

На правах рукописи



ГУСЕВ
Константин Александрович

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРУЗИИ ГОРЯЧЕГО РАСПЛАВА С ЦЕЛЬЮ
ПОВЫШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
СУБСТАНЦИЙ**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата фармацевтических наук

Санкт-Петербург
2024 год

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Флисюк Елена Владимировна доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Полковникова Юлия Александровна доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии

Белоусов Михаил Валерьевич доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармацевтического анализа

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «27» июня 2024 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.063.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г.Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197227, г. Санкт-Петербург, пр. Испытателей, д.14) и на сайте диссертационного совета (<http://dissovet.spcpu.ru>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.063.01,
кандидат фармацевтических наук, доцент



Орлов А.С.

Актуальность темы исследования

Основной тенденцией современной фармации является поиск эффективных и доступных лекарственных препаратов. Наиболее перспективные молекулы-кандидаты на роль новых лекарственных препаратов зачастую обладают неудовлетворительными фармакокинетическими параметрами, низкой растворимостью в воде и, как следствие, низкой биодоступностью. Это приводит к невозможности создания лекарственного препарата на основе выбранной молекулы.

В современной химической технологии реализуется ряд подходов для повышения растворимости АФС: микронизация субстанции, создание липосомальных форм, добавление поверхностно-активных веществ и полимеров, абсорбция на мезопористых носителях, создание твёрдых дисперсных систем на основе полимерных носителей.

Лидеры фармацевтической промышленности выводят на рынок инновационные препараты, используя наиболее перспективные методы повышения растворимости и, как следствие, биодоступности действующего вещества. Наряду с хорошо зарекомендовавшими себя подходами на основе химической модификации молекулы или микронизации, технология создания твёрдых дисперсий рассматривается как более эффективная и универсальная. Твёрдые дисперсные системы являются бинарными или многокомпонентными композициями, состоящими из действующего вещества и носителя, в котором образуется высокодиспергированная твёрдая фаза или твёрдый раствор действующего вещества, при этом могут образовываться различные комплексы переменного состава между компонентами системы. В качестве носителя может выступать как полимерный материал, так и неорганический пористый носитель (сорбент). Действующее вещество в составе таких композиций может находиться в форме раствора, тонкой дисперсии, либо в аморфной форме в отдельной фазе. Увеличение растворимости АФС достигается в каждой из описанных форм.

В качестве полимерных носителей для создания дисперсных систем могут быть использованы: полиэтиленгликоли (ПЭГ), хитозан, полиуретаны, циклодекстрины, поливинилпирролидон (ПВП) и его сополимеры, полилактиды, полимеры на основе полигликолевой кислоты, твин-80, высокопористые частицы оксида кремния, оксида алюминия и др.

Одним из наиболее перспективных технологических методов реализации вышеперечисленных подходов является экструзия горячего расплава (ЭГР).

Экструзия горячего расплава — это непрерывный или периодический процесс, который включает плавление, смешение, гомогенизацию, и продавливание материала через матрицу при нагревании.

Экструзия активной фармацевтической субстанции (АФС) с полимером-носителем используется для решения широко спектра технологических задач, например, маскировки вкуса лекарств, улучшения растворимости, создания контролируемого высвобождения и для адресной доставки лекарств. Более значимо, как уже показано в ряде исследований и патентов, применение ЭГР для создания твёрдых дисперсных систем (ТДС) с целью повышения растворимости и биодоступности (БД) плохо растворимых АФС. ТДС представляет собой систему полимер- АФС, в которой твёрдое вещество, АФС, либо растворяется в расплавленном полимере, образуя твёрдый раствор за счёт нагрева до температуры близкой к температуре плавления, и энергии механического сдвига, либо равномерно диспергируется по всей массе полимера-носителя. При этом АФС может переходить в аморфное состояние или оставаться кристаллическим.

Получаемая твёрдая дисперсная система может рассматриваться как отдельный продукт производства, то есть как эквивалент исходной фармацевтической субстанции, но с улучшенными фармакокинетическими и технологическими свойствами. Таким образом, технология экструзии горячего расплава в совокупности с подходом по созданию твёрдых дисперсных систем, содержащих полимерные носители, позволит улучшить качество, как присутствующих на рынке лекарственных препаратов, так и создавать новые, инновационные препараты, в том числе на основе принципиально новых лекарственных форм.

Таким образом, повышение растворимости АФС и решение проблемы, препятствующей созданию лекарственной формы на основе инновационного анальгетика (PAV-0056), может

привести к созданию новых отечественных препаратов, обладающих обезболивающим эффектом и не проявляющих выраженных негативных побочных эффектов при терапии. Повышение растворимости АФС эбастина в среде воды или среде желудочно-кишечного тракта в перспективе позволит снизить стоимость производства таких лекарственных форм, как таблетки, покрытые плёночной оболочкой и орально-диспергируемые таблетки. При этом использование современного подхода для создания твёрдых дисперсных систем создаст предпосылку к активному промышленному внедрению данного подхода к повышению растворимости малорастворимых и практически не растворимых в воде АФС.

Степень разработанности темы

Применение экструзии горячего расплава для достижения наилучших фармакокинетических параметров АФС за счёт создания твёрдых дисперсных систем на основе полимерных носителей для российской фармацевтической промышленности является абсолютно новаторским подходом. На основе доступных публикаций и исходя из анализа мирового фармацевтического рынка можно сделать выводы о том, что только достаточно крупные фармацевтические компании внедрились данную технологию и освоили выпуск лекарственных препаратов.

PAV-0056 (метил-2-(7-нитро-2-оксо-5-фенил-3-пропокси-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-1-ил)ацетат) – инновационный анальгетик нового типа действия, который работает по неопиоидному типу действия, и не является антагонистом циклооксигеназы. В настоящий момент в мире не зарегистрирован лекарственный препарат на основе данного соединения, таким образом технологические разработки в области повышения растворимости и биодоступности PAV-0056 будут новыми.

Эбастин принадлежит к классу блокаторов H1-гистаминовых рецепторов длительного действия второго поколения. Фармацевтическая субстанция эбастина широко применяется для создания лекарственных препаратов, но на данный момент на фармацевтическом рынке РФ представлен лишь один препарат российского производства. Кроме того, технология экструзии горячего расплава ранее не применялась для создания твёрдой дисперсии эбастина на основе полимерных носителей.

Цель и задачи исследования.

Целью исследования является разработка технологии экструзии горячего расплава для получения твёрдой дисперсной системы на основе полимерных носителей, содержащих активные фармацевтические субстанции: PAV-0056 и эбастин, с целью повышения их биодоступности.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Исследовать термические свойства исследуемых фармацевтических субстанций;
2. Исследовать экструзионные свойства потенциальных полимеров-носителей;
3. Разработать состав и технологию экструзии полимерных композиций для создания твёрдой дисперсной системы для PAV-0056;
4. Разработать состав и технологию экструзии полимерных композиций для создания твёрдой дисперсной системы эбастина;
5. Оценить физико-химическую совместимость исследуемых АФС с полимером-носителем;
6. Оценить степень кристалличности твёрдой дисперсной системы для каждой итоговой композиции.

Научная новизна

Впервые разработан состав и технология получения твёрдых дисперсных систем на основе полимерного носителя методом экструзии горячего расплава для двух активных фармацевтических субстанций: PAV-0056 и эбастина. Полученные твёрдые дисперсии позволили значительно улучшить растворимость и, как следствие, биодоступность фармацевтических субстанций.

Впервые предложен алгоритм для подбора полимера-носителя при создании твёрдой дисперсной системы методом экструзии горячего расплава для повышения растворимости АФС, практически нерастворимых и малорастворимых в воде. Метод основан на оценке термических свойств АФС и полимеров-носителей.

Впервые исследовано влияние процесса экструзии горячего расплава АФС с полимером-носителем на накопление родственных примесей субстанции при образовании твёрдой дисперсии.

Впервые изучены термические свойства субстанции PAV-0056, установлено, что субстанция устойчива, вплоть до температуры плавления (210°C). Таким образом, PAV-0056 может быть использован в процессе экструзии горячего расплава, а в качестве полимера-носителя применён сополимер поливинилпирролидона и винилацетата.

Впервые предложена и апробирована технология экструзии горячего расплава для получения бинарной твёрдой дисперсной системы с субстанцией PAV-0056 и полимером PVPVA 64.

Оптимизированы состав экструдата и технология экструзии горячего расплава композиции, содержащей PAV-0056, путём добавления пластификатора ПЭГ 1500 для достижения необходимых параметров качества.

Впервые разработан состав твёрдой дисперсной системы на основе ПВПА и эбастина с целью повышения растворимости субстанции, оптимизированы параметры процесса экструзии для получения твёрдой дисперсии, содержащей допустимое количество родственных примесей.

Впервые проведена оценка совместимости АФС PAV-0056 и эбастина с полимером-носителем – сополимером поливинилпирролидона и винилацетата.

Впервые проведена оценка степени кристалличности для твёрдых дисперсий PAV-0056 и эбастина, показано получение аморфной твёрдой дисперсной системы. Для оценки кристалличности использованы методы ИК-Фурье спектроскопии, дифференциальная сканирующая калориметрия и порошковая рентгеновская дифракция.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате создания твёрдых дисперсных систем на основе сополимера поливинилпирролидона винилацетата методом экструзии горячего расплава была значительно повышена растворимость PAV-0056 и эбастина в водной среде при кислотности от 1,2 до 2.

Впервые систематизирована информация и разработаны подходы к подбору полимеров-носителей для различных термически стабильных фармацевтических субстанций. Данные диссертационного исследования позволят перенести разработанную технологию и принципы подбора полимеров-носителей на другие фармацевтические субстанции. Предложенные подходы по обработке данных, с использованием разработанного программного кода позволят значительно сократить время на обработку и визуализацию данных экспериментов.

Показано влияние параметров процесса экструзии горячего расплава на накопление родственных примесей действующих веществ, установлено, что увеличение времени пребывания состава твёрдой дисперсии при повышенной температуре в экструдере, увеличивает количество родственных примесей.

Предложено два пути, позволивших оптимизировать технологию и уменьшить количество родственных примесей АФС в твёрдой дисперсии: снижение рабочей температуры процесса за счёт добавления пластификатора и уменьшение времени пребывания состава в экструдере.

Подана заявка на патент на изобретение, содержащий, в том числе описание состава и технологии экструзии горячего расплава.

