

УДК 615.453.64

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.11.80.005>

## ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РЕЗИНОК ЖЕВАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ HEALTH IN GUM® С ПРИМЕНЕНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ХЕККЕЛЯ И КАВАКИТА

**С.В. Тишков**, канд. фарм. наук, старший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, [sergey-tishkov@yandex.ru](mailto:sergey-tishkov@yandex.ru)

**Е.В. Блынская**, доктор фарм. наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных средств опытно-технологического отдела, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

**К.В. Алексеев**, доктор фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

**А.А. Иванов**, инженер первой категории, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

**В.В. Буева**, младший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

Математическое моделирование прессования таблеточных смесей является ценным инструментом исследований процессов, происходящих во время данного этапа, и позволяет провести оптимизацию технологии, скорректировать состав ВВ в готовой лекарственной форме. Копроцессные ВВ для прямого прессования резинок жевательных лекарственных – относительно новая, перспективная группа вспомогательных веществ, позволяющая упростить процедуру получения этой лекарственной формы. Изучение Health in Gum® представляет собой необходимый этап для разработки рецептуры готовой лекарственной формы, поскольку данное ВВ составляет основной компонентный состав резинок жевательных лекарственных. В статье описано изучение процессов, происходящих во время прессования основы РЖЛ Health in Gum®, методом математического моделирования. Во время исследования использовали математические модели Хеккеля и Кавакита. Определено наиболее оптимальное усилие прессования и точка перехода к деформации частиц таблеточной массы.

Изучено давление прессования, при котором происходит основное перераспределение частиц, и сделаны выводы о необходимости дополнительного введения вспомогательных веществ и применении других моделей, учитывающих эластичную деформацию Health in Gum®.

**Ключевые слова:** резинки жевательные лекарственные, прессование, математическое моделирование, модель Хеккеля, уравнение Кавакита, Health in Gum® Cafosa®

Резинка жевательная лекарственная (РЖЛ) – твердая дозированная лекарственная форма (ЛФ), содержащая основу жевательной резинки (гуммиоснову) с фармацевтической субстанцией (ФС) и предназначенная для жевания в течение определенного периода времени без последующего проглатывания с целью оказания местного действия в полости рта и глотке или системного действия [1,5]. Метод прямого прессования – наиболее рентабельный и технологически приемлемый для фармацевтических целей способ приготовления

РЖЛ [2]. Данная технология использует стандартное оборудование для таблетирования, для нее применяют специально разработанные основы для жевательных резинок в форме сыпучих порошкообразных вспомогательных веществ (ВВ). Одной из наиболее распространенных марок смесей для прямого прессования является *Health in Gum*<sup>®</sup>, которая обладает свойствами сыпучести, уплотняемости, содержит эластомерные компоненты и основные ВВ для создания РЖЛ. Данная смесь, разработанная компанией *Cafosa Gum SAU*<sup>®</sup>, представляет собой копроцессную (совместно обработанную) смесь, которую можно использовать в готовом виде, добавляя ФС, или в смеси с дополнительным количеством ВВ для придания ЛФ необходимых характеристик [4]. При прессовании *Health in Gum*<sup>®</sup> или смесей с данной основой получают РЖЛ, которые по внешнему виду аналогичны таблеткам для перорального применения. Они обладают более высокой твердостью и рассыпчатостью, чем резинки жевательные лекарственные, изготовленные традиционным способом с помощью плавления-экструзии. *Health in Gum*<sup>®</sup> доступны в трех разновидностях: *HiG PWD-01*, *HiG PWD-03* и *HiG PWD-04*, которые содержат 25, 35 и 30% эластомерной основы соответственно.

В литературе описано несколько различных концепций описания прессования порошковых материалов, наиболее распространенной считается представление прессования как процесса, происходящего в несколько последовательных и частично пересекающихся стадий. Каждый этап описывает физико-химическое состояние порошкового материала при определенном давлении прессования и связан с одним или несколькими доминирующими механизмами сжатия. Кроме того, в литературе рассматриваются различные интерпретации данной концепции как с точки зрения количества стадий технологического этапа прессования, так и с точки зрения того, какие физические процессы доминируют

на каждой стадии. Используемое в данной статье моделирование стадии прессования основано на четырехступенчатой модели, включающей начальную перегруппировку частиц, их фрагментацию, пластическую деформацию и, наконец, упругую деформацию брикета или таблетки. Первоначально при низких давлениях сжатия частицы сближаются, и пористость и объем порошкового слоя уменьшаются. При определенном приложенном давлении они достигают максимально компактной структуры, и любая их дальнейшая перегруппировка становится невозможной. Следовательно, следующее уменьшение объема связано с изменением размеров самих частиц. Данные изменения могут происходить как временно в результате упругой деформации, так и постоянно в результате пластической деформации. Размер частиц также может измениться в результате их хрупкого разрушения (фрагментация). Впоследствии частицы претерпевают вторичную перегруппировку с последующей пластической и (или) упругой деформацией.

