

Применение метода влажной грануляции в технологии таблеток 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина, повышающего детоксицирующую функцию печени

А. И. Петраков✉, В. В. Шейкин, С. В. Кривошеков, А. М. Гурьев, М. В. Белоусов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России). 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. Кривошеков – <https://orcid.org/0000-0001-5505-7141>;
А. М. Гурьев – <https://orcid.org/0000-0002-1120-4979>;
М. В. Белоусов – <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

Статья поступила: 23.08.2024

Статья принята в печать: 10.04.2025

Статья опубликована: 11.04.2025

Резюме

Введение. 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантин является перспективным веществом-индуктором монооксигеназной системы гепатоцитов, по данным доклинических исследований повышающим детоксицирующую функцию гепатоцитов на моделях неконъюгированной гипербилирубинемии, ишемии печени, токсического гепатита, острой гипобарической гипоксии. Ранее показана возможность получения таблеток на основе 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина методом прямого прессования, однако при дальнейшей разработке с увеличением загрузки таблеточной массы выявлены сложности с полной заполнением матрицы таблетпресса, что связано с недостаточной сыпучестью таблеточной массы. Это приводило к ухудшению однородности дозирования и увеличению количества брака по параметру средней массы. В рамках дальнейшей фармацевтической разработки и улучшения технологических свойств таблеточной массы предпринята попытка применить метод влажной грануляции для получения таблеток 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина с сохранением состава наполнителей (лактозы моногидрата и микрокристаллической целлюлозы) и формы, выдерживающих испытания согласно Государственной фармакопее РФ. Для этого изучено влияние связывающих веществ, антифрикционных агентов и размера гранул на технологические свойства таблетлируемой массы, проведен анализ распадаемости и прочности таблеток.

Цель. Разработка состава для влажного гранулирования 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина с получением гранул, обладающих оптимальными технологическими свойствами для получения таблеток высокого качества, выдерживающих испытания согласно Государственной фармакопее РФ.

Материалы и методы. Для получения гранул в качестве исходного сырья использовали фармацевтическую субстанцию 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина (серия DPDX280424001). Использовали как наполнители лактозы моногидрат (200-559-2, ООО «Нефтегазхимкомплект», Россия), микрокристаллическую целлюлозу (100-32-2, Silverline chemicals Ltd., Индия), крахмал картофельный и гидроксипропилцеллюлозу (ZW180113, Fengchen Group Co., Ltd., Китай), воду очищенную. Связывающие вещества представлены 5%-м гелем поливинилпирролидона, 5%-й крахмальной слизью и 5%-м гелем гидроксипропилметилцеллюлозы. Как антифрикционные вещества рассматривали магния стеарат (209-150-3, Ataman Chemicals, Турция), кальция стеарат и тальк (ООО «Агат-Мед», Россия). Таблеточные массы оценивали по показателям силы выталкивания таблетки из матрицы, сыпучести, насыпной плотности, прессуемости. В качестве пресс-станка использовали пресс для таблеток EP-1 (ERWEKA GmbH, Германия). Оценивали прочность на раздавливание, распадаемость и среднюю массу полученных таблеток. Анализ получаемых таблеток проводили в соответствии с Государственной фармакопеей Российской Федерации по параметрам «средняя масса», «прочность на раздавливание», «распадаемость».

Результаты и обсуждение. На основе латинского квадрата с применением шкалы желательности Харрингтона с последующим дисперсионным анализом экспериментальных данных выявлено, что наибольшее влияние на сыпучесть гранул 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина оказывает размер (влияние до 77,68 %,

оптимальный размер гранул 0,5–1 мм). Влияние связывающих агентов на распадаемость и прочность составило до 99,38 и до 95,35 % соответственно. Получение гранул с применением в качестве связывающего агента 5%-й крахмальной слизи позволило увеличить сыпучесть таблеточной массы с 3,5–4,0 до 12,5–12,9 г/с в сравнении с сыпучестью аналогичного состава таблеточной массы без применения метода влажной грануляции. Отклонение в средней массе не превышало 5 %, полученные таблетки не имели дефектов, сколов, выдерживали испытания на прочность и распадаемость.

Заключение. В результате проведенных экспериментов изучено влияние влажной грануляции на технологические свойства таблеточной массы 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина. Полученные гранулы обладали повышенной сыпучестью в сравнении с исходной таблеточной массой, что позволило исключить неполную заполняемость матрицы таблетпресса, улучшило однородность дозирования, исключило образование брака и дефектов таблеток с сохранением их прочности и распадаемости в сравнении с методом прямого прессования. Улучшение сыпучести смеси за счет образования гранул также позволяет рассматривать в качестве дополнительных лекарственных форм 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина капсулы и саше-пакеты.

Ключевые слова: влажная грануляция, индуктор цитохрома P450, цитохром P450, таблетки, антифрикционные агенты, связывающие вещества

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. Кривошеков написали текст статьи. Все авторы принимали участие в обсуждении.

Для цитирования: Петраков А. И., Шейкин В. В., Кривошеков С. В., Гурьев А. М., Белоусов М. В. Применение метода влажной грануляции в технологии таблеток 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина, повышающего детоксицирующую функцию печени. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(2):123–134. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-1907>

Wet granulation method in the technology of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine tablets, which increases the detoxifying function of the liver

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

Siberian State Medical University, SSMU. 2, Moskovsky trakt, 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>;
Artem M. Guryev – <https://orcid.org/0000-0002-1120-4979>;
Mikhail V. Belousov – <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

Received: 23.08.2024

Accepted: 10.04.2025

Published: 11.04.2025

Abstract

Introduction. 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine is a promising substance-inducer of the monooxygenase system of hepatocytes, according to preclinical studies, increasing the detoxifying function of hepatocytes in models of acute hypobaric hypoxia, liver ischemia, unconjugated hyperbilirubinemia, toxic hepatitis. Previously, the possibility of tablets based on 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine by direct pressing was shown. However, during the development process, with an increase in batch volumes of tablet masses, insufficient completeness of loading of the tablet press matrix was revealed. This is due to the low flowability of the tablet mass. This led to a deterioration in the uniformity of dosage and the appearance of defects in the average weight. During pharmaceutical development was made to use the wet granulation method to obtain 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine tablets to improve the technological properties of the tablet mass. The composition of filler excipients (lactose monohydrate and microcrystalline cellulose), tablet form, and parameters of quality preserved. For this aim the influence of binders, antifriction agents and granule size on the technological properties of the tablet mass was studied. The crushing strength and disintegration of the tablets analyzed.

