

Kristályos vagy amorf forma?

JÓJÁRTNÉ LACZKOVICH Orsolya és SZABÓNÉ RÉVÉSZ Piroska*

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet, Eötvös utca 6., 6720 Szeged, Magyarország

1. Bevezetés

Az amorf forma a szilárd fázis egyik alfázisának tekinthető a kristályos alfázis mellett.¹ Alkalmazását tekintve az ipar számos területén használják, sőt sok esetben előnyben részesítik a kristályos formával szemben. Alkalmazzák a műanyag gyártásban, a textil iparban, a kerámiák előállításánál, az élelmiszeriparban, az építészetben, félvezetők előállításánál, optikai üvegek készítésekor és természetesen a gyógyszeriparban is. A különböző ipari területek más és más kémiai anyagok amorf formáját alkalmazzák. Három fő csoport nevezhető meg: szerves kristályos anyagok amorf formájának felhasználása, szerves kis molekulájú kristályos anyagok amorf formájának használata és nagy molekulájú polimerek amorf formában történő alkalmazása. Ezen összeállítás a gyógyszerészetben használt kristályos hatóanyagok amorf formájának előállításával, tulajdonságaival foglalkozik.

Az amorf forma gyógyszeripari előállítása esetén két nagy csoport különíthető el. Az egyik amikor kristályos anyagok amorf formáját előállítva tisztán amorf formában kerülnek alkalmazásra, illetve további feldolgozásra. Ekkor az amorfizálás elsősorban az alapanyaggyártók által kivitelezett művelet. A másik lehetőség, amikor kristályosodást gátló segédanyagok segítségével amorf rendszereket állítanak elő elsősorban a gyógyszertechnológusok. Ez a két terület jól elkülöníthető egymástól, hiszen az amorf terméket tekintve teljesen más rendszerek állíthatók elő a megjelölt módokon.

Szerkezetüket tekintve az amorf anyagok nem rendelkeznek kristályráccsal. Molekuláik között a rövid távú rendezettség fennáll, de a hosszú távú rendezettség nem alakul ki. A kristályos formával összehasonlítva sokkal energiagazdagabb állapotnak tekinthető.² Ebből adódóan stabilitási problémák lépnek fel ezekben az anyagokban. A rekrisztallizáció különböző behatások következtében, vagy egyszerű tárolás során is megindulhat a mintákban.³ Az amorf anyagok általában higroszkóposak, nagyobb oldódási sebességgel és jobb vízoldékonysággal rendelkeznek, mint a megfelelő kristályok.⁴

A gyógyszergyártásban négy területen jön számításba kristályos hatóanyagok amorf formájának alkalmazása.²

1. A gyakorlatban számos rossz vízoldékonysággal rendelkező hatóanyag kerül alkalmazásra. Az új hatóanyagok egyre gyakrabban sorolhatók a BCS (Biopharmaceutics Classification System) II. vagy IV. osztályba. A rossz vízoldékonyság maga után vonja a nem kielégítő biológiai hasznosíthatóságot. Az amorf anyagoknak nincs kristályrácsuk, ezáltal nincs rácsenergia sem, amely termodinamikai gátja az oldódásnak. Tehát az amorf anyagok

alkalmazásának egyik legfontosabb indikációs területe az oldékonyság-növelés. Erre az irodalomban számos utalást találunk, mint például az indometacin, a glibenklamid vagy a grizeofulvin oldékonyságának növelése az amorfizálás módszerével.⁴

2. A gyógyszerészetben alkalmazott hatóanyagok nagy része rendelkezik különböző polimorf módosulatokkal. Ezek a módosulatok a gyógyszer-készítmény formulálása során is egymásba alakulhatnak.⁵ A polimorfok különböző fizikai és fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A polimorfok egymásba alakulása mindenképpen kerülendő, mivel ezáltal megváltozhatnak alapvető tulajdonságaik (pl. oldékonyságuk, olvadáspontjuk stb.) és ezekkel együtt feldolgozhatóságuk, illetve biológiai hasznosíthatóságuk is. A polimorfok egymásba alakulásának kivédésére egyik kínálkozó megoldás az amorfizálás művelete. Ilyen hatóanyag például a karbamazepin, amelynek különböző polimorf módosulatai eltérő oldékonysági tulajdonságokkal rendelkeznek.⁶ Amorfi formája is előállítható,⁴ ezzel megakadályozható a polimorf átalakulás.

