

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МИКРОНИЗАЦИИ N-БУТИЛ-N-МЕТИЛ-1-ФЕНИЛПИРРОЛО[1,2-a]ПИРАЗИН-3-КАРБОКСАМИДА МЕТОДОМ БЫСТРОГО РАСШИРЕНИЯ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО ФЛЮИДА НА КИНЕТИКУ РАСТВОРЕНИЯ ИЗ ТАБЛЕТОК

В.Б. Маркеев — ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2930-9397. Эл. почта: markeev_yb@academpharm.ru (*для переписки*)

А.М. Воробей — Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5442-5675. Эл. почта: vorobei@scf-tp.ru

С.В. Тишков — ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-8321-6952. Эл. почта: tishkov_sv@academpharm.ru

Е.В. Блынская — ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9494-1332. Эл. почта: blynskaya_ev@academpharm.ru

О.О. Паренаго — Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4329-3662. Эл. почта: orarenago@scf-tp.ru

В.Л. Дорофеев — ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия. ORCID: 0009-0004-3584-3742. Эл. почта: dorofeev_vl@academpharm.ru

© 2025 г. Поступила в редакцию 29.05.2025 г. Прошла рецензирование 27.10.2025 г.
Принята к публикации 27.10.2025 г.

N-Бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пирозин-3-карбоксамид (ГМЛ-3) является соединением, обладающим одновременно анксиолитической и антидепрессивной активностью. Как и большинство соединений, разрабатываемых в качестве активных фармацевтических субстанций (АФС), оно практически нерастворимо в воде, что может негативно сказываться на ее биодоступности и затрудняет разработку таблеток на ее основе. Согласно уравнению Нойеса—Уитни, солиubilизация плохо растворимых АФС в воде возможна за счет увеличения площади контакта с водной средой или путем достижения пересыщенного состояния в растворе. Площадь поверхности АФС может быть увеличена за счет микроенизации с помощью такого метода как быстрое расширение сверхкритического (СК) флюида (RESS). Растворимость ГМЛ-3 в CO₂ делает возможным его микроенизацию методом RESS и разработку таблеток с микроенизированной АФС.

Ключевые слова: быстрое расширение сверхкритического флюида, микроенизация, растворимость, активная фармацевтическая субстанция, таблетки.

ВВЕДЕНИЕ

До 40 % представленных на рынке активных фармацевтических субстанций (АФС) и более 90 % соединений-кандидатов с фармакодинамической активностью плохо растворимы в воде и относятся ко II и IV классам биофармацевтической классификации (БКС) [1, 2], что может негативно влиять на их биодоступность и усложнять разработку новых лекарственных препаратов (ЛП) [3, 4].

Среди оригинальных производных 1-арилпирроло[1,2-a]пиперазин-3-карбоксамидов, синтезированных в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», именно N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиперазин-3-карбоксамид, получивший шифр ГМЛ-3, показал выраженную анксиолитическую и антидепрессивную активность в различных тестах на животных, что делает его перспективным соединением для создания ЛП комбинированного действия [5–7]. По физико-химическим свойствам ГМЛ-3 представляет собой практически нерастворимое в воде соединение, что вызывает дополнительные сложности при создании перорального ЛП [8].

Согласно уравнению Нойеса—Уитни, солиubilизация плохо растворимых АФС в воде возможна за счет увеличения площади контакта с водной средой или путем достижения пересыщенного состояния в растворе [9, 10]. Площадь поверхности АФС может быть увеличена за счет микронизации, а пересыщенное состояние АФС достигается путем изменения кристаллической структуры частиц, в том числе получением новых полиморфных форм АФС, и использованием полимерных вспомогательных веществ (ВВ) при разработке таблеток [11, 12]. Как правило грубое измельчение влечет за собой проблемы, связанные с остаточным электростатическим зарядом, предельным уровнем микронизации (как правило, до 50 мкм) и повторной агломерацией; мокрое измельчение и распылительная сушка повышают риск появления остаточных органических растворителей в АФС.

