



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

## **Acetilszalicilsav segédanyagos kristályosítása integrált tartály- és csőkristályosító rendszerben**

TDK dolgozat

Készítette: **Stoffán György Nimród**

II. évfolyam, gyógyszervegyész-mérnök MSc

Témavezető: **Dr. Pataki Hajnalka**

tudományos munkatárs, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Konzulens: **Tacsi Kornélia**

PhD-hallgató, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Lezárva: 2021. november 16.

## **Köszönetnyilvánítás**

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Pataki Hajnalkának a munkám során nyújtott szakmai támogatásért és a belém fektetett töretlen bizalmáért. Köszönöm konzulensemnek, Tacsikornéliának a számos online és személyes konzultációt, hasznos magyarázatait, amelyek hozzájárultak szakmai fejlődésemmhez és tovább emelték dolgozatom színvonalát.

Szeretném megköszönni továbbá a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén működő FirePharma kutatócsoport munkatársainak segítségét, a csoport támogató, inspiráló és derűs hangulatát, valamint a munkatársak közvetlenségét. Különösképpen köszönöm Simon Lászlónak a HPLC mérések elvégzését, Dr. Farkas Attilának a Raman-vizsgálatokban nyújtott segítségét, Galata Doriánnak a kioldódás-vizsgálati módszer megtanítását és a mérések felügyeletét, valamint Prof. Dr. Marosi Györgynek a munkavégzéshez szükséges háttér megalapozását.

Szeretnék köszönetet mondani az EGIS Gyógyszergyárnak a kísérletekhez használt tartálykristályosító biztosításáért.

Valamint végül, de nem utolsó sorban szeretném hálámat kifejezni feleségemnek, Stoffán-Máray Zsófiának támogatásáért, valamint folyamatos motiválásáért.

# **Tartalomjegyzék**

|                                                                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>JELÖLÉSEK ÉS RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....</b>                                                                                     | <b>4</b>  |
| <b>1. BEVEZETÉS .....</b>                                                                                                         | <b>5</b>  |
| <b>2. SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS .....</b>                                                                                           | <b>6</b>  |
| <b>2.1. KRISTÁLYOSÍTÁSI ALAPFOGALMAK.....</b>                                                                                     | <b>6</b>  |
| <b>2.2. FOLYAMATOS TECHNOLÓGIÁK A GYÓGYSZERIPARBAN .....</b>                                                                      | <b>7</b>  |
| <b>2.3. FOLYAMATOS KRISTÁLYOSÍTÓ BERENDEZÉSEK BEMUTATÁSA.....</b>                                                                 | <b>8</b>  |
| 2.3.1. MSMPR ÉS PFC KRISTÁLYOSÍTÓK ÖSSZEHASONLÍTÁSA .....                                                                         | 9         |
| 2.3.2. MSMPR KRISTÁLYOSÍTÓ BEMUTATÁSA .....                                                                                       | 10        |
| 2.3.3. CSŐKRISTÁLYOSÍTÓ BEMUTATÁSA .....                                                                                          | 12        |
| 2.3.4. FOLYAMATOS KRISTÁLYOSÍTÓK ÖSSZEKAPCSOLÁSA .....                                                                            | 14        |
| <b>2.4. SZONOKRISTÁLYOSÍTÁS .....</b>                                                                                             | <b>15</b> |
| <b>2.5. SEGÉDANYAGOS KRISTÁLYOSÍTÁS .....</b>                                                                                     | <b>16</b> |
| <b>2.6. ACETILSZALICILSAV FOLYAMATOS ÜZEMŰ KRISTÁLYOSÍTÁSA .....</b>                                                              | <b>17</b> |
| <b>3. KÍSÉRLETI ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK.....</b>                                                                                     | <b>19</b> |
| <b>3.1. FELHASZNÁLT ANYAGOK .....</b>                                                                                             | <b>19</b> |
| <b>3.2. KÍSÉRLETI MÓDSZEREK .....</b>                                                                                             | <b>21</b> |
| 3.2.1. SZAKASZOS KÍSÉRLETEK .....                                                                                                 | 21        |
| 3.2.1.1. Az ASA egyensúlyi oldhatóságának meghatározása antiszolvens jelenlétében.....                                            | 21        |
| 3.2.1.2. Segédanyagok kristályosítási előkísérletek.....                                                                          | 22        |
| 3.2.2. FOLYAMATOS KÍSÉRLETEK.....                                                                                                 | 24        |
| 3.2.2.1. A PFC-MSMPR rendszer bemutatása .....                                                                                    | 24        |
| 3.2.2.2. Folyamatos előkísérletek a PFC-MSMPR rendszerben .....                                                                   | 26        |
| 3.2.2.3. Folyamatos kísérletek a PFC-MSMPR rendszerben .....                                                                      | 26        |
| <b>3.3. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK.....</b>                                                                                             | <b>29</b> |
| 3.3.1. KRISTÁLYOSÍTOTT TERMÉKEK ÖSSZETÉTELNEK ÉS SZENNYEZÉSPROFILJÁNAK MEGHATÁROZÁSA.....                                         | 29        |
| 3.3.1.1. Raman-spektrometria .....                                                                                                | 29        |
| 3.3.1.2. RP-HPLC (Reversed-Phase High Pressure Liquid Chromatography, fordított fázisú nagynyomású<br>folyadékromatográfia) ..... | 29        |
| 3.3.1.3. A PFC-MSMPR rendszerben végzett folyamatos kísérletek termelésének és termelékenységének<br>kiszámítása .....            | 30        |
| 3.3.2. KRISTÁLYOSÍTOTT TERMÉKEK MORFOLÓGIAI VIZSGÁLATA .....                                                                      | 31        |
| 3.3.2.1. Optikai mikroszkópos vizsgálatok.....                                                                                    | 31        |
| 3.3.2.2. Szemcseméret-eloszlás meghatározása .....                                                                                | 31        |
| 3.3.3. KRISTÁLYOSÍTOTT TERMÉKEK BIOFARMÁCIAI ÉS TECHNOLÓGIAI TULAJDONSÁGAINAK VIZSGÁLATA .....                                    | 32        |
| 3.3.3.1. Kioldódás vizsgálat .....                                                                                                | 32        |
| 3.3.3.2. Tömöríthetőség vizsgálat.....                                                                                            | 32        |
| <b>4. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS KIÉRTÉKELÉSÜK.....</b>                                                                              | <b>34</b> |
| <b>4.1. A SZAKASZOS KÍSÉRLETEK EREDMÉNYEI .....</b>                                                                               | <b>34</b> |
| 4.1.1. AZ ASA EGYENSÚLYI OLDHATÓSÁGÁNAK MEGHATÁROZÁSA .....                                                                       | 34        |
| 4.1.2. SZAKASZOS SEGÉDANYAGOS KRISTÁLYOSÍTÁSI KÍSÉRLETEK EREDMÉNYEI.....                                                          | 34        |
| <b>4.2. A FOLYAMATOS KÍSÉRLETEK EREDMÉNYEI .....</b>                                                                              | <b>37</b> |
| 4.2.1. FOLYAMATOS ELŐKÍSÉRLETEK EREDMÉNYEI .....                                                                                  | 37        |
| 4.2.2. A PFC-MSMPR RENDSZERBEN VÉGZETT FOLYAMATOS KRISTÁLYOSÍTÁS BEMUTATÁSA.....                                                  | 39        |
| 4.2.3. A PFC-MSMPR RENDSZERBEN VÉGZETT FOLYAMATOS KRISTÁLYOSÍTÁSOK KIÉRTÉKELÉSE .....                                             | 43        |
| 4.2.3.1. Szemcseméret vizsgálata .....                                                                                            | 43        |
| 4.2.3.2. A termékösszetétel vizsgálata.....                                                                                       | 46        |
| 4.2.3.3. Termelés és termelékenység vizsgálata.....                                                                               | 47        |
| 4.2.3.4. A technológiai és biofarmáciai tulajdonságok vizsgálata.....                                                             | 51        |
| 4.2.3.5. A kísérlettervből levont következtetések.....                                                                            | 52        |
| 4.2.3.6. További morfológiajavítási lehetőségek.....                                                                              | 53        |
| <b>ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>                                                                                                        | <b>57</b> |
| <b>IRODALOMJEGYZÉK .....</b>                                                                                                      | <b>59</b> |

## Jelölések és rövidítések jegyzéke

| <i>Jelölés</i> | <i>Angol megfelelő</i>                             | <i>Jelentés</i>                                                   |
|----------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| ASA            | Acetylsalicylic acid                               | acetilszalicilsav                                                 |
| SA             | Salicylic acid                                     | szalicilsav                                                       |
| CCD            | Charge-coupled device detector                     | töltés csatolt detektor                                           |
| CFI            | Coiled Flow Inverter                               | tekercselt csőkristályosító                                       |
| CLS            | Classical Least Squares                            | legkisebb négyzetek módszere                                      |
| COBC           | Continuous Oscillatory Baffled Crystallizer        | folyamatos oszcillációval kevert kristályosító                    |
| FDA            | US Food and Drug Administration                    | amerikai Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal          |
| HPMC           | Hydroxypropyl methylcellulose                      | hidroxipropil-metilcellulóz                                       |
| IJ             | Impinging Jet Mixer                                | ütköztetési keverő                                                |
| MSMPR          | Mixed Suspension Mixed Product Removal             | folyamatosan kevert reprezentatív termékeltávolító tartályreaktor |
| PAT            | Process Analytical Technologies                    | folyamatfelügyelő és -analizáló technológiák                      |
| PEG            | Polyethylene glycol                                | poli(etilén-glikol)                                               |
| PFC            | Plug Flow Crystallizer                             | dugószerű áramlásos csőkristályosító                              |
| PLS            | Partial Least Squares                              | részleges legkisebb négyzetek módszere                            |
| PTFE           | Poly(tetrafluoroethene)                            | Poli(tetrafluoretén)                                              |
| PVP            | Polyvinylpyrrolidone                               | poli(vinil-pirrolidon)                                            |
| QbD            | Quality by Design                                  | „gyártásba épített minőség”                                       |
| RP-HPLC        | Reversed Phase High Pressure Liquid Chromatography | fordított fázisú nagynyomású folyadékkromatográfia                |
| rpm            | rotation per minute                                | fordulatszám/perc                                                 |
| RT             | Residence Time                                     | tartózkodási idő                                                  |
| RTD            | Residence Time Distribution                        | tartózkodási időeloszlás                                          |
| S              | supersaturation                                    | túltelítés mértéke                                                |
| SEM            | Scanning Electron Microscope                       | pásztázó elektron mikroszkóp                                      |
| SFC            | Slug Flow Crystallizer                             | buborékkal szegmentált csőkristályosító                           |
| SS             | Steady-state                                       | állandósult állapot                                               |
| TC             | Tubular Crystallizer                               | csőkristályosító                                                  |
| TFR [ml/min]   | Total Flow Rate                                    | összáramlási sebesség                                             |
| USP            | United States Pharmacopoeia                        | Egyesült Államok Gyógyszerkönyve                                  |
| UV-Vis         | Ultraviolet-visible                                | Ultraibolya és látható fény                                       |

## 1. Bevezetés

Az utóbbi évtizedekben a gyógyszerhatóságok felismerték a folyamatos technológiákban rejlő előnyöket és azok gyógyszeripari kihasználatlanságát, ezért számos olyan irányelvet fogalmaztak meg, amelyek hatására a vezető cégek kutatni, fejleszteni és részben adaptálni kezdték az egyes gyártási lépések, mint például a kristályosítás folyamatos változatait. A gyógyszeriparban a kristályosítás a hatóanyaggyártás utolsó lépéseként a hatóanyagszintézis és a készítménytechnológia határterülete. Célja az előállított hatóanyag kinyerése, tisztítása és kristálymorfológiai tulajdonságainak (polimorfia, kristályhabitus, szemcseméret és -eloszlás) befolyásolása, ezzel pedig a kívánt minőségű és terápiás hatású termék előállítása. Hatóanyagok folyamatos kristályosítására leggyakrabban kevert szuszpenziójú és reprezentatív termékkelvételű tartálykristályosítót (*Mixed Suspension Mixed Product Removal*, MSMPR) vagy csőkristályosítót (pl. *Plug Flow Crystallizer*, PFC) alkalmaznak. Bár az egyedi kristályosítók, illetve kaszkád MSMPR rendszerek felhasználási lehetőségeit intenzíven kutatják, csupán kevés tanulmányban találkozhatunk a cső- és MSMPR technológiák összekapcsolása által az egyes kristályosítók előnyeinek egyidejű kiaknázásával és vizsgálatával. A szakaszos kristályosítás során alkalmazott segédanyagok morfológiamódosító hatásáról szintén széles körű tudásanyag áll rendelkezésre, azonban a folyamatos üzembe való átültetésével jóval kevesebb publikáció foglalkozik.

Ennek megfelelően munkám során egy ultrahangozott PFC és egy túlfolyós MSMPR kristályosítóból álló integrált kristályosítórendszert fejlesztettem az acetilszalicilsav (ASA) reakcióelegyének folyamatos segédanyagos kristályosítására. A csőkristályosítóban a gócképződést valósítottam meg, míg a tartálykristályosítóban a meglévő kristályok aggregálódását segítettem elő polimer oldat folyamatos adagolásával. Céloom az alkalmazott polimer által a PFC-ben keletkező kis szemcseméretű termék technológiai tulajdonságainak javítása, a termék kedvező kioldódási profijának megőrzése mellett. Továbbá vizsgáltam az egyes folyamatparaméterek (hőmérséklet, adagolási sebesség, hozzáadott polimer mennyiség) hatását a termék minőségére (gördülékenység, szemcseméret és -eloszlás, habitus, tisztaság, kioldódásprofil), valamint mennyiségére (termelés, termelékenység). Emellett egy további morfológiamódosítási lehetőséget is vizsgálok, melyben a segédanyag alkalmazása mellett a kicsapószer célzott adagolása eredményezi a termék habitusának és méretének megváltozását. A vizsgált rendszer alternatívát kínál az ASA folyamatos kristályosításának megvalósítására a hatóanyag többkomponensű, állandó összetételű szintézis elegyéből, illetve lehetővé teheti a további formulációs lépések egyszerűsítését, ezzel közelebb hozva az *end-to-end* gyártás lehetőségét.

## 2. Szakirodalmi áttekintés

### 2.1. Kristályosítási alapfogalmak

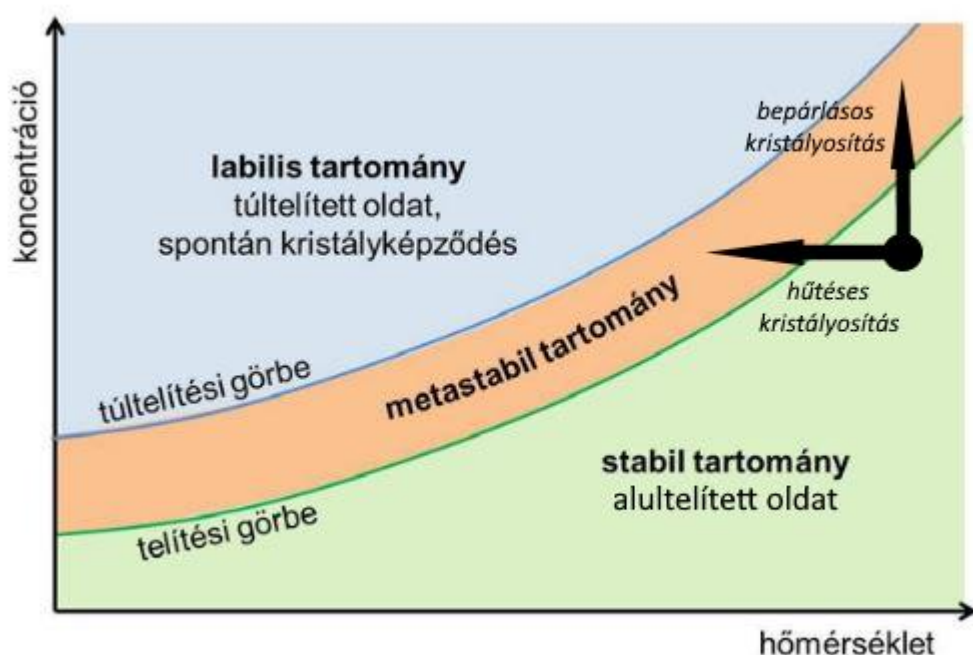
A kristályosítás egyensúlyi anyagátadási művelet, amely során oldatból vagy olvadékból szilárd halmazállapotú anyagot választunk le és választunk el [1,2]. A gyógyszeriparban jellemzően ez a hatóanyag- és intermediergyártás utolsó művelete, amelynek célja a kívánt morfológiai tulajdonságú (polimorfia, szolvatomorfia, habitus, szemcseméret, szemcseméret-eloszlás) és nagy tisztaságú kristályos termék kinyerése [3,4]. A kristályos hatóanyag morfológiai tulajdonságai közvetlenül befolyásolják a termék fizikai (pl.: oldhatóság, kristályvíz tartalom), kémiai (pl.: stabilitás), technológiai (pl.: gördülékenység) és biofarmáciai (pl.: felszívódás, biohasznosulás) tulajdonságait [2]. A kristályok morfológiai tulajdonságait a kristályosítási folyamatparaméterek megfelelő beállításával befolyásolhatjuk. A paraméterek helyes megválasztásával tehát nagy mennyiségű, a kívánt tisztaságú és morfológiai tulajdonságokkal rendelkező, ez által pedig a kívánt fizikai, kémiai, technológiai és biofarmáciai tulajdonságú termék állítható elő [2].

A kristályosodás folyamata a következő részfolyamatokra bontható, gócképződés (nukleáció) és kristálynövekedés. Nukleáció során a kristályosítandó anyag molekuláinak ütközésével és összekapcsolódásával úgynevezett aktív centrumok jönnek létre, amelyek egy bizonyos kritikus méretet elérve szilárd szemcsékként válnak ki az oldatból. Egy túltelített oldatban a gócképződés tiszta oldószer vagy olvadék esetében spontán módon (homogén nukleáció), míg szennyezett rendszer esetében az oldhatatlan szennyezők hatására indulhat meg (heterogén nukleáció). Ezt a két gócképződési típust nevezzük gyűjtőlegesen elsődleges nukleációnak, amelyben nem kristályos komponens okozza a kristályképződés megindulását. Másodlagos nukleáció alatt a kristályok által iniciált gócképződést értjük. A kristálynövekedési szakaszban a már meglévő gócok növekedése zajlik, amely során a szemcseméret nő [5,6].

A kristályosodás során felléphet továbbá aggregáció, agglomeráció és tördelődés. Az aggregáció és az agglomeráció során a már meglévő szemcsék összetapadása zajlik, míg a tördelődés során a szemcsék mechanikai aprózódása történik. Az aggregátumok és agglomerátumok közötti különbség az őket összetartó másodlagos kötések erősségében rejlik. Az aggregátumok erősen kötött szemcsehalmazok, amelyekben az egyedi szemcsék fajlagos felületének összege nagyobb az aggregátum fajlagos felületénél. Az agglomerátumokat alkotó részecskék között gyengébb másodlagos kölcsönhatások lépnek fel, így az egyedi szemcsék fajlagos felületének összege közel azonos az agglomerátum fajlagos felületével [7,8].

A kristályosodás fő hajtóereje a túltelítés mértéke ( $S$ ), amely a rendszer aktuálisan mért koncentrációjának és az adott hőmérséklethez tartozó egyensúlyi koncentrációjának a különbsége (abszolút túltelítés), vagy aránya (relatív túltelítés). Az egyensúlyi oldhatósági görbe vagy más néven telítési görbe

a hőmérséklet függvényében ábrázolja az egyensúlyi koncentrációkat. A túltelítési görbe pedig azon túltelítési oldatkonzentrációkat ábrázolja a hőmérséklet függvényében, ahol az elsődleges homogén nukleáció megindul. A két görbe közötti tartomány az úgy nevezett metastabil zóna, ahol a gócképződés valamilyen külső hatás által érhető el (pl.: ultrahangos vagy elektromágneses besugárzás, oltókristály stb.). A túltelített állapot elérésének módja szerint a kristályosítás leggyakoribb típusai a hűtéses, kicsapásos (antiszolvens), kisózásos (reaktív) és bepárlásos kristályosítás [9].



1. ábra - A telítési vagy más néven egyensúlyi oldhatósági görbe és a túltelítési görbe – [1,2] alapján

## 2.2. Folyamatos technológiák a gyógyszeriparban

Más hasonló volumenű iparágakkal ellentétben a gyógyszeriparban napjainkban is főleg szakaszos üzemű eljárásokat alkalmaznak, azonban az elmúlt évtizedben egyre nagyobb figyelmet kap a folyamatos technológiák fejlesztése és vizsgálata [10]. Ennek hatására a szakirodalomban számos példa található folyamatos szintézisre, kristályosításra, szűrésre, szárításra, őrlésre, granulálásra, homogenizálásra, sőt a teljes gyártási művelet (*end-to-end*) folyamatos megvalósítására is [11–16].

A paradigmaváltás legfőbb hajtóereje az amerikai Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal (*US Food and Drug Administration*, FDA) által megfogalmazott *Quality by Design* (QbD), azaz a „gyártásba épített minőség” szemléletmód [17]. A QbD rendszer alapja a gyártani kívánt termék minőségének rögzítése és az ezt befolyásoló kritikus folyamatparaméterek meghatározása. Célja a kockázatkezelés, a kritikus folyamatparaméterek pontos szabályozása és a minőségbiztosításhoz szükséges mérések

megvalósítása. Továbbá a termékminőséget befolyásoló összefüggések feltárása, ezáltal egy kísérleti tér feltérképezése, amelyben az adott folyamatot befolyásoló tényezők és paraméterek, és az ezek közötti kapcsolatok ismertek. A modern PAT rendszerek (*Process Analytical Technologies*, folyamatfelügyelő és -analizáló technológiák) segítségével a termékminőséget befolyásoló paraméterek és maga a termék tulajdonságai is kiválóan monitorozhatók és szabályozhatók [18]

A folyamatos technológiák alapja a folyamatos betáplálás és elvétel kialakítása, s ezáltal az állandósult állapot (*steady state*, SS) elérése és fenntartása. Egy állandósult állapotban lévő folyamatban a termékminőség csupán szűk határok között változik, míg szakaszos eljárásokra a szarzonként eltérő termékminőség jellemző [1]. Előnye a folyamatos technológiáknak a szakaszos eljárásokkal szemben, hogy az üzemeltetési költségek akár 20 százalékkal alacsonyabbak lehetnek, amely a reagensek, oldószerek, energia és hely hatékonyabb felhasználásának, a keletkező hulladékmennyiség minimalizálásának, valamint a karbantartáshoz és tisztításhoz szükséges idő lerövidítésének köszönhető [19].

### **2.3. Folyamatos kristályosító berendezések bemutatása**

A folyamatos kristályosítás előnye a szakaszos kristályosítással szemben, hogy berendezései általában kisebb méretűek, amelyek üzemeltetése gazdaságosabb, mint a szakaszos berendezéseké [10]. Továbbá az egyes kristályosítók összekapcsolhatók, valamint eltérő módon is kombinálhatók, így a kristályosító modulokban a folyamatparaméterek (pl.: hőmérséklet, keverés intenzitása, antizsolvens mennyisége stb.) megfelelő megválasztásával a kristályosítás bizonyos részfolyamatai előtérbe helyezhetők (pl.: gócképződés, növekedés, aggregáció stb.), s ezáltal a kívánt morfológiai tulajdonságú kristályok állíthatók elő [20,21]. A folyamatos kristályosítás hátránya, hogy a beruházási költségek és szaktudásigénye magas, részben a folyamat monitorozására és szabályozására alkalmas drága PAT rendszerek szükségessége miatt.

A szakirodalom alapvetően két folyamatos kristályosító típust különböztet meg: az MSMPR (*Mixed Suspension Mixed Product Removal*, kevert szuszpenziójú, reprezentatív termékeltávolító) kristályosító [22] és a TC (*Tubular Crystallizer*, csőkristályosító) [23]. A folyamatos üzemű kristályosítók további altípusait az 1. táblázat foglalja össze. A továbbiakban a kísérleti munkám során releváns MSMPR és PFC kristályosítók kerülnek részletesebb bemutatásra.

**1. táblázat – Folyamatos üzemű kristályosítók típusai és altípusai**

| <i>Folyamatos üzemű tartálykristályosító</i>                                                                   | <i>Csőkristályosítók</i>                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MSMPR</b> – folyamatos reprezentatív terméklevétel [22]</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFC</b> – dugószerű áramlás [24]</li> <li>• <b>COBC</b> – oszcillációval kevert [19]</li> <li>• <b>SFC</b> – buborékkal szegmentált [25]</li> <li>• <b>CFI</b> – tekercselt csőkristályosító [26]</li> </ul> |

### 2.3.1. MSMPR és PFC kristályosítók összehasonlítása

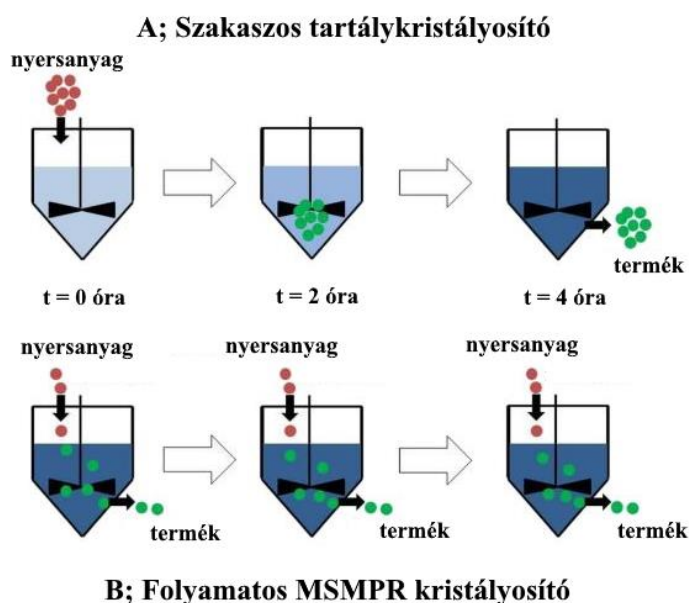
A hatékony folyamatos kristályosítás megvalósításához és a megfelelő folyamatos üzemű berendezés kiválasztásához fontos ismerni a hatóanyag kristályosodási kinetikáját, amely alapvetően megszabja a gócképződés és a kristálynövekedés gyorsaságát és mértékét [27]. A tartózkodási idő (*Residence Time*, RT) és időeloszlás (*Residence Time Distribution*, RTD) információval szolgál arról, hogy a keletkező kristályok megközelítőleg mennyi időt töltenek a kristályosítóban, így az RT és RTD is fontos tényező a keletkező kristályok morfológiái, ezáltal pedig a technológiai és biofarmáciai tulajdonságaira nézve [28]. Az MSMPR kristályosítók általában hosszabb tartózkodási idők mellett üzemeltethetők, mint a PFC kristályosítók. Ezáltal az alacsonyabb konverziójú, lassabb kinetikájú folyamatokat MSMPR reaktorban érdemes elvégezni. Ezzel szemben a PFC reaktorban gyors konverziójú, gyors kinetikájú folyamatokat érdemes kivitelezni [29].

