



Твердые дисперсные системы как способ создания лекарственных форм с замедленным высвобождением из расплывающихся субстанций

О. А. Терентьева✉, Ю. М. Коцур, И. А. Наркевич, Е. В. Флисюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, литера А

✉ Контактное лицо: Терентьева Оксана А. E-mail: oksana.terentyeva@pharminnotech.com

ORCID: О. А. Терентьева – <https://orcid.org/0000-0001-6391-2689>;

Ю. М. Коцур – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>;

И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>;

Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Статья поступила: 19.09.2024

Статья принята в печать: 31.10.2024

Статья опубликована: 01.11.2024

Резюме

Введение. Создание твердых лекарственных форм из гигроскопичных субстанций является сложной технологической задачей. Введение гигроскопичных веществ в полимерную матрицу позволяет снизить их влагосорбционную способность.

Цель. Оценить пригодность термопластичных полимеров для создания твердых дисперсий с расплывающейся субстанцией с целью снижения гигроскопичности субстанции и получения твердых дозированных лекарственных форм с замедленным высвобождением.

Материалы и методы. Субстанция: бис[2-[(2Z)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандионат (ДЭАЭ); вспомогательные вещества: Kollidon® VA 64, Soluplus®, полиэтиленгликоль марок 1500, 6000, 8000, полоксамеры Kolliphor® P 188 и Kolliphor® P 407; реактивы: хлористоводородная кислота, натрия дигидрофосфат, калия гидрофосфат. Расплав компонентов получали на двухшнековом лабораторном экструдере и отливали в силиконовые формы. Полученные твердые лекарственные формы исследовали по показателю «распадаемость» в трех средах, соответствующих отделам ЖКТ человека.

Результаты и обсуждение. Субстанция ДЭАЭ характеризуется как расплывающаяся. Введение ДЭАЭ в полимерные матрицы на основе ПЭГ и его сополимеров позволило снизить гигроскопичность готовых лекарственных форм в виде плиток. Введение в расплав солюбилизаторов позволило получить плитки с надлежащими органолептическими свойствами. Высвобождение ДЭАЭ из плиток в виде медведя или тороида происходит в среднем на 29–47 % быстрее, чем из плиток в виде сердца.

Заключение. Перспективными для дальнейшей разработки плиток, содержащих ДЭАЭ, оказались составы на основе Soluplus® и Kolliphor® P 407. С целью создания плиток с замедленным высвобождением рекомендуется использовать формы в виде сердечек, так как у них меньше площадь поверхности.

Ключевые слова: экструзия расплава, гигроскопичность, формовка, распадаемость, нейропротектор

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

Вклад авторов. О. А. Терентьева, Е. В. Флисюк разработали план эксперимента и реализовали получение таблеток производного диэтиламиноэтанола. Ю. М. Коцур определяла количественное содержание производного диэтиламиноэтанола в таблетках с Soluplus®. Все авторы обрабатывали полученные данные, участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Для цитирования: Терентьева О. А., Коцур Ю. М., Наркевич И. А., Флисюк Е. В. Твердые дисперсные системы как способ создания лекарственных форм с замедленным высвобождением из расплывающихся субстанций. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):99–106. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1951>

Production sustained release dosage forms from deliquescent substances by solid dispersion systems

Oksana A. Terenteva✉, Yuliya M. Kotsur, Igor A. Narkevich, Elena V. Flisyuk

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Oksana A. Terenteva. **E-mail:** oksana.terentyeva@pharminnotech.com

ORCID: Oksana A. Terenteva – <https://orcid.org/0000-0001-6391-2689>;

Yuliya M. Kotsur – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>;

Igor A. Narkevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>;

Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Received: 19.09.2024

Accepted: 31.10.2024

Published: 01.11.2024

Abstract

Introduction. The production of solid dosage forms from hygroscopic substances is a complex technological task. The addition of hygroscopic substances into a polymer matrix allows to reduce their moisture absorption capacity.

Aim. Reducing the hygroscopicity of deliquescent substances and obtaining sustained release solid dosage forms by using solid dispersion systems.

