

# SAMENVATTING

## en algemene conclusies

Ondanks het wijdverbreide gebruik van hete smelt extrusie in de kunststofindustrie, zijn de verwerkbaarheid en het materiaalgedrag van farmaceutische formuleringen tijdens smeltverwerking nog steeds onvoldoende begrepen. Bovendien is er in het beginstadium van de ontwikkeling van geneesmiddelproducten slechts een beperkte en dure hoeveelheid geneesmiddel beschikbaar en hierdoor is het aantal uitvoerbare proeven beperkt. Door deze uitdagingen is er behoefte aan een rationele beoordeling van de verwerkbaarheid en het potentieel van de geneesmiddelformulering alvorens grootschalige extrusie experimenten worden uitgevoerd. Bovendien is de invloed van opschaling op het materiaalgedrag en de proces eigenschappen slecht gekend. Het algemene doel van dit doctoraatsonderzoek is het verbeteren van de kennis van de verwerkbaarheid en opschaling van farmaceutische smelten ter ondersteuning van de rationele ontwikkeling van geneesmiddel producten via smeltverwerkingstechnieken (zoals hete smelt extrusie en spuitgieten).

**Hoofdstuk 1** gaf een algemene inleiding tot het concept van farmaceutische hete smelt extrusie, farmaceutische continue productie en twee *quality by design* tools die in dit proefschrift uitvoerig werden gebruikt: reologie en proces analytische technologie.

**Hoofdstuk 2** onderzocht (i) de invloed van de vaste fasetoestand van het geneesmiddel (kristallijn of opgelost in de polymeermatrix) op de smeltviscositeit en (ii) de invloed van de geneesmiddelconcentratie, temperatuur en afschuifsnelheid op polymeerkristallisatie met behulp van reologische testen. Poly (ethyleenoxide) (PEO) (100.000 g/mol) en fysische mengsels die 10-20-30-40% (w/w) ketoprofen of 10% (w/w) theofylline in PEO bevatten, werden reologisch gekarakteriseerd. Reologische tests werden uitgevoerd (frequentie- en temperatuur afhankelijkheid werden bepaald via oscillatie experimenten, evenals schuifkracht-geïnduceerde kristallisatie-experimenten) om een grondig begrip van het vloeigedrag en kristallisatie van de PEO-geneesmiddeldispersies te verkrijgen. Er werd gevonden dat theofylline niet in PEO oploste aangezien de complexe viscositeit ( $\eta^*$ ) van het geneesmiddel-polymeermengsel toenam

vergeleken met die van zuiver PEO. Daarentegen loste ketoprofen op in PEO, trad op als een weekmaker. Dit werd gezien als een afneming van de complexe viscositeit. Als kiemvormer induceerde theophylline de kristallisatie van PEO na afkoeling uit de smelt. Aan de andere kant remde ketoprofen de kristallisatie af tijdens het afkoelen. Bovendien werd de polymeerkristallisatie in toenemende mate afgeremd door hogere concentraties ketoprofen in het geneesmiddel-polymeermengsel. Schuifkracht-geïnduceerde kristallisatie werd echter waargenomen voor alle geteste mengsels die ketoprofen bevatten. De verkregen reologische resultaten zijn relevant voor het begrijpen en voorspellen van de HME-verwerkbaarheid (b.v. temperatuurselectie van de extruder) en verdere verwerking zoals spuitgieten (b.v. selectie van mal temperatuur). Er kan worden geconcludeerd dat reologie een onmisbare karakteriseringstechniek is om de verwerkbaarheid van geneesmiddel-polymeer formulaties te voorspellen.

**Hoofdstuk 3** verduidelijkt de impact van de spuitgiettemperatuur op de kristalliniteit van het polymeer, de microstructuur en de resulterende geneesmiddelaafgifte van tabletten met onmiddellijke en langdurige afgifte die semi-kristallijne polymeren bevatten. De studie onderzocht een formulatie voor directe afgifte die 20% (w/w) ketoprofen (KETO) in poly (ethyleenoxide) (PEO) bevatte en een formulatie voor langdurige afgifte die 20 tot 40% (w/w) metoprololtartraat (MPT) in polycaprolactone bevatte (PCL). De fysische mengsels werden gekarakteriseerd via isotherme kristallisatie experimenten met behulp van DSC en reologische metingen om de invloed van de vaste fasetoestand van het geneesmiddel op de kristallisatiekinetiek te verduidelijken. Tabletten werden bereid met verschillende thermische geschiedenissen, d.w.z. verschillende extrusie temperaturen en mal temperaturen die werden gekozen op basis van de reologische karakterisatie. Polymeerkristalliniteit en microstructuur in de tabletten werd gekarakteriseerd via DSC en gepolariseerde optische microscopie. De resultaten toonden aan dat de verschillen in PEO-kristalliniteit geïnduceerd door de verschillende maltemperaturen geen invloed hadden op de KETO-dissolutie van de tabletten. Aan de andere kant was de MPT (20 - 40% w/w) vrijstelling uit de PCL-matrix significant verschillend wanneer deze werden geëxtrudeerd bij 80 ° C en gevormd in een mal van 25 of 35 °C, als gevolg van de veranderingen in de polymeermicrostructuur. Er werden perfectere polymeerkristallen verkregen met hogere maltemperaturen, waardoor de geneesmiddelvrijstelling door de PCL-matrix wordt verlaagd. De resultaten gepresenteerd in hoofdstuk 3 impliceren dat de spuitgiettemperatuur zorgvuldig moet worden gecontroleerd voor formulaties met verlengde afgifte die hydrofobe semi-kristallijne polymeren bevatten.

