

МЕТОД ГАРЯЧОЇ ЕКСТРУЗІЇ У ВИРОБНИЦТВІ ТВЕРДИХ ДОЗОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Баула О.П., Савченко Б.М., Бессарабов В.І., Кравець А.-М. А.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації,
м. Київ, Україна, e-mail: baulapharma@gmail.com

У статті представлений огляд і аналіз бібліографічних та інформаційних джерел щодо нових ефективних технологій на основі методу гарячої екструзії для виробництва лікарських засобів у твердих дозованих формах. Показано, що застосування технологій із застосуванням методу гарячої екструзії є перспективним для забезпечення належної біодоступності лікарських засобів у твердих формах, до складу яких входять активні фармацевтичні інгредієнти, що мають обмежену розчинність і відносяться до другого, або четвертого класів за біофармацевтичною системою класифікації. Проведений аналіз особливостей стадій технологічного процесу та обладнання для реалізації методу гарячої екструзії, розробки складу препаратів, застосування поліфункціональних полімерів у якості допоміжних речовин. Визначені переваги та недоліки технологій із застосуванням методу гарячої екструзії для виробництва твердих лікарських форм у порівнянні з традиційними фармацевтичними технологіями.

Ключові слова: метод гарячої екструзії, тверді дозовані лікарські форми, розчинність, екструдер, лікарські засоби, активні фармацевтичні інгредієнти, полімери.

HOT MELT EXTRUSION FOR SOLID DOSAGE MEDICINAL FORMS MANUFACTURING

Baula O.P.¹, Savchenko B.M.¹, Bessarabov V.I.¹, Kravets A.-M.A.¹

¹Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine,
e-mail: baulapharma@gmail.com

The article presents the review and analysis of bibliographic and information sources regarding new effective technologies, based on hot-melt extrusion for the production of solid medicinal forms. It is shown, that hot-melt technologies application is promising ensure the proper bioavailability of solid form drugs, which include API (active pharmaceutical ingredients) of the second and fourth classes according the biopharmaceutical classification system with limited solubility. The analysis of the features of the technological process and the equipment for hot-melt extrusion was carried out. Also was made the development of the composition of formulations and the use of polyfunctional polymers as excipients. Advantages and disadvantages of hot-melt extrusion for manufacturing of solid medicinal dosage forms in comparison with traditional manufacture pharmaceutical technologies were identified.

Key words: hot-melt extrusion, solid dosage medicinal form, solubility, extruder, medicinal products, active pharmaceutical ingredients, polymers.

Фармацевтична галузь завжди була на вістрі наукового прогресу і впровадження інноваційних технологій є невід'ємною складовою її розвитку. Кожне нове покоління препаратів потребує більш сучасних та ефективних технологій, які допоможуть розв'язати досі не вирішені у виробництві лікарських засобів проблеми щодо покращення біодоступності, забезпечення однорідності дозування, підвищення стабільності готових лікарських засобів при зберіганні. Суттєвою проблемою при

виробництві лікарських засобів у твердих дозованих формах, до складу яких входять активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) з низькою розчинністю, що віднесені до другого або четвертого класу згідно біофармацевтичної системи класифікації (БСК), є забезпечення належної біодоступності. На вітчизняному фармацевтичному ринку відповідно до даних Державного реєстру лікарських засобів України [1] знаходиться близько 40% препаратів у твердих дозованих формах, що мають проблеми з біодоступністю через низьку розчинність АФІ. Для таких лікарських засобів впровадження заходів по підвищенню розчинності АФІ є визначальним фактором при фармацевтичній розробці твердих лікарських форм. Для вирішення проблеми розчинності АФІ застосовуються різноманітні підходи, серед яких є пошуки високорозчинних поліморфних модифікацій, запровадження мікронізації, використання допоміжних речовин, які сприяють розчинності АФІ, застосування ліпосомальних форм, отримання сполук-включень з циклодекстринами тощо. Для вирішення проблеми розчинності АФІ на сучасному етапі розвитку фармацевтичних технологій застосовується метод гарячої екструзії (МГЕ)[2]. Провідні фармацевтичні ринки світу мають у своєму арсеналі лікарські засоби, виробництво яких реалізується за технологією МГЕ. Регуляторні агенції США, ЄС та Японії протягом останніх років приймають позитивні рішення щодо реєстрації ряду лікарських засобів, отриманих методом МГЕ [3]. Цей метод має значні переваги у порівнянні з традиційними методами виробництва твердих лікарських форм щодо вирішення проблеми з покращенням біофармацевтичних і фармако-технологічних характеристик лікарських засобів, а також призводить до значної економії витрат на реалізацію технологічного процесу.

