



**Kristályosítási és
Gyógyszerformulálási Szakosztály
14. Kerekasztal Konferenciája**

PROGRAMFÜZET

Pécs

2022. szeptember 8 – 9.



FLEXTRALAB



**A Kristályosítási és Gyógyszerformulálási
Szakosztály nevében köszönjük a**

Angeltest

Flextralab

Kvalitex

Mettler Toledo

MKE

Pécsi Tudományegyetem

**konferenciánk megrendezéséhez nyújtott
támogatását!**

Helyszín:

HOTEL LATERUM

7633 Pécs, Hajnóczy u. 37-39.

PROGRAM

1. nap 2022. szeptember 8.

9⁰⁰ – Regisztráció

10⁰⁰ – 10¹⁰ Megnyitó:

Demeter Ádám

Széchenyi Aleksandar

Délelőtti szekció

10¹⁰–10³⁰ Kimmo Leppänen, Keith Racman (Mettler-Toledo):

Unwanted crystallization behaviour and what information spectroscopy and in-situ imaging can bring

10³⁰ – 10⁵⁰ Lauerné Fazekas Éva (Unitester Kft.):

Gyors és megbízható stabilitás vizsgálat a gyógyszerformuláláshoz diszperziók és emulziók esetén

10⁵⁰–11⁵⁰

Mátravölgyi Béla

(BME, Szerves Kémia és Technológia

Tanszék, adjunktus)

Enantiomerválasztás folyamatos kristályosítással: kihívások és lehetőségek egy hatékonyabb gyártástechnológiára



Mátravölgyi Béla a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Karán szerzett vegyészmérnöki diplomát 2007-ben, majd PhD fokozatot 2012-ben. 2012-től a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékének oktatója. Kutatómunkája két fő területre terjed; heterociklusos vegyületek fémorganikus reagensekkel megvalósítható funkcionálisításának vizsgálata, valamint királis vegyületek izomereinek enantiomertiszta formában való előállítás. Ez utóbbi esetben enantioszelektív katalizátorok kifejlesztésében, és diasztereomersó-képzéses rezolválási módszerek kidolgozásában ért el eredményeket. Gyógyszeripari partnerekkel együttműködve jelenleg is több originális és generikus projektben vesz részt, gyógyszerhatóanyagok, illetve gyógyszerhatóanyag-jelöltek intermediereinek rezolválásában. Kutatómunkája az elmúlt években a folytonos gyártástechnológiák irányába is kiterjed, mely nem csak preparatív szerves kémiai technológiák területén, hanem a kristályosítások, köztük a disztereomersó-képzéses kristályosítással megvalósítható rezolválások esetén is számos kutatási-fejlesztési lehetőséget kínál. Számos BSc., MSc. és PhD. hallgató mentorálása, nemzetközi folyóiratcikkek, szabadalmak és két egyetemi tankönyv társszerzősége, hazai és nemzetközi kutatási pályázatokban való részvétel fűződik munkásságához.

11⁵⁰ – 13⁰⁰ Kerekasztal beszélgetés

Moderátor: Pataki Hajnalka (BME, Szerves Kémiai és Technológia Tanszék, egyetemi adjunktus) és Szilágyi Botond (BME, Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék)

13⁰⁰ – 13¹⁰ Tájékoztató a PTE intézetek látogatásáról

2 csoport 25 fő, 1-1 helyszín

13¹⁰ – 14¹⁰ Ebéd

15⁴⁰ Intézetek bemutatása

(indulás 15³⁰-kor a Hotel **Laterum** parkolójából)

**A Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar,
Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézetének bemutatása**

1.Csoport 15⁴⁰ – 16²⁵

2.Csoport 16⁴⁰ – 17²⁵

PTE 3D Nyomtatási és Vizualizációs központ meglátogatása és bemutatása (<https://pte3d.hu/>)

2.Csoport 15⁴⁰ – 16²⁵

1.Csoport 16⁴⁰ – 17²⁵

20⁰⁰ – 22⁰⁰ Borvacsora

(indulás 19¹⁵-kor a Hotel **Laterum** parkolójából, visszatérés 22³⁰-23⁰⁰ között)

2. nap 2022. szeptember 9.

8⁴⁰ – 10⁴⁰

Elnök: Demeter Ádám

1. 8⁴⁰ – 9⁰⁰

Bényei Attila (DE):

**Az abszolút konfiguráció meghatározása egykristály
röntgendiffrakciós módszerrel**

2. 9⁰⁰ – 9²⁰

**Khoa Dang Tran (Peninsula University of
Technology), Petra Jurkinya, Yamkela Nomnganga, Nikoletta
Báthori, Attila Bényei:**

Cocrystals of Furosemide and their Polymorphs

3. 9²⁰ – 9⁴⁰

**Holczbauer T., Varga B., Herbay R., Székely G.,
Madarász J., Mátravölgyi B., Fogassy E., Keglevich G., Bagi P.:**

**TADDOL származékkal rezolvált királis foszfinoxidok
egykristály szerkezeteinek vizsgálata**

4. 9⁴⁰ – 10⁰⁰

**Bánhegyi Dorottya Fruzsina, (BME) Pálovics
Emese:**

**Mivel, miért és hogyan befolyásolható a királis-királis
felismerés?**

5. 10⁰⁰ – 10²⁰

**Bosits Miklós Hunor (BME, Richter) Szalay
Zsófia, Pataki Hajnalka és Demeter Ádám:**

Kristályosításon alapuló rezolválási eljárások tervezése

6. 10²⁰ – 10⁴⁰

**Orosz Álmos Botond (BME), Pusztai Éva,
Bosits Miklós Hunor, Pataki Hajnalka, Szalay Zsófia, Demeter
Ádám, Szilágyi Botond:**

