

Sušenje aktivne farmaceutске supstance u sušioniku s raspršivanjem

Spray Drying of Active Pharmaceutical Ingredient

Ana Klobučić¹, Igor Nežić², Aleksandra Sander¹, Jasna Prlić Kardum¹

1. Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, Marulićev trg 19

2. Pliva Hrvatska d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25

ana.klobucic@pliva.com

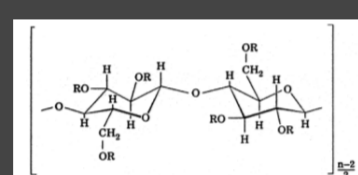
Uvod

Mnogi novi farmaceutski spojevi sintetizirani su na temelju strukture receptora u ljudskom organizmu. To rezultira pojavom velikih molekula s visokim stupnjem hidrofobnosti. Osobina lijeka da odbija vodu utječe na njegovu nisku topljivost u probavnom sustavu i nepredvidivu bioraznost. Veliki izazov za farmaceutsku industriju je pronaći rješenja kako poboljšati topljivost tih spojeva. Primarno je sintetizirati spojeve amorfne strukture. Međutim, amorfni imaju veliku tendenciju prelaska u uređeniju kristalnu strukturu. Iz tog razloga istražuju se čvrste disperzije kao tvorevine aktivne supstance i polimernog nosača u kojima polimer veže na sebe molekule API-a smanjujući mogućnost njihove rekristalizacije. U ovom radu istraženo je dobivanje čvrstih disperzija sušenjem s raspršivanjem te utjecaj različitih parametara sušenja na strukturu i svojstva konačnog produkta.

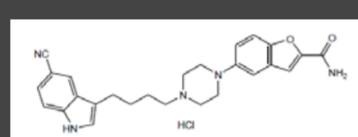
Ekperimentalni dio

Materijal

Otopina je pripravljena u termostatanom staklenom reaktoru od 500 mL s miješalom i hladilom. U otapalo je dodano 3,75 g aktivne farmaceutске supstance i 7,50 g HPMC-a. Otapalo je smjesa 250 mL vode i acetonitrila u volumnom udjelu 50:50.



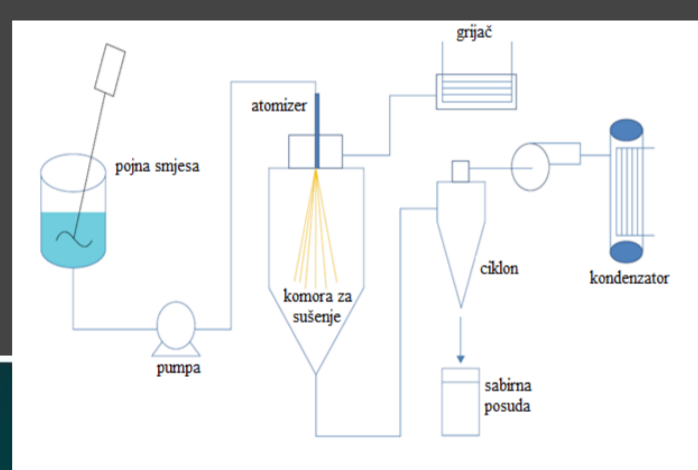
Hidroksipropil metilceluloza



Struktura API-a: 5-(4-(4-(5-cijano-1H-indol-3-il)butil)piperazin-1-il)benzofuran-2-karboamid hidroklorid