Предприняты многочисленные попытки разработать – на основе физического понимания процесса сжатия порошка – математическую модель прессования, из которой могут быть получены параметры сжатия, отражающие фактические свойства материала. Доминирующий подход заключается в том, чтобы принять во внимание весь слой порошкообразного материала или таблетку во время моделирования (так называемые глобальные модели), связывая либо пористость порошка, либо объем порошка с приложенным давлением. Однако в области фармацевтических технологий наиболее часто используются глобальные модели Хеккеля и Кавакита. Причиной этого может быть их довольно простая математическая форма, а также тот факт, что существенная часть других моделей построена на основе полученной от них информации. Кроме того, представленные модели

считаются достоверными с точки зрения физического значения параметров сжатия [3,6].

**Цель** данного исследования заключается в исследовании особенностей параметров прессуемости гуммиосновы *Health in Gum*<sup>®</sup> (*Cafosa*<sup>®</sup>) и физических процессов, происходящих во время таблетирования, с применением математических моделей Кавакита и Хеккеля.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Используемые материалы:** *Health in Gum*<sup>®</sup>, *Cafosa*<sup>®</sup> (Испания).

**Используемое оборудование:** пикнометр, анализатор насыпной плотности (*ERWEKA SVM 221*), ручной гидравлический пресс ПРГ-50, тестер механической прочности *TBF 1000*, *Copley Scientific*<sup>®</sup>.

**Методика:** Истинную плотность определяют с помощью пикнометра, насыпную плотность до и после уплотнения – с помощью анализатора насыпной плотности, согласно ОФС.1.4.2.0016.15 ГФ XIV.

Прессование основы для получения РЖЛ осуществляли на ручном гидравлическом прессе ПРГ-50. При прессовании соблюдали стандартность условий: одинаковую скорость, стандартное время удержания максимального усилия прессования (20 с), измерение характеристик таблеток проводили через 15 минут после прессования. К измеряемым характеристикам получаемых таблеток относятся следующие: высота и масса таблетки, прочность на раздавливание, плотность брикета, пористость ( $\epsilon$ ), степень уменьшения объема ( $C$ ).

На основании полученных данных строили графики зависимости в соответствии с уравнениями Хеккеля и Кавакита.

**Уравнение Хеккеля** является одним из наиболее распространенных уравнений, описывающих механизм уменьшения объема при уплотнении. Математическая модель основана на допущении, что сжатие порошка

следует кинетике первого порядка и поры между частицами выступают в качестве реагента, а уплотнение порошка – в качестве продукта. В таком случае степень уплотнения с увеличением давления сжатия пропорциональна пористости – и, соответственно, степень уплотнения при увеличении давления прессования прямо пропорциональна значению пористости:

$$\frac{dD}{dP} = k\epsilon, \quad (1)$$

где  $D$  – относительная плотность при приложенном давлении  $P$ ;  $\epsilon$  – пористость. Относительная плотность определяется как отношение между плотностью прессования при давлении  $P$  и истинной плотностью твердых частиц.

Пористость определяется как:

$$\epsilon = 1 - D, \quad (2)$$

после чего уравнение может быть преобразовано:

$$\frac{dD}{dP} = k(1 - D), \quad (3)$$

и после решения дифференциального уравнения:

$$\ln \left[ \frac{1}{(1 - D)} \right] = kP + A. \quad (4)$$

На основе данного уравнения строят график зависимости  $\ln(1/(1 - D))$  от приложенного усилия прессования с линейным участком, наклоном  $k$  и точкой пересечения  $A$ . График описывает три стадии уплотнения, происходящие в таблеточной массе при таблетировании (перераспределение частиц, пластическая деформация, фрагментация). Обратное значение параметра  $k$  выражает константу, зависящую

от материала, известную как текучесть давления  $D$ , которое отражает способность материала к пластической деформации под давлением. Таким образом, низкие значения  $D$  указывают на начало пластической деформации при низких давлениях. Отрезок прямой  $A$  выражает параметр, зависящий от исходного объема уплотнения во время заполнения матрицы и начального перераспределения частиц.

