

<https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>

УДК 615.4:
544.3

ЛІСОВИЙ В. М., ЛИЖНЮК В. В., КОСТЮК В. Г.,
ПАЩЕНКО І. О., СМІШКО Р. О., ГОЙ А. М., ПОВШЕДНА І. О.,
ІЩЕНКО О. В., ЯРЕМЕНКО В. В., БЕССАРАБОВ В. І.

Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ВИСОКОРОЗЧИННИХ ПОЛІМЕРНИХ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ З АКТИВНИМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ІНГРЕДІЄНТАМИ

Мета. Аналіз літературних джерел щодо основних аспектів перспективних технологій отримання високорозчинних твердих дисперсних систем, які можна ефективно використовувати для значного підвищення розчинності різних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Методика. Аналітичний огляд наукової, хіміко-технологічної, медичної та фармацевтичної літератури за останні 20 років.

Результати. Проаналізовано основні аспекти перспективних технологій отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів із вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів. Встановлено, що екструзія гарячого розплаву успішно може бути використана для підвищення розчинності АФІ з низькою температурою плавлення, метод випаровування розчинника корисний для підвищення розчинності АФІ з високою температурою плавлення, відцентрове формування волокон дозволяє підвищити розчинність АФІ з низькою температурою плавлення без використання розчинників і з меншим ризиком деградації матеріалу у порівнянні з методом екструзії. Такий спектр технологій отримання високорозчинних форм АФІ дозволяє обирати методику в залежності від фізико-хімічних характеристик полімерних носіїв та АФІ і при цьому домогтися не тільки значного підвищення розчинності, але знизити вживання надмірних доз та зменшити ризики побічних ефектів, а також гарантувати швидкий потенційний ефект.

Наукова новизна. Показано, що інноваційна технологія відцентрового формування волокон може стати основою розробки полімерних твердих дисперсних систем для підвищення розчинності різних активних фармацевтичних інгредієнтів.

Практична значимість. Проведені дослідження доводять, що до перспективних методів утворення твердих дисперсних систем, що дозволяють забезпечити значне покращення розчинності малорозчинних АФІ належать добре прогнозовані та доступні методи, такі як випаровування розчинника і екструзія гарячого розплаву, а також інноваційна технологія відцентрового формування волокон. Такі технології можуть бути перспективними для створення вітчизняних лікарських засобів з регульованим вивільненням АФІ.

Ключові слова: розчинність; активний фармацевтичний інгредієнт; тверді дисперсні системи; полімерні носії; волокна.

Вступ. Аналіз літературних джерел за останні роки свідчить, що технологія утворення твердих дисперсних систем (ТДС) представляє дуже плідний підхід у покращенні швидкості вивільнення та біодоступності погано розчинних у воді активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) [1–3].

Тверді дисперсні системи зазвичай являють собою багатокомпонентні системи, у яких активний фармацевтичний інгредієнт молекулярно диспергований у полімерному носії [4, 5]. В основі покращення швидкості розчинення АФІ за допомогою методу твердих дисперсних систем лежать наступні фактори: зменшений розмір, висока пористість, покращена змочуваність та аморфний стан [4–6].

Для утворення ТДС важливим є вибір полімерного носія, функціональний потенціал якого визначається такими характеристиками: розчинністю у полярних і неполярних рідинах, розподілом молекулярної маси, структурою бічних ланцюгів, біосумісністю і здатністю до біодеградації [7]. Взаємодія активного фармацевтичного інгредієнту з полімерним носієм є фундаментальною для розуміння найважливіших питань, які виникають при створенні твердої

дисперсії, а саме: навантаження АФІ, сумісність компонентів, стабільність системи та швидкість її розчинення [8].

У якості носіїв для виготовлення ТДС найчастіше застосовуються наступні полімерні сполуки: полівінілпіролідон (ПВП), поліетиленгліколь (ПЕГ) та полівініловий спирт (ПВС) [9, 10]. Застосування саме цих полімерів для утворення ТДС пояснюється їхніми фізико-хімічними та термохімічними характеристиками: низькій температурі плавлення, низькій токсичності та широкій лікарській сумісності [10]. Композиції твердих дисперсних систем, окрім полімерних носіїв також можуть містити додаткові допоміжні речовини, такі як поверхнево-активні речовини, для додаткового посилення вивільнення та стабільності ліків [11].

Постановка завдання. Складова різноманітність твердих дисперсій представляє зростаючий інтерес протягом останнього десятиліття як в академічних колах, так і в промисловості. Однак, окрім зацікавленості у композиційному складі, ще більший інтерес у дослідників викликає удосконалення існуючих та пошук нових методів утворення твердих дисперсій. Нині відома велика кількість способів утворення твердих дисперсних систем [12, 13], серед яких найбільш поширеними є методи випаровування розчинника, екструзія гарячого розплаву, сушіння розпиленням та співосадження. З кожним роком з'являється все більше нових технологій приготування твердих дисперсій, які представляють великий потенціал для більш значного поліпшення розчинності поганорозчинних АФІ з кращою фізичною стабільністю утворених ТДС. До однієї із таких стратегій належить технологія виготовлення полімерних волокнистих твердих дисперсій методом відцентрового формування, яка представляє собою альтернативний підхід для отримання твердих дисперсних систем.

