



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

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

Granuláláson alapuló folyamatos gyógyszer technológiák fejlesztése és kombinálása folyamatfelügyelő és analizáló technológiákkal

Ph.D. tézisfüzet

Szerző: Záhonyi Petra

Témavezető:

Dr. Szabó Edina

Konzulens:

Dr. Nagy Zsombor Kristóf

FirePharma Kutatócsoport
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2025

1 Bevezetés

Az elmúlt években egy paradigmaváltás kezdődött a gyógyszeriparban, melynek célja a gyártási folyamatok hatékonyabbá, robusztusabbá és rugalmasabbá tétele, valamint a magas szintű termékminőség biztosítása. A legfontosabb innovációk közé tartozik a folyamatos gyártási technológiák¹, modern minőségbiztosítási eljárások (a “Tervezett Minőség”, QbD megközelítés²), a modern folyamatfelügyelő és analizáló technológiák (PAT)³, a digitalizáció, a Pharma 4.0⁴ koncepció, valamint a mesterséges intelligencia⁵ alkalmazása. Bár ezek az innovációk jelentős előnyöket kínálnak a hagyományos gyártási gyakorlatokkal szemben, és az átállást a hatóságok is támogatják, a bennük rejlő lehetőségek tényleges kihasználásához és ezeknek a technológiáknak a széles körű elterjedéséhez további kutatásokra van szükség. Különösen ígéretes lehetőség rejlik ezeknek a modern megközelítések együttes alkalmazásában, mivel azok együttes hatásai révén maximalizálhatóak az előnyeik.

A granulálás⁶ egy alapvető készítménytechnológiai eljárás, mellyel különböző porok és porkeverékek porfolyási tulajdonságai javíthatók részecske agglomeráció révén, lehetővé téve belőlük tabletták előállítását, melyek a legnépszerűbb szilárd gyógyszerformának számítanak. Mivel a technológia kulcsfontosságú a gyógyszeriparban – a legtöbb tablettá előállítása során szükség van granulálási lépésre – folyamatos üzemmódú alternatívája, az ikercsigás granulálás⁷ is kiemelt jelentőségű. Bár a granulálást még leggyakrabban hagyományos, szakaszos eljárásokkal végzik, az ikercsigás granulálás előnyei (nagyobb termelékenység és rugalmasság, valamint kisebb gyártási költségek és berendezésméret) várhatóan felgyorsítják a technológia ipari elterjedését. Ehhez azonban további kutatásokra van szükség, különösen a technológia további gyártási egységekkel történő összekapcsolására vonatkozóan.

A jelen doktori munka célja egy ikercsigás granuláláson alapuló folyamatos gyártósor fejlesztése, mely alkalmazható nedves és olvadékos granulálásra, és mellyel a porkarakterisztika, valamint a nehezen kezelhető anyagok feldolgozhatósága javítható. A kutatás további célja a folyamatos gyártás fejlesztése integrált gyártósorokon keresztül, valamint a minőségbiztosítás és a folyamatmegértés erősítése PAT eszközök és mesterséges neurális hálózatokon (ANN) alapuló szoftveres szenzorok alkalmazásával.

A szakirodalom áttekintése rávilágított a folyamatos technológiák, a QbD, PAT és mesterséges intelligencia egyre növekvő jelentőségére a gyógyszeriparban. Egyértelművé vált, hogy ezen innovatív eljárások ipari elterjedéséhez további kutatásokra van szükség, különösen összetett rendszerek vizsgálata esetén, melynek megvalósítására az ikercsigás granuláláson alapuló

¹ Jukka Rantanen Peter Kleinebudde, Johannes Khinast, *Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals* (John Wiley & Sons, 2017).

² W. Grymonpré and others, ‘Downstream Processing from Melt Granulation towards Tablets: In-Depth Analysis of a Continuous Twin-Screw Melt Granulation Process Using Polymeric Binders’, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 124, December 2017 (2018), 43–54 <<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.12.005>>.

³ James Munson, C. Freeman Stanfield, and Bir Gujral, ‘A Review of Process Analytical Technology (PAT) in the U.S. Pharmaceutical Industry’, *Current Pharmaceutical Analysis*, 2.4 (2006), 405–14 <<https://doi.org/10.2174/157341206778699582>>.

⁴ Baoyang Ding, ‘Pharma Industry 4.0: Literature Review and Research Opportunities in Sustainable Pharmaceutical Supply Chains’, *Process Safety and Environmental Protection*, 119 (2018), 115–30 <<https://doi.org/10.1016/j.psep.2018.06.031>>.

⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA), ‘Good Machine Learning Practice for Medical Device Development: Guiding Principles’, October, 2021, 1 <<https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/good-machine-learning-practice-medical-device-development-guiding-principles>>.

⁶ Srinivasan Shanmugam, ‘Granulation Techniques and Technologies: Recent Progresses’, *BioImpacts*, 5.1 (2015), 55–63 <<https://doi.org/10.15171/bi.2015.04>>.

⁷ Tim Chan Seem and others, ‘Twin Screw Granulation - A Literature Review’, *Powder Technology*, 276 (2015), 89–102 <<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.01.075>>.

technológiák kiváló lehetőséget biztosítanak. Ezek alapján a doktori munka célkitűzéseit a következőképp határoztam meg:

- Hatóanyag-tartalmú elektrosztatikus szálképzéssel előállított amorf szilárd diszperziók ikercsigás olvadékgranulálása a porfolyási tulajdonságok és feldolgozhatóság javítása érdekében, elősegítve az anyag sikeres tablettázását nagy mennyiségű segédanyag hozzáadása nélkül, a jó kioldódási tulajdonságok rontása nélkül.
- Ikercsigás granuláláson alapuló, a kiindulási porkeveréktől a kész tablettáig folyamatos, összetett gyártósor fejlesztése, mely alkalmazható mind olvadék-, mind nedves granulálásra, a rendszer optimalizálása és méretnövelése.
- Glükóz-monohidrát ikercsigás granulálása az integrált rendszerrel, a porfolyási tulajdonságok és a tablettázhatóság javítása érdekében, és mely alkalmazásával megfelelő mechanikai tulajdonságokkal jellemezhető tabletták állíthatók elő, valamint elkerülhető a tabletták lamináris törésre (kalaposodás).
- A glükóz-granulátumok két kritikus minőségi jellemzőjének, a nedvességtartalomnak és a kristályformának in-line és valós idejű nyomon követése, közeli infravörös (NIR) és Raman-spektroszkópiával.
- Egy magyarázható mesterséges neurális hálózaton (ANN) alapuló, adat alapú szoftveres szenzor fejlesztése a granulátumok nedvességtartalmának közvetett monitorozására, kizárólag a valós időben gyűjtött folyamatparaméterek alapján, közvetlen mérés nélkül.

