

# Gyógyszerhatóanyagok fizikai tulajdonságainak finomhangolása

MARKOVITS Imre,<sup>a,\*</sup> FARKAS Ferenc,<sup>a</sup> CSANAKY Lilla,<sup>b</sup> PATAKI Hajnalka,<sup>b</sup>

JANINÉ VAKULYA Gabriella<sup>a</sup> és FARKAS Béla<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Egis Gyógyszergyár Zrt., Keresztúri út 30-38., 1106 Budapest, Magyarország

<sup>b</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Műegyetem rakparti 3., 1111 Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

Az Egis Gyógyszergyár Zrt-ben hosszú idő óta célzott erőfeszítéseket teszünk annak érdekében, hogy a gyógyszerhatóanyag fizikai tulajdonságai (szemcseméret-eloszlás, folyási tulajdonság, halmazsűrűség, maradékdoldószertartalom) mellett, hogy a hatóanyag előírásoknak megfeleljenek, a készítménygyártók vagy külső vásárlók igényeit is kielégítsék. Ebben a közleményben ebből a munkából emelünk ki néhány, az irodalomban kevésbé tárgyalt részt.

## 2. Gyógyszerhatóanyagok fizikai és szemcseszerkezettel összefüggő tulajdonságai

Hatóanyagok fizikai tulajdonságai alatt azokat a jellemzőket értjük, amelyek csak a szilárd fázisú hatóanyag sajátjai: kristályszerkezet, a szemcsék mérete, alakja, a szemcsehalmaz tulajdonságai (halmazsűrűség és folyási tulajdonságok). A hatóanyag kristályosítási lépésében alakul ki a hatóanyag szennyezésprofilja és a kristályrácsba, kristály felületén lévő porusokba bezárt maradékdoldószertartalom mennyisége is, így ezeket a szemcsék alakjától, méretétől, azaz a szemcseszerkezettől függő tulajdonságokat is érdemes ebben a körben tárgyalni. A fizikai jellemzők jelentősége a szemcsés halmaz feldolgozhatóságában rejlik.

Az elérhető szakirodalomban számos példa van a kristályosítási vagy őrlési paraméterek hatására a termék szemcseméret-eloszlására<sup>1</sup>. A továbbiakban a saját példákban nem a teljes szemcseméret-eloszlást, hanem néhány jellemző paraméterét fogjuk használni, mint  $d_{4,3}$ ,  $d_{10}$ ,  $d_{50}$  és  $d_{90}$  értékek. Az első a térfogat szerinti átlagméret. A többi jellemző mikrométerben kifejezve az az érték, amelynél a szemcsehalmaz szemcséinek 10, 50 és 90%-a kisebb szemcsemérettel rendelkezik.

A további szemcsés tulajdonságok függésére a folyamatparaméterektől kevesebb példát találunk, ezek beépülnek a gyógyszergyárak belső tudástárába. A halmazsűrűség alatt adott szemcsés halmaz látszólagos sűrűségét értjük, amely tartalmazza az anyag és a szemcsék közti levegő térfogatát és tömegét is. Ez lehet tömörítetlen (más néven laza), valamint tömörített is. A kifolyást jellemzően egy szabványos tölcserből történő kifolyással mérjük.

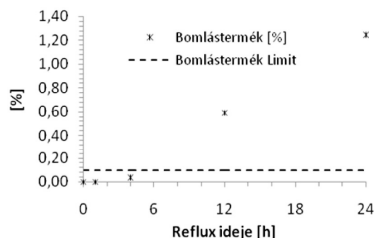
### 2.1. Kémiai tisztaság

A kristályosítás gyógyszerhatóanyagok esetében is alkalmazott tisztítási lépés. A terméknek igen szigorú követelményeknek kell megfelelnie. Jellemzően az

átkristályosítás, sóképzés során a szennyezők jelentősen csökkennek és – a kristályosítást hasonlóan vezetve – gyártási tételről gyártási tételre hasonló tisztulást lehet megfigyelni.

Carvedilol hatóanyag intermedierének laboratóriumi kristályosításainál azt figyeltük meg, hogy a jellemző szennyező mennyisége nagyon ingadozik a termékben. A kristályosító anyagban jelentős mennyiségben volt jelen a szennyező, szokásos kristályosításoknál ez kb. tízedére csökkent, viszont néhány esetben csupán ötödére. Ez utóbbi anyagból már nem lehetett megfelelő minőségű hatóanyagot gyártani. A hűtéses kristályosítást vizsgálva megállapítottuk, hogy különböző kísérletekben azonos hűtési profil alkalmazva nagyon ingadozott a kristálykiválás hőmérséklete. A rendszer hajlamos volt az erős túlhűtésre, ez pedig azt jelentette, hogy a kristályosodás nagy hajtóerőnél, azaz nagy túltelítési értéknél indult meg. A nagy túltelítés a gócképződésnek kedvez, így apró kristályok keletkeznek, amelyek sok anyalúgot tudnak magukban tartani. A sok anyalúg nehezen vagy csak jelentős veszteséggel mosható ki, így oka volt a megnövekedett szennyező tartalomnak. Ezt megakadályozandó bevezettük a kristályosodás kontrollját, azaz a megfelelő hőmérsékleten oltva szabályoztuk a túltelítést, a termék szemcseméretét. Ezen apró módosítással sikerült a termék szennyező tartalmát állandósítani.

