



Voda a farmacie

Bezpečnost a stabilita

Brady Carter
Vědecký pracovník
Decagon Devices, Inc.

Vladimír Horský
Qi Analytical, s.r.o.



Cíle

- Vodní aktivita a Obsah vody (vlhkost)
- Měření vodní aktivity
- Měření obsahu vody
- Měření sorpčních izoterm vlhkosti
- Použití vodní aktivity ve farmacii

Cíle

- *Vodní aktivita a Obsah vody (vlhkost)*
- Měření vodní aktivity
- Měření obsahu vody
- Měření sorpčních izoterm vlhkosti
- Použití vodní aktivity ve farmacii

Definice vodní aktivity

- Vodní aktivita je odvozena ze základních principů termodynamiky a fyzikální chemie.
 - Je definován standardní stav (čistá voda)
 - Systém musí být v rovnováze
 - Musí být stanovena teplota

Definice vodní aktivity

Chemický
potenciál

Plynová
konstanta

Teplota

$$\mu = \mu_0 + RT \ln (f/f_0)$$

Chemický potenciál
čisté látky

Fugacita (těkavost, tendence
k unikání ze soustavy)

Definice vodní aktivity

Správná definice: vodní aktivita je míra stavu energie vody v systému.

Starší definice: vodní aktivita je množství „volné“ či „dostupné“ vody v produktu na rozdíl od „vázané“ vody.

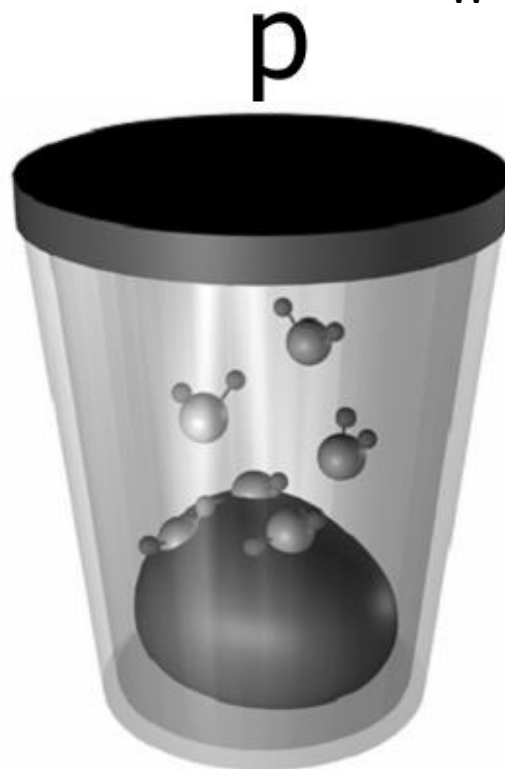
$$a_w = f/f_o = p/p_o$$

$$a_w = \frac{\text{Tlak vodních par nad vzorkem @ } ^\circ\text{C}}{\text{Tlak par čisté vody @ stejné } ^\circ\text{C}}$$

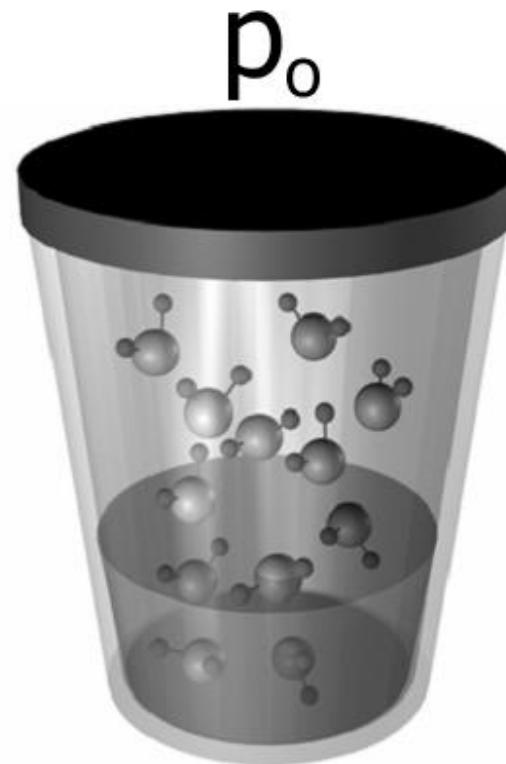
$$a_w = \text{relativní vlhkost (\%)} / 100$$

Definice vodní aktivity

$$a_w = p/p_o$$



Food



Water

1. Rovnováha
2. Konstantní T & P

Definice vodní aktivity

Faktory ovlivňující vodní aktivitu

- Koligativní jevy nebo interakce rozpuštěných látek
- Vlivy substrátu nebo povrchové interakce
- Kapilární jevy

Kombinace těchto faktorů snižuje energii vody vzhledem k energii čisté vody.



Vodní aktivita a Obsah vody

- **Obsah vody**

- Kvantitativní množství vody ve vzorku na suché nebo mokré bázi.
- Extenzivní vlastnost, která závisí na množství materiálu.

- **Vodní aktivita**

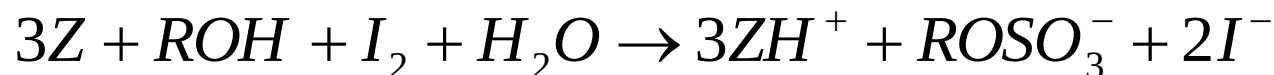
- Měřítko stavu energie vody v systému (kvalitativní).
- Intenzivní vlastnost, která nezávisí na množství materiálu.

Definice obsahu vody

- Kvantitativní míra množství vody
- Empirické měření bez standardů
- Ztráta sušením – Fickova rovnice

$$E = \frac{g_v}{P_a} (e_s - e_a)$$

- Titrace



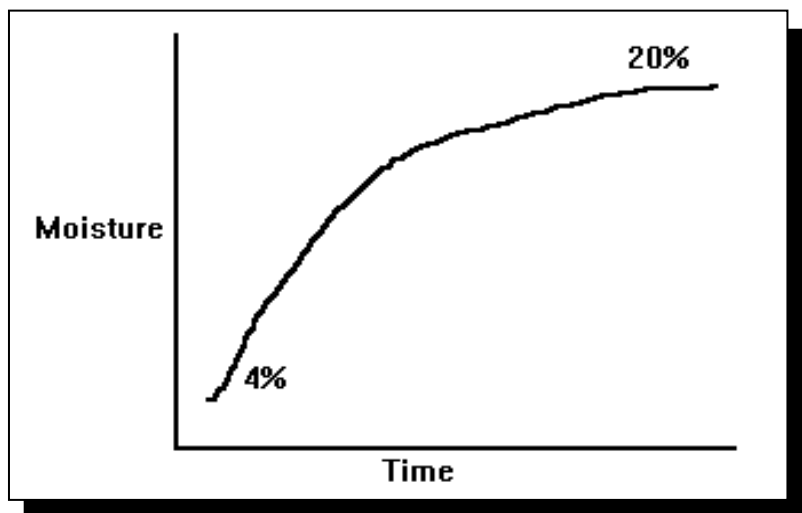
Soustava sýr & sušenka

Sušenka a sýr jsou uvedeny do stavu rovnováhy nad nasyceným roztokem NaCl v samostatných těsných nádobách

Sušenka

Počáteční Koncová

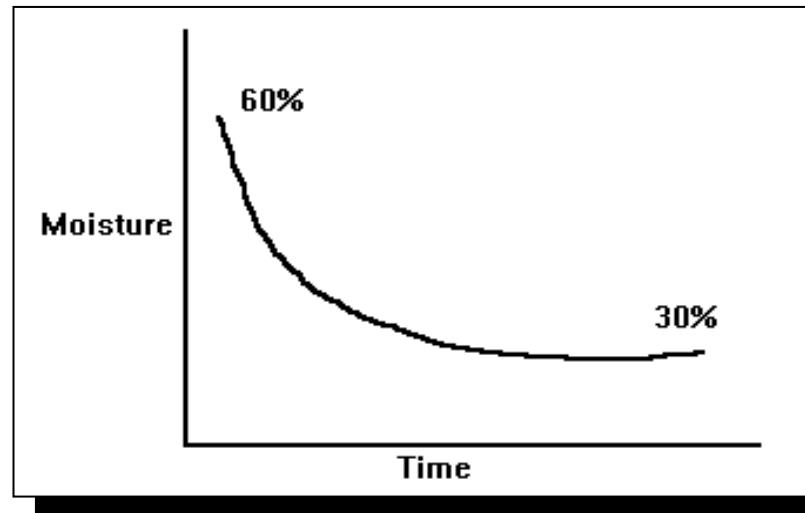
Obsah vody	4%	20%
Vodní aktivita	0.30	0.75



Sýr

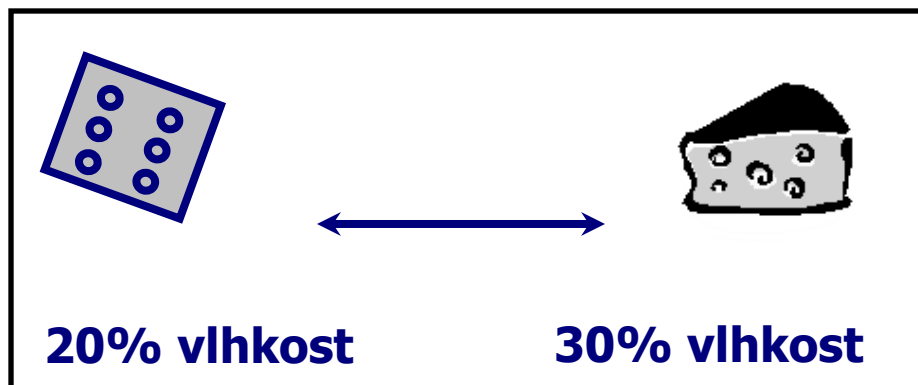
Počáteční Koncová

Obsah vody	60%	30%
Vodní aktivita	0.90	0.75



Soustava sýr & sušenka

Sušenka a sýr jsou umístěny společně v utěsněné nádobě



Kterým směrem bude voda difundovat?

Porovnání analýz vlhkosti

	Vodní aktivita	Vlhkost
Měřítko	Energie vody	Množství „vody“
Dostupný standard	Ano, solné standardy	Ne, empirická měření
Cena	20 – 200 tis. Kč	5 – 500 tis. Kč
Jednotky	a_w	% vlhkosti (vztaženo k sušině nebo surovině)
Metody	4 metody	35 metod
Příprava vzorku	Snadná až žádná	Závisí na metodě

Cíle

- Vodní aktivita a Obsah vody (vlhkost)
- *Měření vodní aktivity*
- Měření vodní aktivity
- Měření obsahu vody
- Měření sorpčních izoterm vlhkosti
- Použití vodní aktivity ve farmacii

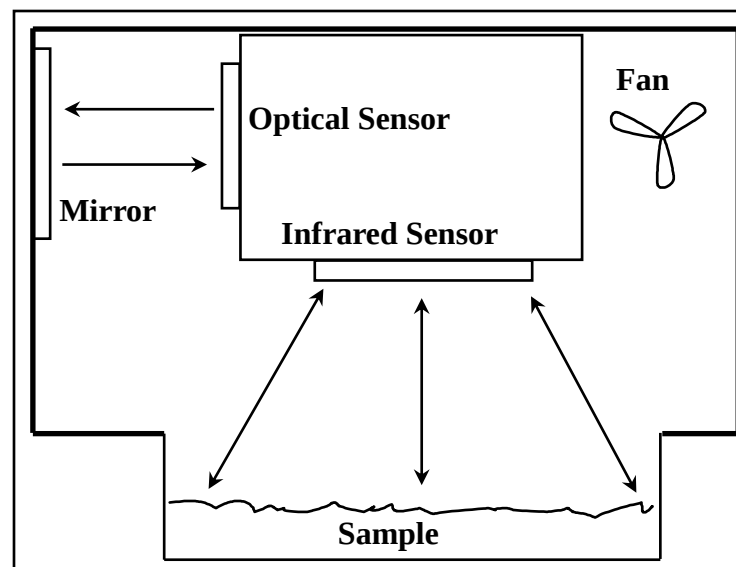
Měření vodní aktivity

- Modely chování vodní aktivity
 - Norrishova rovnice
 - Groverův model
 - Rossova rovnice
 - Počítačové programy
- Metody měření vodní aktivity
 - Vlasové nebo polymerní vlhkoměry
 - Dekompresní bod mrznutí
 - Izobarická rovnováha
 - Elektrické vlhkoměry
 - Rosný bod na chlazeném zrcátku

Měření vodní aktivity

Metoda rosného bodu

- Výhody
 - Primární metoda měření tlaku par (nekalibrovaná)
 - Nejvyšší přesnost $\pm 0.003 a_w$
 - Rychlé měření <5 minut
 - Měří celý rozsah a_w (0.03 – 1.0 a_w)
 - Vysoká spolehlivost
- Nevýhody
 - Vyžaduje čištění zrcátka
 - Měření jsou ovlivněna alkoholem a propylenglykolem

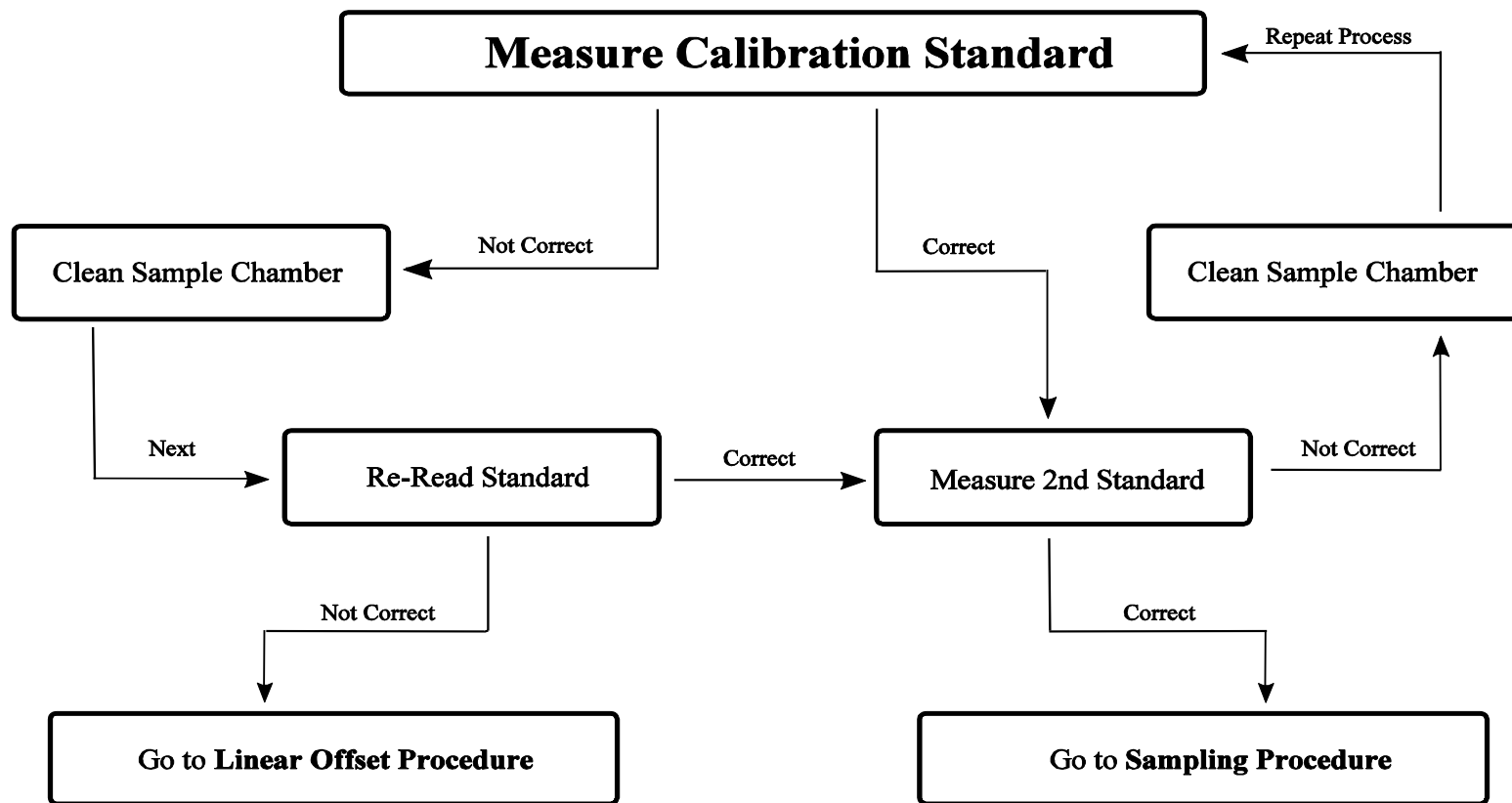


Přesná měření

- Kalibrační / verifikační standardy
 - Nasycené roztoky solí
 - Nenasycené roztoky solí
- Teplota
- Příprava vzorků
 - Je nutné používat reprezentativní vzorky
 - Pokud drtíte / melete – buďte konzistentní
 - Zabraňte ovlivnění vlhkostí z okolního prostředí

Kalibrace

Kontrolujte denně nebo před každým použitím.



