

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-55-60>
УДК 615.014.21



Оригинальная статья / Research article

Влияние вспомогательных веществ и усилия прессования на содержание примеси N-(4-аминобензоил)-L-глутаминовой кислоты в препарате фолиевой кислоты в процессе хранения

Н. А. Образцова✉, А. А. Самсонов, М. А. Ковтуненко, В. Н. Шмелева, Н. А. Голубева

Научно-производственный комплекс АО «Валента Фарм», 141108, Россия, г. Щелково, Московская область, ул. Фабричная, д. 2

✉ Контактное лицо: Образцова Надежда Александровна. E-mail: Nadezhda.Obraztsova@valentapharm.com

ORCID: Н. А. Образцова – <https://orcid.org/0000-0002-3239-9613>; А. А. Самсонов – <https://orcid.org/0000-0002-3557-3824>;

М. А. Ковтуненко – <https://orcid.org/0000-0002-1035-8239>; В. Н. Шмелева – <https://orcid.org/0000-0001-6973-0405>; Н. А. Голубева – <https://orcid.org/0000-0002-4065-8494>.

Статья поступила: 09.03.2022

Статья принята в печать: 23.03.2023

Статья опубликована: 25.05.2023

Резюме

Введение. Вспомогательные вещества (ВВ) – неотъемлемый компонент лекарственных препаратов (ЛП). В тоже время ВВ, содержащиеся в них примеси и сорбированная вода являются одной из причин деградации активной фармацевтической субстанции (АФС). Такое влияние ВВ особенно важно оценивать для склонных к гидролизу АФС. Фолиевая кислота (ФК) гидролизуется под действием УФ-облучения и основным продуктом разложения является N-(л-аминобензоил)глутаминовая кислота (примесь А). При разработке ЛП «Фолиевая кислота таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1,0 мг» в процессе хранения нами было обнаружено увеличение содержания примеси А. Поскольку таблетки хранились в контурной ячейковой упаковке, состоящей из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги, в отсутствие УФ-облучения, причиной гидролиза ФК является состав таблеток и/или параметры процесса их получения.

Цель. Исследовать влияние ВВ, входящих в состав таблеток, и параметры технологического процесса их получения на содержание примеси А в процессе хранения ЛП фолиевой кислоты.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись таблетки ФК, содержащие 1,0 мг АФС. Таблетки ФК разработаны по технологии прямого прессования. Усилие прессования варьировали в диапазоне 5–15 кН.

Результаты и обсуждение. Установлено, что при хранении в течении 300 суток таблеток ФК, содержащих 93,0 % моногидрата лактозы, и полученных при усилии прессования выше 10 кН, содержание примеси А в них становится выше предельно допустимого. Возможно, лактоза одновременно выступает как в роли источника свободной воды, так и является катализатором реакции гидролиза ФК. Поскольку взаимодействие лактозы и ФК протекает в твердой фазе, рост давления прессования ускоряет гидролиз АФС за счет увеличения площади контакта частиц и их подвижности. Анализ бинарных смесей ФК с крахмалом, лактозой, микрокристаллической целлюлозой и коповидоном подтвердил, что наибольшее влияние на скорость гидролиза АФС оказывает лактоза.

Заключение. Вероятно, моногидрат лактозы, является основной причиной гидролиза ФК в исследуемых смесях. Независимо от механизма его действия увеличение усилия прессования выше 10 кН приводит к росту скорости гидролиза ФК. Нами был подобран оптимальный диапазон усилия прессования (5–10 кН) для таблеточных смесей, содержащих моногидрат лактозы и ФК.

Ключевые слова: фолиевая кислота, вспомогательные вещества, гидролиз, лактоза, усилие прессования, примесь

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

Вклад авторов. Н. А. Образцова – написание текста статьи. А. А. Самсонов, М. А. Ковтуненко – планирование и осуществление эксперимента. В. Н. Шмелева, Н. А. Голубева – постановка задачи. Все авторы участвовали в анализе полученных данных и обсуждении результатов.

