

# SUPPLEMENTUM

III. ÉVFOLYAM 3. SZÁM • 2003. MÁRCIUS

## Távoktatási program hivatalos kiadványa

Kiadja: Galenus

Gyógyszerészeti Lap- és Könyvkiadó Kft.

1146 Budapest, Dózsa Gy. út 19.

Postacím: 1385 Bp. 62., Pf. 819.

Tel./fax: (1) 467-8060; fax: (1) 363-9223

Internet-elérhetőség: www.galenus.hu

Levelezési cím: szerkesztoseg@galenus.hu

Felelős kiadó: Fári István

Főszerkesztő: dr. Szarvasházi Judit

Művészeti vezető: Stefan George

Olvasószerkesztő: Zelei Péter

Szedés, tördelés: Szerkesztőség

Nyomdai előkészítés: Stefan George

Nyomdai kivitelezés: Codex Print Kft.

Felelős vezető: Rohm Sándor

Szerkesztőség: Galenus Kiadó

1146 Budapest, Dózsa Gy. út 19.

Tel.: (1) 467-8070; fax: (1) 363-9223

Megjelenés: havonta

Megrendelhető: Galenus

Gyógyszerészeti Lap- és Könyvkiadó Kft.,

1146 Budapest, Dózsa Gy. út 19.

ISSN: 1587-5806

Minden jog fenntartva!

A továbbképzést a

**Galenus Gyógyszerészeti Lap- és Könyvkiadó Kft.** hirdeti meg

az **Egészségügyi Szakképző és Továbbképző Intézet,**

az **Egészségügyi Szakképző és Továbbképző Intézet,**

**Kihelyezett Intézet (Sopron)**

a **Gyógyszertári Asszisztensek Szakmai Egyesülete,**

a **Gyógyszertári Szakdolgozók Egyesülete,**

a **Szentágotthai János Egészségügyi Szakközépiskola és Szakiskola (Budapest) együttműködésével**

és támogatásával.

A program koordinátora és

a szerkesztőbizottság elnöke

**prof. dr. Erős István,**

a szerkesztőbizottság tagjai:

**dr. Blazsó Gábor,**

**dr. Hajdú Mária,**

**dr. Soós Gyöngyvér.**

### TARTALOM

#### MODERN GYÓGYSZERVIZSGÁLATI ELJÁRÁSOK

ifj. dr. Regdon Géza <b>Bevezetés a differenciál scanning kalometria (DSC) vizsgálati módszer alkalmazásába</b> .....	4
--	---

#### GYÓGYSZERHATÁSTAN

dr. Hajdú Mária <b>A szemészetben alkalmazott új készítmények</b> .....	8
--	---

<b>Tesztkérdések</b> .....	12
----------------------------	----

*Gyógyszertári Practicum távoktatási program asszisztensek részére.*

## Piktogram magyarázat



TESZTKÉRDÉSEK



KIEMELT RÉSZ



ELLENŐRZŐ TÁBLAZAT



INTERNETEN KIEGÉSZÍTÉS



HIVATKOZÁS,  
SZAKIRODALOM



HIVATKOZÁS, JOGI RENDELET



ÖSSZEFOGLALÓ



KULCSSZÓ



BEKÜLDENDŐ



BŐVEBBEN A GYÓGYSZERTÁRI  
PRACTICUM CÍMŰ ÚJSÁGBAN



VÁZLAT



FONTOS GONDOLAT

ifj. dr. Regdon Géza, egyetemi adjunktus

Szegedi Tudomány Egyetem, Gyógyszerészeti Intézet  
6720 Szeged, Eötvös utca 6.

# Bevezetés a differenciál scanning kalometria (DSC) vizsgálati módszer alkalmazásába

## BEVEZETÉS

A termoanalitikai módszerekkel az anyagok legkülönbözőbb tulajdonságainak a hőmérséklet-emelés során bekövetkező változásait regisztrálhatjuk. A minta tömegét a hozzá tartozó hőmérsékleti görbékkel együtt ábrázolva kapjuk a minta termogravimetriás (TG) görbéjét, melyből kiténik, hogy a vizsgált anyag milyen hőmérséklet-tartományban tömegálló, ill. milyen hőmérsékleten következnek be tömegváltozással járó fizikai vagy kémiai folyamatok. A görbéből a kiindulási anyag összetételének ismeretében az esetek többségében kiszámítható a bomlástermékek összetétele.

