

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

Фармацевтичний факультет

Кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**Завідувач кафедри**

управління та економіки фармації  
з технологією ліків

« » \_\_\_\_\_ 2021 р.

індекс **УДК 615.453.637.345:621.777**

**МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА**

на тему:

«Дослідження впливу допоміжних речовин на основі цукрів на технологічні показники таблеток, отриманих методом прямого пресування»

Виконала студентка 5-го курсу  
денної форми навчання  
спеціальності «Фармація»  
Леськів Олена Михайлівна

Наукові керівники:

д-р фарм.н., проф., завідувач кафедри Грошовий Т.А.,  
канд.фарм. н., доц. Демчук М.Б.

**ТЕРНОПІЛЬ 2021**

## ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ НОВИХ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН	
1.1 Фізико-технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин і їх вплив на вибір методу виробництва таблеток.....	8
1.2. Методичні підходи до вибору та використання допоміжних речовин при отриманні таблеток методом прямого пресування.....	10
1.3. Створення комбінованих наповнювачів з метою отримання таблеток методом прямого пресування.....	18
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Характеристика діючих і допоміжних речовин.....	24
2.2. Методики проведення експериментальних досліджень.....	26
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТОРГОВИХ МАРОК ЛАКТОЗИ	
3.1. Вивчення фізико-технологічних показників досліджуваних зразків лактози.....	29
3.2. Дослідження впливу тиску пресування на фармако-технологічні показники таблеток, що містили досліджувані види лактози.....	34
3.3. Дослідження впливу різних кількостей деяких марок лактози на фармако- технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування.....	38
3.4. Дослідження впливу різних кількостей деяких марок лактози на фармако- технологічні властивості таблеток метформіну, отриманих методом прямого пресування.....	43
3.5. Дослідження впливу різних кількостей деяких марок лактози на фармако- технологічні властивості таблеток лоратадину.....	47

Розділ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ІЗ СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНОГО НАПОВНЮВАЧА ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ У ТЕХНОЛОГІЇ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ ТАБЛЕТОК.....	50
ВИСНОВКИ.....	65
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	66

## **СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ТЛП – таблетовані лікарські препарати

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ДР – допоміжні речовини

ЛП – лікарський препарат

ДФУ – Державна Фармакопея України

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

МЦ – метилцелюлоза

ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза

Натрій КМЦ – натрій карбоксиметилцелюлоза

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Завдяки медико-фармацевтичним, експлуатаційним і виробничим перевагам таблетки є надзвичайно популярною лікарською формою. При розробці оптимального складу і технології таблетованих лікарських препаратів важливим є вивчення фізико-технологічних характеристик активних фармацевтичних інгредієнтів, з врахуванням яких приймається рішення про вибір раціональних допоміжних речовин [1].

Серед відомих методів виробництва таблеток вигідно відрізняється від інших метод прямого пресування за рахунок можливості скорочення технологічних стадій, енергозатрат, відтворюваності технологічних операцій. Однак, активних фармацевтичних інгредієнтів придатних до прямого пресування у таблетки обмаль. Проте існує ряд технологічних прийомів за допомогою яких можна отримати таблетки прямим пресуванням [2]. Важливу роль при цьому відіграють технологічні властивості допоміжних речовин, їх кількість у складі таблеток тощо.

Для отримання таблеток методом прямого пресування доступний широкий асортимент допоміжних речовин із специфічними властивостями. Одними із найпоширеніших наповнювачів є лактоза та комбіновані продукти на її основі. Це зумовлено їх високою стабільністю, незначною гігроскопічністю, відносно низькою вартістю та широкою функціональністю [3].

Спостерігається тенденція до створення комбінованих ексципієнтів, які можуть бути використані у технології прямого пресування таблеток. Такі комбінації часто включають лактозу, крохмаль, похідні полівінілпіролідону тощо [4]. Комплексна допоміжна речовина має певні переваги над використанням окремих компонентів у виробництві таблеток. Насамперед, зменшується кількість технологічних операцій, зникає небезпека сепарації порошкової суміші при вібрації завантажувального бункеру таблетпресу, також високошвидкісні таблетпреси вимагають від допоміжних речовин оптимальних показників текучості і здатності до пресування. Комплексний ексципієнт може функціонально замінити дві і більше монокомпонентні допоміжні речовини в

складі твердої лікарської форми; покращити розчинність, стабільність і біодоступність лікарських речовин.

**Метою** нашої роботи є дослідження впливу допоміжних речовин на основі цукрів на технологічні показники таблеток, отриманих методом прямого пресування, а також дослідження можливості створення комбінованого наповнювача для використання у технології прямого пресування.

Для реалізації вказаної мети необхідно виконати наступні завдання:

- провести літературний огляд щодо використання нових наповнювачів на основі цукрів у технології таблеток;
- вивчити технологічні властивості лактози кількох торгових марок;
- провести експериментальні дослідження з вивчення впливу лактози різних торгових марок та їх кількостей на фармако-технологічні властивості таблеток, отриманих прямим пресуванням;
- провести дослідження із розробки складу багатокомпонентного наповнювача з метою використання у технології прямого пресування.

**Об'єкти дослідження:** допоміжні речовини із групи цукрів, а саме лактози моногідрат 200/25, MicroceLac® 100, Ludipress®, Cellactose® 80, Granulac® 140, FlowLac® 100, Lactopress spray dried 250, Pharmatose® DCL-11, DCL-14, DCL-15, DCL-21, DCL-22, таблетки кислоти ацетилсаліцилової, метформіну гідрохлориду, лоратадину, багатокомпонентний наповнювач.

**Предмет дослідження:** фармако-технологічні показники таблеток на основі лактози та її модифікацій, а також таблеток кислоти ацетилсаліцилової, метформіну та лоратадину з лактозою різних торгових марок, технологічні показники гранульованих сумішей багатокомпонентного наповнювача та таблеток на їх основі.

**Методи дослідження.** Для вирішення поставлених у магістерській роботі завдань були використані такі методи дослідження

- методи маркетингового аналізу допоміжних речовин, що застосовуються у технології прямого пресування таблеток;

- логічний, порівняльний методи для порівняльної оцінки ефективності різних зразків лактози моногідрату та її модифікацій;
- фармако-технологічні методи оцінки якості порошків;
- фармако-технологічні методи оцінки якості таблеток;
- математико-статистичні методи планування і обробки результатів експерименту (дисперсійний аналіз).

**Елементи наукової новизни.** Вивчено вплив різних зразків лактози та їх кількостей на фармако-технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування без додавання інших допоміжних речовин. Досліджено вплив різних зразків лактози та їх кількостей на фармако-технологічні властивості таблеток метформіну, отриманих прямим пресуванням, а також таблеток лоратадину. Проведені дослідження із створення комбінованого наповнювача для використання у технології прямого пресування таблеток.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані дані можуть сприяти прийняттю рішень щодо необхідності введення лактози певних торгових марок чи комбінованих продуктів на її основі у рецептуру таблеток, отриманих прямим пресуванням. Отримані склади гранульованих сумішей комбінованого наповнювача є цікавими для майбутніх наукових досліджень і практичного застосування у технології прямого пресування.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення магістерської роботи представлено на наступних науково-практичних конгресах та конференціях: V Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 2020); XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2021); Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених (м. Чернівці, 2021), 90-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (м. Івано-Франківськ, 2021).