Для цитирования: Образцова Н. А., Самсонов А. А., Ковтуненко М. А., Шмелева В. Н., Голубева Н. А. Влияние вспомогательных веществ и усилия прессования на содержание примеси N-(4-аминобензоил)-L-глутаминовой кислоты в препарате фолиевой кислоты в процессе хранения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(2):55–60. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-55-60>

Influence of Excipients and Pressing Force on the Impurity Content of N-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic Acid in Folic Acid Drugs During Storage

Nadezhda A. Obraztsova✉, Aleksey A. Samsonov, Maksim A. Kovtunencko, Varvara N. Shmeleva, Natalia A. Golubeva

Scientific and production complex JSC "Valenta Pharm", 2, Fabrichnaya str., Schelkovo, Moscow region, 141108, Russia

✉ Corresponding author: Nadezhda A. Obraztsova. E-mail: Nadezhda.Obraztsova@valentapharm.com

ORCID: Nadezhda A. Obraztsova – <https://orcid.org/0000-0002-3239-9613>; Aleksey A. Samsonov – <https://orcid.org/0000-0002-3557-3824>;

Maksim A. Kovtunencko – <https://orcid.org/0000-0002-1035-8239>; Varvara N. Shmeleva – <https://orcid.org/0000-0001-6973-0405>;

Natalia A. Golubeva – <https://orcid.org/0000-0002-4065-8494>.

Received: 09.03.2022

Revised: 23.03.2023

Published: 25.05.2023

© Образцова Н. А., Самсонов А. А., Ковтуненко М. А., Шмелева В. Н., Голубева Н. А., 2023
© Obraztsova N. A., Samsonov A. A., Kovtunencko M. A., Shmeleva V. N., Golubeva N. A., 2023

Abstract

Introduction. Excipients, impurities contained in them, and sorbed water are one of the reasons for degradation of the active pharmaceutical substance (API). Excipients effect should be especially evaluated for moisture-sensitive APIs. Folic acid (FA) is an important vitamin for humans. It hydrolyze in water under the action of UV irradiation and main decomposition product is N-(p-aminobenzoyl)glutamic acid (impurity A). We found an increase in the content of impurity A during FA film-coated tablets storage in PVC-film and aluminum foil packaging in the absence of UV irradiation.

Aim. Investigate the effect of excipients and parameters of the production process on the content of impurity A during storage of FA drugs.

Materials and methods. The FA tablets containing 1.0 mg of API produced by direct compression technology were the objects of study. The pressing force (PF) was varied from 5 to 15 kN.

Results and discussion. We found that content of impurity A in tablets containing 93.0 % lactose monohydrate and obtained with PF above 10 kN exceeded limit value during storage for 300 days. Probably lactose simultaneously acts both as a source of free water and as a catalyst for FA hydrolysis. Since the interaction of lactose and FA occurs in the solid phase, pressing accelerates hydrolysis by increasing the contact area of substances and the mobility of water molecules.

Conclusion. We found that lactose monohydrate probably is the main cause of FA hydrolysis in drugs. Independently of the mechanism of its action, an increase in the PF above 10 kN leads to an increase in the rate of FA hydrolysis. This is due to an increase in the mobility of water molecules and the contact area between the excipient and API. We have selected the optimum pressure range (5–10 kN) for tablet mix containing lactose monohydrate and FA.

Keywords: folic acid, excipients, hydrolysis, lactose, pressing force, impurity

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. N. A. Obraztsova – writing the text of the article. A. A. Samsonov, M. A. Kovtunenkov – planning and conduction an experiment. V. N. Shmeleva, N. A. Golubeva – statement of the problem. All authors participated in the analysis of the obtained data and discussion of the results.

For citation: Obraztsova N. A., Samsonov A. A., Kovtunenkov M. A., Shmeleva V. N., Golubeva N. A. Influence of excipients and pressing force on the impurity content of N-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic acid in folic acid drugs during storage. *Drug development & registration*. 2023;12(2):55–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-55-60>

ВВЕДЕНИЕ

Существует множество различных вспомогательных веществ (ВВ), которые используются для придания таблеточным смесям необходимых технологических характеристик [1]. В качестве индивидуальных химических соединений все ВВ достаточно хорошо изучены. Однако при разработке лекарственных препаратов (ЛП) необходимо проанализировать взаимодействие используемых ВВ между собой и с активной фармацевтической субстанцией (АФС). Учитывая, что ВВ могут составлять большую часть от всей таблеточной смеси, их влияние на характеристики ЛП будет значительным. Поэтому выбор ВВ является одним из важных этапов фармацевтической разработки.

