



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar

Karvedilol segédanyagok kristályosítása

TDK dolgozat

Készítette: Forján Lilla
Vegyészmérnök BSc. hallgató

Témavezető: Dr. Pataki Hajnalka
Egyetemi adjunktus

Konzulens: Szabó-Tacsi Kornélia
Vegyészmérnök PhD hallgató

Budapest, 2022

TARTALOMJEGYZÉK:

1.	Bevezetés.....	3
2.	Szakirodalmi áttekintés	4
2.1.	Kristályosítás művelete, alapfogalmak.....	4
2.2.	Segédanyag heterogén kristályosítás	7
2.2.1.	Polimer segédanyag használata	8
2.3.	Karvedilol hatóanyag kristályosítása.....	9
2.4.	Szakirodalomból levont következtetések	11
3.	Kísérleti anyagok és módszerek.....	12
3.1.	Felhasznált hatóanyag.....	12
3.2.	Felhasznált segédanyagok és oldószer	12
3.3.	A reaktor felépítése.....	13
3.4.	Előkísérletek.....	13
3.5.	Az egyensúlyi oldhatóság meghatározásának menete.....	14
3.6.	Kísérletterv megvalósítása.....	14
3.6.1.	Kísérletsorozat az oltás szerepének vizsgálatára	15
3.7.	Vizsgálati módszerek.....	16
3.7.1.	Inverz mikroszkóp vizsgálatok.....	16
3.7.2.	Pásztázó elektronmikroszkóp (SEM) vizsgálatok	16
3.7.3.	Áramlásos kamerás szemcseméret mérés.....	16
3.7.4.	UV-Vis spektrometriás vizsgálatok.....	17
3.7.5.	Röntgen por-diffrakciós (XPRD) vizsgálatok	18
3.7.6.	Tömörödés vizsgálat.....	18
4.	Kísérleti eredmények és kiértékelésük.....	20
4.1.	Polimer hatásának általános feltérképezése.....	20
4.2.	Oldhatósági kísérletek	22
4.3.	Kísérletterv kiértékelése	22

4.3.1.	Termelés értékelése.....	23
4.3.2.	Szemcsealak és szemcseméret értékelése	27
4.3.3.	Mintaösszetétel	31
4.4.	Oltás hatásának vizsgálata	32
5.	Összefoglalás.....	36
6.	Hivatkozásjegyzék	39

1. BEVEZETÉS

A kristályosítás a hatóanyaggyártásának utolsó lépése, mely határterületet képez a gyógyszer-szintézis, és -készítménytechnológia között. Fontos elválasztási és tisztítási eljárás, amelyet a finomkémiai, élelmiszer- és gyógyszeriparban sokféle anyag előállítására alkalmaznak. Becslések szerint a gyógyszeriparban a kismolekulás hatóanyagok mintegy 70-80%-a legalább egy kristályosítási lépésen keresztül megy a gyártási folyamat során. A kristályszerkezet, a részecske alak, -méret, -méreteloszlás szabályozása kulcsfontosságú, mivel ezek befolyásolhatják a későbbi műveleteket, például a szűrést, szárítást, őrlést és formulálást, valamint hatással lehetnek az oldódási sebességre és a hatóanyag oldhatóságra. A kristályosodási folyamat kontrollálásához elengedhetetlen a hatóanyag oldhatósági tulajdonságainak és a kristályosítás kinetikájának ismerete a folyamatparaméterek függvényében. Megfelelő kristályosítással hatékony gyártási folyamatok valósíthatók meg, a formulálási lépések száma leeredukálható, ezzel együtt a készítmény specifikus tulajdonságai jól befolyásolhatók, melyek lényegesen növelik a végtermék értékét. A gyógyszerhatóanyagok segédanyag (pl. polimer) jelenlétében történő kristályosítása során kedvezőbb fizikai tulajdonságok érhetők el, mivel módosíthatja a kristályosodás mechanizmusát. A segédanyagok alkalmazásával a kristályosítás folyamatparamétereinek változtatásán túl lehetőség nyílik az oldódási tulajdonságok javítására, akár közvetlenül tablettázható kristályos hatóanyag előállítására, vagy éppen a kristályosodást gátló komponensként a készítmény stabilitásának javítására. Ezen innovatív kutatás irány hatékonyabb és gazdaságosabb gyártástechnológiák megvalósítását teszi lehetővé.

A Tudományos Diákköri kutatásom fókuszában egy olyan segédanyag-os kristályosítás vizsgálata állt, melyben egy kiválasztott hatóanyag-polimer kombinációban tanulmányoztam a segédanyag kristályosításban betöltött szerepét a folyamatparaméterek függvényében. Céloom a kristályos hatóanyag kedvezőbb technológiai feldolgozhatóságának elérése megfelelő termelés mellett, az ehhez szükséges folyamatbeállítások és mechanizmusok tanulmányozása, a segédanyag hatásainak feltérképezése és megértése.

2. SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Kristályosítás művelete, alapfogalmak

A kristályosítás egy olyan egyensúlyi anyagátadási művelet, amely során folyadékhalmazállapotú komponenselegyből szilárd halmazállapotú anyagot választunk ki, választunk el. [1] A kristályban az építőelemek (atomok, ionok vagy molekulák) szabályos elrendeződésben, ún. térrácsban helyezkednek el és krisztallográfiai szemlélet alapján végtelen periodikusan ismétlődő egységből (elemi cellák) épül fel.

Elengedhetetlenek a kristályok meghatározott kémiai és fizikai tulajdonságai, hiszen ezek nagymértékben befolyásolják a termékek biológiai egyenértékűségét, egy hatóanyag felszívódását, valamint a belőlük készült szilárd gyógyszerforma stabilitását, porreológiai tulajdonságát. A kristályosítás ezentúl meghatározó olyan problémákban is, mint bizonyos anyagok oldatból történő újrahasznosítása; környezetszennyező anyagok elkülönítése vagy bizonyos nyersanyagok feldolgozása. Ezek tudatában belátható, hogy a kristályosítás művelete számos iparágban meghatározó szerepű, gyógyszeripari jelentősége pedig a különféle kristályszerkezetek szabadalmaztathatósága, a hatóanyag biohasznosulása és technológiai feldolgozhatósága miatt igen nagy.

A tútelítés a kristályosítási folyamat hajtóereje, amely mindig az egyensúlyinál nagyobb koncentrációra utal. A tútelítettség mértékének kifejezésére több definíciót is használ a szakirodalom, így beszélhetünk például abszolút, illetve relatív tútelítettségről.

Abszolút tútelítettség: $\Delta c = c - c^*$ (1)

Tútelítési arány: $S = \frac{c}{c^*}$ (2)

,ahol c^* az egyensúlyi telítési koncentráció [g/g], c az oldat valódi koncentrációja [g/g].

A kristályos anyag képződését a tútelítésből adódó hajtóerő teszi lehetővé, ami az oldat és a kristály kémiai potenciál különbségéből adódik, amint újra eléri a rendszer az egyensúlyi állapotot a kiválás megszűnik.[2] A kristálykiválás további feltétele, hogy a rendszerben ún. kristályosodási centrumok vagy „góccok” legyenek jelen. Tehát első lépés a gócképződés, majd ezt követően a kristálynövekedés indul meg, ahol a hatóanyagmolekulák a már meglévő kristályokhoz kapcsolódnak, ezáltal a szemcseméret növekszik. A gócképződés (nukláció) az a jelenség, amelynek során instabil állapotú egyfázisú rendszerben az anyafázistól elkülönülnek

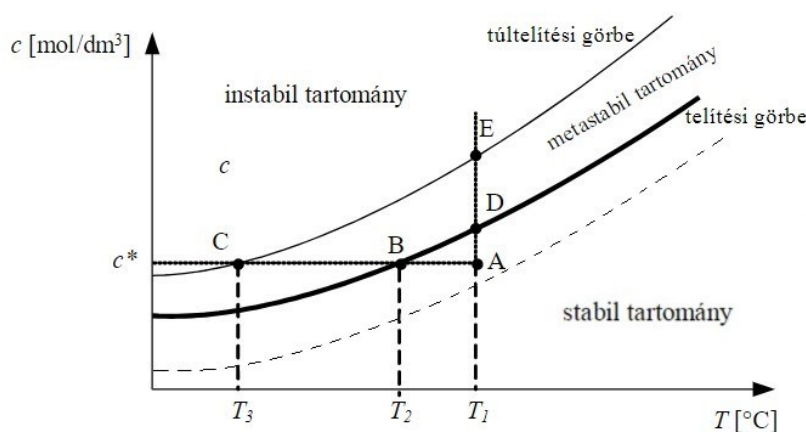
egy stabilis új fázis apró részecskéi, azaz kialakulnak a kristálygócok. [3] Kétféle gócképződést különböztetünk meg, az elsődleges – és a másodlagos típusút. Elsődleges gócképződéskor a rendszer nem tartalmaz kristályos komponenst. Ennek egyik fajtája a *homogén elsődleges gócképződés*, ekkor lassú, spontán kristályosodás történik teljesen tiszta oldatból, ez ideális esetként a gyakorlatban sosem megvalósítható. Gyakori az *elsődleges gócképződés heterogén változata*, ilyenkor nem kristályos külső szennyező (pl. segédanyag) idézi elő a kristályképződést. *Másodlagos gócképződéskor* a rendszerben a hatóanyaggal kémiai azonos kristályos anyag indukálja a kristályképződést; ennek tipikus esete az oltás (ekkor célzottan juttatunk szilárd fázist a túltelített oldatba).^{[4][5]} Mind a gócképződés mind pedig a kristálynövekedés mechanizmusa befolyásolható a túltelítettség mértékével, s ezáltal a keletkező kristályok mennyisége és mérete, vagy adagolhatósági tulajdonságai is. Nagy túltelítettség esetén a gócképződés dominál, így sok kisméretű kristály keletkezik. Ezzel szemben kisebb túltelítés mellett a gócképződés és kristálynövekedés sebessége kiegyenlítettebb, a keletkező termék nagyobb méretű lesz.

További meghatározó jelenségek a kristályosítás során az agglomeráció, aggregáció, illetve a kristályok tördelődése. Az előbbi két kifejezés pontos jelentése sokszor összecsérélve szerepel a tudományos életben is, az általam használt definíciók a következők: az agglomerátum egy laza szemcsehalmoz olyan részecskék alkotják, melyek sarkaik és széleik érintkezése révén lazán kapcsolódnak egymáshoz, könnyen diszpergálhatók, vagyis az oldatban könnyű szétoszlatni különálló egységekre. Az aggregátum pedig olyan részecskék együttese, amelyek erősebben kapcsolódnak egymáshoz összeolvadás vagy növekedés által, és nehezen diszpergálhatóak.^[6]

A kristályrendszerek fontos jellemzője a **polimorfia**, ezalatt olyan anyagokat értünk, melyeknek kémiai összetétele azonos, de kristályszerkezete különböző, ezáltal fizikai és farmakokinetikai tulajdonságai eltérhetnek egymástól. Az olyan kristályos szerkezeteket, ahol oldószermolekulák beépülésével kémiai összetételben is különbözőek lehetnek a kristályrácsok szolvát kristálmódosulatoknak nevezzük. A polimorf módosulatok fizikai-kémiai tulajdonsága (pl. kristályhabitus, keménység, elektrosztatikus feltöltődés, mágneses és fénytörési tulajdonságok, olvadáspont, hőkapacitás, sűrűség, oldhatóság és oldódási sebesség), ezáltal szűrhetősége, tömöríthetősége, tablettázhatósága eltérő lehet, a különböző formák biológiai hatékonysága szintén különbözhet. Míg a polimorf állapot a kristály belső szerkezetére utal, addig a **habitus** a külső szerkezetet írja le, a morfológia pedig ezek

össességét jelenti, így többek között a szemcse alakot és méretet, illetve a szemcseméret-eloszlást határozza meg.^[7]

Az oldat telítettség állapotát a telítési (egyensúlyi) és túltelítési görbével jellemezzük (1. Ábra). Az egyensúlyi telítési görbe alatti terület az ún. stabil tartomány, ahol a rendszer alultelített, így nem játszódik le kristálykiválás. Az egyensúlyi telítési görbe és a túltelítési görbe közti tartomány a metastabil zóna, ennek szélessége a kristályosítás körülményei függvényében változhat, a kristálygócképződés mindig ezen tartomány szélén, a túltelítési görbén indul meg. Az instabil tartományban, adott hőmérsékleten az oldat koncentrációja meghaladja az egyensúlyi telítési koncentrációt instabil állapotba kerül a rendszer és spontán gócképződést, majd kristálynövekedést tapasztalunk.



1. Ábra: Telítési és túltelítési diagram

A kristályosítási eljárások a c - T diagramon való elmozdulás alapján is elkülöníthetők, így változtathatjuk a hőmérsékletet, a koncentrációt vagy tologathatjuk a telítési görbét. Ennek megfelelően az oldat túltelítése történhet hűtéssel (1. Ábra: Telítési és túltelítési diagramán az ABC szakasz jelöli), bepárlással (1. Ábra: Telítési és túltelítési diagramán az ADE szakasz mutatja), sóképzéssel (1. Ábrán a szaggatott vonal jelöli), illetve antiszolvens adagolással (1. Ábrán a szaggatott vonal jelöli). A legelterjedtebb módszer a hűtéses kristályosítás, melyet én is alkalmaztam a kísérleteim során, így a továbbiakban ezt ismertetem részletesen.

