

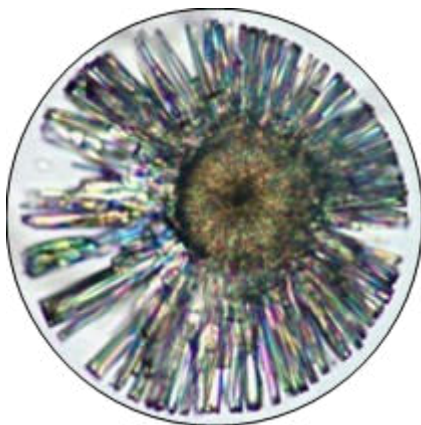


Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály

15. Kerekasztal Konferenciája

PROGRAMFÜZET

**Veszprém
2024. május 30 – 31.**



Kiállítók és támogatók

Kiemelt támogató:



Kiállítók és támogatók:



METTLER TOLEDO

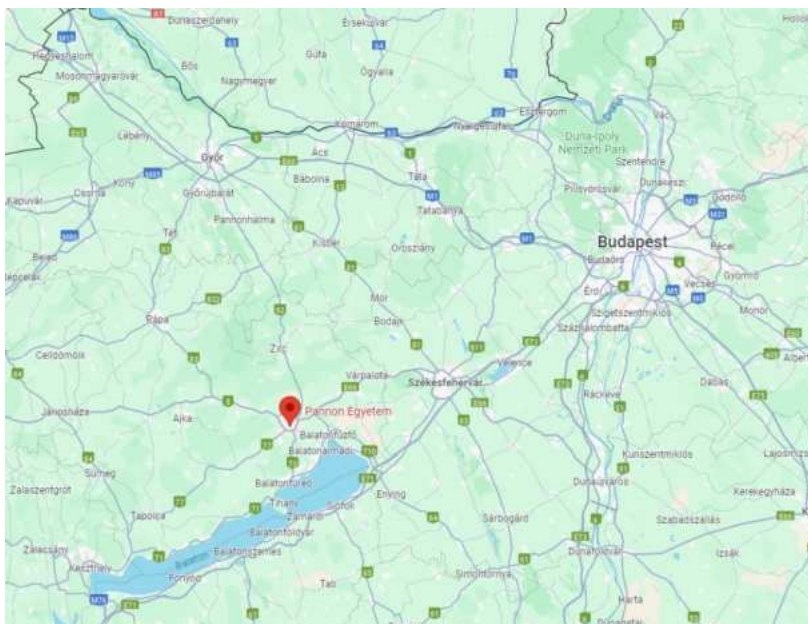


A Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály nevében köszönjük a

Flextra-lab
Unitester
Mettler-Toledo
Unicam
Egis

konferenciánk megrendezéséhez nyújtott támogatását

**Helyszín: Veszprém, Pannon Egyetem, Egyetem
utca 10.**



PROGRAM

1. nap 2024. május 30.

9:00

REGISZTRÁCIÓ

10:00

Farkas Ferenc

Megnyitó

10:20

Sinka Csaba

Tablettagyártás: a szemcsés anyagok mechanikai jellemzése, digitális tablettafejlesztés, virtuális készítmények és a gyógyszer-molekula gyárthatósági szűrése

11:00

Nagy Zsombor (koordinátor)

Kerekasztal beszélgetés

12:00-13:30

EBÉD

13:30-14:00

Molnár Zsombor

Kalcium-karbonát polimorfok képződésének vizsgálata

14:00-16:00

Laborlátogatás

Mikro reaktor labor
Mikroszkóp labor

16:00-18:00

SZÁLLÁSFOGLALÁS

18:00-19:00

VACSORA

19:00-22:00

BORKÓSTOLÓ

2. nap 2024. május 31.

9:00	Lauerné Fazekas Éva	Unitester kft előadása	1
9:20	Kondoros Balázs, Sohajda Tamás	Gondold újra: Ciklodextrinek innovatív alkalmazásai a gyógyszertechnológiában	2
9:40	Cseh Martin, Katona Gábor, Berkó Szilvia, Csóka Ildikó	Módosított centrifugál-mikroöntési eljárással előállított szövetnedvben oldódó mikrotűs rendszerek vizsgálata	3
10:00	Szabó-Tacsi Kornélia, Pataki Hajnalka, Tóth Erzsébet, Farkas Attila, Fazekas Réka Árnika, Farkas Ferenc, Szuromi Veronika	Hatóanyagok szárításának inline szondás analízisfejlesztése	4
10:20-10:40		SZÜNET	
10:40	Vajnai Zsolt (Unicam Magyarország Kft)	Mit nyújthat egy modern rendszer a kutatók/fejlesztők számára 2024-ben?	5
11:00	Bombicz Petra	Mit nevezünk izostrukturalitásnak? Definíció: kérdések és kételyek	6
11:20	Kimo Leppänen, Keith Racman	Crystallining different polymorph and hydrate forms and monitoring those processes with in-situ Raman, in-situ microscope and in-situ	7
11:50	Szabó Edina, Szász Adrienn, Haraszi Anna, Nagy Zsombor Kristóf, Marosi György	Hatóanyag-tartalom növelésének lehetőségei gyógyszerészeti szálak fejlesztésekor	8
12:10-13:20		EBÉD	
13:2	Keith Racman (Mettler Toledo Gmbh)	Mettler-Toledo sets up new technology levels to	9

0		crystallization studies	
13:40	Bereczki Laura, Béres Kende Attila, Kováts Éva, Bényei Attila, Robert Hühn, Leila Noohinejad, Martin Tolkiehn, Bombicz Petra, Kótai László, Toms Rekis	A $[\text{Fe}(\text{CO}(\text{NH}_2)_2)_6](\text{NO}_3)_3$ komplex aperiodikus kristályszerkezete	10
14:00	Barbara Honti, Attila Farkas, Zsombor Kristóf Nagy, Hajnalka Pataki, Brigitta Nagy	Mesterséges neurális hálózatok alkalmazása és értelmezése egy gyógyszeripari tablettázási folyamatban a Pharma 4.0 szellemében	11
14:20	Motzwickler-Németh Anett, Party Petra, Csóka Ildikó, Ambrus Rita	Ibuprofén vízdoldékonyságának és aerodinamikai tulajdonságainak javítása ciklodextrin-alapú fémorganikus hordozók alkalmazásával	12
14:40		SZÜNET	
15:00	Stoffán György Nimród, Lőrincz Zsolt, Marosi György, Pataki Hajnalka	Hatóanyag indukciós idő változásának és oldószerközvetített polimorf-átalakulásának vizsgálata kristályosítási segédanyag jelenlétében	13
15:20	Borsos Ákos, Hámori Csaba, Szilágyi Emőke, Spaits András, Farkas Ferenc, Százdi László, Kátainé Fadgyas Katalin, Volk Balázs, Szilágyi Botond	Digitális megoldások alkalmazása az eljárásfejlesztés, illetve méretnövelés során: egy példa az iparból	14
15:40	Balogh László	Folyamatos Üzemű MSMPR Kristályosítók Nem-lineáris Modell Prediktív (nMPC) és Szétcsatoló Szabályozójának (DPID) Modell Alapú Tervezése	15
16:00		ZÁRSZÓ	

Sinka Csaba Prof.

