



Badanie charakterystyki materiałów farmaceutycznych z zastosowaniem dynamicznej sorpcji par

Carl L. Levoguer¹, Daryl R. Williams¹, Piotr Rybak², Józef Nitka²

Wprowadzenie

Właściwości sorpcji par lub wilgoci na substancjach farmaceutycznych, takich jak substancje pomocnicze, preparaty farmaceutyczne i powłoki opakowaniowe są uznawane za czynniki mające kluczowe znaczenie decydujące o możliwości składowania, stabilności, przetwarzania i wydajności tych związków [1,2]. Badania właściwości sorpcyjnych stają się rutynowymi badaniami w przypadku wielu materiałów farmaceutycznych. Zazwyczaj ocenia się stan próbek po przechowywaniu ich w przesyconych roztworach soli o ustalonej wilgotności względnej i regularnym ich ważeniu aż do osiągnięcia stanu równowagi [3-5]. Te metody mają jednak szereg wad, w tym:

- 1) długi czas potrzebny na osiągnięcie przez próbkę stanu równowagi przy użyciu metody statycznej trwającej często wiele dni, a nawet tygodni;
- 2) nieuniknione nieścisłości wynikające z faktu, że próbki muszą być wyjmowane z pojemnika w celu ich ważenia, co może powodować utratę lub przyrost ich wagi;
- 3) statyczne metody wymagają stosowania próbek o dużej objętości (zwykle > 1 g);

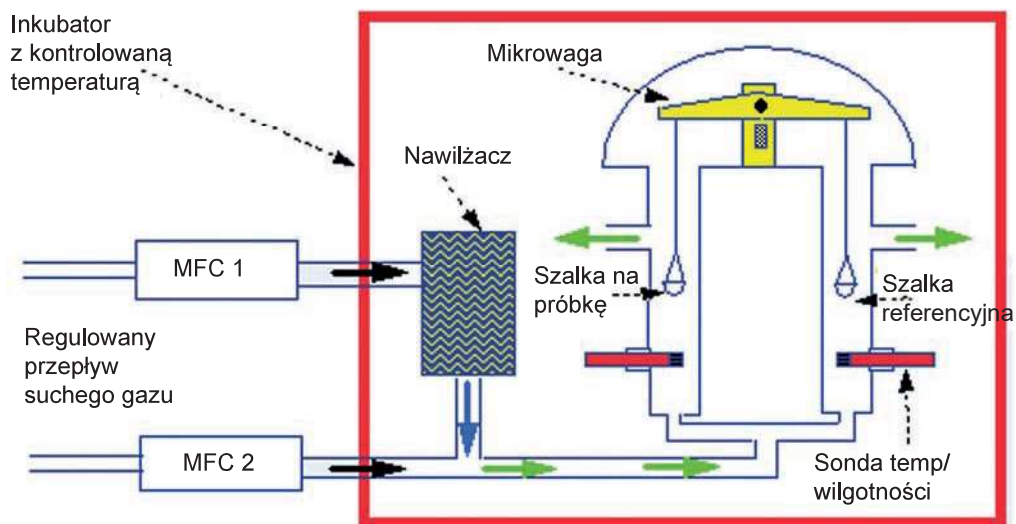
4) bardzo pracochłonny charakter metod statycznych. Poniżej opisano nowy, bardzo czuły, dokładny i szybki sposób na badanie właściwości sorpcji pary wodnej dla stałych materiałów farmaceutycznych.

Eksperyment

Dane opisane poniżej uzyskano za pomocą metody dynamicznej sorpcji par (Dynamic Vapour Sorption – DVS) opracowanej przez firmę Surface Measurement Systems (SMS) Ltd. do szybkiej analizy ilościowej właściwości sorpcyjnych pary wody na ciałach stałych, w tym materiałach farmaceutycznych.

