

FIZIKA A SZILÁRDFÁZISÚ GYÓGYSZEREK FEJLESZTÉSÉBEN ÉS GYÁRTÁSÁBAN

Pozsgai Imre
Richter Gedeon Nyrt.

A gyógyszergyártás inkább kémia mint fizika, és ezt a tényt nem is szeretném vitatni. Azért ragadtam tollat, hogy megmutassam, milyen sok fizikára van szükség a kémia mellett. Meglepően sokra! Mondandómat a szilárdfázisú gyógyszerekre, porokra és tablettákra szeretném korlátozni és ezen belül is a generikus gyógyszergyártásra. A generikussal szembeállítható originális készítményeknél a kémia erősebben dominál, hiszen a kívánt gyógyhatással rendelkező molekulákat is meg kell keresni, ki kell fejleszteni. Egy originális gyógyszer kifejlesztése nagyon idő- és pénzigényes: 10 év és 1 milliárd dollár ráfordítás jó becslésnek számít. Ezért világszerte elterjedt gyakorlat, hogy az originális készítmények szabadalmi védettségének lejártá után más cégek is elkezdik gyártani az originálissal egyenértékű generikus készítményt.

A generikus gyógyszernek az emberi szervezetben ugyanúgy kell viselkednie, mint az originálisnak. Ahhoz, hogy e ténynek klinikai bizonyítása sikeres legyen, a készítménynek laboratóriumi körülmények között olyan kioldódási tulajdonságokat kell mutatnia, amelyek megegyeznek az originális készítménnyel. Ez a sikerhez szükséges, de nem elégséges feltétel.

A tabletták a hatóanyagon kívül segédanyagokat tartalmaznak, mint például a laktóz (tejcukor), kukorica- vagy burgonyakeményítő, cellulóz stb. A tablettázáshoz felhasznált ható- és segédanyagoknak jól kell folynia – azért, hogy a gyártó gépek ne duguljanak el. A folyás már fizikai tulajdonság, szemcsemérettől és szemcsealaktól függ. A hatóanyag és segédanyag keverékének jól tablettázhatónak kell lennie. Ebben a porkeverék rugalmas és képlékeny tulajdonságai játszanak szerepet. A kész tablettának megfelelő keménységűnek kell lennie és nem szabad morzsolódnia. A hatóanyagnak meghatározott követelményeknek megfelelően kell kioldódnia, és a kioldódás többek között a hatóanyag szemcseméretétől függ. Minél apróbb szemcsés a hatóanyag, annál jobb a kioldódása, legalábbis elméletileg (1. ábra).

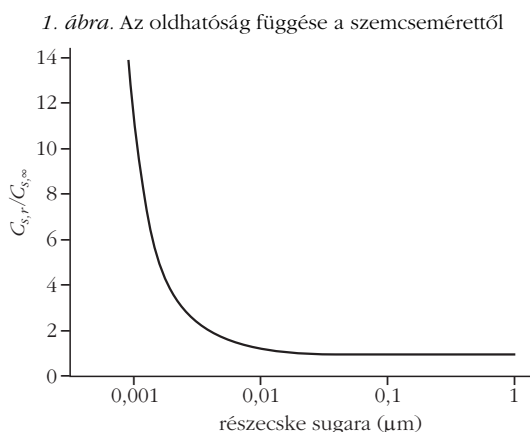
Az 1. ábrán az r sugarú részecske oldhatóságát ($C_{s,r}$) hasonlítjuk össze a tömbanyag oldhatóságával ($C_{s,\infty}$) 25 °C-on (a feltételezett anyag molekulásúlya 200 g/mol, sűrűsége 2 g/cm³, felületi szabadenergiája 30 mJ/m²).

A szemcseméret meghatározására az egyszerű szitálásán kívül a professzionálisabb lézerdiffrakciót vagy a fény- és elektron-mikroszkópiát alkalmazzák. A tabletták porozitásának meghatározására a higanyporozimetriát, porok, segédanyagok fajlagos felületének meghatározására a BET-módszert (*Brunauer, Emmett, Teller*) használják.

