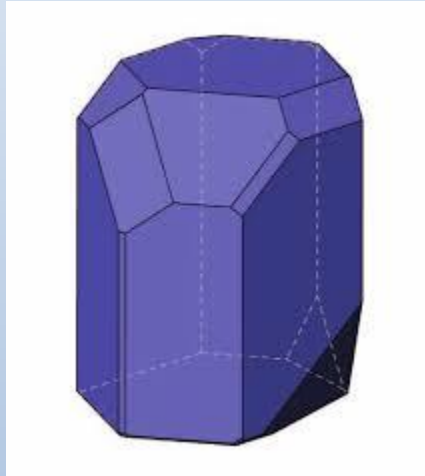


Kristályosítás és a polimorfia gyógyszertechológiai jelentősége

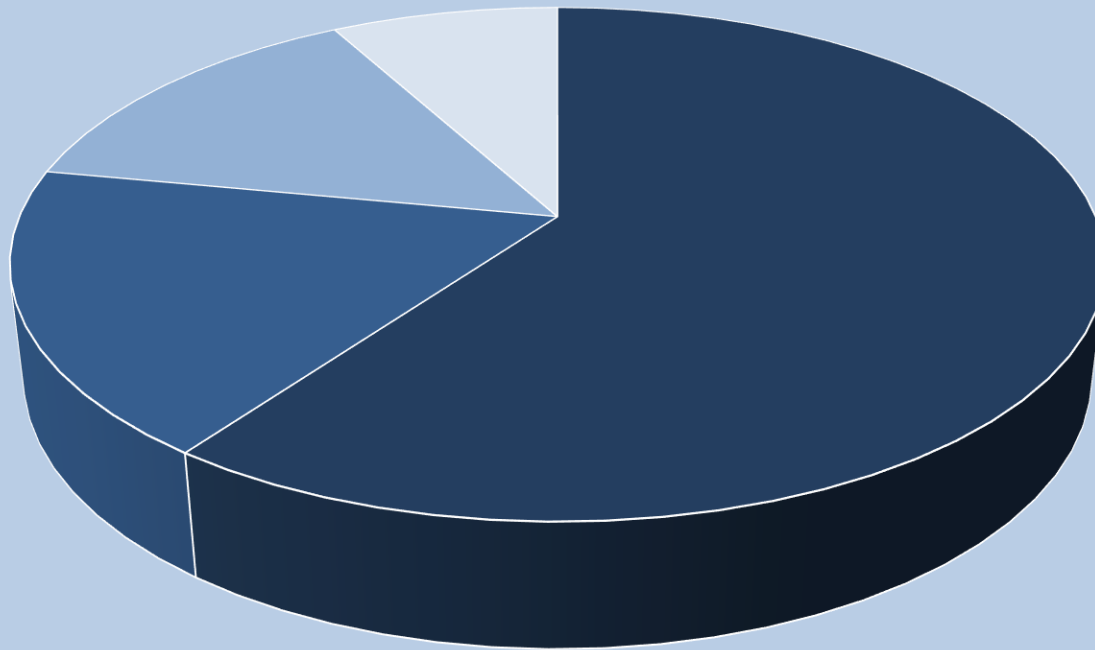


Dr. Széchenyi Aleksandar

Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszertudományi Kar

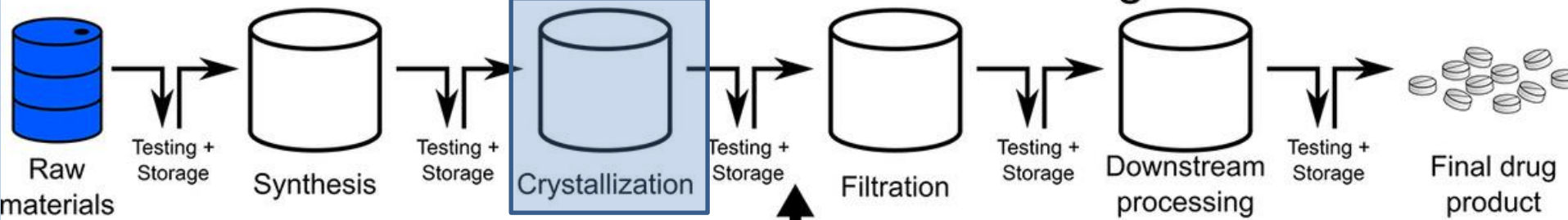
Gyógyszertechológiai és Biofarmáciai Intézet

Gyógyszerformák piaci részesedése

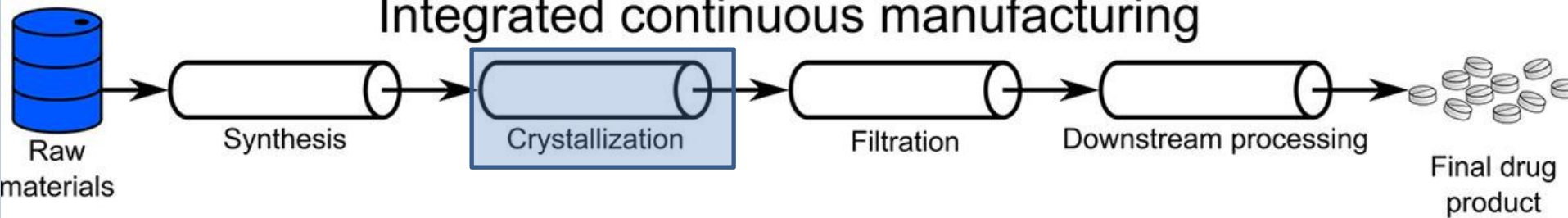


■ Szilárd ■ Félszilárd és folyékony ■ Injektálható ■ Egyéb

Traditional batch manufacturing



Integrated continuous manufacturing



✓ **More flexible**

✓ **Reduced factory footprint**

✓ **More robust**

✓ **Higher level of quality assurance**

✓ **Safer**

Miért fontos a kristályosítás a gyógyszertechnológiában?

Gyógyszerkészítmény előállításának gyártási paramétereit meghatározott minőségű alap- és segédanyagokra vonatkoznak. Az **eltérő tulajdonságú anyagok** a gyógyszerforma minőségi paraméterein keresztül a **gyógyszer hatásában** is lényeges változásokat okozhatnak.

Az azonos kémiai szerkezetű anyagok eltérő viselkedései rendszerint morfológiai és kristallográfiai okokra vezethetők vissza.

Miért fontos a kristályosítás a gyógyszertechnológiában?

Kristályosítási folyamat **műveleti paramétere**i befolyásolják a kristályok:

- *fizikai* (kristályvíz tartalom, tapadás, méret, morfológia)
- *kémiai* (stabilitás)
- *technológiai* (gördülékenység, tablettázhatóság)
- *biofarmáciai* (oldhatóság, felszívódás) tulajdonságait

Kristályok



Kristályok

Történelmi meghatározás a kristálytan megjelenése előtt

- **Szilárd, lapokkal jól körülhatárolható anyag**

Kristálytani meghatározás

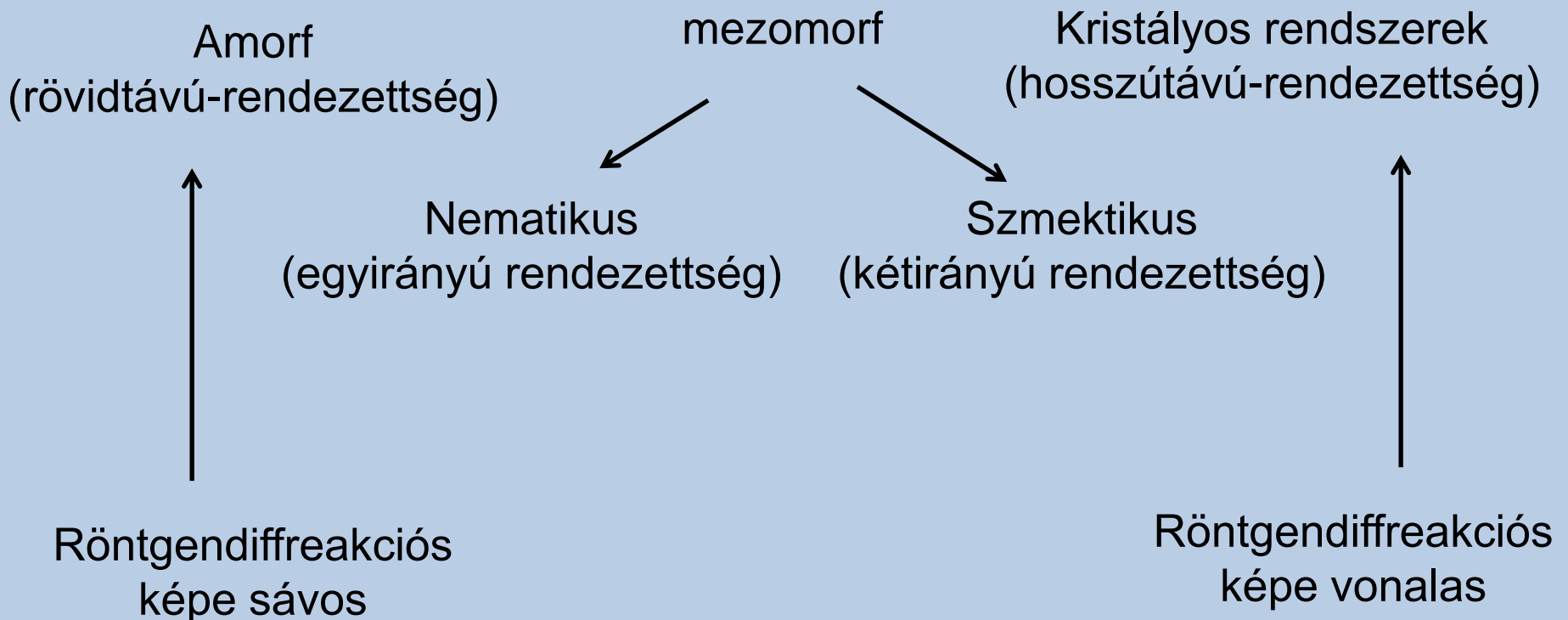
- **Rendszeresen ismétlődő szerkezeti motívumú anyag**

A szigorú meghatározás

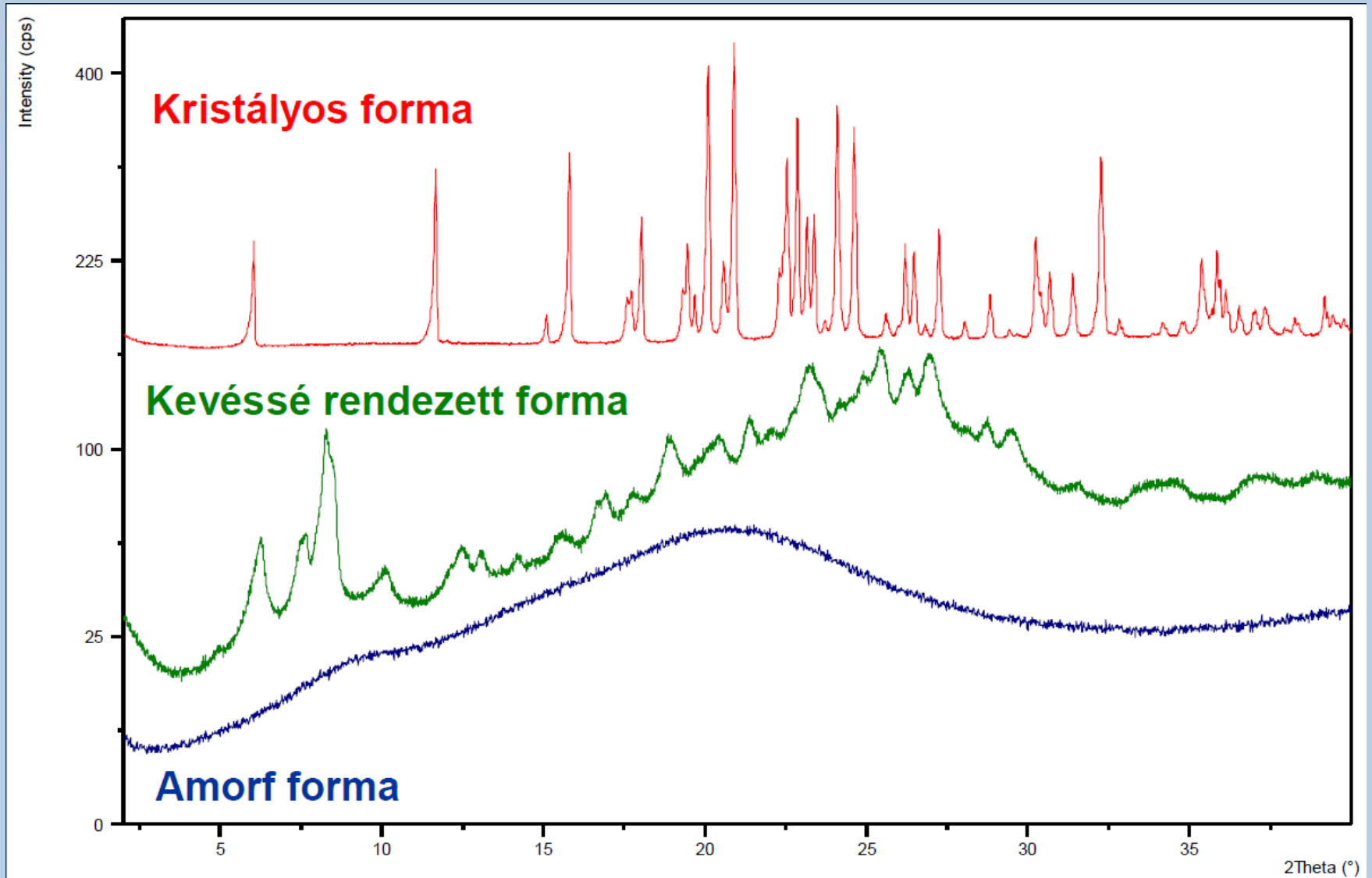
- **Bármely anyag, amely diffrakciós mintázatot ad éles csúcsokkal**

Szilárd anyagok rendezettség mértéke

A tér három irányába mutatott rendezettség alapján a következő csoportosítást tehetjük:



Rendezettség mértéke



Amorf tömeg



Mezomorf



Kristályos



Amorf állapot

Előny:

A fajlagos felületük nagyobb, mint a kristályos rendszereké,
→ ezért gyorsabban oldódnak

A polimorfok számának növelésével az amorf állapot előfordulási valószínűsége nő.

Némely hatóanyag (elsődleges megfigyeléseket antibiotikumok esetében tették - azlocillin) hatásosabb amorf formájában, mint kristályos formában.

Hátrány:

Instabil rendszerek, melyek idővel kristályos formává alakulnak, e folyamat legtöbbször kiszámíthatatlan (csak empirikusan vizsgálható), ezért gyógyszerstabilitási problémákat okozhat. (hatástalanná válhat a készítmény, amennyiben csak az amorf forma rendelkezik terápiásan hasznos hatással)

Amorf állapot

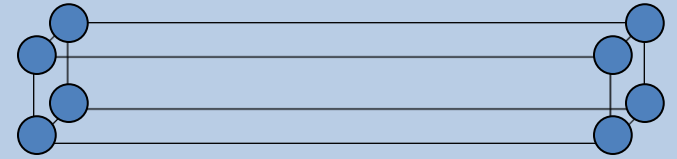
Előállítás:

Ha az anyag olvadékát kellően nagy sebességgel hűtjük, akkor az olvadék amikroszkópos elemeinek nincs kellő idejük, hogy kristályrácsba rendeződjenek.

(a „halmozódás” sebessége nagyobb a „rendeződés” sebességénél)

Másként megfogalmazva az amorf rendszereket, „befagyott rendezetlenségnek” is nevezik.

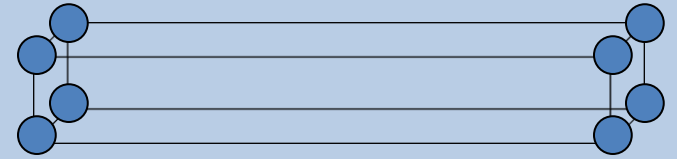
Kristályok



A **kristály** térrács szerkezettel
rendelkező szilárd test, mely egyes
sajátságait tekintve anizotróp,
homogén diszkontinuum.

(olyan diszkontinuális térkitöltésű
anizotróp térrács, melynek külső
megjelenési formája a síklapokkal
határolt mértani test)

Kristályok



Kristálynak olyan szilárd halmazállapotú anyagokat neveznek, amelyekben az *atomok*, *molekulák* vagy *ionok* szabályos rendben, a tér mindhárom irányában ismétlődő minta szerint helyezkednek el, a térrácsot háromdimenziós **elemi cellák** hozzák létre.

Kristályok

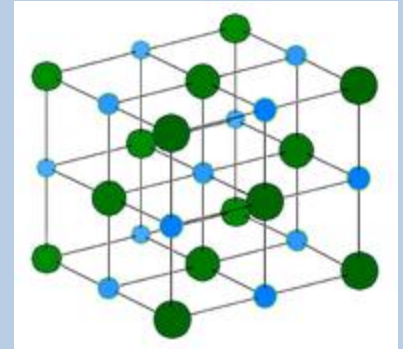
A kristályok három alapvető tulajdonsága:

1. a térrács bármely pontjából kiindulva csak az egymással párhuzamos irányok egyenértékűek, azaz fizikai és kémiai értelemben homogének,
2. anizotrópok, mert a kristályok mindig iránytól függő tulajdonságokat mutatnak (törés, hasadás)
3. diszkontinuitás: a térrácsot felépítő tömegpontok (*atomok, ionok, molekulák*) közt nagy távolság van, tehát a térkitöltés hézagos, megszakadó.

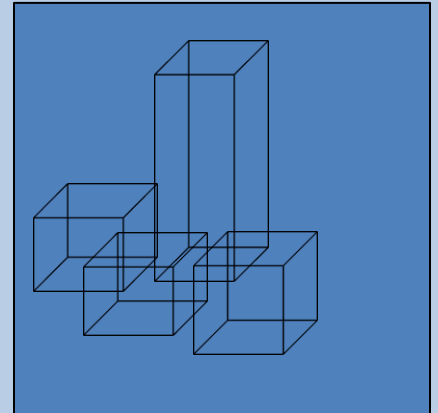
Kristályok felosztása és vizsgálata

Kristályok felosztása

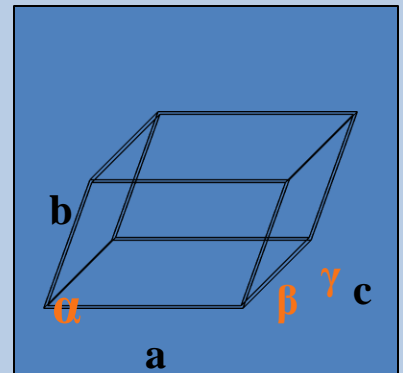
Kémiai kötések alapján



Habitusuk alapján
(mikroszkópos vizsgálat)



Szerkezetük alapján
(Rtg. diffrakció)



Kristályok felosztása

→ Kristályok felosztása kémiai kötések alapján

A kristályos anyagokat a bennük levő részecskék típusával és a részecskék között végbemenő kémiai kötés típusával írhatjuk le.

