

УДК 615.453.6

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.41.51.006>

ПРИМЕНЕНИЕ ОБОБЩЕННОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ ХАРРИНГТОНА ДЛЯ ПОДБОРА НАПОЛНИТЕЛЕЙ ТАБЛЕТОК ГК-2, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА

С.В. Тишков, канд. фарм. наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, sergey-tishkov@ya.ru

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

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

В.К. Алексеев, младший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, conwieck@yandex.ru

Разработка новых ЛС для применения в терапии хронических нейродегенеративных заболеваний – актуальная задача, требующая создания различных лекарственных форм (ЛФ), в том числе таблеток, диспергируемых в полости рта. Данная статья посвящена разработке состава и технологии таблеток, диспергируемых в полости рта, с фармацевтической субстанцией (ФС), сконструированной и синтезированной в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», – гексаметиленамидом бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизин), имеющим шифр ГК-2. Для осуществления поставленных целей разработаны модельные составы с несколькими видами копроцессных наполнителей и скользящими вспомогательными веществами (ВВ) в различных соотношениях. Модельные составы оценивали по таким фармацевтико-технологическим показателям, как: степень сыпучести, насыпная масса, потеря в массе при высушивании, прочность таблеток на раздавливание, распадаемость, истираемость. Отбор рецептуры с наиболее оптимальными свойствами проводили, используя обобщенную функцию желательности

Харрингтона, которая позволила перевести значения различных технологических параметров в единую безразмерную шкалу.

Ключевые слова: таблетки, диспергируемые в полости рта, ОДТ, ГК-2, нейропротекторы, обобщенная функция желательности Харрингтона

ВВЕДЕНИЕ

Борьба с нейродегенеративными заболеваниями является одной из наиболее востребованных задач современной медицины и фармации, поскольку в настоящее время, с одной стороны, предсказано двукратное увеличение количества нейродегенеративных заболеваний к 2030 году [1], а с другой стороны, выявлена и достоверно подтверждена связь между высоким риском смертности от COVID-19 и наличием сопутствующих нейродегенеративных заболеваний [2].

Одним из путей решения данных задач является выявление новых молекулярных соединений с нейропротекторной активностью,

помогающих при нейродегенеративных заболеваниях, и создание наиболее оптимальных с точки зрения удобства пациентов лекарственных форм (ЛФ) с ними [3]. По этим причинам при создании ЛФ для новой фармацевтической субстанции (ФС) гексаметиленамида бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина), обладающей нейропротекторной активностью [4,5] и разработанной в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», остановили свой выбор на таблетках, диспергируемых в полости рта. ФС сконструирована и синтезирована под руководством Т.А. Гудашевой в отделе химии ЛС и имеет шифр ГК-2.

ЛФ – таблетки, диспергируемые в полости рта (орально диспергируемые таблетки), выбраны исходя из нескольких предпосылок, заключающихся в том, что группа пациентов, для которых необходима нейропротекторная терапия, зачастую страдают дисфагией и нуждаются в постоянной амбулаторной терапии. В соответствии с данными потребностями, орально диспергируемые таблетки легки в обращении и, растворяясь в ротовой полости, не требуют усилий для проглатывания и дополнительного количества жидкости [6].

Таблетки, диспергируемые в полости рта, могут быть получены технологией прямого прессования, которая является наиболее технологичным и экономически выгодным способом производства таблеток. Данный способ обладает рядом преимуществ: высокой производительностью, значительным сокращением продолжительности технологического цикла и материального обеспечения процесса, возможностью уменьшения производственных площадей, снижением энерго- и трудозатрат. Кроме того, метод прямого прессования подходит для термолабильной, гидролитически неустойчивой пептидной субстанции ГК-2. Несмотря на все преимущества данной технологии, таблетирование прямым прессованием предполагает наличие ФС или ВВ, обладающих хорошей сыпучестью, прессуемостью

и низкой адгезионной способностью к рабочим поверхностям таблеточного пресса [7, 8].

Цель данного исследования заключается в разработке составов для прямого прессования с использованием различных типов копроцессных наполнителей, оценки их фармацевтико-технологических характеристик и отбора наиболее приемлемого состава с помощью обобщенной функции желательности Харрингтона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используемые материалы. Субстанция: ГК-2 – гексаметиленамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизин) (ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Россия), вспомогательные вещества: копроцессные наполнители – F-MELT® (Fuji Chemical Industries Co., Япония), PROSOLV® ODT (JRS Pharma, Германия), Ludiflash® (BASF, Германия), PEARLITOL® Flash (Roquette, Франция); смазывающее вещество – магния стеарат (Niticka Pharm. Specialities).

