

COLLECTION OF RESEARCH PAPERS

of the 6th International Research and Practical Conference

**CHEMICAL TECHNOLOGY:
SCIENCE, ECONOMY AND PRODUCTION**

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ

VI Міжнародної науково-практичної конференції

**ХІМІЧНА ТЕХНОЛОГІЯ:
НАУКА, ЕКОНОМІКА ТА ВИРОБНИЦТВО**



МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ



Фармак



ISSN 2786-4898

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
Шосткинський інститут Сумського державного університету
Центральний науково-дослідний інститут
озброєння та військової техніки збройних сил України
Публічне акціонерне товариство «Фармак»
Управління освіти Шосткинської міської ради
Виконавчий комітет Шосткинської міської ради

COLLECTION OF RESEARCH PAPERS

of the 6th International Research and Practical Conference

CHEMICAL TECHNOLOGY: SCIENCE, ECONOMY AND PRODUCTION



ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ

VI Міжнародної науково-практичної конференції
**ХІМІЧНА ТЕХНОЛОГІЯ:
НАУКА, ЕКОНОМІКА ТА ВИРОБНИЦТВО**

(м. Шостка, 23-25 листопада 2022 року)



Суми

Сумський Державний Університет

2022

УДК 66.01

Редакційна колегія:

Головний редактор Закусило Р.В., доцент кафедри хімічної технології високомолекулярних сполук, к.т.н., доцент.

Заступник головного редактора Павленко О.В., ст. викладач кафедри хімічної технології високомолекулярних сполук, к.т.н.

Відповідальний секретар Скуба Ю.Г. фахівець кафедри економіки та управління Шосткинського інституту Сумського державного університету

Члени редакційної колегії:

Лукашов В.К. – професор кафедри хімічної технології високомолекулярних сполук, д.т.н., професор;

Тур О.М. – завідувач кафедри економіки та управління, к.е.н.;

Худолей Г.М. – завідувач кафедри системотехніки і інформаційних технологій, к.т.н.;

Бондар Н.Ю. – доцент кафедри економіки та управління, к.філ.н.;

Тимофіїв С.В. – ст. викладач кафедри хімічної технології високомолекулярних сполук, к.х.н.

Збірник наукових праць VI Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво», м. Шостка, 23 - 25 листопада 2022 року. – Суми : Сумський державний університет, 2022. – 267 с.

ISSN 2786-4898.

Збірник містить наукові праці учасників VI Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво», що складаються з узагальнених матеріалів науково-дослідних робіт науковців різних галузей виробництв та наукових закладів України.

У збірнику висвітлюються актуальні питання спеціальної хімічної технології і виробництва боєприпасів, утилізації відходів виробництв різних галузей, енергозбереження, моделювання технологічних процесів, соціально-економічні аспекти виробництва та природокористування в умовах війни.

Збірник корисний робітникам хімічної промисловості, науковим співробітникам, аспірантам і студентам спеціальностей хіміко-технологічного та соціально-економічного профілів, фахівцям інформаційних технологій виробництва.

Наукові праці учасників конференції подаються в авторській редакції.

© Шосткинський інститут
Сумського державного університету, 2022
© Сумський державний університет, 2022

ІНДУСТРІАЛЬНІ ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

В.В. Яременко^{1,2}, О.В. Іщенко²

¹Акціонерне товариство «Фармак», Київ, Україна

²Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна

v.yaremenko@farmak.ua

Одним із найбільш перспективних напрямів модифікації та оптимізації біофармацевтичних та фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) є отримання твердих дисперсних систем (ТДС).

ТДС можна визначити як дисперсію одного (або кількох) активних фармацевтичних інгредієнтів в полімерному носії або матриці в твердому стані [1]. АФІ у ТДС може бути диспергован в аморфному, кристалічному, або в молекулярному вигляді, так само і носій ТДС може знаходитись в кристалічному чи аморфному стані, що в значній мірі обумовлює властивості та термодинамічну стабільність ТДС.

