

**Е. В. Блынская, Д. В. Юдина, К. В. Алексеев, В. К. Алексеев, С. В. Минаев**

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова»

## **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРЕССУЕМОСТИ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ ГМЛ-1, ПОЛУЧЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЕЙ ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ**

УДК 615.014.21

В статье приведены результаты изучения влияния природы увлажняющего агента на гранулометрический состав и профиль прессуемости таблеточных смесей, содержащих в качестве фармацевтической субстанции (ФС) производное пирролопиразина – ГМЛ-1, проявляющую анксиолитическую активность [2]. Гранулометрический состав таблеточных смесей исследовали методом лазерной дифракции. Изучение профиля прессуемости и оптимизацию давления прессования для таблеток ГМЛ-1 проводили с применением математических моделей Кавакита и Хеккеля. Результаты эксперимента позволяют сделать вывод о том, что применение спирта этилового в качестве растворителя для приготовления раствора для увлажнения позволяет получить гранулят с лучшей прессуемостью и снизить давление прессования для получения таблеток ГМЛ-1, отвечающих требованиям ГФ XIV, до минимального значения.

*Ключевые слова: влажная грануляция, прессуемость, ГМЛ-1, модель Кавакита, модель Хеккеля, гранулометрический состав.*

**E. V. Blynskaya, D. V. Yudina, K. V. Alekseyev, V. K. Alekseyev, S. V. Minaev**

## **COMPARATIVE COMPRESSIBILITY STUDY OF TABLET GML-1 MIXTURES OBTAINED BY WET GRANULATION TECHNOLOGY**

The study investigates the effect of solvent nature on the compression characteristics of wet-granulated tableting mixtures of a new anxiolytic active pharmaceutical ingredient GML-1. Laser diffraction method was used to determine mesh-size distribution of granulated tablet mixtures. Compressibility was determined using the «out-of-die» Heckel (equation 1) and Kawakita models (equation 3).

*Key words: wet granulation, compressibility, GML-1, Kawakita equation, Heckel equation, mesh-size distribution.*

Технология влажного гранулирования позволяет добиться получения таблеточной смеси (ТС), соответствующей нормам установленных аналитических (однородность дозирования) и технологических (сыпучесть, прессуемость) параметров. Сыпучесть и прессуемость ТС обеспечивается разноразмерными фракциями сфероподобных гранул, поэтому в ходе фармацевтической разработки важно выявить влияние типа и состава увлажнителя на промежуточные и конечные качественные характеристики таблеток. Кроме того, метод позволяет свести содержание пылевой фракции к минимуму, что снизит процент потерь [5].

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Провести сравнительное исследование ТС ГМЛ-1, полученных технологией влажного гранулирования и различающихся природой растворителя, используемого для приготовления раствора для увлажнения.

### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Объект исследования:* технологию влажного гранулирования применяли для получения ТС состава: микрокристаллическая цел-

люлоза (МКЦ 101) (Microcel MCC 101, Blanver, Бразилия), кросповидон (Polyplasdone XL, ISP), поливинилпирролидон (ПВП) (Kollidon 25, BASF, Германия), магния стеарат (Nitika Pharm. Specialities PVT.LTD. Для увлажнения использовали растворы двух составов, отличающихся типом растворителя (табл. 1). Гранулированные ТС и таблетки исследовали по параметрам, необходимым для построения графических интерпретаций математических моделей Хауснера и Кавакита. СЭ выбран в качестве растворителя, поскольку является хорошо летучей жидкостью и обладает не высокой токсичностью при пероральном введении в низких дозах [9]; проявляет свойства солюбилизатора и находит применение в качестве гранулирующего агента в технологии влажного гранулирования при получении таблетированных лекарственных форм, в состав которых входят практически не растворимые в воде ФС [3, 4, 6].

Существуют исследования, подтверждающие тот факт, что использование спирта этилового в качестве увлажняющего агента позволяет добиться желаемых технологических характеристик [8].

