



Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

<http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas>

УДК 615.453.6:664.135:66.068

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12056>**ПОРІВНЯЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ МАРОК ЛАКТОЗИ ЯК НАПОВНЮВАЧІВ
ДЛЯ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ ТАБЛЕТОК****М. Б. Демчук, Т. А. Groшовий, О. М. Леськів, Н. В. Маланчук***Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ
України**pavljukm@tdmu.edu.ua***ІНФОРМАЦІЯ**Надійшла до редакції / Received:
12.03.2021Після доопрацювання / Revised:
24.03.2021Прийнято до друку / Accepted:
25.03.2021**Ключові слова:**таблетки;
пряме пресування;
лактоза;
MicroceLac® 100;
Ludipress®;
Cellactose® 80;
Pharmatose® DCL-21.**АНОТАЦІЯ**

Мета роботи. Вивчення впливу різної кількості деяких марок лактози на зміну технологічних параметрів модельних таблеток, отриманих прямим пресуванням.
Матеріали і методи. В роботі використовували лактози моногідрат 200/25, MicroceLac® 100, Ludipress®, Cellactose® 80, Pharmatose® DCL-21. Як модельні об'єкти-речовини використовували кислоту ацетилсаліцилову і метформіну гідрохлорид. Маса для таблетування оцінювали за показниками насипної густини, густини після усадки, плинності, коефіцієнтом Гауснера. Таблетки отримували методом прямого пресування на лабораторному таблетпресі та контролювали їхні фармако-технологічні властивості.

Результати й обговорення. Досліджено вплив різної кількості лактози моногідрату 200/25, MicroceLac® 100, Ludipress®, Cellactose® 80, Pharmatose® DCL-21 на зміну технологічних показників маси для таблетування з кислотою ацетилсаліциловою. Найкращу сипучість та значення коефіцієнта Гауснера мають ті маси, які містили Ludipress у кількості 12 %, Cellactose 80 у кількості 8 або 10%, Pharmatose DCL-21 у кількості 8 %. Стійкість таблеток до роздавлювання та стираність покращувало введення Pharmatose® DCL-21 або MicroceLac® 100. Використання будь-якого типу лактози забезпечувало швидке розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової.

Порошок метформіну гідрохлориду характеризується фармако-технологічними показниками, що унеможливають його пряме пресування без допоміжних речовин. Кращі значення стійкості таблеток до роздавлювання і стираність таблеток отримано при введенні у їхній склад 10 % Cellactose® 80 або 8 % MicroceLac®100.

Висновки. Досліджено вплив різної кількості лактози моногідрату 200/25, MicroceLac® 100, Ludipress®, Cellactose® 80, Pharmatose® DCL-21 на зміну технологічних показників таблеток кислоти ацетилсаліцилової, а також метформіну гідрохлориду, отриманих прямим пресуванням. Покращення технологічних параметрів маси для таблетування та таблеток із кислотою ацетилсаліциловою можна досягти при використанні Ludipress у кількості 12 % від маси таблетки, Cellactose 80 у кількості 10 %, Pharmatose DCL-21 у кількості 8 %. Таблетки метформіну з бажаними значеннями стійкості до роздавлювання і стираності отримано при введенні у їх склад 10 % Cellactose® 80 або 8 % MicroceLac®100.

Вступ. Серед відомих методів виробництва таблетованих лікарських форм вигідно відрізняється від інших методів прямого пресування. Переваги прямого пресування, а саме мінімізація вартості та підвищення ефективності виробництва стимулюють фармацевтичні компанії використовувати цей метод у виробництві таблеток [1]. Однак активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), придатних до прямого пресування, у таблетки обмаль. Оскільки основними вимогами до властивостей АФІ, які б забезпечували їхнє безпосереднє пресування, є ізодіаметрична форма кристалів, добра сипучість і спресованість, низька адгезійна здатність до прес-інструменту. Проте існує ряд технологічних прийомів, за допомогою яких можна отримати таблетки прямим пресуванням [2]. Важливу роль при цьому відіграють технологічні властивості допоміжних речовин (ДР), їхня кількість у складі таблеток тощо.

До ДР, які використовують при прямому пресуванні таблеток, встановлюють додаткові вимоги щодо доброї плинності, високої здатності до зв'язування, а також можливості покращувати міцність та розпадання таблеток. Виконати ці вимоги за допомогою введення однієї ДР не можливо. Проте, використання багатьох ДР у складі таблеток може призвести до проблем із сегрегацією чи навіть несумісністю, які можуть виникнути між АФІ та використовуваними ДР. Виробники ексципієнтів докладають значні зусилля на дослідження та розробку нових мультифункціональних ДР [3, 4].