Hűtéses kristályosítás esetén az ábrán jelölt T_1 hőmérsékleten A pontból indulva az alultelített rendszer hűtésekor elérjük a B pontot, ez az egyensúlyi telített állapot. További hűtés során a metastabil tartományon keresztül jutunk a C ponthoz, mely a túltelítési görbén helyezkedik el, itt megkezdődik a kristálykiválás.^[3] Ezt a módszert olyan esetben célszerű alkalmazni, amikor a vizsgált rendszer egyensúlyi telítési görbéje meredek lefutású. A hűtés sebessége és a beállított hűtési profil közvetlen hatással van a gócképződés és a

kristálynövekedés kinetikájára, ezáltal a termék kristályméretére is. A megfelelő beállítás feltétele a kristályosított anyagi tulajdonság és a kristályosítási paraméterek közötti kapcsolat feltérképezése.^[8] Általánosan megállapítható, hogy lassú hűtési sebesség esetén kevesebb, de nagyobb kristály keletkezik, közel a termodinamikai egyensúlyhoz. Ezzel szemben gyors hűtési sebesség mellett spontán módon nagyobb túltelítésnél kezdődik a nukleáció ezáltal több apró kristály képződik, mint lassabb hűtés esetén.^[9] További meghatározó paraméter a keverő fordulatszáma és geometriai kialakítása. Fontos az optimális kevertetés, hiszen túl nagy fordulatszám mellett a kivált kristályok töredezhetnek, illetve a gócképződés sebessége is változhat. Túl kicsi fordulatszám esetén a rendszer inhomogenitása, azaz a túltelítés mértéke a kristályosítón belül eltérő lehet, ami különböző méretű szemcsefrakciók kialakulását eredményezheti. A termék tulajdonságait a rendszerbe jutó direkt és indirekt szennyeződések, az oltókristályok minősége és mennyisége is befolyásolhatják.^[10]

2.2.Segédanyag heterogén kristályosítás

Idegen molekulák, mint például az adalékanyagok vagy szennyeződések, jelentős mértékben befolyásolhatják a kristály habitusát azáltal, hogy segítik (promoter)^[11], vagy éppen gátolják (inhibitor) ^[12] egyes kristályfelületek növekedését. Az adalékanyagok lehetnek egy megelőző reakciólépés melléktermékei, vagy célzottan bejuttatott anyagok, mellyel meghatározott morfológia elérése a cél. Az előbb felsoroltak összességében szennyező anyagoknak tekinthetők, segédanyagként dolgozatomban olyan készítménytechnológiai anyagokra hivatkozom, melyek szándékosan kerülnek a rendszerbe, és általuk a kristályosítás folyamatában valamilyen változás elérése a cél. A kulcsfontosságú tényezők, melyek meghatározzák a segédanyag nukleáció módosító képességét, az az oldott anyaggal való kölcsönhatásának erőssége (amely sztérikus, entrópikus vagy energetikai hatásokon alapulhat) és az önasszociáció mértéke. Amennyiben a segédanyag-segédanyag kölcsönhatások túl erősek, akkor az oldott molekulákkal való kölcsönhatásuk és így az oldott anyag nukleációjára gyakorolt hatásuk minimálisra csökken. Ha az adalékanyagnak alacsony az affinitása az oldott anyaghoz, a segédanyag részecskék kikerülnek az oldott anyag klaszter belsejéből, és legfeljebb csak késleltetik a nukleációt. Az oldott anyaghoz nagy affinitású adalékanyagok az oldott molekulák köré strukturálódnak ezzel, amennyiben nagy méretű a segédanyag teljesen meggátolja a nukleációt, míg a kisebb adalékanyagok akkor képesek erre, ha beépülnek az oldott anyag rácsába.^[13]

Két fő csoportra oszthatjuk a segédanyagokat aszerint, hogy vízben oldhatók (funkcionális mátrix), vagy oldhatatlanok (szerkezeti mátrix). Az előbbi kategória három további csoportra bontható, így beszélhetünk a nukleációt befolyásoló hatásról, a kristálynövekedést megváltoztató jelenségről, illetve a nem klasszikus kristályosításról.^[14]

A gyógyszerhatóanyagok kristályosításánál gyakran alkalmazott segédanyagok az ún. „Tailor made” segédanyagok^[15], ezek szerkezetileg hasonlóak a kristályosítandó anyaghoz.^[16] További sokszor használt segédanyagok a különböző polimerek (polivinil-pirrolidon^[17–19], hidroxipropil-metil-cellulóz^[20], hidroxipropil-cellulóz^[21], polietilén-glikol^[22], polipropilén-glikol^[23], polietilén-polipropilén-glikol^[24], polimetakrilsav származék^[25]) felületaktív anyagok (Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80^[26] és Trioton X-100)^[27], illetve kis molekulatömegű szerves és szervetlen vegyületek^[12].

2.2.1. Polimer segédanyag használata

Napjainkban a segédanyagok kristályosítás témakörén belül nagy népszerűségnek örvend a polimerek alkalmazása. A polimerek, mint segédanyagok, komplex kristályosodási folyamatokat irányító mechanizmusai a körülményektől függően többfélék is lehetnek. Összességében elmondható, hogy a polimer képes a kristályosodási folyamatok közvetlen szabályozására, elősegítheti vagy éppen gátolhatja a gócképződést, lehetővé tehet szelektív polimorf kristályosítást^[28], illetve másodlagos kötések kialakításával aggregációt, vagy bizonyos kristálylapok növekedési sebességét módosítva egyedi kristályhabitus megjelenését idézheti elő. A polimerek nukleációt módosító hatásuknál lehetséges az az eset, amikor a gócképződés a gél polimerhálójában történik, így szabályozhatja a kristályosítandó molekulaklaszterek nagyságát, csökkentheti a gócképződési sebességet, növelheti a kristálykiváláshoz szükséges indukciós időt. Másrészt az oldatban jelen lévő szabad makromolekulák leárnyékolhatják a kristályok meghatározott felületeit, gyenge másodrendű kötésekön keresztül, így befolyásolhatják a későbbi kristálynövekedést^[29]. Amennyiben a polimerek szilárd formában is jelen vannak a rendszerben közvetlen gócképzőként csökkenthetik az indukciós időt, pórusos szerkezettel irányíthatják a kristályosodó anyag szemcseméretét, továbbá javíthatják technológiai feldolgozhatóságát. A polimerek, a kristályosodó anyag és az oldószer közötti kölcsönhatások nagyon egyediak, így a segédanyagok hatásának feltérképezésében kiemelt szerepe van ezen kölcsönhatások minőségének és mennyiségének.

A továbbiakban néhány példát szeretnék bemutatni polimer segédanyagok kristályosításra. H. Lee és J. Lee kimutatta, hogy a celecoxib (nem szteroid gyulladáscsökkentő) PVP-indukált kristályosítása javítja a hatóanyag biológiai hozzáférhetőségét, stabilitását és feldolgozhatóságát.^[30] Bae és J. Lee a polietilénimin (PEI) hatását vizsgálta a kristályok részecskemorfológiájára az eprosartán (a magas vérnyomás kezelésére használt gyógyszer) kristályosítása során.^[31] A PEI jelenléte a kristályosítás alatt a kis primerkristályok nagyobb aggregátumokká való önszerveződését idézte elő a kristálypolimorf megváltoztatása nélkül, ami javította gyógyszeripari felhasználhatóságát. A kristályméret jelentős csökkentésére példa Eral és munkatársai módszere, melyet a vízben nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagok esetére dolgoztak ki.^[32] Egy biokompatibilis (alginát hidrogél) kompozitba ágyazott módszert mutattak be egy modell hidrofób gyógyszer – a fenofibrát (koleszterinszintet csökkentő gyógyszer) – kristályméretének és morfológiájának szabályozására. Az alkalmazott technikával az alginát-hidrogélek biobarát jellegéből adódóan, a beállítható szubmikrométeres kristályméret és a gyógyszer nagy töltési kapacitása miatt a javasolt kompozit anyag potenciálisan szolgálhatna végső gyógyszerformulaként.

A készítménytechnológiai segédanyagok kristályosítási folyamatokban való alkalmazásának számos pozitív hatása lehet a kristályos termék fizikai tulajdonságaira. Ezen segédanyagok végtermékben való megjelenése nem jelent problémát hiszen a gyógyszer technológia egy későbbi szakaszában (granulálás, homogenizálás) egyébként is hozzáadásra kerülnének. ^[41]

2.3. Karvedilol hatóanyag kristályosítása

Számos tanulmány foglalkozik a karvedilol szakaszos kristályosításának feltárásával. Így például Tapas és csapata kidolgozta a karvedilol szférikus aggregálódását segédanyag jelenlétében.^[33] Megállapították, hogy az Inutec SP1 polimer alkalmazása jelentősen javította a hatóanyag mikroszkópikus tulajdonságait és a kioldódási sebességet.

Egy másik kutatásban pedig bebizonyították, hogy kioldódást követően az amorf karvedilol PVP K30 polimer jelenlétében stabilan oldatban marad.^[34] Tehát ekkor egyrészt a kristályosítás indukciós idejének gátlása valósul meg, másrészt mivel a polimer fokozza a karvedilol oldhatóságát, így jelentősen javul a hatóanyag biohasznosulása, ezzel pedig a további készítménytechnológiai lépéseket pozitívan befolyásolja.

A Szerves Kémia és Technológia Tanszéken készült egy korábbi tanulmány, mely dolgozatom egyik előzményének tekinthető. Ekkor a karvedilol kicsapását kombinált oldószeres és hűtési kristályosítással végezték különböző molekulatömegű PVP jelenlétében.^[35] A kristályfelületre adszorbeált kis mennyiségű PVP pozitívan befolyásolta a kristályformát és a termékek kiváló gördülékenységet idézte elő.

Kutatásom másik előzménye Dr. Pataki Hajnalka doktori értekezése, ahol többek között karvedilol etanolos hűtési kristályosítását különféle készítménytechnológiai segédanyagok (PVP, HPMC, HPC, LMH, SLS, mannit, szorbit) jelenlétében vizsgálta.^[36] A valós idejű Raman spektrometriás elemzések alapján a kristályosodás gátlását polivinil-pirrolidon (PVP-K12, PVP-K30, PVP-K90), hidroxipropil-metilcellulóz és mannit, míg a kristályosodás lassítását hidroxipropil-metilcellulóz és nátrium-lauril-szulfát esetén figyelte meg. A hatóanyag kristályszerkezetének változását csupán LMH esetében tapasztalta, ahol bizonyította a termékben kis mennyiségű termodinamikailag stabil Form I módosulat jelenlétét. A termékek porreológiai jellemzőiben a legkedvezőbb változást a polivinil-pirrolidon idézte elő, amikor a segédanyag nélkül kristályosított karvedilol Form II rossz gördülékenységű tús kristályai helyett, gömbszerű jól gördülő aggregátumok alakultak ki.

A dolgozatban további kutatást közölt a karvedilol, famotidin és donepezil HCl hatóanyagok hűtési kristályosodásáról, ahol megállapította, hogy a polivinil-pirrolidon formulációs segédanyag molekulatömegének növekedésével egyre jelentősebb a kristályosodást gátló hatása. A polimer kristálynövekedést orientáló hatása az oldatban kialakuló polimerláncok nagyságától és a statisztikus hálópontok számától függően változik. Továbbá erősebb hatóanyag-segédanyag kölcsönhatások esetén kiválóan formulálható gömbszerű kristályaggregátumok kialakulásához vezet.

A famotidin hűtési kristályosítása során kis mennyiségű, különböző molekulatömegű polivinil-pirrolidonnal sikeresen előállította a hatóanyag termodinamikailag stabil Form A módosulatát, kiváló gördülési tulajdonságokkal rendelkező aggregátumként. A polimer molekulatömegének és mennyiségének növelése a másodlagos göcképződés elősegítése révén egy kisebb és egy nagyobb szemcseméretű frakció kialakulásához vezetett, ahol a két frakció aránya a polimer koncentrációjának növelésével a kisebb szemcseméret felé tolódott el.

2.4.Szakirodalomból levont következtetések

Gyógyszeripari környezetben a gazdaságosság és a hatósági előírásoknak való megfelelés érdekében nagy jelentősége van a költségek minimalizálásának, illetve az energia- és környezetkímélő megoldásoknak. A gyógyszeriparban a szilárd hatóanyag tisztítására és elválasztására számos esetben kristályosítási eljárást alkalmaznak. A kristályosítás körülményeinek helyes megválasztásával befolyásolható az előállított hatóanyag kristályszerkezete, szemcsemérete és szemcseméret-eloszlása, ami lehetőséget adhat akár bizonyos költséges feldolgozási műveletek (pl. granulálás) kiváltására. A gyártási sor lerövidítésével csökkent az anyagtranszfer okozta hulladék mennyisége és a hatóanyag kémiai degradációjának kockázata.

A kristálytulajdonságok hatékony szabályozása ugyanakkor napjainkban is nagy kihívást jelent az ipari szakembereknek, legyen szó a gócképződés vagy a kristálynövekedés közvetlen irányításáról. A segédanyagokkal végzett kristályosítási folyamatok innovatív megoldásként ugyancsak kedvező irányba befolyásolhatják a termék minőségét. A megfelelő polimer segédanyag alkalmazása lehetőséget teremt a hatékony gyógyszerkészítésre, ezzel javítva a készítmény technológiai tulajdonságát és a hatóanyag biohasznosulását. A szakirodalomban napjainkban is számos publikáció foglalkozik a segédanyagok kristályosítások mechanizmusának részletesebb megértésével, mely elősegítheti akár hatékony alkalmazásuk későbbi előrejelzését.

Ennek megfelelően kutatómunkám célja karvedilol gyógyszerhatóanyag szakaszos polivinil-pirrolidonos kristályosításának tanulmányozása. Ehhez több aspektusban megfigyeltem az általam használt polimer hatóanyagra kifejtett hatását. Vizsgáltam a polimer mennyiség függvényében az egyensúlyi oldhatóság változását, majd egy kétváltozós kísérlettervet hajtottam végre a hűtési sebesség és a polimerkoncentráció folyamatra és terméktulajdonságokra kifejtett hatásának felderítésére. Kutatásom során további kísérleteket végeztem, melyben részletesebben tanulmányoztam az oltás szerepét. A termékek minőségét minden esetben különféle analitikai módszerekkel hasonlítottam össze.