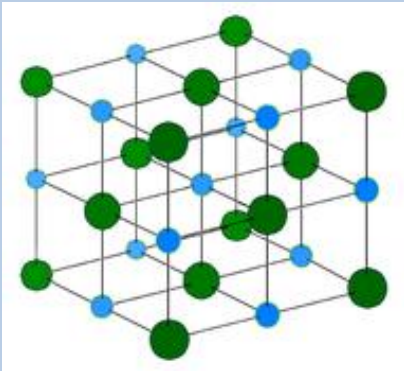
Négyféle kristály létezik:

- (1) ionos
- (2) fémes
- (3) kovalens hálózat
- (4) molekuláris

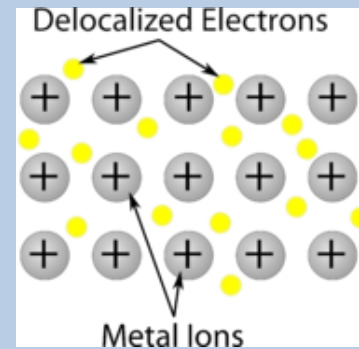
Kristályok felosztása

→ kémiai kötések alapján

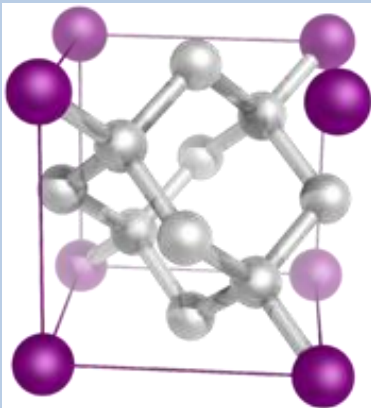
(1) ionos



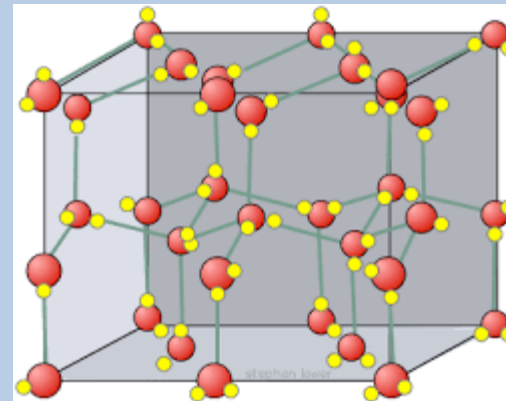
(2) fémes



(3) Kovalens hálózat

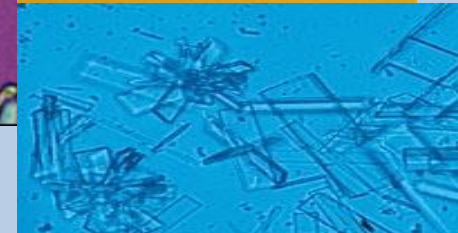
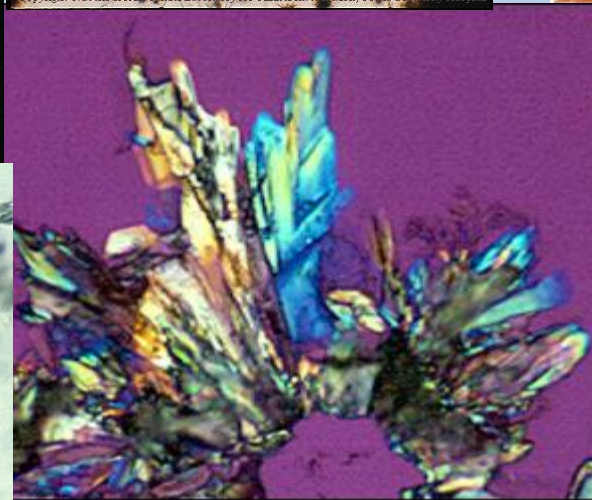
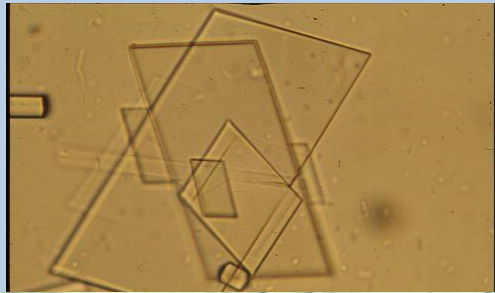
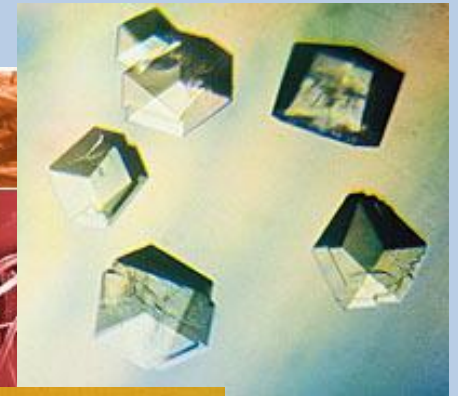
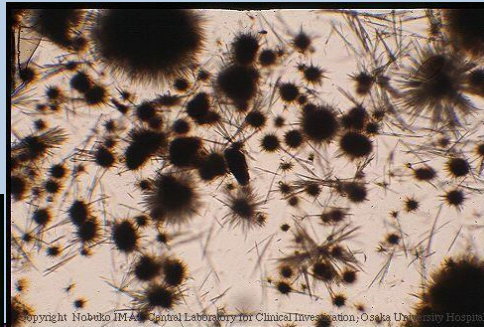


(4) molekuláris



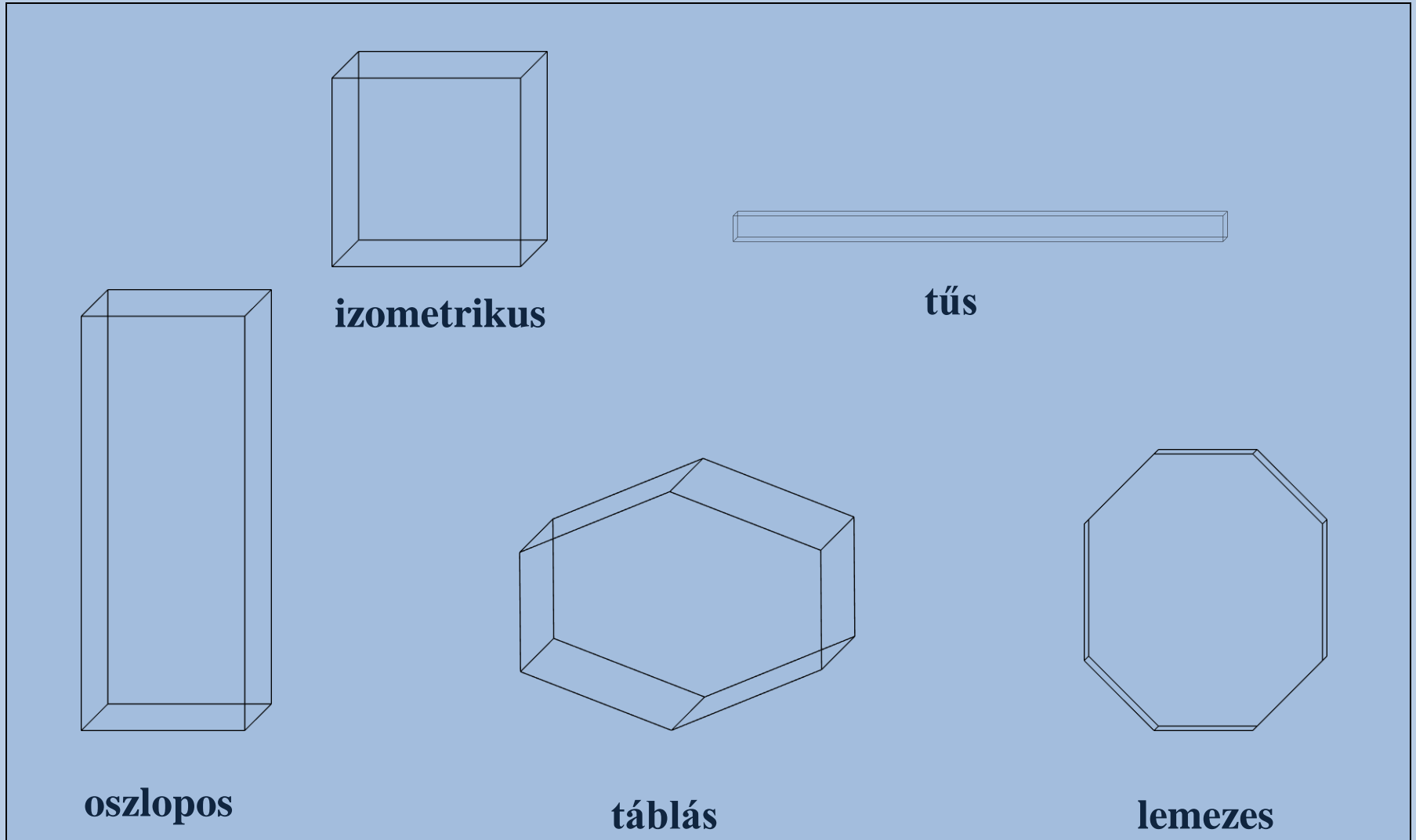
Kristályok felosztása

→ Kristályok felosztása habitusuk alapján



Kristályok felosztása

→ Kristályok felosztása habitusuk alapján



Kristályok felosztása

→ Kristályok felosztása habitusuk alapján

→ Euler szabálya a háromdimenziós poliéderekre

$$l + cs = é + 2$$

l a kristály lapjainak száma

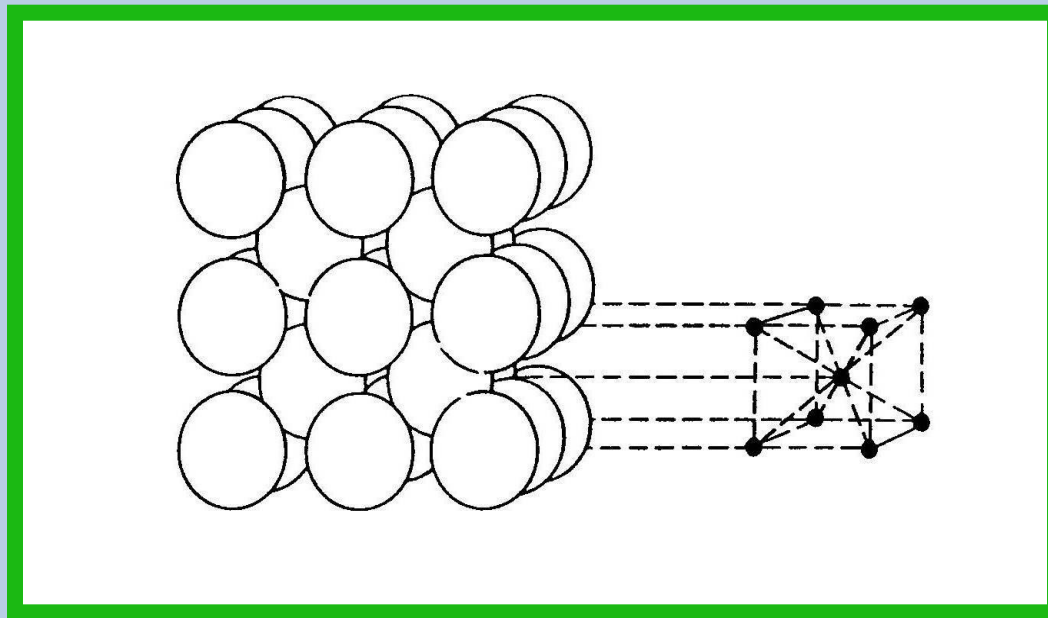
cs a csúcsok száma

$é$ az élek száma

Kristályok felosztása

→ Kristályok felosztása szerkezetük alapján

Az **elemi cella** a kristályrács azon legkisebb része, mely még rendelkezik a teljes térrács tulajdonságaival.



Az elemi cellát a tömegpontok három legrövidebb transzlációs távolságával, az elemi cella élhosszaival (a , b , c), illetve a transzlációs irányok közötti szögekkel (α , β , γ) jellemezzük. Ezeket együttesen rácsállandóknak nevezzük.

Kristályok vizsgálata és felosztása

→ Kristályok felosztása szerkezetük alapján

August Bravais francia matematikus 1849-ben geometriai alapon levezette, hogy amennyiben a térrács felépítésében azonos tömegpontok vesznek részt, úgy éppen **14-féle** elrendeződésű, szimmetriájú elemi cella lehetséges. Ezeket nevezzük :

Bravais-féle elemi celláknak

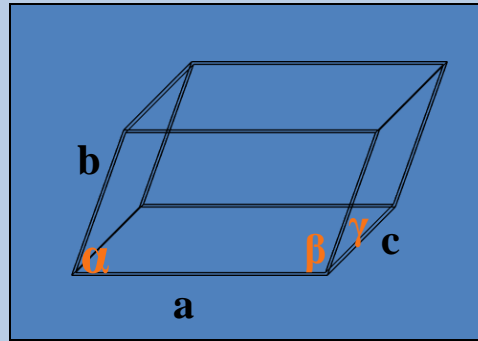
A 14-féle elemi cella közül pedig **hét olyan** van, melyben a tömegpontok csak az elemi cella **csúcsain** helyezkednek el. Ezeket nevezzük **primitív elemi celláknak**.

A hét primitív elemi cella élei határozzák meg nagyság és irány szerint a **hét kristályrendszer** tengelykeresztjét.

Kristályok felosztása

→ Kristályok felosztása szerkezetük alapján

→ A hét kristályrendszer



triklin

$$a \neq b \neq c$$

$$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ \neq 120^\circ$$

monoklin

$$a \neq b \neq c$$

$$\alpha = \gamma = 90^\circ, \beta \neq 90^\circ$$

ortotrombikus

$$a \neq b \neq c$$

$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$$

tetragonális

$$a = b \neq c$$

$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$$

trigonális

$$a = b = c$$

$$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$$

hexagonális

$$a = b \neq c$$

$$\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$$

köbös

$$a = b = c$$

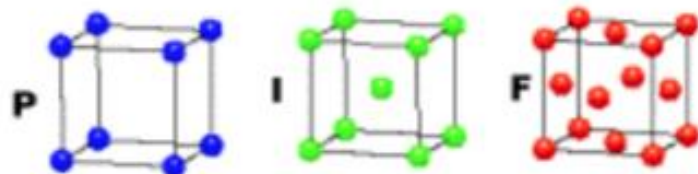
$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$$

Bravais-cellák

köbös

$$a = b = c$$

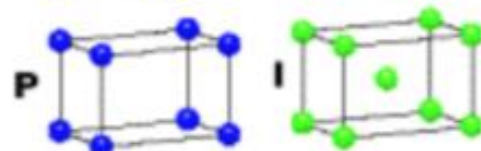
$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$$



tetragonális

$$a = b \neq c$$

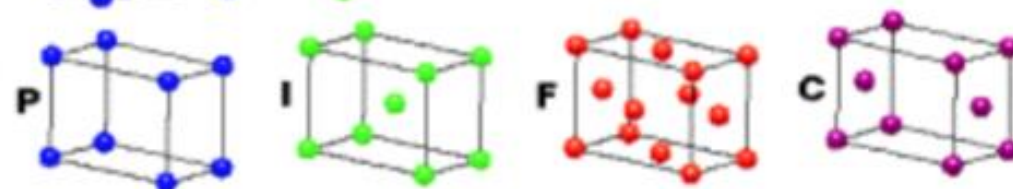
$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$$



ortorombos

$$a \neq b \neq c$$

$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$$

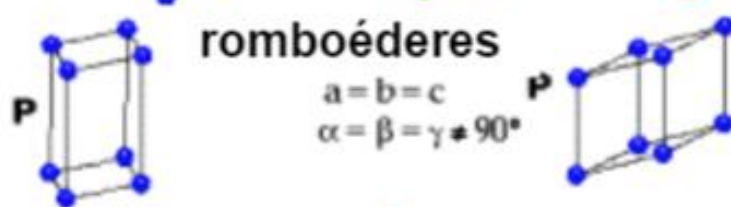


hexagonális

$$a = b \neq c$$

$$\alpha = \beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 120^\circ$$



romboédéres

$$a = b = c$$

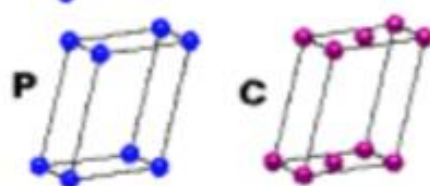
$$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$$

monoklin

$$a \neq b \neq c$$

$$\alpha = \gamma = 90^\circ$$

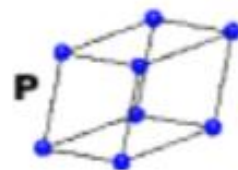
$$\beta \neq 120^\circ$$



triklin

$$a \neq b \neq c$$

$$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$$



4 féle elemi cella:

P: primitív, I: tércentrált,

C: bázislapon centrált,

F: lapcentrált

7 kristályrendszer

→ **14 féle Bravais-cella**

➔ Kristályok felosztása szerkezetük alapján



markazit



pirit

| kémiai összetétel | ásványnév | kristályrendszer | keménység | sűrűség |
|-------------------|---------------|------------------|-----------|---------|
| C | gyémánt | köbös | 10 | 3,52 |
| C | grafit | hexagonális | 1 | 2,23 |
| FeS ₂ | pirit | köbös | 6 | 5,02 |
| FeS ₂ | markazit | rombos | 6 | 4,89 |
| CaCO ₃ | kalcit | trigonális | 3 | 2,71 |
| CaCO ₃ | aragonit | rombos | 3,5 | 2,94 |
| SiO ₂ | α-kvarc | trigonális | 7 | 2,65 |
| SiO ₂ | β-kvarc | hexagonális | 7 | 2,53 |
| SiO ₂ | β-tridimit | hexagonális | 7 | 2,20 |
| SiO ₂ | β-cristobalit | köbös | 7 | 2,20 |
| SiO ₂ | coesit | monoklin | 7,5 | 3,01 |

Kristályosítás

Eljárás, amelynek során egy másik fázisból, jellemzően folyadékból, oldatból vagy olvadékból szilárd kristályok keletkeznek.

Kristályosítás

Mik a kristályosítás lehetőségei?

Kristályosítani lehet:

a.) gázfázisból (deszublimáció)

b.) folyadékfázisból

b.1.) olvadékkristályosítás (egykomponensű rendszer)

b.2.) oldatkristályosítás (két, vagy több komponensű rendszer)

Kristályosítás

Mi a kristályosítás célja?

Szilárd kristályos anyag előállítása, amely megfelelő kristályformával, habitussal, szemcsemérettel, kristályvíz-tartalommal rendelkezik.

A további technológiai feldolgozásnak feltétele a kristályok reprodukálható paramétereit.

Továbbá tisztítás, anyag elválasztás, forma adás.

Kristályosítás

A kristályosítás elve

A kristályosítás két kulcsfolyamata a **gócképződés (nukleáció)** (szilárd szemcsék megjelenése) és a **kristálynövekedés** (hatóanyagmolekulák hozzákapcsolódnak a már meglévő a kristályszemekhez).

A gyakorlatban e folyamatok **egyidejűleg** mennek végbe.