Sinka Csaba 1998-ban szerzett olajipari mérnöki doktori címet az Imperial College London-on. Majd a University of Leicester-en porok mechanikai tulajdonságainak vizsgálataival folytatta kutatói pályafutását. Ezt követően a Merck-nek dolgozott 6 évig, ahol tablettá formulálással és műveltfejlesztéssel foglalkozott, mielőtt ismét Leicesterbe került 2006-ban. A visszatérés után már oktatóként dolgozott az egyetemen és 2019-ben professzorrá lépett elő Anyagok mechanikája szakterületen.

Csaba kutatásai általánosságban a granulátumok és porok mechanikája köré összpontosulnak. Hosszú ideje foglalkozik konstitutív modellezéssel és annak véges elemek módszerét alkalmazó szoftverbe implementálásával, amelyet porok préselési vizsgálatánál alkalmaz. Ezenkívül fejlesztett modellt finom és kohezív porok nyomáskülönbség hatására történő mozgatására forgó tablettaprése eljárásban. Módszereket dolgozott ki porok mechanikai tulajdonságainak karakterizálására, amelyek összekötik a tabletták sűrűségeloszlását a szilárdsággal, szétesési hajlammal. A kutatási területei közé tartozik a többkomponensű polimer struktúrák duzzadásának és szétesésének modellezése, valamint cseppszáritás is.

Csaba volt a kutatási vezetője az EPSRC támogatott „Virtuális formulázási laboratórium a szilárdanyag formulázás optimalizálásának és gyárthatóságának becslésére” projektnek, amely 4 egyetemi és 15 ipari partner együttműködésével valósult meg 2017-2021 között. A projektben kifejlesztettek egy keretrendszert, amely segítségével az ömlesztett porok tulajdonságait kapcsolják össze a szemcsékkel, illetve a szemcsetulajdonságokat a molekulastruktúrákkal.

Jelenleg a porok tapadásával, a gépi tanulási eszközök alkalmazásával a másodlagos gyártási folyamatokban, illetve a Virtuális formulázási laboratórium további kiterjesztésén dolgozik.

Tablettagyártás: a szemcsés anyagok mechanikai jellemzése, digitális tablettafejlesztés, virtuális készítmények és a gyógyszer-molekula gyárthatósági szűrése

Sinka Csaba

Leicester-i Egyetem, Nagy-Britannia

A tablettagyártás során szilárd szemcsehalmozokból álló készítményt préselünk acél szerszámok segítségével. Az anyag alaptulajdonságaitól függően különböző sűrűsödési mechanizmusok játszódnak le: a szemcsék átfordulnak, átrendeződnek, töredeznek, valamint a szemcsék érintkezési pontjain maradandó deformáció, illetve bizonyos kötési szilárdság jön létre. Ennek következtében a szemcsehalmoz sűrűsége nő és a folyini képes porból szilárd tablettá alakul ki. A sűrűsödés egy összetett termomechanikai folyamat, amit a diszkrét- vagy a kontinuummechanika módszereivel lehet leírni. Az utóbbi esetén figyelembe kell venni, hogy az anyag tulajdonságai, így a szilárdsága is, a látszólagos sűrűségtől függenek. Az előadás első része a szemcsés anyagok kísérleti jellemzésével foglalkozik, az erre kifejlesztett módszereink segítségével.

A tablettát pórusokkal rendelkező szilárd tárgynak tekintjük. Röntgentomográfiát alkalmazva azonban megfigyeljük, hogy a tablettá nem homogén, hanem bizonyos belső pórusstruktúrával, illetve látszólagos sűrűség-eloszlással rendelkezik, aminek megfelelően az anyag szilárdsága lokális szinten változik. Az előadás második részében kimutatjuk, hogy elő lehet állítani ugyanolyan átlagos sűrűséggel, de különböző belső sűrűség-eloszlással rendelkező tablettákat. Ennek az a következménye, hogy látszatra azonos tabletták különböző nyomó (szakító) erővel törhetők el, sőt, a tablettá szétesése és kioldódása is a sűrűség belső eloszlásától függ.

Feltehető tehát az a kérdés, hogy lehet a tablettastruktúrát kontrollálni a tablettá tulajdonságainak optimalizálása érdekében. A végeelemmodellezés kézenfekvő. A nehézség az, hogy ez megfelelő konstitutív modellt igényel, amit nem csak kidolgozni, de be is kell építeni a végeelem szoftverbe. Ezt a problémát megoldottuk már a kétezres évek elején és a modell felhasználása szépen terjed a gyógyszeriparban. A módszert bemutatjuk az előadás harmadik részében, megemlítve a legújabb konstitutív modelljeinket is. Digitális gyógyszergyártáson itt kizárólag a szilárd

adagolási formákhoz kötődő folyamatok csatolt modellezését értjük, és ezek közül is csak a tablettázást megemlíjtük meg.

A készítmény természetesen a hatóanyagon kívül több összetevőből áll. Tegyük fel a kérdést, hogyan lehetne a készítmények gyárthatóságát előre meghatározni, különösen, ha nem áll rendelkezésünkre olyan mennyiségű anyag, amit esetleg kipróbálhatunk egy gyártási léptékű körforgós tablettázógépen. Először is el kell dönteni, hogy miben is mérjük a gyárthatóságot, ha már a tableta minőségi attribútumai adottak, legalábbis mechanikai szempontból. Itt sok tényezőt kell számba venni az egyes vállalatok gyártási gyakorlataitól a kockázattűrő képességig. Ezen túlmenően a készítmény egyes összetevőinek sűrűsödését és anyag szilárdságát már meg tudjuk határozni az előbbiek alapján. Megfelelő keverési szabályok alkalmazásával bemutatjuk a “Succesfull Formulation Window”, vagyis a “Sikeres Formulálási Rezsimtérkép” koncepciót, miszerint a készítmény tulajdonságait az összetevő anyagok tulajdonságai alapján határozzuk meg. Ezután arra az alapvető kérdésre adunk választ, hogyan lehet egy portömeg tulajdonságait meghatározni egy szemcse tulajdonságai alapján. Végül megvizsgáljuk, hogyan lehet egy szemcse tulajdonságait meghatározni az anyag kémiai képlete alapján. Ezeket a hierarchikus struktúrákat összevetve az előadás negyedik részét a “Virtual Formulation Laboratory” vagyis a “Virtuális Formulálási Laboratórium” bemutatásával zárjuk.

A tablettagyártás kihívásainak egyike az, hogy teljes kapacitású termelés alatt elég gyakran előfordulhat, hogy a formuláció váratlanul ragadni kezd a szerszámfelületre, ami által az előírástól eltérő minőségű tabletták keletkeznek és végső soron a gép túlterhelés miatt kikapcsol. A szerszámokat ki kell szerelni és kicserélni vagy megtisztítani. Egy jól beállított gyártási léptékű körforgós tablettázógép több százezer óránkénti tablettát is gyárthat; ennek alapján a gép óránkénti kiesésének árát is könnyen ki lehet számolni. A ragadás olyan probléma, ami általában nem észlelhető a folyamat fejlesztése vagy kis tételben történő termelés során. Az előadás ötödik és egyben utolsó részében arra a kérdésre válaszolunk, hogyan lehet egy új hatóanyagnak a ragadási kockázatát kiszámítani a kémiai képlet alapján, vagyis már jóval a fejlesztés megkezdése előtt.