Используемое оборудование и методики. Получение таблеток – ручной гидравлический пресс ПРГ-50; методика определения сыпучести (ОФС.1.4.2.0016.15, ГФ XIV, том 2) – анализатор насыпной плотности (ERWEKA SVM 221), анализатор сыпучести GTB (ERWEKA, Германия); прочность таблеток на раздавливание (ОФС.1.4.1.0015.15, ГФ XIV, том 2) – анализатор прочности TBF 1000 CopleyScientific® (Великобритания); методика определения распадаемости (ОФС.1.4.2.0011.15, ГФ XIV, том 2) – тестер распадаемости PTZ-S (Pharma Test, Германия); потеря в массе при высушивании (ОФС.1.2.1.0010.15, ГФ XIV издание, том I) – анализатор влажности Sartorius MA-35 (Sartorius AG, Германия); истираемость таблеток (ОФС.1.4.2.0004.15, ГФ XIV издание, том II) – тестер истираемости таблеток PTF 30ERA (Pharma Test, Германия). В качестве метода математического анализа данных использовали метод обобщенной функции желательности Харрингтона [9,10].

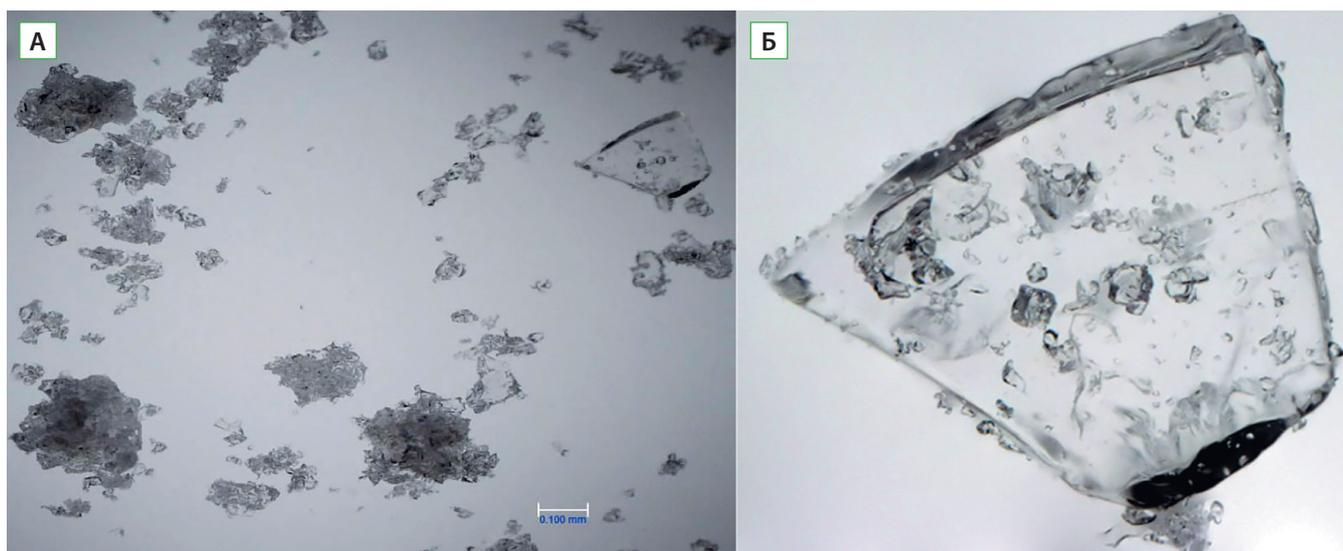


РИС. 1. Микрофотографии частиц ФС ГК-2: А) 27х; Б) 155х

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке таблеток, диспергируемых в полости рта, наибольшее значение имеют следующие фармацевтико-технологические свойства ФС: степень сыпучести, насыпная плотность до и после уплотнения, фракционный состав. Изучение ФС ГК-2 проводили с применением методик, описанных в разделе «Материалы и методы».

ФС ГК-2 представляет собой бесцветные частицы анизометрической формы с аморфной структурой и представлена несколькими

фракциями мелких агрегированных частиц неправильной сферической формы размерами от 20 до 100 мкм и пластинчатыми частицами размером от 200 мкм с изрытой, часто пористой поверхностью, гладкими, иногда зазубренными краями (рис. 1).

