



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
SZERVETLEN ÉS ANALITIKAI KÉMIA TANSZÉK

PhD értekezés tézisei

**Új, teofillintartalmú molekulavegyületek előállítása,
kémiai analitikai jellemzése,
részletes termoanalitikai és szerkezeti vizsgálata**

Készítette:

Bán Margit

okleveles vegyészmérnök

Témavezető:

Dr. Madarász János

BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

Konzulens:

Dr. Bombicz Petra

MTA KK Szerkezeti Kémia Intézet, Röntgendiffrakciós Osztály

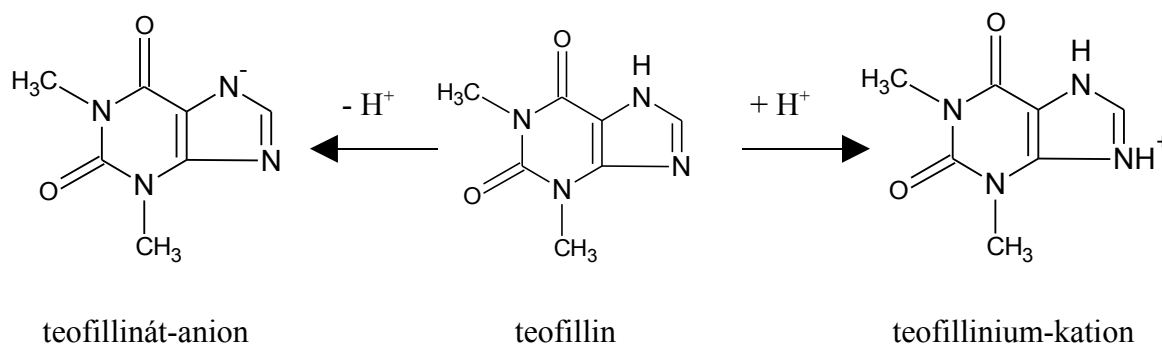
Budapest, 2007.

1. Bevezetés

A metil-xantinok közé tartozó teofillin elsősorban az asztmás betegek kezelésében fontos, ugyanakkor erős vizelethajtó hatása miatt is használják. Tabletta formájában orálisan, valamint oldatban injekcióként, intravénásan egyaránt alkalmazzák a gyógyászatban.

Felhasználását sokáig akadályozta rossz vízoldhatósága, amin oldékonyságnövelő adalékok alkalmazásával igyekeznek javítani. Ilyen adalék például az etilén-diamin, mellyel a teofillin az ún. aminofillint, egy teofillin : etilén-diamin : víz = 2 : 1 : 1 molarányú vízoldható addíciós vegyületet képezi. Ezen gyógyszerforma hátránya, hogy sok, elsősorban kaukázusi nőben heveny allergiás reakciókat vált ki az etilén-diamin jelenléte miatt, melynek élettani hatásával, a teofillin terápiát befolyásoló szerepével napjainkban egyre több tanulmány foglalkozik. Nagy jelentőséggel bírnak az újabb és újabb teofillintartalmú molekulavegyületek előállítását célzó kutatások, melyektől további, a krónikus bronchitis kezelésében aktív gyógyszervegyületet remélnek. Az így kapott adduktumok vízoldhatóságai várhatóan a kiindulási vegyületek vízoldhatósági értékei közé esnek, azaz előállításukkal növelhető a teofillin oldhatósága, bár ennek értéke nem éri el a felhasznált molekulavegyület-képzőét.

A teofillin, mint amfoter vegyület mind bázikus, mind savas karakterű anyagokkal kölcsönhatásba tud lépni, és az adalékokkal megnövelt oldhatóságú teofillin oldatokból molekulavegyületek kristályosíthatók ki. Az így nyert adduktumok igen változatosak lehetnek, s bennük a teofillin mind semleges, mind ionos formában képes megjelenni.