Сами ВВ и реакционноспособные примеси, которые содержатся в них, могут способствовать разложению АФС. Наиболее распространенными соединениями, которые вызывают деградацию АФС, являются восстанавливающие сахара, альдегиды, гидропероксиды, органические кислоты и сложные эфиры, следовые количества металлов, нитраты/нитриты и свободные радикалы [2].

Лактоза широко используется как наполнитель при таблетировании. Она улучшает прессуемость и увеличивает прочность таблеток на раздавливание. Однако ее применение ограничено тем, что лактоза является восстанавливающим дисахаридом и вступает в реакцию Майяра с АФС, содержащими аминами

группу [3]. При этом, как отмечают авторы статьи [4], взаимодействие между АФС и ВВ может иметь сравнительно невысокую скорость. Так в ЛП, содержащем менее 75,0 % лактозы и АФС, которая является первичным амином, продукты реакции Майяра не были обнаружены в течение всего срока хранения (24 месяца) в условиях окружающей среды. В аналогичном ЛП, содержащем более 95,0 % лактозы, через 12 месяцев так же не фиксировали роста примесей. При этом к концу второго года их содержание было близко к предельно допустимому. Таким образом, краткосрочные исследования совместимости ВВ и АФС не всегда являются исчерпывающими и необходимы долгосрочные исследования.

В статье [5] была проанализирована несовместимость биспролола фумарата и различных восстанавливающих углеводов, используемых в качестве наполнителей для таблеток. Наибольшую скорость реакции Майяра наблюдали в присутствии глюкозы. При этом магния стеарат, который широко применяется в качестве лубриканта, усиливал это взаимодействие. Комплекс ионов магния ускоряет перегруппировку Амадори. Наиболее подходящим наполнителем для таблеток, содержащих биспролол фумарат, авторами работы [5] был выбран гидрофосфат кальция, который не вступает в реакцию Майяра.

Помимо ВВ, значительное влияние на стабильность АФС оказывает вода, которая в той или иной форме присутствует на всех этапах производства

и хранения ЛП [6]. Она может выступать в качестве участника реакций разложения (например, гидролиз АФС), в этом случае ее концентрация значительно влияет на стабильность и эффективность ЛП. В работе [7] оценивали степень гидролиза трихлорметиазида (ТХМ) в его бинарных смесях с различными ВВ (15 наиболее часто используемых). Было обнаружено, что содержание активного вещества больше всего снизилось в бинарной смеси с гидроксипропилцеллюлозой (ГПЦ). Однако, как отмечают авторы статьи, прямой зависимости между количеством воды, адсорбированной ВВ, и степенью гидролиза ТХМ не наблюдается. Более значимой является доступность сорбированной влаги, так как не вся вода, содержащаяся во ВВ, способна участвовать в реакциях гидролиза [8]. Методами ЯМР, ЭПР и спектроскопии диэлектрической релаксации в работе [7] определяли подвижность и количество связанной воды. На основе этих данных авторами было установлено, что скорость гидролиза ТХМ зависит от количества свободной воды, доступной для реакции.

Многие АФС склонны к гидролизу [9]. Среди них фолиевая кислота (ФК), которая является важным витамином для человека, а также применяется в составе таргетных систем доставки противоопухолевых препаратов [10–12]. Известно, что под действием УФ-облучения ФК склонна к гидролизу, при этом основным продуктом ее разложения является N-(*п*-аминобензоил)глутаминовая кислота (примесь А) [13].

При хранении ЛП «Фолиевая кислота таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1,0 мг» нами было обнаружено увеличение содержания примеси А. Поскольку таблетки хранились в контурной ячейковой упаковке (КЯУ), состоящей из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги, в условиях отсутствия УФ-облучения, причиной гидролиза ФК является состав таблеток и/или параметры процесса их получения.