Materials and methods. Substance: DEAE; excipients: Kollidon® VA 64, Soluplus®, PEG 1500, PEG 6000, PEG 8000, Poloxamer Kolliphor® P 188 and Kolliphor® P 407; reagents: hydrochloric acid, sodium dihydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate. The melt of the components was obtained on a twin-screw laboratory extruder and cast into silicone molds. The resulting solid dosage forms were studied for disintegration in three environments corresponding to the sections of the human gastrointestinal tract.

Results and discussion. The active pharmaceutical substance DEAE is characterized as deliquescent substance. The introduction of DEAE into PEG-polymer matrices made it possible to reduce the hygroscopicity of solid dosage forms in the form of bars. The introduction of solubilizers into the melt made it possible to obtain bars with the appropriate organoleptic properties. The release of DEAE from bear- or toroid-shaped bars occurs on average 29–47 % faster than from heart-shaped bars.

Conclusion. Compositions based on Soluplus® and Kolliphor® P 407 have proven promising for further development of tiles containing DEAE. In order to create tiles with a slow release, it is recommended to use heart-shaped forms, as they have a smaller surface area.

Keywords: hot melt extrusion, hygroscopicity, molding, disintegration, neuroprotector

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. Oksana A. Terenteva and Elena V. Flisyuk developed and carried out the experiment. Yuliya M. Kotsur determined the concentration of the DEAE by HPLC. All authors participated in the discussion of the results and wrote the manuscript.

For citation: Terenteva O. A., Kotsur Yu. M., Narkevich I. A., Flisyuk E. V. Production sustained release dosage forms from deliquescent substances by solid dispersion systems. *Drug development & registration*. 2024;13(4):99–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1951>

ВВЕДЕНИЕ

Влагопоглощающая способность фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ является контролируемым параметром на этапе всей разработки лекарственного препарата. Способность веществ поглощать пары влаги из воздуха называется гигроскопичностью. Измерение данного параметра было введено в Государственную фармакопею Российской Федерации 15 издания в ОФС.1.1.0042 «Опре-

деление гигроскопичности». Государственная фармакопея Российской Федерации в зависимости от способности веществ поглощать влагу из воздуха разделяет их на расплывающиеся, очень гигроскопичные, гигроскопичные и слегка гигроскопичные. Таким же образом вещества классифицируются и в Европейской фармакопее.

Неблагоприятное воздействие влаги на лекарственные формы заключается в возможной деградации лекарственного вещества за счет протекания хими-

ческих реакций (например, гидролиза), накоплении примесей [1]. Излишнее содержание воды может понижать температуру стеклования веществ, выполняя роль пластификатора [1–3]. Поглощенная вода может являться средой растворения водорастворимых веществ, входящих в состав композиции, напрямую влияя на биодоступность веществ [4, 5].

Физическая стабильность веществ зависит от влажности окружающей среды, температуры окружающей среды, площади поверхности твердого тела и равновесного влагосодержания. Изменение любого из этих параметров приводит к обмену молекулами воды между окружающей средой и твердым веществом [6].

Создание твердых лекарственных форм из гигроскопичных и расплывающихся субстанций является сложной технологической задачей. Влагопоглощающая способность субстанции напрямую влияет на качество готового продукта, его стабильность и срок годности. Более того, степень поглощения влаги негативно сказывается на физико-химических и технологических параметрах субстанции, накладывая ограничения на условия ее хранения, транспортировки и условия проведения технологических операций по получению готовой лекарственной формы [6, 7].

При получении твердых лекарственных форм в виде таблеток из гигроскопичных субстанций могут возникнуть проблемы на этапе обработки субстанции, например невозможность применения влажного и сухого гранулирования для улучшения сыпучести порошка [8]. При получении таблеток гигроскопичные субстанции могут зависать в бункере, прилипать к частям пресс-инструмента и затруднять процесс прессования [9].

При разработке твердых лекарственных форм из субстанций с высокой влагопоглощающей способностью необходимо выработать подходы, позволяющие снизить гигроскопичность веществ, сводя к минимуму зависимость от условий производства: относительной влажности помещения, температуры, качества герметизации, выбора упаковки [10].

Введение гигроскопичных веществ в полимерную матрицу потенциально может снизить поглощение воды из окружающей среды активным компонентом, позволяя регулировать высвобождение лекарственного вещества.

