

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
факультет по подготовке иностранных граждан  
кафедра заводской технология лекарств**

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему: **«Исследование влияния вспомогательных веществ на показатели уплотнения при разработке таблеток с экстрактом спирулины»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования

Фм19(5,0д)и-01

специальности 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация

Маруа ШХАЙЛ

**Руководитель:** профессор ЗВО кафедры заводской  
технологии лекарств, д.фарм.н., профессор

Инна КОВАЛЕВСКАЯ

**Рецензент:** доцент заведения высшего образования  
кафедры

аптечной технологии лекарств, д.фарм.н., профессор

Екатерина СЕМЧЕНКО

**Харьков – 2024 год**

## **АННОТАЦИЯ**

Квалификационная работа содержит 41 страниц, 7 таблиц, 19 рисунков, список литературных источников из 30 наименований. Как активный фармацевтический ингредиент выбран экстракт спирулины, который имеет широкий спектр фармакологической активности. В ходе выполнения работы было изучено влияние разных марок моногидрата лактозы, безводной лактозы, микрокристаллической целлюлозы на показатели уплотнения гранул спирулины с различными наполнителями и показатели прочности таблеток на их основе. На основании проведения комплекса физико-химических и технологических исследований установлена зависимость степени уплотнения при сухом гранулировании от размера частиц.

Ключевые слова: экстракт спирулины, моногидрат лактозы, безводная лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, сухое гранулирование

## **ANNOTATION**

The qualifying work contains 41 pages, 7 tables, 19 figures, a list of references of 30 titles. Spirulina extract, which has a wide range of pharmacological activity, was selected as the active pharmaceutical ingredient. During the work, the influence of different brands of lactose monohydrate, anhydrous lactose, microcrystalline cellulose on the compaction characteristics of spirulina granules with various fillers and the strength indicators of tablets based on them was studied. Based on a complex of physical, chemical and technological studies, the dependence of the degree of compaction during dry granulation on the particle size has been established.

Key words: spirulina extract, lactose monohydrate, anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, dry granulation

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	5
<b>РАЗДЕЛ 1. БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ ПЕРОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b>	7
1.1. Традиционные стратегии преодоления метаболизма первого прохождения	8
1.2 Современные подходы по улучшению биодоступности активных фармацевтических ингредиентов	9
1.3 Влияние вспомогательных веществ на экспрессию CYP450	14
Выводы к разделу 1	16
<b>РАЗДЕЛ 2. ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА СУХОЙ ГРАНУЛЯЦИИ И ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	17
2.1. Преимущества использования сухой грануляции в производстве таблеток	17
2.2. Характеристика объектов и методов исследования гранулята с различными наполнителями	19
Выводы к разделу 2	26
<b>РАЗДЕЛ 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НАПОЛНИТЕЛЕЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ УПЛОТНЕНИЯ ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ СПИРУЛИНЫ</b>	28
3.1 Изучение свойств моногидрата лактозы, безводной лактозы, микрористаллической целлюлозы	28
3.2 Изучение свойств гранулята, полученного валковым уплотнением	32
3.3.3 Исследование прочности таблеток в зависимости от удельной силы прессования	34
Выводы к разделу 3	46
<b>ОБЩИЕ ВЫВОДЫ</b>	47

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ**

49

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

52

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Растительные экстракты и большинство синтетических активных фармацевтических ингредиентов относятся к дисперсным системам с частицами неправильной формы. Кроме того, увеличение влажности растительных экстрактов может приводить к потере технологических и биофармацевтических свойств разрабатываемого препарата. Именно эти характеристики влияют на выбор способа получения твердых лекарственных средств. Наиболее рациональным методом получения таблеток с растительными экстрактами является прессование с предварительной сухой грануляцией. Разработка технологического процесса сухой грануляции путем роликового уплотнения является сложной задачей из-за большого разнообразия параметров процесса и физико-химических и технологических свойств исходных порошкообразных компонентов состава таблетки. Основной проблемой при сухом гранулировании является снижение прочности таблетки в результате повторного уплотнения веществ, входящих в состав таблетки.

**Цель и задачи исследования.** Целью данной магистерской работы является исследование влияния вспомогательных веществ на показатели уплотнения при разработке таблеток с экстрактом спирулины.

Объектами исследования были экстракт спирулины, моногидрат лактозы, безводная лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, образцы гранул и таблеток на их основе.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить актуальность применения сухого гранулирования при разработке таблеток с растительными экстрактами.
2. Проанализировать данные литературы относительно характеристик вспомогательных веществ, используемых в сухом гранулировании
3. Изучить влияние вспомогательных веществ на показатели уплотнения порошков в составе гранулята и гранул в составе разрабатываемых таблеток.

**Методы исследования.** В магистерской работе использованы инструментальные, органолептические, микроскопические, технологические, физико-химические, статистические методы анализа.

**Предмет исследования:** выбор активных и вспомогательных веществ, их количественного содержания в составе экспериментальных образцов масс для гранулирования с экстрактом спирулины и таблеток на их основе, проведение комплекса физико-химических и фармакотехнологических исследований с целью изучения влияния вспомогательных веществ из группы разрыхлителей на показатели качества.

**Апробация результатов исследований и публикации.** Результаты проведенных исследований были обсуждены в ходе работы I Международной научно-практической конференции (г. Харьков, 16.05.2024 г.) «Индустрия 4.0 : Современные направления развития фармацевтической отрасли» в онлайн режиме.

**Структура и объем квалификационной работы.** Магистерская работа изложена на 41 странице машинописного текста, содержит 7 таблиц, 19 рисунков; состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, экспериментального раздела, общих выводов, списка литературы, включающего 30 источников литературы.

## РАЗДЕЛ 1

### БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ ПЕРОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Наиболее популярным способом доставки лекарственных веществ является пероральное введение. Также, производство твердых лекарственных форм обходится дешевле, поскольку производственный процесс прост и не требует стерильных условий [1]. Темп роста рынка твердых лекарственных форм в период с 2019 по 2012 год составил 10,3% [2]. Несмотря на все преимущества, плохая биодоступность пероральных препаратов является ограничивающим фактором, который может изменить их эффективность и терапевтический эффект [3]. Низкой биодоступности при пероральном приеме способствуют различные факторы, включая физиологический фактор, длительное время опорожнения желудка, влияние пищи, кишечный барьер и ферментативную деградацию лекарств. Эффект первого прохождения (интенсивный метаболизм лекарств до попадания в системный кровоток) является одним из ключевых факторов, ответственных за плохую биодоступность. После приема препарат всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и транспортируется в печень через воротные вены. Затем, прежде чем попасть в системный кровоток, препарат метаболизируется в печени, что может привести к низкой доступной концентрации в органе-мишени. Из-за недостаточной концентрации в плазме биодоступность препарата значительно снижается и для ее поддержания требуется более высокая доза препарата [4].

Основными ферментами, ответственными за метаболизм первого прохождения или биотрансформацию молекул лекарств, являются цитохром P450 (CYP450), включающий гемопротейны.

## 1.1 Традиционные стратегии преодоления метаболизма первого прохождения

В настоящее время известно несколько методов обхода метаболизма первого прохождения лекарств. Пролекарства, ингибиторы ферментов, полимерные наполнители, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств (SEDDS), твердые дисперсии и липосомы на протяжении многих лет исследовались в качестве ингибиторов метаболических ферментов.

Согласно данным источников литературы, пролекарство является одним из распространенных исследуемых подходов. Примерно 10% лекарств на фармацевтическом рынке относятся к категории пролекарств, а одна треть лекарств с малой молекулярной массой ( $M_w$ ), которая классифицируется как пролекарства [5,6,7]. Пролекарства представляют собой фармакологически инертные вещества, которые при попадании в организм подвергаются преобразованию с высвобождением активного ингредиента для достижения терапевтического эффекта [8]. Пролекарства успешно преодолевают физико-химические и биофармацевтические барьеры, стоящие перед лекарствами, тем самым улучшая их фармакокинетические свойства, такие как пероральная абсорбция и метаболизм [9].

Следующей многообещающей стратегией снижения пресистемного метаболизма является совместное применение ингибиторов CYP450 с пероральными препаратами [10]. Показано, что самым известным ингибитором ферментов является сок грейпфрута, который значительно улучшает пероральную биодоступность многих лекарств [11]. Взаимодействие между пищевыми продуктами и лекарствами может иметь важное значение при изменении фармакокинетики препарата. Классическим примером является взаимодействие грейпфрутового сока и фелодипина. Известно, что фелодипин подвергается интенсивному пресистемному метаболизму, что приводит к очень низкой абсолютной биодоступности, в среднем 15%. Исследование показало ингибирующее действие флавоноидов

грейпфрутового сока на СYP3A4 с использованием фелодипина в качестве субстрата [11].

Помимо грейпфрутового сока, многие лекарства на рынке, такие как кетоконазол, тролеандомицин, саквинавир, дилтиазем и флуконазол, проявляют ингибирующее действие ферментов, что приводит к улучшению биодоступности многих лекарств [12]. Например, пероральная биодоступность альфентанила увеличивалась в 19 раз при приеме тролеандомицина [12]. Однако одновременное применение ингибиторов ферментов может привести к побочным эффектам лекарств, включая летальные исходы.

## 1.2 Современные подходы по улучшению биодоступности активных фармацевтических ингредиентов

К ним относятся полимерные наполнители, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств, твердые дисперсии и липосомы. Обычно полимеры используются в качестве кишечнорастворимых покрытий для различных типов лекарств, чтобы преодолеть гидролитическую нестабильность [13]. Некоторые полимеры, такие как поликарбофил и карбомер, демонстрируют ингибирующее действие на трипсин, что снижает пресистемный метаболизм в кишечнике. Это означает, что лекарства, включенные в такие полимеры, могут быть защищены от пресистемной деградации [14]. Аналогичным образом, большинство исследований SEDDS и липосом сосредоточены на повышении растворимости этими системами, а их защитные свойства в отношении пресистемного метаболизма практически не изучаются [15].

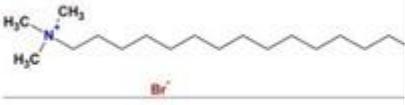
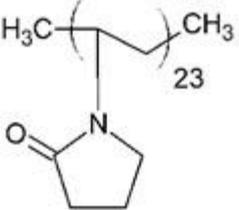
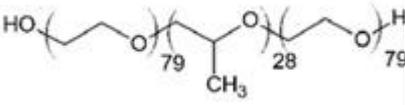
Добавление широко используемых вспомогательных веществ может быть потенциальным решением этих проблем. Их часто используют в качестве смазочных материалов, разбавителей, связующих веществ, ароматизаторов, покрытий и красителей для рецептур. Эти вещества часто терапевтически инертны [16].

