

УДК 615.453.6

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.46.66.005>

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК ГМЛ-3, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ

В.Б. Маркеев, науч. сотрудник ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

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

Л.М. Гаевая, доктор фарм. наук ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

Разработанный на базе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» ГМЛ-3 лишен большинства побочных эффектов бензодиазепинов, в том числе диазепам. Разработка таблеток ГМЛ-3 является перспективной задачей, однако его неудовлетворительные фармацевтико-технологические свойства являются проблемой. В статье показана разработка состава и технологии таблеток ГМЛ-3. Модельные составы оценивались с помощью теста «Растворение». В качестве технологии выбрана влажная грануляция, так как полученные таблеточные массы обладали хорошей сыпучестью и обеспечивала однородность дозирования АФС ГМЛ-3. Оптимальным наполнителем являлась смесь лактозы моногидрата и микрокристаллической целлюлозы (в соотношении 1:2). В качестве дезинтегранта использовалась кроскармеллоза натрия (2% от массы таблетки). Связующее вещество (Kollidon® 25) в количестве 5% от массы таблетки обеспечило хорошую завязываемость гранул. Таблетки ГМЛ-3 обладали высоким уровнем высвобождения (89,96% за 45 минут), что свидетельствует о правильности выбора состава и технологии таблеток ГМЛ-3.

Ключевые слова: влажное гранулирование, таблетки, ГМЛ-3, высвобождение, технологические характеристики

По данным ВОЗ, нарушения, связанные с наличием тревожных состояний, включающих по МКБ-10 генерализованные тревожные, фобические, панические и обсессивно-компульсивные расстройства, наблюдаются примерно у 10% населения в целом и у 20% пациентов звена первичной медицинской помощи. Отличительной чертой тревожных расстройств является нарушение способности регулировать эмоциональные реакции на предполагаемую угрозу. Это может произойти из-за снижения порога активации миндалины и связанных с ней лимбических структур или неспособности гиппокампа и префронтальной коры затормозить повышенную активность нейронов миндалины. В результате этого острая или хроническая активация стрессовой системы может влиять на функции других физиологических систем: иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой, увеличивая риск развития различных заболеваний, что делает крайне перспективной разработку новых

противотревожных препаратов. Анксиолитики известны медицине с середины XX века. К этому же времени относится начало поиска новых молекул, обладающих анксиолитическим (транквилизирующим) действием, и ведутся разработки лекарственных форм на их основе. Поиск новых транквилизаторов обусловлен необходимостью свести к минимуму побочные эффекты от их применения, предотвратить привыкание к некоторым из них, добиться быстрого наступления противотревожного эффекта.

На базе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в лаборатории пептидных биорегуляторов синтезирована новая активная фармацевтическая субстанция (АФС) – производное пирролопиразина N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиразин 3-карбоксамид (ГМЛ-3), обладающая анксиолитической активностью, сопоставимой с диазепамом, и антидепрессивной активностью, сравнимой с амитриптилином [1–3]. Также ГМЛ-3 лишен большинства побочных эффектов бензодиазепинов, в том числе диазепама. В статье показана разработка состава и технологии таблеток на основе ГМЛ-3 с использованием современных инструментов обоснования выбора вспомогательных веществ, позволяющих получить таблетки требуемого качества.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – АФС N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиразин 3-карбоксамид (ГМЛ-3).

При разработке состава таблеток были использованы вспомогательные вещества (ВВ): микрокристаллическая целлюлоза 101 (МКЦ 101) [Microcel MCC 101, Blanver, Бразилия (USP/BR/JP/EP)], двухосновный фосфат кальция [Emcompress®, JRS Pharma, Германия (USP/NF, FCC)], лактозы моногидрат [Lactochem®, DFE Pharma (USP/NF, Ph.Eur., JP)], поливинилпирролидон [Kollidon® 25, BASF, Гер-

мания (USP/NF, EP, JP)], привитой сополимер полиэтиленгликоля и поливинилового спирта [Kollicoat® IR, BASF, Германия (USP-NF, Ph. Eur., JPE)], натрия кроскармеллоза [Solutab®, Blanver, Бразилия (USP, EP, BR, JP)].