2. Célkitűzések

Munkám során fő feladatomban teofillintartalmú molekulavegyületek előállítását, illetve ezek analitikai, termikus és szerkezeti vizsgálatát tűztem ki, különös tekintettel a bennük lévő teofillin amfoter jellemzőinek, protonáltsági fokának meghatározására. Emellett a kiindulási anyagok és a modellvegyület, az aminofillin alapos, az irodalomban még nem publikált tulajdonságainak meghatározásával is részletesen foglalkoztam. Kutatásaim során a rendelkezésemre álló korszerű analitikai módszerek széles skáláját felhasználtam, összefüggéseket kerestem az adott szerkezetek és a hozzájuk tartozó analitikai jellemzők között.

Alapvető célom az volt, hogy olyan, az oldhatóságot növelő adalékokat találjak, melyek segítségével szilárd fázisú molekulavegyületek, kokristályok készíthetők. Az adalékok kiválasztásánál nem voltam tekintettel azok élettani hatására.

Kutatásaim során a vizes fázisban létrejövő asszociátumok stabilizálódását segítő kötőerők szilárd formában való megismerésére, a kristályos formában jelentkező másodrendű kötőerők minőségének analitikai információkban való megjelenésére és a szilárd fázisú preparátumok elrendeződésére összpontosítottam. Az asszociátumokban fellépő kötőerők erősségét termikus stabilitásukon és termikus viselkedésükön keresztül is vizsgáltam.

Saját preparátumaim tanulmányozásán túl további célként tűztem ki az irodalomban már publikált zárványvegyületek reprodukálását, azok analitikai és szerkezeti jellemzőinek korrelációs vizsgálatát, kiegészítve ezzel is a saját méréseimből kialakuló FTIR adatbázist.

Fontosnak tartottam, hogy az aminofillin, mint gyógyszerhatóanyag, szilárd fázisának jobb megismerése céljából elsősorban az etilén-diaminnal analóg, egyéb α,ω -diaminok felhasználásával állítsak elő egykristályt is adó molekulavegyületeket, ugyanis az irodalom szerint aminofillinből eddig még nem sikerült egykristályt előállítani, s így annak kristályszerkezetét leírni. Az új molekulavegyületek részletes analitikai vizsgálatával és szerkezetük meghatározásával, illetve az így kapott eredmények és egy kereskedelmi forgalomban kapható aminofillin vizsgálati eredményeinek összevetésével szerkezeti hasonlóságot kívántam találni a gyógyszertermék és saját előállítású vegyületem között.

3. A molekulavegyületek előállításának kísérleti módszerei és az elvégzett analitikai vizsgálatok menete

Az előállítási kísérletek során általában a kiindulási vegyületeket, azaz a vízmentes teofillint és a 29 általam választott molekulavegyület-képző közül egyet-egyed, 1:1 mólarányban, 1-1 millimólnyi anyagmennyiségben feloldottam, majd kikristályosítottam. Irodalmi adatokból kiindulva oldószerként legtöbbször ioncserélt vizet használtam, illetve a karbamid és származékai esetén etanolos közeget ajánlott az irodalom, így ott azt is kipróbáltam. Néhány esetben a kiindulási anyagok 1:1 mólaránytól eltérő összemérését is elvégeztem.

A kristályosítások során nyert minták vizsgálatát minden esetben röntgen por diffrakciós és FTIR spektroszkópiás módszerrel kezdtem. Ezek segítségével rendszerint nagy bizonyossággal meg tudtam állapítani, hogy egyszerű keverékről vagy új molekulavegyületről van-e szó. Az FTIR spektrumon megjelenő sávok eltolódásából, intenzitásából, meglétéből következtetéseket vontam le a szerkezetre vonatkozóan.

Azokban az esetekben, amikor a fent említett mérések eredményei alapján megbizonyosodtam róla, hogy molekulavegyület képződött, vagy nem volt kizárható a keverék képződése, akkor termoanalitikai (TG/DTA) és elemanalitikai (Dr. Medzihradszky Kálmánné – ELTE) mérésekkel igazoltam a feltételezéseimet, illetve kiszámoltam a molekula sztöchiometriai összetételét, s meghatároztam termikus stabilitását is.

