



Оригинальная статья / Research article

Разработка состава и технологии получения аморфной твердой дисперсной системы эбастина методом экструзии горячего расплава для увеличения скорости растворения

К. А. Гусев¹✉, А. Р. Алиев¹, Ю. Э. Генералова¹, Н. А. Аксенова^{2, 3},
Г. В. Речкалов¹, Д. Н. Маймистов¹, Г. М. Алексеева¹, Е. В. Флисюк¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семёнова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН). 119991, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

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

ORCID: К. А. Гусев – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>; А. Р. Алиев – <https://orcid.org/0000-0003-0010-0119>;

Ю. Э. Генералова – <https://orcid.org/0000-0002-2573-6036>; Н. А. Аксенова – <https://orcid.org/0000-0003-0527-8899>;

Г. В. Речкалов – <https://orcid.org/0009-0004-0608-1611>; Д. Н. Маймистов – <https://orcid.org/0000-0001-8070-1699>;

Г. М. Алексеева – <https://orcid.org/0009-0008-6343-0450>; Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Статья поступила: 26.09.2023

Статья принята в печать: 07.11.2023

Статья опубликована: 24.11.2023

Резюме

Введение. «Эбастин», антигистаминный препарат второго поколения, выпускается в форме орально диспергируемых таблеток и таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Субстанция эбастина характеризуется высокой биодоступностью, но низкой растворимостью в воде и средах желудочно-кишечного тракта. Для решения проблемы низкой растворимости эбастина предложена технология создания твердых дисперсий на основе полимерных носителей методом экструзии горячего расплава.

Цель. Разработка состава и технологии получения экструдата для создания аморфной твердой дисперсной системы эбастина с целью ускорения процесса высвобождения и повышения биодоступности.

Материалы и методы. Эбастин микронизированный (АО «Активный Компонент», Россия); эбастин кристаллический (Arevipharma GmbH, Германия); VIVAPHARM® PVP/VA 64 (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Германия). Экструдаты получали на двухшнековом лабораторном экструдере с сонаправленным вращением шнеков HAAKE™ miniCTW (Thermo Fisher Scientific, Германия). Образцы исследовали методами дифференциальной сканирующей калориметрии, синхронного термического анализа, порошковой рентгеновской дифракции и ИК-фурье-спектроскопии. Количественное содержание действующего вещества определяли методом спектрофотометрии, а содержание родственных примесей в аморфной твердой дисперсии эбастина определяли методом ВЭЖХ.

Результаты и обсуждение. Разработана технология получения аморфной твердой дисперсии эбастина методом экструзии горячего расплава, значительно улучшены фармакокинетические свойства активного вещества, оптимизирован процесс получения твердой дисперсии, содержащей 20 % эбастина, с целью уменьшения содержания количества примесей в экструдате.

Заключение. Максимальная концентрация эбастина для аморфной твердой дисперсии надлежащего качества на основе PVP/VA64 составила 20 %. Получение твердой дисперсии методом экструзии горячего расплава с содержанием эбастина в PVP/VA64 выше 30 % невозможно, так как расплав не стеклется.

Ключевые слова: орально диспергируемые таблетки, эбастин, экструзия горячего расплава, аморфная твердая дисперсия, растворимость

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

Вклад авторов. К. А. Гусев и Д. Н. Маймистов разработали план эксперимента. А. Р. Алиев, К. А. Гусев и Г. В. Речкалов реализовали получение экструдатов методом экструзии горячего расплава. Ю. Э. Генералова определяла содержание образующихся примесей в экструдате. Н. А. Аксенова проводила синхронный термический анализ. Г. М. Алексеева и А. Р. Алиев проводили ИК-спектроскопию. К. А. Гусев и Е. В. Флисюк обрабатывали полученные данные. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Благодарность. Авторы благодарят АО «Активный Компонент» за предоставление образцов субстанции эбастина. Для выполнения работы были использованы образцы производства JRS Pharma / Реттенмайер Рус.

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.

Для цитирования: Гусев К. А., Алиев А. Р., Генералова Ю. Э., Аксенова Н. А., Речкалов Г. В., Маймистов Д. Н., Алексеева Г. М., Флисюк Е. В. Разработка состава и технологии получения аморфной твердой дисперсной системы эбастина методом экструзии горячего расплава для увеличения скорости растворения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):126–135. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1577>

Composition and Technology Development for Obtaining Amorphous Solid Dispersion of Ebastine by Hot Melt Extrusion to Increase Dissolution Rate

Konstantin A. Gusev¹✉, Andrey R. Aliev¹, Yuliya E. Generalova¹, Nadezhda A. Aksenova^{2,3}, Georgij V. Rechkalov¹, Denis N. Maimistov¹, Galina M. Alekseeva¹, Elena V. Flisyuk¹

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

² I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

³ N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, RAS, 4, Kosygina str., Moscow, 19991, Russia

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

ORCID: Konstantin A. Gusev – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>; Andrey R. Aliev – <https://orcid.org/0000-0003-0010-0119>; Yuliya E. Generalova – <https://orcid.org/0000-0002-2573-6036>; Nadezhda A. Aksenova – <https://orcid.org/0000-0003-0527-8899>; Georgij V. Rechkalov – <https://orcid.org/0009-0004-0608-1611>; Denis N. Maimistov – <https://orcid.org/0000-0001-8070-1699>; Galina M. Alekseeva – <https://orcid.org/0009-0008-6343-0450>; Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Received: 26.09.2023

Revised: 07.11.2023

Published: 24.11.2023

Abstract

Introduction. Ebastine is a second-generation antihistamine drug available in the form of orally disintegrating tablets and film-coated tablets. Ebastine substance exhibits high bioavailability, but low solubility in water and gastrointestinal tract media. The technology of solid dispersions based on polymer carriers by hot melt extrusion is proposed to solve the problem of ebastine low solubility.