Метою дослідження є аналіз літературних джерел щодо основних аспектів перспективних технологій отримання вискорозчинних твердих дисперсних систем, які можна ефективно використовувати для значного підвищення розчинності різних активних фармацевтичних інгредієнтів.

Матеріали та методи дослідження. Аналітичний огляд наукової, хіміко-технологічної, медичної та фармацевтичної літератури за останні 20 років.

Результати дослідження та обговорення. Аналіз літературних джерел свідчить, що до одних із найбільш перспективних методів, які використовуються для утворення полімерних твердих дисперсій та забезпечення високого рівня розчинності малорозчинних АФІ, належать добре прогнозовані та доступні методи, такі як випаровування розчинника і екструзія гарячого розплаву, а також інноваційна технологія відцентрового формування волокон.

Метод випаровування розчинника. Приготування твердих дисперсних систем методом випаровування розчинника є найбільш поширеним методом утворення ТДС. Тверда дисперсна система утворюється шляхом швидкого випаровування розчинника з лікарсько-полімерного розчину [12, 13].

Першими, хто розчинив активний фармацевтичний інгредієнт і носій у загальному розчиннику, а потім випаровував розчинник у вакуумі, щоб отримати твердий розчин були Тачібана та Накамура [14]. Це дозволило їм отримати твердий розчин високоліпофільного β -каротину в добре розчинному у воді носії – повідоні.

Зазвичай, для приготування твердих дисперсій методом випаровування розчинника застосовується широкий спектр різних носіїв: поліетиленгліколі, полівінілпіролідон, полісахариди тощо. Типовими розчинниками, що використовуються у даному методі є вода, спирти (метанол, етанол або ізопропанол) або інші органічні розчинники, такі як дихлорметан, ацетон, етилацетат [15].

Основна перевага методу випаровування розчинника полягає в тому, що можна запобігти термічному розкладанню активних фармацевтичних інгредієнтів або носіїв через низьку температуру, необхідну для випаровування розчинників [16].

Багато вчених присвятили свої роботи дослідженням утворення твердих дисперсних систем методом випаровування розчинника. Так, дослідникам вдалося за допомогою даного методу покращити розчинність нестероїдних протизапальних АФІ, зокрема мелоксикаму [17] та кетопрофену [18]; серцево-судинного препарату – карведилолу [19], протиепілептичного АФІ – клоназепаму [20], а також нової протипухлинної сполуки свинцю [21].

Позитивні результати досліджень застосування методу утворення полімерних ТДС шляхом випаровування розчинника свідчать про те, що дану техніку можна досить легко і успішно використовувати для підвищення розчинності малорозчинних АФІ.

Метод екструзії гарячого розплаву. Також важливою технологією у фармацевтичній промисловості для підвищення розчинності АФІ є метод екструзії гарячого розплаву (ЕГР). Перше застосування ЕГР як виробничого інструменту у фармацевтичній промисловості було досліджено El-Egakey та групою його дослідників [22]. Відтоді технологія гарячої екструзії стала універсальною платформою у фармації.

Екструзія гарячого розплаву – це процес закачування сировини в екструдер з гвинтовими елементами, що обертаються в одному або протилежних напрямках, при високих температурах для розплавлення та змішування компонентів усередині інструменту з отриманням в кінцевому підсумку екструдату через головку екструдера [23]. Після охолодження отриманий продукт збирають у ємність і подрібнюють у порошок або гранули.

Для ефективного використання техніки гарячої екструзії з метою виготовлення твердих дисперсних систем важливо мати глибокі знання стосовно вибору активних інгредієнтів, полімерів та інших допоміжних речовин, які піддаються цьому процесу [24]. Носії, що використовуються в ЕГР, як правило, є полімерами або восками з низькою температурою плавлення та склування, які використовуються як солубілізатори лікарської речовини. Зазвичай використовувані носії включають ПВП різної молекулярної маси, повідон-вінілацетат, коповідон, різні ПЕГ, складні ефіри целюлози [25].

Метод екструзії гарячого розплаву пропонує значні переваги утворення твердих дисперсних систем. Він забезпечує кращу однорідність вмісту в екструдатах; рівномірну дисперсію дрібних частинок за відсутності розчинників. Однак, варто зважати на необхідність використання у процесі високих температур [26].

