

Разработка состава и технологии получения твердой дисперсной системы методом экструзии горячего расплава для повышения биодоступности действующего вещества

К. А. Гусев¹✉, Д. Н. Маймистов¹, В. И. Павловский^{2,3}, А. Р. Алиев¹, А. В. Павловский²,
О. В. Иванова³, Д. О. Цыренов³, Е. В. Флисюк¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», 634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 30

³ ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар»), 634021, Россия, г. Томск, ул. Елизаровых, д. 79/4

✉ Контактное лицо: Гусев Константин А. E-mail: konstantin.gusev@pharminnotech.com

ORCID: К. А. Гусев – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>; Д. Н. Маймистов – <https://orcid.org/0000-0001-8070-1699>; В. И. Павловский – <https://orcid.org/0000-0002-4583-6245>;

А. Р. Алиев – <https://orcid.org/0000-0003-0010-0119>; А. В. Павловский – <https://orcid.org/0000-0003-3786-6388>; О. В. Иванова – <https://orcid.org/0000-0002-6192-2653>;

Д. О. Цыренов – <https://orcid.org/0000-0002-3533-580X>; Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Статья поступила: 06.09.2022

Статья принята в печать: 25.10.2022

Статья опубликована: 25.11.2022

Резюме

Введение. Растворимость активного фармацевтического ингредиента играет ключевую роль в усвоении лекарств. Экструзия горячего расплава – это периодический или непрерывный процесс, который позволяет создавать твердые дисперсные системы на основе различных носителей с целью повышения растворимости и биодоступности действующих веществ. Создание эффективных и безопасных обезболивающих средств является одной из актуальнейших задач органической и медицинской химии. В работе использован инновационный анальгетик неопиоидного типа действия с очень низкой токсичностью и низкой дозировкой, но практически не растворимый в воде. С целью повышения биодоступности было предложено получить твердую дисперсию методом экструзии горячего расплава.

Цель. Разработка технологии экструзии горячего расплава для получения твердой дисперсной системы действующего вещества PAV-0056 и полимера носителя Plasdone™ S-630 с целью повышения растворимости.

Материалы и методы. PAV-0056 – метил-2-(7-нитро-2-оксо-5-фенил-3-пропокси-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazepин-1-ил)ацетат (АО «Органика», Россия); Plasdone™ S-630 (Boai NKY Pharmaceuticals Ltd., Китай); ПЭГ-1500 (Clariant, Швейцария); ацетонитрил для хроматографии (Thermo Fisher Scientific, Германия). Экструдаты получали на двухшнековом лабораторном экструдере с сонаправленным вращением шнеков HAAKE™ MiniCTW (Thermo Fisher Scientific, Германия). Экструдаты исследовали методом оптической микроскопии, методом дифференциальной сканирующей калориметрии, определяли время стабильности водного раствора. Количественное содержание действующего вещества и родственных примесей в 2,5 % твердой дисперсии PAV-0056 определяли методом ВЭЖХ-УФ.

Результаты и обсуждение. Установлены условия проведения процесса экструзии горячего расплава для смеси 2,5 % PAV-0056 и Plasdone™ S-630. Исследована стабильность раствора экструдата в воде, определено содержание действующего вещества и примесей в экструдатах. На основе бинарной смеси разработан состав, содержащий 10 % ПЭГ-1500, выбраны оптимальные условия проведения процесса экструзии для получения твердой дисперсной системы, удовлетворяющей требованиям нормативной документации по содержанию действующего вещества и примесей.

Заключение. Бинарная смесь оказалась непригодна для создания ТДС методом экструзии горячего расплава из-за значительного накопления примесей в процессе экструзии. За счет добавления ПЭГ-1500 в состав композиции удалось значительно понизить рабочую температуру процесса, уменьшить содержание примесей в экструдате и сохранить удовлетворительную стабильность раствора PAV-0056 в воде.

Ключевые слова: обезболивающие, анальгетик, 1,4-бензодиазепин, экструзия горячего расплава, экструдат, твердая дисперсия, растворимость, биодоступность

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В. И. Павловский разработал и создал активную молекулу, разработал и внедрил на АО «Органика» (г. Новокузнецк) технологию получения активной субстанции PAV-0056. К. А. Гусев разработал план эксперимента. К. А. Гусев, Д. Н. Маймистов и А. Р. Алиев реализовали получение экструдатов методом экструзии горячего расплава. О. В. Иванова и Д. О. Цыренов определяли количественное содержание субстанции PAV-0056 и образующихся примесей в экструдате. Все авторы обрабатывали полученные данные, участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России. Результаты работы получены при финансовой поддержке АО «Органика» (г. Новокузнецк).

Благодарность. Авторы благодарят АО «Органика» (г. Новокузнецк) за предоставление субстанции PAV-0056.

