

Н. Н. Жуйкова<sup>1</sup>, О. С. Саблина<sup>1</sup>, Е. А. Штокарева<sup>2</sup>, А. С. Гаврилов<sup>1</sup>

## КОМПЛЕКСНЫЙ НАПОЛНИТЕЛЬ ДЛЯ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ЛАКТОЗЫ И МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

<sup>1</sup> ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup> ОАО “Уралбиофарм”, Екатеринбург, Россия

Исследовано влияние лактозы и микрокристаллической целлюлозы на сыпучесть, прессуемость смеси и качество таблеток, получаемых методом прямого прессования. Предложен оптимальный состав смеси в качестве наполнителя для прямого прессования. Установлена возможность замены технологии влажной грануляции на прямое прессование 5 известных наименований лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, прямое прессование, комплексный наполнитель.

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 (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.

Нами было предложено использовать в качестве наполнителя для прямого прессования смесь лактозы и МКЦ, что позволит сочетать преимущества каждого ингредиента.

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” (“Meggler”, Германия), лактоза моногидрат 200 Mesh, микрокристаллическая целлюлоза Avicell-101, стеарат кальция, аэросил, субстанции лекар-

ственных 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 с. 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 грану-

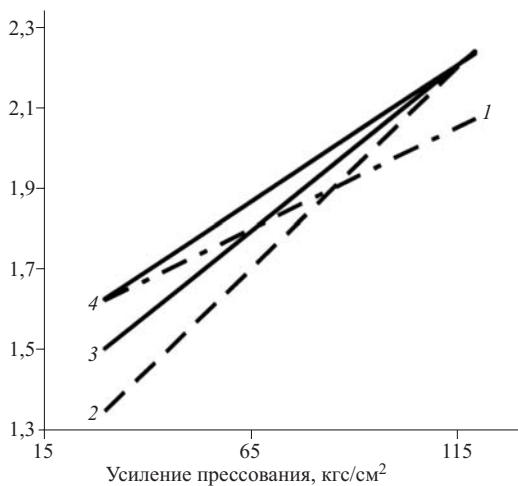


Рис. 1. Кривые Хеккеля таблеточных масс: соотношение лактоза/МКЦ = 100/0 (1); = 0/100 (2); = 70/30 (3); контроль (4).

лирования: 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 5 повторениях; математическую обработку осуществляли в пакете статистических программ “Statistica v.6.0”.

### Результаты и их обсуждение

Результаты определения технологических характеристик опытных смесей представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, при увеличении содержания МКЦ происходит существенное снижение плотности смесей. Известно, что уменьшение насыпной плотности неблагоприятно влияет на процесс таблетирования в целом. В опыте 2 насыпная плотность смеси статистически равна плотности варианта, полученного методом грануляции (опыт 6 контроль). Поэтому был сделан вывод о том, что оптимальным является состав смеси лактоза/МКЦ — 70/30.

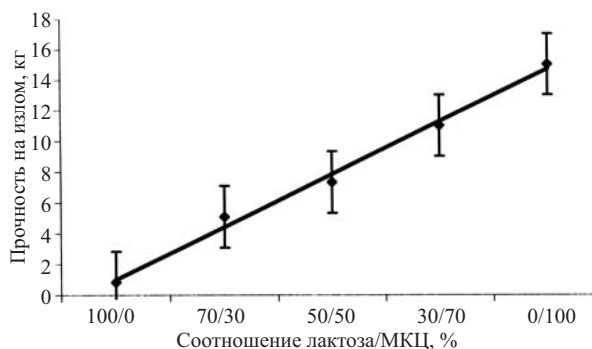


Рис. 3. Влияние соотношения лактоза/МКЦ на прочность на излом.

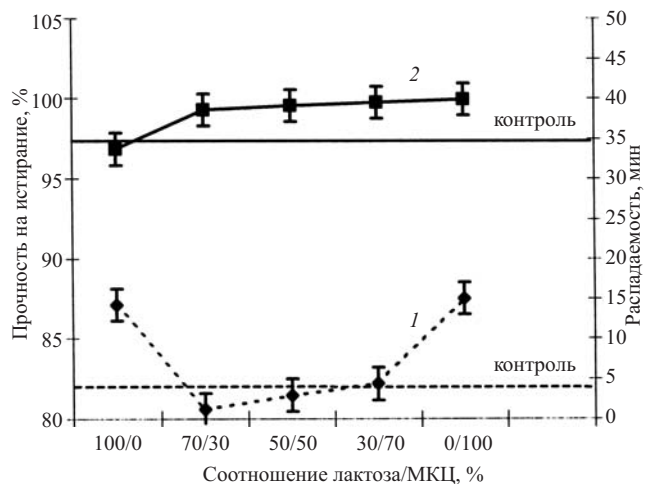


Рис. 2. Влияние соотношения лактоза/МКЦ на распадаемость таблеток и прочность на истирание (давление 60 кгс/см<sup>2</sup>): 1 — распадаемость, мин; 2 — прочность на истирание, %.