Цель. Оценить пригодность термопластичных полимеров для создания твердых дисперсий с расплывающейся субстанцией с целью снижения гигроскопичности субстанции и получения твердых дозированных лекарственных форм с замедленными высвобождением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Субстанция: бис[2-((2Z)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси)-N,N-диэтилэтанаминия] бутандионат (ДЭАЭ) (ФГУП «СКТБ «Технолог», Россия); вспомога-

тельные вещества: сополимер поливинилпирролидона и винулацетата Kollidon® VA 64 (BASF, Германия), Soluplus® (полиэтиленгликоль-6000 – винилкапролактан – винулацетат) (BASF, Германия), полиэтиленгликоль-1500 (ПЭГ-1500) (ООО «РусХим», Россия), ПЭГ-6000 (NeoFroxx GmbH, Германия), ПЭГ-8000 (NeoFroxx GmbH, Германия), полоксамер Kolliphor® P 188 (BASF, Германия), полоксамер Kolliphor® P 407 (BASF, Германия); реактивы: хлористоводородная кислота (х.ч., АО «КАУСТИК», Россия), калий фосфорнокислый однозамещенный (АО «ЛенРеактив», Россия), натрий фосфорнокислый двузамещенный, 12-водный (АО «ЛенРеактив», Россия).

Оборудование. Двухшнековый лабораторный экструдер HAAKE™ MiniCTW (Thermo Fisher Scientific, Германия) с противоположно направленными коническими шнеками; формы из пищевого силикона (Д × Ш × В): «тороид» 20×20×15 мм, «сердце» 14 × 15 × 12 мм (объем 1,5 мм), «медведь» 9 × 17 × 9 мм; микрометр цифровой InTool; тестер растворения DT 626/1000 НН (ERWEKA GmbH, Германия); тестер распадаемости таблеток ZT 221 (ERWEKA GmbH, Германия); климатическая камера HPP 110 (Mettler, Германия); весы лабораторные электронные CE 224-C (ООО «Сартогосм», Россия); дифференциальный сканирующий калориметр DSC 3+ (METTLER TOLEDO, Швейцария).

Определение гигроскопичности. Точную навеску вещества помещали в бюкс в климатическую камеру. Условия проведения испытаний: относительная влажность – $(80 \pm 1) \%$, температура – $(25 \pm 1) ^\circ\text{C}$, время – 24 ч. Гигроскопичность веществ оценивали по приросту массы образца во время проведения испытания согласно ОФС.1.1.0042 «Определение гигроскопичности».

Термический анализ субстанции ДЭАЭ. Метод состоял из трех последовательных сегментов: нагрева, охлаждения, нагрева в диапазоне от 0 до $150 ^\circ\text{C}$.

Изменение температуры производилось с интенсивностью 10 К/мин в среде азота с расходом 50 мл/мин. Использовались тигли алюминиевые стандартные на 40 мкл с перфорацией. Калибровку по температуре и энтальпии проводили по чистым металлам – индию (ME-119442) и цинку (ME-119441) в соответствии с инструкциями производителя.

Данные обрабатывались с помощью программного обеспечения METTLER STARe, версия V16.20c.

Сплавление полимеров с ДЭАЭ. Субстанция ДЭАЭ и полимер сплавлялись в заданных соотношениях (таблица 1). Полученный расплав веществ выливали на металлический поднос, охлаждали, замораживали, измельчали и просеивали через сито 1,5 мм.

Формование таблеток. Физическая смесь предварительно высушенной субстанции ДЭАЭ (остаточная влажность 2 %), полимера (Pol) и солибилизатора (Sol), полученная согласно матрице планирования, загружалась в питательный бункер лабораторного двухшнекового экструдера. Экструзия проводилась без пластины для крепления матрицы при параметрах, указанных в таблице 1.

