

Austerweil Géza (1882 – 1964)*

Révész Tamás

az ELTE BTK, II. évfolyamának hallgatója

Dr. Austerweil Géza vegyész-mérnök (Ing. I.P.F., PhD) kereskedő családban, 1882. június 12.-én az Aradon született. A helyi gimnáziumban érettségizett, majd a zürichi Svájci Műszaki Főiskolán tanult. 1904-ben kémikusi diplomát kapott és két évre rá, a Zürichi Egyetemen a doktori fokozatot is megszerezte. Ezután rövid ideig még a Sorbonon, majd Londonban, a Birodalmi Egyetemen folytatott tanulmányokat. 1908-ban Párizsban telepedett le. Először a Pasteur Intézetben, később a Leduc, Heitz & Co. cégnél dolgozott. Az I. világháború kitörésekor hazatért és tartalékos tisztként bevonult a közös hadseregbe. Sebesülését követően ismét kémiai kísérleteket folytatott, sellakot és növényi gyantát állított elő saját módszereivel. Selmezbányán, a Magyar Királyi Központi Erdészeti Kísérleti Állomáson Roth Gyula (1873-1961) főerdőmérnökkel, a helyi erdészeti főiskola tanárával dolgozott együtt. 1920-ban visszatért Franciaországba és több jó nevű vállalat (pl. Mucotel, Pechiney) laboratóriumát vezette 1954-ig, nyugdíjba vonulásáig. A találmányi hivatalok adattárában ez idáig száztizennégy különböző országban bejegyzett szabadalmát sikerült megtalálni, hazánkban hetet. Összesen hat könyve jelent meg (további háromban társszerző), német és francia nyelvű folyóiratokban rendszeresen publikált és 1926-tól tagja volt a Francia Kémiai Társaságnak. Az első magyarországi tanulmányát az akadémia 1903-as kidványában (Mathematische und naturwissenschaftliche Berichte aus Ungarn. Bp. 1903, MTA 617-624. o.) „Az elektrokémia külföldön” címmel adták ki. Tisztázatlan okok miatt a harmincas évektől egyre inkább, a II. világháború után pedig szinte kizárólag a kettős Geza-Victor keresztnévet használta, ami gyakran félreértésekhez vezetett. 1964. február 29.-én Párizsban hunyt el.

Pályája kezdetén főleg szerves kémiai kutatásokkal foglalkozott, különösen az acetilcellulóz származékainak felhasználási lehetőségei érdekelték. Úttörő munkát fejtett ki ennek az új anyagnak a repülés területén való alkalmazásában. 1910-re sikerült előállítani egy speciális lakkot, amellyel ballonok és léghajók kupolájának az anyagát, valamint repülőgépek szárnyát lehetett az eddiginél lényegesen jobban tömíteni, illetve megfelelő szilárdságúvá, stabillá tenni. A következő évben már a cellulóz-acetát alapú átlátszó lapok (Emaillit = első műanyag!) gyártásának a

kérdését is megoldotta. 1913 tavaszán ezekből Bécsújhelyen, Petróczy István századossal közösen, repülőgépet építettek. A világon ekkor készült el a legelső ún. „lopakodó”, amely ténylegesen a levegőbe emelkedett!

1920-tól az előbb említett két területen dolgozik tovább, de az illatanyagok természetének tisztázásához is hozzájárult kutatásaival. A harmincas évektől már szinte kizárólag csak az ioncserélők elméleti és gyakorlati kérdései kötik le a figyelmét. Munkája összegzéseként 1955-ben könyvet jelentetett meg e témáról. (A mű méltatását egy későbbi számban tervezzük bemutatni.)

Austerweil Géza néhány fontosabb munkája:

1. *Untersuchungen über das Scheele'sche Ätznatronverfahren.* Kolozsvár, **1906**, Lengyel Könyvnyomda, 73 o. (doktori disszertáció)
2. *A Scheele-féle nátronlúg készítési eljárásról.* Budapest, **1908**, különlenyomat.
3. *Étud sur les tissus écrus et enduits en usage pour la construction de appareils d'aviation.* Paris, **1912**, H Dunod – E. Pinat, 19 o.
4. *Die angewandte Chemie in der Luftfahrt.* Berlin-München, **1914**, Oldenbourg Verlag, 199 o.
5. Austerweil, Géza – Roth, Julius: *Gewinnung und Verarbeitung von Harz und Harzprodukten.* Berlin-München, **1917**, Oldenbourg Verlag, 180 o.
6. Austerweil, Geza-Victor: *L'Échance d'ions et les échangeurs principe et applications.* Paris, **1955**, Gauthier-Villars, 328 o.
7. Dr. Hankó Miklós (szerk.): *Universum III.* Budapest, **1907**, Lampel R. Buchhandl., 400 o. (szerzők: Austerweil G., Bozóky E., Cholnoky J.)
8. Maurian, Ch.-Toussaint, A.-Lepère, G.-Austerweil, G.: *Études sur les surfaces, la résistance de l'air, le vent, les tissus pour aéroplanes et les méthodes de mesure de la perméabilité des étoffes à ballon.* Paris, **1912**, H Dunod – E. Pinat, 89 o.
9. Houwink, Roelof (kiad.): *Chemie und Technologie der Kunststoffe.* 2. Band (3. Ausg.) Leipzig, **1956**, Geest & Patiny, 700 o. /szerzők: R. Houwink, GB. Austerweil, ** A. J. Stawerman/

* A Magyar Kémiai Folyóirat hasábjain visszatérően helyet szeretnénk adni olyan rövid írásoknak, amelyek az ország határain kívül élt és jelentős tudományos eredményeket elért magyar kémikusok pályafutását mutatják be, s olyan pályatársaink életművét idézik föl, akiket méltatlanul feledett el, vagy már eleve meg sem ismert a hazai szakmai közvélemény. Ezzel szeretnénk a múlt értékeit, hagyományait őrizni, s a nemzeti öntudatot erősítő fontos és nemes tevékenységhez a lap eszközeivel hozzájárulni. Jelen munka az első, a reményeink szerint hagyományt teremtő és sorozattá bővülő életrajzok sorában.

Új energiatakarékos mikrohullámú technológia és berendezés rövid főzési idejű rizs előállítására

I. Hőkezelési vizsgálatok nagylaboratóriumi mikrohullámú készülékben

PALLAI-VARSÁNYI Erzsébet^a, GÖLLEI Attila^b, VASS András^{a*}

^aPannon Egyetem Műszaki Informatikai Kar Műszaki Kémiai Kutató Intézet, Egyetem u. 2 H-8200 Veszprém, Magyarország

^bPannon Egyetem Műszaki Informatikai Kar Automatizálás Tanszék, Egyetem u. 2 H-8200 Veszprém, Magyarország

1. Bevezetés

A rizs, az emberi táplálkozás egyik alapvető alkotóeleme, amely értékes szénhidrátokat, fehérjéket, ásványi sókat, vitaminokat és rostanyagot tartalmaz. Fő tápanyaga a keményítő. A gabonamagvak keményítő tartalma jelentős, búzában 60-70%, kukoricában 65-70%, rizsben 70-80%. A keményítő a növényekben fotoszintézissel keletkező poliszacharid, több ezer glükózegység kémiai összekapcsolódásával jön létre. A keményítőszemcsékre jellemző a szferoidos szerkezet, a koncentrikus rétegekben a szemcsék kristályos szerkezetűek, az amorf állapot hidrolízis révén alakul ki. Két fő poliszacharid komponensből áll, amilózból és amilopektinből.

Az egyenes láncú amilózból az α -D glükopiranoz egységek [1, 4'] glükozidos kötésekkel kapcsolódnak össze. Vizes közegben a párhuzamos amilózláncok elég közel kerülnek egymáshoz, így hidrogénkötések segítségével asszociáció alakulhat ki, ami megakadályozza a víz megkötődését. Ez utóbbinak a rizs főzési tulajdonsága, - illetve a keményítő hidrolízise szempontjából van jelentősége. A hőközlés hatására az amilóz komponens hidrogén-kötései, amelyek a poliszacharid térhálót rögzítik, fokozatosan felszakadnak, ezáltal alkalmassá válnak vízfelvétele, duzzadásra, majd a gélszerkezet kialakulására.^{1,2}

Az amilopektin sok elágazást tartalmazó poliszacharid, az elágazások [1, 6'] glükozidos kötések révén alakulnak ki. Elágazásos szerkezete miatt vizes közegben nem alakulhat ki a hidrogénkötések létrejöttéhez szükséges rendezettség, így asszociáció sem megy végbe, következésképpen az amilopektin nagymennyiségű vizet képes duzzadáshoz felvenni ami a hidrolízis előfeltétele. Hideg vízben a keményítőszemcsék csak kismértékben duzzadnak, ez a duzzadás reverzibilis. Eközben a nedvességtartalom mintegy 30%-ra nő. Melegítve a duzzadás fokozódik, majd irreverzibilissé válik. Azt a hőmérsékletet, amelyen megkezdődik az irreverzibilis duzzadás, csirizesedési, illetve zselatinosodási hőmérsékletnek nevezik. A keményítő csirizesedési hőmérséklete 60°C körüli érték, a csirizesedés során a keményítő térfogata az eredeti térfogat 40-szeresére is megnőhet, a duzzadt szemcsék felrepednek, a vízdoldható anyagok oldatba kerülnek, viszkózus oldat keletkezik. Hűtés hatására gélszerkezet jön létre, amelyet kohéziós erők tartanak össze.

A kereskedelmi forgalomban levő hántolt, koptatott és polírozott ún. „fehér rizs” a szokásos konyhatechnikával

általában 20 perc alatt megfőzhető, azonban a hosszú főzési idő eredményeképpen – különösen túlfőzés esetén – a rizs elveszti élvezetes ízét, emellett minőségi romlás is bekövetkezhet a vízdoldható értékes alkotórészeknek (pl. keményítő, vitaminok, ásványi sók, stb.) a főzővízbe jutása révén. Mindezen szempontok fontos szerepet játszottak a felgyorsult életvitel mellett a különböző gyors főzési idejű rizstermékek piaci megjelenésében, különböző előfőzési technológiák kifejlesztésére irányuló törekvésekben.

1.1 Rövid főzési idejű ún. „gyorsrizs termékek”

Történetileg az összes előkezelési, előfőzési eljárás a klasszikus „parboiling” eljárásból fejlődött ki. A parboiling eljárás, általában több fokozatban megvalósított műveleti lépésekből áll: Az aratásból nyert nyers (paddy), hántolatlan rizs áztatása megfelelő hőmérsékleten a nedvesség-tartalom növelése céljából, a szabad vízel távolítása mechanikus módszerrel; a rizs pihentetése a nedvesség egyenletes eloszlására a rizsszemekben; a rizs hőkezelése az endospermiumban levő kristályos keményítő hidrolízisének (zselatinosodásának) elősegítésére; a rizs szárítása a tárolhatóság szempontjából szükséges 12-14% nedvességtartalom beállítására. A szárítási műveletet követi a hántolás, ami a parboiling eljárás hatására a héjon bekövetkező repedések révén hatékonyan végezhető el. A hántolt termék az ún. „barna rizs” nevet, a rizsmagot fedő „ezüst-hártya” színétől kapta. Az ezüst hártya ásványi sókat, vitaminokat, thiamint és más esszenciális tápanyagokat tartalmaz. A parboiling eljárás során ezeknek az értékes anyagoknak egy része a mag belsejébe diffundál növelve a termék tápértékét. A parboiling eljárással előállított rizs tömör, duzzadt a részleges, vagy teljes mértékű zselatinosodás következtében, így az egyéb, hántolt rizsből előállított, ún. „gyors-rizs” termékeknel kevésbé sérülékeny, főzési ideje azonban meglehetősen hosszú, 35-40 perc. A barna rizs csiszolása, fénnyezése során a csírárt és az ezüst hártyát távolítják el a rizsszemekről. A „parboiling eljárással előállított fehér rizs” megőrzi a barna rizs tulajdonságait, tápértéke azonban kisebb, bár tartalmazza az ezüst hártyából a rizsmag belsejébe diffundált értékes anyagok részét.³⁻⁶

Az előfőzött parboiled rizstermékek előállítása során alkalmazott hőkezelési módok négy csoportba sorolhatók: Meleg vizes áztatás, főzés; gőz alkalmazása atmoszférikus körülmények között; „túlnyomásos gőz

*e-mail: vass@delta.richem.hu

alkalmazása (hidrotermikus műveletek). Száraz hővel (száraz, forró levegővel, elektromágneses energiával, pl. mikrohullámmal) végzett hőkezelések, valamint a végszárítás. A különböző hőkezelési módok egyrészt a végtermék minőségének javulását,^{7,8} másrészt az energiafelhasználás, valamint az időigény csökkentését célozták meg, például mikrohullámú technika alkalmazásával.^{4,7,9}

A rövid főzési idejű, ún. „gyors-rizs” keményítő tartalma 80-90%-ban hidrolizált (amorf) állapotban van.^{10,11,12} Klasszikus előállítási módja lépésről-lépésre követi a parboiling eljárást azzal a különbséggel, hogy a kiindulási anyag hántolt, csiszolt fehér rizs. Közös jellemzője, egyben hátránya is a gyors-rizs termékek előállítására általánosan alkalmazott eljárásoknak, hogy jelentős víz, energia és munkaigénnyel jár, általában több-fokozatú hidrotermikus műveleteket alkalmaznak. A „gyors-rizs” előállításánál a hidrotermikus műveletek sorába beiktatva ezért egyre gyakrabban alkalmaznak mikrohullámú hőkezelést az időigény és az energiafelhasználás csökkentése érdekében.^{13,14} Jóllehet, a mikrohullámú technika beiktatása a főzési és a szárítási műveletek idő-, és energiafelhasználásának csökkenését eredményezte, megmaradt azonban a több-fokozatú áztatási, gőzölési, és utószárítási műveletek jelentős víz, energia, és időigénye. Beltartalmi érték szempontjából további hátrányt jelenthet a hántolt rizs alapanyagból kiinduló hidrotermikus műveletek során az értékes, vízzeloldható összetevőkben jelentkező veszteség. Az áztatási műveletben az erősen higroszkópos rizs hirtelen vízfelvétele feszültségeket, ezáltal repedések kialakulását, törékenységet okozhat.

Tekintettel arra, hogy a vonatkozó kutatások általában üzemszerű gyártásra alkalmas eljárások kidolgozását célozták meg, a fejlesztő kutatók kutatási eredményeiket főként a már szabadalmaztatott eljárás kapcsán publikálták.

Figyelembe véve a publikált gyártási technológiák előnyeit és hátrányait, a szerzők kutatási, fejlesztési tevékenységük céljából egy olyan egyszerű, lényegesen kevesebb műveleti lépésből álló, gazdaságos mikrohullámú energiát alkalmazó, üzemi méretben is megvalósítható technológia és berendezés kifejlesztését tűztük ki, amely alkalmas jó minőségű gyors-rizs előállítására.

2. Kísérleti rész

Az eddigi technológiák, az előző fejezetben ismertetettek szerint a rizs készre főzési idejének csökkentése céljából a rizs hidrolízisének, zselatinosodásának elősegítésére törekedtek, ennek megvalósítására különböző körülmények között végzett hidrotermikus műveleteket alkalmaztak. Másik lehetséges mód a rizs főzési idejének csökkentésére a rizsszem mikroszerkezetének olyan irányú megváltoztatása, amelynek révén jelentősen megnő a rizsszemek vízfellevő képessége, víz-abszorpciója., csökkentve ezáltal a főzési időt. Ilyen irányú eredményekre ugyan található utalás hántolt, csiszolt fehér rizs hidrotermikus kezelése kapcsán, amikor is az előállított gyors-rizs részleges zselatinosodása mellett a belső szerkezet bizonyos fokú fellazulása is bekövetkezett, ez a jelenség azonban nem képezte az eljárás alapját, megmaradtak emellett a hidrotermikus műveletek említett hátrányai.

A kísérleti munka két fő szakaszból állt:

a) Előkísérletek végzése alapvető technológiai kérdések tisztázására, mint például a kiindulási anyagként alkalmazott hántolt, csiszolt rizs belső szerkezetének elektronmikroszkópos vizsgálata; mesterséges nedvesítés által a rizsszem belső szerkezetére, szilárdságára gyakorolt hatások tisztázása, valamint a rizs dielektromos jellemzőinek (ϵ' , ϵ'') meghatározása a hőmérséklet függvényében.

b) Nagylabor méretű mikrohullámú készülékben vizsgálatok végzése különböző körülmények (belépő fajlagos mikrohullámú teljesítmény, hőmérséklet, kezelési idő, stb.) között a mikrohullámú energia által a rizsszemek belső szerkezetére, szilárdságára, főzési idejére, a készre főzött rizsszemek állagára, épségére, felületi tulajdonságaira, ízére gyakorolt hatások tisztázására. Az optimális mikrohullámú kezelési körülmények meghatározása, üzemeltetési adatszolgáltatás a félüzemi mérésekhez.

2.1 Kísérleti készülékek

A nagylaboratóriumi típusú mikrohullámú készülék

A rizsminták mikrohullámú hőkezelési vizsgálatának céljára, illetve a hőkezelések optimális körülményeinek meghatározására szakaszos működésű Panasonic Pro II. NE-1540 típusú mikrohullámú készüléket alkalmaztunk. A mikrohullámú energiát 4 db, 2,45 GHz frekvencián működő, összesen 1500 W maximális kimenő teljesítménnyel rendelkező magnetron szolgáltatja. A magnetronok energialeadása nem volt szabályozható, megszakításos megoldással 750, 340, 170 W teljesítmény beállítására volt lehetőség. A kísérleteknél ezért a mikrohullámú teljesítményt folyamatosan leadó 1500W energiaszintet használtunk. A magnetronok hűtését biztosító levegő a kezelőterem átáramolva egyben a hőkezelő mintából származó vízgőz elszállítására is szolgált. Léptéknövelés szempontjából előnyt jelentett, hogy a nagylabor méretű Panasonic készülék kompatibilis volt a későbbi üzemi berendezés egy hengeres hőkezelő elemével, ami lehetővé tette a mikrohullámú hőkezelési körülmények modellezését.

Mérőkészülék rizsminták dielektromos jellemzőinek (ϵ' , ϵ'') meghatározására

A dielektromos tulajdonságok vizsgálatára egy a Műszaki Kémiai Kutató Intézetben kifejlesztett mikrohullámú dielektrométer készüléket használtunk. A mikrohullámú dielektromos állandó mérésére szolgáló készülék alapja egy körülbelül 3λ hosszúságú négyzög keresztmetszetű csőtápvonal, melyen meghatározott helyeken diódás detektorok voltak elhelyezve. Ezekről megfelelő távolságban található a mérendő dielektrikumot (esetünkben rizst) tartalmazó mintatartó egység. A tápvonal végén található a lezárás, melynek pozíciója egytized-milliméter beosztású skálával ellátott forgató mechanizmussal állítható. A végén lezárt tápvonalban vizsgáljuk a behelyezett dielektrikum által okozott elhangolódás és csillapítás mértékét, amelyből a minta dielektromos jellemzői számíthatóak voltak (lásd 3.1 fejezet).

2.2 Analitikai módszerek

Minták nedvességtartalmának meghatározása.

A rizsminták nedvességtartalmának meghatározását egyeztetve a Karcagi Rizshántoló üzemmel, a megőrölt mintával végeztük, 130°C hőmérsékleten súlyállandóságig történő szárítással, szárítókemencében.

Rizsszemek szilárdságának (törési hajlamának vizsgálata)

A mechanikai igénybevétel hatására végbemenő törési hajlam számszerű jellemzésére 100 db ép rizsszemet kémcsőbe helyezve laboratóriumi centrifugában meghatározott forgási sebességgel 1 percen keresztül pörgettük. Az igen erős mechanikai igénybevétel hatására a kisebb szilárdságú szemek eltörték, vagy megrepedtek. A tört, vagy repedt szemek százalékos mennyisége az ún. törésszám, amely jó minőségű rizs esetén Pl. a Vietnami és a Thaiföldi rizseknél 0-2%.

A rizsszemek belső szerkezetének elektronmikroszkópos vizsgálata

Az elektronmikroszkópos vizsgálatok egyrészt a kezeletlen, valamint a mikrohullámmal hőkezelt rizsminták belső szerkezetének összehasonlítását, - másrészt a mesterséges nedvesítés által a mag belső szerkezetére gyakorolt hatás vizsgálatát tették lehetővé. A vizsgálatokhoz JEOL JSM 50A pásztázó elektronmikroszkópot és számítógépes vezérlésű képkalkoló rendszer alkalmaztunk (RÖNTEC). A belső mag szerkezet vizsgálatánál különböző metszetekről készültek elektronmikroszkópos felvételek.

Amintakiválasztott részeitől pásztázó elektronmikroszkóppal azonos nagyításokban felvételek készültek a mintatartóra történt rögzítés után közvetlenül (0 perc) és rögzítéstől számított 10, 30, 60, 120, 600 perc elteltével.

Szilárd NMR-vizsgálatok

A vizsgálatok célja a kezeletlen, csiszolt fehér rizs, a mikrohullámmal jelen eljárás szerint hőkezelt rizs, valamint a Szarvasi Rizsüzemben hidrotermikus eljárással előfőzött szarvasi gyorsrizs összehasonlítása a keményítő hidrolízis mértéke szempontjából a CPMAS (Cross-Polarisation-Magic-Angle-Spinning) spektrumai alapján.

A készülék és a kísérleti paraméterek a következők voltak: Bruker Avance 400; Mérőfej: BS-4; hőmérséklet: 293K; keveredési idő: 2-3s; relax szünet: 6s; gerjesztések száma: 512-2024; bemérés: 85-110mg; mérési idő: 2-3 óra.

Rizsminták alacsony hőmérsékletű nitrogéngőz adszorpciója

A vizsgálatok célja a kezeletlen csiszolt (kiindulási) rizs, valamint a jelen eljárás szerint mikrohullámmal hőkezelt rizs teljes pórus térfogatának, - valamint a póruseloszlásoknak az összehasonlítása.

Az adszorpció/deszorpció izotermákat 77° K hőmérsékleten nagy tisztaságú N₂ gázzal, volumetrikus

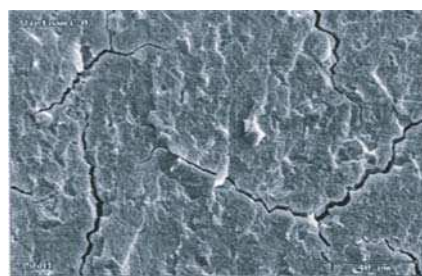
mérőberendezéssel (Quantachrome NOVA 2000) végeztük. A mérések alapján ábrázoltuk a pórustérfogat eloszlást a pórus átmérő függvényében.

3. Kísérletek és értékelésük

3.1 Előkísérletek

Kiindulási rizsminta (hántolt, csiszolt Vietnami A rizs) belső szerkezetének elektronmikroszkópos vizsgálata

A 13,6% nedvességet tartalmazó kezeletlen rizs hosszmeteszeteről készült elektronmikroszkópos felvétel az 1. ábrán látható.



1. Ábra. Kezeletlen, 13,6% nedvességet tartalmazó rizs elektronmikroszkópos metszeti képe.

A kezeletlen rizsszem metszeti képén jól láthatók a repedések, amelyek a szántóföldi kezeléseknél, valamint

1. Táblázat. Mesterséges nedvesítés hatása a kezeletlen „Vietnami A rizs” szilárdságára

Nedvesítési mód: Vizes merítés 20°C hőmérsékleten, utána 1 óra pihentetés		
Merítési idő (s)	Nedvesített rizs nedvessége (%)	Törésszám (%)
0	10,19	0-2
10	19,8	61-62
20	21,7	81-89
Nedvesítési mód: Zárt, meghatározott páratartalmú térben, 20°C-on		
Rel. páratartalom (%)	Egyensúlyi nedvességtartalom (%)	Törésszám (%)
telített NaBr felett: 57,6	14,3	5-10
telített K ₂ SO ₄ felett : 97,6	17,8	38-40
Nedvesítési mód: Bolygatott rizs rétegébe számított mennyiségű víz beporlasztása		
Nedvesítési idő (perc)	Nedvesített rizs nedvességtartalma (%)	Törésszám (%)
30	15,3	41
60	32	32

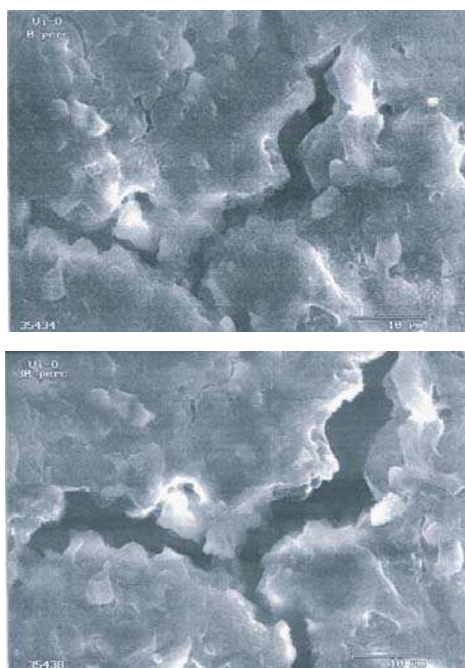
a hántolási művelet során keletkezhetnek. Szerepük a rizs vízfelvételénél játszhat szerepet, vagyis befolyásolhatja a kezeletlen rizs főzési idejét.

Mesterséges nedvesítés hatása a mag belső szerkezetére és szilárdságára

A mikrohullámú hőkezelés, azaz a mikrohullámú energiaabszorpció szempontjából nagy jelentősége van a rizs nedvességtartalmának. Vizsgálatokat végeztünk különböző körülmények között a rizsszem szilárdságára (törésszám) gyakorolt hatás tisztázása céljából. Az eredményeket az 1. táblázat tartalmazza. A mérésekhez „Vietnami A”, rizst használtunk, amelynek törésszáma 0-2 %. A mérési eredmények alapján megállapítható volt, hogy a rizsszem szilárdsága a nedvesítés hatására jelentősen csökkent.

Ezt az eredményt támasztják alá a merítéses módszerrel nedvesített rizsmintákról készített elektronmikroszkópos felvételek.

A 2a és a 2b ábrák a rizsszemek keresztmetszetéről készült elektronmikroszkópos felvételein (azonos nagyítások, közvetlenül,- valamint 30 perccel nedvesítés után) jól látható, hogy a repedések a nedvesítés után még tovább növekednek, aminek eredményeképpen a rizs törékennyé válik.



2. Ábra. Merítéses módszerrel nedvesített rizs elektronmikroszkópos képei.

2a. Ábra. Közvetlenül nedvesítés után.

2b. Ábra. Nedvesítés után 30 perc elteltével.

Figyelembe véve a nedvesítési kísérletek során nyert eredményeket, a továbbiakban a hántolt, csiszolt, a tárolás során beállított 13-14% nedvességet tartalmazó rizst közvetlenül mikrohullámmal hőkezeltük és vizsgáltuk a rizs minőségére (főzési idő, szilárdság, megjelenési forma, belső magszerkezet) gyakorolt hatást. Remélt pozitív eredmények esetén az áztatási, nedvesítési, valamint a mechanikus

vizeltávolítási műveletek elhagyhatók, sőt a végszárítás is kiküszöbölhető.

