

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésszmérnöki és Biomérnöki Kar

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

**Amorf szilárd diszperziók stabilitásával összefüggő
molekuláris mobilitások vizsgálata Raman-
spektroszkópiával**

TDK dolgozat

Haraszti Anna

Témavezető: Dr. Marosi György

Konzulens: Szabó Edina

Budapest, 2021

TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés	3
2. Irodalmi áttekintés	4
2.1. Hatóanyagok osztályozása.....	4
2.2. Amorf szilárd diszperziók	5
2.2.1. Amorf szilárd diszperziók általános tulajdonságai	5
2.2.2. Előállítási módszerek.....	6
2.3. Amorf szilárd diszperziók stabilitása	8
2.3.1. Stabilitással összefüggő molekuláris mobilitások	8
2.3.2. Stabilitást befolyásoló tényezők	9
2.3.3. Hatósági követelmények.....	12
2.4. Stabilitás jóslására használható anyagi tulajdonságok mérése	13
3. Célkitűzés	15
4. Kísérletek, módszerek	16
4.1. Felhasznált anyagok	16
4.1.1. Hatóanyagok.....	16
4.1.2. Polimer.....	17
4.1.3. Oldószer.....	17
4.2. Alkalmazott minta előállítási módszerek	18
4.2.1. Elektrosztatikus szálképzés	18
4.2.2. Porlasztva szárítás.....	18
4.3. Alkalmazott analitikai módszerek	19
4.3.1. Raman-spektroszkópia.....	19
4.3.2. Stabilitásvizsgálat	19
4.3.3. Por-röntgendiffrakció	19
4.3.4. Differenciális pásztázó kalorimetria	20

4.3.5. Pásztázó elektronmikroszkóp	20
4.3.6. Termogravimetriás elemzés.....	20
4.3.7. Polarizációs fénymikroszkóp.....	21
5. Eredmények és értékelésük	22
5.1. Molekuláris mobilitások vizsgálata Raman-spektroszkópiával	22
5.1.1. Előkísérletek	22
5.1.2. Naproxen-tartalmú minták vizsgálata.....	24
5.2. Stabilitásvizsgálatok	30
5.2.1. A stabilitási minták általános vizsgálata.....	30
5.2.1.1. Fényképek.....	30
5.2.1.2. Pásztázó elektronmikroszkópia	31
5.2.1.3. Termogravimetria	32
5.2.1.4. Differenciális pásztázó kalorimetria	32
5.2.1.5. Por-röntgendiffrakció	34
5.2.2. Kristályos nyomok vizsgálata.....	36
5.2.2.1. Polarizációs mikroszkóp.....	36
5.2.2.2. Raman-térképezés.....	37
5.3. Stabilitás és spektroszkópiai eredmények összevetése.....	38
6. Összefoglalás	39
7. Irodalomjegyzék	40
Köszönetnyilvánítás.....	47

1. BEVEZETÉS

A gyógyszeriparban a hatóanyagokat oldhatóságuk és felszívódásuk szempontjából a biofarmáciai osztályozási rendszer (Biopharmaceutical Classification System: BCS) csoportosítja. Az ismert hatóanyagok nagy része sorolható ezen rendszer II-es és IV-es főcsoportjába, melyekben olyan vegyületek találhatók, amiknek rossz a vízdoldhatósága. A rossz oldhatóság kezelésére több módszer is alkalmazható, ezek közül az egyik a kutatómunkám során is használt amorf szilárd diszperziók előállítása. A kristályos formától eltérően az amorf forma rendezetlen szerkezettel jellemezhető, ebből ered a látszólagos oldhatóság javulása.

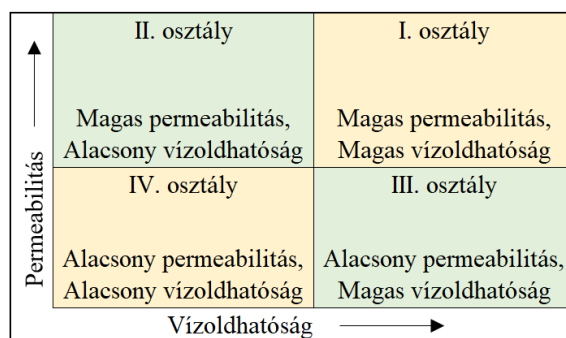
Az amorf szilárd diszperziókat tartalmazó készítményeknél az engedélyeztetés feltétele azonban, hogy a hatóanyag amorf formában maradjon a szavatossági idő végéig. Ehhez meg kell ismerni, milyen tényezők és hogyan befolyásolják a stabilitást, meg kell érteni, hogy mik okozhatják a fázisok szétválását és a hatóanyag kristályosodását. Több tanulmány is foglalkozott ennek vizsgálatával és a jelenleg elterjedt ismeretek alapján az üvegesedési hőmérséklet az egyik legmeghatározóbb paraméter a stabilitás tekintetében. Újabb tanulmányok viszont az üvegesedési hőmérséklet alatti tartományban lejátszódó relaxációk elemzésével azt találták, hogy jobb korreláció figyelhető meg a stabilitás és az alacsonyabb hőmérsékleten zajló molekuláris mobilitások között, mint a stabilitás és az üvegesedési hőmérséklet között. Ennek vizsgálata azonban igen nehéz, hiszen ezek sokszor olyan apró változással járó folyamatok, melyek csak igen érzékeny analitikai módszerekkel mutathatók ki.

Kutató munkám során ezeket az alacsonyabb hőmérsékleten lejátszódó relaxációs folyamatokat vizsgáltam Raman-spektroszkópiával. Céлом volt, hogy a kisebb molekuláris mozgások eredetét mélyebben vizsgáljam és megértsem, hogy az általam előállított amorf szilárd diszperziós rendszer mely részei vesznek részt ezekben a folyamatokban. Kutatásaim további célja volt még, hogy vizsgáljam egyes minták stabilitását és hogy összefüggést keressek a Raman-spektroszkópiával mért értékek és a stabilitás között. Az általam alkalmazott analitikai módszer nagyban elősegítheti a gyógyszeriparban egyre gyakrabban használt amorf szilárd diszperziók fejlesztését, hiszen a molekuláris mobilitások megértése megkönnyítheti a stabil amorf rendszerek tervezését. Továbbá kiemelhető, hogy a módszer roncsolásmentes és csupán kis mintamennyiséget igényel, így a gyógyszerfejlesztések korai fázisában is jól alkalmazható.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Hatóanyagok osztályozása

A gyógyszeripari fejlesztések során meghatározó szerepe van a hatóanyagok fizikai és kémiai tulajdonságainak. Nehézséget jelent, hogy a forgalomban levő hatóanyagok egy része, valamint az újonnan felfedezett hatóanyagok többsége előnytelen fizikai-kémiai tulajdonságokkal jellemezhető.¹ A szervezetben való biológiai hasznosulást meghatározó két legfontosabb paraméter a vízdoldhatóság és a permeabilitás. Az elégséges vízdoldhatóság szükséges ahhoz, hogy a hatóanyag a készítményből kioldódjon, a permeabilitás pedig az érhálózatba való felszívódást segíti elő. Amidon és munkatársai e két jellemző alapján csoportosították a hatóanyagokat négy biofarmáciai osztályba (Biopharmaceutics Classification System (BCS)), melyek az 1. ábrán láthatók.² Egy hatóanyag jó vízdoldhatóságúnak minősül, ha a klinikai dózis oldódik 250 ml vagy annál kisebb térfogatú pH 1-7,5 vizes közegben, a megfelelő permeabilitáshoz pedig a hatóanyag legalább 90%-ának fel kell szívódnia.³



1. ábra: A biofarmáciai osztályozási rendszer.

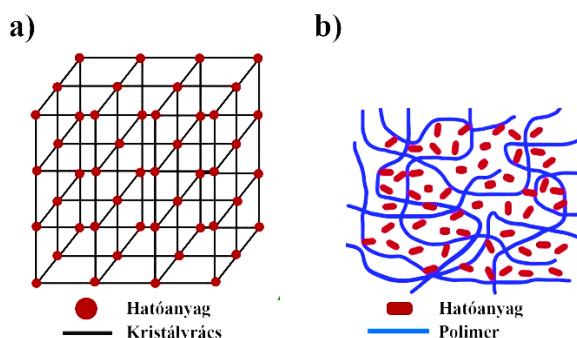
Az oldhatóság javítására többféle kémia módszer használható – például sóképzés vagy poláris csoportok beépítése a molekulába – azonban ezek az eljárások a vegyület hatását, esetlegesen toxicitását is módosíthatják.⁴ Ezzel szemben ígéretesebbek lehetnek az oldhatósági problémák kezelésére a különböző fizikai módszerek, melyekkel ugyan az oldhatóság nem, de a kioldódás javítható. Így a farmakológialag hasznos időtartam alatt a hatóanyag nagyobb mértékben szabadulhat fel, mint az oldhatósági limit, mely a legtöbb esetben elősegíti a jobb felszívódást és a jobb biológiai hasznosulást.⁵ A kioldódás javítására számos, már az iparban is alkalmazott fizikai módszer jelent meg, melyek közül kiemelhető a kutatómunkám során is alkalmazott amorf szilárd diszperziós rendszerek előállítás, melyeket a következő fejezetben mutatok be.

2.2. Amorf szilárd diszperziók

2.2.1. Amorf szilárd diszperziók általános tulajdonságai

Kutatómunkám során amorf szilárd diszperziós rendszerek vizsgálatával foglalkoztam, így a továbbiakban a kristályos és amorf állapot közötti különbségeket és az amorf szilárd diszperziókat fogom bemutatni. A kristályos anyagok legfontosabb tulajdonsága, hogy rendezett, szabályos szerkezettel jellemezhetők. A kristályrácsot alkotó atomok vagy ionok egyenlő távolságokra helyezkednek el, elemi cellákat alkotnak és ezek a cellák együttesen alkotják a kristályokat (2. ábra). Ezzel szemben az amorf szerkezeteknél a hosszú távú rendezetlenség a fő jellemző. Ennek következtében az amorf formában lévő hatóanyagok esetén nincs szükség energiára ahhoz, hogy a kristályrács felszakadjon, így a kioldódás folyamata során jóval alacsonyabb az oldódás energiaigénye, gyorsabb és jobb kioldódás érhető el.⁶

A tisztán amorf hatóanyagok azonban termodinamikai szempontból instabilak, így könnyen visszakristályosodnak, mellyel elveszítik előnyös tulajdonságaikat, ezért ennek megakadályozása kulcsfontosságú⁷. Ennek érdekében gyakran alkalmaznak a hatóanyag mellett valamilyen inert hordozót, legtöbbször különböző polimereket, melyekkel az amorf hatóanyag molekuláris mobilitása csökkenthető és stabilitása növelhető³. Az ilyen rendszereket, melyekben a hatóanyag és a hordozó is amorf formában van jelen, amorf szilárd diszperzióknak nevezzük (2. ábra). A rosszul oldódó hatóanyagot hidrofíl mátrixban diszpergálva összességében egy jól oldódó rendszert kapunk, melynek kioldódása lényegesen nagyobb, mint a kristályos hatóanyagé.⁸ Az előnyös tulajdonságaik mellett azonban még az amorf szilárd diszperziós rendszereknél is fennáll annak a veszélye, hogy termodinamikai instabilitásuk következtében a hatóanyag a feldolgozás vagy a tárolás során kristályosodhat, ezért a hordozó mátrixok megválasztásának és az ilyen irányú vizsgálatoknak különösen fontos szerepük van a gyógyszeripari alkalmazhatóságuk szempontjából.⁹

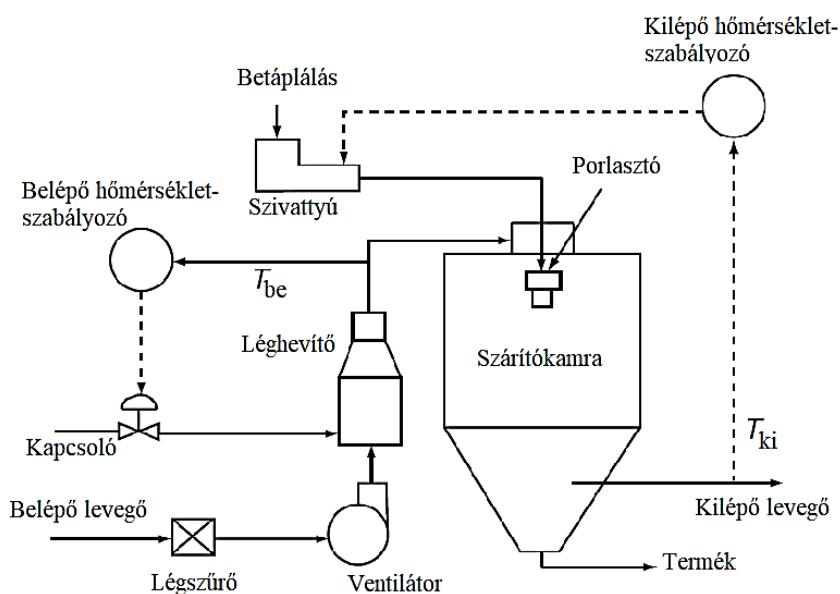


2. ábra: A kristályos forma (a) és a polimer alapú amorf szilárd diszperzióba ágyazott amorf forma (b) szemléltetése.

2.2.2. Előállítási módszerek

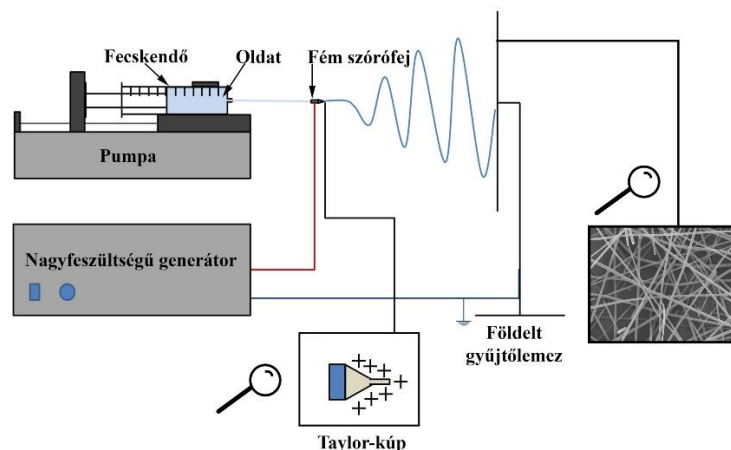
Az amorf szilárd diszperziók előállítása leggyakrabban olvadékos, oldószeres vagy olvadék-oldószeres technológiák alkalmazásával valósul meg.¹⁰ Az olvadékos módszernél az olvasztott állapotban lévő hordozóhoz adagolják a hatóanyagot, míg az olvadék-oldószeres módszernél oldat formában kerül az olvasztott hordozóhoz a hatóanyag.¹¹ Az oldószeres módszernél a hordozó és a hatóanyag oldatából az oldószer tökéletes eltávolításával hozzák létre a terméket.¹² Általánosan elmondható, hogy az olvadékos módszerek során hőhatás éri az elegyet, így a hőre érzékeny anyagok esetében érdemes inkább egy oldószeres technológiát választani. Kutatómunkám során oldószeres módszerekkel előállított rendszereket vizsgáltam, így a következőkben ezeket fogom csak részletesebben bemutatni.