## Описание технологии получения ТС

Технология получения ТС ГМЛ-1	
<b>I. Приготовление ТС для увлажнения</b>	
Готовят тритурацию (1:100) из МКЦ и ГМЛ-1 и смешивают ее с кросповидоном.	Готовят смесь из МКЦ и кросповидона
<b>II. Приготовление раствора для увлажнения</b>	
Состав р-ра для увлажнения №1, 8 % масс.	Состав р-ра для увлажнения № 2, 8 % масс.
Растворитель	
ВО	СЭ 96 %
Связующее	
ПВП (Kollidon 25)	ПВП (Kollidon 25)
<i>Методика приготовления раствора связующего</i>	
Отмеривали необходимое количество ВО и перемешивали ПВП до образования прозрачного раствора	Отмеривали необходимое количество СЭ, ФС ГМЛ-1 и ПВП; добавляли ПВП при перемешивании до полного растворения, затем ФС ГМЛ-1 до образования раствора равномерного желтого цвета
<b>III. Увлажнение и гранулирование</b>	
Полученные на стадии I ТС увлажняют приготовленными на стадии II растворами. ТС гранулируют (диаметр отверстия сита 1 мм)	
<b>IV. Сушка</b>	
Полученные ТС сушили при температуре $(45,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ до значения показателя "Потеря в массе при высушивании" $(1,5 \pm 0,5) \%$ *	
<b>V. Калибровка и опудривание</b>	
Высушенную таблеточную смесь калибруют [диаметр отверстия сита $(1,0 \pm 0,05)$ мм] и опудривают магния стеаратом	
<b>VI. Таблетирование</b>	
Таблетирование осуществляют в указанном интервале значений давления прессования, $d_{\text{пуансона}} = 6,0 \pm 0,01$ мм	

\*Примечание. Интервал установлен в ходе экспериментального исследования зависимости технологических свойств ТС и модельных таблеток ГМЛ-1 от количества содержащейся влаги.

**Оборудование:** вибрирующая воронка Erweka GDT (Erweka, Германия), тестер на раздавливание таблеток TBF 1000 (Copley Scientific, Великобритания), тестер насыпной плотности порошков Erweka (Erweka, Германия); ручной гидравлический пресс (ПРГ-1-50, ВНИИР, Россия) с матрицей диаметром  $(6,0 \pm 0,3)$  мм, прибор для определения размера частиц методом лазерной дифракции SYMPATEC модуль Helos (H3526) & RODOS, R5:  $0,5/4,5 \dots 875 \mu\text{m}$  (Sympatec), модуль HELOS (H3526) & RODOS, R3:  $0,5/0,9 \dots 175 \mu\text{m}$ , высокоскоростной анализатор изображений QICPIC/R для исследования распределения частиц по форме.

Анализатор влажности Sartorius MA-35 (Sartorius AG, Германия), микрометр (Mitutoyo, Japan).

**Методы:** Измерение технологических и физико-химических параметров ФС ГМЛ-1 и модельных ТС проводилось согласно методикам Государственной Фармакопеи (ГФ) XIV издания, том 2.

Математическая модель Хеккеля (1) позволяет построить график зависимости пористости таблетки от давления прессования, с помощью линейной части которого можно отследить процессы взаимодействия частиц, происходящие в брикете при наложении давления. Условно можно выделить три отрезка на полученном графике: стадия I – преобладание перераспределения частиц в объеме; стадия II – преобладание процессов пластической деформации частиц; стадия III – процессы фрагментации при наложении высоких давлений прессования.

$$\ln(1/(1 - D)) = k \times P + A, \quad (1)$$

где:  $k$  – коэффициент, отражающий угол наклона прямолинейного участка графика; обратная величина  $k$  является оптимальным давлением прессования ( $P$ ) таблетки, при котором уравновешены все процессы, происходящие в брикете при наложении давления;  $D$  – относительная плотность брикета при налагаемом давлении  $P$ ;

$A$  – постоянная величина, характеризующая заполнение матрицы и перераспределение частиц в период до деформации и связывания частиц; высокие значения  $A$  свидетельствуют об активных процессах фрагментации;  $P$  – оптимальное значение давления прессования, отражающее способность порошка к пластической деформации при наложении давления. Так, низкое значение  $P$  указывает на начало пластической деформации при низких значениях давления. Показатели  $D_a$  и  $D_b$  являются расчетными значениями.  $D_a$ , относительная плотность, рассчитывается уравнением 2:

$$D_a = 1 - e^{-a}, \quad (2)$$

где:  $D_b$  – относительная плотность в процессе фазы перераспределения при малых давлениях прессования, представляет разницу между  $D_A$  и  $D_0$  (относительная плотность порошка при отсутствии давления) [1, 7].