Sušenje s raspršivanjem

Sušionik s raspršivanjem Buchi 290 i Inert Loop B-295



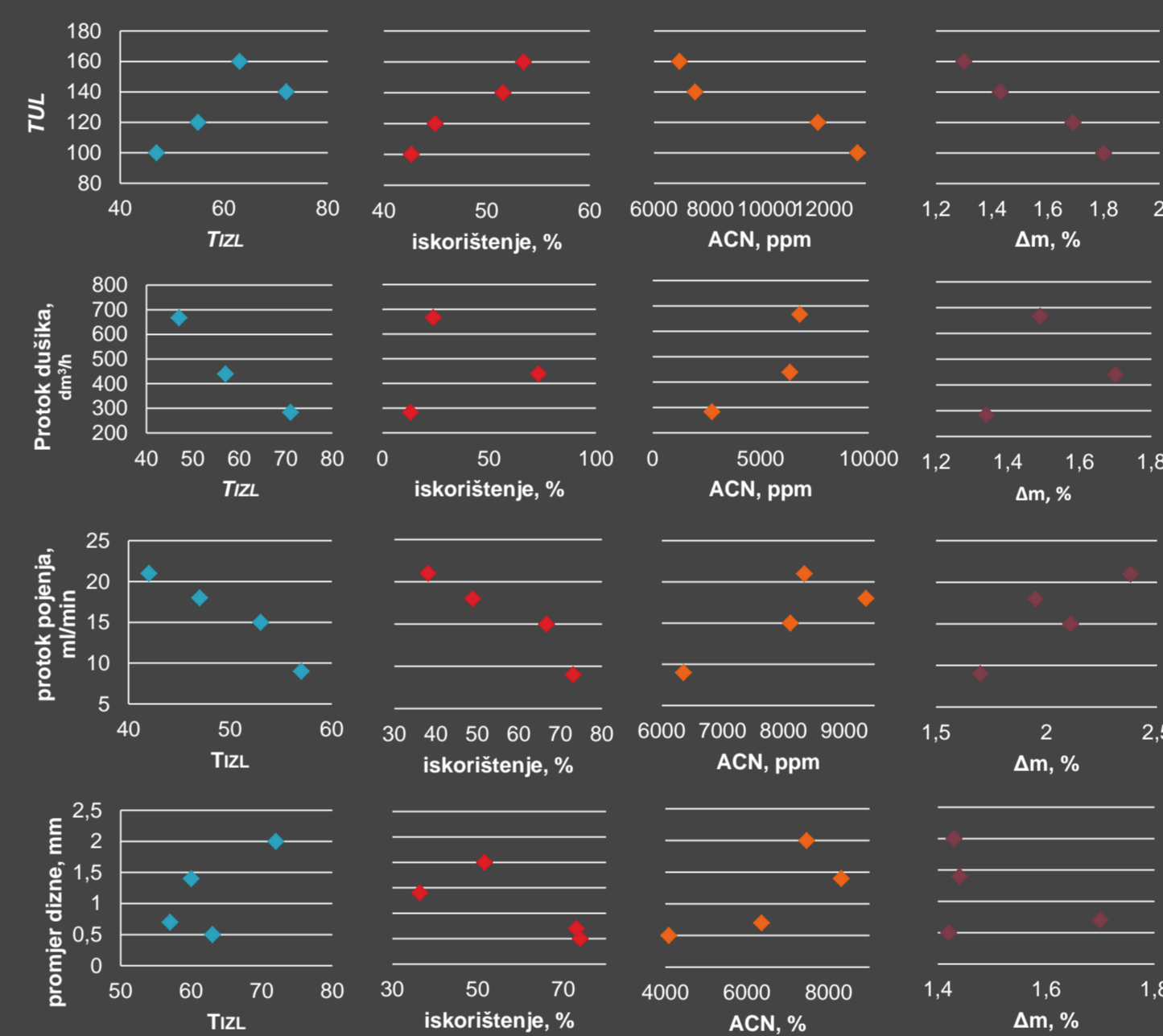
U sušioniku s raspršivanjem priređena je amorfna čvrsta disperzija. Eksperimenti su provedeni uz mijenjanje parametara: temperatura na ulazu, protok dušika, protok pojne smjese i promjer dizni atomizera.

