

Использование метода SeDeM-ODT для разработки таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта

С.В. Тишков, Е.В. Блынская, К.В. Алексеев, В.В. Буюва

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова»; Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8

Контакты: Сергей Валерьевич Тишков sergey-tishkov@ya.ru

Введение. Метод SeDeM-ODT – относительно новый метод, основанный на экспертных оценках и круговых диаграммах, на которых отражены 15 основных параметров пригодности лекарственной формы для прямого прессования и диспергируемости в ротовой полости.

Цель представленного в данной статье **исследования** заключается в изучении фармацевтической субстанции ГК-2 (гексаметиленамида бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина)) методом SeDeM, определении направления коррекции технологических свойств с помощью вспомогательных веществ и разработке с помощью представленных методов состава таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта.

Материалы и методы. Получение таблеток – ручной гидравлический пресс ПРГ-50; методика определения сыпучести (ОФС.1.4.2.0016.15, Государственная фармакопея РФ (ГФ), XIV издание, том II) – анализатор насыпной плотности (ERWEKA SVM 221), тестер определения сыпучести GTB (ERWEKA, Германия); прочность таблеток на раздавливание (ОФС.1.4.1.0011.15, ГФ, XIV издание, том II) – анализатор прочности TBF 1000 Copley Scientific® (Великобритания); методика определения распадаемости (ОФС.1.4.2.0013.15, ГФ, XIV издание, том II) – тестер распадаемости PTZ-S (Pharma Test, Германия); потеря в массе при высушивании (ОФС.1.2.1.0010.15, ГФ, XIV издание, том I) – анализатор влажности Sartorius MA-35 (Sartorius AG, Германия); гигроскопичность; определение фракционного состава – вибрационное сито с размерами пор 850, 600, 425, 300 и 250 мкм, используется для определения гранулометрического состава; истираемость таблеток (ОФС.1.4.2.0004.15, ГФ, XIV издание, том II) – тестер истираемости таблеток PTF 30 ERA (Pharma Test, Германия); оптическая микроскопия (ОФС.1.2.1.0009.15, ГФ, XIV издание, том I) – микроскоп Nikon Eclipse E 200; цифровая камера Nikon Ds-Ri2. Данные обработаны с помощью методов SeDeM и SeDeM-ODT.

Результаты. Разработаны модельные составы, содержащие различные типы копроцессных наполнителей и скользящее вспомогательное вещество, которые изучались с помощью основных фармацевтико-технологических методов исследования и оптической микроскопии. На основании полученных данных были построены диаграммы SeDeM-ODT, в которых параметры переводились в «радиусы», отражающие степень приемлемости по каждой технологической характеристике. Кроме того, по круговым диаграммам рассчитывались следующие показатели (факторы): объемный параметр, параметр сыпучести, коэффициенты сжимаемости, устойчивости, дозирования, диспергируемости, а также индекс хорошего прессования, параметрический индекс и параметрический индекс профиля.

Выводы. По результатам исследования отобран наиболее оптимальный состав, приемлемый по всем рассматриваемым факторам и имеющий наиболее высокое значение параметрического индекса.

Ключевые слова: таблетки ГК-2, диспергируемые в полости рта, SeDeM-ODT, круговые диаграммы, оптическая микроскопия, гомогенность

Для цитирования: Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Буюва В.В. Использование метода SeDeM-ODT для разработки таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта. Российский биотерапевтический журнал 2021; 20(3):34–46. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-34-46.

Using the SeDeM-ODT method for the development of GK-2 tablets dispersed in the oral cavity

Sergey V. Tishkov, Evgenia V. Blynskaya, Konstantin V. Alekseev, Victoria V. Buyeva

V.V. Zakusov Institute of Pharmacology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

Contacts: Sergey Valerievich Tishkov sergey-tishkov@ya.ru

Introduction. The SeDeM-ODT method is a relatively new method based on expert judgment and pie charts, which reflect 15 main parameters of the suitability of a dosage form for direct compression and dispersibility in the oral cavity.

The purpose of the research presented in this article is to study the pharmaceutical substance (API) GK-2 (bis-(N-monosuccinyl-L-glutamyl-L-lysine)hexamethylenamide) using the SeDeM-method, to determine the direction for the correction of technological properties using excipients and to develop using the presented methods of the composition of tablets GK-2, dispersible in the oral cavity.

Materials and methods. Preparation of tablets – manual hydraulic press PRG-50; method for determining flowability (GPM.1.4.2.0016.15, GP XIV, volume 2) – bulk density analyzer (ERWEKA SVM 221), GTB flowability tester (ERWEKA, Germany); crushing strength of tablets (GPM.1.4.1.0011.15, GP XIV, volume 2) – strength analyzer TBF 1000 CopleyScientific® (Great Britain); method for determining disintegration (GPM.1.4.2.0013.15, GP XIV edition, volume 2) – PTZ-S disintegration tester (Pharma Test, Germany); weight loss on drying (GPM.1.2.1.0010.15, GP XIV edition, volume 1) – moisture analyzer Sartorius MA-35 (Sartorius AG, Germany); determination of fractional composition – a vibrating sieve with pore sizes: 850, 600, 425, 300 and 250 microns, is used to determine the particle size distribution; tablet abrasion tester (GPM.1.4.2.0004.15, GP XIV edition, volume 2) – tablet abrasion tester PTF 30 ERA (Pharma Test, Germany); Optical microscopy (GPM.1.2.1.0009.15, GP XIV edition, volume I) – microscope Nikon, Eclipse E 200; digital camera Nikon Ds-Ri2. The data were processed using the SeDeM and SeDeM-ODT methods.

Results. Model formulations have been developed containing various types of co-process fillers and a sliding excipient, which have been studied using the main pharmaceutical-technological methods and optical microscopy. Based on the data obtained, SeDeM-ODT diagrams were constructed, in which the parameters were converted into “radii”, reflecting the degree of acceptability for each technological characteristic. In addition, the following factors were calculated from the pie charts: volumetric parameter, compressibility coefficient, flowability parameter, stability coefficient, dosage coefficient, dispersibility coefficient, as well as the index of good pressing, the parametric index and the parametric index of the profile.

Conclusion. As a result of the data obtained, the most optimal composition was selected that was acceptable for all the factors under consideration and had the highest values of the parametric index.

Key words: oral dispersible GK-2 tablets, SeDeM-ODT, pie charts, optical microscopy, homogeneity

For citation: Tishkov S.V., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., Buyeva V.V. Using the SeDeM-ODT method for the development of GK-2 tablets dispersed in the oral cavity. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(3):34–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-34-46.

Введение

Таблетки, диспергируемые в полости рта, являются перспективной лекарственной формой (ЛФ), подходящей для широкого круга пациентов, в частности страдающих дисфагией или затруднениями глотания [1–3]. Особенно актуальна данная проблема для пожилых пациентов, которым необходима постоянная пожизненная терапия, например нейропротекторами. В число таких лекарственных средств потенциально могут попасть таблетки, диспергируемые в полости рта, разрабатываемые в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» на основе оригинальной фармацевтической субстанции (ФС) – гексаметиленамида бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина) (ГК-2). Данная ФС обладает нейропротекторной, противопаркинсонической активностью и проявила положительный фармакологический эффект в доклинических испытаниях на моделях болезни Альцгеймера и Паркинсона [4, 5]. Указанная ФС сконструирована и синтезирована под руководством Т.А. Гудашевой в отделе химии лекарственных средств и имеет шифр ГК-2 [6].