Teplotní vliv

- Vodní aktivita je závislá na teplotě, takže:
 - Je nezbytné řídit teplotu
 - Je nutné kompenzovat teplotní rozdíl mezi vzorkem a čidlem
 - Počkat na ustavení rovnováhy
- Důvody pro řízení teploty:
 - Studia závislosti a_w na teplotě
 - Zrychlené studie trvanlivosti
 - Generování izoterm
 - Mezilaboratorní srovnávání vzorků
 - Shoda se státními nebo interními předpisy pro konkrétní produkty
 - Eliminace extrémních fluktuací okolní teploty

Příprava vzorků

- Vodní aktivita je intenzivní veličina, která nezávisí na množství měřeného materiálu.
- Potřebujete dostatečné množství vzorku pro ustavení rovnováhy vody ve vzorku a vodních par nad vzorkem.
- Typicky postačuje 5 až 10 ml
- Zabraňte vysušení nebo zvlhnutí vzorku v okolním prostředí
 - Používejte čisté a suché misky na vzorek
 - Víčka používejte pouze pro krátkodobé použití
 - Pro delší skladování víčko utěsněte parafilmem

Cíle

- Vodní aktivita a Obsah vody (vlhkost)
- Měření vodní aktivity
- *Měření obsahu vody*
- Měření sorpčních izoterm vlhkosti
- Použití vodní aktivity ve farmacii

Měření obsahu vody

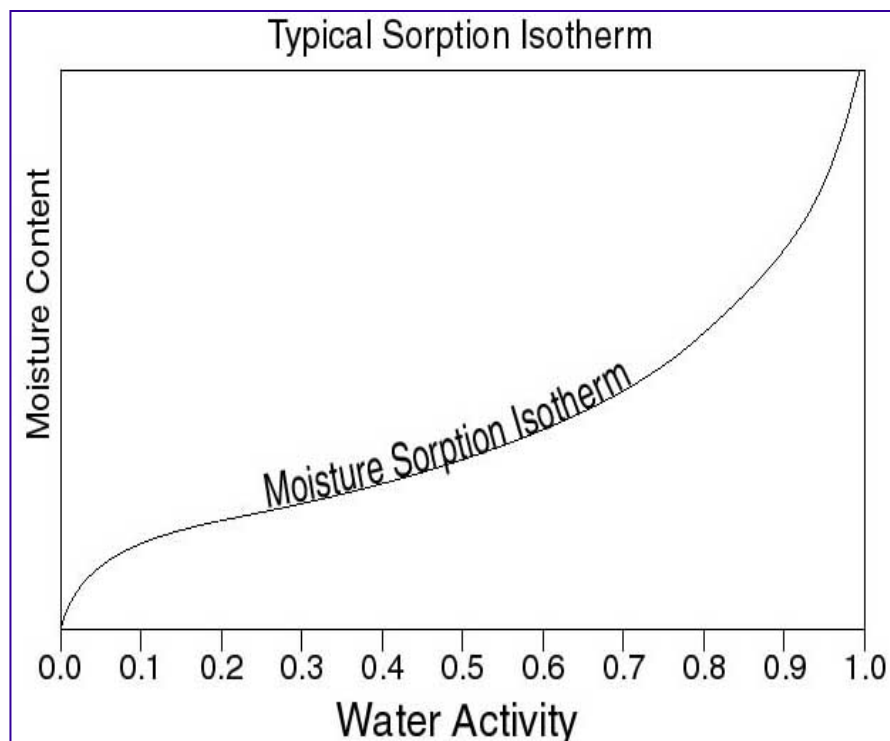
- Přímé metody
 - Sušení v sušárně nebo peci
 - Infračervené, halogenové nebo mikrovlnné sušení
 - Karl Fischer titrace
- Nepřímé metody
 - Elektrická měření
 - Rosný bod
 - NIR spektroskopie
 - Mikrovlnná spektroskopie

Vlhkost pomocí rosného bodu

- Vytvořte sorpční izotermu vlhkosti produktu
- Měřte vodní aktivitu (<5 minut)
- Vynesením vodní aktivity do izoterm odečtete vlhkost
- K výpočtu použijte jeden z modelů izoterm
 - DLP dává obvykle nejlepší výsledky
- Specifické pro konkrétní produkt
- Jediným přístrojem tak můžete získat jak vodní aktivitu, tak vlhkost produktu

Vlhkost a vodní aktivita

Vztah mezi vodní aktivitou a rovnovážnou vlhkostí vzorku při stanovené teplotě se nazývá sorpční izoterma vlhkosti.



Modely izoterm

BET izoterm (Brunauer, Emmet a Teller) (0-0.5 a_w)

$$\frac{a_w}{(1 - a_w)m} = \frac{1}{m_o C} + \frac{a_w(C - 1)}{m_o C}$$

GAB rovnice (Guggenheim, Anderson, de Boer) (0-0.85 a_w)

$$m = \frac{C_1 k m_o a_w}{(1 - k a_w)(1 - k a_w + C_1 k a_w)}$$

m = obsah vody v materiálu při vodní aktivitě a_w

m_o = obsah vody v monomolekulární vrstvě

C , C_1 a k = konstanty

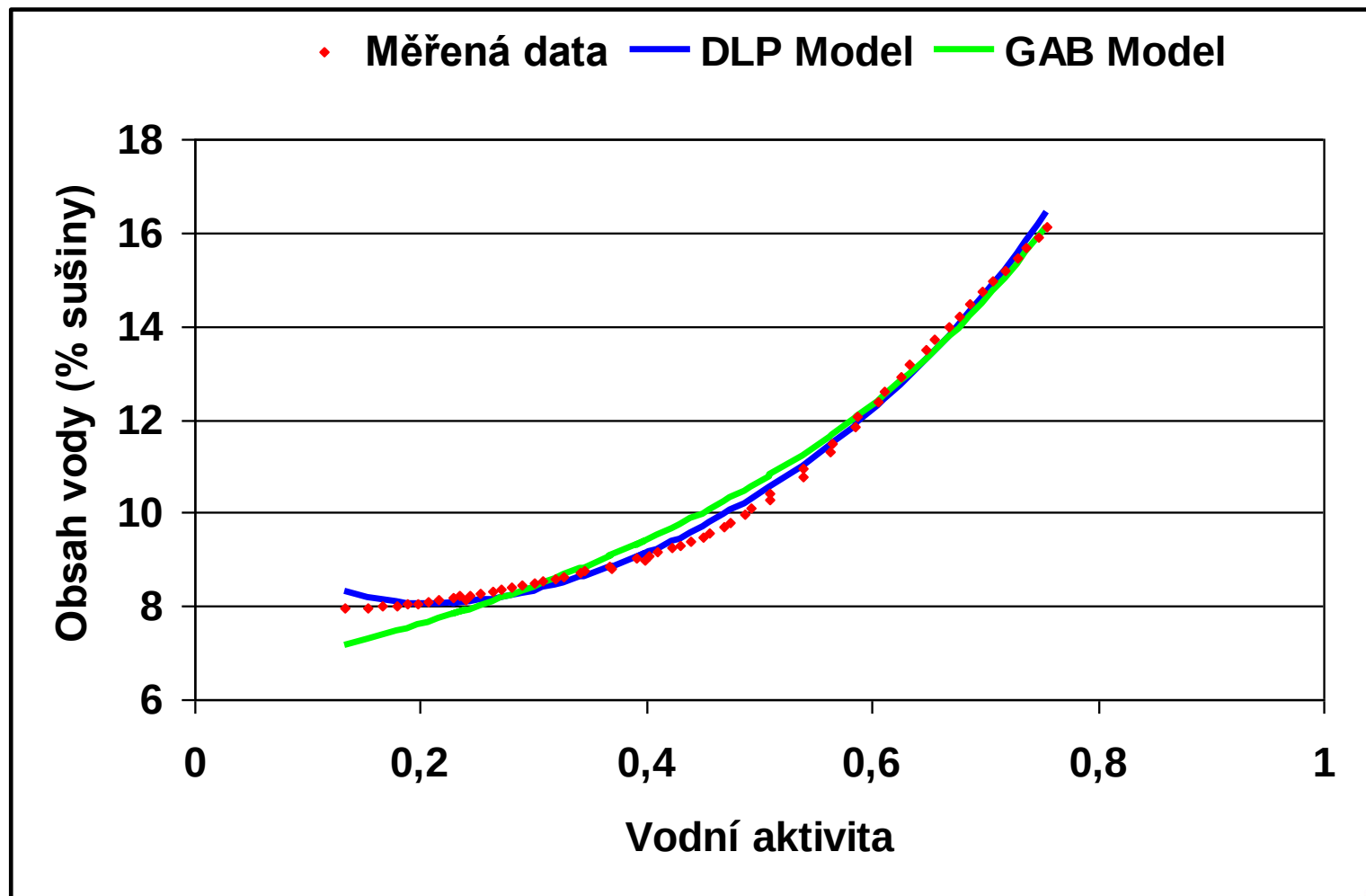
Modely izoterm

DLP (Double Log Polynomial) (0-0.95 a_w)
(polynomická funkce dvojitého logaritmu)

$$m = b_3 \chi^3 + b_2 \chi^2 + b_1 \chi + b_0$$

$$\chi = \ln(-\ln(a_w)) \text{ (Chi hodnota)}$$

Srovnání modelů izoterm



AquaLab 4TE DUO

Vodní aktivita a vlhkost jediným přístrojem



Produkt	Standardní chyba	R ²
Mouka	0.58	0.99
Krmivo pro zvířata	0.35	0.99
Pšenice	0.29	0.99
Vláknina	0.16	0.95
Kukuřičný škrob	0.16	0.99
Sušená rajčata	0.63	0.97
Müsli	0.56	0.99
MCC	0.16	0.96
Tablety	0.17	0.45

Standardní chyba

(Standard Error of Prediction, SEP)

- Chyba vzorkováním
 - Odhadovaná analyzováním opakovaných vzorků, každý připraven samostatně z dávky
- Chyba referenční metody
 - Odhadovaná duplicitním měřením vlhkosti parciálních vzorků z replikovaných vzorků
- Chyba metody modelu (vodní aktivita a kalibrační model SEC)
 - Odhadovaná duplicitním měřením vodní aktivity na replikovaných parciálních vzorcích s použitím vybraného modelu

AquaLab 4TE DUO

Vodní aktivita a vlhkost jediným přístrojem



Produkt	Přesnost při měření v sušárně (%)	Přesnost stanovení z a_w (%)
Sušené mléko	0.217	0.023
Mouka	0.090	0.013
Krmivo pro zvířata	0.121	0.004
Pšenice	0.217	0.019
Vláknina	0.075	0.004
Kukuřičný škrob	0.047	0.002
Sušená rajčata	0.170	0.003
Müsli	0.122	0.010
MCC	0.094	0.006
Tablety	0.187	0.001

Metody měření vlhkosti

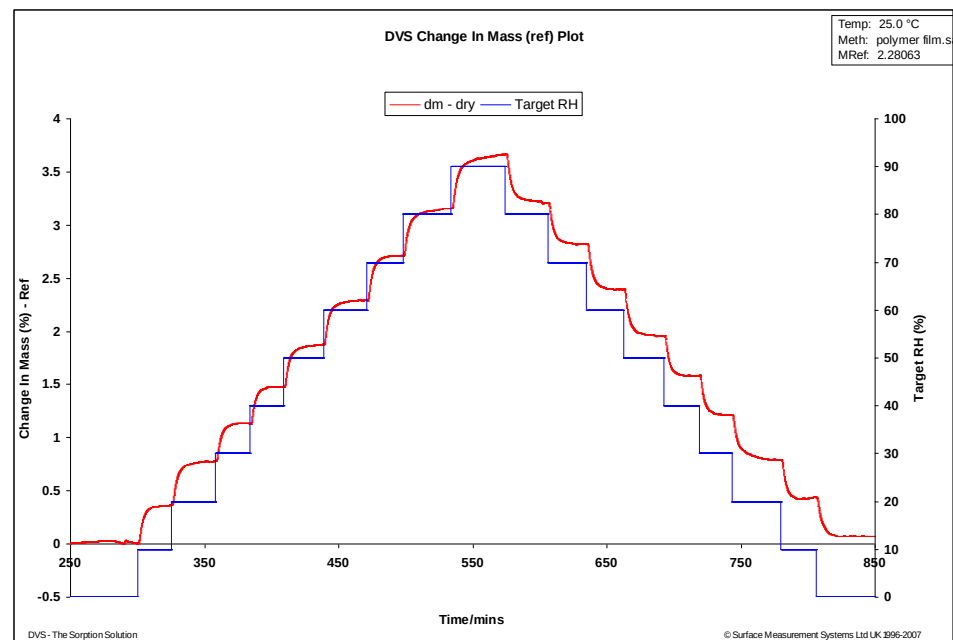
Metoda	Cena	Doba měření	Přesnost
AquaLab DUO	\$\$	5 minut	0.003-0.400
Sušárna	\$	2-24 hodin	0.1-0.5
Infračervené sušení	\$\$	5 minut	0.1-0.5
Halogenové sušení	\$\$	5 minut	0.1-0.5
Mikrovlnné sušení	\$\$	5 minut	0.1-0.5
Destilace	\$\$	30-60 minut	1
Karl Fischer	\$\$\$	5 minut (jakmile je nastaveno)	0.05-0.5
Infračervené speciální	\$\$\$\$	6-30 sekund	0.3-1
Mikrovlnné speciální	\$\$\$\$	6-30 sekund	0.3-1
NMR Speciální	\$\$\$\$	6-30 sekund	0.1
Plynová chromatografie	\$\$\$\$	5 minut	0.01-0.1

Cíle

- Vodní aktivita a Obsah vody (vlhkost)
- Měření vodní aktivity
- Měření obsahu vody
- *Měření sorpčních izoterm vlhkosti*
- Měření sorpčních izoterm vlhkosti
- Použití vodní aktivity ve farmacii

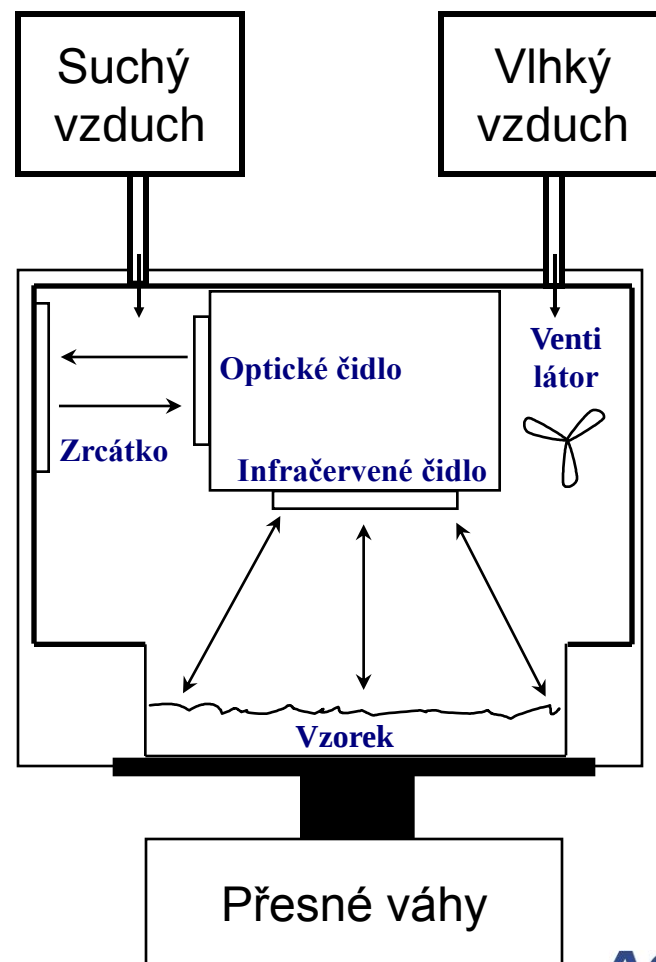
Měření izoterm: Dynamická sorpce par (Dynamic Vapor Sorption, DVS)

- Automatická změna vodní aktivity
- Gravimetrické stanovení okamžiku, kdy změna hmotnosti poklesla na přijatelnou úroveň
- Rychlejší, než tradiční metody
- Usnadňuje vyhodnocení sorpční kinetiky
- Stále závisí na stabilizaci nastavené hodnoty vodní aktivity



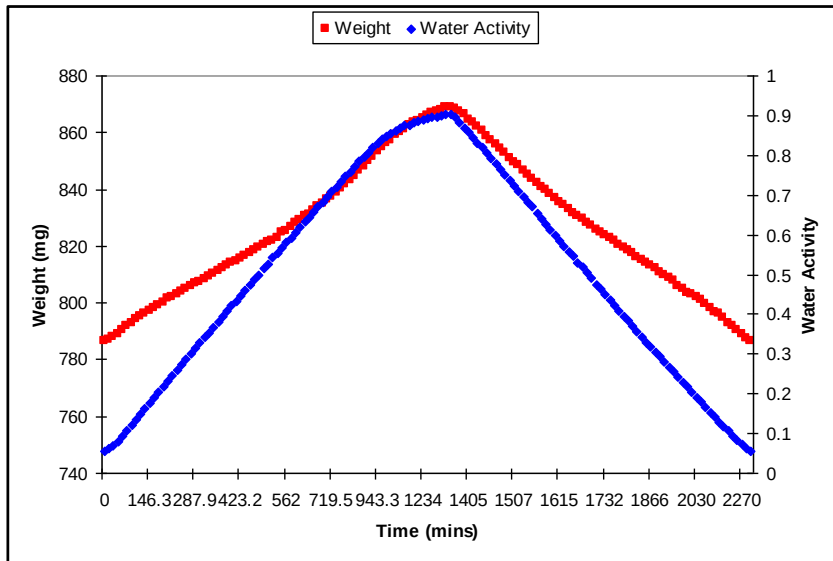
Měření izoterm: metoda dynamické izotermy (Dynamic Dewpoint Isotherm, DDI)

