

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.21

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-142-146

**ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ТАБЛЕТОК  
ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛЭТАНОЛАМИНА**

**В.Ц. Болотова<sup>1</sup>, О.А. Терентьева<sup>1,2</sup>, Е.В. Флисюк<sup>1</sup>, Е.Б. Шустов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия

**Автор, ответственный за переписку:** Вера Цезаревна Болотова, vera.bolotova@pharminnotech.com

**Аннотация.** Таблетки производного диэтилэтанолamina, полученные методом прямого прессования, не имеют надлежащего качества. Гранулирование вспомогательных веществ позволяет улучшить текучесть смеси и увеличить срок годности таблеток, тогда как организация технологического процесса на производстве является дорогостоящей. Экструзия расплава позволяет увеличить стабильность субстанции и получить качественные таблетки со сроком годности 2 года. Данный технологический подход является предпочтительным для получения гранулятов из гигроскопической субстанции производного диэтилэтанолamina.

**Ключевые слова:** производное диэтилэтанолamina, гранулирование, гигроскопические субстанции, таблетки

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

**PHARMACOPEAN ANALYSIS OF TABLETS  
OF DIETHYLETHANOLAMINE DERIVATIVES**

**V.C. Bolotova<sup>1</sup>, O.A. Terenteva<sup>1,2</sup>, E.V. Flisyuk<sup>1</sup>, E.B. Shustov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, St. Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Vera Ts. Bolotova, vera.bolotova@pharminnotech.com

**Abstract.** Diethylethanolamine derivative tablets, manufactured by direct compression, do not possess adequate quality attributes. Granulation of excipients makes it possible to improve the fluidity of the mixture and increase the shelf-life of tablets, however the organization of the technological process in production is expensive. Melt extrusion makes it possible to increase the stability of the substance and obtain high-quality tablets with a shelf-life of 2 years. This technological approach is preferred for obtaining granulates from a hygroscopic substance of a diethylethanolamine derivative.

**Keywords:** diethylethanolamine derivative, granulation, hygroscopic substance, tablets

Согласно исследованиям *in vitro* и *in vivo*, многообещающей молекулярной мишенью для разработки нейропротекторных агентов, являются модуляторы каналов TRPC6 (Transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6). В доклинических исследованиях они продемонстрировали эффективность в защите нейронов от повреждения на моделях нейродегенеративных заболеваний (в том числе болезни Альцгеймера) и при ишемии головного мозга [1].

Во ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России был синтезирован бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноил-окси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата (ФДЭС) [2], скрининговые исследования которого выявили у него наличие ноотропной, нейропротекторной, антигипоксической и актопротекторной активностей [3, 4]. В основе нейротропного действия этого фармакологического агента лежит активация нейронального депо-управляемого входа кальция в постсинаптические дендритные шипики через TRPC6 каналы [5].

Субстанция ФДЭС представляет собой сильно гигроскопичный порошок, характеризующийся как расплывающийся, что требует улучшения технологических свойств субстанции для упрощения процесса таблетирования [6].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Подбор вспомогательных веществ и технологии производства таблеток ФДЭС.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты исследования: субстанция бис[2-[(2Е)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанимина] бутандиоата; вспомогательные вещества: старлак® (Excipients, Германия), микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ)-101 (Vivapur® 101) (JRS Pharma, Германия), декстрозы моногидрат (AppliChem, Германия), полипласдон® XL-10 (ISP, США), магния стеарат (Sigma-Aldrich, США), кальция гидрофосфата дигидрат (Kirsch Pharma GmbH, Германия), лактоза моногидрат (ALPAVIT, Германия), крахмал картофельный («Супериор Стандарт», Польша), маннит (Roquette, Франция) [4].

Оборудование: тестер для определения сыпучести Erweka GTL (Erweka GmbH, Германия), тестер определения насыпной плотности Erweka SVM 223 (Erweka GmbH, Германия), тестер определения истираемости Erweka GTA 120 (Erweka GmbH, Германия), электромагнитный ситовой шейкер CISA RP 200N (Испания), климатическая камера Memmert HPP 110 (Германия), весы лабораторные Сартогосм CE 224-С (Россия), тестер твердости таблеток Erweka TBH 125 TDP (Германия).