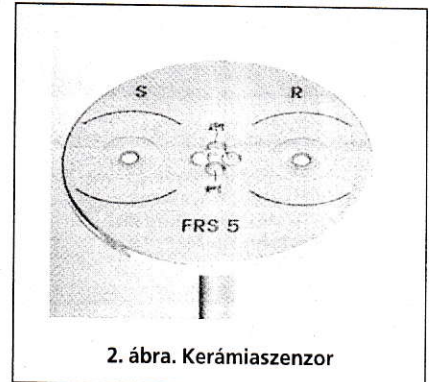
## MI AZ ENTALPIA?

A vegyületek belső energiátartalmát entalpiának nevezzük. Minden entalpiaváltozással járó folyamat – akkor is, ha az nem jár az anyag tömegének változásával – követhető a differenciál termikus analízis (DTA) és a differenciál scanning kalorimetria (DSC) segítségével. Ez utóbbi két eljárás közös jellemzője, hogy referenciaanyaggal szembeni mérésen alapuló módszerek, vagyis a mintát és egy inert referenciaanyagot ugyanazon kemencében egyidejűleg hevítünk. *A DTA-mérési módszer a hőmérsékletkülönbségének, míg a DSC-vizsgálat a hőmennyiségek különbségének mérésén alapul.*

## A VIZSGÁLATI MÓDSZER ELMÉLETE ÉS A KÉSZÜLÉK SZERKEZETE

A DSC-vizsgálatok alapelve tehát, hogy nagy érzékenységű kerámiaszenzorokat alkalmaznak a mintát tartalmazó tégely és a referencia- (üres) tégely által leadott vagy felvett hőmennyiségek közötti különbség megállapítására. A mérés elve jól nyomon

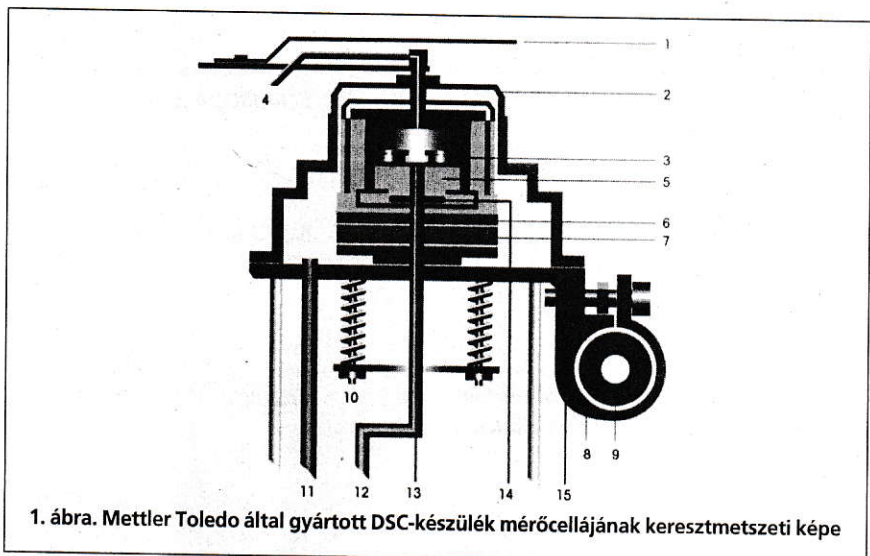
követhető az 1. ábrán, melyen a Mettler Toledo által gyártott DSC-készülék mérőcellájának keresztmetszeti képe látható. Főbb részei: az ezüstből készült kemence (5), a referenciaként használt üres és a mintát tartalmazó alumíniumtégelyek (3), a tisztító gáz bevezetése (12) és elvezetése (4) a mintatérből, ill. alacsony hőmérsékletű, 0 °C alatti méréseknél a páratartalom kiválását megakadályozó szárító gáz (11) csatlakoztatási pontja. A hőmennyiségek mérése a szenzorokon keresztül történik, majd a jel az erősítőbe kerül (13). A folyamat pontosabb nyomon követésére a mintatartók alatt a kerámiaszenzor 28–28



2. ábra. Kerámiaszenzor

aranyötvözetből készült érzékelőt tartalmaz. Ezek körben, sugársterően vannak elhelyezve (lásd a 2. ábrát).