- Vlhký vzduch pro adsorpci, suchý vzduch pro desorpci
- Vodní aktivita je přímo měřena
- Rovnovážná stabilizace na požadovanou hodnotu vodní aktivity není nutná
- Rychlé s nesrovnatelnou přesností měření
- Poskytuje reálnější pohled na sorpční děje
- Neposkytuje kinetiku sorpce

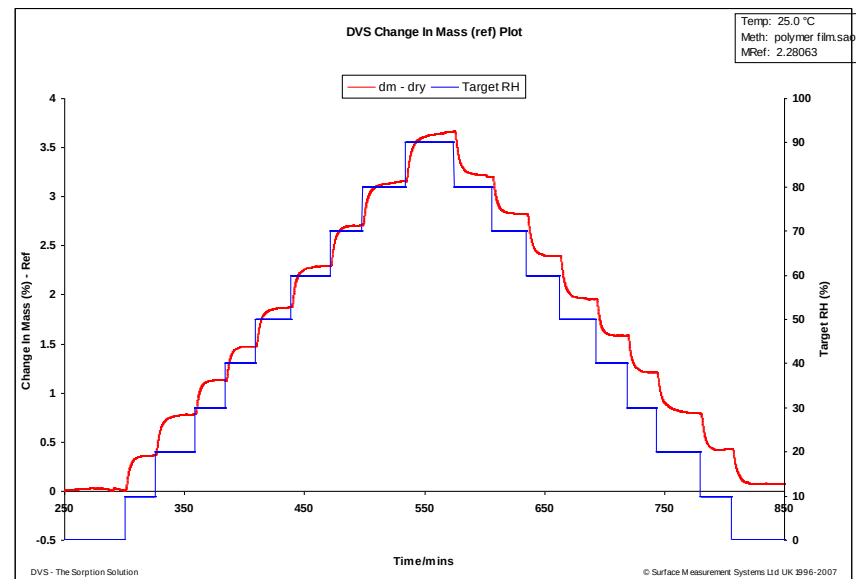


Srovnání metod izoterm

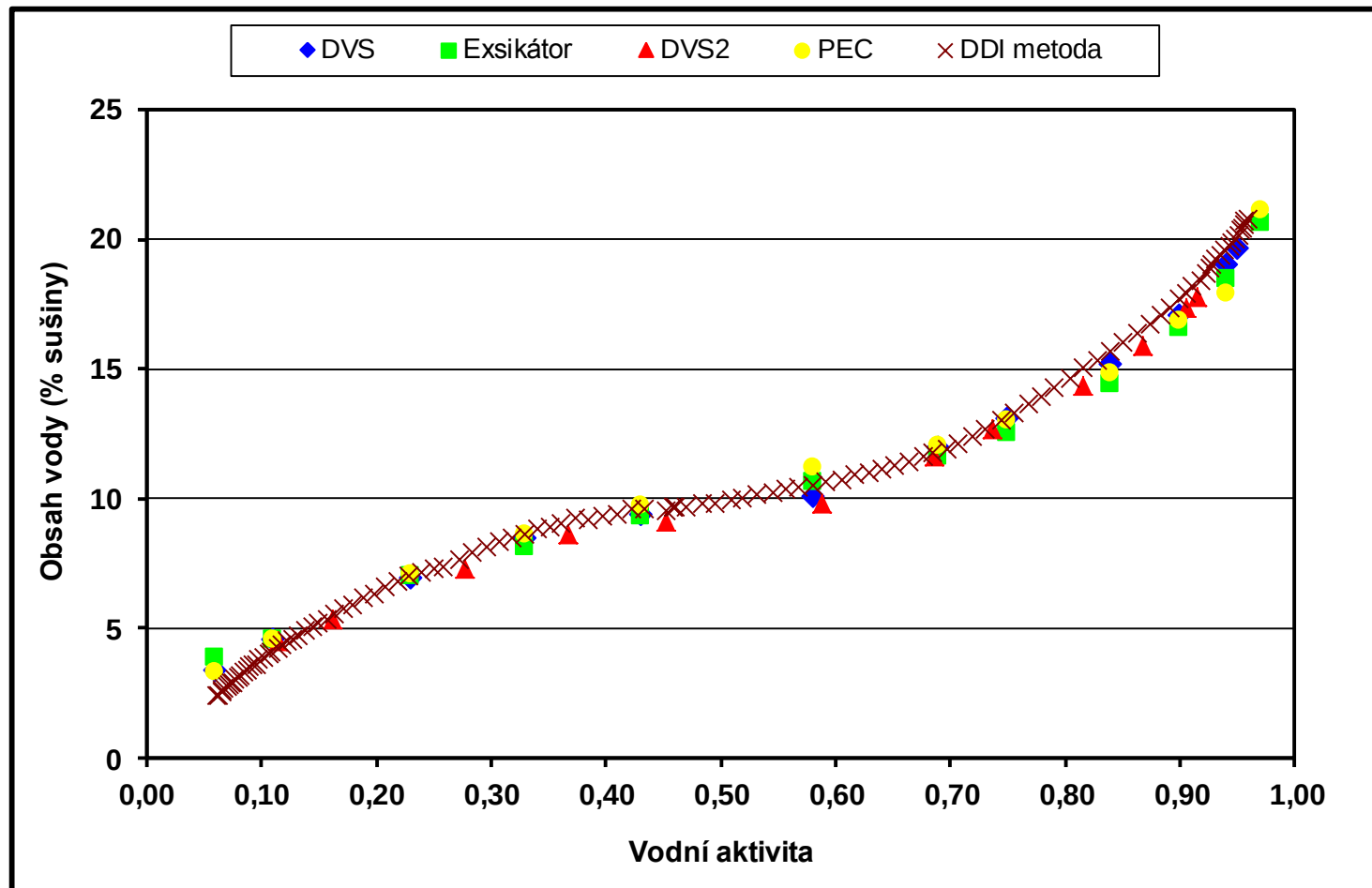
DDI



DVS



Srovnání metod izoterm



Cíle

- Vodní aktivita a Obsah vody (vlhkost)
- Měření vodní aktivity
- Měření obsahu vody
- Měření sorpčních izoterm vlhkosti
- Použití vodní aktivity ve farmacii
- *Použití vodní aktivity ve farmacii*

Vodní aktivita ve farmacii

- *Mikrobiální růst*
 - Směrnice ICH
 - QbD CPP pro mikrobiální stabilitu
- Quality by Design CPP
 - Chemická degradace
 - Migrace vlhkosti
 - Tečení sypkých materiálů (prášku)
 - Rozklad
- Požadavky na balení

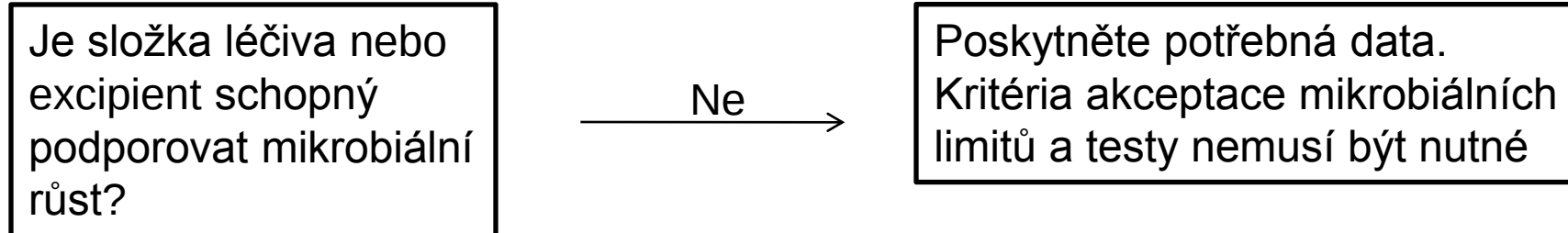
Mezinárodní konference o harmonizaci (ICH)

- Cílem ICH je harmonizace pravidel a vědeckého stanovení programů kvality na základě určení rizik
- Je nutné pochopit kritické vnitřní a vnější vlastnosti přísad a finálních produktů
- Tato pravidla nabízejí možnost minimalizovat mikrobiální testování v „suchých“ podmínkách

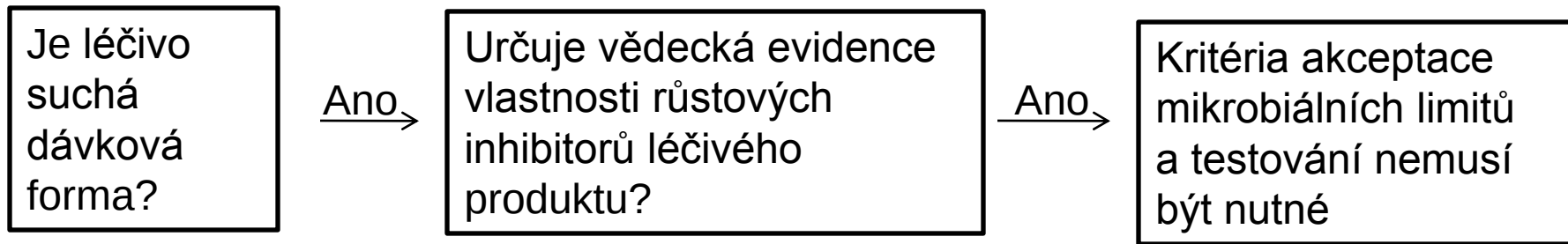
Mezinárodní konference o harmonizaci (ICH)

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

ICH Strom rozhodnutí (Decision Tree) #6



ICH Strom rozhodnutí (Decision Tree) #8



Jak stanovit, jestli je produkt „suchý“?

- Vlhkost podle Karl Fischera?
- Vlhkost podle úbytku při sušení?
- Neexistuje korelace mezi vlhkostí a mikrobiálním růstem (Scott 1957)
- „Suchý“ z hlediska mikrobiální stability může být stanoveno jen pomocí vodní aktivity!
- Evropský lékopis Ph.Eur. 7.1 (met. 2.9.39)
Americký lékopis USP <1112>

Metoda USP <1112>

(Srpen 2006)

Stanovení vodní aktivity nesterilních farmaceutických lékových forem pomáhá v rozhodování týkajících se:

- Optimalizace složení produktu ke zlepšení antimikrobiální účinnosti konzervačního systému,
- Omezení degradace aktivních farmaceutických ingrediencí v produktu náchylného k chemické hydrolýze
- Snížení náchylnosti lékových forem (zvláště kapek, mastí, krémů a tekutých krémů) k mikrobiální kontaminaci
- Poskytnutí nástroje pro zdůvodnění snížení četnosti testování mikrobiálních limitů a screeningu nežádoucích mikroorganismů při uvolnění produktu a tesech stability s použitím metod z kapitoly obecných testů *Microbial Limit Tests* <61>
- Nyní informační kapitola, ale doufejme, že časem se stane kapitolou metod.

Vodní aktivita a mikrobiální růst

- Každý mikroorganismus má úroveň vodní aktivity, pod kterou nemůže růst.
- Neexistují podobné korelace pro vlhkost (obsah vody)

a_w limit	Mikroorganismus
0.91	Gramnegativní bakterie
0.86	Grampozitivní bakterie
0.88	Kvasinky (praktická mez)
0.80	Tvorba mykotoxinů
0.70	Plísně (praktická mez)
0.62	Osmofilní kvasinky
0.61	Xerofilní (suchomilné) plísně
0.60	Absolutní mez pro veškerý růst

Mikrobiální růst

Minimální hodnoty a_w pro růst bakterií

Mikroorganizmus	Minimální a_w
<i>Clostridium botulinum E</i>	0.97
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	0.97
<i>Escherichia coli</i>	0.95
<i>Clostridium perfringens</i>	0.95
<i>Clostridium botulinum A, B</i>	0.94
<i>Salmonella spp.</i>	0.95
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	0.94
<i>Bacillus cereus</i>	0.93
<i>Listeria monocytogenes</i>	0.92
<i>Bacillus subtilis</i>	0.91
<i>Staphylococcus aureus (anaerobic)</i>	0.90
<i>Staphylococcus aureus (aerobic)</i>	0.86

* Optimální podmínka pH, teploty, atd.

Mirobiální růst

Minimální hodnoty a_w pro růst plísní

Mikroorganizmus	Minimální a_w
<i>Rhizopus nigricans</i>	0.93
<i>Penicillium expansum</i>	0.83
<i>Penicillium islandicum</i>	0.83
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0.82
<i>Penicillium cyclopium</i>	0.81
<i>Penicillium martensii</i> <i>Penicillium chrysogenum</i>	0.79
<i>Aspergillus niger</i>	0.77
<i>Aspergillus ochraceous</i>	0.77
<i>Aspergillus restrictus</i>	0.75
<i>Aspergillus candidus</i>	0.75
<i>Eurotium chevalieri</i>	0.71
<i>Eurotium amstelodami</i>	0.70
<i>Monascus bisporus</i>	0.61

* Optimální podmínky pH, teploty, atd.

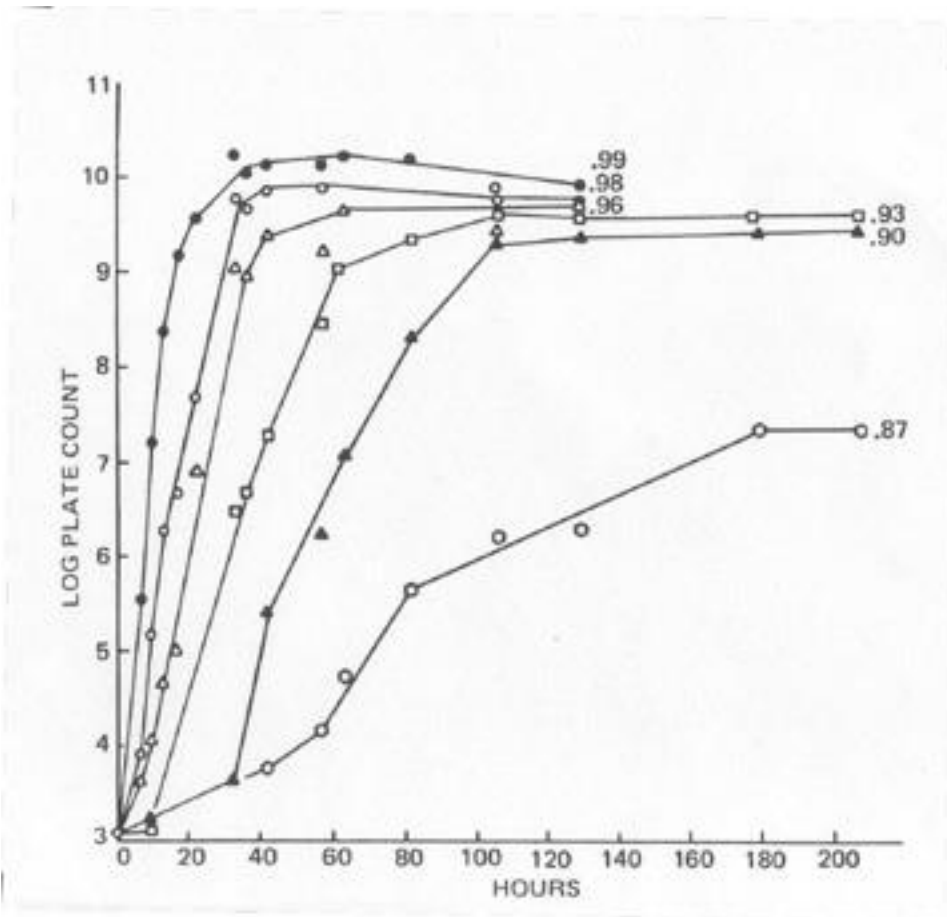
Mikrobiální růst

Minimální hodnoty a_w pro růst kvasinek

Mikroorganismus	Minimální a_w
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.90
<i>Candida</i>	0.88
<i>Debarymoces hansenii</i>	0.83
<i>Saccharomyces bailii</i>	0.80
<i>Zygosaccharomyces rouxii</i>	0.62

* Optimální podmínky pH, teploty, atd.

Mikrobiální růst



Vliv různých úrovní a_w na růstové křivky a maximální stacionární počty *Staphylococcus aureus*.

Převzato z Troller, J. A. (1987). Adaptation and growth of microorganisms in environments with reduced water activity. Water activity: Theory and applications to food Rockland, L. B. and Beuchat, L. R. eds. Marcel Dekker, Inc. New York p.101-117.