3. Léteznek olyan kristályos hatóanyagok, amelyek kristályos formában nehezen kezelhetők, formulálásuk során nehézségek merülnek fel. Ezen anyagok feldolgozhatósága az amorfizálással sok esetben javítható, köszönhetően annak, hogy az amorfi forma például jobb préselhetőségi tulajdonsággal rendelkezik a megfelelő kristályos anyaghoz képest. Erre az esetre példaként szolgál a metoprolol tartarát.⁷

4. Az amorfizálás gazdasági szempontból is lényeges kérdés. Ez a terület a szabadalmaztatás, hiszen egy védett hatóanyag új szabadalomként való bejelentése történhet meg amorfi formában.⁸

2. Az amorfi forma jellemzése

A kristályos anyagok termikus jellemzésére használt paraméter az olvadáspont. Az amorfi anyagok nem rendelkeznek ezzel a jellemző hőmérséklettel, termikus viselkedésük eltér a kristályos anyaghoz képest. Hőmérsékletük emelése közben nem olvadnak meg, hanem egy üvegesedési átmeneten keresztül meglágyulnak, rugalmassá válnak. Ez egy hőmérsékleti intervallum, amely tartománynak a középértékét üvegesedési hőmérséklet ("glass transition temperature", rövidítése T_g) néven említi az irodalom. A kristályos olvadáspontnak (T_m) és az amorfi üvegesedési hőmérsékletnek (T_g) az egymáshoz való viszonyából következtethetünk az adott anyag

*Tel.: 06-62-545-572; fax: 06-62-545-571; e-mail: revesz@pharm.u-szeged.hu

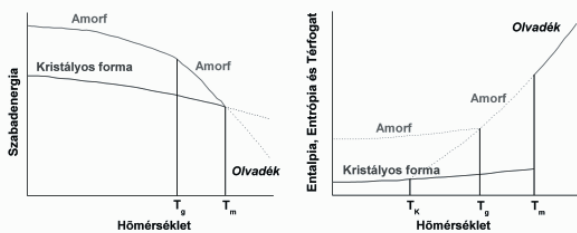
amorfizálhatósági tulajdonságára. Irodalmi adatok alapján ha a

$$\frac{T_g}{T_m} > 0,7,$$

akkor az adott kristályos anyag jól amorfizálható (úgynevezett "good/strong glass former"), ha a

$$\frac{T_g}{T_m} < 0,7$$

akkor rosszul amorfizálható ("poor/fragile glass former").^{2,9} Más irodalmak a reciprok értéket használják a kategorizálásra, ekkor a határérték az 1,5.^{9,10} A T_g érték empirikus tapasztalatok szerint a Kelvinben számított T_m 2/3-a és 4/5-e közötti intervallumba esik.² A kristályos anyagokhoz képest az amorf anyagok magasabb szabadenergiával, entalpiával, entrópiával és nagyobb térfogattal rendelkeznek (1. Ábra).¹¹ A hőmérséklet emelésével szabadenergiájuk csökken, entalpiájuk, entrópiájuk és térfogatuk növekszik. Az amorf anyag entrópia-változását extrapolálva a kristályos anyag entrópia-változásának görbéjére, megkapható a Kauzmann hőmérséklet (T_K), amely az a hőmérséklet, amelyen az amorf és a kristályos anyag azonos entrópiával rendelkezik. Ha az amorf anyagot a T_K alatt tároljuk, akkor stabilabbnak tekinthető, mint a megfelelő kristályos forma, mivel entrópiája alacsonyabb értéket vesz fel. Ez a jelenség Kauzmann paradox néven honosult meg az irodalomban.^{8,12}