Aim. Development of a composition for wet granulation of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine to obtain granules with optimal technological parameters to obtain high-quality tablets that pass tests according to the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

Materials and methods. To obtain granules, 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine of the DPDTX280424001 series was used as a starting material. Lactose monohydrate (200-559-2, LLC "Neftegazkhimkomplekt", Russia), microcrystalline cellulose (100-32-2, Silverline chemicals Ltd., India), potato starch and hydroxypropylcellulose (ZW180113,

Fengchen Group Co., Ltd., China) were used as filler excipients. 5 % polyvinylpyrrolidone gel, 5 % starch mucus and 5 % hydroxypropyl methylcellulose gel were considered as binder excipients. Magnesium stearate (209-150-3, Ataman Chemicals, Türkiye), calcium stearate and talc (LLC "Agat-Med", Russia) were used as antifriction agents. Tablet masses assessed in terms of the force of ejection of the tablet from the matrix, flowability, bulk density, and compressibility. An EP-1 tablet press (ERWEKA GmbH, Germany) used as a press machine. The crushing strength, disintegration, and average weight of the resulting tablets assessed. Tests carried out in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

Results and discussion. Based on the Latin square using the Harrington desirability function with analysis of variance of experimental data, it was found the greatest effect on the flowability of granules is on the granule size (influence to 77.68 %, granule size 0.5–1 mm). Influence of binder excipients to disintegration and crushing strength reached to 99.38 and 95.35 %. 5 % starch mucus as a binder excipient for obtain to granules possible to improve the flowability of the tablet mass from 3.5–4.0 to 12.5–12.9 g/s in comparison with the direct pressing method. The crushing strength and disintegration tests were successfully completed.

Conclusion. As a result of the experiments, the effect of wet granulation on the technological properties of the tablet mass of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazole[2,3]-F-xanthine was studied. The obtained granules had improved flowability compared to the initial tablet mass. This made it possible to ensure a more complete filling of the tablet press matrix, better uniformity of dosage, eliminate tablet defects and maintain strength and disintegration compared to direct pressing. The improvement of flowability due to granulation also makes it possible to consider capsules and sachets as alternative dosage forms for 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine.

Keywords: wet granulation, inducer of the cytochrome P450, cytochrome P450, tablets, antifriction agents, binders

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. Krivoshechekov prepared the text of the article. All the authors participated in the discussion of the results.

For citation: Petrakov A. I., Sheikin V. V., Krivoshechekov S. V., Guryev A. M., Belousov M. V. Wet granulation method in the technology of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine tablets, which increases the detoxifying function of the liver. *Drug development & registration*. 2025;14(2):123–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-1907>

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенным заболеванием гепатобилиарной системы является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), распространенность которой в мире достигает 25 % [1]. В настоящее время не существует ее эффективной терапии, за исключением борьбы с этиологическими факторами, к которым относятся употребление алкоголя, нездоровое питание, курение и др. [2]. Доказано, что НАЖБП приводит к снижению активности изоформы цитохрома P450 CYP3A4, являющейся одной из наиболее значимых в метаболизме ксенобиотиков и, как следствие, в детоксицирующей функции организма в целом [3, 4]. Кроме того, изменение метаболизма ксенобиотиков, связанное с нарушением работы системы цитохрома P450, отражается на фармакокинетике лекарственных средств и, следовательно, на эффективности терапии [5, 6]. Актуальным становится поиск и разработка новых лекарственных средств для поддержания ферментативной, детоксицирующей функции печени.

6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантин (ДПДТК) восстанавливает детоксицирующую функцию печени посредством индукции системы цитохрома P450, обладает низкой токсичностью и высоким потенциалом применения в лечении болезней печени [7, 8].

ДПДТК не обладает естественной сыпучестью, что требует внимания при выборе его лекарственной формы. Таблетки, по причине широкой вариативности вспомогательных веществ при корректировке технологических свойств субстанции, являются наиболее приемлемыми для разработки готовой лекарственной формы. Преимуществом таблеток является точность их дозирования, удобство и стабильность при хранении, возможность маскировки неприятных органолептических свойств и экономичность производства [9].

Ранее в рамках фармацевтической разработки на этапе лабораторной технологии коллективом авторов получены таблетки ДПДТК методом прямого прессования, удовлетворяющие требованиям Государственной фармакопеи РФ (ГФ РФ) [10]. В дальней-

шем с увеличением загрузки таблеточной массы выявлено, что вследствие ее низкой сыпучести происходит неполное заполнение матрицы и зависание таблеточных масс в воронке таблетпресса. Это приводило к ухудшению однородности дозирования по показателю средней массы и однородности дозирования, снижению прочности таблеток вследствие их расслоения. Для улучшения показателей сыпучести и насыпной плотности при получении таблеток ДПДТК принято решение применить метод влажной грануляции. Влажная грануляция активно применяется в современном фармацевтическом производстве, уменьшает пылеобразование, улучшает сыпучесть и однородность дозирования [11, 12].

Таким образом, при дальнейшей фармацевтической разработке и масштабировании технологии критически важными являются не только свойства целевого продукта (таблеток ДПДТК), но и улучшение технологических свойств таблетлируемой массы.

Цель. Разработка состава для влажного гранулирования 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина с получением гранул, обладающих оптимальными технологическими свойствами для получения таблеток высокого качества, выдерживающих испытания согласно ГФ РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали субстанцию 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина (серия DPDХ280424001, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России).

