

УДК 615.014.21
<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.95.62.006>

СВЯЗУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ГРАНУЛИРОВАНИИ

В.А. Еремин, аспирант Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва

eryvova@yandex.ru

Е.В. Блынская, доктор фарм. наук, заведующая лабораторией технологии лекарственных препаратов, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», доцент института биохимической технологии нанотехнологии, ФГАОУ ВУ «Российский Университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1332>, eLIBRARY Author ID: 668905

К.В. Алексеев, доктор фармацевтических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3506-9051>, eLIBRARY AuthorID: 625715
alekseev_kv@academpharm.ru

Статья посвящена обзору связующих веществ, используемых в фармацевтическом гранулировании. Описаны основные типы связующих веществ, такие как гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), метилцеллюлоза (МЦ), повидон (ПВП), гипромеллоза (ГПМЦ), этилцеллюлоза, коповидон и предварительно желатинизированный крахмал (ПЖК). Рассмотрены их физико-химические свойства, методы применения, а также эффективность в различных процессах гранулирования. Особое внимание уделено влиянию связующих веществ на механические свойства таблеток и их растворимость.

Ключевые слова: фармацевтическое гранулирование, связующие вещества, гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), метилцеллюлоза (МЦ), повидон (ПВП), гипромеллоза (ГПМЦ), этилцеллюлоза, коповидон, предварительно желатинизированный крахмал (ПЖК)

Процессы гранулирования являются одними из наиболее применяемых в производстве лекарственных препаратов (ЛП). Гранулирование (также называемое агломерацией) может использоваться для улучшения текучести порошка и уменьшения количества мелкой пыли за счет увеличения размера и уплотнения, что улучшает таблетирование. Часто гранулирование обеспечивает возможность тщательного сочетания термопластичного связующего с другими компонентами рецептуры, улучшая уплотняемость (компактность) таблетированных форм [1]. Гранулирование также используется для предотвращения разделения порошка, обеспе-

чивая равномерное распределение лекарственного средства (ЛС), что особенно важно для ЛП с низкими дозировками. Наконец, гранулирование используется для улучшения растворимости и диспергируемости порошков и таблеток в воде.

Гранулирование может осуществляться путем добавления растворителя в качестве связующей жидкости, однако в большинстве случаев также используются и связующие вещества (обычно полимерные), которые либо предварительно растворяются в подходящей жидкости для гранулирования, либо предварительно смешиваются с другими компонентами состава. Далее следует перемешивание с подходящим растворителем для гранулирования.

Основная функция связующего заключается в содействии связыванию первичных частиц состава, тем самым обеспечивая прочность и плотность гранул. Кроме того, не менее важно, чтобы связующее обеспечивало необходимую термопластичность и прочность для улучшения уплотняемости всех веществ в составе без ущерба для времени растворения таблеток. Очень часто ЛС и вспомогательные вещества (ВВ) обладают неидеальными свойствами уплотнения, такими как чрезмерная хрупкость и эластичность, что приводит, как правило, к неудовлетворительным характеристикам таблеток. Это особенно верно при прессовании с высокой скоростью деформации, типичной для высокоскоростных таблеточных прессов. Таким образом, идеальное связующее для таблеток и гранул должно обладать необходимыми термопластичными характеристиками для преодоления неблагоприятных механических