Таким чином, проведення огляду та аналізу сучасного стану впровадження технологій виробництва твердих лікарських форм із застосуванням МГЕ є актуальним завданням для реалізації нових підходів при розробці лікарських засобів на вітчизняних фармацевтичних підприємствах.

Мета дослідження. Метою дослідження стали збір та аналіз інформації щодо сучасного стану та тенденцій розвитку сучасних технологій виробництва лікарських засобів у твердих дозованих формах МГЕ для досягнення належної біодоступності препаратів, до складу яких входять малорозчинні АФІ, покращення їх фармако-технологічних параметрів, а також встановлення взаємозв'язку характеристик АФІ і

лікарської форми з особливостями технологічного процесу та обладнання, забезпечення належного контролю якості, систематизація існуючих переваг та недоліків даної технології для фармацевтичного виробництва.

Матеріал і методи дослідження. Як матеріали досліджень використовували наукові публікації, інформаційні матеріали, технічні та нормативні документи, дані Державного реєстру лікарських засобів України. Для досягнення мети досліджень були використані методи бібліографічного та інформаційного пошуку, системного підходу, а також узагальнення та аналізу.

Результати дослідження. На підставі проведеного огляду наукової літератури, інформаційних матеріалів, технічної документації та їх аналізу було встановлено, що МГЕ може бути представлений як процес формування нового матеріалу (екструдату) шляхом продавлювання цього матеріалу через формувальний отвір при контрольованих температурі, інтенсивності перемішування, швидкості подачі інгредієнтів та тиску. Це процес надання продукту заданої форми та густини шляхом пропускання його через формувальну матрицю при заданих умовах [4]. Цей метод є порівняно новою технологією розробки виробництва молекулярних дисперсій АФІ у полімерних та/або ліпідних матрицях. Технологія МГЕ забезпечує покращення розчинності АФІ без впливу на його ступінь проникнення через біологічні мембрани. Це забезпечується тим, що у процесі екструзії АФІ рівномірно розсіюється у розплавленій полімерній матриці на молекулярному рівні, утворюючи істинний твердий розчин. Тобто, повне змішування компонентів лікарського засобу призводить до молекулярного диспергування АФІ в полімерній матриці. При формуванні твердих розчинів у процесі екструзії слід враховувати розчинність АФІ у носії полімерного походження, процеси взаємодії між ними, стабільність складу розробленої лікарської форми при заданій температурі процесу [5]. Розчинність субстанції у полімерному носії можна покращити, підвищуючи температуру проведення процесу змішування в екструдері. Залежно від умов обробки та змішуваності компонентів, дисперсія твердих частинок може бути також сформована там, де препарат є лише частково диспергованим, але існує фізична суміш субстанції та полімерної матриці.

Проведений аналіз характеристик процесу екструзії та особливостей обладнання для реалізації МГЕ дозволив виділити основні етапи технологічного процесу, які полягають у наступному:

- завантаження АФІ та допоміжних речовин до екструдера;
- розплавлення при заданій температурі і подальше змішування компонентів;
- протікання екструдату через формувальний отвір та охолодження проміжного продукту;
- формування лікарської форми.