A mérések pontosságát az érzékelők számán kívül többféle paraméter befolyásolja. A kis tömegű ezüstkemencék alkalmazásával a fűtés/hűtés sebessége tág határok között állítható (0,01–100 °C/perc) és lehetőséget ad ezen tartományon belül lineáris és nonlineáris termikus programok futtatására. A fűtés/hűtés sebessége 0,01–250 °C/perc intervallumban választható, de a fűtési sebesség változtatásával a görbén megjelenő csúcsok eltolódnak, a fűtés növelése jobbra tolódást eredményez.



1. ábra. Mettler Toledo által gyártott DSC-készülék mérőcellájának keresztmetszeti képe



Ugyancsak fontos a pontosság biztosításához, hogy az áramoltatott gázok konstans sebességgel (50–200 ml/perc) áramoljanak a mintatérben, ill. a mérőcella körül. A tisztító gázt a hevítés során a mintából keletkező gázok és gőzök eltávolítására használják az ezüsből készült kemence védelmében, míg a szárító gázra az alacsony hőmérsékletű, 0 °C alatti mérésnél van szükség, hogy a páratartalom kiválását megakadályozzuk. Mindkét célra nagy tisztaságú (99,9%-os) argon- vagy nitrogéngáz használható.

A mérőcella alapkitelben ventilátoros hűtéssel van ellátva, mely elegendő a cellának szobahőmérsékletig történő lehűtésére. Alacsonyabb hőmérséklet elérésére, ill. szabályozott hűtésre cryostat, IntraCooler vagy folyékony nitrogén alkalmazása szükséges.

A mérések teljes mértékben automatizálhatók mintaadagoló rendszer alkalmazásával, mely egy mechanikusan működtetett univerzális tégelyfogóval van felszerelve. Ez lehetővé teszi az összes formájú és méretű tégely megfogását és behelyezését a kemencébe, még abban az esetben is, ha a mintatálcán a tégelyek összevissza vannak felhelyezve.

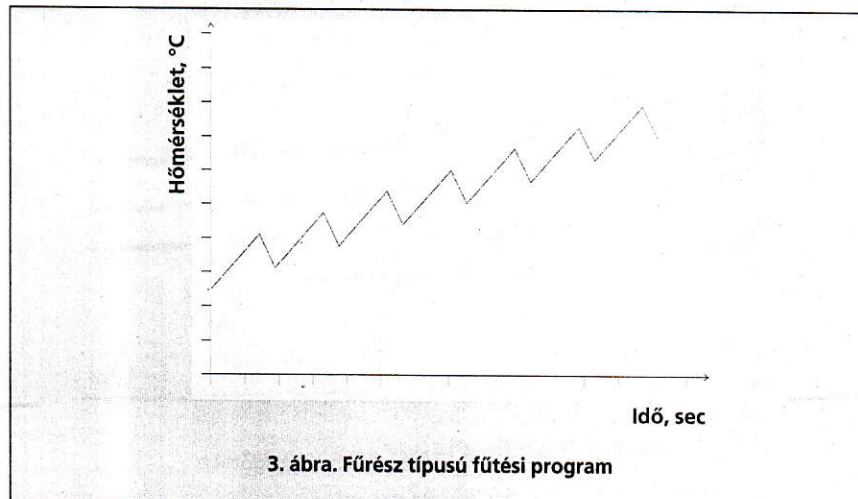
A mérési adatok megjelenítése többféleképpen történhet:

- referencia-hőmérséklet függvényében,
- mintahőmérséklet függvényében,
- idő függvényében.