Az előbbiekben a mechanika és a termodinamika alaptörvényeit alkalmaztuk. A gyógyszergyártási folyamatok hossza és összetettsége miatt ez a megközelítés azonban körülményes a ragadás problémájának megoldására. Laboratóriumi kísérletek során kimutattuk, hogy a ragadás függ a tömörítési nyomástól és sebességről, valamint a hőmérséklettől és a páratartalomtól; ezek alapján egy adatbázist hoztunk létre. A megfigyeléseket úgy lehet a hatóanyag kémiai képletével összefüggésbe hozni, ha a molekulát például kvantitatív leírók által reprezentáljuk. Molekuláris leírókat (angolul molecular descriptors) már évtizedek óta használnak a

gyógyszer kutatás során, de eddig senkinek sem jutott eszébe, hogy a gyógyszergyártás másodlagos folyamataira is alkalmazzák, mint például a tablettázás során felmerülő ragadásra. Több ezer vagy tízezer leíró birtokában a nagy mennyiségű adatfeldolgozás bevált módszereit lehet alkalmazni, például a gépi tanulás eszközeit. Ezen módszerek és az úgynevezett Mordred leírók alkalmazásával 100%-os megkülönböztetés érhető el az adatbázisunkban található ragadó, illetve nem ragadó anyagok között. Ezen túlmenően, kiszámítottuk a ragadás valószínűségi mértéket a ChemBL adatbázisban szerepelő egymillió molekulának, így bemutatva a gyógyszergyárthatóság problémáinak előrejelezhetőségét már a gyógyszerkutatás, illetve molekula szűrés szakaszában.

Köszönet jelenlegi doktori hallgatóimnak: Polak Peter, aki a Sikeres Formulálási Rezsimtérképet dolgozta ki, Ramahi Ahmad, aki adatfeldolgozásban jeleskedik, Shinde Vishal, aki a munka kísérleti részéért felelős, és a közelmúlti posztdoktori kutatómnak, Edmans Ben-nak, aki a Virtuális Formulálási Laboratórium projekt egyik hajtóereje volt.

Kalcium-karbonát polimorfok képződésének vizsgálata

Molnár Zsombor

HUN-REN – Pannon Egyetem, Környezeti Ásványtan Kutatócsoport

Pannon Egyetem, Bio-nanotechnológiai és Műszaki Kémiai Kutatóintézet, Nanolab

A kristályképződés általános folyamatának vizsgálata lassan két évszázadra tekint vissza, azonban az analitikai módszerek gyors fejlődése révén az utóbbi három évtizedben tett megfigyelések alapjaiban változtatták meg a szilárd fázisok képződésére vonatkozó elméleteket. Ezeknek a megfigyeléseknek egyik leggyakoribb alanyai a különböző amorf és kristályos CaCO_3 polimorfok. Kitüntetett szerepük egyrészt a széleskörű technológiai (pl.: gyógyszeripari) alkalmazásukból fakad, másrészt pedig abból, hogy képződésük során több amorf és kristályos prekursor fázis egymásba történő átalakulása, ezáltal a polimorf szelekció jelensége vizsgálható.

A CaCO_3 polimorfok képződése során legelsőként megjelenő szilárd fázis az úgy nevezett amorf kalcium-karbonát (ACC), amelynek tulajdonságai és átalakulásának, kristályosodásának folyamata különböző ionok (pl.: Mg^{2+} , $(\text{PO}_4)^{3-}$) hozzáadásával változtathatók. Előadásunkban a különböző oldott ionok, elsősorban alkáliföldfémek és foszfát ionok ACC kristályosodásra gyakorolt hatását vizsgáló kísérleteink eredményeit foglaljuk össze. Előadásunk egyben bemutatja a Pannon Egyetem Nanolab – elektronmikroszkópos laboratóriumában folyó munkák egy részét, és rávilágít a kristályképződés folyamatának összetettségére és az egyes prekursor fázisok kitüntetett szerepére.

Laborlátogatás: Mikroreaktor rendszer a Pannon Egyetemen



A D1 csarnokban található mikroreaktor-rendszer

A mobilitás károsanyag-kibocsátásának csökkentése napjainkban egyre fontosabb szerepet játszik a globális felmelegedés mértékének csökkentésében. Ebben a hagyományos hajtóanyagok üvegházhatású gázkibocsátásának csökkentése, valamint az alternatív megoldások kifejlesztése nyújtanak segítséget.

A Pannon Egyetem MOL Ásványolaj- és Széntechnológiai Intézeti Tanszékén található modern mikroreaktor-rendszer segítségével, többek között különféle fenntartható hajtóanyagok előállításával kapcsolatos kutatásokat tudunk elvégezni. A berendezés tervezésénél és kialakításánál fontos szempont volt, hogy a manapság egyre kiemeltebb szerepet kapó hulladék és biokomponens tartalmú alapanyagok széles körével tudjunk kísérleteket lefolytatni. A mikroreaktor-rendszer használatával – az ipari méretű megvalósítások előtt – gazdaságosan, kisebb méretben és nagyszámban tudunk kísérleteket elvégezni az elméleti számítások igazolására, a lejátszódó reakciómechanizmusok pontosabb megértésére, valamint a műveleti paraméterek optimalizálására.

Gondold újra: Ciklodextrinek innovatív alkalmazásai a gyógyszertechnológiában

Kondoros Balázs, Sohajda Tamás

CarboHyde Zrt.

A ciklodextrinek (CD-ek) széleskörű gyógyszerészeti alkalmazással rendelkeznek, mivel nem-kovalens kötésekkel zárványkomplexeket képeznek számos gyógyszermolekulával, ezáltal növelve azok oldékonyságát, stabilitását és biohasznosíthatóságát. Minden gyógyszerformában kifejezhetik előnyös tulajdonságaikat, tovább növelve ezzel potenciáljukat. A segédanyagok számos más osztályával ellentétben – amelyek esetében évtizedek óta nem látunk új fejlesztéseket és új összetevők bevezetését – a CD-k és származékaik dinamikusan növekvő szegmensnek számítanak. A kutatás-fejlesztés fókuszában most az új CD-származékok mellett a fejlett gyógyszerformulációk és az újszerű segédanyag funkciók állnak.

CD-ket alkalmaznak a gyógyszeripari termékekben és a kapcsolódó tanulmányokban nem csak kis molekulás hatóanyagok, hanem fehérjék és nukleinsavak fejlesztésére is. Mint vakcina adjuvánsok, képesek fokozni az immunválaszt, javítva ezzel a vakcinák hatékonyságát. Génszállító rendszerekben használva lehetővé teszik a nukleinsavak hatékony és célzott szállítását a sejtekbe. Ezenkívül fehérje stabilizáló szerként segítenek megőrizni a fehérjék szerkezetét és aktivitását. A CD-k gyógyszertechnológiában betöltött szerepének megértése kiemelkedő fontosságú az új terápiás lehetőségek előmozdításában és a betegellátás javításában.

