

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Gyógyszertechnológia Program

Programvezető: Prof. Dr. Révész Piroska, MTA doktor

Gyógyszertechnológiai Intézet

Témavezető: Prof. Dr. Révész Piroska

Jóváírtné Laczkovich Orsolya

Kristályos hatóanyag amorfizálása
gyógyszertechnológiai céllal

Szigorlati bizottság:

Elnök: Dr. Erős István MTA doktor, SZTE Gyógyszertechnológiai Intézet

Tagok: Dr. Dredán Judit PhD, SE Gyógyszerészeti Intézet

Dr. Blaszó Gábor PhD, SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Bíráló bizottság:

Elnök: Dr. Fülöp Ferenc akadémikus, SZTE Gyógyszerkémiai Intézet

Opponensek:

- Dr. Fekete Pál PhD, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
- Dr. Zelkó Romána, MTA doktor, SE, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Titkár: Dr. Szakonyi Gerda PhD, SZTE Gyógyszeranalitikai Intézet

Tag: Dr. Soós Gyöngyvér PhD, SZTE Klinikai Gyógyszerészeti Intézet

Szeged
2012

1. BEVEZETÉS

A szilárd fázisnak két alfázisa különböztethető meg: a kristályos és az amorf. A szilárd anyagokat rendszerint kristályos formában dolgozzák fel, de egyre szélesebb körben alkalmazzák az amorf anyagokat is. A legfontosabb iparágazatok a műanyag ipar, a textil ipar, az élelmiszeripar, a félvezetők előállítására, a kerámia ipar, az optikai üvegek gyártása és természetesen a gyógyszeripar, amelyek használnak üveges (amorf) anyagokat is.

A gyógyszeripar területén a kristályos fázisú anyagok alkalmazása a legelterjedtebb. Ez egy termodinamikailag stabil állapot, amely egyaránt jelent hosszú- és rövid-távú rendezettséget is anyagszerkezetileg. Az amorf anyagok molekulái között csak rövid-távú a rendezettség, a kristályrács nem épül fel, éppen ezért nagyobb flexibilitással rendelkeznek molekuláris szinten. A hatóanyagok amorf formában történő alkalmazása a szilárd gyógyszerformák fejlesztése területén egyre elfogadottabb és növekvő tendenciát mutat minden előnyös és hátrányos tulajdonságával együtt.

Amorf hatóanyagok alkalmazásának számos előnyös tulajdonsága van. Ezek közül is a legfontosabb a jobb oldódási tulajdonság a kristályos formához képest. Ez a tény azzal magyarázható, hogy nincs rácsenergiájuk, ami az oldódás termodinamikai gátjának tekinthető.

Nem szabad azonban megfeledkezni az előnytelen tulajdonságokról sem. Ezek közül a legfontosabb az amorf anyagok kisebb mértékű stabilitása, amely energiagazdagabb állapotuknak köszönhető. Ezért az amorf formulációk rendszerint tartalmaznak valamilyen kristályosodást gátló segédanyagot is, amelyeknek számtalan formája áll rendelkezésre a gyógyszerfejlesztések területén.

A gyógyszeripar érdeklődése számottevő az amorfizálással illetve az amorf forma véletlenszerű megjelenésével kapcsolatban. Az amorfizálás igen innovatív eljárásnak tekinthető napjainkban is. Ez nagymértékben köszönhető az analitikai módszerek fejlődésének.

A gyógyszertechnológiai amorfizálással kapcsolatban számos tudományos cikk született. Sok közülük hatóanyagok amorf formájának előállításával, vizsgálatával foglalkozik és kiváló összefoglaló jellegű közlemények is születtek. Körülbelül 1995 óta van jelen ez a téma a külföldi irodalomban. Magyar vonatkozásban a mi munkacsoportunk publikált először az amorfizálás előnyös tulajdonságáról 2003-ban és használt különböző módszereket egy gyógyszeripari fejlesztő munka kapcsán amorf hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény kialakítása céljából.

2. CÉLKITŰZÉS

Ezen munka elsődleges célja összegyűjteni az irodalmi háttérét a gyógyszer technológiai amorfizálásnak. Célunk volt, hogy megkeressük azokat az előállítási módszereket, amelyek alkalmasak ennek a sajátos szilárd formának a kialakítására, továbbá megkeresni a vizsgálati módszereket, analitikai technikákat, amelyekkel az amorf forma vizsgálható.

A munka másodlagos célja a klopidogrél-hidrogénszulfát (CLP), mint modell hatóanyag vizsgálata gyógyszer technológiai amorfizálás céljával. A kísérletes munka a következő lépésekből áll:

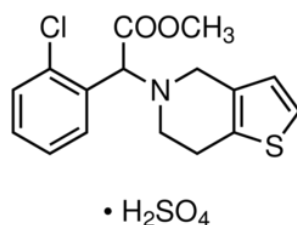
- a CLP üvegesedési tulajdonságának meghatározása: besorolása a jól vagy rosszul amorfizálható hatóanyagok csoportjába,
- egy olyan előállítási módszer választása, amellyel tiszta, segédanyag nélküli amorf hatóanyag állítható elő,
- előzetes stabilitás vizsgálatnak alávetni az amorfizált hatóanyagot, megállapítani, hogyan rekristallizálódik a tárolás alatt,
- megfelelő kristályosodást gátló segédanyag keresése, amennyiben szükséges, és meghatározni annak mennyiségét, amellyel stabilizálható az amorf CLP,
- az amorf termék előállításának léptéknövelése,
- kristályosodást gátló segédanyaggal stabilizált amorf CLP-t tartalmazó tabletták előállítása,
- „in process” amorfizálásra vonatkozó általános protokoll megadása, mint a munka gyakorlati vonatkozása.

