

9. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. Москва: ПАГРИ, 2002.
10. Шевченко О.П., Яхно Н.Н., Праскурничий Е.А., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. Москва: Реафарм, 2001.
11. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. et al. for the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or TIA. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 549-559.
12. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. Et al. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. Second ed. London, 2000.
13. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. for the MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH): randomized, double blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004; 36: 331-337.
14. V. Gijn J. Relieving the burden of stroke. The Urals Medical Journal 2006; Supplement 1: 107-109.
15. Lindgren A. Secondary stroke prevention. The Urals Medical Journal 2006; Supplement 1: 83-86.
16. MacMahon S., Peto R., Culter J. et al. Lancet 1990; 335: 765-774.
17. Skvortsova V.I. Modern Aspects of the Treatment of Ischemic Stroke The Urals Medical Journal 2006; Supplement 1: 91-95.

## **ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ АСПАРТАМСОДЕРЖАЩЕГО НАСТОЛЬНОГО ПОДСЛАСТИТЕЛЯ**

*Н.Н. Жуйкова, А.С. Гаврилов*

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава

Прямое прессование - сложный процесс, который зависит от множества факторов, одним которых является влагосодержание (влажность) прессуемой смеси. Известно, что влажность оказывает прямое влияние на пластические свойства частиц. Более влажные материалы, как правило, более пластичны; сухие обладают упругими свойствами [1]. Присутствие свободной влаги на поверхности частиц способствует снижению трения при их сближении и одновременно между порошком и поверхностью матрицы. Это приводит к увеличению сыпучести порошков [2], снижению трения при выталкивании таблеток из матриц. Одновременно поглощенная вода уменьшает поверхностную энергию кристаллов и увеличивает прилипание таблеток к поверхности матрицы и пуансонов, снижает их прочность [3].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют: влажность порошков является важным фактором технологии прямого прессования, оптимизация которого позволяет увеличить производительность оборудования, повысить качество готовой продукции и снизить ее стоимость.

Цель данной работы - изучение влияния влажности на реологические свойства таблеточных масс (сыпучесть, насыпная плотность), энергетику прямого прессования (давление начала пластической деформации частиц и выталкивания таблетки из матрицы), качественные характеристики таблеток настольного подсластителя, содержащего: 33,3% аспартама, 4,0% лейцина, 4,0% натрия карбоксиметилцеллюлозы (далее в тексте NaКМЦ), 58,7% лактозы [4].

Материалы и методы. *Материалы*: лактоза для прямого прессования «Granulac-70» («Meggle» Германия), аспартам «Powder-200» («HSC» Голландия), лейцин (USP 26), NaКМЦ («Cecol 5000»), вода (ФС 42-2619-97).

*Оборудование*: лабораторный гидравлический пресс с усилием прессования до 250 кгс/см<sup>2</sup>, матрицы, пуансоны диаметром 5,12 мм, стрелочный микрометр «МКИ» с точностью измерения 0,01 мм, весы Shimadzu – 200 (точность 0,001г), таблеточный пресс РТМ-41, приборы для определения истирания, распадаемости и растворения по ГФ XI.

*Методы*: для получения опытных составов в ступку помещали навеску 5,87 г лактозы и увлажняли на весах различным количеством воды. Затем добавляли 3,33 г аспартама, 0,40 г лейцин, 0,40 г NaКМЦ. Тщательно перемешивали без растирания кристаллов, помещали в герметично закрывающуюся емкость. Сыпучесть и насыпную плотность таблеточных масс определяли по принятым методикам [5]. Для сравнения упруго - пластичных свойств порошков использовали уравнение Хеккеля [6]:  $\ln(1/(1-D)) = m \cdot P + b$ , где:  $m$  - коэффициент угла наклона;  $b$  - отрезок на оси  $Y$ ;  $P$  - давление прессования;  $D$  - отношение плотности таблетки к истинной плотности смеси (1,557 г/см<sup>3</sup> (пикнометрически)). Навески увлажненных смесей (0,500 г) помещали в матрицу таблеточного пресса диаметром 12 мм, выравнивали уровень и прессовали при давлении 30, 60, 90, 120, 180 кгс/см<sup>2</sup> в течение 15-20 секунд. Определяли массу таблетки ( $M$ , г), измеряли высоту таблетки ( $h$ , см). Давление выталкивания таблеток из матриц определяли следующим образом: прессовали таблетки массой 0,15 г пуансонами диаметром 5 мм давлением 30 кгс/см<sup>2</sup>. Затем снимали верхний пуансон и измеряли давление, при котором происходит выталкивание таблетки нижним пуансоном из матрицы.

Производственные испытания: в дражировочный котел загружали расчетные навески лактозы, пульверизировали воду, добавляли аспартам, лейцин, NaКМЦ, перемешивали. Полученную смесь прессовали пуансонами таблеточного пресса РТМ-41.

Эксперименты проводили не менее чем в пяти повторениях; математическую обработку осуществляли в пакете статистических программ «Statistica v.6.0».