Технология быстрого расширения сверхкритического флюида (RESS), базирующаяся на уникальных свойствах СК-состояния вещества и использовании его для перекристаллизации по типу «снизу—вверх», практически исключает риски появления остаточных органических растворителей, так как используется СК-СО₂, и часто позволяет получать новые полиморфные формы химических соединений [13]. ГМЛ-3 растворим в СО₂, что делает возможным его перекристаллизацию/микронизацию методом RESS и разработку состава таблеток на основе микронизированной АФС [14].

Цель нашего исследования — разработка таблеток с микронизированной методом RESS АФС ГМЛ-3 улучшенной кинетикой растворения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Схема установки RESS показана на рис. 1. Рабочее давление в камере с углекислым газом составляло 20 МПа при температуре 55 °С, в расширительной камере давление и температура были стандартными.

Контроль полиморфизма АФС ГМЛ-3 производился с помощью рентгеновского фазового анализа (РФА) образцов на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Venture (Германия) в диапазоне $2\theta=5^\circ-40^\circ$ со скоростью сканирования 5°/мин и анализа спектра комбинационного рассеяния (СКР), полученного на приборе ATR 6500 (Optosky optical Ltd, Китай). Микроскопическую структуру образцов наблюдали с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) при ускоряющем напряжении 20 кВ на приборе ZEISSE VOMA 10 (Carl Zeiss AG, Германия). Распадаемость таблеток контролировали согласно Государственной фармакопее XV издания (ГФ XV) ОФС.1.4.2.0013 на приборе PTZ S (Pharma Test, Германия), потерю в массе при высушивании измеряли согласно ГФ XV ОФС.1.2.1.0010 с помощью

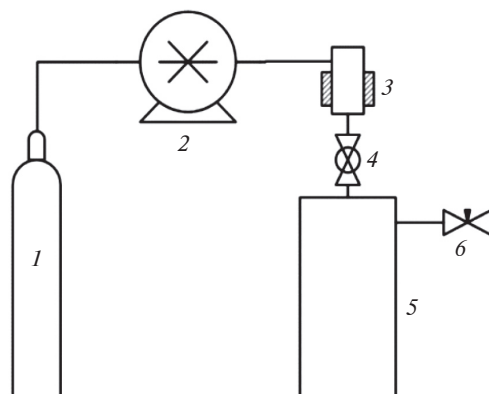


Рис. 1. Схема устройства RESS:

1 — источник CO₂; 2 — насос CO₂; 3 — реакционная камера; 4 — распылительное сопло диаметром 1,5 мм; 5 — расширительная камера; 6 — клапан

Sartorius MA 35 (Sartorius AG, Германия). Прочность таблеток контролировали прибором TBF 1000 (Copley Scientific, Великобритания). Кинетику растворения изучали согласно методике «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» (ГФ XV, ОФС.1.4.2.0014). Уровень высвобождения ГМЛ-3 из таблеток в среду очищенной воды оценивали методом спектрофотометрии с помощью прибора ПЭ-5400УФ (ООО «Экосхим», Санкт-Петербург, Россия) в УФ-диапазоне ($\lambda = 256 \pm 1$ нм). Для моделирования кинетики растворения ГМЛ-3 использовали модель Корсмейера—Пеппаса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам РФА, после микронизации методом RESS выявлены пики 7,4°, 7,6°, 9,8°, 10,8°, 10,9°, 20,0° и 22,5°, что не соответствует данным для исходной АФС: 5,7°, 7,5°, 12,1°, 17,9°, 21,1° и 22,7° (рис. 2а на цв. вкладке). Согласно данным СЭМ после RESS, средний размер частиц уменьшился до 20—40 нм, что не позволяет достоверно оценить форму полученных кристаллов (рис. 2б). СКР выявила наличие дополнительного пика высокой интенсивности (650—550 см⁻¹) у частиц, полученных методом RESS, в сравнении с исходным ГМЛ-3. Таким образом, можно сделать заключение о наличии полиморфной модификации ГМЛ-3 после перекристаллизации с использованием СК-СО₂. Исходя из ранее полученных данных, полиморфная форма обладает лучшей кинетикой растворения ($20,6 \pm 4,2$ % к 10 мин) [14]. Однако, несмотря на минимальный размер частиц (20—30 нм) и новую полиморфную модификацию ГМЛ-3, добиться приемлемой кинетики растворения, обеспечивающей длительное пребывание ГМЛ-3 в растворенном/пересыщенном состоянии, без введения в состав дополнительных солюбилизующих веществ затруднительно. Стоит отметить, что в случае полиморфной формы 2 улучшение кинетики растворения происходит как за счет измененной кристаллической формы ГМЛ-3, так и за счет уменьшения размера частиц.

