

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК ГМЛ-1, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ: ВЫБОР НАПОЛНИТЕЛЯ И СВЯЗУЮЩЕГО

Д.В. Юдина¹, Е.В. Блынская¹, К.В. Алексеев¹,
С.В. Минаев¹, А.И. Марахова²

¹НИИ фармакологии им. В.В. Закусова,
Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8;

²Российский университет дружбы народов,
Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юдина Дарья Валентиновна – младший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ОТО ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». E-mail: una_1093@mail.ru. Тел.: +7 (905) 781-25-05.

Блынская Евгения Викторовна – кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных форм ОТО ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Тел.: +7 (495) 601-24-16. E-mail: mrsaureussnape@yandex.ru.

Алексеев Константин Викторович – доктор фармацевтических наук, заместитель директора по инновационной работе ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Тел.: +7 (495) 601-21-56. E-mail: convieck@yandex.ru

Минаев Сергей Викторович – кандидат фармацевтических наук, заведующий опытно-технологическим отделом ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Тел.: +7 (916) 213-25-58. E-mail: 2minaev@gmail.com.

Марахова Анна Игоревна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая лабораторией научно-образовательного центра «Нанотехнологии» РУДН, Российский университет Дружбы народов, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д 10/2. Тел.: +7 (926) 600-65-95. E-mail: agentcat85@mail.ru.

Введение. На базе НИИ фармакологии им. В.В. Закусова синтезирована новая оригинальная фармацевтическая субстанция (ФС) – N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиазин-3-карбоксиамида (ГМЛ-1), обладающая анксиолитической активностью.

Цель работы – разработка состава и технологии таблеток на основе ГМЛ-1 с обоснованием выбора вспомогательных веществ, позволяющих получить таблетки требуемого качества.

Материал и методы. Исследовали параметры ФС, определяющие выбор технологии получения таблеток: оценка гранулометрического состава и формы кристаллов ФС ГМЛ-1, растворимость и технологические характеристики. Измерение технологических параметров ФС ГМЛ-1 и модельных смесей проводилось согласно методикам Государственной фармакопеи РФ XIII издания (ГФ РФ XIII). Гранулометрический состав ФС определяли фармакопейным методом лазерной дифракции. Для статистической обработки результатов использовали математическую функцию желательности Харрингтона.

Результаты. Добиться однородности дозирования ГМЛ-1 в таблетках с низкой дозировкой позволяет метод влажного гранулирования. Установлена необходимость введения вспомогательных веществ для оптимизации технологических параметров ФС. Изучена влагопоглощающая способность выбранных наполнителей и выбор связующего для приготовления раствора для увлажнения.

Заключение. Оптимальная комбинация «наполнитель-связующее» – сочетание МКЦ 101 и ПВП – позволяет максимально сократить время распадаемости при достаточной прочности таблетки. Это подтверждается рассчитанным показателем обобщенной желательности Харрингтона ($D=0,7031$).

Ключевые слова: анксиолитик, ГМЛ-1, таблетки, влажное гранулирование, наполнитель, связующее, функция желательности Харрингтона.

Для цитирования: Юдина Д.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Марахова А.И. Разработка состава таблеток ГМЛ-1, полученных методом влажного гранулирования: выбор наполнителя и связующего. Фармация, 2018; 67 (3): 35–40.
DOI: 10.29296/25419218-2018-03-07

ВВЕДЕНИЕ

Отмечается неуклонный рост распространенности тревожных состояний, включающих по МКБ-10 генерализованные тревожные, фобические, панические и обсессивно-компульсивные расстройства, которые встречаются у 6–10% населения. Симптомы патологической тревоги выявляются у 30–40% больных, обращающихся к врачам общей практики. Тревожные состояния коморбидны соматическим заболеваниям и отягощают их, в частности увеличивается вероятность инфаркта миокарда в 2–3 раза и внезапной

смерти в 4–5 раз. 1/3 всех затрат на терапию психических заболеваний приходится на лечение тревожных состояний. Существующие на данный момент лекарственные препараты для лечения тревожных расстройств не обладают требуемой эффективностью. Быстродействующие бензодиазепиновые транквилизаторы вызывают такие нежелательные эффекты, как седация, миорелаксация, привыкание и зависимость. Для серотонинергических анксиолитиков, свободных от этих побочных действий, необходим двухнедельный период наступления эффекта.

