

BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR

Folyamatos heterogén kristályosítás fejlesztése hatóanyagmorfológia javítására

TDK dolgozat

Készítette: **Lőrincz Zsolt**

I. évfolyam, gyógyszer-vegyésszmérnök MSc

Témavezető: **Dr. Pataki Hajnalka**

egyetemi adjunktus, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Konzulens: **Stoffán György Nimród**

PhD hallgató, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Budapest 2023

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	2
2. Szakirodalmi összefoglaló	3
2.1. Kristályosítási alapfogalmak	3
2.2. Kristályosítás részfolyamatai	4
2.3. Kristályosítás hajtóereje, kristályosítási technikák	5
2.4. Heterogén nukleáció	6
2.5. Segédanyagok kristályosítás	9
2.6. Polivinil-pirrolidonnal végzett szakaszos heterogén kristályosítás	12
2.7. Folyamatos heterogén kristályosítás	13
2.8. Szakirodalomból levonható következtetések	14
3. Kísérletek anyagok és módszerek	16
3.1. Felhasznált anyagok	16
3.2. Kísérleti módszerek	17
3.2.1. Folyamatirányított szakaszos reaktor	17
3.2.1.1. Heterogén segédanyagok kristályosítás	18
3.2.3. Indukciós idő méréséhez használt készülék	19
3.2.4. Háromtestes kristályosító kaszkádreaktor	20
3.2.4.1 Folyamatos segédanyagok kristályosítás	21
3.3. Vizsgálati módszerek	23
3.3.1. Raman spektroszkópiás térképezés	23
3.3.2. Optikai mikroszkópos vizsgálatok	24
3.3.3. Tömöríthetőség mérés	24
3.3.4. Lézerdiffrakciós szemcseméret analízis	25
4. Eredmények és értékelésük	26
4.1. A részfaktorterven alapuló szakaszos kísérletek eredményei	26
4.1.1. A részfaktorterv felépítése	26
4.1.2. Polimorfia-összetétel és a termelés statisztikai értékelése	28
4.1.3. Szemcseméret, szemcseméret-eloszlás és gördülékenység kiértékelése	31
4.1.4. A részfaktorterv eredményeiből levonható következtetések	38
4.2. A teljes faktoriális terven alapuló szakaszos kísérletek eredményei	39
4.2.1. A teljes faktoros kísérleti terv felépítése	39
4.2.2. A vizsgált faktorok hatása az indukciós időre	40
4.3. Folyamatos kísérletek eredményei	42
5. Összefoglalás	47
6. Irodalomjegyzék	49

1. Bevezetés

A gyógyszeripart jelenleg meghatározó gazdaságos és fenntartható minőség alapú gyártási stratégia elengedhetetlen része a meglévő gyógyszer technológiák folyamatos innovációja. Ezen belül a hatóanyaggyártás utolsó lépéseként, a kristályosításnak kulcsszerepe van a tiszta hatóanyag biztosítása mellett a megfelelően feldolgozható és felszívódó kristályos forma előállításában. A gyógyszeriparban gyártott kismolekulás hatóanyagok kb. 70 %-a gyártása során legalább egy kristályosítási lépésen keresztül megy. A kristályosítás komplex folyamat, amelyben a folyamatparaméterek jelentős hatással vannak a keletkező kristályok fizikai tulajdonságaira (pl. kristályszerkezet, kristályméret és -eloszlás, kristályalak). Ezen fizikai tulajdonságok befolyásolják a hatóanyag oldhatóságát így akár a biohasznosulását és stabilitását, valamint technológiai feldolgozhatóságát, azaz a kialakítandó célminőségű szemcsék eléréséhez szükséges készítménytechnológiai lépések (pl.: granulálás, őrlés, stb.) számát. A hatóanyaggyártás során a megfelelő fizikai tulajdonságok eléréséhez lehetőséget nyújt a heterogén gócképződéssel járó segédanyagos kristályosítás, amelynél a kristályosítás előtt a hatóanyag oldatához egy célzottan megválasztott segédanyagot adunk. Számos szakirodalmi cikk ismerteti a technológia alkalmazásában rejlő lehetőségeket, melyeket idáig leginkább szakaszos üzemmódban valósítottak meg. A folyamat mechanizmusainak megértése és egyben folyamatos technológiai megvalósítása azonban eddig kiaknázatlan, jelentős gazdasági előnyökkel járhat.

A munkám során ennek megfelelően egy háromtestes MSMPR kaszkád kristályosító fejlesztését tűztem ki célul, a modellhatóanyagként választott famotidin, poli(vinil-pirrolidon) (PVP-K12) formulációs segédanyag jelenlétében végzett folyamatos segédanyagos kristályosítására. A technológia megvalósításához elengedhetetlen volt a kialakuló szemcsék minőségét és mennyiségét szignifikánsan befolyásoló folyamatparaméterek meghatározása. Ehhez egy 2^{4+1} részfaktor tervnek megfelelően duplikált falú, szabályozott üvegkristályosítóban végeztem szakaszos kísérleteket, melyben a folyamatparaméterek (tartózkodási idő/adagolási sebesség, keverési sebesség, segédanyag mennyisége és bukógát jelenléte) termékmennyiségre és minőségre gyakorolt hatását tanulmányoztam. A technológiafejlesztéshez szükséges hatóanyag-polimer kölcsönhatások paraméterfüggését további 2^3 -os teljes faktoros kísérletterv alapján végeztem előkísérleteket. A rész- és teljes faktoriális tervek kiértékelést követően meghatároztam az ideális folyamatparamétereket, mellyel folyamatos heterogén segédanyagos kristályosítást valósítottam meg a háromtestes MSMPR kaszkád kristályosítóban.

2. Szakirodalmi összefoglaló

2.1. Kristályosítási alapfogalmak

A kristályosítás a vegyipar egyik legelterjedtebben alkalmazott elválasztási és tisztítási művelete, amely során egy vegyületet szilárd formában választunk el egy oldatból, vagy a vegyület olvadékából. A kristály egy olyan háromdimenziós kiterjedésű szerkezet, amelyben hosszú távú rendezettség figyelhető meg szemben az amorf vegyületekkel, amelyeknél az anyag felépítése véletlenszerű. A kristály legkisebb részegysége az elemi cella, amelyből a tér három irányában való eltolással felépíthető a teljes kristály, illetve amely tükrözi az egész rács szimmetriaviszonyait. Az elemi cella fogalmát Auguste Bravais vezette be, mivel a primitív cella – a kristály legkisebb térfogatú részegysége – nem rendelkezik a szimmetriaviszonyokkal. Az elemi cellák alapján 7 kristálytípust különböztetünk meg: köbös, tetragonális, ortorombos, hexagonális, monoklin, triklin, romboéderes [1]. Nagyon gyakran előfordul az az eset, hogy egy vegyület több kristályos szerkezetben létezik. Ezt a jelenséget **polimorfiának** nevezzük. Az egyes polimorf módosulatok külső behatásra képesek egymásba átalakulni. Az energetikailag legkedvezőbb kristályformát nevezzük termodinamikailag stabil módosulatlaknak, amely a legkisebb szapadentalpiájú, legmagasabb olvadáspontú és legkevésbé hidofil szerkezet [2]. Hozzá képest a többi ún. metastabil polimorf jobb oldhatósági tulajdonságokat biztosít. Ha a farmakokinetikai abszorpció során az oldhatóság a sebességmeghatározó lépés, akkor ez jelentősen megváltoztathatja a farmakon biohasznosulását, így teljesen más hatás érhető el adott dózissnál. Ezt figyelembe véve a gyógyszeriparban gyakran a kevésbé stabil módosulatlak hozzák forgalomba. Stabilitási szempontból célszerűbb lehet a termodinamikailag stabil forma használata, ám sok esetben a metastabil formáknál sem történik tárolás és szállítás során polimorf átalakulás. Oldatban a polimorf átalakulás irányától függően megkülönböztetünk enantiotróp és monotróp átalakulást. Ha a stabil és a metastabil polimorf közötti átalakulás mindkét irányba lehetséges, akkor enantiotróp, ellenkező esetben monotróp átalakulásról beszélhetünk.

A különböző kristálytípusok a növekedési-irányok, és -sebességük szerint eltérő alakúak lehetnek. A kristályok ezen külső megjelenését nevezik kristálytanban **habitusnak**, és számtalan típust különböztetünk meg: izometrikus, tűs, oszlopos, táblás, lemezes, szférikus stb. [3]. A habitus elsősorban a kristályos anyag adagolhatóságára és oldódási sebességére van hatással, így annak préselhetőségét [4], gördülékenységét és biohasznosulását is befolyásolhatja.

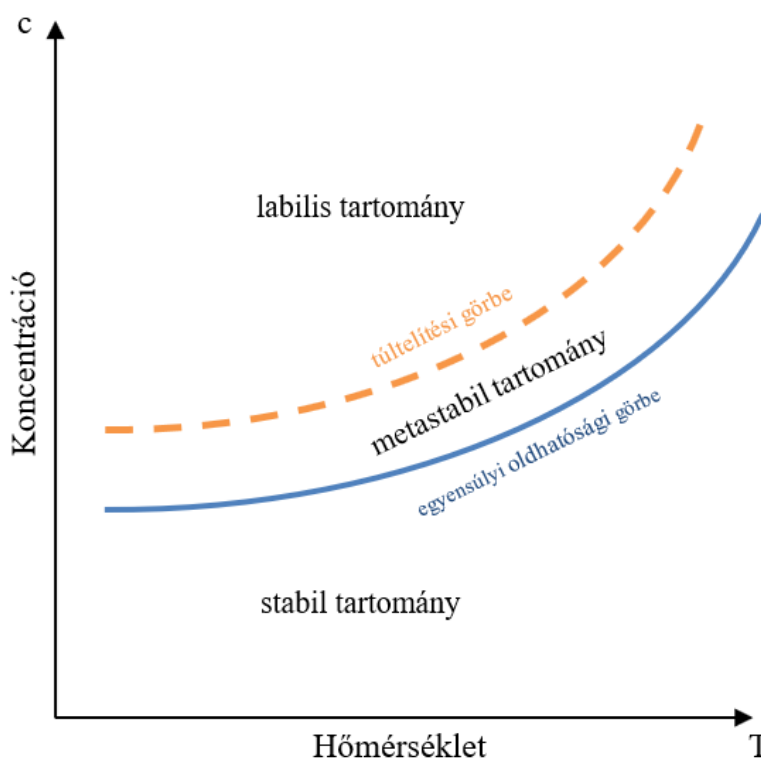
2.2. Kristályosítás részfolyamatai

A kristályosítás két legfontosabb részfolyamata: a **gócképződés** és a **kristálynövekedés**. A telítési pontot átlépve az oldott molekulák elemi cellába rendeződve kristálygócokat hoznak létre, ezt nevezzük gócképződésnek. A klasszikus kristályosodási elmélet (CNT) [5] szerint a nukleáció kezdetben termodinamikailag előnytelen, mivel új felület létrehozásakor a rendszer szabadentalpiája nő, viszont a kristálygóc növekedésével megjelenik a térfogati szabadentalpia csökkenés, amely energetikailag kedvezővé teszi a folyamatot. A stabil kristálygóc először akkor jelentkezik a rendszerben, amikor a két egymással ellentétes szabadentalpia tag kiejti egymást. Az ehhez tartozó sugárt nevezzük kritikus gócméretnek, amelytől fogva a gócképződés energetikailag kedvezővé válik, ezért spontán lejátszódik. A gócképződés lehet elsődleges és másodlagos. Az utóbbinál oltókristály formájában a rendszer már tartalmaz szilárd kristályokat az oldott formában lévő kristályosítandó vegyületből, míg elsődlegesnél ennek hiányában történik a gócképződés. Az elsődleges gócképződés ezen felül lehet homogén vagy heterogén. Tökéletesen tiszta oldatból történő kristályosítás esetén homogén, míg valamilyen idegen vagy szennyező anyag jelenlétében heterogén elsődleges gócképződésről beszélünk. A kristályosítás másik részfolyamata a kristálynövekedés, amelynél az oldatban található molekulák, ionok a már meglévő kristályok felületére, illetve a kristályszerkezetbe épülnek be. A kristálynövekedést három részfolyamat előzi meg: a molekulák konvektív áramlása az oldatban, diffúzió a folyadék-szilárd fázis határreteg között és a felületen való deszolvatáció. A kristálynövekedés lehet diffúziókontrollált, vagy a sebességmeghatározó lépést jelentheti az oldott molekulák kristályrácsba épülése is.

A gócképződés és a kristálynövekedés egymással versengő részfolyamatok, melyek sebességviszonya alapvetően meghatározza a kristályok szemcseméretét, illetve a szemcseméret-eloszlást. Ha a gócképződés sebessége jelentősen nagyobb a kristálynövekedésnél, akkor apró kristályokból álló kristálypépet kapunk, amely nagy felülete révén nagy mennyiségű oldószermolekulát képes adszorbeálni. Az apró kristályméret továbbá szűrés során jelenthet gondot, mivel a kis szemcsék könnyen eltömíthetik a szűrőréteget. Nagy kristálynövekedési és kis gócképződési sebesség esetén a vegyület nagyobb kristályok formájában válik ki. A nagy méretű kristályok oldószerezrel szennyezett zárványokat tartalmazhatnak, illetve az oldhatóság szempontjából hátrányos nagy felületük miatt aprításra szorulhatnak, amely egy extra feldolgozási lépés. Ezek alapján célszerű a kristályosítást a hatóanyag oldhatóságát is figyelembe véve a két véglet között megvalósítani.

2.3. Kristályosítás hajtóereje, kristályosítási technikák

A gócképződést és a kristálynövekedést leginkább az oldat túltelítettségével tudjuk befolyásolni, nem véletlen, hiszen a túltelítettség jelenti a kristályosítás termodinamikai hajtóerejét. Definíció szerint a **túltelítettség** (S) adott hőmérsékleten és nyomáson vett pillanatnyi oldatkonzentráció és ugyanazon körülmények között az egyensúlyi oldatkonzentráció különbsége vagy relatív aránya. Túltelítettség nélkül nem történik kristálykiválás az oldatban. Egy oldat egyensúlyi koncentrációját meghaladva metastabil állapotba kerül a rendszer. Ezt a metastabil állapotnak megfelelő tartományt egy vegyület oldhatósági görbéjén két részre lehet osztani Wilhelm Ostwald szerint: metastabil és labilis zónákra [6]. A kettőt a túltelítettségi görbe határolja, amelyen megindul az oldatban a kristálykiválás, és addig tart, amíg az oldat koncentrációja el nem éri az egyensúlyi értéket. Metastabil zónában spontán kristályosodás nincs, csak oltókristály hatására kristályosodik a túltelített oldat. A metastabil zónát bizonyos irodalmaknál az elmélet kigondolójáról Ostwald-Miers tartománynak is nevezik. Az 1. ábra jól szemlélteti a fent leírtakat.



1. ábra: Ostwald-Miers diagram

A kristályosítás részfolyamatainak a sebességét, illetve a sebességük viszonyát a túltelítettséggel lehet befolyásolni. Általánosságban alacsony túltelítettségénél a

kristálynövekedés, magasabb túltelítettségűnél pedig a gócképződés sebessége a meghatározó [7].

Az iparban alkalmazott kristályosítási eljárások alapvető elvi különbsége a túltelítés elérésében rejlik. Négy jellemzőbb módszert különböztetünk meg:

- Hűtési kristályosítás: A telített oldat hőmérsékletcsökkenés hatására válik túltelítetté. Alkalmazásának előfeltétele a vegyület oldhatóságának erős hőmérsékletfüggése.
- Antiszolvens kristályosítás: Az oldathoz olyan oldószert adagolnak, amelyben a vegyület rosszul oldódik, így adagolás hatására fokozatosan csökken az oldatban a vegyület oldhatósága, és nő a túltelítettség.
- Bepárlásos kristályosítás: Az oldószert elpárologtatásával egyre jobban töményedik az oldat és válik túltelítetté.
- Reaktív kristályosítás: Kémiai vagy biokémiai reakcióval alakítjuk ki a kristályokat.

2.4. Heterogén nukleáció

A hétköznapi gyakorlatban, illetve az iparban is sokkal gyakrabban találkozunk a heterogén gócképződéssel, ugyanis az ideális tiszta oldat létrehozása nagy erőfeszítéseket igényel. Heterogén gócképződésnél a hatóanyag kristályai vagy a rendszerben lévő idegen anyagok felületén keletkeznek – ezt a jelenséget heteroepitaxiának nevezzük –, vagy az idegen anyagok oldott állapotban befolyásolják a tömbi fázisban végbemenő gócképződést. Előbbi esetben a folyamat során megváltozik a határfelületi feszültség az idegen anyagokkal létesített kölcsönhatások miatt, amely kapcsolatba hozható a heterogén gócképződésnél tapasztalt aktiválási szabadentalpia-csökkenéssel. A klasszikus kristályosodási elmélet (CNT) szerint nukleáció során a nettó szabadentalpiaváltozás megadható a pozitív felületi szabadentalpia és a negatív térfogati szabadentalpia tagok összegével:

$$\Delta G = \gamma \cdot 4 \cdot \pi \cdot r^2 + \Delta g \cdot \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3, \quad (1)$$

ahol ΔG – nettó szabadentalpiaváltozás [J],

γ – határfelületi feszültség [mN/m],

Δg – szabadentalpiaváltozás a szilárd és a folyadék fázis között [J],

r – gömb alakú kristálygóc sugara [m].

A heterogén gócképződéshez szükséges aktiválási szabadentalpia a Max Volmer által meghatározott $f(\theta)$ függvény szerint egyenlővé tehető a homogén gócképződéshez szükséges aktiválási szabadentalpiával [8]. Ez a két érték a kritikus gócmérethez tartozik.

$$\Delta G_{hetero}^* = f(\theta) \cdot \Delta G_{homo}^* \quad (2)$$

ahol ΔG_{hetero}^* – heterogén gócképződéshez szükséges aktiválási szabadentalpiaváltozás [J],

ΔG_{homo}^* – homogén gócképződéshez szükséges aktiválási szabadentalpiaváltozás [J].

$$f(\theta) = \frac{(1 - \cos \theta)^2 \cdot (2 + \cos \theta)}{4} \quad (3)$$

ahol θ – nedvesítési szög ($^\circ$).

A nedvesítési szög értékét megkaphatjuk a határfelületi feszültség értékekből. A 2. ábrán kristály-idegen anyag-oldószer rendszerben ébredő határfelületi feszültségek láthatók.

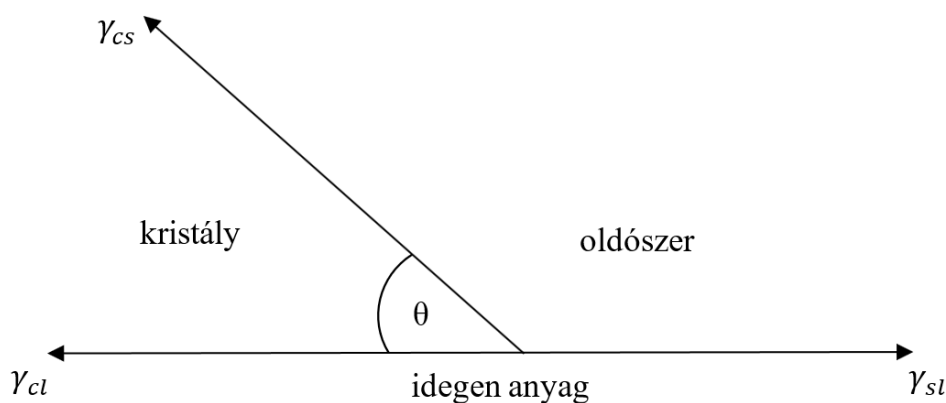
A nedvesítési szög ezek alapján megadható, mint:

$$\cos \theta = \frac{\gamma_{sl} - \gamma_{cs}}{\gamma_{cl}}, \quad (4)$$

ahol γ_{sl} – idegen anyag felülete és az oldószer között fellépő határfelületi feszültség [mN/m],

γ_{cs} – kristálygóc és az oldószer között fellépő határfelületi feszültség [mN/m],

γ_{cl} – kristálygóc és idegen anyag felülete között fellépő határfelületi feszültség [mN/m].



