

## IMPAKTORBAN KIÜLEPEDETT GYÓGYSZERMENNYISÉGEK MEGHATÁROZÁSA OPTIKAI MIKROSKÓPIÁS MÓDSZEREKKEL

**Rigó István, Czitrovszky Aladár, Himics László, Kerekes Attila, Kugler Szilvia, Koós Margit, Nagy Attila, Oszetzky Dániel, Tóth Sára, Verebélyi Tamás, Veres Miklós**

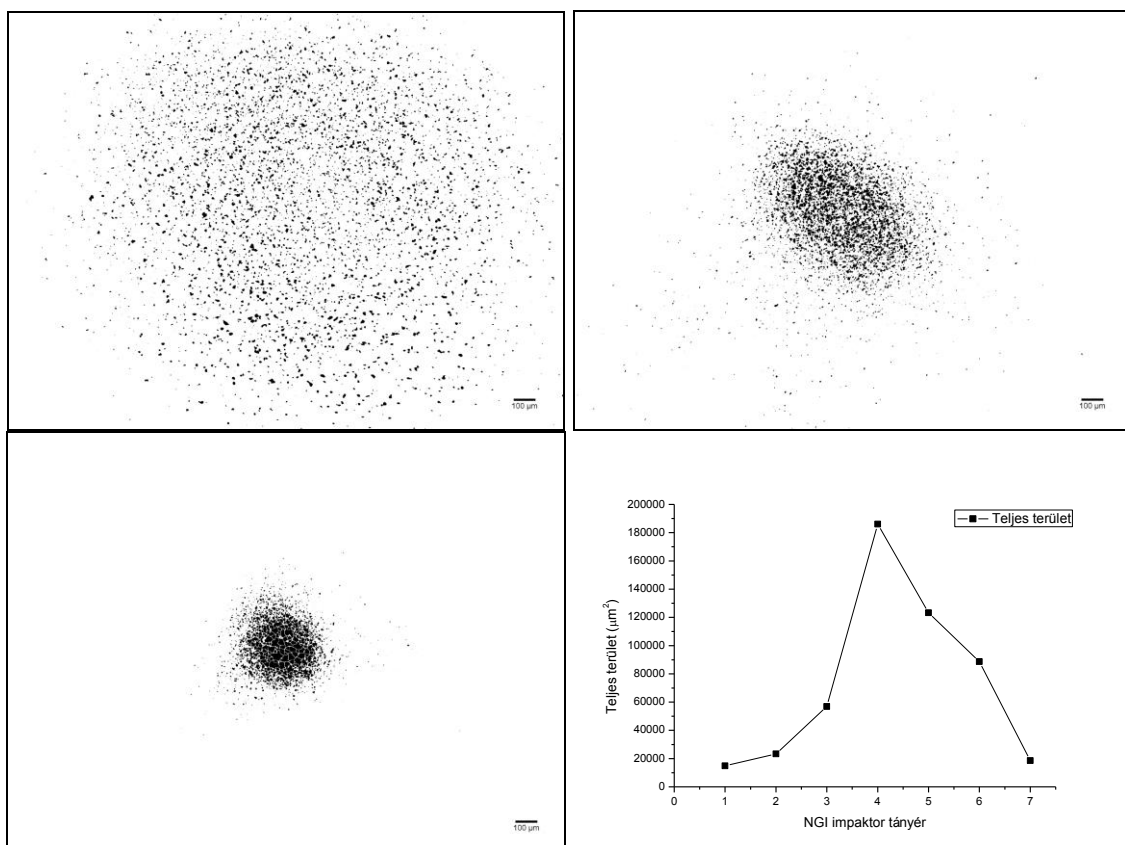
MTA Wigner Fizikai Kutatóközpont, Szilárdtestfizikai és Optikai Intézet  
1121 Budapest, Konkoly Thege M. út 29-33., E-mail: [rigo.istvan@wigner.mta.hu](mailto:rigo.istvan@wigner.mta.hu)

Az inhalációs gyógyszerkészítményeket egyre több területen alkalmazzák a modern orvostudományban. Ugyanakkor a bejuttatott gyógyszer felszívódásának, a célterület elérésének helye – különösen a légúti betegségek esetében – jelentős mértékben befolyásolja a terápia hatékonyságát. A kiülepedést meghatározó egyik legfontosabb paraméter az aeroszol gyógyszer aerodinamikai méreteloszlása. Ennek meghatározása történhet például impaktorról, annak az egyes mérettartományoknak megfelelő tálcáiba kerülő anyagmennyiségek alapján. Inhalációs gyógyszerek esetében többféle impaktort is használnak, a standardizált eszközök közé tartozik például az Andersen-impaktor és az un. újgenerációs impaktor (New Generation Impactor, NGI). Utóbbiban horizontális elrendezésben hét felfogó tányér található, amelyek a 0,5-5 mikron közötti mérettartományt fedik le. A kiülepedett anyagmennyiségek használatára általában tömegmérési eljárásokat használnak. Speciális optikai mikroszkópos eljárások használatával jelentősen felgyorsítható adatok kiértékelése és egyszerűsíthető az aerodinamikai méreteloszlás meghatározása. Jelen munka során optikai mikroszkópiai és fehérfényű interferometriás mikroszkópos módszereket alkalmaztunk az NGI berendezés tányérjain kiülepedett anyagmennyiség és a méreteloszlás meghatározására.