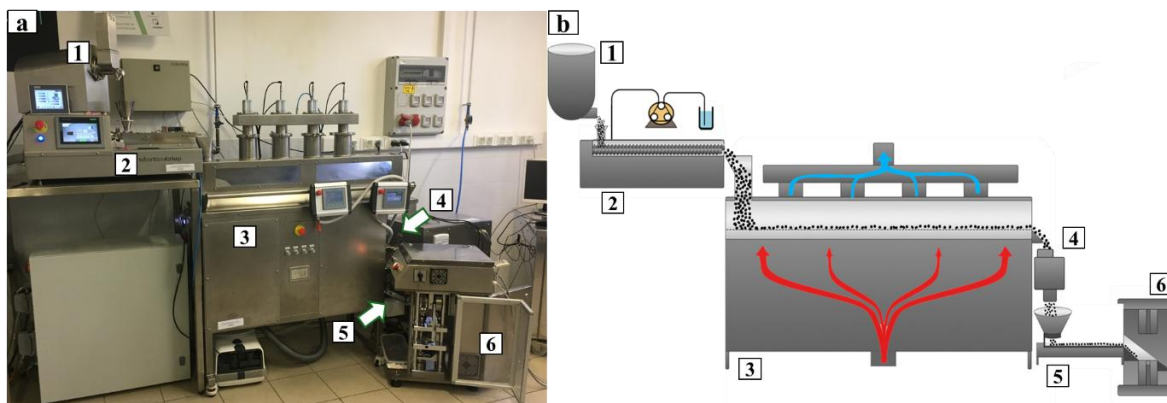
2 Módszerek

2.1 Nagysebességű elektrosztatikus szálképzés

A hatóanyag-tartalmú szálak nagy léptékű gyártása egy, a kutatócsoportunkban kifejlesztett berendezésben, nagysebességű elektrosztatikus szálképzés alkalmazásával történt.

2.2 Az ikercsigás granuláláson alapuló folyamatos gyártósor

Munkám során egy összetett, integrált rendszert alkottam meg (1. ábra), mely egy adagolóból –egy DDW-MD0-MT típusú gravimetrikus, egy K-SFS-24 típusú gravimetrikus vagy egy LABORETTE 24 típusú vibrációs adagolóból –, egy TS16 típusú ikercsigás granuláló berendezésből, egy folyamatos szárítóból, egy folyamatos őrlőből, egy vibrációs adagolóból és egy folyamatos tablettázó berendezésből állt. A rendszer mind olvadék mind nedves granulálásra alkalmas volt. Nedves granulálás esetén a granuláló folyadékot egy Watson-Marlow 120 U típusú perisztaltikus pumpával adtam a rendszerhez, míg olvadékgranulálás során a folyamatos szárítót hideg levegővel (a granulátumok hűtésére) alkalmaztam.



1. ábra: A folyamatos rendszer (a) képe és (b) sematikus ábrája: (1) gravimetrikus adagoló, (2) ikercsigás granuláló, (3) folyamatos szárító, (4) folyamatos őrlő, (5) vibrációs adagoló, (6), tablettázó.

2.3 Kísérleti elrendezések

2.3.1 Elektrosztatikus szálképzéssel előállított, hatóanyag-tartalmú szálak olvadékgranulálása

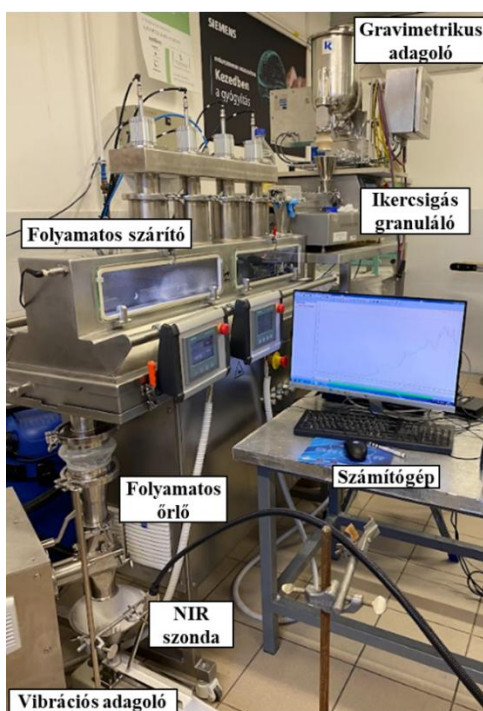
Itrakonazol (ITR)-tartalmú amorf szilárd diszperziókat készítettem nagysebességű elektrosztatikus szálképzés alkalmazásával, poli(vinil-pirolidon-ko-vinil-acetát) vagy hidroxipropil-metil-cellulózt (HPMC) alkalmazva polimerként. A szálak mindkét esetben 40% ITR-t és 60% polimert tartalmaztak. A szálak porfolyási tulajdonságának javítására olvadékgranulálást alkalmaztam polietilén-glikol (PEG) kötőanyag használatával, tesztelve a granulálási hőmérséklet és a csigakonfiguráció hatását a folyamatra.

2.3.2 Koffein olvadékgranulálása

A granulátót koffein olvadékgranulálására is alkalmaztam, PEG kötőanyaggal. Ebben az esetben a teljes rendszert (a poradagolástól a tablettázóig) együtt, összekötve alkalmaztam. Vizsgáltam az alkalmazott PEG molekulatömegének, a különböző gyártási paramétereknek a hatását, valamint méretnövelt kísérleteket is elvégeztem, 0,5 kg/h-ról 8 kg/h-ra emelve a gyártási sebességet. A méretnövelés során nem volt szükség új berendezés alkalmazására, a termelékenység a gyártási sebesség emelésével növelhető volt.

2.3.3 Glükóz nedves granulálása

A rendszert glükóz nedves granulálására is alkalmaztam, desztillált vizet alkalmazva granuláló folyadéként. Több csigakonfigurációt, granulálási és szárítási hőmérsékletet teszteltem, elemezve a hatásukat a granulátumok minőségére. A folyamat közben a granulátumok nedvességtartalmát in-line, valós időben követtem NIR spektroszkópiával, miközben különböző szárítási hőmérsékletek hatását vizsgáltam. A spektrumok alapján a nedvességtartalmat egy MATLAB programban fejlesztett modellel határoztam meg, mely többváltozós adatelemzésen, azon belül a legkisebb részleges négyzetek (PLS) módszerén alapult.