A molekulavegyületek termikus bomlási mechanizmusát fejlődő-gáz analitikai (TG/DTA-MS és TG-FTIR) módszerekkel végzett vizsgálatok eredményeire támaszkodva derítettem fel.

Az általam alkalmazott analitikai módszerekkel elvégzett termikus és szerkezeti vizsgálatok elvégzése után következtetéseket vontam le az egyes molekulavegyületek szerkezetére vonatkozóan. A kapott eredmények megerősítésére a megfelelő méretű egykristályokat adó minták szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós analízissel (Dr. Bombicz Petra – MTA KK) is meghatároztuk. A szerkezetek birtokában az analitikai eredmények korábbi értelmezését is ellenőriztem, pontosítottam.

Néhány esetben a kivált kristályokról optikai, illetve elektronmikroszkópos felvétel is készült, illetve ahol szükség volt rá, ott kimértük a minta NMR spektrumát is (Dr. Simon András – BME VBK SZAK).

Az analitikai vizsgálatok során alkalmazott módszerek és berendezések:

Röntgendiffrakció (XRD)

Jena-Zeiss HZG4 Freiburger Präzisions Mechanik, illetve
PANalytical X'Pert Pro MPD

Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia (FTIR)

Bio-Rad Excalibur Series FTS 300 spektrofotométer

Szimultán termogravimetria és differenciál termoanalízis (TG/DTA)

TA Instruments SDT 2960 Simultaneous DTA-TGA

Elemanalízis (CHN)

Heraeus CHN-O-RAPID, C -, N -, H –elemzés (ELTE TTK, Dr. Medzihradszky Kálmánné)

Fejlődő-gáz analitikai módszerek

TG/DTA-MS (Termomérleghez csatolt tömegspektrométer)

TA Instruments SDT 2960 Simultaneous DTA-TGA termomérleg és
Balzers Instruments Thermostar GSD 300 T3 tömegspektrométer

TG-FTIR (Termomérleghez csatolt gázcellás FTIR spektrofotométer):

TGA 2050 Thermogravimetric Analyzer termomérleg és
Bio-Rad Excalibur Series FTS 300 spektrofotométer

Egykristály röntgendiffrakció (Single Crystal XRD)

Enraf-Nonius CAD4 egykristály röntgendiffraktométer, illetve
Rigaku RAXis Rapid Image Plate röntgendiffraktométer
(MTA KK, Röntgendiffrakciós Osztály, Dr. Bombicz Petra)

Mágneses magrezonancia spektroszkópia (NMR)

Bruker Avance DRX-500 spektrométer
(BME VBK, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, Dr. Simon András)

Pasztázó elektronmikroszkóp (SEM)

JEOL JSM-5500 LV Scanning Electron Microscope
(BME VBK, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, Dervarics Máté)

Optikai mikroszkóp (OM)

LEICA MZ6 optikai mikroszkóp és JVC GCX3 digitális fényképezőgép

4. Új tudományos eredmények

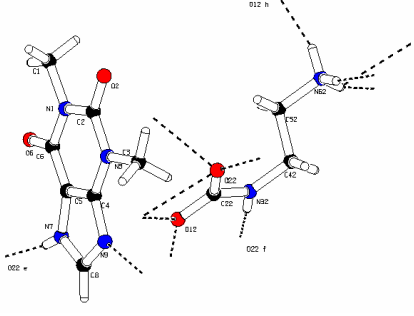
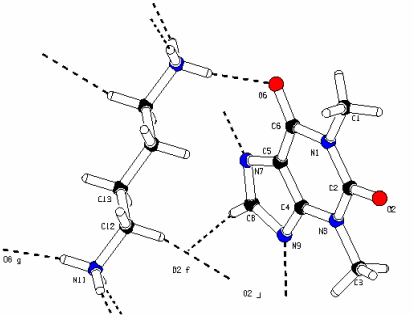
Szilárd aminofillin preparátum előállítási kísérletei során nyert új tudományos információk