Megemlítendő, hogy a disszertáció kísérletes része túlnyomó részben 2002 és 2004 között készült. Ebben az időszakban a gyógyszeripar igen nagy érdeklődéssel fordult a hatóanyagok amorfizálásának irányába. Manapság szintén fontos területnek tekinthető az amorf forma jelenléte a fejlesztésekben, de a szemlélet sokat változott. A szándékos amorfizálás („deliberate amorphization”) még mindig nagy jelentőségű a gyógyszeriparban. Az utóbbi időben azonban nagy figyelmet kap az amorf fázis véletlenszerű megjelenése is a formulálás és a tárolás során, amely jelenség problémát okozhat a technológiai feldolgozás és a gyógyszerkészítmény alkalmazása során.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Anyagok

A munkában alkalmazott kristályos modell hatóanyag a CLP. Ez egy szájon át alkalmazott trombocita aggregáció gátló vegyület, amely szív- és érrendszeri betegségek kezelésében és megelőzésében egyaránt használható. Kémiaileg a tiofénekhez tartozó vegyület, a hivatalos IUPAC neve metil (+)-(S)-alfa-(2-klorofenil)-6,7-dihidrotienol[3,2-c]piridin-5(4H)-acetát szulfát. Szerkezeti képletét az **1. ábra** mutatja. 6 különböző polimorf módosulattal rendelkezik és ismert az amorf formája is. A polimorfok közül az I. és a II. formát alkalmazzák gyógyszerkészítmények előállítása során. Ezen munka során a CLP II. polimorf módosulata volt a kiindulási kristályos hatóanyag (EGIS, Budapest, Magyarország).



1. ábra: A CLP szerkezeti képlete

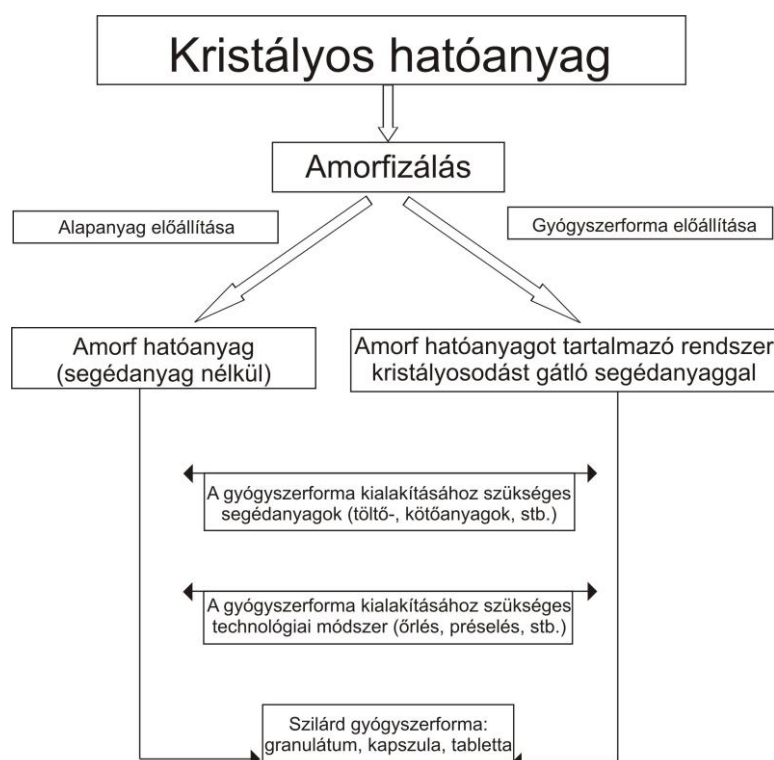
Az alkalmazott oldószereket és segédanyagokat az **1. táblázat** összesíti.

1. táblázat: Alkalmazott oldószerek és segédanyagok

Segédanyag típusa	Anyagok	Gyártók
Oldószerek	96%-os etanol	Merck, Magyarország
	Metanol	
	Aceton	Reanal, Magyarország
Kristályosodást gátló segédanyagok	Aerosil 200 (kolloid SiO ₂)	Nippon Aerosil Co., Japán
	Syloid 72 FP (porózus SiO ₂)	Grace, Magyarország
	Kaolin	Merck, Magyarország
	Mannit	
	Mikrokristályos cellulóz (MCC) (Avicel PH 101)	FMC Corporation, Európa
	Polivinil-pirrolidon (PVP K25) (PVP, Kollidon® 25)	BASF, Németország
	Keresztkötött PVP (Crospovidone, Kollidon® CL-M, PVP K CL-M)	
	Metil-cellulóz	(Ph. Eur.)
Tablettázás segédanyagai	Mikrokristályos cellulóz (MCC) (Avicel PH 101), mint töltőanyag	FMC Corporation, Európa
	Keresztkötött PVP (PVP Polypl. XL 10) (Polypladone® XL 10, N-vinil-2-pirrolidon polimer), mint dezintegráns	I.S.P. Technologies Inc., Németország
	Magnézium-sztearát, mint lubrikáns	Hungaropharma, Magyarország

3.2. Módszerek

A gyógyszer technológiai amorfizálásnak két lehetősége van. Az egyik során a kristályos hatóanyag amorf formáját állítják elő segédanyag nélkül, és ha megfelelő stabilitással rendelkezik, ezt dolgozzák fel a gyógyszerforma előállításánál. A másik lehetőség, amikor kristályosodást gátló segédanyag alkalmazására van szükség az amorfizálásnál, mert csak így biztosítható a gyógyszerformában az amorf hatóanyag stabilitása. A két út közötti különbséget a **2. ábra** szemlélteti. Munkánk módszerei ezt a sémát követik.