Цель данной работы исследовать влияние ВВ, входящих в состав таблеток, и параметры технологического процесса их получения на содержание примеси А в процессе хранения ЛП фолиевой кислоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись таблетки ФК, содержащие 1,0 мг АФС (таблица 1). Субстанция ФК была получена от производителя DSM Nutritional Products Ltd. (Швейцария). В качестве ВВ использовали: лактозы моногидрат (ALPAVIT Käserei Champignon Hofmeister GmbH & Co. KG, Германия), коповидон (Kollidon® VA 64, BASF, Германия), микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) (Heweten® 101, JRS Pharma GmbH & Co. KG, Германия), крахмал кукурузный прежелатинизированный (Крахмал 1500®, Colorcon Ltd., Англия), крахмал картофельный (Roquette Freres, Франция), двухосновный безводный фосфат кальция (EMCOM-PRESS® Anhydrous, JRS Pharma GmbH & Co. KG, Герма-

ния), кремния диоксид коллоидный (AEROSIL® A 200, Evonik Operations GmbH, Германия), магния стеарат (Faci Metalest S.L.U., Испания). В сериях 3 и 4 использовали композитный наполнитель PROSOLV® EASYtab SP (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Канада), который состоит из: МКЦ (95,0–98,0 %); коллоидного диоксида кремния (1,5–2,5 %); натрия крахмал гликолята (0,5–2,0 %); натрия стеарил фумарата (0,3–1,0 %).

Таблица 1. Составы таблеток, содержащих 1 мг фолиевой кислоты, и потеря в массе при высушивании для используемых вспомогательных веществ

Table 1. Compositions of tablet containing 1 mg of folic acid, weight loss on drying for used excipients

Вспомогательное вещество Excipient	Содержание вспомогательного вещества на таблетку, % Excipient content per tablet, %				Потеря в массе при высушивании, % Weight loss on drying, %
	Серия 1 Series 1	Серия 2 Series 2	Серия 3 Series 3	Серия 4 Series 4	
PROSOLV® EASYtab SP	–	–	89,0	99,0	4,0
Лактозы моногидрат Lactose monohydrate	93,0	–	–	–	5,2
Крахмал прежелатинизированный Pregelatinized starch	–	21,0	10,0	–	9,5
Микрокристаллическая целлюлоза Microcrystall cellulose	–	9,0	–	–	3,7
Двухосновный безводный фосфат кальция Dibasic anhydrous calcium phosphate	–	67,5	–	–	1,7
Коповидон Copovidone	5,0	–	–	–	2,0
Кремния диоксид коллоидный Silicon dioxide colloidal	0,5	0,5	–	–	–
Магния стеарат Magnesium stearate	0,5	1,0	–	–	–
Крахмал картофельный Potato starch	–	–	–	–	5,0

Таблетки ФК наработаны по технологии прямого прессования на таблетпрессе KORSCH XL 100 Pro (KORSCH AG, Германия). Усилие прессования варьировали в диапазоне 5–15 кН. Описанные выше образцы хранили в КЯУ при $T = 25 \pm 2$ °C и влажности 60 ± 5 %. Содержание примеси А определяли по методике из монографии Британской фармакопеи «Folic acid tablets»¹ на хроматографе Waters Alliance (Waters Corporation, США).

Для оценки взаимодействия АФС с отдельными ВВ были приготовлены бинарные смеси ФК с крахма-

¹ The British Pharmacopoeia. 2020. Available at: <https://www.pharmacopoeia.com/> Accessed: 25.02.2022.

