

---

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК АФОБАЗОЛА МЕТОДОМ ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ

С.А. Сизяков, Л.Н. Грушевская,  
М.Е. Коночкина, Б.М. Пятин

ГУ НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова РАМН  
ул. Балтийская, 8, Москва, Россия, 125315

**К.В. Алексеев**

Кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии  
Медицинский факультет  
Российский университет дружбы народов  
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

В статье представлены исследования по разработке таблеток нового анксиолитического средства — 2[-2-(морфолино)-этил]-тио-5-этоксипбензилимидазола дигидрохлорида — афобазола. Подбран и обоснован оптимальный состав вспомогательных веществ для производства таблеток афобазола методом влажного гранулирования.

Афобазол — новый селективный анксиолитик, не относящийся к классу агонистов бензодиазепиновых рецепторов, синтезированный в ГУ НИИ фармакологии им В.В. Закусова РАМН. Анксиолитическое действие афобазола не сопровождается гипноседативным эффектом. У препарата отсутствуют миорелаксирующие свойства, негативное влияние на показатели памяти и внимания. При применении афобазола не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены [1].

Препарат препятствует развитию мембранно-зависимых изменений в ГАМК-бензодиазепиновом рецепторном комплексе, наблюдаемых при формировании ЭСР и приводящих к снижению доступности бензодиазепинового рецепторного участка для лиганда [2].

Целью настоящей работы является разработка состава и технологии таблетированной формы афобазола методом влажной грануляции.

**Материалы и методы.** В качестве объектов исследования использовали субстанцию афобазола, различных производителей (Эррегиере (Италия) и ГУ НИИ фармакологии РАМН).

Афобазол-5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио]-бензимидазола дигидрохлорид относится к производным 2-меркаптобензимидазола.

В качестве вспомогательных веществ применяли крахмал картофельный, лактозу, сахарозу, магния карбонат основной, кальция фосфат двузамещенный, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу водорастворимую марки МЦ-100, микрокристаллическую целлюлозу «Avicel PH-102», магния стеарат.

С целью теоретического обоснования состава и технологии таблеток афобазола нами были изучены физико-механические и технологические свойства субстанции (сыпучесть, насыпная масса, плотность, удельная поверхность, эквивалентный диаметр частиц, пористость, прессуемость, угол естественного откоса, гранулометрический состав), представленные в табл. 1.

Таблица 1

**Технологические характеристики субстанции афобазола различных производителей**

Показатели	Ед. измерения	Производители субстанции	
		Эррегиере (Италия) — № 1	ГУ НИИ фармакологии — № 2
Сыпучесть	г/с	0	2,46 ± 0,09
Насыпная масса	г/см <sup>3</sup>	0,1156 ± 0,0022	0,349 ± 0,010
Плотность	г/см <sup>3</sup>	1,35 ± 0,13	1,33 ± 0,13
Удельная поверхность	мг/г	—	1,013 ± 0,048
Эквивалентный диаметр	мкм	—	4,46 ± 0,21
Пористость	%	—	47,88
Прессуемость	Н	6,15 ± 0,7	0
Угол естественного откоса	град	34,0 ± 1,0	48,0 ± 1,8
Гранулометрический состав:	%		
частиц более 3 мм		0,9	2,57
частиц от 2 до 3 мм		2,5	5,14
частиц от 1 до 2 мм		16,8	12,13
частиц от 0,5 до 1 мм		47,2	9,66
частиц от 0,25 до 0,5 мм		27,4	18,09
частиц менее 0,25 мм		5,2	52,42
Форма частиц		бесцветные призматические кристаллы и их агрегаты	бесцветные призматические кристаллы и их агрегаты

Субстанция афобазола — белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворимый в воде, растворимый в спирте 95%, мало растворимый в хлороформе [3].

Частицы афобазола по форме представляют собой анизотропические кристаллы в виде удлинённых призм и их агрегаты, в следствие чего обладают низкими реологическими свойствами, невысокой насыпной массой (№ 1 — 0,1156 ± ± 0,0022 г/см<sup>3</sup> и № 2 — 0,349 ± 0,010 г/см<sup>3</sup>). Сыпучесть субстанции № 1 — нулевая, субстанции № 2 — 2,46 ± 0,09 г/с, обе субстанции имеют плохую сыпучесть. Прессуемость у субстанции № 1 — 6,15 Н, № 2 — не прессуется.