Az oldószeres technikák esetén az amorf diszperzió minőségét az oldószer, a polimer és az alkalmazott oldószeres módszer megválasztásával tudjuk befolyásolni.¹³ Az iparban az egyik leggyakrabban alkalmazott módszer a porlasztva szárítás, mely során a hatóanyag és a hordozó oldatát cseppekké porlasztják, forró gázáramban eloszlatják és így kapnak egy szilárd, finom szemcsés terméket (3. ábra).¹⁴ A módszer sikerét igazolja, hogy 2016-ig 10 gyógyszerkészítmény is megjelent a piacon, ami ilyen porlasztva szárított hatóanyag-tartalmú amorf szilárd diszperziót tartalmaz¹⁵. A technológia oldószerigénye azonban meglehetősen nagy és az oldószer eltávolítására gyakran egy utószárítás is szükséges, így az évek során más oldószeres eljárások is elkezdtek megjelenni a szakirodalomban.¹¹



3. ábra: Porlasztva szárítás sematikus ábrája.¹⁶

Egy igen ígéretes oldószeres technika például a kutatómunkám során is alkalmazott elektrosztatikus szálképzés, amit a textiliparban és műanyagiparban már használnak, de a gyógyszeriparban még csak a kutatás és fejlesztések szintjén terjedt el.¹⁷¹⁸ Az elektrosztatikus szálképzéssel vékony, néhány nano- vagy mikrométer átmérőjű szilárd szálakat tudunk előállítani a hatóanyagot és a szilárd hordozót tartalmazó oldatokból.¹⁹ Az elektrosztatikus szálképzés folyamatának legegyszerűbb formája az úgynevezett egytűs elektrosztatikus szálképzés, melyet a 4. ábra mutat be.



4. ábra: Az egyenárammal végzett elektrosztatikus szálképzés szemléltetése.

A berendezés egyik fő alkotóeleme a nagyfeszültségű generátor, ami biztosítja a megfelelő áramerősséget és a potenciálkülönbség kialakulását a földelt gyűjtőlemez és a fém szórófej között. Az oldat adagolását egy infúziós pumpa és az abban elhelyezett fecskendő teszi lehetővé, amihez egy cső van erősítve. A cső túloldalán egy fém szórófej van, ezen keresztül áramolhat ki az oldat a földelt gyűjtőlemez felé. A szórófejből kiáramló oldat elektromos feltöltődésének hatására kúp alakot vesz fel, ez a Taylor-kúp.²⁰ Amikor a Taylor-kúpot alkotó oldat jellemző felületi feszültségét meghaladja a kúp felszínén levő töltések taszító ereje, akkor elkezdődik a töltött folyadéksugár spirál alakú áramlása a gyűjtőlemez felé. Az oldószer elpárolgása a hatóanyagot és polimert tartalmazó szál haladása közben pillanatszerűen történik, így a gyűjtőlemezre oldószermentes szál érkezik véletlenszerűen, egymásra rakódó rétegek formájában.²¹

Az elektrosztatikus szálképzésnek több előnye is van a porlasztva szárítással szemben, mint például a lényegesen kisebb oldószerigénye. Ezen felül pedig míg a porlasztva szárításnál legtöbbször energiabefektetést igénylő utószárítást kell végezni, az elektrosztatikus szálképzésnél pillanatszerűen elpárolog az oldószer és kialakulnak a nagy fajlagos felületű, jó nedvesíthetőséggel és kioldódással jellemezhető szálak.

2.3. Amorf szilárd diszperziók stabilitása

2.3.1. Stabilitással összefüggő molekuláris mobilitások

Az amorf szilárd diszperziókban lévő anyagok fontos jellemzője az üvegesedési hőmérséklet. Az üvegesedési hőmérséklet alatt az anyag üvegszerű állapottal jellemezhető, a molekulák között főként rezgőmozgás tapasztalható²². Ennél magasabb hőmérsékleten viszkózus jellegű az anyag, nagyobb mértékű mozgást végeznek a molekulák. Az amorf szilárd diszperziók fejlesztés során figyelembe kell venni azt, hogy a hatóanyag és a polimer üvegesedési hőmérséklete között olykor nagy különbség van. Az amorf szilárd diszperziót jellemző üvegesedési hőmérséklet valahol az alkotók üvegesedési hőmérséklet értékei között lesz a tömegszázalékos összetételtől függően.²³ ²⁴Az üvegesedési hőmérséklet becslésére számos egyenlet jelent meg a szakirodalomban az évek során, mint például a Fox-egyenlet (1. egyenlet) vagy a hatóanyag-tartalmú amorf szilárd diszperziós rendszerek üvegesedési hőmérsékletének becslésére gyakran alkalmazott Gordon-Taylor-egyenlet (2. egyenlet).²⁵²⁶

$$\frac{1}{T_{g,mix}} = \frac{w_h}{T_{g,h}} + \frac{w_p}{T_{g,p}} \quad (1) \text{ egyenlet}$$

$$T_{g,mix} = \frac{w_h T_{g,h} + K w_p T_{g,p}}{w_h + K w_p} \quad (2) \text{ egyenlet}$$

Az egyenletekben szereplő $T_{g,mix}$ az amorf szilárd diszperzió üvegesedési hőmérsékletét jelöli, a w_h és a w_p a hatóanyag, illetve a polimer tömegszázalékos értékeire utalnak, a $T_{g,h}$ és a $T_{g,p}$ jelentik a tiszta amorf hatóanyag és a polimer üvegesedési hőmérsékletét, míg a K egy konstans érték. Fontos megemlíteni, hogy ezek az egyenletek csak egy közelítést adnak, a pontos üvegesedési hőmérséklettől kisebb-nagyobb mértékben eltérhetnek.²⁷²⁴ Például ha a hatóanyag és a polimer közötti kölcsönhatások erősebbek mint a külön csak a hatóanyag részek között, vagy külön csak a polimerláncok között létrejövő kölcsönhatások, akkor mérésekkel pozitív eltéréseket tapasztalhatunk az elméleti számításokkal kapott üvegesedési hőmérséklethez képest. Amennyiben a keveredés hatására a kötőerők csökkennek a rendszerben, úgy a valóságban mértek az elméleti úton meghatározottakhoz képest negatív eltérést mutathatnak. Az üvegesedési hőmérséklet analitikai meghatározására leggyakrabban elterjedt módszer a differenciális pásztázó kalorimetria, mely a hőkapacitásbeli változás mérésén alapszik.²⁸

Az amorf polimerek jellemzésekor az üvegesedési átmenetet gyakran α -relaxációnak hívják, melynek elérésekora molekulában globális mozgások tapasztalhatóak, melynek végeredményeként kialakul az üveges szerkezet.²⁹ Ezek alapján az α -relaxáció hőmérséklete

azonosítható az üvegesedési hőmérséklettel, amely alatti tartományban különböző relaxációs folyamatok (β -, γ -relaxációk) figyelhetők meg. Az α -reakciónál alacsonyabb hőmérsékleten megfigyelhető β -relaxáció során a molekulán belüli lokális mozgások tapasztalhatók.³⁰ Még alacsonyabb hőmérsékleten észlelhető a γ -relaxáció, ami még kisebb szegmensek mozgását jelzi.³¹

Ezek az elnevezések átültethetők az amorf szilárd diszperziós rendszerekre és az amorf hatóanyagokra is. Az eddigi tapasztalatok alapján a hatóanyag-tartalmú amorf szilárd diszperziók stabilitásával az α -relaxációs folyamatokat lehet összefüggésbe hozni. Például Alhalaweh és munkatársai vizsgálatokat végeztek a tárolási körülmények hatásáról. Kutatómunkájuk során arra jutottak, hogy az üvegesedési hőmérséklet alatt tárolva a mintát, hosszabb ideig őrzi meg a stabilitását az adott anyag, az üvegesedési hőmérsékletnél magasabb hőmérsékleten való tároláshoz képest.³² Vizsgálatokat végeztek az üvegesedési hőmérséklet és a nanoszemcséből való kioldódás kapcsolatára is. Lappe és kollégái azt tapasztalták, hogy azok a rendszerek, melyeknek az üvegesedési hőmérséklete a kioldóközeg hőmérséklete felett volt pillanatszerű kioldódást mutattak.³³

Sok esetben azonban nem találtak egyértelmű összefüggést az α -relaxáció és a stabilitás között, így egyre többen kezdték el vizsgálni az alacsonyabb hőmérsékleten lejátszódó, lokális mobilitást jelentő β -relaxációs folyamatokat. 2018-ban amorf hatóanyagokkal, dinamikus mechanikus analízissel (DMA) végzett mérések alapján sikerült kimutatni, hogy egyértelműbb összefüggés tapasztalható a β -relaxáció és a stabilitás között, mint az α -relaxáció és a stabilitás között.⁹ Ezzel felhívták a figyelmet arra, hogy az üvegesedési hőmérsékletek vizsgálata mellett érdemes nagyobb hangsúlyt fektetni az alacsonyabb hőmérsékleten lejátszódó relaxációs folyamatokra is, hiszen azoknak szintén nagy szerepe lehet az amorf rendszer stabilitásában.

2.3.2. Stabilitást befolyásoló tényezők

Az amorf formában lévő hatóanyagot tartalmazó készítményekből gyors kioldódás valósulhat meg, emiatt gyorsabb hatás érhető el velük. Biztosítani kell azonban azt is, hogy megfelelő formában marad a készítményben levő hatóanyag a kívánt ideig. A stabilitásban több tényező játszik szerepet, ilyen például az előállítás módja, a jelen lévő segédanyagok és a környezeti hatások (hőmérséklet, relatív páratartalom).

Az alkalmazott előállítási módszer kiválasztásánál először meg kell határozni, melyik előállítási módszer lehet a legalkalmasabb, mivel ez is hatással van a kialakult termék stabilitására, ezáltal a hatásosságára.³⁴ Általánosan elmondható az eddigiek alapján, hogy az

olvadékos módszerek jól alkalmazhatóak, el lehet őket végezni oldószermentes közegben is, azonban az előállítás során hőhatás éri a hatóanyagot, ami kémiai változásokat is indukálhat. Továbbá fontos a megfelelő polimer kiválasztása, ami képes elegyedni a hatóanyaggal.¹¹ Egy jelentős olvadékos módszer az olvadék extrudálás, ami jól alkalmazható, azonban korábbi tapasztalatok alapján az oldószer alapú porlasztva szárítással előnyösebb szerkezet alakítható ki a későbbi tablettázáshoz.³⁵ Az oldószeres módszerek előnye ezzel szemben, hogy érzékeny anyagokra is jól alkalmazhatóak, azonban ezeknél a hatóanyag és a polimer mellett a megfelelő oldószer kiválasztására is hangsúlyt kell fektetni. Fennáll a veszélye annak, hogy oldószermaradványok lesznek az elkészült amorf szilárd diszperzióban, aminek hatására csökkenhet a termék fizikai stabilitása.¹⁰ Ennek minimalizálásához érdemes lehet illékony oldószereket használni. Két népszerű oldószeres módszer a már korábban említett porlasztva szárítás és az elektrosztatikus szálképzés, melyeknél kulcsfontosságú lehet a különböző technológiai paraméterek megválasztása a megfelelő termékminőség elérésének érdekében. Kutatócsoportunk egy korábbi munkája rávilágított arra, hogy a porlasztva szárítás során könnyebben alakulhatnak ki kristályos nyomok a mintában, melyek a hatóanyag visszakristályosodásához és kicsapódásához vezethetnek a kioldódás során.³⁶

A megfelelő módszer kiválasztását követően a következő fontos stabilitást befolyásoló paraméter az alkalmazott polimer és alkalmazott segédanyagok minősége. A polimer kiválasztásakor figyelembe kell venni a polimer jellemző fizikai tulajdonságai mellett azt is, hogy milyen kölcsönhatást képes kialakítani a hatóanyaggal.³⁷ Az amorf szilárd diszperziók szempontjából a legelőnyösebb eset az, ha nagyobb energiájú kötés képes kialakulni közöttük, ilyen például a hidrogénkötés, ami a másodrendű kötések között kiemelkedő módon javítja a kioldódást és segíti az amorf szilárd diszperzió stabilitását.³⁸ Lehetőség van segédanyagok hozzáadására is, melyek másodlagos kötések alakítanak ki a hatóanyag és a polimer között, illetve a molekulákon belül, ez alapján képesek javítani a rendszer hosszú távú stabilitását.³⁹ Vizsgálatok alapján a segédanyagok pozitív hatásai mellett előidézhetik a hatóanyag-polimer rendszer szeparációját is, ezáltal hamarabb tapasztalható visszakristályosodás.⁴⁰

A forgalomba hozható készítmény kialakításához használt tablettázási segédanyagok szintén befolyásolhatják az amorf szilárd diszperzió hosszú távú stabilitását. Ekkor a gyártás során használt segédanyagokhoz hasonlóan egy plusz összetevőt viszünk be a rendszerbe, ami könnyen vezethet a fázisok szétválásához. Ilyen segédanyagok lehetnek többek között a gördülékenység fokozására használt glidánsok, a kenőképességet javító lubrikánsok és a tapadást gátló antiadhéziós segédanyagok. Az elektrosztatikus szálképzéssel előállított

itrakonazol hatóanyagot tartalmazó amorf szilárd diszperziós rendszerek esetében például a lubrikánsnak nagy szerepe volt a hatóanyag kioldódásában. Magnézium-sztearáttal végzett kísérletek esetén kutatócsoportunk tagjai inkompatibilitást fedeztek fel, ami a kioldódás csökkenéséhez vezet, míg egy másik lubrikánssal, a nátrium-sztearil-fumaráttal ez a jelenség nem volt megfigyelhető.⁴¹

Az elkészült amorf szilárd diszperziót érő fizikai hatások, valamint a tárolási körülmények is hatással vannak a stabilitására. Lehetőség szerint állandó hőmérsékletű és alacsonyabb páratartalmú helyen érdemes tárolni az amorf szilárd diszperziókat tartalmazó gyógyszerkészítményeket. Magasabb hőmérsékleten tárolva a mintát, a polimer és a hatóanyag között gyengülnek a kölcsönhatások, mely a stabilitás csökkenéséhez és a hatóanyag kristályosodásához vezethet.⁴² Általános szabályként elmondható, hogy az ideális tárolási hőmérséklet az üvegesedési hőmérséklet alatt van 50°C-kal, ezt Kauzmann-hőmérsékletnek nevezzük.⁴³ A felhasznált polimer tulajdonságai szintén meghatározzák, mennyire marad stabil a készítmény szélsőségesebb körülmények között. A polimerek jelentős része jól oldódik vízben, ami a szerkezetben segíti a gyors kioldódást⁴⁴. Ugyanakkor a készítményt magasabb páratartalmú helyen tárolva könnyen megköti a nedvességet, ami lágyítóként hathat csökkentve ezzel az amorf szilárd diszperziós rendszer üvegesedési hőmérsékletét, ami az amorf szerkezet elvesztéséhez és kristályosodáshoz vezethet. A polivinil-pirrolidon például különösen érzékeny a nedvességre, így hamar elveszítheti az amorf szerkezetét a készítmény, ha ilyen polimer van a rendszerben.⁴⁵ Ezzel szemben a kevésbé higroszkópos polimerek, főként ha erős kölcsönhatás kialakítására is képesek a hatóanyaggal, tovább képesek megőrizni a stabilitásukat magasabb páratartalmú helyszíneken is.⁴⁶ A feldolgozás során több ponton is érheti nyomás az anyagot, például a tablettázás folyamata során. Fontos megemlíteni továbbá, hogy a feldolgozás és a végső gyógyszerforma kialakítása során is érhetik különböző környezeti hatások az amorf szilárd diszperziós rendszert. Túl erős nyomás hatására például fázisszeperáció léphet fel, ami a hatóanyag kristályosodásához vezethet.³⁵⁴⁷⁴⁸

2.3.3. Hatósági követelmények

Ahhoz, hogy egy készítményt forgalomba lehessen hozni, biztosítani kell egyrészt azt, hogy az adott dózisban levő hatóanyag a megfelelő tárolási körülmények között elegendő ideig megőrizze a minőségét, ne veszítsen hatásosságából, illetve ne történjen melléktermék képződés.

