



Оригинальная статья / Research article

## Прогнозирование состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с применением метода SeDeM

Ю. М. Коцур\*, Ю. М. Ладутько, И. А. Наркевич, Е. В. Флисюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

\*Контактное лицо: Коцур Юлия Михайловна. E-mail: uliya.kocur@spcpcu.ru

ORCID: Ю. М. Коцур – <http://orcid.org/0000-0001-9292-4240>; Ю. М. Ладутько – <https://orcid.org/0000-0001-5741-4050>; И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>; Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Статья поступила: 20.10.2021

Статья принята в печать: 29.11.2021

Статья опубликована: 27.12.2021

### Резюме

**Введение.** Технология прямого прессования является одной из наиболее распространенных технологий получения таблеток. Как известно, многие активные фармацевтические субстанции не пригодны для данной технологии без добавления специальных вспомогательных веществ. Полезным инструментом для определения пригодности порошкообразных материалов для технологии прямого прессования является метод Sediment Delivery Model (SeDeM), основанный на концепции Quality by Design. Представленный метод позволяет не только оценить пригодность материала для прямого прессования, но также помогает спрогнозировать состав твердой лекарственной формы в виде таблетки, что, в свою очередь, приводит к значительному уменьшению экспериментальных работ, проводимых при разработке нового лекарственного препарата.

**Цель.** Прогнозирование составов матричных таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с пролонгированным высвобождением, получаемых путем прямого прессования с использованием метода математического моделирования SeDeM.

**Материалы и методы.** Объектами исследования являлась оригинальная субстанция 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия, а также ряд вспомогательных веществ, к числу которых относились полимеры, применяемые для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением, опудривающий компонент – стеарат магния, а также наполнитель – лактозы моногидрат. Физико-химические и технологические свойства АФС, ВВ, полученных таблеточных смесей и таблеток были изучены в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд. и EP 9<sup>th</sup> ed.

**Результаты и обсуждение.** Проведена оценка свойств субстанции и вспомогательных веществ в соответствии с методом SeDeM. Установлено, что субстанция 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия не пригоден для прямого прессования в связи с плохой сыпучестью и низкой прессуемостью. Гипромеллоза Methocel K4M обладала хорошей прессуемостью, однако не обладала достаточной сыпучестью. Другие исследуемые полимеры обладали удовлетворительными свойствами для осуществления технологии прямого прессования. Произведен расчет составов таблеточных смесей при помощи метода SeDeM, полученные таблеточные смеси обладали удовлетворительными технологическими характеристиками для получения таблеток путем прямого прессования. Полученные в результате эксперимента таблетки также соответствовали фармакопейным требованиям.

**Заключение.** Проведено прогнозирование состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе оригинальной субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с применением метода SeDeM. Установлено, что данный метод является пригодным для разработки состава таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

**Ключевые слова:** прямое прессование, метод SeDeM, сыпучесть, прессуемость, таблетки с пролонгированным высвобождением, 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Е. В. Флисюк, Ю. М. Ладутько, И. А. Наркевич, Ю. М. Коцур спланировали эксперимент. Ю. М. Коцур проводила запланированные исследования. Все авторы участвовали в обработке данных, обсуждении результатов и написании статьи.

**Финансирование.** Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

**Для цитирования:** Коцур Ю. М., Ладутько Ю. М., Наркевич И. А., Флисюк Е. В. Прогнозирование состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с применением метода SeDeM. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4–1):54–62. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-54-62](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-54-62)

## Prediction of the Composition of Prolonged Release Tablets Based on 4,4'-(propandiamido)sodium Dibenzoate Using the SeDeM Method

Julia M. Kotsur\*, Julia M. Ladytko, Igor A. Narkevich, Elena V. Flisyuk

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Professor Popov str., St. Petersburg, 197376, Russia

\*Corresponding author: Julia M. Kotsur. E-mail: uliya.kocur@spcpcu.ru

© Коцур Ю. М., Ладутько Ю. М., Наркевич И. А., Флисюк Е. В., 2021

© Kotsur Ju. M., Ladytko Ju. M., Narkevich I. A., Flisyuk E. V., 2021

ORCID: Julia M. Kotsur – <http://orcid.org/0000-0001-9292-4240>; Julia M. Ladytko – <https://orcid.org/0000-0001-5741-4050>; Igor A. Narkevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>; Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Received: 20.10.2021 Revised: 29.11.2021 Published: 27.12.2021

## Abstract

**Introduction.** Direct compression technology is one of the most common tablet technologies. As known, many active pharmaceutical ingredients are not suitable for this technology without the addition of special excipients. A useful tool for determining the suitability of powdered materials for direct compression technology is the Sediment Delivery Model (SeDeM) method, based on the concept of Quality by Design. The presented method allows not only to assess the suitability of a material for direct compression, but also helps to predict the composition of a solid dosage form in the form of a tablet, which, in turn, leads to a significant reduction in experimental work carried out in the development of a new drug.

**Aim.** Prediction of the compositions of matrix tablets based on sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate with prolonged release, obtained by direct compression using the method of mathematical modeling SeDeM.

**Materials and methods.** The objects of the study were the original substance sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate, as well as a number of auxiliary substances, which included polymers used for dosage forms with prolonged release, a dusting component – magnesium stearate, and a filler – lactose monohydrate. Physicochemical and technological properties of APIs, explosives, obtained tablet mixtures and tablets were studied in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. and EP 9<sup>th</sup> ed.