Сыпучесть является одним из основных факторов, предъявляемых к качеству таблеточных масс, определяющим производительность таблеточных машин. Сыпучесть контрольного образца составила 18 г/с, в то время как смеси 70/30 — 9,1 г/с. Было предложено ввести в состав смеси (табл. 1, опыт 2) коллоидную двуокись кремния — “аэросил”, который за счет снятия электростатического заряда с частиц порошка позволяет улучшить его сыпучесть.

При неизменном соотношении лактоза/МКЦ = 70/30 варьировали количество аэросила. Установлено, что введение 0,3 – 0,7 % приводит к увеличению сыпучести от  $9,86 \pm 0,72$  до  $16,85 \pm 2,38$  г/с, практически до уровня контроля (см. табл. 1 опыт 6). Повышение концентрации более 1 % сопровождается незначительным снижением сыпучести ( $11,61 \pm 1,27$  г/с). Таким образом, в составе наполнителя было предложено использовать 0,5 % аэросила.

Известно, что упруго-пластические свойства частиц порошка определяют качество получаемых таблеток. Чем более пластичными свойствами обладает вещество, тем при меньшем давлении оно прессуется с образованием прочной таблетки [7].

Были поставлены эксперименты, в которых опытные смеси прессовали при различных давлениях прессования. Пластические свойства смеси определяли путем сравнения геометрических характеристик линей-

Таблица 1  
Технологические характеристики изучаемых смесей

Опыт	Соотношение лактоза/МКЦ, %	Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>	Сыпучесть, г/с
1	100/0	$0,96 \pm 0,05$	$11,86 \pm 0,92$
2	70/30	$0,82 \pm 0,04$	$9,14 \pm 0,75$
3	50/50	$0,71 \pm 0,01$	$7,85 \pm 0,99$
4	30/70	$0,63 \pm 0,01$	$5,65 \pm 1,47$
5	0/100	$0,48 \pm 0,03$	$3,90 \pm 1,17$
6	Контроль	$0,85 \pm 0,02$	$18,16 \pm 1,32$

Константы Хеккеля опытных и контрольных таблеточных масс

Опыт	Соотношение лактоза / МКЦ, %	$m$ , 1/(кгс/см <sup>2</sup> )	$b$	$R^2$	$\delta$ , кгс/см <sup>2</sup>
1	100/0	0,005 ± 0,001	1,47 ± 0,09	0,7765	202,33 ± 43,78
2	70/30	0,008 ± 0,001	1,26 ± 0,04	0,9426	121,66 ± 15,03
3	50/50	0,009 ± 0,003	1,22 ± 0,13	0,9156	108,05 ± 30,85
4	30/70	0,009 ± 0,001	1,23 ± 0,06	0,9295	108,05 ± 11,60
5	0/100	0,010 ± 0,002	1,05 ± 0,11	0,9449	101,13 ± 20,24
6	Контроль	0,007 ± 0,002	1,43 ± 0,17	0,9368	151,11 ± 39,17

**Примечание.**  $m$  — коэффициент угла наклона кривой Хеккеля, характеризующий способность к прессованию;  $b$  — отрезок на оси  $Y$ , пересечение с кривой, характеризующий свойства порошков;  $R^2$  — коэффициент корреляции;  $\delta$  — расчетное давление начала пластической деформации частиц.

ного участка кривых Хеккеля по углу наклона и отрезку на оси  $\ln(1/(1-D))$ , отсекаемому экстраполируемой линией (рис. 1). Полученные данные использовали для расчета давления начала пластической деформации частиц порошка (табл. 2).