ЕГР вже показала себе як надійна техніка для виготовлення твердих дисперсій, яка покращує розчинність та біодоступність, та навіть маскує смак гірких активних фармацевтичних інгредієнтів. За технологією ЕГР були успішно виготовлені молекулярні тверді дисперсні системи ітраконазолу [27] та альбендазолу [28], ефавіренцу [29], екстракту гінкго білоба [30] тощо.

Метод відцентрового формування волокон. Відцентрове формування волокон є альтернативним методом виробництва твердих дисперсних систем із високою продуктивністю та низькими витратами.

Відомо, що дана технологія була розроблена Джеймсом Хупером у 1924 році для виробництва штучного шовкового волокна з віскози [31] і більше півстоліття широко використовувалася для виробництва скляних волокон.

Відцентрове формування волокон – це одноетапна технологія «зверху вниз», за якої матеріал поміщають у попередньо нагрітій або кімнатної температури обертовий металевий контейнер (головку для обертання) з отворами для бічних сопел або проміжком між двома пластинами, який обертається з високою швидкістю. Відцентрова сила, що створюється при високій швидкості обертання, проштовхує прядильну рідину через отвори прядильної головки. У той час як прядильна рідина викидається, вона проходить процес розтягування

через силу повітряного тертя з наступним швидким застиганням шляхом охолодження або випаровування розчинника та утворенням екструдованих волокон у діапазоні нано- або мікромасштабу [32, 33].

Даний метод дозволяє отримувати волокна різного розміру із широкого діапазону матеріалів з високою швидкістю та низькою вартістю завдяки простому обладнанню та відсутності потреби у використанні високої напруги. Також варто відзначити, що під час процесу відцентрового формування волокон матеріали перебувають максимально короткий час під дією високих температур, що у свою чергу знижує ризик їх руйнування [33]. Така особливість процесу дозволяє використовувати цей метод для підвищення розчинності у воді активних фармацевтичних інгредієнтів з низькою температурою плавлення. Усі ці переваги створили потенціал до використання методу відцентрового формування волокон у фармацевтичній промисловості як нового перспективного засобу для утворення твердих дисперсних систем.

Одним із перших помітних застосувань на практиці принципу відцентрового формування волокон стала розробка американською компанією Fuisz Pharma технології Flashdose, яка використовує унікальний механізм віджиму для створення структури, подібної до волокон нитки. Процес полягає у формуванні матриці із сахаридів або полісахаридів, яка переробляється в аморфну нитку за допомогою одночасної дії швидкого плавлення та відцентрової сили. Машина для формування нитки, що складається з прядильної головки і нагрівального елемента, схожа на машину виготовлення солодкої вати. Процес здійснюється при підвищеній температурі, щоб забезпечити повне перетворення аморфних волокон цукру в кристалічний матеріал. Отримані волокна нитки потім подрібнюють, змішують з активними фармацевтичними інгредієнтами та допоміжними речовинами і пресують у таблетки. Створений за даною технологією кінцевий продукт має велику площу поверхні для розчинення та швидко диспергується в ротовій порожнині [34].

Пізніше, керуючись ідеєю довести доцільність застосування технології відцентрового формування волокон для виробництва твердих дисперсій у формі волокон із покращеними показниками розчинення, S. Marano та її група розробили пристрій лабораторного масштабу, що передбачає контроль температури та калібрування комерційної машини для виробництва «солодкої вати». Однак їх процес був дещо відмінний від описаного вище, адже вони поміщали у фільтр не лише сахарозу, а її суміш з активними фармацевтичними інгредієнтами. Таким чином, на власній модифікованій машині для виробництва цукрової вати вони виготовили полімерні волокна з вмістом оланзапіну та піроксикаму у співвідношенні сахароза:АФІ – 90:10. Отримані мікрОВОлокнисті аморфні тверді дисперсії активних фармацевтичних інгредієнтів були однорідні за морфологією, що підтверджує те, що обидва АФІ були успішно включені в носій. При використанні даного методу дослідники значно підвищили розчинність обох АФІ без використання розчинників і з меншим ризиком деградації компонентів системи в порівнянні з гарячою екструзією АФІ в полімерному носії [35].

S. Nasir та його група дослідників розширили коло дослідницьких інтересів, використавши для утворення волокон ще й полімери. Для виготовлення мікрОВОлокон були створені різні комбінації окскарбазепіну з сахарозою, без та з полімерами. Найкращі результати були отримані при застосуванні суміші АФІ сахарози та ПВП К-30 у співвідношенні 20:60:20 відповідно. Розчинність окскарбазепіну у складі твердих дисперсних систем у формі волокон становила 88% [36].

Процес відцентрового формування волокон виявився також ефективним способом для швидкого виробництва твердих дисперсій ібупрофену. Середній час розчинення цього АФІ у складі полімерних волокон зменшився у 7 разів. МікрОВОлокна з ібупрофеном були також

більш фармакологічно ефективними при зменшенні запальної реакції, ніж чистий АФІ, що підтверджено протизапальними дослідженнями *in vivo* на кроликах [37].