Таблетки, диспергируемые в полости рта (орально диспергируемые таблетки), могут быть получены различными методами на основе запатентованных

технологий – с использованием лиофилизации, аддитивных технологий, микро-, наночастиц и т.д. Однако наиболее рациональным и технологически доступным способом получения и производства таблеток, диспергируемых в полости рта, является прямое прессование таблеточных смесей [7].

В настоящее время для подбора и оптимизации состава таблеток для изготовления способом прямого прессования довольно часто используют метод экспертных оценок SeDeM. Это оригинальный, воспроизводимый метод, применяемый в предварительных исследованиях таблеток и предоставляющий информацию о пригодности лекарственного средства и вспомогательных веществ (ВВ) для применения технологии прямого прессования [8, 9]. Метод SeDeM позволяет определять свойства порошкового материала, требующие корректировки, и облегчает разработку готовой ЛФ с помощью технологии прямого прессования. К сожалению, данный метод имеет ряд недостатков. Например, в нем совершенно не отражен такой параметр как распадаемость, который является наиболее критичным для таблеток, диспергируемых в полости рта. По этим причинам для разработки орально диспергируемых таблеток была создана модификация метода – SeDeM-ODT,

в которой, в отличие от стандартного метода, рассмотрены такие параметры, как время распадаемости «с диском», «без диска» и испытание распадаемости, описанное для шипучих таблеток [10–12].

Данный метод более полноценно описывает ВВ, ФС и их смеси по большинству фармацевтико-технологических свойств и в наибольшей степени подходит для изучения таблеток, диспергируемых в полости рта, полученных методом прямого прессования.

Цель настоящего исследования заключается в разработке состава таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, получаемых способом прямого прессования, с использованием метода экспертной оценки SeDeM-ODT и применением различных типов копроцессных наполнителей. Кроме того, важной составляющей исследования является проведение оценки фармацевтико-технологических свойств составов, в том числе методом оптической микроскопии.

Материалы и методы

Используемые материалы. Субстанция — ГК-2 (гексаметиленамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизин)) (ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Россия); ВВ — матрицеобразующие наполнители F-Melt® (Fuji Chemical Industries Co., Япония), Prosolv® ODT G2 (JRS Pharma, Германия), Ludiflash® (BASF, Германия), Pearlitol® Flash (Roquette, Франция); смазывающее вещество — магния стеарат (Nitika Pharmaceutical Specialities, Индия).

Используемое оборудование и методики. Получение таблеток — ручной гидравлический пресс ПРГ-50; методика определения сыпучести (ОФС.1.4.2.0016.15, Государственная фармакопея РФ (ГФ), XIV издание, том II) — анализатор насыпной плотности (ERWEKA SVM 221), тестер определения сыпучести GTB (ERWEKA, Германия); прочность таблеток на раздавливание (ОФС.1.4.1.0011.15, ГФ, XIV издание, том II) — анализатор прочности TBF 1000 Copley Scientific® (Великобритания); методика определения распадаемости (ОФС.1.4.2.0013.15, ГФ XIV, том 2) — тестер распадаемости PTZ-S (Pharma Test, Германия); потеря в массе при высушивании (ОФС.1.2.1.0010.15, ГФ, XIV издание, том I) — анализатор влажности Sartorius MA-35 (Sartorius AG, Германия); гигроскопичность; определение фракционного состава — вибрационное сито с размерами пор 850, 600, 425, 300 и 250 мкм (используется для определения гранулометрического состава); истираемость таблеток (ОФС.1.4.2.0004.15, ГФ, XIV издание, том II) — тестер истираемости таблеток PTF 30 ERA (Pharma Test, Германия); оптическая микроскопия (ОФС.1.2.1.0009.15, ГФ, XIV издание, том I) — микроскоп Nikon Eclipse E 200; цифровая камера Nikon Ds-Ri2).

Для обработки полученных данных фармацевтико-технологических испытаний использовали методы

SeDeM и SeDeM-ODT. В табл. 1 представлены основные параметры, применяемые в данных методах.

Параметры, характеризующие порошковый материал: насыпная плотность без уплотнения (D_a), насыпная плотность с уплотнением (D_c), внутренняя пористость (I_e), индекс Карра (Carr's Index, IC), прессуемость (I_{cd}), число Хауснера (Hausner ratio, IH), угол естественного откоса (α), сыпучесть (t'), потеря в массе при высушивании (%LoD), гигроскопичность (%H), размер частиц (%Pf), гомогенность (I0). Экспертная система SeDeM-ODT основана на 15 параметрах [11], которые дополнительно включают свойства, определяющие коэффициент диспергируемости: время распадаемости «с диском», «без диска» и испытание, предусмотренное для шипучих таблеток.

Ниже приведены основные формулы для расчетов и некоторые процедуры определения основных параметров.

Для интерпретации свойств сыпучести и прессуемости использовали индексы Карра и Хауснера, которые рассчитывают по формулам 1 и 2 соответственно:

$$IC = \left(1 - \frac{D_a}{D_c}\right) \times 100 \quad (1),$$

$$IH = \frac{D_c}{D_a} \quad (2),$$

где D_a — насыпная плотность порошка до уплотнения, D_c — насыпная плотность порошка после уплотнения.

Межчастичная пористость. Значения насыпной плотности до и после уплотнения используются для расчета межчастичной пористости с помощью следующего уравнения [12]:

$$I_e = \frac{D_c - D_a}{D_c \times D_a} \quad (3),$$

где I_e — пористость между частицами, D_c — насыпная плотность (г/мл), D_a — объемная плотность (г/мл).

Угол естественного откоса определяют после истечения порошка из воронки [11], установленной на определенной высоте, и рассчитывают с использованием уравнения:

$$\alpha = \tan^{-1}\left(\frac{H}{r}\right) \quad (4),$$

где α — угол естественного откоса порошка (градусы), H — высота конуса, образованного порошком (см), а r — радиус основания конуса, образованного порошком (см).

Индекс гомогенности (однородности) определяется согласно Европейской фармакопее [13] и рассчитывается по приведенным ниже уравнениям.