Kristályosítás

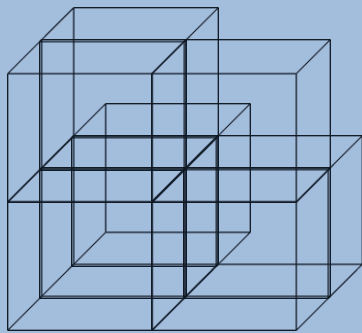
A kristályosítás elve

Gócképződés (nukleáció):

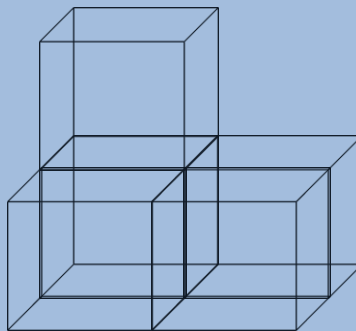
- *elsődleges*:
 - Homogén (teljesen tiszta oldatból, túltelítettség miatt indul meg a gócképződés)
 - Heterogén (szennyezők jelenléte, külső hatás eredménye)
- *másodlagos* (szándékosan oldatba vitt ún. oltókristályok alkalmazása)

Kristályosítás

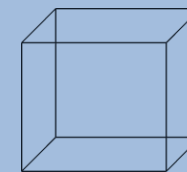
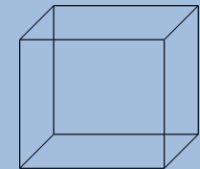
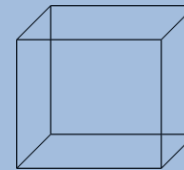
Az elemi cella és a kristály



növekedés



gócképződés és növekedés



gócképződés

Kristályosítás Egyensúlyi oldhatósági görbék

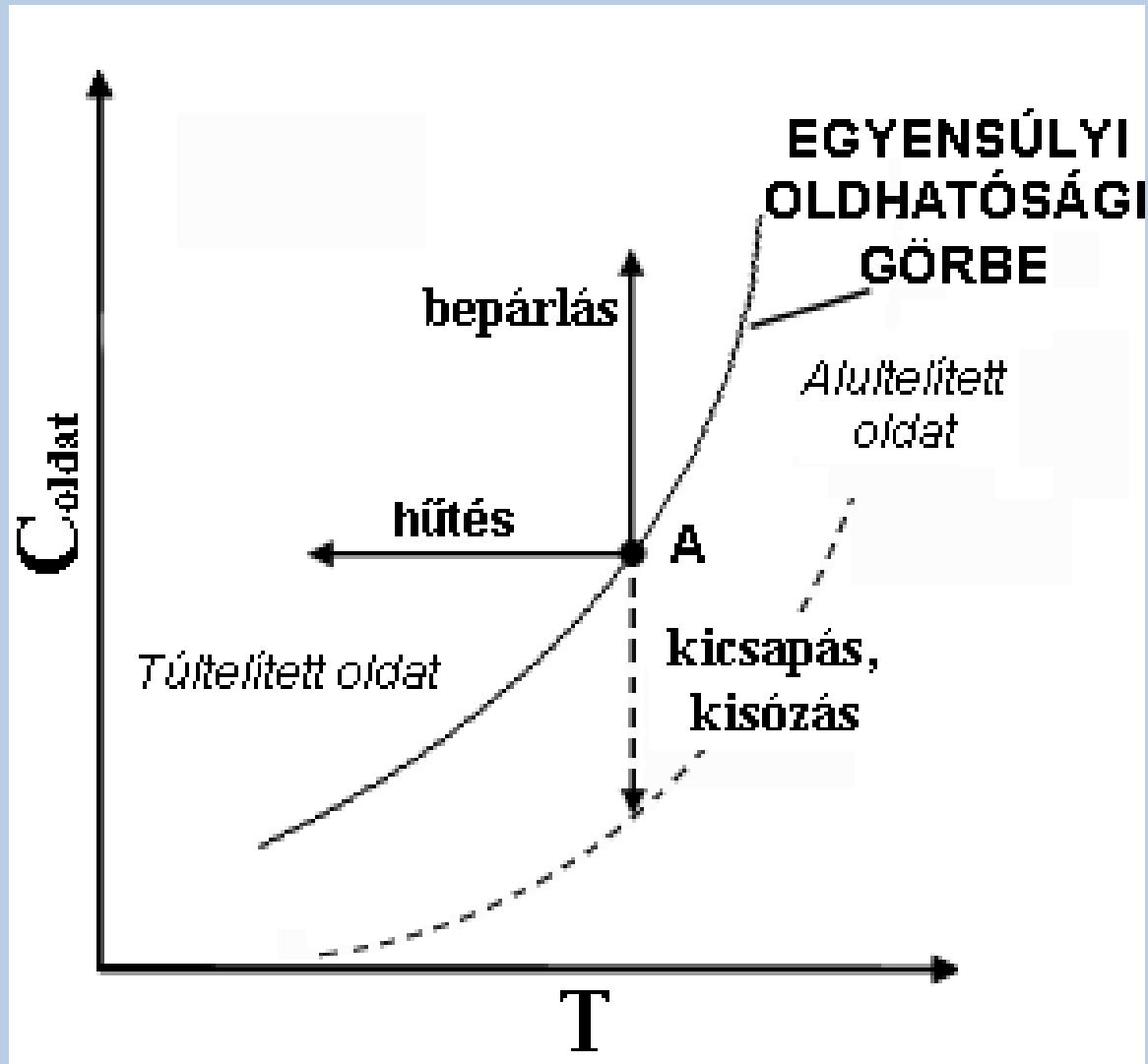
Oldatból történő kristályosításnál a kristályosodás hajtóereje az oldat **túltelítettsége**.

Kristályosodáshoz a telítési koncentrációnál nagyobb koncentráció szükséges.

túltelítés elérhető:

- hűtéssel,*
- bepárlással,*
- oldószercserével (kicsapással)*
- kisózással*

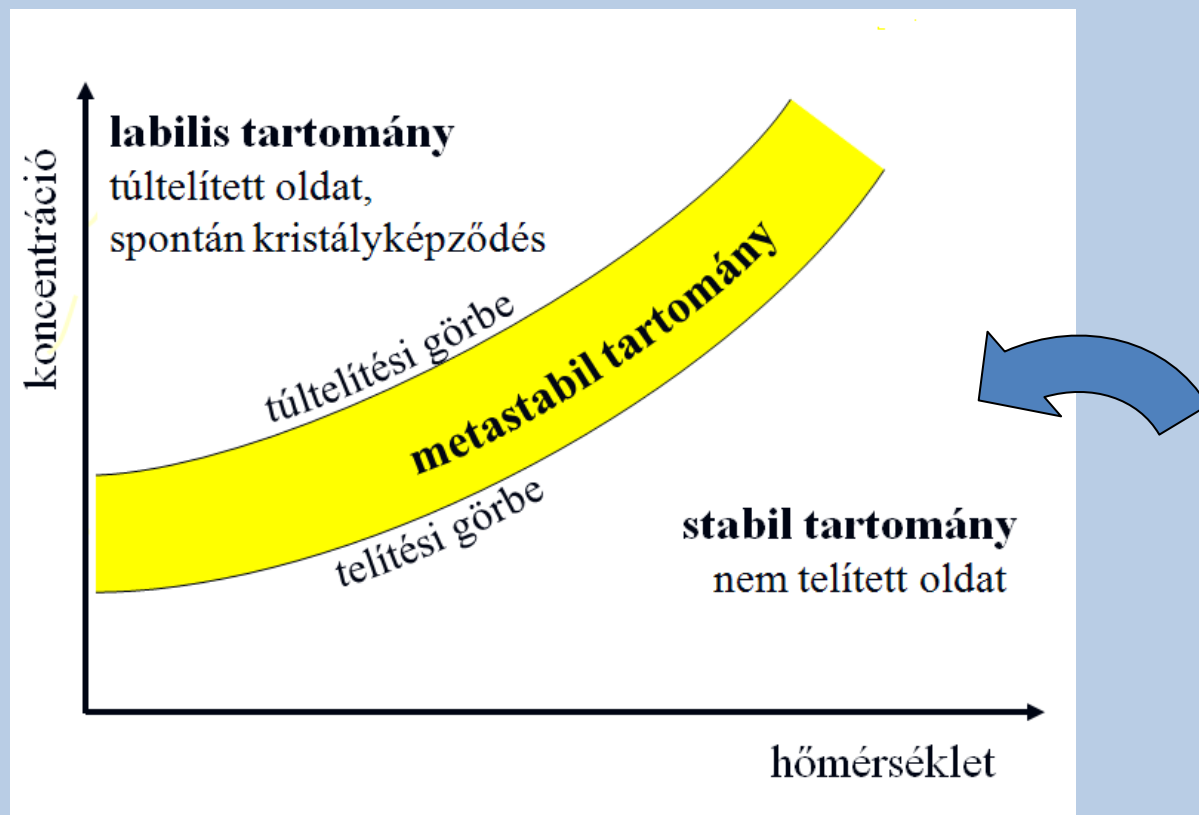
Kristályosítás Egyensúlyi oldhatósági görbék



Kristályosítás Oldhatósági görbe

→ Kristályképződés és hőmérséklet

A stabil tartomány az egyensúlyi oldhatósági görbe alatti, telítetlen oldat területe.



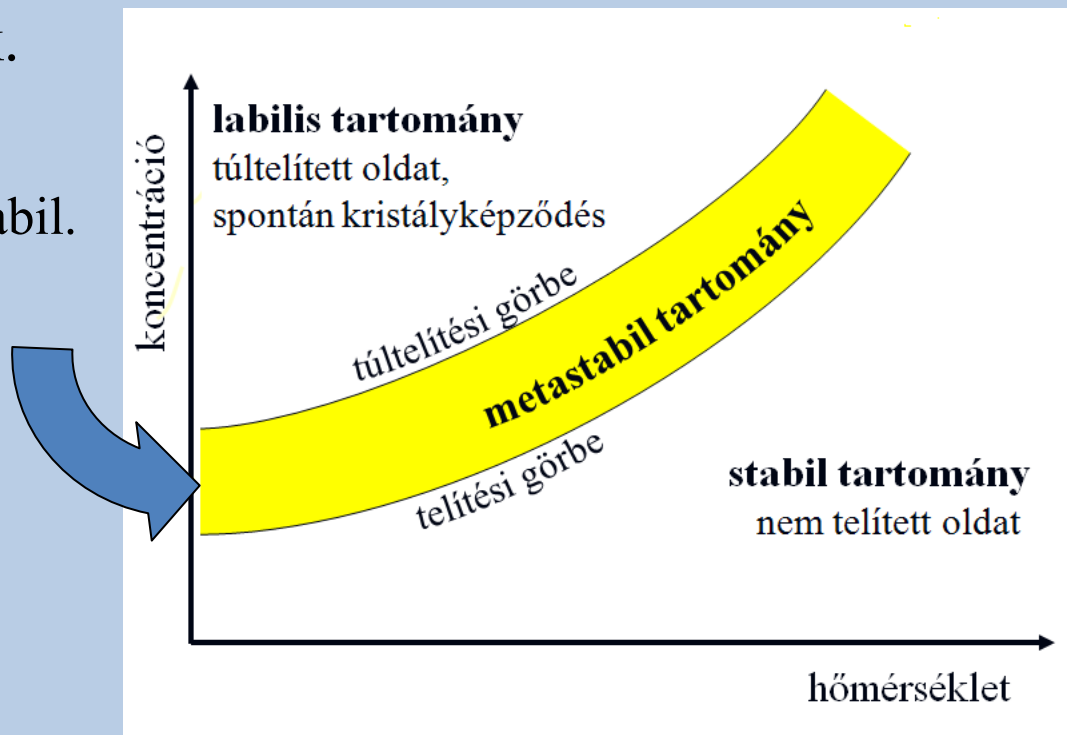
A telítési görbén az oldatban dinamikus egyensúly alakul ki, az időegység alatt keletkező kristályok tömege az oldódó kristályok tömegével.

Kristályosítás Oldhatósági görbe

→ Kristályképződés és hőmérséklet

A metastabil tartományban (Ostwald-Miers terület) a kristály-képződés nem valószínű, de a meglévő szemcsék növekednek.

A túltelített oldat instabil.



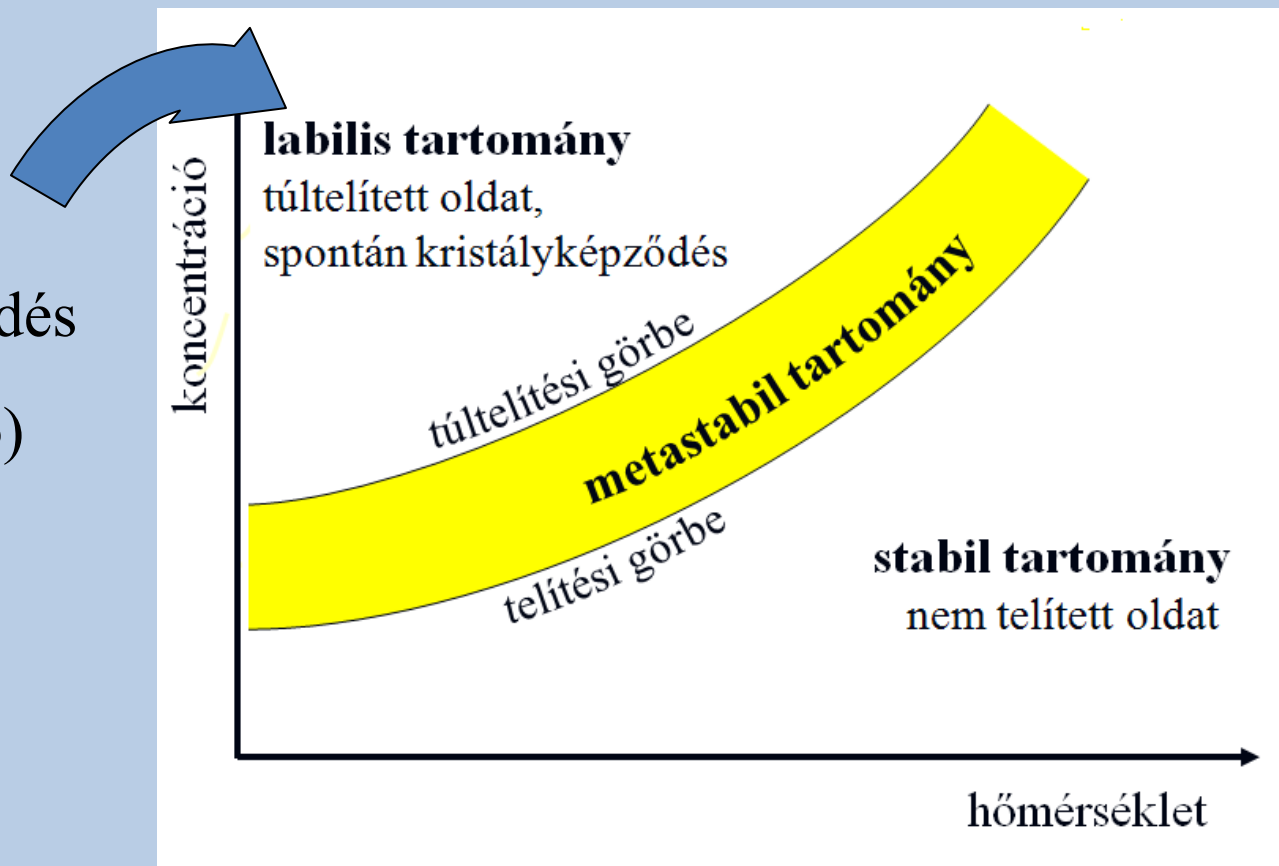
A túltelítési görbe - a labilis és a metastabil tartomány határa - függ a hűtés, a párolgás és a keverési sebességétől.

Kristályosítás Oldhatósági görbe

→ Kristályképződés és hőmérséklet

A **tútelítési** (labilis) tartományban spontán kristályképződés van, a **gócképződés** sebessége hirtelen növekszik.

Gócképződés
(nukleáció)



Kristályosítás Oldhatósági görbe

→ **Kristályosodás sebessége**

Az oldatban időegység alatt képződő **gócok mennyisége** és a meglévő kristályok **növekedési sebessége** együttes **eredménye** befolyásolja a kristályok:

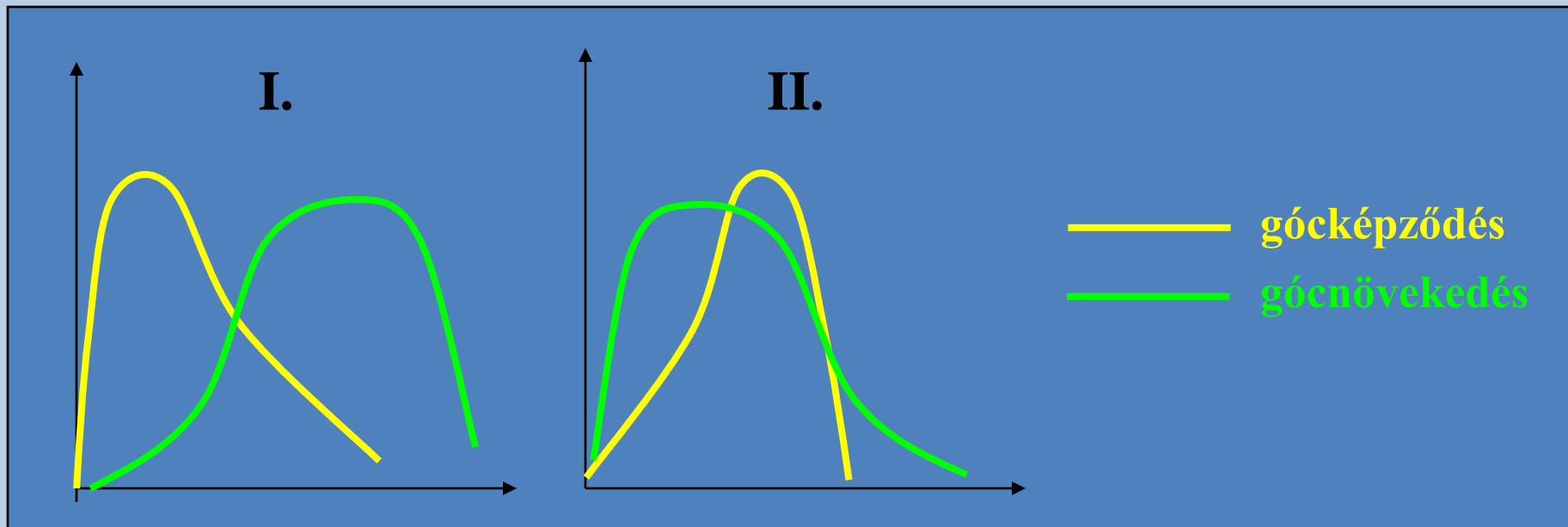
-méretét

-méreteloszlását

-habitusát

Kristályosítás

Gócképződési és kristálynövekedési görbék



I. Gyors gócképződés, lassú gócnövekedés sok kis kristály

$$V_g > V_{kn}$$

I. Lassú gócképződés, gyors gócnövekedés kevés nagy kristály

$$V_g < V_{kn}$$

Nátrium acetát kristályosítása



Kristályosítás

Gócképződés sebessége:

$$\frac{dn}{dt} = k_g (c - c_m)^i$$

| | |
|----------------------|-------------------------------|
| n | gócok száma |
| t | idő |
| k_g | sebességi állandó |
| c | oldat koncentráció |
| c_m | tútelített oldat koncentráció |
| i | empirikus paraméter |

Kristályosítás

Kristály növekedés sebessége:

1. Diffúziós gócnövekedés

$$\frac{dm}{dt} = k_{gn} A (c - c_f)$$

m kristály tömege

t idő

k_{gn} gócnövekedési sebességi állandó

A kristálygóc felülete

c oldat koncentráció

c_f oldat koncentráció a kristály felületén

Kristályosítás

Kristály növekedés sebessége:

2. Konvekciós gócnövekedés

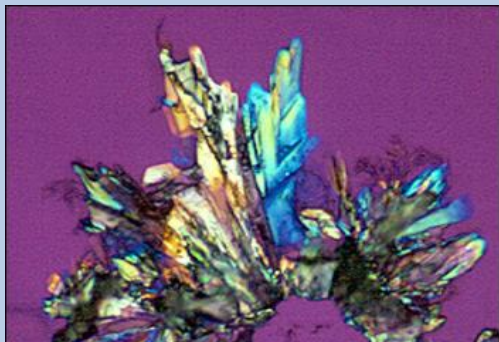
$$\frac{dm}{dt} = \frac{1}{\frac{1}{k} + \frac{1}{\kappa}} A(c - c_f)$$

k az áramlásra jellemző állandó

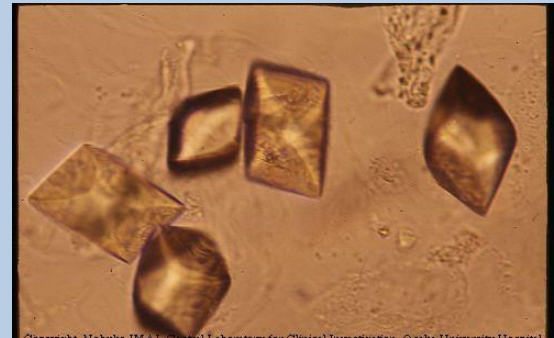
κ felületi reakciósebességi állandó

Kristályosítás

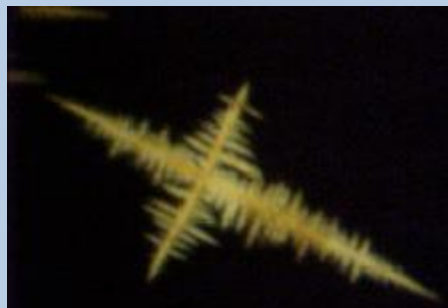
→ Oldat kristályosítás



anti-AIDS drug zidovudine



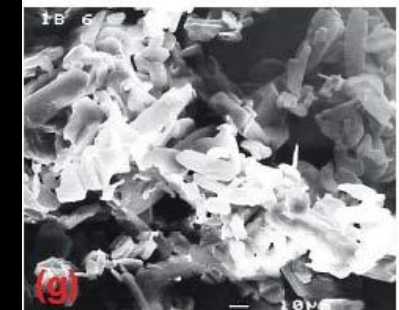
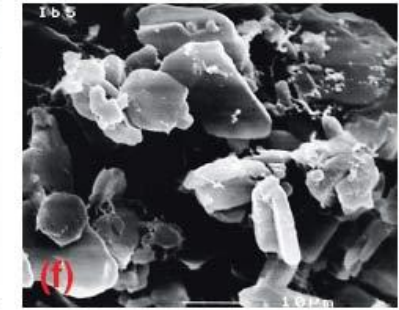
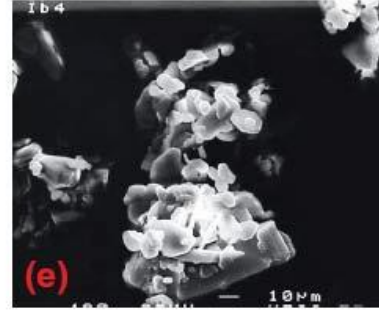
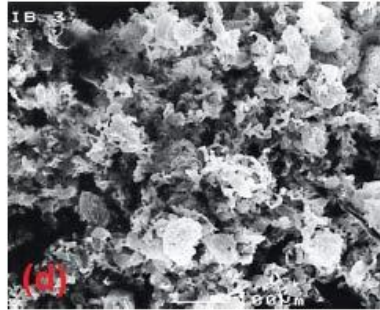
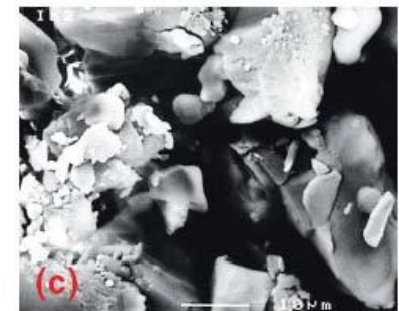
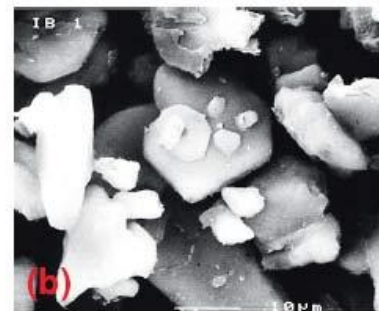
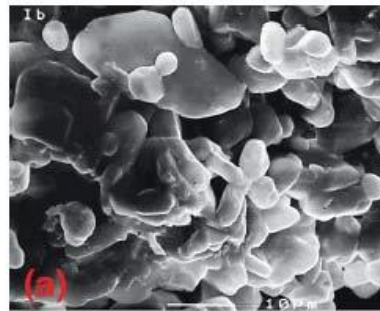
Szulfamethoxazol
Thymidilate-syntase blokkoló