A hatóanyag oldhatósága függ a kristályszerkezettől is. Egy és ugyanazon anyag különböző kristálmódosulatait *polimorfoknak* nevezik. A modern gyógyszergyártás kiemelten fontos területe a polimorfia vizsgálata, tekintettel a polimorfok különböző oldódási tulajdonságaira. Vizsgálatának alapmódszere a röntgendiffrakció, de számos egyéb fizikai módszer (pl. Raman-spektroszkópia, infravörös-spektroszkópia) alkalmas a polimorfia meghatározására. Kicsit meglepő, de az alkalmazott hatóanyag szemcseméret-tartományára vagy polimorfjára is adnak szabadalmi védettséget.

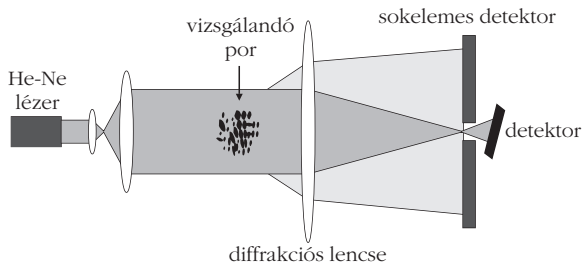
A tablettákban felhasznált anyagok összeférhetőségére (kompatibilitására) és a készítmény időbeli stabilitásának vizsgálatára termikus módszereket alkalmaznak, mint a termo-gravimetria vagy a differenciális pásztázó kalorimetria (DSC). Az összetétel meghatározására szolgáló analitikai kémiai módszerek közül nem kevés a fizikai elveken működő, mint azt a *Fizikai Szemlé*ben közölt *Mikroszkópia és lokális analízis* című cikkemben részleteztem. Ezért jelen írásomban a fizikai elveken működő kémiai analitika alkalmazását, fontossága ellenére, mellőzöm.

A fenti felsorolás, ami a teljesség igénye nélkül történt, azt bizonyítja, hogy a fizika nagyon is fontos szerepet játszik a gyógyszerek fejlesztésében és gyártásában. Íme a felsorolt területek kicsit részletesebben.



Szemcseméret

Mint a bevezetőben említettem, a gyógyszerek hatóanyagának kioldódásában nagy szerepe van a szemcseméretnek, különösképpen a rosszul oldódó anyagok esetében. Ekkor az oldhatóság növelésének egyik eszköze a szemcseméret csökkentése. Sajnos ennek a törekvésnek gátat szab az a körülmény, hogy az apró szemcsés anyagok, porok technológiai szempontból rosszul viselkednek, nem folynak, beleragadnak a gépekbe. A jól kézben tartható (robosztus) technológiának alapkövetelménye, hogy ismerjük az alkalmazott ható- és segédanyagok szemcseméret-eloszlását.



2. ábra. A lézerdiffrakciós szemcsemérés sémája

A szemcseméret meghatározására számos módszer kínálkozik ipari körülmények között: ilyenek például a szitálás, a lézerdiffrakció, a fény- és elektron-mikroszkópia. Különböző lyukméretű szitákkal 38 μm -es szemcseméretnél nagyobb szemcséket (400 mesh-es szita) lehet szétválasztani. Bár a 38 μm helyett 1 μm -es alsó határ lenne kívánatos, ennek ellenére a szitálás hasznos folyamat a gyógyszergyártásban. A leggyakrabban használt ipari módszer a szemcseméret-eloszlás felvételére a lézerdiffrakción alapul (2. ábra).

Fényforrásként 633 nm He-Ne és/vagy 488 nm Argon-ion lézert használnak, és a mérendő szemcséket a fénysugár útjába porlasztják, vagy folyadékban szuszpendálják. Ez utóbbi a gyakoribb. (Az agglomerátumokat képező szemcséket ultrahang segítségével rázzák szét alkotórészeikre.) A Fraunhofer-diffrakcióhoz szükséges párhuzamos fénynyalábot lencse állítja elő, majd a vizsgálandó mintán szórt sugarakat a Fourier-transzformációt végző diffrakciós lencse vetíti a sokelemes szilícium-detektorra, ahol koncentrikus körök jelennek meg. A Fraunhofer-diffrakciót sztatikus fényszórásnak vagy kisszögű előre-szórásnak is nevezik.