**Results and discussion.** The properties of the substance and excipients were assessed in accordance with the SeDeM method. It was found that the substance 4,4'-(propanediamido) sodium dibenzoate is not suitable for direct pressing due to poor flowability and low compressibility. Hypromellose Methocel K4M had good compressibility, but it did not have sufficient flowability. The other tested polymers had satisfactory properties for the direct compression technology. The composition of the tablet mixtures was calculated using the SeDeM method, the obtained tablet mixtures had satisfactory technological characteristics for obtaining tablets by direct compression. The tablets obtained as a result of the experiment also met the pharmacopoeial requirements.

**Conclusion.** Prediction of the composition of sustained-release tablets based on the original substance sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate was carried out using the SeDeM method. It was found that this method is suitable for the development of the composition of tablets based on sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate.

**Keywords:** direct compression, SeDeM method, flowability, compressibility, extended release tablets, 4,4'-(propanediamido)dibenzoate

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Elena V. Flisyuk, Julia M. Ladytko, Igor A. Narkevich, Julia M. Kotsur planned an experiment. Julia M. Kotsur conducted the planned studies. All authors participated in data processing, discussion of the results and writing of the article.

**Funding.** The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

**For citation:** Kotsur Ju. M., Ladytko Ju. M., Narkevich I. A., Flisyuk E. V. Prediction of the composition of prolonged release tablets based on 4,4'-(propanediamido) sodium dibenzoate using the SeDeM method. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(4–1):54–62. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-54-62](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-54-62)

## ВВЕДЕНИЕ

Технология прямого прессования является наиболее предпочтительным методом получения таблеток, что обусловлено рядом преимуществ: экономичность, эргономичность и воспроизводимость технологического процесса, простота аппаратного оформления, отсутствие воздействия влаги и высокой температуры на компоненты таблетки. Известно, что большинство активных фармацевтических субстанций (АФС) не могут быть использованы в технологии прямого прессования без добавления вспомогательных веществ (ВВ), это связано с неудовлетворительными свойствами АФС: низкая сыпучесть и прессуемость, неправильная форма кристаллов и т. д. Используемые в технологии прямого прессования ВВ, правильно подобранные и введенные в состав таблетки в необходимом количестве, могут нивелировать неудовлетворительные свойства АФС.

Метод SeDeM, известный как Sediment Delivery Model, является новой системой, применимой для

определения пригодности сыпучих материалов для прямого прессования, а также для планирования состава таблеток. Это инновационный инструмент, основанный на концепции Quality by Design, описанной в ICH Q8 [1–10].

В основу метода положено изучение физико-химических и технологических свойств сыпучих материалов. На данном этапе определяются неудовлетворительные свойства, которые не позволяют осуществить технологию прямого прессования. На основании данных свойств производится подбор ВВ таким образом, чтобы именно эти свойства были компенсированы. На последнем этапе производится расчет количества основного ВВ, выполняющего роль наполнителя и обеспечивающего для таблеточной смеси оптимальные технологические свойства [10–13].

Для применения метода SeDeM необходимо изучить параметры, определяющие размерность частиц, прессуемость, степень сыпучести, стабильность вещества. Для корректного изучения данных свойств

прибегают к методикам, описанным в нормативной документации – Государственной Фармакопее РФ XIV изд., Фармакопее Евразийского экономического союза, European Pharmacopoeia 9<sup>th</sup> Ed. и т. д. [14–16]. В дальнейшем изученные параметры переводят в радиусы, которые откладывают на радиальной диаграмме для получения наглядного изображения пригодности материала для прямого прессования. Радиус при этом может находиться в интервале от 0 до 10. Полученные радиусы используются также для расчетов математических индексов, характеризующих пригодность материалов для прямого прессования, и для определения количества ВВ, необходимого для получения оптимальной таблеточной смеси [17–19].

**Целью работы** являлось прогнозирование составов матричных таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с пролонгированным высвобождением, получаемых путем прямого прессования с использованием метода математического моделирования SeDeM.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлась оригинальная АФС 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия, а также вспомогательные вещества:

- Methocel K4M – гипромеллоза, производное целлюлозы (Dow, Германия);
- Kollidon SR – сополимер поливинилацетата и повидона (BASF, Германия);
- Kollicoat IR – сополимер полиэтиленгликоля и поливинилового спирта (BASF, Германия);
- Kollicoat MAE 100P – сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (BASF, Германия);
- Eudragit L100-55 – сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (Evonik, Германия);
- Protanal PH 6160 – натрия альгинат (DuPont, США);
- лактоза моногидрат SuperTab 30GR (DFE Pharma, Германия);
- магния стеарат фармакопейный (LekkoStyle, Россия).

На момент исследования АФИ и ВВ имели не истекшие сроки годности.

АФС представляет собой производное малоновой кислоты, что обуславливает антистеатозное, гепатопротекторное и антиоксидантное действие вещества. Данный объект представляет интерес в качестве препарата для лечения неалкогольной жировой болезни печени. В качестве ЛФ для представленной АФС были выбраны матричные таблетки с пролонгированным высвобождением.

Используемые в исследовании полимеры применяются в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением в качестве матрицеобразующих компонентов.

Физико-химические и технологические свойства АФС, ВВ, полученных модельных таблеточных смесей, а также свойства полученных таблеток были изучены в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд. и EP 9<sup>th</sup> ed.

Гигроскопичность субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия определяли в соответствии с требованиями EP 9<sup>th</sup> ed. в климатической камере постоянных условий Memmert HPP 110 (Mettmert, Германия), при температуре 25 °С и относительной влажности 80 % на 24 ч. Измеряли прирост массы через 24 часа.

Измерение насыпной плотности ( $D_a$ ) и насыпной плотности после уплотнения ( $D_c$ ) порошка проводили с использованием тестера насыпной плотности ERWEKA SVM 221 (ERWEKA GmbH, Германия) в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков».