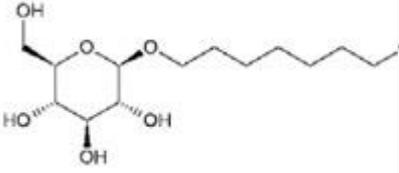
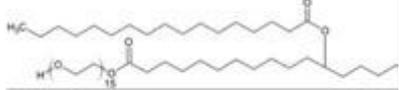
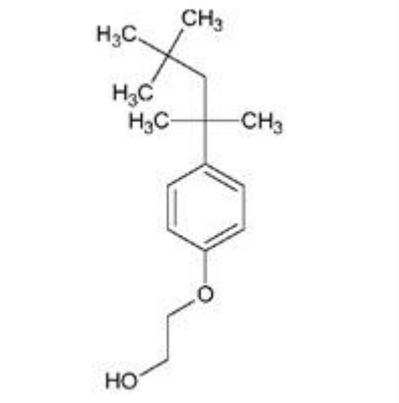
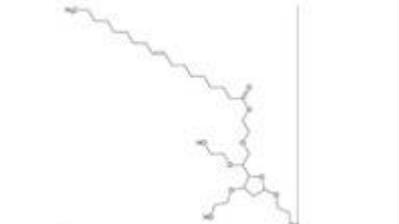
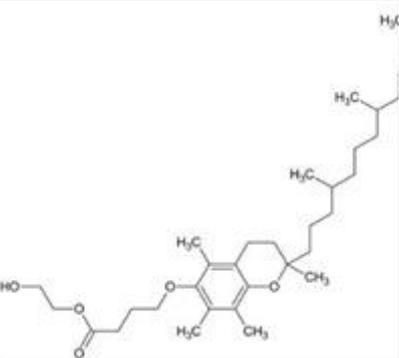
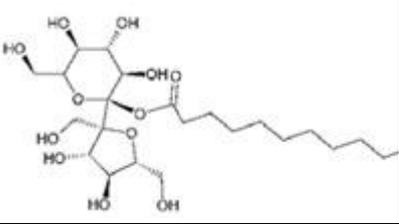
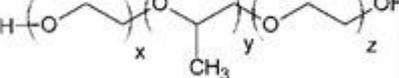
Функциональная роль вспомогательных веществ включает модулирование биодоступности и растворимости АФИ, повышение их стабильности в лекарственной форме, поддержание осмолярности и/или pH жидких средств, предотвращение диссоциации и агрегации и т. д. В последнее время привлекло внимание добавление вспомогательных веществ для изменения фармакокинетики лекарств, что приводит к улучшению биодоступности [17].

Поверхностно-активные вещества обладают гидрофильными (полярными) и гидрофобными (неполярными) характеристиками. Гидрофобная (неполярная) часть называется хвостовой группой, а гидрофильная (полярная) часть — головной группой. Поверхностно-активные вещества обычно используются для увеличения растворимости лекарств и уменьшения межфазного натяжения между лекарством и средой [16]. Поверхностно-активные вещества можно разделить на четыре группы: анионные, катионные, цвиттер-ионные и неионные поверхностно-активные вещества (табл. 1.1).

Таблица 1.1

### Характеристика влияния поверхностно-активных веществ на активность СYP

ПАВ	Механизм действия	Структура	Тип
СТАБ	Повышенное ингибирование <i>CYP3A4</i> с увеличением концентрации сурфактанта.		катионный
Коллидон 12 ПФ	Повышенное ингибирование <i>CYP3A4</i> с увеличением концентрации сурфактанта.		Неионогенный
Лутрол F68 NF	Повышенное ингибирование <i>CYP3A4</i> с увеличением концентрации сурфактанта.		Неионогенный

ПАВ	Механизм действия	Структура	Тип
Октил-ВД-глюкопиранозид	Повышенное ингибирование <i>CYP3A4</i> с увеличением концентрации сурфактанта.		Неионогенный
Солютол ХС 15	Повышенное ингибирование <i>CYP3A4</i> с увеличением концентрации сурфактанта.		Неионогенный
Тритон Х-100	Повышенное ингибирование <i>CYP3A4</i> с увеличением концентрации сурфактанта.		Неионогенный
Полисорбат 80	Повышенное ингибирование <i>CYP3A4</i> и <i>CYP2C9</i> в зависимости от концентрации.		Неионогенный
ТНГС	Повышенное ингибирование <i>CYP3A4</i> и <i>CYP2C9</i> в зависимости от концентрации.		Неионогенный
Лаурат сахарозы	Повышенное ингибирование <i>CYP3A4</i> и <i>CYP2C9</i> в зависимости от концентрации.		Неионогенный
Полиоксил 40 стеарат	Сильное ингибирование <i>rCYP3A4</i>		Неионогенный
Плюроник F68	Сильное ингибирование <i>rCYP3A4</i>		Неионогенный

Анионные поверхностно-активные вещества несут отрицательный заряд, тогда как катионные поверхностно-активные вещества несут положительный заряд на своей гидрофильной головке. Цвиттерионные поверхностно-активные вещества могут нести как положительные, так и отрицательные заряды [18]. Согласно результатам анализа данных литературы, можно сделать вывод, что поверхностно-активные вещества влияют на СУР450, что может привести к улучшению биодоступности лекарств.

Полимеры представляют собой высокомолекулярные соединения и составляют большую и разнообразную группу веществ, включающую синтетические полимеры, полусинтетические полимеры, природные полимеры и продукты ферментации (табл. 1.2).

Таблица 1.2

### Классификация полимеров

Полимеры	Примеры
Природные	Альгинат натрия Желатин Хитозан
Полусинтетические	Производные целлюлозы
Синтетические	Полиэтиленгликоли Полоксамеры Полиактиды Полиамиды Полимеры акриловой кислоты
Продукты ферментации	Ксантановая камедь

Полимеры обычно используются в качестве вспомогательных веществ в различных лекарственных формах [19]. По результатам исследования можно сделать вывод, что добавление полимеров в состав таблеток значительно улучшает их биодоступность. Так, было установлено, что альгинат натрия, ПЭГ-4000, ПЭГ-1000, ПЭГ-6000 и ПЭГ-2000 ингибировали образование 1'-ОН-МДЗ в следующем порядке (от сильного к слабому): альгинат натрия>

ПЭГ-4000> ПЭГ-1000> ПЭГ-6000> ПЭГ-2000 [19]. Физико-химическая природа каждого вещества влияла на его ингибирующую способность. Таким образом, альгинат натрия оказался наиболее эффективным ингибитором по сравнению с другими полимерами благодаря своей способности деактивировать СУР3А4.

Плюроник Р85 (Р85) представляет собой блок-сополимер, состоящий из двух равных полиоксиэтиленовых цепей, соединенных полиоксипропиленовой цепочкой. Исследование показало, что Р85 сильно ингибирует образование норверапамила с помощью СУР3А в зависимости от концентрации [20]. По сравнению с другими полимерами, участвовавшими в этом исследовании, Р85 снижал преобразование норверапамила примерно на 25% и 50% при концентрации 0,01% и 0,1% по объему соответственно [20].

Жирные кислоты (ЖК) являются основными компонентами фосфолипидов, триацилглицеринов и многих сложных липидов. ЖК присутствуют в большинстве пищевых жиров человека. Различные продукты содержат различные жирные кислоты. Кроме того, организм человека может синтезировать их либо из других жирных кислот, либо из нелипидных предшественников, например, глюкозы. Исследования последних лет показали, что различные ЖК обладают широким спектром микробицидной активности в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также оболочечных вирусов, включая *S. aureus* и *N. gonorrhoeae* [21]. Например, лауриновая кислота (LA) является наиболее мощным ингибитором роста грамположительных бактерий. Эти прямые или косвенные ингибирующие эффекты обусловлены дестабилизацией мембраны бактериальных клеток, вызванной жирными кислотами [22].

Помимо мощной микробицидной активности, жирные кислоты также могут снижать пресистемный метаболизм лекарств путем ингибирования ферментов СУР450. Влияние насыщенных и ненасыщенных жирных кислот на эту группу ферментов изучали с помощью 1-гидроксилирования мидазолама. В результате из всех насыщенных жирных кислот лауриновая

кислота продемонстрировала потенциальное ингибирование. Следовательно, ненасыщенные жирные кислоты являются мощными ингибиторами ферментов CYP, чем насыщенные жирные кислоты [23].

За последние несколько десятилетий было исследовано влияние органических растворителей (таких как ацетонитрил) на CYP-опосредованный метаболизм [24]. В большинстве исследований *in vitro* использовались органические растворители. Было установлено, что при более высоких концентрациях эти жидкости ингибируют различные изоформы CYP. Также было изучено ингибирующее действие пяти органических растворителей (диметилсульфоксид (ДМСО), ацетонитрил, метанол, этанол и ацетон) на пять изоформ CYP [24]. Все исследуемые растворители в концентрации 10% по объему ингибировали активность CYP, тогда как ингибирование CYP2D >10% и CYP2E >40% (за исключением ацетонитрила) наблюдалось в 1% концентрации. Следовательно, было установлено ингибирующее свойство органических растворителей в зависимости от концентрации. Наибольший ингибирующий эффект имели ДМСО и этанол.

### 1.3 Влияние вспомогательных веществ на экспрессию CYP450

Известно, изменение активности CYP450 вспомогательными веществами происходит главным образом за счет прямого ингибирования. Однако, есть данные, что некоторые вспомогательные вещества могут изменять метаболический механизм посредством регуляции экспрессии мРНК/белка [24], модулируя тем самым всасывание и метаболизм лекарственных препаратов класса 3 по биофармацевтической классификации (высокая растворимость в воде и низкая кишечная проницаемость). Экспрессия генов основных метаболизирующих ферментов может модулироваться многими токсинами или лекарственными средствами, что может влиять на токсичность и эффективность одновременно принимаемых лекарств и вызывать межлекарственные взаимодействия [24]. Было исследовано влияние различных вспомогательных веществ на регуляцию

экспрессии CYP3A4, который представляет собой высокоиндуцируемый изофермент и в основном регулируется ксенобиотическим рецептором, называемым рецептором прегнана X (PXR), на уровне транскрипции в клетках печени и толстой кишки человека [26]. Также было проанализировано активацию PXR для прогнозирования влияния вспомогательных веществ на экспрессию CYP3A4. В результате исследований было установлено, что все вспомогательные вещества не смогли активировать CYP2B6, используемый для анализа активации PXR. Вместо этого несколько вспомогательных веществ (ГПМЦ, прежелатинизированный крахмал и полисорбат-80) показали снижение экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1) и CYP3A4 (табл. 1.3).

Таблица 1.3

### Влияние вспомогательных веществ на активацию ферментов

Вспомогательные вещества	<i>Φa2H4</i>		ПВД		ЛС174Т	
	мРНК	Белок	мРНК	Белок	<i>CYP3A4</i>	<i>MDR1</i>
ГПМЦ	↑	↓	"="	Икс	↓	↓a
Прежелатинизированный крахмал	"="	"="	↓	Икс	↓	↓
Кроскармеллоза	↑	"="	↑	Икс	↓a	↓a
Кросповидон	↑a	↓	"="	Икс	↓	↓a
Полисорбат-80	↓	↓	↓	↓	"="	"="

Примечание. ↑: увеличение экспрессии, ↓: снижение экспрессии, =: без изменений, х: не измерено, а: значимого нет.

Данные, приведенные в таблице 1.3, позволяют сделать вывод, что все изученные вспомогательные вещества не активировали PXR, но снижали экспрессию *CYP3A4* и *MDR1*. Полученные результаты позволяют предположить, что вспомогательные вещества стимулируют свое действие альтернативным путем.

### Выводы 1 раздела

1. Вспомогательные вещества играют важную роль в лекарственных препаратах и часто считаются фармакологически инертными. Однако доказано, что они могут изменять фармакокинетику АФИ посредством различных механизмов, таких как ингибирование Р-gp и ингибирование CYP450.

