



Populációmérleg-alapú modellezés pregabalin diasztereomer sóinak kristályosítással történő elválasztásához

Szerző:

Orosz Álmos Botond

Témavezetők:

Szilágyi Botond

BME-VBK

Pataki Hajnalka

BME-VBK-SzKTT

Konzulens:

Bosits Miklós Hunor

BME-VBK-SzKTT

Tartalomjegyzék

1. Szakirodalmi áttekintés	2
1.1 Bevezető	2
1.2 Kristályosítás	3
1.3 Rezolválás	5
1.4 Kristályosítási folyamatok modellezése.....	7
2. Alkalmazott eszközök és módszerek	11
2.1 Felhasznált anyagok, elvégzett kísérletek, alkalmazott műszerek	11
2.2 Modell egyenletek.....	13
2.3 Alkalmazott numerikus megoldási módszerek.....	14
2.4 Kinetikai paraméterek becslése	17
3. Eredmények kiértékelése	20
3.1 A részecskeméret növekedése a kristályosítási folyamatban.....	20
3.2 Kinetikai modell kalibráció eredménye	23
3.3 Modellezési eredmények felhasználása	28
4. Összefoglalás	31
5. Köszönetnyilvánítás.....	33
5. Hivatkozásjegyzék.....	34

1. Szakirodalmi áttekintés

1.1 Bevezető

A gyógyszeripar számára a minőség és a biztonság az elmúlt évtizedekben kiemelt fontosságúvá vált.¹ Ennek megfelelően új fejlesztési és gyártási irányelveket fogalmaztak meg (Quality by Design, QbD; current Good Manufacturing Practices, cGMP) melyek célja a minőség alapú gyártástechnológiák megalkotása és alkalmazása. Ezen belül az egyes folyamatok érzékeny szenzorokkal történő nyomon követésével és matematikai modelleken keresztüli felírásával minden eddiginél precízebb folyamatszabályozások kidolgozása válik lehetővé. Ez utóbbi az ún. folyamatfelügyelő, és -analizáló (Process Analytical Technology) rendszerek fejlesztésével érhető el, melyekkel a homogén termékminőség mellett biztosítható a gazdaságosabb és fenntarthatóbb gyártás is. A gyógyszeripari folyamatok közül a kristályosítás a hatóanyag előállításáért felelős szintézis és a végső gyógyszerforma kialakítását végző készítménytechnológiai lépéseket kapcsolja össze. A tisztítási funkcióján túl fontos szerepe van a hatóanyag megfelelő fizikai tulajdonságainak (kristályszerkezet, kristálméret és kristálméreteloszlás, kristályalak) elérésében. A kristályosítással befolyásolható ezáltal a hatóanyag biohasznosulása, illetve a későbbi készítménytechnológiai lépésekben történő feldolgozhatósága, vagy a készítmény stabilitása. Az optikailag aktív izomereket tartalmazó racém elegyek kristályosítása rezolválási lépéssel végezhető el, mely során konglomerátumképző, vagy racemátképző enantiomerek előállítása lehetséges. A racemátképző enantiomerek diasztereomer sóképzéses kristályosítása nagy jelentőséggel bír, hiszen ez a gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott enantiomer elválasztási technológia, másrészt az eddig ismert királis vegyületeknek több mint 80%-a tartozik ebbe a csoportba. Ezen komplex folyamatok, szenzoros nyomon követési és modellezési nehézségeik miatt azonban a szakirodalomban még mindig kevésbé feltártak. Ennek megfelelően tudományos diákköri kutatómunkám célja egy modellhatóanyag diasztereomer sóképzéses szakaszos kristályosításának populációmérleg-alapú modellezése és annak optimalizálása. Az így vizsgált folyamat mélyebb megértésével meghatározhatóak az ideális gyártási körülmények, a kidolgozott modell pedig a szakaszos rendszerről folyamatos kristályosítási technológiára való áttérésben is kulcsfontosságú.

1.2 Kristályosítás

A kristályosítás egy széles körben használt vegyipari művelet, amelynek célja az oldatból vagy olvadékból történő szilárd anyag kinyerése és egyben tisztítása.¹¹ A műveletben eredendően a tisztítás a cél, mely esetében a tisztítandó vegyület és a rendszerben jelen lévő egyéb szennyezők oldhatóságának különbségét használjuk ki. A kristályosítás, vagy tiszta anyagok esetén a átkristályosítás további célja pedig az anyag megfelelő kristálmorfológiájának (kristályszerkezet azaz polimorfia, kristályméret és kristályméreteloszlás, kristályalak) kialakítása. Ezen fizikai tulajdonságok nagymértékben befolyásolják a kristályos anyag oldhatóságát, oldódási sebességét ilyen módon a biohasznosulását, a stabilitását, valamint a porreológiai tulajdonságain keresztül annak feldolgozhatóságát (szűrhetőség, adagolhatóság).

Az iparban legnagyobb térfogatban használt négy kristályosítási eljárás: a (I) bepárlásos, mely során az oldószert távolítjuk el az oldott anyag mellől forralással; (II) hűtéses, mely során a hőmérséklet csökkentésével az oldott anyag fokozatosan kiválik az oldatból; (III) kicsapószer (antiszolvens) adagolásos, mely oldószerben a vegyület oldhatósága gyakorlatilag nulla; (IV) valamint kisózásos vagy reaktív kristályosítás mely során kémiai reakciót követően válik ki az anyag¹². Ezen felül még számos egyéb kristályosítási eljárás létezik, melyet főként laborméretben alkalmaznak egyedi fizikai tulajdonságok elérése céljából.^{13,14}

A kristályosításban alapvetően öt mikrofolyamat játszik együttes szerepet, melyek befolyásolják a végleges termékminőséget, (I) gócképződés vagy nukleáció, mely lehet elsődleges (nincsenek kristályok kezdetben) ezen belül homogén (az oldatból közvetlenül) és heterogén (valamilyen szennyezőként jelen lévő szilárd felületre) történik a kristálykiválás. A másodlagos gócképződés már a rendszerben lévő kristályok hatására történik (oltókristályok). A további részfolyamatok a (II) növekedés (anyagmérleg és felületi viszonyoktól függő); (III) visszaoldódás; (IV) aggregáció és agglomeráció; (V) törés.⁸ Ezen részfolyamatok aránya határozza meg a kristályos anyag legfőbb fizikai tulajdonságait, mely részfolyamatok sebessége a kristályosítás körülményeivel nagymértékben befolyásolható. A kristályosítási folyamatok fontos jellemző fogalma a túltelítés, mely a kristályosítás hajtóereje, és a szilárd fázis megjelenésének előfeltétele. Megadható a

folyamatban aktuálisan mérhető koncentráció és az egyensúlyi oldhatóság arányával vagy különbségével.¹⁶

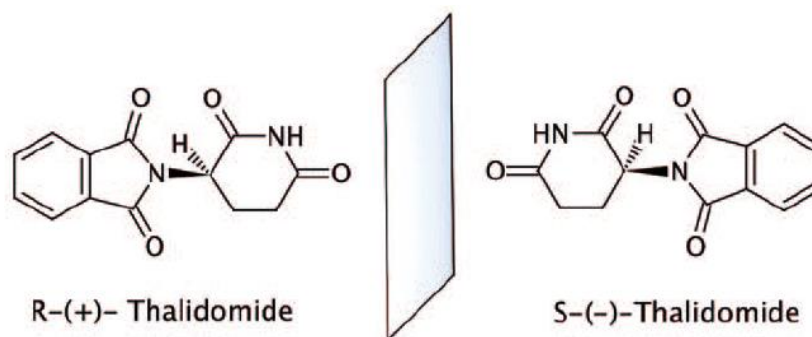
A kristályosítás részfolyamatainak tanulmányozásában és modellezésében – ilyen módon a folyamat megértésében és a termékminőség előrejelzésében - fontos szerepet tölt be az oldat, valamint a szilárd fázis minőségi és mennyiségi nyomon követése. Ennek megvalósítására ún. folyamatfelügyelő és –analizáló technológiákat angolul Process Analytical Technology (PAT) rendszereket alkalmazhatunk. Az FDA által definiált kifejezés szerint¹⁷ „a PAT egy a termelés tervezésére, analízisre és irányítására alkalmas rendszer a kritikus minőségi és termelési paraméterek folyamatos mérésén keresztül, célja pedig a végső termék minőség biztosítása”. A PAT részeként alkalmazott folyamatkövető analitikai módszereket aszerint lehet csoportosítani, hogy a folyamat során gyűjtendő információ a folyadék vagy a szilárd fázisra vonatkozik-e: a koncentráció és az ebből számítható túltelítés a folyadék fázist, míg a kristályszerkezet, a kristályméret és kristályméreteloszlás valamint a kristályalak a szilárd fázist jellemzi. Koncentrációmérésre a refraktométer, a gyengített teljes reflexiós Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia (ATR-FTIR) vagy ultraibolya/látható spektrofotometria (ATR-UV/Vis), polimorfia követésére a Raman és közeli infravörös spektroszkópia (NIR),¹⁹ részecskeméreteloszlás követésére a fókuszált lézerreflexiós mérés technika (FBRM) és ultrahangos spektroszkópia, míg a kristályméreteloszlás és habitus együttes megfigyelésére a Blaze szonda, PVM szonda és egyéb kamera valamint video képalkotó módszerek alkalmasak.⁴ A folyamatközbeni mérésekkel létrejövő nagy mennyiségű adathalmaz folyamat közbeni feldolgozása kemometriai, vagy egyéb mesterséges intelligencián alapuló adatelemzési módszerekkel lehetséges.²⁰ A valós idejű kiértékeléssel lehetséges a nem modell bázisú visszacsatolós szabályozás, valamint a folyamatra előzetesen felállított modell bevonásával a modell bázisú szabályozás, mint PAT rendszerek megvalósítása.^{21–23}

A gyógyszeripari kristályosítási folyamatok többsége érthető módon szakaszos üzemben kerül kivitelezésre,²⁴ hiszen a szakaszos kristályosítás egy régi, egyszerűen kivitelezhető és jól ismert művelet, ami könnyen kontrollálható.²⁵ Ezzel szemben a folyamatos kristályosítási technológiák előnyei a kiegyensúlyozott és állandó termékminőség, hiszen eltűnik a szakaszos folyamatokból ismert sarzs és sarzs közötti minőségbeli ingadozás, a nagyobb termelékenység, a kisebb mobilisabb berendezésgény valamint a könnyebb méretnövelhetőség.^{25,26,27} A folyamatos

technológiák, bár nehezebb és költségesebb a kifejlesztésük, mint a szakaszos megfelelőiké, hosszú távon gazdaságosabbá és biztonságosabbá tehetik a gyártást.^{25,28} Általános nehézségeik lehetnek a kisebb átmérőjű csövekben előforduló dugulás, a szuszpenziók homogén mozgatásának megvalósítása vagy más folyamatos gyógyszer technológiákkal történő összekapcsolásuk az eltérő anyagáramok miatt. A folyamatos technológiák megvalósításában fontos szerepet játszik a kristályosítások modellezése és szimulációja, mellyel kiválaszthatjuk jó közelítéssel a biztonságos működési tartományt így a fejlesztésben hamarabb juthatunk el a biztonságos és megfelelő működési tartományokba.

1.3 Rezolválás

Az *optikai rezolválás* során egy racém elegyet teljes mértékben vagy részben optikailag aktív alkotóelemeire választunk szét. A rezolválás különböző célokat szolgálhat: szerkezeti viszonyok felderítését, mechanizmusok feltérképezését, az egyes enantiomerek biológiai aktivitásának leírását, az aktív és inaktív enantiomerek elválasztását.⁵ Az enantiomerek elválasztásának nagy jelentősége van, hiszen a különböző tükörképi párok más-más biológiai aktivitással rendelkezhetnek, valamint sok esetben a farmakokinetikai és formulálhatósági tulajdonságaik is különbözhetnek.⁶ Hírhedt példája ennek a tragikus hatású *thalomide-botrány* esete (**1.ábra**).



1. ábra: A thalomide molekula enantiomereinek tükörképi viszonya, illusztráció változtatás nélkül közölve²⁹

Jól jelzi az enantiomerek eltérő élettani hatásának kritikusságát az, hogy napjainkban a gyógyszerhatóanyagok nagyobb része nem racém formában, hanem tiszta enantiomerként kerül bejegyzésre.⁵ Emiatt pedig magától értetődő az optikai izomerek egymástól való precíz elválasztása, és az elválasztásukat megvalósító technológiák fontossága.