Число Хауснера (ИН) является косвенной характеристикой степени сыпучести порошка и рассчитывается по формуле 1:

$$\text{ИН} = \frac{D_c}{D_a}. \quad (1)$$

Индекс Карра (CI) также является характеристикой сыпучести и степени сжимаемости порошка. Расчет индекса Карра производится по формуле 2:

$$\text{CI} = \frac{D_c - D_a}{D_c} \cdot 100 \%. \quad (2)$$

Внутренняя пористость (Ie) определяется как пространство между частицами порошка. Пористость между частицами рассчитывается по формуле 3:

$$\text{Ie} = \left( \frac{D_c - D_a}{D_c \cdot D_a} \right). \quad (3)$$

Сыпучесть ( $t''$ ) субстанции (скорость протекания порошка через отверстие) определяли в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» при помощи тестера сыпучести ERWEKA GTD-63150 (ERWEKA GmbH, Германия), снабженного металлической воронкой с затвором, приемной емкостью и весами.

Угол естественного откоса ( $\alpha$ ) является дополнительной характеристикой сыпучести. Определение проводили в тех же условиях и на том же оборудовании, что и определение сыпучести.

Коэффициент прессуемости (Icd) определяется как степень порошка к когезии, т. е. способность порошка спрессовываться при определенном давлении с образованием прочной таблетки. Для определения коэффициента прессуемости около 0,3 г субстанции (точная навеска) помещали в матрицу гидравлического ручного пресса и спрессовывали в таблетку при давлении прессования 1200 кгс/см<sup>2</sup>. Далее определяли прочность полученной таблетки на раздавливание с использованием тестера твердости таблеток Erweka TBH 125 TDP (ERWEKA GmbH, Германия). Полученное значение прочности (Н) принимали за коэффициент прессуемости порошка.

Потерю в массе при высушивании (%HR) определяли в соответствии с ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании». Для проведения испытания использовали сушильный шкаф с принудительной конвекцией OF-12G (JeioTech, Южная Корея).

Определение фракционного состава и массовой доли частиц с размером менее 50 мкм (%Pf) проводили путем ситового анализа в соответствии с ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ». При проведении испытания использовали лабораторные весы Sartorius LA 16001S (Sartorius, Россия) и вибропросеиватель CISA RP 200N (Cisa, Испания).

Индекс гомогенности (Iθ) рассчитывали из полученных данных ситового анализа и определяли однородность частиц в ней. Расчет индекса производили по формуле 4:

$$I\theta = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1}) \cdot F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m) \cdot F_{m+1} + (d_m - d_{m-2}) \cdot F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m) \cdot F_{m+2} + \dots + (d_m - d_{m-n}) \cdot F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m) \cdot F_{m+n}}, \quad (4)$$

где  $F_m$  – количество частиц с преобладающим размером;  $F_{m-1}$  – количество частиц с размером менее преобладающего;  $F_{m+1}$  – количество частиц с размером более преобладающего;  $n$  – порядковый номер исследуемой фракции в серии по отношению к преобладающей фракции;  $d_m$  – средний диаметр частиц в основной фракции;  $d_{m-1}$  – средний диаметр частиц во фракции диапазона, непосредственно ниже диапазона большинства;  $d_{m+1}$  – средний диаметр частиц во фракции диапазона, непосредственно превышающего диапазон большинства.

Для приведения значений изученных показателей в радиусы диаграммы SeDeM использовали формулы, представленные в таблице 1.

После расчетов радиусов для АФС и ВВ были определяли математические индексы: параметрический индекс [формула (5)] и параметрический индекс профиля [формула (6)].

$$IP = \frac{nP \geq 5}{nPt}, \quad (5)$$

где  $nP \geq 5$ ,  $nPt \geq 5$  – количество параметров с радиусом более или равным пяти;  $nPt/nPt$  – общее количество изученных параметров.

$$IPP = \frac{\sum r}{nPt} \quad IPP = \frac{\sum r}{nPt}, \quad (6)$$

где  $\sum r$  – сумма радиусов всех изученных параметров.

Допустимое предельное значения индекса:  $IPP \geq 5$ .

На основании полученных данных производили расчет требуемых количеств полимеров по формуле (7) [3].

$$CP = 100 - \frac{(RE - R)}{(RE - RP)} \cdot 100, \quad (7)$$

где CP – процентное содержание корректирующего вспомогательного вещества; RE – среднее значение радиусов группы параметров ВВ; R – требуемое среднее значение радиусов группы параметров; RP – среднее значение радиусов группы параметров АФИ, требующих корректировки.

Таблица 1. Параметры сыпучего материала и перевод значений в радиусы

Table 1. Parameters of powder material and conversion of values to radius

Параметр Parameter	Предельное значение (v) Value (v)	Радиус (r) Radius (r)	Перевод значения в радиус r Convert value v to radius r
Насыпная плотность ( $D_a$ ) Bulk density ( $D_a$ )	0–1	0–10	10v
Насыпная плотность после уплотнения ( $D_t$ ) Tapped density ( $D_t$ )	0–1	0–10	10v
Внутренняя пористость (Ie) Inter-particle porosity (Ie)	0–1.2	0–10	10v/1.2
Индекс Карра (IC) Carr Index (IC)	0–50	0–10	v/5
Коэффициент прессыемости (Icd) Cohesion Index (Icd)	0–200	0–10	v/20
Число Хауснера (IH) Hausner ratio (IH)	3–1	0–10	(30–10v)/2
Угол естественного откоса (α) Angle of repose (α)	50–0	0–10	10–(v/5)
Сыпучесть (t'') Flowability (t'')	20–0	0–10	10–(v/2)
Потеря в массе при высушивании (%HR) Loss on drying (%HR)	10–0	0–10	10–v
Гигроскопичность (%H) Hygroscopicity (%H)	20–0	0–10	10–(v/2)
Частицы размером менее 50 мкм (%Pf) Particle size 50 μm (%Pf)	50–0	0–10	10–(v/5)
Гомогенность (Iθ) Homogeneity Index (Iθ)	(0–2) × 10 <sup>-2</sup>	0–10	500v

