



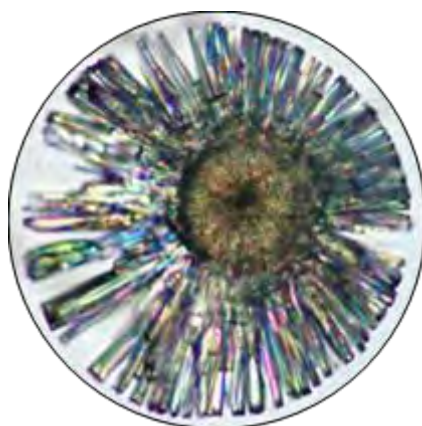
Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály

XVIII. Kerekasztal Konferenciája

PROGRAMFÜZET

Balatonszemes

2026. május 5-6.



Unique technologies powered
by advanced engineering **DecTrue**
end-to-end®

**Engineering Technologies for Advanced Pharmaceutical Manufacturing
Automation. Precision. Quality. Total Data Control.**

We deliver integrated technologies supporting pharmaceutical and biopharma production - from **raw material handling to final dosage form** - designed for **precision, containment, and regulatory compliance.**

Our Technology Divisions:

Powder Handling Technologies

Transfer • Bulk Handling • Dosing • Mixing • Sampling •
Contained & Aseptic Solutions



Particle Size Technologies

Aseptic Micronization • Mechanical Milling •
Contained Processing



Filling Solution Technologies

Powder, Liquid & Gel Filling • Dual-Chamber Syringes •
Secondary Packaging • Serialization •
Aseptic Solutions and Biotechnology (BoMA)



Containment Solution Technologies

Barrier Systems • Isolators • Downflow Booths •
Radiopharma Containment • Sterility Testing Isolators



Continuous Processing Technologies

End-to-end Continuous Manufacturing
From raw material to final dosage form
Reaction, Extraction, Crystallisation, Filtration and Drying



Advanced Configurable
Process Plant (ACPP)

A Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály nevében köszönjük a(z)

Anton Paar Kft.

DEC Group

Kvalitex Kft.

Lab Services Kft.

Mettler-Toledo Kft.

Optrum Analytics Kft.

Unitester Kft.

Unicam Kft.

Egis Gyógyszergyár Zrt.

Richter Gedeon Nyrt.

Magyar Kémikusok Egyesülete

konferenciánk megrendezéséhez nyújtott támogatását

Helyszín: Richter Gedeon Balatonszemesi Üdülője, 8636 Balatonszemes, Munkácsy u. 1.

ISBN 978-615-6018-38-0

Publikálni érdemes!

Chem
Bio
Chem

Chem
Med
Chem

 **Chemistry
Europe**

PROGRAM

1. nap 2026. május 5.

9:00 REGISZTRÁCIÓ

10:00 Megnyitó

10:15 **Konta Melinda:** A Kariiprazin szájban diszpergálódó tablettá fejlesztése és engedélyeztetése életciklus-menedzsment termékként

11:15 Kerekasztal beszélgetés

12:00-12:30 EBÉD

13:30 **Farkas Ferenc, Solymos Tamás,** Markovits Imre, Virág Attila: Gyógyszerhatóanyagok szemcseméret mérésének és a szemcseméret követelmény felállításának nehézségei

14:30 Kerekasztal beszélgetés

15:30-16:00 SZÜNET

16:00 **Dmitrii Borisov:** Improving processes scale-up: practices and equipment

16:20 **Balogh László,** Armand Meszlényi, Nagy Lajos, Egedy Attila, Bárkányi Ágnes: Laboratóriumi szakaszos kristályosító rendszer fejlesztése és irányítása

16:40 **Farkas Erik,** Szabó-Tacsi Kornélia, Nagy Zsombor Kristóf, Pataki Hajnalka: Folyamatos horizontális szalagos szűrőberendezés tesztelése

17:00 **Pataki Hajnalka,** Lőrincz Zsolt, Bakos Anna, Szabó Bence, Csontos István: Folyamatos, oszcillációs Arkhimédész csőkristályosító fejlesztése

18:00-19:00 VACSORA

19:00-21:00 BORKÓSTOLÓ a Garai Pincészet (Szekszárd) boraiból

PROGRAM

2. nap 2026. május 6.

