

Вопросы промышленной фармации и технологии получения лекарств

Научная статья

УДК 615.014:519.233

doi:10.32687/1561-5936-2026-30-2-172-177

Фармацевтико-технологическая характеристика фракционного состава и измельчённости производного 3,6,9-триазатрициклотетрадекана

Александра Михайловна Куликова¹, Галина Эдуардовна Бркич², Андрей Олегович Кузнецов³

^{1, 2, 3}Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹aleksandrakulikova2023@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0956-2707>

²brkich_g_e@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>

³kuznetsov_a_o@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>

Введение. Сыпучие порошки обеспечивают надёжность в технологических операциях получения лекарственных средств на их основе, таких как заполнение и выгрузка из бункеров, а также наполнение капсул и матриц таблеточных прессов. На фармацевтическом производстве порошковые материалы подвергаются различным значительным технологическим воздействиям, в результате чего возможны существенные изменения физических свойств частиц, влияющих на их текучесть. Для поддержания стабильности качества продукта и эффективного ведения управления процессами сыпучими материалами необходимо учитывать механизмы формирования текучести и критические параметры процессов технологических стадий. Понимание ключевой характеристики — текучести порошковых материалов — практически на всех этапах производства, определяет эффективность процессов псевдоожижения, смешивания, измельчения, гранулирования и таблетирования. Целью исследования является изучение фармацевтико-технологической характеристики фракционного состава и измельчённости производного 3,6,9-триазатрициклотетрадекана (ПТ).

Материалы и методы. В качестве инструментов экспериментальных исследований были использованы фармакопейные стандартизированные методы изучения, которые позволили описать различные аспекты свойств текучести порошка. Полученные результаты исследований были статистически обоснованы и гарантировали валидность полученных результатов.

Результаты. Показано, что ПТ характеризуется как вещество со «слабой» сыпучестью, представляющее собой фракцию порошка с размером частиц, находящихся в интервале значений более 94 мкм, но менее 355 мкм. Согласно установленным данным порошок представляет собой фракцию, в большей степени состоящую из частиц в размерном интервале от 180 мкм до 94 мкм, что характеризует его как мелкодисперсный порошок. Классические термины классификации порошка в соответствии с ОФС.1.4.2.0032 были признаны неприменимыми, и измельчённость было принято охарактеризовать в % массы порошка, проходящего через сито определённого размера. По результатам изучения естественного угла откоса сыпучесть была охарактеризована как «очень плохая». Величины коэффициентов прессуемости и Хауснера находились в интервале значений 28—31 и 1,43—1,46 соответственно, что характеризовало ПТ как вещество со «слабой» сыпучестью.

Заключение. Полученные экспериментальные данные закладывают основу для дальнейшей фармацевтической разработки состава и технологии получения лекарственных средств на основе ПТ.

Ключевые слова: производное 3,6,9-триазатрициклотетрадекана; сыпучесть; насыпная плотность; фармацевтическая разработка

Для цитирования: Куликова А. М., Бркич Г. Э., Кузнецов А. О. Фармацевтико-технологическая характеристика фракционного состава и измельчённости производного 3,6,9-триазатрициклотетрадекана // Ремедиум. 2026. Т. 30, № 2. С. 172—177. doi:10.32687/1561-5936-2026-30-2-172-177

Issues of industrial pharmacy and drug production technology

Original article

Pharmaceutical and technological characteristics of the fractional composition and grinding of the 3,6,9-triazatricyclotetradecane derivative

Alexandra M. Kulikova¹, Galina E. Brkich², Andrey O. Kuznetsov³

^{1,2,3}I. M. Sechenov First Moscow State Medical (Sechenov University), Moscow, Russia

¹aleksandrakulikova2023@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0956-2707>

²brkich_g_e@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>

³kuznetsov_a_o@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>

Introduction. Bulk powders provide reliable process operations for producing pharmaceuticals based on them, such as filling and unloading from bins, as well as filling capsules and tablet press dies. In pharmaceutical production, powdered materials are subject to a variety of significant technological processes, which can result in significant changes in the physical properties of the particles, affecting their flowability. To maintain consistent product quality and effectively manage bulk material processes, it is necessary to consider the mechanisms underlying flowability and the critical process parameters at each stage of production. Understanding the key characteristic — the flowability of powdered materials — at virtually all stages of production determines the effectiveness of fluidization, mixing, milling, granulation, and tableting processes. The aim of this study is to investigate the pharmaceutical and technological characteristics of the fractional composition and grindability of a 3,6,9-triazatricyclotetradecane derivative.