**Populációmérlegalapú modellezés pregabalin
diasztereomer sóinak kristályosítással történő
elválasztásához**

10⁴⁰ – 11⁰⁰

Szünet

11⁰⁰ – 12⁴⁰

Elnök: Markovits Imre

7. 11⁰⁰ – 11²⁰

**Cseh Martin (SZTE), Vajda Balázs, Csóka
Ildikó, Katona Gábor:**

**Additív gyártástechnológiával előállított mikrotűs
rendszerek fejlesztése intranazális alkalmazás céljából**

8. 11²⁰ – 11⁴⁰

**Pál Szilárd (PTE), Kopcsányi Márton, Maróti
Péter, Széchenyi Aleksandar, Ferenczi Krisztina
3D nyomtatással készített gasztroretentív hatóanyag-leadó
rendszerek előállítása és vizsgálata**

9. 11⁴⁰ – 12⁰⁰

**Kopcsányi Márton (PTE), Maróti Péter,
Széchenyi Aleksandar, Ferenczi Krisztina, Pál Szilárd:
3D nyomtatással készített bukkális tabletták előállítása és
vizsgálata**

10. 12⁰⁰ – 12²⁰ Farkas Ferenc (EGIS), Hámosi Csaba,
Markovits Imre, Solymos Tamás

Egy rosszul oldódó hatóanyag-jelölt kristályosításának fejlesztése

11. 12²⁰ – 12⁴⁰ Szilágyi Botond (BME)

**Modell-alapú optimalizálásra épülő adatbányászat, mint
folyamattervezési stratégia: a kristályosítással kapcsolt
deracemizáció esete**

13⁰⁰ – 14⁰⁰ Ebéd

14¹⁵ – 16⁰⁰ Elnök: Széchenyi Aleksandar

14¹⁵ – 14³⁵ Ravi Hosein (Radleys)

Készülék bemutató

12. 14³⁵ – 15¹⁰ Lukács Gyula (EGIS)

HP hatóanyagfejlesztés az Egisben

13. 15¹⁰ – 15³⁰ Ficzer Máté (BME), Galata Dorián, Nagy
Zsombor

**Gépi látás és mesterséges intelligencia használata
filmtabletták és porkeverékek vizsgálata során**

14. 15³⁰ – 15⁵⁰ Haraszti Anna (BME), Szabó Edina, Farkas Attila,
Csontos István, Nagy Zsombor Kristóf, Marosi György

**Amorf szilárd diszperziók relaxációinak vizsgálata Raman-
spektroszkópiával**

15. 15⁵⁰ – 16¹⁰ Stoffán György Nimród, Szabó-Tacsi Kornélia,
Szilágyi Botond, Marosi György, Pataki Hajnalka

**Famotidin segédanyag kristályosítása folyamatos
technológiával**

16¹⁰ – 16³⁰

Szavazás a legjobb előadásra (1-15 előadások)

Szünet

A legjobb előadás díjának átadása

A konferencia zárása

1. Az abszolút konfiguráció meghatározása egykristály röntgendiffrakciós módszerrel

Bényei Attila

Debreceni Egyetem, Kémia Intézet, Fizikai Kémia Tanszék

A kiralitás és az abszolút konfiguráció meghatározása napjainkban elsőrendű kérdés a szintetikus kémiában. Az előadás bemutatja azokat az elméleti megfontolásokat, amik lehetővé teszik, hogy egykristály röntgendiffrakciós módszerrel meghatározzuk az abszolút konfigurációt mind a molekula, mind a rács vonatkozásában. A kiralitás definíciója után a diffrakció jelenségének különböző szintű leírásán keresztül eljutunk az alkalmazhatóság követelményeinek megértéséig. Saját kutatási eredményekből vett szemléletes sikeres és sikertelen példák segítik a módszer felhasználói szintű értelmezését. Az előadás a 6. Európai Krisztallográfiai Iskola (ECS6: European Crystallographic School, 2021) keretében bemutatott előadás rövidített változata.

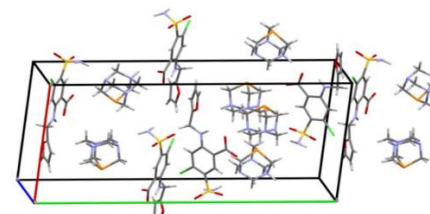
2. Cocrystals of Furosemide and their Polymorphs

Khoa Dang, Trana¹, Petra Jurkinya¹, Yamkela, Nomnganga²,
Nikoletta, Báthori², Attila, Bényei¹

¹, Debreceni Egyetem 4032 Debrecen, Egyetem tér 1,

², Cape Peninsula University of Technology, City of Cape Town,
Western Cape, South Africa 426

Furosemide is a generic diuretic drug which is prone to form different polymorphs and multicomponent crystals. Based on literature analogy several new cocrystals were prepared and characterised including powder and single crystal diffraction as well as thermoanalytical methods. Single crystals of Furosemide-picoline and Furosemide-urotropine derivatives could also be prepared and their structures were determined. In one case variable temperature powder and single crystal measurements verified the transformation of polymorphic forms of the cocrystal in solid state.



Cocrystal of Furosemide and 1,3,5-triaza-7-phosphoniatricyclo
[3.3.1.1.3,7] decane

3. TADDOL származékkal rezolvált királis foszfinoxidok egykristály szerkezeteinek vizsgálata

Holczbauer T.¹, Varga B.^{2a}, Herbay R.^{2a}, Székely G.^{3, 4},

Madarász J.^{2b}, Mátravölgyi B.^{2a}, Fogassy E.^{2a}, Keglevich G.^{2a},

Bagi P.^{2a}

¹Kémiai Krisztallográfia Kutatólaboratórium és Szerves Kémiai Intézet, Temészettudományi Kutatóközpont, Budapest 1117, Magyar tudósok körútja 2. ^{2a,b}Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, ^{2a}Szerves Kémia és Technológia Tanszék, ^{2b}Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Budapest 1111, Műegyetem rkp. 3. ³King Abdullah University of Science and Technology (KAUST), Physical Science and Engineering Division (PSE), Advanced Membranes and Porous Materials Center, Szaúd-Arábia, Thuwal, 23955–6900, ⁴The University of Manchester The Mill, Department of Chemical Engineering and Analytical Science, Egyesült Királyság, Manchester, Sackville Street, M1 3BB

Az elmúlt évtizedekben a királis foszfor (P)-sztereogén enantiomerek elválasztása intenzíven kutatott területté vált. A P-sztereogén enantiomereket a kémia számos területén alkalmazzák, mint például: királis katalízis, sztereoszelektív transzformáció és optikai felbontás.