Отдельные результаты исследования внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках программы по повышению квалификации «Основы производства твердых лекарственных форм с учетом правил GMP» (акт внедрения от 14.03.2024 г.). Результаты диссертационного исследования, а именно «Методические подходы к подбору полимеров-носителей для создания твердых дисперсных систем для труднорастворимых термически стабильных фармацевтических субстанций» использованы в научно-исследовательской деятельности лаборатории аддитивных технологий, кафедры технологии

лекарственных форм, кафедры промышленной технологии лекарств, кафедры фармацевтической химии и GMP тренинг-центра ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках разработки новых лекарственных препаратов, доклинических исследований и технологии твёрдых лекарственных форм (акт внедрения от 12.03.2024 г.).

Разработанный лабораторный технологический процесс экструзии горячего расплава и составы для получения твердой дисперсии на основе поливинилпирролидона винилацетата и действующего вещества – инновационного анальгетика PAV-0056 использованы для проектирования схемы масштабирования процесса на промышленное оборудование в ООО «Гранд» (акт внедрения от 12.03.2024 г.).

Методология и методы исследования

В процессе выполнения исследовательской работы были использованы физико-химические, технологические, биофармацевтические и аналитические методы, описанные в государственной фармакопее РФ, Европейской фармакопее, фармакопее США, в том числе оптическая микроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), термогравиметрический анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, порошковая рентгеновская дифракция.

Обработка полученных результатов проводилась с применением современного программного обеспечения. Для расчётов и визуализации данных был использован язык программирования python3.9, библиотека matplotlib и программное обеспечение производителей приборов.

Работа была выполнена на оборудовании, прошедшем аттестацию, средства измерения имеют свидетельства о поверке.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается воспроизводимостью данных, использованием современных методов анализа, средств измерения, прошедших аттестацию, статистической обработкой данных и планированием экспериментов.

Основные положения диссертационной работы доложены на:

Международной выставке и форуме по фармацевтике и биотехнологиям «iPheb» 11-13 апреля 2023 г. Санкт-Петербург;

V Международном симпозиуме «Innovations in life sciences» 24–26 мая 2023 года г. Белгород;

VI Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» 08 октября 2020 года г. Рязань;

Положения, выдвигаемые на защиту

1. Результаты исследования термических свойств субстанции PAV-0056, эбастина и твёрдых дисперсных систем на их основе.

2. Результаты исследования экструзионных свойств фармацевтически пригодных полимеров-носителей.

3. Состав и технология получения аморфной твёрдой дисперсии PAV-0056 методом экструзии горячего расплава.

4. Состав и технология получения аморфной твёрдой дисперсии эбастина методом экструзии горячего расплава.

5. Результаты оценки совместимости полимера-носителя с действующими веществами.

6. Результаты исследования степени кристалличности разработанных твёрдых дисперсных систем.

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов

Все этапы исследовательской работы по проведению экспериментов, сбору, анализу, обработке полученных в ходе эксперимента данных, оформлению научно-квалифицированной работы были проведены автором лично. Автором внесён решающий вклад в интерпретацию и

формулирование основных научных результатов. Степень личного участия автора в выполнении совместных работ составляет не менее 90%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам:

2. Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств.

3. Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств, их дизайн и изучение фармацевтических факторов, влияющих на биодоступность. Разработка и валидация бионалитических методик. Исследование стабильности лекарственных средств.

Публикации материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международной базе данных Scopus.

Объем и структура работы

Работа состоит из введения, 6 взаимосвязанных глав, заключения, и списка литературы. Работа изложена на 150 страницах машинописного текста и приложений. Содержит 40 рисунков, 26 таблиц, 12 листингов программного кода, 4 приложения. Библиографический список включает 97 источников, из них 63 иностранные.

Основное содержание работы

В введении изложены актуальность, цель и задачи, научная новизна, практическая значимость работы, степень достоверности и апробация результатов исследования, положения, выносимые на защиту, соответствие диссертации паспорту научной специальности, описан личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов.

Глава 1. Обзор литературы

В обзоре литературы подробно описаны подходы к повышению биодоступности действующих веществ путём увеличения их растворимости в жидкостях желудочно-кишечного тракта человека. Особое внимание уделено технологии экструзии горячего расплава, аппаратурному оформлению, процессам, происходящим при экструзии и вспомогательным материалам, которые могут быть использованы для создания твёрдых дисперсных систем, содержащих активные фармацевтические субстанции. Описаны инновационный анальгетик PAV-0056 и эбастин – блокатор H₁-гистаминовых рецепторов длительного действия второго поколения.

Глава 2. Материалы и методы исследования

Объекты исследования.

При разработке твёрдой дисперсной системы было использованное действующее вещество (PAV-0056 – метил-2-(7-нитро-2-оксо-5-фенил-3-пропокси-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-1-ил)ацетат), полученное от разработчика ДВ (ООО «Органика», Россия), синтезированное согласно международному патенту WO2019103658A3.

В качестве второго объекта исследования выступал Эбастин – 1-[4-(1,1-диметилэтил)фенил]-4-[4-(дифенилметокси)-1-пиперидинил]-1-бутанон, в исследовании использовались образцы полученные от двух производителей: «АО Активный компонент» (Россия) и «AreviPharma» (Германия).

Вспомогательные вещества

Kovidone VA 64 (Коповидон, PVPVA64) – матричный полимер или полимер-носитель для создания твёрдых дисперсных систем с различными действующими веществами. Представляет собой сополимер поливинилпирролидона и винилацетата в соотношении 60:40.

В работе использовали в качестве основного полимера-носителя сополимер поливинилпирролидона и винилацетата в соотношении 60:40 от двух различных производителей: **Kovidone VA 64** (Boai NKY Pharmaceuticals LTD, Китай) и **VIVAPHARM PVP/VA 64** (JRS Pharma, Германия).

ПЭГ 1500 (Clariant, Швейцария) – полиэтиленгликоль 1500, использовался как пластификатор для процесса экструзии PVPVA64.

Исследованные в качестве кандидатов полимеры-носители:

Фармацевтические поливинилпирролидоны: Kollidon 17PF, Kollidon 25 и Kollidon 90 (BASF, Германия)

Поливиниловый спирт марки VIVAPHARM® PVA 05 fine (JRS Pharma, Германия)

Сополимер полиэтиленгликоля, винилкапролактама и винилацетата Soluplus® (BASF, Германия)

Гидроксипропилметилцеллюлоза марки AFFINISOL HPMC HME 100LV (Dow Chemical Company, США)

Методы исследования.

Получение твёрдых дисперсных систем методом экструзии горячего расплава проводили на оборудовании Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета на двухшнековом лабораторном экструдере Thermo Fisher HAAKE Mini CTV (Германия). В серии экспериментов были установлены постоянными следующие параметры: состав загружаемой смеси, скорость вращения шнеков (20 об/мин), диаметр выходного отверстия матрицы (0,5 мм), направление вращения шнеков (сонаправленное) и геометрия шнеков (конические, комплектные HAAKE mini CTV).

Для измельчения ПЭГ 1500 до необходимого фракционного состава использовался метод на основе замораживания исходного вещества, измельчения и последующего разделения на отдельные фракции путем просеивания.

Полученный экструдат твёрдых дисперсий измельчали в две стадии на конической мельнице-калибраторе ZLJ-125, со скоростью вращения роторного ножа 500-600 об/мин (нож с круглым профилем), основная калибровка проводилась через сито с круглыми ячейками с диаметром 1,0 мм.

Исследование кинетики высвобождения действующих веществ из таблеток проводили в соответствии с требованиями ГФ XV издания, ОФС.1.4.2.0014 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

Количественное содержание действующего вещества и родственных примесей в 2,5 % твёрдой дисперсии PAV-0056 определяли методом ВЭЖХ-УФ, разработанным в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV, ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография» и ICH Q3A «Impurities in New Drug Substances» и ICH Q3B «Impurities in New Drug Products». Для проведения испытаний готовили раствор с номинальной концентрацией действующего вещества 0,3 мг/мл в смеси ацетонитрил-вода (3:2) и хроматографировали его 3 раза в градиентном режиме на жидкостном хроматографе LC-20AD «Prominence» с диодно-матричным детектором «SPD-M20A» (Shimadzu, Япония).

Время выпадения осадка PAV-0056 определяли по методике: Навеску 100 мг твердой дисперсии PAV-0056 растворяют в конической плоскодонной колбе в 100 мл дистиллированной воды при комнатной температуре и визуально регистрируют появление осадка PAV-0056 на дне колбы в виде тонких игольчатых кристаллов.

Количественное определение эбастина проводили методом УФ-спектрофотометрии. Примеси эбастина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), разработанным в соответствии с требованиями ГФ РФ XV, ОФС.1.2.1.2.0005 «Высокоэффективная жидкостная хроматография» и ОФС.1.2.1.2.0001 «Хроматография». Анализ проводили на хроматографе жидкостном высокого давления Flexar (Perkin Elmer, США), снабженном насосом с формированием градиента на стороне низкого давления, автодозатором, термостатом колонки и УФ-детектором. Для проведения испытаний готовили раствор с номинальной концентрацией действующего вещества 2 мг/мл в смеси ацетонитрила и воды в соотношении 8:2.

Физико-химические и технологические параметры гранулятов экструдатов определяли по методикам, описанным в ГФ XV. Были определены такие параметры экструдатов гранулятов как форма и размер частиц, сыпучесть, насыпная плотность и прессуемость.

Исследование кристаллических свойств порошков действующего вещества, полимера-носителя и ТДС проводили на рентгеновском дифрактометре Shimadzu XRD 6000 (Япония). Исследования проводили при следующих условиях: излучение Cu K α ; режим работы: U=30 кВ, I=25 мА; съемка без вращения; режим сканирования по программе: шаг 0,05 град/20; время набора импульсов – 5 сек.

Термогравиметрический анализ образца исходной субстанции PAV-0056 проводили в соответствии с инструкцией по эксплуатации к прибору синхронного термического анализа STA 449 F1 Jupiter (Netzsch, Германия).