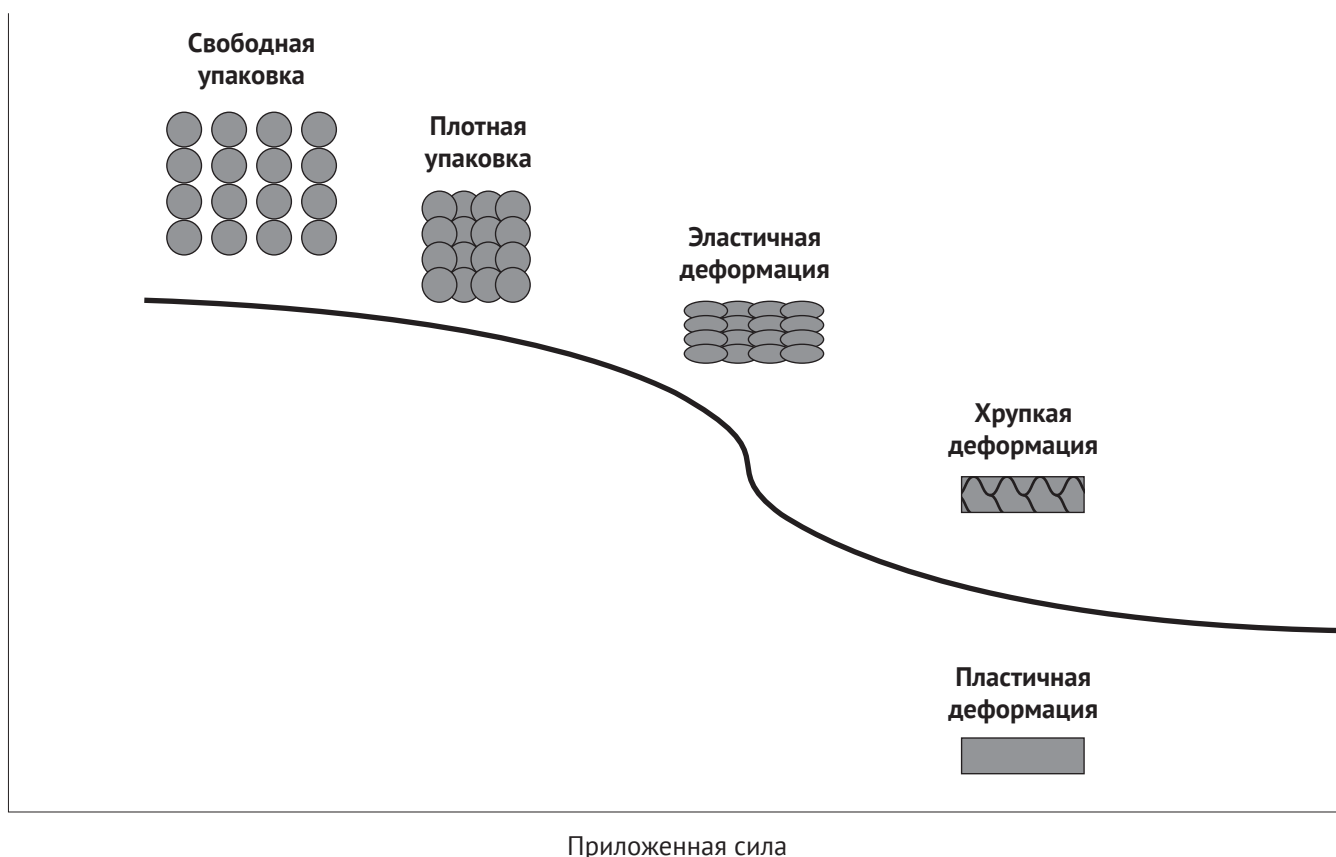


РИС. 1. Механизмы уплотнения таблеток [1]

свойств составов, обеспечивая плотную прессовку при минимальном прикладываемом усилии. Различные режимы уплотнения при формировании таблеток показаны на **рис. 1**.

Выбор связующего традиционно осуществлялся эмпирическим путем и часто зависел от опыта и предпочтений исследователей, однако за последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в применении количественных и механистических подходов к разработке технологий фармацевтических порошков. Таким образом, **целью** данной статьи является обзор основных связующих веществ, используемых в настоящее время в фармацевтической технологии, и обсуждение практических соображений при выборе и использовании связующих веществ в контексте их ключевых физических и химических свойств.

ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ СВЯЗУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА В СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Ранее в качестве связующих веществ использовалось множество различных типов материалов, включая природные полимеры, такие как желатин, гуммиарабик, крахмал, а также сахара, такие

как сахароза и глюкоза. За исключением крахмала, другие более традиционные материалы по большей части были вытеснены из современной фармацевтической практики различными производными целлюлозы, поливинилпирролидона (повидон, или PVP) и модифицированным крахмалом. Данные связующие находят все большее применение, поскольку они, как правило, менее изменчивы и вызывают меньше проблем при использовании, чем некоторые из традиционных материалов.

Среди наиболее часто используемых связующих веществ – повидон и коповидон (PVP и PVA), модифицированные крахмалы, такие как частично желатинизированный крахмал (PGS), различные эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), метилцеллюлоза (MC), гипромеллоза (HPMC), реже этилцеллюлоза (EC) и натрий-карбоксиметилцеллюлоза (NaCMC). В **табл. 1** приведены некоторые из наиболее часто используемых связующих веществ во влажном гранулировании, типичное процентное содержание в составах и подходящие растворители.

Гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ)

ГПЦ производится взаимодействием щелочной целлюлозы с оксидом пропилена при повышенном давлении и температуре. Это высокозамещенный

ПРИМЕРЫ СВЯЗУЮЩИХ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ВО ВЛАЖНОМ ГРАНУЛИРОВАНИИ

Связующее	Рекомендуемое содержание	Особенности использования
Гидроксипропил-целлюлоза	2–6%	Используется с водой, водно-спиртовыми и чистыми полярными органическими растворителями; одинаково эффективна при добавлении как во влажном, так и в сухом виде благодаря высокой пластичности и смачиваемости.
Метилцеллюлоза	2–10%	Используется с водой или водно-спиртовыми растворителями; для сухого добавления обычно требуется большее количество, чем для влажного добавления.
Гипромеллоза	2–10%	Используется с водой или водно-спиртовыми растворителями; сухое добавление требует большее количество.
Этилцеллюлоза	2–10%	Используется с полярными и неполярными органическими растворителями; не растворяется, если содержание воды превышает 20% от общего количества растворителя. Гидрофобное покрытие может замедлить высвобождение менее растворимых лекарств; таким образом, его лучше всего использовать для высокодозных, хорошо растворимых лекарств и чувствительных к влаге лекарств.
Повидон	2–10%	Используется с водой, водно-спиртовыми и чистыми полярными органическими растворителями; для сухого добавления требуется более высокий уровень использования; марки со сверхнизкой вязкостью обеспечивают высокую концентрацию раствора (20%).
Коповидон	2–8%	Используется с водой и водно-спиртовыми растворителями; более термопластичен, чем ПВП; сухое добавление требует большее количество.
Предварительно желатинизированный крахмал	5–15%	Может использоваться только с водой; также действует как разрыхлитель; эффективность использования в основном выше, чем у других связующих (8–20%).