- 4.1. Fejlődő-gáz analitikai módszerekkel (TG/DTA-MS, TG-FTIR) felderítettem az etilén-diamin és a vízmolekula teofillinhez való kötődésének erősségét szilárd aminofillinben. A gőzök távozásának dinamikája alapján megállapítottam, hogy ugyan közel egyszerre indul el a víz és az etilén-diamin kilépése a molekulavegyületből a melegítés hatására, összességét tekintve mégis a víz előbb távozik el az aminofillinből, azaz az etilén-diamin kötődése az erősebb [1].
- 4.2. Felismertem és több analitikai módszerrel (XRD, FTIR, NMR, TG/DTA-MS és TG-FTIR) is egyértelműen azonosítottam az etilén-diaminban egy korábban még nem publikált, a gyártási és tárolási folyamatok során esetlegesen megjelenő kristálykiválást: a *transz*-1,4,5,8-tetraazadecalint. Ennek a potenciális szennyezésnek a felismerése, tulajdonságainak és szerkezetének felderítése a karbamátosodás problémája mellett egy másik szempontból is megerősíti az etilén-diamin széndioxidtól mentes tárolásának szükségességét [2].
- 4.3. Fejlődő-gáz analitikai módszerekkel (TG/DTA-MS és TG-FTIR) végzett kísérletek eredményeire támaszkodva leírtam az α,ω -diaminok ($[\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2]$, ahol $n = 2, 3, 4$ és 6) ikerionos karbamátjainak ($^+\text{NH}_3(\text{CH}_2)_n\text{NHCOO}^-$) termikus stabilitását, termikus bomlási mechanizmusát. Megállapítottam, hogy a diaminok CO_2 megkötési folyamatainak megfordíthatósága a szénlánc hosszától csaknem függetlenül, 140°C körül egy lépcsőben megy végbe [1].

Új, teofillintartalmú molekulavegyületek előállítása, analitikai, szerkezeti és termoanalitikai jellemzése

- 4.4. Előállítottam hét új, az irodalomban még nem publikált teofillintartalmú molekulavegyületet (1. ábra), melyek a teofillint különböző protonáltsági fokú (semleges, kationos és anionos) formában tartalmazzák.
- A különböző analitikai módszerekkel (XRD, FTIR, TG/DTA, elemanalízis) végzett vizsgálataim eredményei alapján következtetéseket tettem a kapott kokristályok szerkezeteire (1. ábra). Öt esetben, ahol megfelelő méretű egykristályokat is sikerült előállítanom, egykristály röntgendiffrakciós analízissel is megerősítettük a következtetéseimet [3-7].

A munkám során kapott mérési eredményeimet felhasználtam az aminofilin molekulavegyület szerkezetének az eddigieknél pontosabb leírására, meghatározására is.

Egykristály röntgendiffrakciós mérésekkel megerősített kristályszerkezetek	
<p>teofilin-etilén-diamin-karbamát [3] $C_7H_8N_4O_2 \cdot [NH_3^+ - CH_2 - CH_2 - NH - COO^-]$</p> 	<p>1,4-diammónium-bután-bisz(teofilinát) [4] $[NH_3^+ - (CH_2)_4 - NH_3^+] \cdot [C_7H_7N_4O_2]_2$</p> 
<p>teofilin-benzoésav [5] $C_7H_8N_4O_2 \cdot C_6H_5COOH$</p>	

4.5. Elvégeztem az általam újonnan előállított rácsvegyületek, illetve két további, irodalomban korábban már publikált, általam újraelőállított molekulavegyület (a teofillin-karbamid $\{C_7H_8N_4O_2 \cdot O=C(NH_2)_2\}$ és a teofillin-adenin $\{C_7H_8N_4O_2 \cdot C_5H_5N_5\}$) analitikai és szerkezeti jellemzőinek a korrelációs vizsgálatát.