При сравнении технологических характеристик субстанций афобазола различных производителей (Эррегиере (Италия) и ГУ НИИ фармакологии) было отмечено, что ряд показателей субстанций значительно отличается друг от друга, что не может не сказаться на технологии изготовления таблеток и их качестве.

Проведенное исследование показывает, что субстанция (в особенности, фирмы Эррегиере (Италия)) представляет собой рыхлый порошок с невысокой насыпной массой, что затрудняет непосредственное ее таблетирование, так как приводит к неравномерному заполнению матрицы пресс-инструмента. Поэтому в состав массы для таблетирования должны входить вспомогательные вещества с высокой насыпной массой, или субстанция должна быть подвергнута гранулированию с целью увеличения ее насыпной массы и получения более однородных по размеру и форме частиц.

Рекомендованная в результате фармакологических исследований дозировка афобазола в твердой лекарственной форме составляет 5—10 мг. Этого количества недостаточно, чтобы сформировать удобную для применения твердую дозированную лекарственную форму, поэтому необходимо введение в состав таблетки вспомогательных веществ.

Технология выбранного нами метода влажного гранулирования предусматривает использование в качестве увлажнителей растворы высокомолекулярных соединений. Для этой цели нами использованы — 5% крахмальный клейстер, 10% раствор поливинилпирролидона, 2% раствор метилцеллюлозы, вода очищенная [Кузнецов А.В., 2002].

Модельные составы таблеток, полученных влажным гранулированием представлены в табл. 2.

Таблица 2

Модельные составы таблеток афобазола

Ингредиенты на 1 таблетку, г	№ состава				
	1	2	3	4	5
Афобазол	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Лактоза	0,050	—	0,050	0,0485	0,0485
Крахмал	0,029	0,029	0,027	0,0680	0,0480
Сахар	—	0,050	—	—	—
МКЦ	0,015	0,015	—	—	0,040
ПВП	—	—	—	0,007	0,007
МКО	—	—	0,015	—	—
Кальция фосфат двузамещенный	—	—	—	0,020	—
МЦ-100	—	—	0,002	—	—
Магния стеарат	0,001	0,001	0,001	0,0015	0,0015
Увлажняющий агент	5% крах- мальный клейстер	5% крах- мальный клейстер	2% раствор МЦ-100	10% раствор ПВП	10% раствор ПВП

Для получения модельных составов таблеток афобазола отweighивали необходимое количество афобазола и вспомогательных веществ по соответствующим прописям (табл. 2). Перемешивали все компоненты в смесителе в течение 10 минут, добавляли гранулирующую жидкость в три приема и перемешивали каждый раз по 5 минут. Влажную массу переносили в бункер универсального гранулятора с размером отверстий сетки 3 мм, после гранулирования, раскладывали слоем 1—1,5 см на полки сушильного шкафа. Сушили при температуре 45  $\pm$  5 °С до оптимальной влажности 5,0  $\pm$  0,5%. Затем гранулировали на универсальном грануляторе через пробивное сито с размером отверстий 1—1,5 мм. Полученный гранулят опудривали в смесителе магния стеаратом. Полученную таблеточную массу таблетировали на таблеточном прессе «KORSCH» (Германия) с рабочей частью пресс-инструмента диаметром 7 мм.

С целью наиболее быстрого проникновения растворяющей среды нами использована МКЦ, которая создает условия для достаточно быстрого проникновения растворяющей среды в таблетку. МКЦ вызывает образование в таблетке пористой структуры, которая способствует быстрому проникновению воды в ее массу. Кроме того, МКЦ обеспечивает необходимую механическую прочность. Поэтому в исследованиях по разработке состава таблеток афобазола в качестве наполнителя и разрыхляющего вещества была использована микрокристаллическая целлюлоза.

Для улучшения распадаемости в таблеточную массу вводили крахмал картофельный, в качестве антифрикционного вещества — магния стеарат.

В табл. 3 представлены технологические характеристики гранулятов и полученных из них таблеток.