Для анализа влияния RESS на кинетику растворения ГМЛ-3 модельные составы таблеток двух полиморфных модификаций ГМЛ-3 сравнивали между собой. В качестве технологии получения таблеток ГМЛ-3 выбрана влажная

Вкладка к статье В.Б. Маркеева, А.М. Воробья, С.В. Тишкова, Е.В. Блынковой, О.О. Паренаго, В.Л. Дорофеева «Исследование влияния микронизации N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксиамида методом быстрого расширения сверхкритического флюида на кинетику растворения из таблеток»

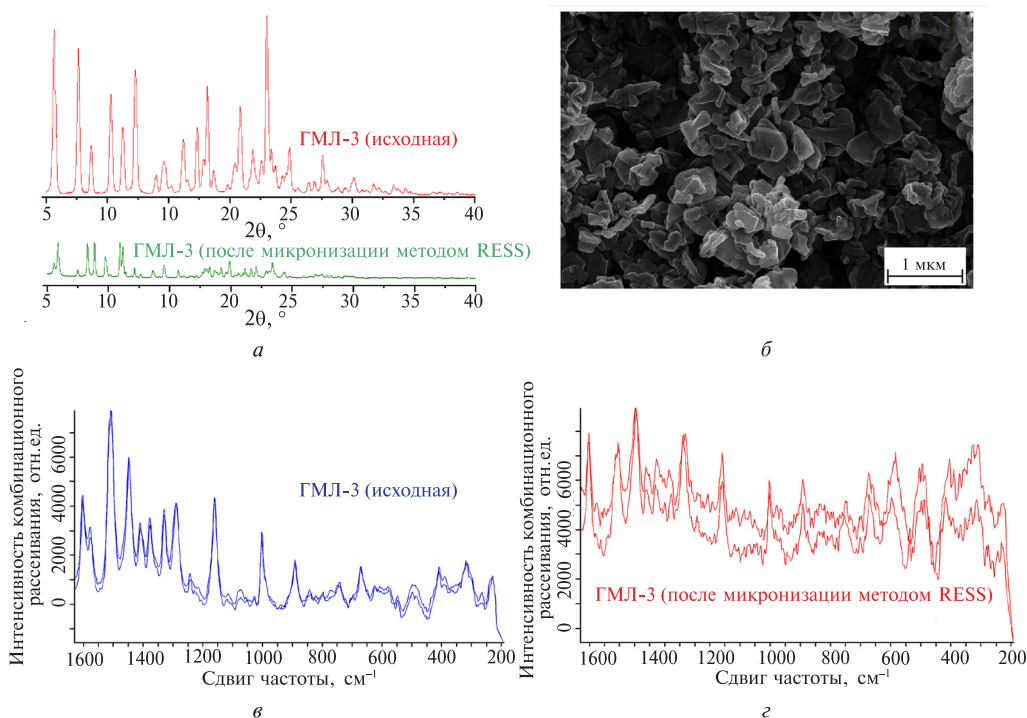


Рис. 2. Данные рентгенофазового анализа (РФА) для АФС ГМЛ-3 до и после микронизации методом RESS (а), сканирующей электронной микроскопии АФС ГМЛ-3 после RESS (б) и спектроскопии комбинационного рассеяния до/после микронизации (в, г)