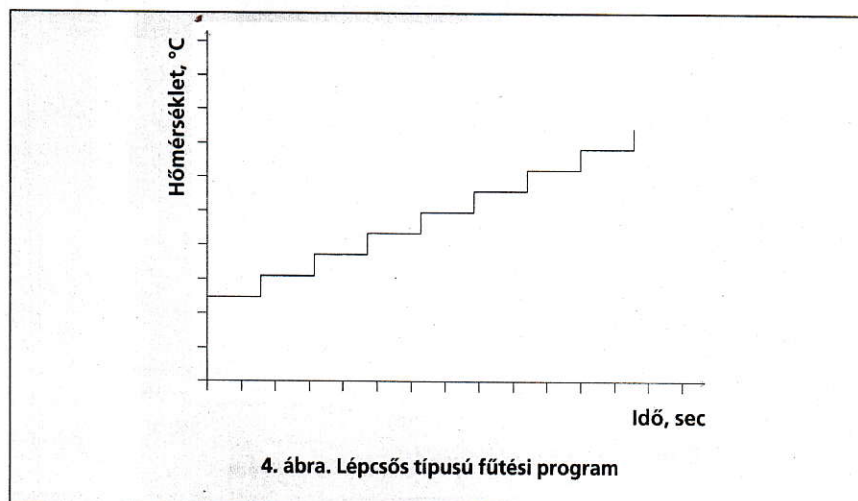
Az ordináta skála beosztása lehet abszolút, relatív vagy normalizált a minta tömegére. Amennyiben egyazon készüléktípus többféle moduljával rendelkezünk, a kapott mérési görbék egyazon abszcissa skálán ábrázolhatók, s így összehasonlíthatók egymással.

A kapott mérési pontokból a kiértékelő szoftver segítségével nem csak az adatok megjelenítésére, hanem az első és második deriváltjának képzésére, görbék integrálására, átlagolására, kivonására és összeadására, valamint más matematikai funkciók elvégzésére (pl. görbék simítása) ad lehetőséget.

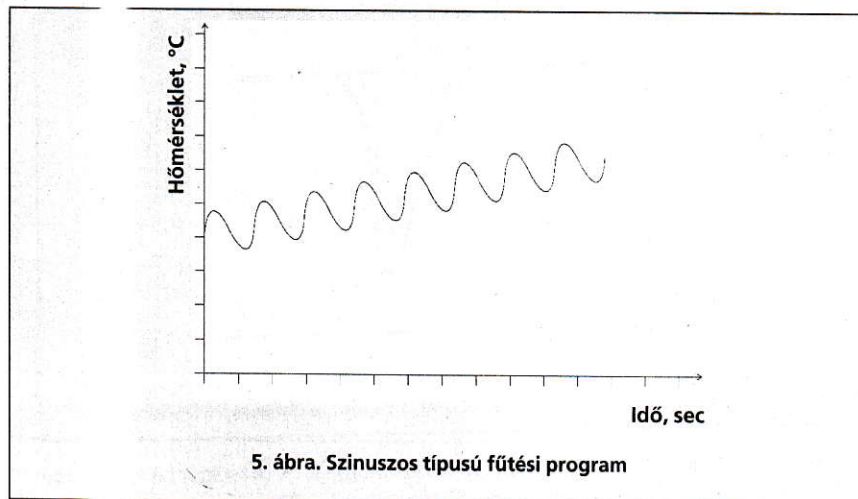
Opcionális szoftverek alkalmazásával DSC-mérési módszerrel meghatározhatjuk adott anyag tisztasági és kristályossági fokát, kinetikai viselkedését, az aktivációs energia értékét. Nem csak izoterm (azonos hőmérsékleten) és dinamikus (azonos fűtési sebességgel) mérések végezhetők a DSC-készülékkel, hanem