эфир целлюлозы, содержащий от 3,4 до 4,1 молей гидроксипропилового заместителя на моль ангидроглюкозы [2]. Таким образом, гидроксипропиловые группы заместителей составляют до 80% массы ГПЦ. Такой высокий уровень замещения делает ГПЦ более термопластичным и менее гигроскопичным по сравнению с другими эфирами целлюлозы. ГПЦ имеет статус фармакопейного стандарта в Национальном формуляре (USP/NF), Европейской фармакопее (Ph. Eur.), Японской фармакопее (JP) и Кодексе пищевой химии (FCC). Она полностью растворима в воде и полярных органических растворителях, таких как метанол, этанол, изопропиловый спирт и ацетон. ГПЦ является настоящим термопластичным полимером, показывает эффективность связывания и хорошую уплотняемость

при добавлении в виде раствора или в виде сухого порошка перед гранулированием [3]. Доступны различные марки с молекулярной массой в диапазоне от 60 до 1000 кДа; однако в качестве связующих чаще всего используются низкомолекулярные марки (табл. 2). Кроме того, для сухого добавления предпочтительны марки с мелким размером частиц (средний диаметр 60–80 нм) из-за более быстрой гидратации, равномерного перемешивания и распределения. Для добавления в раствор предпочтительны крупнозернистые сорта, поскольку они легче диспергируются без образования комков, чем сухие сорта. Водные растворы без комков лучше всего готовить путем диспергирования порошка в 30% от требуемого конечного объема воды при температуре 65°C. Благодаря своей высокой

эффективности связывания, ГПЦ особенно хорошо подходит для таблеток с высокой дозировкой, которые трудно прессовать и куда можно добавлять лишь небольшие количества связующего. Как правило, уровни использования выше 8% не рекомендуются, поскольку они приводят к чрезмерному замедлению дезинтеграции и времени растворения. ГПЦ также часто используется для нанесения пленочных покрытий и в методе экструзии расплава.

Метилцеллюлоза (МЦ)

МЦ является продуктом реакции метилхлорида и щелочной целлюлозы. В отличие от ГПЦ, она менее замещена, метоксигруппы составляют от 27% до 32% от массы полимера. МЦ растворима в горячей воде примерно до 55°C и обратимо

превращается в гель при повышенных температурах, также растворима в полярных органических растворителях, таких как этанол, метанол и изопропиловый спирт, при условии добавления небольшого количества воды (10%) в качестве со-растворителя. Как и все эфиры целлюлозы, МЦ доступна в широком диапазоне марок с различной молекулярной массой, но обычно исключительно низкомолекулярная марка с номинальной вязкостью 15 cps при концентрации 2% используется в качестве связующего для таблеток (табл. 2). Низкомолекулярная МЦ – универсальное связующее с хорошей термопластичной текучестью и способностью к смачиванию. Она также является хорошим пленкообразователем. Хотя МЦ можно добавлять в смесь для гранулирования

Таблица 2

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТДЕЛЬНЫХ МАРКАХ СВЯЗУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Связующее	Торговое наименование/сорт/поставщик	Номинальная вязкость
Гидроксипропил-целлюлоза	Klucel1 hydroxypropylcellulose ELF, EF, and LF Pharm also available as fine particle grades EXF and LXF Pharm	2% вязкости 5, 8, и 12 cps
	Nisso1 HPC SL and L also available as fine grades	2% вязкости 5 и 8 cps
Метилцеллюлоза	MethocelTM E3, E5, E6, and E15 Premium LV Hypromellose	2% вязкости 3, 5, 6 и 15 cps
	Benecel1 Hypromellose E3, E5, E6, and E15 Pharm	2% вязкости 3, 5, 6 и 15 cps
	Pharmacoat1 603, 605, 606, and 615 hypromellose	2% вязкости 3, 5, 6 и 15 cps
Гипромеллоза	Methocel A15 Premium LV methyl cellulose	2% вязкости 15 cps
	Denecel A15 LV Pharm methyl cellulose	2% вязкости 15 cps
Этилцеллюлоза	Aqualon1 ethyl cellulose N7, N10, N14, and N22 Pharm	5% вязкости 4, 7, 10, 14 и 22 cps
	EthocelTM Standard Premium ethyl cellulose NF	5% вязкости 4, 7, 10 и 20 cps
NaCMC	Aqualon NaCMC 7L2P, and 7LF Pharm	2% вязкости 20 и 50 cps
	Blanose1 NaCMC 7L2P, and 7LF Pharm	2% вязкости 20 и 50 cps
Повидон	Kollidon1 25,30, and 90F Povidone	5% вязкости 2, 2,5 и 55 cps
	Plasdone1 K12, K17, K25, K29/32, and K90 povidone	5% вязкости 1, 1,8, 2, 2,5 и 55 cps
Коповидон	Kolidon VA 64 copovidone	5% вязкости 2,5 cps
	Plasdone S630 copovidone	5% вязкости 2,5 cps
Предварительно желатинизированный крахмал	Starch 15001 partially pregelatinized starch	N/A
	Lycatab1 pregelatinized starch partially pregelatinized starch	N/A

в сухом виде перед влажным гранулированием, она, как правило, более эффективна, если ее предварительно растворить и добавить в виде раствора [3]. Водные растворы можно приготовить аналогичным образом, как описано выше для ГПЦ. МЦ внесена в списки USP/NF, Ph. Eur., JP и FCC.