Vodní aktivita běžných farmaceutických produktů

Produkt	Vodní aktivita	Produkt	Vodní aktivita
Lisované tablety	0.39	MCC	0.30
Kapsle plněné kapalinou	0.38	Vysokofruktózový kukuřičný sirup	0.74
Balzám na rty	0.36	Antibakteriální krém	0.84
Kapsle s práškem	0.31	Ústní voda	0.90

Poznámky k vodní aktivitě pro mikrobiální bezpečnost

- Průmyslový standard pro mikrobiální bezpečnost v potravinářství
- Program testování mikrobiologických rizik může být založen i na vodní aktivitě
- Samotné studie mikrobiálních počtů nejsou efektivní protože není možné testovat všechno
- Nízká hodnota vodní aktivity v kombinaci s GMP je nejúčinnější způsob zajištění bezpečnosti
- Produkty s vodní aktivitou nižší než 0.70 a_w jsou kandidáty pro redukované mikrobiální testování
- Jestliže je při výběru složení počítáno také s vodní aktivitou, mohou být nové léčivé produkty při opatrném výběru excipientu samokonzervující

Vodní aktivita ve farmacii

- Mikrobiální růst
 - Směrnice ICH
 - QbD CPP pro mikrobiální stabilitu
- *Quality by Design CPP*
 - Chemická degradace
 - Migrace vlhkosti
 - Tečení sypkých materiálů (prášku)
 - Rozklad
- Požadavky na balení

Kvalita podle návrhu (QBD)

- Vzor pro aplikaci pravidel z ICH
- Identifikuje kritické kvalitativní (materiálové) atributy (CQA) a kritické procesní parametry (CPP)
- Příklady CQA (Critical Quality Attributes)
 - Rozklad, API* stabilita, mikrobiální bezpečnost
- Vodní aktivita jako CPP (Critical Process Parameter) má vliv na všechno

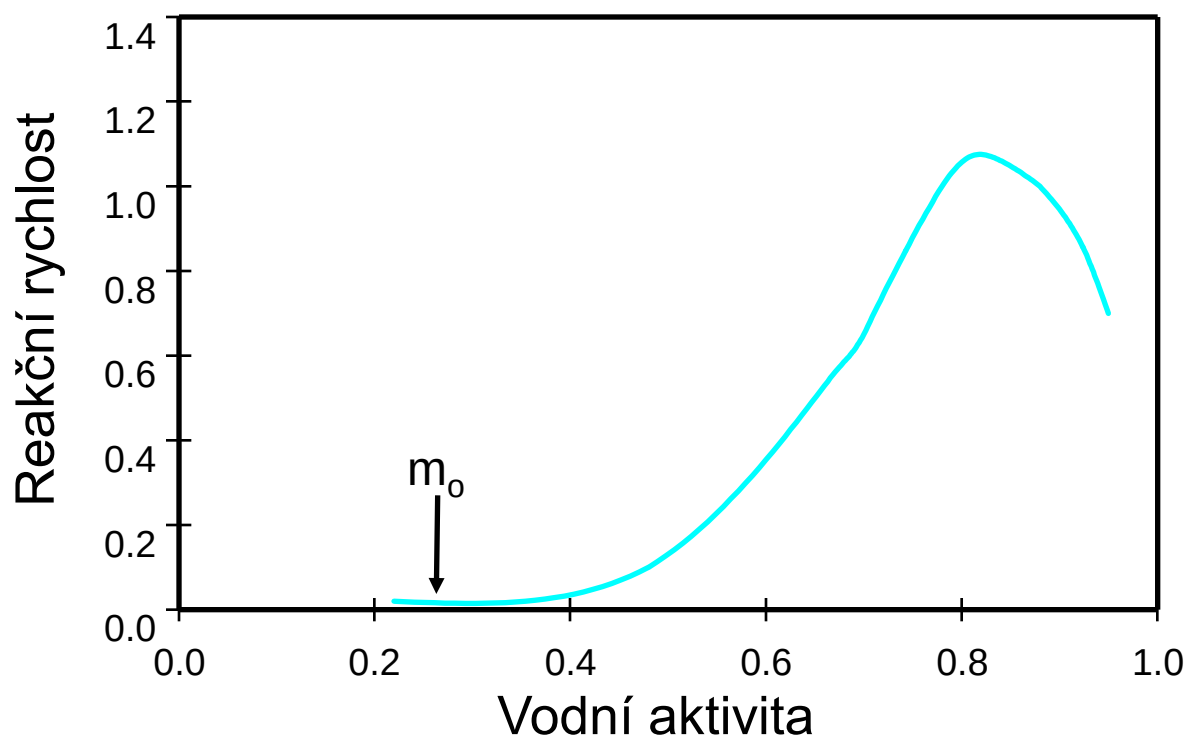
*API, Active Pharmaceutical Ingredient, aktivní léčivá složka

Vodní aktivita ve farmacii

- Mikrobiální růst
 - Směrnice ICH
 - QbD CPP pro mikrobiální stabilitu
- *Quality by Design CPP*
 - *Chemická degradace*
 - Migrace vlhkosti
 - Tečení sypkých materiálů (prášku)
 - Rozklad
- Požadavky na balení

Vodní aktivita jako CPP pro chemickou nebo API degradaci

Obečný vliv vodní aktivity
na reakční rychlosti



Chemická/biochemická stabilita

▪ Koncept Q_A

$$Q_A = \frac{\text{poločas rozpadu pro } a_w}{\text{poločas rozpadu pro } a_w(+0.1)}$$

- $Q_A = 1.4$ znamená, že pro přírůstek 0.1 a_w se degradace zvýší o 40%
- Pokud se a_w sníží o 0.1, poločas rozpadu se zvýší 1.4 krát
 - 33 dní při $a_w = 0.33$ (experimentálně)
 - 46 dní při $a_w = 0.23$ (předpovězeno)
 - 65 dní při $a_w = 0.13$ (předpovězeno)

Bell, L. N. and Hageman, M. J., (1994) Differentiating between the effects of water activity and glass transition dependent mobility on a solid state chemical reaction: Aspartame degradation., Journal of Agricultural and Food Chemistry, 42:2398-2401

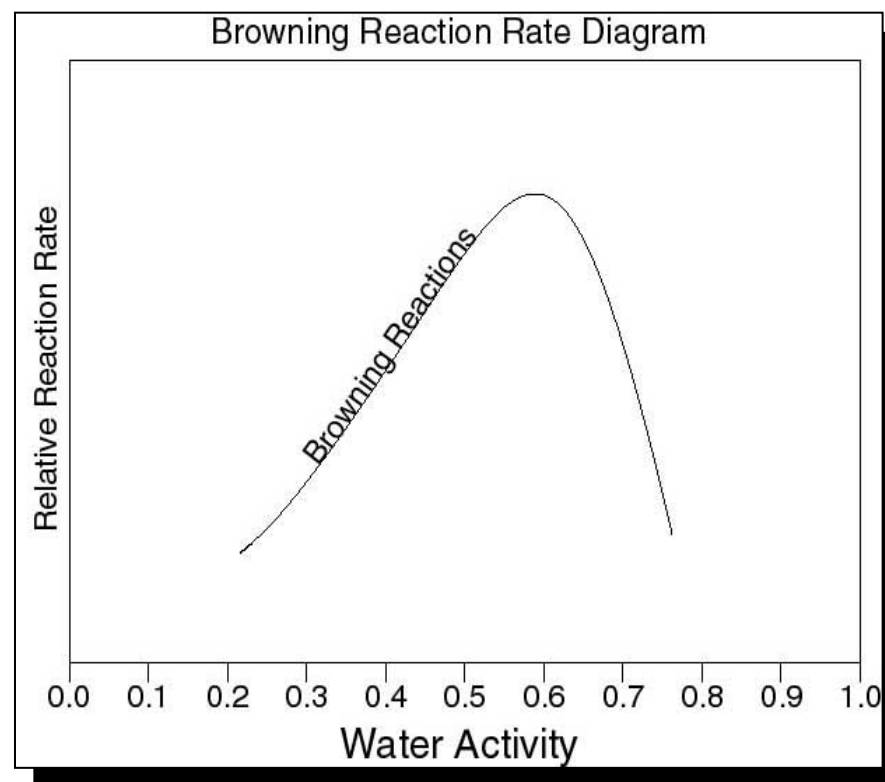
Chemická/biochemická stabilita



- Reakční typy:
 - Amino-karbohylová (Maillardovy reakce)
 - Oxidace
 - Hydrolýza
 - Reakce přeuspořádání
 - Enzymatické

Chemická/biochemická stabilita

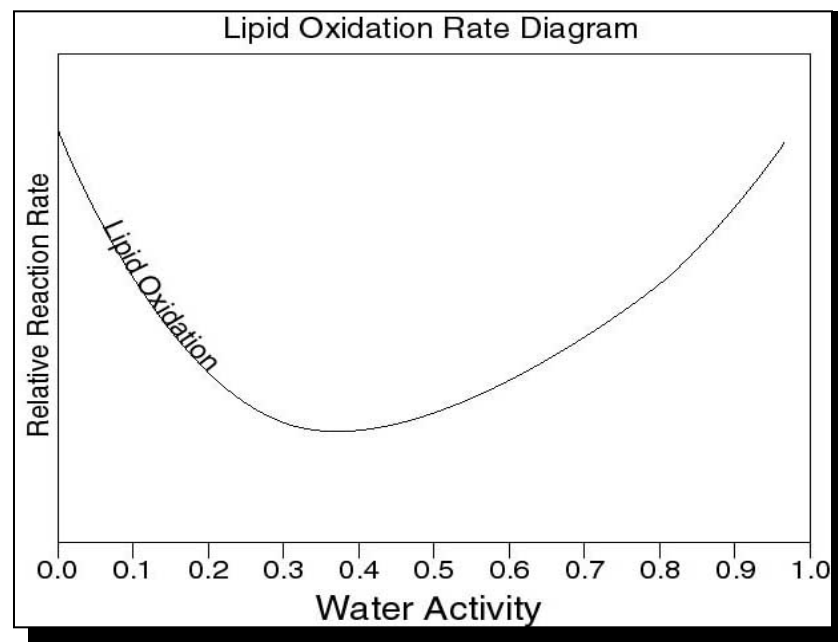
- Maillardovy reakce jsou komplexní série reakcí zahrnující
 - Volné aminy (aminokyselina)
 - Karbonylové skupiny (redukující cukry)
- Reakční ztráty odpovídají kinetice druhého řádu
- Tvoří velmi zbarvené heterocyklické dusíkové sloučeniny s kinetikou pseudo-nulového řádu
- Maximální ztráty amino dusíku probíhají při 0.60-0.70 a_w



Chemická/biochemická stabilita

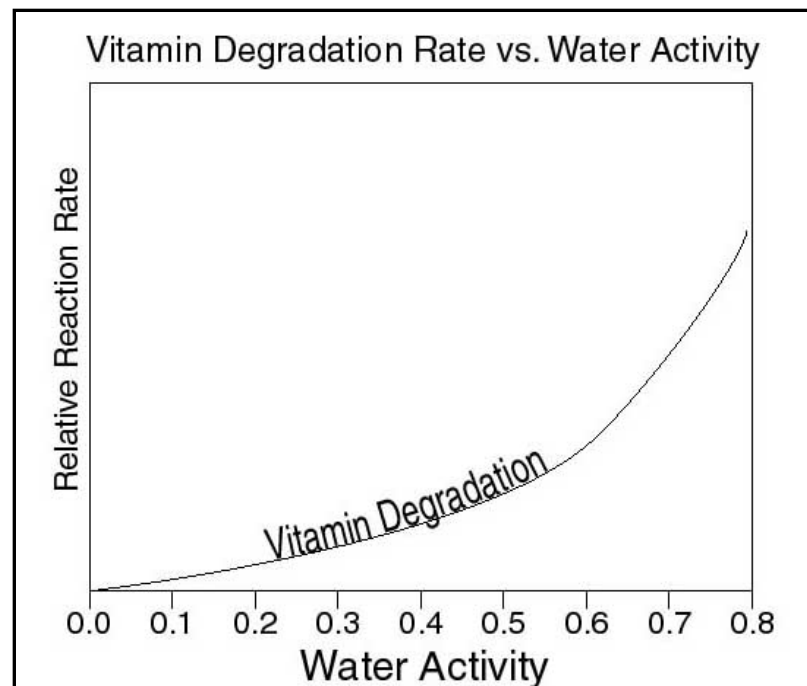
Oxidace lipidů

- Minimální reakční rychlost při vodní aktivitě $\sim 0.3 a_w$
- Zvýšení rychlosti při $0-0.3a_w$
 - Méně dostupné kovové ionty kvůli hydratačním sférám
 - Snížená difuze kyslíku
 - Potlačení volných radikálů
- Zvýšení rychlosti při $0.3-0.8a_w$
 - Zvýšený rozklad katalyzátorů
 - Zvýšená mobilita kyslíku a kovových iontů



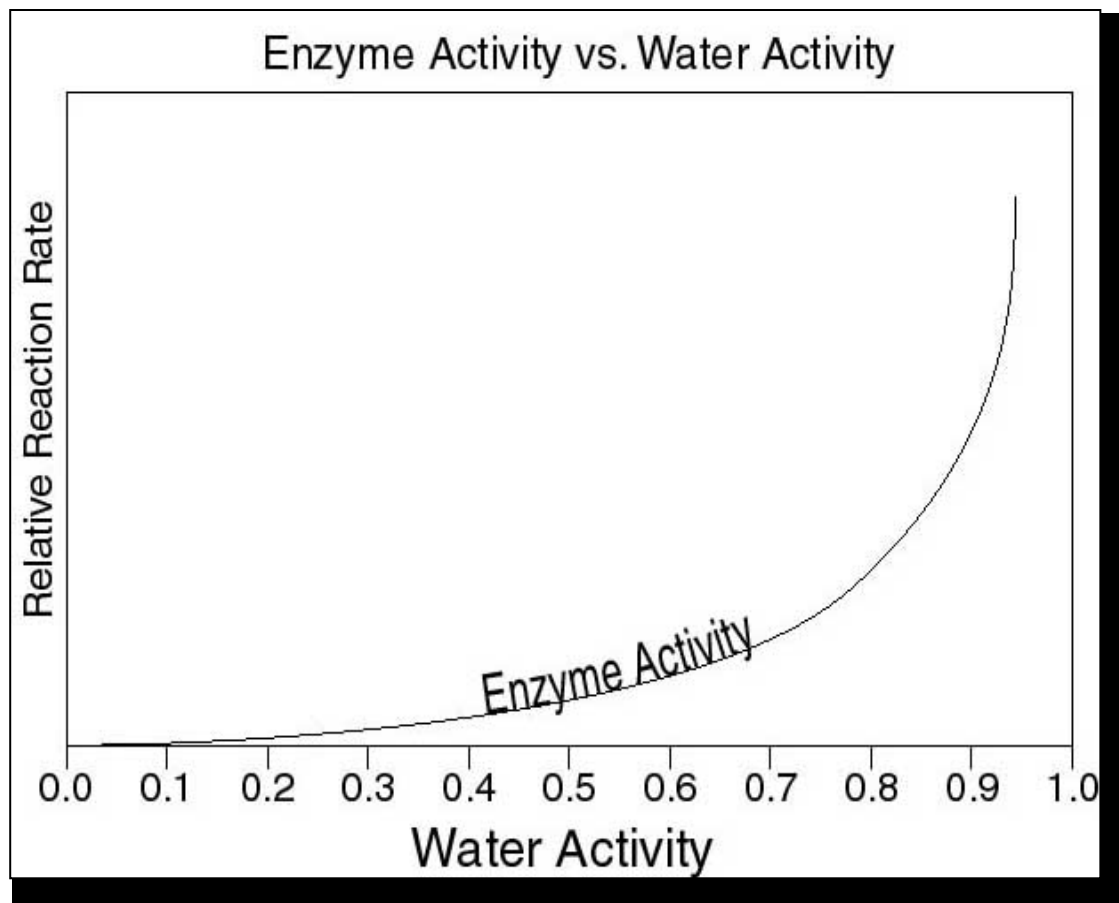
Chemická/biochemická stabilita

- Degradace živin
 - Stabilita vitamínů
 - Kyselina askorbová (vitamín C)
 - Riboflavin
 - Thiamin
 - Aspartam