2. ábra: Az amorfizálás szintjei

3.2.1. Amorf CLP előállítása segédanyag nélkül

Az amorf mintákat 96 %-os etanollal és metanollal állítottuk elő. 1,00 g CLP-t oldottunk fel 10,00 g etanolban vagy 4,00 g metanolban 5 perc mágneses keverés mellett szobahőmérsékleten. Az oldószer elpárologtatását két módszerrel valósítottuk meg: szobahőmérsékletű levegő befúvatásával és vákuum alkalmazásával. 1,00 g CLP-t kezeltünk 20,00 g acetonnal ugyancsak mágneses keverés mellett. Vákuum alkalmazásával távolítottuk el az acetont. Száradás után a mintákat porítottuk porcelán mozsárban, pisztílussal. A továbbiakban az etanollal készült, szobahőmérsékletű levegő befúvatásával szárított mintákat használtuk referenciaként.

3.2.2. Kristályosodást gátló segédanyag választása

Különböző mennyiségű CLP-t oldottunk fel eltérő mennyiségű 96 %-os etanolban. Az oldatokat különböző kristályosodást gátló segédanyaggal kevertük össze porcelán mozsárban, melyek oldatos vagy szuszpenziós rendszert képeztek, esetleg gél keletkezett belőlük. A CLP:segédanyag arány 7:3 volt. A mintákat szobai körülmények között (25 °C-on, 46 % relatív páratartalom mellett) szárítottuk. A legmegfelelőbbnek talált segédanyag kiválasztása után a hatóanyag:segédanyag arány beállításának céljából 1:9, 3:7, 1:1, 7:3 és 9:1 arányú mintákat készítettünk.

3.2.3. Amorfizálás léptéknöveléssel

Minta 1: 28,0 g CLP-t feloldottunk 160,0 g 96 %-os etanolban 2 perc mágneses keverés mellett. 12,0 g Aerosil 200-at és 40,0 g MCC-t Turbula keverőben (sebesség: 50 rpm, keverési idő: 5 perc) kevertük. Az oldatot ráporlasztottuk a porágy felszínére, amelyet üstben mozgattunk (Dragex-1, Jørgen).

Minta 2: 28,0 g CLP-t feloldottunk 160,0 g 96 %-os etanolban 2 perc mágneses keverés mellett. 12,0 g Aerosil 200-at oszlattunk el az oldatban, amely 2 perc alatt gélt képzett vele. Ezt porlasztottuk rá 40,0 g MCC porágyra (Dragex-1, Jørgen).

3.2.4. Tabletták előállítása

A *Minta 2* összetétele és készítési paraméterei alapján nagyobb mennyiségű köztiterméket állítottunk elő. Ez a köztitermék lett a tabletták belső fázisa. Egy tablettát tömege 400 mg, amely 100 mg CLP-t tartalmaz. 1000 tablettára vonatkoztatva a **2. táblázat** tartalmazza az összetételt. A tablettázás Korsch EKO excenteres tablettázógéppel történt (35 tablettát/perc sebességgel és 12 mm-es prészszerzővel, a kompressziós erő 9 ± 1 kN volt).

2. táblázat: 1000 db tablettát összetétele

	Anyagok	Mennyiségek
Belső fázis	CLP	100,00 g
	Aerosil 200	42,86 g
	MCC	243,14 g
Külső fázis	Polyplasdone XL 10	12,00 g
	Magnézium-sztearát	2,00 g

3.2.5. Differenciális pásztázó kalorimetriás vizsgálatok (DSC)

Az amorf forma azonosítására a DSC módszerét alkalmaztuk (Mettler-Toledo DSC 821 instrument). Az alumínium mintatartóba 4,80-5,20 mg mintát helyeztünk, amelyet 25-200 °C-ig fűtöttünk 5 °C/perc fűtési sebességgel 100-150 ml/perc-es argon gázöblítés mellett.

3.2.6. Porröntgen diffrakciós vizsgálatok (XRPD)

Az XRPD vizsgálatokat Rigaku Miniflex II típusú berendezésen végeztük (az anód cső réz, $K\alpha=1,5405$; 30 kV; 15 mA; 4°/perc).

3.2.7. Furier transzformációs infravörös spektroszkópiai vizsgálatok (FT-IR)

A minták kémiai stabilitását FT-IR vizsgálatokkal követtük nyomon. A berendezés típusa: Thermo-Nicolet Avatar 330. 0,5 mg CLP-tartalmazó mintát összekevertünk achát mozsárban 150 mg KBr-dal. A keveréket 10 t préserővel pasztillává préseltük. Minden pasztillát 64-szer szkenneltünk 4000-400 cm^{-1} -ig.