2. ábra: Heterogén kristályosításnál fellépő határfelületi feszültségek

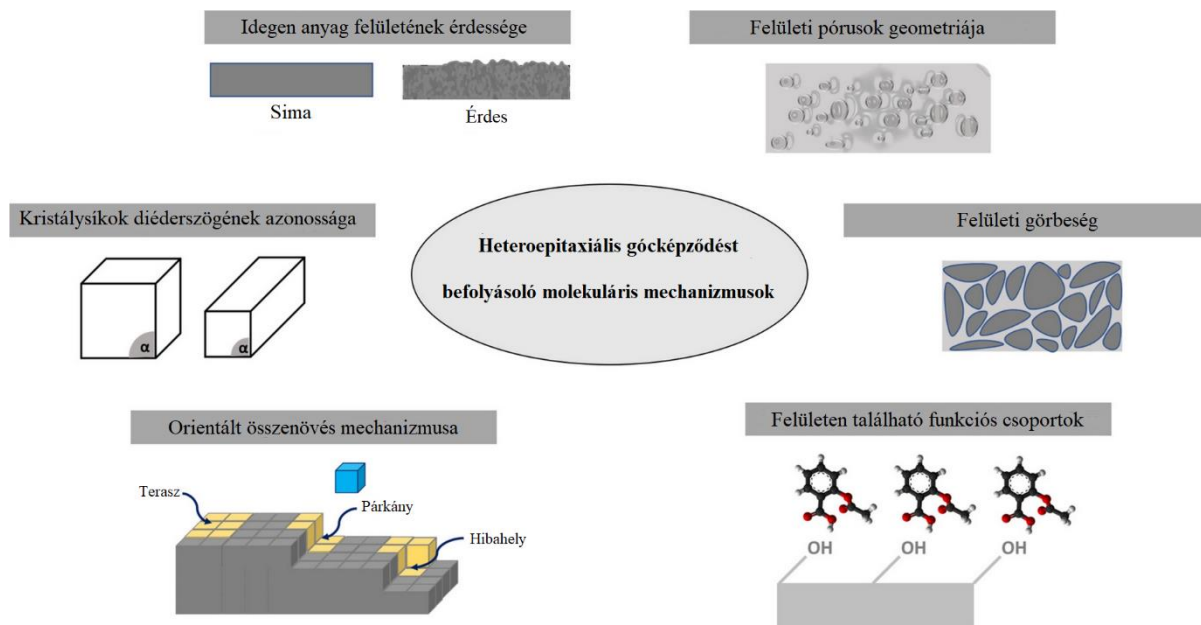
Az idegen anyag és a kristálygóc között ébredő kölcsönhatások alapján három esetet különböztetünk meg:

- A kristálygóc és az idegen anyag felülete között nincs kölcsönhatás: $\theta = 180^\circ$. A (3) egyenlet alapján $f(\theta) = 1$. Tehát a rendszer úgy viselkedik, mint homogén nukleációnál.
- Részleges affinitás esetén: $0^\circ < \theta < 180^\circ$. A (3) egyenlet alapján $f(\theta) < 1$, amelyből következik a (2) egyenlet szerint, hogy $\Delta G_{hetero}^* < \Delta G_{homo}^*$.
- Teljes nedvesítésnél $\theta = 0^\circ$. A (3) egyenlet alapján $f(\theta) = 0$, amelyből következik a (2) egyenlet szerint, hogy $\Delta G_{hetero}^* = 0$. Ez megfelel annak az esetnek, amikor a túltelített oldatot a vegyület kristályaival beoltjuk.

A heteroepitaxiális gócképződés tehát energetikailag előnyösebb a homogén gócképződésnél. A heterogén nukleáció mélyebb megértéséhez azonban a kristály- és az idegen anyag felülete közötti geometriai egyezőségeket illetve molekuláris mechanizmusokat is figyelembe kell venni. A szakirodalomban több tanulmányban is foglalkoznak az idegen és kristályosítandó anyagok LDE (ledge-directed epitaxy) orientált összenövés mechanizmusával. Ezek szerint ha mind a kristálygóc mind az idegen anyag kristálysíkjainak diéderszöge megegyezik egymással, akkor könnyebben épül fel az idegen anyag felületére az epitaxiális kristályréteg [9], [10]. Ezt az elméletet több helyen is hasznosították, és előnye, hogy lehetőség nyílik például a termodinamikailag kevésbé stabil polimorf szelektív előállítására az idegen anyag és a hatóanyag molekuláris kölcsönhatása nélkül [11]. A Minnesotai Egyetem kutatócsoportja (DMTC⁺)-(TMO⁻) só szelektív polimorf átalakulását valósította meg (10 $\bar{1}$) orientációjú szalicilsavval. Azt figyelték meg, hogy kloroformból való kristályosítás során 3 különböző polimorf keletkezett, míg megfelelő diéderszögű szalicilsavat használva a termodinamikailag kevésbé stabil polimorfot tudták kristályosítani [9]. A polimorfok szelektív előállítására további lehetőség lehet az idegen anyag és a kristályosítandó vegyület két dimenziós rácsillesztési modellezése, mely az azonos határfelületi konfigurációk detektálására alkalmas [12].

A heteroepitaxiális gócképződés szempontjából az idegen anyag felületének érdekessége és porozitása is ideális közeget biztosít a heterogén nukleációnak [12]. Ezek ugyanis a heterogén nukleáció révén a gócpontok ellenőrzött és önszerveződő elhelyezkedését idézik elő. Porózus felületnél akár a pórusméret alapján szelektíven kialakíthatóak különböző polimorfok, vagy az egyenetlen felületen könnyen feldúsuló hatóanyagmolekulák könnyebben rákristályosodhatnak az idegen anyagra [12]. Emellett az idegen anyag felületén található funkciócsoportok és az ebből eredő eltérő kölcsönhatások is befolyásolhatják a gócképződést. Az egyik tanulmányban 6 különböző funkcionalitású polimert használtak paracetamol heterogén kristályosítására. Azt találták, hogy a sav-bázis kölcsönhatásokat lehetővé tevő

polimer határfelületek, amelyeknél a molekulák irányított átrendeződése megtörtént, elősegítették a gócképződést, míg a hidrofób filmekben retardációt tapasztaltak [13]. A heteroepitaxiális gócképződésre ható molekuláris mechanizmusokat a 3. ábra szemlélteti.



3. ábra: Heteroepitaxiális gócképződést befolyásoló molekuláris mechanizmusok [12]

Heterogén gócképződésnél bizonyos anyagok, például egyes polimerek képesek a gócképződést, illetve a kristálynövekedést gátolni a hatóanyag kristályokkal kialakított kölcsönhatásukkal. A polimer-hatóanyag interakció révén megnövekszik az indukciós idő, amely azt az időtartamot öleli fel, amíg a túltelített oldatból a gócképződés detektálhatóvá válik.

2.5. Segédanyagos kristályosítás

Kristályosítás során minden olyan idegen anyagot, amelynek az oldatban való jelenléte előnyösen változtatja meg a keletkező termék tulajdonságait, segédanyagoknak hívunk. Két fajtáját különböztethetjük meg: az adott közegben oldhatatlan és oldható segédanyagokat [14]. Az oldhatatlan segédanyagok gócképző felületként szolgálnak, a korábbiakban már részletesen bemutatott elsődleges heterogén nukleációval (heteroepitaxiális gócképződés) segítik elő a kristályosodást. Az oldható segédanyagok komplex módon szólnak bele a kristályosodás kinetikájába, ezáltal módosíthatják a vegyület polimorfiját, kristálméretét-, és -eloszlását valamint annak alakját. Köztük bizonyos segédanyagok elősegítik, mások inhíbeálják a gócképződést. A nukleációra a vegyület oldhatóságán keresztül gyakorolnak hatást, azáltal,

hogy az oldott anyag-oldószer kölcsönhatást megváltoztatják a hatóanyaggal, az oldószerrel vagy önmagukkal alkotott kötésekkel. Az utóbbi minél erőteljesebb, annál gyengébb hatást fejtenek ki a gócképződésre [14]. A segédanyagok a kristályosítandó oldott molekulákkal szembeni kisebb affinitása megakadályozhatja a hatóanyag-asszociátumok növekedését, ezáltal megnövelhetik az indukciós időt. Erős affinitás esetén azonban az oldott anyag molekulái hajlamosak arra, hogy a segédanyagok körül strukturálódjanak, mely a saját gócképződésüket nagyobb mértékben lassítja. A nagyobb molekulaméretű adalékanyagok teljes nukleációgátlást okozhatnak, míg a kis méretű adalékanyagok csak a nukleáció késleltetésére képesek, s akár be is épülhetnek a hatóanyag kristályanyagrácsba [15]. A segédanyagok és a hatóanyagok közötti kölcsönhatások tehát hatással vannak a vegyület oldhatóságára és a metastabil zóna szélességére [16].

A segédanyagok a gócképződésen kívül a kristálynövekedést is képesek gátolni a növekvő kristálylapok felületére történő adszorpciójukkal. A kristálynövekedés gátlásával megváltozik a habitus, mivel ha a tér egy bizonyos irányában gátolt a növekedés, akkor a kristály a segédanyag által üresen hagyott területeken tud csak terjeszkedni [17]. A segédanyagok kristályosítás során jelentkező adszorpció lehet fizikai vagy kémiai. A fizikai adszorpció egy reverzibilis folyamat, amely során a segédanyag és a növekvő kristálylapok között van der Waals vagy elektrosztatikus kölcsönhatások ébrednek. A kémiai adszorpció ezzel szemben irreverzibilis, és a molekulák között nagy energiájú kovalens kötések alakulnak ki [15]. A segédanyag adszorpciója következtében a kristálylapok felületén adszorpciós határréteg jön létre, amely mechanikai gátként akadályozhatja az egyes kristálylapok növekedését, ezáltal hatással lehet a hatóanyag morfológiájára [18].

A kristályosítás során leggyakrabban használt segédanyagok: polimerek, kismolekulás anyagok, porózus anyagok illetve SAMs (self-assembled monolayers) [19]. A SAM egy szilárd hordozóra adszorbeált monomolekuláris rétegvastagságú felületaktív anyag. Ezeknek az amfifil molekuláknak a fej része kemisorpcióval kapcsolódik a hordozóhoz, és a farokrész végén eltérő funkció csoportok helyezkednek el. A funkcionalitás megválasztásával szabályozhatóvá válik a nukleáció, és bizonyos esetekben morfológiai változások is végbemehetnek [20].

A hatóanyaggal hasonló szerkezetű kismolekulás ún. „tailor-made“ segédanyagokkal lehetővé vált a kristályfelületek előre kiválasztott rácssíkjainak szelektív adszorpciója, amely prediktálható morfológiai átalakulásokat eredményez. A tailor-made segédanyagok a hatóanyaggal hasonló szerkezetüknek köszönhetően bizonyos felületi helyeken nagy affinitással tudnak kötődni, a rács ezen pontjain gátoltá válik a kristálynövekedés, a környező helyeken viszont képes terjeszkedni a kristály, ezért használatukkor megváltozik a habitus. Jó

példa erre a benzamid esete [21], amely etanolból való kristályosodás során lemezes, monoklin elemi cellájú kristályokat alkot. A szakirodalomban még rengeteg példát találunk tailor-made segédanyagok használatára, amelyek túlsúlyban tehát a morfológiára kifejtett hatásukat vizsgálják, azonban egyes tanulmányokban a kristálynövekedés-gátlási mechanizmus megértésével is foglalkoznak [22].

A kristályosítás során használt segédanyagok terén a kismolekulás anyagok mellett a legnagyobb kategóriát a polimerek képezik. A gyógyszeriparban általában azokat a polimereket alkalmazzák, amelyek inhibíciót idéznek elő a gócképződés során, ugyanis ez biztosíthatja a jobb oldhatóságú amorf forma hosszútávú stabilitását a készítményben és gátolhatja a kristályos forma kicsapódását a kioldódás során [23]. A polimerek a kristályokra történő adszorpciójuk során hidrodinamikai határréteget hozhatnak létre a kristályok felületén, amellyel gátolhatják a kristálynövekedést [24]. Attól függően, hogy mennyire kiterjedt ez a határréteg, a polimer eltérő módon befolyásolhatja a keletkező kristályok alakját. Ha a teljes kristályfelületet lefedi, akkor a kristályosítás során a kristályok szabályos alakra tesznek szert. Amennyiben a hidrodinamikai határréteg egyenetlenül keletkezik a kristálylapok felületén, és csak bizonyos kristálysíkoknál gátolja a növekedést egyenetlen kristályhabitus jelentkezik. A hidrodinamikai határréteg elhelyezkedése a polimer-kristályfelület kölcsönhatásoktól függ. Lovastatin normál körülmények közötti tús habitusú kristályai a hidrofób polipropilén-glikollal végzett segédanyagok kristályosítása során táblás kristályokká alakultak, míg a hidrofil polietilén-glikol az eredeti tús habitusú kristályokhoz képest még hosszabb, és vékonyabb változatának kialakulását segítette elő [25]. A szakirodalomban polimer indukált polimorf átalakulásra is lehet példát találni. Epillepsziaellenes karbamazepin hatóanyag szelektív polimorf előállítását sikerült megvalósítani polimer segédanyagok kristályosítással, amelynél hidroxipropil-cellulóz hatására a kevésbé stabil polimorf IV kristályosodott ki [26]. Polimorfia meghatározásra több kutatócsoport is használt polimer könyvtárakat, ezzel is demonstrálva a potenciált a gyógyszerkutatásban alkalmazott HTS-ben (high-throughput screening) való felhasználhatóságukra [27]. A segédanyagok kristályosítás során leggyakrabban használt polimerek közé tartozik a polietilén-glikol (PE), hidroxipropil-metil-cellulóz (HPMC), polivinil-pirrolidon (PVP), polivinil-alkohol (PVA), illetve különböző cellulóz-éterek és polimetakrilsav származékok.

2.6. Polivinil-pirrolidonnal végzett szakaszos heterogén kristályosítás

A heterogén kristályosítás megvalósítása egyelőre inkább szakaszos technológiában történik. A leggyakrabban alkalmazott készülék egy köpennyel ellátott keverős tartályreaktor, amelybe a kristályosítandó oldat betöltése után idegen anyagokat adagolunk. Ezt követően az általunk választott kristályosítási technikával kristályosítjuk a terméket, majd a kristálysuszpenzió leengedése után kitisztítjuk a készüléket. A heterogén nukleáció szakaszos megvalósítására számos példát találunk a szakirodalomban, amelyek például a korábban említett morfológiára kifejtett hatásukkal foglalkoznak, vagy nukleációs és kristálynövekedési mechanizmusokat tanulmányoznak. A továbbiakban csak a kísérleti munkám szempontjából releváns polivinil-pirrolidonnal végzett heterogén göcképződéses kristályosításokra mutatok be néhány példát.

Salbutamol-szulfát antiszolvens kristályosítása során a segédanyagként használt tenzidek és polimerek közül a polivinil-pirrolidon (PVP-K25) mutatta a legnagyobb inhibíciós hatást [28]. A PVP hatására az eredetileg túszerű kristályok habitusa tömörszerűvé változott. A habitus megváltoztatása mellett sikerült a kristályok szemcseméretét 10 µm alá csökkenteni. A többi segédanyaghoz képest a PVP nagyobb inhibíciós hatást fejtett ki, mivel a hatóanyaggal nagyobb valószínűséggel tud hidrogén kötésekkel létesíteni. A vérzsírszint csökkentésére használt fenofibrát hatóanyag esetén növekvő PVP koncentrációval sikerült a kevésbé jó vízoldható polimer módosulatokból a biológiailag hatékonyabb polimorf IV-et előállítani heterogén kristályosítással [29]. Korábbi kristályosítási módszerekkel nem tudták ezt a polimorfot szintetizálni, azonban 1 %-os PVP tartalomnál teljes mértékű polimorfia átalakulást tudtak megvalósítani. Famotidin bepárlásos segédanyagos kristályosítása során 1 %-os PVP mennyiséget használva sikerült a hatóanyag oldhatóságát és kioldódási tulajdonságait javítani [30]. Differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) vizsgálatok alapján kiderült, hogy a PVP-n kívül kipróbált segédanyaghoz képest a PVP mellett kristályosodott polimorf a legstabilabb. A PVP a fent részletezett példák alapján egy rendkívül hatékony segédanyagnak bizonyul, amely különböző hatóanyagok morfológiáját számunkra előnyös módon képes megváltoztatni. Hatását elsősorban a kristálynövekedésre kifejtett inhibíciója által éri el.

2.7. Folyamatos heterogén kristályosítás

A gyógyszeriparban a mai napig a szakaszos technológiák dominálnak, azonban az elmúlt években egyre nagyobb igény merült fel a folyamatos technológiák iránt. Több szempontból is előnyösebb, gazdaságosabb módszernek bizonyul a kristályosítás szakaszos megvalósításához képest. A folyamatos technológiánál alkalmazott berendezések lényegesen kisebb helyigénnyel bírnak, amely egy üzemben nagyobb mobilitást tesz lehetővé, és így az üzemeltetési költségek is 20 %-kal csökkenthetők [31]. Emellett az állandósult állapot beállta után az anyag azonos körülmények között kristályosodik, amelynek köszönhetően reprodukálhatóbb maga a művelet, és állandó termékminőség érhető el.

A vegyiparban nagy választékban találunk folyamatos kristályosító berendezéseket [32]. A gyógyszeriparban a két legelterjedtebb megvalósítás a tartályreaktoros MSMPR (mixed-suspension mixed-product removal) [33], és a csőreaktoros PFR (plug flow crystallizer) [34] kialakítás. Általánosságban a tartályreaktoros kialakítást hosszabb tartózkodási időt igénylő folyamatnál célszerű használni. Előnye, hogy egy szakaszos tartályreaktor laboratóriumi körülmények között könnyen átalakítható MSMPR elrendezésben, ezért gyakoribb a használata. A csőreaktoros kialakításhoz képest viszont kisebb a hatékonysága, nehezebben méretnövelhető, és hosszabb a folyamat felfutási ideje [35]. Csőreaktoros kialakítást nagy konverzió és rövid tartózkodási idő esetén ajánlott használni. Az MSMPR-hez képest könnyebben méretnövelhető [36], nagyobb a hatékonysága, szűk a tartózkodási idő eloszlás, azonban nehezebben szabályozható [37], és a rendszerben könnyen keletkezhet dugulás [38]. Használatának további hátránya, hogy a kevertetést, a hőmérsékletet, és a túltelítettség mértékét nehéz szabályozni. A két elterjedten használt készülék mellett a folyamatos kristályosítást gyakran kaszkádszerűen [39] valósítják meg, amelyben az egyik MSMPR kristályosítóból kilépő szuszpenzió a következő MSMPR egység betáplálása.

Folyamatos heterogén kristályosításra nagyon kevés példa található a szakirodalomban, azok is főleg heteroepitaxiális kristályosítási példák, így sok olyan kérdéskör merülhet fel, amely alapvetően befolyásolhatja a módszer eredményességét, mint például a polimer-hatóanyag interakciók szempontjából releváns polimer-hatóanyag koncentrációarány. A meglévő tanulmányok igazolják azonban, hogy a módszerrel lehetővé válhat a gyógyszergyártás során szükséges feldolgozási lépések, mint például az őrlés, szitálás, granulálás, részleges vagy teljes kiváltása, amennyiben megfelelő morfológiájú terméket tudnak kristályosítani. Az MIT egyik kutatócsoportja [40], paracetamol heteroepitaxiális kristályosítását valósították meg folyamatos működésű MSMPR kristályosítóban.