Materials and Methods. Standardized pharmacopoeial methods were used as experimental research tools, allowing for the description of various aspects of powder flow properties. The obtained research results were statistically substantiated, ensuring the validity of the obtained results.

Results. A 3,6,9-triazatricyclotetradecane derivative was shown to exhibit poor flowability, representing a powder fraction with a particle size range greater than 94 µm but less than 355 µm. According to the established data, the powder fraction consists primarily of particles in the size range from 180 µm to 94 µm, which characterizes it as a finely dispersed powder. Classic powder classification terms in accordance with OFS.1.4.2.0032 were deemed inapplicable, and fineness was defined as a percentage of the powder mass passing through a sieve of a given size. Based on the results of a natural angle of repose study, flowability was characterized as “very poor”. The compressibility and Hausner coefficients ranged from 28 to 31 and 1.43 to 1.46, respectively, characterizing the 3,6,9-triazatricyclotetradecane derivative as a poorly flowing substance.

Conclusion. The experimental data obtained provide the foundation for further pharmaceutical development of the composition and technology for producing drugs based on the 3,6,9-triazatricyclotetradecane derivative.

Key words: 3,6,9-triazatricyclotetradecane derivative; flowability; expanded density; pharmaceutical development

For citation: Kulikova A. M., Brkich G. E., Kuznetsov A. O. Pharmaceutical and technological characteristics of the fractional composition and grinding of the 3,6,9-triazatricyclotetradecane derivative. *Remedium*. 2026;30(2):172–177. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2026-30-2-172-177

Введение

В фармацевтической промышленности, где большая часть лекарственных средств представляет собой твёрдые лекарственные формы, технологическая обработка порошкообразных веществ имеет особенно важное значение [1]. Сыпучие порошки обеспечивают надёжность в технологических операциях получения лекарственных средств на их основе, таких как заполнение и выгрузка из бункеров, а также наполнение капсул и матриц таблеточных прессов. На фармацевтическом производстве порошковые материалы подвергаются различным значительным технологическим воздействиям, в результате чего возможны существенные изменения физических свойств частиц, влияющих на их текучесть. Для поддержания стабильности качества продукта и эффективного ведения управления процессами сыпучими материалами необходимо учитывать механизмы формирования текучести и критические параметры процессов технологических стадий. Понимание ключевой характеристики — текучести порошковых материалов — практически на всех этапах производства определяет эффективность процессов псевдооживления, смешивания, измельчения, гранулирования и таблетирования [2].

Течение порошка может быть различных типов — «статическим» и «динамическим»; измерение

первого включает анализ в ячейках сдвига и трения о стенки в уплотнённом состоянии порошка, а второе требует исследований течения с использованием вращающегося спирального лезвия в менее уплотнённом состоянии образца порошка. Определение статического течения, например, в ячейках сдвига, позволяет выявить преобладающее трение и механическое сцепление в некоторых технологических процессах, таких как трение о стенки [3]. Поведение течения порошка измеряется различными свойствами материала, в основном относящимися к физическим и химическим явлениям. Плохое течение порошкообразных материалов приводит к неудовлетворительным результатам однородности дозирования и может вызывать сбои в процессах технологии получения лекарственных средств, влияя на требуемую скорость производственной линии и, следовательно, приводя к существенным отклонениям в значениях показателей качества [4].

Размер и форма частиц [5], наряду с механическими свойствами твёрдых частиц [6, 7], влияют на текучесть. Тип и величина взаимодействий между отдельными частицами на микронном уровне влияют на свойства текучести [6, 8]. В отличие от сферических форм, частицы неправильной формы обычно демонстрируют плохие свойства текучести из-за повышенного трения между частицами [9]. Влияние формы на свойства текучести можно проследить и

оценить с помощью таких инструментов, как насыпная плотность, распределение частиц по размерам и угол откоса.

Согласно фармакопейным требованиям любой метод оценки текучести порошка должен быть практичным, функциональным, воспроизводимым, чувствительным и давать значимые результаты. Поэтому подходящей стратегией будет использование нескольких стандартизированных методов тестирования, которые позволят оценить различные аспекты свойств текучести порошка [8]. Практическая реализация данных требований невозможна без применения статистически обоснованных методов анализа экспериментальных данных.