A H-híd kötés jelenlétét is FT-IR vizsgálattal bizonyítottuk szilárd és folyadék fázisban egyaránt vizsgálva a mintákat. Oldószerként diklór-metánt használtunk, az alkalmazott koncentrációk a következők voltak: 0,1000 g / 10 cm^3 , 0,0500 g / 10 cm^3 , 0,0250 g / 10 cm^3 , 0,0125 g / 10 cm^3 . Ennél a vizsgálatnál Bio-Rad Digilab Division FTS-65A/869 berendezést használtunk ugyancsak 4000-400 cm^{-1} -ig. A spektrométer DTGS detektorral volt felszerelve, amelyet a szilárd minták mérésére alkalmaztunk. A folyékony mintákat 0,1 mm vékony KBr cellában vizsgáltuk.

3.2.8. Tabletta paraméterek vizsgálata

A következő tabletta paramétereket mind a friss, mind a tárolt tabletták esetében megvizsgáltuk: tömeg, átmérő, magasság (mikrométercsavar Mitutoyo), mechanikai szilárdság (Heberlein apparátus) és dezintegrációs idő (Erweka ZT71).

3.2.9. A termékek stabilitás vizsgálata

A nemzetközi szabványoknak megfelelően (ICH Q1A), különböző tárolási körülmények között tartottuk a köztitermékeket és a tablettákat. A hosszú távú vizsgálatokat 25±2 °C-on és 60±5% RH mellett, míg a gyorsított vizsgálatokat 40±2 °C-on és 75±5% RH mellett végeztük. Mindkét esetben nyitott és zárt tárolóedényben is tartottuk a termékeket és a tárolási idő 4 hét volt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az üvegesedési hőmérséklet (T_g) meghatározása

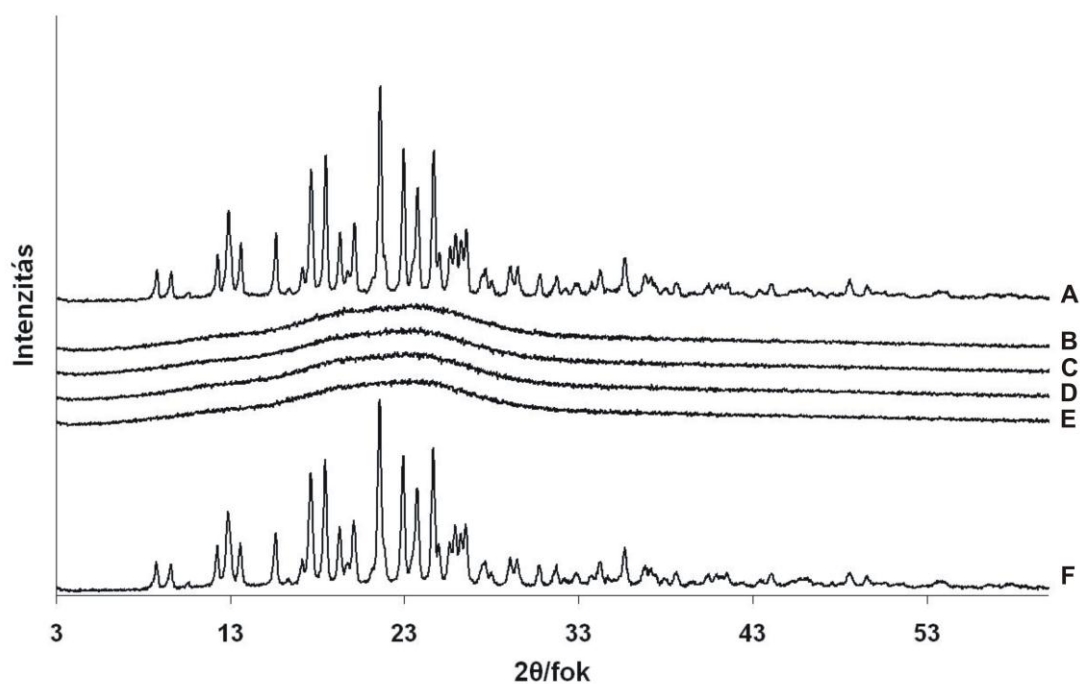
Az üvegesedési hőmérséklet (T_g) nagyon fontos paraméter az amorf anyagok területén, ezzel azonosíthatók és segítségével besorolhatók a jól vagy rosszul amorfizálható anyagok közé. A CLP esetén a T_g várható értéke, irodalmi adatok alapján 27,2-87,3 °C (300,4-360,4 K) (az olvadáspont (T_m) 2/3-tól 4/5-ig tartó intervallum Kelvinben számolva). DSC vizsgálat segítségével határoztuk meg kísérletes úton ezt az értéket. Kétszer egymás után felfűtve a CLP-t olvadáspontja fölé, láthatóvá tehető a T_g . A változás 82-110 °C-ig látható. A változás középértéke 88,9 °C (362,1 K), tehát ezt a hőmérsékletet tekintettük a CLP T_g értékének. A T_g/T_m arány 0,80, tehát megállapítható, hogy a CLP jól amorfizálható hatóanyag.