Загалом, кількість досліджень твердих дисперсних систем, утворених методом відцентрового формування волокон, на сьогоднішній день все ще досить невелика, адже це відносно новітня технологія у фармацевтичній сфері. Однак результати застосування відцентрового формування волокон на практиці доводять, що цей інноваційний підхід має великий потенціал при розвідці в галузі твердих дисперсій.

Висновки. У роботі проаналізовано основні аспекти перспективних технологій отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів із вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів. Встановлено, що екструзія гарячого розплаву успішно використовується для підвищення розчинності легкоплавких термостабільних АФІ, метод випаровування розчинника простий у виконанні та не потребує високої температури для проведення процесу, а за допомогою методу відцентрового формування волокон можна підвищити розчинність АФІ без використання розчинників і з меншим ризиком деградації матеріалу у порівнянні з методом гарячої екструзії. Різноманітний спектр технологій для отримання високорозчинних форм АФІ дозволяє обирати методику в залежності від фізико-хімічних характеристик полімерних носіїв та АФІ і при цьому домогтися не тільки значного підвищення розчинності, але знизити вживання надмірних доз та зменшити ризики побічних ефектів, а також гарантувати швидкий потенційний ефект.

References

Література

1. Alshehri, S., Imam, S. S., Hussain, A., Altamimi, M. A., Alruwaili, N. K., Alotaibi, F., Alanazi, A., Shakeel, F. (2020). Potential of solid dispersions to enhance solubility, bioavailability, and therapeutic efficacy of poorly water-soluble drugs: newer formulation techniques, current marketed scenario and patents. *Drug Deliv.*, 27 (1), 1625–1643. DOI: 10.1080/10717544.2020.1846638.
2. Bhalani, D. V., Nutan, B., Kumar, A., Singh Chandel, A. K. (2022). Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*, 10 (9), 2055. DOI: 10.3390/biomedicines10092055.
3. Slamova, M., Skolakova, T., Skolakova, A., Patera, J., Zámotny, P. (2020). Preparation of solid dispersions with respect to the dissolution rate of active substance. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101518.
4. Leuner, C., Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm.*, 50 (1), 47–60. DOI: 10.1016/s0939-6411(00)00076-x.
5. Craig, D. Q. (2002). The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int J Pharm.*, 231 (2), 131–144. DOI: 10.1016/s0378-5173(01)00891-2.
6. Bhujbal, S. V., Mitra, B., Jain, U., Gong, Y., Agrawal, A., Karki, S., Taylor, L. S., Kumar, S., Tony Zhou, Q. (2021). Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies.
1. Alshehri S., Imam S. S., Hussain A., Altamimi M. A., Alruwaili N. K., Alotaibi F., Alanazi A., Shakeel F. Potential of solid dispersions to enhance solubility, bioavailability, and therapeutic efficacy of poorly water-soluble drugs: newer formulation techniques, current marketed scenario and patents. *Drug Deliv.* 2020. Vol. 27(1). P. 1625–1643. DOI: 10.1080/10717544.2020.1846638.
2. Bhalani D. V., Nutan B., Kumar A., Singh Chandel A. K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10 (9), 2055 p. DOI: 10.3390/biomedicines10092055.
3. Slamova M., Skolakova T., Skolakova A., Patera J., Zámotny P. Preparation of solid dispersions with respect to the dissolution rate of active substance. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020. Vol. 56. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101518.
4. Leuner C., Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000. Vol. 50 (1). P. 47–60. DOI: 10.1016/s0939-6411(00)00076-x.
5. Craig D. Q. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int J Pharm.* 2002. Vol. 231 (2). P. 131–144. DOI: 10.1016/s0378-5173(01)00891-2.
6. Bhujbal S. V., Mitra B., Jain U., Gong Y., Agrawal A., Karki S., Taylor L. S., Kumar S., Tony Zhou Q. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharm Sin B*. 2021.