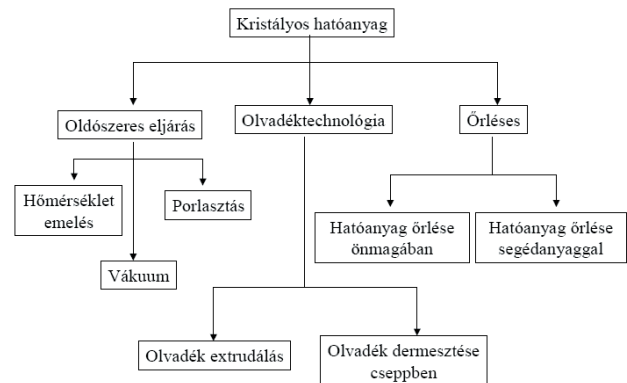


1. Ábra. Kémiai anyag amorf és kristályos állapotára jellemző hőmérsékletek. T_g : üvegesedési hőmérséklet, T_m : olvadáspont T_K : Kauzmann hőmérséklet.¹¹

3. Az amorf forma gyógyszeripari előállítási lehetőségei

Az amorf forma előállítására vannak alkalmas gyógyszeriparban hagyományosan alkalmazott módszerek. Alapvetően három módon állítható elő amorf anyag: oldószer segítségével, olvadék technológiával és őrléses eljárással (2. Ábra).^{13,14} Az egyik legkézenfekvőbb a oldószeres módszer. Oldás után az oldószer gyors eltávolítására van szükség, amely megvalósulhat hőmérséklet emelés, nyomás csökkentés és porlasztás segítségével. Erre az amorfizálási megoldásra számtalan példa áll rendelkezésre az irodalomban. Egy kiragadott példa ebből a sorból az atorvastatin amorf formájának előállítása porlasztásos szárítással.¹⁵ Az eljárás hátránya a környezetet oldószergőzökkel való terhelése, amely probléma megoldására napjainkban egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek a gyógyszeriparok. Ezzel szemben az olvadéktechnológia és az őrléses módszer környezetkímélőbbnek tekinthető lényegesen. Irodalmi példák alapján olvadék-technológiai megoldással amorfizálták például a karvedinolt,¹⁶ míg őrléses eljárással állították elő

az indometacin amorf formáját.¹⁷ Azoknál az eljárásoknál, ahol az anyag hőterhelésnek van kitéve, rendkívül fontos megállapítani az üvegesedési tartományt, hiszen ennek elérése a módszer során mindenképpen kontraindikált.



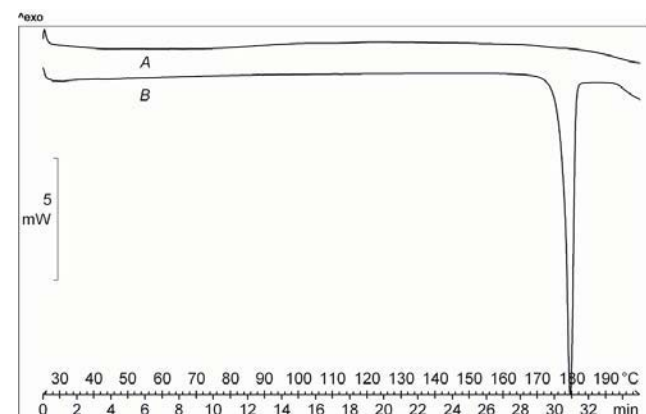
2. Ábra. Az amorf forma gyógyszeripari előállítási lehetőségei.

4. Kísérleti rész

A szerzők egy kristályos modell hatóanyag amorf formájának fejlesztését mutatják be, kihangsúlyozva azokat a lépéseket, amelyek elengedhetetlenül fontosak az amorfizálás során.

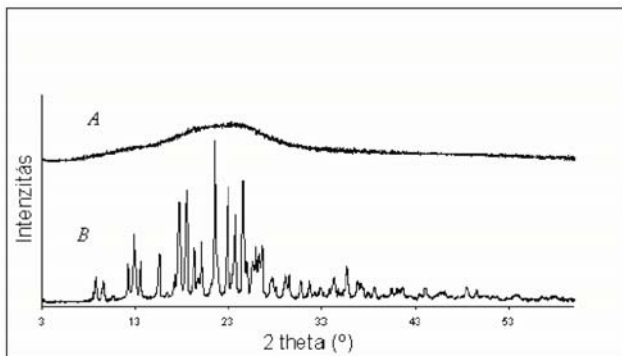
A kristályos vegyületek, mint az elméleti bevezetőben már említésre került, amorfizálhatóság szempontjából két csoportba oszthatók. Annak eldöntésére, hogy a farmakon jól vagy rosszul amorfizálható, a fejlesztés elején mindenképp szükséges egy tisztán amorf minta előállítása és az üvegesedési hőmérséklet meghatározására.