4.2. Az amorf CLP előállítás

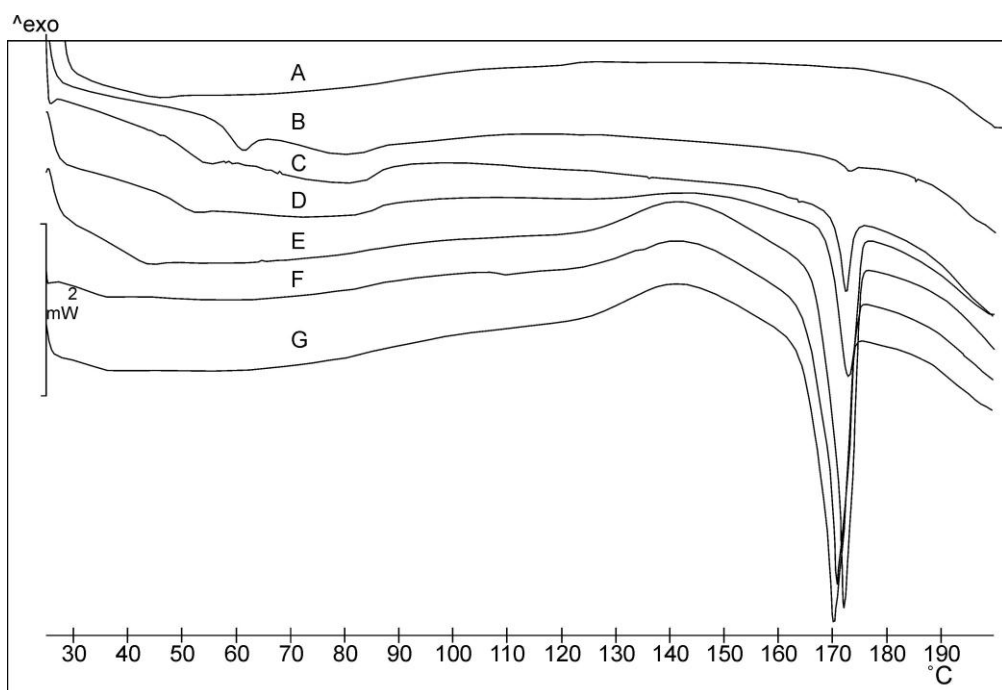
A különböző oldószerekkel elkészített mintákat elsődlegesen DSC vizsgálatnak vetettük alá. A kristályos CLP olvadáspontja (T_m) 177,4 °C (450,6 K) volt. Az acetonnal kezelt minta kristályos maradt. Az etanollal és a metanollal készült termékek amorf fázisba kerültek mind a szobahőmérsékletű levegővel, mind pedig a vákuum segítségével szárítottak. Itt a karakteres olvadáspont a DSC görbéről eltűnt, entalpia-változás nem tapasztalható ezeken a görbéken, a T_g nem detektálható. A minták amorf voltát XRPD vizsgálatokkal is alátámasztottuk. Az XRPD vizsgálatok eredményeit a **3. ábra** mutatja. FT-IR vizsgálatokkal bizonyítottuk, hogy a minták nem bomlottak el, kémiai szerkezetük azonos a kiindulási anyaggal. A metanollal és az etanollal készült minták egyaránt amorfoknak bizonyultak a szárítás módszerétől függetlenül. Választásunk az etanolra esett, a továbbiakban ezzel dolgoztunk, mert az etanol a kevésbé veszélyes 3. osztályba tartozik (ICH Q3C).

4.3. Előzetes stabilitás vizsgálat

Az amorf anyagok rekrisztallizációra való hajlama számottevő energiagazdag állapotuk miatt. Az etanollal készült amorf mintákat zárt mintatartóban tartottuk szobai körülmények között (23±2 °C és 55±5 RH). A kristályosodás 30 nap elteltével indult el és körülbelül a 76. napon állt meg. A mintát DSC-vel vizsgáltuk, a mérési eredményeket a **4. ábra** összegzi. Megállapítható, hogy önmagában, segédanyag nélkül, nem alkalmazható az amorf CLP a gyors rekrisztallizáció miatt.



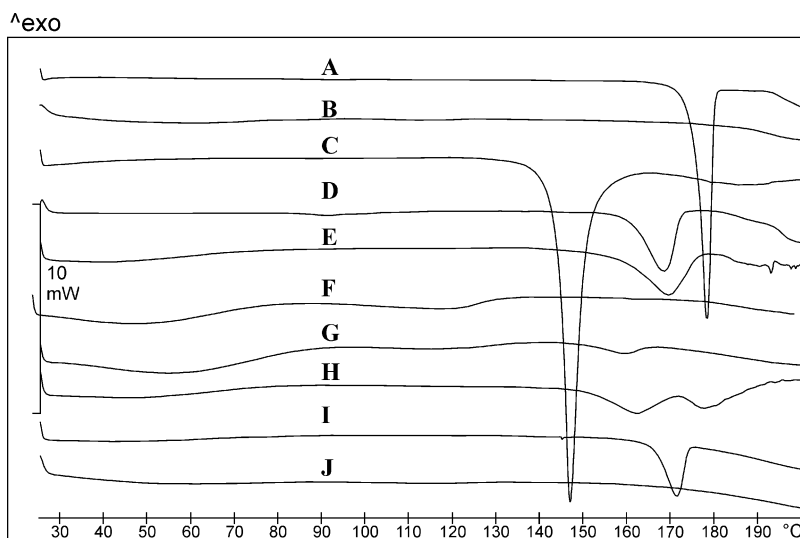
3. ábra: CLP vizsgálata DSC és XRPD módszerrel. **A:** kristályos CLP, **B:** etanollal készült és szobahőmérsékletű levegővel szárított minta, **C:** etanollal készült és vákuummal szárított, **D:** metanollal készült és szobahőmérsékletű levegővel szárított minta, **E:** metanollal készült és vákuummal szárított, **F:** acetonnal kezelt és vákuummal szárított minta.