Повидон (ПВП)

Повидон признан универсальным наполнителем, который используется для комплексообразования, солюбилизации и нанесения пленок, а также является одним из наиболее широко используемых связующих для гранулирования. ПВП производится путем радикальной полимеризации N-винилпирролидона. ПВП выпускается в нескольких марках с молекулярной массой от 2 до 1500 кДа. Известно, что марки с высокой молекулярной массой обладают очень высокой эффективностью связующего, однако марки со средней и низкой молекулярной массой чаще всего используются в качестве связующих для гранулирования, поскольку высокое содержание может

препятствовать растворению (табл. 2). Повидон хорошо растворим в воде и свободно растворим во многих полярных органических растворителях, таких как этанол, метанол, изопропиловый спирт и бутанол, но нерастворим в неполярных органических растворителях. ПВП обычно используется в виде раствора, где его низкая вязкость позволяет достигать концентрации твердых веществ от 15% до 20%. ПВП также можно добавлять в сухом виде в порошковую смесь, а затем гранулировать только с растворителем, но, как и в случае с МЦ и ГПМЦ, эффективность связующего в этом случае значительно ниже [3]. Хотя уровни использования в литературе указаны от 2% до 5% [4], в сложных, плохо уплотняемых составах, возможно, придется использовать более высокие уровни – до 10%. ПВП обладает высокой гигроскопичностью, и при относительной влажности 50% типичное равновесное содержание влаги превышает 15% по массе (рис. 2), поэтому рекомендуется принимать меры предосторожности против неконтролируемого и нежелательного воздействия атмосферной влаги.

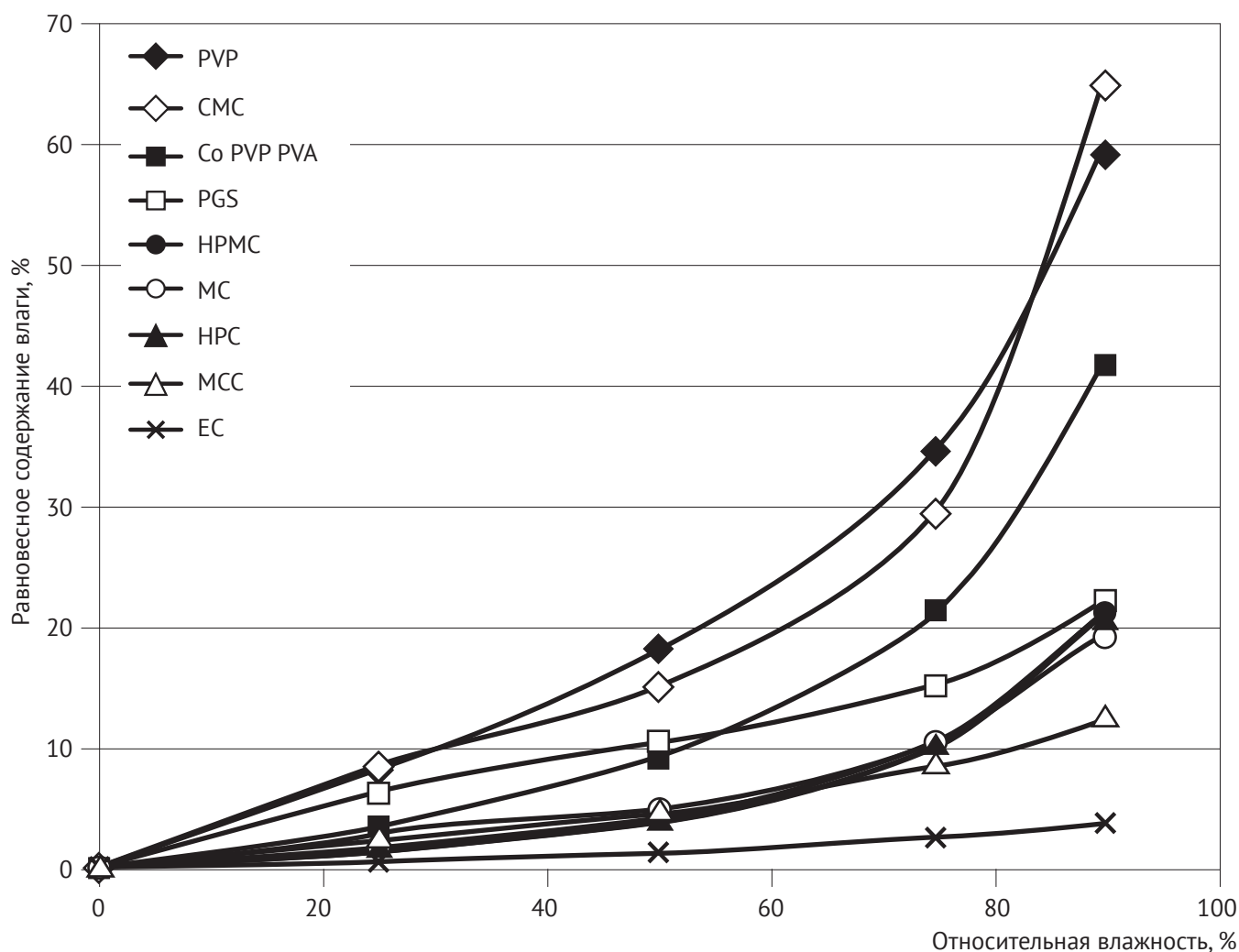


РИС. 2. Равновесное содержание влаги при 25°C для упомянутых в табл. 1 полимерных связующих