Aim. Composition development of extrudate and its production technology to create an amorphous solid dispersion of ebastine in order to increase the recovery rate and bioavailability.

Materials and methods. Ebastin micronized (JSC "Active Component", Russia); ebastin crystalline (Arevipharma GmbH, Germany); VIVAPHARM® PVP/VA 64 (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Germany). Extrudates were obtained on a HAAKE™ miniCTW co-rotating twin-screw laboratory extruder (Thermo Fisher Scientific, Germany). Extrudates were studied by differential scanning calorimetry, synchronous thermal analysis, powder X-ray diffraction and FTIR-spectroscopy. The quantitative content of the active ingredient was determined by spectrophotometry. The content of related impurities in the amorphous solid dispersion of ebastine was determined by HPLC.

Results and discussion. The technology of amorphous solid dispersion of ebastine by hot melt extrusion was developed. The pharmacokinetic properties of ebastine were significantly improved. The process of obtaining solid dispersion with 20 % of ebastine was optimized in order to reduce the content of impurities in the extrudate.

Conclusion. The maximum concentration of ebastine for proper quality amorphous solid dispersion based on PVP/VA64 amounted to 20 %. Obtaining a solid dispersion by hot melt extrusion with ebastine content in PVP/VA64 higher than 30 % is impossible because the melt does not possess the glass transition property.

Keywords: orally disintegrating tablet, ebastine, hot melt extrusion, extrudate, amorphous solid dispersion, solubility

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. Konstantin A. Gusev and Denis N. Maimistov designed the experiment plan. Andrey R. Aliev, Konstantin A. Gusev and Georgij V. Rechkalov produced extrudates by hot melt extrusion. Yuliya E. Generalova quantified resulting impurities in the extrudate. Nadezhda A. Aksenova carried out simultaneous thermal analysis. Galina M. Alekseeva and Andrey R. Aliev carried out FTIR-spectroscopy. Konstantin A. Gusev and Elena V. Flisyuk processed the data obtained. All authors participated in the discussion of results and wrote the manuscript.

Acknowledgment. The authors are grateful to Active Component JSC for providing the ebastine substance. For scientific work were used samples by JRS Pharma / Rettenmaier Russia.

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.

For citation: Gusev K. A., Aliev A. R., Generalova Yu. E., Aksenova N. A., Rechkalov G. V., Maimistov D. N., Alekseeva G. M., Flisyuk E. V. Composition and technology development for obtaining amorphous solid dispersion of ebastine by hot melt extrusion to increase dissolution rate. *Drug development & registration*. 2023;12(4):126–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1577>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, аллергическими реакциями страдает более трети населения Земли, заболеваемость растет с каждым годом. В России, по данным опроса компании Rambler&Co в 2021 году, более 60 % опрошенных граждан сталкиваются с симптомами аллер-

гии ежегодно. Антигистаминные препараты часто назначаются для устранения симптомов аллергического ринита и в качестве дополнительной терапии при астме.

Первой линией терапии аллергических заболеваний в настоящее время остаются антигистаминные препараты (АГП), которые значительно облегчают симптомы аллергии. Одной из перспективных

форм для приема АГП являются орально диспергируемые таблетки, которые обеспечивают удобство приема и быстрое наступление фармакологического эффекта.

«Эбастин», антигистаминный препарат второго поколения, выпускается в форме орально диспергируемых таблеток и таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Субстанция эбастина характеризуется высокой биодоступностью, но низкой растворимостью в воде и средах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Для повышения биодоступности действующего вещества в орально диспергируемых таблетках используется технология лиофилизации. А для получения необходимого профиля высвобождения таблеток, покрытых пленочной оболочкой, применяют микронизированную субстанцию.

Технология производства лиофилизированных таблеток характеризуется высокой стоимостью процесса и уникальностью оборудования. Однако для повышения растворимости и биодоступности действующего вещества могут быть использованы и другие, более оптимальные методы.

Существует несколько подходов, улучшающих абсорбцию вещества в ЖКТ за счет повышения растворимости и/или скорости растворения. Методы повышения растворимости делятся на химические (соли [1], сокристаллы [2] и пролекарства [3]) и физические (комплексообразование [4], создание самоэмульгирующихся композиций, липосомальные технологии [5], микронизация [6], преобразование в аморфную форму и создание твердых дисперсных систем (ТДС) на основе полимерных носителей [7]). Химические модификации имеют весьма ограниченное применение ввиду особенностей активной молекулы. В то же время физические методы являются более универсальными и широко используются в технологии готовых лекарственных средств (ГЛС).