Általában a kristályosítás tisztítja a terméket, de előfordulhat az a kedvezőtlen eset is, ahol a kristályosítás oldószerben a termék bomlik és szennyező keletkezik. Ezt az esetet legegyszerűbben más oldószer választásával lehet elkerülni. De előfordulhat, hogy erre nincs lehetőség, mert például a bomlástermék oldószertől függetlenül, az oldás során alkalmazott magas hőmérséklet hatására keletkezik. Ekkor nagy hangsúlyt kap a szennyező keletkezésének idő- és hőmérséklet-függése. API-01 esetében megfigyeltük, hogy a bomlástermék az alkalmazott oldószerelegy reflux hőmérsékleten keletkezik.



1. Ábra. API-01 bomlása kristályosítást megelőző beoldás során.

\* Tel.: 0618031729; e-mail: markovits.imre@egis.hu

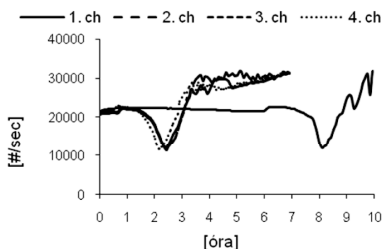
A mért eredményekből (1. ábra) jól látható, hogy kb. 4 óra alatt a szennyező elenyésző mértékben keletkezik, tehát az üzemi megvalósítás során legfeljebb 4 óráig szabad reflux vagy ahhoz közeli hőmérsékleteken tartani a reakcióegyleget.

## 2.2. Polimorfia

A kristályos hatóanyagok azon képessége, hogy különböző kristályszerkezetben képesek létezni (a hatóanyagok polimorfijai), számos érdekes példában jelentkezik a gyógyszerhatóanyagok eljárásfejlesztése, gyártása során. Most csupán egy jelenséget emelek ki: a szilárd formák átalakulását oldószeres szuszpenzióban, ekkor az átalakulás kezdetét vagy végét kell jelezni. Az első esetben az átalakulást szeretnénk elkülni, a második esetben pedig biztosan akarunk lenni, hogy lejártszódott. Az átalakulás mintavétele, off-line követése mellett egyre nagyobb teret kapnak az in-line technikák, a process analytical technology (PAT) eszköztárába tartozó mérések.

Ilyen mérőtechnika lehet az in-line Raman-szonda, hiszen az képes a szuszpenzióban lévő szilárd fázis monitorozására.<sup>2</sup> Másrésztől a folyamat során általában jelentősen változik a szemcsék mérete, alakja is, azaz a szemcseméret mérésére alkalmas valamely módszer, mint a fókuszált lézersugár visszaverődésén alapuló (Focused Beam Reflectance Measurement, FBRM) mérőmódszer<sup>3</sup> vagy a zavarosság mérés is jelezheti az átalakulást.<sup>4</sup>

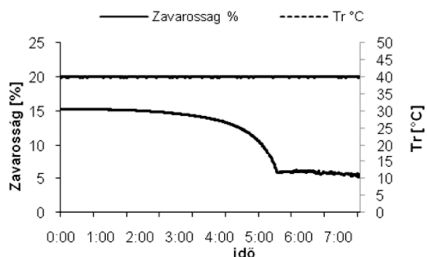
Az amorf-kristályos átmenet akkor lehet szükséges, ha a hatóanyag amorf formában keletkezik és idő kell a nagy energiátartalmú, amorf forma átalakulásához a stabilabb kristályos alakki. API-02 esetében FBRM berendezéssel követtük üzemi készülékben az átalakulást (2. ábra). Az ábrán az idő függvényében a másodpercenként mért szemcsezámot ábrázoltuk.



2. ábra. Amorf-kristályos átmenet vizsgálata FBRM berendezéssel.

Az ábráról kitétni a négy gyártási tétel esetében, hogy az átalakuláshoz egy jellegzetes változás tartozik a görbén: 2-4. gyártási tétel esetében 1,5 és 3,5 óra közötti szakasz. Ekkor az amorf szemcsék átalakulnak a kristályos formává, amit laboratóriumi kísérletekben előzőleg igazoltunk menet közben vett minták röntgen-pordiffrakciós vizsgálatával. Az első gyártási tétel esetében később történt meg az átalakulás,

a többinél szinte egy időben, hiszen az első gyártási tételt még nem oltották be az előző gyártási tételtől visszamaradt kristályok.



3. ábra. Kristályos formák közötti átalakulás követése zavarosságmérővel.

API-03 esetében két kristályos forma közötti átalakulást vizsgáltunk zavarosság mérővel (3. ábra).

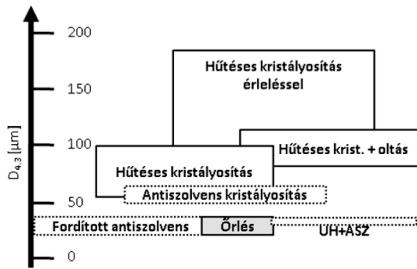
A hatóanyag esetében folyamat közbeni minták röntgen-pordiffraktogramjainak elemzésével igazoltuk, hogy az átalakulás befejeződése valóban a zavarosság jel állandósulásához köthető.