2. Показано, что широко используемые вспомогательные вещества влияют на различные изоформы CYP450. На основании анализа данных литературы было установлено, что механизм действия в основном заключается в прямом ингибировании ферментов. Из всех изученных вспомогательных веществ ПАВ были наиболее мощными ингибиторами.

## РАЗДЕЛ 2

### ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА СУХОЙ ГРАНУЛЯЦИИ И ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Преимущества использования сухой грануляции в производстве таблеток

Грануляция часто является необходимым этапом для улучшения свойств порошка в технологическом процессе. В большинстве случаев она увеличивает размер частиц, обеспечивая удовлетворительную сыпучесть и снижая риск сегрегации компонентов. Сухая грануляция представляет собой контролируемое образование гранул путем уплотнения компонентов таблеточной смеси. Это метод грануляции является популярным из-за меньшего количества этапов обработки по сравнению с влажной грануляцией. Он особенно привлекателен для активных фармацевтических компонентов, чувствительных к влаге или растворителю. Валковое уплотнение является предпочтительным методом сухого гранулирования из-за большой производственной мощности, улучшенного контроля над рабочими параметрами, минимального использования антифрикционных веществ. Кроме того, валковое уплотнение представляет особый интерес для интеграции в непрерывную производственную линию из-за по своей сути непрерывного характера процесса.

Несмотря на преимущества сухой грануляции, разработка надежного процесса валкового уплотнения может быть сложной задачей из-за разнообразия контролируемых факторов и свойств материалов. Основной проблемой при сухой грануляции является снижение прочности таблеток на раздавливание, поскольку существует повторное сжатие компонентов таблеточной смеси. На пресование гранул, полученных валковым уплотнением, влияют многие факторы, такие как содержание влаги, количество лубрикантов, плотность ленты, плотность гранул, размер, форма, степень шероховатости поверхности и деформационное поведение первичных

частиц, составляющих гранулы. Существует несколько различных механизмов для объяснения снижения степени уплотнения после сухой грануляции, причем основными механизмами являются увеличение размера гранул и их твердость. Увеличение размера гранул означает потерю степени сжатия в результате уменьшения доступной площади соединения между гранулами во время таблетирования. Повышение твердости гранул означает потерю прессуемости.

Для хрупких материалов, которые имеют обширную фрагментацию при уплотнении, увеличение твердости приводит к увеличению фракций, что объясняет основной механизма потери уплотнения. Более низкая степень фрагментации приводит к снижению прочности таблеток на раздавливание за счет уменьшения доступной площади соединения при уплотнении. Эффект повышения прочности гранул для хрупких материалов еще более выражен для составов со скользящими веществами, так как они теряют способность склеивания поверхности частиц.

У пластически деформируемых материалов также наблюдается снижение уплотнения при вальцовом гранулировании, что объясняется сочетанием укрупнения и повышения прочности гранул. Увеличение размера гранул приводит к значительному уменьшению доступной площади склеивания во время таблетирования. Кроме того, уменьшенная площадь поверхности также увеличивает риск снижения прочности таблетки из-за смазывающих веществ. Повышение прочности гранул также является важным механизмом пластической деформации вспомогательных веществ, поскольку уменьшение пористости снижает степень деформации, что приводит к уменьшению площади склеивания. Обычно более высокая потеря уплотнения при данном виде гранулирования наблюдается чаще у пластически деформируемых материалов, чем у хрупких материалов.

Сочетание множества механизмов, которые зависят как от свойств порошка, так и от параметров процесса, делает прогнозирование уплотнения таблеточных смесей после роликовом гранулировании сложной задачей.

Размер частиц сырья влияет на степень прессования гранул, полученных после вальцового гранулирования. При исследовании установления связи размера частиц порошка с производительностью процесса уплотнения валкам был сделан вывод что мелкий порошок может быть менее пригоден для непрерывного уплотнения вальцами из-за потенциальных колебаний уровня заполнения в вальцовом уплотнителе. Кроме того, подача мелкого порошка может вызвать аэрацию во время вальцового уплотнения, что, в свою очередь, может способствовать образованию больших пустот в уплотненных лентах и, следовательно, ограничивать уплотнение. Однако, существуют данные исследования о возможности использования исходного материала с меньшим размером частиц. Так, например, установлено, что более мелкий размер частиц микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и теофиллина может способствовать увеличению прочности на раздавливание таблеток, полученных после сухой грануляции.

Согласно данным литературы, на сегодняшний день отсутствуют исследования влияния прямое сравнение влияния размера частиц наполнителя на поведение гранул при таблетировании для наполнителей с различными механизмами деформации.

## 2.2. Характеристика объектов и методов исследования гранулята с различными наполнителями

Название рода *Spirulina* (*Arthrospira*) происходит внешнего вида, в виде спиралей [30].



Рисунок 2.1. Фотография *A. Platensis* [30]

*A. Platensis* — один из наиболее перспективных видов микроводорослей, богатый белком, незаменимыми аминокислотами, полиненасыщенными жирными кислотами и витаминами, в частности, В12 и  $\beta$ -каротин, а также минералами, в частности железом (табл. 2.1) [30]. Также имеет высокое содержание полифенолов, токоферолов и линоленовой кислоты, минералов и некоторых фитонутриентов. Кроме того, спирулина не имеет целлюлозной поверхности, что делает ее съедобной и легко перевариваемой. *A. Platensis* имеет большое количество белка, его сухая масса составляет 60–70% [30].

Таблица 2.1

### Биохимический состав спирулины

<i>Вещество</i>	<i>Количество</i>	<i>Единицы</i>
Углеводы	15,0-25,0	%
Белки	65,0-71,0	%
<b>Аминокислоты</b>		
Аланин	7,7-46,6	мг/г
Аргинин	7,9-47,6	мг/г
Аспарагиновая кислота	12,1-72,8	мг/г
Цистеин	0,9-5,6	мг/г
Глютаминовая кислота	4,1-84,4	мг/г
Глицин	5,3-31,9	мг/г
Гистидин	2,5-15,0	мг/г
изолейцин	5,4-32,6	мг/г
Лейцин	8,2-48,9	мг/г
Лизин	4,4-26,2	мг/г
Метионин	2,2-13,3	мг/г
Фенилаланин	4,5-26,1	мг/г
Пралине	4,1-24,7	мг/г
Серин	4,4-26,5	мг/г
Треонин	4,7-28,1	мг/г
Триптофан	1,4-8,5	мг/г
Тирозин	4,0-23,8	мг/г
Валин	6,2-37,4	мг/г

<i>Вещество</i>	<i>Количество</i>	<i>Единицы</i>
Волокна	4,0-7,0	%
Липиды	6,0-12,0	%
<b>Жирные кислоты</b>		
<b>Омега 6</b>		
Гамма-линоленовая	30,00	мг/г
Эфирная линоленовая	33,00	мг/г
Дигомогамма линоленовая	1,59	мг/г
<b>Омега 3</b>		
Альфа-линоленовая	0,04	мг/г
Докозагексаеновая	0,04	мг/г
пальмитолеиновая	5,90	мг/г
Олеиновый	0,50	мг/г
Эрукич	0,07	мг/г
Влага	4,0-5,0	%
<b>Минералы</b>		
Кальций	1,68	мг/г
Магний	2,55	мг/г
Железо	0,52	мг/г
фосфористый	9,18	мг/г
Калий	18.30	мг/г
Натрий	10.98	мг/г
Бор	0,30	мг/г
Марганец	0,19	мкг/г
Цинк	0,20	мкг/г
Медь	0,30	мкг/г
Молибден	0,30	мкг/г
<b>Фитопигменты</b>		
Всего каротиноидов	0,551	%
Бета-каротиноиды	0,243	%
Ксантофиллы	0,271	%
Зеаксантин	0,128	%
хлорофилл	1,472	%
Фикоцианин	14,18	%

<i>Вещество</i>	<i>Количество</i>	<i>Единицы</i>
Водорастворимые витамины		
Витамины группы В		
Витамин В1 (тиамин)	238,00	мг/г
Витамин В2 (рибофлавин)	99,00	мг/г
Витамин В3 (Ниацин)	3,67	мг/г
Витамин В5 (пантотеновая кислота)	3,40	мг/г
Витамин В6 (пиридоксин)	13,20	мг/г
Витамин В9 (фолат)	94,00	мкг/г
Витамин В12 (Цианокобаламин)	6,60	мкг/г
Витамин Н (биотин)	1,00	мг/г
Холин	66,00	мг/г
Витамин С (аскорбиновая кислота)	58,80	мг/г
Жирорастворимые витамины		
Витамин А (в виде бета-каротина)	29,00	мкг/г
Витамин Е (D-атокоферол)	5,00	мг/г
Витамин К (фитоменадион)	25,20	мкг/г
Альфа-каротин	7,50	мкг/г
Бета-каротин	1900,00	мкг/г
Лютеин и Зеаксантин	126,00	мкг/г

Известно, что водный экстракт *A. Platensis* имеет большое количество терапевтических эффектов, включая иммуномодуляцию и снижение уровня холестерина, противовирусное, антиоксидантное, противораковое, противоаллергическое, противовоспалительное действие, снижение уровня глюкозы в крови и противомикробное действие. Установлено, что фармакологическая активность спирулины является дозозависимой.

По данным Всемирной организации здравоохранения, спирулина платенсис по своим потенциальным терапевтическим возможностям должна быть поставлена в первый ряд медицинских препаратов, используемых для оздоровления организма [30].

Образцы для исследования готовили следующим образом. В качестве наполнителя были использованы такие наполнители как: безводная лактоза (СуперТаб® 21АН, СуперТаб® 22АН, Лактопресс®), моногидрат лактозы (Фарматоза® 150 М, Фарматоза® 200 М, Фарматоза® 350 М), микрокристаллическая целлюлоза (Фармасель® 101, Фармасель® 102). К каждому наполнителю добавляли 0,4 г экстракта спирулины в соотношении 1 к 1, натрия кроскармеллозу (4% от массы смеси). Полученную смесь смешивали до однородности в лабораторном смесителе в течении 15 мин, скорость вращения барабана составляла 6 об/мин.

Для сухой грануляции использовали валковый пресс с шириной зазора 1,5 мм и скоростью вращения валком 2 об/мин (рис. 2.2).

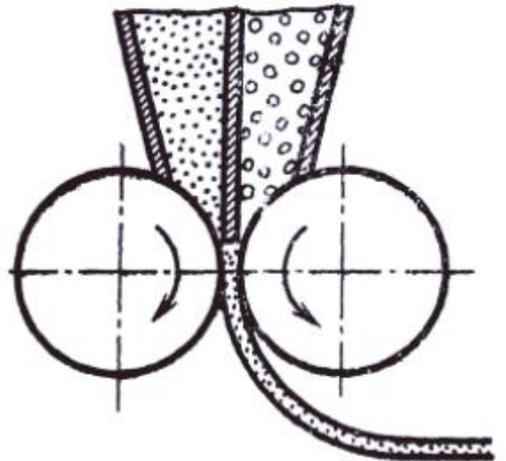


Рисунок 2.2. Схема валкового гранулятора [16]

Сила уплотнения варьировала от 4 до 16 кН/см. Подача роликовых катков осуществлялась шнековыми винтами; к бункеру был подсоединен один горизонтальный шнек, за которым следовал вертикальный шнек для трамбовки. Ленточное измельчение осуществлялось интегрированным с размером ячеек 1,5 мм.

