



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésmérnöki és Biomérnöki kar

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Folyamatos olvadék granuláláson alapuló rendszer koffein-tartalmú tabletták előállítására

TDK dolgozat

Fekete Dániel

Témavezetők:

Dr. Nagy Zsombor Kristóf
Egyetemi docens

Záhonyi Petra
PhD hallgató

Budapest, 2022

Tartalomjegyzék

1	Bevezető	4
2	Irodalmi áttekintés	6
2.1	Folyamatos technológiák a gyógyszeriparban	6
2.1.1	A szakaszos gyártás kihívásai	6
2.1.2	A folyamatos gyártás előnyei a szakaszossal szemben	7
2.1.3	A folyamatos technológiák megjelenése a gyógyszeriparban	9
2.1.4	Folyamatfelügyelő és analizáló technológiák	10
2.2	Folyamatos olvadék granulálás	12
2.2.1	Olvadék granulálás	12
2.2.2	Granulálás ikercsigás berendezésben	13
2.2.3	Folyamatos granulálás előnyei a szakaszossal szemben	18
2.3	Célkitűzés	19
3	Felhasznált anyagok	20
3.1	Hatóanyag	20
3.2	Granuláláshoz használt segédanyagok	20
3.2.1	Kötőanyag	20
3.2.2	Töltőanyag	21
3.2.3	Szétejtő	21
4	Alkalmazott módszerek	22
4.1	A folyamatos rendszer	22
4.1.1	Adagoló	22
4.1.2	Ikercsigás granuláló berendezés	23
4.1.3	Folyamatos hűtőberendezés	24
4.1.4	Őrlő („regranuláló”)	24
4.1.5	Tablettázó	24
4.2	Vizsgálati módszerek	26

4.2.1	Porok	26
4.2.2	Tabletták.....	28
5	A kísérletek eredményei és értékelésük	29
5.1	Kiindulási porkeverék vizsgálata.....	29
5.2	Előkísérletek.....	32
5.3	Kísérletek a granulálási hőmérséklet hatásának vizsgálatára.....	35
5.3.1	Hűtőberendezés kapacitásának vizsgálata	35
5.3.2	Granulátumok vizsgálata	36
5.3.3	Tabletták vizsgálata.....	39
5.4	Méretnövelési kísérletek	41
5.4.1	Hűtőberendezés kapacitásának vizsgálata	41
5.4.2	Granulátumok vizsgálata	41
5.4.3	Tabletták vizsgálata.....	44
6	Összefoglalás.....	46
7	Irodalomjegyzék	48
	Köszönetnyilvánítás	55

1 Bevezető

A granulálás az egyik, ha nem a legfontosabb lépése a szilárd gyógyszerkészítmények előállításának, melyet általában egy közbenső lépésként alkalmaznak kapszulázás vagy tablettázás előtt, de akár a műveleti sor utolsó lépése is lehet a csomagolást megelőzően. A granulálás hiányában nagyon sok anyag feldolgozása és tablettázása kihívást jelentene. Mivel a tabletták számítanak a legnépszerűbb szilárd gyógyszerformának, jól látható, hogy a technológia kulcsfontosságú a gyógyszeripar számára.

A granulálás egy olyan agglomerációs eljárás, mely során a kiindulási porkeverék részecskéi összetapadnak egymással, így nagyobb szemcseméretű aggregátumok, úgynevezett granulátumok képződnek. Alkalmazásával javíthatók különböző keverékek porfolyási tulajdonságai, préselhetősége és a fajtázódásra való hajlam is csökkenthető, amely elősegíti az egységes hatóanyag-tartalom eloszlás elérését. A granulálás egyik fajtája, az olvadék granulálás egy különösen ígéretes technológia. A módszer során egy alacsony olvadáspontú kötőanyagot (általában polimer) használnak, amit olvadáspontja közelébe vagy fölé melegítenek, így elősegítve a részecskék aggregálódását. A technológia előnyei a granulálás többi fajtáihoz képest, hogy a hatóanyag nem olvad meg a gyártásnál, illetve nem szükséges víz használata sem, így hő- és nedvességérzékeny anyagok is alkalmazhatóak a folyamat során, a hatóanyag pedig nem szenved degradációt. Az elmúlt években a granulálásra általában szakaszos technológiákat alkalmaztak, de egyre jobban elterjed a folyamatos üzemmódú ikercsigás granulálás is, melynek számos előnye van a szakaszos megoldásokhoz képest.

A vegyipar többi területe után a folyamatos technológiák egyre jobban előtérbe kerülnek a gyógyszeriparban is. Ez részben azon előnyös tulajdonságuknak köszönhető, hogy a kutatás-fejlesztés egyik időigényes lépése, a méretnövelés velük gyorsabban megoldható, mint a szakaszos berendezések esetén, ezáltal sokkal gazdaságosabbak lehetnek azok a vállalatok, amelyek folyamatos rendszereket alkalmaznak. Továbbá a szakaszos technológiákhoz képest a folyamatos rendszerek általában gyorsabbak, robusztusabbak, rugalmasabbak és olcsóbbak, illetve egymáshoz integrálhatóak. Az ikercsigás olvadék granulálás is könnyen összekapcsolható más folyamatos rendszerekhez, így a technológia vizsgálata nagy potenciált rejt magában.

A kutatómunkám célja egy olyan, ikercsigás olvadék granuláláson alapuló, összetett rendszer megalkotása volt, amely a kiindulási porkeveréktől egészen a tabletták előállításáig folyamatos üzemmódú, és egy egységként, integrálva működik. A kísérletek során a

méretnövelés kivitelezésére nagy hangsúlyt fektettem, továbbá a folyamatokat in-line, valós időben is nyomon követtem.

2 Irodalmi áttekintés

2.1 Folyamatos technológiák a gyógyszeriparban

2.1.1 A szakaszos gyártás kihívásai

Mára a legtöbb olyan nagy ipari szektorban, mint az autóiparban, az elektronikai iparban, a petrokémiai iparban és az élelmiszeriparban, elterjedtek folyamatos technológián alapuló gyártósorok [1]. A gyógyszeripar ezzel szemben a szakaszos („batch”) gyártást és technológiákat alkalmazza hagyományosan [2]. Ennek egyik oka, hogy a gyárak törekedtek a legtöbb profitot hozó készítmények gyártására minél nagyobb volumenben, aminek megvalósítására a szakaszos technológia megfelelőnek bizonyult [3]. Ezenkívül a szakaszos technológia szerves részévé vált a gyógyszeriparnak, így a szakemberek gondolkodásmódjának megváltoztatása rendkívül nehéz feladat, valamint a szigorú szabályozások is hozzájárulnak a folyamatos technológiák lassabb terjedéséhez.

Az ellátási lánc a nyersanyagok beszerzésétől a vevőkhöz eljuttatott készítmények szállításáig tartó folyamat, beleértve a termékhez kapcsolódó egyéb műveleteket, mint például a hulladékkezelés. Srai és társai 2014-ben vizsgálták a jövőbeli ellátási láncokat és többek között arra jutottak, hogy a központosított, nagy volumenű készítménygyártás helyett egyre inkább a kisebb mennyiségű, de szélesebb termékpalettával rendelkező gyárak fognak dominálni [3]. Ez a feltevés mára már igazolódott, hiszen a gyógyszerkészítményekkel kapcsolatos legújabb tanulmányok azt mutatják, hogy egyre kevesebb „blockbuster” (1 milliárd dollár éves árbevétel meghaladó) termék jut el a piacra, a gyógyszerkutatás és fejlesztés költségei pedig folyamatosan növekednek, ezért technológiai változásra van szükség a szektorban [5].

Egy gyógyszerkészítmény előállítása a hatóanyag szintetizálásával kezdődik, majd ezt követik a megfelelő feldolgozási folyamatok. A jelenleg használatos szakaszos technológiák alkalmazása során a gyógyszer különböző gyártási lépései sokszor más-más gyárban valósulnak meg, ami általában más-más országokat, akár kontinenseket jelent [6]. Ennek következtében több tonna intermedier terméket kell az egyik országból a másikba szállítani, így a hosszú szállítási idők miatt az ellátási láncban töltött idő is növekszik [7]. Egy gyógyszerkészítmény előállítása akár több 10 lépésen keresztül is tarthat, így összességében 1-2 évbe is beletelhet, mire a nyersanyagokból a csomagolásban lévő készítményig eljutnak [1].

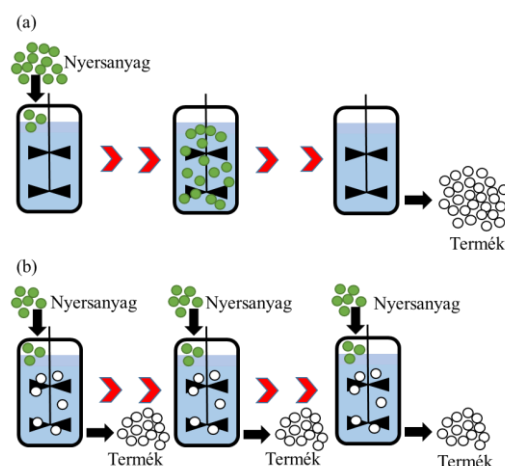
A gyógyszergyárak a szakaszos gyártásból adódóan bizonyos időközönként bizonyos mennyiségű terméket állítanak elő, tehát egy következő feldolgozási lépést csak akkor tudnak elkezdni, ha az előírt mennyiség az adott intermediérből elkészült [3]. Ebből következik, hogy a közti termékeket további felhasználás előtt raktározni kell, ami mind időben, mind profitban kedvezőtlen egy gyár számára. Ezáltal a gyártás is kevésbé lesz biztonságos, hiszen ezek a raktározott anyagok általában veszélyesek a környezetre és az emberekre, valamint a raktározás ideje alatt esetleges változása a köztterméknek minőségi hibákat is okozhat [5].

A szakaszos technológiák során a minőség biztosítására általában a „Quality by Testing” (QbT) módszerét alkalmazzák. A QbT alapja, hogy minden egyes gyártási lépés minden egyes legyártott tételéből mintát kell venni, és ezt egy gyártásközi ellenőrző laboratóriumban (IPC labor) levizsgálni [8]. Így a sok ellenőrzés miatt lelassul a gyártás, és a piaci változásokat sem képes lekövetni, valamint hiba esetén a teljes rossz, hatóságilag előírttól eltérő sarzs selejtnek minősül [9]. Ezzel a témával Lee és társai foglalkoztak, vizsgálataikban arra jutottak, hogy a szakaszos gyártás rugalmatlanná teszi a gyógyszeripart a változásokra, ezáltal olyan technológiákat kell kifejleszteni, melyek sokkal robusztusabbak és jobban alkalmazkodni tudnak az igények változásához [10].

A méretnövelés minden gyártási folyamat kulcslépése, így a szakaszos gyártás során előforduló méretnövelési komplikációk kedvezőtlené teszik a technológiát. Kihívást jelent, hogy a lejátszódó folyamatok erősen függenek az alkalmazott berendezéstől, mivel a méretnövelés következő lépcsőjénél már a kutatási fázisban alkalmazottól eltérő geometriájú készülékkel kell ugyanazt a hatást elérni, ami sok esetben nem lehetséges [11]. Ezért akár többször, minden méretnövelési lépést követően újra optimalni kell a rendszert, ami azért is előnytelen, mert minden egyes technológiai változtatást újra be kell jelenteni a hatóság felé, ami pénzbe és időbe telik [12].

2.1.2 A folyamatos gyártás előnyei a szakaszossal szemben

A szakaszos gyártástól eltérően a folyamatos technológiák esetén a nyersanyagok betáplálása a berendezésbe és a termékek kiürítése egyidejűleg történik. A szakaszos és a folyamatos technológia összehasonlítása az 1. ábrán megfigyelhető.



1. ábra: A szakaszos (a) és a folyamatos (b) gyártás összehasonlítása

A hagyományos berendezésekhez képest a folyamatos technológiák robusztusabbak, olcsóbbak, rugalmasabbak és gyorsabbak, így számos olyan megoldást nyújtanak a szakaszos gyártás kihívásaira, ami mind a gyár, mind a dolgozók és mind a környezet számára előnyös.

A méretnövelés során egyszerűen csak meg kell növelni a gyártósor működési idejét, így a rendszer rugalmas a gyors változásokra, és nem kell újra és újra optimalizálni a rendszert. A laborméretben használt berendezést elég „valódi” méretnövelésnek alávetni, tehát magának a folyamatnak (pl. adagolási sebesség) a felgyorsításával lehet nagyobb termelékenységet elérni [5]. A folyamatoptimalizálás is egyszerűbben végrehajtható, így egy olyan gyártási technológiát lehet a hatósággal engedélyeztetni, ami optimálisan működtethető szélesebb beállításváriációk mellett is kompenzálva így a bejövő alapanyagok minőségének és a környezet ingadozását, így nincs szükség újabb engedélyeztetésekre. Ray és Bachelor a folyamatos és szakaszos gyártás üzemeltetési és beruházási költségeit vizsgálta egymáshoz viszonyítva egy tanulmányban, ahol a Novartis által üzemeltetett szakaszos rendszert hasonlítottak össze egy hasonló felépítésű, de folyamatos technológián alapuló gyártósorral. Arra jutottak, hogy folyamatos technológia esetén akár 40%-kal is alacsonyabbak lehetnek a költségek, mint a hasonló szakaszos berendezésnél [13].

Egyre több a törekvés arra vonatkozóan, hogy az összetett rendszerek fejlesztése együtt valósuljon meg [14]. A folyamatok összekapcsolása olyan problémákat is megoldana, mint a veszélyes intermediér termék kezelése, hiszen ezeket az anyagokat ilyenkor nem kéne tárolni, azonnal tovább lehetne vinni őket a következő gyártási lépéshez, illetve a folyamatok emberi beavatkozást is kevésbé igényelnének [15]. Továbbá az oldószerek és reagensek mennyisége is általában csökkenthető a folyamatos gyártásnál, így kevesebbet kell raktározni belőlük, ami a gyár területét is biztonságosabbá teheti [16].

2.1.3 A folyamatos technológiák megjelenése a gyógyszeriparban

Az előbb felsoroltakból is látható, hogy a szakaszos gyógyszergyártás egyre kevésbé képes megfelelni a piac igényeinek, így elkerülhetetlen az olcsóbb, rugalmasabb, gyorsabb és robusztusabb folyamatos technológiák megjelenése a gyógyszeriparban [17]. Mára szinte az összes jelentős innovatív gyógyszergyár foglalkozik folyamatos technológiák fejlesztésével [18]. Ennek eredményeként már több olyan gyógyszerkészítmény került forgalomba, amelyek előállítása legalább részben folyamatos integrált technológiák felhasználásával történik [19].

Az első olyan készítmény, mely gyártása során integrált folyamatos technológiát is alkalmaztak, 2015-ben jelent meg a piacon. A Vertex terméke, az Orkambi® egy cisztás fibrózis kezelésére használt kombinációs készítmény, melyben állandó aránnyal lumakaftor és ivakaftor található [20]. 3 különböző gyártósort is szabadalmaztattak az elkészítésére, az egyikben csak az ikercsigás granulálás volt folyamatos, a másikban a granulálástól a tablettázásig folyamatos technológiát alkalmaztak szakaszos adagolás és filmbevonás mellett, míg az utolsó gyártósor minden eleme az adagolástól a filmbevonásig folyamatos üzemmódú volt [21]. Egy évvel később a Janssen is piacra dobta a Prezista® folyamatos technológiával gyártott változatát, amit korábban, már 2007 óta szakaszosan gyártottak. A váltás következtében a gyártósor térigénye 71%-kal csökkent és a gyártás időtartama is 2 hétről egy napra redukálódott [20]. Ezt követően még több folyamatos technológiával gyártott gyógyszerkészítmény került a piacra, jelenleg 7, az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatósága – angolul U.S. Food and Drug Administration (FDA) – vagy az Európai Gyógyszerügynökség – angolul European Medicines Agency (EMA) – által is jóváhagyott készítmény van kereskedelmi forgalomban. Ezeket az 1. táblázatban gyűjtöttem össze.