Az összefoglaló előadás célja, hogy bemutassa a CD-ek jelenlegi piaci és szabadalmi helyzetét; betekintést nyújtson a jól ismert származékok újszerű felhasználásába, és az új kémiai szerkezettel rendelkező származékok potenciális alkalmazásába példákon keresztül.

Módosított centrifugál-mikroöntési eljárással előállított szövetnedvben oldódó mikrotűs rendszerek vizsgálata

Cseh Martin^{1,2}, Katona Gábor¹, Berkó Szilvia¹, Csóka Ildikó¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet; 6720 Szeged, Eötvös u. 6

²Szegedi Tudományegyetem, Interdiszciplináris Kutatásfejlesztési és Innovációs Kiválósági Központ, 3D Központ; 6725 Szeged, Tisza Lajos krt. 107.

A mikrotűs rendszerek (Microneedle array - MNA) néhány tucat szubmilliméteres túból állnak, amelyek képesek áthatolni a bőr legfelső, nehezen áthatolható rétegén, a stratum corneumon és gyógyszereket juttatni a szisztémás keringésbe. Ezen gyógyszerformák alkalmazása számos előnnyel járhat: használatuk egyszerű és a tűszúrás okozta elhanyagolható mértékű fájdalom a hagyományos szubkután injekciókhoz képest növelheti a betegadherenciát. Az MNA-knak négy fő típusa van: szilárd, bevont, oldódó és üreges. Az oldódó MNA-k (Dissolving MNA - DMNA) tűnnek a legígéretesebbnek relatíve magas hatóanyagtartalmuk, biokompatibilitásuk és egyszerű használatuk miatt. Jelen munka célja egy módosított centrifugál-mikroöntési technika hatásának jellemzése dexametazon-nátrium-foszfát (DEX) tartalmú, karboximetilcellulóz – trehalóz alapú DMNA-k tulajdonságaira. A vizsgálat során az előállítás szempontjából kritikus centrifugálási időket, ill. a hatóanyagtartalmat egy 3/1/8 típusú faktoriális tervben fektettük le. Kísérleteink során ezen faktorok hatását vizsgáltuk a DMNA-k mechanikai, morfológiai, tartalmi, kioldódási és ex vivo permeációs tulajdonságaira. A mechanikai vizsgálatok alapján a módosított mikroöntési technika mechanikailag jobban teljesítő mintákat eredményezett rövidebb előállítási idők mellett a korábbi előállítási technikákhoz képest. A faktorterv elemzésével az is kiderült, hogy egyedül a hatóanyagtartalom befolyásolta szignifikánsan a minták mechanikai szilárdságát. Nagy felbontású Raman mikroszkópiával igazoltuk a tű-szelektív hatóanyagtartalmat, melyet kvantitatívan, HPLC mérésekkel is alátámasztottunk. A kioldódási vizsgálatok során pillanatszerű kioldódást tapasztaltunk, ahol a kioldódás mértéke és sebessége is a hatóanyagtartalomtól függött. Ex vivo permeabilitási vizsgálatokkal kimutattuk a DMNA-k előnyösebb penetráció fokozó képességét a hagyományos, azonos hatóanyagtartalmú gélekkel szemben. Összességében elmondhatjuk, hogy sikeresen állítottunk elő kétféle hatáserősségű DEX tartalmú, szövetnedvben pillanat-szerűen oldódó mikrotűs rendszereket, melyek az eddig ismert előállítási módszerekhez képest töredék idő alatt készülnek el, és hasonló, vagy jobb mechanikai tulajdonságokkal rendelkeznek.

Hatóanyagok szárításának inline szondás analízisfejlesztése

Szabó-Tacsi Kornélia¹, Pataki Hajnalka¹, Tóth Erzsébet¹, Farkas Attila¹, Fazekas Réka Árnika², Farkas Ferenc², Szuromi Veronika²

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

²Egis Gyógyszergyár Zrt.

A gyógyszerhatóanyagok kristályosítást követő szakaszos szárítás sokszor lassú és emiatt a gyártási költségeket növelő technológiai lépés. A folyamat beállításai – szárítási hőmérséklet, esetleges levegőáramlási sebesség, szárítási idő – ugyanakkor befolyásolhatják a termék minőségi jellemzőit így ideális beállításuknak kritikus szerepe lehet. Ezen folyamatok inline analízise lehetővé teszi a szárítási folyamat kinetikájának részletesebb tanulmányozását, az így kapott eredményeken keresztül pedig robusztus és költséghatékonyabb megvalósításukat. Az inline vizsgálatok előnye, hogy csökkenthető a – gyakran hosszadalmas és munkaigényes – IPC vizsgálatok száma, ami további megtakarítást jelent. Ezen kívül nincs szükség mintavételre, ami különösen HP (highly potent) anyagok esetében javítja a dolgozók biztonságát.

A víz, mint oldószer eltávolításának/felvételének követésére különösen érzékeny módszer az inline közeli infravörös spektroszkópia (NIR), míg a szerves oldószerek esetén a Raman spektroszkópia is megfelelő folyamatkövető eszköz lehet. A munka célja ennek megfelelően egy keverékszolvát hatóanyag szárítási, valamint egy másik hidrát típusú hatóanyag kialakításához szükséges kondicionálási lépés inline szondás analízisfejlesztése volt. Ennek során vizsgáltuk mindkét hatóanyag felületi, valamint szerkezetében kötött oldószervesztését hő-, és levegőáramlás hatására, ezek spektrális megkülönböztethetőségét, valamint az esetleges kristályszerkezeti változásokat inline és offline (fűthető tárgyasztalú Raman spektroszkópia, termogravimetria, differenciális pásztázó kalorimetria, Karl Fischer titrálás) analitikai módszerek segítségével. Mindkét hatóanyag esetben PLS kalibrációs modellt dolgoztunk ki a szárítás/kondicionálás inline követésére az aktuális oldószertartalom precíz kvantifikálásra. Vizsgálataink során emellett számos hasznos gyakorlati tapasztalatot gyűjtöttünk a száradási kinetika-mintatömeg-inline analízis eredményességére vonatkozólag.

Mit nyújthat egy modern rendszer a kutatók/fejlesztők számára 2024-ben?

Vajnai Zsolt

UNICAM Magyarország Kft

A modern analitikai, kutató laboratóriumi készülékek esetén gyakran a tipikus alap tulajdonságok határozzák meg, hogy milyen rendszert szeretnénk használni.

Elsődleges információ amit a felhasználók, döntéshozók meg akarnak tudni az a rendszer méréstartománya, a felbontása és a pontossága (a mérés megismételhetősége). Ezek ismeretében, rátérhetünk a robusztusságra, időtállóságra, esetlegesen a felhasznált anyagok minőségére, majd a szoftveres háttérre (amennyiben ez értelmezhető), a könnyű kezelhetőségre.