Лазерной дифракцией удалось установить, что ФС обладает широким распределением частиц по размерам, притом что основная фракция имеет малую дисперсность (размер основной фракции – 352 нм) (рис. 2).

ФС ГК-2 обладает низкой степенью сыпучести, неудовлетворительными значениями на-

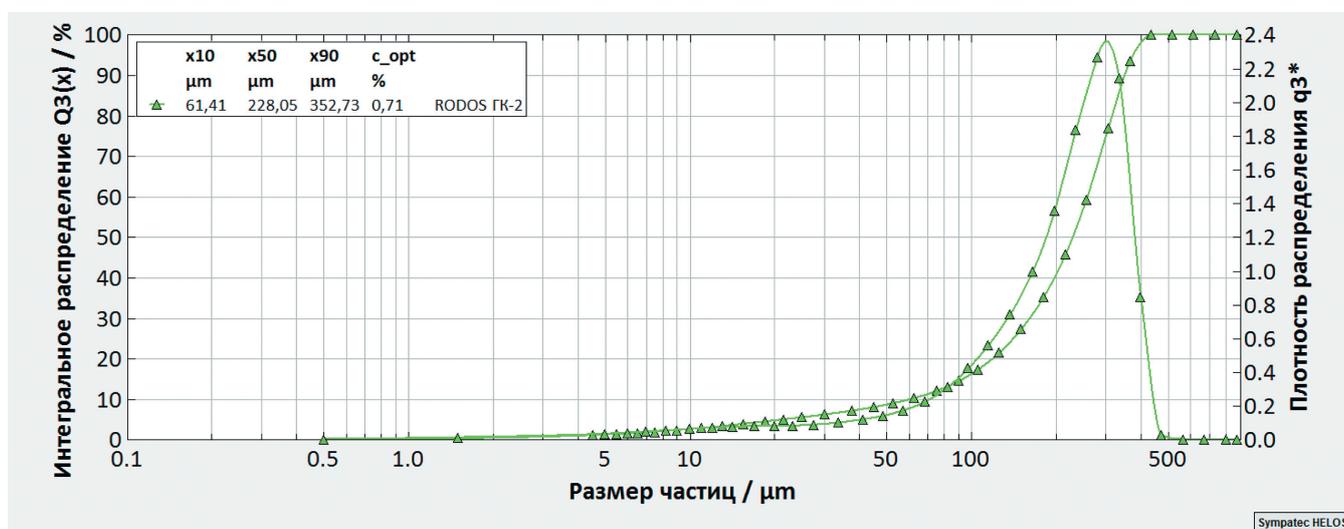


РИС. 2. Распределение среднего размера частиц ФС ГК-2

сыпной плотности до, после уплотнения, индексом Hausner's, характеризующим ее как тяжелую субстанцию с низкой текучестью (табл. 1).

Ввиду показанных технологических свойств ГК-2 предполагается добавление ВВ, улучшающих технологические свойства таблетлируемого материала и позволяющих получить таблетку, диспергируемую в полости рта, соответствующую необходимым требованиям.

Модельные таблеточные смеси (табл. 2) получали с использованием ВВ, предназначенных для получения таблеток ГК-2, указанных в разделе «Материалы и методы». Копроцессные ВВ представляют собой наполнители, предварительно смешанные и подготовленные с помощью технологических приемов для создания быстродиспергируемых систем, и характеризуются высоким коэффициентом водопоглощения и показателями прочности.

После получения таблеточных смесей проводили оценку по показателям: сыпучесть (г/с), насыпная плотность (г/см³) до и после уплотнения, потеря в массе при высушивании (табл. 3).

Таблица 1

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ФС ГК-2

Характеристики	Показатели
Потеря в массе при высушивании, %	1,90±0,05
Сыпучесть, г/с	1,050±0,002
Угол естественного откоса, °	70,00±0,67
Насыпная плотность, г/мл:	
– до уплотнения	0,429±0,004
– после уплотнения	0,878±0,007
Индекс прессуемости Carr's, %	45,08
Коэффициент Hausner's	1,525

Влияние факторов на технологические характеристики таблеток оценивали по следующим показателям: прочность на раздавливание (Н), распадаемость (с), истираемость (%) (табл. 3).