Целью исследования является изучение фармацевтико-технологической характеристики фракционного состава и измельченности производного 3,6,9-триазатрициклотетрадекана (ПТ).

Материалы и методы

ПТ представляет собой пространственно жёсткую полициклическую систему, включающую триазатрициклический каркас с 3 карбонильными группами, ароматический фрагмент с метоксизамещением и третичный амин пирролидинового типа [10].

Исследования фракционного анализа проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ XV ОФС.1.4.2.0032 Ситовой анализ¹⁶. Аликвота для анализа составляла 37,62 г.

Использовали набор сит, имеющих прогрессию площадей отверстий. Набор сит был собран так, чтобы сито с самым крупным размером отверстий было верхним, а с самым мелким размером отверстий — нижним. Размер отверстий аналитических сит выражали в микрометрах. Разделение на фракции фиксировали в течение определённого периода. Ситовой анализ считался завершённым, когда масса остатка на любом аналитическом сите не отличалась более чем на 5% или на 0,1 г от массы остатка на этом сите при предыдущем взвешивании. Если масса остатка на сите составляла менее 5% общей массы навески, то конечная точка увеличивалась таким образом, чтобы разность масс на одном и том же сите при 2 повторных взвешиваниях составляла не более 20%. По результатам осуществлялась классификация порошка по степени измельчения по следующему фракционному составу:

- крупный порошок — не менее 95% массы порошка проходит через сито № 1400 и не более 40% массы порошка проходит через сито № 355;
- среднемелкий порошок — не менее 95% массы порошка проходит через сито № 355 и не более 40% массы порошка проходит через сито № 180;
- мелкий порошок — не менее 95% массы порошка проходит через сито № 180 и не более

40% массы порошка проходит через сито № 125;

- очень мелкий порошок — не менее 95% массы порошка проходит через сито № 125 и не более 40% массы порошка проходит через сито № 90.

Экспериментальные исследования по измельченности порошков проводили в соответствии с ГФ РФ XV ОФС.1.1.1.0002.

Показатель измельченности определялся соответствующим размером отверстия сита, через которое проходил анализируемый порошок.

- ×90 — размер частиц, соответствующий 90% суммарного распределения частиц, проходящих сквозь сито;
- ×50 — средний размер частиц (50% частиц меньшего размера и 50% частиц большего размера);
- ×10 — размер частиц, соответствующий 10% суммарного распределения частиц, проходящих сквозь сито.

Количество повторностей составляло 4, что характеризовало серию результатов анализов как выборку малого объёма. Проверку её однородности осуществляли параллельно вычислению статистических характеристик.

Экспериментальные исследования по определению степени сыпучести проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ XV ОФС.1.4.2.0016.

Степень сыпучести порошков характеризовали на основании следующих критериев:

- сыпучесть (скорость протекания порошка через отверстие);
- угол естественного откоса;
- насыпной объём.

Сыпучесть определяли как время, в течение которого определённая масса порошка проходила или протекала через отверстие определённого размера. В сухую воронку с закрытым выходным отверстием помещали без уплотнения навеску испытуемого материала, взятую с точностью $\pm 0,5\%$. Проводили не менее 3 определений. Были использованы насадки типовых размеров диаметров входного отверстия $10,00 \pm 0,01$ мм, $15,00 \pm 0,01$ мм, $25,00 \pm 0,01$ мм. Сыпучесть выражали в секундах с точностью до 0,1 с, отнесённых к 100 г образца.

Определение угла откоса проводили по методике определения сыпучести с использованием того же оборудования в тех же условиях.

Истечение порошка из отверстия воронки производили на ровную горизонтальную поверхность с использованием тестера сыпучести. Измерение значения угла естественного откоса проводили не менее чем в 3 повторностях при помощи угломера в 3 плоскостях и выражали в угловых градусах.

Вычисленные значения соотносили с углом естественного откоса и определяли степень сыпучести в соответствии с фармакопейными данными.

Определение насыпного объёма проводили для определения насыпных объёмов до и после уплотнения согласно ГФ РФ XV ОФС.1.4.2.0016.15.

