

Famotidin folyamatos segédanyagos kristályosításának fejlesztése

Stoffán György Nimród¹, Lőrincz Zsolt¹, Szabó-Tacsi Kornélia¹, Marosi György¹, Pataki Hajnalka¹

¹*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyész- és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék*

A gyógyszerhatóanyagok kristályosítása kiemelt fontosságú elválasztási, tisztítási és a formulálást előkészítő művelet, amelynek folyamatparaméterei meghatározzák a szilárd hatóanyag kémiai (tisztaság) és fizikai (kristályszerkezet, kristálméret és -eloszlás, kristályalak, stb.) tulajdonságait. Ezen jellemzőknek kiemelt szerepe van a hatóanyag biofarmáciai tulajdonságaira, technológiai feldolgozhatóságára, és stabilitására. A szilárd hatóanyag szemcse-tulajdonságok módosítása azonban a kristályosítás folyamatparamétereinek változtatásán túl formulálási segédanyagok felhasználásával hatékonyabbá tehető, ezáltal csökkentve a szükséges downstream lépések számát. A gyógyszeriparban az egyes szintetikus és formulációs műveleteket – így a kristályosítást is – hagyományosan szakaszos üzemben végzik, azonban az elmúlt évtizedben egyre nagyobb figyelmet kapnak ezen technológiák folyamatos üzemű alternatívái. A folytonos technológiák előnye az állandósult állapotban (steady state, SS) történő gyártás, amely termelékenyebb, stabilabb és egyenletesebb termékminőséget eredményez, a gyártás fenntarthatóbbá és gazdaságosabbá válik. A folyamatos kristályosítási technológiák fejlesztése segédanyagok jelenlétében azonban a folyamatok komplexitása miatt olykor kihívással teli feladat.

Munkánk célja a famotidin modellhatóanyag folyamatos, segédanyaggal végzett hűtéses kristályosításának fejlesztése többtestes tartálykristályosító (MSMPR) kaszkádban. A technológia szempontjából releváns, a termelést és a kialakuló szemcsék minőségi tulajdonságait befolyásoló folyamatparamétereket szakaszos üzemben egy 2^{4-1} -es részfaktor-terv alapján vizsgáltuk. A kísérletek során 4 faktor (tartózkodási idő, segédanyag mennyiség, a homogén terméklevétel miatti bukógát jelenléte, keverési fordulatszám) hatását vizsgáltuk a polimorfia, termelésre, valamint a kristályok méretére és porreológiai tulajdonságaira. Az eredmények alapján a termelésre a tartózkodási időnek, míg a kialakuló szemcsék morfológiai és porfolyási tulajdonságaira a hozzáadott segédanyag mennyiségének volt szignifikáns hatása. Az előkísérletekből levont következtetések alapján összeállított folyamatos üzemű rendszerben a kívánt minőségű terméket sikerült előállítani jó termeléssel (56%), több mint négy órás, dugulásmentes üzemeltetés mellett.

Témavezető: Pataki Hajnalka