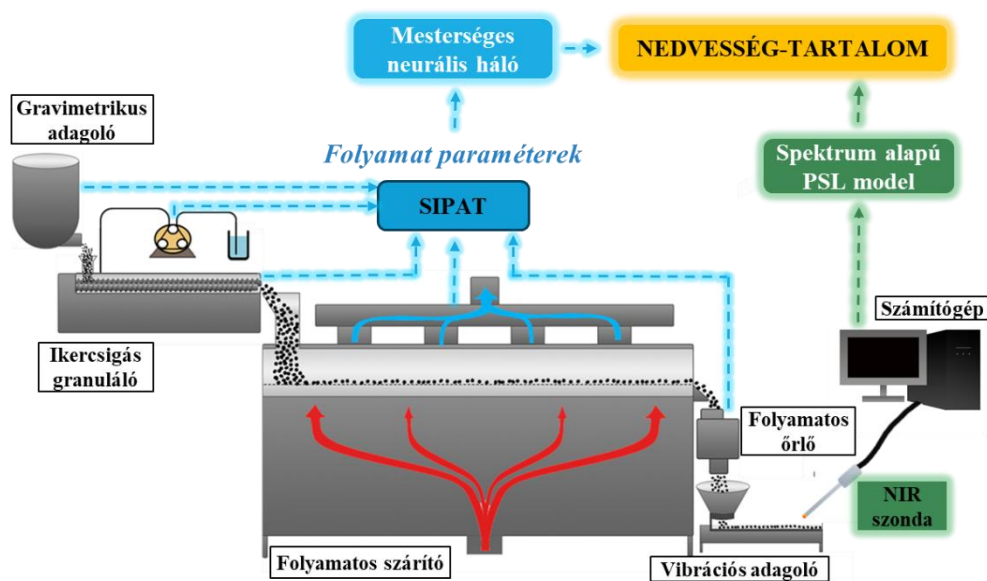


2. ábra: A granulálás in-line nyomon követése.

Ezt követően olyan kísérleteket is elvégeztem, ahol a NIR szonda helyett egy Raman-szondát kapcsoltam a rendszerhez, és – szintén egy MATLAB programban fejlesztett PLS modell alkalmazásával – a glükóz kristályformáját (anhidrát- és monohidrát-tartalmát) követtem nyomon in-line, valós időben a granulátumokban, miközben a hőmérsékletet több lépésben emeltem.

2.3.4 A nedvességtartalom indirekt követése egy ANN alapú modell segítségével

Egy placebo rendszer nedves granulálását is megvalósítottam, mely során először szintén valós időben követtem a nedvességtartalmat NIR spektroszkópiával egy PLS modell segítségével. Ebben az esetben azonban a gyártási paramétereket (adagolási sebesség, folyadék/szilárd anyag arány, szárítási hőmérséklet, szárító levegő légárama stb.) is folyamatosan gyűjtöttem egy SIMATIC SIPAT szoftver segítségével, és a nedvességtartalom nyomon követésére két ANN modellt fejlesztettem MATLAB programban, melyekkel a nedvességtartalom kizárólag a rögzített gyártási paraméterek alapján becsülhető volt.



3. ábra: A nedvességtartalom nyomon követése a NIR spektrum-alapú PLS modellel (zöld) és ANN-alapú modellel (kék).

2.4 Vizsgálati módszerek

2.4.1 Pásztázó elektronmikroszkópia és polarizált fénymikroszkópia

A kiindulási anyagok és a granulátumok morfológiáját egy JEOL JSM 6380LA típusú pásztázó elektron mikroszkóppal és egy OLYMPUS C4040 Z típusú kamerával felszerelt Carl Zeiss Jena polarizációs fénymikroszkóppal vizsgáltam.

2.4.2 Differenciális pásztázó kalorimetria (DSC)

A mintákat egy DSC3+ típusú készülékkel vizsgáltam, mellyel modulált méréseket is elvégeztem.

2.4.3 Termogravimetriás elemzés (TGA)

A mintákat egy Q5000 TGA típusú készülékkel vizsgáltam.

2.4.4 Por-röntgendiffrakció (XRPD)

A minták diffraktogramjait egy PANalytical X'pert Pro MDP típusú készülék segítségével határoztam meg.

2.4.5 Lézer diffrakció

A minták részecskeméret-eloszlását egy Malvern Mastersizer 2000 típusú készülékkel vizsgáltam.

2.4.6 Porkarakterisztika jellemzése

A minták porkarakterisztikáját tömörítetlen és tömörített halmazsűrűség meghatározásával jellemeztem egy ERWEKA SVM12 típusú készülék alkalmazásával, meghatározva a minták Carr-indexét és Hausner-arányát, valamint az azoknak megfelelő porfolyási kategóriát. Emellett kifolyási vizsgálatokat, porozitás mérést (Anton Paar Ultrapyc 5000 II típusú gáz piknométer alkalmazásával) és szárítási veszteség mérést (LOD) is elvégeztem.

2.4.7 Tabletták mechanikai jellemzése

A tabletták mechanikai tulajdonságait keménység, törési szilárdság és kopási veszteség meghatározásával jellemeztem.

2.4.8 In-vitro kioldódás vizsgálat

A tabletták kioldódását egy Pharma Test Apparatebau vagy egy Hanson SR8-Plus készülékkel vizsgáltam. Mindkét berendezéshez egy Agilent 8453 UV-Vis spektrofotométer kapcsolódott.

2.4.9 Hőkamera

A granulátumok hőmérsékletét egy FLIR T660 típusú hőkamerával vizsgáltam.

2.4.10 NIR spektroszkópia (PAT-eszköz)

Egy Bruker MPA többcélú FT-NIR spektrométert alkalmaztam a granulátumok nedvességtartalmának in-line, valós idejű követésére.

2.4.11 Raman-spektroszkópia (PAT-eszköz)

Egy PhAT szondával felszerelt Kaiser RamanRxn2® hibrid in situ spektrométert alkalmaztam a granulátumok kristályformájának in-line, valós idejű követésére.

2.4.12 ANN modellek

Egyes granulálási kísérletek során az alkalmazott folyamatparamétereket folyamatosan rögzítettem egy SIMATIC SIPAT szoftverrel. MATLAB programban „Statistics and Machine Learning Toolbox” alkalmazásával megalkottam két ANN modellt – egy többrétegű perceptront modellt (MLP) és egy nemlineáris autoregresszív modellt külső bemenetekkel (NARX), melyekkel a nedvességtartalom indirekt módon, kizárólag a rögzített folyamatparaméterek alapján követhető volt. A modell és a predikciók átláthatóvá tételére SHAP (SHapley Additive exPlanations) elemzés végeztem, megmagyarázva, hogy befolyásolták az egyes paraméterek a becsült eredményeket az adott pillanatban.

3 Eredmények

3.1 Elektrosztatikus szálképzéssel előállított, hatóanyag-tartalmú szálak olvadékgranulálása

Az eredetileg rossz oldódási tulajdonságokkal jellemezhető ITR kioldódását nagysebességű elektrosztatikus szálképzéssel javítottam (16%-ról 100%-ra emelve a kioldódást). Bár a technológia ígéretes amorf szilárd diszperziók előállítására, az így kapott szálak anyag feldolgozása kihívást jelent a gyenge porfolyási tulajdonságai miatt. Ennek megoldására először valósítottam meg a hatóanyag-tartalmú szálak folyamatos olvadékgranulálását, mellyel sikeresen tudtam javítani a szálak feldolgozhatóságát és porfolyási tulajdonságait.