Для забезпечення стадій технологічного процесу має бути задіяне обладнання, до якого входить екструдер, допоміжне обладнання для екструдеру та приладів для здійснення контролю за перебігом процесу та якістю лікарського засобу. Конструкція екструдеру передбачає розділення на секції, які мають свої функціональні особливості при реалізації процесу екструзії. Секція подачі матеріалу в екструдер, як правило, представлена бункером заправки, який має форму воронки, до якого подається АФІ та допоміжні речовини. Особлива форма бункеру сприяє постійній та безперебійній подачі вихідної сировини. Для того, щоб запобігти нестабільності потоку, або, навіть, повному припиненню подачі вихідної сировини до екструдеру через щільний пласт порошку, можуть використовуватись пристрої примусової подачі АФІ та допоміжних речовин. Секція подачі призначена для перенесення матеріалів від бункера заправки до головної частини обладнання. Передача матеріалу повинна бути ефективною, щоб підтримувати тиск в інших секціях. Наступна секція екструдеру складається з циліндра та гвинта, в якій здійснюється розплавлення, змішування та дегазація. Гвинт всередині екструдера використовується для транспорту АФІ та допоміжних речовин. Цей гвинт розділений на три зони по довжині циліндра, які забезпечують подачу, плавлення, змішування та формування екструдату. Суміш відповідного полімеру та АФІ у формі порошку з бункера заправки потрапляє до каналів гвинта екструдера, транспортується через циліндр обладнання, зовнішня оболонка якого може розігріватись до визначеної температури, створюючи умови для плавлення полімеру-основи. У екструдера оболонка має три або більше зони нагріву для нагріву циліндра і встановлення необхідної температури процесу. Температура зони плавлення, як правило, встановлюється у межах 15 – 60 °С вище точки плавлення напівкристалічних полімерів або, так званої, температури “склування” аморфних полімерів. Також, велика глибина каналів гвинта полегшує потік маси і, коли глибина зменшується в зоні плавлення, збільшується тиск, що полегшує процес плавлення полімеру-основи. Ефективність процесу плавлення залежить від типу полімеру та конструкції екструдера: полімери з

низькою в'язкістю розплаву та високою теплопровідністю демонструють більш ефективний процес плавлення. Таким чином, на даному етапі процесу, регульованими параметрами обробки, що впливають на властивості екструдату, є швидкість гвинта, температура обробки та швидкість подачі АФІ, які визначають час перебування складових препарату в обладнанні, а також, мають вплив на швидкість розчинення і стабільність готового лікарського засобу.

У секції формування екструдату, яка є наступною після секції розплавлювання і змішування, пульсація потоку знижується, щоб забезпечити рівномірну швидкість подачі через фільтр і формувальну матрицю, яка закріплюється на виході з циліндра екструдера. Форма екструдату визначається формою матриці. Для процесу МГЕ було розроблено та випущено найрізноманітніше обладнання для формування потоку на вимоги виробництва дозованих форм. Проте, поперечний розріз екструдату може збільшуватись при виході з екструдера, що називається «матричним набуханням». Діаметр формувальної матриці екструдера обирається з урахуванням даного явища.

Після формування екструдату отримана продукція переходить до секції завершальної обробки. На цьому етапі за допомогою потоку повітря, азоту чи води здійснюється охолодження потоку екструдату. Наступне нарізання сформованого потоку екструдату формує лікарську форму готового лікарського засобу.

Додаткові системи обладнання для проведення МГЕ можуть включати прилад контролю подачі вихідної сировини, який проводить точне кількісне вимірювання АФІ та допоміжних речовин, прилади для нагрівання або охолодження оболонки, установки охолодження продукції, вакуумні насоси для перекачування екструдату та обладнання для контролю параметрів процесу. Як допоміжне обладнання можуть використовуватись змішувачі і гранулятори для попереднього змішування полімеру-матриці та АФІ у вигляді порошку до моменту загрузки. Деякі лікарські форми можуть потребувати додаткового обладнання для виробництва готового лікарського засобу [2, 5-11]. При реалізації виробництва твердих дозованих форм МГЕ можуть використовуватись одно- та двогвинтові екструдери. Відмінність між ними полягає у механізмі транспортування та можливостях змішування, які вони можуть надати. Одногвинтові екструдери застосовуються частіше через те, що вони краще відповідають вимогам технологічного процесу на невеликих підприємствах. Можливе також використання вертикальних одногвинтових екструдерів. Двогвинтовий екструдер

