

Amorfizálás a gyógyszer-technológiában

RÉVÉSZ PIROSKA, LACZKOVICH ORSOLYA ÉS ERŐS ISTVÁN

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720

Summary

Révész, P., Laczkovich, O. and Erős, I.: *Amorphization in pharmaceutical technology*

The amorphization of crystalline active ingredients may be necessary because of the polymorphism of the active substance, the poor water-solubility of the drug material, difficult processing in the crystalline form and the taking out of a patent for a new (amorphous) form. This article introduces protocols for amorphization, which use methods traditionally applied in pharmaceutical technology. The protocols involve three possible routes: solvent methods, hot-melt technologies and milling procedures. With this presentation, the authors suggest help for practising experts to find the correct amorphization method.

Összefoglalás

Kristályos hatóanyagok amorf formába hozatalát indokolhatja a hatóanyag polimorfijára való hajlama, a farmakon rossz vízoldékonysága, kristályos formában történő nehéz feldolgozhatósága valamint egy új (amorf) forma szabadalmaztatása. Az összeállítás bemutat egy amorfizálási protokollt, amely a gyógyszer-technológiában hagyományosan használt módszereket vonultatja fel. A protokoll három lehetséges útvonalat jelöl meg: az oldószeres eljárásokat, az olvadék technológiákat és az őrlési módszereket. A szerzők ezzel az összeállítással segíteni szeretnék a gyakorló szakembereket a helyes amorfizálási technológia kiválasztásában.

Bevezetés

Az amorf forma létjogosultsága közismert, hiszen széles körben alkalmazzák az ipar különböző területein. Ezek az ipari területek többek között a műanyagipar, a textilgyártás, az élelmiszeripar, a félvezetők előállítás, a kerámiagyártás, az optikailag aktív anyagok (optikai üvegek) előállítása és természetesen a gyógyszeripar is.

Az amorf kifejezés formátlan, alakatlan, rendezetlen térbeli elrendeződésű, nem kristályos anyagot jelent. Egyrésztől amorf lehet egy térhálós polimer, másrésztől a kristályos anyagok hozhatók amorf, vagy más néven üveges állapotba. A kristályos anyagoknak amorfizálási szempontból két csoportja van: a könnyen üvegesedő anyagok („good glass formers”) és a nehezen üvegesedő anyagok („poor glass formers”). A szerves molekulák általában kifejezett szerkezeti flexibilitással rendelkeznek, ami a kristályosodás visszaszorulását eredményezi, ez pedig könnyebb amorfizálást tesz lehetővé [1].

Az amorf forma gyógyszerészeti alkalmazása

Az amorf forma minden előnyével és hátrányával, valamint az amorfizálás nem ismeretlen a

gyógyszerforma fejlesztők előtt. Az utóbbi időben azonban a gyógyszerészetben használatos kristályos anyagok amorfizálása óriási lendületet vett, mivel bizonyos esetekben csak ez a módszer vezethet eredményes gyógyszer-formuláláshoz vagy éppen a gazdaságossági szempontok figyelembevételével (pl. szabadalmi bejelentés) dominál. Általában az alábbi esetekben indokolt a gyógyszeranyagok amorfizálása:

(1) *Polimorfíával rendelkező hatóanyagok.* A különböző polimorf módosulatok, amelyek eltérő fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek, egymásba alakulhatnak, megváltoztatva ezzel többek között oldékonysági tulajdonságukat, préselhetőségüket és nem utolsósorban biológiai hatásukat [2]. Az amorf formába hozatal megakadályozhatja az egyes polimorf módosulatok egymásba alakulását.

(2) *Kristályos formában nehezen feldolgozható hatóanyagok.* Az esetek többségében megfigyelhető, hogy az amorf forma sokkal jobban préselhető, mint a kristályos alak, ami elsősorban az amorf forma nagyobb deformációs készségével, s az ebből adódó nagyszámú formázó kötés létrejöttével magyarázható. Más szempontból, nagy jelentősége van az amorf formának az alacsony olvadáspontú kristályos farmakonok préselése esetén.

