

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1517>
УДК 615.453.64



Оригинальная статья / Research article

Разработка состава таблетированной лекарственной формы индуктора монооксигеназной системы гепатоцитов на основе 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина

А. И. Петраков✉, В. В. Шейкин, С. В. Кривощёков, Е. А. Безверхняя,
А. М. Гурьев, М. В. Белоусов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

✉ Контактное лицо: Петраков Александр Игоревич. E-mail: aipp19@yandex.ru

ORCID: А. И. Петраков – <https://orcid.org/0009-0001-9625-0498>; В. В. Шейкин – <https://orcid.org/0000-0002-0600-5764>;
С. В. Кривощёков – <https://orcid.org/0000-0001-5505-7141>; Е. А. Безверхняя – <https://orcid.org/0000-0001-7699-5719>;
А. М. Гурьев – <https://orcid.org/0000-0002-1120-4979>; М. В. Белоусов – <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

Статья поступила: 06.07.2023

Статья принята в печать: 23.11.2023

Статья опубликована: 24.11.2023

Резюме

Введение. Депрессия цитохромов Р450 является одной из причин низкой эффективности терапии гепатитов. В ряде исследований подтверждена необходимость применения индукторов монооксигеназной системы гепатоцитов (МСГ) для повышения эффективности лечения хронических гепатитов и цирроза различного генеза. Перспективным веществом-индуктором МСГ является 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантин (ДПДТК), обладающий детоксицирующей и цитопротективной активностью на моделях острой гипобарической гипоксии, ишемии печени, неконъюгированной гипербилирубинемии, токсическом гепатите. Для разработки лекарственной формы 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина необходимо изучить его технологические свойства.

Цель. Разработка таблетированной лекарственной формы 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина методом прямого прессования.

Материалы и методы. Исследовали субстанцию 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина (серия DPDX270216001). Лактозы моногидрат (ЛМ) (200-559-2, ООО «Нефтегазхимкомплект», Россия), микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) (100-32-2, Silverline chemicals Ltd., Индия), крахмал картофельный, гидроксипропилцеллюлоза (ZW180113, Fengchen Group Co., Ltd., Китай), тальк (ООО «Агат-Мед», Россия) и магния стеарат (209-150-3, Ataman Chemicals) были рассмотрены в качестве вспомогательных веществ. Исследование субстанции проводили по показателям: описание, потеря в массе при высушивании, фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, пористость, прессуемость, сила выталкивания таблетки из матрицы. Таблеточные массы оценивали по показателям: сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, сила выталкивания таблетки из матрицы. Анализ получаемых таблеток проводили по параметрам: средняя масса, прочность на раздавливание, распадаемость. Испытания проводились в соответствии с Государственной фармакопеей (ГФ) РФ.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что субстанция ДПДТК имеет плохую прессуемость, низкую сыпучесть, малую насыпную массу и высокую пористость. Добавление ЛМ и МКЦ улучшило показатель прессуемости, но увеличило силу выталкивания таблетки из матрицы. Последующее добавление магния стеарата снизило силу выталкивания таблетки из матрицы в 5 раз. Сыпучесть таблеточной массы возросла до 3,5–4,0 г/с, как и время распадаемости таблеток (13–14 мин). Введение 10 % дезинтеграторов улучшило показатель распадаемости (11–12 мин).

Заключение. На основе изученных свойств субстанции разработан оптимизированный состав таблетлируемой массы. Показана возможность получения лекарственной формы – таблетки ДПДТК методом прямого прессования.

Ключевые слова: монооксигеназная система гепатоцитов, цитохром Р450, прямое прессование, индуктор МСГ, таблетки

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

Вклад авторов. М. В. Белоусов, А. М. Гурьев являлись руководителями исследования. В. В. Шейкин, А. И. Петраков проводили исследование. А. И. Петраков, С. В. Кривощёков, Е. А. Безверхняя написали текст статьи. Все авторы принимали участие в обсуждении.

Благодарность. Коллектив авторов выражает благодарность профессору кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ (г. Уфа) Халиуллину Феркату Адельзяновичу и заведующей кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ (г. Уфа) Клен Елене Эдмудовне за синтезирование и предоставление субстанции 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина.

Для цитирования: Петраков А. И., Шейкин В. В., Кривощёков С. В., Безверхняя Е. А., Гурьев А. М., Белоусов М. В. Разработка состава таблетированной лекарственной формы индуктора монооксигеназной системы гепатоцитов на основе 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):189–196. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1517>

© Петраков А. И., Шейкин В. В., Кривощёков С. В., Безверхняя Е. А., Гурьев А. М., Белоусов М. В., 2023

© Petrakov A. I., Sheikin V. V., Krivoshechekov S. V., Bezverkhniaia E. A., Guryev A. M., Belousov M. V., 2023

Development of the Tablet Dosage Form Composition for the Inductor of Hepatocytes Monooxygenase System Based on 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine

Aleksandr I. Petrakov✉, Vladimir V. Sheikin, Sergei V. Krivoshchekov, Ekaterina A. Bezverkhniaia, Artem M. Guryev, Mikhail V. Belousov