В соответствии с рассчитанными составами, готовили таблеточные смеси. Расчетные количества компонентов смеси для каждого состава просеивали на сите с размером отверстий 0,5 мм, по мере необходимости проводили измельчение и повторяли просеивание. Для просеивания применяли вибросито RP200N (Cisa, Испания). Навески компонентов помещали на сито, устанавливали приемную чашу и крышку и помещали на вибропросеиватель. Устанавливали амплитуду 2,5 см и просеивали в течение 5 мин. Подготовленные компоненты, кроме стеарата магния, помещали в смеситель типа «пьяная бочка» DGN-II (Unique Machinery, Китай) и перемешивали в течение 10 мин со скоростью вращения ротора 45 об/мин. Полученную смесь компонентов просеивали на сите с размером отверстий 0,5 мм аналогично процедуре,

описанной выше. Проводили контроль однородности смешения визуально и при необходимости повторяли процедуру смешения и просеивания. Полученную смесь помещали обратно в смеситель, добавляли стеарат магния и опудривали смесь в течение 5 мин при 45 об/мин. Проводили визуально контроль однородности смеси и при необходимости полученную таблеточную смесь просеивали через сито с размером отверстий 0,5 мм.

Для полученных таблеточных смесей проводили контроль технологических свойств: насыпная плотность, насыпная плотность после уплотнения, индекс Карра, число Хауснера, прессуемость, сыпучесть, угол естественного откоса, в соответствии с описанными выше методиками.

Из полученных смесей прессовали двояковыпуклые таблетки диаметром 10 мм и массой 360 мг. Прессование производили на однопуансонном таблеточном прессе ERWEKA EP-1 (ERWEKA GmbH, Германия).

Полученные таблетки оценивали по стандартным показателям качества: внешний вид, однородность массы, прочность на раздавливание и истираемость.

Внешний вид таблеток оценивали визуально в соответствии с испытанием «Описание», изложенным в ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки».

Однородность массы полученных таблеток определяли на аналитических весах Sartorius CE224-C (Sartorius, Россия) в соответствии с методикой, изложенной в ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

Прочность на раздавливание таблеток определяли по методике, описанной в ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание» при помощи тестера прочности таблеток ERWEKA TBH125TDP (ERWEKA GmbH, Германия).

Истираемость таблеток определяли на тестере ERWEKA TAR220 (ERWEKA GmbH, Германия) в барабане с 12 лопастями в соответствии с методикой, описанной в ОФС.1.4.2.0004.15 «Истираемость таблеток».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значения полученных радиусов для АФС и используемых полимеров представлены в таблице 2.

Анализ полученных данных показал, что субстанция не пригодна для прямого прессования т. к. не обладает сыпучестью. По результатам применения метода SeDeM установлено, что прессуемость субстанции не позволяет осуществить прямое прессование. Рассчитанные параметрические индексы также подтверждают непригодность субстанции для прямого прессования. Значения параметрического индекса IP = 0,33 (<0,5) и параметрического индекса профиля IPP = 4,00 (<5) не соответствуют минимальным допустимым значениям, следовательно, 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия не подходит для прямого прессования.

Таким образом, для осуществления технологии прямого прессования необходимо использовать ВВ, которые позволили бы улучшить прессуемость и сыпучесть 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

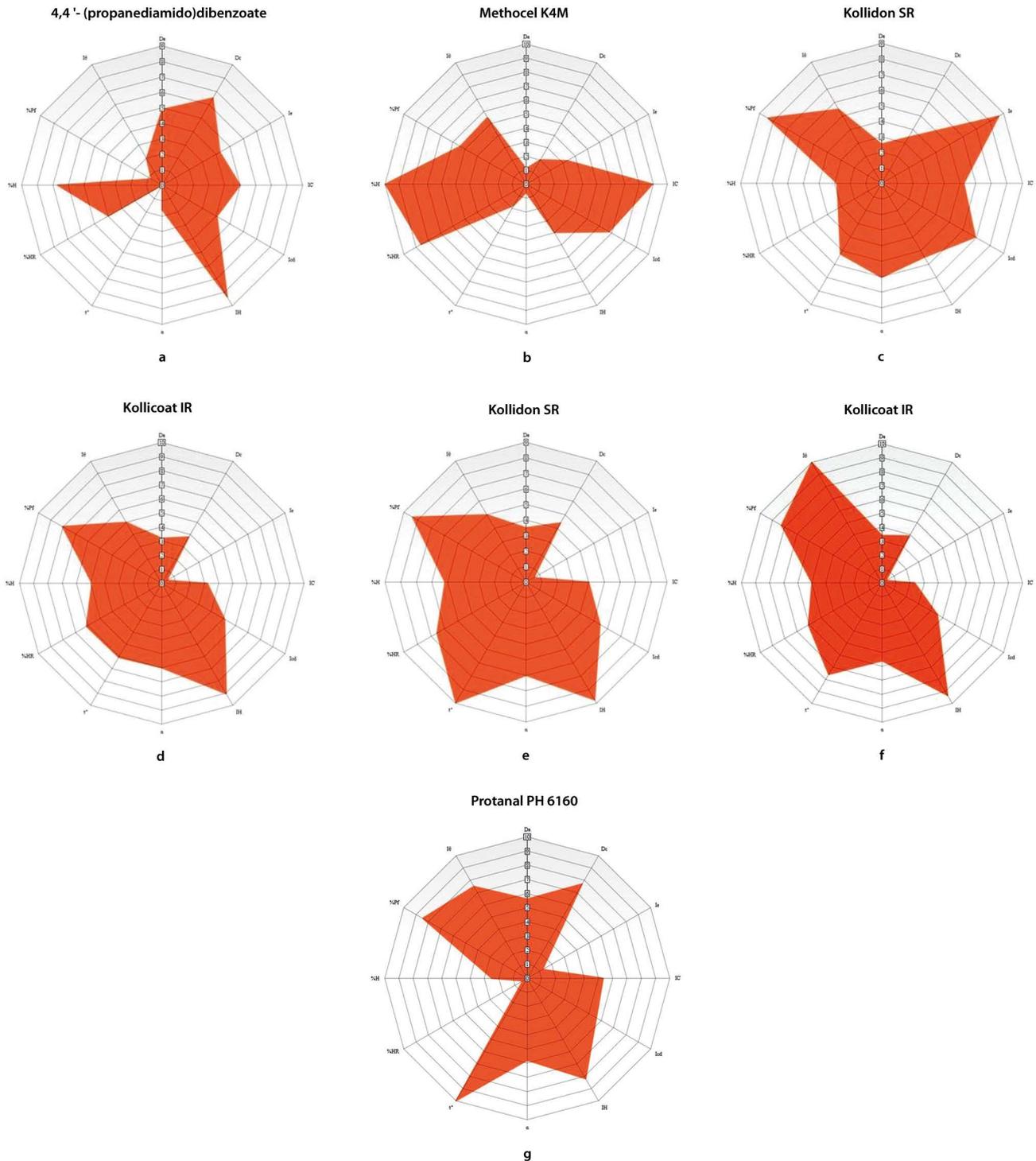
На основании полученных радиусов была построена диаграмма SeDeM для АФС и полимеров (рисунок 1).