На базе НИИ фармакологии им. В.В. Закусова синтезирована новая фармацевтическая субстанция (ФС) – производное пирролопиразина ГМЛ-1, обладающая анксиолитической активностью. Фармакодинамические исследования активности ФС позволили рекомендовать для клинических исследований терапевтическую дозировку 1 мг.


Цель работы – разработка состава и технологии таблеток на основе ГМЛ-1 с использованием современных инструментов обоснования выбора вспомогательных веществ, позволяющих получить таблетки требуемого качества.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – ФС-CN-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-1). При разработке состава таблеток были использованы вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза 101 (МКЦ 101) [Microcel MCC 101, Blanver, Бразилия (USP/BP/JP/EP)], двухосновный фосфат кальция [Emcompress, JRS Pharma, Германия (USP/NF, FCC)], лактозы моногидрат [Lactochem, DFE Pharma (USP/NF, Ph.Eur., JP)], поливи-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ГМЛ-1

Характеристика	Единица измерения	Значение
Форма частиц	Игольчатые и пластинчатые кристаллы и их агломераты 	
Растворимость	Растворим	в хлороформе (1:22); ДМСО (1:29); ацетоне (1:30)
	Умеренно растворимый	в этаноле (1:100)
	Очень мало растворимый	в гексане (1:4850)
	Практически нерастворим	в воде (1:10000)
Истинная плотность	г/см ³	0,4505±0,012
Прессуемость	Н	20,0±0,3
Пористость	%	37,18±0,02
Потеря в массе при высушивании	%	0,13
Температура плавления	°С	112,5–117,5
Степень сыпучести	г/с	0,06±0,02
Угол естественного откоса	0	55,00±0,58
Насыпная плотность: без уплотнения; после уплотнения	г/см ³	0,309±0,004 0,524±0,007
Индекс Карра*, %	–	41,00
Индекс Хауснера**	–	1,69

Примечания: * – характеризует степень сыпучести таблеточной смеси; считается удовлетворительным при значении менее 20% [4]; ** – характеризует степень сыпучести таблеточной смеси; значение индекса менее 1,25 указывает на удовлетворительную сыпучесть и прессуемость смеси [5].

нилпирролидон [Kollidon 25, BASF, Германия (USP/NF, EP, JP)], гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) [Walocel HM 3 Wolf Cellulosics, Германия (USP/NF)].

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), прибор для определения размера частиц методом лазерной дифракции SYMPATEC с модулем Helos (H3526)& RODOS, R5: 0,5/4,5...875µm (Германия) и анализатор влажности SartoriusMA-35 (SartoriusAG, Германия).

Технологические параметры ФС ГМЛ-1 и модельных смесей измеряли, согласно методикам ГФ РФ XIII, том 2.

Для статистической обработки результатов использовали математическую функцию желательности Харрингтона, позволяющую выбрать оптимальный состав, опираясь на обобщенный показатель желательности (D), стремящийся к единице [1, 2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 1-м этапе исследования с целью выбора технологии и разработки состава таблеток ГМЛ-1 были изучены физико-химические и технологические свойства ФС ГМЛ-1 (табл. 1). Как показала электронная микроскопия, ФС ГМЛ-1 – порошок желто-зеленого цвета в виде игольчатых кристаллов и пластинок анизометрической формы, без выраженного вкуса и запаха.

Методом лазерной дифракции получена кривая распределения частиц по размеру (рис.1). Навеска ФС ГМЛ-1 имеет широкое распределение частиц между 5 и 500 мкм ($x_{50}=49,89$ мкм).

Таким образом, субстанция представляет собой порошок с неудовлетворительной сыпучестью из-за широкого разброса в размере частиц, а также подверженности к слеживанию. Данные свойства позволяют предположить потенциаль-

ное отрицательное влияние на показатель «Однородность дозирования».