Относительная плотность  $D_a$  рассчитывается уравнением:

$$D_a = 1 - e^{-a}, \quad (5)$$

где  $D_a$  – относительная плотность в процессе фазы перераспределения при малых давлениях прессования, которая представляет разницу между  $D_A$  и  $D_0$  (относительная плотность порошка при отсутствии давления) [6–8].

**Уравнение Кавакита** [6,7,9,10] разработано для изучения уплотнения порошка с использованием степени уменьшения объема  $C$ , выраженной как:

$$C = \frac{V_0 - V_p}{V_0} = \frac{abP}{(1 + bP)}. \quad (6)$$

Уравнение (6) можно преобразовать следующим образом:

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}, \quad (6)$$

где  $V_0$  – начальный объем порошка;  $V_p$  – объем порошка при давлении  $P$ .

Константы  $a$  и  $b$  получают из наклона и пересечения графика зависимости  $P/C$  от  $P$ . Константа  $a$  выражает минимальную пористость порошка перед сжатием, а значение  $(1 - a)$  указывает начальную относительную плотность  $\rho_0$ . Константа  $b$ , также известная как коэффициент сжатия, связана со свойствами пластического материала. Его обратная величина  $(1/b - \text{когезивность})$  выражает параметр

давления  $P_k$ , который представляет собой давление, необходимое для уменьшения объема порошка на 50%. Для пластических материалов значение  $P_k$  обратно пропорционально степени пластической деформации в процессе уплотнения, поэтому более низкие значения  $P_k$  указывают на более высокую степень пластической деформации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперимент проводили согласно методикам, описанным в разделе «Материалы и методы». В ходе проведения эксперимента установлено значение истинной плотности основы *Health in Gum*<sup>®</sup>, которое составило 1,4086 г/см<sup>3</sup>, а также значение насыпной плотности, равное 0,235 г/см<sup>3</sup>. Составлена таблица 1, отражающая изменения массы, высоты и прочности таблеток относительно давления прессования. В процессе прессования накладывали давления от 35,36 до 707,36 МПа, что соответствует 1–20 кН/м<sup>2</sup>.

На основе полученных данных о пористости таблеток построен график зависимости натурального логарифма пористости  $\ln(1/\epsilon)$  от давления прессования (рис. 1).

Методом наименьших квадратов проведена линейная аппроксимация, в результате чего уравнение  $y = bx + a$  преобразовано следующим образом:  $y = (0,00268 \pm 0,00069)x + 1,9296 \pm 0,048$ .

При значениях доверительной вероятности  $p = 0,95$ , количестве измерений – 7, коэффициенте Стьюдента  $t = 2,37$  вычислены абсолютные ошибки: для  $a - \Delta a = \pm 0,11397$ , для  $b - \Delta b = \pm 0,00163$ .

Согласно анализу полученных значений, в процессе прессования преобладает фрагментация, о чем свидетельствует достаточно высокое значение коэффициента  $A$ . Значение  $D_b$  меньше значения  $D_a$ , что указывает на перераспределение частиц в процессе прессования.

Таблица 1

## ЗАВИСИМОСТЬ ХАРАКТЕРИСТИК ТАБЛЕТОК ОТ ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ

Давление прессования (P), МПа	Масса таблетки, г	Высота таблетки, см	Прочность на раздавливание, Н	Плотность брикета, г/см <sup>3</sup>	Пористость (ε)	ln(1/ε)
6,50 ± 0,1	0,998 ± 0,010	0,578 ± 0,0058	44,5222 ± 0,2150	1,1216	0,1569	1,8521
16,24 ± 0,1	1,0105 ± 0,008	0,577 ± 0,0024	49,1313 ± 0,3739	1,1377	0,1449	1,9319
32,48 ± 0,1	1,0425 ± 0,007	0,5785 ± 0,0020	57,2218 ± 0,1541	1,1706	0,1201	2,1196
48,72 ± 0,1	1,004 ± 0,011	0,5575 ± 0,0024	56,8295 ± 0,0826	1,1699	0,1207	2,1148
64,96 ± 0,1	1,007 ± 0,010	0,557 ± 0,0024	54,0346 ± 0,1359	1,1744	0,1172	2,1436
97,44 ± 0,1	1,001 ± 0,015	0,552 ± 0,0040	53,4953 ± 0,1784	1,1780	0,1145	2,1668
129,92 ± 0,1	0,998 ± 0,007	0,5455 ± 0,0010	57,1728 ± 0,2604	1,1885	0,1067	2,2379