Диаграмма SeDeM представляет собой 12-сторонний многоугольник, позволяющая наглядно оценить пригодность материала для прямого прессования. Чем больше площадь полученного многоугольника, тем более порошкообразный материал пригоден для прямого прессования.

Таблица 2. Значения радиусов АФС и полимеров для построения диаграммы SeDeM

Table 2. Values of API and polymer radius for constructing the SeDeM diagram

Параметр Parameter	4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия Sodium 4,4'-(propandiamido) dibenzoate	Methocel K4M	Kollidon SR	Kollicoat IR	Kollicoat MAE 100P	Eudragit L100-55	Protanal PH 6160
$D_{\sigma}$ , г/мл $D_{\sigma}$ , g/ml	4,89	1,11	2,53	3,20	3,50	3,40	5,60
$D_{\rho}$ , г/мл $D_{\rho}$ , g/ml	6,51	2,01	3,43	3,80	4,40	3,90	7,70
le	4,27	3,36	8,64	0,42	0,58	0,33	1,25
IC, %	5,00	8,96	5,25	3,20	4,00	2,33	5,33
Icd, H	4,05	6,80	6,91	5,10	5,45	4,55	5,60
IH	8,35	3,97	5,48	9,05	8,75	9,35	8,20
$\alpha$ , °	1,60	0,60	6,04	6,00	6,00	5,60	5,80
$t''$ , сек/100 г $t''$ , sec/100 g	0,00	1,75	5,25	6,07	8,96	7,60	10,00
%HR, %	3,98	8,60	3,19	6,12	6,56	6,05	0,36
%H, %	6,70	9,98	2,85	4,90	5,17	4,99	2,50
%Pf, %	0,80	5,40	8,40	8,06	8,36	8,27	8,48
I $\theta$	2,00	5,50	5,50	5,00	5,00	10	7,50
IP	0,33	0,50	0,66	0,58	0,66	0,50	0,75
IPP	4,00	4,48	5,28	5,07	5,56	5,53	5,77



**Рисунок 1.** Диаграмма SeDeM для 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия (a); ГПМЦ Methocel K4M (b); Kollidon SR (c); Kollicoat IR (d); Kollicoat MAE 100P (e); Eudragit L100-55 (f) и Protanal PH 6160 (g)

**Figure 1.** SeDeM diagram for sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate (a); HPMC Methocel K4M (b); Kollidon SR (c); Kollicoat IR (d); Kollicoat MAE 100P (e); Eudragit L100-55 (f) and Protanal PH 6160 (g)

ГПМЦ Methocel K4M обладала хорошей прессуемостью, однако не обладала достаточной сыпучестью. В аналогичном исследовании J. Saugl и соавт. были изучены свойства ГПМЦ торгового наименования HPMC K15M Premium, которая также показала не-

удовлетворительную сыпучесть. С увеличением количества данной ГПМЦ в составе технологические свойства таблеточных смесей ухудшались [17].

Другие исследуемые полимеры обладали достаточной сыпучестью и прессуемостью для осуществ-

вления технологии прямого прессования. Далее производили расчет требуемого количества полимера по формуле (7). В качестве основания для расчетов использовали средние значения радиусов группы показателей, определяющих сыпучесть. Состав, содержащий Methocel K4M, нуждался в дополнительной корректировке, т. к. по результатам исследований ГПМЦ обладала неудовлетворительной сыпучестью. Поэтому для данного состава был проведен расчет ГПМЦ по группе параметров, определяющих прессуемость.

Также в составы таблеток добавляли опудривающий агент, стеарат магния, в количестве 1 % от массы таблетки и наполнитель лактозу SuperTab 30GR до получения необходимой массы таблетки (360 мг). Составы модельных таблеточных смесей с расчетными количествами АФИ и ВВ представлены в таблице 3.

