



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

Gyógyszervegyületek szilárdfázisú analízise:

Polimorfia vizsgálati módszerek a gyógyszeriparban

Tézisfüzet

Szerző: Németh Zoltán
Témavezető: Dr. Demeter Ádám, PhD
Konzulens: Dr. Pokol György, a kémiai tudomány doktora

Richter Gedeon Nyrt., Hatóanyag morfológiai osztály



2009

1. Bevezetés

Az elmúlt két évtized során a polimorfia gyógyszeripari jelentősége roppant mértékben megnőtt. Mind az originális, mind a generikus gyártók számára nyilvánvalóvá vált, mekkora gazdasági lehetőséget jelent ismert hatóanyagok új polimorf módosulatainak felfedezése és, mint új szellemi tulajdon, iparjogi védelem alá helyezése. Az originális gyártó kémiai alapszabadalma oltalmi idejét hosszabbíthatja meg, ha a vegyület polimorf módosulataira oltalmat kap egy későbbi szabadalmi bejelentésben. A generikus gyártók nagy lehetősége ugyanakkor, hogy az originátor szabadalmának lejáratí ideje előtt piacra lépjenek egy új, saját fejlesztésű polimorf módosulattal. A szabadalom bejelentőinek nem érdeke, hogy világos és jól értelmezhető módon nyilvánosságra kerüljön egy hatóanyag szilárd formáinak különbözősége s azok előállításának pontos körülményei, különös tekintettel azon kritikus paraméterekre, amelyek gyakran a művészet és a tudomány határára helyezik a szelektív kristályosítási eljárásokat. Ennek következtében a generikumvá válni készülő hatóanyagok polimorfijának iparjogi háttere többnyire igazi útvesztő.

Mindeközben a gyógyszerhatóságok igyekeznek olyan követelményeket támasztani a piaci termékekkel szemben, melyek minden körülmények között garantálják azok minőségét. A gyártónak így igazolnia kell, hogy a hatóanyag nem szenved polimorf átalakulást a készítményformálás során, továbbá, hogy az a készítményben is stabil marad a lejáratí idő végéig – nem csak kémiai, hanem fizikai értelemben is. Ez még akkor is jelentős terhet ró a minőségbiztosításra, ha elvileg csak olyan hatóanyagok érintettek, amelyekről tudott, hogy hatékonyságukat a polimorfia befolyásolja – illetve ennek ellenkezője nem bizonyítható.

Ilyen körülmények között érthető, miért fektetnek a gyógyszergyárak egyre többet a hatóanyagok polimorfijának kutatásába, miért indokolt a nagyhatékonyságú kristályosítás („polimorfiaszűrés”) az új szilárd formák tucatjának előállítására, miért fejlesztenek új analitikai eszközöket és mérési módszereket a műszergyártók a polimorf módosulatok jellemzésére, s az is, miért válik egyre népszerűbb diszciplínává a hatóanyagok kristályosításának, minőségi és mennyiségi analízisének témaköre, amit a szabadalmi bejelentések és tudományos publikációk számának rohamos növekedése jól szemléltet.

2. A kutatómunka és az értekezés célkitűzései

Kutatómunkám során feladatom az volt, hogy különféle gyógyszerhatóanyagok új szilárd formáit fedezzem fel, azokat a különféle alkalmas analitikai módszerekkel jellemezzem, és egyértelműen megkülönböztessem, továbbá feltárjam relatív fizikai stabilitási viszonyaikat, valamint több esetben az is, hogy analitikai módszert dolgozzak ki egyes formák mennyiségi meghatározására binér polimorf keverékekben. Mivel ez többnyire jelenleg is fejlesztés alatt álló originális és generikus termékek hatóanyagait érintette, jelen értekezés a Richter Gedeon Nyrt. iparjogi érdekei miatt kénytelen ismert vegyületekkel végzett kísérletek eredményeire szorítkozni.