**2. táblázat - Az MSMPR és PFC kristályosítók összehasonlítása [30–33]**

|                         | <i>MSMPR</i>                                                                                                                                                                                                                                                                | <i>PFC</i>                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i><b>Előnyök</b></i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• könnyen átalakítható szakaszos (<i>batch</i>) berendezésekből</li> <li>• karbantartási költsége alacsonyabb</li> <li>• egyszerűbb berendezések</li> <li>• könnyebb karbantarthatóság</li> <li>• kristályosító kaszkádok</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nagyobb hatékonyság</li> <li>• keskenyebb RTD</li> <li>• egyszerűbb méretnövelhetőség</li> <li>• stabil termékminőség</li> </ul>                           |
| <i><b>Hátrányok</b></i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kisebb hatékonyság</li> <li>• instabillá válhat</li> <li>• hosszabb felfutási idő</li> <li>• nehezen méretnövelhető</li> </ul>                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• magas karbantartási költségek</li> <li>• karbantartás komplex</li> <li>• dugulás léphet fel</li> <li>• komplex és viszonylag drága berendezések</li> </ul> |

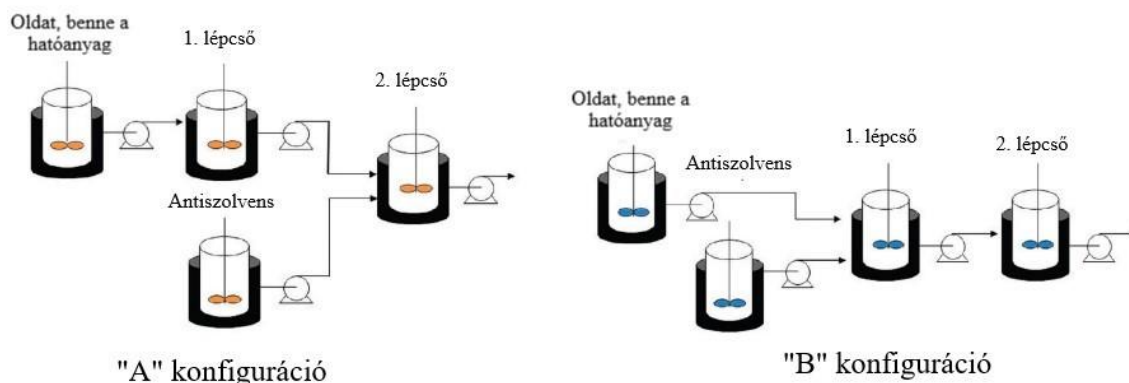
### 2.3.2. MSMPR kristályosító bemutatása

Napjainkban a legszélesebb körben alkalmazott folyamatos kristályosító berendezés az MSMPR kristályosító, amelynek oka az elmúlt több mint ötven év alatt felhalmozott rengeteg tapasztalat és a rendelkezésre álló széles szakirodalom [22]. Népszerűségük további oka, hogy a hagyományos szakaszos üzemű (*batch*) tökéletesen kevert tartályreaktorok könnyedén átalakíthatók folyamatos MSMPR kristályosítókká.



**2. ábra** - Szakaszos tartálykristályosító és folyamatos MSMPR kristályosító összehasonlítása - [18] alapján

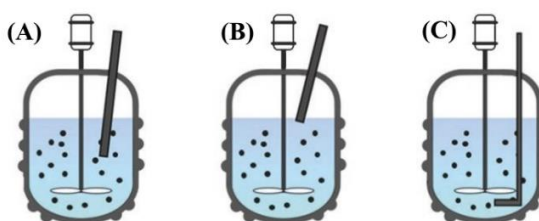
Az MSMPR kristályosítóknál a kristályosodás folyamata egy tökéletesen kevert tartályreaktorban történik. Az MSMPR elnevezés a tartályból távozó és a tartályban tartózkodó kristályok mennyiségének, méretének és méreteloszlásának hasonlóságára utal [6]. A túltelítés hűtéssel [34,35], bepárlással [36], kisózással [37,38], kicsapással [39], vagy kémiai reakcióval [14] érhető el. Az MSMPR kristályosítók önmagukban (*single stage*), de kettő vagy több tartály összekapcsolásával is (*multi stage*, ld. 3. ábra) üzemeltethetők.



3. **ábra** - Eltérő MSMPR-kaszád konfigurációk - [40] alapján

A többlépcsős kristályosítók előnye az egylépcsős kristályosítókhoz képest, hogy az egyes lépcsőkben, a kristályosodást befolyásoló tényezők eltérő beállításával (hőmérséklet, keverési fordulatszám, tartózkodási idő, koncentráció stb.) lehetőség van a kristályosodás bizonyos részfolyamatait (gócképződés, kristálynövekedés, aggregáció stb.) előtérbe helyezni [40]. A különböző lépcsőkben így az egyes folyamatok szabályozhatóvá válnak, a keletkező kristályok morfológiai tulajdonságai direkt módon befolyásolhatók, a folyamat, és így maga a termékminőség tervezhetővé válik.

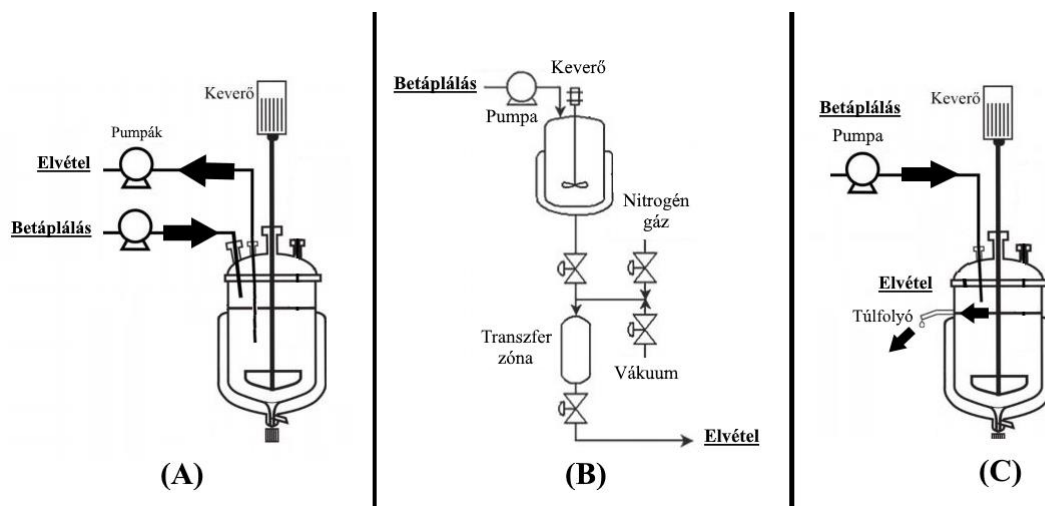
Az MSMPR kristályosítók esetében a terméklevétel megvalósítása kritikus tényező az akadálymentes üzemeltetés szempontjából. Leggyakrabban a kristályos szuszpenzió elvételét pumpákkal oldják meg, azonban ebben az esetben gyakori jelenség az elvezető csövek dugulása, ülepedés, nem kívánt kristálykiválás. A terméklevétel hatékonyságát nagyban meghatározza a szuszpenziót elvezető cső elhelyezkedése is (ld. 4. **ábra**).



4. **ábra** - A kristályos szuszpenziót elvezető cső lehetséges elhelyezési módjai MSMPR kristályosító esetén – (A) félig elmerült (*submerged*), (B) fölözés (*skimming*) és (C) tartály aljáról történő elvétel (*bottom drawing*) - [41] alapján

A pumpával megvalósított terméklevétel történhet folyamatosan, vagy időszakosan is programozható perisztaltikus pumpa segítségével. A folyamatos elvétel előnye az időszakos elvétellel szemben a visszakeveredés lehetőségének csökkentése. Időszakos elvétel esetében a pumpa egy bizonyos ideig nem

üzemel, majd rövid ideig nagy sebességgel szívja el a megfelelő mennyiségű szuszpenziót. Az időszakos elvétel eredményessége tovább növelhető egy transzfer zóna beiktatásával, amely így kiküszöböli a visszakeveredés lehetőségét és a hozzákapcsolt vákuum-rendszer segítségével pontos szabályozhatóságot tesz lehetővé [41]. A termékelvétel megvalósítására további lehetőség túlfolyó alkalmazása, amely a reaktor falán elhelyezett kivezető nyílás, amelyen keresztül a kristályos szuszpenzió egy bizonyos folyadékszintet elérve kiáramolhat. Előnye a folyamatos, a betáplálás sebességével megegyező termékelvétel, azonban hátránya lehet lassú kiáramlás esetén a dugulás lehetősége [42,43].

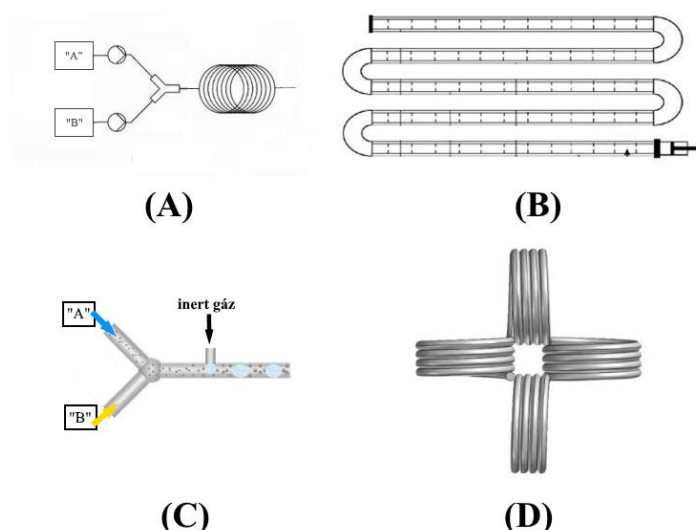


**5. ábra** - Lehetséges termékeltvételi stratégiák MSMPR kristályosító esetében – (A) folyamatos elvétel pumpa segítségével, (B) időszakos elvétel programozható pumpa és vákuum-rendszer segítségével és (C) folyamatos elvétel túlfolyón keresztül – [41,42] alapján

Az MSMPR kristályosítóban nagyobb átlagos szemcseméret érhető el, mint a hagyományos szakaszos tartálykristályosítóban, csökkentve a kristályosítást követő elválasztási műveletek időigényét [31]. Továbbá a számos szabályozható folyamatparaméter nagy jelentőséggel bír a az üzemeltetési költségek és a lehetséges kockázatok csökkentésében [27,31]. A folyamatparaméterek megfelelő megválasztásával akár befolyásolható a keletkező kristályok alakja, mérete és szemcseméret-eloszlása is [44,45] és enantioszelektív kristályosítás is megvalósítható [46]. Több-lépcsős üzemeltetéssel és recirkulációval magas termelés és nagy tisztaság érhető el [47,48], illetve a kristályosodás részfolyamatai is szétválaszthatók [40,43].

### 2.3.3. Csőkristályosító bemutatása

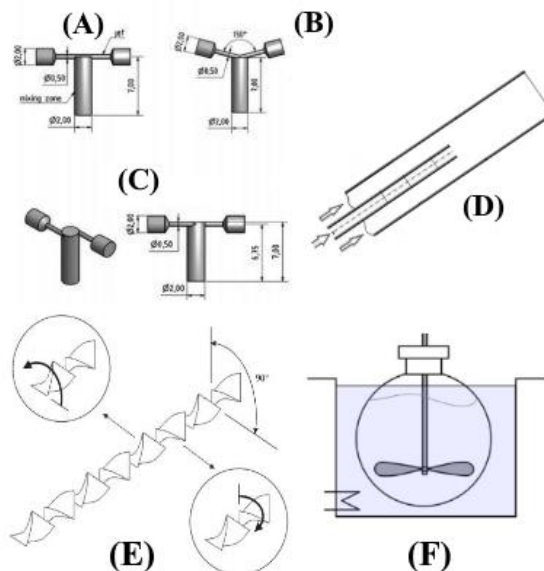
A TC típusú kristályosítóban a kristályosítást egy csőben valósítják meg, ahol a betáplálás és elvétel folyamatosan történik [21] (**6. ábra**). A folyamatos betáplálást pumpák segítségével végzik.



**6. ábra** - TC kristályosítók sematikus ábrázolása – (A) PFC [23], (B) COBC [19], (C) SFC [25] és (D) CFI [49]

A TC altípusai között az áramlás minősége jelenti a legnagyobb különbséget. A PFC (*Plug Flow Crystallizer*, dugószerű áramlás) kristályosítók átmérője jellemzően kisebb, benne dugószerű lamináris áramlás jön létre [24]. A COBC-ben (*Continuous Oscillatory Baffled Crystallizer*, folyamatos oszcillációval kevert kristályosító) a csőátmérő rendszerint nagyobb, így a csőben a keverést elősegítő ütközőket, törőlemezeket (*baffle*) helyeznek el, valamint a cső végén elhelyezett dugattyú mozgásával a csőben áramló anyag oszcillációja figyelhető meg, így intenzív, turbulens keverést hozva létre [50]. Az SFC-ben (*Slug Flow Crystallizer*, buborékkal szegmentált kristályosító) kivitelezett kristályosítás során a csőkristályosítóba folyamatosan légbuborékokat juttatnak be. A csőben áramló buborékok közötti szegmensekben a kristályos szuszpenzióban tökéletes keveredés figyelhető meg [51]. A CFI-ben (*Coiled Flow Inverter*, tekercselt kristályosító) pedig a cső spirális feltekerésével és annak irányának változtatásával növelik a szuszpenzió keveredésének mértékét, amely szűk tartózkodási időeloszlást és keskenyebb szemcseméret-eloszlást eredményez [49].

Az áramlásos csőkristályosítók esetében a különböző anyagáramok találkozásakor és a csőben is fontos a megfelelő és gyors keveredés, elegyedés biztosítása a szűk szemcseméret-eloszlás és a dugulásmentes üzemeltetés érdekében. A folyadékok összekeverésére számos keverő (*mixer*) használható, mint például T-keverő [52,53], Y-keverő [52], Vortex-keverő vagy Roughton-féle keverő [52–54] és koaxiális keverők [55,56] (**7. ábra**). A csőben való keveredés biztosítására különböző statikus keverők [24,57], ultrahangos besugárzás [25,58,59], alternáló irányú tekercselés [49] illetve oszcilláció [19] alkalmazható (**7. ábra**).



**7. ábra** - (A) T-keverő, (B) Y-keverő, (C) Vortex- vagy Roughton-féle keverő, (D) koaxiális keverő, (E) statikus keverő és (F) ultrahangos kád

Hasonló folyamatparaméterek esetén csőkristályosítóban kisebb átlagos szemcseméret érhető el, mint szakaszos üzemeltetés esetén [31] és keskenyebb a szemcseméret-eloszlás is [30]. A folyamatparaméterek (adagolási sebesség, hőmérséklet, csőhossz, antisolvens mennyiség, stb.) megfelelő megválasztásával lehetőség adódik a kristályok alakjának és méretének befolyásolására, polimorfiakontrollra [60–62], és enantioszelektív kristályosításra is [63]. A csőkristályosítót eltérő hőmérsékletű szegmensekre osztva az MSMPR-kaszkádkhoz hasonlóan szétválaszthatók és előtérbe helyezhetők a kristályosodás egyes részfolyamatai [64,65].

#### 2.3.4. Folyamatos kristályosítók összekapcsolása

A gyógyszerhatóanyagok kristályosításának szakirodalmában számos példát találhatunk MSMPR kaszkádok kialakítására a kristályosítás részfolyamatainak térbeli szétválasztásának céljából. Az egyes lépcsőkben eltérő hőmérsékletet vagy antisolvens arányt alkalmazva csökkenthető a túltelítés, amely homogénebb, szűkebb szemcseméret-eloszlást eredményez [34,48,66,67]. A kristályosodási részfolyamatok elkülönítésével a hatóanyag hatékony felhasználásához alkalmas morfológiai tulajdonságú kristályok állíthatók elő [43], polimorfiakontroll valószínűsíthető meg [20], növelhető a tisztaság és a termelés is [34]. Továbbá az egyes MSMPR elemek nem csak egymás után, hanem többféle módon is összekapcsolhatók (ld. 3. ábra) [40], így még nagyobb teret adva a kristálmérnökség számára [68].

Lehetőség van továbbá az MSMPR és TC reaktorok kombinálására is, kihasználva a két reaktortípus előnyeit. Hu és munkatársai gyógyszerhatóanyagok *end-to-end* gyártására alkalmas folyamatos üzemű

modell gyártósort állított össze [14,15]. A hatóanyag reaktív kristályosítását egy csőkristályosítóban és az azt követő  $n$  darab tartályreaktorból álló részegységekben végezték. Gao et al. glutaminsav metastabil formáját kristályosították egy MSMPR-PFC rendszerben [69]. A tartályreaktorban a hatóanyag nukleációja történt, majd az itt keletkezett szemcséket egy három részegységből álló csőkristályosítóba vezették, ahol a szuszpenzió hűtésével segítették elő a kontrollált kristálynövekedést szűk szemcseméret-eloszlású termék előállítása érdekében. Koyama és munkatársai egy Couette-Taylor egységből (csőben nagy sebességgel forgó henger) és egy MSMPR kristályosítóból álló kaszkád rendszerben kristályosított [70]. Kísérleteik során a hatóanyag oldat és az antiszolvens adagolási sebességek két berendezés közötti megoszlásának arányát változtatva azt találták, hogy a Couette-Taylor egységet alkalmazva jelentősen csökkenthető a termék átlagos szemcsemérete és szemcseméret-eloszlása. Liu, Ma és Wang [71]. nátrium-cefuroxim reaktív kristályosítását végezték folyamatos ütköztetési keverőből (*Impinging Jet Mixer*, IJ) és összekapcsolat MSMPR és csőkristályosítóból álló rendszerben. A reaktánsokat IJ mixerbe vezették, ami az MSMPR kristályosítóban a megfelelő kevertetést biztosította. A tartályreaktorban a reakció és a nukleáció zajlott, míg az azt követő csőreaktorban a kristálynövekedés.

## 2.4. Szonokristályosítás

Szonokristályosítás (*sonocrystallization*) során a kb. 20 kHz és 0,8 MHz frekvenciatartományba eső ultrahangos besugárzás által indukált kavitáció jelensége segíti elő az elsődleges nukleációt. Kavitáció során az oldaton keresztülhaladó hanghullámok a molekulák folyamatos kompresszióját idézik elő, amely mértéke, ha meghaladja a molekulák közötti van der Waals kölcsönhatás energiáját, akkor az oldatban buborékok keletkeznek. Az elsődleges heterogén nukleáció a keletkező buborékok felszínén zajlik. A kavitáció elősegíti a diffúziót, az anyagáramlást és a nukleációt, ezáltal csökkenti a metastabil zóna szélességét és a szemcseméret-eloszlást, továbbá a szemcsék átlagos méretét is. Hatással lehet a keletkező kristályok szerkezetére is és a buborékok szétrobbanása elősegíti a rendszer lokális elkeveredését is. A szakirodalomban számos példa található a szonikálás alkalmazására kristályosítás során [59,60], azonban az ipari elterjedésnek gátat szabnak a technológia méretnövelésének nehézségei [72,73] A továbbiakban néhány példán keresztül bemutatom az ultrahangos besugárzás felhasználási lehetőségeit a gyógyszerhatóanyagok kristályosítása során.

Belca [74] és Fang [75] is sikeresen hajtott végre polimorfia kontrollt ultrahangos kristályosítás során, illetve mind a két kutatócsoport a metastabil zóna szélességének csökkenéséről és az indukciós idő csökkenéséről számol be. Kísérleteiket mind a két csapat szakaszos üzemben végezte tartálykristályosítóban. Vancleef [76] és Hussain [77] munkájuk során hatóanyagok folyamatos

szonokristályosítását végezte csőkristályosítóban alacsony túltelítés mellett, amely más módszerekkel nem volt kivitelezhető.

## 2.5. Segédanyagok kristályosítás

Kristályosítás során az idegen anyagok egyaránt hatással lehetnek a gócképződésre és a kristálynövekedésre, valamint a keletkező kristályok morfológiai, így kémiai, fizikai, biofarmáciai és technológiai tulajdonságaira egyaránt [78–81]. A kristályosodást elősegítő anyagokat promotereknek, az ezt gátló, lassító anyagokat inhibitoroknak nevezzük. A kristályosítás során alkalmazható segédanyagokat csoportosíthatjuk vízoldhatóságuk szerint is – vízoldható és vízoldhatatlan – továbbá kémiai szerkezetük alapján is (pl.: vírusok, polimerek, gélek, stb.) [82]. A leggyakrabban felhasznált anyagok a hatóanyaghoz hasonló szerkezetű segédanyagok (*tailor made additives*) [83] különböző polimerek (pl.: poli(vinil-pirrolidon) PVP, hidroxipropil-metil-cellulóz HPMC, poli(etilén-glikol) PEG, stb.), felületaktív anyagok (pl.: nátrium-dodecil-szulfát NaDS, Tween 80) [84,85] és kis molekulatömegű szerves és szervetlen komponensek [86,87].

Az oldatban jelenlévő idegen komponensek (segédanyagok, szennyezők) lassíthatják a nukleációt és így a kristálynövekedést azzal, hogy gátolják a még oldatfázisban lévő molekulák adszorpcióját a már meglévő góccokon. Illetve gyorsíthatják ezeket a részfolyamatokat a határfelületi feszültség csökkentésével [79]. A segédanyagok kristályosodást befolyásoló pontos hatásmechanizmusa a mai napig sem tisztázott teljesen, azonban több matematikai modell is létezik, amely ezt a folyamatot próbálja leírni [78,79,84]. A két legismertebb ilyen matematikai modell a Cabrera-Vermilyea és Kubota-Mullin modellek. A következő példák által a felhasználható segédanyagok kémiai sokféleségét és lehetséges hatásukat szeretném szemléltetni.

Kaialy [88] és Wen [89] is vizsgálta paracetamol szakaszos kristályosítása során, hogy hogyan hatnak a különböző segédanyagok a hatóanyag technológiai és biofarmáciai tulajdonságaira. Kísérleteik során megállapították, hogy mind a segédanyag minősége, mind annak koncentrációja befolyásolja a keletkező kristályos termék morfológiai és formulációs tulajdonságait, hatással volt a kristályok növekedésére és növelte a paracetamol oldhatóságát, de eltérő mértékben. Guo et. al. [90] és Jung et. al. [91] kalcium-oxalát monohidrát (COM) és kalcium-oxalát dihidrát (COD) kristályosodását vizsgálta különböző segédanyagok jelenlétében szakaszos körülmények között. Kísérleteik során olyan segédanyagokat alkalmaztak, amelyek elősegítik a COM COD-dá alakulását, így megvalósították a COD szelektív kristályosítását. Powell et. al. paracetamol folyamatos kristályosítását végezte MSMPR kristályosítóban. Kísérleteik során azt találták, hogy HPMC jelenlétében a hatóanyag oldhatósága nő, továbbá a rendszer gyorsabban egyensúlyi állapotba került [92]. Agnew és munkatársai szintén paracetamol folyamatos segédanyagok kristályosítását

tanulmányozta MSMPR és COBC kristályosítóiban. A kristályosítás során a paracetamol szerkezetéhez hasonló metacetamol segédanyagot alkalmazva szelektíven állították elő a paracetamol metastabil polimorf módosulatát [35]

## 2.6. Acetilszalícilsav folyamatos üzemű kristályosítása

Eder et. al. többféle módon is végezte ASA oltásos és hűtéses kristályosítását csőkristályosítóban, amely során vizsgálta a különböző folyamatparaméterek hatását a keletkező kristályok alakjára, méretére és szemcseméret-eloszlására. Kísérleteik során a csőkristályosítót dugulásmentesen tudták üzemeltetni, a terméket szűk szemcseméret-eloszlás jellemezte, valamint a csőkristályosítót csökkenő hőmérsékletű szegmensekre osztva kontrollálták a túltelítés mértékét így nagyobb méretű szemcséket állítottak elő a használt oltókristályok méretéhez képest. Az oltókristályokat ultrahangos besugárzás segítségével akár *in situ* is elő tudták állítani [23,25,93].

Besenhard és munkatársai szintén a hatóanyag oltásos, hűtéses kristályosítását vizsgálta csőkristályosítóban [60]. Munkájuk során egy empirikus úton fejlesztett szabályozó rendszert hoztak létre, amellyel a keletkező kristályok méretét tudták szabályozni. Neugebauer és Besenhard az ASA kristályok habitus változását vizsgálta egy gyorsan alternáló hőmérsékletű (hideg, meleg) csőkristályosítóban [64,94]. A váltakozó hőmérsékletű csőszakaszokban a túltelítés mértéke is alternáló módon változott, lehetőséget adva így az ASA kristályok habitusának befolyásolására.

Hussain et. al. ASA folyamatos antiszolvens szonokristályosítását végezte csőkristályosítóban [72]. Szonikálást alkalmazva azonos kísérleti körülmények között az indukciós idő drasztikusan lecsökkent, továbbá rendkívül kis méretű szemcsék (kb. 4-50  $\mu\text{m}$ ) keletkeztek. Savvopoulos és munkatársai a Hussain et. al. által vizsgált kristályosító rendszert modellezte [95]. Az általuk létrehozott modell képes előrejelezni a keletkező kristályok méretét, így segítve az ASA szonokristályosításának méretnövelését.

Rimez és munkatársai ASA folyamatos szintézisét és kristályosítását kötötték össze és valósították meg [96,97]. A vizsgált rendszerben a folyamatparaméterek megfelelő megválasztásával az acilezést követően az ASA gócok képződése spontán indul meg, a kristályok mérete és szemcseméret-eloszlása is befolyásolható, valamint a maradék szalicilsav tartalom is jelentősen lecsökken, így növelve a termék tisztaságát.

A szakirodalmat áttekintve megállapítható, hogy széles tudásanyag áll rendelkezésre az MSMPR, valamint csőkristályosítók alkalmazására. Ezeket leggyakrabban önmagukban, vagy több tartálykristályosító kaszkádba kapcsolva használják, ugyanakkor csupán egy publikációban vizsgáltak egy MSMPR kristályosító után kapcsolt csőkristályosító rendszert. Az itt tárgyalt publikációk jelentős része tiszta hatóanyagoldatok folyamatos kristályosítását mutatja be, míg a szakirodalom csupán kis hányada

tárgyalja többkomponensű oldatok vagy reakcióelegyek feldolgozását. Továbbá a folyamatos kristályosítókat a legtöbb esetben rövid ideig üzemeltetik, ezáltal a folyamat robusztusságáról, stabilitásáról, és hosszú távú működőképességéről nem vonható le egyértelmű következtetés. Az ígéretes szakaszos kísérletek ellenére szintén csekély számú tudományos munka szól folyamatos üzemen megvalósított segédanyag kristályosításról és ennek morfológiamódosító hatásáról.