(3) *Rossz vízoldékonysággal rendelkező hatóanyagok.* Az amorfizálás az oldékonyság-növelés egyik

módja. Amorf formában jobb a hatóanyagok oldékonysága, mert nincs rácsenergia, ami termodinamikai gátja az oldódásnak, mert molekuláris szinten a lehető legnagyobb mértékben lecsökken a hatóanyag részecskemérete és egy hidrofil karakterű kristályosodást gátló segédanyag alkalmazásával nemcsak az amorf forma stabilizálható, hanem az anyag nedvesedése is fokozható [3].

(4) *Lejárt védettségű hatóanyagok újbóli szabadalmaztatása.* Ez egy gazdasági szempontból jelentős kérdés, hiszen a gyógyszer-technológiai módszerekkel történő amorfizálás új lehetőséget nyújt a hatóanyag amorf formában történő bejelentésére (szabadalmaztatására) és különböző gyógyszerformák fejlesztésére.

Amorfizálási protokollok

A szerzők célul tűzték ki egy olyan amorfizálási protokoll kidolgozását és bemutatását, amely segítséget nyújthat mindazoknak, akik hasonló céllal kezdenek bele egy munkába. A protokoll összeállítását részben irodalmi adatok, részben pedig saját gyakorlati tapasztalatok segítették.

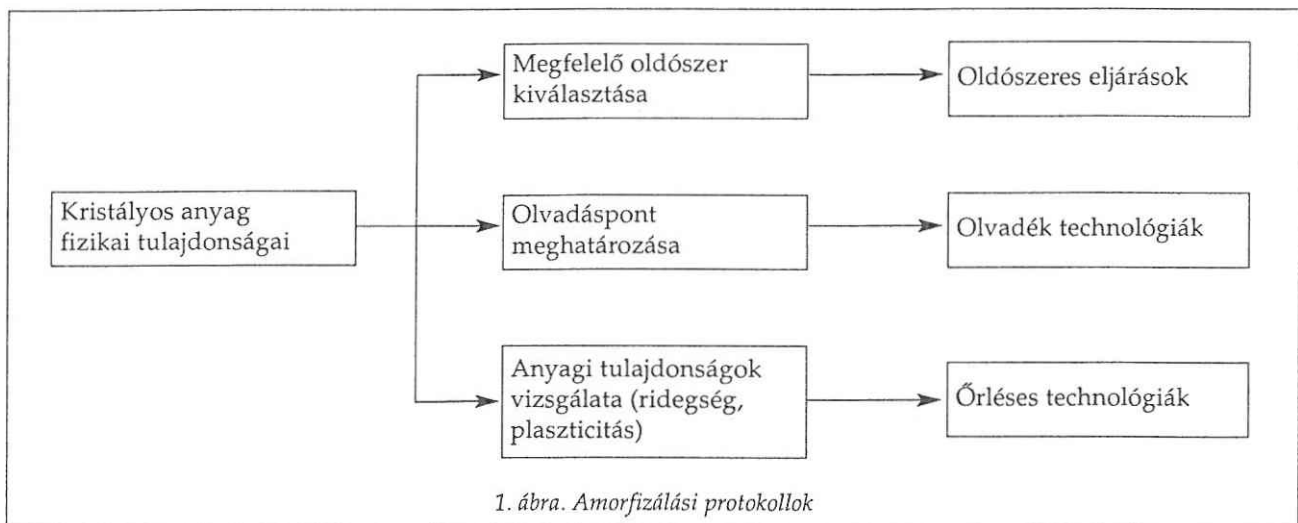
A teljesség kedvéért meg kell jegyezni, hogy az amorfizálás alapvetően két különböző szinten történhet. Az első esetben maga az alapanyaggyártó amorfizál és eleve amorf formában hozza forgalomba az illető anyagot. Bizonyos anyagokban ez jól járható út (pl. őrölt cellulóz), de vannak olyan anyagok amelyeknél stabilitási problémák merülhetnek fel (pl. alfa-laktóz). A hatóanyagok nagy részénél viszont nem is alkalmazható ez a megoldás az azonnali rekristallizáció miatt. Ilyen esetben a második szint lép működésbe, azaz a gyógyszerforma fejlesztő amorfizál ún. gyógyszer-

technológiai módszerek és segédanyagok (kristályosodást gátlók) alkalmazásával. Mivel egyre nagyobb az igény az amorf forma iránt, így nyugodtan kijelenthető, hogy bizonyos hatóanyagokban csak a második szint jelenthet megoldást az amorf forma megjelenítésére és megtartására.