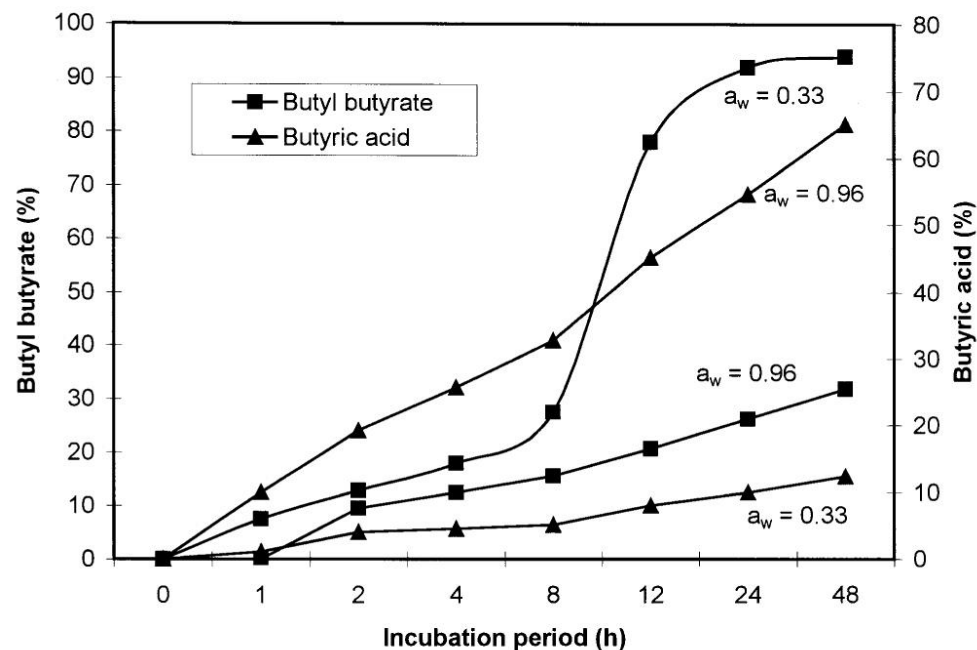
Chemická/biochemická stabilita

Obečný vliv vodní aktivity na enzymatickou aktivitu



Enzymová aktivita a stabilita

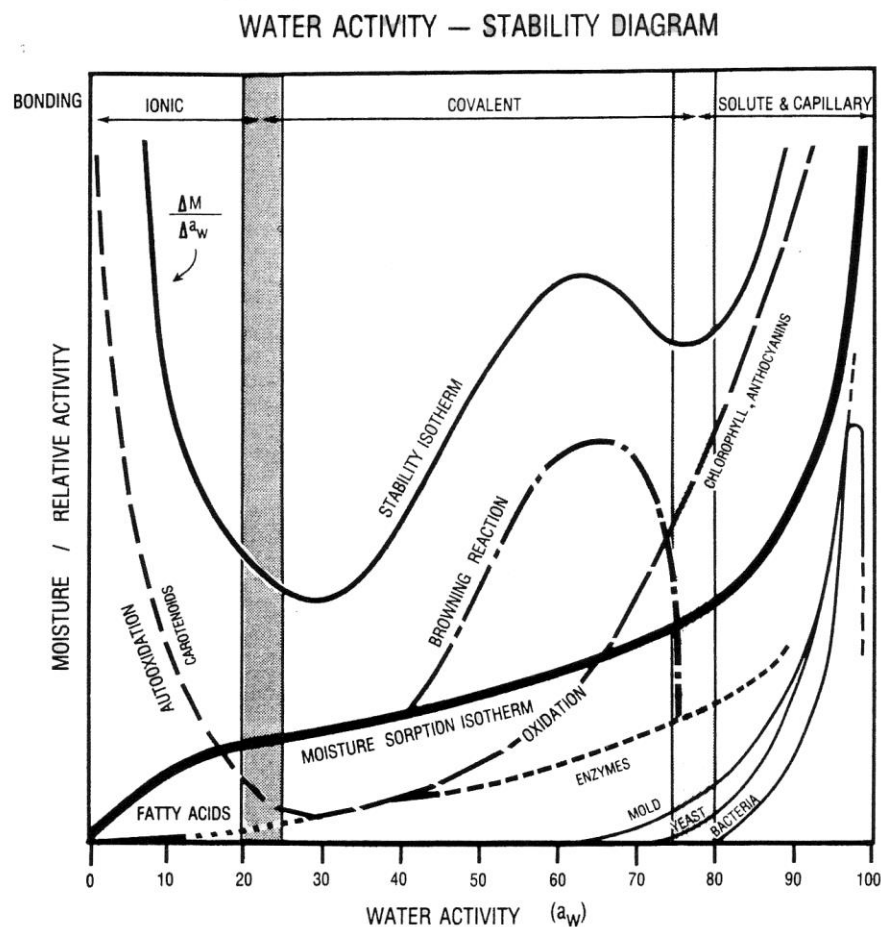
- Enzymová aktivita
 - Voda může:
 - Rozpustit substrát
 - Zvýšit mobilitu substrátu
 - Být reaktantem
 - Ovlivňovat reakční citlivost
- Enzymová stabilita
 - Voda může ovlivňovat denaturaci
 - Hydrolýza
 - Deamidace
 - Oxidace



Formování butyl butyrátu (%) (esterifikace) a kyseliny máselné (%) (hydrolýza) při dvou hodnotách vodní aktivity (0.33 and 0.96) jako funkce inkubační doby při 100 mM substrátu, 0.05 g *Lipáza Candida rugosa* při 40°C. (Chowdary, G.V., and S.G. Prapulla. 2002. The influence of water activity on the lipase catalyzed synthesis of butyl butyrate by transesterification. Process Biochemistry 38(3):393-397).

Chemická/biochemická stabilita

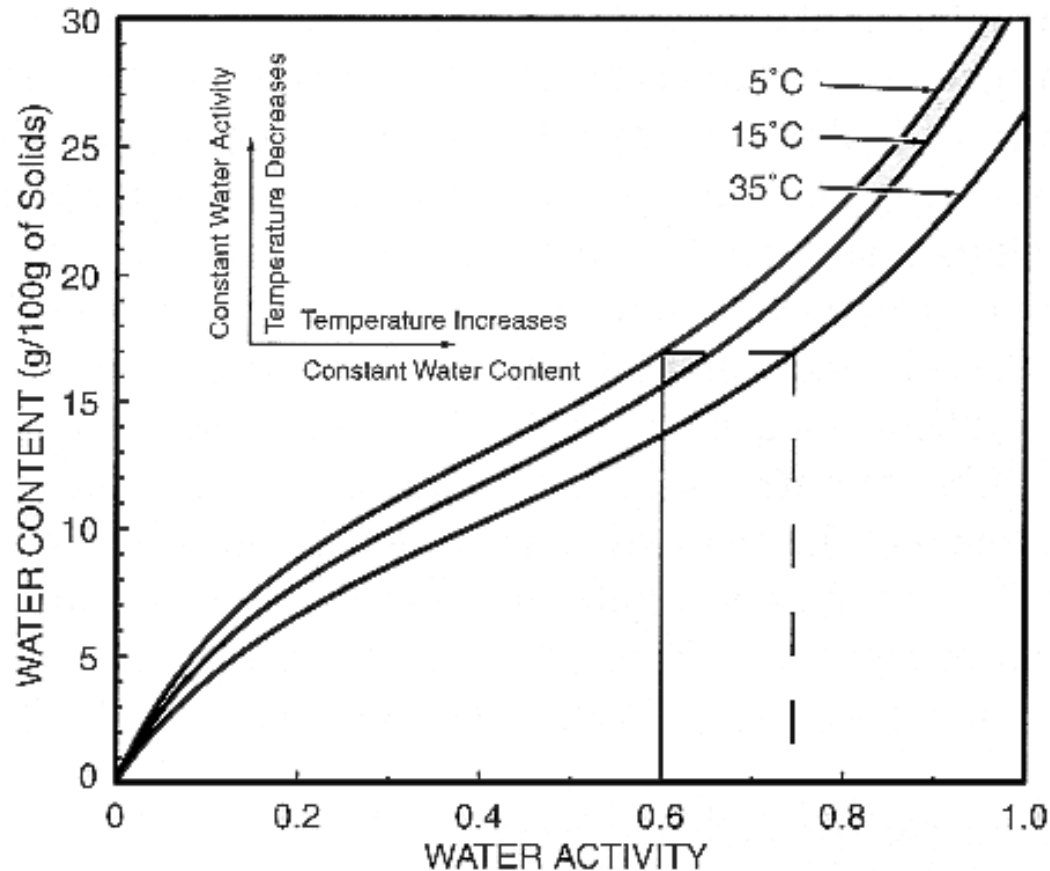
Vodní aktivita
slouží jako mapa
k předpovídání,
které typy reakcí
proběhnou
v závislosti na
složení produktu.



Teplotní vliv

- Vodní aktivita je závislá na teplotě, takže:
 - Je nezbytné řídit teplotu
 - Je nutné kompenzovat teplotní rozdíl mezi vzorkem a čidlem
 - Počkat na ustavení rovnováhy
- Důvody pro řízení teploty:
 - Studia závislosti a_w na teplotě
 - Zrychlené studie trvanlivosti
 - Generování izoterm
 - Mezilaboratorní srovnávání vzorků
 - Shoda se státními nebo interními předpisy pro konkrétní produkty
 - Eliminace extrémních fluktuací okolní teploty

Vliv teploty



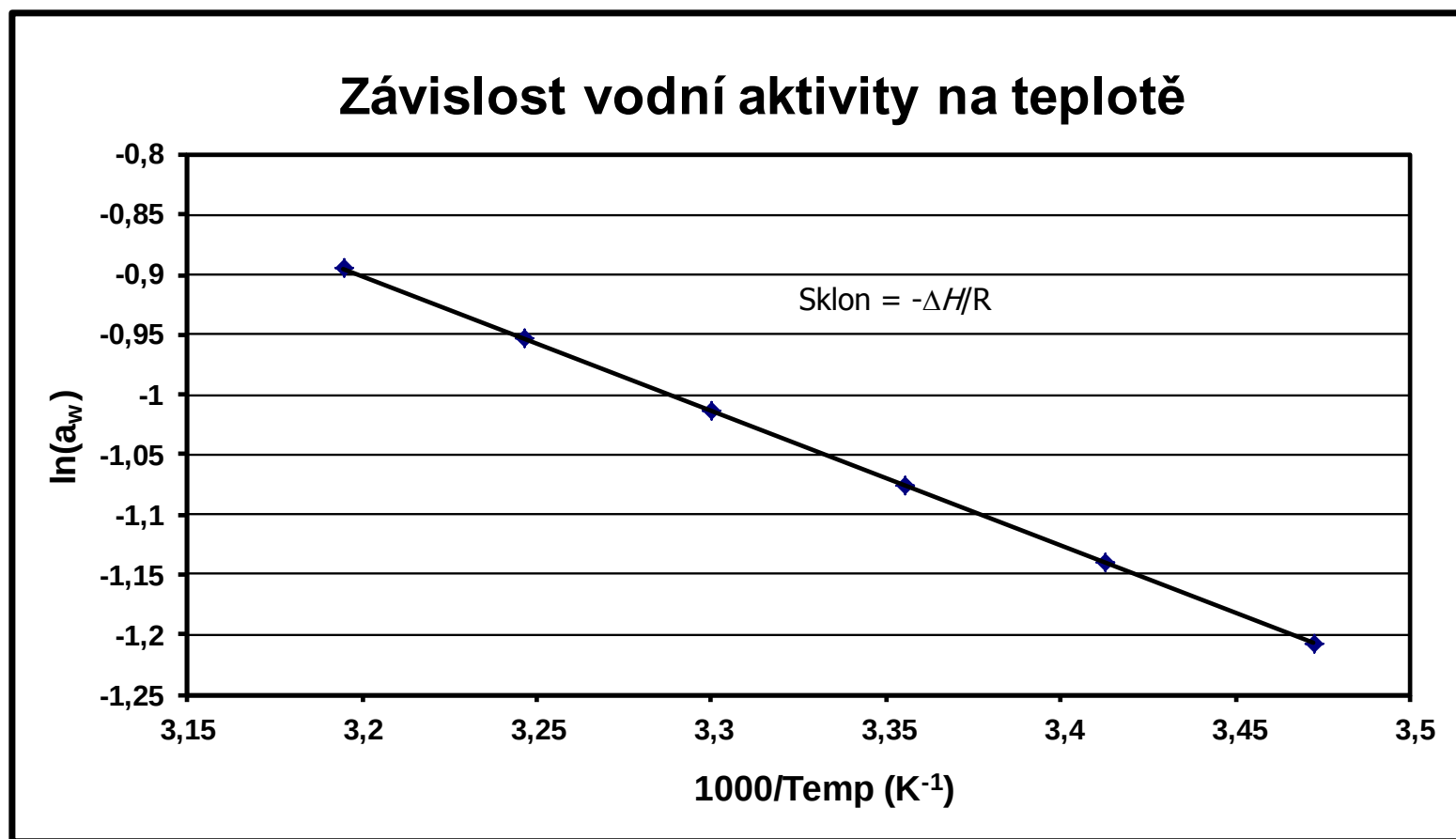
Teplotní vliv

Teplotní závislost tlaku par vody se řídí Clausius-Clapeyronovou rovnicí.

$$\ln \frac{a_{w2}}{a_{w1}} = -\frac{\Delta H}{R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)$$

Kde a_{w1} a a_{w2} je a_w při teplotách T_1 a T_2 , ΔH je sorpční teplo, a R je univerzální plynová konstanta.

Teplotní vliv



Vodní aktivita ve farmacii

- Mikrobiální růst
 - Směrnice ICH
 - QbD CPP pro mikrobiální stabilitu
- *Quality by Design CPP*
 - Chemická degradace
 - *Migrace vlhkosti*
 - Tečení sypkých materiálů (prášku)
 - Rozklad
- Požadavky na balení

Vodní aktivita jako CPP pro API degradaci a rozklad

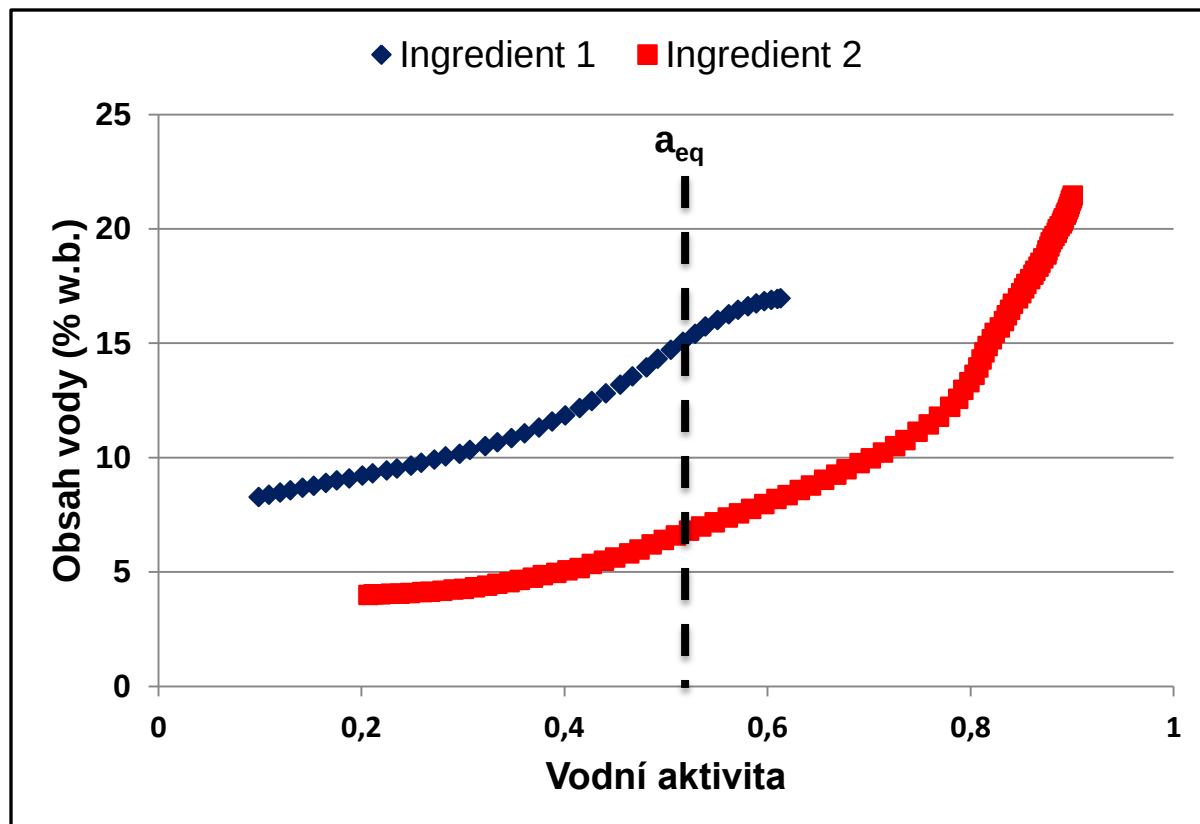
Migrace vody

- Dvě různé složky o rozdílném a_w
- Voda se přemísťuje z oblastí s vyšší vodní aktivitou do oblastí s nižší vodní aktivitou.
- Řídicí síla migrace vody je přímo úměrná rozdílu a_w .
- Rychlost migrace závisí na struktuře / difúzních vlastnostech.
- Může vést k interakcím excipient/léčivo a ke zvýšené degradaci API
- Může způsobovat praskání nebo lepení ochranné vrstvy