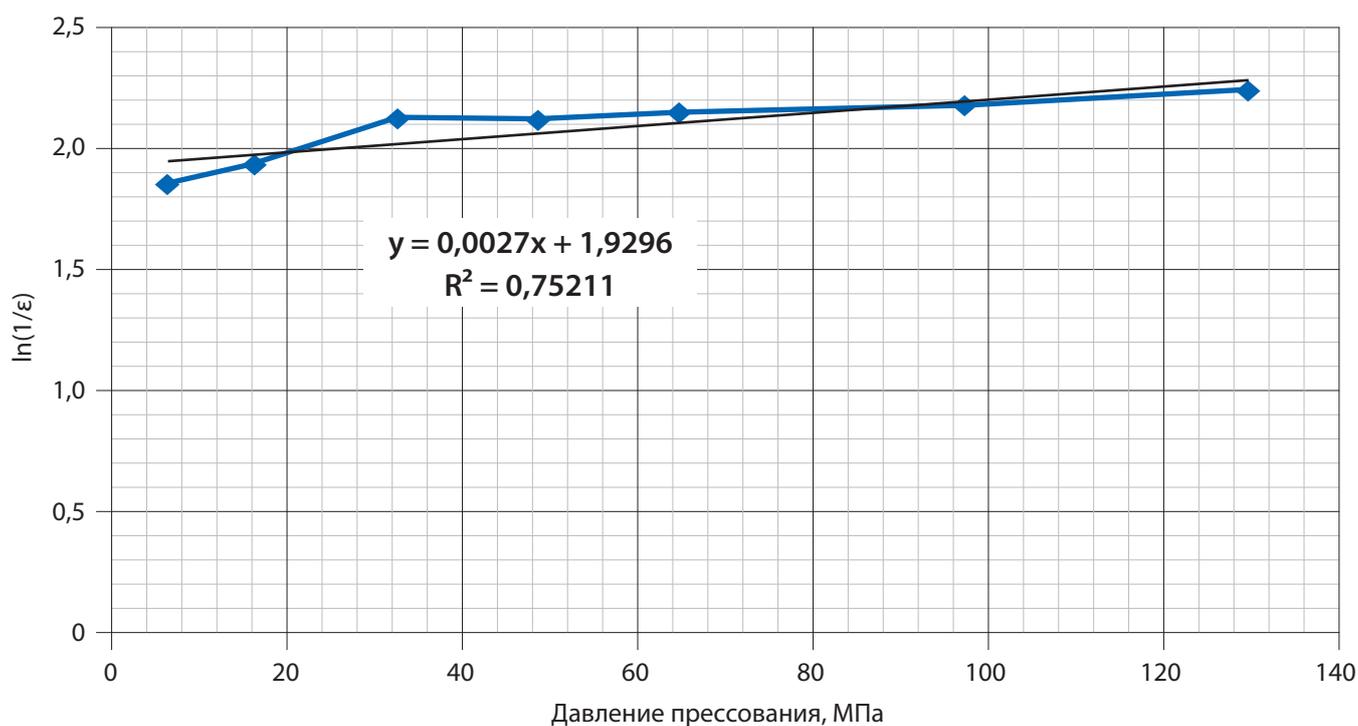
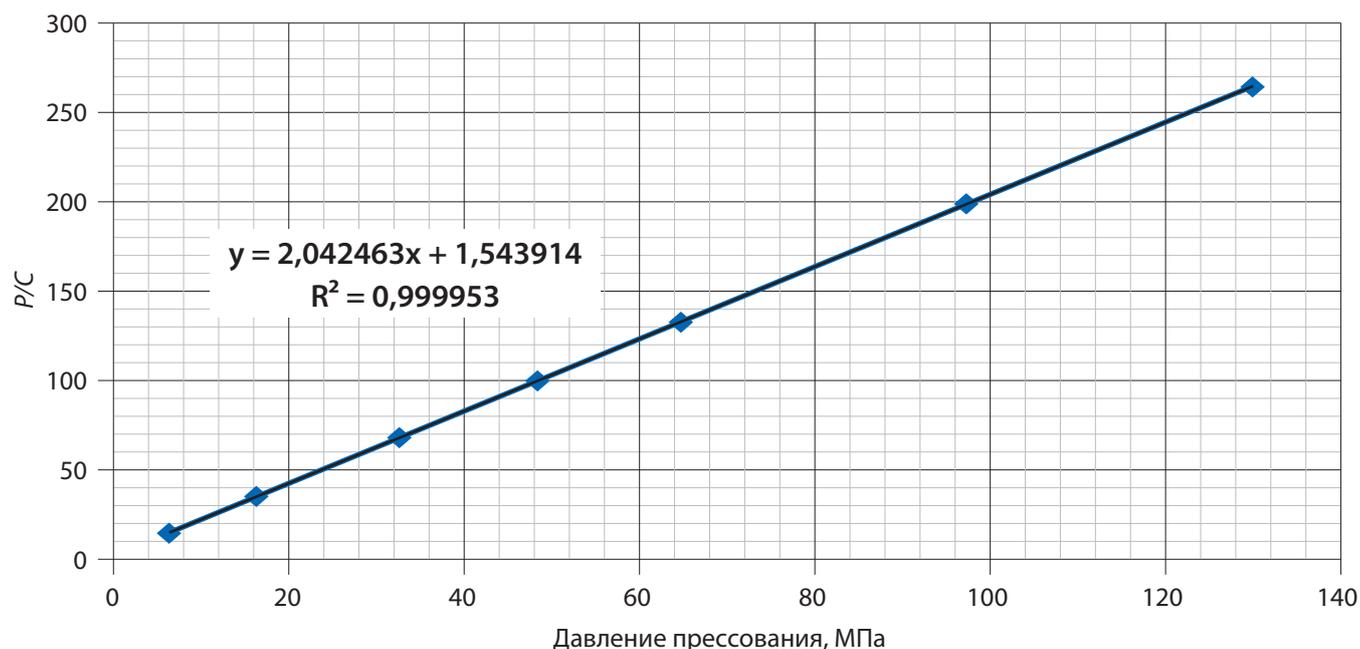