Az amorfizálás kiindulási szempontja a hatóanyag fizikai tulajdonságainak a felderítése. A tulajdonságok alapján három lehetséges útvonalat különböztetünk meg: az oldószeres eljárások, az olvadék technológiák és az őrléses technológiák lehetőségét. Ez a felsorolás egyfajta sorrendiséget is jelent a helyes amorfizálási mód megválasztásában (1. ábra).

Oldószeres eljárások

Ebben az esetben központi kérdés az anyag oldékonysága és a megfelelő oldószer kiválasztása. Az oldószer kiválasztásánál feltétlenül figyelembe kell venni az oldószer veszélyességi fokát. Ha csak olyan oldószerrel találkozunk a hatóanyag oldatba vitelére, amelyik a 1. veszélyességi osztályba tartozik (pl. szén-tetraklorid), akkor el kell vetni az oldószeres eljárás lehetőségét, és az olvadék-technológiát kell preferálni. Szerencsés esetben poláris vagy szemipoláris oldószerrel dolgozhatunk, pl. víz, az etil-alkohol (különböző hígításokban), metil-alkohol stb. Igen fontos szempont, hogy a hatóanyag maradék nélkül feloldódjon az adott oldószerben. Amennyiben kristályok maradnak a rendszerben, úgy azok az oldószer elpárolgatása során, a túltelítési fázisban, oltókristályként beindíthatják a göcképződést. A kitermelés érdekében a hőmérséklet emelésével és koszolvensek alkalmazásával fokozható az anyag oldhatósága. Amennyiben lehetséges, többféle oldószer-



1. ábra. Amorfizálási protokollok

rel célszerű indítani a vizsgálatot, ugyanis vannak oldószerek, amelyek beépülnek a kristályrácsba és elősegítik az üvegesedést.

A következő lépés a kiválasztott oldószerezrel/oldószerekkel készített oldatból az oldószerez eltávolítása. A gyorsaság azért fontos, mert ezzel megakadályozható a kristályrácsok felépülése. Ez az oldat a hatóanyagot kívül semmilyen segédanyagot nem tartalmazhat. Az így nyert terméket célszerű azonnal és 24 óra múlva megvizsgálni amorf tartalom szempontjából. Szerencsés esetben az anyagnak van egy „amorfizáló oldószere”, amely részben vagy egészben amorf formát eredményez. Kevésbé szerencsés esetben már az azonnali vizsgálattal is a kiindulási kristályokat azonosítjuk. Folytatásként, mindkét esetben javasolható kristályosodást gátló segédanyagok alkalmazása, amelyek nemcsak az amorf forma kialakítását, de annak megtartását is segíthetik.