Гипромеллоза (ГПМЦ)

ГПМЦ является одним из наиболее широко используемых ВВ в целом, а также часто используется в качестве связующего для таблеток. Она также известна как гидроксипропилметилцеллюлоза и образуется в результате взаимодействия щелочной целлюлозы с хлористым метилом и оксидом пропиленом. Доступны различные соотношения замещения и марки с различной молекулярной массой. В качестве связующих для таблеток используются преимущественно низковязкие марки с типом замещения «2910» (28–30 масс. % метоксигрупп и 4–12% гидроксипропильных групп) (табл. 2). Эти марки также очень популярны для получения пленочных покрытий. ГПМЦ указан в USP/NF, Ph. Eur., JP и FCC. Свойства ГПМЦ во многом аналогичны свойствам МЦ, за исключением того, что ГПМЦ менее термопластична и чуть более гидрофильна. Хотя непластифицированные пленки являются хорошими пленкообразователями, они более хрупкие, чем МЦ и ГПЦ, и температура помутнения у них выше. Например, НРМС типа «2910» имеет температуру помутнения около 65°C, что требует более высоких температур воды для приготовления раствора. Как и МЦ, ГПМЦ растворима в водно-спиртовой среде с содержанием спирта не менее 10%. Ее можно использовать в виде раствора или добавлять в сухом виде, но в последнем виде она менее эффективна [3].

Коповидон (ПВА-ПВП)

Коповидон представляет собой случайный линейный сополимер N-винил-2-пирролидона и винилацетата в соотношении 60:40, следовательно, он является производным ПВП. Винилацетат несколько снижает гидрофильность и гигроскопичность гомополимера ПВП. При относительной влажности 50% типичное равновесное содержание влаги составляет приблизительно 10% (рис. 2). Добавление винилацетата также повышает пластичность полимера, тем самым снижая температуру стеклования и улучшая совместимость и адгезию. В дополнение к использованию в качестве влажного и сухого связующего ПВА-ПВП также может быть включен в состав пленочных покрытий вместе с ГПМЦ [5]. ПВА-ПВП используется для влажного гранулирования либо в растворенном виде, либо в сухом виде в порошковую смесь с последующим влажным гранулированием. Эффективность связующего примерно одинакова для данных двух методов введения. Коповидон растворим в воде и полярных органических растворителях и указан в USP/NF и Ph. Eur., а также имеет монографию в JPE.

Предварительно

желатинизированный крахмал (ПЖК)

Предварительно желатинизированный крахмал классифицируется как модифицированный крахмал. Химическая и механическая обработка используется для разрушения всех или части гранул исходного крахмала. Предварительная желатинизация повышает растворимость крахмала в холодной воде, а также улучшает уплотняемость и сыпучесть. ПЖК продается как многофункциональный наполнитель, обеспечивающий связывание, дезинтеграцию, хорошую текучесть и смазывание. Монографии ПЖК можно найти в USP/NF, Ph. Eur. и JPE [6]. Обычно его используют из раствора при влажном гранулировании; его также можно добавлять сухим способом, но это значительно снижает эффективность. Кроме того, уровень использования ПЖК обычно выше на 15–20% по сравнению с другими связующими. ПЖК несовместим с органическими растворителями и, таким образом, используется только в водных системах связующих. Хотя он имеет тенденцию к высокому равновесному уровню влажности (рис. 2), известно, что крахмал удерживает воду в различных состояниях, то есть только часть сорбированной воды будет доступна в виде свободной воды. Степень предварительной желатинизации определяет растворимость в холодной воде. Частично желатинизированный крахмал обычно содержит около 20% предварительно желатинизированного или водорастворимого крахмала. Холодная водорастворимая часть действует как связующее, в то время как остальная часть способствует дезинтеграции таблеток. По этой причине полностью предварительно желатинизированные крахмалы, как правило, обладают более высокой эффективностью связующего, но не обязательно хорошими дезинтегрирующими свойствами.

Крахмал

Ранее крахмал традиционно был одним из наиболее широко используемых связующих веществ для таблеток, но в настоящее время часто отдают предпочтение ПЖК. Крахмал — это полисахаридный углевод, состоящий из мономеров глюкозы, соединенных гликозидными связями. Основные источники крахмала для наполнителей — кукуруза и картофель. Крахмал является материалом, включенным в список GRAS, и имеет монографии в USP/NF, Ph. Eur. и JP. Крахмал не растворяется в холодной воде или спирте; традиционно его используют путем желатинизации в горячей воде с образованием пасты. Крах-

мальную пасту можно приготовить путем нагревания суспензии крахмала до температуры кипения при постоянном перемешивании. Уровни использования связующего вещества для крахмала обычно относительно высоки (5–25%). Высокая вязкость крахмальной пасты может затруднить гранулирование, эффективное распределение связующего и смачивание подложки, однако преимуществом крахмала является то, что он имеет тенденцию усиливать дезинтеграцию таблеток.