Таблица 3

Технологические показатели гранулята и таблеток афобазола

Показатели	№ состава				
	1	2	3	4	5
Влажность, %	3,0 ± 0,2	3,2 ± 0,1	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,2	2,9 ± 0,3
Сыпучесть, г/с	7,23 ± 0,19	8,01 ± 0,46	9,01 ± 0,59	8,83 ± 0,51	10,06 ± 0,64
Прочность, Н	30,5 ± 2,51	30,03 ± 1,71	49,11 ± 1,03	40,54 ± 2,23	47,81 ± 3,23
Распадаемость, мин	18,87 ± 0,19	17,38 ± 2,24	20,46 ± 1,53	17,22 ± 1,69	3,81 ± 0,55
Растворение за 45 минут, %	88,4 ± 2,19	90,6 ± 1,87	95,1 ± 0,97	93,1 ± 2,23	97,0 ± 2,09

Как видно из табл. 3, введение в состав таблеток магния карбоната основного в количестве 15%, а также кальция фосфата двузамещенного при влажности граулята 2—4% и использовании в качестве гранулирующей жидкости 2% раствора МЦ-100 и 10% раствора ПВП позволило добиться достаточной механической прочности таблеток (47,81 ± 3,23 Н) и высокой сыпучести (10,06 ± 0,64 г/с) гранулята. Таблетки, содержащие крахмал и сахарозу или лактозу, гранулированные крахмальным клейстером, обладали меньшей прочностью (30,0 ± 2,0 Н), чем таблетки из гранулятов, в состав которых дополнительно вводили МКЦ, а время распадаемости полученных таблеток превышало регламентированные и составляло 17—20 мин.

С целью снижения времени распадаемости и повышения прочности таблеток в состав введена МКЦ Avicel PH-102, что позволило получить удовлетворительные результаты при увлажнении смеси порошков 10% водным раствором ПВП с последующим опудриванием сухого гранулята 1% магния стеарата при средней массе таблеток 0,150 г (состав № 5). Прочность и время распадаемости полученных таблеток составили 47,81 ± 3,23 Н и 3,81 ± 0,55 мин, соответственно. Таблетки состава № 5 имели хороший внешний вид и удовлетворительные показатели качества и были рекомендованы к дальнейшему изучению в качестве оптимального состава получения таблеток афобазола 0,005 г методом влажного гранулирования.

Интенсивность перехода афобазола из таблеток в раствор устанавливали в соответствии с требованиями ОФС 42-0003-04 на приборе «Вращающаяся мешалка». Растворяющая среда — 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной, температура среды растворения — 37 °С +/- 1 °С, скорость вращения мешалки — 100 об/мин [4].

Содержание препарата, определяемое ВЭЖХ, в таблетках через 2,5 года хранения остается в допустимых пределах (0,0045—0,0055 г/т). С помощью хроматографии в тонком слое сорбента выявлено отсутствие в таблетках продуктов разложения афобазола.

Таким образом, на основании проведенных исследований нами подобран и обоснован оптимальный состав вспомогательных веществ, разработана технология таблеток афобазола 0,005 г, полученных методом влажного гранулирования.

### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В.* Новый селективный анксиолитик афобазол // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — М., 2005. — Т. 105. — № 4. — С. 48—54.
- [2] *Аведисова А.С., Чахава В.О., Лесс Ю.Э.* Новый анксиолитик «Афобазол» при терапии генерализованного тревожного расстройства (результаты сравнительного исследования с диазепамом) // Психиатрия и психофармакотерапия. — М., 2006. — Т. 8. — № 3.
- [3] ФСП 42-0067620805 — «АФОБАЗОЛ».
- [4] *Милкина С.Б. и др.* Анализ и стандартизация нового отечественного анксиолитического средства афобазол // Хим.-фармац. журн. — 2006. — Т. 40. — № 7. — С. 55—56.

## THE DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS AFOBAZOLA BY A METHOD WET GRANULATION

**S.A. Sizjakov, L.N. Grushevskaya,  
M.E. Konochkina, B.M. Pyatin**

State Zakusov Institute of Pharmacology RAMS  
*Baltic str., 8, Moscow, Russia, 125315*

**K.V. Alexeev**

Department of general pharmaceutical and biomedical technology  
Medical faculty  
Peoples' Friendship University of Russia  
*Mikluho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198*

In clause researches on development of tablets new anxiolytic agents — 2[-2(morpholino)-aethyl]-thio-5-aethoxibenzimidazoli dihydrochloride-afobazol are presented. The optimum structure of auxiliary substances, for manufacture of tablets afobazola by a method wet granulation is picked up and proved.