Принцип получения фотографий с помощью электронного микроскопа состоит в том, что используют ускоряющее напряжение (10 кВ), образцы перед измерением покрывают слоем золота (4 нм). Распределение частиц по

размерам определяют ( $n = 3$ ) методом сухой лазерной дифракции, с использованием диспергирующей установки со скоростью подачи 75% и давлением воздуха 1,5 бар, объектив с диапазоном измерений от 18 до 3500 мкм. Измеренные распределения частиц по размерам используются для расчета площади поверхности ( $S_m$ ) материалов, с расчетом, что частицы имеют сферическую форму.

Плотность и плотность после утряски измеряли ( $n = 3$ ) в соответствии с требованиями Фармакопеи Украины, коэффициент Хауснера (КХ) рассчитывали, как отношение плотности после утряски ( $P_k$ ) и насыпной плотности ( $P_n$ ):

$$\frac{P_k}{P_n} = KX$$

Смесь для таблетирования готовили следующим образом, полученный гранулят (99,5 %) и стеариновая кислота (0,5 %) смешивали в лабораторном смесителе при 90 об/мин в течение 2 мин. Таблетки прессовали с помощью лабораторного эксцентрикового таблеточного пресса с усилием сжатия 5 кН, 10 кН и 15 кН. При таблетировании использовали пресс-инструмент с плоскими пуансонами, диаметром 9 мм. Таким образом получали таблетки массой 0,5 г.

Таблетки анализировали на силу раздавливания, массу, диаметр и толщину ( $n = 20$ ) с использованием автоматического тестера (Pharmatest). Силу разрушения таблетки измеряют при постоянной скорости 2 мм/с, максимальную силу, необходимую для разрушения таблетки. Предел прочности таблетки (ППТ) рассчитывается на основе силы раздавливания таблетки (СРТ), диаметра (Д) и высоты таблетки (В):

$$ППТ = СРТ \times 2 \times Д \times В$$

Параметр чувствительности к удельной силе уплотнения (SSC) был введен для количественной оценки снижения прочности таблетки на раздавливание при увеличении удельной силы прессования. Этот параметр является показателем снижения прочности таблетки на разрыв и определяется

методом наименьших квадратов. Рассчитываются два типа затухания: линейный и экспоненциальный. Когда  $R^2$  было более 0,05 для всех трех сил прессования зависимость классифицировали как экспоненциальную. Для линейных моделей SSC-L определяли наклон линейного соответствия прочности таблетки на раздавливание в зависимости от удельной силы прессования. Относительную чувствительность к удельной силе уплотнения ( $rSSC-L$ ) рассчитывали путем пересчета на предел прочности таблетки на раздавливание, которую имела бы таблетка с исходным материалом, который не был уплотнен валками. Для экспоненциальных зависимостей относительная чувствительность к коэффициенту затухания удельной силы уплотнения ( $rSSC-E$ ) определяется как константа затухания для наилучшего экспоненциального соответствия прочности таблетки на раздавливание как функции удельной силы уплотнения.

## Выводы 2 раздела

1. Представлено описание фармакологических свойств экстракта спирулины. Показана перспектива его применения как сахароснижающего, противовоспалительного, антиоксидантного средства.
2. Обосновано целесообразность использования метода сухой грануляции при получении таблеток с растительными экстрактами.
3. Дана характеристика методов анализа гранул, полученных методом сухой грануляции, таблеток на их основе, приведена методика получения образцов гранул и таблеток для исследования.

### РАЗДЕЛ 3

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НАПОЛНИТЕЛЕЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ УПЛОТНЕНИЯ ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ СПИРУЛИНЫ

3.1 Изучение свойств моногидрата лактозы, безводной лактозы, микрокристаллической целлюлозы

Для проведения исследований было изготовлено 3 типа образцов: с моногидратом лактозы (№1), с безводной лактозой (№2), с микрокристаллической целлюлозой (№3) (табл. 3.1). Количество экстракта спирулины в каждом образце составляло 0,4 г. Изображение каждого наполнителя, полученное с помощью микроскопии (СЭМ), показано на рисунках 3.1 – 3.3.

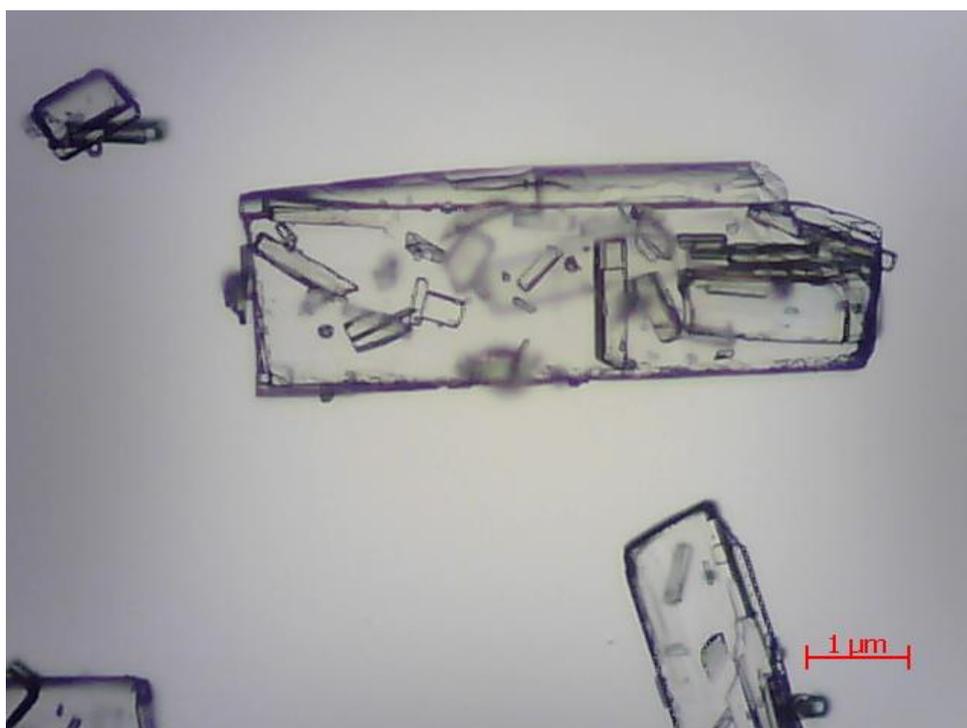


Рисунок 3.1. Моногидрат лактозы Pharmatose 200 M, образцы 1.1 – 1.3



Рисунок 3.2. Безводная лактоза SuperTab 21AN, образцы 2.1 – 2.3

Анализ изображений позволяет сделать вывод, что частицы безводной лактозы имеют форму приближенную к прямоугольной, объёмную шероховатую поверхность с мелким обломками.

МКЦ состоит из частиц разной формы с преобладанием удлинённых прямоугольников со складчатой поверхностью.



Рисунок 3.3. Микрокристаллическая целлюлоза Pharmasel 102, образцы 3.2-3.3

Таблица 3.1

**Характеристика исследуемых образцов**

Название	№ образца	Поведение при уплотнении	Размер частиц, мкм	x10 (мкм)	x50 (мкм)	x90 (мкм)	Объемная плотность (г/л)	Плотность (г/л)	Коэффициент Хауснера
Моногидрат лактозы	1.1	Хрупкая фрагментация	0,35	4,2	31	85	0,53	0,83	1,56
	1.2		0,20	4,5	38	103	0,58	0,87	1,51
	1.3		0,15	5,8	51	149	0,65	0,92	1,42
Безводная лактоза	2.1	Хрупкий с высокой степенью фрагментации	0,2	9,5	66	328	0,68	0,89	1.32
	2.2		0,17	16	146	356	0,72	0,88	1.23
	2.3		0,15	36	203	414	0,66	0,77	1.17
МКЦ	3.2	Пластическая деформация	0,6	25	59	125	0,33	0,45	1,37
	3.3		0,9	36	101	233	0,36	0,46	1,28

Анализ фотографий вспомогательных веществ (рис. 3.1 – 3.3) и их характеристик (табл. 3.1, рис. 3.4) позволяет сделать вывод, что измельченный моногидрат лактозы состоит из частиц в форме томагавка с окружающими их мелкими частицами.

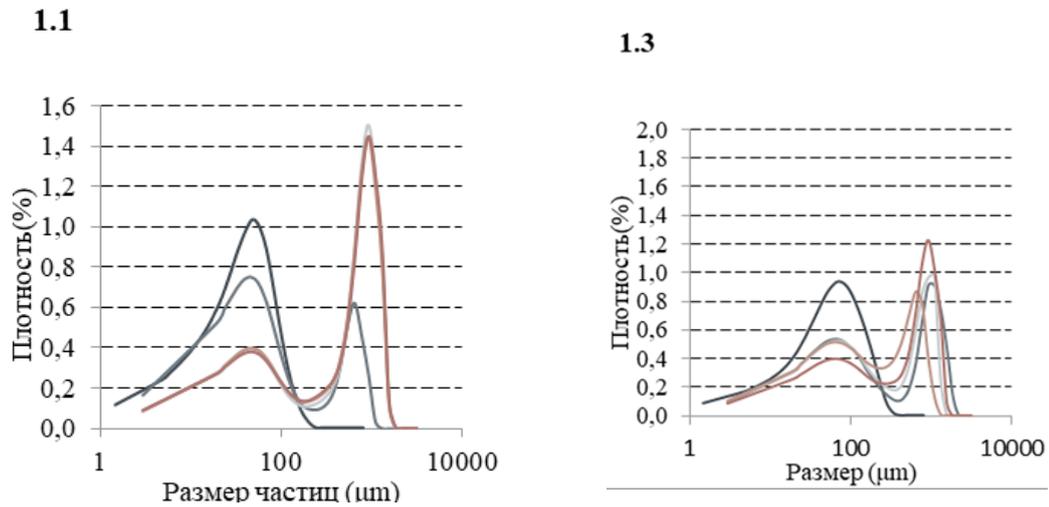


Рисунок 3.4. Плотность образцов 1.1, 1.3 в зависимости от размера

частиц — Порошок — 3 kN/cm — 7 kN/cm — 11 kN/cm — 16 kN/cm

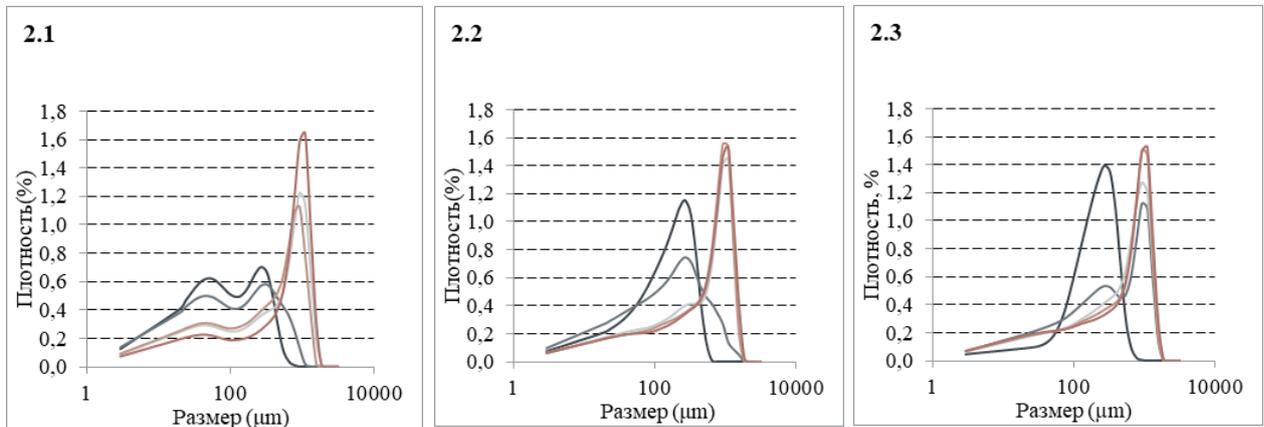


Рисунок 3.5. Плотность образцов 2.1 – 2.3 в зависимости от размера

частиц — Порошок — 3 kN/cm — 7 kN/cm — 11 kN/cm — 16 kN/cm

Тип безводной лактозы, используемый для вальцового уплотнения, имеет медианный размер частиц от 66 до 203 мкм, что выше расчетного диапазона для моногидрата лактозы. Безводная лактоза производится методом

валковой сушки и имеет шероховатую структуру поверхности с скоплениями микрокристаллов и частиц осколочной формы. Безводная лактоза не содержит кристаллической воды, а изомерная чистота составляет примерно 80% по массе  $\beta$ -лактозы и 20% по массе безводной  $\alpha$ -лактозы [25]. Безводная лактоза демонстрирует лучшие характеристики уплотнения, чем моногидрат  $\alpha$ -лактозы, благодаря наличию более шероховатой поверхности и более высокой степени фрагментации [26].