Siberian State Medical University, SSMU, 2, Moscow tract, Tomsk, 634050, Russia

✉ Corresponding author: Aleksandr I. Petrakov. E-mail: aipp19@yandex.ru

ORCID: Aleksandr I. Petrakov – <https://orcid.org/0009-0001-9625-0498>; Vladimir V. Sheikin – <https://orcid.org/0000-0002-0600-5764>;

Sergei V. Krivoshchekov – <https://orcid.org/0000-0001-5505-7141>; Ekaterina A. Bezverkhniaia – <https://orcid.org/0000-0001-7699-5719>;

Artem M. Guryev – <https://orcid.org/0000-0002-1120-4979>; Mikhail V. Belousov – <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

Received: 06.07.2023

Revised: 23.11.2023

Published: 24.11.2023

Abstract

Introduction. Cytochromes P450 depression is the reason for the low effectiveness of etiotropic and pathogenetic therapy of hepatitis. Recent experimental and clinical studies demonstrated the need for use of inducers of hepatocytes monooxygenase system to increase the effectiveness of treatment of chronic hepatitis and cirrhosis. 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine is a promising inducer of hepatocytes monooxygenase system with detoxifying and cytoprotective activity demonstrated in models of acute hypobaric hypoxia, liver ischemia, unconjugated hyperbilirubinemia, toxic hepatitis. Development of a dosage form for 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine requires evaluation of its technological properties which was the aim of the present study.

Aim. Preparation of a tablet dosage form for 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine by direct pressing.

Materials and methods. The object of the study was the substance of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine (DPDX270216001 series). Lactose monohydrate (200-559-2, LLC "Neftegazkhimkomplekt", Russia), microcrystalline cellulose (100-32-2, Silverline chemicals Ltd., India), potato starch, hydroxypropyl cellulose (ZW180113, Fengchen Group Co., Ltd., Китай), talc (LLC "Agat-Med", Russia), magnesium stearate (209-150-3, Ataman Chemicals) were used as excipients. Evaluation of the substance properties was carried out according to the following indicators: appearance, loss on drying, fractional composition, flowability, bulk density, porosity, tablet compression (cohesion), ejection force of the tablet from matrix. Tablet masses were evaluated according to the following indicators: flowability, bulk density, tablet compression (cohesion), ejection force of the tablet from matrix. The tablets were obtained by the method of direct pressing. The analysis of obtained tablets were carried out according to the following parameters: average weight, crushing strength, disintegration. The tests were carried out in accordance with the Russian Federation State Pharmacopoeia.

Results and discussion. The substance demonstrated poor compression (cohesion), low flowability, low bulk density and high porosity. The addition of lactose monohydrate and microcrystalline cellulose improved the cohesion (compression) parameter, but increased the ejection force of the tablet from matrix. The subsequent addition of magnesium stearate reduced the ejection force of the tablet from matrix by 5 times. The flowability of the tablet mass increased to 3,5–4,0 g/s, the disintegration time of the tablets increased (13–14 min). The introduction of 10 % disintegrators into the mold improved the disintegration rates.

Conclusion. Based on the studied properties of the substance, was developed the optimal ratio of tablet mass. The possibility of obtaining a dosage form – tablets of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine by direct pressing was shown.

Keywords: monooxygenase system of hepatocytes, cytochrome P450, direct tablet pressing, inducer of the monooxygenase system of hepatocytes, 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. Mikhail V. Belousov, Artem M. Guryev were supervisors of this work. Vladimir V. Sheikin, Aleksandr I. Petrakov conducted the study. Aleksandr I. Petrakov, Sergei V. Krivoshchekov, Ekaterina A. Bezverkhniaia prepared the text of the article. All the authors participated in the discussion of the results.

Acknowledgment. The authors express their acknowledgment to Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry with courses of analytical and toxicological chemistry of BSMU Khaliullin Ferkat Adelzyanovich and Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry with courses of analytical and toxicological chemistry of BSMU Klen Elena Edmudovna for the synthesis and provision of the substance 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine.

For citation: Petrakov A. I., Sheikin V. V., Krivoshchekov S. V., Bezverkhniaia E. A., Guryev A. M., Belousov M. V. Development of the tablet dosage form composition for the inductor of hepatocytes monooxygenase system based on 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-f]xanthine. *Drug development & registration*. 2023;12(4):189–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1517>

ВВЕДЕНИЕ

Для осуществления детоксицирующей функции печени необходимо нормальное функционирование цитохром-Р450-зависимой монооксигеназной системы гепатоцитов (МСГ), осуществляющей катаболизм эндогенных токсинов и ксенобиотиков (в том числе лекарственных средств) и являющейся одним из ключевых механизмов детоксикации организма.