Munkánk során oldószeres eljárással történt meg az amorfizálás. A minták vizsgálata differenciális pásztázó kalorimetria (Differential Scanning Calorimetry, DSC, Mettler Toledo DSC 821^o) segítségével valósult meg. Több oldószer kipróbálása után a legmegfelelőbbnek a 96%-os etanolot találtuk. A kristályos anyag feloldása után az oldószer hirtelen elpárologtatása következett szobahőmérsékletű levegő befúvatásával. A mintát, az oldószer elpárolgása után, porítottuk. A minta DSC görbéje a 3. Ábrán látható. Az alsó (B) görbe a kristályos mintáról készült felvétel, a felső (A) pedig az amorfizált mintáé. A felső görbéről eltűnt az olvadáspont, a minta üveges állapotban került. A T_g nem detektálható.



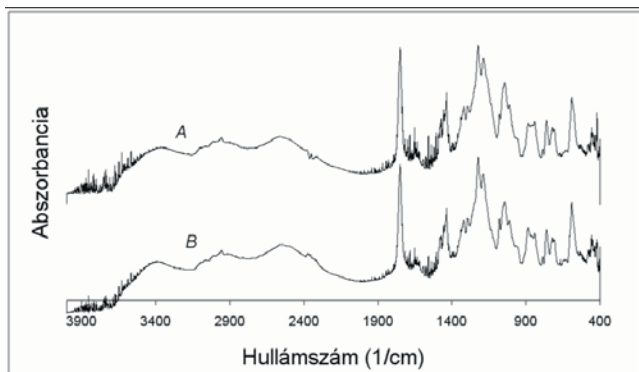
3. Ábra. DSC görbék: A: amorf minta, B: kristályos referencia minta.

Annak bizonyítására, hogy a minta valóban amorf, porröntgen diffrakciós vizsgálatot végeztünk (Rigaku X-ray Diffractometer Miniflex II.). Az eredmények teljesen összhangban állnak a DSC eredményekkel, amely a diffraktogramokon jól követhető (4. Ábra). Az amorf minta diffraktogramja kisimult a kristályoshoz képest, a jellemző intenzitás értékek eltűntek, tehát röntgen amorf mintát állítottunk elő.



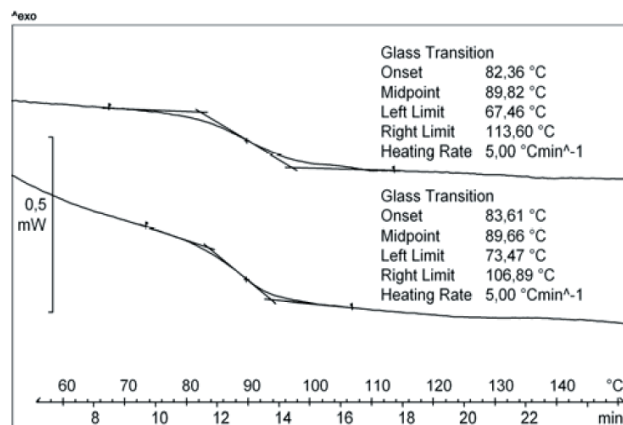
4. Ábra. Porröntgen diffrakciós vizsgálat: A: amorf minta B: kristályos referencia minta.

Annak bizonyítására, hogy nem történt bomlás a mintában és kémiai azonos molekulákból felépülő anyagot képeztünk Fourier transzformációs infravörös spektroszkópiás (FT-IR) vizsgálatot végeztünk (Thermo Nicolet Avatar 330 FT-IR Spectrometer). A spektrumon jól követhető, hogy minden jellemző abszorbancia érték jelen van a görbéken, kémiai átalakulás nem következett be az anyagban (5. Ábra).