Megállapítottam, hogy az enyhébb gyártási paraméterek (alacsonyabb granulálási hőmérséklet és nyíróerők) kedvezően hatnak a folyamatra, alkalmazásukkal elkerülhető a szálas szerkezet felbomlása, a visszakristályosodás és ezáltal a kioldódási tulajdonságok romlása. A polimer megválasztása szintén hatással volt az amorf szilárd diszperzió stabilitására a granulálás során. A HPMC-tartalmú szálak nagyobb stabilitást mutattak, feltehetően a hatóanyag és a polimer között kialakuló hidrogénkötések miatt, így ezek alkalmasabbak voltak a feldolgozásra.

A HPMC-tartalmú szálakból megfelelő gyártási paraméterek alkalmazása mellett jó porfolyási tulajdonságokkal jellemezhető granulátumokat tudtam előállítani a jó oldódhatósági tulajdonságok megtartása mellett. A granulátumokból tablettákat préseltem kisebb mennyiségű segédanyag hozzáadásával, ezzel a tabletták méretét 34%-kal csökkentve, mely az alacsonyabb anyagigény mellett a betegek számára kényelmesebb alkalmazást eredményezhet. A tanulmány bemutatta, hogy a két folyamatos technológia (elektrosztatikus szálképzés és ikercsigás olvadékgranulálás) együttes alkalmazása egyszerre kínálhat megoldást különböző formulálási kihívásokra, miközben könnyen folyamatos, összetett gyártósorokba integrálható rendszerek alkothatók meg.

3.2 Koffein olvadékgranulálása és a rendszer méretnövelése

Az integrált, ikercsigás granuláláson alapuló, a kiindulási porkeveréktől egészen a kész tablettáig folyamatos rendszert sikerrel alkalmaztam számos, hatóanyag-tartalmú és placebo porkeverék fizikai tulajdonságainak javítására.

Koffein modellhatóanyagot tartalmazó, kezdetben gyenge porfolyási tulajdonságokkal és préselhetőséggel jellemezhető porkeverék átlagos szemcseméretét növeltem, valamint porfolyási tulajdonságait és préselhetőségét nagymértékben javítottam olvadékgranulálással. Míg a kiindulási anyag tablettázásra alkalmatlan volt, a granulátumok jól tablettázhatók voltak, belőlük kiváló keménységgel és kopási veszteséggel (0,3% alatti) jellemezhető tablettákat állítottam elő.

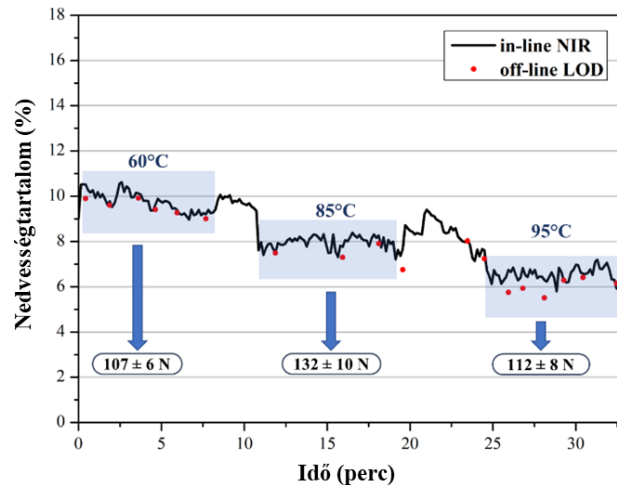
A gyártósor könnyen méretnövelhetőnek bizonyult: a termelési sebességet 0,5 kg/h-ról 8 kg/h-ra sikerült növelnem ugyanazon berendezés használatával, miközben a javított granulátum- és tablettaminőség megmaradt. A méretnövelés mindenféle nehézség nélkül valósult meg, ami igen nagy előny, tekintve, hogy az iparban ez a lépés általában nagy kihívás jelent, mert az új (sokszor más geometriával rendelkező) berendezés használata miatt gyakran ismételt optimalizálásra van szükség.

3.3 Glükóz nedves granulálása és a rendszer in-line, valós idejű nyomon követése

Az ikercsigás granuláláson alapuló összetett rendszert nedves granulálásra is sikerrel alkalmaztam, alátámasztva a megalkotott rendszer rugalmasságát. Sikeresen javítottam a kiindulási α -D-glükóz-monohidrát porfolyási tulajdonságain és préselhetőségén. Megállapítottam, hogy a visszaforgató elemmel rendelkező csigakonfiguráció használata előnyös glükóz granulálása során, mivel a berendezésben kialakuló magasabb nyomás elősegíti a kristályszemcsék tördelődését, így elkerülhető a hibahelyek kialakulása a tablettákban, melyek enélkül kalaposodáshoz és gyenge tabletták előállításához vezethetnének. A módszerrel tabletták törési szilárdsága megfelelő mértékben növelhető volt, jó mechanikai tulajdonságokkal jellemezhető tablettákat állítottam elő (4. ábra). A leírt rendszer ipari alkalmazhatósága is ígéretes, könnyen beilleszthető a jelenleg alkalmazott kristályosítási gyártósorba, közvetlenül a centrifugálási lépés után (mivel alkalmazható nedves anyag feldolgozására), így potenciálisan egyszerűsítve a gyártási folyamatot.

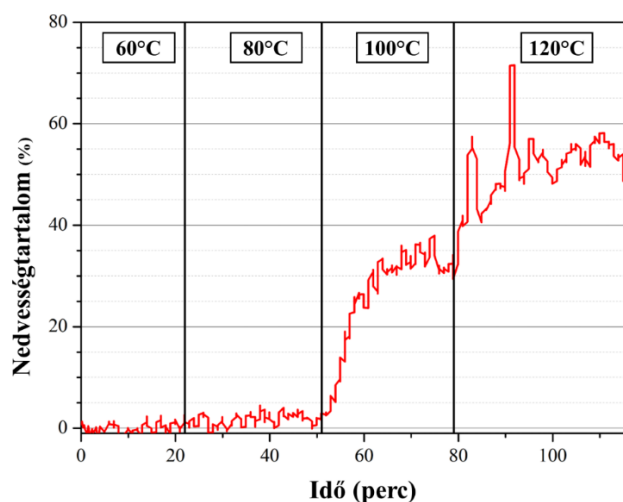
A rendszer in-line, valós idejű nyomon követését is megvalósítottam, NIR spektroszkópia és egy PLS modell alkalmazásával követve egy kritikus jellemző, a granulátumok nedvességtartalmát. A módszerrel a nedvességtartalom hatékonyan követhető volt, így a

rendszer működése során könnyen meg tudtam határozni, hogy a célérték (az α -D-glükóz-monohidrát elméleti kristályvíztartalmának megfelelő 9.08%-os nedvességtartalom) 85°C szárítási hőmérséklet alkalmazásával érhető el. A módszerrel a rendszer folyamatosan követhető volt, biztosítva a granulátumok megfelelő száradását, és ennek következtében a megfelelő tulajdonságokat és az állandó termékminőséget.