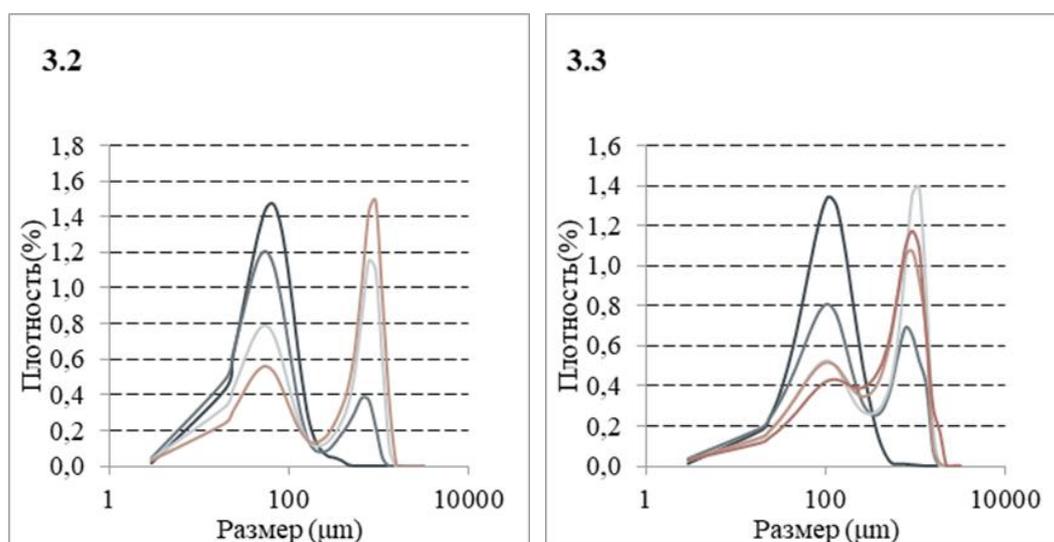


Рисунок 3.6. Плотность образцов 1.1 – 1.3 в зависимости от размера частиц

Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) представляет собой частично деполимеризованную целлюлозу в виде кристаллического порошка, состоящего из пористых агломератов. МКЦ 101 и МКЦ 102 имеют средний размер частиц 59 мкм и 101 мкм, а пористая структура отражается в низкой объемной плотности 0,33 г/мл и 0,36 г/мл соответственно. МКЦ обычно используется из-за ее способности сжиматься и уплотняться из-за расширенной пористой структуры, шероховатости поверхности и пластической деформации [27]. Высокая степень пластической деформации МКЦ объясняется наличием плоскостей скольжения, которые облегчают дислокацию МКЦ на микромасштабе [27]. Образование водородных связей между агрегатами МКЦ приводит к прочной связи между ними [28].

### 3.2 Изучение свойств гранулята, полученного валковым уплотнением

Для всех образцов после валкового уплотнения при различных силах уплотнения и последующего измельчения было получено бимодальное распределение частиц по размерам. Первый пик распределения частиц по размерам представляет неуплотнённый материал, а второй пик — более крупные гранулы [29]. Значения  $x_{10}$ ,  $x_{50}$  и  $x_{90}$  суммированы в дополнительных представлении в табл. 3.1. Для большинства материалов степень грануляции увеличивается с увеличением удельной силы уплотнения. Однако при давлении выше 7 кН/см увеличение размера гранул при увеличении удельной силы уплотнения является незначительным. Это показывает, что при таких высоких удельных силах уплотнения размер гранул в значительной степени контролируется стадией измельчения после уплотнения валками.

Для образцов с моногидратом лактозы наблюдается меньший размер гранул после уплотнения валками при 7–16 кН/см и последующего измельчения для образца 1.3 по сравнению с образцами 1.2 и 1.1. Это объясняется меньшей площадью поверхности, доступной для склеивания частиц образца 1.3, вследствие их большего размера.

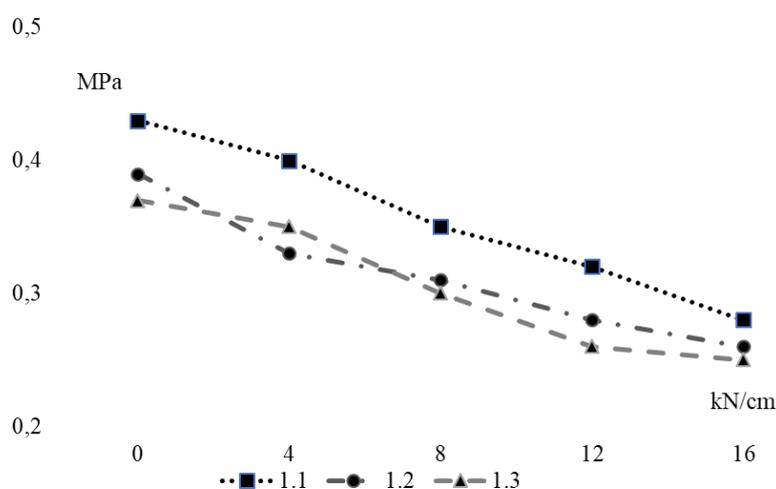


Рисунок 3.7. Прочность гранул с моногидратом лактозы, полученных при силе сжатия 5 кН

Прессованные ленты из этого моногидрата лактозы легче ломаются при помоле, в результате чего получаются более мелкие гранулы. Это подтверждает данные литературы, которые показали более высокую хрупкость гранул, полученных из моногидрата лактозы с более крупным размером частиц. Наблюдаемая обратная зависимость между размером частиц исходного материала и размером гранул измельченного моногидрата лактозы не характерна для безводной лактозы и МКЦ (рис 3.8 – 3.15).

Безводная лактоза имеет шероховатую структуру, состоящую из агломератов хрупких микрокристаллов, площадь поверхности в основном определяется поверхностью микрокристаллов.

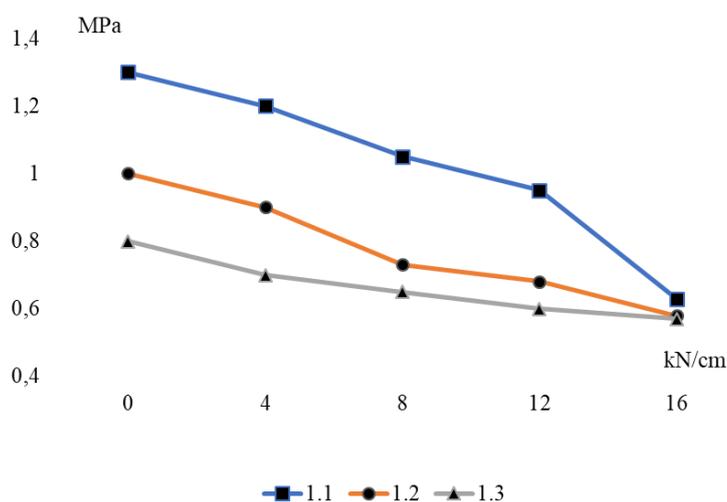


Рисунок 3.8. Прочность гранул с моногидратом лактозы, полученных при силе сжатия 10 кН

Она также имеет высокую степень фрагментации при уплотнении валками, что приводит к образованию связующей поверхности при уплотнении валками. Таким образом, размер частиц безводной лактозы мало влияет на связывающие свойства [28]. Для МКЦ связь между частицами в основном является результатом водородных связей между агломератами [28] и не зависит от первичного размера частиц в грануле.

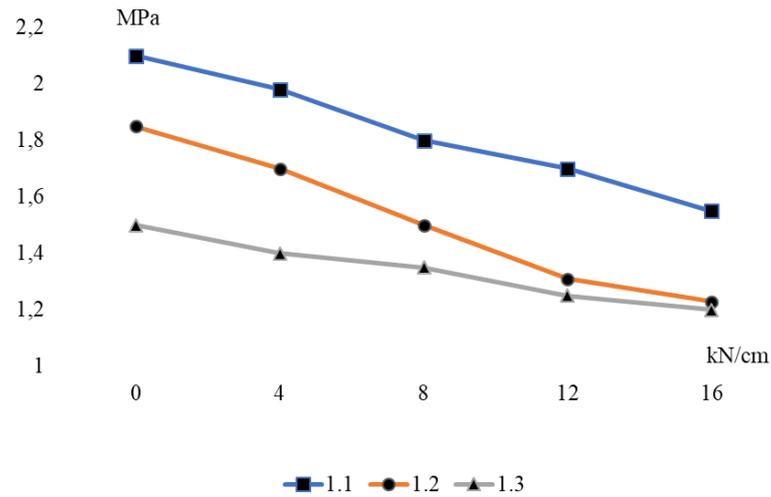


Рисунок 3.9. Прочность гранул с моногидратом лактозы, полученных при силе сжатия 15 кН

### 3.3 Исследование прочности таблеток в зависимости от удельной силы прессования

На рис. 3.5 – 3.13 представлена зависимость изменения прочности образцов гранул, полученных при различном уплотнении 5 кН, 10 кН и 15 кН.