Для цитирования: Гусев К. А., Маймистов Д. Н., Павловский В. И., Алиев А. Р., Павловский А. В., Иванова О. В., Цыренов Д. О., Флисюк Е. В. Разработка состава и технологии получения твердой дисперсной системы методом экструзии горячего расплава для повышения биодоступности действующего вещества. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):108–115. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-108-115>

Development of the Composition and Technology for Production a Solid Dispersion System by Hot Melt Extrusion to Increase the Bioavailability of the Active Substance

Konstantin A. Gusev¹✉, Denis N. Maimistov¹, Victor I. Pavlovsky^{2,3}, Andrey R. Aliev¹, Alexander V. Pavlovsky², Olga V. Ivanova³, Denis O. Tsyrenov³, Elena V. Flisyuk¹

¹ Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, 30, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russia

³ LLC "Innovative Pharmacology Research", 79/4, Elizavovikh str., Tomsk, 634021, Russia

✉ Corresponding author: Konstantin A. Gusev. E-mail: konstantin.gusev@pharminnotech.com

ORCID: Konstantin A. Gusev – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>; Denis N. Maimistov – <https://orcid.org/0000-0001-8070-1699>;

Victor I. Pavlovsky – <https://orcid.org/0000-0002-4583-6245>; Andrey R. Aliev – <https://orcid.org/0000-0003-0010-0119>;

Alexander V. Pavlovsky – <https://orcid.org/0000-0003-3786-6388>; Olga V. Ivanova – <https://orcid.org/0000-0002-6192-2653>;

Denis O. Tsyrenov – <https://orcid.org/0000-0002-3533-580X>; Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Received: 06.09.2022

Revised: 25.10.2022

Published: 25.11.2022

Abstract

Introduction. The solubility of an active pharmaceutical ingredient plays a major role in drug absorption. Hot melt extrusion is a batch or continuous process that allows creating solid dispersion systems based on various carriers in order to increase solubility and bioavailability of active substances. Development of effective and safe analgesics is one of the most vital tasks of organic and medicinal chemistry. An innovative non-opioid analgesic with very low toxicity and low dosage, but practically insoluble in water, was used in this work. It was suggested to obtain a solid dispersion by hot melt extrusion in order to increase bioavailability.

Aim. Development a hot melt extrusion technology for production of a solid dispersion system of PAV-0056 as an active substance and Plasdone™ S-630 as a polymeric carrier to increase the solubility.

Materials and methods. PAV-0056 (methyl-2-(7-nitro-2-oxo-5-phenyl-3-propoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-yl)acetate) (JSC "Organica", Russia) Figure 1; Plasdone™ S-630 (Boai NKY Pharmaceuticals Ltd., China); PEG-1500 (Clariant, Switzerland); acetonitrile for chromatography (Thermo Fisher Scientific, Germany). Extrudates were obtained using a HAAKE™ MiniCTW co-rotating twin-screw laboratory extruder (Thermo Fisher Scientific, Germany). Extrudates were examined by optical microscopy and differential scanning calorimetry, and time of water solution stability was determined. The quantitative content of the active substance and related impurities in the 2.5 % solid dispersion of PAV-0056 was determined by HPLC-UV.

Results and discussion. Hot melt extrusion process conditions were established for a mixture of 2.5 % PAV-0056 and Plasdone™ S-630. Stability of the extrudate solution in water was studied, the content of the active substance and impurities in the extrudates was determined. Based on the binary mixture, a composition containing 10 % of PEG-1500 was developed. The optimal conditions for the extrusion process were chosen for obtaining a solid dispersion system that meets the requirements of the regulatory documentation for the content of the active substance and impurities.

Conclusion. The binary mixture proved to be unsuccessful for the creation of SDS by hot melt extrusion due to significant accumulation of impurities during the extrusion process. By adding PEG-1500 to the composition, it was possible to considerably lower the operating temperature of the process, reduce the impurity content in the extrudate, and maintain satisfactory stability of the PAV-0056 solution in water.

Keywords: analgesic, 1,4-benzodiazepine, hot melt extrusion, extrudate, solid dispersion, solubility, bioavailability

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Victor I. Pavlovsky designed and created the active molecule; he also developed the technology for the production of the PAV-0056 active substance and implemented it at Organica JSC (Novokuznetsk). Konstantin A. Gusev designed the experiment plan. Konstantin A. Gusev, Denis N. Maimistov and Andrey R. Aliev produced extrudates by hot melt extrusion. Olga V. Ivanova and Denis O. Tsyrenov quantified the content of PAV-0056 and resulting impurities in the extrudate. All authors processed the data obtained, participated in the discussion of results and wrote the manuscript.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia. The results of the work were obtained with the financial support of Organica JSC (Novokuznetsk).

Acknowledgment. The authors are grateful to Organica JSC (Novokuznetsk) for providing the PAV-0056 substance.

For citation: Gusev K. A., Maimistov D. N., Pavlovsky V. I., Aliev A. R., Pavlovsky A. V., Ivanova O. V., Tsyrenov D. O., Flisyuk E. V. Development of the composition and technology for production a solid dispersion system by hot melt extrusion to increase the bioavailability of the active substance. *Drug development & registration*. 2022;11(4):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-108-115>

ВВЕДЕНИЕ

Существует ряд подходов для повышения растворимости АФИ: микронизация субстанции, создание липосомальных форм [1], добавление поверхностно-активных веществ [2] и полимеров [3], абсорбция на мезопористых носителях [4]. Одним из наиболее перспективных технологических методов реализации вышеперечисленных подходов является экструзия горячего расплава (ЭГР) [5, 6].

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

Экструзия действующего вещества с полимером-носителем используется для решения широко спектра технологических задач, например, маскировка вкуса лекарств [7–9], улучшение растворимости [10–14], создание контролируемого высвобождения [15]

и для адресной доставки лекарств. Более значимо, как уже показано в ряде исследований и патентов, применение ЭГР для создания твердых дисперсных систем (ТДС) с целью повышения растворимости и биодоступности (БД) плохо растворимых действующих веществ (ДВ). ТДС представляет собой систему полимер ДВ, в которой твердое вещество, АФИ, либо растворяется в расплавленном полимере, образуя твердый раствор за счет нагрева до температуры близкой к температуре плавления, и энергии механического сдвига, либо равномерно диспергируется по всей массе полимера-носителя. При этом АФИ может переходить в аморфное состояние или оставаться кристаллическим.