inzulin

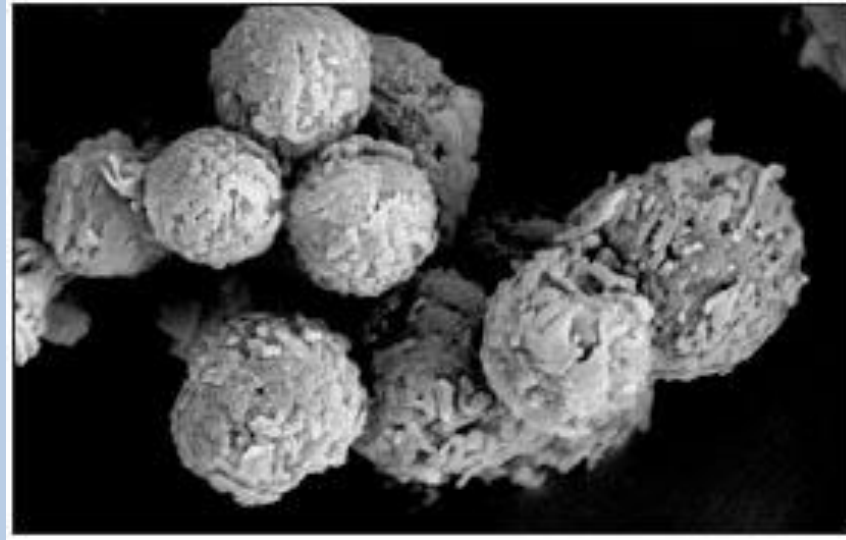
Kristályosítás

→ Átkristályosítás Ibuprofen



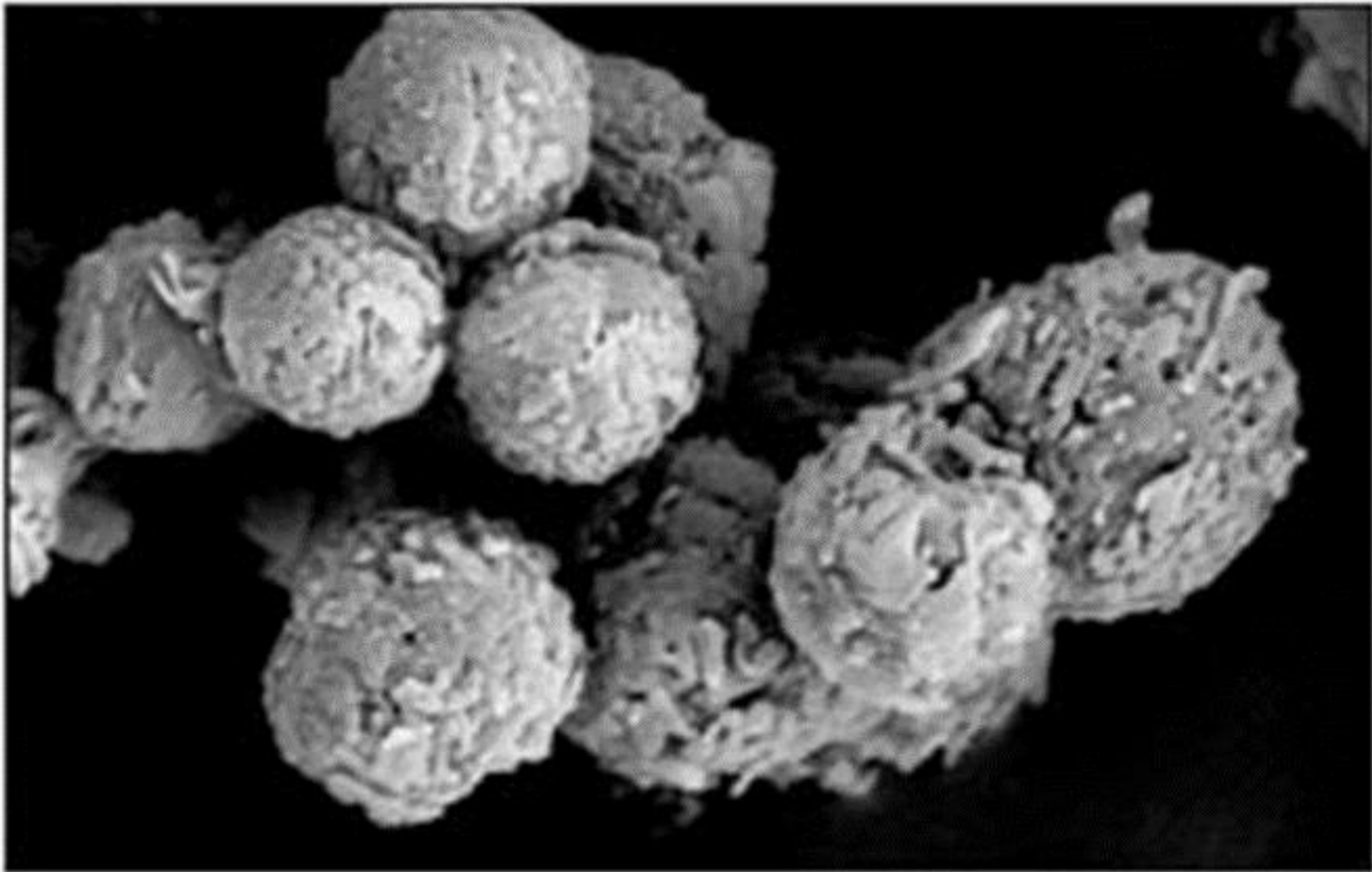
- a.) kezdeti anyag poros – rossz gördülékenység
- b.) agglomerátum - sokkal jobb gördülékenység
- c.) lapos nagy kristály - romlik a gördülékenység
- d.) szferikus kristály - sokkal jobb gördülékenység

Kristályosítás



Szférikus kristályok

1. Szférikus agglomerációs (SA) eljárás
2. Emulzió-oldószer-diffúziós (ESD) eljárás



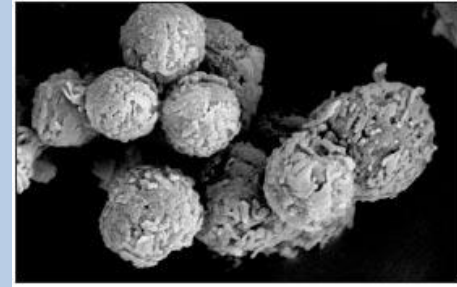
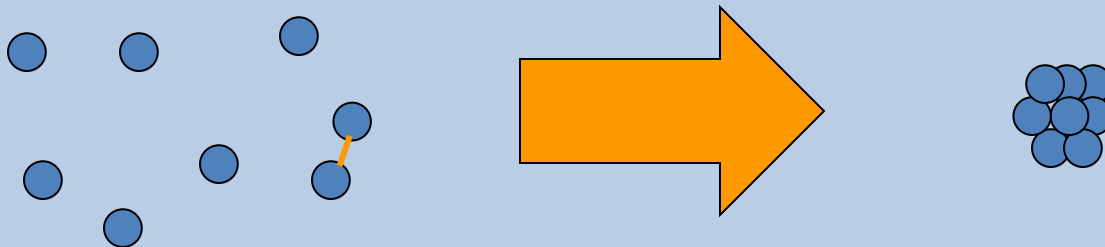
Kristályosítás

Szférikus kristályok

1. Szférikus agglomerációs (SA) eljárás

Kis méretű kristály szemcséket állítanak elő in situ lecsapással, úgy hogy a h.a. telített oldatát (jó oldószer + h.a.) a h.a.-t rosszul oldó folyadékba öntjük. A két folyadék közötti kohézió nagyobb legyen, mint a h.a. és az oldószer közötti kohézió, nedvesítse a kristályokat (bridge liquid, BL), ami kedvez kristályok felületén kötőhidak képződésének.

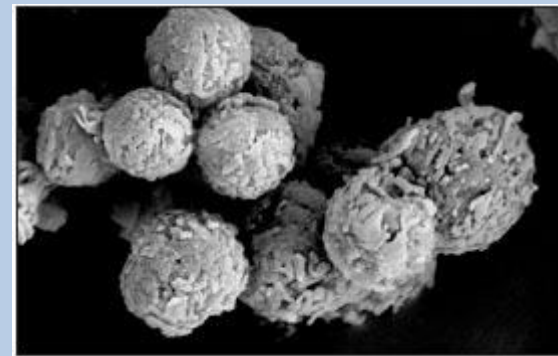
oldószer, kicsapószer, hídképző folyadék



Kristályosítás

Szférikus kristályok

1. Szférikus agglomerációs (SA) eljárás

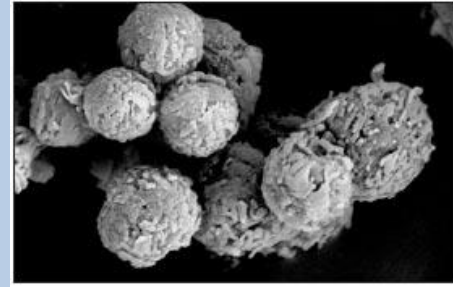


| Drug | Method | Solvent used |
|-----------------------|--------|--|
| Roxythromycin | SA | Methanol, chloroform, water |
| Aminophylline | SA | Ethanol, chloroform, water |
| Naproxen | SA | Acetone ethanol, chloroform, water |
| Aspirin | SA | Acid buffer, methanol, chloroform |
| Salicylic acid | SA | Water, ethanol, chloroform |
| Aspartic acid | SA | Water, methanol |
| Ibuprofen | SA | Water, ethanol |
| Acetyl salicylic acid | SA | Ethanol, water, carbon tetrachloride |
| Ascorbic acid | SA | Water, ethyl acetate, chloroform |
| DCP | SA | Water, phosphoric acid solution, citric acid |
| Tranilast | SA | Ethanol, acetone, water, chloroform, DCM |
| Celecoxib | SA | Acetone, water, chloroform |
| Mefenamic acid | SA | DMF, water, carbon tetrachloride/ chloroform |
| Nabumetone | SA | Ethanol, water, cyclohexane/n-hexane |
| Aceclofenac | SA | Acetone, water, dichloromethane |

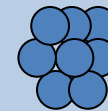
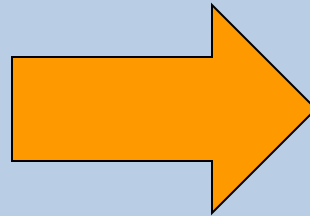
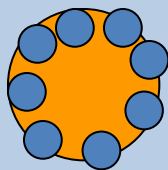
Kristályosítás

Szférikus kristályok

Emulziós oldószer-diffúziós (ESD) eljárás



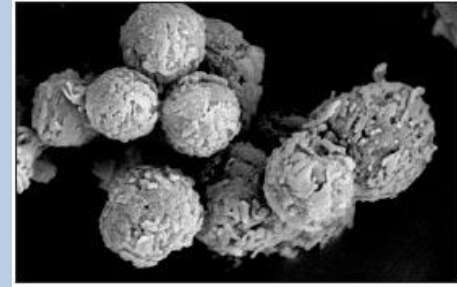
A h.a. és az oldószer közötti kohézió legyen nagyobb, mint a két folyadék közötti kohézió. A h.a.-t egy oldószerben oldjuk, és ezt diszpergáljuk egy nem elegendő a h.a-t. rosszul oldó folyékony közegben, emulziót képezve. Az emulzió cseppecskéből az oldószer a külső közegbe kezd diffundálni, és a rossz oldószer a cseppekbe, kristályképződést indukálva a cseppek felületén.



Kristályosítás

Szférikus kristályok

Emulziós oldószer-diffúziós (ESD) eljárás



| Drug | Method | Solvent used |
|----------------|--------|---|
| Ibuprofen | ESD | Ethanol, water with sucrose, fatty acid ester |
| Acebutalol HCl | ESD | Water, ethanol, Isopropyl acetate |

Research J. Pharm. and Tech.2 (2): April.-June. 2009,

Kristályok vizsgálata

Kristályok vizsgálata

→ *Fizikai kémiai, krisztallográfiai vizsgálatok*

- **vezetőképesség analízis (ETA)**
- **nedvesedés**
- **adszorpció**
- **szemcseméret**
- **olvadáspont, fagyáspont**
- **habitus vizsgálat fénymikroszkóppal**
- **Röntgen diffrakció porból és kristályból**
- **szerkezet megállapítás, Rietveld analízis**
- **Röntgen fluoreszencia**
- **NMR spektroszkópia**
- **infravörös spektroszkópia (IR,NIR)**
- **Raman spektroszkópia**
- **ultraibolya spektroszkópia**
- **reflexiós spektrometria (RS),**
- **termoanalitikai eljárások**

Kristályok vizsgálata

→ *Fizikai kémiai, krisztallográfiai vizsgálatok*

→ **termoanalitika**

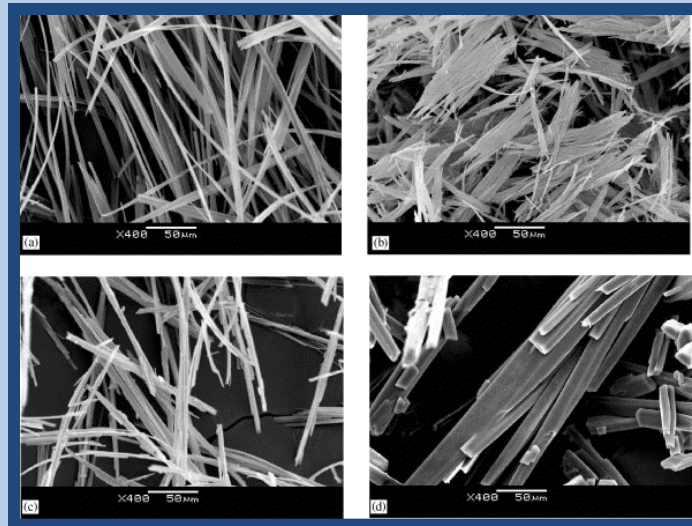
- ➡ **termogravimetria (TG).....tömegmérés**
- ➡ **derivatív termogravimetria (DTG).....tömegmérés**
- ➡ **termodilatometria (TD).....hosszúságmérés**
- ➡ **differenciált termoanalízis (DTA).....hőmérséklet mérés**
- ➡ **differenciált scanning kalorimetria (DSC)... entalpia mérés**
- ➡ **fűtött mikroszkópos vizsgálat.....hőmérsékletmérés**

Kristályok vizsgálata

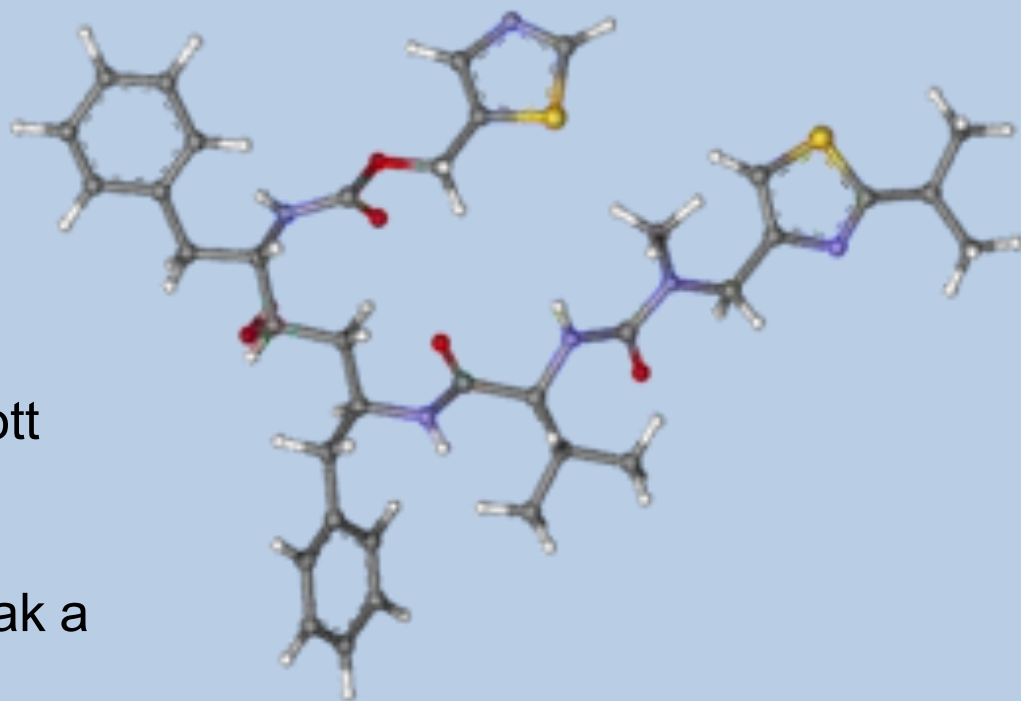
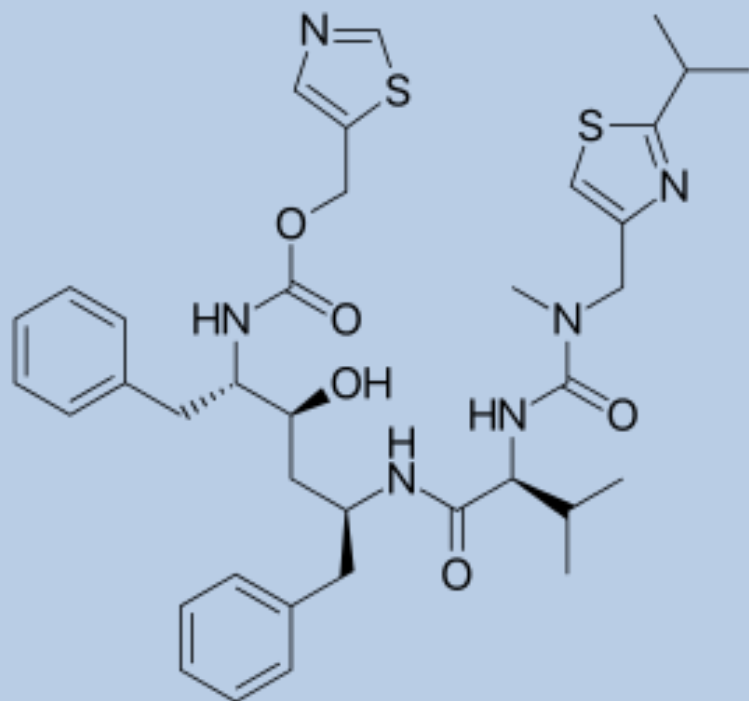
Gyógyszertechnológiai vizsgálatok

- **Szemcseméret, szemcseméreteloszlás**
 - Felület
 - Oldódási sebesség
 - Gördülékenység
 - Tablettázhatóság
- **Nedvességtartalom**
 - Külső nedvesség (adszorbeált víz)
 - Belső nedvesség (kristályvíz)
- **Stabilitás**
- **Biofarmacia**
 - Kioldódás
 - Felszívódás

Kristályok polimorfija



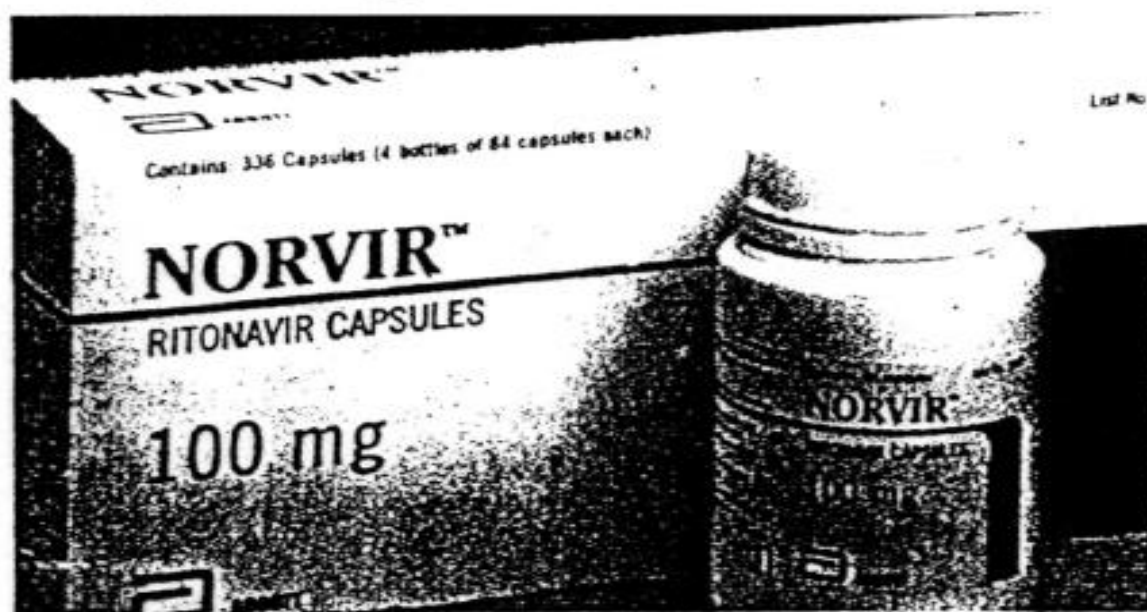
RITANOVIR



A Norvir márkanéven forgalmazott ritonavir (RTV) antiretrovirális gyógyszer, amelyet más gyógyszerekkel együtt használnak a HIV / AIDS kezelésére.