Измерения проводили на анализаторе насыпной плотности ETD-1020 («Electrolab»). С одним испы-

¹⁶ Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание (утв. приказом Министерства здравоохранения 20.07.2023 № 377).

Таблица 1

Результаты фракционного состава								
Размер отверстий сита, мкм	Эксперимент № 1		Эксперимент № 2		Эксперимент № 3		Эксперимент № 4	
	масса порошка, оставшаяся на сите							
	г	%	г	%	г	%	г	%
355	1,2644	3,3601	1,2365	3,2860	1,2365	3,2860	1,2365	3,2860
180	14,3478	38,1293	14,3986	38,2643	14,3986	38,2643	14,1617	37,6347
125	14,3813	38,2183	14,3719	38,1933	13,9703	37,1261	13,9703	37,1261
94	4,3901	11,6667	4,2462	11,2842	4,2462	11,2842	4,2462	11,2842
< 94	3,2457	8,6254	3,3761	8,9719	3,7777	10,0392	4,0146	10,6688
Итого...	37,6293	100	37,6293	100	37,6293	100	37,6293	100

туемым образцом выполняли 10, 500 и 1250 падений (соскоков) и отмечали соответствующие объёмы V_{10} , V_{500} и V_{1250} . Исследования выполняли в 4 повторностях.

Полученные результаты величин насыпного объёма до и после уплотнения использовали для определения коэффициента прессуемости ($K_{пр}$):

$$K_{пр} = 100 \times \frac{V_0 - V_1}{V_0},$$

где V_0 — начальный объём порошка в цилиндре; V_1 — занимаемый объём порошка в цилиндре после уплотнения.

Для принятия решения об исключении выпадающих значений из однородности выборки результатов значений перед окончательным вычислением статистических характеристик проводили проверку однородности выборки во всех экспериментальных исследованиях.

Для анализа полученных экспериментальных результатов использовали инструменты статистических подходов к обработке и оценке данных при проведении испытаний физическими, физико-химическими и химическими методами анализа в соответствии с рекомендациями и требованиями ГФ РФ XV ОФС.1.1.0013. Для расчётов использовали встроенный модуль ПО Excel «Анализ данных».

Результаты и обсуждение

Показатели фракционного состава ПТ, представленного для проведения исследований, отражены в табл. 1. Статистический анализ полученных результатов приведен в табл. 2.

По результатам вычисленных значений отклонения d_i и $3 \times s$ для всех выборок соблюдались условия для однородности значений. Все результаты измерений были признаны однородными. Несмотря на небольшую выборку повторностей измерений фракционного состава ПТ значения стандартного отклонения и % RSD (коэффициента вариации) имеют соизмеримые и согласующиеся сведения для небольшого размера интервала.

По результатам установлено, что существует незначительная вариация в 4 повторностях определений:

- для фракций с размером частиц > 355 мкм RSD = 1,12186%;

- для фракций с размером частиц < 355 мкм, но > 180 мкм, RSD = 0,78567%;
- для фракций с размером частиц < 180 мкм, но > 125 мкм, RSD = 1,65527%;
- для фракций с размером частиц < 125 мкм, но > 94 мкм, RSD = 1,68022%;
- для фракций с размером частиц < 94 мкм RSD = 9,86456%.

В целом, большую часть ПТ представляет собой фракция порошка с размером частиц, находящихся в интервале значений более 94 мкм, но менее 355 мкм. Порошок сформирован частицами размером менее 94 мкм и более 355 мкм (в меньшей степени).

Классические термины классификации порошка в соответствии с ОФС.1.4.2.0032 были признаны неприменимыми, и измельчённость было принято