Также для создания ТДС используется метод выпаривания растворителя, который успешно применяется для исследовательских и лабораторных задач. Однако, данная технология имеет множество недостатков и менее актуальна для промышленного производства. В тоже время ЭГР может обеспечить непрерывный процесс, не содержит растворителей, является высокопроизводительным процессом, для него доступны расчетные методы масштабирования, а оборудование занимает небольшую площадь. Основными недостатками экструзионной технологии являются: высокие температуры процесса и необходимость последующей обработки экструдата.

В последние годы интерес к технологии ЭГР быстро растет, о чем свидетельствуют публикации и патенты. Сегодня эта технология активно применяется для промышленного производства препаратов компаниями AbbVie, Abbott, Merck и другими [16]. В российской фармацевтической промышленности она находится на начальном этапе внедрения [17]. Экструзия горячего расплава может использоваться для производства различных лекарственных форм (ЛФ), например: гранулы [18], таблетки [19], пленки [20], таблетки [21], а также трансдермальные [22], трансмукозальные [23] и подкожные имплантаты [24]. Несмотря на то, что ЭГР имеет значительный потенциал для повышения растворимости плохо растворимых ДВ, лишь несколько разработок были коммерциализированы [18]. Тем не менее, постепенно вводится в обращение все больше лекарственных препаратов на основе ЭГР, что показывает изменение тенденции в перспективных разработках фармацевтических компаний.

Создание эффективных и безопасных обезболивающих средств является одной из актуальнейших задач органической и медицинской химии. Нами создан [25] анальгетик нового типа действия, который работает по неопиоидному типу действия, и не является антагонистом циклооксигеназы. Вероятный механизм действия – антагонизм брадикинина. Разработанное соединение обладает низкой токсичностью и оказывает действие при невысоких дозировках, что особенно актуально в случае длительного применения. На основе доклинических исследований установлено, что данное соединение (рисунок 1) обладает

такими свойствами при $ED_{50} = 0,01$ мг/кг, с очень низкой токсичностью LD_{50} составляет более 2000 мг/кг. С целью повышения биодоступности и оценки возможности промышленного производства было предложено получить твердую дисперсию методом экструзии горячего расплава.

Целью работы является разработка технологии экструзии горячего расплава для получения твердой дисперсной системы действующего вещества PAV-0056 и полимера носителя Plasdone™ S-630 с целью повышения биодоступности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

PAV-0056 – метил-2-(7-нитро-2-оксо-5-фенил-3-пропокси-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-1-ил)ацетат (АО «Органика», Россия) рисунок 1; Plasdone™ S-630 (Boai NKY Pharmaceuticals Ltd., Китай); ПЭГ-1500 (Clariant, Швейцария); ацетонитрил для хроматографии (Thermo Fisher Scientific, Германия).

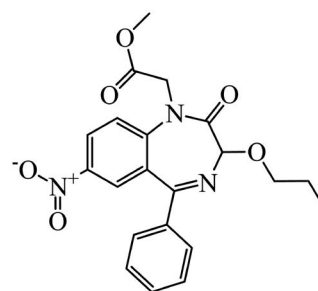


Рисунок 1. PAV-0056 – метил-2-(7-нитро-2-оксо-5-фенил-3-пропокси-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-1-ил)ацетат

Figure 1. PAV-0056 – (methyl-2-(7-nitro-2-oxo-5-phenyl-3-propoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-yl)acetate)

Оборудование: двухшнековый лабораторный экструдер HAAKE™ MiniCTW (Thermo Fisher Scientific, Германия) с сонаправленными коническими шнеками, дифференциальный сканирующий калориметр DSC 3+ (Mettler Toledo, Швейцария); микроскоп оптический «Биомед 3И», с микровидеокамерой ScopeTec DCM 510 (ООО «Биомед», Россия); жидкостный хроматограф LC-20AD Prominence с диодно-матричным детектором SPD-M20A (Shimadzu, Япония).

Количественное содержание действующего вещества и родственных примесей в 2,5 % твердой 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 хро-

матографировали его 3 раза в градиентном режиме на жидкостном хроматографе LC-20AD Prominence с диодно-матричным детектором SPD-M20A (Shimadzu, Япония) в следующих условиях, представленных в таблице 1:

Таблица 1. Условия хроматографирования ТДС PAV-0056

Table 1. Chromatography conditions SDS PAV-0056

Колонка Column	Kromasil C18, 250 × 4,6 мм, 5 мкм (Akzo Nobel GmbH, Нидерланды) Kromasil C18, 250 × 4,6 mm, 5 µm (Akzo Nobel GmbH, Netherlands)
ПФ А MP A	Вода очищенная Pure water
ПФ Б MP B	Ацетонитрил Acetonitrile
Температура колонки Column temperature	35 °C
Скорость потока Flow rate	1,0 мл/мин 1,0 ml/min
Детектор Detector	Спектрофотометрический, 260 нм Spectrophotometric, 260 nm
Объем пробы Sample volume	20 мкл 20 µl
Программа градиента Gradient programme	
Время, мин Time, min	ПФ Б, % MP B, %
0	50
20	95
22	95
24	50
29	50

Время удержания пика действующего вещества составило около 10,4 мин, содержание каждой единичной примеси вычисляли методом нормализации. Содержание действующего вещества в исходном образце рассчитывали относительно раствора стандартного образца в концентрации эквивалентной испытуемому раствору. В качестве стандартного образца использовали первичный стандарт предприятия с аттестованным содержанием действующего вещества 99,8 %.