Таблица 1. Различные параметры и соответствующие им факторы для расчета радиуса, используемые в методах SeDeM и SeDeM-ODT [9–12]
Table 1. Various parameters and their corresponding factors for calculating the radius used in the SeDeM and SeDeM-ODT methods [9–12]

Параметр (обозначение) Parameter (designation)	Единица измерения Units	Уравнение Equations	Предельное значение (V) Limit value (V)	Радиус Radius	Отношение фактора к V Factor to V ratio
Насыпная плотность без уплотнения (Da) Bulk density (Da)	г/мл g/ml	$Da = P/Va^*$	0–1	0–10	10V
Насыпная плотность с уплотнением (Dc) Tapped density (Dc)	г/мл g/ml	$Dc = P/Vc^{**}$	0–1	0–10	10V
Внутренняя пористость (Ie) Inter-particle porosity (Ie)	—	$Ie = (Dc - Da)/Dc \times Da$	0–1,2	0–10	10V/1,2
Индекс Карра (IC) Carr's index (IC)	%	$IC = (Dc - Da)/Dc$	0–50	0–10	10 – (V/5)
Прессуемость (Icd) Cohesion index (Icd)	Н N	Экспериментально Experimentally	0–200	0–10	V/20
Число Хауснера (IH) Hausner ratio (IH)	—	$IH = Dc/Da$	3–1	0–10	10 – (10V/3)
Угол естественного откоса (α) Angle of repose (α)	°	$A = \tan^{-1} h/r$	0–50	0–10	10 – (V/5)
Сыпучесть (t'') Flowability (t'')	с s	Экспериментально Experimentally	0–20	0–10	10 – (V/5)
Влажность (%LoD) Loss on drying (%LoD)	%	Экспериментально Experimentally	0–10	0–10	10 – V
Гигроскопичность (%H) Hygroscopicity (%H)	%	Экспериментально Experimentally	0–20	0–10	10 – (V/2)
Размер частиц (%Pf) Particles size (%Pf)	%	Экспериментально Experimentally	0–50	0–10	10 – (V/5)
Гомогенность (I θ) Homogeneity index (I θ)	—	Уравнение (6)*** The equation (6)***	0,02	0–10	500V
Распадаемость (с диском) (DDT) Disintegration time with disk (DDT)	Мин Min	Экспериментально Experimentally	0–3	0–10	(3 – V) \times 3,333
Распадаемость (без диска) (DT) Disintegration time without disk (DT)	Мин Min	Экспериментально Experimentally	0–3	0–10	(3 – V) \times 3,333
Испытание для шипучих таблеток (ET) Effervescence test (ET)	Мин Min	Экспериментально Experimentally	0–5	0–10	(5 – V) \times 2

*P – масса исследуемого порошка, Va – объем свободно насыпанного порошка; **P – масса исследуемого порошка, Vc – объем уплотненного порошка; ***Уравнение (6) см. в тексте.

*P is the mass of the test powder, Va is the volume of the freely poured powder; **P is the mass of the test powder, Vc is the volume of the compacted powder; ***See equation (6) in the text.

$$I\theta = \frac{Fm}{100 + \Delta Fmn} \quad (5),$$

где $I\theta$ – показатель относительной однородности, а Fm – процентное содержание частиц в основном диапазоне, ΔFmn – разность процентного содержания частиц с различным размером. К данным, полученным в результате гранулометрического анализа, применяется уравнение (6):

$$I\theta = \frac{Fm}{(100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-d_{m-2}})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m+2} + (d_m - d_{m-d_{m-n}})F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n})} \quad (6),$$

где $I\theta$ – показатель относительной однородности частиц по размеру в диапазоне исследуемых фракций; Fm – процентное содержание частиц в основном диапазоне; F_{m-1} – процентное содержание частиц

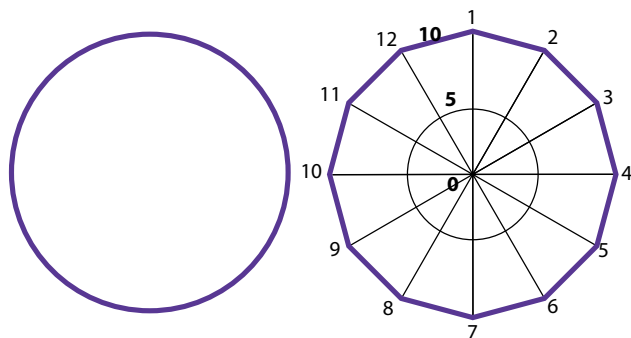


Рис. 1. Принцип построения круговых диаграмм SeDeM

Fig. 1. The principle of constructing pie charts SeDeM

в диапазоне, размер частиц которого непосредственно меньше размера частиц основного диапазона; F_{m+1} — процентное содержание частиц в диапазоне, размер частиц которого непосредственно больше размера частиц основного диапазона; n — порядковый номер частиц, изучаемых в серии, по отношению к основному размеру частиц; d_m — диаметр частиц основной фракции; d_{m-1} — средний диаметр частиц во фракции диапазона непосредственно меньшего размера относительно основного; d_{m+1} — средний диаметр частиц во фракции диапазона, непосредственно большего относительно основного.

После изучения и расчета основных параметров для общей оценки пригодности порошкового материала для прямого прессования необходимо рассчитать математические индексы для образцов, основанных на SeDeM-диаграмме:

- 1) параметрический индекс (IP) = число параметров с радиусом ≥ 5 /общее число параметров (допустимый предел $IP \geq 0,5$);
- 2) параметрический индекс профиля (IPP) = средний радиус всех параметров (допустимый предел $IPP \geq 5$);
- 3) индекс хорошего прессования и диспергируемости (IGC) = $IPP \times f$, где f является фактором (коэффициентом) надежности и f = площадь многоугольника/площадь окружности. Включение большего количества параметров в исследование повысит коэффициент надежности (данная характеристика — сравнительная, и допустимые пределы отсутствуют). Его значения следующие:
 - для бесконечного количества параметров — $f = 1$ (максимальное значение);
 - для 15 параметров — $f = 0,971$;
 - для 12 параметров — $f = 0,952$;
 - для 8 параметров — $f = 0,900$.

Полученные в результате расчетов значения радиуса по каждому параметру откладывают на круговой диаграмме (рис. 1): минимальное значение — 0, максимальное — 10.

Принцип интерпретации результатов в диаграммах SeDeM прост — все показатели больше или равные 5 единицам радиуса считаются удовлетворительными, менее 5 — неудовлетворительными. Идеальное для прямого прессования вещество будет иметь диаграмму в виде круга. Соответственно, чем больше площадь диаграммы, тем больше модельный состав подходит для прямого прессования и получения готовой ЛФ [9, 10].

Таблица 2. Результаты испытания фармацевтической субстанции, значения радиуса диаграммы SeDeM и индексов

Table 2. Results of testing of pharmaceutical substance, values of the radius of the SeDeM diagram and indices

Параметр Option	Обозначение Designation	Значение (V) Value (V)	Радиус (r) Radius (r)
Объемная плотность, г/мл Bulk density, g/ml	Da	0,429	4,290
Насыпная плотность, г/мл Tapped density, g/ml	Dc	0,878	4,290
Пористость Porosity	Ie	1,192	9,934
Индекс Карра, % Carr's index, %	IC	51,139	10,228
Прессуемость, Н Compressibility, N	Icd	65	3,250
Число Хауснера Hausner number	IH	2,047	3,178
Угол естественного откоса, ° Angle of repose, °	α	49	0,200
Сыпучесть, с Looseness, s	t'	20,00	0,000
Влажность, % Residual moisture, %	%LoD	1,9	8,100
Гигроскопичность, % Hygroscopicity, %	%H	3,5	8,250
Размер частиц, % Particle size, %	%Pf	7,41	8,519
Гомогенность Homogeneity	I0	0,009	4,318
IPP			5,380
IGC			5,121
IP			0,417

Примечание. Здесь, на рис. 2, 8 и в табл. 6: IPP — параметрический индекс профиля; IGC — индекс хорошего прессования; IP — параметрический индекс.