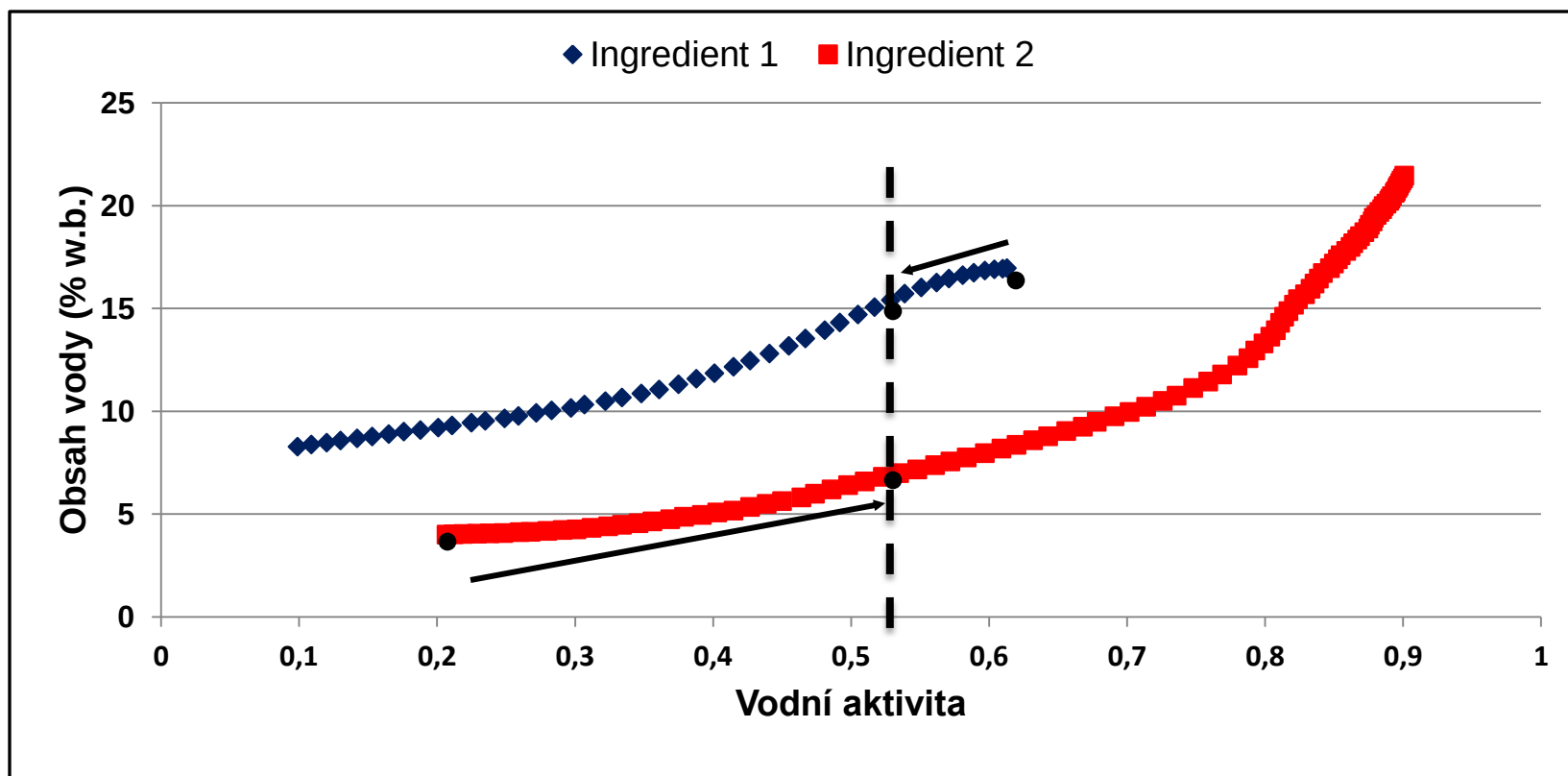
Míchání suchých složek

Když jsou navzájem smíchány dvě složky o rozdílných vodních aktivitách v uzavřeném balení, vyměňují si vodu, dokud nedojde k ustavení rovnováhy a_w (chemického potenciálu).



Příklad míchání suchých složek

Jaká bude výsledná vodní aktivita směsi
30% jablek o $0.67 a_w$ a 70% cereálií o $0.18 a_w$?



Příklad míchání suchých složek

$$\bar{w} = \sum \phi_i w_i$$

ϕ_i = hmotnostní podíl i-té složky

w_i = vlhkost i-té složky

$$w_i = b_{3i}\chi^3 + b_{2i}\chi^2 + b_{1i}\chi + b_{0i}$$

kde b_3 , b_2 , b_1 , a b_0 jsou empirické konstanty z DLP modelu izotermy a χ je $\ln(-\ln(a_w))$

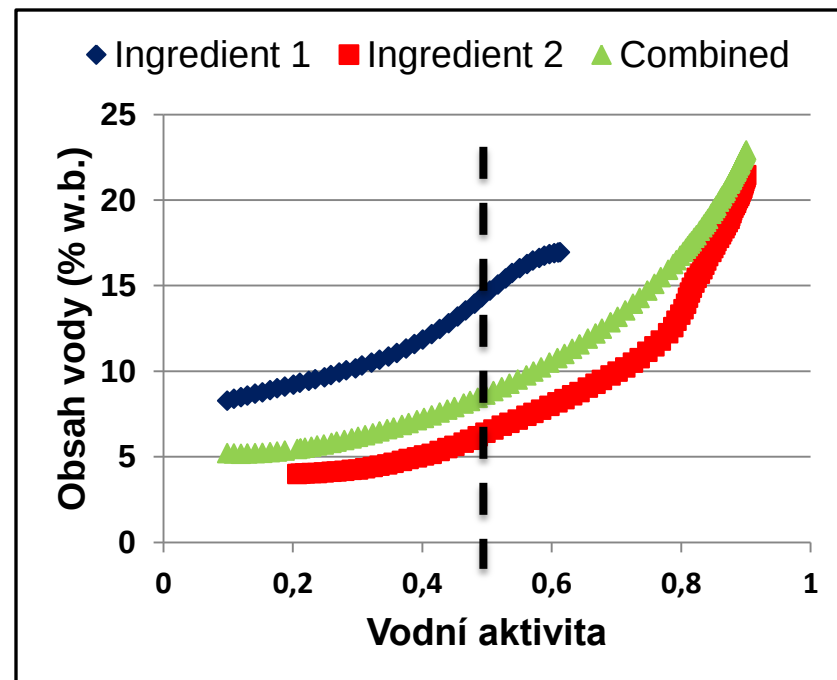
$$\bar{w} = \chi_{eq}^3 b_3' + \chi_{eq}^2 b_2' + \chi_{eq} b_1' + b_0'$$

kde b_3' , b_2' , b_1' , a b_0' jsou DLP konstanty výsledné izotermy a χ_{eq} je $\ln(-\ln(a_{w(eq)}))$

$b_3' = \sum \phi_i b_{3i}$, $b_2' = \sum \phi_i b_{2i}$, $b_1' = \sum \phi_i b_{1i}$, $b_0' = \sum \phi_i b_{0i}$

$$a_{w(eq)} = \exp[-\exp(-\chi_{eq})]$$

Výsledná DLP izoterma



Příklad míchání suchých složek

Jaká bude výsledná vodní aktivita směsi

30% jablek o $0.67 a_w$ (22.4%) a 70% cereálií o $0.18 a_w$ (3.7%)?

$$\bar{w} = \sum \phi_i w_i = 9.20 \quad w_i = b_{3i} \chi^3 + b_{2i} \chi^2 + b_{1i} \chi + b_{0i}$$

$$\bar{w} = \chi_{eq}^3 b_3' + \chi_{eq}^2 b_2' + \chi_{eq} b_1' + b_0' \quad \chi_{eq} = -0.46$$

$$a_{w(eq)} = \exp[-\exp(-\chi_{eq})] = \exp[-\exp(-0.46)] = 0.53$$

	ϕ_i	b_3	b_2	b_1	b_0	Počáteční vlhkost %	Počáteční a_w	Výsledná vlhkost %
Složka 1	0.30	1.44	2.99	-6.93	11.46	22.37	0.80	15.1
Složka 2	0.70	0.025	2.00	-3.03	4.85	3.56	0.61	6.7
Výsledný produkt (b')		0.449	2.298	-4.196	6.836	9.20		

Skutečné výsledky: $a_{w(eq)} = 0.50$, vlhk. složky1 = 14.7%, složky2 = 6.4%

Vodní aktivita ve farmacii

- Mikrobiální růst
 - Směrnice ICH
 - QbD CPP pro mikrobiální stabilitu
- *Quality by Design CPP*
 - Chemická degradace
 - Migrace vlhkosti
 - *Tečení sypkých materiálů (prášku)*
 - *Rozklad*
- Požadavky na balení

Vodní aktivita jako CPP pro rozklad a tekutost

- Plastifikace vede ke zvýšení mobility
- Prášky se spékají a hrudkují
- Amorfni materiály nebo oblasti mohou krystalizovat
- Dochází ke změnám slisování a zpevnění
- Mění se rychlost rozkladu
- Krystalické excipienty mokvají a API degradují

Vodní aktivita jako CPP pro rozklad a tok

- Vodní aktivita ovlivňuje rychlost rozkladu
- Vliv sorpce vlhkosti na dobu rozkladu závisí na tom, jestli je materiál tablet krystalický nebo polymerní
- Pokud vodní aktivita materiálu překročí kritickou hodnotu, dochází ke krystalizaci a ke změnám v rychlosti rozkladu

Tok prášku a spékání

- Spékání je proces závislý na vodní aktivitě, čase a teplotě.
- Volně sypký prášek se mění na žmolky a případně i na aglomerované pevné kousky.
- Problém je všudypřítomný v potravinářském a farmaceutickém průmyslu.

Tok prášku a spékání

- Stupně spékání zahrnují:
 - smáčení
 - přemostění
 - shlukování
 - zhutnění
 - zkapalnění

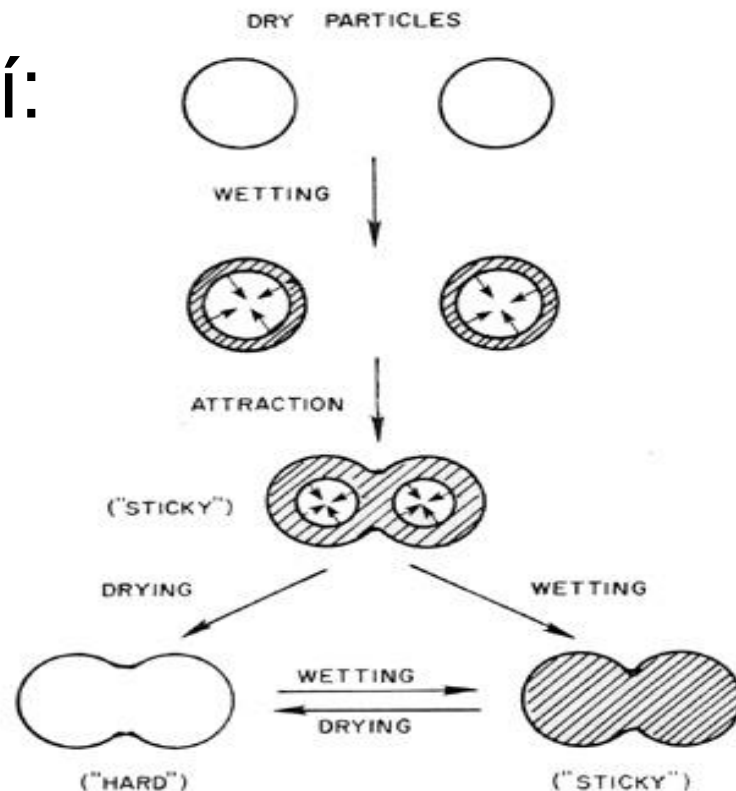


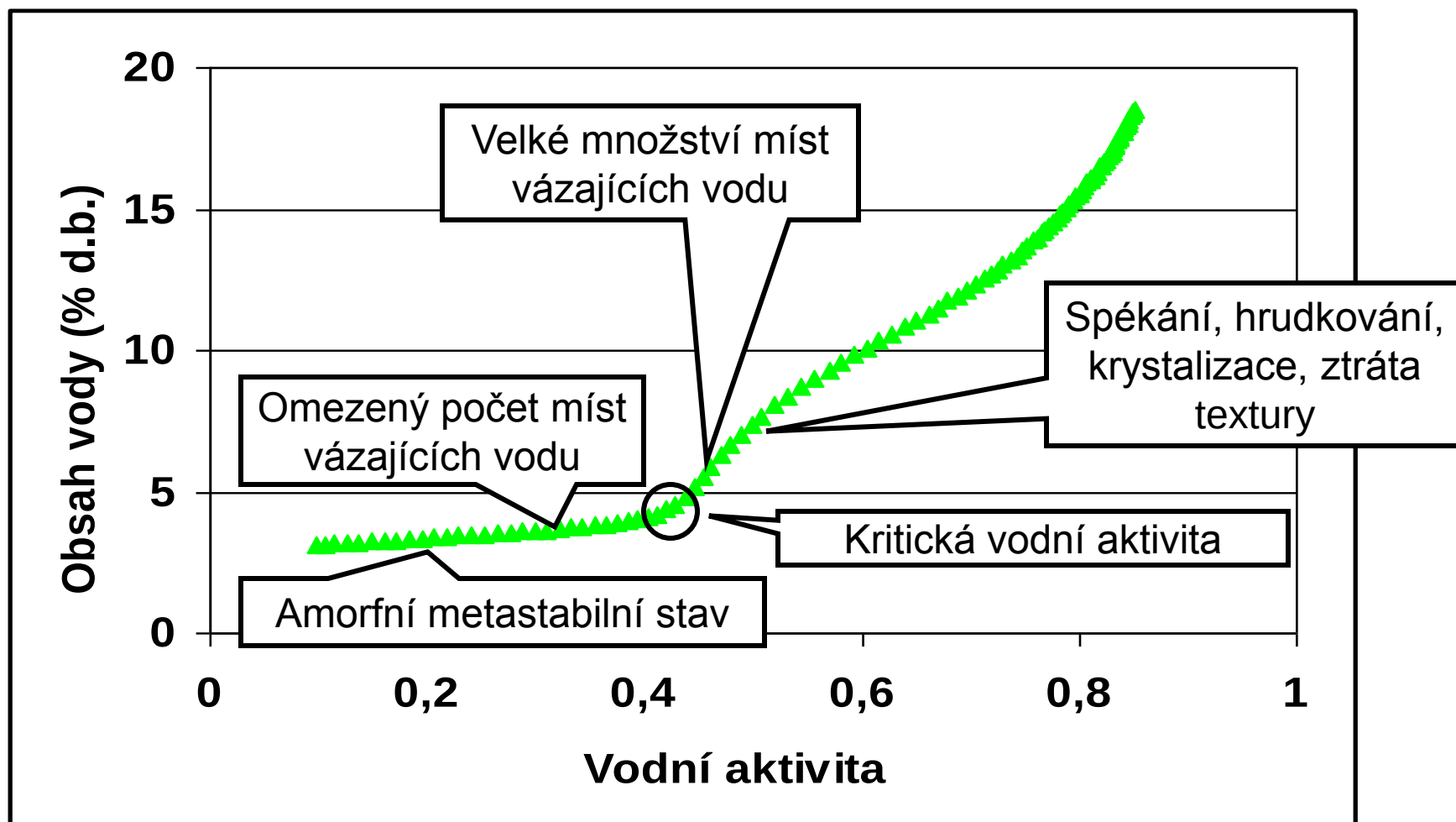
FIG. 4. SCHEMATIC REPRESENTATION OF THE HUMIDITY CAKING MECHANISM OF POWDERED ONION
Note that the wetting and drying as well as the amount of diffusion may be a repeated process varying in extent according to the humidity-temperature history of the powder.

Peleg, M. and Mannheim, C. H. (1977). The mechanism of caking of powdered onion. Journal of Food Processing and Preservation. 1:3-11.