Как правило, на фоне хронических гепатитов и циррозов функция МСГ резко снижена, что в ряде случаев является причиной перехода гепатита в цирроз печени и летального исхода заболевания [1]. Существует множество хронических диффузных заболеваний печени, снижающих ее функцию. Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени подвергаются повышенному риску ее лекарственного пораже-

ния [2]. Лекарственные поражения печени, также зависящие от нормального функционирования системы цитохрома P450, становятся глобальной проблемой и могут привести к печеночной недостаточности, смерти или необходимости трансплантации [3]. Также в группу риска нарушения функции системы цитохрома попадают люди с алкогольным поражением печени, их число согласно исследованиям составляет до 4,8 % населения Земли [4].

Система цитохрома P450 также отвечает за образование из арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот эйкозаноидов, играющих важную роль в защите печени от множественных воспалительных процессов [5].

В медицинской практике существует ряд лекарственных препаратов, обладающих свойствами индукторов монооксигеназной системы печени, способных повышать активность изоформ P450, идентичных по характеристикам фенobarбиталиндуцируемым («Фенobarбитал», «Бензонал»): «Нифедипин», «Фенитоин», «Кордиамин», «Карбамазепин», «Бензобамил», «Перфтордекалин», «Лоратадин», «Мидазолам», «Дилтиазем», «Верапамил», «Исрадипин», «Никардипин», «Сквалестатин», «Флувастатин», «Аторвастатин», «Симвастатин» и др. [6, 7]. Однако в силу нестабильности эффекта (малой продолжительности, инверсии с изменением дозы) они не перспективны в качестве специфических ферментиндуцирующих средств.

Описан относительно успешный опыт клинического использования некоторых препаратов в качестве средств активации МОС. К ним относятся фенobarбитал, бензонал, кордиамин, рифампицин. Однако все названные лекарственные препараты имеют серьезные побочные эффекты, существенно ограничивающие их применение в клинической практике. К числу таковых у барбитуратов относятся выраженные ЦНС-депрессорные эффекты, риск развития возможных нарушений обмена веществ, тератогенных эффектов, аллергических реакций, развития атеросклероза. Кордиамин обладает выраженным центральным действием и весьма умеренной активностью, для проявления которой требуются большие дозы препарата. Использование рифампицина ограничено его основными фармакологическими свойствами и гепатотоксичностью [8].

В качестве объекта фармацевтической разработки выбрано соединение из группы пиперидинометилтиазолоксантина – 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантин (ДПДТК), обеспечивающий нормализацию детоксицирующей функции печени при хронических гепатитах. В отличие от лекарственных препаратов, приводимых выше и опосредованно влияющих на систему монооксигеназ гепатоцитов, ДПДТК избирательно и селективно воздействует на монооксигеназную систему, вызывая индукцию цитохрома P450 [9, 10], приводя к активации детоксицирующей функции печени при токсическом повреждении, обеспечивая защитные реакции клетки на окислительный стресс.

Перечисленные преимущества делают ДПДТК перспективным кандидатом для создания лекарственного препарата на его основе. Для этого необходимо разработать оптимальную лекарственную форму перспективного препарата. При выборе оптимальной лекарственной формы, предназначенной для перорального применения, необходимо учитывать, что наиболее удобной, технологичной и экономически привлекательной для производителей является таблетированная лекарственная форма.

Цель. Получение таблетированной лекарственной формы 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина методом прямого пресования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе изучалась субстанция ДПДТК (серия № DPDX270216001 в количестве 5,1 г), применялись лактозы моногидрат (200-559-2, ООО «Нефтегазхимкомплект», Россия), микрокристаллическая целлюлоза (100-32-2, Silverline chemicals Ltd., Индия), крахмал картофельный, гидроксипропилцеллюлоза (ZW180113, Fengchen Group Co., Ltd., Китай), тальк (ООО «Агат-Мед», Россия), магния стеарат (209-150-3, Ataman Chemicals), вода очищенная (ФС.2.2.0020.15, Комплекс водоочистительный KB-02-1 ВО, Steripore).

В настоящем исследовании использовалось следующее оборудование: весы аналитические HR-200 (AND, Япония), влагомер MS-70 (AND, Япония), мельница лабораторная IKA A11 basic (IKA, Германия), тестер SVM 101 (ERWEKA GmbH, Германия), набор плетеных сит (Россия), сушильный шкаф ШС-80 (Россия), порционные весы HL-200 (AND, Япония), тестер сыпучести серии ERWEKA GTL со сменными насадками с диаметрами отверстий 10 мм (насадка № 1), 15 мм (насадка № 2), 25 мм (насадка № 3) (ERWEKA GmbH, Германия), тестер прочности TBH 125 (ERWEKA GmbH, Германия), пресс-станок EP-1 (ERWEKA GmbH, Германия), ситовой анализатор RP 200N (CISA, Испания) в комплекте с 8 ситами Ø200 × 50 мм, ламинарный шкаф АНА-145-BB-A, прибор определения распадаемости таблеток и капсул ZT 222 (ERWEKA GmbH, Германия).

Для измерения параметров взята одна серия в 5 повторностях. Результаты измерений представлены в формате среднего и линейного отклонения ($\bar{X} + \Delta X$), $\alpha = 0,90$.

