

УДК 678+681.625.9

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.96.89.007>

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ ПРОЦЕССА ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТАБЛЕТОК ГСБ-106

**К.В. Алексеев**, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по инновационной работе ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

**В.В. Буева**, м.н.с. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, [vikabueva@yandex.ru](mailto:vikabueva@yandex.ru)

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

**В.К. Алексеев**, м.н.с. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

**С.В. Минаев**, канд. фарм. наук, руководитель опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

---

*Изучено влияние параметров процесса влажного гранулирования, таких как тип связующего компонента, его содержание в растворе увлажнителя и остаточная влажность гранулята, на прочность и распадаемость таблеток ГСБ-106.*

**Ключевые слова:** влажная грануляция, ГСБ-106, пористость, прочность, распадаемость, уравнение Хеккеля

Способ влажного гранулирования широко применяется в технологии лекарственных форм (ЛФ), в частности, при получении таблеток, поскольку таким образом удается добиться равномерного заполнения матриц таблеточной смесью и предотвратить ее расслоение при разного рода вибрациях [1,2].

Известно, что процесс влажного гранулирования регулируется целым рядом параметров, таких как давление прессования, количество связующих веществ, их содержание в растворе и остаточная влажность. Варьируя их значениями, можно изменять важнейшие технологические характеристики получаемых таблеток [2–4].

Так, например, повышение механической прочности таблеток путем увеличения давления прессования или за счет использования высоковязких связующих растворов может привести к снижению пористости и таким образом ухудшить их распадаемость [5–7].

В связи с этим **целью** настоящего исследования является выявление влияния параметров процесса влажного гранулирования и таблетирования на прочность и распадаемость таблеток, содержащих фармацевтическую субстанцию (ФС) ГСБ-106 с антидепрессивной активностью.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Материалы:** ФС ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) [8], лактозы моногидрат (Lactochem Fine Powder, DFE Pharma, Германия), микрокристаллическая целлюлоза (Microcel MC 101, Blanver Farmoquimica Ltda, Бразилия), сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (Kollicoat IR, BASF, Германия), поливинилпирролидон (Kollidon 25, BASF, Германия),

частично прежелатинизированный кукурузный крахмал (Starch 1500, Colorcon Ltd., Великобритания), вода очищенная (ФС.2.2.0020.15), магния стеарат (magnesium stearate, EP 01/2008:0229).

*Методы:* Внешний вид гранул ГСБ-106 оценивали на основании изображений сканирующего электронного микроскопа Phenom XL (Phenom-World, Нидерланды). Определение технологических характеристик таблеточных смесей проводили согласно стандартным методикам с использованием следующего оборудования: анализатора влажности Sartorius MA-35 (Sartorius AG, Германия), тестеров сыпучести GDT и насыпной плотности SVM-10 (Erweka, Германия) [9]. На основе полученных значений насыпной плотности рассчитывали индекс прессуемости Карра, коэффициент Хауснера, истинную плотность и пористость [6,10].

Таблетки массой 0,1 г получали на ручном гидравлическом прессе ПРГ 1–50 (ВНИР, Россия) с диаметром пуансонов 6,0 мм. Для таблеток ГСБ-106 определяли характеристики с использованием тестера прочности таблеток TBF-1000 (Copley Scientific, Великобритания) и тестера распадаемости таблеток PTZ-S (Pharma Test, Германия) [9]. Оптимальное давление прессования подбирали с помощью математической модели Хеккеля в соответствии с уравнением:

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = k \times P + A,$$

где  $D$  – относительная плотность таблетки при давлении прессования  $P$ ;  $k$  – обратное значение наклона графика, которое отражает способность материала к пластической деформации под давлением;  $A$  – постоянная величина, характеризующая заполнение матрицы и перераспределение частиц в период до их деформации и связывания [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Модельные таблеточные смеси готовили способом влажного гранулирования, пробивали через сито с диаметром отверстий 2 мм, высушивали в сушильном шкафу (Binder, Германия) при температуре 45°C, после чего проводили ситовую калибровку и опудривание. Модельные составы таблеточных смесей приведены в табл. 1.