Az enantiomer szelektív eljárásoknak számos módszere van, azonban a szakirodalomban két fő csoportba szokás őket sorolni: az első csoportot a sztereoszelektív szintézisek alkotják, amikor kizárólag az egyik optikai izomert állítjuk elő, a másik csoportot pedig a szelekciós vagy elválasztási folyamatok adják, amikor a racém elegyet minél jobb hatásfokkal próbáljuk elválasztani.³⁰ Az elmúlt években a sztereoszelektív katalizátorok és az enzim katalitikus reakciók nagyon nagy fejlődésen mentek keresztül, de sajnos a valóban gazdaságos és jó hatásfokú sztereoszelektív reakciók nem régen még kivételnek számítottak.³⁰ Nagy igény lenne a fejlesztésükre, jelenleg azonban a reaktorokból kilépő királis termék elegyek valamilyen további tisztítási, elválasztási lépést igényelnek.³⁰

Az elválasztási technológiák közé sorolható enantioszelektív kromatográfia sokoldalú és jól használható módszernek számít enantiomerek elválasztására.³¹ Elterjedésében nagy szerepet játszott a mozgóágyas, folyamatos, ellenáramú technológiák kifejlesztése, valamint számítógépes szimulációja.³² A technológia hátránya azonban, hogy költséges, kevésbé fenntartható és nehezen méretnövelhető. További alternatív technológiák lehetnek még a teljesség igénye nélkül: királis membránok vagy optikailag aktív oldószerek alkalmazása, kinetikus enzimatiszerezések, rezolválások,³¹ valamint szuperkritikus extrakciós eljárások.^{33,34} A legelterjedtebben alkalmazott elválasztási lépés azonban továbbra is rezolválás, mely a legolcsóbb és technológiailag legkönnyebben megvalósítható enantiomer szelekciós folyamat.³³ Különböző megoldásai vannak: (I) spontán rezolválás azaz indukált kristályosítás: ebben az esetben egy konglomerátumképző hatóanyag racém elegyének túltelített oldatából kizárólag az egyik enantiomer spontán vagy oltás hatására kristályosodik;³⁶ (II) diasztereomer képzéses rezolválás: ilyenkor az elválasztás lényege abban áll, hogy a szeparálandó enantiomerek egy másik királis vegyület egyik optikai izomerjével diasztereomer vegyületekké alakíthatók, amelyek eltérő fizikai tulajdonságaik alapján (pl. oldhatóság) elválaszthatók lesznek egymástól, majd azokból újra felszabadítható a tiszta enantiomer;³⁶ (III) rezolválás szubsztárszelektív kémiai reakciók alapján;⁵ (IV) deracemizáció: amikor a konglomerátumképző enantiomerek kristályosításakor az egyik komponens kiválásával egyúttal (és annak hatására) a másik az oldat fázisban racemizálódik.³⁶ A diasztereomer képzéses rezolválásnak több alfaja is létezik: (II/1) rezolválás diasztereomer só képzésével: ez a leggyakrabban alkalmazott rezolválási módszer, melyben (a) savas/bázikus, királis szubsztráttal vagy (b) királis komplex felhasználásával sóképzési reakcióban hozzák létre a diasztereomereket;

(II/2) rezolválás kovalens kötés képzésével: ebben a típusban a diasztereomereket kovalens kötéssel alakítják ki, a rezolválószer általában beépül a termékbe.^{5,37}

A rezolválásokban is fontos szerepet tölt be a folyamatmodellezés és -szimuláció a folyamatok jobb tervezhetősége, biztonságossága és precízebb szabályozhatósága tekintetében.^{38,39} Mivel a rezolválás bizonyos ágaiban is felhasználható a kristályosítási folyamatok modellezésének tudása, így itt is alkalmazhatók az ott feltárt és sikerrel kivitelezett eredmények. A kristályosítással ellentétben a rezolválás témakörében meglehetősen kevés a számítógépes modellezéssel optimalizált vagy kiegészített tisztán rezolválási tanulmányok száma,⁴⁰ valamint azon publikációk mennyisége, mely a kristályosítással véghez vitt elválasztási folyamatok kristályosítási szemszögből történő számítógépes optimalizálását tűzné ki céljául.^{6,30,41–44}

1.4 Kristályosítási folyamatok modellezése

Általánosságban elmondható, hogy egyre növekvő számban jelennek meg publikációk⁴⁵ olyan modellekről, amelyek a transzportfolyamatokat (momentum-, tömeg- és energiamérleg) populáció-mérlegekkel kombinálják.^{46–51} A populációmérleg-egyenletek (PBE) felhasználásával megalkotott modellekkel a kristályosító berendezések elrendezése és a működési körülményeik is optimalizálhatók, valamint precíz folyamatszabályozás megvalósítására is alkalmasak,^{52–54}

A populációmérleg-egyenlet (population balance equation PBE) kifejezést először Hulburt és Katz használta 1964-ben,⁵⁵ s melyet ma is rendkívül széles körben alkalmaznak részecskékből álló halmazok változásával járó folyamatok modellezésére^{56–58}. Ezen folyamatok jellemzően egy folytonos fázisból és egy eloszlással jellemezhető részecskék halmaza által alkotott diszpergált fázisból állnak.⁵⁵ A populációmérleg-egyenletek matematikai formalizmusa a diszpergált részecskék tömeg-megmaradásának alapvető összefüggéséből fakad.^{3 56–58 59–61}

A populációmérleg-egyenletek megoldása sok esetben kihívást jelent, hiszen numerikusan kell megoldani a bonyolult, parciális integro-differenciálegyenleteket.^{3,45} A megoldási módszereket öt nagyobb csoportra oszthatjuk: (I) a momentumok módszere, mely az eloszlás statisztikai alapon megadható *momentumait* használja az eloszlások közelítésére;⁶² (II) a karakterisztikus módszer olyan görbéket próbál keresni a t - x tengelyen, hogy a megoldandó differenciálegyenlet közönséges

differenciálegyenletté váljon;⁶³ (III) a súlyozott maradékok módszere az eloszlást bázisfüggvények lineáris kombinációjaként közelíti;⁶⁴ (IV) a Monte Carlo szimulációs módszer az egyedi részecskék mozgását becsüli meg, amelyek egyenként egy valószínűségi modellt követnek;⁶⁵ (V) a véges térfogat módszer, mely pedig végtelen kis térfogat egységekre vonatkoztatva impulzusszerűen modellezi a kristályok növekedését az egyes egységek között. Bár mind az öt módszerrel végzett modellezésekre találunk példát a szakirodalomban, az I. **momentumok módszere** az egyik legrégebben és legszélesebb körben használt megoldási módszer. Ezen módszerrel a populációmérleg-egyenletet közönséges differenciálegyenletekre transzformálják, amelyek az eloszlás momentumainak pontos megoldásait adják. A momentum módszer legnagyobb hátránya, hogy az eloszlás közvetlenül nem adható meg vele. A legtöbb kristályosítási folyamatban ráadásul a momentumok módszere egy praktikus akadályba is ütközik, hiszen nagyon sok olyan eset felmerül, melyben nem redukálható le a populációmérleg-egyenlet a momentumaira. Ilyen esetekben a numerikus módszerekhez kell fordulni a problémák pontosabb és általánosítható megoldásához. A II. **karakterisztikus módszer** a konvekciós tagot kiváltja, mely a numerikus diffúzió és az instabilitás fő forrása, így a megoldás pontosabbá válhat. Mindemellett a gócképződési folyamat modellezése problémát jelent a módszerben, hiszen gyakran előfordul, hogy a képződő kristályok kisebbek lesznek, mint a legkisebb modellezhető kristályméret. Ennek a problémának a kiváltása pedig túlságosan is számításigényessé teszi ezt a módszert. A parciális differenciálegyenletek megoldására gyakran alkalmazott módszer a III. **súlyozott maradékok módszere**, mely ugyancsak alkalmas a modellezési probléma megoldására, azonban csak olyan szituációkban alkalmazható, amelyekben a termék eloszlás ismert, mivel a módszer nem képes a nagy változásokat kezelni a tetszőlegesen választott eloszlásban. A IV. **Monte Carlo módszer** numerikusan nehezen megoldható esetekben jelenthet alternatívát a probléma megoldására. Az V. **véges térfogat módszer** a véges elemes szimulációkhoz hasonlóan, véges számú könnyen megoldható diszkrét egyenletekre bontja a populációmérleg-egyenletet, mellyel pontosan megadható az eloszlás karakterisztikája és a folyamat közbeni változása. Emellett azonban számos probléma felmerülhet alkalmazása során, például a diszkretizálás oszcillációkhoz, negatív megoldásokhoz vezethet, vagy numerikus diffúzióhoz. Ezen hibák azonban számos módon kompenzálhatóak, mely a véges térfogat módszert robusztusan alkalmazható technikává teszi. Így ez a módszer a legszélesebb körben alkalmazott megoldási algoritmus, melyet könnyű kezelhetősége és bővítési lehetőségei miatt előszeretettel alkalmaznak a legkülönbözőbb problémák

megoldására. Számos publikációt találunk polimerek kristályosításának^{66–68} vagy indukált kristályosítás (preferential crystallization) modellezésére.^{69–72} A matematikai modell sikerességét a legtöbb esetben a kísérletekben tapasztalt domináns kristályosodási mechanizmusok helyes matematikai leírása szavatolja, vagy éppenséggel korlátozza.

A kristályosítás modellezési problémák megoldása során nincs triviális módja az alkalmazandó kinetikai modell megválasztásának, a használható empirikus és félempirikus modell egyenleteknek nagyon sok fajtája ismert és sikerrel alkalmazott.⁷³ A modell egyenlet megválasztásnak kritikus feltétele a szimulációban közelítendő folyamatok alapvető ismerete. Az elsődleges és másodlagos gócképződési folyamatokat általában megfelelően tudják modellezni a hatvány alapú egyenletekkel, azonban a növekedési tagnak sokkal bonyolultabb és jobban levezetett modellezési módszerei és irányelvei ismertek.⁷⁴ Ezek között a McCabe ΔL törvénye egy általánosan alkalmazott modellezési megközelítés, miszerint azonos termodinamikai körülmények között, a mérettől, „előléttől” és belső jellemzőktől függetlenül a kristályok azonos mértékben növekednek,⁷⁵ azonban számos olyan megfigyelést tettek már, melyek azt mutatták, hogy ez az elképzelés nem minden esetben igaz.⁷⁶ Két megközelítés létezik, mellyel a nem ideális -McCabe ΔL törvényének megfelelő- kristálynövekedési jól leírható: az egyik egy empirikus, méretfüggő növekedést feltételező leírás (SDG – size dependent growth); a második pedig egy növekedési sebesség diszperziót alapul vevő elmélet (GRD – growth rate dispersion).^{77,78} A méretfüggő növekedést általában empirikus, hatvány vagy exponenciális alapú egyenletekkel szokás jellemezni, míg a növekedési sebesség diszperzió megközelítésben a részecskék közötti növekedési eltérés valamilyen felületi hibából vagy a keverési viszonyok lokális különbségéből származhat. Modellezési szempontból a növekedési sebesség diszperzió egy időben változó növekedést jelent, a méretfüggő növekedéssel pedig egy időben állandó belső tulajdonságként értelmezhetjük a növekedési tagot, mely azonban kristályról kristályra változhat. Sokféle körülmény játszhat azonban szerepet abban, hogy a növekedési jellemzők eltérjenek az ideális viszonyoktól. A méretfüggő oldódás a nanométeres tartományban, azaz a Gibbs-Thompson hatás bizonyára megváltoztatják a növekedési viszonyokat, ezek azonban az ipari kristályosítás mérettartományában nem számottevő folyamatok. A növekedési sebesség diszperzióban foglalt hatás, a felületi egyenetlenségek miatt kialakuló növekedés különbség mellett a hidrodinamikai hatások is nagy szerepet játszanak a kristályok eltérő méretének és alakjának kialakulásában.

Megfigyelték, hogy az apró részecskék, melyeknek nagyon kis Stokes-száma van, a folyadékban kialakuló örvényeket követik, amelyek egy folytonos közeget alkotnak, itt pedig a lokális túltelítés megszűnésével a növekedés gyakorlatilag nulla lesz.⁷⁹ A néhány száz mikronos méret tartományban a növekedési különbségeként a keverési sebesség, a nagyobb részecskék esetében a terminális sebesség lehet a felelős. Annak ellenére, hogy ma is aktív tudományos vita folyik a nem ideális esetekben alkalmazható növekedési modellekről, mind a méretfüggő mind pedig a növekedési sebesség diszperziós megközelítést már számos esetben sikerrel alkalmazták jó előrejelzési képességű, félempirikus modellek építésére, így azok a szimulált folyamatok digitális ikreivé váltak.