В качестве вспомогательных материалов применяли лактозы моногидрат (ЛМ) (200-559-2, ООО «Нефтегазхимкомплект», Россия), микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) (100-32-2, Silverline chemicals Ltd., Индия), крахмал картофельный (КМ) (03967, Sigma-Aldrich, США), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) (ZW180113, Group Co., Ltd., Китай), тальк (ООО «Агат-Мед», Россия), магния стеарат (209-150-3, Ataman Chemicals, Турция), кальция стеарат (216-472-8, Ataman Chemicals, Турция).

Гранулы оценивали по показателям: сыпучести, насыпной плотности. Анализ получаемых таблеток проводили по параметрам: средней массе, распадаемости, прочности на раздавливание. Все испытания проводились в соответствии с ГФ РФ. Измерение параметров проводили в 5 повторностях ($X + \Delta X$, $\alpha = 0,90$).

Для проведения исследований использовали следующие приборы и оборудование: весы аналитические HR-200 (AND, Япония), набор плетеных сит (Россия), ситовой анализатор CISA RP 200N в комплекте с 8 ситами $\varnothing 200 \times 50$ мм, сушильный шкаф ШС-80 (Россия), тестер сыпучести GTL (ERWEKA GmbH, Германия) со сменными насадками с диаметрами отверстий 10 мм (насадка № 1), 15 мм (насадка № 2), 25 мм (насадка № 3) (Германия), тестер насыпной плотности SVM-101 (ERWEKA GmbH, Германия), тестер истира-

емости TAR-120 (ERWEKA GmbH, Германия), тестер прочности TBH-125 (ERWEKA GmbH, Германия), прибор для определения распадаемости таблеток и капсул ZT-222 (ERWEKA GmbH, Германия), таблеточный пресс EP-1 (ERWEKA GmbH, Германия). В качестве формы таблеток выбраны облонги длиной 14 мм, шириной 5 мм. Критериями приемлемости качества выбраны время распадаемости таблеток не более 11–12 мин и прочность на раздавливание не менее 140 Н [10]. Таблеточные массы должны полностью заполнять матрицу таблетпресса, отклонение в средней массе таблеток не должно превышать 5 % (ОФС.1.4.2.0009). В качестве связывающего вещества взят раствор крахмала (крахмальная слизь) в концентрации 5 % (КМС), чтобы не допустить образования слишком плотного клейстера. Поливинилпирролидон (ПВП) и ГПМЦ применены в сравнении в тех же концентрациях.

Изучение влияния параметров влажной грануляции на свойства таблеточной массы, гранул и таблеток, получаемых из них

Метод многофакторных экспериментов активно используется для прогнозирования свойств при разработке таблеток [13, 14]. Для обоснования состава сформирован трехфакторный план на основе латинского квадрата. В качестве факторов рассмотрены: А – связывающие вещества (А1 – 5 % КМС, А2 – 5 % гель ПВП, А3 – 5 % гель ГПМЦ), В – антифрикционные вещества (В1 – тальк, В2 – кальция стеарат, В3 – магния стеарат), С – размер гранул в мм (С1 – 0,5–1, С2 – 0,25–0,5, С3 – 0,125–0,25). Матрица планирования эксперимента представлена в таблице 1.

Получение гранул: субстанцию ДПДТК смешивали с ЛМ, МКЦ и КМ в фарфоровой ступке. В полученную массу вносили раствор связывающего агента в соотношении связывающего вещества (мл) и смеси (г) 4 к 10. Полученную массу гомогенизировали и провели грануляцию через сита с апертурой 1, 0,5 и 0,25 мм.

Сушку гранул проводили в сушильном шкафу при фиксированной температуре 60 °С, отбирая навеску 1 г каждые полчаса до значения остаточной влажности менее 2 %, чтобы исключить влияние избыточной влажности МКЦ и крахмала на распадаемость таблеток [15, 16]. В соответствии с планом эксперимента полученные гранулы после сушки подвергали регрануляции до необходимого размера, отсеивали пылевую фракцию (меньше 0,125 мм). Остаточную влажность гранул оценивали по показателю потери в массе при высушивании на приборе для определения влажности MS-70 (AND, Япония). Точную навеску 1 г гранул ДПДТК помещали на чашечку влагомера, доведенную до постоянной массы, и высушивали при температуре 100–105 °С до постоянной массы [10]. Эксперимент проводили в 3 повторностях. Результаты измерений представлены в формате среднего линейного отклонения ($X \pm \Delta X$, $\alpha = 0,90$ (таблица 2).

Таблица 1. Состав прописей для получения гранул

Table 1. Composition of prescription based on the Latin square

№ прописи Prescription number	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Матрица эксперимента Experiment matrix	A ₁ B ₁ C ₁	A ₁ B ₂ C ₃	A ₁ B ₃ C ₂	A ₂ B ₁ C ₂	A ₂ B ₂ C ₁	A ₂ B ₃ C ₃	A ₃ B ₁ C ₃	A ₃ B ₂ C ₂	A ₃ B ₃ C ₁
Ингредиенты Components	Состав прописи на 1 таблетку, г Prescription composition per one tablet, g								
ДПДТК DPDTX	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100
ЛМ Lactose monohydrate	0,144	0,144	0,144	0,144	0,144	0,144	0,144	0,144	0,144
МКЦ Microcrystalline cellulose	0,072	0,072	0,072	0,072	0,072	0,072	0,072	0,072	0,072
КМ Potato starch	0,017	0,017	0,017	0,017	0,017	0,017	0,017	0,017	0,017
КМС 5 % Starch mucus 5 %	0,007	0,007	0,007	–	–	–	–	–	–
5%-й гель ПВП Polyvinylpyrrolidone gel 5 %	–	–	–	0,007	0,007	0,007	–	–	–
5 % гель ГПМЦ Hydroxypropyl methylcellulose gel 5 %	–	–	–	–	–	–	0,007	0,007	0,007
Тальк Talc	0,0034	–	–	0,0034	–	–	0,0034	–	–
Кальция стеарат Calcium stearate	–	0,0034	–	–	0,0034	–	–	0,0034	–
Магния стеарат Magnesium stearate	–	–	0,0034	–	–	0,0034	–	–	0,0034
Размер гранул, мм Granule size, mm	0,5–1	0,125–0,25	0,25–0,5	0,25–0,5	0,5–1	0,125–0,25	0,125–0,25	0,25–0,5	0,5–1

Таблица 2. Потеря в массе при высушивании гранул 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина

Table 2. Loss on drying of the granules 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine

При температуре сушки 60 °C At a drying temperature of 60 °C		Потеря в массе при высушивании, % Loss-on-drying, %		
		Номер прописи Prescription number		
		1–3	4–6	7–9
Время сушки, мин Drying time, min	30	3,2 ± 0,2	3,2 ± 0,3	3,4 ± 0,1
	60	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,8 ± 0,1
	90	2,1 ± 0,1	2,3 ± 0,2	2,5 ± 0,2
	120	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,1
	150	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,7 ± 0,1

Высушенные гранулы опудривали антифрикционным агентом массой, составляющей 1 % от массы гранул. Опудренные гранулы оценивали по показателям насыпной плотности и сыпучести (таблица 3).