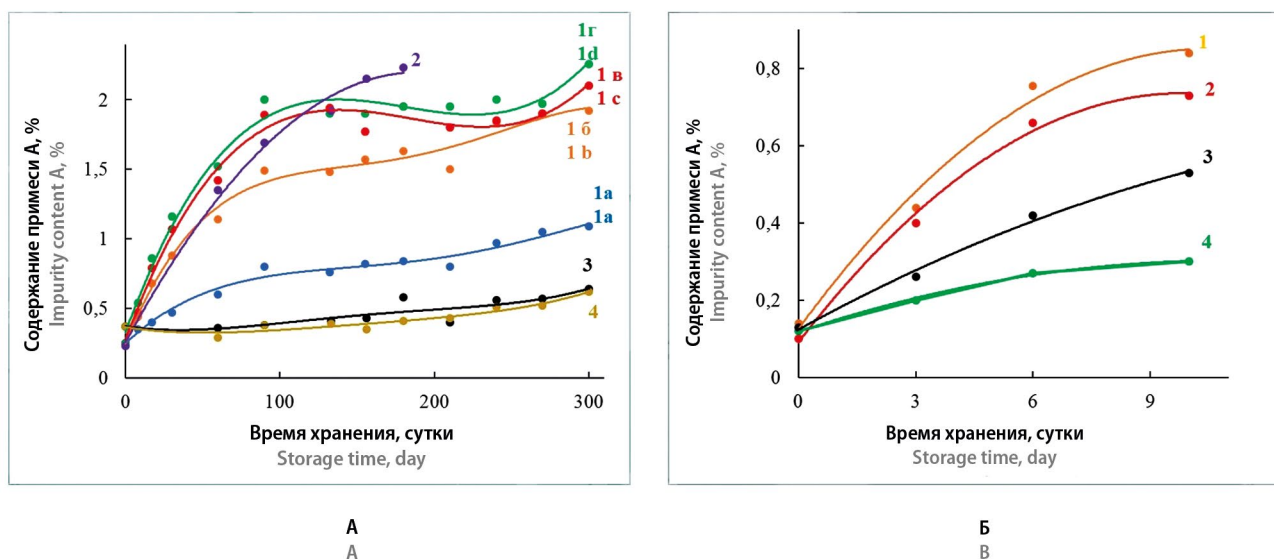


Рисунок 1. Зависимости содержания примеси А от времени хранения:

А – для таблеток серии 1–4; Б – для бинарных смесей фолиевой кислоты с (1) лактозой, (2) картофельным крахмалом, (3) МКЦ, (4) коповидоном

Figure 1. Dependences of the impurity A content on the storage time:

A – for tablets of series 1 – 4; B – for binary mixtures of folic acid with (1) lactose, (2) potato starch, (3) MCC, (4) copovidone

Таблица 2. Значения усилия прессования для серий 1–4 и содержание примеси А в них

Table 2. Pressing force values for series 1–4 and impurity A content in them

Серия Series		1а 1a	1б 1b	1в 1c	1г 1d	2	3	4
Значение усилия прессования, кН Pressing force values, kN		5,0	10,0	13,0	15,0	15,0	15,0	13,0
Содержание примеси А через N суток, % Impurity A content after N days, %	90 суток 90 days	0,8	1,5	1,9	2,0	1,7	0,4	0,4
	300 суток 300 days	1,1	1,9	2,1	2,3	2,3	0,6	0,4

лом картофельным, лактозой, МКЦ и коповидоном в соотношении 1:1 (м/м). Смеси хранили при $T = 40 \pm 2$ °C и влажности 75 ± 5 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таблетки ФК содержат только 1,0 % действующего вещества, поэтому основную массу таких таблеток составляют ВВ. Их выбор осложняется склонностью ФК к гидролизу. При разработке таблеток ФК состава, соответствующего серии 1, мы обнаружили, что увеличение силы прессования способствует росту содержания примеси А. В соответствии с Британской фармакопеей¹ 2020 ее содержание должно быть не более 2,0 %. Однако в ряде серий оно достигало (и даже превышало) предельно допустимое значение.

¹ The British Pharmacopoeia. 2020. Available at: <https://www.pharmacopoeia.com/> Accessed: 25.02.2022.

Влияние состава и усилия прессования на увеличение содержания примеси А в таблетках фолиевой кислоты. Серия 1

Для серии 1 варьировали усилие прессования в диапазоне 5–15 кН (таблица 2). Анализ зависимостей содержания примеси А в таблетках, полученных при разных усилиях прессования, от времени хранения (рисунок 1) указывает на то, что сила прессования выше 10 кН является неподходящей. В этом случае содержание примеси достигает значения близкого к предельному уже в течение первых 90 суток. В то же время применение усилия прессования 5–10 кН позволяет получить ЛП, содержание примеси А в которых остается в рамках допустимого значения в течение 300 суток.

Обращает на себя внимание тот факт, что основной рост содержания примеси фиксировали в течение первых трех месяцев вне зависимости от величины усилия прессования (см. таблица 2). Вероятно,

гидролиз протекает за счет влаги, которая была принесена со ВВ и/или адсорбирована таблетками в процессе их изготовления. По мере расходования имеющейся свободной воды скорость процесса гидролиза постепенно снижается, в результате чего мы фиксируем заметно меньший рост содержания примеси в следующие 210 суток.