На фармацевтичному ринку ДР представлено широкий асортимент наповнювачів для використання у технології прямого пресування. Одними із найпоширеніших наповнювачів є лактоза та комбіновані продукти на її основі. Це зумовлено їхньою високою стабільністю, незначною гігроскопічністю, відносно низькою вартістю та широкою функціональністю [5–7]. Марки лактози відрізняються формою і розмірами частинок, фракційним складом, характеристиками плинності та спресованості. Лактоза зустрічається у α та β формах, що мають різну температуру плавлення, розчинність та твердість. Відомо, що різні марки лактози мають різні грануляційні та компресійні властивості [8, 9]. Наприклад, просяну α -лактози моногідрат використовують при прямому пресуванні, тоді як розмелену α -лактозу моногідрат через погану спресованість використовують у вологому гранулюванні [10]. Лактозу та безводну лактозу, отримані розпилювальним висушуванням, рекомендують для сухого гранулювання та прямого пресування завдяки відмінній сипучості та здатності до спресовування [11].

Мета роботи – порівняльні дослідження деяких торгових марок лактози, вивчення впливу їхньої кількості на зміну технологічних параметрів модельних таблеток, отриманих прямим пресуванням.

Матеріали і методи. Для досліджень обрано декілька зразків лактози, зокрема лактози моногідрат

200/25 (Alpavit Kaserei Champignon Hofmeister), MicroceLac[®] 100 (Meggle GmbH), Ludipress[®] (BASF), Cellactose[®] 80[®] (Meggle GmbH), Pharmatose[®] DCL-21[®] (DMV International).

MicroceLac[®] 100, отримують розпилювальним висушуванням суміші α -лактози моногідрату та мікрокристалічної целюлози (МКЦ). MicroceLac[®] 100 використовують у технології прямого пресування, забезпечуючи високу міцність та однорідність маси таблеток [12, 13]. Фармако-технологічні характеристики MicroceLac[®] 100 та інших досліджуваних марок лактози представлені у таблиці 1.

Ludipress[®] представлений у формі кулеподібних конгломератів, що містять лактози моногідрат, Kollidon 30 та Kollidon CL. Ludipress[®] – відмінний ексципієнт завдяки гарній плинності, відсутності сегрегації з АФІ, високій зв'язувальній здатності, а вміст Kollidon CL забезпечує швидке розпадання таблеток [14, 15].

Cellactose[®] 80 отримують розпилювальним висушуванням суміші α -лактози моногідрату та порошкової целюлози. Cellactose[®] 80 у складі таблеток, отриманих прямим пресуванням, зумовлює кращу стійкість до роздавлювання, менший час розпадання і кращі смакові якості [16, 17].

Pharmatose[®] DCL-21 являє собою безводну кристалічну β -лактозу, отриману роликотом висушуванням, яка характеризується доброю плинністю, високою здатністю до спресовуваності. Перевагою Pharmatose[®] DCL-21 є можливість її введення у таблетки із вологочутливими АФІ [18, 19].

Для експериментальних досліджень як модельні речовини обрали кислоту ацетилсаліцилову і метформіну гідрохлорид. Кислота ацетилсаліцилова представлена частинками ізодіаметричної форми. Порошок характеризується такими показниками: насипна густина – 0,67 г/см³, насипна густина після усадки – 0,86 г/см³, кут природного укусу – 38°, сипучість порошку – 7,8 с/100 г. Технологічні показники кислоти ацетилсаліцилової свідчать про можливість її використання як модельного зразка для отримання таблеток методом прямого пресування.

Як приклад іншої модельної речовини для експериментального дослідження обрано порошок метформіну, що характеризується поганою плинністю, вільна насипна густина складає 0,454 г/мл, насипна густина після усадки – 0,74 г/мл. Порошок містить частинки розміром від 50 до 250 мкм, із часткою дрібних частинок із розміром понад 50 мкм – 53,0 %, що свідчить про його здатність до грудкування. Тобто, застосування прямого пресування вимагатиме використання ДР з метою корекції фармако-технологічних показників маси для таблетування, що містить метформін.