Tok prášku a spékání

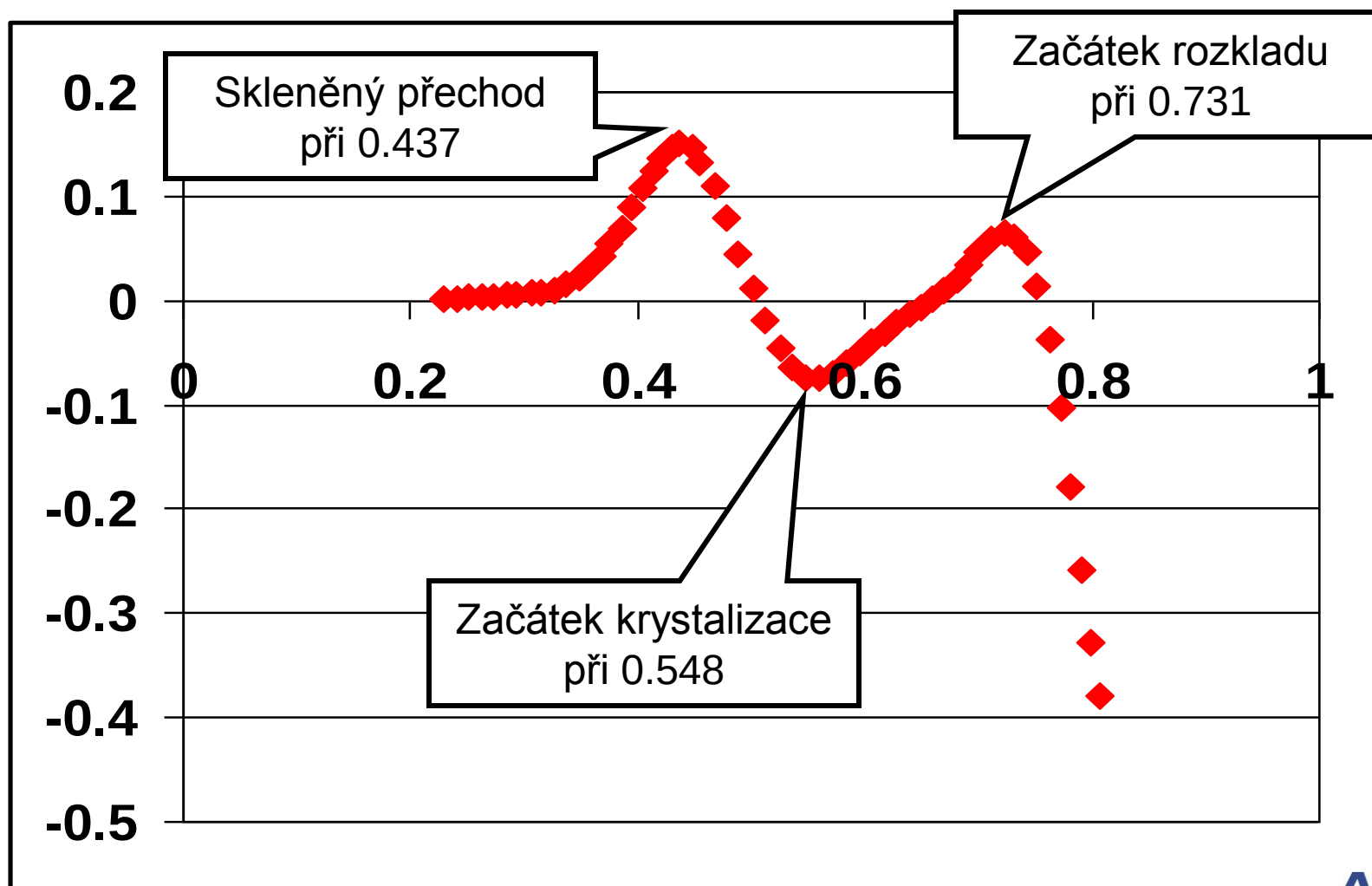
- Řešení: Pro zachování sypkosti a zabránění spékání prášků
 - **Stanovte kritickou vodní aktivitu**
 - Pracujte s prášky pod kritickou vodní aktivitou
 - Balte do obalů s vysokou bariérou proti vlhkosti
 - Skladujte při nízkých teplotách
 - Přidávejte do balení vysoušeče
 - Aglomerujte
 - Přidávejte protispékavé přísady

Vodní aktivita a skleněný přechod



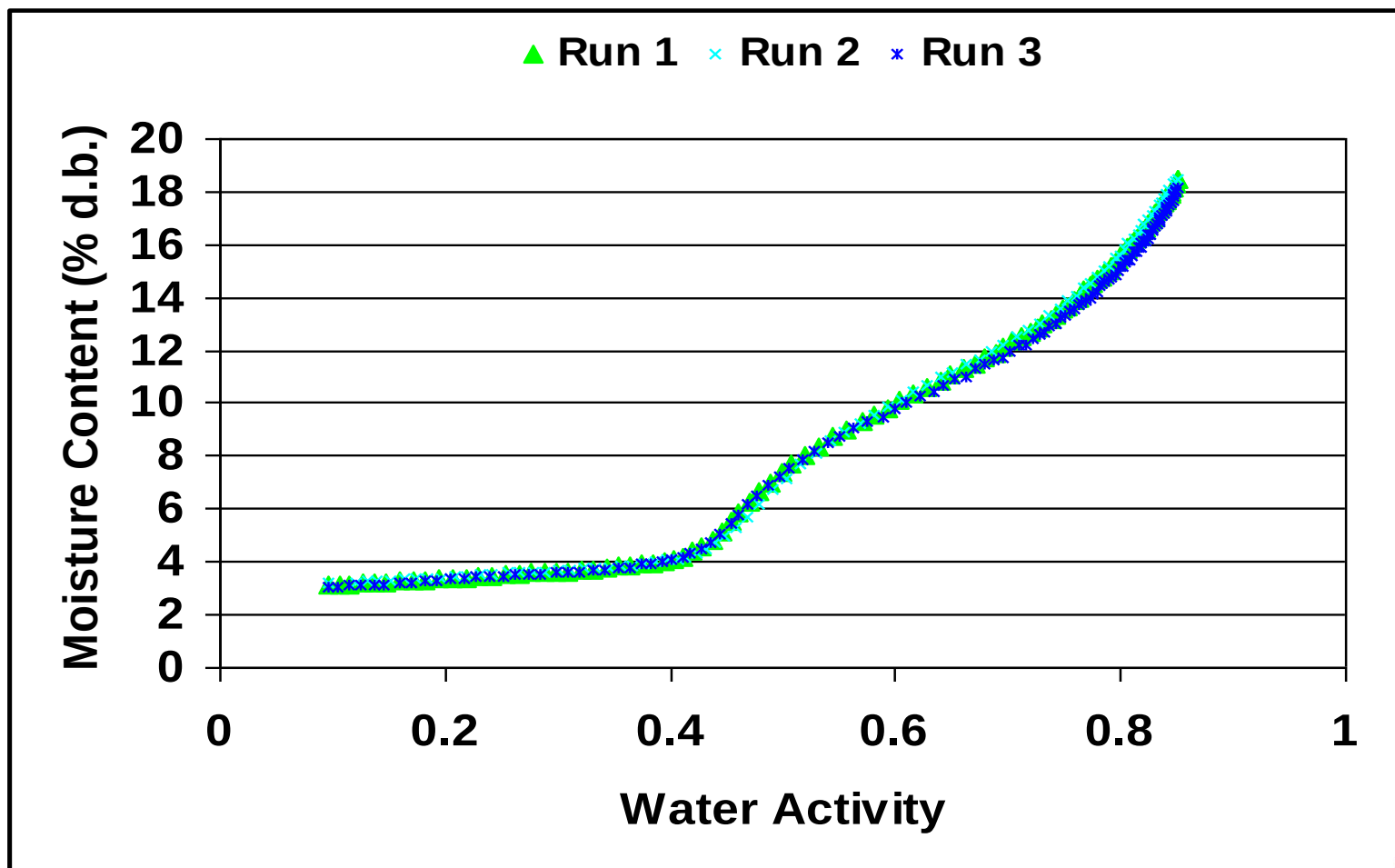
*Data pro sušené mléko

Savitsky/Golay 2. derivace



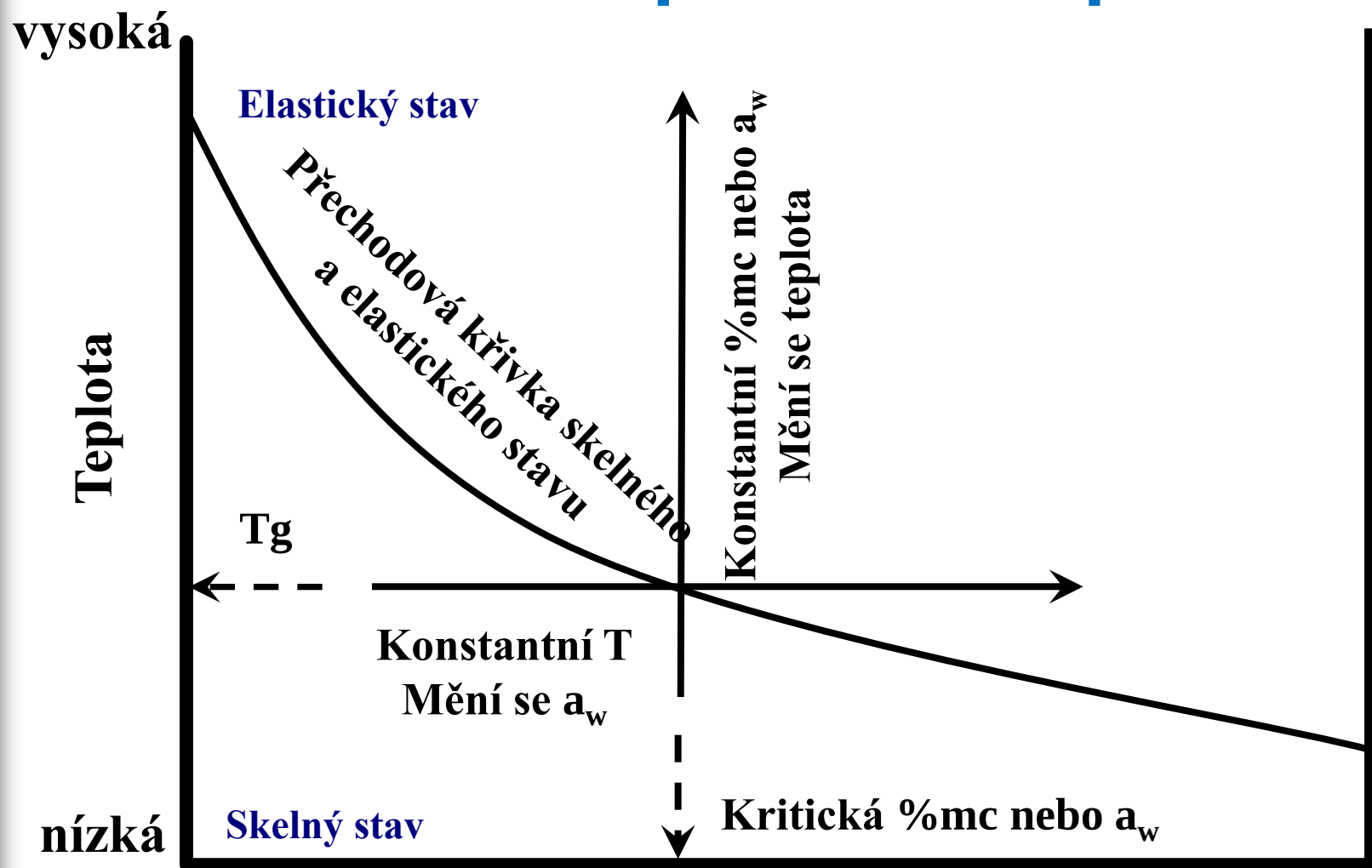
*Data pro sušené mléko

Přechody jsou opakovatelné



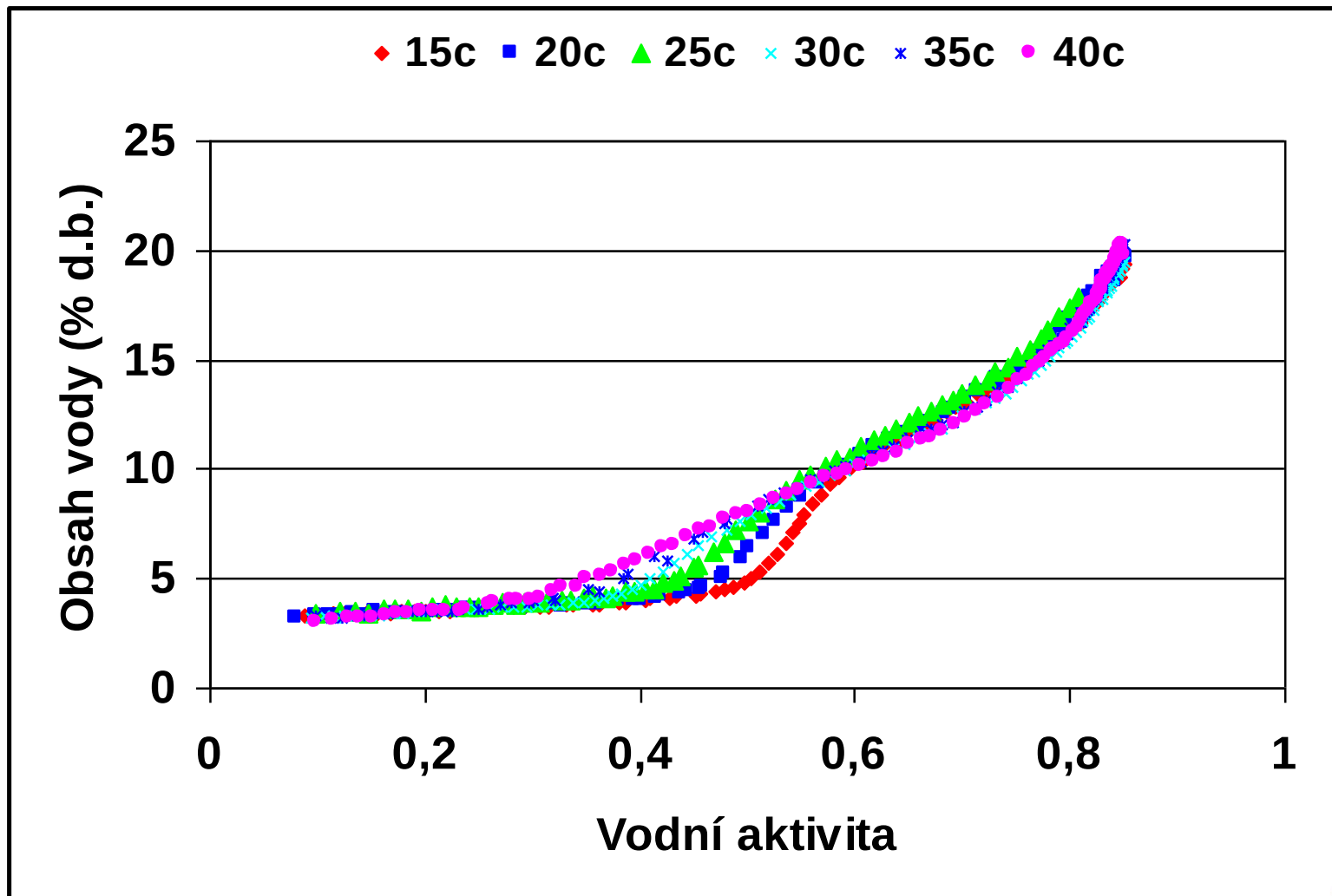
*Data pro sušené mléko

DDI metoda pro fázové přechody



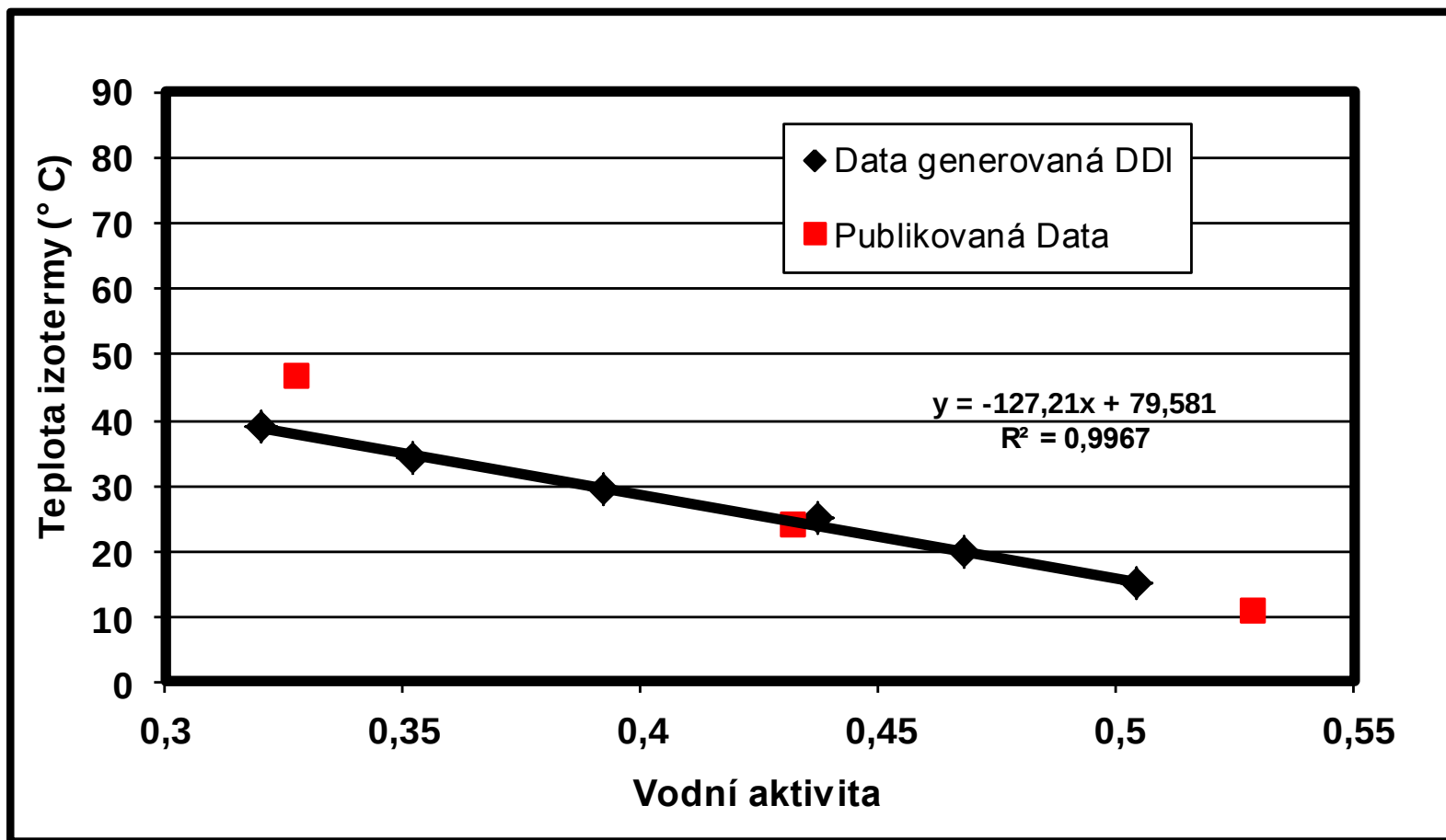
nízká vlhkost (%) nebo vodní aktivita (a_w) vysoká