Анализируя состав таблеток серии 1 (см. таблица 1), можно предположить, что моногидрат лактозы, преобладающий по процентному содержанию, является основной причиной роста примеси А. Возможны несколько механизмов влияния лактозы на гидролиз ФК.

Во-первых, лактоза может выступать в качестве катализатора этого процесса. Из литературы известно, что лактоза катализирует гидролиз роксифибана [14]. В работе [15] было показано, что нуклеофильная атака гидроксильными группами лактозы приводит к увеличению скорости гидролиза. Увеличение скорости гидролиза роксифибана с ростом концентрации лактозы указывает на ее каталитическое действие. При этом концентрация воды не оказывала заметного влияния на скорость процесса. При исследовании реакции гидролиза роксифибана в твердой фазе, было отмечено, что таблетирование усиливает химическое взаимодействие между лактозой и АФС. Увеличение взаимодействия в точках контакта частиц для фармацевтических препаратов было описано в работах [16, 17]. В случае с роксифибаном и лактозой в результате прессования наблюдали рост концентрации продуктов гидролиза в 4 раза, по сравнению с механической смесью этих веществ [14]. Вероятно, для таблеток ФК увеличение силы прессования также приводит к большему взаимодействию лактозы и ФК, что, в свою очередь, способствует гидролизу АФС.

Во-вторых, лактоза содержит адсорбированную воду (см. таблица 1), которая так же может вступать в реакцию с ФК. При этом процентное содержание лактозы значительно превышает содержание АФС. Следовательно, влаги, адсорбированной лактозой, вполне достаточно для гидролиза ФК. Увеличение давления прессования в этом случае так же будет способствовать реакции гидролиза. Разрушение части кристаллов ВВ и возникновение дефектов в них, в результате механического воздействия, увеличивает подвижность связанной воды. Аналогичное влияние подвижности молекул воды на скорость гидролиза ацетилсалициловой кислоты (АСК) было описано в статье [18]. Авторами было замечено, что несмотря на большее содержание воды в смесях АСК с лактозой, скорость гидролиза была выше в ее смесях с дигидратом двухосновного фосфата кальция, в котором молекулы воды имеют большую подвижность. Таким образом, в анализируемых таблетках ФК лактоза может одновременно выступать в роли

источника свободной воды и катализатора реакции гидролиза, что приводит к значительному росту содержания примеси А в них.

Помимо этого, нужно учитывать влияние других ВВ, которые содержат влагу. Например, дезинтегранты являются гигроскопичными веществами. В работе [19] исследовали таблетки АСК, содержащие 50,0 % АФС и 5,0 % дезинтегранта (15 наименований). Установили, что наибольшая деградация характерна для таблеток, содержащих коповидон. Методом твердотельной спектроскопии ЯМР показано, что молекулярная подвижность воды, адсорбированной коповидонами, значительно выше, чем в других дезинтегрантах (например, низкозамещенной ГПЦ или кроскармеллозе натрия).

В рассматриваемых таблетках ФК содержание коповидона также составляло 5,0 %. Поскольку данный дезинтегрант характеризуется высокой молекулярной подвижностью воды, следует учитывать, что он, возможно, способствует гидролизу ФК в ЛП наряду с лактозой.

Влияние состава на содержание примеси А в безлактозных таблетках фолиевой кислоты. Серии 2–4

Далее мы исследовали серии (2–4), в составе которых отсутствует моногидрат лактозы. Прессование проводили при усилении (см. таблица 2), которое было определено как неподходящее для смесей с лактозой. Это было сделано, чтобы оценить скорость накопления примеси А в безлактозных смесях в наилучших условиях. В серии 2 содержание примеси А росло достаточно быстро и уже через 180 суток оно превысило допустимое значение (2,23 %). В рассматриваемом составе основным источником влаги являлся частично прежелатинизированный крахмал (см. таблица 1). Из литературы [20] известно, что такой крахмал содержит большое количество свободной воды. По-видимому, этой влаги достаточно для гидролиза ФК при выбранных условиях.