На ринку представлені таблетовані лікарські форми, що містять різне дозування кислоти ацетилсаліцилової від 75 до 500 мг, також представлено таблет-

Таблиця 1

Фармако-технологічні характеристики різних торгових марок лактози

Фармако-технологічні характеристики	Насипна густина, г/см ³	Насипна густина після усадки, г/см ³	Кут природного укосу, °	Індекс Гауснера	Розподіл частинок за розмірами
Лактози моногідрат 200/25	0,51	0,77	38	1,26	<38 μm ≤ 58 % < 53 μm: ≤ 43 % < 75 μm: ≥ 25 % < 106 μm: ≥ 12 % < 125 μm ≥ 10 %
MicroceLac® 100	0,46	0,58	34	1,26	<32 μm: NMT 15 % <160 μm: 45–70 % <250 μm: NLT90 %
Ludipress®	0,55	0,65	30	1,20	<263 μm: 15 % <200 μm: 40–60 % <400 μm: 90 %
Cellactose® 80	0,38	0,50	34	1,24	<32 μm ≤ 20 % <160 μm 35–65 % <200 μm ≥ 80 %
Pharmatose® DCL-21	0,68	0,88	36,9	1,27	<45 μm: 15 % <150 μm: 50 % <250 μm: 85 %

Примітка: фармако-технологічні характеристики марок лактози наведено за даними виробників відповідних торгових марок.

ки метформіну із дозуванням від 500 до 1000 мг із поєднанням різних ДР, однак нашою метою було дослідження впливу обраних зразків лактози та їхньої кількості на зміну технологічних параметрів таблеток, із вказаних модельних речовин, отриманих прямим пресуванням.

Маси для таблетування оцінювали за показниками насипної густини, густини після усадки, плинності, коефіцієнта Гауснера. Таблетки пресували на лабораторному таблетпресі масою 0,3 г з діаметром 8 мм та контролювали за такими показниками, як стійкість до роздавлювання на приладі Tablet Tester (Electrolab Company, India), стиранисть на приладі Friability Tester (Electrolab Company, India) та час розпадання на приладі Desintegration Tester (Electrolab Company, India) [20].

Результати й обговорення. На першому етапі дослідження вивчали вплив різних зразків лактози та їхньої кількості на фармако-технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування.

Модельні суміші містили 250 мг кислоти ацетилсаліцилової, лактозу у кількості 8 %, 10 % або 12 %, кислоту стеаринову – 1 %. Доводили до необхідної маси МКЦ 102. Склад модельних сумішей наведено в таблиці 2. Результати дослідження маси для таблетування та готових таблеток, що містили кислоту ацетилсаліцилову, наведено в таблиці 3.

Досліджено фармако-технологічні показники маси для таблетування з кислотою ацетилсаліциловою.

Найкращу сипучість мали маси, які містили Ludipress у кількості 12 %, Cellactose 80 у кількості 8 або 10 %, Pharmatose DCL-21 у кількості 8 %. Значення коефіцієнта Гауснера знаходяться в межах від 1,05 до 1,17, що свідчить про дуже добру плинність порошку. Задовільні значення сипучості (коефіцієнт Гауснера 1,17–1,22) отримано для маси, що містили лактозу моногідрат 200/25 та MicroceLac® 100.

Одним із критичних показників для таблеток кислоти ацетилсаліцилової є їхня стійкість до роздавлювання. Так, введення Pharmatose® DCL-21 у кількості 8–12 % забезпечує міцність таблеток – 35 Н. Незначно покращується стійкість таблеток до роздавлювання при введенні до складу таблеток 12 % MicroceLac®100.

Таблетки кислоти ацетилсаліцилової досліджували за критерієм стійкості до стирання. При введенні до складу таблеток лактози моногідрату 200/25 або Ludipress® у кількості 8 % таблетки не проходили випробування на стиранисть. Збільшення вмісту цих ДР до 10 або 12 % суттєво покращувало стиранисть таблеток, яка зменшувалася до 0,3–0,4 %. Стиранисть таблеток кислоти ацетилсаліцилової з MicroceLac® 100 або Pharmatose® DCL-21 знаходилася у межах 0,55–0,65 %, що відповідало вимогам ДФУ. За даними таблиці 3, введення до складу будь-якого типу лактози скорочує час розпадання таблеток, що містили кислоту ацетилсаліцилову до 2 хв.