В ходе исследования использовали следующее оборудование: вибрационное устройство Erweka – для определения сыпучести порошков; для установления прочности таблетки на раздавливание применяли TBF 1000 (Copley Scientific, Великобритания); насыпной плотности порошков – Erweka (Erweka, Германия), распадаемости таблеток – PTZ-S (Pharma Test, Германия). Также применяли ручной гидравлический пресс (ПРГ-1-50, ВНИР, Россия), анализатор влажности Sartorius MA-35 (Sartorius AG, Германия), тестер распадаемости (ERWEKA DT 720, Германия), ручной тестер растворения РТ-ДТ70 (Pharma Test, Германия), спектрофотометр УФ-1100 Эквью (Россия). Структуру ГМЛ-3 наблюдали с помощью сканирующей электронной микроскопии при ускоряющем напряжении 20кВ на аппарате ZEISSE VOMA 10 (Carl Zeiss AG, Германия) согласно ГФ XV (ОФС.1.2.1.0001). Технологические параметры АФС ГМЛ-3 и модельных смесей измеряли согласно методикам ГФ XV (ОФС.1.4.2.0024, ОФС.1.4.2.0016). Кинетика растворения изучалась согласно методике «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» (ГФ XV, ОФС.1.4.2.0014).

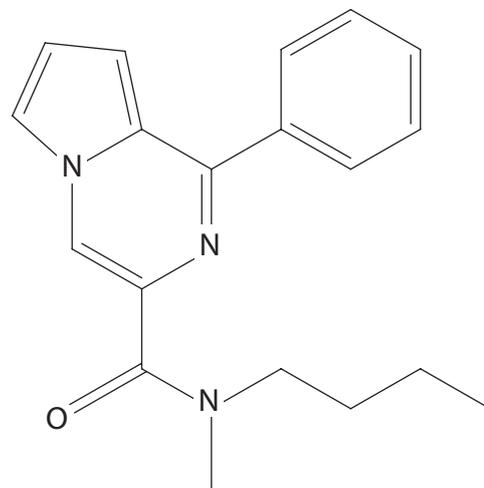


Рис. 1. Структурная формула ГМЛ-3

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакодинамические исследования активности АФС позволили рекомендовать терапевтическую дозировку 1 мг [1,2].

На первом этапе исследования с целью выбора технологии и разработки состава таблеток ГМЛ-3 исследованы физико-химические и технологические свойства АФС ГМЛ-3 (табл. 1). По данным сканирующей электронной микроскопии, частицы ГМЛ-3 представляют собой конгломераты неправильной формы, склонные к агрегации (рис. 2).

Анализ технологических характеристик АФС ГМЛ-3 позволяет сделать вывод о том, что АФС обладает неудовлетворительными показателями, для корректировки которых требуется введение вспомогательных веществ (табл. 1). Также по причине низкой дозировки АФС требуется использование достаточно

большого количества наполнителей, чтобы набрать необходимую массу таблеток, и дезинтегрантов для обеспечения распадаемости. Выбор оптимальных наполнителей и их пропорций в технологии влажного гранулирования зависит от их влагопоглощающей способности и основных технологических характеристик.

С целью выбора наиболее оптимального состава на втором этапе изучали влагопоглощающую способность МКЦ 101, лактозы моногидрата, кальция гидрофосфата и их смесей. Для этого отбирали одинаковые навески наполнителей и увлажняли водой очищенной, практические соотношения которых представлены в табл. 2.

Полученные увлажненные смеси гранулировали через сито с диаметром ячеек $1,00 \pm 0,05$ мм, высушивали при температуре $55 \pm 0,5^\circ\text{C}$, после чего проводили ситовую ка-

Таблица 1

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АФС ГМЛ-3

Показатель		Значение	
Форма частиц		Геометрически неправильная, с присутствием крупных агломератов	
Описание внешнего вида		Желто-зеленый кристаллический порошок без запаха	
Растворимость		Вода	Практически нерастворим
		Этиловый спирт	Хорошо растворим
		Хлороформ	Очень хорошо растворим
		ДМСО	Очень хорошо растворим
		Гексан	Практически нерастворим
Сыпучесть, г/с		$0,08 \pm 0,02$	
Угол естественного откоса, °		$55,00 \pm 0,58$	
Насыпная плотность, г/см ³	– до уплотнения	$0,309 \pm 0,004$	
	– после уплотнения	$0,524 \pm 0,007$	
Коэффициент Карра (IC)		41,00	
Коэффициент Хауснера (IH)		1,69	
Потеря в массе при высушивании, %		$0,70 \pm 0,05$	