Izotermy při různých teplotách



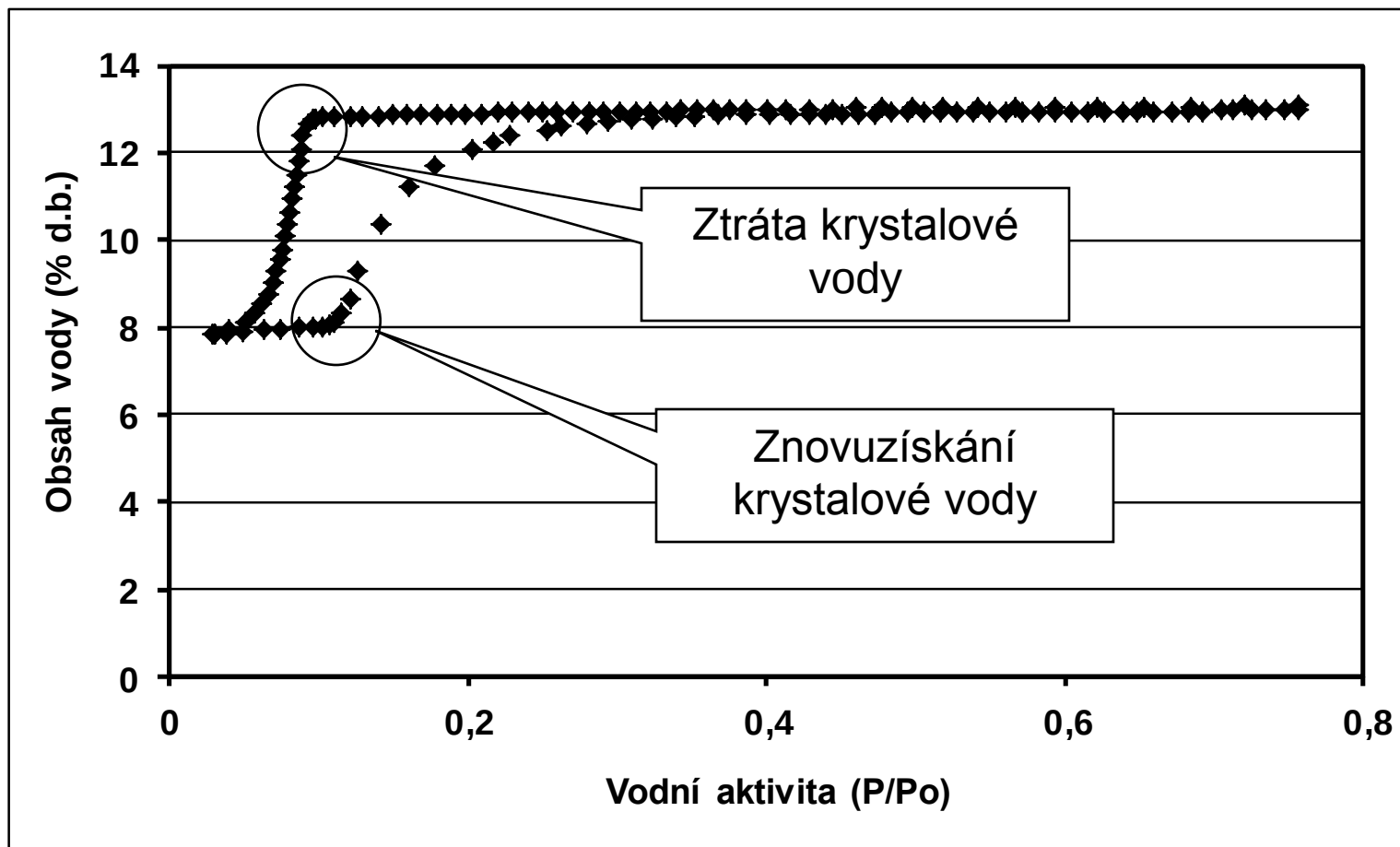
*Data pro sušené mléko

Vodní aktivita a skelný přechod

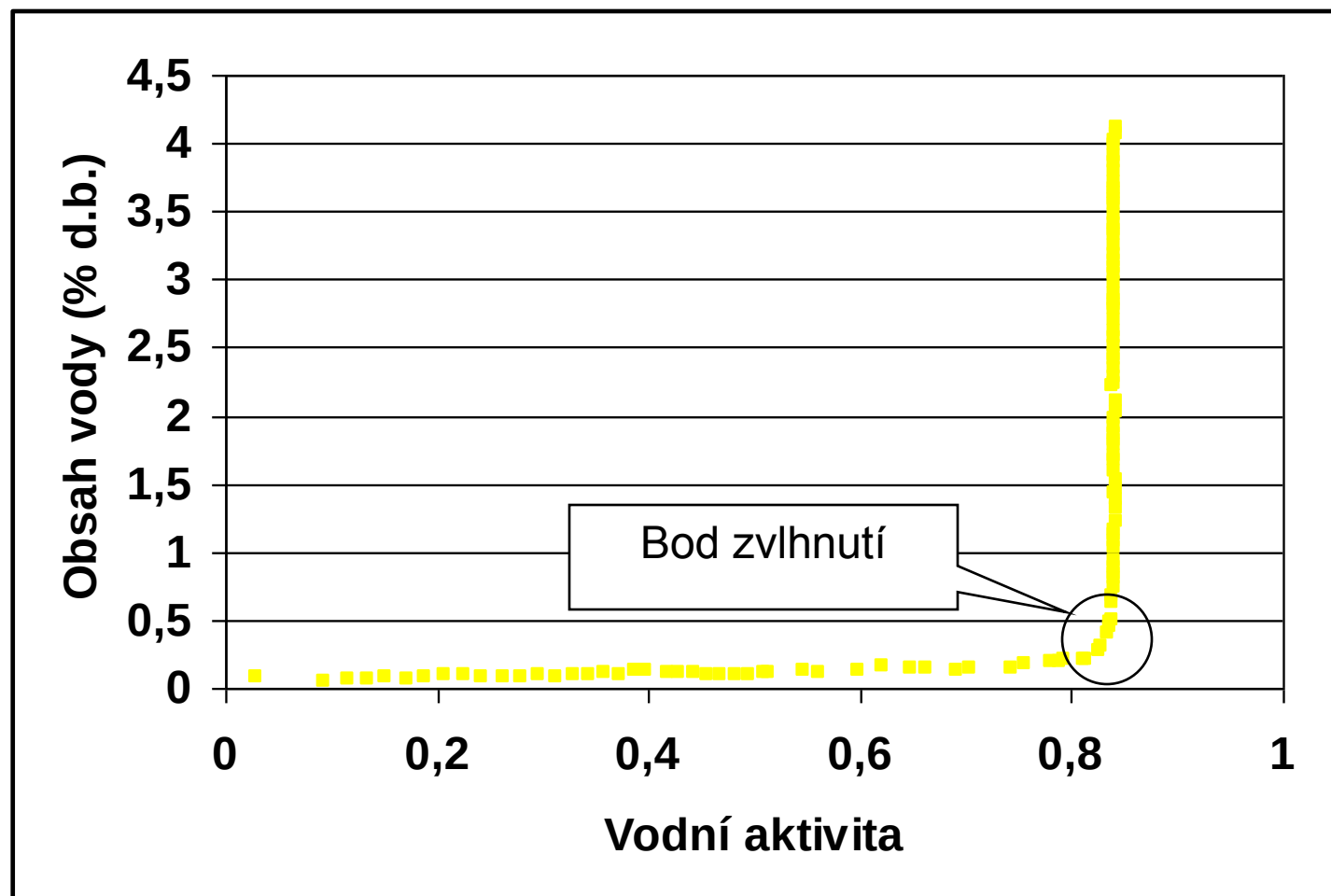


*Data pro sušené mléko

Krystalová voda v krystalických materiálech



Stanovení bodu zvlhnutí



*Data pro sacharózu

Vodní aktivita ve farmacii

- Mikrobiální růst
 - Směrnice ICH
 - QbD CPP pro mikrobiální stabilitu
- Quality by Design CPP
 - Chemická degradace
 - Migrace vlhkosti
 - Tečení sypkých materiálů (prášku)
 - Rozklad
- *Požadavky na balení*

Efektivita balení

Stanovení trvanlivosti balení

$$t_{sklad} = -\tau \ln \left(\frac{h_a - a_{wc}}{h_a - a_{wo}} \right)$$

Časová konstanta

$$\tau = \frac{\alpha p_a M}{e_s A g_v}$$

α = sklon izotermy

a_{wo} = počáteční vodní aktivita

a_{wc} = kritická vodní aktivita

p_a = atmosférický tlak (kPa)

M = celková hmotnost produktu v balení (g)

e_s = tlak saturovaných vodních par při teplotě balení (kPa)

A = povrchová plocha balení (m²)

g_v = průdyšnost balení (g m⁻² s⁻¹)

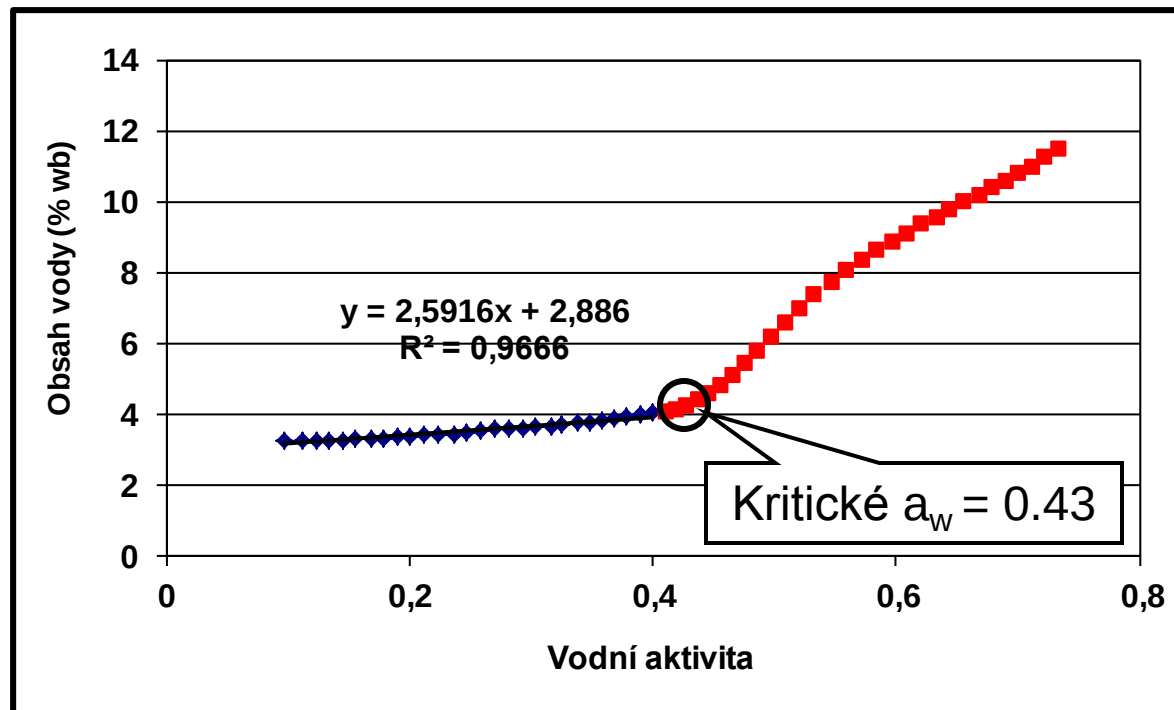
h_a = vlhkost vzduch,

t = doba trvanlivosti,

τ = časová konstanta

Příklad trvanlivosti balení

Příklad: Producent sušeného mléka chce vědět více informací o balicím materiálu, především při extrémních podmínkách.



Výpočty balení

Vodní aktivita a výpočet doby trvanlivosti

Časová konstanta

$$\tau = \frac{\alpha p_a M}{e_s A g_v} = \frac{0.026 \times 100 \times 10}{3 \times 0.054 \times 0.0000693} = 25.2 \text{ dní}$$

$$h_a = 0.60$$

$$a_{wo} = 0.10$$

$$a_{wc} = 0.43$$

$$\alpha = 0.026 \text{ g/g}$$

$$p_a = 100 \text{ kPa}$$

$$M = 10 \text{ g,}$$

$$e_s = 3 \text{ kPa}$$

$$A = 0.054 \text{ m}^2$$

$$g_v = 6.93 \times 10^{-5} \text{ g m}^{-2} \text{ s}^{-1}$$

Výpočet doby trvanlivosti balení

$$t_{shelf} = -\tau \ln \left(\frac{h_a - a_{wc}}{h_a - a_{wo}} \right) = -25.2 \ln \left(\frac{0.60 - 0.43}{0.60 - 0.10} \right) = 27 \text{ dní}$$

Výpočty balení

Výpočet průdyšnosti balení z měření

Časová konstanta

$$\tau = \frac{t}{-\ln\left(\frac{h_a - a_{wf}}{h_a - a_{wo}}\right)} = \frac{20}{-\ln\left(\frac{0.9 - 0.32}{0.9 - 0.1}\right)} = 62.2 \text{ dní}$$

$$\begin{aligned} h_a &= 0.90 \\ a_{wo} &= 0.10 \\ a_{wf} &= 0.32 \\ a_{wc} &= 0.43 \\ t &= 20 \text{ dní} \\ \alpha &= 0.026 \text{ g/g} \\ p_a &= 100 \text{ kPa} \\ M &= 10 \text{ g}, \\ e_s &= 3 \text{ kPa (25°C)} \\ A &= 0.054 \text{ m}^2 \end{aligned}$$

Stanovení průdyšnosti balení

$$g_v = \frac{\alpha p_a M}{e_s A \tau} = \frac{0.026 \times 100 \times 10}{3 \times 0.054 \times 5.37 \times 10^6} = 2.43 \text{ g m}^{-2} \text{ den}^{-1}$$

Cena balení: 50,20 Kč na m². Cena na den trvanlivosti: 1,14 Kč

Výpočty balení

Výpočet průdyšnosti balení z WVTR (Water Vapor Transmission Rate) (ASTM-E96)

Převod pro 38°C, 90% RH

$$h_a = 0.90$$
$$e_s = 6.55 \text{ kPa (38°C)}$$

$$g_v = \frac{p_a \text{ WVTR}}{h_a e_s} = 17 \text{ WVTR}$$

Průdyšnost balení pro WVTR = 0.35 g m⁻² den⁻¹

$$g_v = 17 \times 0.35 \frac{\text{g}}{\text{m}^2 \text{ den}} = 5.95 \frac{\text{g}}{\text{m}^2 \text{ den}}$$

Výpočty balení

Nutná průdyšnost balení pro trvanlivost 1 rok

Časová konstanta

$$\tau = \frac{t}{-\ln\left(\frac{h_a - a_{wc}}{h_a - a_{wo}}\right)} = \frac{365}{-\ln\left(\frac{0.6 - 0.43}{0.6 - 0.1}\right)} = 338.3 \text{ dní}$$

$$\begin{aligned} h_a &= 0.60 \\ a_{wo} &= 0.10 \\ a_{wc} &= 0.43 \\ t &= 365 \text{ dní} \\ \alpha &= 0.026 \text{ g/g} \\ p_a &= 100 \text{ kPa} \\ M &= 10 \text{ g}, \\ e_s &= 3 \text{ kPa} \\ A &= 0.054 \text{ m}^2 \end{aligned}$$

Výpočet maximální průdyšnosti balení

$$g_v = \frac{\alpha p_a M}{e_s A \tau} = \frac{0.026 \times 100 \times 10}{3 \times 0.0054 \times 2.92 \times 10^7} = 0.45 \text{ g m}^{-2} \text{ den}^{-1}$$

Běžné opakovaně uzavíratelné plastové balení = $6.0 \text{ g m}^{-2} \text{ den}^{-1}$

Pozn: WVTR hodnoty jsou výparné hodnoty, ale mohou být převedeny na hodnoty průdyšnosti pomocí testovacích podmínek teploty a vlhkosti

Vodní aktivita ve farmacii

	Vývoj	Výroba
Excipienty	Zjištění kritické vodní aktivity excipientů	Sledování vodní aktivity vstupních surovin
Složení	Stanovení složení produktu s konkrétní vodní aktivitou	Sledování konzistence složení během výroby
Zpracování	Stanovení specifikací kritické vodní aktivity každého produktu	Nastavení teplot a časů pro dosažení specifikace vodní aktivity
Skladování	Stanovení požadavků na balení, aby byly zachovány kritické vodní aktivity	Použití GMP k zabránění kontaminace výsledného produktu nebo expozici extrémním podmínkám
Přeprava	Zjištění případných kritických podmínek při přepravě	Vytipování přepravečů a monitorování dat při přepravě

Souhrn

- Vodní aktivita jakožto CPP má vliv na
 - Mikrobiální stabilitu (“suchost”)
 - Chemickou degradaci
 - API degradaci
 - Sypkost prášku
 - Rozklad



Další studium

Nová publikace: Water Activity Applications in the
Pharmaceutical Industry dostupná od PDA

Brady Carter

Decagon Devices, Inc.

2365 NE Hopkins Court

Pullman, Washington 99163

Phone: (509) 332-2756 / (800) 755-2751

Fax: (509) 332-5158

Email: brady@decagon.com

Web: www.decagon.com



Děkuji za pozornost

Vladimír Horský
Qi Analytical s.r.o.
Pod Karlovarskou silnicí 29
161 00 Praha 6
Telefon: 220611187, 775301044
Fax: 222360300
Email: horskyv@Qia.cz
Web: www.Qia.cz