Schemat zautomatyzowanego, grawimetrycznego systemu sorpcji pokazano na rys. 1. Instrument DVS firmy SMS jest obecnie używany przez wiele firm farmaceutycznych na całym świecie do szybkiego pomiaru przyrostu i utraty wilgoci. W tym celu wykorzystywany jest przepływ gazu nośnego o określonej wilgotności względnej (RH) przez próbkę (1 mg – 1,5 g) zawieszoną na mechanizmie ultraczułej mikrowagi Cahn D-200. Stosowany jest właśnie ten model mikrowagi, ponieważ jest on przystosowany do pomiaru zmian masy próbki mniejszych niż 1 część na 10 milionów i zapewnia bez-

konkurencyjną, długoterminową stabilność wymaganą przy dokładnych pomiarach zjawiska sorpcji par, które mogą trwać od minut do kilku dni, w zależności od wielkości próbki i materiału. Głównym czynnikiem decydującym o uzyskaniu dokładnych wyników w badaniach właściwości sorpcyjnych pary wodnej w materiale jest konieczność szybkiego zmierzenia równowagi sorpcyjnej, dlatego też instrument DVS pozwala na dokładne mierzenie tych właściwości w próbkach o bardzo małych rozmiarach (zwykle 10 mg), minimalizując w ten sposób czas potrzebny na równoważenie.



Rys. 1. Schemat instrumentu DVS-1

Jednym z najbardziej krytycznych czynników w każdym sprzęcie używanym do badania sorpcji wilgoci jest stabilność temperatury układu pomiarowego. Dlatego też główne systemy instrumentów DVS zamontowane są w precyzyjnie kontrolowanych inkubatorach o stałej temperaturze, ze stabilnością na poziomie $\pm 0,1^\circ\text{C}$. To zapewnia bardzo dobrą stabilność linii bazowej instrumentu oraz dokładne sterowanie wilgotnością względną. Wymagana wilgotność względna jest generowana przez dokładne zmieszanie suchej i nasyconej gazem pary, przepływającej we właściwych proporcjach przez kontroler przepływu masy. Sondy wilgotności i temperatury są umieszczone tuż pod szalkami na próbki oraz szalką referencyjną, umożliwiając niezależną weryfikację wydajności systemu. Mechanizm mikro-wagi jest bardzo wrażliwy na sorpcję i desorpcję wilgoci, dlatego ciągły, stały strumień suchego gazu jest dostarczany do głowicy wagi, pozwalając

uzyskać najlepsze wyniki pod względem stabilności linii bazowej. Strumień suchego gazu opływający głowicę jest sterowany ręcznie w taki sposób, że w przypadku awarii zasilania w głowicy nie dojdzie do kondensacji wilgoci. Instrument DVS jest w pełni zautomatyzowany, pracując pod kontrolą dedykowanego mikrokomputera PC. Pakiet oprogramowania DVSWIN dostarczany wraz z instrumentem posiada elastyczny i łatwy w użyciu interfejs do ustawiania instrumentu DVS oraz eksperymentów sorpcji/desorpcji. Ponadto, pakiet oprogramowania do analizy danych DVS Data Analysis Suite, który działa w połączeniu z arkuszem kalkulacyjnym Microsoft Excel, tworzy razem z nim potężne narzędzie do szybkiego generowania wykresów i ilościowej analizy danych.

Wyniki i dyskusja

Poniżej przedstawione wyniki uzyskane z użyciem instrumentu DVS-1 potwierdzają jego

Tabela 1. Izotermy COST i DVS dla RM 302

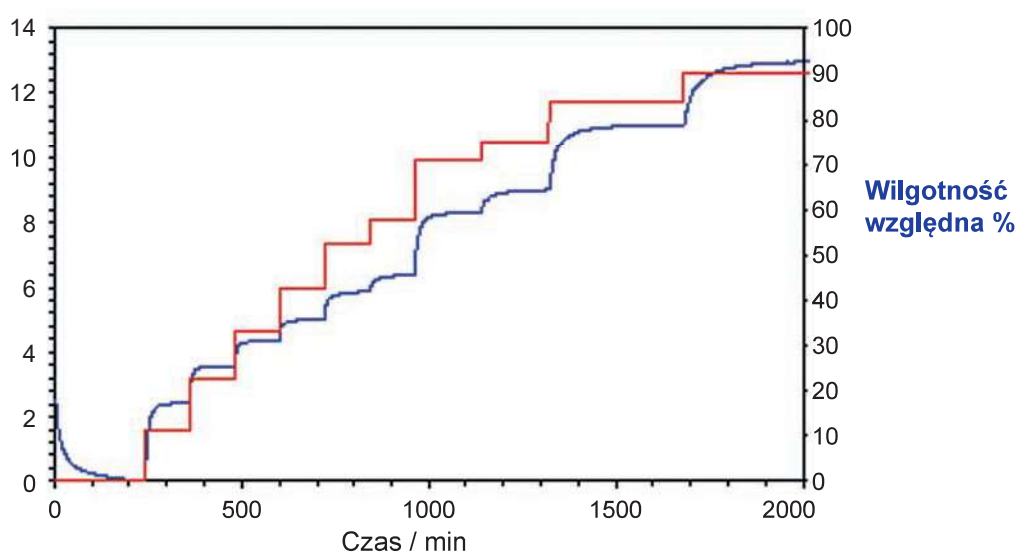
Wilgotność względna [%]	Średnia zawartość % H_2O (COST 90)	Średnia zawartość % H_2O (DVS-1)	Odchylenie standardowe DVS-1
11,05	$2,13 \pm 0,11$	2,45	0,026
22,45	$3,24 \pm 0,12$	3,59	0,041
33,00	$4,15 \pm 0,09$	4,40	0,029
42,76	$5,16 \pm 0,09$	5,02	0,027
52,86	$5,97 \pm 0,14$	5,89	0,026
57,70	$6,48 \pm 0,15$	6,43	0,029
70,83	$8,25 \pm 0,17$	8,29	0,060
75,28	$8,90 \pm 0,24$	8,84	0,081
84,26	$11,00 \pm 0,33$	10,98	0,071
90,19	$13,27 \pm 0,43$	12,82	0,160