A laboratóriumi szinten megfogalmazott előállítási módszerből ipari eljárást kell kidolgozni és optimalizálni, amelyben már szigorúbb korlátozások vannak a felhasznált anyagok megválasztására, és lehetőség szerint a zöld kémiai megfontolások is figyelembe kell venni. Vannak olyan, az előállítás során felhasznált anyagok, melyekhez szigorú határértékeket határoztak meg abból a szempontból, hogy mennyi lehet belőlük a végtermékben. Ehhez hasonlóan az oldószerek is csoportosítva vannak az emberre való veszélyesség szempontjából és ez alapján vannak ajánlott, limitálandó és kerülendő oldószerek, a végtermékben meg kell határozni a maradvány oldószer mennyiségét (5. ábra⁴⁹). Ennek mélyebb megismerése fontos, mivel az általam is bemutatott amorf szilárd diszperziók előállítására alkalmazott módszerek, a porlasztva szárítás és az elektrosztatikus szálképzés is oldószeres technológiák.

Oldószermaradvány	Alkalmazhatóság	Indoklás	Példa
I. osztály	Kerülendő	Feltételezett humán karcinogén, környezetre ártalmas	Benzol, Széntetraklorid
II. osztály	Limitálandó	Nem genotoxikus, állati karcinogén, toxicitást okozó	Acetonitril, Diklórmétán
III. osztály	Választandó	Emberre alacsony toxicitás potenciál	Etanol, Aceton

5. ábra: Az oldószermaradványok csoportosítása.⁴⁹

Az általunk alkalmazott diklórmétán az II-es veszélyességi osztályba tartozik, vagyis ipari szintéziseknél ellenőrizni kell, hogy 600 ppm alatt legyen a tartalma, a napi megengedett beviteli értéke 6 mg. Ezzel szemben az etanol a III. osztályba sorolható, így a megengedett határértéke is magasabb, 5000 ppm alatt kell lennie a gyógyszerkészítményekben, a megengedett napi beviteli értéke 50 mg.⁴⁹

Ahhoz, hogy a hatóság engedélyezzen egy gyógyszerkészítményt, stabilitásvizsgálatot szükséges végezni, ami biztosítja, hogy a szavatossági idő lejártáig stabil marad a gyógyszerforma, nem keletkezik káros melléktermék. Stabilitásvizsgálat során a készítményt

abban a csomagolásban vizsgáljuk, melyben forgalomba hozatalba is kerül. A szavatossági idő végéig, adott időközönként méréseket kell végezni, ami alátámasztja, hogy nem történt negatív változás. Ehhez az első évben 3 havonta, a második évben fél évente, a harmadik évben pedig évente szükséges mintát venni az ennél hosszabb eltarthatósági idővel jellemezhető készítményekre.⁵⁰ Amorf szilárd diszperziós rendszerek engedélyeztetésénél a gyártóknak igazolniuk kell, hogy az amorf forma stabil marad a szavatossági idő végéig.⁵¹ A piacon megjelent készítmények egyrészt igazolják, hogy megfelelően választott segédanyagokkal, előállítási módszerekkel és gyártási paraméterekkel ez lehetséges az amorf szilárd diszperziós rendszereket tartalmazó készítmények forgalomba hozatala.⁵² Másrészt alátámasztják, hogy a hatóságok fel vannak készülve az ilyen típusú készítmények engedélyeztetésére.

2.4. Stabilitás jóslására használható anyagi tulajdonságok mérése

Az amorf szilárd diszperziók gyógyszerként történő alkalmazásához igazolni kell, hogy az adott rendszer stabil, a hatóanyag a kérdéses ideig, a szavatossági idő lejáratáig amorf formában marad. Ennek érdekében az ilyen típusú készítmények fejlesztésénél elengedhetetlen a stabilitást befolyásoló tényezők figyelembevétele már a kutatások elejétől kezdve. A stabilitással összefüggő molekuláris mobilitások fejezetben leírtak alapján elmondható, hogy napjainkban az egyik legfontosabb paraméternek az üvegesedési hőmérsékletet tekintik, ugyanis az amorf szilárd diszperziók üvegesedési hőmérséklete és stabilitása között többször korrelációkat figyeltek meg.^{32,33,53} Újabban azonban amorf hatóanyagoknál összefüggéseket figyeltek meg az üvegesedési hőmérséklet alatt lejátszódó relaxációs folyamatok és a stabilitás között, így ennek mélyebb megértése és vizsgálata egyre népszerűbb lett az elmúlt években.⁶⁵⁴

Az üvegesedési hőmérséklet alatt lejátszódó relaxációs folyamatok azonban legtöbbször olyan kis változások, hogy csak igen érzékeny analitikai módszerekkel lehet kimérni azokat. Polimerek esetén az egyik leggyakrabban alkalmazott módszer ezen a területen a dinamikus mechanikus analízis (dynamic mechanical analysis(DMA)). Dinamikus mechanikus analízist használva sikeresen megfigyeltek egy úgynevezett gyors β -relaxációs folyamatot is, az α - és β -relaxációk mellett egy lantán-alapú, amorf természetű fémes üvegben.⁵⁵ Amorf hatóanyagok esetén is sikerült ezzel az analitikai módszerrel alacsonyabb hőmérsékleten lejátszódó relaxációs folyamatokat detektálni, melynek eredményeire az előző bekezdés végén utaltam.^{6,56} Ígéretes módszer lehet még ilyen jelenségek vizsgálatára a terahertz spektroszkópia is, melyet szintén alkalmaztak többször amorf hatóanyagok vizsgálatára.⁵⁷⁵⁸⁵⁹ Polimerek esetén sikeresen alkalmazták a Raman-spektroszkópiát is erre a célra. Menezes és munkatársai például

poliamidot vizsgáltak Raman-spektroszkópiával, mellyel sikeresen kimutatták a polimerre jellemző β - és γ -relaxációs folyamatokat is.⁵⁶ Fontos megemlíteni azonban, hogy hatóanyag-tartalmú amorf szilárd diszperziókban lejátszódó alacsonyabb hőmérsékleten zajló relaxációs folyamatok vizsgálatára ezt a módszert még nem alkalmazták. Annak megértésére azonban, hogy a rendszer mely részei vesznek részt ezekben a kisebb lokális mozgásokban, a Raman-spektroszkópia különösen hasznos lehet.

3. CÉLKITŰZÉS

Az amorf szilárd diszperziók alkalmazásának egyre nagyobb jelentőséget tulajdoníthatunk a gyógyszeriparban. Az előállításukra és alkalmazásukra vonatkozóan rendelkezésünkre álló szakirodalmi háttér alapján megállapítható, hogy a stabilitással összefüggő tulajdonságok megértése és vizsgálata kulcsfontosságú a fejlesztések és az engedélyeztetések szempontjából.

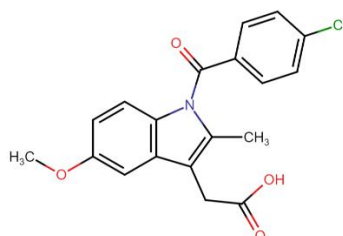
A stabilitással összefüggő kérdéseket szem előtt tartva kutatásom fő célja, hogy Raman-spektroszkópiával vizsgáljam és mélyebben megértsem, mely részei vesznek részt az általam előállított amorf szilárd diszperzióknak az alacsonyabb hőmérsékleten lejátszódó relaxációs folyamatokban. A kutatásom további célja, hogy vizsgáljam az egyes minták stabilitását és kapcsolatot találjak a Raman-spektroszkópiával mért értékek és a stabilitás között, ami megkönnyítheti az amorf szilárd diszperziókat tartalmazó gyógyszerek tervezését azáltal, hogy lehetővé teszi a nem megfelelő formulációk kiszűrését.

4. KÍSÉRLETEK, MÓDSZEREK

4.1. Felhasznált anyagok

4.1.1. Hatóanyagok

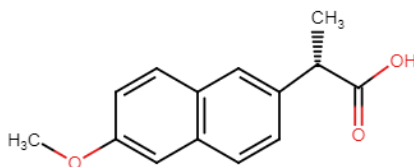
A kutatásom kiindulópontjaként az indometacin (Alfa Aesal, Kandel, Németország) hatóanyaggal végeztem előkísérleteket, ami a nem szteroid gyulladáscsökkentők közé sorolható. Szerkezete a 6. ábrán látható. Az indometacin molekulatömege 357,8 g/mol, olvadáspontja 155-162°C tartományon, vízben való oldhatósága 0,937 mg/l,⁶⁰ e szempontból a BCS II kategóriába tartozik, azaz jó felszívódás mellett rossz oldhatóságú.⁵⁴



6. ábra: Az indometacin hatóanyag szerkezete.

Az előkísérletek után a kutatómunkám fő részében modell hatóanyagként a nem szteroid gyulladáscsökkentők közé tartozó naproxen (Certa, Braine-l'Alleud, Belgium) alkalmaztam. A gyulladáscsökkentő hatás mellett lázcsökkentő és fájdalomcsillapító hatással is jellemezhető. A szerkezetét az 7. ábra mutatja be. A szerkezetét az 5. ábra mutatja be. A naproxen molekulatömege 230,26 g/mol, olvadáspontja 155°C, vízdoldhatósága 15,9 mg/l⁶¹, ami alapján a BCS II kategóriába tartozik, tehát vízdoldhatósága rossz, viszont felszívódása jó, így ha az oldódás sikeres, akkor teljesen felszívódik a vérbe, és kiválóan hasznosul a szervezetben, ehhez azonban a kioldódás növelése elengedhetetlen.

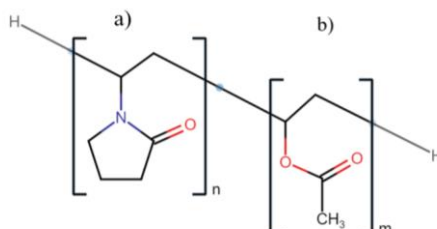
A naproxen mellett, hogy egy népszerű, széles körben alkalmazott hatóanyag, a PVP VA64-el egy olyan hatóanyag-polimer rendszer, ahol a polimer és a hatóanyag között hidrogén-hidas kölcsönhatás alakulhat ki az amorf szilárd diszperzió előállításakor.



7. ábra: A naproxen hatóanyag szerkezete.

4.1.2. Polimer

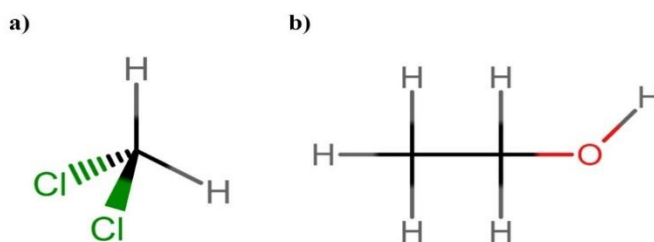
Az amorf szilárd diszperziós rendszer kialakításához alkalmazott polimer esetében a már korábban említett PVP VA64 volt, ami a polivinil-pirrolidon és a vinil-acetát 6:4 arányú elegye (8. ábra). Makroszkopikus megjelenése fehér, apró szemcsés por, így felhasználása egyszerű, gyakran alkalmazott gyógyszeripari segédanyag. Üvegesedési hőmérséklete 106°C .⁶²



8. ábra A PVP VA64 alkotóelemei, a polivinil-pirrolidon (a) és a vinil-acetát (b).

4.1.3. Oldószer

A hatóanyag és a polimer oldatba juttatásához oldószerként diklórmetán és etanol 1:1 arányú keverékét használtam. Szerkezeteiket a 9. ábra mutatja be. Felhasználásukat tekintve elterjedt oldószer. A diklórmetán a festékipar jellemző oldószere, illékonyságának köszönhetően jól alkalmazható az elektrosztatikus szálképzés során. Az etanol szintén jó illékonyssággal jellemezhető, népszerű az iparban, fertőtlenítőszerként gyakran megjelenik.



9. ábra A diklórmetán (a) és az etanol (b) szerkezete.

4.2. Alkalmazott minta előállítási módszerek

4.2.1. Elektrosztatikus szálképzés

A munkám során a szakirodalmi áttekintésben is bemutatott egytűs egyenáramú elektrosztatikus szálképzéssel állítottam elő naproxent és PVPVA64-et tartalmazó amorfszilárd diszperziós rendszereket. Ehhez 10%, 20%, 30%, 40% és 50% hatóanyag-tartalmú oldatokat állítottam elő, ahol a százalékos összetétel a szilárd komponensek (hatóanyag, polimer) tömegszázalékos összetételét jelenti.

A kész oldatokat fecskendőbe töltöttem és egy SEP-10S Plus típusú fecskendő pumpába (Aitecs, Vilnius, Lithuania) helyeztem. Nagyfeszültségű generátor (Unitronik Ltd. Nagykanizsa, Magyarország) segítségével 20kV feszültséget csatlakoztattam a fecskendőhöz kötött szórófejre. Ehhez 15 cm távolságra helyeztem el a földelt alumínium lemezt, amire alumínium fóliát tettem, ezen gyűjtöttem az oldószert már nem tartalmazó mintákat. A fecskendő pumpával 10 ml/óra áramlási sebességet állítottam be a 10% naproxen-tartalmú mintáknál, a naproxen-tartalom növelésével pedig minimálisan csökkentettem az áramlási sebességet. Az elkészült mintákat eltávolítottam az alumínium fóliáról.

4.2.2. Porlasztva szárítás

Az előkísérleteimnél használt indometacint és PVPVA64-et tartalmazó porlasztva szárított mintát belga partnerünk állította elő egy Büchi B-290 Mini Spray Dryer típusú készülékkel (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Svájc).

4.3. Alkalmazott analitikai módszerek

4.3.1. Raman-spektroszkópia

Az elektrosztatikus szálképzéssel előállított minták esetén a β -relaxációt Raman-spektroszkópiával vizsgáltam. A mérés előtt kalibrációt végeztem, amihez egy csiszolt szilíciumlapkáról vettem fel spektrumot. A mérések során diódalézerrel használtam (785 nm) és az 1. táblázatban összefoglalt jellemzők beállítását követően elindítottam a mérést.

1. táblázatA mérés során beállított paraméterek.

Szempont	Kalibráció	Mérés
Felvételi idő	30 sec	60 sec
Akkumulációs szám	2	2
Spektrális tartomány	850 1/cm	1150 1/cm
Konfokális rés	100 μ m	
Optikai rács	950 rovás/mm	
Objektív	100x	20x
Mérési idő	-	90 perc

A mérésekhez folyékony nitrogénnel hűthető tárgyasztalt használtam és két lépésből álló hőmérsékletprogramot állítottam be az alábbi módon:

1. Hűtés 40 °C/perc sebességgel -150 °C eléréséig, 2 perces izoterm szakasszal a végén.
2. Felfűtés 2 °C/perc sebességgel, 30 °C eléréséig, 1 perces izoterm szakasszal a végén.

4.3.2. Stabilitásvizsgálat

Az amorf forma stabilitásának megfigyeléséhez elvégeztünk egy gyorsított stabilitásvizsgálatot is. Ehhez egy Pol-Eko KK115 típusú klíma szekrénybe (Pol-Eko Apparatura, Lengyelország) helyeztük a szálak tiszta polimert, illetve a 10, 20 és 30% hatóanyag-tartalmú mintákat, melyben a hőmérsékletet 30°C-ra, a relatív páratartalmat pedig 65%-ra állítottuk. A gyorsított stabilitásvizsgálatot 1 hétig végeztük, melynek során 1 nap után is vettünk mintákat.