Rizsminták dielektromos állandójának és veszteségtényezőjének meghatározása a hőmérséklet függvényében

A mikrohullámú hőkezelés körülményeinek vizsgálatához értékes támpont a vizsgálandó rizsféleségek dielektromos jellemzőinek az ismerete. A dielektromos jellemzők hőmérsékletfüggése fontos információt adhat a rizs hőkezelése során a vizsgált hőmérséklet tartományban a mikrohullámú energia abszorpció esetleges hirtelen megnövekedésére (hőmérséklet megugrás).

A rizs dielektromos tulajdonságait egy a végén lezárt 2,45 GHz-re méretezett mikrohullámú tápvonalban mértük. A minta behelyezése után a tápvonalban kialakuló hullámfront a minta dielektromos jellemzőitől függően megváltozik. Ezt a változást érzékelik a tápvonalban elhelyezett dióda-detektorok. A detektorok jelének megfelelően egy automatikus mechanizmus a lezárás pozíciójának megváltoztatásával visszaállítja az üres mintatartónak megfelelő egyensúlyi állapotot. A lezárás pozíciójának megváltozásából a minta dielektromos állandója (ϵ'), a detektorokon mért feszültségjelek nagyságának megváltozásából a dielektromos veszteségi tényezője (ϵ'') számítható az alábbi összefüggések (1), (2) segítségével:

$$\epsilon' = 1 + \frac{a\lambda^2}{\lambda_T \pi^2 d^2} \operatorname{tg}(\beta * \Delta x) \quad (1)$$

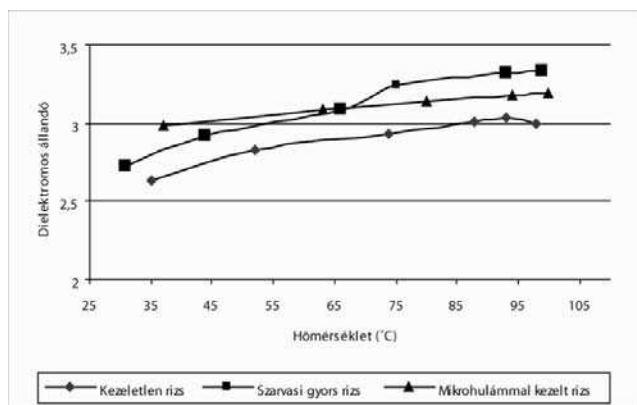
$$\text{ahol: } \beta = \frac{2\pi}{\lambda_T}, \quad \Delta x = x_1 - x_0$$

$$\epsilon'' = \frac{a\lambda^2}{\lambda_T \pi^2 d^2} * \frac{1}{r}, \quad \text{ahol: } \frac{1}{r} = \sqrt{\frac{U_1}{U_3}}, \quad (2)$$

ahol a λ és λ_T a vákuumban illetve a hullámvezetőben kialakuló hullámhossz; a a tápvonal szélesebb oldalának mérete; d a mintatartó belső átmérője; U_1/U_3 a dióda detektorok által szolgáltatott feszültségjelek értékének aránya, az úgy nevezett állóhullám arány.

A mérések azt mutatták, hogy a dielektromos veszteségi tényező a vizsgált hőmérséklet tartományban nem változott, értéke 0,2 volt. Ezzel szemben a dielektromos állandó értéke növekedett a hőmérséklet növekedésével. Az eredmények azt mutatták, hogy a kezeletlen és a mikrohullámmal kezelt rizs esetében a görbék közel párhuzamosan haladnak és nincs számottevő, hirtelen dielektromos állandó változás. Ebből arra lehetett következtetni, hogy a rizs mikrohullámú hőkezelés során sem várható jelentős hőmérséklet megugrás. A hidrotermikus hőkezeléssel előállított szarvasi gyorsrizs esetében a zselatinosodási hőmérséklet tartományában (60-70 °C) a dielektromos állandó hirtelen megnövekszik, a hidrolízis folyamatának megindulását jelezve. Az eredményekből az a fontos következtetés vonható le, hogy a hidrotermikus eljárással előállított gyorsrizs esetében a keményítő részleges hidrolízise, a mikrohullámú hőkezelés esetén a mikroszerkezet lazulása ment végbe elősegítve ezzel a rizs gyors vízfelvételét.

A dielektromos állandó hőmérsékletfüggését a 3. ábra szemlélteti.



3. Ábra. Különböző rizsminták dielektrikus állandójának hőmérsékletfüggése.

3.2 Mikrohullámú kísérletek nagylaboratóriumi készülékben

A vizsgálatok célja a kiválasztott rizsfajtákkal („Vietnami A” és „Thaiföldi A”) mikrohullámú hőkezelési vizsgálatok végzése (áztatás, nedvesítés nélkül) jó minőségű gyors rizs előállítása céljából, valamint a hőkezelés optimális körülményeinek a meghatározása. Fontos szempont, hogy a hőkezelt rizs rétegén belül a hőmérsékleteloszlás, ezáltal a készre főzés ideje is egyenletes legyen. Méréseket végeztünk a mikrohullámú készülékben a kezelendő rizs rétegeiben kialakuló mikrohullámú energia-eloszlás meghatározására. A kezelendő mintában egy cm-ként perforált műanyag fóliát helyeztünk el, aminek lágyulási pontja 147 °C volt. Azok a rizs szemek, amelyek a kezelés során elérték ezt a hőmérsékletet beragadtak a fóliában, így vizuálisan láthatóvá vált egy adott rétegben, illetve a fóliák összessége alapján a kezelt minta egészében a kialakult hőmérsékleteloszlás.

E módszer előnye az általában használt más módokkal szemben, hogy az energia-eloszlás vizsgálata a gyakorlatban alkalmazásra kerülő mikrohullámú kezelésekkal azonos körülmények között, azonos anyaggal történik, így az eredmények a gyakorlati alkalmazások valós viszonyait tükrözték. A mérési eredmények alapján az energia-eloszlás a készülék alsó tálcájának terében volt a legjobb. A rizsminta rétegében a mikrohullámú energia eloszlása nagymértékben függ a réteg tömörségétől, magasságától, a mikrohullámú hőkezelés hatására a kb. 14% nedvességtartalmú rizsből fejlődő vízgőz áramlási viszonyaitól. A legegyszerűsebb energia-eloszlás a következő megoldás esetén alakult ki: A rizst (125 g-os adagokat) a kereskedelmi gyakorlatban használatos perforált műanyag „főzőtasakokba” töltve 6 tasakot szorosan egymás fölé rétegeztünk. A rizszel töltött tasakokból álló csomagokat tetővel ellátott perforált falú polipropilénből készült dobozba helyeztük oly módon, hogy azok a doboz terét teljes mértékben, szorosan kitöltsék. A perforált dobozfal, valamint a perforált tasakok maguk megfelelően nagy ellenállást jelentettek ahhoz, hogy a mikrohullám hatására keletkező vízgőz egyenletesen töltse ki a réteg terét anélkül, hogy számottevő vízgőz távozna el a rétegből. Ez igen fontos volt, mivel ezáltal teljesülhet az egyik fontos kívánalom, azaz, hogy a mikrohullámú hőkezelés során ne, vagy csak kismértékű száradás következzen be.

A mikrohullámú hőkezelés optimális körülményeinek a meghatározása során a vizsgálatok kiterjedtek a fajlagos mikrohullámú teljesítmény, a kezelt rizs rétegmagassága (az egymás fölé helyezett tasakok száma), a kezelési idő és a vég hőmérséklet, a folyamatos és megszakításos kezelés által a termék minőségére gyakorolt hatások tisztázására. A legfontosabb eredményeket (három párhuzamos mérés átlaga) a 2. táblázat tartalmazza.

2. Táblázat. Optimális hőkezelési paraméterek meghatározása nagylaboratóriumi mikrohullámú készülékben

A kísérlet száma	Kezelt rizs tömege (g)	Rétegek, (tasakok) száma	Vég hőmérséklet (°C)	Kezelési idő (perc)	Fajlagos teljesítmény (W/g)	Rizs minősítése		
						Főzési idő (perc)	Törésszám (%)	Főtt rizsszem jellemzése
1	1500	2	101	4	1,0	12-13	1-3	töredezett
2	750	1	108	3	2,0	10-11	1-3	töredezett
3	3000	4	103	8	0,5	10-12	0-1	alaktartó, kevés törött
4	2250	3	102	6	0,67	12	0-1	alaktartó, kevés törött
5	5250	7	107	11	0,29	10-11	0,2	Alaktartó
6	6000	8	110	11	0,25	10-11	0	Alaktartó
7	4500	6	106	11	0,33	10-11	0-1	Alaktartó
8	750	1	113	4	2,0	9-10	30-45	Szétnyílt, törött szemek
9	600	8	111	2 x 11	0,25	10-11	1-2	Deformálódott szemek
10	5250	7	107	10+1+1	0,29	10-11	0-1	Szétnyílt, deformálódott szemek
11	5250	7	105	12	0,29	11	0-1	Alaktartó
12	3750	5	104	9	0,40	11-12	0-1	Alaktartó
13	3750	5	105	7+1+1	0,40	11-12	0-2	Szétnyílt, törött, ragadós szemek

A kísérletek eredményei alapján a következő megállapítások tehetők:

A termék minőségét meghatározó legfontosabb paraméterek a fajlagos mikrohullámú energia, a vég hőmérséklet, és a kezelési idő. Ezek együttesen határozzák meg az előállított gyors-rizs főzési idejét, szilárdságát, megjelenési formáját. A főzési idő alapvetően a vég hőmérséklettől függ, a megkívánt érték (10-12perc) 106-110°C tartományban elérhető nagy fajlagos mikrohullámú teljesítmény,- (2. kísérlet), valamint alacsony fajlagos teljesítmény (6, 7 kísérletek) esetén is. Nagy fajlagos teljesítmény alkalmazásánál a rizsszemek töredeztettek lesznek, ugyancsak csökken a gyors-rizs szilárdsága 110°C vég hőmérséklet felett (8. kísérlet), valamint megszakításos kezelésnél (10. és 13. kísérletek), utóbbi esetben feltehetően a rizsben keletkező feszültségek miatt.

A kidolgozott gyorsrizs előállítására szolgáló technológia (mikrohullámú hőkezelés átátás, nedvesítés, végszárítás elhagyásával) optimális paraméterei a nagylaboratóriumi készülékben végzett mérések alapján a következők voltak.

- Fajlagos mikrohullámú teljesítmény: 0,29-0,4 W/g,
- Mikrohullámú kezelési idő: 9-10 perc
- Kezelési technika: Hőkezelés fedővel ellátott, perforált falú műanyag dobozban. A doboz töltete 5-7db egymás fölé rétegezett, rizsszel töltött főzőtasakból álló,- szorosan egymás mellé helyezett csomag.

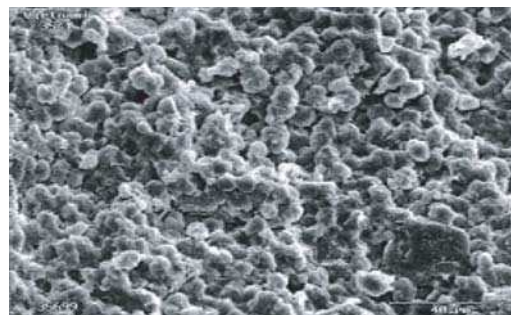
Ezen kezelési körülmények között a rizs vég hőmérséklete a tasakokban 105-110 °C tartományban változhat, az egyes rétegekben a hőmérséklet különbség maximálisan 2-4°C lehet. A hőmérséklet mérése a rizs rétegekbe helyezett mikrohullámú térben is alkalmazható folyadék hőmérővel történt. Az előállított gyors-rizs főzési ideje 10-11 perc (szemben a kezeletlen rizs 18-19 perces főzési idejével), a termék alaktartó fehér színű, pergős.

A nagylaboratóriumi kísérletek során meghatározott mikrohullámú kezelési paraméterek, mint alapadatok nyertek alkalmazást a félüzemi-, valamint az üzemi kísérletekben.

Feltételezve, hogy nedvesítés nélkül, csupán az egyensúlyi 12-14% nedvességtartalmú rizs mikrohullámú hőkezelésével a rizskeményítő hidrolízise, zselatinosodása nem, vagy csak igen kismértékben mehetett végbe, választ kerestünk a főzési idő csökkenésének okára. Ennek érdekében egyrészt elektronmikroszkópos felvételeket készítettünk a csupán mikrohullámmal hőkezelt rizsszem metszetről, másrészt, szilárdfázisú NMR vizsgálatokat végeztünk kezeletlen, valamint a kereskedelmi forgalomban kapható, hidrottermikus eljárással előállított, ún. szarvasi gyorsrizsszel, és a saját, száraz eljárással, azaz csupán mikrohullámú hőkezeléssel gyártott gyors-rizs termékkel. Alacsony hőmérsékletű nitrogéngőz adszorpciós vizsgálatokat végeztünk továbbá kezeletlen, valamint mikrohullámmal hőkezelt gyors-rizsszel a póruseloszlások és a teljes pórustérfogatok összevetése érdekében.

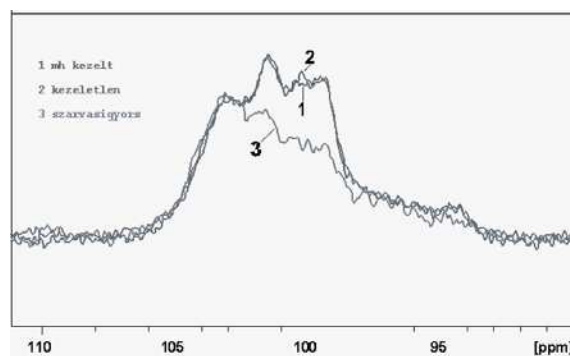
A mikrohullámú hőkezeléssel előállított gyors-rizs metszetről pásztázó elektronmikroszkóppal készült felvételt (4. ábra) összehasonlítva az 1. ábrán bemutatott, kezeletlen rizsről készült elektronmikroszkópos képpel,

egyértelmű a belső szerkezet változása, lazulása, mikro-szemcsézettivé alakulása.



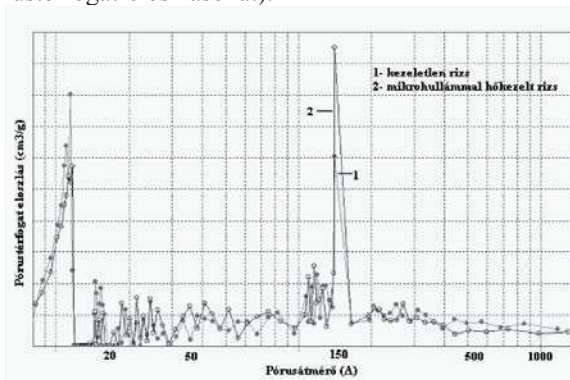
4. Ábra. Mikrohullámú hőkezeléssel előállított, 13,6% nedvességtartalmú „gyors-rizs” elektronmikroszkópos képe.

A szilárd fázisú NMR vizsgálatok alapján megállapítható volt, hogy a mikrohullámmal hőkezelt és a kezeletlen rizs CPMAS spektrumai szinte teljes mértékben megegyeznek, jelezve, hogy a glikozidos kötésekben nem történt - a hidrolízisre jellemző - szakadás. Ezzel ellentétben a szarvasi gyorsrizs spektruma eltér az anomer szenek (107-95ppm) és a hatos szenek (-CH₂-OH) tartományaiban (5. ábra). E változások megfelelnek a várakozásnak, miszerint a hidrottermikus kezelése a glikozidos kötések szakadását eredményezik és így további -CH₂-OH csoportok jönnek létre.



5. Ábra. A kezeletlen, a Szarvasi-, valamint a mikrohullámú hőkezeléssel előállított gyors-rizs CPMAS spektrumai.

Az alacsony hőmérsékletű nitrogéngőz adszorpciós vizsgálatok eredményei alapján a mikrohullámú hőkezelés hatására a kezeletlen rizséhez képest nőtt a nagyobb pórusok összterfoga, míg a kisebb pórusoké valamelyest csökkent (lásd a 6. ábrán a pórusátmérő függvényében feltüntetett pórustérfogat-eloszlásokat).



6. Ábra. Kezeletlen, valamint mikrohullámmal hőkezelt rizs pórustérfogat-eloszlása a pórusátmérő függvényében.

A mérések alapján a teljes pórusterfogot nem változott a mikrohullámú hőkezelés hatására, értéke: 0.098 cm^3 . A vizsgálatok eredményei tehát igazolták azt a feltételezést, hogy mesterséges nedvesítés nélkül mikrohullámú hőkezelés hatására nem megy végbe a rizsben hidrolízis, zselatinosodás, a belső szerkezet azonban meghatározott mikrohullámú kezelési körülmények között „kíméletesen” fellazul, anélkül, hogy törekenységet idézne elő, azonban a vízfelvételt elősegíti, amit a készre főzés idejének csökkenése igazol.

4. Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton köszönik meg az EU INCO-COPERNICUS pályázat keretében nyújtott anyagi támogatást, valamint a kutatási-fejlesztési munkában résztvevő partnerüknek (ABO MILL Malomipari Zrt, Nyíregyháza, Karcagi Rizshántoló Üzem) a szakmai együttműködést és anyagi támogatást. Köszönetüket fejezik ki Szalontai Gábornak az

New Energy Saving Microwave Technology for Production of Short Cooking Rice of High Quality

Generally, consumable white rice can be cooked with usual kitchen techniques in about 20 minutes. During the long cooking time besides the decrease of enjoyment value, quality deterioration occurs as well because some of the valuable components dissolve in boiling water. These standpoints played an important role – in addition to the speeding up life – in the appearance of fast cooked rice products in the market and in the development of manufacturing processes.

The manufacturing processes used generally for the production of „short cooking time rice” consist of the following rather high water, time, and energy consuming steps: soaking the rice to increase the moisture content up to 35-40%; mechanical water removal; resting; heat treatment to hydrolyze the crystalline starch content (gelatinization); drying until the moisture content reaches the required 12-14%.

The authors decided to elaborate an up-to-date, in plant size adaptable microwave technology of reduced water, time, and energy demand for the production of short cooking time rice. The best way seemed to be the omission of some process steps, e.g. soaking, and drying.

Preliminary experiments were carried out to determine the minimum moisture content necessary for microwave heat treatment of rice to obtain rice product of reduced cooking time. For this reason white rice grains were moistened by different methods up to 35% water content. The moistened and microwave heated rice, however, became fragile and after ready cooking they were sticky of damaged frazzled surface. Electron microscopic pictures made from the cross-section of the moistened rice grains show the change in microstructure, that is the development of big cracks immediately (???) , and after thirty minutes following the moistening process (Figure 2a and Figure 2b). Thus, the results of the experiment showed that for the sake of obtaining good product quality the moistening process, as possible, should be omitted. Further measurements were performed to determine the value of the dielectric constant (ϵ') and dielectric loss factor (ϵ'') of rice), as well as their temperature dependence (Figure 3. and 4.). These results provide important information for the at heat (????) treatment process of rice. The curves of Figures 3. prove that in the case of microwave-heated quick rice no sudden increase in the

nmr spektrumok értékeléséért, valamint Gabona Júliának a kísérletek során végzett pontos és értékes munkájáért.

Hivatkozások

1. Gábor Miklósné *Az élelmiszerelőállítás kolloidikai alapjai*, Mezőgazdasági Kiadó: Budapest, **1987**.
2. Gasztonyi Kálmám *Az élelmiszerkémia alapjai*, Mezőgazdasági Kiadó Budapest, **1979**.
3. Kratochvil, U.S. Patent 5 316 783, **1994**; *Chem. Abstr.*
4. Gerhardt Erich; Lehrack Uwe, HU. Patent 200667, **1990** *Chem. Abstr*;
5. McCaskill, U.S. Patent 5 017 395, **1991**; *Chem. Abstr.*
6. Groesbeck, U.S. Patent 4 902 528, **1990**; *Chem. Abstr.*
7. McIlroy, U.S. Patent 5 130 153, **1992**; *Chem. Abstr.*
8. B.S. Vasan, *Journal of Food Science and Technology*, **1980**, 17, 246-247.
9. Kohlwey, U.S. Patent, 4 649 055, **1987**; *Chem. Abstr.*
10. Baz, U.S. Patent, 5 089 281, 0000; *Chem. Abstr.*
11. Taniguchi Morio, U.S. Patent 4 794 012, **1988**; *Chem. Abstr.*
12. Kendall, U.S. Patent 6 08225, **2000**; *Chem. Abstr.*
13. Velupillai, U.S. Patent 4 810 511, **1989**;
14. Hayashi, U.S. Patent 5 405 635, **1995**; *Chem. Abstr.*

value of dielectric constant or sudden temperature increase during the microwave treating processes can be observed. To elaborate a new energy-, water and time saving technology for the production of quick cooking rice of high quality, as well as to determine the optimum conditions of the heat treatment process, investigations were carried out in a laboratory-scale microwave oven type Panasonic Pro II. NE- 1540, provided by four magnetrons. Considering the results of moistening experiments, the microwave heat treatment processes were carried out with husked white rice of equilibrium moisture content (12-14%), that is, without previous moistening. To achieve uniform temperature distribution within the microwave treated rice layer the following method was used: The husked rice of 12-14% moisture content was filled into perforated plastic bags used for ready cooking. A number of bags were staged one above the other forming compact packages. These packages were placed in a perforated polypropylene box with a perforated lid and put into the microwave oven. The optimum process conditions are as follows: specific microwave power (W/g) = 0.3-0.5; microwave heating period = 9-10 minutes; maximum temperature at the end of microwave treatment = 100-105°C. The ready cooking time of the produced quick rice was 9-12 minutes, the rice grains are of required shape, surface and color, with a natural good taste. On effect of microwaves not hydrolysis, but microstructure changes proceed (Figure 4.), that is a loose, porous grain inside was obtained promoting water –absorbing capacity, hereby the reduction of the ready cooking time as well. To confirm these results Nuclear Magnetic Resonance measurements were carried out with untreated white rice, with rice sample treated by microwaves according to the elaborated technology, and with quick rice type „Szarvas” produced by the mentioned generally used technology containing more hydrothermic processes. On the basis of the obtained results it could be stated, that the CPMS spectra (Figure 5.) of untreated and microwave treated rice samples are quite similar proving that microwaves did not result disruption in glycoside-bondings typical of the hydrolysis process, contrary to the Szarvas type quick rice where the CPMS spectrum differs in the ranges of anomere-carbons / 107-95 ppm / and of six-carbons (-CH₂-OH). Results of the „low temperature nitrogen-vapour adsorption” measurements proved that the total pore-volume of larger pores increased, while the pore-volume of the smaller pores decreased on effect of microwave treatments. (Figure 6.). The results obtained in laboratory size microwave oven serve as basic data for pilot-size experiments and for the realization of an economical industrial microwave technology.

Egyedi molekulák atomi szerkezetének meghatározása

FAIGEL Gyula,* JUREK Zoltán, BORTEL Gábor

MTA Szilárdtestfizikai és Optikai Kutató Intézet, Konkoly Thege Miklós u. 29-33, 1121 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

Ez az írás a székfoglaló előadásom összefoglalója. A bemutatott eredmények elérésében Jurek Zoltán és Bortel Gábor kollégáimnak nagy szerepe volt. A cikk nagyrészt követi az előadás szerkezetét, azonban technikai okok miatt az ábraanyag jelentősen eltér. A cikk felépítése a következő: a bevezetőben az atomi szerkezet fontosságát világítjuk meg. Ezután a szerkezet-meghatározás alapjait és a ma előttünk álló legnagyobb problémát mutatjuk be. A következő részben a probléma egy lehetséges megoldását körvonalazzuk és az ehhez szükséges technikai feltételeket tárgyaljuk. Végül azokat az eredményeinket mutatjuk be, amelyek a javasolt megoldás lehetőségeire és hatáira tesznek előrejelzéseket.

Az embert körülvevő világról az egyik legfontosabb rendszerező elvünk a tárgyak térbeli elhelyezkedésén alapszik. Ezen az alapon próbáljuk megérteni a legnagyobb méretektől, mint pl. a csillaghalmazok, egészen az atomi szintig, a legkülönbözőbb dolgokat. Az atomi szerkezet ismerete kiindulópont a természettudományos kutatásban: fizikában, kémiában és biológiában egyaránt. Erre támaszkodunk az egyes tulajdonságok és folyamatok értelmezése során.

Az atomi szerkezet fontossága miatt nem meglepő, hogy komoly szellemi és anyagi erőket összpontosítottak erre a területre. Ez megtette hatását, és azt láthatjuk, hogy a múlt század 10-es éveitől közel a századfordulóig igen nagy léptekkel haladt a szerkezetkutatás. A következőkben a szerkezetkutatást leszűkíttem, a röntgensugárással való szerkezet-meghatározásra, amely ma is a legelterjedtebb módszer. Az e területen való haladást több mint 10 Nobel-díj is fémjelzi. Úgy tűnik azonban, hogy az utóbbi évtizedekben a fejlődés kissé megtorpant. Ez nem azt jelenti, hogy nincsen haladás, hanem azt, hogy nincsenek nagy minőségi ugrások, hanem inkább a meglévő módszerek finomodnak, illetve azt, hogy a megoldandó problémák nehezednek. Azt mondhatjuk, hogy erőgyűjtés folyik a következő nagy lépés megtételéhez. Ahhoz, hogy megvilágítsuk hol a probléma, mi is lesz ez a „nagy lépés” először bemutatjuk a szerkezetvizsgálat alapjait.

2. A szerkezetvizsgálat alapjai

Az atomi szerkezet megoldásához három dolog szükséges: minta, leképezési módszer (beleértve a forrás és egyéb mérőberendezések), és a kiértékelési eljárás. A kiértékelési eljárást külön kiemeljük. Ennek oka, hogy az atomi szerkezetéről a röntgen módszerek nem direkt képet szolgáltatnak, hanem egy kódolt információt, amiből nem triviális a dekódolt valós 3D térbeli kép előállítás. A következőkben a felsorolt három lényegi elemet keresztül vizsgáljuk meg miért tudott a múlt században a szerkezet

meghatározás gyorsan fejlődni, mik a jelenlegi problémák, és milyen lehetőségek vannak ennek megoldására.