РИС. 1. Зависимость натурального логарифма пористости таблеток гуммиосновы от давления прессования

Таблица 2

## ЗНАЧЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ УРАВНЕНИЯ ХЕККЕЛЯ

A (a)	k (b)	$D_a$	$D_b$	$1/k, P_{kr}$ , МПа
1,9296 ± 0,048	0,00268 ± 0,00069	0,8548	0,6198	373,87 ± 38,90



**РИС. 2.** Зависимость P/C таблеток гуммиосновы от давления прессования

Прямой участок графика расположен в диапазоне значений давления прессования от 48 до 129 МПа (10–20 кН/м<sup>2</sup>), а наиболее высокое прогнозное (метод экстраполяции) значение давления прессования для получения РЖЛ составляет 373,9 МПа и соответствует 57,55 кН/м<sup>2</sup>, что говорит о начале пластической деформации при очень высоких значениях.

Далее на основе полученных данных для уравнения Кавакита построен график зависимости P/C от давления прессования (рис. 2).

Методом наименьших квадратов проведена линейная аппроксимация, в результате чего уравнение  $y = bx + a$  преобразовалось следующим образом:  $y = (2,042 \pm 0,015)x + 1,5439 \pm 1,043$ .

При значениях доверительной вероятности  $p = 0,95$ , количестве измерений – 7,

коэффициенте Стьюдента  $t = 2,37$  вычислены абсолютные ошибки: для  $a - \Delta a = \pm 0,441$ , для  $b - \Delta b = \pm 0,015$ .

График зависимости Кавакита характеризует поведение порошка как в насыпном объеме до уплотнения, в состоянии брикета и характеризует частицы по частоте перегруппировки. Значение произведения  $ab > 0,1$  свидетельствует о хорошей способности частиц к перераспределению во время прессования (хорошая степень сыпучести гранулята), в то же время низкое значение ( $P_k$ ) показывает, высокую степень упругой пластической деформации. Давление, необходимое для уменьшения материала в объеме на 50%, составило 0,756 МПа, что соответствует 0,116 кН/м<sup>2</sup>.

С помощью математической модели Хеккеля описан процесс прессования основы для РЖЛ *Health in Gum*<sup>®</sup>. Определено

Таблица 3

**ЗНАЧЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ УРАВНЕНИЯ КАВАКИТА**

1/ab (a), МПа	1/a (b)	a	b	ab	1/b, P <sub>k</sub> МПа
1,5439 ± 1,043	2,042 ± 0,015	0,4896	1,323	0,647	0,7559 ± 0,0391

оптимальное давление прессования для получения РЖЛ, содержащих основу, которое составило 373,9 МПа. Уравнение Кавакита показало, что полученная таблеточная масса обладает хорошей способностью частиц к перераспределению во время прессования и очень высокую способность к упругой пластической деформации. Выявлено давление, необходимое для уменьшения материала в объеме на 50%, которое составило 0,756 МПа.