Полученные после прессования гранул таблетки исследовали на прочность и распадаемость (таб-

лица 3). Результаты испытаний подвергнуты дисперсионному анализу (критерий Фишера, $p < 0,05$, $F_{\text{экс.}} > F_{\text{табл.}}$) (таблица 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По внешнему виду все гранулы имели белый или бело-кремовый цвет, округлую форму. По истечении 2 ч сушки остаточная влажность всех гранул достигла значения менее 2 %, что в данном режиме сушки исключает возможное влияние избыточной влажности наполнителей и дезинтеграторов в составе гранул на распадаемость таблеток, получаемых из них.

Отмечено, что гранулы, полученные с использованием 5%-го геля ПВП, обладали низкой прочностью, так как при регрануляции давали большой процент пылевидной фракции. Из результатов таблицы 3 видно, что применение в качестве связывающего агента 5%-го раствора крахмала (1–3) показало наиболее оптимальные технологические свойства как гранул, так и полученных из них таблеток. При этом по результатам дисперсионного анализа (таблица 4) степени влияния компонентов смеси и размера получаемых гранул на свойства гранул и таблеток выявлено, что наибольшее влияние на свойства таб-

леток оказывали связывающие вещества: на распадаемость влияние составило 99,38 %, на прочность – 95,35 %. Наибольшее влияние на сыпучесть оказывает размер гранул – 77,68 %.

Таблица 3. Технологические параметры гранул и таблеток 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина

Table 3. Technological parameters of the granules and tablets 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine

№	Гранулы Granules		Таблетки Tablets	
	Сыпучесть (V_f), $\text{г/см}^2\text{с}$ Flowability (V_f), $\text{g/cm}^2\text{s}$	Насыпная плотность (ρ), г/см^3 Bulk density (ρ), g/cm^3	Прочность на раздавливание, Н Crushing strength, Н	Распадаемость, с Disintegration, s
1	$10,88 \pm 0,56$	$0,78 \pm 0,02$	110 ± 8	620 ± 52
2	$7,21 \pm 0,63$	$0,79 \pm 0,02$	115 ± 6	603 ± 43
3	$8,84 \pm 0,21$	$0,76 \pm 0,02$	105 ± 5	640 ± 45
4	$8,43 \pm 0,45$	$0,8 \pm 0,02$	70 ± 9	178 ± 60
5	$9,67 \pm 0,15$	$0,79 \pm 0,02$	60 ± 15	220 ± 74
6	$6,73 \pm 0,52$	$0,78 \pm 0,02$	78 ± 10	215 ± 50
7	$8,83 \pm 0,23$	$0,75 \pm 0,02$	120 ± 7	933 ± 70
8	$8,39 \pm 0,61$	$0,76 \pm 0,02$	125 ± 6	886 ± 63
9	$10,39 \pm 0,34$	$0,8 \pm 0,02$	126 ± 10	860 ± 68

Оценка влияния выбранных вспомогательных веществ и размеров гранул на параметры гранул и таблеток представлена на рисунках 1–4. Применение КМС и геля ГПМЦ показало умеренную сыпучесть таблетлируемой смеси, тальк и магния стеарат улучшили этот показатель, наилучшие результаты сыпучести показали гранулы размером от 0,5 до 1 мм (рисунок 1). Применение 5%-го геля ПВП показало наибольшее увеличение насыпной плотности, связанное с разрушением и уплотнением гранул (рисунок 2). 5%-й гель ПВП и 5%-й КМС улучшили время распадаемости, которое не превышало 10 мин (рисунок 3). Применение 5%-й КМС и 5%-го геля ГПМЦ значительно повышают прочность таблеток до 110 и 125 Н соответственно (рисунок 4). Не наблюдалось значительного влияния размера гранул на распадаемость и прочность на раздавливание получаемых таблеток.

Ранее по результатам изучения свойств гранул и таблеток на основе латинского квадрата (таблица 3) указано, что наилучшие результаты показали прописи 1–3 с добавлением в качестве связывающего агента 5%-го раствора крахмала. При этом в результате дисперсионного анализа (таблица 4) наибольшее влияние на сыпучесть гранул оказал их размер, что в рамках проведенного эксперимента не дает достоверных данных об оптимальном для получения гранул и таблеток антифрикционном агенте.