Камедь акации

Камедь акации также известна как гуммиарабик; это натуральный материал, изготовленный из затвердевшего экссудата акации сенегальской и акации сейял. Это сложная смесь полисахаридов и гликопротеинов, которая сегодня используется главным образом в пищевой промышленности в качестве стабилизатора эмульсий. Камедь является высокофункциональным связующим, поскольку известно, что она образует прочные таблетки и гранулы; однако время растворения часто ограничено. Дополнительные причины, по которым сегодня это связующее редко используется (за исключением составляющих пищевых добавок органического происхождения, подверженных ферментативному и бактериальному разложению), — большая естественная изменчивость и сложности транспортировки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ И ПРИМЕНЕНИЮ СВЯЗУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА

Общие рекомендации для использования связующего вещества описаны в **табл. 1**, но уровни использования, как правило, зависят от конкретного ЛС и ВВ и могут значительно отличаться от приведенных типичных значений. Обычно увеличение концентрации связующего приводит к увеличению среднего размера гранул и их прочности, а также к снижению хрупкости гранул. Увеличение концентрации связующего укрепляет связи между частицами [7]. Эффективность связующего может быть определена как минимальный уровень использования связующего, необходимый для достижения определенной прочности на раздавливание и хрупкости таблеток, хотя абсолютного стандарта для этих критериев не существует. Наиболее прочные таблетки и гранулы не всегда могут быть наиболее желательными; скорее, часто выбирается минимальное количество связующего,

необходимое для достижения минимально приемлемой прочности или максимально приемлемой хрупкости. Это позволит свести к минимуму стоимость и размер таблеток, поскольку более прочные гранулы и таблетки, как правило, соотносятся с замедленным высвобождением ЛС. Что касается максимально допустимой прочности, то, как правило, хрупкость должна быть достаточно низкой, чтобы можно было использовать формы для нанесения покрытия на таблетки промышленного производства (например, формы диаметром 48 и 60 дюймов). Таким образом, хрупкость таблеток меньшего размера (500 мг или менее) должна составлять менее 0,8%. Таблетки большего размера (1000 мг) должны иметь хрупкость менее 0,3%, чтобы при обращении с ними не возникало проблем и дефектов, а покрытие наносилось в промышленных масштабах.

СТАБИЛЬНОСТЬ И СОВМЕСТИМОСТЬ

Хорошо известно, что химическая или физическая несовместимость фармацевтических субстанций (ФС) и ВВ или их примесей может поставить под угрозу стабильность и безопасность ЛС. Связующие вещества вступают в тесный контакт с ФС во время смешивания, влажного гранулирования и сушки; поэтому стабильность конечного состава является основным фактором при выборе связующего. Как и все ВВ, связующие вещества, как правило, должны быть инертными; таким образом, прямые химические реакции между функциональными группами связующего и молекулами ЛС относительно редки. Чаще взаимодействие включает примеси, которые могут быть введены в конечный ЛП самим ЛС, ВВ или упаковочными материалами [8]. Большинство таких несовместимостей, вызванных примесями в твердых лекарственных формах (ЛФ), можно отнести к особой группе малых молекул, включая воду, электрофилы, такие как альдегиды, и часто связанные с ними карбоновые кислоты и пероксиды.

Гигроскопичность связующего и содержание воды

Вода хорошо известна как основной дестабилизирующий фактор для ЛП. Снижение стабильности может возникать при участии химических и физических факторов. В качестве примера химического взаимодействия можно привести гидролиз, а примерами физических взаимодействий с участием воды являются: пластификация (снижение температуры стеклования), связующие

вещества при фармацевтическом гранулировании, вызывающие перекристаллизацию, затвердевание или размягчение таблеток и замедление процесса растворения [8–11]. Вода – наиболее часто используемый растворитель при гранулировании и нанесении пленочных покрытий. Наконец, адсорбция атмосферной влаги является хорошо известным путем попадания воды в готовые ЛФ. Поэтому связующие с высоким равновесным содержанием воды и высокой гигроскопичностью (особенно при использовании в количествах, превышающих 5%) могут вызывать проблемы. Как правило, влажность в производственных помещениях контролируется на уровне 50% относительной влажности или менее. При данном условии равновесные уровни влажности ПВЦ и NaСМС составляют приблизительно 18 и 15 весовых процентов соответственно. Равновесный уровень влажности коповидона и ПФС составляет 10%, в то время как влажность остальных эфиров целлюлозы, ГПМЦ, МЦ, ГПЦ и ЭЦ составляет 5% или менее. Наиболее примечательно, что ЭЦ является наименее гигроскопичным связующим.

Гигроскопичные вспомогательные вещества потенциально способны обуславливать такие нежелательные явления, как размягчение таблеток и сокращение времени распада из-за чрезмерного поглощения влаги таблетками ранитидина, содержащими ПВП в качестве связующего для влажного гранулирования [9]. Было замечено, что ПВП преимущественно находится в стеклообразном состоянии при комнатной температуре и относительной влажности ниже 55°C. При более высокой влажности температура стеклования значительно снижается, что приводит к переходу в эластичное состояние, где молекулярная подвижность увеличивается, что приводит к затвердеванию таблеток, приготовленных из ПВП [10]. В другом примере [11] говорится о значительном снижении скорости растворения таблетированного состава нового химического вещества при влажном гранулировании с использованием ПВП и хранении в ускоренных условиях (40°C и относительная влажность 75%). Таблетки, хранящиеся при более низких температурах, например, 30°C, и относительной влажности 60%, а также таблетки,