Методика определения времени выпадения осадка PAV-0056. Навеску 100 мг твердой дисперсии PAV-0056 растворяют в конической плоскодонной колбе в 100 мл дистиллированной воды при комнатной температуре и визуальнo регистрируют появление осадка PAV-0056 на дне колбы в виде тонких игольчатых кристаллов.

Методика проведения дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). 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. Использовались тигли алюминиевые стандартные на 40 мкл с перфорацией. Калибровку по температуре и энтальпии проводили по чистым ме-

таллам – индию (ME-119442) и цинку (ME-119441) в соответствии с инструкциями производителя.

Данные обрабатывались с помощью программного обеспечения Mettler STARe версия V16.20с.

Методика получения экстрактов. Брали точные навески полимера-носителя и действующего вещества. Навеску Plasdone™ S-630 делили примерно на две равные части, первую часть переносили в ступку сразу, затем к ней добавляли полную навеску PAV-0056, тщательно перемешивали пестиком без принудительного истирания компонентов. После этого вносили оставшуюся часть навески Plasdone™ S-630 и повторяли процесс перемешивания.

После этого, полученная смесь, разделялась на несколько навесок (~6 грамм каждая), помещалась в полимерную тару и укупиривалась плотной крышкой для минимизации поглощения влаги из воздуха.

Смесь загружалась с помощью металлического шпателя в зону загрузки материального цилиндра экструдера вручную, постепенно, малыми порциями. Равномерность загрузки контролировалась по крутящему моменту на шнеках. Фиксировался рабочий крутящий момент, при котором через матрицу стабильно экструдировался обработанный состав.

Экструдат вытягивался вручную, для упрощения последующего измельчения диаметр выдерживался в диапазоне от 0,5 до 1,2 мм. Для транспортировки полученные нити разделяли на фрагменты длиной 30–40 мм и помещали в полиэтиленовые ZIP-пакеты.

Эксперименты при различных температурах проводились после полного цикла очистки экструдера (полная разборка, удаление предыдущего состава, мойка, сушка, сборка).

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™ MiniCTW).

Методика измельчения ПЭГ-1500. Для работы был получен ПЭГ-1500, который представляет собой пластинки шириной от 3 до 7 мм и толщиной 0,5 мм. Для получения однородной смеси была разработана методика измельчения ПЭГ-1500.

Для измельчения использовался метод на основе замораживания исходного вещества, измельчения и последующего разделения на отдельные фракции путем просеивания.

ПЭГ-1500 фасовали по полиэтиленовым ZIP-пакетам 100 × 100 мм, толщина пленки 36 мкм. Фасовали таким образом, чтобы материал мог свободно и равномерно распределиться по площади пакета (100 × 100 мм) толщиной не более 3 мм. После этого, замороженную при –24 °C массу, в пакете прокатывали стеклянным валиком на стеклянной основе.

Далее частично измельченную массу выдерживали при комнатной температуре, объединяли и просе-

ивали через сита с ячейкой 0,5 мм и 1 мм последовательно. С оставшейся крупной фракцией повторяли измельчение 2–3 раза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения рабочих температур экструзии горячего расплава PAV-0056, действующее вещество было охарактеризовано методом ДСК, который продемонстрировал, что пик плавления приходится на 212 °С (см. рисунок 3) и после окончания плавления вещество начинает разлагаться. На основании этого максимальная температура экструзии PAV-0056 с полимером-носителем не должна превышать 200 °С.

Таким образом был установлен первичный температурный диапазон процесса экструзии от 140 °С (минимальная температура экструзии PVP/VA) до 200 °С (максимальная рабочая температура PAV-0056). Для определения оптимального температурного диапазона были выбраны точки 140, 160, 180 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 водного раствора. Результаты испытаний приведены в таблице 2.

Таблица 2. Параметры экструдата PAV-0056 и Plasdone™ S-630

Table 2. Extrudate parameters PAV-0056 and Plasdone™ S-630

№	$T_{\text{экструзии}}^{\circ}\text{C}$ $T_{\text{extrusion}}^{\circ}\text{C}$	Время выпадения осадка, ч Sedimentation time, h	Содержание PAV-0056, % PAV-0056 content, %	Примеси, % Impurities, %
1	140	0	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 2 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.

Для снижения содержания примесей, образующихся в процессе экструзии горячего расплава, содержащего PAV-0056, было принято решение понизить рабочую температуру процесса.