Дифференциальную сканирующую калориметрию проводили по следующей схеме. Метод состоял из трех последовательных сегментов: нагрев, охлаждение, нагрев в диапазоне от 0 до 150°C. Изменение температуры производилось с интенсивностью 10 К/мин, в среде азота с расходом 50 мл/мин.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) и термогравиметрический анализ (ТГА) проводили одновременно на синхронном термическом анализаторе STA 6000 (Perkin Elmer, США) (рисунок 14). Нагрев тигля осуществляли со скоростью 10 К/мин, в диапазоне температур от 20 °С до 400 °С, в среде инертного газа – азота. Анализ проводили в керамическом тигле объемом 250 мкл.

ИК-Фурье спектроскопию образцов PAV-0056 проводили на ИК-спектрометре Spectrum 3 (Perkin Elmer, США) с применением приставки НПВО в диапазоне длин волн от 4000 см⁻¹ до 400 см⁻¹ (MIR) и в диапазоне от 700 см⁻¹ до 110 см⁻¹ (FIR).

ИК-Фурье спектроскопию образцов эбастина проводили на ИК-Фурье спектрометре ФСМ 1201 (АО «СПБ Инструментс», Россия) в диапазоне длин волн от 500 см⁻¹ до 4000 см⁻¹.

Глава 3. Визуализация и обработка экспериментальных данных

В рамках исследования были получены и обработаны данные с ряда научно-исследовательского оборудования. Для получения информации о доступных форматах экспорта результатов эксперимента были изучены возможности комплектного программного обеспечения (ПО) приборов, и выделены основные открытые (текстовые) форматы экспорта данных, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Форматы данных оборудования

№	Название	Метод	Открытые форматы данных
1	DSC 3+ Mettler Toledo	Дифференциальная сканирующая калориметрия	.txt (мод. Mettler-Toledo)
2	STA 6000 Perkin Elmer	Синхронный термический анализ	.csv
3	XRD 6000 Shimadzu	Порошковая рентгеновская дифракция	.txt (мод. Shimadzu) .xy
4	ФСМ 1201 АО «СПБ Инструментс»	ИК-Фурье спектроскопия	.dat
5	Spectrum 3 Perkin Elmer	ИК-Фурье спектроскопия	.csv

Для каждого формата данных написан метод чтения и конвертации во внутренний тип данных языка программирования python. В качестве основного способа хранения и последующего использования был разработан отдельный класс данных, который включает в себя параметры настройки построения кривой, методы предварительной обработки данных (поиск минимумов и максимумов) и совокупность методов (функций) импорта данных из файла. Параметры, описывающие условия построения кривой: путь к файлу, название кривой, режим построения, список экстремумов, название осей, данные базовой линии и данные для построения графика.

В главе приведён подробный разбор логики работы программного кода, который осуществляет чтение данных, обработку и визуализацию данных в трёх основных режимах: в общих координатных осях; на одном поле, но в своих осях, с масштабированием; создание на одном поле нескольких отдельных графиков без наложения кривых.

Глава 4. Выбор оптимального полимера-носителя

В главе 4 на основании литературных данных выбран ряд коммерчески доступных полимеров-носителей, пригодных для создания твёрдых дисперсий АФС для повышения растворимости. Систематизирована информация о температурах стеклования аморфных и температурах плавления кристаллических фармацевтических полимеров.

Проведены экструзионные испытания двух марок сополимера поливинилпирролидона и винилацетата, поливинилпирролидонов трёх молекулярных масс, поливинилового спирта, поливинилкапролактама сополимер винилацетата и гидроксипропилметилцеллюлозы, предназначенной для экструзии горячего расплава. Определены минимальные температуры экструзии для получения экструдата удовлетворительного качества.

Предложен алгоритм выбора полимера-носителя для различных АФС, алгоритм представлен на рисунке 1. Использование данного алгоритма позволит сделать обоснованный выбор полимера-носителя, основываясь на термических свойствах действующего вещества.

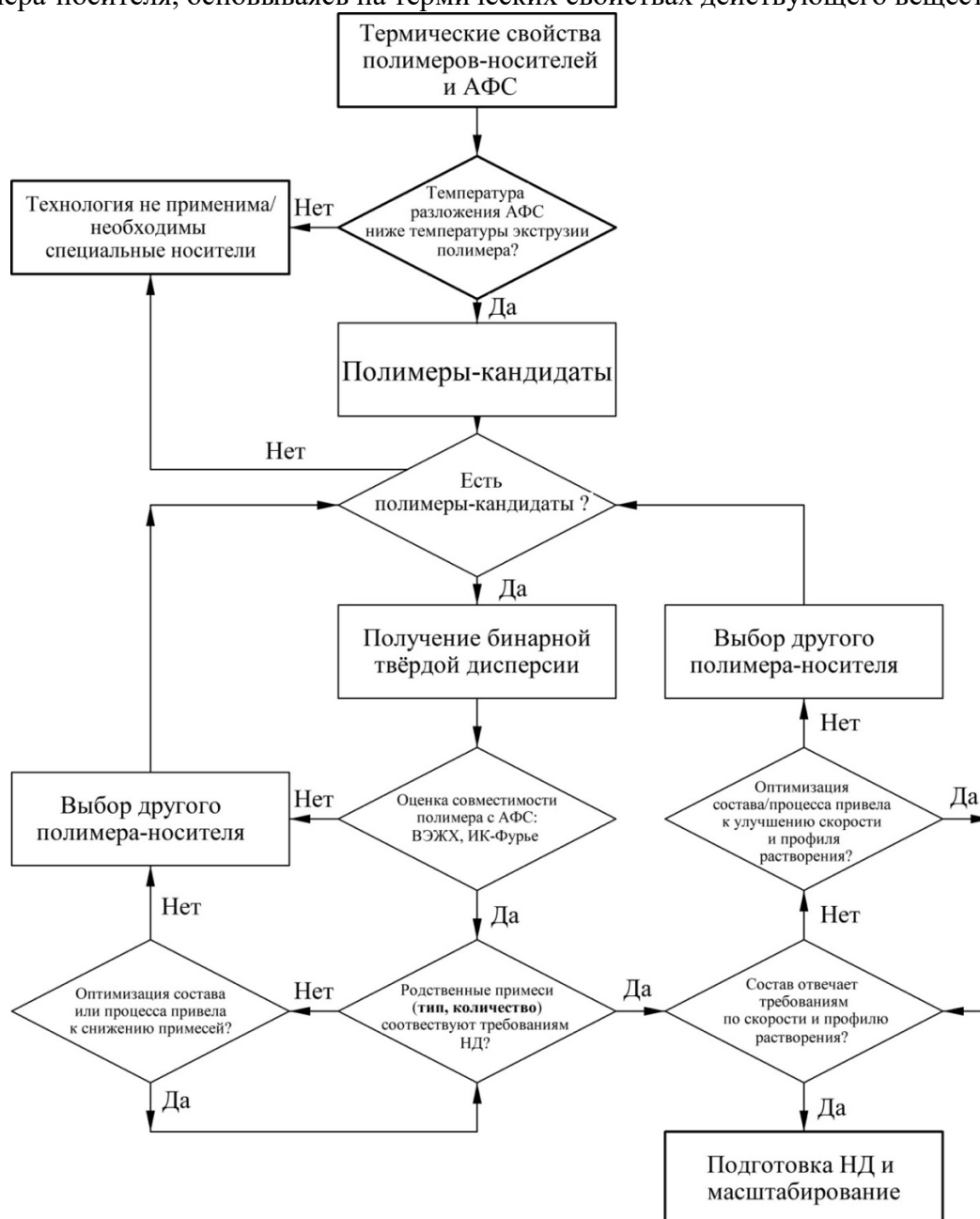


Рисунок 1 – алгоритм выбора полимера-носителя для АФС

Глава 5. Разработка состава и технологии получения твёрдой дисперсии инновационного анальгетика

5.1 Изучение термических свойств субстанции PAV-0056

Для определения возможности использования технологии экструзии горячего расплава для получения твёрдой дисперсной системы действующего вещества с полимером-носителем необходимо изучить термические свойства действующего вещества. Для изучения термических свойств используется два метода: термогравиметрический анализ и дифференциальная сканирующая калориметрия, либо совмещённый вариант исследования – синхронный термический анализ, при котором в одном эксперименте снимаются оба вида показаний.

Таким образом, для определения температуры плавления и температуры начала разложения согласно описанной методике был использован синхронный термический анализ. Согласно кривой ДСК температура плавления АФИ равна 210,4 °С. При этом сразу после плавления начинается процесс постепенного разложения вещества.

Использование среды аргона не позволяет определить температуру деградации при воздействии кислорода воздуха. Но так как для получения ТДС предполагается использование ЭГР, в процессе которой время взаимодействия нагретых компонентов с кислородом воздуха минимально, то можно взять за основу результат эксперимента, полученный в среде аргона. Таким образом, максимальная рабочая температура процесса экструзии PAV-0056 с полимером-носителем составляет 210°С.

Затем все компоненты были охарактеризованы методом дифференциальной сканирующей калориметрии согласно описанной методике, в том числе и для контроля за конечным результатом процесса экструзии.

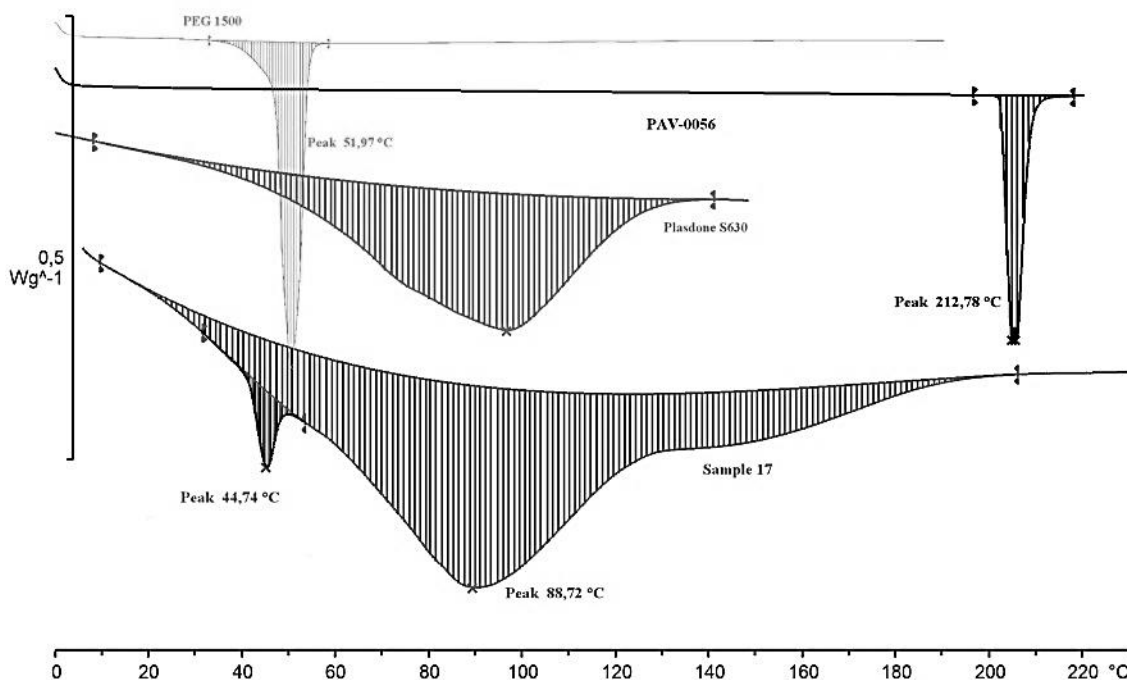


Рисунок 2 – ДСК-кривые: PAV-0056, Plasdone S630 (PVPVA 64), ПЭГ 1500 и ТДС образец 17

Таким образом, был установлен первичный температурный диапазон процесса экструзии от 140 °С (минимальная температура экструзии PVP/VA) до 210 °С (максимальная рабочая температура PAV-0056).