Уменьшение размера частиц – одна из самых распространенных технологий повышения растворимости лекарств, поскольку растворимость действующего вещества (ДВ) неразрывно связана с удельной поверхностью частиц. Данный метод широко используется в фармацевтической технологии для повышения биодоступности плохо растворимых активных фармацевтических субстанций (АФС) [6], что позволяет снизить терапевтическую дозу лекарственного вещества (ЛВ) и уменьшить количество побочных эффектов. Однако уменьшение размера частиц оказывает сравнительно небольшое влияние на растворимость ДВ, поскольку повышает не предельную растворимость АФС, а скорость его растворения за счет увеличения площади, доступной для сольватации. Например, в исследовании Xi Nan сообщается, что микронизация ибупрофена не привела к увеличению скорости растворения [8].

При измельчении ДВ приобретает неудовлетворительные технологические свойства. Отсутствие сыпучести, агломерация, повышение реакционной и

адсорбционных способностей являются следствием увеличения свободной поверхностной энергии частиц в процессе измельчения. При этом система становится термодинамически неустойчивой: частицы взаимодействуют с кислородом воздуха, другими компонентами порошкообразной смеси и окружающей среды (газами, мелкими частицами или микроорганизмами), с материалом мельниц, а также адсорбируют влагу, что приводит к уменьшению устойчивости при хранении. Другой существенный недостаток технологии – это накопление в процессе измельчения частицами и элементами оборудования электростатических зарядов, что вызывает пыление ДВ и прилипание к поверхности оборудования, за счет чего увеличиваются технологические потери. Все эти факторы приводят к усложнению процесса и большому количеству потерь на каждой стадии производства готовой лекарственной формы на основе микронизированной субстанции.

В качестве альтернативного промышленного метода повышения растворимости и биодоступности ДВ предложено создание твердых дисперсных систем (ТДС) на основе полимерных носителей методом экструзии горячего расплава. Создание ТДС позволяет в большей степени повысить растворимость по сравнению с методом микронизации. Так, в исследовании Nam Ah Kim сообщается, что для ТДС будеина характерно повышение растворимости более чем в 20 раз относительно микронизированной субстанции [9].

Экструзия горячего расплава – это непрерывный или периодический процесс, который включает плавление, смешение, гомогенизацию и продавливание материала через матрицу при нагревании [7]. В результате расплавления, последующего интенсивного перемешивания, продавливания и остывания образуется ТДС на основе полимера, содержащего действующее вещество. В такой системе ДВ внедрены в носитель, который состоит из одного или нескольких фармацевтически приемлемых полимеров, пластификаторов и вспомогательных веществ.

Полимеры, используемые при экструзии горячего расплава в фармации, могут быть водорастворимыми или водонерастворимыми либо могут обеспечивать растворимость ТДС в определенных средах. К нерастворимым в воде носителям относятся такие полимеры, как этилцеллюлоза и различные воски: в такой системе высвобождение ДВ происходит за счет диффузии. Водорастворимые полимеры включают гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли, поливинилпирролидон и его сополимеры, а также их композиции, в которых ДВ высвобождается за счет диффузии или эрозии в процессе растворения полимерной матрицы [10, 11]. Из литературы известны основные параметры для фармацевтически пригодных полимеров-носителей – термические свойства и особенности процесса экструзии.

Физические и химические свойства полимера-носителя определяют основные свойства ТДС: позволяют модифицировать высвобождение ДВ из конечной лекарственной формы, определяют растворимость АФС в лекарственной форме и стабильность при хранении. Ранее авторы провели исследования по созданию твердых дисперсий [7] и экструдатов [12] с заданными технологическими свойствами. На основании литературных данных и опыта разработки технологии в качестве полимера-носителя для субстанции эбастина был выбран сополимер поливинилпирролидона и винилацетата (соотношение 60:40). Этот полимер-носитель позволяет значительно повысить растворимость ДВ и обладает невысокой температурой экструзии.

В исследовании использовали фармацевтические субстанции эбастина, полученные от двух производителей: кристаллический эбастин и микронизированный. Оба образца практически нерастворимы в воде и малорастворимы в 0,01 н соляной кислоте. Дополнительно микронизированная АФС эбастина обладает неудовлетворительными технологическими свойствами, такими как низкая сыпучесть, пыление и накопление статического заряда.

Целью работы является разработка состава экструдата и технологии его получения для создания аморфной твердой дисперсной системы эбастина для ускорения процесса высвобождения и повышения биодоступности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. Эбастин микронизированный (АО «Активный Компонент», Россия); эбастин кристаллический (Arevipharma GmbH, Германия); VIVAPHARM® PVP/VA 64 (далее – PVP/VA) (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Германия).

Оборудование. Двухшнековый лабораторный экструдер HAAKE™ miniCTW (Thermo Fisher Scientific, Германия) с сонаправленными коническими шнеками; коническая мельница-калибратор ZLJ-125 (Shanghai Unique Machinery Technology Co., Ltd., Китай); многофункциональная лабораторная установка Unique Machinery DGN-II (Shanghai Unique Machinery Technology Co., Ltd., Китай); дифференциальный сканирующий калориметр DSC 3+ (Mettler-Toledo GmbH, Швейцария); синхронный термический анализатор STA 6000 (PerkinElmer, США); ИК-фурье-спектрометр ФСМ 1201 (АО «СПБ Инструментс», Россия); автоматический порошковый дифрактометр Ultima IV-285 (Rigaku Corporation, Япония); спектрофотометр СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия); жидкостный хроматограф высокого давления Flexar (PerkinElmer, США); тестер растворения DT 626/1000 HH (ERWEKA GmbH, Германия).

