

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1467>
УДК 615.243; 615.453.6



Оригинальная статья / Research article

Критерии выбора технологии получения таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой

Г. В. Трусов^{1,2}✉, Б. В. Бровченко¹, Ж. М. Козлова², И. И. Краснюк²

¹ Общество с ограниченной ответственностью «АЗТ ФАРМА К.Б.», 123458, Россия, г. Москва, ул. Твардовского, д. 8, стр. 1, Технопарк «СТРОГИНО»

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Трусов Герман Владимирович. E-mail: gtrusov@azt.group

ORCID: Г. В. Трусов – <https://orcid.org/0009-0004-9285-2362>; Б. В. Бровченко – <https://orcid.org/0009-0005-4904-8253>;

Ж. М. Козлова – <https://orcid.org/0000-0003-1525-732X>; И. И. Краснюк – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Статья поступила: 25.04.2023

Статья принята в печать: 17.11.2023

Статья опубликована: 24.11.2023

Резюме

Введение. В настоящее время развитие фармацевтического рынка и жесткая конкуренция требуют от компаний, производящих лекарственные препараты (ЛП), более пристальной и детальной модернизации уже существующих производственных линий. Современной и экономической технологией производства лекарственных форм является технология прямого прессования. Альтернативным подходом к оптимизации производства смесей, для которых ввиду физико-химических и технологических особенностей неприменимо использование технологии влажной грануляции или невозможно прямое прессование, может стать технология сухой грануляции методом компактирования.

Цель. Целью данной работы является изучение возможности получения таблеток ребамипида с применением технологии прямого прессования и технологии сухой грануляции методом компактирования с уходом от технологии влажной грануляции как от технологически сложного и экономически затратного метода, а также исследование влияния технологии на такие показатели качества, как распадаемость и растворение.

Материалы и методы. В качестве материалов использовался ребамипид (N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) аланин) (экспериментальный образец), МКЦ-102 (J. Rettenmaier & Söhne (JRS), Германия), крахмал прежелатинизированный (Colocon Ltd., Великобритания), коллидон SR (BASF, Германия), кроскармеллоза натрия (J. Rettenmaier & Söhne (JRS), Германия), безводная лимонная кислота (Scharlab S.L., Испания), натрия лаурилсульфат (BASF, Германия), аэросил 200 vv (Evonik Industries AG, Германия), натрия стеарилфумарат (J. Rettenmaier & Söhne (JRS), Германия), кальция стеарат (FACI, Италия), пленочное покрытие Вивакоат® PA-1P-000 (J. Rettenmaier & Söhne (JRS), Германия). В качестве оборудования использовался Y-образный смеситель (ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия), ролл-компактор LGC100 (Beijing Gylongli Automation Tech. Co., Ltd., Китай), роторный таблеточный пресс PG16G (Beijing Gylongli Automation Tech. Co., Ltd., Китай), система для покрытия таблеток оболочкой Labcoat™ M (O'Hara Technologies Inc., Канада), антистатический ионизирующий пистолет Simco Cobra (Simco-Ion, Нидерланды), тестер сыпучести ERWEKA GT (ERWEKA GmbH, Германия), тестер насыпной плотности ERWEKA SVM 122 (ERWEKA GmbH, Германия), вибростеро CISA RP 200N (CISA Cedaceria Industrial S.L., Испания), прибор для определения прочности, диаметра и толщины таблеток SOTAX HT 10 (SOTAX AG, Швейцария), тестер растворения DT 626/1000HH (ERWEKA GmbH, Германия), тестер распадаемости ZT321 (ERWEKA GmbH, Германия).

Результаты и обсуждение. В ходе ряда экспериментов методами прямого прессования и компактирования были получены таблетки-ядра, а также таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ТППО). В результате изучения полученных таблеток было установлено, что при аналогичных составах таблетки, нарабатываемые методом компактирования, отличаются большим временем распадаемости и растворения по сравнению с таблетками, полученными прямым прессованием, что следует учитывать при планировании скорости высвобождения действующего вещества в ходе разработки лекарственных препаратов.

Заключение. В результате экспериментов, описанных в данной работе, было установлено, что существует прямая зависимость между использованием определенной технологии и влиянием ее на такие показатели качества, как распадаемость и растворение таблеток. Также установлено, что технология сухой грануляции позволяет получить более технологичную массу для таблетирования.

Ключевые слова: ребамипид, прямое прессование, сухая грануляция, таблетки, покрытие пленочной оболочкой

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

Вклад авторов. Б. В. Бровченко и Г. В. Трусов спланировали и разработали ход экспериментов. Г. В. Трусов проводил экспериментальные работы и анализировал полученные данные. Б. В. Бровченко и Г. В. Трусов участвовали в написании текста статьи. Ж. М. Козлова и И. И. Краснюк принимали участие в рецензировании статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании статьи.