Note. Here, on figure 2, 8 and in table 6: IPP — Parametric Profile Index; IGC — Good Compaction Index; IP — Parametric Index.

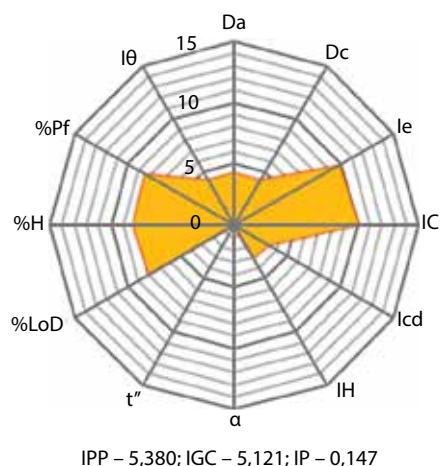


Рис. 2. Круговая диаграмма для фармацевтико-технологических свойств фармацевтической субстанции ГК-2

Fig. 2. Pie chart for pharmaceutical and technological properties of pharmaceutical substance GK-2

Результаты и обсуждение

Для разработки состава таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, на 1-м этапе исследований оценивали пригодность ФС для прямого прессования с помощью диаграммы SeDeM и определяли свойства, требующие коррекции. Изучение ФС ГК-2 проводили с применением методик, описанных в разделе «Материалы и методы», с помощью диаграммы SeDeM. Результаты испытаний и рассчитанные радиусы представлены в табл. 2.

В результате изучения технологических свойств ФС ГК-2 на диаграмме (рис. 2) наглядно продемонстрирована необходимость улучшения характеристик по объемным параметрам и параметрам сыпучести,

среди остальных технологических характеристик следует выделить неудовлетворительные значения прессуемости и гомогенности. Поэтому, несмотря на общие относительно высокие значения параметрического индекса профиля и индекса хорошего прессования, требуется добавление ВВ, улучшающих указанные фармацевтико-технологические характеристики и позволяющих получить таблетки ГК-2, диспергируемые в полости рта, соответствующие необходимым требованиям ГФ XIV издания.

Для получения модельных составов таблеточных смесей использовали копроцессные наполнители [14] для прямого прессования, смазывающие ВВ, указанные в разделе «Материалы и методы». Копроцессные ВВ представляют собой предварительно смешанные, подготовленные путем технологической обработки материалы, предназначенные для создания быстро диспергируемых таблеток, получаемых методом прямого прессования. Модельные составы и соотношения ВВ представлены в табл. 3, для выбора наилучшей модельной смеси рассматривали основные наполнители для фармацевтического применения.

После получения таблеточных смесей проводили оценку по показателям: сыпучесть (с), насыпная плотность (г/мл) до и после уплотнения, прессуемость, размер и распределение частиц, потеря в массе при высушивании, распадаемость «с диском», «без диска» и в стакане в соответствии с испытаниями, предусмотренными для шипучих таблеток в ГФ XIV издания, рассчитывали коэффициент прессуемости или число Хаусснера, коэффициент Карра, пористость. Данные показатели представлены в табл. 4 и позволяют сделать вывод о схожести результатов

Таблица 3. Состав модельных смесей и таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, полученных методом прямого прессования

Table 3. Composition of model mixtures and tablets GK-2, dispersible in the oral cavity, obtained by direct compression

Серия Series	Содержание, мг Content, mg					
	ГК-2 GK-2	F-melt M®	Ludiflash®	Prosolv ODT G2®	Pearlitol Flash®	Магния стеарат Magnesium stearate
1	5,0	94,5	—	—	—	0,5
2	5,0	94,0	—	—	—	1,0
3	5,0	—	94,5	—	—	0,5
4	5,0	—	94,0	—	—	1,0
5	5,0	—	—	94,5	—	0,5
6	5,0	—	—	94,0	—	1,0
7	5,0	—	—	—	94,5	0,5
8	5,0	—	—	—	94,0	1,0

Таблица 4. Результаты испытаний таблеточной массы и таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта (средние значения, V)
Table 4. Test results of tablet mass and tablets GK-2, dispersible in the oral cavity (average values, V)

Фармацевтико-технологическое свойство Pharmaceutical and technological properties	Состав, № Composition, №							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл Bulk density, g/ml	0,586	0,582	0,580	0,602	0,614	0,633	0,286	0,284
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл Tapped density, g/ml	0,655	0,650	0,664	0,724	0,738	0,850	0,348	0,338
Пористость Inter-particle porosity	0,180	0,180	0,218	0,280	0,274	0,403	0,623	0,563
Индекс Карра, % Carr's index, %	10,534	10,462	12,651	16,851	16,802	25,529	17,816	15,976
Прессуемость, Н Cohesion index, N	128,00	84,520	115,19	107,39	65,390	74,660	91,610	88,180
Число Хауснера Hausner ratio	1,118	1,117	1,145	1,203	1,202	1,343	1,217	1,190
Угол естественного откоса, ° Angle of repose, °	27,000	28,000	34,000	29,000	34,000	35,000	25,000	26,000
Сыпучесть, с Flowability, s	3,70	3,57	2,94	3,45	2,94	2,86	4,00	3,85
Потеря в массе при высушивании, % Loss on drying, %	2,514	2,697	0,887	0,897	2,773	2,247	2,053	2,080
Гигроскопичность, % Hygroscopicity, %	0,838	0,899	0,296	0,299	0,924	0,749	0,684	0,693
Размер частиц, % Particles size, %	32,000	32,500	32,184	32,684	32,653	33,153	14,894	15,394
Гомогенность Homogeneity index	0,017	0,019	0,016	0,018	0,018	0,020	0,008	0,010
Распадаемость (с диском), мин Disintegration time with disk, min	0,74	1,16	5,77	19,38	4,45	5,28	0,26	0,46
Распадаемость (без диска), мин Disintegration time without disk, min	1,14	1,56	6,17	19,78	4,85	5,68	0,31	0,51
Испытание для шипучих таблеток, мин Effervescence test, min	3,64	4,06	8,67	22,28	7,35	8,18	3,01	3,21

по большинству параметров и необходимости применения метода SeDeM-ODT.

Для наиболее полноценного изучения фармацевтико-технологических свойств модельных составов и обоснования влияния фармацевтических факторов детерминации (вида и количества наполнителей и смазывающего вещества) на исследуемые свойства и рассчитанные данные проводили микроскопию таблеточных смесей и описывали размеры и форму основных фракций состава (рис. 3–7).