Таблица 1

Составы таблеток ГМЛ-3

Состав, мг	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
ГМЛ-3 (Форма 1)	1	—	1	—
ГМЛ-3 (Форма 2)	—	1	—	1
МКЦ (VIVAPUR®)	30	30	30	30
Лактоза (Lactochem®)	59	59	54	54
Soluplus®	5	5	10	10
Кроскармеллоза натрия (VIVASOL®)	2	2	2	2
Polyplasdone XL	2	2	2	2
Магния стеарат	1	1	1	1
Всего	100	100	100	100

грануляция, обеспечивающая однородность дозирования АФС ГМЛ-3. В роли наполнителя выступала смесь микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и лактозы в соотношении 1 : 2. Это позволило добиться достаточной прочности таблеток ГМЛ-3 и их распадаемости. Кроскармеллоза натрия и полипласдон (Polyplasdone XL) были использованы как дезинтегранты — комбинация капиллярного и набухающего эффектов позволила обеспечить быструю распадаемость таблеток ГМЛ-3, магния стеарат — для опудривания таблеточной массы после грануляции.

После прессования полученные двояковыпуклые таблетки диаметром 6 мм проверяли на прочность и распадаемость согласно ГФ XV.

Модельные составы таблеток ГМЛ-3 представлены в табл. 1. В процессе влажного гранулирования увлажнение производили водным раствором Soluplus® (30 % раствором для составов № 1, № 2 в таблетке и 15 % для № 3, № 4), полимером, обладающим солюбилизующими свойствами и связывающим частицы вспомогательных веществ и АФС в гранулы. Массу, полученную после гранулирования, калибровали через сито диаметром 1 мм и сушили в течение 8 ч при температуре 55 °С. Далее производили повторную калибровку и опудривание таблеточной массы стеаратом магния. АФС ГМЛ-3, как Форма 1, так и Форма 2 (после RESS) добавляли в состав тритурацией с лактозой (1 : 10) непосредственно перед увлажнением.

Таблица 2

Некоторые фармацевтико-технологические характеристики таблеток ГМЛ-3

Состав №	1	2	3	4
Сила прессования, кН/м ²	9,5 ± 0,2	9,5 ± 0,2	6,0 ± 0,2	6,0 ± 0,2
Прочность, кгс	5,64 ± 0,32	5,45 ± 0,42	6,41 ± 0,14	6,46 ± 0,32
Распадаемость, с	54 ± 5	56 ± 3	145 ± 21	143 ± 32