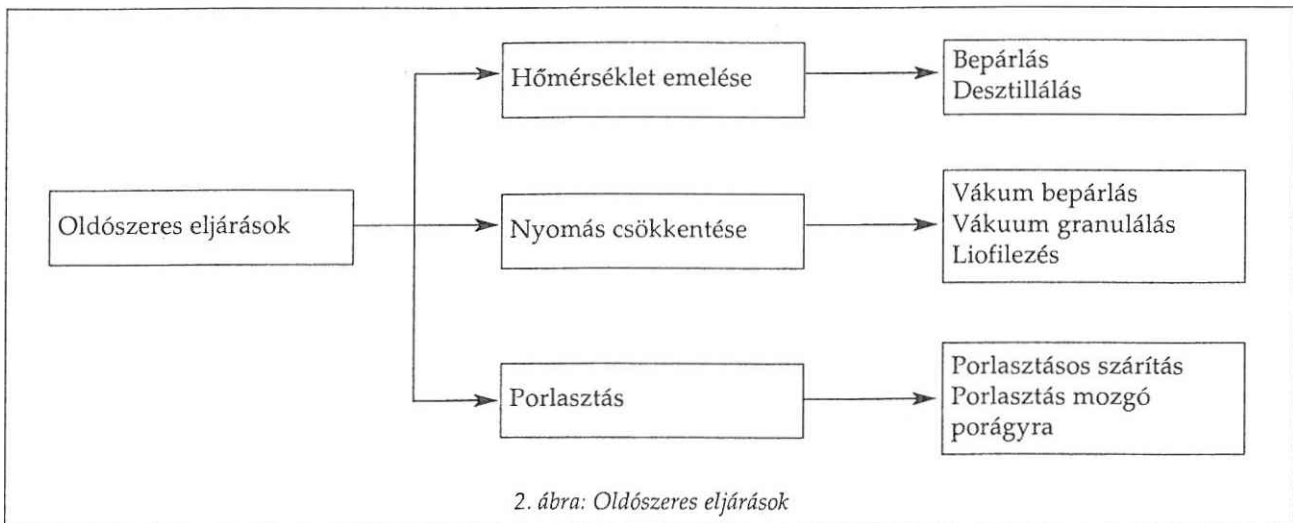
Az oldószerez eltávolítására három lehetőség javasolható (2. ábra).

Az első a hőmérséklet emelésével történő oldószerez elpárologtatás. Itt is (ahogyan az olvadéktechnológiáknál is) figyelembe kell venni, hogy milyen magas hőmérsékletet visel el a hatóanyag bomlás nélkül. Javasolható a bepárlás és a desztillálás pl. rotációs desztillálók alkalmazásával. Ezek az eljárások elsősorban a termékfejlesztés fázisában javasolhatók.

A második lehetőség a nyomás csökkentése által valósítható meg. Itt technológiai megoldásként a vákuum bepárlás, a vákuum granulálás és a liofilezés (vákuum szublimálás) említendő meg. A liofilezés biztosan amorf formát eredményez, mivel a jég szublimáltatása a rendszerből igen gyors oldószerez-eltávolítást jelent. Alkalmazásának egyrészt az szab gátat, hogy csak akkor alkalmazható,

ha az oldóközeg desztillált víz vagy híg vizes oldata az etil-alkoholnak, másrészt pedig csupán kis mennyiségű amorf anyag előállítására alkalmas, tehát nem használható ipari méretű amorfizálásra. A módszer azonban nem elhanyagolandó, hiszen amorf referencia-anyag előállítására rendkívül jól felhasználható.

A harmadik út a porlasztásos megoldás. Ez a módszer már nagyobb mennyiségű amorf anyag előállítására is lehetőséget nyújt. Az oldószerez ennek a módszernek is akadálya lehet, hiszen ha gyúlékony, porlasztása nehézségekbe ütközhet. A hatóanyag oldatának porlasztása alapvetően kétféle módon történhet. Az egyik lehetőség a porlasztásos szárítás (*spray drying*), amely gyorsaságából adódóan biztosan amorf formát eredményez. A segédanyagot nem tartalmazó porlasztva szárított termék kiváló referencia anyag lehet. A termék stabilitását azonban célszerű kristályosodást gátló anyagokkal biztosítani. Ezek lehetnek olyan térhálós szerkezetű makromolekulás anyagok, amelyek a hatóanyaggal egy időben oldatba vihetők, de lehet olyan maganyag is, amelyet szuszpendálunk a hatóanyag oldatában és porlasztás során a maganyag felületi sajátságai segítik az amorf forma megtartását. Ez utóbbi megoldás különösen akkor előnyös, ha a termék további feldolgozása szempontjából (pl. tablettázás) annak folyási paramétere meghatározóak. A porlasztásos technológia másik lehetősége a mozgó porágyra történő oldat felvitel pl. fluidizációs eljárás alkalmazásával. A porágy szerepét töltő- és/vagy kötőanyag egyaránt betöltheti, attól függően, hogy milyen gyógyszerformát kívánunk előállítani az amorfizált termék-ből. Erre a célra kiválóan alkalmas pl. az őrlt vagy mikrokristályos cellulóz. A módszer jellegéből adódóan feltétlenül javasolt kristályosodást gátló