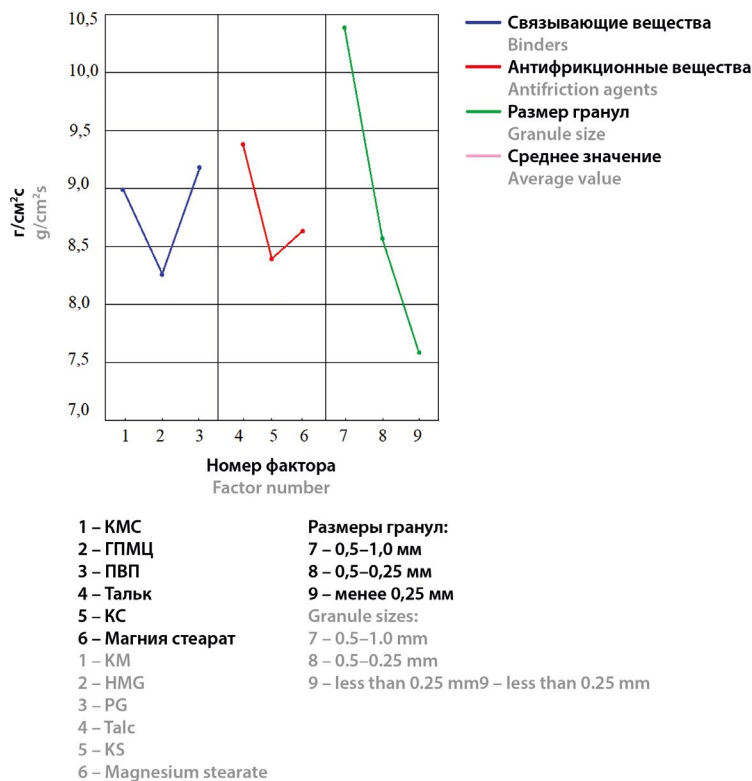


Рисунок 1. Средние значения сыпучести гранул по уровням факторов

Figure 1. Average granule flowability values by factor levels

Таблица 4. Дисперсионный анализ результатов испытания гранул и таблеток 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина

Table 4. Variance analysis of test results of granules and tablets 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine

	Показатель качества Parameter of quality	Источник дисперсии Source variances	Число степеней свободы Degrees of freedom	Сумма квадратов (SS) Sum of squares	Средний квадрат Medium Square (MS)	$F_{\text{эксп.}}$	$F_{\text{таб.}}$	p-level
Гранулы Granules	Сыпучесть Flowability	Связывающие вещества Binders	2	1,4001	0,7000	3,59	4,46	0,218
		Антифрикционные вещества Antifriction agents	2	1,4962	0,7481	3,83	4,46	0,207
		Размер гранул Granule size	2	11,4422	5,7211	29,32	4,46	0,033
		Остаток Remainder	2	0,3903	0,1951	–	–	–
	Насыпная плотность Bulk density	Связывающие вещества Binders	2	0,0006	0,0003	0,42	4,46	0,705
		Антифрикционные вещества Antifriction agents	2	0,00002	0,00001	0,02	4,46	0,985
		Размер гранул Granule size	2	0,0006	0,0003	0,37	4,46	0,728
		Остаток Remainder	2	0,0015	0,0007		–	–
Таблетки Tablets	Распадаемость Disintegration	Связывающие вещества Binders	2	721856,9	360928,4	187,29	4,46	0,005
		Антифрикционные вещества Antifriction agents	2	86,2	43,10	0,02	4,46	0,978
		Размер гранул Granule size	2	536,2	268,10	0,1391	4,46	0,878
		Остаток Remainder	2	3854,2	1927,10		–	–
	Прочность на раздавливание Crushing strength	Связывающие вещества Binders	2	4792,67	2396,33	29,46	4,46	0,033
		Антифрикционные вещества Antifriction agents	2	18,00	9,00	0,11	4,46	0,900
		Размер гранул Granule size	2	52,67	26,33	0,32	4,46	0,755
		Остаток Remainder	2	162,67	81,33		–	–

Поэтому для увеличения достоверности влияния антифрикционных веществ на исследуемые параметры в проведенных экспериментах (таблица 3, $F_{\text{эксп.}} < F_{\text{табл.}}$) изучено влияние антифрикционных агентов на технологические свойства при выбранном оптимальном размере гранул 0,5–1 мм. Состав прописей с выбранными по результатам предыдущего эксперимента веществами представлен в таблице 5.

Оценка технологических параметров проводилась по сыпучести/flowability (X_1) и насыпной плотности / bulk density (X_2) для гранул размером от 0,5 до 1,0 мм. Таблетки оценивали по силе выталкивания из матрицы / ejection force of the tablet from matrix (X_3), прочности на раздавливание / crushing strength (X_4), прочности на истирание / abrasion resistance (X_5), времени распадаемости / disintegration time (X_6). Полученные данные представлены в таблице 6.