5.2 Исследование бинарной твёрдой дисперсной системы PVPVA 64 с PAV-0056

Для определения оптимального температурного диапазона процесса, на основании исследования экструзионных свойств полимера-носителя (описаны в главе 4) экструзии были выбраны точки 140°С, 160°С, 180°С и 200°С, в которых по методике получили экструдат, содержащий действующее вещество, и экструдат чистого полимера-носителя в качестве образца сравнения.

Полученные образцы были исследованы методами ВЭЖХ, оптической микроскопии и определено время стабильности раствора. Результаты испытаний приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Параметры экструдата PAV-0056 и PVPVA 64

№	Тэкструзии, °С	Время выпадения осадка, ч	Содержание PAV-0056, %	Примеси, %
1	140	0.01	2,40 ± 0,03	1,24 ± 0,02
2	160	4	2,36 ± 0,02	1,70 ± 0,03
3	180	4	2,39 ± 0,02	1,07 ± 0,02
4	200	36	2,36 ± 0,03	1,24 ± 0,02

При растворении образца, полученного при 140°С, кристаллы PAV-0056 выпали в осадок сразу. Удовлетворительные результаты по времени стабильности раствора показал образец экструдата, полученный при 200°С, но в процессе экструзии происходит значительное накопление примесей. На рисунке 3 представлены оптические микрофотографии экструдатов, у образца 1 наблюдается непрозрачность и характерная для частично расплавленного полимера текстура поверхности, у образца 2 видны кристаллы действующего вещества на поверхности и в массе полимера, образцы 3 и 4 полностью прозрачны, есть незначительные непрозрачные включения.

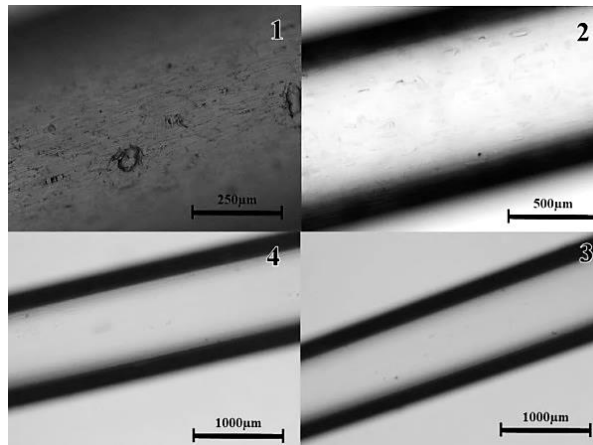


Рисунок 3 – Оптические микрофотографии экструдатов PAV-0056/ PVPVA 64

5.3 Исследование твёрдой дисперсной системы PVPVA 64 с PAV-0056, содержащей пластификатор

В качестве наиболее приемлемого пути снижения примесей было принято решение понизить рабочую температуру процесса экструзии и вязкость расплава в процессе экструзии. Для этого принято решение использовать пластификатор. Как было ранее исследовано добавление ПЭГ 1500 в состав на основе PVPVA 64 вызывает понижение температуры экструзии смеси. Кроме того, применительно к объекту исследования (PAV-0056) ожидалось, что ПЭГ 1500 повысит скорость растворения действующего вещества в полимерной массе.

Согласно эмпирическим данным добавление каждого 5% ПЭГ 1500 к PVPVA 64 позволяет снизить рабочую температуру на 10-20 °С, исходя из этого, выбраны начальные температуры для получения экструдатов, содержащих пластификатор, так для содержания ПЭГ 1500 5% температура составила 120 °С, а для ПЭГ 1500 10% – 100°С. При этом начальная температура заведомо выбирается несколько ниже, чем ожидаемая температура экструзии, чтобы получить возможность оценить параметры, при которых не будет расплавления и стабильной экструзии системы полимеров.

Для испытаний был получен ПЭГ 1500, который представляет собой пластинки (чешуйки) шириной от 3 до 7 мм и толщиной 0,5 мм. При попытке приготовить однородную смесь ПЭГ 1500, PVPVA 64 и PAV-0056, возникают значительные трудности и смесь оказывается неоднородной. ПЭГ 1500 прилипает к стенкам ступки и неравномерно смешивается с PVPVA 64.

При использовании ранее порошкообразного мелкодисперсного Kollisolv® ПЭГ 1450 таких проблем не возникало.

Поэтому было принято решение измельчить ПЭГ 1500, и уже измельченный материал использовать для смешения. Измельчение проводили по разработанной и описанной выше методике. При этом получали достаточный выход нужной фракции ($< 0,5$ мм) ПЭГ 1500, которая стабильно смешивалась с PVPVA 64.

В процессе экструзии, который проводился в одном цикле от низшей температуры к высшей, отслеживалось качество загрузки материала в материальный цилиндр, крутящий момент на шнеках и время, затраченное на экструзию. Так же визуально оценивался полученный экструдат.

Для температур, при которых была минимальная производительность и высокая вязкость расплава (не полное расплавление PVPVA 64) не проводилась наработка значительного количества экструдата и увеличивалась температура материального цилиндра до следующей точки эксперимента.

Для состава PVPVA 64/PAV-0056 2,5%/ПЭГ 1500 5% были получены дополнительные экструдаты:

Образец XIII, были выдержаны остатки после процесса экструзии в материальном цилиндре 20 минут и затем при повышенной скорости (100 об/мин) экструдированы из цилиндра (был загружен исходный состав, который вытеснил объем выдержанного расплава). Данный экструдат был использован для оценки накопления примесей при длительной термической обработке состава.

Образец 19, на чистом экструдере была проведена экструзия исходной смеси при температуре 180°C и скорости вращения шнеков 100 об/мин, в таких условиях можно получать экструдат с большей производительностью. Описание параметров процесса получения ТДС представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Параметры экструдата PVPVA 64/PAV-0056 2,5%/ПЭГ-1500 5%

Обр.	Тэ, °C	М, н*м	Масса экструдата, г	Производительность, г/мин	Описание
IX	120	0,8...1	0,756	0,063	Мутный, принудительная загрузка, не залипает
X	140	0,2...0,3	3,047	0,3047	Чуть мутный, загрузка стабильна (захватывается шнеками)
XI	160	0,12...0,09	4,993	0,294	Загружается сам, залипает, требуется охлаждение зоны загрузки
XII	180	0,06	5,905	0,369	Загружается сам, залипает, требуется охлаждение зоны загрузки
XIII	180	-	~1	-	-/-, 20 минут пребывания в мат. цилиндре, 100 об/мин.
19	180	0,27	5,2244	-	-/-, на чистом экструдере, 100 об/мин

В образцах состава PVPVA 64/PAV-0056 2,5%/ПЭГ-1500 5% было проведено определение содержания суммы примесей методом ВЭЖХ-УФ, по описанной выше методике. Результаты определения примесей представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Параметры экструдата PVPVA 64/PAV-0056 2,5%/ПЭГ-1500 5%

Образец	Тэкструзии, °C	Примеси, %	Содержание PAV-0056, %	Время выпадения осадка, ч
IX	120	-	-	0,6
X	140	-	-	0,6
XI	160	1,14± 0,03	2,45± 0,03	4,5
XII	180	1,20± 0,02	2,46± 0,03	4,5
XIII	180	2,09± 0,03	2,44± 0,02	48,5
19	180	0,44± 0,03	2,52± 0,02	7,5

На основании результатов замечены следующие закономерности: по мере повышения температуры процесса экструзии увеличивается время, через которое происходит выпадение осадка. При этом образец, пробывший в экструдере значительное время, показывает наилучшее время выпадения осадка, но содержит максимальное количество примесей. А образец 19, имеющий минимальное время пребывания в материальном цилиндре экструдера содержит минимальное количество примесей, но и имеет средний (но недостаточный) результат времени выпадения осадка.

Таким образом, образцы состава PVPVA 64/PAV-0056 2,5%/ПЭГ 1500 5% после определения примесей не дали необходимого эффекта, так как значимой разницы с бинарной смесью не было обнаружено.

Образцы состава PVPVA 64/PAV-0056 2,5%/ПЭГ 1500 10% продемонстрировали значительное улучшение показателя стабильности раствора действующего вещества и приемлемое значение примесей в соответствии с нормативной документацией (таблица 4). Таким образом раствор с целевой концентрацией действующего вещества 25 мг/л сохранял свою стабильность в течение 28 часов с момента растворения.

Таблица 4 – Параметры экструдата PVPVA 64/PAV-0056 2,5%/ПЭГ 1500 10%

№	Тэкструзии, °С	Время выпадения осадка, ч	Содержание PAV-0056, %	Примеси, %
14	100	0,67	-	-
15	120	0,67	-	-
16	140	3,33	2,51 ± 0,02	0,51 ± 0,01
17	160	28,33	2,66 ± 0,03	0,36 ± 0,01
18	180	> 49	2,58 ± 0,03	1,08 ± 0,02

Образец №17 был охарактеризован методом ДСК для уточнения фазового состояния PAV-0056 в полимере-носителе. На ДСК-кривой ТДС №17 не наблюдается отдельного пика, соответствующего PAV-0056 (рисунок 2), что может свидетельствовать о нахождении действующего вещества в аморфной форме.