Серии 3 и 4 содержали 89,0 и 99,0 % композитного наполнителя PROSOLV® (см. таблица 1). Для них был характерен незначительный рост содержания примеси А в течение 300 суток (см. рисунок 1, А). Вероятно, состав наполнителя и размер частиц в нем подобраны таким образом, что в данных условиях гидролиз ФК протекает медленно. Большую часть PROSOLV® составляет МКЦ (95,0–98,0 %), содержание воды в которой сильно зависит от степени кристалличности. Возможно, размер частиц МКЦ в композите таков, что основная доля воды связана с молекулами целлюлозы и, как следствие, она не участвует в гидролизе ФК. В результате, несмотря на высокое содержание МКЦ относительно ФК, содержание примеси А в сериях 3 и 4 незначительно.

Исследование скорости гидролиза фолиевой кислоты в ее бинарных смесях с различными вспомогательными веществами

Для лучшего понимания процессов взаимодействия ФК со ВВ были проведены исследования на бинарных смесях. Из анализа приведенных на рисунке 1, Б зависимостей можно составить следующий ряд, в котором ВВ приведены в порядке уменьшения скорости гидролиза ФК в их присутствии: лактоза > крахмал > коповидон > МКЦ. По данным таблицы 1 составлен ряд, в котором аналогичные ВВ приведены в порядке уменьшения содержания воды в них: лактоза ~ крахмал > МКЦ > коповидон. Из представленных данных видно, что для лактозы и крахмала содержание воды в них коррелирует с их влиянием на скорость разложения ФК. В тоже время для МКЦ и коповидона не наблюдается такая зависимость. Вероятно, в коповидоне, как уже было отмечено ранее, молекулы воды обладают большей подвижностью, чем в МКЦ, что приводит к большему увеличению содержания примеси А.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассматривая взаимодействие ВВ и АФС, мы имеем дело с твердофазными реакциями. Как известно [21], для протекания таких реакций необходима подвижность элементов кристаллической решетки и возможность диффузии, которая увеличивается с ростом дефектов в кристаллах. Поэтому любое механическое воздействие будет способствовать взаимодействию твердых частиц друг с другом. Прессование таблеточной смеси приводит к частичному разрушению кристаллической структуры веществ. При этом, чем больше приложенное усилие, тем значительно увеличивается подвижность частиц и площадь контакта между ними. Вероятно, поэтому увеличение силы прессования приводит к росту содержания примеси А в таблетках ФК.

Таким образом, в исследуемых таблеточных смесях основной причиной гидролиза ФК, вероятно, является моногидрат лактозы. При этом, независимо от механизма его действия, увеличение усилия прессования выше 10 кН приводит к росту скорости гидролиза ФК. Нами был подобран оптимальный диапазон усилия прессования (5–10 кН) для таблеточных смесей, содержащих моногидрат лактозы и ФК, при котором содержание примеси А в течение всего срока хранения будет оставаться в пределах допустимых значений.

Таким образом, при разработке ЛП, в состав которого входит АФС склонная к гидролизу, важно оценить влияние ВВ и технологических параметров получения ЛП на его стабильность в процессе хранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kasymov I. D., Basevich A. V. Study of the technological properties of excipients in the development of the composition of orally dispersible tablets. *Drug development & registration*. 2021;10(4):46–53. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-46-53.

2. Zhang K., Pellett J. D., Narang A. S., Wang Y. J., Zhang Y. T. Reactive impurities in large and small molecule pharmaceutical excipients—A review. *Trends in Anal. Chem.* 2018;101:34–42. DOI: 10.1016/j.trac.2017.11.003.

3. Ghaderi F., Monajjemzadeh F. Review of the physicochemical methods applied in the investigation of the Maillard reaction in pharmaceutical preparations. *J. Drug Deliv. Sci. and Technol.* 2020;55:1–34. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.101362.

4. Chowdhury D. K., Sarker H., Schwartz P. Regulatory notes on impact of excipients on drug products and the Maillard reaction. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2018;19:965–969. DOI: 10.1208/s12249-017-0878-y.

5. Szalka M., Lubczak J., Naróg D., Laskowski M., Kaczmarek K. The Maillard reaction of bisoprolol fumarate with various reducing carbohydrates. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014;59:1–11. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.04.005.

6. Thakur T. S., Thakuria R. Crystalline multicomponent solids: An alternative for addressing the hygroscopicity issue in pharmaceutical materials. *Crystal Growth & Design*. 2020;20(9):6245–6265. DOI: 10.1021/acs.cgd.0c00654.