A modern szemcseméret-meghatározó berendezésekben a nagy szögben, illetve visszafelé szóródott sugárzást is detektálják, és a szög szerinti szórás leírására a minden hullámhosszra és minden szemcseméretre egzakt Mie-elméletet használják. A Fraunhofer-közelítés a Mie-elméletnek azt a határesetét jelenti, amikor a vizsgálandó szemcsék mérete nagyobb a bejövő fénysugár hullámhosszánál. Fraunhofer-közelítésben a szórt sugárzás intenzitásának a szög szerinti eloszlását a következő képlet írja le:

$$I(\theta) = E \left(\frac{2\pi}{\lambda} \right)^2 \left(\frac{d}{2} \right)^4 \left[\frac{J_1 \left(\frac{\pi d \sin \theta}{\lambda} \right)}{\frac{\pi d \sin \theta}{\lambda}} \right], \quad (1)$$

ahol E a besugárzó nyaláb egységnyi időre és felületegységre vonatkozó intenzitása, d a szemcse átmérője, λ a sugárzás hullámhossza, J_1 első rendű Bessel-függvény, θ a lézernyalábnak a besugárzás irányától mért szórási szöge.

A Bessel-függvény sorfejtése miatt

$$I \sim \frac{d^6}{\lambda^2} \sim \frac{V^2}{\lambda^2},$$

(ahol V a szemcse ekvivalens térfogata), ezért a lézerdiffrakció a szemcséknek térfogat szerinti eloszlás-

sát adja, ami egyenlő a súly szerinti eloszlással, ha a sűrűség állandó.

A lézerdiffrakció előnyei: száraz és nedves közegben egyaránt használható, széles dinamikus tartományban használható (0,02 μm – 2000 μm), minthogy a Mie-elméletet használják pontos, gyors, jól reprodukálható, ipari körülményeknek tökéletesen megfelel. Hibája, hogy gyakran nem az egyedi szemcsék, hanem az agglomerátumok méretéről ad információt, és nem ad információt a szemcsék alakjáról.

A fény- vagy elektronmikroszkóp segítségével szintén meg lehet határozni a szemcsék méreteloszlását. A lézerdiffrakcióhoz képest nehézkes, lassú, de a részecskék valódi méretéről és alakjáról ad információt. A szemcsealak is fontos tényező, mégpedig a folyás szempontjából: a gömbhöz hasonló szemcsék jobban folynak, mint a tű alakúak. Az elmondottak miatt a lézerdiffrakciós és mikroszkópos technikák egymást jól kiegészítik a szemcseméret meghatározását illetően.

Fajlagos felület és porozitás

A porok és porózus anyagok nem viselkednek úgy, mint a tömbanyag. A finom por reaktívabb, mint a tömbanyag, oldhatósága, adszorpciós és katalitikus képessége is nagyobb. A por forma okozta eltérő tulajdonságok sokszor legalább oly mértékben esnek latba, mint a kémiai összetétel. Végeredményben a szemcseméret és fajlagos felület meghatározzák a hatóanyag kioldódását és biohasznosulását, technológiai szempontból pedig a porok folyási viselkedésére vannak döntő hatással. Hasonlóképpen nagy befolyással van a technológiára a szilárd anyagban (pl. tablettákban, segédanyagokban) a pórusosság. A porok, segédanyagok, tabletták jól jellemezhetőek a szemcsemérettel, fajlagos felülettel, illetve porozitással.

A fajlagos felület meghatározására leggyakrabban használt módszer a gázok adszorpcióján és deszorpcióján alapul. *Langmuir* írta le először a gázoknak a felületen monorétegben való megkötődését, majd ezt fejlesztette tovább Brunauer, Emmett és Teller (BET-módszer). A Langmuir-elmélet kiterjesztése abban állt, hogy az említett három tudós feltételezte, hogy azok az erők, amelyek felelősek a gáz monorétegben való megkötődéséért, felelősek a többrétegű molekuláris adszorpcióért is. A BET egyenlet szerint

$$\frac{P}{V(P_0 - P)} = \frac{1}{V_m C} + \frac{C - 1}{V_m C} \frac{P}{P_0}, \quad (2)$$

ahol P az adszorbeált gáz egyensúlyi nyomása, V a P nyomáson adszorbeált gáz térfogata, V_m egy monorétegnyi adszorbeált gáz térfogata, P_0 az adszorbeált gáznak az adszorpció hőmérsékletén lévő telítési nyomása és C az úgynevezett BET állandó.

