

University of Zagreb

FACULTY OF CHEMICAL ENGINEERING AND TECHNOLOGY

Iva Zokić

OPTIMIZATION OF CERITINIB CRYSTAL MORPHOLOGY THROUGH SPHERICAL CRYSTALLIZATION

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2026



University of Zagreb

FACULTY OF CHEMICAL ENGINEERING AND TECHNOLOGY

Iva Zokić

OPTIMIZATION OF CERITINIB CRYSTAL MORPHOLOGY THROUGH SPHERICAL CRYSTALLIZATION

DOCTORAL THESIS

Supervisor:
Prof. Jasna Prlić Kardum, Ph.D.

Zagreb, 2026



Sveučilište u Zagrebu

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

Iva Zokić

OPTIMIZACIJA MORFOLOGIJE KRISTALA CERITINIBA SFERIČNOM KRISTALIZACIJOM

DOKTORSKI RAD

Mentor:
Prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum

Zagreb, 2026.

Abstract

Granulometric properties and particle morphology of active pharmaceutical ingredients directly determine their mechanical properties and, consequently, the efficiency of filtration, drying, and tableting in the pharmaceutical industry. Challenges often arise during drug production due to unfavorable particle shapes, therefore, spherical particles are preferred, as their higher bulk density and improved flowability minimize caking and facilitate handling during processing. The unfavorable plate-like morphology of primary ceritinib crystals, an active pharmaceutical ingredient used in lung cancer treatment, leads to poor flowability and compressibility and prolongs filtration and drying, creating a constraint in the production of the final dosage form.

In this work, based on determined solubilities, a solvent system for spherical crystallization was selected, the process was optimized to improve the granulometric properties of ceritinib crystals, and the feasibility of process scale-up was investigated. Pure ceritinib form A was prepared by combining pH adjustment and cooling crystallization of its dihydrochloride salt in the acetone–water 3:1 system. Among the tested solvents, form A exhibited the highest solubility in tetrahydrofuran and the lowest in water. Recrystallization by addition of antisolvent (water) at a saturation temperature of 45 °C yielded larger crystals with a narrower particle size distribution, thereby reducing filtration and drying times. For spherical crystallization, a ternary solvent system consisting of tetrahydrofuran (solvent), a 1 wt.% aqueous polyvinylpyrrolidone solution (antisolvent), and n-heptane (bridging liquid) in a 1:7:1 volume ratio was selected. Preliminary studies established the limits of solvent ratios (70–88 vol.% water, 5–15 vol.% n-heptane, and 7–15 vol.% tetrahydrofuran) suitable for formation of spherical crystals. Using an IV-optimal mixture design within these limits, the solvent ratios were optimized to ensure the production of particles with high roundness (0.91) and improved compressibility compared with pure powdered ceritinib.

In addition to the selection of the spherical crystallization method, solvent system, and its composition, hydrodynamic conditions play a very important role in obtaining spherical particles. Investigation of the influence of hydrodynamic conditions revealed that axial flow provides a higher degree of mixing and leads to the formation of agglomerates with more favorable granulometric properties compared to radial flow. By scaling up the process from 0.1 to 1 L using visually determined and calculated minimum mixing rates required for complete dispersion, it was found that the calculated mixing rate (747 rpm) caused agglomerate breakage

due to excessive shear stress, whereas the visually determined mixing rate (580 rpm) better preserved the spherical particle morphology. X-ray powder diffraction confirmed that carrying out the spherical crystallization process, namely the addition of the bridging liquid and polymer, along with the changes in hydrodynamic conditions, did not alter the crystal structure of ceritinib form A.

Keywords: ceritinib, hydrodynamic conditions, scale-up, spherical crystallization.

Sažetak

Granulometrijska svojstva i morfologija čestica djelatnih tvari čimbenici su koji izravno određuju njihova mehanička svojstva te posljedično učinkovitost filtracije, sušenja i tabletiranja u farmaceutskoj industriji. Tijekom proizvodnje lijekova često se pojavljuju izazovi uzrokovani nepovoljnim oblikom čestica, stoga se preferira sferični oblik čestica jer pridonosi većoj nasipnoj gustoći i boljoj tecivosti, smanjuje sljepljivanje te olakšava rukovanje tijekom rada. Pločasti oblik primarnih kristala ceritiniba, djelatne tvari za liječenje raka pluća, smatra se nepovoljnim jer uzrokuje lošu tecivost i stlačivost te produljuje procese filtracije i sušenja, što predstavlja ograničenje u proizvodnji konačnog dozirnog oblika.

U ovome je radu, na temelju utvrđenih topljivosti, odabran sustav otapala za provedbu sferične kristalizacije, provedena je optimizacija procesa radi poboljšanja granulometrijskih svojstava kristala ceritiniba te je ispitana mogućnost uvećanja procesa. Kombinacijom podešavanja pH vrijednosti i kristalizacije hlađenjem iz dihidrokloridne soli u sustavu aceton–voda 3:1 pripravljena je čista ceritinib forma A, koju karakterizira visoka topljivost u tetrahidrofuranu, a niska u vodi. Prekristalizacijom uz dodatak antiotapala (vode) u otopinu zasićenu pri temperaturi od 45 °C dobiveni su veći kristali uže raspodjele veličina, čime je skraćeno vrijeme filtracije i sušenja. Za sferičnu kristalizaciju odabran je trokomponentni sustav otapala sastavljen od tetrahidrofurana (otapalo), 1 mas.% vodene otopine polivinilpirolidona (antiotapalo) te n-heptana (kapljevina za premoštenje) u volumnom omjeru 1:7:1. Preliminarnim istraživanjima utvrđene su granice udjela otapala (70–88 vol.% vode, 5–15 vol.% n-heptana i 7–15 vol.% tetrahidrofurana) pogodne za nastajanje sferičnih kristala. Primjenom IV-optimalnog dizajna smjese unutar utvrđenih granica optimirani su udjeli navedenih otapala koji osiguravaju dobivanje čestica visoke zaobljenosti (0,91) i poboljšane stlačivosti u odnosu na čisti praškasti ceritinib.

Osim odabira metode sferične kristalizacije, sustava otapala i njegova sastava, hidrodinamički uvjeti imaju vrlo važnu ulogu u dobivanju sferičnih čestica. Ispitivanjem utjecaja hidrodinamičkih uvjeta utvrđeno je da aksijalni tok omogućuje veći stupanj izmiješanosti te dovodi do nastanka aglomerata povoljnijih granulometrijskih svojstava u odnosu na radijalni tok. Provedbom uvećanja procesa s 0,1 na 1 L uz primjenu vizualno i računski određene minimalne brzine potrebne za postizanje potpune disperzije, utvrđeno je da izračunata brzina vrtnje miješala (747 min^{-1}) uzrokuje lom aglomerata uslijed prevelikog smičnog naprezanja, dok vizualno određena brzina (580 min^{-1}) bolje očuva sferični oblik čestica. Primjenom

rendgenske difrakcije na prahu potvrđeno je da provedba sferične kristalizacije, odnosno dodatak kapljevine za premoštenje i polimera te promjena hidrodinamičkih uvjeta, nisu doveli do promjene kristalne strukture ceritinib forme A.

Ključne riječi: ceritinib, hidrodinamički uvjeti, sferična kristalizacija, uvećanje procesa.