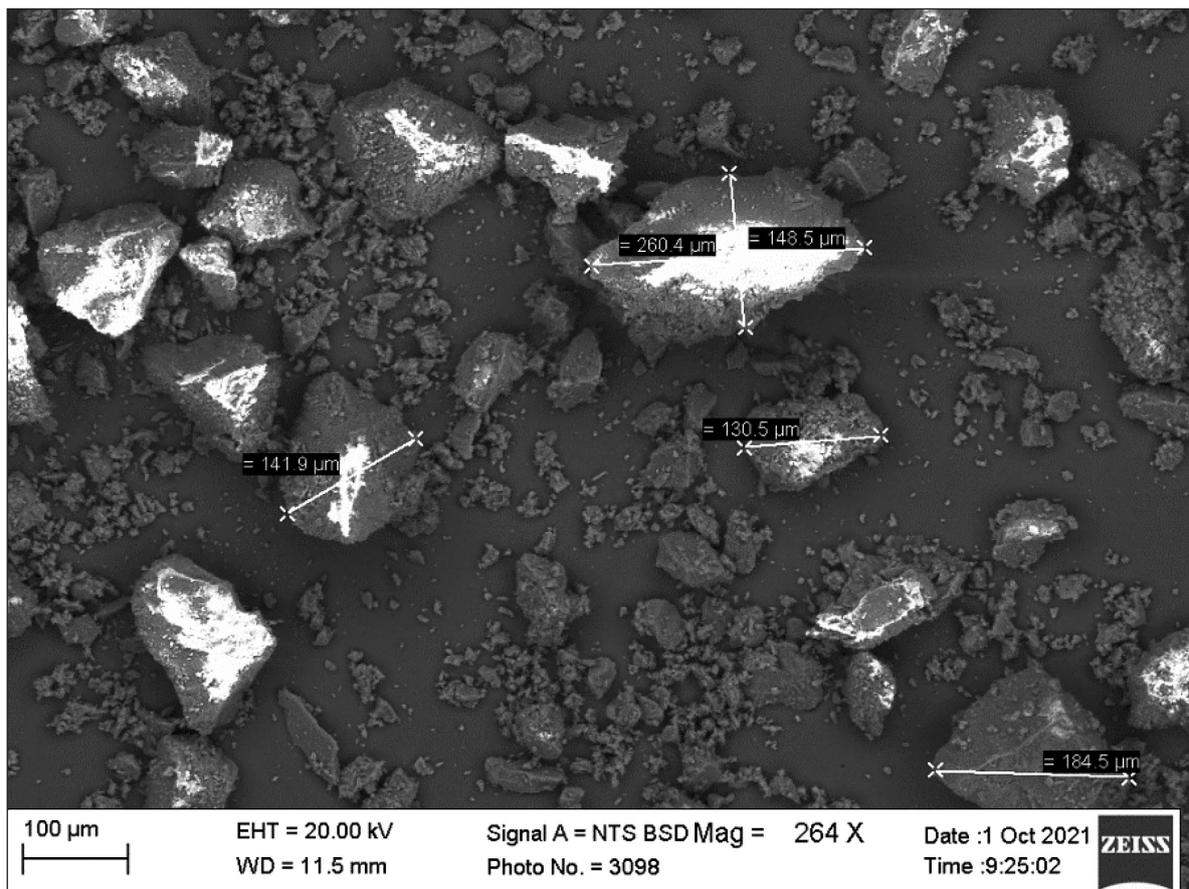


РИС. 2. Данные электронной сканирующей микроскопии АФС ГМЛ-3

либровку и прессовали при одинаковых условиях (диаметр пуансона 6 мм, давление прессования 6 кН). Изученные технологические параметры полученных таблеточных масс и таблеток отражены в табл. 3.

Экспериментальные результаты по влагопоглощающей способности наполнителей очень близки между собой, однако имеют некоторые различия, критичные для технологии

влажного гранулирования. Так, составы на основе кальция гидрофосфата продемонстрировали хорошую степень сыпучести таблеточных смесей и высокую прочность таблеток. Однако самой быстрой распадаемостью и в то же время повышенной хрупкостью характеризовались таблетки на основе лактозы моногидрата. При этом на увлажнение МКЦ 101 требовалось большее количество воды очищенной по сравнению с другими наполнителями, однако ее высокая прочность, хорошая сыпучесть и структурные особенности волокон делают это вспомогательное вещество одним из наиболее предпочтительных наполнителей. В итоге нами сделан вывод, что модельные составы таблеток ГМЛ-3, состоящие из смесей МКЦ с лактозой моногидрата или кальция гидрофосфата, являются наиболее подходящими для разработки. В первом случае исследовали лекарственную форму (ЛФ) на основе