Таблица 3

КОЛИЧЕСТВО МУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ И ФОРМАЛЬДЕГИДА ДЛЯ НЕКОТОРЫХ СВЯЗУЮЩИХ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ [12]

Вспомогательное вещество	Поставщик	Партия	Содержание, ppm	
			Муравьиная кислота	Формальдегид
Лактоза	A	1	1,0	<0,2
Микрокристаллическая целлюлоза, ср.р. 50 мкм	D	1	9,3	<0,2
Микрокристаллическая целлюлоза, ср.р. 100 мкм	D	2	23,9	0,9
Микрокристаллическая целлюлоза, ср.р. 100 мкм	D	3	11,8	1,0
Крахмал 1500	E	1	3,0	<0,2
Повидон К-25	H	1	3080,3	<0,2
Повидон К-90	H	2	630,0	<0,2
Повидон К-25	I	1	1990,5	0,4
Гипромеллоза	J	1	58,3	11,1
Гипромеллоза	J	2	86,4	15,7
Полиэтиленгликоль 4000	N	3	14,0	3,6
Полиэтиленгликоль 400	O	2	469,0	85,8

Таблица 4

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ПЕРОКСИДОВ ВО ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВАХ [14]

Вспомогательное вещество	Количество проверенных партий	Среднее содержание (nmol/g)
Повидон	5	7300
Полиэтиленгликоль 400	4	2200
Полисорбат 80	8	1500
Гидроксипропилцеллюлоза	21	300
Полиэтиленгликоль жидкий	4	20
Микрокристаллическая целлюлоза	5	<10
Лактоза	5	<10

изготовленные с использованием ГПЦ в качестве влажного связующего, оставались стабильными и не демонстрировали снижения скорости растворения. Изменение было связано с уменьшением температуры перехода из стекловидного состояния и повышением сорбции влаги.

Альдегиды и карбоновые кислоты

Низкомолекулярные альдегиды и карбоновые кислоты содержатся во многих ВВ, включая сахара, полимеры и ненасыщенные жиры [8]. Формальдегид и соответствующая ему муравьиная кислота вызывают затруднения при разработке твердых ЛФ. В **табл. 3** приведено стандартное количество примесей для различных связующих, ВВ для гранулирования и наполнителей для таблетирования. Карбоновые кислоты не рекомендуется вводить в состав фармацевтических композиций как по причине определенных ограничений в сфере утилизации отходов производства, так и за счет автоокисления ВВ, что, например, приводит к образованию формальдегида, который затем, в свою очередь, окисляется с образованием муравьиной кислоты. Присутствие этих примесей необходимо учитывать в кислотоустойчивых ЛС, а также в ЛП с нуклеофильными функциональными группами, например, первичными и вторичными аминами и гидроксильными группами [8,12]. Было установлено, что формальдегид и муравьиная кислота вызывают особую проблему при использовании полисорбата, повидона и полиэтиленгликоля [13].

Пероксиды

Пероксиды являются окисляющими веществами. Их можно найти в ряде ВВ, включая связующие. Пероксиды встречаются в виде органически связанного пероксида (ROOH), где R – атом углерода, или пероксида водорода (H₂O₂), который является более подвижной, свободно доступной и летучей формой. Пероксиды могут непосредственно вступать в реакцию с ЛС, чувствительными к окислению, а также образовывать радикалы, которые инициируют цепные реакции радикалов, или сами вступать в реакцию с ФС [8,14].

ВВ, наиболее часто связанные с примесями пероксидов, можно разделить на две основные группы. Первая группа включает полимерные эфиры, такие как полиэтиленгликоли, полиэтиленоксиды и полисорбаты. Как правило, в качестве связующего используется только высокомолекулярный полиэтиленгликоль, хотя в качестве смачивающих агентов в растворах связующих часто используют

полисорбаты. В данных полимерах содержится некоторое количество пероксида, но он также может образовываться в больших количествах из-за самоокисления. Часто эти вещества поставляются с небольшими количествами антиоксидантов и используются в качестве стабилизаторов.

Вторая группа состоит в основном из ПВП и полимеров, связанных с ПВП, таких как кросповидон и коповидон. ВВ на основе ПВП обычно содержат относительно высокие уровни пероксидов. В **табл. 4** перечислено общее количество пероксида (пероксид водорода и органически связанный пероксид) для ряда распространенных связующих для таблеток и сопутствующих ВВ для таблетирования. ПВП подвергается автоокислению – и в условиях, типичных для гранулирования и таблетирования, может образовываться в больших количествах [8]. Существует ряд сообщений о корреляции несовместимости ЛС и ВВ с уровнем пероксида в ПВП [15,16]. В случае ралоксифена примеси пероксида, связанные с ПВП, приводили к образованию высоких уровней N-оксидного производного ралоксифена. Хартлауэр и др. [16] смогли определить критические дестабилизирующие количества пероксида, что позволило провести исследование на предельное содержание пероксида, гарантирующее стабильность продукта. Кроме того, пероксиды также могут образовываться, хотя и в более низких концентрациях, в эфирах целлюлозы, таких как ГПЦ.

ВЫВОДЫ

Подробно рассмотрены последние достижения в понимании технологии гранулирования и конструкции частиц, в частности, важность выбора связующих веществ с акцентом на стабильность конечного продукта, смачиваемость (влажность) и поверхностную энергию системы гранулирования, а также термомеханические свойства. Процессы гранулирования играют ключевую роль в производстве ЛП, обеспечивая улучшение физических свойств порошка и равномерность состава.