A szerves molekulák polimorfijának vizsgálata összetett és sokrétű, interdiszciplináris szakterület. A felmerülő problémák nem minden esetben oldhatók meg egyetlen analitikai módszer alkalmazásával, hanem a feladathoz bizonyos komplex analitikai szemléletmód elsajátítása is szükséges. Ennek megfelelően a disszertáció alapvető célja, hogy feltárja az alkalmazott analitikai módszerek lehetőségeit és korlátait a választott modellvegyületekkel kapcsolatban felmerült szilárdfázisú analitikai problémák megoldásán keresztül. Az értekezés ugyanakkor útmutatást is szeretne adni hasonló vizsgálatok végzéséhez, amely témakörben jelenleg átfogó és részletes magyar nyelvű irodalom nem áll rendelkezésre.

A kutatómunka célkitűzései közé tartozott a vizsgált anyagokhoz, polimorf rendszerekhez kapcsolódó szilárdfázisú analitikai problémák megoldása; az eredmények ismertetése mögött a fő cél azonban az ipari fejlesztések során alkalmazható vizsgálati technikák kidolgozása volt. Törekedtem arra, hogy a gyógyszeripari gyakorlatban iparjogi kérdések formájában felmerülő, a polimorf módosulatok megkülönböztetésére és a keverékek összetételének meghatározására irányuló, gyakran nem egyértelmű analitikai kihívásoknak is szakmailag megalapozott módon tudjak megfelelni. Az analízis határainak bővítése ugyanis komoly gazdasági következményekkel jár a gyártó számára.

Az értekezés tárgyalja a polimorfia vizsgálatok három legfontosabb vonatkozását, amelyet a fejezetek tagolódása is követ. Az első fő fejezet célja adott vegyület különböző szilárd fázisainak analitikai *jellemzése* a gyógyszeripari gyakorlatban. A tárgyalt néhány – nem triviális – probléma kapcsán arra kívántam választ kapni, hogy a hagyományos analitikai módszerekhez viszonyítva milyen előnyök nyerhetők a rendszer komplex analitikai vizsgálata révén. A famotidin esetében az analitikai szempontokon túlmenően, célom volt a termodinamikai viszonyok és a kinetikai viselkedés elemzése is. A második fő fejezetben tárgyalt munka célkitűzése a polimorf *stabilitási viszonyok* kérdéseinek tisztázása volt, különös tekintettel ezen viszonyok hagyományos termikus analízissel és modulált DSC módszerrel, illetve fűthető

tárgyasztalú infravörös és Raman spektroszkópiával, valamint röntgen-pordiffrakcióval történő feltárásának lehetőségére. A prednizolon és a losartan-K polimorf rendszerének vizsgálata során a fő cél e módszerek alkalmazási lehetőségeinek és korlátainak elemzése, továbbá a mechanikai aktiválás és a bicalutamid polimorf átalakulásai közötti összefüggés magyarázata volt. A *mennyiségi polimorfia analízis* tárgyaló harmadik rész a polimorf keverékek összetételének meghatározására alkalmas analitikai módszerek kidolgozását célozta. A röntgen-pordiffrakcióval és Raman spektroszkópiával történő mennyiségi meghatározás lehetőségét, valamint az egy- és többváltozós adatelemzési módszerek teljesítőképességét mindkét módszer esetében a famotidin polimorf rendszerén vizsgáltam. A kihívásnak, amelyet kis mennyiségű stabil módosulat metastabil forma melletti meghatározása jelent – pl. a clopidogrel-biszulfát esetében, ahol az egyváltozós módszerek nem használhatók – a kemometria alkalmazásával igyekeztem megfelelni. Az alulmintázás problémáját, amely a Raman spektroszkópia szilárdfázisú mennyiségi analitikai alkalmazásának közismerten legnagyobb nehézsége, saját mérési módszerrel igyekeztem megoldani.