Синхронный термический анализ проводили на синхронном термическом анализаторе STA 6000. Нагрев тигля осуществляли со скоростью 10 К/мин в диапазоне температур от 20 до 400 °С, в среде инерт-

ного газа – азота. Анализ проводили в керамическом тигле объемом 250 мкл.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили на дифференциальном сканирующем калориметре DSC 3+. Метод состоял из трех последовательных сегментов: нагрева, охлаждения, нагрева в диапазоне от 0 до 150 °С. 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 металлам – индию (ME-119442) и цинку (ME-119441) в соответствии с инструкциями производителя. Данные обрабатывались с помощью программного обеспечения Mettler STARe, версия V16.20c.

Спектр поглощения образцов измеряли на ИК-фурье-спектрометре ФСМ 1201 в диапазоне длин волн от 500 до 4000 см⁻¹. Пробоподготовку проводили по стандартной методике, исследуемое вещество запрессовывали в таблетку с KBr для ИК-спектроскопии. Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Python 3.9, для визуализации использована библиотека matplotlib версии 3.7.0.

Исследование образцов методом **порошковой рентгеновской дифракции** проводилось с использованием автоматического порошкового дифрактометра Ultima IV-285, излучение рентгеновской трубки – Cu_{Kα1+2}, длины волн – λ_{CuKα1} = 1.54059 Å и λ_{CuKα2} = 1.54443 Å, режим работы трубки – 40 кВ / 30 мА, позиционно-чувствительный детектор, геометрия на отражение, схема фокусировки Брегга – Брентано, скорость вращения образца – 20 оборотов в минуту, интервал углов дифракции – 2θ = 3–60°, шаг сканирования – 0,02°, скорость сканирования – 2 °/мин, атмосфера – воздух. Образцы готовили сухим прессованием исследуемой смеси в низкофоновую кювету из монокристаллического кремния (глубина 0,5 мм, диаметр исследуемой площади 20 мм).

Методика получения экструдатов. Смешение эбастина и PVP/VA64 осуществляли в аппарате типа «пьяная бочка» в течение 20 минут при скорости вращения 45 об/мин. Экструзию горячего расплава проводили в двухшнековом лабораторном экструдере HAAKE™ MiniCTW с сонаправленными коническими шнеками. Экструдер собирали, устанавливали матрицу с диаметром отверстия 1 мм и задавали температуру нагрева материального цилиндра. Загружали смесь равными 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 1,0 до 1,4 мм.

Полученный экструдат измельчали на конической мельнице-калибраторе ZLJ-125 через сито с круглыми ячейками диаметром 1,0 мм, со скоростью враще-

ния роторного ножа 500–600 об/мин (нож с круглым профилем). Измельченный экструдат просеивали через сито 710 мкм и фракцию менее 710 мкм собирали в фольгированный ZIP-пакет для защиты от света и влаги в процессе хранения.

Количественное определение эбастина проводили методом УФ-спектрофотометрии. Готовили раствор эбастина в 96%-м спирте этиловом с номинальной концентрацией 1 мг/мл и полученный раствор фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. 1,0 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до метки и перемешивали.

Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора ТДС и раствора стандартного образца эбастина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 258 нм. В качестве раствора сравнения использовали 0,01М раствор хлористоводородной кислоты.

Тест кинетики растворения проводился на тестере растворения ERWEKA DT 626/1000 NH со скоростью вращения лопастной мешалки 50 об/мин в среде 0,01 М раствора хлороводородной кислоты. Объем среды растворения составил 1000 мл, температура среды $(37 \pm 0,5)$ °С. Пробы 10 мл отбирали и фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм через равные промежутки времени – 15, 30, 45 минут, с последующим восполнением среды. Для количественного определения использовался метод УФ-спектрофотометрии с внешним стандартом.

Примеси определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Анализ проводили на хроматографе жидкостном высокого давления Flexar, 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 (растворитель – ацетонитрил и вода в соотношении 8:2).

Приготовление буферного раствора pH 6,0: в мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 950 мл воды для хроматографии, 1,4 мл триэтиламина и 0,3 мл фосфорной кислоты, добавляют фосфорную кислоту (при необходимости) до pH $6,0 \pm 0,1$, доводят объем раствора водой для хроматографии до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через нейлоновый фильтр с диаметром пор не более 0,45 мкм.

Подвижная фаза А. Смешивают 300 мл буферного раствора и 100 мл ацетонитрила, перемешивают и дегазируют.

Подвижная фаза Б. Смешивают 500 мл метанола и 100 мл ацетонитрила, перемешивают и дегазируют.

Время записи хроматограммы должно не менее чем в 1,5 раза превышать время удерживания эбастина.

Хроматографические условия представлены в таблице 1.

Таблица 1. Хроматографические условия

Table 1. Chromatography conditions

Колонка Column	Kromasil 300-5C8, 250 мм × 4,6 мм, 5 мкм Kromasil 300-5C8, 250 mm × 4.6 mm, 5 µm
Элюент Eluent	ПФ А: ПФ Б (55:45) MP A: MP B (55:45)
Скорость потока Flow rate	1,5 мл/мин 1,5 ml/min
Температура колонки Column temperature	40 °C
Детектор Detector	УФ, 210 нм UV, 210 nm
Объем пробы Sample volume	20 мкл 20 µl

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения применимости процесса экструзии горячего расплава для получения твердой дисперсии эбастина исследовали термические свойства микронизированной и немикронизированной субстанций. Согласно полученным результатам ДСК температуры плавления образцов составили 86,1 и 87,5 °С 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 °С в зависимости от итогового состава твердой дисперсии.