# **РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ НОВИХ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН**

## **1.1. Фізико-технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин і їх вплив на вибір методу виробництва таблеток**

Таблетовані лікарські препарати (ТЛП) займають одне із провідних місць за обсягами виробництва серед готових лікарських форм [5].

Існує три методи виробництва таблетованих лікарських форм, це метод прямого пресування, вологої та сухої грануляції [6]. У методах вологого та сухого гранулювання застосування додаткових етапів обробки вхідної сировини вимагає додаткових економічних та часових затрат на виробництво таблеток. При цих методах важко досягти відтворюваності продукту.

Для фармацевтичних фірм-виробників найбільш економічно вигідним способом виробництва таблеток є метод прямого пресування. Можливість отримання ТЛП цим методом залежить від фізико-технологічних властивостей лікарських речовин, які можна корегувати додаванням необхідних допоміжних речовин (ДР). В останні роки на фармацевтичному ринку з'явився цілий ряд нових високоефективних ДР, використання яких змінює тактику проведення досліджень при створенні ТЛП. Отже, сучасна тенденція у фармацевтичній промисловості полягає у впровадженні технології прямого пресування [7].

Більшість лікарських та допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблеток, є твердими сполуками, незалежно від морфологічної структури: аморфні чи кристалічні субстанції. Вони можуть відрізнятися розмірами частинок, площею поверхні, змочуваністю, плинністю та іншими фізико-технологічними властивостями [8].

На етапі вибору методу отримання таблеток експериментатор вивчає фізичні, хімічні властивості як лікарських і допоміжних речовин, так і їх сумішей. Необхідно дослідити кристалічну форму і розмір частинок, сипучість, насипну густину, гігроскопічність, компактність та спресованість, оскільки



фізичні та технологічні властивості маси для таблетування тісно взаємопов'язані між собою і можуть впливати на процес пресування та отримання якісних таблеток [9].

Виготовлення таблеток методом прямого пресування часто може бути складним процесом, оскільки лише деякі ексципієнти мають ті властивості, які необхідні для виробництва таблеток задовільної якості. При отриманні таблеток вибір наповнювача для прямого пресування надзвичайно важливий. Він повинен відповідати певним вимогам, таким як хороша функціональність зв'язування, добре продуманий розподіл за розмірами частинок, сумісність з іншими речовинами та здатність переносити велику кількість активного інгредієнта [10].

Фізико-механічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) залежать від розміру і форми частинок. Виділено декілька кристалічних систем порошкоподібних речовин: кубічна, гексональна, тетрагональна, орторомбічна, моноциклічна та трициклічна, які мають різну здатність до пресування. Із них кубічна форма дає можливість отримати таблетки прямим пресуванням. Частинки порошоків можуть бути представлені у вигляді голок, паличок, пластинок, довгастих призм, безформних та сферичних тіл. На сьогодні існує багато методів визначення розміру частинок, часто використовуюваною є мікроскопія [11].

Здатність порошку висипати із лійки – його плинність, є необхідною умовою для злагодженої роботи таблетної преси, однорідності дозування маси таблеток [12]. Можна виділити багато факторів, зокрема чистота речовини, кристалічність, електростатичні сили, щільність, розмір і форма частинок, вологовміст, наявність взаємодії між частинками, що впливають на сипучість порошку [13].

Також важливу роль у виборі методу отримання таблеток відіграють ДР, які повинні мати високу сумісність, добру сипучість і здатність до змішування, стабільність та інертність. Однак, ДР не поєднують всі бажані характеристики,

які б забезпечували надійний та успішний процес таблетування, хорошу текучість та стисливість, низьку чутливість до вологи [14].

Для цього потрібні ДР з покращеними функціональними можливостями. Їх можна отримати шляхом розробки нових ДР, нових класів вже існуючих матеріалів та нових комбінацій ДР. Нові комбінації існуючих ДР є цікавим варіантом для покращення властивостей ексципієнтів, оскільки можна експериментувати з їх складом і визначати найбільш оптимальний саме для нашого продукту [15].

Відкривається широка платформа для маніпулювання функціональними можливостями продукту, що забезпечується поєднанням двох або більше ДР. Поєднання двох або більше ДР у різних співвідношеннях є простим та ефективним процесом, метою якого є забезпечення синергії функціональних властивостей маси для таблетування [16].

ДР є важливим компонентом усіх складів лікарських форм, важливо знати різноманітність видів ДР, які доступні на ринку і відмінність характеристик різних торгових марок. Важливо визначати, чи буде потрібна нова ДР (розуміння вартості, доступності, ризиків, пов'язаних з біофармацевтикою та проектом) у складі рецептури [17].

## **1.2. Методичні підходи до вибору та використання допоміжних речовин при отриманні таблеток методом прямого пресування**

Вагоме значення у виробництві таблетованих форм методом прямого пресування мають фізико-механічні та технологічні властивості лікарських речовин, які можна змінювати при використанні ДР [18]. Фармацевтична промисловість завжди прагне задовольнити терапевтичні потреби пацієнта, тому не лише активні інгредієнти, але й ДР відіграють важливу роль у розробці рецептури [19].

Конкурентоспроможний фармацевтичний ринок, що швидко розвивається, сприяє виробництву інноваційних високоякісних, але доступних за ціною продуктів. Це сприяло розробці нових ДР з багатофункціональними

властивостями з метою зменшення кінцевої вартості виробництва, а також задоволення зростаючої потреби в нових технологіях доставки ліків [20].

Експієнти можуть впливати на процеси всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації препарату, що є важливою складовою при виборі ДР для будь-якого нового складу ТЛП [21]. Тому до ДР, які застосовуються у виробництві лікарських засобів висувають перелік вимог, зокрема: ДР повинні бути біосумісні із тканинами організму, не чинити шкідливого впливу на організм, а також не впливати на структуру АФІ, не вступати у хімічну взаємодію з діючими речовинами, пакувальними матеріалами, технологічним обладнанням, відповідати ступеню мікробіологічної чистоти ЛП, а також бути доступними за ціною.

Кількість ДР, що використовуються у лікарській формі, найчастіше є значно вищою, ніж вміст АФІ [22]. Тому з розвитком технології ТЛП збільшився попит на ДР з покращеними функціональними можливостями, з огляду на їх плинність та компресійні властивості. Багатокомпонентні ДР, що являють собою суміш двох або більше існуючих ДР на рівні субчастинок, характеризуються кращими властивостями ніж включені до їх складу ДР та мінімізують їх недоліки. Ці багатоцільові ДР різко зменшили кількість ДР, які необхідно вводити до складу таблеток [23].

На фармацевтичному ринку представлено багато покращених видів існуючих ДР, таких як лактоза, отримана розпилювальним висушуванням, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), гранульований дикальцій фосфат, кросповідон та прежелатинізований крохмаль, але покращення технологічних показників було досягнуто не в повній мірі [24]. Серед наповнювачів у 50 % випадків в якості ДР використовують лактозу моногідрат (в складі 1134 найменувань таблеток) [25].