3. ábra. Fűrészes típusú fűtési program



4. ábra. Lépcsős típusú fűtési program

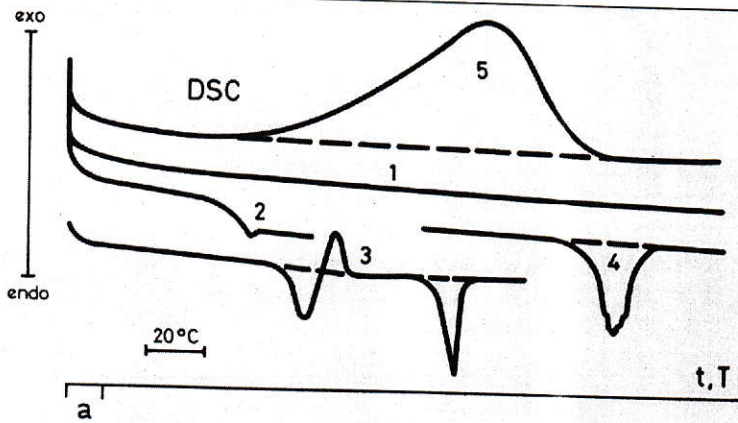


5. ábra. Szinuszos típusú fűtési program

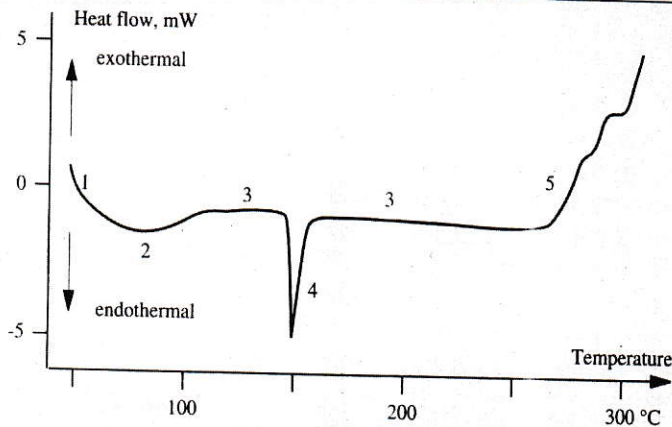
modulált hőmérsékleti programok segítségével fűrészes, lépcsős és szinuszos típusú fűtési programok alakíthatók ki, mint ahogy az 3.–5. ábrákon láthatók.

A DSC mérések során a termikus hatások megjelenése a görbék tipikus lefutását eredményezi, melynek néhány esetét a 6. ábrán láthatják. Az ábrázolás tekintetében sincs egységes elvárás az endoterm, illetve exoterm folyamatok ábrázolási irány

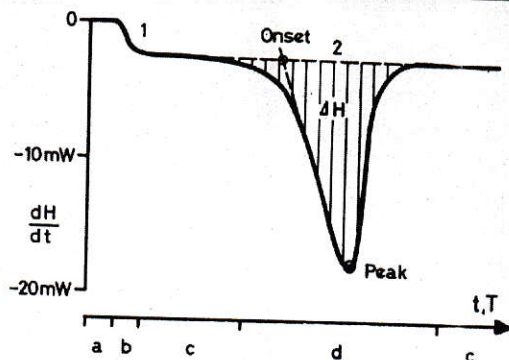
készüléktől függ, ezért az ábrákon mindig fel kell tüntetni legalább az egyik, pl. az exoterm jelenségek megjelenítési irányát. Az (1) görbe a termikus hatás nélküli specifikus hőkapacitást ábrázolja (alapvonal), a (2) az amorf anyagok esetében előforduló üvegesedési jelenséget mutatja, mely az alapvonal eltolódásában jelentkezik, a (3) és (4) görbék a polimorfia különböző megjelenési módját mutatják, míg az (5) görbe egy exoterm



6. ábra. Termikus hatások megjelenése típusgöriben



7. ábra. A kristályos anyagok termikus viselkedése



8. ábra. Kristályos anyagok entalpiaváltozása és megjelenése a DSC-göriben

kémiai reakció DSC-jelét ábrázolja, melynek jellemzője, hogy a csúcs alapja igen széles.