Segédanyagként D-mannitot használtak, amely a hidroxilcsoportjain keresztül promoterként elősegítette a (001) rácssíkok nukleációját. A kísérlet során kapott kristályokat szárítás után direkt tablettázták, és tablettaszilárdság-mérés, illetve kioldódásvizsgálat után megállapították, hogy a tabletták megfelelnek az elvárt követelményeknek, amely a folyamatos heterogén kristályosításban rejlő potenciált erősíti. Egy másik tanulmányban [41] folyamatos bepárlásos heterogén kristályosítást hajtottak végre ugyancsak MSMPR készülékben. A kísérlet során porózus szerkezetű polivinil-alkohol polimert használtak paracetamol kristályosítására. A kapott kristályok tablettázása után a tablettákat összevetették a hagyományosan kristályosított paracetamoltól préselt tablettákkal, és jobb tablettázhatósági tulajdonságokat tapasztaltak. Ez feltehetőleg a hatóanyag-segédanyag adszorpció során létesített erős kölcsönhatásnak tudható be, amely heterogén kristályosításnál alakult ki. A szakirodalomban a polivinil-pirrolidon segédanyaggal végzett folyamatos üzemű kristályosításra is találunk példát [42]. Egy integrált tartály- és csőkristályosító rendszerben a kezdetben rossz gördülékenységi besorolású acetilszalicilsav heterogén segédanyagos kristályosításával – az oldhatósági tulajdonságok megtartása mellett – képesek voltak a hatóanyag folyási tulajdonságain javítani, azáltal, hogy a polimer elősegítette az agglomerátumok képződését. Az előző tanulmányok mind azt bizonyítják, hogy a folyamatos heterogén kristályosítás ipari megvalósítása egy gyógyszeripari vállalat számára gazdaságos lehet az ún. downstream feldolgozási lépések elhagyásával, ezáltal csökkentve a gyártási költségeket, illetve magának a gyártási folyamatnak a komplexitását.

2.8. Szakirodalomból levonható következtetések

A heterogén gócképződéssel járó formulálási segédanyagos kristályosítás a szakirodalom alapján ígéretes eljárás lehet a hatóanyagkristályok fizikai tulajdonságainak célzott módosítására így akár bizonyos készítménytechnológiai feldolgozási lépések kiváltására. Folyamatos technológiai megvalósításával pedig további előnyként gazdaságosabb és ezáltal versenyképesebb gyártástechnológiát kínálhat a gyógyszergyár számára. Széleskörű gyakorlati alkalmazása azonban még várat magára, ugyanis a segédanyagos kristályosítások esetenként komplex mechanizmusa még nem teljesen tisztázott, így a kristályosítási folyamatkörülmények helyes beállítása, valamint a folyamat bevezetése a hatósági szabályozás oldalról sem triviális. A téma aktualitása és kihívásai miatt célul tűztam ki egy modellhatóanyag, a famotidin hűtéses segédanyagos kristályosításának vizsgálatát, a folyamatparaméterek termelésre, terméktisztaságra és további termékminőségre gyakorolt hatásának részletes tanulmányozását. Segédanyagként a már korábban famotidinnél

hatékonyak bizonyuló polivinil-pirrolidon tablettázási kötőanyagot választottam. Szakaszos reaktorban végzett kísérleteimmel egy folyamatos, háromtestes MSMPR kristályosítót modelleztem, mellyel lehetséges a szignifikáns folyamatparaméterek azonosítása, így a megfelelő folyamatos üzemű beállítások meghatározása. A hatóanyag-segédanyagok kölcsönhatások folyamatparaméterfüggését további indukciós idő vizsgálatokban tanulmányoztam.

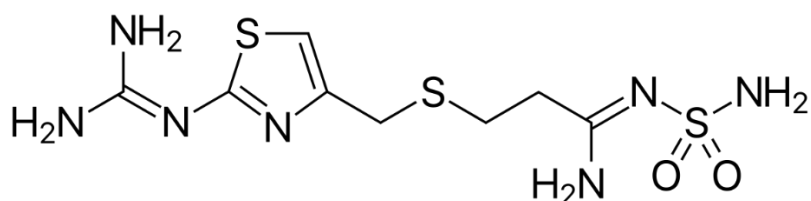
3. Kísérleti anyagok és módszerek

3.1. Felhasznált anyagok

Famotidin

Összegképlet: $C_8H_{15}N_7O_2S_3$

Szerkezeti képlet:



Molekulatömeg: 337,449 g/mol

Olvadáspont: 163,5 °C

Sűrűség: 1,8 kg/m³

Leírás: Gyomorsav reflux és gyomorfekély ellen alkalmazott hatóanyag, amely H₂ hisztamin receptor gátlásával csökkenti a gyomorsav termelését. Normál körülmények között két monotróp polimorf módosulata ismert: a termodinamikailag stabil polimorf A és metastabil polimorf B [43].

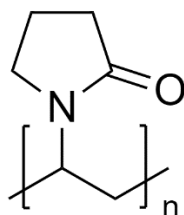
Beszerezési forrás: Richter Gedeon Nyrt adománya.

Megjelenés: fehér színű por

Polivinil-pirrolidon (PVP-K12)

Összegképlet: $(C_6H_9NO)_n$

Szerkezeti képlet:



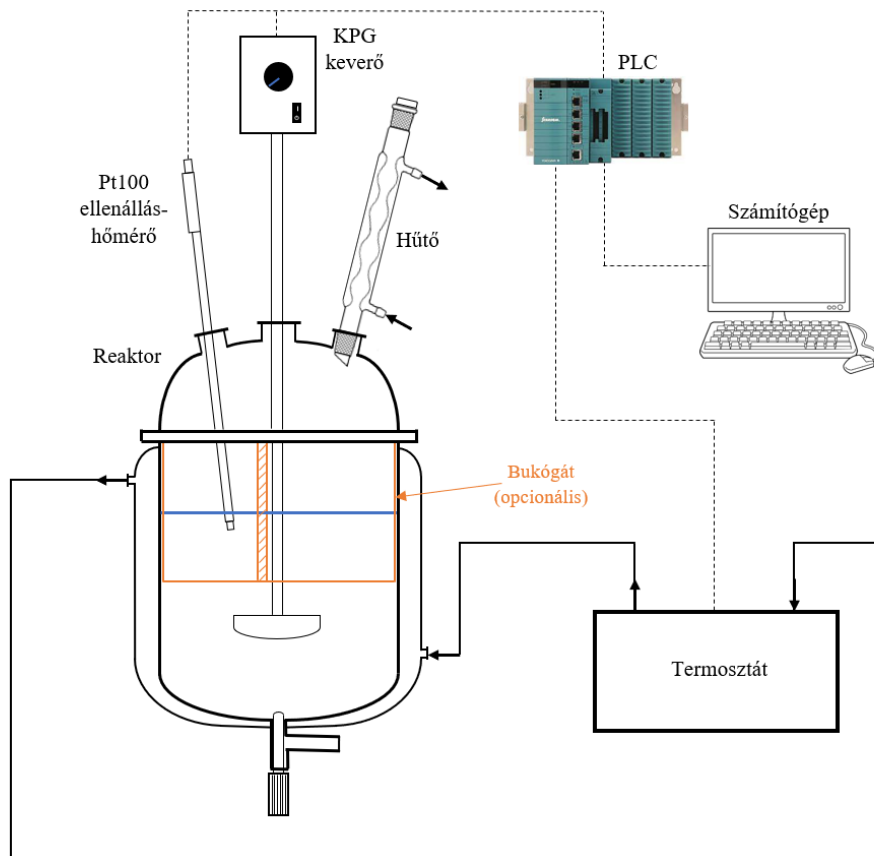
Molekulatömeg: 2,5 kDa

Leírás: Vízben oldható polimer, amelyet gyógyszerformulálásban kötőanyagként használnak.

3.2. Kísérleti módszerek

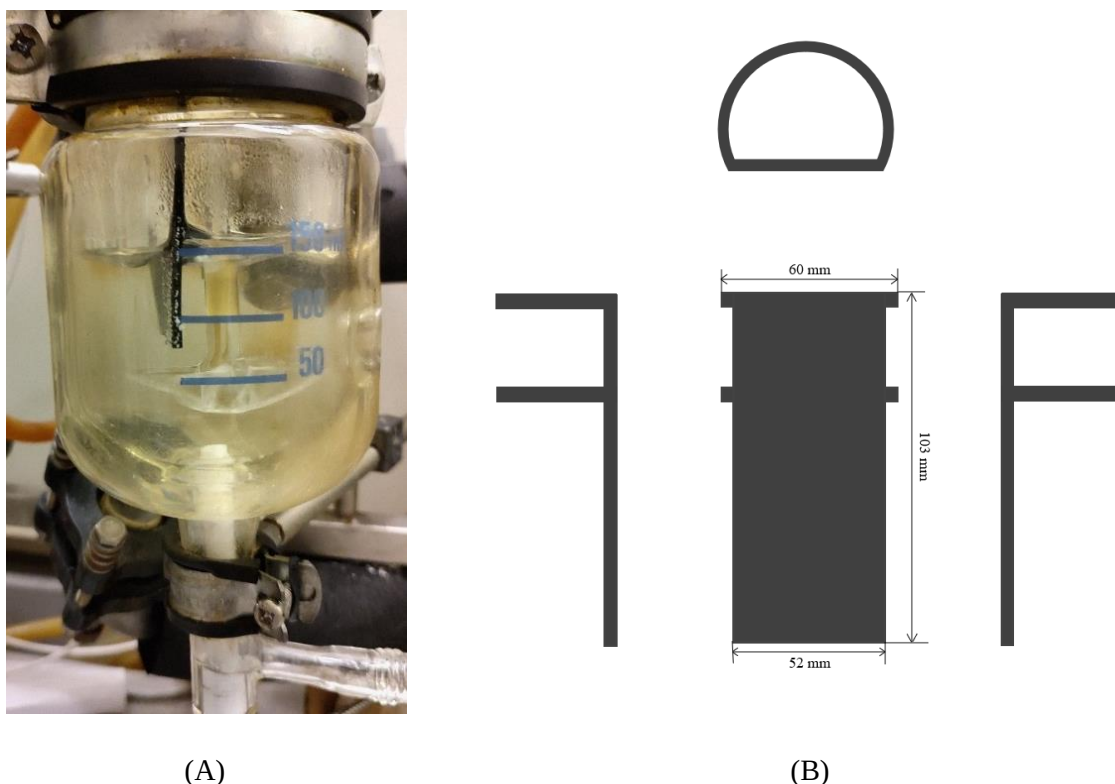
3.2.1. Folyamatirányított szakaszos reaktor

A szakaszos kristályosítási kísérleteket egy 150 ml térfogatú duplikált falú üvegkristályosítóban végeztem (4. ábra). A reaktor felső csonkjaiba egy 4 ágú üveg propeller keverő, egy hűtő és egy Pt100 ellenállás-hőmérő csatlakozott. A kristályosító belső hőmérsékletét egy lemezes hőcserélőből, hűtőből és puffertartályból álló termosztát rendszerrel szabályoztam. A folyamatparaméterek beállítását (keverési fordulatszám, hőmérséklet) egy STARDOM típusú programozható logikai vezérlővel (PLC, Yokogawa Hungaria Kft.) és Logic Designer programmal végeztem. A reaktor belsejébe egy egyedi méretarányos 3D nyomtatott törőlemezt helyeztem a későbbi folyamatos túlfolyós kristályosítóban alkalmazható bukógát szerepének vizsgálatára. A bukógátnak a beadagolás pozíciójától és elhelyezésétől függően fontos szerepe lehet a homogén termékelvétel biztosításában túlfolyós tartályreaktor esetén. A bukógát politejsav (PLA) filamentből készült, a kristályosító felső harmadában kialakított köríves megtámasztással.



4. ábra: Folyamatirányított reaktor kísérleti elrendezésének rajza

Az 5. A ábrán bukógátat tartalmazó szakaszos reaktorról készült felvételt lehet látni, mellette pedig az 5. B ábrán a bukógátról (103 x 52 mm) készített sematikus ábrát.

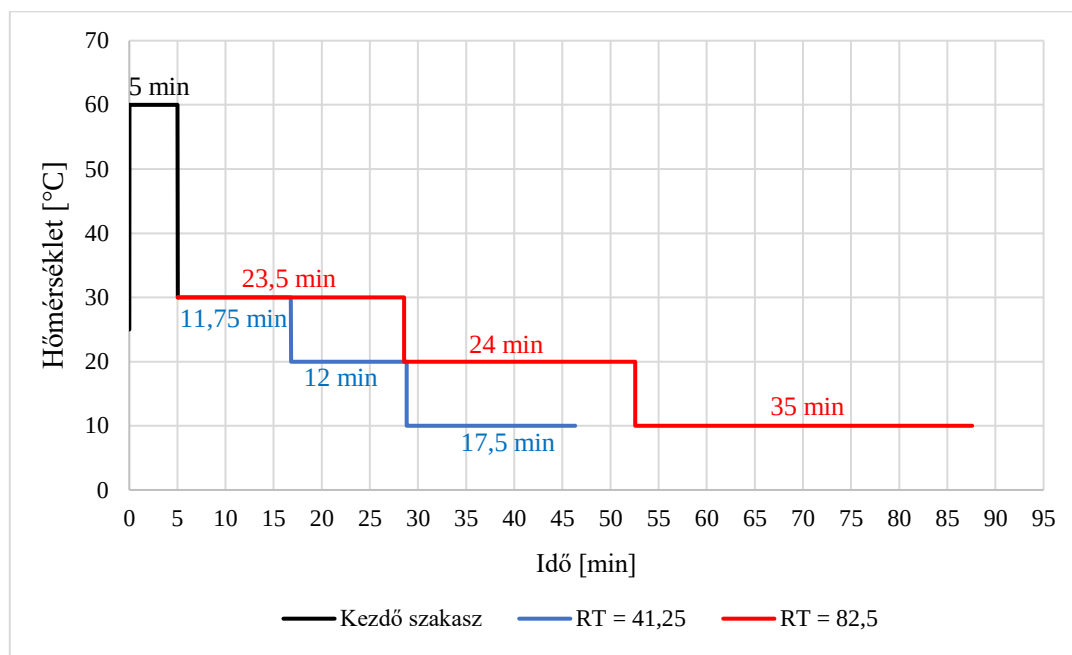


5. ábra: Bukógátat tartalmazó kristályosító reaktor (A) és a bukógát sematikus ábrája (B)

3.2.1.1. Heterogén segédanyagos kristályosítás

A szakaszos heterogén kristályosításokat egy 2^{4-1} -es részfactorterv alapján végeztem melyhez minden esetben 0,007 g/g víz koncentrációjú (55°C-on telített Form B oldat) famotidin kiindulási szuszpenziókat alkalmaztam 150 ml ioncserélt vízben. A kísérletek elején bemértem a szükséges famotidin (1,05 g) és változó PVP (0-5 m/m%) mennyiséget, majd a megfelelő hűtési profilt kiválasztva a számítógépen elindítottam a kristályosítási programot. A kiindulási szuszpenziót a program kezdetben nagy sebességgel (3,5 °C/min) 60°C-ra fűtötte, majd 5 percen keresztül a hőmérsékletet állandó értéken tartotta. Ezt követően a program a hűtési profilnak megfelelően elkezdte hűteni a reakcióelegyet. A hűtési profil úgy lett kialakítva, hogy minél inkább a folyamatos kristályosítóban egy tartózkodási idő alatt lezajló hűtési folyamattal egyezzen meg. A folyamatos kristályosítóban a vizes oldat három kristályosítóegységen halad majd keresztül gravitációs elven. Az előkísérletek tapasztalatai alapján választott hőmérsékletek az első reaktorban 30°C, a másodikban 20°C és a harmadikban 10°C-os volt. Ennek megfelelően a szakaszos reaktorban 30°C, 20°C és 10°C-nál volt hőmérséklettartás az

egyes kristályosítóegységekben töltött tartózkodási időnek (41,25 – 82,5 min) megfelelő ideig a lehető leggyorsabb köztes hűtési lépcsőket alkalmazva. Az izoterm szakaszok hosszát mindig az adott tartózkodási idő szintje alapján kellett beállítani. A köztes hűtési lépcsők idejét a programban 1 sec-nek adtam meg, azonban a valóságban a termosztát leggyorsabban 3,2°C/min hűtési sebességgel tudott hűteni. A rövidebb és a hosszabb tartózkodási idejű kísérletek elméleti hűtési profilját a 6. ábrán láthatjuk.



6. ábra: Szakaszos kísérletek tartózkodási idők szerinti hűtési profilja

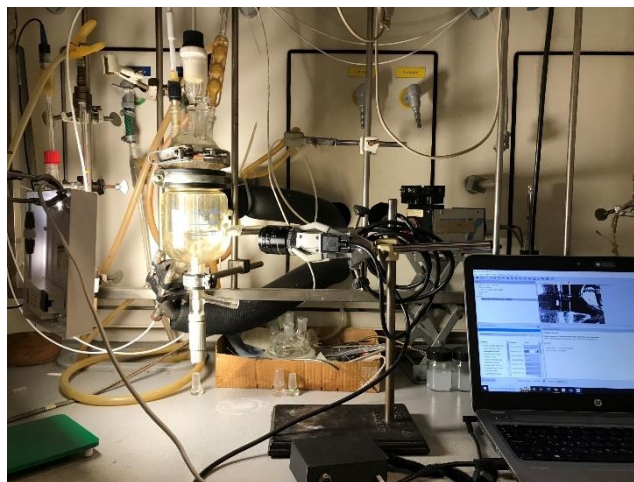
3.2.3. Indukciós idő méréséhez használt készülék

A folyamatos technológiafejlesztéshez használt 2^3 -os teljes faktoros kísérlettervben a hatóanyag koncentrációjának (c FMT [g/g]), a polimer tömegszázalékának (p% [m/m%]) és a hőmérsékletnek (T [°C]) a kristálykiválás gyorsaságára, azaz az indukciós időre kifejtett hatását vizsgáltam. A kristályosítandó oldatok előkészítése a már korábban ismertetett szakaszos kristályosítóban történt, amelyben a bemérést követően adott beállításnak megfelelően szobahőmérsékletről a termosztát által biztosított maximális fűtési sebességgel ($\approx 3,5$ °C/min) felfűtöttem az oldatot a kívánt hőmérsékletre (60°C, 75°C vagy 90°C), majd 5 perc hőmérséklettartás után 1 °C/min hűtési sebességgel lehűtöttem 35 °C-ra. Amennyiben 35°C előtt nem történt kristálykiválás, 25-25 ml térfogatú mintákat pipettáztam át 3 db 35°C-on termosztált üvegedénybe. Az állványra erősített üvegedények egy vízzel teli kristályosító csészében helyezkedtek el, melyek hőmérsékletét egy fűtőtermosztáttal (Grant Instruments

Cambridge Ltd., Anglia) szabályoztam 35°C-ra. Az indukciós idő mérésekor az üvegedényekbe kimért oldatokat mágneses keverő felett 150 RPM fordulatszámmal mágnesmaggal kevertettem. A kísérletekhez használt készülék a 7. A ábrán látható.