1. táblázat: *Forgalomban lévő folyamatos technológiával gyártott gyógyszerkészítmények*

Gyógyszerkészítmény	Gyártó	Alkalmazás	Forrás
Orkambi®	Vertex	Cisztás fibrózis	[18]
Prezista®	Janssen (Johnson & Johnson)	HIV/AIDS	[22]
Verzenio®	Eli Lilly	Mellrák	[23]
Lorbrena®	Pfizer	Tüdőrák	[24]
Daurismo®	Pfizer	Leukémia	[25]
Symdeko®/Symkevi®	Vertex	Cisztás fibrózis	[23]
Tramacet®	Johnson & Johnson	Fájdalomcsillapító	[25]

A Janssen cég 2025-re azt tűzte ki célul, hogy a legnagyobb mennyiségben gyártott termékei 70%-át folyamatos technológia segítségével fogja gyártani, ami 33%-kal megnöveli a termelékenységüket és ezáltal csökkenti a hulladékot, valamint 80%-kal leredukálja a termelési időt is [26]. Az egyik legelső folyamatos technológiával működtetett integrált gyártósort (PROMIS-line) Simonaho és társai hozták létre, ami a poradagolástól a tablettázásig tartott. A teljes gyártósor egy laborban elfért, rugalmas konfigurációval rendelkezett, valamint folyamatmegfigyelő és analízáló technológiát is csatlakoztattak a rendszer különböző pontjaihoz [27].

Ezek a példák is mutatják, hogy a váltás szakaszos technológiáról folyamatos technológiára gazdaságilag is előnyös. Azonban a folyamatos gyártásra való átállás költséges, még hosszú időt vehet igénybe, eléréséhez további, alapos kutatásra és fejlesztésre van szükség [28]. Folyamatosan vizsgálni kell a meglévő technológiák alkalmazhatóságát és új, még nem alkalmazott, folyamatos rendszereket kell kidolgozni [18]. Jelenleg kevés olyan tanulmány van, amely akár két folyamatos technológia integrálását vizsgálná. Ez alapján a folyamatos technológiák egy egységként való fejlesztéséhez még új, innovatív megoldások szükségesek [6].

2.1.4 Folyamatfelügyelő és analízáló technológiák

A gyógyszergyártás során kiemelt fontosságú a megfelelő termékminőség állandó biztosítása, amit általában mintavételezéssel és annak ellenőrzésével valósítanak meg. A folyamatok ellenőrzését több módon is meg lehet oldani. Hagyományosan az off-line és az at-line vizsgálatokat részesítik előnyben, itt a mintavételezést követően a minta elemzéséből kapnak információt, míg on-line és in-line esetben azonnal, a rendszer működése közben is nyerhető információ.

A folyamatfelügyelő és analízáló technológiák – angolul Process Analytical Technologies (PAT) – in-line, valós időben nyomon tudják követni a rendszert, így jobb folyamatmegértés és jobb termékminőség biztosítható. A PAT rendszerek alkalmazásával a folyamatos technológiák jól szabályozhatóvá tehetők és visszacsatolási lehetőséget is biztosíthatnak a rendszerre [29]. A folyamatos technológiák szabályozása általában kevésbé bonyolult, mint egy szakaszos rendszeré, hiszen a folyamat közben stacioner állapotba kerülnek a folyamatparaméterek, melyek így megfelelő in-line vagy on-line analitikai módszerek segítségével könnyedén nyomon követhetők. PAT rendszerek alkalmazásával akár állandó

termékminőség is biztosítható, illetve a hibás termékek kiválogathatóak, így nincs szükség a teljes legyártott sarzs kidobására [18].

Az FDA 2004-ben adta ki az első javaslatot a PAT népszerűsítéséről [30]. Ezt követően a hatóságok folyamatos technológiák fejlesztését is szorgalmazták, amit a közelmúltban a gyógyszeripar fejlődésének egyik legfontosabb eszközeként azonosítottak [31]. A kiadott irányelvek szerint a termék minőségét a folyamatok megértésével kell fejleszteni, így a QbT helyett a „Quality by Design” (QbD) minőségbiztosítási gyakorlatot kell előtérbe helyezni [9]. Az irányelvek az eddigiektől eltérő megközelítést alkalmaznak, bevezették a termék kritikus minőségi jellemzőinek (CQA), a kiindulási anyagok anyagi jellemzőinek (CMA) és a kritikus folyamatparamétereknek (CPP) a fogalmát. Ezeken keresztül megérthető, hogy az anyagi jellemzők és a folyamatparaméterek változása miként hat a termék minőségére, így a kívánt minőség elérése könnyebben biztosítható. A QbD egy fejlesztéseként a „Quality-by-Control” (QbC) gondolatát is felvetették, miszerint aktív visszacsatolással kellene vezérelni a folyamatokat [32]. Ez lehetővé tenné a gyorsabb optimalizálásokat a fejlesztések során, ezáltal csökkenthető lenne a felhasznált anyagigény is [33].

A PAT rendszerek egyre jobban elterjednek a gyógyszeriparban, így megjelentek sok alkalmazási területen, mint például az ikercsigás granulálás területén is. Alkalmazhatóak granulálás során többek között szemcseméret-eloszlás [34], [35], nedvességtartalom [34], [36], tartalom egységesség [34], [37] és egyéb fizikai jellemzők [36] követésére is.

2.2 Folyamatos olvadék granulálás

2.2.1 Olvadék granulálás

A granulálás során általában egy porkeverék több alkotójának részecskéit kapcsolják össze, így szemcseméret növekedést idézve elő. Az így létrejövő aggregátumokat nevezzük granulátumoknak (2. ábra).



2. ábra: A granulálás sematikus vázlata

A granulálás tehát egy agglomerációs eljárás, amely javítja a porkeverékek porfolyási tulajdonságait és préselhetőségét [38]. A módszer továbbá csökkenti a fajtázódásra való hajlamot, így javítja az alkotók egységességét, biztosítja, hogy a hatóanyag és a segédanyagok azonos összetételben kerüljenek a granulátumokba [39]. További előnye, hogy alkalmazásával a porvesztés csökkenthető, így könnyebben kezelhetővé és feldolgozhatóbbá válik a porkeverék. Gyakran alkalmazzák gyártási folyamatok köztes lépéseként, amit általában tablettázás vagy kapszulázás követ.

Ha egy gyógyszerhatóanyag nehezen tablettázható, különböző segédanyagok hozzáadásával ez javítható [40]. Azonban ezek a tulajdonságok granulálás alkalmazásával is javíthatók, mely során kevesebb segédanyagra van szükség [41]. Ez különösen hasznos nagy dózisú hatóanyagok esetében, hiszen egy tabletta méretét csak bizonyos korlátokig lehet növelni. Erre egy jó példa Chen és társai tanulmánya, ami során 99%-os hatóanyag-tartalmú tablettát tudtak létrehozni [42]. Ennek azonban az ellentéte is előfordul, amikor egy hatóanyag dózisa μg -s nagyságrendű. A granulálás ebben az esetben képes biztosítani az alkotók egységességét, így elkerülhető, hogy bizonyos tablettákba a dózis többszöröse kerüljön. Ilyen területen Fülöp Gergő és társai végeztek kutatást, akik egy folyamatos rendszeren gyártottak 50 μg hatóanyag-tartalmú tablettákat [43].

A granulálásnak három fajtája ismert, a száraz, a nedves és az olvadék granulálás. Száraz granulálás során a porkeveréket vagy két préshengeren keresztül brikettekké préselik, majd aprítják fel granulátumokra, vagy pedig egy nagy teherbírású tablettázóval közvetlenül tablettákká préselik és ezt aprítják fel. A módszer előnye a gazdaságossága, nedvesség- és

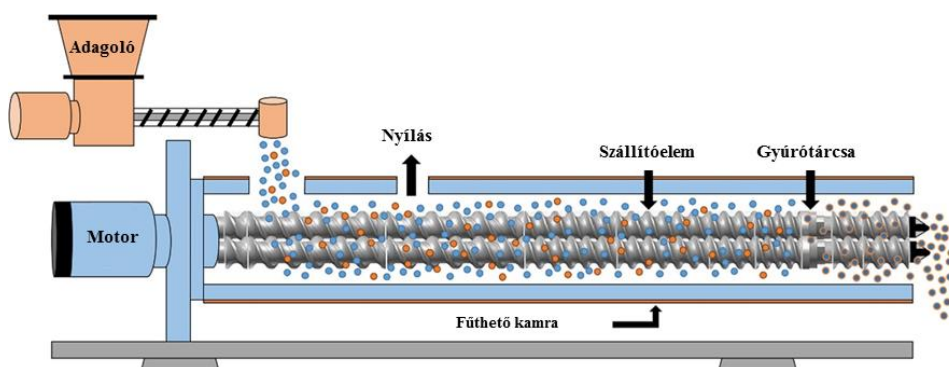
hőérzékeny anyagok is felhasználhatóak és környezetbarát is, viszont az aktív hatóanyagot degradálhatja, így nem minden anyag granulálására alkalmas [44]. A nedves granulálás során egy granuláló folyadékot alkalmaznak, ami a porkeverék részecskéi között immobilis folyadékfilmet hoz létre. A granuláló folyadék általában illékony, lehet víz, alkohol, egyéb szerves oldószer, ezek kombinációi vagy polimer oldat [45]. A folyadékfilmet szárítással távolítják el, ami az összetapasztott részecskék közötti kötéseket megerősíti, így szemcsék képződnek [46]. Ezzel a módszerrel nem lehet nedvességérzékeny anyagokat granulálni, viszont a száraz granulálással ellentétben itt kevésbé jellemző a hatóanyag degradációja. Az olvadék granulálás során olvadt vagy az olvadáspontja környékére melegített kötőanyagot (általában alacsony olvadáspontú polimer) használnak, hogy a kötőanyag segítségével hidat képezzenek a részecskék között, melyek az olvadt kötőanyagot lehűtése után megszilárdulnak [47]. A módszer alkalmazása során elkerülhető a vízhasználat, a szárítás, valamint az aktív hatóanyag degradációja is. Továbbá egyszerű és hatékony módszer számos funkcionális lipid és polimer segédanyag beépítésére is [48]. Ennek ellenére az olvadék granulálás az iparban még ritkán alkalmazott módszer.

Legelőször az olvadék granulálást Schaeffer és társai vizsgálták 1990-ben egy örvényáramú granulálóban, a vizsgálataik eredményeként azt találták, hogy PEG 3000 és PEG 6000 olvadék granulálás kötőanyagakénti alkalmazásával sokkal jobb granulátumok keletkeztek, mint nedves granulálás során egy ugyanolyan örvényáramú keverőben [49]. A következő évben Haramiishi és társai először írtak az olvadék granulálás fluidizációs granulálóban történő megvalósításáról. [50]. A két módszer hátránya, hogy míg az örvényáramú granuláló esetében a keverés általi sűrűlódás miatt nem lehet a hőmérsékletet szabályozni, így a hatóanyag degradálásának esélye megnő és túlméretezett granulátumok jönnek létre, addig a fluidizációs granuláló esetében a megfelelő szemcseméret elérését nem lehet detektálni [47]. A granulálás folyamatos megvalósítása egy ikercsigás granulálóban ezeket kiküszöböli.

2.2.2 Granulálás ikercsigás berendezésben

Az olvadék granulálást, a nedves granuláláshoz hasonlóan leggyakrabban szakaszos üzemmódban, például fluidizációs [50] vagy örvényáramú granulálóban [49] végzik.

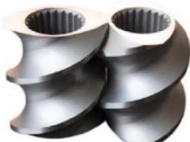
Az ikercsigás berendezés, amelyet előszeretettel alkalmaz a polimertechnológia és az élelmiszeripar extrúzióra, alkalmas a granulálás folyamatos megvalósítására. Extrúzió során egy alakadó szerszám is része a berendezésnek, de ez granulálás esetében nem szükséges, helyette általában a csigák kamrában való mozgásának elkerülése érdekében csapágyakat helyeznek el [51]. Működése során a kiindulási porkeveréket a garaton keresztül a termosztálható kamrába juttatják, ahol a komponensek szállítását és homogenizálását egy vagy két, elektromotor által forgatott csiga végzi (3. ábra).



3. ábra: Egy ikercsigás granuláló sematikus vázlata [56]

Rauwendaal 1981-ben vizsgálta az egycsigás, illetve az azonosan és ellentétesen forgó ikercsigás berendezések egymáshoz viszonyított működését, melynek eredményeképpen azt állapította meg, hogy az ikercsigás berendezések jobb keverési kapacitást képesek biztosítani egy hasonló geometriájú egycsigás berendezéshez képest [52].

A berendezés csigaprofilja tetszés szerint alakítható különböző szállító- és keverőelemekkel, valamint gyűrőtárcsákkal is. A leggyakrabban használt csigaelemek a 4. ábrán láthatóak.

Szállítóelem	Gyűrőtárcsák	Keverőelem
		

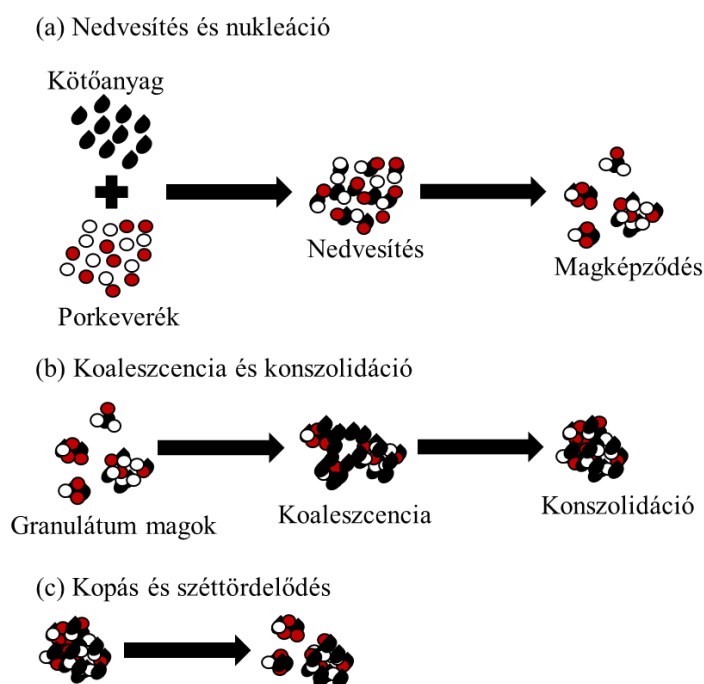
4. ábra: A leggyakrabban használt csigaelemek [56]

A szállítóelemek csigaszárnyakkal rendelkeznek, feladatuk az anyag szállítása, míg a szállítóképességet a csiga forgási sebessége mellett a csigaszárnyak hossza, a menetemelkedés és a berendezés szabad térfogata is befolyásolja [53]. A gyűrőtárcsák az olvadék granulálás egyik legkritikusabb elemei, a részecskék növekedése a gyűrőzónában kezdődik el. A gyűrőtárcsák közötti eltolási szög szintén egy meghatározó érték, ha kis eltolási szöget

alkalmazunk, akkor egy szállítóelemhez hasonlítanak, míg ha negatívát, akkor fordított anyagáramlást is létre tudnak hozni [54]. Kittikunakorn és társai gabapentin (epilepszia és mellrák ellen használt gyógyszer) stabilitását vizsgálták a gyűrőtárcsák eltolási szögének függvényében olvadék granulálás során, mely során azt találták, hogy 60° eltolási szög alkalmazása mellett jobban lebomlott a hatóanyag, a kristályforma megváltozott és nagyobb lett a nyomaték, mint 30° esetében [55]. Ez azt mutatja, hogy a nagyobb eltolási szög nagyobb hőstresszt és mechanikai igénybevételt eredményez. A két legfontosabb csigaelemen kívül vannak még fordított menetemelkedésű szállítóelemek, keverőelemek és egyéb ritkábban használt elemek.

2.2.2.1 A granulálás mechanizmusa

Az olvadék granulálás mechanizmusa 3 szakaszra osztható: nukleációra, növekedésre és széttördeledésre (5. ábra).