$$C = \exp \left(\frac{E_1 - E_L}{RT} \right),$$

ahol E_1 az első monoréteg adszorpció hője, E_2 a második, illetve ezt követő rétegek kondenzációs hője.

A mérés úgy történik, hogy a vizsgálandó mintából a gázokat vákuumban eltávolítják, majd semleges gázt, nitrogént vagy kriptonot adszorbeáltatnak a minta felszínére a cseppfolyós nitrogén hőmérsékletén (77 K). A hűtés megszüntetése után hagyják a mintát szobahőmérsékletre felmelegedni, miközben mérik a vizsgált por felületén adszorbeált gáz deszorpcióját. A (2) egyenlet bal oldalán lévő mennyiséget ábrázolják a P/P_0 függvényében, amely rendszerint lineáris a $0,05 < P/P_0 < 0,3$ tartományban, és ebből a V_m és C meghatározható. A V_m -ből a teljes S_t szabad felszín az

$$S_t = \frac{V_m N_0 A_{cs}}{M} \quad (3)$$

képlettel adódik, ahol N_0 az Avogadro-szám, A_{cs} az adszorbens keresztmetszeti felülete ($0,16 \text{ nm}^2$ nitrogénre a cseppfolyós nitrogén hőmérsékletén), M az adszorbens molekulásúlya.

Az S fajlagos felület:

$$S = \frac{S_t}{m}, \quad (4)$$

ahol m a vizsgált porminta tömege.

A szemcsemérettel és fajlagos felülettel minősíthetők a különböző gyártóktól származó segédanyagok, vagy az ugyanazon gyártótól származó, de eltérő típusú segédanyagok. Az irodalomban lineáris kapcsolatot írnak le az egyes segédanyagok nedveségfelvétel, tablettát szétejtő tulajdonsága, valamint a fajlagos felület között. Röviden, a felhasznált segédanyagok szemcseméretének, fajlagos felületének ismerete technológiai szempontból nélkülözhetetlen.

A fent tárgyalt, gázadszorpcióval történő felületmeghatározás a $0,3\text{--}300 \text{ nm}$ -es pórusméret-tartományra van korlátozva. Amennyiben nagyobb pórusméretű anyagokat, illetve olyanokat akarnak jellemezni, amelyekben a szemcsék között üregek is vannak, a gázadszorpció helyett higany-porozimetriát alkalmaznak. A higany-porozimetria $3 \text{ nm} - 360 \text{ }\mu\text{m}$ pórusátmérő-tartományban képes a szilárd anyagokat jellemezni. A jellemzés szükségességét az adja, hogy a szilárd anyag pórusszerkezete jelentős szerepet játszik a tabletták szétesésében, kioldódásában és a hatóanyag diffúziójában.

A méréshez a mintát nem nedvesítő folyadékra van szükség, amely nem lép reakcióba a vizsgálandó anyaggal: ezért esett a választás a higanyra. A higany külső nyomás hatására behatol a vizsgálandó anyag pórusaiba. Minél nagyobb nyomást alkalmaznak, annál kisebb pórusokba képes behatolni. A még mérhető legkisebb, 3 nm -es pórusok mérésére mintegy 400 MPa nyomásra van szükség. A minta által felvett higany mennyisége jellemzi a pórusok térfogatát. A higanyfelvétel és nyomásváltozás precíz mérésével a pórusok méreteloszlása határozható meg a Washburn-egyenlet alapján:

$$d = \frac{-4 \gamma \cos \theta}{P}, \quad (5)$$

ahol d a hengeresnek feltételezett pórus átmérője, P az alkalmazott külső nyomás, θ a higany nedvesítési szöge, ami 135° és 142° között változik. Ha külön nem mérik, akkor 140° -nak tételezik fel, γ a higany felületi feszültsége, 485 nN/m .