Результаты и их обсуждение. Установлено, что введение до 4,5-7,0% воды приводит к увеличению сыпучести смеси с 40 до 53 см/с. В области (7,5-9,4%) имеется плато, за которым следует резкое уменьшение сыпучести. Одновременно увеличение влаги до 4,5% не сопровождается существенным, более ошибки опыта, изменением насыпной плотности порошка ( $0,59 \pm 0,01$  г/см<sup>3</sup> в сравнении с «сухой» смесью  $0,61 \pm 0,02$  г/см<sup>3</sup>). Дальнейшее увеличение

приводит резкому снижению данного показателя до  $0,51 \pm 0,02$  г/см<sup>3</sup>. Затем наблюдается плато в области 7,4-9,5% и рост при увеличении влажности до 15% ( $0,57 \pm 0,02$  г/см<sup>3</sup>)

Увеличение влажности приводит к снижению расчетного значения давления начала пластической деформации с 172 до 169 кгс/см<sup>2</sup>. Введение в состав таблеточной массы 1,2–1,6% воды приводит к статистически достоверному снижению давления выталкивания с 2,7 до 1,2 кгс/см<sup>2</sup>.

В работе исследовали влияние влажности на качественные характеристики таблеток. Установлено, что увеличение содержания влаги до 12,9% существенно не влияет на время распадаемости таблеток подсластителя; при увеличении содержания влаги в порошке до 6% увеличивается прочность получаемых таблеток; но при дальнейшем увеличении содержания влаги в порошке происходит снижение прочности таблеток.

Также было установлено снижение коэффициента прессуемости с 24,16 до 23,75 мг/мм, давления выталкивания с 2,7 до 1,0 кгс/см<sup>2</sup> при постоянном уровне насыпной плотности и удовлетворительном качестве получаемых таблеток.

Выводы. Изучено влияние влажности на технологические свойства таблеточной массы (сыпучесть, насыпную плотность, энергетику прессования, давление выталкивания) и качественные характеристики таблеток подсластителя.

Установлено, что содержание влажности 4,5% в составе таблеточной массы приводит к увеличению сыпучести с 40 до 53 см/с; изменению угла наклона кривой Хеккеля, снижению расчетного значения давления начала пластической деформации со 172 до 169 кгс/см<sup>2</sup>; при содержании воды 1,2-1,6% наблюдается снижение давление выталкивания с 2,7 до 1,2 кгс/см<sup>2</sup>. Если учесть, что значительное трение при эжекции таблеток из матриц приводит к повышенному расходу нижнего пресс-инструмента, то введение в состав таблеточной массы воды должно благоприятно сказываться на устойчивости, производительности прессования.

На основании полученных результатов обоснована необходимость дополнительной стадии увлажнения лактозы водой в количестве от 1,0% до 1,5 % от массы смеси в технологии прямого прессования подсластителя.

Результаты производственных испытаний показали, что ведение в технологический процесс производства настольного подсластителя стадии увлажнения лактозы водой, позволяет увеличить сыпучесть таблеточной массы, исключить побочные явления, связанные с упругостью частиц, неравномерным заполнением матриц, трением таблетки о стенки пресс инструмента, а, следовательно, улучшить устойчивость прессования, качество получаемых таблеток и их себестоимость.

1. M. Peleg and M.R. Moreyra, Powder Technol., 23, 277–279(1979).
2. B.A. Obiorah and E. Shotton, J. Pharm. Pharmacol., 28, 629-632 (1976).
3. J.E. Rees and J.A. Hersey, Pharm. Acta. Helv., 47,235–243 (1972).
4. Американский патент 6296868 (2001).

5. А. В. Белоусов, М.Б. Вальтер, Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков. Наука, Москва (1980).
6. R.W. Heckel, Transactions of the Metallurgical Society of AIME, 221, 1001-1008 (1961).

## **ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ЛАКТОЗЫ И МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ В ТЕХНОЛОГИИ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ**

*Н.Н. Жуйкова<sup>1</sup>, Е. Ю. Кокшарова<sup>1</sup>, Е.А. Штокарева<sup>2</sup>, А.С. Гаврилов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава,  
<sup>2</sup>ОАО «Уралбиофарм», г. Екатеринбург.

В настоящее время известно большое количество наполнителей, применяемых в технологии прямого прессования, например, «StarLac» (Roquette Франция), «Ludipress» (BASF AG Германия). Несмотря на очевидные преимущества применения комплексных наполнителей в технологии прямого прессования, высокая стоимость затрудняет их внедрение в отечественной фармацевтической промышленности.

Весьма перспективным является применение лактозы, полученной методом распылительной сушки. Данное вещество, обладает рядом преимуществ (низкая стоимость и гигроскопичность, удовлетворительная сыпучесть), но имеет высокую степень кристалличности. В результате возникает необходимость высоких давлений прессования для получения прочных таблеток [1].

Другим наполнителем для прямого прессования является микрокристаллическая целлюлоза (далее в тексте МКЦ). Особенностью данного вещества является склонность частиц к пластической деформации [2], что способствует получению прочных таблеток при низких давлениях [3]. Однако применение МКЦ затруднено относительно высокой стоимостью.

Цель данной работы – разработка комплексного наполнителя для прямого прессования. Для реализации поставленной цели было необходимо: изучить технологические свойства смеси, определить оптимальный состав, провести испытания предложенного наполнителя в условиях прямого прессования нескольких таблетированных лекарственных форм известных наименований.

Материалы и методы. *Материалы:* лактоза для прямого прессования «Granulac-70» («Meggle» Германия), лактоза моногидрат 200 Mesh, микрокристаллическая целлюлоза Avicell-101, стеарат кальция, аэросил, субстанции лекарственных веществ: дибазол, димедрол, винпоцетин, анаприлин, папаверина гидрохлорид по действующим НТД.