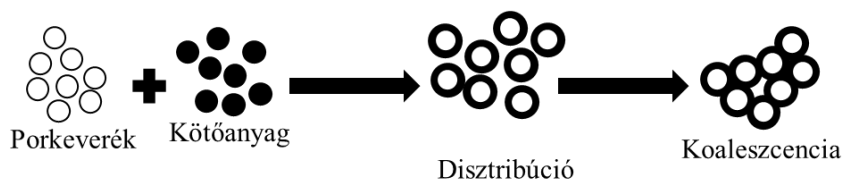


5. ábra: A granulálás mechanizmusa, (a) nukleáció, (b) növekedés, (c) széttördeledés

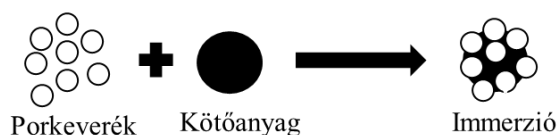
2.2.2.1.1 Nukleációs szakasz

A granulálás legelső fázisa a nukleáció, amelyben a kezdeti agglomerátumok jönnek létre. A nukleációs szakasz két részből áll, a kötőanyag megolvadását követő nedvesítésből, illetve magából a prekursor magok létrejöttéből. A folyamatos olvadék granulálás során a szakaszos granuláláshoz hasonlóan két fajta mechanizmuson mehet keresztül a nukleáció, ezek a disztribúciós illetve immerziós mechanizmusok (6. ábra).

(a) Disztribúciós mechanizmus



(b) Immerziós mechanizmus



6. ábra: Nukleációs mechanizmusok a granulálás során, (a) disztribúció, (b) immerzió

A disztribúciós mechanizmus során a megolvadt kötőanyag eloszlik a porkeverék szemcséinek felszínén, majd ezek a szemcsék egy nagyobb agglomerátummá állnak össze, így itt egyenletesen oszlik el a kötőanyag a szemcsék között. Ezzel szemben az immerziós mechanizmus alatt a porkeverék szemcséi tapadnak a megolvadt kötőanyag felszínéhez befedve azt, így a kötőanyag a szemcsék középpontjában fog koncentrálni.

A disztribúciós mechanizmus fog dominálni, amikor a kötőanyag viszkozitása alacsony és a porkeverék szemcséi nagyobbak, mint a kötőanyag szemcséi, illetve az immerziós mechanizmus lesz a meghatározó, amikor a kötőanyag viszkozitása nagy és a porkeverék szemcséi kisebbek [56]. Mu és Thompson vizsgálták az olvadék granulálás mechanizmusát egy ikercsigás granulálón, amely során arra jutottak, hogy a granuláló kezdeti szakaszán az immerziós mechanizmus dominál, később pedig a disztribúciós mechanizmus [57]. Tehát a granuláló kezdeti szakaszán, mikor még nincs annyira megolvadva a kötőanyag, viszkozitása nagy, így a porkeverék szemcséi rátapadnak a kötőanyagra (immerziós mechanizmus). Később, mikor már teljesen megolvadt a kötőanyag, viszkozitása alacsony, így a kötőanyag jól el tud oszlani a porkeverék szemcséi között és körbe veszi azokat (disztribúciós mechanizmus). Továbbá Monteyne és társai vizsgálták a porkeverék és a kötőanyag elegyíthetőségét, mint az olvadék granulálás mechanizmusát befolyásoló tényező, mely során arra jutottak, hogy ha

elegyíthető egymással a kötőanyag és a porkeverék, akkor az immerziós mechanizmus lesz előtérben, míg ha nem tudtak elegyedni, akkor pedig a disztribúciós mechanizmus érvényesül [58].

2.2.2.1.2 Növekedési szakasz

A nukleációt követő szakaszban a granulátum magok mérete növekedni kezd. Az olvadék granulálás során ez jellemzően a magok olvadt kötőanyag általi összekapcsolódásával, koaleszcenciájával jön létre, majd a létrejött agglomerátum konszolidálódik, tehát a létrejövő olvadt kötőanyag által összetartott granulátum kötése megszilárdulnak, így egy nagy granulátum szemcse képződik. Minél nagyobbak a granulátum szemcsére ható kapilláris és a keverésből származó erők, annál erősebb kötések alakulnak ki benne. Ebből fakadóan a folyamatos olvadék granulálás során kevesebb kötőanyagra van szükség, mint a szakaszos megvalósításánál, hiszen az ikercsigás granulálóban nagyobb mechanikai erőknek van kitéve a granulátum, mint a szakaszos gyártásnál használt berendezések esetén [59].

2.2.2.1.3 Széttördelődési szakasz

Az utolsó szakasz során a létrejött nagyobb granulátumok kopnak és széttördelődnek, ami kisebb szemcseméretű granulátumokat eredményez.

A mechanizmus széttördelődési szakaszát mind a létrejövő granulátumok folyáshatára, tehát a plasztikus alakváltozáshoz szükséges mechanikai feszültsége, mind a berendezésben létrejövő erők szabályozzák. A folyáshatárt több erő együttes hatása határozza meg, többek között a viszkózus erő és a kapilláris erő. Ezek egymáshoz viszonyított arányát lehet befolyásolni a kötőanyag viszkozitásával, hiszen ha a kötőanyag viszkozitása magas, nagy viszkózus erőket generál, míg fordított esetben az alacsony viszkozitású kötőanyag nagy kapilláris erőket hoz létre a szemcsék között. A kötőanyag-tartalommal változtatásával pedig mind a viszkózus erő, mind a kapilláris erő nagyságát lehet befolyásolni.

A granulátumok szilárdságát a szemcsék létrejöttét elősegítő nukleációs mechanizmus is befolyásolja. Az immerziós mechanizmussal képződött granulátumok általában magas kötőanyag koncentrációjú maggal rendelkeznek, ezáltal jobban ellenállnak a mechanikai igénybevételeknek, mint a disztribúciós mechanizmussal keletkezett granulátumok [60]. Az immerziós mechanizmussal képződött granulátumok a képződésük mechanizmusának köszönhetően tömörebbek, kevesebb üreg található bennük, porozitásuk kisebb. A granulátumok szilárdsága és a porozitás közötti összefüggést Liu és társai vizsgálták, mely során arra jutottak, hogy minél kisebb egy granulátum porozitása, annál szilárdabb [61].

2.2.3 Folyamatos granulálás előnyei a szakaszossal szemben

Az ikercsigás olvadék granulálás több szempontból is előnyösebb a szakaszos granulálási módszereknél. Folyamatos technológia révén jellemezhető mindazzal a kedvező tulajdonságokkal, amelyek már említésre kerültek a 2.1.2 fejezetben. Emellett a berendezések is különbözőek, a folyamatos olvadék granulálásnál alkalmazott ikercsigás berendezésben a szilárd kötőanyag nem csak a készülék fűtése következtében olvad meg, hanem ehhez hozzá adódik a szemcsék egymáson súrlódása során keletkező hő. Ez alapján már kisebb hőmérséklet beállítása is elegendő lehet ennél a folyamatos technológiánál, így kevesebb energiát igényel, működtetése gazdaságosabb lehet [62]. A technológia előnyeit alátámasztják Lakshman és társai kutatásai, akik metforminnal végeztek olvadék granulálást hidroxipropil-cellulóz kötőanyag mellett, ikercsigás berendezésben. Vizsgálataikból kiderült, hogy a folyamatos granulálás mennyi előnnyel rendelkezik a szakaszos gyártáshoz képest, főleg a nagy hatóanyag-tartalmú gyógyszerek esetében [63]. Szintén a módszer hatékonyságát mutatja, hogy már elérhető a piacon is folyamatos olvadék granulálással előállított készítmény, az Eucreas[®] tabletta.

Az ikercsigás granuláló alkalmazásának előnyeit Liu és társai is vizsgálták, mely során 5 érvet hoztak a berendezés mellett:

1. A csigakonfiguráció változatossága sokoldalúvá teszi a technológiát.
2. A stacioner állapotú folyamat egyenletes termékminőséget biztosít.
3. Egyedülálló a berendezés hőátadási képessége a kis keverési térfogat miatt.
4. A granuláló képes a diszperziós keverésre.
5. Jól szabályozható az anyaghőmérséklet és a tartózkodási idő a granulálás paramétereit változtatva. [59].

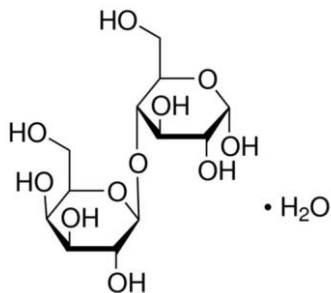
2.3 Célkitűzés

Az irodalmi áttekintés alapján elmondható, hogy a folyamatos technológiákat előnyös tulajdonságaiknak köszönhetően a gyógyszeriparban is egyre gyakrabban alkalmazzák hagyományos, szakaszos módszerek alternatívájaként. Ráadásul a mai tendenciák azt mutatják, hogy a gyógyszeriparban egyre nagyobb rugalmasság szükséges a kereslet változásaira, ami még jobban elősegíti a folyamatos gyártás kiemelt kutatási területté válását. Egy igen ígéretes folyamatos technológia az ikercsigás olvadék granulálás. A granulálás az egyik kulcsfontosságú lépése a szilárd gyógyszerkészítmények előállításának, így a módszer fejlesztése különös jelentőséggel bír az ipar számára is. Bár a folyamatos rendszerek fejlesztését egyre több kutatás vizsgálja, alig van olyan tanulmány, amely akár két folyamatos technológia egymáshoz integrálásával foglalkozna, így az olyan rendszerek fejlesztése, melyek a porkeveréktől egészen a tablettáig egy egységként, folyamatos üzemben tudnak működni, az ipar számára is releváns lehet.

Munkám során egy olyan összetett, folyamatos rendszer kialakítására törekedtem, mely az ikercsigás olvadék granuláláson alapul, és a porkeveréktől egészen a tablettáig előállításáig folyamatos üzemmódú, valamint együtt, integráltan tud működni. Célom volt a kiindulási porkeverék porfolyási tulajdonságainak és préselhetőségének javítása, majd a méretnövelés során a nagy volumenű gyártás megvalósítása. Emellett célkitűzéseim közé tartozott in-line analitika hozzákapcsolása a rendszerhez, hogy valós időben is nyomon tudjam követni a lejátszódó folyamatokat és a termék minőségét.

3.2.2 Töltőanyag

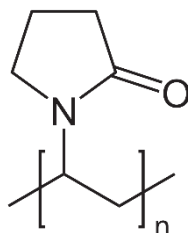
Töltőanyagként α -laktóz-monohidrátot (Granulac[®] 230, Meggle Pharma, Németország) használtam a kísérletek során, melynek összegképlete $C_{12}H_{22}O_{11}$, molekulatömege 342 g/mol. Általában fehér, édes ízű, szagtalan kristályos por formájában lehet vele találkozni, olvadáspontja 202°C, vízben jól oldódik. Szerkezete a 9. ábrán figyelhető meg.



9. ábra: Az α -laktóz-monohidrát szerkezete

3.2.3 Szétejtő

A használt szétejtő a granulálás során keresztkötésekkel térhálósított polivinil-pirrolidon (PVP) (Kollidon[®] CL, BASF, Németország) volt. A PVP általános összegképlete $(C_6H_9NO)_n$, fehér, higroszkópos amorf por formájában megtalálható. A PVP vízben jól oldódik, de a térhálósított módosulata (PVPP) már nem oldódik. A 10. ábrán tüntettem fel a PVP általános szerkezetét.

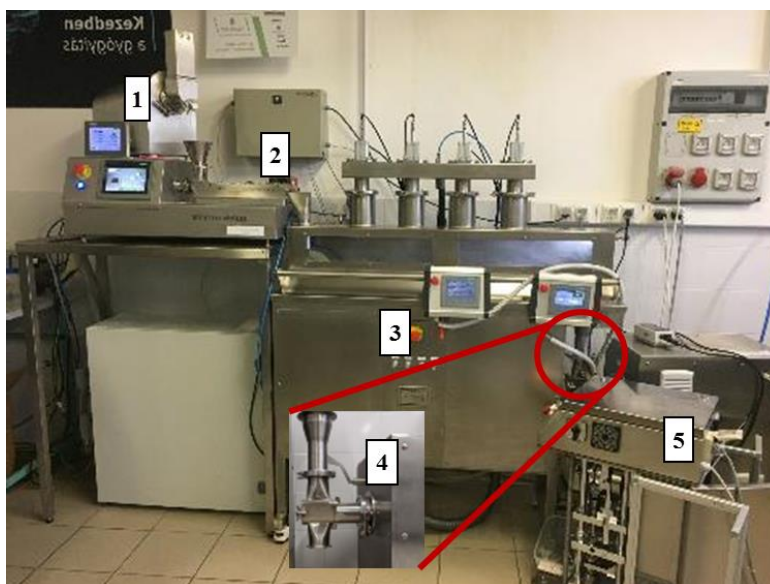


10. ábra: A PVP általános szerkezete

4 Alkalmazott módszerek

4.1 A folyamatos rendszer

A granulátumok és tabletták előállítása egy olyan folyamatos, integrált rendszeren keresztül történt, amely tartalmazta az adagolást, az olvadék granulálást, az utána szükséges hűtést, őrlést („regranulálást”) és a tablettázást is (11. ábra).



11. ábra: Az integrált, folyamatos rendszer: (1) gravimetrikus adagoló, (2) ikercsigás granuláló, (3) folyamatos hűtő, (4) őrlő („regranuláló”) és (5) tablettázó

Az előkísérletek során még nem kapcsoltam a tablettázót a rendszerhez, ekkor a granulátumokból őrlés előtt és után vettem mintát, majd a leőrölt granulátumokból később gyártottam tablettákat (továbbra is folyamatos üzemmódban). Olyan kísérletet is végeztem, ahol az őrlő helyére egy kamerát építettem be a rendszerbe, hogy in-line, valós időben tudjam követni a granulátumok szemcseméretét.

4.1.1 Adagoló

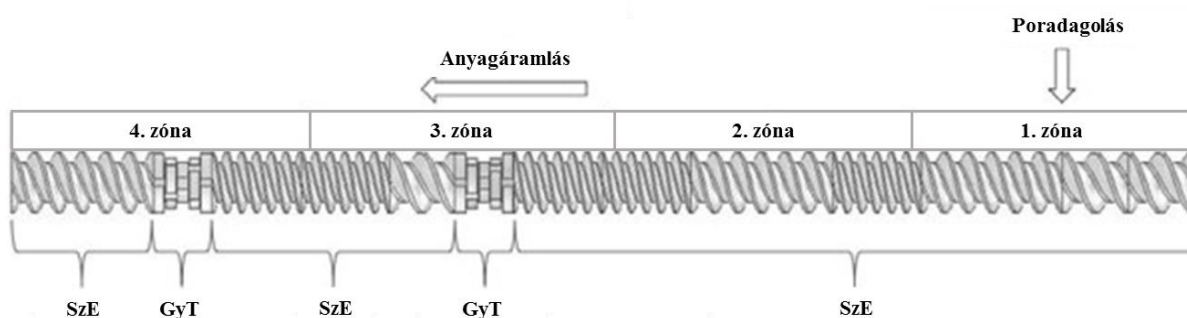
Az előre összemért és manuálisan homogenizált kiindulási, fizikai porkeveréket egy 12 mm csigaátmérővel rendelkező ikercsigás adagoló (DDW-MD0-MT típusú, Brabender Technologie, Duisburg, Németország) segítségével, gravimetrikus üzemmódban, állandó tömegárammal adagoltam a granuláló berendezés garatába. A méretnövelési kísérletek egy részét (3 kg/h tömegáram felett) egy nagyobb kapacitású adagolóval (K-SFS-24 típusú, K-Tron, Niederlenz, Svájc) hajtottam végre, mert a kezdeti adagoló már nem volt képes a kívánt tömegáramot létrehozni. A fizikai porkeverék összetétele az 2. táblázatban látható.

2. táblázat: A fizikai porkeverék összetétele

Felhasznált anyag	Összetétel (w/w%)
Koffein	15
PEG 20 000	15
Laktóz-monohidrát	65
PVPP	5

4.1.2 Ikercsigás granuláló berendezés

A granulálást egy multifunkcionális, QuickExtruder TS16 típusú ikercsigás granuláló berendezésben (Quick2000 Kft., Tiszavasvári, Magyarország) végeztem el. A csigák forgási iránya azonos, kialakításuk egymásba hatoló volt. Átmérőjük 16 mm, hosszuk 40 cm volt, a kísérletek során használt csigakonfiguráció a 12. ábrán látható.



