

**Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar**  
**Gyógyszertechnológiai Intézet**  
Intézetvezető: Prof. Dr. Habil. Piroska Szabó-Révész DSc

PhD értekezés tézisei

**Kristályos és amorf anyagok fizikai-kémiai sajátosságainak  
tanulmányozása**

**Gombás Ágota**

Témavezető:  
**Prof. Dr. Habil. Piroska Szabó-Révész DSc**

Szeged  
2008

## 1. Bevezetés

A modern gyógyszerészeti kutatások során egy új gyógyszer kifejlesztésénél a kutatás fontos részét képezi a nagy tisztaságú alapanyag előállítása reprodukálható fizikai, kémiai és biológiai tulajdonságokkal. A szilárd szerves és szervetlen anyagok nagy része a természetben kristályos formában található meg, és ugyanez igaz a szintetikus előállított anyagokra is. A kristályos anyagot szabályos, jól definiálható kristályszerkezet jellemzi, amelyben a molekulák háromdimenziós struktúrát alkotnak.

Bizonyos körülmények között azonban az anyagok megjelenhetnek amorf formában is. Ennek egyik lehetséges útja, hogy az anyagok előállítása során keletkezik részlegesen vagy teljesen amorf forma. A leggyakoribb ilyen technológiai műveleteket négy csoportba sorolhatjuk:

1. gőzállapotból történő kondenzáció
2. olvadék extrém módon történő lehűtése
3. kristályos anyag mechanikai aktiválása, pl.: őrlés, kristályos anyag préselése
4. oldatból történő gyors lecsapás, pl.: fagyasztva, illetve porlasztva szárítás

A gyógyszerészetben az amorf karakter általános a segédanyagként használt polimer molekulák, vagy a terápiás hatással rendelkező nagy molekulatömegű peptidek és proteinek esetében, de előfordulhat kis méretű szerves és szervetlen molekulák esetében is.

A kristályos anyagokra jellemző szabályos háromdimenziós rácsszerkezet amorf anyagoknál nem figyelhető meg, itt csupán rövidtávú rendezettségéről beszélhetünk. Többek között ez az oka annak, hogy az amorf forma bizonyos termodinamikai tulajdonságok, pl.: olvadáspont, gőznyomás, oldékonyság tekintetében különbözik a kristályos anyagtól, így ezen tulajdonságok ismerete fontos, hogy megértsük az anyag tárolása vagy kezelése során bekövetkezett spontán változásokat és kvantitativ mérni is tudjuk azokat.

## 2. Célkitűzés

A munka célkitűzéseinek összefoglalása:

⇒ A disszertáció célja az anyagok kristályos és amorf jellegének tanulmányozása volt, ezen belül is áttekinteni elsősorban az amorf karakter sajátosságait, gyógyszerészeti

szempontból jelentős tulajdonságait, előfordulását és jelentőségét a gyógyszerészet egyes területein, úgy mint gyógyszer technológia, farmakológia, biofarmácia.

⇒ További cél volt a kristályos és amorf szerkezet tanulmányozására alkalmas módszerek összefoglalása, ezek felhasználási lehetőségeinek, valamint előnyeinek és hátrányainak az áttekintése.

⇒ A kísérleti munka egyik célkitűzése volt kidolgozni olyan megbízható módszert, amely az anyagok kristályossági fokának kvantitatív mérésére alkalmas. Ehhez modellanyagnak az  $\alpha$ -laktóz monohidrátot választottuk.

- Feladat volt ebből az anyagból amorf formát előállítani, illetve ehhez az eljárást kidolgozni. Ezt oldatból történő kristályosítással, porlasztva szárítással valósítottuk meg.
- A vizsgálatokhoz szükség volt különböző arányú kristályos-amorf anyagkeverékekre, feladat volt kidolgozni ezek előállítását is. Ezt fizikai keverékek előállításával kívántuk megoldani.
- Végül analitikai módszert kellett választani, és vizsgálati paramétereket beállítani a kristályossági fok mennyiségi méréséhez. Célunk az volt, hogy ezt a meghatározást olyan vizsgáló módszerrel valósítsuk meg, amely viszonylag széles körben használható. Szempont volt, hogy az eljárás megfeleljen olyan "modern" elvárásoknak, mint pl.: környezetvédelem, gazdaságosság is.

⇒ A kísérleti munka további célja volt az olvadékkristályosítás (technológia) tanulmányozása és gyógyszerészeti alkalmazhatóságának áttekintése. Ez a technológia több szempontból is előnyös eljárásokat foglal magába, amiket ennek ellenére még nem alkalmaznak elég széles körben.

- Feladatunk volt az olvadéktechnológiában előforduló termikus folyamatok modellezése, és ezen keresztül a választott anyagok termikus viselkedésének tanulmányozása. Ez azért is fontos, mert nem csak az olvadéktechnológiában kerül sor az anyagok hőkezelésére, hanem egyéb technológiai művelet közben is ki vannak téve az anyagok hőhatásnak, ilyen pl.: a porlasztva szárítás, szilárd oldatok készítése, vagy akár a tabletták préselése. Ezért fontos az anyagok termikus viselkedésének ismerete,

amelynek segítségével megbecsülhető, hogy egy kiindulási anyag milyen változáson mehet át a különböző műveletek során.