3. KÍSÉRLETI ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Felhasznált hatóanyag

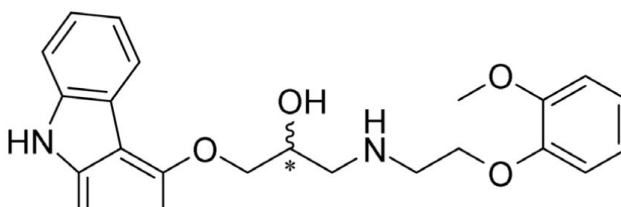
Karvedilol: A karvedilol nem-szelektív béta-blokkoló racém hatóanyag (2. Ábra), mely jelentős mértékben csökkenti az enyhe vagy súlyos pangásos szívelégtelenség halálozási arányát, tehát elsődleges hatása a szívritmus szabályozása, pumpáló erejének csökkentése, másodlagos hatása pedig ennek megfelelően a vérnyomáscsökkentés. A karvedilol különböző körülmények között történő kristályosítását számos tudományos cikkben [37] és szabadalomban [38,39] leírják. Ezek alapján a karvedilolnak 5 polimorf (Form I, II, IV, VII, IX), három szolvát (Form V, Form VI, Form III-hemihidrát), és egy Form V* etil-acetátos szolvát módosulata ismert. [40]

Összegképlet: $C_{24}H_{26}N_2O_4$

IUPAC-név: (±)-[3-(9H-karbazol-4-iloxi)-2-hidroxipropil][2-(2-metoxifenoxi)etil]amin

Molekulatömeg: 406,47 g/mol

Megjelenés: fehér, vagy majdnem fehér jellegzetes szagú finompor



2. Ábra: Karvedilol molekulaképlete

3.2. Felhasznált segédanyagok és oldószer

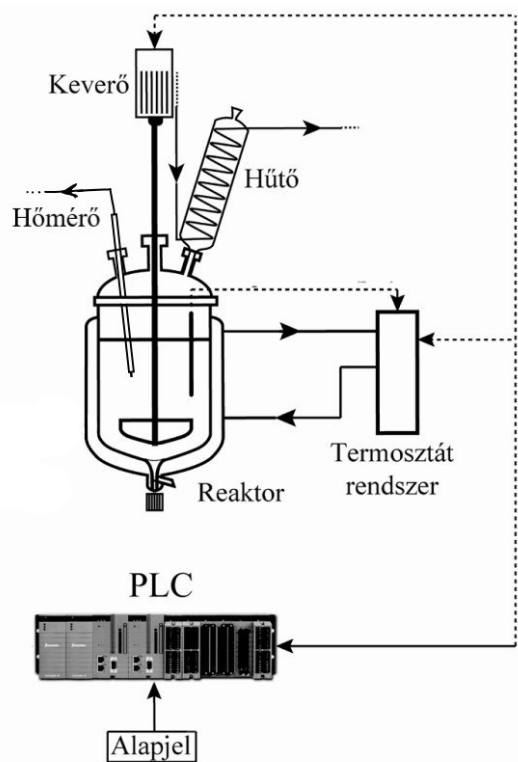
Polivinil-pirrolidon (PVP) és etil-alkohol:

1. Táblázat: Polimer és az oldószer adatai

Név	Molekulatömeg	Megjelenés	Forrás	Molekula szerkezet
PVP-K30	45 kDa	fehér, nagyobb szemcsés por	Richter Gedeon Nyrt.	
PVP-K90	1250 kDa		JRS Pharma Vivapharm	
Etil-alkohol (99,8%)	46,07 g/mol	átlátszó folyadék	Merck Millipore	

3.3.A reaktor felépítése

A kísérleteket a tanszéken található, számítógéppel vezérelhető 150 ml-es laboratóriumi duplikált falú reaktorban végeztem el. Az összeállított berendezés folyamatirányítását a Yokogawa cég által gyártott Stardom nevű programozható logikai vezérlővel (Programmable Logic Controller, PLC) valósítottam meg. A PLC segítségével pontosan szabályozható a hőmérséklet és a keverési fordulatszám. A hőmérséklet szabályozása egy kaszkád szabályozási körrel valósult meg, melyben az elsődleges szabályzó kör a kristályosítandó elegy, míg a másodlagos kör a köpeny hőmérsékletének szabályozását végzi. A szabályzó körök PID algoritmus alapján működnek. A hőmérséklet vezérlése egy rendszerhez kapcsolt monofluidos termosztáttal lehetséges. A duplikált falú reaktor köpenyterében áramló szilikonolaj hőfokának beállítása a hőcserélővel összekapcsolt hűtött etilén-glikol segítségével történik. A rendszer Pt-100 ellenállás hőmérőkkel méri a reaktor belsejében, valamint a köpeny be- és kivezető csonkjánál az aktuális hőmérsékletet. Az általam kívánt hőmérséklet profilt a Logic Designer programon keresztül állítottam be, majd az Operator Interface nevű alkalmazással követtem nyomon valós időben a reaktorban kevertetett rendszer pontos hőmérsékletét, illetve a keverő fordulatszámát is. Az elegyet propeller keverővel, programozható IKA típusú keverőmotor segítségével minden esetben 200 1/perc-es fordulatszámon kevertettem.



3. Ábra: Az általam használt berendezés sematikus ábrája

3.4. Előkísérletek

Az előkísérleteim során polimer segédanyagként PVP-K30-at és PVP-K90-et alkalmaztam. A kísérletek végrehajtásánál analitikai mérlegen bemelegtem 6,51 g karvedilolt (Form II) és ehhez képest 10% (0,065 g), 15% (0,0975 g), vagy 30% (0,195 g) mennyiségű polimer segédanyagot. Ezekhez a folyamatirányított laborreaktorban hozzáöntöttem az

előzetesen mérőhengerrel kimért 70 ml etil-alkoholt. A PLC segítségével beállítottam a kristályosítás hőmérsékletprofilját: maximális fűtési sebességgel 25°C-ról 70°C-ra melegítettem a rendszert, majd 70°C-on 10 perces izoterm szakaszt állítottam be a szilárd fázis teljes feloldódása és a rendszer hőmérsékletének stabilizálása érdekében. Ezt követően állandó 0,29 °C/perc vagy 1 °C/perc hűtési sebességgel 0 °C-ig hűtöttem a rendszert. A kísérlet végén leengedtem a reaktor tartalmát, majd a kivált kristályos terméket G3-as üvegszűrőn membránszivattyú segítségével előállított vákuummal választottam el az oldószertől, a terméket kizárólag anyalúggal mostam. A kristályokat szobahőmérsékletű levegőn tömegállandóságig szárítottam, végül ezeket különböző módszerekkel analizáltam.

3.5. Az egyensúlyi oldhatóság meghatározásának menete

Az egyensúlyi oldhatóság meghatározásának céljából 10%, 6%, 2% és 0% polimertartalom mellett kísérleteket végeztem. Mindegyik esetben elsőként bemértem a megfelelő mennyiségű PVP-K90 segédanyagot 70 ml etanolba, majd szobahőmérsékletről 70°C-ra melegítettem a rendszert a polimer teljes beoldása érdekében a hatóanyag jelenléte nélkül. Az első kísérletnél, melyben 10% polimertartalmú oldatot készítettem 45°C-ra hűtöttem vissza az oldatot, ezt követően hozzáadtam 6,51 g karvedilolt és további 10 percig kevertettem ezen a hőmérsékleten az elegyet. A rendszert innen 0,1 °C/perc-es sebességgel melegítettem, és megfigyeltem hány fokon tisztul ki teljesen az oldat. A beoldódáskor mért hőmérséklet megfelel a rendszer egyensúlyi hőmérsékletével. A további két kísérlet (6% és 2% polimer) során az előző kísérlet tapasztalataiból kiindulva csupán 52°C-ra hűtöttem vissza az oldatot, ezt leszámítva a fentebb leírt módszert alkalmaztam. A segédanyag nélküli kísérletnél 50°C-ra melegítettem a karvedilolt tartalmazó rendszert és a már ismertetett módon határoztam meg a hatóanyag beoldódási hőmérsékletét.

3.6. Kísérletterv megvalósítása

Az alkalmazott segédanyag mennyiségnek és a hűtési sebességnek a termék minőségére és mennyiségére gyakorolt hatás feltérképezése érdekében 2²-os kísérlettervet hajtottam végre. A kísérlettervben vizsgált paramétereket és azok beállítási szintjeit a 2. Táblázatban foglaltam össze. A kiindulási anyagok bemérése, a folyamatparaméterek beállítása és a kristályos termék szűrése a 3.4 fejezetben leírt módon történt. A kísérletek végrehajtása során az oldódási kísérletekből levont következtetések alapján az egyensúlyi oldhatósági hőmérséklet alatt, 52°C-on oltottam. Ehhez minden esetben hatóanyagra vonatkoztatott 1% (0,0651 g) kiindulási

karvedilolt (Form II) használtam. A kísérleteket randomizált sorrendben hajtottam végre és a centrumponthoz ismételt kísérleteket végeztem. A kísérletterv statisztikai elemzéséhez TIBCO Statistica (14.0 verzió) szoftvert használtam. A segédanyagok kristályosításokat egy polimer nélkül, oltással végzett referencia kísérlet termékével is összehasonlítottam. A terméket a kísérletterv mintáihoz hasonló módon gyártottam, ekkor 0,55 °C/perc-es centrumponthoz hűtési sebességet alkalmaztam.

2. Táblázat: Kísérletterv folyamatparaméterei

	- (alsó)	0 (centrumponthoz)	+ (felső)
PVP K90 mennyiség [%]	2	6	10
Hűtési sebesség [°C/perc]	0,10	0,55	1,00

Termelés számítása céljából minden esetben feljegyeztem a laborreaktorba bemért karvedilol pontos tömegét (m_{CVD} , g), valamint a száraz kristályos termék tömegét ($m_{termék}$, g) analitikai mérlegen tározott szűrőben mértem le, így a veszteséget minimálisra csökkentettem. UV spektrometriás mérések alapján meghatároztam a minták hatóanyag tartalmát (hatóanyag%, %).

A kísérletek korrigált termelését a következő képlettel számoltam ki:

$$\text{Korrigált termelés [\%]} = \frac{m_{termék}}{m_{CVD}} \cdot \text{hatóanyag\%} \quad (3)$$

3.6.1. Kísérletsorozat az oltás szerepének vizsgálatára

A segédanyag hatásának további elemzése miatt kiegészítő kísérletsorozatot végeztem az oltás hatásának felderítése céljából. Ekkor minden esetben 10% PVP K90 polimer tartalmú elegyeket kristályosítottam, melyek előkészítése, szűrése és szárítása megegyezik a 3.4 bekezdésben leírtakkal. A kísérleteket oltással (ezt minden esetben a kiindulási anyagként használt 1% Karvedilol Form II módosulattal végeztem) és oltás nélkül is végrehajtottam különböző hűtési sebességekkel (0,1°C/perc; 0,29°C/perc; 0,55°C/perc és 1°C/perc). Az előállított termékek összetételét és egyéb fizikai tulajdonságait a 3.7-es fejezetben összefoglalt módszerekkel vizsgáltam.

3.7. Vizsgálati módszerek

A kristályos termékeket több különböző analitikai módszerrel vizsgáltam: inverz mikroszkóppal és pásztázó elektronmikroszkóppal készített felvételekkel a kristályok méretéről, habitusról és a segédanyag kristályok agglomerációját elősegítő hatásáról szereztem információt. Emellett áramlásos kamerás szemcseméret méréssel vizsgáltam a termék méretét és méreteloszlását. UV-Vis spektrometriával a termékek polimer segédanyag tartalmát, röntgen por-diffrakciós eljárással polimorf tisztaságát analizáltam. A tömöríthetőség vizsgálattal a termékeket gördülékenység szempontjából minősítettem, amely fontos jellemző az előállított karvedilol technológiai feldolgozhatóságában.

3.7.1. Inverz mikroszkóp vizsgálatok

Az előállított kristályok habitusát, méretét és az agglomeráció előfordulását Olympus CKX53 típusú Olympus SC180-as kamerával felszerelt mikroszkóppal 4x-es nagyítású objektívvel vizsgáltam. A felvételek rögzítését cellSens Entry programmal végeztem. Mintaelőkészítéskor üveglemezre helyeztem egy kis mennyiségű kristályos terméket, majd szilikonolajat cseppentettem rá és óvatos mozdulatokkal, hogy a kristályok ne törjenek szétterítettem a tárgylapon a mintát.

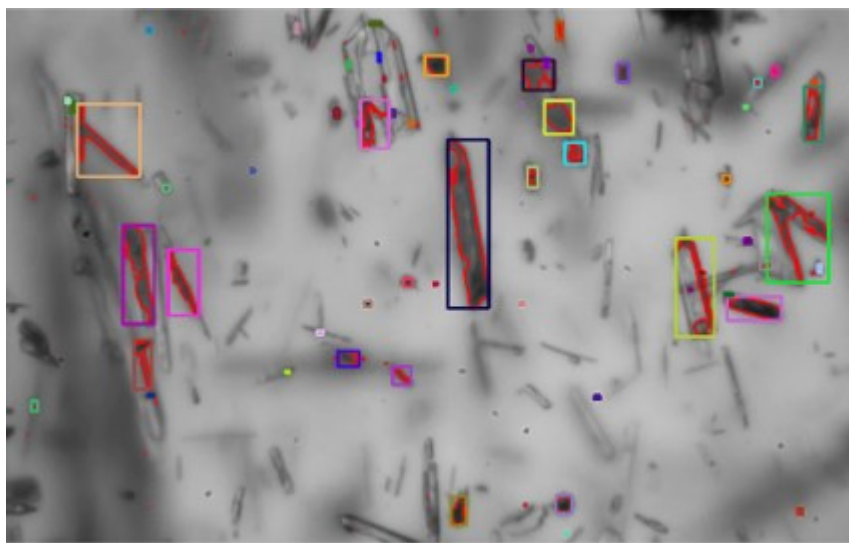
3.7.2. Pásztázó elektronmikroszkóp (SEM) vizsgálatok

A SEM vizsgálatokat JEOL JSM-6380LA típusú készülékkel végeztem 10kV-os gyorsítófeszültséget alkalmazva. A szekunder elektronképet rögzítettem, ezzel jól láthatóak a felszíni összetapadások. Az előkészítés során mintatartó tuskóra szénszalagot ragasztottam, melyre vékony rétegben felvittem a mintákat. Ezt követően JEOL JFC-1200 FINECOATER típusú aranyozó készüléket használtam, így a mintákat 30 másodperces vákuumgőzöléssel vékony aranyréteggel vontam be, hogy az alapvetően szigetelőanyag feltöltődését elkerüljem. Az aranyozott kristályokat a mintatér belevegőztetését követően a pásztázó elektronmikroszkóp mintatartójába helyeztem. A mérést nagyvákuumban (10^{-6} Pa) végeztem a minták 50x, 100x, 250x és 500x nagyításával.

3.7.3. Áramlásos kamerás szemcseméret mérés

A kristályok méreteloszlásának meghatározása céljából az egyes mintákból készített szuszpenziót egy halogén fényforrással (BEL 90673 Halogen, optikai szálal fényforrás) hátulról megvilágított 1 mm belső átmérőjű átfolyócellás küvettán (Hellma Analytics 137-QS Suprasil) áramoltattam keresztül, miközben egy Edmund Optics 63744 8.0x 65 mm-es

objektívvel felszerelt BASLER kamerával felvételeket rögzítettem. A kamera 50 képkockát rögzített másodpercenként (50 fps) és 30 μ s expozíciós idővel üzemelt. Először elkészítettem egy karvedilolra telített etanolos oldatot oly módon, hogy egy napon át szobahőmérsékleten etanolt és karvedilolt mágneses keverőn kevertettem, a fel nem oldódott hatóanyagot pedig vákuummal működtetett membránszivattyú segítségével G3-as szűrőn választottam el a telített oldattól. Minden mérés során 20 ml karvedilolra telített etanolba 0,12 g névleges mennyiségű mintát mértem egy főzőpohárba. Az így előállított szuszpenziót mágneses keverővel folyamatosan kevertettem és WATSON MARLOW 323-as típusú perisztaltikus pumpával 100 rpm fordulatszámon, 24,8 ml/perc áramlási sebességgel tápláltam az átfolyó cellába, ahol a képek rögzítése történt. Az áramló kristályokról készült képeket a kutatócsoportunk által fejlesztett, C++ programozási nyelvben írt "Videometry" egyedi képelemző szoftverrel elemeztem. A részecskeméretet a kontúrokból határoztam meg a minimális és maximális Feret-átmérő átlagának kiszámításával, ahogy a 4. Ábrán látható. Az algoritmus nyomon követte az egymás utáni képeken jelen lévő egyes részecskék méretét és középpontját, amivel a többszörös kristály előfordulásokat ki lehetett küszöbölni.^[41]



4. Ábra: A szoftver részecskeméret meghatározása

3.7.4. UV-Vis spektrometriás vizsgálatok

A minták összetételének meghatározása céljából EVOLUTION 201 típusú UV-Vis spektrométert (Thermo Scientific) használtam. A mérések során abszolút etanolt alkalmaztam oldószerként, illetve az alapvonalkorrigálást is ezzel végeztem. Kalibrációs oldatokat készítettem a következő hatóanyagtartalmakkal: 1 mg/l, 10 mg/l, 35 mg/l és 50 mg/l. Az oldatok elkészítésekor a legtöményebb koncentrációhoz analitikai mérlegen mértem be 0,005 g

névtelen mennyiségű karvedilolt 100 cm³-es mérőlombikba. A további kalibrációs oldatokat ennek hígításával készítettem, tehát a homogén 50 mg/l-es oldatból automata pipetta segítségével a megfelelő mennyiségű oldatot kimértem egy 10 cm³-es mérőlombikba, amit etanollal jellegű töltöttem. A mintaanyagok oldatát az előzőekhez hasonlóan mérőlombik és automata pipetta segítségével készítettem el, 50 mg/l-es koncentrációban. Az UV spektrometriás mérések során a ThermoINSIGHT programban a következő paramétereket állítottam be: λ = 190-350 nm; Lépésköz= 1 nm; Integrációs idő= 0,55 mp; Mérési sebesség= 54,55 nm/perc. A spektrométer használata során gondosan megtisztított küvettába mértem be az előkészített oldatokat, minden új minta mérése előtt etanollal átöblítettem a küvettát. A kiértékelést a kalibrációs egyenes egyenlete alapján végeztem, a 332 nm-nél jövő csúcsmaximumok abszorbanciaértékei alapján.