A szakirodalmi előzményeket tekintve a gyógyszeripari kristályosítás, ezen belül a rezolválással végzett enantiomer elválasztás egyre hangsúlyosabb gyógyszer technológiai lépés. Mindemellett a folyamatok számítógépes modellezése is kiemelt szerepet kap a gyógyszeripari tervezésben és a megfelelő gyártástechnológia kialakításában. A folyamatok mélyebb megértésével és a kísérleti tér teljes feltérképezésével biztonságosabb és gazdaságosabb gyártástechnológia valósítható meg. A diasztereomer sóképzéses rezolválási folyamatok populációmérleg-egyenlet alapú modellezésére azonban csak néhány példa van a szakirodalomban annak ellenére, hogy a modellezési technika alkalmazásával az enantiomerek tervezhetőbb, könnyebb és gyorsabb elválasztására nyílna lehetőség.

Ennek értelmében tudományos diákköri kutatómunkám célja megfelelő pontosságú prediktív modell megalkotása egy kiválasztott modell gyógyszerhatóanyag szakaszos üzemmódban végrehajtott diasztereomer sóképzéses rezolválására. A rezolválás matematikai leírásával a teljes kísérleti térben előrejelezhetővé válik a beállított folyamatparaméterek termelésre és kristályméret-eloszlásra gyakorolt hatása. További célom *in-silico* kísérlettervezéssel a folyamat optimalizációja azaz a termelékenység és terméktulajdonságok tekintetében ideális folyamatparaméterek számítógépes szimuláció útján történő feltárása. Ezen szimulációs kísérletek elengedhetetlenek a jelenleg fejlesztés alatt álló folyamatos rezolválási technológia kidolgozásában és annak modell bázisú szabályozásában.

2. Alkalmazott eszközök és módszerek

2.1 Felhasznált anyagok, elvégzett kísérletek, alkalmazott műszerek

A kísérletek kivitelezése és a hozzá tartozó analitikai vizsgálatok a Richter Gedeon Nyrt. Hatóanyag Morfológiai Osztályán történtek. Mivel kutatómunkám során fő feladatomban a modellépítés volt, így a preparatív rezolválási kísérletek körülményeit és eredményeit csupán vázlatosan ismertetem. A modellvegyületként alkalmazott pregabalin (3-aminometil-5-metil-hexánsav) egy epilepsziaellenes gyógyszer, melynek (S)-enantiomere van forgalomban.⁸⁰

A rezolválási kísérletekhez nagy tisztaságú (>99%) racém pregabalint és enantiomertiszta L-borkósavat használtunk, oldószerként pedig ioncserélt vizet. Oltókristályként 63-90 mikronos szitafrakcióból származó enantiomertiszta (S)-pregabalin-L-tartarát-monohidrát sót használtunk, mely szerkezetileg megegyezik a végtermékként kristályosított diasztereomer sóval. A paraméterbecsléshez négy (1-4. kísérlet) a validáláshoz (5. kísérlet) pedig plusz egy szakaszos, hűtési kristályosítási kísérletet végeztünk el. A kísérletek tervezése során egy 2^2 kétszintes, két paraméteres részfaktortervet készítettünk, melyben a két paraméter a kezdeti koncentráció és a hűtési sebesség volt. Az alkalmazott hőmérséklettartományt a koncentráció alapján határoztuk meg oly módon, hogy a maximális hőmérsékletnél a kristályosítani kívánt (S)-diasztereomer só közel telített oldatából induljunk ki, a minimális hőmérsékletnél pedig még ne váljon ki a nemkívánt (R)-diasztereomer só. A kristályosított oldat/szuszpenzió össztömegét úgy választottuk meg, hogy a kísérletek során a térfogatok közel azonosak legyenek. A validáláshoz használt 5. kiegészítő kísérletet a kísérleti tér centrumpontjában végeztük el. Az egyes kísérletekben alkalmazott paramétereket az **1. táblázat** foglalja össze.

1. táblázat: Az alkalmazott kísérleti körülmények

Kísérlet	Koncentráció	Hűtési sebesség	Maximális hőmérséklet	Minimális hőmérséklet	Oldat-tömeg
[-]	[mg/g víz]	[°C/perc]	[°C]	[°C]	[g]
1.	400	0,10	24,0	14,0	56,0
2.	400	0,04	24,0	14,0	56,0
3.	1000	0,10	36,0	27,0	60,0
4.	1000	0,01	36,0	27,0	60,0
5.	600	0,07	30,0	20,0	56,0

A kísérletekben 2 m/m% mennyiségű oltókristályt alkalmaztunk, melyet a maximális (kezdeti) hőmérsékleten adtunk a rendszerhez. Ezt 5 perc állandó hőmérsékletű kevertetés követte, majd elindult a lineáris hűtési profil a minimális hőmérsékletig. A véghőmérséklet elérését 90 perc utókevertetés követte, majd a kristályokat mosás nélkül üvegszűrőn szűrtük. A hűtési és kevertetési szakaszokban a keverés sebessége végig 250 rpm volt. Az 1., 3. és 5. kísérletek esetében a kristályosítási kísérlet befejeztével egy 0,03 °C/min fűtési sebességű visszaoldódási szakaszban az adott mérési körülmények között érvényes oldhatóságot mértük ki.

Az offline szemcseméret méréshez egy Malvern Mastersizer 3000 típusú készüléket használtunk nedves diszpergáló feltétellel. A kristályosítási kísérleteket 100 ml-es Mettler Toledo EasyMax 402-es reaktorokban végeztük. A koncentrációt a Mettler Toledo ReactIR szondájával a kísérlet során inline követtük. A beütésszámot és húrhossz-eloszlást a Mettler Toledo ParticleTrack G400-as szondájával határoztuk meg.

A rezolválás, tehát a két enantiomer elválasztásának alapja a mi esetünkben az L-borkősavval alkotott sóik oldhatóságkülönbsége. A gyógyászatban alkalmazott (S)-pregabalin L-tartarát sója vízben rosszabbul oldódik, megfelelően lassú hűtési sebességek és oltás mellett az oldatból tisztán kristályosítható. Az ellentétes diasztereomer só elsődleges göcképződéssel járó kristályosodása – azaz egy másik kisméretű szemcsefrakció megjelenése – az FBRM szonda mérése alapján nem volt megfigyelhető. Mindazonáltal a rendszer modellezése során figyelembe kell venni azokat a termodinamikai és kinetikai határokat, melyek meghatározzák, hogy milyen körülmények között biztosítható kizárólag az (S)-pregabalin-L-tartarát kiválása. Az egykomponensű modellünk tehát csak a vizsgált kísérleti térben érvényes, ezt pedig a kísérletek tervezése, végrehajtása és értékelése

során figyelembe vettük. Ha olyan modellt szeretnénk építeni, melyben mindkét diasztereomer só kiválását figyelembe akarjuk venni, úgy egy kétkomponensű populációmérleget lehetne felírni.

2.2 Modell egyenletek

A modellezés során alapul vett, és megoldott populációmérleg-egyenletet és az **1. egyenlet** mutatja be. A szakaszos, hűtési kristályosítás modellezésére a méretfüggő növekedést, másodlagos gócképződést, lineáris hűtési profilt és anyagmérleget tartalmazó, egy dimenziós populációmérleg-egyenlet formulát használtam.^{81,82} A részecskéket hosszúságjukkal jellemezve az egyenlet a következő:

$$\frac{\partial n(L, t)}{\partial t} + \frac{\partial G(\sigma, L)n(L, t)}{\partial L} = B(\sigma)\delta(L - L_n) \quad (1)$$

$$n(L, 0) = n_0(L) \quad (2)$$

$$B(\sigma) = k_b V_c (c\sigma)^b \exp\left(-\frac{E_n}{RT_k}\right) \quad (3)$$

$$G(\sigma, L) = k_g (1 + \alpha L)^\gamma \sigma^g \exp\left(\frac{-E_a}{RT_k}\right) \quad (4)$$

$$G(\sigma, L) = k_g \frac{1}{2} \left(\tanh(k(L - L_c)) + 1 \right) (1 + \alpha(L)) \sigma^g \exp\left(\frac{-E_a}{RT_k}\right) \quad (5)$$

Ahol $n(L, t)$ az eloszlást, t az időt, L hosszúság, G a növekedési paramétert, az egyenlet jobboldala pedig a keletkezési vagy kiürülési arányt jelöli.⁸¹ Gyakorlatilag azt mutatja, hogy az eloszlás időben hogyan változik, valamint egy fizikai paramétere függvényében hogyan viselkedik, és hogy ez milyen hatással van a részecskék eloszlására összességében. Az egyenlet kibővíthető természetesen plusz tagokkal (agglomeráció, törés stb.), vagy akár a több dimenzióssá fejleszthető olyan módon, hogy a kristályok több fizikai paraméterét szimuláljuk egy időben.^{83,84} Az eloszlás kezdeti feltételét a **2. egyenlet**, a különböző, modellezés során alkalmazott gócképződési tagokat a **3. egyenlet** a növekedési tagokat pedig az **4-5. egyenletek** mutatják be. A **4. egyenlet** egy régóta és széles körben alkalmazott növekedési tag, az **5. egyenlet** azonban kutatócsoportunk tudományos újítása, melyet már számos esetben alkalmaztak sikerrel modellezési problémák megoldására. A

3. egyenletben a k_b a gócképződési konstanst, Vc a kristályok teljes térfogatát, a σ a relatív túltelítést ($= c/c_s - 1$), b a gócképződés túltelítés exponensét, a c gócképződési együtthatót, En a gócképződés aktiválási energiáját, R az egyetemes gázállandót, T_k , az aktuális hőmérsékletet Kelvinben, az **4-5. egyenletben** a k_g a növekedési együtthatót, az L a részecskék hosszmeretét, L_c a kritikus hosszmeret értéket, g a növekedési túltelítés exponensét, az k, α és γ a méretfüggő növekedési paramétereket, E_a pedig a növekedési tag aktiválási energiáját jelöli. Az oldott anyag koncentrációja az **6. egyenlet** alapján számítható ki.

$$\frac{dc}{dt} = -3k_v\rho_c \int_0^\infty L^2 G(\sigma, L) n(L, t) dL \quad ; \quad c(0) = c_0 \quad (6)$$

Az oldhatóságot a **7. egyenletben** foglalt általános, polinom formula egyensúlyi oldhatósági adatokra való illesztésével kaptuk meg.

$$c_i = aT^3 + bT^2 + cT + d \quad (7)$$

2.3 Alkalmazott numerikus megoldási módszerek

2.3.1 Momentumok módszere

A momentumok módszere az egyik legegyszerűbb és legelterjedtebben használt módszere a populációmérleg-egyenletek megoldásának. Ez a módszer alkalmas az eloszlásból számítható fizikai paraméterek (részecskeszám, átlagos felület, átlagos térfogat, koncentráció) időbeli ábrázolására, melyekkel így szimulációkat végezhetünk. Ennek a módszernek az általános egyenletét (momentumképzés egyenlete), az i -edik momentumot megadó közönséges differenciálegyenletet, valamint az anyagmérleget a **8-11. egyenlet** mutatja be.⁵⁷

$$\mu_i = \int_0^\infty n(L, t) L^i dL, \quad i = 0, 1, 2, \dots \quad (8)$$

$$\int_0^\infty \frac{dn}{dt} L^i dL + \int_0^\infty \frac{d(Gn)}{dL} L^i dL = \int_0^\infty B_0 \delta(L - L_0) L^i dL \quad (9)$$

$$\frac{d\mu_i}{dt} = iG_{\mu_i-1} + B_0 L_0^i \quad (10)$$

$$\frac{dc}{dt} = -k_v \rho_c (3G_{\mu_2} + B_0 L_0^3) \quad (11)$$

A **8. egyenlet** szerint a populációmérleg-egyenletet tovább egyszerűsítjük egy momentum transzformációval úgy, hogy megszorozzuk az egyenletet egy L^i taggal. Az egyenlet a gócképződési és növekedési tagokat tartalmazó problémákra oldható meg, ezen formákat tartalmazó tagokat mutatja a **9. egyenlet**. Ezen egyenlet megoldásával kapjuk a **10. egyenletet**, mely az egyes megfelelő i -edik tagokra megoldva megadja a folyamatban a részecskék számát, felületét és térfogatát. A **11. egyenlettel** eljutunk az anyagmérlegig, mellyel a koncentráció is számítható. A momentum módszer pontos, és robusztusan alkalmazható, azonban nem adható meg vele az eloszlás. Módszerek léteznek a momentumokból való eloszlás visszaállításra,⁸⁵ azonban ezen hiányossága miatt sokszor más numerikus megoldók ellenőrzésére használják.

