

Kompatibilita API a excipientů měřená Micro-DSC III

Lenka Seilerová^A, Lukáš Krejčík^B, Bohumil Kratochvíl^A, Hana Brusová^B

^A Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze,
Technická 5, 166 28 Praha 6

^B Zentiva k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10

Souhrn

Príspevek se zabývá možnostmi měření kompatibility složek farmaceutických směsí. Konkrétně je rozebrána metodika měření kompatibility studií na přístroji Micro-DSC III (Setaram). V porovnání s ostatními metodami, které se pro tato stanovení používají, se jedná o rychlý a citlivý screening chování účinných a pomocných látek ve farmaceutických směsích, čili získání přínosných informací pro formulaci léčivého přípravku.

1. ÚVOD

Ve farmaceutickém průmyslu po vývoji nové účinné látky (API, Active Pharmaceutical Ingredient) následuje formulace léčivého přípravku. Léčivý přípravek je tvořen aktivní látkou a pomocnými látkami (excipienty). Excipienty upravují jak vlastnosti aktivní látky, tak vlastnosti vznikajícího léčivého přípravku. Pro formulaci léčivého přípravku jsou tedy nezbytné informace o stabilitě složek. Z toho důvodu se provádějí měření kompatibility různých směsí. Složkami takových směsí bývá API v kombinaci s různými excipienty.

Kompatibilitní studie se provádějí pomocí různých analytických metod. Nejčastější je využití vysoce účinné kapalinové chromatografie, v kombinaci s hmotnostní spektrometrií. Další možností je isothermní mikrokolorimetrie a jako doplňkové ve studiích takového typu figurují RTG fázová analýza nebo infračervená spektroskopie. Při analýze na HPLC jsou směsi účinných a pomocných látek před měřením skladovány v píčkách s kontrolovanou konstantní teplotou po různé časové období v řádu dnů až měsíců, po té jsou vzorky rozpuštěny a analyzovány. Alternativou je také isothermní mikrokolorimetrická metoda TAM (Thermal Activity Monitor). TAM detekuje fyzikálně-chemické změny směsí, ke kterým dochází vlivem konstantní teploty a vzdušné vlhkosti v řádu dnů./1/

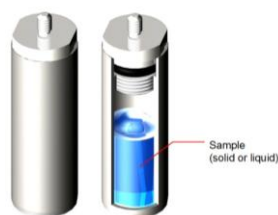
2. ISOTHERMNÍ MIKROKOLORIMETRIE

Isothermní mikrokolorimetrie je metodou umožňující určení okamžitého množství vyprodukovaného nebo absorbovaného tepla měřeným vzorkem. Její zásadní odlišnost od tradičních metod spočívá v měření proměnlivosti probíhajícího procesu za dané teploty. Zatímco při využití HPLC pro měření kompatibility se měří až následný stav, ke kterému došlo vlivem konstantní teploty. Využitím isothermní mikrokolorimetrie je ušetřena doba potřebná k průběhu reakce, jelikož měření probíhá ve stejném okamžiku jako reakce. Navíc nehrozí vliv rozpouštědla nutného pro HPLC na stabilitu směsi.

3. MĚŘENÍ KOMPATIBILIT NA Micro-DSC III

Na přístroji Micro-DSC III (Setaram) je možné měřit kompatibility binárních nebo tříložkových směsí. Analyzují se směsi látek účinných nebo kombinace API s jedním nebo dvěma excipienty. Nejčastěji se používá poměr 1:1 nebo poměry látek v léčivém přípravku. Výhodou měření kompatibility na Micro-DSC je menší časová náročnost než u výše zmíněných technik., jelikož průběh analýzy probíhá pouze v řádu hodin podle zvolených parametrů.

Zařízení Micro-DSC měří v kontinuálním a isothermním módu v rozsahu teplot -20°C-120°C. Pro kompatibilitní studie se volí parametry měření podle vlastností látek v měřené směsi. Pro volbu vhodných parametrů bývá směs nejdříve analyzována na klasické DSC. (Některé kompatibilitní studie jsou prováděny využitím jen klasické DSC /2/.) Pro isothermní fáze se volí teploty v rozmezí 35-80 °C v rozestupech 2-10 °C. Jedna isothermní fáze obvykle trvá 2-5 hod. Micro-DSC umožňuje rychlost ohřevu od 0,001°C/min do 1,2°C/min, mezi isothermními fázemi se pro tyto analýzy volí rychlosti okolo 1°C/min. Měření kompatibility jednoho vzorku tedy zabere 10-20 hod. Pro měření se používají vsádkové (batch) cely, které umožňují i měření kapalných vzorků (Obrázek 1). Cely mají objem 1 cm³, pro měření kompatibility se navažují vzorky okolo 500 mg.