A kutatómunkám közvetlen előzményeként a kutatócsoportunkban kidolgozták az ASA flow szintézisét, formulációját [13], az integrált rendszer modellezését [98], valamint a flow szintéziselegy direkt feldolgozására alkalmas folyamatos kristályosítási technológiákat. Ennek részeként az ASA kristályosítást egy bukógáttal szerelt túlfolyós MSMPR kristályosítóban [42], ultrahangozott csőkristályosítóban, valamint tripla sugarú ütköztetési keverő és MSMPR kristályosító összekapcsolt rendszerében [99] is megvalósították. Vizsgálták a kristályosítási folyamatparaméterek (hőmérséklet, kicsapószer mennyiség, tartózkodási idő) termékminőségre gyakorolt hatását. Azt találták, hogy az MSMPR kristályosítóban izometrikus, nagy átlagos méretű (250-300  $\mu\text{m}$ ), de polidiszperz, míg a csőkristályosítóban oszlopos habitusú, kisméretű (<50  $\mu\text{m}$ ), monodiszperz termék képződött. A rövid RT-vel üzemelő csőkristályosítóban gyorsan beállt az egyensúly, míg az MSMPR kristályosítóban a stacioner állapot akár több óra üzemelés után állt be. Hasonló folyamatparaméterek esetén a csőkristályosítóban magasabb termeléssel (67-83%), de rosszabb tisztasággal (99,4%) sikerült kristályosítani az MSMPR technológiához képest (termelés 58-79%, tisztaság 99,7%).

Ezen munka folytatásaként célul tűztem ki a cső- és tartálykristályosító technikák előnyeinek ötvözése érdekében egy csőkristályosítóból és bukógáttal szerelt MSMPR kristályosítóból álló összekapcsolt rendszer fejlesztését a korábban vizsgált ASA reakcióelegy feldolgozására. A rendszerben folyamatos segédanyag kristályosítást kívánok megvalósítani a csőkristályosítóban keletkező kis szemcsés anyag formulálhatóságának javítása érdekében a termék kedvező kioldódásprofiljának romlása nélkül. Továbbá vizsgálni fogom a hőmérséklet, összeadási sebesség (tartózkodási idő), és az alkalmazott polimer mennyiségének termelésre, termelékenységre, tisztaságra, szemcseméretre, szemcseméret-eloszlásra és gördülékenységre gyakorolt hatását. A kedvező morfológiamódosítás esetén a kifejlesztett rendszer elősegítheti a csőkristályosítóban képződő gyors kioldódású, de rossz technológiai tulajdonságokkal rendelkező termék formulálásának egyszerűsítését.

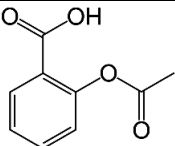
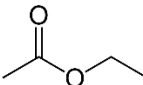
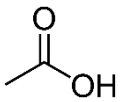
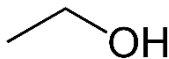
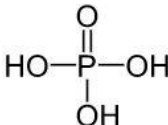
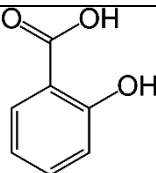
### 3. Kísérleti anyagok és módszerek

#### 3.1. Felhasznált anyagok

Munkám során Balogh és munkatársai által kidolgozott *flow* szintézissel előállított, többkomponensű, állandó összetételű acetilszalicilsav (ASA) reakcióelegyének kristályosításán dolgoztam [13]. Az ASA a Bayer által 1899-ben szabadalmaztatott nem szteroid alapú gyulladáscsökkentő, láz- és fájdalomcsillapító, valamint vérlemezke-aggregáció gátló hatóanyag. Az acetilszalicilsavnak két polimorfja (Form I és Form II) ismeretes, utóbbit azonban csak az elmúlt évtizedekben azonosították és kezdték vizsgálni, technológiai jelentősége kicsi, ezért munkám során a polimorfiát nem vizsgálom.

Az általam feldolgozott szintéziselegy pontos összetételét, valamint a vegyszerek gyártóját a 3. táblázatban tüntettem fel.

**3. táblázat - Az ASA kristályosítása során alkalmazott reakcióelegy komponenseire vonatkozó információk**

|                                      | <i>Megnevezés</i>                                | <i>M [g/mol]</i> | <i>Gyártó</i>           | <i>Bemért mennyiség</i> | <i>c [mg/ml] *</i> | <i>Szerkezeti képlet</i>                                                              |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Flow reakcióelegy komponensei</i> | ASA                                              | 180,16           | Sigma Aldrich           | 97,47 g                 | 91,94              |   |
|                                      | Etil-acetát (EtOAc)                              | 88,11            | Merck Life Science Kft. | 793,5 ml                | -                  |  |
|                                      | 99-100 % ecetsav (AcOH)                          | 60,05            |                         | 163,0 ml                | -                  |  |
|                                      | 99% etanol (EtOH)                                | 46,07            |                         | 38,2 ml                 | -                  |  |
|                                      | 85% foszforsav (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ) | 97,99            |                         | 3,9 ml                  | -                  |  |
| <i>Szennyező</i>                     | Szalicilsav (SA)                                 | 138,12           | Sigma Aldrich           | 5,13 g                  | 4,84               |  |

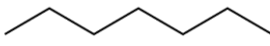
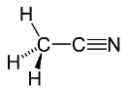
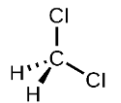
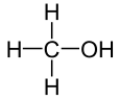
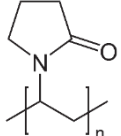
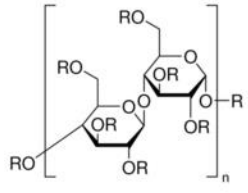
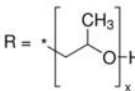
(\* bemért szilárd anyag [g] / oldat térfogata [ml] alapján számítva)

A szintéziselegyben a reakciótermék mellett kb. 5%-ban különböző szennyező anyagok (szalicilsav (<3%), acetilszalicilsav-anhidrid (<1%), stb.) is előfordulnak [13]. Ezek közül legnagyobb mennyiségben

szalicilsav található, ezért a reakcióelegyhez a bemért hatóanyaghoz képest 5% szalicilsavat is hozzáadtam (3. táblázat).

A munkám során használt további vegyszerek és polimerek listáját a 4. táblázat foglalja össze.

**4. táblázat - A kísérletek során felhasznált vegyszerek és gyártóik**

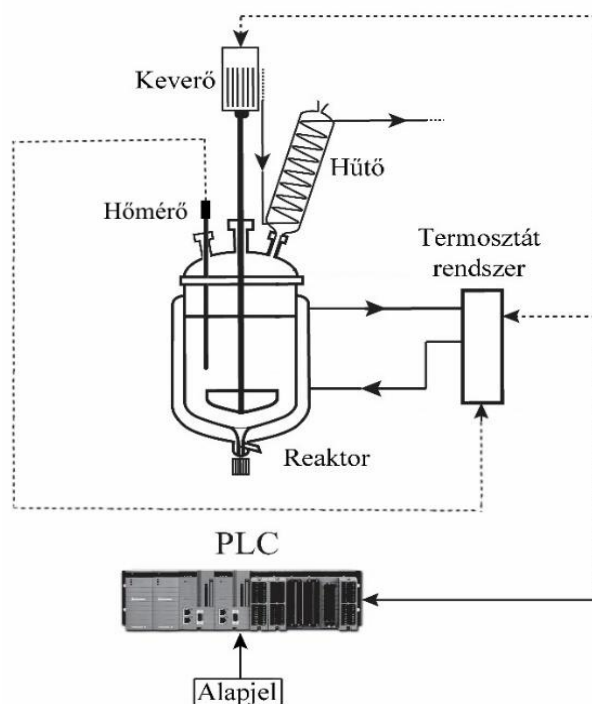
| <i>Név</i>         | <i>M [g/mol]</i> | <i>Gyártó</i>        | <i>Szerkezeti képlet</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------|------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Heptán (n-Hept)    | 100,21           | Molar Chemicals Kft. |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Acetonitril (AcCN) | 41,05            |                      |                                                                                                                                                                                                                                              |
| Diklórmétán (DKM)  | 84,93            |                      |                                                                                                                                                                                                                                              |
| Metanol (MeOH)     | 32,04            |                      |                                                                                                                                                                                                                                              |
| PVP K-12           | ~2500 - 2500000  | Richter Gedeon Nyrt. |                                                                                                                                                                                                                                             |
| PVP K-30           |                  |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| PVP K-90           |                  |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| HPMC               | ~80000 - 1200000 |                      |  <div style="display: inline-block; vertical-align: top; margin-left: 10px;"> <p>R = H<br/>vagy<br/>R = CH<sub>3</sub><br/>vagy</p> <p>R = </p> </div> |

## 3.2. Kísérleti módszerek

### 3.2.1. Szakaszos kísérletek

#### 3.2.1.1. Az ASA egyensúlyi oldhatóságának meghatározása antizsolvens jelenlétében

A hatóanyag egyensúlyi oldhatóságát különböző hőmérsékleteken és kicsapószer/ASA-oldat arányok mellett határoztam meg. A kísérleteket egy 150 ml-es duplikált falú, hőmérsékletszabályozással ellátott szakaszos reaktorban végeztem (**8. ábra**). A reaktorba az 5. táblázatnak megfelelő összetételű ASA oldószerkeletet töltöttem, amely nem tartalmazta a hatóanyagot és a szennyező szalicilsavat. A betöltött oldószerkelethez hozzáadtam a lenti 5. táblázatnak megfelelő mennyiségű heptánt, majd a reaktor belső hőmérsékletét 1°C-ra, míg a kevertetés sebességét 300 rpm-re állítottam. Amikor a reaktorba betöltött oldószer és antizsolvens elegy hőmérséklete elérte a beállított hőmérsékletet, hozzáadtam a lenti 5. táblázatnak megfelelő kristályos acetilszalicilsavat. A kristályos szuszpenziót 24 órán át kevertettem a beállított hőmérsékleten, majd mintát vettem. A kivett mintából 0,45 µm pórusátmérőjű fecskendőszűrővel eltávolítottam a szemcséket, majd a tiszta oldatból a 11. táblázatnak megfelelő összetételű HPLC hígítóeleggyel 100-szoros hígítású HPLC mintákat készítettem. A HPLC minták ASA koncentrációját RP-HPLC segítségével határoztam meg (ld. 3.3.1.2. fejezet). A mintavételt követően a reaktor hőmérsékletét 13°C-ra állítottam be, majd újabb 24 óra elteltével ismét mintát vettem. Végül a reaktor hőmérsékletét 25°C-ra állítottam, majd 24 óra múlva megismételtem a mintavételt és a HPLC mintaelőkészítést.



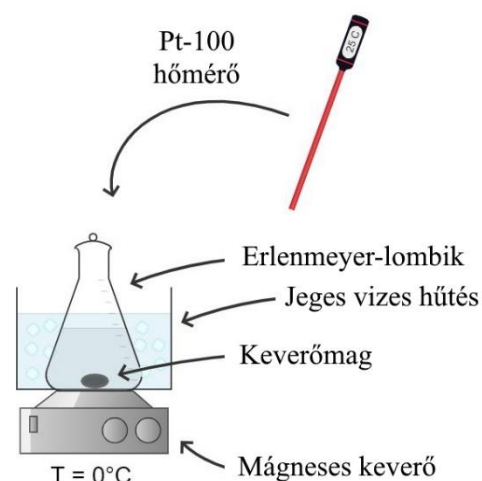
**8. ábra** - Az egyensúlyi oldhatóság meghatározásához használt reaktor sematikus ábrázolása

5. táblázat - Az egyensúlyi oldhatóság meghatározásához használt összetételek

| Kísérlet sorszáma | Antiszolvens:ASA arány [V:V] | ASA oldószer elegy [ml] | n-heptán [ml] | Bemért ASA [g] |
|-------------------|------------------------------|-------------------------|---------------|----------------|
| 1                 | -                            | 70,0                    | 0,0           | 9,2944         |
| 2                 | 2:1                          | 33,0                    | 66,0          | 3,1429         |
| 3                 | 4:1                          | 20,0                    | 80,0          | 2,0249         |
| 4                 | 6:1                          | 14,5                    | 87,0          | 1,5043         |

### 3.2.1.2. Segédanyagos kristályosítási előkísérletek

A potenciális kristályosítási segédanyagokat elsőként szakaszos előkísérletekben teszteltem. A kísérletekhez használt berendezés sematikus ábrája a 9. ábrán látható. A kísérleteket 200 ml-es Erlenmeyer-lombikban végeztem. Az Erlenmeyer-lombikba 40 ml heptánt töltöttem, majd jeges vizes fürdővel temperáltam. Az elegy hőmérsékletét Pt-100 típusú ellenállás hőmérővel mértem, a lombik tartalmát mágneses keverővel kevertettem. Amikor a hőmérséklet már nem változott tovább, hozzáöntöttem a kicsapószerhez 10 ml ASA-oldatot (4:1 n-heptán:ASA-oldat térfogatarány). A keveredő kristályos szuszpenzióhoz akkor adtam hozzá a segédanyagos oldat megfelelő mennyiségét, amikor annak hőmérséklete állandósult.



9. ábra - A segédanyagos kristályosítási előkísérletekhez használt berendezés sematikus ábrázolása

A segédanyagos oldat hozzáadása után az elegyet 60 percig kevertettem, majd G4 pórusátmérőjű szűrőn vákuumszivattyú segítségével szűrtem le. A mintákat tömegállandóságig szárítottam, majd a termelés meghatározása céljából analitikai mérlegen mértem le. A kristályok habitusában és méretében esetlegesen bekövetkező változásokat optikai mikroszkóp segítségével vizsgáltam (ld. 3.3.2.1 fejezet).

Az egyes kísérletek termelését [%] a kísérlet során használt letárazott üvegszűrő tömege ( $m_{\text{tára}}$  [g]), a tömegállandóságig szárított minta és üvegszűrő együttes tömege ( $m_{\text{bruttó}}$  [g]), az ASA-oldat koncentrációja ( $c_{\text{ASA}} = 91,94$  mg/ml) és térfogata ( $V_{\text{ASA}}$  [ml]) alapján számítottam ki az 1. egyenlet alapján. A segédanyagos kristályosítások során a kívánt mennyiségű polimer ( $p\%$  [%]) bejuttatásához szükséges polimer oldat térfogatát ( $V_{\text{polimer}}$  [ml]) a 2. egyenlet alapján számítottam ki, ahol a  $c_{\text{polimer}}$  [mg/ml] a polimer oldat koncentrációja,  $V_{\text{ASA}}$  [ml] a hozzáadott ASA-oldat térfogata és  $c_{\text{ASA}}$  [mg/ml] a koncentrációja.

$$\text{termelés} = \frac{m_{\text{bruttó}} - m_{\text{tára}}}{c_{\text{ASA}} * V_{\text{ASA}}} * 100 \quad (1.) \quad V_{\text{polimer}} = \frac{V_{\text{ASA}} * c_{\text{ASA}} * p\%}{100 * c_{\text{polimer}}} \quad (2.)$$

A segédanyagos előkísérletek során beállított paramétereket 6. táblázatban foglalom össze.

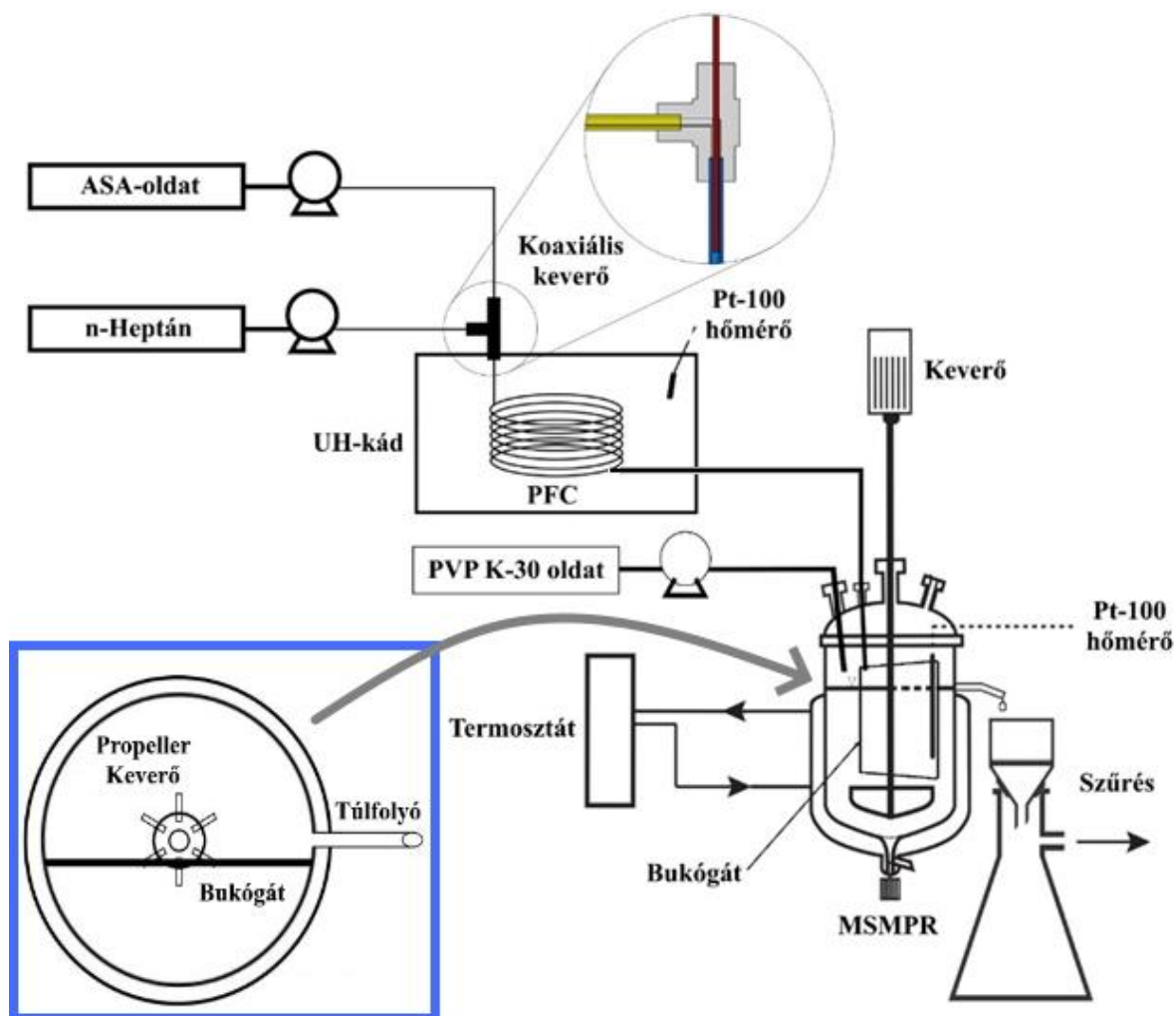
**6. táblázat - A segédanyag kiválasztásához elvégzett előkísérletek**

| <i>Kísérlet</i> | <i>Polimer</i> | <i>Oldószer</i> | <i>C<sub>polimer</sub> [mg/ml]</i> | <i>p% [%]</i> |
|-----------------|----------------|-----------------|------------------------------------|---------------|
| <i>CA_0</i>     | -              | -               | -                                  | -             |
| <i>CA_1</i>     | PVP K-12       | DKM             | 61,3                               | 1,0           |
| <i>CA_2</i>     |                |                 |                                    | 10,0          |
| <i>CA_3</i>     |                |                 | 250                                | 5,0           |
| <i>CA_4</i>     |                |                 |                                    | 10,0          |
| <i>CA_5</i>     |                |                 |                                    | 8,0           |
| <i>CA_6</i>     | PVP K-30       | DKM             | 38,3                               | 10,0          |
| <i>CA_7</i>     |                |                 | 61,3                               | 1,0           |
| <i>CA_8</i>     |                |                 |                                    | 5,0           |
| <i>CA_9</i>     |                | 10,0            |                                    |               |
| <i>CA_10</i>    |                | 5,0             |                                    |               |
| <i>CA_11</i>    |                | víz             | 600                                | 7,5           |
| <i>CA_12</i>    | 10,0           |                 |                                    |               |
| <i>CA_13</i>    | PVP K-90       | DKM             | 38,3                               | 1,0           |
| <i>CA_14</i>    |                |                 |                                    | 10,0          |
| <i>CA_15</i>    | HPMC           | DKM             | 61,3                               | 5,0           |
| <i>CA_16</i>    |                | 1,0             |                                    |               |
| <i>CA_17</i>    |                | víz             | 50                                 | 5,0           |
| <i>CA_18</i>    |                |                 |                                    | 10,0          |
| <i>CA_19</i>    |                |                 |                                    | 20,0          |

### 3.2.2. Folyamatos kísérletek

#### 3.2.2.1. A PFC-MSMPR rendszer bemutatása

Kutatómunkám során a 10. ábrán látható összekapcsolt folyamatos csőkristályosító és bukógáttal szerelt túlfolyós MSMPR kristályosító rendszerben dolgoztam.



**10. ábra** - Az ASA folyamatos kristályosításához használt PFC-MSMPR rendszer sematikus ábrája

Az ASA-oldat és az antiszolvensként alkalmazott n-heptán folyamatos betáplálását a csőkristályosítóba rendre egy PU-980 típusú (Jasco, Japán) HPLC pumpával és két 10 ml/min maximális áramlási sebességre képes fecskendőkészlettel felszerelt Asia (Syrris, Anglia) fecskendő pumpával valósítottam meg. A 4:1 antiszolvens és ASA-oldat térfogatarányt az adagolási sebességek megfelelő beállításával biztosítottam. Az ASA-oldat és a kicsapószer a csőkristályosító egyik végén egy koaxiális keverőben találkozott. A koaxiális keverő egy módosított PTFE T-mixer, amelynek 1,6 mm belső átmérőjű átmenő furatát egyik oldalról kibővítettem (1,8 mm) és egy 1,6 mm-es külső átmérőjű csövet vezettem bele. Az ASA-oldatot a keverő

belsejébe vezetett csövön, míg a heptánt az átmenő furattal merőleges csatlakozáson keresztül juttattam a csőkristályosítóba. A 320 cm hosszú, 2 mm belső, 3 mm külső átmérőjű PTFE csőkristályosító egy PRO 30 típusú (ASonic, Anglia) ultrahangos kádba merült, amely 40 kHz frekvenciájú ultrahangos besugárzásra képes. A csőkristályosítóban áramló szuszpenzió hűtését a kádba szórt jégkockákkal oldottam meg. Az ultrahangos besugárzás által keltett nem kívánt hőmérsékletemelkedést szintén az ultrahangos kádba szórt jégkockákkal kompenzáltam. Az ultrahangos kádban lévő közeg hőmérsékletét digitális Pt-100 típusú ellenállás hőmérővel ellenőriztem. A csőkristályosítóból érkező kristályos szuszpenziót az MSMPR kristályosítóba vezettem, amely egy 250 ml-es, kifolyóval ellátott duplikált üvegfalú DN 60 típusú (Schmizo AG, Svájc) reaktor. Az MSMPR kristályosító hasznos térfogata 235 ml. A reaktorba a túlfolyóval párhuzamosan egy PTFE-bukógátat (*buffer element*) helyeztem el a tartózkodási időeloszlás egyenletességének biztosítása érdekében (**10. ábra**). A szuszpenzió kevertetését egy IKA márkájú keverőmotorral és egy 35 mm átmérőjű, teflon bevonatú, hatlapos tárcsás lapátos keverővel valósítottam meg. A reaktor hőmérsékletét a reaktorköpenyben áramló szilikonolaj hőmérsékletének beállításával, egy Ministat 230 típusú (Huber, USA) monofluidos termosztáttal állítottam be. A reaktor belsejében a szuszpenzió hőmérsékletét Pt-100 típusú ellenállás hőmérővel mértem. Az MSMPR kristályosítóba a kristályosítási segédanyagként alkalmazott polimer oldatot egy Pump 33 típusú (Harvard Apparatus, USA) fecskendő pumpával adagoltam. A folyamatos elvételt az MSMPR kristályosító túlfolyóján keresztül valósítottam meg. A kristályos szuszpenziót G4 pórusátmérőjű szűrőre vezettem, majd vízszög szivattyú segítségével szűrtem le. A kristályokat 10 ml n-heptánban felfuszpendáltam, majd a vákuumszivattyúval leszűrtem. A kristályokat tömegállandóságig szárítottam, majd a további analízist megelőzően analitikai mérlegem lemértem az egyes minták tömegét.

A kísérletek megkezdésekor a következő indítási stratégiát alkalmaztam: az MSMPR kristályosítóba bemértem 40 ml n-heptánt, majd elindítottam a keverőt és bekapcsoltam a termosztátot. Amikor a reaktorban keveredő antizsolvens elérte a megfelelő hőmérsékletet, akkor hozzáadtam 10 ml ASA-oldatot, majd az aktuális kísérleti beállításhoz szükséges mennyiségű polimer oldatot. A PFC feltöltéséhez egyszerre indítottam el a heptánt és az ASA-oldatot adagoló pumpákat, továbbá bekapcsoltam az ultrahangos kádat. A PFC-ből kiáramló elegyet külön gyűjtöttem, amíg a cső kristályos szuszpenzióval feltöltődött. Ezek után rövid időre leállítottam a pumpákat, áthelyeztem a PFC cső végét az MSMPR kristályosítóba, majd egyszerre elindítottam az ASA-oldatot, a heptánt és a segédanyag oldatot adagoló pumpákat. Amikor az MSMPR kristályosító túlfolyóján elkezdett kicsöpögni a kristályos szuszpenzió, akkor egy stopper segítségével mérni kezdtem az eltelt időt, a mintavételek időpontját ettől az időponttól számítottam.

### 3.2.2.2. Folyamatos előkísérletek a PFC-MSMPR rendszerben

A termékminőség és mennyiség folyamatparaméter-függésének feltérképezése érdekében végrehajtott kísérletterv megkezdése előtt előkísérletekre volt szükség bizonyos kristályosítási folyamatparaméterek rögzítéséhez. Ennek keretében vizsgáltam az MSMPR kristályosító keverési sebességét, a bukógát szükségességét, hőmérsékletlépcső valamint a szakaszos előkísérletekben legígéretesebb polimerek jelenlétének hatását. A kísérleteket 2 ml/min ASA-oldat és 8 ml/min n-heptán adagolási sebességgel végeztem. A PFC-MSMPR kristályosítót összesen 4 órán át üzemeltettem, amely során 1 – 2 – 3 – 4 – 6 – 8 – 10 tartózkodási idő elteltével vettem mintát (1 RT = 23,5 min). A kísérletek pontos beállításait a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat - A folyamatos kísérletek során beállított folyamatparaméterek

| Kísérlet | Bukógát | T [°C] | $\Omega$ [rpm] | Segédanyag   | p% [%] |
|----------|---------|--------|----------------|--------------|--------|
| PM_1     | Van     | 2      | 700            | -            | -      |
| PM_2     | Van     | 25-2   | 400            | -            | -      |
| PM_3     | Van     | 25-2   | 400            | PVP K-30/víz | 7,5    |
| PM_4     | Nincs   | 2      | 400            | PVP K-30/víz | 7,5    |
| PM_5     | Nincs   | 2      | 700            | PVP K-30/víz | 7,5    |
| PM_6     | Van     | 2      | 400            | PVP K-30/víz | 7,5    |
| PM_7     | Van     | 2      | 700            | PVP K-30/víz | 7,5    |
| PM_8     | Van     | 2      | 400            | HPMC/víz     | 7,5    |
| PM_9     | Van     | 2      | 700            | HPMC/víz     | 7,5    |

### 3.2.2.3. Folyamatos kísérletek a PFC-MSMPR rendszerben

A folyamatos kísérleteket egy 2<sup>3</sup>-os kísérletterv (8. táblázat) alapján végeztem el, amely során két szinten vizsgáltam a hőmérséklet (2 – 25°C), az összadagolási sebesség (10 – 30 ml/min) - így a tartózkodási idő (7,83 – 23,50 min) - és a hozzáadott PVP K-30 mennyiségének (1,0 – 14,0%) hatását a keletkező kristályok morfológiai tulajdonságaira (szemcseméret, szemcseméret-eloszlás, habitus), tisztaságára, polimer tartalmára, a termelésre és termelékenységre, valamint a gördülékenységre és a kioldódásra.

