



Bor Ádám – Gyergyói Katalin – Máté Attila Gergely – Varga Nátán – Viski Zsolt  
 – Ballók Renáta – Tarsoly Attila – Hancsárik Martin – Farkas Anna  
 – Rigó Rebeka – Sipos Ferenc – Forstreuter Sándor – Garaczi Sándor  
 – Szabó András – Kovács Imre – Schneider Géza

■ CF Pharma Gyógyszergyártó Kft.

# Új gyártástechnológiák három extrém nagy tisztaságú gyógyszerhatóanyag előállítására

Piacvezérelt kutatás-fejlesztési és innovációs projektek a CF Pharma Gyógyszergyártó Kft.-ben

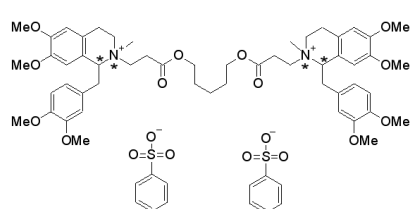
**A** CF Pharma Gyógyszergyártó Kft. magyar többségi tulajdonú, generikus gyógyszerhatóanyagok fejlesztésére és gyártására specializálódott vállalat, mely 1996-ban alakult Budapesten, majd hétévi beruházást és fejlesztést követően 2003-ban szerzte meg a gyógyszergyártási engedélyt. A folyamatos fejlesztőmunkának köszönhetően az azóta eltelt idő alatt jól értékesíthető termékportfóliót alakított ki. A vállalat eddig közel 30 hatóanyagra dolgozott ki gyártástechnológiát és számos szabadalmi bejelentéssel rendelkezik.

A CF Pharma 2019-ben *Gyártástechnológiák kifejlesztése három gyógyszerhatóanyagra* című pályázata támogatást nyert a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFI) „Piac-

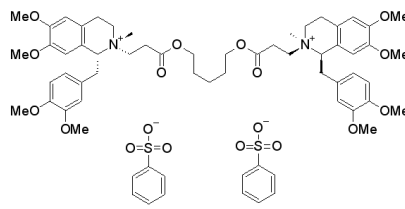
vezérelt kutatás-fejlesztési és innovációs projektek támogatására (2019-1.1.1-PIAC KFI)” keretből. A projekt 2019. augusztus és 2022. július között valósult meg. Az alábbi cikkben a munka eredményeiről számolunk be.

A CF Pharma kutatás-fejlesztési projektje célul tűzte ki független, szabadalmi jogokat nem sértő gyártástechnológiák kidolgozását a következő három gyógyszerhatóanyagra:

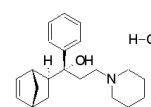
- atrakurium-bezilát,
- ciszatrakurium-bezilát, mindkettő sebészeti beavatkozások és gépi lélegeztetés során használt izomrelaxáns,
- biperidén-hidroklorid, a Parkinson-kór kezelésének egyik leghatásosabb gyógyszere.



Atrakurium-bezilát



Ciszatrakurium-bezilát



Biperidén-hidroklorid  
(racém elegy)

Olyan eljárások kidolgozását tűztük ki célul, amelyek, a CF Pharma vevőinek igényéhez igazodva, az Európai Gyógyszerkönyv által előírtnál [1–3] jóval magasabb minőségű terméket eredményeznek. A szakirodalomban eddig ismert eljárások nem feleltek meg ennek a követelménynek, ezért a szintézisek módosításával, illetve az intermedierek tisztítására alkalmas új eljárások kidolgozásával terveztük a hatóanyagokat előállítani. Modern analitikai módszereket fejlesztettünk ki, melyek alkalmasak egészen kis mennyiségű (akár néhány ppm-nyi) szennyezések kimutatására is. A hatóanyagok gyártástechnológiájának kialakítása során lényeges szempontnak tekintettük, hogy az eljárás minél jobban megfeleljen a környezetvédelmi előírásoknak, minél kevesebb mellékterméket eredményezzen, illetve az elhasznált oldószer regenerálásra kerüljenek.