На стадии приготовления связующих растворов установлено, что Kollidon 25 и Kollicoat IR образуют концентрированные растворы, в отличие от частично прежелатинизированного крахмала, с чем связано высокое содержание мелкой фракции в таблеточной смеси 3-го состава. Таблеточные смеси 1 и 2 состояли из более крупных гранул, однако гранулы таблеточной смеси 1-го состава значительно различались по размерам и форме.

На стадии таблетирования для таблеточной смеси 2-го состава отмечалось наиболее равномерное засыпание в матрицу, а для таблеточной смеси 1-го состава потребовалась

Таблица 1

### МОДЕЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ ГСБ-106

Составы	ФС ГСБ-106, мг	МС 101, мг	Lactochem, мг	Kollidon 25, мг	Kollicoat IR, мг	Starch 1500, мг	Магния стеарат, мг
1	1,0	60,0	33,0	5,0	–	–	1,0
2	1,0	60,0	33,0	–	5,0	–	1,0
3	1,0	60,0	33,0	–	–	5,0	1,0

Таблица 2

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ ГСБ-106**

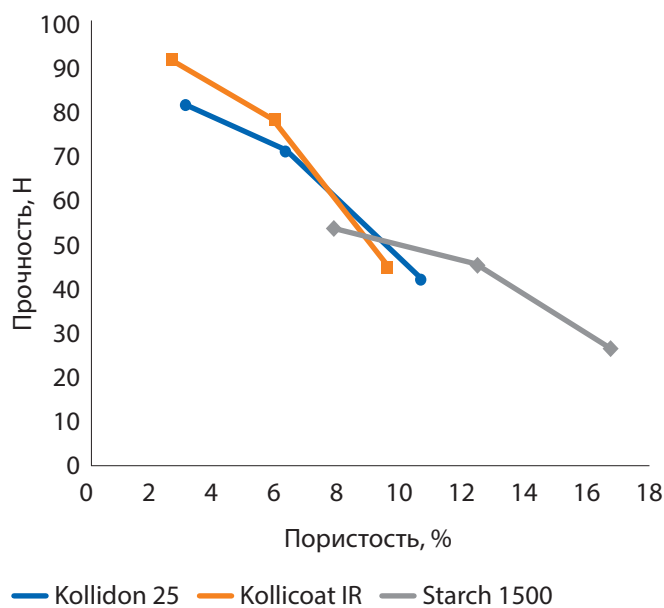
Составы	Индекс прессуемости Карра, %	Коэффициент Хауснера	Сыпучесть, с
1	23,72	1,30	4,83 ± 0,02
2	13,70	1,15	8,74 ± 0,01
3	19,30	1,23	7,91 ± 0,04

подпрессовка, что является следствием их технологических характеристик (табл. 2).

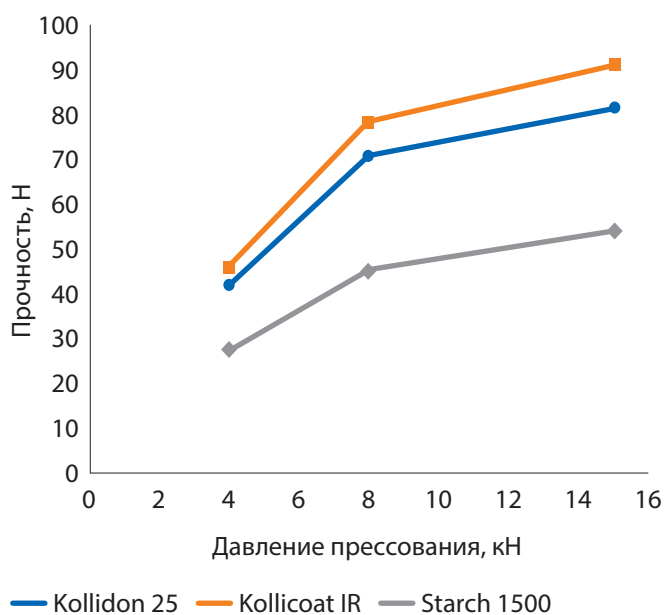
Степень сыпучести таблеточной смеси 1-го состава оценивается как удовлетворительная, 2-го состава – очень хорошая, а 3-го состава – хорошая.