5.4 Получение гранулята на основе экструдата образца 17

Для использования полученного экструдата в технологии производства ГЛС (для разработки составов таблеток и капсул), была разработана технология измельчения.

Экструдат измельчали по методике, описанной в главе 2, на конической мельнице-калибраторе и проводили ситовой анализ. Результат анализа фракционного состава гранулята после измельчения представлен на рисунке 4.

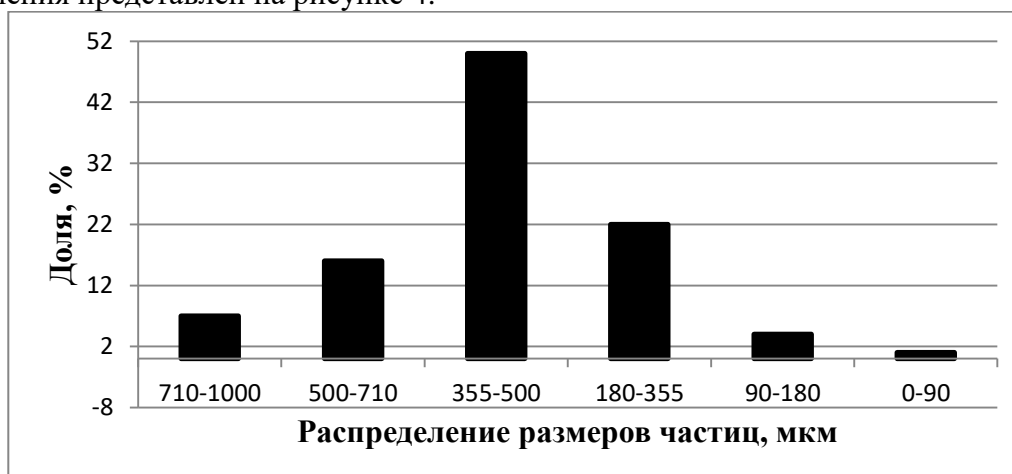


Рисунок 4 – Результат анализа фракционного состава экструдата состава 17 после измельчения

При просеве гранулята через калибровочные сита, начиная с сита с ячейкой 1,0 мм, был получено три основные фракции от 0,710 мм до 0,500 мм, от 0,500 до 0,355 мм и от 0,355 мм до 0,180 мкм (в общей сумме 88,2% по массе). Для последующих исследований и дальнейшего использования было принято решение объединить три фракции.

У полученного гранулята оценивали основные технологические показатели качества. При оценке прессуемости гранулята выяснилось, что в чистом виде затруднительно

производить прессование, так как полученная модельная таблетка прилипает к прессинструменту и её затруднительно извлечь из матрицы. Данный эффект обусловлен свойствами полимера-носителя PVPVA 64, который в процессе сжатия подплавляется, частицы слипаются и прилипают к матрице и пуансонам.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы: полученные грануляты обладают отличной сыпучестью и хорошими технологическими свойствами в целом, но не могут в чистом виде применяться для технологии прессования. Рекомендуется в смесь для прессования добавлять хорошо прессуемые вспомогательные вещества.

Для хранения полученный гранулят фасовался в полиэтиленовые ZIP-пакеты и хранился при комнатной температуре.

5.5 Оценка взаимодействия полимера носителя с АФС методом ИК-Фурье спектроскопии

Для оценки возможного взаимодействия с изменением молекулярной структуры PVPVA 64 с PAV-0056, были получены ИК-Фурье спектры бинарной твёрдой дисперсии PAV-0056, твёрдой дисперсии состава 17, механической смеси компонентов, соответствующих составу ТДС и чистых отдельных компонентов PAV-0056, PVPVA и ПЭГ 1500.

Ввиду низкой концентрации PAV-0056 (2,5%) в твёрдой дисперсии, на спектре механической смеси можно наблюдать незначительное отклонение от исходного спектра PVPVA64, которое в точности совпадает с пиками, характерными для PAV-0056. Аналогичные, более слабые отклонения наблюдаются как у бинарной твёрдой дисперсии, так и у ТДС, содержащей ПЭГ. При этом новых пиков, которые могли бы свидетельствовать об изменении молекулярной структуры, не наблюдается. Сравнение основной характеристической области от 2000 см^{-1} до 400 см^{-1} спектров бинарной твёрдой дисперсии, твёрдой дисперсии ПЭГ 1500 и механической смеси представлены на рисунке 5.

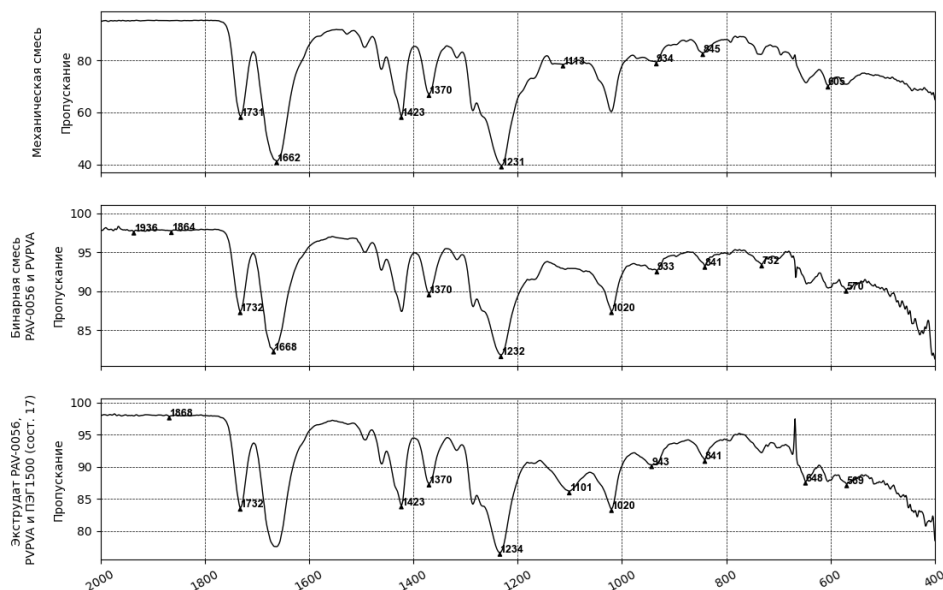


Рисунок 5 – ИК-спектры экструдатов с механической смесью

5.6 Оценка степени кристалличности твёрдой дисперсной системы PAV-0056 методом порошковой рентгеновской дифракции

Результат исследования порошковой рентгеновской дифракции образца экструдата PAV-0056, механической смеси PAV-0056 (2,5%) и PVPVA64, чистого PVPVA64 и твёрдой дисперсии, полученной методом экструзии горячего расплава представлены на рисунке 6.

Согласно полученным результатам PAV-0056 представляет собой кристаллическую фазу, PVPVA64 – аморфную, механическая смесь PAV-0056 и PVPVA64 – смесь кристаллической и аморфной фаз (заметны пики интенсивности при 10° , 18° , 21° и 23° , при этом твёрдая дисперсия является аморфной фазой. Таким образом, на основе PVPVA64 получена аморфная твёрдая дисперсная система (АТДС), содержащая 2,5% PAV-0056.

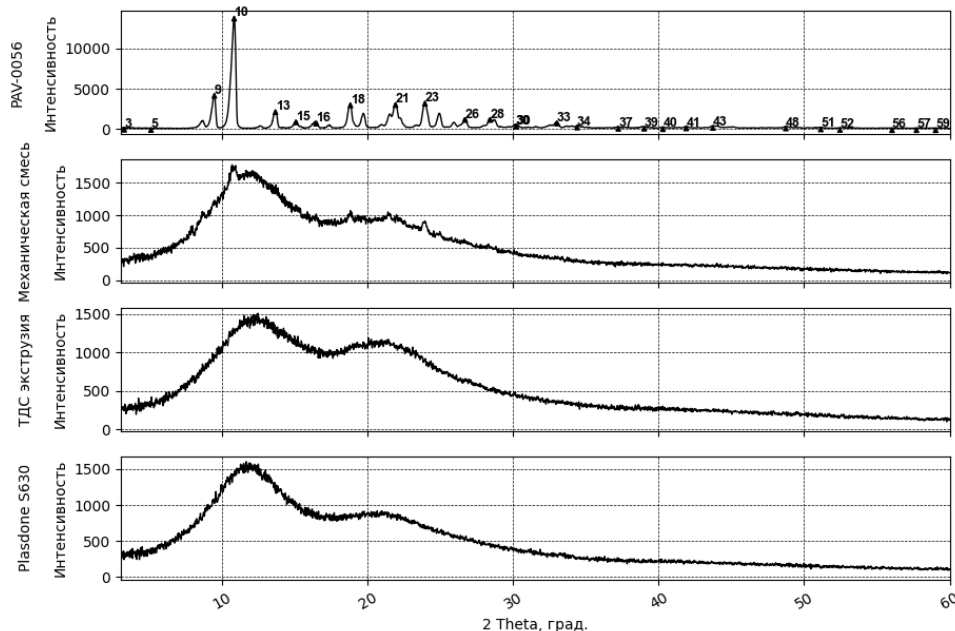


Рисунок 6 – Результаты порошковой рентгеновской дифракции образцов PAV-0056

5.7 Тест сравнительной кинетики растворения АТДС PAV-0056

Для оценки возможности дальнейшего применения АТДС PAV-0056 для создания твёрдой готовой лекарственной формы был проведён тест сравнительной кинетики растворения. Для сравнения использовали исходную кристаллическую субстанцию, таблетки-ядра (на основе твёрдой дисперсии) и образцы твёрдой дисперсии-экструдатов.

Растворение каждого образца, выполняли в трёх повторностях, внося таблетку или навеску экструдата, содержащие 0,5 мг PAV-0056, в 1000 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной.

Результаты теста кинетики растворения (рисунок 7) чистой субстанции PAV-0056 демонстрируют крайне низкую скорость растворения субстанции – 6,2% в течении 45 минут.

Растворение, как модельных таблеток, так и экструдатов показывают схожую динамику, при этом для таблеток максимальное высвобождение PAV-0056 составило 78,4 %, для образцов экструдатов 75,4%. При этом в среде 0,1М хлористоводородной кислоты наблюдается последующее понижение концентрации АФС, что свидетельствует о выпадении части вещества в осадок.