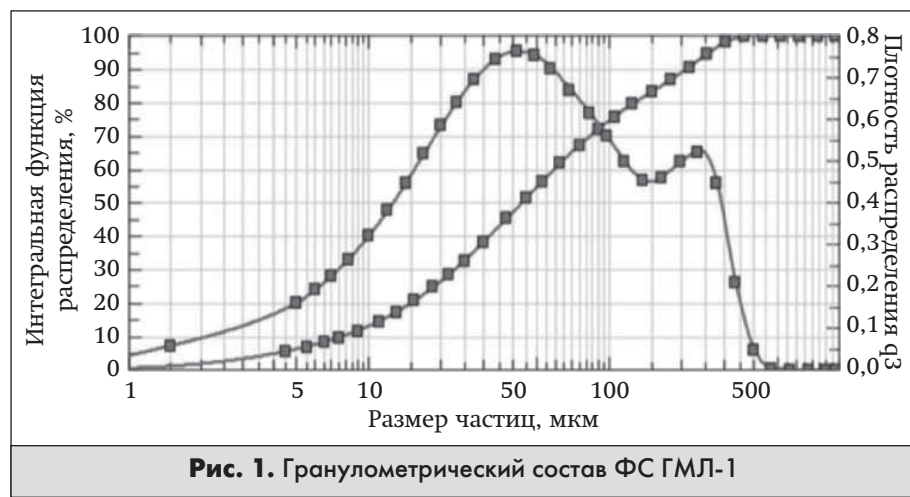
С учетом результатов эксперимента и низкой дозировки было принято решение о выборе технологии влажного гранулирования для получения таблеток ГМЛ-1 [3].

На 2-м этапе разработки определяли влагопоглощающую способность выбранных наполнителей и выбор связующего для приготовления раствора для увлажнения (табл. 2). Поскольку для технологии влажного гранулирования критично значение показателя остаточной влаги, необходимо оптимизировать массу вводимого увлажнителя и время сушки. Для этого сначала рассчитывали влагопоглощающую способность выбранных наполнителей. Одинаковые навески наполнителей и их смесей увлажняли водой очищенной до необходимой консистенции. Конечную точку увлажнения определяли так: к небольшому количеству таблеточной массы (0,5 – 1 г) прикладывали усилие до образования комка, который не должен рассыпаться при падении с высоты 15–20 см (недостаточное увлажнение).

Таблица 2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛАГОПОГЛОЩАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ НАПОЛНИТЕЛЕЙ

Наполнитель	Практический объем воды очищенной, г
МКЦ 101	4,5
Лактозы моногидрат	1,4
Дикальция фосфат	2,0
МКЦ 101/ лактоза (1:2)	1,9
Дикальция фосфат/лактоза (1:2)	1,3



МОДЕЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ТАБЛЕТОК

№	ФС		Наполнитель			Связующее			Скользящее	
	ГМЛ-1	Дикальция фосфат	МКЦ 101	Лактозы моногидрат	Wallocel HM3	Kollidon 25	% р-ра	Магния стеарат	D	
1	1,0	96,0	–	–	–	2,0	5	1,0	0,5047	
2		–	96,0	–	–	2,0	2	1,0	0,7031	
3		–	–	96,0	–	–	2,0	7	1,0	0,6670
4		96,0	–	–	–	2,0	–	7	1,0	0,4754
5		–	96,0	–	–	2,0	–	2	1,0	0,5688
6		–	–	96,0	–	2,0	–	7,7	1,0	0,5787
7		32,0	–	–	64,0	–	2,0	7,7	1,0	0,6501
8		32,0	–	–	64,0	2,0	–	11	1,0	0,6974
9		–	32,0	–	64,0	2,0	–	5,5	1,0	0,6429
10		–	32,0	–	64,0	–	2,0	5	1,0	0,6187

Далее выбирали тип связующего и определяли минимальную эффективную концентрацию связующего в таблетке. Для каждого наполнителя готовили растворы увлажнителя с учетом результатов, полученных в эксперименте по исследованию влагопоглощающей способности. При выборе количества связующего в расчете на таблетку принимали концентрацию 2% как минимальное эффективное содержание связующего, позволяющее получить таблетки необходимой прочности. В качестве связующих выбирали из 2 веществ: ПВП (Kollidon 25, BASF, Германия) и ГПМЦ (Wallocel HM3, Wolff

Cellulosics, Германия). Значение показателя «Потеря в массе при высушивании» довели до 3–3,5%. Такой интервал значений был обоснован экспериментально. Полученные гранулы опудривали магния стеаратом и измеряли технологические характеристики, которые затем переводили в безразмерные величины и высчитывали обобщенную желательность Харрингтона (D) (табл.3).

Как видно из расчетных значений желательности Харрингтона (рис. 2), все составы показали удовлетворительные результаты – нет ни одного состава, показатель D которого меньше 0,37 (нижняя граница допустимых значений).