## 2.3. A hatóanyag szemcseméret-eloszlás változtatásának lehetőségei

A hatóanyag kívánt szemcseméret-eloszlásának kialakítására alkalmas módszer az elérendő szemcseméret tartománytól függ. Más eljárás szükséges a nano, mikro vagy ennél nagyobb méretű hatóanyagok előállítására. Általában igaz, hogy célzott szemcseméret-eloszlású kristályos hatóanyagok leginkább egy kristályosítási és egy őrléses eljárás kombinációjával állnak elő. Felmerül a kérdés, mire alkalmas a kristályosítás és mire alkalmas az őrlés. Az őrlés felesleges, mert minden megoldható kristályosítással? Fordítva is feltehető a kérdés: teljesen mindegy, milyen a kristályosítás terméke, őrléssel úgyis minden helyrehozható? Természetesen minden esetben a megfelelő szemcseméret elérése mellett a hatóanyaggal kapcsolatos összes gyógyszeripari követelménynek meg kell felelni.

### 2.3.1. A kristályosítás teljesítőképessége

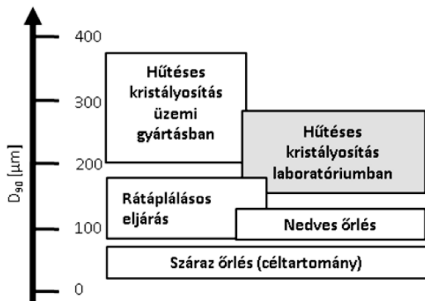
A nano méretű hatóanyagok előállításával nem foglalkozunk ebben a közleményben, csupán a  $2 \mu\text{m} \leq d_{4,3} \leq 200 \mu\text{m}$  tartományba esőkkel. API-04 (4. ábra) esetében számos kristályosítási módszert kipróbáltunk,<sup>5</sup> az egyes kristályosítási eljárások esetében szisztematikusan változtattuk az eljárás paramétereit, persze nem tévesztve szem elől az üzemi megvalósíthatóságot sem. A hűtéses kristályosítás mellett alkalmaztunk antiszolvens kristályosítást, ahol a hatóanyag oldatából egy azt rosszul oldó oldószerrel idéztük elő a kristályosodást. Fordított antiszolvens eljárásnál az antiszolvensbe adagoljuk a hatóanyag oldatát.



4. Ábra. API-04 kristályosításával elérhető átlagméretek.

Azt találtuk, hogy  $d_{1.3}$  átlagérték esetében a  $15 \mu\text{m} \leq d_{1.3} \leq 200 \mu\text{m}$  nagyságú tartomány elérhető. Látható, hogy a hűtési kristályosítás és variánsai lefedik az  $50 \mu\text{m} \leq d_{1.3} \leq 200 \mu\text{m}$  tartományt. Antisolvens kristályosítással vagy fordított tartomány is elérhető.

API-05 (5. ábra) esetében szintén több módszerrel kristályosítottunk, a szokásos eljárások mellett alkalmaztuk a jellemzően kis szemecskéket eredményező speciális hűtési kristályosítást, a rátáplálásos eljárást. Ennek során a hatóanyag telített, forró oldatát a hatóanyag hideg szuszpenziójába adagoljuk, így biztosítva a gyors hűtést és kristályosodást.<sup>6</sup>



5. Ábra. API-05 kristályosításával elérhető szemcseméret tartományok.

A fenti példákból látható, hogy az alkalmazható módszerek minden egyes hatóagnagnál kijelölnek egy elérhető szemcseméret tartományt, amely magába foglalhatja akár a mikronizálással elérhető tartományt is, azaz a mikronizált termék kristályosítással vagy kristályosítás és örlés kombinációjával is előállítható.

Vannak azonban olyan esetek is, amikor az eredmények mechanikus értelmezése tévútra viheti a fejlesztést. Cetrizine\*2HCl hatóanyag esetében a kristályosító eljárást kellett felülvizsgálnunk, mert túl nagy szemcsék keletkeztek<sup>7</sup>, mégis kis intenzitású aprítást alkalmazva könnyen ki lehetett csúszni az alulról korlátos szemcseméret tartományból, amelyet az átlagos szemcseméret paraméterre állítottak fel. A szemcséket mikroszkóppal megvizsgálva kis szemcsék agglomerátumait figyeltük meg. Így érthetővé

vált, miért viselkedett a várttól eltérően az aprítás során az anyag. Nem azt az utat választottuk, hogy az agglomerált szemcsék méretét csökkentjük, hanem az agglomerátumokat felépítő egyedi szemcsék méretét terveztük növelni. Ennek megfelelően az eljárás kifejlesztése során ebbe az irányba tettünk lépéseket, azaz az antisolvens kristályosítás során többek között az antisolvens adagolásának lassításával és a kristályosítás megindulásának irányításával (oltás) valóban nagyobb egyedi szemcséket kaptunk, minimális agglomerációval, amelyek megfeleltek a követelményeknek.

### 2.3.2. Mire képes az örlés?

A gyógyszeriparban alkalmazott számos malomtípus közül jelentős hányadot képviselnek a kalapácsos és verőcsapos malmok, valamint a mikronizálásra alkalmas légsugármalmok is. Az alábbiakban egy gyógyszeriparban használatos anyag példáján mutatjuk be, mit várhatunk el egy légsugármalomtól.

A légsugármalom olyan malom, amelyben az örlőgázba adagolt aprítandó anyag injektoron keresztül jut be az örlőtérbe, majd az örlőgáz hatására a nagy energiájú szemcse-szemcse ütközések következtében a termék szemcsemérete jellemzően a mikronizált tartományba esik.