4.3.3. Por-röntgendiffrakció

Por-röntgendiffrakciós (X-ray Powder Diffraction (XRPD)) méréssel megfigyelhető, hogy történt-e visszakristályosodás a stabilitásvizsgálat során, vagy továbbra is amorf formában van-e a hatóanyag. A mintát egy fém mintatartó tokban levő szilícium egykristály lapra helyeztem, amit a detektor és a sugárforrás közé tettem. A méréshez Cu-K α sugárzást, nikkelből készült

szűrőt és 40 kV csőfeszültséget alkalmaztam. 4-44° között végeztem a mérést, 8°/perc haladással, így a mérési idő 5 perc volt. Az adatgyűjtési idő 15 másodperc volt lépésként.

4.3.4. Differenciális pásztázó kalorimetria

A differenciális pásztázó kalorimetriához (Differential Scanning Calorimetry (DSC)) egy Mettler DSC 3+ típusú (Mettler Toledo, Columbus, Ohio, USA) műszert használtam, amivel moduláris mérést is meg lehet valósítani. A méréshez egy speciális, a mérés előtt kilyukasztott tetejű alumínium mintatartóba helyeztem a nagyjából 10 mg mennyiségű mintát, amit a berendezés mintatartójába tettem, ahonnan a készülék kemencéjébe egy automata mintaadagoló helyezte el a mintatartó tégelyt. A mintában kialakuló hőáram segítségével pontos képet kaphatunk arról, hogy milyen átalakulások mennek végbe a mintában, történik-e fázisátalakulás, illetve lehetőségünk van az üvegesedési hőmérséklet azonosítására is. Az általam alkalmazott hőprogram 2°C/perc fűtési sebességgel 0°C-ról 250°C-ra növelte a hőmérsékletet. A működtetett moduláció során $\pm 0,5^\circ\text{C}$ -kal változik véletlenszerűen a hőmérséklet 15 és 30 másodperces intervallum között.

4.3.5. Pásztázó elektronmikroszkóp

A kutatómunkám során alkalmazott JEOL JSM-6380LA (JEOL, Tokió, Japán) típusú elektronmikroszkóp (Scanning Electron Microscope (SEM)) a képalkotáshoz elektronnyalábot bocsát ki, amiben az elektronok a mintával találkozáskor visszaverődnek, kölcsönhatásba lépnek vagy behatolnak, így nagy felbontású képeket tudunk készíteni a mintákról, amelyeken megfigyelhetjük a szálak szerkezetét. A méréshez réz mintatartóra ragasztott kétoldalú ragasztóra helyeztem a kis mennyiségű mintát. A mérés előtt plazma segítségével arannyal bevontam a mintákat egy JEOL 1200 típusú aranyozó készülékben annak érdekében, hogy elkerüljük az elektromos feltöltődést. A mérés során fekete háttér előtt 10 kV gyorsítófeszültséget alkalmaztunk a képek rögzítéséhez. Felvételt rögzítettünk 100x, 1000x, 2000x és 4000x nagyításoknál.

4.3.6. Termogravimetriás elemzés

A stabilitásvizsgálatban szereplő minták nedvességtartalmát termogravimetriás analízis segítségével, melyhez egy Q5000 TGA típusú készüléket használtam (TA Instruments, New Castle, Delaware, USA). A speciális platina tégelybe nagyjából 10 mg mintát mértünk be. A mérés során 10°C/perc fűtési sebességgel melegítettük a mintát 105°C eléréséig, közben 25

ml/perc áramlási sebességgel vezettünk be nitrogént. A mérés végén 20 percen át tartottuk 105°C-on a mintát.

4.3.7. Polarizációs fénymikroszkóp

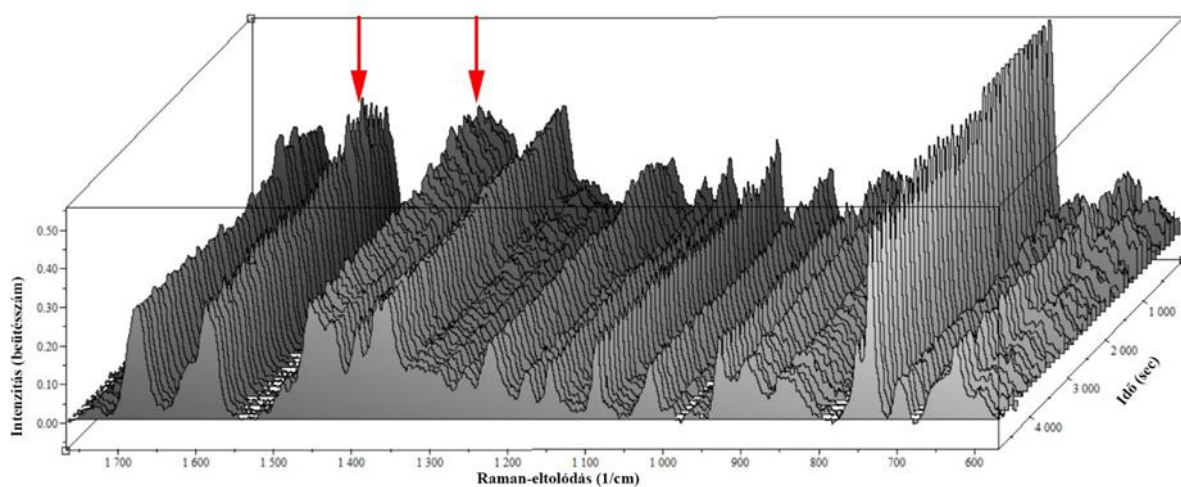
A stabilitás minták vizsgálatához egy Amplival Carl Zeiss típusú (Jena, Németország) polarizációs fénymikroszkópot is alkalmaztam, mellyel az esetleges kristályos nyomok kimutathatók a mintában. A készülékhez egy OLYMPUS C4040 Z típusú kamera tartozott, mellyel felvételeket tudtam készíteni a mintákról és azokat egy DP-Soft szoftver segítségével jelenítettem meg és értékeltem ki. A mintákat a mérés előtt szilikonolajban diszpergáltam annak érdekében, hogy a polarizációs fény megfelelően át tudja világítani a mintáimat.

5. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

5.1. Molekuláris mobilitások vizsgálata Raman-spektroszkópiával

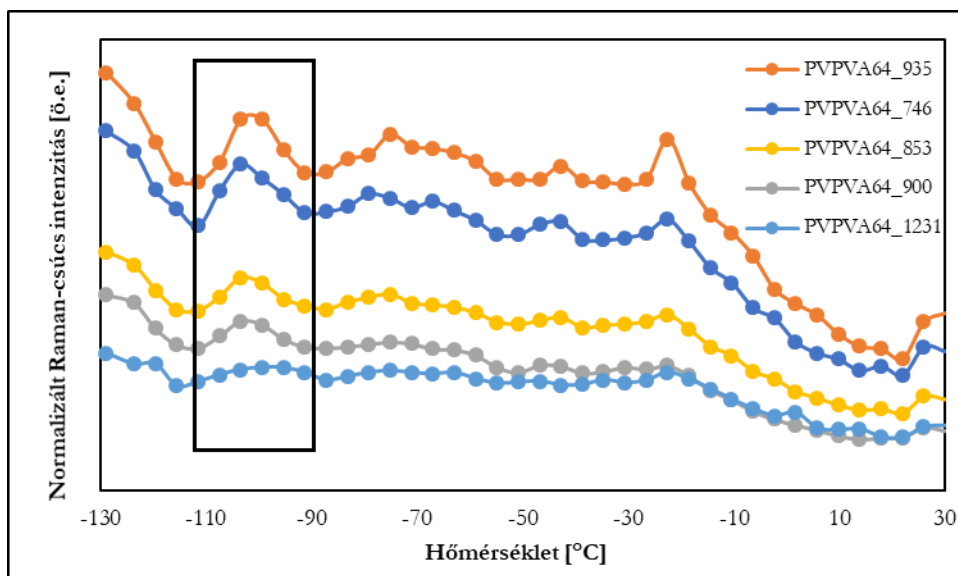
5.1.1. Előkísérletek

Kutatómunkám elején azt vizsgáltam, hogy a Raman-spektroszkópia alkalmas-e hatóanyag-tartalmú amorf szilárd diszperziók esetén az üvegesedési hőmérséklet alatt lejátszódó relaxációs folyamatok detektálására. Kísérleteimhez a belga partnerünk által előállított 30% indometacint és 70% PVPVA64-et tartalmazó porlasztva szárított terméket, illetve tiszta PVPVA64-et használtam fel. Partnerünk dinamikus mechanikus analízissel végzett vizsgálatai alapján a polimer esetén -84°C -nál, a 30%-os porlasztva szárított minta esetén pedig -67°C -nál volt megfigyelhető kisebb molekuláris mozgásokra utaló jel, így Raman-spektroszkópiás kísérleteimnél a -130°C és 30°C közötti tartományt vizsgáltam. Már az indometacinnal végzett kísérletekből látszódott, hogy a mérés elején csúcsintenzitás maximumok voltak megfigyelhetők egyes csúcsok esetén (10. ábra).

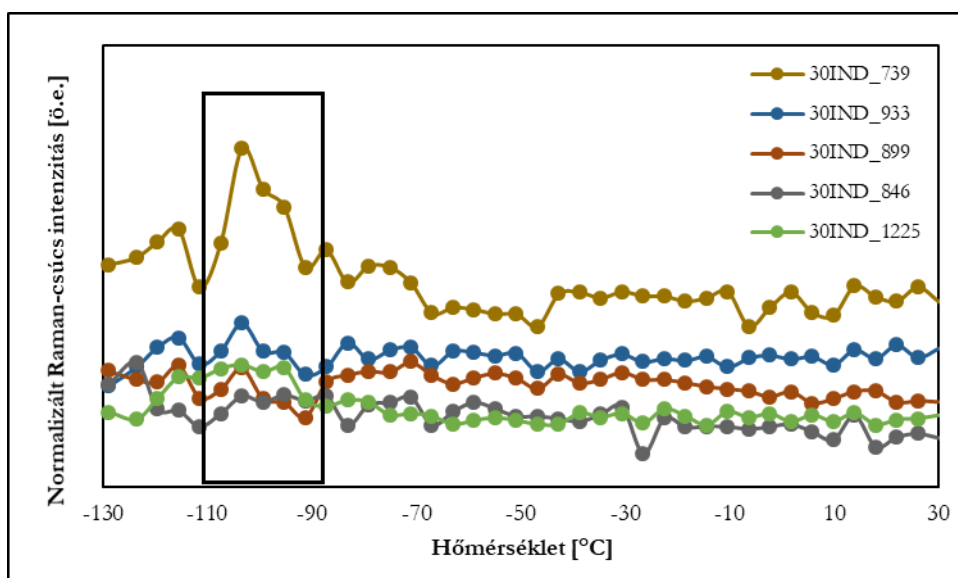


10. ábra: Az indometacin hatóanyagot tartalmazó porlasztva szárított minta vizsgálata Raman-spektroszkópiával

A spektrumok adatelőkészítését követően a változó csúcsokra jellemző értékeket, így a csúcsintenzitást, félértékszélesség értékeit és a Raman-eltolódásokat kimentettem és ezeket az értékeket ábrázoltam a hőmérséklet függvényében. A leglátványosabb változást a csúcsintenzitások kiértékelésekor találtam, mind a tiszta polimer, mind a hatóanyag-tartalmú minták esetén (11. és 12. ábra).



11. ábra: A polimer Raman-spektroszkópiás vizsgálatának kiértékelése (az elnevezésekben szereplő számok a vizsgált csúcsok Raman-eltolódás értékeit jelzik 1/cm-ben megadva).



12. ábra: Az indometacint tartalmazó porlasztva szárított minta Raman-spektroszkópiás mérésből kapott eredményei. (Az elnevezések végén található számok itt is a vizsgált csúcsok Raman-eltolódás értékeit jelzik 1/cm-ben kifejezve.)

Mindkét esetben jól látható, hogy a -100°C környékén valami változás van a mintákban. Továbbá az is megállapítható, hogy feltehetően ez elsősorban a polimer mozgékonyaságából eredhet, hiszen a tiszta polimer esetén is hasonló helyen tapasztaltam a csúcshintenzitások maximumát. Ezekkel az előkísérletekkel sikerült igazolnom, hogy a Raman-spektroszkópia ígéretes módszer lehet az üvegesedési hőmérséklet alatt zajló relaxációs folyamatok vizsgálatára és mélyebb megértésére.

5.1.2. Naproxen-tartalmú minták vizsgálata

Kutatómunkám következő részében rátértem az általam előállított naproxen hatóanyagot tartalmazó szálás minták vizsgálatára. Ezen minták esetén kihívást jelenthet az elektrosztatikus szálképzéssel előállított minták kis halmazsűrűsége, laza szerkezete, ugyanis emiatt a lézerfény jobban szóródhat, sokkal zajosabb spektrum keletkezhet. A minták előkészítésére ezek alapján itt lényegesen nagyobb hangsúlyt fektettem, a mintákat minden esetben igyekeztem tömöríteni, ügyelve arra, hogy ne alkalmazzak akkora nyomást, mely a mintákban degradációt, instabilitást okozhat. A megfelelő mintaelőkészítés kiválasztásához vizsgáltam a mintavastagság és a szárítás hatását, melyeket a következő alfejezetben részletezek. Ezekhez a kísérletekhez a 30% naproxent és 70% PVPVA64-et tartalmazó mintát használtam fel. Ennek oka, hogy korábbi kísérleteinknél azt tapasztaltuk, hogy ennél az összetételnél már jól vizsgálhatók a hatóanyagra és polimerre jellemző változások, ugyanakkor még stabil, amorf szilárd diszperziós rendszernek bizonyult. A mintavastagság és a szárítás hatásának vizsgálata után azonban különböző hatóanyag-tartalmú minták vizsgálatával is foglalkoztam, melyek eredményeit szintén ebben a fejezetben fogom bemutatni.