Технологи підбирають ДР враховуючи їх природу, тобто характеристики матеріалу, властивості, вартість, наявність та співвідношення вибраних ДР оптимізують на основі бажаних функціональних можливостей [23].

З метою досягнення необхідної середньої маси таблеток, а також для забезпечення технологічних властивостей маси для таблетування і фармако-технологічних показників готової лікарської форми використовують наповнювачі. Загалом, властивості наповнювачів для прямого пресування часто модифікують за допомогою технологічних процесів, таких як сушіння розпиленням, волога грануляція та ін. Таким чином, змінюють сипучість та спресовуваність порошків. Оскільки наповнювач зазвичай становить більшу частину рецептури таблетки, якість та ефективність таблеток безпосередньо залежать від сипучості та стисливості наповнювача [26].

Практично універсальними наповнювачами для прямого пресування є лактоза та її похідні. Широке їх застосування зумовлено цілим рядом переваг, зокрема, природне походження, розчинність у воді, не гігроскопічність, стабільність при зберіганні, індиферентність, економічна доступність, значний діапазон розмірів частинок [27, 28].

Лактоза моногідрат виробляється промисловістю з цукру-сирцю або з молочної сироватки – відходів при виробництві масла і сиру, адже в коров'ячому молоці її міститься 4-6%. Хімічно лактоза складається з комбінації двох простих цукрів - глюкози та галактози. Може мати дві різні форми:  $\alpha$ -лактозу та  $\beta$ -лактозу, через різне хімічне розташування молекул у його структурі [29].

У твердих лікарських формах лактоза є, мабуть, найстарішим, але все ще одним з найважливіших наповнювачів при таблетуванні. Однак недостатня компактність і погана текучість порошку  $\alpha$ -лактози моногідрату обмежує використання кристалічної  $\alpha$ -лактози моногідрату як наповнювача для прямого таблетування. Кристалічна  $\alpha$ -лактози моногідрат демонструє відносно погані властивості зв'язування і консолидується в основному завдяки фрагментації, завдяки своїй "крихкості". З іншого боку, аморфна лактоза, більш стислива, ніж її кристалічна форма та дозволяє отримати таблетки з кращою стійкістю до роздавлювання, ніж кристалічна лактоза [30]. Міцність таблеток, спресованих з  $\alpha$ -лактози моногідрат збільшується зі зменшенням розміру частинок [31].

Багато виробників ДР модифікували кристалічну  $\alpha$ -лактози моногідрат для удосконалення продукту: покращення плинності, спресовуваності [32].

Відомими є торгові марки агломерованої  $\alpha$  – лактози моногідрату виробництва фірми Meggle GmbH під брендovими назвами Таблетоза 70, 80, 100, які розроблені спеціально для прямого пресування, оскільки характеризуються задовільною сипучістю, за рахунок укрупнення кристалів, та спресовуваністю [33]. Таблетоза 70 (Tabletose 70) – наповнювач, який отримують методом вологої грануляції подрібненої лактози з наступним сушінням. Як зволожувач використовується вода, яка розпорошується на тверді частинки порошку, змочуючи його і утворюючи рідкі містки для формування агломератів. Таблетоза 70 характеризується такими фізико-технологічними показниками: індекс Карра - 17,19%, насипна густина - 0,53 г/см<sup>3</sup>, а густина після усадки - 0,64 г/см<sup>3</sup>. Таблетоза 70 знайшла своє застосування в прямому пресуванні таблеток, виробництві капсул і саше, шипучих та ородисперсних таблеток. Також, широко застосовуються такі марки, як Таблетоза 80 і Таблетоза 100, що відрізняються від Таблетози 70 розміром частинок і значенням насипної густини, густини після усадки і індексом Кара [34].

Досліджено можливість використання Таблетози 80 як наповнювача у складі таблеток із екстрактом листя грушанки круглолистої. Введення таблетози 80 у склад таблеток у кількості 4,5 % збільшувало стійкість до роздавлювання таблеток екстракту листя грушанки круглолистої [35].

Лактозу зневоднену отримують шляхом висушування на вальцовій сушарці при температурі 93,5 °С. Отриманий продукт подрібнюють і досушують. Безводна лактоза - добре сипучий, негіроскопічний порошок. Розчиняється без осаду і характеризується високою стабільністю. Однак плинність лактози безводної не є оптимальною, оскільки вона містить велику кількість дрібних фракцій. Крім того, порошок здатний поглинати вологу, утворюючи гідратовану сполуку при відносно високій вологості. Це часто супроводжується збільшенням розміру таблеток, якщо ДР становить велику частину загальної маси таблетки [31].

Безводна лактоза, висушена на валиках, містить більше  $\beta$ -лактози у порівнянні з іншими видами лактози, як правило, від 75% до 80%, що призводить до різних властивостей ущільнення. Водний розчин лактози наносять на нагрітий до температури вище 93,5°C валик, що призводить до швидкого висихання розчину і утворення плівки безводної лактози, багатої  $\beta$ -ізомером. Цю плівку знімають з валика, подрібнюють і просіюють для отримання кінцевого продукту. Плинність лактози, висушеної на валиках, є гіршою, ніж плинність лактози, отриманої розпилювальним висушуванням. Однак у цьому випадку плинність можна значно покращити, ретельно контролюючи процес подрібнення та просіювання, а отже, і розподіл частинок за розміром. Підвищена схильність до фрагментації безводної лактози порівняно з  $\alpha$ -лактозою моногідратом призводить до збільшення площі поверхні для склеювання та, отже, до отримання більш міцних таблеток [36].

Лактоза також отримується шляхом сушіння лактозної суспензії розпиленням. Кінцевий продукт містить суміш  $\alpha$ -лактози моногідрату та сферичні агломерати дрібних кристалів. Перший компонент сприяє текучості, а другий забезпечує стискання продукту. Тому, лактоза, висушена розпилюванням має відмінні властивості текучості, зв'язування, краще піддається пластичній деформації у порівнянні з частинками  $\alpha$ -лактози моногідрату [37].

Компанією Meggle розроблено і запропоновано на ринок серію лактози під торговою маркою FlowLac®, яку отримують розпилювальним висушуванням суспензії  $\alpha$ -лактози моногідрату. Містить від 10 до 15 % аморфної лактози в залежності від часу та умов виробництва. Завдяки процесу розпилювального сушіння частинки FlowLac® набувають сферичної форми агломерату, що складається з невеликих кристалів моногідрату  $\alpha$ -лактози, зв'язаних аморфною лактозою, що забезпечує чудову сипучість та надзвичайну компактність порівняно з усіма іншими видами лактози. FlowLac® 90 завдяки оптимізованому вмісту аморфної лактози забезпечує кращу спресовуваність ніж FlowLac® 100 [38].

Компанією DFE Pharma запропоновано агломерований продукт лактози моногідрату під торговою маркою Lactopress® spray dried 250. Кулясті гранули дрібно розмеленої  $\alpha$ -лактози моногідрату отримують розпилювальним висушуванням. Сферична форма і щільний розподіл частинок забезпечують відмінну плинність, а вміст дрібних кристалів аморфної лактози в межах гранули - здатність до спресовуваності [39].