Igen, léteznek ezeken túl mutató tényezők is: szabványnak való megfelelés, , kompatibilitás, átjárhatóság meglévő rendszerekkel, jövőállóság (bővíthetőség, hosszú távú támogatottság), karbantartási igény...

Mindezeken túl van még egy tényező, amely az előző szempontokat is magában foglalja, akár felül is írhatja és sokszor még annál is fontosabb, hogy mekkora beruházási költséget képvisel egy ilyen rendszer.

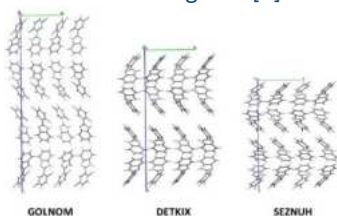
Előadásunkban ezen tényező tükrében mutatunk be néhány megoldást, mely hatékonyan támogathatja a kutatók / laboratóriumi munkatársak munkáját.

Mit nevezünk izostrukturalitásnak? Definíció: kérdések és kételyek

Bombicz Petra

*HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont, Szerkezetkutató Központ,
Kémiai Kristallográfia Kutatólaboratórium*

Az izostrukturalitás vizsgálata a szoros illeszkedés elvének mélyebb megértéséhez, a kristálmérnöki munka képességének növeléséhez járul hozzá. A kristályrács kis molekulás változásokat tolerálni tud egy határon belül. A molekulák kristályban való elrendeződésében apró változtatásokat hajthatunk végre kis kémiai módosításokkal, hogy finoman hangoljuk a szerkezeti és makroszkópikus tulajdonságokat, megtartva a térbeli követelmények és az elektrosztatikus kölcsönhatások kényes egyensúlyát és vele az izostrukturalitást (1. ábra) [1]. Ugyanakkor az izostrukturalitás definíciója nem egyértelmű több kérdésben. Az összehasonlított szerkezetekben egyezniük kell a sztöchiometriának, Z' értéknek, a szimmetria elemeknek, a tércsoportnak? Mivel ez nem nyilvánvaló a definícióban, a tanulmányok, ill. az izostrukturalitást számoló programok maguk határozzák meg ezeket a szempontokat, nem egységesek ebben a kérdésben. Az izostrukturalis kristályok különbözőségének megengedett mértéke sem eldöntött. Szükséges ennek számszerű meghatározása? A definíció nem mond semmit a szupramolekulás elrendeződés hasonlóságáról. Ennek is kritériumként kellene szerepelnie? Az izostrukturalitás definícióját felül kell vizsgálni a szimmetriák, a szerkezeti eltérések mértéke és a szupramolekulás kölcsönhatások egyezőségének szempontjaiból. A felvetésünket az IUCr elfogadta [2].



1. ábra Ezek a szerkezetek izostrukturalisak? Mindhárom benzimidazol származék Pbca tércsoportban kristályosodik, erős N-H...N hidrogénkötések szervezik láncokká a molekulákat. A GOLNOM rácsában a halogén... π kölcsönhatások a meghatározóak, a SEZNUH kristályban a halogén...halogén kölcsönhatások irányítják az elrendeződést, a DETKIX esetében mindkét kölcsönhatás felelős a szoros illeszkedésért.

Hivatkozások:

- [1] Bombicz, P.; May, N.V.; Fegyverneki, D.; Saranchimeg, A.; Bereczki L., CrystEngComm, 2020, 22, 7193-7203.
- [2] Bombicz, P., IUCrJ, 2024, 1, 3-6.

Köszönetnyilvánítás: Az NKFIH OTKA K124544 és KH129588 projektek támogatták kutatásunkat..

Crystallizing different polymorph and hydrate forms and monitoring those processes with in-situ Raman, in-situ microscope and in-situ IR spectroscopy

Kimo Leppänen, Keith Racman

*aMettler-Toledo GmbH, SBU AutoChem, 8603 Schwerzenbach, Heuwinkelstrasse 3
, CH-8606 Nänikon, Switzerland*

Variations in crystal structure are typical challenges in the crystallization processes. Therefore in-situ monitoring have become important as the original reason for those changes might take lot of time if not being able to position the moment when something started to change to the direction of not wanted process. 1,2 Mettler-Toledo React-Raman 802L, Easy Viewer 100 and React-IR 702L systems are capable to monitor those processes as in-situ measurement devices with high sensitivity and selectivity and with lot of 2- and 3-dimensional data handling tools. Crystallizations are monitored at the time when it happens.

This presentation will highlight how React-Raman, Easy Viewer and React-IR data will monitor hydrate and polymorph changes in the crystallization processes. React-Raman detect different lattice structures in different wavelengths. Easy Viewer provides imaging evidence of different morphology structures and additionally monitores size distribution changes when those hydrate and morphology changes happen. React-IR monitores linearry the yield changes of Active Product Incredient (API) from liquid to crystal form over the crystallization period. We show how React-Raman prosesses trends of didifferent morphologies and how EasyViewer adds images to those polymorphs (Figure 1). This comination provides concrete understanding as then there is Raman trend data with images of different polymorphs will fingerprint crystall lattice changes in different cooling rates. Additionally EasyViewer distributions, EasyViewer size trends give comprehensive fingerprint of what kind of crystal lattice structures are produced in the crystallization processes. In this process polymorph formation was affected by different cooling rates, i.e. different cooling rates gave different polymorphs.

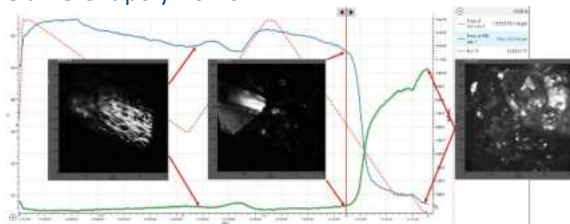


Figure 1: React-Raman trends with Easy Viewer images during polymorph change.

Another polymorphy example is related to either needle type crystals or other types of crystals which are indicated by different Raman shifts dependent on what polymorphy forms are present. Enclosed image (Figure 2) illustrates Raman trends together with the images of Easy Viewer. This process highlights that when the

needle form started then to form then also Raman peak at 422 cm^{-1} started to increase. Image #3 shows starting point of needle forming process and image #4 shows the end of the process. In this process we added antisolvent at the beginning relatively fast which immediately (even before cooling period) produced needle crystal form. However, with more gently antisolvent addition we were able to form other polymorphy form.

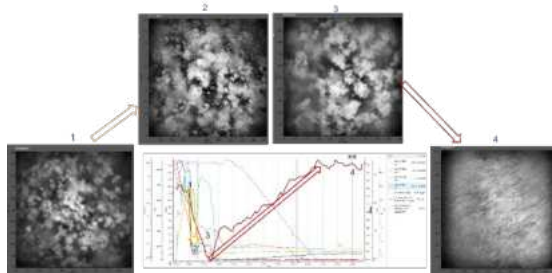


Figure 2: React-Raman trends changes with EasyViewer images during polymorphy changes.