Таблетки получали при трех давлениях прессования (4, 8 и 15 кН), после чего измеряли их прочность и распадаемость, рассчитывали значения пористости и строили графики зависимости параметров от давления прессования (рис. 1–3).

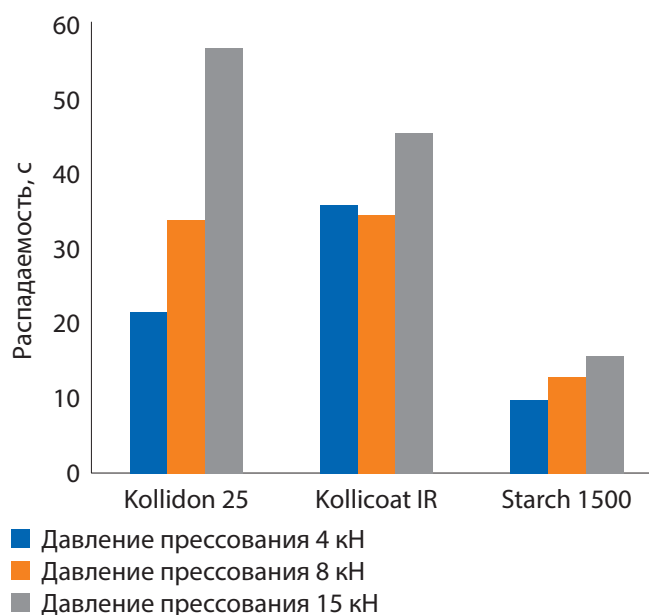
Как и предполагалось, прочность таблеток увеличивается с повышением давления прессования и снижается с увеличением пористости таблеток. Таблетки 1-го и 2-го составов обладают схожими результатами. Таблетки 3-го



**РИС. 2.** Зависимость прочности от пористости таблеток ГСБ-106



**РИС. 1.** Зависимость прочности таблеток ГСБ-106 от давления прессования



**РИС. 3.** Зависимость времени распадаемости таблеток ГСБ-106 от давления прессования

## МОДЕЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ ГСБ-106

Состав 4	Состав 5	Состав 6
6%-ный водный раствор Kollicoat IR	10%-ный водный раствор Kollicoat IR	18%-ный водный раствор Kollicoat IR

состава, напротив, характеризуются низкой прочностью при большей пористости.

Таблетки всех составов при известных давлениях прессования распадаются до 1 минуты. Увеличенная скорость распада таблеток 3-го состава, вероятно, связана с физико-химическими свойствами крахмала, который выступает в качестве и связующего, и дезинтегрирующего компонента, что способствует увеличению пористости таблеток [12].

Таким образом, таблетки 1-го и 2-го составов удовлетворяют требованиям ГФ XIV издания по показателям прочности и распадаемости, однако таблетки 1-го состава обладают худшей сыпучестью, в результате чего в качестве связующего компонента выбран Kollicoat IR.

Подбор оптимальной концентрации раствора связующего осуществлялся на основании сравнения модельных составов таблеточных смесей (табл. 3).

Полученные гранулы всех составов имеют плотную структуру с зернистой поверхностью, однако таблеточная смесь 5-го состава обладает наиболее равномерным фракционированием (рис. 4).

Таблетки получали при давлении прессования 8 кН. Таблеточная смесь 5-го состава засыпалась в гнездо матрицы значительно легче, чем смеси 4 и 6. Таблетки 5-го и 6-го составов визуально не отличались либо отличались незначительно, таблетки 4-го состава получились хрупкими. Отмечено увеличение силы выталкивания из гнезда матрицы для таблеток 6-го состава [13].