Роль носія, як правило, виконують фармацевтично прийнятні водорозчинні або гідрофільні полімери (поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, похідні целюлози та інші). Опційно в такі системи можуть бути включені поверхнево-активні речовини [2, 3].

Важливою характеристикою АФІ є розчинність, оскільки саме розчинність обумовлює системне всмоктування лікарського засобу, який вводиться перорально. На жаль, великий відсоток препаратів на ринку (~40%) і тих, що знаходяться на стадії досліджень і розробок (~90%), є низькорозчинними [1,3].

Розчинність АФІ у водному середовищі визначає можливість ефективного введення лікарського засобу в організм людини, а його розчинність у неполярних розчинниках – здатність проходження через ліпідний бар'єр біологічних мембран. Таким чином, фактор розчинності в полярних та неполярних середовищах впливає на процеси введення, подальшого трансмембранного перенесення АФІ та його загальну терапевтичну ефективність.

Загальна схема утворення ТДС для покращення розчинення низькорозчинних АФІ представлена на рисунку 1.

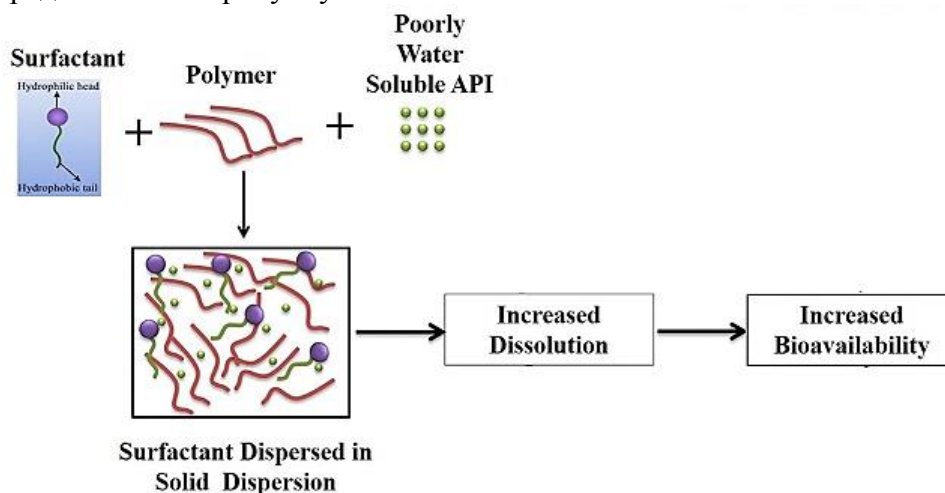


Рисунок 1 Загальна схема утворення твердих дисперсних систем для покращення розчинення низькорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів [4]

Підвищення пероральної біодоступності важко розчинних у воді АФІ є актуальним завданням при розробці як нових, так і генеричних лікарських засобів і саме ТДС на основі полімерів вважаються одним з головних досягнень в даній області.

Окрім підвищення розчинення АФІ, ТДС дозволяє вирішити ряд інших прикладних завдань при створенні лікарських засобів, а саме:

- підвищення хімічної та фізичної стабільності;
- надання необхідних фармако-технологічних властивостей;
- модифікація вивільнення;
- усунення небажаних властивостей (побічні реакції, неприємні органолептичні властивості);
- можливість обходу патентних обмежень щодо формуляції, розміру часток чи поліморфних модифікацій для створення генеричних лікарських засобів.

Метою даного огляду є аналіз сучасних індустріальних технологій твердих дисперсних систем та оцінка їх в ракурсі перспектив для вітчизняної фармацевтичної промисловості.

Існує більше десятка методів отримання ТДС (рисунок 2). До технологій що можуть бути реалізованими тільки в лабораторних умовах можна віднести наступні: плавлення (melting), випаровування розчинника (solvent evaporation), плавлення розчинника (solvent melting).