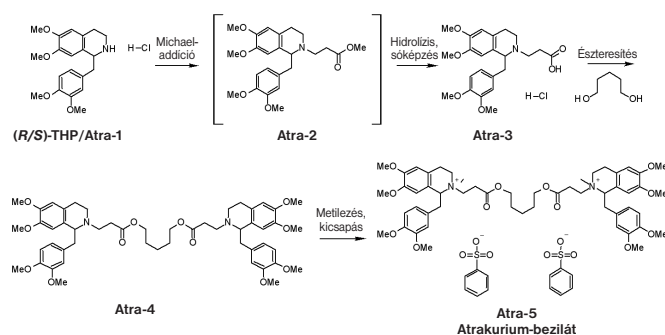
A projekt kivitelezését három fázisra osztottuk: a megvalósítás első szakaszában számba vettük a kiválasztott vegyületek előállítására alkalmasnak vélt szintézisutakat. Ezt követően az egyes szintézisvariánsok kritikus lépéseinek kísérletekkel alátámasztott kiértékelése következett. A laboratóriumi fejlesztés során minden egyes intermedier, reagens, oldószer és felhasznált anyag minősítésére olyan tisztasági követelményt állítottunk fel, melyek teljesülése esetén garantálható volt a végtermék kiemelkedően magas minősége. A kidolgozott eljárások méretnövelését két lépcsőben, egy kísérleti üzemi méret közbeiktatásával valósítottuk meg, s ennek tapasztalatait felhasználva, az eredeti eljárásokat „finomhangolva” hajtottuk végre az üzembe irányuló technológiatranszfert. A technológia véglegesítése után került sor a hatósági előírások szerinti három validált sarzs legyártására. Ezek minő-



sége a legmesszebbmenőkig megfelelt a korábban meghatározott elvárásoknak, így a végleges Gyártástechnológiai előírat elkészítését követően elindulhattak a rendszeres kereskedelmi gyártások.

## Atrakurium-bezilát

Az atrakurium-bezilát [4, 5] szintézisének kiindulási anyaga a racém 1,2,3,4-tetrahidropapaverin (*R/S*-THP). Ebből Michael-addíció, észterhidrolízis és sóképzés után kaptuk az Atra-3 intermediert, melyet ezután 1,5-pentándiollal észterestíve (Atra-4), metilezést követően a kívánt végtermékhez jutottunk (**1. ábra**).



1. ábra. Atrakurium-bezilát szintézise

A szintézis kritikus lépésének az Atra-3 intermedierhez vezető észterhidrolízis bizonyult. Ha a hidrolízis során képződő metanol tökéletes eltávolítása nem történt meg, akkor a sóképzés során előfordult a képződő sav újraészteresedése, ami a végtermékben olyan kritikus szennyező megjelenését eredményezte, amely a technológia részét képező tisztítási módszerekkel nem volt eltávolítható. A probléma a metanoltartalomra vonatkozó kellően alacsony határérték megadásával és annak biztosításával orvosolhatónak bizonyult.

A következő lépésben alkalmazott 1,5-pentándiolt felhasználás előtt vákuumdesztillációval tisztítottuk. Az észterestítési reakciót a képződő víz azeotróp desztilláció útján történő eltávolításával tettük teljessé.

Ugyancsak szükségesnek bizonyult az utolsó, metilezési lépésben használt reagens felhasználás előtti, vákuum-desztillációval történő tisztítása. A metilezést követően az alkilező ágens nyomainak eltávolítását (10 ppm alatti szintre) többszöri toluolos extrakcióval, valamint a nyerstermék dietil-éterből történő kicsapásával tudtuk elérni.