Таблица 1. Составы плиток ДЭАЭ-Pol-Sol и условия процесса экструзии

Table 1. Compositions of DEAE-Pol-Sol bars and extrusion process conditions

№ образца Sample No.	ДЭАЭ DEAE	Полимер Polymer					Солюбилизатор Solubilizer		Условия процесса Process conditions	
		ПЭГ-1500 PEG 1500	ПЭГ-6000 PEG 6000	ПЭГ-8000 PEG 8000	Soluplus®	Kollidon® VA 64	Kolliphor® P 188	Kolliphor® P 407	Температура, °C Temperature, °C	Количество оборотов, об/мин Number of revolutions, rpm
1	25	75							55	25
2	25		75						55	25
3	25		37,5			37,5			100	25
4	25			75					60	25
5	25		37,5	37,5					60	25
6	25			37,5	37,5				80	25
7	25			50			25		65	25
8	25			50				25	65	25

Полученный расплав разливался в формы из пищевого силикона. Формы имели разный процент заполнения с целью получения плиток разной высоты и массы. Полученные сплавы охлаждались при температуре +4 °С до полного отверждения и имели форму тороида, сердца, медведя (рисунок 1).

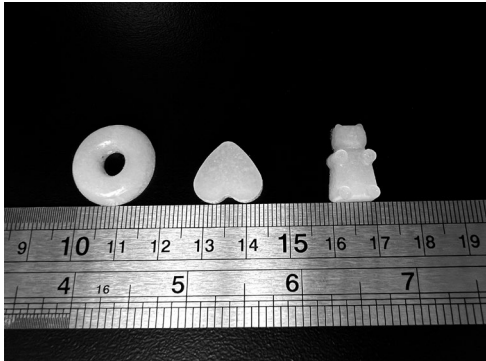


Рисунок 1. Плитки в виде тороида, сердца и медведя (состав 7)

Figure 1. Toroid, heart and bear bars (composition 7)

Описание формы и размеров плитки. Диаметр и толщину плиток определяли с помощью микрометра цифрового InTool. Толщину плитки определяли по самой выступающей части.

Распадаемость плиток. Распадаемость плиток определяли согласно ОФС.1.4.2.0013 «Распадаемость твердых лекарственных форм» в течение 60 мин в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты. Затем меняли среду на буферный раствор с pH = 4,5 и проводили исследование в течение 15 мин. Если плитка не растворилась, меняли среду на буферный раствор с pH = 4,5 и продолжали тест в течение 15 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Субстанция ДЭАЭ представляет собой белый и светло-желтый порошок [9], характеризующийся как расплывающийся, так как при проведении испытания на определение гигроскопичности субстанция за 24 ч увеличивается в массе на $(49,39 \pm 0,06) \%$ и растворяется в поглощенной воде, переходя в жидкое агрегатное состояние.

Температура плавления субстанции ДЭАЭ равна 100,2 °С (рисунок 2). Фазовый переход I рода начинается при температуре 91–92 °С.

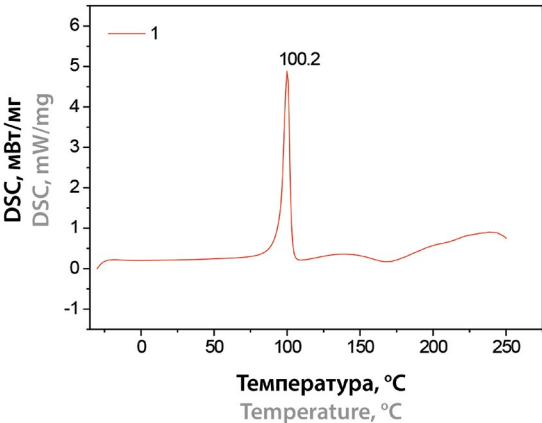


Рисунок 2. Результат дифференциальной сканирующей калориметрии субстанции ДЭАЭ

Figure 2. Result of differential scanning calorimetry of DEAE substance

Для определения подходящего полимера для создания твердых дисперсий были проведены опыты по получению сплавов субстанции ДЭАЭ и поли-

меров (Pol), учитывая их температуры плавления (таблица 2), которые должны были быть близки по значению к температуре плавления ДЭАЭ. Полученные сплавы были изучены по показателю «гигроскопичность» (таблица 3).