Результаты исследования влагопоглощающей способности показали, что лактозы моногидрат и кальция фосфата дигидрат требуют меньшего количества воды для достаточного увлажнения. В модельных таблетках с дикальция фосфатом и/или МКЦ и ГПМЦ в качестве увлажнителя прослеживалась четкая тенденция к увеличению прочности таблетки и времени ее распадаемости. Однако составы с ПВП в качестве увлажнителя способствовали уменьшению времени распадаемости. Помимо этого, раствор ГПМЦ имеет достаточно высокую вязкость по сравнению с раствором ПВП, что не позволяет ввести необходимое для увлажнения количество воды при минимальном эффективном содержании связующего в расчете на 1 таблетку. В сравнении с этим растворы ПВП более удобны для введения. Модельные составы

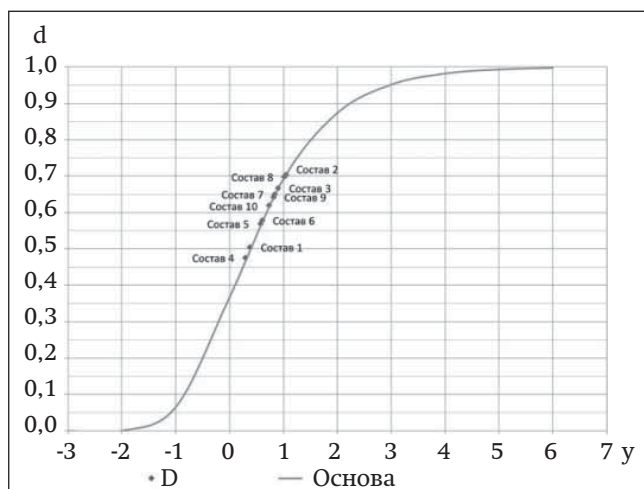


Рис. 2. График функции желательности Харрингтона для модельных составов в сравнении

с лактозы моногидратом и кальция фосфатом дигидратом менее результативны в тесте «Распадаемость» таблеток по сравнению с МКЦ, не зависимо от вида связующего. Также было установлено, что лактоза сокращает время распадаемости в тесте «Распадаемость», но вместе с тем уменьшает прочность на раздавливание модельных таблеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку при переходе разработки на этап определения кинетики высвобождения фармацевтической субстанции тест на распадаемость таблетки является определяющим, то наиболее оптимальную комбинацию «наполнитель-связующее» имеет модельный состав № 2 – сочетание МКЦ 101 и ПВП, что подтверждается рассчитанным показателем обобщенной желательности Харрингтона ($D=0,7031$).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев К.В., Юдина Д.В., Блынская Е.В., Тишков С.В., Сариков И.С. Разработка и оптимизация таблеток флударабина с применением математической функции обобщенной желательности Харрингтона. Научный альманах, 2016; 12–2 (26): 228–34.
2. Середенин С.Б., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. и др. 1-Арил-пиролло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамида с нейротропной активностью. Патент 2572076 РФ (2014 г.). Дата приоритета: 26.03.2014.
3. Сосюкин А.Е., Верведа А.Б. Практические аспекты использования функции желательности при проведении психофизиологического обследования персонала аварийно-спасательных формирований. Профилактическая медицина, 2015; 16: 872–84.
4. Юдина Д.В., Блынская Е.В., Алексеев В.К. Обоснование выбора технологии влажного гранулирования при разработке таблеток на основе ГМЛ-1. Сборник научных трудов. Материалы Международной научно-практической конференции 29 сентября 2017 г.. Тезисы конференции. «Достижения естественных и технических наук в XXIв. Белгород: Агентство перспективных научных исследований (АПНИ), 2017; 228.
5. Abdullah E.C., Geldart D. The use of bulk density measurements as flowability indicators. Powder Technol., 1999; 102: 151–65. DOI: 10.1016/S0032-5910(98)00208-3.
6. Carr R. Evaluating flow properties of solids. Chem. Eng., 1965; 72: 163–8.
7. Karthik Varma V. Excipients used in the Formulation of Tablets. Research & Reviews: Journal of Chemistry, 2016; 5, (2):143-9.

Поступила 14 февраля 2018 г.

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF GML-1 TABLETS OBTAINED BY WET GRANULATION: THE CHOICE OF A FILLER AND A BINDER

D.V. Yudina¹, E.V. Blynskaya¹, K.V. Alekseev¹, S.V. Minaev¹, A.I. Marakhova²

¹V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, 8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russian Federation;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yudina Daria Valentinovna – Junior Researcher of the Dosage Forms Laboratory of the Development Department, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology». Тел.: +7(905) 7812505. E-mail: una_1093@mail.ru.