використовує два гвинти, розташовані поруч один з одним. Гвинти можуть обертатися в одному і тому ж напрямку (однонаправлене обертання), або в протилежних напрямках. Якщо два гвинти обертаються у різних напрямках (в напрямку центру, або навпаки), то такі екструдери мають назву протиобертальні. До недоліків такого виду екструдерів відносять ризики щодо захоплення повітря, генерації високого тиску та низьких швидкостей виходу екструдату. Тому для промислового використання однообертальні двогвинтові екструдери є більш ефективним видом екструдерів, які можуть працювати, досягаючи значної швидкості обертання гвинтів. При цьому вони зберігають високі показники щодо процесів змішування та транспорту екструдату. Однообертальні екструдери додатково поділяють на повністю взаємодіючі та не взаємодіючі. Повністю взаємодіючі однообертальні екструдери мають здатність до самоочищення і мають можливість запобігати локальному перегріву матеріалів в екструдері. Не взаємодіючі екструдери часто використовуються для обробки, коли необхідно видалити велику кількість летючих речовин з матеріалу через великий отвір для випуску повітря. Вони також використовуються при обробці високов'язких матеріалів.

З точки зору забезпечення технологічного процесу двогвинтові екструдери мають більшу кількість переваг. Це і полегшення подачі матеріалу до екструдера, скорочення часу перебування екструдату під дією високих температур, стабільність процесу плавлення, компактний розмір обладнання. Однак, одногвинтові екструдери користуються більшим попитом на підприємствах за рахунок доступної ціни та простоти управління обладнанням [2, 9, 11-14].

Модульний дизайн обладнання дає можливість доукомплектації екструдера допоміжним оснащенням у відповідності до вимог технологічного процесу. У екструдерах вагомою характеристикою є співвідношення довжини гвинта до його діаметра (L/D). Від даного співвідношення, типу та конструкції екструдера залежить час перебування компонентів лікарського засобу в ньому. Найчастіше у виробництві застосовуються гвинти довжина яких у 24-50 разів перевищує діаметр. Час перебування екструдату в екструдері такого розміру від моменту загрузки у порошкоподібному стані до стадії формування коливається від 5 секунд до 10 хвилин [11, 12]. У залежності від будови обладнання, властивостей екструдату та АФІ, існують наступні види екструзії: плунжерний та гвинтовий, з додаванням розчинників та без

них тощо. Процеси, які проходять під час МГЕ можна розділити на дві категорії: ті, в яких температура обробки (температура розплаву) перевищує температуру плавлення полімеру, але нижче температури плавлення кристалічної форми АФІ; і ті, під час яких температура обробки вище температури плавлення полімеру і, відповідно, вище температури плавлення АФІ [5, 11, 15].

Особливості технологічного процесу та обладнання при застосуванні МГЕ мають суттєвий вплив на фізико-хімічні характеристики АФІ і біодоступність готових лікарських засобів. МГЕ призводить до переходу АФІ з кристалічного стану в аморфний, що сприяє значному підвищенню розчинності і покращенню біодоступності. Головне завдання при розробці технології МГЕ полягає у виборі оптимальних параметрів, які унеможливають зміну молекулярної будови АФІ та якісного та кількісного складу супутніх домішок і не впливають на ефективність та безпеку лікарських засобів. З застосуванням МГЕ були покращені показники розчинності ібупрофену, альбендазолу, ітраконазолу, нізолдипіну, ефавірензу та багатьох інших АФІ, які відносяться до другого та четвертого класу за БСК [3, 16-18]