- 9:00 Kókai Kata Panna**, Varga Norbert, Ambrus Rita, Csapó Edit: Transzferrin/PLGA - alapú kolloid részecskék előállítása ketoprofén preformulálása céljából
- 9:20 Fazekas Réka Árnika**, Farkas Ferenc: Oldószermaradék csökkentés – esettanulmányok „makacs”, nehezen száradó gyógyszerhatóanyagokra
- 9:40 Simon Coleman**: Scale-up of Crystallisation from Lab to Production & Designing an Advanced Configurable Process Plant (ACPP)
- 10:00 Keith Racman**: Mettler Toledo szponzori előadás
- 10:20-10:40 SZÜNET**
- 10:40 Szalay Zsófia**, Janke Dénes: Egyszerű, mégis hatékony: a robusztusság bevezetése emulziós kristályosításban
- 11:00 Vajnai Zsolt**: A gyógyszerformulálás optimalizálása és finomhangolása modern anyagvizsgálati módszerekkel
- 11:20 Pataki Hajnalka**, Gincsei Lili Jázmin, Nagy Barnabás Géza, Nagy Zsombor Kristóf, Marosi György: Gyógyszeripari hulladékból alapanyag: Módszertan fejlesztése a hatóanyagok és segédanyagok életciklus-alapú optimalizálására
- 11:40 Zárószó**
- 12:00-13:30 EBÉD**

A Kariiprazin szájban diszpergálódó tablettá fejlesztése és engedélyeztetése életciklus-menedzsment terméként

Konta Melinda

Richter Gedeon Nyrt.

E-mail: m.konta@gedeonrichter.com

A Cariprazine orodiszpergálódó tablettá (ODT) kifejlesztése jelentős előrelépés a készítmény életciklus-menedzsmentjében. Az új gyógyszerforma célja a beteg-együtműködés javítása és a könnyebb adagolás biztosítása, különösen a nyelési nehézséggel küzdők számára.

A fejlesztés során kulcsfontosságú volt a 30 másodpercen belüli szétesés, az íz elfedése és a gyártási paraméterek optimalizálása. Az európai forgalomba hozatali engedély és a szabadalmi bejelentés a projekt innovációs értékét hangsúlyozza. Az előadást itt is kerekasztal beszélgetés követi.

Gyógyszerhatóanyagok szemcseméret mérésének és a szemcseméret követelmény felállításának nehézségei

Farkas Ferenc, Solymos Tamás, Markovits Imre, Virág Attila

Egis Gyógyszergyár Zrt.

E-mail: farkas.ferenc@egis.hu

Köztudott, hogy a gyógyszerhatóanyagoknak szigorú minőségi követelményeknek kell megfelelni. A kémiai tisztaság mellett specifikálni kell a hatóanyag készítménygyártás szempontjából fontos fizikai tulajdonságait is. Ennek érdekében nagyon gyakran a szemcseméret eloszlás jellemző értékeire állítanak fel követelményt. Annak érdekében, hogy a gyártás minél robusztusabb legyen a készítmény fejlesztés logikusnak tűnő érdeke, hogy minél szigorúbb specifikációt határozzon meg. Viszont a szigorú követelménynek megfelelő hatóanyag előállítása nehézkes és a pontos szemcseméretmérés sem egyszerű feladat. Előadásunk ezt a problémakört járja körül.

Analitikai oldalról a szemcseméret-meghatározás elméleti alapjait tekintjük át, valamint azt, hogy mindez hogyan jelenik meg a hétköznapi munka során. Kitérünk arra is, hogy milyen a technikára jellemző egyedi kérdések merülnek fel rendszeresen, legyen szó beszállító keresési, hatóanyag vagy készítményfejlesztési, módszertranszferálási, avagy hatósági elvárasi aspektusban.

Az előadás második részében rövid kitekintést adunk, hogy szemcseméret helyett/mellett még mit szoktak specifikálni, pl.: képanalízis, fajlagos felület vagy laza és tömörített térfogattömeg. Arról is szó lesz, hogy ezen jellemzők és a szemcseméret között van-e korreláció. Ezután példákat mutatunk be, hogy milyen esetekkel szembesülünk a szemcseméret követelmények meghatározásakor. Többnyire a túlságosan szűk követelmény szokott problémát okozni, de az sem ritka, hogy alacsony szemcseméretű anyagot még hatékony aprítóberendezéssel is nehézkes előállítani. Sok esetben az is fontos, hogy az esetleges agglomerátumokat mérjük – e vagy a primer szemcséket és az is érdekes lehet, hogy az agglomerálódott hatóanyagot vagy a dezaggregált hatóanyagot használják-e fel.

Improving process scale-up: practices and equipment

Dmitrii Borisov, PhD

Radleys, Shire Hill, Saffron Walden, Essex, CB11 3AZ, United Kingdom

E-mail: dmitrii.borisov@radleys.com

Scaling up the crystallization step from laboratory to pilot scale remains a critical yet complex step in process development. The transition is driven by the need to produce larger quantities of material while maintaining safety, reproducibility, and consistent product quality. However, moving from small-scale setups—such as round-bottom flasks with cooling baths — to larger reactors introduces significant challenges in heat transfer, mixing, reagent handling, and process monitoring.

A key consideration in scale-up is temperature control. As the process volume increases, the surface-area-to-volume ratio decreases, reducing heat transfer efficiency. This directly impacts both process kinetics and thermodynamics, making precise heating and cooling strategies essential. The relationship between heat flow, surface area, and temperature difference highlights the need for improved reactor design and control systems to ensure uniform thermal conditions across scales.