Таблица 2. Температуры плавления полимеров [11]

Table 2. Melting points of polymers [11]

Вещество Substance	Внешний вид Appearance	Молекулярная масса, г/моль Molecular weight, g/mol	Температура плавления, °C Melting point, °C
ДЭАЭ DEAE	Белый порошок White powder	548,58	100
ПЭГ-1500 PEG 1500	Белые чешуйки White scales	≈1500	45
ПЭГ-6000 PEG 6000	Белые чешуйки White scales	≈6 000	58
ПЭГ-8000 PEG 8000	Белые чешуйки White scales	≈6 000	60
Soluplus®	Белый порошок White powder	≈118 000	70
Kollidon® VA 64	Белый порошок White powder	≈45 000	101
Kolliphor® P 188	Белый порошок White powder	≈8 500	55
Kolliphor® P 407	Белый порошок White powder	≈12 000	56

Таблица 3. Составы сплавов ДЭАЭ-Pol и прирост массы при $w = 80 \%$, $T = 25 \text{ }^{\circ}\text{C}$

Table 3. Compositions of DEAE-Pol alloys and weight gain at $w = 80 \%$, $T = 25 \text{ }^{\circ}\text{C}$

№ образца Sample No.	Масса, г Weight, g					Прирост массы, % Weight increase, %
	ДЭАЭ DEAE	Полимер Polymer				
		ПЭГ-1500 PEG 1500	ПЭГ-6000 PEG 6000	ПЭГ-8000 PEG 8000	Kollidon® VA 64	
1.3	1,0	1,0	–	–	–	32,4 ± 0,9
1.6	1,0	2,0	–	–	–	23,9 ± 0,6
1.7	1,0	–	1,0	–	–	19,0 ± 1,7
1.8	1,0	–	2,0	–	–	18,0 ± 0,4
1.9	1,0	–	–	1,0	–	18,6 ± 1,0
1.10	1,0	–	–	2,0	–	15,7 ± 0,5
1.11	1,0	2,0	–	–	1,0	27,1 ± 1,3
1.12	1,0	–	2,0	–	1,0	17,7 ± 0,7
1.13	1,0	–	–	2,0	1,0	14,0 ± 1,1
1.14	–	2,0	–	–	1,0	20,7 ± 0,6
1.15	–	–	2,0	–	1,0	7,2 ± 0,5
1.16	–	–	–	2,0	1,0	9,3 ± 0,3

Проанализировав полученные данные, можно сделать вывод, что сами водорастворимые полимеры являются гигроскопичными веществами и способны сорбировать до 10 % влаги из воздуха. Поэтому в дальнейшем для снижения влагосорбционной способности, создания стеклоподобного состояния было решено ввести Soluplus® (ПЭГ-6000 – винилкапролакт – винилацетат). Предыдущие исследования [12] показали, что Soluplus® после сплавления хуже растворяется в воде, обеспечивая замедленное высвобождение ДЭАЭ из плиток.

Уменьшение процентного содержания ДЭАЭ позволяет снизить его гигроскопичные свойства и тем самым повысить стабильность в готовой лекарственной форме. Перспективным полимером для создания твердых дисперсий ДЭАЭ-Pol является ПЭГ-8000.

ДЭАЭ выкристаллизовывается из полимеров после охлаждения, поэтому в сплавы добавляли солиubilizatory, согласно матрице планирования (см. таблицу 1).

Полученные плитки в виде тороида, сердца и медведя подвергли испытанию на распадаемость с целью изучения скорости растворения готовой лекарственной формы. Так как целью исследования было подобрать полимеры, обеспечивающие замедленное высвобождение ДЭАЭ, то определение распадаемости проводили в трех средах с показателем кислотности, соответствующим разным отделам желудочно-кишечного тракта ($\text{pH} = 1,0; 4,5; 6,8$). Однако классический термин «распадаемость» не отражает суть происходящего для такой лекарственной формы, как плитки. Они растворяются в среде и постепенно уменьшаются в размерах. Временем распадаемости принято было считать время, за которое лекарственная форма растворится полностью.

Для проведения исследования показателя «распадаемость» были отобраны плитки разных составов всех трех геометрических фигур разного процента наполнения, а следовательно, высоты и массы. Время распадаемости образцов представлено в таблице 4.