Fejlődő-gáz analitikai módszerek (TG/DTA-MS és TG/FTIR) felhasználásával feltérképeztem a molekulavegyületek termikus bomlási folyamatait, továbbá meghatároztam az analitikai jellemzőik és a szerkezetük közötti összefüggéseket [3-7].

Rámutattam, hogy a molekulavegyületekben előforduló semleges teofillin molekulák infravörös karbonil rezgései az alapvegyület teofillin monohidrát karbonil rezgéseivel megegyező hullámszámoknál jelentkeznek, míg teofillinát anionok esetén a kisebb hullámszámok irányába, illetve teofillinium kationok esetén a nagyobb hullámszámok irányába tolódnak el (1. táblázat).

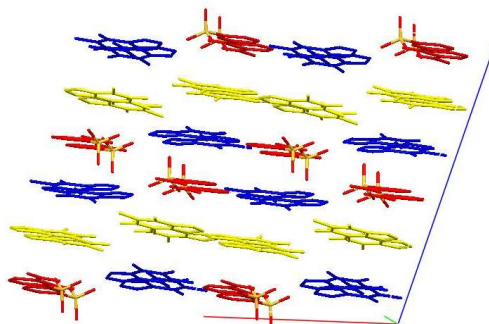
1. táblázat

A teofillin az egyes rácsvegyületekben való karbonil vegyértékrezgéseit összehasonlító FTIR táblázat (A táblázatban különböző színekkel jelöltem a különböző protonáltsági fokú teofillineket tartalmazó vegyületeket. Kék: semleges teofillin molekula, zöld: teofillinát anion, piros: teofillinium kation.)

IR abszorpció	$\nu_{C=O}$ (cm ⁻¹)	$\nu_{C=O}$ (cm ⁻¹)
Teofillin anhidrát $C_7H_8N_4O_2$	1717	1668
Teofillin etiléndiamin karbamát ($C_7H_8N_4O_2 \cdot [NH_3^+ - CH_2 - CH_2 - NH - COO^-]$)	1702	1651
1,4-Diammóniumbután bisz(teofillinát) ($[NH_3^+ - (CH_2)_4 - NH_3^+] \cdot [C_7H_7N_4O_2^-]_2$)	1686	1631
Teofillin-benzoésav ($C_7H_8N_4O_2 \cdot C_6H_5COOH$)	1719	1671
Teofillin-ftálsav ($C_7H_8N_4O_2 \cdot C_6H_5(COOH)_2$)	1710	1648
Teofillin-teofillinium-3-karboxi-benzolszulfonát ($C_7H_8N_4O_2 \cdot [C_7H_8N_4O_2^+] \cdot [HOOC - C_6H_4 - SO_3^-]$)	1728 1712	1681 1653
Teofillin adeninnel képzett molekulavegyülete ($C_7H_8N_4O_2 \cdot C_5H_5N_5$)	1703	1648
Teofillin citozinnal képzett molekulavegyülete ($C_7H_7N_4O_2 \cdot C_4H_6N_3O^+$)	1687	1647
Teofillin benzotriazollal alkotott 1:1 molekulavegyülete ($C_7H_8N_4O_2 \cdot C_6H_5N_3$)	1702	1658
Teofillin karbamiddal alkotott 1:1 molarányú adduktuma ($C_7H_8N_4O_2 \cdot O=C(NH_2)_2$)	1693	1649

4.6. Előállítottam és leírtam egy az irodalomban eddig még nem publikált kristályszerkezetet, a teofillin-teofillinium-3-karboxi-benzolszulfonát kokristályt ($C_7H_8N_4O_2 \cdot [C_7H_8N_4O_2^+] \cdot [HOOC - C_6H_4 - SO_3^-]$). Elsősorban az elemanalízis és a FTIR spektroszkópiai mérési eredményekre támaszkodva megállapítottam, hogy a deprotonálódott

