

***Uniwersytet Medyczny***  
***im. Piastów Śląskich we Wrocławiu***  
***Wydział Farmaceutyczny***  
***z Oddziałem Analityki Medycznej***



***Maciej Gajda***

***Rozprawa doktorska w dyscyplinie nauk farmaceutycznych***

***Zastosowanie procesu ekstruzji na gorąco w  
mechanochemicznej syntezie farmaceutycznych  
ko-kryształów osadzonych w matrycach  
polimerowych***

*Application of the hot melt extrusion process in the mechanochemical  
synthesis of pharmaceutical cocrystals embedded in polymeric matrices*

***Wrocław 2019***

*Promotor rozprawy:*

***Prof. dr hab. Janusz Pluta***

*Promotor pomocniczy rozprawy:*

***Dr hab. Bożena Karolewicz***

*Kierownik Katedry i Zakładu Technologii Postaci Leku*

# Streszczenie

Terminem „farmaceutyczne ko-kryształy” określa się homogenne, jednofazowe struktury krystaliczne, które składają się z co najmniej dwóch składników występujących w stosunku stechiometrycznym, tj. substancji leczniczej (API, ang. active pharmaceutical ingredient) i komplementarnego koformera. W porównaniu z czystą API, ko-kryształy wykazują często unikalne właściwości farmaceutyczne, do których zalicza się przede wszystkim: poprawę szybkości rozpuszczania, polepszenie stabilności termicznej oraz zsypywalności i ściśliwości proszku.

Do metod syntezy ko-kryształów na skalę laboratoryjną zalicza się: ko-krystalizację przez odparowanie rozpuszczalnika, ko-krystalizację poprzez wytrącanie z roztworu, ko-krystalizację z metastabilnej fazy eutektycznej komplementarnych związków tworzących ko-kryształy i ko-krystalizację poprzez ucieranie składników ko-kryształu bez dodatku lub z dodatkiem rozpuszczalnika. Wśród wielu aktualnie prowadzonych prac rozwojowych tematem wiodącym są badania przesiewowe pod kątem rozwoju procesów produkcji ko-kryształów na skalę przemysłową. Wykorzystana w pracy technologia ekstruzji na gorąco (HME) jest postrzegana jako nowo rozwijający się obszar mechanochemii z możliwym aplikacyjnym zastosowaniem w jednoetapowej ciągłej syntezie ko-kryształów, rozwiązaniem istotnym zarówno z perspektywy projektowania badań naukowych, jak i ich dalszego rozwoju produktu w aplikacjach przemysłowych. W 2010 roku metoda HME po raz pierwszy została wykorzystana przez firmę farmaceutyczną Amgen do otrzymywania ko-kryształów na skalę przemysłową.

Najnowsze podejście do jednoetapowej syntezy ko-kryształów w technologii HME obejmuje prowadzenie procesu w obecności obojętnej matrycy polimerowej. Podkreśla się, iż polimer z jednej strony może zapewniać dokładne wymieszanie reagujących składników, zmniejszając jednocześnie nadmierne naprężenie ścinające generowane podczas przetwarzania cząstek stałych w wylączarce, i tym samym ułatwiając syntezę ko-kryształów. Dodatkowo może on pełnić rolę funkcjonalnego składnika w finalnym ekstrudacie, zapewniając lepszą zsypywalność i ściśliwość granulatu, lub pozwalając kontrolować kinetykę uwalniania substancji czynnej.

W opublikowanych pracach oceniano możliwość przeprowadzenia ko-krystalizacji wspomaganą polimerem, stosując:

- dwa polimery semikrystaliczne: Kolliphor® P407 micro i Kollicoat® IR oraz trzy strukturalnie różne polimery amorficzne, mianowicie: Soluplus®, Kollidon® VA64 i AQOAT® AS-HF w mechanochemicznej syntezie ko-kryształu kwas flufenamowy-nikotynamid (FFA:NA, 1:1),
- Kolliphor® P407 micro i Soluplus® w przypadku syntezy ko-kryształu teofilina-nikotynamid (TP:NA, 1:1).

Otrzymywane ekstrudaty analizowano z wykorzystaniem metod spektroskopowych tj.: rentgenowska dyfrakcja proszkowa, spektroskopia w zakresie średniej podczerwieni, metod termicznych tj. różnicowa kalorymetria skaningowa i termogravimetria oraz dla wybranych formułacji wykonano badanie dostępności farmaceutycznej i testy stabilności.

W przypadku wykorzystania polimerów semikrystalicznych w procesie HME z sukcesem otrzymywano ko-kryształ FFA:NA osadzony we wspomnianych matrycach we wszystkich badanych stosunkach wagowych, przy jednoczesnym braku śladów nieprzereagowanych składowych. W efekcie zastosowania amorficznych polimerów, zaobserwowano zmniejszenie krystaliczności syntetyzowanego ko-kryształu FFA:NA wraz ze wzrostem zawartości amorficznego polimeru w formułacji. W obu przypadkach przetwarzania mieszanin zarówno z dodatkiem polimerów semikrystalicznych, jak i amorficznych, odczytywany moment obrotowy urządzenia ulegał znacznemu obniżeniu w stosunku do przetwarzania tylko czystych składowych ko-kryształu.