Результаты изучения технологических характеристик таблеточных смесей представлены в таблице 4.

Все таблеточные смеси обладали удовлетворительными технологическими свойствами и позволяют осуществить технологию прямого прессования. Однако, среди представленных составов худшими свойствами обладает состав, содержащий Protanal PH6160.

Лактоза торгового наименования SuperTab 30 GR дополнительно введенная в состав, содержащий Methocel K4M, позволила нивелировать неудовлетворительную сыпучесть как 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, так и ГПМЦ.

Результаты контроля качества полученных таблеток представлены в таблице 5. Выбор параметров качества для оценки пригодности метода SeDeM в прогнозировании составов таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия был проведен на основании данных, полученных в подобных

Таблица 3. Составы таблеточных смесей

Table 3. Compositions of tablet mixtures

Компонент, % Ingredient, %	Состав 1 Mixture 1	Состав 2 Mixture 2	Состав 3 Mixture 3	Состав 4 Mixture 4	Состав 5 Mixture 5	Состав 6 Mixture 6
4,4'-(пропандиамидо)- дibenзоат натрия Sodium 4,4'-(propandiamido) dibenzoate	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Methocel K4M	27,78					
SuperTab 30GR	21,22	13,00	24,00	1,78	2,90	1,00
Kollidon SR		36,00				
Kollicoat IR			25,00			
Kollicoat MAE 100P				47,22		
Eudragit L100-55					46,10	
Protanal PH6160						48,00
Стеарат магния Magnesium stearate	1,00	1,00	1,00	1,00	1,0	1,0
Итого Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 4. Технологические свойства таблеточных смесей

Table 4. Technological properties of tablet mixtures

Параметры смеси Parameter	Состав 1 Mixture 1	Состав 2 Mixture 2	Состав 3 Mixture 3	Состав 4 Mixture 4	Состав 5 Mixture 5	Состав 6 Mixture 6
Насыпная плотность, г/мл Bulk density, g/ml	0,55 ± 0,09	0,43 ± 0,07	0,61 ± 0,08	0,37 ± 0,02	0,37 ± 0,04	0,42 ± 0,06
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл Tapped density, g/ml	0,67 ± 0,02	0,56 ± 0,02	0,74 ± 0,05	0,47 ± 0,03	0,46 ± 0,02	0,70 ± 0,03
Индекс Карра, % Carr Index, %	17,9	23,2	17,6	21,3	19,6	32,6
Прессуемость Cohesion Index	105	108	102	105	103	116
Число Хауснера Hausner ratio	1,22	1,30	1,21	1,27	1,24	1,49
Угол естественного откоса, ° Angle of repose, °	32,5 ± 0,5	35,3 ± 0,6	34,0 ± 0,6	32,3 ± 0,4	34,0 ± 0,3	39,6 ± 0,3
Сыпучесть, сек/100г Flowability, s/100g	5,1 ± 0,08	9,4 ± 0,02	9,3 ± 0,10	8,3 ± 0,05	10,6 ± 0,04	12,3 ± 0,05

Таблица 5. Результаты контроля качества таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

Table 5. Results of quality control of tablets based on sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate

Показатель качества Quality control parameter	Состав 1 Mixture 1	Состав 2 Mixture 2	Состав 3 Mixture 3	Состав 4 Mixture 4	Состав 5 Mixture 5	Состав 6 Mixture 6
Внешний вид Appearance	Белые, круглые, двояко-выпуклые, без сколов и трещин White, round, biconvex, no chips or cracks	Белые, круглые, двояко-выпуклые, без сколов и трещин White, round, biconvex, no chips or cracks	Белые, круглые, двояко-выпуклые, без сколов и трещин White, round, biconvex, no chips or cracks	Белые, круглые, двояко-выпуклые, без сколов и трещин White, round, biconvex, no chips or cracks	Белые, круглые, двояко-выпуклые, без сколов и трещин White, round, biconvex, no chips or cracks	Белые, круглые, двояко-выпуклые, без сколов и трещин White, round, biconvex, no chips or cracks
Однородность массы, г Mass homogeneity, g	0,361 ± 0,009	0,360 ± 0,03	0,362 ± 0,05	0,361 ± 0,04	0,359 ± 0,02	0,357 ± 0,04
Прочность на раздавливание, Н Crushing strength, N	44 ± 3	40 ± 2	68 ± 4	68 ± 3	68 ± 3	91 ± 4
Истираемость, % Abrasion, %	0,05	0,03	0,03	0,04	0,04	0,02

экспериментах, связанных с разработкой таблеток. Так, например, в эксперименте, проведенном А. Н. Голубевым и соавт. показатели прочности на раздавливание и истираемости были выбраны как основные критические атрибуты качества (CQA) [20]. Эти же показатели были применены в качестве критериев при разработке состава таблеток в эксперименте, проведенном О. А. Терентьевой и соавт. [21]. Также решено было определить внешний вид и однородность массы таблеток, так как данные показатели качества могут быть косвенно связаны со степенью сыпучести полученных ранее таблеточных смесей.