Выбор связующего вещества является важным шагом, в статье представлены различные связующие, такие как гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гипромеллоза, этилцеллюлоза, повидон, коповидон и предварительно желатинизированный крахмал. Однако, несмотря на эмпирический подход к выбору связующих веществ, в настоящее время наблюдается значительный прогресс в применении количественных и механистических методов для оптимизации процессов производства.

При практическом выборе связующего важны уровни использования и эффективность. Оптимальное использование и эффективность связующего обеспечивают равномерное распределение в составе, улучшение компрессии и обеспечение совместимости с другими компонентами. Данные факторы важны для создания стабильных, эффективных и безопасных ЛП. Правильный выбор и использование связывающих веществ важны для достижения желаемых характеристик конечного продукта. Основываясь на современных знаниях в области технологии гранулирования и материаловедения, можно принимать обоснованные решения, обеспечивая качество и эффективность ЛП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Rudnic E., Schwartz J.B. Oral solid dosage forms. In: Genaro A.R., ed. *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*. 19th ed. Vol. 2. – Easton: Mack Publishing Company, 1995:1629.
- Klucel1 Hydroxypropyl Cellulose. *Physical and Chemical Properties*. Ashland Aqualon Functional Ingredients, – Wilmington, DE 2001.
- Skinner G.W., Harcum W.W. Evaluation of low-viscosity polymers in a model high-dose, acetaminophen formulation // *Aqualon Pharmaceutical Technology Report PTR 11*, 1998. Available at: <http://www.herc.com/aqualon/product/data/ptr/ptr011>. Accessed March 2009.
- Soluble Kollidon1 grades, Povidone Ph.Eur., USP, JP. Technical Information. August 2008. BASF SE, Care Chemicals Division, Limburgerhof.
- Plasdone1 S-630 Copovidone Product Guide. International Specialty Products, – Wayne, NJ.
- Starch 15001. Partially Pregelatinized Maize Starch. Product Brochure, 1999. – Colorcon, Westpoint, PA.
- Cutt T., Fell J.T., Rue P.J. et al. Granulation and compaction of a model system. I. Granule properties // *Int.J. Pharm.* 1986; 33: 81–87.
- Waterman K.C., Adami R.C., Hong J. Impurities in drug products. In: Ahuja S., Alsante K.M., eds. *Handbook of Isolation and Characterization of Impurities in Pharmaceuticals // Separation Science and Technology*. Vol. 5. – Amsterdam: Academic Press, 2003: 75–88.
- Uzunarslan K., Akbuga J. The effect of moisture on the physical characteristics of ranitidine hydrochloride tablets prepared by different binders and techniques // *Drug.Dev. Ind. Pharm.* 1991; 17(8): 1067–1081.
- Kiekens F., Zelko R., Remon J.P. Effect of the storage conditions on the tensile strength of tablets in relation to the enthalpy relaxation of the binder // *Pharm. Res.* 2000; 17(4): 490–493.
- Fitzpatrick S., McCabe J. F., Petts C.R. et al. Effect of moisture on polyvinylpyrrolidone in accelerated stability testing // *Int.J. Pharm* 2002; 246: 143–151.
- del Barrio M.A., Hu J., Zhou P. et al. Simultaneous determination of formic acid and formaldehyde in pharmaceutical excipients using headspace GC/MS // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006; 41: 738–743.
- Nassar M.N., Nesarikar V.N., Lozano R. et al. Influence of formaldehyde impurity in polysorbate 80 and PEG-300 on the stability of a parenteral formulation of BMS-204352: identification and control of the degradation product // *Pharm. Dev. Technol.* 2004; 9: 189–195.
- Wasylaschuk W., Harmon P.A., Wagner G. et al. Evaluation of hydroperoxides in common pharmaceutical excipients // *J. Pharm. Sci.* 2007; 96(1): 106–116.
- Huang T., Garceau M.E., Gao P. Liquid chromatographic determination of residual hydrogen peroxide in pharmaceutical excipients using platinum and wired enzyme electrodes // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2003; 31:1203–1210.
- Hartauer K.J., Arbuthnot G.N., Baertschi S.W. et al. Influence of peroxide impurities in povidone and crospovidone on the stability of raloxifene hydrochloride in tablets: Identification and control of an oxidative degradation product // *Pharm. Dev. Tech.* 2000; 5(3): 303–310.

BINDER EXCIPIENTS IN PHARMACEUTICAL GRANULATION

V.A. Eremin², E.V. Blynsksya^{1,2}, K.V. Alekseev¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center For Innovator And Emerging Biomedical And Pharmaceutical Technologies", Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

The article provides a review of binders used in pharmaceutical granulation. It describes the main types of binders such as hydroxypropyl cellulose (HPC), methyl cellulose (MC), povidone (PVP), hypromellose (HPMC), ethyl cellulose, copovidone, and pregelatinized starch (PGS). Their physicochemical properties, application methods, and effectiveness in various granulation processes are examined. Special attention is given to the impact of binders on the mechanical properties of tablets and their solubility.

Keywords: pharmaceutical granulation, binders, hydroxypropyl cellulose (HPC), methyl cellulose (MC), povidone (PVP), hypromellose (HPMC), ethyl cellulose, copovidone, pregelatinized starch (PGS)