wszechstronność i skuteczność jego metody badawczej.

Sorpcja wilgoci w celulozie mikrokrystalicznej RM 302

Celuloza mikrokrystaliczna (RM 302) jest certyfikowanym materiałem wzorcowym do pomiarów izoterm sorpcji wilgoci na materiałach farmaceutycznych i żywności. Ten materiał wzorcowy jest powszechnie badany w całej Wspólnocie Europejskiej z wykorzystaniem procedury COST 90 [6]. Rys. 2 przedstawia dane kinetyczne dla izotermi sorpcji

pary wodnej zmierzonej dla RM 302 w temperaturze 25°C przy użyciu instrumentu DVS-1. Dane te pokazują szybkie dojście do stanu równowagi przy użyciu tej metody; całość izotermi sorpcji zmierzono dokładnie w ciągu 33,5 godzin przy pomocy instrumentu DVS, podczas gdy pomiar *poszczególnych punktów* na podobnej izotermie sorpcji przy użyciu procedury COST 90 zajął co najmniej 7 dni. Tabela 1 pokazuje certyfikowane dane średniej zawartości wilgoci w certyfikowanym materiale RM 302 w stanie równowagi, zmierzone z zastosowaniem procedury COST 90 porównane ze średnią z 4 zestawów danych DVS-1 pochodzących z dwóch różnych laboratoriów. Dane DVS-1 są zgodne z danymi COST 90, a niewielkie odchylenie standardowe dla danych DVS pokazuje bardzo dobrą powtarzalność eksperymentu. Substancja RM 302 jest coraz częściej stosowana jako wzorcowy materiał do walidacji wydajności urządzeń DVS w laboratoriach farmaceutycznych.



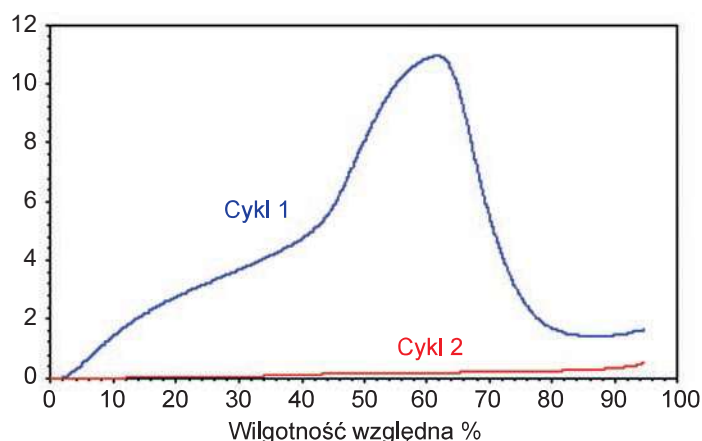
Rys. 2. Kinetyka sorpcji wilgotności w materiale certyfikowanym RM 302