Manufacturing problems hit Abbott's HIV drug ritonavir

Capsules of Abbott Laboratories' protease inhibitor Norvir (ritonavir) are likely to become unavailable by the middle of August. The company has a problem with the manufacture of the anti-HIV capsules which it cannot resolve at present.



Capsules unlikely to be available from mid-August

The problem relates to "undesirable" crystal formation. Abbott says that a series of recent production batches of Norvir capsules failed the approved test for dissolution, and were not released for marketing. Investigation of the reason for the failure showed the presence of a new crystalline form of ritonavir which affects the way it dissolves, and possibly its absorption. Retained sam-

ples from a number of marketed batches of capsules were examined and there was no evidence of the unwanted crystalline form.

Mr Mark Haywood (managing director, Abbott Laboratories) said that teams were working round the clock to try to resolve the issue, but at present the company had no idea why the problem was occurring.

| Form | Melting point, °C | ΔH_{fus} , J/g | Solid-state structure |
|-----------------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| I [*] | 122 | 78.2 | Monoclinic |
| II [*] | 122 | 87.8 | Orthorhombic |
| III | 78–82 | 60.3 | Monoclinic [†] |
| IV | 116 | 59.8 | Not assigned |
| V | 97 | 32.0 | Monoclinic [†] |



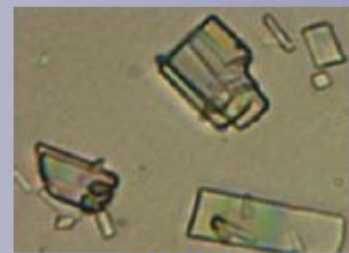
mp 122 °C



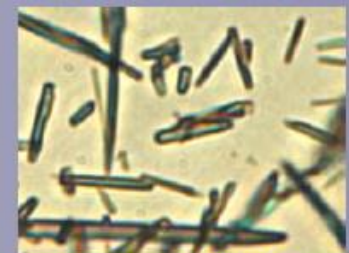
mp 125 °C



mp 80 °C



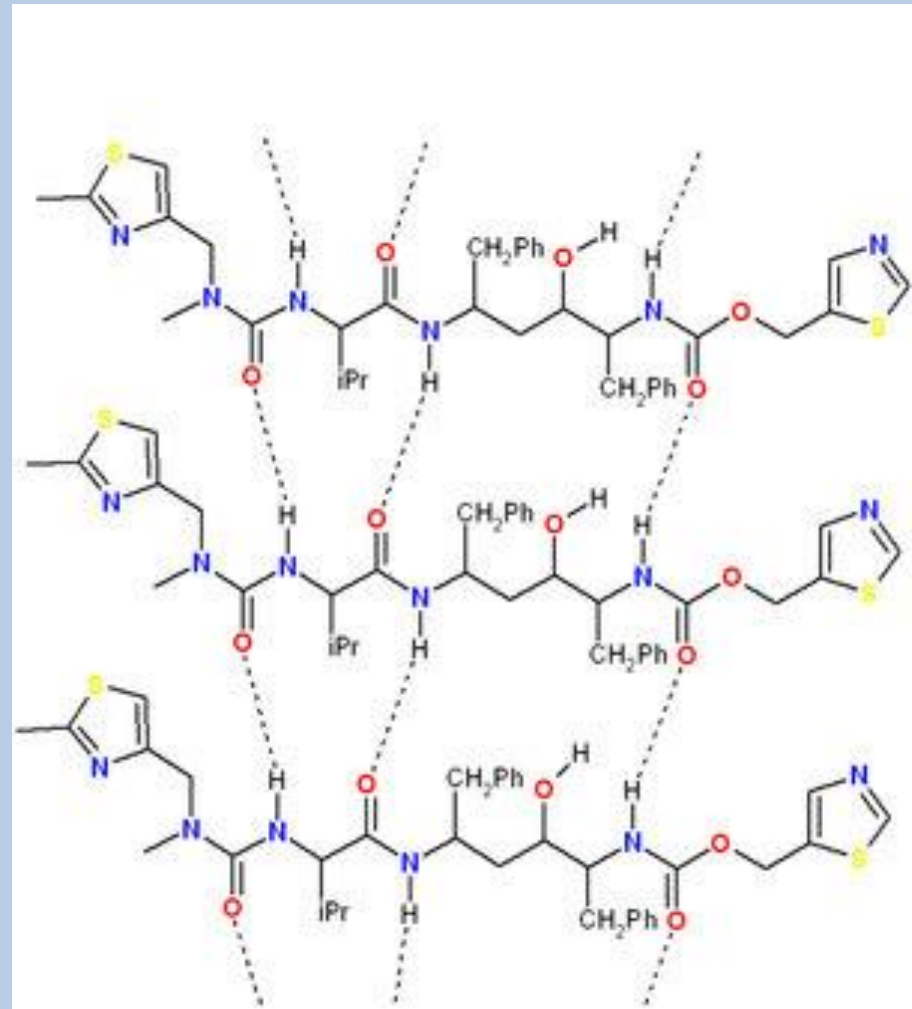
mp 97 °C



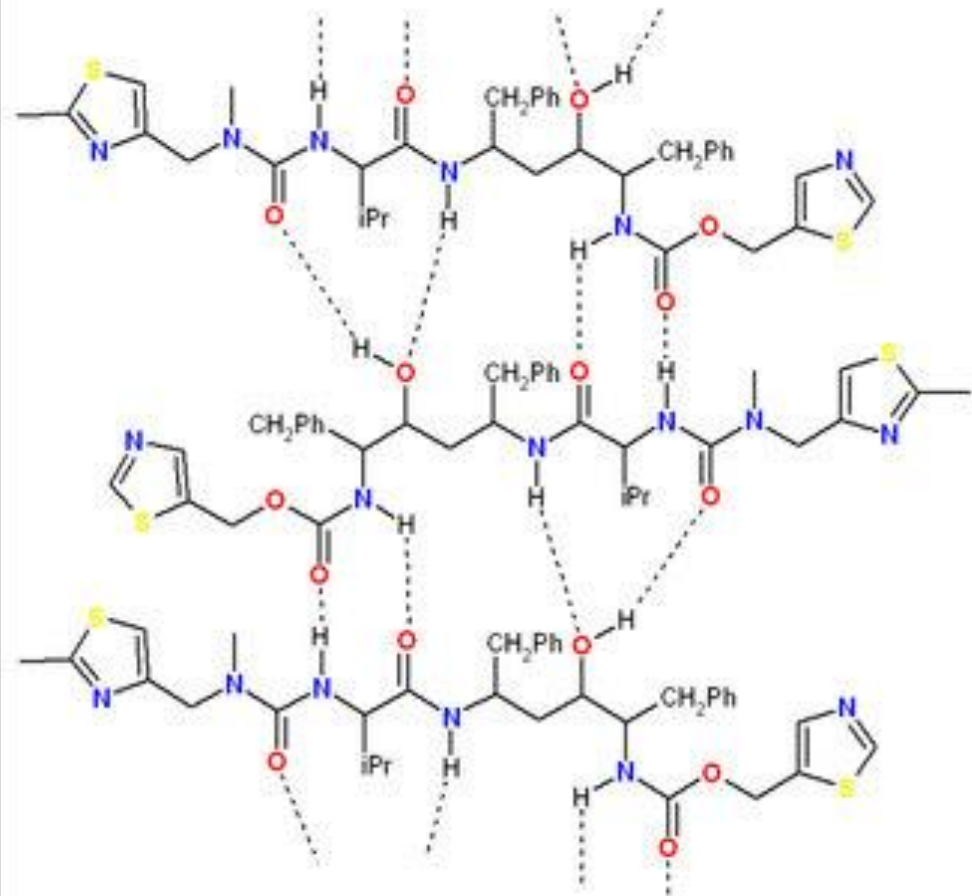
mp 116 °C

Forrás: <http://www.pnas.org/content/100/5/2180.long>

A ritonavir I és II formájú kristályszerkezetében jelenlévő hidrogénkötések



Form I
Trans-amide bond



Form II
cis-amide bond

Kristályok polimorfiája

Polimorfia

Azonos vegyület vagy elem különböző termodinamikai feltételek mellett különböző rácsszerkezetben jelenhet meg.

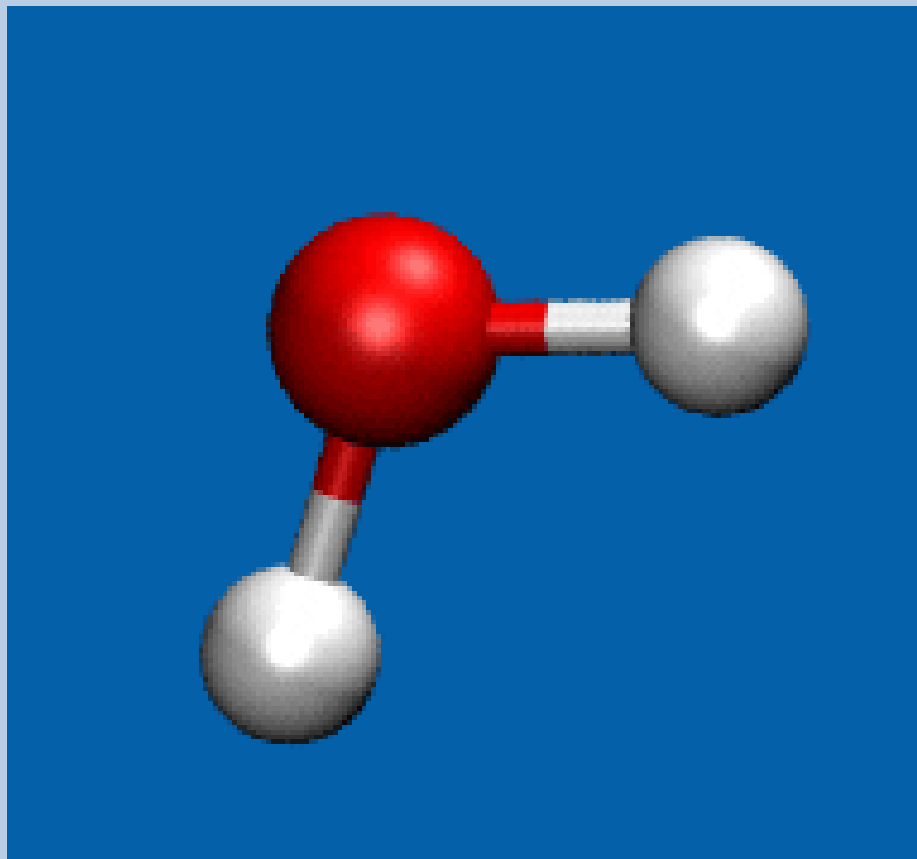
Átalakulás módja lehet:

1. enantiotrop (reverzibilis)
2. monotrop (irreverzibilis)

A hatóanyagok különböző polimorf módosulatokkal rendelkezhetnek. Ezeknek eltérhet egymástól a

- a.) vízdékonysága,
- b.) oldódási sebssége,
- c.) biofarmáciai viselkedése,
- d.) a készítmények bioekvivalenciája

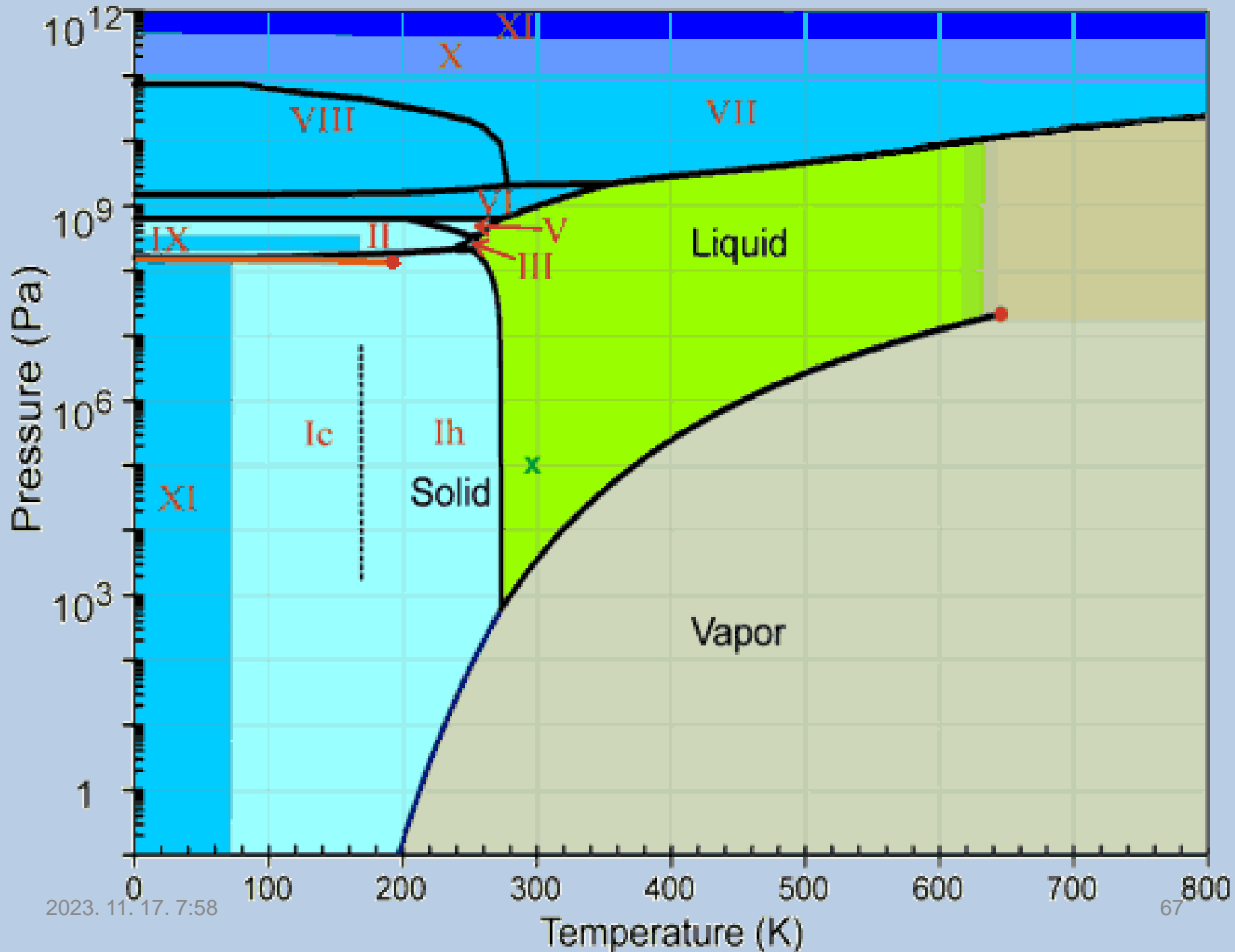
Víz H_2O



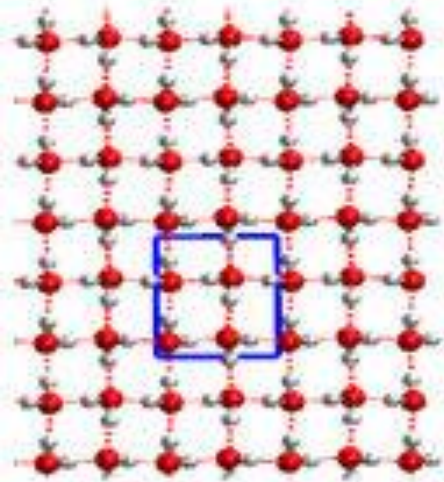




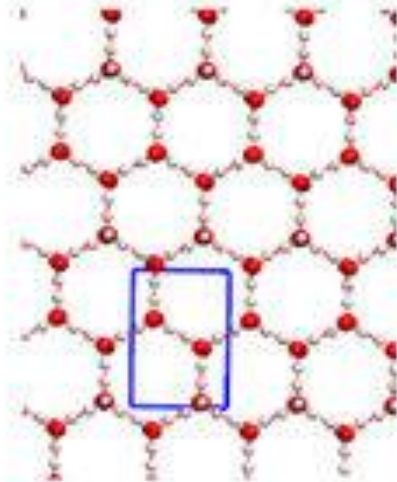
Víznek 10-nél is több jól ismert polimorf alakja van



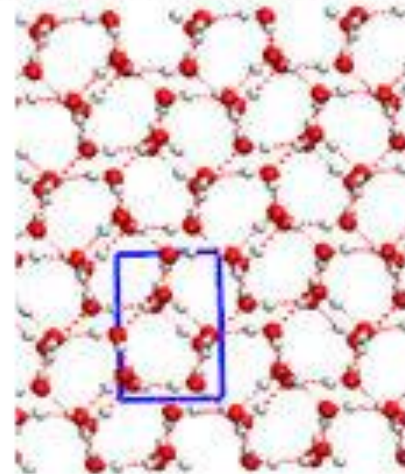
$S4/6^8$ (Ic)



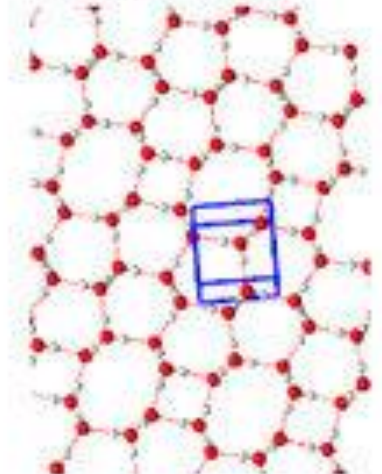
$S8/6^{16}$ (Ih)



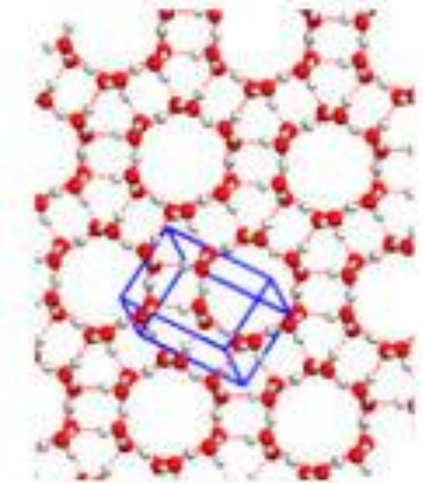
$S12/5^8 7^8 8^8$ (III)