В качестве исходного сырья ввиду оптимальных технологических свойств для процесса экструзии и получения ТДС выбран немикронизированный эбастин.

Термические свойства полученного образца PVP/VA64 исследованы методом синхронного термического анализа. Результаты показали, что образец PVP/VA64 марки VIVAPHARM® PVP/VA 64 содержит 1,5 % воды по массе, при этом не характеризуется явными эффектами плавления. Характерный эндотермический эффект в диапазоне от 40 до 100 °С соответствует потере массы при испарении воды (рисунок 3). Как ранее было изучено, рабочий температурный диапазон экструзии для PVP/VA64 находится в диапазоне от 120 до 200 °С.

Для уточнения минимальной рабочей температуры экструзии PVP/VA64 экструдировали чистый полимер в диапазоне температур от 110 до 180 °С с шагом в 10 °С. Минимальная рабочая температура экструзии чистого VIVAPHARM® PVP/VA 64 составила 140 °С.

Учитывая, что ДВ 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%-м 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, 130 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 1. В полученных образцах оценивали количественное содержание эбастина и сумму примесей. Сводные данные представлены в таблице 2.

Полученные при температуре 120 °С экструдаты являются мутными. При повышении температуры процесса получаемые продукты становятся прозрачными и затем приобретают желтоватый оттенок. Аналогично при повышении температуры увеличивается количество примесей эбастина в экструдате (таблица 2).

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

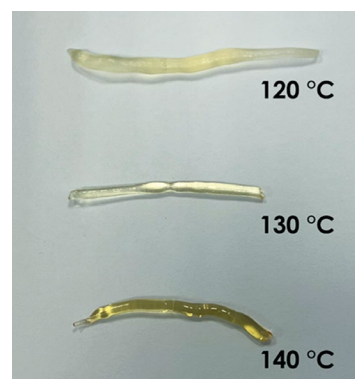


Рисунок 1. Фотография экструдатов эбастина и PVP/VA64, полученных при различных температурах

Figure 1. Photograph of ebastine and PVP/VA64 extrudates prepared at various temperatures

благодаря чему сокращено время пребывания эбастина в экструдере.

Параметры экструдата оценены аналогично предыдущему эксперименту, результаты представлены в таблице 3.

Согласно результатам, представленным в таблице 3, для образцов № 4–7 удалось снизить сумму примесей до нормативных показателей в готовой ле-

Таблица 2. Результаты процесса экструзии ТДС эбастина

Table 2. Results of extrusion ebastine SDS

№	Содержание эбастина, % Ebastine content, %	Содержание PVP/VA64, % PVPVA64 content, %	$T_{\text{экструзии}}^{\circ}\text{C}$ $T_{\text{extrusion}}^{\circ}\text{C}$	Скорость вращения шнеков, об/мин Screw rotation speed, rpm	Время пребывания в экструдере, с Residence time in extruder, sec	Крутящий момент, Н/м Torque, N/m	Сумма примесей, % Amount of impurities, %
Чистая субстанция эбастина (Arevipharma GmbH, Германия) Pure ebastine (Arevipharma GmbH, Germany)							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

Таблица 3. Результаты процесса экструзии ТДС эбастина после оптимизации

Table 3. Results of extrusion ebastine SDS after optimization

№	Содержание эбастина, % Ebastine content, %	Содержание PVP/VA64, % PVPVA64 content, %	$T_{\text{экструзии}}^{\circ}\text{C}$ $T_{\text{extrusion}}^{\circ}\text{C}$	Скорость вращения шнеков, об/мин Screw rotation speed, rpm	Время пребывания в экструдере, с Residence time in extruder, sec	Крутящий момент, Н/м Torque, N/m	Сумма примесей, % Amount of impurities, %
Чистая субстанция эбастина (Arevipharma GmbH, Германия) Pure ebastine (Arevipharma GmbH, Germany)							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

картвенной 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.

В рамках проведенной работы исследована возможность увеличения концентрации эбастина в ТДС для последующего создания готовой лекарственной формы. При параметрах экструзии (см. таблица 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 PVP/VA64 составила 20 % по массе.

Для контроля качества экструдатов проведено количественное определение эбастина. Содержание эбастина в полученных образцах ТДС соответствовало заявленному с учетом погрешности метода.

Твердая дисперсия эбастина (20 %) охарактеризована синхронным термическим анализом. ДСК-кривые ТДС эбастина (20 %), PVP/VA64 и чистого кристаллического вещества представлены на рисунке 2. На кривой ДСК твердой дисперсии эбастина не наблю-

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

ТДС эбастина (20 %) проанализирована с помощью ИК-фурье-спектроскопии. ИК-спектры в диапазоне от 2000 до 450 см⁻¹ чистого эбастина, PVP/VA64 и ТДС эбастина представлены на рисунке 3. Основные характеристические пики эбастина присутствуют на спектре твердой 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).

Образцы чистого кристаллического эбастина, PVP/VA64, механической смеси PVP/VA64 и эбастина (20 %) и твердой дисперсии (20 %) оценены на степень кристалличности методом порошковой рентгеновской дифракции. Согласно полученным результатам (рисунок 4) эбастин представляет собой кристаллическую фазу, PVP/VA64 – аморфную, механическая смесь эбастина и PVP/VA64 – смесь кристаллической и аморфной фаз, при этом твердая дисперсия является аморфной фазой.

