

Kinga Biedrzycka
Politechnika Poznańska
Wydział Technologii Chemicznej

Streszczenie rozprawy doktorskiej

„Zastosowanie ekstruzji na gorąco w farmacji do otrzymywania stałych dyspersji niesteroidowego leku przeciwbólowego w matrycy polimerowej”

Promotor rozprawy doktorskiej: dr hab inż. Agnieszka Marcinkowska

Celem rozprawy doktorskiej było otrzymanie metodą ekstruzji na gorąco (HME) amorficznych stałych dyspersji (ASD) niesteroidowego leku przeciwzapalnego –przeciwbólowego (NLPZ) w nośniku polimerowym z dodatkiem plastyfikatora. Aby osiągnąć ten cel optymalizowano proces HME przez dobór (i) odpowiedniego składu mieszaniny, tj. nośnika polimerowego, składnika aktywnego farmaceutycznie (API) i wybranego plastyfikatora behenianu glicerolu (Compritol 888ATO) oraz (ii) parametrów pracy urządzenia, przy zastosowaniu dużych szybkości obrotowych ($100 - 300 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$) i różnej konfiguracji ślimaków. Behenian glicerolu stosowano z dwóch względów. Po pierwsze w celu poprawy parametrów procesu HME układów nośnik polimerowy/API (obniżenie temperatury przetwórstwa, co zapobiegnie degradacji nośnika polimerowego i API, oraz obniżenie momentu obrotowego ślimaków czy na skrócenie czasu przebywania materiału w cylindrze ekstrudera). Po drugie w celu polepszenia profilu uwalniania API z tabletki. Metodę HME wybrano ze względu na trudną rozpuszczalność NLPZ w wodzie, ponieważ pozwala ona otrzymać ASD substancji aktywnej farmaceutycznie w nośniku polimerowym, co wpływa na poprawę zarówno rozpuszczalności jak i biodostępności NLPZ.

W pierwszym etapie prac prowadzono badania przesiewowe: metodą odparowania rozpuszczalnika oraz metodą prasowania płytowego, jak również badania reologiczne, które pozwalają ocenić możliwość przeprowadzenia procesu ekstruzji na gorąco oraz mieszalność lub rozpuszczalność i stabilność API w układzie z polimerem (i modyfikatorem). Metody przesiewowe ułatwiają dobór układu polimer/API, jak również stężenia API, dającego stabilny system leku. Stosowanie badań skринingowych pozwoliło znacząco ograniczyć ilość potrzebnych do badań (drogich) odczynników.

W drugim etapie prac prowadzono proces ekstruzji na gorąco dla wybranych układów nośnik polimerowy/ibuprofen z dodatkiem lub bez Compritol 888ATO. Badania prowadzono pod kątem dobrania odpowiednich warunków przetwórczych, tj. dużej szybkości obrotowej ślimaków ($100 - 300 \text{ obr}\cdot\text{min}^{-1}$), odpowiedniej budowy ślimaków (trzy konfiguracje: bez strefy mieszania, z jedną lub dwiema strefami mieszania), właściwej temperatury ($90^{\circ}\text{C} - 160^{\circ}\text{C}$) i szybkości dozowania materiału ($10 - 50 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$) w celu otrzymania stabilnych ASD. Oceniano również wpływ dobranych parametrów na sam proces, tj.

wyznaczono moment obrotowy ślimaków, jak również SMEC. Dodatkowo przeprowadzono próbę powiększenia skali dla wybranego układu nośnik polimerowy/IBU oraz polimerowy/IBU/COM.

W trzecim etapie badań z otrzymanych ekstrudatów przygotowano tabletki i badano profile uwalniania w dwóch środowiskach: sztucznego soku żołądkowego pH 3,0 i imitującego środowisko jelita buforu fosforanowego pH 6,7. Następnie zbadano stabilność tabletek w przyspieszonych warunkach przechowywania – magazynowania (40°C/70%RH).