3.7.5. Röntgen por-diffrakció (XPRD) vizsgálatok

A röntgen por-diffrakció vizsgálatokat egy X'Pert Pro típusú diffraktométer segítségével végeztem el az alábbi vizsgálati paraméterek mellett: U=40 kV; I=30 mA; sugárzás: Cu K α λ =1,5406 Å; detektor: X'Celerator; mérési tartomány 2 θ =2°- 44°, lépésköz=0,0167 mm. A PANalytical szoftver segítségével rögzítettem az adatokat.

3.7.6. Tömörödés vizsgálat

A tömörödés vizsgálatokat Erweka SVM 12 készülékkel, 10 ml-es mérőhengerben végeztem. A mérés 60 mp-es leütési idővel történt, a minták ütégetés előtti- és utáni térfogatát olvastam le, illetve analitikai mérlegen a betöltött pontos tömeget is feljegyeztem. Minden minta esetén 3 párhuzamos mérést végeztem, majd az adatokból átlagos halmazsűrűséget számoltam. A minták gördülékenységét a Carr index és a Hausner arány segítségével jellemeztem, melyek becsléséhez az alábbi képleteket alkalmaztam.

$$Carr\ index = \frac{\rho_T - \rho_t}{\rho_T} * 100 [\%] \quad (4)$$

$$Hausner\ arány = \frac{\rho_T}{\rho_t} \quad (5)$$

,ahol ρ_T – tömörített oszlopsűrűség [g/cm³], ρ_t – töltött oszlopsűrűség [g/cm³].

A gördülékenység minősítése a Carr indexek és Hausner arányok alapján a 3. Táblázatban feltüntetett gyógyszerkönyvi határértékekkel történik.

3. Táblázat: Carr index és Hausner arány szerinti gördülékenység besorolás

Carr index (%)	Gördülékenység	Hausner arány (-)
1-10	<i>kiváló</i>	1,00-1,11
11-15	<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

4. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS KIÉRTÉKELÉSÜK

Kutatásom célkitűzése egy szakaszos segédanyagos kristályosítás során a termék szemcseméretének, szemcseméret-eloszlásának és a kristályalakjának módosítása, ezáltal pedig porreológiai tulajdonságainak és feldolgozhatóságának javítása. Ennek érdekében vizsgálom a hozzáadott polimer mennyiségének hatását az egyensúlyi telítési hőmérsékletre. Egy oltással végrehajtott kétváltozós kísérlettervvel részletesen tanulmányozom a hűtési sebesség és hozzáadott polimer mennyiségének termékminőségre és mennyiségre gyakorolt hatását. Bemutatom hogyan változik a termelés, a termék habitusa, mérete, méreteloszlása, illetve a gördülékenysége a segédanyag nélkül előállított mintához képest. Továbbá állandó polimerkoncentráció és eltérő hűtési sebességek mellett vizsgálom, hogy hogyan befolyásolja az oltás a termelést, valamint a termék szemcseméretét, szemcseméret-eloszlását és a gördülékenységét.

4.1. Polimer hatásának általános feltérképezése

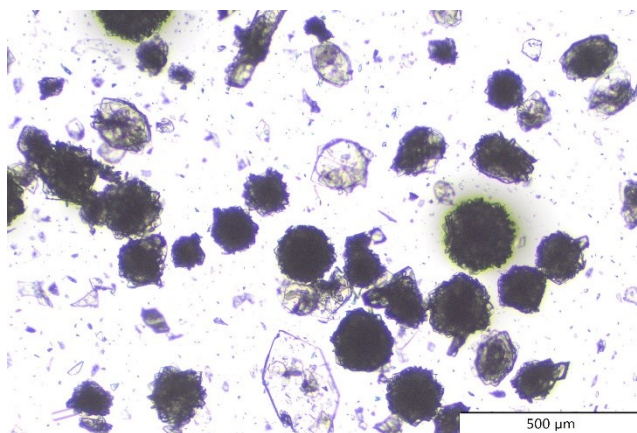
Előkísérletek során vizsgáltam a hatóanyaghoz képest 10-30% mennyiségű, különböző molekulatömegű PVP segédanyagok termékminőségre gyakorolt hatását. A kísérletek beállítási körülményeit és a termék jellemzését a 4. Táblázatban foglaltam össze.

4. Táblázat: Előkísérletek paraméterei

Név	Polimer [%]	Hűtési sebesség [°C/perc]	Termék jellemzése
CVD_1	10 (PVP K30)	0,29	Nagy szemcseméretű aggregátumok
CVD_2	10 (PVP K90)	0,29	Jól gördülő viszonylag nagy szemcseméretű aggregátumok
CVD_3	15 (PVP K90)	1	Nem vált ki anyag
CVD_4	30 (PVP K90)	1	Nagyon ragadós, kevésbé kristályos anyag

A 4. Táblázat beállításával előállított termékeken jól látható a különböző polimer segédanyagok kristályok összetapadását elősegítő hatása. Azt tapasztaltam, hogy 10% segédanyagot alkalmazva apró primer szemcsékből és 100-200 µm-es aggregátumokból álló polidiszperz méreteloszlású termék képződik (5. Ábra). Ugyanakkor gyors hűtés és 15%

segédanyag jelenléte esetén nem válik ki kristály 0°C-on sem. Megállapítottam, hogy a PVP K30 segédanyaggal előállított termék nagyobb méretű aggregátumokat tartalmazott, míg a PVP K90 jelenlétében kisebb szemcseméretet sikerült elérni. Ez összhangban van egy korábbi tanulmánnyal, mely alapján a polimer molekulatömegének növelésével a vinil-pirrolidon láncok sztérikusan egyre intenzívebben gátolják a hatóanyag molekulák szabad mozgását.^[36] Tehát a képződő aggregátumok átmérője lecsökken. Az előkísérleteim alapján elmondható, hogy 0,29 °C/perc-es hűtési sebesség és 10% hozzáadott PVP esetén a kristályosítás stabilan működtethető. Mivel PVP K90 segédanyaggal jobban kezelhető termék állt elő, ezért a további kísérletekben ezt használtam.



5. Ábra: CVD_2 (polimer tartalom: 10%, hűtési seb.: 0,29 °C/perc) inverz mikroszkópos felvétele

Továbbiakban célom volt a hozzáadott polimer mennyiség és a hűtési sebesség vizsgálata egy előre meghatározott kísérleti térben. Az előkísérletek alapján azt tapasztaltam, hogy 10%-nál nagyobb mennyiségű polimer esetén nem képződik termék, vagy a nagy mennyiségű polimer miatt nagyon rossz minőségű termék áll elő, ezért a polimer mennyiség felső szintjét 10%-ra állítottam. Az alsó szinthez pedig minimális 2%-ot választottam.

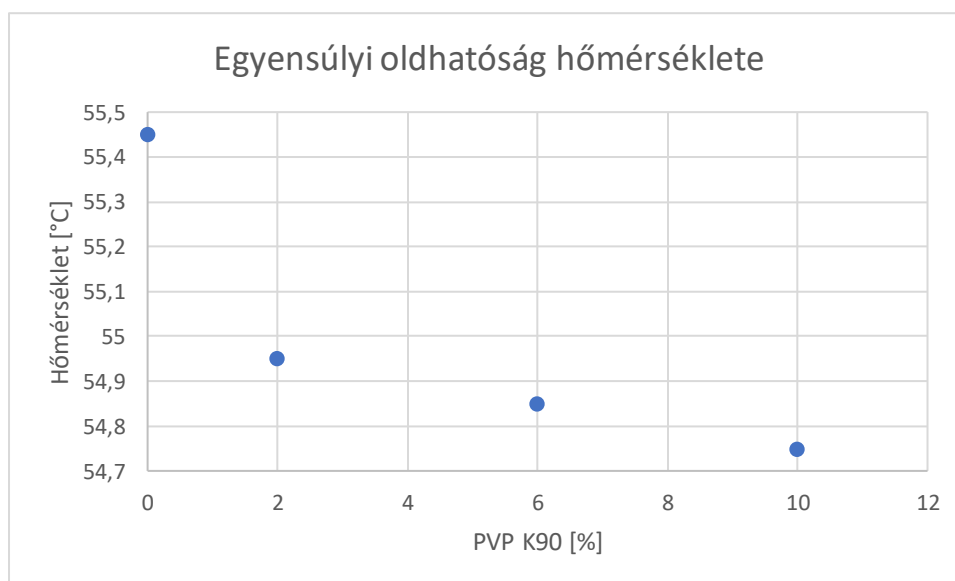
A hűtési sebesség sarokpontjait úgy választottam meg, hogy a korábban bemutatott 0,29 °C/percnél gyorsabb és lassabb hűtés esetén is tanulmányozzam a modell működőképességét. A hűtési sebesség alsó szintjét 0,1 °C/percnek választottam, mert ez a beállítás megközelíti az iparban nagyobb térfogatban megvalósítható értéket. A leggyorsabb hűtési sebességet 1 °C/perc-nek határoztam meg, mert ez kedvező beállítás lehet később labor körülmények között végrehajtott folyamatos segédanyagos kristályosítás során. Mivel az előkísérletek alapján ilyen gyors hűtés esetén nem válik ki termék, ezért a kísérletterv kísérleteit oltás mellett érdemes elvégezni. A polimer segédanyagok módosíthatják a hatóanyag

egyensúlyi oldhatóságát, így a megfelelő oltási hőmérséklet megválasztásához oldhatósági kísérleteket végeztem a hozzáadott polimer és az egyensúlyi hőmérséklet kapcsolatának feltérképezésére.

4.2. Oldhatósági kísérletek

Előzetes tapasztalataim alapján tehát egyértelművé vált, hogy az oltás elengedhetetlen ahhoz, hogy gyors hűtési sebesség mellett kristályos termék képződjön, mely a technológiai későbbi folyamatos üzemmódú megvalósítást tenné lehetővé. A megfelelő oltási hőmérséklet meghatározásához pedig esszenciális a választott karvedilol koncentráció egyensúlyi túltelítési hőmérsékletének ismerete, különböző polimertartalmak esetén, ezért oldhatósági kísérleteket végeztem a változó polimerkoncentráció függvényében.

Az eredmények (6. Ábra) alapján, a polimer arányának növelésével az egyensúlyi hőmérséklet minimálisan csökkenő tendenciát mutat. Mivel a hozzáadott polimer mennyiségnek nincs jelentős hatása az egyensúlyi hőmérsékletre, ezért az oltást mindegyik összetétel esetén egy enyhén túltelített zónában, 52°C-on végeztem el.



6. Ábra: Egyensúlyi hőmérséklet különböző polimerarányok esetén

4.3. Kísérletterv kiértékelése

A karvedilol segédanyagos kristályosításának tanulmányozására egy kétváltozós kísérlettervet hajtottam végre, melyben a hűtési sebesség, illetve a segédanyagként alkalmazott polimer mennyiség termelésre, karvedilol tartalomra, kristályhabitusra, szemcseméretre, szemcseméret-eloszlásra és gördülékenységre gyakorolt hatását vizsgáltam. Az alkalmazott

paramétereket, a termék karvedilol tartalmát és a hatóanyag tartalomra korrigált termelést az 5. Táblázatban tüntettem fel.

5. Táblázat: Kísérletterv kísérleteinek és a referencia mérésnek paraméterei és eredményei

Név	Polimer [%]	Hűtési sebesség [°C/perc]	Hatóanyag tartalom [hatóanyag%]	Korrigált termelés [%]
CVD_5	0	0,55	100	89,10
CVD_6	2 (-)	0,1 (-)	97,7	84,61
CVD_7	2 (-)	1 (+)	88,7	66,78
CVD_8	10 (+)	0,1 (-)	96,9	84,73
CVD_9	10 (+)	1 (+)	99,4	71,54
CVD_10	6 (0)	0,55 (0)	95,4	77,94
CVD_11	6 (0)	0,55 (0)	92,6	77,39
CVD_12	6 (0)	0,55 (0)	98,2	nincs adat

4.3.1. Termelés értékelése

A 5. Táblázatból leolvasható, hogy a segédanyagot nem tartalmazó kísérlet esetén a termelés nagyobb (89,1%), mint az azonos hűtési sebességgel, de 6% PVP K90 jelenlétében végrehajtott kristályosításé (77,9-77,4%). Polimer segédanyag hatására gyorsabb hűtés mellett tehát kis mértékben csökken a termelés.

A statisztika eszközeit használva vizsgáltam a kristályosítási folyamatparaméterek termelésre gyakorolt hatását. Ehhez egy kétfaktoros ortogonális kísérlettervet hajtottam végre. A faktorok alsó és felső szintje között centrumponthoz beállítással (polimer mennyiség: 6 %; hűtési sebesség: 0,55 °C/perc) kísérleteket is végeztem a lineáris modell adekvátságának ellenőrzése érdekében. A centrumponthoz ismételt mérések lehetővé teszik a σ_y^2 variancia becslését, ezáltal a kiértékelés során az ismételt mérések várható értékén túl a mérési eredmények varianciájának ($\text{Var}(y)$) ingadozásáról is tájékozódhatunk.

A függő változó kétfaktoros modellje a következő:

$$termelés[\%] = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{12}x_1x_2, \quad (6)$$

,ahol b_0 az adatok alapján becsült tengelymetszet, b_i az i -edik faktor (x_i) együtthatója ($i=1,2$), míg b_{12} a faktorok kölcsönhatásának együtthatója, x_i a megfelelő faktorhoz tartozó transzformált változó, mely -1 és +1 közötti értékeket vehet fel.