**Hoofdstuk 4** onderzocht het gebruik van een mini extruder om de impact van procescondities (temperatuur en schroefsnelheid) tijdens de verwerking van geneesmiddel-polymeer mengsels te bestuderen. In-line Raman-spectroscopie werd geïmplementeerd in de mini extruder, waardoor de smelt tijdens de verwerking kon worden gevolgd. Het doel van deze studie was tweeledig: het onderzoeken van (i) de invloed van de belangrijkste procesparameters (schroefsnelheid - extrusie temperatuur) op de vaste fasetoestand van het geneesmiddel tijdens de verwerking van een formulatie met langdurige afgifte in de recirculatiemodus; (ii) de invloed van procesparameters (schroefsnelheid – extrusie temperatuur - recirculatielijktijd) bij het mengen van een kristallijn geneesmiddel (merker) in een amorphe polymeerdrager door middel van verblijftijdverdeling (*RTD*) metingen. De resultaten gaven een sneller eindpunt van mengen aan met toenemende schroefsnelheid. Het verwerken van de hoge geneesmiddelbelading formulatie boven de geneesmiddelsmeltemperatuur resulteerde in de productie van amorf geneesmiddel terwijl verwerking onder het geneesmiddel smeltpunt vaste dispersies produceerde met gedeeltelijk amorf/kristallijn geneesmiddel. Verder resulteerde het verhogen van de schroefsnelheid in een lagere geneesmiddelkristalliniteit van de vaste dispersie. Verblijftijdverdelingsmetingen verduidelijkten de verbeterde mengcapaciteit bij gebruik van het recirculatiekanaal. In-line Raman-spectroscopie heeft aangetoond een adequaat PAT-hulpmiddel te zijn voor de controle van de vaste fasetoestand van het geneesmiddelproduct en hielp bij de opheldering van het menggedrag tijdens verwerking in een mini extruder. Er kan worden geconcludeerd dat de implementatie van Raman-spectroscopie in een mini extruder een voordeel is in de beginfase van productontwikkeling.

**Hoofdstuk 5** beoordeelde de volumetrische opschalingsregel voor de opschaling van een laboratoriumschaal extruder (11 mm diameter) naar een pilotschaal extruder (diameter 16 mm) met geometrische gelijkheid met lage voedingssnelheden (0,1-0,26 kg/h op labschaal). Een formulering met aanhoudende afgifte werd geëxtrudeerd op beide schalen met geschaalde voedingssnelheden volgens de volumetrische opschalingswet. De specifieke mechanische energieën, geneesmiddel vaste fasetoestand, geneesmiddeloplossing en de verblijftijdverdeling (d.w.z. Peclet-getal, gemiddelde verblijftijd, breedte van verdeling) werden gemeten en vergeleken tussen beide schalen. De resultaten lieten zien dat het verschil in gemiddelde verblijftijd tussen beide schaalextruders afnam met toenemende voedingssnelheden en vulniveau. Over het algemeen waren de specifieke mechanische energieën (SME) vergelijkbaar tussen beide schalen bij gebruik van de volumetrische opschalingswet (d.w.z. toepassing van schaalfactor  $q = 3$ ) en waren ze precies

gelijk met een schaalfactor van  $q = 2,6$ . Bovendien moeten *plug flow* condities op laboratoriumschaal worden vermeden voordat wordt opgeschaald om vergelijkbare SMEs te verkrijgen. Verder werd dezelfde mate van axiale menging (weergegeven door het Peclet-getal) aangetoond met een schaalfactor van  $q = 2$ . Als de vaste fase toestand van het geneesmiddel een CQA is, moet de nadruk liggen op de schroefnelheid en koelcapaciteit van de grotere schaal extruder. De oplossing van het geneesmiddel vertoonde gelijkenis tussen beide schalen en was onafhankelijk van de vaste fase toestand van het geneesmiddel voor deze formulering, wat aangeeft dat succesvolle opschaling mogelijk was.