Example three will fingerprint how hydrate form will change when water was added non water liquid suspension early before or when water was added to the system just before cooling the sample (Figure 3). Characteristic information was collected by React-Raman where peak was splitting to two other peaks. EasyViewer images and distribution changes were also monitored.

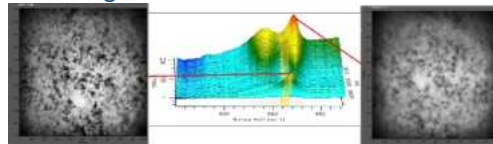


Figure 3: MSC Scatter corrected 3-D spectra of the hydrate process with morphology images of EasyViewer before and after cooling

References

- (1) Levente L. Simon et. al. Assessment of Recent Process Analytical Technology (PAT) Trends: A Multiauthor Review, Org. Process Res. Dev. 2015, 19, 1, 3–62, 2015
- (2) Jianxin Zhang et. al. Process monitoring of cobalt carbonate precipitation by reactions between cobalt sulfate and sodium carbonate solutions to control product morphology and purity, Hydrometallurgy Volume 224, 2024, 106232

Hatóanyag-tartalom növelésének lehetőségei gyógyszerészeti szálak fejlesztésekor

Szabó Edina, Szász Adrienn, Harashti Anna, Nagy Zsombor Kristóf, Marosi György

*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és
Technológia Tanszék*

A kutatás-fejlesztésben lévő hatóanyagok közel 75%-a rossz vízoldhatósággal jellemezhető, így a gyógyszeripar egyik nagy kihívása az ilyen gyógyszerjelöltek formulációja. A kioldódás javítására egy ígéretes készítménytechnológiai módszer az elektrosztatikus szálképzés, melynek leggyakrabban alkalmazott típusa az oldószeres, oldatokból kiinduló eljárás. A hatóanyag-tartalmú szálak ilyen módon történő előállításánál azonban limitáló tényező lehet a hatóanyag oldhatósága a különböző oldószerekben. Amennyiben a hatóanyag oldhatósága csekély, úgy csak alacsony hatóanyag-tartalmú szálak állíthatók elő, melyek további formulációja túlságosan nagy végső gyógyszerformát eredményezhet. A betegegyüttműködés javítására ezért célszerű olyan gyógyszerészeti szálakat fejleszteni, melyek nagy hatóanyag-tartalommal jellemezhetők, így kisebb, könnyebben bevehető végeredmék állítható elő belőlük. A hatóanyag-tartalom növelésével azonban az elektrosztatikus szálképzéssel kialakított amorf forma stabilitása csökkenhet, mely a kioldódás csökkenéséhez vezethet.

Kutatómunkánk célja ezért az volt, hogy olyan nagy hatóanyag-tartalmú gyógyszerészeti szálakat állítsunk elő, melyekből a hatóanyag kioldódása is megfelelő. Kísérleteinkhez spironolaktont használtunk modell hatóanyagként és poli(vinil-pirrolidon-ko-vinil-acetátot) polimer mátrixként. Előkísérleteinkben szisztematikusan növeltük a hatóanyag-tartalmat és polarizációs fénymikroszkóppal, valamint Raman-térképezéssel vizsgáltuk a mintákban esetlegesen megjelenő kristályos nyomokat. Ezt követően elvégeztük a kioldódási teszteket, melyek eredményei rávilágítottak arra, hogy a hatóanyag-tartalom növelésével a kioldódás csökkent. A nagyobb hatóanyag-tartalom elérése érdekében a kutatómunka folytatásában a szálak összetételét hidroxipropil-metil-cellulózzal bővítettük, melynek segítségével sikerült nagy hatóanyag-tartalmú és jó kioldódással jellemezhető szálakat előállítanunk.

A kutatás eredményei rámutattak arra, hogy többkomponensű szálak fejlesztésével növelhető a hatóanyag-tartalom úgy, hogy közben a kioldódás ne csökkenjen. Az ilyen rendszerek fejlesztése pedig új utakat nyithat meg a gyógyszerészeti szálak alkalmazása területén.

A $[\text{Fe}(\text{CO}(\text{NH}_2)_2)_6](\text{NO}_3)_3$ komplex aperiodikus kristályszerkezete

Bereczki Laura^{1,2}, Béres Kende Attila^{2,3}, Kovács Éva⁴, Bényei Attila⁵, Robert Hühn⁶,
Leila Noohinejad⁷, Martin Tolkiehn⁷, Bombicz Petra¹, Kótai László², Toms Rekis⁶

¹Szerkezetkutató Központ, HUN-REN TTK

²Anyag- és Környezetkémiai Intézet, HUN-REN TTK

³Hevesy György Kémia Doktori Iskola, ELTE Kémiai Intézet

⁴Szilárdtestfizikai és Optikai Intézet, Wigner FK

⁵Fizikai Kémiai Tanszék, Debreceni Egyetem

⁶Institute for Inorganic and Analytical Chemistry, Goethe-University Frankfurt

⁷PETRA III, Deutsches Elektronen-Synchrotron DESY, Hamburg

A köztudatban a kristályok olyan szilárd anyagok, melyek alkotórészei szabályos rács rácspontjain helyezkednek el, mely a tér mindhárom irányában eltolási szimmetria szerint építhető fel. A kristályos rend a periodikus rácsban való elrendezés szinonimájának is tekinthető. A modern krisztallográfia 1912-ben született meg, mikor Max von Laue elvégezte Nobel-díjas kísérletét, melyben röntgensugarak szóródását figyelte meg kristályokon. Ezzel lehetőség nyílt arra, hogy bepillantást nyerjünk a kristályok belső szerkezetébe. Ennek a felfedezésnek a nyomán alapvetően megváltozott a kristály hivatalos definíciója. Eszerint a definíció szerint azok tekinthetők kristályos anyagnak, amelyek röntgensugárzással kölcsönhatva jól elkülönülő csúcsokból álló szórási képet hoznak létre.

50 évvel később találták az első nem periodikus szerkezetű kristályos anyagokat. A periodikus kristályok röntgenszórásának értelmezése Braggék munkássága nyomán szemléletessé vált (1915-ös fizikai Nobel-díj). Az aperiodikus kristályok esetében azonban nehézséget okozhat annak megértése, hogy hogyan jön létre a diszkrét csúcsokból álló szórási kép periodikus rend hiányában. Az aperiodikus kristályok közé tartoznak a kvázikristályok (Daniel Shechtman, 2011-es kémiai Nobel-díj), és az inkommenzurábilisan modulált kristályok. A moduláció ebben az esetben az alap szerkezet periodikus deformációját jelenti. Ha a moduláció hullámhossza nem a kristály rácsállandójának többszöröse, akkor beszélünk inkommenzurábilisan modulált kristályszerkezetéről.

Előadásomban a $[\text{Fe}(\text{CO}(\text{NH}_2)_2)_6](\text{NO}_3)_3$ komplex inkommenzurábilisan modulált kristályszerkezetét fogom ismertetni. A $[\text{Fe}(\text{CO}(\text{NH}_2)_2)_6](\text{NO}_3)_3$ monoklin kristályrendszerben, a $\text{C2/c}(\alpha\gamma)00$ négy dimenziós szupertércecsoporthoz tartozó kristályosodik, az elemi cella paraméterei a következők: $a = 11,1488(3) \text{ \AA}$, $b = 18,6853(9) \text{ \AA}$, $c = 12,214(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 112,315(4)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2353,9(2) \text{ \AA}^3$, modulációs vektor $q = (-0,7692; 0; 0,9505)$.