A mérések előtt – a gázadszorpció mérésekhez hasonlóan – a vizsgálandó mintából a levegőt, illetve gázokat vákuumban el kell távolítani. A gázadszorpció és higany-porozimetria csak látszólag mér azonos mennyiségeket, egyezés legfeljebb a közös méréstartományban, $3\text{--}300 \text{ nm}$, között várható, de ott is csak inkább a pórusok felületét, nem pedig a térfogatát illetően.

Polimorfia

A polimorfia a kristallográfiában az a jelenség, amikor egy szilárd kémiai vegyület egynél több kristályformában fordul elő. Ezek a formák különböznek fizikai tulajdonságukban (néha kémiai tulajdonságukban is), jóllehet oldataik és gőzeik azonosak. Közismert polimorfok a szén és grafit, a kalcit polimorfja az aragonit, a pirité a markazit.

Nagyon sok fizikai tulajdonság függ a polimorfjától. Hogy csak néhányat említsünk: higroszkóposság, olvadáspont és szublimációs hőmérséklet, entalpia, gőznyomás, oldhatóság, kioldódási sebesség, szilárdtest-reakciók sebessége, stabilitás, felületi szabadenergia, kristályalak, keménység, tablettázhatóság, folyási tulajdonságok, keverhetőség, mól-térfogat és sűrűség stb.

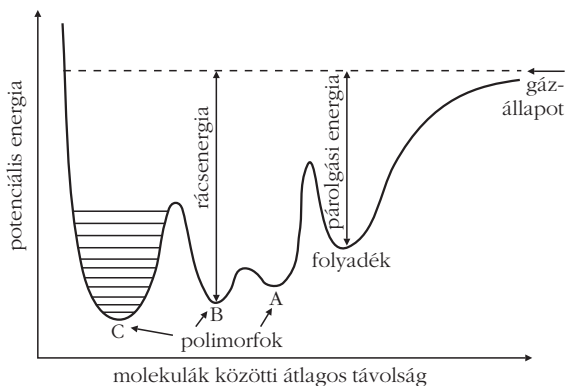
A gyógyszerkutatásban és fejlesztésben a polimorfok három szempontból töltenek be nagyon fontos szerepet: a hatóanyag kioldódása, a hatóanyag stabilitása és szabadalmi oltalom.

A polimorfok szabadalmaztatására érdekes (a pereskedést illetően pedig precendes értékű) példa a nyombélfekély és jóindulatú gyomorfekély kezelésére szolgáló Zantac nevű gyógyszer, amelynek hatóanyaga a ranitidin hidroklorid. A gyártó cég Glaxo (most GlaxoSmithKline) 1978-ban szabadalmaztatta az I-es polimorfját. Két évvel később megjelent a II. forma, amelyet szintén szabadalmaztatott a cég. 1995-ben lejárt az I. módosulat szabadalma, de 1997-ben a GlaxoSmithKline-nak sikerült meghosszabbítania a szabadalmat a II. módosulat révén. Egy közlemény szerint a Zantac 2001-ig évente (!) $3,5$ milliárd dolláros bevételt hozott a cégnek.

A polimorfok potenciális energiáját mutatja a 3. ábra. A polimorfok egymásba való átalakulásának meghatározója a két állapot közötti Gibbs-féle szabadenergia-különbség (ΔG):

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S. \quad (6)$$

ΔH az entalpiakülönbség, T az abszolút hőmérséklet, ΔS az entrópiakülönbség.



3. ábra. A polimorfok potenciális energiája

A tipikus entalpiakülönbség a szerves polimorfok közötti átmenetre 4–8 kJ/mól, szobahőmérsékleten (300 K). A fázisegyensúly miatt ($\Delta G = 0$, így $\Delta H = T\Delta S$) a ΔS entrópiakülönbség 10–20 J/Kmól, olyan kicsi, hogy a mérési pontosság határán van.

A szerves vegyületeknek a kis rácsenergia miatt nagyon sok polimorfjuk van, ezzel kapcsolatos *McCrone* híressé vált megjegyzése, amely szerint a szerves vegyületek polimorfjainak száma a kutatásukra fordított pénzzel és idővel arányos.