С помощью математической модели *Кавакита* можно оценить свойства сыпучести и прессуемости порошковых смесей используя коэффициенты, полученные из уравнения *Кавакита* (3):

$$N/C = N/a + 1/ab, \quad (3)$$

где:  $a$  – константа уплотняемости, описывающая степень уменьшения объема при максимальной уплотняемости порошковой массы;  $1/b$  – константа, отражающая когезионные свойства порошковой массы; определяет дав-

ление  $P_k$ , необходимое для уменьшения объема порошка на 50 %.  $C$  – степень уменьшения насыпного объема порошковой массы, рассчитываемая из следующего отношения (4):

$$C = ((V_N - V_0))/V_N, \quad (4)$$

где:  $V_0$  – насыпная плотность до уплотнения;  $V_N$  – насыпная плотность после уплотнения [7, 10].

**Методика.** Для построения кривой Хеккеля и Кавакита таблетки прессовали на ручном гидравлическом таблетпрессе. Наложение давления производили с одинаковой скоростью от 35,36 до 707,36 МПа, выдерживая его в течение 15 секунд. Перед проверкой прочности таблеток на раздавливание их оставляли на 15 минут для осуществления процесса релаксации. Затем проводили измерения технологических характеристик: высота таблетки (см), масса таблетки (г), прочность на сжатие (Н/мм<sup>2</sup>), плотность брикета (г/см<sup>3</sup>), пористость ( $\epsilon$ ), степень уменьшения объема ( $C$ ).

Графики кривых Хеккеля и Кавакита строили с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пикнометрически установлены значения истинной плотности двух гранулятов и ФС ГМЛ-1 (табл. 2).

Результаты исследования гранулометрического состава ТС, приготовленных по методам № 1 и № 2, представлен в табл. 3.

Таблица 2

**Значения характеристик сыпучести и уплотняемости ТС, приготовленных по способу № 1 и № 2 и ФС ГМЛ-1**

Характеристика	№ 1	№ 2	ФС ГМЛ-1
$\rho_{ист}, г/см^3$	1,384 ± 0,003	0,974 ± 0,003	1,225 ± 0,002
$\rho_A, г/см^3$	0,241 ± 0,002	0,217 ± 0,002	0,311 ± 0,002
$\rho_T, г/см^3$	0,294 ± 0,002	0,270 ± 0,002	0,575 ± 0,002
$I_c, \%$	18,21 ± 0,01*	19,68 ± 0,01*	45,90 ± 0,01*
$H$	1,222 ± 0,001**	1,245 ± 0,001**	1,851 ± 0,001**

*Примечание.*  $\rho_A$  – насыпная плотность до уплотнения;  $\rho_T$  – насыпная плотность после уплотнения;  $I_c$  – индекс Карра, %;  $H$  – коэффициент Хауснера;

\* характеризует степень сыпучести ТС; считается удовлетворительным при значении менее 20 %;

\*\* характеризует степень сыпучести ТС; значение индекса менее 1,25 характеризует удовлетворительную сыпучесть и прессуемость ТС.

Таблица 3

**Результаты изучения распределения частиц ТС по размеру методом лазерной дифракции**

Образец	Анализатор	$x_{10}$ / мкм	$x_{50}$ / мкм	$x_{90}$ / мкм
N 1	HELOS   FREE	196,11	658,43	1124,23
	QICPIC   EQPC	168,85	530,28	1083,15
N 2	HELOS   FREE	36,53	110,93	334,87
	QICPIC   EQPC	54,35	99,24	244,12

*Примечание.*  $x_Q$ : размер Q % от общего количества частиц.