Для цитирования: Трусов Г. В., Бровченко Б. В., Козлова Ж. М., Краснюк И. И. Критерии выбора технологии получения таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2023;12(4):165–172. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1467>

Technology Criteria for the Manufacturing of Rebamipide Film-coated Tablets

German V. Trusov^{1,2}✉, Bogdan V. Brovchenko¹, Zhanna M. Kozlova², Ivan I. Krasnyuk²

¹ LLC "AZT PHARMA K.B.". Technopark "STROGINO", 8/1, Tvardovskogo str., Moscow, 123458, Russia

² I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ Corresponding author: German V. Trusov. E-mail: gtrusov@azt.group

© Трусов Г. В., Бровченко Б. В., Козлова Ж. М., Краснюк И. И., 2023

© Trusov G. V., Brovchenko B. V., Kozlova Z. M., Krasnyuk I. I., 2023

ORCID: German V. Trusov – <https://orcid.org/0009-0004-9285-2362>; Bogdan V. Brovchenko – <https://orcid.org/0009-0005-4904-8253>;
Zhanna M. Kozlova – <https://orcid.org/0000-0003-1525-732X>; Ivan I. Krasnyuk – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Received: 25.04.2023 Revised: 17.11.2023 Published: 24.11.2023

Abstract

Introduction. The current growth of the pharmaceutical market and stiff competition require from drug manufacturers make a more detailed and thorough fine-tuning of ex-isting production lines. Direct compression technology is a modern and cost-effective technology for solid dosage form drug manufacturing. Roll-compaction technology (dry granulation) can be an alternative approach to op-timize the manufacturing of formulations, for which the use of wet granulation or direct compression technologies is not possible due to their physical and chemical properties.

Aim. The goal of this work is to investigate the possibility of manufactur-ing Rebamipide tablets by using direct compression technology and dry granu-lation technology (roll-compaction), avoiding such complicated and more ex-pensive technology as wet granulation. Also aim of this work is study the im-pact of production methods on such quality factors as disintegration and dis-solution time.

Materials and methods. In this study were used such materials as Re-bamipide substance (α -[(4-Chlorobenzoyl)amino]-1,2-dihydro-2-oxo-4-quinolinepropanoic acid) (experimental sample), MCC-102 (J. Rettenmaier & Söhne (JRS), Germany), Starch pregelatinized (Colorcon LTD., England), Kollidone SR (BASF, Germany), Croscarmellose sodium (J. Rettenmaier & Söhne (JRS), Germany), Anhydrous citric acid (Scharlau), Sodium lauryl sulfate (BASF, Germany), Aerosil 200 vv Pharma (Evonik Industries AG, Germany), Sodium stearyl fumarate (J. Rettenmaier & Söhne (JRS), Germany), Calcium stearate (FACI, Italy), Film coating VIVACOAT® PA-1P-000 (J. Rettenmaier & Söhne (JRS), Germany). Also were used such equipment as Y shape blender («AZT FARMA K.B.», Russia), roll compactor LGC100 (Beijing Gylongli Automation Tech. Co., Ltd, China), rotary tablet press PG16G (Beijing Gylongli Automation Tech. Co., Ltd, China), tablet coating system Labcoat™ M (O'Hara Technologies Inc, Canada), ionising air gun Simco Cobra (Simco-Ion, Netherlands), flowability tester ERWEKA GT (ERWEKA GmbH, Germany), powder density tester ERWEKA SVM 122 (ERWEKA GmbH, Germany), vibrating sieve CISA RP 200N (CISA Cedacera Industrial S.L., Spain), tablet hardness, thickness and height tester SOTAX HT 10 (SOTAX AG, Switzerland), dissolution tester DT 626/1000HH (ERWEKA GmbH, Germany) and disintegration tester ZT321 (ERWEKA GmbH, Germany).

Results and discussion. In a series of experiments were obtained tablet's cores and film coated tablets by direct compression and roll-compaction meth-ods. Experimentally it was found, that in tablets with similar formulations roller compaction technology provides slower disintegration and dissolution time, compared to direct compression method. This fact should be taken into account during drug development when planning the rate of release of the ac-tive ingredient.

Conclusion. As a result of the experiments it was shown a direct correla-tion between the use of a certain technology and its impact in such quality in-dicators as disintegration and dissolution time of tablets. It was also found that dry granulation technology provides a more technologically suitable tablet mass.

Keywords: Rebamipide, direct compression, dry granulation, film-coated tablets

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. Bogdan V. Brovchenko and German V. Trusov planned and developed the design of the experiments. German V. Trusov performed experimental work and reviewed the data obtained. Bogdan V. Brovchenko and German V. Trusov participated in the text writing of the article. Zhanna M. Kozlova and Ivan I. Krasnyuk participated in the article reviewing. All authors participated in the discussion of the results and writing of the article.