(A)



(B)

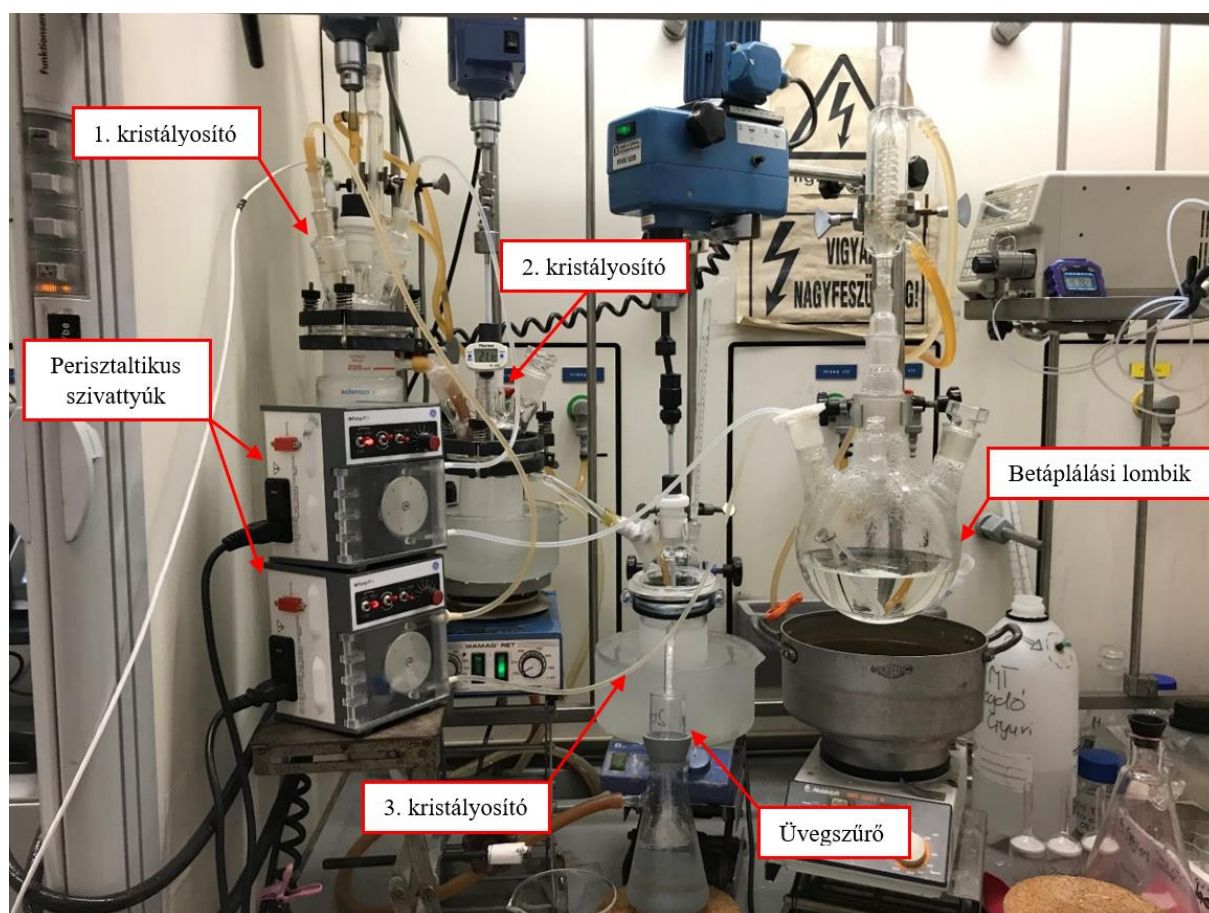
7. ábra: Párhuzamos indukciós idő mérési elrendezése üvegedényekben (A), illetve a folyamattírányított reaktorban (B)

Két kísérlet esetében a több napos indukciós idők miatt a termosztátást a folyamattírányított kristályosítóban (7. B ábra) valósítottam meg. Ekkor egy állványra rögzített Basler típusú ipari kamerával és Pylon Viewer programmal távelérésben követtem a kristálykiválást. Az ipari kamera 5 percenként készített képfelvételeket, amelyekből következtetni tudtam a kristálykiválás kezdeti időpontjára.

3.2.4. Háromtestes kristályosító kaszkádreaktor

A folyamatos üzemű kristályosító rendszer három darab túlfolyós tartálykristályosító egységből állt (8. ábra). A betáplálásként szolgáló oldatot egy 2 liter térfogatú refluxhűtővel és higanyos hőmérővel ellátott gömblombik tartalmazta. A kezdeti kívánt hőmérsékletet (60°C vagy 75°C) szilikonolajfürdő feletti melegítéssel állítottam be. A gömblombikból a betáplálási oldatot két ágon keresztül (T csatlakozással), két darab Pump P-1 típusú (Cytvia, USA) perisztaltikus pumpa segítségével juttattam el az első kristályosítóba. A DN 60 (Schmizo, Svájc) típusú 250 ml térfogatú duplikált falú üvegreaktorban a hőmérséklet Ministat 230

(Huber, Németország) típusú termosztáttal és egy Pt100 ellenálláshőmérővel szabályoztam. A kristályosítóban a keverést egy 4 ágú propeller keverővel valósítottam meg. A második és a harmadik kristályosító egység az előzővel ellentétben köpeny nélküli, rendre 240 ml és 350 ml térfogatú üvegkristályosítók voltak. A kívánt hőmérsékleteket (20°C, 10°C) esetükben hideg vizes és jeges fürdőben végzett kevertetéssel értem el, amelyet a második reaktornál TA-288 digitális hőmérő, míg a harmadikban higanyos hőmérő segítségével olvastam le. Mindkét egységben a turbulens áramlást egy 6 ágú impeller keverő biztosította. A kristálysuszpenzió az egyes kristályosítók között szilikoncsővel ellátott túlfolyókon keresztül áramlott. A harmadik kristályosító túlfolyójáról a terméket egy G3 pórusú üvegszűrővel szűrtem, mosást ez esetben sem alkalmaztam.



8. Ábra: Háromtestes túlfolyós MSMPR tartálykristályosító rendszer

3.2.4.1 Folyamatos segédanyagos kristályosítás

A háromtestes MSMPR kristályosítóban két kísérletet végeztem el: polimer nélkül és egy polimer segédanyagos kristályosítást. Mindkét esetben 2 liter 0,007 g/g famotidin

koncentrációjú vizes oldatból indultam ki, a polimeres kísérletnél a betáplálási oldat még 2,5 m/m% PVP-K12 segédanyagot is tartalmazott. A polimer nélküli kísérletnél a kezdeti hőmérsékletet 75 °C-ra állítottam, hogy elkerüljem az esetleges kristálykiválást a perisztaltikus szivattyú csővezetékrendszerében. Ezzel szemben a polimeres kísérletnél elegendő volt a felfűtési hőmérsékletet 60°C-nak venni, mivel ez esetben előzetes kristálykiválást nem tapasztaltam. Az adagolási sebességet a szakaszos kísérletek eredményei alapján 20 ml/min-nek (41,25 min tartózkodási idő) választottam. A keverő fordulatszámát polimer nélküli esetben mindhárom kristályosítóban 400 RPM-re állítottam, míg a polimeres kísérletnél az 1. kristályosítónál 400 RPM helyett 550 RPM-et használtam. Mivel a betáplálási oldat kezdeti átszivattyúzása rengeteg időt vett volna igénybe, ezért a kísérletek lefuttatásakor egy előre elkészített 700 ml térfogatú 0,007 g/g koncentrációjú famotidin oldattal töltöttem fel a túlfolyós kristályosító egységeket. Ebből 200-200 ml jutott az első két kristályosítóba és 300 ml az utolsóba. Az oldathőmérséklet kristályosítóként változott: az elsőnél a hőmérséklet 30°C, a másodikban 20°C és a harmadikban 10°C volt. A folyamatos betáplálást a kiindulási oldat pótlásával biztosítottam, erre akkor került sor, amikor a betáplálási oldat fele elfogyott. Minden tartózkodási idő után G3-as üvegszűrő és szívópalack segítségével 12-20 perc alatt mintát vettem a termékkristályokból, amelyeket a szűrés és három napos szárítás után különböző analitikai módszerekkel vizsgáltam. A kiértékelés során a termelés értékét az (5), a termelékenységét pedig a (6) egyenlettel határoztam meg.

$$\bar{y}[\%] = \frac{\sum m_{\text{kinyert}} [\text{g}]}{t_{\text{kísérlet}} [\text{min}] \cdot \text{FR} [\text{ml/min}] \cdot c_{\text{betáp}} [\text{g/ml}]} \quad (5)$$

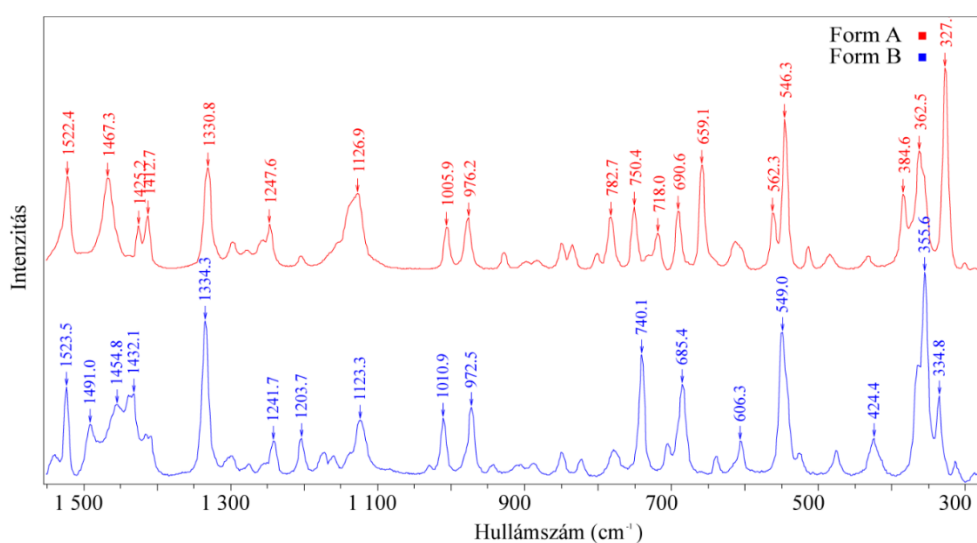
ahol $\sum m_{\text{kinyert}}$ – összesen kinyert termék tömege, $t_{\text{kísérlet}}$ – kísérlet teljes hossza, FR – adagolási sebesség, $c_{\text{betáp}}$ – a betáplálási oldat koncentrációja (0,007 g/ml).

$$y[\text{g/h}] = \frac{\sum m_{\text{kinyert}} [\text{g}]}{t_{\text{kísérlet}} [\text{h}]} \quad (6)$$

3.3. Vizsgálati módszerek

3.3.1. Raman spektroszkópiás térképezés

A termékek polimorf összetételét Raman spektroszkópiai térképezéssel határoztam meg. Az üveg tárgylemezre kis mennyiségű (≈ 250 mg) mintát helyeztem, felületét elsimítottam. A térképeket 10x-es objektívvel, dióda lézerrel (785 nm), 950 cm^{-1} -es optikai rácsállás mellett, spektrumonként 5 sec spektrumfelvételi idővel és 3 akkumulációval, $200\text{ }\mu\text{m}$ -es lépésközzel - $1000\text{-}1000\text{ }\mu\text{m}$ -es területen 121 pontban vettem fel. A térképek kiértékelését LabSpec 5 programban, klasszikus legkisebb négyzetek módszerével (Classical Least Square, CLS) végeztem, a Form A és a Form B tiszta polimorfok referencia spektrumainak felhasználásával (9. ábra). A kiértékelés során a nyers spektrumokon lineáris alapvonalkorrekciót, és teljes tartományon történő intenzitásérték normálást végeztem a fókuszálási különbségekből adódó különbségek minimalizálására.



9. Ábra: Kristályosított termékek Raman térképeinek CLS kiértékeléséhez alkalmazott referencia spektrumok

A segédanyagos kristályosításokkal előállított termékek tisztaságát (polimertartalmát), a fentiekkel azonos beállításkkal végzett Raman térképek kvalitatív kiértékelése szolgáltatta. Ehhez ellenőrző pontként $0,5\text{ m/m}\%$, illetve $1\text{ m/m}\%$ polimer tartalmú homogén porkeverékeket térképeztem, melyek összevetésével következtettem a termékek lehetséges segédanyag jelenlétére.

3.3.2. Optikai mikroszkópos vizsgálatok

A famotidin kristályok habitusának és átlagos méretének megállapításához Olympus CKX41-FL kamerával ellátott optikai mikroszkópot használtam. A kristályokat egy üveglemezen szilikonolajban diszpergáltam, majd a mikroszkóppal 4x-es, 10-es és 20x nagyítást alkalmazva a CellSensEntry 2.3 programmal felvételt készítettem.

3.3.3. Tömöríthetőség mérés

A termékek gördülékenységet ERWEKA SVM 12 készülékben 10 ml-es mérőhengerrel vizsgáltam. A mérőhengerbe először bemértem 4-6 cm³ térfogatnak megfelelő mennyiségű kristályt, lemértem a minta tömegét, a kristályok által kitöltött térfogatot, majd a mérőhengert belehelyeztem a készülékbe. A mérőhengert 1 percen keresztül másodpercenként 3-szor ütötte le a készülék. Ezt követően leolvastam a skáláról a minta tömörített térfogatát, majd a sűrűségek alapján kiszámoltam a Carr-index és a Hausner-faktor értékeit. Minden minta minősítését három párhuzamos vizsgálat eredményeinek átlagolásából határoztam meg. A minták gördülékenység besorolását az 1. táblázatnak megfelelően végeztem.

1. táblázat: Gördülékenység a Carr-index és Hausner-faktor alapján

Carr-index [%]	Gördülékenység	Hausner-faktor [-]
≤10	kiváló	1,00-1,11
11-15	jó	1,12-1,18
16-20	megfelelő	1,19-1,25
21-25	még elfogadható	1,26-1,34
26-31	rossz	1,35-1,45
32-37	nagyon rossz	1,46-1,59
>38	nem folyik	>1,60

A Carr-index és a Hausner faktor kiszámításához az alábbi egyenleteket használtam:

$$C = 100 \cdot \frac{\rho_T - \rho_B}{\rho_T}, \quad (7)$$

ahol C – Carr-index [%],

ρ_T – szemcsehalmaz tömörített sűrűsége [kg/m³],

ρ_B – szemcsehalmaz töltött sűrűsége [kg/m³].

$$H = \frac{\rho_T}{\rho_B} \quad (8)$$

ahol H – Hausner faktor [-].

3.3.4. Lézerdiffrakciós szemcseméret analízis

A termék kristályok pontos méretét és az adott minta szemcseméret-eloszlás görbáját Malvern 2000 szemcseméret-analizátorral és Mastersizer programmal határoztam meg. A készülékbe mintánként 1 g-ot mértem be és a mérést 0,5 bar diszpergáló nyomás mellett végeztem. A készülék vákuum segítségével szállítja a kristályokat a mintatérbe, ahol a berendezés a lézer nyaláb szemcséken történő visszaverődéséből információt ad a szemcseméretéről – D_v10 , D_v50 és D_v90 értékek-, illetve a szemcseméret-eloszlásról. Mintánként egy mérést végeztem, mivel előzetes tapasztalatok alapján az eredmények reprodukálhatóak voltak.

4. Eredmények és értékelésük

A kutatómunkám során célom egy modellhatóanyag segédanyag jelenlétében végzett heterogén kristályosításának tanulmányozása, a kritikus folyamatparaméterek megállapítása és a kristályosítás folyamatos üzemű kidolgozása volt. A folyamatparaméterek termelésre és termékminőségre kifejtett hatását egy duplikált falú üvegkristályosítóban szakaszos üzemű kísérletekben vizsgáltam és statisztikai módszerekkel kvantifikáltam. Ehhez első körben a kritikus folyamatkörülmények megállapítására volt szükség, majd a polimer kristálykiválást gátló szerepét további kísérletek során vizsgáltam. A szakaszos kísérletek során meghatároztam a folyamatos technológiában alkalmazandó paraméterbeállítást, amellyel a fejlesztés végén kísérletet tettem a folyamatos kristályosítás megvalósítására.

4.1. A részfaktorterven alapuló szakaszos kísérletek eredményei

4.1.1. A részfaktorterv felépítése

A folyamatos heterogén kristályosítás fejlesztését megelőzően szakaszos kísérletsorozatot végeztem egy 2^{4-1} -es részfaktorterv alapján a folyamatos technológiában változtatható folyamatparaméterek termelésre és termékminőségre gyakorolt hatásának tanulmányozására, s így a robusztus kristályosítási körülmények megállapítására. Technológiai megfontolások alapján az állandó oldatkonzentráció mellett négy faktor hatását vizsgáltam: polimer mennyiség (p [m/m%]), keverő fordulatszám (n [RPM]), tartózkodási idő (RT [min]) – vagy adagolási sebesség (FR [ml/min]) - és a bukógát (BG) jelenléte. A 2^{4-1} részfaktorterv egy 2^4 -es teljes faktoriális terv leegyszerűsítése egy 2^3 -os kísérleti dizájnrá, amellyel csökkenthető az elvégzendő kísérletek száma ($2^4 - 16$, $2^3 - 8$). A részfaktorterv keretein belül azonban továbbra is 4 folyamatparaméter hatása vizsgálható a kiválasztott termékjellemzőkre. A részfaktorterv előállításakor egy 2^3 -os tervbe a 4. faktor beállítási értékeit a másik három faktor előjeles (+ vagy -, azaz felső vagy alsó) beállítási értékeinek szorzata alapján választjuk meg. Mivel a 4. faktort egy harmadrendű kölcsönhatás helyére vezetjük be, ezért a részfaktortervben a negyedleges és harmadlagos kölcsönhatások nem becsülhetők, míg a másodlagos kölcsönhatások keverednek egymással (pl. $x_1x_2 = x_3x_4$), így a becsült hatások nem tulajdoníthatók biztosan egy adott másodrendű kölcsönhatásnak. Ezzel szemben a főhatások továbbra is vizsgálhatók és becsülhetők maradnak. A részfaktortervben összesen 8 kísérletet kellett volna elvégezni, azonban a modell adekvátságának ellenőrzése céljából a

centrumpontban további 4 kísérletet hajtottam végre. A kísérletek elvégzése után analitikai eszközökkel vizsgáltam a kísérleti terv függő változóit: a termelést (y), polimorfia összetételt, szemcseméretet, szemcseméret-eloszlást (CSD) és gördülékenységet.

A faktorok szintjeit előzetes kísérleti tapasztalatok alapján választottam meg, amelyeknek a pontos értékét a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: A szakaszos kísérletekhez alkalmazott 2^{4-1} -részfaktorterv beállítási szintjei

		felső (f)	alsó (a)	centrum (c)
x₁	p% [m/m%]	2,5	0	1,25
x₂	f [RPM]	400	200	300
x₃	bukógát BG	van	nincs	-
	(FR	20	10	15
x₄	[ml/min])			
	RT [min]	(41,25min)	(82,5min)	(55min)

A segédanyag mennyiségének felső szintjét technológiai szempontból célszerű volt 2,5 m/m%-on rögzíteni, mivel nagyobb polimertartalom esetén a vizsgált koncentrációtartományban a kristályok jelentős része hozzátapadt a reaktor falához, amely drasztikus termeléseszkökenést idézett elő. A keverési sebesség, illetve a bukógát jelenléte alapvetően a szemcseméretet és a későbbi folyamatos túlfolyós kristályosítóból a homogén termékeltvételt befolyásolják. Nem megfelelő kevertesség esetén ugyanis a termékeltvétel nem reprezentatív, túlságosan nagy fordulatszámnál viszont összetörhetnek a nagyobb kristályszemcsék. A szakaszos reaktor térfogatából adódóan ezért a keverési sebesség hatásának vizsgálatában a felső értéknek a 400 RPM-et, alsó értéknek pedig a 200 RPM-et választottam. Egy-egy szakaszos kísérlet modellezi a háromegegyeses folyamatos kristályosító rendszer egyszeri tartózkodási idejét (RT), hiszen a szakaszos kísérletekben beállított izoterm szakaszok hossza megfeleltethető a folyamatos kristályosítóhoz tartozó kristályosító egységek egyéni tartózkodási időivel (1. táblázat), mely szakaszok között pillanatszerű hűtést alkalmaztam. A szakaszos kísérletek részfaktortervében alkalmazott tartózkodási idő alatt a többlépcsős hűtési kristályosítás teljes ideje értendő, amelynek a felső szintjét 41,25 min-nek (20 ml/min adagolási sebesség), alsó szintjét pedig 82,5 min-nek (10 ml/min adagolási sebesség) választottam meg.