Для понижения рабочих температур и потенциального повышения растворимости PAV-0056 в полимере-носителе предложено в состав композиции

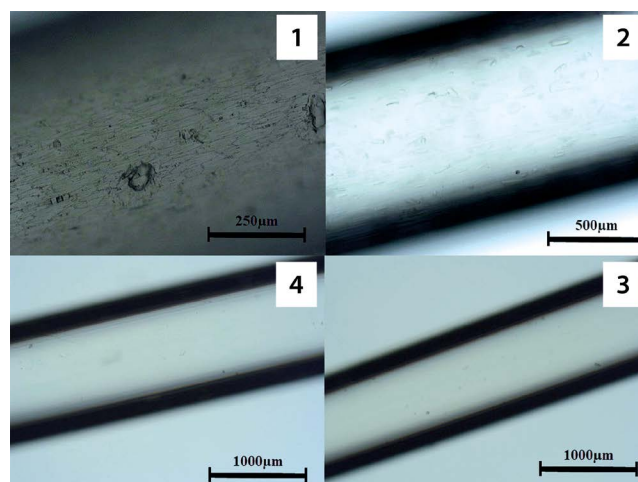


Рисунок 2. Оптические микрофотографии экструдатов PAV-0056 / Plasdone™ S-630

Figure 2. Optical microphotograph of PAV-0056 / Plasdone™ S-630 extrudates

внести ПЭГ-1500, который обладает пластифицирующими свойствами и понижает рабочую температуру экструзии PVP/VA.

Добавление каждые 5 % ПЭГ-1500 к PVP/VA позволяет понизить температуру экструзии на 10–20 °С, исходя из этого выбраны начальные температуры для получения образцов для ПЭГ-1500 5 % – 120 °С, для ПЭГ-1500 10 % – 100 °С.

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

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

Образцы состава Plasdone™ S-630 / 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 Plasdone™ S-630 / PAV-0056 2,5 % / ПЭГ-1500 10 % продемонстрировали значительное улучшение показателя стабильности водного раствора действующего вещества и приемлемое значение примесей в соответствии с нормативной документацией (таблица 3).

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 3), что может свидетельствовать о нахождении действующего вещества в аморфной форме.

Таблица 3. Параметры экструдата
Plasdone™ S-630 / PAV-0056 2,5 % / ПЭГ-1500 10 %

Table 3. Extrudate parameters
Plasdone™ S-630 / PAV-0056 2.5 % / PEG-1500 10 %

№	$T_{\text{экструзии}}, ^\circ\text{C}$ $T_{\text{extrusion}}, ^\circ\text{C}$	Время выпадения осадка, ч Sedimentation time, h	Содержание PAV-0056, % PAV-0056 content, %	Примеси, % Impurities, %
14	100	0,67	–	–
15	120	0,67	–	–
16	140	3,33	$2,51 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,01$
17	160	28,33	$2,66 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,01$
18	180	>49	$2,58 \pm 0,03$	$1,08 \pm 0,02$

Таким образом оптимальным вариантом оказался образец № 17, для которого затем провели наработку экструдата для дальнейших испытаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бинарная смесь оказалась непригодна для создания ТДС методом экструзии горячего расплава из-за значительного накопления примесей в процессе экструзии.

За счет добавления ПЭГ-1500 в состав композиции удалось значительно понизить рабочую температуру процесса, уменьшить содержание примесей в экструдате и сохранить удовлетворительную стабильность раствора PAV-0056 в воде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лугэнь Б., Дмитриева М. В., Орлова О. Л., Краснюк И. И., Краснюк (мл.) И. И., Боков Д. О., Степанова О. И., Беляцкая А. В. Разработка состава липосомальной лекарственной формы гидрофобного производного индолакарбазола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(3):21–26. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-21-26.
2. Сокуренько М. С., Кречетов С. П., Олифер С. А., Краснюк И. И., Соловьёва Н. Л., Макаренко М. А., Демина Н. Б. Разработка состава и технологии капсул с ресвератролом. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(4):16–19. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-4-16-19.
3. Демченко Д. В., Джайн (Корсакова) Е. А., Балабаньян В. Ю., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Разработка и биофармацевтическая оценка таблеток на основе труднорастворимой субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):79–87. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-79-87.
4. Золотов С. А., Демина Н. Б., Пономарев Е. С., Даин И. А., Золотова А. С. Изучение влияния технологических методов на растворение рентгеноаморфной системы эфавиренз-мезопористый носитель. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(3):84–89. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-84-89.
5. Verma S., Rudraraju V. S. A systematic approach to design and prepare solid dispersions of poorly water-soluble drug. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(3):641–657. DOI: 10.1208/s12249-014-0093-z.
6. Pina M. F., Zhao M., Pinto J. F., Sousa J. J., Craig D. Q. The influence of drug physical state on the dissolution enhancement of solid dispersions prepared via hot-melt extrusion: a case study using olanzapine. *J Pharm Sci*. 2014;103(4):12–23. DOI: 10.1002/jps.23894.
7. Malaquias L. F. B., Sá-Barreto L. C. L., Freire D. O., Silva I. C. R., Karan K., Durig T., Lima E. M., Marreto R. N., Gelfuso G. M., Gratiere T., Cunha-Filho M. Taste masking and rheology improvement of drug complexed with beta-cyclodextrin and hydroxypropyl-β-cyclodextrin by hot-melt extrusion. *Carbohydr Polym*. 2018;185:19–26. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.01.011.