Полученные таблетки удовлетворяют фармакопейным требованиям к качеству данной лекарственной формы. Таким образом, метод SeDeM показал свою пригодность для разработки составов таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Однако окончательный состав необходимо обосновать изучением кинетики высвобождения АФС из ЛФ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведена предварительная разработка состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе оригинальной субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с применением метода SeDeM. С помощью данного метода удалось сократить количество проводимых экспериментальных работ, связанных с подбором количества ВВ для нивелирования неудовлетворительных свойств АФС, не позволяющих получить требуемую ЛФ путем прямого прессования. Полученные в ходе исследования таблеточные смеси соответствовали необходимым технологическим характеристикам, а полученные таблетки обладали удовлетворительным качеством. Таким образом, метод SeDeM является пригодным для разработки состава таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. EMEA, 2004. Guideline on ICH Topic Q8, Note for Guidance on Pharmaceutical Development, EMEA/CHMP/167068/2004.
2. Suñé Negre, J. M. Pérez Lozano P., Miñarro M., Roig M., Fuster R., Hernandez C., Ruhi R., Garcia-Montoya E., Tico J.R. Application of the SeDeM diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*. 2008;69:1029–1039. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.01.020.
3. Suñé Negre J.M., Garcia-Montoya E., Pérez Lozano P., Aguilar-Díaz J., Roig Carreras M., Fuster R., Miñarro M., Tico J. R. SeDeM diagram: a new expert system for the formulation of drugs in solid form. *Expert Systems for Human, Materials and Automation*. 2011;1:17–34. DOI: 10.13140/2.1.4848.9923.
4. Nofrerias I., Nardi A., Sune-Pou M., Suñé-Negre J. M., Garcia-Montoya E., Pérez-Lozano P., Tico J.R., Miñarro M. Comparison between Microcrystalline Cellulose of different grades made by four manufacturers using SeDeM diagram expert system as a pharmaceutical characterization tool. *Powder Technology*. 2019;342:780–788. DOI: 10.1016/j.powtec.2018.10.048.
5. Sipos E., Andrea R. O., Zoltan-Istvan S., Eموke-Margit R., Gabriella Donath N. Application of SeDeM expert systems in preformulation studies of pediatric ibuprofen ODT tablets. *Acta Pharmaceutica*. 2017;67:237–246. DOI: 10.1515/acph-2017-0017.
6. Nardi-Ricat A., Nofrerias-Roig I., Sune-Pou M., Pérez-Lozano P., Miñarro-Carmona M., Garcia-Montoya E., Tico-Grau J.R., Insa Boronat R., Suñé-Negre J.M. Formulation of sustained release hydrophilic matrix tablets of tolcapone with the application of SeDeM diagram: onfluence of tolcapone's particle size on sustained release. *Pharmaceutics*. 2020;12(7):674. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070674.
7. Kotsur Yu. M., Flisjuk E. V. Application of the SeDeM method for optimization of tablet formulations (A Review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55:290–294. DOI: 10.1007/s11094-021-02413-0.
8. Hamman H., Hamman J., Wessels A., Scholtz J., Steenekamp J. Development of multiple-unit pellet system tablets by employing the SeDeM expert diagram system II: pellets containing different active pharmaceutical ingredients. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2019;24(2):145–156. DOI: 10.1080/10837450.2018.1435691.
9. Vasiljevic I., Turkovic E., Nenadovic S., Mirkovic M., Zimmer A., Parojcic J., Aleksic I. Investigation into liquisolid system processability based on the SeDeM Expert System approach. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;605:120847. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120847.
10. Salim I., Olowosulu A. K., Abdulsamad A., Gwarzo M. S., Khalid G. M., Ahmad N. T., Eichie F. E., Kurfi F. S. Application of SeDeM Expert System in the development of novel directly compressible co-processed excipients via co-processing. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;7(1). DOI: 10.1186/s43094-021-00253-z.