segédanyag alkalmazása. A biztosabb amorfizálás érdekében, amennyiben lehetőség van rá, a segédanyagot is oldjuk fel a hatóanyag oldatában, s ezt porlasszuk rá a maganyagra. Célt érhetünk el abban az esetben is, ha a maganyaghoz keverjük szilárd állapotban a kristályosodást gátló segédanyagot, s az így nyert porkeverékre porlasszjuk rá a hatóanyag oldatát [4–7].

Olvadék-technológia (Hot-melt technology)

Ennél a módszernél elsőként meg kell határozni az olvadáspontot és a bomlás nélkül tolerálható maximális hőmérsékletet. Ezek után két lehetőség adódik. Az elsőnek feltétele az, hogy a hatóanyag megolvadása ne okozza annak bomlását. Így meg lehet olvasztani az anyagot, majd az olvadék hirtelen dermesztésével kialakítható az amorf forma. A második lehetőség, amikor a segédanyagot olvasztjuk meg, és annak olvadékában oldjuk fel a hatóanyagot. Itt is, akárcsak az oldószeres módszernél, elengedhetetlen a hatóanyag tökéletes oldása. Szükség esetén felületaktív anyagok alkalmazása is indokolt lehet. Az olvadék hirtelen dermesztése, valamint kristályosodást gátló segédanyagok alkalmazása ebben az esetben is igen fontos az amorf forma előállítása és stabilitása szempontjából. Nagyobb mennyiségű termék előállítására, gyógyszer-technológiai módszerként, az olvadék extrudálása és a cseppben történő olvadék-dermesztés javasolható (3. ábra) [4, 7–10].

Őrléses technológia (Milling technology)

Az őrléses technológia elméleti alapja abban keresendő, hogy külső behatásra a kristályt összetartó erő (kohéziós erő) ellenállást fejt ki az alakváltoztató erőkkel szemben. A rugalmassági határon túl azonban a kristályrácsban maradandó el-

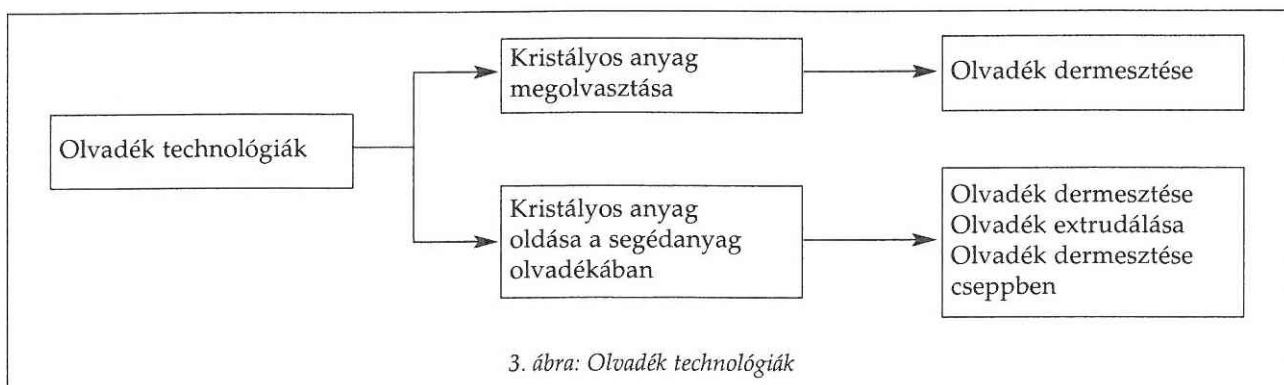
mozdulás következik be, ami a kristályos állapot megszűnéséhez vezethet. Ez lehet reverzibilis, de lehet irreverzibilis változás is. A rekrisztallizációt ebben az esetben is megakadályozhatjuk segédanyagok alkalmazásával.