Тобто, у випадку використання зразків лактози для отримання таблеток із кислотою ацетилсаліциловою,

Таблиця 2

Склад модельних сумішей, що містили кислоту ацетилсаліцилову

№ серії	Кислота ацетилсаліцилова, %	Лактози моногідрат 200/25, %	MicroceLac® 100, %	Ludipress®, %	Cellactose® 80, %	Pharmatose® DCL-21, %	МКЦ 102, %	Кислота стеаринова, %
1	83,3	8	-	-	-	-	7,7	1
2	83,3	10	-	-	-	-	5,7	1
3	83,3	12	-	-	-	-	3,7	1
4	83,3	-	8	-	-	-	7,7	1
5	83,3	-	10	-	-	-	5,7	1
6	83,3	-	12	-	-	-	3,7	1
7	83,3	-	-	8	-	-	7,7	1
8	83,3	-	-	10	-	-	5,7	1
9	83,3	-	-	12	-	-	3,7	1
10	83,3	-	-	-	8	-	7,7	1
11	83,3	-	-	-	10	-	5,7	1
12	83,3	-	-	-	12	-	3,7	1
13	83,3	-	-	-	-	8	7,7	1
14	83,3	-	-	-	-	10	5,7	1
15	83,3	-	-	-	-	12	3,7	1

Таблиця 3

Результати фармако-технологічних досліджень маси для таблетування та таблеток, що містили кислоту ацетилсаліцилову

№ серії	Плинність, г/с	Насипна густина, г/см ³	Насипна густина після усадки, г/см ³	Коефіцієнт Гауснера	Стійкість до роздавлювання, Н	Розпадання, с	Стираність, %
1	2,5	0,649	0,785	1,21	25,6	3,0	2,33
2	7,5	0,683	0,791	1,16	24,4	5,0	0,50
3	3,8	0,688	0,841	1,22	24,9	7,0	0,40
4	7,5	0,680	0,831	1,22	24,4	6,0	0,55
5	9,4	0,718	0,837	1,17	26,3	8,0	0,55
6	10,7	0,715	0,834	1,17	33,2	50,0	0,60
7	9,3	0,746	0,785	1,05	32,9	10,0	5,16
8	11,1	0,708	0,782	1,11	26,3	5,0	0,30
9	12,5	0,682	0,790	1,16	31,9	15,0	0,35
10	13,3	0,753	0,836	1,11	25,5	10,0	0,70
11	13,2	0,681	0,789	1,16	26,2	5,0	0,54
12	10,2	0,714	0,833	1,17	29,7	7,0	0,90
13	13,2	0,710	0,828	1,17	35,3	17,0	0,59
14	10,9	0,748	0,831	1,11	26,1	20,0	0,65
15	11,8	0,749	0,832	1,11	34,0	70,0	0,60

фармако-технологічні показники якої відповідають вимогам до прямого пресування, покращення технологічних параметрів маси для таблетування та таблеток можна досягти при використанні Ludipress у

кількості 12 % від маси таблетки, Cellactose 80 у кількості 10 %, Pharmatose DCL-21 у кількості 8 %.

На наступному етапі дослідження вивчали вплив різної кількості обраних зразків лактози на фармако-

технологічні властивості таблеток метформіну гідрохлориду, отриманих методом прямого пресування.

Моделльні суміші містили метформін, лактозу у кількості 8 %, 10 % або 12 %, магнію стеарат – 1 %, тальку – 2 %. Доводили до необхідної маси МКЦ 102. Склад модельних сумішей наведено в таблиці 4. Та-

блетки пресували на лабораторному таблетпресі масою 0,3 г з діаметром 8 мм. Результати дослідження таблеток метформіну наведено в таблиці 5.

Таблетки метформіну без додавання лактози чи інших ДР були надзвичайно крихкими, ламкими та не проходили випробування на міцність, тобто отримати

Таблиця 4

Склад модельних сумішей, що містили метформіну гідрохлорид

№ серії	Метформін, %	Лактози моногідрат 200/25, %	MicroceLac® 100, %	Ludipress® %	Cellactose® 80, %	Pharmatose® DCL-21, %	МКЦ 102, %	Тальк, %	Магнію стеарат, %
1	50	8	-	-	-	-	39	2	1
2	50	10	-	-	-	-	37	2	1
3	50	12	-	-	-	-	35	2	1
4	50	-	8	-	-	-	39	2	1
5	50	-	10	-	-	-	37	2	1
6	50	-	12	-	-	-	35	2	1
7	50	-	-	8	-	-	39	2	1
8	50	-	-	10	-	-	37	2	1
9	50	-	-	12	-	-	35	2	1
10	50	-	-	-	8	-	39	2	1
11	50	-	-	-	10	-	37	2	1
12	50	-	-	-	12	-	35	2	1
13	50	-	-	-	-	8	39	2	1
14	50	-	-	-	-	10	37	2	1
15	50	-	-	-	-	12	35	2	1

Таблиця 5

Результати фармако-технологічних досліджень таблеток, що містили метформіну гідрохлорид