Исходя из результатов оптической микроскопии (см. рис. 3), можно сделать вывод о том, что частицы модельного состава № 1 и, соответственно, состава № 2 (практически идентичного, но не проиллюстрированного) по степени ассоциации являются конгломератами (смесью нескольких типов частиц), по форме и размерам они относительно однородны, основные фракции представлены крупными равносторонними сферическими частицами, более мелкими колоннообразными частицами, встречаются

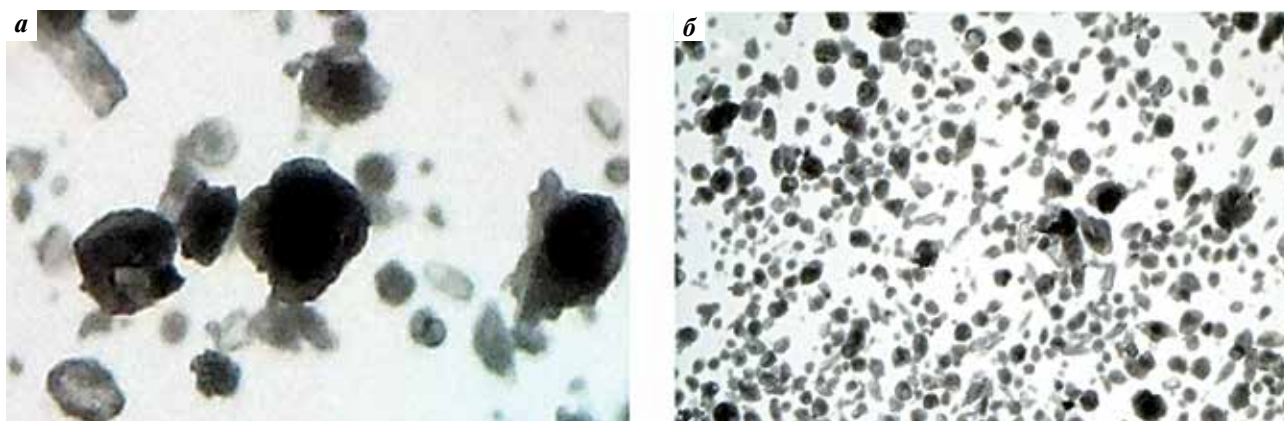


Рис. 3. Микрофотография частиц таблеточной массы модельного состава № 1. $\times 500$ (a); $\times 200$ (б)

Fig. 3. Micrograph of particles of tablet mass of model composition No 1. $\times 500$ (a); $\times 200$ (б)

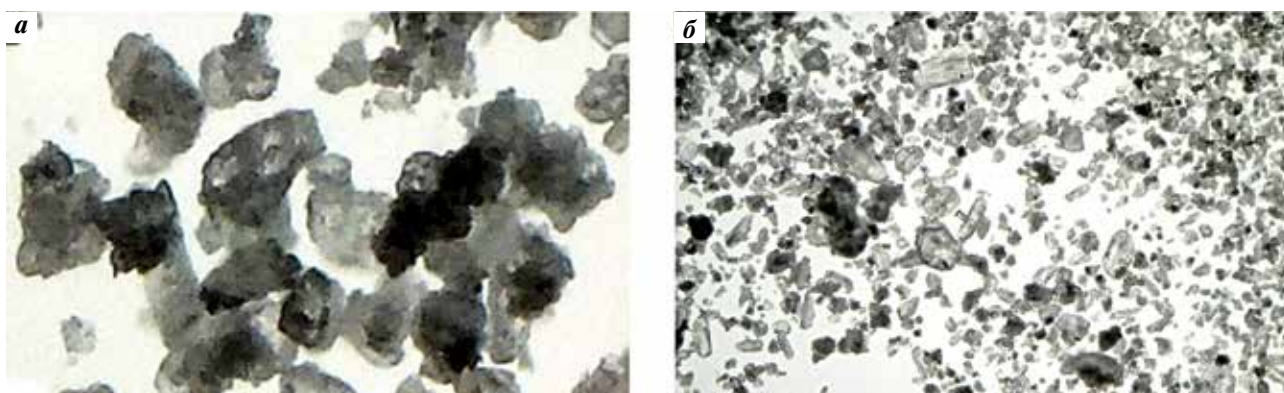


Рис. 4. Микрофотография частиц таблеточной массы модельного состава № 3. $\times 500$ (a); $\times 200$ (б)

Fig. 4. Micrograph of particles of tablet mass of model composition No 3. $\times 500$ (a); $\times 200$ (б)

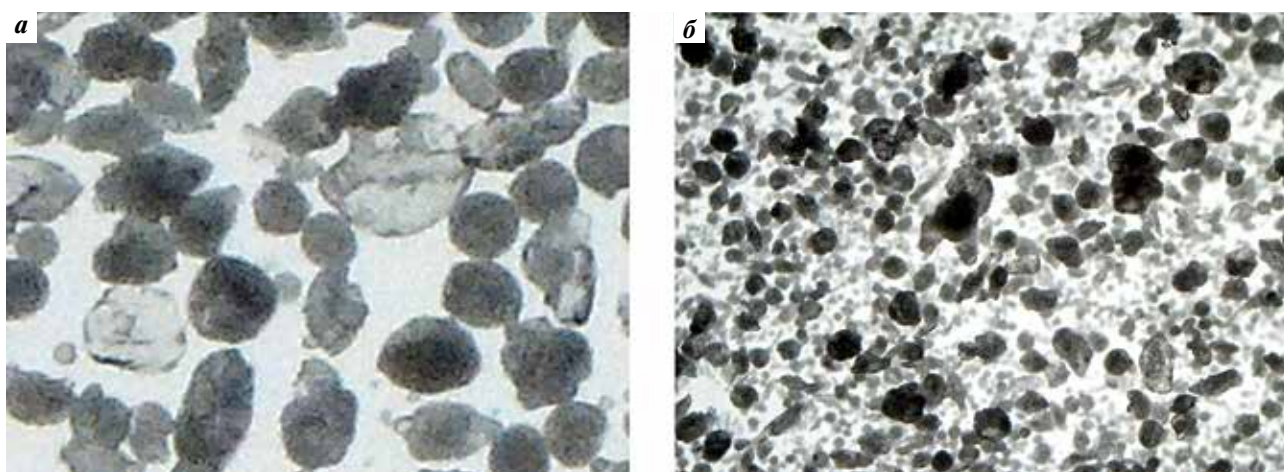


Рис. 5. Микрофотография частиц таблеточной массы модельного состава № 5. $\times 500$ (a); $\times 200$ (б)

Fig. 5. Micrograph of particles of tablet mass of model composition No 5. $\times 500$ (a); $\times 200$ (б)

также планкообразные частицы. Поверхность частиц гладкая, иногда шероховатая с гладкими краями. По результатам анализа модельных составов можно судить об удовлетворительных характери-

стиках морфологии частиц, небольшом распределении по фракциям и гладкой поверхности, что поможет интерпретировать результаты анализа SeDeM-ODT.