Agitation is another critical parameter that evolves during scale-up. Laboratory magnetic stirring is typically replaced by overhead stirring systems, where impeller design, vessel geometry, and the use of baffles significantly influence mixing efficiency. Proper agitation ensures homogeneity, affects process rates, and ultimately determines the product quality. Poor mixing at scale can lead to gradients in concentration and temperature, resulting in inconsistent outcomes.

Component addition strategies must also adapt. While manual dosing is practical at a small scale, larger volumes require controlled delivery systems such as pumps to ensure safety and precision. This is particularly important for hazardous reagents.

Equally important is the integration of data capture and process analytical technologies (PAT). Real-time monitoring enables better understanding and control of critical process parameters, facilitating safer and more reproducible scale-up. Advanced tools, including in situ turbidity, microscopy and particle analysis, provide actionable insights and support automated feedback control systems.

Modern laboratory equipment plays a pivotal role in bridging the gap between screening and pilot-scale production. Systems such as multi-zone reaction stations and jacketed lab reactors are designed to mimic larger-scale conditions while offering precise control, scalability, and integrated data logging. These platforms allow chemists to develop robust processes with greater confidence before full-scale implementation.

In conclusion, successful process scale-up requires a complex approach that considers thermal management, mixing, reagent handling, and data-driven control. By combining sound engineering principles with advanced reactor technologies and analytical tools, it is possible to achieve safe, efficient, and reproducible scale-up from laboratory to pilot scale.

Laboratóriumi szakaszos kristályosító rendszer fejlesztése és irányítása

Balogh László, Armand Meszlényi, Nagy Lajos, Egedy Attila, Bárkányi Ágnes

Pannon Egyetem

E-mail: balogh.laszlo@mk.uni-pannon.hu

A korszerű folyamatmérnöki kutatások elengedhetetlen része a valós fizikai berendezések felhasználása tesztelési és reprezentációs célokra. Jelen kutatás első részében egy olyan kristályosító berendezés megalkotása volt a cél, mely egyrészt alkalmas kristályosítási folyamatok lejátszatására és nyomon követésére, másrészt irányítórendszere megfelelően nyitott ahhoz, hogy saját fejlesztésű irányító algoritmusok tesztelhetővé váljanak. A fizikai berendezés egy köpennyel ellátott üvegreaktor rész köré épül, a fűtést és hűtést külön berendezés elemek biztosítják, melyek közvetlen kiadott slave körü alapjelek alapján működnek. A rendszer műszerezettsége pedig lehetővé teszi a folyamat több szintű követését, kezdve a köpeny és beltéri hőmérséklettől a nukleációs folyamatok kezdetét jelző turbiditás mérésig. A folyamatirányító rendszer MATLAB/Simulink környezetben fut, ezzel lehetővé téve, hogy teljes szabadsággal lehessen szinte bármilyen algoritmust tesztelni. A távlati célok között szerepel a berendezés fehér doboz modell alapú modell prediktív irányítása (nMPC) és a megerősítéses tanulás (RL) alapú algoritmusok tesztelése.

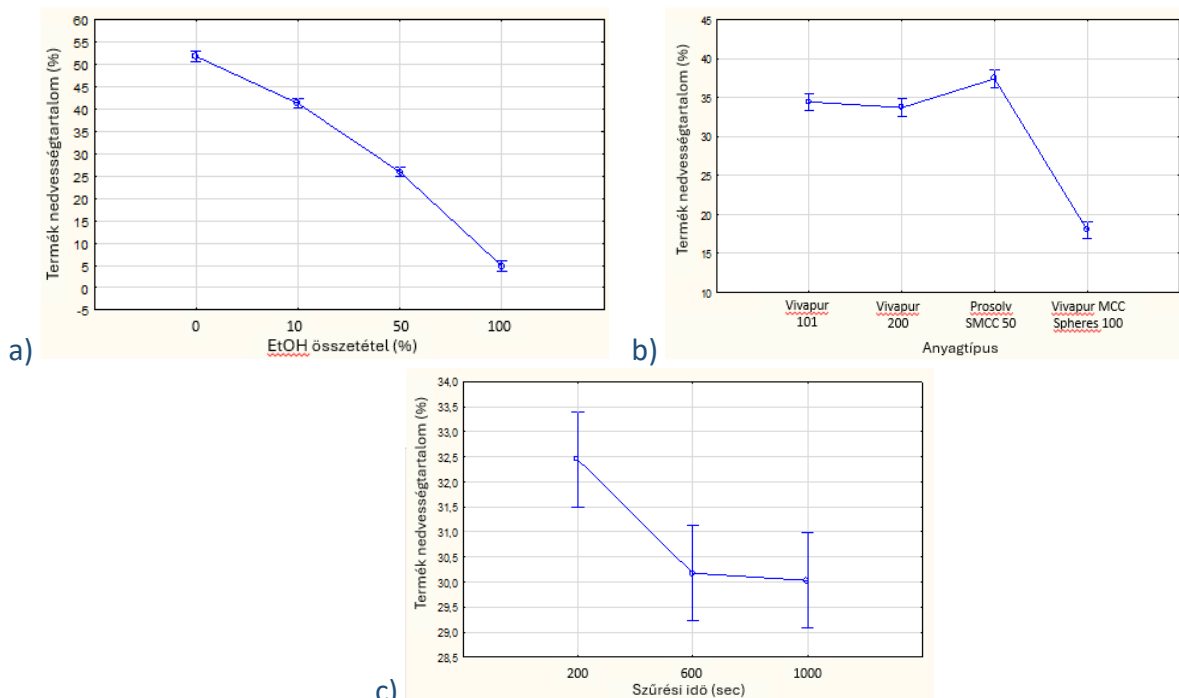
Folyamatos horizontális szalagos szűrőberendezés tesztelése