12. ábra: A használt csigakonfiguráció sematikus vázlata, (SzE) szállító elemek, (GyT) gyűrőtárcsák

A granuláló berendezés kamrájában 4 fűtési zóna található, amelyek rendelkeztek saját, programozott logikai vezérlővel (PLC). Ezek segítségével külön-külön lehetett szabályozni a zónákat elektromos fűtéssel és vizes hűtéssel. A kísérletek során a berendezés első 3 zónájában beállított hőmérsékletet és a csigák fordulatszámát, valamint a hozzájuk tartozó betáplálás állandó tömegáramát a 3. táblázatban gyűjtöttem össze. A granuláló 4-es zónáját nem fűtöttem, így is elősegítve a granulátumok minél gyorsabb lehűtését és ezzel a részecskék közötti kötések megszilárdulását.

3. táblázat: A kísérletek gyártási paramétereit

Kísérlet száma	Betáplálás tömegárama (kg/h)	Csiga fordulatszáma (rpm)	Granuláló hőmérséklete (°C)
1	0,5	100	60
2	0,5	100	80
3	0,5	100	100
4	0,5	100	120
5	3	600	120
6	4,5	900	120
7	8	900	120
8	8	900	150

4.1.3 Folyamatos hűtőberendezés

Az elkészült granulátumok folyamatos hűtését egy horizontális, folyamatos, fluidágyas szárítóval (Quick2000 Kft., Tiszavasvári, Magyarország) hajtottam végre. A berendezésben az anyagszállítást egy perforált fémlemez végezte, melyet egy vibrációs motor állandó frekvenciával rezegtetett, miközben a szárító levegő alulról felfelé áramlott. A berendezés 4 zónára volt felosztva, ezek közül az első 3 zóna szárító levegőjének hőmérséklete beállítható volt, a 4. zónában viszont csak szobahőmérsékletű levegőt lehetett beállítani. Mivel én hűtési célokra használtam fel a berendezést, így a többi zónát sem fűtöttem, hanem szobahőmérsékletű levegőt alkalmaztam 120 l/perc térfogatárammal.

4.1.4 Örlő („regranuláló”)

A túlméretezett granulátumok „regranulálását” egy folyamatos üzemmódú, multifunkciós örlő (Quick2000 Kft., Tiszavasvári, Magyarország) használatával értem el. A berendezést oszcillációs üzemmódban működtettem, 150 l/perc oszcillációs sebesség mellett. Az örlőben lévő szita lyukátmérője 800 µm volt.

4.1.5 Tablettázó

Az örlött granulátumokat egy automata, Dott Bonapace CPR-6 típusú excenteres tablettázógép (Limbiate, Olaszország) segítségével préseltem tablettákká. Ez a típusú tablettázó rendelkezik egy szenzorral, amely segítségével a bélyegzőn mért alsó ($F_{\text{prés,alsó}}$) és felső ($F_{\text{prés,felső}}$) préserők számítógépre rögzíthetőek. A vizsgált porkeverékhez tartozó lubrikációs faktor (R) ezek hányadosa.

$$R = \frac{F_{\text{prés,alsó}}}{F_{\text{prés,felső}}} \quad (1)$$

A tabletták tömegének célértéke 600 mg volt, benne 90 mg hatóanyaggal. A tablettákat 14 mm átmérőjű matricával gyártottam, a préserőket 5 és 20 kN között változtattam.

4.2 Vizsgálati módszerek

4.2.1 Porok

4.2.1.1 Szemcseméret-eloszlás

A granulátumok, örölt granulátumok és a fizikai porkeverék részecskeméret eloszlását mind off-line, mind in-line mérési módszerekkel elemeztem többek között a $d(0,5)$ értékek összehasonlításával. A $d(0,5)$ értéke megadja, hogy a vizsgált porkeverék teljes térfogatának 50%-a milyen részecskeméret alatt található.

4.2.1.1.1 Lézer diffrakció (off-line elemzés)

Az off-line elemzéshez lézer diffrakciós elven működő analizátort (Malvern Mastersizer 2000 típusú, Malvern Instruments Kft., UK) használtam, 3 párhuzamos elemzést végezve minden granulátumra. A mérés 1,5 bar nyomás mellett zajlott 30 másodpercig, a háttérfelvétel szintén 30 másodperc volt. Egy vibrációs mintatartóval történt a minta analizátorba juttatása, melynek intenzitása 75% volt.

4.2.1.1.2 In-line elemzés

A folyamatos hűtőből kiáramló granulátumokat egy vibrációs adagolóra (Fritsch Laborette 24 típusú, Idar-Oberstein, Németország) vezettem, miközben egy erre alkalmas kamerával (acA1920-155um típusú, Basler ace, Németország) felvételeket készítettem a granulátumokról. A Műegyetemen tevékenykedő FirePharma Kutatócsoport kifejlesztett egy szoftvert, melynek segítségével a képeket azonnal analizálva, in-line, valós időben nyomon lehetett követni a szemcseméret-eloszlást.

4.2.1.2 Porfolyási tulajdonságok

A Hausner arány (H.A.) és a Carr index (C.I.) segítségével jellemezhető porkeverékek porfolyási tulajdonsága. A Hausner arány a tömörítetlen (ρ_t) és a tömörített (ρ_b) halmazsűrűség hányadosa.

$$H.A. = \frac{\rho_t}{\rho_b} \quad (2)$$

A Carr index szintén a tömörítetlen (ρ_t) és a tömörített (ρ_b) halmazsűrűségből számolható, így mindkettőt megadtam.

$$C.I. = 100 \left(1 - \frac{\rho_b}{\rho_t} \right) \quad (3)$$

A tömörítetlen halmazsűrűséget egy 250 ml-es mérőhenger segítségével mértem meg, adott, általában 100 g tömegű anyagot (amennyiben kevesebb állt rendelkezésemre, úgy az összes meglévő anyagot) belemérve leolvastam a hozzá tartozó térfogat értékét. Ezután egy mérőberendezésbe (Erweka SVM12) raktam a mérőhengerrel együtt az vizsgált anyagot és 10, 500, majd 1250 leütéssel tömörítettem azt, majd leolvastam az aktuális térfogat értékeket. Mivel az 500 és 1250 leütést követő térfogatok különbsége kisebb volt, mint 2 ml, az 1250 leütést követően leolvasott térfogatot vettem tömörített térfogatnak. A H.A. és C.I. értékeket a kiindulási porkeverékre és a granulátumokra is kiszámítottam. A 4. táblázatban megtalálhatóak a megfelelő Hausner arányhoz és Carr indexhez tartozó jellemző porfolyási tulajdonságok.

4. táblázat: Porfolyási tulajdonságok jellemzése

Porfolyási tulajdonság	Hausner arány (-)	Carr index (%)
Kitűnő	1,00-1,11	1,00-10,00
Jó	1,12-1,18	11,00-15,00
Elég jó	1,19-1,25	16,00-20,00
Tűrhető	1,26-1,34	21,00-25,00
Gyenge	1,35-1,45	26,00-31,00
Nagyon gyenge	1,46-1,59	32,00-37,00
Nagyon-nagyon gyenge	>1,60	>38

A fizikai porkeverék és a granulátumok porfolyási tulajdonságát egy 15 mm átmérőjű tölcserből való kifolyási idejük mérésével is jellemeztem 3 párhuzamos mérés során. Ezután, (amennyiben a mérést nem 100 g anyaggal végeztem el) a kifolyási időket arányosítottam 100 g-ra.

4.2.1.3 Hőkamera

A granulálás során mind az ikercsigás granuláló, mind a belőle kijövő granulátumok és mind a folyamatos hűtőből kiáramló granulátumok hőmérsékletét vizsgáltam egy erre alkalmas hőkamerával (FLIR T660 típusú, FLIR Systems, Wilsonville, Oregon, USA). Az eredményeket kontakthőmérővel ellenőriztem.

4.2.1.4 Pásztázó elektronmikroszkóp

A vizsgált mintákat kétoldali szén ragasztóval egy réz mintatartóra rögzítettem és a mérés előtt arannyal porlasztottam be egy JEOL 1200 típusú (JEOL, Tokió, Japán) készülék segítségével. A mintaelőkészítést követően egy JEOL JSM-6380LA típusú pásztázó

elektronmikroszkóp – angolul Scanning Electron Microscope (SEM) – (JEOL , Tokió, Japán) segítségével vizsgáltam a kiindulási porkeverék, a granulátumok és az örölt granulátumok morfológiai tulajdonságait. A mérés nagyvákuum alatt, 11 mm mintatávolság mellett és 10 kV gyorsító feszültség alkalmazásával történt.

4.2.2 Tabletták

4.2.2.1 Mechanikai szilárdság

4.2.2.1.1 Törési szilárdság

Az elkészített tablettákat egy törési szilárdság mérésére alkalmas berendezésbe (Dr. Schleuniger THP-4M típusú, Dr. Schleuniger Productronic, Svájc) helyeztem és párhuzamos mérések során vizsgáltam, hogy mekkora erő szükséges a tabletták széttöréséhez. Akkor találtam megfelelőnek egy tablettá szilárdságát, ha az eltöréséhez szükséges erő a 80 N-t elérte.

4.2.2.1.2 Kopás

A kopási veszteséget úgy határoztam meg, hogy egy erre alkalmas készülékbe (PharmaTest PFTE) helyeztem 10 db. tablettát, majd úgy állítottam be a paramétereket, hogy 100 fordulatot végezzenek a dobban. A tabletták tömegét a vizsgálat előtt ($m_{kezd.}$) és után ($m_{vég.}$) is lemértem, majd a különbségükből kiszámítottam a kopási veszteséget.

$$\text{Kopási veszteség} = 100 \left(\frac{m_{kezd.} - m_{vég.}}{m_{kezd.}} \right) \quad (4)$$

4.2.2.2 Kioldódás

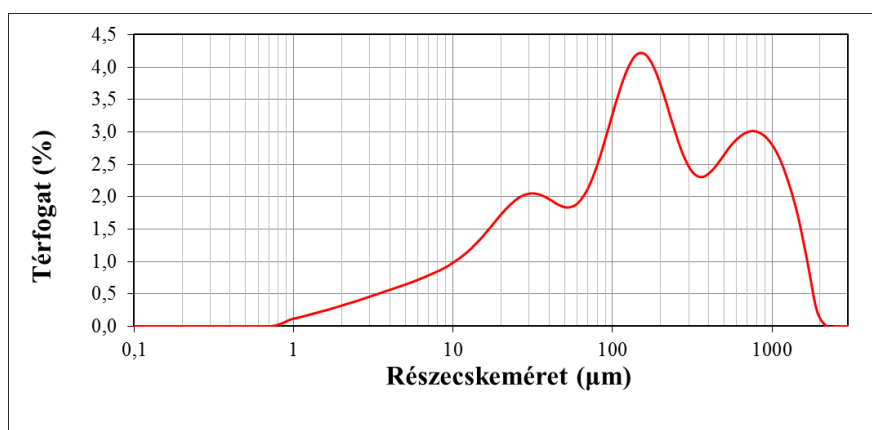
A tablettákat egy kioldó készülékben (Hanson SR8-Plus) is vizsgáltam. A mérés 900 ml térfogatban, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ -ra temperált vízfürdőben, kioldóközegként desztillált víz alkalmazásával történt. A kioldódáshoz USP II-es szabványú lapát keverőt alkalmaztam, melynek forgási sebességére 50 rpm volt beállítva. A mérések 2 órát vettek igénybe, ezalatt 14 mintavétel történt egy UV-VIS spektrofotométer (Agilent 8453 típusú) alkalmazásával, ahol on-line, 272 nm-es hullámhosszon történt a hatóanyag mennyiségi analízise 1 mm-es úthosszú küvetákon keresztül. A mért abszorbanciákból a koncentrációkat egy előre elkészített kalibráció segítségével számoltam.

5 A kísérletek eredményei és értékelésük

5.1 Kiindulási porkeverék vizsgálata

Munkámat a kiindulási porkeverék vizsgálatával kezdtem. Elemeztem a szemcseméret-eloszlást, a porfolyási tulajdonságokat és morfológiát, majd a keverékből készült tabletták mechanikai szilárdságát is vizsgáltam.

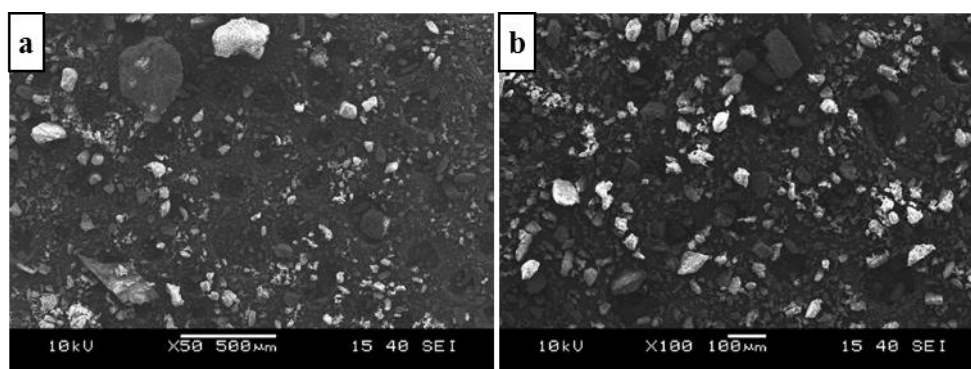
A szemcseméret-eloszlást off-line, lézer diffrakciós elven működő analizátorral vizsgáltam. A 13. ábrán látható a mérés eredménye.



13. ábra: A kiindulási porkeverék szemcseméret-eloszlása

Az ábrán megfigyelhető, hogy a kiindulási keverék polimodális eloszlással rendelkezik. A 800 µm-nél lévő csúcs a porkeverékben található PEG-re jellemző, a 130 µm-nél látható csúcs a koffein, míg a 30 µm-nél lévő tartományban a kisszemcsés töltőanyag és a szétejtő található.

A porkeverékre jellemző morfológiát pásztázó elektronmikroszkóppal készített képeken is vizsgáltam. Ezek a 14. ábrán láthatóak.

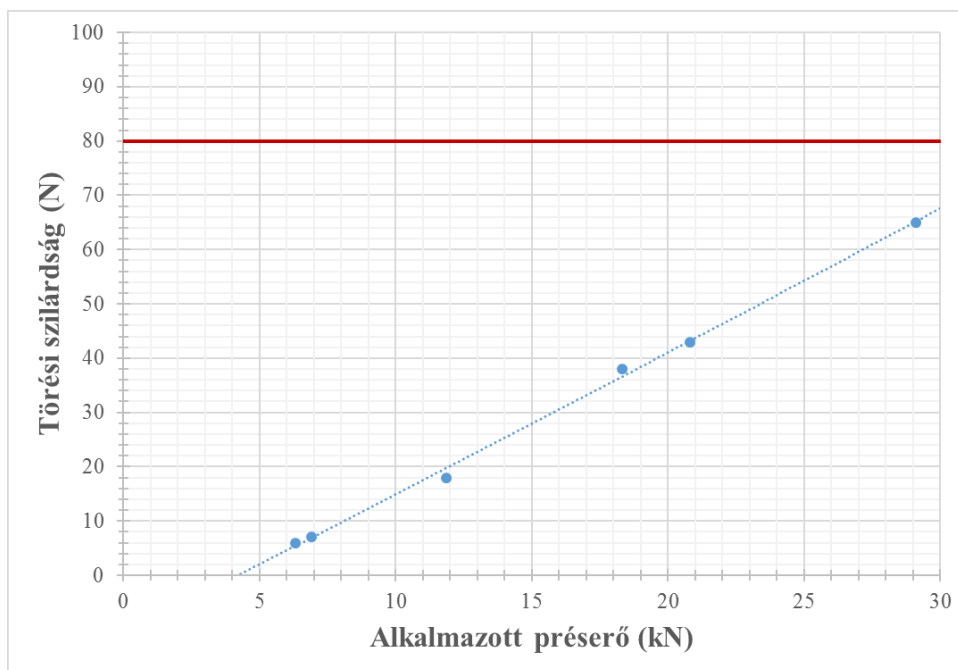


14. ábra: Pásztázó elektronmikroszkópos felvételek a kiindulási porkeverékről (a) 50x és (b) 100x nagyításban

A felvételeken is megfigyelhető a többféle szemcseméret és a kisméretű porfrakció jelenléte, így feltehetőleg a többféle szemcseméret fajtázódáshoz vezet, míg a kisszemcsés hányad miatt a porkeverék rosszul gördül.