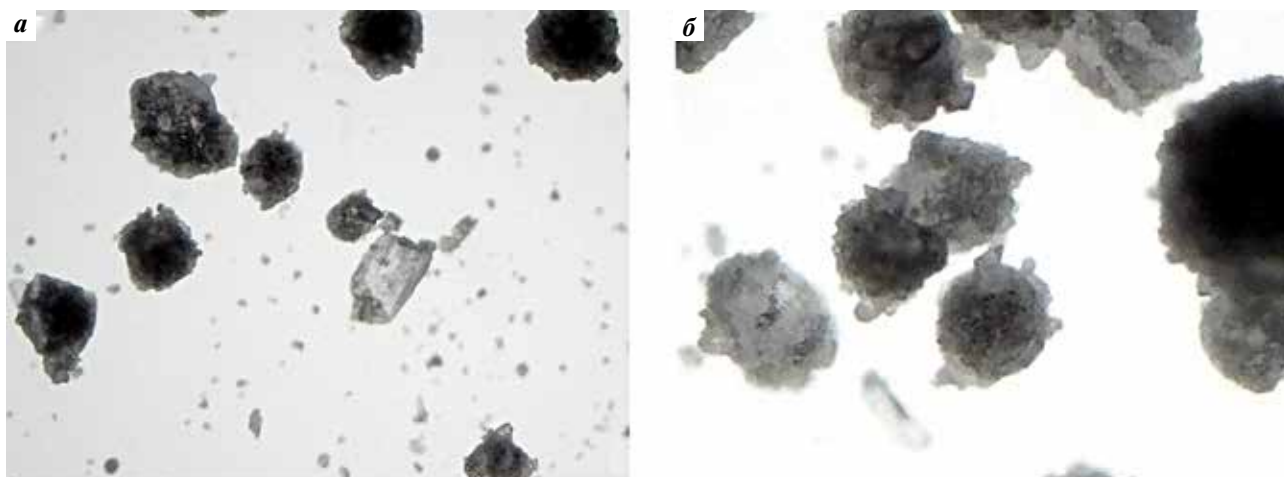


Рис. 6. Микрофотография частиц таблеточной массы модельного состава № 7. $\times 200$ (а); $\times 250$ (б)

Fig. 6. Micrograph of particles of tablet mass of model composition No 7. $\times 200$ (a); $\times 250$ (b)

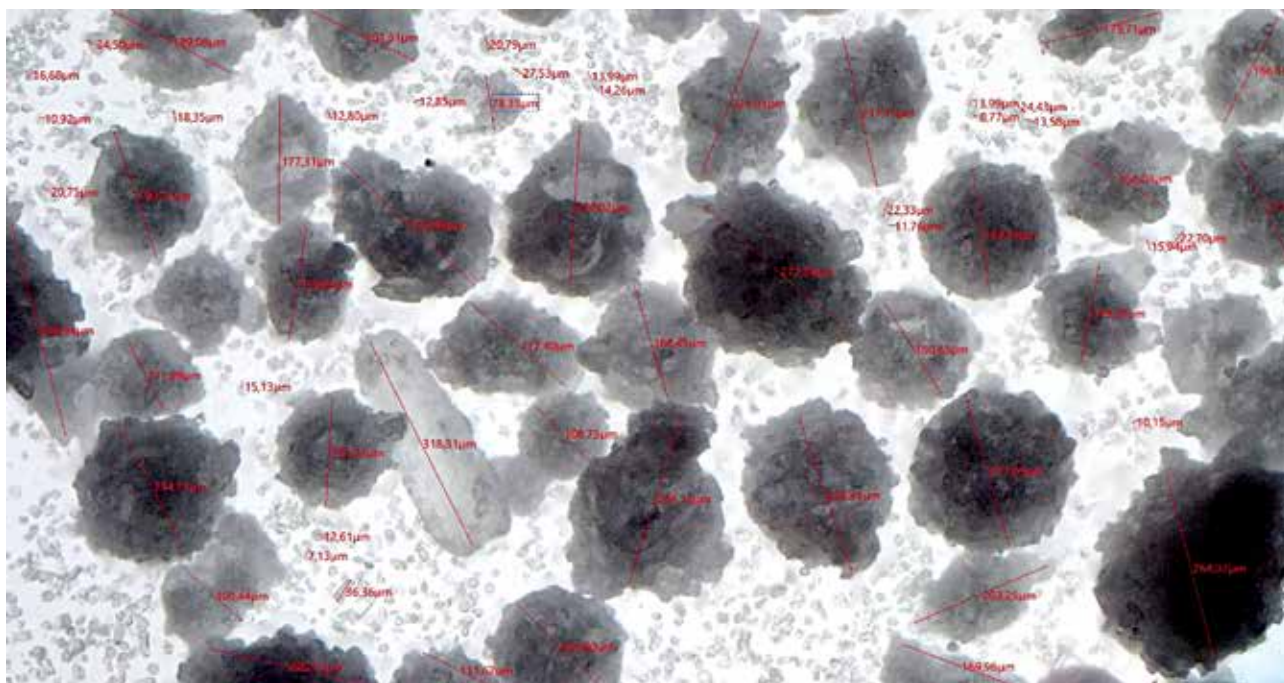


Рис. 7. Микрофотография частиц таблеточной массы модельного состава № 8. $\times 250$

Fig. 7. Micrograph of particles of tablet mass of model composition No 8. $\times 250$

Частицы модельного состава № 3 (см. рис. 4) по степени ассоциации являются конгломератами, состоящими из различных фракций частиц, включающих крупные планкообразные и сферические частицы, пластинчатые, средние колонообразные и мелкие кубические частицы. Встречаются агрегаты из нескольких типов частиц. По характеру поверхности частицы также отличаются: гладкие, шероховатые, иногда изрытые с гладкими и зазубренными краями. Исходя из показателей морфологии частиц, данные составы должны обладать плохой сыпучестью,

однако, возможно, высокой прессуемостью, что подтверждается данными анализа SeDeM.

В результате анализа микрофотографий (см. рис. 5) можно сделать вывод, что модельный состав № 5 представлен несколькими фракциями частиц, отличающимися размерами и формой, прозрачностью, характером поверхности и края. Встречаются крупные и мелкие игольчатые частицы, основная фракция представлена сферическими частицами с шероховатой и иногда изрытой поверхностью. Наблюдаются кубические и планкообразные частицы. С описанными

Таблица 5. Радиусы (r) для диаграмм SeDeM-ODT таблеток ГК-2, диспергируемых в полости ртаTable 5. Radii (r) for SeDeM-ODT diagrams of GK-2 orally dispersible tablets

Фармацевтико-технологическое свойство Pharmaceutical and technological properties	Состав, № Composition, №							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Насыпная плотность до уплотнения Bulk density	5,86	5,82	5,8	6,02	6,14	6,33	2,86	2,84
Насыпная плотность после уплотнения Tapped density	5,860	5,820	5,800	6,020	6,140	6,330	2,860	2,840
Пористость Inter-particle porosity	1,498	1,498	1,818	2,333	2,280	3,361	5,191	4,688
Индекс Карра Carr's index	2,107	2,092	2,530	3,370	3,360	5,106	3,563	3,195
Прессуемость Cohesion index	6,400	4,226	5,760	5,370	3,270	3,733	4,581	4,409
Число Хауснера Hausner ratio	6,274	6,277	6,184	5,991	5,993	5,524	5,944	6,033
Угол естественного откоса Angle of repose	4,600	4,400	3,200	4,200	3,200	3,000	5,000	4,800
Сыпучесть Flowability	8,148	8,214	8,529	8,276	8,529	8,571	8,000	8,077
Потеря в массе при высушивании Loss on drying	7,486	7,303	9,113	9,103	7,227	7,753	7,947	7,920
Гигроскопичность Hygroscopicity	9,581	9,551	9,852	9,851	9,538	9,626	9,658	9,653
Размер частиц Particles size	3,600	3,500	3,563	3,463	3,469	3,369	7,021	6,921
Гомогенность Homogeneity index	8,333	9,333	7,815	8,815	8,936	9,936	3,830	4,830
Распадаемость (с диском) Disintegration time with disk	7,54	6,14	0,00	0,00	0,00	0,00	9,12	8,45
Распадаемость (без диска) Disintegration time without disk	6,21	4,81	0,00	0,00	0,00	0,00	8,95	8,29
Испытание для шипучих таблеток Effervescence test	2,73	1,89	0,00	0,00	0,00	0,00	3,97	3,57

морфологическими характеристиками частиц следует связывать уменьшение значений сыпучести и другие показатели, выявленные при изучении фармацевтико-технологических свойств.