Компанією DMV International запропоновані торгові марки лактози Pharmatose® DCL, отримані розпилювальним висушуванням суспензії  $\alpha$ -лактози моногідрату. Порошок представлений сферичними, пористими агломератами з вмістом аморфної лактози. Pharmatose® DCL 11 складається з кристалів лактози розміром приблизно 35 мкм, тоді як Pharmatose® DCL 14 складається з кристалів розміром приблизно 23 мкм [40].

Текучість лактози Pharmatose® DCL є відмінною, що обумовлено вузьким розподілом частинок за розмірами та їх сферичною природою. Лактоза, висушена розпилюванням, зазвичай має кут природнього укусу від 31° до 33°. Обидва види лактози мають однакову текучість, але різну поведінку ущільнення. Pharmatose® DCL 14 значно краще пресується через більшу загальну площу поверхні, що забезпечується меншими за розмірами частинками [41]. Досліджено, що Pharmatose® DCL 14 утворює таблетки більш стійкі до роздавлювання, ніж Pharmatose® DCL 11, при тих самих умовах. Це також зумовлено меншим розміром кристалів, кращою здатністю до спресовуваності, завдяки збільшеній площі поверхні для міжчастинкового зв'язування [40].

Лактозу марки Pharmatose® DCL-15 отримують гранулюванням кристалів  $\alpha$ -лактози моногідрату з водою або розчином лактози в псевдозрідженому шарі [42]. На відміну від лактози, висушеної розпилюванням, ця структура не є аморфною. Насипна густина гранул лактози впливає на їх компресійні властивості. Пористі гранули низької густини дають твердіші таблетки, ніж гранули високої густини, тому грануляція в псевдозрідженому шарі добре підходить для виробництва гранул низької густини.

Вміст  $\beta$ -лактози в гранульованій лактозі визначається відносною кількістю кристалів лактози та розчином лактози, що використовуються у виробництві. Кількісний вміст  $\beta$ -лактози впливає на стисливість гранул. Гранули з більшим вмістом  $\beta$ -лактози утворюють більш тверді таблетки. Однак слід також зазначити, що збільшення вмісту  $\beta$ -лактози дає зменшення вмісту води. Оскільки гранульована лактоза не містить аморфної фракції, вона відносно нечутлива до вологи. Цей вид лактози використовується при виготовленні капсул [43].

Лактоза марки Pharmatose® DCL11 та DCL15 мають меншу частку дрібних частинок, ніж інші види [44]. Ці види лактози мають кращу плинність і спресовуваність, ніж звичайна лактоза. Але висушена розпилюванням лактоза втрачає стисливість при первинному ущільненні, тому не піддається переробці [31].

У виробництві таблеток чи капсул також застосовують лактози моногідрат, висушений розпиленням під торговою назвою SuperTab® 11SD. Продукт поєднує високу спресовуваність дрібно розмеленої лактози з доброю текучістю сферичних частинок, висушених розпиленням [45].

Для ородисперсних таблеток запропоновано лактозу моногідрат під торговою маркою SuperTab® 50 ODT, що має м'яко-солодкуватий смак, оскільки є дисахаридом. Крім того, метод розпилювального висушування забезпечує його пористість. Продукт характеризується індексом Карра 16%, насипною густиною -  $0,64 \text{ г/см}^3$ , а густина після усадки -  $0,73 \text{ г/см}^3$ . Таблетки, виготовлені з SuperTab® 50 ODT швидко розпадаються, проте є достатньо стійкими до механічного впливу [46].

На етапі розробки складу і технології шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу та кислоти аскорбінової досліджували вплив ДР на їх фармако-технологічні характеристики. Одним із лідерів за впливом на більшість досліджених фармако-технологічних показників виявилася лактоза безводна марки SuperTab® 22AN [47].



Модифіковані форми лактози отримують з використанням різних технологічних методів. Так, сублімаційне чи розпилювальне висушування, валикове ущільнення використовують для отримання напівкристалічної лактози з метою покращення її стисливості [48].

Німецькою фірмою Meggle GmbH представлено кристалічні марки лактози моногідрату, що використовують у виробництві таблеток методом вологої грануляції, капсул, саше, пелетів, порошкових інгаляторів:

- Primalac® 40 з частинками розмірами менше 200  $\mu\text{m}$  - 10%, менше 800  $\mu\text{m}$  більше 97%, насипною густиною 0,47  $\text{г}/\text{см}^3$  та насипною густиною після усадки 0,54  $\text{г}/\text{см}^3$  [49].
- Capsulac® 60 містить просіяну  $\alpha$ -лактози моногідрат, яка представлена монокристалами з деякими агломератами. В результаті просіювання отримують лактозу з різним гранулометричним складом: частинки розміром <100  $\mu\text{m}$  складають до 10%; <250  $\mu\text{m}$  - 4 -70%; <400  $\mu\text{m}$  > 90%; <630  $\mu\text{m}$  >= 97%. Розмір і форма частинок лактози визначають її плинність [50].
- Sachelac® 80 з таким розподілом частинок: <100  $\mu\text{m}$  <= 20%; <400  $\mu\text{m}$  >= 98%. Насипна густина – 0,60  $\text{г}/\text{см}^3$  та насипною густиною після усадки 0,71  $\text{г}/\text{см}^3$ , вміст води – 5,2%.
- Spherolac® 100 з частинками розмірами <63  $\mu\text{m}$  <= 20%. <200  $\mu\text{m}$  >= 75%. Насипна густина – 0,69  $\text{г}/\text{см}^3$  та насипною густиною після усадки 0,84  $\text{г}/\text{см}^3$ , вміст води – 5,2% [51].
- InhaLac® 70, 120, 230 – складаються з просіяної кристалічної лактози, розроблені спеціально для використання у сухих порошкових інгаляторах. Відмінна плинність, визначена поверхня частинок і фізико-хімічна стабільність є необхідними умовами для інгаляційних ексципієнтів [52].

Також відомим як наповнювач є лактітол моногідрат ( $\beta$ -галактозидо-сорбіт), аналог дисахариду лактози. Представлений у вигляді білих ромбічних кристалів без запаху, солодкого смаку з прохолодним відчуттям. Цей продукт

отримують каталітичною гідрогенізацією лактози. Перевагами цього наповнювача є висока ефективність, краща переносимість та смакові якості. Лактітол широко відомий як пребіотик; який може збільшити кількість корисних бактерій і вибірково зменшити популяцію гнильних бактерій, знизити рН кишечника та зменшити продукцію і поглинання аміаку.

Лактітол також використовують як підсолоджувач, замітник цукрози, який не викликає розвиток карієсу, наповнювач при виробництві таблеток та капсул. Відомою торговою маркою лактітолу є Finlac® DC, представлений у вигляді водорозчинних гранул для прямого пресування [53].