- Acta Pharm Sin B., 11 (8), 2505–2536. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.05.014.
7. Ohara, T., Kitamura, S., Kitagawa, T., Terada, K. (2005). Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm*, 302 (1–2), 95–102. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.06.019.
8. Srinarong, P., Waard, H., Frijlink, H. W., Hinrichs, W. L. (2011). Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production process as starting point for formulation considerations. *Expert Opin Drug Deliv.*, 8 (9), 1121–1140. DOI: 10.1517/17425247.2011.598147.
9. Choi, M. J., Woo, M. R., Choi, H. G., Jin, S. G. (2020). Effects of Polymers on the Drug Solubility and Dissolution Enhancement of Poorly Water-Soluble Rivaroxaban. *Int J Mol Sci*, 23 (16), 9491. DOI: 10.3390/ijms23169491.
10. Frank, D. S., Matzger, A. J. (2018). Probing the interplay between amorphous solid dispersion stability and polymer functionality. *Mol. Pharm.*, 15, 2714–2720. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00219.
11. Huang, Y., Dai, W. G. (2014). Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharm Sin B.*, 4 (1), 18–25. DOI: 10.1016/j.apsb.2013.11.001.
12. Tran, P., Pyo, Y. C., Kim, D. H., Lee, S. E., Kim, J. K., Park, J. S. (2019). Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*, 11 (3), 132. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132.
13. Kaushik, R., Budhwar, V., Kaushik, D. (2020). An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion. *Recent Pat Drug Deliv Formul.*, 14 (1), 63–74. DOI: 10.2174/1872211314666200117094406.
14. Tachibana, T., Nakamura, A. (1965). A methode for preparing an aqueous colloidal dispersion of organic materials by using water-soluble polymers: dispersion of β -carotene by polyvinylpyrrolidone. *Colloid and Polymer Science.*, 203 (2), 130–133.
15. Paudel, A., Worku, Z. A., Meeus, J., Guns, S. (2013). Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations. *Int J Pharm*, 453 (1), 253–284. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.07.015.
16. Janssens, S., Mooter, G.V. (2009). Review: physical chemistry of solid dispersions. *J Pharm Pract*, 61 (12), 1571–1586.
- Vol. 11 (8). P. 2505–2536. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.05.014.
7. Ohara T., Kitamura S., Kitagawa T., Terada K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm*. 2005. Vol. 302 (1–2). P. 95–102. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.06.019.
8. Srinarong P., Waard H., Frijlink H. W., Hinrichs W. L. Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production process as starting point for formulation considerations. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011. Vol. 8 (9). P. 1121–1140. DOI: 10.1517/17425247.2011.598147.
9. Choi M. J., Woo M. R., Choi H. G., Jin S. G. Effects of Polymers on the Drug Solubility and Dissolution Enhancement of Poorly Water-Soluble Rivaroxaban. *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 23 (16). 9491 p. DOI: 10.3390/ijms2316 9491.
10. Frank D. S., Matzger A. J. Probing the interplay between amorphous solid dispersion stability and polymer functionality. *Mol. Pharm*. 2018. Vol. 15. P. 2714–2720. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00219.
11. Huang Y., Dai W. G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharm Sin B*. 2014. Vol. 4 (1). P. 18–25. DOI: 10.1016/j.apsb.2013.11.001.
12. Tran P., Pyo Y. C., Kim D. H., Lee S. E., Kim J. K., Park J. S.. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11 (3). P. 132. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132.
13. Kaushik R., Budhwar V., Kaushik D. An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2020. Vol. 14 (1). P. 63–74. DOI: 10.2174/18722113 14666200117094406.
14. Tachibana T., Nakamura A. A methode for preparing an aqueous colloidal dispersion of organic materials by using water-soluble polymers: dispersion of β -carotene by polyvinylpyrrolidone. *Colloid and Polymer Science*. 1965. Vol. 203 (2). P. 130–133.
15. Paudel A., Worku Z. A., Meeus J., Guns S. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations. *Int J Pharm*. 2013. Vol. 453 (1). P. 253–284. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.07.015.
16. Janssens S., Mooter G. V. Review: physical chemistry of solid dispersions. *J Pharm Pract*. 2009. Vol. 61 (12). P. 1571–1586.