Bagi Péter és munkatársai számos dialkil-aril-foszfín-oxidot szintetizáltak [1]. Több rezolválószer kipróbálásával gramm léptékű felbontást végeztek, és az enantiomereket (R,R)- vagy (S,S)-spiro-TADDOL-lal (-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-2,3-diilbisz difenil-metanol)).

A sorozat egyes diasztereomerjeit (pl.: metil-fenil-propil-foszfín-oxidot és etil-fenil-propil-foszfín-oxidot) kristályosítottuk, és egykristályos röntgendiffrakcióval megvizsgáltuk (SXR). Meghatároztuk a dialkil-aril-foszfín-oxidok abszolút konfigurációját

[2]. Az alábbiakban bemutatunk néhány, a TADDOL-lal képződött diasztereomert, ahol az SXR eredményeket megvizsgálva feltártuk az enantiomer felismerés fő kölcsönhatásait. A vizsgálathoz leginkább a Crystal explorer program Hirshfeld felület vizsgálatát és DFT számítását használtuk.

[1] Bagi, P. Ujj, V. Czugler, M. Fogassy, E. Keglevich, G. (2016). Dalton Trans., 45, 1823.

[2] Varga, B. Herbay, R. Székely, G. Holczbauer, T. Madarász, J. Mátravölgyi, B. Fogassy, E. Keglevich, G. Bagi, P. (2020). Eur. J. Org. Chem. 12, 1840.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal-NKFIH (OTKA PD 128504 sz. Holczbauer Tamás részére nyújtott) támogatásával készült.

4. Mivel, miért és hogyan befolyásolható a királis-királis felismerés?

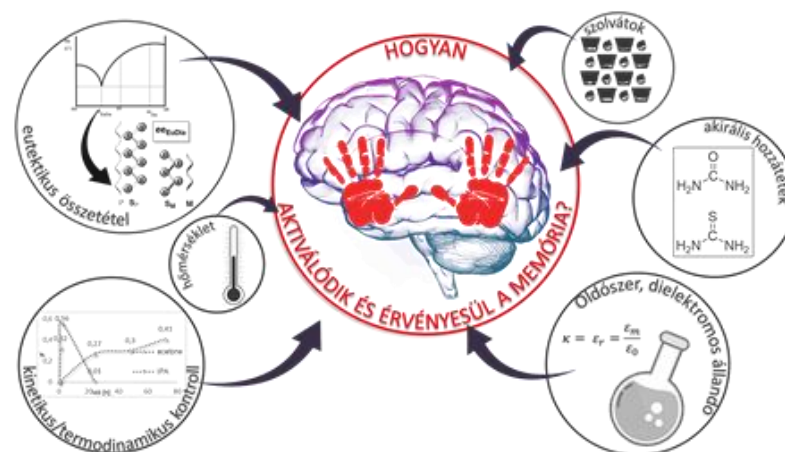
Bánhegyi Dorottya Fruzsina, Pálovics Emese

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
Vegyésszmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia
Tanszék

Az élet minden területén fellelhető királis molekulák enantiomerjeinek tiszta és gazdaságos elválasztása iránt egyre nagyobb az igény. A gyógyszeriparban előállított racém hatóanyagoknak legtöbbször csak az egyik enantiomerje rendelkezik a kívánt terápiás hatással, ezért elválasztásuk kellőképpen indokolt. A leggyakrabban alkalmazott és leg gazdaságosabb módszer az enantiomerek elválasztására a diasztereomer sóképzéses rezolválás.

Ha egy racém vegyületet egy rezolválóágensének alkalmas királis vegyülettel reagáltatunk, akkor a képződött diasztereomer sóból elkülöníthető enantiomerkeverék eutektikus összetételéből (eeEu) számítható az elérhető maximális rezolválhatóság (F). Ugyanez az érték kiszámítható és megjósolható a racém vegyület vagy a rezolválóágens enantiomerkeverékeinek oladási biner fázisdiagramjaiból számolt eutektikus összetételének ismeretében is. Ez azért lehetséges, mert az enantiomerek önszerveződésükkel (SDE) oldataikban M és P helicitású szupramolekuláris asszociátumokat képeznek, melynek konformer aránya megfelel az

enantiomerkeverék eutektikus összetételének. Tehát a részvételükkel kialakított diasztereomer sók sztöchiometriáját a rezolválóagens vagy a racém vegyület konformerjeinek arányával képes biztosítani. Munkánk során több esetben is tapasztaltuk, hogy az oldószernek illetve a szolvátoknak meghatározó szerepe van az elválasztások során. Az Amlodipin enantiomerek ismert elválasztásai alkalmával DMSO-ból, a DMAA-ból, valamint DMF-ből végzett kristályosításainál mindig az oldószerrel képzett diasztereomer szolvátok kristályosodnak ki. Ha ezek helyett a szolvátképző oldószer helyett rokon molekulaszerkezetű akirális hozzáadékokat alkalmazunk, akkor ezek az oldószer a gyógyszergyárakban is elfogadottabb IPA-ra vagy acetontra cserélhetőek.



5. Kristályosításon alapuló rezolválási eljárások tervezése

Bosits Miklós Hunor^{1,2}, Szalay Zsófia¹, Pataki Hajnalka², Demeter Ádám¹

¹Richter Gedeon Nyrt., Hatóanyag Morfológiai Osztály, Budapest

²BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budapest

Bár a rezolválás Pasteur óta ismert jelenség, tudásunk és eszköztárunk mára messzire került a mindössze egy csipeszt, egy mikroszkópot és sok türelmet igénylő elválasztási technikától. A terület fejlődése régóta kötődik a gyógyszeriparhoz, hiszen az enantiomerek farmakológiai hatása eltérhet, így érdemes és szükséges is ezek elválasztása.