### **1.3. Створення комбінованих наповнювачів з метою отримання таблеток методом прямого пресування**

Існує тенденція до впровадження нових комбінованих ДР, завдяки матеріальним та економічним перевагам, що забезпечують такі наповнювачі. Покращення функціональних можливостей ДР досягається завдяки хімічній, фізичній модифікації та спільній обробці окремих компонентів, що веде до отримання нових комбінованих ДР. На даний момент на ринку доступні численні різновиди комбінованих наповнювачів [54, 55].

Серед нових комбінованих наповнювачів для прямого пресування широко використовується Ludipress®, який отримано завдяки спільній обробці  $\alpha$ -лактози моногідрату, полівінілпіролідону та кросповідону (BASF AG, Німеччина). Білі гранули без запаху та смаку, спеціально розроблені для прямого пресування, але також підходять як наповнювач для твердих желатинових капсул. Введення полівінілпіролідону та кросповідону у склад забезпечило відмінну сипучість та низький ступінь гігроскопічності. Більше того, міцність таблеток, виготовлених із Ludipress® не залежить від швидкості роботи таблетмашини [56]. Показники спресовуваності, що забезпечує Ludipress® є кращими, ніж показники простої суміші його складових [57].

Ludipress® демонструє кращу плинність у порівнянні з МКЦ Avicel PH 101 і має найвищу сипучість серед різних лактоз [58].

Хоча Ludipress® містить дезінтегруючий компонент, розпадання таблеток триває довше, ніж таблеток, що містять лише  $\alpha$ -лактози моногідрат, або безводну  $\beta$ -лактозу або лактозу, висушену розпиленням. Зростання часу розпадання зумовлено наявністю полівінілпіролідону [59]. Встановлено, що час розпадання не збільшується при збільшенні сили пресування [60].

При низьких тисках пресування Ludipress® забезпечує формування більш міцних таблеток, але вимагає додавання ковзної та дезінтегруючої речовини. Доведено, що міцність таблетки не залежить від швидкості роботи обладнання і форми таблетки [61], і не збільшується при зберіганні [62].

Проведені порівняльні дослідження впливу кількостей Ludipress® та лактози на фармако-технологічні властивості таблеток амброксолу гідрохлориду з метою прискорення його всмоктування в організмі [63]. Таблетки виготовляли методом прямого пресування та контролювали за однорідністю маси, діаметром, товщиною, міцністю, часом розпадання та розчиненням. Встановлено, що вивільнення діючої речовини не менше 80% протягом 45 хвилин досягається при використанні 79% Ludipress® та 10% лактози.

Комплексний наповнювач Ludipress® LCE представлений білими, вільно сипучими гранулами, що містять  $96,5 \pm 1,8\%$  лактози моногідрату та  $3,5 \pm 0,5\%$  Kollidon 30. Фізико-технологічні характеристики наступні: розподіл частинок за розмірами для Ludipress® LCE: 20% < 63 мкм; 40-65% < 200 мкм; 20% < 400 мкм, насипна густина –  $0,56 \pm 0,06$  г/см<sup>3</sup>, індекс Гауснера – 1,2, втрата в масі при висушуванні – 5,75%, вміст вологи  $\leq 6,0\%$  [64].

Ludipress® LCE проявляє значно кращі властивості до стиснення у порівнянні із сумішшю, що складається із тих же компонентів. Міцність таблеток не залежить від швидкості роботи таблетпресу, геометрії таблетки і не збільшується при зберіганні. Час розпадання таблеток із Ludipress® LCE не збільшується при високих значеннях тиску пресування.

Ludipress® LCE доцільно використовувати у виробництві жувальних, шипучих таблеток, а також лікарських форм з модифікованим вивільненням.

Оскільки Ludipress® LCE є повністю водорозчинним, то надає можливість отримати таблетки, що не вимагають дезінтегрантів методом прямого пресування [65].

Комплексний наповнювач StarLac® складається з 85%  $\alpha$ -лактози моногідрат і 15% нативного крохмалю кукурудзяного [66]. Крохмаль кукурудзяний - це двофункціональна ДР, яка використовується як наповнювач та дезінтегруюча речовина; однак демонструє найнижчий рівень еластичного відновлення при високій здатності зв'язування [24].

Встановлено, що властивості деформації в StarLac® залежать від властивостей лактози. Сипучість StarLac® залежить від процесу розпилювального висушування. Невелике значення індексу Карра порівняно з Cellactose® та MicroceLac® 100 може бути пов'язане з вищою сферичністю та гладкою поверхнею частинок [24, 42]. StarLac® має хорошу компактність та подібні компресійні властивості, як FlowLac®. Більш того, висока деформаційність StarLac® робить його цікавою ДР для використання в таблетуванні препаратів, чутливих до високого тиску пресування [67].

Проведено порівняльні дослідження трьох видів лактози Tablettose® 80, MicroceLac® 100 та StarLac® за їх впливом на показники якості ородисперсних таблеток еналаприлу maleату. Найкращі фармако-технологічні показники для таблеток, що містили 0,1 мг еналаприлу maleату отримано при використанні StarLac®, який забезпечував відмінні значення плинності, стійкості до роздавлювання та час розпадання в межах 28 с [68].

При створенні таблеток методом прямого пресування використовують різні продукти на основі лактози у поєднанні з іншими ДР. Так, Cellactose® була введена в 1990 р., як комплексна ДР, яка складається з великої кількості крихкого матеріалу (75% лактози) та 25% пластичного матеріалу (целюлоза [69]). Ця ДР розроблена, як засіб для виробництва таблеток шляхом прямого пресування оскільки поєднує в собі властивості наповнювача та зв'язуючої речовини, що дозволяє спростити та зробити пресування більш економічним

[70]. Покращена компактність Cellactose® обумовлена принципом консолідації пластичної деформації целюлози та фрагментації лактози [71].

У дослідженнях Cellactose® показала кращу сипучість, ніж суха грануляційна суміш окремих компонентів (індекс Карра 24% порівняно з 37%). Крім того, Cellactose® мала кращі механічні властивості, але значно гірше розпадання, ніж таблетки інших сумішей, стиснених при такому ж високому тиску. Міцність та водостійкість таблеток Cellactose® пояснюють просторовим розподілом целюлози та лактози в частинках Cellactose®, а не вмістом  $\beta$ -лактози або особливими структурними особливостями [72].

Комбінована ДР MicroceLac® 100, що поєднує 75 %  $\alpha$ -лактози моногідрат і 25 % МКЦ, отримана розпилювальним висушуванням, забезпечує кращу продуктивність таблетування за менших витрат. Перевагами MicroceLac® 100 є висока однорідність вмісту завдяки низькій тенденції до сегрегації компонентів, гладка поверхня частинок, чудова здатність до спресовування [73].

Порівняно з аналогічною фізичною сумішшю, MicroceLac® 100 демонстрував кращу сипучість, міцність таблетки, швидше розпадання та розчинення [74].

Однак MicroceLac® 100 більш сприйнятливий до дії води через термодинамічну нестабільність та кристалізацію аморфного вмісту у стабільну кристалічну форму [75].