На следующем этапе фармацевтической разработки значения результатов изучения фармацевтико-технологических свойств,

Таблица 2

СОСТАВ МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ И ТАБЛЕТОК ГК-2, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

Серия	ГК-2, мг	F-melt тип М®, мг	Ludiflash®, мг	Prosolv ODT G2®, мг	Pearlitol Flash®, мг	Магния стеарат, мг
1	5	94,5	–	–	–	0,5
2	5	94	–	–	–	1
3	5	93	–	–	–	2
4	5	–	94,5	–	–	0,5
5	5	–	94	–	–	1
6	5	–	93	–	–	2
7	5	–	–	94,5	–	0,5
8	5	–	–	94	–	1
9	5	–	–	93	–	2
10	5	–	–	–	94,5	0,5
11	5	–	–	–	94	1
12	5	–	–	–	93	2

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЯ ТАБЛЕТОЧНОЙ МАССЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ГК-2,
ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА**

№	Фармацевтико-технологические свойства					
	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, г/мл	Потеря в массе при высушива- нии, %	Прочность на раздавли- вание, Н	Распадае- мость, с	Истирае- мость, %
1	9,40±0,72	0,586±0,009	2,51±0,06	72,74±5,95	68,2±32,7	99,980±0,001
2	9,72±0,41	0,582±0,018	2,70±0,18	60,98±6,01	93,4±2,7	99,970±0,002
3	8,82±0,61	0,556±0,009	2,19±0,45	65,74±4,85	116,4±9,9	99,910±0,005
4	7,18±0,29	0,580±0,012	0,89±0,14	36,51±1,94	370,2±18,2	99,570±0,022
5	10,21±0,45	0,602±0,016	0,90±0,05	47,57±2,52	1186,8±63,1	99,710±0,015
6	9,12±1,09	0,546±0,009	1,15±0,14	45,43±4,36	269±57,1	99,730±0,013
7	7,06±0,20	0,614±0,011	2,77±0,25	87,98±7,47	291±29,7	99,860±0,007
8	6,57±0,34	0,633±0,012	2,25±0,04	74,66±10,01	340,8±4,5	99,810±0,009
9	6,41±0,59	0,605±0,013	2,24±0,31	60,51±7,63	368,8±26,9	99,810±0,009
10	12,55±0,68	0,286±0,015	2,05±0,12	26,73±3,96	18,8±1,3	99,550±0,023
11	11,52±0,50	0,284±0,006	2,08±0,10	24,54±2,56	30,8±2,9	99,510±0,024
12	11,37±0,39	0,284±0,006	1,99±0,12	16,15±3,85	90,8±34,2	99,270±0,037

Таблица 4

**ЗНАЧЕНИЯ ЧАСТНЫХ И ОБОБЩЕННЫХ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТЕЙ СОСТАВОВ ТАБЛЕТОК ГК-2,
ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА**

№	d1	d2	d3	d4	d5	D
1	0,693	0,763	0,802	0,725	0,790	0,753
2	0,706	0,760	0,798	0,666	0,784	0,741
3	0,668	0,735	0,777	0,691	0,778	0,729
4	0,591	0,758	0,618	0,517	0,707	0,632
5	0,725	0,777	0,692	0,588	0,372	0,611
6	0,681	0,725	0,701	0,575	0,737	0,681
7	0,585	0,787	0,758	0,788	0,731	0,726
8	0,560	0,802	0,737	0,734	0,716	0,705
9	0,551	0,779	0,737	0,663	0,707	0,683
10	0,802	0,375	0,607	0,448	0,802	0,580
11	0,770	0,372	0,583	0,433	0,799	0,565
12	0,766	0,372	0,427	0,372	0,785	0,513

характеризующих модельные составы, изучали с помощью функции обобщенной желательности Харрингтона, которая объединяет все частные желательности в одну, оценивая влияние всех выбранных характеристик. Результаты представлены в табл. 4. Однако ввиду удовлетворительных для всех образцов значений потери в массе при высушивании для дальнейшего исследования данный показатель не использовали.

При отборе наиболее оптимального состава использовали следующие показатели, равноценно характеризующие модельные составы таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, и рассчитывали для них частные желательности: d1 – сыпучесть, г/с; d2 – насыпная плотность до уплотнения, г/мл; d3 – истираемость, %; d4 – прочность на раздавливание, Н; d5 – распадаемость, с.