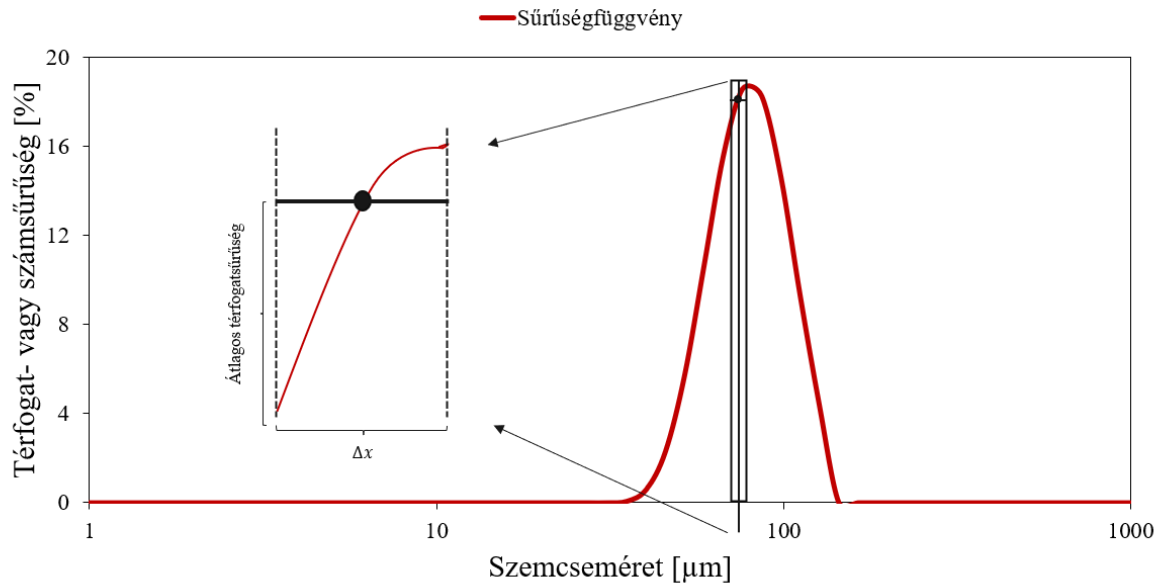
2.3.2 Véges térfogat módszer

A véges térfogat módszerben (FVM, finite volume method) a fentebb említettek szerint tehát az eloszlást véges mennyiségű térfogat intervallumra osztjuk, melyekben -a numerikus megoldási módot lehetővé téve- a kristályok átlagos méretének növekedését ezen kisebb részletek segítségével modellezzük időben, az anyagmérleg alapján. Ez a felbontás úgy érhető el, hogy az eloszlás területét diszkretizálják, és darabonkénti függvényekkel közelítik az eloszlás deriváltjait a térbeli változók szerint. Ezt a diszkretizálási lépést a **12. egyenlet** szemlélteti. Az egyes intervallumokból a részecskék kristályosodáskor „kinőnek”, és „átkerülnek” a következőbe: így gyakorlatilag egy fluxust szimulálunk, mely végighalad a folyamat során az előre definiált intervallumokon. A véges térfogat módszer elsőrendű változatának egy i -edik intervallumra vonatkoztatott megoldó egyenlete a **13. egyenlet**.

$$n(L, t_2) - n(L, t_1) = - \int_{t_1}^{t_2} \frac{\partial n}{\partial L}(L, t) dt \quad (12)$$

$$\frac{d\bar{n}_i(t)}{dt} = - \frac{1}{\Delta L_i} (n_{i+1/2} - n_{i-1/2}) \quad (13)$$

A **12. egyenlet** az n függvényen vett intervallumok képzését mutatja a t_2 és t_1 időpillanatok között, $n(L, t_2)$ az eloszlást jellemző sűrűség függvény. A **13. egyenlet** bal oldala a sűrűség függvény időbeli változását jelöli, az ΔL_i az intervallumok átlagos távolsága, az $n_{i+1/2}$ és $n_{i-1/2}$ a sűrűség függvény átlagos értékei az adott, egymást követő intervallumokban. Mint látszik, a szomszédos intervallumok átlagos méretének különbsége a hajtóereje az adott növekedési sebességnek. Az eloszlás diszkretizálását és az átlagképzést az **2. ábra** mutatja.



2. ábra: Az intervallumok és átlagos méret képzése a véges térfogat módszerben egy intervallumon bemutattva

Ez a módszer is alkalmas az eloszlás várható értékének becslésére, de nem ad tökéletes eredményt ugyanis szimulációkor csúcshézag tapasztalható. A másodrendű véges térfogat megoldó már nem csak két szomszédos cella átlagos méretének változásával számol, hanem az adott cella előtt és után lévő átlagos méretekkel is. Ez a megoldás már jobbnak bizonyul, de numerikus okok miatt oszcilláció alakul ki a kisebb részecsketartományokban. Ennek kiküszöbölésére dolgozták ki a

nagy felbontású, másodrendű véges térfogat módszert, mely a nagymértékű kristálméret változásokat kompenzálja egy ún. fluxus limitáló tényezővel, így megszűnik az oszcilláció. Ezt, a méretfüggéssel kiegészített, és általam is alkalmazott megoldási módszert a **14. egyenlet** mutatja, a fluxus limitáló tagot pedig a **15. és 16. egyenletek** ábrázolják. A **14. egyenlet** bal oldala az egy cellába eső átlagos számsűrűség időbeli változása, a jobb oldalon a G_i a növekedési tényező intervallumonként, a h a cellaszélesség (intervallum szélessége).

$$\frac{dn_i}{dt} = -\frac{1}{h}(G_i n_i^m - G_{i-1} n_{i-1}^m) - \frac{G_i}{2h} \times [(G_{i+1} n_{i+1}^m - G_i n_i^m) \varphi_i - (G_i n_i^m - G_{i-1} n_{i-1}^m) \varphi_{i-1}] \quad (14)$$

15. egyenletben a φ pedig a Van Leer84 típusú fluxus limitáló tag. A **16. egyenletben** az n_i^m az i -edik cellához tartozó számsűrűség az adott m -edik időpillanatban.

$$\varphi(\theta_n) = \frac{|\theta_n| + \theta_n}{1 + \theta_n} ; \quad (15)$$

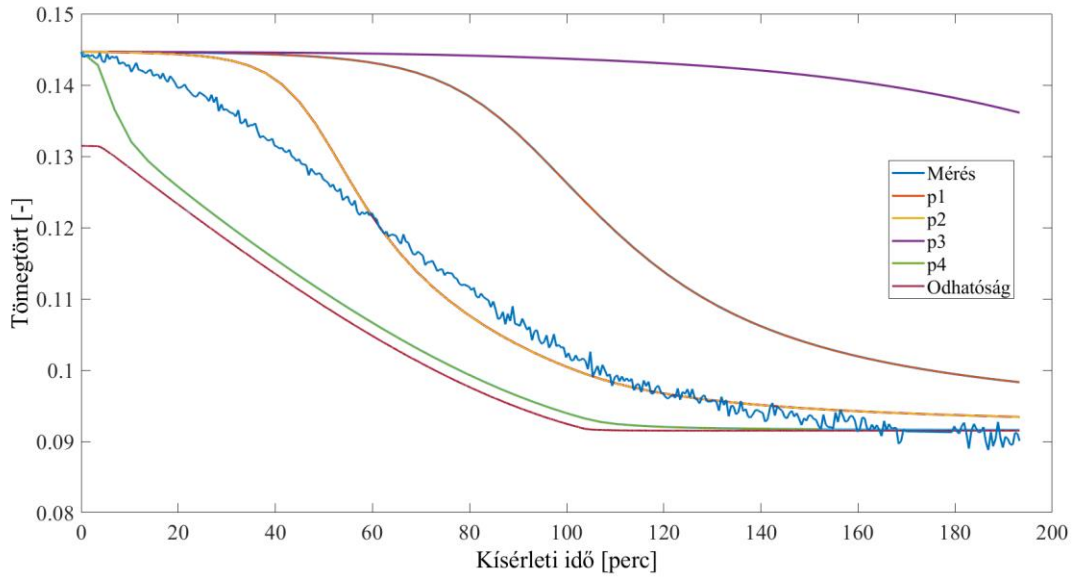
$$\theta_n = \frac{n_i^m - n_{i-1}^m}{n_{i+1}^m - n_i^m} \quad (16)$$

A Van Leer típusú fluxuslimitáló tényezőn kívül számos más matematikai kifejezést is használnak az oszcillációk és numerikus diffúziók csökkentésére.

2.4 Kinetikai paraméterek becslése

A modell mérési eredményekre való illesztése során a gócképződési és növekedési tagok konstansainak megtalálását optimalizálással végeztem. A 2.3-as fejezetben bemutatott véges térfogat módszer a kezdeti paraméter beállításoknak megfelelően a kísérleti idő függvényében megadta a folyamat során szimulált koncentrációt, valamint a termék szemcseméreteloszlását térfogatsűrűségben. Az így kapott eredményt összehasonlítottam a valós eredményekkel, majd a kettő különbségének minimalizálására optimalizáló algoritmust indítottam. A paraméter becslési algoritmusban közelítendő konstansokat a következő vektorba foglaltam: $\mathbf{p} =$

$(\gamma, k_B, k_G, \alpha, Ea, L_c, k, g, E_n)$. Ezek között a γ , α és k a méretfüggő növekedési tag paraméterei, k_B a gócképződési konstans, k_G növekedési konstans, Ea az aktiválási energia, L_c a kritikus hosszúság, g a növekedési túltelítési exponens, E_n pedig a gócképződési aktiválási energia. A $\mathbf{p}$ vektor paramétereinek változtatásával elért hatást a **3. ábra** szemlélteti. Az ábrán látható, amint az egyes (**p1**, **p2**, **p3**, **p4** és **p5**) esetekben miként közelíti a szimulált koncentráció az ATR-FTIR szondával mért valós koncentrációt. Ezek közül a **p2**-es esetében ad elfogadható közelítést a szimulációs végeredmény. Tehát különböző kinetikai paraméterekkel különböző koncentráció lefutás szimulálható és az adott esetekben optimális paraméterekkel a mért és számított értékek hibanégyzet összege minimális.



3. ábra: A $\mathbf{p}$ vektor hatása a szimuláció eredményére.

A gócképződési és növekedési célfüggvény a **17. egyenlet** szerint került megfogalmazásra.

$$\begin{aligned}
 SSE(\mathbf{p}) = & \sum_{j=1}^J w \left(\sum_{v=1}^{V^{sz}} (n(L, v^{sz}, \mathbf{p})_{j,sz} - n(L, v^m)_{j,m})^2 \right) \\
 & + (1 - w) \left(\frac{(\sum_{a=1}^A c(L, t^{sz}, \mathbf{p})_{j,sz} - c(L, t^m)_{j,m})^2}{\max(c(L, t^m)) - \min(c(L, t^m))} \right)
 \end{aligned} \tag{17}$$

Ebben a kifejezésben a J a kísérletek számát, a w a súlyozó faktort, a V^i az eloszlás ábrázolására használt rács méretét (szimulált és mért adatok eltértek, ezért: szimulált: $i = sz$; mért: $i = m$), az

A a koncentráció mérés során felvett pontok számát, az L a kristálméretet, az $\mathbf{p}$ a közelítendő paraméterek vektora, a t a kísérleti idő (szimulált és mért adatok szintén eltértek, ezért: szimulált: $i = sz$; mért: $i = m$), az $n(L, v^m)_{j,m}$ a kísérletben kapott termék sűrűségfüggvényének méréssel meghatározott értéke, $n(L, v^{sz}, \mathbf{p})_{j,sz}$ a szimuláció során kapott sűrűségfüggvény, hasonlóan pedig a $c(L, t^m)_{j,m}$ a mért koncentráció, a $c(L, t^{sz}, \mathbf{p})_{j,z}$ pedig a szimulált koncentráció a j . kísérlet esetében. A $\max(c(L, t^m)) - \min(c(L, t^m))$ kifejezés a koncentráció értékek egységesítésére szolgáló korrekciós kifejezés. A $\mathbf{p}$ paraméterek pedig a **18. egyenlet** megoldásával kerültek optimalizálásra.

$$\min SSE(\mathbf{p}) ; \mathbf{p} \in R_+^0 \quad (18)$$

A minimum megkeresésére a CMAES algoritmust alkalmaztam. Az optimalizálási lépéseket a Matlab2019a típusú programmal oldottam meg.