Технології, що підлягають масштабуванню та є потенційно цікавими з точки зору індустріалізації:

- подрібнення (milling, co-grinding);
- розпилювальне сушіння (spray drying);
- екструзія гарячої розплаву (hot melt extrusion);
- обробка надкритичної рідини (supercritical fluid processing);
- високоенергетичне змішування (KinetiSol[®]);
- грануляція в псевдозрідженому шарі (fluid bed granulation);
- грануляції високого зсуву (high shear granulation) [5].

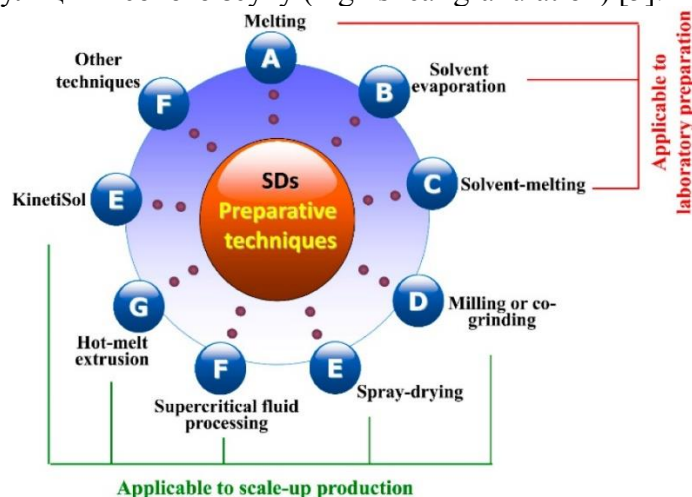


Рисунок 2 Основні лабораторні та промислові технології виробництва твердих дисперсних систем [6]

Попри таку різноманітність, тільки декілька з перелічених технологій були успішно втілені в комерційне виробництво ТДС і саме вони представляють найбільший інтерес для більш детального розгляду.

Розпилювальне сушіння (spray drying). Технологія полягає у приготуванні ТДС шляхом розчинення або суспендування АФІ та полімерного носія у розчиннику або суміші розчинників та подальшому висушування в потоці гарячого повітря для видалення розчинника.

Видалення розчинника відбувається за рахунок розпилення у вигляді дрібних крапель, які протягом кількох секунд утворюють площу поверхні, достатню для його випаровування. Процес проходить у камері з контрольованою температурою, вологістю та потоком повітря. Розмір часток такої ТДС можна змінювати за рахунок зміни розміру крапель, що розпилюються у відповідності до цільового профілю якості.

Розпилювальне сушіння є швидким, економічним і одним із найбільш часто використовуваних методів видалення розчинника, що призводить до швидкого перетворення розчину АФІ та полімерного носія на частинки твердої дисперсії.

Іншими перевагами цього методу є високий рівень контролю розміру часток, сипучості, стабільності ТДС та можливість безперервного виробництва.

Технологія розпилювального сушіння досить проста для масштабування та широко використовується, в тому числі, в комбінації розпилювальних сушарок з технологією псевдозрідженого шару (fluid bed) [6, 7].

Екструзія гарячого розплаву (hot melt extrusion). Технологія представляє собою метод отримання ТДС в якій суміш АФІ та полімерного носія одночасно розплавляють, гомогенізують та екструдують за допомогою шнекового екструдера.

Одними з найголовніших переваг такого методу є відсутність необхідності використання розчинника та відносно короткий по тривалості вплив високої температури на АФІ. Фармако-технологічні характеристики продукту можна контролювати та змінювати в залежності від цільового профілю якості шляхом зміни грейду подрібнення екструдату.

Екструзія гарячого плавлення підходить для масового виробництва особливо для безперервних процесів та є досить прогнозованою з точки зору масштабування [8, 9].