Особливе значення при реалізації технологій МГЕ має вибір допоміжних речовин, у якості яких, як правило, використовуються поліфункціональні полімерні сполук. У МГЕ допоміжні речовини мають додаткову функцію «зшивача» для розплавленого АФІ, який при змішуванні з полімерною основою здатний утворювати однорідні суміші. Обґрунтований вибір полімерів з визначеними фізичними та хімічними властивостями дозволяє оптимізувати параметри технологічного процесу, контролювати розчинність АФІ та фармако-технологічні показники якості готового лікарського засобу. Наприклад, гідрофобні полімерні матриці можуть перешкоджати вивільненню АФІ з готового лікарського засобу, у той час як матриця, що містить гідрофільні полімери, сприяє вивільненню АФІ. Полімерні матриці можуть бути виготовлені на основі поліетиленоксиду (PEO), поліетиленгліколю (PEG), акрилатів (Eudragit) або похідних целюлози. Як водорозчинні полімери можуть застосовуватись гідроксипропілцелюлоза, поліетиленоксид, полівінілпіролідон тощо. У якості матричних основ можуть використовуватись і неpolімерні матеріали, такі як воски та інші неpolімерні речовини. Вони мають потенційну перевагу, оскільки вони є відносно інертними. Однак, необхідно враховувати сумісність АФІ інертних матеріалів та неpolімерної матриці.

Також при розробці технології МГЕ до складу твердої дозованої лікарської форми можуть включені пластифікатори, які сприяють зниженню температури склування полімер), термічні лубриканти, які застосовуються для підвищення в'язкості розплавлених матеріалів та зниження тертя між ними при проходженні через екструдер, а також антиоксиданти. Широкий асортимент поліфункціональних полімерних сполук з додаванням невеликої кількості інших допоміжних речовин дозволяють здійснювати фармацевтичну розробку лікарських засобів у твердих дозованих формах з заданими фармако-технологічними параметрами [2, 4, 8, 11, 12, 14, 19].

Таким чином, на основі проведеного огляду та аналізу бібліографічних та інформаційних джерел щодо технології виробництва твердих лікарських форм МГЕ були визначені його суттєві переваги у порівнянні з традиційними методами виробництва, а саме:

- покращення показників розчинності АФІ, які відносяться до другого та четвертого класу за БСК та забезпечення біодоступності готового лікарського засобу;
- застосування широкого спектру поліфункціональних полімерів, що дозволяє здійснювати фармацевтичну розробку лікарських засобів у твердих дозованих формах з заданими фармако-технологічними параметрами;
- виготовлення екструдату надає можливість для виробництва фармацевтичних композицій з широким діапазоном вмісту АФІ і забезпечує однорідність вмісту АФІ у дозованій формі;
- реалізація одностадійного технологічного процесу;
- відсутність процесу гранулювання, що призводить до виключення енергоємної стадії висушування;
- можливість виробництва таблеток з погано ущільнюваних речовин без процесу пресування, а шляхом розрізання екструдату;
- підвищення стабільності готових лікарських засобів;
- покращення споживчих властивостей лікарських засобів у твердих дозованих формах [2, 4, 6, 9, 11, 12, 20].

Значні переваги виробництва лікарських засобів МГЕ викликають велику зацікавленість як у науковців, так і у фармацевтичних виробників, що дозволить найближчим часом на якісно новому рівні вирішувати проблеми з технологіями

твердих дозованих форм та розробляти та впроваджувати у виробництво лікарські засоби з належною біодоступністю і високими гарантіями якості.

Висновки.

1. МГЕ у виробництві твердих дозованих форм лікарських засобів є новою, перспективною технологією фармацевтичного виробництва, яка пропонує ефективне та надійне вирішення проблем щодо біодоступності лікарських засобів шляхом покращення показників розчинності АФІ, що відносяться до другого та четвертого класу за БСК.
2. МГЕ передбачає застосування широкого спектру поліфункціональних полімерів, що дозволяє здійснювати фармацевтичну розробку лікарських засобів у твердих дозованих формах із заданими фармако-технологічними параметрами.
3. МГЕ має суттєві переваги для фармацевтичного виробництва щодо впровадження заходів по забезпеченню якості лікарських засобів, реалізації технологічного процесу, енерго- та ресурсоефективності.