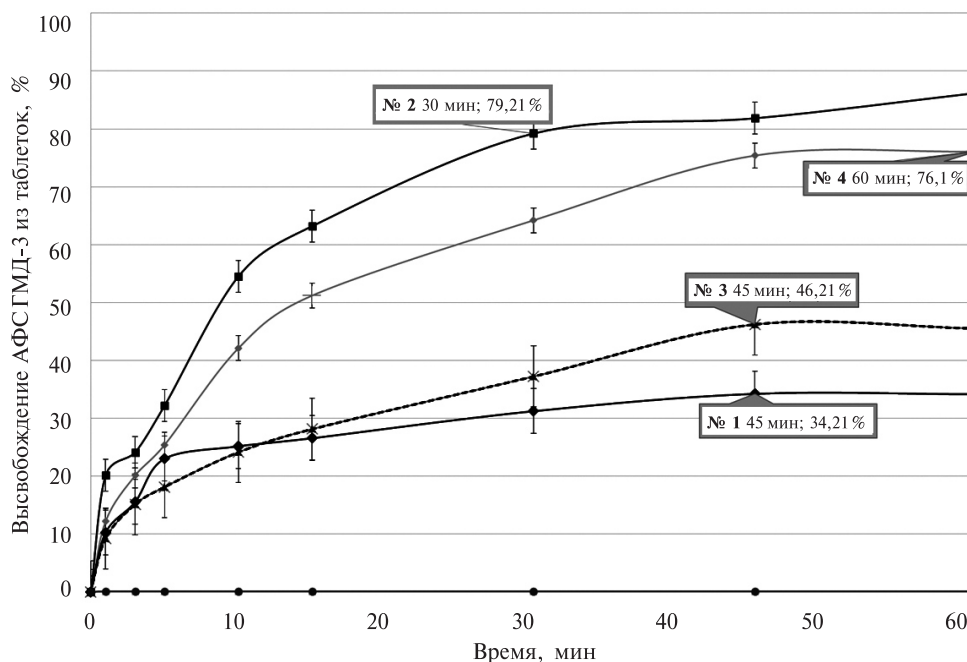


Рис. 3. Кинетика высвобождения АФС ГМЛ-3 из модельных составов в среду воды очищенной

Некоторые фармацевтико-технологические характеристики таблеток ГМЛ-3 представлены в табл. 2. Данные по прочности и распадаемости составов, отличающиеся только полиморфной кристаллической структурой АФС, сопоставимы (составы № 1, № 2 и № 3, № 4). Это связано с небольшим процентным содержанием ГМЛ-3 в таблетках (1%), что исключает влияние формы и размера кристаллов на технологические свойства таблеток ГМЛ-3. По причине меньшего содержания полимера в составах № 1, 2 по сравнению с составами № 3, 4, прочность при давлении прессования 6,0 кН/м² для них сильно отличалась. По этой причине для составов № 1, 2 использовали большее давление прессования (9,5 кН), что позволило добиться сопоставимых данных по прочности таблеток. Разница во времени распадаемости таблеток ГМЛ-3 также связана с количеством используемого в составе полимера.

Согласно данным, представленным на рис. 3, составы с АФС ГМЛ-3, полученной после микронизации методом RESS, обладали высоким уровнем высвобождения АФС в среду воды очищенной. Из состава № 2 высвободилось более 79% АФС к 30 мин, что сопоставимо с высвобождением для состава № 4 к 45 мин (76,1 ± 4,1%). Состав № 2 имеет преимущество в виде большей скорости высвобождения ГМЛ-3 и уровня высвобождения (79,2 ± 3,2%), удовлетворяющего требованиям ГФ XV (более 75% за 45 мин). Составы ГМЛ-3 без микронизации (Форма 1) обладали достаточно низким уровнем высвобождения (менее 60%), который обеспечивался по большей части солибилизирующими свойствами полимера. Так, состав № 3 с 10%-ным содержанием полимера показал уровень высвобождения 46,2 ± 5,6% к 25 мин, что на 12% выше, чем аналогичный состав с 5%-ным содержанием Soluplus®. Стоит отметить, что распадаемость всех составов была на уровне менее 3 мин, что минимизирует влияние времени распадаемости на кинетику растворения.