A rezolválási technikák közül a kristályosításon alapuló módszerek terjedtek el legjobban, köszönhetően az egyszerű, könnyen alkalmazható és méretnövelhető technológiának. Legszélesebb körben a diasztereomersó-képzéses kristályosítást alkalmazzák, amely általában bármilyen sóképző vegyületnél használható. Az utóbbi évtizedben viszont a deracemizációs technikák megjelenésével előtérbe kerültek a konglomerátumokat képző vegyületek rezolválása, amely fellendítette a kokristályok előállításának és alkalmazásának kutatását is.

Előadásom célja egyrészt áttekinteni, hogy az utóbbi évek kutatásai alapján milyen elválasztási lehetőségei vannak egy kristályosítással

foglalkozó kutatónak, fejlesztőnek. Másrészt szeretném bemutatni, hogy hogyan értelmezhetjük ezeket a folyamatokat fázisdiagramok alapján, és meglévő tudásunkat hogyan használhatjuk fel egy kristályosítási folyamat tervezésénél. Példaként hozom az epilepsziaellenes, királis pregabalin l-borkősavval alkotott többkomponensű rendszerét, amely megfelelő ismerete a diasztereomersó-képzéses rezolválással kapcsolatos kutatásaink alapja.

6. Populációmérlegalapú modellezés pregabalin diasztereomer sóinak kristályosítással történő elválasztásához

Orosz Álmos Botond¹, Pusztai Éva³, Bosits Miklós Hunor^{1,2}, Pataki Hajnalka¹, Szalay Zsófia², Demeter Ádám², Szilágyi Botond³

¹ Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

² Richter Gedeon Nyrt., Hatóanyag Morfológiai Osztály

³ Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Mivel az enantiomerek biológiai aktivitása akár jelentősen is eltérhet, a nem kívánatos izomer jelenléte még a legkisebb mértékben sem megengedhető a kívánt termékminőség elérésének biztosításakor. Ez alapján az optikai tisztaság kielégítő mértékű elérését célzó gyógyszeripari technológiák esszenciális fontosságúak. Ezen technológiákra sokféle példát hozhatunk: enantiomerek elválasztására alkalmas módszer a királis kromatográfia, az indukált kristályosítás, valamint a diasztereomer sóképzéses rezolválás is. Az utóbbi technológia mely az izomerek szelektív kristályosításán alapul, nagyléptékű alkalmazhatósága miatt gyakran alkalmazott módszer a gyógyszeriparban. A kristályosítás mérnöki szempontból való tervezésével a további feldolgozási műveletek szempontjából kedvező módon befolyásolhatjuk a termék részecskeméret-

eloszlását és a kristályok alakját. A populációmérleg modellezéssel (Population Balance Modeling PBM) szimulálhatjuk a részecskékből álló rendszerek dinamikáját, optimalizálhatjuk a kristályosítási folyamatparamétereket, és precíz és robusztus folyamatszabályozást valósíthatunk meg. A PBM technikát sikerrel alkalmazták már indukált kristályosítási folyamatok terén enantiomerek elválasztásának modellezésére, azonban diasztereomer sóképzéses rezolválás modellezésére legjobb tudásunk szerint ismerünk példát a szakirodalomban. A PBM módszer már a '60-as évektől intenzíven fejlesztett témakör egyetemi kutatócsoportokban, azonban napjainkra már a gyógyszeripari szereplők is alkalmazzák a módszereket speciális folyamatszimulációs szoftvereken keresztül: ilyenek például a DynoChem®, a gCrystal® és a CrySiV® is, melyet ezen munka szerzői közül fejlesztenek.

Ezen munka célja a populációmérleg alapú modell fejlesztésének két megközelítési módjának összehasonlítása in-silico kísérleti terv segítségével. A két megközelítés a hagyományos, akadémiai és az ipari, szoftveres úton történő modellezés. A munka során a pregabalin gyógyszerhatóanyag diasztereomer sóképzéses rezolválásának folyamata került modellezésre a két megközelítéssel. Majd a két modellből szimulált in-silico kísérleti terv kiértékelésével nyert hatások alapján került összehasonlításra a két modell.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás az OTKA (FK138475) anyagi támogatása mellett a Richter Gedeon Nyrt. támogatásával valósult meg.

7. Additív gyártástechnológiával előállított mikrotűs rendszerek fejlesztése intranazális alkalmazás céljából

Cseh Martin, Vajda Balázs, Csóka Ildikó, Katona Gábor

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertudományi Kar,
Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

A mikrotűs rendszerek ígéretes megoldást nyújthatnak a bőrön, ill. nyálkahártyán keresztüli gyógyszerbevitel esetén. A szubkután injekciós eljárásokkal szembeni legnagyobb előnyük, hogy alkalmazásuk nem igényel szakszemélyzetet, illetve teljesen fájdalommentes, vagy nagyon kis fájdalommal jár – javítva ezzel is a betegadherenciát.

A mikrotűk előállítása már régóta a kutatók fókuszában áll, azonban az erre a célra használható szubsztraktív eljárások igen drágák és nem széles körben elterjedtek. Az additív gyártástechnológiák (3D nyomtatás) térhódításával azonban új előállítási lehetőségek nyíltak meg.

Csapatunk sztereolitográfias (SLA) technológiát alkalmazva állít elő különböző méretű és geometriájú mikrotűkből álló rendszereket (MNA – Microneedle Array). Célunk egy olyan 3D gyártástechnológiával előállított MNA kidolgozása, mely mind geometriai, mind méretbeli tulajdonságait tekintve könnyedén a megfelelő alkalmazási területhez igazítható.