**8. táblázat - A kísérlettervben vizsgált faktorok és szintjeik**

| Faktorok       | - (alsó) | centrum | + (felső) |
|----------------|----------|---------|-----------|
| $T$ [°C]       | 2        | -       | 25        |
| $p\%$ [%]      | 1,0      | 7,5     | 14,0      |
| $TFR$ [ml/min] | 10,00    | 20,00   | 30,00     |

A kísérletek során a keverési fordulatszám és az antiszolvens:ASA-oldat arány minden esetben rendre 400 rpm és 4:1 volt, a bukógátat mindig a **10. ábra** ábrán látható módon, a túlfolyóval párhuzamosan helyeztem el. A kísérlettervben szereplő kísérletek (PM\_10-PM\_21) sorrendjét randomizáltam, a linearitás ellenőrzéséhez és a reprodukálhatóság megállapításához négy centrumponti mérést is végeztem (PM\_18-21). A kísérletterv kiértékelését TIBCO Statistica 13.4 programmal végeztem. A kísérletek során beállított folyamatparamétereket a 9. táblázatban foglaltam össze.

**9. táblázat - A folyamatos kísérletek során beállított folyamatparaméterek**

| Kísérlet     | $T$ [°C] | $p\%$ [%] | $FR_{ASA}$ [ml/min] | $FR_{nHept}$ [ml/min] | $TFR$ [ml/min] | $RT$ [min] |
|--------------|----------|-----------|---------------------|-----------------------|----------------|------------|
| <b>PM_10</b> | 2        | 1,0       | 2                   | 8                     | 10             | 23,50      |
| <b>PM_11</b> | 2        | 1,0       | 6                   | 24                    | 30             | 7,83       |
| <b>PM_12</b> | 2        | 14,0      | 2                   | 8                     | 10             | 23,50      |
| <b>PM_13</b> | 2        | 14,0      | 6                   | 24                    | 30             | 7,83       |
| <b>PM_14</b> | 25       | 1,0       | 2                   | 8                     | 10             | 23,50      |
| <b>PM_15</b> | 25       | 1,0       | 6                   | 24                    | 30             | 7,83       |
| <b>PM_16</b> | 25       | 14,0      | 2                   | 8                     | 10             | 23,50      |
| <b>PM_17</b> | 25       | 14,0      | 6                   | 24                    | 30             | 7,83       |
| <b>PM_18</b> | 2        | 7,5       | 4                   | 16                    | 20             | 11,75      |
| <b>PM_19</b> | 2        | 7,5       | 4                   | 16                    | 20             | 11,75      |
| <b>PM_20</b> | 25       | 7,5       | 4                   | 16                    | 20             | 11,75      |
| <b>PM_21</b> | 25       | 7,5       | 4                   | 16                    | 20             | 11,75      |
| <b>PM_22</b> | 25       | 7,5       | 4                   | 4-12*                 | 2              | 11,75      |

(\*rendre a PFC és MSMPR kristályosítóba áramló heptán adagolási sebessége)

A PFC-MSMPR rendszerre jellemző tartózkodási időt a 3. és 4. egyenletek alapján határozható meg, ahol  $RT_{PFC}$  [min] a PFC kristályosítóra jellemző tartózkodási idő,  $r$  [cm] a PFC kristályosító belső sugara,  $l$  [cm] a PFC kristályosító hossza,  $RT_{MSMPR}$  [min] az MSMPR kristályosítóra jellemző tartózkodási idő,  $V$  az MSMPR kristályosító hasznos térfogata és  $TFR$  [ml/min] az ASA-oldat, az antiszolvens és a polimer oldat összadagolási sebessége. Az ezek alapján számított tartózkodási idők a 10. táblázatban láthatók.

**10. táblázat - A PFC-MSMPR folyamatos kristályosító rendszerre jellemző tartózkodási idők az egyes összadagolási sebességek függvényében**

| $FR_{ASA}$<br>[ml/min] | $FR_{nHept}$<br>[ml/min] | $p\%$<br>[%] | $FR_{K-30}$<br>[ml/min] | $TFR$<br>[ml/min] | $RT_{PFC}$<br>[min] | $RT_{MSMPR}$<br>[min] | $RT_{PFC-MSMPR}$<br>[min] |
|------------------------|--------------------------|--------------|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|---------------------------|
| 2                      | 8                        | 1,0          | 0,0031                  | 10                | 1,00                | 23,50                 | 24,50                     |
| 2                      | 8                        | 14,0         | 0,0429                  |                   |                     |                       |                           |
| 4                      | 16                       | 7,5          | 0,0460                  | 20                | 0,50                | 11,75                 | 12,25                     |
| 6                      | 24                       | 1,0          | 0,0092                  | 30                | 0,33                | 7,83                  | 8,17                      |
| 6                      | 24                       | 14,0         | 0,1287                  |                   |                     |                       |                           |

$$RT_{PFC} = \frac{\pi * r^2 * l}{TFR} \quad (3.) \quad RT_{MSMPR} = \frac{V}{TFR} \quad (4.)$$

Tekintve, hogy a polimer oldat adagolási sebessége jóval kisebb az ASA-oldat és az antiszolvens adagolási sebességéhez képest, a kísérletterv kiértékelésekor az összadagolási sebességet az ASA-oldat és az antiszolvens adagolási sebességének összegeként értelmeztem. Továbbá az MSMPR kristályosítóra jellemző tartózkodási idők huszonhárom és félszer olyan hosszúak, mint a PFC-re jellemző tartózkodási idők, ezért a továbbiakban a PFC-MSMPR rendszer tartózkodási idejének jellemzésére az MSMPR kristályosító tartózkodási idejét használom.

A kísérletek minden esetben minimum 15 RT-ig tartottak (2 – 6 óra), amely alatt összesen 9 mintát gyűjtöttem a következő időpontokban: 1 – 2 – 3 – 4 – 6 – 8 – 10 – 12 – 15 RT. A termelés kiszámítása az 5-9. egyenletek alapján történt, ahol  $m_{minta,i}$  [g] az i-edik minta tömege,  $m_{bruttó,i}$  [g] a vett i-edik minta és az üvegszűrő együttes tömege,  $m_{szűrő,i}$  [g] az i-edik mintavételhez használt szűrő tömege,  $m_{betáplált,ASA,i}$  [g] az i-edik minta névleges ASA mennyisége,  $t_{mintavétel,i}$  [min] az i-edik mintavétel ideje,  $FR_{ASA}$  [ml/min] az ASA-oldat adagolási sebessége,  $c_{ASA}$  [g/ml] az ASA-oldat koncentrációja,  $y_i$  [%] az i-edik minta termelése,  $y_{átlag}$  [%] az átlagos termelés,  $n$  a mintavételek száma és  $S_y$  [%] a termelés szórása.

$$m_{minta,i} = m_{bruttó,i} - m_{szűrő,i} \quad (5.)$$

$$m_{betáplált ASA,i} = t_{mintavétel,i} * FR_{ASA} * c_{ASA} \quad (6.)$$

$$y_i = \frac{m_{minta,i}}{m_{betáplált ASA,i}} * 100 \quad (7.)$$

$$y_{átlag} = \frac{\sum y_i}{n} * 100 \quad (8.)$$

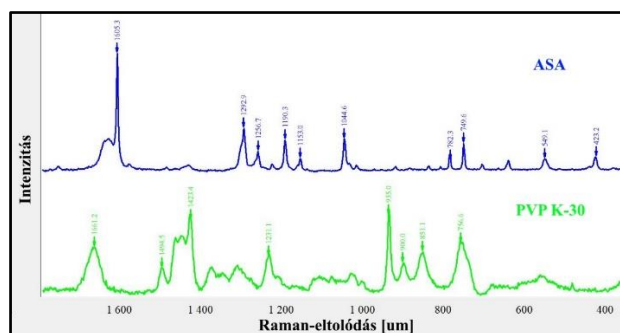
$$S_{y_{átlag}} = \sqrt{\frac{\sum (y_i - y_{átlag})^2}{n - 1}} \quad (9.)$$

### 3.3. Vizsgálati módszerek

#### 3.3.1. Kristályosított termékek összetételnek és szennyezésprofiljának meghatározása

##### 3.3.1.1. Raman-spektrometria

Az offline Raman-vizsgálatokat Labram-típusú diszperziós Raman-spektrométerrel (Horiba Jobin Yvon, Franciaország) végeztem. A készülék egy 532 nm hullámhosszúságú Nd-YAG lézerrel és egy léghűtéses CCD detektorral van felszerelve. A méréseket a következő paraméterek mellett hajtottam végre: 20x-os objektív, 1000  $\mu\text{m}$ -es konfokális lyukátmérő és 1800  $\text{cm}^{-1}$ -es optikai rácspozíció. A spektrumfelvételi idő 2 sec, az átlagolások száma (akkumuláció) 2 volt. Az referenciaként használt ASA-ról és PVP K-30-ról (3. táblázat. és 4. táblázat) rendre 10x-es és 20x-os objektívekkel 3-3 pontban vettem fel referencia spektrumokat (11.ábra). Az ASA kristályos szerkezete miatt a megfelelő jel-zaj arány és intenzitás eléréséhez elegendő volt a 10x-es objektív használata, míg az amorf, kis kristályossági fokkal rendelkező PVP K-30 esetében 20x-os objektívvel érhető el hasonló intenzitás és jel-zaj arány. A folyamatos kristályosítási kísérletek termékeinek összetételét Raman-térképek felvételével vizsgáltam a következő paraméterek mellett: 20x-os objektív, 2 sec expozíció, 2 akkumuláció, 100  $\mu\text{m}$ -es lépésköz és 31x31 spektrumfelvételi pont. A spektrumok és térképek rögzítését és kiértékelését LabSpec 5.41.15 programmal végeztem klasszikus legkisebb négyzetek módszerével (CLS, *Classical Least Squares*). A CLS módszer lényege, hogy a vizsgált minta spektrumait tiszta anyagokról felvett referencia spektrumok lineáris kombinációjaként állítja elő. A számolással kapott ún. spektrális koncentrációk tehát a referencia spektrumok mintában mutatott arányát jelentik.



11. ábra - Az ASA és PVP K-30 referencia Raman-spektruma

##### 3.3.1.2. RP-HPLC (*Reversed-Phase High Pressure Liquid Chromatography*, fordított fázisú nagynyomású folyadékkromatográfia)

Az egyensúlyi oldhatóság meghatározásakor az egyes minták pontos ASA-tartalmát, és a kristályosítási kísérletek mintáinak szennyezőanyag (szalicilsav) tartalmát egy 1200 series LC (Agilent, USA) RP-HPLC készülék segítségével vizsgáltam. Az alkalmazott módszert Balogh és munkatársai a szintéziselegy

tisztaságának meghatározásához használták [13]. Az izokratikus eluens 40:60 térfogatarányban 0,5% foszforsavat tartalmazó vízből és acetonitrilből állt. A használt Supelco Inertsil ODS-2 C18 (5  $\mu$ m; 250×4,6 mm, GL Sciences, Japán) folyadékkromatográfiás oszlop hőmérséklete 25°C volt, benne az eluens 1,5 ml/perc áramlási sebességgel haladt. Az UV detektálás 237 nm hullámhosszon történt. A HPLC mintákat közvetlenül a szűrés után a még nedves termékből készítettem. A kristályokból 1-5 mg mennyiséget mértem ki analitikai mérlegen, majd abból 1 mg/ml koncentrációjú metanolos oldatot készítettem. Ezt az oldatot 20-szorosára hígítottam az ASA bomlásának lassítása, és az oldószerekben előforduló szennyezők zavarásának csökkentése céljából a 11. táblázatnak megfelelő összetételű hígítóeleggyel. A mintákat, szintén a nem kívánt bomlást elkerülendő, a mérés megkezdéséig hűtőszekrényben tároltam. Az analízishez az oszlopra 5  $\mu$ l HPLC mintát injektáltam. Az egyensúlyi oldhatóság meghatározásához a pontos ASA koncentrációt az ASA és SA csúcsterületeinek összege alapján határoztam meg, mivel a rendszerbe SA csak az ASA kísérlet közbeni degradációja során kerülhetett. A kristályosítási kísérletek mintáinak szennyezőanyag tartalmát pedig a két csúcsterület aránya alapján számítottam ki.

**11. táblázat - A HPLC mérésekhez használt hígítóelegy komponenseire vonatkozó információk - [100] alapján**

| Megnevezés                         | Hígítóelegybe bemért térfogatarány (V/V arány)                |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| AcCN                               | 92                                                            |
| MeOH                               | 8                                                             |
| 85% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> | a másik két oldószer mennyiségéhez ( $\Sigma$ 100) képest 0,5 |

### 3.3.1.3. A PFC-MSMPR rendszerben végzett folyamatos kísérletek termelésének és termelékenységeinek kiszámítása

A PM<sub>10</sub>-PM<sub>22</sub> kísérlet során vett minták PVP K-30- és SA-tartalommal korrigált termelését ( $y_i^{\text{korrig.}}$  [%]) a 10. egyenlettel számoltam ki. A képletben szereplő  $m_{\text{minta},i}$  i-edik minta tömegét a 3.3.2.3. fejezet 5. egyenlete alapján számítottam ki,  $k_{\text{K-30}}$  [%] a termékről felvett Raman-térkép CLS-módszerrel kiértékelt PVP K-30 tartalma,  $k_{\text{SA},i}$  [%] az i-edik minta RP-HPLC analízis során meghatározott SA-tartalma és  $m_{\text{betáplált ASA},i}$  [g] a 3.3.2.3. fejezet. 6. egyenlete alapján került meghatározásra. A korrigált termelések átlagát ( $y_{\text{átlag}}^{\text{korrig.}}$  [%]) és szórását ( $S_{y_{\text{átlag}}^{\text{korrig.}}}^{\text{korrig.}}$  [%]) a 11. és 12. egyenletek alapján számítottam ki, ahol,  $n$  a mintaszám. A termelékenységet ( $p$  [g/h]) a 13. egyenlettel határoztam meg. A termelékenység átlagát és szórását ([g/h]) a 14-15. egyenletekkel számoltam ki, ahol  $t_i$  [min] az i-edik mintavétel hossza.

$$y_i^{\text{kor.}} = \frac{m_{\text{minta},i} - m_{\text{minta},i} * \frac{k_{K-30}}{100} - m_{\text{minta},i} * \frac{k_{SA,i}}{100}}{m_{\text{betáplált ASA},i}} * 100 \quad (10.)$$

$$y_{\text{átlag}}^{\text{kor.}} = \frac{\sum y_i^{\text{kor.}}}{n} * 100 \quad (11.)$$

$$S_{y_{\text{átlag}}^{\text{kor.}}} = \sqrt{\frac{\sum (y_i^{\text{kor.}} - y_{\text{átlag}}^{\text{kor.}})^2}{n - 1}} \quad (12.)$$

$$p_i = \sum_i \frac{m_{\text{minta},i}}{t_i} * 60 \quad (13.)$$

$$p_{\text{átlag}} = \frac{\sum p_i}{n} \quad (14.)$$

$$S_{p_{\text{átlag}}} = \sqrt{\frac{\sum (p_i - p_{\text{átlag}})^2}{n - 1}} \quad (15.)$$

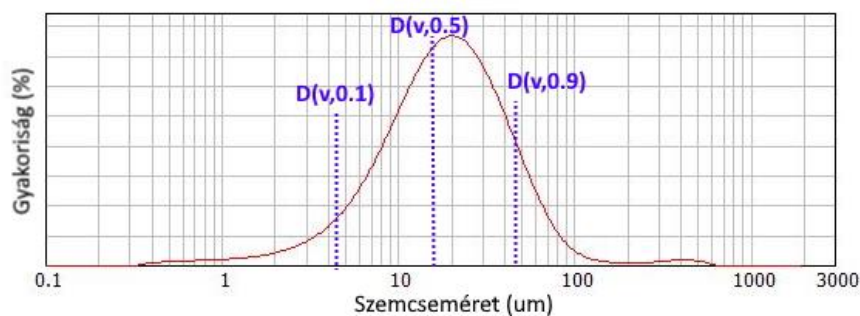
### 3.3.2. Kristályosított termékek morfológiai vizsgálata

#### 3.3.2.1. Optikai mikroszkópos vizsgálatok

A kristályosítás során előállított termékek habitusát egy 4x-, 10x-, és 20x-os objektívekkel felszerelt CKX53 típusú (Olympus, Japán) inverz optikai mikroszkóppal vizsgáltam. A képeket az inverz mikroszkóphoz csatlakoztatott SC180 típusú (Olympus, Japán) 18 megapixeles, 4K felbontású, UHD digitális kamerával rögzítettem. A digitális képeket cellSensEntry 2.3 program segítségével készítettem és vizsgáltam.

#### 3.3.2.2. Szemcseméret-eloszlás meghatározása

A minták szemcseméret-eloszlását Mastersizer 2000 típusú (Malvern Instruments, UK) lézer-diffraktométerrel határoztam meg. A készülékhez egy SCIROCCO 2000 típusú (Malvern Instruments, UK) poradagoló csatlakozott. Diszpergáló ágensként 1 bar nyomású levegőt alkalmaztam, amelyet egy 2080 típusú (Hecht Power Tools, Csehország) olajmentes légkompresszor biztosított, míg a minta elvételéhez szükséges vákuumot egy AdvancedVac 20 típusú (Bosch, Németország) porszívó hozta létre. Mintánként minimum 3 párhuzamos mérést végeztem és egy méréshez pár 100 mg anyagot használtam fel. A mérés 30 másodpercig tartott, majd ezt követően a poradagoló és a mérőcella tisztítása érdekében 10 másodpercig tartó vákuumos szívást iktattam be. A szemcseméret és szemcseméret-eloszlás jellemzésére az ún. térfogatra vonatkoztatott részecske átmérőket ( $D(v)$ ) használtam. A  $D(v,0.1)$ ,  $D(v,0.5)$  és  $D(v,0.9)$  értékek rendre azokat a szemcseátmérőket ( $\mu\text{m}$ ) jelentik, amelyeknél a minta térfogatának 10, 50 és 90%-a kisebb (12. ábra).



**12. ábra** - A térfogatra vonatkoztatott szemcseméreték ábrázolása egy szemcseméret-eloszlásgörbén

### 3.3.3. Kristályosított termékek biofarmáciai és technológiai tulajdonságainak vizsgálata

#### 3.3.3.1. Kioldódás vizsgálat

Az *in vitro* kioldódás vizsgálatokat egy Hanson SR-8 Plus típusú (Hanson Research, USA) kioldó készülékkel végeztem az USP (*United States Pharmacopoeia II.*, Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve) ajánlása alapján. A mérést megelőzően kb. 50-50 mg mintát gyógyszerkapszulákba töltöttem, a betöltött kapszulákat pedig spirális ketrecekbe (*sinker*) tettem, majd ezeket helyeztem a kioldó készülék mérőedényeibe. A kioldódás vizsgálatot 900 ml 0,1 N sósav oldatban hajtottam végre. A kioldó közeg hőmérsékletét  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  állítottam be, a keverés sebessége pedig 75 rpm volt. A mérés során a mintavétel egy Hanson Autoplus Maximizer 8 típusú (Hanson Research, USA) automata fecskendő pumpával történt 18 alkalommal (2,5 – 5 – 7,5 – 10 – 12,5 – 15 – 17,5 – 20 percben – majd ezután 10 percenként 120 percig). A minták UV spektrumát 190 és 1100 nm között egy Agilent 8453 típusú (Hewlett-Packard, USA) online UV-Vis spektrofotométerrel rögzítettem. A spektrumfelvételhez 5 ml térfogatú küvetákat használtam. Az ASA szalicilsavvá történő degradációja miatt a pontos hatóanyag koncentrációt, és így a kioldódási görbét Nagy Brigitta et. al. PLS (*Partial Least Squares*) modellje alapján MATLAB R2020a programmal számítottam ki [98]

#### 3.3.3.2. Tömöríthetőség vizsgálat

A kristályok tömöríthetőségét egy SVM12 típusú (Erweka, Németország) tömörödés vizsgáló készülékkel határoztam meg. Egy 20 ml-es mérőhengerbe kb. 10 ml mintát töltöttem be, és megmértem a tömegét ( $m_{\text{minta}}$  [g]). A berendezés másodpercenként háromszor ütötte meg a mérőhengert 167 másodpercig, ami alatt összesen 501-szer ütötte meg a mérőhengert. A mérés harmadik másodpercében megállítottam a készüléket, és leolvastam a minta térfogatát, amelyet a kiindulási tömörítetlen térfogatának vettem ( $V_{\text{bulk}}$  [ml]), majd visszakapcsoltam a készüléket. Az 501 ütés végeztével szintén felírtam a tömörített minta térfogatát ( $V_{\text{tapped}}$  [ml]). A minta tömege, és a két feljegyzett térfogat alapján kiszámítottam

a vizsgált minta tömörítetlen ( $\rho_{\text{bulk}}$  [g/ml]) és tömörített oszlopsűrűségét ( $\rho_{\text{tapped}}$  [g/ml]). A gördülékenységet a Hausner aránnyal és a Carr-index-szel jellemeztem (18. és 19. egyenlet). Az egyes értékek besorolását a 12. táblázat foglalja össze.

**12. táblázat - A kristályok gördülékenységének jellemzése a Hausner-arány és a Carr-index alapján**

| <b>Carr-index</b> | <b>Gördülékenység</b> | <b>Hausner arány</b> |
|-------------------|-----------------------|----------------------|
| 1-10              | <i>kiváló</i>         | 1,00-1,11            |
| 10-15             | <i>jó</i>             | 1,12-1,18            |
| 16-20             | <i>kedvező</i>        | 1,19-1,25            |
| 21-25             | <i>elfogadható</i>    | 1,26-1,34            |
| 26-31             | <i>rossz</i>          | 1,35-1,45            |
| 32-37             | <i>nagyon rossz</i>   | 1,46-1,59            |
| >38               | <i>nem folyik</i>     | >1,60                |

$$\rho_{\text{bulk}} = \frac{m_{\text{minta}}}{V_{\text{bulk}}} \quad (16.)$$

$$\rho_{\text{tapped}} = \frac{m_{\text{minta}}}{V_{\text{tapped}}} \quad (17.)$$

$$\text{Hausner arány} = \frac{\rho_{\text{tapped}}}{\rho_{\text{bulk}}} \quad (18.)$$

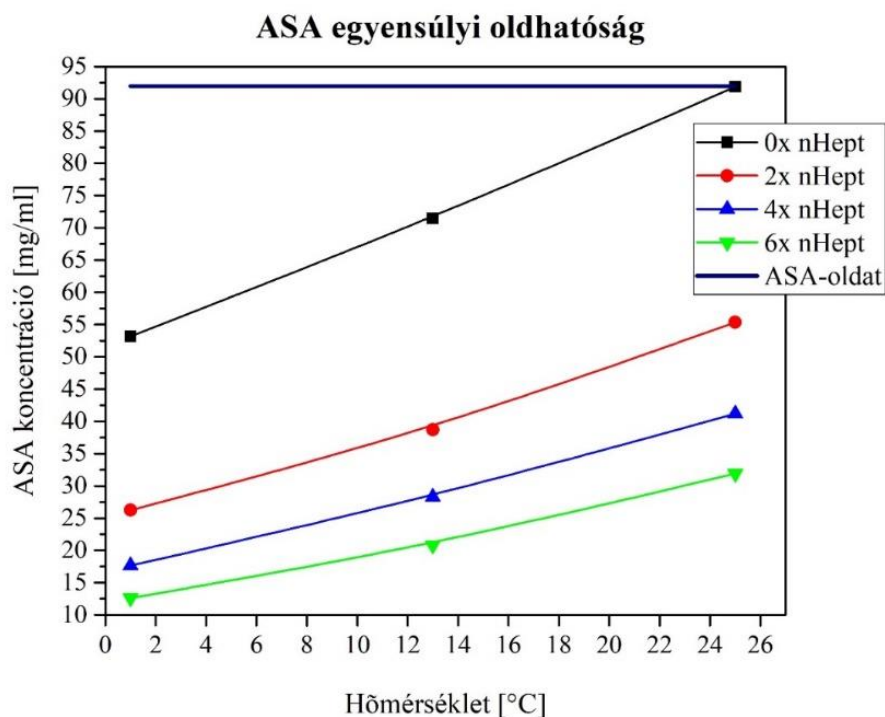
$$\text{Carr – index} = \frac{\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}}{\rho_{\text{tapped}}} * 100 \quad (19.)$$

## 4. Kísérleti eredmények és kiértékelésük

### 4.1. A szakaszos kísérletek eredményei

#### 4.1.1. Az ASA egyensúlyi oldhatóságának meghatározása

Munkám során pontosítani akartam a hőmérséklet és antiszolvens mennyiség függvényében korábban kimért ASA egyensúlyi oldhatóságát [101]. A mérés eredményét a 13. ábrán foglaltam össze. Ez alapján jól látható, hogy antiszolvens hozzáadása nélkül maximum 42,2%-os termelés érhető el, míg szobahőmérsékleten a rendszer közel egyensúlyban van, nem várható kristálykiválás. A reakcióelegyhez kicsapószerként adva a termelés növelhető, 2-, 4- és 6-szoros mennyiségű antiszolvens hozzáadásával 25°C-on rendre 40,7-, 55,2 és 65,3 százalékos kihozatal érhető el. A hűtést és antiszolvenst egyszerre alkalmazva 2-, 4- és 6-szoros mennyiségű n-heptánnal 1°C-on a termelés 71,5, 80,8, illetve 86,3 százaléknak adódik. A megfelelő termelés érdekében az n-heptán alkalmazása feltétlenül szükséges, azonban figyelembe véve, hogy 1°C-on 4-szeres és 6-szoros mennyiségű n-heptán esetén a várható termelési értékek között csupán 5,5% a különbség, zöldkémiai megfontolások alapján a 4-szeres antiszolvens mennyiséget alkalmaztam.