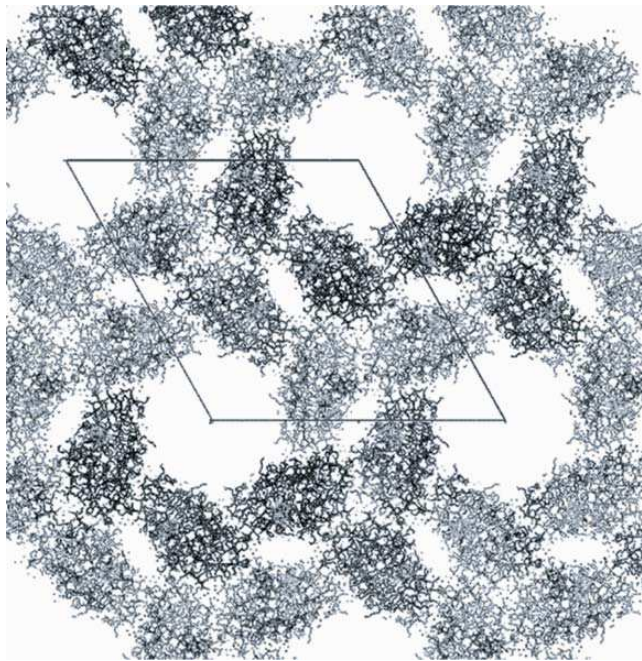
A minta mérésekor a mintára eső mérő nyaláb, tehát a nagyenergiájú fotonok rugalmasan és rugalmatlanul szóródhatnak az atomok elektronjain. A rugalmas, tehát energiavesztés nélküli szórás hordozza a szerkezeti információt. A rugalmatlan szórás folyamán a foton kiüt egy-egy elektront a minta atomjairól, így energiát ad át a mintának, ezzel roncsozza azt. Tehát megváltoztatja a minta szerkezetét. Ha a rugalmatlan szórás aránya nagy a rugalmaséhoz képest, akkor azt várjuk, hogy a minta hamarabb átalakul, megváltoztatja szerkezetét, minthogy megmérhetnénk az atomok eredeti elrendeződését. A rugalmas és rugalmatlan folyamatok állandói a különböző elemekre és fotonenergiákra jól meghatározott értéket vesznek fel, és azt találjuk, hogy a minket érintő tartományban a rugalmatlan szórás dominál. Például szénre, ami a biológiai rendszerek fő alkotója 10 rugalmatlan folyamatra esik egy rugalmas szórás. Felmerül a kérdés, hogy akkor hogyan tudjuk mégis meghatározni az atomi szerkezetet. A természet nyújt ehhez segítséget avval, hogy az anyagoknak egy jelentős hányadában az atomok nem véletlenszerűen, hanem egy jól meghatározott rendben helyezkednek el. Mégpedig úgy, hogy egy viszonylag kis alapegység az un. elemi cella ismétlődik sok milliárdszor vagy még nagyobb számban. Ezeket az anyagokat hívjuk kristályoknak. A kristály minden elemi cellájában az atomok elrendezése azonos. A gyakorlatban a kristályok elemi cellája néhány atomtól néhány ezer atomot is tartalmazhat. Példaként egy viszonylag bonyolult szerkezetet mutatunk, a mioglobintomi szerkezetét (1.ábra).

3. Probléma felvetés és megoldási javaslat

De térjünk vissza a méréshez. Miért segít a mérésben az anyagok kristályos szerkezete? A rugalmas szórással a cellák átlag szerkezetét határozzuk meg. A mérés során ugyan egy-egy elemi cella tönkre megy, de mivel nagyon sok van belőlük, az átlag még mindig a hibátlan elemi cella lesz, és elég sok szórás folyamat után a rugalmasan szórt fotonok száma már elégséges egy elemi cella szerkezetének rekonstrukciójához, miközben a mintának még csak egészen kis hányada ment tönkre. Itt meg is állhatnánk, hiszen a probléma megoldódott. Azonban kiderül, hogy számos minket érdeklő anyag nem állítható elő kristályos formában. Különösen sok példa van erre a biológiai rendszerek között. Mi történik akkor, ha a mintánk csak egyetlen molekulát tartalmaz. Ebben az esetben minden egyes rugalmatlan folyamat elrontja a minta szerkezetét, nincs a kristályoknál megszokott sok milliárd elemi cellára való átlag. Tehát arra a következtetésre jutunk, hogy egy egyedi molekula szerkezete nem meghatározható. Akkor most hogyan tovább? Egy magyar származású, Uppsalában dolgozó kollégánk, Hajdú János, tett javaslatot a fenti probléma

* Főszerző. Tel.: 392 2222 ; fax: 392 2219; e-mail: gf@szfki.hu .

megoldására.¹ Azt mondta, vegyük tudomásul, hogy a minta a mérőnyaláb hatására tönkre megy, ahogy később látni fogjuk, lényegében szétrobban. Azonban ahhoz, hogy az atomok elmozduljanak eredeti helyükről, idő kell. Végezzük el a szerkezet mérését rövidebb idő alatt, mint ahogyan az atomok jelentősen elmozdulnának helyükről.



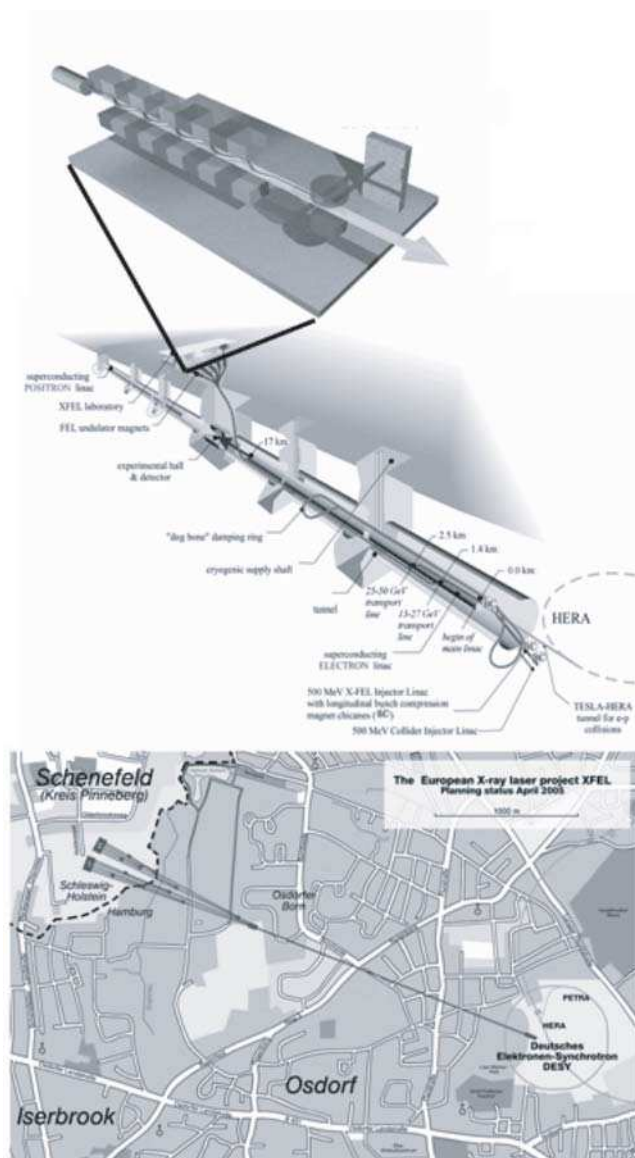
1. **Ábra.** A kristályrácsba rendeződött miogloblin atomi felbontású képe. A molekula összegképlete: $C_{823}H_{1045}FeN_{222}O_{221}S_3$, 2305 atomot tartalmaz, és 153 aminosav alkotja.

Ha megbecsüljük ezt az időt kiderül, hogy ez igen rövid néhány femtomásodperc (10^{-14} - 10^{-13} másodperc). Ma egy szerkezet-meghatározásra alkalmas mérés ideje legjobb esetben is néhány perc. Tehát a mérés sebességét legalább 10^{14} -szeresére kell növelni. Ez majdhogynem lehetetlennek tűnik. Egy ilyen nagy léptékű sebesség növelés csak a mérési technika, elsősorban a röntgen sugárforrások jelentős fejlesztésével lehetséges. Bár a mai szinkrotron sugárforrások is jó paraméterekkel rendelkeznek, mégsem elégségesek egy ilyen gyors mérésre. A reményt a jelenleg építés alatt álló két röntgen szabad elektron lézer sugárforrás adja. A következőkben röviden összefoglaljuk ezek legfontosabb a mérés szempontjából lényeges jellemzőit.

4. Szabad elektron lézer sugárforrások

A világon jelenleg két nagy, a röntgen tartományban működő szabad elektron lézer épül, az egyik Stanfordban, a másik Hamburgban. Ez utóbbi vázlatát és térképen berajzolt elhelyezkedését láthatjuk a 2. ábrán.

A szabad elektron lézerekben, --hasonlóan a szinkrotronokhoz-- elektronsomagok haladnak közel fénysebességgel, az alapvető különbség, hogy nem kör, hanem egyenes pályán. Ezek a nagy energiájú elektronok ugyanúgy, mint a szinkrotronok esetében, periodikus mágneses eltérítő egységeken haladnak keresztül és így sugároznak. Egy ilyen egység vázolata látható kinagyítva a 2. ábra jobb felső sarkában. A sugárforrások számunkra legfontosabb két paraméterét, a fényességet és az impulzushosszt



2. **Ábra.** A Hamburgban épülő röntgen szabad elektron lézer elhelyezkedése a városban (alsó kép), vázlatos felépítése (középső kép) és a röntgensugárzást kibocsátó periodikus mágneses eltérítőegység undulátor (felső kép).

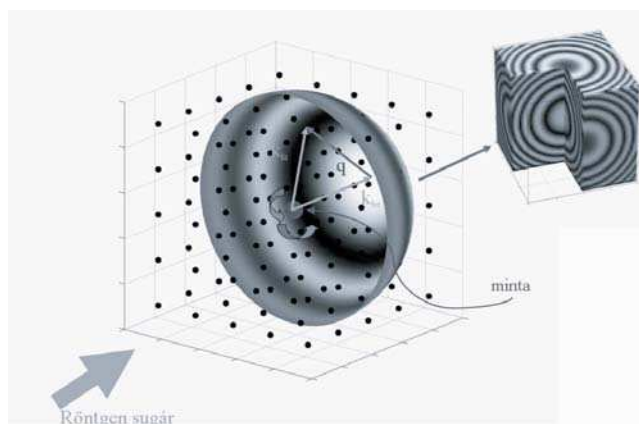
nézve azt találjuk, hogy a fényesség majd 10 nagyságrenddel nagyobb, míg az impulzushossz 4 nagyságrenddel rövidebb, mint a szinkrotronok esetén. Bár ezek igazán impozáns fejlődést mutatnak, a szabad elektron lézerek még így is csak közelítőleg teljesítik a kívánalmakat, igazából még rövidebb impulzusokra lenne szükség. Pontosan ez az oka annak, hogy előzetesen részletes modellszámolásokat kell végezni a minták viselkedéséről, illetve a leképezés egész folyamatáról. A következőkben az evvel kapcsolatos munkánk egy részét mutatom be, amely az atomok elmozdulásának modellezésére illetve a felvett szórásoképek osztályozására vonatkozik.

5. Molekuladinamika és osztályozás

Egy mérés elvi vázlatát mutatja a 3. ábra.

A röntgen nyaláb beesik a mintára és ezen szóródik. A rugalmasan szórt fotonok intenzitás-eloszlását mérjük

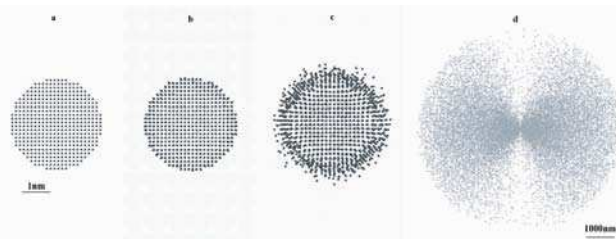
egy félgömb alakú felületen. Tehát amit mérünk az egy kétdimenziós felületen (egy gömbön) való intenzitás eloszlás. Azonban a kiértékelő módszereket megvizsgálva azt találjuk, hogy az atomok 3D térbeli elrendeződését csak egy 3D térfogatban felvett intenzitás eloszlásból lehet meghatározni (3.ábra). Hagyományos mérések esetén a mintát a bejövő nyalábhoz képest különböző orientációkba állítjuk és az így felvett 2D képek együtteséből alakítjuk ki a 3D-os intenzitás eloszlást. A mi esetünkben azonban ez az út nem járható, hiszen a mintánk egy röntgenimpulzus alatt teljesen tönkre megy, tehát nem tudjuk elforgatni és ismételtelen egy képet felvenni. Amit tehetünk az az, hogy azonos szerkezetű mintákat lövünk a nyalábba egymás után és ezeket, az egymást követő impulzusokkal mérjük. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy a minták egy sprayből véletlen orientációban érkeznek a nyalábba. Azonban így az orientáció hiányában a 3D szórásképet képet nem tudjuk összeállítani. A megoldás, hogy a minták orientációit utólag a szórási képekből kell meghatározni. Ez egy külön komplikáció, amellyel később foglalkozunk. Tehát visszatérve egy kép felvételéhez, itt alapvetően fontos annak ismerete, hogy milyen gyorsan mozdulnak el az atomok eredeti helyükről, hiszen a szórásképet csak ettől rövidebb ideig gyűjthetjük. Az elmozdulás modellezéséhez egy speciális molekuladinamikai modellt dolgoztunk ki.² Ez a modell tartalmazza az összes lényeges rugalmatlan szórási folyamatot, és minden részecske (elektronok, ionok atomok) pályáját klasszikusan kezelve követjük. Ez egy igen számításgépes feladat, amelynél sokszor több mint 100 processzort használtunk hetekig.



3. Ábra. A minta által rugalmasan szórt röntgenyalábot egy félgömb alakú helyzetérzékeny detektorral detektáljuk. Ezt a mérést azonos szerkezetű, egymás után belőtt, véletlen orientációban érkező mintákon megismételjük és a kapott 2D képek összességéből állítjuk elő a rekonstrukcióhoz szükséges 3D szórásképet.

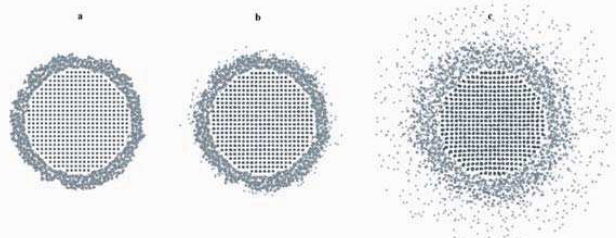
6. Eredmények

Az 4. ábra mutatja egy tipikus számolás eredményét, reális részecske méretre és nyaláb paraméterekre (7400 atom, 10^{13} foton/impulzus, 100nm nyalábméretű, 10fs impulzushossz). Az egyszerűség kedvéért egy tiszta szén atomokból álló mintára számoltunk, ezzel közelítve a biológiai rendszereket. Az ábra méretskáláján a minta csak egy pont. Azonban a röntgen impulzus beérkezéskor azonnal megjelennek a kilökött elektronok, amelyek kb. 1/7 fénysebességgel távolodnak a mintától, és a röntgen nyaláb polarizáltsága miatt egy lepke alakú felhőt képeznek (4d. ábra).



4. Ábra. Egy szén atomokból álló atomfürt viselkedése a röntgen szabadelektron lézer egy impulzusa hatására. A részecske közelről nézve az impulzus elején (a), közepén (b) és végén (c). Az atomi pozíciók jobb láthatósága kedvéért a (a) (b) és (c) ábrákon az elektronokat nem mutatjuk. A részecske távolról nézve az impulzus végén (d), itt a minta csak egy kis pont és csak az elektronokat láthatjuk.

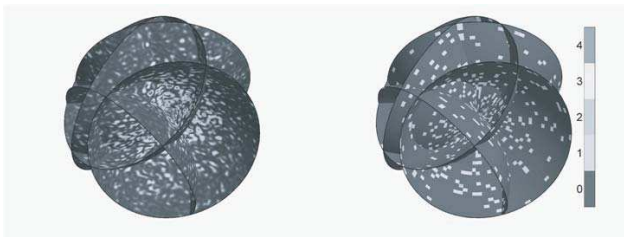
Már ebből a képből is világos, hogy az eredetileg semleges minta ennyi elektron elvesztése után erősen pozitívan töltött lesz, és ez az elektrosztatikus erő szét fogja robbantani. Ezt a robbanást hívják Coulomb robbanásnak. Ennek a robbanásnak a kezdetén kell elvégezni a szerkezet leképezését, a rugalmasan szórt fotonok detektálását. Megjegyezzük, hogy a mérést még tovább nehezíti, hogy az atomokhoz kötött elektronok az impulzus alatt fogynak, így a szerkezeti információt hordozó rugalmas szórás is egyre kisebb lesz. A kiértékelés során ezt is figyelembe vesszük, de jelen cikkben részletes diszkussziójától eltekintünk. Visszatérve a legnagyobb problémára az atomok elmozdulására, vegyük szemügyre az atomokat egy sokkal finomabb skálán, (4.a,b,c ábrák). Az ábrán csak az atomokat mutatjuk, hogy világosabb képet kapjunk mozgásukról. Azt tapasztaljuk, hogy az impulzusnak kb. a feléig (4b. ábra) az atomok nem mozdulnak el jelentősen, azonban az impulzus vége felé a minta külső peremén lévő atomok már eltávolodnak eredeti pozícióiktól (4c. ábra). Tehát úgy néz ki, hogy még ilyen rövid impulzussal sem lehet az eredeti szerkezetet meghatározni. Mit tehetünk? Nos éppen ennek a számolásnak az eredménye, - tehát amit most láttunk -, mutatja az utat egy lehetséges megoldáshoz. Hogyan? Láttuk, hogy a minta külső héjában lévő atomok mozdulnak el jelentősen. Próbáljuk meg a mintát körbevenni egy vékony védőréteggel (kb. olyan vastaggal, mint ami a 4c ábrán az elmozdult réteg volt), ezt a réteget nem sajnáljuk, szerkezetét nem akarjuk ismerni.³ Azt várjuk, hogy először ez a réteg vesztí el eredeti atomi rendjét, és megvédi az alatta lévő mintát. Ezt mutatja az 5. ábra.



5. Ábra. Egy vízzel körülvevett szén atomokból álló atomfürt viselkedése a röntgen szabadelektron lézer egy impulzusa hatására. A részecske közelről nézve az impulzus elején (a), közepén (b) és végén (c). Az atomi pozíciók jobb láthatósága kedvéért az elektronokat nem mutatjuk.

A mintát ebben a számolásban egy vízréteggel vettük körül. A víz biológiai minták esetén teljesen természetes fedőréteg. Ami az ábrán jól látszik az az, hogy a hidrogén atomok gyorsan távoznak az oxigének is jelentősen elmozdulnak az impulzus végére, azonban maga a minta alig torzul.

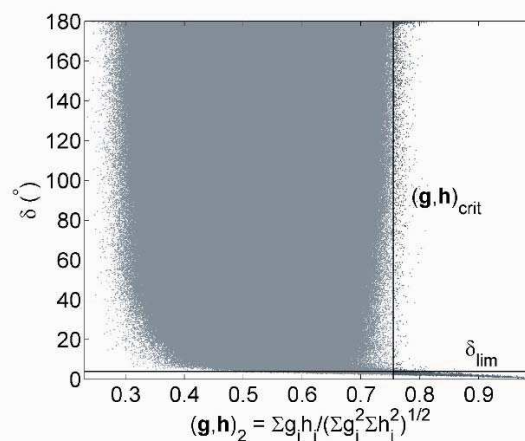
Tehát a védőréteg valóban csökkenti a minta atomjainak elmozdulását. A töltéseloszlás idő és térbeli fejlődésének részletes elemzése azt mutatja, hogy a robbanás lassulásának oka, a minta belsejében koncentráció sok szabad elektron, ami az ionokkal együtt egy semleges töltéseloszlású belső magot eredményez, amiben így leárnycokolódik a pozitív töltésű ionok közötti taszító kölcsönhatás. Tehát úgy néz ki, hogy reális impulzus és minta paraméterek mellett, egy védőréteggel körbevett mintáról fel tudunk venni egy rugalmas szórásképet az eredeti szerkezetéről. Ennek nagyon örülünk, de evvel sajnos a probléma még nem megoldott. Ahogy említettük, nem elég egy kép felvétele, hanem sok 2D intenzitás eloszlásból kell a 3D reciprok tér egy kocka alakú térfogatában megadni az intenzitást.



6. Ábra. Félgömb alakú helyzetérzékelő detektorral mérhető intenzitás-eloszlások különböző minta orientáció mellett ideális esetben (bal oldali kép) és egy valódi mérés esetén (jobb oldali kép).

A kérdés az, hogy az egymás után véletlen orientációban belőtt mintákról kapott képek elég jók-e ahhoz, hogy utólag megállapítsuk a mérés pillanatában a minták relatív orientációját. A 6. ábra szemlélteti, hogy mire is gondolunk. A baloldali képen látható, hogy az ideális intenzitás-eloszlás folytonos, finom részletekből áll. Azonban a gyakorlatban egy röntgenimpulzusból csak igen kisszámú foton fog rugalmasan szóródni. Tehát amit mérünk az olyasmí lesz, mint amit a jobb oldali ábrán látunk. A kép nagy részében nulla, néhol 1, 2 beütés és egy-két helyen lehet 3 vagy 4 foton. Ilyen rossz statisztikájú képek orientációját meghatározni reménytelen. E problémát úgy lehet megkerülni, hogy első lépésben nem a relatív orientációt próbáljuk meghatározni, hanem csak annyit, hogy két kép azonos vagy különböző orientációban készült-e. Nyilvánvaló, hogy ez egy könnyebb feladat, mint a relatív orientáció meghatározása, és rosszabb statisztikájú képekből is lehetséges. Ha ez a lépés sikerül, akkor az azonos orientációban felvett képeket (amit egy osztálynak nevezünk) összeadhatjuk, és evvel javul a kép minősége. Ezt addig folytathatjuk, amíg elég jók nem lesznek az összeadott képek ahhoz, hogy meghatározzuk a relatív orientációt, majd a 3D szórásképet és ebből az atomok elrendeződését. Tehát a feladat első lépése, a klasszifikáció döntő fontosságú, ez határozza meg, hogy el tudjuk-e végezni a teljes rekonstrukciót. Ezért megpróbáltuk meghatározni azokat a feltételeket, amelyek mellett azonosíthatjuk a hasonló orientációban felvett képeket. Ahhoz, hogy e feladat kritikus pontjait megértsük, röviden körvonalazzuk az osztályozás menetét. Minden képet a képpontok vagy más néven pixelek szerint sorba rendezünk és így annyi dimenziós vektorokat kapunk, mint ahány pixel van egy képen. Két kép hasonlóságát a kép-vektorok skalárszorzatának segítségével határozzuk meg. Tudjuk hogy két vektor skalárszorzata akkor maximális, ha azok párhuzamosak (tehát a két kép azonos). Ezért elkészítjük az összes vektor (tehát az összes képpár) egymással való skalárszorzatát és keressük a maximális értékeket.

Az ismeretlen véletlen orientációjú képek kiválogatásában a képek minősége (tehát statisztikája) mellett a másik nagy probléma a szögeloszlás. Ez alatt a következőt értjük: vizsgáljuk véletlenszerűen ledobott 3D objektumok egymástól való szögtávolság szerinti valószínűség eloszlását. Azt találjuk, hogy nagyon kevés számú közeli orientáció lesz, és nagyon sok távoli. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy a modellezés során és természetesen a valódi méréskor is igen nagyszámú képet kell készíteni ahhoz, hogy több azonos osztályba tartozó képet találjunk, tehát a statisztika javítható legyen. Reális mérési körülményeknek és kívánalmaknak eleget tevő adatokat véve azt kapjuk, hogy kb. 10^6 szórás képet kell felvennünk. Ha minden kép 1000×1000 képpontot (pixel) tartalmaz (ami egy reális követelmény), akkor a teljes szükséges tárolókapacitás 4×10^{12} byte 4 terabyte. Ezen a mennyiségű adaton kell a számolásokat elvégezni. Ez még akkor sem egy triviális feladat, ha a számolás egyszerű. A 7. ábrán mutatjuk egy ilyen válogatás eredményét 10000 képre.

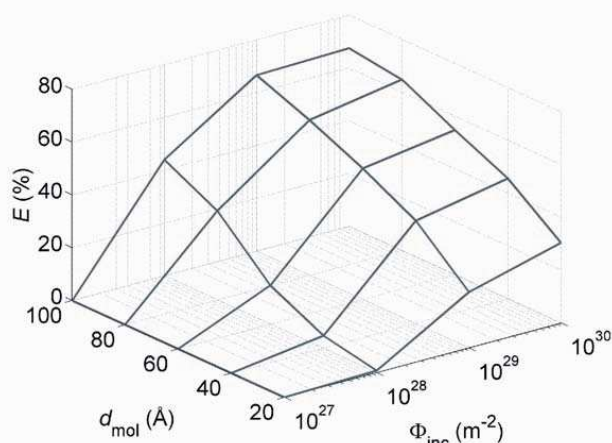


7. Ábra. Tízezer véletlen orientációban beérkezett részecske számolt szórásképeinek szögeltérései a skalárszorzatok függvényében.

A 7. ábrán minden egyes pont megfelel egy kép-párnak, tehát kb. (100 millió) 10^8 pont van a képen. A függőleges tengelyen a szögeltérést míg a vízszintes a skalárszorzat értékét ábrázoltam. Jól látható, hogy milyen kevesen vannak azok a pontok, amelyek azonos orientációban felvett képeknek felelnek meg. Ezek vannak a jobb alsó sarokban. A bal oldalon vannak a különböző orientációban felvett képpontok. Ezekből van nagyon sok. Természetesen egy valós helyzetben nem tudunk ilyen ábrát készíteni, mert nem ismerjük az orientációkat, tehát a függőleges tengelyt. Egy kritériumot kell választanunk, hogy milyen skalárszorzat érték felett tekintjük azonosnak a minták orientációját. Erre egyetlen segítségünk a szögeltérés valószínűség-eloszlásának ismerete. Ezt felhasználva a skalárszorzat kritikus értékének kiválasztása után azt is meg tudjuk becsülni milyen mértékű hibát követtünk el. A fenti adaton bemutatunk egy lehetséges kritikus skalárszorzat érték választást. Ezt az értéket jelöli a függőleges vonal. Ezentúl egy vízszintes vonallal jelöltük az egy osztályon belüli maximum megengedett szögeltérést. Jól látható, hogy mennyi hibás pontunk van, az ábra jobb felső negyedében és bal alsó negyedében található pontok összege. A jobb felső részben vannak azok a párok, amelyeket azonos orientációnak találtunk de valójában különbözőek, míg a bal alsó negyedben vannak azok, amelyeket különbözőnek

találtunk de valójában azonos orientációnak felelnek meg. A jobb alsó negyedben vannak a helyesen osztályozott azonos osztályban található párok, míg a bal felső negyedben a szintén helyesen osztályozott de különböző orientációnak megfelelő párok. A most körvonalazott osztályozásra alapozva, az osztályozhatóság szempontjából feltérképeztük a paraméterter egy jelentős részét. Csak illusztrációképpen mutatunk egy kis szeletet a releváns paraméterterből 8. ábra. A 8. ábrán az osztályozás eredményessége látható a mintára eső fotonszám és a kívánt felbontás függvényében. Más paraméterek hasonló térképeire alapozva meg tudtuk adni azt a forrásfényesség, felbontás és mintaméret tartományt ahol sikeres klasszifikáció lehetséges⁴.

E munkánk eredményét a terület kutatói kiindulási alapként használják további kutatásaikhoz. A munka befejezéséhez, vagyis a 3D atomi rend meghatározásához még két lépés van hátra, a jól klasszifikált képek relatív orientációjának megkeresése, végül pedig a rekonstrukció.



8. Ábra. Az osztályozás eredményessége a mintára eső fotonszám és térbeli felbontás függvényében.