Как видно из табл. 2, добавление 30 % МКЦ приводит к резкому снижению расчетного значения давления начала пластической деформации ( $\delta$ ) с 202 до 121 кгс/см<sup>2</sup>. Дальнейшее увеличение содержания МКЦ в смеси сопровождается увеличением угла наклона кривой (рис. 1) и, следовательно, снижением расчетного давления прессования до 101 кгс/см<sup>2</sup> (см. табл. 2, опыт 5 соответственно). Это указывает на то, что добавление МКЦ придает смеси более пластичные свойства. В результате образование прочной таблетки происходит при меньшем давлении.

Следует отметить, что введение 30 % МКЦ ускоряет распадаемость (рис. 2); дальнейшее увеличение содержания МКЦ приводит к существенному замедлению времени распадаемости (выше регламентируемого ГФ предела 15 мин). По нашему мнению, это связано с тем, что при 30 % МКЦ таблеточная масса остается достаточно пористой, что облегчает проникновение воды. При большем количестве МКЦ, в силу ее пластических свойств, пористость утрачивается и таблеточная масса становится непроницаемой для воды.

Еще одним важным показателем, определяющим качество таблеток, является их прочность. Анализ данных рис. 2 и 3 показывает, что введение МКЦ в состав наполнителя увеличивает прочность получаемых таблеток. В частности, таблетки без МКЦ имеют прочность на истирание 96 %, в то время как таблетки с наполнителем, содержащие 30 % МКЦ — 99 % (рис. 2).

Из рис. 3 видно, что введение МКЦ в состав наполнителя увеличивает прочность таблеток на излом, зависимость имеет практически линейный характер. Таким образом, введение МКЦ позволяет получить достаточно прочные таблетки при меньшем давлении прессования. Это обстоятельство подтверждает преимущество разработанного комплексного наполнителя в сравнении с лактозой для прямого прессования.

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.

В следующем разделе работы проведены исследования по применению разработанного наполнителя в технологии прямого прессования 5 наименований таблеток: анаприлин, винпоцетин, дибазол, димедрол, папазол. Выбор данных препаратов основан на том, что они содержат в своем составе менее 25 % субстанции лекарственных веществ от массы таблетки.

Для получения опытных образцов расчетные количества субстанции смешивали с наполнителем и прессовали таблетки с массой, установленной соответствующей НТД. Полученные таблетки сравнивали с образцами, полученными по регламентной технологии влажной грануляции. Установлено, что таблетки, полученные методом прямого прессования, статистически достоверно не отличаются от контрольных образцов по следующим показателям: внешний вид, распадаемость, растворение, прочность на истирание, прочность на излом, стабильность при хранении.

Данное исследование носит прикладной характер, поскольку направлено на решение научных проблем с целью получения конкретного результата, используемого в практической деятельности предприятий и организаций. Поэтому была поставлена задача определить экономическую эффективность научно-исследовательской работы на примере таблеток “Дибазол”. Было установлено, что продукция, выпущенная по технологии прямого прессования, характеризуется более низкой стоимостью, в отличие от технологии влажной грануляции на 1326 руб. на 280000 таблеток. Если учесть экономию затрат, связанную с исключением стадий увлажнения, сушки и грануляции экономическая эффективность разработки окажется еще более существенной.

## ЛИТЕРАТУРА

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, *Trans. Metallurg. Soc. AIME*, **221**, 1001 – 1008 (1961).
6. А. С. Гаврилов, И. В. Залукина, *Хим.-фарм. журн.*, **37**(5), 54 – 56 (2003).
7. O. Alderborn, D. Borjesson, M. Glazer, et al., *Acta Pharm. Suec.*, **25**, 31 – 40 (1988).

Поступила 03.04.08

## COMPLEX FILLER FOR DIRECT MOLDING BASED ON LACTOSE AND MICROCRYSTALLINE CELLULOSE

N. N. Zhuikova<sup>1</sup>, O. S. Sablina<sup>1</sup>, E. A. Shtokereva<sup>2</sup>, and A. S. Gavrilov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, Russia;

<sup>2</sup> Uralbiopharm Joint-Stock Company, Yekaterinburg, Russia

The effects of lactose and microcrystalline cellulose on the flowability, moldability of a tabletization mixture, and quality of tablets obtained by the method of direct pressing have been investigated. The optimum composition of a complex filler for the direct pressing of tablets is proposed. The possibility of replacing the technology of wet granulation by direct pressing for five well-known medicinal preparations is established.

**Key words:** Lactose, microcrystalline cellulose, direct pressing, complex filler