Az általunk első körben megtervezett és vizsgált MNA rendszerek tűi két féle geometriával rendelkeztek: kúp, illetve négyzet alapú gúla. A tűk névleges magassága mindkét esetben 1000 μm , az alapból kiindulva alapátmérője (kúp), illetve alapélei (gúla) 400 μm , valamint 300 μm volt. Egy db MNA 10 x 10 db mikrotűt tartalmaztak 10 mm x 10 mm területen. A minták CAD modelljeit ShapR3D (iOs) szoftverben állítottuk elő, majd exportáltuk STL formátumba. A nyomtatás előkészítését, és a nyomtató paraméterezését a nyomtató hivatalos kezelőfelületén hajtottuk végre (3D Systems 3D Sprint). A minták előállítását egy 3D Systems ProJet 6000HD sztereolitográfias nyomtatóval végeztük XHD felbontásban. A nyomtatványokat utókezelés után egy Olympus DSX510 mikroszkóppal elemeztük. Mértük a kinyomtatott mikrotűk valós paramétereit, melyeket a modell névleges értékeivel hasonlítottunk össze.

Az optimális méretbeli és geometriai értékek elérése után a MNA-kat további vizsgálatoknak vetjük alá. Tervezzük textúra analízáló berendezéssel mérni a rendszer mechanikai tulajdonságait – különös tekintettel a bőrön és nyálkahártyán való alkalmazás miatt. A kész mikrotűket különböző formulációkkal szeretnénk impregnálni, majd penetrációs, illetve hatóanyag leadási vizsgálatokat tervezünk végezni.

8. 3D nyomtatással készített gasztroretentív hatóanyag-leadó rendszerek előállítása és vizsgálata

Kopcsányi Márton¹, Maróti Péter², Széchenyi Aleksandar¹, Ferenczi Krisztina¹, Pál Szilárd¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar,
Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

²Pécsi Tudományegyetem, Orvosi Népegészségtani Intézet,
Műveleti Medicina Tanszék

Ma már számos területen rutinszerűen alkalmazott technológiává vált a 3D nyomtatás, amely az egészségügy különböző területein is megjelent. Az első 3D technológiával nyomtatott tabletta 2015-ös megjelenése óta azonban a gyógyszergyártás területén megtorpant a fejlődés. A jelenleg viszonylagosan kis termelékenység, a korlátozott számban alkalmazható alapanyagok és a hatósági szabályozások számos megválaszolatlan kérdése miatt várhatóan sokáig kutatott terület lesz a 3D gyógyszernyomtatás. Az egyedi gyógyszerelés, a kórházi felhasználás, a ritka betegségek körüli gyógyszerfejlesztések, valamint a módosított hatóanyag-leadású készítmények területein minden bizonnyal jelentős jövő vár a 3D gyógyszerformákra.

Egyik fő kutatási területünk 3D gasztroretentív módosított hatóanyag-leadású rendszerek előállítása és vizsgálata volt. Az úszó hatóanyag-leadó rendszerek előállítására az úgynevezett Fused Deposition Modelling (FDM) technológiát alkalmaztuk. A 23 mm

hosszú, 10 mm széles és 10 mm magas oblong tabletták váza polyvinyl alkohol (PVA) filamentumból (1,75 mm) készült, 5%-10%-15%-20%-os belső kitöltöttséggel, 50 µm/réteg felbontású CraftUnique CraftBot PLUS nyomtatók alkalmazásával.

Vizsgálataink során a tabletták tisztított vízben és sósavban történő úszás közben mért felhajtóerejét detektáltuk és hasonlítottuk össze a váz különböző kitöltöttségei mellett átalakított KSV Sigma 701 tenziométer készülék alkalmazásával.

Az elvégzett kísérletek kiértékelése alapján a 3D technológiával előállított úszó hatóanyag-leadó rendszerek szignifikáns felhajtóerő növekedést mutattak.

Irodalom:

[1] Deepak M. Kalaskar, 3D Printing in Medicine, 2017, Woodhead Publishing, Pages 155-166

[2] Péter Diós, Tivadar Pernecker, Sándor Nagy, Szilárd Pál, Attila Dévay, Influence of different types of low substituted hydroxypropyl cellulose on tableting, disintegration, and floating behaviour of floating drug delivery systems, 2015, Saudi Pharmaceutical Journal, Pages 658-666

9. 3D nyomtatással készített bukkális tabletták előállítása és vizsgálata

Kopcsányi Márton¹, Maróti Péter², Széchenyi Aleksandar¹, Ferenczi Krisztina¹, Pál Szilárd¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar,
Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

²Pécsi Tudományegyetem, Orvosi Népegészségtani Intézet,
Műveleti Medicina Tanszék

Intézetünkben több kutatási terület is elindult a 3D nyomtatási technológiát alkalmazva.

Egyik kutatási területünk 3D bukkális hatóanyag-leadású rendszerek előállítása és vizsgálata volt. Az bukkális hatóanyag-leadó rendszerek előállítására az úgynevezett Fused Deposition Modelling (FDM) technológiát alkalmaztuk. A 10 mm átmérőjű és 1 mm magas tabletták váza polyvinyl alkohol (PVA) filamentumból (1,75 mm) készült, 100%-os belső kitöltöttséggel, 50 µm/réteg felbontású CraftUnique CraftBot PLUS PRO 3D nyomtatók alkalmazásával. A tablettákat három csoportra osztottuk és az egyes csoportokban lévő tablettákat három különböző koncentrációjú kitozán géllal vontuk be merítéses módszerrel. A kitozán gélekbe előzetesen diklofenák-nátriumot (DNA) adszorbeáltattunk.

Vizsgálataink során a bevont tabletták mukoadhéziós erejét detektáltuk mesterségesen előállított mucin gélen, a tabletták duzzadási sajátságait mértük műnyálban, illetve meghatároztuk a diklofenák-nátrium kioldódását 37°C-on, műnyál kioldóközegben.

Az elvégzett kísérletek kiértékelése alapján a 3D technológiával kinyomtatott bukkális tabletták esetében sikerült megfelelő mukadhezivitású tablettákat gyártani, illetve kitozán alapú géllel tovább növelni a mukoadhéziós erőt. A tabletták duzzadása megfelelt a bukkális tabletták követelményeinek. A hatóanyag kioldódása közel 100%-ban megtörtént 2 óra alatt.