4. ábra: A granulátumok nedvességtartalmának in-line követése a szárítási hőmérséklet szisztematikus emelése során. A kék nyilak a granulátumokból préselt tabletták törési szilárdságát mutatják.

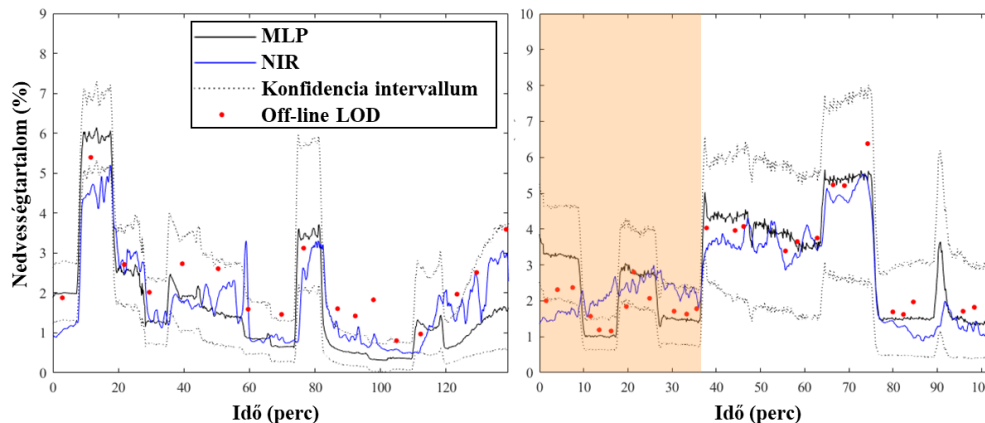
Mivel az eredmények arra mutattak, hogy magasabb hőmérsékleten a kiindulási glükóz-monohidrát részben anhidráttá alakulhat, ezért ezt vizsgáltam meg következőnek. Ehhez Raman-spektroszkópiával és egy PLS modell segítségével in-line és valós időben követtem a granulátumok anhidrát-tartalmát miközben a hőmérsékletet szisztematikusán emeltem (5. ábra). Az eredmények alátámasztották, hogy alacsony hőmérsékleten (60 °C) az átalakulás minimális volt, míg 120 °C-on a glükóz több mint 50%-a anhidrát formába alakul. Mivel a glükóz kristályformája jelentős hatással van számos kritikus minőségi jellemzőre, a Raman-spektroszkópián alapuló módszerrel ez a tulajdonság folyamatosan követhető, így az állandó termékminőség biztosítható. Az in-line módszer eredményei jó egyezést mutattak több, off-line validáló módszerrel (TGA, DSC és XRPD), tovább erősítve a Raman-alapú modell alkalmazhatóságát és a mért anhidrát-tartalom megbízhatóságát.



5. ábra: Az anhidrát-tartalom in-line követése a szárítási hőmérséklet szisztematikus emelése során.

3.4 Placebo rendszer nedves granulálása és a nedvességtartalom indirekt követése ANN modellek segítségével

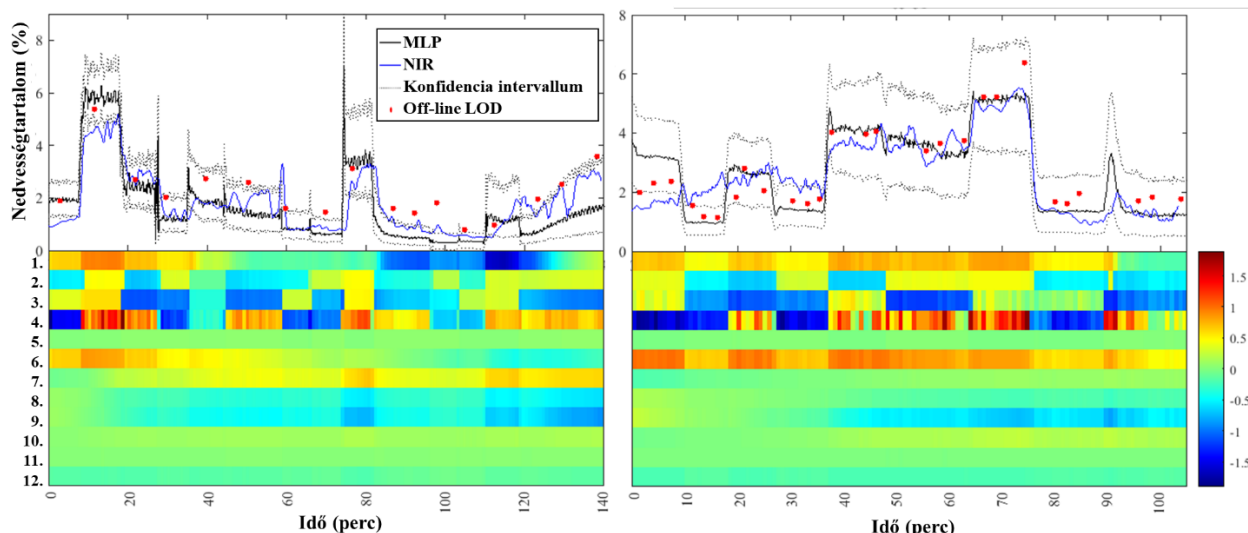
A folyamatos rendszert egy placebo porkeverék nedves granulálására is sikerrel alkalmaztam, a nedvességtartalmat először egy NIR spektrum alapú PLS modellel, majd indirekt módon ANN modellekkel követve nyomon. Az első két kísérlet során az MLP modell segítségével tudtam meghatározni a nedvességtartalmat, kizárólag a rögzített gyártási paraméterek alapján. Az eredmények összhangban voltak a NIR modell eredményeivel és az off-line LOD referencia mérésekkel, alátámasztva a módszer megbízhatóságát (6. ábra).



6. ábra: A granulátumok nedvességtartalmának in-line követése az MLP modellel, a NIR és az off-line LOD mérésekhez hasonlítva. A narancssárga periódusban a NIR eredmények a modell értelmezési tartományán kívül voltak, így azok nem megbízhatók.