Изучение технологических свойств субстанции 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина. Исследование технологических параметров субстанции ДПДТК проводили по показателям: описание, потеря в массе при высушивании, фракционный состав (ОФС.1.2.1.0016.15), сыпучесть (ОФС.1.4.2.0016.15), насыпная масса (ОФС.1.4.2.0016.15), пористость (ОФС.1.4.2.0016.15), прессуемость, сила выталкивания таблетки из матрицы.

Определение показателя «потеря в массе при высушивании» провели на приборе для определения влажности MS-70 (AND, Япония). Точную навеску 5,0 г порошка субстанции 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина помещали на чашечку влагомера, доведенную до постоянной массы, и высушивали при температуре 100–105 °С до постоянной массы.

Фракционный состав определяли методом ситового анализа согласно ОФС.1.1.0015.15. Масса пробы – 100 г.

С помощью тестера сыпучести ERWEKA GTL проводили измерение сыпучести порошка согласно ОФС.1.4.2.0016.15: определение сыпучести и определение угла естественного откоса с применением сменных насадок с диаметрами отверстий 10 мм (насадка № 1), 15 мм (насадка № 2) и 25 мм (насадка № 3).

С помощью тестера насыпной плотности ERWEKA SVM 101 проводили изучение насыпной плотности. Брали навеску массой 50 г. Измерение проводили согласно ОФС.1.4.2.0016.15: определение насыпного объема.

Методом вытеснения проводили определение пористости порошка субстанции. После завершения измерения насыпной массы измеряли объем порошка после уплотнения (V_1), добавляли равный объем жидкости (V_2), в которой изучаемое вещество нерастворимо (глицерин). Воздух удаляли под вакуумом, измеряли суммарный объем порошка и глицерина (V_3).

$$\Pi = \frac{[(V_1 + V_2) - V_3]}{V_1} \cdot 100 \%,$$

где V_3 – суммарный объем порошка и глицерина после удаления воздуха; V_2 – объем глицерина; V_1 – объем порошка с уплотнением.

В качестве основной формы выбраны облонги длиной 14 мм, шириной 5 мм, такая форма предполагает, что оптимальная масса таблетки будет в пределах 0,34 г.

Прессуемость изучали на промышленном эксцентриковом пресс-станке EP-1 (ERWEKA GmbH, Германия), пресс-станок снабжен манометром. 0,5 г субстанции помещали в матрицу заданной формы и повышали давление до образования таблетки, обладающей хорошей прочностью на раздавливание: для облонгов в пределах 180–220 Н [11].

Силу выталкивания таблетки из матрицы определяли путем измерения давления, затрачиваемого на выталкивание таблетки из матрицы, по Маххамову [12] по формуле:

$$P_{\text{МПа/Выт.}} = P_{\text{затр.}} \times 26,4/S_{\text{бок'}}$$

где $P_{\text{затр.}}$ – давление, затрачиваемое на выталкивание, МПа; $S_{\text{бок'}}$ – боковая поверхность таблетки, м².

Изучение технологических параметров таблеточных масс и таблеток. Для исследования влияния вспомогательных веществ на свойства лекарствен-

ной формы для получения таблеточной массы порошок просеивали через сито с размером ячейки 0,25 мм, при необходимости порошок измельчали с использованием лабораторной мельницы IKA A11 basic (IKA, Германия), также в лабораторной мельнице смешивали необходимое количество ингредиентов до образования равномерной массы. Для проведения анализа было использовано 50,0 г таблеточной массы. Полученную массу оценивали по показателям: сыпучесть, насыпная масса, прессуемость и сила выталкивания таблетки из матрицы.

Таблеточные массы подвергались прямому прессованию (пресс-станок ERWEKA EP-1). Полученные таблетки изучали по параметрам: средняя масса, прочность на раздавливание, распадаемость. Изучение распадаемости проводили согласно ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул». Интерпретацию результатов проводили согласно ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» (таблетки без оболочки). Изучение прочности на раздавливание проводили согласно ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования технологических и физико-химических параметров субстанции ДПДТК представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что в исследуемой субстанции в большом количестве содержится фракция с размером частиц от 0,25 до 0,125 мм, при этом субстанция не обладает естественной сыпучестью (порошок одномоментно высыпался из насадки № 3 с диаметром 25 мм), поэтому для определения показателя сыпучести исследовали угол естественного откоса, который указывает на неудовлетворительную степень сыпучести (от 47 до 55° согласно Государственной фармакопее). Субстанция обладает малой насыпной плотностью и высокой пористостью. Для образования прочной таблетки (180–220 Н на раздавливание) понадобилось давление 400 МПа. Например, по методике Маххамова нормальным давлением изучения прессуемости таблеточных масс является 130 МПа [12]. Давление прессования изучаемой субстанции объективно выше. Полученные данные свидетельствуют о нежелательности таблетирования субстанции 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина методом прямого прессования в чистом виде. Поэтому следующим этапом работы стало исследование влияния введения вспомогательных веществ (ВВ) с целью оптимизации характеристик технологической смеси (ТС).

Для оптимизации технологических свойств субстанции 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина были выбраны группы ВВ: наполнители, дезинтеграторы (разрыхлители), склеивающие и скользящие вещества. Содержание ВВ ограничивает выбор формы и размера таблетки.