Для анализа полученных гранул и таблеток использовали методики, приведенные в ГФ XIV: ОФС.1.1.0015.15 Ситовой анализ, ОФС.1.4.2.0016.15 Степень сыпучести порошков, ОФС.1.4.2.0004.15 Истираемость таблеток.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Низкая сыпучесть субстанции ФДЭС, ее высокая гигроскопичность и термолабильность являются критичными параметрами при выборе технологии получения таблеток. Самой простой, экономически выгодной и рациональной технологией таблетирования является прямое прессование. Однако свойства субстанции ФДЭС требовали подбора ВВ, которые бы компенсировали ее низкую сыпучесть, увеличив текучесть таблетлируемой смеси. В качестве ВВ были выбраны разные типы и марки разбавителей (МКЦ Vivapur® 101, МКЦ-500, лактоза, декстроза, кальция гидрофосфат DI-CAFOS® A150, маннитол Pearlitol®

100 SD) разрыхлителей (полипласдон XL-10), связующих (сополимер поливинилпирролидона (ПВП) и винилацетата Kollidon® VA 64, крахмал картофельный, частично прежелатинизированный кукурузный крахмал Ssrarch 1500®) и скользящих веществ (магния стеарат, тальк, аэросил). Использовали также современные многокомпонентные ВВ, такие как смесь лактозы моногидрата и кукурузного крахмала StarLac® фирмы Roquette и комбинированное ВВ на основе лактозы моногидрата, предназначенное специально для прямого прессования, Ludipress® фирмы BASF. Было исследовано 14 образцов, содержащих различные соотношения ВВ [8] и установлено, что введение в состав таблеток ФДЭС гидрофильных компонентов (крахмал картофельный, лактоза, декстроза) в целом способствует улучшению смачиваемости и уменьшению времени распадаемости таблеток, введение кальция гидрофосфата дигидрата в свою очередь также позволяет снизить влагосорбционные свойства таблеток, что положительно сказывается на их стабильности и сроке годности.

Прямое прессование составов с субстанцией ФДЭС оказалось затруднительным, так как наблюдалось расслоение таблетлируемых смесей, а низкая сыпучесть замедляла процесс таблетирования и негативным образом сказывалась на качестве таблеток. Применение влажной грануляции могло улучшить текучесть таблетлируемой массы. Так как субстанция ФДЭС является гигроскопичной и очень легко растворяется в воде, было предложено использовать в качестве гранулирующей жидкости не водные растворы, а органические растворители. В качестве ВВ были выбраны вещества, предназначенные специально для гигроскопичных фармацевтических субстанций. Было исследовано 16 составов, в соответствии с матрицей планирования [9]. В качестве гранулирующей жидкости был выбран 3%-й раствор ПВП в метилхлориде (МХ). МХ имеет низкую температуру кипения, что позволяет легко удалить его из гранулята, и ФДЭС малорастворим в нем. Применение влажного гранулирования раствором ПВП с МХ позволило улучшить технологические свойства смеси, содержащей лактозу безводную, крахмал кукурузный частично прежелатинизированный и кальция стеарат, снизить гигроскопичность, получить таблетки, удовлетворяющие показателям качества.

Современным способом гранулирования является гранулирование из расплава. Так как гранулирование из расплава представляет собой высоко температурный процесс, то субстанция не должна подвергаться деструкции при выбранной температуре. Субстанция ФДЭС имеет низкую температуру плавления, поэтому

надо было подобрать ВВ таким образом, чтобы температуры процесса не превышали температуру деградации ФДЭС. В качестве матрицы были выбраны водорастворимые полимеры с невысокой температурой плавления: ПВП (Kollidon® 17PF), сополимер ПВП и винилацетата (Kollidon® VA 64), сополимер ПЭГ-винилкапролакта-винилацетата (Soluplus®), сополимер поливинилового спирта и ПЭГ (Kollicoat® IR), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) (AFFINISOLTM HPMS HME 100LV) и ПЭГ 6000 [10]. Была определена максимальная концентрация ФДЭС в полимерах: 30 % в Kollidon® VA 64, 20 % в Soluplus®, 40 % в Kollicoat® IR, 10 % в ГПМЦ, 50 % в ПВП. Гранулят

полимер-ФДЭС был хрупким и плохо прессовался, что свидетельствовало о необходимости добавления разбавителя. В качестве разбавителя была выбрана лактоза безводная SuperTab® 24AN (DFE Pharma). Таблетки, содержащие ПЭГ, лактозу и ФДЭС, полученные экструзией расплава, оказались стабильными в течение 2 лет, что говорит о том, что данный технологический прием позволил снизить гигроскопичность субстанции ФДЭС и увеличить срок годности таблеток, полученных влажным гранулированием, на полгода. Сравнение технологических параметров таблетлируемых смесей и показателей качества таблеток, полученных тремя методами, приведены в табл.