A porkeverék porfolyási tulajdonságait a Carr indexszel és a Hausner aránnyal jellemeztem. A Carr index 28,65% volt, míg a Hausner arány 1,40-nek adódott (9. táblázat). Ezek alapján a kiindulási porkeverék valóban gyenge porfolyási tulajdonságokkal rendelkezik, megerősítve a korábbi feltételezésemet. Rossz gördülékenységét az anyag kifolyási vizsgálata is alátámasztotta. A porkeverék olyan rosszul gördült, hogy ütögetés és rázogató hatására sem folyt ki a 15 mm átmérőjű tölcsekből.

A kiindulási porkeverékből tablettákat is készítettem, és a mechanikai tulajdonságaikat vizsgáltam. A tablettázásra jellemző R érték minden esetben megfelelő volt ($R > 0,9$), ami azt mutatja, hogy a PEG 20 000 kötőanyag 15%-os mennyisége a porkeverékben lubrikánsként viselkedik, így nincs szükség más lubrikáns (pl. magnézium-sztearát) hozzáadására a rendszerhez egy következő technológiai lépésben. A mért törési szilárdságok különböző préselőknél a 15. ábrán vannak ábrázolva.



15. ábra: A kiindulási porkeverékből gyártott tabletták törési szilárdságai

A kiindulási porkeverékből gyártott tabletták gyengék voltak, sokszor a lemérésük is kihívás volt, mivel kézbe véve azonnal szétestek. Törési szilárdságuk a préselő növelésével növelhető volt, azonban az általam meghatározott 80 N-os határértéket (az ábrán pirossal

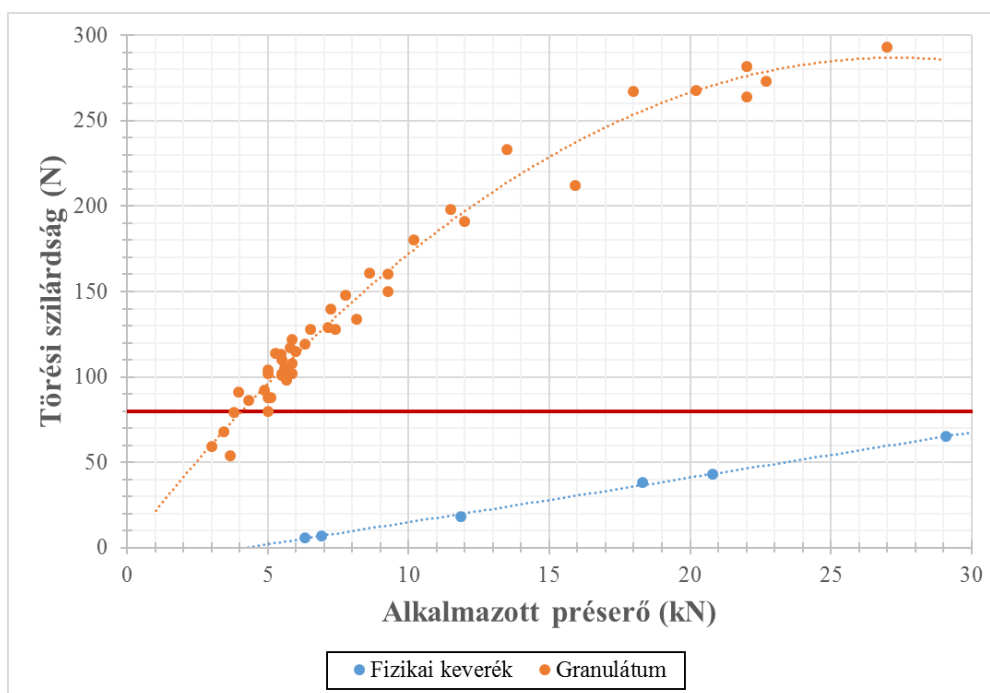
jelölve) még nagyon nagy préselőknél sem tudtam elérni. A kopási vizsgálat során a tabletták teljesen szétestek, ami szintén a tabletták rossz mechanikai szilárdságát támasztja alá.

A vizsgálatok alapján látható, hogy a kiindulási porkeverék porfolyási tulajdonságai és préselhetősége is rossz. Ez alapján kijelenthető, hogy szükség van a kiindulási porkeverék granulálására, hogy ezeket a tulajdonságokat javítani lehessen, valamint a fajtázódás esélyét is csökkenteni tudjuk.

5.2 Előkísérletek

A FirePharma Kutatócsoport már korábban foglalkozott olvadék granulálással, mely során sikerrel alkalmazott PEG 20 000 kötőanyagot, ami viszont elnyújtott kioldódású tablettákhoz vezetett [64]. Munkám célja azonnali kioldódású tabletták gyártása volt, így előkísérleteket végeztem azért, hogy megvizsgáljam, a PEG 20 000 kötőanyag alkalmas lehet-e erre. Céлом volt, hogy feltérképezsem a tabletták mechanikai szilárdsága, kioldódása, valamint a tablettázás során alkalmazott préserő közötti kapcsolatot. Az előkísérletek során a kiindulási porkeveréket 0,5 kg/h tömegárammal, 100 rpm csigafordulatszám mellett és 120°C granulálási hőmérséklet alkalmazásával granuláltam. A granulátumokat ezután öröltem és különböző préserővel tablettáztam, majd vizsgáltam a tabletták tulajdonságait.

Először a tabletták törési szilárdságát vizsgáltam különböző préserőknél. Az eredmények a 16. ábrán láthatóak.



16. ábra: A préserő hatása a törési szilárdságra

A kiindulási porkeverékkel ellentétben a granulátumból készített tablettáknál már alacsony préserőnél is sikerült nagymértékben javítani a törési szilárdságot, 80-100 N-t elérni (az ábrán pirossal jelölve a 80 N-os határérték). Az R értéke továbbra is megfelelő volt, tehát a granulálás után sincsen szükség további lubrikáns hozzáadására.

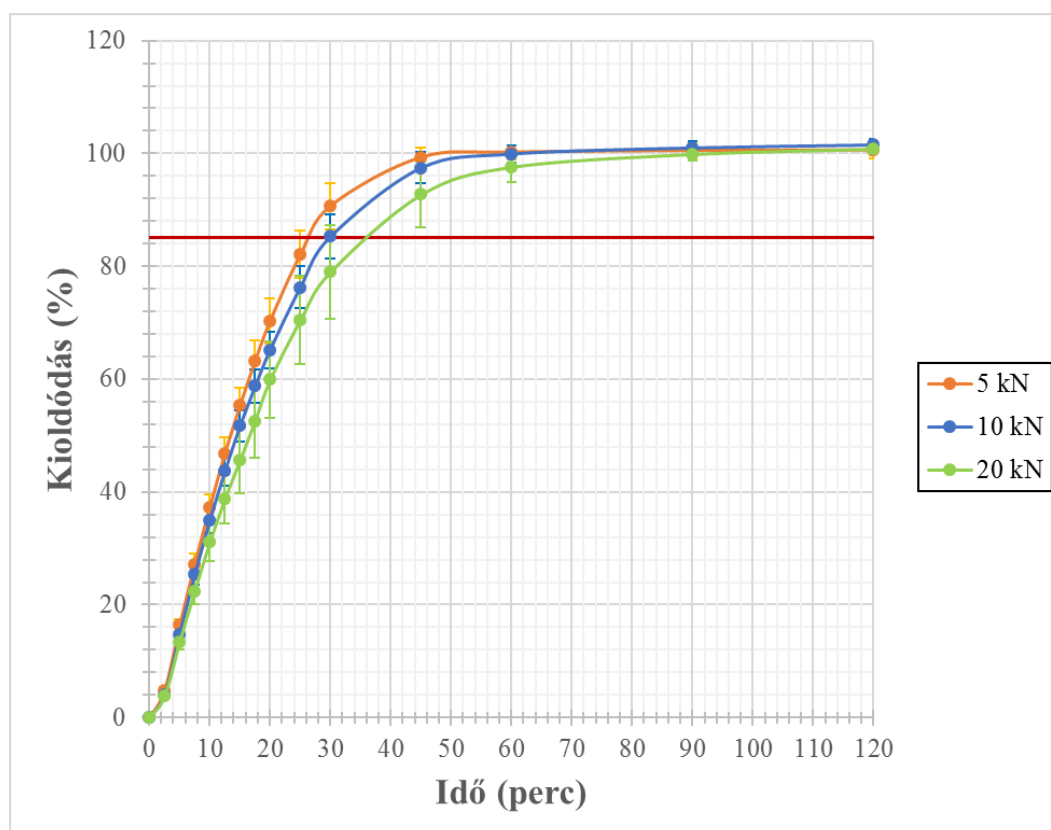
A különböző préserőknél gyártott tabletták kopási vizsgálatait is elvégeztem, melyek eredményeit az 5. táblázatban foglaltam össze.

5. táblázat: A préserő hatása a kopási veszteségre

Vizsgált anyag	Kopási veszteség (%)
Fizikai keverék	nem mérhető
Granulátum (5 kN préserővel tablettázva)	0,07
Granulátum (10 kN préserővel tablettázva)	0,05
Granulátum (20 kN préserővel tablettázva)	0,13

Az eredmények jóval 1% alatt vannak, így kopás szempontjából megfelelő tablettákat sikerült gyártani minden esetben, már alacsony préserők esetén is. Sőt, a tabletták mechanikai tulajdonságai olyan jók, hogy akár egy következő lépésben bevonásra is alkalmasak lennének, mivel kopási veszteségük kisebb, mint 0,3%.

Végül a különböző préserőkkel gyártott tabletták kioldódását is vizsgáltam, aminek eredménye a 17. ábrán látható.



17. ábra: A préserő hatása a tabletták kioldódására

Az FDA szabályozása szerint, ha egy tabletta 30 percet követően legalább 85%-os kioldódást ér el (az ábrán pirossal jelölve), akkor azonnali kioldódású [65]. Így 5 és 10 kN préserőnél a tabletták azonnali kioldódásúak, míg a 20 kN-nál gyártott tabletták minimálisan elnyújtottabb kioldódásúak voltak.

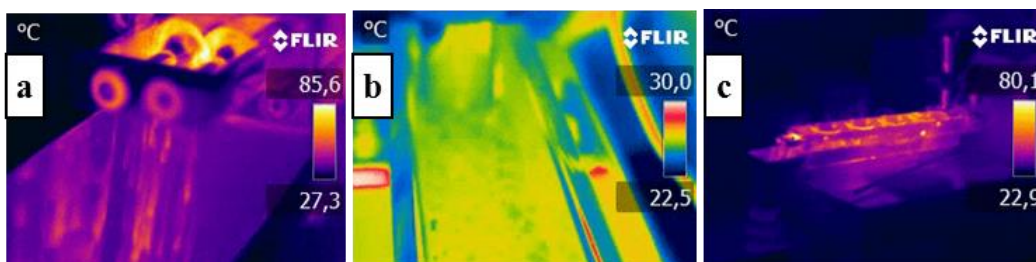
A vizsgálatokból kiderült, hogy sikerült megfelelő beállítást találnom, ahol a préselő értéke 5 kN volt. Ennél a beállításnál a tabletták mechanikai szilárdsága megfelelő és a kioldódásuk azonnali volt.

5.3 Kísérletek a granulálási hőmérséklet hatásának vizsgálatára

Az olvadék granulálás szempontjából az egyik legfontosabb folyamatparaméter a granulálás hőmérséklete, ezért kísérleteket végeztem ennek hatásának vizsgálatára. A kísérletek során 60 és 120°C között változtattam a granulálás hőmérsékletét 0,5 kg/h tömegáram mellett, 100 rpm csigafor fordulatszámmal (a 3. táblázatban 1-4. kísérlet). Ezután vizsgáltam a granulátumokat majd a belőlük gyártott tablettákat is, hogy kiválasszam a legoptimálisabb granulálási hőmérsékletet.

5.3.1 Hűtőberendezés kapacitásának vizsgálata

Mérés során hőkamera segítségével vizsgáltam a granuláló berendezésen beállított hőmérséklet és a granulálóból kilépő anyag közötti viszonyt, de főként a folyamatos hűtő kapacitását teszteltem. 120°C granulálási hőmérséklet alkalmazása mellett a granuláló, a kilépő anyag és a hűtött anyag hőmérsékletét a 18. ábrán mutatom be.



18. ábra: (A) a granulálóból kilépő anyag, (b) a hűtőből kilépő anyag és (c) a granuláló hőmérséklete (120°C granulálási hőmérséklet alkalmazása során)

A granulátumok hőmérsékleteit hűtés előtt és után a 6. táblázatban foglaltam össze.

6. táblázat: A granulátumok hőmérséklete hűtés előtt és után

Beállított granulálási hőmérséklet (°C)	A granulátumok hőmérséklete hűtés előtt (°C)	A granulátumok hőmérséklete hűtés után (°C)
40	30	23
60	45	24
80	55	25
100	70	27
120	90	27

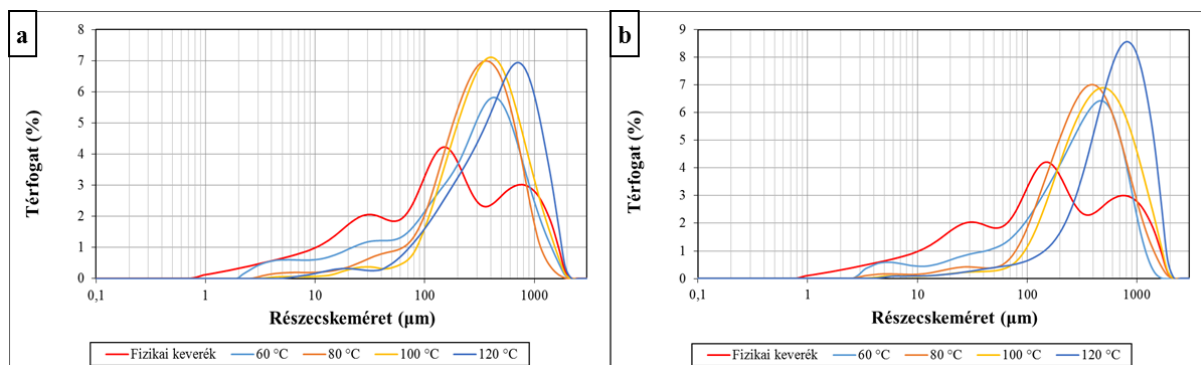
A hőkamerával mért hőmérsékleteket a kísérlet közben kontakthőmérővel is validáltam, és megegyező értékeket kaptam. Az eredmények alapján elmondható, hogy a hőkamera megfelelően működött, és a folyamatos hűtő kapacitása megfelelőnek bizonyult, minden esetben sikerült szobahőmérséklet közelébe lehűteni az anyagot.

5.3.2 Granulátumok vizsgálata

5.3.2.1 Szemcseméret-eloszlás

5.3.2.1.1 Lézer diffrakció (off-line elemzés)

Először off-line, lézer-diffrakcióval vizsgáltam a gyártott termékeket. A 19. ábrán található a különböző hőmérsékleteken gyártott granulátumok (a), valamint az őrlött granulátumok (b) szemcseméret-eloszlása.