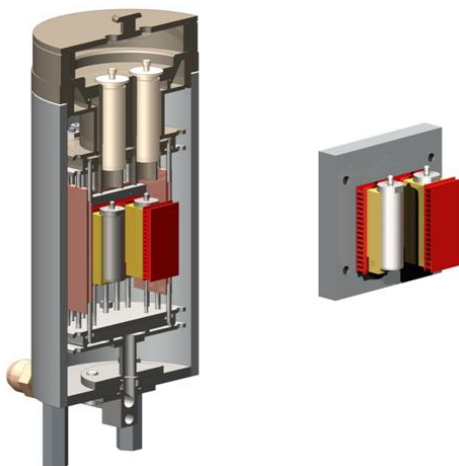
Obrázek 1: Vsádková cela /3/

Pro vlastní analýzu je nutné nejdříve naměřit chování jednotlivých látek směsi ve zvoleném režimu, kde se střídají isothermní fáze a fáze kontinuálního ohřevu. Vlastní vyhodnocení experimentu pak probíhá porovnáním součtu tepelných toků jednotlivých látek a tepelného toku směsi těchto látek. Pokud jsou tepelné toky vyhodnoceny jako odlišné, jsou měřené látky nekompatibilní./3/ Vlivem teploty na směs pomocné a účinné látky může docházet například k transformaci API do jiné polymorfní formy nebo k endothermním resp. exothermním chemickým reakcím.

3.1. Konstrukce Micro-DSC III

Základními komponentami přístroje jsou vlastní kalorimetr Micro-DSC III, řídicí jednotka, počítač s příslušným softwarem (Setsoft 2000), termostat s čerpadlem pro zajištění cirkulace chladicí vody s regulátorem TLK 47, generátor proplachovacího plynu (dusík). Nejdůležitější částí přístroje je kalorimetrický blok (Obrázek 2), který je tvořen pozlaceným kovovým válcem s vysokou tepelnou vodivostí. Tento váleček zajišťuje teplotní homogenitu a umožňuje její přesnou kontrolu. V tomto bloku se nacházejí dvě komory obklopené vysoce citlivým detektorem. Do těchto komor se ukládají experimentální cely se vzorkem a referencí. Detektor funguje jako tzv. 3D

senzor, který snímá jakoukoli změnu teploty v objemu vzorku, jedná se o princip metody Tian-Calvet /4/. Po obvodu šachet jsou umístěny termočlánky.



Obrázek 2: Schéma kalorimetrického bloku (vlevo) a detektoru okolo experimentálních cel (vpravo)/3/

Rovnoměrné rozložení teploty v kalorimetrickém bloku zajišťuje cirkulující kapalina (undekan), jak je zobrazeno. Chlazení je zajišťováno cirkulací vody. Precizní kontrola teploty cirkulující kapaliny dovoluje nastavení rychlosti ohřevu od $0,001^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Jako u každého diferenciálního skenovacího kalorimetru je nutné provádět kalibraci přístroje. Provádí se kalibrace teploty, energie a tepelné kapacity. Dále se provádějí testy s prázdným kalorimetrem a prázdnými celami pro zjištění čistoty zařízení.

4. ZÁVĚR

Měření kompatibilitních studií na přístroji Micro-DSC III je díky jeho citlivosti velice přínosnou metodou pro farmaceutický průmysl. Vzájemná snášenlivost účinné látky s pomocnými látkami, případně s dalšími léčivy za působení teploty je velice podstatnou informací pro formulaci nového léčivého přípravku.

PODĚKOVÁNÍ

Poděkování za financování z účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum MŠMT (Rozhodnutí č. 21/ 2011) a č. 2B08021.

LITERATURA

- /1/ Selzer, T.; Radau, B.; Kreuter, J. Use of isothermal heat conduction microcalorimetry to evaluate stability and excipient compatibility of a solid drug. *Int. J. Pharm.* **1998**, *171*, 227–241
- /2/ Mura, P.; Manderioli, A.; Bramanti, G.; Furlanetto, S.; Pinzauti, S. Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compatibility of ketoprofen with excipients. *Int. J. Pharm.* **1995**, *119*, 71–79.
- /3/ Setaram. *Micro DSC III. Maintenance, practical work.*
- /4/ Garcia-Cuello, V.; Moreno-Pirajan, J. C.; Giraldo-Gutierrez, L.; Zgrablich, G. Design, Calibration, and Testing of a New Tian-Calvet Heat-Flow Microcalorimeter for Measurement of Differential Heats of Adsorption. *Instrum. Sci.*

Abstrakt v anglickém jazyce

Lenka Seilerová^A, Lukáš Krejčík^B, Bohumil Kratochvíl^A, Hana Brusová^B (^A*Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague, Technická 5, 166 28 Praha 6,* ^B*Zentiva k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10*) **Compatibility measurement by Micro-DSC III**

The aim of this contribution is to characterize possibility how to measure compatibility APIs and excipients. There is described measuring of compatibilities by Micro-DSC III (Setaram). It's quick screening of behavior active ingredient with excipient in binary or ternary mixtures. Contribution of this measuring is giving applicable information to invention in formulation of drugs.

Key words: compatibility, isothermal microcalorimetry, Micro-DSC