5.1.2.1. Pasztilla vastagságának hatása

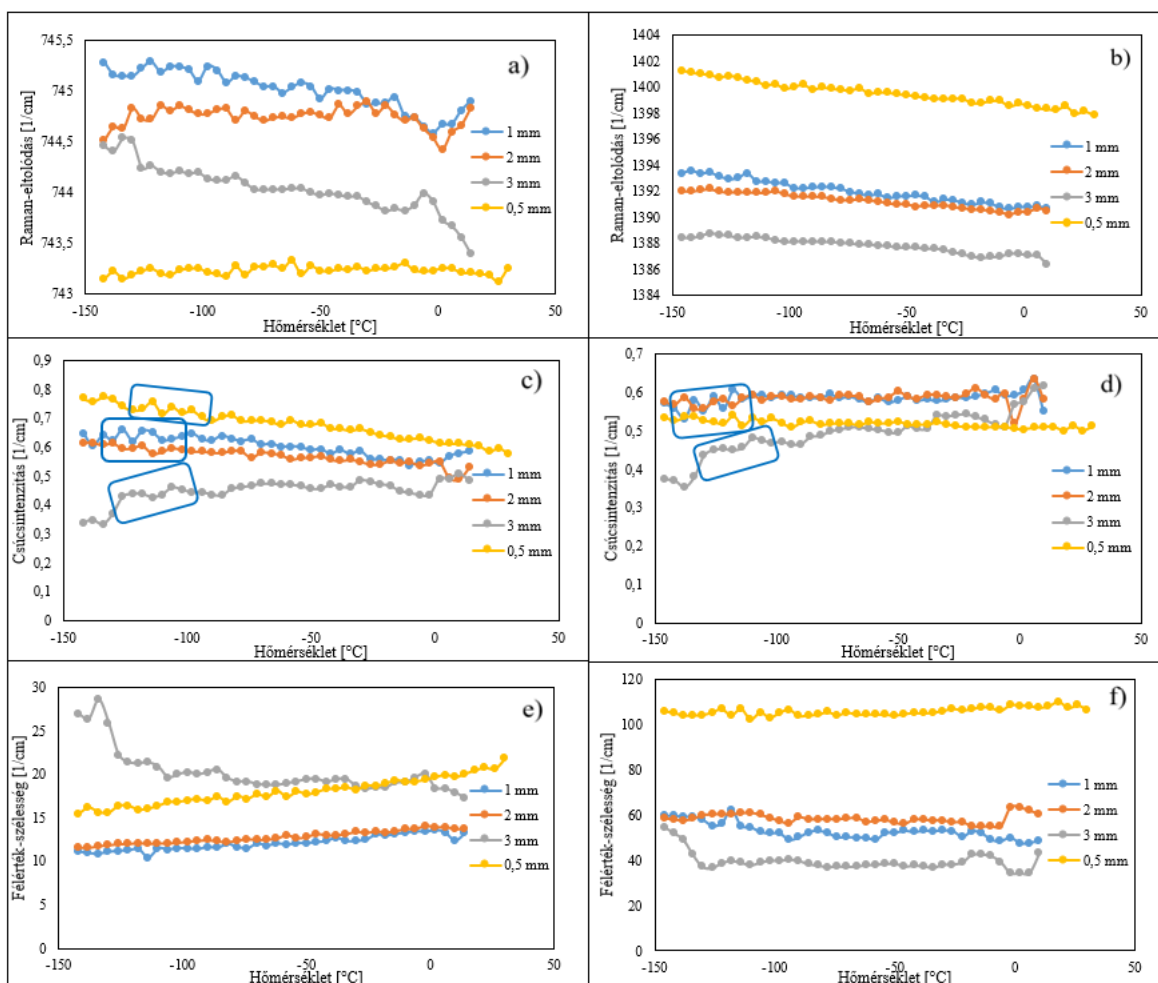
Az ideális mintavastagság vizsgálatához négy különböző vastagságú pasztillát állítottam elő, melyek közül az 1, 2 és 3 mm vastagságú mintát egy IR prés segítségével tömörítettem, a 0,5 mm-es vastagságú mintánál pedig a bemérési mennyiség csökkentésének érdekében egy kisebb tégelyt használtam. A kiértékelés során 3 érték függvényében figyeltem meg a mintavastagság hatását (13. ábra). Két csúcsnál végeztem az értékeléseket, az első vizsgált csúcs a 748 és 743 $1/\text{cm}$ Raman-eltolódás értékek között található csúcs volt, míg a másik az 1392 és 1389 $1/\text{cm}$ között található csúcs volt. Ezeket a csúcsokat az alapján választottam ki, hogy ezeknél volt észlelhető a legnagyobb változás a nyers spektrumokban. Az első csúcshoz tartozó eredmények az ábrán a bal oldalon elhelyezett *a*, *c* és *e* diagramokon láthatóak, míg a második csúcs eredményeihez a *b*, *d* és *f* diagramok tartoznak.

A Raman-eltolódás értékei megadják, hogy mekkora az eltérés a gerjesztő fény hullámhosszához képest. A görbék többnyire csökkenő tendenciát mutatnak. Az „*a*” diagramon sok kiugró rész látható, a vastagság növelésével csökken a kiugró elemek mérete, egyre egyenletesebb lefutású a görbe. Ezzel szemben a „*b*” diagramon egyenletes, hasonló lefutású görbék vannak. Az első csúcshoz tartozó görbék alapján a vastagság növelésével jobban értékelhető ábrákat kaptunk. Továbbá megállapítható, hogy a kisebb tégelyben

tömörített mintánál kisebb az ingadozás a görbéken, feltehetően ennél egyenletesebb felületet, jobb tömörítést sikerült elérni.

A két vizsgált csúcs az oldalláncok mozgására és az aromás rendszer rezgéseire utalhatnak.⁶³ A görbéken bekeretezett részek pedig a csúcsintenzitások maximumát emelik ki („*c*” és „*d*” görbék), melyek a β -relaxációs folyamatoknak tudhatók be. Így megállapítható, hogy az alacsonyabb hőmérsékleten lejátszódó relaxációs folyamatokban a hatóanyag jelentős szerepet játszik. Az első csúcsnál mindegyik görbén látszódnak a β -relaxációra utaló alakzatok, a legvastagabb pasztillánál viszonylag sok kiugró rész látható. A második csúcsnál a legvékonyabb pasztillához tartozó görbe egyenletes lefutású, a többinél sok kiugró rész látható. A zajosabb spektrumokat okozhatja a már korábban említett tény, hogy a szálas, könnyű szerkezetű mintán jobban szóródik a lézerfény. A legvastagabb pasztillához tartozó görbe mindkét csúcsnál növekvő tendenciát mutat, a többinél csökkenő vagy egyenes lefutás figyelhető meg.

A félérték-szélesség a görbe maximum értékének felénél vett szélesség értékeket jeleníti meg. Az első csúcsnál („*e*” diagram) a legvastagabb pasztillához csökkenő tendenciát mutató, sok kiugró részt tartalmazó görbe tartozott, míg a többi esetben egymáshoz hasonló lefutású görbék tartoznak. A második csúcsnál a legvékonyabb pasztillához egyenletes lefutású görbe tartozik, míg a többi mintánál sok kiugró rész látható.

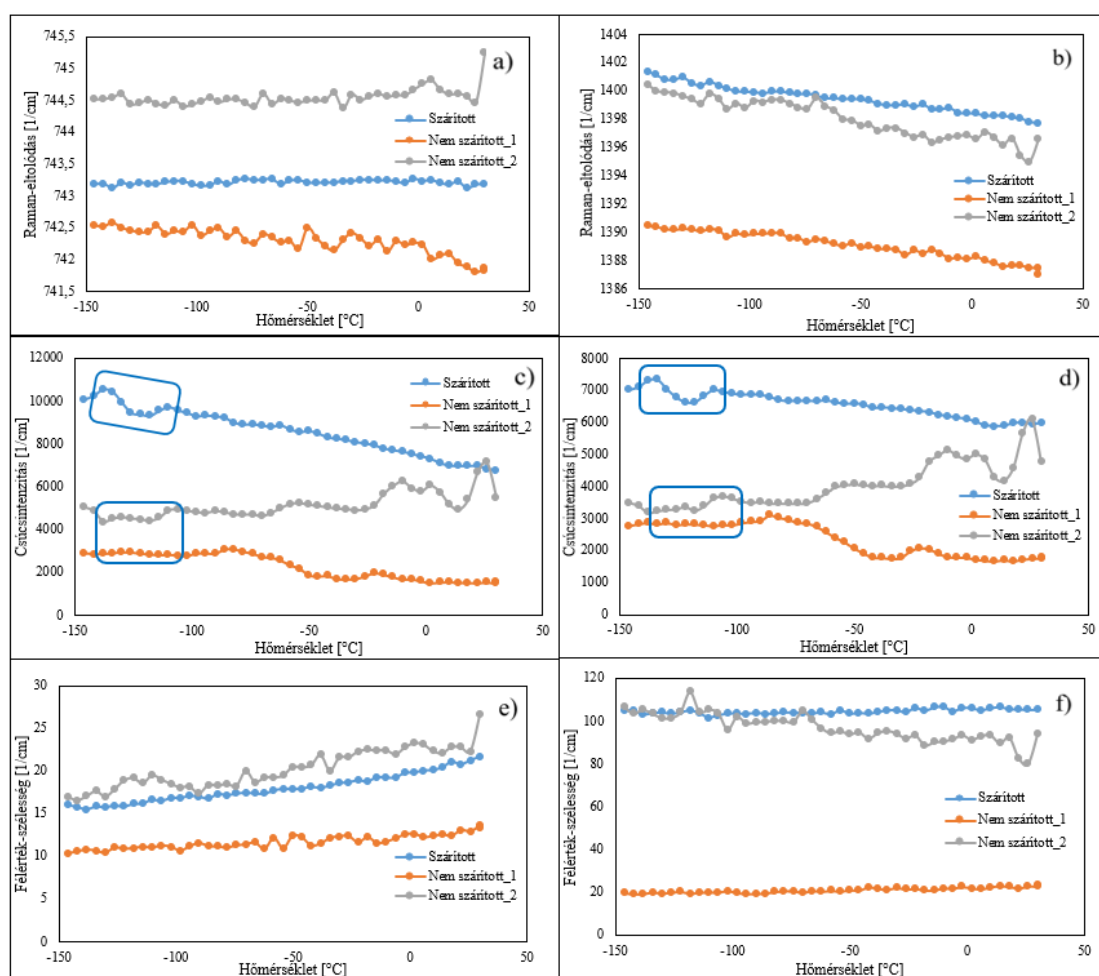


13. ábra A Raman-eltolódások (a, b), a csúcsintenzitás (c, d) és a félérték-szélesség (e, f) értékei a vizsgált csúcsoknál az eltérő vastagságú minták esetén. (Bal oldalon láthatók a 748 és 743 1/cm között található csúcsok kiértékelései, míg a jobb oldalon az 1392 és 1389 1/cm között található csúcsok kiértékelésének eredményei.)

A kapott eredmények alapján a legnagyobb vizsgált vastagsághoz nehezen értékelhető eredmények kaphatók. A vastagság csökkentésével, a 2 mm-es és 1 mm-es mintákhoz nehezen értelmezhető eredményeket kaptunk. A legvékonyabb pasztillánál azonban jól értékelhető eredményeket kaphatunk, így a legvékonyabb pasztillával folytattuk a kutatást, melyet a kisebb téglében történő tömörítéssel állítottunk elő.

5.1.2.2. Szárítás hatása

A következő lépésben újabb pasztillákat állítottam elő és közülük egyet exszikkátorban szárítottam foszfor-pentoxid szárítószer jelenlétében. Erre azért volt szükség, mert a polimer hidrofil tulajdonsággal is jellemezhető és eredendően van egy alap nedvességtartalma. Előkísérleteim során kíváncsi voltam arra, hogy a polimer nedvességtartalma befolyásolhatja-e a mérések eredményeit. A vizsgált mintákról felvett spektrumok kiértékelését mutatja a 14. ábra.



14. ábra A vizsgált minták Raman-eltolódás értékei (a,b), csúcsintenzitás értékei (c,d) és félértékszélesség értékei (e,f) a vizsgált csúcsoknál. (A bal és jobb oldalon a 13-as ábrához hasonlóan az első és a második vizsgált csúcs eredményei láthatók.)

A szárított pasztillánál hasonló lefutásokat kaptam, mint a nem szárítottak esetében. Ezek alapján megállapítható, hogy ilyen bemérés és mintavastagság esetén hasonló eredmények kaphatók. Látható azonban, hogy az egyik nem szárított minta esetén 0°C környékén is van egy maximuma a görbének, amit okozhatott a polimer nedvességtartalma. A második szárított mintánál a mérőcellát nitrogénnel többször átöblítettük, melynél ez a maximum már eltűnt. Így

megállapítható, hogy a mérések előtt érdemes nitrogénnel átmosni a mérési teret, hogy ne jelenjenek meg 0°C körül a nedvességtartalomra utaló jelek.

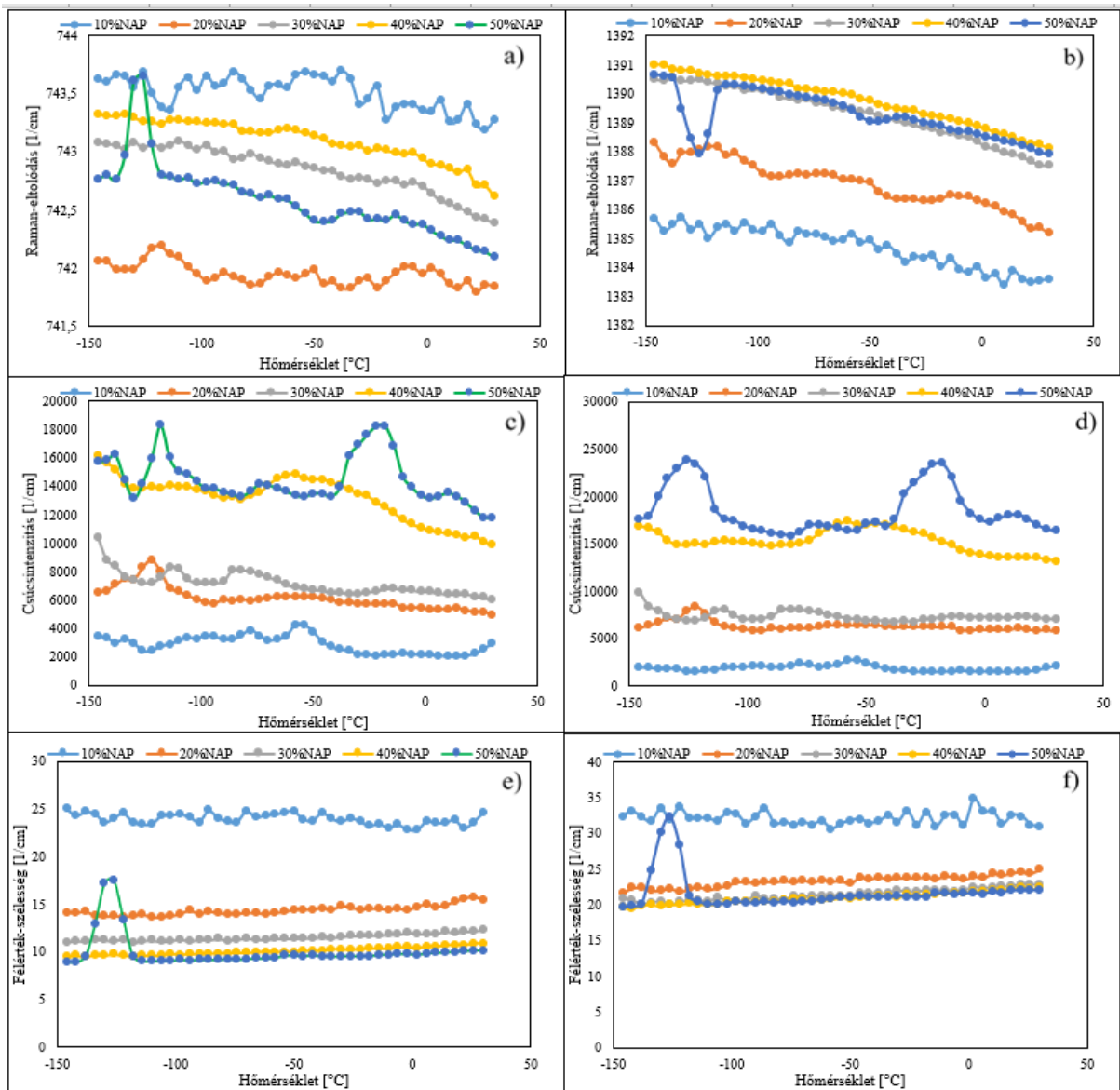
Összevetve a szárítás nélküli minták eredményeivel levonható az a következtetés, hogy a szárítás hatására egyenletesebb, kevesebb kiugró részt tartalmazó görbék kaphatók, de szárítás nélkül is jól értékelhető spektrumok mérhetők. Mivel nem tapasztalhatók jelentős különbségek, a mérések gyorsabb és egyszerűbb kivitelezésének szempontjából a további kísérleteimnél szárítást már nem alkalmaztam.