Az őrléses technológia kiindulási lépése a farmakon anyagszerkezeti tulajdonságainak megismerése. Közismert, hogy minél ridegebb, törekenyebb egy anyag vagy sok kristályhibával rendelkezik, annál inkább eredményes lehet az őrléses módszer. Az anyagok keménységi értéke, amelyhez a Mohs-féle keménységi skála nyújt segítséget, szintén fontos információ a megfelelő őrlő berendezés kiválasztásához [11].

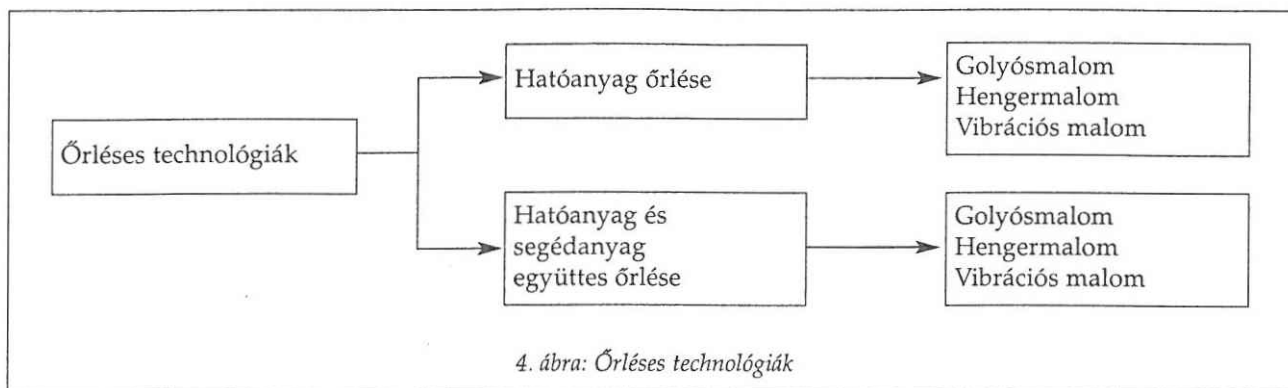
Az egyszerűbb megoldások közé tartozik a golyós-, illetve a hengermalomban történő őrlés, azonban lehetőség van vibrációs malom alkalmazására is (4. ábra). Ez utóbbi, az intenzívebb őrlőhatásnak köszönhetően, lényegesen lerövidíti az őrlés időtartamát. Itt is két lehetőség adott. Egyrészt őrlhető a hatóanyag önmagában, másrészt a hatóanyag és a segédanyag együttes őrlése is eredményes lehet. Ez a módszer szilárd diszperziót/oldatot eredményez. Elvi alapja rokon az olvadék-technológiákkal. Az őrlés hatására történő energiaközlés nemcsak a kristályrács felszakadását okozhatja, de helyi olvadást is előidézhethet a rendszerben. Kíméletesebb hőterhelést jelent, mint az olvadék-technológiák módszere [12–15].

Stabilitás

Mint ismeretes, az amorf állapot egy magasabb energiaszintet jelent, mint a megfelelő kristályos forma. Ezért a termodinamika törvényeinek megfelelően az amorf anyagok önmagukban rövidebb vagy hosszabb idő alatt visszakristályosodnak. Stabilitásuk fokozása érdekében a következő lehetőségeink vannak: megelőzni a kristályosodást segédanyagok segítségével (pl. polivinil-pirrolidon,



3. ábra: Olvadék technológiák



cellulóz-éterek, cukrok, cukoralkoholok, szilícium-dioxid származékok), megelőzni a kémiai bomlást és a mikrobák elszaporodását (antioxidánsok, pufferek, tartósítószer) [1] és megfelelő tárolási körülmények választása, annak érdekében, hogy a lejárati idő megfelelően hosszú lehessen.