For citation: Trusov G. V., Brovchenko B. V., Kozlova Z. M., Krasnyuk I. I. Technology criteria for the manufacturing of rebamipide film-coated tablets. *Drug development & registration*. 2023;12(4):165–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1467>

ВВЕДЕНИЕ

Современное развитие фармацевтического рынка в части технологического разнообразия и высокая конкуренция среди производителей требуют от разработчиков ЛП проведения постоянного поиска новых технологических подходов и типов вспомогательного сырья, а также совершенствования и удешевления существующих производств. Пристального внимания заслуживает метод прямого прессования, поскольку он является одним из самых актуальных, постоянно модернизируется за счет обновления оборудования и увеличения ассортимента вспомогательных веществ. Данный метод производства является не только экономически выгодным, но и обеспечивает большую экологичность производства. Тем не менее в настоящее время, в условиях эко-

номических санкций и отказа ряда иностранных производителей вспомогательных компонентов поставлять готовые решения для технологии прямого прессования на рынок РФ, многие разработчики сталкиваются с ситуацией, когда предложенный состав с использованием готовых комплексных решений после завершения процедуры государственной регистрации ЛП может быть недоступен производителю, что приведет к невозможности использования метода прямого прессования. Указанные риски заставляют разработчиков искать альтернативные решения, особенно при невозможности применения влажной грануляции для ряда действующих веществ ввиду их гигроскопичности или деградации в присутствии воды. Таким решением может стать сухая грануляция методом компактирования.

Следует отметить, что технология компактирования порошков также является одним из возможных решений по оптимизации фармацевтического производства, поскольку, помимо экономического эффекта, может решать задачи таблетирования для некоторых продуктов, для которых ввиду физико-химических особенностей классический метод сухой грануляции – получение таблеток-брикетов (брикетирование) с последующим размолотом – неприменим [1–3].

В последнее время в технологии прямого прессования используют давно известные вспомогательные вещества в новых формах готовых комплексных продуктов (МКЦ [4], натрия лаурилсульфат, кукурузный крахмал, кремния диоксид коллоидный и др.), которые применимы и в технологии получения таблеток методом компактирования в классическом виде, что позволяет снизить риски при выборе состава, в частности, для воспроизведенных препаратов. Возможность использовать одни и те же вспомогательные вещества при применении различных технологий позволяет при анализе рисков, опираясь на целевой профиль качества препарата, надлежащим образом определить методологические подходы и технологические параметры изготовления будущего лекарственного средства [5].

При разработке твердых лекарственных форм, на наш взгляд, критическими показателями качества являются распадаемость и растворение. Первый параметр можно отнести к параметру предварительной оценки процесса растворения и, соответственно, к процессу высвобождения активных компонентов. Контроль второго параметра необходим для достижения требуемой скорости высвобождения активной фармацевтической субстанции (АФС) в среде растворения за определенный промежуток времени [6–8].

Для проведения данных экспериментальных работ была выбрана субстанция ребамипида, которая обладает гастропротекторными и цитопротекторными свойствами [9, 10]. Разработка новых препаратов данной группы в настоящее время является актуальной. Однако в большинстве случаев при производстве препаратов ребамипида применима только технология влажной грануляции, так как субстанция имеет форму удлиненных пластинчатых кристаллов [11], то есть анизодиаметрическую (неправильную). Такие субстанции, как известно, обладают негативными технологическими характеристиками.

Целью данной работы является изучение возможности получения таблеток ребамипида методами прямого прессования и сухой грануляцией с возможностью ухода от технологии влажной грануляции как от технологически сложного и экономически затратного метода, а также изучение влияния технологии на такие показатели качества, как распадаемость и растворение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – таблетки ребамипида, покрытые пленочной оболочкой, которые были получены двумя способами – методом прямого прессования и сухой грануляции.

АФС ребамипид (экспериментальный образец) – кристаллический порошок белого цвета, без запаха, с горьким вкусом. Растворим в диметилформамиде, очень мало растворим или практически нерастворим в метаноле и спирте 96%-м, практически нерастворим в воде.

В качестве вспомогательных веществ использовались:

- МКЦ-102 (микрочеточная целлюлоза) – обладает средним размером частиц и сочетает в себе хорошую сыпучесть и прессуемость¹. В составе таблеток ребамипида выполняет роль наполнителя, позволяющего улучшить технологические характеристики АФС и массы для таблетирования.
- Крахмал прежелатинизированный – позволяет уменьшить количество опудривающих компонентов, так как сам частично выполняет эту функцию². В данном составе выполняет роль наполнителя, позволяющего улучшить технологические характеристики АФС и массы для таблетирования.
- Коллидон SR – выполняет роль связующего, позволяющего получить таблетки с необходимыми показателями прочности и истираемости. Применим для различных видов технологий³.
- Кроскармеллоза натрия – выполняет роль дезинтегранта, позволяющего получить таблетки с необходимыми значениями времени распадаемости и растворения, так как может использоваться как в технологии влажной грануляции, так и в технологии прямого прессования⁴.
- Лимонная кислота безводная – выполняет роль регулятора кислотности, позволяющего получить таблетки с необходимым значением времени растворения⁵.

¹ JRS PHARMA. Available at: https://www.jrspharma.com/pharma_en/products/excipients/vivapur.php. Accessed: 27.09.2023.