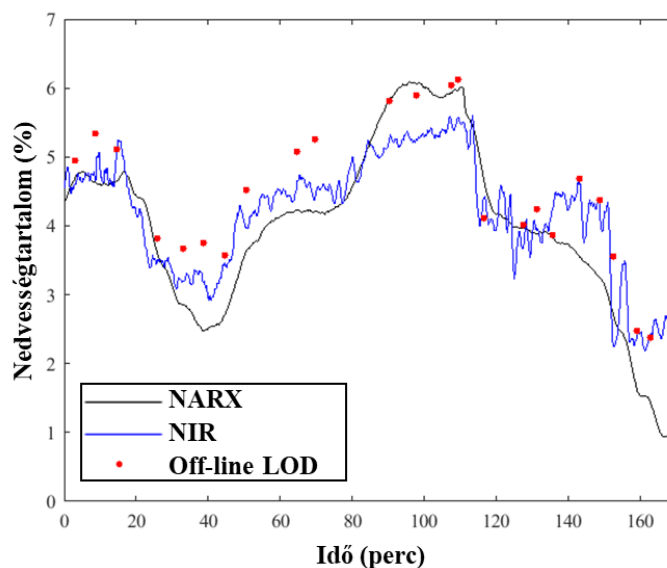
Bár a második kísérlet során eltérés volt tapasztalható a NIR és az MLP által becsült nedvességtartalmak között, további vizsgálatok megerősítették, hogy a NIR eredmények a modell értelmezési tartományán kívül voltak ebben az időszakban (feltételezhető, hogy a granulátumok nem takarták megfelelően a vibrációs adagoló sínjét, mely így módosította a spektrumot). Ezek alapján az MLP modell eredményei továbbra is helytállóak voltak, amit a becslések off-line LOD referencia mérésekkel való egyezése is alátámasztott.

Mivel az ANN modellek elterjedését megnehezíti, hogy a modellek úgynevezett „fekete dobozként” írhatók le (a működésük nem átlátható), ezért ezt követően a modell és a predikciók értelmezhetővé, megmagyarázhatóvá tételére törekedtem. Az elvégzett SHAP-analízis betekintést nyújtott a modell működésébe, feltárva, hogyan hatnak az egyes folyamatparaméterek az előrejelzésekre, az adott pillanatban melyik folyamatparaméter milyen irányba és mértékben befolyásolja a becslést (7. ábra). A módszerrel magas szintű folyamatmegértést tudtam elérni, mely jelentős előnyt biztosít a hagyományos analitikai módszerekkel szemben.



7. ábra: Fent a granulátumok nedvességtartalma látható (a különböző mérések eredményei) míg az alsó panel a SHAP analízis eredményét foglalja össze. Az y tengelyen a megfelelő gyártási paraméterek láthatók: (1) szárító hőmérséklete (1–3. zóna), (2) szárító légárama (1–4. zóna), (3) tömegáram, (4) folyadék/szilárd anyag arány, (5) granuláló fordulatszáma, (6) szárító hőmérséklete (4. zóna), (7-10): granuláló hőmérséklete (1-4. zóna), (11) őrlő típusa, (12) az őrlő szitabetét lyukátmérője. A színek szemléltetik, hogy az adott paraméter hogyan járult hozzá az MLP becsléséhez (hogyan befolyásolta a nedvességtartalmat) az adott időpontban.

A következő kísérlet során a NARX modellt alkalmaztam, mely szintén jó eredményeket adott: a modell által becsült nedvességtartalom összhangban volt a NIR és az off-line eredményekkel (8. ábra).



8. ábra: A granulátumok nedvességtartalmának in-line követése a NARX modellel, a NIR és az off-line LOD mérésekhez hasonlítva.

Össességében a tanulmány azt bizonyítja, hogy az értelmezhető ANN modellek szoftveres szenzorként történő alkalmazása ígéretes és költséghatékony alternatívát kínál a hagyományos monitorozási módszerekhez képest. A bemutatott módszertan ortogonális technikaként jól kiegészítheti a korábban alkalmazott off-line méréseket vagy spektroszkópiai módszereket,

ezáltal növelve az előrejelzések robusztusságát, megbízhatóságát és a folyamatok átláthatóságát.

4 Tézisek

1. Először valósítottam meg hatóanyag-tartalmú, elektrosztatikus szálképzéssel előállított amorf szilárd diszperziók ikercsigás olvadékgranulálását, jelentősen javítva azok porfolyási tulajdonságait, de megőrizve a kedvező kioldódási tulajdonságait. A szálakat sikeresen tudtam tablettázni, a direkt préseléses technológiához képest szignifikánsan kevesebb segédanyaggal, amivel 34%-os tablettatömeg csökkenést értem el.[III]
2. Igazoltam, hogy az elektrosztatikus szálképzéssel előállított amorf szilárd diszperzió stabilitását a granulálás során jelentősen befolyásolja a szálképzés során alkalmazott polimer. Bizonyítottam, hogy az itakonazol esetében a hidroxipropil-metilcellulóz alkalmazása javítja az amorf szilárd diszperzió stabilitását a granulálás során, megelőzve a hatóanyag kioldódást rontó fáziszeparációját, kristályosodását.[III]
3. Kifejlesztettem egy olyan a poradagolást, az ikercsigás granulálást, a folyamatos szárítást, őrlést és tablettázást is magában foglaló, a kiindulási porkeveréktől a kész tablettáig teljesen integrált és folyamatos gyártósort, mely alkalmas mind olvadék, mind nedves granulálásra, és kísérletileg igazoltam, hogy a rendszerrel különböző anyagok porfolyási tulajdonságai és tablettázhatósága javítható, és a kapott granulátumokból megfelelő mechanikai tulajdonságokkal (törési szilárdság és kopásállóság) jellemezhető tabletták állíthatók elő. Bizonyítottam, hogy a gyártás termelékenységének több, mint egy nagyságrenddel való növelése megvalósítható a berendezések cseréje nélkül, kizárólag a gyártási sebesség növelésével. Jelentős növekedést tudtam elérni a termelékenységben (0,5 kg/h-ról 8 kg/h-ra) a termékminőség érdemi változása nélkül. [I, II]
4. Folyamatos üzemű ikercsigás granuláláson alapuló technológiai sort fejlesztettem glükóz-monohidrát porfolyási tulajdonságainak és tablettázhatóságának javítására, mely technológiai lépések könnyen integrálhatók a kristályos glükóz por jelenlegi, ipari gyártási folyamatába. A rendszer alkalmasnak bizonyult a lubrikánson kívül kizárólag glükózt tartalmazó tabletták előállítására, amelyek megfelelő törési szilárdsággal rendelkeztek, valamint alkalmazásával elkerülhető volt a tabletták lamináris törése (kalaposodása).[I, VI]
5. Igazoltam, hogy glükóz granulátumokban a maradék nedvességtartalom negatívan befolyásolja a gyártott tabletták mechanikai tulajdonságait. Szisztematikusan vizsgáltam a szárítási hőmérséklet hatását a nedvességtartalomra, megalkottam egy közeli infravörös spektroszkópián és többváltozós adatelemzésen alapuló módszert, mellyel a kritikus granulátum jellemző, a nedvességtartalom in-line és valós időben követhető és kontrollálható. A módszer alkalmazásával biztosítható a granulátumok megfelelő száradása, ezáltal az előállított tabletták megfelelő törési szilárdsággal rendelkeznek, és nem jellemző rájuk a lamináris törés (kalaposodás).[I]
6. Igazoltam, hogy a glükóz-monohidrát a folyamatos granulálás során anhidráttá alakulhat, ami befolyásolja a granulátumokból előállított tabletták tulajdonságait. Feltártam a különböző szárítási hőmérsékletek hatását az anhidrát forma kialakulására. Megállapítottam azokat a szárítási beállításokat, amivel az anhidrát forma kialakulása minimális vagy teljes mértékben elkerülhető. Először alkottam meg egy módszert, mellyel glükóz kristályformája az integrált granulálási eljárás után in-line mérhető. Raman spektroszkópia és többváltozós adatelemzés segítségével kifejlesztettem egy olyan analitikai módszert, mellyel a glükóz-monohidrát és anhidrát forma aránya in-line mérhető a granulálás során ezzel biztosítva az állandó termékminőséget.[V]