Времена распадаемости плиток в форме медведя и тороида очень близки между собой вне зависимости от состава. С целью увеличения времени распадаемости стоит получать плитки в форме сердца. Время распадаемости для плиток в форме сердца в среднем на 29–47 % больше, чем для плиток в форме медведя или тороида той же массы.

Образец № 6, содержащий в своем составе Soluplus®, позволяет получить плитки с замедленным высвобождением ДЭАЭ и является перспективным для разработки готовой лекарственной формы. Однако введение Soluplus® затрудняет работу с расплавом, так как на воздухе он быстро превращается в стекловидную массу, не обладающую свойством текучести. Возможно, снижение содержания Soluplus® в составе позволит улучшить текучесть расплава.

Таблица 4. Описание и время распадаемости плиток ДЭАЭ-Pol-Sol разных составов

Table 4. Description and disintegration time of different compositions bars of DEAE-Pol-Sol

№ образца Sample No.	Высота плитки, мм Bar height, mm	Масса, г Weight, g	Время распадаемости, мин Disintegration time, min			Описание плитки Description
			pH = 0,1	pH = 4,5	pH = 6,8	
1-b	85 ± 1	1,02 ± 0,02	6,07 ± 0,27	–	–	Мутно-белые, покрытые каплями Cloudy white, covered with drops
	70 ± 1	0,89 ± 0,01	5,78 ± 24	–	–	
1-t	80 ± 1	2,36 ± 0,03	6,83 ± 0,21	–	–	
	45 ± 1	1,02 ± 0,02	4,28 ± 0,19	–	–	
1-h	100 ± 1	1,94 ± 0,03	10,90 ± 0,52	–	–	
	50 ± 1	0,81 ± 0,01	6,03 ± 0,21	–	–	
2-b	90 ± 1	1,20 ± 0,02	17,02 ± 0,80	–	–	Мутно-белые, покрытые каплями Cloudy white, covered with drops
	70 ± 1	0,91 ± 0,01	12,8 ± 0,54	–	–	
2-t	80 ± 1	2,27 ± 0,03	15,00 ± 0,75	–	–	
	62 ± 1	1,72 ± 0,02	12,55 ± 0,51	–	–	
2-h	105 ± 1	1,92 ± 0,02	22,62 ± 1,18	–	–	
	65 ± 1	1,15 ± 0,02	16,93 ± 0,82	–	–	
3-b	85 ± 1	1,29 ± 0,02	27,58 ± 1,33	–	–	Коричневые, без видимых капель Brown, no visible drops
3-t	91 ± 1	2,41 ± 0,03	25,75 ± 1,29	–	–	
3-h	80 ± 1	1,52 ± 0,02	32,33 ± 1,58	–	–	
4-b	90 ± 1	1,43 ± 0,02	17,02 ± 0,83	–	–	Мутно-белые, покрытые каплями Cloudy white, covered with drops
	70 ± 1	0,82 ± 0,01	14,78 ± 0,71	–	–	
4-t	98 ± 1	2,74 ± 0,02	17,87 ± 0,82	–	–	
	80 ± 1	2,10 ± 0,02	16,00 ± 0,74	–	–	
4-h	91 ± 1	1,63 ± 0,02	22,43 ± 1,11	–	–	
	80 ± 1	1,45 ± 0,02	21,60 ± 1,02	–	–	
5-b	80 ± 1	1,03 ± 0,02	15,83 ± 0,72	–	–	Мутно-белые, покрытые каплями Cloudy white, covered with drops
	71 ± 1	0,86 ± 0,01	13,80 ± 0,63	–	–	
5-t	100 ± 1	2,82 ± 0,03	16,63 ± 0,73	–	–	
	51 ± 1	1,25 ± 0,02	11,00 ± 0,52	–	–	
5-h	130 ± 1	2,39 ± 0,03	22,40 ± 1,09	–	–	
	55 ± 1	1,01 ± 0,02	15,63 ± 0,65	–	–	
6-b	87 ± 1	1,24 ± 0,02	–	–	–	Коричневые, матовые Brown, matte
6-t	60 ± 1	2,08 ± 0,03	–	–	–	
6-h	90 ± 1	1,70 ± 0,02	–	–	–	
7-b	85 ± 1	1,11 ± 0,02	18,12 ± 0,71	–	–	Светло-белые, матовые Light white, matte
	55 ± 1	0,57 ± 0,01	11,03 ± 0,45	–	–	
7-t	85 ± 1	2,36 ± 0,03	18,93 ± 0,70	–	–	
	60 ± 1	1,51 ± 0,02	13,42 ± 0,61	–	–	
7-h	118 ± 1	2,10 ± 0,03	27,53 ± 1,32	–	–	
	62 ± 1	1,02 ± 0,02	17,60 ± 0,65	–	–	
8-b	81 ± 1	0,93 ± 0,02	58,50 ± 1,50	–	–	Белые, матовые White, matte
	55 ± 1	0,59 ± 0,01	36,27 ± 1,65	–	–	
8-t	100 ± 1	2,47 ± 0,03	–	5,63 ± 0,14	–	
	60 ± 1	1,37 ± 0,02	46,00 ± 1,70	–	–	
8-h	113 ± 1	1,74 ± 0,02	–	13,05 ± 0,51	–	
	62 ± 1	0,86 ± 0,02	59,00 ± 1,00	2,01 ± 0,34	–	