E két lépésről hely hiányában itt nem írunk, csak hivatkozunk az ide vonatkozó munkákra.^{5,6}

Single molecule imaging with atomic resolution

The atomic structure of solids is mainly determined by measuring the diffraction pattern of crystalline materials. The periodic crystalline order facilitates the solution of the structure in two ways: (i) the structural redundancy of crystals averages out the radiation damage; (ii) the well-determined building blocks -the unit cells- give a metric present even in the diffraction patterns. This, together with the chemistry of the samples give a good starting point to build the structure. However, many samples (mostly in bio systems) can not be crystallized. In this case we have a single molecule or an individual cluster of atoms to work with in the structural studies. In these systems the radiation damage prevents traditional structure solution. In 2000 a method was presented to circumvent radiation damage¹. The idea is based on the fast measurement of the diffraction pattern. According to the suggestion the measuring time should be so short that the atoms of the sample do not have time to move appreciably during measurement. The estimated time window for the measurement is about 10^{-14} s. To perform a data collection in this short time scale one needs a very intense and short-pulsed x-ray source. The two hard x-ray free electron lasers under construction (in Stanford and

7. Összefoglalás

A szerkezetkutatás jelenlegi egyik legnagyobb problémája a nem kristályosítható molekulák, atomfürtök atomi szerkezetének meghatározása. A röntgen sugárforrások fejlődése egy lehetséges utat nyit e probléma kezelésére. Számításainkból az derül ki, hogy a jelenlegi tervezett sugárforrások impulzushosszánál, ami 100fs rövidebbre kb. 10 fs-ra van szükség. Ez nem irreális, vannak ötletek ennek elérésére. 10 fs-os impulzusokkal és jól megválasztott mintákkal az atomi szerkezet meghatározása lehetségesnek látszik. Azonban még a 100 fs impulzusokkal is érdemes elkezdni a kísérleteket, megfelelő mintát választva, és nem az 1-2 Ångstromos atomi felbontást, hanem az 5-10 Å-os felbontást megcélozva, szintén sikereket érhetünk el. Azonban ha ettől jobbat akarunk, akkor ehhez a további jelentős ötletek elengedhetetlenek. Reméljük, hogy munkánkkal mi is hozzá tudunk járulni e terület fejlődéséhez, és ezzel elősegíthetjük az anyagok, és a természet mélyebb megismerését.

Köszönetnyilvánítás

A leírt munkához támogatást kaptunk az OTKA 67866 és az NKFP 50007 pályázatokból.

Hivatkozások

1. R. Neutze, W. Wouts, D. van der Spoel, E. Weckert, and J. Hajdu, *Nature* (London) **2000**, 406, 752
2. Zoltan Jurek, Gyula Faigel, and Miklos Tegze, *European Physical Journal D*, **2004**, 29, 217-229.
3. Stefan P. Hau-Riege, et al. *Phys. Rev. Lett.* **2007**, 98, 198302
4. G. Bortel, G. Faigel, *Journal of Structural Biology*, **2007**, 158, 10-18.
5. Z. Jurek, G. Oszlanyi, G. Faigel, *Euro. Phys. Lett.* **2004**, 65, 491-497.
6. V. L. Shneerson, A. Ourmazd, and D. K. Saldin, arXiv: 0710.256.1v1 [q-bio-BM] 14 Oct.2007.

in Hamburg) will produce radiation close to the desired parameters. In order to plan these experiments and judge the reality of these studies we have to do detailed modeling of the imaging process. The first question to answer is the behavior of the sample in the beam. For this reason we worked out a model, which describes the motion of atoms during the probe pulse. This model is a special molecular dynamics simulation, in which all particles (atoms ions and electrons) are handled classically and the interaction of atoms, ions with photons and electrons are taken into account through their cross sections as random events. The result of typical calculation for a particle with realistic size is shown on fig.4. It is clear that the outer shell of the sample significantly deteriorates. In order to prevent this, the use of a thin sacrificial layer about the sample was suggested³. We modeled the behavior of this system, and found that a 10 Å thick water layer prevents the deterioration of the outer layer of the sample (fig.5). However, collecting the elastically scattered photons about the sample during a single pulse is not enough to reconstruct the atomic order. A single diffraction pattern is a 2D surface in the reciprocal space. To perform a reconstruction we need the intensity distribution in a 3D cube in reciprocal space.

This could be constructed by measuring many 2D patterns in different orientations of the sample. Since the sample is destroyed during a single pulse, we have to introduce many ($\sim 10^6$) new but identical samples consecutively into the beam. Technically this is done by spraying in the particles, leading to a random unknown orientation of the individual samples. To build the 3D pattern we have to find the relative orientation of the samples from the 2D intensity distributions. This task is complicated by the poor statistics of single patterns. To ease the problem, first we find the patterns taken in the same orientation (being in the same class) and

then we add these up to improve statistics. In the second step we find the relative orientation of the classes. In this process the first step is critical. If this can be done we can improve the statistics by performing more measurements and do the orientation. Therefore we examined the conditions which allow successful classification. The classification is based on the comparison of the scalar product of image vectors. Using the distribution of the angular deviation of randomly oriented three dimensional objects and a proper norm for the image vectors, we could give the parameter space in which successful classification can be done⁴ (see fig.7 and 8).

Analitikai módszer fejlesztése patak üledék jellemző szerves szennyezőinek mennyiségi meghatározására

ÁLLÓ Anita,¹ GADÁR László,² FÖLDÉNYI Rita^{1*}

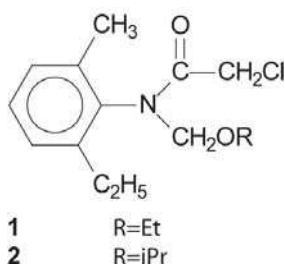
Pannon Egyetem, ¹Analitikai, Környezettudományi és Limnológiai Intézet, ²Környezetmérnöki Intézet, Egyetem utca 10., 8200 Veszprém, Magyarország

1. Bevezetés

A felszíni vizeinket szennyező szerves vegyületek egyik fő csoportját a növényvédőszer jelenti, amelyek a gyártás, szabálytalan tárolás, továbbá mezőgazdasági felhasználás következtében gyakran a jogszabályilag meghatározott határérték feletti koncentrációban fordulnak elő. Nemcsak maguk a szerek, hanem pl. az előállításukhoz felhasznált alapanyagok, közti- és melléktermékek is veszélyeztetik a környezetet, hiszen ezek sokszor rossz biológiai lebonthatósággal és mérgező tulajdonsággal rendelkeznek.

Több katasztrófának kellett ahhoz megtörténnie, hogy a cégek termelésük során a környezetvédelemre is áldozzanak, továbbá az általuk okozott károkat részben vagy egészben felszámolják. A hazai vállalatok sem képeznek kivételt ez alól. Egyik jellegzetes példa a többek között növényvédőszer gyártásáról ismert Nitrokémia Ipartelepek területe és környezete, ahol jelenleg is kármentesítés folyik.

A vállalat fő termékei közé soroljuk a klór-acetanilid típusú acetoklórt (1) és propizoklórt (2), amelyek hazánkban elterjedt, jelentős mennyiségben használt herbicidek hatóanyagai (ld. 1. ábra). A szereket a hazai kereskedelemben Acenit 50 EC (50% acetoklór tartalom), Proponit 720 EC (720 g/l propizoklór tartalom) és Proponit 840 EC (840 g/l propizoklór tartalom) névvel hozzák forgalomba.



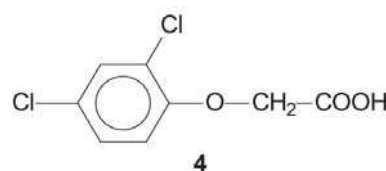
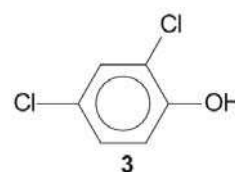
1. Ábra. Klór-acetanilid típusú vegyületek.

Az acetoklórt először a Monsanto cég állította elő és hozta nyilvánosságra 1968-ban.¹ A szintézisre Magyarországon a Nitrokémia részvételével új eljárást dolgoztak ki, az elért eredményeket szabadalom védi.²

Az 1990-ben megjelent, propizoklórról szóló találmány³ célja az volt, hogy olyan gyomirtószerek-készítményt és eljárást dolgozzanak ki, amely preemergens módon alacsony szervesanyag-tartalmú laza talajokon, sok csapadék mellett vagy öntözött területeken is alkalmazható legyen fűfélék és egyes kétszikű gyomok irtására.

A Nitrokémia az ugyancsak herbicid hatóanyagként

használatos 2,4-diklór-fenoxi-ecetsav (2,4-D, ld. 2. ábra 4 vegyület) gyártása során előállított 2,4-diklór-fenol (2,4-DKF, ld. 2. ábra 3 vegyület) intermediér jellegzetes szaga miatt vált hírhedtté. A 3 vegyület a 2,4-D-nek egyébként nemcsak közti-, hanem bomlásterméke is.



2. Ábra. A 2,4-DKF (3) és a 2,4-D (4).

Korábbi vizsgálataink⁴ alapján bebizonyosodott, hogy az Ipartelepek területén működő talajvíz megfigyelő kutakban mind a klór-acetanilid típusú vegyületek (1, 2), mind a 2,4-diklór-fenol (3) határérték – 10 (1, 2) illetve 120 µg/l (3) – feletti koncentrációban kimutathatók, s azok a talajvíz mozgási irányától függően felszín alatti hozzáféréssel a felszíni vizekbe is eljuthatnak.

Mezőgazdasági eredetű növényvédőszer szennyezések monitorozását a Növény- és Talajvédelmi Szolgálat munkatársai rendszeresen végzik,^{5, 6} a felszíni vizekben jelenlévő szermaradványok – így pl. 1, 2 és 4 – együttes kimutatására korszerű analitikai módszert dolgoztak ki.⁷

A klór-acetanilidek talajban⁸ és üledékben⁹ történő elemzésére ugyan található példa a szakirodalomban, de ennek a két hatóanyag (1, 2) és a 2,4-diklór-fenolnak (3) egymás mellett végzett mennyiségi meghatározására még nem. Ennek oka abban keresendő, hogy a két vegyület típus különböző polaritással rendelkezik: a klór-acetanilidek apoláris, a klórozott fenolok pedig poláris vegyületek.

Az itt bemutatásra kerülő munka egy olyan monitoring tevékenység nélkülözhetetlen része, amelynek célja az 1, 2 és 3 vegyületek patak üledékben történő együttes meghatározása.

A pontos információ érdekében fontos a régen alkalmazott módszerek felülvizsgálata és új, megbízható, lehetőleg

*Tel.: 06-88-624370; Fax. 06-88-624454; e-mail: foldenyi@almos.uni-pannon.hu

olcsó, környezetbarát analitikai eljárások kidolgozása, ami a minőségbiztosítás és akkreditálás lényeges eleme.

2. Felhasznált anyagok

A klór-acetanilid hatóanyagok a Nitrokémia 2000 Rt-től származtak: 99,3%-os acetoklór és 99,2%-os propizoklór standard. A 99 %-os 2,4-diklór-fenolt az ALDRICH Kft-től vásároltuk.

Az extrakcióhoz és a gázkromatográfias mérésekhez használt szerves oldószereket a Spektrum-3D Kft-től (aceton, diklór-metán, i-oktán, n-hexán, metanol, c-hexán) és a MERCK Kft-től szereztük be, míg az ammónium-acetát a REANAL terméke.

Az üledék minta a Veszprémi Séd folyásának megfelelően az Ipartelepek előtti szakasz egyetlen mintavételi helyéről (referencia pont, GPS: 47°05'53,59"N 18°03'25,18"E) származott annak érdekében, hogy párhuzamos visszanyerési vizsgálatokat végezhesünk a három vegyület együttes mennyiségi meghatározása érdekében. A mintaelőkészítés során az üledéket légszáraz állapotba hoztuk, majd száraz szitálás után a 0,5 mm-nél kisebb szemcseméretű frakcióval dolgoztunk.

A visszanyerési vizsgálatokhoz az alábbi összetételű, acetonban készített standard oldatot használtuk fel:

30 mg acetoklór/l; 16 mg propizoklór/l; 19 mg 2,4-DKF/l.

3. Alkalmazott módszerek bemutatása

Szilárd mintában szennyezőként jelenlévő szerves vegyületeket a klasszikus vagy műszeres elemzés előtt folyadékba kell átvinni, amit alapvetően kioldással és extrakcióval tehetünk meg. Az alábbiakban két hagyományosnak tekinthető módszer (kioldást követő folyadék-folyadék extrakció és Soxhlet extrakció) alkalmazhatóságát vetjük össze egy kifejezetten korszerű eljárásával, a szuperkritikus fluid extrakcióval. A megadott eredmények minden esetben három párhuzamosra vonatkoznak.

$$R\% = \frac{X_1 - X_2}{X_0} \cdot 100 \quad (1)$$

X_1 = a visszanyerési vizsgálat elvégzésekor meghatározott anyagok koncentrációja, $\mu\text{g/g}$;

X_2 = a hozzáadás nélküli vizsgálatkor meghatározott anyagok koncentrációja, $\mu\text{g/g}$;

X_0 = a hozzáadott standard koncentráció, $\mu\text{g/g}$.

A három anyag pontos meghatározása, valamint a módszer megfelelő végrehajtásának ellenőrzése érdekében a visszanyerési vizsgálatok elengedhetetlenek, ezért itt kivitelezésük és értékelésük is bemutatásra kerül. A visszanyerési százalék ($R\%$) számítása az (1) egyenlet segítségével történt. X_2 értéke a különböző helyekről és időpontokban vett üledék mintákban vegyületenként $<0,1 - 11 \mu\text{g/g}$ között változott, a módszerfejlesztésre felhasznált (referencia pontról származó) mintákban $0,7$

- $8,9 \mu\text{g/g}$ közötti érték volt. Később vizsgálandó, hogy az üledék minták eredete, összetétele milyen mértékben befolyásolja a visszanyerést.

3.1. Kioldást követő folyadék-folyadék extrakció (LLE)

Ezt a típusú előkészítő műveletet talajok szennyezőinek kinyerésére korábban már alkalmazták.⁸ Az analitikai pontossággal leírt 5 g üledék mintát 10 ml extraháló eleggyel (2 ml 2 mol/l ammónium-acetát 100 ml acetonos oldata) rázógépen 1 óráig rázattuk. Ezután a szuszpenziót szűrtük és az előzőekben használt, ammónium-acetátot tartalmazó eleggyel öblítettük. A szűrletet diklór-metánnal ráztuk ki, amelyet elválasztás után vízmentes nátrium-szulfáton szárítottunk, szűrtünk és bepároltunk. A maradékot i-oktánban oldottuk, majd gázkromatográfias elemzés következett.

A visszanyerési vizsgálatok során a standardek 2. fejezet szerint elkészített acetonos oldatából 1 ml-t mértünk 5 g üledék mintára, majd az előzőekben ismertetett eljárást az aceton elpárologtatása után végeztük el. A fentieknek megfelelően az üledékhez utólag hozzáadott vegyületek koncentrációja (X_0):

6 μg acetoklór/g üledék; 3,2 μg propizoklór/g üledék; 3,8 μg 2,4-DKF/g üledék.

3.2. Soxhlet extrakció

A Soxhlet extrakció az analitikai kémiában száz évnél is régebbi, elterjedten használt eljárás a szilárd anyagból nehezen kinyerhető nem, vagy kissé illékony összetevők meghatározására. A módszer hátránya, hogy idő- és oldószerezénye igen nagy, hatékony kivitelezése mintegy 16-24 órát vesz igénybe.

A Soxhlet feltétbe helyezett hüvelybe 2 g üledék mintát mértünk, majd 100 ml n-hexán:acetone 1:1 arányú eleggyel 20 órán át végeztük az extrakciót.

A visszanyerési vizsgálatokat a 3.1. fejezethez hasonlóan kivitelezte, de ekkor a 2 g szilárd mintához adtuk a standardeket tartalmazó 1 ml oldatot. Így az üledékhez utólag hozzáadott vegyületek koncentrációja (X_0):

15 μg acetoklór/g üledék; 8 μg propizoklór/g üledék; 9,5 μg 2,4-DKF/g üledék.

Az acetone elpárologtatása után a fentieknek megfelelően elvégeztük a Soxhlet extrakciót, majd az ily módon nyert oldatot lepároltuk, a visszamaradt anyagot 3 ml i-oktánban vettük fel. Mivel az így készített oldat elemzése során az eredmények erősen szórtak, az extraktumot 1 ml n-hexánban oldottuk fel (vö. 5. fejezet).

3.3. Szuperkritikus fluid extrakció (SFE)

Az anyagok kritikus pontja feletti hőmérséklet és nyomás mellett szuperkritikus fluidumot kapunk, ami a folyadék- és gázhalmazállapot közötti átmeneti állapot. Az ily módon nyert közeg általában az apoláris oldószerekhez hasonló tulajdonságokkal rendelkezik. Emiatt a szuperkritikus

fluidumot jól alkalmazhatjuk extrakció céljára, amelynek körülményeit (nyomás, hőmérséklet) az oldószer kritikus paraméterei határozzák meg.

A hagyományos extrahálószer kiválasztásának általános szempontjai itt is érvényesek: legyen jó oldó hatású, könnyen hozzáférhető, olcsó, de ne legyen mérgező, a környezetet ne károsítsa.

A szén-dioxid számos előnyös tulajdonsággal rendelkezik, ami miatt a szuperkritikus extrakció javasolt oldószere: nem káros a környezetre, nem lép reakcióba a kezelt anyaggal, alacsony a kritikus hőmérséklete (31 °C) és a kritikus nyomása (73 bar), nem tűzveszélyes és nem korrozív, az extrakció után maradék nélkül eltávozik a termékből. Az apoláris szén-dioxid fluidumban főleg apoláris molekulák oldódnak. Az oldóképesség javítható polaritást módosító vagy kiegészítő oldószer alkalmazásával (pl. etanol, metanol).¹⁰

Ezt az extrakciós módszert a szakirodalomból ítélve üledékek esetében az általunk vizsgált vegyülettípusokra eddig még nem alkalmazták. A kísérleteket 0,5 g mintával hajtottuk végre. Az extrakció céljára JASCO LC 900 készüléket használtunk az alábbiakban ismertetett üzemeltetési körülmények között.

Nyomás: 100 bar; Hőmérséklet: 40 °C; CO₂ áramlási sebessége: 2 ml/perc.

Az első mérési sorozatnál az extraktumot 3 ml i-oktánban vettük fel, ekkor az extrakció időtartama fél óra volt. Mivel a visszanyerési vizsgálatok nem adtak elfogadható eredményt, a hatékonyság növelése érdekében az extrakció időtartamát 30 percről 60 percre növeltük, így a mintán átáramlott fluidum térfogata 120 ml-re változott (ld. 1. táblázat, ahol a bemutatott eredmények 60 perces extrakcióra vonatkoznak). Mivel a Soxhlet extrakciónál (vö. 3.2. fejezet) kiderült, hogy a bepárlási maradék feloldásához oldószerváltás szükséges, a későbbiekben az extraktumot 1 ml n-hexánban vettük fel. A módszer megfelelőségének vizsgálatok a visszanyerési kísérletekkel bebizonyosodott, hogy ekkor sokkal hatékonyabb a kinyerés (1. táblázat).

A visszanyerési vizsgálatokat a 3.1. és 3.2. fejezethez hasonlóan kiviteleztek, azonban itt 0,5 g szilárd mintához adtuk az 1 ml standard-oldatot. Ennek koncentrációja az 1. táblázathoz tartozó kísérletek esetében a 2. fejezetnek megfelelő érték volt, ami ekkor viszonylag nagy X_0 -t eredményezett (60 µg acetoklór/g üledék; 32 µg propizoklór/g üledék; 38 µg 2,4-DKF/g üledék). Az SFE módszer továbbfejlesztésekor (5.1. fejezet) azonban kisebb hozzáadott koncentráció szintekkel dolgoztunk, amihez hígabb standard oldatokat (acetoklór: 0,11 mg/l; propizoklór: 0,18 mg/l; 2,4-DKF: 0,17 mg/l) használtunk. Ennek megfelelően X_0 : 0,22 µg acetoklór/g üledék; 0,36 µg propizoklór/g üledék; 0,34 µg 2,4-DKF/g üledék.

Az SFE esetében az $R\%$ és X_0 között összefüggés jelen munkában nem állapítható meg, a másik két extrakciós módszernél pedig csak egy-egy hozzáadott koncentráció szintnél dolgoztunk. X_0 változtatásával várhatóan mindegyik extrakció hatékonysága változtatható, ami további kísérleteket igényel.

4. Elemzés

Az elemzést minden esetben Fisons 8000 típusú gázkromatográf és elektronbefogási detektor (ECD) alkalmazásával végeztük el. DB-1 kapillárokolonnát használtunk, amelynek hossza 25 m, átmérője 0,532 mm, a felvitt film vastagsága 0,52 µm. Vívógáz nitrogén, amelynek áramlási sebessége: 7 ml/perc; Fűtési program: izoterm (250 °C).

A mennyiségi meghatározáshoz hígítási sort készítettünk. Az analitikai mérőgörbe segítségével számoltuk a mintákban lévő vegyületek koncentrációját. A hígítási sort először i-oktánal (0,15 mg/l - 150 mg/l koncentráció tartományban), majd az oldószerváltás miatt n-hexánal is (0,12 mg/l - 120 mg/l koncentráció tartományban) elkészítettük. Mindkét alkalommal propaklór belső standardet használtunk, amelynek koncentrációja (7 mg/l) az extraktum oldásánál és a kalibrációnál azonos volt.

5. Eredmények, értékelés

A fenti kísérletek eredményességét annak alapján ítéltük meg, hogy a visszanyerési százalék mekkora. A módszer általában megfelelőnek tekinthető, ha elektronbefogási detektor használatokor ez az érték legalább 60 %.

A kioldást követő folyadék-folyadék extrakció (LLE) párhuzamos vizsgálatai során kapott visszanyerési százalékok (ld. 1. táblázat) alapján megállapítható, hogy a módszer alkalmazásakor nagy az anyagvesztés kockázata, aminek oka, hogy túl sok lépésből áll a mintaelőkészítés. Másik hátrány, hogy a művelet szerves oldószer igénye nagy, ami a környezetre és az emberre nézve is káros lehet.

A Soxhlet extrakció standard addíciós vizsgálatai során megbizonyosodtunk arról, hogy az extraktum oldásához előzőekben használt i-oktán nem megfelelő oldószer, hiszen jobb visszanyeréseket kaptunk a n-hexánal, de még ekkor sem értük el a 60%-ot (1. táblázat).

Az SFE alkalmazásakor a 60 percig tartó extrakciós idő az extraktum oldásához használt i-oktán mellett is biztató eredményeket szolgáltatott, amelyeken a n-hexánra történő áttérés egyértelműen javított (ld. 1. táblázat).

Acetoklórra (1) és propizoklórra (2) a három extrakciós módszer közül az SFE bizonyult a leghatékonyabbak, amit a visszanyerési vizsgálatok támasztanak alá. A 2,4-diklórfenol esetében nem voltak elfogadhatóak az eredmények, ezért további változtatásokra volt szükség.

5.1. A szuperkritikus fluid extrakció fejlesztése

A módszert polaritást módosító szerves oldószer hozzáadásával próbáltuk hatékonyabbá tenni a három vegyület együttes kinyerésének érdekében. Erre a célra az apoláris n-hexánt és c-hexánt, valamint a dipoláris aprotikus acetont és a poláris protikus metanolt használtuk. A módosító áramlási sebessége 0,1 ml/perc volt, míg a szén-dioxid áramlási sebessége (2 ml/perc) és az extrakció időtartama (60 perc) változatlan maradt.

1. Táblázat. Az extrakciós módszerek vizsgálatának eredménye.

Extraktum oldószere	Visszanyerési %								
	Kioldást követő LLE			Soxhlet extrakció			SFE (60 perc)		
	Acetoklór	Propizoklór	2,4-DKF	Acetoklór	Propizoklór	2,4-DKF	Acetoklór	Propizoklór	2,4-DKF
i-oktán	15,5	62,8	22,4	25,9	46,8	35,3	21,2	22,5	9,9
n-hexán				52,8	37,7	55,0	81,1	97,8	50,4

A 2. táblázat alapján megállapítható, hogy mindhárom vegyület extrakciója során a n-hexán bizonyult a leghatékonyabb módosítónak. Ennek oka egyrészt az apoláris oldószerek szuperkritikus szén-dioxiddal történő korlátlan elegyedésével, továbbá alacsony kritikus nyomásával (30 bar) magyarázható.¹¹ Poláris protikus metanol használata során mindhárom vegyület esetében rosszabb eredményeket kaptunk, mint a szén-dioxid módosító nélkül történő alkalmazásakor (vö. 1. táblázat). Ennek oka egyrészt a két oldószerek adott körülmények között rossz elegyedésével, másrészt a metanol magas kritikus hőmérséklet és nyomás értékével magyarázható. Az átlagos relatív szórás 5 % volt.

2. Táblázat. Polaritást módosító oldószerek használata.

Módszer	Vizsgált vegyület	Visszanyerési %			
		Módosító oldószerek			
		n-hexán	c-hexán	aceton	metanol
		A párhuzamos mérések átlagértékei:			
SFE	Acetoklór	81,2	20,1	84,7	47,7
	Propizoklór	70,0	7,7	57,5	38,7
	2,4-DKF	86,6	23,2	22,9	20,2

A későbbiekben a hozzáadott n-hexán mennyiségét optimalizáltuk. A 3. táblázatban látható, hogy a legjobb visszanyerési százalékokat a 20%-ban alkalmazott módosító esetében kaptuk. Az idő optimalizálása miatt 60-ról 12 percre csökkentettük az extrakció időtartamát, ami elegendőnek bizonyult. A CO₂ áramlási sebessége változatlanul 2 ml/perc maradt, míg a n-hexán áramlási sebessége 0,5 ml/perc volt. Az átlagos relatív szórás itt is 5 % volt.

3. Táblázat. A n-hexán mint polaritást módosító használata.

Módszer	Vizsgált vegyület	Visszanyerési %			
		Módosító (n-hexán) mennyisége*			
		33%	20%	10%	5%
		A párhuzamos mérések átlagértékei:			
SFE	Acetoklór	81,9	91,2	68,0	86,8
	Propizoklór	72,5	74,6	69,3	93,0
	2,4-DKF	54,3	89,8	26,1	56,1

* A mintán átáramoltatott összes fluidumban (30 ml) jelenlévő n-hexán

6. Összefoglalás

Az acetoklór, propizoklór és a 2,4-diklór-fenol üledékben való együttes előfordulása miatt megbízható módszert kellett kidolgoznunk egymás mellett történő mennyiségi meghatározásukra. Ennek érdekében a kioldást követő folyadék-folyadék-, a Soxhlet- és a szuperkritikus fluid extrakció hatékonyságát hasonlítottuk össze. A visszanyerési százalékok alapján megállapítható, hogy a két klór-acetanilid esetében egyértelműen a szuperkritikus szén-dioxid mint extrahálószerek használata bizonyult a leghatékonyabbnak. A 2,4-diklór-fenol jobb kinyerése érdekében további módszerfejlesztésre volt szükség, amelyet az SFE alkalmazása során polaritást módosító szerek alkalmazásával oldottunk meg. Ezek közül a 20 %-ban adagolt n-hexán volt a legjobb.

Köszönetnyilvánítás

A közleményben bemutatott munka a GVOP-3.2.2.-2004-07-0022/3.0 azonosító számú projekt támogatásával készült.