- Munkánkhoz modellanyagnak cukoralkoholokat (mannit, szorbit) választottunk. Vizsgálataink célja volt meghatározni, hogy ezek az anyagok milyen formában alkalmazhatók az olvadéktechnológiában. Tanulmányoztuk a tiszta mannit és a szorbit, valamint ezek keverékeinek termikus tulajdonságait. Továbbá vizsgáltuk, hogyan hat ezekre az anyagokra, valamint a feldolgozhatóságukra, ha előzőleg megolvasztjuk, majd dermedtjük őket.

### 3. Anyagok és módszerek

#### Laktóz

Modellanyagnak az  $\alpha$ -laktóz monohidrátot választottuk, mivel jól ismert e széles körben alkalmazott segédanyag kristályos és amorf sajátságának befolyása a szilárd gyógyszerformák előállítására és stabilitására.

Kiindulási anyagunk  $\alpha$ -laktóz-monohidrát volt (Pharmatose, DCL15, DMV International, Netherlands), ezt tekintettük 100% kristályos anyagnak. A minta részecskemérete 50–280  $\mu\text{m}$  volt.

#### *Amorf minta előállítása*

A kiindulási  $\alpha$ -laktóz-monohidrátból desztillált vízzel egy 10%-os oldatot készítettünk, amelyet A/S NIRO Atomizer készülékkel (Copenhagen, Denmark) porlasztva szárítottunk. A gyártási paraméterek a következők voltak: adagolási sebesség: 20 ml/min, bemenő és kimenő hőmérséklet: 175°C, illetve 80°C. Az így nyert termék kristályossági fokát 0%-nak tekintettük. A termékben az átlagos részecskeátmérő 5-30  $\mu\text{m}$  volt.

A terméket üvegedényben szobahőmérsékleten, 30% relatív páratartalmú (RH) légtérben tároltuk. Amorf laktóz esetében 50% a kritikus RH, ami alatt spontán kristályosodás nem következik be.

### *Fizikai keverékek előállítása*

A két referenciaanyagból keveréssel különböző kristályos/amorf részarányú mintákat állítottunk elő, melyekben a kristályos komponens tömegaránya: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95% volt. A keverést üvegedényben Turbula (Turbula WAB, System Schatz, Switzerland) keverővel végeztük. A 25 g össztömegű mintákat 60 percen keresztül kevertük 10 g 2 mm átmérőjű üvegyöngy alkalmazásával. A gyöngyökre a deagglomerizáció növelése miatt volt szükség. Az elkészített keverékeket a vizsgálatokig üvegedényben 30% relatív páratartalmú, szobahőmérsékletű légtérben tároltuk.

### **Cukoralkoholok**

A cukoralkoholokat az élelmiszer- és gyógyszeriparban igen széles körben alkalmazzák. Rendelkeznek a cukrokra jellemző édes ízzel, kalóriaértékük viszont alacsonyabb, fogkárosodást nem okoznak, és cukorbetegség is fogyaszthatják.

A cukoralkoholok közül a D-mannitot (Ph. Eur. 4) és a D-szorbitot (Ph. Eur. 4) választottuk a vizsgálatainkhoz, a minták részecskemérete 0,16-0,32 mm volt.

A mannit erős hajlamot mutat a kristályosodásra, ennek ellenére bizonyos esetekben előfordul részlegesen vagy teljesen amorf formában. Alacsony kémiai reaktivitása és alacsony higroszkóposága miatt a tablettagyártásban használják, mint töltő- és kötőanyagot szopogató-, rágó- és pezsgőtabletták direkt préselése során. Az élelmiszeriparban pedig édességek, rágógumik készítésére alkalmazzák. A mannit korszerű felhasználási lehetősége proteinek stabilizálása aerosolokban porlasztva szárított formában. Ezen kívül gyakori segédanyag a porlasztva- és fagyasztva szárítás során.

A szorbit a mannit sztereoizomerje, szintén könnyen préselhető, így tablettázás során jól használható, hátránya viszont a higroszkóposág.

Mindkét anyag alkalmas lehet szilárd oldatok, diszperziók előállítására, amelyekkel például rosszul oldódó hatóanyagok oldékonysága javítható, vagy polimorfiára hajlamos anyagok amorfizálhatók. Ebben az esetben a vivőanyagok olvadékában diszpergáljuk a hatóanyagot, amely megszilárdulás után alkalmassá válik a további feldolgozásra. Erre a célra azért lehet jó a mannit és a szorbit, mert jellemző rájuk, hogy az olvadáspontjukon nem bomlanak.