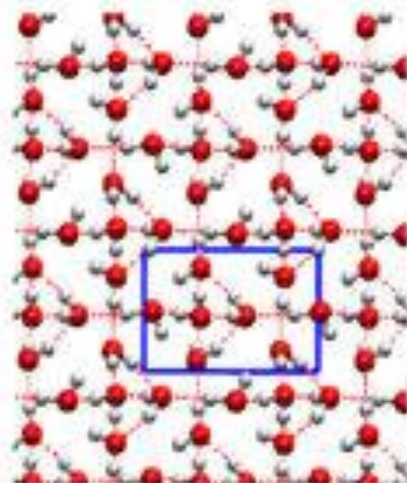
$S12/4^{16} 6^{20} 8^{10}$



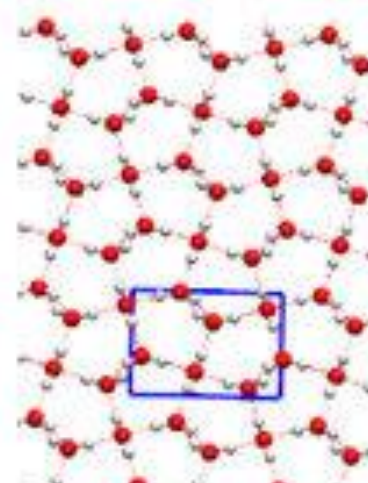
$S12/6^{14} 8^{18} 10^{30}$ (II)



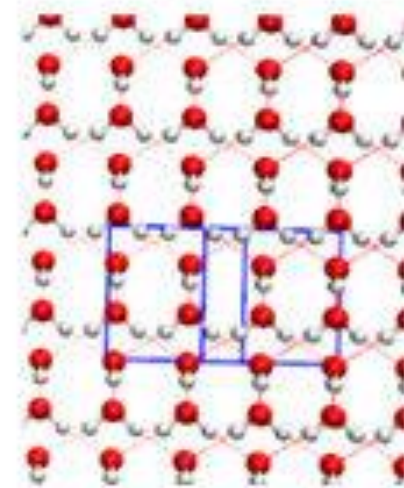
$S10/4^{10} 8^{18}$ (VI)



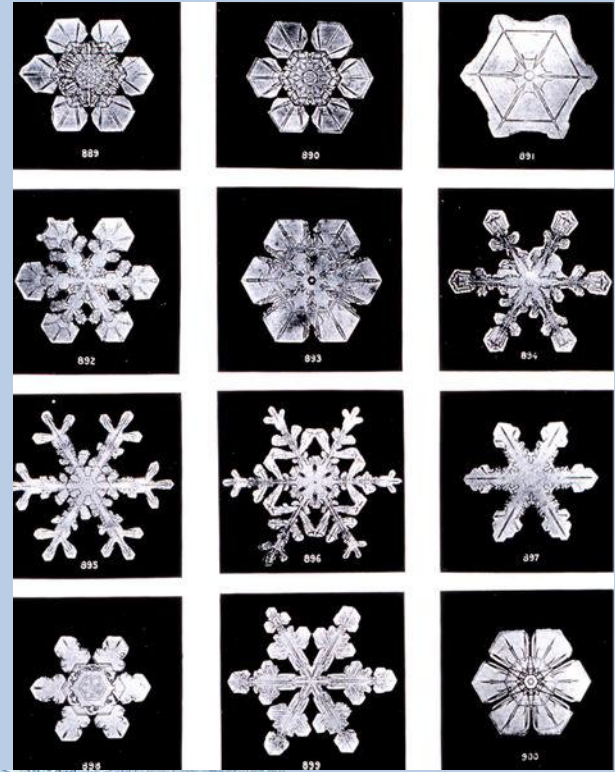
$S6/7^8 8^{12}$ (XII)

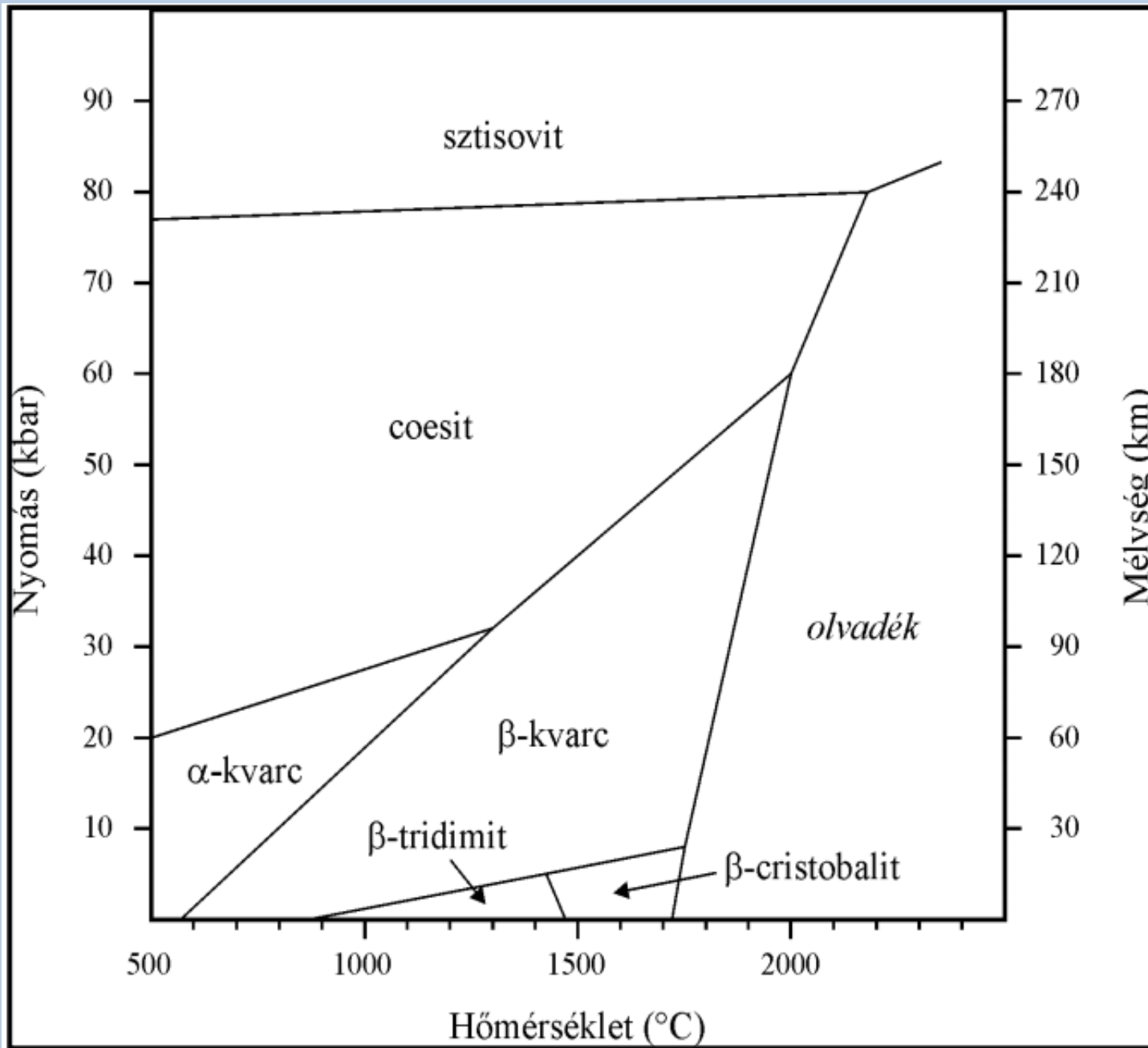


$S2/6^4$ (VII)







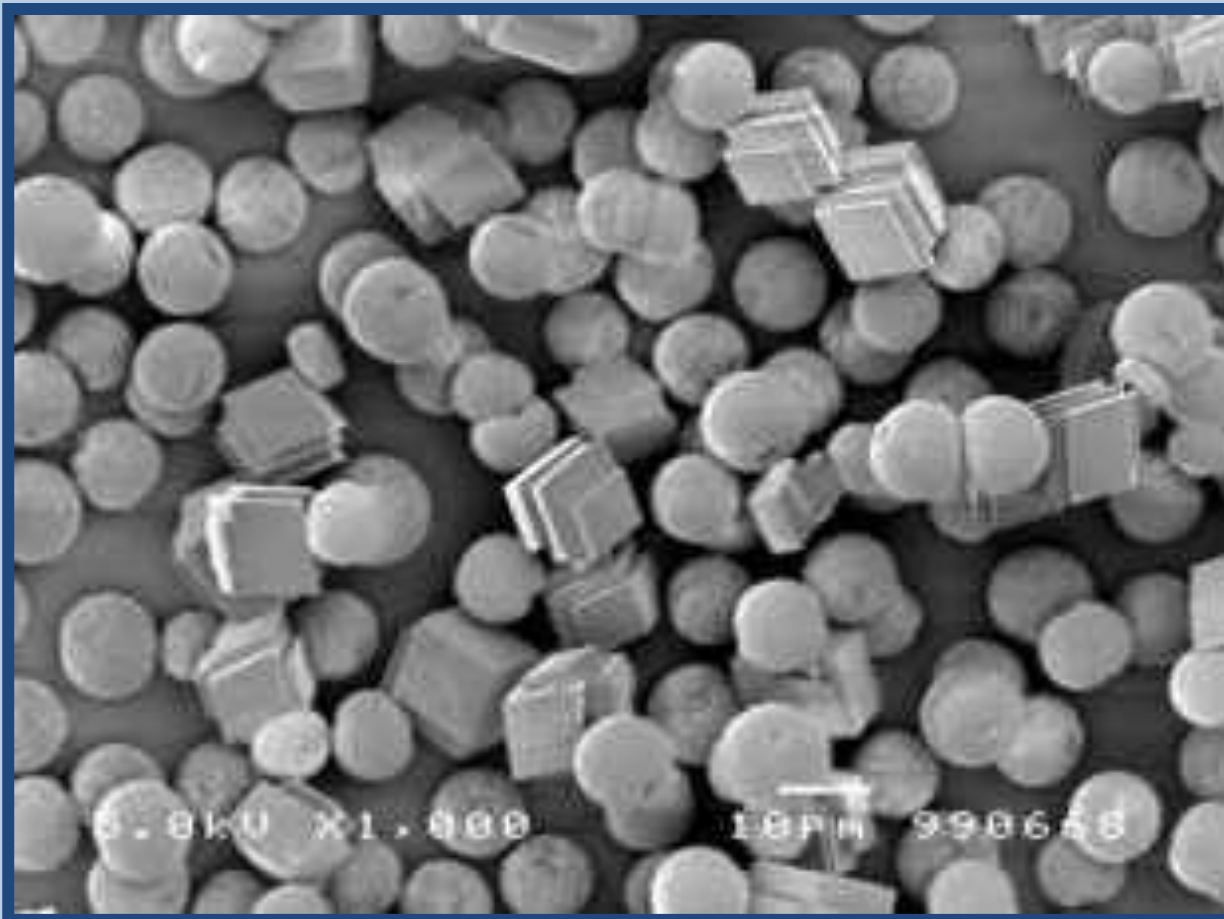


Polimorfia

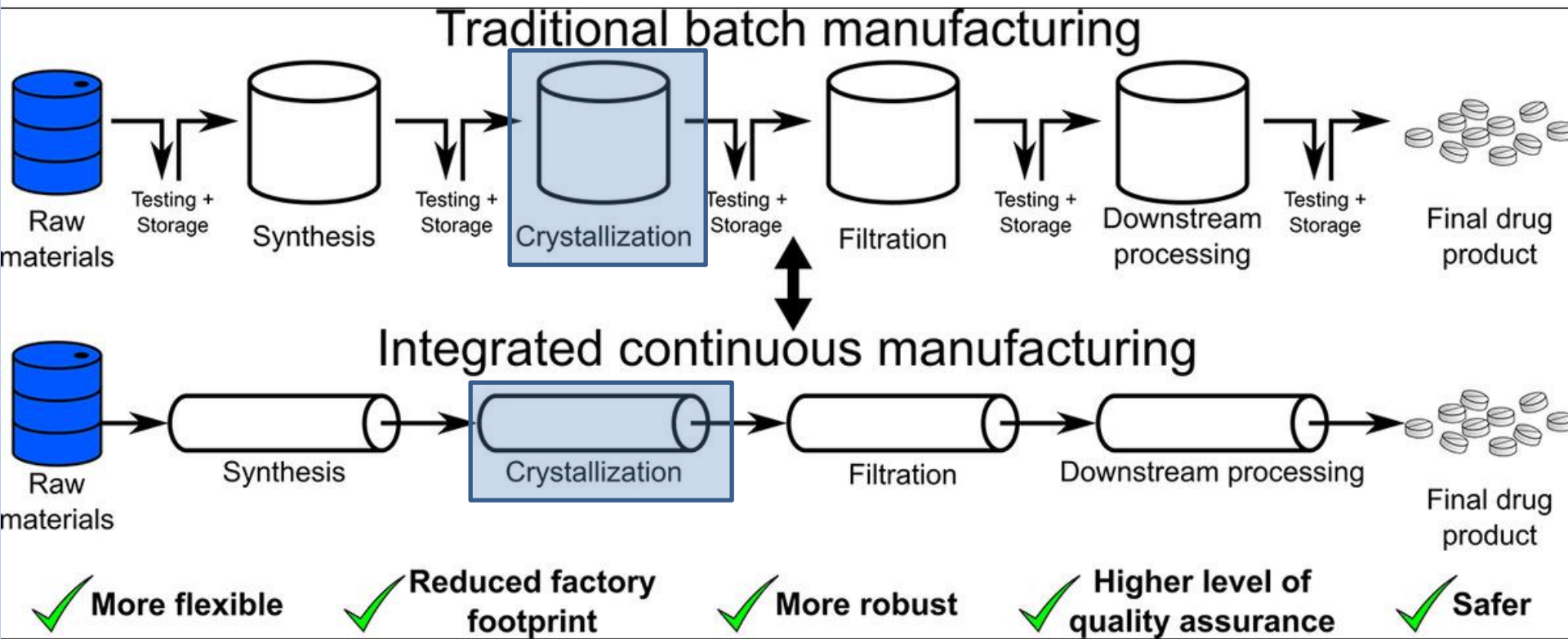
Kálcium-karbonát polimorfiája

Aragonit \rightarrow kalcit ($400\text{ }^{\circ}\text{C}$ fölött)

Rombos \rightarrow trigonális



Kristályosító berendezések



Kristályosító berendezések

- Spontán kristályosítás (túl lassú, ipari méretekben nem alkalmazandó)
- Hűtéssel működő kristályosítók
- Elpárologtatással, hőközléssel (bepárlók)
- Vákuum kristályosító

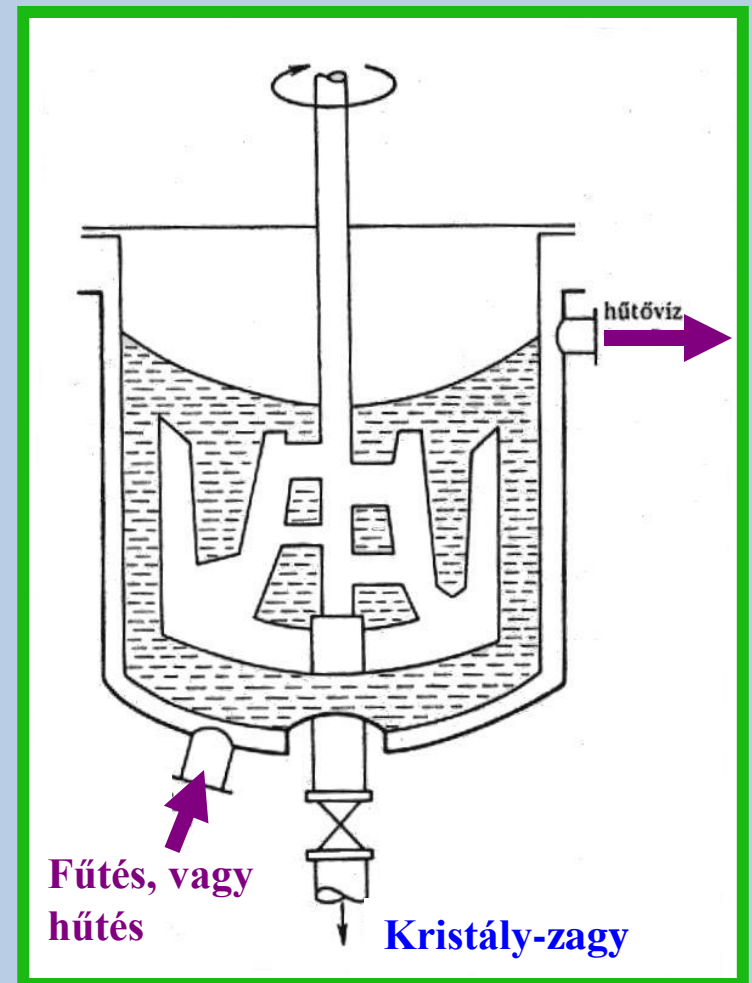
Kristályosító berendezések

→ Kristályosítás elpárologtatással vagy hűtéssel

Duplikátor- kristályosító

Azoknál az anyagoknál alkalmazható, amelyeknél az oldékonyság csökken a hűtés hatására.

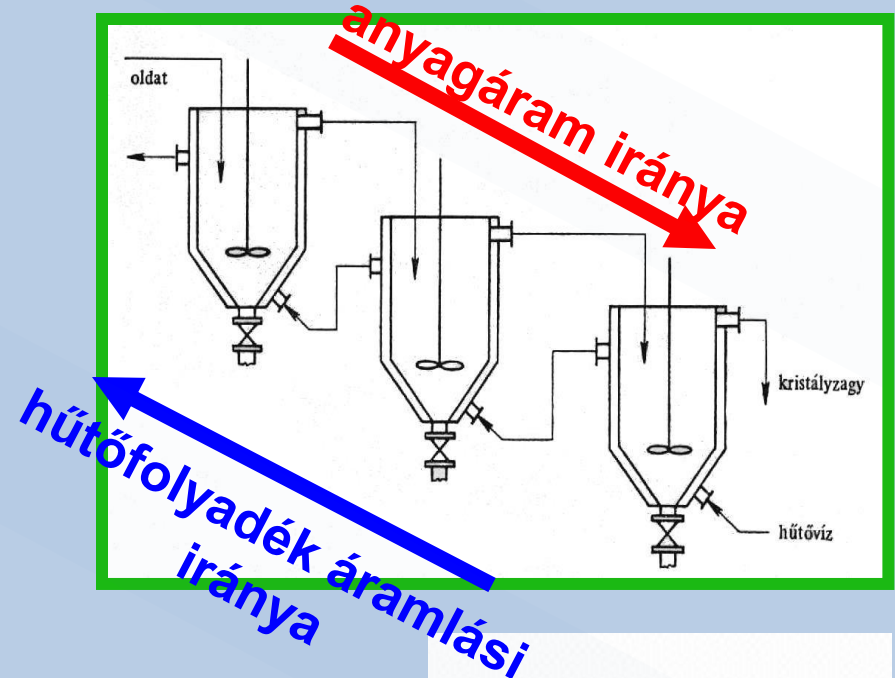
Szakaszos gyártás



Kristályosító berendezések

→ Kristályosítás hűtéssel

Többszemes
kristályosító



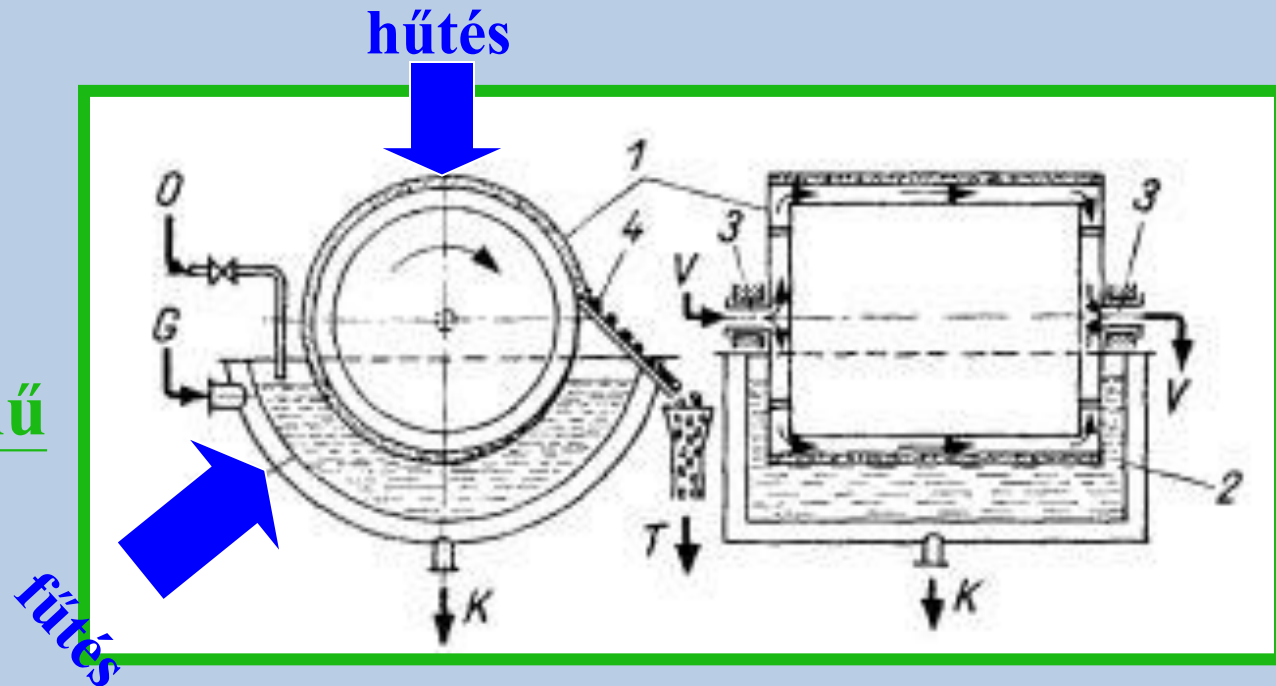
Ellenáram, jobb kitermelés, energia takarékos,
folyamatos üzem



Kristályosító berendezések

→ Kristályosítás hűtéssel

Forgó dobos
folyamatos üzemű
kristályosító



A kristályosító a hűtővízzel hűti a teknőben lévő telített oldatban forgó dob köpenyét. A dobon kikristályosodó terméket folyamatosan késsel távolítják el.