№ серії	Стійкість до роздавлювання, Н	Розпадання, с	Стираність, %
1	31,0	10	1,34
2	27,9	7	1,41
3	23,9	9	10,88
4	45,5	10	0,47
5	40,0	7	0,83
6	31,6	9	0,83
7	46,3	9	0,66
8	42,3	9	0,90
9	29,5	8	11,25
10	49,5	7	0,27
11	52,1	10	0,37
12	50,7	12	0,60
13	39,1	9	1,47
14	35,0	8	0,77
15	30,4	10	0,94

таблетки метформіну прямим пресуванням без додавання раціональних ДР не можливо. Введення ДР, зокрема обраних зразків лактози, значно покращує технологічні показники таблеток метформіну.

Стійкість таблеток метформіну до роздавлювання значно покращується при введенні до їхнього складу Cellactose® 80 або MicroceLac® 100 (див. табл. 5). Ранжований ряд переваг для досліджуваних видів лактоз за їхнім впливом на стійкість таблеток до роздавлювання має такий вигляд: Cellactose® 80 (10 %) > Cellactose® 80 (12 %) > Cellactose® 80 (8 %) > Ludipress® (8 %) > MicroceLac® 100 (8 %) > Ludipress® (10 %) > MicroceLac® 100 (10 %) > Pharmatose® DCL-21 (8 %) > Pharmatose® DCL-21 (10 %) > MicroceLac® 100 (12 %) > лактози моногідрат (8 %) > Pharmatose® DCL-21 (12 %) > Ludipress® (12 %) > лактози моногідрат (10 % та 12 %).

Показники стираності таблеток метформіну, що містили різні види лактози, значно відрізнялися. Найстійкішими до стирання були таблетки, що містили Cellactose® 80. При вмісті 8 % Cellactose® 80 показники стираності таблеток були мінімальні і склали 0,27%, зі збільшенням вмісту Cellactose® 80 до 12 % значення стираності збільшувалося до 0,6 %.

Стираність коливалася у межах 0,47 до 0,83 % при збільшенні кількості MicroceLac® 100 від 8 до 12 %. Найменш стійкими до стирання були таблетки, що містили Pharmatose® DCL-21 у кількості 8 %. Таблетки метформіну, що містили 12 % лактози моногідрату або Ludipress®, не пройшли випробування на стираність.

Час розпаданя таблеток метформіну незалежно від типу чи вмісту лактози складав менше 15 с,

що зумовлено також високою розчинністю метформіну.

Введення у склад таблеток метформіну деяких торгових марок лактози дає можливість отримати таблетки прямим пресуванням, з бажаними технологічними показниками. Оптимальні значення стійкості таблеток до роздавлювання і стираність таблеток отримано при введенні в їхній склад 10 % Cellactose® 80 або 8 % MicroceLac® 100.

Висновки. Досліджено вплив різної кількості лактози моногідрату, MicroceLac® 100, Ludipress®, Cellactose® 80, Pharmatose® DCL-21 на зміну технологічних показників таблеток кислоти ацетилсаліцилової, метформіну гідрохлориду, отриманих прямим пресуванням. Покращення технологічних параметрів маси для таблетування та таблеток із кислотою ацетилсаліциловою, можна досягти при використанні Ludipress у кількості 12 % від маси таблетки або Cellactose 80 у кількості 10 % чи Pharmatose DCL-21 у кількості 8 %. Таблетки метформіну з бажаними значеннями стійкості до роздавлювання і стираності отримано при введенні в їхній склад 10 % Cellactose® 80 або 8 % MicroceLac® 100.

Експериментальні дослідження засвідчують, що комбіновані наповнювачі в технології прямого пресування часто є більш ефективними за впливом на технологічні показники таблеток. Проведені дослідження започаткували обґрунтування необхідності створення вітчизняного комплексного наповнювача на заміну імпортом ДР.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interests: authors have no conflict of interest to declare.

COMPARATIVE RESEARCH OF SOME BRANDS OF LACTOSE AS FILLERS FOR DIRECT COMPRESSION OF TABLETS

M. B. Demchuk, T. A. Hroshovyi, O. M. Leskiv, N. V. Malanchuk

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
pavljukm@tdmu.edu.ua*

The aim of the work. Studying of the influence different amounts of some brands of lactose on the change of technological parameters of model tablets obtained by direct compression.