Таблица 2

Статистический анализ полученных данных		
	Статистические показатели	Значения
Масса порошка, оставшаяся на сите с размером отверстий 355 мкм	Дисперсия, s^2	0,00019
	Среднее квадратичное отклонение	0,01046
	Стандартное отклонение, s	0,01395
	Относительное стандартное отклонение, s_r	0,01122
	RSD, %	1,12186
	Отклонение d_i	0,00697
Масса порошка, оставшаяся на сите с размером отверстий 180 мкм	$3 \times s$	0,04185
	Дисперсия, s^2	0,01267
	Среднее квадратичное отклонение	0,08249
	Стандартное отклонение, s	0,11256
	Относительное стандартное отклонение, s_r	0,00786
	RSD, %	0,78567
Масса порошка, оставшаяся на сите с размером отверстий 125 мкм	Отклонение d_i	0,16498
	$3 \times s$	0,33768
	Дисперсия, s^2	0,05504
	Среднее квадратичное отклонение	0,20315
	Стандартное отклонение, s	0,23461
	Относительное стандартное отклонение, s_r	0,01655
Масса порошка, оставшаяся на сите с размером отверстий 94 мкм	RSD, %	1,65527
	Отклонение d_i	0,20315
	$3 \times s$	0,70382
	Дисперсия, s^2	0,00518
	Среднее квадратичное отклонение	0,05396
	Стандартное отклонение, s	0,07195
Масса порошка, оставшаяся на сите с размером отверстий < 94 мкм	Относительное стандартное отклонение, s_r	0,01680
	RSD, %	1,68022
	Отклонение d_i	0,03598
	$3 \times s$	0,21585
	Дисперсия, s^2	0,12636
	Среднее квадратичное отклонение	0,29263
	Стандартное отклонение, s	0,35547
	Относительное стандартное отклонение, s_r	0,09865
	RSD, %	9,86456
	Отклонение d_i	0,41108
	$3 \times s$	1,066415

Таблица 3

Результаты исследования сыпучести порошка ПТ

Диаметр воронки, мм	Эксперимент № 1	Эксперимент № 2	Эксперимент № 3	Эксперимент № 4
10,00 ± 0,01	Сыпучесть не наблюдалась	Сыпучесть не наблюдалась	Сыпучесть не наблюдалась	Сыпучесть не наблюдалась
15,00 ± 0,01	Сыпучесть не наблюдалась	Сыпучесть не наблюдалась	Сыпучесть не наблюдалась	Сыпучесть не наблюдалась
25,00 ± 0,01	Малое движение из воронки	Малое движение из воронки	Малое движение из воронки	Малое движение из воронки

охарактеризовать в % массы порошка, проходящего через сито определённого размера.

Согласно результатам, представленным в табл. 1, были вычислены средние значения % массы порошка ПТ, проходящего через сита определённого размера. Классификация измельчённости ПТ приведена на рис. 1.

Согласно установленным данным порошок представляет собой фракцию, в большей степени, состоящей из частиц в размерном интервале от 180 мкм до 94 мкм, что характеризует его как мелкодисперсный порошок.

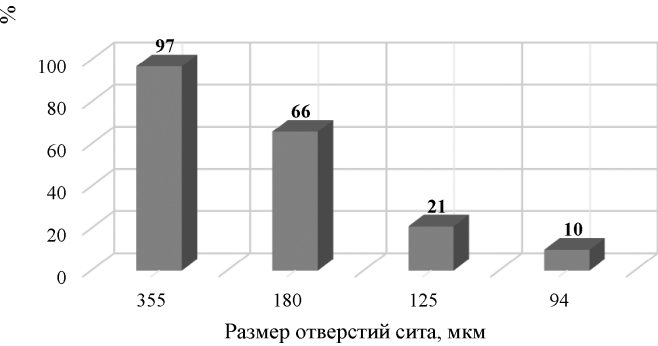
Для осуществления выбора технологического процесса получения лекарственного средства, содержащих ПТ, была проведена серия экспериментов, состоящая из 4 повторных исследований по оценке сыпучести. Результаты представлены в табл. 3.

При проведении исследования сыпучести движения порошка не наблюдалось из воронки диаметров 10 и 15 мм в соответствии с рекомендациями и требованиями проведения экспериментов согласно ОФС.1.4.2.0016.15.

При воздействии механической силы на воронку диаметром 25 мм наблюдалось изменение положения частиц порошка на поверхности и незначительное фракционное движение с формированием конуса на ровной поверхности диаметром 7 см.

У конусов, сформированных на ровной поверхности в 4 экспериментальных исследованиях при высыпании из воронки с диаметром 25 мм, были измерены значения углов естественного откоса. Результаты представлены в табл. 4.

По результатам изучения естественного угла откоса сыпучесть была охарактеризована как «очень плохая». Параллельно проводились исследования по изучению насыпной плотности и плотности после уплотнения. С одним и тем же испытуемым образцом массой 56,91 г выполняли 10, 500 и 1250 падений (соскоков) и отмечали соответствующие объёмы V_{10} , V_{500} и V_{1250} в 4 повторностях. Результаты экспериментальных исследований насыпной плотности представлены в табл. 5.