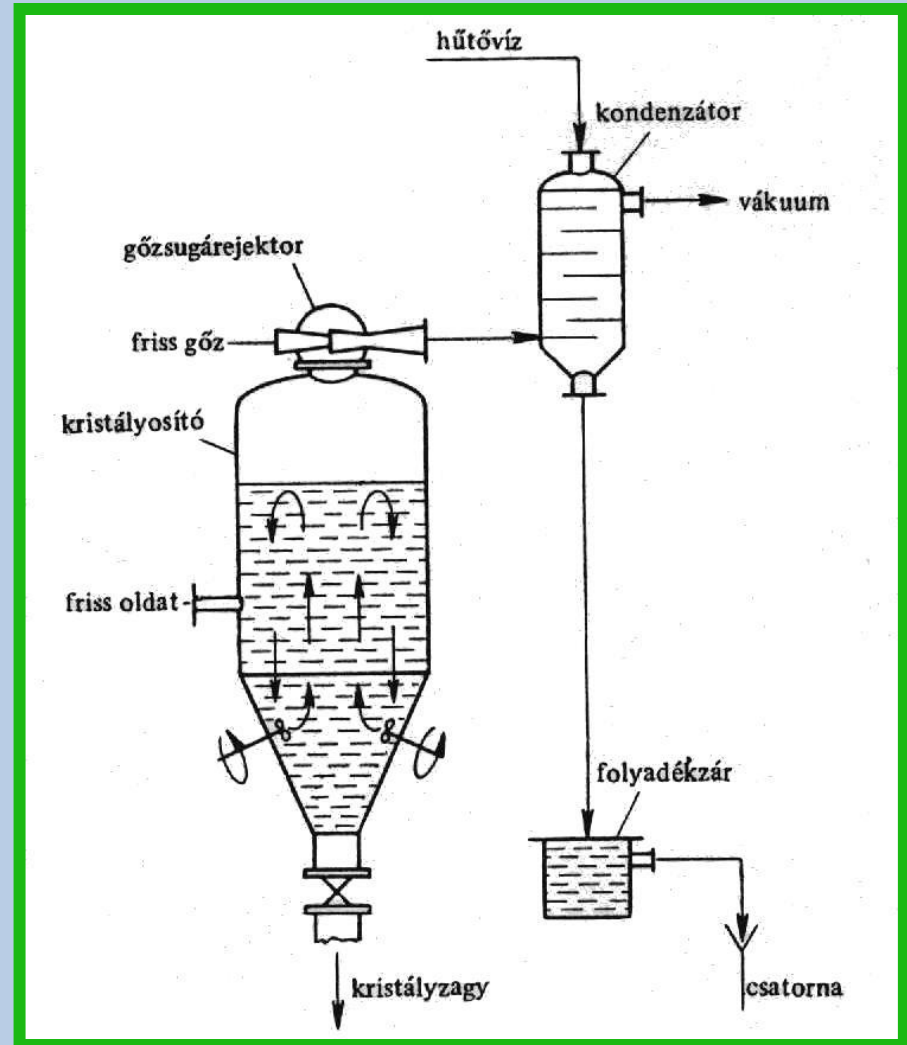
folyamatos üzem

Kristályosító berendezések

→ Kristályosítás vákuummal

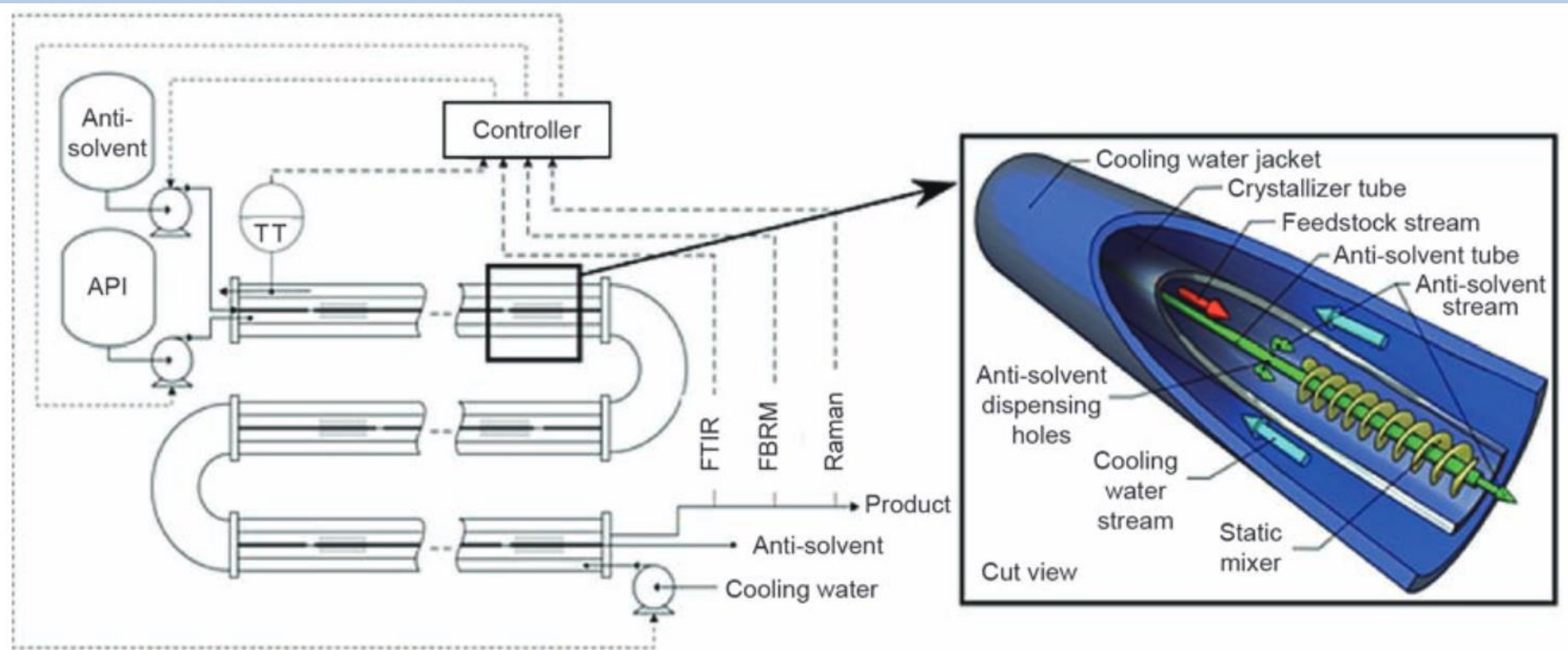
Vákuum kristályosító

folyamatos üzem



Kristályosító berendezések

→ kettős burkolatú, cső alakú kristályosító,
kicsapószer csővel és Kenics statikus keverővel



folyamatos üzem

Kristályosító berendezések

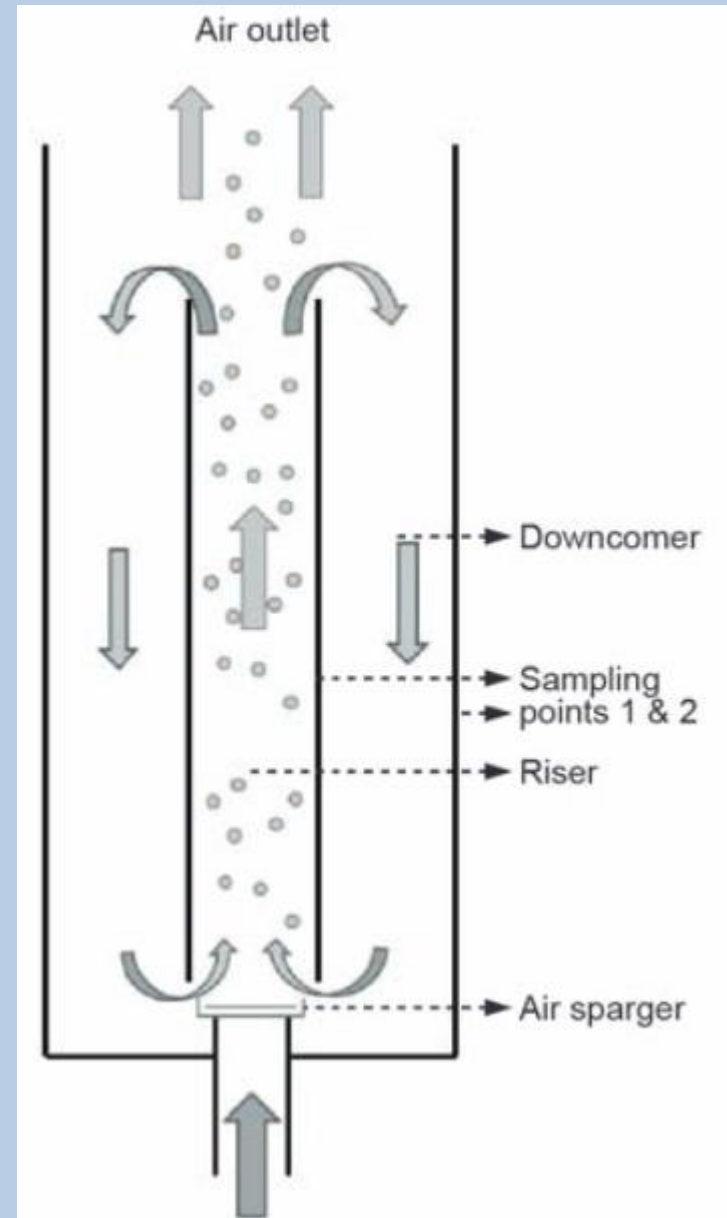
→ **belső cirkulációs
légszállító kristályosító**