Таблица 2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛАГОПОГЛОЩАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ НАПОЛНИТЕЛЕЙ

№	Наполнитель, 1 г	Вода очищенная, г
1	МКЦ 101	4,12±0,12
2	Лактозы моногидрат	1,41±0,05
3	Кальция гидрофосфат	2,11±0,08

Таблица 3

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРАНУЛИРОВАННЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ И МОДЕЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК НА ИХ ОСНОВЕ

№	Гранулированный наполнитель				Модельные таблетки	
	Степень сыпучести				Прочность, Н	Распадаемость, с
	Сыпучесть, г/с	Угол откоса, °	ИН	ИС, %		
1	4,78±0,09	47±0,2	1,13	16,5	8,87±1,50	8,12±0,71
2	4,16±0,06	44±0,1	1,20	21,1	5,53±0,60	5,48±0,54
3	5,02±0,15	40±0,1	1,18	15,8	12,10±1,70	8,91±0,90

комбинации МКЦ 101 с лактозой моногидратом в соотношении 1:2, что позволит уравновесить время распадаемости. Во втором случае получали таблетки на основе смеси МКЦ 101 и кальция гидрофосфата в соотношении 1:1, которые потенциально улучшат показатели сыпучести и прочности. Особенности технологических характеристик АФС ГМЛ-3, а именно низкая степень сыпучести ФС и нерастворимость в воде, делают водно-спиртовую смесь более предпочтительным веществом, выступающим в качестве увлажняющей жидкости.

Для достижения хорошей сыпучести и прессыруемости таблеточной массы путем обеспечения сцепления частиц ВВ и АФС ГМЛ-3, а также получения надлежащего качества гранул осуществлялся подбор оптимального связующего ВВ (табл. 4). Согласно литературным данным, меньшей хрупкостью обладают гранулы

ВВ, содержащие 5% связующего (ПВП) [4,5]. Одним из наиболее используемых в фармацевтической технологии связующим веществом является ПВП – в частности, известный под торговым наименованием Kollidon® 25. Он обладает оптимальной вязкостью в растворе и обеспечивает связываемость частиц в гранулы [6,7]. В качестве альтернативы ПВП в технологии влажного гранулирования используют различные сополимеры, как, например, сополимер поливинилового спирта и ПЭГ, известный под коммерческим названием Kollicoat® IR. Вязкость и связывающая способность Kollicoat® IR (K-IR) и Kollidon® 25 (K-25) в 10% растворе сопоставима, что не позволяет теоретически обосновать выбор между ними, в связи с чем проведено сравнительное изучение связующих в таблеточных смесях, составы которых приведены в табл. 4.

Таблица 4

МОДЕЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ТАБЛЕТОК ГМЛ-3

Состав	ГМЛ-3, мг	МКЦ 101, мг	Лактозы моногидрат, мг	Кальция гидрофосфат, мг	Kollidon® 25, мг	Kollicoat® IR, мг	Магния стеарат, мг
1	1	30	63	–	–	5	1
2	1	30	63	–	5	–	1
3	1	46,5	–	46,5	–	5	1
4	1	46,5	–	46,5	5	–	1

МОДЕЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ТАБЛЕТОК ГМЛ-3

Состав	ГМЛ-3, мг	МКЦ 101, мг	Лактозы моногидрат, мг	Кальция гидрофосфат, мг	Kollidon® 25, мг	Натрия кроскармеллоза, мг	Магния стеарат, мг
5	1	30	61	–	5	2	1
6	1	45,5	–	45,5	5	2	1

Относительно длительное время растворения К-IR в гранулирующей жидкости и неоднородность фракционного состава полученных гранул делает К-25 более предпочтительным ВВ в качестве связующего, в связи с чем дальнейшие исследования по оптимизации состава таблеток ГМЛ-3 проводили с использованием модельных смесей 2 и 4.

По причине низкой дозировки АФС для обеспечения приемлемого времени распадаемости таблеток ГМЛ-3 в состав был добавлен супердезинтегрант, одним из наиболее подходящих из которых является кроскармеллоза натрия. Данный дезинтегрант хорошо проводит воду (капиллярный эффект), что позволяет

добавлять его в таблеточную массу непосредственно перед увлажнением. Таким образом, в модельных смесях 2 и 4 далее присутствовал дезинтегрант в количестве 2%, составы 5 и 6 соответственно (табл. 5).