### *Minták előkészítése*

A két cukoralkoholból fizikai keverékeket készítettünk, amelyek a szorbitot a következő arányokban tartalmazzák: 0, 10, 30, 50, 70, 90 és 100%. Az anyagokat tömegre

mértük le, a keverést Turbula keverővel végeztük 10 percen át (Turbula WAB System Schatz, Switzerland). Az elkészített keverékeket két részre osztottuk. Egyik felét "fizikai keverék" formájában dolgoztuk fel a továbbiakban, a másik felét megolvasztottuk, majd a megszilárdult olvadékot alkalmaztuk a további vizsgálatokhoz.

Olvasztás során a mintákat kemencében 170°C-ra melegítettük, majd szobahőmérsékleten lehűtöttük. A kihűlt, megszilárdult mintákat porítottuk, majd szitáltuk (0,16-0,32 mm). A keverékek elkészítésénél és tárolásánál <55% relatív páratartalmat biztosítottunk a víz erős lágyító hatása miatt.

#### *Préstestek készítése*

A préstesteket Korsch EKO préserő mérésére alkalmas excenteres tablettázógéppel készítettük (Emil Korsch Mashinenfabrik, Berlin, Germany) 45±2% RH és 25±2°C hőmérsékletű légtérben. A préseléshez 10 mm átmérőjű egy-ágú, plan-parallel bélyegzőt alkalmaztunk. A préselés sebessége 30 tablett/perc volt 2, 4 és 6 kN préserő alkalmazásával. A készített préstestek tömege átlagosan 0,20 g volt, melyeket szobahőmérsékletű (20±2°C) és 45±5% RH légtérben tároltunk.

### **Vizsgálati paraméterek**

#### *Porröntgendiffrakció (X-ray powder diffraction (XRPD))*

A porröntgendiffrakciós vizsgálatokat Philips PW 1050/70 PW 1710 generátorral rendelkező röntgendiffraktométerrel végeztük. További paraméterek: sugárforrás: Cu K alfa, rések távolsága: 1 fok-1 fok, letapogatási (leolvasási) sebesség: 0,035 2θs<sup>-1</sup>.

#### *Közeli infravörös spektroszkópia (Near Infrared Spectroscopy (NIRS))*

A diffúz reflektanciát PbS detektorral felszerelt Hitachi U-3501 UV/VIS/NIR spektrofotométerrel (Hitachi Ltd., Japán) mértük. A minták diffúz reflektanciáját 5 mm vastagságú mintatartóban vizsgáltuk a 200-2600 nm-es hullámhossztartományban. A mintára jellemző spektrumot három spektrum átlagolásával kaptuk, az adatok feldolgozásához a spektrumok második deriváltjait használtuk.

### *Differenciális pásztázó kalorimetria (Differential Scanning Calorimetry (DSC))*

A DSC felvételeket DSC 821<sup>o</sup> berendezéssel (Mettler-Toledo GmbH, Switzerland) készítettük. A készülék kalibrálása indiummal történt.

A laktóz mintákkal végzett vizsgálatokban a 4-4,5 mg tömegű mintákat 20-240°C között melegítettük 5°C min<sup>-1</sup> fűtési sebességgel levegő atmoszférában alumínium edényben.

Cukoralkoholok esetében a 15-20 mg tömegű mintákat hermetikusan lezárt alumínium edényben hevítettük. Az első felfűtés során 25°C-ról 200°C-ra történt a hevítés 3,5°C min<sup>-1</sup> fűtési sebességgel. Ezután a mintát folyékony nitrogénben lehűtöttük, majd a második felfűtés során -20°C-ról újra 200°C-ra melegítettük szintén 3,5°C min<sup>-1</sup> sebességgel.

### *A tabletták vizsgálata*

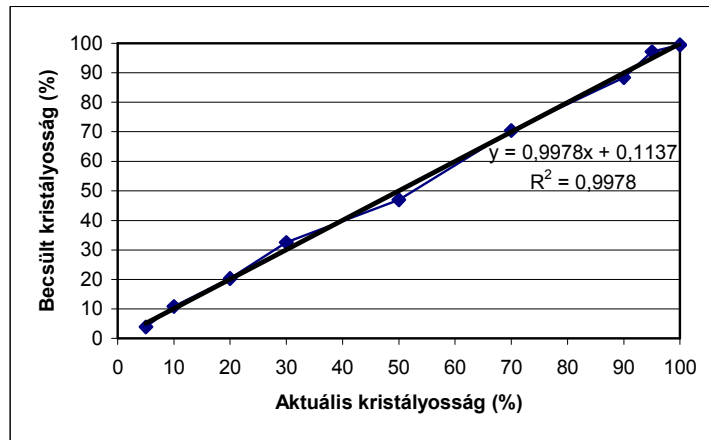
A tablettákat lezárt üvegedényben szobahőmérsékletű (20±2°C) és 45±5% RH légtérben tároltuk. A törési szilárdságot Heberlein berendezéssel (Flisa, Le Locle, Switzerland) vizsgáltuk a préselést követő 24 óra elteltével a bekövetkező szerkezeti változások (elasztikus visszarugózás) miatt.