**13. ábra** - Az ASA egyensúlyi oldhatósága a hőmérséklet és antiszolvens mennyiségének függvényében

#### 4.1.2. Szakaszos segédanyagos kristályosítási kísérletek eredményei

A segédanyagos előkísérletek során célul tűztam ki egy olyan segédanyag megtalálását, amely alkalmas a kis szemcsés ASA kristályok agglomerációja által a termék technológiai tulajdonságainak javítására. A szakaszos kísérletek során adott mennyiségű PVP K-12, PVP K-30, PVP K-90 és HPMC polimerek

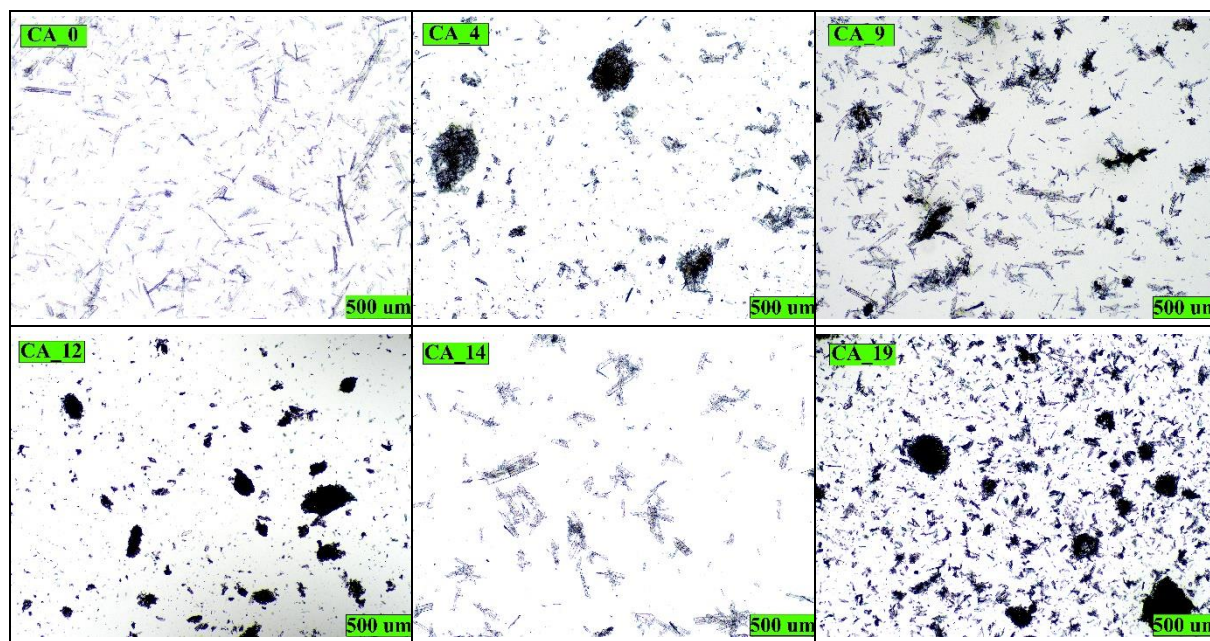
különféle oldatainak termelésre és szemcseméretre gyakorolt hatását vizsgáltam (13-14. táblázat). Egy korábbi tanulmány alapján az ASA oldat n-heptános antiszolvens kristályosítása során segédanyag nélkül kb. 77%-os termeléssel 50-200  $\mu\text{m}$ -es oszlopos termék állítható elő [101]. Fontos megjegyezni, hogy a kristályosítás során a segédanyag kiválhat a hatóanyaggal együtt, ezért az 1. egyenlet alapján számított termelési adatok nem felelnek meg a tényleges ASA termelés értékeknek. Az eredmények ugyanakkor alkalmasak lehetnek a kihozatal tendenciáinak megfigyelésére az alkalmazott polimer minőségének és mennyiségének függvényében.

Az eredmények alapján nem javasolt PVP K-12 használata, mivel 1-5% hozzáadott polimer esetén nem tapasztalható aggregátum képződés, azonban 10 *p*% kis koncentrációjú PVP K-12 oldat hatására a termék összeragad, nem dolgozható fel. A PVP K-30 diklórmétános oldatát alkalmazva megfigyelhetők aggregátumok a termék optikai mikroszkópos felvételein, azonban az oldószert vízre cserélve, 7,5% *p*% esetében a kristályok sokkal nagyobb hányada aggregálódott igen magas termelés mellett. Az optikai mikroszkópos képek és a kapott termelési értékek alapján PVP K-90 polimert nem érdemes segédanyagként alkalmazni, mivel nem volt morfológiamódosító hatása. A HPMC diklórmétános oldata nem okozott változást a termék méretében habitusában és mennyiségében. Ugyanakkor vizes HPMC-oldatot alkalmazva kisebb *p*%-ok esetén a termelés jelentősen lecsökkent, míg a hozzáadott polimer mennyiségét növelve a kristályok egyre nagyobb része aggregálódott, jól kezelhető terméket eredményezve. Ezek alapján a további folyamatos előkísérletekben a PVP K-30 600 mg/ml-es és a HPMC 50 mg/ml-es vizes oldatának termékminőségre és mennyiségre gyakorolt hatását vizsgáltam.

13. táblázat - A segédanyag kristályosítási előkísérletek eredményei

| <i>Kísérlet</i> | <i>Segédanyag</i> | <i>C<sub>polimer</sub></i><br>[mg/ml] | <i>p%</i><br>[%] | <i>Termelés</i><br>[%] | <i>Termék jellemzése</i>                                                            |
|-----------------|-------------------|---------------------------------------|------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| CA_0            | -                 | -                                     | -                | 67,9                   | referencia kísérlet, 100-500 µm-es oszlopos kristályok                              |
| CA_1            | PVP K-12/DKM      | 61,3                                  | 1,0              | 62,8                   | 100-200 µm-es oszlopos kristályok. Változatlan méret és habitus.                    |
| CA_2            |                   |                                       | 10,0             | 47,3                   | Nehezen kezelhető termék. Kis egyedi szemcsék nagy agglomerátumokkal.               |
| CA_3            |                   | 250                                   | 5,0              | 42,6                   | 50-200 µm-es oszlopos termék.                                                       |
| CA_4            |                   |                                       | 10,0             | 69,7                   | 100-200 µm-es oszlopos kristály, kevés, polidiszperz méreteloszlású agglomerátummal |
| CA_5            | PVP K-30/DKM      | 38,3                                  | 8,0              | 52,5                   | 50-200 µm méretű oszlopos szemcsék agglomerátumai a termékben                       |
| CA_6            |                   |                                       | 10,0             | 60,0                   |                                                                                     |
| CA_7            |                   | 61,3                                  | 1,0              | -                      | 50-200 µm méretű egyedi oszlopos kristályok, agglomeráció nincs, vagy kis mértékű   |
| CA_8            |                   |                                       | 5,0              | 56,2                   |                                                                                     |
| CA_9            |                   |                                       | 10,0             | 69,5                   | Oszlopos kristályok 100-200 µm-es aggregátumokkal                                   |
| CA_10           | PVP K-30/víz      | 600                                   | 5,0              | 34,1                   | 50-200 µm-es oszlopos kristályok, nincs jelentős agglomerátumképződés               |
| CA_11           |                   |                                       | 7,5              | 87,2                   | 100-200 µm-es aggregátumok, jól kezelhető termék                                    |
| CA_12           |                   |                                       | 10,0             | 22,2                   | 100-200 µm-es aggregátumok, nehezen kezelhető termék.                               |
| CA_13           | PVP K-90/DKM      | 38,3                                  | 1,0              | 69,1                   | 50-200 µm-es oszlopos kristályok                                                    |
| CA_14           |                   |                                       | 10,0             | 59,7                   | 50-200 µm-es oszlopos kristályok                                                    |
| CA_15           | HPMC/DKM          | 61,3                                  | 5,0              | 76,1                   | 50-200 µm-es oszlopos kristályok, nincs agglomeráció                                |
| CA_16           | HPMC/víz          | 50                                    | 1,0              | 7,4                    | 50-100 µm-es oszlopos kristályok kis mértékű agglomeráció                           |
| CA_17           |                   |                                       | 5,0              | 22,1                   | Aprószemcsés termék kevés agglomerátummal                                           |
| CA_18           |                   |                                       | 10,0             | 31,3                   | Aprószemcsés termék kevés agglomerátummal                                           |
| CA_19           |                   |                                       | 20,0             | 79,2                   | Aprószemcsés termék 100-400 µm-es aggregátumokkal                                   |

**14. táblázat - A segédanyagos kristályosítási előkísérletek optikai mikroszkópos felvételei**



## 4.2. A folyamatos kísérletek eredményei

### 4.2.1. Folyamatos előkísérletek eredményei

Az MSMPR kristályosító folyamatparamétereinek (keverési sebesség, bukógát) rögzítéséhez, valamint a polimer segédanyag kiválasztásához végrehajtottam a 15. táblázatban összefoglalt folyamatos előkísérleteket. A segédanyagos kísérletek esetén (PM\_3 – PM\_9) a korábbi szakaszos kísérletekhez hasonlóan az itt kiszámított termelés sem azonos a valódi ASA kihozattal, mivel polimer is kiválhat a hatóanyag mellett, amit ezeknél a vizsgálatoknál még nem vettünk figyelembe. Azonban azonos minőségű polimerek esetében egyenlő mennyiségű polimer vizes oldatát alkalmaztam, ezért a termelés változását befolyásoló faktorok hatása vizsgálható.

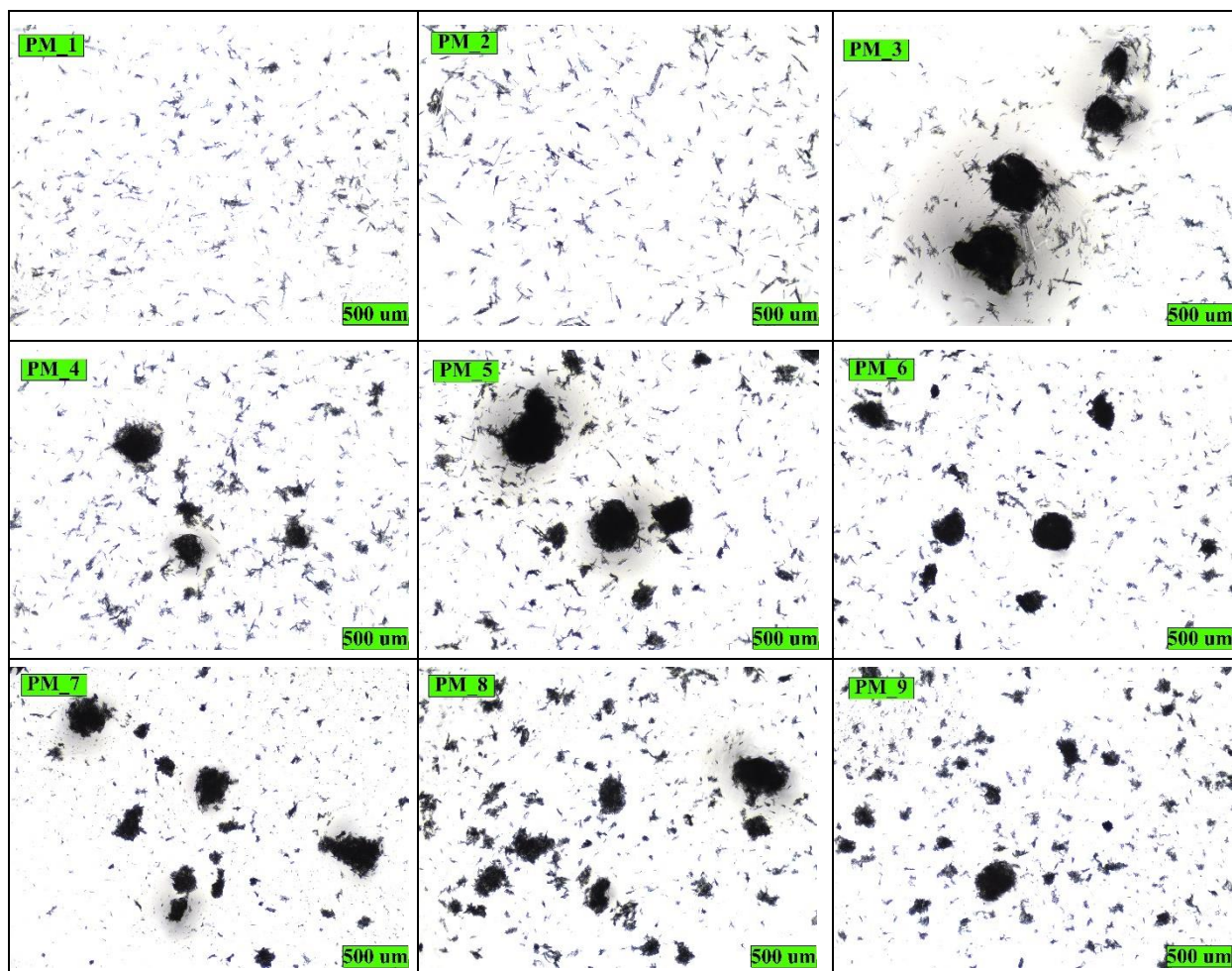
**15. táblázat - A folyamatos előkísérletek során vizsgált folyamatparaméterek és eredmények**

| Kísérlet | Bukógát | $T$ [°C] | $\Omega$ [rpm] | Segédanyag   | $p\%$ [%] | Termelés [%] |
|----------|---------|----------|----------------|--------------|-----------|--------------|
| PM_1     | Van     | 2        | 700            | -            | -         | 85,1±1,2     |
| PM_2     | Van     | 25-2     | 400            | -            | -         | 77,1±6,3     |
| PM_3     | Van     | 25-2     | 400            | PVP K-30/víz | 7,5       | 83,1±2,4     |
| PM_4     | Nincs   | 2        | 400            | PVP K-30/víz | 7,5       | 77,9±1,9     |
| PM_5     | Nincs   | 2        | 700            | PVP K-30/víz | 7,5       | 89,6±0,9     |
| PM_6     | Van     | 2        | 400            | PVP K-30/víz | 7,5       | 93,5±0,9     |
| PM_7     | Van     | 2        | 700            | PVP K-30/víz | 7,5       | 90,8±1,7     |
| PM_8     | Van     | 2        | 400            | HPMC/víz     | 7,5       | 70,9±6,4     |
| PM_9     | Van     | 2        | 700            | HPMC/víz     | 7,5       | 83,1±14,4    |

A PFC-MSMPR kristályosító rendszert segédanyag nélkül üzemeltetve (PM\_1 és PM\_2) a termék minőségében és mennyiségében nem következett be változás a PFC kristályosítóban előállított termékhez képest. Az összekapcsolt rendszerből nagy termeléssel apró, oszlopos kristályokból álló, szűk szemcseméret-eloszlású ( $D(v,0.1) = 4,4 \mu\text{m}$ ;  $D(v,0.5) = 13,3 \mu\text{m}$ ;  $D(v,0.9) = 35,9 \mu\text{m}$ ) termék távozott. A hőmérsékleti lépcsőnek önmagában, nem volt morfológiamódosító hatása, a PM\_2 kísérletben a PM\_1 kísérlethez hasonló termék állt elő, míg a PM\_3 kísérletben a rendszerhez 7,5% PVP K-30 polimert adagolva a segédanyagok kísérletekre jellemző polidiszperz, 200-500  $\mu\text{m}$  méretű aggregátumokat tartalmazó termék keletkezett. A PM\_4-7 kísérletek egy kisebb kísérletterv részei voltak, amely során a bukógát és a keverési sebesség hatását és megfelelő beállítását vizsgáltam. Célom olyan folyamatkörülmények kiválasztása, melyekkel az MSMPR kristályosítóból távozó termék reprezentatív elvétele biztosított, miközben a keletkező aggregátumok a keverés által a lehető legkevésbé degradálódnak. A PM\_4 kísérletben (400 rpm-en kevertetve, bukógát nélkül) a reprezentatív terméklevétel nem valósult meg. A minták termelése alacsony volt, míg a tartálykristályosítóban feldúsultak az aggregátumok, amelyet a reaktorból leengedett termék 105%-os termelése igazol. A másik három esetben (PM\_5-7) hasonló mennyiségű és minőségű aggregátumok keletkeztek és a reprezentatív terméklevétel is megvalósult, így ezen beállítások mindegyike alkalmazható a további folyamatos kísérletekben. Az alkalmazott HPMC/víz rendszer a PVP K-30/víz rendszerhez képest kb. tízszer hígabb volt (vízben a HPMC oldhatósága alacsonyabb), ezért azonos  $p\%$  biztosításához jóval nagyobb mennyiségű HPMC-oldat került beadagolásra. Mivel az ASA reakcióelegy nem elegyedik a vízzel, így a nagy mennyiségben beadagolt víz problémát okozott. A tartálykristályosítóban feldúsult a vizes fázis így kétfázisúvá vált a reaktor tartalma. A vizes fázis elvételét 700 rpm keverési sebesség beállításával sem tudtam fokozni, így ebben az esetben is vízzel dúsult a rendszer. Mivel a fázisok tökéletes elkeveredését sem tudtam biztosítani ezért a termelés ingadozása is jelentősen megnőtt (PM\_8-9). Az MSMPR kristályosító ilyen jellegű dúsulását egy PVP K-30/víz segédanyagok kísérletben sem tapasztaltam.

A termék esetleges mechanikai degradációjának elkerülése végett a további kísérleteket bukógát jelenlétében, 400 rpm keverési sebességgel végeztem, valamint a lehető legkisebb mennyiségű víz alkalmazása érdekében a nagy koncentrációjú PVP K-30/víz segédanyagok oldatot használtam.

**16. táblázat - A folyamatos előkísérletek optikai mikroszkópos felvételei**



#### 4.2.2. A PFC-MSMPR rendszerben végzett folyamatos kristályosítás bemutatása

A folyamatos segédanyagos kristályosításra használt összekapcsolt PFC-MSMPR rendszer tesztelésére és a termék minőség és mennyiség folyamatparaméterfüggésének felderítésére egy  $2^3$  típusú teljesfaktoros kísérleti tervet hajtottam végre. Ennek értékelése előtt egy kiválasztott kísérlet részletes kiértékelésének folyamatát mutatom be. Az erre a célra kijelölt PM\_21 kristályosítás folyamatparamétereit a 17. táblázat foglalja össze.

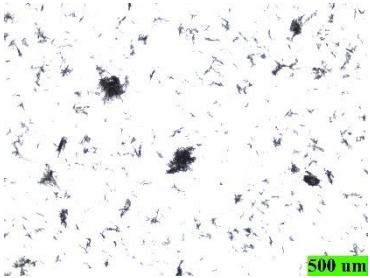
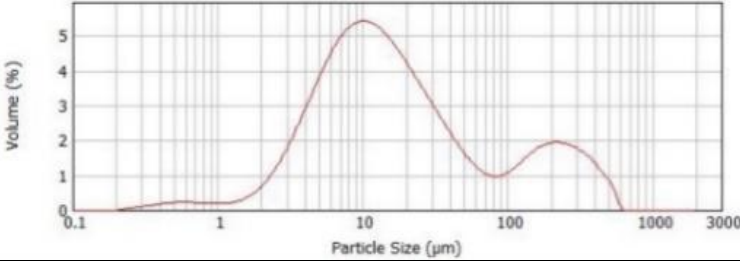
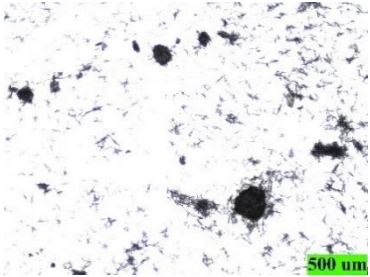
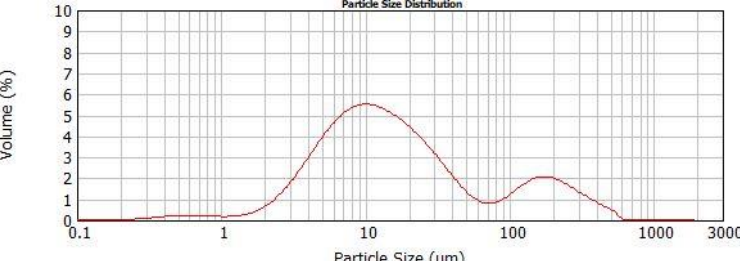
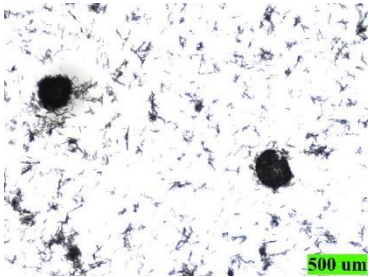
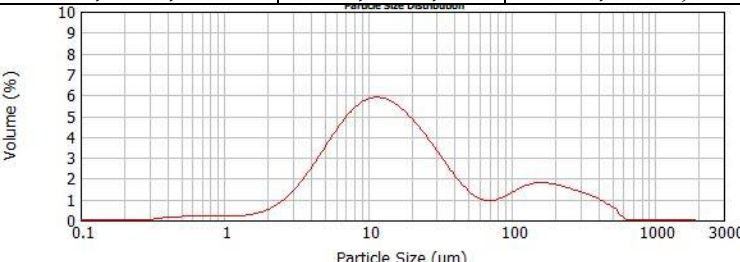
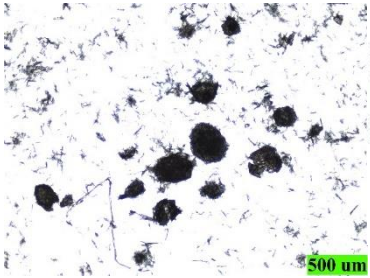
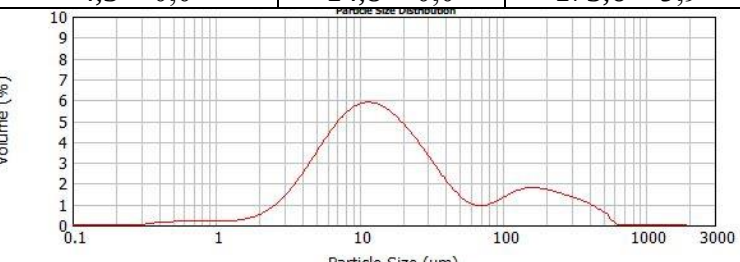
**17. táblázat - A PM\_21 kísérlet folyamatparamétereit**

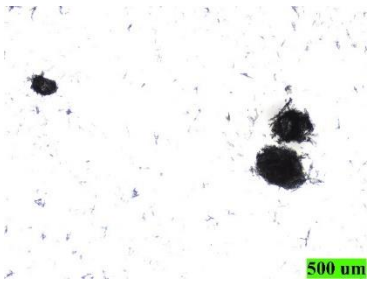
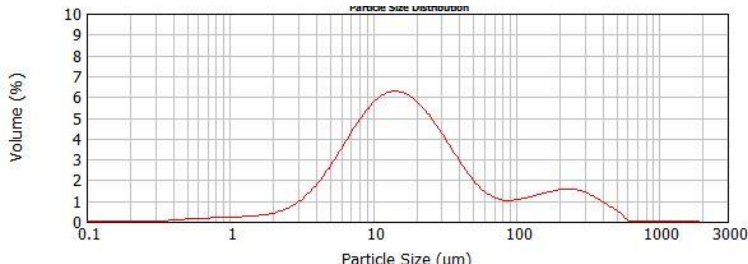
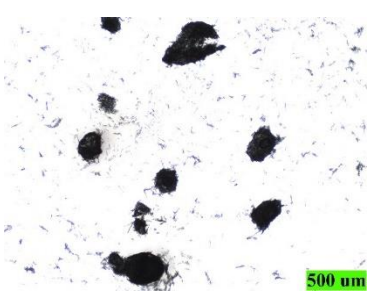
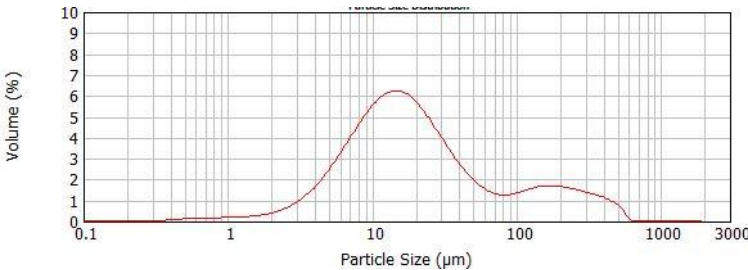
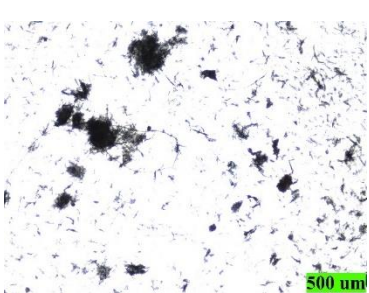
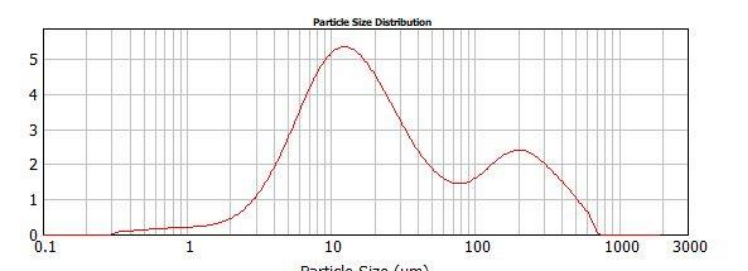
| $T$ [°C] | $FR_{ASA}$ [ml/min] | $FR_{heptán}$ [ml/min] | $TFR$ [ml/min] | RT [min] | $p\%$ [%] | $FR_{K-30}$ [µl/min] |
|----------|---------------------|------------------------|----------------|----------|-----------|----------------------|
| 25       | 4                   | 16                     | 20             | 11,75    | 7,5       | 45,97                |

A kísérlet kezdetét a reaktor feltöltődésétől számoltam, amikor a túlfolyóról a vákuum alatt tartott gyűjtőszűrőre kezdett csepegni a szuszpenzió. Ettől kezdve a kristályosítás 181,5 percig tartott, ami 15,5 tartózkodási időnek felel meg. A kísérletet először a termék kristálmorfológiai tulajdonságai alapján

értékelem az optikai mikroszkópos felvételek és a lézerdiffrakciós szemcseméret-eloszlási görbék segítségével (18. táblázat).