NaHCO<sub>3</sub> örlését vizsgáltuk laboratóriumi örlő berendezésen. Korábbi kísérleteink bizonyították, hogy ez a választott modell anyag keményebb, mint a mikronizálási kísérleteinkben felhasznált többi hatóanyag. A mikronizálási kísérletekben a két legjellemzőbb faktor hatását vizsgáltuk: örlőnyomás ( $p_{\text{örlő}}$ ), és az adagolási sebesség ( $v_{\text{adagolás}}$ ) hatását a termék szemcseméret-eloszlásának  $d_{90}$  paraméterére.

Háromszintes két faktoros tervben, adott kiindulási szemcseméret-eloszlású termékből kiindulva elvégeztük a kísérleteket és statisztikai értékelő módszerekkel sikerült egy olyan,  $d_{90} = f(p_{\text{örlő}}, v_{\text{adagolás}})$  összefüggést meghatározni, amely meglehetősen jó predikációs képességgel rendelkezik.

A kétdimenziós felületet (6. ábra) leginkább „az egyik sarkán megemelt asztalterítőhöz” lehet hasonlítani, hiszen alacsony örlőnyomásonál és nagy adagolási sebességnél az elégtelen számú és energiájú szemcse-szemcse ütközések miatt a mikronizálandó anyag csak részben mikronizálódik (bypass jelensége), így a termék bimodális eloszlást mutat. Az eloszlás kétszcűs sűrűség-görbéje a mikronizált termék és a részben mikronizált kiindulási anyag keveréke, így akár a mikronizált tartománynál nagyobb tartomány is elérhető ( $d_{90} > 20 \mu\text{m}$ ). A légsugármalomtól a mikronizált terméket eredményező tartományban üzemeltetve lényegesen kisebb lesz az örlési paraméterek ingadozása miatt bekövetkező ingadozás a termék szemcseméret-eloszlásában. Természetesen a malmost a „bypass tartományban” is lehet üzemeltetni, amennyiben a bimodális eloszlás nem hat kedvezőtlenül a hatóanyag feldolgozhatóságára vagy gyógyszer-készítmény tulajdonságaira. Am arra figyelemmel kell lenni, hogy ebben a tartományban mind a malomparaméterek ingadozására, mind a kiindulási anyag szemcseméretének változására jelentősen megváltozhat a termék szemcseméret eloszlása. Robosztus mikronizálási eljárás kidolgozásakor a bypass tartomány kerülendő, így azonban egy malom konfigurációval csak egy meglehetősen szűk szemcseméret tartomány lesz elérhető.

## 2.4. Halmazsűrűség értékek

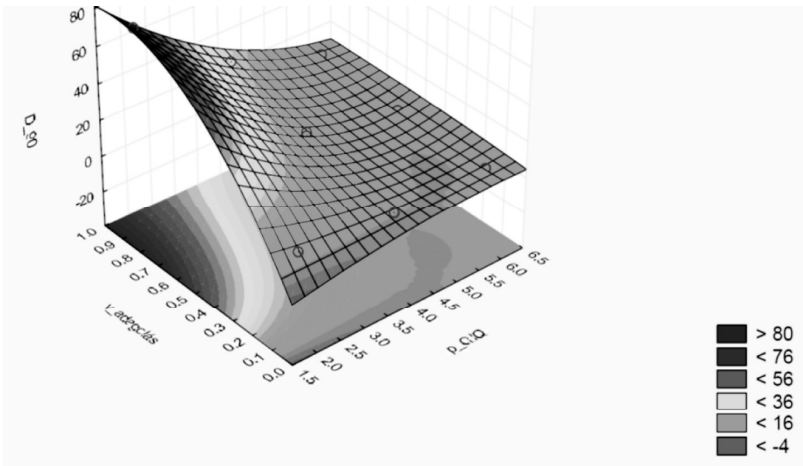
A halmaz sűrűsége alatt adott térfogathoz tartozó tömeget értjük, amely lehet mechanikai behatás nélküli (laza térfogattömeg: LTT) és mechanikai tömörítési eljárással elért (tömörített térfogattömeg: TTT).

A halmazsűrűség értékek nagyon egyszerűen meghatározhatók, de aktuális értéküket számos paraméter befolyásolja a halmaz egyéb mérhető tulajdonságai közül. Tapasztalataink szerint a leginkább meghatározó a por

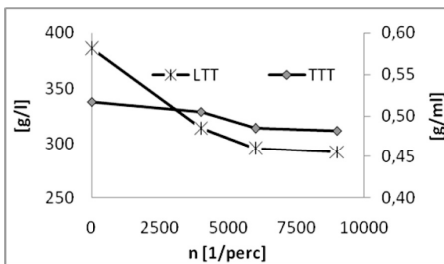
szemcseméret-eloszlása, a szemcsék alakja, de ezen kívül számos nehezen mérhető tulajdonság is hatással van rá: például elektrostatikus feltöltöttség és előtömörítettség.

Az elektrostatikus feltöltöttség a szemcsék közötti taszítás miatt a halmaz sűrűségét csökkenti, míg a tömörítettség növeli. Ezért nagyon fontos a körültekintő mérés, ellenkező esetben torzított eredményeket kapunk.

Az alábbi (API-06) hatóanyagnál vizsgáltuk az őrlés hatását a hatóanyag halmazsűrűségére (7. ábra).