² Colorcon. Available at: <https://www.colorcon.com/markets/pharmaceuticals/excipients/tablets/starch-1500>. Accessed: 27.09.2023.

³ BASF. Available at: <https://pharma.basf.com/products/kollidon-sr>. Accessed: 27.09.2023.

⁴ JRS PHARMA. Available at: https://www.jrspharma.com/pharma_en/products/excipients/vivasol.php. Accessed: 27.09.2023.

⁵ Rowe C. R., Sheskey P. J., Quinn M. E., editors. Handbook of pharmaceutical excipients. London: Pharmaceutical Press; 6th ed., 2009, 888 p. Available at: https://www.academia.edu/27602529/Handbook_of_Pharmaceutical_Excipients_6th_Edition. Accessed: 27.09.2023.

- Натрия лаурилсульфат – применяется в данной рецептуре как солюбилизатор (для улучшения растворимости АФС), также может выполнять роль опудривающего вещества¹.
- Аэросил 200 vv – выполняет роль скользящего, позволяющего улучшить технологические характеристики АФС и массы для таблетирования².
- Кальция стеарат – выполняет роль опудривающего, позволяющего улучшить внешний вид таблеток и избежать проблем в процессе таблетирования (например, возможное налипание массы на пресс-инструмент)³.
- Натрия стеарилфумарат – применяется как опудривающее вещество в тех случаях, когда другие вспомогательные вещества аналогичного действия несовместимы с АФС⁴. Вводился в состав помимо кальция стеарата ввиду того, что опудривающих свойств кальция стеарата недостаточно.
- Пленочное покрытие – в составе препарата выполняет эстетическую функцию, блокирует запах, защищает от воздействия света, а также способствует улучшению стабильности препарата. В качестве растворителя при приготовлении суспензии пленочного покрытия использовали воду.

В технологическом процессе использовались:

- Y-образный смеситель производства «АЗТ ФАРМА К.Б.» (смешивание компонентов);
- ролл-компактор LGC100 производства Beijing Gylongli Automation Tech. Co., Ltd., Китай (сухая грануляция методом компактирования);
- роторный таблеточный пресс PG16G производства Beijing Gylongli Sci. & Tech. Co., Ltd., Китай;
- система для покрытия таблеток оболочкой Labcoat™ M производства O'Hara Technologies Inc., Канада.

Параметры смешивания, грануляции (где она присутствовала), таблетирования и нанесения покрытия были идентичны для всех наработок.

Массы для таблетирования, полученные с помощью прямого смешивания и с применением стадии сухого гранулирования, анализировали по показателям насыпной плотности (до/после уплотнения), сыпучести (рассчитывали индекс Карра и число Хауснера) и фракционному составу в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи (ГФ) РФ XIV изд.:

¹ BASF. Available at: <https://pharma.basf.com/products/kolliphor-sls>. Accessed: 27.09.2023.

² EVONIK. Available at: https://www.silica-specialist.com/en/product/PR_52001873. Accessed: 27.09.2023.

³ Rowe C.R., Sheskey P.J., Quinn M.E., editors. Handbook of pharmaceutical excipients. London: Pharmaceutical Press; 6th ed., 2009, 888 p. Available at: https://www.academia.edu/27602529/Handbook_of_Pharmaceutical_Excipients_6th_Edition. Accessed: 27.09.2023.

⁴ JRS PHARMA. Available at: https://www.jrspharma.com/pharma_en/products/excipients/pruv.php. Accessed: 27.09.2023.

- Тестирование сыпучести и насыпной плотности осуществляли в соответствии с ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков», применяя три повторности для каждого эксперимента. Для определения насыпной плотности использовали оборудование ERWEKA SVM 122, а для сыпучести – ERWEKA GT.
- Расчет индекса Карра и числа Хауснера происходит по следующим формулам:

$$IC = \frac{D_c - D_a}{D_c} \cdot 100 \%,$$

$$IH = \frac{D_c}{D_a},$$

где D_a – насыпная плотность до уплотнения; D_c – насыпная плотность после уплотнения; IC – индекс Карра; IH – число Хауснера.

- Определение фракционного состава осуществляли в соответствии с ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ», применяя три повторности для каждого эксперимента. Для определения фракционного состава использовали вибросито CISA RP 200N.
- Тестирование времени распадаемости осуществляли в соответствии с ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» на 6 таблетках, покрытых пленочной оболочкой, для каждого эксперимента. Для определения распадаемости использовали оборудование ERWEKA ZT321. Результаты исследования представлены на рисунке 1.
- Изучение времени растворения проводилось на оборудовании ERWEKA DT 626/100HN с установкой перемешивающего устройства типа «лопастная мешалка» в соответствии с ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Для получения наиболее достоверных данных использовали 6 таблеток. Скорость вращения мешалки составляла 50 об/мин, в качестве среды растворения выступал фосфатный буфер с pH = 7,2, объем среды – 900 мл. Время проведения теста – 45 минут. Результаты исследования представлены на рисунке 2. Для удобства чтения данных график высвобождения по каждому эксперименту построен по среднему арифметическому из полученных значений высвобождения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перед получением масс для таблетирования различными методами были изучены технологические свойства АФС. Результаты исследования описаны в таблице 1.