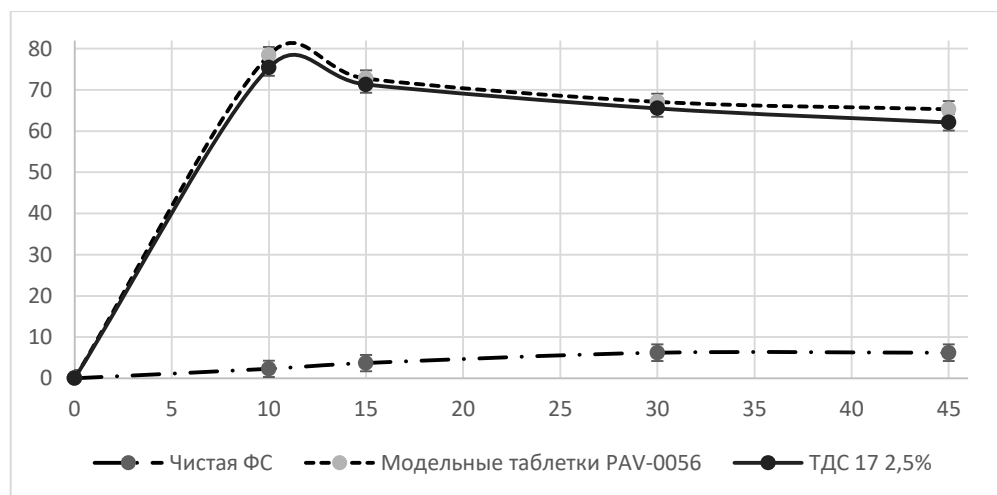


Рисунок 7. Кинетика высвобождения PAV-0056 из различных образцов

На основании результатов теста сравнительной кинетики высвобождения PAV-0056 можно сделать вывод о возможности создания таблеток на основе АТДС PAV-0056 2,5%, полученной методом экструзии горячего расплава.

Глава 6. Разработка состава и технологии получения аморфной твёрдой дисперсной системы эбастина методом экструзии горячего расплава для увеличения скорости растворения

6.1 Изучение термических свойств эбастина и PVP/VA 64

Для изучения термических свойств для процесса экструзии горячего расплава используется два метода: термогравиметрический анализ и дифференциальная сканирующая калориметрия, либо комбинированный вариант исследования – синхронный термический анализ, при котором в одном эксперименте снимаются оба вида показаний. Синхронный термический анализ ТГА/ДСК проводился для субстанции эбастина, полимера-носителя PVP/VA 64 и полученной ТДС.

Для определения применимости процесса экструзии горячего расплава для получения твёрдой дисперсии эбастина исследовали термические свойства микронизированной и немикронизированной субстанций. Согласно полученным результатам ДСК, температуры плавления образцов составили 86,1°C и 87,5°C соответственно. Согласно результатам синхронного термического анализа разрушение субстанции эбастина начинается при температуре свыше 200 °С. Таким образом установили первоначальный рабочий диапазон процесса экструзии для субстанции эбастина от 80 до 150°C в зависимости от итогового состава твёрдой дисперсии.

Термические свойства полученного образца PVPVA64 исследованы методом синхронного термического анализа. Результаты показали, что образец PVPVA64 марки VIVAPHARM® PVP/VA 64 содержит 1,5% воды по массе, при первом нагреве отсутствуют эффекты стеклования из-за наложения эндотермического эффекта в диапазоне от 40°C до 100°C, соответствующему потере массы при испарении воды. Согласно документации производителя, температура стеклования составляет 105 °С. По данным синхронного термического анализа термическое разложение полимера начинается около 250 °С. Как ранее было изучено рабочий температурный диапазон экструзии для PVPVA64 находится диапазоне от 120°C до 200°C.

6.2 Экструзия горячего расплава

После определения термических свойств субстанции и применимости технологии ЭГР, был выбран полимер-носитель. Предпочтительно, полимер должен иметь температуру экструзии близкую к температуре плавления АФС. Также важно учитывать свойства разрабатываемой ЛФ, так, например, ОДТ быстро распадаются во рту и следовательно полимер должен быть хорошо растворим в воде. Исходя из вышеперечисленных требований, из списка доступных полимеров-носителей (представлены в главе 4), для создания ТДС эбастина методом ЭГР был выбран коповидон (сополимер поливинилпирролидона и винилацетата), марки VIVAPHARM® PVP/VA 64.

Для уточнения минимальной рабочей температуры экструзии PVPVA64, экструдировали чистый полимер в диапазоне температур от 110°C до 180°C с шагом в 10°C. Минимальная рабочая температура экструзии чистого VIVAPHARM® PVP/VA 64 составила 140°C.

Учитывая, что АФС имеет температуру плавления значительно ниже, чем у полимера-носителя, оно может выполнять роль пластификатора и потенциально позволит снизить рабочую температуру экструзии до 120° С при 20% содержании эбастина в смеси.

Для определения оптимального температурного диапазона экструзии при одинаковой скорости вращения шнеков (20 об/мин) состав, содержащий 20% эбастина и 80% полимера-носителя по массе, экструдировали при температурах 120 °С, 130 °С и 140 °С. В процессе экструзии оценивали крутящий момент на шнеках, время пребывания материала в экструдере и внешний вид экструдата. Фотографии полученных экструдатов представлены на рисунке 8. В полученных образцах оценивали количественное содержание эбастина и сумму примесей. Сводные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты процесса экструзии ТДС эбастина

№	Содержание эбастина, %	Содержание PVP/VA64, %	Тэкструзии, °С	Скорость вращения шнеков, об/мин	Время пребывания в экструдере, сек	Крутящий момент, Н/м	Сумма примесей, %
Чистая субстанция эбастина, «Arevipharma» (Германия)							0,058±0,005
1	20	80	120	20	195	0,09	0,41±0,01
2			130			0,06	0,58±0,01
3			140			0,06	0,76±0,02

Полученные при температуре 120°С экструдаты являются мутным. При повышении температуры процесса получаемые продукты становятся прозрачными и, затем, приобретают желтоватый оттенок. Аналогично при повышении температуры увеличивается количество примесей эбастина в экструдате (таблица 24).

На основании полученных данных проведена оптимизация параметров процесса экструзии с целью снижения термического воздействия на продукт. При температурах 120°С и 130°С получены экструдаты при скоростях вращения шнеков 50 об/мин и 100 об/мин, благодаря чему сокращено время пребывания эбастина в экструдере.

Параметры экструдата оценены аналогично предыдущему эксперименту, результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты процесса экструзии ТДС эбастина после оптимизации

№	Содержание эбастина, %	Содержание PVP/VA64, %	Тэкструзии, °С	Скорость вращения шнеков, об/мин	Время пребывания в экструдере, сек	Крутящий момент, Н/м	Сумма примесей, %
Чистая субстанция эбастина, «Arevipharma» (Германия)							0,058±0,005
4	20	80	120	50	100	0,15	0,19±0,02
5			130			0,12	0,16±0,02
6			120	100	80	0,3	0,13±0,01
7			130			0,3	0,14±0,01

Согласно результатам, представленным в таблице 3, для образцов № 4-7 удалось снизить сумму примесей до нормативных показателей в готовой лекарственной форме (не более 0,2%). Кроме того, при уменьшении времени пребывания смеси компонентов в экструдере наблюдалась динамика снижения примесей. Визуально все образцы экструдата № 4-7 являются бесцветными и прозрачными.

Также цвет образцов экструдатов № 4-7 (рисунок 9) оставался прозрачным и не имел жёлтого оттенка.

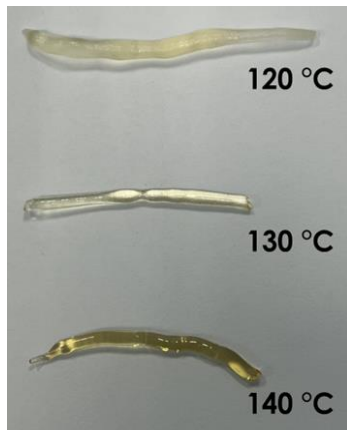


Рисунок 8 - Фотография экструдатов эбастина и PVP/VA 64, полученных при различных температурах

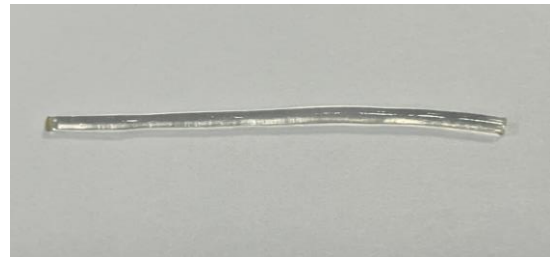


Рисунок 9 - Фотография экструдата эбастина и PVP/VA 64, полученного при скорости вращения шнеков 50 и 100 об/мин (№ 4-7)

В рамках проведенной работы исследована возможность увеличения концентрации эбастина в ТДС для последующего создания готовой лекарственной формы. При параметрах экструзии (табл. 3) получены экструдаты, содержащие 30% эбастина по массе. Дополнительно проведена серия экспериментов по получению экструдатов, содержащих 50% эбастина. Экструдаты с содержанием эбастина 50% не стекловались, образовывали вязкую смолоподобную массу.

Состав, содержащий 30% эбастина показал значительное увеличение количества примесей вплоть до 0,8% при 120°C и 100 об/мин. Таким образом, максимальная концентрация эбастина в бинарной твердой дисперсии на основе PVPVA64 составила 20% по массе.

Для использования полученного экструдата в технологии производства ГЛС (для разработки составов таблеток и капсул), была разработана технология измельчения.

Особенности измельчения экструдатов на основе поливинилпирролидона винилацетата заключаются в технологических свойствах полученного продукта. Полученный экструдат представляет собой вытянутые хрупкие фрагменты, круглого сечения с переменным диаметром в диапазоне от 1 мм до 2 мм и длиной от 10 до 30 мм. Экструдаты начинают размягчаться при температуре от 70°C до 100°C, являются гигроскопичными. Таким образом, для измельчения и калибровки оптимальным устройством оказалась коническая мельница-калибратор, с ситом с круглыми отверстиями диаметром 1 мм.

Экструдат измельчали по методике, описанной в главе 2, на конической мельнице-калибраторе и проводили ситовой анализ. Результат анализа фракционного состава гранулята после измельчения представлен на рисунке 10.