Досліджено відмінності між властивостями таблеток, отриманих при використанні двох комбінованих речовин на основі  $\alpha$ -лактози моногідрату MicroceLac® 100, що містить 25% МКЦ та Cellactose® 80, що містить 25% порошкової целюлози. Досліджували стійкість до роздавлювання, час розпадання в залежності від сили пресування. При тиску пресування 6 і 8 кН міцність таблеток із Cellactose® 80 була нижчою, ніж у MicroceLac® 100 як без введення змащуючої речовини, так і з нею. Для таблеток із Cellactose® 80 характерний триваліший час розпадання, ніж для таблеток із MicroceLac® 100,

за винятком таблеток, що містили 0,4 % натрію стеарилфумарату із силою пресування 6 кН.

Також дослідження проводили на таблетках, що містили 50 % кислоти аскорбінової. У присутності кислоти аскорбінової міцність таблеток зменшувалася у випадку використання обох ДР, але міцність була вищою при застосуванні MicroseLac®100, час розпадання був дуже коротким і не залежав від типу ДР [76].

Проведені дослідження з із створення наповнювача з підвищеною функціональністю, використовуючи полімерні матеріали поліетиленоксид (Polyox® WSR 301) та гідроксилпропілметилцелюлозу (Methocel® K4M). Допоміжну речовину, сумісно оброблену, готували за допомогою валикового ущільнення [77].

Розроблено багатофункціональний наповнювач гелактомуцин для отримання таблеток метронідазолу методом прямого пресування. Допоміжну речовину готували шляхом спільної обробки лактози, муцину та желатину у співвідношенні 90:1:9, сушили і подрібнювали у порошок з використанням методу ко-синтезу [78]. Створену ДР використовували для отримання таблеток метронідазолу та порівнювали з іншими модифікованими ДР, такими як Cellactose® та лактоза, отримана розпилювальним висушуванням.

Порівняння проводили за такими показниками як здатність до набухання, втрати при висушуванні, вміст вологи, насипна густина та густина після усадки, кут укосу. Результати засвідчили, що гелактомуцин може вигідно конкурувати з еталонними ДР.

Проведені дослідження шляхом спільної обробки лактози з синтетичним магнію силікатом аморфним з метою розширення використання безпосередньо стиснених ДР на основі лактози. Спільна обробка була зроблена за допомогою роликового ущільнення [36]. Створену ДР досліджували аналізуючи розмір частинок, компресійні властивості. ДР продемонструвала пластичну поведінку при стисненні, хорошу плинність, стійкість до роздавлювання та короткий час розпадання. На прикладі технології таблеток мебеверину гідрохлориду та калію

лозартану доведена придатність її використання як багатофункціональної ДР для отримання таблеток методом прямого пресування [79].

## РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Характеристика діючих і допоміжних речовин

При проведенні досліджень ми використовували такі діючі речовини, як метформіну гідрохлорид, лоратадин і кислота ацетилсаліцилова в поєднанні з допоміжними речовинами на основі лактози.

Метформіну гідрохлорид - 1,1-диметилбігуанідина гідрохлорид. Кристалічний порошок білого кольору, легко розчинний у воді, малорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ацетоні і метиленхлориді.

Лоратадин - етил 4-(8-хлор-5,6-дигідро-11Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-в]піридин-11-іліден) піперидин-1-карбоксилат. Кристалічний порошок білого кольору, представлений подовженими частинками паличкоподібної форми з розмірами 0,5-1,5 мкм. Практично не розчинний у воді, легко розчинний в ацетоні і метанолі. Виявляє поліморфізм.

Кислота ацетилсаліцилова - 2-(ацетилокси)бензойна кислота, безбарвні голчасті кристали моноклінної структури, у чистому вигляді без запаху, але у вологому середовищі набуває запаху оцтової кислоти. Мало розчинна у воді, легко розчинна в етанолі (96%).

Допоміжні речовини, що використовувались у дослідженні: лактози моногідрат 200/25, Lactopress spray dried 250, Ludiflash®, Ludipress®, Pharmatose® DCL 14, Pharmatose® DCL-21, Pharmatose® DCL-22, Pharmatose® DCL-15, Pharmatose® DCL-11, Granulac® 100, Cellactose® 80, FlowLac® 100, MicroceLac® 100.

Характеристики допоміжних речовин, що використовувалися у дослідженні наведено у табл.2.1.



Таблиця 2.1. Допоміжні речовини, що використовувались у дослідженні

<b>Торгова назва допоміжної речовини</b>	<b>Фірма- виробник, країна</b>	<b>Функціональне призначення</b>
Lactopress® spray dried 250	DFE Pharma GmbH & Co KG, Німеччина	Наповнювач
Ludipress®	BASF, Німеччина	Поліфункціональна речовина, наповнювач
Лактоза моногідрат марки 200/25	Alpavit Kaserei Champignon Hofmeister, Німеччина	Наповнювач
Pharmatose® DCL 14	DFE Pharma GmbH & Co KG, Німеччина	Наповнювач
Pharmatose® DCL-21	DFE Pharma GmbH & Co KG, Німеччина	Наповнювач
Pharmatose® DCL-22	DFE Pharma GmbH & Co KG, Німеччина	Наповнювач
Pharmatose® DCL-15	DFE Pharma GmbH & Co KG, Німеччина	Наповнювач
Pharmatose® DCL-11	DFE Pharma GmbH & Co KG, Німеччина	Наповнювач
Granulac® 100	MEGGLE GmbH & Co. KG, Німеччина	Наповнювач
Cellactose® 80	MEGGLE GmbH & Co. KG, Німеччина	Поліфункціональна речовина, наповнювач
FlowLac® 100	MEGGLE GmbH & Co. KG, Німеччина	Наповнювач
MicroceLac® 100	MEGGLE GmbH & Co. KG, Німеччина	Поліфункціональна речовина, наповнювач
МКЦ 102 Microcel® MC 102	Blanver Farmaquímica Ltd, Бразилія	Поліфункціональна речовина, наповнювач
Магнію стеарат	Magnesia GmbH, Німеччина	Ковзна, змащувальна речовина
Кислота стеаринова	Magnesia GmbH, Німеччина	Ковзна, змащувальна речовина

## 2.2 Методики проведення експериментальних досліджень

Вивчення фармако-технологічних характеристик було проведено за описаними нижче методиками.

*Насипну густину та густину після усадки* визначали згідно методики, яка наведена в ДФУ [80]. Густину визначали як частку маси порошкової суміші до об'єму до та після усадки із використанням мірного циліндра. Насипну густину визначають вимірюванням об'єму необхідної маси порошку, просіяного через сито в мірний циліндр. Насипну густину після усадки визначають після 10, 500, 1250 зіскоків мірного циліндра, заповненого необхідним порошком. Струшуємо допоки не отримаємо стійкий об'єм.

*Текучість маси для таблетування* оцінювали за здатністю порошкової маси текти у вертикальному напрямку. Визначення проводили з використанням лійки, вихідний отвір якої закритий і поміщали туди точну наважку випробовуваного матеріалу. Після чого, відкривають вихідний отвір і визначають час, який необхідний для повного витоку досліджуваної речовини з лійки. Текучість виражали у секундах та десятих частках секунди, віднесених до 100 грамів зразка. (ДФУ, 2 вид., ст. 2.9.16., с. 425).