Сравнительное исследование интегрального распределения частиц по размеру показывает, что кривая для ТС № 2 заметно сдвинута влево относительно кривой для ТС № 1, что говорит о том, что ТС № 2 состоит из фракций меньшего размера (рис. 1).

В ходе установления взаимосвязи между показателем сферичности и размером частиц,

делано заключение о том, что с увеличением размера гранул снижается их сферичность (рис. 2).

На основании данных графиков можно утверждать, что для гранул ТС № 2 соотношение сторон в некоторой степени увеличено, следовательно, мелкие гранулы более вытянуты, чем крупные (рис. 2 Б).

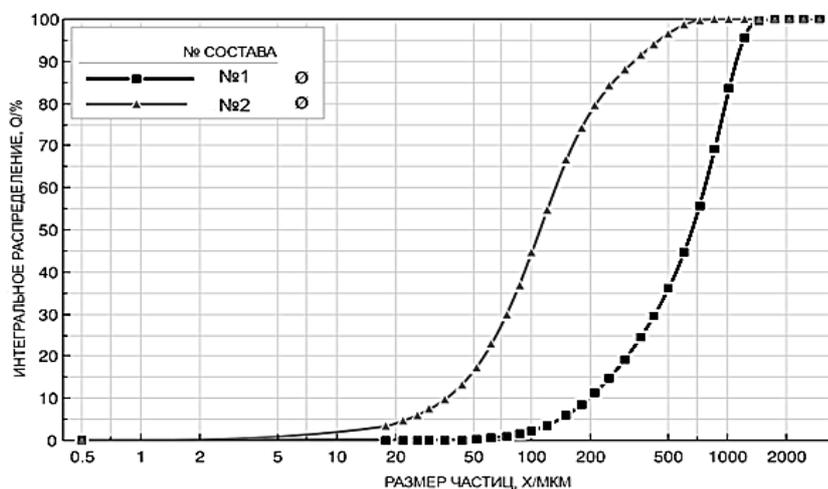
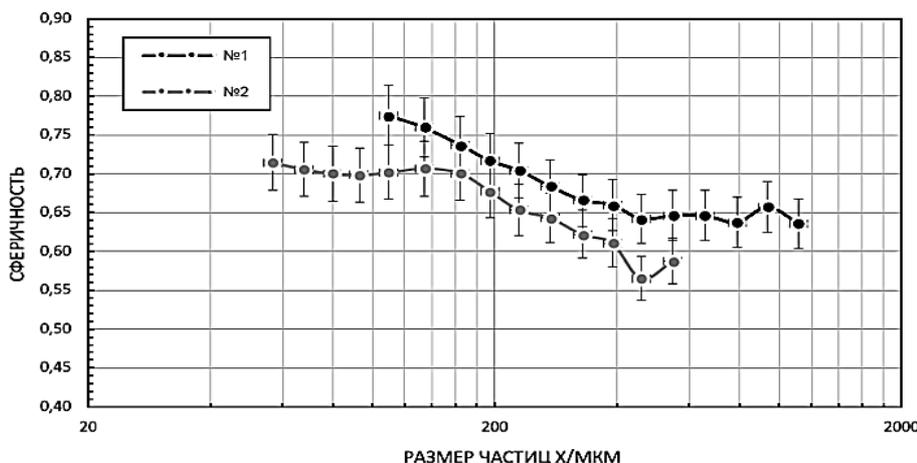
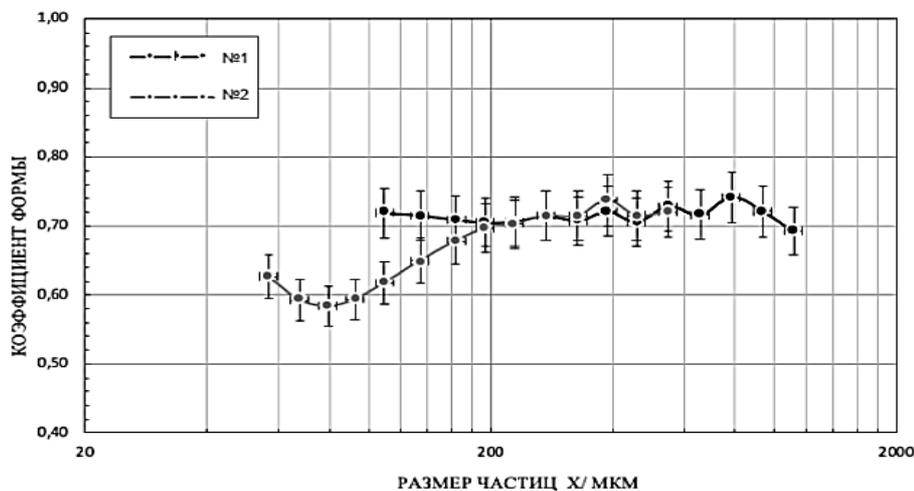