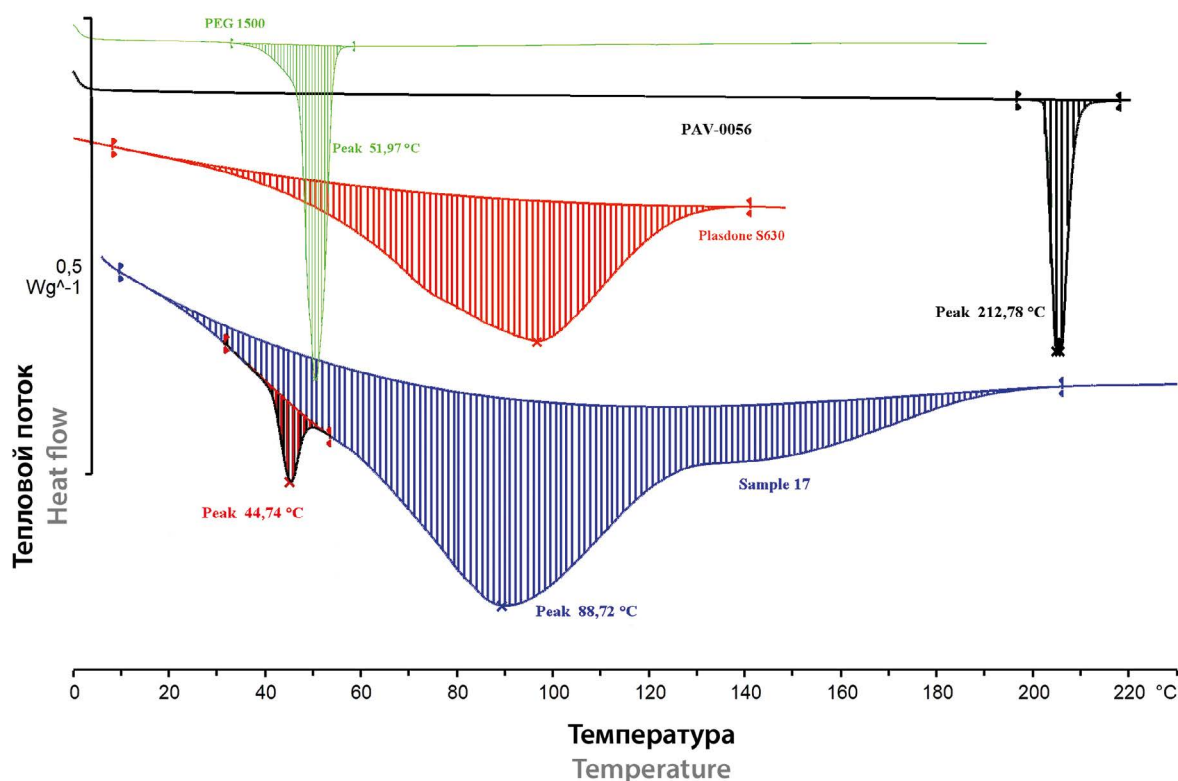


Рисунок 3. ДСК-кривые: PAV-0056, Plasdone™ S-630, ПЭГ-1500 и ТДС образец 17

Figure 3. DSC curves: PAV-0056, Plasdone™ S-630, PEG-1500 and SDS sample 17

8. Tan D. C. T., Ong J. J., Gokhale R., Heng P. W. S. Hot melt extrusion of ion-exchange resin for taste masking. *Int J Pharm.* 2018;547(1–2): 385–394. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.05.068.
9. Keating A. V., Soto J., Tuleu C., Forbes C., Zhao M., Craig D. Q. M. Solid state characterisation and taste masking efficiency evaluation of polymer based extrudates of isoniazid for paediatric administration. *Int J Pharm.* 2018;536(2):536–546. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.07.008.
10. McFall H., Sarabu S., Shankar V., Bandari S., Murthy S. N., Kolter K., Langley N., Kim D. W., Repka M. A. Formulation of aripiprazole-loaded pH-modulated solid dispersions via hot-melt extrusion technology: In vitro and in vivo studies. *Int J Pharm.* 2019;554:302–311. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.005.
11. Vasoya J. M., Desai H. H., Gumaste S. G., Tillotson J., Kelemen D., Dalrymple D. M., Serajuddin A. T. M. Development of Solid Dispersion by Hot Melt Extrusion Using Mixtures of Polyoxylglycerides With Polymers as Carriers for Increasing Dissolution Rate of a Poorly Soluble Drug Model. *J Pharm Sci.* 2019;108(2):888–896. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.09.019.
12. Zhao Y., Xie X., Zhao Y., Gao Y., Cai C., Zhang Q., Ding Z., Fan Z., Zhang H., Liu M., Han J. Effect of plasticizers on manufacturing ritonavir/copovidone solid dispersions via hot-melt extrusion: Preformulation, physicochemical characterization, and pharmacokinetics in rats. *Eur J Pharm Sci.* 2019;127:60–70. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.10.020.
13. Schittny A., Ogawa H., Huwyler J., Puchkov M. A combined mathematical model linking the formation of amorphous solid dispersions with hot-melt-extrusion process parameters. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;132:127–145. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.09.011.
14. Xi L., Song H., Wang Y., Gao H., Fu Q. Lacidipine Amorphous Solid Dispersion Based on Hot Melt Extrusion: Good Miscibility, Enhanced Dissolution, and Favorable Stability. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(7):3076–3084. DOI: 10.1208/s12249-018-1134-9.
15. Vo A. Q., Feng X., Morott J. T., Pimparade M. B., Tiwari R. V., Zhang F., Repka M. A. A novel floating controlled release drug delivery system prepared by hot-melt extrusion. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;98:108–121. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.11.015.
16. Simões M. F., Pinto R. M. A., Simões S. Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application. *Drug Discov Today.* 2019;24(9):1749–1768. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.05.013.
17. Хазанова Е. С., Ногай С. Ю., Филиппова Е. А. Пероральная твердая лекарственная форма с микофенольной кислотой или ее солью для использования в качестве иммунодепрессанта для лечения или предупреждения отторжения трансплантата органа или ткани и способ ее получения. Патент РФ на изобретение № RU 2670447 C2. 17.11.2016. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/WO2018093289A1/> Ссылка активна на 01.09.2022.
18. Zhang Q., Zhao Y., Zhao Y., Ding Z., Fan Z., Zhang H., Liu M., Wang Z., Han J. Effect of HPMCAS on recrystallization inhibition of nimodipine solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and dissolution enhancement of nimodipine tablets. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2018;172:118–126. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.08.030.
19. Hörmann T. R., Jäger N., Funke A., Mürb R. K., Khinast J. G., Paudel A. Formulation performance and processability window for manufacturing a dual-polymer amorphous solid dispersion via hot-melt extrusion and strand pelletization. *Int J Pharm.* 2018;553(1–2):408–421. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.035.
20. Pimparade M. B., Vo A., Maurya A. S., Bae J., Morott J. T., Feng X., Kim D. W., Kulkarni V. I., Tiwari R., Vanaja K., Murthy R., Shivakumar H. N., Neupane D., Mishra S. R., Murthy S. N., Repka M. A. Development and evaluation of an oral fast disintegrating anti-allergic film using hot-melt extrusion technology. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017;119:81–90. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.06.004.