Високоенергетичне змішування (Kinetisol®). Запатентована, нова технологія, яка була успадкована з полімерної індустрії до фармацевтичної галузі саме з метою створення ТДС.

Процес засновано на використанні енергії тертя та енергії високого зсуву, що забезпечує швидкий перехід суміші АФІ та полімерного носія у розплавлений стан.

Одночасно з переходом до розплавленого стану відбувається швидке та ретельне змішування АФІ з носієм на молекулярному рівні.

Порошкоподібна суміш звантажується в камеру, яка герметично закривається, параметри обробки попередньо встановлюються за допомогою програмного забезпечення, далі спеціальні лопаті обертаються протягом встановленого проміжку часу, протягом якого виділяється теплова енергія завдяки високій силі зсуву та тертя за рахунок чого порошкоподібна суміш між лопатями, що обертаються, і стінками камери перетворюється на розплавлену масу. В результаті утворюються плоскі агломерати (кейки) які в подальшому подрібнюються до необхідного фракційного складу.

Загальний час обробки в камері може становити менше 20 секунд, а підвищення температури зазвичай становить не більше ніж 5 секунд.

Оскільки ця технологія не передбачає використання примусового нагріву вона є особливо актуальною для термочувливих препаратів, до того ж значні переваги надає відсутність розчинників.

Kinetisol[®] представляє собою універсальну технологію, яка дозволяє обробляти АФІ які мають різноманітні фізико-хімічні властивості (широкий діапазон температур плавлення та розчинності) [10].

Основними комерціалізованими технологіями виробництва ТДС є екструзія гарячого розплаву та метод розпилювальної сушки. Кількість зареєстрованих АФІ, які отримують за даними технологіями, є практично однаковою, а інші технології наразі мало представлені. Судячи по кількості патентів та публікацій, нові технології, такі як Kinetisol[®], будуть також впроваджуватись і їх кількість буде зростати враховуючи додаткові можливості та переваги [11].

На цей час відомо більше 30 лікарських засобів з використанням ТДС на основі фармацевтично прийнятних полімерів, які доступні на ринку і є схваленими Управлінням з продовольства і медикаментів США (FDA) (рисунок 3). Хоча перші лікарські засоби з використанням ТДС були комерціалізовані ще в 70-х роках минулого сторіччя, до 2010 року було відомо всього біля 10 таких препаратів, а в останні роки спостерігається значне збільшення їх кількості. З огляду на значну наукоємність та складність з точки зору технологічних, фізико-хімічних та, особливо, регуляторних аспектів впровадження, лівова частка комерціалізованих ТДС представлена компаніями-флагманами фармацевтичного ринку (Pfizer, Merck, Janssen, Bayer, Novartis), що безумовно підтверджує перспективи розвитку даного напрямку [12].