Для визначення *кута природного укусу* досліджуваної порошкової маси наважку порошкової маси насипали у лійку приладу при закритому отворі. Вмикали прилад і порошок висипався. Після повного висипання порошку за допомогою транспортира проводили визначення кута, що утворився між конусом та площиною поверхні [80].

*Коефіцієнт Гауснера* розраховують як співвідношення насипної густини після усадки до насипної густини до усадки. Чим більший показник коефіцієнта Гауснера, тим менша плинність порошку. Значення коефіцієнту Гауснера – 1,0-1,11 відповідає дуже добрій (відмінній) текучості порошку, значення коефіцієнту Гауснера у межах 1,12-1,18 свідчить про добру плинність порошку [80].

*Стійкість таблеток до роздавлювання.* Випробування таблеток проводили згідно методики ДФУ 2 вид., ст. 2.9.8. Дослідження проводили на

приладі, що являє собою два розташовані один проти одного затискачі, один з яких переміщується в напрямку до другого. Таблетку поміщають між затискачами, фіксуючи значення сили, що прикладається для роздавлювання таблетки. Для таблеток діаметром 8мм стійкість до роздавлювання повинна бути не меншою 25 Н.

*Стираність таблеток* визначали на приладі барабанного типу з однією лопаттю. Даний показник визначали як втрату в масі у відсотках від вихідної маси досліджуваних таблеток. Перед випробуванням з таблеток ретельно стирають пил. Відбирають і зважують 10 таблеток і поміщають їх в барабан. Після 100 обертів барабану таблетки виймали і ретельно очищували від пилу. Повторно зважували. Випробування проводили один раз. Не витримували випробування таблетки, яких виявляли зламаними, з явними тріщинами і сколами. Стираність виражали як втрату в масі, обчислену у відсотках. Втрата в масі повинна становити не більше 1 % від загальної маси досліджуваних таблеток згідно ДФУ, 2 вид., ст. 2.9.7.

*Розпадання таблеток.* Визначення показника розпадання таблеток проводили на приладі, який складається з кошика із сітчастим дном-підставкою, низької склянки місткістю 1 л, пристрою з термостатом для підігрівання рідини і пристрою для підняття і опускання кошика. Кошик із сітчастим дном-підставкою, складається з шести циліндричних скляних трубочок у кожену з яких поміщають одну таблетку, також у кожену скляну трубку поміщають диск. Як рідке середовище використовують воду. Температура води у посудині, куди занурювали таблетки, становила 37°C. Розпадання таблеток без оболонки повинно становити не більше 15 хв. Проведені дослідження дозволили встановити час розпадання досліджуваних таблеток (ДФУ 2 вид., ст. 2.9.1).

При створенні комплексного наповнювача використовували математичне планування експерименту: греко-латинський квадрат другого порядку. Використання плану дисперсійного аналізу дозволяє суттєво скоротити кількість експериментальних досліджень, отримати інформацію про можливу

взаємодію між факторами, встановити взаємозв'язок між факторами та фармако-технологічними показниками суміші для таблетування та таблеток [81]. Обробку результатів досліджень, отриманих з використанням математичного планування експерименту, проводили за допомогою програмування обчислювальної процедури в режимі Microsoft Excel.

## РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТОРГОВИХ МАРОК ЛАКТОЗИ

### 3.1. Вивчення фізико-технологічних показників досліджуваних зразків лактози

На фармацевтичному ринку доступний широкий асортимент наповнювачів із специфічними властивостями, зокрема марки лактози різних фірм-виробників, які відрізняються формою і розмірами частинок, фракційним складом, характеристиками плинності та спресованості.

На першому етапі досліджень проводили вивчення фізико-технологічних характеристик 12-ти торгових марок лактози, а також технологічних властивостей таблеток на їх основі. Значення досліджуваних показників наведені у табл.3.1.

Першим об'єктом дослідження стала лактози моногідрат. Отримані значення кута природного укусу та коефіцієнта Гауснера свідчать про допустиму текучість порошку. Значна різниця між значеннями насипної густини до та після усадки вказує на здатність порошку лактози моногідрату до грудкування, що впливає на текучість порошку, веде до його «зависання» у лійці і в результаті погано відобразиться на технологічному процесі.

Для дослідження обрано декілька зразків лактози компанії DMV International. Види лактози Pharmatose® DCL-11 та Pharmatose® DCL-14, отримані розпилювальним висушуванням  $\alpha$ -лактози моногідрату, що містить також до 15% аморфної лактози. Проте ці види відрізняються за розмірами часток, фізичними показниками. Так, значення коефіцієнту Гауснера (1,18), кута природного укусу ( $31^\circ$ ), невелика різниця між насипною густиною до та після усадки для Pharmatose® DCL-11 засвідчує добру плинність порошку і можливість використання у технології прямого пресування таблеток.

Методом грануляції  $\alpha$ -лактози моногідрату з 12 %  $\beta$ -лактози безводної у псевдозрідженому шарі отримують Pharmatose® DCL-15. Отримані значення насипної густини, кута природного укусу та коефіцієнту Гауснера для Pharmatose® DCL-15 вказують на задовільну текучість і спресовуваність

порошку, що дозволяє використовувати його як наповнювач у технології прямого пресування.

Таблиця 3.1. Фізико-технологічні характеристики різних торгових марок лактози

Назва допоміжної речовини	Насипна густина, г/см <sup>3</sup>	Насипна густина після усадки, г/см <sup>3</sup>	Кут природного укосу, °	Коефіцієнт Гауснера
Лактози моногідрат 200/25	0,51	0,77	38	1,26
MicroceLac® 100	0,46	0,58	34	1,26
Ludipress®	0,55	0,65	30	1,20
Cellactose® 80	0,38	0,50	34	1,24
Granulac® 140	0,63	0,89	52	1,41
FlowLac® 100	0,59	0,71	28	1,20
Lactopress® spray dried 250	0,64	0,74	30	1,15
Pharmatose® DCL-11	0,61	0,73	31	1,18
Pharmatose® DCL-14	0,53	0,85	31	1,6
Pharmatose® DCL-15	0,52	0,67	32	1,23
Pharmatose® DCL-21	0,68	0,88	36,9	1,27
Pharmatose® DCL-22	0,67	0,79	31	1,25

Вид лактози Pharmatose® DCL-21 та Pharmatose® DCL-22, містять β-лактозу безводну, характеризується задовільною, допустимою текучістю порошку, проте суттєва різниця між значеннями насипної густини до та після усадки вказує на здатність порошку лактози моногідрату до грудкування, спресовування, що дещо ускладнює можливість їх використання у прямому пресуванні.

Методом розпилювального висушування кристалічної лактози отримують Lactopress® spray dried 250. Фізико-технологічні показники вказують на можливість використання цього продукту у прямому пресуванні таблеток.

Для дослідження обрано FlowLac® 100, що являє собою  $\alpha$ -лактози моногідрат, отриману методом розпилювального висушування. Кристали первинної  $\alpha$  – лактози моногідрату зв'язуються один з одним за допомогою частинок аморфної лактози в сферичні конгломерати, які формуються в ході висушування. Фракційний склад представлений частинками від 32 до 200 мкм. Індекс Гауснера вказує на відмінну плинність порошку і можливість застосування для виробництва таблеток прямим пресуванням.