21. Melocchi A., Loreti G., Del Curto D. M., Maroni A., Gazzaniga A., Zema L. Evaluation of Hot-Melt Extrusion and Injection Molding for Continuous Manufacturing of Immediate-Release Tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2015;104(6):1971–1980. DOI: 10.1002/jps.24419.
22. Nasr M., Karandikar H., Abdel-Aziz R. T. A., Moftah N., Paradkar A. Novel nicotinamide skin-adhesive hot melt extrudates for treatment of acne. *Expert Opin Drug Deliv.* 2018;15(12):1165–1173. DOI: 10.1080/17425247.2018.1546287.
23. Alhijaj M., Bouman J., Wellner N., Belton P., Qi S. Creating Drug Solubilization Compartments via Phase Separation in Multicomponent Buccal Patches Prepared by Direct Hot Melt Extrusion-Injection Molding. *Mol Pharm.* 2015;12(12):4349–62. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00532.
24. Salmoria G. V., Sibilia F., Henschel V. G., Fare S., Tanzi M. C. Structure and properties of polycaprolactone/ibuprofen rods prepared by melt extrusion for implantable drug delivery. *Polymer Bulletin.* 2017;74:4973–4987. DOI: 10.1007/s00289-017-1999-x.
25. Павловский В. И., Хазанов В. А., Станкевич С. А. Производные 1,4-бензодиазепин-2-она и их применение. Международный патент WO 19/103658 A3. 29 Декабря 2018. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/WO2019103658A3/> ru?oq=WO+19%2f103658+A3.+ Ссылка активна на 01.09.2022.

REFERENCES

1. Lugen B., Dmitrieva M. V., Orlova O. L., Krasnyuk I. I., Krasnyuk (jr.) I. I., Bokov D. O., Stepanova O. I., Belyackaya A. V. Development of a Liposomal Dosage Form Based on Hydrophobic Derivative of Indolocarbazole. *Drug development & registration.* 2020;9(3):21–26. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-21-26.
2. Sokurenko M. S., Krechetov S. P., Olifer S. A., Krasnyuk I. I., Solovyova N. L., Makarenko M. A., Demina N. B. Development of Composition and Technology of Resveratrol Capsules. *Drug development & registration.* 2019;8(4):16–19. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-4-16-19.
3. Demchenko D. V., Jain (Korsakova) E. A., Balabanyan V. Yu., Makarova M. N., Makarov V. G. Development and Biopharmaceutical Evaluation of Tablets Based on the Poorly Water-soluble Substance 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil. *Drug development & registration.* 2020;9(4):79–87. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-79-87.
4. Zolotov S. A., Demina N. B., Ponomarev E. S., Dain I. A., Zolotova A. S. Study of the Technological Methods Effect on Dissolution of the X-ray Amorphous Efavirenz-mesoporous Carrier System. *Drug development & registration.* 2022;11(3):84–89. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-84-89.
5. Verma S., Rudraraju V. S. A systematic approach to design and prepare solid dispersions of poorly water-soluble drug. *AAPS PharmSciTech.* 2014;15(3):641–657. DOI: 10.1208/s12249-014-0093-z.
6. Pina M. F., Zhao M., Pinto J. F., Sousa J. J., Craig D. Q. The influence of drug physical state on the dissolution enhancement of solid dispersions prepared via hot-melt extrusion: a case study using olanzapine. *J Pharm Sci.* 2014;103(4):12–23. DOI: 10.1002/jps.23894.
7. Malaquias L. F. B., Sá-Barreto L. C. L., Freire D. O., Silva I. C. R., Karan K., Durig T., Lima E. M., Marreto R. N., Gelfuso G. M., Gratiere T., Cunha-Filho M. Taste masking and rheology improvement of drug complexed with beta-cyclodextrin and hydroxypropyl-β-cyclodextrin by hot-melt extrusion. *Carbohydr Polym.* 2018;185:19–26. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.01.011.
8. Tan D. C. T., Ong J. J., Gokhale R., Heng P. W. S. Hot melt extrusion of ion-exchange resin for taste masking. *Int J Pharm.* 2018;547(1–2): 385–394. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.05.068.
9. Keating A. V., Soto J., Tuleu C., Forbes C., Zhao M., Craig D. Q. M. Solid state characterisation and taste masking efficiency evaluation of polymer based extrudates of isoniazid for paediatric administration. *Int J Pharm.* 2018;536(2):536–546. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.07.008.
10. McFall H., Sarabu S., Shankar V., Bandari S., Murthy S. N., Kolter K., Langley N., Kim D. W., Repka M. A. Formulation of aripiprazole-loaded pH-modulated solid dispersions via hot-melt extrusion technology: In vitro and in vivo studies. *Int J Pharm.* 2019;554:302–311. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.005.
11. Vasoya J. M., Desai H. H., Gumaste S. G., Tillotson J., Kelemen D., Dalrymple D. M., Serajuddin A. T. M. Development of Solid Dispersion by Hot Melt Extrusion Using Mixtures of Polyoxylglycerides With Polymers as Carriers for Increasing Dissolution Rate of