4. ábra: Előzetes stabilitás vizsgálat. **A:** Friss minta, **B:** 30 napig tárolt minta, **C:** 34 napig tárolt minta, **D:** 45 napig tárolt minta, **E:** 76 napig tárolt minta, **F:** 96 napig tárolt minta, **G:** 109 napig tárolt minta.

4.4. Kristályosodást gátló segédanyag kiválasztása

A stabilitásvizsgálat alapján az amorf formát stabilizáló segédanyag alkalmazására volt szükség. Az **5. ábra** összegzi a kipróbálásra került kristályosodást gátló segédanyagokkal készült minták DSC görbéit. Az hatóanyag segédanyag arány minden esetben 7:3 volt. Bár a PVP K25-tel, a PVP K CL-M-mel készült minták DSC görbéin nem látható T_m , ami a minta amorf jellegére utal, a minták színváltozása miatt inkompatibilitást feltételezünk a komponensek között. Az Aerosil 200-zal készült minta görbéjén sem detektáltunk T_m -et, ezzel megállapítottuk a minta amorf jellegét. Irodalmi adatok alapján feltételezhető volt H-híd kötés létrejötte az Aerosil 200 és a CLP között, amely elősegíti az amorf forma megtartását. Az eredmények alapján tehát az Aerosil 200 bizonyult megfelelő kristályosodást gátló segédanyagnak.



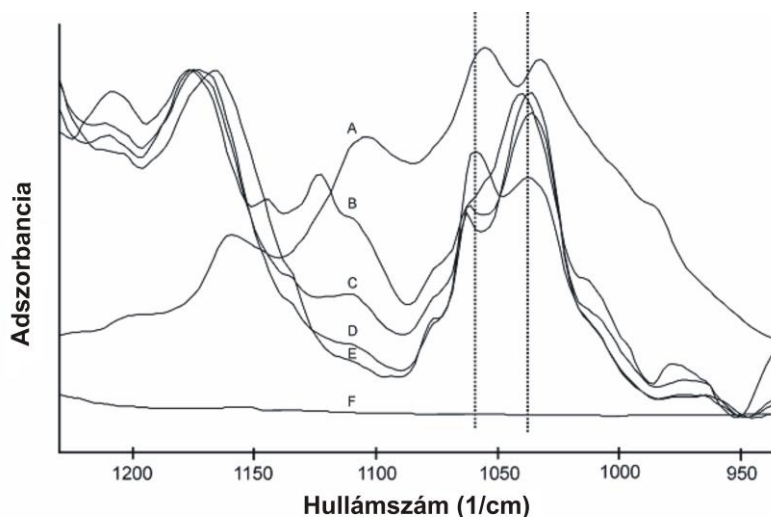
5. ábra: Kristályosodást gátlók hatása a CLP kristályosságára. **A:** Kristályos referencia anyag, **B:** amorf referencia anyag, **C:** mannittal készült minta, **D:** kaolinnal készült minta, **E:** MCC-vel készült mint, **F:** PVP K25-tel készült minta, **G:** PVP K CL-M-mel készült minta, **H:** metilcellulózzal készült minta, **I:** Syloid 72 FP-vel készült minta, és **J:** Aerosil 200-zal készült minta.

A CLP:Aerosil 200 arány optimalizálását is elvégeztük. Megállapítottuk, hogy a CLP:Aerosil 200=7:3 arány biztosít amorf CLP-t. A vizsgálatokat DSC mérések támasztják alá.

4.5. Amorfizálás léptéknövelésben

Aerosil 200 alkalmazásával 28-szoros léptéknövelést hajtottunk végre. Két minta készült *Minta 1* és *Minta 2* néven (készítésük leírása az Anyagok és módszerek fejezetben). Mindkettő módszernél MCC hordozót alkalmaztunk. A *Minta 1* esetén az MCC és Aerosil

200 fizikai keverékének felszínére porlasztottuk rá a CLP alkoholos oldatát (kitermelés: 64,8 %). A *Minta 2* esetén az MCC porágyra porlasztottuk a CLP alkoholos oldatában gélesített Aerosil 200-at. A minta kezelhetősége és kitermelése (85,2 %) is sokkal jobb volt, min a *Minta 1* esetén. A mintákban a T_m hiánya mutatja a CLP amorf voltát. Ezekben a mintákban bebizonyítottuk az Aerosil 200 szilanol csoportja és a CLP között kialakuló H-híd kötést FT-IR spektroszkópia segítségével (**6. ábra**). Az eredmények alapján a végső gyógyszerforma kialakítása céljából a *Minta 2* összetételt vettük alapul a továbbiakban.



6. ábra: A *Minta 2*. FT-IR vizsgálata oldat formában diklór-metánban. **A:** Szilárd *Minta 2*., **B:** 0,1000 g minta 10 cm³ oldatban, **C:** 0,0500 g minta 10 cm³ oldatban, **D:** 0,0250 g minta 10 cm³ oldatban, **E:** 0,0125 g minta 10 cm³ oldatban, **F:** diklór-metán.