Hivatkozások

- US 3,442,945 (1969).
- HU 190868 (1984).
- HU 208224 (1990).
- Földényi, R.; Rauch, R.; Lengyel, Zs. *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine* **2000**, *6*, 92-101.
- Kárpáti, Z.; Györfi, L.; Csanády, M.; Károly, G.; Krómer, I. *Egészségtudomány* **1998**, *42*, 143-152.
- Solymosné, M.E.; Visi, É.; Károly, G.; Bercziné, B.B.; Györfi, L. *J. Chrom. Sci.* **2001**, *39*, 325-331.
- Solymosné, M.E. *Növényvédő szer hatóanyagok koncentrációjának meghatározása különböző SPE módszerek alkalmazásával felszín alatti és felszíni vízmintákból*, Doktori (PhD) értekezés, Veszprém, 2006.
- Ferenczi M. *Növényvédőszer hatóanyagok környezetvédelmi vizsgálatai a Balaton vízgyűjtőjén lévő szántóföldi modelleken*, Doktori (PhD) értekezés, Keszthely, 1998.
- MSZ 12739/6-84 (A felszíni vizek üledékének vizsgálata, Acetoklór meghatározása) Országos Szabvány
- <http://sunny.vemt.bme.hu/sfe/magyar/szuperkritikus.html> (olvasás dátuma: 2006. április)
- Pásztor, J. *Labinfó* **2006**, *5*, 37-45.

Development of analytical methods in order to determine organic contaminants in stream sediment

The organic contaminants acetochlor, propisochlor (chloro acetanilide type herbicides) and 2,4-dichloro phenol (herbicide intermediate) occurred together in a special Hungarian industry area. These compounds have not been analyzed together from sediment yet. For this reason the efficiency of three different methods were compared: the dissolution from sediment followed

by liquid-liquid extraction (LLE), the Soxhlet extraction and the supercritical fluid extraction (SFE).

According to the recoveries it can be concluded that in the case of chloro acetanilide type herbicides the supercritical carbon dioxide proved to be the best extracting agent. In order to obtain the 2,4-dichloro phenol in better yield the SFE method had to be developed by using polarity modifying solvents. The most efficient extraction was carried out by application of 80 % supercritical CO₂ in the presence of 20 % n-hexane .

Elektromágneses kölcsönhatás és a kapillaritás

PÁSZLI István*

EötvösLoránd Tudományegyetem, Kolloidkémiai és Kolloidtechnológiai Tanszék

1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 2.

Bevezetés

A kémiai-anyagi rendszerek kapillaritással összefüggő elektromágneses tulajdonságait a globális állapotjellemzők mellett fázishatárrejtegek elektromos, ill. mágneses belső erői szabják meg. Ez a közlemény a kölcsönhatás értelmezésével és néhány jellegzetes kapcsolat meghatározásával foglalkozik

A határrejtegek és az elektromágneses kölcsönhatás változói

Az elektromágneses kölcsönhatás a töltésekkel, ill. a töltéselmozdulással kapcsolatos jelenség, amelyet az elektromos töltések és a részecskék helyzetváltozása kísér. Egyensúlyban egy-egy $\zeta \in \{x, y, z\}$ koordinátájú Q pontban a lokális deformáció $\{\dots, \varepsilon_{\zeta\zeta}(Q), \dots\}$. A rendszert tartalmazó descartes-i koordináta-rendszer tengelyei az $\vec{O}\vec{\xi}$ irányított egyenesek. Az új állapotot a $k \in \{1, \dots, \lambda, \dots, n\}$ független kölcsönhatás $\{\dots, y_k, \dots\}$ kanonikus intenzitása (pl. a T hőmérséklet) és az $\{\dots, X_k, \dots\}$ konjugált extenzitások jellemzik. Ezekből és az U energiából képezhetők az

$$U_\lambda(y_1, \dots, y_\lambda; X_{\lambda+1}, \dots, X_n) = \begin{cases} U - \sum_{k=1}^{\lambda} y_k X_k \\ \sum_{k=\lambda+1}^n y_k X_k \end{cases} \quad (1)$$

integrális Legendre-transzformáltak, vagy a

$$dU_\lambda = -\sum_{k=1}^{\lambda} X_k dy_k + \sum_{k=\lambda+1}^n y_k dX_k = 0 \quad (2)$$

differenciális Helmholtz-féle fundamentális egyenletek is.

Az U_λ karakterisztikus függvények jelentése a $\{1, \dots, \lambda\}$ kölcsönhatások megválasztásától függ.

Az (1) összefüggés a felületi többletmennyiségekre is fennáll, melyek kifejezései az elterjedt felfogással ellentétben¹ nem tartalmazzák a felületi feszültséget. A p nyomású és V_{sys} térfogatú rendszer állapotváltozását az

$$L(T, \{\dots, \varepsilon_{\zeta\zeta} V_{\text{sys}}, \dots\}) = -\sum_d p_d \Delta V_d + \sum_s \gamma_s \Delta A_s + \iiint_{V_{\text{sys}}} \hat{p} : \hat{\varepsilon} dV \quad (3)$$

összefüggés is jellemzi. A rendszer d számú, egyenként V_d térfogatú, p_d kapillaris nyomású diszkontinuus tartományra bontható. A fázisokat a deformációelmélet alapján^{2,3} s számú, lemez alakú, véges vastagságú, A_s területű, γ_s felületi feszültségű fázishatárhoz rendelhető felületi és a strukturaképző belső erők deformációs munkája is jellemzi.

A térfogati tagok a rétegek geometriai fázishatár felszínére, A_s pedig a feszültségi felületekre vonatkozik, Δ a jelzett mennyiségeknek a referencia-értéktől való eltérésre utal.^{4,5} A \hat{p} feszültség-tenzort, ill. a $\hat{p} : \hat{\varepsilon}$ skaláris tenzorszorzatot tartalmazó mennyiség Legendre-transzformált: a „kapillaris apparátus” alapösszefüggése éppen az $U_\lambda = E_{el}$ elastikus potenciál bevezetésével kapható.

Az elektromágneses állapotjellemzők a k -féle módon kölcsönható rendszer változóinak egy részalmazát képezik.

Az \vec{E} elektromos és a \vec{H} mágneses térerősségvektorok intenzitások, konjugáltjaik – a \vec{P} elektromos-, ill. \vec{M} mágneses polarizációk – pedig extenzitászűrűségek. Nagyságukat az anizotróp rendszerekre általában mátrixként megadható ε elektromos és μ mágneses permittivitás, ill. a $\{\chi_{el}, \chi_m\}$ szuszceptibilitások szabják meg. Izotróp térrészekre

$$\vec{P} = [(\varepsilon - 1) / 4\pi] \vec{E} = \chi_{el} \vec{E} \quad (4a)$$

$$\vec{M} = [(\mu - 1) / 4\pi] \vec{H} = \chi_m \vec{H} \quad (4b)$$

Homogén rendszer elektromágneses karakterisztikus függvénye tehát $U_{elm} = V_{\text{sys}} \{(\vec{E} * \vec{P} + \vec{H} * \vec{M}) / 2\}$, (a *- szimbólum a skaláris szorzat jele, az általánosított összefüggés a térerősségek helyett az egyensúlyban helyfüggetlen $\vec{D} = \varepsilon \vec{E}$ dielektromos eltolás-, ill. a $\vec{B} = \mu \vec{H}$ indukció-vektort tartalmazza).^{6,7} A polarizációkra a definíció-egyenletek alapján teljesül az $\vec{E} * d\vec{P} \equiv E dP \equiv P dE$, ill. a $\vec{H} * d\vec{M} \equiv H dM \equiv M dH$ kapcsolat, ezért az elektromágneses kölcsönhatási járuléka a Helmholtz-egyenletben vagy a $-X_k dy_k$ tagok összege, vagy a

$$\{P dE + M dH\} = \{E dP + H dM\} \quad (5)$$

összefüggés alapján a „másik oldallal” reprezentált mennyiség. Az egyensúlyt a (3) kifejezés alapján a

$$dL = -\sum_k X_k^\sigma dy_k - \sum_d p_d dV_d + \sum_s \gamma_s dA_s \quad (6)$$

Pfaff-forma jellemzi. Az összefüggés rögzített tömbfázis térfogatok esetén kovariáns az extenzitászűrűség megválasztására, ezért a többletek a réteg tényleges, Guggenheim-féle mennyiségeit is jelenthetik. A (6) egyenlet a kapillaritás differenciális alapösszefüggése. A fázishatárrejtegmennyiségek egymásközi, ill. a rendszer globális elektromágneses állapotjellemzőivel fennálló egzakt kapcsolatai csakis a vázolt módon lezármaztatott alapösszefüggésből állíthatók elő.

*e-mail: klaszlo@mail.bme.hu

Az elektromágnesség néhány kapilláris összefüggése

(A deformációt szimultán elektromos kettősrétegek kialakulása kísérheti.) A réteg felületi feszültsége és elektromos töltése egymástól nem független mennyiségek, a fázishatárfelszín töltése ion-, ill. dipólus adszorpció, vagy polarizáció (Coehn-szabály [8]) miatt nem tűnik el. A rendszer Q pontjában az $\vec{E}(Q)$ elektromos térerősség az ugyanitt elhelyezkedő e töltésre

$$\vec{f}(Q) = e \cdot \vec{E}(Q) \quad (7)$$

ponderomotorikus erővel hat, így a töltés $\delta \vec{s}$ elmozdulása közben (a rétegen áthaladó – a kényszerekkel kompatibilis – (l) -pályagörbe Q_0 és Q pontja között) a tér ellen végzett munka

$$L = - (l) \int_{Q_0}^Q (e \cdot \vec{E}) * \delta \vec{s} \quad (8)$$

Az \vec{E} térerősséget az elektrodinamika Maxwell-egyenletei közül a Faraday-féle

$$\text{rot } \vec{E} = - [(\partial \vec{B} / \partial t) / c] \quad (9)$$

indukció-törvény is tartalmazza (t az idő, c pedig a fénysebesség). Egyensúlyban az időderivált eltűnik, a sztatikus tér tehát rotáció mentes. Mivel valamennyi $V_{el}(Q)$ skaláris függvényre teljesül a $\text{rot grad } V_{el}(Q) = 0$ azonosság, az \vec{E} vektorhoz is hozzárendelhető egy skaláris V_{el} függvény (elektrosztatikus potenciál), így az (l) -görbe Q_0Q szakaszán végzett elemi munka

$$\delta L = e \delta \left\{ (l) \int_{Q_0}^Q (\text{grad } V_{el}) * \delta \vec{s} \right\} = e \delta [V_{el}(Q) - V_{el}(Q_0)] = e \delta \Delta V_{el} \quad (10)$$

(a tangenciálisan homogén fázishatárréteg $V_{el}(Q) = \text{állandó}$ feltételt kielégítő pontjai ekvipotenciális felszíneket feszítenek ki). A (6) egyenlet alapján rögzített térfogat és $\{ \dots, y_k, \dots \}$ intenzitások mellett

$$\gamma_s dA_s - e dV_{el} = 0 \quad (11)$$

A felületi feszültség összefüggései is ebből az egyenletből származtathatók.

A fázishatárréteg mechanikai és elektrosztatikus kölcsönhatásának kapcsolatát a

$$\left(\frac{\partial \gamma_s}{\partial V_{el}} \right)_{\vec{V}_{el}, \vec{A}_s} = - \left(\frac{\partial e}{\partial A_s} \right) = - q_s \quad (12)$$

egyenlet (Lippmann első törvénye)⁹ rögzíti, ahol q_e a felületi töltéssűrűség.

Az x vastagságú elektromos kettősréteg sík- ill. gömbkondenzátorral modellezhető, a felületegységre vonatkoztatott C kapacitását a

$$C = (q_s / V_{el}) = (1 / 4\pi x) \quad (13)$$

egyenlet határozza meg. A (12) egyenlet integrálja alapján a „töltött” határréteg

$$\gamma_s^{(q_s)} = \gamma_s^0 - [(q_s)^2 / C] \quad (14)$$

felületi feszültsége a töltés előjelétől függetlenül eltér a „töltetlen” réteget jellemző γ_s^0 értéktől. Az összefüggés elvi lehetőséget kínál a kettősréteg vastagságának kísérleti meghatározására. A

$$(\partial^2 \gamma_s / \partial V_{el}^2) = -C \quad (15)$$

ún. második Lippmann törvény az első törvény következménye.

A rendszer állapotváltozásaiiban az elektrosztatikus, ill. az egyéb kölcsönhatások nem feltétlenül függetlenek. A töltés nagysága és a k -ik kölcsönhatás extenzitása arányos is lehet, azaz $e = c_{e,k} \cdot X_k$ ($c_{e,k}$ dimenzionált tényező), ekkor a csatolt kölcsönhatás együtttest akár az e , akár az X_k extenzitás is jellemezheti: a mennyiségek összevonhatók. A szuperponált kölcsönhatás

$$\tilde{y}_k(Q) = y_k(Q) + c_{e,k} \cdot V_{el}(Q) \quad (16)$$

kanonikus intenzitása az egyensúlyban is változó részintenzitások helytől független összege. A független $\{i\}$ ionok kölcsönhatásának mértékét, pl. a $\overline{V_{el}}$ elektródpotenciált is, az előbbivel alakilag egyező

$$\tilde{\mu}_i = (\mu_i^0 + RT \ln a_i) + z_i \cdot F \cdot \overline{V_{el}} \quad (17)$$

elektrokémiai potenciál szabja meg (a_i az aktivitás, z_i a töltésszám, F a Faraday állandó, μ_i^0 a kémiai normálpotenciál és R az egyetememes gázállandó). A formalizmus általánosítható. Az M relatív molekulatömegű tökéletes gázra külön-külön is ponderomotorikus hatást kifejtő kémiai-anyagi-, ill. gravitációs kölcsönhatás együttes potenciálja

$$\tilde{\mu}_i = \{ \mu_i^0 + RT \ln p(h) \} + Mg h \quad (18)$$

$p(h)$ a h referencia-szinthez tartozó nyomás, g a nehézségi gyorsulás. Így izoterm egyensúlyi viszonyok mellett a h , ill. h_{ref} referencia szinteken mérhető nyomások kapcsolatát a

$$p = p_{ref} \exp \left[(M g / R T) (h - h_{ref}) \right] \quad (19)$$

összefüggés határozza meg.

A formalizmus a kaptált anyagmennyiséget tartalmazó határrétegekre is érvényes. A szubfázis mozgása közben a kettősréteg is a szilárd szubfázis felé elhelyezkedő, „erősen kötött”, ezért fázis tulajdonságú stagnáló tartomány,¹⁰ az ún. kaptált réteg felszíné mentén „hasad fel”. Utóbbi a Ψ_{capt} saját potenciál helyett a fluid tömbfázis Ψ_L potenciáljával csökkentett

$$\zeta = \Psi_{capt} - \Psi_L \quad (20)$$

elektrokinetikai potenciállal is jellemezhető. Az aktualizált Lippmann-egyenlet sem a V_{el} és q_s rétegmennyiségeket, hanem utóbbit, ill. a fluid rétegtartomány σ töltését tartalmazza.

Az elektromágneses tér globális állapotahatározói, ill. a lokális rétegmennyiségek kapcsolatai is az alapösszefüggés alkalmazásával határozhatók meg.

A (6) egyenlet a kétfázisú folytonos rendszer *Guggenheim*-féle többleteire (a réteg s -indexszel jelölt tényleges átlagmennyiségeire) vonatkozó *Legendre*-függvényt is tartalmazza. Ha a teljes felülete mentén horizontálisan izotróp réteg kapilláris ($A_s \neq 0$) és elektromágneses kölcsönhatásban is résztvesz, belső energiájára szükségképp teljesül a

$$dE_{el} = -\{(P^s * dE^s + M^s * dH^s) / 2\} - p dV^s + \gamma_s dA_s = 0 \quad (21)$$

összefüggés. A Maxwell-relációk alapján tehát

$$(\partial V^s / \partial |\vec{E}|) = 2 (\partial \vec{P}_i / \partial p) \quad (22a)$$

$$(\partial V^s / \partial |\vec{H}|) = 2 (\partial \vec{M}_i / \partial p) \quad (22b)$$

is fennáll. A térfogatváltozással összefüggő elektro-, ill. magnetosztatikus mértéke és a nyomásváltozás hatására fellépő piezoelektromos, ill. piezomágneses effektus mennyiségei nem függetlenek.^{11,12} A réteg anyagsűrűségének $|\vec{P}^s|$ polarizációja, ill. $|\vec{M}^s|$ mágnesezettsége arányos a $\chi_{el,m}$ szuszceptibilitások $\{X_i^s; X_m^s\}$ felületi sűrűségeivel. A (21) kapcsolat alapján így a

$$2 (\partial \gamma_s / \partial |\vec{E}|) = - (\partial |\vec{P}^s| / \partial A_s) = -X_{el}^s |\vec{E}| \quad (23a)$$

$$2 (\partial \gamma_s / \partial |\vec{H}|) = - (\partial |\vec{M}^s| / \partial A_s) = -X_m^s |\vec{H}| \quad (23b)$$

szuszceptibilitás kizárólag pozitív értékeket vehet fel, a mágneses szuszceptibilitás azonban paramágneses anyagokra pozitív, diamágnesesekre negatív előjelű mennyiség. Ezért a felületi feszültség az elektromágneses tér intenzitásváltozásával a kapilláraktivitáshoz, ill. inaktivitáshoz hasonlóan egyaránt csökkenhet vagy növekedhet. A kapcsolódó pl. a habképződési, ill. megszűnési, őrlési, ill. a Rehbinder-féle, stb. effektusok tehát elektromágneses kölcsönhatással is előidézhetők. A felületi feszültség és a térmennyiségek kapcsolatára vonatkozó összefüggések a *Gibbs*-féle adszorpciós egyenlet elektromágneses megfelelői.

A rétegsuszceptibilitás összefüggéseire mérési módszerek alapozhatók.

Electromagnetic interaction and capillarity

The electromagnetic and the corresponding capillary properties of a system are determined by the global state parameters and by the internal electric and magnetic forces within their interfaces. In this paper a possible interpretation of this interaction is elucidated and characteristic relations are defined.

The interfaces and the variables of the electromagnetic interaction

Electromagnetic interactions are related to charges and their motion. When a system is transferred from a reference state to a new state by continuous deformation the procedure involves dislocation of electric charges and particles. In equilibrium in each point Q of the system with coordinates $\zeta \in \{x, y, z\}$ the local deformation is $\{\dots, \varepsilon_{\zeta\zeta}(Q), \dots\}$. The new state can be characterized by the canonical intensities $\{\dots, y_k, \dots\}$ (e.g., temperature T) of the independent interactions

A kapillaritás apparátusa általános – elvileg a független kölcsönhatások mindegyikére kiterjeszhető érvényű – termosztatikai kapcsolatokat rögzít.

Összefoglalás

A kapillaritás formalizmusa közvetlenül érvényesíti a kémiai-anyagi rendszerek állapotát megszabó termosztatikai elveket. Az alapösszefüggés a belső erők munkáját a fázishatárretek mennyiségeivel és az elektromágneses kölcsönhatás adekvát többleteivel fejezi ki. Biztosítja az elektromágneses kölcsönhatások különböző, pl. lokális, ill. globális mennyiségeihez tartozó kapcsolatok előállítását és módot ad az alpmennyiségek kísérleti meghatározására is.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet Bosznai György önzetlen segítségéért.

Irodalom

- 1 Chattoiraj, D. K., Birdi, K. S. *Adsorption and the Gibbs Surface Excess*, Plenum Press: New York, London, **1984**.
- 2 Bakker, G. *Kapillaritát und Oberflächenspannung* (Wien, W.; Harms, F. ed.: Handbuch der Experimentalphysik, Bd. 6.), Akademische Verlagsgesellschaft: Leipzig, **1926**.
- 3 Rusanov, A. I. *Phasengleichgewichte und Grenzflächenerscheinungen*, Akademie-Verlag: Berlin, **1978**.
- 4 Pászli, I.; László, K. *Colloid Polym Sci.* **2004**, 282, 243.
- 5 Pászli, I.; László, K. *Progr. Colloid Polym Sci.* **2004**, 125, 144.
- 6 Guggenheim, E. A. *Thermodynamics*, North-Holland Publ. Co.: Amsterdam, **1950**.
- 7 Fényes, I. *Termodinamika és termodinamika*, Műszaki K.: Budapest, **1968**.
- 8 Budó, Á. *Kísérleti fizika, II.*, Tankönyvkiadó: Budapest, **1979**.
- 9 Lippmann, M. *Ann. Chim. Phys.* **1875**, 5, 494.
- 10 Lyklema, H. *Electrokinetics: The Dynamics of the Stagnant Layer* (10th Int. Conf. on Colloid and Interface Sci., Plenary Lecture), Bristol, **2000**.
- 11 Leontowitsch, M. A. *Einführung in die Thermodynamik*, Deutscher Verl. d. Wissenschaften: Berlin, **1953**.
- 12 Webb, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, 48, 2589.

$k \in \{1, \dots, \lambda, \dots, n\}$ and the conjugated extensities $\{\dots, X_k, \dots\}$. From these parameters the integral *Legendre* transforms of the energy U or the differential *Helmholtz* equations can be derived (eqs. 1 and 2, respectively). The meaning of the characteristic function U_λ depends on the choice of the interactions.

The deformation work of a system can be given by eq. 3, where p and V_{sys} are the pressure and the volume of the system, respectively, which contains a number d discontinuous regions of volume V_d and capillary pressure p_d . A_s and λ_s are the contact area and surface tension, respectively, of each elemental lamellar interface of number s . The last term containing the stress tensor \hat{p} and the scalar product $\hat{p} : \hat{\varepsilon}$ is the *Legendre* function of the elastic potential. In equilibrium eq. 3 transforms to eq. 6, for the corresponding

electromagnetic contribution can be given by the first term of the latter expression. Eq. 6 is the fundamental differential equation of capillarity.

Capillarity and electromagnetic properties

The surface tension and the electric charge of a layer are not necessarily independent. The deformation can be accompanied by the development of electrical charges. Surface charge cannot disappear by ionic/dipole adsorption or polarization.⁸ Using the ponderomotoric force in eq. 7 the work against the electric field $S_{\phi\psi}$ when the electric charge e moves by $\phi \in \{\phi; \psi\}$ can be given by eq. 8. (I) is the trajectory between Q and Q_0 . Using the Maxwell relation eq. 9 the incremental work along the distance u_{ϕ} is given by eq. 10. At constant volume and $\{\dots, y_k, \dots\}$ eq. 11 is obtained.

The electrostatic and other interactions are not necessarily independent during changes. The electric charge might be

proportional to the extensity of interaction k . Thus the total interaction can be expressed by eq. 16. The interaction of the independent ions $\{i\}$, e.g., the electrode potential \overline{V}_{el} , is set by the electrochemical potential eq. 17. a_i is the activity, z_i is the charge, F is the Faraday constant, μ_i^0 is the normal potential and R is the universal gas constant.

The Legendre function of the Guggenheim excesses of a two-phase continuous system is also involved in eq. 6. If capillary and electromagnetic interactions take place the internal energy can be given by eq. 21, where s refers to average quantities. Based on the Maxwell relations eqs. 22a and b hold as well. From eqs. 21 and 22 we get eqs. 23. The electric susceptibility can be only positive-valued, while the magnetic susceptibility is positive for paramagnetic and negative for diamagnetic materials, similarly to capillary activity and inactivity. The relationships between the surface tension and the electric and magnetic fields are the electromagnetic analogues of the Gibbs adsorption equation, as Eq. 1 is also applicable to surface excess quantities.

Tizenhét év az EGIS Gyógyszergyár kutatás-fejlesztésének élén

Blaskó Gábor,* a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagja

EGIS Gyógyszergyár Nyrt., Servier Kutatóintézet Zrt.

Először is szeretnék köszönetet mondani az MTA Kémiai Tudományok Osztálya tagjainak, hogy abban a megtiszteltetésben részesítettek, hogy az Osztály tagjai közé választottak. A székfoglalóm témája az EGIS Gyógyszergyárban eltöltött tizenhét évem számadása lesz, melyet nagyobb tiszteletű hallgatóság előtt előadni, mint a Kémiai Tudományok Osztálya, nem lehetséges.

Természetesen, és ezt az előadásomban többször is hangsúlyozni fogom, ez nem az én személyes teljesítményem beszámolója, hanem egy több száz fős kollektíváé, akiket megtiszteltetésem volt összefogni és irányítani tizenhét éven keresztül. Ez természetes, hiszen a gyógyszerkutatás nem olyan munka, melyet bárki is egy személyben végezni tudna. A gyógyszerkutatás több tudományos diszciplína: a kémia, a biológia különböző területei, a gyógyszer-technológia és a klinikai kutatás egyesített, egymásra épülő tevékenysége, melyet összhangba hozni nem egy egyszerű feladat, miközben még a gyógyszerpiacot, a kereskedelmi és gazdasági környezetet, érdekeket is figyelembe kell venni.

Az EGIS Gyógyszergyárban kétféle gyógyszerkutatás van és a Kutatási Igazgatóságnak mind a két terület feladatait el kell látni. Az egyik a generikus termékfejlesztés, mely rövid és középtávon biztosítja a Társaság bevételeit és versenyképességét, a másik az originális gyógyszerkutatás, melynek a Társaság hosszútávú versenyképességét és működését kell támogatnia.

Először szeretnék beszámolni a generikus termékfejlesztés eredményeiről a EGIS Gyógyszergyárban. A generikus termékfejlesztési tevékenység feladata nem szűkül le kizárólag az új termékek fejlesztésére, noha ez a legfontosabb feladat, de el kell látni a licenc termékek törzskönyvezését, és átvett technológiák esetén azok adaptálását is. Feladat a kereskedelmi kapcsolatokon keresztül megszerzett, nem saját fejlesztésű generikus termékdokumentációk átvétele, törzskönyvezése és forgalmazási feltételeinek megteremtése. Folyamatos munka a meglévő gyártások fejlesztése, környezetvédelmi és gazdasági szempontok figyelembe vételével, valamint folyamatos munka a minőségfejlesztés, mely minden esetben párhuzamosan halad az emelkedő hatósági követelményekkel. Kötelezettség továbbá a meglévő törzskönyvek folyamatos, illetve időszaki felújítása mind Magyarországon, mind külföldön. Megjegyzem, hogy 2003-tól 2004. májusáig végre kellett hajtjunk az EGIS összes törzskönyvezett terméke dokumentációjának Európai Unió szintre történő emelését és harmonizálását a közösségi előírásokkal. E munka igen fontos végeredménye volt, hogy az EGIS Gyógyszergyár minden egyes termékének forgalmazási engedélyét az Európai Unión belül fenn tudtuk tartani.

A továbbiakban, csak az elvégzett munka mennyiségének

*telefon: 881-2012, fax: 881-2011, email: gabor.blasko@hu.netgrs.com
A 2007 november 13-án elhangzott székfoglaló előadás nyomán

érzékeltetésére, bemutatom az 1990-től 2006. év végéig Magyarországon törzskönyvezett termékeket, melyek folyamatos törzskönyvezése export piacainkon is megtörtént (lásd 1.ábra).