11. Suñé-Negre J. M., Pérez-Lozano P., Miñarro M., Roig M., Fuster R., Hernandez C., Ruhi R., Garcia-Montoya E., Tico J. R. Optimization of parameters of the SeDeM Diagram Expert System: Hausner index (HI) and Relative Humidity (%RH). *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*. 2011;79(2):464–472. DOI: 10.1016/j.ejpb.2011.04.002
12. Aguilar-Díaz J. E., García-Montoya E., Pérez Lozano P., Suñé Negre J. M., Miñarro M., Tico J. R. The use of the SeDeM Diagram expert system to determine the suitability of diluents-desintegrant for direct compression and their use in information of ODT. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*. 2009;73:414–423. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.07.001
13. Bhaysar P. H., Bhatt B., Oza C., Trivedi S., Shah S. A review on: SeDeM expert system in formulation development of pharmaceutical forms. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*. 2015;5(4):363–369.
14. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Доступно по: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Ссылка активна на 14.10.2021.
15. Фармакопея Евразийского экономического союза. Доступно по: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01426917/err\\_13082020\\_100](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01426917/err_13082020_100). Ссылка активна на 14.10.2021.
16. European Pharmacopoeia. 9th edition. – Strasbourg: Council of Europe, 2016.
17. Sauri J. Millam D., Suñé-Negre J., Pérez Lozano P., Sarrate R., Fábregas A., Carrilo C., Miñarro M., Tico J. R. The use of the SeDeM diagram expert system for the formulation of Captopril SR matrix tablets by direct compression. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;461:38–45. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.11.029.
18. Aguilar-Díaz, J. E., García-Montoya E., Pérez Lozano P., Suñé-Negre J., Miñarro M., Tico J. R. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2013;40:222–236. DOI: 10.3109/03639045.2012.756007.
19. Tadwee I., Shahi S. Formulation development of losartan potassium immediate release tablets and process optimization using SeDeM expert system. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2018;8(2):33–43. DOI: 10.7324/JAPS.2018.8205.
20. Голубев А. Н., Нгуен Т. Ш., Басевич А. В., Сорокин В. В., Каухова И. Е., Марченко А. Л., Смирнова Е. М. Подходы к разработке состава таблеток с использованием современного статистического программного обеспечения и концепции Quality-by-Design. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(3):45–48. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.
21. Терентьева О. А., Флисюк Е. В., Ивкин Д. Ю., Наркевич И. А. Разработка состава и технологии таблеток нового нейропротекторного средства с использованием дробного факторного эксперимента. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(1):18–22. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-18-22.
6. Nardi-Ricat A., Nofrerias-Roig I., Sune-Pou M., Pérez-Lozano P., Miñarro-Carmona M., Garcia-Montoya E., Tico-Grau J. R., Insa Boronat R., Suñé-Negre J. M. Formulation of sustained release hydrophilic matrix tablets of tolcapone with the application of SeDeM diagram: onfluence of tolcapone's particle size on sustained release. *Pharmaceutics*. 2020;12(7):674. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070674.
7. Kotsur Yu. M., Flisjuk E. V. Application of the SeDeM method for optimization of tablet formulations (A Review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55:290–294. DOI: 10.1007/s11094-021-02413-0.
8. Hamman H., Hamman J., Wessels A., Scholtz J., Steenekamp J. Development of multiple-unit pellet system tablets by employing the SeDeM expert diagram system II: pellets containing different active pharmaceutical ingredients. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2019;24(2):145–156. DOI: 10.1080/10837450.2018.1435691.
9. Vasiljevic I., Turkovic E., Nenadovic S., Mirkovic M., Zimmer A., Parojcic J., Aleksic I. Investigation into liquisolid system processability based on the SeDeM Expert System approach. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;605:120847. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120847.
10. Salim I., Olowosulu A. K., Abdulsamad A., Gwarzo M. S., Khalid G. M., Ahmad N. T., Eichie F. E., Kurfi F. S. Application of SeDeM Expert System in the development of novel directly compressible co-processed excipients via co-processing. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;7(1). DOI: 10.1186/s43094-021-00253-z.
11. Suñé-Negre J. M., Pérez-Lozano P., Miñarro M., Roig M., Fuster R., Hernandez C., Ruhi R., Garcia-Montoya E., Tico J. R. Optimization of parameters of the SeDeM Diagram Expert System: Hausner index (HI) and Relative Humidity (%RH). *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*. 2011;79(2):464–472. DOI: 10.1016/j.ejpb.2011.04.002
12. Aguilar-Díaz J. E., García-Montoya E., Pérez Lozano P., Suñé Negre J. M., Miñarro M., Tico J. R. The use of the SeDeM Diagram expert system to determine the suitability of diluents-desintegrant for direct compression and their use in information of ODT. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*. 2009;73:414–423. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.07.001
13. Bhaysar P. H., Bhatt B., Oza C., Trivedi S., Shah S. A review on: SeDeM expert system in formulation development of pharmaceutical forms. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*. 2015;5(4):363–369.
14. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izdaniya*. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV Edition]. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Accessed: 14.10.2021. (In Russ.)
15. *Farmakopeya Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza* [Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union]. Available at: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01426917/err\\_13082020\\_100](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01426917/err_13082020_100). Accessed: 14.10.2021. (In Russ.)
16. European Pharmacopoeia. 9th edition. – Strasbourg: Council of Europe, 2016.
17. Sauri J. Millam D., Suñé-Negre J., Pérez Lozano P., Sarrate R., Fábregas A., Carrilo C., Miñarro M., Tico J. R. The use of the SeDeM diagram expert system for the formulation of Captopril SR matrix tablets by direct compression. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;461:38–45. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.11.029.
18. Aguilar-Díaz, J. E., García-Montoya E., Pérez Lozano P., Suñé-Negre J., Miñarro M., Tico J. R. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2013;40:222–236. DOI: 10.3109/03639045.2012.756007.
19. Tadwee I., Shahi S. Formulation development of losartan potassium immediate release tablets and process optimization using SeDeM expert system. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2018;8(2):33–43. DOI: 10.7324/JAPS.2018.8205.
20. Golubev A. N., Nguyen T. S., Basevich A. V., Sorokin V. V., Kauchova I. E., Marchenko A. L., Smirnova E. M. Approaches to the Development of Drugs with the Use of Modern Statistical Software Concepts and Quality-by-Design. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2019;8(3):45–48. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.
21. Terenteva O. A., Flisyuk E. V., Ivkin D. Yu., Narkevich I. A. Development of the Composition and Technology of New Neuroprotective Drug Tablets Using Fractional Factorial Design. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(1):18–22. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-18-22.

## REFERENCES

1. EMEA, 2004. Guideline on ICH Topic Q8, Note for Guidance on Pharmaceutical Development, EMEA/CHMP/167068/2004.
2. Suñé Negre, J. M. Pérez Lozano P., Miñarro M., Roig M., Fuster R., Hernandez C., Ruhi R., Garcia-Montoya E., Tico J. R. Application of the SeDeM diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*. 2008;69:1029–1039. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.01.020.
3. Suñé Negre J. M., García-Montoya E., Pérez Lozano P., Aguilar-Díaz J., Roig Carreras M., Fuster R., Miñarro M., Tico J. R. SeDeM diagram: a new expert system for the formulation of drugs in solid form. *Expert Systems for Human, Materials and Automation*. 2011;1:17–34. DOI: 10.13140/2.1.4848.9923.
4. Nofrerias I., Nardi A., Sune-Pou M., Suñé-Negre J. M., Garcia-Montoya E., Pérez-Lozano P., Tico J. R., Miñarro M. Comparison between Microcrystalline Cellulose of different grades made by four manufacturers using SeDeM diagram expert system as a pharmaceutical characterization tool. *Powder Technology*. 2019;342:780–788. DOI: 10.1016/j.powtec.2018.10.048.
5. Sipos E., Andrea R. O., Zoltan-Istvan S., Emokey-Margit R., Gabriella Donath N. Application of SeDeM expert systems in preformulation studies of pediatric ibuprofen ODT tablets. *Acta Pharmaceutica*. 2017;67:237–246. DOI: 10.1515/acph-2017-0017.