Irodalom:

[1] Paolo Giunchedi, Claudia Juliano, Elisabetta Gavini, Massimo Cossu, Milena Sorrenti, Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug-loaded chitosan microspheres, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 53, Issue 2, 2002, Pages 233-239

[2] Santosh Koirala, Prabin Nepal, Govinda Ghimire, Rojina Basnet, Ishwori Rawat, Aashma Dahal, Jitendra Pandey, Kalpana Parajuli-Baral, Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal tablets of aceclofenac, Heliyon, Volume 7, Issue 3, 2021, e06439

[3] O. Esim, A. Savaser, C.K. Ozkan, Z. Bayrak, C. Tas, Y. Ozkan Effect of polymer type on characteristics of buccal tablets using factorial design, Saudi Pharmaceutical Journal, Volume 26, Issue 1, 2018, Pages 53-63

[4] Stephanie Baines, Imca S. Hensels, Deborah Talmi The use of 'artificial saliva' as a neutral control condition in gustatory research: Artificial saliva is not a neutral gustatory stimulus, Physiology & Behavior, Volume 229, 2021, 113254

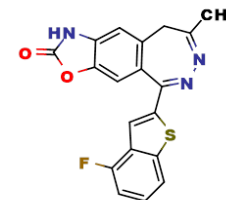
[5] Georgios K. Eleftheriadis , Christos Ritzoulis, Nikolaos Bouropoulos, Dimitrios Tzetzis, Dimitrios A. Andreadis, Johan Boetker, Jukka Rantanen, Dimitrios G. Fatouros. Unidirectional drug release from 3D printed mucoadhesive buccal films using FDM technology: In vitro and ex vivo evaluation. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Volume 144, November 2019, Pages 180-192

10. Egy rosszul oldódó hatóanyag-jelölt kristályosításának fejlesztése

Farkas Ferenc, Hámori Csaba, Markovits Imre, Solymos Tamás

Egis Gyógyszergyár Zrt.

Az afizagabar egy Egis originalitás, mely idegrendszeri hatását a GABA α 5 receptor gátlásával fejti ki. Klinikai vizsgálatait 2015-2019 közt végezték, stroke utáni betegek kognitív képességeinek javítása céljából.



A molekula a gyógyszeripari kristályosítások során általánosan alkalmazott oldószerekben rendkívül rosszul oldódik. Magas forráspontú oldószerből történő átkristályosítási módszer méretnövelése során a műveleti idők elhúzódtak és új szennyezések jelentek meg. Emiatt új, méretnövelhető kristályosítási eljárást dolgoztunk ki. A fejlesztés során új sókat és polimorfokat állítottunk elő, melyeket szintén bemutatunk.

11. Modell-alapú optimalásra épülő adatbányászat, mint folyamattervezési stratégia: a kristályosítással kapcsolt deracemizáció esete

Szilágyi Botond

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
Vegyésszmérnöki és Biomérnöki Kar

Királis gyógyszerhatóanyagoknál az eseteként eltérő biológiai aktivitásuk miatt kritikusán fontos az enantiomer tisztaság szigorú biztosítása. Erre több módszer áll rendelkezésre, a sztereó szelektív szintézisektől a királis kromatográfián át a diasztereomer só képzéses kristályosításig. Újabban a konglomerátumképző entantiomerek esetén (amelyek adott körülmények között királisan tiszta kristályokat képeznek) racemizációs reakcióval kapcsolt kristályosítást alkalmaztak, ami lehetővé teszi optikailag tiszta termék gazdaságos előállítását. A módszerben komoly potenciál rejlik az enantiomer tisztaság melletti szimultán polimorf és szemcseméret szabályozás lehetősége miatt. Hátrányaként említendő, hogy a királis vegyületek mindössze ~10-15 %-a konglomerátumképző. Az utóbbi évek úttörő kutatásai megmutatták, hogy a másodlagos gócképződés jelentősen csökkenti a deracemizáció időtartamát, amelyet gyors érlelési ciklusokkal értek el. Ezek viszont nem vették figyelembe a termék szemcsés tulajdonságait, valamint az érlelési ciklusokhoz társuló magas energiaigényt. A nedvesmalom az intenzív gócképző szerepével hivatott a deracemizációt gyorsítani, miközben a kristályosító a szemcsés tulajdonságok állítására hangolható.

A folyamatot populáció mérleg-modellel írjuk le, a nagyfelbontású véges térfogat módszerrel numerikusan oldjuk meg C környezetben implementálva. A folyamat működését, mint a hőmérséklet és őrlési profilok időbeli alakulása, több célnak megfelelően optimalizáljuk globális szélsőértékkeresővel. A legfontosabb cél a termék enantiomer tisztaságának maximálása, de másodlagos célokként tűztük ki az energiaigény közvetett minimálását, a D10 méret maximálását, a szemcseméret eloszlás szélességének (span) minimálását és az őrlés minimálását (avagy: csak akkor használjunk külső malmot, amikor az a többi cél eléréséhez nélkülözhetetlen). Parametrikus optimalizálást végeztünk: 5 folyamat, és 3 kinetikai paramétert variáltunk. Előbbiek a sarzsidő, a működési hőmérséklet tartomány, az oltókristály mérete, mennyisége és enantiomer tisztasága, utóbbiak a gócképződési, növekedési és racemizációs sebességi állandók voltak. Ebből a 8 paraméterből két szintes centrál kompozit tervet építettünk, amely minden pontjában (összesen 429) elvégeztük a folyamat többcélú, dinamikus optimalizálását. Az így generált szintetikus adatbázis különböző kiindulási folyamatparaméterek mellett tartalmazza az integrált rendszer optimális működését, valóság-hű kristályosítási-kémiai dinamikus viselkedések széles spektrumára. Ez a gazdag információhalmaz lehetővé teszi az adattudomány alkalmazását tervezési szempontból releváns információk “bányászatához”, amely válogatott eredményei a bemutató témáját fogják képezni.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás az OTKA (FK138475) kiegészítő támogatása mellett a Marie Skłodowska-Curie No 101024059 pályázatból valósult meg.