4.1.2. Polimorfia-összetétel és a termelés statisztikai értékelése

4.1.2.1. Vizsgált faktorok hatása a polimorfiára

Az egyes beállításoknál elért termelés értékeket, illetve a Raman spektroszkópiás mérésekből származó polimorfia-összetétel adatokat a 3. táblázat tartalmazza.

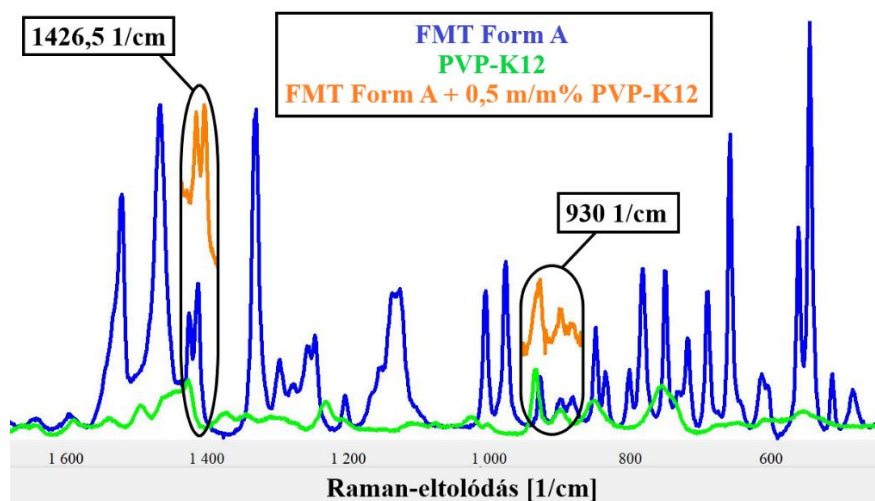
3. táblázat: Kísérlettervhez tartozó termelés és termék polimorf eredmények

Kísérlet sorszáma	p% [m/m%]	n [RPM]	bukógát	RT [min]	Termelés [%]	Polimorfia
1.	0	200	-	82,5	82,2	(4% polimorf A : 96% polimorf B) $\pm$ 0,2%
2.	0	200	+	41,25	66,8	(2% polimorf A : 98 % polimorf B) $\pm$ 0,6%
3.	0	400	-	41,25	68,0	(78% polimorf A : 22 % polimorf B) $\pm$ 2,3%
4.	0	400	+	82,5	82,3	(11% polimorf A : 89 % polimorf B) $\pm$ 1,2%
5.	2,5	200	-	41,25	69,1	polimorf A
6.	2,5	200	+	82,5	76,4	polimorf A
7.	2,5	400	-	82,5	84,0	polimorf A
8.	2,5	400	+	41,25	69,0	polimorf A
9.	1,25	300	-	55	76,6	polimorf A
10.	1,25	300	-	55	77,1	polimorf A
11.	1,25	300	+	55	69,6	polimorf A
12.	1,25	300	+	55	69,2	polimorf A

Polimer nélkül a kristályosítás végén változó arányban, de mindkét polimorf jelen volt a rendszerben, többnyire Form B formájában. A 3-as minta kiugró A polimorf arányának magyarázata, hogy a kezdetben megjelenő B polimorf oldószeres polimorf átalakulásban (solvent mediated polymorphic transformation) a stabil A formává alakult szuszpenzióban. Az

átalakulás kezdete nagyban függ a stabil forma oldatbeli megjelenésétől, mely oltókristály nélkül a hőmérséklet függvényében jelentős különbségeket mutathat. Segédanyag nélkül tehát minden esetben megjelent a stabil forma is, ám a vizsgált tartózkodási idők mellett többnyire kis mennyiségben volt jelen.

A polivinil-pirrolidon segédanyagot tartalmazó kísérleteknél a Raman spektroszkópiás térképezés alapján minden esetben a termodinamikailag stabil Form A kristályosodott ki. A termékek Raman spektroszkópiás tisztaság elemzésekor egyik esetben sem azonosítottam a polimert. Ugyanis a referenciaként bemért 0,5 m/m% illetve 1 m/m% polimertartalmú mintában a polimer jelenlétét igazoló csúcs-arányváltozást (1426 cm^{-1}) és -kiszéledést (930 cm^{-1}) egyik általam kristályosított mintában sem detektáltam (10. ábra).



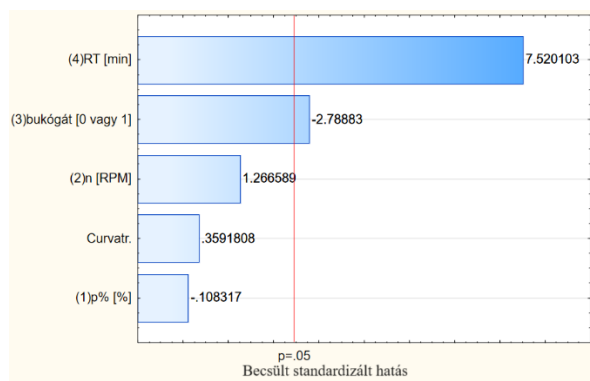
10. ábra: A 0,5% PVP tartalmú referencia Raman térképek kiértékelésében tapasztalt spektrális eltérések a polimer azonosítására

Ezzel arra következtettem, hogy a polimer minden esetben oldott formában az anyalúggal távozott, avagy mennyisége a kristályok felületén kimutatási határérték ($<0,5\text{ m/m\%}$) alatt volt. Az eredmények alapján tehát **a PVP-K12 segédanyag nem jelent meg a termékben, ám elengedhetetlen az A polimorf szelektív kristályosításához.**

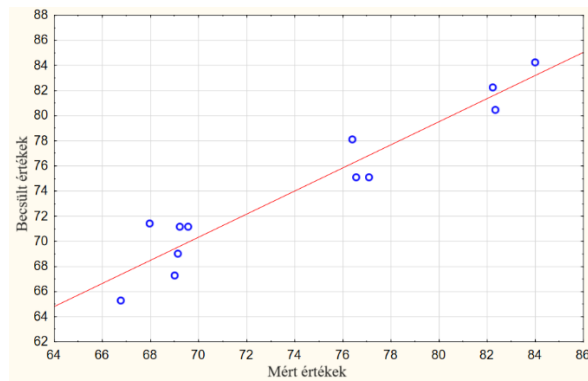
4.1.2.2. Vizsgált faktorok hatása a termelésre

A 3. Táblázat alapján a szakaszos kísérletekben a termelés 66,8% és 84,0% között ingadozott. A legkisebb termelés rövidebb tartózkodási idejű (41,25 min), 200 RPM keverési sebességű, polimer nélküli és bukógát jelenlétében végrehajtott kísérlet során jelentkezett (3.

táblázat, 2. kísérlet). A legtöbb terméket hosszabb tartózkodási idejű (82,5 min), 400 RPM keverési sebességű, 2,5 m/m% segédanyag tartalmú és bukógát nélküli kísérletnél tudtam kinyerni (3. táblázat, 7. kísérlet). A 3. táblázat adataiból látható, hogy nagyobb termelés értékek értelemszerűen elsősorban a hosszabb tartózkodási idejű beállításoknál keletkeztek. A többi faktor potenciális hatásának feltárására az adatokra lineáris modellt illeszttem.



(A)

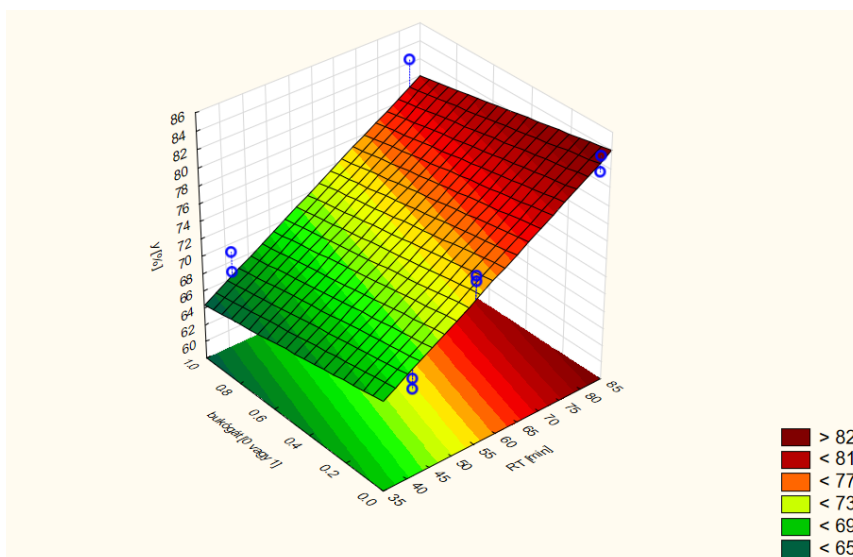


(B)

11 ábra: A termelés Pareto-ábrája (A) illetve a becült és mért értékek kapcsolatának ábrázolása (B)

A Pareto-ábra (11. A ábra) alapján a termelésre csak a tartózkodási időnek és a bukógátnak volt szignifikáns hatása. A tartózkodási idő hatása láthatóan jóval felülmúlja az összes többi faktor hatását. A pozitív előjel miatt a hosszabb tartózkodási idő a preferált, bukógátnál viszont a hatás negatív előjelű, ezért ilyen szempontból érdemes eltekinteni a használatáról. Az adatokra illesztett lineáris modell adekvát, mivel a p érték alapján ($p > 0,05$) a görbeség (Curvat.) nem szignifikáns. A modell linearitását támasztja alá a 11. B ábra is, amelyen a mért értékeket a becült értékek függvényében ábrázoltam. A centrumpontri értékek láthatóan az illesztett egyenes közelében helyezkednek el, amely arra enged következtetni, hogy a modell elsőfokú. Az értékek nem tökéletesen helyezkednek el az illesztett egyenesen, ezért kismértékű pontatlanság várható a modellben, amely a részfaktortervszerű kísérleti elrendezés következménye.

A válaszfelületi görbe (12. ábra) szerint nagyobb termelést bukógát nélkül, hosszabb tartózkodási idő mellett lehet elérni. A folyamatos kristályosítóban ezért érdemes 10 ml/min adagolási sebességet alkalmazni, a bukógát használatát pedig mérlegelni kell.



12. ábra: Lineáris modell válaszfelülete

A termelésre a statisztikai kiértékelés által két modellt lehet felírni: (7) és (8) egyenletek.

$$y [\%] = 98,00167 - 1,456 \cdot FR [\text{ml/min}] \quad (7)$$

$$y [\%] = 67,62951 + 519,19367 \cdot e^{-\frac{FR [\text{ml/min}]}{2,63906}} \quad (8)$$

A (7) egyenlet abban az esetben érvényes, ha a rendszer nem tartalmaz bukógátat. Ilyenkor a termelés lineárisan függ a tartózkodási időtől. Amennyiben a rendszerben bukógátat használunk, ez a kapcsolat exponenciálissá változik, és a (8) egyenlettel tudunk termelést számolni.

4.1.3. Szemcseméret, szemcseméret-eloszlás és gördülékenység kiértékelése

4.1.3.1. Vizsgált faktorok hatása kristályhabitusra és a méretre

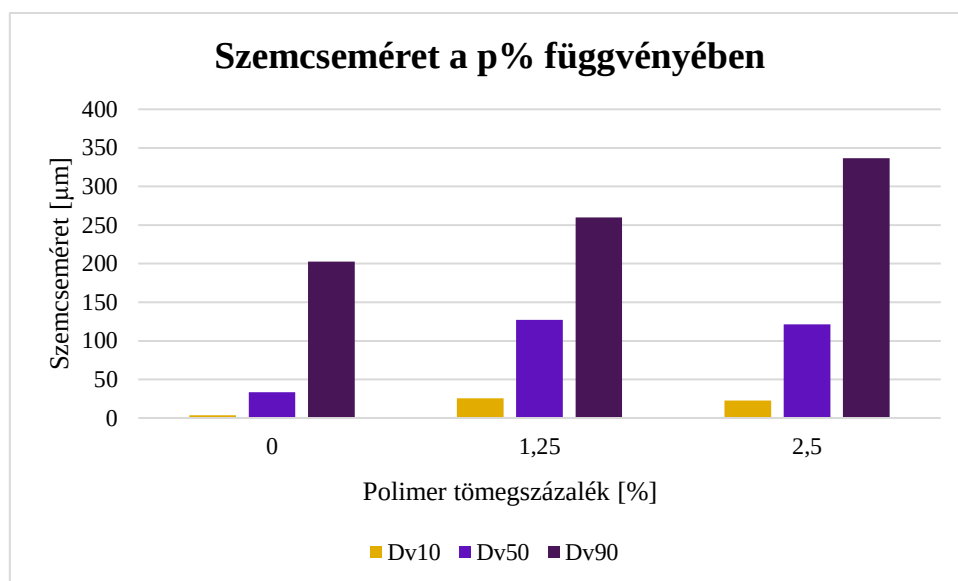
Az előző fejezet eredményei alapján megállapítottuk, hogy a polimernek minden esetben polimorfia szabályzó hatása volt és a termodinamikailag stabil A forma kristályosodását indukálta. A hatóanyag két polimorfjának kristályhabitusa eltérő, míg a B módosulatot tűs, addig az A formát izometrikus kristályalak jellemzi. Ennek értelmében a termékek kristályméretében és méreteloszlásában is alapvető különbség várható a termékösszetétel függvényében.

A szakaszos kísérletek termékeinek lézerdiffrakciós-szemcseméret analízis eredményeit a 4. táblázat tartalmazza. A D_{v10} érték azt a szemcseméretet jelöli, amelynél a vizsgált szemcsék 10%-a, a D_{v50} méretnél a szemcsék 50%-a, míg D_{v90} méretnél a szemcsék 90%-a kisebb méretű.

4. táblázat: A lézerdiffrakciós-szemcseméret analízis eredményei

Kísérlet sorszáma	p% [m/m%]	n [RPM]	bukógát	RT [min]	D_{v10} [μm]	D_{v50} [μm]	D_{v90} [μm]
1.	0	200	-	82,5	3,2	16,8	173,2
2.	0	200	+	41,25	3,1	13,7	139,6
3.	0	400	-	41,25	5,0	81,3	205,9
4.	0	400	+	82,5	3,5	17,5	326,6
5.	2,5	200	-	41,25	32,4	149,1	450,8
6.	2,5	200	+	82,5	25,8	124,5	223,2
7.	2,5	400	-	82,5	26,7	173,8	374,6
8.	2,5	400	+	41,25	22,4	118,4	298,3
9.	1,25	300	-	55	24,2	123,5	279,5
10.	1,25	300	-	55	28,7	131,1	260,4
11.	1,25	300	+	55	26,8	130,9	277,3
12.	1,25	300	+	55	22,0	121,6	223,3

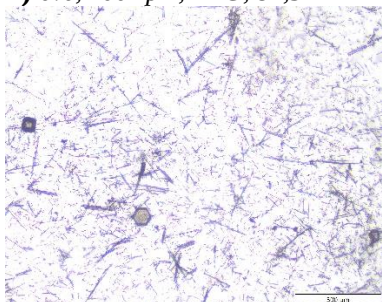
Az adatokat megvizsgálva a szemcseméret értékek növekedő tendenciát mutatnak a polimer mennyiségének a növelésével. Ez szemléletesebben megmutatkozik a 13. ábrán, amelyen azonos polimer tömegszázalékkal végzett beállítások átlagos D_{v10} , D_{v50} és D_{v90} értéke látható. A legnagyobb szemcseméretű kristályokat 2,5 m/m% polimer jelenlétében végzett kísérleteknél kaptam. A termodinamikailag stabil polimorf izometrikus alakú, amely nagyobb polimer mennyiség (2,5 m/m%) jelenlétében nagyméretű egyedi kristályokká képes megnőni. Ezzel szemben a B polimorf tűszerű kristályokat alkot, amelyeknél a kristályok csak egy dimenzióban tudnak növekedni.



13. ábra: Polimer tömegszázalék hatása a szemcseméretre

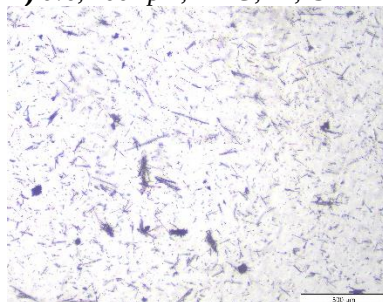
A polimer jelenléte tehát alapvetően meghatározza a termékkristályok habitusát. Ez jól látható az optikai mikroszkóppal készített felvételeken is (14. Ábra). Segédanyag nélküli kísérleteknél (1-4), zömében tús habitusú B polimorf kristályokat kaptunk, ám megjelennek az A polimorf izometrikus kristályai is összhangban a Raman térképek kiértékelésével. Ennek megfelelően a 3. kísérletben kapott jelentősebb A polimorf mennyiség az optikai felvételeken is egyértelműen azonosítható. Az 5-8., 2,5% PVP jelenlétében végzett kísérleteknél az A forma jellemző izometrikus kristályai jelennek meg néhol szférikusabb szemcsék formájában. A polimer mennyiségét 1,25%-ra csökkentve jellemzőbbek a hosszúkásabb izometrikus A polimorf kristályok. A 7-8. kísérletben alkalmazott nagyobb keverési fordulatszám (400 RPM) a mikroszkópos felvételek alapján növelte a kisebb méretű frakció arányát a termékben. A szemcseméret csökkenés például az 5. és 8. kísérletek D_v10 értékeinek különbségében is látható. Az 5. kísérletnél kis keverési fordulatszámot alkalmaztam (200 RPM), ennek következtében a D_v10 45%-kal nagyobb a 8. kísérletnél (400 RPM) kapott értékhez képest. A centriponti beállításokban alkalmazott 300 RPM-es keverési fordulatszámnál nem tapasztalható a kisebb méretű frakció megjelenése, vagyis a 400 RPM ilyen kristályosítótérfogatban kritikus értéknek mondható a homogén méretű szemcsék kialakulásában. Nagyobb fordulatszámnál a bukógátnak további szemcseméretcsökkentő hatása van, melyet a polimerrel végzett kísérletek termékei között a 8-as kísérlet legkisebb D_v10 értéke jelez.