Таблица 1. Технологические и физико-химические параметры субстанции 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина

Table 1. Technological and physical and chemical parameters of the substance 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine

Параметры Parameters	Результаты испытания Results
Внешний вид / описание Appearance / Description	Белая или бело-серая аморфная субстанция White or white-grey and amorphous substance
Потеря в массе при высушивании (HR), % Loss on drying (HR), %	1,3 ± 0,5
Фракционный состав, мм – % Fractional composition, mm – %	<0,125 – 4,6% 0,125–0,25 – 93,6 % 0,25–0,5 – 1,8 % 0,5–1 – 0 % >1 – 0 %
Сыпучесть (V_c), г/с Flowability (V_c), g/s	Субстанция не обладает естественной сыпучестью Substance does not have a natural flowability
Угол естественного откоса (α), ° Angle of repose (α), °	47
Насыпная плотность (ρ), г/см ³ Bulk density (ρ), g/cm ³	0,363 ± 0,04
Пористость, % Porosity, %	62 ± 7
Давление прессования до образования прочной таблетки (P), МПа Tablet compression (cohesion) (P), MPa	450 ± 38
Прочность на раздавливание таблетки (G), Н Crushing strength (G), N	190 ± 10
Сила выталкивания таблетки из матрицы ($P_{\text{МПа/Выт.}}$), МПа Ejection force of the tablet from matrix ($P_{\text{MPa/Eject.}}$), MPa	1,4 ± 0,2

Исследование влияния веществ-наполнителей на свойства таблетлируемой массы. Выбор наполнителя обусловлен в первую очередь возможностью улучшения показателя прессуемости ТС. Для этого в качестве наполнителей использованы лактозы моногидрат и микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ). Для успешного прессования данных веществ не требуется высокое давление. В составы таблеток с 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантином введены различные соотношения лактозы моногидрата и микрокристаллической целлюлозы – 1:1; 1:2; 2:1, поэтому было разработано 5 прописей, представленных в таблице 2. Результаты анализа таблеток представлены в таблице 3.

Как видно из полученных данных, введение наполнителей позволило уменьшить давление прессования 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина, однако остальные технологические свойства улучшились незначительно (по результатам исследования угла естественного откоса

смесь получила удовлетворительную сыпучесть) или, наоборот, ухудшились (сила выталкивания таблетки из матрицы увеличилась).

Таблица 2. Состав прописей с лактозой и целлюлозой на одну таблетку

Table 2. Composition of prescriptions with lactose and cellulose per one tablet

Субстанция Substance	Номер прописи Prescription number				
	1	2	3	4	5
6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантин, г 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine, g	0,100				
Лактозы моногидрат, г lactose monohydrate, g	0,24	–	0,16	0,08	0,12
Микрокристаллическая целлюлоза, г microcrystalline cellulose, g	–	0,24	0,08	0,16	0,12
Общая масса, г Total weight, g	0,34				

Анализ таблеток показал, что при введении в состав лактозы таблетки обладали низкой прочностью и быстро разрушались. В то время как введение в состав большого количества микрокристаллической целлюлозы, наоборот, повышало прочность, и таблетки не распадались за 15 минут, что не соответствует ГФ РФ XIV, ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул». Кроме того, ни одна из прописей не соответствовала показателю «средняя масса»: отклонение в массе превышало 10 %, также наблюдалось расслоение таблеток и образование сколов на поверхности. Отклонение в массе может быть связано с тем, что таблеточная масса, используемая для получения данной таблетированной формы, имеет удовлетворительную, но недостаточную сыпучесть, что может отразиться на однородности дозирования и скоростях процесса при использовании автоматических систем, особенно при использовании роторных таблеточных прессов [13].

Оптимальные результаты показали прописи № 3 и 5, где использовалась смесь лактозы и микрокристаллической целлюлозы в соотношении 2:1 и соответственно 1:1. Такие таблетки имели приемлемые показатели и в отличие от других прописей проходили испытания на распадаемость и прочность на раздавливание. Поэтому для дальнейших исследований за основу взяты эти прописи.

Изучение влияния скользящих веществ на свойства таблетлируемой массы. Для повышения сыпучести и уменьшения силы выталкивания в производстве таблеток используется группа скользящих веществ. В качестве скользящих веществ использовали тальк и магния стеарат. Их содержание в таблетках до конкретных величин ограничивает ГФ РФ XIV, ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки»: талька не более 3 %, магния стеарата не более 1 %. Состав прописей представлен в таблице 4.