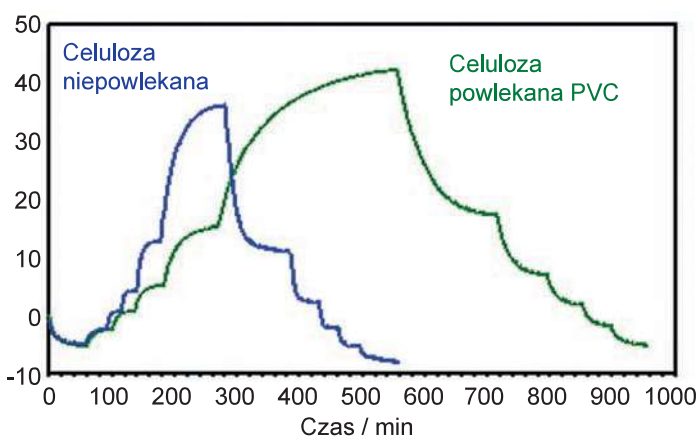
Polimorfizm w suszonej rozpyłowo laktozie

Rozpad amorficznych, suszonych rozpyłowo materiałów powyżej pewnego progu wilgotności jest znanym problemem w produkcji materiałów farmaceutycznych. Do badania zwartości fazy amorficznej sproszkowanej laktozy użyto metodologii DVS. Zawartość fazy amorficznej była jedynie na poziomie 0,125% (dla porównania, przy użyciu metody dyfrakcji rentgenowskiej, limit detekcji wynosi 10%) [7].

Automatyczne sterowanie instrumentem DVS umożliwia zastosowanie nowatorskiego podejścia eksperymentalnego do szybkiego badania materiałów. Dane na rys. 3 demonstrują fizyko-chemiczne zachowanie bardzo amorficznej laktozy badanej z użyciem metody szybkiego przyrostu wilgotności. Po początkowym okresie suszenia, próbkę poddano liniowemu przyrostowi o wartości RH 10% w ciągu godziny od 0 do 100% wilgotności względnej w temperaturze 25°C. Próbkę następnie wysuszono i wykonano drugi cykl przyrostowy. Pierwszy cykl danych pokazuje gwałtowne wchłanianie wilgoci przez bezpostaciowy proszek aż do krytycznego poziomu wilgotności rzędu 60% RH. Powyżej tej wartości odnotowano szybką utratę wilgoci. Obserwowana utrata wilgoci może być przypisana rekrytalizacji materiału amorficznego, spowodowanego obniżeniem temperatury zeszklenia (T_g) fazy amorficznej próbki przy temperaturze poniżej 25°C. Dane dla drugiego cyklu pokazują bardzo małe wchła-



Rys. 3. Eksperyment z przyrostem wilgotności w 100% amorficznej laktozie



Rys. 4. Dyfuzja wilgoci w powłokach celulozowych niepowlekanych i powlekanych PVC

nianie wilgoci i są podobne do tych obserwowanych w przypadku krystalicznej α -laktozy, co wskazuje na to, że praktycznie cała faza amorficzna próbki rekrytalizuje w pierwszym cyklu. W ten sposób dane te pokazują możliwości instrumentu DVS przy jego użyciu do wykrywania polimorfizmu w niektórych materiałach farmaceutycznych.

Dyfuzja wilgoci w powłokach polimerowych

Pomiar dyfuzji i przenikania par i cieczy przez powłoki polimerowe jest interesujący dla wielu sektorów przemy-

słu farmaceutycznego. Takie badania są szczególnie istotne dla rozwoju pierwotnych i wtórnych materiałów do pakowania leków, takich jak kapsułki, blistry, ale także cienkie powłoki, takie jak powłoki tabletek. Firma Surface Measurement Systems opracowała nowatorską komorę dyfuzyjną do badania powłok polimerowych i materiałów opakowaniowych na aparatach DVS. Rys. 4 pokazuje dane kinetyczne sorpcji wilgoci dla celulozy i celulozy powlekanej PVC w temperaturze 25°C, mierzonej przez instrument DVS. Powłoki poddano bada-

niom z zastosowaniem następujących profili wilgotności: 0% RH, 20% RH, 40% RH, 60% RH, 80% RH, 95% RH, 80% RH, 60% RH, 40% RH, 20% RH i 0% wilgotności względnej. Dane DVS wyraźnie pokazują działanie bariery powłoki z PCV na dyfuzję wilgoci. Kinetyka sorpcji wilgoci jest znacznie wolniejsza dla wszystkich wartości wilgotności na próbce powlekanej PVC. Dlatego też w przypadku zastosowania powłoki PVC należy spodziewać się zwiększonej żywotność produktu wszędzie tam, gdzie wilgoć jest problemem. Poza zastosowaniem powyższej metodologii, nowatorska metoda z użyciem komory dyfuzyjnej opracowana przez firmę SMS pozwala na pomiary bezwzględnych stałych dyfuzji w cienkich powłokach polimerowych, co opisano szczegółowo w innej publikacji [8].