3. Eredmények kiértékelése

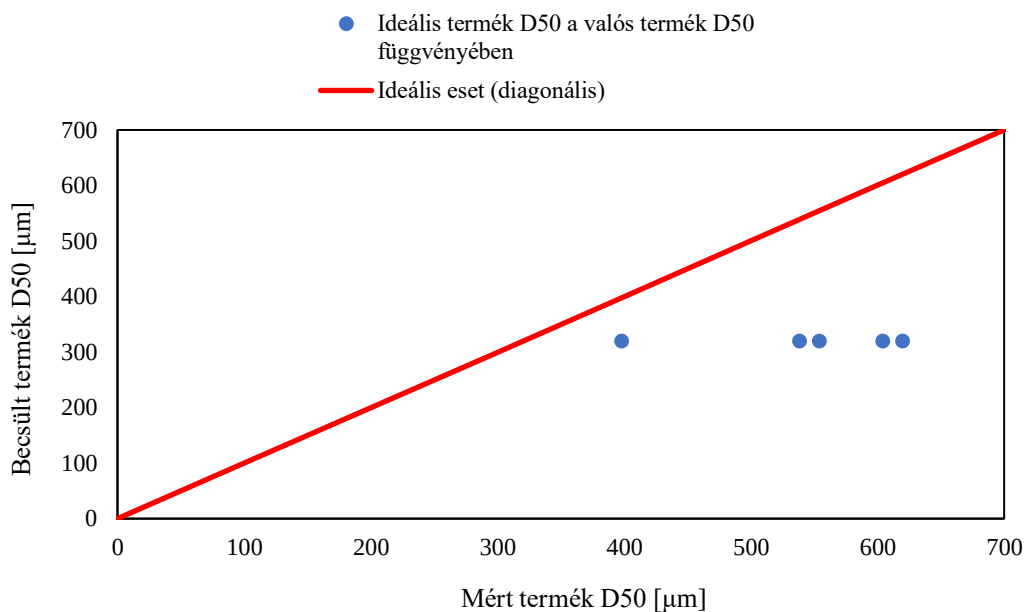
A következő, 3.1-es alfejezetben bemutatom, hogy miért volt indokolt a méretfüggő növekedési tagok alkalmazása a McCabe ΔL törvény segítségével, valamint láthatók lesznek a kísérletek során kapott termékek mikroszkópos felvételei is.

3.1 A részecskeméret növekedése a kristályosítási folyamatban

Növekedés dominált, szakaszos kristályosítás esetében a következő egyenletet alkalmaztam a termékméret becslésére:

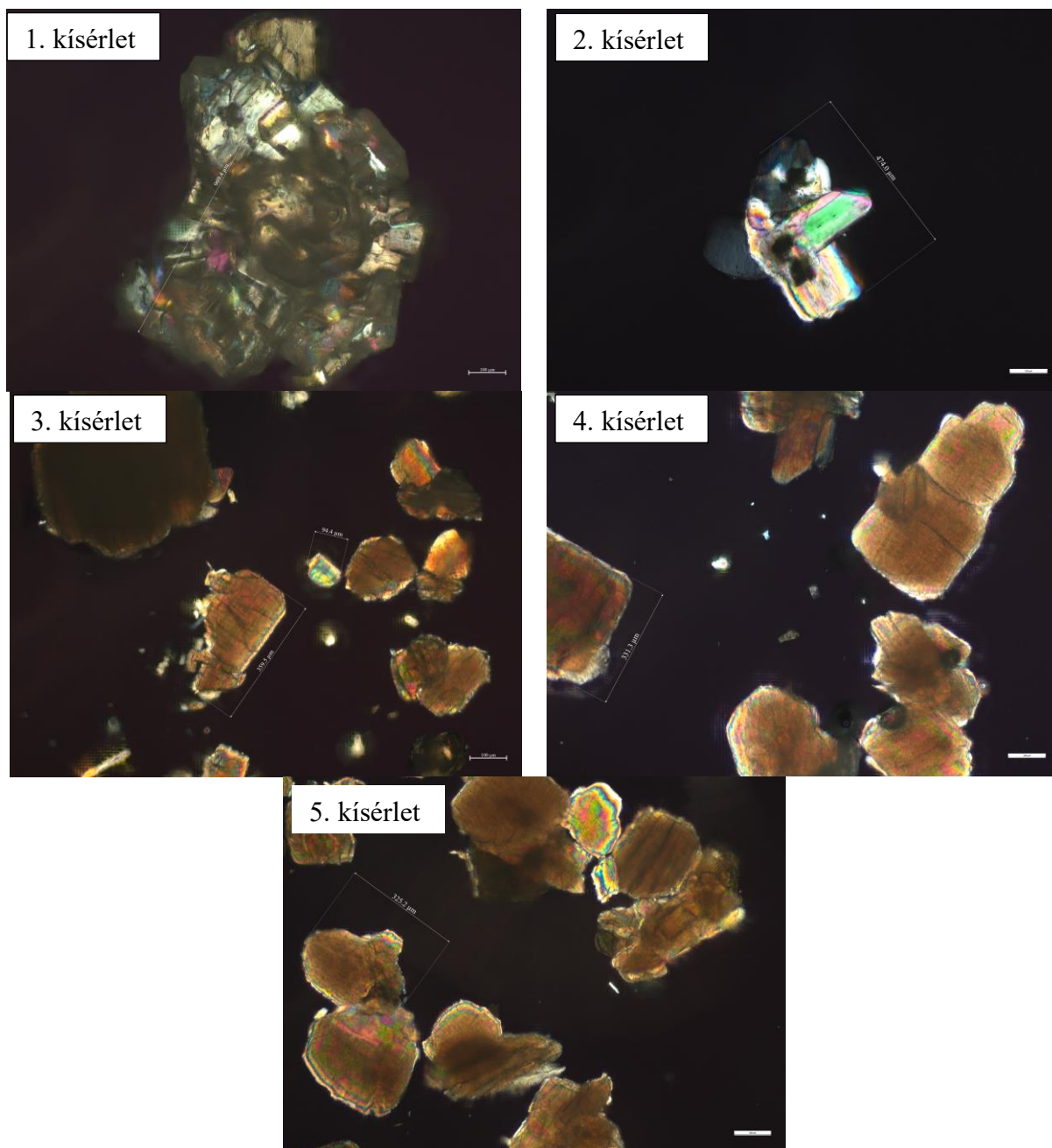
$$L_p^3 = L_s^3 \frac{\Delta m + m_s}{m_s} \quad (19)$$

Ahol az L_p a termék átlagos mérete, L_s az oltókristály átlagos mérete, Δm a kristályosítás során kivált tömeg, m_s pedig az oltókristály tömege. Az egyenlet feltételezi, hogy a részecskeszám állandó, vagyis nincs gócképződés, agglomeráció, törés és visszaoldódás, valamint a növekedés és oldódás méretfüggetlenségét.



4. ábra: Az ideális növekedéstől való eltérés szemléltetése

Az **4. ábra** egy megfeleltethetőségi ábra, melyen a valós termékeloszlásból mért D50 értékek függvényében ábrázoltam a **19. egyenlettel** megbecsült, ideális termékméret D50 értékeit. Az ábra azt mutatja, hogy a mért értékek sokkal kisebbek, mint a becsült érték, ami azt jelzi, hogy a rendszerben valamilyen nem ideális folyamat megy végbe: vagy intenzív agglomeráció, vagy a McCabe ΔL törvény nem alkalmazható ebben a rendszerben. Ennek megállapítására szükséges a termékek mikroszkópos felvételeinek tanulmányozása. Az egyes kísérletekben előállított kristályos anyagok mikroszkópos felvételei nagyon hasonlóak voltak, kristályhabitus különbségek és agglomeráció jelenségét nem tapasztaltuk. Ennek szemléltetésére egy, a **5. ábrán** bemutatott offline mikroszkópos felvételek szolgálnak, melyek igazolják, hogy nincs jelentős mértékű agglomeráció, tehát a rendszer ideális és a McCabe ΔL törvény nem teljesül ebben a kristályosítási közegben. Az 1. kísérlet felvételén ugyan látszik bizonyos mértékű lazább aggregáció, de ez a felvételek alapján nem volt jelentős mértékű, nem jelentkezett nagy számban. Ezzel összhangban, a hagyományos, méretfüggést nem tartalmazó kristálynövekedési modellek nem tudták a várt pontosságot hozni a modellparaméterek optimalizálásakor. Annak érdekében, hogy elkerüljem a növekedési sebesség diszperzió okozta számítási igény növekedését – amely sok esetben nem teszi lehetővé a modell alkalmazását még optimalizálási feladatok elvégzésére sem –, a továbbiakban a méret függő növekedés megközelítéssel próbálkoztam.



5. ábra: A kristályosítási kísérletekben kapott termékekről készült offline mikroszkópos felvételek

3.2 Kinetikai modell kalibráció eredménye

Jelen fejezetben bemutatom a kísérleti körülményeknek megfelelően beállított konstansokat, melyeken nem változtattam az optimalizálás során. Ezt követően a modell statisztikai értékelése következik: a két alkalmazott egyenlet előrejelzési képességét hasonlítom össze. Az **5. egyenlettel** kapott modell korrelációs mátrixát és az optimalizált paraméterek konfidencia intervallumait is bemutatom, melyet egy rövid értékelés követ, amiben bemutatom a kapott modell jellemzőit. Ezt követően pedig egy rövid alkalmazási lehetőségét mutatom be a kapott eredményeknek. Az anyagi és kísérleti közegre jellemző paraméterek beállítását a **2. táblázat** foglalja össze.

2. táblázat: A modell konstansai a paraméterbecslés során

Jelölés	Jelentés (mértékegység)	Értéke
N_{mesh}	Véges térfogat egységek száma [-]	500
w	Súlyzófaktor [-]	0,999
k_v	Alaktényező [-]	0,11
$Seed_{VF}^1$	Oltás térfogathányad az 1-2. kísérletben [-]	0,0015
$Seed_{VF}^2$	Oltás térfogathányad az 3-4. kísérletben [-]	0,0019
$Seed_{VF}^3$	Oltás térfogathányad az 5. kísérletben [-]	0,0017
ρ_c	Diasztereomer só sűrűsége [kg/m ³]	1303
R	Egyetemes gázállandó [J/mol K]	8,314
$[a^1 b^1 c^1 d^1]$	1-2. kísérlet oldhatósági paraméterek [-]	$[-1,019 \cdot 10^{-5} \ 7,624 \cdot 10^{-4} \ -1,369 \cdot 10^{-2} \ 0,1617]$
$[a^2 b^2 c^2 d^2]$	3-4. kísérlet oldhatósági paraméterek [-]	$[-1,256 \cdot 10^{-5} \ 1,23 \cdot 10^{-3} \ -3,983 \cdot 10^{-2} \ 0,5481]$
$[a^3 b^3 c^3 d^3]$	5. kísérlet oldhatósági paraméterek [-]	$[-2,087 \cdot 10^{-8} \ 1,559 \cdot 10^{-3} \ -2,513 \cdot 10^{-2} \ 0,1104]$
c	Gócképződési együttható [-]	1
g	Növekedési túltelítés exponens [-]	2

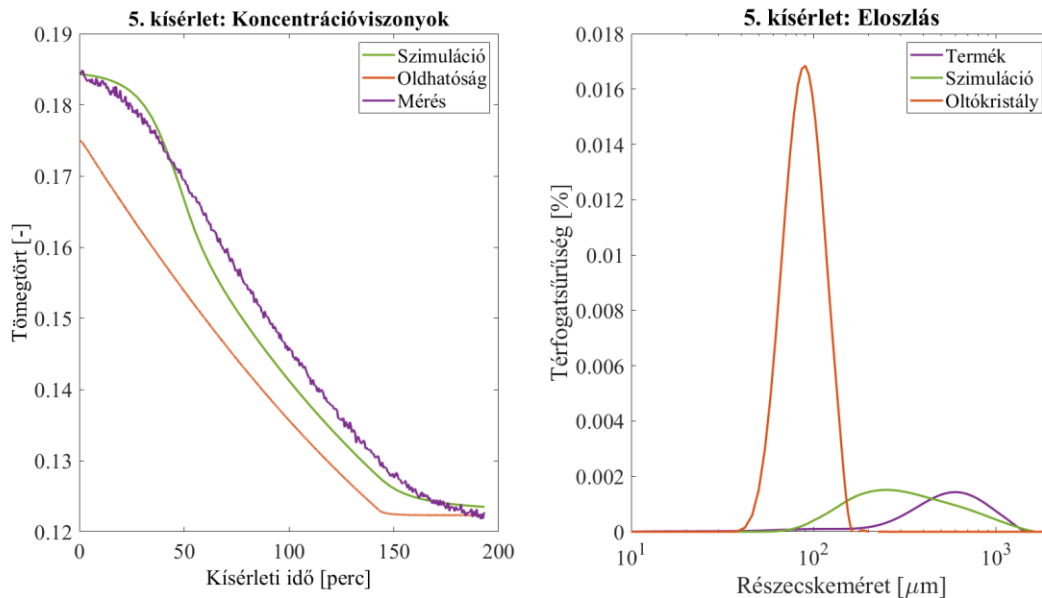
A véges térfogat egységek, azaz cellák számának értéke 500 db volt, mely már kellően nagy pontosságot eredményezett a szimuláció során, de nem tette túlságosan lassúvá sem azt. A súlyzófaktor 0,999-es beállítását az indokolta, hogy így érvényesült megfelelően az eloszlás a célfüggvényben, így kaptunk elfogadhatóan jó közelítést az eloszlásra és a koncentrációra egyaránt. Az alaki tényezőt a lapszerű kristály részecskék miatt 0,11 értéken vettem figyelembe. Az oltókristály térfogathányadát a bemeneti paraméterekből számítottam, a sűrűség pedig a rendszerből adódóan állandó. Az oldhatósági paraméterek, 1., 3. és 5. kísérleti elrendezésekben egyenként elvégzett 0,033 °C/perc sebességű visszafűtési szakaszban mért egyensúlyi oldhatóságokra illesztett egyenlet konstansai. Mivel az 1-2. kísérletek és 3-4. kísérletek körülményei megegyeztek páronként elegendő volt egy visszafűtési szakaszban megmérni az egyensúlyi oldhatóságot, és azt figyelembe venni a másik esetben is. A növekedési túltelítés exponens 2-es értéke a nagymértékű aktiválási energia miatt volt indokolt.