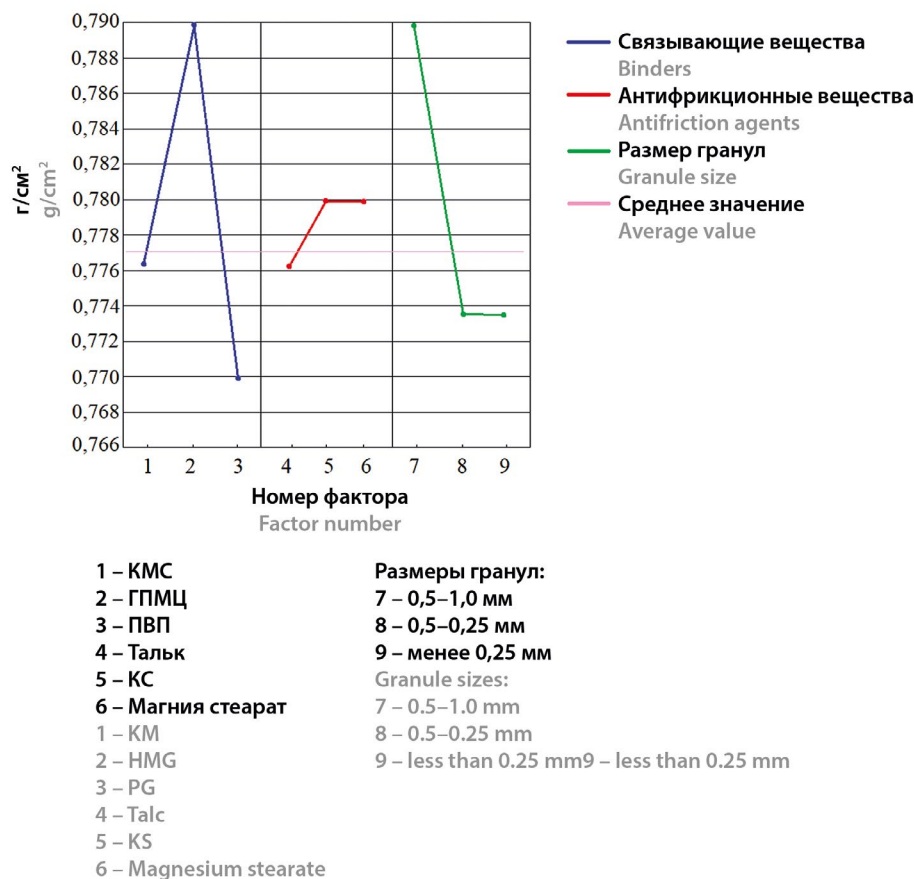


Рисунок 2. Средние значения насыпной плотности гранул по уровням факторов

Figure 2. Average values of bulk density of granules by factor levels

Таблица 5. Состав прописей таблеток ДПДТК

Table 5. Composition of tablet prescriptions DPDTX

Субстанция и эксципиенты Substance and excipients	Номер прописи (мг на 1 таблетку) Prescription number (mg per one table)		
	№ 1	№ 2	№ 3
ДПДТК DPDTX	100	100	100
ЛМ Lactose monohydrate	144	144	144
МКЦ Microcrystalline cellulose	72	72	72
КМ Potato starch	17	17	17
КМС (5 %) 5 % starch mucus	7	7	7
Тальк Talc	3,4		
Кальция стеарат Calcium stearate		3,4	
Магния стеарат Magnesium stearate			3,4
Итого: Total:	343		

Из таблицы 6 видно, что использование практически всех исследуемых антифрикционных веществ позволяет достичь значений параметров таблеток, удовлетворяющих требованиям ГФ. Пропись № 1 по параметру распадаемости проходит по верхней границе времени, регламентированного фармакопеей. Для выбора оптимального антифрикционного агента была применена шкала желательности Харрингтона. Выбраны границы изменения для следующих параметров: D_1 – сыпучесть (15–1 г/с), D_2 – сила выталкивания (15–1) кгс/см, D_3 – прочность на раздавливание (140–70 Н), D_4 – распадаемость (от 1 до 15 мин). В качестве верхнего порога для параметра сыпучести выбрано значение, обеспечивающее полную заполняемость матрицы пресса, так как в проведенном на основе латинского квадрата эксперименте гранулы, имеющие показатели сыпучести более 10 г/с, обеспечивали полную заполняемость матрицы таблетпрессы. По результатам проведенных экспериментов (таблица 3) таблетки, имеющие прочность менее 60 Н, не проходили тест на истираемость. Хорошие результаты показывали таблетки с прочностью до 140 Н. Предел времени распадаемости выбран согласно требованиям ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки» для таблеток без оболочки.

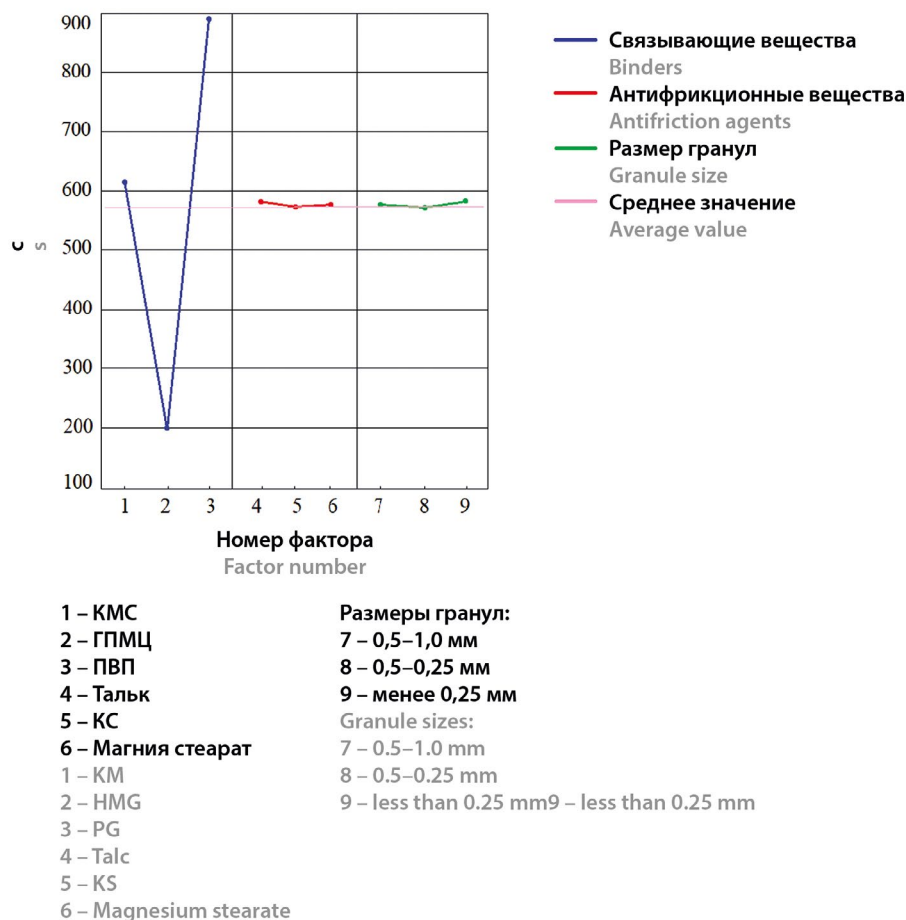


Рисунок 3. Средние значения распадаемости таблеток по уровням факторов

Figure 3. Average tablet disintegration values by factor levels

Таблица 6. Параметры качества гранул и таблеток ДПДТК

Table 6. Quality parameters of granules and tablets DPDTX

№	Таблетки Tablets				Гранулы Granules	
	$X_3, \text{кгс/см}^2$ $X_3, \text{kgs/cm}^2$	$X_4, \text{Н}$	$X_5, \%$	$X_6, \text{с}$ X_6, s	$X_1, \text{г/см}^2\text{с}$ $X_1, \text{g/cm}^2\text{s}$	$X_2, \text{г/см}^3$ $X_2, \text{g/cm}^3$
1	$4,4 \pm 0,4$	105 ± 24	$99,3 \pm 0,2$	785 ± 145	$8,9 \pm 0,1$	$0,78 \pm 0,1$
2	$2,2 \pm 0,4$	110 ± 15	$99,7 \pm 0,1$	732 ± 100	$10,3 \pm 0,1$	$0,78 \pm 0,1$
3	$1,7 \pm 0,3$	135 ± 9	$99,2 \pm 0,2$	676 ± 143	$12,7 \pm 0,2$	$0,78 \pm 0,1$

В рамках обозначенных границ определены желательности для каждого изучаемого параметра и рассчитана усредненная функция желательности (MD) на каждую пропись (таблица 7).