Materials and Methods. Lactose monohydrate 200/25, MicroceLac® 100, Ludipress®, Cellactose® 80, Pharmatose® DCL-21 were used in the work. Acetylsalicylic acid and metformin hydrochloride were used as model objects. The mass for tableting was evaluated by bulk density, tapped density, flowability and Hausner coefficient. The tablets were obtained by direct compression on a laboratory tablet press and monitored their pharmaco-technological properties.

Results and Discussion. The influence of different amounts of lactose monohydrate 200/25, MicroceLac® 100, Ludipress®, Cellactose® 80, Pharmatose® DCL-21 on the change of technological parameters of mass with acetylsalicylic acid for tableting was studied. The mass containing 12 % Ludipress®, 8 or 10 % Cellactose® 80 or 8 % Pharmatose® DCL-21 has the best flowability and Hausner coefficient. The introduction of Pharmatose® DCL-21 or MicroceLac® 100 improved tablet hardness and friability. The use of lactose of any type provided rapid disintegration of acetylsalicylic acid tablets. Metformin hydrochloride powder is characterized by technological parameters that make it impossible for direct compression without of excipients. The hardness and friability of metformin tablets is significantly improved with the introduction of 10 % Cellactose® 80 or 8 % MicroceLac® 100.

Conclusions. The influence of different amounts of lactose monohydrate 200/25, MicroceLac® 100, Ludipress®, Cellactose® 80, Pharmatose® DCL-21 on the change of technological parameters of acetylsalicylic acid tablets, as well as metformin hydrochloride tablets obtained by direct compression was studied. Improvement of the technological parameters of mass for tableting and tablets with acetylsalicylic acid can be achieved with the use of Ludipress® in the amount of 12 % by weight of the tablet or Cellactose® 80 in the amount of 10 % or Pharmatose® DCL-21 in the amount of 8 %. Metformin tablets with the desired values of hardness and friability were obtained by introducing 10 % Cellactose® 80 or 8 % MicroceLac® 100 into their composition.

Key words: tablets; direct compression; lactose; MicroceLac® 100; Ludipress®; Cellactose® 80; Pharmatose® DCL-21.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ МАРК ЛАКТОЗЫ КАК НАПОЛНИТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ ТАБЛЕТОК

М. Б. Демчук, Т. А. Грошовый, О. Н. Леськив, Н. В. Маланчук

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины
ravljukm@tdmu.edu.ua

Цель работы. Изучение влияния различного количества некоторых марок лактозы на смену технологических параметров модельных таблеток, полученных прямым прессованием.

Материалы и методы. В работе использовали лактозы моногидрат 200/25, MicroceLac® 100, Ludipress®, Cellactose® 80, Pharmatose® DCL-21. Как модельные объекты-вещества использовали кислоту ацетилсалициловую и метформина гидрохлорид. Массы для таблетирования оценивали по показателям насыпной плотности, плотности после усадки, текучести, коэффициента Гауснера. Таблетки получали методом прямого прессования на лабораторном таблетпрессе и контролировали их фармако-технологические свойства.

Результаты и обсуждение. Исследовано влияние различных количеств лактозы моногидрата 200/25, MicroceLac® 100, Ludipress®, Cellactose® 80, Pharmatose® DCL-21 на смену технологических показателей массы для таблетирования с кислотой ацетилсалициловой. Лучшую сыпучесть и значение коэффициента Гауснера имеют те массы, которые содержали Ludipress в количестве 12 %, Cellactose 80 в количестве 8 или 10 %, Pharmatose DCL-21 в количестве 8 %. Устойчивость таблеток к раздавливанию и истираемость улучшалось введением Pharmatose® DCL-21 или MicroceLac® 100. Использование любого типа лактозы обеспечивало быстрое распадаение таблеток ацетилсалициловой кислоты.

Порошок метформина гидрохлорида характеризуется фармако-технологическими показателями, которые делают невозможным его прямое прессование без вспомогательных веществ. Лучшие значения устойчивости таблеток к раздавливанию и истираемости таблеток получены при введении в их состав 10 % Cellactose® 80 или 8 % MicroceLac® 100.

Выводы. Исследовано влияние различных количеств лактозы моногидрата 200/25, MicroceLac® 100, Ludipress®, Cellactose® 80, Pharmatose® DCL-21 на изменение технологических показателей таблеток кислоты ацетилсалициловой, а также метформина гидрохлорида, полученных прямым прессованием. Улучшение технологических параметров массы для таблетирования и таблеток с кислотой ацетилсалициловой можно достичь при использовании Ludipress в количестве 12 % от массы таблетки, Cellactose 80 в количестве 10 %, Pharmatose DCL-21 в количестве 8 %. Таблетки метформина с желаемыми значениями устойчивости к раздавливанию и истираемости получены при введении в их состав 10 % Cellactose® 80 или 8 % MicroceLac® 100.