Mesterséges neurális hálózatok alkalmazása és értelmezése egy gyógyszeripari tablettázási folyamatban a Pharma 4.0 szellemében

Barbara Honti, Attila Farkas, Zsombor Kristóf Nagy, Hajnalka Pataki, Brigitta Nagy

Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, BME

Az Ipar 4.0 hatására a gyógyszeripar alapvető átalakuláson megy keresztül, melyben a termékek folyamatosan növekvő költségei miatt a gyógyszeriparnak számos kihívással kell szembenéznie. Ezek között kiemelkedő fontosságú az adatalapú döntéshozatal pontos és hatékony alkalmazása a mindenkori versenyképesség megőrzése érdekében.

Ennek megfelelően a jelenlegi munkánkban három különböző mesterséges neurális hálózatot fejlesztettünk, melyet egy valódi, nyílt hozzáférésű gyógyszeripari tablettázási folyamat adatkészletén teszteltünk. Először, a többrétegű perceptron (MLP) modellt alkalmaztuk a teljes tablettázási veszteség leírására, 20 alapanyag-tulajdonság és 25 folyamatparaméterekből származtatott statisztikai leíró alapján (pl.: tablettázási sebesség, kompressziós erő).

A gyártási folyamat során keletkező kumulatív tablettaveszteséget - a nyersanyag tulajdonságok mellett - 10 folyamatparaméter idősorainak felhasználásával becsültük hosszú rövid távú memória (LSTM) és kétirányú LSTM (biLSTM) rekurrens neurális hálózatokkal. A legjobbnak bizonyuló LSTM modellel előre jelezhető volt a tablettaveszteség, lehetővé téve a selejtmegelőző beavatkozásokat. Eredményeink alapján a rekurrens neurális hálózatok képesek megjósolni a hibás tabletták számának alakulását, a legjobb modell 1096 és 2174 [tabletta] tanító és teszt RMSE értékeket eredményezett. Az alkalmazott mesterséges neurális hálózatokhoz interpretálási módszereket javasoltunk a folyamat és a modellek könnyebb értelmezhetőségének, valamint a döntéstámogató rendszerek és irányítási stratégiák támogatására. Az interpretálási módszerek a leginkább befolyásoló anyagi jellemzők és folyamatparaméterek azonosításával hozzájárulnak a folyamat mélyebb megértéséhez. A kifejlesztett módszertan különböző kritikus minőségi attribútumokra (CMAs) is alkalmazható számos egyéb gyógyszeripari területen, ezáltal segítve a Pharma 4.0 koncepció gyakorlati megvalósítását.

Ibuprofén vízdékonyságának és aerodinamikai tulajdonságainak javítása ciklodextrin-alapú fémorganikus hordozók alkalmazásával

Motzwickler-Németh Anett¹, Party Petra¹, Csóka Ildikó¹, Ambrus Rita¹

¹Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Szegedi Tudományegyetem

²Department of Drug Sciences, University of Pavia, Italy

A ciklodextrin-alapú fémorganikus vázak (CD-MOF-ok) nagy porozitású, üreges szerkezetű koordinációs vegyületek, amelyek alkálifém-kationok valamint ciklodextrinek révén alakulnak ki. A gyógyszerkészítményekben lévő inhalációs hordozókhoz viszonyítva a homogén nanopórusos szerkezetük következtében kiváló aerodinamikai jellemzőkkel bírnak, vagyis potenciális hordozók lehetnek rossz vízdékonyságú hatóanyagok pulmonális beviteli céljára. Előállításukra leggyakrabban használatos metódus napjainkban is a gőzdiffúzió, mely időigényes, továbbá alacsony termékhozamot biztosít. Habár az irodalom szerint gyakori a fagyasztva szárítás alkalmazása utolsó, aktiválási lépésként, egyetlen szakirodalmat sem találtunk ami a fagyasztva szárítást a komplexek előállítására használta volna.

Célul tűztük ki egy egyszerű, egylépéses, fagyasztva szárításon alapuló metódus használatát a ciklodextrin alapú fémorganikus vázak előállítására.

γ -ciklodextrinből, továbbá K^+ ionokból állítottuk elő a γ -CD-MOF-okat a rossz vízdékonyságú Ibuprofén (IBU) modell hatóanyag komplexálására. A kísérletet és az elkészített mintákat a Box Behnen faktoriális kísérletterv szerint végeztük el. Az előállított minták morfológiájának vizsgálatához optikai- és pásztázó elektronmikroszkópot alkalmaztunk. A részecskék méretét lézerdiffrakcióval mértük, valamint differenciális pásztázó kalorimetriával, porröntgen-diffrakcióval és Fourier transzformációs infravörös spektroszkópiával jellemeztük a kapott porokat. A tüdődepozícióra vonatkozó vizsgálatokhoz in vitro Andersen Cascade impaktort alkalmaztunk.

A mérések eredményei alapján kijelenthetjük, hogy fagyasztva szárítást alkalmazva szimplán egy lépésben is sikerült kialakítani a γ CD-MOF/IBU komplexet. A szerves oldószert tartalmazó mintákból előállított részecskék szerkezete a szakirodalomból jól ismert köbös elrendezést mutatta. Az ígéretesnek tűnő minták a köbös mellett szférikus alakkal jellemezhetők, 3-10 μ m közötti átlagos részecskeátmérővel. Ezekben a preformulációkban az IBU oldhatóságát vízben 55 mg/ml-re sikerült növelni. A kiválasztott minták in vitro kioldási vizsgálatával igazoltuk, hogy az IBU 100 %-a 5 perc elteltével felszabadult. A minták MMAD (aerodinamikai átmérő) és FPF (finom részecske frakció) értékei ígéretesnek tűnnek. A kapott γ -CD-MOF/IBU komplexek alkalmasak lehetnek az IBU pulmonális úton történő bejuttatására.

Támogató: NKFI OTKA K_146148 projekt

Hatóanyag indukciós idő változásának és oldószerközvetített polimorf-átalakulásának vizsgálata kristályosítási segédanyag jelenlétében

Stoffán György Nimród, Lőrincz Zsolt, Marosi György, Pataki Hajnalka

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

A gyógyszerhatóanyagok kristályosítása kiemelten fontos lépés a késztermékek gyártása során, mivel meghatározzák a hatóanyag morfológiai tulajdonságait (szemcseméret, és -eloszlás, habitus), polimorfiját, tisztaságát így a szükséges formulációs lépések minőségét és számát is. A keletkező kristályok minőségét a választott technológián túl a folyamatparaméter értékek és egyéb tényezők is befolyásolhatják. A gyakorlatban kevésbé alkalmazott segédanyagok kristályosításban a kristályosító elegyhez célzottan adnak valamilyen formulációs segédanyagot, amely a folyamat kinetikájának módosításával a kristályos termék fizikai tulajdonságait is kedvezően befolyásolhatja. Ebből adódóan hatással lehet olyan folyamatjellemzőkre, mint a kristályosítás indukciós ideje (IT) vagy az oldószerközvetített polimorf-átalakulás (SMPT) sebessége is. Segédanyagok kristályosítási technológiák precíz tervezésekor mind két jelenség ismerete és kontrollálása fontos tényező, a segédanyag morfológiamódosító hatásának optimális kihasználása végett, tekintettel annak oldhatóságot növelő vagy oldatstabilizáló hatására is.