## **4. Eredmények**

### **Laktózzal végzett vizsgálatok eredményei**

#### *Kristályossági fok kvantitatív meghatározása porröntgen diffrakcióval*

Poröntgendiffrakciós vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a kiindulási  $\alpha$ -laktóz monohidrát minta 100% kristályos frakciót tartalmaz. Elvégeztük a különböző arányú kristályos-amorf keverék minták röntgendiffrakciós vizsgálatát. Többszörös lineáris regresszió-analízist (Multiple Linear Regression=MLR) alkalmazva szoros összefüggést találtunk a porröntgen diffraktogramok 4 különböző reflexiós szögénél mért intenzitás értékek és a keverékek kristályossági foka között, így igazoltuk, hogy az XRPD pontos módszer az  $\alpha$ -laktóz monohidrát kristályossági fokának kvantitatív meghatározására (1. ábra). Ezekhez az eredményekhez hasonlítottuk a további módszerekkel nyert eredményeket, és igazoltuk azok alkalmazhatóságát.



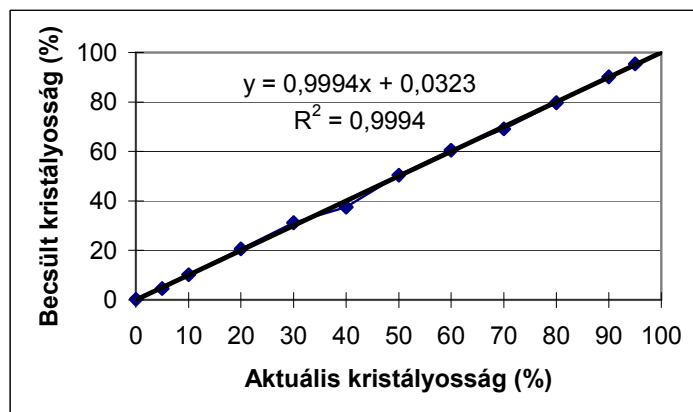
1. ábra. Összefüggés az aktuális és a porröntgendiffrakcióval meghatározott becült kristályosság között

#### *Kristályossági fok kvantitatív meghatározása NIR spektroszkópiával*

Megvizsgáltuk a NIRS módszerének alkalmazhatóságát a kristályossági fok mennyiségi meghatározására. Felvettük a minták abszorbancia spektrumait, majd a részecskeméret és a NIRS sugárzás befolyásoló hatásának a minimalizálása céljából, a spektrumok második deriváltjait használtuk a továbbiakban.

A második derivált értékek felhasználásával a többszörös lineáris regresszió módszerét alkalmaztuk a kiválasztott karakterisztikus hullámhosszknál. Az így kapott kalibrációs egyenes egyenlete segítségével egy ismeretlen minta esetében a spektrum felvétele után az abszorbanciaértékek második deriváltjait behelyettesítve megkapjuk a minta kristályossági fokát (%).

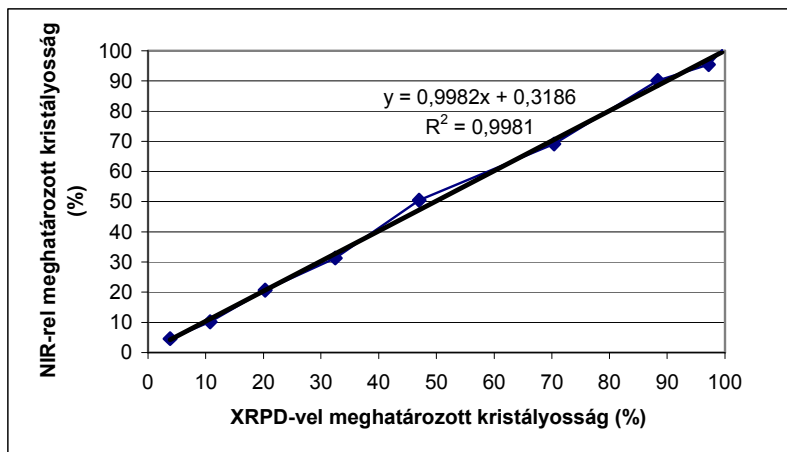
A becült és az aktuális kristályossági fok közötti összefüggést mutatja a 2. ábra.



2. ábra. Összefüggés az aktuális és a NIR-rel meghatározott becült kristályosság között



Az  $R^2$  érték alapján megállapítható, hogy a NIR spektroszkópia nagy pontossággal használható módszer a kristályossági fok kvantitatív meghatározására. Ezt igazolja NIRS és az XRPD módszerének összehasonlítása is (3. ábra).



3. ábra. Összefüggés a NIRS és XRPD módszerével meghatározott kristályossági fok értékek között

#### *Kristályossági fok kvantitatív meghatározása DSC módszerrel*

DSC vizsgálatokat végeztünk a minták termikus viselkedésének tanulmányozására. A 100% amorf minta DSC felvételén 167°C-nál látható az átkristályosodást jelző exoterm csúcs. Ennek során a kiindulási anyagból részben  $\alpha$ , részben pedig  $\beta$  forma keletkezik, amelyek további hőközlés hatására megolvadnak, ezt jelzik 210°C-nál, valamint 216°C-nál a megjelenő endoterm csúcsok.