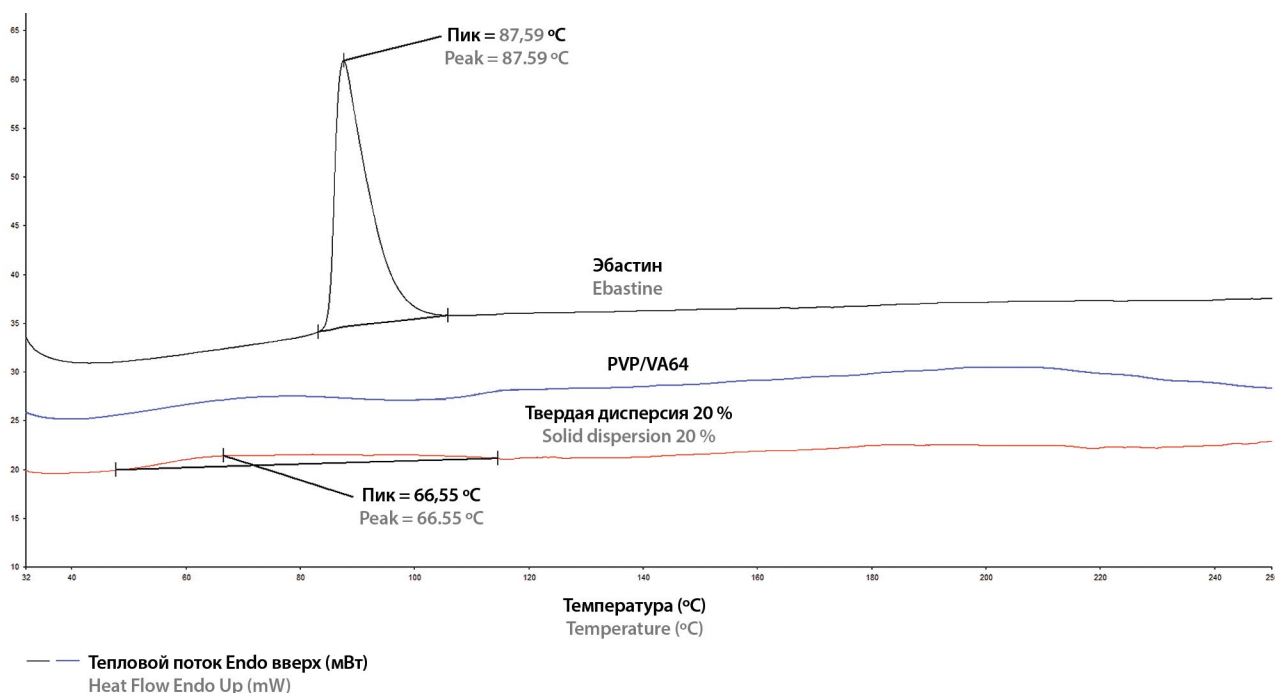


Рисунок 2. Результат ДСК эбастина, PVP/VA64 и ТДС (20 %)

Figure 2. Results of DSC ebastine, PVP/VA64 and SDS (20 %)

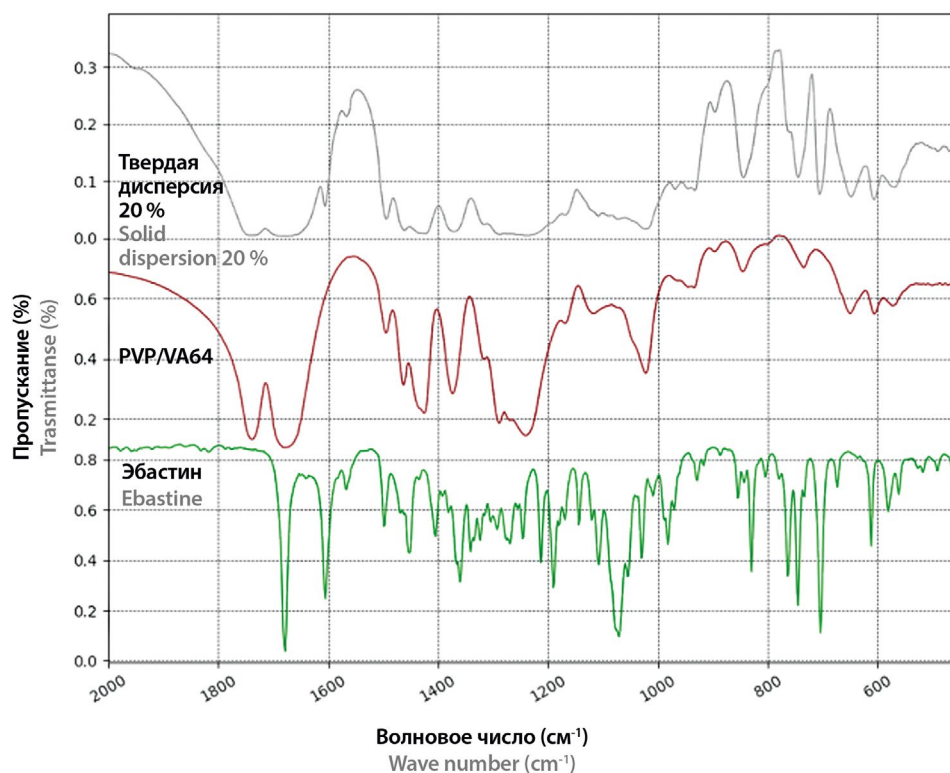


Рисунок 3. ИК-фурье-спектры эбастина, PVP/VA64 и ТДС (20 %)