Уравнение Корсмейера—Пеппаса часто используют для описания диффузии АФС из гидрофильных полимерных матриц и твердых дисперсий. В предыдущих исследованиях [9] было проанализировано влияние твердых дисперсий с Soluplus® на растворимость ГМЛ-3 в воде; при этом значение константы скорости высвобождения находилось в пределах $k = 0,358$. В нашем случае, достаточно сильное снижение кинетической константы k ($k = 0,167$ для состава № 2 и $k = 0,115$ для состава № 4) связано с тем, что ранее проводили исследование с твердыми дисперсиями, а не с таблетками ГМЛ-3. Преимуществом технологии получения таблеток ГМЛ-3 с использованием микронизации методом RESS является то обстоятельство, что альтернативная технология получения твердых дисперсий влечет за собой риски, связанные с повторной кристаллизацией АФС, а это сильно влияет на кинетику растворения после хранения нестабильных твердых дисперсий, сильно подверженных рекристаллизации в процессе хранения. Также к преимуществам RESS можно отнести отсутствие остаточных органических растворителей и достаточно низкую температуру процесса, предотвращающую возможный термолит АФС, чего нельзя исключить при создании твердых дисперсий. Для состава № 2 параметр $n = 0,402$, что позволяет отнести процесс высвобождения ГМЛ-3 из модельного состава к диффузии по закону Фика. Для состава № 4 $n = 0,472$, что относит его к диффузии не по закону Фика и может быть связано с влиянием полимера на кинетику растворения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование метода RESS для микронизации АФС позволяет получить полиморфную форму ГМЛ-3 и создать составы таблеток ГМЛ-3 с высоким уровнем высвобождения (более 75 % за 45 мин) в среду воды очищенной, решая тем самым проблему плохой растворимости АФС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Al-Japairai K., Almurisi S.H., Mahmood S., Madheswaran T., Chatterjee B., Sri P., Ahmad Mazlan N.A.B., Hagbani T.A., Alheibshy F. // Int. J. Pharm. 2023. No 647. P. 123536.
2. Leon A.S.-C., Waterman K.C., Wang G., Wang L., Cai T., Zhang X. // Int. J. Pharm. 2024. No 657. P. 124189.
3. Saberi A., Kouhjeni M., Yari D., Jahani A., Asare-Addo K., Kamali H., Nokhodchi A. // J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2023. No 86. P. 104746.
4. Bhujbal S.V., Mitra B., Jain U., Gong Y., Agrawa A., Karki S., Taylor L.S., Kumar S., Zhou Q. // Acta Pharm. Sin. B. 2021. No 11. P. 2505.
5. Мокров Г.В., Деева О.А., Гудашева Т.А., Жарков С.А., Жаркова М.А., Середин С.В. // Биоорганическая медицинская химия. 2015. № 23. С. 3368.
6. Яркова С.А., Мокров Г.В., Гудашева Т.А., Яркова М.А., Середин С.В. // Эксп. Клин. Фармакол. 2016. № 79. С. 7.
7. Yarkova M.A., Mokrov G.V., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. // Pharm. Chem. J. 2016. Vol. 50. P. 501.
8. Markeev V.B., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., Dorofeev V.L., Marakhova A.I., Vetcher A.A. // Materials. 2025. Vol. 18. No 1. P. 203.
9. Zwaan I., Frenning G. // Int. J. Pharm. 2023. No 633. P. 122626.
10. Thompson S.A., Williams R.O. III // Adv. Drug Deliv. Rev. 2021. No 173. P. 374.
11. Han J., Wei Y., Li L., Song Y., Pang Z., Qian S., Zhang J., Gao Y., Heng W. // J. Pharm. Sci. 2023. No 112. P. 182.
12. Han J., Zhang C., Zhang Y., Liu X., Wang J. // J. Pharm. 2023. No 634. P. 122644.

13. Wang Y., Zhang H., Cai L., Xue F., Chen H., Gong J., Du S. // *Ultrason. Sonochem.* 2023. No 97. P. 106475.
 14. Markeev V.B., Tishkov S.V., Vorobei A.M., Parenago O.O., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., Marakhova A.I., Veicher A.A. // *Polymers.* 2023. Vol. 15. No 20. P. 4136.
-
-

STUDY OF THE EFFECT OF MICRONIZATION OF N-BUTYL-N-METHYL-1-PHENYLPYRROLO[1,2-a]PYRAZINE-3-CARBOXAMIDE BY RAPID EXPANSION OF SUPERCRITICAL SOLUTION ON THE DISSOLUTION KINETICS FROM TABLETS

V.B. Markeev — Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2930-9397. E-mail: markeev_vb@academpharm.ru (*for correspondence*)

A.M. Vorobei — Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of RAS, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5442-5675. E-mail: vorobei@scf-tp.ru

