



Elektrosztatikus szálképzéssel előállított minták feldolgozása félfolyamatos úton

Szabó Edina¹, Záhonyi Petra¹, Csontos István¹, Démuth Balázs¹, Gyürkés Martin¹, Farkas Attila¹, Marosi György¹, Nagy Zsombor Kristóf¹

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111, Budapest, Műgyetem rkp., 3.



Fire pharma

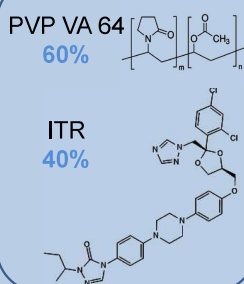
Bevezetés

- Az elektrosztatikus szálképzés kiváló módszer hatóanyag-tartalmú amorf szilárd diszperziók előállítására, melyek kioldódási tulajdonságai lényegesen jobbak, mint a kristályos hatóanyagé¹.
- A leggyakoribb gyógyszerforma, a tabletta előállításához elengedhetetlen a szálas minták őrlése, majd a rossz porfolyási tulajdonságok javítása segédanyagokkal történő homogenizálással².
- A hatékony termelés eléréséhez pedig ígéretes lehet folyamatos technológiák alkalmazása, melynek során kulcs lépés a szálas anyagok megfelelő adagolása a homogenizáló berendezésbe.
- A kritikus lépés kikerülésére munkánk során egy alternatív lehetőséget dolgoztunk ki.



Anyagok

- Az amorf szilárd diszperziók előállításához modell hatóanyagként itakonazolt (ITR) használtunk és ezt társítottuk polivinil-pirrolidon vinil-acetát (PVP VA 64) kopolimerrel.
- Oldószerként diklórmétán:etanol 2:1 arányú elegyét alkalmaztuk.



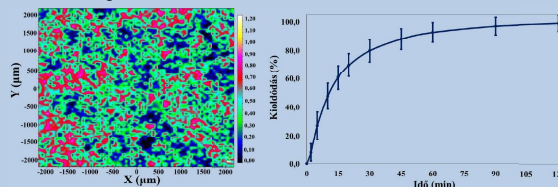
Módszerek

- A szálas termékek előállítására egy félüzemi méretű nagysebességű elektrosztatikus szálképző berendezést használtunk (HSES).
- A készülékhez közvetlenül két porleválasztó egység kapcsolódott.
- A kísérletek során használt analitikai módszerek: Raman-spektroszkópia, kioldódás teszt.



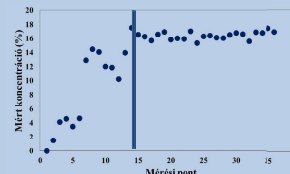
Eredmények

- Kísérleteink során a ciklon aljára helyezett gyűjtőedénybe előzetesen bemértük a tablettázási porkeveréket, mely a ciklonos gyűjtés során fellépő gázáramok hatására forgó mozgást végzett.
- Ezt a forgó mozgást használtuk ki a szálas anyag és a segédanyagok folyamatos homogenizálására.
- Kezdetben off-line tömegméréssel határoztuk meg a keletkező szálas termék mennyiségét.
- Raman-térképezéssel és kioldódás tesztel vizsgáltuk a porkeverék mikro-, illetve makro-homogenitását.



- Az on-line mennyiség meghatározáshoz Raman-spektroszkópiát alkalmaztunk.

- Kalibrációs minták (spektrum felvétel)
- Modell építés (MATLAB, PLS toolbox)
- Modell tesztelése



Összefoglalás

- Munkánk során tablettázási porkeverék és szálas anyag folyamatos homogenizálását valósítottuk meg a HSES készülékhez kapcsolódó ciklon aljára helyezett gyűjtőedényben.
- A keletkező szálas termék mennyiségének on-line meghatározására Raman-spektroszkópiás módszert fejlesztettünk.
- Az általunk fejlesztett rendszer automatizálható, így egy félfolyamatos gyártási mód valósítható meg szálas anyagot tartalmazó tabletták előállítására.