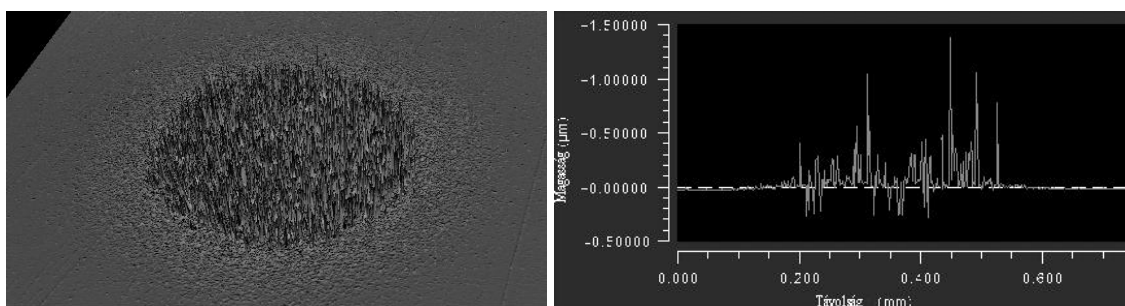
A tányérokban kiülepedett anyag mikroszkópos vizsgálatához a tányérokba polírozott szilícium lapkákat helyeztünk. Az inhalációs gyógyszer beszívása után a lapkára kiülepedett inhalációs készítményt először optikai képelemzéses módszerrel vizsgáltuk. A képelemzéshez egy Leica DM/LM mikroszkópot használtuk, mindegyik tányér esetében ugyanazt a nagyítást alkalmazva, majd fehérfényű interferometriás analízisnek vetettük alá a Zygo New View 7100 háromdimenziós felületi profilelemző berendezéssel.

Az NGI berendezésben a beszívott minta az egyes kaszkádoknál különböző átmérőjű furatok mátrixán halad át és a kiülepedés ezen furatok alatt történik. Az így kapott „foltok” közül néhányat kiválasztva és az azokban található átlagos anyagmennyiséget meghatározva, majd azt a foltok számával felszorozva meghatározható a kiülepedett anyag teljes mennyisége. Kis inhalációs gyógyszer mennyiség beszívásakor feltételezhető, hogy a kiülepedett szemcsék monoréteget alkotnak a felületen, így az optikai mikroszkóppal meghatározott borítottság arányos lesz az anyagmennyiséggel. Az 1. ábra az impaktor három tányérjában kiülepedett anyag „foltjainak” optikai mikroszkópos képét mutatja. Látható, hogy a kiülepedett anyag valóban az impaktor furatai alatt lokalizálódott. Az egyes kaszkádok tányérjainak az optikai mikroszkópiás adatokból számított borítottságát az 1d. ábra mutatja. Az aerodinamikai méreteloszlás meghatározásához az 1d. ábra értékeit meg kell szorozni az egyes tányérokban kiülepedett anyag átlagos vastagságával.

A kiülepedett anyag vastagságának meghatározásához, valamint a monoréteges borítottság igazolásához a mintákon fehérfényű interferometriás háromdimenziós profilelemzést végeztünk. A 2. ábra egy „folt” tipikus háromdimenziós felületi térképét mutatja. Látható, hogy a szilárd hatóanyagot tartalmazó gyógyszer lokalizáltan, egy kb. 400 mikron átmérőjű kör formájában ülepedett ki a felületre, ugyanakkor körülötte kb. 100-150 mikronos sokkal vékonyabb réteg is megfigyelhető. A keresztmetszet alapján a folt legnagyobb magassága 1,5 mikron, az átlagos pedig 0,3 mikron körüli.



1. ábra. (a)-(c) - az okban kiülepedett inhalációs gyógyszer jellegzetes „foltjai” azonos nagyítással. (d) – az egyes kaszkádok tányérjainak optikai mikroszkópos adatokból meghatározott borítottsága.



2. ábra. Az jába kiülepedett inhalációs gyógyszer „foltjának” háromdimenziós profilelemzővel készített képe, valamint a folt egy keresztmetszete.

Eddigi vizsgálataink azt mutatják, hogy az optikai mikroszkópiás elemzés, különösen háromdimenziós profilometriával kombinálva jól használható az impaktorok tányérjaiban kiülepedett anyagmennyiség meghatározása. Az eljárás nem érzékeny a kiülepedő anyag típusára, ugyanakkor gyors, relatíve egyszerű és jól automatizálható. A minta sűrűségének ismeretében akár a kiülepedett anyag tömegének pontos meghatározására is alkalmas.

### Köszönetnyilvánítás

A munkát a KTIA\_AIK\_12-1-2012-0019 sz. projekt keretében az Új Széchenyi Terv támogatta.