Результаты измерения технологических характеристик таблеточных смесей и таблеток представлены в табл. 4.

Степень сыпучести таблеточной смеси 4-го состава оценивается как неудовлетворительная, 6-го состава – хорошая, 5-го состава – очень хорошая.

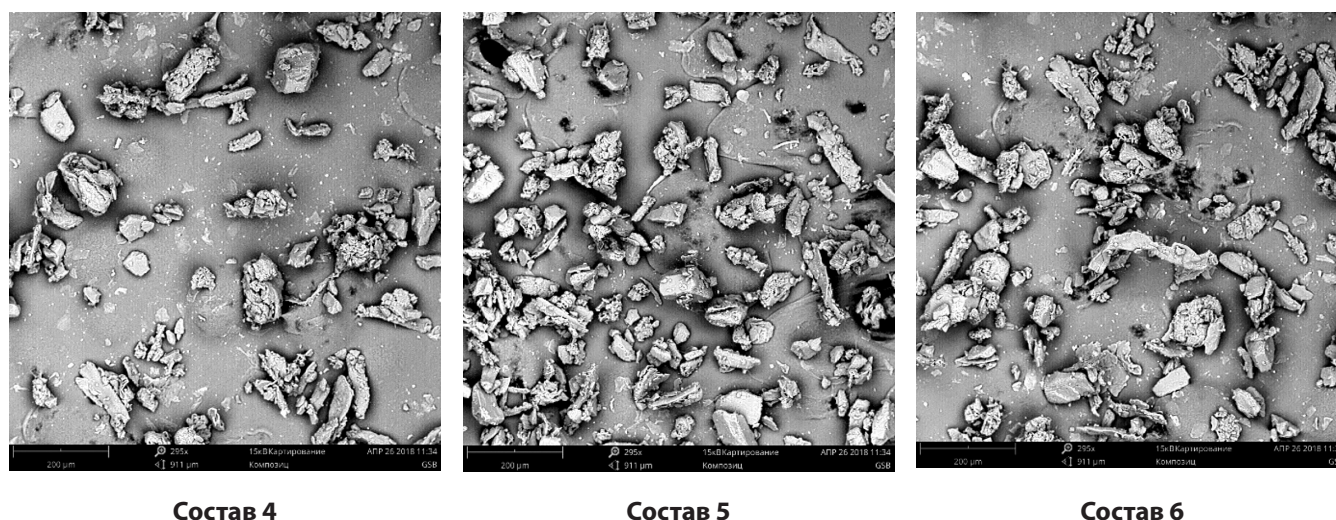


РИС. 4. Электронная микроскопия гранул ГСБ-106

Таблица 4

### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ И ТАБЛЕТОК ГСБ-106

Составы	Визуальная оценка	Сыпучесть, г/с	Индекс прес-суемости Карра, %	Коэффициент Хауснера	Прочность на раздавливание, Н	Распадаемость, с
4	Местами сколы	2,45 ± 0,02	26,60	1,33	26,72 ± 0,03	46,88 ± 3,91
5	Гладкая ровная поверхность	10,82 ± 0,04	13,85	1,15	73,19 ± 0,07	157,21 ± 11,16
6	Гладкая ровная поверхность	7,34 ± 0,02	19,80	1,23	184,83 ± 0,12	492,73 ± 37,13

Совместная оценка технологических характеристик таблеточных смесей и таблеток ГСБ-106 позволила признать состав, содержащий 10%-ный водный раствор Kollicoat IR, оптимальным.

Установлено, что с увеличением содержания влаги в смеси выбранного состава повышается прочность и снижается пористость таблеток, при этом их распадаемость незначительно возрастает (табл. 5).

В результате желательным считали содержание влаги, выше которого степень

сыпучести таблеточной смеси оценивается как удовлетворительная (потеря в массе при высушивании 5%).