Исходя из полученных результатов исследований, можно сделать вывод, что субстанция представляет собой несипучий порошок с низкой насыпной плотностью. Согласно насыпному объему и расчету коэф-

фициента прессуемости, степень сыпучести субстанции-порошка низкая. Отсутствие сыпучести и наличие статики может негативно сказаться на однородности распределения (количественном содержании) в массе для таблетирования и, соответственно, таблетках-ядрах, особенно при использовании технологии прямого прессования.

Таблица 1. Технологические характеристики АФС (средний показатель \pm SN, n = 3)

Table 1. Technological characteristics of APS (average \pm SN, n = 3)

	АФС ребамипид API Rebamipide
Насыпная плотность, г/мл (до уплотнения/ после) Bulk and tapped density, g/ml	0,12 \pm 0,06 / 0,17 \pm 0,08
Сыпучесть (г/с) Flowability (g/s)	\emptyset 10 – 0 \emptyset 15 – 0
Фракционный состав (было отмечено, что частицы, находящиеся на ситах с размером ячеек 0,5 и 0,2 мм, продавливаются через ячейки при ручном воздействии) Particle size distribution (it was noticed, that particles on 0,5 mm and 0,2 mm sieves could be pushed through by manual action)	0,5–1,0 мм – 46,89 %; 0,2–0,5 мм – 53,11 %; <0,2 мм – 0,00 % 0,5–1,0 мм – 46,89 %; 0,2–0,5 мм – 53,11 %; <0,2 мм – 0,00 %
Потеря в массе при высушивании, % Loss on drying, %	<1
Индекс Карра, % Carr Index, %	1,42 \pm 0,07
Число Хауснера Hausner ratio	29,0 \pm 0,92

При выборе состава таблеток, покрытых пленочной оболочкой, использовали современные вспомогательные вещества, способные корректировать технологические свойства субстанции. Подбор вспомогательных компонентов был осуществлен ранее и производился исходя из полученных результатов технологических характеристик АФС, а также с учетом требований к готовой лекарственной форме. Выбранные составы описаны в таблице 2.

Массы для таблетирования для прямого прессования получали путем последовательного смешивания компонентов в Y-образном смесителе. На первой стадии АФС смешивали с наполнителями (МКЦ-102 и крахмал прежелатинизированный). Затем добавляли связующее (коллидон SR), дезинтегрант (кроскармеллоза натрия, в случае ее присутствия в составе) и солилизатор (натрия лаурилсульфат). На следующей стадии вводили скользящее (аэросил 200vv, в случае его присутствия в составе). На предпоследней стадии вводили первое опудривающее (натрия стеарилфумарат). На завершающей стадии к смеси добавляли второе опудривающее (кальция стеарат).

Для получения наиболее технологичных по характеристикам масс для таблетирования с помощью компактирования часть компонентов вносилась экстрагранулярно, а часть – интрагранулярно. В первом составе для этого пополам разделяли кроскармеллозу натрия, натрия стеарилфумарат полностью вносили интрагранулярно, а кальция стеарат – экстра-

гранулярно. Во втором составе пополам разделяли аэросил 200vv. Натрия стеарилфумарат и кальция стеарат вносили аналогично первому составу.

Таблица 2. Составы ТППО, которые получали с помощью технологии прямого прессования и технологии компактирования

Table 2. Film-coated tablet formulations, manufactured by direct compression and roller compaction technology

	Состав № 1 Formulation № 1	Состав № 2 Formulation № 2
АФС API		
Ребамипид, мг (ФС 000951-231014) Rebamipide, mg (FS 000951-231014)	100,00	
Вспомогательные вещества Excipients		
МКЦ-102, мг (Ph.Eur. или USP) MCC-102, mg (Ph.Eur. or USP)	64,80	55,20
Крахмал прежелатинизированный, мг (Ph.Eur. или USP) Starch pregelatinized, mg (Ph.Eur. or USP)	39,70	44,50
Коллидон SR, мг (Ph.Eur. или USP) Kollidon SR, mg (Ph.Eur. or USP)	19,20	24,00
Кроскармеллоза натрия, мг (Ph.Eur. или USP) Croscarmellose sodium, mg (Ph.Eur. or USP)	4,80	–
Лимонная кислота безводная, мг (Ph.Eur. или USP) Citric acid anhydrous, mg (Ph.Eur. or USP)	2,30	2,30
Натрия лаурилсульфат, мг (Ph.Eur. или USP) Sodium lauryl sulfate, mg (Ph.Eur. or USP)	2,00	2,00
Аэросил 200vv, мг (Ph.Eur. или USP) Aerosil 200vv, mg (Ph.Eur. or USP)	–	4,80
Натрия стеарилфумарат, мг (Ph.Eur. или USP) Sodium stearyl fumarate, mg (Ph.Eur. or USP)	4,80	4,80
Кальция стеарат, мг (Ph.Eur. или USP) Calcium stearate, mg (Ph.Eur. or USP)	2,40	2,40
Масса таблетки-ядра, мг Tablet core mass, mg	240,00	
Пленочное покрытие, мг (Спецификация фирмы) Film coat, mg (Firm specification)	7,20	7,20
Масса таблетки ППО, мг Film coated tablet mass, mg	247,20	

Процесс компактирования на ролл-компакторе LGC100 на обеих массах проходил аналогично. Пластика формировалась однородно, без расслоения и без изменения толщины. Для формирования гранул была установлена сетка с размером ячеек 1,5 мм.