3. Vizsgálati módszerek

Röntgen-pordiffrakció

PANalytical X'Pert Pro MPD

Transzmissziós vizsgálatokhoz: fókuszáló Göbel tükör

Fűthető tárgyasztalos vizsgálatokhoz:

HTK-2000 kamra, TCU-2000/20 hőmérsékletszabályozóval

TTK-450 kamra, TCU-100 hőmérsékletszabályozóval

Infravörös spektroszkópia

Thermo Nicolet 6700 FT-IR spektrométer

Thermo Nicolet Continuum FT-IR mikroszkóp

Fűthető tárgyasztalos vizsgálatokhoz:

Linkam FTIR 600 fűthető tárgyasztal, Linkam TMS 94 hőmérsékletszabályozóval

Raman spektroszkópia

Thermo Nicolet 9650-NXR FT-Raman spektrométer és MicroStage™

Fűthető tárgyasztalos vizsgálatokhoz:

Linkam FTIR 600 fűthető tárgyasztal, Linkam TMS 94 hőmérsékletszabályozóval

Termogravimetrikus analízis

TA Instruments TGA Q5000 IR

Differenciális pásztázó kalorimetria

TA Instruments DSC Q10 és TA Instruments DSC Q1000, egyaránt RCS hűtőegységgel

Optikai mikroszkópia

Leitz Laborlux S polarizált fénymikroszkóp és Olympus Camedia C-3000ZOOM kamera

Fűthető tárgyasztalos vizsgálatokhoz:

Linkam FTIR 600 fűthető tárgyasztal, Linkam TMS 94 hőmérsékletszabályozóval

Többváltozós adatelemzés:

Thermo Nicolet TQ Analyst 7.2 szoftver

4. Tézisek

4.1. Különböző kristályosítási kísérletekből származó zaleplon minták analízise során vizsgáltam a komplex analitikai megközelítés gyakorlati jelentőségét a polimorfia vizsgálatokban. A tömbfázis elemzésében a röntgen-pordiffrakció érzékenységét (kis kimutatási határ a szennyező fázisokra) csak a mikroszkópos technikák haladták meg. A vegyület anhidrát, hidrat és egyéb szolvát formái a termoanalitikai és rezgési spektroszkópiai vizsgálatok eredményeinek összefüggése alapján könnyedén megkülönböztethetőek voltak egymástól. Keverék mintában optikai és infravörös mikroszkópos vizsgálatokkal a zaleplon két különböző fázisát egyértelműen azonosítottam.

4.2. Az aripiprazol két, egymással enantiotróp viszonyban álló módosulatának részletes analitikai jellemzése során megállapítottam, hogy az α forma 130 °C felett β formává alakul, az ellenkező irányú folyamat azonban kinetikailag gátolt. A β forma szobahőmérsékleten nem szenved polimorf átalakulást, amíg mechanikai hatás nem éri. Megállapítottam továbbá, hogy az átkristályosodás – szinte példátlan módon könnyedén – már enyhe nyomás hatására is bekövetkezik, s emiatt a β módosulat analitikai jellemzői csak különös elővigyázatossággal határozhatók meg. A probléma megoldására kidolgoztam egy mintaelőkészítést követő hőkezelési eljárást, amely mind a röntgen-pordiffrakciós, mind a rezgési spektroszkópiai módszerek esetében sikerrel alkalmazható volt.

4.3. A famotidin polimorf módosulatainak keverékét készítményben korábban nem azonosították. Különböző tabletták vizsgálata során megállapítottam, hogy mind a transzmissziós röntgen-pordiffrakció, mind a Raman spektroszkópia alkalmas a B módosulat mellett kis mennyiségű (~10 %) A módosulat kimutatására. Annak ellenére, hogy a tabletták tömegének a hatóanyag csupán 10 %-át képezi, a kimutatást Raman vizsgálattal néhány perc alatt sikerült megvalósítani. A röntgen-pordiffrakciós méréshez sokkal több időre (kb. 20 óra) van szükség, ez a módszer azonban közelítő becslésre is alkalmas a készítmény hatóanyagtartalmának polimorf összetételére vonatkozóan.