**18. táblázat - PM\_21 elnevezésű kísérlet mintáinak optikai mikroszkópos felvételei és szemcseméret-eloszlás görbéi  $\mu\text{m}$ -ben**

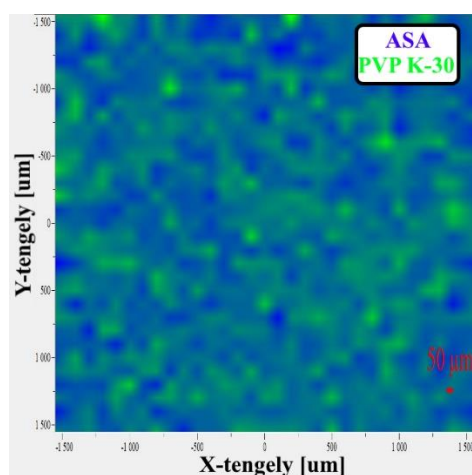
| RT | Mikroszkópos képek (4x)                                                             | Szemcseméret-eloszlás [ $\mu\text{m}$ ]                                              |                            |                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1  |    |    |                            |                              |
|    |                                                                                     | D(v,0.1)<br>$3,8 \pm 0,1$                                                            | D(v,0.5)<br>$14,3 \pm 0,2$ | D(v,0.9)<br>$216,5 \pm 16,4$ |
| 2  |   |   |                            |                              |
|    |                                                                                     | D(v,0.1)<br>$3,9 \pm 0,0$                                                            | D(v,0.5)<br>$14,0 \pm 0,0$ | D(v,0.9)<br>$183,3 \pm 14,9$ |
| 3  |  |  |                            |                              |
|    |                                                                                     | D(v,0.1)<br>$4,3 \pm 0,0$                                                            | D(v,0.5)<br>$14,8 \pm 0,0$ | D(v,0.9)<br>$173,6 \pm 3,9$  |
| 6  |  |  |                            |                              |
|    |                                                                                     | D(v,0.1)<br>$4,9 \pm 0,0$                                                            | D(v,0.5)<br>$16,2 \pm 0,2$ | D(v,0.9)<br>$177,8 \pm 5,7$  |

|       |                                                                                    |                                                                                     |                        |                        |                          |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| 10    |   |   | D(v,0.1)<br>5,1 ± 0,0  | D(v,0.5)<br>16,9 ± 0,1 | D(v,0.9)<br>157,9 ± 4,2  |
| 15    |   |   | D(v,0.1)<br>5,31 ± 0,0 | D(v,0.5)<br>17,8 ± 0,1 | D(v,0.9)<br>176,5 ± 0,3  |
| MSMPR |  |  | D(v,0.1)<br>4,97 ± 0,1 | D(v,0.5)<br>19,4 ± 0,9 | D(v,0.9)<br>264,4 ± 36,9 |

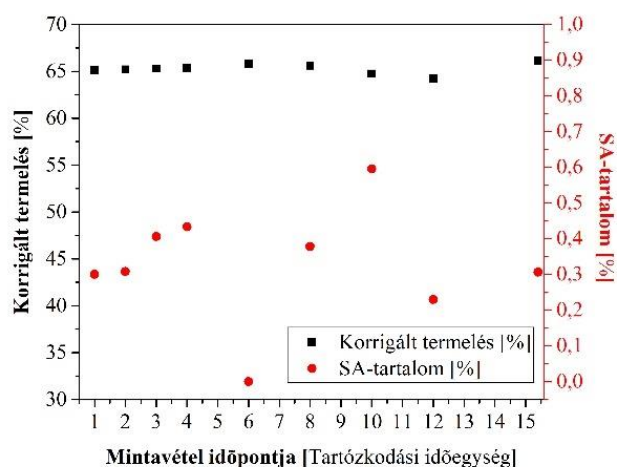
A mikroszkópos képen és a szemcseméret-eloszlás görbéken látszik, hogy a segédanyag hatására az első tartózkodási idő elteltével (11,75 perc) már megjelennek aggregátumok, amelyek méretében nem történik jelentős változás. A szemcseméret-eloszlás görbék alapján a termékben megtalálható a csőkristályosító termékére jellemző 10-50  $\mu\text{m}$  méretű oszlopos kristályfrakció. Ezen fő kristályfrakció csúcsa 10  $\mu\text{m}$ -nél jelentkezett, majd a következő mintavételek termékében 15  $\mu\text{m}$  felé tolódott. Az eloszlási görbéken megfigyelhető egy 150-300  $\mu\text{m}$  szemcseméretű frakció is, melyek a mikroszkópos képek, illetve az előkísérletek tapasztalatai alapján a segédanyag hatásra a PFC-ben keletkező egyedi oszlopos kristályok aggregálódásával magyarázható. A 18. táblázat MSMPR sorában a kísérlet végén, a tartálykristályosítóból leengedett termék vizsgálata látható. Ez alapján a reaktoros termék habitusa, szemcsemérete és szemcseméret-eloszlása nem különbözött jelentősen a többi mintáétól, így a termékelvétel reprezentatívnak mondható. Összességében megállapítható, hogy a termék szemcseméretében és habitusában nem volt jelentős változás az egyes mintavételek között, valamint a minták szemcseméret-eloszlásának szélessége a kísérlet egésze alatt közel állandó maradt.

Az egyes kísérletek kiértékelésekor az állandósult állapot elérését a szemcseméret és szemcseméret-eloszlás ingadozásának megszűnése jelezte. A PM\_21 kísérlet mintáinak mikroszkópos képei alapján az állandósult állapot még az 1. mintavétel előtt beállt. A felfutás pontos detektálásához ebben az esetben az első tartózkodási időegységnyi periódusban vett mintákra lett volna szükség.

További lépésként meghatározom a termék PVP K-30 és SA-tartalmát. A PVP K-30 mennyiségét a 8. mintáról (12 RT) 961 pontban felvett Raman-térkép segítségével számoltam ki. A CLS kiértékelés alapján a kristályos termék 7,0% polimert tartalmazott és a mintában egyenletes módon oszlott el (14./A ábra). A kristályosítás során vett minták SA-tartalma egy minta kivételével 0,5% alatt maradt. Az egyes minták SA-tartalmának időbeni változása a 14./B ábrán látható. A kísérlet egésze alatt a minták szennyező SA tartalma 0,33% körül ingadozott 0,16% szórással.



(A)



(B)

**14. ábra** - PM\_21 kísérlet Raman-térképe (A), korrigált termelése és SA-tartalma az egyes mintavételi pontokban (B)

Mivel a PVP K-30 bizonyos beállításoknál egészen magas mennyiségben (14 p%) adagoltam a rendszerbe, ezért a pontos ASA termelés meghatározásához a termékben található PVP K-30, illetve SA mennyiséggel kellett korrigálnom a termelést. Ehhez a 10-15. egyenletekben felírt összefüggéseket használtam. A korrigálás során azzal az egyszerűsítéssel éltem, hogy az összes minta termelését a 8. mintában mért PVP K-30 mennyiséggel korrigáltam. Emellett mivel minden egyes minta SA-tartalma ismert volt, ezért a korrigálás során mindig az adott mintához tartozó szennyezőanyagtartalmat vettem számításba. Az elvégzett számítások alapján az egyes mintákhoz tartozó korrigált termelés értékeket a 14./B ábrán tüntettem fel. A PM\_21 kísérletben a termelés átlagosan  $65,3 \pm 0,6\%$ -nak, a termelékenységi pedig  $14,4 \pm 0,2$  g/h-nak adódott, míg a kísérlet végén a tartálykristályosítóból leengedett termék mennyisége

61,4%-os termelésnek felel meg. A termékelvétel tehát a termelés szempontjából is reprezentatívnak tekinthető.

A PM\_21 kísérletben előállított terméket gördülékenység szempontjából a 3.3.3.2. fejezetben bemutatott tömöríthetőség vizsgálat alapján minősítettem, a mért eredmények alapján pedig a Hausner arány és Carr-index segítségével jellemeztem (16. és 19. egyenletek). A 19. táblázatban feltüntetett számított értékek alapján a termék gördülékenysége az elfogadható kategóriába esett.

A PM\_21 kísérletre jellemző értékeket a 19. táblázat foglalja össze.

**19. táblázat - A PM\_21 kísérletre jellemző vizsgált értékek**

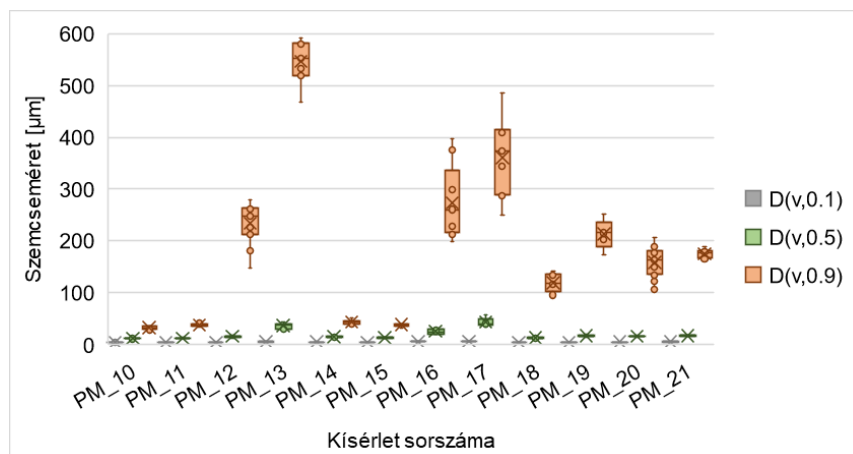
| Vizsgált paraméter                              | Érték           |
|-------------------------------------------------|-----------------|
| Állandósult állapot<br>[tartózkodási időegység] | <1 (11.75 perc) |
| Korrigált átlagos termelés [%]                  | 65,3±0,6        |
| Termelékenység [g/h]                            | 14,4±0,2        |
| PVP K-30 tartalom [%]                           | 7,04            |
| SA tartalom [%]                                 | 0,3±0,2         |
| D(v,0.1) [μm]                                   | 4,71±0,54       |
| D(v,0.5) [μm]                                   | 15,96±1,33      |
| D(v,0.9) [μm]                                   | 178,66±12,38    |
| Hausner arány                                   | 1,34±0,01       |
| Carr-index                                      | 25,4±0,4        |
| Gördülékenység                                  | elfogadható     |

#### 4.2.3. A PFC-MSMPR rendszerben végzett folyamatos kristályosítások kiértékelése

A PFC-MSMPR rendszerben elvégzett kísérletek körülményeit a kísérlettervezés eszközeinek segítségével választottam ki. Céлом a hőmérséklet, összadagolási sebesség (tartózkodási idő) és a hozzáadott polimer mennyiség hatásának vizsgálata a termék minőségi (szemcseméret, szemcseméret-eloszlás, habitus, tisztaság és gördülékenység), valamint mennyiségi (termelés, termelékenység) tulajdonságaira. Az egyes kísérleteket az állandósult állapot beálltához szükséges idővel is jellemeztem. Továbbá egy választott kísérlet kioldódásprofilját összevettem korábbi PFC és MSMPR termékek kioldódásprofiljával.

##### 4.2.3.1. Szemcseméret vizsgálata

A kísérletterv egyes kísérleteiben az egyensúlyi állapot beálltát a szemcseméret változatlansága jelezte, tekintve, hogy a termelés az első mintavételtől kezdve állandó értéken volt.

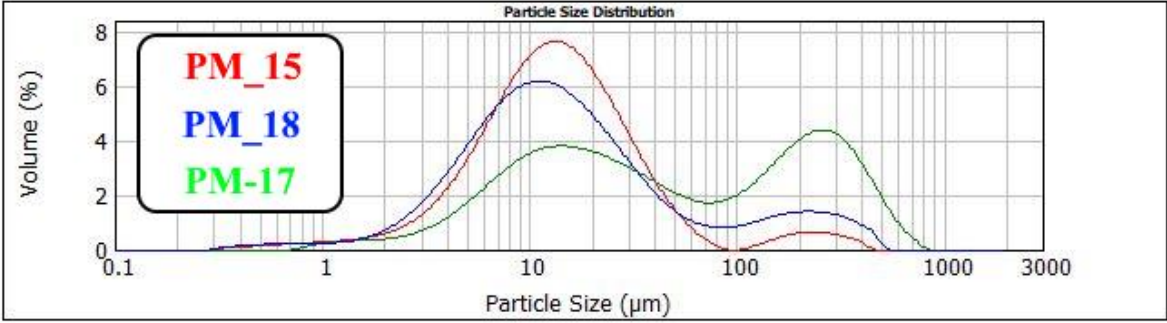
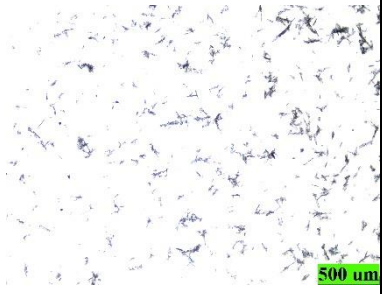
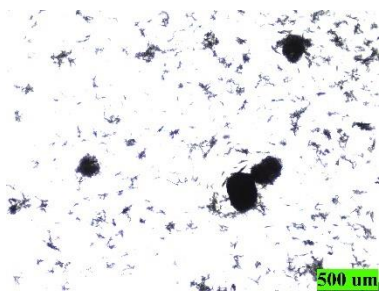
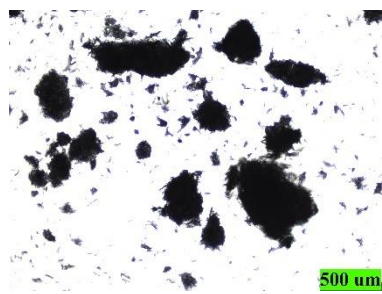


**15. ábra** - A termékek D(v,0.1), D(v,0.5) és D(v,0.9) értékeinek átlaga és szórása

A 15. ábra alapján a termék szemcseméretét a hozzáadott segédanyag mennyisége befolyásolta leginkább. Látható, hogy 1% PVP K-30 esetében gyakorlatilag nem történik változás a kristályok morfológiájában, a termék D(v,0.9) értéke átlagosan  $37,8 \pm 4,8 \mu\text{m}$  értékeket vesz fel. A hozzáadott segédanyag mennyiségének növelésével az aggregátumképződés egyre jelentősebb, a termék szemcsemérete megnő, szemcseméret-eloszlása kiszélesedik, a minták D(v,0.9) értéke egyre jobban ingadozik. Emellett nagyobb  $p\%$  esetén – az összadagolási sebességen keresztül – a tartózkodási idő szemcseméretre gyakorolt hatása is egyre intenzívebb. Rövidebb RT-jű kísérleteknél a D(v,0.9) nő, a szemcseméret-eloszlás kiszélesedik. A 7,5% polimer esetében a termék D(v,0.9) értéke 100-250  $\mu\text{m}$ , míg 14,0% PVP K-30 hatására 240-550  $\mu\text{m}$  között alakul.

A 20. táblázatban 3 olyan kísérletet mutatok be, amelyben a hozzáadott polimer mennyisége eltér. A szemcseméret-eloszlás görbék alapján jól látszik, hogy a hozzáadott PVP K-30 mennyiségének növelésével az aggregáció egyre hangsúlyosabbá válik és az unimódusú rendszer bimódusúvá válik, a szemcseméret pedig nő.

20. táblázat - Szemcseméret-eloszlás különböző hozzáadott PVP K-30 mennyiség esetében

|                                                                                    |                                                                                   |                                                                                    |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                                                   |                                                                                    |                                                                                     |
| Kísérlet neve                                                                      | PM_15                                                                             | PM_18                                                                              | PM_17                                                                               |
| p% [%]                                                                             | 1,0                                                                               | 7,5                                                                                | 14,0                                                                                |
| Mikroszkópos kép (4x)                                                              |  |  |  |
| D(v,0.1) [μm]                                                                      | 4,23±0,10                                                                         | 3,80±0,08                                                                          | 6,20±0,24                                                                           |
| D(v,0.5) [μm]                                                                      | 12,89±0,27                                                                        | 13,05±0,53                                                                         | 43,22±8,17                                                                          |
| D(v,0.9) [μm]                                                                      | 37,57±1,42                                                                        | 119,18±17,43                                                                       | 360,39±74,62                                                                        |

#### 4.2.3.2. A termékösszetétel vizsgálata

A termék tisztaságának jellemzéséhez és a termelés – ezáltal a termelékenység – pontos kiszámításához szükség volt a kristályosítás során a termékbe került PVP K-30 mennyiségének és szennyező SA tartalmának meghatározására. Az egyes kísérletek SA és PVP K-30 tartalmát a 21. táblázatban. foglaltam össze.

**21. táblázat - A PFC-MSMPR rendszerben végrehajtottkísérletsorozat termékeinek PVP K-30 és SA tartalma**

| Kísérlet | T [°C] | p% [%] | TFR [ml/min] | SA [%]    | PVP K-30 [%] | Termelés [%] | Termelékenység [g/h] |
|----------|--------|--------|--------------|-----------|--------------|--------------|----------------------|
| PM_10    | 2      | 1      | 10           | 0,88±0,06 | 2.7          | 80,7±1,0     | 8,9±0,1              |
| PM_11    | 2      | 1      | 30           | 0,42±0,04 | 3.5          | 80,2±0,9     | 26,5±0,3             |
| PM_12    | 2      | 14     | 10           | 0,39±0,05 | 5.6          | 78,9±2,1     | 8,7±0,2              |
| PM_13    | 2      | 14     | 30           | 0,48±0,06 | 7.2          | 85±1,0       | 28,1±0,3             |
| PM_14    | 25     | 1      | 10           | 0,37±0,03 | 3.5          | 64,5±2,5     | 7,3±0,3              |
| PM_15    | 25     | 1      | 30           | 0,36±0,12 | 3.2          | 63,6±0,7     | 21,1±0,2             |
| PM_16    | 25     | 14     | 10           | 0,43±0,03 | 7.4          | 69,2±1,2     | 7,6±0,1              |
| PM_17    | 25     | 14     | 30           | 0,55±0,07 | 7.7          | 66,0±0,6     | 21,9±0,2             |
| PM_18    | 2      | 7.5    | 20           | 0,23±0,06 | 4.7          | 83,5±0,3     | 18,4±0,1             |
| PM_19    | 2      | 7.5    | 20           | 0,33±0,13 | 5.4          | 84±0,6       | 18,5±0,1             |
| PM_20    | 25     | 7.5    | 20           | 0,29±0,08 | 5.5          | 65,3±0,7     | 14,4±0,2             |
| PM_21    | 25     | 7.5    | 20           | 0,37±0,11 | 7.0          | 65,3±0,6     | 14,4±0,2             |

A teljes kísérletsorozatra nézve a minták átlagos SA tartalma 0,43±0,17%-nak adódott. Ez az érték a PFC-ben végzett kísérletek átlagához képest (0,67±0,23%) alacsonyabb. Ez valószínűleg annak köszönhető, hogy az aggregátumok kialakulásával a termék fajlagos felülete csökkent, ezáltal az oldatban maradó szennyező szalicilsav kevésbé tudott megkötődni. Továbbá az alkalmazott vizes PVP K-30 oldat ellenére sem volt jelentős az acetilszalicilsav szalicilsavvá való hidrolízise. Továbbá a mintavételt követően n-heptános mosást is beiktattam, amely segít a felületen megkötődő SA eltávolításában. A PM\_10 kísérletnél kiugróan magas SA-tartalmat mértem, ami magyarázható azzal, hogy ebben az esetben az alacsony p% miatt a termék kevésbé aggregálódott.

A termék PVP K-30 tartalmát vizsgálva azt tapasztaltam, hogy a hozzáadott polimer mennyiségétől függően kis ingadozással azonos arányú PVP K-30 került a termékbe a többi kristályosítási paramétertől függetlenül. Ennek megfelelően 1,0% hozzáadott segédanyag esetén átlagosan 3,2±0,4%, 7,5% esetén 5,7±0,4%, míg 14,0% esetében 7,0±0,9% a térképezéssel detektált polimertartalom a vizsgált mintában.

Megfigyelhető, hogy 7,5 p%-nál a polimer közel egésze beépül, míg 14 p% esetén csupán fele kerül a termékbe. Ez alapján feltételezhető, hogy nagyobb mennyiségű polimer felhasználása esetén sem tudna jelentősen több segédanyag hasznosulni a rendszerben. Megállapítható továbbá az is, hogy a vizes PVP K-30 oldat nem növelte az ASA oldhatóságát, ezzel rontva a termelést a korábbi PFC-ben és MSM-PR-ben végrehajtott kristályosításokhoz képest.

#### 4.2.3.3. Termelés és termelékenység vizsgálata

Ebben a fejezetben a hőmérséklet, az összadagolási sebesség (tartózkodási idő) és a hozzáadott PVP K-30 mennyiségének a termelésre és a termelékenységre gyakorolt hatását vizsgálom. A hőmérséklet általában folytonos valószínűségi változó, melyet Celsius vagy Kelvin skálán értelmeznek. Az általam használt összekapcsolt kristályosító rendszerben a PFC hőmérsékletét az ultrahangos kádiban lévő jeges/vizes közeggel tudtam beállítani, amely nem teszi lehetővé a hőmérséklet kellően pontos beállítását, ezért a kísérletterv megtervezésekor és végrehajtásakor minőségi faktorként kezeltem. Az összeállított háromfaktoros kísérletterv tervezésekor biztosítottam a terv ortogonalitását. A lineáris modell adekvátságát a hőmérséklet felső és alsó szintjén elvégzett centrumponthoz tartozó kísérletekkel ellenőriztem. A centrumponthoz tartozó mérések ismétlésével a mérési eredmények varianciájának ( $\text{Var}(y)$ ) ingadozása is vizsgálható. A kísérletek randomizálásával biztosítottam, hogy a faktorok hatása elválasztható legyen a figyelmen kívül hagyott, időben változó körülmények hatásától. A lineáris modellt leíró általános összefüggést a 20. egyenlet írja le, ahol  $b_0$  az adatok alapján becsült tengelymetszet,  $b_i$  az  $i$ -edik ( $i=1,2,3$ ) faktor ( $x_i$ ) együtthatója,  $b_{ij}$  az  $i$ -edik és  $j$ -edik ( $j=1,2,3 \neq i$ ) faktor kölcsönhatásának együtthatója és  $b_{123}$  a három faktor kölcsönhatásának együtthatója.

$$\text{termelés [\%]} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{123}x_1x_2x_3 \quad (20.)$$

A modellben szereplő tagok szignifikanciájának meghatározásával lehetőség nyílik a modell egyszerűsítésére, amely által a redukált modellbe a vizsgált függő változó a legnagyobb mértékben befolyásoló faktorok és kölcsönhatások kerülnek be. A faktorok szignifikanciáját  $t$ -próba segítségével vizsgáltam. A próbastatisztikához tartozó nullhipotézisben ( $H_0$ ) azt állítom, hogy a vizsgált faktornak és kölcsönhatásnak nincs hatása a függő változóra, azaz a modellben szereplő együtthatójának értéke zérus (22. táblázat).

## 22. táblázat - A megfogalmazott null- és ellenhipotézis és a hozzátartozó próbastatisztika

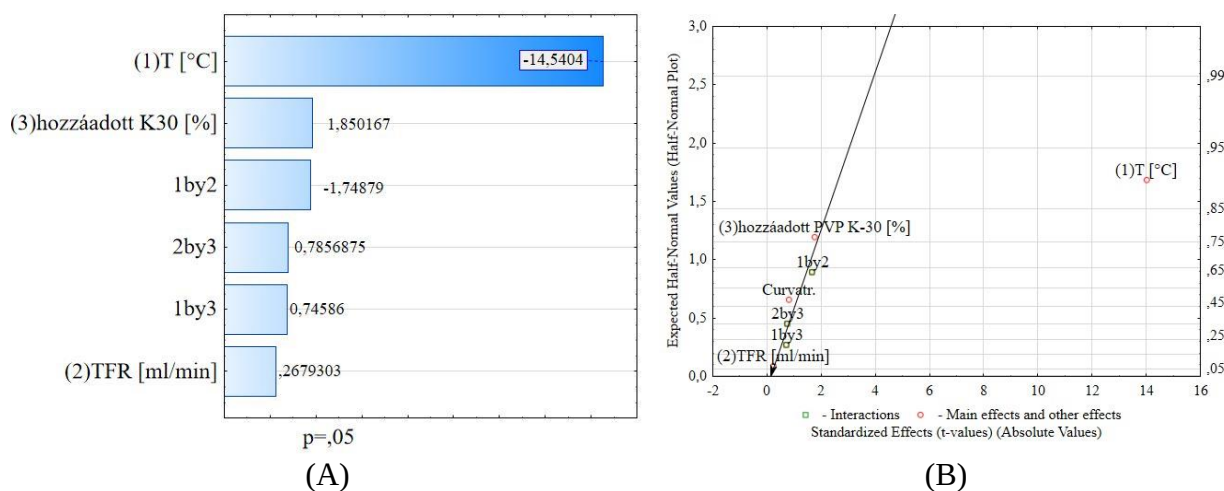
|                       |                                                                                   |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| $H_0: \beta_j = 0$    | $t_0 = \frac{b_j - E[b_j H_0]}{s_{b_j}}, \text{ ahol } s_{b_j} = \frac{s_y^2}{N}$ |
| $H_1: \beta_j \neq 0$ |                                                                                   |

Az egyes faktorok szignifikanciájáról a Statistica program eredménytáblázatának  $p$ -értéke ad felvilágosítást, amely annak a valószínűsége, hogy a próbastatisztika a kapott értékkel egyenlő vagy még szélsőségesebb értéket vegyen fel, ha a nullhipotézis igaz. A statisztikai biztonságot 95%-nak választva a szignifikáns tagok  $p$ -értéke 0,05 vagy annál kisebb értéket vesz föl. A kísérleti terv Statistica szoftverben történő kiértékelésének eredménytáblázatát a **16. ábra** tartalmazza.

| Effect Estimates; Var.: korr. termelés [%]; R-sqr=.9808; Adj.:94719 (STAT_3terv_1)<br>2**(3-0) design; MS Residual=4,104262<br>DV: korr. termelés [%] |        |          |        |          |                     |                     |        |                     |                     |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|--------|----------|---------------------|---------------------|--------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Factor                                                                                                                                                | Effect | Std. Err | t(4)   | p        | -95, %<br>Cnf. Limt | +95, %<br>Cnf. Limt | Coeff. | Std. Err.<br>Coeff. | -95, %<br>Cnf. Limt | +95, %<br>Cnf. Limt |
| Mean/Interc.                                                                                                                                          | 73,52  | 0,716    | 102,64 | 0,000000 | 71,5                | 75,5                | 73,52  | 0,716               | 71,53               | 75,50               |
| Curvatr.                                                                                                                                              | 2,00   | 2,481    | 0,80   | 0,466438 | -4,9                | 8,9                 | 1,00   | 1,241               | -2,45               | 4,44                |
| (1)T [°C]                                                                                                                                             | -16,40 | 1,170    | -14,02 | 0,000150 | -19,6               | -13,1               | -8,20  | 0,585               | -9,82               | -6,57               |
| (2)TFR [ml/min]                                                                                                                                       | 0,37   | 1,433    | 0,26   | 0,808932 | -3,6                | 4,3                 | 0,19   | 0,716               | -1,80               | 2,17                |
| (3)hozzáadott K30 [%]                                                                                                                                 | 2,55   | 1,433    | 1,78   | 0,149064 | -1,4                | 6,5                 | 1,28   | 0,716               | -0,71               | 3,27                |
| 1 by 2                                                                                                                                                | -2,41  | 1,433    | -1,69  | 0,167108 | -6,4                | 1,6                 | -1,21  | 0,716               | -3,20               | 0,78                |
| 1 by 3                                                                                                                                                | 1,03   | 1,433    | 0,72   | 0,511900 | -2,9                | 5,0                 | 0,52   | 0,716               | -1,47               | 2,50                |
| 2 by 3                                                                                                                                                | 1,09   | 1,433    | 0,76   | 0,490976 | -2,9                | 5,1                 | 0,54   | 0,716               | -1,45               | 2,53                |

16. ábra - A kísérletterv termelésre vonatkozó eredménytáblázata

Az eredménytáblázat alapján jól látható, hogy a vizsgált faktorok közül csak a hőmérsékletnek van szignifikáns hatása a termelésre, mivel annak  $p$ -értéke 0,000150, amely jóval kisebb 0,05-nél. A táblázatról szintén leolvasható a modell linearitásának adekvátságát jellemző görbeség (*Curvatr.*)  $p$ -értéke, amely 0. Ebből arra következtethetünk, hogy a lineáris modell adekvát, tehát nincs szükség másodfokú tervre.