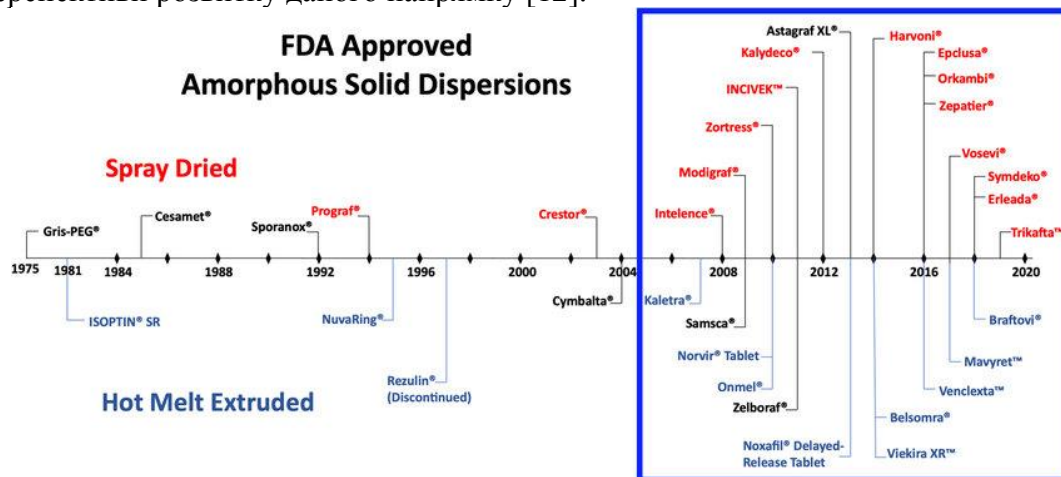


Рисунок 3 Хронологія схвалення FDA лікарських засобів з аморфними твердими дисперсними системами [13]

Якщо проаналізувати динаміку світового інтересу до створення ТДС, то видно що за останні роки спостерігається експоненційне зростання кількості публікацій та патентів за даною тематикою, що підтверджує науковий та комерційний інтерес до створення ТДС [14].

Індустріалізація ТДС, як метод модифікації та оптимізації АФІ, є безперечно актуальним напрямком в фармацевтичній науці та практиці. Розвиток такого підходу дає можливості для покращення фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей АФІ, посилює конкурентоздатність вітчизняної фармацевтичної промисловості в світі.

Список літературних джерел

1. Liu R, Ed. (2008). Water-insoluble drug formulation, 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 688 p. <https://doi.org/10.1201/9781420009552>
2. Hancock B.C., Parks M. (2000). What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals. *Pharm. Res.*, 17 (4), 397 – 404 p. <https://doi.org/10.1023/a:1007516718048>
3. Huang L-F, Tong W-Q. (2004). Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56, 321-34 p. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.007>
4. Smruti P. C., Rohit P. D. (2017) Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs. Vol. 41. 68-77 p. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.06.010>
5. Vasconcelos T., Marques S., das Neves J., Sarmiento B. (2016). Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 100, 85 – 101 p. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.012>
6. Xingwang Z., Huijie X., Yue Z., Zhiguo M. (2018). Pharmaceutical Dispersion Techniques for Dissolution and Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble. *Pharmaceutics* 2018, 10(3), 74 p. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030074>
7. Paudel A, Worku ZA, Meeus J, Guns S, Van den Mooter G. (2013) Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *Int. J. Pharm.* 453: 253 – 84 p. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.07.015>
8. Srinarong P, Waard H de, Frijlink HW, Hinrichs WL. (2011). Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production process as starting point for formulation considerations. *Expert Opin. Drug Deliv.* 8: 1121 – 40 p. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.598147>
9. Williams M, Tian Y, Jones D, Andrews GP. (2010). Hot-melt extrusion technology: Optimizing drug delivery. *Eur. J. Parent. Pharm. Sci.* 15: 7-10 p. https://www.researchgate.net/publication/265004302_Hot-melt_extrusion_technology_Optimizing_drug_delivery
10. Breitenbach J. (2002). Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 54: 107-17 p. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(02\)00061-9](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(02)00061-9)
11. Ellenberger D.J., Miller D.A., Williams R.O. (2018). Expanding the Application and Formulation Space of Amorphous Solid Dispersions with KinetiSol®. A Review. *AAPS PharmSciTech.* 19: 1933–1956 p. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1007-2>
12. Jermain SV, Brough C, Williams RO. Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly watersoluble drug delivery—an update. *Int J Pharm.* 2018;535(1–2):379–92. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.051>
13. Deck K. T., Daniel A. D. Jr., 2 Dave A. M. (2020). Innovations in Thermal Processing: Hot-Melt Extrusion and KinetiSol® Dispersing. *AAPS PharmSciTech.* 2020 Nov; 21(8): 312 p. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01854-2>
14. Zhan J., Han R., Chen W., Zhang W. (2018). Analysis of the Literature and Patents on Solid Dispersions from 1980 to 2015. *12; 23 (7): 1697 p.* <https://doi.org/10.3390/molecules23071697>