3-karboxi-benzolszulfonát ionhoz képest kétszeres moláris mennyiségű teofillin egyszerre két különböző formában, semleges molekulaként és a már önmagában is ritka teofillinium kation formájában fordul elő a rácsban (1. ábra). Az egykristály röntgendiffrakciós mérés eredményei alapján megállapítottuk, hogy a kristályban a semleges teofillin molekulák alkotta rétegek váltakoznak a teofillinium kation és a 3-karboxi-benzolszulfonát alkotta ionos részekkel (2. ábra) [7].



2. ábra A teofillin-teofillinium-3-karboxi-benzolszulfonát kristály szerkezete, a semleges és az ionos molekularétegek sorolódását mutatva a kristályrácsban.

(piros: 3-karboxi-benzolszulfonát anion, kék: teofillinium kation, sárga: semleges teofillin molekula)

4.7. Az újonnan előállított teofillintartalmú molekulavegyületeken végzett analitikai és szerkezeti kutatásaim eredményei alapján arra a következtetésre jutottam, hogy a teofillin ionos rácsvegyületeinek kialakításához szükséges, de nem elegendő feltétel az alkalmazott molekulavegyület-képzők minél erőteljesebb savas, ill. bázikus karaktere, amely a semleges amfoter teofillin molekula protonálódását vagy deprotonálódását segíti elő.

Megállapítottam, hogy az új molekulavegyületek kialakulásának esélyét jelentősen befolyásolja a lehetséges hidrogénhidak szerkezetek realizálódása. Minél több hidrogénhid kialakítására van lehetőség a teofillin és a molekulavegyület-képző között, annál nagyobb valószínűséggel kristályosodik ki a kiindulási anyagok rácsvegyülete.

Rámutattam, hogy – az irodalomban ritkán publikált – teofillinium kationok kialakulásában a legnagyobb szerepet szintén a lehetséges hidrogénhidak minősége és mennyisége játssza.

5. Eredmények hasznosítása

A doktori dolgozatomban összefoglalt vizsgálatok nagyjából alapkutatás jellegűek, azonban a kapott eredményeket jól hasznosíthatónak vélem a gyakorlati gyógyszerkutatásban: további teofillintartalmú molekulavegyületek előállításánál, azok szerkezetének valamint termikus viselkedésének megismerésében.

A ma elsősorban asztma elleni gyógyszerként a világ számos országában gyártott és forgalmazott aminofillin minták termikus stabilitását tanulmányoztam a bomlás során keletkező gázfázisú termékek vizsgálatával. A kísérletek során kapott eredmények további információt jelenthetnek a hatóanyag stabilitásának minősítésében, az extrém körülmények esetén történő szállítás, tárolás következményeire vonatkozóan.

A gyártási/tárolási folyamatok során esetenként megjelenő, egyértelműen szennyezésnek minősíthető *transz*-1,4,5,8-tetraazadekalin kristály keletkezésének felismerése, tulajdonságainak és szerkezetének felderítése a karbamátosodás problémája mellett még egy szempontból megerősíti a szükségességét, hogy az etilén-diaminnak széndioxidtól mentes tárolási körülményeket kell biztosítani.

Az α,ω -diaminok karbamátjainak termikus és egyéb analitikai vizsgálata a jövőben előállított molekulavegyületeknél könnyebbé teszi azok felismerését és azonosítását, illetve a levegő széndioxidjának hatására könnyen képződő karbamátok egyéb vegyületeikben való termikus bomlási folyamatairól ad előzetes információkat.

Az általam újonnan előállított teofillintartalmú molekulavegyületek kristályszerkezetének, bennük a teofillin protonáltsági fokának és az intermolekuláris kötésrendszereinek feltérképezése, illetve termikus bomlási mechanizmusainak megismerése elősegíti az aminofillin, mint gyógyszermolekula alaposabb és teljesebb megismerését. Az eredmények az allergiás panaszokat okozó etilén-diamin kiváltására szolgáló egyéb teofillintartalmú gyógyszerkészítmények kifejlesztéséhez is további ötletekkel szolgálnak.