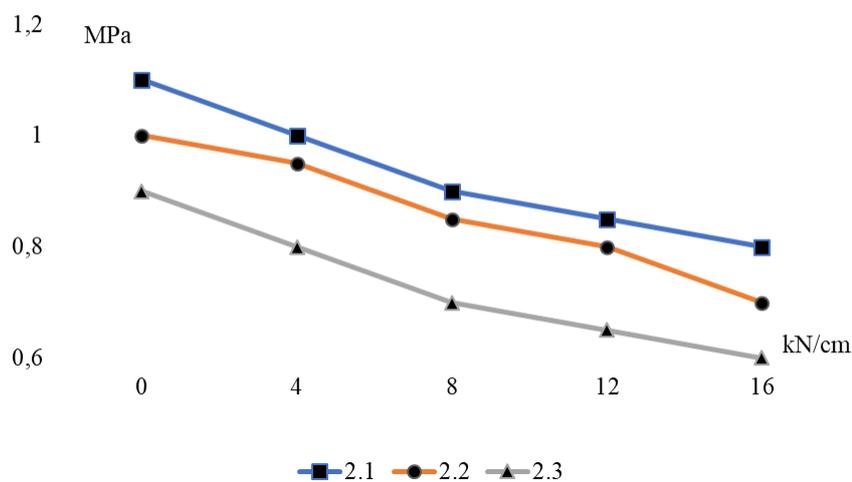


Рисунок 3.10. Прочность гранул с безводной лактозой, полученных при силе сжатия 15 кН

Образцы 1.1 – 1.3 и 3.2-3.3 не имели удовлетворительной сыпучести. Все образцы показывали снижение прочности таблеток на разрыв при увеличении удельной силы прессования. Такое снижение объясняется сочетанием увеличения размеров и упрочнения гранул при увеличении удельной силы уплотнения. Считается, что потеря уплотнения из-за увеличения размера частиц ограничена, поскольку перед уплотнением гранулы смазываются. Смазанная поверхность гранул имеет неудовлетворительные показатели к склеиванию и лишь минимально способствует этому процессу.

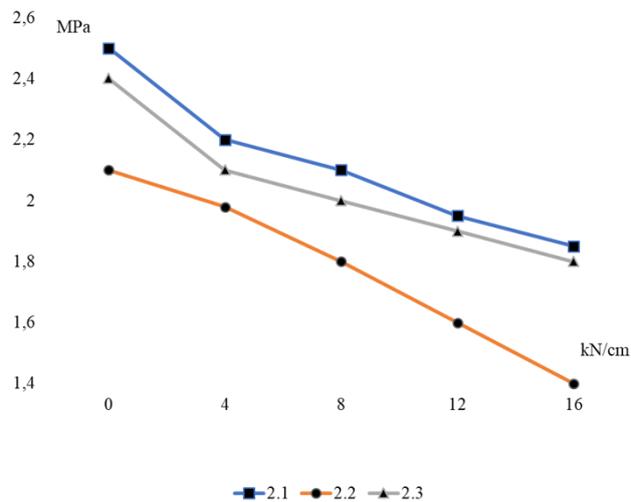


Рисунок 3.11. Прочность гранул с безводной лактозой, полученных при силе сжатия 15 кН

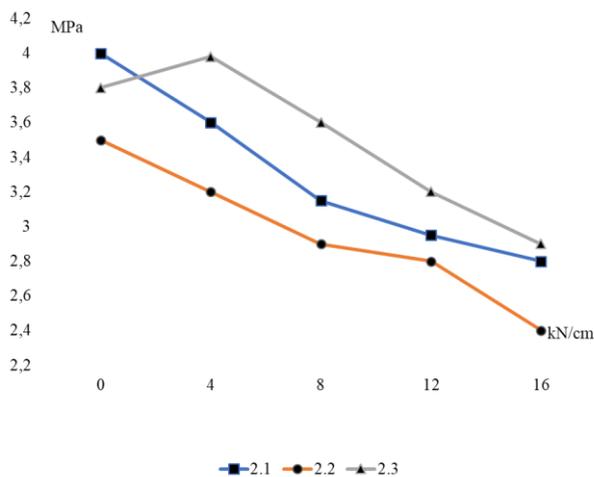


Рисунок 3.12. Прочность гранул с безводной лактозой, полученных при силе сжатия 15 кН

При усилии уплотнения 5 кН можно получить максимальную прочность таблетки на раздавливание 0,5 МПа для образцов с гранулами из моногидрата лактозы. Примерно в два раза более высокая прочность на раздавливание достигается у образцов с безводной лактозой. Уплотнение с МКЦ, которое не уплотняется валками или уплотняется валками с усилием 3 кН/см, приводит к значительно более высокой прочности на раздавливание, чем уплотнение гранул с моногидратом лактозы или безводной лактозой. Однако предел прочности гранул МКЦ снижается гораздо сильнее при увеличении удельной силы прессования.

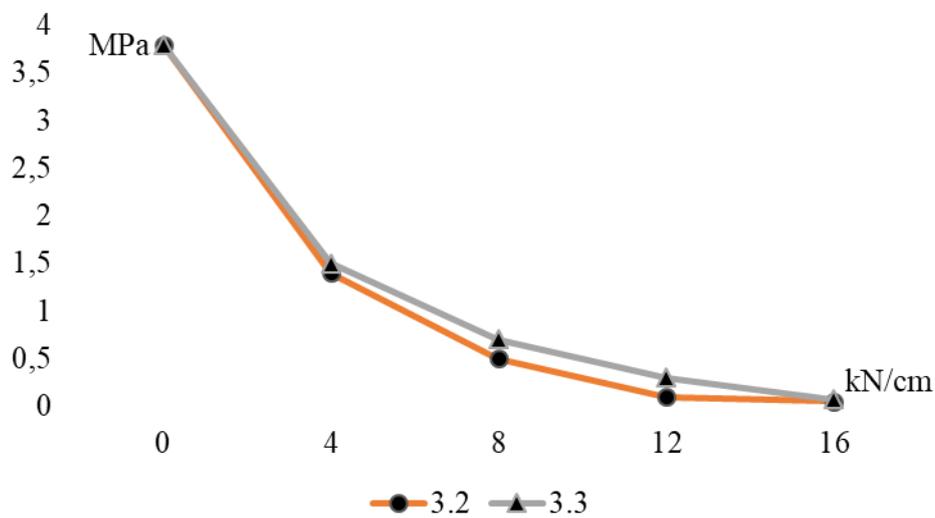


Рисунок 3.13. Прочность гранул с МКЦ, полученных при силе сжатия 5 кН

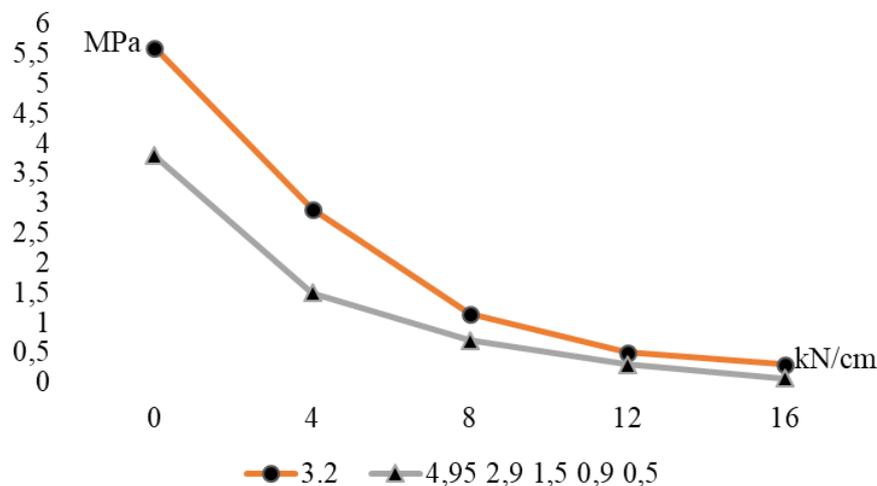


Рисунок 3.14. Прочность гранул с МКЦ, полученных при силе сжатия 10 кН

Параметр относительной чувствительности к удельной силе уплотнения (УСУ) введен для количественной оценки потери прочности таблеток на раздавливание с различными материалами. Этот параметр является мерой снижения прочности таблетки на раздавливание при увеличении удельной силы уплотнения в процессе грануляции и определяется методом наименьших квадратов. Значения  $R^2$  для линейной и экспоненциальной моделей представлены в дополнительной таблице 3.2.

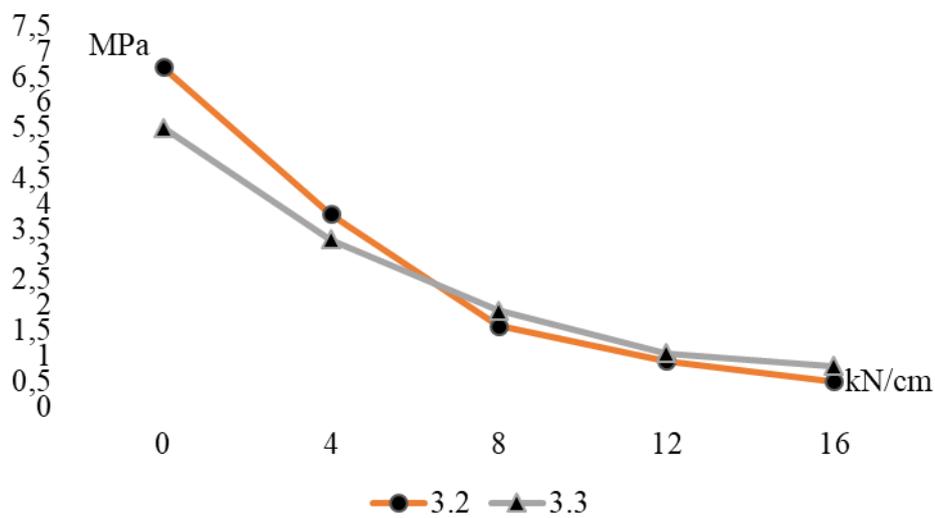


Рисунок 3.15. Прочность гранул с МКЦ, полученных при силе сжатия 15 кН

Таблица 3.2

Модель удельной силы уплотнения

Образец	кН	$R^2$ лин	$R^2$ экс	Значение
1.1	5	0,816	0,824	0,008
	10	0,827	0,858	0,031
	15	0,702	0,717	0,015
1.2	5	0,603	0,603	- 0,000
	10	0,941	0,954	0,013
	15	0,957	0,961	0,004

Продолжение табл. 3.2

1.3	5	0,023	0,017	-	0,006
	10	0,793	0,789	-	0,004
	15	0,913	0,924		0,011
2.1	5	0,806	0,845		0,039
	10	0,928	0,955		0,026
	15	0,925	0,943		0,018
2.2	5	0,810	0,836		0,027
	10	0,936	0,946		0,010
	15	0,985	0,974	-	0,012
2.3	5	0,984	0,984		0,000
	10	0,981	0,980	-	0,001
	15	0,846	0,848		0,002
3.2	5	0,897	0,993		0,096
	10	0,933	0,995		0,062
	15	0,930	0,991		0,060
3.3	5	0,771	0,979		0,208
	10	0,756	0,967		0,210
	15	0,773	0,965		0,191

Когда значение  $R^2$  при переходе от линейной к экспоненциальной модели составляло более 0,05 для всех трех сил уплотнения, зависимость определялась как экспоненциальная. Для линейных моделей УСУ определяется как наклон линейной зависимости прочности гранул на растяжение от удельной силы уплотнения. Относительную чувствительность к удельной силе уплотнения впоследствии рассчитывают путем пересчета на предел прочности на раздавливание, который образец имел бы с не гранулированным исходным материалом. Для экспоненциальных зависимостей относительная чувствительность к коэффициенту затухания удельной силы уплотнения определяется как константа затухания для

наилучшего экспоненциального соответствия прочности таблетки на разрыв как функции удельной силы уплотнения. Параметры рассчитывались для каждой силы уплотнения образцов и усреднялись до одного числа на материал, как показано в дополнительных таблицах 5–7. Классификация моделей и средний УСУ для каждого вспомогательного вещества представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3

**Относительная чувствительность к удельным усилиям  
уплотнения для исследуемых образцов**

Вещество	Образец	Тип модели	pССК-Л (%смкН)	pССК-Э (смкН)
Моногидрат лактозы	1.1	линейный	1,7	-
	1.2	линейный	1,2	-
	1.3	линейный	0,6	-
Безводная лактоза	2.1	линейный	1,9	-
	2.2	линейный	1,8	-
	2.3	линейный	1,7	Икс
МКЦ	3.2	экспоненциальный	-	0,18
	3.3	экспоненциальный	-	0,18

Моногидрат лактозы и безводная лактоза имеют линейное поведение, о чем свидетельствуют результаты регрессионного анализа (табл. 3.3). относительную ошибку зависимости силы уплотнения моногидрата лактозы зависит от размера частиц исходного материала, тогда как для безводной лактозы это значение не зависит от размера частиц. Для МКЦ наблюдалось экспоненциальное затухание без существенных различий для частиц разных размеров.