Munkánk során a famotidin (FMT) hatóanyag és poli(vinil-pirrolidon) (PVP) segédanyagok rendszeren vizsgáltuk egyes folyamatparaméterek (hőmérséklet, FMT koncentráció és oltókristály jelenléte, PVP mennyiség, szuszpenzió sűrűség) hatását az indukciós idő megváltozására és a SMPT folyamatára nézve. Míg az alkalmazott segédanyag már 0,5 m/m% mennyiségben is előidézte a FMT termodinamikailag stabil Form A polimorfjának szelektív keletkezését, az egyes folyamatparaméterekkel együttesen lényegesen megnövelte az IT-t. A FMT SMPT-át elsősorban az alkalmazott hőmérséklet megnövelése, valamint a szuszpenzió sűrűségének csökkentése segítette elő, ezzel szemben a polimer segédanyag jelenléte meggátolta a folyamat lejátszódását. A két folyamat jobb megértése hasznosnak bizonyulhat mind a segédanyagok jelenlétében végzett kristályosítások mélyebb megértésében, mind az egyéb formulációs lépések folyamatparamétereinek helyes megválasztásában.

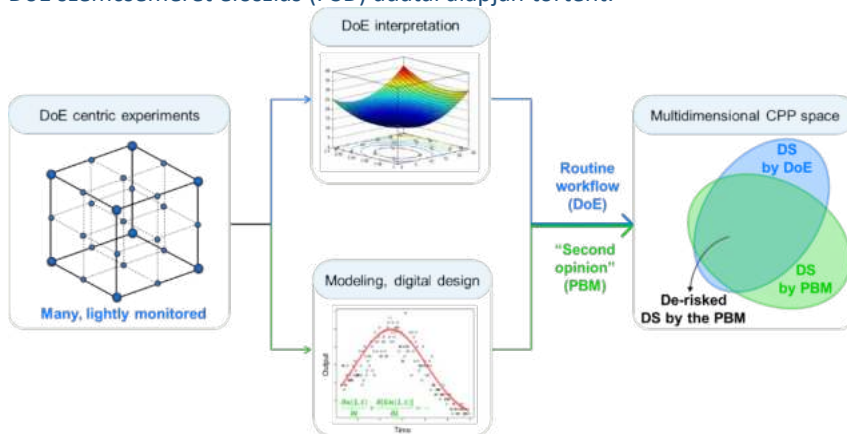
Digitális megoldások alkalmazása az eljárásfejlesztés, illetve méretnövelés során: egy példa az iparból

Borsos Ákos¹, Hámori Csaba¹, Szilágyi Emőke¹, Spaits András¹, Farkas Ferenc¹, Százdi Lázsló¹, Kátainé Fadgyas Katalin¹, Volk Balázs¹, Szilágyi Botond²

¹ Egis Gyógyszergyár Zrt.

² Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

A digitális technikák elterjedése ellenére a szigorú szabályozásoknak megfelelő gyógyszeripari kristályosítási tervezés és méretnövelés továbbra is a kísérletek tervezésén (DoE) alapul. A fejlesztési korlátok miatt (idő, erőforrások) a tervezési tér (DS) meghatározása mindig tartalmaz bizonytalanságokat. Ebben a munkában a folyamatmodellezést hívjuk a fejlesztés hatékonyságának növelése és gyorsítása érdekében: a DoE kísérleteit felhasználva egy alkalmazásvezérelt modell kalibrálására, pontosságának számszerűsítésére, valamint – a DoE statisztikai értelmezésével párhuzamosan – a folyamat tervezésére. Mind a DoE, mind a modellalapú DS-meghatározás munkafolyamat-specifikus feltételezéseket, egyszerűsítéseket és hibákat tartalmaz, de a független eredmények közötti átfedés megbízhatóbb DS-nek tekinthető. A munka során egy kereskedelmi hatóanyag (API) betáplálásos szakaszos kisózásos kristályosításának tervezésén keresztül mutatjuk be a folyamatot. A modell identifikálás egy kisméretű reaktorból (0,25 L) és egy gyártásból (kb. 4000 L) származó DoE szemcseméret eloszlás (PSD) adatai alapján történt.



Folyamatos Üzemű MSMPR Kristályosítók Nem-lineáris Modell Prediktív (nMPC) és Szétcsatoló Szabályozójának (DPID) Modell Alapú Tervezése

Balogh László

Pannon Egyetem, Folyamatmérnöki Intézeti Tanszék

Az egyre növekvő igényeknek és a technológia fejlődésének megfelelően a gyógyszeripar is várhatóan a folyamatos üzemű technológiák irányába fog elmozdulni. Ezzel párhuzamosan az elmúlt időben íródott irányítás technikával foglalkozó összefoglaló művek a fehér doboz modellek elterjedését jósolják a szabályozók terén. Ennek a két várható fejlődési iránynak a kereszteződésével foglalkozik ez a munka. Először a vizsgálataink során egy folyamatos üzemű kristályosító berendezés modellezésével foglalkoztunk, melyben törés és aggregáció mentes rendszert írtunk le. A matematikai modell megoldását momentumok módszerével végeztük, mely jelen rendszerre zárt megoldást ad, valamint a megoldás ideje a használható egyéb megoldómódszerek közül a legrövidebb, így könnyen alkalmazható az MPC-ben. Beavatkozóknak a két, az iparban is könnyen használható beavatkozót választottuk úgy mint az anyalúg, és a hűtővíz térfogatáramát. Az irányított jellemzők a kristályméret várható értéke, valamint a kristályos termék kihozatala. A nem-lineáris MPC a berendezés modelljéből, valamint egy szélsőérték kereső algoritmusból áll. A felírt optimalizációs probléma megoldása olyan beavatkozó szekvencia, mely a kristályosítót az alapjelnek megfelelő állapotba juttatja. Ezzel szemben a DPID esetében mivel mindkét beavatkozó hat mindkét kimenetre, egy szétcsatoló tagot kell a szabályozókörbe illeszteni, mellyel a beavatkozók kereszthatásai eliminálhatók. A vizsgálatok során a két szabályozó algoritmus összehasonlítását végeztük, részint pontosság, részint alkalmazhatóság és bővíthetőség szempontjából. Az előzetes vizsgálatok során arra jutottunk, hogy az MPC bonyolultabb és nagyobb erőforrást igénylő algoritmus, azonban bővítése és átstrukturálása egyszerűbb, mint a PID szabályozó esetén. Pontosságát és robusztusságát tekintve viszont a klasszikus szétcsatoló szabályzó bizonyult jobbnak.