1) 0%, 200 rpm, - BG, 82,5 min



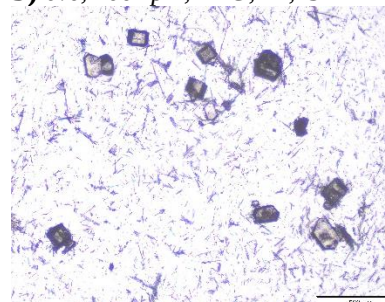
D_v10: 3,2; D_v90 173,2

2) 0%, 200 rpm, + BG, 41,25 min



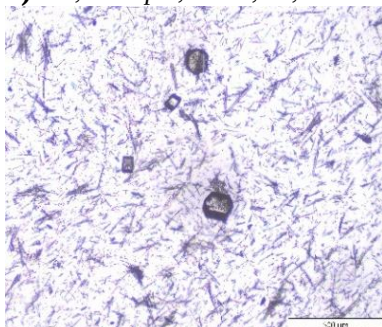
D_v10: 3,1; D_v90: 139,6

3) 0%, 400 rpm, - BG, 41,25 min



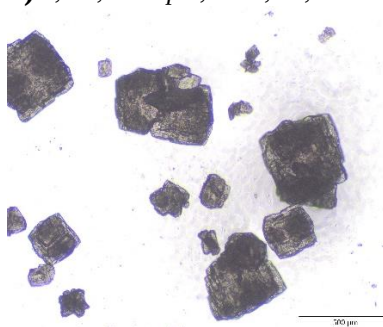
D_v10: 5,0; D_v90: 205,9

4) 0%, 400 rpm, + BG, 82,5 min



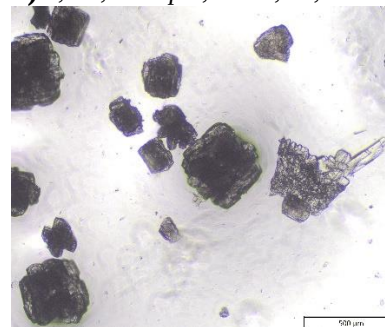
D_v10: 3,5; D_v90: 326,6

5) 2,5%, 200 rpm, - BG, 41,25 min



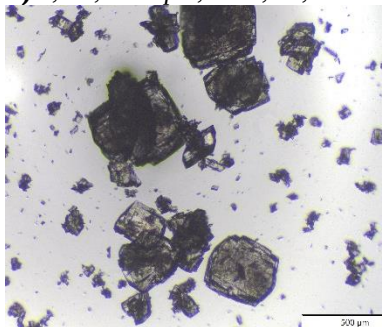
D_v10: 32,4; D_v90: 450,8

6) 2,5%, 200 rpm, + BG, 82,5 min



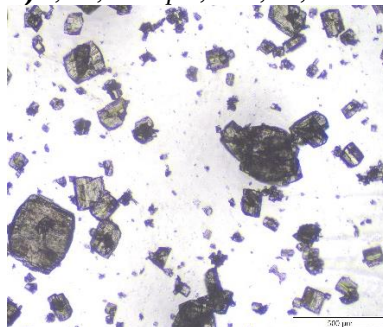
D_v10: 25,8; D_v90: 223,2

7) 2,5%, 400 rpm, - BG, 82,5 min



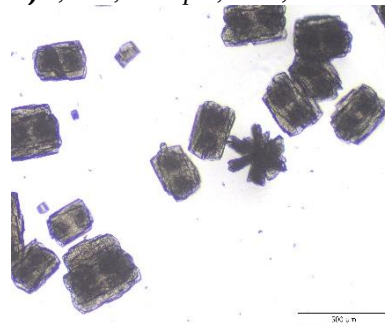
D_v10: 26,7; D_v90: 374,6

8) 2,5%, 400 rpm, + BG, 41,25 min



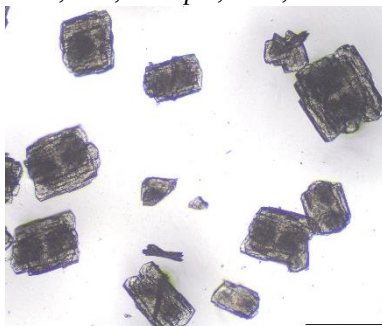
D_v10: 22,4; D_v90: 298,3

9) 1,25%, 300 rpm, - BG, 55 min



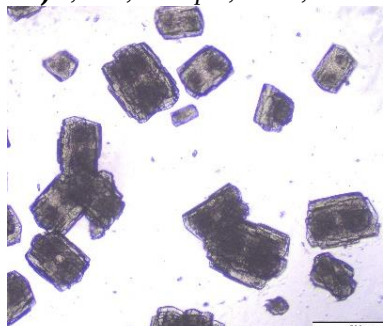
D_v10: 24,2; D_v90: 279,5

10) 1,25%, 300 rpm, - BG, 55 min



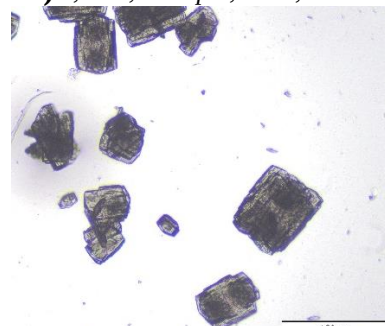
D_v10: 28,7; D_v90: 260,4

11) 1,25%, 300 rpm, + BG, 55 min



D_v10: 26,8; D_v90: 277,3

12) 1,25%, 300 rpm, + BG, 55 min

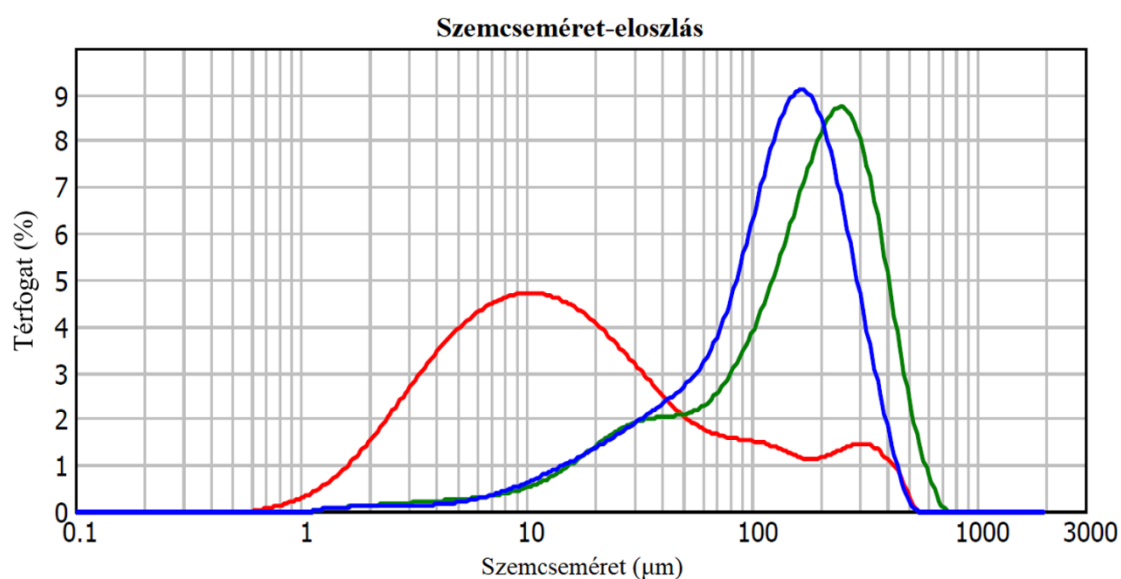


D_v10: 22,0; D_v90: 223,3

14. ábra: A termékek optikai mikroszkópos felvételei (a sorszámok megegyeznek az adott kísérletek sorszámával)

Az optikai mikroszkópos képek alapján a szemcseméretre szignifikáns paraméternek a keverési fordulatszám tekinthető továbbá intenzív keverés mellett a bukógát kristályméret csökkentő hatása sem elhanyagolható.

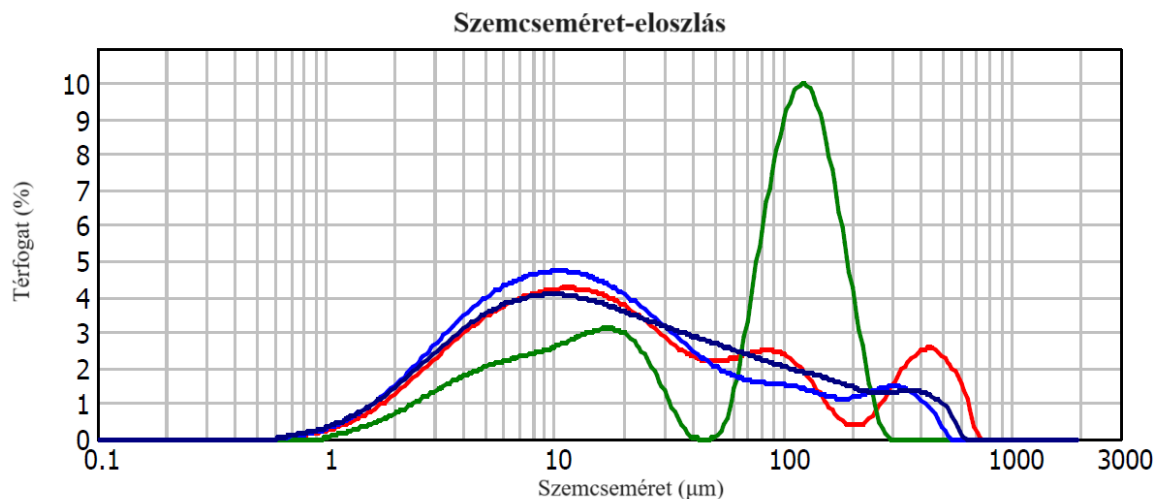
A termékekről készített szemcseméret eloszlás görbéknél (CSD) külön kell kezelni a polimer nélküli és a polimeres kísérleteket, ugyanis a korábbi Raman-spektroszkópiás vizsgálódásaim alapján segédanyag hatására csak az A polimorf, míg segédanyag nélkül mindkét polimorf kikristályosodott az oldatban. A két polimorf módosulatnak eltérő a habitusa, amelynek következtében a szemcseméret is eltérő lesz polimeres és polimer nélküli kísérleteknél.



15. ábra: Szemcseméret-eloszlás görbék összehasonlítása (piros görbe - 2. kísérlet: 0% PVP, 200 rpm, + BG, 41,25 min; zöld görbe – 7. kísérlet: 2,5% PVP, 400 rpm, - BG, 82,5 min; kék görbe – 11. kísérlet: 1,25% PVP-, 300 rpm, + BG, 55 min)

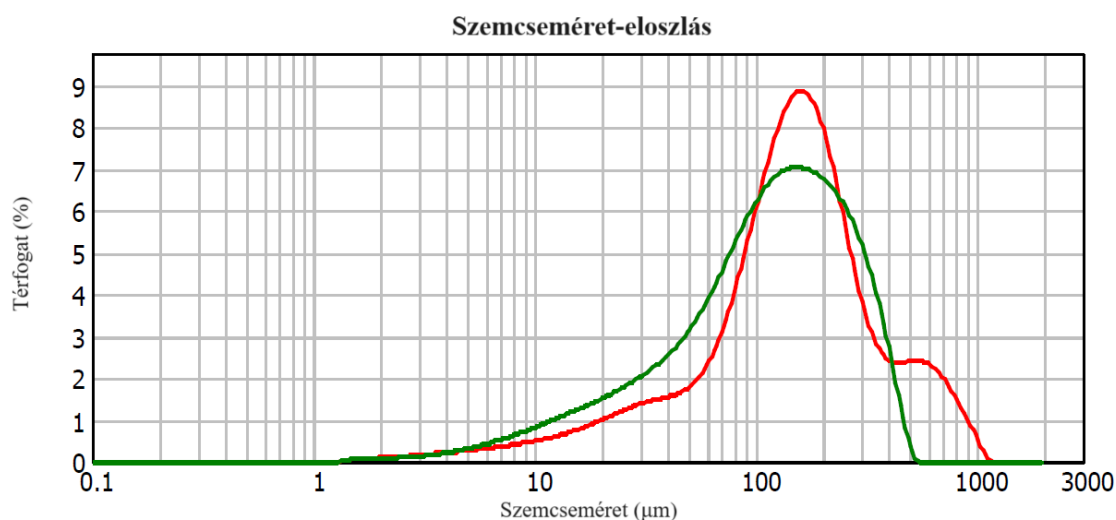
A 15. ábrán láthatjuk, hogy polimer nélkül (piros görbe) sokkal szélesebb szemcseméret-eloszlású görbét kapunk, illetve a CSD görbe maximuma kisebb szemcseméretnél jelentkezik. Polimeres kísérletnél (kék, zöld görbe), amelynél szelektíven jutunk A polimorfhoz, keskeny CSD görbéket kapunk és a maximum is nagyobb szemcseméretnél jelentkezik.

Ha a polimer nélküli kísérletek szemcseméret-eloszlás görbéit összehasonlítjuk egymással (16. ábra), akkor láthatjuk, hogy 3 esetben szinte azonos görbéket kapunk, egy esetben viszont a CSD görbe maximuma nagyobb szemcseméretre toódik. A zöld görbe a 3. kísérlethez tartozik, amelynél nagyobb volt az A polimorf aránya (78% Form A és 22% Form B). A különbséget tehát az A polimorf nagyobb méretű izometrikus kristályai okozzák.



16. ábra: Polimer nélküli kísérletek CSD görbéje (halvány kék görbe - 2. kísérlet: 0% PVP, 200 RPM, + BG, 41,25 min; sötét kék görbe – 1. kísérlet: 0%, 200 RPM, - BG, 82,5 min; piros görbe: 4. kísérlet: 0%, 400 RPM, + BG, 82,5 min; zöld görbe – 3. kísérlet: 0%, 400 RPM, - BG, 41,25 min)

A polimeres kísérleteknél korábban láthattuk, hogy nagyobb keverési fordulatszám és a bukógát használata csökkentti a szemcseméretet. Ez a 17. ábrán is megmutatkozik, amelyen az 5. és 8. kísérlet CSD görbéit ábrázoltam. Az 5. kísérletnél kisebb (200 RPM) keverési fordulatszámot alkalmaztam, ezért itt kevesebb a kis szemcseméretű kristályfrakció és nagyobb a nagyméretű kristályfrakció mennyisége. A 8. kísérletnél a nagy fordulatszám és a bukógát együttes jelenléte az átlagos szemcseméret csökkenéséhez és az eloszlás kiszélesedéséhez vezetett.



17. ábra: Keverő fordulatszámának hatása polimeres kísérleteknél (piros görbe – 5. kísérlet: 2,5% PVP, 200 RPM, - BG, 41,25 min; zöld görbe – 8. kísérlet: 2,5%, 400 RPM +BG, 41,25 min)

4.1.3.2. Vizsgált faktorok hatása a gördülékenységre

A tömöríthetőség vizsgálat során kapott adatokat felhasználva kiszámoltam az adott mintához tartozó Carr-index és Hausner-faktor értékeket. Az (7) és (8) egyenletek által számított eredményeket az 5. táblázat tartalmazza.

A különböző kategóriákat színekkel jelöltem:

- zölddel a kiváló gördülékenységű mintákat,
- késsel a megfelelő gördülékenységű mintákat,
- sárgával a még elfogadható gördülékenységű mintákat,
- pirossal a rossz gördülékenységű mintákat.

5. táblázat: A Minták Carr-index és Hausner faktor értékei

Kísérlet sorszáma	p% [m/m%]	n [RPM]	bukógát	RT [min]	Carr-index [%]	Hausner faktor [-]
1.	0	200	-	82,5	22,00	1,28
2.	0	200	+	41,25	18,00	1,22
3.	0	400	-	41,25	20,00	1,25
4.	0	400	+	82,5	28,00	1,39
5.	2,5	200	-	41,25	0,00	1,00
6.	2,5	200	+	82,5	0,00	1,00
7.	2,5	400	-	82,5	8,00	1,08
8.	2,5	400	+	41,25	7,00	1,07
9.	1,25	300	-	55	0,00	1,00
10.	1,25	300	-	55	4,00	1,04
11.	1,25	300	+	55	3,00	1,03
12.	1,25	300	+	55	6,00	1,06

A fenti besorolásból következik, hogy a kiváló gördülékenység eléréséhez segédanyagra van szükség. A famotidin B polimorf módosulata tiszta kristályokat alkot, könnyen tapad, míg az A polimorf habitusa izometrikus, és jobb folyási tulajdonságú. A polimorfiát befolyásoló hatásoknál láthattuk, hogy egyedül a segédanyag jelenléte szignifikáns, ezért a gördülékenységet is elsősorban a polimer mennyisége befolyásolja. A keverési fordulatszám hatását a segédanyagos esetekben a némileg nagyobb Carr index értékek mutatják, ám ez nem számottevő.

4.1.4. A részfaktorterv eredményeiből levonható következtetések

Összességében a folyamatos kristályosítóban változtatható folyamatparaméterek közül három faktornak lett szignifikáns hatása a termékminőségre és -mennyiségre. A polimorfiát, és ezen keresztül mind a habitust, szemcseméretet, a szemcseméret-eloszlást és gördülékenységet a polimer mennyisége (p%) határozta meg. A folyamatos kristályosításnál az értékét 2,5 m/m%-nál rögzítettem, hogy polimorfia szempontjából homogén kristályokat kapjunk. Ráadásul a centrumpontri 1,25 m/m%-os értékhez képest 2,5 m/m%-nál további kristálynövekedés érhető el. A megfelelő morfológiájú kristályok elérésén kívül fontos szempont még a termelés maximalizálása. Ahhoz, hogy a 80 % körüli termelést biztosítani tudjuk kerülnünk kell a bukógát használatát, mivel annak termelés-csökkentő hatása van. Ez azzal magyarázható, hogy az intenzívebb keveredést biztosító bukógát növeli a hatóanyag-polimer kölcsönhatások valószínűségét az oldatfázisban, így tartva oldatban a hatóanyagot és lassítva a kristálynövekedést. A nagy termelés eléréséhez továbbá a tartózkodási időt célszerű hosszabbnak választani, tehát kisebb (10 ml/min / 82,5 min RT) adagolási sebességet alkalmazni. A gyakorlati megvalósítás során azonban a folyamatos kristályosítóban ilyen kis adagolási sebességnél a perisztaltikus szivattyú nem szigetelt csővezetékrendszerében kristálykiválást tapasztaltam, amely duguláshoz vezetett. Ebből kifolyólag az adagolási sebességet kénytelen voltam 20 ml/min-nek választani. Az utolsó paraméter, a keverési sebesség beállításánál fontos figyelembe vennünk, hogy a folyamatos technológiában alkalmazott kristályosítók (235, 240 és 350 ml rendre) nagyobb térfogatúak a szakaszos kristályosítónál (150 ml), ezért a reprezentatív termékkelvételhez itt növelnem kellett a keverési fordulatszám értékét. Azonban szem előtt kell tartanunk, hogy a túl intenzív keverés a kialakuló szemcsék tördelődéséhez vezet, amely inhomogén méretű kristályos terméket eredményezhet. Végző értéként az eltérő térfogatok függvényében (235 ml, 240 ml, 350 ml) 400 RPM mellett döntöttem, mivel ez kellően reprezentatív termékkelvételt tesz lehetővé, és nem számít túlságosan nagy fordulatszámnak, mely növelhetné a kisméretű frakció jelenlétét.

4.2. A teljes faktoriális terven alapuló szakaszos kísérletek eredményei

4.2.1. A teljes faktoros kísérleti terv felépítése

A folyamatos technológia fejlesztése céljából további szakaszos előkísérleteket végeztem, amelyek során a polimer indukciós időre kifejtett hatását vizsgáltam a változtatható folyamatparaméterek függvényében. Az indukciós idő definíció szerint azt az időt öleli fel, amíg a tútelített oldatból a gócképződés detektálhatóvá válik. Tanulmányozásával mennyiségileg jellemezni lehet a kristálykiválás paraméterfüggését ilyen módon a segédanyag szerepét a gócképződés folyamatában. Előkísérleteim tapasztalatai alapján azt találtam, hogy a nagyobb felfűtési hőmérséklet növelheti a polimer kristályosodást gátló hatását, így nagyobb kiindulási hőmérsékletreől lehűtve az oldatot tovább marad stabil az oldat. A jelenség okának, illetve az esetleges mechanizmusának magyarázatára 2^3 -os teljes faktoriális tervet készítettem, amely során három faktor hatását vizsgáltam: hatóanyag koncentráció ($c(\text{FMT})$), polimer tömegszázalék ($p\%$) és kiindulási hőmérséklet (T). A faktorok felső és alsó szintjeit a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat: A teljes faktoros kísérleti terv faktorainak a szintjei

		felső (f)	alsó (a)	centrum (c)
x_1	$p\%$ [m/m%]	5	0	2,5
x_2	T [°C]	90	60	75
x_3	$c(\text{FMT})$ [mg/ml]	10	4	7

A kísérletterv egyes beállításait három párhuzamos kísérlettel vizsgáltam, az indukciós időt minden esetben 35°C-on mértem. Korábbi előkísérletek alapján ez a hőmérséklet bizonyult megfelelőnek, mivel 35°C alatti hőmérsékletnél szinte minden kísérleti beállításnál még a célhőmérséklet elérése előtt kikristályosodott az oldat. Magasabb hőmérsékleti értéket pedig nem volt célszerű választani, mivel akkor az általunk választott hatóanyagkoncentráció értékek mellett még nem jutott volna a rendszer tútelített állapotba vagy túlságosan eltolódott volna az indukciós idő. A 35°C-ra való hűtés minden esetben azonos lineáris hűtési sebességgel (1°C/min) történt.