Таблица 3. Зависимость технологических свойств субстанции 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина от наполнителей лактозы и целлюлозы (X ± x)

Table 3. Dependence of the technological properties of the substance 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F] xanthine on lactose and cellulose excipients (X ± x)

Параметры Parameters	Номер прописи Prescription number				
	1	2	3	4	5
Параметры таблеточной массы Tablet mass parameters					
$V_{\text{с}}, \text{ г/с}$ $V_{\text{с}}, \text{ g/s}$	1,8 ± 0,3	2,4 ± 0,4	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,3
$\alpha, ^\circ$	44	40	41	40	42
$\rho, \text{ г/см}^3$ $\rho, \text{ g/sm}^3$	0,43 ± 0,02	0,54 ± 0,05	0,41 ± 0,01	0,47 ± 0,04	0,49 ± 0,04
$P, \text{ МПа}$ $P, \text{ MPa}$	240 ± 16	260 ± 5	230 ± 7	250 ± 15	240 ± 8
$P_{\text{МПа/Выт.}}$ $P_{\text{MPa/Eject.}}$	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,2
Параметры таблеток Tablet parameters					
$m_{\text{средн.}}$ г m_{average} g	0,281 ± 0,045	0,314 ± 0,064	0,298 ± 0,029	0,323 ± 0,053	0,305 ± 0,039
$G, \text{ Н}$ $G, \text{ N}$	54 ± 6	213 ± 17	136 ± 8	196 ± 21	154 ± 12
Распадаемость, с Disintegration, s	140 ± 30	Таблетки не распались за 900 секунд Tablet did not disintegrate in 900 s	820 ± 60	Таблетки не распались за 900 секунд Tablet did not disintegrate in 900 s	840 ± 120

Таблица 4. Состав прописей на одну таблетку

Table 4. Composition of prescriptions with gliding agent per one tablet

Субстанция Substance	Номер прописи Prescription number			
	6	7	8	9
6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантин, г 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine, g	0,100			
Лактозы моногидрат, г Lactose monohydrate, g	0,16	0,12	0,16	0,12
Микрокристаллическая целлюлоза, г Microcrystalline cellulose, g	0,08	0,12	0,08	0,12
Тальк, г Talc, g	0,01	0,01		
Магния стеарат, г Magnesium stearate, g			0,0034	0,0034

Прописи изучали по параметрам сыпучести и силы выталкивания, результаты представлены на рисунках 1 и 2.

Из диаграмм видно, что введение в состав прописи скользящих веществ позволило значительно снизить силу выталкивания таблетки из матриц (в 5 раз), при этом сыпучесть таблеточной массы в среднем выросла с 2,3 г/с до 3,5–4 г/с. Наилучшие результаты продемонстрировала пропись № 8 с добавлением магния стеарата.

Изучение влияния дезинтеграторов на свойства таблетуемой массы и таблеток. В ходе пре-

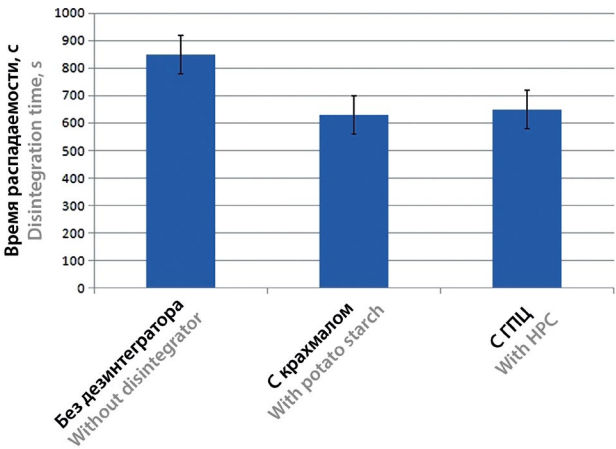


Рисунок 1. Сыпучесть таблеточной массы в зависимости от скользящих веществ

Figure 1. Flowability of the tablet mass depending on gliding agents

дыщего эксперимента распадаемость таблеток выбранных прописей была в границах допустимых, но приближалась к критическому времени (не более 15 минут согласно ГФ РФ XIV, ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки»), поэтому для улучшения распадаемости в состав таблеток вводили дезинтеграторы. В качестве дезинтеграторов были выбраны крахмал картофельный и гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ). В производственных условиях количество дезинтеграторов

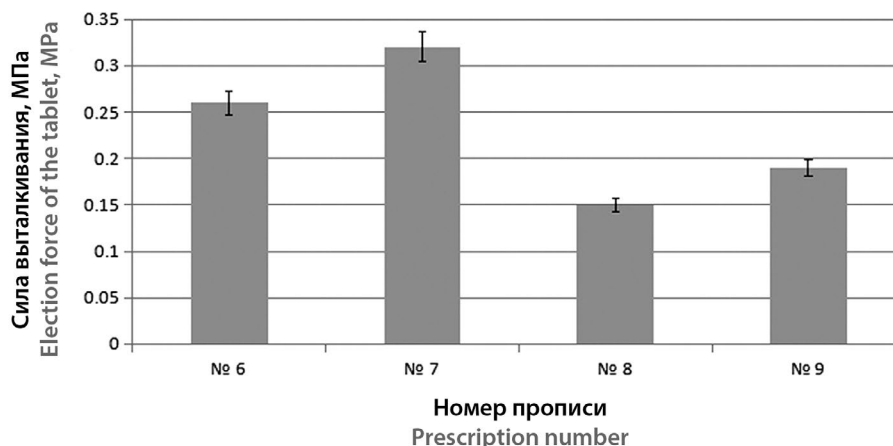


Рисунок 2. Сила выталкивания таблеток из матрицы в зависимости от скользящих веществ

Figure 2. Ejection force of the tablet depending on gliding agent

зачастую не превышает 10 % от количества вспомогательных веществ, поэтому в эксперименте их количество было ограничено данной цифрой. В качестве основы была взята пропись № 8 (см. таблицу 4), как показавшая наиболее оптимальные результаты. Количество лактозы и микрокристаллической целлюлозы было пропорционально уменьшено на 5 %, и введено нужное количество дезинтегратора. Из полученной таблеточной массы прессовали таблетки и оценивали время распадаемости.