17. ábra - A termelésre vonatkozó (A) Pareto- és (B) félnormális ábra

A többi faktor és kölcsönhatás  $p$ -értéke, valamint a **17. ábra** ábrán látható Pareto- és félnormális ábra szerint sem tekinthető szignifikánsnak. Ezek alapján a 21. egyenletnek megfelelően a következő redukált modell egyenlete írható fel:

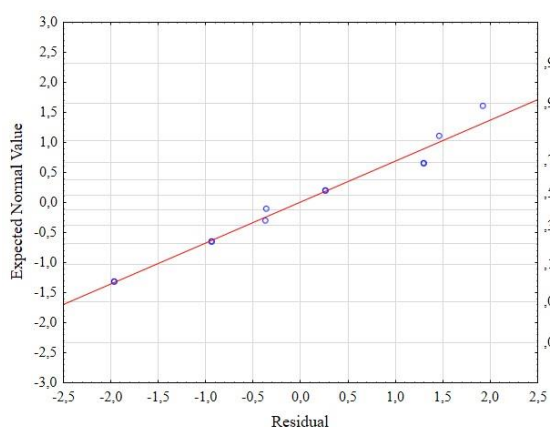
$$\text{termelés [\%]} = 73,52 - 8,20 * x_T \quad (21.)$$

ahol  $x_T$  a hőmérséklet -1 és +1 közötti értékeket felvevő transzformált változója. A 21. egyenletben szereplő összefüggés kifejezhető a hőmérséklet természetes egységben való megadásával is (22. egyenlet), ahol  $z_T$  a hőmérséklet [ $^{\circ}\text{C}$ ]

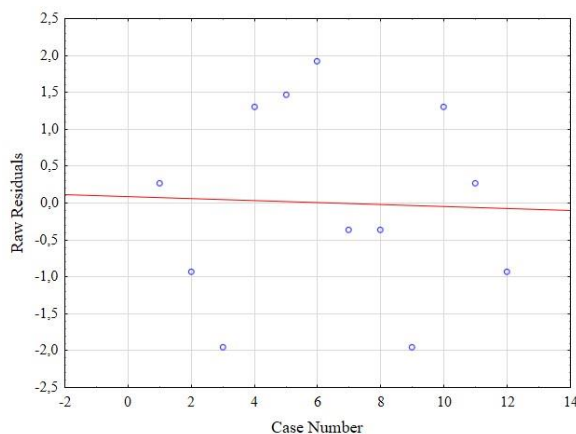
$$\text{termelés [\%]} = 83,14 - 0,71 * z_T \quad (22.)$$

Az egyenlet alapján megállapítható, hogy a hőmérséklet csökkentésével növelhető a termelés. Ugyanakkor sem az adagolási sebességnek, sem az alkalmazott polimer mennyiségének nem volt hatása a termelésre.

Az illesztett függvény adekvátságát a regressziós feltételek vizsgálatával ellenőriztam. A Gauss-hálóval a reziduumok normális eloszlásáról bizonyosodtam meg (**18. ábra**). Mivel a mérési pontok jól illeszkednek a normális eloszlásra jellemző piros egyenesre, ezért a reziduumok normális eloszlására vonatkozó feltétel teljesül. A reziduumok véletlenszerűen ingadoznak a 0 körül, nem figyelhető meg tendencia vagy mintázat a kísérletek végrehajtásának sorrendje alapján sem (18. ábra).



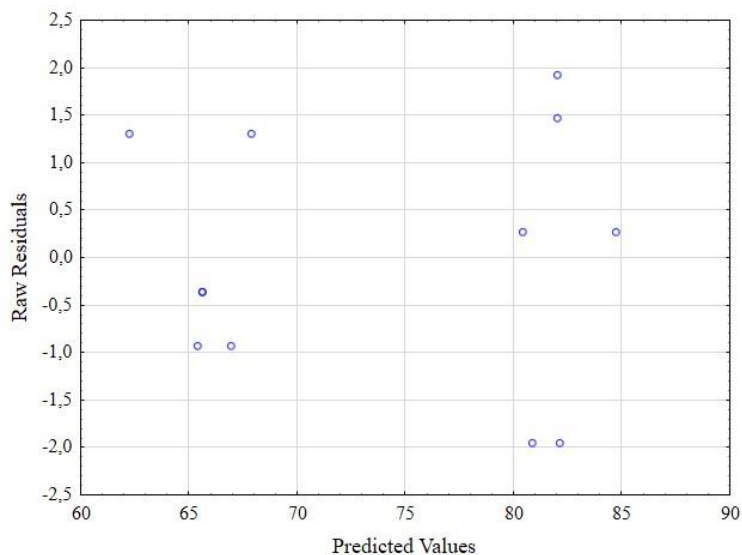
(A)



(B)

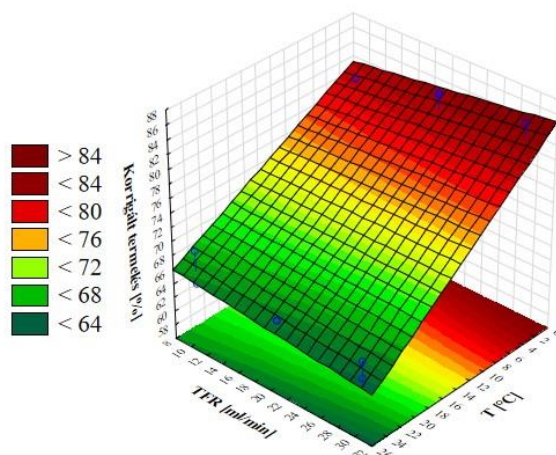
**18. ábra** - A regressziós feltételek ellenőrzése (A) Gauss-hálóval és (B) reziduumok mérési sorrend függvényében való ábrázolásával

A mérési hiba varianciájának ellenőrzésére a reziduumokat a becsült értékek függvényében is ábrázoltam (**19. ábra**). A reziduumok véletlenszerűen szórnak a 0 körül, ezért a mérési eredmény varianciája konstansnak tekinthető. A regressziós feltételek eredményei bizonyítják, hogy az illesztett függvény adekvátnak tekinthető.



**19. ábra** - Reziduumok a becsült mérési eredmények függvényében

A termelést a hőmérséklet és összadagolási sebesség függvényében ábrázoló válaszfelületen is jól látható, hogy a termelés leginkább a hőmérséklettől függ (20. ábra). Várható értéke 25°C- és 2°C-on, eltérő adagolási sebességek esetén rendre  $65,7 \pm 1,9\%$  és  $82,0 \pm 2,4\%$ .



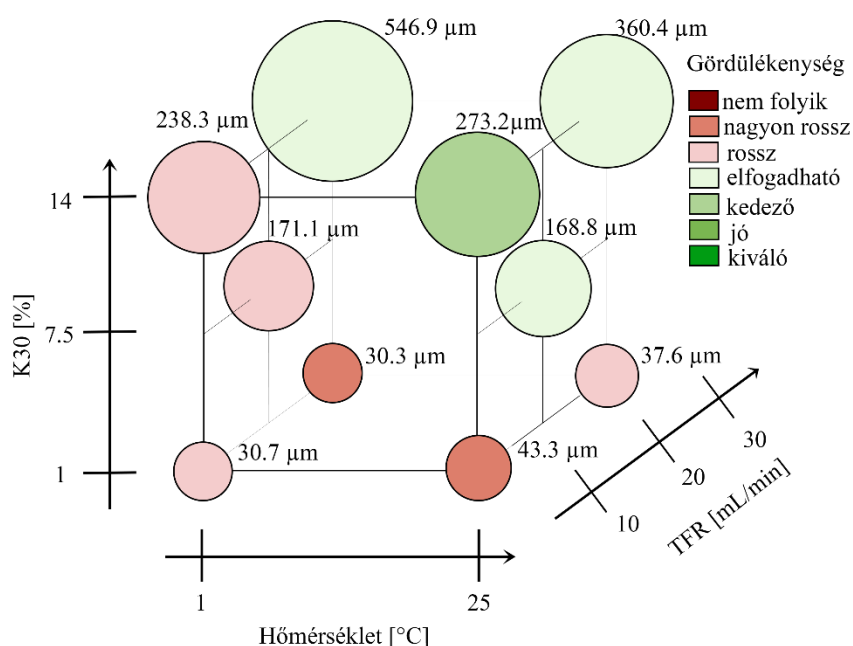
**20. ábra** - A korrigált termelésre a hőmérséklet és az összadagolási sebesség függvényében

A termelékenységre a hőmérsékletnek és az összadagolási sebességnek van szignifikáns hatása. Ennek oka egyrészt, hogy a termelékenység szoros kapcsolatban van a termeléssel, mivel hőmérséklet befolyásolja a termelést, ezért a termelékenységre is hatást gyakorol. Másrészt az összadagolási sebesség növelésével egységnyi idő alatt több hatóanyag jut be és ki a kristályosító rendszerből (10 ml/min TFR esetén 2ml/min ASA oldat, 30 ml/min TFR esetén 6 ml/min oldat). A termelés a beállítási paraméterektől függően 7,31-26,5 g/h között ingadozott.

#### 4.2.3.4. A technológiai és biofarmáciai tulajdonságok vizsgálata

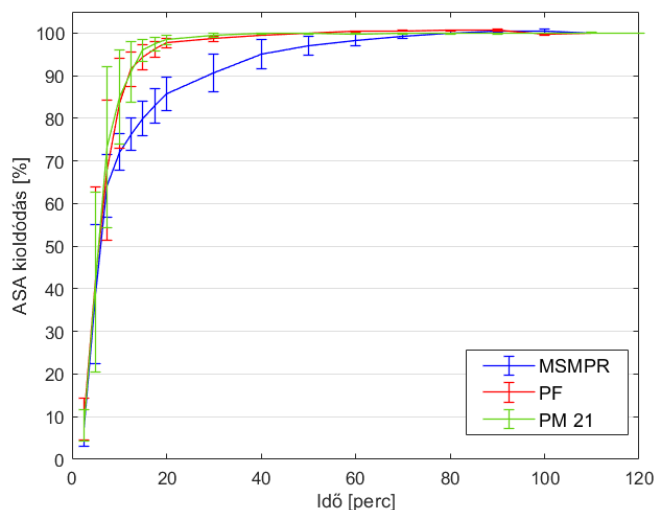
A PFC-MSMPR rendszerben előállított termék technológiai tulajdonságai a PFC-ben képződő kisszemcsés ( $D(v,0.9)=32,3\pm1,4\text{ }\mu\text{m}$ ) monodiszperz és az MSMPR kristályosítóban előállított nagy méretű ( $577\pm95\text{ }\mu\text{m}$ ) polidiszperz szemcséret-eloszlású termékekkel történő összehasonlítással jellemeztem [101].

Az eredmények alapján a gördülékenységre jellemzően a hozzáadott polimer mennyiségének van szignifikáns hatása. Ennek magyarázata, hogy a kristályosító rendszerbe bekerülő PVP K-30 mennyiségének növelésével több aggregátum keletkezik, amelyek jobban gördülnek, mint az egyedi apró, oszlopos kristályok. Ennek megfelelően 1,0% hozzáadott polimerrel elvégzett kísérletek termékeinek gördülékenysége a „rossz” vagy „nagyon rossz” gördülékenységi osztályba estek. A legnagyobb 14% polimer esetén a termék többnyire „elfogadható” vagy „kedvező” kategóriába esett, míg egy esetben (legalacsonyabb átlagos  $D(v,0.9)$  értékű termék) a gördülékenység becsúszott a „rossz” osztályba. A kísérletsorozatban alkalmazott beállításokkal a legjobb elérhető gördülékenység tehát a „kedvező” ( $25^{\circ}\text{C}$ , 14,0 p%, 10 ml/min TFR) volt (21. ábra).



21. ábra - A gördülékenység változása a kísérletterv egyes pontjaiban

Az összekapcsolt kristályosító rendszer termékét PFC és MSMPR kristályosítók termékének kioldódásprofiljával vetettem össze, amely összehasonlítás a 22. ábrán látható.



**22. ábra** - Az MSMPR, PFC és PFC-MSMPR kristályosítók termékeire jellemző kioldódási görbék

A PFC kristályosítóban előállított szemcséket gyors kioldódás jellemezte, a hatóanyag 90%-a már az első kb. 12,5 percben beoldódott, a 99%-os beoldódást pedig 30-40 perc alatt érte el. Az MSMPR kristályosítóban előállított termék nagyobb mérete miatt sokkal lassabban oldódott ki, a hatóanyag 90%-a kb. 30 perc, míg a 99%-a kb. 70 perc elteltével oldódott be. A PFC-MSMPR rendszerben a PFC-hez hasonló, gyors kioldódású terméket sikerült előállítani – 90%-os beoldódás 10-15 perc, míg a 99%-os beoldódás kb. 30 perc.

#### 4.2.3.5. A kísérlettervből levont következtetések

A kísérletterv-szerűen végrehajtott és kvalitatívan, valamint statisztikai eszközökkel kvantitatívan kiértékelt folyamatos kristályosítási kísérletek alapján a következő következtetéseket vonhatjuk le a vizsgált termék tulajdonságok szempontjából.

- (1.) A kísérletek folyamán az egyensúlyi állapot elérését a szemcseméret változatlansága jelezte. Az agglomerátumok jelenléte és mennyisége és mérete leginkább a hozzáadott polimer mennyiségétől függ, valamint kisebb mértékben az adagolási sebességtől is. A két említett faktor és a vizsgált paraméter között egyenes arányosság áll fent.
- (2.) A PFC-MSMPR termékek átlagos SA tartalma a kezdeti 5%-os szintről jelentősen csökkenthető ( $0,43 \pm 0,17\%$ ). Az SA-tartalom változása nem mutat egyértelmű függést a vizsgált faktoroktól. A

termékben detektálható PVP K-30 mennyisége a hozzáadott polimer mennyiségétől függ, azonban bizonyos  $p\%$  felett nem jelentkezik jelentősen nagyobb mennyiségű polimer. A vizes PVP K-30 oldat nem rontotta az átlagos termelést a PFC-ben és MSMPR-ben végrehajtott kristályosításokhoz képest.

- (3.) Az összekapcsolt rendszerben a termelés elsősorban a beállított hőmérséklettel befolyásolható. A statisztikai értékelés alapján a termelés-hőmérséklet összefüggés egy lineáris egyenlettel írható le. A fejlesztett kristályosító rendszer bizonyos beállítások mellett akár 26,5 g/h-s termelékenységgel is üzemeltethető.
- (4.) A termék kioldódásának sebessége jelentősen gyorsult az MSMPR termékhez képest, magas  $p\%$  esetén a gördülékenysége javult az aggregátumokat nem tartalmazó termékhez képest.

#### 4.2.3.6. További morfológiajavítási lehetőségek

A korábbi fejezetekben segédanyag alkalmazásával javítottam a termék gördülékenységi tulajdonságait. Az összekapcsolt PFC-MSMPR rendszerben számos további morfológiamódosítási stratégia megvalósítható. Ebben a fejezetben a korábban bemutatott kísérletterv tapasztalataira építve egy további módszert kívánok bemutatni. Mivel a gördülékenység vizsgálatakor azt tapasztaltam, hogy 7,5 és 14,0% hozzáadott polimer esetén a beépült segédanyag mennyisége között nincs jelentős eltérés, valamint a nagyobb hőmérsékleten több esetben javult a termék gördülékenysége. A 7,5  $p\%$  mellé szintén centrumponthoz 20 ml/min adagolási sebességet választottam. Az elvégzett kísérlet folyamatparamétereit és eredményeit a 23. táblázat foglalja össze.

**23. táblázat – A PM\_22 kísérlet beállított folyamat paramétereit**

| <b>T</b><br><b>[°C]</b> | <b>p%</b><br><b>[%]</b> | <b>TFR</b><br><b>[ml/min]</b> | <b>FR<sub>ASA</sub>=FR<sub>nHept,PFC</sub></b><br><b>[ml/min]</b> | <b>FR<sub>nHept,MSMPR</sub></b><br><b>[ml/min]</b> | <b>RT</b><br><b>[min]</b> |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|
| 25                      | 7,5                     | 20                            | 4                                                                 | 12                                                 | 11,75                     |

Az ultrahang hatására a csőkristályosítóban az ASA közel teljes mennyisége kiválik, így az MSMPR kristályosítóba egy telített szuszpenzió kerül betáplálásra. Mivel az MSMPR-ben nem változtattam a hőmérsékletet vagy tápláltam be további kicsapószert, így itt kizárólag a PFC-ben előállított kristályok segédanyag általi aggregálódása zajlott. Azért, hogy az MSMPR kristályosítóban további kristálykiválást tudjunk indukálni túltelített állapotot kell előidézni. Ennek érdekében a következő kísérletben a 4:1 antizsolvens:ASA-oldat arányt úgy értem el, hogy a PFC részegységben 1:1 arányban kevertem össze a heptánt az ASA oldattal, míg az MSMPR részegységben további 3:1 antizsolvens:ASA aránynak megfelelő

mennyiségű antiszolvenst tápláltam, így az MSMPR részegységben is zajlott a kristályok és aggregátumok növekedése. A PM\_22 kísérlet eredményének összefoglalása az 24. táblázatban látható.

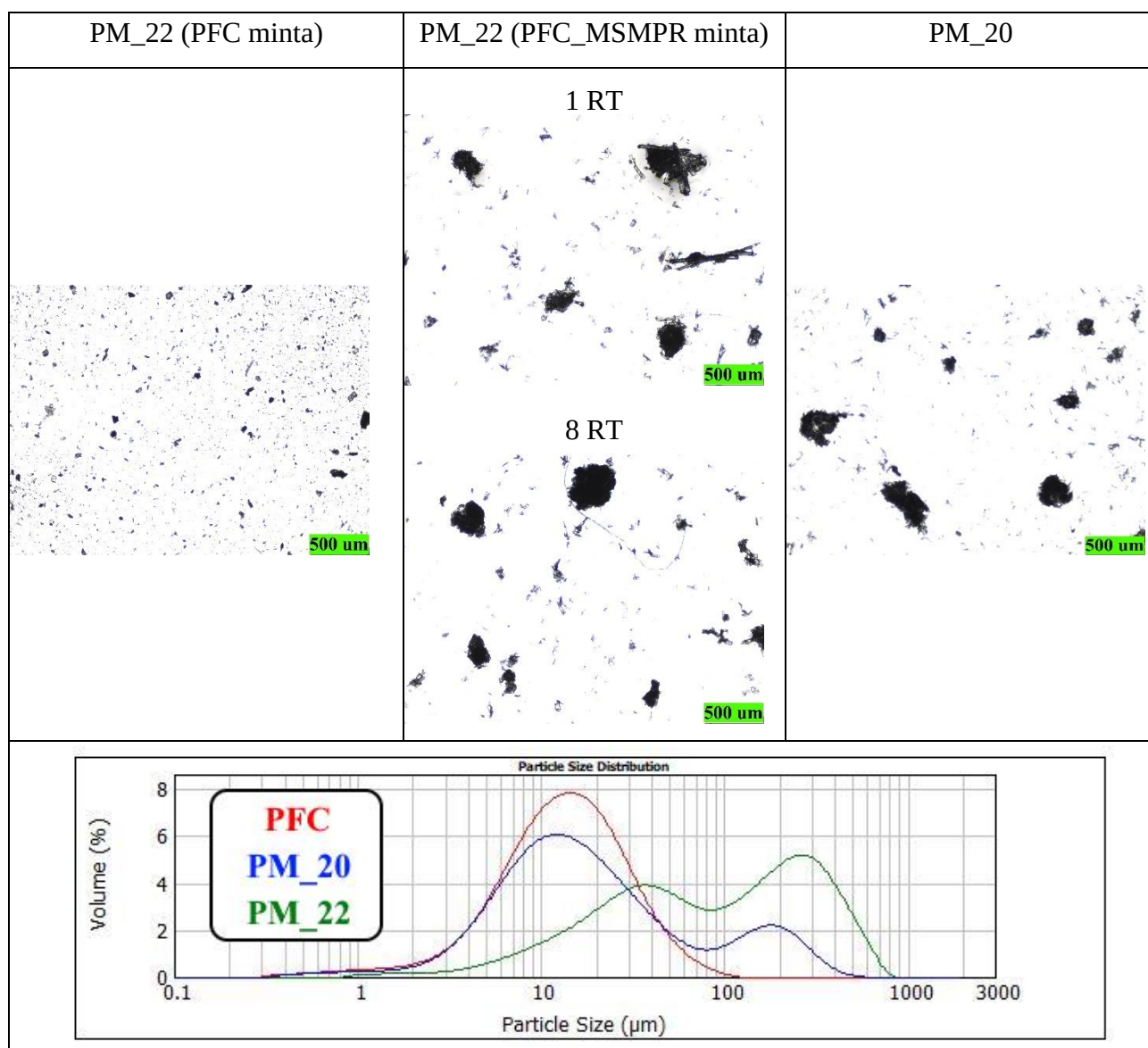
**24. táblázat – A PM\_22 kísérlet eredményei**

| SS elérése [RT] | SA [%]    | PVP K30 [%] | Termelés [%] | Termelékenység [g/h] | Gördülékenység |
|-----------------|-----------|-------------|--------------|----------------------|----------------|
| <b>1</b>        | 0,47±0,03 | 8,89        | 57,6±0,7     | 12,7±0,1             | jó             |

A kísérlet elején a PFC-ből távozó szuszpenzióból vett minta termelése 45,3%. A teljes rendszer átlagos termelése 57,6±0,7%-nak, termelékenysége 12,7±0,1 g/h-nak adódott, ami a korábban 25°C-on végzett kísérletekhez (PM\_20-PM\_21) képest alacsonyabb. Ennek oka feltételezhetően az, hogy a két pontban történő antiszolvens betáplálással megváltozott a kristályosítás mechanizmusa, az aggregáció mellett másodlagos nukleáció és kristálynövekedés is lejátszódhatott a tartálykristályosítóban. Az ASA kristályosítást vizsgáló korábbi tanulmányok azt igazoltak, hogy az MSMPR kristályosító alacsonyabb termeléssel üzemeltethető, például az ultrahangos besugárzással összehasonlítva a kevésbé intenzív kevertség miatt [98]. A termék átlagos SA-tartalma 0,47±0,03%-nak adódott, amely hasonló a kísérlettervben kapott eredményekhez.

A 25. táblázatban összehasonlítom a PFC részegységből, az összekapcsolt rendszerből vett mintáknak, valamint a hasonló körülmények között végrehajtott PM\_20 kísérlet termékének habitusát, szemcseméretét, szemcseméret-eloszlását.

**25. táblázat – A PM<sub>20</sub>, valamint PM<sub>22</sub> kísérlet PFC és PFC-MSMPR kristályosítókól gyűjtött mintáinak mikroszkópos felvételei (4x nagyítás) és szemcseméret-eloszlás görbéi.**



A mikroszkópos képeken látszik, hogy a PFC részegységből vett mintában apró 10-20 µm szemcseméretű oszlopos kristályok találhatók. A termék gyengén kötött agglomerátumokat is tartalmazott, melyek a lézerdiffrakciós mérés során alkalmazott 1 bar hatására szétestek unimodális szemcseméret-eloszlást eredményezve. A PM<sub>20</sub> termék bimodális szemcseméret-eloszlás görbáját vizsgálva látszik, hogy a legnagyobb frakció szemcsemérete megegyezi PFC termék méretével. A másodlagos csúcs az MSMPR-ben képződő apró oszlopos részecskék alkotta aggregátumokhoz tartozik.

A PM<sub>22</sub>-ről készített mikroszkópos képeken jól kivehetően nagyobb méretű kristályok is fellelhetők az aggregátumokban (25. táblázat – PM<sub>22</sub> kísérlet 1 RT mikroszkópos kép). Ebben az esetben tehát a PFC részegységben képződő apró szemcsés termék a feltehetően az MSMPR kristályosítóban növekedő nagyobb méretű részecskék felületére tapadt. Bár egy korábbi publikáció eredményei alapján az

MSMPR kristályosítóban hajlamosak az ASA kristályok az aggregátumképzésre ez a folyamat általában lassú és hosszú (több órás) felfutási idő után áll be az egyensúlyi állapot. Ezzel szemben a PM\_22 kísérletben az aggregátumok képződését a rendszerbe adagolt segédanyag is elősegítette, melynek eredményeként az állandósult állapot 1 RT (13 perc) után beállt.

A PM\_22 kísérlet terméke szintén bimodális szemcseméret-eloszlású. A kisebb méretű kristályfrakció a PM\_20-hoz képest nagyobb, csúcsa 30-40  $\mu\text{m}$ -nél található. A nagyobb méretű frakció csúcsa pedig 200-400  $\mu\text{m}$ -nél. A PM\_22 kísérletben a kristályfrakciók aránya is megváltozott, hiszen a nagyobb méretű frakció nagyobb mennyiségben volt jelen. Az PM\_22 eloszlásgörbe alapján feltételezhetjük, hogy az MSMPR kristályosítóban a kristálynövekedés volt a kedvezményezett folyamat, hiszen a kis és nagy kristályfrakciók mérete egyaránt növekedett, valamint nem található másodlagos nukleációra utaló csúcs az eloszlásgörbéken.

A termék gördülékenységét leíró Hausner arány ( $1,14 \pm 0,01$ ) és Carr-index ( $12,5 \pm 0,7$ ) alapján a termék gördülékenység szempontjából a „jó” osztályba sorolható, miközben termék kioldódása közel hasonló volt a PFC termék kioldódásához (90% ASA kioldódás: 15 perc, 99% ASA kioldódás: 40-50 perc).

Ezen fejezetben bemutatott eljárás ígéretes morfológiamódosítási stratégia lehet, hiszen az eredmények alapján az MSMPR kristályosítóban iniciált alacsony túltelítés növelte az egyedi kristályok méretét, miközben a hozzáadott segédanyag elősegítette azok összetapadását. Az eljárással az MSMPR kristályosítókra jellemző hosszú felfutási idő lerövidíthető, miközben nagy termeléssel és tisztasággal jó technológiai tulajdonságú és kedvező kioldódásprofilú termék állítható elő.

## Összefoglalás

Napjainkban a gyógyszeripari és a gyógyszerkutatással foglalkozó szakemberek egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek a szakaszos technológiákhoz képest gazdaságosabb, megbízhatóbb és stabilabb folyamatos eljárások fejlesztésére. A gyógyszergyártás kiemelkedő fontosságú módszere a kristályosítás, mellyel megfelelő körülmények esetén kívánt tisztaságban és mennyiségben kinyerhető a termék. A folyamatos kristályosítók legelterjedtebben használt típusait – a tartálykristályosító (MSMPR) és a csőkristályosító (pl. PFC) – többnyire önmagukban, vagy MSMPR kristályosítókban álló kaszkád rendszerekben használják. Míg csupán pár tanulmány foglalkozik a különböző típusú kristályosítók összekapcsolásával, emellett többnyire a hatóanyag tiszta oldatából indulnak ki, így nem vizsgálják az eljárás tisztítási hatékonyságát. A szakaszos kristályosításokban sikeresen alkalmazott segédanyagok kristályosítás folyamatos üzembe való átültetéséről szintén nagyon kevés tudományos közlemény értekezik.

Ennek megfelelően kutatómunkám során egy összekapcsolt PFC-MSMPR kristályosító rendszerben végeztem egy folyamatos szintézissel előállított, ASA-tartalmú reakcióelegy folyamatos segédanyagok kristályosítását. Célom a PFC kristályosítóban előállított kis szemcseméretű termék kedvezőtlen technológiai tulajdonságainak javítása az MSMPR kristályosítóba adagolt polimer segédanyag aggregátumképző hatása által, a PFC termékre jellemző gyors kioldódás romlása nélkül. Emellett célul tűztam ki a kristályosítási folyamatparaméterek (hőmérséklet, összadagolási sebesség, hozzáadott segédanyag mennyisége) termék minőségére (szemcseméret, szemcseméret-eloszlás, habitus, SA tartalom, gördülékenység, PVP-K30 tartalom) és mennyiségére (termelés, termelékenység) gyakorolt hatásának kvalitatív és kvantitatív elemzését. Valamint egy további morfológiamódosító stratégián is dolgoztam.