7. Elsőként fejlesztettem ki mesterséges neurális háló-alapú, adatvezérelt szoftveres érzékelőket ikercsigás granulálással előállított granulátumok nedvességtartalmának jóslására, kizárólag az alkalmazott folyamatparamétereket felhasználva bemenetként. Két háló, egy teljesen kapcsolt, visszacsatolás nélküli háló és egy rekurrens, idősoros háló, alkalmasnak bizonyult a nedvességtartalom pontos meghatározására 1%-nál kisebb részleges legkisebb négyzetes hibaértékkel, így költséghatékony, ortogonális alternatívát biztosítva a hagyományos analitikai eljárások (pl. közeli infravörös spektroszkópia) mellett vagy helyett. Igazoltam, hogy mindkét mesterséges neurális háló-alapú modell alkalmas a folyamat indirekt követésére, melyet alátámaszt a jóslott nedvességtartalmak jó egyezése a párhuzamosan alkalmazott in-line közeli infravörös spektroszkópia-alapú nyomon követés és az off-line referenciamérések eredményeivel. SHAP (SHapley Additive exPlanations) elemzés elvégzésével biztosítottam a visszacsatolás nélküli háló és a becslések átláthatóságát, először fejlesztve egy olyan magyarázható, transzparens mesterséges neurális háló alapú modellt nedvességtartalom jóslására, mellyel egy ikercsigás nedves granulálás folyamatmegértése jelentősen javítható, jelentős előnyt biztosítva a hagyományos monitorozási technikákkal szemben.[IV]

5 Eredmények alkalmazása

Tekintettel a granulálás készítménytechnológiában betöltött kritikus szerepére, az ikercsigás granulálás jelentős potenciállal rendelkezik a gyógyszeriparban. A jelen munka bemutatta a technológia előnyeit, kiemelve annak hatékonyságát, rugalmasságát és robusztusságát, ezáltal támogatva az eljárás ipari alkalmazását. Emellett az ikercsigás granulálás kiváló lehetőséget kínált arra is, hogy demonstrálja a folyamatos gyártás, a PAT módszerek, valamint az ANN modellek előnyeit a gyógyszergyártásban. Noha ezek a fejlett megközelítések az elmúlt évtizedekben fokozatosan terjedtek, és elkezdték alapvetően átalakítani a gyógyszergyártást, a technológiák széles körű ipari alkalmazásához és előnyeik teljes kihasználásához további kutatásokra van szükség. A jelen tanulmány eredményei hozzájárulhatnak ehhez az erőfeszítéshez, bemutatva ezen megközelítések előnyeit és potenciálját, amelyek hatása különösen erőteljes, ha együttesen kerülnek alkalmazásra.

A doktori munka során a kifejlesztett folyamatos gyártósor alkalmazásával több ipari projekt is megvalósításra került, melyek keretében alternatív gyártási útvonalakat dolgoztunk ki különböző, kereskedelmi forgalomban lévő gyógyszerkészítmények előállítására, valamint sikerrel megvalósítottuk a rendszer méretnövelését, 40 kg/óra gyártási sebességet érve el.

6 Publikációk

Tézisek alapjául szolgáló közlemények:

- I. **P. Záhonyi**, E. Szabó, A. Domokos, A. Péter-Haraszti, M. Gyürkés, E. Moharos, Zs. K. Nagy, Continuous integrated production of glucose granules with enhanced flowability and compressibility, *International Journal of Pharmaceutics*, 626 (2022) 122197
IF: 5.8; Q1; 60%
- II. **P. Záhonyi**, F. Dániel, E. Szabó, L. Madarász, Á. Fazekas, A. Péter-Haraszti, Zs. K. Nagy, Integrated continuous melt granulation-based powder-to-tablet line: process investigation and scale-up on the same equipment, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 189 (2023) 165-173
IF: IC: 4.4; Q1; 80%
- III. **P. Záhonyi**, Á. G. Müncz, A. Péter-Haraszti, Zs. K. Nagy, I. Csontos, Gy. Marosi, E. Szabó, Continuous twin-screw melt granulation of drug-loaded electrospun fibers,

- European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 206, (2025) 114580
IF: 4.4; Q1; 70%
- IV. **P. Záhonyi**, F. Dániel, E. Szabó, Zs. K. Nagy, B. Nagy, Explainable artificial neural network as a soft sensor to predict the moisture content in a continuous granulation line, *European Journal of Pharmaceutical Sciences – accepted with revision*
IF: 4.3; Q1; 51%
- V. **P. Záhonyi**, F. Dániel, E. Moharos, Zs. K. Nagy, E. Szabó, In-line Raman-based quantification of the anhydrous content in a fully integrated continuous powder-to-granule line, *AAPS PharmSciTech – accepted with revision*
IF: 3.4; Q2; 51%
- VI. **P. Záhonyi**, A. Domokos, Zs. K. Nagy, E. Szabó, TTEC-014/2021 Eljárás dextróz-monohidrát folyamatos granulálására a gördülékenység és tablettázhatóság javítása céljából, (2021)

Az értekezéshez kapcsolódó további közlemények:

- VII. E. Szabó, **P. Záhonyi**, D. Brecka, D. L. Galata, L. A. Mészáros, L. Madarász, K. Csorba, P. Vass, E. Hirsch, J. Szafraniec-Szcześny, I. Csontos, A. Farkas, G. Van den Mooter, Zs. K. Nagy, Gy. Marosi, Comparison of amorphous solid dispersions of spironolactone prepared by spray drying and electrospinning: The influence of the preparation method on the dissolution properties, *Molecular Pharmaceutics*, 18 (2020) 317-327
IF: 4.939
- VIII. E. Szabó, **P. Záhonyi**, M. Gyürkés, B. Nagy, D. L. Galata, L. Madarász, E. Hirsch, A. Farkas, S. K. Andersen, T. Vigh, G. Verreck, I. Csontos, Gy. Marosi, Zs. K. Nagy, Continuous downstream processing of milled electrospun fibers to tablets monitored by near-infrared and Raman spectroscopy, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 164 (2021) 105907
IF: 4.3
- IX. E. Szabó, **P. Záhonyi**, D. L. Galata, L. Madarász, P. Vass, A. Farkas, J. Dhondt, S. K. Andersen, T. Vigh, G. Verreck, I. Csontos, Gy. Marosi, Zs. K. Nagy, Powder filling of electrospun material in vials: A proof-of-concept study, *International Journal of Pharmaceutics*, 613 (2022) 121413
IF: 5.8
- X. M. Gyürkés, L. Madarász, **P. Záhonyi**, Á. Köte, B. Nagy, H. Pataki, Zs. K. Nagy, A. Domokos, A. Farkas, Soft sensor for content prediction in an integrated continuous pharmaceutical formulation line based on the Residence Time Distribution of unit operations, *International Journal of Pharmaceutics*, 624 (2022) 121950
IF: 5.8
- XI. E. Szabó, A. Péter-Haraszti, **P. Záhonyi**, D. Vadas, I. Csontos, Zs. K. Nagy, G. Van den Mooter, Gy. Marosi, Evaluation of Different Thermoanalytical Methods for the Analysis of the Stability of Naproxen-Loaded Amorphous Solid Dispersions, *Pharmaceutics*, 14(11) (2022) 2508
IF: 4.421
- XII. P. Vass, A. Domokos, E. Pantea, B. Szilágyi, M. Molnár, **P. Záhonyi**, B. Nagy, Zs. K. Nagy, Processing of thermosensitive biological API from suspension using an integrated continuous granulation – Drying – Milling line into powder ready for tableting *Drying Technology*, 41(4) (2023) 492-502
IF: 2.7
- XIII. O. Péterfi, L. Madarász, M. Ficzer, K. Lestyán-Goda, **P. Záhonyi**, G. Erdei, E. Sipos, Zs. K. Nagy, D. L. Galata, In-line particle size measurement during granule fluidization

using convolutional neural network-aided process imaging, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 189 (2023), 106563

IF: 4.3

- XIV. A. Péter-Haraszti, **P. Záhonyi**, A. Farkas, I. Csontos, Zs. K. Nagy, E. Szabó, G. Van den Mooter, Gy. Marosi, Thermal investigation of relaxations of interacting and non-interacting amorphous solid dispersions, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 149(15) (2024) 8067-8083

IF: 3.0

- XV. D. L. Galata, A. Domokos, B. Démuth, **P. Záhonyi**, G. Fülöp, Zs. K. Nagy, B. Nagy, In-line indirect concentration measurement of ultralow dose API during twin-screw wet granulation based on NIR and Raman spectroscopy, *International Journal of Pharmaceutics*, 664 (2024) 124650

IF: 5.3

- XVI. A. Péter-Haraszti, L. Gy. Bakucz, L. A. Mészáros, **P. Záhonyi**, E. Szabó, Drug Content Determination of Amorphous Solid Dispersion Containing Tablets Using a Non-Destructive and Rapid UV Imaging Method, *International Journal of Pharmaceutics* (2025) 125726

IF: 5.3

Az értekezéshez kapcsolódó szóbeli előadások::

- XVII. **P. Záhonyi**, Elektrosztatikus szálképzéssel előállított hatóanyag-tartalmú minták folyamatos homogenizálása, *TDK Konferencia*, Budapest (2019.11.12.) és *OTDK Konferencia*, online (2021.05.17-19.) és *OTDK Plusz Konferencia*, Budapest (2021.09.03.)
- XVIII. **P. Záhonyi**, In-line alkalmazható spektroszkópiai módszereket befolyásoló tényezők vizsgálata szálás minták folyamatos feldolgozásánál *TDK Konferencia*, Budapest (2020.11.12) és *OTDK Konferencia*, online (2021.05.17-19.)
- XIX. **P. Záhonyi**, Folyamatos granuláláson alapuló technológia fejlesztése *TDK Konferencia*, Budapest (2021.11.16) és *OTDK Konferencia*, Szeged (2023.04.12-15.)
- XX. **P. Záhonyi**, E. Szabó, I. Csontos, Gy. Marosi, Zs. K. Nagy, Elektrosztatikus szálképzéssel előállított hatóanyag-tartalmú minták folyamatos feldolgozása és in-line analitikai vizsgálata, *XIV. Szent-Györgyi Albert Konferencia*, Budapest (2020.04.16-17.)
- XXI. **P. Záhonyi**, E. Szabó, A. Domokos, A. Farkas, É. Kiserdei, Zs. K. Nagy, Gy. Marosi, Folyamatos technológiák a gyógyszer és az élelmiszeriparban, *Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály 12. Kerekasztal Konferenciája*, Balatonszemes (2021.10.14-15.)
- XXII. **P. Záhonyi**, E. Szabó, Zs. K. Nagy, Continuous integrated production of glucose granules with enhanced flowability and tabletability, *IV. Oláh György Konferencia*, Budapest (2022. 09. 26.)
- XXIII. **P. Záhonyi**, E. Szabó, D. Fekete, Zs. K. Nagy, Folyamatos olvadék alapú granuláló és integrált tablettázó sor fejlesztése, *Gyógyszertechnológiai és Ipari Gyógyszerészeti Konferencia*, Siófok (2022. 10. 26-28.)
- XXIV. **P. Záhonyi**, D. Fekete, E. Szabó, B. Nagy, Zs. K. Nagy, Integrated continuous twin-screw granulation – process investigation, scale-up and monitoring with artificial neural network-based soft sensor, *14th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Vienna (2024.03.18-21.)
- XXV. **P. Záhonyi**, D. Fekete, E. Szabó, B. Nagy, Zs. K. Nagy, Monitoring the moisture content of granules after a twin-screw wet granulation process with spectra-based

methods and artificial neural network-based soft sensor, *European Federation for Pharmaceutical Sciences Annual Meeting*, Debrecen (2024.05.23-25.)

- XXVI.** P. Záhonyi, E. Szabó, Zs. K. Nagy, Investigation of the dehydration of dextrose monohydrate during twin-screw wet granulation and in-line, real-time monitoring of the anhydrous content in granules, *VI. George Olah Conference*, Budapest (2024.09.23.)

Az értekezéshez kapcsolódó poszter prezentációk:

- XXVII.** P. Záhonyi, E. Szabó, Á. Müncz, Zs. K. Nagy, Continuous granulation of drug-loaded electrospun amorphous solid dispersion, *V. George Olah Conference*, Budapest (2023.09.12.)