6. Ábra. NaHCO<sub>3</sub> mikronizálása: d<sub>90</sub> értékének függése az adagolás sebességétől (v<sub>adagolás</sub>) és őrlőnyomástól (p<sub>őrlés</sub>).



7. Ábra. Halmazsűrűség értékek változása API-06 őrlése során.

Azt tapasztaltuk, hogy az aprítás intenzitását növelve a kalapácsos malom fordulatszámának növelésével csökkent a szemcseméret és a csökkenő szemcsemérettel az LTT és TTT értékei is csökkennek.

Persze nem mindegy, milyen hatóanyagból indultunk ki az aprítás során (1. táblázat). Látható, hogy ugyanúgy őrlve a különböző módon kristályosított hatóanyagokat, nem minden esetben csökken a halmazsűrűség.

Az aprított termékek esetében mind az eloszlás jellemzők, mind a halmazsűrűség értékek hasonlóak, azaz hasonló

szemcseméret-eloszlású anyagnál hasonló halmazsűrűség értékekre lehet számítani. Természetesen mindkét mérőmódszer szórását figyelembe véve lehet a hasonlóságot kijelenteni.

API-04 esetében előállítottunk az aprításhoz hasonló szemcseméretű termékeket direkt kristályosítással (2. táblázat).

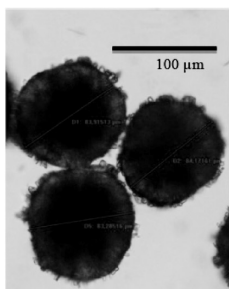
1. Táblázat. Különböző szemcseméretű API-06 minták őrlése azonos szemcseméretre

Ssz.	Őrlés előtt			Őrlés után				
	d <sub>10</sub>	d <sub>50</sub>	d <sub>90</sub>	TTT	d <sub>10</sub>	d <sub>50</sub>	d <sub>90</sub>	TTT
[-]	[µm]	[µm]	[µm]	[g/ml]	[µm]	[µm]	[µm]	[g/ml]
1	15	35	64	0,30	4	20	43	0,44
2	4	21	59	0,40	2	13	36	0,40
3	8	35	72	0,50	3	16	39	0,41

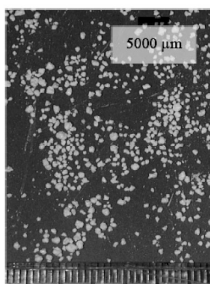
Két, direkt kristályosítási módszert találtunk alkalmasnak: A fordított antiszolvens kristályosítás mellett az ultrahanggal segített antiszolvens kristályosítás is hasonló terméket adott. Az adatokból látható, hogy nagy az eltérés a direkt kristályosítással előállított termék és a kristályosítást követő

apritással előállított termékek halmazsűrűségei között. Előzőbe lényegesen alacsonyabb, bizonyítva azt is, hogy ennél a hatóanyagnál az előállítás útja jelentős hatással volt a termék halmazsűrűségére.

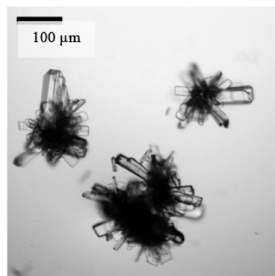
Következésképpen a laza térfogattömeg értékre a teljes szemcseméret-eloszlásnak van hatása. Amennyiben egy szűk halmazsűrűségű anyagot szeretnénk előállítani kristályosítás és őrlés kombinációjával, akkor mindkét eljárás lépés paramétereinek lehet hatása a termék halmazsűrűségére. Az őrléssel és kristályosítással előállított hatóanyag és a direkt kristályosítással előállított hatóanyag halmazsűrűsége között jelentős különbség lehet.



Szférikus polikristály (Clopidogrel-biszulfát)



Szférikus agglomerátum (API-07)



Szférikus kristálynövekedés (Metildopa)

8.Ábra.Szférikus termékek.

## 2.5. Folyási tulajdonságok

A hatóanyagok folyási tulajdonságai általában nem jók. Erre a mi gyakorlatunkban is számos példát találtunk. API-04 esetében vizsgáltuk, hogyan lehetne javítani a folyási tulajdonságokat a kristályosítási paraméterek változtatásával. Számos módszert kipróbálva a szemcseméret tartomány széles tartományban változott, de ezek közül csupán a legnagyobb szemcséket tartalmazó halmaz, az Ostwald-féle érleléssel kombinált hűtéses kristályosítás terméke (4. ábra) mutatott értékelhető kifolyási sebességet.

A hatóanyag folyási tulajdonságait tudjuk javítani a szférikus szemcsék előállításával. Egyes esetekben a kristályosodás során eleve gömbszférikus polikristályos szemcsék keletkeznek (8. ábra). Más esetben a kristályosítási eljárás módosítható úgy, hogy az egyedi kristályokból a hatóanyaggal össze cementált szférikus agglomerátumok keletkezzenek.<sup>10</sup> Megfigyeltük azt is, hogy némely hatóanyag a kristályosodás növekedési fázisában képes – azt segítő körülmények között – szférikus természetű képezni.

## 2.6. Maradékoldószer-tartalom

Hatósági irányelvek<sup>9</sup> rögzítik a hatóanyagokban maradó szerves oldószerek maximális megengedett mennyiségét. Jellemzően a maradékoldószer-tartalom biztosítása nem ütközik nehézségekbe, de a gyakorlatunkban voltak olyan hatóanyagok is, amelyek esetében ez problémát jelentett. Két példát mutatunk be.