A validációs sarzsok analitikai eredményét bemutató **1. táblázat**ban látható, hogy CF Pharma az Európai Gyógyszerkönyvben megadott limiteknél (**A** jelű oszlop) lényegesen alacsonyabb szinten maximalta a szennyezések határértékét (**B** jelű oszlop). A **C** jelű oszlopban az üzemi gyártás során kapott hatóanyagok szennyezéseinek tényleges értékeit tüntettük föl, amelyek a hivatalosan megadott szennyezés-maximumoknál lényegesen kisebbek. A megvalósított innováció extrém nagy tisztaságú hatóanyag előállítását tette lehetővé a CF Pharma számára: az Európai Gyógyszerkönyv által elvárt 96,5%-os értékkel szemben az üzemben előállított végtermék tisztasága 99,7%-osnak adódott!

## Ciszatrakurium-bezilát

A ciszatrakurium-bezilát az atrakuriumot alkotó 10 eltérő tér szerkezetű optikai és geometriai izomer egyike. A szóban forgó

Szennyező	A (%)	B (%)	C (%)
A	1,50	1,00	< 0,05
B	0,10	0,10	< 0,05
C	1,00	0,50	0,10
D	1,50	0,50	0,10
E	1,50	0,50	< 0,05
F	1,00	0,10	< 0,05
G	1,00	0,50	0,05
H	1,00	LOD	–
I	1,00	LOD	–
J	10 ppm	10 ppm	< 5ppm
K	1,00	LOD	–

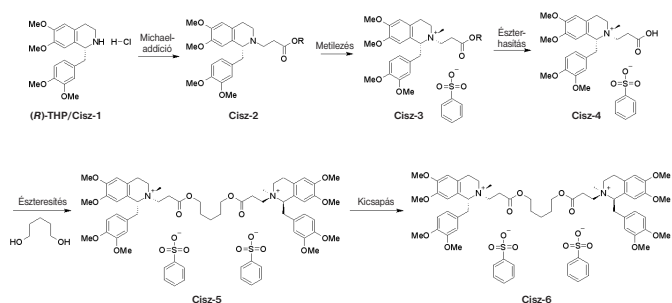
1. táblázat. Atrakurium-bezilát validációs sarzsainak analitikai eredményei

izomer az atrakuriumnak csupán 14–15%-át adja. A ciszatrakurium az atrakuriumnál háromszor aktívabb, modernebb hatóanyag, jóval kevesebb nemkívánatos mellékhatással, amit a piac is ennek megfelelően magasabb árral ismer el.

A nagy tisztaságú ciszatrakurium-bezilát azzal jellemezhető, hogy – a szokványos atrakuriumszennyezők extrém alacsony szintje mellett – csaknem mentes annak optikai és geometriai izomerjeitől. Az ezektől történő elválasztás, a szakirodalom szerint oszlopkromatográfia alkalmazását igényli [6, 7], amely költséges, lassú, nehezen nagyítható és nem elég intenzív.

A végtermék minősítésénél fontos jellemző az optikai tisztaság. Ennek mértékét végső soron az (*R*)-THP (Cisz-1) optika tisztasága szabja meg, melynek magas szintjét az (*R/S*)-THP rezolválására kidolgozott hatékony eljárásunk garantálta.

## 2. ábra. Ciszatrakurium-bezilát szintézise





A ciszatrakurium-bezilát szintézise (2. ábra) során a Cisz-1 és a metil-akrilát reakciója a Cisz-2 addíciós terméket adta, melynek *N*-metilezése a *cisz* és *transz* geometriai izomer kvaterner ammóniumsók 3:1 arányú keverékét eredményezte. Az izomeregy többszöri átkristályosításával a kívánt *cisz* térállású vegyület geometriai izomer tisztasága 99,9% fölé növelhetőnek bizonyult.

Kiemelendő, hogy a végtermék magas optikai és geometriai izomer tisztaságát garantáló kémiai átalakításokat már a szintézis korai fázisában végrehajtottuk, amikor még a megfelelő tisztítási és elválasztási műveletek sokkal hatékonyabban, egyszerűbben és kevesebb anyagi ráfordítással kivitelezhetők.