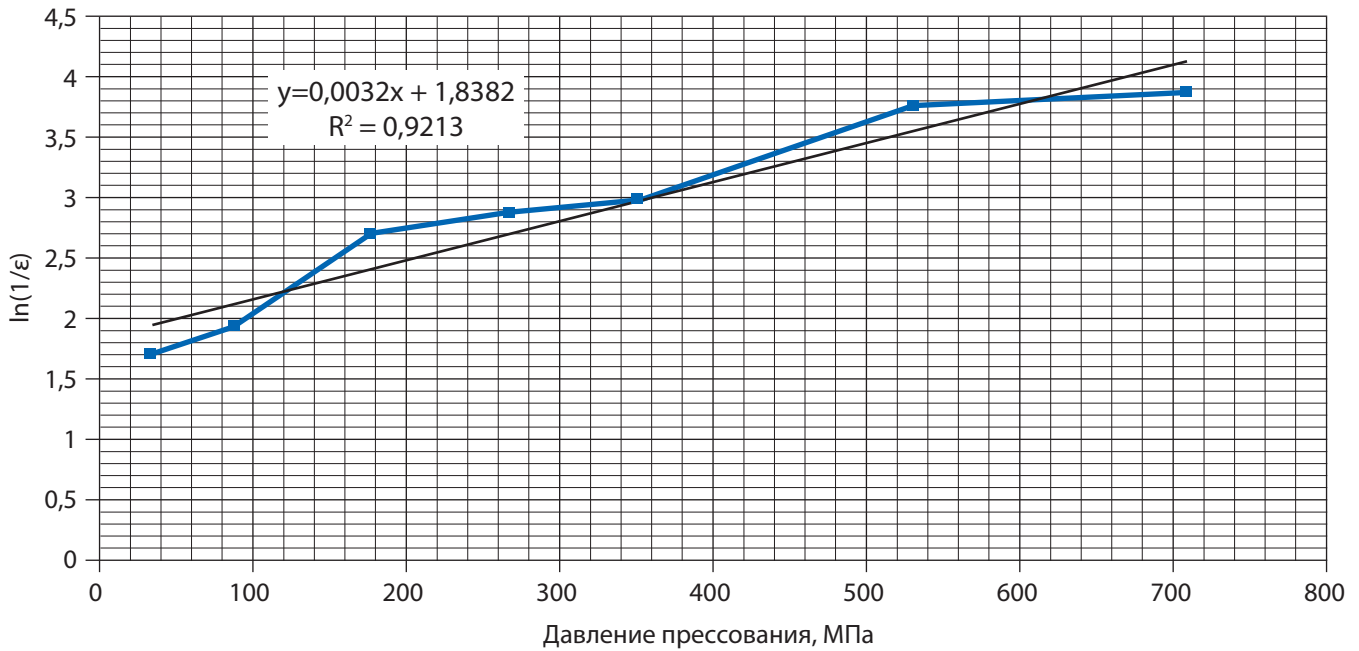
В ходе проведения эксперимента по подбору давления прессования построен график зависимости натурального логарифма пористости  $\ln(1/\varepsilon)$  от прикладываемого давления (рис. 5).

Прямой участок графика расположен в диапазоне значений давления от 260 до 350 МПа (8,5–11,0 кН/м<sup>2</sup>), а оптимальное значение давления прессования для получения таблеток

Таблица 5

### ЗАВИСИМОСТЬ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ И ТАБЛЕТОК ГСБ-106 ОТ СОДЕРЖАНИЯ ВЛАГИ

Технологические характеристики	Содержание влаги, %		
	7,31 ± 0,02	5,04 ± 0,01	2,50 ± 0,01
Сыпучесть, г/с	4,56 ± 0,03	6,98 ± 0,01	9,51 ± 0,05
Индекс прессуемости Карра, %	23,17	19,70	13,74
Коэффициент Хауснера	1,30	1,23	1,14
Пористость, %	4,12 ± 0,07	6,47 ± 0,02	7,71 ± 0,02
Прочность на раздавливание, Н	105,71 ± 0,06	87,03 ± 0,01	82,96 ± 0,03
Распадаемость, с	64,31 ± 3,45	47,98 ± 2,01	44,66 ± 2,06



**РИС. 5.** Зависимость натурального логарифма пористости таблеток ГСБ-106 от давления прессования

ГСБ-106 составило 312,5 МПа, что соответствует 8,83 кН/м<sup>2</sup>.