Két darab méretfüggő növekedési modellt alkalmaztam, melyekben eltért az alkalmazott növekedési tagok alakja. Az első modellben az **4. egyenlet** növekedési tagját, a második modellben az **5. egyenlet** növekedési tagját használtam, és a modell kalibrációk eredményeit a **3. táblázatban** foglaltam össze. A paraméterbecslési modellben az **5. egyenlet** jobb eredményt adott, mint a **4. egyenlet**. Továbbá a validálási szimulációkban kapott célfüggvény értéke mindkét esetben kisebb, mint a kalibrációs eredményeknél kapott célfüggvény érték, ami azt jelzi, hogy a modellünk nem túlillesztett, képes becsülni a paraméterbecslésben nem alkalmazott kísérletek eredményét is. Emellett azonban a **4. egyenlettől** azt várhatnánk, hogy a validálásnál jobb eredményt adhat, mivel kevesebb paramétert tartalmaz, és ennél fogva kisebb a túlillesztés veszélye. Ennek magyarázata, pedig, hogy az **5. egyenlet** több paraméterének hatása nem a túlillesztés, hanem a modell szükséges kiegészítője, mellyel több nagyságrendnyi javulást érünk el.

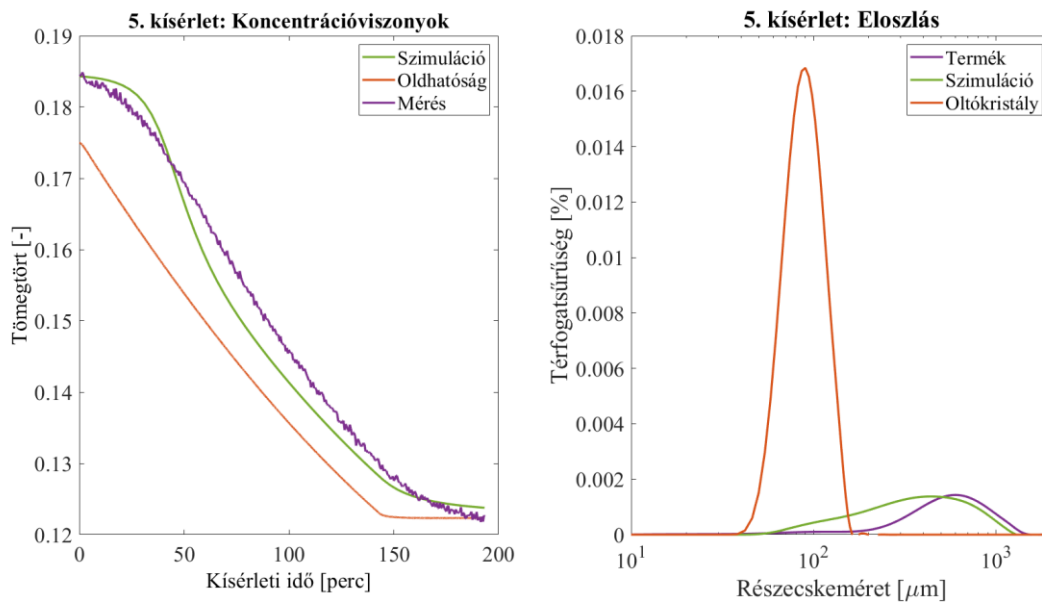
3. táblázat: A modell kalibráció eredménye a két típusú modellre

$\min_{PER_0^+} SSE(\mathbf{p})$	4.egyenlet	5.egyenlet
Modell kalibráció	$7,65 \cdot 10^{-5}$	$5,72 \cdot 10^{-6}$
Validálás	$2,70 \cdot 10^{-5}$	$8,22 \cdot 10^{-7}$

A két egyenlet pontossága, vagyis a valós kísérleti eredményektől való eltérése között két nagyságrendnyi különbség figyelhető meg, mely azt mutatja, hogy az **5. egyenlettel** szignifikánsabban jobb előrejelző képességű modellt tudunk előállítani. A két validálási kísérlet szimulációs eredményeit az **6-7. ábra** szemlélteti.



6. ábra: A 4. egyenlet felhasználásával elkészített modellek eredménye, baloldalon a koncentráció, jobboldalon a részecskeméret-eloszlás látható.



7. ábra: Az 5. egyenlet felhasználásával elkészített modellek eredménye, baloldalon a koncentráció, jobboldalon a részecskeméret-eloszlás látható.

Az **6-7. ábrákon** megfigyelhető a két szimulált termékeloszlás között főbb pontosságbeli különbség, kifejezve az **5. egyenlet** előnyét. Emellett megállapítható, hogy mindkét egyenlet azonosan jól közelíti a mért koncentrációt is, mely egyúttal felhívja a figyelmet arra, hogy a koncentráció mérés önmagában nem elegendő a kristályosítási modell helyes felírásához. Bár a szemcseméretet egyik modell sem írja le maximális pontossággal, ám az 5. egyenlet ez esetben is pontosabb előrejelzést adhat. A **4. táblázat** a becsült kinetikai paraméterek nominális értékét és a 95%-os konfidencia intervallumait mutatja.

4. táblázat: Paraméterbecslési eredmények a modellekre a 95%-os konfidencia intervallumokkal.

Paraméter	Jelentés (mértékegység)	Nominális értékek (+konfidencia intervallumok)					
		4.egyenlet			5.egyenlet		
γ	Méretfüggő növekedési paraméter [-]	1,89	1,89	1,89	1,64	1,63	1,66
$\ln(k_G)$	Növekedési konstans	32,18	32,13	32,24	46,32	45,89	46,74
$\ln(\alpha)$	Méretfüggő növekedési paraméter [-]	8,26	8,26	8,26	3,22	3,22	3,23
E_A	Növekedési aktiválási energia[kJ/mol]	137785	137512	138057	140775	140253	141298
k	Méretfüggő növekedési paraméter [-]	—	—	—	$1,67 \cdot 10^{-2}$	$1,66 \cdot 10^{-2}$	$1,67 \cdot 10^{-2}$
L_C	Kritikus kristályméret [μm]	—	—	—	89,32	88,93	89,71
$\ln(k_B)$	Gócképződés konstans [$\#/\text{m}^3\text{s}$]	92,89	92,72	93,06	93,06	91,53	94,60
E_N	Gócképződési aktiválási energia [kJ/mol]	123251	123162	123341	145399	143676	147122
b	Gócképződési túltelítési koefficiens [-]	5,56	5,55	5,57	7,87	7,75	7,98

Bár a **6. és 7. ábrák** valamint a **3. táblázat** megmutatták, hogy a nominális paraméterekkel és az **5. egyenlettel** jó illeszkedés érhető el, a paraméterek valódi pontosságát a konfidencia intervallum adja meg. Ha nagyon széles ez a tartomány, a paraméterek változtatására kisebb mértékben lesz érzékeny a modellezési eredmény, szűk konfidenciaintervallum esetén pedig a paraméterek kismértékű módosítása is jelentősebb változást indukál az eredményekben. Így a szűk konfidencia

intervallumú paraméterek azt mutatják, hogy megfelelő hatással vannak a modell kimenetelére. A **4. táblázatban** az látható, hogy a paraméterbecslés eredményei mindkét esetben viszonylag szűk tartományba esnek, mely a modell paramétereinek megfelelő beállítását fejezi ki. Így kijelenthető, hogy minden optimalizált paraméter megfelelő mértékben hat a modellezés eredményére.

Az **5. táblázat** az **5. egyenlet** alapján becsült paraméterek korrelációs mátrixát jelöli. A korrelációs mátrix információt szolgáltat a paraméterek összekapcsoltságáról, minél közelebbi a szám $|1|$ -hez, annál magasabb fokú korreláltság áll fenn két paraméter között. A korrelációs mátrix ezen kívül jól jelzi az egyes paraméterek pontosságát is. A korreláltság eredményeképpen a konfidencia intervallumok szélesednek, hiszen nem csupán egyetlen paraméter beállítása van hatással a végeredményre, hanem a másik tagokkal meglévő kapcsolat útján azok változtatása is kifejeződik, tehát szükségszerűen romlik a pontosság. A korreláltságot többféleképpen lehet értelmezni: vannak logikusan összekapcsolódó viszonyok, mint például a gócképződés és növekedés egymással összefüggő hatása, vannak az olyanok is, melyek azonos hatást fejeznek ki, például a növekedési kifejezés egyes paraméterei, és persze léteznek azon korreláltsági viszonyok, melyekben az egyik paraméter hatása redundáns és kihagyható a modellből. Ezeket a hatásokat figyelhetjük meg az 5. táblázatban.

5. táblázat: A becsült paraméterek Pearson féle korrelációs mátrixa. Abszolút értékben 1-hez közeli erősebb korrelációt, 0-hoz közeli érték gyengébb korrelációt jelöl.

	α	$\ln(k_G)$	$\ln(\gamma)$	E_A	k	L_C	$\ln(k_B)$	E_N	b
α	1								
$\ln(k_G)$	0,66	1							
$\ln(\gamma)$	-0,87	-0,92	1						
E_A	-0,99	-0,63	0,84	1					
k	0,62	-0,14	-0,20	-0,67	1				
L_C	-0,86	-0,56	0,78	0,89	-0,63	1			
$\ln(k_B)$	-0,94	-0,88	0,99	0,91	-0,32	0,81	1		
E_N	0,96	0,77	-0,95	-0,94	0,48	-0,92	-0,97	1	
b	-0,82	-0,97	0,96	0,78	-0,08	0,70	0,96	-0,89	1

Az **5. táblázat** diagonálisában triviális, hogy az egyes korrelációk eggyel egyenlők, hiszen minden paraméter önmagával tökéletesen és pozitív irányba korrelál. A diagonális alatt elhelyezett téglalap három részre osztja a változók közötti korrelációkat: a felső részben a növekedési paraméterek

korrelációja, a téglalapban az interkorrelációk, a jobb alsó részben pedig a gócképződés paramétereinek kapcsolata található. Az egyes paraméter csoportok korrelációinak abszolút értékben kifejezett átlagos értéke a növekedés esetén 0,69, gócképződés esetében 0,94, interkorrelációk esetén ez az érték pedig 0,79. Ebből azt láthatjuk, hogy a gócképződési paraméterek között nagy a korreláltság, megvizsgálandó, hogy melyek a redundáns paraméterek, majd azok elhagyásával egy robusztusabb modell építhető. Az $|1|$ -hez közeli értékek ellenére látható, hogy az interkorrelációk és a növekedési tagok korrelációja is kisebb mértékű. A növekedési tagok esetén is megvizsgálandó, hogy mely paraméterek hagyhatók el. Ez esetben az interkorrelációk a növekedést és a gócképződést egymástól függetlenítő kísérletterv kidolgozásával csökkentetők. Ezek olyan vizsgálatokkal lehetségesek, melyek szétkapcsolják a szemcseméret és szemcseszám hatását, ilyen többek között a térfogat alapú szemcseméret-eloszlás, mely elrejtí a kis kristályok hatását. Az FBRM vizsgálattal ennek értelmében az interkorreláció csökkenthető abban az esetben amikor a módszer a gócképződést méri. Másik lehetőség a gócképződés és növekedés paramétere közötti korreláció csökkentésének az egyik mechanizmus dominanciájának biztosítása: a metastabil zónában tartva a rendszert (úgy, hogy még a másik, kinetikaileg preferált diasztereomer-só oldhatósági görbéje alatt tartjuk a rendszert), így gócképződés nem jelenik meg, csupán növekedés, tehát a növekedési paraméterek a gócképződéstől függetlenül becsülhetők ebben az esetben. Szabályozással és tervezéssel ezért tudunk olyan (izoterm vagy állandó túltelítéses) kísérleteket végezni, melyekkel egyes hatások eliminálhatók. A kutatásom további célja, hogy ezen módszerek megfelelő kombinációival szükség esetén csökkentsem a paraméterek között fennálló korrelációs viszonyokat.