4.4. Korábbi feltételezéseket cáfolva röntgen-pordiffrakcióval, valamint infravörös és Raman spektroszkópiával kimutattam, hogy a famotidin metastabil B módosulata nem szenved polimorf átalakulást sem mikronizálás, sem nagy nyomás hatására. Ezen hatásokra azonban mechanikailag aktiválódik, ami magasabb hőmérsékleten a termodinamikailag stabil A módosulattá történő átalakulást eredményezi. Az intenzív porítás hatása az előzőekéhez hasonló,

de ez esetben a kristályos fázis részleges amorfizációja is bekövetkezik, extrém esetben a stabil A forma is megjelenhet benne. Amennyiben a B módosulat eleve tartalmaz bizonyos mennyiségű A módosulatot, a porítás ennek arányát jelentősen megnöveli. Megállapítottam, hogy a famotidin kifejezett hajlama a termikusan indukált kémiai bomlásra a mechanikai aktiválás mechanizmusának téves értelmezését okozhatja. Ennek következtében ugyanis a porítás során fellépő lokális felmelegedések kémiai bomláshoz is vezetnek, ami nemcsak az olvadáspont csökkenését okozza, hanem befolyásolja a magas hőmérsékletű polimorf átalakulást is. A megállapításokból következik az a fontos módszertani szempont, hogy a famotidin DSC-vel történő szilárdfázisú analitikai jellemzése során különös körültekintéssel kell eljárni, s az eredményt csak – legalább egy – független analitikai módszerrel megerősítve lehet megbízhatónak tekinteni ^{1, 2}.

4.5. Annak ellenére, hogy a prednizolon szeszkvihidrátyjának deszolvatációs folyamatát korábban többen vizsgálták, a szakirodalomban nem volt ismert, hogy a hidrát magas hőmérsékletű átalakulása az I-es módosulattá egy metastabil anhidrát, valamint amorf fázison keresztül történik. Mindezt fűthető tárgyasztalú infravörös és Raman spektroszkópiával, valamint fűthető tárgyasztalú röntgen-pordiffrakcióval mutattam ki. Rámutattam az így előállítható amorf fázis viszonylagos stabilitására is, amely korábban ugyancsak ismeretlen volt.

4.6. Termikus analízis segítségével egy eddig ismeretlen reverzibilis szilárdfázisú átalakulást figyeltem meg a losartan-K I-es módosulatának esetében. Hőmérséklet-modulált DSC alkalmazásával kimutattam, hogy ez a folyamat a vegyület magasabb hőmérsékletű enantiotróp átalakulásától jól megkülönböztethető. Ezzel sikerült igazolnom azt az elképzelést, hogy a modulált DSC módszer alkalmas a kinetikai értelemben reverzibilis és irreverzibilis szilárdfázisú átalakulások megkülönböztetésére. Fűthető tárgyasztalú röntgen-pordiffrakció, valamint infravörös és Raman spektroszkópia alkalmazásával bebizonyítottam, hogy ez a reverzibilis átalakulás nem okoz kimutatható szerkezeti változást az anyagban. A folyamat során mindössze a rácsparaméterek változásában figyelhető meg a folytonosság hiánya, ami a rezgési frekvenciák eltolódását is befolyásolja. Rámutattam a vizsgálati módszerek korlátaira a termikusan instabil anyagok magas hőmérsékletű vizsgálataira vonatkozóan, ami egyértelműen kitűnt a losartan-K I-es módosulatának II-es módosulattá való átalakulásában. Ilyen esetekben a fűthető tárgyasztalú FT-IR mikroszkópia bizonyult a legalkalmasabb módszernek.