5.1.2.3. Hatóanyag-tartalom hatásának vizsgálata

Folytatásként változatlan módon állítottam elő pasztillákat, majd szárítás nélkül végeztünk méréseket. A következőkben azt vizsgáltam, hogy a különböző hatóanyag-tartalmú minták esetén, hogyan változnak a mért értékek, figyelhető-e meg bármi tendencia a hatóanyag-tartalom és az alacsonyabb hőmérsékleten lejátszódó molekuláris mobilitások között. A mérésekből kapott, kiértékel eredményeket a 15. ábrán foglaltam össze.

Az eredmények alapján a 40%-os minta esetén egy jóval elnyújtott maximumát figyeltem meg a csúcsintenzitás hőmérséklet függvényében történő ábrázolásakor. Az 50%-os minta esetén pedig egy éles kiugrásokat tapasztaltam. Ezeknél az összetételeknél már a rendszer kevésbé stabil, így az esetleges kristályos nyomok is okozhatták ezeket a korábbiaktól eltérő eredményeket. A 10, 20 és 30%-os minták esetén azonban jól kivehető maximumokat figyeltem meg a csúcsintenzitások ábrázolásakor, a félértékszélesség és a Raman-eltolódások esetén pedig hasonló növekvő, illetve csökkenő tendenciákat figyeltem meg, mint amiket korábban is bemutattam. A csúcsintenzitások ábrázolásán jól látható továbbá, hogy a 10%-os mintánál látható a legmagasabb hőmérsékleten a görbén maximum érték, a 20 és 30%-os mintáknál - 100°C alatt is megfigyelhetők változások a mintákban. Kiemelheti emellett, hogy a 30%-os mintánál -80°C körül is megjelent egy maximum a görbén, ami jelzi, hogy ennél az összetételnél feltehetően az üvegesedési hőmérséklet alatt történő relaxációk több szinten zajlanak.

Az eredmények jól szemléltetik, hogy a Raman-spektroszkópia alkalmas lehet alacsonyabb hőmérsékleten lévő relaxációk detektálására, amellett, hogy a molekula egyes részeihez köthető rezgések alapján nyomon lehet követni, hogy az amorf szilárd diszperziós rendszer mely része dominál ezekben a folyamatokban. Azoknál a csúcsoknál várhatók változások, melyek a relaxációs folyamatokat befolyásolják. Esetemben látható volt, hogy a naproxen az amorf szilárd diszperzió relaxációban fontos szerepet játszik.



15. ábra A vizsgált 10, 20, 30, 40 és 50%-os minták Raman-eltolódás értékei (a,b), csúcsintenzitás értékei (c,d) és félérték-szélesség értékei (e,f) a vizsgált csúcsoknál.

5.2. Stabilitásvizsgálatok

5.2.1. A stabilitási minták általános vizsgálata

A különböző hatóanyag-tartalmú mintáknál kíváncsi voltam arra, hogy a hatóanyag-tartalom hatása hogyan jelenik meg a minták stabilitásánál. Ennek kiderítéséhez gyorsított stabilitás teszteknek vettem alá a mintákat, melynek során 30°C-on, 65% relatív páratartalom mellett, nyitott mintatartókban tároltam egy hétig a 10, 20 és 30%-os mintákat. (A 40, és 50%-os mintákat ebbe a vizsgálatba már nem vettem bele, mert azok már alacsonyabb hőmérsékleten és páratartalmon is instabilabbnak lehetnek.)

5.2.1.1. Fényképek

A könnyebb vizualizáció érdekében a mintákról a kiindulási állapotban, 1 nap után és 1 hét elteltével is fotókat készítettem (2 táblázat). Jól látható, hogy a nagy hőhatás és páratartalom következtében a szálás minták szerkezete jelentősen változott a tárolás során. A kezdetben könnyű szerkezetű szálás mintákon egy nap elteltével is jelentős változásokat láthatunk, a minták összeestek, elvesztették könnyedségüket. Az alkalmazott tárolási körülményeken sok nedvesség került a mintába. Egy hét elteltével tovább csökkent a minták térfogata és még szilárdabb szerkezet alakult ki.

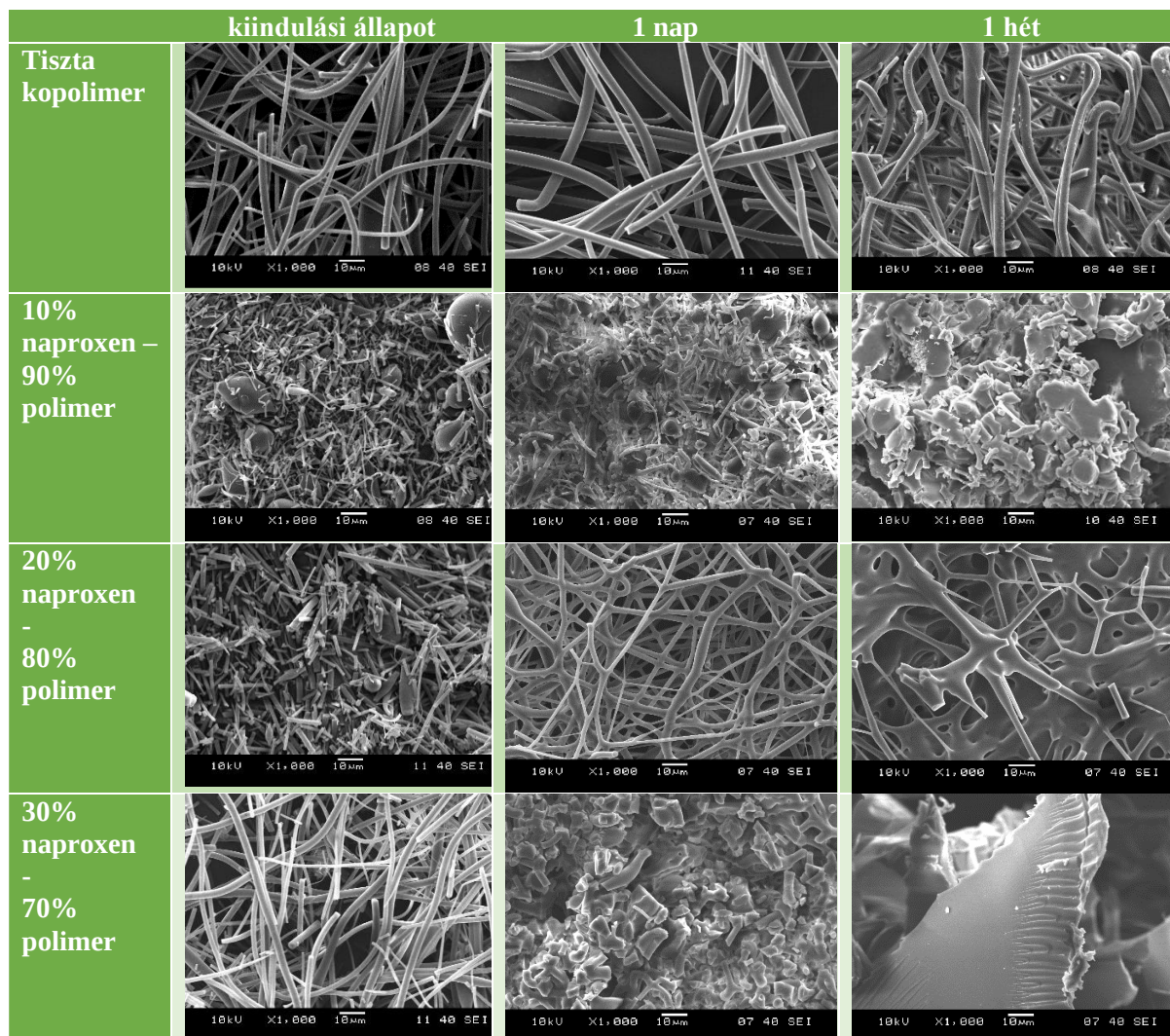
2. táblázat A stabilitásvizsgálat során vizsgált minták fényképei a vizsgálat kezdetén, egy nap és egy hét után.



5.2.1.2. Pásztázó elektronmikroszkópia

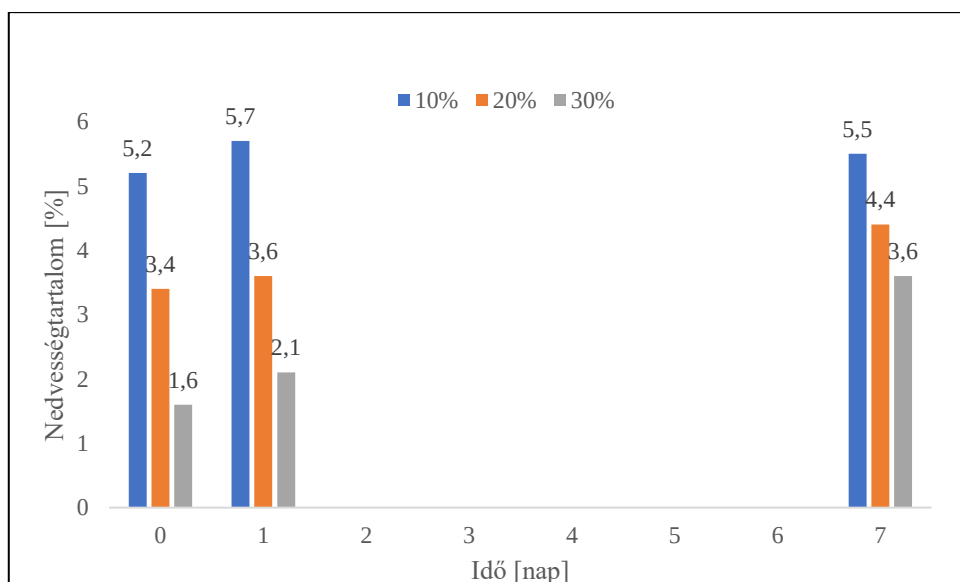
A stabilitásvizsgálat során 1000x nagyításban készült képeket a 3. táblázat mutatja be. Látható, hogy a polimerből hosszú szálak képződtek, cseppképződés nem volt tapasztalható. A 10%-os mintából a rövid szálak mellett nagy számban képződtek cseppek és a hatóanyag-koncentráció növelésével egyre hosszabb és vastagabb szálak képződtek, egyre kevesebb csepp keletkezett. A vizsgálat első napján a szálak elkezdtek összeolvadni, a koncentráció növelésével egyre nagyobb mértékben, a 30%-os mintáknál a szerkezet összeesése is látható volt. Egy hét elteltével a 20%-os minta többnyire egybeolvadt, néhol még szálak szerkezete is fellelhető volt. A 30%-os mintát a vizsgálat végén teljesen összeesett szerkezettel lehet jellemezni, a kiindulási forma már nem fedezhető fel.

3. táblázat A stabilitásvizsgálat során készített SEM felvételek.



5.2.1.3. Termogravimetria

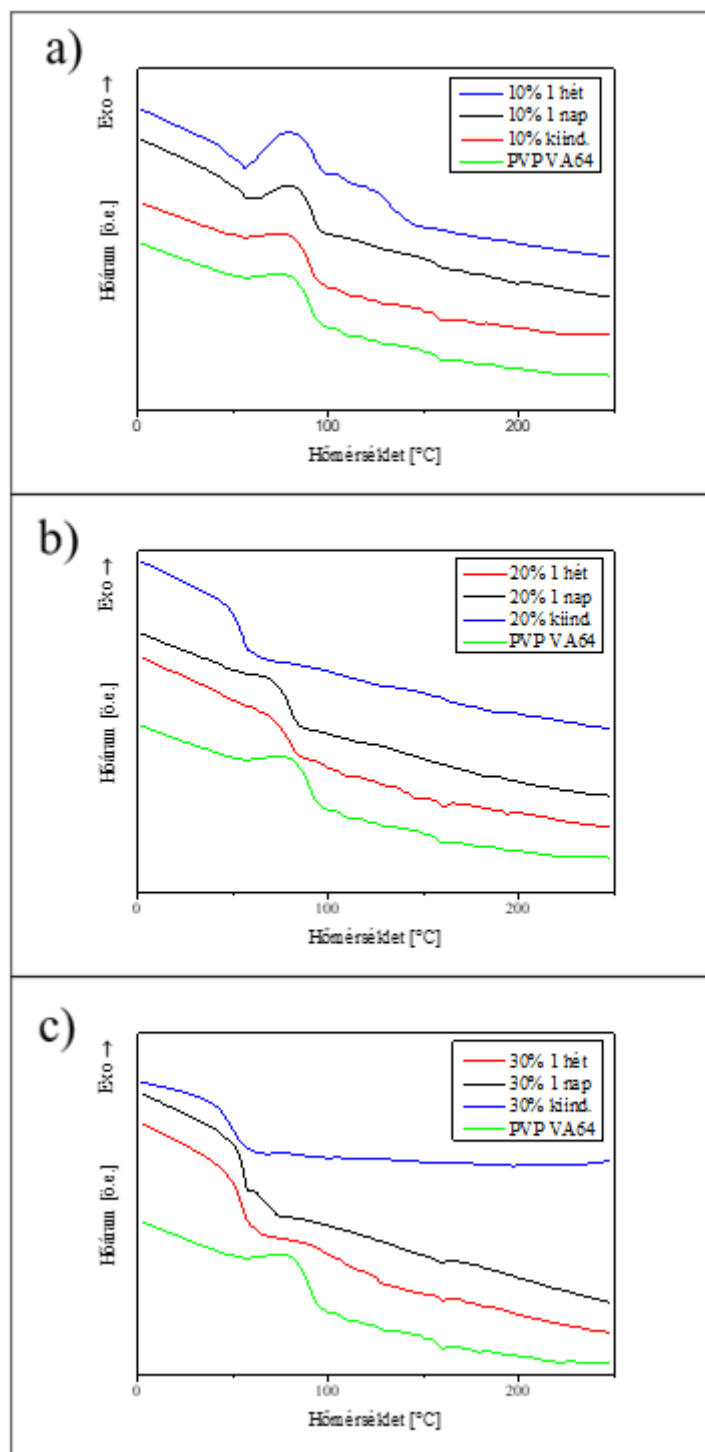
A termogravimetriás analízis során hőt közlünk a mintával nitrogénáramban és egy beépített mikromérleggel mérjük a pontos tömegváltozást. A kapott százalékos tömegváltozás értékek (16. ábra) megmutatják az egyes minták nedvességtartalmát. A diagramról egyrészt leolvasható, hogy a 10%-os minák esetén mértük a legmagasabb nedvességtartalmat a kiindulási anyagban, a hatóanyag-tartalom növekedésével és így a polimer tartalom csökkenésével ez az érték csökkent. Ez magyarázható a már korábban említett hidrofíltulajdonságokkal, amik a PVPVA64-et jellemzik. A 10%-os minták nedvességtartalma nem változott jelentősen a stabilitásvizsgálat során. A 20%-os minták 1%-kal tartalmaztak több nedvességet a vizsgálat végén a kiindulási állapothoz képest. A 30%-os mintáknál 2%-kal nőtt a nedvességtartalom. Megállapítható tehát, hogy a magasabb hatóanyag-tartalmú minták több nedvesség felvételére képesek, ami a hatóanyag lágyító hatásával függ össze.



16. ábra A termogravimetriás mérés során kapott eredmények.