Согласно данным по распадаемости (ОФС.1.4.2.001), добавление 2% дезинтегранта позволило уменьшить время распадаемости таблеток до 2–3 мин. Для сравнения эффективности составов 5 и 6 проводилась оценка количества высвобождаемой из таблеток АФС ГМЛ-3, составы исследовали путем проведения испытания на растворение.

Согласно требованиям ГФ XV («Растворение для твердых дозированных лекарственных

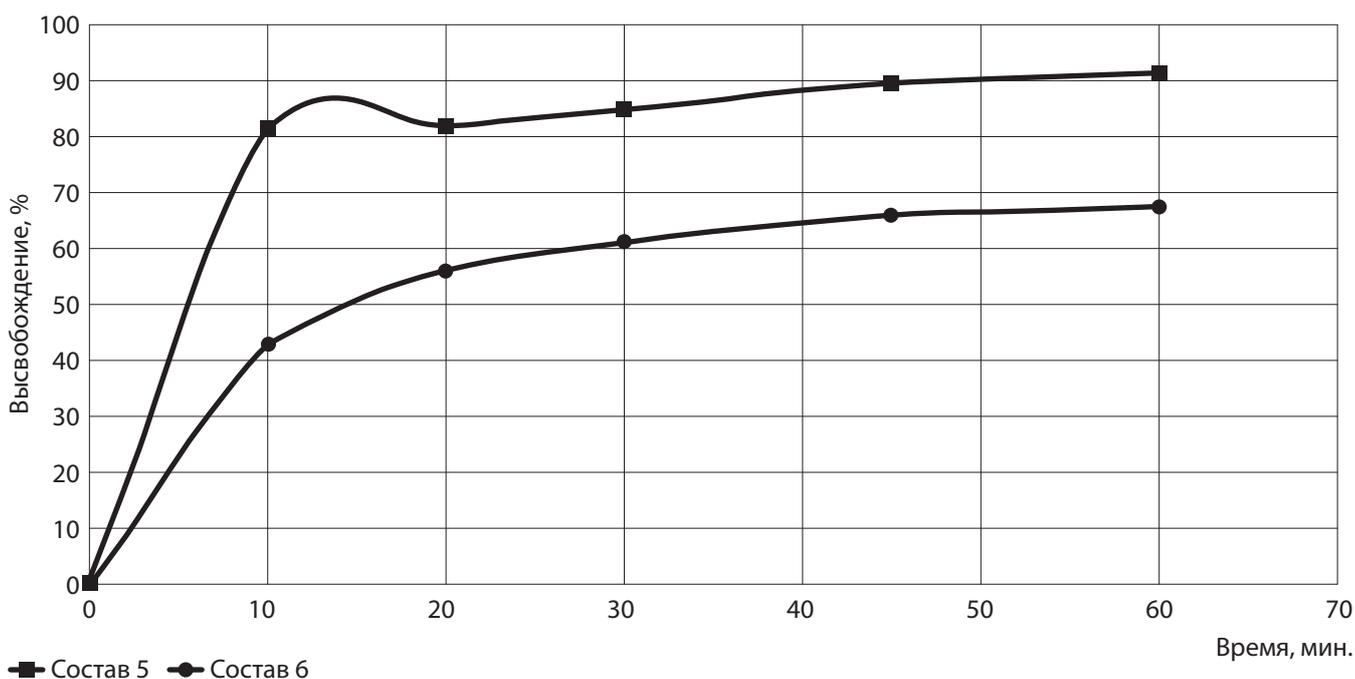


РИС. 3. Профиль высвобождения АФС ГМЛ-3 из таблеток в среде воды очищенной

форм», ОФС.1.4.2.0014), количество АФС, высвободившегося в среду растворения с температурой $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в течение 45 мин. при скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин, должно составлять не менее 75% от заявленного содержания. Исследование проводилось при длине волны $\lambda=254$ нм, результаты по высвобождению АФС ГМЛ-3 в воду очищенную представлены на рис. 3.

Таким образом, выбор ВВ и увлажнителя в совокупности с применением технологии влажного гранулирования позволил обеспечить высокую степень высвобождения ГМЛ-3, характеризующегося плохой растворимостью в воде, из таблеток в среду растворения без введения солилизаторов.