W pracy zastosowano nośniki polimerowe, a dokładniej kopolimery (z rodziny Eudragit: EPO, RLPO, RSPO, L-100, kopolimer winylopirolidonu i octanu winylu, bursztynian octanu hydroksypropylometylocelulozy) o różnej budowie komonomerów, aby zbadać możliwość wystąpienia oddziaływań pomiędzy składnikami mieszaniny polimer/API, co może wpłynąć na poprawę stabilności ASD. Jako substancje aktywne farmaceutycznie wybrano dwa związki z grupy NLPZ kwasowych ibuprofen i naproksen oraz diklofenak sodu i w celach porównawczych chlerek potasu. Jako modyfikator właściwości przetwórczych i profilu uwalniania API zastosowano behenian glicerolu.

Przeprowadzono charakterystykę oddziaływań występujących pomiędzy składnikami kompozycji (FTIR-ATR), charakterystykę termiczną wejściowych składników i badanych układów wieloskładnikowych (DSC, TGA), charakterystykę mieszanin do ekstruzji na gorąco, badania strukturalne ekstrudatów (XRPD), jak również charakterystykę końcowej postaci leku – tabletek, wyznaczono profile uwalniania API w różnych środowiskach oraz zbadano stabilność tabletek i ekstrudatów (ASD) w przyspieszonych warunkach przechowywania.

Przeprowadzone badania przesiewowe wykazały, że badane składniki mieszają się w ograniczonym zakresie w zależności od zastosowanych nośników polimerowych i substancji aktywnych. Compritol 888ATO rozpuszcza się tylko częściowo w badanych układach dwuskładnikowych polimer/API. Rozpuszczalność API w nośniku polimerowym można powiązać z oddziaływaniami międzycząsteczkowymi pomiędzy składnikami, które badano metodą spektroskopii w podczerwieni. Najlepszymi oddziaływaniami charakteryzował się ibuprofen, jak również naproksen, dla których obserwowano dodatkowo niszczenie wiązań wodorowych charakterystycznych dla struktury krystalicznej API, co prowadzi do lepszej mieszalności z nośnikiem polimerowym. Mniej znaczące oddziaływania potwierdzono w układach z diklofenakiem sodu, który rozpuszczał się częściowo w badanych mieszaninach i wykazywał słabsze oddziaływania – najsilniejsze w układzie z nośnikiem E-L100 oraz E-EPO.

Natomiast w układach z chlorkiem potasu nie obserwowano żadnych oddziaływań międzycząsteczkowych. To może dodatkowo wskazywać, że najlepszą stabilizację ASD można uzyskać w przypadku zastosowania jako API ibuprofenu lub naproksenu. Analiza temperatur przejść fazowych metodą DSC wykazała, że amorficzne stałe dyspersje otrzymano w badanych nośnikach polimerowych, w badanym zakresie stężeń w przypadku IBU oraz Dic-Na, natomiast mieszaniny zawierające 20 – 30% mas. NAP charakteryzowały się występowaniem fazy krystalicznej API. W układach trójskładnikowych COM występuje w fazie krystalicznej, przy czym przesunięcie piku topnienia w kierunku niższych temperatur i

jego kształt może wskazywać na zanieczyszczenia w powstałych kryształach. Odnotowano również wystąpienie układów wielofazowych zawierających mieszaninę trójskładnikową, domeny COM oraz domeny czystego nośnika polimerowego (np. E-EPO/IBU/COM). Badania przeprowadzone metodą TGA pozwoliły ocenić stabilność termiczną wejściowych substancji, jak również mieszanin otrzymanych metodami przesiewowymi. Najmniejszą stabilnością termiczną charakteryzuje się IBU (ok. 140°C), natomiast pozostałe API, jak i badane nośniki, oraz COM charakteryzują się znacznie wyższą odpornością termiczną (162°C – 275°C). Badania stabilności termicznej i temperatur przejść fazowych pozwoliły wyznaczyć „okno przetwórcze” dla badanych substancji zgodnie z zasadą $T_g+20^\circ\text{C}$ oraz $T_{5\%}-20^\circ\text{C}$. W przypadku badań reologicznych obserwowany nieznaczny spadek wartości modułów G' i G'' z dominującym charakterem lepkim nad sprężystym w całym zakresie zadawanej częstotliwości kątovej wskazuje, że badane materiały bez względu na stężenie leku czy opory przepływu nie będą charakteryzowały się ograniczoną przetwarzalnością. Dodatkowo folie otrzymane po badaniu reologicznym charakteryzują się wyższymi wartościami T_g , co świadczy o zmniejszeniu ruchliwości łańcuchów, najprawdopodobniej w wyniku dodatkowych procesów sieciujących lub procesów degradacyjnych. Procesy te mogą powodować wystąpienie sieciowania polimeru w wyniku pęknięcia jego łańcuchów i rekombinacji powstałych makrorodników lub w wyniku innych reakcji chemicznych, jak np. wymiany estrowej lub deestryfikacji. Dodatkowo z uwagi na uzyskane wyniki, ponowne przetwórstwo półproduktu może być utrudnione.