Kimutatható, hogy a szabadenergia változása és a J oldhatóság között a következő összefüggés áll fenn:

$$\Delta G = G_2 - G_1 = RT \ln \left(\frac{J_2}{J_1} \right). \quad (7)$$

Az átmeneti hőmérséklet alatt az az állapot a stabilabb, amelynek szabadenergiája az adott nyomáson kisebb. Amikor a rendszer az 1 állapotból a 2 állapotba megy át, akkor $G_2 < G_1$, ezért $J_2 < J_1$, azaz a stabilabb állapot oldhatósága kisebb. A gyógyszertechnológusnak elvileg az a polimorf a jobb, amelynek nagyobb az oldhatósága, ez az állapot viszont instabilabb.

A polimorfkutatás célja: elméleti alapokon megjósolni, hogy milyen szerkezet fog keletkezni adott kristálynövesztési feltételek mellett, megjósolni ezen polimorfok tulajdonságait, végül, gyakorlati eljárásokat kidolgozni az elméleti elveknek megfelelően.

A polimorfok vizsgálati módszerei:

- diffrakció (röntgen-, elektron-, neutron-diffrakció),
- mikroszkópia (fűthető mintatartóval, polarizációs feltétellel),
- termikus (termo-gravimetria [TGA], differenciális pásztázó kalorimetria [DSC]),
- spektroszkópia (infravörös-, Raman-, impulzusüzemű terahertz spektroszkópia),
- szilárdtest mágneses rezonancia.

A felsorolt vizsgálati módszerek fontosak magának a polimorfoknak a felkutatásában (ún. polimorfiszűrésben), a polimorfot tartalmazó termékek hosszú idejű stabilitásának vizsgálatában, végül a szabadalmi visszaélések feltárásában.

A röntgendiffrakció a polimorfok vizsgálatának legalapvetőbb módszere. Közvetlenül a kristályszerkezet és nem a kristályszerkezet megváltozásából adódó má-

sodlagos tulajdonságok mérésén alapul. Az egykristály-diffrakció lenne kívánatos, minthogy az informatívabb, mint a pordiffrakció, de a gyakorlati életben meglévő kötöttségek miatt az esetek túlnyomó többségében poranyagok diffrakciójával kell beérnünk. A röntgendiffrakciónál hátrányként jelentkezik a röntgennyaláb nagy átmérőjéből adódó csekély laterális felbontás, továbbá a közepesnek ítéltető detektálási határok. Gondoljunk arra, milyen jó lenne egy tabletta két közeli szemcséjének azonosítása polimorfia szempontjából, netán a változások időbeli követése. Sajnos ez nem megy. A minimálisan 5%-os koncentráció a röntgendiffrakcióval való kimutathatósághoz szintén olyan követelmény, ami a gyakorlati életben hátrányt jelent. A laboratóriumi röntgenszó hiányosságait, mint például a kis laterális felbontóképességet kiküszöböli a szinkrotronsugárzás. A röntgenszóhoz képesti nagy forrásfolyékonysága és kis nyalábmérete igen sokat javít a helyzeten. Ez esetben csak az elérhetőség, a rendelkezésre állás a probléma.