Результаты анализа масс по технологическим показателям приведены в таблице 3.

Как видно из результатов тестирования технологических параметров, массы, полученные технологией сухой грануляцией, имеют лучшие технологи-

Таблица 3. Сравнение наработанных масс по технологическим характеристикам (средний показатель \pm SN, $n = 3$)

Table 3. Technological characteristics comparison of manufactured formulations (average \pm SN, $n = 3$)

	Состав № 1 (прямое прессование) Formulation № 1 (direct compression)	Состав № 1 (компактирование) Formulation № 1 (roll-compaction)	Состав № 2 (прямое прессование) Formulation № 2 (direct compression)	Состав № 2 (компактирование) Formulation № 2 (roll-compaction)
Насыпная плотность, г/мл (до уплотнения/после) Bulk and tapped density, g/ml	0,18 \pm 0,3 / 0,29 \pm 0,12	0,35 \pm 0,04 / 0,49 \pm 0,25	0,20 \pm 0,08 / 0,30 \pm 0,24	0,47 \pm 0,77 / 0,60 \pm 0,35
Сыпучесть (г/с) Flowability (g/s)	\varnothing 10 – 0 \varnothing 15 – 0	\varnothing 10 – 5,70 \pm 0,56 \varnothing 15 – 13,54 \pm 0,02	\varnothing 10 – 0 \varnothing 15 – 0	\varnothing 10 – 14,32 \pm 0,03 \varnothing 15 – 20,83 \pm 0,24
Фракционный состав Particle size distribution	0,5–1,0 мм – 1,34 %; 0,2–0,5 мм – 75,19 %; <0,2 мм – 23,47 % 0,5–1,0 мм – 1,34 %; 0,2–0,5 мм – 75,19 %; <0,2 мм – 23,47 %	1,0–1,5 мм – 3,55 %; 0,5–1,0 мм – 22,28 %; 0,2–0,5 мм – 54,05 %; <0,2 мм – 20,12 % 1,0–1,5 мм – 3,55 %; 0,5–1,0 мм – 22,28 %; 0,2–0,5 мм – 54,05 %; <0,2 мм – 20,12 %	0,5–1,0 мм – 0,93 %; 0,2–0,5 мм – 68,64 %; <0,2 мм – 30,43 % 0,5–1,0 мм – 0,93 %; 0,2–0,5 мм – 68,64 %; <0,2 мм – 30,43 %	1,0–1,5 мм – 7,80 %; 0,5–1,0 мм – 27,55 %; 0,2–0,5 мм – 34,70 %; <0,2 мм – 29,95 % 1,0–1,5 мм – 7,80 %; 0,5–1,0 мм – 27,55 %; 0,2–0,5 мм – 34,70 %; <0,2 мм – 29,95 %
Индекс Карра, % Carr Index, %	1,61 \pm 0,08	1,40 \pm 0,05	1,50 \pm 0,31	1,28 \pm 0,55
Число Хауснера Hausner ratio	38 \pm 0,01	29 \pm 0,06	33 \pm 0,24	22 \pm 0,77
Заключение о сыпучести по индексам Summary of flowability according to values	Очень, очень плохая Very, very poor	Плохая Poor	Очень плохая Very poor	Умеренная Passable

ческие характеристики. Для дальнейшего получения таблеток были использованы оба состава, полученные сухой грануляцией, и состав № 2, полученный прямым смешиванием.

Процесс таблетирования осуществляли на роторном таблеточном прессе. На пресс устанавливали все 16 станций пресс-инструмента (ПИ) 9 мм с установкой бункера и питателя с двумя ворошителями. Поскольку дозирование в данном прессе осуществляется по объему, такие параметры, как объем заполнения, усилие предварительного и усилие основного прессования, подбирались таким образом, чтобы получить таблетку, которая будет выдерживать испытание на истираемость (не более 1 % потери в массе) и распадаемость (не более 15 минут для таблеток-ядер и не более 30 минут для ТППО). Скорость ротора и скорость вращения ворошителей в питателе подбирались и корректировались в соответствии с результатами промежуточного контроля масс таблеток-ядер [масса таблеток-ядер должна была держаться в диапазоне 222–258 мг ($240 \pm 7,5$ %)]. Свойства полученных таблеток-ядер описаны в таблице 4.