19. ábra: A szemcseméret-eloszlása a kiindulási fizikai keveréknek és a különböző hőmérsékleteken gyártott granulátumoknak (a) őrlés előtt és (b) őrlés után

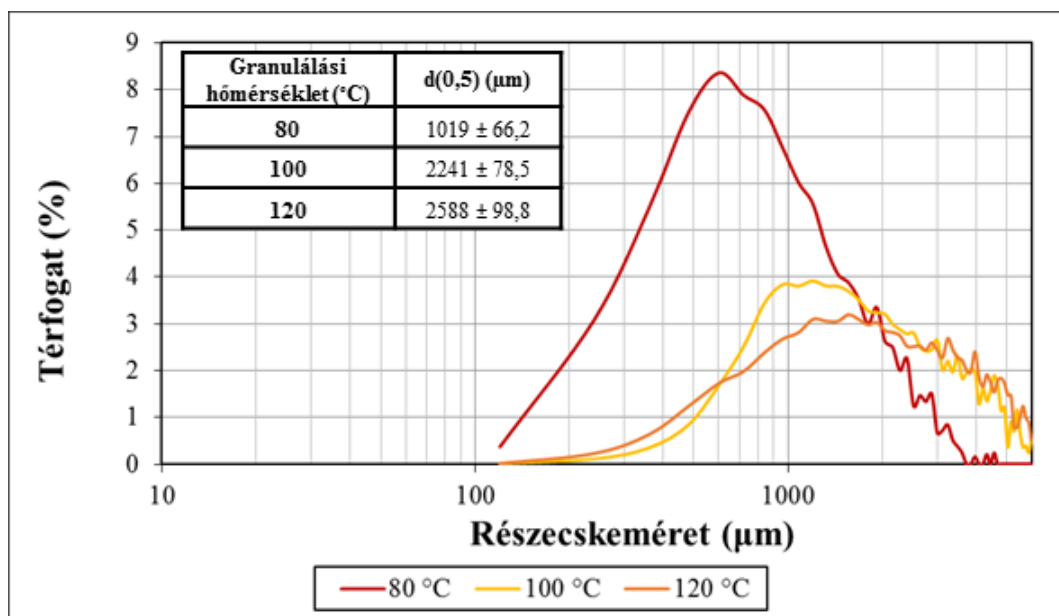
Az eredményekből látható, hogy az őrlés előtti granulátumok esetében is megfigyelhető a szemcseméret növekedése, azonban itt nem tudtam mérni a nagyobb granulátumokat. Az őrlést követően nem volt ilyen probléma, itt is megfigyelhetők ugyanazok a tendenciák, az átlagos szemcseméret növekedett (7. táblázat), és a granulálási hőmérséklet pozitív hatással volt erre a folyamatra, 120°C-on értem el a legnagyobb szemcseméret növekedést a kiindulási porkeverékhez képest. Továbbá a granulálás csökkentette a kis szemcseméretű frakciót, különösen magas hőmérsékleten, monomodális szemcseméret-eloszláshoz vezetett.

7. táblázat: A kiindulási porkeverék és a különböző hőmérsékleten gyártott granulátumok $d(0,5)$ értékei őrlés után

Vizsgált anyag	$d(0,5)$ (μm)
Fizikai keverék	$157 \pm 8,5$
Granulátum (60°C-on gyártott)	$320 \pm 10,0$
Granulátum (80°C-on gyártott)	$365 \pm 17,1$
Granulátum (100°C-on gyártott)	$472 \pm 136,5$
Granulátum (120°C-on gyártott)	$696 \pm 70,0$

5.3.2.1.2 Képelemzés (in-line)

A granulátumok szemcseméret-eloszlását ezután in-line, valós időben is nyomon követtem 80, 100 és 120°C granulálási hőmérsékletek esetén. Az eredmények a 20. ábrán és 8. táblázatban vannak.



20. ábra: A különböző hőmérsékleten gyártott granulátumok szemcseméret-eloszlása (in-line mérés)

Az in-line képelemzés eredményei ugyanazt a tendenciát mutatják, mint az off-line mérés, a granulátumok szemcseméret-eloszlása növekszik a szemcseméret növelésével. Azonban az off-line mérés eredményeivel összehasonlítva látható, hogy az in-line eredmények sokkal nagyobb szemcseméreteket mutatnak. Ez annak köszönhető, hogy a lézer-diffrakciós mérés során nem tudtam mérni a nagyobb szemcséket, így az in-line mérés egy megfelelő kiegészítő mérésként szolgált a nagy szemcseméretű granulátumok mérésére. Továbbá a mért szemcseméreteloszlásokból granulátumok minőségére is lehet következtetni, tehát a módszer alkalmazható a folyamat valós idejű nyomon követésére, ellenőrzésére.

5.3.2.2 Porfolyási tulajdonságok

Ezután a kiindulási porkeverék és a különböző hőmérsékleten gyártott, leőrölt granulátumok porfolyási tulajdonságait vizsgáltam, melynek eredményeit a 9. táblázatban foglaltam össze.

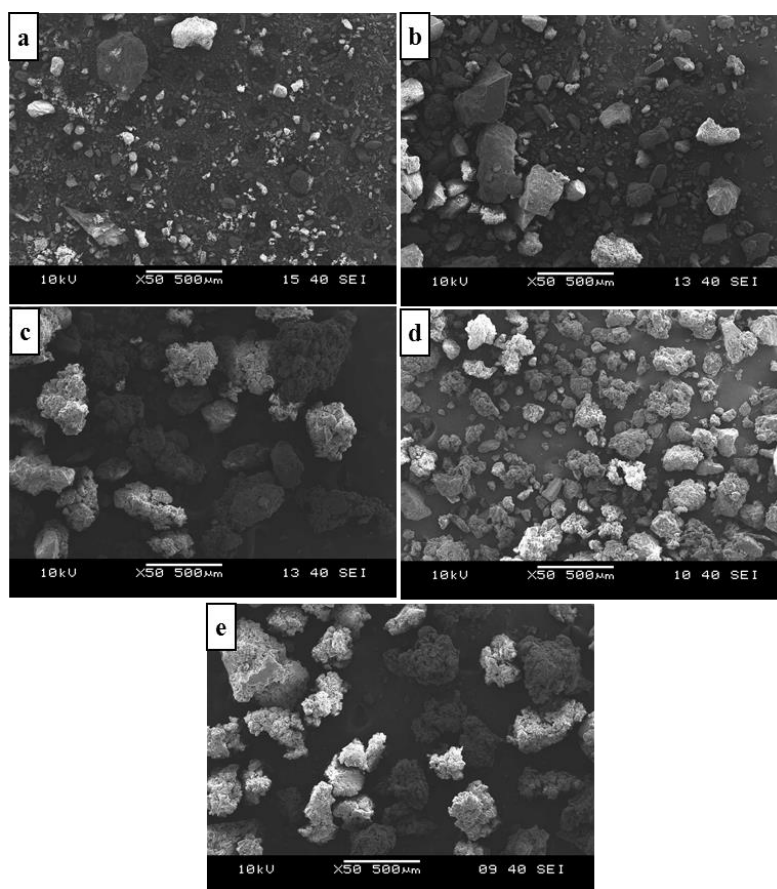
9. táblázat: A granulálási hőmérséklet hatása a porfolyási tulajdonságokra

Vizsgált anyag	Kifolyási idő (másodperc)	C.I.	H.A.	Porfolyási tulajdonság
Fizikai keverék	nem mérhető	28,65	1,40	gyenge
Granulátum (60°C-on gyártott)	8,503 ± 0,148	21,62	1,28	tűrhető
Granulátum (80°C-on gyártott)	4,481 ± 0,080	13,17	1,15	jó
Granulátum (100°C-on gyártott)	4,671 ± 0,068	10,45	1,12	jó
Granulátum (120°C-on gyártott)	4,442 ± 0,015	8,17	1,09	kitűnő

Az eredményekből látható, hogy sikerült javítani a fizikai keverék porfolyási tulajdonságait a granulálás révén. A hőmérséklet emelésével egyre jobb porfolyási tulajdonságú granulátumok képződtek, így sikerült kitűnő kategóriájú terméket is gyártani 120°C-on.

5.3.2.3 Morfológia vizsgálata

A kiindulási anyag és az őrölt granulátumok morfológiai tulajdonságait pásztázó elektronmikroszkópos képeken vizsgáltam, amiket a 21. ábrán összegeztem.



21. ábra: Pásztázó elektronmikroszkópos felvételek 50x nagyításban (a) a kiindulási porkeverékről (b) a 60, (c) a 80, (d) a 100 és (e) a 120°C-on előállított őrölt granulátumokról

A képek alapján elmondható, hogy a szemcseméret növekedése és a granulátumok képződése már 60°C-on elindult, de ott még nem olyan hatékony, mint a magasabb hőmérsékleteken.

5.3.3 Tabletták vizsgálata

5.3.3.1 Mechanikai szilárdság

A különböző hőmérsékleten gyártott granulátumokból tablettákat préseltem – az előkísérletek alapján – 5 kN préserőt alkalmazva, majd a tabletták mechanikai tulajdonságait a 10. táblázatban összegeztem.

10. táblázat: A különböző hőmérsékleten előállított granulátumokból préselt tabletták mechanikai tulajdonságai

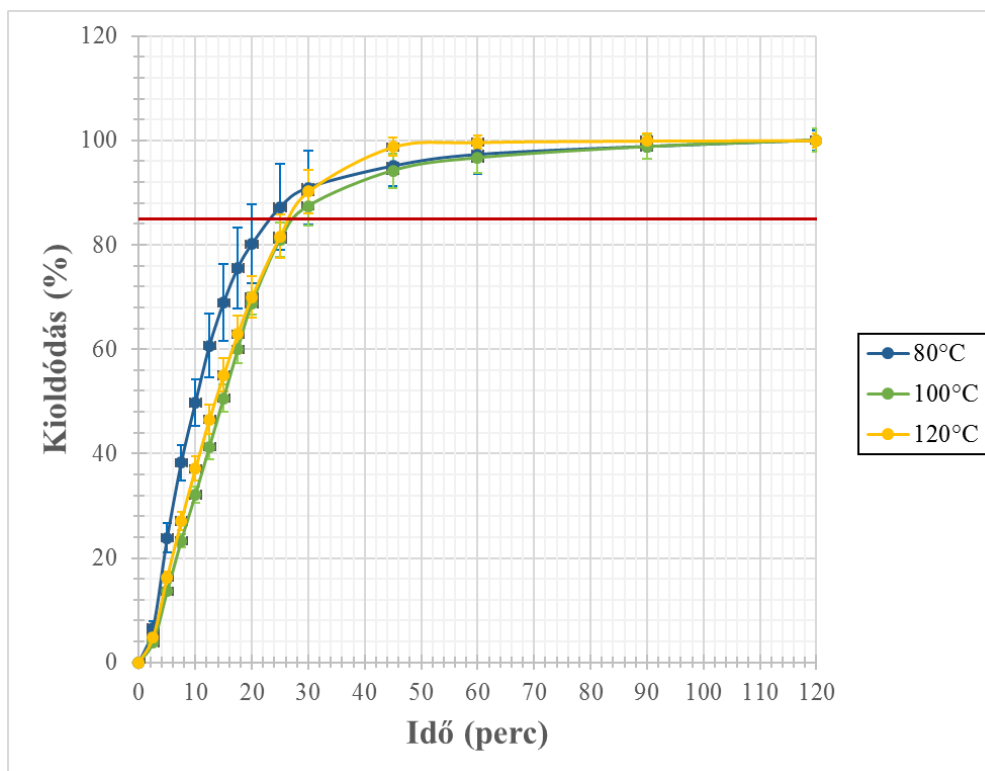
Vizsgált anyag	Kopási veszteség (%)	Törési szilárdság (N)
Fizikai keverék	nem mérhető	nem mérhető
Granulátum (60°C-on gyártott)	nem mérhető	nem mérhető
Granulátum (80°C-on gyártott)	0,09	65,8 ± 5,19
Granulátum (100°C-on gyártott)	0,08	75,7 ± 4,73
Granulátum (120°C-on gyártott)	0,07	93,5 ± 11,47

A törési szilárdság vizsgálatánál a fizikai keverékhez hasonlóan a 60°C-on gyártott tabletták is nagyon gyengék voltak, az eltörésükhöz olyan kis erő volt szükséges, hogy nem lehetett mérni. 80 és 100°C-on már mérhető volt a törési szilárdság, erősebb tabletták keletkeztek, azonban az általam meghatározott 80 N-os határértéket csak a 120°C-on gyártott tabletták érték el.

A kopási vizsgálatok során a fizikai keverék és a 60°C-on gyártott tabletták porrá tördelődtek a mérőberendezés dobjában. 80°C-tól kezdve minden esetben nagyon jó kopási veszteségeket kaptam, filmbevonásra is alkalmas (kopási veszteség < 0,3%) tablettákat sikerült gyártani.

5.3.3.2 Kioldódás

A 80-120°C-on gyártott granulátumokból préselt tablettáknak (melyek mechanikai szilárdsága már jelentősen javult a kiindulási porkeverékből gyártotthoz képest) vizsgáltam a kioldódást is, a 22. ábrán láthatóak az eredmények. A vizsgált tabletták azonnali kioldódást mutatnak mindhárom hőmérsékleten vizsgálva.



22. ábra: A kioldódás vizsgálat során kapott eredmények

Bár a tabletták kioldódása és a kopása mindhárom esetben (80, 100 és 120°C granulálási hőmérsékletnél) megfelelő volt, a vizsgálatok során a 120°C-on gyártott granulátumok porfolyási tulajdonsága volt a legjobb (kitűnő), és a granulátumokból készített tabletták törési szilárdsága csak ezen a hőmérsékleten érte el az általam meghatározott 80 N-os határértéket. Így ezt a hőmérsékletet választottam a méretnövelési kísérletekhez, mivel egy robusztus rendszer megalkotása volt a célom.

5.4 Méretnövelési kísérletek

Egy gyártás során az egyik legfontosabb feladat a méretnövelés kivitelezése, ezért kísérleteket végeztem ennek megvalósítására, amit több lépésben (3. táblázat, 5-7. kísérlet) valósítottam meg egészen 8 kg/h gyártási sebességig, miközben a csiga fordulatszámát a tömegárammal arányosan növeltem, amíg az általam használt granuláló ezt lehetővé tette. A 8 kg/h-s kísérlet során arra lettem figyelmes, hogy a granulálás hatékonysága csökken, az előállított granulátumok porszerűek voltak, szemcseméretük csökkent. Így egy újabb kísérletet végeztem a 8 kg/h-s adagolásnál és megemelttem a hőmérsékletet 150°C-ra (4. táblázat, 8. kísérlet).

5.4.1 Hűtőberendezés kapacitásának vizsgálata

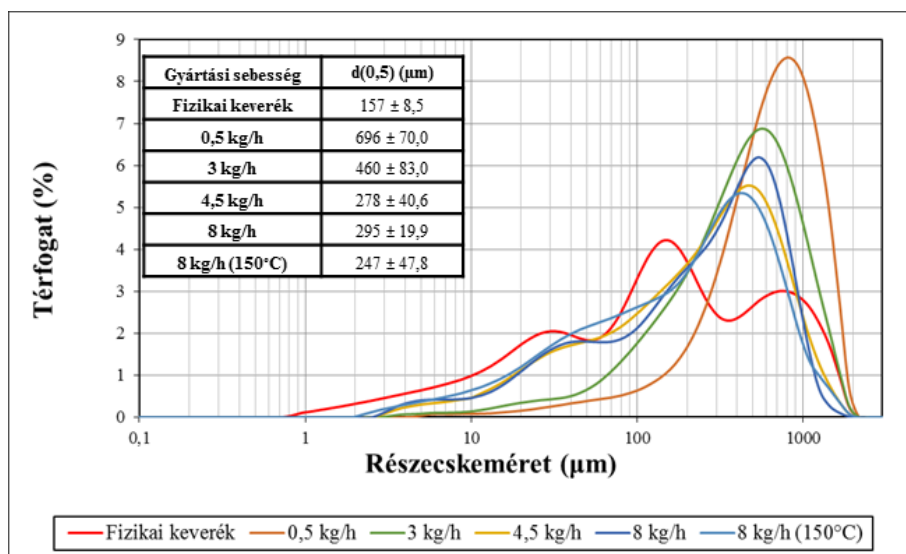
A kísérletek során mind hőkamerával, mind kontakthőmérővel vizsgáltam, hogy a hűtő képes-e lehűteni a nagyobb tömegáramú granulátumokat is. Az eredmények alapján minden esetben sikerült lehűteni a granulátumokat szobahőmérséklet közelébe (25-27°C), így a hűtő kapacitása megfelelőnek bizonyult a nagyobb léptékű gyártáshoz is.