A szintézis második felében megtörtént a Cisz-3 észtercsoportjának hasítása, miután az így nyert Cisz-4 karbonsavat 1,5-pentándiollal észteresítési reakcióba vittük, ami a nyers ciszatrakuriumhoz, Cisz-5-höz vezetett. Az észteresítési reakciót extraktív feldolgozás követte, melynek során egy-egy eltérő összetételű folyadék-folyadék extrakciós rendszert alkalmaztunk a termék-től polárosabb, illetve apolárosabb szennyezők mennyiségének csökkentésére. Ezt követően a termék tisztaságának növelésére már nincs mód. A nyers termék kicsapása során annak összetétele nem változik, a kapott Cisz-6 szarítása során fellépő bomlás miatt pedig a kémiai tisztaság valamelyest csökken.

A CF Pharma a hatóanyagban azonosított 22(!) szennyezőre vonatkozó limiteket az Európai Gyógyszerkönyv által megadott értékeknél lényegesen alacsonyabb szinten maximalta.

A Gyógyszerkönyv által elvárt kémiai tisztaság 97,5%, míg a CF Pharma által üzemben előállított végtermék kémiai tisztasága 99,6%, optikai tisztasága >99,95%, diasztereomer-tisztasága pedig >99,95% volt, ami messze felülmúlja az előírt tisztasági értékeket (2. táblázat).

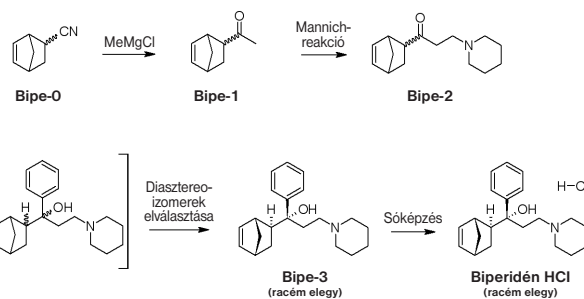
A: A hivatalos European Pharmacopoeia minőségi előírásai				
B: A CF által kidolgozott új gyártástechnológiával előállított hatóanyag minőségére vállalt előírások				
C: A CF által üzemben előállított hatóanyag tényleges minősége				
Szennyezők	Képlet	A	B	C
Kémiai tisztaság	Szennyezők összege:	max 2,5 %	max 1,5 %	0,43%
Optikai tisztaság	Enantiomer szennyező	max. 0,5 %	max. 0,5 %	<0,05%
Diasztereomer tisztaság	Összes diasztereomer szennyező	max. 0,8 %	max. 0,5 %	<0,05%

2. táblázat. Ciszatrakurium-bezilát validációs sarzsainak analitikai eredményei

### Biperidén-hidroklorid

A biperidén-hidroklorid szintézisének kiindulási anyaga a 2-ciano-5-norbornén (Bipe-0), melyből MeMgCl-addícióval állítottuk elő 2-acetil-5-norbornént (Bipe-1), majd Mannich-reakciót követően a Bipe-2 intermediérből PhMgCl-addícióval kaptuk a Bipe-3 vegyületet. Ebből az izomerek elválasztása után sóképzéssel jutottunk a biperidén-hidrokloridhoz (3. ábra).

Az eljárás újdonsága az ismert eljárásokkal [8, 9] szemben az, hogy a Bipe-2 intermediert a Bipe-1-ből nem direkt módon, hanem egy izolált intermediert közbeiktatásával állítottuk elő, minek eredményeként a rendszerint 30%-os tisztaságú Bipe-2 helyett egy >99%-os tisztaságú intermediert kaptunk. Ennek fo-



3. ábra. Biperidén-hidroklorid szintézise

lyománya, hogy a következő kémiai transzformáció jóval gazdaságosabban, környezet- és munkavédelmi szempontból is sokkal előnyösebben kivitelezhető.

A technológiafejlesztés során újszerű megoldást találtunk a végtermék kívánt izomerjének kinyerésére és tisztítására. Ez üzemi léptékben is rendkívül hatékony módszernek bizonyult. A kidolgozott gyártástechnológia ez esetben is olyan minőségű hatóanyagot eredményezett, ami messze meghaladta az Európai Gyógyszerkönyv elvárásait (3. táblázat).