4.6. Tablettázás és tablettá vizsgálat

Újabb léptéknövelést hajtottunk végre, amely során 1000 db tablettá készült. Mind a friss, mind tárolt mintákat egyaránt vizsgáltunk. Termoanalitikai vizsgálatokkal követtük a rekrisztallizáció mértékét. Agresszívebb körülmények között (40 °C és 75 % RH), nyitott tárolóedényben tárolva 4 hét után tapasztalható kismértékű kristályosodásra utaló jel, de a többi minta DSC görbéje nem mutat rekrisztallizációt. Vizsgáltuk a tabletták fizikai paramétereit is. Ezek az adatok az amorf forma higroszkóposágát erősítették meg, bár az összetételben szereplő Polyplasdone XL 10, mint szuperdezintegráns, jelenléte szintén szerepet játszik a tapasztaltakban.

Megállapítottuk, hogy tablettá gyógyszerformában előállítottunk egy olyan terméket, amely amorf formában tartalmazza a CLP-t, mint modell hatóanyagot, megfelelő stabilitással rendelkezik a rekrisztallizáció szempontjából, és ez nagymértékben köszönhető a hatóanyag és a segédanyag között kialakuló másodlagos kötőerő kialakulásának.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

A munka elsődleges célja a gyógyszer technológiai amorfizálás irodalmi hátterének a feltérképezése volt. Ebben a részben összegyűjtöttük a formulálás lehetőségeit. Számos példa volt fellelhető az oldószeres eljárások, az olvadék technológiák és az őrléses eljárások területén. Találtunk néhány jól ismert, gyakran tanulmányozott hatóanyagot, amelyek minden eljárásnál felbukkantak. Az egyik legtöbbet vizsgált hatóanyag ezen a területen az indometacin. Az irodalmi adatok alapján az anyagok két csoportja különböztethető meg: a rosszul illetve a jól amorfizálható csoport (poor és good glass-formers). Összegyűjtöttük a szilárd fázisú analízis fő módszereit, amelyekkel az amorf anyagok is vizsgálhatók.

A kísérletes részben a CLP volt az alkalmazott modell hatóanyag. Először meghatároztuk az amorfizálhatósági tulajdonságát a hatóanyagnak. Ehhez szükségünk volt egy segédanyagmentes amorf mintára. Oldószeres eljárást alkalmaztunk és kiválasztottuk a legmegfelelőbb oldószert a termék előállításához. DSC vizsgálat segítségével meghatároztuk a CLP T_m és T_g értékeit. A T_g/T_m hányados értéke 0,80 volt, amelynek értelmében a CLP jól amorfizálható hatóanyag.

A következőkben előzetes stabilitás vizsgálatot végeztünk. Az amorf CLP-t vizsgáltuk rekristallizáció szempontjából. Azt tapasztaltuk, hogy a kristályosodás egy hónap után indul meg a mintában. Eredményeink alapján következő lépésként a kristályosodást gátló segédanyag kiválasztását határoztuk meg.

A segédanyagok széles palettáját teszteltük, mint kristályosodást gátló segédanyag. Ezek között az anyagok között voltak kristályosak, szemikristályosak és amorfak egyaránt. A DSC vizsgálatok alapján az Aerosil 200, mint amorf hidrophil SiO_2 , stabilizálta a CLP-t amorf formában. FT-IR vizsgálatok segítségével bizonyítottuk, hogy H-híd kötés van a CLP és az Aerosil 200 silanol csoportjai között. Ez a másodlagos kötés tovább stabilizálja az amorf terméket. Ezután vizsgáltuk a megfelelő hatóanyag:segédanyag arányt. A 7:3 arányt találtuk megfelelőnek és ezt használtuk a további lépésekben.

A léptéknövelés során az amorfizált terméket stabilizáltuk az MCC, mint vivőanyag, felületén. Ez 28-szoros léptéknövelést jelentett. Két különböző módszerrel állítottuk elő a terméket. Mind a kitermelés, mind a termék stabilitása szempontjából az a minta bizonyult jobbnak, amely előállításánál az Aerosil 200 a CLP alkoholos oldatába került és ott gélt képzett azzal.

Egy további léptéknövelési lépésben tablettát állítottunk elő a köztitermékből, ehhez további, a tablettá belső illetve külső fázisában alkalmazott, segédanyagra volt szükség. 1000

tablettát készítettünk és vizsgáltuk azokat frissen, közvetlenül az előállítás után, és tárolást követően. Azt tapasztaltuk, hogy a tablettá gyógyszerforma jobb stabilitással rendelkezik rekristallizáció szempontjából, mint a köztitermék. Ez összefüggésbe hozható a termék felületének csökkenésével.

Végezetül munkánk gyakorlati vonatkozását tekintve, megadunk egy olyan protokollt, amely a hatóanyag(ok) „in process” amorfizálását célozza meg (**7. ábra**). Meg kell jegyezni, hogy az „in process” amorfizálás kifejezést, mint tudományos terminus technicust, mi írtuk le elsőként mind a külföldi, mind a hazai irodalomban. Megítélésünk szerint az amorfizálási protokoll lépései jól alkalmazható sémát adnak mind a tudományos, mind a gyógyszeripari alkalmazás tekintetében.