Микроскопия модельных составов № 7 (см. рис. 6), № 8 (см. рис. 7) продемонстрировала, что основную фракцию порошкообразного материала составляют крупные, однородные по размеру и форме частицы сферической и кубической формы с шероховатой поверхностью и агрегированными скользящими ВВ на них. Иногда встречаются крупные колонообразные частицы с шероховатой поверхностью.

На рис. 7 можно заметить мелкую фракцию скользящего вещества среди крупных частиц, не агрегированную на частицах наполнителя во время опудривания при увеличении его количества. Данные результаты свидетельствуют о возможном влиянии распределения скользящего вещества на фармацевтико-технологические характеристики модельных составов. Для наиболее точного сравнения характеристик модельных составов построены диаграммы SeDeM-ODT (рис. 8) и определены их радиусы (табл. 5).

В результате анализа диаграмм SeDeM модельных составов таблеток ГК-2 сделан вывод о пригодности

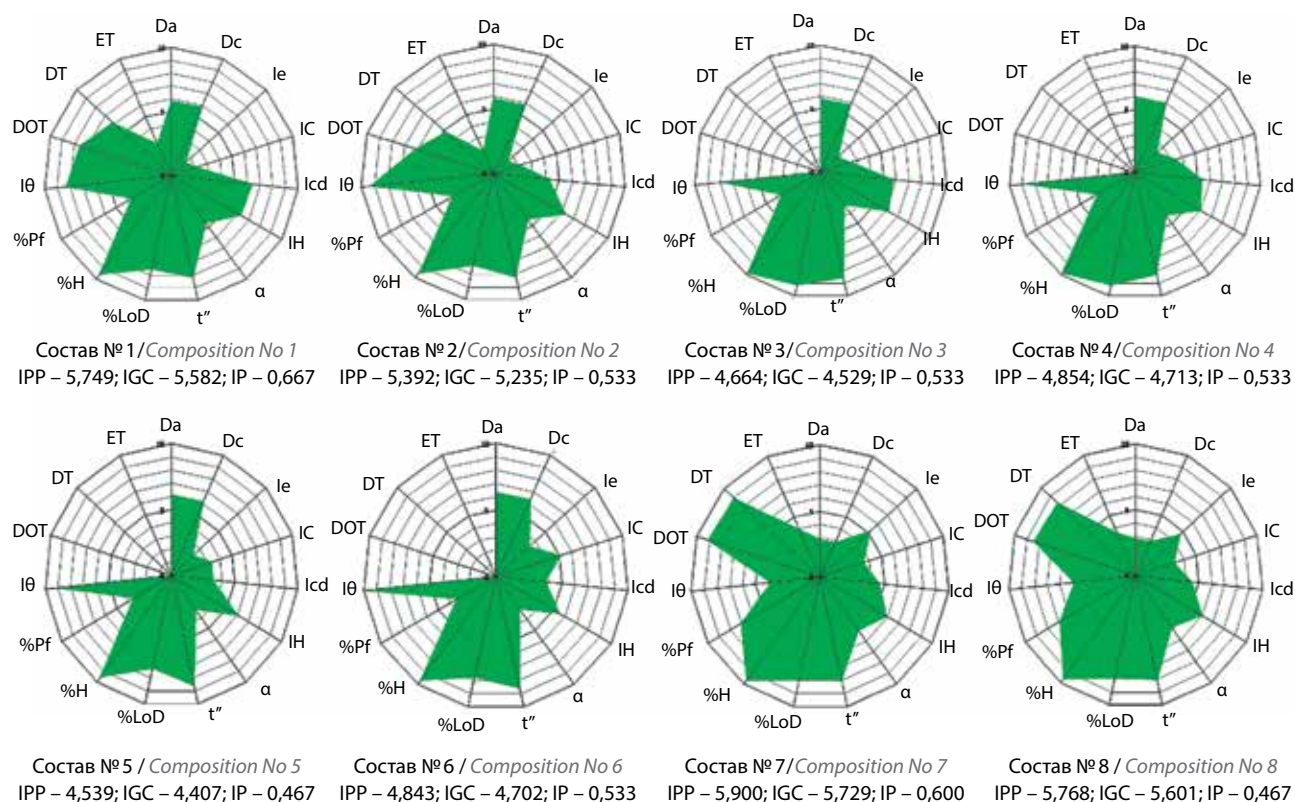


Рис. 8. SeDeM-ODT-диаграммы модельных составов таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта

Fig. 8. SeDeM-ODT diagrams of model compositions of GK-2 orally dispersible tablets

Таблица 6. Факторы и индексы SeDeM-диаграмм таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта

Table 6. Factors and SeDeM indices of diagrams of GK-2 orally dispersible tablets

№ No	Объемный параметр Dimension	Коэффициент сжимаемости Compressibility	Параметр сыпучести Flowability/ Powder flow	Коэффициент устойчивости Lubricity/Stability	Коэффициент дозирования Lubricity/Dosage	Коэффициент диспергируемости Disgregability	IPP	IGC	IP
1	5,86	5,00	9,51	8,53	5,97	5,49	5,75	5,58	0,67
2	5,82	3,91	9,45	8,43	6,42	4,28	5,39	5,24	0,53
3	5,80	5,05	8,96	9,48	5,69	0,00	4,66	4,53	0,53
4	6,02	5,54	9,23	9,48	6,14	0,00	4,85	4,71	0,53
5	6,14	4,46	8,86	8,38	6,20	0,00	4,54	4,41	0,47
6	6,33	6,10	8,55	8,69	6,65	0,00	4,84	4,70	0,53
7	2,86	6,67	9,47	8,80	5,43	7,35	5,90	5,73	0,60
8	2,84	6,15	9,45	8,79	5,88	6,77	5,77	5,60	0,47

составов для создания быстро диспергируемых систем практически по всем параметрам, однако характеристики распадаемости у многих составов превышали допустимые 3 мин для распадаемости и 5 мин – при испытаниях, предусмотренных для шипучих табле-

ток, ввиду чего их радиусы были приравнены к нулю. Например, для составов с наполнителем Prosolv ODT G2® распадаемость «без диска» составляла 4,85 мин и 5,68 мин при используемом давлении прессования. Для выявления наиболее оптимального состава

сравнивали факторы и рассчитанные индексы диаграммы (табл. 6): параметрический индекс, парметрический индекс профиля и индекс хорошего прессования.

При изучении рассчитанных индексов и факторов анализа SeDeM-ODT выделили 3 состава, обладающих наилучшими характеристиками и наиболее высокими значениями индексов. Сравнивая данные показатели, можно отметить, что наиболее высокое значение параметрического индекса было у состава № 1, а наиболее высокие значения индекса хорошего прессования и параметрического индекса профиля — у модельной смеси № 7.