Figure 3. FTIR spectrum of ebastine, PVP/VA64 and SDS (20 %)

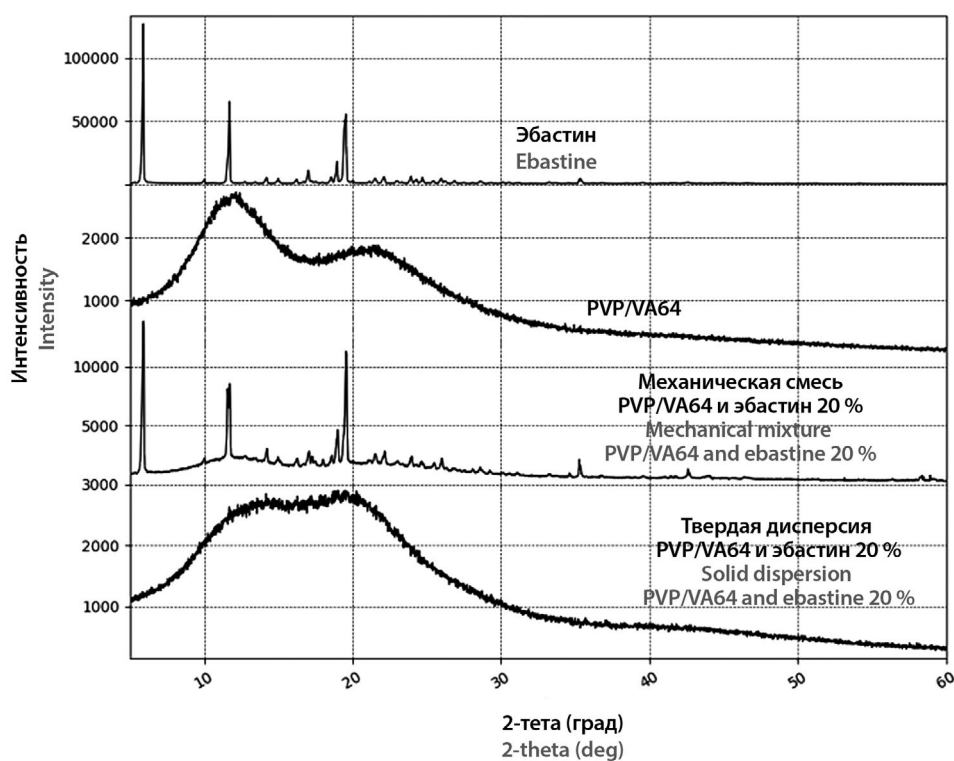


Рисунок 4. Результаты исследования порошковой рентгеновской дифракции образцов

Figure 4. XRPD diffractograms of samples

Таким образом, на основе PVP/VA64 получена аморфная твердая дисперсная система (АТДС), содержащая 20 % эбастина.

Для оценки скорости растворения ДВ эбастина из твердой дисперсии проведен тест сравнительной кинетики растворения. Для сравнения использовали исходную кристаллическую субстанцию, таблетки «Кестин», покрытые пленочной оболочкой, и лиофилизированные таблетки «Кестин».

Согласно полученным результатам (рисунок 5) кристаллическая субстанция демонстрирует низкую скорость растворения (53,5 % через 45 минут). Наивысшая скорость растворения характерна для оригинальных лиофилизированных таблеток «Кестин». При этом твердая дисперсия показывает результат, превышающий скорость высвобождения ДВ из таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и приближается к результату лиофилизированных таблеток.

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

Результатом проделанной работы стала разработка составов АТДС эбастина, содержащих 20 и 30 % ДВ, с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Показана возможность создания АТДС эбастина на основе кристаллической (немикронизированной) фармацевтической субстанции.

С помощью технологии экструзии горячего расплава увеличена скорость растворения и высвобождения эбастина из АТДС по сравнению с микронизированной субстанцией. Для уменьшения количества родственных примесей эбастина в целевой АТДС проведена оптимизация технологии экструзии. Исследован профиль кинетики растворения полученной АТДС, показано значительное улучшение скорости растворения и высвобождения эбастина из АТДС. Кинетика растворения АТДС оказалась близка к орально диспергируемым таблеткам, полученным методом лиофилизации. В перспективе дальнейших разработок лежит возможность получения орально диспергируемых таблеток на основе АТДС эбастина методом прямого прессования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hiew T. N., Taylor L. S. Combining drug salt formation with amorphous solid dispersions – a double edged sword. *Journal of Controlled Release*. 2022;352:47–60. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.09.056.
2. Takagi T., Ramachandran C., Bermejo M., Yamashita S., Yu L. X., Amidon G. L. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Molecular Pharmaceutics*. 2006;3(6):631–643. DOI: 10.1021/mp0600182.