Как видно из табличных данных, представленные составы хорошо прессуются и держат массу. Полученные таблетки покрывались пленочной оболочкой в системе для покрытия таблеток оболочкой Lab-coat™ M (O'Hara Technologies Inc., Канада).

Полученные таблетки имели круглую, двояковыпуклую форму, были покрыты пленочной оболочкой белого цвета, поперечный срез был белым или почти белым.

Важными критериями выбора оптимальной технологии получения таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой, на наш взгляд, являются такие показатели качества, как распадаемость и растворение таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Оценку качества по данным показателям проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ. Результаты представлены на рисунках 1 и 2.

Как видно на рисунке 1, таблетки состава № 2, независимо от технологии получения, имели более длительное время распадаемости. На втором составе видно, что компактирование позволяет получить более медленное время распадаемости (среднее время для состава № 1: компактирование ($3,53 \pm 0,24$) мин, для состава № 2: прямое прессование ($7,12 \pm 0,26$) мин, компактирование ($9,01 \pm 0,35$) мин).

Из представленных данных на рисунке 2 видно, что скорость высвобождения АФС коррелирует с полученными результатами теста распадаемости. Высвобождение из состава № 1, полученного методом компактирования, к 5-й минуте составляет $83,80 \pm 0,71$ %. Высвобождение из состава № 2, полученного методом прямого прессования, к 5-й минуте составляет $51,33 \pm 0,57$ %, а методом компактирования – $32,57 \pm 0,22$ %.

В связи с представленными результатами можно сделать вывод о том, что наработанные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, соответствуют критериям приемлемости по времени распадаемости и растворения. Следует отметить, что по полученным данным прослеживается следующая закономерность: использование технологии сухой грануляции (компактирования) замедляет процесс высвобождения АФС в сравнении с технологией прямого прессования.

Таблица 4. Характеристики полученных таблеток-ядер

Table 4. Core tablets parameters

Наименование показателя Quality control name	Регламентные данные Standard values	Фактические данные Actual values		
		Состав № 1 (компактирование) Formulation № 1 (roll-compaction)	Состав № 2 (прямое прессование) Formulation № 2 (direct compression)	Состав № 2 (компактирование) Formulation № 2 (roll-compaction)
Внешний вид Appearance	Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, без сколов, с гладкой однородной поверхностью, с ровными краями Round biconvex tablets, white or almost white, no chips, with smooth and homogenous surface and flat edges	Соответствует Conforms		
Средняя масса таблеток и отклонение от средней массы, мг Average tablet weight and weight deviation, mg	От 222 до 258 (240 ± 7,5 %) From 222 to 258 (240 ± 7.5 %)	246 (от 239 до 252) 246 (from 239 to 252)	244 (от 239 до 247) 244 (from 239 to 247)	244 (от 240 до 247) 244 (from 240 to 247)
Диаметр таблеток, мм Tablet diameter, mm	9,0	9,0		
Высота таблеток, мм Tablet height, mm	По факту In fact	От 3,79 до 3,85 From 3.79 to 3.85	От 3,80 до 3,86 From 3.80 to 3.86	От 3,80 до 3,86 From 3.80 to 3.86
Прочность таблеток на раздавливание, Н Crushing strength of tablets, N	≥80	От 73 до 146 From 73 to 146	От 121 до 124 From 121 to 124	От 91 до 127 From 91 to 127
Усилие прессования, кН Compression force, kN	≤20	14,0–14,3	13,4	14,5
Истираемость, % Abrasion, %	≤1	0,11	0,13	0,16



Рисунок 1. Результаты оценки качества таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой, по показателю «Распадаемость таблеток и капсул» (средний показатель ±SN, n = 6)

Figure 1. Results of evaluation of the quality of Rebamipide film-coated tablets according to the parameter "Disintegration of tablets and capsules" (average ±SN, n = 6)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных работ изучена возможность получения таблеток ребамипида с применением как технологии прямого прессования, так и

технологии сухой грануляции методом компактирования с уходом от технологии влажной грануляции как от технологически сложного и экономически затратного метода. Были изучены технологические