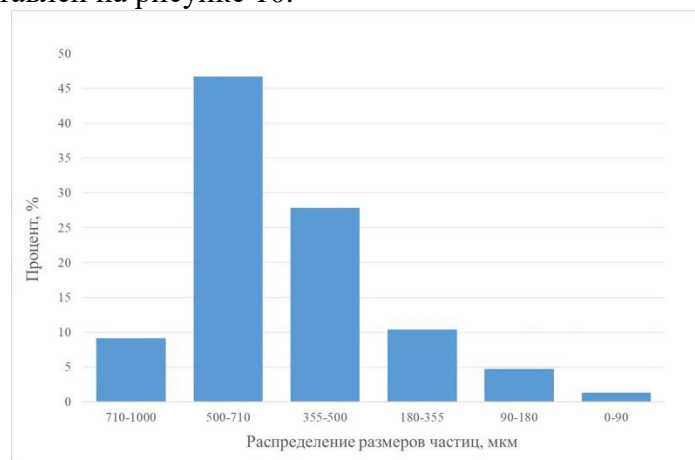


Рисунок 10 – Результат анализа фракционного состава экструдата после измельчения

При просеве гранулята через калибровочные сита, начиная с сита с ячейкой 1,0 мм, был получено две основные фракции от 0,710 мм до 0,500 мм и от 0,500 до 0,355 мм (в общей сумме 74,53% по массе).

У полученных фракций гранулята оценивали основные технологические показатели качества. При оценке прессуемости гранулята выяснилось, что в чистом виде затруднительно производить прессование, так как полученная модельная таблетка прилипает к прессинструменту и её затруднительно извлечь из матрицы. Данный эффект обусловлен свойствами полимера-носителя PVPVA 64, который в процессе сжатия подплавляется, частицы слипаются и прилипают к матрице и пуансонам.

Анализ полученных данных показал, что полученные грануляты обладают отличной сыпучестью и хорошими технологическими свойствами в целом, но не могут в чистом виде применяться для технологии прессования. Рекомендуется в смесь для прессования добавлять хорошо прессуемые вспомогательные вещества.

Было принято решение для использования в дальнейшей разработке объединять фракции от 0,710 мм до 0,500 мм и от 0,500 до 0,355 мм. Для хранения фракции фасовалась в фольгированные ZIP-пакеты и хранились при комнатной температуре.

Также определяли количественное содержание эбастина в экструдате по методике, описанной выше. Количество эбастина в полученной партии ТДС не превышает погрешность метода ($\pm 5\%$ от заявленного значения).

6.3 Оценка взаимодействия полимера носителя с АФС методом ИК-Фурье спектроскопии

ТДС эбастина (20%) проанализирована с помощью ИК-Фурье спектроскопии. ИК-спектры в диапазоне от 2000 до 400 см^{-1} чистого эбастина, PVPVA64 и ТДС эбастина представлены на рисунке 11. Основные характеристические пики эбастина присутствуют на спектре твёрдой дисперсии, при этом отсутствие новых пиков указывает на отсутствие химических реакций с участием обоих компонентов. Уширение и незначительное смещение полос в ИК-спектре ТДС по сравнению с ИК-спектрами исходных веществ может указывать как на переход ДВ из кристаллического состояния в аморфное, так и на взаимодействие полимерного носителя с эбестином (формирование гидрофобных и водородных связей).

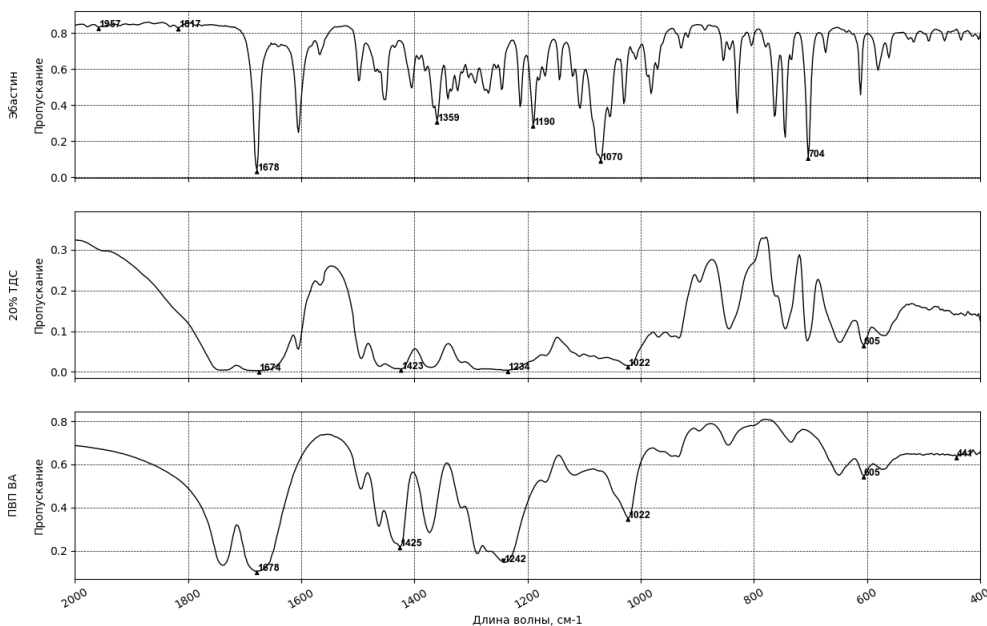


Рисунок 11 – ИК-Фурье спектр эбастина, PVPVA64 и ТДС (20%) в диапазоне от 2000 до 400 см^{-1}

6.4 Оценка степени кристалличности бинарной твёрдой дисперсной системы PVPVA 64 с эбестином

6.4.1 Термические методы исследования

Твёрдая дисперсия эбастина (20%) охарактеризована синхронным термическим анализом. ДСК-кривые ТДС эбастина (20%), PVPVA64 и чистого кристаллического вещества представлены на рисунке 12. На кривой ДСК твёрдой дисперсии эбастина не наблюдается

отдельного пика, соответствующего плавлению чистой субстанции, что может свидетельствовать об образовании аморфной твёрдой дисперсии АФС в результате обработки методом экструзии горячего расплава.

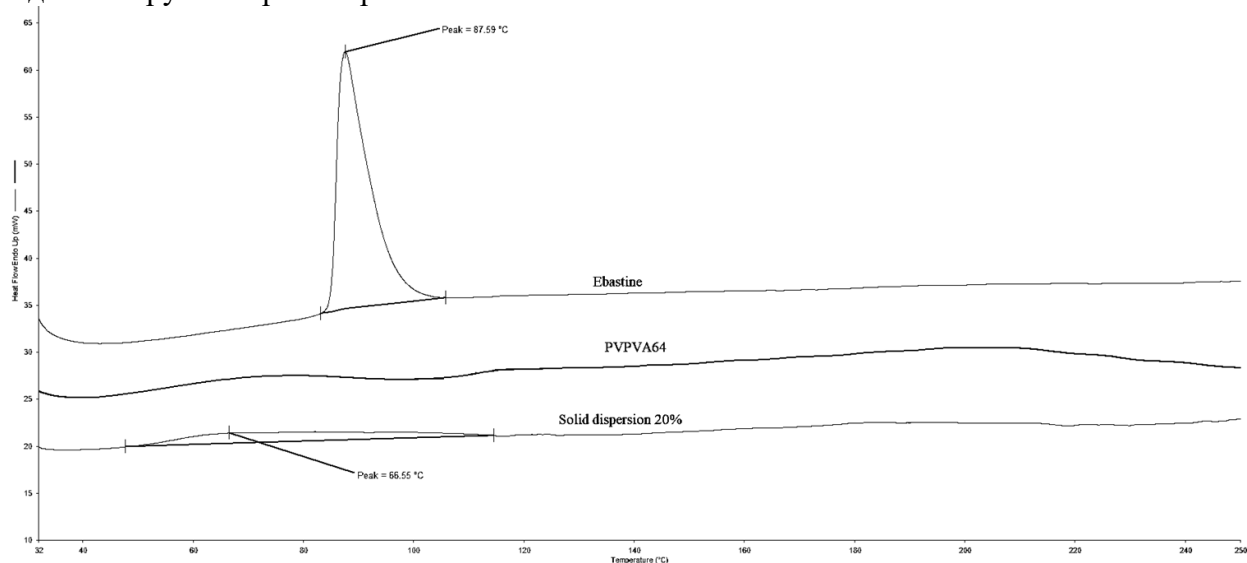


Рисунок 12 – Результат ДСК эбастина, PVPVA64 и ТДС (20%)

6.4.2 Порошковая рентгеновская дифракция

Образцы чистого кристаллического эбастина, PVPVA64, механической смеси PVPVA64 и эбастина (20%) и твёрдой дисперсии (20%) оценены на степень кристалличности методом порошковой рентгеновской дифракции. Согласно полученным результатам (рисунок 13) эбастин представляет собой кристаллическую фазу, PVPVA64 – аморфную, механическая смесь эбастина и PVPVA64 – смесь кристаллической и аморфной фаз, при этом твёрдая дисперсия является аморфной фазой.

Таким образом, на основе PVPVA64 получена аморфная твёрдая дисперсная система (АТДС), содержащая 20% эбастина.