A fentiekől némileg eltér a *kristályos anyagok* viselkedése, így a 7. ábrán a kristályos anyagok tipikus görbéjét mutatom be. A görbe (1) rövid szakasza a mérések elején tapasztalható alapvonal-deformáció, mely nem jellemző az anyagra. A (2)-vel 100 °C alatti jelzett elhúzó endoterm csúcs a *nedvesség elpárolgására utal*, majd azt egy termikus változás nélküli (3) görbeszakasz követi

(alapvonal). A (4) a kristályos anyagokra jellemző *olvadáspontnál* mérhető éles endoterm csúcs, melyet a megolvadás után általában szintén egy termikus változás nélküli (3) görbeszakasz követ (alapvonal). Anyagtól függő értéknél, de magasabb hőmérsékleten megindul az olvadék oxidatív bomlása, melyet a görbén egy exoterm irányú eltolódás mutat.



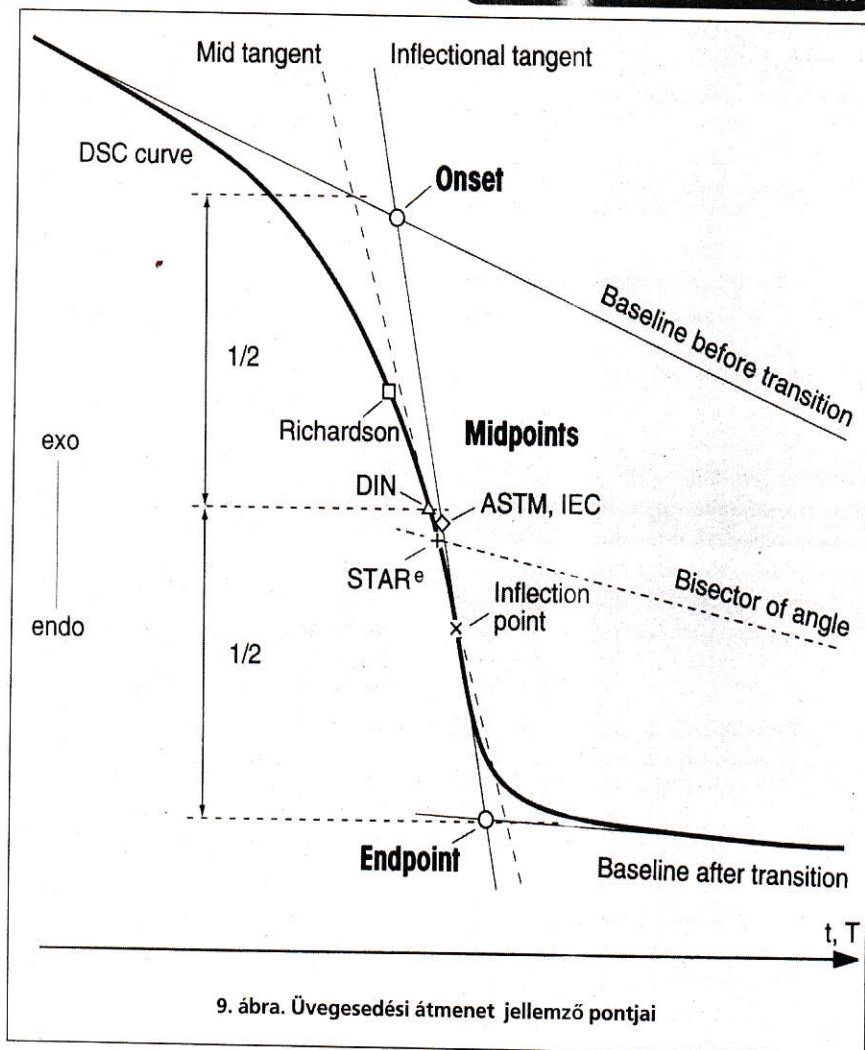
Az olvadáspont hőmérsékleti értékén kívül más paraméterekkel is lehet jellemezni a kristályos anyagokat, ugyanis az olvadás endoterm (hőfelve-