У образцов моногидрата лактозы самая высокая прочность таблетки на раздавливание при каждой удельной силе уплотнения была у состава 1.1, что объясняется более высокой площадью поверхности, доступной для склеивания более мелких кристаллов. Все три состава с моногидратом лактозы имели линейное снижение прочности таблеток на разрыв при прессовании роликами с увеличением удельной силы прессования. Уплотнение гранул составов 1.1 и 1.2 также снижается при увеличении удельной силы уплотнения от 7 до 16 кН/см, тогда как в этом диапазоне распределение гранул по размерам остается постоянным. Таким образом, увеличение размера не может полностью объяснить потерю степени уплотнения. Вместо этого большая часть наблюдаемой потери степени уплотнения объясняется затвердеванием гранул. Затвердевание гранул приводит к получению более плотных гранул, которые менее склонны к фрагментации во время таблетирования, тем самым уменьшая площадь склеивания при уплотнении. При уплотнении образцов моногидрата лактозы с усилием 16 кН/см, полосы погрешностей прочности на раздавливание для всех составов начинают перекрываться. Самый высокий rSSC-L для размолотого моногидрата лактозы наблюдается для наименьшего состава исходного материала 1.1, за которым следуют 1.2 и 1.3. Эти результаты согласуются с самым сильным эффектом упрочнения гранул, который можно было бы ожидать от состава 1.1. При наличии большей площади поверхности во время уплотнения вальками образуются более твердые ленты, в результате чего образуются гранулы с меньшей склонностью к разрушению. Это контрастирует со склонностью к разрушению твердых частиц во время уплотнения вальками, которая, возможно, будет самой высокой для более крупных частиц. Полученные результаты показывают, что увеличение объема создаваемой поверхности не компенсирует более высокую доступную начальную площадь склеивания.

Для образцов с безводной лактозой не наблюдается существенного влияния размера частиц на прочность таблетки на растяжение. Это справедливо как для прямого прессования исходного материала, так и для

прессования гранулированных материалов. Для всех образцов безводной лактозы наблюдается линейное снижение прочности таблеток с rSSC-L на 1,7–1,9 % на кН/см. Это объясняется фрагментацией безводной лактозы в сочетании со структурой агрегатов микрокристаллов, что приводит к одинаковым связующим свойствам для образцов безводной лактозы с разными размерами частиц. Основным фактором потери уплотнения для безводной лактозы является затверждение гранул. Сочетание пониженной склонности к фрагментации и покрытия поверхности гранул стеаратом магния приводит к снижению прочности таблеток на раздавливание с увеличением удельной силы уплотнения. rSSC-L образцов с безводной лактозой аналогичен rSSC-L образцам с моногидратом лактозы – 1.1, несмотря на более высокую компактность и более высокий размер частиц изученных образцов (2.1 – 2.3).

Предел прочности таблеток с наполнителем МКЦ снижается гораздо сильнее при увеличении удельной силы прессования, чем предел прочности таблеток с моногидратом лактозы или безводной лактозой. В отличие от линейного затухания образцов 1.1 – 1.3 и 2.1 – 2.3, составы с МКЦ показывают экспоненциальный спад. При удельной силе прессования 16 кН/см предел прочности таблеток снижается на 90 % до значений ниже 1 МПа, в то время как предел прочности таблеток с моногидратом лактозы и безводной лактозой снижается лишь на 7–29 %. Высокая потеря уплотнения данных образцов связана с поведением пластической деформации, характерной для МКЦ, которая чувствительна как к увеличению размера, так и к затверждению гранул. Увеличение размера приводит к уменьшению доступной площади склеивания во время таблетирования, хотя этот эффект может быть менее значительным после опудривания гранул. Более того, валковое уплотнение увеличивает плотность порошка МКЦ до 80%. Более высокая плотность порошка указывает на меньшую пористость частиц и, следовательно, на меньшую возможную деформацию. Уплотнение, наблюдаемое для образцов с МКЦ, значительно больше, чем для моногидрата лактозы или безводной лактозы. Полученные результаты позволяют сделать вывод про отсутствие

разницы в уплотняемости для гранул, приготовленных из двух марок МКЦ, при удельных усилиях уплотнения выше 7 кН/см. Это объясняется образованием водородных связей как механизмом уплотнения МКЦ, который просто зависит от плотности и удельной поверхности материала. Ранее было показано, что МКЦ-101 и МКЦ-102 различаются размером и количеством агломератов, а не размером первичных частиц, поэтому площадь поверхности часто одинакова для разных марок МКЦ.

Также была установлена взаимосвязь между объемной плотностью и прочностью таблеток с гранулами моногидрата лактозы, безводной лактозы и МКЦ, полученных валковым уплотнением при 0–16 кН/см (рис. 3.16, 3.17).

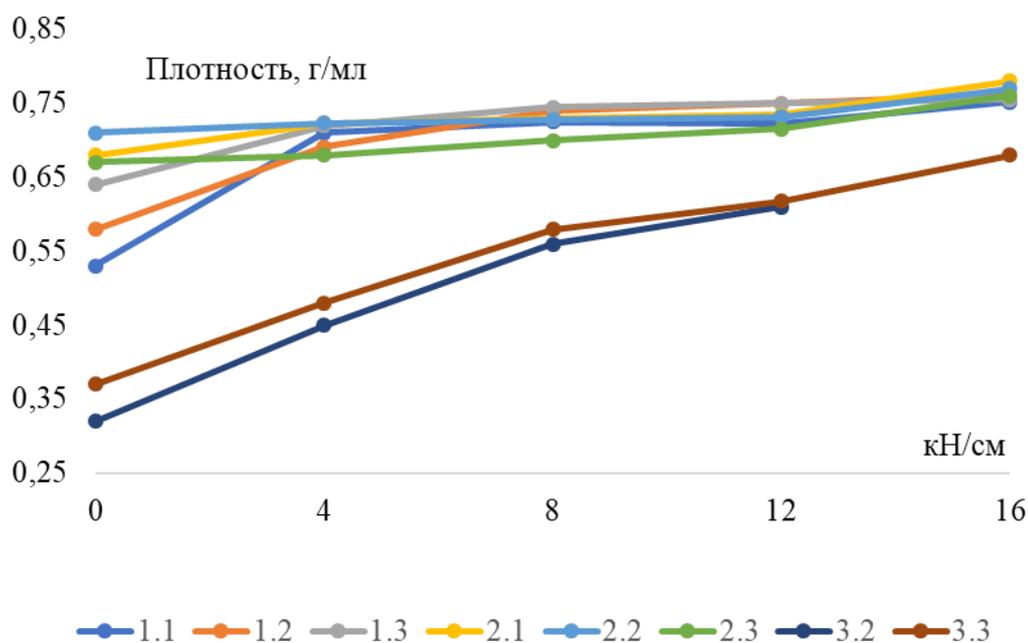


Рисунок 3.16. Зависимость насыпной плотности гранул от силы уплотнения

Насыпная плотность исходного материала принята здесь в качестве эталонной. Изменение объемной плотности может быть результатом изменения различных свойств порошка, включая гранулометрический состав, форму и плотность гранул.

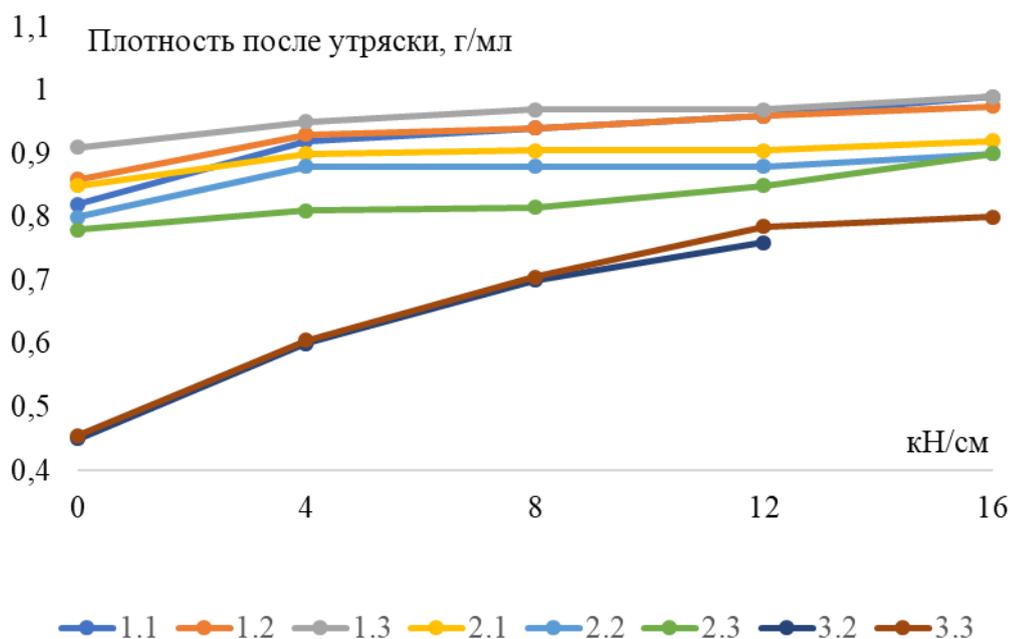


Рисунок 3.17. Зависимость насыпной плотности гранул после уплотнения от силы уплотнения

Однако наблюдаемые изменения плотности велики по сравнению с изменениями, которые можно было бы ожидать только от изменений размера и формы. Следовательно, увеличение относительной объемной плотности, вероятно, связано с уплотнением гранул. Это также согласуется с увеличением объемной плотности, наблюдаемым при усилиях уплотнения валков от 7 до 16 кН/см, при которых изменение размера частиц незначительно. Все материалы демонстрируют аналогичную тенденцию с более низкой прочностью на разрыв таблеток для материала с более высокой объемной плотностью, что указывает на эффект упрочнения гранул. Моногидрат лактозы показывает наименьшее увеличение плотности при увеличении удельной силы уплотнения. Это также соответствует относительно небольшой потере прессуемости, наблюдаемой для этого наполнителя. Наибольшее уплотнение наблюдается у МКЦ, что соответствует наибольшей потере уплотняемости. Представленные результаты подчеркивают общую взаимосвязь между

степенью уплотнения и потерей прессуемости для наполнителей с различными механизмами деформации в процессе сухой грануляции.