4.7. A bicalutamid amorf formájának kristályosodása részletesen nem vizsgált folyamat. Kimutattam, hogy az amorf bicalutamid mechanikai aktiválásra rendkívül érzékeny. Megállapítottam, hogy az amorf forma csak abban az esetben kristályosodik fűtés hatására egyszerűen a II-es módosulatba, ha előzőleg mechanikai behatás nem érte. Amennyiben a felfűtést megelőzően a dermedt olvadékot elporítjuk vagy akár csak egy túvel megkarcoljuk, az I-es módosulat kristályosodása is bekövetkezik. Fűthető tárgyasztalú röntgen-pordiffrakciós vizsgálatokkal kimutattam, hogy 100 °C felett a kinetikailag kedvezményezett II-es és a termodinamikailag stabil I-es módosulat kristályosodása egyidejűleg zajlik. Megállapítottam, hogy a mechanikai behatás egyszerre valósítja meg a metastabil II-es módosulat részleges amorfizációját, valamint a stabil forma göcképzését az amorf fázisban. Ugyanakkor kimutattam azt is, hogy a II-es módosulat elegendően magas hőmérsékleten elegendően hosszú idő alatt aktiválás nélkül is az I-es módosulattá alakul. A szilárdfázisú átalakulás sebességére nézve a két fázis érintkezésének foka a meghatározó ³.

4.8. A famotidin polimorf összetételének mennyiségi meghatározására korábban csak DSC módszer állt rendelkezésre, amelyről azonban kimutattam, hogy a minta előéletétől függően torzított eredményt szolgáltat. Az A és B módosulat relatív arányának meghatározására röntgen-pordiffrakciós módszert dolgoztam ki. Kimutattam, hogy ahhoz, hogy az eljárás a minta másodlagos tulajdonságaitól (szemcseméret, kristályhabitus) független módon pontosan meg tudja határozni ismeretlen polimorf keverékek összetételét, porításra van szükség mind a kalibrációs keverékek, mind a vizsgálandó minta esetében. Megállapítottam, hogy a többváltozós adatelemzés nem nyújt lényegi előnyt az egyváltozós adatelemzéshez viszonyítva, amennyiben utóbbihoz a jellemző reflexiókat megfelelően választjuk meg. A módszer meghatározási határa 6 % körüli ⁴.

4.9. A famotidin polimorf összetételének meghatározására Raman spektroszkópiai módszert dolgoztam ki. Ez nemcsak gyorsabb a röntgen-pordiffrakciós eljárásnál, de mind kimutatási határ, mind pontosság, mind robusztusság tekintetében felülmúlja azt. Jóllehet a sokváltozós adatelemzés az A módosulat kimutatási határát a felére csökkentette, a validációs és porított mintákra meghatározott összetétel alapján ez a javulás csupán látszólagos. Az egy- és többváltozós módszer is képes a 3 %-ot meghaladó polimorf szennyezés mennyiségi meghatározására, vagyis ez esetben a kemometriai adatelemzés nem ad előnyt. Ez a mennyiségi analitikai módszer a minta szemcseméretének változása vonatkozásában is robusztusnak tekinthető, ami általában a szakirodalomban ismertetett hasonló eljárásokra nem érvényes ⁴.

4.10. A clopidogrel-biszulfát kevés II-es módosulatának a termodinamikailag kevésbé stabil I-es módosulat melletti meghatározására korábban csak röntgen-pordiffrakciós módszer volt ismert. Kimutattam, hogy a célra mind az infravörös, mind a Raman spektroszkópia alkalmas kemometriai adatelemzéssel, annak ellenére, hogy 15 %-nál kisebb koncentrációban a II-es módosulatnak az I-es mellett nincs egyértelműen elkülönülő jele a spektrumban. Különböző adatelemzési módszerek alkalmazásával megállapítottam, hogy amennyiben az adathalmaz minősége megfelelő (jó felbontású és jel/zaj viszonyú spektrum az analízis léptékén homogénnek tekinthető ismert összetételű kalibrációs keverékekről), a különböző algoritmusok (CLS, PCR és PLS) egyaránt jól működnek. A koncentráció változására legérzékenyebb spektrumtartományok kiválasztása ugyanakkor javítja a modellt. Megfelelő spektrumrészletek felhasználásával és adatelőkészítéssel mindkét módszerrel 1 % körüli kimutatási határ és 2-3 %-os meghatározási határ elérhető el⁵.