Средние значения % массы порошка, проходящего через сито определённого размера.

Таблица 4

Результаты изучения естественного угла откоса

Диаметр воронки, мм	Эксперимент № 1	Эксперимент № 2	Эксперимент № 3	Эксперимент № 4
значения угла откоса, градусы				
10,00 ± 0,01	—	—	—	—
15,00 ± 0,01	—	—	—	—
25,00 ± 0,01	65	62	64	61

Таблица 5

Результаты исследований насыпной плотности

Масса образца = 56,91 г				
$V_0 = 111,1$ мл				
№ эксперимента				
	1	2	3	4
V_{10} , мл	106,4	108,3	107,1	107,6
V_{500} , мл	77,8	78,0	78,1	77,9
V_{1250} , мл	76,8	75,6	74,3	75,1
Насыпная плотность, г/мл	0,512	0,500	0,489	0,509
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	0,741	0,756	0,763	0,755
Коэффициент прессуемости	30,87	29,85	28,95	29,42

Статистическая обработка результатов определения коэффициента прессуемости

Среднее значение	29,77
Дисперсия, s^2	0,67043
Среднее квадратичное отклонение	0,58750
Стандартное отклонение, s	0,81879
Относительное стандартное отклонение, s_r	0,02750
RSD, %	2,75017
Коэффициент Хауснера	1,44 1,43 1,46 1,43

ёмы V_{10} , V_{500} и V_{1250} в 4 повторностях. Результаты экспериментальных исследований насыпной плотности представлены в табл. 5.

Результаты исследований насыпной плотности подтверждают результаты изучения естественного угла откоса. Величины коэффициентов прессуемости и Хауснера находились в интервале значений 2—31 и 1,43—1,46, что характеризовало ПТ как вещество со «слабой» сыпучестью.

Заключение

В настоящем исследовании выполнено изучение фармацевтико-технологической характеристики фракционного состава и измельчённости ПТ на этапе фармацевтической разработки лекарственных средств. В качестве инструментов экспериментальных исследований были использованы фармакопейные стандартизированные методы изучения, которые позволили описать различные аспекты свойств текучести порошка. Полученные результаты исследований были статистически обоснованы и гарантировали валидность полученных результатов.

Показано, что ПТ характеризуется как вещество со «слабой» сыпучестью, представляющее собой фракцию порошка с размером частиц, находящихся в интервале значений более 94 мкм, но менее

355 мкм. Согласно установленным данным порошок представляет собой фракцию, в большей степени состоящей из частиц в размерном интервале от 180 мкм до 94 мкм, что характеризует его как мелко-дисперсный порошок. Классические термины классификации порошка в соответствии с ОФС.1.4.2.0032 были признаны неприменимыми, и измельченность было принято охарактеризовать в % массы порошка, проходящего через сито определенного размера. По результатам изучения естественного угла откоса сыпучесть была охарактеризована как «очень плохая». Величины коэффициентов прессыруемости и Хауснера находились в интервале значений 28—31 и 1,43—1,46, что характеризовало ПТ как вещество со «слабой» сыпучестью.

Полученные экспериментальные данные закладывают основу для дальнейшей фармацевтической разработки состава и технологии получения лекарственных средств на основе ПТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Emery E., Oliver J., Pugsley T., Sharma J., Zhou J. Flowability of moist pharmaceutical powders // *Powder Technol.* 2009. Vol. 189. P. 409—415. doi: 10.1016/j.powtec.2008.06.017
2. Enferad S., Petit J., Gaiani C., Falk V., Burgain J., Kiesgen De Richter S., Jenny M. Effect of particle size and formulation on powder rheology // *Part. Sci. Technol.* 2021. Vol. 39. P. 362—370. doi: 10.1080/02726351.2020.1738605
3. Worku Z. A., Kumar D., Gomes J. V. et al. Modelling and understanding powder flow properties and compactability of selected active pharmaceutical ingredients, excipients and physical mixtures from critical material properties // *Int. J. Pharm.* 2017. Vol. 531. P. 191—204. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.08.063
4. Juliano P., Barbosa-Cánovas G. V. Food powders flowability characterization: theory, methods, and applications // *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2010. Vol. 1. P. 211—239. doi: 10.1146/annurev.food.102308.124155
5. Kunnath K., Huang Z., Chen L., Zheng K., Davé R. Improved properties of fine active pharmaceutical ingredient powder blends and tablets at high drug loading via dry particle coating // *Int. J. Pharm.* 2018. Vol. 543. P. 288—299. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.002
6. Tomasetta I., Barletta D., Poletto M. Correlation of powder flow properties to interparticle interactions at ambient and high temperatures // *Particuology*. 2014. Vol. 12. P. 90—99. doi: 10.1016/j.partic.2013.02.002
7. Tomas J., Kleinschmidt S. Improvement of flowability of fine cohesive powders by flow additives // *Chem. Eng. Technol.* 2009. Vol. 32. P. 1470—1483. doi: 10.1002/ceat.200900173