A: A hivatalos European Pharmacopoeia minőségi előírásai				
B: A CF által kidolgozott új gyártástechnológiával előállított hatóanyag minőségére vállalt előírások				
C: A CF által üzemben előállított hatóanyag tényleges minősége				
Szennyező (és enantiomerje)	A (%)	B (%)	C (%)	
A	0,5	0,3	< 0,05	
B	0,5	0,3	< 0,05	
C	0,5	0,3	< 0,10	
$\Sigma A + B + C$	1,0	0,6	< 0,20	
D	0,10	0,10	< 0,10	
E	0,10	0,10	< 0,05	
F	2 ppm	2 ppm	< 0,4 ppm	

3. táblázat. Biperidén-hidroklorid validációs sarzsainak analitikai eredményei

### Összefoglalás

Napjaink gyógyszeriparában a vevői igények mindinkább az extrém tisztaságú hatóanyagok irányába tolnak el. Erre reagálva a CF Pharma a termékek minősége és volumene vonatkozásában is hatékonyabb gyártástechnológiát dolgozott ki három hatóanyagra, az atrakurium-bezilátra, a ciszatrakurium-bezilátra és a biperidén-hidrokloridra. A fejlesztés során kísérleti üzemi méretnövelést végeztünk, végül az új eljárások alkalmazhatóságát üzemi validációs sarzsok gyártásával igazoltuk. Mindhárom eset-



ben az előírt minőségi követelményeket messze meghaladó minőségű terméket kaptunk.

**Köszönetnyilvánítás.** Ezúton szeretnénk kifejezni köszönetünket a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatalnak, hogy a „Piacvezérelt kutatás-fejlesztési és innovációs projektek támogatására (2019-1.1.1-PIAC KFI)” kiírt pályázattal támogatta a technológiafejlesztést. Köszönetet mondunk a CF Pharma minden munkatársának, aki részt vett a pályázati munkában, tudásával és munkájával segítette az új eredmények létrejöttét.

IRODALOM

[1] Atracurium Besylate: European Pharmacopoeia 10.0 Vol. II., 2020, 1894.  
 [2] Cisatracurium Besylate: European Pharmacopoeia 10.0 Vol. II., 2020, 2226.  
 [3] Biperiden Hydrochloride: European Pharmacopoeia 10.0 Vol II., 2020, 1980.  
 [4] J. B. Stenlake, R. D. Waigh, G. H. Dewar, J. Urwin, N. C. Dhar, US Patent 4 179 507, 1979, (Burroughs Wellcome Co.).  
 [5] S. A. Chamberlin, A. V. Bhatia, D. A. Davis, K. A. Drengler, US Patent 5 684 154, 1996, (Abbott Laboratories).  
 [6] D. A. Hill, G. L. Turner, US Patent 5 453 510, 1992, (Burroughs Wellcome Co.).  
 [7] E. Ostrovsky, O. Arad, WO 2008 117271, 2008, (Chemagis Ltd.).  
 [8] W. Klavehn, DE 1 005 067, 1953, (Knoll GmbH).  
 [9] W. Klavehn, US Patent 2 789 110, 1953, (Knoll A.G.).

Kutasi Csaba

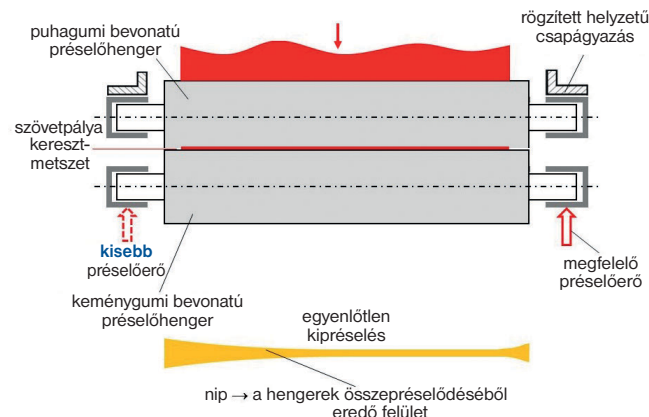
# Nukleáris módszerek alkalmazása a textilgyártásban