Сравнение технологических параметров таблетлируемых масс и показателей качества таблеток ФДЭС, полученных разными способами

Параметр		Технологии		
		влажное гранулирование 5%-м раствором КК	влажное гранулирование 3%-м раствором ПВП в МХ	гранулирование расплавом
Таблеткируемая масса	Сыпучесть, г/с	13,66 ± 0,10	25,64 ± 0,77	0,220 ± 0,009
	Коэффициент Хауснера	1,11	1,17	1,12
	Фракционный состав, %			
	x>2,0	2,4	0	4,45
	2,0>x>1,0	8,8	3,92	64,91
Таблетки	1,0>x>0,5	38,0	35,46	15,35
	0,5>x	50,8	60,62	15,29
	Прочность на сжатие, Н	106,60 ± 2,84	127,10 ± 11,54	57,40 ± 7,90
	Увеличение массы при изучении на гигроскопичность (Т = 25°C, φ = 80 %, 24 ч), %	11,37 ± 0,11	9,42 ± 0,09	16,4 ± 0,9
	Истираемость, %	0,07	0,00	2,26
Таблетки	Распадаемость, мин	13,20 ± 0,56	13,57 ± 0,80	14,30 ± 0,80
	Высвобождение ФДЭС более 80 %, мин	30	15	30
	Срок годности таблеток, месяцев	12	18	24

Примечание. КК – крахмал картофельный; ПВП в МХ – сополимер поливинилпирролидона в метилхлориде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что использование технологии прямого прессования не позволяет получить таблетки ФДЭС надлежащего качества. Гранулирование ВВ позволяет улучшить текучесть смеси и увеличить срок годности таблеток, однако работа с органическими растворителями требует особых условий и организации процесса на предприятии, что делает ее более дорогостоящей. Экструзия расплава позволяет увеличить стабильность субстанции и получить таблетки, соответствующие показателям

качества со сроком годности 2 года. Данный технологический подход легко реализуется и масштабируется, что делает его хорошим кандидатом на получение гранулятов из гигроскопичных субстанций.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Potential Drug Candidates to Treat TRPC6 Channel Deficiencies in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease and Brain Ischemia / V. Prihodko, D. Chernyuk, Y. Sysoev [et al.] // Cells. 2020. Vol. 9, no. 11. P. 2351.
2. Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Болотова В.Ц., Титович И.А. Нейропротекторное средство на основе бис{2-[(2E)-4-

гидроксид-4-оксобут-2-еноилокси]-n,n-диэтилэтанаминия} бутандионата. Патент № 2588365 C1 Российская Федерация, МПК A61K 31/221, A61K 31/194, A61P 25/00. № 2015118789/15. Заявл. 19.05.2015. Оpubл. 27.06.2016.

3. Титович И.А., Сысоев Ю.И., Болотова В.Ц., Оковитый С.В. Нейротропная активность нового производного аминокэтанола в условиях экспериментальной ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80, № 5. С. 3–6.

4. Титович И.А., Болотова В.Ц. Экспериментальное изучение антигипоксической активности нового производного аминокэтанола // Биомедицина. 2016. № 2. С. 77–83.

5. Оковитый С.В., Радько С.В. Влияние различных фармакологических веществ на восстановление физической работоспособности после нагрузок в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81, № 4. С. 28–32.

6. Механизм действия нового производного этаноламина-бис[2-[(2E)-4-гидроксид-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандионата / Ю.И. Сысоев, Е.А. Попугаева, Д.П. Чернюк [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019. Т. 82, № 4. С. 3–10.

7. Терентьева О.А. Разработка состава и технологии таблеток нового нейропротекторного средства диэтиламинокэтанола, обладающих нейропротекторным действием: автореф. дис. ... канд. фарм. наук, СПб., 2020. 24 с.

8. Терентьева О.А., Флисюк Е.В., Ивкин Д.Ю., Наркевич И.А. Разработка состава и технологии таблеток нового нейропротекторного средства с использованием дробного факторного эксперимента // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. Т. 9, № 1. С. 18–22. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-1-18-22>.