2. Táblázat. Különböző utakon előállított, hasonló átlagos szemcseméretű API-04 hatóanyagminták halmazsűrűségei

Sz.	Leírás	$d_{4,3}$	LTT	TTT
[-]	[-]	[ $\mu\text{m}$ ]	[g/l]	[g/ml]
1	Direkt kristályosítás	32	0,14	0,27
2	Direkt szonokristályosítás	28	0,29	0,59
3	Kristályosítás+apritás	31	0,38	0,64
4	Kristályosítás+apritás	32	0,41	0,68
5	Kristályosítás+apritás	30	0,4	0,65

API-08 gyártása hűtéses kristályosítással történt etanolból. A hűtéses kristályosítási eljárás kidolgozása során három hűtési sebességet alkalmaztunk:  $\Delta T/\Delta t=4,1$ ; 0,4 és 0,3 °C/perc sebességet. A termékek tulajdonságai közül vizsgáltuk az etanol-tartalmat, az átlagos szemcseméretet ( $d_{4,3}$ ), a porüstérfogatot és a fajlagos felületet, a hűtési sebesség függvényében.<sup>8</sup>

3. Táblázat. API-08 kristályosítási vs. maradékoldószer tartalom

$\Delta T/\Delta t$	$d_{4,3}$	$F_{\text{BET}}$	$V_{\text{PORUS}}$	Etanol
[°C/min]	[mm]	[m <sup>2</sup> /g]	[cm <sup>3</sup> /g]	[ppm]
4,1	43,9	0,905	0,0028	4964
0,37	57,2	0,480	0,0011	2232
0,30	79,9	0,288	0,00095	525

Az eredményekből látható (3. táblázat), hogy a hűtési sebességet csökkentve megnőtt az átlagos szemcseméret és lecsökkent a termékből szárítással nem eltávolítható oldószer mennyisége. Ennek okát kutatva a termékek porösszerkezetét hasonlítottuk össze. Látható, hogy a szemcsék felülete jelentősen csökken, másrészt a kristályok felületén a kristályosodási hibák miatt kialakuló porusok mennyisége is harmadára csökkent. Ebből következik, hogy a leglassabb hűtési sebességet alkalmazva a kristályosodás kevesebb porust termel, így kisebb esély van arra, hogy bezárult porusok, zárványok legyenek a kristályokban.

API-01 esetében szintén egy hűtéses kristályosítással állítottuk elő a terméket, acetonitrilből kristályosítva. A szabályozás szerinti limit alacsony, mindössze 410 ppm. Változtattuk a hűtéses kristályosítás paramétereit, de pusztán kristályosítással nem sikerült biztonsággal a limit alá kerülni. Nagyon lassú hűtési ütemet és oltást alkalmazva 413 ppm maradék oldószert sikerült elérnünk. A hatóanyaggyártás következő lépése egy légsugármalommal történő őrlés volt, amely az oldószere névze teljesen száraz nitrogénben történik. Így várható volt, hogy a szemcseméret csökkenés és a relatíve nagy mennyiségű száraz gáz hatására csökkenni fog a maradékoldószertartalom.

4. Táblázat. Az acetonitril tartalom változása API-01 mikronizálása során

Minta neve	D <sub>50</sub>	D <sub>90</sub>	Acetonitril*
	[-]	[µm]	[µm]
Kiindulás	91	238	1011*
1. minta	22	72	620
2. minta	11	27	392
3. minta	10	24	319

\*normál szárítás 50°C, vákuum, tovább szárítva 100°C-on 24 órán át 896 ppm-re csökkent

A 4. táblázat adatai mutatják, hogy mikronizálással csökkenthető volt a termék acetonitril tartalma. Összességében megállapítható, hogy API-01 hatóanyag esetében a kristályosítási és őrlési paraméterek célszerű megválasztásával elérhető a kívánt maradékoldószertartalom követelmény. Ellenkező esetben, ha emelt hőmérsékletű, hosszú ideig tartó vákuumszárítást alkalmazva sem csökken jelentősen a maradékoldószertartalom, akkor csupán egy lehetőség marad, a terméket a megfelelő módszerrel át kellett kristályosítani.

### 3. Összefoglalás

Összefoglalva elmondható, hogy a gyógyszeripari gyakorlatban nagyszámú kristályosítási módszer, valamint a többféle őrlőberendezés nyújtotta őrlési, aprítási lehetőségek kombinálásával számos út áll rendelkezésre a megfelelő fizikai tulajdonságokkal rendelkező por alakú gyógyszer hatóanyag előállítására.