Farkas Erik, Szabó-Tacsi Kornélia, Nagy Zsombor Kristóf, Pataki Hajnalka

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

E-mail: farkas.erik@edu.bme.hu

A gyógyszeripar még ma is leginkább szakaszos (batch) eljárásokra támaszkodik, különösen a szűrés területén. Általánosságban elmondható, hogy a szakaszos folyamatok nagyobb élőmunka-igényűek, ami gyengébb termelékenységet, hosszabb gyártási időt és instabilabb minőségi profilt eredményez. A szakirodalomban megtalálható szűrési technológiák a be- és kimeneti jellemzők alapján lehetnek félfolyamatos (pl. forgócellás vákuumszűrő, CFC - Continuous Filter Carousel, stb.) vagy folyamatos (folyamatos csavarszűrő CVSF – Continuous Vacuum Screw Filter, stb.) elrendezésűek. A kutatómunkánkban vizsgált berendezés egy, a szakirodalomban laborméretben még kiterjedten nem tanulmányozott folyamatos szalagos vákuumszűrő melynek hatékonyságát a változó hatóanyagmorfológia (szemcseméret, porozitás, szemcsealak), eltérő szűrési idők és a különböző szűrendő folyadékösszetételek függvényében vizsgáltuk. A szűrési időt három szinten (200, 600 és 1000 sec) határoztuk meg. A morfológia hatását négy különböző típusú mikrokristályos cellulózzal (MCC) vizsgáltuk (szférikus, nagy porozitású, valamint Dv90 65 és 250 μm -es szemcseméretű változatokkal), melyekből 0%, 10%, 50% és 100% etanol-víz keveréket tartalmazó szuszpenziókat készítettünk. Emellett vizsgáltuk az egyszeri mosás hatását (50-50% etanol-víz mosófolyadék) a termék végső morfológiájára és nedvességtartalmára. Az elvégzett kísérletek kiértékelése alapján mindhárom paraméter statisztikailag szignifikáns hatással volt a termék nedvességtartalmára, mind a mosással végzett, mind a mosás nélküli esetekben, de az egyes paraméterek eltérő mértékben befolyásolták a nedvességtartalmat (1. ábra)



1. ábra: a) az etanol oldószer-arány, b) a kiindulási anyagtípus, c) a szűrési idő hatása a termék nedvességtartalmára

Az etanol-aránynak volt a legnagyobb hatása a nedvességtartalomra, a 100% etanol eredményezte a legkisebb átlagos nedvességtartalmat a kísérletekben. Az 1. b) ábra mutatja, hogy a részecskék gömbszerűsége (szfericitása) fontos szerepet játszik a szűrhetőségben, ugyanis a gömb alakú MCC

eredményezte a legkisebb átlagos termék nedvességtartalmát. Az eredmények arra is rámutatnak, hogy míg a porozitás csökkenti a szűrési hatékonyságot, addig a szemcseméretnek van a legkisebb hatása a vizsgált MCC anyagok szűrhetőségére. A vizsgált paraméterek közül a folyamatidő befolyásolta legkevésbé a nedvességtartalmát, mivel a szintek közötti variáció itt volt a legkisebb, a 600 sec-nál hosszabb folyamatidő hatása a nedvességtartalomra elenyésző (1. c) ábra.). Összességében a vizsgált paraméterek statisztikailag szignifikáns hatással voltak a végtermék maradék nedvességtartalmára, és bár annak morfológiai tulajdonságait nem befolyásolták, a technológia alkalmazásakor érdemes ezen anyagi tulajdonságokat akár vizsgálandó faktorokként kezelni.