17. Chaturvedi, M., Kumar, M., Pathak, K., Bhatt, S., Saini, V. (2017). Surface Solid Dispersion and Solid Dispersion of Meloxicam: Comparison and Product Development. *Adv Pharm Bull.*, 7 (4), 569–577. DOI: 10.15171/apb.2017.068.
18. Mura, P., Moyano, J. R., González-Rodríguez, M. L., Rabasco-Alvaréz, A. M., Cirri, M., Maestrelli, F. (2005). Characterization and dissolution properties of ketoprofen in binary and ternary solid dispersions with polyethylene glycol and surfactants. *Drug Dev Ind Pharm.*, 31 (4–5), 425–434. DOI: 10.1080/03639040500214621.
19. Sharma, A., Jain, C. P. (2010). Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. *Res Pharm Sci*, 5 (1), 49–56.
20. Minhaz, M., Rahman, M., Ahsan, M., Ripon, A., Khalipha, R., Chowdhury, M. (2012). Dissolution enhancement of poorly soluble drug by solvent evaporation method using hydrophilic polymer: a solid dispersion technique. *International Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*, 2, 1–18. DOI: 10.3329/ijpls.v1i2.12952.
21. Hou, P., Ni, J., Cao, S., Lei, H., Cai, Z., Zhang, T., Yu, F., Tan, Q. (2013). Preparation and evaluation of solid dispersions of a new antitumor compound based on early-stage preparation discovery concept. *AAPS Pharm Sci Tech*, 14 (2), 629–638. DOI: 10.1208/s12249-013-9948-y.
22. El-Egakey, M. A., Soliva, M., Speiser, P. (1971). Hot extruded dosage forms. Technology and dissolution kinetics of polymeric matrices. *Pharm Acta Helv*, 46 (1), 31–52.
23. Censi, R., Gigliobianco, M., Casadidio, C. (2018). Hot Melt Extrusion: Highlighting Physicochemical Factors to Be Investigated While Designing and Optimizing a Hot Melt Extrusion Process. *Pharmaceutics*, 10 (3), 89.
24. Crowley, M. M., Zhang, F., Repka, M. A., Thumma, S., Upadhye, S. B., Battu, S. K., McGinity, J. W., Martin, C. (2007). Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I. *Drug Dev Ind Pharm*, 33 (9), 909–926. DOI: 10.1080/03639040701498759.
25. Li, X., Jiang, C., Pan, L., Zhang, H., Hu, L., Li, T., Yang, X. (2015). Effects of preparing techniques and aging on dissolution behavior of the solid dispersions of NF/soluplus/kollidon SR: identification and classification by a combined analysis by FTIR spectroscopy and computational approaches. *Drug Dev. Ind. Pharm*, 41, 2–14.
26. Repka, M. A., Majumdar, S., Kumar Battu, S., Srirangam, R., Upadhye, S. B. (2008). Applications of hot-melt extrusion for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*.
17. Chaturvedi M., Kumar M., Pathak K., Bhatt S., Saini V. Surface Solid Dispersion and Solid Dispersion of Meloxicam: Comparison and Product Development. *Adv Pharm Bull.* 2017. Vol. 7 (4). P. 569–577. DOI: 10.15171/apb.2017.068.
18. Mura P., Moyano J. R., González-Rodríguez M. L., Rabasco-Alvaréz A. M., Cirri M., Maestrelli F. Characterization and dissolution properties of ketoprofen in binary and ternary solid dispersions with polyethylene glycol and surfactants. *Drug Dev Ind Pharm.* 2005. Vol. 31 (4–5). P. 425–434. DOI: 10.1080/03639040500214621.
19. Sharma A., Jain C. P. Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. *Res Pharm Sci.* 2010. Vol. 5 (1). P. 49–56.
20. Minhaz M., Rahman M., Ahsan M., Ripon A., Khalipha R., Chowdhury M. Dissolution enhancement of poorly soluble drug by solvent evaporation method using hydrophilic polymer: a solid dispersion technique. *International Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*. 2012. Vol. 2. P. 1–18. DOI: 10.3329/ijpls.v1i2.12952.
21. Hou P., Ni J., Cao S., Lei H., Cai Z., Zhang T., Yu F., Tan Q. Preparation and evaluation of solid dispersions of a new antitumor compound based on early-stage preparation discovery concept. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2013. Vol. 14 (2). P. 629–638. DOI: 10.1208/s12249-013-9948-y.
22. El-Egakey M. A., Soliva M., Speiser P. Hot extruded dosage forms. Technology and dissolution kinetics of polymeric matrices. *Pharm Acta Helv.* 1971. Vol. 46 (1). P. 31–52.
23. Censi R., Gigliobianco M., Casadidio C. Hot Melt Extrusion: Highlighting Physicochemical Factors to Be Investigated While Designing and Optimizing a Hot Melt Extrusion Process. *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10 (3). P. 89.
24. Crowley M. M., Zhang F., Repka M. A., Thumma S., Upadhye S. B., Battu S. K., McGinity J. W., Martin C. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007. Vol. 33 (9). P. 909–926. DOI: 10.1080/03639040701498759.
25. Li X., Jiang C., Pan L., Zhang H., Hu L., Li T., Yang X. Effects of preparing techniques and aging on dissolution behavior of the solid dispersions of NF/soluplus/kollidon SR: identification and classification by a combined analysis by FTIR spectroscopy and computational approaches. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2015. Vol. 41. P. 2–14.
26. Repka M. A., Majumdar S., Kumar Battu S., Srirangam R., Upadhye S. B. Applications of hot-melt extrusion for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.*