4.11. Mivel a Raman spektroszkópiai vizsgálatok léptékén homogénnek tekinthető polimorf keverék létrehozása a legkritikább esetben lehet sikeres, olyan mérési eljárást dolgoztam ki, amely tetszőleges polimorf rendszerre alkalmazható. Az eljárás eszköze egy saját fejlesztésű mintatartó egység, amely mintegy 12 minta egyidejű elhelyezésére ad lehetőséget. A hozzá tervezett segédeszközzel a minta betöltése gyors és egyszerű, a létrehozott mintafelület pedig sík és egyenletesen tömör. Az eszköz hatékonyan használja ki a mérőműszer és annak szoftvere által nyújtott lehetőségeket. Ennek révén az egyes minták vizsgálata, azon belül pedig tetszőleges számú átlagolandó mérés megvalósítása előre programozható. A gerjesztő lézersugárzás hőhatására nem kifejezetten érzékeny anyagok esetében az eljárás hatékonyabb lehet, mint a mintatartó forgatását alkalmazó alternatív eljárás⁵.

5. Az eredmények jelentősége és hasznosítása

A legtöbb, értekezésben ismertetett példa valós, a gyógyszeripari polimorfia kutatás gyakorlatában felmerült probléma, illetve annak megoldása. Ennek megfelelően az eredmények legnagyobb része már eleve hasznosult.

A mechanikai aktiválás korántsem ismeretlen jelenség a gyógyszerhatóanyagok körében, az aripiprazol két módosulatának és az amorf bicalutamid esete azonban – szokatlan érzékenyséjük folytán – további vizsgálatok tárgya lehet a mechanizmus kutatása területén.

Több példán keresztül szemléltettem a fűthető tárgyasztalú infravörös és Raman spektroszkópia, valamint röntgen-pordiffrakció egyedülálló lehetőségeit a polimorf és szolvatomorf átalakulások vizsgálatában. Mivel viszonylag kevés ismeret van ezen módszerek relatív előnyeiről és gyakorlati alkalmazhatóságáról, munkám során igyekeztem ezeket feltárni. A részletesen vizsgált fűthető tárgyasztalú technikák minden hatóanyag polimorfijának kutatására alkalmazhatók, s különösen hatékonyak a kémiai bomlás kíséretében megolvadó vagy reverzibilis átalakulással rendelkező vegyületek esetében, ahol a termikus analízis nem képes megállapítani, milyen új fázisok keletkeznek a felfűtés során. Kutatómunkám nagyban hozzájárult, hogy ilyen típusú vizsgálatok a Richterben Gedeon Nyrt.-ben ma már rutinszerűen folynak új hatóanyagok új polimorf módosulatainak keresésére. A kísérletek megtervezését és a következtetések levonását a disszertációban ismertetett tapasztalatok alapján a hasonló viselkedést mutató polimorf rendszerek esetében sokkal céltudatosabban és nagyobb biztonsággal lehet megvalósítani.

A polimorf összetétel mennyiségi meghatározásának egyre kiterjedtebb irodalma van, mind a rezgési spektroszkópia, mind a röntgen-pordiffrakció alkalmazása tekintetében. A tudományos közlemények többsége azonban nem szentel kellő figyelmet a kidolgozott mennyiségi módszerek ipari alkalmazhatósága vizsgálatának. Az értekezésben ismertetett esetek ilyen vonatkozásokat próbálnak elemezni, továbbá az egy- és többváltozós adatelemzési módszerek alkalmazási előnyeit vizsgálva általánosabb összefüggéseket levonni. A megállapítások hasznos ismereteket jelenthetnek mind a mintaelőkészítés, mind az analitikai mérés és adatfeldolgozás tekintetében, tetszőleges polimorf rendszer mennyiségi analíziséhez.