12. HP hatóanyagfejlesztés az Egisben

Lukács Gyula

Egis Gyógyszergyár Zrt.

A daganatos megbetegedések a második leggyakoribb halálokat jelentik Magyarországon. Hazánkban évente több, mint 80 ezer új esetet diagnosztizálnak és ez a szám folyamatosan emelkedik. Az egyik legígéretesebb tumor ellenes csoport, az ún. tirozin kináz inhibitorok, amelyek az előrejelzések szerint jelentős áttörést fognak hozni az onkológiai kezelésekben.

A kémiai hatóanyagokat veszélyességük alapján OEB munkavédelmi kategóriába osztják. Az onkológiai hatóanyagok többsége a veszélyesebb kategóriába esik, amelyeket összefoglalva highly potent (HP) anyagoknak hívunk. A HP anyagokkal történő munkavégzés speciális munkakörülményeket, pl. izolátorok alkalmazását követeli meg.

Az utóbbi években az Egis Gyógyszergyár jelentős beruházásokat tett, olyan területek létesítésére, amelyek onkológiai hatóanyagok és készítmények előállítására alkalmasak. Ezek egyike a HPHFL, a HP Hatóanyag Fejlesztési Laboratórium.

Az előadásban bemutatásra kerül néhány, a HPHFL által fejlesztett hatóanyag és különböző formáik (polimorfok, sók).

13. Gépi látás és mesterséges intelligencia használata filmtabletták és porkeverékek vizsgálata során

Ficzere Máté, Galata Dorián, Nagy Kristóf Zsombor

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia
és Technológia Tanszék

A gyógyszeriparban számos olyan összetett karakterisztikájú folyamat található, ahol a paraméterek kismértékű változtatása is jelentősen eltérő tulajdonságú terméket eredményez. Ezek közé tartozik a filmbevonás és a homogenizálás is. A folyamatkövető- és elemző technológiák (Process Analytical Technology, PAT) felhasználásával a termék minősége a gyártás egésze során biztosíthatóvá válik. A PAT rendszerekben szenzorként gépi látást megvalósító kamerák is alkalmazhatóak, melyek előnye az alacsony ár mellett a kis helyigény és a széleskörű felhasználhatóság. A kamerákkal rögzített felvételek számos módon kiértékelhetők, többek közt képelemzéssel és mesterséges intelligenciával.

Funkcionális filmbevonattal ellátott tabletták esetén a hatóanyag felszívódásának kinetikáját jelentősen befolyásolja a bevonat vastagsága. Azonban ez a tulajdonság roncsolásmentesen jelenleg csak drága és nehezen kezelhető berendezésekkel vizsgálható. Ebből kifolyólag az egyik célom annak vizsgálata volt, hogy az elkészült filmtabletták bevonatának vastagsága meghatározható-e egy kamerával a tabletták átmérőjének mérésével. Az eredményeimet

felhasználva létrehoztam egy megfelelő áteresztőképességgel rendelkező, folyamatos gyártósorba könnyen beilleszthető rendszert, mellyel az elkészült filmtabletták 100%-os átvizsgálása megvalósítható.

A porhomogenizálás művelete megvalósítható folyamatos technológiák alkalmazásával, melyek esetén az anyagáram valós időben, megszakítás nélkül követhetővé válik, lehetővé téve az elvárásoknak nem megfelelő anyagrészletek észlelését, kiszűrését. Mesterséges intelligencia alapú objektumfelismerés alkalmazásával a homogenizált porkeverékben található szemcsék alakjuk alapján elkülöníthetőek és megszámlálhatóak, melyből az összetétel megállapítható. Ezen felül a porkeverék szemcseméret eloszlása is vizsgálhatóvá válhat, így az esetlegesen bekövetkező fajtázódás is észlelhető a folyamat közben. Kísérleteim során tanulmányoztam, hogy az alkalmazott tömegáram, valamint a hatóanyag és a segédanyag milyensége, szemcséinek alakja és szemcseméret-eloszlása miként befolyásolja a kamerás követhetőséget.

A létrehozott rendszerek további fejlesztésével nagyobb áteresztőképesség és pontosabb felismerés érhető el, mellyel tovább javítható a gyógyszeripari minőségbiztosítás hatékonysága.

14. Amorf szilárd diszperziók relaxációinak vizsgálata Raman-spektroszkópiával

Haraszi Anna, Szabó Edina, Farkas Attila, Csontos István, Nagy Zsombor Kristóf, Marosi György

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Az újonnan felfedezett hatóanyagok jelentős része, és számos már forgalomban levő hatóanyag rossz vízoldhatósággal jellemezhető, mely tulajdonságuk gátolja a kívánt biológiai hasznosulás elérését. A gyógyszertechnológusok több megoldást kidolgoztak már az évek során ennek a problémának a kezelésére, melyek közé tartozik az amorf szilárd diszperziók előállítása is. Ezekben a rendszerekben a hatóanyagot legtöbbször polimer mátrixba ágyazzák, mellyel elérik, hogy a kioldódás javulását eredményező amorf forma stabil maradjon. A stabilitás azonban különféle tényezőktől függhet, így a fejlesztések során elengedhetetlenek az olyan analitikai vizsgálatok, melyek segítik a stabilitással összefüggő paraméterek feltárását és hozzájárulhatnak a hatásos hatóanyag-polimer rendszerek tudatos tervezéséhez.

Jelen kutatómunka során elektrosztatikus szálképzéssel állítottunk elő amorf szilárd diszperziókat és egy fűthető-hűthető tárgyasztallal kiegészített Raman-spektroszkópiás módszerrel vizsgáltuk a

rendszerekre jellemző relaxációs folyamatokat, mely korábbi eredményeink szerint alkalmas lehet ilyen célokra.