- Drug Deliv.*, 5 (12), 1357–1376. DOI: 10.1517/17425240802583421.
27. Six, K., Daems, T. (2005). Clinical study of solid dispersions of itraconazole prepared by hot-stage extrusion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 24 (2–3), 179–186.
28. Martinez-Marcos, L., Lamprou, D. A., McBurney, R. T., Halbert, G. W. (2016). A novel hot-melt extrusion formulation of albendazole for increasing dissolution properties. *Int J Pharm.*, 499 (1–2), 175–185. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.01.006.
29. Pawar, J. N., Fule, R. A., Maniruzzaman, M., Amin, P. D. (2017). Solid crystal suspension of Efavirenz using hot melt extrusion: Exploring the role of crystalline polyols in improving solubility and dissolution rate. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 78, 1023–1034. DOI: 10.1016/j.msec.2017.04.055.
30. Wang, W., Kang, Q., Liu, N., Zhang, Q., Zhang, Y., Li, H., Zhao, B., Chen, Y., Lan, Y., Ma, Q., Wu, Q. (2015). Enhanced dissolution rate and oral bioavailability of Ginkgo biloba extract by preparing solid dispersion via hot-melt extrusion. *Fitoterapia*, 102, 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.10.004>.
31. Hooper, J. P. (1924). Centrifugal Spinneret (US Patent № 1500931A). United States Patent Office. URL: <https://patents.google.com/patent/US1500931A/en>.
32. Kase, S., Matsuo, T. (1965). Studies on melt spinning. I. Fundamental equations on the dynamics of melt spinning. *J. Polym. Sci. Part A: Gen. Pap*, 3, 2541–2554.
33. Zhang, X., Lu, Y. (2014). Centrifugal Spinning: An Alternative Approach to Fabricate Nanofibers at High Speed and Low Cost. *Polymer Reviews*, 54 (4), 677–701. DOI: 10.1080/15583724.2014.935858.
34. Badgujar, B. P., Mundada, A. S. (2011). The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharmaceutica*, 61 (2), 117–139. DOI: 10.2478/v10007-011-0020-8.
35. Marano, S., Barker, S. A., Raimi-Abraham, B. T., Missaghi, S., Rajabi-Siahboomi, A., Craig, D. Q. M. (2016). Development of micro-fibrous solid dispersions of poorly water-soluble drugs in sucrose using temperature-controlled centrifugal spinning. *Eur J Pharm Biopharm*, 103, 84–94. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.03.021.
36. Nasir, S., Hussain, A., Abbas, N., Bukhari, N. I., Hussain, F., Arshad, M. S. (2021). Improved bioavailability of oxcarbazepine, a BCS class II drug by centrifugal melt spinning: In-vitro and in-vivo implications. *International Journal of Pharmaceutics*, 604. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120775.
2008. Vol. 5(12). P. 1357–1376. DOI: 10.1517/17425240802583421.
27. Six K., Daems T. Clinical study of solid dispersions of itraconazole prepared by hot-stage extrusion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005. Vol. 24 (2–3). P. 179–186.
28. Martinez-Marcos L., Lamprou D. A., McBurney R. T., Halbert G. W. A novel hot-melt extrusion formulation of albendazole for increasing dissolution properties. *Int J Pharm*. 2016. Vol. 499 (1–2). P. 175–185. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.01.006.
29. Pawar J. N., Fule R. A., Maniruzzaman M., Amin P. D. Solid crystal suspension of Efavirenz using hot melt extrusion: Exploring the role of crystalline polyols in improving solubility and dissolution rate. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017. Vol. 78. P. 1023–1034. DOI: 10.1016/j.msec.2017.04.055.
30. Wang W., Kang Q., Liu N., Zhang Q., Zhang Y., Li H., Zhao B., Chen Y., Lan Y., Ma Q., Wu Q. Enhanced dissolution rate and oral bioavailability of Ginkgo biloba extract by preparing solid dispersion via hot-melt extrusion. *Fitoterapia*. 2015. Vol. 102. P. 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.10.004>.
31. Hooper J. P. Centrifugal Spinneret (US Patent № 1500931A). United States Patent Office. 1924. URL: <https://patents.google.com/patent/US1500931A/en>.
32. Kase S., Matsuo T. Studies on melt spinning. I. Fundamental equations on the dynamics of melt spinning. *J. Polym. Sci. Part A: Gen. Pap*. 1965. Vol. 3. P. 2541–2554.
33. Zhang X., Lu Y. Centrifugal Spinning: An Alternative Approach to Fabricate Nanofibers at High Speed and Low Cost. *Polymer Reviews*. 2014. Vol. 54 (4). P. 677–701. DOI: 10.1080/15583724.2014.935858.
34. Badgujar B. P., Mundada A. S. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharmaceutica*. 2011. Vol. 61 (2). P. 117–139. DOI: 10.2478/v10007-011-0020-8.
35. Marano S., Barker S. A., Raimi-Abraham B. T., Missaghi S., Rajabi-Siahboomi A., Craig D. Q. M. Development of micro-fibrous solid dispersions of poorly water-soluble drugs in sucrose using temperature-controlled centrifugal spinning. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016. Vol. 103. P. 84–94. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.03.021.
36. Nasir S., Hussain A., Abbas N., Bukhari N. I., Hussain F., Arshad M. S. Improved bioavailability of oxcarbazepine, a BCS class II drug by centrifugal melt spinning: In-vitro and in-vivo implications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021. Vol. 604. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120775.