A bemutatott példák igyekeznek ráirányítani a figyelmet arra, hogy a gyógyszerhatóanyagok polimorfijának kutatása komplex analitikai szemléletmódot követel meg. A kutatónak ismernie kell az alkalmas módszerek lehetőségeit és a megszerezhető eredmények összefüggéseit ahhoz, hogy a különféle polimorf rendszerek viselkedését részleteiben megérthesse. A probléma megoldása, a hozzá szükséges infrastruktúra megteremtésével együtt, ipari környezetben stratégiai fontosságú.

6. Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. Német, Z.; Hegedűs, B.; Szántay, Cs. Jr.; Sztatisz, J.; Pokol, G., Pressurization effects on the polymorphic forms of famotidine. *Thermochim. Acta* **2005**, 430, 35-41.

Impakt faktor: 1,562 Független hivatkozások száma: 6

2. Demeter, Á.; Német, Z.; Varga, Z., Hatóanyagok mikronizálása. In *Kristályosítástól a tablettázásig*, Farkas, B.; Révész, P., Eds. Universitas: Szeged, 2007.

3. Német, Z.; Sztatisz, J.; Demeter, Á., Polymorph transitions of bicalutamide: a remarkable example of mechanical activation. *J. Pharm. Sci.* **2008**, 97, 3222-3232.

Impakt faktor: 2,942 Független hivatkozások száma: 0

4. Német, Z.; Csonka Kis, G.; Pokol, G.; Demeter, Á., Quantitative determination of famotidine polymorphs: X-ray powder diffractometric and Raman spectrometric study. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2009**, 49, 338-346.

Impakt faktor: 2,761 Független hivatkozások száma: 0

5. Német, Z.; Demeter, Á.; Pokol, G., Quantifying low levels of polymorphic impurity in clopidogrel bisulphate by vibrational spectroscopy and chemometrics. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2009**, 49, 18-25.

Impakt faktor: 2,761 Független hivatkozások száma: 0

7. Az értekezés témájában tartott szóbeli előadások

Német Z., Demeter Á., Hegedűs B., Varga Z., ifj. Szántay Cs.
Gyógyszerhatóanyag-polimorfia komplex analitikai megközelítésben
MKE Ifjú Analitikusok Előadói Ülése, Budapest, 2003. november 25.

Német Z., Hegedűs B., Sztatisz J.
Csapdák a morfológiai homogenitás vizsgálata körül
Analitikai Vegyészkonferencia, Balatonföldvár, 2004. június 30. – július 2.

Német Z., Körtvélyesi Zs., Demeter Á.
A modulált DSC módszer és alkalmazása a gyógyszeripari kutatásban
MTA Termoanalitikai Munkabizottságának ülése, Budapest, 2007. február 20.

Német Z., Sztatisz J., Demeter Á.
A bikalutamid polimorf módosulátváltozásainak vizsgálata
Centenárium Vegyészkonferencia, Sopron, 2007. május 29. – 2007. június 1.

Német Z.
A fűthető tárgyasztal új lehetőségei a polimorf átalakulások vizsgálatában
MKE Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakcsoportjának ülése, Budapest, 2008. február 21.

Német Z.
Polimorf keverékek mennyiségi analízise
XXXV. Gyógyszeranalitikai Továbbképző Kollokvium, Sopron, 2008. április 24–26.

Német Z., Demeter Á.
Gyógyszerhatóanyagok új szilárd formáinak előállítása szilárdfázisú vizsgálatokkal
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '2008, Zalakaros, 2008. szeptember 29–30.