**Hoofdstuk 6** bestudeerde de overdracht van in-line Raman-spectroscopische modellen voor actieve stof kwantificatie en vaste fase toestand classificatie van een mini naar een piloot schaal extruder. Raman spectra werden continu verzameld tijdens het verwerken van kalibratie en validatie fysische mengsels in een mini extruder, hetgeen een kalibratiespectrum dataset opleverde (miniCal) en een validatiespectrum dataset (miniVal). Vergelijkbare kalibratie en validatie fysische mengsels werden verwerkt met een pilotschaal extruder in een eerder onderzoek door Saerens et al. (pilotCal en pilotVal spectrale datasets). Een PLS-model werd ontwikkeld door regressie van de voorbewerkte miniCal-spectra (SNV - spectraalgebied  $1550-1780\text{ cm}^{-1}$  van miniCal) versus de actieve stof concentratie. Verschillende standaardisatietechnieken werden gebruikt om de kalibratieoverdracht naar de pilotschaalextruder uit te voeren: directe standaardisatie (DS) en *piecewise* directe standaardisatie (PDS) en *slope/bias* correctie van voorspellingen. Validatie van de methode gebeurde met behulp van nauwkeurighedsprofielen. Verder werd er een Raman-classificatiemodel voor voorspelling van de vastefase toestand ontwikkeld op de mini extruder met behulp van Celecoxib en Eudragit® E PO. De extrusietemperatuur ( $130-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) en de fysische mengselsamenstelling (30-50% CEL in Eudragit® EPO) werden gevarieerd om extrudaten te verkrijgen met verschillende vaste fase toestand (kristallijne vaste dispersie of glasachtige vaste oplossing). Dezelfde fysische mengsels werden verwerkt in een pilotschaalextruder in een eerdere studie. Een PLS-DA-model werd ontwikkeld met de Raman-spectra verzameld op de mini-extruder. Kalibratieoverdracht van het classificatiemodel naar de pilotschaalextruder werd geprobeerd door spectrale voorbehandeling, DS en PDS. De classificatie resultaten van de overgedragen validatie spectra werden geëvalueerd met behulp van de misclassificatietabel. Een goede overdracht van het Raman-kalibratiemodel voor actieve stof kwantificatie van de mini- naar de pilotschaalextruder werd verkregen in een bepaald concentratiebereik (25 - 32,5% w/w) via

univariate *slope/bias* correctie. Ook werd een goede overdracht van het vaste fasetoestand classificatiemodel verkregen voor alle overdrachtsmethoden (spectrale voorbehandeling, DS en PDS). Deze studie toonde aan dat het mogelijk is om empirische modellen te ontwikkelen voor actieve stof kwantificatie en vaste fasetoestand classificatie op een minischaal die bruikbaar zijn op een grotere schaal extruder.

**Hoofdstuk 7** schetst de bredere internationale context, relevantie en toekomstperspectieven van dit proefschrift.

Er kan worden geconcludeerd dat voor een rationele ontwikkeling van geneesmiddelformulaties voor farmaceutische smeltverwerking een grondige reologische karakterisering van het geneesmiddel-polymeer mengsel moet bevatten in combinatie met een onderzoek naar de fysische en chemische eigenschappen van de grondstoffen. Een logische vervolgstap zou moeten zijn om de verwerking van de geneesmiddelformulering te onderzoeken met een mini extruder bij relevante procesomstandigheden (temperatuur en schuifkrachten). In-line Raman spectroscopie kan aanvullende chemische informatie verschaffen tijdens verwerking op een minischaal om te verifiëren of de vooropgestelde kwaliteit van het geneesmiddelproduct (d.w.z. geneesmiddel vaste fasetoestand) wordt verkregen voordat deze verder wordt opgeschaald. Bovendien kunnen de verzamelde spectra verkregen op een kleinschalige extruder verder worden gebruikt om empirische modellen te ontwikkelen die bruikbaar zijn op een grotere schaal extruder, om de opschaling en procesregeling te vergemakkelijken zonder uitgebreid productgebruik. Dit proefschrift verbeterde ook het begrip van opschaling voor parallelle dubbel schroef extruders en identificeerde belangrijke procesvereisten voor een succesvolle opschaling zoals een adequate axiale menging en vulniveau, afschuifsnelheid en koelcapaciteit op grotere schaal.