По данным таблицы 7 в качестве наиболее усредненной функции желательности (MD) для обозначенных пределов параметров выбрана пропись № 3, содержащая в качестве антифрикционного вещества магния стеарат. Таким образом, удалось выбрать антифрикционный агент, обеспечивающий оптимальные технологические свойства гранул и таблеток.

Таблица 7. Оценка качества прописей таблеток по критерию желательности Харрингтона

Table 7. Assessing the quality of tablet prescriptions using Harrington's desirability criterion

№ прописи Prescription number	Желательность параметра Desirability for parameter				
	MD	D_1	D_2	D_3	D_4
1	0,39	0,86	0,095	0,96	0,03
2	0,52	0,96	0,97	0,96	0,08
3	0,76	0,98	0,98	0,99	0,35

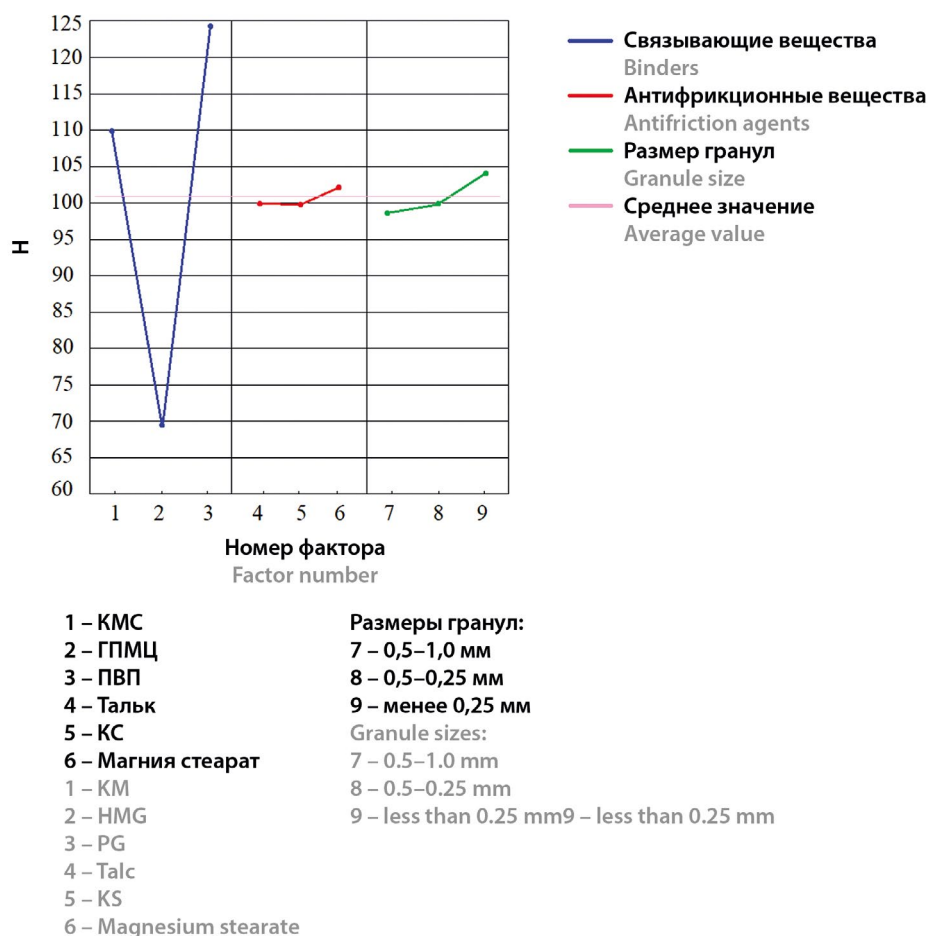


Рисунок 4. Средние значения прочности на раздавливание таблеток по уровням факторов

Figure 4. Average values of crushing strength of tablets by factor levels

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан способ получения таблеток ДПДТК методом влажной грануляции, обеспечивающий улучшение технологических свойств таблеточной массы ДПДТК. Полученные гранулы обладают большей насыпной плотностью, полнотой заполнения матрицы, однородностью дозирования, сыпучестью в сравнении с ранее полученными таблеточными массами [10]. При этом отклонение в средней массе таблеток составляет менее 5 %.

Технологические свойства гранул и параметры качества таблеток ДПДТК.

Параметры гранулята:

Сыпучесть, г/с $12,7 \pm 0,2$

Насыпная масса, г/см³ $0,78 \pm 0,1$

Сила выталкивания таблетки из матрицы, кгс $1,7 \pm 0,3$

Параметры таблеток:

Средняя масса, г $0,342 \pm 0,016$

Прочность на раздавливание, Н	135 ± 9
Прочность на истирание, %	$99,21 \pm 0,15$
Распадаемость, с	670 ± 110

ЛИТЕРАТУРА

1. Cotter T.G., Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851–1864. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.
2. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Ya., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., Friedman S. L., Diago M., Romero-Gomez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–378. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
3. Jamwal R., Barlock B. J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Hepatic Cytochrome P450 (CYP) Enzymes. *Pharmaceuticals*. 2020;13(9):222. DOI: 10.3390/ph13090222.
4. Woolsey S. J., Mansell S. E., Kim R. B., Tirona R. G., Beaton M. D. CYP3A Activity and Expression in Nonalcoholic