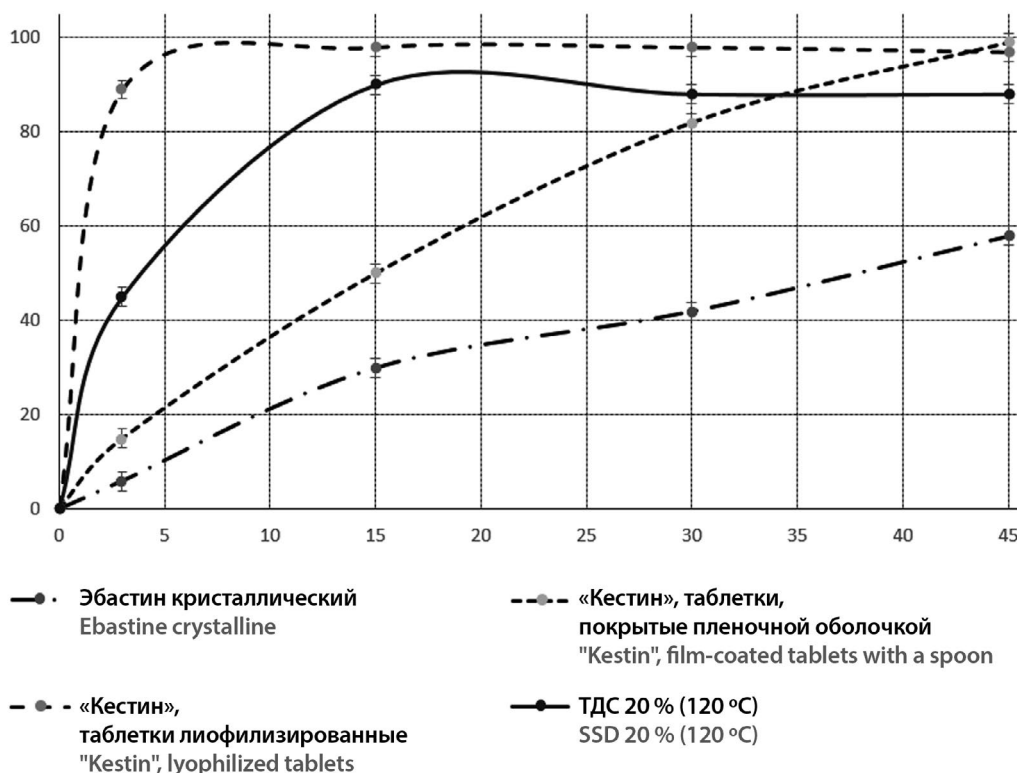


Рисунок 5. Кинетика высвобождения эбастина из различных образцов

Figure 5. Ebastine release kinetics from various samples

3. Erxleben A. Cocrystal Applications in Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):834. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090834.
4. Manne A. S. N., Hegde A. R., Raut S. Y., Rao R. R., Kulkarni V. I., Mutalik S. Hot liquid extrusion assisted drug-cyclodextrin complexation: a novel continuous manufacturing method for solubility and bioavailability enhancement of drugs. *Drug Delivery and Translational Research*. 2021;11(3):1273–1287. DOI: 10.1007/s13346-020-00854-w.
5. Lee M. K. Liposomes for Enhanced Bioavailability of Water-Insoluble Drugs: In Vivo Evidence and Recent Approaches. *Pharmaceutics*. 2020;12(3):264. DOI: 10.3390/pharmaceutics12030264.
6. Csicsák D., Szolláth R., Kádár S., Ambrus R., Bartos C., Balogh E., Antal I., Köteles I., Tőzsér P., Bárdos V., Horváth P., Borbás E., Takács-Novák K., Sinkó B., Völgyi G. The Effect of the Particle Size Reduction on the Biorelevant Solubility and Dissolution of Poorly Soluble Drugs with Different Acid-Base Character. *Pharmaceutics*. 2023;15(1):278. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010278.
7. 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.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-108-115.
8. Han X., Ghoroi C., To D., Chen Y., Davé R. Simultaneous micronization and surface modification for improvement of flow and dissolution of drug particles. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011;415(1–2):185–195. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.05.070.
9. Kim N. A., Oh H. K., Lee J. C., Choi Y. H., Jeong S. H. Comparison of solubility enhancement by solid dispersion and micronized butein and its correlation with in vivo study. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2021;51:53–60. DOI: 10.1007/s40005-020-00486.
10. Islam N., Irfan M., Zahoor A. F., Iqbal M. S., Syed H. K., Khan I. U., Rasul A., Khan S. U., Alqahtani A. M., Ikram M., Abdul Qayyum M., Khames A., Inam S., Abourehab M. A. S. Improved Bioavailability of Ebastine through Development of Transfersomal Oral Films. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1315. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081315.
11. Islam N., Irfan M., Khan S. U., Syed H. K., Iqbal M. S., Khan I. U., Mahdy A., Raafat M., Hossain M. A., Inam S., Munir R., Ishtiaq M. Poloxamer-188 and d- α -Tocopheryl Polyethylene Glycol Succinate (TPGS-1000) Mixed Micelles Integrated Orodispersible Sublingual Films to Improve Oral Bioavailability of Ebastine; In Vitro and In Vivo Characterization. *Pharmaceutics*. 2021;13(1):54. DOI: 10.3390/pharmaceutics13010054.
12. Terenteva O. A., Gusev K. A., Tikhonova V. V., Maimistov D. N., Shandryuk G. A., Flisyuk E. V. Three-dimensional printing of ramipril tablets by fused deposition modeling. *Drug development & registration*. 2021;10(4):79–87. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-79-87.