Таким образом, подобран оптимальный состав таблеток ФС ГСБ-106: лактозы моногидрат и МКЦ в соотношении 1:2, 10%-ный водный раствор Kollicoat IR, магния стеарат.

## ВЫВОДЫ

1. В качестве раствора связующего выбран 10%-ный водный раствор сополимера поливинилового спирта и полиэтиленгликоля Kollicoat IR.

2. Установлено, что содержание влаги таблеточной смеси после высушивания не должно превышать 5%.

3. Подобрано оптимальное давление прессования, которое составило 8,83 кН/м<sup>2</sup>.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Narang A., Badawy S. *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation: Theory and Practice in*

*a Quality by Design Paradigm*. Academic Press, 2019. – 862 p.

2. Arndt O.R., Kleinebudde P. Influence of binder properties on dry granules and tablets // *Powder Technology*. – 2018. – №337. – P. 68–77.

3. Gabbott I.P., Husban F.A., Reynolds G.K. The combined effect of wet granulation process parameters and dried granule moisture content on tablet quality attributes // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2016. – Vol. 106. – P. 70–78.

4. Thapa P., Lee A.R., Choi D.H., Jeong S.H. Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets // *Powder Technology*. – 2017. – Vol. 310. – P. 92–102.

5. Wade J.B., Martin G.P., Long D.F. A methodological approach for determining the effect of moisture content on the compaction properties of powders: granular hydroxyapatite // *Powder Technology*. – 2013. – Vol. 246. – P. 511–519.

6. Rajkumar A.D., Reynolds G.K., Wilson D., Wren S., Hounslow M.J., Salman A.D. Investigating the effect of processing parameters on pharmaceutical tablet disintegration using a real-time

- particle imaging approach // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2016. – Vol. 106. – P. 88–96.
7. Chen X., Wu S., Zhou J. Influence of porosity on compressive and tensile strength of cement mortar // *Construction and Building Materials.* – 2013. – Vol. 40. – P. 869–874.
  8. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А., Гарибова Т.Л., Молодавкин Г.М., Литвинова С.А., Елизарова О.А., Посева В.И. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106 // *Acta Naturae.* – 2013. – Т. 5. – №4 (19). – С. 116–120.
  9. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. – М., 2018. – Т. 2. – 3262 с.
  10. *The United States Pharmacopeia. USP 29. The National Formulary. NF 24 / USA, 2009.* – 3017 p.
  11. Михеева А.С., Блынская Е.В., Алексеев К.В. Применение математической модели Хеккеля для подбора оптимального диапазона давления прессования таблеток кемантана // *Фармация.* – 2015. – №8. – С. 18–19.
  12. Rahman B.M., Wahed M.I. I., Khondkar P., Ahmed M.N., Islam R., Barman R.K., Islam M.A. Effect of Starch 1500 as a binder and disintegrant in lamivudine tablets prepared by high-shear wet granulation // *Pak.J. Pharm. Sci.* – 2008. – Vol. 21 (4). – P. 455–459.
  13. Блынская Е.В., Бueva В.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Алексеев В.К. Изучение влияния фракционного состава частиц на степень сыпучести гранулята с фармацевтической субстанцией ГСБ-106 // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств.* – 2018. – №4 (22). – С. 28–35.

## WET GRANULATION PROCESS PARAMETERS INFLUENCE ON GSB-106 TABLET PROPERTIES

**K.V. Alekseev, V.V. Bueva, E.V. Blynskaya, V.K. Alekseev, S.V. Minaev**

*FSBSI «V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology»*

*The wet granulation process parameters, such as the type of binder, it's content in the solution and moisture content, and their influence on strength and disintegration of GSB-106 tablets was studied.*

**Keywords:** disintegration, Heckel equation, GSB-106, porosity, strength, wet granulation