Основываясь на полученных данных, можно заключить, что высвобождение АФС ГМЛ-3 из состава 6, содержащего кальция гидрофосфат и МКЦ, составляет лишь 65,89%, что делает его не соответствующим требованию ГФ XV.

Напротив, состав 5 обладает достаточно высоким уровнем высвобождения АФС ГМЛ-3 (89,96%) и является оптимальным для создания таблеток ГМЛ-3. Гранулят для состава 5

Таблица 6

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСТАВА 5, ИСПОЛЬЗУЕМОГО ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТОК ГМЛ-3

Параметры		Значения
Сыпучесть, г/с		7,13±0,09
Угол естественного откоса, град.		32,00±0,79
Насыпная плотность, г/см ³	– без уплотнения	0,295±0,007
	– с уплотнением	0,350±0,009
Коэффициент Карра (IC)		18,6
Коэффициент Хауснера (IH)		1,19
Потеря в массе при высушивании, %		2,11

имеет улучшенные технологические свойства по сравнению с ФС ГМЛ-3 и удовлетворяет требованиям ГФ XV (табл. 6).

Угол естественного откоса соответствует хорошей сыпучести, коэффициент Карра удовлетворительный (при значении 15–20), Хауснера – соответствует приемлемой сыпучести и прессуемости (1,19–1,25).

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что полученные таблетки ГМЛ-3 обладают высоким уровнем высвобождения в тесте «Растворение» и фармацевтико-технологическими свойствами, удовлетворяющими требованиям ГФ XV.

ВЫВОДЫ

Проведены исследования по разработке состава таблеток ГМЛ-3 в дозировке 1 мг, полученных методом влажного гранулирования. Технологические характеристики разработанной твердой лекарственной формы, соответствующие требованиям ГФ XV, наряду с полученными данными о высокой степени высвобождения АФС ГМЛ-3 из таблеток (89,96% за 45 минут) свидетельствуют о рациональности выбора вспомогательных веществ при разработке таблеток ГМЛ-3.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mokrov G.V., Deeva O.A., Gudasheva T.A., Yarkov S.A., Yarkova M.A., Seredenin S.B. // *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23, 3368–3378. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.04.049>.
2. Yarkov S.A., Mokrov G.V., Gudasheva T.A., Yarkova M.A., Seredenin S.B. // *Eksp. Klin. Farmakol.* 2016, 79, 7–11.
3. Yarkova M.A., Mokrov G.V., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. // *Pharm. Chem. J.* 2016, 50, 3–6. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-8-3-6>.

4. Жилиякова Е.Т., Агарина А.В., Новикова М.Ю., Иванова Л.Л. // Научный результат. Медицина и фармация. 2016, 2(4), 95–100. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-95-100.
5. Sun W., Sun C. A microcrystalline cellulose based drug-composite formulation strategy for developing low dose drug tablets // International Journal of Pharmaceutics, 2020, 585, 119517.
6. Rose A.A., Kaialy W. Improved tableting behavior of paracetamol in the presence of polyvinylpyrrolidone additive: effect of mixing conditions // Particuology, 2019, 43, 9–18.
7. Агнезе Т., Цех Т., Рютцлер А., Муффлер К. Сравнительный анализ Kollicoat® IR и ПВП в процессе влажной грануляции в псевдооживленном слое // Фармацевтическая отрасль, 2021, 1(84).

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF GML-3 TABLETS OBTAINED BY WET GRANULATION METHOD

V.B. Markeev, S.V. Tishkov, E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev, L.M. Gaevaya

Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusova, Moscow, Russia

Developed on the basis of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusova" GML-3 is devoid of most of the side effects of benzodiazepines, including diazepam. The development of GML-3 tablets is a promising task, but its unsatisfactory pharmaceutical and technological properties are a problem. The article developed the composition and technology of GML-3 tablets. Model formulations were evaluated using the Dissolution test. Wet granulation was chosen as the technology, since the resulting tablet masses had good flowability and ensured uniform dosing of the GML-3 API. The optimal filler was a mixture of lactose monohydrate and microcrystalline cellulose (1:2 ratio). Croscarmellose sodium (2% by weight of the tablet) was used as a disintegrant. The binder (Kollidon® 25) in an amount of 5% by weight of the tablet ensured good binding of the granules. GML-3 tablets had a high release level (89.96% in 45 minutes), which indicates the correct choice of the composition and technology of GML-3 tablets.

Keywords: wet granulation, tablets, GML-3, release, technological characteristics