7. Teraoka R., Matsushima Y., Sugimoto I., Inoue K., Morita S., Kitagawa S. Effect of pharmaceutical excipients on the stability of trichlormethiazide tablets under humid conditions. *Chem. Pharm. Bull.* 2009;57(12):1343–1347. DOI: 10.1248/cpb.57.1343.

8. Chakravarty P., Nagapudi K. The importance of water-solid interactions in small molecule drug development: An industry perspective. *Trends in Anal. Chem.* 2021;140:165–181. DOI: 10.1016/j.trac.2021.116276.

9. Bhaskar R., Ola M., Agnihotri V., Chavan A., Girase H. Current trend in performance of forced degradation studies for drug substance and drug product's. *J. Drug Deliv. and Therap.* 2020;10(2-s):149–155. DOI: 10.22270/jddt.v10i2-s.4040.

10. Dcona M. M., Sheldon J. E., Mitra D., Hartman M. C. Light induced drug release from a folic acid-drug conjugate. *Bioorg. & Med. Chem. Letters*. 2017;27(3):466–469. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.12.036.

11. Krajcovicova S., Gucky T., Hendrychova D., Krystof V., Soural M. A Stepwise approach for the synthesis of folic acid conjugates with protein kinase inhibitors. *J. Org. Chem.* 2017;82(24):13530–13541 DOI: 10.1021/acs.joc.7b02650.

12. Wang D., Fan Z., Zhang X., Li H., Sun Y., Cao M., Wei G., Wang J. pH-Responsive self-assemblies from the designed folic acid-modified peptide drug for dual-targeting delivery. *Langmuir* 2021; 37(1):339–347. DOI: 10.1021/acs.langmuir.0c02930.

13. Attaf S. E., Hasan H. M. A. Effect of UV irradiation on folic acid drug. *J. Pharmacy and Pharm. Sci.* 2019;8(8):103–114. DOI: 10.20959/wjpps20198-14336.

14. Badawy S. I., Williams R. C., Gilbert D. L. Effect of different acids on solid-state stability of an ester prodrug of a IIb/IIIa glycoprotein receptor antagonist. *Pharm. Dev. Technol.* 1999;4(3):325–331. DOI: 10.1081/PDT-100101368.

15. Kallion R. B., Stella V. J. The nucleophilicity of dextrose, sucrose, sorbitol and mannitol with p-nitrophenyl esters in aqueous solution. *Int. J. Pharm.* 1990;66:149–155. DOI: 10.1016/0378-5173(90)90394-J.

16. Usui F., Carstensen J. T. Interactions in the solid state I: interactions of sodium bicarbonate and tartaric acid under compressed conditions. *J. Pharm. Sci.* 1985;74(12):1293–1297. DOI: 10.1002/jps.2600741209.

17. Schamme B., Couvrat N., Tognetti V., Delbreilh L., Dupray V., Dargent E., Coquerel G. Investigation of drug–excipient interactions in biclotymol amorphous solid dispersions. *Molec. Pharm.* 2018;15(3):1112–1125. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00993.

18. Ahlneck C., Lundgren P. Methods for the evaluation of solid state stability and compatibility between drug and excipient. *Act. Pharm. Suec.* 1986;22(5):305–314.

19. Ougia K., Okada K., Leongb K. H., Hayashic Y., Kumadac S., Onuki Y. Effect of the molecular mobility of water adsorbed by disintegrants on storage-induced hydrolytic degradation of acetylsalicylic acid incorporated into tablets under humid conditions. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2020;154:2–12. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105502.

20. Airaksinen S., Karjalainen M., Shevchenko A., Westermarck S., Leppänen E., Rantanen J., Yliruusi J. Role of water in the physical stability of solid dosage formulations. *J. Pharm. Sci.* 2005;94:2147–2165. DOI: 10.1002/jps.20411.

21. Gressl C., Brunsteiner M., Davis A., Landis M., Pencheva K., Scrivens G., Sluggett G., Wood G., Gruber-Woelfler H., Khinast J., Paudel A. Drug–excipient interactions in the solid state: The role of different stress factors. *Molec. Pharm.* 2017;14(12):4560–4571. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00677.