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '15, 2015. szeptember 17-18.

- XIV. **Démuth B.**, Marosi Gy., Nagy Zs.: Szálas struktúrájú amorf szilárd diszperziók feldolgozása folyamatos technológiákkal, IX. Kerekasztal Konferencia, Magyar Kémikusok Egyesülete, Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály, 2016. május 6-7.
- XV. **B. Démuth**, A. Farkas, J. Bertels, I. Van Assche, J. Mensch, G. Verreck, G. Marosi, Z. K. Nagy, M. E. Brewster, Investigation of downstream processing of itraconazole solid dispersion prepared by high speed electrospinning, 10th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Glasgow, 2016. április 4-7.
- XVI. **B. Démuth**, A. Balogh, B. Farkas, B. Szabó, E. Borbás, G. Marosi, Z. K. Nagy, Electrospun and extruded solid dispersions, 51st AAPS Arden Conference: Contemporary Perspectives on Developing Amorphous Pharmaceuticals, Baltimore, 2016. április 18-20.
- XVII. **B. Démuth**, J. Bertels, G. Verreck, G. Marosi, Z. K. Nagy: Compaction evaluation of an electrospun solid dispersion, V. Compaction Simulator Forum, Boston, 2016. június 21-22.
- XVIII. **B. Démuth**, A. Farkas, A. Balogh, J. Bertels, G. Verreck, G. Marosi, Z. K. Nagy: Downstream processing of an electrospun solid dispersion, V. Compaction Simulator Forum, Boston, 2016. június 21-22.
- XIX. **S. Komaromy-Hiller**, B. Nagy, A. Farkas, D. Nusser, I. Csontos, B. Szabó, G. Losonczy, **B. Démuth**, G. Marosi, Z. K. Nagy, Application of Raman Spectrometry for Monitoring and Real-Time Control of Continuous Powder Mixing and Tablet Manufacturing, 7th International Congress on Pharmaceutical Engineering, Graz, 2016. szeptember 14-15.

Az értekezéshez kapcsolódó poszter prezentációk:

- XX. **T. Vigh**, Z. K. Nagy, **B. Démuth**, A. Balogh, H. Pataki, G. Marosi, I. Van Assche, C. Mackie, M. Vialpando, B. Van Hove, P. Psathas, P. Boeykens, M. E. Brewster, G. Verreck, Tableted electrospun amorphous nanowebs to enhance the oral bioavailability of flubendazole, 1st European Conference on Pharmaceutics, Reims, 2015. április 13-14.
- XXI. **B. Démuth**, Z. K. Nagy, J. Bertels, I. Van Assche, G. Verreck, G. Marosi, Investigation of the tableting process of electrospun amorphous solid

dispersion with design of experiments, IV. Compaction Simulator Forum, Koppenhága, 2015. június 16-17.

- XXII. T. Vigh, **B. Démuth**, A. Balogh, H. Pataki, I. Van Assche, C. Mackie, M. Vialpando, B. Van Hove, P. Psathas, G. Marosi, P. Boeykens, Z. K. Nagy, G. Verreck, Bioavailability enhancement of flubendazole by electrospinning tabletable amorphous nanowebs, 6th BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, Helsinki, 2015. szeptember 10-12.
- XXIII. **B. Démuth**, A. Farkas, H. Pataki, A. Balogh, I. Van Assche, J. Mensch, T. Vigh, E. Borbás, G. Marosi, G. Verreck, Stability investigation of itraconazole solid dispersions prepared by high speed electrospinning, 10th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Glasgow, 2016. április 4-7.
- XXIV. **B. Démuth**, M. Kovács, B. Szabó, G. Verreck, G. Marosi, Z. K. Nagy, High speed electrospinning and downstream processing of nanofibers with continuous technologies, 7th International Congress on Pharmaceutical Engineering, Graz, 2016. szeptember 14-15.
- XXV. **B. Démuth**, E. Szabó, D. L. Galata, A. Farkas, Z. Szalay, Á. Demeter, Z. K. Nagy, G. Marosi, Magnesium stearate induced salt formation and crystallization of amorphous itraconazole in dissolution medium, 2nd European Conference on Pharmaceutics, Krakkó, 2017. április 3-4.

Az értekezéshez nem kapcsolódó publikációk

Egyéb közlemények:

- XXVI. Z. Rapi, **B. Démuth**, G. Keglevich, A. Grún, L. Drahos, P. L. Sóti, P. Bakó, Enantioselective Michael addition of malonates to aromatic nitroalkanes catalyzed by monosaccharide-based chiral crown ethers, *Tetrahedron: Asymmetr.*, 25 (2014), 141-147.
IF: 2,155 I: 8

Egyéb előadások:

- XXVII. **Démuth B.**, Rapi Zs., Bakó P.: L-Treitól alapú koronaéterek szintézise és enantioszelektív reakciók vizsgálata, XXXVI. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2013. október 28-30.