Отбор наиболее оптимального модельного состава осуществляли на основе факторов диаграммы SeDeM-ODT. Ввиду того, что значения радиусов всех факторов для состава № 1 имели значения больше 5, что является допустимым, данный состав признан наилучшим.

Выводы

На основании результатов разработки состава таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, с помощью методов построения диаграмм SeDeM и SeDeM-ODT сделан вывод о целесообразности их применения для данной ЛФ. С помощью метода

экспертных оценок SeDeM проведена оценка изученных физико-химических и фармацевтико-технологических свойств субстанции ГК-2 и отмечены основные направления по улучшению данных свойств. С учетом представленных факторов проведена разработка модельных составов. Данные модельные составы изучали с помощью оптической микроскопии и других методов оценки фармацевтико-технологических свойств, необходимых для метода SeDeM-ODT. В результате анализа сферических диаграмм выявлен состав, значения параметров которого обеспечивают оптимальный уровень таких факторов пригодности для прямого прессования, как объемный параметр, коэффициент сжимаемости, параметр сыпучести, коэффициент устойчивости, коэффициент дозирования, коэффициент диспергируемости. Кроме того, модельный состав следующего компонентного содержания: ГК-2 0,005 г, F-melt тип M® 0,0945 г, магния стеарат 0,0005 г обладает наибольшим значением параметрического индекса. Однако, ввиду присутствия некоторых недостатков, обнаруженных в результате анализа SeDeM-ODT, следует провести дальнейшую коррекцию фармацевтико-технологических свойств и оптимизацию технологии прямого прессования с помощью методов математического моделирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. и др. Разработка состава и технологии таблеток-лиофилизатов ГК-2. Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2019;3:18–25. [Blynskaja E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V. et al. Development of the composition and technology of tablets-lyophilizates GK-2. Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennyh sredstv = Issues of ensuring the quality of medicines 2019;3:18–25. (In Russ.)].
- Almukainzi M., Araujo G.L.B., Löbenberg R. Orally disintegrating dosage forms. J Pharm Investig 2019;49(2):229–43. DOI: 10.1007/s40005-018-0408-2.
- Blynskaya E., Tishkov S., Alekseev K. et al. Development and optimization of the lyophilized tablets containing a dipeptide mimetic of the Nerve Growth Factor using the desirability function and analysis of variance (ANOVA). Int J Pharm Res 2020;12(Suppl Iss):925–40. DOI: 10.31838/ijpr/2020.SP1.142.
- Поварнина П.Ю., Воронцова О.Н., Гудашева Т.А. и др. Оригинальный дипептидный миметик фактора роста нервов ГК-2 восстанавливает нарушенные когнитивные функции в крысиных моделях болезни Альцгеймера. Acta Naturae (русскоязычная версия) 2013;5(3):88–95. Povarnina P.Ju., Voroncova O.N., Gudasheva T.A. et al. Original dipeptide mimetic of nerve growth factor GK-2 restores impaired cognitive functions in rat models of Alzheimer's disease. Acta Naturae (Russkoyazichnaya versia) = Acta Naturae (Russian version) 2013;5(3):88–95. (In Russ.)].
- Поварнина П.Ю., Гудашева Т.А., Воронцова О.Н. и др. Нейропротекторные эффекты димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 на модели двусторонней необратимой перевязки сонных артерий у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология 2012;75(9):15–20. [Povarnina P.Ju., Gudasheva T.A., Voroncova O.N. et al. Neuroprotective effects of dimeric dipeptide mimetic of nerve growth factor GK-2 in a model of bilateral irreversible ligation of the carotid arteries in rats. Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija = Experimental and Clinical Pharmacology 2012;75(9):15–20. (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2012-75-9-15-20.
- Середенин С.Б., Силачев Д.Н., Гудашева Т.А. и др. Исследование нейропротекторного действия дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 при индукции экспериментальной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2011;151(5):518–9. [Seredenin S.B., Silachev D.N., Gudasheva T.A. et al. Investigation of the neuroprotective effect of the dipeptide mimetic of the nerve growth factor GK-2 during the induction of experimental focal ischemia in the middle cerebral artery basin. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2011;151(5):518–9. (In Russ.)].
- Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. и др. Особенности создания методом лиофилизации таблеток, диспергируемых в полости рта. Фармация 2019;68(2):17–23. [Blynskaja E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V. et al.

- Features of the creation of tablets dispersed in the oral cavity by the method of lyophilization. *Farmacija = Pharmacy* 2019;68(2):17–23. (In Russ.). DOI: 10.29296/25419218-2019-02-03.
8. Aguilar-Díaz J.E., García-Montoya E., Pérez-Lozano P. et al. The use of the SeDeM Diagram expert system to determine the suitability of diluents—disintegrants for direct compression and their use in formulation of ODT. *Eur J Pharm Biopharm* 2009;73(3):414–23. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.07.001.
 9. Dai S., Xu B., Shi G. et al. SeDeM expert system for directly compressed tablet formulation: A review and new perspectives. *Powder Technology* 2019;342:517–27. DOI: 10.1016/j.powtec.2018.10.027.
 10. Khan A. Optimization of the process variables of roller compaction, on the basis of granules characteristics (flow, mechanical strength, and disintegration behavior): an application of SeDeM-ODT expert system. *Drug Dev Ind Pharm* 2019;45(9):1537–46. DOI: 10.1080/03639045.2019.1634094.
 11. Khan A., Nazir S., Alyami H.S., Ullah A. SeDeM-ODT Expert System: A Solution to Challenges in Characterization of Pharmaceutical Powders and Powdered Material. In: *Advanced Functional Materials*. IntechOpen, 2020.
 12. Sipos E., Oltean A.R., Szabó Z.I. et al. Application of the SeDeM expert systems in the preformulation studies of pediatric ibuprofen ODT tablets. *Acta Pharm* 2017;67(2):237–46. DOI: 10.1515/acph-2017-0017.
 13. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg (France): General Monograph. Council of Europe, 2019.
 14. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Юдина Д.В. и др. Копроцессные вспомогательные вещества, особенности и современный ассортимент. Вопросы обеспечения качества лекарственных средств 2020;4(30):55–67. [Alekseev K.V., Blynskaja E.V., Judina D.V. et al. Coprocessing excipients, features and modern assortment. *Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennyh sredstv* = Issues of ensuring the quality of medicines 2020;4(30):55–67. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.В. Тишков: получение материала исследования, написание текста рукописи;
Е.В. Блынская: разработка дизайна исследования, обобщение материала исследования;
К.В. Алексеев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
В.В. Буюева: обзор публикаций по теме статьи, анализ материала.

Authors contributions

S.V. Tishkov: obtaining research material, writing the text of the manuscript;
E.V. Blynskaya: development of research design, generalization of research material;
K.V. Alekseev: development of research design, analysis of the data obtained;
V.V. Buyeva: review of publications on the topic of the article, analysis of the material.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Тишков / S.V. Tishkov: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>
Е.В. Блынская / E.V. Blynskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1332>
К.В. Алексеев / K.V. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0003-3506-9051>
В.В. Буюева / V.V. Buyeva: <https://orcid.org/0000-0002-1640-6916>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 24.07.2021. Принята к публикации: 03.09.2021.

Article submitted: 24.07.2021. Accepted for publication: 03.09.2021.