Влияние дезинтеграторов на распадаемость таблеток 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазола[2,3-F]ксантина представлено на рисунке 3.

Таким образом, добавление дезинтеграторов позволило снизить время распадаемости до 11–12 минут. При этом статистической разницы между добавлением крахмала и гидроксипропилцеллюлозы не

наблюдалось, поэтому в прописи таблеток ДПДТК решено использовать крахмал, как наиболее доступный компонент.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана технологическая возможность получения таблетированной формы на основе 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазола[2,3-F]ксантина, удовлетворяющей требованиям ГФ РФ. Предложен оптимальный состав прописи таблетированной лекарственной формы – облонги длиной 14 мм, шириной 5 мм, со средней массой 0,34 г. Изучены технологические свойства полученных составов (прессуемость, сыпучесть, прочность на раздавливание, распадаемость и др.), и на основе полученных данных разработан первичный состав на одну таблетку, представленный в таблице 5.

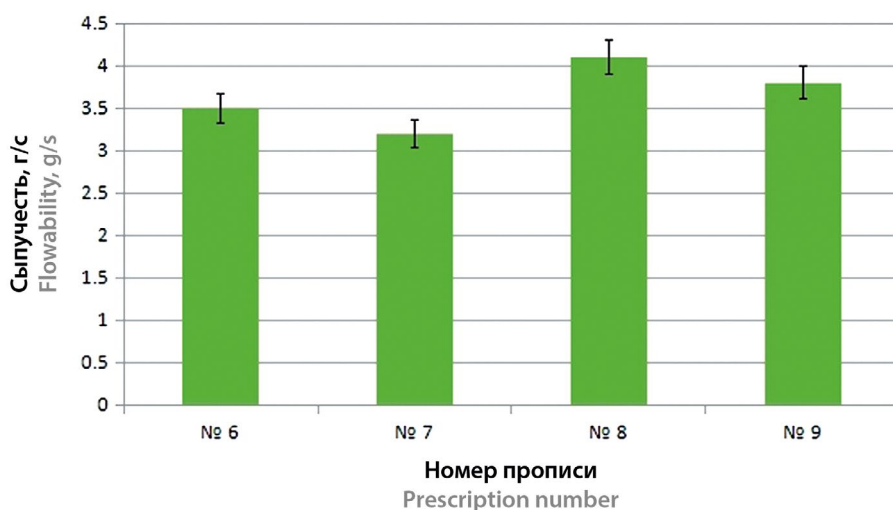


Рисунок 3. Распадаемость таблеток в зависимости от дезинтеграторов

Figure 3. Disintegration of tablets depending on disintegrators

Таблица 5. Первичный состав таблеток 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина

Table 5. Composition first composition of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine tablets

Субстанция 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина, г Substance 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine, g	0,100
Лактозы моногидрат, г Lactose monohydrate, g	0,144
Микрокристаллическая целлюлоза, г Microcrystalline cellulose, g	0,072
Крахмал картофельный, г Potato starch, g	0,024
Магния стеарат, г Magnesium stearate, g	0,0034
Общая расчетная масса, г Total weight, g	0,343

В дальнейшем рассматривается применение сухой или влажной грануляции для улучшения технологических характеристик таблеточной массы, в частности сыпучести. Улучшение показателя сыпучести необходимо для оптимизации технологии получения таблеток на основе 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина, так как определяет скорость процесса, качество дозирования и прессования.

ЛИТЕРАТУРА

- Новожеева Т.П., Смагина М.И., Черевко Н.А., Фатеева С.Н. Бензонал и фторбензобарбитал – индукторы фенобарбиталового типа монооксигеназной системы печени. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;10(5):78–81. DOI: 10.20538/1682-0363-2011-5-78-81.
- Lammert C., Imler T., Teal E., Chalasani N. Patients With Chronic Liver Disease Suggestive of Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Be at Higher Risk for Drug-Induced Liver Injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(13):2814–2815. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.013.
- Ma J., Ghabril M., Chalasani N. Drug-Induced Acute-on-Chronic Liver Failure: Challenges and Future Directions. *Clinics in Liver Disease*. 2023;27(3):631–648. DOI: 10.1016/j.cld.2023.03.007.
- Han S., Yang Z., Zhang T., Ma J., Chandler K., Liangpunsakul S. Epidemiology of Alcohol-Associated Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*. 2021;25(3):483–492. DOI: 10.1016/j.cld.2021.03.009.
- Shoieb S.M., El-Ghiaty M.A., Alqahtani M.A., El-Kadi A.O.S. Cytochrome P450-derived eicosanoids and inflammation in liver diseases. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2020;147:106400. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2019.106400.
- Nishimura Y., Kurata N., Sakurai E., Yasuhara H. Inhibitory Effect of Antituberculosis Drugs on Human Cytochrome P450-Mediated Activities. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2004;96(3):293–300. DOI: 10.1254/jphs.fp0040296.
- Sadeghi S.J., Ferrero S., Di Nardo G., Gilardi G. Drug–drug interactions and cooperative effects detected in electrochemically driven human cytochrome P450 3A4. *Bioelectrochemistry*. 2012;86:87–91. DOI: 10.1016/j.bioelechem.2012.02.010.
- Ковалева И.Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(1):51–61. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061.
- Газизова И.Р., Алехин Е.К. Антитоксические свойства нового индуктора микросомальной ферментной системы гепазана. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;5:96–98.