A kézben tartott maghasadási láncreakcióval biztonságosan működő atomerőművek jelentős villamosenergia-termelőként fontosak számunkra. Az is közismert, hogy az egészségügyben számos területen használnak izotópokat, többek között a képalkotó diagnosztikában, pajzsmirigy-betegségek gyógyításában, daganatok célzott sejtpusztítása során. Az ipari alkalmazások is elterjedtek, a textiliparban számos műszer kidolgozását, a szálanyagok módosítását is különböző izotópok tették lehetővé.

## Izotópos mérések a textilszakmában

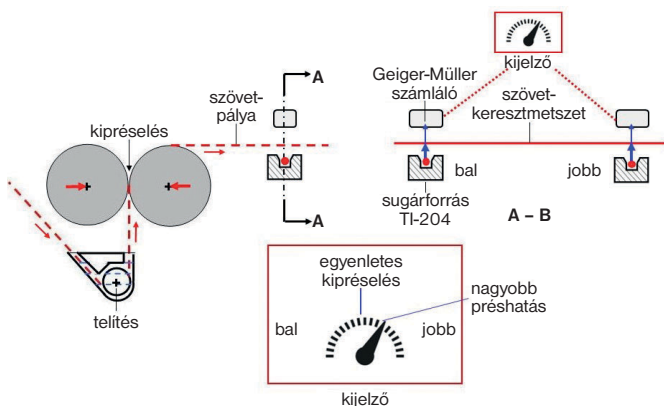
### Izotópos présegyenlőtlenség-mérő

Az izotópos présegyenlőtlenség-mérőt korábban a különböző preparálások telítő-fulárjainál (pl. hotfluen naftol alapozás, anilinfekete pácolás) alkalmazták. A meghatározás célja az egyenletes folyadékfelvitel ellenőrzése volt, ami a kelmeszélességben az azonos kiperéselt biztosítja (1. ábra).



1. ábra. A préshatás kialakítása kéthengeres fuláron és egyenlőtlenége

A teknőben merült, majd kiperéselt szövetpálya két szélé közepében – a szárítószekrénybe belépés előtt –, a haladó textilanyag alatt elhelyezett, a zárt sugárforrásokból irányított sugárnyalábok áthatolása utáni – folyadékfelvitel miatti – veszteségét a Gei-



2. ábra. Az izotópos présegyenlőtlenség-mérő elvi felépítése

ger-Müller-számláló értékelte. A jelerősítést követően így közvetett módon jelezte a műszer az esetleges „féloldalasságot”. Ilyen esetben a préselőhengerek hidro-pneumatikus terhelő szerkezeiteinél manuálisan történt a korrekció (2. ábra).

A kelmeszélességben – különös tekintettel az egyre növekvő méteráru-szélességekre – az optimális présnyomás elérése érdekében a gépgyártók több megoldást fejlesztettek ki, ezek közös jellemzője, hogy a terhelőrt nem a tengelyvégeken át közvetítik, hanem az egyik préselőhengert belül üregesen képezik ki. A belső félrészben valamilyen nyomásátadó közeget alkalmaznak vagy eleve több térben külön szabályozható légpárnás préselőhatást biztosítanak (pl. bicoflex rendszer). Így az izotópos présegyenlőtlenség-mérés okafogyottá vált (3. ábra).

### Folyadékok sűrűségmérése

A sűrűségmérő berendezés a *gammasugár-abszorpció* elvén működik. Csővezeteki szállításkor a cső valamely átmérőjének két átellenes végpontján helyezik el a sugárforrást és a detektort. Amennyiben a *csőfal vastagsága* és a mérendő anyag összetétele állandó, illetve a cső teljesen ki van töltve anyaggal, akkor az észlelt sugárzás intenzitása a sűrűség exponenciális függvénye. A tárolóban nyugvó folyadék sűrűsége akkor mérhető a tartályfa-