→ **Levegő:**

→ **Hűtő hatás**

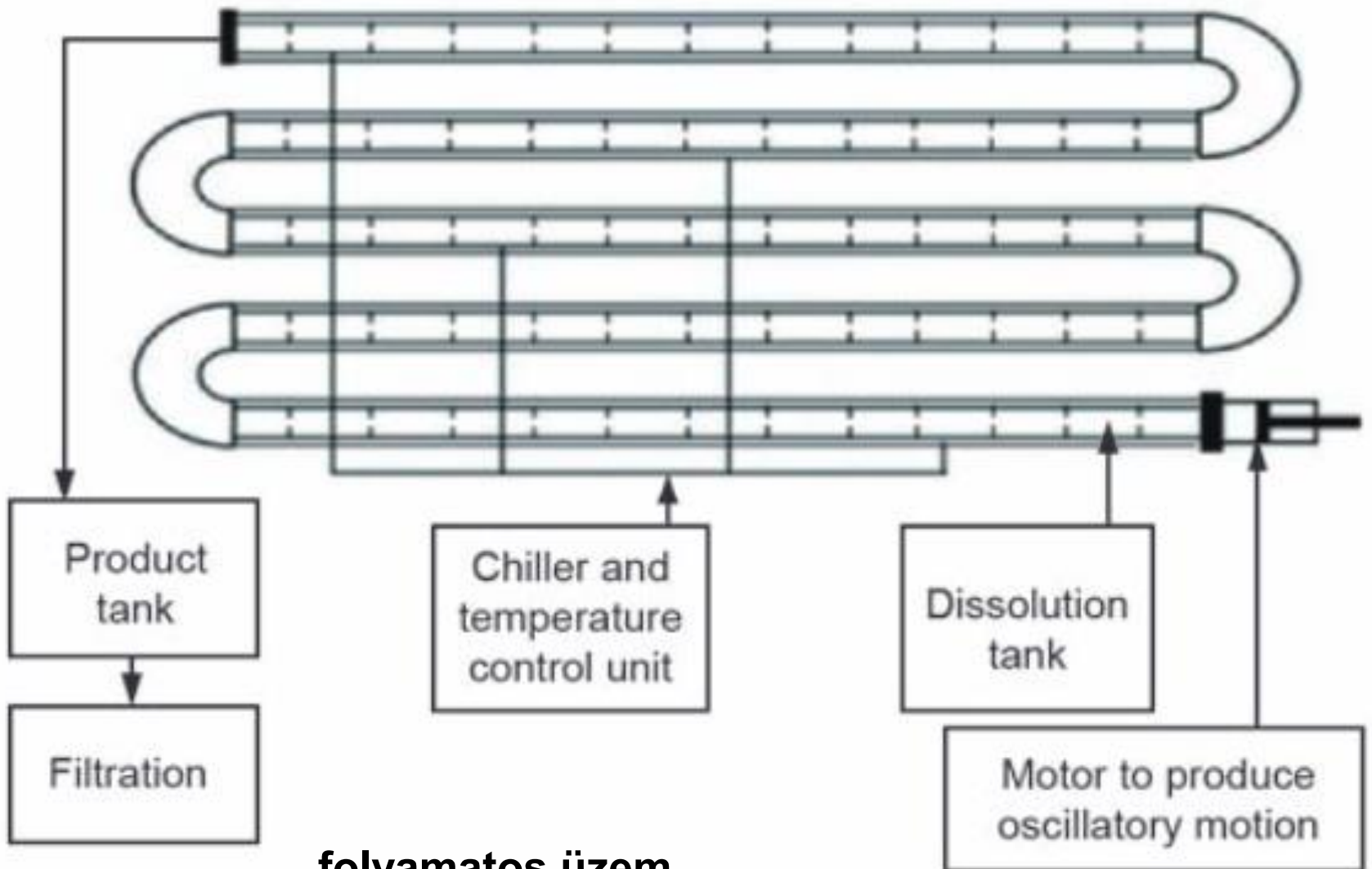
→ **Párologtatóhatás**

folyamatos üzem



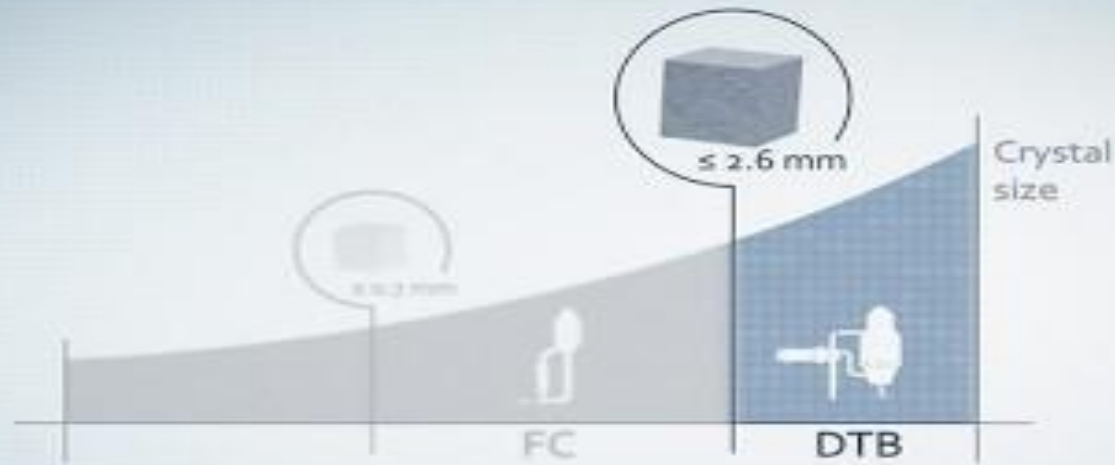
Kristályosító berendezések

→ Oszcilláló mozgású cső kristályosító



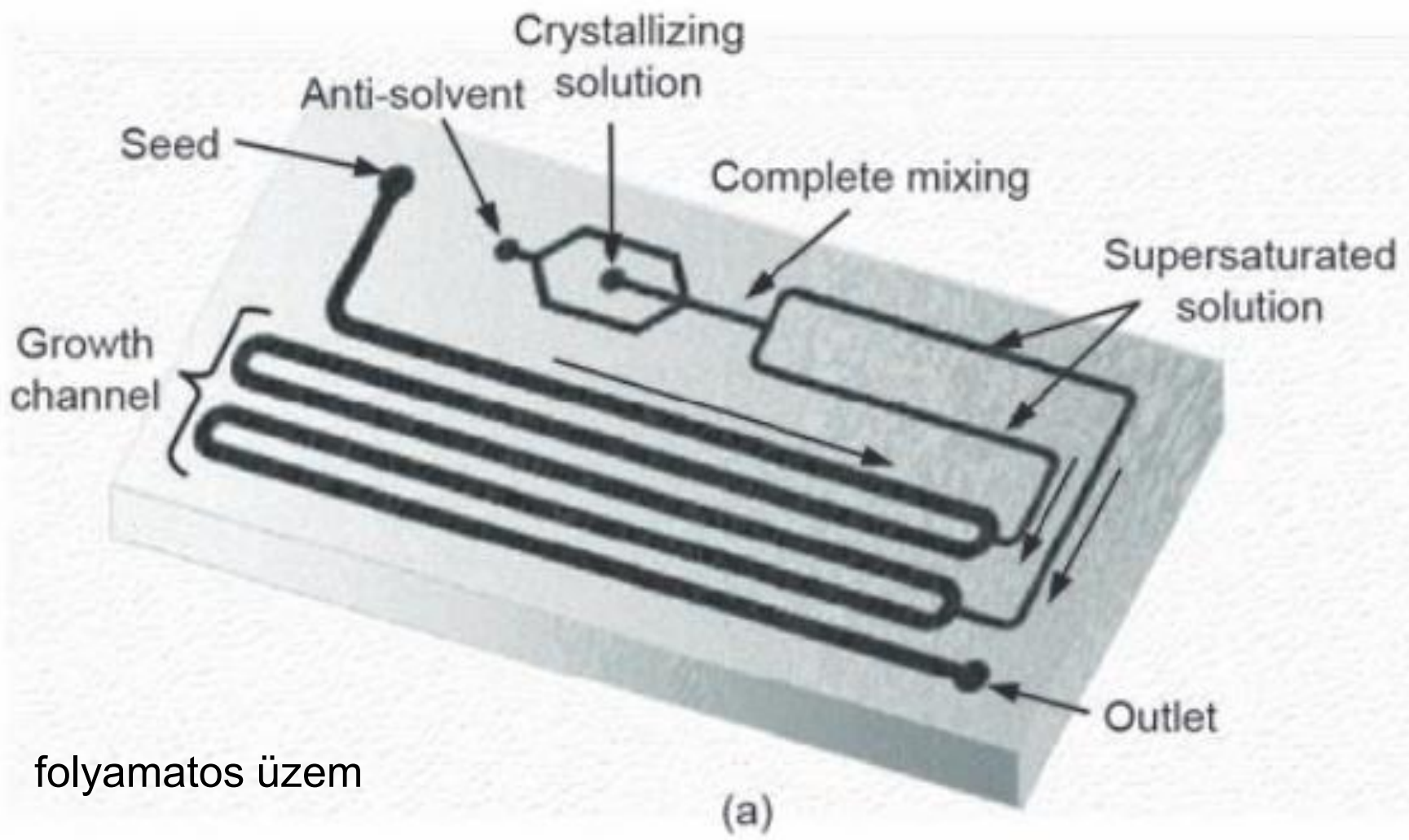
Draft Tube Baffle Crystallizers

Fúvócsöves terelőlapos kristályosítók



Kristályosító berendezések

→ Mikrofluidikai kristályosító

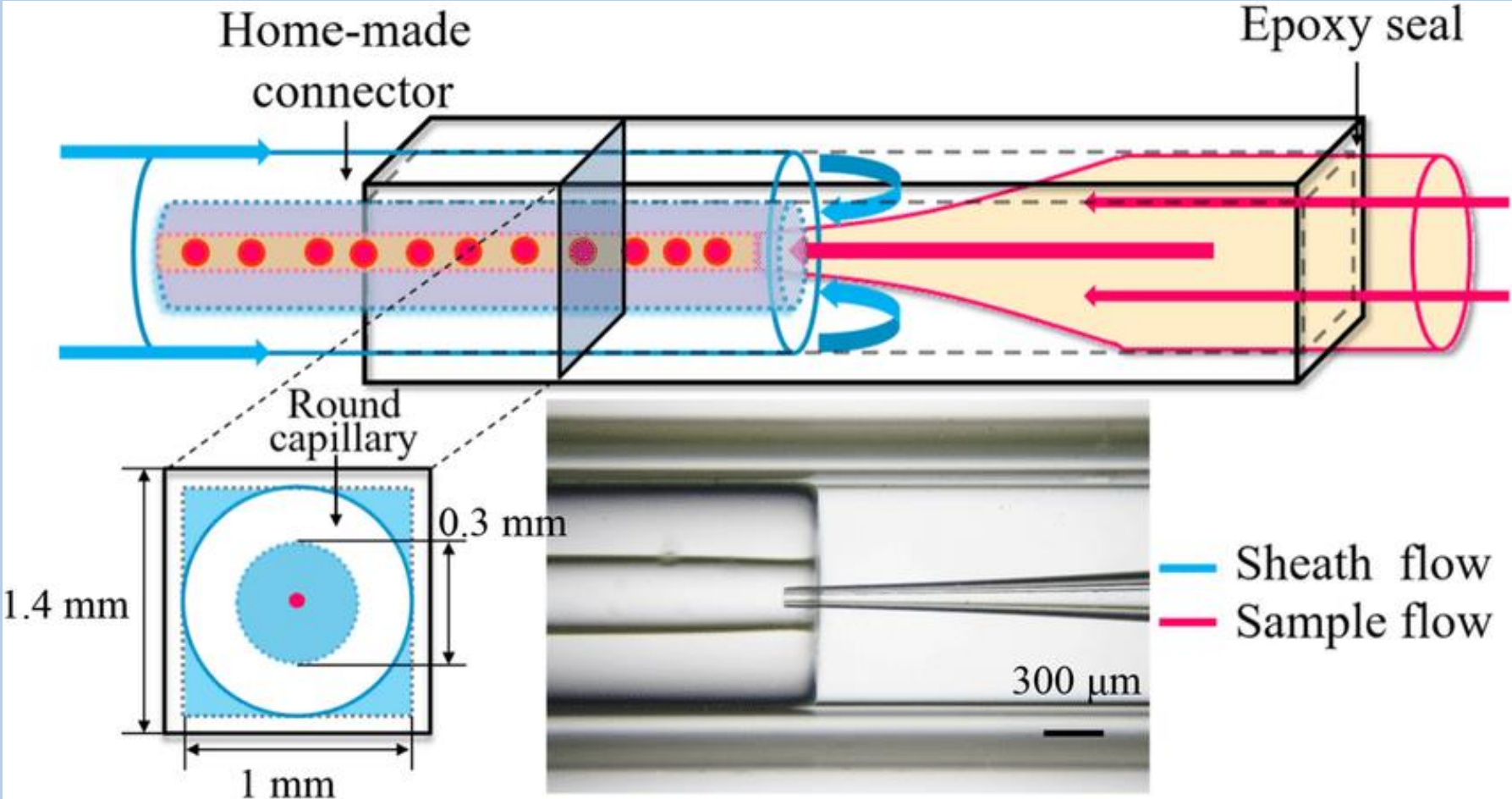


olyamatos üzem

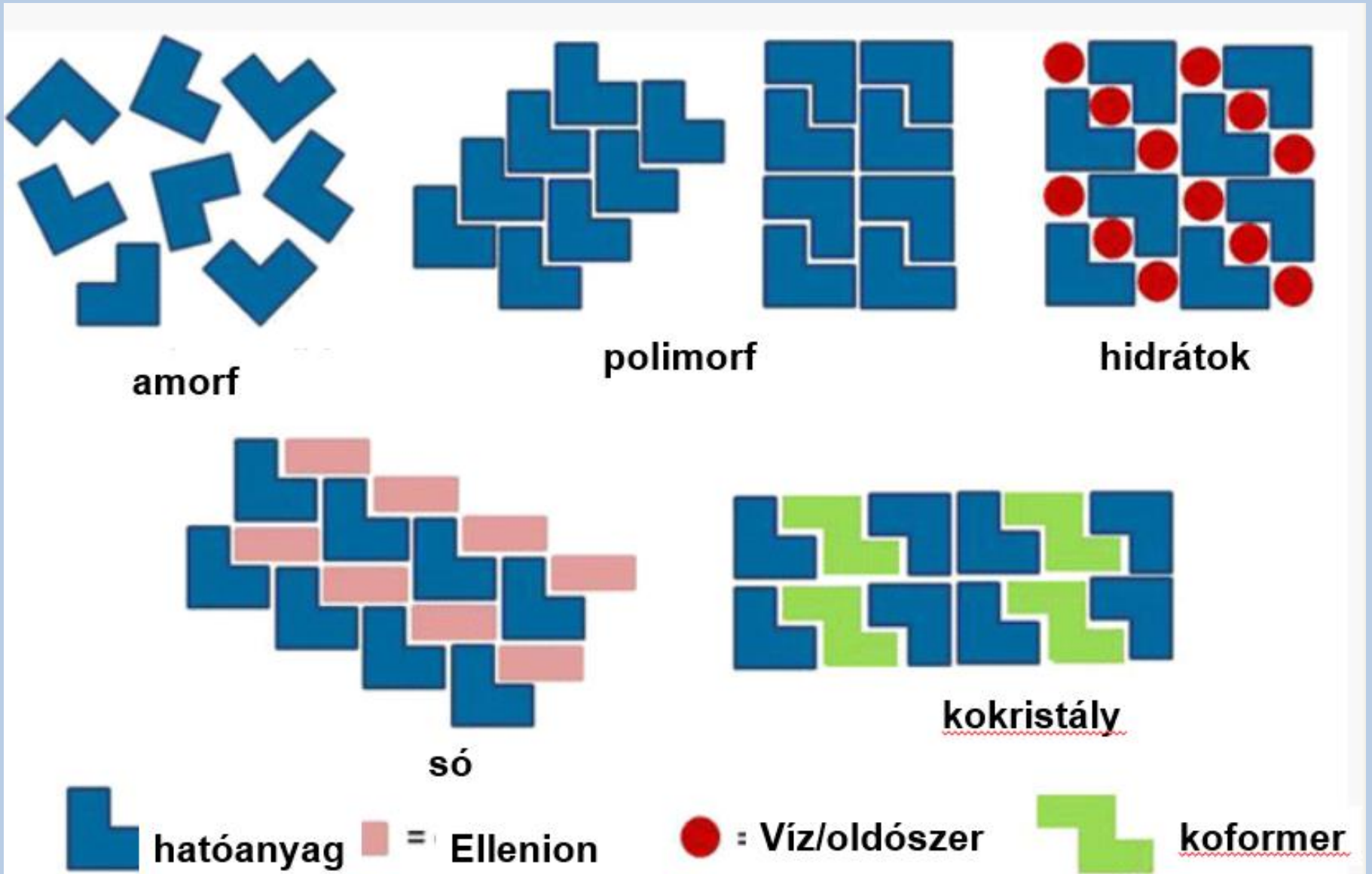
Kristályosító berendezések

→ Kísérleti kristályosítók:

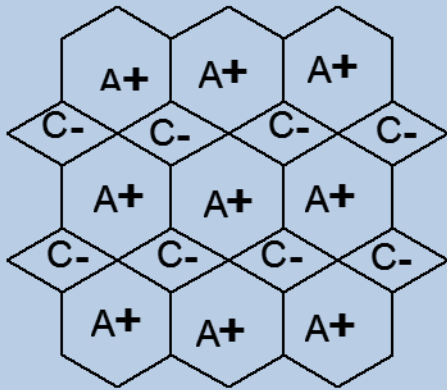
3D hidrodinamikai fókuszálás mikrofluidikai kristályosítás



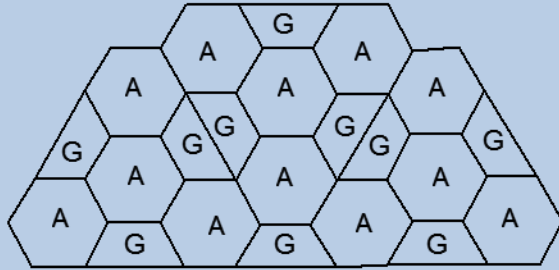
Gyógyszerészetben előforduló szilárd formák



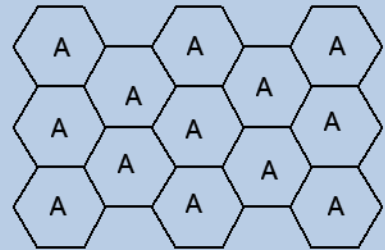
Kokristályok



Sók



Kokristályok



Polimorfok

**Kristályos molekuláris komplexek:
Kokristályok/ Sók**

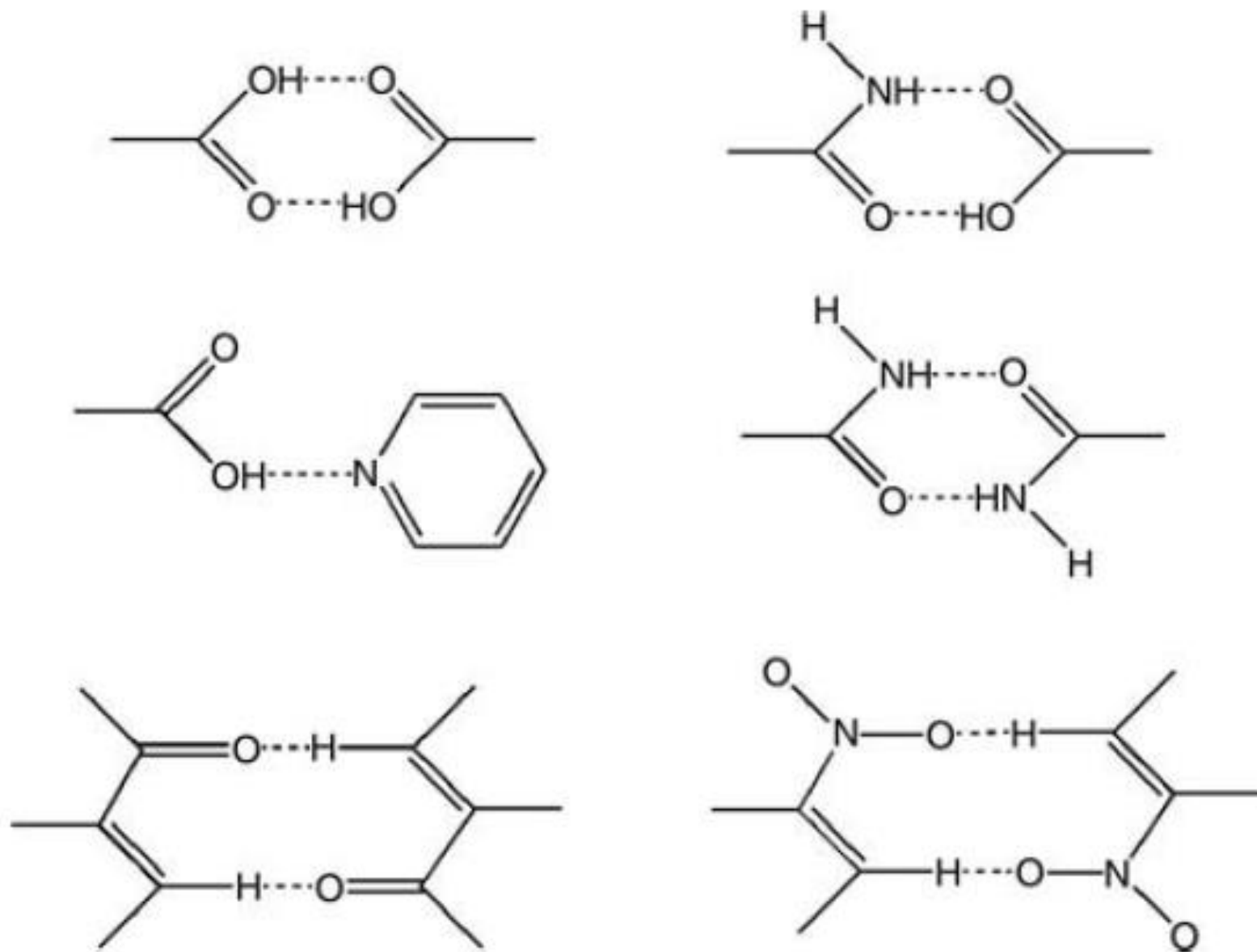
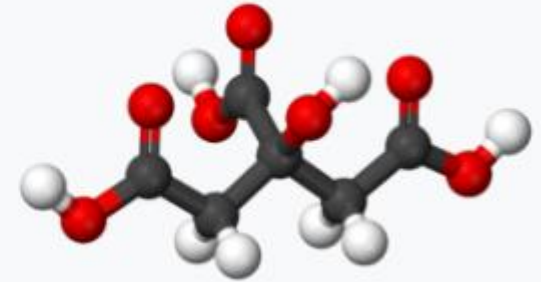
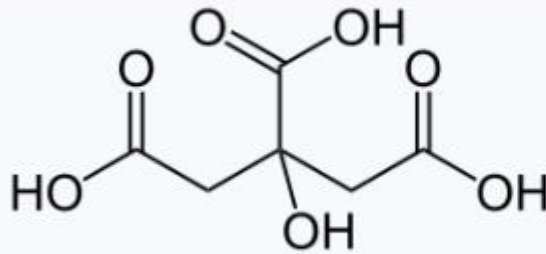
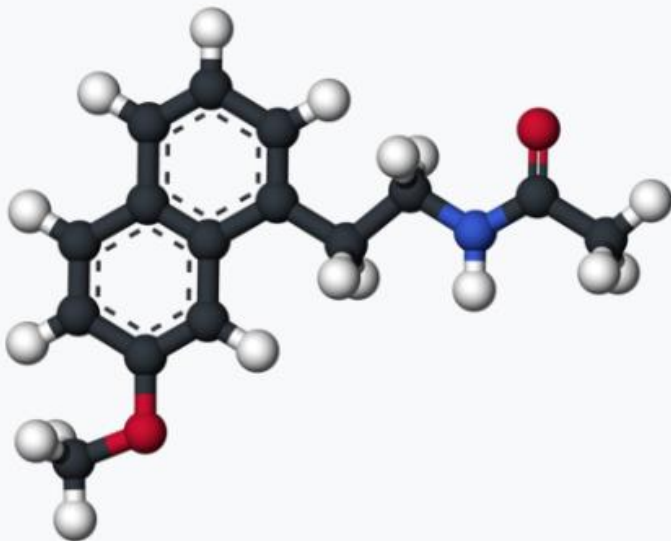
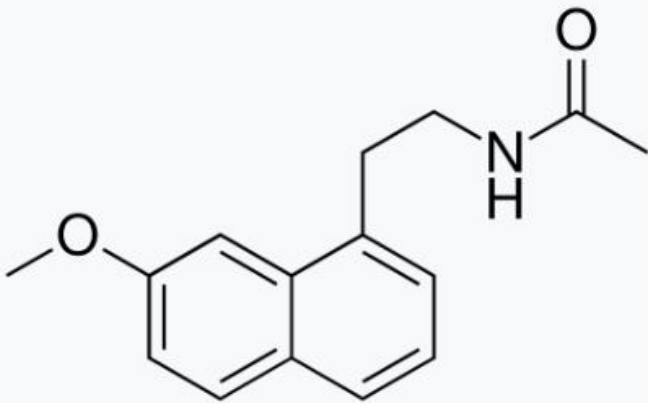


Fig. 1 Common synthons in supramolecular assemblies.

Citric acid



Agomelatine



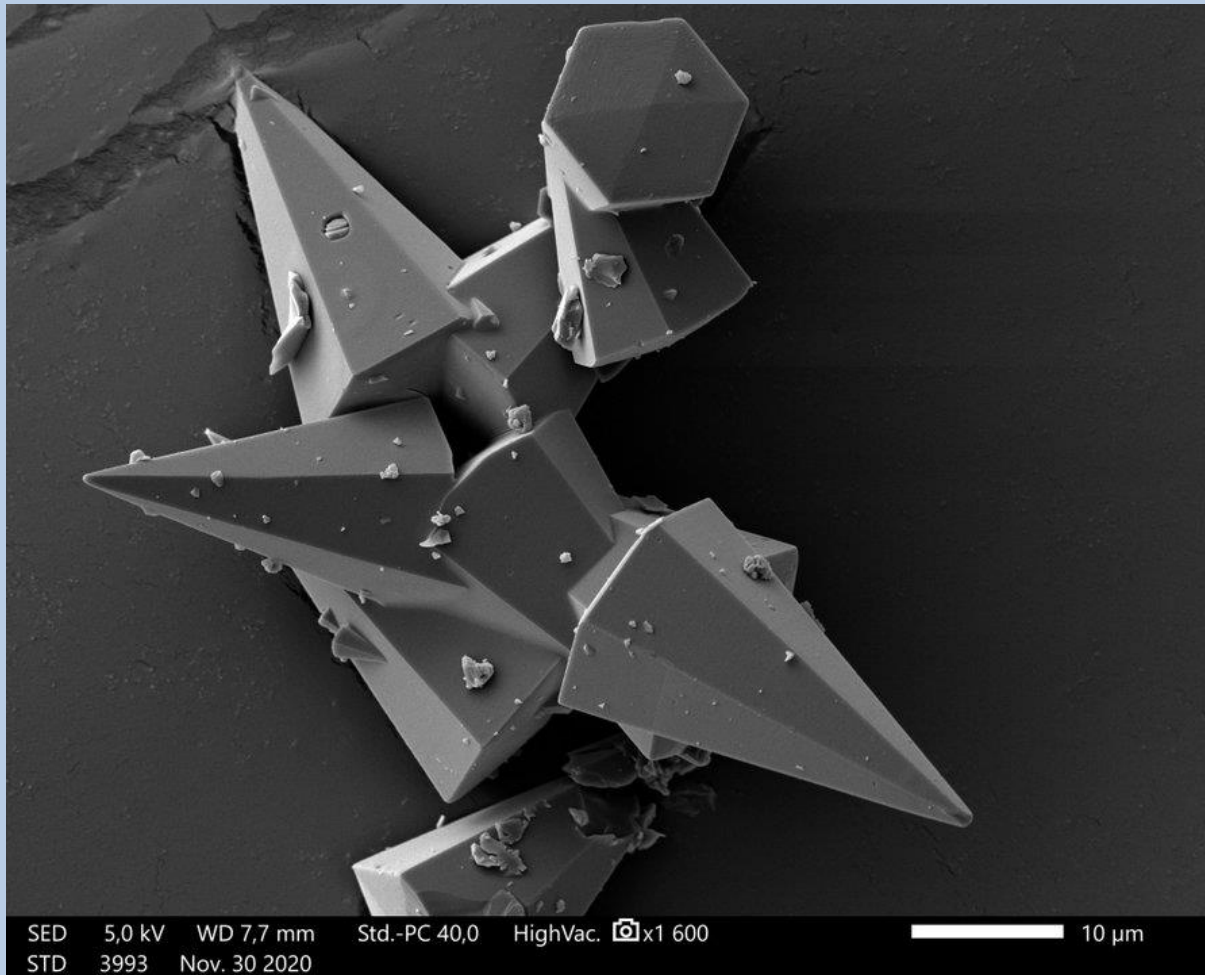
- [ASSIMIL 25 mg tablet](#)
[\(Richter Gedeon\)](#)

A kokristályosítás előnyei

- Fokozott oldhatóság
- A mechanikai tulajdonságok módosítása:
 - Keménység
 - Stabilitás
 - Gördülékenység
- Tisztítás:
 - A kannabidiol tisztítása a természetes kannabiszkivonatból

Image Contest Winner

March 2021



SEM image of **co-crystals** of **Ethambutol** and **Rifampicin**
by Ala' Salem

University of Pécs, **Institute of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy**

Köszönöm a figyelmet!