A szélesebb körű megértés érdekében azonban további kísérleteket végeztünk. Kétféle hatóanyag-polimer rendszert vizsgáltunk, melyek közül a naproxen hatóanyagot és polivinil-pirrolidon vinil-acetát kopolimert (PVPVA64-et) tartalmazó összetételeknél alakulhat ki hidrogén-hidas kölcsönhatás a hatóanyag és a polimer között, míg a spironolaktont és PVPVA64-et tartalmazó mintákban nem. A Raman-spektroszkópiás módszerrel jól követhetőnek bizonyult a kölcsönhatások megléte, illetve hiánya. A kutatómunka során ezen felül gyorsított stabilitásvizsgálatokat is végeztünk, melyeket követően látszódtott a különbség az eltérő koncentrációjú termékek, illetve a két különböző hatóanyag-polimer rendszer között.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a Raman-spektroszkópia segítheti az amorf szilárd diszperziós rendszerek fejlesztését és akár még a stabilitás jóslására is alkalmas lehet, mellyel a fejlesztési idők is csökkenthetők lennének.

15. Famotidin segédanyagok kristályosítása folyamatos technológiával

Stoffán György Nimród, Szabó-Tacsi Kornélia, Szilágyi Botond,
Marosi György, Pataki Hajnalka

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia
és Technológia Tanszék

Az elmúlt közel két évtizedben, az ipar szereplői a hatóságokkal együttműködve folyamatos működésű gyógyszer technológiák kidolgozásával és alkalmazásával kívánják a gyártást gazdaságosabbá és fenntarthatóbbá tenni. A folyamatos műveleteket szűkebb termékminőségi és -mennyiségi tulajdonságok jellemzik, a folyamat a szakaszos változathoz képest jobban kontrollálható, biztonságosabb és az üzemeltetési költségek is kedvezőbbek. Ennek köszönhetően a folyamatos kristályosításra is számos technológiai megvalósítás létezik már mellyel biztosítható a megfelelő termékminőség. A kristályos hatóanyag morfológiája azonban az alkalmazott technológia folyamatparaméterein túl segédanyagokkal is hatékonyan módosítható. A szakirodalomban több példa található a készítmény technológiai segédanyagokkal szakaszos üzemmódban elvégzett ún. heterogén göcképződéses kristályosításra, azonban a művelet folyamatos üzemű adaptálására meglehetősen kevés

esetbenkerült sor. Ennek értelmében kutatómunkánk általános célja ezen segédanyagok folyamatos hatóanyag kristályosításokban történő széles körű alkalmazása, hatékonyságuk általános vizsgálata.

Kísérleti munkámban famotidin hatóanyag folyamatos hűtéses kristályosításának megvalósítását tűztem ki célul polivinilpirrolidon (PVP) polimer mellett. A kristályosításhoz használt kaszkád rendszer három, túlfolyós MSMPR (Mixed Suspension Mixed Product Removal) tartálykristályosítóból állt. A kísérletek során a polimer segédanyag hatóanyagmorfológia módosító hatását elsőként szakaszos üzemmódban vizsgáltam különböző beállítások mellett (hűtési lépcső nagysága, hatóanyag-polimer arány, tartózkodási idő, keverési fordulatszám, bukógát szerepe). A megfelelő termelésű és jól feldolgozható terméket eredményező beállításokat folyamatos üzemmódban teszteltem, a folyamat termelékenységét és a termék fizikai jellemzőit részletesen tanulmányoztam.

RÉSZTVEVŐK / munkahely

Bálint Gábor	9.	Farkas Balázy	4.
Bánhegyi Dorottya Fruzsina	2.	Farkas Ferenc	4.
Bálint Erika	2.	Ficzere Máté	2.
Bényei Attila	3.	Gulyás Anita	4.
Bódis Attila	12.	Gregor Tamás	4.
Bodriné Juhász Gabriella	4.	Haraszti Anna	2.
Bombicz Petra	8.	Holzbauer Tamás	6.
Borsos Ákos	10.	Kazsu Zoltán	15.
Borsos Viktor	10.	Kátainé Fadgyas Katalin	4.
Bódis Attila	12.	Keith Racman	6.
Bosits Miklós	2;12.	Kimmo Leppanen	6.
Buzás Angelika	4.	Lauer Máté	4.
Cseh Martin	13.	Lauerné Fazekas Éva	15.
Derzsi Kristóf	5.	Lukács Gyula	4.
Drávavölgyi Gábor	12.	Markovits Imre	4.
Demeter Ádám	12.	Máthé Tibor	4.
De Sourav	8.	May Nóra	4
Detrich Ádám	4.	Mátravölgyi Béla	2.

Molnárné Samu Erika	4.	Szilágyi Botond	2.
Nagy Zsombor Kristóf	2.	Szilágyi Emőke	4.
Nagyné Szép Andrea	12.	Szokol Zsuzsanna	4.
Pataki Hajnalka	2.	Tétényi Katalin	5.
Pál Szilárd	9.	Tran Khoa Dang	3.
Párkányi Zsolt	4.	Vajnai Zsolt	14.
Pethő János	4.	Varga Réka	9.
Ravi Hosein	11.	Virág Attila	4.
Sípos Éva	4.		
Solymos Tamás	4.		
Stoffán György Miklós	2.		
Szabó Eszter Zsófia	4.		
Százdi László	4.		

PTE szervezők:

Bálint Gábor
Pál Szilárd
Széchenyi Aleksandar
Varga Réka

MUNKAHELY

1. Angeltest Kft.
2. BME Szerves Kémia és Technológia Tsz.
3. DE, TTK, Kémiai Int., Fizikai-Kémiai Tsz.
4. EGIS Nyrt, Budapest
5. Kvalitex Kft, Budapest
6. Mettler-Toledo Gmbh
7. Mettler Toledo Kereskedelmi Kft, Budapest
8. MTA TTK Szerves Kémiai Intézet
9. Pécsi Tudományegyetem
10. Pharma Monitoring Technologies Kft.
11. Radley, UK
12. Richter Gedeon Nyrt, Budapest
13. SZTE, GYTK, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Szeged
14. Unicam Kft
15. Unitester Kft, Veszprém