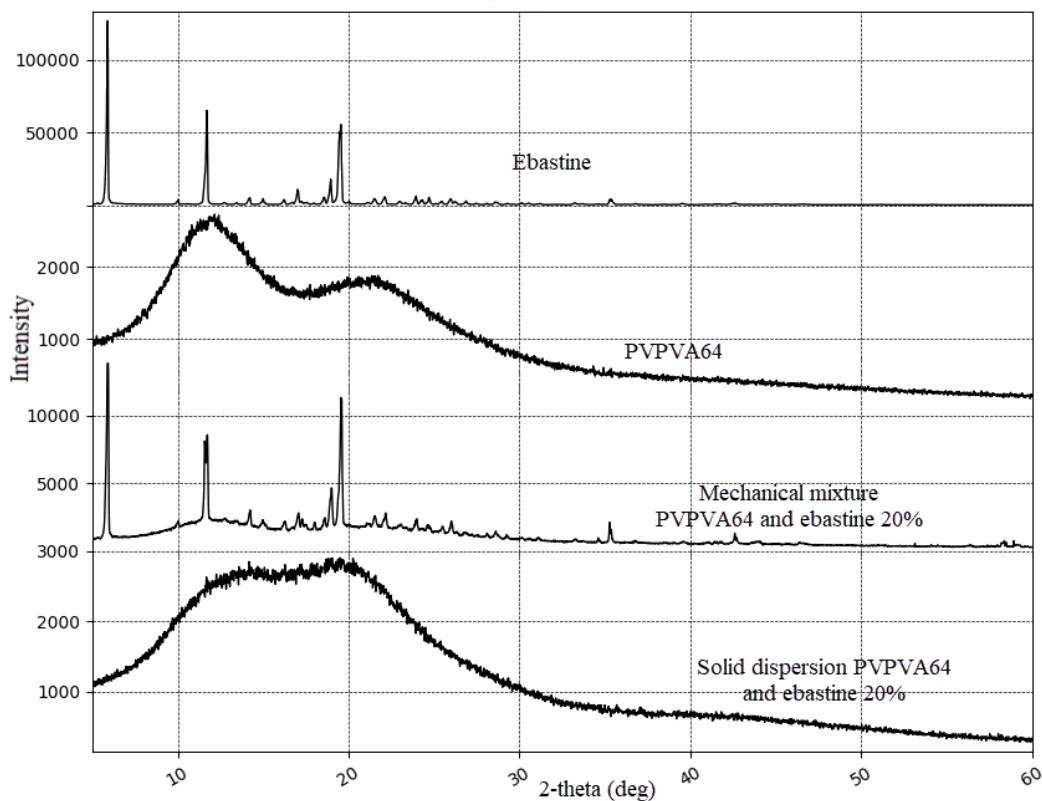


Рисунок 13 – Результаты исследования порошковой рентгеновской дифракции образцов

6.5 Тест сравнительной кинетики растворения ТДС

Для оценки возможности дальнейшего применения АТДС эбастина для создания твёрдой готовой лекарственной формы был проведён тест сравнительной кинетики растворения. Для сравнения использовали исходную кристаллическую субстанцию, таблетки «Кестин» покрытые пленочной оболочкой, и лиофилизированные таблетки «Кестин».

Растворение каждого образца, выполняли в трёх повторностях, внося таблетку или навеску экструдата, содержащие 20 мг эбастина, в 1000 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной.

Результаты теста кинетики растворения (рисунок 14) кристаллической субстанции демонстрируют низкую скорость растворения субстанции (53,5% через 45 минут) и согласуются с данными, полученными из литературных источников.

Скорость растворения ТДС с содержанием 20% эбастина, полученная при 120 °С, существенно выше, чем у кристаллической субстанции (более 80% через 15 минут), что свидетельствует о повышении растворимости субстанции.

В таблетках «Кестин» покрытых плёночной оболочкой, 80% действующего вещества высвобождается за 30 минут, что связано с ограничением данной лекарственной формы, медленным началом действия. Наивысшую скорость растворения демонстрируют оригинальные лиофилизированные таблетки «Кестин».

При этом твёрдая дисперсия показывает результат, превышающий скорость высвобождения ДВ из таблеток, покрытых плёночной оболочкой, и приближается к результату лиофилизированных таблеток.

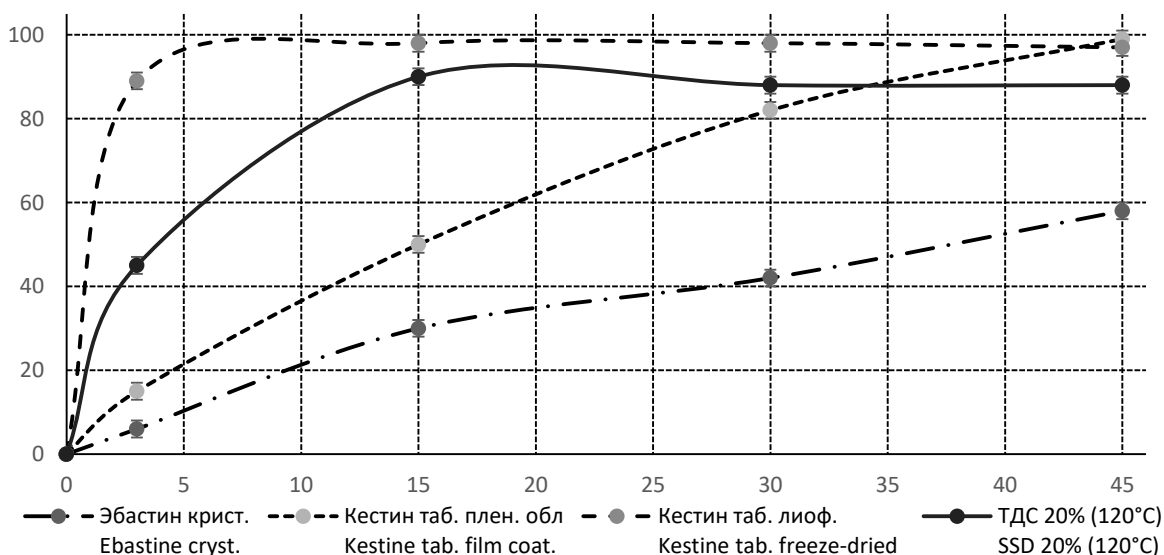


Рисунок 14 – Кинетика высвобождения эбастина из различных образцов

На основании изучения кинетики высвобождения эбастина можно сделать вывод о возможности создания орально-диспергируемых таблеток методом прямого прессования на основе АТДС эбастина, полученной методом экструзии горячего расплава.

Заключение

1. Методом дифференциальной сканирующей калориметрии и синхронного термического анализа были оценены такие термические свойства PAV-0056 и эбастина, как температура плавления и температура начала разложения. Для PAV-0056 они составили 213°C и 215°C соответственно, для эбастина 87°C и 230°C.

2. Систематизированы литературные и экспериментальные данные, на основании которых разработаны подходы к подбору полимеров-носителей для создания твёрдых дисперсных систем для различных термически стабильных фармацевтических субстанций. Проведены исследования экструзионных свойств 7 потенциальных полимеров-носителей: сополимера поливинилпирролидона и винилацетата, поливинилпирролидонов трёх молекулярных масс (марки с номерами 17PF, 25 и 90), поливинилового спирта, сополимера ПЭГ 6000/поливинилкапролактан/винилацетата и гидроксипропилметилцеллюлозы.

3. На основании проведённых экспериментальных исследований разработана технология экструзии горячего расплава для получения аморфной твёрдой дисперсии двух активных фармацевтических субстанций: инновационного анальгетика PAV-0056 и эбастина на основе сополимера поливинилпирролидона винилацетата. Для инновационного анальгетика показана стабильность раствора в целевой концентрации 25 мг/л в течении 28 часов после растворения, для эбастина показана сопоставимость профиля высвобождения действующего вещества из твёрдой дисперсии с профилем высвобождения из лиофилизированных орально-диспергируемых таблеток.

4. По совокупности методов показана физико-химическая совместимость между исследованными АФС и полимером-носителем поливинилпирролидоном винилацетатом. Для оптимизации исследовательского процесса предложены подходы по обработке и визуализации данных, с использованием разработанного программного кода.

5. Методами дифференциальной сканирующей калориметрии и порошковой рентгеновской дифракции оценена степень кристалличности полученных твёрдых дисперсных систем. Показано, что в результате экструзионной обработки были получены аморфные твёрдые дисперсные системы.

6. Показано влияние параметров процесса экструзии горячего расплава на накопление родственных примесей АФС, установлено, что увеличение времени пребывания состава твёрдой дисперсии при повышенной температуре в экструдере, увеличивает количество родственных примесей. На основании этого разработано и апробировано два пути, позволивших оптимизировать технологию и уменьшить количество родственных примесей действующего вещества в твёрдой дисперсии: снижение рабочей температуры процесса за счёт добавления пластификатора и уменьшение времени пребывания состава в экструдере.

7. На основании проведённых исследований достаточно данных для масштабирования технологии экструзии на полупромышленное и промышленное оборудование для наработки партий пригодных для создания готовой лекарственной формы.

Список работ, опубликованных по теме работы

1. Данилова, А. А. Технология экструзии горячего расплава как современная стратегия улучшения биодоступности флавоноидов / А. А. Данилова, **К. А. Гусев**, Д. Н. Маймистов, Е. В. Флисюк // Химико-фармацевтический журнал. – 2024. – Т. 58, № 2. – С. 26-35.
2. **Гусев, К. А.** Разработка состава и технологии получения аморфной твердой дисперсной системы эбастина методом экструзии горячего расплава для увеличения скорости растворения / **К. А. Гусев**, А. Р. Алиев, Ю. Э. Генералова, Н. А. Аксенова, Г. В. Речкалов, Д. Н. Маймистов, Г. М. Алексеева, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 126-135.
3. **Гусев, К. А.** Разработка состава и технологии получения твердой дисперсной системы методом экструзии горячего расплава для повышения биодоступности действующего вещества / **К. А. Гусев**, Д. Н. Маймистов, В. И. Павловский, А. Р. Алиев, А. В. Павловский, О. В. Иванова, Д. О. Цыренов, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 108-115.
4. Тихонова, В. В. Разработка и валидация методики определения подлинности рамиприла в экструдате и напечатанных таблетках / В. В. Тихонова, О. А. Терентьева, **К. А. Гусев**, Е. В. Флисюк, Д. Н. Маймистов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. – Т. 11, № 4. – С. 209-215.
5. Aliev, A. R. Quality by Design approach to development of a hot melt extrusion process for ebastine orally disintegrating tablets / A. R. Aliev, **К. А. Gusev** //: Сборник материалов V Международного симпозиума «Innovations in life sciences», Белгород, 24.05.2023-26.05.2023 / Белгородский государственный национальный исследовательский университет. – Белгород: Изд-во БелГНИУ, 2023. С. 247-248.
6. Терентьева, О. А. Печать таблеток рамиприла методом послойного наплавления / О. А. Терентьева, **К. А. Гусев**, В. В. Тихонова, Д. Н. Маймистов, Г. А. Шандрюк, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10, № 4, приложение 1. – С. 79-87.
7. **Гусев, К. А.** Изучение взаимодействия производного диэтиламиноэтанола с полимерами-носителями при горячей экструзии / **К. А. Гусев** // Сборник докладов VI Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», Рязань, 08.10.2020 / Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. – Рязань: Изд-во РязГМУ, 2020. – С. 136-138.