Sikerült előállítani egy eddig az irodalomban még nem publikált, rendkívüli kristályszerkezetű molekulavegyületet (a teofillin-teofillinium-3-karboxi-benzolszulfonátot) is, melyben az ionos és a semleges töltésű kristálysíkok váltják egymást, periódikusan ismétlődő molekuláris vezető és szigetelő réteget alkotva. A kristályszerkezet különlegességéből adódóan újszerű, speciális felhasználási lehetőségekkel rendelkezhet például a gyógyszerkutatásban, félvezetőiparban, vagy akár a nanotechnológiában. Konkrét gyakorlati alkalmazásokra természetesen csak a további fizikai-kémiai tulajdonságainak – pl. elektrokémiai és mágneses tulajdonságok – felderítése után nyílik majd lehetőség.

6. Értekezés témájában készített közlemények

- [1] M. Bán, J. Madarász, G. Pokol, S. Gál,
Evolved gas analysis of aminophylline and related compounds containing theophylline
Solid State Ionics, **172** (2004) 587-589.
Impakt Faktor: 1.862 Független hivatkozások száma: 1
- [2] M. Bán, J. Madarász, P. Bombicz, G. Pokol, S. Gál,
Trans-1,4,5,8-tetraazodecalin crystals occurring in ethylenediamine
Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, **78** (2004) 545-555.
Impakt Faktor: 1.478 Független hivatkozások száma: 2
- [3] J. Madarász, P. Bombicz, K. Járimi, M. Bán, G. Pokol, S. Gál,
Thermal, FTIR and XRD study on some 1:1 molecular compounds of theophylline
Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, **69** (2002) 281-290.
Impakt Faktor: 0.598 Független hivatkozások száma: 11
- [4] M. Bán, J. Madarász, P. Bombicz, G. Pokol, S. Gál,
Thermal and structural study on the lattice compound 1,4-diammoniumbutane
bis(theophyllinate)
Thermochimica Acta, **420** (2004) 105-109.
Impakt Faktor: 1.161 Független hivatkozások száma: 2
- [5] M. Bán, J. Madarász, G. Pokol, S. Gál
Combined analytical characterization and evolved gas analysis of new inclusion compounds
containing theophylline
Journal of Analytical and Applied Pyrolysis (benyújtva) Hivatkozási szám: 8902
- [6] M. Bán, P. Bombicz, J. Madarász
Thermal stability and structure of a new co-crystal of theophylline formed with phthalic
acid.
Evolved gas analytical (TG/DTA and TG-FTIR) studies.
Journal of Thermal Analysis and Calorimetry (benyújtva)
- [7] M. Bán, P. Bombicz, J. Madarász
Molecular condensator: neutral and ionic alternating molecular layers of theophylline and its
organic salt.
Chemical Communications (előkészületben)

7. Értekezés témájában tartott előadások, poszter bemutatók

Előadások:

Bán M., Madarász J., Bombicz P., Dorogi R., Pokol Gy., Gál S.

Etilén-diaminból spontán kiváló ismeretlen ikerkristályok azonosítása termikus és szerkezetanalitikai módszerekkel

Analitikai Vegyészkonferencia 2004, Magyar Kémikusok Egyesülete, Balatonföldvár, 2004. június 30.- július 2.

Bán M., Madarász J., Bombicz P., Pokol Gy., Gál S.

Teofillintartalmú molekulavegyületek szerkezeti és termoanalitikai vizsgálata

Analitikai Napok, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 2003. január 29-30.

Bán M., Madarász J., Bombicz P., Pokol Gy., Gál S.

Teofillintartalmú molekulavegyületek szerkezeti és termoanalitikai vizsgálata

VIII. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 2002. november 15-17.