A vizsgált tagok szignifikanciájának meghatározását követően, a modell leegyszerűsíthető és csak a függő változót nagy mértékben befolyásoló tagok kerülnek a redukált modellbe. A hatások szignifikanciájának vizsgálatára t-próbát használtam. 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.

$$H_0: \beta_j = 0 \quad (7)$$

$$H_1: \beta_j \neq 0 \quad (8)$$

$$t_0 = \frac{b_j - E[b_j|H_0]}{s_{b_j}}, \text{ ahol } s_{b_j} = \frac{s_y^2}{N} \quad (9)$$

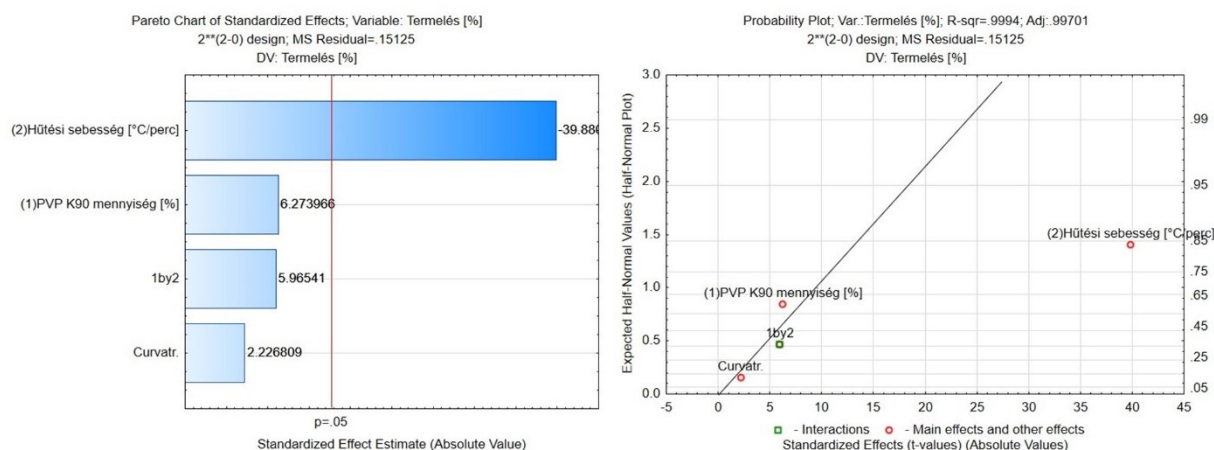
A statisztikailag szignifikáns tagokat a Statistica programban meghatározott eredménytáblázaton a p -érték jelzi. A p -érték annak a valószínűsége, hogy a próbastatisztika a megadott vagy az ennél is szélsőségesebb értéket veszi fel, a nullhipotézis igazsága esetén. Vagyis minél kisebb p -valószínűség tartozik a próbastatisztika megadott értékéhez, annál biztosabb, hogy a nullhipotézistől való eltérés nem a véletlen következménye. Általában 95%-os statisztikai biztonságot szokás alkalmazni a szignifikancia biztosítására, ekkor p -értéke 0,05 vagy ennél kisebb.

A Statistica szoftver segítségével kiértékeltem a kísérleti tervet, és meghatároztam a becsült egyenes együtthatóit. A 7. Ábra alapján látható, hogy a vizsgált faktorok közül a hűtési sebességnek szignifikáns hatása van a termelésre. Az eredménytábláról szintén leolvasható, hogy $p = 0,016$, vagyis teljesül $p < 0,05$ feltétel, így a nullhipotézist elutasítom. Az is megállapítható, hogy a modell linearitásának adekvátságára jellemző görbeséget ellenőrző tag (*Curvatr.*) p -értéke nagyobb, mint 0,05. Tehát a becsült egyenes megfelelő pontossággal közelíti a lineáris modellt.

Effect Estimates; Var.:Termelés [%]; R-sqr=.9994; Adj:.99701 (Termelés) 2**(2-0) design; MS Residual=.15125 DV: Termelés [%]											
Factor	Effect	Std.Err	t(1)	p	-95.% Cnf.Li mt	+95.% Cnf.Li mt	Coeff.	Std.Err Coeff.	-95.% Cnf.Li mt	+95.% Cnf.Li mt	
Mean/Interc.	76.92	0.1945	395.54	0.0016	74.44	79.39	76.915	0.1945	74.44	79.386	
Curvatr.	1.50	0.6736	2.23	0.2687	-7.06	10.06	0.750	0.3368	-3.53	5.030	
(1)PVP K90 mennyiség [%]	2.44	0.3889	6.27	0.1006	-2.50	7.38	1.220	0.1945	-1.25	3.691	
(2)Hűtési sebesség [°C/perc]	-15.51	0.3889	-39.88	0.0160	-20.45	-10.57	-7.755	0.1945	-10.23	-5.284	
1 by 2	2.32	0.3889	5.97	0.1057	-2.62	7.26	1.160	0.1945	-1.31	3.631	

7. Ábra: Statistica programban kapott eredménytáblázat

A 8. Ábrán bemutatott Pareto-ábra és a félnormális háló is jól szemlélteti, miszerint a hűtési sebesség hatása jelentős, ezzel szemben a polimer mennyiség és a faktorok kölcsönhatása nem szignifikáns.



8. Ábra: Pareto-ábra és félnormális háló

A redukált modell egyenlete a következő:

$$termelés = 76,9 - 7,8x_1 \quad (10)$$

,ahol x_1 a hűtési sebességhez tartozó transzformált változó.

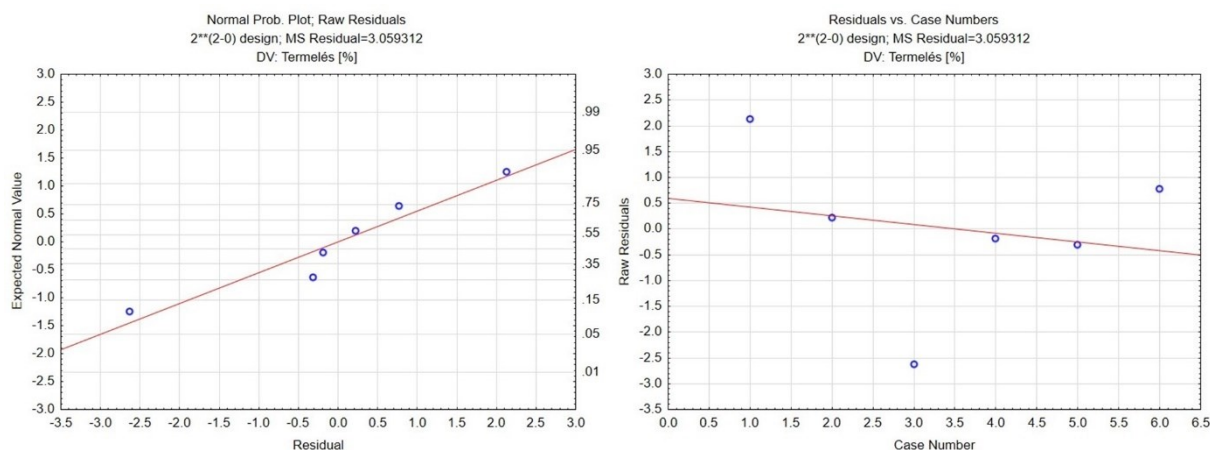
Az előző egyenlet természetes egységekben kifejezett alakja:

$$termelés = 86,4 - 17,3z_1 \quad (11)$$

,ahol z_1 a hűtési sebesség [°C/perc].

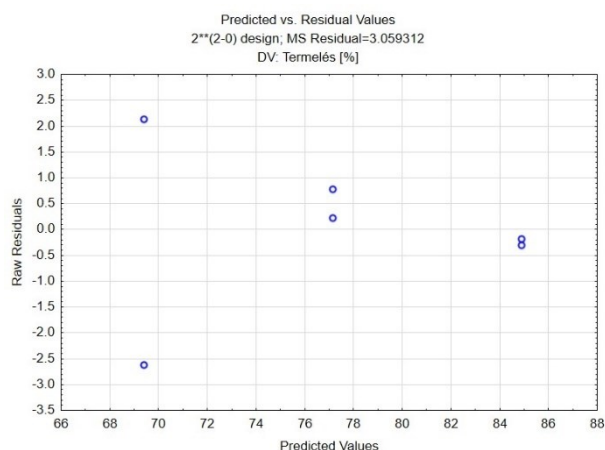
Az egyenlet alapján megállapítható, hogy az általam vizsgált kísérleti térben a hűtési sebesség csökkentésével növelhető a termelés.

Az illesztett függvény adekvátságát regressziós feltételek alapján ellenőriztem. A Gauss-háló a reziduumok normális eloszlásáról ad információt, ez alapján a mérési pontok jól illeszkednek az 9. Ábrán látható piros egyenesre, tehát teljesül a reziduumok normális eloszlására vonatkozó feltétel. Továbbá a reziduumok véletlenszerűen ingadoznak a 0 körül, a kísérletek sorrendjében nem figyelhető meg mintázat vagy bármilyen tendencia.



9. Ábra: Regressziós feltételek ellenőrzése Gauss-hálóval és a reziduumok mérési sorrend függvényében való ábrázolásával

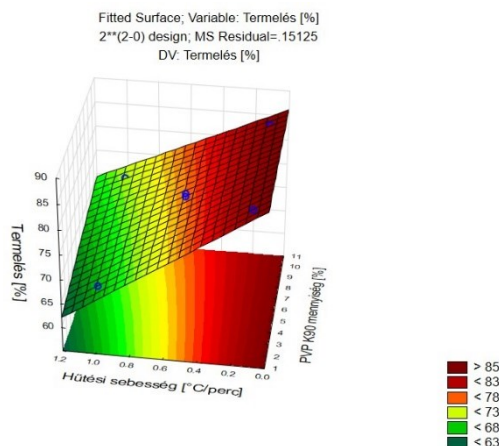
A reziduumokat a becsült értékek függvényében is ábrázoltam, ezzel ellenőrizhető a mérési hiba varianciája is. A 10. Ábra alapján megállapítható, hogy a reziduumok szórása véletlenszerűen változik a 0 körül, tehát konstansnak tekinthető a mérési eredmény varianciája. Mindezek alapján kijelenthető, hogy az illesztett függvény adekvát.



10. Ábra: Reziduumok a becsült mérési eredmények függvényében

A 11. Ábrán a termelést a hűtési sebesség és a PVP K90 mennyisége függvényében tüntettem fel. Ez is az előzőeknek megfelelően a hűtési sebesség jelentős hatását szemlélteti,

illetve mutatja, hogy a polimer mennyiségének nincsen szignifikáns hatása a korrigált termelésre.



11. Ábra: A korrigált termelésre a hűtési sebesség és a PVP K90 mennyiség függvényében

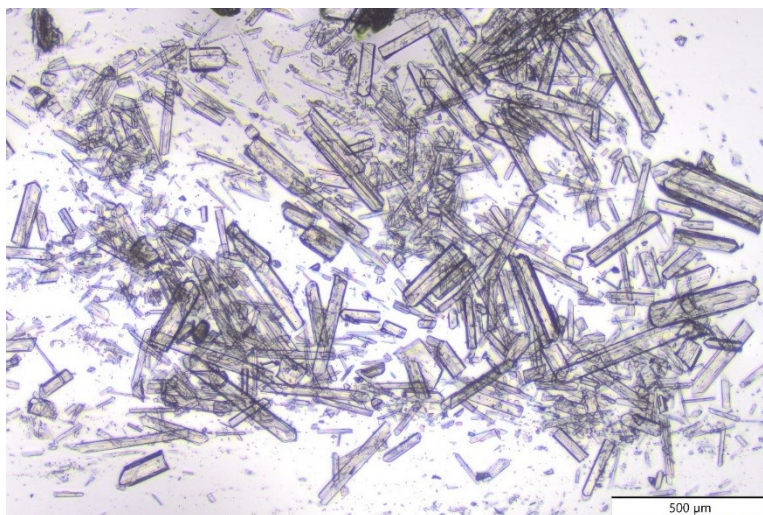
4.3.2. Szemcsealak és szemcseméret értékelése

A kísérletterv mintáit áramlásos kamerás szemcseméret mérésel és gördülékenységi besorolás szempontjából is vizsgáltam, ezek eredményét a 6. Táblázatban foglaltam össze.

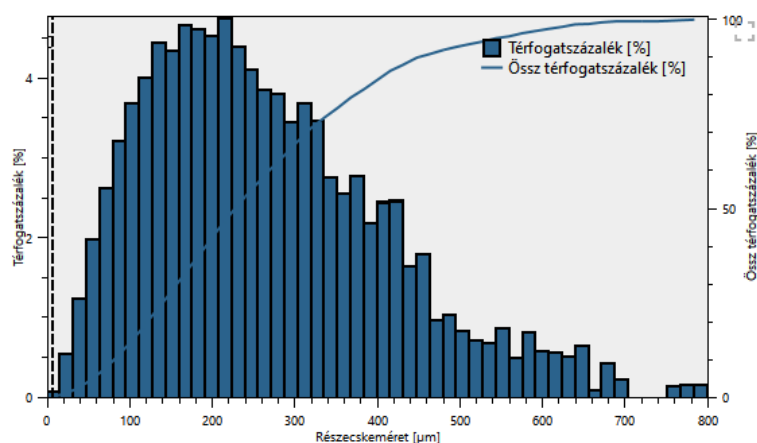
6. Táblázat: A kísérletterv és a referencia minta paraméterei, szemcseméret-eloszlásai és gördülékenység besorolása

Név	Polimer [%]	Hűtési sebesség [°C/perc]	dv10	dv50	dv90	Gördülékenység
CVD_5	0	0,55	97,3	243,8	464,8	nagyon rossz
CVD_6	2 (-)	0,1 (-)	120,9	290,8	524,7	rossz
CVD_7	2 (-)	1 (+)	84,0	239,8	493,4	elfogadható
CVD_8	10 (+)	0,1 (-)	95,3	218,5	405,0	elfogadható
CVD_9	10 (+)	1 (+)	103,7	265,2	447,1	elfogadható
CVD_10	6 (0)	0,55 (0)	90,6	224,1	418,6	rossz
CVD_11	6 (0)	0,55 (0)	105,6	249,1	451,9	rossz
CVD_12	6 (0)	0,55 (0)	103,9	243,7	444,9	elfogadható

A CVD_5 nevű segédanyag nélkül centrumponthi beállításokkal kristályosított referencia minta optikai mikroszkópos képén (12. Ábra) jól látható, hogy nagy méretű oszlopos kristályok keletkeztek, ezek közt aggregáció nem figyelhető meg. Széles szemcseméreteloszlású, kis primer kristályok is jelen vannak a rendszerben.