Folyamatos, oszcillációs Arkhimédész csőkristályosító fejlesztése

Pataki Hajnalka, Lőrincz Zsolt, Bakos Anna, Szabó Bence, Csontos István

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

E-mail: pataki.hajnalka@vbk.bme.hu

A gyógyszeriparban az utóbbi tíz évben megjelent és alkalmazott folyamatos technológiák számos esetben biztosítanak költséghatékony, robusztus gyártást és megbízható, állandó minőségű terméket. Ennek megfelelően az új folyamatos technológiák kidolgozása is nagy jelentőségű, mellyel akár új terméktulajdonságok is elérhetőek. A gyógyszergyártásban a hatóanyag tisztasága, megfelelő biohasznosulása, stabilitása és készítménytechnológiai feldolgozhatósága szempontjából kritikus kristályosítás két fő folyamatos technológiai megvalósítása a tartály (MSMPR, mixed-suspension mixed-product removal) illetve a csőreaktoros (TC, tubular crystallizer) kialakítások. Utóbbi kategória egyik új képviselője az Arkhimédész csőkristályosító (ATC), mely a hagyományosan alkalmazott két típusú folyamatos technológia előnyeit ötvözve alkalmas lehet megfelelő termeléssel szűk szemcseméreteloszlású, nagyobb kristályméretű termék előállítására. A szakirodalomban ezidáig három publikációban megjelent két kialakítása az Arkhimédészi csavar elvén működő cső illetve csavar kristályosító, melyekkel minden esetben tiszta hatóanyagok kristályosítását a berendezés folyamatos forgatásával valósították meg.

Kutatómunkánk során kifejlesztettünk egy olyan Arkhimédész csőkristályosítót melyben a tartózkodási idő tetszőlegesen változtatható a berendezés oszcillációs forgatásával, a túltelítés pedig az egyes csőszakaszos szegmentált termosztálásával biztosítható. Mindez lehetőséget biztosít a lassabb kinetikájú kristályosítások (pl. segédanyagos hatóanyagkristályosítás) elvégzésére. Elsőként szakaszos előkísérleteket végeztünk, és egy 23 teljes faktoriális kísérletterv keretében meghatároztuk a működéshez szükséges optimális folyamatparaméter-beállításokat (hűtési lépcsők, tartózkodási idő RT, segédanyagmennyiség) a termelés és termék morfológia tekintetében. Modellhatóanyagként carvedilolt, segédanyagként a termék gördülékenységét javító polivinilpirrolidon (PVP-K90) polimert alkalmaztunk. Polimer nélkül a csőreaktor már az első RT során a berendezés közepén eldugult. Polimerrel a szakaszos előkísérleteknél optimálisnak számító 60 perces RT, 10% polimer és 40°C, 25°C, 5°C hűtési lépcsők mellett a csőkristályosítóban átlagosan 50% körüli termelést, szűk szemcseméreteloszlást és kiváló gördülékenységet sikerült elérni. Mindez megalapozza a technológia további tesztelését a kritikus pontok felderítésére, valamint a további optimalizációs kísérletek elvégzésére.

Transzferrin/PLGA - alapú kolloid részecskék előállítása ketoprofén preformulálása céljából

Kókai Kata Panna^{a,c}, Varga Norbert^{b,c}, Ambrus Rita^a, Csapó Edit^{b,c}

^aGyógyszer technológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, GYTK, Szegedi Tudományegyetem, 6720 Szeged, Eötvös utca 6.

^bFizikai Kémiai és Anyagtudomány Tanszék, Kémia Intézet, TTIK, Szegedi Tudományegyetem, 6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

^cMTA-SZTE Lendület Nemesfém Nanoszerkezetek Kutatócsoport, 6720 Szeged, Aradi Vértanúk tere 1.

E-mail: kokai.kato@gmail.com

A kolloidális hatóanyag hordozók közé sorolhatók a vasmentes-transzferrin (Tf) és egy szintetikus kopolimer, a poli-(tejsav-glikolsav) (PLGA) kombinálásával kialakított részecskék, amelyek többek között nanoprecipitációs eljárással állíthatók elő. A szakirodalomban is beszámolnak ezen hordozók sikeres használatáról, mint rákellenes szerek (pl. temozolomid) vér-agy gáton történő felszívódását segítő összetételek¹. Munkánk során ilyen Tf/PLGA alapú hordozók előállítását végeztük különböző stabilizátorok jelenlétében, melyek a nemionos felületaktív D- α -tokoferol polietilén-glikol szukcinát (TPGS) és a biokompatibilis polivinil-alkohol (PVA) voltak.

Az előállítás során a hidrofób sajátságú polimert és a szintén hidrofób karakterű modell hatóanyagként alkalmazott nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyagot (NSAID), a ketoprofént (KP) egy vízzel jól elegyedő szerves oldószerben oldva állandó sebességgel a vizes közeghez csepegtetve adagoltuk. A vizes fázis a stabilizátorszer mellett a Tf-t is tartalmazta, így kialakítva a hatóanyag-hordozó rendszert. A szerves oldószer teljes mértékű elpárologtatásával a polimer kicsapódik a vizes közegben, ami főként nanorészecskék vagy kolloid mérettartományú részecskék képződését eredményezi.