Blynskaya Evgeniya Viktorovna – PhD of Pharmaceutical Sciences, Head of the Dosage Forms Laboratory of the Development Department, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology». Тел.: +7 (495) 6012416 E-mail: mrsareussnape@yandex.ru.

Alekseyev Konstantin Viktorovich – Grand PhD of Pharmaceutical Sciences, Associate Director of Innovative Activities, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology». Тел.: +7 (495) 6012156. E-mail: convieck@yandex.ru

Minaev Sergey Viktorovich – PhD of Pharmaceutical Sciences, Head of the Development Department, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology». E-mail: 2minaev@gmail.com, Тел.:+7(916)2132558

Marakhova Anna Igorevna – Grand PhD of Pharmaceutical Sciences, professor, Head of the Department of Scientific-educational centre «Nanotechnologies» IBCTN (SEC «Nanotechnologies»), Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: agentcat85@mail.ru, Тел.: +7(926) 600 6595

SUMMARY

Introduction. The new original pharmaceutical substance (PS) N-benzyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo[1,2- α]pyrazine-3-carboxamide (GML-1) that has anxiolytic activity has been synthesized at the V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology.

Objective: to develop the composition and technology of GML-1-based tablets, by justifying the choice of excipients that allows the preparation of tablets of a required quality.

Material and methods. The investigators studied the parameters of PS, which determined the choice of a technology for manufacturing tablets: namely: determination of the granulometric composition and shape of the crystals of PS GML-1, solubility and technological characteristics. The latter of PS GML-1 and model compounds were measured according to the procedure set out in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 13th edition. The granulometric composition of PS was determined by the laser diffraction technique described in the pharmacopoeia. The mathematical desirability function of Harrington was used for the statistical processing of the results.

Results. The wet granulation method enables one to ensure uniformity of low-dose GML-1 tablets. It was established that excipients should be incorporated to optimize the technological parameters of PS. The moisture absorbing ability of the selected fillers and the choice of a binder for the preparation of a solution for moistening were examined.

Conclusion. The optimal filler-binder combination is that of microcrystalline cellulose 101 and polyvinylpyrrolidone, which can minimize the disintegration time of a tablet that has a sufficient strength. This is confirmed by the calculated index of generalized Harrington's desirability ($D = 0.7031$).

Key words: anxiolytic, GML-1, tablets, wet granulation, filler, binder, Harrington desirability

For citation: Yudina D.V., Blynskaya E.V., Alekseyev K.V., Minaev S.V., Marakhova A.I. development of the composition of GML-1 tablets obtained by wet granulation: the choice of a filler and a binder. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 67 (3): 35–40. DOI: 10/29296/25419218-2018-03-07

REFERENCES

1. Alekseyev K.V., Yudina D.V., Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Sarikov I.S. Development and optimization of Fludarabine tablets using Harrington type desirability function. *Nauchniy Almanah*, 2016;12-2 (26): 228–34 (in Russian).
2. Seredenin S.B., Mokrov G.V., Gudasheva T.A. 1-Arilpirrolo [1,2-a]pirazin-3-karboksamidny s nejropsihotropnoj aktivnost'ju. Patent RF №2572076 (2014). Data prioriteta: 26.03.2014 (in Russian).
3. Sosyukin A.E., Verveda A.B. Practical aspects of using desirability function in psychological research of emergency rescue teams. *Profilakticheskaya meditsina*, 2015; 16: 872–84 (in Russian).
4. Yudina D.V., Blynskaya E.V., Alekseyev V.K. Feasibility demonstration of selecting wet granulation technology for GML-1 tablets development. *Sbornik nauchnykh trudov po materialam Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii 29 sentyabrya 2017. Tez. konf., Dostizheniya estestvennykh i tekhnicheskikh nauk v XXI. Belgorod: Agenstvo perspektivnykh nauchnykh issledovaniy (APNI)*, 2017; 228 (in Russian).
5. Abdullah E.C., Geldart D. The use of bulk density measurements as flowability indicators. *Powder Technol.*, 1999; 102: 151–65. DOI: 10.1016/S0032-5910(98)00208-3.
6. Carr R. Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng.*, 1965; 72: 163–8.
7. Karthik Varma V. Excipients used in the Formulation of Tablets. *Research & Reviews: Journal of Chemistry*, 2016; 5 (2): 143–9.