Karakterizacija produkta



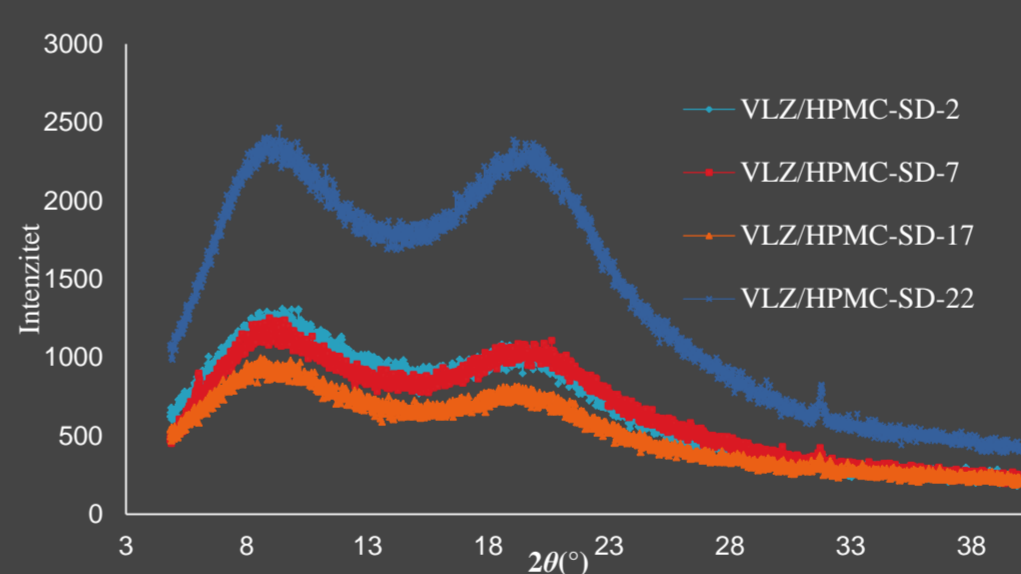
Rezultati

Utjecaj parametara

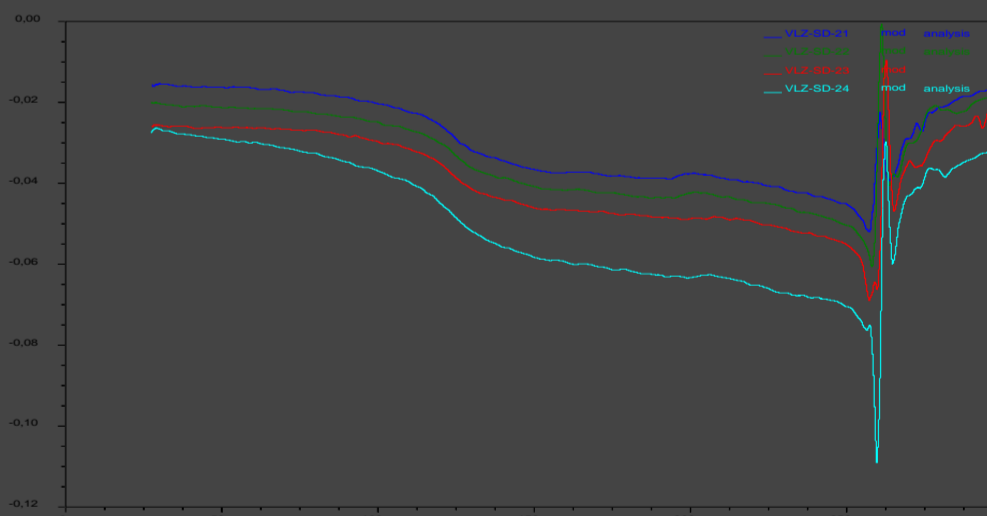


Na grafovima je prikazano kako promjena parametara: temperatura na ulazu, protok dušika, protok pojne smjese i promjer dizne atomizera utječe na temperaturu na izlazu, iskorištenje procesa sušenja, udio ostatnog otapala određen GC analizom te kako se mijenja gubitak mase određen TGA analizom.

Struktura aktivne supstance

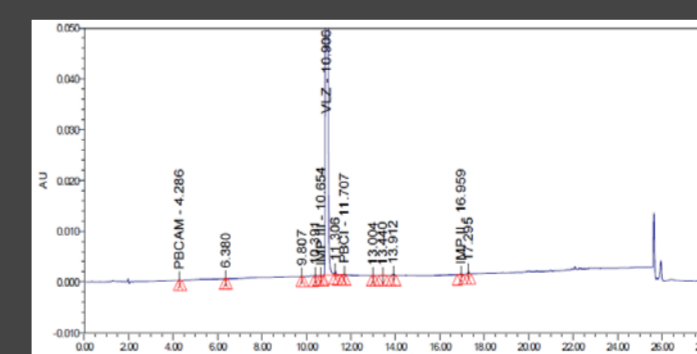


XRPD analizom određena je struktura čvrste disperzije.



DSC analizom određena je struktura API-a te se ukazala tendencija polimorfizmu.

Čistoća aktivne supstance



HPLC analizom određen je sadržaj aktivne supstance te njen udio u čvrstoj disperziji.

Zaključak

Porastom temperature na ulazu raste temperatura na izlazu i iskorištenje procesa, a pada udio ostatnog otapala i gubitak mase. Porastom protoka dušika smanjuje se temperatura na izlazu, a raste udio ostatnog otapala. Porastom protoka pojenja smanjuje se temperatura na izlazu i iskorištenje, a raste udio ostatnog otapala i gubitak mase. Porastom otvora dizni atomizera raste sadržaj ostatnog otapala, a smanjuje se iskorištenje procesa.

XRPD analiza pokazala je kako se u konačnom produktu nalaze dva amorfna spoja.

DSC analiza pokazala je kako su sve aktivne supstance amorfni koji pokazuju bliske vrijednosti temperatura staklastih prijelaza.

Kromatografska analiza pokazala je kako su svi API-i visoke čistoće.