## ВЫВОДЫ

В результате анализа полученных данных сделан вывод о чрезвычайно высокой степени упругой пластической деформации и эластичности материала ввиду очень низкого давления для уменьшения материала в объеме. На рис. 2 продемонстрировано низкое уменьшение объема таблетки при увеличении давления прессования, что дополнительно свидетельствует об упругой деформации частиц, отрицательно сказывающейся на прочности РЖЛ. Кроме того, отмечен низкий прирост прочности при увеличении давления прессования. Соответственно, добавление наполнителей повысит механическую прочность, компенсирует эластичность и упругую пластическую деформацию материала. Для дальнейшего изучения данного ВВ необходимо подобрать математическую модель, более полноценно описывающую процесс прессования и учитывающую эластическую деформацию гуммиосновы.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Тишков С.В., Буева В.В., Иванов А.А. Вспомогательные вещества для применения в технологии резинок жевательных лекарственных // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23. – №6. – С. 3–9.
2. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Буева В.В., Иванов А.А. Особенности технологии производства лекарственных жевательных резинок // Российский биотерапевтический журнал. 2020; 19(3): 21–28.
3. Михеева А.С., Блынская Е.В., Алексеев К.В. Применение математической модели Хеккеля для подбора оптимального диапазона давления прессования таблеток кемантана // Фармация, 2015; 8: 18–19.
4. Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Буева В.В., Алексеев В.К. Исследование физико-химических и технологических свойств основы для резинок жевательных лекарственных Health in Gum® // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2021. – №1 (31). – С. 41–46.
5. Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Буева В.В., Иванов А.А. Резинки жевательные лекарственные – перспективы, ассортимент, особенности разработки и применения // Фармацевтическое дело и технология лекарств. – 2020. – №4. – С. 39–53.
6. Denny P.J. Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations // Powder Technology, 2002; 127: 162–172.
7. Eckert M., Peciar P., Krok A. et al. Application of compaction equations for powdered pharmaceutical materials // Scientific Proceedings. Faculty of Mechanical Engineering, Slovak University of Technology in Bratislava. – 2015. – V. 23. – №1. – P. 6.
8. Majekodunmi S.O., Aliga U.L. Systematic Study on Flowability and Compressibility of Symphonia globulifera Stem Bark Powder for Tablet Dosage Form // American Journal of Biomedical Engineering, 2017; 7 (1): 1–8.
9. Okunlola A., Odeku O.A. Evaluation of starches obtained from four Dioscorea species as binding agent in chloroquine phosphate tablet formulations // Saudi Pharmaceutical Journal, 2011; 19(2): 95–105.
10. Tansel C. An overview of compaction equations. Ankara // J.Fac. Pharm., 2007; 36(2): 123–133.

## STUDYING THE BASIS FOR OBTAINING *HEALTH IN GUM*<sup>®</sup> MEDICINAL GUM WITH THE APPLICATION OF THE HEKKEL AND KAWAKIT MATHEMATICAL MODELS

**S.V. Tishkov, E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev, A.A. Ivanov, V.V. Bueva**

*V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia*

*Mathematical modeling of compression of tablet mixtures is a valuable tool for studying the processes occurring during this stage and allowing to optimize the technology, adjust the composition of explosives in the finished dosage form. Co-process excipients for direct compression of medicinal chewing gums are a relatively new, promising group of excipients that simplify the procedure for obtaining this dosage form. The study of Health in Gum<sup>®</sup> is a necessary step for the development of a finished dosage form formulation, since this explosive is the main component of the chewing gum. This article describes the study of the processes occurring during the pressing of the medicinal chewing gums base Health in Gum<sup>®</sup> by the method of mathematical modeling. During the study, the mathematical models of Heckel and Kawakita were used. The most optimal pressing force and the point of transition to deformation of the tablet mass particles have been determined. The compaction pressure at which the redistribution of the main redistribution of particles takes place was studied and conclusions were drawn about the need for additional introduction of excipients and the use of other models taking into account the elastic deformation of Health in Gum<sup>®</sup>.*

**Keywords:** medicinal chewing gums, pressing, mathematical modeling, Heckel model, Kawakita equation, Health in Gum<sup>®</sup> Cafosa<sup>®</sup>