Рис. 1. Сравнение интегрального распределения частиц для ТС № 1 и № 2



А



Б

Рис. 2. График зависимости:  
А – показатель сферичности от размера гранул; Б – коэффициент формы от размера гранул

Из графиков, построенных согласно модели Хеккеля, видно, что в ТС № 2 (рис. 3 Б) преобладает пластическая деформация частиц при наложении давления, в то время как в ТС № 1 – явление фрагментация ( $k_2 \geq k_1$  в 4 раза), что

позволяет предположить о том, что СЭ придает структурированным гранулам пластические свойства.

Этот факт также подтверждается более высоким значением А для состава № 1.

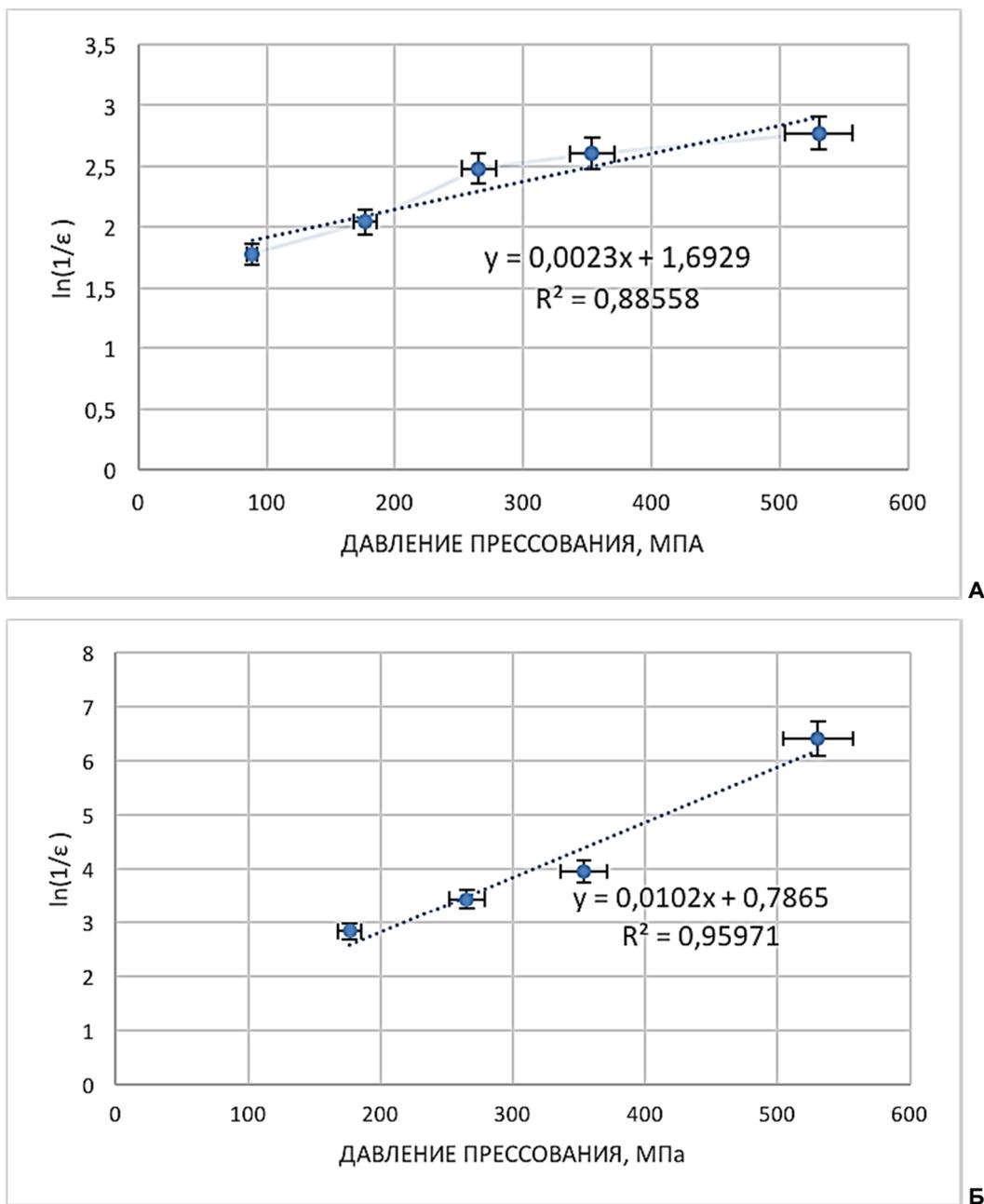


Рис. 3. Графическая интерпретация свойств прессуемости таблеточных смесей, приготовленных по способам № 1 (А) и № 2 (Б)

Таблица 4

**Значение коэффициентов уравнения Хеккеля**

№	A(a)	k(b)	Da	Db	δ, 1/k, МПа
1	1,6929	0,0023	0,8160	0,3960	430,9
2	0,7865	0,0102	0,5446	0,2736	98,03

Сравнивая значения давлений прессования  $\delta$  ( $1/k$ ), полученные из уравнения графика, можно сделать вывод о том, что стадия пластической деформации частиц, во время которой таблетка обладает оптимальными значениями прочности на раздавливание, наступает в ТС № 2 быстрее, чем в № 1 (рис. 4), что делает СЭ наиболее предпочтительным растворителем для приготовления раствора связующего.

Сравнение графиков уменьшения объема, построенных согласно модели Кавакита, позволяет сделать вывод о том, что для уменьшения объема наполовину навески ТС № 2 требуется давление ( $1/b$ , МПа) в 5 раз меньше, чем для ТС № 1 (табл. 5), соответственно смесь № 2, можно характеризовать, как обладающую лучшей прессуемостью за счет большей когезионной способности частиц, в формировании которой принимает участие СЭ.