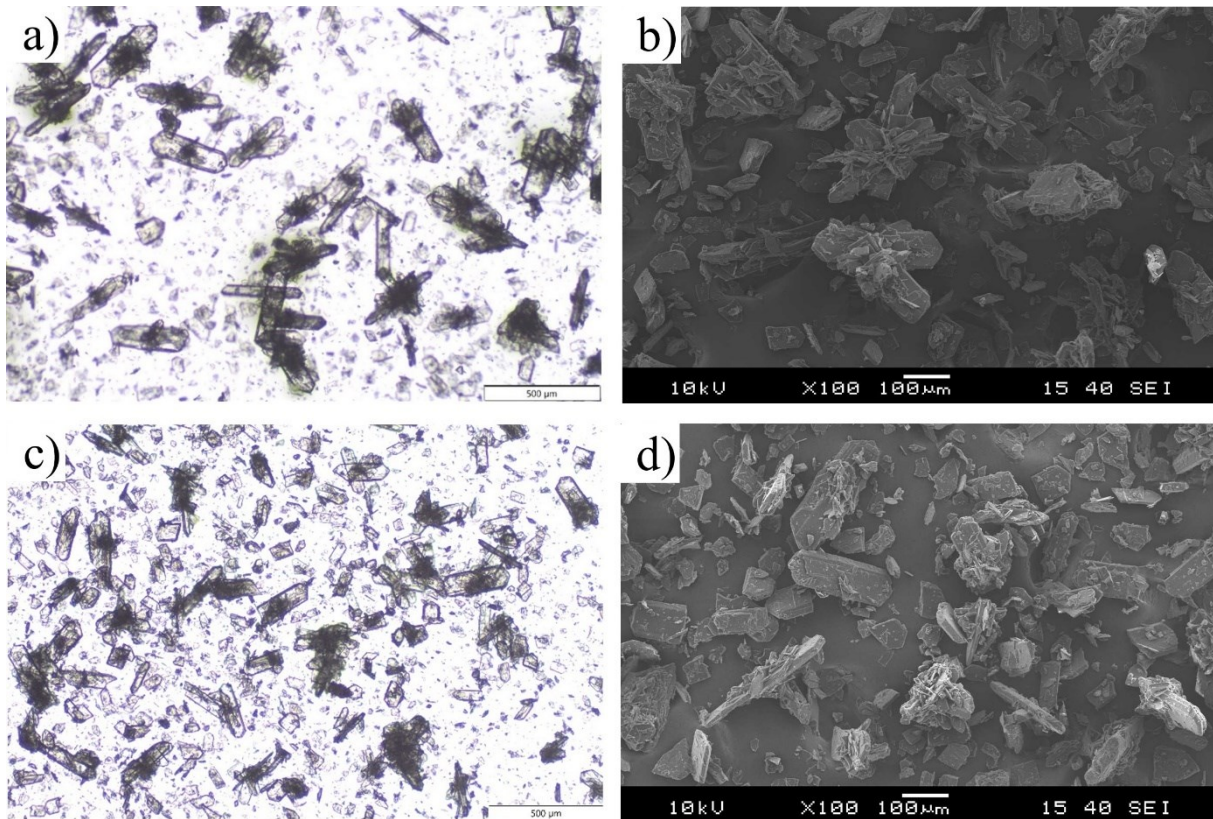


12. Ábra: CVD_5 inverz mikroszkópos felvétel

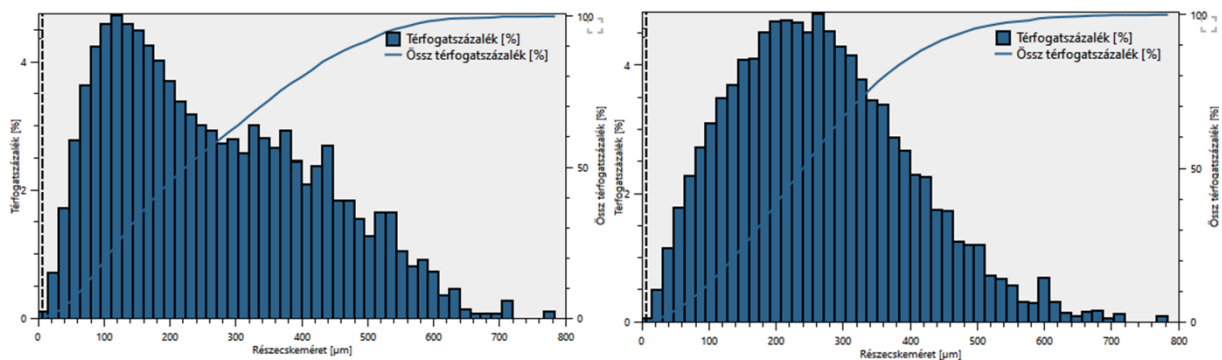


13. Ábra: CVD_5 szemcseméret eloszlása

A vizsgálatok alapján megállapítható, hogy oltást alkalmazva gyors hűtés ($1^{\circ}\text{C}/\text{perc}$) esetén az egyedi kristályok oszlopos habitusa nem változik, de aggregáció figyelhető meg 2% és 10% polimer hozzáadása esetén is. A megjelenő kisebb méretű kristályok a nagyobb kristályok felületén aggregálódva jelennek meg, továbbá azonos méretű kristályok aggregációját is megfigyelhetjük. A kisebb szemcsefrakció kialakulása a gyorsabb hűtés miatt bekövetkező nagyobb göcképződési sebességnek tulajdonítható. A szemcseméret-eloszlások az aggregációnak köszönhetően szélesek a CVD_7-es bimodális, a CVD_9-es monomódusú. Az eloszlás alapján az előbbi minta kisebb méretű kristályfrakció mérete kisebb, mint az utóbbinak.

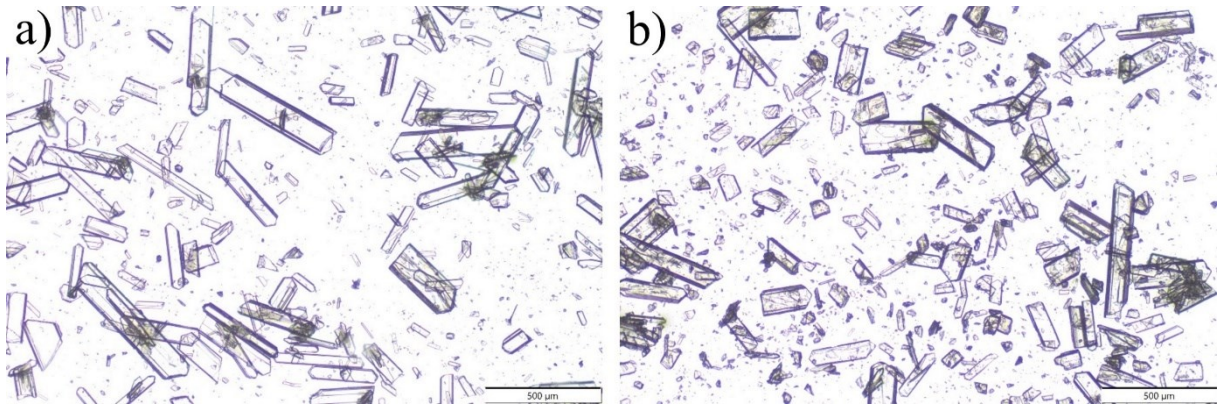


14. Ábra: a) CVD_7 (polimer tartalom: 2%, hűtési seb: 1°C/perc) inverz mikroszkópos felvétel b) CVD_7 SEM felvétel c) CVD_9 (polimer tartalom: 10%, hűtési sebesség 1°C/perc) inverz mikroszkópos felvétel d) CVD_9 SEM felvétel

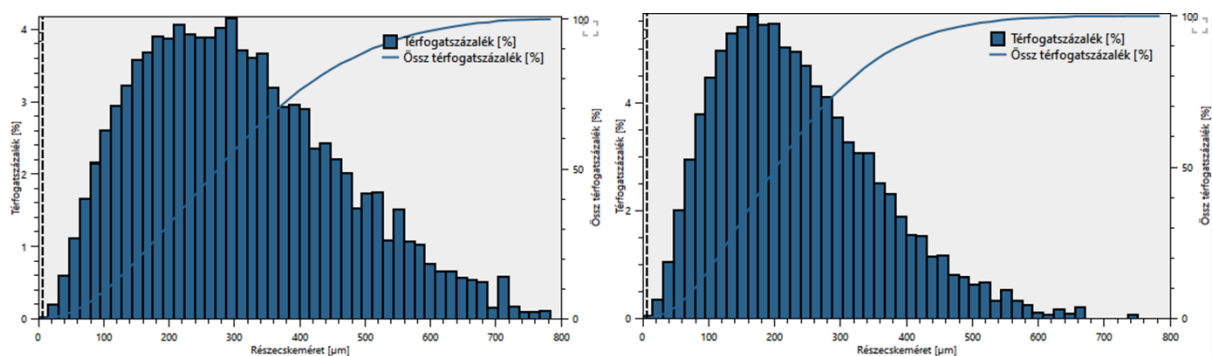


15. Ábra: CVD_7 és CVD_9 szemcseméret-eloszlása

Ezzel szemben a kísérlettervben alkalmazott lassú hűtés (0,1°C/min) során a referenciatermékhez képest kristályhabitus változás nem látható, aggregációt nem tapasztaltam sem 2%-os, sem 10%-os polimertartalomnál. A mikroszkópos képekkel összhangban a szemcseméret-eloszláson is megjelenik, hogy a CVD_6-os minta nagyobb mérettartományában több kristály van jelen, mint a CVD_8-as minta esetén.

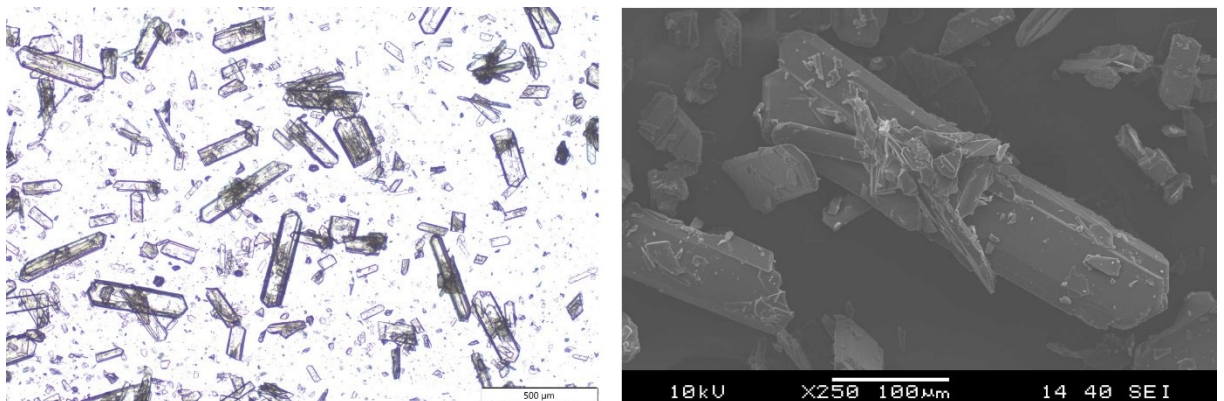


16. Ábra: a) CVD_6 (polimer tartalom: 2%, hűtési seb: 0,1°C/perc) inverz mikroszkópos felvétel b) CVD_8 (polimer tartalom: 10%, hűtési seb: 0,1°C/perc) inverz mikroszkópos felvétel

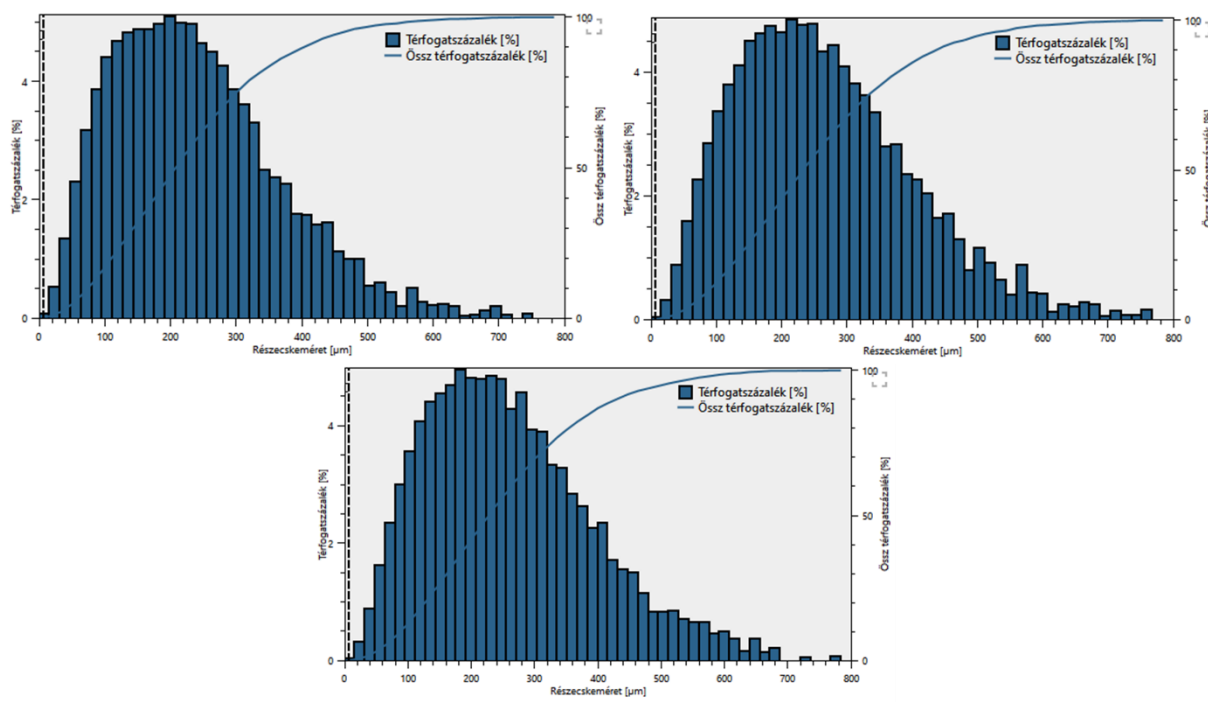


17. Ábra: CVD_6 és CVD_8 szemcseméret-eloszlása

A kísérletterv centrumpontjában végzett kísérletek esetén a kisebb szemcseméretű kristályok ismét megjelennek a nagyobb kristályok felületén. Mindegyik centrumponti kísérlet terméke a 18. Ábrán feltüntetett képekkel megegyező kinézetet mutatott. A méreteloszlásokból is látható, hogy kisebb kristályok is jelen vannak a rendszerben. A legnagyobb mennyiségű kristályfrakció 200 µm környékén van, melyek nagyobb méretűek, mint a 16. Ábrán látható minták esetén.