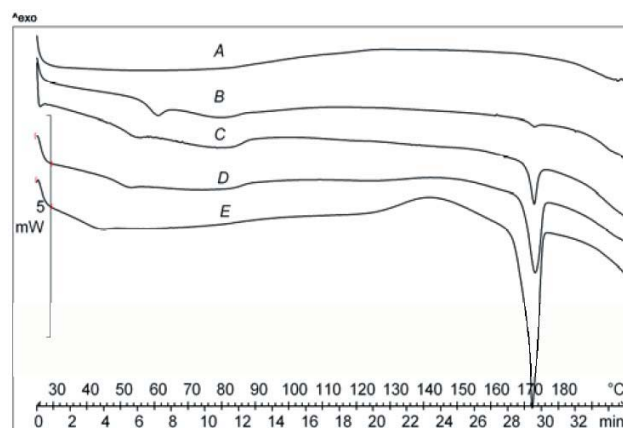
5. Ábra. FT-IR vizsgálat: A: amorf minta spektruma, B: kristályos referencia spektruma.

Az üvegesedési hőmérséklet meghatározására alkalmas módszer a differenciális pásztázó kalorimetria. Első felfűtésre a T_g érték nem volt detektálható. Ugyanazon minta második felfűtése viszont láthatóvá tette az üvegesedési hőmérsékletet (6. Ábra). Kétszer elvégezve ezt a dupla fűtést ugyanabban az intervallumban tapasztaltuk az üvegesedési átmenetet. Az olvadáspontból előre számolt intervallum, amelyen belül várható a T_g 28-89 °C volt. Az üvegesedési tartomány középpértéke 88,9 °C, mely a T_g értékek felel meg. Kiszámolva a T_g/T_m hányadost 0,80-ot kaptunk, amely érték alapján a vizsgált anyag a jól amorfizálható hatóanyagok közé sorolható.



6. Ábra. A T_g meghatározása DSC módszer segítségével.

Következő lépésként az amorfizált hatóanyagot előzetes stabilitás vizsgálatnak vetettük alá (7. Ábra). A vizsgálati körülmények: 23±2 °C és 55±5 % relatív páratartalom voltak. Azt tapasztaltuk, hogy a rekrisztallizáció körülbelül egy hónap tárolás után indul meg. A 7. Ábrán a legfelső görbe, amelyen még nem látható olvadáspont, a frissen előállított amorf anyag görbéje, majd a következő görbék az idő előrehaladtával azt mutatják, hogy a kristályos frakció egyre meghatározóbbá válik a termékben. A karakterisztikus olvadáspontok az idő előrehaladtával egyre növekszenek. Megállapítható tehát, hogy a tiszta amorf anyag nem rendelkezik megfelelő stabilitással.



7. Ábra. A: frissen előállított minta, B: 30 napos tárolt minta, C: 34 napos tárolt minta, D: 45 napos tárolt minta, E: 76 napos tárolt minta.

5. Összefoglalás

Befejezésül megállapítható, hogy az amorfizálásra a gyógyszer technológiában nagy szükség van elsősorban olyan esetekben, ahol oldékonyság növelése a cél. Az amorf forma számos előnye mellett ki kell hangsúlyozni a stabilitási problémákat is, amely a legnagyobb nehézség ilyen fejlesztések során. A rekrisztallizáció visszaszorítására az egyik lehetőség segédanyagok alkalmazása, de nagyon fontos szerepet kaphat a tárolási körülmények helyes megválasztása is. Végezetül a címben felvetett kérdésre az a válasz adható, hogy az amorf forma esetenként előnyben

részeshető a kristályossal szemben, de a fejlesztési folyamat megkezdése előtt mindenképpen meg kell határozni a cikkben felvetett fontos paramétereket, hiszen ezek ismerete nélkül abban sem lehetünk biztosak, hogy amorfizálható-e az adott kristályos farmakon. Ha a hatóanyag a vizsgálatok eredményeként besorolható a jól amorfizálható vegyületek közé, akkor mindenképpen érdemes, egy felmerülő gyógyszeripari probléma megoldására felsorakoztatott lehetőségek közül választani; nem hagyva figyelmen kívül a stabilitási problémákat sem.