vő) folyamat, vagyis entalpiaváltozással jár, melynek jele a  $\Delta H$ . Az olvadás közben mérhető entalpiaváltozás számszerűen megfelel az olvadáspontban kapott DSC-csúcs (peak) és az alapvonal (a változás előtti és utáni alapvonal képzeletbeli összekötésével kapott vonal) által bezárt területtel (lásd a 8. ábrát). Numerikus értéke függ a bemért tömeg nagyságától, így összehasonlíthatóság szempontjából az egységnyi tömegré vonatkoztatott értéke, a normalizált entalpiaváltozás jobban használható, melynek mértékegysége a J/g.

További jellemző értéket jelent az „onset” és „endpoint” értéke, melyet a csúcs szarainak érintője és az alapvonal közötti metszéspont jelöl ki. Az „onset” az olvadás jelenségének a kezdetét, az „endpoint” pedig a végét jellemzi. A felvett hőmennyiséget, ill. a kapott csúcsot jellemezni lehet továbbá a csúcsmagasság értékével, ami megfelel a „peak” és az alapvonal közötti távolságnak mW mértékegységben kifejezve.

## GYÓGYSZERÉSZETI ALKALMAZÁSOK

*Makromolekulás anyagok* jellemző viselkedése az üvegesedés jelensége, mely a specifikus hőkapacitásban ( $c_p$ ) bekövetkezett változást ( $\Delta c_p$ ) jelenti, ami a görbén jellegzetes alapvonal-eltolódásként jelentkezik. Az üvegesedési pont hőmérsékleti értékét ( $T_g$ ) többféle módszerrel lehet számítani (lásd a 9. ábrát). Az ASTM szerinti érték az alapvonalak és az inflexiós pontba húzott egyenes metszete által kapott szakaszfelező ponttal azonos. A DIN szerinti értéket az ASTM-értékhez hasonló módon kapjuk, csak nem az inflexiós pontba húzott egyenesből számolunk, hanem olyan egyenessel dolgozunk, mely az alapvonalakat úgy metszi, hogy az egyenes abban a pontban érintse a görbét, mely egyben a metszéspontokba húzott párhuzamosok távolságának a felezőpontja. A Richardson-féle üvegesedési pont különböző területek arányaitól függ. A Mettler Toledo készülék ezenkívül egy negyedik módon is számol, mégpedig oly módon, hogy az üvegesedési pontot a változás előtt és után kapott alapvonalak által bezárt szögfelező és a mérési görbe metszete fogja megadni.



## ÖSSZEFOGLALÁS

Mindezek alapján a DSC-mérési technika számos, gyógyszer-technológiai szempontból fontos jelenség nyomon követésére alkalmas, mint pl. az olvadáspont, olvadási tartomány meghatározása, polimorf módosulatok vizsgálata, stabilitás ellenőrzése, kompatibilitási vizsgálatok, eutektikumképződés meghatározása, üvegesedési átmenet vizsgálata, bomlási folyamat megállapítása, optikai tisztaság ellenőrzése, tisztaságvizsgálat stb.

A fentiek alapján világos, hogy a modern módszerek helye van a gyógyszer-vizsgáló laboratóriumokban.



### IRODALOM

1. Widmann, G., Riesen, R.: *Thermoanalyse. Anwendungen, Begriffe, Methoden*. Hüthig Buch Verlag, Heidelberg, 1990.
2. Höhne, G. W. H., Hemminger, W., Flammersheim, H.-J.: *Differential Scanning Calorimetry*. Springer-Verlag, Berlin, 1996.
3. Perczes J., Zelkó R.: A differenciál szkening kalorimetria (DSC) gyógyszer-technológiai alkalmazási lehetőségei. *Gyógyszerészet*, 44, 403–406, 2000.
4. Gombás Á., Szabó-Révész P., Kata M., Regdon G. jr., Erős I.: Quantitative determination of crystallinity of alpha-lactose monohydrate by DSC. *Therm. Anal. Cal.*, 68, 503–510, 2002.