Zastosowanie Kolliphor® P407 micro do przetwarzania formułacji zawierającej mieszaninę fizyczną teofiliny i nikotynamidu prowadziło do formowania ko-kryształu TP:NA osadzonego w matrycy polimerowej, a także zwiększyło wydajność prowadzonej syntezy. Przetwarzanie mieszaniny fizycznej teofiliny z nikotynamidem w obecności Soluplus® prowadziło do powstawania ko-kryształu TP:NA osadzonego w amorficznej matrycy polimerowej lub do otrzymywania częściowo bezpostaciowych kompozytów TP:NA/polimer. Należy podkreślić, iż po 12 miesiącach przechowywania kompozyty TP:NA/Kolliphor® P407 micro były stabilne, podczas gdy kompozyty TP:NA/Soluplus® ulegały znaczącym przemianom strukturalnym w testach stabilności.

Podsumowując, w przeprowadzonych badaniach wykazano, iż ko-kryształizacja z wykorzystaniem technologii HME jest nowatorskim i obiecującym podejściem do produkcji ko-kryształów farmaceutycznych o zwiększonej wydajności produkcyjnej w porównaniu z konwencjonalnymi metodami.

## Abstract

‘Pharmaceutical cocrystals’ are solid homogeneous, single phase crystalline materials composed of a minimum of two components occurring in stoichiometric ratios of drug and complimentary coformer, where the arrangement of the molecules within the crystal lattice are undefined by ionic bonds as it is in the pharmaceutical salts. Compared to neat active pharmaceutical ingredients (APIs), cocrystals frequently display unique properties, such as improved solubility, thermal stability and processability (e.g. flowability and tableting).

Laboratory scale, well-established methods of cocrystals synthesis include: cocrystallisation via solvent evaporation, cocrystallisation by precipitation from solution, cocrystallisation from a metastable eutectic phase of parent compounds of the cocrystal, and cocrystallisation by neat grinding or liquid-assisted grinding. However, due to the continuity and scalability of the process, the use of HME technology becomes the preferred approach in large-scale production, industrial setup. In 2010 the Amgen research group employed this technology for the synthesis of pharmaceutical cocrystals, since then this area has being greatly expanded.

A recently reported approach involves the synthesis of cocrystals in the presence of inert polymeric matrix. In HME technology, the matrix plays a dual role. It can play a similar role to solvent, as in the liquid-assisted grinding (LAG) method, facilitating intimate mixing of components while reducing the excessive shear stress generated when processing solid components in the extruder. Also, in the final extrudate, it can act as a functional component of the product, which may provide improved flowability, compressibility or control the drug release kinetics. It should be noted that the physicochemical properties of the matrix are important when choosing the processing conditions as well as for the cocrystal properties itself.

In published papers, the feasibility of polymer assisted co-crystallization was evaluated using:

- two semicrystalline polymers: Kolliphor® P407 micro and Kollicoat® IR and three structurally different amorphous polymers, namely: Soluplus®, Kollidon® VA64 and AQOAT® AS-HF in mechanochemical synthesis of flufenamic acid-nicotinamide co-crystal (FFA:NA, 1:1),

- and Kolliphor® P407 micro and Soluplus® in the case of theophylline-nicotinamide co-crystal synthesis (TP:NA, 1:1).

Herein, through the combined application of powder X-ray diffraction, mid-infrared spectroscopy and thermal methods (differential scanning calorimetry, thermogravimetric analysis) the physicochemical properties of the obtained extrudates were determined, and for the chosen formulations, dissolution and stability studies were performed.

The use of semicrystalline polymers i.e. Kolliphor® P407 micro and Kolliphor® IR led to the formulation of FFA:NA cocystal encapsulated in the polymer matrix. In contrast, co-processing of FFA and NA with amorphous polymers (Soluplus®, Kollidon® VA64 or AQOAT® HF-AS) generated FFA:NA cocystal embedded in the amorphous FFA:NA/polymer matrix or fully amorphous FFA:NA/polymer composites. The manipulation of the resulting phase of FFA and NA in the composites prepared using amorphous polymers depends on the glass transition temperature of the polymer used as a cocrystallisation matrix, making it an important parameter when considering the knowledge-based design of novel cocystal based pharmaceutical formulations. In both cases of processing mixtures with the addition of semicrystalline or amorphous polymer, promoted a significant reduction in torque of the device when compared to the processing of neat cocystal components.

In the case of theophylline-nicotinamide cocystal, the use of semicrystalline Kolliphor® P407 micro generated cocystal encapsulated in the polymer matrix with increased cocystal formation efficiency as compared to neat extrudate. In contrast, the co-processing of theophylline and nicotinamide physical mixture with amorphous Soluplus® gave TP:NA cocystal embedded in the amorphous polymer matrix or partially amorphous composites. It should be emphasized that after 12 months of storage, TP:NA/Kolliphor® P407 micro composites were stable without significant phase changes, while TP:NA/Soluplus® composites underwent substantial structural changes in the stability tests.

In summary, the conducted studies showed that co-crystallization using HME technology is an innovative and promising approach to the production of pharmaceutical co-crystals with increased production efficiency compared to conventional methods.