Munkám során több polimer-oldat rendszer hatását is vizsgáltam a keletkező termék morfológiai tulajdonságaira, amelyek közül 0,6 mg/ml koncentrációjú PVP K-30 vizes oldata bizonyult a legjobbnak. Továbbá tanulmányoztam egy rövid kísérletsorozatban folyamatos üzemben az MSMPR kristályosító keverési sebességének és az abban elhelyezett bukógát hatását a termék minőségére és a termékeltétel hatékonyságára.

A PFC-MSMPR rendszerben végzett kísérletek termékeinek szemcseméret-eloszlása bimodális a korábbi, PFC termékek unimodális eloszlásával szemben, amely aggregátumok képződésére utal, míg kis  $p\%$  esetén a termék morfológiája nem változik a PFC termékhez képest. Az aggregálódás mértéke elsősorban a hozzáadott polimer mennyiségétől függ, azonban a termékbe maximálisan 7-8% PVP K-30 tud beépülni. A segédanyag hatására a tús kristályok ( $\sim 10\text{--}20\ \mu\text{m}$ ) mellett különböző méretű aggregátumok ( $\sim 200\text{--}500\ \mu\text{m}$ ) keletkeztek, amely által javult a gördülékenység (elfogadható-kedvező). A fajlagos felület csökkenésével a felületen megkötött szennyező SA mennyisége is csökken ( $0,43\pm 0,17\%$ ) a PFC kísérletek termékeihez képest (rossz gördülékenység,  $\text{SA} = 0,67\pm 0,23\%$ ). A termelés paraméterfüggésének

vizsgálatához a statisztika eszközeit használtam, amely során meghatároztam a termelésre vonatkozó lineáris, redukált modell egyenletét (termelés [%] =  $83,1382 - 0,7128 \cdot z_T [^{\circ}\text{C}]$ ). A redukált egyenlet és a kísérleti tapasztalatok alapján is a hőmérséklet csökkenésével nő a termelés. A kísérletek során 85,1%-os maximális termelést sikerült elérni, valamint a kísérletek során  $65,7 \pm 1,9\%$  ( $25^{\circ}\text{C}$ ) és  $82,0 \pm 2,4\%$  ( $2^{\circ}\text{C}$ ) között változott, míg a termelékenység 7,31-26,5 g/h között ingadozott.

A kísérlettervből levont tapasztalatok alapján egy újabb kísérletet végeztem, amelyben az antiszolvens adagolás a PFC (1x antiszolvens arány) és MSMPR (3x antiszolvens arány) részegységek közötti szétválasztásával értem el a tartálykristályosítóban túltelítést. A túltelítés hatására a PFC-ben keletkező kristályok aggregálódása mellett a kristálynövekedés is dominált, amely hatására nőtt a szemcsék és aggregátumok mérete. Az így kapott termék gördülékenysége a „jó” kategóriába esett, míg a kioldódása a PFC kristályosító kedvező, gyors profiljával jellemezhető.

A dolgozatomban összefoglalt eredmények alapján a PFC és MSMPR kristályosítók kedvező tulajdonságait ötvözve létrehoztam egy olyan integrált kristályosító rendszert, amelyet gyors felfutási idő, magas termelés és alacsony szennyező tartalom jellemez. A PFC-MSMPR rendszerben sikeresen hajtottam végre folyamatos segédanyagok kristályosítást, amely során a korábbi folyamatos csőkristályosítóban előállított termék gördülékenységét több szinttel javítottam („rossz”  $\rightarrow$  „jó”) a kedvező, gyors kioldódást megőrizve.

A vizsgált rendszer alternatívát kínál az ASA egyéb folyamatos kristályosítási módszereire, valamint a szintézis elegy sikeres feldolgozása és a kritikus technológiai tulajdonságnak számító gördülékenység javítása által közelebb hozza a hatóanyag folyamatos *end-to-end* gyártását. A dolgozatom végén bemutatott kicsapószer szétválasztással elért hatékony és kedvező morfológiamódosító hatást a jövőben célokom részletesebben és kiterjedtebben tanulmányozni.

## Irodalomjegyzék

- [1] Cséfalvay E, Deák A, Farkas T, Hanák L, Mika LT, Mizsey P, Sawinsky J, Simándi B, Szánya T, Székely E, Vágó E. *VEGYIPARI MŰVELETEK II. Anyagátadó műveletek és kémiai reaktorok*. 2nd ed., Typotex Kiadó, Budapest, (2012).
- [2] Dévay A. *A gyógyszer technológia alapjai*. Pécs, (2013).
- [3] Ulrich J, Stelzer T. Crystallization. *Cryst. Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol.*, (2011).
- [4] Keserű GM. *A gyógyszer kutatás kémiája*. Akadémiai Kiadó, Budapest, (2011).
- [5] Dirksen JA, Ring TA. Fundamentals of Crystallization: Kinetic Effects on Particle Size Distribution and Morphology. *Chem. Eng. Sci.*, **46**, 2389–427 (1991).
- [6] Ulbert Z. *Kristályosítók dinamikus folyamatainak modellezése és szimulációja*. Veszprémi Egyetem, (2002).
- [7] Nichols G, Byard S, Bloxham MJ, Botterill J, Dawson NJ, Dennis A, Diart V, North NC, Sherwood JD. A review of the terms agglomerate and aggregate with a recommendation for nomenclature used in powder and particle characterization. *J. Pharm. Sci.*, **91**, 2103–9 (2002).
- [8] British Standards Institution. Terminology for nanomaterials. PAS 136:2007. 16 (2007).
- [9] Farkas B, Révész P. *Kristályosítástól a tablettázásig*. Universitas Szeged Kiadó, Szeged, (2007).
- [10] Plumb K. Continuous processing in the pharmaceutical industry: Changing the mind set. *Chem. Eng. Res. Des.*, **83**, 730–8 (2005).
- [11] Hadiwinoto GD, Kwok PCL, Tong HHY, Wong SN, Chow SF, Lakerveld R. Integrated Continuous Plug-Flow Crystallization and Spray Drying of Pharmaceuticals for Dry Powder Inhalation. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **58**, 16843–57 (2019).
- [12] Acevedo D, Peña R, Yang Y, Barton A, Firth P, Nagy ZK. Evaluation of mixed suspension mixed product removal crystallization processes coupled with a continuous filtration system. *Chem. Eng. Process. Process Intensif.*, **108**, 212–9 (2016).
- [13] Balogh A, Domokos A, Farkas B, Farkas A, Rapi Z, Kiss D, Nyiri Z, Eke Z, Szarka G, Örkényi R, Mátravölgyi B, Faigl F, Marosi G, Nagy ZK. *Continuous end-to-end production of solid drug dosage forms: Coupling flow synthesis and formulation by electrospinning*. Vol. 350, (2018).
- [14] Hu C, Shores BT, Derech RA, Testa CJ, Hermant P, Wu W, Shvedova K, Ramnath A, Al Ismaili LQ, Su Q, Sayin R, Born SC, Takizawa B, O'Connor TF, Yang X, Ramanujam S, Mascia S. Continuous reactive crystallization of an API in PFR-CSTR cascade with in-line PATs. *React. Chem. Eng.*, **5**, 1950–62 (2020).
- [15] Hu C, Testa CJ, Wu W, Shvedova K, Shen DE, Sayin R, Halkude BS, Casati F, Hermant P, Ramnath

- A, Born SC, Takizawa B, O'Connor TF, Yang X, Ramanujam S, Mascia S. An automated modular assembly line for drugs in a miniaturized plant. *Chem. Commun.*, **56**, 1026–9 (2020).
- [16] Diab S, Gerogiorgis DI. Design space identification and visualization for continuous pharmaceutical manufacturing. *Pharmaceutics*, **12**, (2020).
- [17] Murphy T, O'Mahony N, Panduru K, Riordan D, Walsh J. Pharmaceutical manufacturing and the quality by design (QBD), process analytical technology (PAT) approach. *2016 27th Irish Signals Syst. Conf. ISSC 2016*, (2016).
- [18] Lee SL, O'Connor TF, Yang X, Cruz CN, Chatterjee S, Madurawe RD, Moore CMV, Yu LX, Woodcock J. Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production. *J. Pharm. Innov.*, **10**, 191–9 (2015).
- [19] Lawton S, Steele G, Shering P, Zhao L, Laird I, Ni XW. Continuous crystallization of pharmaceuticals using a continuous oscillatory baffled crystallizer. *Org. Process Res. Dev.*, **13**, 1357–63 (2009).
- [20] Lai TTC, Cornevin J, Ferguson S, Li N, Trout BL, Myerson AS. Control of Polymorphism in Continuous Crystallization via Mixed Suspension Mixed Product Removal Systems Cascade Design. *Cryst. Growth Des.*, **15**, 3374–82 (2015).
- [21] Yang Y, Nagy ZK. Combined cooling and antisolvent crystallization in continuous mixed suspension, mixed product removal cascade crystallizers: Steady-state and startup optimization. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **54**, 5673–82 (2015).
- [22] Randolph AD. The mixed suspension, mixed product removal crystallizer as a concept in crystallizer design. *AIChE J.*, **11**, 424–30 (1965).
- [23] Eder RJP, Radl S, Schmitt E, Innerhofer S, Maier M, Gruber-Woelfler H, Khinast JG. Continuously seeded, continuously operated tubular crystallizer for the production of active pharmaceutical ingredients. *Cryst. Growth Des.*, **10**, 2247–57 (2010).
- [24] Alvarez AJ, Myerson AS. Continuous plug flow crystallization of pharmaceutical compounds. *Cryst. Growth Des.*, **10**, 2219–28 (2010).
- [25] Eder RJP, Schrank S, Besenhard MO, Roblegg E, Gruber-Woelfler H, Khinast JG. Continuous sonocrystallization of acetylsalicylic acid (ASA): Control of crystal size. *Cryst. Growth Des.*, **12**, 4733–8 (2012).
- [26] Hohmann L, Gorny R, Klaas O, Ahlert J, Wohlgemuth K, Kockmann N. Design of a Continuous Tubular Cooling Crystallizer for Process Development on Lab-Scale. *Chem. Eng. Technol.*, **39**, 1268–80 (2016).
- [27] Chen J, Sarma B, Evans JMB, Myerson AS. Pharmaceutical crystallization. *Cryst. Growth Des.*, **11**,

887–95 (2011).

- [28] Onyemelukwe II, Parsons AR, Wheatcroft HP, Robertson A, Nagy ZK, Rielly CD. The Role of Residence Time Distribution in the Continuous Steady-State Mixed Suspension Mixed Product Removal Crystallization of Glycine. *Cryst. Growth Des.*, **19**, 60–80 (2019).
- [29] Jiang M, Braatz RD. Designs of continuous-flow pharmaceutical crystallizers: Developments and practice. *CrystEngComm*, **21**, 3534–51 (2019).
- [30] Zhang D, Xu S, Du S, Wang J, Gong J. Progress of Pharmaceutical Continuous Crystallization. *Engineering*, **3**, 354–64 (2017).
- [31] Ferguson S, Morris G, Hao H, Barrett M, Glennon B. Characterization of the anti-solvent batch, plug flow and MSMPR crystallization of benzoic acid. *Chem. Eng. Sci.*, **104**, 44–54 (2013).
- [32] Ma Y, Wu S, Macaringue EGJ, Zhang T, Gong J, Wang J. Recent Progress in Continuous Crystallization of Pharmaceutical Products: Precise Preparation and Control. *Org. Process Res. Dev.*, **24**, 1785–801 (2020).
- [33] Wang T, Lu H, Wang J, Xiao Y, Zhou Y, Bao Y, Hao H. Recent progress of continuous crystallization. *J. Ind. Eng. Chem.*, **54**, 14–29 (2017).
- [34] Li J, Lai TTC, Trout BL, Myerson AS. Continuous Crystallization of Cyclosporine: Effect of Operating Conditions on Yield and Purity. *Cryst. Growth Des.*, **17**, 1000–7 (2017).
- [35] Agnew LR, McGlone T, Wheatcroft HP, Robertson A, Parsons AR, Wilson CC. Continuous Crystallization of Paracetamol (Acetaminophen) Form II: Selective Access to a Metastable Solid Form. *Cryst. Growth Des.*, **17**, 2418–27 (2017).
- [36] Said A, Louhi-Kultanen M. Simulation and Empirical Studies of Solvent Evaporation Rates in Vacuum Evaporation Crystallization. *Chem. Eng. Technol.*, **42**, 1452–7 (2019).
- [37] Taboada ME, Palma PA, Graber TA. Crystallization of potassium sulfate by cooling and salting-out using 1-propanol in a calorimetric reactor. *Cryst. Res. Technol.*, **38**, 21–9 (2003).
- [38] Sun Y, Yan L, Fu H, Xiu Z. Salting-out extraction and crystallization of succinic acid from fermentation broths. *Process Biochem.*, **49**, 506–11 (2014).
- [39] Lee S, Lee CH, Kim WS. Anti-solvent crystallization of L-threonine in Taylor crystallizers and MSMPR crystallizer: Effect of fluid dynamic motions on crystal size, shape, and recovery. *J. Cryst. Growth*, **469**, 119–27 (2017).
- [40] Zhang H, Quon J, Alvarez AJ, Evans J, Myerson AS, Trout B. Development of continuous anti-solvent/cooling crystallization process using cascaded mixed suspension, mixed product removal crystallizers. *Org. Process Res. Dev.*, **16**, 915–24 (2012).

- [41] Nagy ZK, El Hagrasy A, Litster J. *Continuous Pharmaceutical Processing*. (2020).
- [42] Tacsí K, Pataki H, Domokos A, Nagy B, Csontos I, Markovits I, Farkas F, Nagy ZK, Marosi G. Direct Processing of a Flow Reaction Mixture Using Continuous Mixed Suspension Mixed Product Removal Crystallizer. *Cryst. Growth Des.*, **20**, 4433–42 (2020).
- [43] Lührmann MC, Timmermann J, Schembecker G, Wohlgemuth K. Enhanced Product Quality Control through Separation of Crystallization Phenomena in a Four-Stage MSMPR Cascade. *Cryst. Growth Des.*, **18**, 7323–34 (2018).
- [44] Kutluay S, Şahin Ö, Ceyhan AA, İzgi MS. Design and optimization of production parameters for boric acid crystals with the crystallization process in an MSMPR crystallizer using FBRM® and PVM® technologies. *J. Cryst. Growth*, **467**, 172–80 (2017).
- [45] Thomas KM, Kwon S, Lakerveld R. Continuous Protein Crystallization in Mixed-Suspension Mixed-Product-Removal Crystallizers. *Cryst. Growth Des.*, **21**, 757–69 (2021).
- [46] Galan K, Eicke MJ, Elsner MP, Lorenz H, Seidel-Morgenstern A. Continuous preferential crystallization of chiral molecules in single and coupled mixed-suspension mixed-product-removal crystallizers. *Cryst. Growth Des.*, **15**, 1808–18 (2015).
- [47] Alvarez AJ, Singh A, Myerson AS. Crystallization of cyclosporine in a multistage continuous MSMPR crystallizer. *Cryst. Growth Des.*, **11**, 4392–400 (2011).
- [48] Li J, Trout BL, Myerson AS. Multistage Continuous Mixed-Suspension, Mixed-Product Removal (MSMPR) Crystallization with Solids Recycle. *Org. Process Res. Dev.*, **20**, 510–6 (2016).
- [49] Benitez-Chapa AG, Nigam KDP, Alvarez AJ. Process Intensification of Continuous Antisolvent Crystallization Using a Coiled Flow Inverter. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **59**, 3934–42 (2020).
- [50] Zhao L, Raval V, Briggs NEB, Bhardwaj RM, McGlone T, Oswald IDH, Florence AJ. From discovery to scale-up:  $\alpha$ -lipoic acid: Nicotinamide co-crystals in a continuous oscillatory baffled crystalliser. *CrystEngComm*, **16**, 5769–80 (2014).
- [51] Jiang M, Papageorgiou CD, Waetzig J, Hardy A, Langston M, Braatz RD. Indirect ultrasonication in continuous slug-flow crystallization. *Cryst. Growth Des.*, **15**, 2486–92 (2015).
- [52] Kügler RT, Kind M. Experimental study about plugging in confined impinging jet mixers during the precipitation of strontium sulfate. *Chem. Eng. Process. Process Intensif.*, **101**, 25–32 (2016).
- [53] Lee CY, Chang CL, Wang YN, Fu LM. Microfluidic mixing: A review. *Int. J. Mol. Sci.*, **12**, 3263–87 (2011).
- [54] Ferguson S, Morris G, Hao H, Barrett M, Glennon B. In-situ monitoring and characterization of plug flow crystallizers. *Chem. Eng. Sci.*, **77**, 105–11 (2012).

- [55] Pirkle C, Foguth LC, Brenek SJ, Girard K, Braatz RD. Computational fluid dynamics modeling of mixing effects for crystallization in coaxial nozzles. *Chem. Eng. Process. Process Intensif.*, **97**, 213–32 (2015).
- [56] Scampavia LD, Blankenstein G, Ruzicka J, Christian GD. A Coaxial Jet Mixer for Rapid Kinetic Analysis in Flow Injection and Flow Injection Cytometry. *Anal. Chem.*, **67**, 2743–9 (1995).
- [57] Somnuk K, Prasit T, Prateepchaikul G. Effects of mixing technologies on continuous methyl ester production: Comparison of using plug flow, static mixer, and ultrasound clamp. *Energy Convers. Manag.*, **140**, 91–7 (2017).
- [58] Ezeanowi N, Pajari H, Laitinen A, Koiranen T. Monitoring the Dynamics of a Continuous Sonicated Tubular Cooling Crystallizer. *Cryst. Growth Des.*, **20**, 1458–66 (2020).
- [59] Furuta M, Mukai K, Cork D, Mae K. Continuous crystallization using a sonicated tubular system for controlling particle size in an API manufacturing process. *Chem. Eng. Process. - Process Intensif.*, **102**, 210–8 (2016).
- [60] Besenhard MO, Neugebauer P, Ho C Da, Khinast JG. Crystal size control in a continuous tubular crystallizer. *Cryst. Growth Des.*, **15**, 1683–91 (2015).
- [61] Rimez B, Conté J, Lecomte-Norrand E, Cognet P, Gourdon C, Scheid B. Continuous-Flow Tubular Crystallization to Discriminate between Two Competing Crystal Polymorphs. 2. Antisolvent Crystallization. *Cryst. Growth Des.*, **18**, 6440–7 (2018).
- [62] Rimez B, Debuysschère R, Conté J, Lecomte-Norrand E, Gourdon C, Cognet P, Scheid B. Continuous-Flow Tubular Crystallization to Discriminate between Two Competing Crystal Polymorphs. 1. Cooling Crystallization. *Cryst. Growth Des.*, **18**, 6431–9 (2018).
- [63] Neugebauer P, Triebel A, Gruber-Woelfler H. Complete chiral resolution in a continuous flow crystallizer with recycle stream. *J. Flow Chem.*, (2021).
- [64] Neugebauer P, Cardona J, Besenhard MO, Peter A, Gruber-Woelfler H, Tachtatzis C, Cleary A, Andonovic I, Sefcik J, Khinast JG. Crystal Shape Modification via Cycles of Growth and Dissolution in a Tubular Crystallizer. *Cryst. Growth Des.*, **18**, 4403–15 (2018).
- [65] Neugebauer P, Khinast JG. Continuous crystallization of proteins in a tubular plug-flow crystallizer. *Cryst. Growth Des.*, **15**, 1089–95 (2015).
- [66] Porru M, Özkan L. Simultaneous design and control of an industrial two-stage mixed suspension mixed product removal crystallizer. *J. Process Control*, **80**, 60–77 (2019).
- [67] Capellades G, Joshi PU, Dam-Johansen K, Mealy MJ, Christensen T V., Kiil S. Characterization of a Multistage Continuous MSMPR Crystallization Process Assisted by Image Analysis of Elongated Crystals. *Cryst. Growth Des.*, **18**, 6455–69 (2018).

- [68] Desiraju GR. Crystal engineering: A holistic view. *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **46**, 8342–56 (2007).
- [69] Gao Z, Wu Y, Gong J, Wang J, Rohani S. Continuous crystallization of  $\alpha$ -form L-glutamic acid in an MSMR-Tubular crystallizer system. *J. Cryst. Growth*, **507**, 344–51 (2019).
- [70] Koyama M, Kudo S, Amari S, Takiyama H. Development of novel cascade type crystallizer for continuous production of crystalline particles. *J. Ind. Eng. Chem.*, **89**, 111–4 (2020).
- [71] Liu WJ, Ma CY, Wang XZ. Novel impinging jet and continuous crystallizer design for rapid reactive crystallization of pharmaceuticals. *Procedia Eng.*, **102**, 499–507 (2015).
- [72] Hussain MN, Jordens J, John JJ, Braeken L, Van Gerven T. Enhancing pharmaceutical crystallization in a flow crystallizer with ultrasound: Anti-solvent crystallization. *Ultrason. Sonochem.*, **59**, (2019).
- [73] Prasad R, Dalvi S V. *Sonocrystallization: Monitoring and controlling crystallization using ultrasound*. Vol. 226, Chemical Engineering Science, (2020).
- [74] Belca LM, Ručigaj A, Teslić D, Krajnc M. The use of ultrasound in the crystallization process of an active pharmaceutical ingredient. *Ultrason. Sonochem.*, **58**, (2019).
- [75] Fang C, Tang W, Wu S, Wang J, Gao Z, Gong J. Ultrasound-assisted intensified crystallization of L-glutamic acid: Crystal nucleation and polymorph transformation. *Ultrason. Sonochem.*, **68**, 105227 (2020).
- [76] Vancleef A, Seurs S, Jordens J, Van Gerven T, Thomassen LCJ, Braeken L. Reducing the induction time using ultrasound and high-shear mixing in a continuous crystallization process. *Crystals*, **8**, (2018).
- [77] Hussain MN, Jordens J, Kuhn S, Braeken L, Van Gerven T. Ultrasound as a tool for polymorph control and high yield in flow crystallization. *Chem. Eng. J.*, **408**, 127272 (2021).
- [78] Shtukenberg AG, Lee SS, Kahr B, Ward MD. Manipulating crystallization with molecular additives. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, **5**, 77–96 (2014).
- [79] Singh MK, Tiwari VS. Uncovering the Mode of Action of Solvent and Additive Controlled Crystallization of Urea Crystal: A Molecular-Scale Study. *Cryst. Growth Des.*, **15**, 3220–34 (2015).
- [80] Gao Z, Rohani S, Gong J, Wang J. Recent Developments in the Crystallization Process: Toward the Pharmaceutical Industry. *Engineering*, **3**, 343–53 (2017).
- [81] Teychené S, Rodríguez-Ruiz I, Ramamoorthy RK. Reactive crystallization: From mixing to control of kinetics by additives. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **46**, 1–19 (2020).
- [82] Song RQ, Cölfen H. Additive controlled crystallization. *CrystEngComm*, **13**, 1249–76 (2011).
- [83] Pfund LY, Price CP, Frick JJ, Matzger AJ. Controlling pharmaceutical crystallization with designed polymeric heteronuclei. *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 871–5 (2015).

- [84] Padrela L, Zeglinski J, Ryan KM. Insight into the Role of Additives in Controlling Polymorphic Outcome: A CO<sub>2</sub>-Antisolvent Crystallization Process of Carbamazepine. *Cryst. Growth Des.*, **17**, 4544–53 (2017).
- [85] Nokhodchi A, Bolourtchian N, Dinarvand R. Dissolution and mechanical behaviors of recrystallized carbamazepine from alcohol solution in the presence of additives. *J. Cryst. Growth*, **274**, 573–84 (2005).
- [86] Lu J, Wang XJ, Ching CB. Effect of additives on the crystallization of lysozyme and chymotrypsinogen A. *Cryst. Growth Des.*, **3**, 83–7 (2003).
- [87] Hekmat D, Hebel D, Joswig S, Schmidt M, Weuster-Botz D. Advanced protein crystallization using water-soluble ionic liquids as crystallization additives. *Biotechnol. Lett.*, **29**, 1703–11 (2007).
- [88] Kaialy W, Larhrib H, Chikwanha B, Shojaee S, Nokhodchi A. An approach to engineer paracetamol crystals by antisolvent crystallization technique in presence of various additives for direct compression. *Int. J. Pharm.*, **464**, 53–64 (2014).
- [89] Wen H, Morris KR, Park K. Synergic effects of polymeric additives on dissolution and crystallization of acetaminophen. *Pharm. Res.*, **25**, 349–58 (2008).
- [90] Guo S, Ward MD, Wesson JA. Direct visualization of calcium oxalate monohydrate crystallization and dissolution with atomic force microscopy and the role of polymeric additives. *Langmuir*, **18**, 4284–91 (2002).
- [91] Jung T, Kim WS, Kyun Choi C. Crystal structure and morphology control of calcium oxalate using biopolymeric additives in crystallization. *J. Cryst. Growth*, **279**, 154–62 (2005).
- [92] Powell KA, Saleemi AN, Rielly CD, Nagy ZK. Monitoring Continuous Crystallization of Paracetamol in the Presence of an Additive Using an Integrated PAT Array and Multivariate Methods. *Org. Process Res. Dev.*, **20**, 626–36 (2016).
- [93] Eder RJP, Schmitt EK, Grill J, Radl S, Gruber-Woelfler H, Khinast JG. Seed loading effects on the mean crystal size of acetylsalicylic acid in a continuous-flow crystallization device. *Cryst. Res. Technol.*, **46**, 227–37 (2011).
- [94] Besenhard MO, Neugebauer P, Scheibelhofer O, Khinast JG. Crystal engineering in continuous plug-flow crystallizers. *Cryst. Growth Des.*, **17**, 6432–44 (2017).
- [95] Savvopoulos S V., Hussain MN, Van Gerven T, Kuhn S. Theoretical Study of the Scalability of a Sonicated Continuous Crystallizer for the Production of Aspirin. *Ind. Eng. Chem. Res.*, (2020).
- [96] Rimez B, Septavaux J, Debuysschère R, Scheid B. The creation and testing of a fully continuous tubular crystallization device suited for incorporation into flow chemistry setup.pdf. (2019).
- [97] Rimez B, Septavaux J, Scheid B. The coupling of in-flow reaction with continuous flow seedless

tubular crystallization. *React. Chem. Eng.*, **4**, 516–22 (2019).

- [98] Nagy B, Szilágyi B, Domokos A, Tacsí K, Pataki H, Marosi G, Nagy ZK, Nagy ZK. Modeling of pharmaceutical filtration and continuous integrated crystallization-filtration processes. *Chem. Eng. J.*, **413**, 127566 (2021).
- [99] Tacsí K, Joó Á, Pusztai É, Domokos A, Zsombor Nagy K, Marosi G, Pataki H. Process Intensification Development of a triple impinging jet mixer for continuous antisolvent crystallization of acetylsalicylic acid reaction mixture. *Chem. Eng. J.* **165**, 1–11 (2021).
- [100] Fogel J, Epstein P, Chen P. Simultaneous high-performance liquid chromatography assay of acetylsalicylic acid and salicylic acid in film-coated aspirin tablets. *J. Chromatogr. A*, **317**, 507–11 (1984).
- [101] Tacsí K. Budapesti Műszaki és Gazdsagtudományi Egyetem, 2019.