Na podstawie badań przesiewowych wybrano do wytworzenia ASD metodą HME jako API ibuprofenu charakteryzujący się silnymi oddziaływaniami z nośnikami polimerowymi, rozpuszczalnością, tworzeniem ASD, odpowiednią lepkością stopu, zdolnością do plastyfikacji nośników polimerowych (dzięki czemu można obniżyć temperaturę procesu HME). Badania procesu HME przy zastosowaniu różnych parametrów procesu wykazały wpływ szybkości obrotowej ślimaków, szybkości podawania materiału, konfiguracji ślimaków i temperatury na moment obrotowy ślimaków (M_t) i czas przebywania materiału w ekstruderze (RT). Dodatkowo IBU powoduje spadek wartości obu parametrów, a COM wywiera dodatkowo pozytywny wpływ na proces. Tylko konfiguracja III ślimaków z dwiema strefami mieszania pozwoliła na otrzymanie ASD w zadanych warunkach procesowych. Dla wybranych parametrów ekstruzji (250 obr·min⁻¹, 25 g·min⁻¹) przeprowadzono proces otrzymywania ASD w celu przygotowania ostatecznej formy leku - tabletek. Wytworzono ekstrudaty transparentne polimer/IBU oraz z separacją faz polimer/IBU/COM (ze względu na ograniczoną rozpuszczalność COM). Otrzymanie ASD polimer/API we wszystkich przypadkach potwierdzono badaniami DSC i XRPD, które potwierdziły brak krystalicznej formy API, oraz w układach trójskładnikowych obecność tylko krystalicznej formy COM.

W ostatnim etapie badań otrzymano tabletki spełniające kryterium farmakopealne i zbadano profile uwalniania IBU w dwóch środowiskach (pH 3,0 i pH 6,7). Badania wykazały wzrost stężenia uwalnianej substancji aktywnej z tabletek zawierających ekstrudaty w stosunku do tych zawierających mieszaniny fizyczne. Ponadto obecność behenianu glicerolu w ekstrudacie spowodowała znaczny wzrost stężenia

uwalnianej substancji, zgodnie z przyjętą hipotezą. W ostatnim etapie badań przeprowadzono badania stabilności w komorze klimatycznej w warunkach przyspieszonych (40°C/75%RH), które wykazały stabilność otrzymanych ASD przez 3 miesiące (czas trwania badania), na co istotny wpływ mają oddziaływania pomiędzy składnikami ekstrudatu.

Przeprowadzone w ramach pracy badania wykazały możliwość otrzymania metodą HME stabilnych amorficznych stałych dyspersji nośnik polimerowy/API przy zastosowaniu dużych szybkości obrotowych ślimaków, konfiguracji ślimaków z dwiema strefami mieszania, w zakresie temperatur 90 – 160°C. Stabilność amorficznych SD wynika z oddziaływań międzycząsteczkowych pomiędzy nośnikiem polimerowym a IBU, ponieważ charakteryzują się one temperaturą zeszklenia niższą od temperatury prowadzenia procesu starzenia. Niska T_g mogłaby prowadzić do ruchliwości łańcuchów i procesu rekrytalizacji. Z powodzeniem zastosowano również dodatek behenianu glicerolu, który wpłynął na poprawę parametrów procesu HME (obniżenie lepkości, momentu obrotowego ślimaków, skrócenie czasu przebywania), jak i na profil uwalniania API z tabletek. Zanotowano dodatkowy pozytywny wpływ tego związku na dozowanie składników podczas procesu HME (brak oblepiania lejka zasypowego, co ma miejsce w układach dwuskładnikowych), jak również na rozdrabnianie ekstrudatów w procesie obróbki materiału (dzięki krystalicznym domenom, które wpływają na większą kruchość materiału).

.....
data i podpis autora