1. Ábra. Az 1990-től 2006-ig törzskönyvezett új termékek

1990

- BETADIN hüvelykúp
- BETADIN kenőcs
- BETADIN 30 ml, 120 ml, 1000 ml
- HOTE MIN 20 mg injekció
- NEO-PANPUR filmtabletta
- PEFLACINE 400 mg filmtabletta
- PEFLACINE injekció infúzióhoz
- ROCEPHIN 1 g im., 1 g iv. inj
- ROCEPHIN 2 g iv.inj.
- SANDONORM 1 mg tablettá

1991

- ANTAGEL szuszpenzió
- ANTAGEL A szuszpenzió
- DORMICUM 15 mg filmtabletta
- DORMICUM 5 mg/1 ml injekció
- DORMICUM 7,5 mg filmtabletta
- HOTE MIN 20 mg kapszula
- VITAMIN C 100 mg filmtabletta
- VITAMIN C 200 mg filmtabletta
- TALEUM orrspray

1992

- HOTE MIN 10 mg végbélkúp
- HOTE MIN 20 mg végbélkúp
- HOTE MIN krém
- TALEUM 5 mg aeroszol

1993

- CORDAFLEX 20 mg retard filmtabletta
- COVEREX 4 mg tablettá
- DORMICUM 15 mg/3 ml injekció
- DUELLIN 10 mg/100 mg tablettá
- DUELLIN 25 mg/100 mg tablettá
- DUELLIN 25 mg/250 mg tablettá
- INNOGEM 300 mg kapszula
- M-ESLON 10 mg retard kapszula
- M-ESLON 30 mg retard kapszula
- M-ESLON 60 mg retard kapszula
- M-ESLON 100 mg retard kapszula
- ZITAZONIUM 30 mg tablettá

1994

- CORDAFLEX spray
- EGISEPT spray
- HALIXOL 30 mg tabletta
- MILURIT 300 mg tabletta
- MIRALGIN 2x tabletta
- TALEUM szemcsepp

1995

- BETALOC ZOK 100 mg tabletta
- BETALOC 50 mg tabletta
- CARADONEL 60 mg tabletta
- CARADONEL szuszpenzió
- EGIFILIN 100 mg retard kapszula
- EGIFILIN 200 mg retard kapszula
- EGIFILIN 300 mg retard kapszula
- EGIFILIN 400 mg retard kapszula
- EGIFILIN 500 mg retard kapszula

1996

- ANTAGEL M tabletta
- EGILOK 25 mg tabletta
- EGILOK 50 mg tabletta
- EGILOK 100 mg tabletta
- EGIFERON 2 g gél
- EGIFERON 20 g gél
- FLOXET 20 mg kapszula
- HALIXOL szirup
- KALDYUM 600 mg retard kapszula

1997

- FRONTIN 0,25 mg tabletta
- FRONTIN 0,5 mg tabletta
- FRONTIN 1 mg tabletta
- LUCETAM 400 mg filmtabletta
- LUCETAM 800 mg filmtabletta
- LIDOCAIN spray
- M-ESLON 200 mg retard kapszula
- TELVIRAN 200 mg tabletta
- TELVIRAN 400 mg tabletta
- TELVIRAN 5% krém
- TENAXUM 1 mg tabletta
- ZALAIN krém

1998

- ANIDON 100 mg tabletta
- ANIDON 6 mg injekció
- GLUCTAM tabletta
- INNOGEM 600 mg filmtabletta

- SETEGIS 1 mg tabletta
- SETEGIS 10 mg tabletta
- SETEGIS 2 mg tabletta
- SETEGIS 5 mg tabletta
- SPITOMIN 5 mg tabletta
- SPITOMIN 10 mg tabletta
- VITAMIN C 500 mg filmtabletta

1999

- BETALOC 10 mg tabletta
- CRISMEL 20 mg kapszula
- FLOXET 10 mg kapszula
- IPATON filmtabletta
- LUCETAM 1 g, 3 g injekció
- LUCETAM 1200 mg filmtabletta
- MULTI-TAB készítmények (5db)
- NITROMINT 6,5 mg retard tabletta
- NORIPLEX tabletta
- TELVIRAN 800 mg tabletta
- UMAREN 150 mg filmtabletta
- UMAREN 300 mg filmtabletta

2000

- CARDILOPIN 10 mg tabletta
- CARDILOPIN 2,5 mg tabletta
- CARDILOPIN 5 mg tabletta
- NITROMINT NT 10 tapasz
- NITROMINT NT 5 tapasz
- TALLITON 6,25 mg tabletta
- TALLITON 12,5 mg tabletta
- TALLITON 25 mg tabletta

2001

- EROLIN szirup
- EROLIN tabletta
- FLOXET oldat
- STIMULOTON 50 mg filmtabletta
- VASILIP 10 mg filmtabletta
- VASILIP 20 mg filmtabletta

2002

- COVEREX KOMB tabletta
- EGILOK R 50 mg retard tabletta
- EGILOK R 100 mg retard tabletta
- EGILOK R 200 mg retard tabletta
- PARLAZIN 10 mg filmtabletta
- PARLAZIN 10 mg/ml cseppek
- TELVIRAN 3% szemkenőcs
- UMAREN injekció

2003

- ADEXOR MR 35 mg filmtabletta
- CYDONIN 100 mg filmtabletta
- CYDONIN 250 mg filmtabletta
- CYDONIN 500 mg filmtabletta
- NOFUNG 50 mg kapszula
- NOFUNG 100 mg kapszula
- NOFUNG 150 mg kapszula
- PIDEZOL 10 mg filmtabletta

2004

- COVEREX FORTE tabletta
- HARTIL 1,25 mg tabletta
- HARTIL 10 mg tabletta
- HARTIL 2,5 mg tabletta
- HARTIL 5 mg tabletta
- STIMULOTON 100 mg filmtabletta
- VASILIP 40 mg filmtabletta
- VELAXIN 25 mg tabletta
- VELAXIN 37,5 mg tabletta
- VELAXIN 50 mg tabletta
- VELAXIN 75 mg tabletta
- ZALAIN 300 mg hüvelykúp

2005

- APADEX 1,5 mg retard filmtabletta
- DALSAN 10 mg filmtabletta
- DALSAN 20 mg filmtabletta
- DALSAN 40 mg filmtabletta
- GLEMPID 1 mg tabletta
- GLEMPID 2 mg tabletta
- GLEMPID 3 mg tabletta
- GLEMPID 4 mg tabletta
- GLEMPID 6 mg tabletta
- RIPEDON 1 mg filmtabletta
- RIPEDON 2 mg filmtabletta
- RIPEDON 3 mg filmtabletta
- RIPEDON 4 mg filmtabletta

2006

- COVEREX PRECOMB tabletta
- KETILEPT 25 mg tabletta
- KETILEPT 100 mg tabletta
- KETILEPT 150 mg tabletta
- KETILEPT 200 mg tabletta
- KETILEPT 300 mg filmtabletta
- NOFLAMEN 7,5 mg tabletta
- NOFLAMEN 15 mg tabletta
- VELAXIN 37,5 mg retard kapszula
- VELAXIN 75 mg retard kapszula
- VELAXIN 150 mg retard kapszula

Összefoglalva, az elmúlt 17 év alatt 168 új gyógyszerterméket hoztunk forgalomba, önálló törzskönyvezési számon, 62 új hatóanyag felhasználásával, nagyobb részük gyártásának kifejlesztésével és ipari szintű megvalósításával. Természetesen ezen időszak alatt számos régi terméket kivontunk a piacról, melynek eredményeképpen az EGIS Gyógyszergyár termékpalettája mintegy 20%-kal bővült és több mint 75%-ban megújult. A 2. ábra összefoglalva mutatja

az EGIS Gyógyszergyár termék-palettájának fejlődését, a megújításra végzett munka összesített eredményét. Az 1990-1994-ig terjedő időszakban 39 új terméket hoztunk forgalomba és 29 öreg terméket vontunk ki a forgalomból. 1995 és 1999 között 58 új terméket hoztunk forgalomba és 46-ot vontunk ki a piacról. 2000 és 2005 között pedig 60 új terméket hoztunk piacra és vele egyidőben 58 termék visszavonását kezdeményeztük. Végül 2006-ban 11 új

terméket hoztunk forgalomba. Ily módon összesen 168 új terméket hoztunk forgalomba, egyidejűleg az EGIS Nyrt. termék portfóliója 184-ről 219-re bővült.

	Termékek száma	Törzskönyvezett új termékek az elmúlt 5 évben	Törölt termékek az elmúlt 5 évben
1995	184	39 (1990-1994)	29 (1990-1994)
2000	194	58 (1995-1999)	46 (1995-1999)
2005	206	60 (2000-2005)	58 (2000-2005)
2006	219	11	

2. Ábra. Az EGIS Gyógyszergyár termékpalletájának fejlődése (1990-2006)

Komoly fejlődést láthatunk (3. ábra), ha ennek az új termék fejlesztő munkának az anyagi eredményeit nézzük. 1995-ben az EGIS Nyrt. magyarországi gyógyszer-forgalma 9,754 milliárd Ft volt, melyből az új termékek, melyeket 1990 és 1994 között hoztunk piacra közel 1,5 milliárd Ft értékben voltak képviselve (15.3%). A 2000. évre a hazai forgalom elérte a 16,449 milliárd Ft-ot, melyből az új termékek részaránya kb. 15% volt. Lényeges pozitív irányú változás következett be 2006-ra, amikor az éves hazai árbevétel 32,690 milliárd Ft-ra emelkedett, melyből a 2000 és 2006 között bevezetett új termékek 11,828 milliárd Ft-tal képviseltették magukat (36.2%).

	1995 m HUF	2000 m HUF	2005/06 m HUF
Teljes forgalom	9.754	16.449	32.690
Új termékek forgalma	1.495		
1990-1994	15.3%		
Új termékek forgalma		2.437	
1995-1999		14.8%	
Új termékek forgalma			11.828
2000-2006			36.2%

3. Ábra. Az új termékek részaránya a magyarországi forgalomban

Nem kívánom megismételni az export piacok vonatkozásában mindazt, amit felsoroltam a magyarországi törzskönyvezésekről. Csupán annyiban foglalom össze ezt a munkát, hogy az 1990-ben meglévő mintegy 350 külföldi törzskönyvi engedély 2006. év végére a világ 64 országában 1570 forgalombahozatali engedélyre növekedett.

Év	Országok száma	Törzskönyvek száma
1996	17	76
1997	16	113
1998	20	88
1999	17	68
2000	17	75
2001	17	74
2002	29	135
2003	29	129
2004	20	109
2005	26	162
2006	23	181

4. Ábra. Külföldi törzskönyvek számának növekedése 1996 és 2006 között.

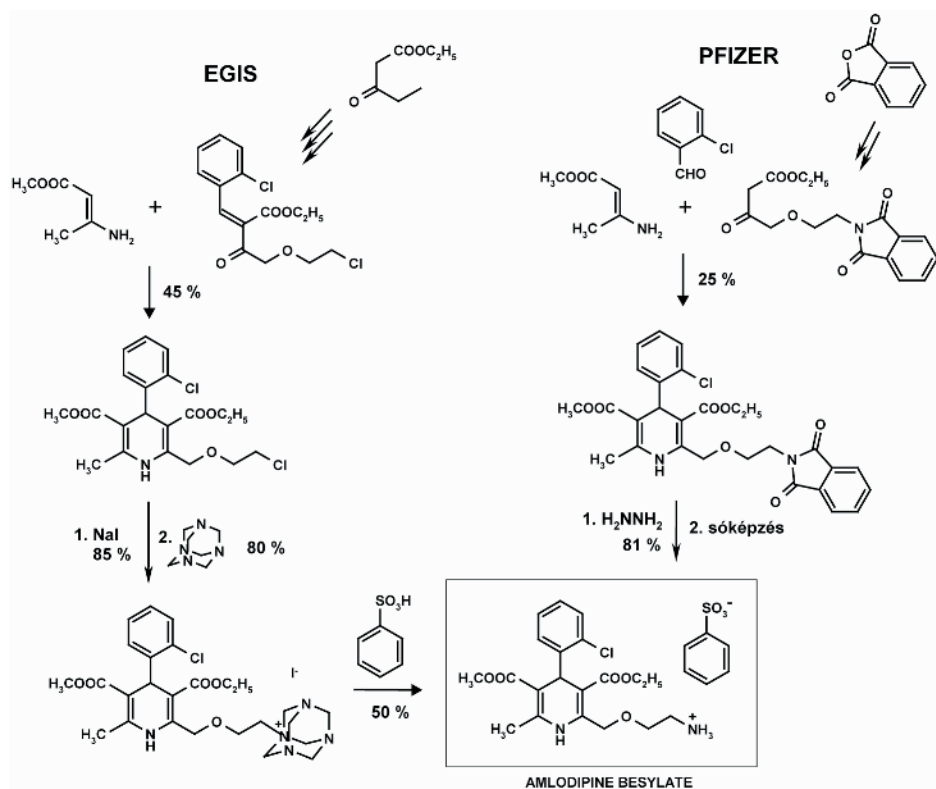
Termékfejlesztéseink több hivatalos elismerést kaptak. Innovációs Díjban részesült a Cordaflex (nifedipin) 1993-ban, a Talliton (carvedilol) 2003-ban, a Stimuloton (sertralin) 2004-ben és a Ripidon (risperidon) 2006-ban. Az EGIS Nyrt. első pellet alapú gyógyszerkészítménye a kálium pótló Kaldyum pedig az Év Gyógyszere lett 1998-ban.

A továbbiakban négy jellemző példán keresztül mutom be a generikus gyógyszer-fejlesztés kihívásait, innovációs igényét és elért eredményeinket.

Az első példa az amlodipin hatóanyagtartalmú Cardilopin készítmények kifejlesztése.

Az amlodipin a Pfizer cég által kifejlesztett és bevezetett tartós hatású dihidropiridin struktúrájú kalcium csatorna gátló. Magas vérnyomás ellen az elsődlegesen választandó szerek között ajánlják. Napi egyszeri adagolású, ami a betegek számára előnyös. Koszorúér megbetegedésben is indikált. Mellékhatás-profilja igen kedvező.

Az amlodipin bezilat hatóanyagot 2007. december végéig termékoltalom védi a fejlett országokban. A magyar szabadalmi jogrend átalakítása az eljárás-szabadalmas rendszerről a termék-szabadalmas rendszerre, egy átmeneti időszakra - épp 2007. év végéig - megengedte, hogy egy alap-szabadalmat eljárás-szabadalomnak tekint. Ennek következménye, hogy saját, független eljárással az ilyen ún. pipeline oltalom alá eső hatóanyagot gyárthatjuk és a belőle előállított készítményt forgalmazhatjuk azokon a piacokon, ahol a szabadalmi jogrend hasonló a magyar jogrendhez.



5. Ábra. Az amlodipin bezilat hatóanyaggyártó eljárása.

Az EGIS Nyrt. saját, független hatóanyag előállító eljárást dolgozott ki az amlodipin bezilat előállítására. A feladat nem volt egyszerű, mivel az originátor olyan egyszerű lépést is igénypontban jelölt meg a szabadalmában, mint hogy az amlodipin bázishoz benzolszulfonsavat ad, és ily módon nyeri az amlodipin bezilat végterméket. Hogyan lehet ezt megkerülni? Az EGIS Nyrt. kutatói ezért felépítették a dihidropiridin vázát egy O-klóretil-hidroximetil szubsztituenssel, majd urotropinnal reagáltatták. Az előálló urotropin származékot pedig benzolszulfonsavval hasították, minek során egy lépésben alakult ki az amlodipin bezilat,

anélkül, hogy egy pillanatra is képződött volna amlodipin bázis. A reakciósorozat további előnye, hogy nem használ karcinogen hidrazin hidrátot, mely ily módon nyomokban sem szennyezheti a végterméket (5. ábra). Az EGIS-féle eljárás természetesen szabadalmaztatható volt, mivel függetlensége az originátor szabadalmától egyértelműen igazolható volt.

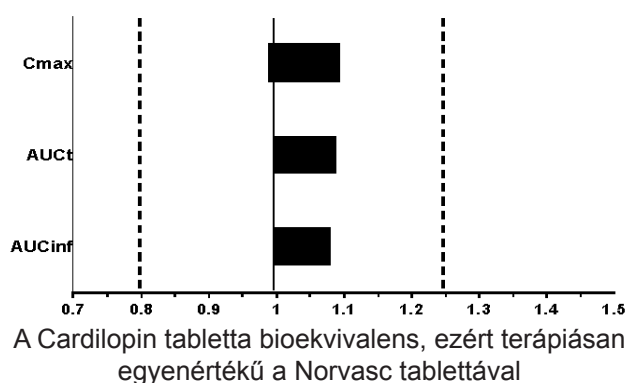
A gyógyszeriparban igen nagy hangsúly van a minőségen. Egy generikus gyógyszergyár csak úgy tud versenyképes maradni, ha hatóanyagainak és készítményeinek szennyezéstartalma ill. szennyezésprofilja kielégíti minden hatósági követelményt. Az ábrán látható az amlodipin hatóanyag szennyezéseire vonatkozó hatósági előírás, illetve az EGIS minőség, mely mind az egyes szennyezések, mind az össz-szennyezés vonatkozásában messzemenően kielégíti a minőségi követelményeket (6. ábra).

Minden generikus gyógyszerkészítmény törzskönyvezéséhez elengedhetetlenül szükséges bioekvivalencia vizsgálat vagy vizsgálatok elvégzése. Ennek lényege, hogy a vizsgálati készítményt, amely saját fejlesztésű generikus termék, humán vizsgálatban össze kell hasonlítani a referencia készítménnyel, amely az originátor forgalomban lévő gyógyszere. Egészséges önkéntesek kapják mind a vizsgálati készítményt, mind a referencia készítményt cross-over elrendezésben, majd időszakos vérvételek során mérik a gyógyszer vérplazma szintjét az idő függvényében. A cross-over elrendezés azt jelenti, hogy az önkéntes egyszer a vizsgálati készítményt veszi be, majd megfelelő – a szervezetből való biztos eltávozási – idő után ugyanazon személy a referencia készítményt is beveszi. Mindkét adagolás után megméri a vérszinteket, és megállapítják a jellemző farmakokinetikai adatokat. Ezek a maximális

Szennyezés	Előírás (%)	EGIS átlag (%)
1st Intermediate	NMT 0.01	<0.01
2nd Intermediate	NMT 0.1	<0.01
3rd Intermediate	NMT 0.1	<0.01
4th Intermediate	NMT 0.1	<0.03
5th Intermediate	NMT 0.1	<0.03
6th Intermediate	NMT 0.1	<0.03
Impurity-D	NMT 0.3	<0.03
Egyéb (egyedileg)	NMT 0.10	0.05 – 0.08
ÖSSZES	NMT 0.30	0.08 – 0.20

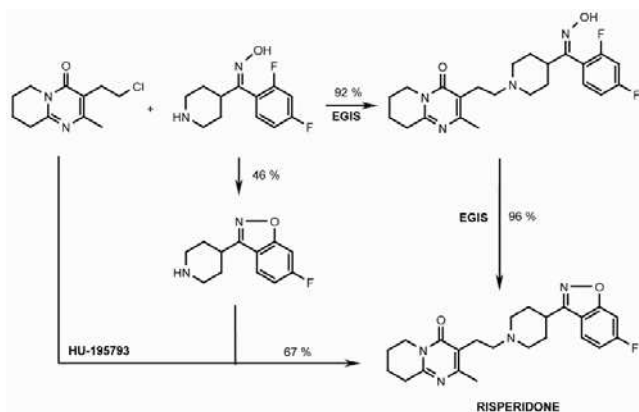
6. Ábra. Amlodipin hatóanyag szennyezései.

koncentráció, a kezdeti időtől a maximális koncentrációhoz tartozó időig rendelhető görbe alatti terület, valamint a kezdeti időtől a szervezetből való eltűnés ideig rendelhető görbe alatti terület. Ezen egyedi farmakokinetikai adatok 24 önkéntestől maximum kb. 100 önkéntesen mért adatai átlagának kell megadott statisztikai feldolgozás szerint a 80% és 125% konfidencia intervallumban benne lennie. Cardilopin készítményünk 7. ábrán látható mindhárom farmakokinetikai paramétere igen nagy biztonsággal található ezen intervallumon belül. Ennek alapján kimondható volt, hogy a saját fejlesztésű amlodipin hatóanyagtartalmú Cardilopin tablettá bioekvivalens a Pfizer Norvasc tablettájával, azaz a két készítmény terápiásan egyenértékű. Ennek alapján törzkönyvezte a hatóságot a Cardilopin készítményünket, melynek forgalmazását 2000-ben – 7 évvel a tényleges generikussá válás előtt – kezdtük meg, és már a hazai forgalmazás harmadik évben 1 milliárd Ft nagyságrendű bevételt jelentett a Társaság számára, mely szintet mind a mai napig tartja az értékesítés.



7. Ábra. A Cardilopin termék bioekvivalencia vizsgálati eredményei.

Második példa a risperidon hatóanyagtartalmú Ripedon készítmények fejlesztése. A risperidon egy korszerű, biztonságos atípusos antipszichotikum, igen kiterjedt kedvező klinikai tapasztalatokkal. Huzamosabb adagolása esetén sem lépnek fel vérképzőszervi mellékhatások, illetve elhízás. A hatóanyag szabadalmi helyzete hasonló volt az amlodipinéhez, azaz független eljárással előállított hatóanyagból gyártott gyógyszerkészítmény forgalmazható volt hazánkban még az eredeti Janssen alapszabadalom lejárata előtt.



8. Ábra. Risperidon hatóanyag gyártó eljárása.

Az eredeti szintézis egy biciklusos és egy triciklusos intermedieren keresztül megy (8. ábra), melynek során az benzisoxazol gyűrű elég gyenge termelésű kapcsolási reakcióval képződik. Az EGIS a két alap-építőelem kapcsolását egy korábbi szakaszban igen jó termeléssel tudta megvalósítani, majd a végső benzisoxazol gyűrű kialakítását közel kvantitatív termeléssel. Ily módon az EGIS Nyrt. független úton, új intermediereken keresztül, szabadalmaztatható úton állította elő a risperidont, mely szintetikus lépések probléma nélkül nagyíthatók voltak ipari méretre.

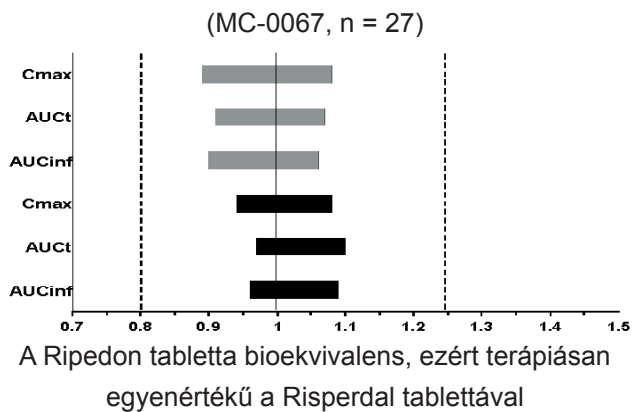
A risperidon hatóanyag minőségi követelményei igen szigorúak, max 0,3% össz-szennyezést engednek meg. Az EGIS Nyrt. hatóanyaga a még ennél az előírásnál is szigorúbb belső követelménynek is megfelel.

Szennyezés	European Pharmacopoeia előírás (%)	EGIS előírás (%)	EGIS átlag (%)
A	0.2	-	-
B	0.2	0.1	< 0.03
C	0.2	0.1	< 0.03
D	0.2	0.1	< 0.03
E	0.2	0.1	< 0.03
F	0.1	0.1	< 0.03
H	0.1	0.1	< 0.03
I	0.1	0.1	< 0.03
Total	0.3	0.2	0.12

9. Ábra. A risperidon hatóanyag szennyezései.

A törzkönyvezési hatóság a risperidon hatóanyagtartalmú EGIS Ripedon készítmény bioekvivalencia vizsgálatát során a Janssen cég Risperdaljával szemben nem csupán a hatóanyag, hanem az aktív metabolit plazmakoncentrációjának és egyéb farmakokinetikai paramétereinek összehasonlítását is megkívánta. A 10. ábrán látható plazmakoncentrációk egy önkéntes esetén jól mutatják, hogy mind a vizsgálati készítmény, mind a referencia készítmény vonatkozásában a risperidon és metabolitjának koncentráció görbéje az idő függvényében teljesen hasonló lefutású.

A bioekvivalencia vizsgálat végeredménye meggyőzően mutatja, hogy mindhárom megkívánt farmakokinetikai paraméter mind a hatóanyag vonatkozásában, mind az aktív metabolit vonatkozásában messze a megkívánt konfidencia intervallum határai között van. Kimondható volt tehát, hogy az EGIS Ripedon készítménye bioekvivalens, azaz terápiásan egyenértékű a Risperdal tablettával.

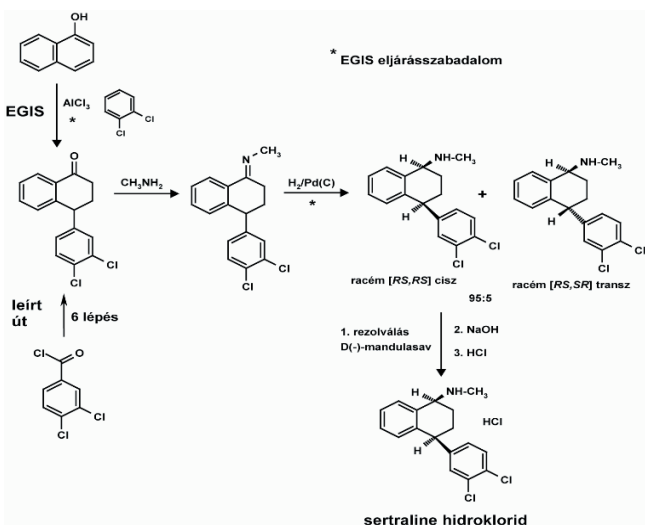


10. Ábra. A Ripedon készítmény bioekvivalencia vizsgálatának eredményei.

Megjegyzem, hogy a Ripedin készítménycsalád a 2006. januári bevezetéstől 2007. októberéig több mint 900 millió Ft bevételt jelentett az EGIS Gyógyszergyár számára, mely egy sikeres forgalmazási kezdésnek tekinthető a magyar gyógyszerpiacon.

Harmadik példának a sertralín hatóanyagú Stimuloton készítményeket mutatom be. A sertralín egy hatékony SSRI típusú antidepresszáns, szelektív, szerotonin, reuptake inhibitor. Széles indikációs körben használatos, depresszió, különböző kényszerbetegségek, pánikbetegség, poszttraumás stressz és szociális fóbia esetén. Az originátor a Pfizer Gyógyszergyár, melynek a hatóanyag előállítására vonatkozó szabadalma hazánkban, a fejlesztés kezdetén, csak eljárás-szabadalom volt.

Az EGIS Nyrt. új eljárás-szabadalma (11. ábra) a tetralon köztitermék előállítására kidolgozott eljárása lényegesen egyszerűbb a Pfizerénál, és az izomer szennyezés tartalma is lényegesen csekélyebb. Oximképzés után a saját katalizátorral végzett hidrogénezés jobb termeléssel adja a kívánt cisz-racemátot és egyben kevesebb dez-klór melléktermék szennyeződést is eredményezett, mint az originátor közölt eljárása. Az optikailag aktív sertralint D-mandulusavval történő rezolválással lehetett megoldani.



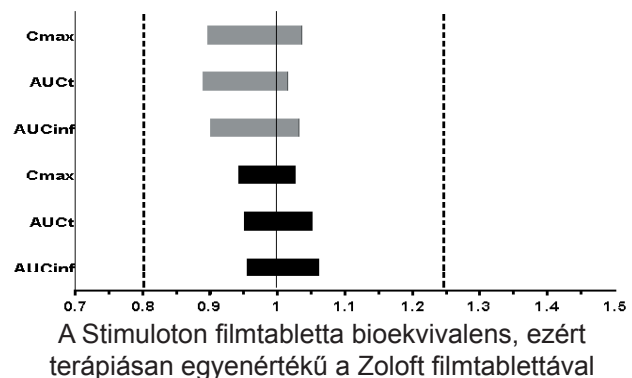
11. Ábra. A sertralín hatóanyag előállítása.