8. Shah D. S., Moravkar K. K., Jha D. K. et al. A concise summary of powder processing methodologies for flow enhancement // *Heliyon*. 2023. Vol. 9, N 6. Art. e16498. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16498
9. Yu W., Muteki K., Zhang L., Kim G. Prediction of bulk powder flow performance using comprehensive particle size and particle shape distributions // *J. Pharm. Sci.* 2011. Vol. 100. P. 284—293. doi: 10.1002/jps.22254
10. Lavrov M. I., Karlov D. S., Palyulin V. A. et al. Novel positive allosteric modulator of AMPA-receptors based on tricyclic scaffold // *Mendelev Comm.* 2018. Vol. 28, N 3. P. 311—313. doi: 10.1016/j.mencom.2018.05.028

REFERENCES

1. Emery E., Oliver J., Pugsley T., Sharma J., Zhou J. Flowability of moist pharmaceutical powders. *Powder Technol.* 2009;189:409—415. doi: 10.1016/j.powtec.2008.06.017
2. Enferad S., Petit J., Gaiani C., Falk V., Burgain J., Kiesgen De Richter S., Jenny M. Effect of particle size and formulation on powder rheology. *Part. Sci. Technol.* 2021;39:362—370. doi: 10.1080/02726351.2020.1738605
3. Worku Z. A., Kumar D., Gomes J. V. et al. Modelling and understanding powder flow properties and compactability of selected active pharmaceutical ingredients, excipients and physical mixtures from critical material properties. *Int. J. Pharm.* 2017;531:191—204. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.08.063
4. Juliano P., Barbosa-Cánovas G. V. Food powders flowability characterization: theory, methods, and applications. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2010;1:211—239. doi: 10.1146/annurev.food.102308.124155
5. Kunnath K., Huang Z., Chen L., Zheng K., Davé R. Improved properties of fine active pharmaceutical ingredient powder blends and tablets at high drug loading via dry particle coating. *Int. J. Pharm.* 2018;543:288—299. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.002
6. Tomasetta I., Barletta D., Poletto M. Correlation of powder flow properties to interparticle interactions at ambient and high temperatures. *Particuology*. 2014;12:90—99. doi: 10.1016/j.partic.2013.02.002
7. Tomas J., Kleinschmidt S. Improvement of flowability of fine cohesive powders by flow additives. *Chem. Eng. Technol.* 2009;32:1470—1483. doi: 10.1002/ceat.200900173
8. Shah D. S., Moravkar K. K., Jha D. K. et al. A concise summary of powder processing methodologies for flow enhancement. *Heliyon*. 2023;9(6):e16498. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16498
9. Yu W., Muteki K., Zhang L., Kim G. Prediction of bulk powder flow performance using comprehensive particle size and particle shape distributions. *J. Pharm. Sci.* 2011;100:284—293. doi: 10.1002/jps.22254
10. Lavrov M. I., Karlov D. S., Palyulin V. A. et al. Novel positive allosteric modulator of AMPA-receptors based on tricyclic scaffold. *Mendelev Commun.* 2018;28(3):311—313. doi: 10.1016/j.mencom.2018.05.028

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the article, acquisition, analysis, interpretation of data for the article, drafting and revising the article, final approval of the version to be published.

Статья поступила в редакцию 11.11.2025; одобрена после рецензирования 12.12.2025; принята к публикации 12.05.2026.

The article was submitted 11.11.2025; approved after reviewing 12.12.2025; accepted for publication 12.05.2026.