A felfűtési hőmérséklet alsó szintjének 60°C-ot választottam, mivel ennél a hőmérsékletnél az előkísérletek alapján polimer jelenlétében már nem történt kristálykiválás a folyamatos rendszer perisztaltikus szivattyújának csővezetékrendszerében. Felső hőmérsékleti szintnek

határt szab a víz forráspontja, ezért ezt 90°C-on rögzítettem. A polimer inhibíciós hatásának tanulmányozására polimer nélküli és polimeres kísérleteket hajtottam végre, ezért alsó szintnek a 0 m/m%-ot, felső szintnek pedig 5 m/m%-ot adtam meg. Emellett a hatóanyagkoncentráció hatását is vizsgáltam az indukciós időre nézve, amelynek a szintjeit a hatóanyag oldhatósági görbéje alapján 4 mg/ml alsó és 10 mg/ml felső szinten határoztam meg.

A teljes faktoriális terv során 10 mérést végeztem, amelyek közül 2 centrumponti kísérlet a modell adekvátságát hivatott ellenőrizni.

4.2.2. A vizsgált faktorok hatása az indukciós időre

A teljes faktoriális terv kísérleti eredményeit a 7. táblázatban látható. Azoknál a kísérleteknél (5. és 8. beállítás), amelyeknél az oldatban már 35°C elérése előtt megtörtént a kristálykiválás, az indukciós időt 0 másodpercnek vettem.

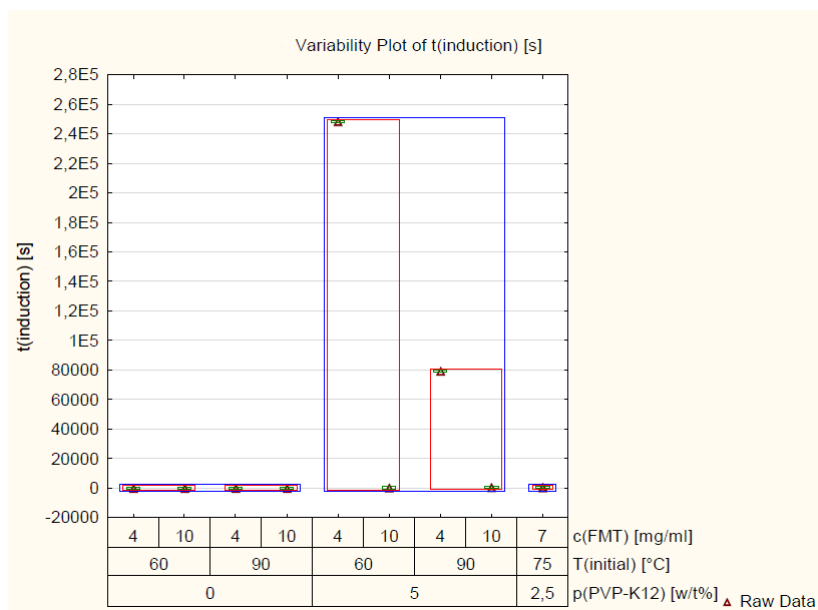
7. táblázat: Az teljes faktoros terv kísérleti eredményei

Kísérlet sorszáma	p% [m/m%]	T [°C]	c(FMT) [mg/ml]	Indukciós idő [s]	Megjegyzések
1.	0	60	4	30±0	–
2.	5	60	10	62±37	–
3.	5	90	10	383±213	–
4.	5	60	4	> 248 400	A kristályok nem váltak ki; Basler kamera + kristályosító
5.	0	60	10	0	44 °C-on kivált
6.	0	90	4	20±0	–
7.	5	90	4	79 200	Basler kamera + kristályosító
8.	0	90	10	0	45 °C-on kivált
9.	2,5	75	7	401±10	centrum pont
10.	2,5	75	7	321±47	centrum pont

A famotidin kristályosításánál a PVP-K12 polimer által kifejtett kristálygócképződés inhibíciós hatást alátámasztják a kísérleti eredmények (18. ábra). A segédanyag mennyiségének növelésével kitolódott az indukciós idő: segédanyag nélküli kísérleteknél átlagosan kevesebb,

mint 1 perc alatt megtörtént a kristálykiválás, míg polimer jelenlétében volt, hogy percek, de akár napokat is igénybe vett a gócképződés a folyamatparaméterek beállításától függően. A polimer tömegszázalékához képest a hatóanyag kezdeti koncentrációja ugyanakkor ellentétes hatást mutatott, csökkentette a gócképződéshez szükséges időt. Nagyobb hatóanyagkoncentrációnál (10 mg/ml) értem el a legkisebb indukciós időket. Ennek magyarázata, hogy nagyobb koncentrációnál az indukciós idő vizsgálatának kezdtén nagyobb túltelítés jellemezte az oldatot, mellyel szemben a polimer gócképződés gátló hatása már kevésbé érvényesül. A harmadik, azaz a hőmérséklet faktor hatása azonban már nem tekinthető egyszerűen értelmezhetőnek. Ezen faktor vizsgálatában a 10 mg/ml koncentrációnál 60°C-on hamarabb kiváltak a kristályok, mint 90°C-os felfűtési hőmérsékletnél, míg 4 mg/ml koncentrációnál ennek az ellenkezője történt. Ez a két hatás ellentmond egymásnak, illetve ezek alapján nem tudjuk biztosan kijelenteni, hogy a nagyobb hőmérséklettel eredményesebben növelhető az indukciós idő. Itt viszont érdemes megjegyezni, hogy a 4. és a 7. kísérletnél az indukciós időt a szakaszos kristályosítóban mértem, nem pedig a kisebb térfogatú üvegedényekben, ugyanis a több napos termosztálást egyedül a folyamatirányított kristályosítóban tudtam biztonságosan megvalósítani. Az eredmények bizonytalanságát tovább növeli, hogy a 60°C-os kísérletnél (4. kísérlet) még 3 nap eltelte után sem láttam kristályokat. Ahhoz, hogy hiteles statisztikai kiértékelést tudjak készíteni több párhuzamos kísérlettel kellene megismételni ezt a beállítást, hiszen az eredmények szórása a hőmérséklet tekintetében jelentős lehet.

Az előkísérletek azonban korántsem tekinthetők haszontalannak, a belőlük levont következtetések összhangban vannak a folyamatos kristályosító rendszer tesztelésekor tapasztaltakkal. Ezek szerint folyamatos kristályosítás során 60°C-nál jelentősen nagyobb kiindulási hőmérsékletet választva 2,5 m/m% PVP-K12 segédanyag jelenlétében nem tudtunk kristályosítást megvalósítani. Azonban 60 °C-ot beállítva beindul a gócképződés és a folyamat stabilan fenntartható hosszú ideig. Ezzel ellentétben polimer nélkül folyamatos üzemben 75°C alatt az adagoló perisztaltikus pumpa csöveiben nem kívánt kristálykiválást figyeltünk meg, amely a rendszer dugulásához vezetett, így ebben az esetben 75°C-ot választottuk a kiindulási hőmérsékletnek.



18. ábra: Az eredmények ábrázolása Variability Plot-on

Egy folyamatos technológiában az állandósult állapot beállításának ideje, azaz a rendszer felfutása a profitmaximalizálás céljából kritikus tényező. Így arra törekszünk, hogy minél rövidebb idő alatt érjen el a rendszer ebbe az állapotba, így a kristálykiválás jelentős inhibíciója elkerülendő. A segédanyag nélküli kísérletnél már a kisebb koncentrációnál is gyors a kristálykiválás, viszont a korábbi kísérleteink alapján polimer nélkül többnyire Form B kristályosodik ki. **A folyamatos technológiában tehát érdemes továbbra is a 2,5 m/m%-os polimer mennyiséget alkalmazni, mivel ez esetben szelektíven jutunk az A polimorfhoz, a göcképződés oldatból kevesebb, mint 7 perc alatt elindul** szemben az 5 m/m%-os polimer melletti akár több napos indukciós idővel. A hatóanyagkoncentrációt választhatjuk 0,007 g/g-nak, hiszen a részfaktortervek kísérleteket is ugyanilyen hatóanyagkoncentrációval végeztem, és ott a 2,5 m/m%-os polimer mennyiséget találtam optimálisnak a folyamatos technológiához.

4.3. Folyamatos kísérletek eredményei

A folyamatos kristályosítás változtatható folyamatparamétereit a szakaszos előkísérleti eredmények alapján állítottam be. A folyamatos rendszerben összesen két kísérletet hajtottam végre: az egyiket polimer nélkül, a másikat 2,5 m/m%-os PVP-K12 segédanyag jelenlétében. A kísérletekhez tartozó pontos paraméter beállításokat a 8. táblázat tartalmazza. A hatóanyagkoncentráció minden esetben 0,007 g/g, az adagolási sebesség 20 ml/min, a három hőmérsékletlépcső pedig 30°C→20°C→10°C volt. A 2,5 m/m%-os polimerrel végzett

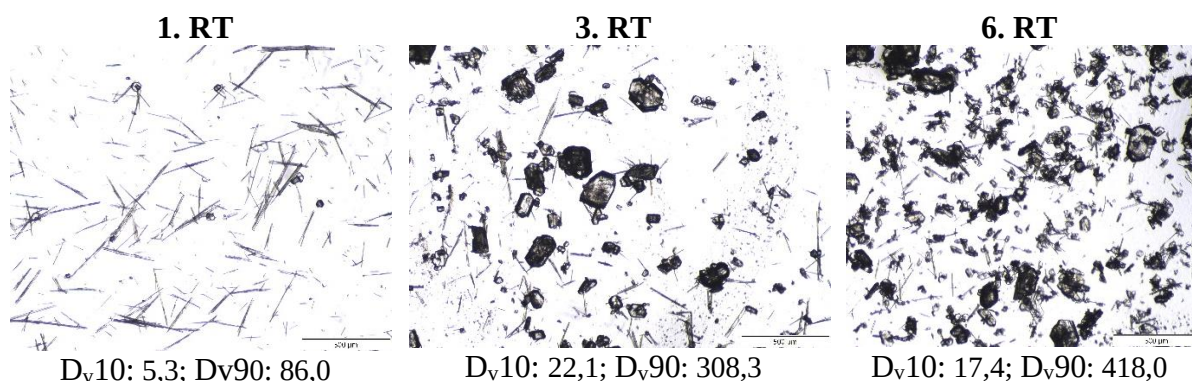
kísérletben az első kristályosító keverési fordulatszámát a nagyobb kezdeti szemcseméret miatt végül 550 RPM-re állítottam.

8. táblázat: Folyamatos MSMPR kristályosításoknál alkalmazott kísérleti beállítások

			Betáplálási oldat	1. kristályosító			2. kristályosító			3. kristályosító		
Kísérlet sorszáma	p% [m/m%]	FR [ml/min]	T _b [°C]	T ₁ [°C]	V ₁ [ml]	f ₁ [RPM]	T ₂ [°C]	V ₂ [ml]	f ₂ [RPM]	T ₃ [°C]	V ₃ [ml]	f ₃ [RPM]
1.	0	20	75	30	235	400	20	240	400	10	350	400
2.	2,5	20	60	30	235	550	20	240	400	10	350	400

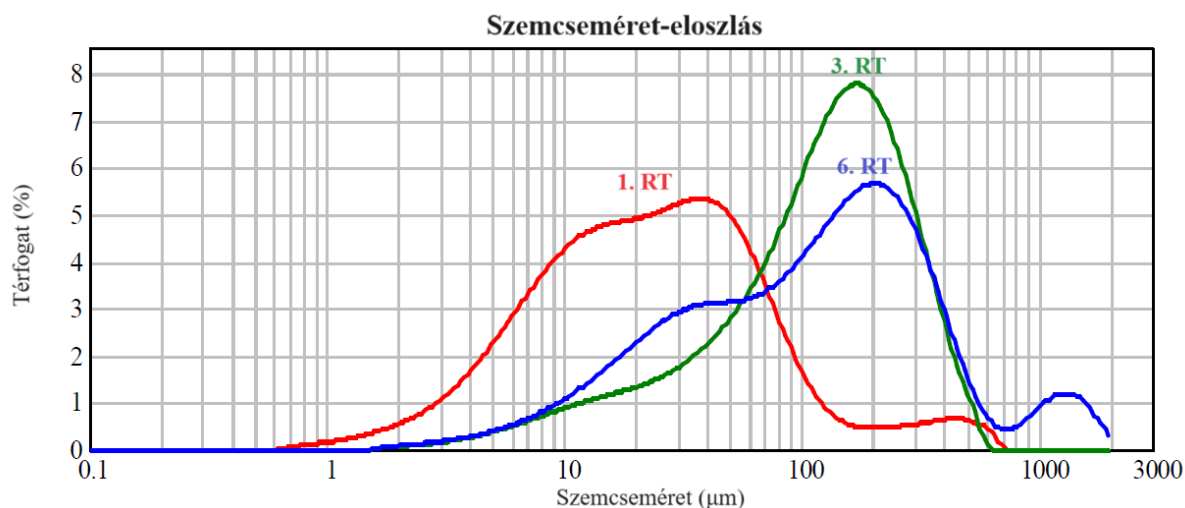
Segédanyag nélküli folyamatos kristályosítás

A polimer nélküli folyamatos kristályosításban eleinte kizárólag túszerű habitusú Form B polimorf keletkezett. Az első tartózkodási idő (41,25 min) letelte után azonban az optikai mikroszkópos felvételeken helyenként már láthatóak voltak a famotidin termodinamikailag stabil A polimorf kristályai is. A kísérlet előrehaladtával fokozatosan növekedett a termékben az A polimorf jelenléte, és egyre jobban csökkent a metastabil B polimorf mennyisége. A 6. tartózkodási időnél (247,5 min) mért Raman spektroszkópiás vizsgálat alapján a termék 92 % Form A és 8 % Form B polimorf formájában volt jelen. A rendszer a kísérlet teljes tartalma alatt sem érte el az állandósult állapotot (steady state, SS), amely a szemcseméret, illetve a szemcseméret-eloszlás görbéken is nyomon követhető volt. A tartózkodási idő előrehaladtával ugyanis növekedtek a D_v10, D_v50 és D_v90 értékek, továbbá a szemcseméret-eloszlás görbék maximuma –a Form A polimorf mennyiségi növekedése miatt – egyre inkább a nagyobb szemcseméretekre irányába tolódott el. A tartózkodási idők szerinti fokozatos polimorfia-összetétel változást jól szemlélteti a 19. és 20. ábra.



19. ábra: A termékek optikai mikroszkópos felvételei (a sorszáмок megegyeznek az adott tartózkodási idővel)

Az optikai mikroszkópos felvételeken jól látható, hogy az A polimorf izometrikus kristályai egyre nagyobb mértékben jelennek meg a kísérlet előrehaladtával, viszont még a 6. tartózkodási időnél is találunk tűszerű kristályokat. A Form A polimorf kristályai nem szabályosak, az idő előrehaladtával a termék inhomogén, a 6. tartózkodási időnél a szemcseméreteloszlás görbe is polidiszerz, azaz több szemcsefrakció jelenlétét támasztja alá (20. ábra).

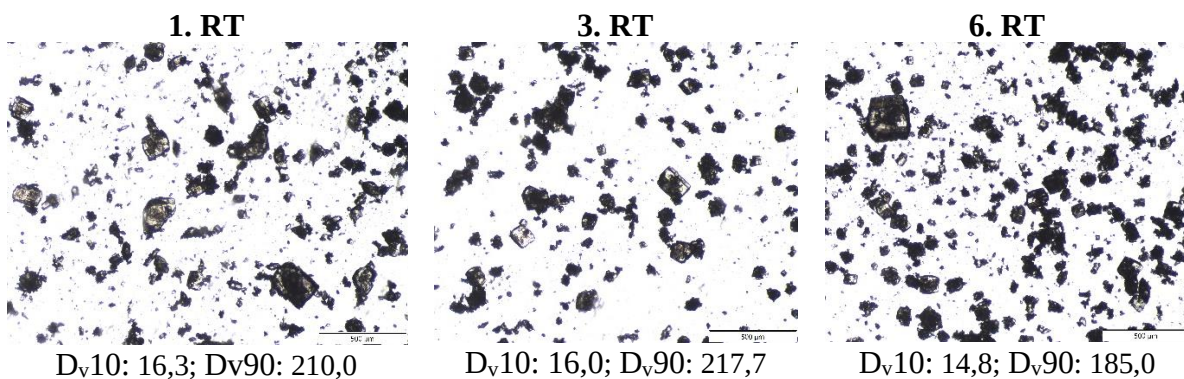


20. ábra: Szemcseméret-eloszlás görbék összehasonlítása segédanyag nélküli folyamatos kristályosításban (piros CSD görbe – 1. tartózkodási idő, zöld CSD görbe – 3. tartózkodási idő, kék CSD görbe – 6. tartózkodási idő)

A termelés az egyes tartózkodási időknél leszűrt termék-kristályok alapján az időben fokozatosan csökkent. Kezdetben, amikor még csak Form B polimorf kristályosodott ki, 79 %-os termelést mértem, azonban ez a 6. tartózkodási időre 28 %-ra csökkent. Az összesített termelés végül 51,4 %-nak adódott. A polimorfia-összetétel változása bizonyítja, hogy a kísérlet során segédanyag nélkül a folyamat nem érte el az állandósult állapotot, illetve a termék-kristályok között a Form B polimorf is jelen volt.

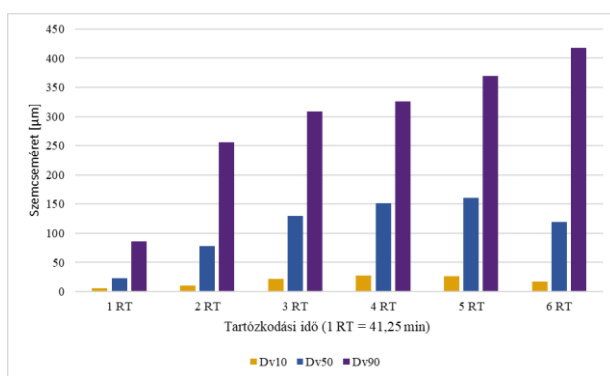
Segédanyaggal végzett folyamatos heterogén kristályosítás

A segédanyag nélküli kísérlettel ellentétben a 2,5 m/m%-os PVP-K12 polimerrel végzett kísérletnél már az első tartózkodási időnél szelektíven tudtam Form A polimorfot kristályosítani. Az optikai mikroszkópos felvételeken (21. ábra) jól látszik, hogy egészen a kísérlet végéig csak a termodinamikailag stabil polimorf izometrikus kristályai voltak jelen.

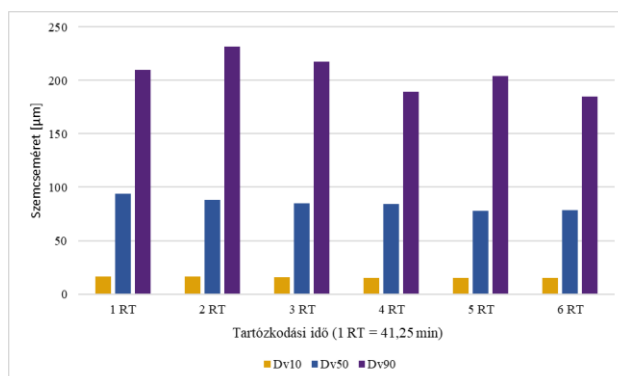


21. ábra: A termékek optikai mikroszkópos felvételei (a sorszámok megegyeznek az adott tartózkodási idővel)

A 22. ábrán összehasonlítva láthatjuk a tartózkodási időnként változó szemcseméret értékeket (D_v10, D_v50, D_v90) polimer nélküli (22. A ábra) és polimeres (22. B ábra) kristályosításnál.