Примечание. * Буквы в названии состава обозначают форму плитки: b – медведь, t – торойд, h – сердце.

Note. * Letters in the name of the composition indicate the shape of the tile: b – bear, t – toroid, h – heart.

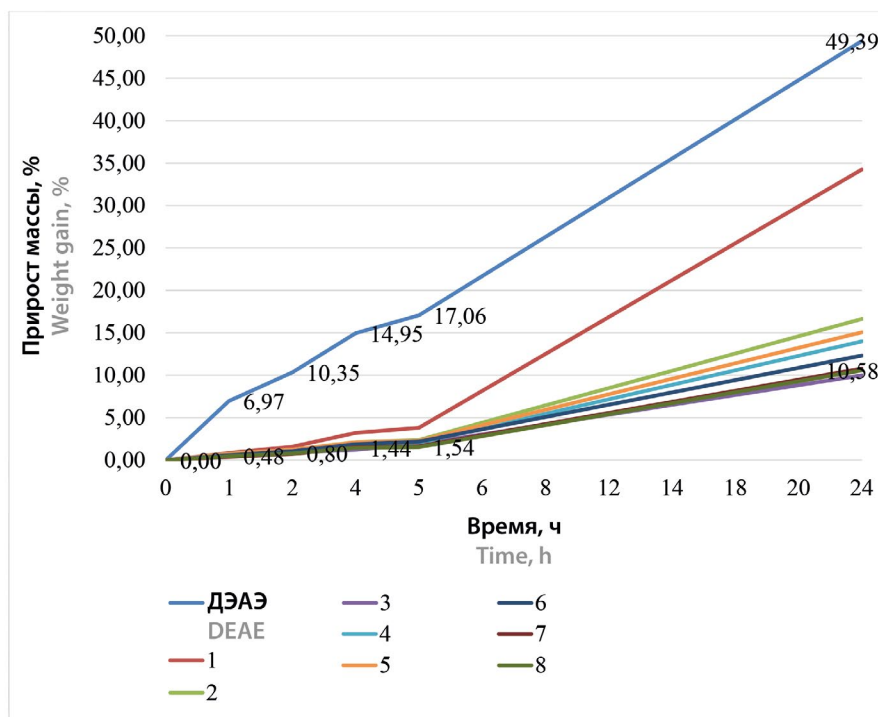


Рисунок 3. Кривые сорбции влаги образцов ДЭАЭ-Pol-Sol

Figure 3. Moisture sorption curves of DEAE-Pol-Sol samples

Сравнение солюбилизаторов Kolliphor® P 188 и Kolliphor® P 407 позволяет сделать вывод, что Kolliphor® P 407 позволяет получить плитки, не покрываемые каплями, матовые, вероятно, за счет снижения степени выкристаллизовывания ДЭАЭ на поверхности. Увеличение содержания Kolliphor® P 407 позволит создавать плитки с замедленным высвобождением.