37. Hussain, A., Hussain, F., Arshad, M. S., Abbas, N., Nasir, S., Mudassir, J., Mahmood, F., Ali, E. (2021). Ibuprofen-loaded centrifugally spun microfibers for quick relief of inflammation in rats. *Drug Dev Ind Pharm.*, 47 (11), 1786–1793. DOI: 10.1080/03639045.2022.2059500.

37. Hussain A., Hussain F., Arshad M. S., Abbas N., Nasir S., Mudassir J., Mahmood F., Ali E. Ibuprofen-loaded centrifugally spun microfibers for quick relief of inflammation in rats. *Drug Dev Ind Pharm.* 2021. Vol. 47 (11). P. 1786–1793. DOI: 10.1080/03639045.2022.2059500.

LISOVYI VADYM

Postgraduate, Department of Chemical Technologies and Resource Saving, Assistant, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-8038-0650>
Scopus Author ID: 57953524800
Researcher ID: IZE-0395-2023
E-mail: lisovyi.vm@knuud.edu.ua

KOSTIUK VIKTOR

Postgraduate, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-5454-4247>
E-mail: kostiuk.vh@knuud.edu.ua

SMISHKO ROMAN

Postgraduate, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-8479-2612>
E-mail: smishko.ro@knuud.edu.ua

POVSHEDNA IRYNA

Postgraduate, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-0063-8923>
E-mail: povshedna.io@knuud.edu.ua

YAREMENKO VOLODYMYR

Postgraduate, Department of Chemical Technologies and Resource Saving, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0001-1757-5500>
E-mail: yaremenko.vv@knuud.edu.ua

LYZHNIUK VIKTORIIA

Researcher of Molecular Pharmacology, Chemogenomics and Biogerontology Laboratory Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0000-0976-0311>
Researcher ID: IZE-1153-2023
E-mail: v.lyzhniuk@kyivpharma.eu

PASHCHENKO IRYNA

Postgraduate, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0004-9425-215X>
E-mail: pashchenko.io@knuud.edu.ua

GOY ANDRIY

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0004-7044-4050>
E-mail: goy.am@knuud.edu.ua

ISHCHENKO OLENA

Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Chemical Technologies and Resource Saving, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-9510-6005>
Scopus Author ID: 57200013816
Researcher ID: GYV-0809-2022
E-mail: ishhenko.ov@knuud.com.ua

BESSARABOV VOLODYMYR

Doctor of Technical Sciences, Professor, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine
<http://orcid.org/0000-0003-0637-1729>
Scopus Author ID: 36917184700
Researcher ID: D-3425-2017
E-mail: v.bessarabov@kyivpharma.eu

LISOVYI V. M., LYZHNIUK V. V., KOSTIUK V. G., PASHCHENKO I. O.,
SMISHKO R. O., GOY A. M., POVSHEDNA I. O., ISHCHENKO O. V.,
YAREMENKO V. V., BESSARABOV V. I.

Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine

**TECHNOLOGIES FOR THE OBTAINING HIGHLY SOLUBLE POLYMER
COMPOSITE MATERIALS WITH ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS**

Purpose. A review of literature sources on the main aspects of promising technologies for obtaining highly soluble solid dispersion systems, which can be effectively used to significantly increase the solubility of various active pharmaceutical ingredients (APIs).

Methodology. Analytical review of scientific, chemical-technological, medical and pharmaceutical literature over the past 20 years.

Findings. The main aspects of promising technologies for obtaining highly soluble polymer composite materials containing active pharmaceutical ingredients have been analyzed. It has been found that hot melt extrusion can be successfully used to increase the solubility of low melting point APIs, the solvent evaporation method is useful for increasing the solubility of high melting point APIs, and centrifugal fiber formation can increase the solubility of low melting point APIs without the use of solvents and with less risk material degradation compared to the melting method. Such a range of technologies for obtaining highly soluble forms of APIs allows you to choose a technique depending on the physicochemical characteristics of polymer carriers and APIs and at the same time achieve not only a significant increase in solubility, but also reduce the use of excessive doses and reduce the risks of side effects, as well as guarantee a quick potential effect.

Originality. It is shown that the innovative technology of centrifugal fiber formation can become the basis for the development of polymeric solid dispersion systems for increasing the solubility of various active pharmaceutical ingredients.

Practical value. The conducted studies prove that promising methods of forming solid dispersed systems and ensuring a high level of solubility of sparingly soluble APIs include well-predicted and accessible methods, such as solvent evaporation and hot melt extrusion, as well as innovative technology of centrifugal fiber formation. Such technologies may be promising for the creation of domestic medicinal products with controlled API release.

Keywords: solubility; active pharmaceutical ingredient; solid dispersion systems; polymer carriers; fibers.