

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.

*Оборудование:* лабораторный гидравлический пресс с усилием прессования до 250 кгс/см<sup>2</sup>, матрицы, пуансоны диаметром 12 мм, стрелочный микрометр «МКИ» с точностью измерения 0,01 мм, таблеточный пресс ПЛТ-24 (скорость вращения ротора 16 об/мин), приборы для определения истирания, распадаемости и растворения по ГФ XI, устройство для определения прочности таблеток на излом RTU EL-102 (Германия).

*Методы:* сыпучесть и насыпную плотность таблеточных масс определяли по принятым методикам [4]. Для сравнения упруго-пластичных свойств порошков использовали уравнение Хеккеля [5]:  $\ln(1/(1-D)) = m \cdot P + b$ , 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 смесей (0,500 г) помещали в матрицу таблеточного пресса диаметром 12 мм, выравнивали уровень и прессовали при давлении 30, 60, 90, 120 кгс/см<sup>2</sup> в течение 15-20 секунд. Определяли массу таблетки ( $M$ , г), измеряли высоту таблетки ( $h$ , см).

Для получения опытных составов в емкость загружали различные количества лактозы для прямого прессования и микрокристаллической целлюлозы, тщательно перемешивали путем встряхивания.

Контрольные варианты (далее в тексте «контроль») получали следующим образом: в емкость загружали лактозу 200 Mesh, увлажняли 5 % раствором крахмального клейстера, сушили до содержания влаги 2,5-3,5 %, гранулировали через сито 2,0 мм, опудривали стеаратом кальция и тальком в соотношении 1 % от массы гранулята.

Производственные испытания: в смеситель загружали расчетные навески аэросила, стеарата кальция, МКЦ, лактозы и субстанций лекарственных веществ, перемешивали. Полученную смесь прессовали пуансонами таблеточного пресса ПЛТ-24. Качество, стабильность опытных образцов таблеток сравнивали с таблетками, полученными по технологии влажного гранулирования: анаприлин, винпоцетин, дибазол, димедрол, папазол по требованиям действующих ФСП (ООО «Уралбиофарм»). Растворение, распадаемость, прочность таблеток на истирание определяли по методикам ГФ XI. Стабильность опытных таблеток в условиях термостатирования при 40 °С оценивали по показателям: внешний вид, цвет (сканирование) [6], распадаемость, растворение, количественное содержание действующего вещества. Эксперименты проводили не менее чем в пяти повторениях; математическую обработку осуществляли в пакете статистических программ «Statistica v.6.0».

Результаты и их обсуждение. Увеличение МКЦ в смеси приводит к повышению прочности таблеток и пластических свойств частиц, однако, существенно снижается насыпная плотность и сыпучесть смесей. Оптимальным был признан состав 70/30 лактоза /МКЦ, т.к. насыпная плотность его статистически равна плотности варианта, полученного методом грануляции. Однако, сыпучесть смеси в два раза ниже контрольной (9,1 и 18 г/с соответственно). Введение в состав смеси 0,3-0,7% аэросила приводит к увеличению сыпучести до 16,85±2,38г/с.

Увеличение содержания МКЦ сопровождается снижением расчетного давления начала пластической деформации.

Введение 30% МКЦ ускоряет распадаемость (меньше 1 мин), дальнейшее увеличение приводит к существенному замедлению времени распадаемости (выше регламентируемого ГФ XI предела 15 минут). Введение 30% МКЦ в состав наполнителя увеличивает прочность получаемых таблеток (более 99%); таблетки без МКЦ имеют прочность на истирание менее 96%.

В результате, на основе изученных выше технологических характеристик, был предложен следующий состав комплексного наполнителя: лактоза 70%, МКЦ 30%. Дополнительно в состав наполнителя добавлено 0,5% аэросила и 1,0% кальция стеарата.

Изучена возможность замены технологии влажной грануляции на прямое прессование шести наименований известных лекарственных препаратов. Установлено, что применение разработанного наполнителя позволяет получать таблетки папаверина, димедрола, дибазола, папазола, анаприлина, винпоцетина методом прямого прессования. Таблетирование происходит устойчиво при высоких скоростях. Качество получаемых таблеток удовлетворяет требованиям НТД.

Выводы. Исследовано влияние состава смеси лактозы с МКЦ реологические и упруго-пластические свойства. Установлено, что введение состав 30% МКЦ улучшает пластичность смеси и распадаемость полученных таблеток. Добавление 0,5% аэросила увеличивает сыпучесть смеси до 16 г/с. Предложен состав наполнителя для прямого прессования: 98,5% - смеси лактозы «Granulac-70» и МКЦ 70/30, 1% кальция стеарата и 0,5% аэросила. Показана возможность применения комплексного наполнителя для прямого прессования пяти наименований лекарственных препаратов. Изучена стабильность таблеток, полученных прямым прессованием смеси веществ с комплексным наполнителем. Показано, что таблетки стабильны в течение срока годности, установленного соответствующими НД.

1. O.K Bolhuis and C.F. Lerk. Pharm. Weekbl., 114, 1473-1482 (1979).
2. R L. Lamberson and G.E. Raynor, Manuf. Chem. Aerosol News, 47, 55-61 (1976).
3. P.G. Karehill and C. Nystrom, Int. J. Pharm, 61, 251-260 (1990).
4. А. В. Белоусов, М.Б. Вальтер. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков, Наука, Москва (1980).
5. R.W. Heckel, Transactions of the Metallurgical Society of AIME, 221, 1001-1008 (1961).
6. А. С. Гаврилов, И.В. Залукина, Хим.-фарм. журн., 37(5), 54-56 (2003).