Список літератури.

1. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]//URL: www.drlz.kiev.ua
2. Van Snick, Remon, Beer, Kemel, et al., Hot-melt co-extrusion as a manufacturing technique for immediate released fixed-dose combinations. - 2013.- p.3 - 65.
3. Repka, M. A., Battu, S. K., Upadhye S. B., et al., Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part II //Drug Development and Industrial Pharmacy - 2007.-vol. 33, №10.- p.1043 – 1057.
4. Himanshu K. Solanki, Kalpeshkumar B. Patil, Shashiraj N. Gohel, et al, Hot Melt extrusion: an emerging technology in pharmaceuticals// World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences - 2015. – Vol. 4, Issue 04.- p.404 - 423.
5. Patel, Sahu, Dashora, Garg, et al, A Review of Hot Melt Extrusion Technique// International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology - June 2013.-vol. 2, Issue 6.- p.2194 - 2198.
6. Repka, Langley, DiNunzio, Melt Extrusion: Materials, Technology and Drug Product Design - 2013.- p.12 - 32.

7. D. Treffer and J. G. Khinast, Why Hot Melts Do Not Stick to Cold Surfaces //Polym. Eng. Sci.- Oct.2016. – p.1083 – 1089.
8. Technical Information for Parateck MXP, Nov. 2016.- 11 P.
9. Maniruzzaman, Boateng, Snowden, Dourmis,A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products – 2012.- doi:10.5402/2012/436763.
10. Linden, Hot-melt Extrusion of Modified Release Pellets - 2012.- p.6 - 16.
11. Crowley, M. M., Zhang, F., Repka M. A.,et al., Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I // Drug Development and Industrial Pharmacy, 2007.- Vol. 33.- N9. - p. 909 – 926.
12. Hot-Melt Extrusion: Pharmaceutical Applications // D.Douroumis, School of Science, University of Greenwich, UK.- 2012.- 364 P.
13. Eitzlmayr A., Koscher G., Khinast J, et al, Mechanistic modeling of modular co-rotating twin-screw extruders // International Journal of Pharmaceutics. – Oct. 2014.- Vol.474, Issues1-2.- p.157-176/
14. Kolter, Karl, Gryczke, et al., Hot-Melt extrusion with BASF Pharma Polymers-Extrusion Compendium, 2nd Revised and Enlarged Edition.- BASF.- Oct. 2012.
15. Gogos, Liu, Melting and Twin Screw Extrusion Laminar Dispersive and Distributive Mixing with Dissolution and Applications to Hot Melt Extrusion- 2012.- 19 P.
16. Censi, Gigliobianco,Casadidio,et al, Hot-melt extrusion: Highlighting physicochemical factors to be investigated while designing and optimizing a hot-melt extrusion process// Pharmaceutics,review.- July 2018. - 27 P. doi: 10.3390.
17. Chavan,Patel, Shelar, et al, Preparation of Oxcarbazepine solid dispersion by hot melt extrusion for enhanced dissolution: downstream processing to tablets,// American Journal of pharmtech research, - 2013; Vol. 3(1), p. 558 - 569.
18. Repka, Bandari, Kallakunta, Vo,et al, Melt extrusion with poorly soluble drugs – An integrated review // International Journal of Pharmaceutics- Nov. 2017.- p.68 - 85.
19. Jaeghere, De Beer, Van Boclaer, et al., Hot-melt extrusion of polyvinyl alcohol for oral immediate release applications// International Journal of Pharmaceutics.- Aug, 2015.- Vol. 492, Issues 1-2. – p. 1 - 9.
20. Maniruzzaman, M., Boateng, J. S., Bonnefille, Douroumis, D.,et al, Taste masking of paracetamol by hot melt extrusion: an in vitro and in vivo evaluation //European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics - 2012. - Vol. 80, №2 - p.433 – 442.