- lic Fatty Liver Disease. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015;43(10):1484–1490. DOI: 10.1124/dmd.115.065979.
5. Evers R., Piquette-Miller M., Polli J.W., Russel F.G.M., Sprowl J.A., Tohyama K., Ware J.A., de Wildt S.N., Xie W., Brouwer K.L.R. Disease-Associated Changes in Drug Transporters May Impact the Pharmacokinetics and/or Toxicity of Drugs: A White Paper From the International Transporter Consortium. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2018;104:900–915. DOI: 10.1002/cpt.1115.
6. Cobbina E., Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – Pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metabolism Reviews*. 2017;49(2):197–211. DOI: 10.1080/03602532.2017.1293683.
7. Газизова И.Р., Алехин Е.К. Антитоксические свойства нового индуктора микросомальной ферментной системы гепазана. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;5:96–98.
8. 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.
9. Arshad M.S., Zafar S., Yousef B., Alyassin Y., Ali R., AlAsiri A., Chang M.-W., Ahmad Z., Elkordy A.A., Faheem A., Pitt K. A review of emerging technologies enabling improved solid oral dosage form manufacturing and processing. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;178:113840. DOI: 10.1016/j.addr.2021.113840.
10. Петраков А.И., Шейкин В.В., Кривошечков 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-дигидро-1,4-бензодиазоло[2,3-*F*]ксантина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):189–196. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1517.
11. Caccavo D., Lamberti G., Barba A.A. Analysis and simulation of wet-granulation processes. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2024;159:105455. DOI: 10.1016/j.jtice.2024.105455.
12. Macho O., Gabrišová L., Guštafík A., Jezso K., Juriga M., Kabát J., Blaško J. The Influence of Wet Granulation Parameters on the Compaction Behavior and Tablet Strength of a Hydralazine Powder Mixture. *Pharmaceutics*. 2023;15(8):2148. DOI: 10.3390/pharmaceutics15082148.
13. Голубев А.Н., Нгуен Т.Ш., Басевич А.В., Сорокин В.В., Каухова И.Е., Марченко А.Л., Смирнова Е.М. Подходы к разработке состава таблеток с использованием современного статистического программного обеспечения и концепции Quality-by-Design. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(3):45–48. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.
14. Терентьева О.А., Флисюк Е.В., Ивкин Д.Ю., Наркевич И.А. Разработка состава и технологии таблеток нового нейтропротекторного средства с использованием дробного факторного эксперимента. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(1):18–22. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-18-22.
15. Franceschinis E., Bressan V., Fontanel E., Realdon N., Volpato S., Santomaso A.C. Effect of the drying type on the properties of granules and tablets produced by high shear wet granulation. *Powder Technology*. 2024;434:119316. DOI: 10.1016/j.powtec.2023.119316.
16. Veronica N., Lee E.S.M., Heng P.W.S., Liew C.V. Functionality of wet-granulated disintegrant in comparison to directly incorporated disintegrant in a poorly water-soluble tablet matrix. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024;661:124467. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124467.

REFERENCES

1. Cotter T.G., Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851–1864. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.
2. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Ya., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., Friedman S. L., Diago M., Romero-Gomez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–378. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
3. Jamwal R., Barlock B.J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Hepatic Cytochrome P450 (CYP) Enzymes. *Pharmaceutics*. 2020;13(9):222. DOI: 10.3390/ph13090222.
4. Woolsey S.J., Mansell S.E., Kim R.B., Tirona R.G., Beaton M.D. CYP3A Activity and Expression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015;43(10):1484–1490. DOI: 10.1124/dmd.115.065979.
5. Evers R., Piquette-Miller M., Polli J.W., Russel F.G.M., Sprowl J.A., Tohyama K., Ware J.A., de Wildt S.N., Xie W., Brouwer K.L.R. Disease-Associated Changes in Drug Transporters May Impact the Pharmacokinetics and/or Toxicity of Drugs: A White Paper From the International Transporter Consortium. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2018;104:900–915. DOI: 10.1002/cpt.1115.
6. Cobbina E., Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – Pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metabolism Reviews*. 2017;49(2):197–211. DOI: 10.1080/03602532.2017.1293683.
7. Gazizova I.R., Alekhin E.K. Antitoxic properties of the new inducer of the microsomal enzyme system hepazan. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;5:96–98. (In Russ.)
8. 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.)
9. Arshad M.S., Zafar S., Yousef B., Alyassin Y., Ali R., AlAsiri A., Chang M.-W., Ahmad Z., Elkordy A.A., Faheem A., Pitt K. A review of emerging technologies enabling improved solid oral dosage form manufacturing and processing. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;178:113840. DOI: 10.1016/j.addr.2021.113840.
10. 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.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1517.
11. Caccavo D., Lamberti G., Barba A. A. Analysis and simulation of wet-granulation processes. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2024;159:105455. DOI: 10.1016/j.jtice.2024.105455.
 12. Macho O., Gabrišová L., Gušťařík A., Jezso K., Juriga M., Kabát J., Blaško J. The Influence of Wet Granulation Parameters on the Compaction Behavior and Tablet Strength of a Hydralazine Powder Mixture. *Pharmaceutics*. 2023;15(8):2148. DOI: 10.3390/pharmaceutics15082148.
 13. Golubev A. N., Nguyen T. Sh., Basevich A. V., Sorokin V. V., Kaukhova I. E., Marchenko A. L., Smirnova E. M. Approaches to the Development of Drugs with the Use of Modern Statistical Software Concepts and Quality-by-Design. *Drug development & registration*. 2019;8(3):45–48. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.
 14. Terenteva O. A., Flisyuk E. V., Ivkin D. Yu., Narkevich I. A. Development of the Composition and Technology of New Neuroprotective Drug Tablets Using Fractional Factorial Design. *Drug development & registration*. 2020;9(1):18–22. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-18-22.
 15. Franceschinis E., Bressan V., Fontanel E., Realdon N., Volpato S., Santomaso A. C. Effect of the drying type on the properties of granules and tablets produced by high shear wet granulation. *Powder Technology*. 2024;434:119316. DOI: 10.1016/j.powtec.2023.119316.
 16. Veronica N., Lee E. S. M., Heng P. W. S., Liew C. V. Functionality of wet-granulated disintegrant in comparison to directly incorporated disintegrant in a poorly water-soluble tablet matrix. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024;661:124467. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124467.