Ключевые слова: таблетки; прямое прессование; лактоза; MicroceLac® 100; Ludipress®; Cellactose® 80; Pharmatose® DCL-21.

Список бібліографічних посилань

1. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України / Лукашів О. І., Демчук М. Б., Гурєєва С. М., Грошовий Т. А. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50–54.
2. Mangal S., Meiser F., Morton D., Larson I. Particle engineering of excipients for direct compression: understanding the role of material properties. *Curr. Pharm. Des.* 2015. Vol. 21, Iss.40. P. 5877–5889.
3. Cinnamyl O-Amine functionalized chitosan as a new excipient in direct compressed tablets with improved drug delivery. G. Ren, C. Clancy, T. M. Tamer et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. Vol. 141. P. 936–946.
4. Development of alginate esters as novel multifunctional excipients for direct compression. N. M. Sanchez-Ballester, B. Bataille, R. Benabbas et al. *Carbohydrate Polymers*. 2020. Vol. 240. P.116280.
5. Neveu A., Janssen P., Lumay G. The flowability of lac-

- tose powders to optimise tableting processes. *On Drug Delivery*. 2020. Iss.109. P. 58–62.
6. Hebbink G. A., Dickhoff B. H. Application of lactose in the pharmaceutical industry. In: Paques M, Lindner C, editors. *Lactose*. Elsevier: Academic Press. 2019. P.175–229.
 7. Lute S. V., Dhenge R. M., Salman A. D. Twin screw granulation: effects of properties of primary powders. *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10, Iss. 2. P. 68.
 8. Grote S., Kleinebudde P. A comparative study of the influence of alpha-lactose monohydrate particle morphology on granule and tablet properties after roll compaction/dry granulation. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2019. Vol. 24, Iss. 3. P. 314–322.
 9. Fara D. A. A comparison of industrial lactose obtained by roller compaction with spray dried lactose and α -lactose monohydrate using compression analysis techniques *Journal of Excipients and Food Chemicals*. 2019. Vol. 10, Iss. 2. P. 41–54.
 10. Using spray-dried lactose monohydrate in wet granulation method for a low-dose oral formulation of a paliperidone derivative. W. Huang, Y. Shi, C. Wang et al. *Powder Technol.* 2013. Vol. 246. P. 379–394.
 11. Keleb E. I., Vermeire A., Vervaet C., Remon J. P. Single-step granulation/tableting of different grades of lactose: A comparison with high shear granulation and compression. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004. Vol. 58. P. 77–82.
 12. Akin-Ajani O. D., Odeku O. A., Olumakinde-Oni O. Evaluation of the mechanical and release properties of lactose and microcrystalline cellulose and their binary mixtures as directly compressible excipients in paracetamol tablets. *Journal of Excipients and Food Chemicals*. 2020. Vol.11, Iss.2. P. 42–52.
 13. Meggle Excipients & Technology, Technical Brochure MicroceLac®100. – Access mode : <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/13-microcelac-100.html>.
 14. Mustarichie R., Gozali D., Priambodo D. Dissolution profile of Ambroxol HCL tablet with additional variations of Ludipress® and lactose using the direct press method. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2020. Vol.12, Iss.3. P. 62–66.
 15. Basf Chemical Company Ludipress® Brochure. – Access mode : <https://pharmaceutical.basf.com/global/en/drug-formulation/products/ludipress.html>
 16. Performance evaluation of a novel biosourced co-processed excipient in direct compression and drug release. R. Benabbas, N. M. Sanchez-Ballester, A. Albert et al. *Polymers*. 2012. Vol. 13, Iss. 6. P. 988.
 17. Meggle Excipients & Technology, Technical Brochure Cellactose® 80. – Access mode : <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/12-cellactose-80.html>
 18. DMV excipient guide 3.2.1. – Access mode : http://www.phexcom.cn/UploadFiles/20130217102234_5017.pdf
 19. The compressibility and compactibility of different types of lactose. I. Ilić, Jr. P. Kása, R. Dreu, et al. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2009. Vol. 35, Iss.10. P. 1271–1280.
 20. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1128 с.