Az amorf forma vizsgálata

Míg a kristályos anyagok legjellemzőbb tulajdonsága az olvadáspont, addig az amorf forma egyik legjellemzőbb paramétere az üvegesedési hőmérséklet, rövidítve T_g („glass transition temperature”). Az amorf anyagok nem olvadnak meg, hanem ezen hőmérséklet alatt kemények és törékenyek (akárcsak az üveg), fölötté pedig meglágyulnak. Egy amorf anyag több T_g értékkel is rendelkezhet. A T_g értékének kiszámítására vonatkozó matematikai összefüggés ismert, meghatározására kísérletes úton pedig a DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) alkalmas.

A matematikai összefüggés, melynek segítségével megadható a T_g értéke az ún. *Gordon-Taylor* egyenlet [3]:

$$T_g(\text{mix}) = \frac{[(w_1 \cdot T_{g1}) + (K \cdot w_2 \cdot T_{g2})]}{[w_1 + (K \cdot w_2)]}$$

ahol $K = \frac{\rho_1 \cdot T_{g1}}{\rho_2 \cdot T_{g2}}$, w = a komponensek tömege,

T_g = a komponensek üvegesedési hőmérséklete és ρ = amorf sűrűség.

A DSC vizsgálat minden entalpia-változással járó szerkezeti átalakulás jelzésére alkalmas. A felvételeken általában „lépcsőként” jelenik meg az üvegesedési hőmérséklet.

A T_g meghatározására empirikus úton is lehetőség van. Egyes irodalmi adatok szerint 2/3-a, 4/5-e a megfelelő kristály olvadáspontjának K-ben kifejezve [1]. Más irodalmi adat szerint a meg-

felelő kristály olvadáspontjának 0,7-szerese K-ben kifejezve [3].

A DSC vizsgálat mellett az amorf forma szerkezeti vizsgálatára még a röntgen diffrakciós vizsgálatokat (X-Ray), a Fourier Transzformációs Infravörös Spektroszkópiát (FT-IR), a Közeli Infravörös Spektroszkópiát (NIR) valamint a *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* (SSNMR) vizsgálatot használják ellenőrzési céllal.

Amorfizált hatóanyagok, amorfizálási módszerek

Az irodalomban számos hatóanyag fellelhető, melyeket már valamilyen módszerrel amorfizáltak. Az előzőekben bemutatott amorfizálási protokoll három útvonalát követve a I. táblázat tartalmaz néhány konkrét példát ezen hatóanyagok köréből a megfelelő irodalmi hivatkozások feltüntetésével együtt. A táblázatban bemutatott példák is igazolják a gyógyszer-technológiai módszerek létjogosultságát a kristályos hatóanyagok amorfizálásában. Remélhetőleg az itt bemutatott eljárások új utakat, lehetőségeket jelentenek a különböző gyógyszerformák fejlesztése területén.

Köszönetnyilvánítás

A témát támogatja a DAAD (Bonn) és a MÖB (Budapest) a 2003/2004 projekt keretében, valamint az OTKA (T 032707), amelyért köszönetünket fejezzük ki.

IRODALOM

1. Yu, L.: Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization, *Adv. Drug Deliver. Rev.* 48, 27–42 (2001)
2. Vippagunta, S. R., Brittain, H. G., Grant, D. J. W.: Crystalline solids, *Adv. Drug Deliver. Rev.* 48, 3–26 (2001)
3. Fortster, A., Rades, T., Hemenstall, J.: Selection of suitable drug and excipient candidates to prepare glass