5.4.2 Granulátumok vizsgálata

5.4.2.1 Szemcseméret-eloszlás

5.4.2.1.1 Lézer diffrakció (off-line elemzés)

Legelőször off-line elemeztem a méretnövelésnél kapott granulátumok szemcseméret-eloszlását, melynek eredményei a 23. ábrán és a 11. táblázatban láthatóak.

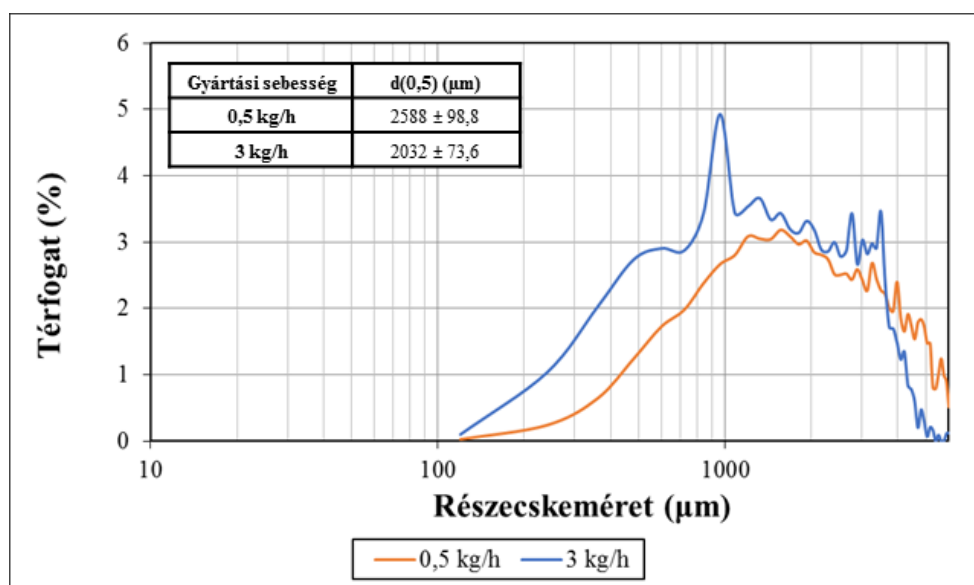


23. ábra: A szemcseméret-eloszlása a kiindulási fizikai keveréknek és a különböző gyártási sebességgel előállított (őrölt) granulátumoknak

Az eredmények alapján elmondható, hogy a tömegáramot növelve csökkent a granulátumok szemcsemérete. A szemcseméret csökkenése azzal magyarázható, hogy kisebb tartózkodási ideje miatt a méretnövelt gyártás során az anyag nem tudott olyan hatékonysággal granulálódni, mint kisebb tömegáramoknál. Azonban a kapott szemcseméreteket még így is megfelelőnek találtam, főleg a kiindulási porkeverékkel összehasonlítva.

5.4.2.1.2 Képelemzés (in-line)

Az in-line szemcseméret elemzést 0,5 és 3 kg/h tömegáram mellett vizsgáltam. A vizsgálat eredményei a 24. ábrán és a 12. táblázatban vannak.



24. ábra: A 0,5 és 3 kg/h gyártási sebességgel előállított granulátumok szemcseméret-eloszlása (in-line mérés)

Itt is látható, hogy az in-line nagyobb részecskeméreteket mértem, mint az off-line mérés során, de most is hasonló tendencia figyelhető meg, hogy a tömegáram növelésével csökken a szemcseméret.

5.4.2.2 Porfolyási tulajdonságok

Ezután a méretnövelés porfolyási tulajdonságokra gyakorolt hatását is vizsgáltam, melynek eredményei a 13. táblázatban megtalálhatóak.

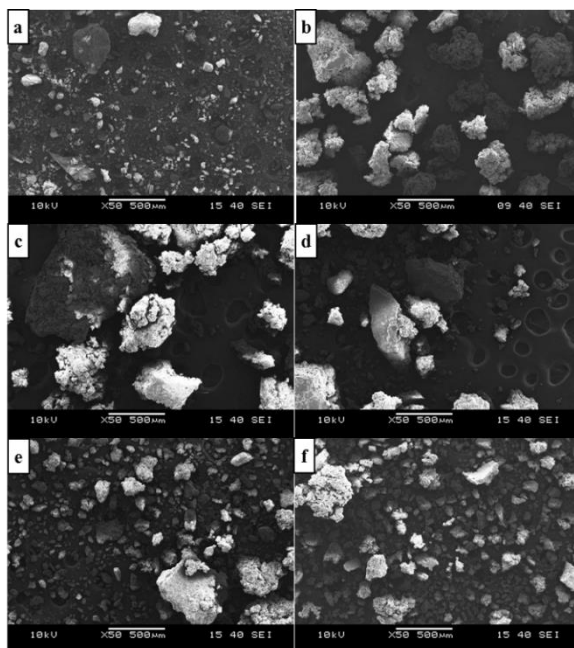
13. táblázat: A méretnövelés hatása a porfolyási tulajdonságokra

Gyártási paraméterek			Kifolyási idő (másodperc)	C.I.	H.A.	Porfolyási tulajdonság
Tömegáram (kg/h)	Fordulatszám (rpm)	Hőmérséklet (°C)				
Fizikai keverék			nem mérhető	28,65	1,40	gyenge
0,5	100	120	4,442 ± 0,015	8,17	1,09	kitűnő
3	600	120	4,646 ± 0,038	8,68	1,10	kitűnő
4,5	900	120	4,582 ± 0,014	9,78	1,11	kitűnő
8	900	120	6,123 ± 0,051	12,35	1,14	jó
8	900	150	4,729 ± 0,170	9,39	1,10	kitűnő

A vizsgálat eredményei alapján, a porfolyási tulajdonságok a méretnöveléssel nem változtak nagymértékben. Az esetek többségében kitűnő porfolyási tulajdonságot lehetett elérni, azonban a 8 kg/h gyártási sebesség mellett, 120°C-on kissé elkezdtek romlani a porfolyási tulajdonságok (bár az anyag továbbra is jó kategóriába tartozott). Ugyanennél a gyártási sebességnél magasabb hőmérsékleten, 150°C-on granulálva az anyagot a porfolyás ismét kiváló volt.

5.4.2.3 Morfológia vizsgálata

Az őrlött granulátumok morfológiáját ebben az esetben is pásztázó elektronmikroszkóppal vizsgáltam, melynek eredményei a 25. ábrán megtalálhatóak.



25. ábra: Pásztázó elektronmikroszkópos felvételek 50x nagyításban (a) a kiindulási porkeverékről és a 120°C-on (b) 0,5, (c) 3, (d) 4,5 és (e) 8 kg/h gyártási sebességgel előállított őrlött granulátumokról, valamint (f) a 150°C-on 8 kg/h gyártási sebességgel előállított őrlött granulátumokról

A képeken is megfigyelhető a nagyobb tömegáramoknál a kisebb részecskék megjelenése, azonban a granulátumok megjelenése minden esetben jól látható, és az átlagos szemcseméret továbbra is nagyobb a kiindulási porkeverékhez képest.

5.4.3 Tabletták vizsgálata

5.4.3.1 Mechanikai szilárdság

A méretnövelés során gyártott granulátumokból most is tablettákat préseltem 5 kN préserővel, az eredmények a 14. táblázatban vannak.

14. táblázat: A különböző gyártási sebességgel előállított granulátumokból préselt tabletták mechanikai tulajdonságai

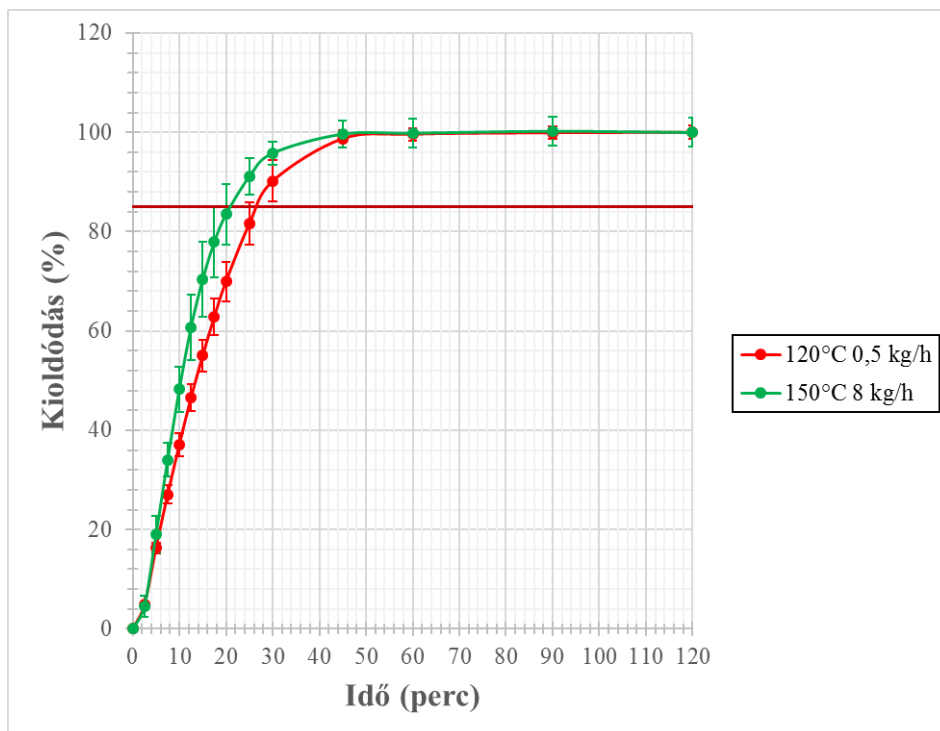
Gyártási paraméterek			Kopási veszteség (%)	Törési szilárdság (N)
Tömegáram (kg/h)	Fordulatszám (rpm)	Hőmérséklet (°C)		
Fizikai keverék			nem mérhető	nem mérhető
0,5	100	120	0,07	93,5 ± 11,47
3	600	120	0,01	83,3 ± 10,03
4,5	900	120	0,12	88,2 ± 8,07
8	900	120	0,25	63,2 ± 10,76
8	900	150	0,13	85,4 ± 18,65

Az eredményekből látszik, hogy a méretnövelés során a tabletták mechanikai tulajdonságai egészen 4,5 kg/h-s gyártásig nem változtak számottevően és megfelelőek voltak. 8 kg/h-nál 120°C-on azonban elkezdett leromlani a tabletták törési szilárdsága, megnőtt a kopási vesztesége. Ezen a hőmérséklet megemlése 150°C-ra ismét segített és visszaállította a megfelelő törési és kopási értékeket. Így a gyártási sebességet a többszörösére növelve, 8 kg/h gyártási sebesség alkalmazásával is sikerült megfelelő mechanikai szilárdságú tablettákat gyártanom.

5.4.3.2 Kioldódás

Ahhoz, hogy a méretnövelést sikeresnek mondhassam, még meg kellett vizsgálnom, hogy ennél a nagy, többszörösére növelt tömegáramnál is azonnali-e a hatóanyag kioldódása,

ezért elvégeztem a 8 kg/h gyártási sebességgel és 150°C-on készített granulátumokból gyártott tabletták kioldódási vizsgálatát. A 26. ábrán láthatóak a kioldódási vizsgálatok eredményei.



26. ábra: A méretnövelés során gyártott tabletták kioldódási profilja

Az eredményekből látható, hogy 8 kg/h gyártási sebesség mellett 150°C-on, nagy volumenű termelés során azonnali kioldódású tablettákat sikerült gyártani, így elértem a munkám fő célját.

6 Összefoglalás

Bár a folyamatos technológiák egyre nagyobb teret nyernek a gyógyszeriparban, széleskörű elterjedésük még lassú folyamat, alapos kutatást igényel. Kiemelten fontos az olyan összetett rendszerek fejlesztése, amelyek egy egységként, folyamatos üzemben tudnak működni. Az ikercsigás olvadék granulálás egy különösen ígéretes módszer, mely kulcslépése lehet szilárd gyógyszerkészítmények előállításának. Folyamatos technológia révén az ikercsigás granuláló is összekapcsolható más, szintén folyamatos rendszerekkel, így összetett rendszereket hozva létre, azonban ilyen téren még kevesebb publikáció született.

TDK munkám célja egy olyan, ikercsigás olvadék granuláláson alapuló összetett rendszer létrehozása volt, mely a poradagolástól egészen a tablettázásig egy egységként, folyamatos üzemmódban működik. Különös hangsúlyt fektettem a rendszer méretnövelésére, valamint az in-line, valós idejű nyomon követésre is.

Munkám során sikerrel alkottam meg egy integrált, folyamatos rendszert, mely tartalmazta az olvadék granulálást követő folyamatos hűtést, őrlést („regranulálást”) és tablettázást is. Alkalmazásával javítani tudtam a kiindulási porkeverék porfolyási tulajdonságait és préselhetőségét. A rendszer alkalmazásával előállított tabletták megfelelőek voltak, nagy törési szilárdsággal, kis kopási veszteséggel és azonnali kioldódással rendelkeztek. A tablettázás során az is bebizonyosodott, hogy a kötőanyag 15%-os mennyisége a keverékben lubrikánsként viselkedik, így nincs szükség a tablettázás előtt egy plusz technológiai lépésre, ahol hozzáadják a szükséges lubrikánst a keverékhez.

A szemcseméret-eloszlást in-line is nyomon tudtam követni képelemzés segítségével, az eredmények azonos tendenciát mutattak az off-line mérés eredményeivel. Amellett, hogy a módszer egy kiegészítő mérésként funkcionált a nagyméretű granulátumok szemcseméretének mérésére, segítségével valós időben tudtam követni a folyamatot, ellenőrizve a granulátumok minőségét.

Végül a méretnövelési kísérleteket is sikerrel végeztem el, 0,5 kg/h tömegáramról 8 kg/h tömegáramra sikerült növelni az adagolást a termék minőségének romlása nélkül. Továbbá a kísérletek alatt hőkamerával és kontakthőmérővel megbizonyosodtam arról, hogy a folyamatos hűtő kapacitása a méretnövelés során is megfelelő volt.

A jövőben szeretném a granulátumok hatóanyag-tartalmának egységességét, illetve egyéb fizikai jellemzőit in-line, valós időben nyomon követni (például NIR és Raman

spektroszkópia alkalmazásával), majd akár a kapott eredményekből visszacsatolni a rendszerre, ezzel is biztosítva a folyamat optimális működését. Valamint tervezek olyan kísérletet is elvégezni, ahol az alacsony olvadáspontú kötőanyagot már olvadt állapotban juttatom be az ikercsigás granulálóba, és megvizsgálni, ez miben változtatja meg a folyamatot.

7 Irodalomjegyzék

- [1] A. Adamo *et al.*, “On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system,” *Science*, vol. 352, no. 6281, pp. 61–67, Apr. 2016, doi: 10.1126/SCIENCE.AAF1337.
- [2] S. D. Schaber, D. I. Gerogiorgis, R. Ramachandran, J. M. B. Evans, P. I. Barton, and B. L. Trout, “Economic analysis of integrated continuous and batch pharmaceutical manufacturing: A case study,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 50, no. 17, pp. 10083–10092, Sep. 2011, doi: 10.1021/IE2006752/ASSET/IMAGES/IE-2011-006752_M005.GIF.
- [3] J. S. Srai, C. Badman, M. Krumme, M. Futran, and C. Johnston, “Future Supply Chains Enabled by Continuous Processing-Opportunities Challenges May 20–21 2014 Continuous Manufacturing Symposium,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 104, no. 3, pp. 840–849, Mar. 2015, doi: 10.1002/jps.24343.
- [4] C. Badman and B. L. Trout, “Achieving Continuous Manufacturing May 20–21 2014 Continuous Manufacturing Symposium,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 104, no. 3, pp. 779–780, Mar. 2015, doi: 10.1002/JPS.24246.
- [5] S. Mascia *et al.*, “End-to-End Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals: Integrated Synthesis, Purification, and Final Dosage Formation,” *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 52, no. 47, pp. 12359–12363, Nov. 2013, doi: 10.1002/ANIE.201305429.
- [6] K. Plumb, “Continuous Processing in the Pharmaceutical Industry: Changing the Mind Set,” *Chem. Eng. Res. Des.*, vol. 83, no. 6 A, pp. 730–738, Jan. 2005, doi: 10.1205/CHERD.04359.
- [7] M. Wang and F. Jie, “Managing supply chain uncertainty and risk in the pharmaceutical industry,” <https://doi.org/10.1177/0951484819845305>, vol. 33, no. 3, pp. 156–164, Jun. 2019, doi: 10.1177/0951484819845305.
- [8] S. Jain and S. John, “Quality by design (QBD): A comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development,” *Artic. Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2014, Accessed: Oct. 06, 2022. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/280019162>.
- [9] L. X. Yu, “Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control,” *Pharm. Res.*, vol. 25, no. 4, pp. 781–791, Apr. 2008, doi:

10.1007/S11095-007-9511-1.