Ezzel szemben a 100% kristályos anyag esetében a DSC felvételen 144°C-nál egy endoterm csúcsot látunk, amely a kristályvíz elvesztésére utal. Termogravimetriás méréssel is meghatározható egy 4,34%-os tömegcsökkenés a 130-160°C hőmérséklettartományban. A továbbiakban 213°C-nál és 224°C-nál jelennek meg az  $\alpha$  és a  $\beta$ -laktóz megolvadását jelző endoterm csúcsok.

A keverékek esetében összefüggéseket kerestünk a megjelenő csúcsok és a kristályossági fok között.

A különböző arányú keverékekben egyrészt változik az  $\alpha$  és a  $\beta$  forma megolvadását jelző endoterm csúcsok magassága, valamint a csúcsok alatti terület, de nem igazolható egyértelmű összefüggés a kristályossági fok és e csúcsok paraméterei között. Ezzel szemben

megállapítottuk, hogy a kristályos laktózra jellemző endoterm csúcs csökkent, az amorf formára jellemző exoterm csúcs pedig nőtt a DSC felvételeken, ahogy a keverékekben nőtt az amorf rész aránya a kristályoshoz képest.

Megvizsgáltuk mind az endoterm, mind az exoterm folyamatokat jellemző paramétereket a kristályossági fok függvényében. Ezek alapján a kvantitatív értékeléshez az amorf komponensre jellemző átalakulási hő értékeket használtuk fel.

Méréseink során a 20-100% amorf tartalmat (0-80% kristályossági fokot) sikerült DSC segítségével meghatározni. Kisebb amorf tartalom esetében az exoterm csúcsok jellegtelené válnak, kvantitatív értékelésre alkalmatlanok.

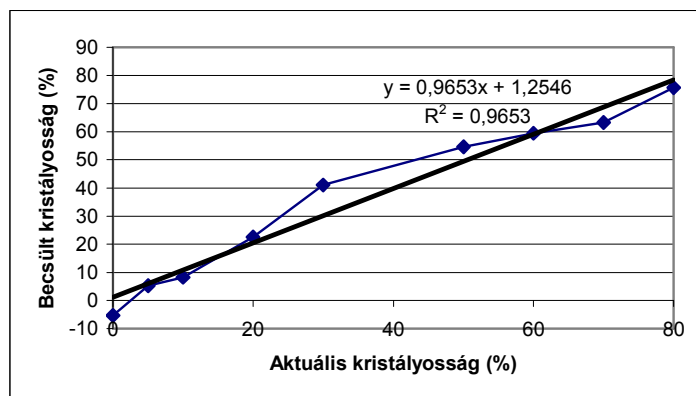
A *I. táblázat* mutatja az átkristályosodásra jellemző exoterm csúcs entalpiaértékeit a különböző %-os összetételek esetén.

*I. táblázat.* A különböző kristályossági fokú keverékek átalakulási energia értékei

<b>Kristályossági fok (%)</b>	<b>Átalakulási energia (J/g)</b>
0	112,15
5	99,31
10	95,64
20	78,3
30	55,93
50	39,45
60	33,73
70	28,97
80	14,01

Ezen értékek regresszióanalízisét elvégezve felírható a kalibrációs egyenes egyenlete, amelynek segítségével már egyszerűen kiszámítható egy ismeretlen laktóz minta kristályossági foka az átalakulási energia értékének ismeretében.

A *4. ábra* mutatja a regresszióanalízis során kapott becsült kristályosság értékeket a tényleges kristályossági fok függvényében.



4. ábra. Összefüggés az aktuális és a DSC-vel meghatározott becsült kristályosság között

A korreláció (0,9653) kevésbé szoros, mint a röntgendiffrakciós vizsgálatok esetében (0,9978), mindemellett a DSC biztonsággal alkalmazható a laktóz minták kvantitatív értékelésére is, különösen a nagyobb amorf tartalom (0-80% kristályossági fok) esetében. Ha pedig a laktóz minta 80-100% kristályos részt tartalmaz (20%-nál kisebb az amorf tartalma), a röntgendiffrakció nyújt lehetőséget egzakt kvantitatív értékelésre.

### Cukoralkoholokkal végzett vizsgálatok eredményei

A mannit és szorbit DSC felvételei segítségével tanulmányoztuk a termikus viselkedésüket, és megállapítottuk a jellegzetes termikus paramétereket (II. táblázat).