Amorfizált hatóanyagok, amorfizálási módszerek

A módszer elvi alapja	Gyógyszer-technológiai megoldás	Amorfizált hatóanyag	Irodalmi hivatkozás
Oldószeres eljárás	Melegítés	UC-781 (antivirális szer)	<i>F. Damian, N. Blanton, R. Kinget, G. Van den Mooter: Int. J. Pharm. 244 (2002) 87-98</i>
	Vákuum	Probuco	<i>E. Broman, C. Khoo, L. S. Taylor: Int. J. Pharm. 222 (2001) 139-151</i>
	Porlasztás	Nifedipin	<i>F. Cilurzo, P. Minghetti, A. Casiraghi, L. Montanari: Int. J. Pharm. 242 (2002) 313-317</i>
Olvadék technológia	Olvadék hirtelen dermedése segédanyag nélkül („quench cooled”)	Itraconazol, Miconazol	<i>K. Six, G. Verreck, J. Peeters, P. Augustijns, R. Kinget, G. Van der Mooter: Int. J. Pharm. 213 (2001) 163-173</i>
	Olvadék hirtelen dermedése segédanyaggal	Indomethacin	<i>A. Fini, L. Rodriguez, C. Cavallari, B. Albertini, N. Passerini: Int. J. Pharm. 247 (2002) 11-22</i>
Őrléses technológia	Őrlés segédanyag nélkül	Glisentide	<i>P. Mura, M. Cirri, M. T. Faucci, J. M. Ginès-Dorado, G. P. Bettinetti: J. Pharm. Biom. Anal. 30 (2002) 227-237</i>
	Őrlés segédanyaggal	Griseofulvin	<i>M. Saito, T. Ugajin, Y. Nozawa, Y. Sadzuka, A. Miyagishima, T. Sonobe: Int. J. Pharm. 249 (2002) 71-79</i>

solutions by melt extrusion for immediate release oral formulations, *Pharm. Technol. Eur.* 14, 27-37 (2002)

4. *Damian, F., Blanton, N., Kinget, R., Van den Mooter, G.:* Physical stability of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with PEG 6000, Gelucire® 44/14 and PVP K30, *Int. J. Pharm.* 244, 87-98 (2002)
5. *Cilurzo, F., Minghetti, P., Casiraghi, A., Montanari, L.:* Characterization of nifedipine solid dispersions, *Int. J. Pharm.* 242, 313-317 (2002)
6. *Hancock, B. C., Carlson, G. T., Ladipo, D. D., Langdon, B. A., Mullarney, M. P.:* Comparison of the mechanical properties of the crystalline and amorphous forms of a drug substance, *Int. J. Pharm.* 241, 73-85 (2002)
7. *Broman, E., Khoo, C., Taylor, L. S.:* A comparison of alternative polymer excipient and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drug, *Int. J. Pharm.* 222, 139-151 (2001)
8. *Six, K., Verreck, G., Peeters, J., Augustijns, P., Kinget, R., Van den Mooter, G.:* Characterization of glassy itraconazole: a comparative study of its molecular mobility below Tg with that of structural analogues using MTDSC, *Int. J. Pharm.* 213, 163-173 (2001)
9. *Redenti, E., Peveri, T., Zanol, M., Ventura, P., Gnappi, G., Montenero, A.:* A study on the differentiation between amorphous piroxicam: beta-cyclodextrin complex and

a mixture of the two amorphous components, *Int. J. Pharm.* 129, 289-294 (1996)

10. *Fini, A., Rodriguez, L., Cavallari, C., Albertini, B., Passerini, N.:* Ultrasound-compacted and spray-congealed indomethacin/polyethyleneglycol systems, *Int. J. Pharm.* 247, 11-22 (2002)
11. *Mucskai Z.:* Kristályosítás, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1971, 287. old.
12. *Saito, M., Ugajin, T., Nozawa, Y., Sadzuka, Y., Miyagishima, A., Sonobe, T.:* Preparation and dissolution characteristics of Griseofulvin solid dispersions with saccharides, *Int. J. Pharm.* 249, 71-79 (2002)
13. *Watanabe, T., Ohno, I., Wakiyama, N., Kusai, A., Senna, M.:* Stabilization of amorphous indomethacin by co-grinding in a ternary mixture, *Int. J. Pharm.* 241, 103-111 (2002)
14. *Watanabe, T., Hasegawa, S., Wakiyama, N., Kusai, A., Senna, M.:* Comparison between polyvinylpyrrolidone and silica nanoparticles as carriers for indomethacin in a solid state dispersion, *Int. J. Pharm.* 250, 283-286 (2003)
15. *Mura, P., Cirri, M., Faucci, M. T., Ginès-Dorado, J. M., Bettinetti, G. P.:* Investigation of the effects of grinding and co-grinding on physicochemical properties of glisentide, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 30, 227-237 (2002)

[Érkezett: 2004. január 30.]