A felsorolt módszerek közül még az infravörös-spektroszkópia és a Raman-spektroszkópia örvend népszerűségnek a polimorfok vizsgálatában. Ha kritériumként az érzékenységet és a laterális felbontást is figyelembe vesszük, akkor a mérleg a Raman-spektroszkópia javára billen az infravörös-spektroszkópiával szemben. Az alkalmazott lézerforrások hullámhossza miatt az infravörös-spektroszkópiával körülbelül 20 μm -es, a Raman-spektroszkópiával körülbelül 1 μm -es laterális felbontást érhetünk el. E két molekula-spektroszkópiás módszer érzékenysége (0,5–5%) is kívánni valót hagy maga után, különösen akkor, ha a gyakorlat által támasztott követelményekkel vetjük össze. Nagyon fontos, hogy a Raman-spektroszkópiában olyan jelerősítési lehetőségeket találtak, amelyek rezonancia révén akár egyetlen molekula kimutatására is alkalmasá teszik a módszert. Rezonancia léphet fel a besugárzó lézer hullámhosszának hangolása, vagy a vizsgálandó anyagnak fémfelületen (Au, Ag) való előkészítése (a fémekben gerjeszhető plazmonok közvetítésével), vagy az atomerő-mikroszkóp pásztázó tujje (nagy elektromos térerő) révén. A felsorolt javítási lehetőségek kombináltan is alkalmazhatók: a pásztázó tujje felvitt aranyréteggel dolgozunk, és a lézersugárzás frekvenciáját a vizsgálandó anyaghoz hangoljuk. A túvel történő stimulálás másik nagy előnye, hogy messze felülmúlhatjuk azt a laterális felbontást, amelyet tuj nélkül lehet elérni, az 1 μm -t. A túvel történő Raman-erősítés a tuj alatti néhány nanométerre korlátozódik.

Termikus analízis

Termikus analízis alatt összefoglalóan azokat az eljárásokat értjük, amikor az anyag különféle tulajdonságainak hőmérséklet-változás hatására bekövetkező változásait mérjük. Ezen módszerek közül a gyógyszer-technológiában leggyakrabban a termo-gravimetriát (TG) és a differenciális pásztázó kalorimetriát (DSC) használják. Az első esetben a hőmérséklet ha-

tására bekövetkező tömegváltozást, a második esetben pedig a minta által történő hőfelvételt, illetve hőleadást mérjük. Súlyváltozás következhet be a vizsgált mintában, ha a kristályosítás vagy átkristályosítás során felvett oldószerét elveszti, de a kristályvíznek hőmérséklet hatására bekövetkező elvesztése ugyanígy mérhető a termo-gravimetriával.

A DSC a minta hőtartalmának, illetve változásának mérésére szolgáló módszer: a vizsgált mintához referens minta vagy mintatartó mérése is társul, innen adódik a differenciális szó a módszer elnevezésében. A mintát és a referens mintatartót egyidejűleg felfűtik, és a mintában bekövetkező fizikai és kémiai folyamatok miatt a két mintatartó különböző hőmérsékletű lesz. A hőkiegyenlítésre használt energiát ábrázolják a felfűtési hőmérséklet függvényében. A műszaki megoldások részleteibe nem kívánok belemenni, de az ennek eredményeként előálló mérési lehetőségeket szeretném megmutatni. Példaként egy kereskedelmi berendezést említek, amelyben a hőmérsékletet -120 °C és 700 °C között lehet változtatni programozott módon, eközben a hőmérsékletet 120 vékonyréteg-termoelemmel mérjük $0,2\text{ °C}$ pontossággal és $0,02\text{ °C}$ reprodukálhatósággal. A minta hőtartalmának mérésében $0,01\text{ }\mu\text{watt}$ felbontást érnek el. Szükség esetén inert vagy reaktív gázok atmoszférájában helyezik el a mintát, miközben a nyomást $0\text{--}10\text{ MPa}$ között lehet beállítani.

Olyan fizikai jellemzők, mint olvadáspont vagy entalpia, olyan fizikai állapotváltozások, mint kristályosodás, polimorf átalakulás, olvadás, párolgás, szublimáció, deszorpció mérhető TG-vel és DSC-vel. A kémiai változások közül a termikus bomlás, stabilitás, oxidáció stb. mérhető, illetve a megfelelő reakcióhők meghatározhatók.