II. táblázat. Szorbit és mannit jellegzetes termikus paraméterei

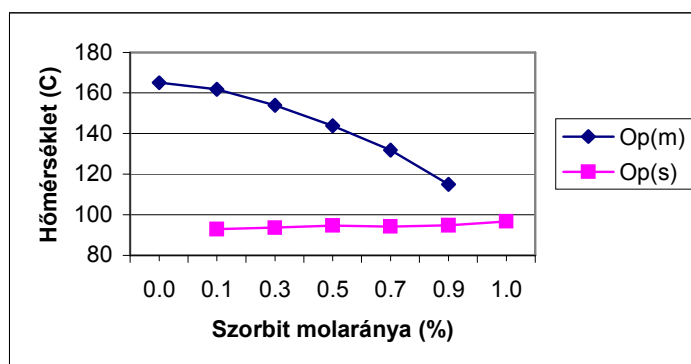
	$T_m$ (°C)	$\Delta H_m$ (J/g)	$T_g$ (°C)
<b>szorbit</b>	96,8	217	-2,3
<b>mannit</b>	165	338	-

A szorbit az első fűtés során 96,8°C-on olvad meg ( $T_m$ ) 217 J/g entalpia értéket mutatva ( $\Delta H_m$ ). Hűtés során a szorbit olvadékából nem kristályosodik, hanem megüvegesedik, egy

gélszerű, amorf állapotot vesz fel, ami porröntgendiffrakciós vizsgálatokkal is igazolható volt. Ha ezt a lehűtött mintát másodszor fűtjük,  $-2,3^{\circ}\text{C}$ -on üvegesedési hőmérséklet ( $T_g$ ) mérhető. A kiindulási mannit a porröntgendiffrakciós felvétel alapján  $\beta$ -D mannit volt, amely az első felfűtés során  $165^{\circ}\text{C}$ -on megolvadt, majd  $\alpha$ -D mannit formájában kristályosodott, azaz polimorf átalakuláson ment át. Mannit esetében a második felfűtés során nem észleltünk üvegesedési hőmérsékletet.

Mindezek alapján megállapítható, hogy szilárd diszperziók készítésére önmagában nem alkalmas sem a mannit sem a szorbit. A mannit magas olvadáspontja miatt nem alkalmazható olyan anyagoknál, amelyek ezen a hőmérsékleten bomlást szenvednek, a szorbitnak pedig az olvadás után megüvegesedett formája nehezen kezelhető további feldolgozás során. További célunk kiküszöbölni ezeket a problémákat a két anyag keverésével.

A keverékek vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy ha növeltük a keverékben a szorbit tömegarányát, akkor a mannit olvadáspontja csökkent, aminek az oka, hogy a mannit oldódik a megolvadt szorbitban (5. ábra). Fordítva ugyanez nem igaz, tehát a keverékben növelve a magasabb olvadáspontú mannit mennyiségét, az alacsonyabb olvadáspontú szorbit olvadáspontja nem változott jelentős mértékben.



5. ábra. Szorbit és mannit olvadáspontjának alakulása a szorbit molarányának változásával

A keverékek összetétele és a termikus viselkedése közötti összefüggést tanulmányozva, azt tapasztaltuk, hogy ha 30% alá csökkentjük a szorbit mennyiségét a keverékben,  $T_g$ -t már nem észlelünk a második DSC futtatásnál, ha pedig a szorbittartalmat 90%-ra emeljük, akkor csak  $T_g$ -t észlelünk a második fűtés során (III. táblázat).

III. táblázat. Szorbit és mannit keverékeinek termikus paramétere

Szorbittartalom (%)	T <sub>g</sub> (°C)	T <sub>kr</sub> (°C) (kristályosodási hőm.)	T <sub>olv</sub> (°C)
0	-	-	165
10	-	-	161,5
30	-	52,2	154
50	4,91	59,8	142,8
70	1,96	81,2	131,8
90	-1,39	-	-
100	-2,3	-	-

Tehát ha a célunk az, hogy a szorbitoz mannitot adva elkerüljük a szorbit gélszerű üvegesedését és el kívánjuk érni annak kristályosodását, akkor a vizsgálatok alapján megállapítható, hogy ez nem érhető el, bármennyi mannitot is adunk a szorbitoz. Ha a feldolgozás során a mannit magas olvadáspontja a probléma, akkor ez bizonyos mértékben javítható. Szorbit hozzáadásával a mannit olvadáspontja az 5. ábra alapján csökkenthető. További kérdés, hogy ezek a keverékek technológiailag mennyire felelnek meg a követelményeknek a további feldolgozás során.

A fizikai keverékekből készült préselvények esetében azt tapasztaltuk, hogy a szorbit mennyiségét növelve nőtt a tabletták törési szilárdsága minden préselő esetében.

A megolvasztott majd megszilárdult keverékekből ugyanolyan módszerrel készítettünk préstesteket, mint az egyszerű fizikai keverékekből. A mannit esetében azt tapasztaltuk, hogy 2 kN és 4 kN préselővel nem lehetett tablettát préselni, a préselvények nagyon könnyen törtek. A többi keveréknél mindhárom préselő alkalmazható volt. Természetesen itt is tapasztalható volt, ami a kiindulási keverékeknél is, hogy a préselő növelésével a préstestek törési szilárdsága nőtt, valamint a szorbit mennyiségének növelésével is nőtt a préstestek törési szilárdságértéke, legszilárdabbnak a tiszta szorbit megszilárdult olvadékból készült préstestek bizonyultak.