S.V. Tishkov — Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia. ORCID: 0 000-0002-8321-6952. E-mail: tishkov_sv@academpharm.ru

E.V. Blynskaya — Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9494-1332. E-mail: blynskaya_ev@academpharm.ru

O.O. Parenago — Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of RAS, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4329-3662. E-mail: oparenago@scf-tp.ru

V.L. Dorofeev — Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0004-3584-3742. E-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru

N-Butyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamide (GML-3) is a compound exhibiting both anxiolytic and antidepressant activity. Like most substances being developed as active pharmaceutical ingredients (API), it is practically insoluble in water, which may negatively affect its bioavailability and complicate tablet formulation. According to the Noyes—Whitney equation, solubilization of poorly water-soluble APIs may be achieved by increasing their contact surface area with the aqueous medium or by creating a supersaturated state in solution. The API surface area can be increased by micronization using the rapid expansion of supercritical solution (RESS) method. The solubility of GML-3 in CO₂ allows its micronization via RESS and the development of tablets with micronized API. The aim of this study was to develop GML-3 tablets containing API micronized by RESS, with improved dissolution kinetics.

Keywords: rapid expansion of supercritical fluid, micronization, solubility, active pharmaceutical ingredient, tablets.

REFERENCES

1. Al-Japairai K., Almurisi S.H., Mahmood S., Madheswaran T., Chatterjee B., Sri P., Ahmad Mazlan N.A.B., Hagbani T.A., Alheibshy F. // *Int. J. Pharm.* 2023. No 647. P. 123536.
2. Leon A.S.-C., Waterman K.C., Wang G., Wang L., Cai T., Zhang X. // *Int. J. Pharm.* 2024. No 657. P. 124189.
3. Saberi A., Kouhjani M., Yari D., Jahani A., Asare-Addo K., Kamali H., Nokhodchi A. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2023. No 86. P. 104746.

Исследование влияния микронизации N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пипразин-3-карбоксамиды методом быстрого расширения сверхкритического флюида на кинетику...

4. Bhujbal S.V., Mitra B., Jain U., Gong Y., Agrawa A., Karki S., Taylor L.S., Kumar S., Zhou Q. // Acta Pharm. Sin. B. 2021. No 11. P. 2505.
 5. Mokrov G.V., Deeva O.A., Gudasheva T.A., Yarkov S.A., Yarkova M.A., Seredenin S.B. // Bioorg. Med. Chem. 2015. No 23. P. 3368 (in Russ.)
 6. Yarkov S.A., Mokrov G.V., Gudasheva T.A., Yarkova M.A., Seredenin S.B. // Exp. clin. pharmacol. 2016. No 79. P. 7.
 7. Yarkova M.A., Mokrov G.V., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. // Pharm. Chem. J. 2016. No 50. P. 501.
 8. Markeev V.B., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., Dorofeev V.L., Marakhova A.I., Vetcher A.A. // Materials. 2025. Vol. 18. No 1. P. 203.
 9. Zwaan I., Frenning G. // Int. J. Pharm. 2023. No 633. P. 122626.
 10. Thompson S.A., Williams R.O. III // Adv. Drug Deliv. Rev. 2021. No 173. P. 374.
 11. Han J., Wei Y., Li L., Song Y., Pang Z., Qian S., Zhang J., Gao Y., Heng W. // J. Pharm. Sci. 2023. No 12. P. 182.
 12. Han J., Zhang C., Zhang Y., Liu X., Wang J. // J. Pharm. 2023. No 634. P. 122644.
 13. Wang Y., Zhang H., Cai L., Xue F., Chen H., Gong J., Du S. // Ultrason. Sonochem. 2023. No 97. P. 106475.
 14. Markeev V.B., Tishkov S.V., Vorobei A.M., Parenago O.O., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., Marakhova A.I., Vetcher A.A. // Polymers. 2023. Vol. 15. No 20. P. 4136.
-
-