Példákat mutattunk be arra, hogy a sokféle lehetséges utat számos tényező csökkentheti. Például a kémiai tisztaság kedvezőtlen alakulását is okozhatja a kristályosítási vagy őrlési eljárás. Például a nem megfelelően szabályozott kristályosítási eljárás miatt vagy a hatóanyag kémiai bomlása a kristályosító közegben növelheti egyes szennyezők mennyiségét. Arra ugyan nem mutattunk példákat, de akár az őrlés során is változhat a szennyezés profil, kristályszerkezet, maradékoldószertartalom például az őrlés okozta mechanikai behatás vagy keletkező hő hatása miatt. Behatárolja a lehetőségeket a kristály módosulatok átalakulása, például egy metastabil forma előállítás során az oldószertől eltöltött idő és a hőmérséklet fontos paraméterei az eljárásnak, hiszen a legtöbb esetben csak ezekkel a paraméterekkel akadályozhatjuk meg vagy tehetjük teljessé a szilárd fázis átalakulását egy stabilabb formává. A termék halmazsűrűségét meghatározhatja, milyen úton készült a

termék: direkt kristályosítással vagy őrlés és kristályosítás kombinációjával. Azt is bemutatottunk néhány példán keresztül, hogy hogyan változik a halmazsűrűség adott hatóanyag őrlése során. Szűk halmazsűrűségű termék előállításánál mind a kristályosítási, mind az őrlési paramétereket szabályozni kell. Hatóanyagok folyási tulajdonságai javíthatók speciális eljárásokkal, néhány példát mutattunk különböző típusú szférikus szemecskére. A maradékoldószertartalom is erősen behatárolhatja a lehetséges oldószereket vagy a kristályosítási és őrlési eljárás paramétereit. Példán keresztül mutattunk be, hogy mind a kristályosítási, mind az őrlési paraméterek változtatásával csökkenthető a termék maradékoldószertartalom. Megállapítottuk azt is, hogy vannak olyan esetek, amikor csak átdolgozással javítható adott tétel maradékoldószertartalom, így a nagyon alacsony megengedett határértékkel rendelkező oldószerek, oldószert keverékek kerülendők.

Következésképpen egy kívánt fizikai tulajdonságokkal rendelkező hatóanyag előállításának utolsó lépéseinél, amely a kristályosítástól kezdődően a por megmunkálását tart, az eljárás megfelelő folyamat paramétereinek kiválasztása komplex megközelítést igényel.

### Hivatkozások

- Mulin, J. W. Crystallization, Elsevier Butterworth-Heinemann, Oxford, **2001**; pp. 368-403.; Farkas, B., Révész, P. Kristályosítástól a tablettázásig, Universitas Szeged Kiadó, Szeged, **2007**, pp. 167-225 (kristályosítás) pp. 362-372 (mikronizálás); Mersmann, A. Crystallization Technology Handbook, Marcel Dekker Inc., **2001**, pp. 285-322. Tung H. H., Paul, E. L., Midler M., McCauley J. A. Crystallization of Organic Compounds, An Industrial Perspective, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2009**, pp. 137-278; Myerson A. S. Handbook of Industrial Crystallization, Butterworth Heinemann, Boston, **2002**, pp. 101-114.
- Pataki, H. Diplomadolgozat, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi egyetem, **2009**; Pataki, H.; Markovits, I.; Vajna, B.; Nagy, K. Zs.; Marosi, Gy. *J. Crystal Growth & Design*, **2012**, *11*, pp. 5621-5628.
- Zhao, Y., Bao, Y., Wang, J., Rohani, S. *Pharmaceutics*, **2012**, *4* (1) pp 164-178.; Barthe, S. C., Grover, M. A., Rousseau, R. W. *J. Cryst. Growth & Des.*, **2008**, *8* (9), pp 3316-3322.
- Simon, L. L., Reinlein, S., Hungerbuehler, K. *Proceeding of 18th International Symposium on Industrial Crystallization*, **2011**, Zurich, pp 48-49.
- Csanaky, L. Diplomadolgozat, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, **2013**; Csanaky L., Markovits I., Farkas F.: Hatóanyag tulajdonságainak vizsgálata a kristályosítástól az aprításig, *Kristályosítási és Gyógyszerformuláló Szakosztály Kerekasztal Konferencia*, **2013**, Balatonalmádi.
- Markovits, I.; Farkas, J.; Róna, P.; Rausz, V.; Janiné Vakulya, G.; Nagy, K.; Farkas, B. In: *Proceeding of the International workshop on Industrial Crystallization*, Louhi-Kultanen, M.; Hatakka, H. Ed.; Lappananta, Digipaino, **2009**, pp. 23-30.
- Markovits, I.; Bartha, F.; Katona, Z.; Nagy, K.; Janiné Vakulya, G.; Farkas, B. *Műszaki Kémiai Napok*, **2007**, Pannon Egyetem, pp. 76-78.
- Farkas, F.; Markovits, I.; Farkas, B. *Kristályosítási és Gyógyszerformuláló Szakosztály Kerekasztal Konferencia*, **2012**, Balatonszemes.
- International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH Harmonized Tripartite Guideline Impurities: Guideline for Residual Q3C.

10. Krasznai, Gy.; Kovács, J.; Markovits, I.; JaninÉ-Vakulya G.; Nagy, K.; Farkas, B. *Műszaki Kémiai Napok ,06, 2006*, Pannon Egyetem, pp. 5-8.

### Fine tuning of physical properties of active pharmaceutical ingredients

Physical properties, like particle size distribution (PSD), polymorphism, bulk density (tapped or not), and flowability are very important characteristics of active pharmaceutical ingredients from the point of view of processability. Physical properties, like chemical purity, crystal structure, particle size distribution, bulk density, flowability, residual solvent content are generated during a process that starts from crystallization and ends with milling. In the article case studies are shown how to modify physicochemical properties by process parameters.