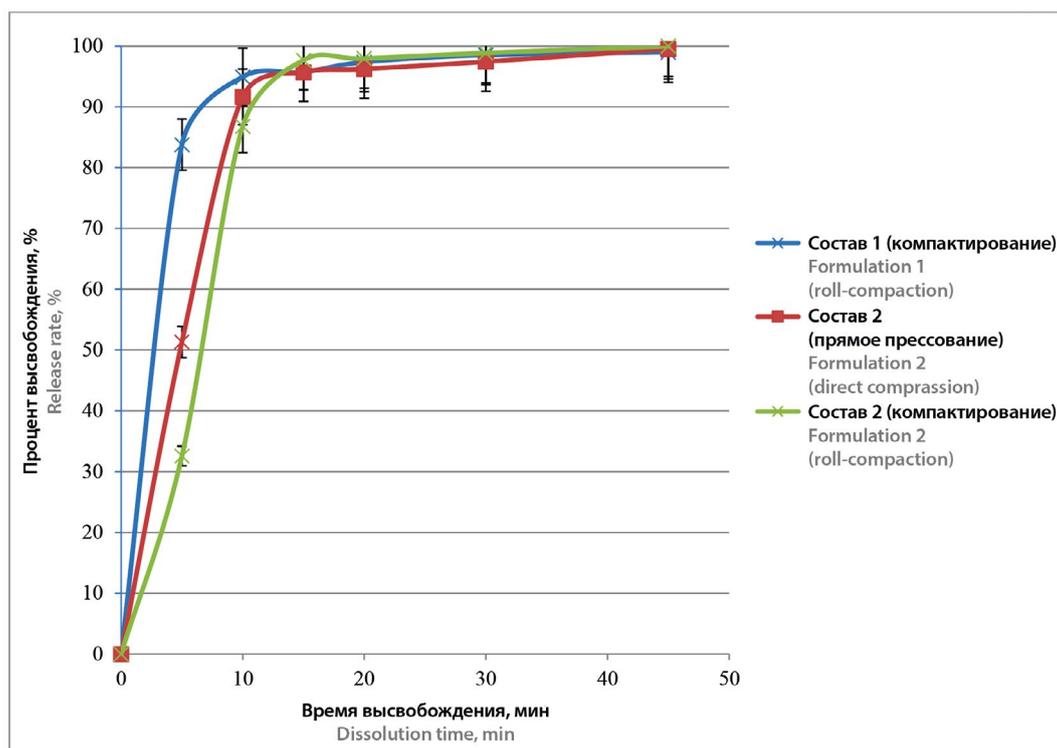


Рисунок 2. Результаты оценки качества таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой, по показателю «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» (средний показатель \pm SN, $n = 6$)

Figure 2. Results of the evaluation of the quality of Rebamipide film-coated tablets according to the parameter "Dissolution test for solid dosage forms" (average \pm SN, $n = 6$)

свойства АФС ребамипида, что позволило скорректировать выбор вспомогательных веществ, которые можно использовать как для прямого прессования, так и для компактирования. Установлена возможность применения технологии прямого прессования и сухой грануляции для получения таблеток ребамипида, покрытых оболочкой. В ходе работы изучено влияние различных технологических подходов на такие показатели качества таблеток, как время распадаемости и растворения. Обоснован состав вспомогательных веществ и технологические подходы, которые могут позволить получить таблетки, соответствующие критериям приемлемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Diomina N. B. Pharmaceutical development: review of equipment for laboratory development and pilot batches production of solid dosage forms. *Drug development & registration*. 2016;(1):38–46. (In Russ.)
- Perez-Gandarillas L., Perez-Gago A., Mazor A., Kleinebudde P., Lecoq O., Michrafy A. Effect of roll-compactation and milling conditions on granules and tablet properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016;106:38–49. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.05.020.
- Nesarikar V. V., Patel C., Early W., Vatsaraj N., Sprockel O., Jerzweski R. Roller compaction process development and scale up using Johanson model calibrated with instrumented roll data. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;436(1-2):486–507. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.06.027.
- Zhao H., Zhao L., Lin X., Shen L. An update on microcrystalline cellulose in direct compression: Functionality, critical material attributes, and co-processed excipients. *Carbohydrate Polymers*. 2022;278:118968. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118968.
- Dai S., Xu B., Zhang Z., Yu J., Wang F., Shi X., Qiao Y. A compression behavior classification system of pharmaceutical powders for accelerating direct compression tablet formulation design. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;572:118742. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118742.
- Costa P., Sousa Lobo J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2001;13(2):123–133. DOI: 10.1016/S0928-0987(01)00095-1.
- Nickerson B., Kong A., Gerst P., Kao S. Correlation of dissolution and disintegration results for an immediate-release tablet. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018;150:333–340. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.12.017.
- Markl D., Zeitler J. A. A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. *Pharmaceutical Research*. 2017;34(5):890–917. DOI: 10.1007/s11095-017-2129-z.
- Lee J. S., Jeon S. W., Lee H. S., Kwon Y. H., Nam S. Y., Bae H. I., Seo A. N. Rebamipide for the Improvement of Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia: A Prospective, Randomized, Pilot Study. *Digestive Diseases Sciences*. 2022;67(6):2395–2402. DOI: 10.1007/s10620-021-07038-7.
- Oh D. J., Yoon H., Kim H. S., Choi Y. J., Shin C. M., Park Y. S., Kim N., Lee D. H., Ha Y. J., Kang E. H., Lee Y. J., Kim N., Kim K. J., Liu F. The effect of rebamipide on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-enteropathy: a multi-center, randomized pilot study. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2022;37(6):1153–1166. DOI: 10.3904/kjim.2021.216.
- Xiong X., Xu K., Li S., Tang P., Xiao Y., Li H. Solid-state amorphization of rebamipide and investigation on solubility and stability of the amorphous form. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43(2):283–292. DOI: 10.1080/03639045.2016.1239627