Желательные свойства для состава таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта: наиболее высокие значения сыпучести,

удовлетворительная насыпная плотность, наиболее высокие значения прочности на раздавливание и истираемости, наименьшее время распадаемости. После получения откликов по каждому из свойств и представления их в виде безразмерных величин (частных желательностей) по шкале желательности определяли состав со значением обобщенной желательности (D), максимально близким к 1: значения от 0,8 до 1,0 соответствуют отличному значению желательности.

Составу № 1 соответствует наибольшее значение, равное 0,753 (рис. 3), что позволяет сделать вывод о наибольшем соответствии его выбранным критериям.

Изучив технологические и физико-химические параметры модельных смесей и таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, проанализировав их с помощью методов математического планирования: дисперсионного анализа и обобщенной желательности Харрингтона, для данных таблеток подобран

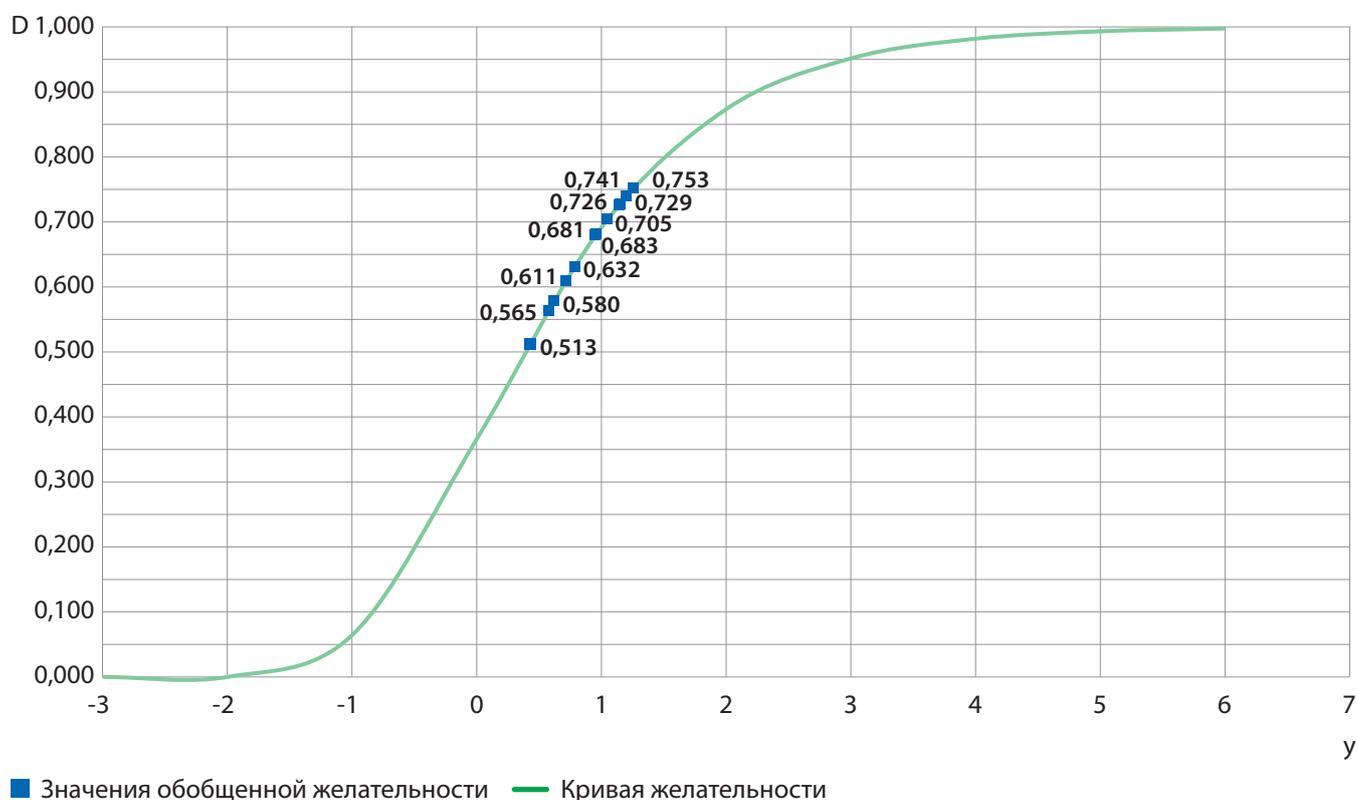


РИС 3. График функции желательности Харрингтона с точками, демонстрирующими положение модельных составов на кривой

оптимальный состав ГК-2. Наилучший состав соответствует № 1 в табл. 2 (ГК-2 0,005 г, F-melt тип М® 0,0945 г, магния стеарат 0,0005 г) с наиболее приемлемыми результатами физико-химических и технологических параметров, которые подходят для применения технологии прямого прессования.