3.3 Modellezési eredmények felhasználása

A modellezési eredményeket felhasználhatjuk folyamatos kristályosítási rendszerek tervezésére. Az rendszerben található másik diasztereomer só által limitáció alakul ki az elérhető maximális túltelítésben. Fontos kérdés, hogy a pregabalin folyamatos üzemű rendszerben való kristályosítása esetén milyen hőmérséklet tartományban dolgozzunk ahhoz, hogy a lehető legtöbb, és legjobb minőségű kristály váljon ki a folyamat során. A kinetikai egyenletek hőmérséklet függése miatt kérdés, hogy adott hőmérséklet tartományban melyik dominál: tehát a kristályosítóban eltöltött

tartózkodási idő alatt lesz-e kellő mennyiségű növekedés vagy gócképződés, amit a növekedés és gócképződés relatív aránya határoz meg. A kinetikai egyenletek hőmérséklet függésének ismerete fontos továbbá ahhoz, hogy rövidebb tartózkodási idővel mehessen a folyamat, így pedig gazdaságosabb legyen, a magas hőmérsékletet alkalmazása a megoldás. Ezek miatt tehát felmerül a kérdés, hogy melyik az optimális működtetési hőmérséklet? Ilyen típusú kérdések megválaszolására lehet alkalmas a szakaszos kísérletekből felépített modell és annak eredményei, melyet a következőkben szemléltetünk.

A **6. táblázat** a vizsgált hőmérséklet tartományban az előbbieken részletezett növekedési és gócképződési sebesség hányadosát mutatja a 0,1-es relatív túltelítést és 100 μm -es terméket feltételezve, az **5. egyenletet** tartalmazó modell szerint.

6. táblázat: A felépített modell segítségével megbecsült növekedési és gócképződés sebesség.

Hőmérséklet [°C]	Növekedési sebesség - G [$\mu\text{m/s}$]	Gócképződési sebesség - B [$\#/\text{m}^3\text{s}$]	B/G [-]
17	$1,67 \cdot 10^{-3}$	$2,37 \cdot 10^6$	$1,42 \cdot 10^9$
20	$3,04 \cdot 10^{-3}$	$4,40 \cdot 10^6$	$1,45 \cdot 10^9$
23	$5,45 \cdot 10^{-3}$	$8,05 \cdot 10^6$	$1,47 \cdot 10^9$
26	$9,68 \cdot 10^{-3}$	$1,46 \cdot 10^7$	$1,50 \cdot 10^9$
29	$1,70 \cdot 10^{-2}$	$2,60 \cdot 10^7$	$1,53 \cdot 10^9$
32	$2,95 \cdot 10^{-2}$	$4,60 \cdot 10^7$	$1,56 \cdot 10^9$
35	$5,06 \cdot 10^{-2}$	$8,03 \cdot 10^7$	$1,59 \cdot 10^9$

Látható, hogy a hőmérséklet növekedésével nő a B/G arány, tehát előreláthatóan a szemcsék átlagos mérete csökkenni fog.

A **6. táblázatban** megfigyelhető, hogy a hőmérséklet növelése kedvez mind a növekedésnek, mind a gócképződésnek. A vizsgált hőmérsékleti tartomány két szélső értéke között mind a gócképződési mind pedig a kristálynövekedési sebességben egy nagyságrendnyi növekedést tapasztalunk. Ez alapján a kristálynövekedés elősegítése céljából a folyamatos kristályosítót a hőmérsékleti spektrum alsó tartományában érdemes működtetni. Ellenben, a nagyobb arányú gócképződésnek, ilyen módon a kis méretű kristályos termék előállításának a nagyobb hőmérsékleti régió kedvez. Ezen ismeretek birtokában a folyamatos kristályosítási folyamatunkat gazdaságosabbá, tervezhetőbbé és kontrollálhatóbbá tehetjük ráadásul az anyag és időigényesebb,

ámbar a szabályozószervek által javasolt folyamatos kristályosítási kísérletek számának a jelentős csökkentésével.

4. Összefoglalás

Az enantiomerek elválasztása kritikus fontosságú a gyógyszeripari termelésben, mely folyamat kivitelezésében a kristályosítás is alkalmas lehet, amennyiben konglomerátumképző enantiomereink vannak, vagy diasztereomer-só képzés után kívánjuk elválasztani az izomereket. A diasztereomerképzéses rezolválás egy széles körben alkalmazott olcsó, jól ismert folyamat, azonban a kristályosítási tudomány (*crystallization engineering*) oldaláról a folyamat kevésbé körüljárt. Ez azonban egy kiaknázatlan potenciál, hiszen számítógépes folyamatszimulációkkal tervezhetőbbé, kontrollálhatóbbá tehetjük ezeket a folyamatokat, valamint a módszer segítségével a fejlesztés is olcsóbbá és gyorsabbá válhat.

Dolgozatomban a pregabalin diasztereomer sóképzéses rezolváláshoz készített modell felépítését, és annak előrejelzőképességét mutattam be. A rezolválási kísérletben beállított körülményeknek megfelelően a tiszta (S)-diasztereomer só kiválása biztosított volt, így a kristályosítási paraméterek pontos beállításával és modellezésével a rezolválási folyamatot is hatékonyabbá tudtam tenni. A diasztereomer-só képzéses rezolválás hűtéses kristályosítással kivitelezett módját populációmérleg-egyenletalapú modellezési eljárással modelleztem. A numerikus megoldási módszerek közül pedig a nagy felbontású véges térfogat módszert alkalmaztam a populációmérleg és anyagmérleg egyenletek szimultán megoldására. A négy darab kísérletre két darab méretfüggő növekedési paramétert tartalmazó modellt építettem, melyek közül a tangens hiperbolikus függvényt tartalmazó teljesített jobban a termék eloszlással való összehasonlításakor és validálási kísérletek kiértékelésekor. A modellbe foglalt méretfüggő növekedési tag a kutatócsoportunkban került kifejlesztésre, a szakirodalomban még nem ismert, azonban számos esetben használták eredményesen. A folyamatban becsült paraméterek konfidencia intervalluma szűk tartományba esett. A korrelációs mátrix magas, 1-hez és -1-hez közeli értékeit, melyek a paraméterek korreláltságát jelentik, valamilyen szinten ellensúlyozzák a szűk konfidencia intervallumok. A modell ezen kívül alkalmas arra, hogy a rezolválási folyamat digitális ikre legyen, így az épített modell a későbbiekben felhasználható a kristályosítási folyamat optimalizálására, *in-silico* kísérlettervek elkészítésére, a folyamatos kristályosítási művelet tervezésére vagy akár valós idejű, modell alapú szabályozási rendszer felállítására. A dolgozat végén ajánlást tettem egy folyamatos üzemű kristályosító rendszer működtetési hőmérsékletének a kiválasztására, ami az átlagos tartózkodási idő mellett a legfontosabb, amár a legrugalmasabban változtatható működési

paraméter. A javaslat a becsült gócképződési és növekedési kinetikai egyenleten alapszik és különböző minőségi célokat, valamint gazdasági szempontokat (termelékenység) is figyelembe vesz.

5. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőimnek, Dr. Szilágyi Botondnak és Dr. Pataki Hajnalkának, valamint konzulensemnek, Bosits Miklós Hunornak a kutatómunkám során nyújtott lelkiismeretes segítséget. Különösképpen hálás vagyok Dr. Demeter Ádámnak, Dr. Hoffmanné Dr. Szalay Zsófiának és a Richter Gedeon Nyrt. Hatóanyag Morfológiai Osztály minden további munkatársának, hogy segítségemre voltak a kísérletek kivitelezése során, és lehetővé tették a kutatásom elindulását.

5. Hivatkozásjegyzék

1. Haleem, R. M., Salem, M. Y., Fatahallah, F. A. & Abdelfattah, L. E. Quality in the pharmaceutical industry – A literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal* **23**, 463–469 (2015).
2. Woodcock, J. The concept of pharmaceutical quality. *American Pharmaceutical Review* **7**, 10–15 (2004).
3. Nagy, Z. K., Fevotte, G., Kramer, H. & Simon, L. L. Recent advances in the monitoring, modelling and control of crystallization systems. *Chemical Engineering Research and Design* **91**, 1903–1922 (2013).
4. Orehek, J., Teslić, D. & Likozar, B. Continuous Crystallization Processes in Pharmaceutical Manufacturing: A Review. *Organic Process Research and Development* vol. 25 16–42 (2021).
5. Fogassy, E. *et al.* Optical resolution methods. *Organic and Biomolecular Chemistry* **4**, 3011–3030 (2006).
6. Wang, Y. & Chen, A. M. Enantioenrichment by Crystallization. *Organic Process Research and Development* vol. 12 282–290 (2008).
7. Vetter, T., Burcham, C. L. & Doherty, M. F. *Separation Of Conglomerate Forming Enantiomers Using A Novel Continuous Preferential 2 Crystallization Process.*
8. Erdemir, D., Lee, A. Y. & Myerson, A. S. Nucleation of crystals from solution: Classical and two-step models. *Accounts of Chemical Research* **42**, 621–629 (2009).
9. Gielen, B., Jordens, J., Thomassen, L. C. J., Braeken, L. & van Gerven, T. Agglomeration control during ultrasonic crystallization of an active pharmaceutical ingredient. *Crystals* **7**, (2017).
10. Artusio, F. & Pisano, R. Surface-induced crystallization of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: A review. *International Journal of Pharmaceutics* vol. 547 190–208 (2018).

11. Tung, H. H. Industrial perspectives of pharmaceutical crystallization. *Organic Process Research and Development* vol. 17 445–454 (2013).
12. Wey, J. S. & Karpinski, P. H. 10 - Batch crystallization. in *Handbook of Industrial Crystallization (Second Edition)* (ed. Myerson, A. S.) 231–248 (Butterworth-Heinemann, 2002). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-075067012-8/50012-4>.
13. Gao, Z., Rohani, S., Gong, J. & Wang, J. Recent Developments in the Crystallization Process: Toward the Pharmaceutical Industry. *Engineering* **3**, 343–353 (2017).
14. Mizoguchi, R., Waraya, H. & Hirakura, Y. Application of Co-Amorphous Technology for Improving the Physicochemical Properties of Amorphous Formulations. *Molecular Pharmaceutics* **16**, 2142–2152 (2019).
15. Ma, Y. *et al.* Recent Progress in Continuous Crystallization of Pharmaceutical Products: Precise Preparation and Control. *Organic Process Research and Development* vol. 24 1785–1801 (2020).
16. Crafts, P. *The Role of Solubility Modeling and Crystallization in the Design of Active Pharmaceutical Ingredients*. (2007).
17. Fda. *Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, manufacturing, and Quality Assurance*. <http://www.fda.gov/cvm/guidance/published.html> (2004).
18. Fujiwara, M., Ma, D. L., Togkalidou, T., Tafti, D. K. & Braatz, R. D. Identification of pharmaceutical crystallization processes. in *IFAC Proceedings Volumes (IFAC-PapersOnline)* vol. 15 253–258 (IFAC Secretariat, 2002).
19. Pataki, H. *et al.* Implementation of Raman signal feedback to perform controlled crystallization of carvedilol. *Organic Process Research and Development* **17**, 493–499 (2013).
20. Challa, S. & Potumarthi, R. Chemometrics-based process analytical technology (PAT) tools: Applications and adaptation in pharmaceutical and biopharmaceutical industries. *Applied Biochemistry and Biotechnology* **169**, 66–76 (2013).

21. Borissova, A. *et al.* In situ measurement of solution concentration during the batch cooling crystallization of L-glutamic acid using ATR-FTIR spectroscopy coupled with chemometrics. *Crystal Growth and Design* **9**, 692–706 (2009).
22. Connolly, B., Patapoff, T. W., Wang, Y. J., Moore, J. M. & Kamerzell, T. J. Vibrational spectroscopy and chemometrics to characterize and quantitate trehalose crystallization. *Analytical Biochemistry* **399**, 48–57 (2010).
23. Togkalidou, T., Tung, H. H., Sun, Y., Andrews, A. & Braatz, R. D. Solution concentration prediction for pharmaceutical crystallization processes using robust chemometrics and ATR FTIR spectroscopy. *Organic Process Research and Development* **6**, 317–322 (2002).
24. Chen, J., Sarma, B., Evans, J. M. B. & Myerson, A. S. Pharmaceutical crystallization. *Crystal Growth and Design* **11**, 887–895 (2011).
25. Anderson, N. G. Using continuous processes to increase production. *Organic Process Research and Development* vol. 16 852–869 (2012).
26. Bosits, M. H., Szalay, Z., Pataki, H., Marosi, G. & Demeter, Á. Development of a Continuous Crystallization Process of the Spironolactone Hydrate Form with a Turbidity-Based Level Control Method. *Organic Process Research and Development* **25**, 760–768 (2021).
27. Lawton, S. *et al.* Continuous crystallization of pharmaceuticals using a continuous oscillatory baffled crystallizer. *Organic Process Research and Development* **13**, 1357–1363 (2009).
28. Winterton, N. Twelve more green chemistry principles. *Green Chemistry* vol. 3 (2001).
29. Rehman, W., Arfons, L. M. & Lazarus, H. M. The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: Lessons learned in drug development. *Therapeutic Advances in Hematology* vol. 2 291–308 (2011).
30. Lorenz, H., Perlberg, A., Sapoundjiev, D., Elsner, M. P. & Seidel-Morgenstern, A. Crystallization of enantiomers. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* **45**, 863–873 (2006).