References

1. Lukashiv OI, Demchuk MB, Huryeyeva CM, Hroshovyi TA. [Research of the range of excipients used in medicines registered in Ukraine]. *Farmatsevt chasop*. 2013;3: 50-4. Ukrainian.
2. Mangal S, Meiser F, Morton D, Larson I. Particle engineering of excipients for direct compression: understanding the role of material properties. *Curr Pharm Des*. 2015;21(40): 5877-89.
3. Ren G, Clancy C, Tamer TM, Schaller B, Walker GM, Collins MN. Cinnamyl O-amine functionalized chitosan as a new excipient in direct compressed tablets with improved drug delivery. *Int J Biol Macromol*. 2019;141: 936-46.
4. Sanchez-Ballester NM, Bataille B, Benabbas R, Alonso B, Soulaïrol, I. Development of alginate esters as novel multifunctional excipients for direct compression. *Carbohydr Polym*. 2020;240: 116280
5. Neveu A, Janssen P, Lumay G. The flowability of lactose powders to optimise tableting processes. *On Drug Delivery*. 2020;109: 58-62.
6. Hebbink GA, Dickhoff BH. Application of lactose in the pharmaceutical industry. *Lactose*. Elsevier: Academic Press; 2019: 175-229.
7. Lute SV, Dhenge RM, Salman AD. Twin Screw granulation: Effects of properties of primary powders. *Pharmaceutics*. 2018;10(2): 68.
8. Grote S, Kleinebudde P. A comparative study of the influence of alpha-lactose monohydrate particle morphology on granule and tablet properties after roll compaction/dry granulation. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2019;24(3): 314-22.
9. Fara DA. A comparison of industrial lactose obtained by roller compaction with spray dried lactose and α -lactose monohydrate using compression analysis techniques. *JEFC*. 2019;10(2): 41-54.
10. Huang W, Shi Y, Wang C, Yu K, Sun F, Li Y. Using spray-dried lactose monohydrate in wet granulation method for a low-dose oral formulation of a paliperidone derivative. *Powder Technol*. 2013;246: 379-94.
11. Keleb EI, Vermeire A, Vervaet C, Remon, JP. Single-step granulation/tableting of different grades of lactose: A comparison with high shear granulation and compression. *Eur J Pharm Biopharm*. 2004;58: 77-82.
12. Akin-Ajani OD, Odeku OA, Olumakinde-Oni O. Evaluation of the mechanical and release properties of lactose and microcrystalline cellulose and their binary mixtures as directly compressible excipients in paracetamol tablets. *JEFC*. 2020;11(2): 42-52.
13. Meggle Excipients & Technology, Technical Brochure MicroceLac®100. [Electronic resource]. Available from:

- <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/13-microcelac-100.html>.
14. Mustarichie R, Gozali D, Priambodo D. Dissolution profile of Ambroxol HCL tablet with additional variations of Ludipress® and lactose using the direct press method. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2020;12(3): 62-6.
 15. Basf Chemical Company Ludipress® Brochure. [Electronic resource]. Available from: <https://pharmaceutical.basf.com/global/en/drug-formulation/products/ludipress.html>
 16. Benabbas R, Sanchez-Ballester NM, Aubert A, Sharkawi T, Bataille B, Soulairol I. Performance evaluation of a novel biosourced co-processed excipient in direct compression and drug release. *Polymers*. 2012;13(6): 988.
 17. Meggle Excipients & Technology, Technical Brochure Cellactose® 80. [Electronic resource]. Available from: <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/12-cellactose-80.html>
 18. DMV excipient guide 3.2.1. [Electronic resource]. Available from: http://www.phexcom.cn/Upload-Files/20130217102234_5017.pdf
 19. Ilić I, Kása JrP, Dreu R, Pintye-Hódi K, Srčić S. The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug development and industrial pharmacy*. 2009;35(10): 1271-80.
 20. The State Pharmacopoeia of Ukraine: 1 vol. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Vol.1 [Державна Фармакопея України: в 3 т./ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид.]: Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2015. Ukrainian.

Відомості про авторів

Демчук М. Б. – канд. фармацевт. наук, доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: pavljukm@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-9105-2302.

Грошовий Т. А. – д. фармацевт. наук, професор, завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158.

Леськів О. М. – студентка фармацевтичного факультету, магістрант кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: leskiv_olmy@tdmu.edu.ua

Маланчук Н. В. – провізор-інтерн, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: nadia700555@gmail.com, ORCID 0000-0002-0175-7502.

Information about the authors

Demchuk M. B. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: pavljukm@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-9105-2302.

Hroshovyi T. A. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158.

Leskiv O. M. – student of Pharmaceutical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: leskiv_olmy@tdmu.edu.ua

Malanchuk N. V. – pharmacist-intern, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: nadia700555@gmail.com, ORCID 0000-0002-0175-7502.