Irodalomjegyzék

- Yu DG. et al., J Control Release, 292, 91-110 (2018),
- Vass P. et al., Pharmaceutics 11, 329 (2019),

Elérhetőségek

1111 Budapest, Budafoki út 8. (F. II., mfsz., 016 D)

szabo.edina@mail.bme.hu +36 1 463 5797

Köszönetnyilvánítás

A munka a FIEK_16-1-2016-0007 számú projekt keretén belül a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, a "Felsőoktatási és Ipari Együttműködési Központ – Kutatási infrastruktúra fejlesztése – FIEK_16" pályázati program finanszírozásában valósult meg.

Az aggregátum könnyen feloldódik vízben és in vitro gyorsan kioldódik, ami jó jelnek bizonyult, ezt támasztották alá a fent említett vizsgálati módszerek. A részecskeméret eloszlás monodiszperz, a zéta potenciál megfelelő volt. Vizsgálataink sikeres nanoméretű hordozó rendszer kialakítására utalnak, a hatóanyagra jellemző saját pontok eltűntek, egy új anyagrendszer alakult ki.

Köszönetnyilvánítás

A konferenciárésztétel támogatásáért a Szegedi Gyógyszerészképzés Fejlesztéséért Alapítványnak szeretnék köszönetet mondani.

PO-28

Elektrosztatikus szálképzéssel előállított minták feldolgozása félfolyamatos úton

Szabó Edina*, Záhonyi Petra, Csontos István, Démuth Balázs, Gyürkés Martin, Farkas Attila, Nagy Zsombor Kristóf, Marosi György

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111, Budapest, Műegyetem rkp., 3.

Az elektrosztatikus szálképzés kiváló módszer hatóanyag-tartalmú amorf szilárd diszperziók előállítására, melyek kioldódási tulajdonságai lényegesen jobbak, mint a kristályos hatóanyag [1]. A szálalás termékek gyógyszerkészítménnyé alakítása azonban sok esetben kihívást jelenthet. A leggyakoribb forma, a tabletta előállításához például elengedhetetlen a szálalás minták őrlése, majd a rossz porfolyási tulajdonságok javítása segédanyagokkal történő homogenizálással [2]. A hatékony termelés eléréséhez pedig ígéretes lehet folyamatos technológiák alkalmazása, melynek során kulcslépés a szálalás anyagok megfelelő adagolása a homogenizáló berendezésbe. A kritikus lépés kikerülésére munkánk során egy alternatív lehetőséget dolgoztunk ki.

Modell hatóanyagként a Biofarmáciai Osztályozási Rendszer II. osztályába sorolható itrakonazol választottuk és ezt társítva polivinil-pirrolidon vinil-acetát kopolimerrel, amorf szilárd diszperziókat állítottunk elő nagysebességű elektrosztatikus szálképzés alkalmazásával. A szálképző készülékhez közvetlenül két porleválasztó egység kapcsolódott, melyek közül az első ciklon alkalmas volt a szálalás termékek folyamatos gyűjtésére. Az eljárás során fellépő gázáramlási viszonyoknak köszönhetően a termék állandó forgó mozgást végez a gyűjtőedényben, ami jól kihasználható a segédanyagokkal történő folyamatos homogenizáláshoz. Ebből kiindulva a gyűjtőbe előzetesen bemértük a tablettázási segédanyagokat és elindítottuk a szálképzést.

A keletkező termékek mennyiségét kezdetben off-line tömegméréssel követtük, amit később egy in-line módszerre cseréltünk. Ennek során a porkeverék szálalás anyag tartalmát Raman-spektroszkópiás módszerrel folyamatosan, a gyártás közben figyeeltük.

Irodalom

1. Yu DG., Li JJ., Williams G.R., Zhao M. *Journal of Controlled Release* 292 (2018), 91-110
2. Vass P., Hirsch E., Kóczyán R., Démuth B., Farkas A., Fehér C., Szabó E., Németh Á., Andersen S.K., Vigh T., Verreck G., Csontos I., Marosi G., Nagy Z.K. *Pharmaceutics* 11 (2019), 329