31. Maier, N. M., Franco, P. & Lindner, W. *Separation of enantiomers: needs, challenges, perspectives. Journal of Chromatography A* vol. 906 www.elsevier.com/locate/chroma (2001).
32. Lee, J. W., Horváth, Z., O'Brien, A. G., Seeberger, P. H. & Seidel-Morgenstern, A. Design and optimization of coupling a continuously operated reactor with simulated moving bed chromatography. *Chemical Engineering Journal* **251**, 355–370 (2014).
33. Keszei, S. *et al.* Supercritical fluid extraction: a novel method for the resolution of tetramisole. *Tetrahedron: Asymmetry* vol. 10 (1999).
34. Molnár, P. *et al.* Enantioseparation of ibuprofen by supercritical fluid extraction. *Journal of Supercritical Fluids* **37**, 384–389 (2006).
35. Faigl, F., Fogassy, E., Nógrádi, M., Pálovics, E. & Schindler, J. Strategies in optical resolution: a practical guide. *Tetrahedron Asymmetry* vol. 19 519–536 (2008).
36. Rougeot, C. & Hein, J. E. Application of Continuous Preferential Crystallization to Efficiently Access Enantiopure Chemicals. *Organic Process Research and Development* vol. 19 1809–1819 (2015).
37. Siedlecka, R. Recent developments in optical resolution. *Tetrahedron* vol. 69 6331–6363 (2013).
38. Trampuž, M., Teslić, D. & Likozar, B. Crystallization of fesoterodine fumarate active pharmaceutical ingredient: Modelling of thermodynamic equilibrium, nucleation, growth, agglomeration and dissolution kinetics and temperature cycling. *Chemical Engineering Science* **201**, 97–111 (2019).
39. Trampuž, M., Teslić, D. & Likozar, B. Process analytical technology-based (PAT) model simulations of a combined cooling, seeded and antisolvent crystallization of an active pharmaceutical ingredient (API). *Powder Technology* **366**, 873–890 (2020).
40. Eicke, M. J., Levilain, G. & Seidel-Morgenstern, A. Efficient resolution of enantiomers by coupling preferential crystallization and dissolution. Part 2: A parametric simulation study to identify suitable process conditions. *Crystal Growth and Design* **13**, 1638–1648 (2013).

41. Svang-Ariyaskul, A., Koros, W. J. & Rousseau, R. W. Chiral separation using a novel combination of cooling crystallization and a membrane barrier: Resolution of DL-glutamic acid. *Chemical Engineering Science* **64**, 1980–1984 (2009).
42. Yokota, M., Doki, N. & Shimizu, K. Chiral separation of a racemic compound induced by transformation of racemic crystal structures: DL-glutamic acid. *Crystal Growth and Design* **6**, 1588–1590 (2006).
43. Johnson, M. D. *et al.* Development and scale-up of a continuous, high-pressure, asymmetric hydrogenation reaction, workup, and isolation. *Organic Process Research and Development* **16**, 1017–1038 (2012).
44. Majumder, A. Modeling and simulation studies of a novel coupled plug flow crystallizer for the continuous separation of conglomerate-forming enantiomers. *Processes* **6**, (2018).
45. Omar, H. M. & Rohani, S. Crystal Population Balance Formulation and Solution Methods: A Review. *Crystal Growth and Design* **17**, 4028–4041 (2017).
46. Woo, X. Y., Tan, R. B. & Braatz, R. D. Modeling and computational fluid dynamics-population balance equation-micromixing simulation of impinging jet crystallizers. *Crystal Growth and Design* **9**, 156–164 (2009).
47. Woo, X. Y., Tan, R. B. H., Chow, P. S. & Braatz, R. D. Simulation of mixing effects in antisolvent crystallization using a coupled CFD-PDF-PBE approach. *Crystal Growth and Design* **6**, 1291–1303 (2006).
48. Kougoulos, E., Jones, A. G. & Wood-Kaczmar, M. CFD modelling of mixing and heat transfer in batch cooling crystallizers aiding the development of a hybrid predictive compartmental model. *Chemical Engineering Research and Design* **83**, 30–39 (2005).
49. Sewerin, F. & Rigopoulos, S. Algorithmic Aspects of the LES-PBE-PDF Method for Modeling Soot Particle Size Distributions in Turbulent Flames. *Combustion Science and Technology* **191**, 766–796 (2019).
50. Sewerin, F. & Rigopoulos, S. An LES-PBE-PDF approach for modeling particle formation in turbulent reacting flows. *Physics of Fluids* **29**, (2017).

51. Cheng, J., Li, Q., Yang, C., Zhang, Y. & Mao, Z. CFD-PBE simulation of a bubble column in OpenFOAM. *Chinese Journal of Chemical Engineering* **26**, 1773–1784 (2018).
52. Szilagyi, B., Eren, A., Quon, J. L., Papageorgiou, C. D. & Nagy, Z. K. Application of Model-Free and Model-Based Quality-by-Control (QbC) for the Efficient Design of Pharmaceutical Crystallization Processes. *Crystal Growth and Design* **20**, 3979–3996 (2020).
53. Szilágyi, B. & Nagy, Z. K. Aspect Ratio Distribution and Chord Length Distribution Driven Modeling of Crystallization of Two-Dimensional Crystals for Real-Time Model-Based Applications. *Crystal Growth and Design* **18**, 5311–5321 (2018).
54. Szilagyi, B. & Nagy, Z. K. Real-time feasible model-based crystal size and shape control of crystallization processes. in *Computer Aided Chemical Engineering* vol. 46 1273–1278 (Elsevier B.V., 2019).
55. Solsvik, J. & Jakobsen, H. A. The Foundation of the Population Balance Equation: A Review. *Journal of Dispersion Science and Technology* **36**, 510–520 (2015).
56. RANDOLPH, A. D. & LARSON, M. A. Chapter 3 - THE POPULATION BALANCE. in *Theory of Particulate Processes* (eds. RANDOLPH, A. D. & LARSON, M. A.) 41–63 (Academic Press, 1971). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-579650-7.50008-7>.
57. Randolph, A. D. & Larson, M. A. Chapter 3 - THE POPULATION BALANCE. in *Theory of Particulate Processes (Second Edition)* (eds. Randolph, A. D. & Larson, M. A.) 50–79 (Academic Press, 1988). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-579652-1.50009-0>.
58. Ramkrishna, D. Population Balances: Theory and Applications to Particulate Systems in Engineering ~Academic. (2000).
59. Qamar, S. *et al.* Adaptive high-resolution schemes for multidimensional population balances in crystallization processes. *Computers and Chemical Engineering* **31**, 1296–1311 (2007).
60. Orkomi, A. A. & Shahrokhi, M. SIMULATION AND CONTROL OF MULTIDIMENSIONAL CRYSTALLIZATION PROCESSES. *Chemical Engineering Communications* **201**, 870–895 (2014).

61. Woo, X. Y., Tan, R. B. H., Chow, P. S. & Braatz, R. D. Simulation of mixing effects in antisolvent crystallization using a coupled CFD-PDF-PBE approach. *Crystal Growth and Design* **6**, 1291–1303 (2006).
62. Aamir, E., Nagy, Z. K., Rielly, C. D., Kleinert, T. & Judat, B. Combined quadrature method of moments and method of characteristics approach for efficient solution of population balance models for dynamic modeling and crystal size distribution control of crystallization processes. *Industrial and Engineering Chemistry Research* **48**, 8575–8584 (2009).
63. Porru, M. & Özkan, L. Monitoring of Batch Industrial Crystallization with Growth, Nucleation, and Agglomeration. Part 1: Modeling with Method of Characteristics. *Industrial and Engineering Chemistry Research* **56**, 5980–5992 (2017).
64. Chakraborty, J., Kumar, J., Singh, M., Mahoney, A. & Ramkrishna, D. Inverse Problems in Population Balances. Determination of Aggregation Kernel by Weighted Residuals. *Industrial and Engineering Chemistry Research* **54**, 10530–10538 (2015).
65. Bhoi, S., Das, A., Kumar, J. & Sarkar, D. Sonofragmentation of two-dimensional plate-like crystals: Experiments and Monte Carlo simulations. *Chemical Engineering Science* **203**, 12–27 (2019).
66. Muthukumar, M. Modeling Polymer Crystallization. in *Interphases and Mesophases in Polymer Crystallization III* (ed. Allegra, G.) 241–274 (Springer Berlin Heidelberg, 2005). doi:10.1007/12_008.
67. Muthukumar, M. & Welch, P. *Modeling polymer crystallization from solutions*. www.elsevier.nl/locate/polymer.
68. Kwon, J. S. il, Nayhouse, M., Christofides, P. D. & Orkoulas, G. Modeling and control of crystal shape in continuous protein crystallization. *Chemical Engineering Science* **107**, 47–57 (2014).
69. Czapla, F., Haida, H., Elsner, M. P., Lorenz, H. & Seidel-Morgenstern, A. Parameterization of population balance models for polythermal auto seeded preferential crystallization of enantiomers. *Chemical Engineering Science* **64**, 753–763 (2009).

70. Qamar, S., Peter Elsner, M., Hussain, I. & Seidel-Morgenstern, A. Seeding strategies and residence time characteristics of continuous preferential crystallization. *Chemical Engineering Science* **71**, 5–17 (2012).
71. Qamar, S. *et al.* Numerical solutions of population balance models in preferential crystallization. *Chemical Engineering Science* **63**, 1342–1352 (2008).
72. Temmel, E., Eicke, M., Lorenz, H. & Seidel-Morgenstern, A. A Short-Cut Method for the Quantification of Crystallization Kinetics. 2. Experimental Application. *Crystal Growth and Design* **16**, 6756–6768 (2016).
73. Mersmann, A. Crystallization Technology Handbook. *Drying Technology* **13**, 1037–1038 (1995).
74. Evans, T. W., Margolis, G. & Sarofim, A. F. *Mechanisms of Secondary Nucleation in Agitated Crystallizers*. *AIChE Journal* vol. 20 (1974).
75. W. L. McCabe. *Crystal Growth in Aqueous Solutions*. (1929).
76. Canning, T. F. & Randolph, A. D. *Some Aspects of Crystallization Theory: Systems that Violate McCabe's Delta L Law*. (1967).
77. Abegg, C. F., Stevens, J. D. & Larson, M. A. *Crystal Size Distributions in Continuous Crystallizers when Growth Rate is Size Dependent*.
78. Bremen, U. & Frg, B. *Growth Rate Dispersion-A Review*.
79. Unadkat, H., Rielly, C. D., Hargrave, G. K. & Nagy, Z. K. Application of fluorescent PIV and digital image analysis to measure turbulence properties of solid-liquid stirred suspensions. *Chemical Engineering Research and Design* **87**, 573–586 (2009).
80. Ben-Menachem, E. *Pregabalin Pharmacology and Its Relevance to Clinical Practice*. *Epilepsia* vol. 45 (2004).
81. Gunawan, R., Fusman, I. & Braatz, R. D. High resolution algorithms for multidimensional population balance equations. *AIChE Journal* **50**, 2738–2749 (2004).

82. Szilágyi, B. & Nagy, Z. K. Graphical processing unit (GPU) acceleration for numerical solution of population balance models using high resolution finite volume algorithm. *Computers and Chemical Engineering* **91**, 167–181 (2016).
83. Chakraborty, J. & Kumar, S. A new framework for solution of multidimensional population balance equations. *Chemical Engineering Science* **62**, 4112–4125 (2007).
84. Singh, M., Singh, R., Singh, S., Singh, G. & Walker, G. Finite volume approximation of multidimensional aggregation population balance equation on triangular grid. *Mathematics and Computers in Simulation* **172**, 191–212 (2020).
85. Szilágyi, B., Barabás, R. & Lakatos, B. G. Modelling and simulation of particle size distribution of precipitates in continuous tubular crystallizers. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering* **59**, 138–144 (2015).
86. van Leer, B. *Towards the Ultimate Conservative Difference Scheme I. The Quest of Monotonicity*. Springer vol. 18 (1973).