18. Ábra: Centrumponti kísérletek (polimer tartalom: 6%, hűtési seb.: 0,55 °C/perc) inverz mikroszkópos és SEM felvétele



19. Ábra: A CVD_10, CVD_11 és a CVD_12 szemcseméret-eloszlása

Tehát oltás alkalmazása mellett a polimeres kristályosításban a hűtési sebességnek az aggregáció kialakulásában és a termelések mennyiségében kismértékben van szerepe, a vizsgált paraméterek mellett minél gyorsabb a hűtési sebesség, annál inkább megfigyelhetők szemcseösszetapadások, míg lassabb hűtés mellett ez a jelenség nem jelentős vagy egyáltalán nincs. A vizsgált kísérleti térben a polimer mennyisége nem befolyásolja számottevően az aggregátumok keletkezését.

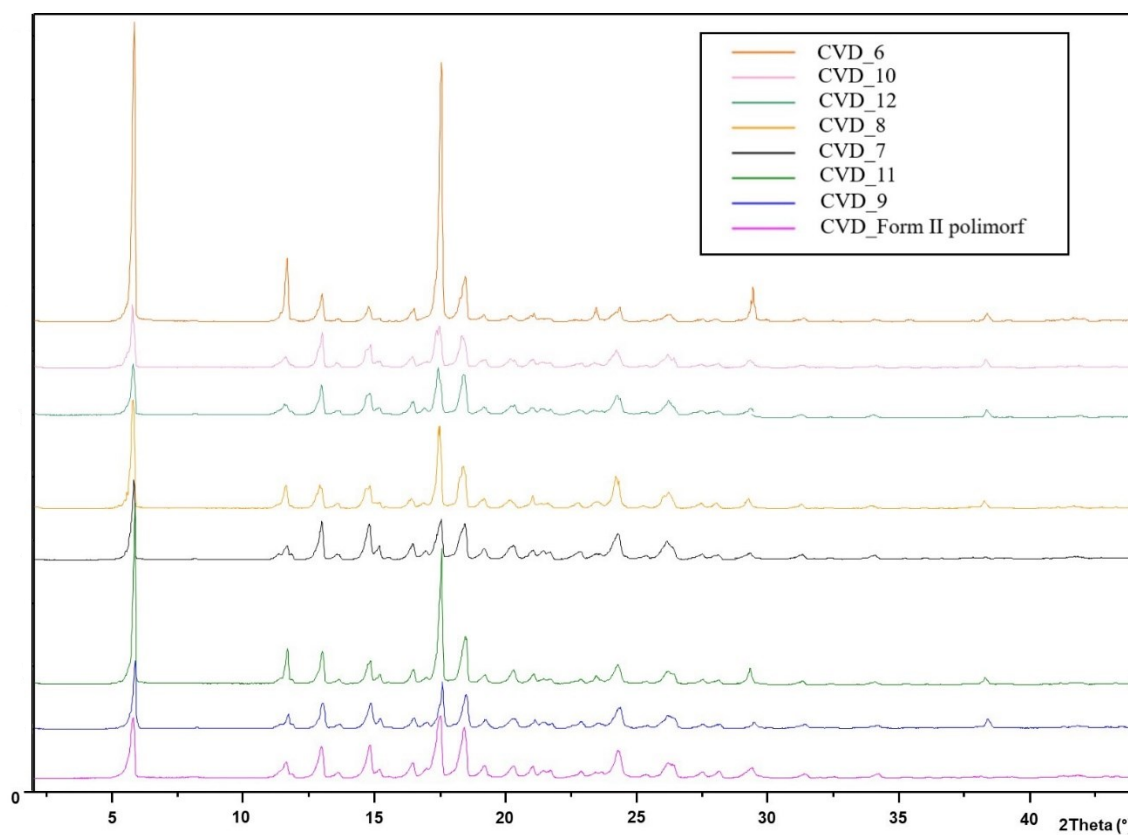
A kísérlettervben előállított termékeket gördülékenység alapján is osztályoztam, melynek eredményét a 6. Táblázatban tüntettem fel. Oltás alkalmazásával a hozzáadott polimer hatására a termék gördülékenysége javult a referencia mintához képest. A tér egyik irányába megnyúlt, oszlopos kristályokból álló, nem vagy kevésbé aggregált termékek gördülékenysége nem megfelelő.

4.3.3. Mintaösszetétel

A minták karvedilol tartalmának meghatározása céljából UV spektrometriás méréseket végeztem. A hatóanyag tartalmakat az 5. Táblázat tartalmazza, a karvedilol mennyiségek és a kísérletek beállításai között nem fedeztem fel tendenciát. Ezek alapján egyik faktornak sincs szignifikáns hatása a termék karvedilol tartalmára. A mérés hibájának meghatározására egy véletlenszerűen kiválasztott minta (CVD_8) mért hatóanyagtartalmát (96,9%) készítettem el tiszta karvedilol és PVP K90 bemérésével a 3.7.4. bekezdésben leírtaknak megfelelően. Három

párhuzamos mintát lemérve azt kaptam, hogy a 96,9%-os névleges összetételű minta hatóanyagtartalma $97,25 \pm 2,0\%$. A módszerrel tehát jól közelíthető a termékben található karvedilol mennyisége.

A röntgen por-diffrakciós vizsgálatokkal a termékek kristályszerkezetének feltérképezését valósítottam meg, ennek eredményeit a 20. Ábra foglalja össze. Ezen diffraktogramok alapján megállapítható, hogy tiszta Form II módosulatot tartalmaznak a minták, a polimer amorf formája miatt nem azonosítható. A Form II polimorfot a $6,5^\circ$ -os 2θ értéknél megjelenő diffrakciós csúcs igazolja, tehát nem történt degradáció vagy polimorf átalakulás.



20. Ábra: A kísérletterv mintáinak röntgen por diffraktogramjai

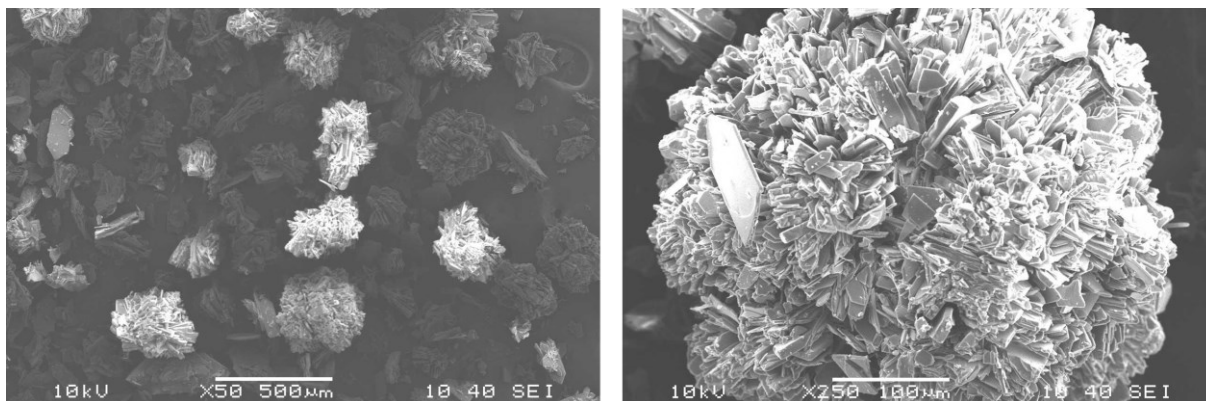
4.4. Oltás hatásának vizsgálata

Továbbiakban az oltás szerepét vizsgáltam meg 10% mennyiségű polimer segédanyaggal különböző hűtési sebességek mellett. Ennek az összefoglalását a 7. Táblázatban tüntettem fel. Oltás alkalmazásával $0,55^\circ\text{C}/\text{perc}$ -es hűtési sebesség mellett nem végeztem kísérletet, mivel előzetes tapasztalataim alapján $1^\circ\text{C}/\text{perc}$ -es hűtéssel előállított termékhez képest nem jelentene jelentős minőségbeli változást.

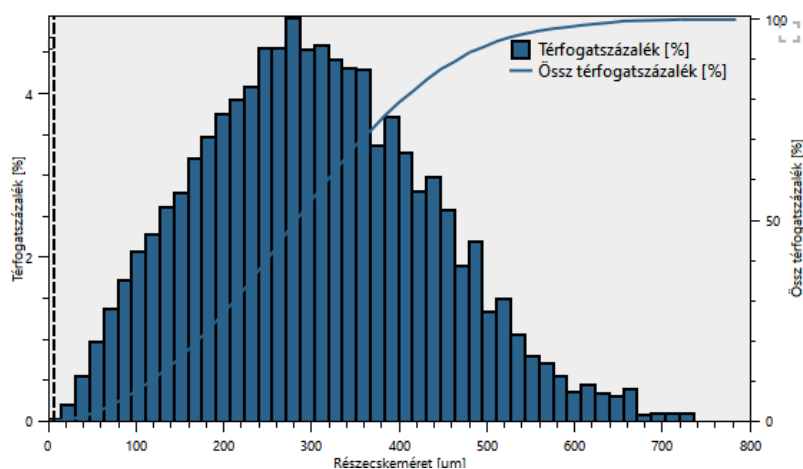
7. Táblázat: Beállított paraméterek, hatóanyag tartalom, korrigált termelés és gördülékenység besorolás eredményei

Név	Hűtési sebesség [°C/perc]	Oltás	Hatóanyag tartalom [hatóanyag%]	Korrigált termelés [%]	Gördülékenység
CVD_13	0,1	nem	97,4	82,76	kedvező
CVD_8	0,1	igen	96,9	84,73	elfogadható
CVD_2	0,29	nem	100,0	nincs adat	kedvező
CVD_14	0,29	igen	92,4	77,02	rossz
CVD_15	0,55	nem	-	nincs termék	-
CVD_16	1	nem	-	nincs termék	-
CVD_9	1	igen	99,4	71,54	elfogadható

Az eredmények alapján megállapítható, hogy oltás nélkül a hűtési sebesség növelésével még 0,55 °C/perc-es hűtési sebességnél sem válik ki termék 0 °C-on. A keletkezett kristályok alakját és méretét elemezve megállapítottam, hogy az aggregálódás mértékére az oltásnélküliségnek meghatározó szerepe volt. Döntően lassú hűtési sebesség mellett oltás nélküli kísérletnél (CVD_13) szférikusan aggregálódnak a kristályok, ekkor a referenciához képest több kategóriát javítva kedvező gördülékenységű besorolású termék képződik. A 21. Ábrán láthatóan gömbszerű szemcsék keletkeztek, amelyeket a gócpontból sugárirányban kiinduló kristálylemezek építenek fel. Ebből következtetni lehet a polimer segédanyag kristályosítást módosító hatására, melynek mechanizmusa a kristálylemezek orientációjának szabályozása. A polimerláncok az oldatfázisban hálózatként viselkedve, egyrészt gátolják a gócképződést, azaz a gyógyszermolekula asszociátumok kialakulását, másrészt a hatóanyag molekulákkal másodlagos kötéseket képezve orientálják a kristályok növekedését.

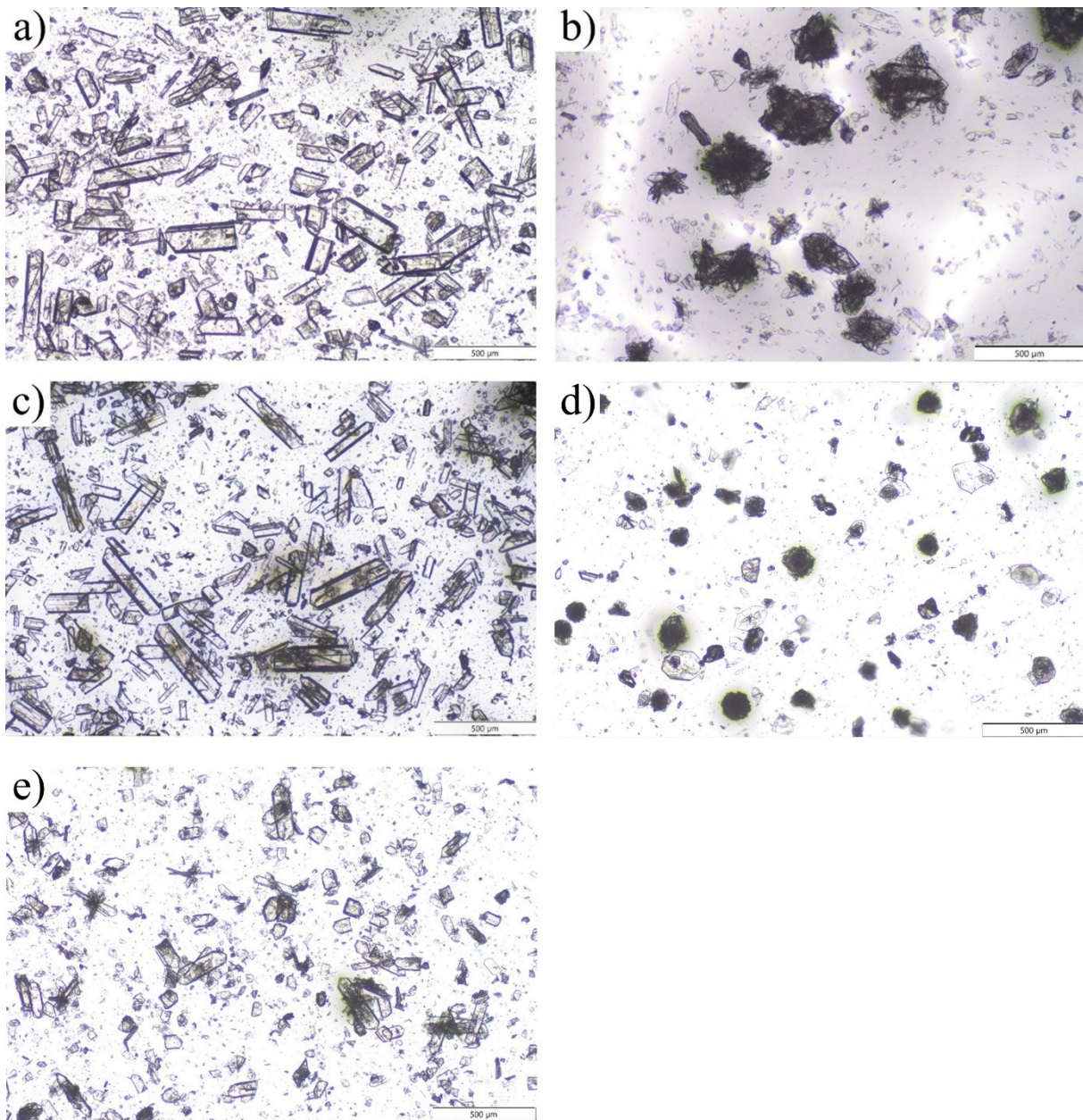


21. Ábra: A CVD_13 SEM felvételei 50x és 250x nagyításban



22. Ábra: CVD_13 szemcseméret-eloszlása (dv_{10} : 132,7; dv_{50} : 298,6; dv_{90} : 482,8)

Az adatokból megállapítható, hogy míg oltás nélkül lassú hűtési beállításoknál fejt ki legeredményesebben a hatását a segédanyag, addig oltás mellett a gyorsabb hűtési sebesség kedvez a kristályok aggregálódásának. Oltókristályt alkalmazva az előzetes elvárásnak megfelelően (6. Ábra) a polimer nem változtat számottevően a karvedilol oldhatóságán a feltérképezett hűtési sebességek mellett ($0,1^{\circ}\text{C}/\text{perc}$ - $1^{\circ}\text{C}/\text{perc}$), ezzel szemben gócképző nélkül a PVP K90 oldhatóságnövelő hatása egyértelműen jelentős, hiszen nagyobb hűtési sebességek ($0,55^{\circ}\text{C}/\text{perc}$, $1^{\circ}\text{C}/\text{perc}$) esetén nem is válik ki termék, s jobban érvényesül a kristálynövekedést orientáló hatása is.