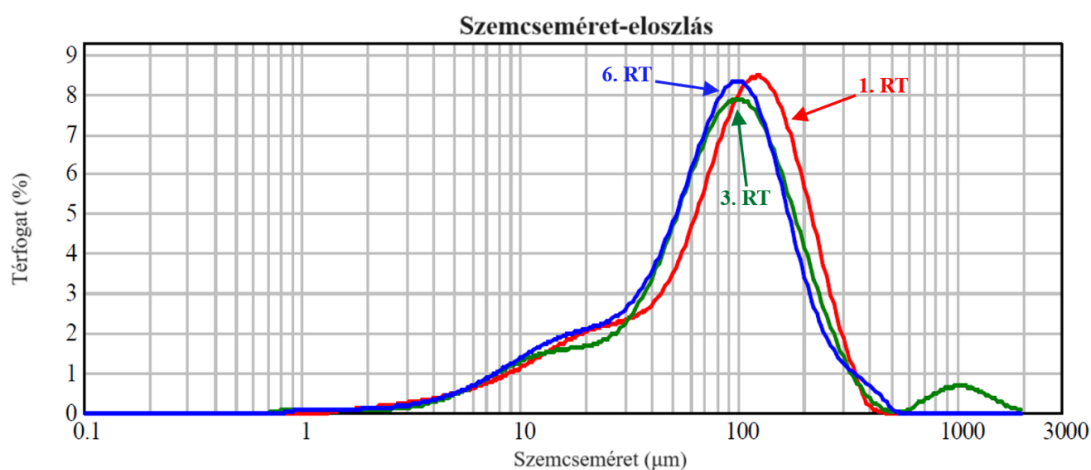


(A)



(B)

22. ábra: Tartózkodási időnként mért szemcseméret értékek polimer nélküli (A) és polimerrel végzett (B) kristályosítások esetén



23. ábra: Szemcseméret-eloszlás görbék összehasonlítása segédanyagos folyamatos kristályosításban (piros CSD görbe – 1. tartózkodási idő, zöld CSD görbe – 3. tartózkodási idő, kék CSD görbe – 6. tartózkodási idő)

A polimer nélküli esetben a kristályosítás végéig ingadozik a szemcseméret, míg polimer jelenlétében már az 1. tartózkodási időtől szinte állandó értéken marad. A polimeres esetben ez a tendencia a szemcseméret-eloszlás görbéken is megfigyelhető (23. ábra).

A termelés értékek között nem tapasztaltam nagymértékű ingadozást, a segédanyag nélküli kísérlethez képest kicsivel nagyobb össztermeléshez jutottam. Az optikai mikroszkópos felvételek és a szemcseméret értékek alapján arra következtethetünk, hogy a folyamat már az 1. tartózkodási időnél elérte az állandósult állapotot, amely a kísérlet végéig (260 min) fennállt. A két kísérlet eredményeit a 9. táblázatban foglaltam össze.

9. táblázat: Folyamatos kísérletek eredményei

Kísérlet sorszáma	p% [m/m%]	Termelés [%]	Termelékenység [g/h]	Polimorfia
1.	0	51,4 ± 27,1	4,32	Form A és Form B
2.	2,5	56,2 ± 4,9	4,72	Form A

A kísérleti eredmények alapján tehát a folyamatos technológia 2,5 m/m% PVP-K12 polimer használatával, illetve a megfelelő folyamatparaméterek beállításával alkalmasnak bizonyult a famotidin polimorf szelektív kristályosítására és célzott morfológiamódosítására.

5. Összefoglalás

A folyamatos üzemű heterogén gócképződéses kristályosítás készítménytechnológiai segédanyagokkal ígéretes gyógyszeripari eljárás, ám kevés példát találunk rá a szakirodalomban. A folyamatfejlesztés komplexitása és a hatósági szabályozási kérdések miatt pedig ezidáig nem alkalmazott ipari eljárás. A folyamatos kristályosítás gazdasági előnyeit kiaknázva a folyamatos segédanyagok kristályosításban mind a polimorfia, mind pedig a kristálymorfológia kontroll tekintetében nagy potenciál rejlik. Kutatómunkám során ennek megfelelően folyamatos segédanyagok kristályosítás fejlesztését tűztem ki célul egy háromtestes MSMPR kristályosítóban. A modellhatóanyagként választott famotidin és polivinilpirrolidon (PVP-K12) tablettázási kötőanyag szakaszos kristályosításában vizsgáltam a kritikus folyamatparamétereket, valamint azok termelésre, és termékminőségre kifejtett hatásait. A polimer kristálykiválás gátló szerepét indukciós idő vizsgálatokban tanulmányoztam, végül a szakaszos előkísérletek eredményei alapján megvalósítottam a folyamatos üzemű technológiát.

A szakaszos előkísérleteim egyik részében egy 2^{4-1} -es részfaktorterv alapján vizsgáltam négy faktornak – polimer tömegszázalék, bukógát jelenléte, keverési sebesség és tartózkodási idő – a termékminőségre és -mennyiségre kifejtett hatását. A Raman spektroszkópiás analízis alapján segédanyag jelenlétében minden esetben szelektíven a termodinamikailag stabil Form A polimorf keletkezett. A Form A polimorf izometrikus habitusa jobb porreológiai tulajdonságú, a kialakult szemcsék mérete is jelentősen megnőtt a kiindulási B formához képest. A kísérleti eredmények alapján már 1,25 m/m%-os polimer mennyiség is kellően jól gördülő, homogén méreteloszlású és tiszta kristályos terméket eredményezett, azonban 2,5 m/m% PVP-K12 alkalmazásával az átlagos szemcseméret – a szemcseméret-eloszlás kiszélesedése nélkül – volt növelhető. A statisztikai kiértékelés alapján termelés szempontjából kritikus faktornak leginkább a tartózkodási idő adódott, nagyobb termékkelvételhez hosszabb tartózkodási időre volt szükség. Emellett a bukógát is kismértékben termeléseszkölként hatással volt, illetve elősegítette a kialakuló kristályok mechanikai degradációját, így alkalmazása a folyamatos rendszerben megfontolandó. A szakaszos kísérletek másik felében 2^3 -os teljes faktoros kísérlettervben vizsgáltam a hatóanyag koncentrációjának, a polimer tömegszázalékának és a felfűtési hőmérsékletnek a kristálygócképződésre, azaz az indukciós időre gyakorolt hatását. Az indukciós idők növekvő tendenciát mutattak a polimer tömegszázaléka esetén, a hatóanyagkoncentrációnál pedig fordított hatást figyeltem meg. A hőmérséklet hatása az

elvégzett kísérletek alapján nem volt egyértelműen megállapítható. A folyamatos technológia megvalósíthatósága szempontjából– azaz a polimer jelentősebb kristálykiválást gátló hatása nélkül– a különböző beállítások közül a centrumponi értékek (0,007 g/g hatóanyagkoncentráció, 2,5 m/m% polimer mennyiség és 75 °C felfűtési hőmérséklet) mutatták a legjobb eredményeket összhangban a részfaktortervben meghatározott ideális paraméterbeállításokkal.

A szakaszos kísérletek eredményeit és a folyamatos technológiai megvalósíthatóságot figyelembe véve két kristályosítási kísérletet végeztem adott folyamatparaméter beállítások mellett. Ezek eredményeként a polimer nélküli kísérletnél a termék polimorf keverék volt, a termelés ingadozott ($51\% \pm 27,1\%$) a széles szemcseméreteloszlásgörbék változása alapján a rendszer a 6. tartózkodási idő elteltével sem jutott állandósult állapotba. Ezzel szemben 2,5 m/m%-os polimer jelenlétében már az 1. tartózkodási időnél sikerült elérni az állandósult állapotot, az átlagos termelés $56\% (\pm 4,9\%)$ -nak adódott. A termékben szelektíven az A polimorf kristályait azonosítottam, melyet homogén eloszlás és kiváló gördülékenység jellemzett. Összességében tehát sikerült a famotidin PVP-vel végzett folyamatos segédanyagos kristályosítását megvalósítani, melyben a kritikus folyamatparaméterek beállításával szelektíven és kiváló technológiai tulajdonságokkal állítottam elő a Form A polimorfot.

6. Irodalomjegyzék

- [1] Cséfalvay Edit *et al.*, *Vegyipari műveletek II. Anyagátadó műveletek és kémiai reaktorok*, 2. Typotex Kiadó, 2016.
- [2] Nalliboyina. L. Prasanthi, M. Sudhir, N. Jyothi, and V. S. Vajrapriya, “A Review on Polymorphism Perpetuates Pharmaceuticals,” 2016.
- [3] Dévay Attila, *A gyógyszer technológia alapjai*. Pécs, 2013.
- [4] M. Maghsoodi, O. Taghizadeh, G. Martin, and A. Nokhodchi, “Particle design of naproxen-disintegrant agglomerates for direct compression by a crystallo-co-agglomeration technique,” *Int J Pharm*, vol. 351, pp. 45–54, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.09.033.
- [5] D. Erdemir, A. Y. Lee, and A. S. Myerson, “Nucleation of Crystals from Solution: Classical and Two-Step Models,” *Acc Chem Res*, vol. 42, no. 5, pp. 621–629, Apr. 2009, doi: 10.1021/ar800217x.
- [6] S. S. Kadam, “Monitoring and Characterization of Crystal Nucleation and Growth during Batch Crystallization,” 2012.
- [7] M. Celikbilek Ersundu, A. E. Ersundu, and Ş. Aydın, “Crystallization Kinetics of Amorphous Materials,” 2012, pp. 127–162.
- [8] J. W. Mullin, *Crystallization*, 4. 2001.
- [9] C. A. Mitchell, L. Yu, and M. D. Ward, “Selective Nucleation and Discovery of Organic Polymorphs through Epitaxy with Single Crystal Substrates,” *J Am Chem Soc*, vol. 123, no. 44, pp. 10830–10839, Oct. 2001, doi: 10.1021/ja004085f.
- [10] P. W. Carter and M. D. Ward, “Topographically directed nucleation of organic crystals on molecular single-crystal substrates,” *J Am Chem Soc*, vol. 115, no. 24, pp. 11521–11535, May 2002, doi: 10.1021/ja00077a059.
- [11] G. W. Lu, M. Hawley, M. Smith, B. M. Geiger, and W. Pfund, “Characterization of a novel polymorphic form of celecoxib,” *J Pharm Sci*, vol. 95, no. 2, pp. 305–317, Feb. 2006, doi: 10.1002/jps.20522.
- [12] S. D. Thakore, A. Sood, and A. K. Bansal, “Emerging role of primary heterogeneous nucleation in pharmaceutical crystallization,” *Drug Dev Res*, vol. 81, no. 1, pp. 3–22, Feb. 2020, doi: <https://doi.org/10.1002/ddr.21622>.
- [13] E. Curcio *et al.*, “Regulating Nucleation Kinetics through Molecular Interactions at the Polymer–Solute Interface,” *Cryst Growth Des*, vol. 14, pp. 678–686, Jan. 2014, doi: 10.1021/cg4015543.

- [14] R.-Q. Song and H. Cölfen, “Additive controlled crystallization,” *CrystEngComm*, vol. 13, no. 5, pp. 1249–1276, 2011, doi: 10.1039/C0CE00419G.
- [15] J. Anwar, P. K. Boateng, R. Tamaki, and S. Odedra, “Mode of Action and Design Rules for Additives That Modulate Crystal Nucleation,” *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 48, no. 9, pp. 1596–1600, Feb. 2009, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.200804553>.
- [16] S. Xu, D. Cao, Y. Liu, and Y. Wang, “Role of Additives in Crystal Nucleation from Solutions: A Review,” *Crystal Growth & Design*, vol. 22, no. 3, pp. 2001–2022, Nov. 2021, doi: 10.1021/acs.cgd.1c00776.
- [17] A. Mersmann, *Crystallization Technology Handbook*. CRC Press, 2001. doi: 10.1201/9780203908280.
- [18] T. M. Deshpande, H. Shi, J. Pietryka, S. W. Hoag, and A. Medek, “Investigation of Polymer/Surfactant Interactions and Their Impact on Itraconazole Solubility and Precipitation Kinetics for Developing Spray-Dried Amorphous Solid Dispersions,” *Mol Pharm*, vol. 15, no. 3, pp. 962–974, Jan. 2018, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00902.
- [19] S. Thakore, A. Sood, and A. Bansal, “Emerging role of primary heterogeneous nucleation in pharmaceutical crystallization,” *Drug Dev Res*, vol. 81, Dec. 2019, doi: 10.1002/ddr.21622.
- [20] T. Delmas, U. Shah, M. Roberts, D. Williams, and J. Heng, “Crystallisation of the orthorhombic form of acetaminophen: Combined effect of surface topography and chemistry,” *Powder Technol*, vol. 236, pp. 24–29, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.powtec.2012.05.053.
- [21] I. Weissbuch, R. Popovitz-Biro, M. Lahav, L. Leiserowitz, and Rehovot, “Understanding and control of nucleation, growth, habit, dissolution and structure of two- and three-dimensional crystals using ‘tailor-made’ auxiliaries,” *Acta Crystallographica Section B*, vol. 51, no. 2, pp. 115–148, Apr. 1995, doi: <https://doi.org/10.1107/S0108768194012061>.
- [22] A. G. Shtukenberg, S. S. Lee, B. Kahr, and M. D. Ward, “Manipulating Crystallization with Molecular Additives,” *Annu Rev Chem Biomol Eng*, vol. 5, no. 1, pp. 77–96, Jun. 2014, doi: 10.1146/annurev-chembioeng-061312-103308.
- [23] Y. Sun, L. Zhu, T. Wu, T. Cai, E. Gunn, and L. Yu, “Stability of Amorphous Pharmaceutical Solids: Crystal Growth Mechanisms and Effect of Polymer Additives,” *AAPS J*, vol. 14, pp. 380–388, Mar. 2012, doi: 10.1208/s12248-012-9345-6.
- [24] S. Raghavan, A. Trividic, A. F. Davis, and J. Hadgraft, “Crystallization of hydrocortisone acetate: Influence of polymers,” *Int J Pharm*, vol. 212, pp. 213–221, Feb. 2001, doi: 10.1016/S0378-5173(00)00610-4.

- [25] L. E. Hatcher, W. Li, P. Payne, B. Benyahia, C. D. Rielly, and C. C. Wilson, "Tuning Morphology in Active Pharmaceutical Ingredients: Controlling the Crystal Habit of Lovastatin through Solvent Choice and Non-Size-Matched Polymer Additives," *Crystal Growth & Design*, vol. 20, no. 9, pp. 5854–5862, Aug. 2020, doi: 10.1021/acs.cgd.0c00470.
- [26] M. Lang, A. L. Grzesiak, and A. J. Matzger, "The Use of Polymer Heteronuclei for Crystalline Polymorph Selection," *J Am Chem Soc*, vol. 124, no. 50, pp. 14834–14835, Nov. 2002, doi: 10.1021/ja0286526.
- [27] C. P. Price, A. L. Grzesiak, and A. J. Matzger, "Crystalline Polymorph Selection and Discovery with Polymer Heteronuclei," *J Am Chem Soc*, vol. 127, no. 15, pp. 5512–5517, Mar. 2005, doi: 10.1021/ja042561m.
- [28] S. Xie, S. K. Poornachary, P. Shan Chow, and R. B. H. Tan, "Direct Precipitation of Micron-Size Salbutamol Sulfate: New Insights into the Action of Surfactants and Polymeric Additives," *Crystal Growth & Design*, vol. 10, no. 8, pp. 3363–3371, Jun. 2010, doi: 10.1021/cg901270x.
- [29] X. Shi, Y. Shao, and X. Sheng, "A new polymorph of fenofibrate prepared by polymer-mediated crystallization," *J Cryst Growth*, vol. 498, pp. 93–102, 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2018.05.030>.
- [30] R. Nagaraju, A. Panchala Prathusha, P. Subhash Chandra Bose, R. Kaza, and K. Bharathi, "Preparation and Evaluation of Famotidine Polymorphs," *Curr Drug Discov Technol*, vol. 7, no. 2, pp. 106–116, Jun. 2010, doi: 10.2174/157016310793180639.
- [31] S. Lawton, G. Steele, P. Shering, L. Zhao, I. Laird, and X.-W. Ni, "Continuous Crystallization of Pharmaceuticals Using a Continuous Oscillatory Baffled Crystallizer," *Organic Process Research & Development*, vol. 13, no. 6, pp. 1357–1363, Oct. 2009, doi: 10.1021/op900237x.
- [32] D. Acevedo, Y. Yang, D. J. Warnke, and Z. K. Nagy, "Model-Based Evaluation of Direct Nucleation Control Approaches for the Continuous Cooling Crystallization of Paracetamol in a Mixed Suspension Mixed Product Removal System," *Crystal Growth & Design*, vol. 17, no. 10, pp. 5377–5383, Sep. 2017, doi: 10.1021/acs.cgd.7b00860.
- [33] R. J. P. Eder *et al.*, "Continuously Seeded, Continuously Operated Tubular Crystallizer for the Production of Active Pharmaceutical Ingredients," *Crystal Growth & Design*, vol. 10, no. 5, pp. 2247–2257, Apr. 2010, doi: 10.1021/cg9015788.
- [34] S. Lawton, G. Steele, P. Shering, L. Zhao, I. Laird, and X.-W. Ni, "Continuous Crystallization of Pharmaceuticals Using a Continuous Oscillatory Baffled Crystallizer," *Organic Process Research & Development*, vol. 13, no. 6, pp. 1357–1363, Oct. 2009, doi: 10.1021/op900237x.

- [35] D. Zhang, S. Xu, S. Du, J. Wang, and J. Gong, "Progress of Pharmaceutical Continuous Crystallization," *Engineering*, vol. 3, no. 3, pp. 354–364, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.03.023>.
- [36] M. Furuta, K. Mukai, D. Cork, and K. Mae, "Continuous crystallization using a sonicated tubular system for controlling particle size in an API manufacturing process," *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, vol. 102, pp. 210–218, Apr. 2016, doi: [10.1016/j.cep.2016.02.002](https://doi.org/10.1016/j.cep.2016.02.002).
- [37] J. Chen, B. Sarma, J. M. B. Evans, and A. S. Myerson, "Pharmaceutical Crystallization," *Crystal Growth & Design*, vol. 11, no. 4, pp. 887–895, Feb. 2011, doi: [10.1021/cg101556s](https://doi.org/10.1021/cg101556s).
- [38] M. Jiang *et al.*, "Continuous-Flow Tubular Crystallization in Slugs Spontaneously Induced by Hydrodynamics," *Crystal Growth & Design*, vol. 14, no. 2, pp. 851–860, Jan. 2014, doi: [10.1021/cg401715e](https://doi.org/10.1021/cg401715e).
- [39] J. McGinty, N. Yazdanpanah, C. Price, J. H. ter Horst, and J. Sefcik, "CHAPTER 1. Nucleation and Crystal Growth in Continuous Crystallization," in *The Handbook of Continuous Crystallization*, Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2020, pp. 1–50. doi: [10.1039/9781788013581-00001](https://doi.org/10.1039/9781788013581-00001).
- [40] N. Yazdanpanah *et al.*, "Continuous Heterogeneous Crystallization on Excipient Surfaces," *Crystal Growth & Design*, vol. 17, no. 6, pp. 3321–3330, May 2017, doi: [10.1021/acs.cgd.7b00297](https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00297).
- [41] C. J. Testa *et al.*, "Heterogeneous Crystallization as a Process Intensification Technology in an Integrated Continuous Manufacturing Process for Pharmaceuticals," *Organic Process Research & Development*, vol. 25, no. 2, pp. 225–238, Feb. 2021, doi: [10.1021/acs.oprd.0c00468](https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00468).
- [42] K. Tacsı *et al.*, "Improvement of drug processability in a connected continuous crystallizer system using formulation additive," *Int J Pharm*, vol. 635, p. 122725, Mar. 2023, doi: [10.1016/j.ijpharm.2023.122725](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122725).
- [43] B. Hegedüs, P. Bod, K. Harsányi, I. Péter, A. Kalman, and L. Parkanyi, "Comparison of the polymorphic modifications of famotidine," *J Pharm Biomed Anal*, vol. 7, no. 5, pp. 563–569, Jan. 1989, doi: [10.1016/0731-7085\(89\)80221-3](https://doi.org/10.1016/0731-7085(89)80221-3).