Első lépésként vizsgáltuk a PLGA és Tf makromolekulák kölcsönhatását dinamikus fényszórás ill. turbidimetria mérésekkel, melyek alapján megállapítottunk, hogy az 1:1 tömegarányú Tf/PLGA-alapú kolloidális hordozó a munkánk során használt egyik stabilizátorszer, a TPGS jelenlétében kisebb, kompaktabb részecskéket alkot, mely részecskék mérete körülbelül ~ 220 nm, míg PVA jelenlétében nagyobb, kb. ~ 300 nm, de homogénebb részecskeméret mellett lehet Tf/PLGA-alapú hordozókat előállítani. A stabilizálószer jelenléte a részecske stabilitására nincs számottevően hatással fiziológiai sókoncentrációig és 14 napos időintervallum alatt. Ezután a fagyasztva szárított mintákon igazoltuk differenciális pásztázó kalorimetria és Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia (FTIR) mérésekkel, hogy a rendszerünk nem fizikai keverék, hanem a makromolekulák között kölcsönhatás van. A hordozók különböző PLGA tejsav:glikolsav arányával történő karakterisztikus finomhangolását is elvégeztük, mely eredményeket szerint különböző mértékben hangolhatóak a formulációk hidrofóbicitása a különböző stabilizátorok jelenlétében.

Végül a fizikai kémiai és kolloidkémiai szempontok alapján optimálisnak tekintett összetett hordozó részecskék alkalmazhatóságát is elemeztük a választott kis molekulával, a KP-nel, melynek célja a jövőbeni lehetséges nem invazív felhasználás mint pl. pulmonális gyógyszerhordozó.

¹Mao, Jinning et. al. Development of transferrin-modified poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for glioma therapy, *Anti-Cancer Drugs* 30(6):p 604-610, 2019

Oldószermaradék csökkentés – esettanulmányok „makacs”, nehezen száradó gyógyszerhatóanyagokra

Fazekas Réka Árnika, Farkas Ferenc

Egis Gyógyszergyár Zrt.

E-mail: fazekas.reka.arnika@egis.hu

A gyógyszerhatóanyagok előállítása során az oldószerrek kulcsszerepet játszanak mind a szintézis-, mind a kristályosítási lépésekben, ugyanakkor a végtermékben visszamaradó oldószerrek minőségi és biztonsági kockázatot jelentenek, megengedett mennyiségüket szigorú hatósági előírások szabályozzák. Ennek megfelelően kiemelt jelentőségű olyan hatóanyag kristályosítás és szilárdanyag feldolgozás fejlesztése, amely minimalizálja az oldószermaradékot, miközben fenntartja a kívánt szilárd fázis tulajdonságokat és a gyárthatóságot. Az előadás célja olyan esetek bemutatása, amelyekben a kristályosítás vagy a szárítás paramétereinek egyszerű módosításával nem volt elérhető az oldószermaradék határérték alá szorítása, ezért lényegi technológiai változtatások vagy új átdolgozási lépések bevezetése vált szükségessé.

Scale-up of crystallisation from lab to production & designing an advanced configurable process plant (ACPP)

Dr. Simon Coleman

DEC Group

E-mail: scoleman@aw-l.co.uk

DEC Group is a leading supplier of true end-to-end solutions, continuous and hybrid systems. Alconbury Weston Ltd (AWL), part of the DEC Group, supplies continuous reaction, extraction, crystallization and filtration/drying equipment.

AWL will present a case study of a crystallisation process from lab studies to a GMP production scale crystalliser filter dryer system for a pharmaceutical grade product.

AWL will also demonstrate how modular systems can be used to allow for flexible and configurable connections of unit operation modules, and how this can deliver a multi-modular Advanced Configurable Process Plant (ACPP) for both development and multi-API production in one system.

The talk will show how to overcome continuous processing barriers by learning strategies to reduce complexity and compliance challenges.

Egyszerű, mégis hatékony: a robusztusság bevezetése emulziós kristályosításban

Szalay Zsófia, Janke Dénes

Richter Gedeon Nyrt.

E-mail: hoffmanne@gedeonrichter.com

Az emulziós kristályosítás egyre nagyobb figyelmet kap, mint életképes stratégia a részecskeméret, a kristályforma és a polimorfia szabályozására finomvegyyszerek és gyógyszeripari intermedierek előállításánál. A diszpergált folyadékcseppek, mint zárt mikroreaktorok alkalmazása egyedülálló lehetőségeket kínál a folyamatszabályozásra; ugyanakkor a módszer inherens összetettsége jelentős kihívásokat támaszt mind a folyamatfejlesztés, mind a léptéknövelés során. Jelen munka bemutatja az emulziós kristályosítás teljesítményét meghatározó kulcstényezőket, valamint olyan kísérleti megfigyeléseket ismertet, amelyek rávilágítanak e rendszerek nagyfokú érzékenységére.