9. Терентьева О.А., Вайнштейн В.А., Флисюк Е.В., Генералова Ю.Э. Разработка таблеток, содержащих гигроскопическое вещество, с применением твердых дисперсий // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. Т. 9, № 1. С. 23–28. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-1-23-28>.

## REFERENCES

1. Prikhodko V., Chernyuk D., Sysoev Y. et al. Potential Drug Candidates to Treat TRPC6 Channel Deficiencies in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease and Brain Ischemia. *Cells*. 2020;9(11):2351.

2. Okovityy S.V., Shustov E.B., Bolotova V.T., Titovich I.A. Neyroprotektornoye sredstvo na osnove bis[2-[(2E)-4-gidroksi-4-oksobut-2-enoiloksi]-n,n-dietil-etanaminiya} butandioata. Patent № 2588365 C1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK A61K 31/221, A61K 31/194, A61P 25/00. № 2015118789/15. Declared 19.05.2015. Published 27.06.2016. (In Russ.).

3. Titovich I.A., Sysoev Yu.I., Bolotova V.C., Okovityj S.V. Neurotropic activity of a new aminoethanol derivative under conditions of experimental cerebral ischemia. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017; 80(5):3–6. (In Russ.).

4. Titovich I.A., Bolotova V.T. Experimental study of the antihypoxic activity of a new derivative of aminoethanol. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2016;2:77–83 (In Russ.).

5. Okovityy S.V., Rad'ko S.V. The influence of various pharmacological substances on the restoration of physical performance after exercise in the experiment. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2018;81(4): 28–32. (In Russ.).

6. Sysoev Yu.I., Popugayeva E.A., Chernyuk D.P. et al. The mechanism of action of a new derivative of ethanolamine - bis[2-[(2E)-4-hydroxy-4-oxobut-2-enoyloxy]-N,N-diethyl-ethanamine] butanedionate. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2019; 82(4):3–10. (In Russ.).

7. Terent'eva O.A. Development of the composition and technology of tablets of a new neuroprotective agent diethylaminoethanol with a neuroprotective effect: Dissertation abstract of the Candidate of Pharmaceutical Sciences. St. Petersburg, 2020. 24 p. (In Russ.).

8. Terent'eva O.A., Flisyuk E.V., Ivkin D.Yu., Development of the composition and technology of tablets of a new neuroprotective agent using a fractional factorial experiment. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Development and registration of medicines*. 2020;9(1):18–22. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-1-18-22>. (In Russ.).

9. Terent'eva O.A., Vajnshtejn V.A., Flisyuk E.V., Generalova Yu.E. Development of tablets containing a hygroscopic substance using solid dispersions. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Development and registration of medicines*. 2020;9(1):23–28. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-1-23-28>. (In Russ.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Информация об авторах

**Вера Цезаревна Болотова** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7559-186X>

**Оксана Андреевна Терентьева** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры технологии лекарственных форм, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6391-2689>, [oksana.terentyeva@pharminnotech.com](mailto:oksana.terentyeva@pharminnotech.com)

**Елена Владимировна Флисюк** – профессор, доктор фармацевтических наук, заведующая кафедрой технологии лекарственных форм, проректор по научной работе, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>, [elena.flisyuk@pharminnotech.com](mailto:elena.flisyuk@pharminnotech.com)

**Евгений Борисович Шустов** – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>, [shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

Статья поступила в редакцию 29.09.2022; одобрена после рецензирования 22.11.2022; принята к публикации 06.12.2022.

**The authors declare no conflicts of interests.**

*Information about the authors*

**Vera Ts. Bolotova** – Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7559-186X>, [vera.bolotova@pharminnotech.com](mailto:vera.bolotova@pharminnotech.com)

**Oksana A. Terentyeva** – Senior Lecturer of the Department of Technology for Dosage Forms, Candidate of Pharmaceutical Sciences, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6391-2689>, [oksana.terentyeva@pharminnotech.com](mailto:oksana.terentyeva@pharminnotech.com)

**Elena V. Flisyuk** – D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Technology for Dosage Forms, Vice Rector for Research, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>, [elena.flisyuk@pharminnotech.com](mailto:elena.flisyuk@pharminnotech.com)

**Evgeniy B. Shustov** – Doctor of Medicine (MD), Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>, [shustov-msk@mail](mailto:shustov-msk@mail)

The article was submitted 29.09.2022; approved after reviewing 22.11.2022; accepted for publication 06.12.2022.