Ha a fizikai keverékeket, valamint az ugyanolyan összetételű, megolvasztott majd megszilárdult mintákat hasonlítottuk össze, azt tapasztaltuk, hogy < 50% szorbittartalom esetén kevésbé szilárd préstesteket tudunk készíteni az előzőleg megolvasztott keverékekből,

≥ 50% szorbittartalmú keverékekből viszont nagyobb törési szilárdsággal rendelkező tablettákat kaptunk, ha a megolvasztott keverékeket préseltük.

## 5. Összefoglalás

Jelen tudományos munka kísérleti eredményeinek összefoglalása:

⇒ A laktóz esetében a porröntgendiffrakció módszerével igazoltuk, hogy a kiindulási anyagunk valóban 100% kristályos  $\alpha$ -laktóz monohidrát volt, valamint, hogy annak porlasztva szárításával az általunk kidolgozott gyártási paraméterekkel valóban egy 100% amorf terméket sikerült előállítani. A keverék minták vizsgálata során bebizonyosodott, hogy a kiindulási kristályos és amorf anyagok megfelelő fizikai keverésével kapott minták jól reprezentálják a különböző kristályossági fokokat.

Az elvégzett porröntgendiffrakciós vizsgálatok során igazolódott az a már irodalomból is ismert tény, hogy ez a módszer nagyon megbízhatóan alkalmazható a kristályossági fok kvantitatív meghatározására. Tehát célszerű volt ezt a módszert választani kiindulásképpen, és ehhez hasonlítani a másik két eljárást.

Az általunk végzett NIRS vizsgálatok eredményeiből kitűnik, hogy ez a módszer is megfelelő pontossággal alkalmazható a kristályossági fok meghatározására. Különösen jól használható a módszer 5% alatti kristályossági fok esetében, amikor az XRPD módszere korlátozottan alkalmazható.

A DSC vizsgálatok bizonyították, hogy az eljárás kiválóan alkalmazható a kristályos-amorf átmenet tanulmányozására, segítségével fontos termodinamikai paraméterek adhatók meg a mintáról. A kvantitatív meghatározásban valójában fél-quantitatív módszernek tekinthető, mivel teljes biztonsággal csak a minimum 20% amorf tartalmat sikerült kimutatni. Előnye azonban, hogy olyan nagy amorf tartalom is kvantitatíve meghatározható DSC segítségével, amelyre a röntgendiffrakcióval nincs lehetőség.

A laktóz esetében az amorf forma jelenléte a mintában befolyásolja annak préselhetőségét. Mivel a laktóz a tablettázás során elterjedten alkalmazott segédanyag, fontos ez a paraméter. A préselhetőség szempontjából az az ideális, ha a termék több, mint 30% amorf részt tartalmaz. A DSC ennek meghatározására alkalmas, és még számos olyan eset van, ahol

elegendő ez a pontosság. Mivel a DSC módszerét a gyógyszeriparban elterjedten használják egyéb vizsgálatokhoz, a kristályossági fok meghatározásával tovább bővíthet a felhasználás köre.

⇒ A kiválasztott cukoralkoholokkal, a szorbittal és mannittal végzett vizsgálataink elsősorban arra irányultak, hogy milyen formában alkalmazhatók ezek az anyagok az olvadéktechnológiában, illetve hogy tanulmányozzuk a termikus viselkedésüket.

Vizsgálataink során bebizonyosodott, hogy az olvadéktechnológiában nem előnyös önmagában alkalmazni sem a D-mannitot, sem a D-szorbitot. Mindkét anyagra jellemző ugyan, hogy olvadáspontjukon nem bomlanak, ez alapján alkalmasak lennének olvadéktechnológiában szilárd diszperziók készítésére. A mannitnak azonban a magas olvadáspontja korlátozza a felhasználását, valamint az, hogy megolvadás után polimorf átalakuláson megy át ( $\beta$ -D-mannit  $\rightarrow$   $\alpha$ -D-mannit). A szorbit pedig megolvasztása után gélszerű formában üvegesedik ( $T_g = -2,3^\circ\text{C}$ ), így a további feldolgozás során nehezen vagy egyáltalán nem kezelhető.

Ezeket a problémákat igyekeztünk kiküszöbölni a két anyag keverésével. A vizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy a szorbit esetében mannit hozzáadásával nem tudjuk elkerülni az olvadás utáni üvegesedést és elérni az anyag kristályosodását. Mannit esetében a magas olvadáspont szorbit hozzáadásával csökkenthető. Így az eredetileg  $165^\circ\text{C}$ -os olvadáspont akár  $115^\circ\text{C}$ -ra csökkenthető. Ebben az esetben azonban a keverék már mutatja a tiszta szorbitra jellemző üvegesedést, tehát a további feldolgozás szempontjából nem előnyös. Hasonló a helyzet az eutektikus keverékkel is (op.  $93,6^\circ\text{C}$ ), amely 1,8% mannitot és 98,2% szorbitot tartalmaz.