Таким образом, было изучено влияние размера частиц различных наполнителей на степень уплотнения при сухом гранулировании. Было установлено, что уплотнение гранул с моногидратом лактозы с хрупким разрушением при уплотнении зависит от размера частиц сырья из-за разницы в доступной площади склеивания. Относительная чувствительность к удельной силе уплотнения линейна ( $rSSC-L$ ) со значениями 0,6–1,7% на кН/см. Эта чувствительность тем выше, чем меньше размер частиц исходного материала, из-за повышенного затвердевания гранул, когда для склеивания доступна большая поверхность.

В отличие от моногидрата лактозы, компактность безводной лактозы не зависит от размера частиц. Чувствительность к удельной силе уплотнения в этом случае также не зависит от размера частиц сырья и имеет линейные значения 1,7–1,9 % см/кН. Это объясняется фракционными характеристиками безводной лактозы в сочетании со структурой агломератов микрокристаллов, что приводит к одинаковым связующим свойствам для всех размеров безводной лактозы. Сочетание удовлетворительной прессуемости и низкой чувствительности к удельному уплотнению приводит к повышению прочности таблеток на раздавливание на 80% при удельной силе уплотнения 16 кН/см по сравнению с образцами на основе моногидрата лактозы или микрокристаллической целлюлозой.

Прочность таблеток на основе МКЦ снижается гораздо сильнее с увеличением удельной силы уплотнения, чем этот показатель для таблеток на основе моногидрата лактозы или безводной лактозы. При удельной силе прессования 16 кН/см прочность таблеток снижается на 90 % до значений ниже 1 МПа, в то время как для таблеток с моногидратом лактозы и безводной лактозой снижается лишь на 7–29 %. В отличие от линейного затухания характерного для указанных образцов, таблетки на основе гранулята с МКЦ имели экспоненциальный спад прочности при увеличении удельной силы

прессования. Экспоненциальная зависимость связана с высокой плотностью в сочетании с пластической деформацией МКЦ, что усиливает влияние уплотнения на этот материал.

### Выводы 3 раздела

1. Было изучено влияние различных наполнителей в зависимости от размера частиц на степень уплотнения при сухом гранулировании и на прочность таблеток на основе полученных гранул

2. Проведено кристаллографический анализ изображений разных марок микрокристаллической целлюлозы, безводной лактозы, моногидрата лактозы. Установлено, что моногидрат лактозы имеет частицы в форме томагавка с окружающими их мелкими обломками, частицы безводной лактозы имеют форму приближенную к прямоугольной, объёмную шероховатую поверхность с мелким обломками, МКЦ состоит из частиц разной формы с преобладанием удлинённых прямоугольников со складчатой поверхностью.

3. Исследована насыпная плотность наполнителей в зависимости от фракционного состава, показано, что все вспомогательные вещества относятся к полидисперсным системам.

4. Изучены свойства гранул спиролины с различными наполнителями. Установлено зависимость насыпной плотности до и после утряски гранул от силы их прессования при использовании роликового уплотнения.

5. Исследовано прочность полученных таблеток от удельной силы прессования. Доказано, что прочность таблеток на основе МКЦ снижается при увеличении силы прессования, таблетки на основе безводной лактозы наивысший показатель прочности имеют при силе прессования 16 кН/см. Высокий показатель прочности имеют таблетки на основе моногидрата лактозы.

## ВЫВОДЫ

1. Вспомогательные вещества играют важную роль в лекарственных препаратах и часто считаются фармакологически инертными. Однако доказано, что они могут изменять фармакокинетику АФИ посредством различных механизмов, таких как ингибирование Р-gp и ингибирование CYP450.

2. Показано, что широко используемые вспомогательные вещества влияют на различные изоформы CYP450. На основании анализа данных литературы было установлено, что механизм действия в основном заключается в прямом ингибировании ферментов. Из всех изученных вспомогательных веществ ПАВ были наиболее мощными ингибиторами.

3. Представлено описание фармакологических свойств экстракта спирулины. Показана перспектива его применения как сахароснижающего, противовоспалительного, антиоксидантного средства.

4. Обосновано целесообразность использования метода сухой грануляции при получении таблеток с растительными экстрактами. Дана характеристика методов исследования гранул, полученных методом сухой грануляции, таблеток на их основе, приведена методика получения образцов гранул и таблеток для исследования.

5. Проведено кристаллографический анализ изображений разных марок микрокристаллической целлюлозы, безводной лактозы, моногидрата лактозы. Установлено, что моногидрат лактозы имеет частицы в форме томагавка с окружающими их мелкими обломками, частицы безводной лактозы имеют форму приближенную к прямоугольной, объёмную шероховатую поверхность с мелким обломками, МКЦ состоит из частиц разной формы с преобладанием удлинённых прямоугольников со складчатой поверхностью.

6. Исследована насыпная плотность наполнителей в зависимости от фракционного состава, показано, что все вспомогательные вещества относятся к полидисперсным системам.

7. Изучены свойства гранул спирулины с различными наполнителями. Установлено зависимость насыпной плотности до и после утряски гранул от силы их прессования при использовании роликового уплотнения.

8. Исследовано прочность полученных таблеток от удельной силы прессования. Доказано, что прочность таблеток на основе МКЦ снижается при увеличении силы прессования, таблетки на основе безводной лактозы наивысший показатель прочности имеют при силе прессования 16 кН/см. Высокий показатель прочности имеют таблетки на основе моногидрата лактозы.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Trends in oral small-molecule drug discovery and product development based on product launches before and after the Rule of Five / S. Stegemann et al. *Drug Discov Today*. 2023 Vol. 28(2). P. 103-124.
2. Advances in Oral Drug Delivery / M.S. Alqahtani et al. *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 618-636.
3. The Effects of Pharmaceutical Excipients on Gastrointestinal Tract Metabolic Enzymes and Transporters—An Update / W. Zhang et al. *AAPS PharmSciTech*. 2016. Vol. 18. P. 830–843.
4. Pathak K., Raghuvanshi S. Oral Bioavailability: Issues and Solutions via Nanoformulations. *Clin. Pharmacokinet*. 2015. Vol. 54. P. 325–357.
5. Lipidic prodrug approach for improved oral drug delivery and therapy / M. Markovic et al. *Med. Res. Rev*. 2018. Vol. 39. P. 579–607.
6. Dahan A., Wolk O., Agbaria R. Provisional in-silico biopharmaceutics classification (BCS) to guide oral drug product development. *Drug Des. Devel. Ther*. 2014. Vol. 8. P. 15-43.
7. Clas S., Sanchez R., Nofsinger R. Chemistry-enabled drug delivery (prodrugs): Recent progress and challenges. *Drug Discov. Today*. 2014. Vol. 19. P. 79–87.
8. Dahan A., Zimmermann E., Ben-Shabat S. Modern Prodrug Design for Targeted Oral Drug Delivery. *Molecules*. 2014. Vol. 19. P.16489–16505.
9. Pereira de Sousa I., Bernkop-Schnürch A. Pre-systemic metabolism of orally administered drugs and strategies to overcome it. *J. Control. Release*. 2014. Vol. 192. P. 301–309.
10. Oral Nanomedicines for siRNA Delivery to Treat Inflammatory Bowel Disease / J. Shinn et al. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14(9). P. 1969.
11. Flavonoids and Polymer Derivatives as CYP3A4 Inhibitors for Improved Oral Drug Bioavailability / P. Fasinu et al. *J. Pharm. Sci*. 2013. Vol. 102. P. 541–555.

12. Huang Q, Lai T, Wang Q, Luo L. mPGES-1 Inhibitor Discovery Based on Computer-Aided Screening: Pharmacophore Models, Molecular Docking, ADMET, and MD Simulations. *Molecules*. 2023. Vol. 28(16). P. 6059.
13. Roopwani R., Buckner I.S. Co-processed particles: An approach to transform poor tableting properties. *J. Pharm. Sci.* 2019. Vol. 108. P. 3209–3217.
14. Bhor N.J., Bhusare S.E., Kare P.T. Multifunctional Excipients: The Smart Excipients. *Int. J. Pure Appl. Biosci.* 2014. Vol. 2. P. 144–148.
15. Koo O.M.Y. *Pharmaceutical Excipients: Properties, Functionality and Applications in Research and Industry*. 1st ed. John Wiley and Sons, Inc.; Hoboken, NJ, USA: 2016.
16. Patel R, Barker J, ElShaer A. Pharmaceutical Excipients and Drug Metabolism: A Mini-Review. *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21. P. 8224.
17. Improvements in the Oral Absorption and Anticancer Efficacy of an Oxaliplatin-Loaded Solid Formulation: Pharmacokinetic Properties in Rats and Nonhuman Primates and the Effects of Oral Metronomic Dosing on Colorectal Cancer / R. Pangei. *Int J Nanomedicine*. 2020. Vol. 15. P.7719-7743.
18. Sekhon B. Surfactants: Pharmaceutical and Medicinal Aspects. *JPTRM*. 2013. Vol. 1. P.43–68.
19. Karolewicz B. A review of polymers as multifunctional excipients in drug dosage form technology. *Saudi Pharm. J.* 2016. Vol. 24. P. 525–536.
20. In vitro effect of mPEG2k-PCLx micelles on rat liver cytochrome P450 enzymes / L. Qiu et al. *Int. J. Pharm.* 2018. Vol. 552. P. 99–110.
21. Fatty Acid Based Microemulsions to Combat Ophthalmia Neonatorum Caused by Neisseria gonorrhoeae and Staphylococcus aureus / U. Butt et al. *Nanomaterials*. 2018. Vol. 8. P. 36-51.
22. Inhibition of cytochrome P450 enzymes by saturated and unsaturated fatty acids in human liver microsomes, characterization of enzyme kinetics in the presence of bovine serum albumin (0.1 and 1.0% w/v) and in vitro—in vivo extrapolation of hepatic clearance / R. Palacharla et al. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 101. P. 80–89.

23. Role of Cytochrome P450 2C8 in Drug Metabolism and Interactions / J. Backman et al. *Pharmacol. Rev.* 2015. Vol. 68. P. 168–241.
24. An improved substrate cocktail for assessing direct inhibition and time-dependent inhibition of multiple cytochrome P450s / Z. Chen et al. *Acta Pharmacol.* 2016. Vol. 37. Vol. 708–718.
25. Phenomenological study of the synthesis of pure anhydrous  $\beta$ -lactose in alcoholic solution / E.E. Lara-Mota et al. *Food Chem.* 2021. Vol 15. P. 328-340.
26. Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients.* 2018. Vol. 10. P. 1587-1599.
27. A new perspective of multiple roller compaction of microcrystalline cellulose for overcoming re-compression drawbacks in tableting processing / D.A. Fara et al. *Appl. Sci.* 2020. Vol. 14. P. 47-87.
28. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - a review / G. Thoorens et al. *Int. J. Pharm.* 2014. Vol. 473. P. 64–72.
29. Effect of roll-compaction and milling conditions on granules and tablet properties / L. Perez-Gandarillas et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2016. Vol. 106. P. 38–49.
30. Vo T-S, Ngo D-H, Kim S-K. Nutritional and pharmaceutical properties of microalgal spirulina. *Handb. Mar. Microalgae.* 2015. Vol. 1. P. 299–308.