5.2.1.4. Differenciális pásztázó kalorimetria

A moduláris DSC lehetővé teszi a reverzibilis folyamatok vizsgálatát és a mintában kialakuló hőáram segítségével pontos képet kaphatunk arról, hogy milyen átalakulások mennek végbe a mintában, történik-e fázisátalakulás, így lehetőségünk van az üvegesedési hőmérséklet azonosítására is. A naproxen jellemző üvegesedési hőmérséklete szakirodalmi adatok alapján $6,2^{\circ}\text{C}^{63}$, az alkalmazott polimeré 106°C körül található, az előállított amorf szilárd diszperzióknál pedig az összetevők arányaitól függően a két érték között várható.



17. ábra A stabilitásvizsgálat során mért minták termogramjai.

A 17. ábrán látható, hogy a 10%-os mintákhoz tartozó görbék lefutása nem változik jelentősen 1 nap, majd 1 hét elteltével sem, az üvegesedési hőmérséklet a tárolás hatására nem változott, a hatóanyag lágyító hatása ezeknél a mintáknál kevésbé érvényesül. Ebben a mintában van legnagyobb arányban a polimer, emiatt hasonlít ennyire a görbékük a referenciaként feltüntetett PVPVA64 termogramjára. A hatóanyag-tartalom növelésével egyre

nagyobb eltéréseket tapasztalunk, ami azt jelzi, hogy történtek változások a vizsgált minták szerkezetében.

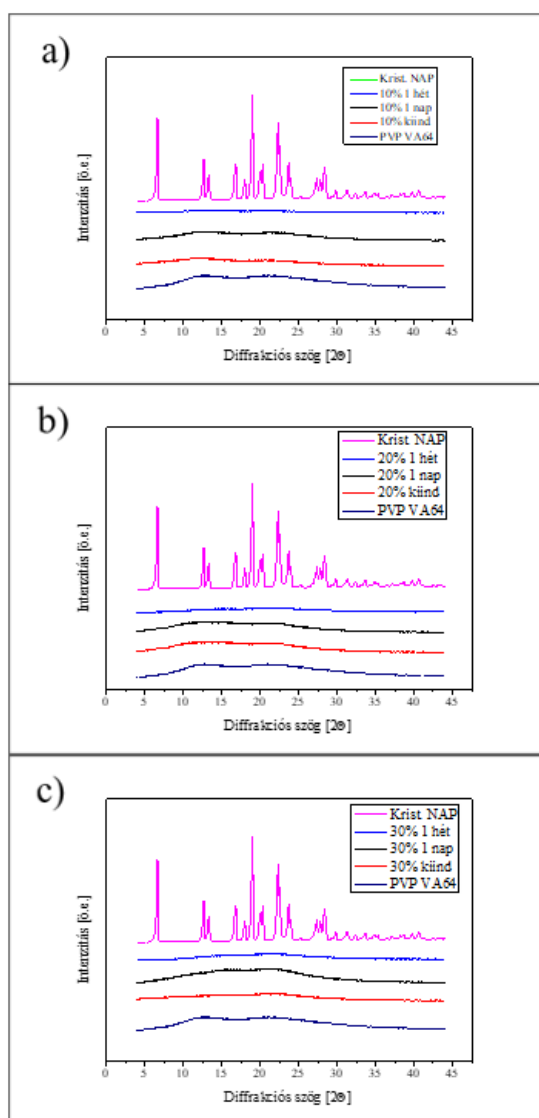
3. táblázat A stabilitásvizsgálat során mért üvegesedési hőmérsékletek.

Minta	PVP VA64	10% NAP - 90% PVP VA64			20% NAP - 80% PVP VA64			30% NAP - 70% PVP VA64		
Idő [nap]		0	1	7	0	1	7	0	1	7
T _g [°C]	90,47	90,47	90,38	90,37	81,07	79,07	54,68	56,53	56,45	51,49

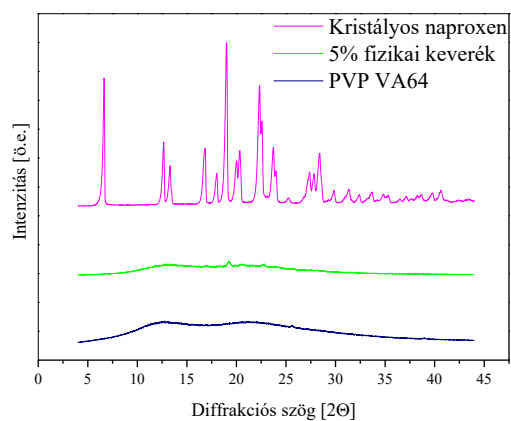
Az 5. táblázatban vannak összefoglalva a mért üvegesedési hőmérsékletek. Ez alapján számszerűsítve is látható, hogy a 10%-os mintában nem történt jelentős változás az üvegesedési hőmérsékletben, míg a másik két összetételnél nagyobb változásokat láthatunk. Mindegyik esetben csökken az üvegesedési hőmérséklet. A DSC eredmények azt sugallják, hogy a három vizsgált minta közül a 10%-os lehet a legstabilabb, a másik kettő nem megfelelő körülmények között fázisszeparációra lehet hajlamos, ami a hatóanyag kristályosodását idézheti elő.

5.2.1.5. Por-röntgendiffrakció

A mérés során a mintával röntgensugárzást közlünk, ami a kristályrácsra elhajlít, erősödést vagy gyengülést szenved. A sugárforrás és a minta adott sebességgel mozognak a mérés során, ez teszi lehetővé a kristályrács feltérképezését minél több szögből. Végeredményként diffrakciós mintázatot kapunk, ami jellemző a kristályos anyag szerkezetére és amin Fourier-transzformációt végezve egy diffraktogramot kapunk. A 18. ábrán látható, hogy a kristályos minták diffraktogramjain az anyagra jellemző csúcsok láthatóak, melyek alapján azonosítani lehet a mintában levő anyagot. Ezzel szemben az amorf anyagokon a szabálytalan szerkezet miatt nem tud szóródni a sugárzás, így nem tapasztalható csúcsok kirajzolódása. Az általam vizsgált minták esetén egyik esetben sem tapasztaltam kristályos hatóanyagra utaló csúcsok megjelenését. Ez a DSC eredmények függvényében azonban meglepő, hiszen a 20 és 30%-os mintánál már jelentős változást tapasztaltam az üvegesedési hőmérsékletben a tárolás hatására. Ebből kifolyólag készítettem és mértem egy 5% kristályos naproxen hatóanyagot és 95% polimert tartalmazó fizikai keveréket is (19. ábra), amiben már látszódnak apró jelek. Ezek alapján a mérés kimutatási határa valószínűleg 5% lehetett, az ennél kisebb kristályos tartalom jeleit valószínűleg elnyomja a polimer jele. Hosszabb mérési idővel növelni lehetne a módszer érzékenységét, azonban ekkor is szem előtt kell tartani, hogy a módszer kimutatási határait. A DSC és XRD eredmények együttesen azt sugallják, hogy a mintákban történtek változások, feltehetően már kristályos nyomok kialakulása is megindulhatott, azonban ez a két módszer mérési tartománya alatti mértékben történhetett meg. Ennek igazolására további méréseket végeztem, melyeket a következő fejezetekben részletezek.



18. ábra A stabilitásvizsgálat 10%-os (a), 20%-os (b) és 30%-os (c) mintáinak diffraktogramjai.



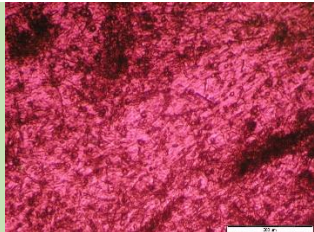
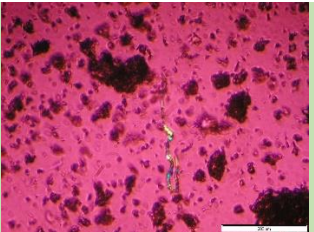
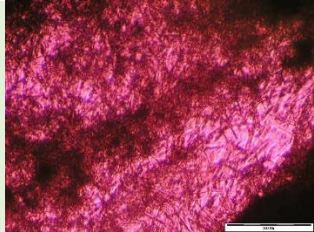
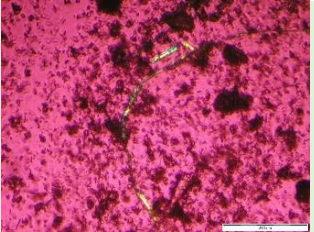
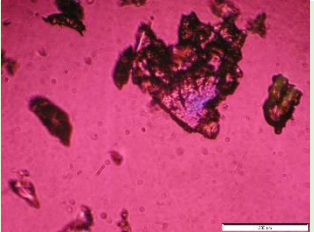
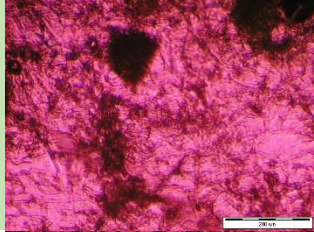
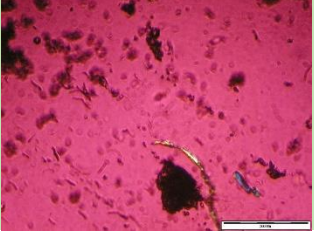
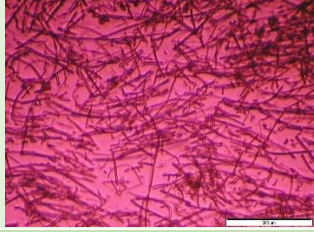
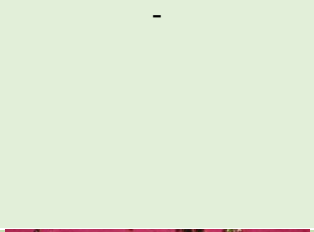
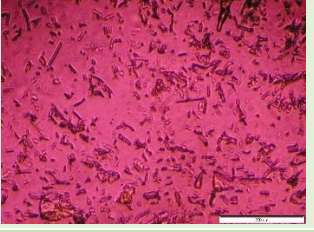
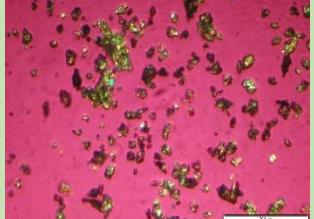
19. ábra A kristályos naproxen, PVP VA64 és 5% hatóanyag-tartalmú mintákról rögzített referencia spektrumok.

5.2.2. Kristályos nyomok vizsgálata

5.2.2.1. Polarizációs mikroszkóp

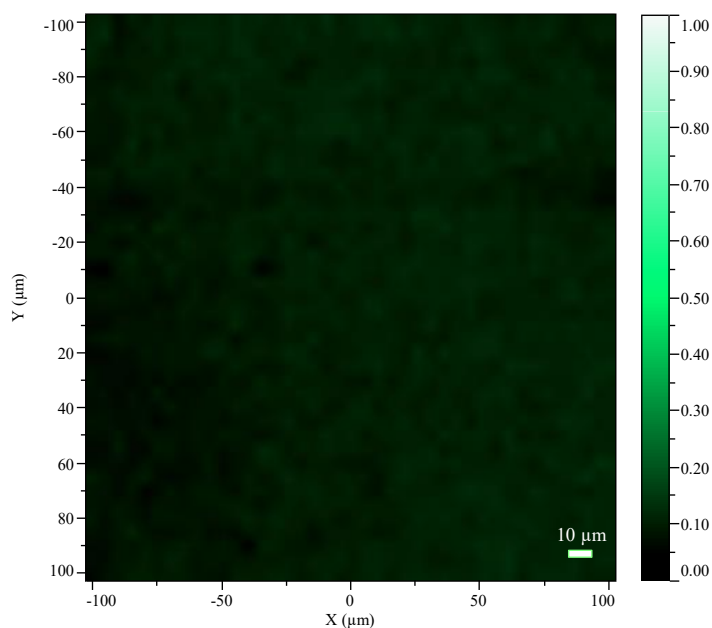
A kristályos nyomok vizsgálatára polarizációs fénymikroszkópot alkalmaztam. A 6,3x nagyítású képeket az 6. táblázat szemlélteti. A felvételeken az amorf részek fekete színnel jelennek meg, míg a kristályos részek a kristályrácsra megtörnek a fény, ami a polarizáltság miatt különböző színekben látható a felvételeken. Látható, hogy a kezdetben hosszú szálak idővel összetapadtak, felszakadoztak és már egy napos tárolás után is megfigyelhetők kristályos nyomok a mintákban.

4. táblázat Polarizációs mikroszkóppal készített felvételek a stabilitásvizsgálat során.

	Kiindulási állapot	1 nap	1 hét
10% NAP - 90% polimer			
20% NAP - 80% polimer			
30% NAP - 70% polimer			
Tiszta kopolimer			
Kristályos naproxen			

5.2.2.2. Raman-térképezés

A kristályos nyomok vizsgálatához Raman-térképezés módszerét is alkalmaztam. A 20. ábra szemlélteti, hogy a 20% hatóanyag-tartalmú mintánál már 1 nap tárolás után is kristályos nyomok voltak megfigyelhetők a mintában. A Raman-térképezéssel végzett kiértékelések még további pontosításra szorulnak annak érdekében, hogy a mintában található pontos kristályos-tartalmat meg tudjuk határozni. A jövőben terveim között szerepel a stabilitás vizsgálatokban szereplő minták Raman-térképeinek felvétele és kvalitatív kiértékelése, mellyel a kristályos nyomok pontos mennyisége meghatározóvá válhat.



20. ábra: A 20% naproxent és 80% PVPVA64-et tartalmazó szálás minta 1 nap stabilitásvizsgálat után mért Raman-térképének kiértékelése.

5.3. Stabilitás és spektroszkópiai eredmények összevetése

A Raman-spektroszkópiás mérések eredményeit összevetve a stabilitás vizsgálatok eredményeivel az látható, hogy a 10%-os minta, melynél magasabb hőmérsékleten tapasztaltam az üvegesedési hőmérséklet alatt lejátszódó relaxációkat, stabilabbnak bizonyult.

Megállapítható továbbá, hogy a Raman-spektroszkópiával mért változások elsősorban a hatóanyag rezgéseivel voltak kapcsolatban, míg a stabilitás vizsgálatokból kiderült, hogy a hatóanyag-tartalom jelentősen befolyásolja a minták viselkedését, stabilitását.

Együttesen nézve az eredményeket elmondható, hogy a Raman-spektroszkópia ígéretes módszer a hatóanyag-tartalmú amorf szilárd diszperziók alacsonyabb hőmérsékleten történő relaxációs folyamatainak vizsgálatára. Ennek mérése pedig különösen fontos lehet, hiszen a stabilitásban jelentős szerepet játszott a hatóanyag-tartalom. Az eredmények között összefüggéseket is megállapítottam, mellyel igazoltam, hogy a kutatás-fejlesztések során hasznos lehet ennek az általam használt roncsolásmentes, kis mintamennyiséget igénylő analitikai módszernek az alkalmazása.

A jövőben mindenképpen érdemes más hatóanyag-polimer rendszerek esetén is vizsgálni a módszert, és korrelációkat keresni a relaxációs folyamatok és a stabilitás között. Továbbá szűkebb minták esetén érdemes lehet a mintaelőkészítéseket is javítani, hogy a reprodukálhatóság javuljon.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A legtöbb újonnan felfedezett hatóanyag és számos már ismert, forgalomban levő hatóanyag rossz vízdoldhatósággal jellemezhető, emiatt nem képesek a kívánt biohasznosulás elérésére. A gyógyszertechnológiában egyre több lehetőség született ennek a problémának a kezelésére, ezek közé tartoznak a különböző nanoformulációs lehetőségek. Egy ígéretes megoldás erre a problémára az amorf szilárd diszperziók előállítása is, amik között vannak már a gyógyszeriparban is megvalósított változatai, mint a porlasztva szárítás és vannak olyanok, amelyeket még fejleszteni szükséges. Az elektrosztatikus szálképzés a műanyagiparban már régóta elterjedt eljárás, ami gyógyszeripari alkalmazásra is ígéretes lehet, mivel energiatakarékosan állíthatunk elő vele termékeket érzékeny hatóanyagokból is. Alkalmazásához azonban még találni kell egy módszert, amivel biztosítani lehet, hogy a szálképzett amorf szilárd diszperziót tartalmazó készítmény stabil marad a szavatossági idő lejártáig.