A termoanalitikai adatokat összevetve a tabletták szilárdsági vizsgálatával, megállapítható, hogy a legkedvezőbb a 30% mannit + 70% szorbit összetételű keverékünk volt. Ennek a mintának az olvadáspontja  $131,8^\circ\text{C}$ -nak adódott. Megolvasztás és dermedés után ebből a mintából tudtuk a legnagyobb törési szilárdsággal rendelkező tablettákat préselni. Az általunk alkalmazott mintaelőkészítés jól modellezte az olvadéktechnológia során bekövetkező anyagi változásokat, és a választott módszerrel (DSC) jól lehetett ezt követni és jellemezni.

Jó lehetőség az alapanyagok feldolgozásánál szilárd oldatok, diszperziók előállítására, amikor a vivőanyagok olvadékában diszpergáljuk a hatóanyagot, amely megszilárdulás után alkalmassá

válík a további feldolgozásra. Ezzel például rosszul oldódó hatóanyagok oldékonysága javítható, vagy polimorfíára hajlamos anyagok amorfizálhatók.

Az általunk vizsgált mannit és szorbit egyike sem alkalmas azonban önmagában erre a célra, csak a két anyag megfelelő arányú kombinálásával sikerült elérni a kívánt termikus tulajdonságokat, valamint a további feldolgozás során elvárt követelményeket.

## **Gyakorlati következtetések**

A dolgozatban ismertetett témák iránti folyamatos tudományos érdeklődés, és az érintett kutatási területeken tapasztalható dinamikus fejlődés jelzi, hogy ezek az ismeretek a gyakorlatban szükségesek és jól használhatók.

A jelen kutatási munka eredményei a gyógyszer technológia területén alkalmazhatók pl. a *mintaelőkészítés* során. Az általunk kidolgozott eljárásokkal tiszta amorf anyag, illetve meghatározott kristályossági fokú termékek állíthatók elő.

Az eredményeknek további gyakorlati jelentősége azon a téren van, hogy napjainkban megnövekedett az igény pontosan meghatározott és jól reprodukálható tulajdonságokkal rendelkező alapanyagok, ún. Active Pharmaceutical Ingredients (API) előállítására. Ehhez gyors, megbízható és releváns módszerekre van szükség a gyártási folyamatok nyomonkövetéséhez, és a termelőfolyamatokról szerzett ismeretek tökéletesítéséhez. Az ilyen módszereknek a napjainkban egyre inkább előtérbe kerülő PAT (Process Analytical Technologies) szempontjából is nagy jelentőségük van.

Az általunk választott vizsgálati módszerek, és az ezekkel kidolgozott *kvantitatív meghatározási eljárások* úttörő jellegűek voltak, ma a gyakorlatban ezeket a vizsgálatokat már rutinszerűen végzik.

A munkánk során tanulmányozott *olvadéktechnológia*, amely az olvadék kristályosodásán alapszik, valamint a cukoralkoholok alkalmazhatóságának lehetőségei és korlátai szintén fontosak a gyakorlatban.



## ANNEX

### Az értekezés alapját képező közlemények és előadáskivonatok

#### Közlemények:

I. **Gombás Á.**, Szabóné Révész P., Erős I., Olvadékkristályosítás és olvadékból történő konfekcionálás, *Gyógyszerészet* 45 (2001) 299-304.

II. **Gombás, Á.**, P. Szabó-Révész, M. Kata, G. Regdon jr., I. Erős, Quantitative determination of crystallinity of  $\alpha$ -lactose monohydrate by DSC, *J. Therm. Anal. Cal.*, 68 (2002) 503-510.

**CIT: 16**

**IF: 0,598**

III. **Gombás, Á.**, I. Antal, P. Szabó-Révész, S. Marton, I. Erős, Quantitative determination of crystallinity of  $\alpha$ -lactose monohydrate by Near Infrared Spectroscopy, *Int. J. Pharm.* 256 (2003) 25-32.

**CIT:23**

**IF: 1,539**

IV. **Gombás, Á.**, P. Szabó-Révész, G. Regdon jr., I. Erős, Study of thermal behaviour of sugar alcohols, *J. Therm. Anal. Cal.*, 73 (2003) 615-621.

**CIT:11**

**IF: 1,094**

#### Előadáskivonatok:

V. **Gombás, Á.**, P. Szabó-Révész, M. Hasznos-Nezdei, K. Pintye-Hódi, I. Erős, Study of interaction between sorbitol and citric acid by thermoanalytical methods, 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences (EUFEPS), Budapest, 2000.

VI. **Gombás Á.**, Szabóné Révész P., Szabó S., Antal I., Erős I., Tejcukor kristályossági fokának kvantitatív meghatározása, Műszaki Kémiai Napok, Veszprém, 2001.

VII. **Gombás, Á.**, P. Szabó-Révész, I. Antal, S. Marton, I. Erős, Quantitative determination of crystallinity of alpha-lactose monohydrate by near infrared spectroscopy (NIRS), 4th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Bécs, 2001.

VIII. Szabóné Révész P., **Gombás Á.**, Antal I., Erős I., A kristályossági fok meghatározásának összehasonlító vizsgálata, XIV. Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia, Hévíz, 2002.