- [10] S. L. Lee *et al.*, “Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production,” *J. Pharm. Innov.*, vol. 10, no. 3, pp. 191–199, Sep. 2015, doi: 10.1007/S12247-015-9215-8/TABLES/1.
- [11] H. Leuenberger, “New trends in the production of pharmaceutical granules: batch versus continuous processing,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 52, no. 3, pp. 289–296, Nov. 2001, doi: 10.1016/S0939-6411(01)00199-0.
- [12] Fda and Cder, “Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA,” 2004, Accessed: Sep. 01, 2022. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- [13] K. Ray and W. Bachelor, “The business case for continuous manufacturing of pharmaceuticals,” 2010, Accessed: Sep. 02, 2022. [Online]. Available: <https://dspace.mit.edu/handle/1721.1/59190>.
- [14] A. Domokos, B. Nagy, B. Szilágyi, G. Marosi, and Z. K. Nagy, “Integrated Continuous Pharmaceutical Technologies - A Review,” *Org. Process Res. Dev.*, vol. 25, no. 4, pp. 721–739, Apr. 2021, doi: 10.1021/ACS.OPRD.0C00504.
- [15] I. R. Baxendale *et al.*, “Achieving Continuous Manufacturing: Technologies and Approaches for Synthesis, Workup, and Isolation of Drug Substance May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 104, no. 3, pp. 781–791, Mar. 2015, doi: 10.1002/JPS.24252.
- [16] L. Rogers and K. F. Jensen, “Continuous manufacturing – the Green Chemistry promise?,” *Green Chem.*, vol. 21, no. 13, pp. 3481–3498, Jul. 2019, doi: 10.1039/C9GC00773C.
- [17] L. L. Simon, A. A. Kiss, J. Cornevin, and R. Gani, “Process engineering advances in pharmaceutical and chemical industries: digital process design, advanced rectification and continuous filtration,” *Curr. Opin. Chem. Eng.*, vol. 25, pp. 114–121, Sep. 2019, doi: 10.1016/J.COCHE.2019.02.005.
- [18] M. M. Nasr *et al.*, “Regulatory Perspectives on Continuous Pharmaceutical Manufacturing: Moving From Theory to Practice: September 26-27, 2016, International Symposium on the Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals,” *J. Pharm. Sci.*, vol.

- 106, no. 11, pp. 3199–3206, Nov. 2017, doi: 10.1016/J.XPHS.2017.06.015.
- [19] Q. Su *et al.*, “A perspective on Quality-by-Control (QbC) in pharmaceutical continuous manufacturing,” vol. 125, pp. 216–231, Jun. 2019, doi: 10.1016/J.COMPHEMENG.2019.03.001.
- [20] J. Wahlich, H. Takeuchi, O. Korhonen, and T. Ervasti, “Review: Continuous Manufacturing of Small Molecule Solid Oral Dosage Forms,” *Pharm.* 2021, Vol. 13, Page 1311, vol. 13, no. 8, p. 1311, Aug. 2021, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS13081311.
- [21] CHMP, “Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report,” 2015, Accessed: Sep. 29, 2022. [Online]. Available: www.ema.europa.eu/contact.
- [22] L. X. Yu and M. Kopcha, “The future of pharmaceutical quality and the path to get there,” *Int. J. Pharm.*, vol. 528, no. 1–2, pp. 354–359, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2017.06.039.
- [23] “Pharma’s slow embrace of continuous manufacturing | BioPharma Dive.” <https://www.biopharmadive.com/news/pharmas-slow-embrace-of-continuous-manufacturing/532811/> (accessed Oct. 03, 2022).
- [24] V. Vanhoorne and C. Vervaet, “Recent progress in continuous manufacturing of oral solid dosage forms,” *Int. J. Pharm.*, vol. 579, p. 119194, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2020.119194.
- [25] C. Badman *et al.*, “Why We Need Continuous Pharmaceutical Manufacturing and How to Make It Happen,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 108, no. 11, pp. 3521–3523, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.xphs.2019.07.016.
- [26] “Janssen Embraces Continuous Manufacturing for Prezista | Pharma Manufacturing.” <https://www.pharmamanufacturing.com/production/continuous/article/11318971/janssen-embraces-continuous-manufacturing-for-prezista> (accessed Sep. 29, 2022).
- [27] S. P. Simonaho, J. Ketolainen, T. Ervasti, M. Toiviainen, and O. Korhonen, “Continuous manufacturing of tablets with PROMIS-line — Introduction and case studies from continuous feeding, blending and tableting,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 90, pp. 38–46, Jul. 2016, doi: 10.1016/J.EJPS.2016.02.006.

- [28] P. McKenzie, S. Kiang, J. Tom, A. Erik Rubin, and M. Futran, “Can pharmaceutical process development become high tech?,” *AIChE J.*, vol. 52, no. 12, pp. 3990–3994, Dec. 2006, doi: 10.1002/AIC.11022.
- [29] L. L. Simon *et al.*, “Assessment of Recent Process Analytical Technology (PAT) Trends: A Multiauthor Review,” *Org. Process Res. Dev.*, vol. 19, no. 1, pp. 3–62, Jan. 2015, doi: 10.1021/OP500261Y.
- [30] Fda, “Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, manufacturing, and Quality Assurance,” 2004, Accessed: Sep. 02, 2022. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/cvm/guidance/published.html>.
- [31] “FDA statement on FDA’s modern approach to advanced pharmaceutical manufacturing | FDA.” <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-fdas-modern-approach-advanced-pharmaceutical-manufacturing> (accessed Sep. 02, 2022).
- [32] B. Szilagyi, A. Eren, J. L. Quon, C. D. Papageorgiou, and Z. K. Nagy, “Application of Model-Free and Model-Based Quality-by-Control (QbC) for the Efficient Design of Pharmaceutical Crystallization Processes,” *Cryst. Growth Des.*, vol. 20, no. 6, pp. 3979–3996, Jun. 2020, doi: 10.1021/ACS.CGD.0C00295/ASSET/IMAGES/LARGE/CG0C00295_0002.JPEG.
- [33] B. Szilágyi, Á. Borsos, K. Pal, and Z. K. Nagy, “Experimental implementation of a Quality-by-Control (QbC) framework using a mechanistic PBM-based nonlinear model predictive control involving chord length distribution measurement for the batch cooling crystallization of L-ascorbic acid,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 195, pp. 335–346, Sep. 2018, doi: 10.1016/J.CES.2018.09.032.
- [34] V. Pauli, Y. Roggo, P. Kleinebudde, and M. Krumme, “Real-time monitoring of particle size distribution in a continuous granulation and drying process by near infrared spectroscopy,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 141, pp. 90–99, Aug. 2019, doi: 10.1016/J.EJPB.2019.05.007.
- [35] W. Meng *et al.*, “Advanced process design and understanding of continuous twin-screw granulation via implementation of in-line process analytical technologies,” *Adv. Powder Technol.*, vol. 30, no. 4, pp. 879–894, Apr. 2019, doi: 10.1016/J.APT.2019.01.017.
- [36] M. Fonteyne *et al.*, “Moisture and drug solid-state monitoring during a continuous drying process using empirical and mass balance models,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 87,

- no. 3, pp. 616–628, Aug. 2014, doi: 10.1016/J.EJPB.2014.02.015.
- [37] J. Harting and P. Kleinebudde, “Optimisation of an in-line Raman spectroscopic method for continuous API quantification during twin-screw wet granulation and its application for process characterisation,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 137, pp. 77–85, Apr. 2019, doi: 10.1016/J.EJPB.2019.02.015.
- [38] S. Shanmugam, “Granulation techniques and technologies: recent progresses,” *Bioimpacts*, vol. 5, no. 1, pp. 55–63, 2015, doi: 10.15171/BI.2015.04.
- [39] S. Oka *et al.*, “Analysis of the origins of content non-uniformity in high-shear wet granulation,” *Int. J. Pharm.*, vol. 528, no. 1–2, pp. 578–585, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2017.06.034.
- [40] K. Pitt and C. Sinka, “Chapter 16 Tableting,” *Handb. Powder Technol.*, vol. 11, pp. 735–778, Jan. 2007, doi: 10.1016/S0167-3785(07)80051-0.
- [41] P. Vaingankar and P. Amin, “Continuous melt granulation to develop high drug loaded sustained release tablet of Metformin HCl,” *Asian J. Pharm. Sci.*, vol. 12, no. 1, pp. 37–50, Jan. 2017, doi: 10.1016/J.AJPS.2016.08.005.
- [42] H. Chen, A. Aburub, and C. C. Sun, “Direct Compression Tablet Containing 99% Active Ingredient—A Tale of Spherical Crystallization,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 108, no. 4, pp. 1396–1400, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.xphs.2018.11.015.
- [43] G. Fülöp *et al.*, “Integrated twin-screw wet granulation, continuous vibrational fluid drying and milling: A fully continuous powder to granule line,” *Int. J. Pharm.*, vol. 594, p. 120126, Feb. 2021, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2020.120126.
- [44] P. Kleinebudde, “Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 58, no. 2, pp. 317–326, Sep. 2004, doi: 10.1016/J.EJPB.2004.04.014.
- [45] H. G. Kristensen and T. Schaefer, “Granulation: A Review on Pharmaceutical Wet-Granulation,” <http://dx.doi.org/10.3109/03639048709105217>, vol. 13, no. 4–5, pp. 803–872, 2008, doi: 10.3109/03639048709105217.
- [46] P. Suresh, I. Sreedhar, R. Vaidhiswaran, and A. Venugopal, “A comprehensive review on process and engineering aspects of pharmaceutical wet granulation,” *Chem. Eng. J.*, vol. 328, pp. 785–815, Nov. 2017, doi: 10.1016/J.CEJ.2017.07.091.

- [47] B. Van Melkebeke, B. Vermeulen, C. Vervaet, and J. P. Remon, "Melt granulation using a twin-screw extruder: A case study," *Int. J. Pharm.*, vol. 326, no. 1–2, pp. 89–93, Dec. 2006, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2006.07.005.
- [48] S. P. Forster, E. Dippold, and T. Chiang, "Twin-Screw Melt Granulation for Oral Solid Pharmaceutical Products," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 5, 2021, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS13050665.
- [49] T. Schaefer, P. Holm, and H. G. Kristensen, "Melt Granulation in A Laboratory Scale High Shear Mixer," <http://dx.doi.org/10.3109/03639049009115960>, vol. 16, no. 8, pp. 1249–1277, 2008, doi: 10.3109/03639049009115960.
- [50] Y. Haramiishi, Y. Kitazawa, M. Sakai, and K. Kataoka, "[Study on fluidized melt-granulation. I. Examination of the factors on the granulation]," *Yakugaku Zasshi*, vol. 111, no. 9, pp. 515–523, 1991, doi: 10.1248/YAKUSHI1947.111.9_515.
- [51] E. I. Keleb, A. Vermeire, C. Vervaet, and J. P. Remon, "Twin screw granulation as a simple and efficient tool for continuous wet granulation," *Int. J. Pharm.*, vol. 273, no. 1–2, pp. 183–194, Apr. 2004, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2004.01.001.
- [52] C. J. Rauwendaal, "Analysis and experimental evaluation of twin screw extruders," *Polym. Eng. Sci.*, vol. 21, no. 16, pp. 1092–1100, Nov. 1981, doi: 10.1002/PEN.760211608.
- [53] A. Eitzlmayr and J. Khinast, "Co-rotating twin-screw extruders: Detailed analysis of conveying elements based on smoothed particle hydrodynamics. Part 1: Hydrodynamics," *Chem. Eng. Sci.*, vol. 134, pp. 861–879, Sep. 2015, doi: 10.1016/J.CES.2015.04.055.
- [54] A. S. El Hagrasy and J. D. Litster, "Granulation rate processes in the kneading elements of a twin screw granulator," *AIChE J.*, vol. 59, no. 11, pp. 4100–4115, Nov. 2013, doi: 10.1002/AIC.14180.
- [55] N. Kittikunakorn, C. Sun, and F. Zhang, "Effect of screw profile and processing conditions on physical transformation and chemical degradation of gabapentin during twin-screw melt granulation," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 131, pp. 243–253, 2019, doi: 10.1016/j.ejps.2019.02.024.
- [56] N. Kittikunakorn, T. Liu, and F. Zhang, "Twin-screw melt granulation: Current progress

- and challenges,” *Int. J. Pharm.*, vol. 588, p. 119670, Oct. 2020, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2020.119670.
- [57] B. Mu and M. R. Thompson, “Examining the mechanics of granulation with a hot melt binder in a twin-screw extruder,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 81, pp. 46–56, Oct. 2012, doi: 10.1016/J.CES.2012.06.057.
- [58] T. Monteyne, J. Vancoillie, J. P. Remon, C. Vervaet, and T. De Beer, “Continuous melt granulation: Influence of process and formulation parameters upon granule and tablet properties,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 107, pp. 249–262, Oct. 2016, doi: 10.1016/J.EJPB.2016.07.021.
- [59] T. Liu, N. Kittikunakorn, Y. Zhang, and F. Zhang, “Mechanisms of twin screw melt granulation,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 61, Feb. 2021, doi: 10.1016/J.JDDST.2020.102150.
- [60] H. Zhai, S. Li, D. S. Jones, G. M. Walker, and G. P. Andrews, “The effect of the binder size and viscosity on agglomerate growth in fluidised hot melt granulation,” *Chem. Eng. J.*, vol. 164, no. 2–3, pp. 275–284, Nov. 2010, doi: 10.1016/J.CEJ.2010.08.056.
- [61] T. Liu *et al.*, “Effect of Hydroxypropyl Cellulose Level on Twin-Screw Melt Granulation of Acetaminophen,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 21, no. 7, Oct. 2020, doi: 10.1208/S12249-020-01785-Y.
- [62] M. Liang, H. E. Huff, and F. H. Hsieh, “Evaluating Energy Consumption and Efficiency of a Twin-Screw Extruder,” *J. Food Sci.*, vol. 67, no. 5, pp. 1803–1807, Jun. 2002, doi: 10.1111/J.1365-2621.2002.TB08726.X.
- [63] J. P. Lakshman, J. Kowalski, M. Vasanthavada, W. Q. Tong, Y. M. Joshi, and A. T. M. Serajuddin, “Application of Melt Granulation Technology to Enhance Tabletting Properties of Poorly Compactible High-Dose Drugs,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 100, no. 4, pp. 1553–1565, Apr. 2011, doi: 10.1002/JPS.22369.
- [64] R. Á. Fazekas, “Folyamatos olvadákos granulálás gyógyszeripari alkalmazása,” 2019.
- [65] A. Hermans *et al.*, “Approaches for Establishing Clinically Relevant Dissolution Specifications for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms,” *AAPS J.*, vol. 19, no. 6, pp. 1537–1549, Nov. 2017, doi: 10.1208/S12248-017-0117-1/FIGURES/6.

Köszönetnyilvánítás

Itt szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre. Először is szeretném megköszönni konzulensemnek, Záhonyi Petrának, hogy szakértelmével és odaadásával, valamint jó tanácsaival segítette a kísérletek során mindennapjaimat. Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Nagy Zsombor Kristófnak, aki folyamatosan támogatott a munkám során. Köszönet illeti Madarász Lajost, aki nélkül a rendszer in-line, valós időben való nyomon követése nem jöhetett volna létre. Nem utolsó sorban pedig szeretném megköszönni a FirePharma Kutatócsoport valamennyi tagjának a támogatását.

A munka a 2019-1.3.1-KK-2019-00004 számú projekt keretén belül a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, a 2019-1.3.1-KK pályázati program finanszírozásában valósult meg.