ВЫВОДЫ

Для разработки состава и технологии таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, изучены физико-химические и фармацевтико-технологические свойства субстанции ГК-2, разработаны модельные составы для получения ЛФ технологией прямого прессования и изучены их фармацевтико-технологические свойства. В результате математического анализа с применением метода обобщенной желательности Харрингтона отобран наиболее оптимальный и удовлетворяющий технологическим требованиям модельный состав следующего компонентного содержания: ГК-2 0,005 г, F-melt тип М® 0,0945 г, магния стеарат 0,0005 г, подходящий для получения таблеток ГК-2 методом прямого прессования и соответствующий требованиям ГФ XIV издания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dorsey E.R., Elbaz A., Nichols E. et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 // *Lancet Neurol.* – 2018; 17: 939–953.
2. Yu Y., Travaglio M., Popovic R. et al. Alzheimer's and Parkinson's diseases predict different COVID-19 outcomes: a UK biobank study // *Geriatrics.* – 2021; 6 (1): 10.
3. Поварнина П.Ю., Воронцова О.Н., Гудашева Т.А. и др. Оригинальный дипептидный миметик фактора роста нервов ГК-2 восстанавливает нарушенные когнитивные функции в крысиных моделях болезни Альцгеймера // *Acta Naturae (русскаяязычная версия).* – 2013; 5(3): 48–52.
4. Поварнина П.Ю., Гудашева Т. А., Воронцова О.Н. и др. Нейропротекторные эффекты димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 на модели двусторонней необратимой перевязки сонных артерий у крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2012; 75(9): 15–20.
5. Середенин С.Б., Силачев Д.Н., Гудашева Т.А. и др. Исследование нейропротекторного действия дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 при индукции экспериментальной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2011; 151(5): 518–519.
6. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. и др. Разработка состава и технологии таблеток-лиофилизатов ГК-2 // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств.* – 2019; 3: 18–25.
7. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В. Создание лиофилизата ГК-2 для приготовления раствора для инъекций с применением полиолов // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2018.; 2(23): 26–31.
8. Blynskaya E., Tishkov S., Alekseev K. et al. Development and optimization of the lyophilized tablets containing a dipeptide mimetic of the Nerve Growth Factor using the desirability function and analysis of variance (ANOVA) // *International Journal of Pharmaceutical Research.* – 2020. Supp. Iss. 1: 925–940.
9. Abd Aziz N., As N.A., Noraziman S.N. Modified Desirability Function For Optimization of Multiple Responses // *Journal of Mathematics & Computing Science.* – 2018; 3 (1): 39–54.
10. Lewis G.A., Mathieu D., Phan-Tan-Luu R. *Pharmaceutical experimental design.* – CRC press, 1998.

APPLICATION OF THE GENERALIZED HARRINGTON DESIRE FUNCTION FOR THE SELECTION OF FILLERS FOR GK-2 TABLETS DISPERSED IN THE ORAL CAVITY

S.V. Tishkov, V.V. Bueva, E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev, V.K. Alekseev

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

The development of new drugs for use in the treatment of chronic neurodegenerative diseases is an urgent task that requires the creation of various dosage forms (DF), including tablets, dispersed in the oral cavity. This article is devoted to the development of the composition and technology of tablets dispersed in the oral cavity with a pharmaceutical substance designed and synthesized at the V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology hexamethyleneamide bis- (N-monosuccinyl-L-glutamyl-L-lysine) with the code GK-2. To achieve these goals, model formulations have been developed with several types of co-process fillers and sliding excipients in various ratios. Model compositions were evaluated according to such pharmaceutical and technological parameters as: degree of flowability, bulk density, loss in weight on drying, tablet crushing strength, disintegration, abrasion. The selection of the formulation with the most optimal properties was carried out using the generalized Harrington desirability function, which made it possible to translate the values of various technological parameters into a single dimensionless scale.

Keywords: oral dispersible tablets, ODT, GK-2, neuroprotective agents, Harrington's generalized desirability function