‘In process’ amorfizálási protokoll oldószeres technológiával

- | | |
|----------|--|
| 1. lépés | Alkalmas oldószer kiválasztása |
| 2. lépés | Alkalmas kristályosodást gátló segédanyag választása, és az optimális hatóanyag:segédanyag arány meghatározása |
| 3. lépés | Amorfizálás léptéknöveléssel |
| 4. lépés | Amorfizált hatóanyag stabilizálása hordozó felületén |
| 5. lépés | A tablettázás külső fázisának hozzáadása |
| 6. lépés | Tabletta készítés |

7. ábra: „In process” amorfizálási protokoll

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK

1. Révész P., **Laczkovich O.**, Erős I.: Amorfizálás a gyógyszertechnológiában, *Acta Pharm. Hung.* (2004), 74, 39-44.

IF.: -, Idézetek: -

2. P. Szabó-Révész, **O. Laczkovich**, R. Ambrus, A. Szűts, Z. Aigner: Protocols for amorphization of crystalline solids through the application of pharmaceutical technological processes, *Eur. J. Pharm. Sci.* (2007), 32, Suppl. S18.

IF.: 3.127, Idézetek: -

3. **O. Jójárt-Laczkovich**, P. Szabó-Révész: Amorphization of a crystalline active pharmaceutical ingredient and thermoanalytical measurements on this glassy form, *J. Therm. Anal. Cal.* (2010), 102, 243-247.

IF.₍₂₀₀₉₎: 1.752, Idézetek: 5

4. **Jójártné Laczkovich O.** és Szabóné Révész P.: Kristályos vagy amorf forma? *Magyar Kémiai Folyóirat* (2010), 116, 101-104.

IF.: -, Idézetek: -

5. **O. Jójárt-Laczkovich**, P. Szabó-Révész: Formulation of tablets containing an 'in-process' amorphized active pharmaceutical ingredient, *Drug Dev. Ind. Pharm.* (2011), 37, 1272-1281.

IF.: 1.396 , Idézetek: 1

EGYÉB PUBLIKÁCIÓK

1. **Laczkovich O.**, Révész P., Pallagi E., Erős I.: Vas(II)-szulfát hőstabilitásának vizsgálata gyógyszerformulálási céllal, *Acta Pharm. Hung.* (2003), 73, 243-248

IF.: -, Idézetek: -

2. Pallagi, E., P. Szabó-Révész, T. Haasner, M. Pásztor-Turák, **O. Laczkovich**, J. Ulrich, I. Erős: Entwicklung von Eisen(II)-Sulfat enthaltenden Einbettungspartikeln, *Pharm. Ind.* (2004), 66, 112-117.

IF.: 0.349, Idézetek: -

3. Szűts A., **Laczkovich O.**, Nassab N. R., Aigner Z., Szabóné Révész P.: Cukorészterek alkalmazhatósága az olvadéktechnológiában, *Acta Pharm. Hung.* (2007), 77, 97-102.

IF.: -, Idézetek: -

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK

1. **Laczkovich O.**, Szabóné Révész P.: Kristályos anyagok amorfizálása gyógyszerformulálási céllal: *Műszaki Kémiai Napok*, Veszprém, 2003. április 8-10. (szóbeli előadás)
2. **Laczkovich O.**, Szabóné Révész P., Erős I.: Hatóanyagok amorf formájának gyógyszer-technológiai előállítási lehetőségei: *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XII*, Budapest, 2003. május 8-10. (poszter előadás)
3. **O. Laczkovich**, P. Szabó-Révész, M. Hasznos-Nezdei, I. Erős: Amorphization of crystalline substances with the aim of pharmaceutical technological formulation: *International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology 2004*, Nürnberg, Németország, 2004. március 15-18. (poszter előadás)
4. P. Szabó-Révész, **O. Laczkovich**, R. Ambrus, A. Szűts, Z. Aigner: Protocols for amorphization of crystalline solids through the application of pharmaceutical technological processes: *2nd BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences*, Tallin-Tartu, Észtország, 2007. szeptember 13-15. (szóbeli előadás)
5. **Jóhátrné Laczkovich O.**, Szabóné Révész P.: Kristályos hatóanyag amorfizálása és az amorf forma termoanalitikai vizsgálata: *A Magyar Kémikusok Egyesülete Termoanalitikai szakcsoport és a Magyar Tudományos Akadémia Termoanalitikai*

Munkabizottság közös szervezésében megrendezett ülése, Budapest, 2009. április 20.
(szóbeli előadás)

6. **Jójátrné Laczkovich O.**, Szabóné Révész P.: Kristályos hatóanyag amorfizálása és az amorf forma vizsgálata: *Műszaki Kémiai Napok*, Veszprém, 2009. április 21-23.
(szóbeli előadás)
7. Mártha Cs., **Jójátrné Laczkovich O.**, Ambrus R., Szabóné Révész P.: Hatóanyagok amorfizálhatóságának vizsgálata: *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIV.*, Budapest, 2009. november 13-15. (poszter előadás)
8. **Jójátrné Laczkovich O.**, Mártha Cs., Szabóné Révész P.: Kristályos vagy amorf? Az amorfizálhatóság vizsgálata.: *XVI. Országos Gyógyszertchnológiai Konferencia és VIII. Gyógyszer az Ezredfordulón Konferencia*, Siófok, 2010. október 20-22. (szóbeli előadás)
9. Cs. Mártha, **O. Jójátr-Laczkovich**, P. Szabó-Révész: Amorphous form in pharmaceutical technological research: *Pharmaceutical Sciences for the future of Medicines and Young Scientists Meeting*, Prága, Csehország, 2011. június 13-17.
(poszter előadás)
10. Cs. Mártha, **O. Jójátr-Laczkovich**, P. Szabó-Révész: Amorphization of co-ground clopidogrel hydrogensulphate: *8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology* Isztambul, Törökország, 2012. március 19-22. (poszter előadás)