Плитки ДЭАЭ-Pol-Sol замораживались и измельчались до состояния гранул, просеивались через сито 1,5 мм. Полученный гранулят исследовался на гигроскопичность. График изменения массы образцов за счет поглощения влаги из воздуха при относительной влажности 80 % и температуре 25 °C представлен на рисунке 3.

Введение ДЭАЭ в полимерную матрицу позволяет снижать его гигроскопичность. Наименьшим приростом массы через 24 ч обладали образцы, содержащие Soluplus® и Kolliphor®. Сорбция влаги образцами, содержащими Kolliphor® P 407, была сопоставима с образцами с Kolliphor® P 188. Но из-за превосходящих органолептических свойств перспективным солюбилизатором, предотвращающим кристаллизацию ДЭАЭ, является Kolliphor® P 407.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют разные технологические подходы к снижению гигроскопичности лекарственных веществ. Включение веществ, обладающих высокой способно-

стью сорбировать влагу из воздуха, в матрицу полимера позволяет снизить контакт лекарственного вещества с окружающей средой. Перспективными для дальнейшей разработки плиток, содержащих ДЭАЭ, оказались составы на основе Soluplus® и Kolliphor® P 407. Однако необходим подбор и определение оптимального соотношения полимера и солюбилизатора для улучшения технологических свойств плиток, снижения гигроскопичности, создания пролонгированного высвобождения ДЭАЭ. С целью создания плиток с замедленным высвобождением рекомендуется использовать формы в виде сердечек, так как у них меньше площадь поверхности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dhondale M.R., Thakor P., Nambiar A.G., Singh M., Agrawal A.K., Shastri N.R., Kumar D. Co-Crystallization Approach to Enhance the Stability of Moisture-Sensitive Drugs. *Pharmaceutics*. 2023;15(1):189. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010189.
2. Rajabi-Siahboomi A.R., Levina M., Upadhye S.B., Tackoe J. Excipient Selection in Oral Solid Dosage Formulations Containing Moisture Sensitive Drugs. *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*. 2015;385–421. DOI: 10.1007/978-3-319-20206-8_13.
3. Fu Z.-Z., Yao Y.-H., Guo S.-J., Wang K., Zhang Q., Fu Q. Effect of Plasticization on Stretching Stability of Poly(Vinyl Alcohol) Films: A Case Study Using Glycerol and Wa-

- ter. *Macromolecular Rapid Communications*. 2023;44(1): e2200296. DOI: 10.1002/marc.202200296.
4. Kumari L., Choudhari Y., Patel P., Das Gupta G., Singh D., Rosenholm J.M., Kumar Bansal K., Das Kurmi B. Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs. *Life*. 2023;13(5):1099. DOI: 10.3390/life13051099.
 5. Newman A. W., Reutzel-Edens S. M., Zografi G. Characterization of the "hygroscopic" properties of active pharmaceutical ingredients. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;97(3):1047–1059. DOI: 10.1002/jps.21033.
 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. Cheow W. S., Kiew T. Y., Hadinoto K. Combining inkjet printing and amorphous nanonization to prepare personalized dosage forms of poorly-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;96:314–321. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.08.012.
 8. Emery E., Oliver J., Pugsley T., Sharma J., Zhou J. Flowability of moist pharmaceutical powders. *Powder Technology*. 2009;189(3):409–415. DOI: 10.1016/j.powtec.2008.06.017.
 9. Terenteva O. A., Vainshtein V. A., Flisyuk E. V., Generalova Yu. E. Tablet Development for a Hygroscopic Drug Using Solid Dispersion. *Drug development & registration*. 2020;9(1): 23–28. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-23-28.
 10. Ng L. H., Ling J. K. U., Hadinoto K. Formulation Strategies to Improve the Stability and Handling of Oral Solid Dosage Forms of Highly Hygroscopic Pharmaceuticals and Nutraceuticals. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):2015. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102015.
 11. Kolter K., Karl M., Gryczke A. Hot-melt extrusion with BASF pharma polymers. 2nd edition. 2012. 201 p.
 12. Terenteva O. A., Gusev K. A., Tikhonova V. V., Maimistov D. N., Shandryuk G. A., Flisyuk E. V. Three-dimensional printing of ramipril tablets by fused deposition modeling. *Drug development & registration*. 2021;10(4):79–87. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-79-87.