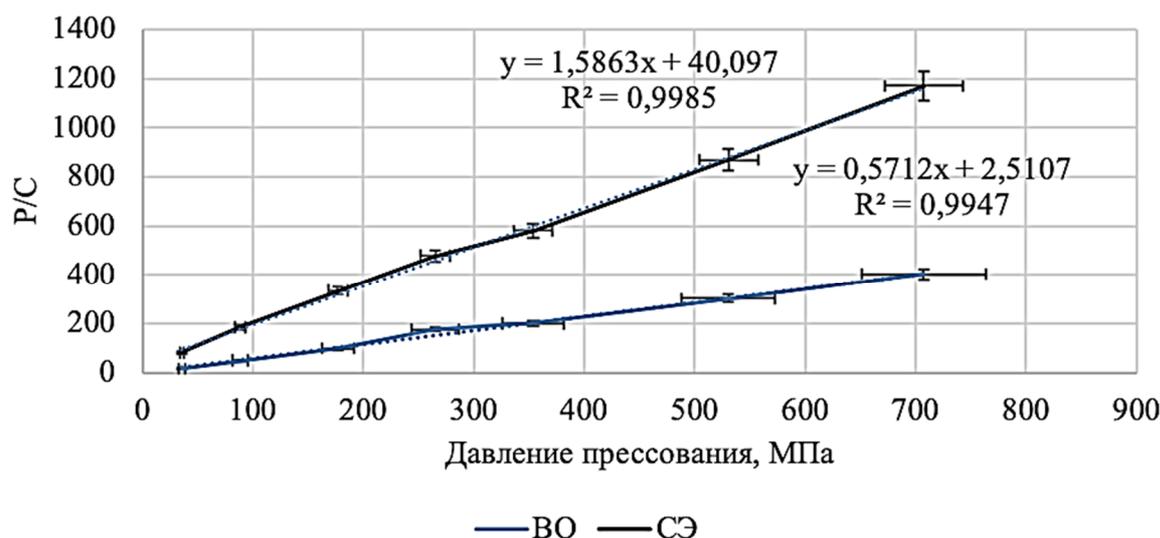


Рис. 4. Графическая интерпретация математической модели Кавакита для таблеточных смесей

Таблица 5

**Значения коэффициента уравнения Кавакита**

№	1/ab (a), Мпа	1/a (b)	a	b	1/b, МПа
1	15,209	0,687	1,456	0,471	2,12
2	40,097	1,586	0,630	2,516	0,40

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Природа растворителя для приготовления раствора для увлажнения оказывает существенное влияние на технологические свойства ТС и процесс таблетирования.

Не смотря на то, что частицы ТС № 2 обладают меньшей сферичностью, ТС, увлажнение которой проводили раствором на основе этанола, требует значительно меньшего усилия прессования в процессе таблетирования, что снижает возможность неблагоприятного влияния на стабильность ФС ГМЛ-1 нежелательного температурного фактора.

Таким образом, применение этанола в качестве растворителя позволяет получить гранулят с лучшей прессуемостью и снизить давление прессования для получения таблеток ГМЛ-1, отвечающих требованиям ГФ XIV, до минимального значения.

**ЛИТЕРАТУРА**

- 1-Арил-пиролло[1,2-а]пиазрин-3-карбоксамиды с нейротропной активностью / С. Б. Середенин [и др.] // Патент 2572076 РФ (2014 г.). Дата приоритета: 26.03.2014.
2. Михеева, А. С. Применение математической модели Хеккеля для подбора оптимального диапазона давления прессования / А. С. Михеева, К. В. Алексеев, Е. В. Блынская // Фармация. – 2015. – № 8. – С. 18–20.
3. A simple method to improve the dissolution of repaglinide and exploration of its mechanism / Zhaolu Zhu [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014. – № 4 (9). – P. 218–225.
4. Dürig, T. Binders in Wet Granulation. Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation. Chapter 9 / T. Dürig, K. Karan // Binders in wet granulation. – 2019. – P. 317–349. doi:10.1016/b978-0-12-810460-6.00010-5.
5. Granulation techniques and technologies: recent progresses. Srinivasan Shanmugam. Biolpacts. – 2015. – № 5 (1). – P. 55–63.

6. Grodowska, K. Organic solvents in the pharmaceutical industry / K. Grodowska, R. Parczewski // *Acta Poloniae Pharmaceutica. – Drug Research*, 2010. – № 1 (67). – P. 3–12.
7. Majekodunmi, S. O. A systematic study on flowability and compressibility of symphonia globulifera stem bark powder for tablet dosage form / S. O. Majekodunmi, U. L. Aligat // *American Journal of Biomedical Engineering*. – 2017. – № 7 (1). – P. 1–8.
8. Millili, G. P. The Strength of Microcrystalline Cellulose Pellets: The Effect of Granulating with Water / G. P. Millili, J. B. Schwartz // *Ethanol Mixtures, Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2008. – № 16 (8). – P. 1411–1426, DOI: 10.3109/03639049009115970.
9. Nonclinical vehicle use in studies by multiple routes in multiple species / C. Gad Shayne [et al.] // *International Journal of Toxicology*. – 2006. – № 25. – P. 499–521.
10. Persson, Ann-Sofie. A hybrid approach to predict the relationship between tablet tensile strength and compaction pressure using analytical powder compression / Ann-Sofie Persson, Göran Alderborn // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2018. – Vol. 125. – P. 28–37.