- a Poorly Soluble Drug Model. *J Pharm Sci.* 2019;108(2):888–896. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.09.019.
12. Zhao Y., Xie X., Zhao Y., Gao Y., Cai C., Zhang Q., Ding Z., Fan Z., Zhang H., Liu M., Han J. Effect of plasticizers on manufacturing ritonavir/copovidone solid dispersions via hot-melt extrusion: Preformulation, physicochemical characterization, and pharmacokinetics in rats. *Eur J Pharm Sci.* 2019;127:60–70. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.10.020.
13. Schittny A., Ogawa H., Huwyler J., Puchkov M. A combined mathematical model linking the formation of amorphous solid dispersions with hot-melt-extrusion process parameters. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;132:127–145. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.09.011.
14. Xi L., Song H., Wang Y., Gao H., Fu Q. Lacidipine Amorphous Solid Dispersion Based on Hot Melt Extrusion: Good Miscibility, Enhanced Dissolution, and Favorable Stability. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(7):3076–3084. DOI: 10.1208/s12249-018-1134-9.
15. Vo A. Q., Feng X., Morott J. T., Pimparade M. B., Tiwari R. V., Zhang F., Repka M. A. A novel floating controlled release drug delivery system prepared by hot-melt extrusion. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;98:108–121. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.11.015.
16. Simões M. F., Pinto R. M. A., Simões S. Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application. *Drug Discov Today.* 2019;24(9):1749–1768. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.05.013.
17. Khazanova E. S., Nogaj S. Y., Filippova E. A. Peroral solid dosage form with mycophenolic acid or its salt for use as an immunodepressant for treatment or prevention of organ or tissue transplant rejection and method for production thereof. Patent RUS № 2670447 C2. 17.11.2016. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2018093289A1/> Accessed: 01.09.2022. (In Russ.)
18. Zhang Q., Zhao Y., Zhao Y., Ding Z., Fan Z., Zhang H., Liu M., Wang Z., Han J. Effect of HPMCAS on recrystallization inhibition of nimodipine solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and dissolution enhancement of nimodipine tablets. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2018;172:118–126. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.08.030.
19. Hörmann T. R., Jäger N., Funke A., Mürb R. K., Khinast J. G., Paudel A. Formulation performance and processability window for manufacturing a dual-polymer amorphous solid dispersion via hot-melt extrusion and strand pelletization. *Int J Pharm.* 2018;553(1–2):408–421. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.035.
20. Pimparade M. B., Vo A., Maurya A. S., Bae J., Morott J. T., Feng X., Kim D. W., Kulkarni V. I., Tiwari R., Vanaja K., Murthy R., Shivakumar H. N., Neupane D., Mishra S. R., Murthy S. N., Repka M. A. Development and evaluation of an oral fast disintegrating anti-allergic film using hot-melt extrusion technology. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017;119:81–90. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.06.004.
21. Melocchi A., Loreti G., Del Curto D. M., Maroni A., Gazzaniga A., Zema L. Evaluation of Hot-Melt Extrusion and Injection Molding for Continuous Manufacturing of Immediate-Release Tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2015;104(6):1971–1980. DOI: 10.1002/jps.24419.
22. Nasr M., Karandikar H., Abdel-Aziz R. T. A., Moftah N., Paradkar A. Novel nicotinamide skin-adhesive hot melt extrudates for treatment of acne. *Expert Opin Drug Deliv.* 2018;15(12):1165–1173. DOI: 10.1080/17425247.2018.1546287.
23. Alhijaj M., Bouman J., Wellner N., Belton P., Qi S. Creating Drug Solubilization Compartments via Phase Separation in Multicomponent Buccal Patches Prepared by Direct Hot Melt Extrusion-Injection Molding. *Mol Pharm.* 2015;12(12):4349–62. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00532.
24. Salmoria G. V., Sibilia F., Henschel V. G., Fare S., Tanzi M. C. Structure and properties of polycaprolactone/ibuprofen rods prepared by melt extrusion for implantable drug delivery. *Polymer Bulletin.* 2017;74:4973–4987. DOI: 10.1007/s00289-017-1999-x.
25. Pavlovsky V. I., Khazanov V. A., Stankevich S. A. 1,4-benzodiazapin-2-one derivatives and use thereof. World patent № WO 19/103658 A3. 29.12.2018. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2019103658A3/ru?q=WO+19%2f103658+A3.+/> Accessed: 01.09.2022. (In Russ.)