Bán M., Bombicz P., Madarász J., Pokol Gy., Gál S.

Teofillin diaminokkal és azok származékaival alkotott rácskomplexeinek szerkezeti és termoanalitikai vizsgálata

XXV. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2002. október 28-30.

Poszterek:

M. Bán, J. Madarász, P. Bombicz, G. Pokol, S. Gál

Structural and evolved gas analytical (TG/DTA-MS and TG-FTIR) study of a new inclusion compound, theophylline – phthalic acid

Calorimetry and Thermal Analysis Conference (CALCAT '06)

2006. július 9-12., Santiago de Compostela, Spanyolország

M. Bán, J. Madarász, G. Pokol, S. Gál

Analytical characterization and evolved gas analysis of new inclusion compounds containing theophylline

17th International Symposium on Analytical and Applied Pyrolysis (Pyrolysis 2006)

2006. május 21-26., Budapest, Magyarország

M. Bán, J. Madarász, P. Bombicz, G. Pokol, S. Gál

Thermal and structural elucidation of crystals occurring in ethylenediamine. Evolved gas analyses on trans-1,4,5,8-tetraazodecalin.

The 13th International Congress on Thermal Analyses and Calorimetry (ICTAC 13),

2004 szeptember 12-19., Chia Laguna, Szardínia, Olaszország

M. Bán, J. Madarász, P. Bombicz, G. Pokol, S. Gál

Thermal and structural elucidation of crystals occurring in ethylenediamine. Evolved gas analyses on trans-1,4,5,8-tetraazodecalin.

3rd International Conference on Global Research and Education in Intelligent Systems

(Inter-Academia 2004), 2004 szeptember 6-9., Budapest, Magyarország

M. Bán, J. Madarász, P. Bombicz, G. Pokol, S. Gál

Thermal and structural study on lattice compounds of theophylline with ethylenediamine analogues
2nd International Conference on Global Research and Education, Inter-Academia 2003,
2003 szeptember 8-12., Varsó, Lengyelország

M. Bán, J. Madarász, P. Bombicz, G. Pokol, S. Gál

Thermal and structural study on lattice compounds of theophylline with ethylenediamine analogues
• 6th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis, MEDICTA 2003,
2003 július 27-30., Porto, Portugália

8. Egyéb közlemények

Cikkek:

- [8] Ana Brăileanu, Susana Mihaiu, Margit Bán, J. Madarász and G. Pokol
Thermoanalytical investigation of tin and cerium salt mixtures
Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, **80** (2005) 613-618.

Impakt Faktor: 1.478 Független hivatkozások száma: 0

- [9] S. Mihaiu, A. Brăileanu, M. Bán, J. Madarász, G. Pokol
Sn-Ce-O advanced materials obtained by thermal decomposition of some precursors.
Journal of Optoelectronics and Advanced Materials, **8** (2006) 572-575

Impakt Faktor: 1.138 Független hivatkozások száma: 0

Előadások, poszter bemutatók:

M. Bán, J. Madarász, G. Pokol, S. Gál

Thermal degradation and analytical characterization of nystatin
9th European Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry (ESTAC 9)
2006. augusztus 27-31., Krakko, Lengyelország

A. Brăileanu, S. Mihaiu, M. Bán, J. Madarász, G. Pokol

Phase evolution in Sn-Ce-O materials obtained by the thermal decomposition of some precursors
The 13th International Congress on Thermal Analyses and Calorimetry (ICTAC 13),
2004 szeptember 12-19., Chia Laguna, Szardínia, Olaszország

A. Brăileanu, S. Mihaiu, M. Bán, J. Madarász, G. Pokol

Phase evolution in Sn-Ce-O materials obtained by the thermal decomposition of some precursors
3rd International Conference on Global Research and Education in Intelligent Systems
(Inter-Academia 2004), 2004 szeptember 6-9., Budapest, Magyarország