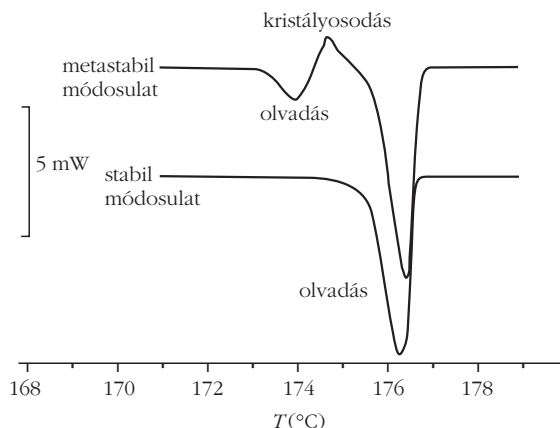
A konvenció (IUPAC) szerint a hőtermeléssel járó folyamatokat felfelé irányuló csúcsok, a hőfelvétellel együtt járó folyamatokat lefelé irányuló csúcsok jelzik. (A gyakorlatban vannak berendezések, melyek nem követik ezt a konvenciót.) Az olvadás, mint endoterm folyamat lefelé irányuló, a kristályosodás, mint exoterm folyamat felfelé irányuló csúcsot ad a 4. ábrán. A két polimorf között körülbelül $2,9\text{ °C}$ olvadáspont-különbség van. (A gyógyszeripari gyakorlatnak megfelelően a közleményekben nem adják meg a hatóanyag nevét.)

A termikus analitikai berendezések napjainkra olyan fejlettséget értek el, hogy a TG és DSC kombinációja, továbbá ezeknek tömegspektrométerrel, infravörös-spektrométerrel vagy gázkromatográffal való kombinációja sem tekinthető különlegességnek.

A termikus módszereket a gyógyszerek fejlesztésében és gyártásában a főként kompatibilitási, stabilitási, kristályszerkezeti és polimorfiai vizsgálatokra használják fel.

A kompatibilitási vizsgálatokat még a fejlesztés során végzik, a hatóanyagjelölteket segédanyagjelöltekkel hozzák össze, és azt vizsgálják, hogy vannak-e olyan kölcsönhatási folyamatok, amelyek egyik vagy másik segédanyag alkalmazását kizárják.

A stabilitási vizsgálatok során a készítményeket szabványokban meghatározott hőmérsékleten megha-



4. ábra. Két hatóanyag-polimorf DSC-görbéje: a két polimorf hőtartalmának változása a hőmérséklet függvényében.

tározott nedvességtartalomnak teszik ki, majd rendszeres időközönként vizsgálják a hatóanyag-tartalom csökkenését. Ebből határozzák meg a gyógyszerek felhasználhatósági időtartamát.

A kristályszerkezeti vizsgálat kiterjedhet arra, hogy vajon az adott anyag tartalmaz-e amorf hányadot, mert az a hatóanyag számos tulajdonságát befolyásolja. Sok esetben az originális készítményhez hasonló kioldódás és biohasznosulás csak amorf hatóanyaggal érhető el. Megjegyzendő, hogy az amorf anyag mindig könnyebben oldódik, mint a megfelelő kristályos anyag, mert amorf anyagok oldásakor a kristályrács felbontásába nem kell külön energiát befektetni. Az amorficitás mértékének meghatározására éppen az oldási hő DSC-vel történő mérését használják fel. A kristályos anyag és amorf anyag oldási hőjének meghatározása után, a kevert anyag oldási hőjének mérése sokszor érzékenyebb módszernek bizonyul az amorf hányad meghatározására, mint a röntgendiffrakció.

A polimorfia meghatározása termikus analízissel napjaink gyógyszergyártásának egyik „forró pontja”. A bevezetőben említett Zantac gyógyszer esete kellőképpen rávilágít ennek jelentőségére.

Az eddigiekben csak a legfontosabb alkalmazásokat említettem, de például az olvadáspont vagy entalpia (ΔH) meghatározása is fontos gyógyszerészeti alkalmazás. Az olvadáskor mért csúcs szélességéből és az alacsonyabb hőmérsékletek felé való eltolódásából (van 't Hoff-egyenlet), bizonyos körülmények között ($98\% < \text{koncentráció} < 100\%$) a vizsgált anyag tisztaságára lehet következtetni, az entalpia ismerete pedig a termodinamikai számítások fontos paramétere.

Összefoglalás

Igyekeztem betekintést adni a gyógyszerek fejlesztésének és gyártásának világába azon fizikus és tanárkollegák számára, akik a gyógyszerekkel legfeljebb csak magánéletükben találkoznak. Meg szerettem volna mutatni, hogy nagyon sok fizikára van szükség ezen a területen. Az áttekintés meglehetősen önkényes, de megmutatja, hogy fizika nélkül nincs gyógyszerünk.