Podsumowanie

Jak udowodniono, technika DVS pozwala na następujące znaczące usprawnienia w dziedzinie pomiarów sorpcji w badaniach farmaceutycznych.

1. O wiele szybsze osiągnięcie stanu równowagi – zwykle od 10 do 100 razy szybsze niż przy tradycyjnych metodach eksperymentalnych.
2. Wysoka precyzja i czułość – można stabilnie badać próbki o masie mniejszej niż 1 mg.
3. Pełna automatyzacja – koniec żmudnych pomiarów sorpcji.
4. Elastyczne i łatwe w użyciu oprogramowanie – pozwala na prowadzenie złożonych i nowatorskich eksperymentów w sposób automatyczny i bez nadzoru.



Dane przedstawione powyżej jasno pokazują siłę techniki DVS w szerokim zakresie zastosowań w przemyśle farmaceutycznym. Urządzenie już udowodniło swoją przydatność w wielu laboratoriach przemysłowych, od typowych zastosowań, takich jak charakterystyka substancji pomocniczych i preparatów, badania soli i selekcja materiałów polimorficznych, aż po pomiary dyfuzji w powłokach opakowań i innych materiałach.

Literatura

[1] P. York. *Solid-state proper-*

ties of powders in the formulation and processing of solid dosage forms. Int. J. Pharm. 14, 1-28 (1983).

[2] G. Buckton and P. Darcy, *The use of gravimetric studies to assess the degree of crystallinity of predominately crystalline powders.* Int. J. of Pharmaceutics, 123, 265-271 (1995).

[3] W.A. Strickland. *Study of water vapor sorption by pharmaceutical powders.* J. Pharm. Sci. 51(4), 310-314 (1962).

[4] J.C. Callahan, G.W. Cleary, M. Elefant, G. Kaplan, T. Kensler i R.A. Nash. *Equilibrium*

moisture content of pharmaceutical excipients. Drug. Dev. Ind. Pharm. 8(3), 355-369 (1982).

[5] S. Malamataris, P. Goidas i A. Dimitriou. *Moisture sorption and tensile strength of some tabulated direct compression excipients.* Int. J. Pharm. 68, 51-60 (1991).

[6] W. Wolf, W.E.L. Spiess, G. Jung, H. Weisser, H. Bizot i R.B. Duckworth. *The water-vapour sorption isotherms of microcrystalline cellulose (MCC) and of purified potato starch. Results of a collaborative study.* J. Food Eng. 3, 51-73, (1984).

[7] Buckton G. i Darcy P., *The Use of Gravimetric Studies to Assess the Degree of Crystallinity of Predominantly Crystalline Powders*, Proc 1st Wld. Mt. APGI/APV, Budapeszt, (1995), pp-203-204.

[8] Levoguer C., Williams D. i Milojevic S., in press, *A Novel Gravimetric Method for Measuring Permeability and Diffusion in Polymer Films and Packaging Materials*, Pharm. Tech. Europe. (1997).

¹ Surface Measurement Systems Ltd., ² Syl & Ant Instruments

SYL & ANT Instruments

Przedstawiciel firmy SMS w Polsce:

Syl & Ant Instruments tel.: 32 2303201,
Inż. Józef Nitka faks: 32 2303301,
Niewiesz k.Gliwice www: www.sylant.pl,
ul. Pyskowicka 12 www.sylant.it.pl
44-172 Poniszowice e-mail: info@sylant.pl



Surface Measurement Systems
World Leader in Sorption Science

Surface Measurement Systems
UK Ltd.

Unit 5, Wharfside Rosemont
Road, Alpertown London,
HA0 4PE United Kingdom
Phone: +44 208 795 9400
Fax: +44 (0) 208 795 4778

LABportal.pl

baza firm i laboratoriów / aktualności / baza wiedzy
praca / zaproszenia / przetargi / akredytacja