A sokat hangoztatott „EGIS Minőség” a sertalin esetében is közel háromszor kevesebb szennyeződést tartalmazó hatóanyagot jelent a hatósági követelmények-hez viszonyítva (12. ábra).

Szennyezés	Előírás (%)	EGIS átlag (%)
Impurity 1	NMT 0.1	< 0.05
Impurity 2	NMT 0.1	< 0.05
ImpCHsun,uv	NMT 0.10	< 0.03
ImpCHox1	NMT 0.10	< 0.03
ImpCHox2	NMT 0.10	< 0.03
ImpCHox3	NMT 0.10	< 0.03
Egyéb (egyedileg)	NMT 0.10	0.03 – 0.04
ÖSSZES	NMT 0.3	0.03 - 0.10

12. Ábra. A sertralín hatóanyag szennyezései.

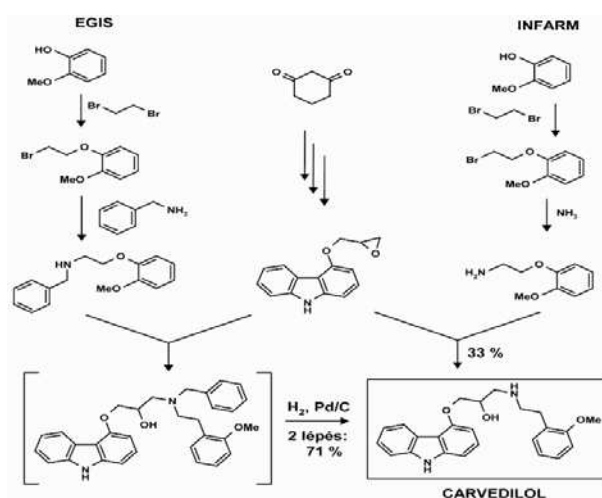
A sertralín hatóanyag-tartalmú vizsgálati készítmény, a Stimuloton, összehasonlítása egészséges önkénteseken a Pfizer referencia-készítményével, a Zoloft-tal kiváló bioegyenértékűséget mutatott, mind a sertralín hatóanyag, mind az aktív metabolitjának vonatkozásában. Tehát az EGIS Nyrt. Stimuloton tablettája bio-ekvivalens és terápiásan egyenértékű a Zoloft tablettával.



13. Ábra. A Stimuloton készítmény bioekvivalencia vizsgálatának eredményei.

A negyedik példa a carvedilol hatóanyag-tartalmú Talliton termékcsalád. A carvedilol egy kiváló klinikai hatású béta-blokkoló, vérnyomáscsökkentő szer. A béta-blokkoló hatáson kívül az alfa-1 receptorokat is gátolja, továbbá antioxidáns hatással is rendelkezik. Hypertóniában, magas vérnyomás betegségben, illetve szívelégtelenség esetén alkalmazható. A kardiovaszkuláris kontinuum valamennyi szakában indikált. Perifériás érbetegség számára is adható. Kedvező metabolikus, illetve mellékhatás profillal rendelkezik.

Az originátor INFARM cég hatóanyag előállításának eljárása egy primer-amin alkilezése szerepel egy epoxi vegyülettel (14. ábra). Az alkalmazott eljárás természetétől fogva jelentős mennyiségű kétszeresen alkilezett termék (44%) képződik, melytől az elválasztás ugyan nehézkes, de megoldható, a kitermelés azonban ugyancsak gyenge (33%). Az EGIS Nyrt. saját eljárásában a szóbanforgó primer-amint benzileztük, majd a benzil védőcsoporttal rendelkező szekunder-amint alkileztük ugyanazon epoxi vegyülettel. Nem fedeztünk fel nagy dolgot, csak ily módon teljes mértékben elkerültük a dimer szennyezés fellépésének még a lehetőségét is, és még a védőcsoport eltávolítási reakcióval együtt is lényegesen jobb termeléssel jutottunk a carvedilolhoz, mint az originátor. Az EGIS Nyrt. szintézise természetesen szabadalmaztatható volt, és a világpiacon egyedülálló tisztaságú carvedilol eredményezett.



14. Ábra. A carvedilol hatóanyag előállítása.

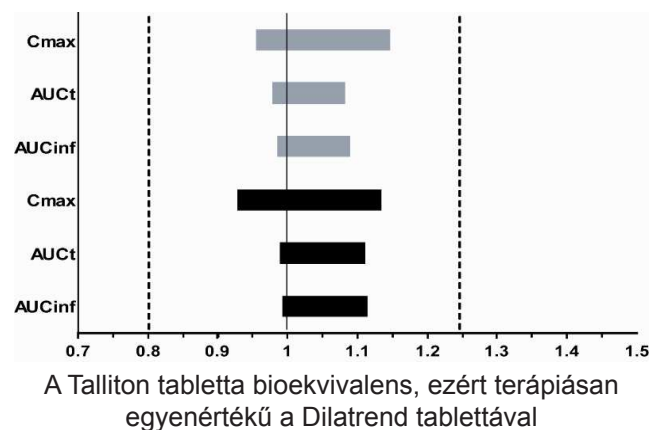
A 15. ábrán láthatók az előírt tisztaságra vonatkozó előírások, illetve a jellemző EGIS carvedilol hatóanyag szennyezettségére jellemző adatok.

Szennyezés	Specifikáció (%)	EGIS jellemző (%)
Impurity-A	NMT 0.20	0.01 – 0.08
Impurity-B	NMT 0.10	< 0.02
Impurity-C	NMT 0.02	< 0.01
Impurity-CHuv	NMT 0.10	< 0.01
Impurity-CHox	NMT 0.10	< 0.01
Egyéb (egyedileg)	NMT 0.10	0.01 – 0.07
ÖSSZES	NMT 0.50	0.03 – 0.15

15. Ábra. A Carvedilol hatóanyag szennyezései.

Végezetül a 16. ábrán láthatók a Talliton készítmény bioekvivalencia vizsgálatának eredményei az originátor Dilatrend tablettájával szemben. Mind a carvedilol, mind az aktív metabolit vonatkozásában a C_{max}, az AUC és az AUC végtelen értékek kiválóan benne vannak az

előírt konfidencia intervallumban. Mindezek alapján az EGIS Nyrt. Talliton tablettája bioekvivalens és terápiásan egyenértékű a Dilatrend tablettával. A Talliton termékcsalád forgalma már a második forgalmazási évben (2000-ben) nagyobb volt a magyar piacon, mint az originátor Dilatrend tablettájé, és a forgalom a 2006. év végére elérte az évi 1 milliárd 366 millió Ft-ot.



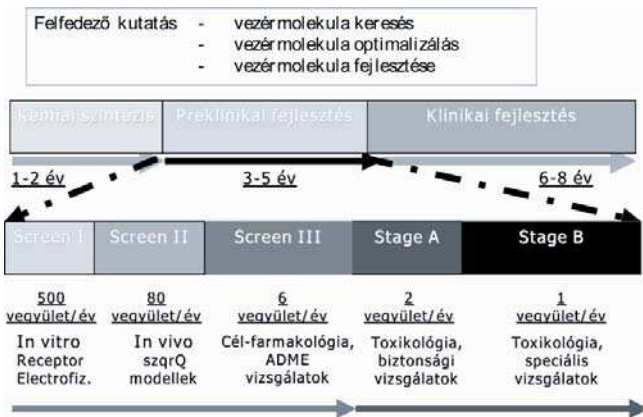
16. Ábra. A Talliton készítmény bioekvivalencia vizsgálatának eredményei.

A továbbiakban rátérnek az EGIS Gyógyszergyárban végzett originális gyógyszer-kutatás eredményeire. Az EGIS Nyrt. originális gyógyszerkutatását szoros együttműködésben végzi immár 12 éve fő tulajdonosunkkal, a Servier Gyógyszergyárral. Az originális kutatási témák harmonizálása után az EGIS Nyrt. feladatuk kapta a központi idegrendszer betegségek lehetséges gyógyszereinek kutatását, azon belül is a szorongás, a depresszó illetve a neuroprotektív gyógyszereinek kifejlesztésére irányuló munkát. A feladat minden esetben az egyes értékes farmakológiai tulajdonságú molekulák felfedezése, szerkezet-hatás összefüggéseinek feltárása, az optimális gyógyszerjelölt megtalálása, és annak preklinikai fejlesztése volt.

Az originális kutatás a kémiai szintetikus munkával kezdődik és célja egy vezérmolekula megtalálása (17. ábra). A vezérmolekula megfelelő biokémiai és farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező molekula kell legyen, mely várhatóan megközelíthetővé tesz egy adott terápiás célkitűzés megvalósítását. A vezérmolekula optimalizálása a preklinikai fejlesztés során már nem kizárólag az értékes biológiai tulajdonság irányában történik, hanem a fejlesztés figyelembe vesz ADME – abszorpció, disztribúció, metabolikus és elimináció – által megkívánt tulajdonságokat is, mely munka a gyógyszerbiztonság oldaláról a toxikológiai, teratológiai, biztonság-farmakológiai és karcinogenezis vizsgálatokkal válik teljessé. Végezetül a kiválasztott vezérmolekula klinikai fejlesztése következik a humán fázis I., II., és III. vizsgálatok sorozatával, mely munkát a gyógyszerjelölt törzskönyvezése fejez be.

A továbbiakban pár konkrét példán szeretném bemutatni, mely vegyület-csoportokban, milyen értékes farmakológiai tulajdonságú molekulákat sikerült találnunk és a fejlesztés mely adott szakaszáig sikerült eljuttatnunk. Természetesen csak olyan befejezett munkákról adhatok számot, melyek

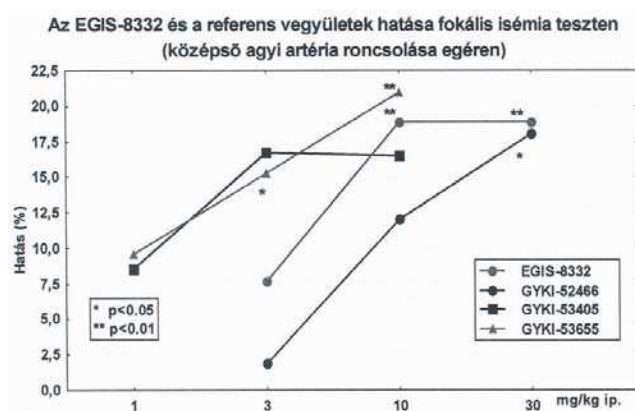
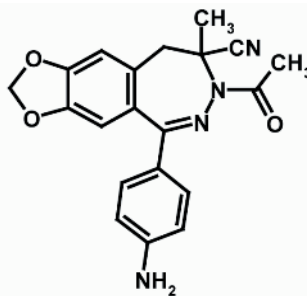
közlése nem sért vállalati, iparjogvédelmi érdeket.



17. Ábra. Az originális gyógyszerkutatás lépései

Az EGIS-8332 jelzésű molekula, egy 2,3-benzodiazepin származék, hatás-mechanizmusát tekintve AMPA negatív modulátor, és elsősorban agyi ér-történések esetén lenne használható, mint neuroprotektív gyógyszer.

Korábban a Gyógyszerkutató Intézetben voltak kutatások a 2,3-benzodiazepin vegyületcsoporttal kapcsolatban, melynek eredményeként a GYKI-52466 klinikai vizsgálati szakaszba is jutott. A 18. ábrán látható, hogy az EGIS-8332 ezen referens vegyületekkel azonos mértékű neuroprotektív hatást fejt ki fokális iszkémia modellben, hozzáátve azt, hogy az EGIS vegyület mellékhatás profilja sokkal kedvezőbb volt a referensekhez viszonyítva.

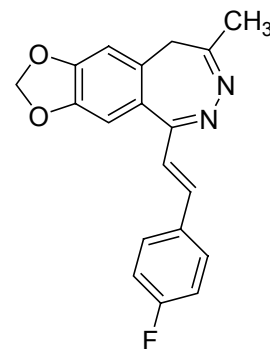
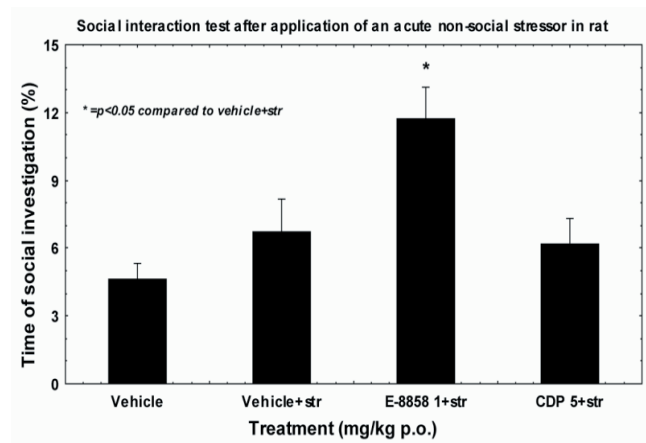


18. Ábra. EGIS-8332 szerkezete és hatása fokális iszkémia teszten.

A következő molekula az EGIS-8858 volt, mely egy sztril-2,3-benzodiazepin származék. Hatásmechanizmusa ismeretlen, de igen jelentős szorongásgátló, anxiolitikus hatást mutatott *in vivo* állatkísérletes modellekben. Érdemes

megjegyezni, hogy a molekula szintézisére 1993-ban került sor, magyar szabadalmi bejelentése 1995-ös elsőbbségű, a nemzetközi PCT bejelentés dátuma pedig 1996. A preklinikai fejlesztés „A” szakasza egy év alatt, a „B” szakasz pedig 15 hónap alatt fejeződött be. Sajnos a vizsgált molekula hosszabb toxikológiai vizsgálatok során a kísérleti állatok vese felhám-sejtjeit károsan befolyásolta, ezért a molekula klinikai vizsgálatra nem került.

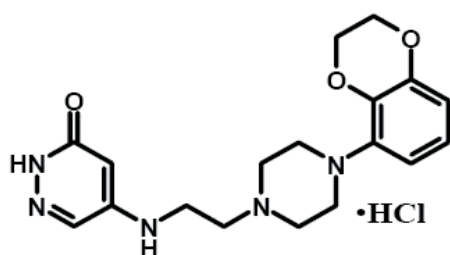
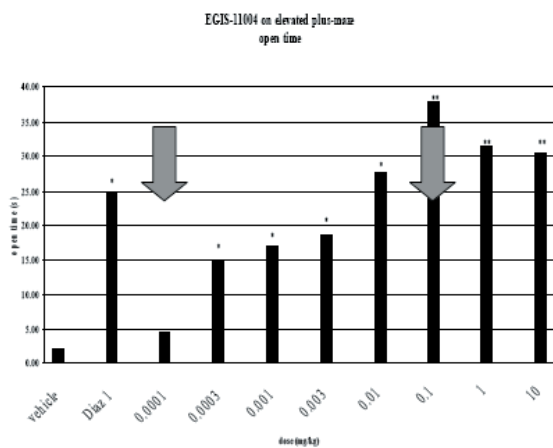
Az EGIS-8858 molekula két kulcsfontosságú *in vivo* tesztben az EGIS-8858 jelentős anxiolitikus hatást mutat 0.03 mg/kg p.o. Farmakokinetikai és metabolizmus vizsgálatok eredményeként arra a következtetésre jutottunk, hogy nem maga a vegyület toxikus, hanem a belőle a metabolizmus során képződő egyik metabolit. Meghatároztuk, hogy a kérdéses toxikus metabolit egy olyan származék, amely a sztril szerkezeti egység kettős kötésének reakciójával jön létre. Ezért a továbbiakban erőfeszítéseink arra irányultak, hogy ezen kettős kötés reaktivitását csökkentjük a molekulában az értékes anxiolitikus hatás elvesztése nélkül.



19. Ábra. Az EGIS-8858 szerkezete és farmakológiai hatásai

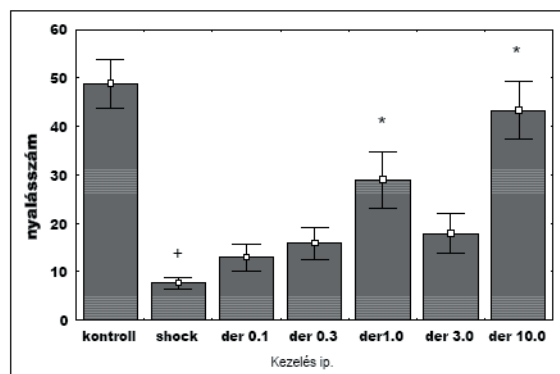
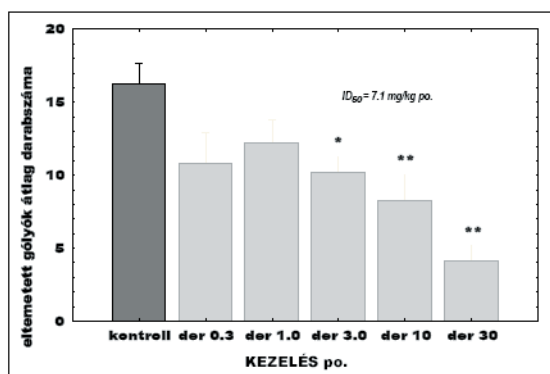
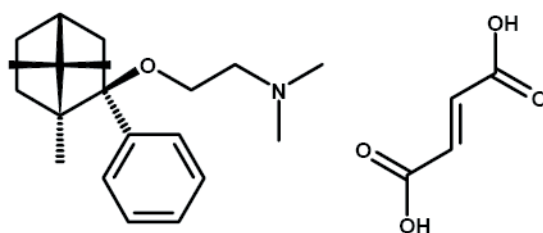
Az EGIS-8858 molekulához hasonlóan az EGIS-11004 molekula szintén egy még nem ismert hatásmechanizmusú anxiolitikus vegyület, mely azonban más stuktúrákörbe, a piperazin farmakofort tartalmazó piridazon származékok körébe tartozik.

Az EGIS-11004 rendkívül hatékony anxiolitikum, 0.01 mg/kg p.o. dózisban ugyanolyan hatást ér el mint a referencia 1,4-benzodiazepin diazepam 1 mg/kg-os dózisban. A vegyület nem nyújtja a QT intervallumot és teljesen eltérő EEG spektrumot mutat, mint az 1,4-benzodiazepinek. Sajnos ezen vegyület fejlesztése is leállításra került toxikológiai problémák miatt.



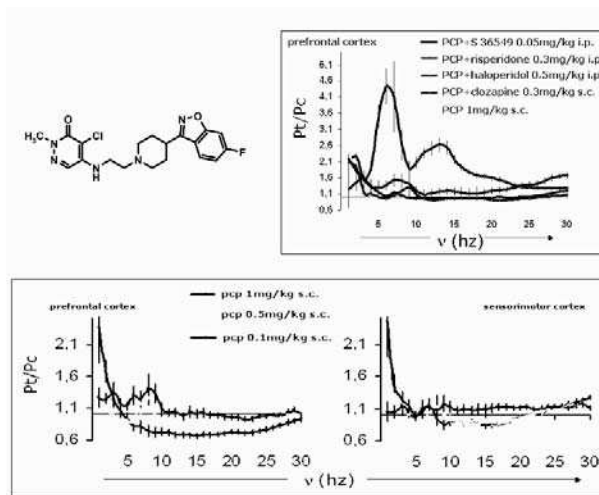
20. Ábra. Az EGIS-11004 szerkezete és anxiolitikus hatása.

A következő molekula a piperidin farmakofor csoportot tartalmazó szintén piridazinon származék az EGIS-11150 jelentős hatékonyságú antipszichotikumnak bizonyult, mely alkalmas a skizofréria gyógyítására. Mechanizmusát tekintve a serotonin 7-es receptor antagonistája, bizonyos 5-HT_{1A} és alfa-1 hatással kiegészülve. A molekula a fejlesztés során humán fázis I. vizsgálati szintre jutott, ahol



22. Ábra. A deramciclan szerkezete és anxiolitikus hatása.

egészséges önkénteseken jelentős ortosztatikus hypotoniát, vérnyomáscsökkenést okozott, mely felismerés alapján a fázis II. klinikai vizsgálat nem indult meg. A vegyületcsalád azonban továbbra is érdekes, csak még inkább szelektív 5-HT₇ antagonistára van szükség és lehetőleg az anyag ne hasson az 5-HT₁ receptoron, mert ekkor várható, hogy nem lép fel ortosztatikus hypotonia (21. ábra).



21. Ábra. Az EGIS-11150 szerkezete és antipszichotikus hatása.

Az 5-HT₇ antagonistája hatású EGIS-11150 vagy valamely származéka azért lehet különös érdeklődésre számot tartó antipszichotikum, mivel a propszichotikus fenciklidin (PCP) által indukált kóros EEG hullámokat az EGIS-11150 már 0.05 mg/kg dózisban gátolja, míg referens más antipszichotikumok – haloperidol, risperidon, clozapin – ilyen hatással nem rendelkeznek.

Utolsó példaként a deramciclan nemzetközi szabadnevű molekulánk fejlesztéséről számolok be, mely molekula a klinika Fázis III. fejlesztési szakaszba jutott. A fejlesztést a finn Orion céggel együtt végeztük.

A deramciclan egy szerotonin 5-HT-2A/2C antagonistá hatású vegyület, jelentős szorongásgátló, anxiolitikus hatással (22. ábra).

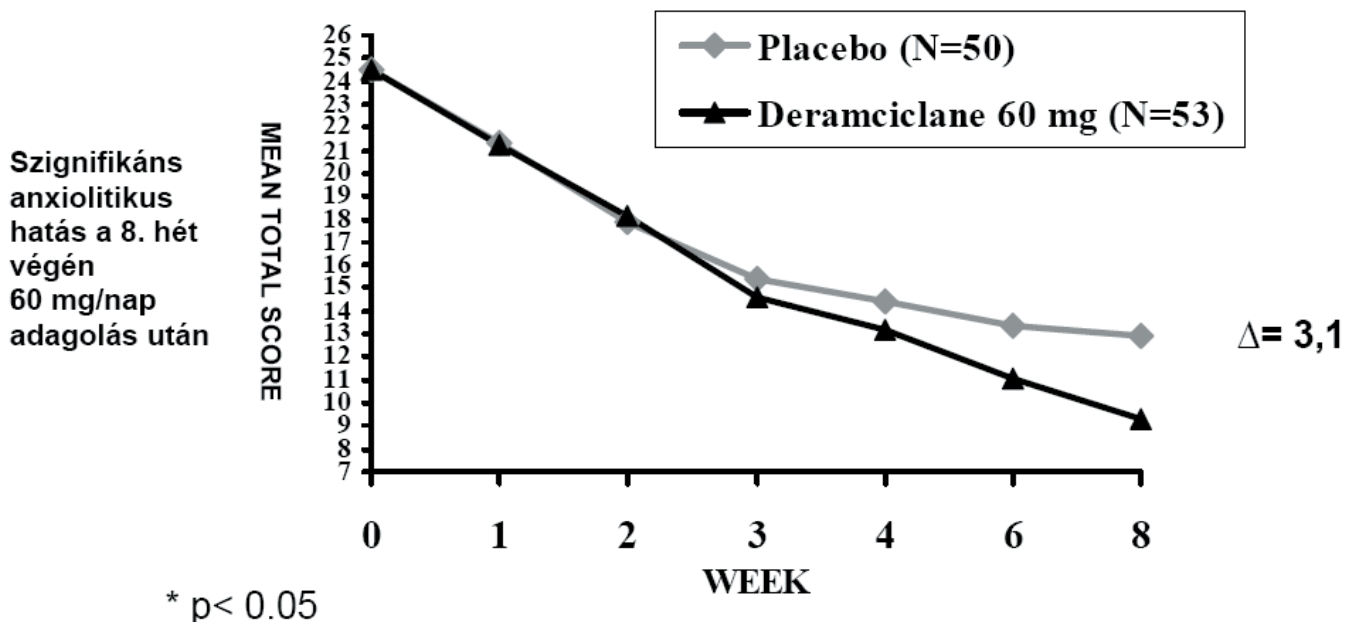
A deramciclan kiváló mellékhatás-profillal rendelkező, nem toxikus és nem mutagén anxiolitikum, mely nem kötődik a GABA/ benzodiazepin receptor komplexhez, tehát várhatóan nem rendelkezik az 1,4-benzodiazepinek azon káros tulajdonságával, hogy hozzászokás, függőség alakulhat ki vele kapcsolatban.

A klinikai fejlesztés először mindig az egészséges, férfi önkénteseken végzett humán Fázis I. vizsgálatokkal indul, mely vizsgálatok elsősorban az egészséges emberek toleranciáját vizsgálja a molekulával szemben. Van egyszeri adagolású egyszerű dóziszemelő vizsgálat, mely a dózist az első komolyabb mellékhatás megjelenéséig emeli. Ugyanez megismétlésre kerülhet többszöri adagolással pl. 27 napon keresztül. Pozitron emissziós tomográfiával vizsgálták az agyi 5-HT-2 receptorok telítődését, farmakokinetikai vizsgálatokkal a biológiai hasznosíthatóságot. Egészséges önkénteseken is elvégeztük az ADME – adszorpció, disztribúció, metabolizmus és eliminációs vizsgálatokat. Megvizsgáltuk a deramciclan interakcióját különböző diéták

esetén. Bioekvivalencia vizsgálatot is végeztünk az EGIS Nyrt. által, illetve az ORION cég által kifejlesztett, illetve gyártott klinikai minták összehasonlítására. Vizsgáltuk különböző molekulák, mint pl. a klinikai referensként használni kívánt buspironnal illetve az alkohollal történő interakciók fellépését. Összesen 17 Fázis I. vizsgálatot végeztünk el, sikerrel, és a gyógyszerjelölt kipróbálása megkezdődhetett beteg önkénteseken is.

Az első betegek akiken a deramciclan kipróbálásra került úgynevezett általános szorongás betegségben (general anxiety disorder-ben) szenvedtek. Kettősvak Fázis II. vizsgálatban placebo kontroll mellett szedték a betegek a deramciclant napi 60 mg dózisban 8 héten keresztül. A szorongás megállapítása egy ún. Hamilton pontrendszer alapján történik, ahol a betegek különböző kérdésekre válaszolnak és az orvos a válaszokat pontozza. Minél nagyobb a szorongás, annál magasabb pontszámú lesz a beteg a Hamilton skálán. Sem a beteg, sem az orvos nem tudja, hogy placebo készítményt vagy tényleges vizsgálati készítményt vett-e be a beteg.

53 betegen mért, a szorongás mértékére felvilágosítást adó Hamilton pontok átlagának az idő függvényében mutatott lefutása mutatja, hogy a betegséghez jelentős placebo hatás kapcsolódik, azaz a kezelés első szakaszában a mért hatás a placebo és a vizsgálati minta esetében közel azonos, azonban a harmadik hét eltelte után jól látható, hogy a gyógyszerhatás szignifikánsan eltérő pozitív irányban a placebohoz viszonyítva.



23. Ábra. A deramciclan Fázis II. vizsgálata GAD indikációban.