Ez a munka az Új Magyarország Fejlesztési Terv támogatásával valósult meg: Keringési, anyagcsere és gyulladási betegségek teranosztikájának fejlesztése (TÁMOP-4.2.2-08/1-2008-0013).

Hivatkozások

1. Cui, Y. *Int. J. Pharm.* **2007**, *339*, 3-18.
2. Yu, L. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2001**, *48*, 27-42.
3. Gombás, Á.; Szabó-Révész, P.; Kata, M.; Regdon Jr., G.; Erős, I. *J. Therm. Anal. Cal.* **2002**, *68*, 503-510.
4. Hancock, B. C.; Parks, M. *Pharm. Res.* **2000**, *17*, 397-403.
5. Vippagunta, S. R.; Brittain, H. G.; Grant, D. J. W. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2001**, *48*, 3-26.
6. Bettini, R.; Bonassi, L.; Castoro, V.; Rossi, A.; Zema, L.; Gazzaniga, A.; Giordano, F. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *13*, 281-286.
7. Singhal, D.; Curatolo, W. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2004**, *56*, 335-347.
8. Aaltonen, J.; Allesø, M.; Mirza, S.; Koradia, V.; Gordon, K. C.; Rantanen, J. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *71*, 23-37.
9. Craig, D. Q.M.; Royall, P. G.; Kett, V. L.; Hopton, M. L. *Int. J. Pharm.* **1999**, *179*, 179-207.
10. Hancock, B. C.; Zografi, G. *J. Pharm. Sci.* **1997**, *86*, 1-12.
11. Zhang, G. G. Z.; Law, D.; Schmitt, E. A.; Qiu, Y. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2004**, *56*, 371-390.
12. Kauzmann, W. *Chem. Rev.* **1948**, *43*, 219-256.
13. Révész, P.; Laczkovich, O.; Erős, I. *Acta Pharm. Hung.* **2004**, *74*, 39-44.
14. Szabó-Révész, P.; Laczkovich, O.; Ambrus, R.; Szűts, A.; Aigner, Z. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, *32*, Suppl., S18
15. Kim, J.-S.; Kim, M.-S.; Park, H. J.; Jin, S.-J.; Lee, S.; Hwang, S.-J. *Int. J. Pharm.* **2008**, *359*, 211-219.
16. Pokharkar, V. B.; Mandpe, L. P.; Padamwar, M. N.; Ambike, A. A.; Mahandik, K. R.; Paradkar, A. *Powder Technol.* **2006**, *167*, 20-25.
17. Watanabe, T.; Ohno, I.; Wakiyama, N.; Kusai, A.; Senna, M. *Int. J. Pharm.* **2002**, *241*, 103-111.

Crystalline or amorphous form

The amorphous form of materials is well known because it is applied in different fields, e.g. the plastics industry, the textile industry, the production of ceramics, the food industry, architecture, the preparation of semi-conductors, the manufacture of optical glasses and naturally the pharmaceutical industry. In pharmaceutical technology the procedures for the production of a glassy form must be divided into two groups: the preparation of the pure amorphous form of crystalline active pharmaceutical ingredients (APIs) and the amorphization of crystalline APIs with a crystallization inhibitor. The amorphization of crystalline APIs may be necessary because of the poor water-solubility of the drug material, the polymorphism of the active substance, difficulty in the processing of the crystalline form, or the taking-out of a patent for a new (amorphous) form. The most important useful

property of this form in this field is the increased solubility of drug substances. It should be mentioned that stability problems can occur in the course of application of this form, because of the possibility of recrystallization during the preparation procedure and storage. The aim of this work was to introduce the main properties of the amorphous form, the possibilities of its preparation and the investigation of the developed amorphous API.

For a crystalline model drug the authors determined the quotient T_g/T_m (T_g : glass transition temperature; T_m : melting point), which indicated that this model drug can be classified in the group of good glass formers. Investigation of the stability of the pure amorphous form allowed the conclusion that a crystallization inhibitor should be applied to attain suitable stability.