23. Ábra: Inverz mikroszkópos felvételek a) CVD_8 hűtési sebesség: 0,1°C/perc, oltással b) CVD_13 hűtési sebesség: 0,1°C/perc, oltás nélkül c) CVD_14 hűtési sebesség: 0,29°C/perc, oltással d) CVD_2 hűtési sebesség: 0,29°C/perc, oltás nélkül e) CVD_9 hűtési sebesség: 1°C/perc, oltással

5. ÖSSZEFOGLALÁS

A kristályosítás művelete kulcsfontosságú az aktív hatóanyag megfelelő biohasznosulása és a stabil gyógyszerforma kialakítása szempontjából. A kristályos termék további feldolgozásához elengedhetetlen, hogy az a megfelelő morfológiai tulajdonságokkal rendelkezzen. A kristályosítási segédanyagok képesek a kristályosodás mechanizmusának megváltoztatására, így a morfológiai tulajdonságok akár a kristályosítás során alkalmazott készítménytechnológiai segédanyagokkal (pl. polimerrel) is befolyásolhatók. Ezáltal javítható a hatóanyag felszívódása, feldolgozhatósága, mely a formulálási lépések egyszerűsödéséhez vezet. A lerövidített gyártási sor kisebb kockázatot jelent a termék kémiai degradációja tekintetében, ezen túl kisebb költséget, kevesebb hulladékot és energiafelhasználást eredményez. Ennek megfelelően a kutatómunkám célja egy modell gyógyszerhatóanyag szakaszos segédanyagok kristályosításán keresztül a termékmorfológia befolyásolása, és ebből adódóan a porreológiai tulajdonságok és a feldolgozhatóság javítása.

Előkísérleteim során a különböző molekulatömegű PVP segédanyagok a karvedilol hatóanyag terméktulajdonságaira gyakorolt hatását vizsgáltam, ezek alapján PVP K90 polimer alkalmazásával folytattam a kísérleteket. Egy kétváltozós kísérlettervet hajtottam végre, melyben a polimer mennyiség (2%, 10%) és a hűtési sebesség (0,1 °C/perc, 1 °C/perc) folyamatparamétereket változtattam. Előkísérleteim alapján gyors hűtési sebesség esetén nem válik ki kristályos termék, ezért a kísérletterv során oltást alkalmaztam. A megfelelő oltási hőmérséklet meghatározásához oldhatósági kísérleteket végeztem, mivel a polimer segédanyag módosíthatja a hatóanyag egyensúlyi oldhatóságát. Az eredmények alapján a polimer mennyiségének nincs jelentős hatása az egyensúlyi hőmérsékletre, így mindegyik beállításnál enyhén túltelített tartományban, 52°C-on oltottam. A továbbiakban megállapítottam, hogy az általam vizsgált kísérleti térben a hűtési sebesség szignifikáns hatást gyakorol a termelésre, a hozzáadott polimer mennyiség hatása viszont elhanyagolható. Az eredményeket egy segédanyagot nem tartalmazó, referencia kísérlettel összehasonlítva azt találtam, hogy a polimer kis mértékben csökkentette a termelést.

A termékekről inverz mikroszkópos és pásztázó elektronmikroszkópos felvételeket is készítettem, ezek alapján látható, hogy oltás esetén annál nagyobb mértékű az aggregáció, minél gyorsabb a hűtési sebesség, míg lassabb hűtés mellett ez a jelenség nem meghatározó. A segédanyag ekkor elősegítette a kristályok, ezáltal a gördülékenység ezen beállításoknál a referencia termékhez képest egy-két kategóriával, „elfogadhatóra” javult. Ugyanakkor a

vizsgált kísérleti térben a polimer mennyisége nem befolyásolja jelentősen az aggregáció mértékét. Az UV spektrometriás eredmények alapján nincsen szignifikáns hatása se a hűtési sebességnek, se a polimer mennyiségének a termék karvedilol tartalmára. Röntgen por-diffrakciós vizsgálatokkal alátámasztottam, hogy mindegyik termékben a kinetikailag preferált karvedilol Form II módosulata van jelen.

A továbbiakban az oltás hatását vizsgáltam 10% polimer hozzáadásával, különböző hűtési sebességek mellett. Megállapítottam, hogy oltás nélkül, éppen a lassabb hűtési sebességnél a legjelentősebb az aggregálódás mértéke. Oltást alkalmazva az előzőekkel ellentétben, gyorsabb hűtési sebesség kedvez a szemcsék összetapadásának. A referencia mintához képest az oltás nélküli aggregált szemcsék gördülékenysége több kategóriát javítva, „kedvező” besorolást kapott.

A kutatásom alapján a későbbiekben az általam vizsgált gyógyszerhatóanyag és polimer segédanyag gyártását folyamatos rendszerbe is át lehetne ültetni. Ahhoz, hogy jól működő folyamatos kristályosítás valósulhasson meg, oltás nélkül is stabilan végbemenő kristályosodás szükséges, ennek feltétele a hosszú tartózkodási idő. Ezt több testes tartályreaktorokban lehetne megfelelően üzemeltetni.

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik hozzájárultak dolgozatom elkészüléséhez. Első sorban köszönettel tartozom konzulensemnek, Szabó-Tacsi Kornéliának, amiért bármiben számíthattam rá és mindent megtett azért, hogy felvértezzen magam az elengedhetetlen szakmai tudással és tapasztalattal. Ezek mellett végig segítséget nyújtott, hogy dolgozatom elnyerje jelenlegi formáját. Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Pataki Hajnalkának, aki számos szakmai tanáccsal, ötlettel vitte előre kutatásomat, hozzájárult, hogy dolgozatom minden apró részlete a helyére kerüljön. Továbbá köszönet illeti a Szerves Kémia és Technológia Tanszék Gyógyszer-, Környezeti- és Biztonságtechnológiai Anyagok Kutatócsoportjának valamennyi doktoránsát és munkatársát, akiktől számos technológiai és praktikai segítséget kaptam. Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni barátomnak, a családomnak és a barátaimnak is, hogy végig támogattak és a legnehezebb időszakban is felvidítottak.

6. HIVATKOZÁSJEGYZÉK

- [1] B. Y. Shekunov, P. York, *Crystallization Processes in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design*, **2000**.
- [2] J. W. Mullin, O. Söhnel, *Chemical Engineering Science* **1977**, 32, 683–686.
- [3] T. Farkas, A. Deák, G. Vatai, E. Cséfalvay, L. Hanák, L. T. Mika, P. Mizsey, J. Sawinsky, B. Simándi, T. Szánya, E. Székely, E. Vágó, *Vegyipari Műveletek II . Anyagátadó Műveletek És Kémiai Reaktorok*, Budapest: Typotex, **2012**.
- [4] N. Rodríguez-Hornedo, D. Murphy, *J Pharm Sci* **1999**, 88, 651–660.
- [5] A. S. Myerson, *Handbook of Industrial Crystallization*, **2002**.
- [6] G. Nichols, S. Byard, M. J. Bloxham, J. Botterill, N. J. Dawson, A. Dennis, V. Diart, N. C. North, J. D. Sherwood, *A Review of the Terms Agglomerate and Aggregate with a Recommendation for Nomenclature Used in Powder and Particle Characterization*, **2003**.
- [7] James Swarbrick, Larry L. Augsburger, Harry G. Brittain, Jennifer B. Dressman, Robert Gurny, Anthony J. Hickey, Jeffrey A. Hughes, Ajaz Hussain, Vincent H. L. Lee, Joseph W. Polli, Yuichi Sugiyama, Jerome P. Skelly, Stephen G. Schulman, Kinam Park, Elizabeth M. Topp, Geoffrey T. Tucker, Peter York, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, **1999**.
- [8] A. Abbas, J. A. Romagnoli, *Separation and Purification Technology* **2007**, 53, 153–163.
- [9] T. Gutwald, A. Mersmann, *Kfl-Nachr*, **1990**.
- [10] W. Bogacz, M. Lemanowicz, M. H. Al-Rashed, D. Nakonieczny, T. Piotrowski, J. Wójcik, *Applied Thermal Engineering* **2017**, 112, 352–361.
- [11] F. C. Meldrum, S. Ludwigs, *Macromolecular Bioscience* **2007**, 7, 152–162.
- [12] J. D. Rimer, Z. An, Z. Zhu, M. H. Lee, D. S. Goldfarb, J. A. Wesson, M. D. Ward, *Crystal Growth Inhibitors for the Prevention of L-Cystine Kidney Stones Through Molecular Design*, **2010**.
- [13] J. Anwar, P. K. Boateng, R. Tamaki, S. Odedra, *Angewandte Chemie* **2009**, 121, 1624–1628.

- [14] R. Q. Song, H. Cölfen, *CrystEngComm* **2011**, *13*, 1249–1276.
- [15] A. G. Shtukenberg, M. D. Ward, B. Kahr, *Journal of Crystal Growth* **2022**, *597*, DOI 10.1016/j.jcrysgro.2022.126839.
- [16] A. G. Shtukenberg, S. S. Lee, B. Kahr, M. D. Ward, *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering* **2014**, *5*, 77–96.
- [17] J. Yan, N. Li, Y. Ai, Z. Wang, W. Yang, M. Zhao, C. Shou, B. Yan, J. Sheng, J. Ye, *Sustainable Energy and Fuels* **2019**, *3*, 3448–3454.
- [18] J.-S. Pic, J.-M. Herri, *Mechanisms of Methane Hydrate Crystallization in a Semibatch Reactor Influence of a Kinetic Inhibitor: Polyvinylpyrrolidone*, **2006**.
- [19] Hitoshi Sekikawa, Masahiro Nakano, Takaichi Arita, *Inhibitory Effect of Polivinylypyrrolidone on the Crystallization of Drugs*, **1977**.
- [20] S. Mirza, I. Miroshnyk, J. Heinämäki, J. Rantanen, O. Antikainen, P. Vuorela, H. Vuorela, J. Yliruusi, *Crystal Growth and Design* **2008**, *8*, 3526–3531.
- [21] F. Usui, K. Maeda, A. Kusai, M. Ikeda, K. Nishimura, K. Yamamoto, *Dissolution Improvement of RS-8359 by the Solid Dispersion Prepared by the Solvent Method*, **1998**.
- [22] Q. Zhu, M. T. Harris, L. S. Taylor, *Molecular Pharmaceutics* **2012**, *9*, 546–553.
- [23] X. Ma, J. Taw, C.-M. Chiang, *Notes Control of Drug Crystallization in Transdermal Matrix System*, **1996**.
- [24] A. Mackellar, G. Buckton, J. Newton, B. Chowdhry, C. Orr, *The Controlled Crystallisation of a Model Powder: 1. The Effects of Altering the Stirring Rate and the Supersaturation Profile, and the Incorporation of a Surfactant*, Sussex, **1994**.
- [25] M. Khan, S. Bolton, M. Kislaiioglu, *Optimization of Process Variables for the Preparation of Ibuprofen Coprecipitates with Eudragit S100*, **1994**.
- [26] Z. Sun, L. Zhou, *Journal of Molecular Liquids* **2022**, *358*, DOI 10.1016/j.molliq.2022.119220.
- [27] J. Li, F. Chen, N. Song, B. Li, Y. Ma, *Soft Matter* **2021**, *17*, 5025–5033.
- [28] M. A. Patel, K. Kaplan, S. A. Yuk, S. Saboo, K. Melkey, K. Chadwick, *Crystal Growth and Design* **2016**, *16*, 6933–6940.

- [29] M. Lemanowicz, A. Mielańczyk, T. Walica, M. Kotek, A. Gierczycki, *Polymers* **2021**, *13*, DOI 10.3390/polym13162695.
- [30] H. Lee, J. Lee, *Journal of Crystal Growth* **2013**, *374*, 37–42.
- [31] H. Bae, J. Lee, *Journal of Pharmaceutical Investigation* **2015**, *45*, 367–374.
- [32] H. B. Eral, M. O'Mahony, R. Shaw, B. L. Trout, A. S. Myerson, P. S. Doyle, *Chemistry of Materials* **2014**, *26*, 6213–6220.
- [33] A. Tapas, P. Kawtikwar, D. Sakarkar, *An Improvement of Micromeritic Properties and Dissolution Behaviors of Carvedilol Spherical Agglomerates Crystallized in Presence of Inutec SP1*, **2012**.
- [34] A. Sharma, C. P. Jain, *Preparation and Characterization of Solid Dispersions of Carvedilol with PVP K30*, **2010**.
- [35] H. Pataki, P. Soti, T. Vigh, Z. K. Nagy, B. Vajna, I. Csontos, G. Marosi, *Chemical Engineering and Technology* **2014**, *37*, 249–256.
- [36] Hajnalka Pataki, *Gyógyszerhatóanyagok Újfajta Kristályosítása PAT Technológia Alkalmazásával*, Budapest, **2012**.
- [37] L. D. Prado, H. V. A. Rocha, J. A. L. C. Resende, G. B. Ferreira, A. M. R. de Figueiredo Teixeira, *CrystEngComm* **2014**, *16*, 3168–3179.
- [38] Reddy Bandi Parthasarathi, Rathnakar R, Muralidhara R, Subash C, Vamsi K, *Amorphous Solid Dispersion of carvedilol Phosphate in Combination with Pharmaceutically Acceptable Carrier and, Process for Its Preparation*, **2014**, WO2014108921A3.
- [39] Lifshitz Igor, Wizel Shlomit, Brainard Charles R., *Crystalline Forms of Carvedilol and Processes for Their Preparation*, **2006**, WO2006135757A1.
- [40] K. Beattie, G. Phadke, J. Novakovic, in *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, Academic Press Inc., **2013**, pp. 113–157.
- [41] A. Domokos, L. Madarász, G. Stoffán, K. Tacsí, D. Galata, K. Csorba, P. Vass, Z. K. Nagy, H. Pataki, *Organic Process Research and Development* **2022**, *26*, 149–158.