Kutatásom során a szálképzett amorf szilárd diszperzió stabilitásának vizsgálatára, jóslására kerestem egy alkalmasnak tűnő módszert és derítettem fel a benne rejlő lehetőségeket. A választott módszerem a Raman-spektroszkópia volt és a stabilitással korrelációt mutató β -relaxáció jelenségét vizsgáltam vele. Kiindulásként amorf szilárd diszperzióban levő indometacin hatóanyaggal végeztem mérést, amivel sikerült alátámasztanom, hogy alkalmas lehet a módszer a β -relaxáció megfigyelésére. Ezt követően elektrosztatikus szálképzéssel állítottam elő naproxen-tartalmú amorf szilárd diszperziókat és körbejártam az optimális mérési körülményeket. A fő kísérletem során először méréseket végeztem különböző vastagságú pasztillákkal, ekkor arra jutottam, hogy könnyebben értékelhető eredményeket érhetek el a vékonyabb mintákkal. Utána a szárítás hatását néztem meg és azt tapasztaltam, hogy annyival nem lesznek szebb eredményeim a szárítástól, hogy be kelljen építenem ezt a plusz technológiai lépést. Végül a különböző naproxen-koncentrációjú készítményeket néztem meg és jutottam arra, hogy 30% hatóanyag-tartalom fölött nehezebb dolgozni az anyaggal és az eredmények is kevésbé értékelhetők, a többi mintánál azonban jól láthatók a relaxációs folyamatok. Kutatásom zárásaként gyorsított stabilitásvizsgálatot végeztem, amiben látszódott a különbség az eltérő koncentrációjú termékek és fizikai kémiai jellemzők változásának mértéke között.

A jövőben további szálképzett hatóanyagokat is szeretnék vizsgálni annak érdekében, hogy általánosabb következményeket vonhassak le a Raman-spektroszkópia e célra történő alkalmazásához.

7. IRODALOMJEGYZÉK

1. Di L, Kerns EH, Carter GT. Drug-Like Property Concepts in Pharmaceutical Design. Published online 2009:2184-2194.
2. G L Amidon 1, H Lennernäs, V P Shah JRC. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 1995;3.:413-20. doi:10.1023/a:1016212804288
3. Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *J Pharm Sci.* 2016;105(9):2527-2544. doi:10.1016/j.xphs.2015.10.008
4. Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK. Drug Solubility : Importance and Enhancement Techniques. 2012;2012(100 mL). doi:10.5402/2012/195727
5. Fahr A, Liu X. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs. Published online 2007:403-416.
6. Mooter G Van Den. The use of amorphous solid dispersions : A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. *Drug Discov Today Technol.* 2012;9(2):e79-e85. doi:10.1016/j.ddtec.2011.10.002
7. Crystallization U, State A. *Physical Instability : A Key Problem of Amorphous Drugs.*; 2018.
8. Li J, Fan N, Wang X, et al. Interfacial interaction track of amorphous solid dispersions established by water-soluble polymer and indometacin. *Eur J Pharm Sci.* 2017;106(May):244-253. doi:10.1016/j.ejps.2017.05.067
9. Kissi EO, Grohgan H, Lo K, Ruggiero MT, Zeitler JA, Rades T. Glass-Transition Temperature of the β - Relaxation as the Major Predictive Parameter for Recrystallization of Neat Amorphous Drugs. Published online 2018. doi:10.1021/acs.jpcb.7b10105
10. Huang S, Williamsiii RO. Effects of the Preparation Process on the Properties of Amorphous Solid Dispersions. 2017;(12). doi:10.1208/s12249-017-0861-7
11. Bhujbal S V, Mitra B, Jain U, et al. Pharmaceutical amorphous solid dispersion : A

- review of manufacturing strategies. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(8):2505-2536. doi:10.1016/j.apsb.2021.05.014
12. Chiou WINL, Riegelmant S. Pharmaceutical sciences Pharmaceutical Applications of Solid. 1971;60(9):1281-1302.
 13. Sandhu H, Shah N, Chokshi H, Malick AW. *Overview of Amorphous Solid Dispersion Technologies.*; 2014. doi:10.1007/978-1-4939-1598-9
 14. Lowinger M, Baumann J, Vodak DT, Moser J. *Practical Considerations for Spray Dried Formulation and Process Development.*; 2015. doi:10.1007/978-1-4939-1399-2
 15. Jermain S V, Brough C, Williams RO. Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water- soluble drug delivery – An update. *Int J Pharm*. 2018;535(1-2):379-392. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.10.051
 16. Jumah RY, Mujumdar A, Raghavan VGS. Control of Industrial Dryers. 2007;(November 2014). doi:10.1201/9781420017618.ch49
 17. Subbiah T, Bhat GS, Tock RW, Parameswaran S, Ramkumar SS. Electrospinning of Nanofibers. Published online 2004. doi:10.1002/app.21481
 18. Temesgen S, Rennert M, Tesfaye T, Nase M. Review on Spinning of Biopolymer Fibers from Starch. Published online 2021:1-24.
 19. Yadav TC, Srivastava AK, Mishra P, et al. Electrospinning: An Efficient Biopolymer-Based Micro- And Nanofibers Fabrication Technique. *ACS Symp Ser*. 2019;1329:209-241. doi:10.1021/bk-2019-1329.ch010
 20. Taylor G, A PRSL. Disintegration of Water Drops in an Electric Field Article cited in : Published online 1964:383-397. doi:10.1098/rspa.1964.0151
 21. Nagy Orsolya, Kirschweng Balázs, Imre Balázs PB. PLA-zselatin keverék szálak előállítása elektromos szálhúzással , szövettenyésztés céljára. In: *Műanyag- És Gumiipari Évkönyv*. BB-Press; 2016:46-53. http://real.mtak.hu/44993/1/gumiévkönyv_2016_kirschweng_cikk.pdf
 22. Norbert M. Műanyagok kémiája és technológiája. Published 2012. https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2010-0012_muanyagok_kemiaja/ch02s02.html

23. Forster A, Hempenstall J, Tucker I, Rades T. The Potential of Small-Scale Fusion Experiments and the Gordon-Taylor Equation to Predict the Suitability of Drug / Polymer Blends for Melt Extrusion. 2001;27(6):549-560.
24. Brostow W, Chiu R, Kalogeras IM, Vassilikou-dova A. Prediction of glass transition temperatures : Binary blends and copolymers. 2008;62:3152-3155. doi:10.1016/j.matlet.2008.02.008
25. Gordon JM, Rouse GB, Gibbs JH, et al. The composition dependence of glass transition properties The composition dependence of glass transition properties. 2011;4971(1977). doi:10.1063/1.433798
26. Gordon BM, Taylor JS. Ideal copolymers and the second-order transitions of synthetic rubbers. i. non-crystalline copolymers†. Published online 1952.
27. Jadhav NR, Gaikwad VL, Nair KJ, Kadam HM. Glass transition temperature : Basics and application in pharmaceutical sector. 2009;(June). doi:10.4103/0973-8398.55043
28. Szakács Hajnalka, Dr. Varga Csilla NR. Polimerek mérés technikája. Published 2012. https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2010-0012_polimerek_merestechnikaja/ch04s02.html
29. Kissi EO, Grohgan H, Löbmann K, Ruggiero MT, Zeitler JA, Rades T. Glass-Transition Temperature of the β -Relaxation as the Major Predictive Parameter for Recrystallization of Neat Amorphous Drugs. *J Phys Chem B*. 2018;122(10):2803-2808. doi:10.1021/acs.jpcc.7b10105
30. Roudaut G, Simatos D, Champion D, Meste M Le. Molecular mobility around the glass transition temperature : a mini review. 2004;5(December 2003):127-134. doi:10.1016/j.ifset.2003.12.003
31. Matsuo M, Bin Y, Xu C, Ma L, Nakaoki T, Suzuki T. Relaxation mechanism in several kinds of polyethylene estimated by dynamic mechanical measurements , positron annihilation , X-ray and C solid-state NMR. 2003;44:4325-4340. doi:10.1016/S0032-3861(03)00352-5
32. Alhalaweh A, Alzghoul A, Mahlin D, Bergström CAS. Physical stability of drugs after storage above and below the glass transition temperature : Relationship to glass-forming ability. *Int J Pharm*. 2015;495(1):312-317. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.08.101

33. Lappe S, Mulac D, Langer K. Polymeric nanoparticles – Influence of the glass transition temperature on drug release. *Int J Pharm.* 2017;517(1-2):338-347. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.12.025
34. Beneš M, Pekárek T, Beránek J, et al. Methods for the preparation of amorphous solid dispersions – A comparative study. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2017;38:125-134. doi:10.1016/j.jddst.2017.02.005
35. Davis MT, Potter CB, Walker GM. Downstream processing of a ternary amorphous solid dispersion: The impacts of spray drying and hot melt extrusion on powder flow, compression and dissolution. *Int J Pharm.* 2018;544(1):242-253. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.04.038
36. Szabó E, Záhonyi P, Brecka D, et al. Comparison of Amorphous Solid Dispersions of Spironolactone Prepared by Spray Drying and Electrospinning: The Influence of the Preparation Method on the Dissolution Properties. *Mol Pharm.* 2021;18(1):317-327. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00965
37. Jelić D. Thermal Stability of Amorphous Solid Dispersions. *Molecules.* 2021;26(1). doi:10.3390/molecules26010238
38. Maniruzzaman M, Snowden MJ, Bradely MS, Douroumis D. Studies of intermolecular interactions in solid dispersions using advanced surface chemical analysis. *RSC Adv.* 2015;5(91):74212-74219. doi:10.1039/c5ra13176f
39. Schamme B, Couvrat N, Tognetti V, Delbreilh L. Investigation of Drug – Excipient Interactions in Biclotymol Amorphous Solid Dispersions. Published online 2018. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00993
40. Veith H, Wiechert F, Luebbert C, Sadowski G. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Combining crystalline and polymeric excipients in API solid dispersions – Opportunity or risk? *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;158(December 2020):323-335. doi:10.1016/j.ejpb.2020.11.025
41. Demuth B, Galata DL, Szabó E, et al. Investigation of deteriorated dissolution of amorphous itraconazole: description of incompatibility with magnesium stearate and possible solutions Investigation of deteriorated dissolution of amorphous itraconazole: description of incompatibility with m. Published online 2017. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00629

42. Marsac PJ, Rumondor ACF, Nivens DE, Kestur US, Stanciu LIA, Taylor LS. Effect of Temperature and Moisture on the Miscibility of Amorphous Dispersions of Felodipine and Poly (vinyl pyrrolidone). 2010;99(1). doi:10.1002/jps
43. Teja SB, Patil SP, Shete G, Patel S, Bansal AK. Drug-excipient behavior in polymeric amorphous solid dispersions. *J Excipients Food Chem.* 2014;4(3):70-94.
44. Dahlberg C, Millqvist-Fureby A, Schuleit M, Furó I. Polymer-drug interactions and wetting of solid dispersions. *Eur J Pharm Sci.* 2010;39(1-3):125-133. doi:10.1016/j.ejps.2009.11.005
45. Rumondor ACF, Stanford LA, Taylor LS. Effects of Polymer Type and Storage Relative Humidity on the Kinetics of Felodipine Crystallization from Amorphous Solid Dispersions. 2009;26(12). doi:10.1007/s11095-009-9974-3
46. Ziaee A, Dea SO, Howard-hildige A, et al. Amorphous solid dispersion of ibuprofen : A comparative study on the effect of solution based techniques. 2019;572(August). doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118816
47. Ayenew Z, Paudel A, Van Den Mooter G. Can compression induce demixing in amorphous solid dispersions? A case study of naproxen-PVP K25. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;81(1):207-213. doi:10.1016/j.ejpb.2012.01.007
48. Ayenew Z, Paudel A, Rombaut P, Van Den Mooter G. Effect of compression on non-isothermal crystallization behaviour of amorphous indomethacin. *Pharm Res.* 2012;29(9):2489-2498. doi:10.1007/s11095-012-0778-5
49. Agency EM. ICH guideline Q3C (R8) on impurities : guideline for residual solvents. 2021;31(May).
50. Bajaj S, Singla D, Sakhuja N. Stability Testing of Pharmaceutical Products. 2012;02(03):129-138.
51. Sihorkar V, Dürig T. *The Role of Polymers and Excipients in Developing Amorphous Solid Dispersions: An Industrial Perspective.*; 2020. doi:10.1016/b978-0-12-821222-6.00005-1
52. Pandi P, Bulusu R, Kommineni N, Khan W, Singh M. Amorphous solid dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products. *Int J Pharm.* 2020;586(June):119560.

doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119560

53. Marzena Rams-BaronRenata JachowiczElena BoldyrevaDeliang ZhouWitold JamrozMarian Paluch. *Amorphous Drugs: Benefits and Challenges - Physical Instability: A Key Problem of Amorphous Drugs*. Springer, Cham; 2018. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-319-72002-9_5
54. Vranić, Edina AU. Dissolution studies of physical mixtures of indomethacin with alpha- and gamma-cyclodextrins. *BJBMS*. doi:<https://dx.doi.org/10.17305/bjbms.2010.2685>
55. Wang Q, Zhang ST, Yang Y, Dong YD, Liu CT, Lu J. Unusual fast secondary relaxation in metallic glass. Published online 2015. doi:10.1038/ncomms8876
56. Bertoldo Menezes D, Reyer A, Marletta A, Musso M. Determination of the temperatures of the γ , β and α relaxation processes in nylon 6,6 by Raman spectroscopy. *Polymer (Guildf)*. 2016;106:85-90. doi:10.1016/j.polymer.2016.10.058
57. Sibik J, Zeitler JA. Direct measurement of molecular mobility and crystallisation of amorphous pharmaceuticals using terahertz spectroscopy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;100:147-157. doi:10.1016/j.addr.2015.12.021
58. Sibik J, Löbmann K, Rades T, Zeitler JA. Predicting Crystallization of Amorphous Drugs with Terahertz Spectroscopy. *Mol Pharm*. 2015;12(8):3062-3068. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.5b00330
59. Shmool TA, Hooper PJ, Schierle GSK, derWalle CF va., Zeitler JA. Terahertz spectroscopy: An investigation of the structural dynamics of freeze-dried poly lactic-co-glycolic acid microspheres. *Pharmaceutics*. 2019;11(6). doi:10.3390/pharmaceutics11060291
60. No Title. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Indomethacin>
61. Naproxen. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naproxen>
62. Goddeeris C, Willems T, Mooter G Van Den. Formulation of fast disintegrating tablets of ternary solid dispersions consisting of TPGS 1000 and HPMC 2910 or PVPVA 64 to improve the dissolution of the anti-HIV drug UC 781. 2008;4:293-302. doi:10.1016/j.ejps.2008.05.005
63. Allesø M, Chieng N, Rehder S, Rantanen J, Rades T, Aaltonen J. Enhanced dissolution

rate and synchronized release of drugs in binary systems through formulation:
Amorphous naproxen-cimetidine mixtures prepared by mechanical activation. *J Control Release*. 2009;136(1):45-53. doi:10.1016/j.jconrel.2009.01.027

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munka a CELSA Kutatási Alap CELSA/19/028 pályázati program finanszírozásában valósult meg.