**Chemical purity.** Crystallization has a cleaning effect so usually the crystallized product contains chemical impurities at lower levels. Crystallizing an intermediate of carvedilol the product mostly contained one of the impurities less than tenth compared to the original amount. But in some cases this purification effect was lower, only fifth of the original amount and in this case the quality of API was not sufficient. The fluctuation of the impurity level could be eliminated modifying the crystallization process. Introduction of seeding protocol stabilized the PSD of the product and chemical purity of API was secured. The reason for this is that the problem was basically an issue of removing and washing out the mother liquor from the wet, solid product. In some cases the crystallization can modify unfavorably the product's chemical purity, if side product is formed during the process. API-01 was crystallized from a solvent mixture, and at reflux temperature the decomposition reaction was considerable fast (Fig. 1), so a special temperature profile had to be introduced to ensure the pure product.

**Polymorphism.** Polymorphism has many aspects it can occur in the API development and production. Only one aspect is discussed in details, it is the transformation of solid forms. Two examples are presented in which this transformation was tracked with process analytical tools like focused beam reflectance measurement (FBRM) or turbidity probe. Fig. 2 shows measured particle numbers of API-02 vs. time curves collected by FBRM probe. It was justified by off-line X-ray powder diffraction measurements (XRPD), that characteristic change of the curve between 1.5-3.0 hours (batch No 2-4) and 7-9 hours (batch No. 1) indicates the transformation. In the case of API-03 a polymorph transformation was followed by turbidity measurement (Fig 3).

**PSD.** The suitable method to adjust the PSD of an API depends on the PSD range to reach. To manufacture a product in the micronized or higher PSD range can be accomplished by a combination of crystallization and milling method. The question arose what is the performance of crystallization and that of milling.

**Performance of crystallization.** In the case of API-04 several crystallization methods were systematically tested, and the average particle sizes ( $d_{1,5}$  values) have been compared (Fig. 4). The experiments revealed that the range  $50 \mu\text{m} \leq d_{1,5} \leq 200 \mu\text{m}$  can be reached using cooling crystallization. The antisolvent crystallization technique was able to produce a material having  $d_{1,5} \leq 50 \mu\text{m}$ . The whole PSD range that crystallization can cover is  $15 \mu\text{m} \leq d_{1,5} \leq 200 \mu\text{m}$ . API-05 was crystallized using cooling crystallization and filling-up crystallization (special crystallization method where the hot solution of an API is added into a cold suspension of API), and

the range  $90 \mu\text{m} \leq d_{90} \leq 400 \mu\text{m}$  was achieved. Cetirizine\*2HCl was crystallized by an antisolvent crystallization and in some cases it produced a material that was above the upper limit of specification. It seemed as if the material contained too big particles, but light microscopy examination revealed the particles were agglomerates of fine crystals. So a process development strategy was chosen, where the main aim was to increase the individual particle size and avoid agglomeration. Changing the crystallization parameters bigger individual crystals were produced containing fewer agglomerates, and the product robustly complied with the specifications.

**Performance of milling.** Among the several types of mills applied in the pharmaceutical industry some type like, the spiral or opposed jet mill, pin mill and the hammer mills are used most frequently. In the presented example a spiral jet mill was used to micronize sodium bicarbonate. Preliminary experiment showed that this material bears slightly harder characteristics than the average API's. During the experiment two factors at three levels were examined. The two factors were the grinding pressure ( $p_{\text{grind}}$ ) and feeding rate ( $v_{\text{alagolás}}$ ), which are usually the most influential factors of micronizing procedure by spiral jet mill. The two dimensional surface (Fig 6) is like a "table-cover that one corner is lifted". This surface shows that there is an operational region where the milling process is very sensitive to the milling parameters and the product is coarser. In this case where the feeding rate is high and the grinding pressure low, the phenomenon of bypass (some portion of feeded material goes through the mill without or with ineffective milling) can happen resulting in coarse product having bimodal PSD.

**Bulk density.** Bulk density values are relatively easy to measure, but its actual value is influenced by many factors. The most influential is the PSD and the shape of the crystals, but some other, difficult to measure characteristics like electrostatic charge and pretreatment of the sample can be also influential. In the case of API-06 the effect of milling and the starting material to the bulk density was investigated (Fig. 7 and Table 1). In the case of API-04 the bulk densities of similar materials produced by different routes are compared: by either direct crystallization or combination of crystallization and milling process (Table 2).

**Flowability.** The flowability of API is usually not sufficient. To improve it spherical particle formation can be a solution (Fig 8.)

**Residual solvent content.** Rigorous guidelines regulate the residual solvent content of API's. API-08 was crystallized from ethanol by a cooling crystallization. Changing the cooling profile (Table 3) the residual ethanol content decreased under the specified limit. API-01 was crystallized by a cooling crystallization from acetonitrile. The allowed residual acetonitrile content is maximum 410 ppm, what is a very low value. We showed that changing the cooling profile the residual acetonitrile could be decreased. As the crystallized material is micronized afterwards the effect of milling parameters were investigated on acetonitrile content (Table 4.). The experiments showed that as the PSD decreasing the residual acetonitrile content is also lower.

It is concluded that a complex approach is needed to achieve a certain powder characteristics. The desired crystal form has a certain parameter window that can limit the possible crystallization routes. Bulk density, residual solvent content, and flowability can be an issue, but despite all limiting circumstances there are some ways to design a combined method of crystallization and milling to achieve the active pharmaceutical components bearing the desired powder characteristics.