Esetünkben a kristályosítás célja: a célvegyület előállítása nagy tisztaságban és magas hozammal. E kritériumok teljesítése egy nem konvencionális oldószerrendszer alkalmazását tette szükségessé, amely hexánból, metanolból és vízből állt, ahol a hexán a terméktisztasághoz járult hozzá, míg a metanol-víz keverék a hozam növelését segítette elő. A látszólag egyszerű cél ellenére az így kialakított folyamat az emulziós kristályosításra jellemző nehézségeket mutatta. A léptéknövelés során azonosítottuk, hogy a legnehezebben kontrollálható paraméterek — a keverés (agitáció) és a hőátadás — kritikus jelentőségűek, ami a folyamat mérnöki szemléletű újragondolását tette szükségessé.

A kísérleti munka a négyelemű rendszer fázisdiagramjának felvételével kezdődött, ezt iteratív, próba-hiba alapú kísérletsorozat követte, több sikertelen próbálkozással. Az a tény, hogy a kialakuló emulzióban vagy szuszpenzióban nem voltak megfigyelhetőek értelmezhető változások, továbbá, hogy a reaktorban — még laboratóriumi léptékben is — instabil keverési profil alakult ki, egy alternatív megközelítés szükségességére utalt. Végül egy hibrid stratégiát vezettünk be, amelyben a klasszikus (hagyományos) kristályosítást az emulzió alkalmazásával csak a szuszpenziós szakaszban kombináltuk. Ez az egyszerűsített folyamatkonfiguráció jelentős mértékben javította a folyamat előrejelezhetőségét, reprodukálhatóságát és robusztusságát.

A gyógyszerformulálás optimalizálása és finomhangolása modern anyagvizsgálati módszerekkel

Vajnai Zsolt

Unicam Magyarország Kft.

E-mail: vajnai@unicam.hu

A gyógyszerészeti áttöréseket és a sikeres termékfejlesztést alapvetően meghatározzák a pontos anyagszerkezeti adatok. Az anyagvizsgálat segít a kutatóknak szavatolni a termék stabilitását, kompatibilitását és végfelhasználási alkalmazhatóságát. Ezen információk birtokában korai szakaszban kiszűrhetők a nem megfelelő formulációk, így jelentősen lerövidíthető a piacra kerülési idő.

A gyógyszerkutatók gyakran ütköznek kihívásokba az alábbi területeken is:

- Az API (hatóanyag) tulajdonságait módosító polimorf alakzatok azonosítása.
- A kristályos és amorf szerkezet meghatározása, amely kulcsfontosságú a stabilitás, a feldolgozás és a tárolás szempontjából.
- A gyártás, szállítás és tárolás során fellépő nemkívánatos kémiai reakciók megelőzése.
- A tárolás stabilitásra és alkalmazhatóságra gyakorolt hatásának előrejelzése.
- A liofilizálási (fagyasztva szárítási) folyamat optimalizálása és rövidebbé tétele.

Az előadás négy olyan anyagvizsgálati technikára tér ki, amelyek segítenek ezen kihívások leküzdésében. A termikus elemzési módszerek, mint a differenciális pásztázó kalorimetria (DSC) és az izoterm mikrokalorimetria (IMC), képesek kimutatni a gyógyszer összetétele és a környezeti körülmények okozta apró változásokat. A jól ismert, széles körben alkalmazott DSC ideális eszköz az üvegesedési átmenet, az olvadási tulajdonságok és a kristályosodás detektálására, az IMC a stabilitási vizsgálatokat és az amorf tartalom mérését támogatja és segít a polimorfok jellemzésében.

A reológia a viszkozitás mérésével támogatja az injektálható vagy topikális készítmények fejlesztését, a porreológia pedig elengedhetetlen a segédanyagok folyási tulajdonságainak és összenyomhatóságának optimalizálásához. A szorpciós analízis (SA) a gyógyszerek nedvességfelvételét és az azzal járó szerkezeti változásokat vizsgálja.

Az előadás a konferencia igényeihez igazított, így az ebben bemutatott technikák részletesebb bemutatása személyre szabottan kérhető.

Gyógyszeripari hulladékból alapanyag: Módszertan fejlesztése a hatóanyagok és segédanyagok életciklus-alapú optimalizálására

Pataki Hajnalka, Gincsei Lili Jázmin, Nagy Barnabás Géza, Nagy Zsombor Kristóf, Marosi György