Több mint ezer beteg bevonásával történt a következő – immár Fázis III. vizsgálat. Sajnos már az első Fázis III. vizsgálat protokollja is eltért a Fázis II. protokolljától. A leglényegesebb különbség a beválasztási kritériumok megváltoztatása volt, alacsonyabb Hamilton pontszámú betegek is bekerültek a vizsgálatba, továbbá a napi 60 mg deramciclan dóziszról napi egyszeri 30 mg-ra csökkentették a kezelési dózist. A vizsgálatot nem kizárólag placebo

mellett, hanem buspiron mint aktív kontroll mellett is végezték. Sajnos, egyszerre több, azonos protokollú Fázis III. vizsgálatot is indítottak, ahelyett, hogy megvárták volna az első nagyobb vizsgálat eredményét és annak tapasztalatai alapján alakították volna ki a további vizsgálatok protokolljait. Azonban mind az első, mind a közvetlenül utána indított nagy betegszámú vizsgálat ugyan mutatott anxiolitikus hatást mind a placeboval, mind a buspironnal

összehasonlítva, azonban a változás biostatistikailag nem volt szignifikánsnak tekinthető, tehát a vizsgálatot negatív eredménnyel zárták le.

További fejlesztési lehetőségek vannak, amennyiben túllépnénk a GAD indikáción. Érdekes volna a vegyület szociális szorongásban, pánikbetegségben, bifázisos betegségek esetén megvizsgálni. Továbbá a felmutatott farmakológiai eredmények alapján neuroprotekciónban,

Köszönetnyilvánítás:

Végezetül szeretném megköszönni vezető társaimnak és minden munkatársamnak, hogy mindezen eredmények létrejöhetnek, és az EGIS Gyógyszergyár új termék bevezetési tervei megvalósulhattak. Kiemelten köszönöm a következő kollegáknak a munkáját: Dr. Orbán István, Gál Péterné, Mihályi György, Dr. Marosffy László, Dr. Simig Gyula, Dinnyés Istvánné, Dr. Nagy Kálmán, Dr. Barkóczy József, Dr. Bózsing Dániel, Dr. Mezei Tibor, Dr. Lax Györgyi, Dr. Kótay Péter, Dr. Lukács Gyula, Dr. Rátkai Zoltán, Dr. Reiter József, Dr. Volk Balázs, Dr. Porcs-Makkay Márta, Dr. Pongó

alvászavarban illetve a tanulási funkciók fokozásában is várható eredményesség kellően tervezett új Fázis II., illetve Fázis III. vizsgálatokkal. Mindez humán rizikó nélkül megtehető, mivel a deramciclant több mint 2000 beteg huzamosabb ideig szedte, és gyakorlatilag semmiféle káros mellékhatást nem észleltek. Természetesen az anyagi ráfordítás rizikója mindenképp megvan, hogy egy olyan gyógyszerhatás potenciálú vegyület mint a deramciclan vissza tudja-e téríteni a majdani forgalmazás során a még szükségesen ráköltendő igen nagy anyagi befektetést.

László, Dr. Hársing G. László, Dr. Egyed András, Dr. Lévy György, Dr. Szénási Gábor, Dr. Dányi Dezső, Gacsályi István, Dr. Kapus Gábor, Dr. Kovács Anikó, Dr. Gigler Gábor, Dr. Bern Zoltán, Dr. Ujfalussy György, Dr. Fekete Pál, Dr. Nagy Kálmánné, Dr. Zsigmond Zsolt, Dr. Csörgő Margit, Dr. Szentpéteri Imre, Dr. Cseh Anna, Dr. Klebovich Imre, Dr. Balogh Katalin, Dr. Drabant Sándor, Dr. Márkus Sarolta, Kiss Andrásné, Dr. Kneffel Zsuzsanna, Dr. Báthory Gábor, Dr. Sidó Sándor, Dr. Lady Blanka, Dr. Kenéz Mária, Dr. Clementis György, Dr. Oláh Sándor, Furdyga Éva, Góra Magdolna.

Oxazafoszfordinán gyűrűrendszert tartalmazó vegyületek tömegspektrometriás viselkedése

JUHÁSZ Márta^{a*}

^aSzegedi Tudományegyetem, Gyógyszerkémiai Intézet, Eötvös u. 6., 6720 Szeged

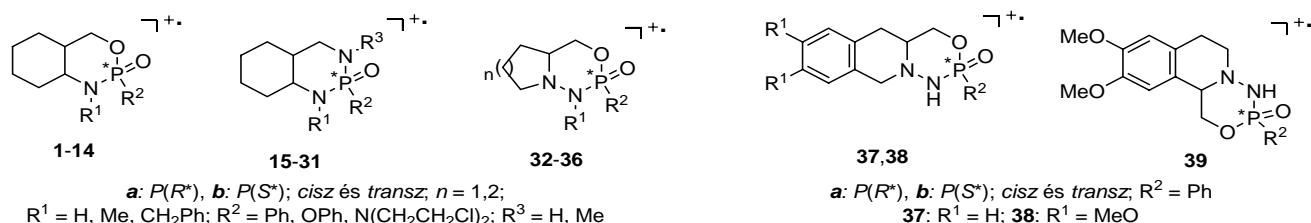
1. Bevezetés

Az oxazafoszfordinán gyűrűrendszert tartalmazó vegyületek mint mátrix metalloproteináz inhibitorok, alkiláló típusú rákellenes gyógyszerek építőelemei nagy jelentőséggel bírnak.

Az 1,3,2-oxazafoszfordinán gyűrűrendszert megtalálhatjuk a daganatellenes terápiában már régebb óta alkalmazott ciklofoszfamid illetve ifoszfamid molekulaszervezetében. Az 1,3,2-oxazafoszfordinán gyűrűrendszert egyéb gyűrűrendszerrel (ciklohexánnal, tetrahidroizokinolinnal) is egyesítették. Nemcsak a tumorelles hatás teszi e vegyületeket érdekessé, hanem az is, hogy a gyűrűrendszerhez eltérő módon kapcsolódó szubsztituensek minősége és helyzete miként befolyásolja a vegyületek gázfázisbeli viselkedését. Egy adott vegyületcsoport tömegspektrometriás viselkedésének, fragmentációs folyamatainak felderítése jelentős szereppel bír a vegyületcsoportba tartozó újabb és újabb szerves komponensek szintézisének nyomonkövetése és tömegspektrometriás azonosítása során. A kondenzáltvázis heterociklusos vegyületek elektronütközéses fragmentációjában legtöbbször a

gyűrűilleszkedés helye és sztereokémiája is fontos szerepet játszik a gyűrűrendszerhez kapcsolódó szubsztituensek minőségén és helyzetén túl. A diasztereomerpár vegyületek általában nem mutatnak sztereospecifikus fragmentációt azaz hasonlóképpen bomlanak. Azonban az ily módon létrejövő megfelelő fragmensionok eltérő intenzitással jellemezhetők mivel a különböző izomer molekulákban a fragmentációs bomlások, folyamatok eltérő sebességgel indulnak meg ahogy ez a különféle ciklofoszfamid származékokban, 4-metil-1,3,2-dioxafoszfordinánokban megfigyelhető.

Alapvető biológiai és szintetikus szerepük miatt, a 3,1,2-benzoxazafoszfordinán-2-oxid (1–14), a nitrogénanalóg 1,3,2-benzodiazafoszfordinán-2-oxid (15–31) és a különböző kondenzált vázis 1,3,4,2-oxadiazafoszfordinán származékok (32–39)^{1–4} gázfázisbeli viselkedését tanulmányoztuk. Doktori munkám során feladatul kaptam, hogy a gyűrűs nitrogén- és foszfor-atomokon lévő szubsztituenseknek, a *cisz-transz* izomériának és a foszfor sztereokémiájának szerepeit feltérképezem a diasztereomerpárok 70 eV-os elektronütközéses ionizációjuk (EI) során végbemenő fragmentációikra (1. ábra).^{5–7}



1. Ábra. A vizsgált vegyületek szerkezete.

2. Eredmények

2.1. Telített 3,1,2-benzoxazafoszfordinán-2-oxidok és 1,3,2-benzodiazafoszfordinán-2-oxidok

Minden vegyületre – az $N(CH_2CH_2Cl)_2$ szubsztituált származékok kivételével – intenzív molekulaion-csúcs figyelhető meg, mely gyakran a spektrum báziscsúcsa. A kondenzáltvázis 1,3,2-benzodiazafoszfordinán-2-oxidok (15–31) esetén sem a *cisz-transz* izoméria, sem a P relatív konfigurációja nincs befolyással a molekulaionok (M^+) intenzitásértékeire (1. táblázat), s ugyanígy az 1–14 vegyületeknél a megfelelő *cisz* és *transz* izomerpárok is hasonló intenzitású molekulaion-csúcsot adtak (2. táblázat).

A M^+ intenzitására nagyobb befolyással bír az R^1 és az R^2 szubsztituensek mérete. Az O,P,N vegyületekre (1–14) a gyűrűs nitrogénhez kapcsolódó szubsztituens növekvő

méretével a M^+ destabilizálódik s az R^2 növekvő mérete is destabilizálja azt mind a ciklohexánnal kondenzált O,P,N mind a ciklohexánnal kondenzált N,P,N heterociklusok körében. A 3,1,2- O,P,N vegyületek (1–14) spektrumaiban, az $[M-H]^+$ ion kis intenzitású, míg az 1,3,2- N,P,N vegyületeknél (15–31) nagy, s nincs számottevő különbség a *cisz* és a megfelelő *transz* izomerek között. Az $[M-H]^+$ ion képződése a *transz* izomerből minden esetben kedvezményezett, mint a megfelelő *cisz* izomerből a 32–39 vegyületekre. Az $[M-H]^+$ intenzitása csökken az N -szubsztituens (H, Me, CH_2Ph) növekvő méretével a 3,1,2-benzoxazafoszfordinán-2-oxidoknál.

A vegyületek főként egyszerű gyűrűhasadással fragmentálódtak. A fragmensionok nagy többsége oxigén, nitrogén és foszfor atomokat egyaránt tartalmazott. Az 1,3,2- N,P,N származékokra jellemző a kis nitrogéntartalmú fragmensek kihaladása is (2. ábra).

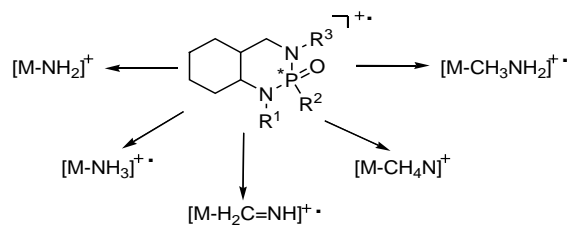
* Tel.: +36-62-546421; fax: +36-62-545705; e-mail: Juhasz.Marta@pharm.u-szeged.u

1. Táblázat. M^+ , $[M-H]^+$ és $[M-R^2]^+$ ionok intenzitása néhány Ph-csoporttal szubsztituált 1,3,2-benzodiazafoszfínán-2-oxidra

Vegyület	R ¹	R ²	R ³	Konfiguráció	Anneláció	M ⁺	$[M-H]^+$	$[M-R^2]^+$
15a	H	Ph	H	2R*,4aR*,8aR*	cisz	100	10	5
15b	H	Ph	H	2S*,4aR*,8aR*	cisz	100	10	4,5
16a	H	Ph	H	2R*,4aR*,8aS*	transz	100	11	5
16b	H	Ph	H	2S*,4aR*,8aS*	transz	100	10	5
17a	H	Ph	Me	2R*,4aR*,8aR*	cisz	100	18,5	4
17b	H	Ph	Me	2S*,4aR*,8aR*	cisz	100	19	4
18a	H	Ph	Me	2R*,4aR*,8aS*	transz	100	18,5	4
18b	H	Ph	Me	2S*,4aR*,8aS*	transz	100	17	3
19a	Me	Ph	H	2R*,4aR*,8aR*	cisz	76	8	2
19b	Me	Ph	H	2S*,4aR*,8aR*	cisz	78	8	3
20a	Me	Ph	H	2R*,4aR*,8aS*	transz	88	10	2
20b	Me	Ph	H	2S*,4aR*,8aS*	transz	89	9	2

2. Táblázat. M^+ , $[M-H]^+$ és $[M-R^2]^+$ ionok intenzitása néhány OPh-csoporttal szubsztituált 3,1,2-benzoxazafoszfínán-2-oxidra

Vegyület	R ¹	R ²	Konfiguráció	Anneláció	M ⁺	$[M-H]^+$	$[M-R^2]^+$
7a	H	OPh	2R*,4aS*,8aR*	cisz	88	6	19
7b	H	OPh	2S*,4aS*,8aR*	cisz	83	6	18
8a	H	OPh	2R*,4aS*,8aS*	transz	87	7	23
8b	H	OPh	2S*,4aS*,8aS*	transz	83	7	19
9a	Me	OPh	2R*,4aS*,8aR*	cisz	53	2	4
9b	Me	OPh	2S*,4aS*,8aR*	cisz	49	1	4
10a	Me	OPh	2R*,4aS*,8aS*	transz	48	2	4
10b	Me	OPh	2S*,4aS*,8aS*	transz	52	2	4
11a	CH ₂ Ph	OPh	2R*,4aS*,8aR*	cisz	58	1	2
11b	CH ₂ Ph	OPh	2S*,4aS*,8aR*	cisz	42	0,6	2
12a	CH ₂ Ph	OPh	2R*,4aS*,8aS*	transz	37	1	2
12b	CH ₂ Ph	OPh	2S*,4aS*,8aS*	transz	33	1	2

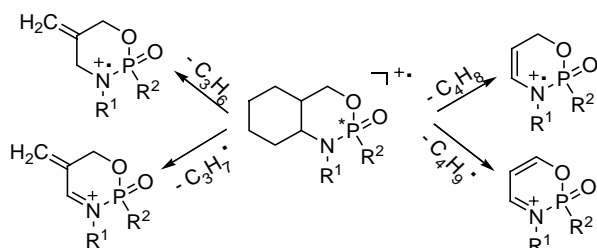


2. Ábra. Kis N-tartalmú fragmentsek elvesztése a 15–31 vegyületekből.

A fragmentációs folyamatok nagy részének kezdő lépése a nitrogénhez viszonyított egyszerű α -hasadással értelmezhető. Ennek folyamán a C(8) és C(8a) közti kötés hasadása a leggyakoribb, amelyet különböző szénhidrogéngyökök vesztese követ, valószínűleg a C(4a)-ról történő hidrogénvándorlás következtében.

A vegyületeket csoportosíthatjuk a különböző szénhidrogénvesztések által képződött fragmentumok intenzitásai alapján. Így a legtöbb szénhidrogénvesztés a nitrogénen szubsztituálatlan 3,1,2-benzoxazafoszfínán- és 1,3,2-benzodiazafoszfínán-2-oxid származékokra volt jellemző, s kisebb számú és jóval kisebb intenzitású szénhidrogénvesztések voltak megfigyelhetők az *N*-metil-szubsztituáltakra. Az *N*-benzil szubsztituált 3,1,2-benzoxazafoszfínán-2-oxidokra (5,6,11 és 12) az egyetlen jelentős fragmentum a $C_7H_7^+$ (m/z 91) mely sok esetben a báziscsúcsot adta. További jelentős fragmentációs folyamatnak bizonyult még a $C_7H_{11}^+$ elvesztése. A CH_2Ph csoport, mint elektronvonzó szubsztituens növeli a nitrogénatom elektrofil jellegét, melynek következtében, a közvetlen α -hasadásos reakciók gyakorisága csökken. A foszfor atomon $N(CH_2CH_2Cl)_2$ szubsztituált származékokra – külön álló csoportot képviselve – leginkább a foszfor és

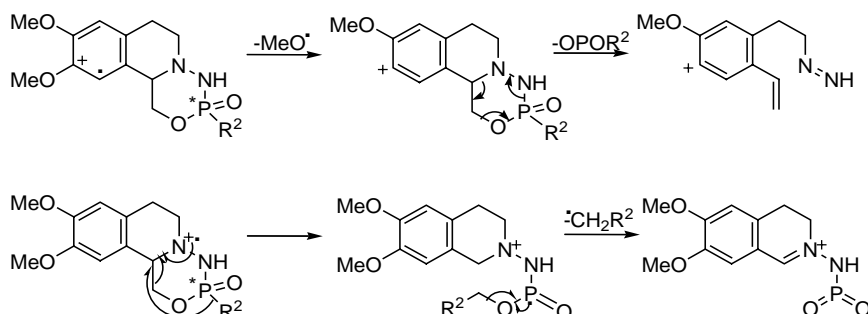
az exociklusos szubsztituens közti kötéshasadás a jellemző. A fenti lépések közül a legkedvezőbb a $C_3H_7^+$ veszteség – α -hasadással és H-vándorlással – mivel így konjugáció által stabilizált fragmension jön létre. Emellett a hasonló fragmentációs mechanizmussal képződő $[M-C_4H_9]^+$ – ugyancsak konjugáció-stabilizált fragmension – is megfigyelhető, bár jóval kisebb intenzitással (3. ábra).



3. Ábra. C_mH_n vesztesékek a 1–14 vegyületekből (hasonló kötéshasadások a 15–31 vegyületeknél is megfigyelhetők).

A foszforhoz kapcsolódó megfelelő szubsztituens elvesztése, legintenzívebben az $N(CH_2CH_2Cl)_2$ származékoknál volt megfigyelhető, illetve az 1,3,2-*N,P,N* vegyületeknél a OPh-szubsztituáltakra is. A Ph-szubsztituáltakra nem vagy csak nagyon csekély mértékben következett be, jelezve azt, hogy a P-C kötés erősebb a P és heteroatom (O vagy N) által alkotott σ -kötésnél (1. és 2. táblázatok).

A M^{+} -ból $C_7H_9^+$ veszteséssel képződő fragmensionok – melynek során három hidrogén vándorol át a heterogyűrűre – nagyobb stabilitásúak voltak a *cisz* izomerre, mint a *transz* izomerre $R^2 = Ph$ szubsztituált 1,3,2-benzodiazafoszfínán-



4. Ábra. Aromás részről és hídfo N-atomról induló fragmentációk a 39 vegyületre (hasonló kötéshasadások a 37 és 38 vegyületeknél is megfigyelhetők).

Az ezen fragmentációs bomlások útján képződő nitrogéntartalmú fragmensionok általában a ciklopentánnal kondenzált vegyületekre kedveltebbek, mint a ciklohexánnal anneláltakra, valószínűleg a ciklopentánban fellelhető nagyobb gyűrűfeszülés következtében. A legtöbb esetben, a *transz* izomerek stabilabb fragmensionokat (és M^{+} -t) adnak, mint a *cisz* izomerek. A sztereoisomerpárok spektrumai eléggé eltérők ahhoz, hogy az izomerek megkülönböztethetők legyenek. Néhány fragmensionhoz tartozó csúcshintenzitás alapján lehetővé vált még a P-N epimeriek egymástól való megkülönböztetése is; így a P-N kötéshasadással majd azt követő hidrogénvándorlással képződő R^2H^+ , $R^2PO_2H^+$, $R^2PO_2H_2^+$ fragmensionok nagyobb intenzitásúaknak mutatkoztak az a epimerre, mint a megfelelő **b** epimerre.

2-oxidok esetében. Ennek a különbségnek az oka a szénhidrogényűrű felőli H-vándorlás a gyűrűs nitrogén atomra, amely a *cisz* izomerben könnyebben valósul meg. A 3,1,2-benzoxazafoszfínán-2-oxidok esetében, az $[M-C_7H_9]^+$ fragmension intenzitása alapján már nem lehetett a *cisz-transz* izomereket megkülönböztetni. Ugyancsak, a *cisz* izomerre volt nagyobb intenzitású a $[M-C_3H_7]^+$ fragmension által képzett fragmenszcús mind a 3,1,2-*O,P,N*, mind az 1,3,2-*N,P,N* vegyületeknél.

2.2. Kondenzáltvázas 1,3,4,2-oxadiazafoszfínán származékok

Az 1,3,4,2-oxadiazafoszfínán-2-oxidokhoz tartozó 37, 38, 39 vegyületekre jellemző megnövekedett aromás jelleg kisebb intenzitású hidrogénvesztéshez vezet; ezenfelül a párosítatlan elektronnal rendelkező fragmensionok kihatása sem volt gyakori, amely a M^{+} -nak a nagyobb stabilitását biztosította. Hasonlóan a fentebb tárgyalt 3,1,2-benzoxazafoszfínán- és 1,3,2-benzodiazafoszfínán-2-oxidokhoz, az R^2 növekvő méretével nő annak kihatási hajlama. Ezen 32–39 vegyületek is a jellemző fragmensionjaik alapján csoportokba sorolhatók. Az $R^2 = Ph$ ill. OPh szubsztituált vegyületek (32–35) nagyszámú fragmensionot adnak kis és nagy m/z értékeknél, míg a 37–39 vegyületekre ez nem jellemző, csak néhány nagyobb m/z -vel rendelkező fragmension jelenléte. A megfelelő ciklohexánnal kondenzált 3,1,2-*O,P,N* és 1,3,2-*N,P,N* heterociklusokhoz hasonlóan, az $R^2 = N(CH_2CH_2Cl)_2$ származékok (36) egy önálló csoportot alkotnak. Az aromás gyűrűvel kondenzált vegyületeknél, nem csupán a hídfo nitrogén atomról indulhat fragmentáció, hanem a benzolgyűrűs részről is (4. ábra).

3. Kísérleti rész

A 70 eV-os tömegspektrumok felvétele VG ZabSpec (VG Analytical, Manchester, UK) tömegspektrométerrel történt. Gyorsítófeszültség: 8 kV, ionforrás hőmérséklete: 433 K, ionizáló elektronáram: 200 μ A. A mintát direkt mintaadagoló segítségével adagoltuk, mind a kis- ($R = 1000$) és nagyfelbontású ($R = 10000$ – 12000), mind a metastabilis (B/E és B^2/E , csatolt pásztázás) spektrumok rögzítésénél.

4. Összefoglalás

Tanulmányoztuk néhány foszfortartalmú heterociklusos vegyület (3,1,2-benzoxazafoszfínán-2-oxidok, 1,3,2-benzodiazafoszfínán-2-oxidok valamint kondenzáltvázas

1,3,4,2-oxadiazafoszfínán származékok) viselkedését 70 eV-os tömegspektrumok rögzítése, valamint a metastabilis ionok megfigyelése, és pontos tömegmérések segítségével. Az *N*-metil és *N*-benzil (*N*-szubsztituált) vegyületekre az *N*-szubsztituálatlan vegyületekhez képesti intenzívebb H-vesztés volt jellemző. Illetve ez utóbbi *N*-szubsztituálatlan származékokra még a gyűrűs nitrogén atomhoz képesti α -hasadással induló fragmentációs utak a legjellemzőbbek, melyek közül számos esetben a kilépő semleges szénhidrogén részre történő hidrogénvándorlás kísér. A *cis* és *transz* sztereoizomerpárok hasonló tömegspektrumai végett az izomerek megkülönböztetésére nem vagy csak néhány esetben nyílt lehetőség. A benzolgyűrűvel kondenzált származékoknál a hídfo nitrogén atomon túl az aromás részről is indult fragmentációs bomlás. A doktori munka részét képezte továbbá néhány öt- ill. hattagú 1,3-*O,N*-heterociklus gyűrű-lánc tautomériájának vizsgálata.⁸⁻¹⁰

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetét fejezi ki doktori értekezése témavezetőinek, Prof. Dr. Fülöp Ferenc intézetvezető

Mass spectrometric behaviour of heterocycles with oxazaphosphorinane ring-system oxazaphosphorinane ring-system-containing heterocycles

Compounds possessing an oxazaphosphorinane ring system are very important pharmacological building blocks of matrix metalloproteinase-inhibitors and alkylating anticancer drugs. Because of their fundamental importance (bioactive and synthetic), we set out to elucidate the effects of various substituents on the ring nitrogen and phosphorus atoms, *cis-trans* isomerism and the phosphorus stereochemistry on the fragmentations of the diastereomeric pairs under 70 eV ionization for a few saturated 3,1,2-benzoxazaphosphinine-2-oxides (**1–14**), their nitrogen analogue 1,3,2-benzodiazaphosphinine-2-oxides (**15–31**) and various condensed 1,3,4,2-oxadiazaphosphinine derivatives (**32–39**).

Neither the *cis-trans* isomerism nor the relative configuration of P atom didn't influence the intensity of molecular ions (M^+) The size of the substituents R^1 and R^2 influenced in higher degree the intensity of molecular ions. For 3,1,2-benzoxazaphosphinine-2-oxides (**1–14**) and for 1,3,2-benzodiazaphosphinine-2-oxides (**15–31**), the increasing size of substituent R^2 on the ring nitrogen atom destabilized the corresponding molecular ions. Many of the fragmentations could be rationalized to start as a simple α -cleavage with respect to the ring nitrogen atom. During this, bond cleavage occurred between C(8) and C(8a) with H-transfer to C(4a) and resulted the ejections of different carbohydrogen radicals. Most of the carbohydrogen lost were remarkable for the *N*-unsubstituted

egyetemi tanárnak és Prof. Dr. Kalevi Pihlajanak, a munka során nyújtott támogatásukért, értékes tanácsaikért.

Hivatkozások

1. Kivelä, H.; Zalán, Z.; Tahtinen, P.; Sillanpää, R.; Fülöp, F.; Pihlaja, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1189–1200.
2. Zalán, Z.; Kivelä, H.; Lázár, L.; Fülöp, F.; Pihlaja, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2145–2159.
3. Martinek, T. A.; Szolnoki, É.; Zalán, Z.; Fülöp, F. *Arkivoc* **2007**, (v), 202–209.
4. Zalán, Z.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2883–2891.
5. Juhász, M.; Martiskainen, O.; Zalán, Z.; Fülöp, F.; Pihlaja, K. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2006**, *20*, 433–437.
6. Martiskainen, O.; Juhász, M.; Zalán, Z.; Fülöp, F.; Pihlaja, K. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2006**, *20*, 1621–1627.
7. Juhász, M.; Zalán, Z.; Fülöp, F.; Pihlaja, K. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2006**, *20*, 3595–3604.
8. Juhász, M.; Lázár, L.; Fülöp, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1465–1473.
9. Juhász, M.; Fülöp, F.; Pihlaja, K. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2007**, *21*, 3701–3710.
10. Pihlaja, K.; Juhász, M.; Kivelä, H.; Fülöp, F. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2008**, *22*, 1510–1518.

3,1,2-benzoxazaphosphinine- and 1,3,2-benzodiazaphosphinine-2-oxides while less number carbohydrogen-lost with lower intensity were typical for the *N*-methyl substituted ones. The only remarkable fragment ion was $C_7H_7^+$ (m/z 91) for *N*-benzyl substituted 3,1,2-*O,P,N* derivatives which also gave the base peak, in many case; $C_7H_{11}^+$ lost was a further remarkable process. The benzyl group as an electronwithdrawing substituent increases the electrophilic activity of nitrogen atom and decreases the direct α -cleavage reactions. For the $N(CH_2CH_2Cl)_2$ substituted compounds bond-cleavages between P and the exocyclic substituent is marked. The most common process was the $C_3H_7^+$ lost as a conjugated-stabilized fragment ion and also $[M-C_4H_9]^+$.

The increased aromatic property for compounds **37,38,39** lead to the less intensive H⁺-loss; also the ejections of fragment ions with odd-electron were not frequents, which ensured the higher stability of the M^+ except for the $N(CH_2CH_2Cl)_2$ derivatives. The aromatic ring condensed 1,3,4,2-oxadiazaphosphinine derivatives, the fragmentation route could initiate not only from the bridgehead *N*-atom but also from the aromatic part (Scheme 4). In the most cases, the *trans* isomers produced more stable fragment ions (and molecular ion) than the *cis* isomers. The spectra of the stereoisomer pairs were rather different and based on the peak intensity of a few fragment ions, it was also possible to differentiate the *P*-epimers.