- Никитин Н.А., Халиуллин Ф.А., Алехин Е.К., Токунова Э.Ф., Тюрина О.В., Клен Е.Э., Тюрина Л.А. Зависимости «структура-активность» модуляторов микросомальной ферментной системы. Сообщение II Исследование индукторов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2001;6:46–49.
- Нестеренко В.Г., Болгарин Р.Н., Рудой Б.А., Салахетдинов Д.Х., Казайшвили Ю.Г., Щербакоева В.С., Никитина Н.А., Медведев Ю.В., Фишер Е.Н., Малашенко Е.А., Шохин И.Е. Разработка гастроретентивной лекарственной формы нового перспективного противотуберкулезного лекарственного средства макозинон. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):55–69. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-55-69.
- Махкамов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент: Фан; 2004. 148 с.
- Кугач В.В., Костантин Ж., Скулович З.Б., Петров В.В. Применение компактирования в производстве таблеток с рибофлавином. *Вестник фармации*. 2007;3(37):60–68.

REFERENCES

- Novozheyeva T.P., Smagina M.I., Cherevko N.A., Fateyeva S.N. Benzobarbital and fluorbenzobarbital – hepatic monooxygenase system phenobarbital-like inducers. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;10(5):78–81. (In Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2011-5-78-81.
- Lammert C., Imler T., Teal E., Chalasani N. Patients With Chronic Liver Disease Suggestive of Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Be at Higher Risk for Drug-Induced Liver Injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(13):2814–2815. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.013.
- Ma J., Ghabril M., Chalasani N. Drug-Induced Acute-on-Chronic Liver Failure: Challenges and Future Directions. *Clinics in Liver Disease*. 2023;27(3):631–648. DOI: 10.1016/j.cld.2023.03.007.
- Han S., Yang Z., Zhang T., Ma J., Chandler K., Liangpunsakul S. Epidemiology of Alcohol-Associated Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*. 2021;25(3):483–492. DOI: 10.1016/j.cld.2021.03.009.
- Shoieb S.M., El-Ghiaty M.A., Alqahtani M.A., El-Kadi A.O.S. Cytochrome P450-derived eicosanoids and inflammation in liver diseases. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2020;147:106400. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2019.106400.
- Nishimura Y., Kurata N., Sakurai E., Yasuhara H. Inhibitory Effect of Antituberculosis Drugs on Human Cytochrome P450-Mediated Activities. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2004;96(3):293–300. DOI: 10.1254/jphs.fp0040296.
- Sadeghi S.J., Ferrero S., Di Nardo G., Gilardi G. Drug–drug interactions and cooperative effects detected in electrochemically driven human cytochrome P450 3A4. *Bioelectrochemistry*. 2012;86:87–91. DOI: 10.1016/j.bioelechem.2012.02.010.
- Kovaleva I.Yu. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017;9(1):51–61. (In Russ.) DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061.
- Gazizova I.R., Alekhin E.K. Antitoxic properties of the new inducer of the microsomal enzyme system hepazan. *Éksperimental'naya i klinicheskaya Farmakologiya*. 2001;5:96–98. (In Russ.)
- Nikitin N.A., Khaliullin F.A., Alekhin E.K., Tokunova E.F., Tyurina O.V., Klen E.E., Tyurina L.A. Structure-activity relationships of microsomal enzyme modulators systems. Message II Study of inducers. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2001;6:46–49. (In Russ.)
- Nesterenko V.G., Bolgarin R.N., Rudoy B.A., Salakhmetdinov D.K., Kazayshvili Yu.G., Scherbakova V.S., Nikitina N.A., Medvedev Yu.V., Fisher E.N., Malashenko E.A., Shohin I.E. Development of a Gastro-retentive Dosage Form of a New Promising Anti-tuberculosis Drug Macozinone. *Drug development & registration*. 2021;10(3):55–69. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-55-69.
- Mahkamov S.M. Fundamentals of tablet production. Tashkent: Fan; 2004. 148 p. (In Russ.)
- Kugach V.V., Kostantin Zh., Skulovich Z.B., Petrov V.V. Application of compaction in the production of tablets with riboflavin. *Vestnik farmacii*. 2007;3(37):60–68. (In Russ.)