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

E-mail: pataki.hajnalka@vbk.bme.hu

A gyógyszerkészítményekben a segédanyag-összetétel és a végső szilárd gyógyszerforma biztosítja a készítmény hatásosságát, biztonságosságát és stabilitását. Az újrahasznosíthatóság jelenleg nem szempont a gyógyszerformulálás során, mivel a hatályos szabályozás csak a lejárt termékek begyűjtéséről, illetve megsemmisítéséről rendelkezik. A szakirodalomban eddig megjelent technológiai megvalósítások (extrakció, kristályosítás) elsősorban a tiszta hatóanyag (API) kinyerésére fókuszáltak korlátozott sikerrel. Továbbá ezen publikációk egyike sem vizsgálta a potenciális bomlástermékek szerepét az újrahasznosítási folyamatban. Mindemellett - más iparágakhoz hasonlóan - a szigorodó környezetvédelmi előírások és kvóták, vagy az életciklus-felelősségi elvek bevezetése miatt a gyógyszer-újrahasznosítás a közeljövőben alapvető feladattá válhat. Ilyen esetekben a gazdasági hatékonyság másodlagos a hatósági megfelelés mellett, ami elkerülhetlenné teszi a megfelelő újrahasznosítási technológiai háttér kidolgozását és alkalmazását. A hosszú távú megoldást az újrahasznosítás-központú gyógyszerfejlesztés szemlélet jelentheti, amely a terápiás hatásosság mellett a hatóanyag lejárat utáni optimális kinyerhetőségét is figyelembe veszi.

Kutatómunkánk kezdeti lépéseként általános összetételű tablettákban vizsgáltuk ugyanazon modellhatóanyag (famotidin) különböző oldószerekből történő kinyerhetőségét. Az újrahasznosíthatóságot az elérhető termelés és hatóanyagmorfológia tekintetében határoztuk meg. A vizsgált összetételek között 3 direkt préselésre, valamint 1 nedves granulálásra alkalmas tablettáösszetétel szerepelt, a vizsgált 3 oldószerben (metanol, etanol, víz) a beoldódást követő szűrés után hűtéses kristályosítással nyertük ki a hatóanyagot. A segédanyagok bizonyos oldószerekben sok esetben jelentősen csökkentették még az 1h-s utókevertetést követően is az elérhető termelési értékeket. Mindez rámutat a segédanyag-hatóanyag-oldószer kölcsönhatások nem elhanyagolható szerepére, melyek vizsgálata kiemelt fontosságú lehet a tervezhető újrahasznosítás módszertanának kidolgozásában.

A konferencia résztvevői

Ambrus Rita	Szegedi Tudományegyetem
Balogh László	Pannon Egyetem
Bardocz-Kósa Nóra	Richter Gedeon Nyrt.
Bereczki Laura	Egis Gyógyszergyár Zrt.
Borsos Ákos	Egis Gyógyszergyár Zrt.
Budai Andrea	LAB Services Kft.
Csermely Attila	Egis Gyógyszergyár Zrt.
Csertő Sándor	Richter Gedeon Nyrt.
Derzsi Miklós	Kvalitex Kft.
Detrich Ádám	Egis Gyógyszergyár Zrt.
Dmitrii Borisov PhD	Kvalitex Kft.
Dr. Némethné Csillag Regina	Egis Gyógyszergyár Zrt.
Drávavölgyi Gábor	Richter Gedeon Nyrt.
Dudás Imre	Anton Paar Hungary Kft
Egedy Attila	Pannon Egyetem
Farkas Erik	Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Farkas Ferenc	Egis Gyógyszergyár Zrt.
Fazekas Réka Árnika	Egis Gyógyszergyár Zrt.
Fejes István	Optrum Analytics Kft.
Gulyás Anita	Richter Gedeon Nyrt.
Igaz Gábor	DEC Group
Jordán Tamás	Richter Gedeon Nyrt.
Keith Racman	Mettler-Toledo Kft
Király Imre	Egis Gyógyszergyár Zrt.
Kiss Violetta	Euroapi Hungary Kft.
Kókai Kata Panna	Szegedi Tudományegyetem
Konta Melinda	Richter Gedeon Nyrt.
Lakatos Tímea	Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ
Lauerné Fazekas Éva	Unitester Kft
Lozsi Károly	Egis Gyógyszergyár Zrt.
Meiszterics Anikó	Richter Gedeon Nyrt.
Moharos Erzsébet	Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ
Nagné dr. Szép Andrea	Richter Gedeon Nyrt.
Pallos Patrik József	PannonPharma Kft.
Pataki Hajnalka	Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Péterfi Orsolya	Richter Gedeon Nyrt.
Roman Slobodin	Mettler-Toledo Kft
Schenker Beatrix	MKE
Simon Coleman	DEC Group
Solymos Tamás	Egis Gyógyszergyár Zrt.
Szabó András	Euroapi Hungary Kft.
Szabó János Zoltán	MKE
Szalay Zsófia	Richter Gedeon Nyrt.
Százdi László	Egis Gyógyszergyár Zrt.
Szentes Adrienn	Richter Gedeon Nyrt.
Szilágyi Botond	Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szilágyi Gábor Béla	Euroapi Hungary Kft.
Takács Attila	LAB Services Kft.
Takács-Bárkányi Ágnes	Pannon Egyetem
Tétényi Katalin	Kvalitex Kft.
Tóth Lászlóné	Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vajnai Zsolt	Unicam Magyarország Kft.
Völgyi Gergely	Egis Gyógyszergyár Zrt.