Марка кристалічної лактози Granulac® 140 характеризується фракційним складом з частинками від 32 до 100 мкм; насипною густиною – 0,63 г/см<sup>3</sup> та насипною густиною після усадки 0,89 г/см<sup>3</sup>. Показники кута природнього укусу та коефіцієнта Гауснера вказують на незадовільну плинність порошку, тому ця марка лактози використовується у виробництві таблеток методом вологої грануляції.

Також у дослідження включені деякі комбіновані продукти, що містили лактозу. Компанією Meggle GmbH розроблено Cellactose® 80, комплексну допоміжну речовину, отриману розпилювальним висушуванням,  $\alpha$ -лактози моногідрату з порошковою целюлозою. Фракційний склад представлений частинками від 32 до 200 мкм. Цей ексципієнт характеризується доброю плинністю, забезпечує можливість використання у прямому пресуванні таблеток.

Ludipress® – комплексний ексципієнт, що містить лактози моногідрат, Kollidon 30 та Kollidon CL. Представлений у формі кулеподібних конгломератів з розмірами частинок від 50 до 400 мкм, з дуже добрими показниками текучості порошку.

MicroseLac® 100, отримують розпилювальним висушуванням суміші  $\alpha$ -лактози моногідрату і мікрокристалічної целюлози. Порошок представлений частинками розмірами від 32 до 250 мкм. Показники кута природнього укусу та коефіцієнта Гауснера вказують на гарну плинність порошку і можливість використання у прямому пресуванні таблеток.

На наступному етапі дослідження наважку 0,3 г лактози певної марки з розрахунку на одну таблетку змішували з 1 % кислоти стеаринової, пресували у таблетки діаметром 8 мм на лабораторному таблетпресі. Отримані таблетки оцінювали за такими показниками як стійкість до роздавлювання, розпадання та стиранисть. Результати дослідження отриманих таблеток наведені у табл.3.2.

Таблиця 3.2. Результати фармако-технологічних показників таблеток, що містили досліджувані види лактози

Назва допоміжної речовини	Стійкість до роздавлювання, Н	Стираність, %	Розпадання, с
Лактози моногідрат 200/25	3,0	48,83	5
MicroceLac® 100	36,4	0,59	6
Ludipress®	15,4	1,70	20
Cellactose® 80	19,2	2,12	5
Granulac® 140	4,8	32,08	9
FlowLac® 100	5,9	14,40	18
Lactopress® spray dried 250	6,8	11,41	12
Pharmatose® DCL-11	6,7	13,32	23
Pharmatose® DCL-14	10,8	5,70	14
Pharmatose® DCL-15	9,4	6,12	10
Pharmatose® DCL-21	14,2	3,17	24
Pharmatose® DCL-22	16,2	3,42	10

Максимальні значення стійкості таблеток до роздавлювання отримано у випадку використання MicroceLac® 100 (36,4 Н), Cellactose® 80 (19,2 Н), Pharmatose® DCL-22 (16,2 Н), Ludipress® (15,4 Н) та Pharmatose® DCL-21 (14,2 Н) (рис.3.1).





Рис.3.1. Стійкість таблеток, отриманих із різних видів лактоз до роздавлювання

Серед досліджуваних зразків лактози, найбільш стійкими до стирання були таблетки, що містили MicroceLac® 100 (0,59%), Ludipress® (1,7 %), Cellactose® 80 (2,12 %), Pharmatose® DCL-21 (3,17 %) (рис.3.2). Таблетки, що містили лактози моногідрат 200/25, Granulac® 140, FlowLac® 100, Lactopress spray dried 250 та Pharmatose® DCL-11 не пройшли випробування на стираність, були крихкими і розпалися на частки під час проведення випробування.



Рис.3.2. Стираність таблеток, отриманих із різних видів лактоз

Ранжований ряд різних видів лактози в залежності від часу розпадання таблеток має наступний вигляд: Cellactose® 80 = лактози моногідрат < MicroceLac® 100 < Granulac® 140 < Pharmatose® DCL-22 = Pharmatose® DCL-15 < Lactopress® spray dried 250 < Pharmatose® DCL 14 < FlowLac® 100 < Ludipress® < Pharmatose® DCL-1 = Pharmatose® DCL-21.

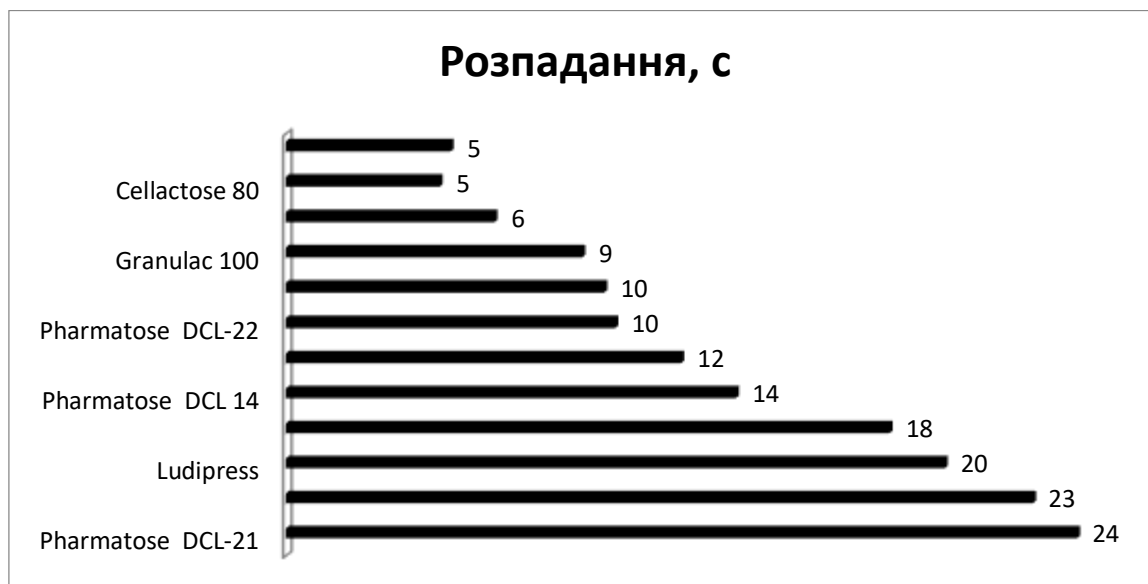


Рис. 3.3. Розпадання таблеток, отриманих із різних видів лактоз

Враховуючи отримані результати для подальших досліджень обрано такі марки лактози як Ludipress®, Cellactose® 80, Pharmatose® DCL-21, MicroceLac® 100. Обрані торгові марки лактоз є необхідними ексципієнтами для розробки таблеток методом прямого пресування. Оскільки вони у складі таблеток забезпечують кращу механічну міцність поряд із меншим часом розпадання. Також в наступних дослідженнях включено лактози моногідрат як традиційний ексципієнт, що використовується у технології таблетованих лікарських засобів.

### **3.2. Дослідження впливу тиску пресування на фармако-технологічні показники таблеток, що містили досліджувані види лактози**

При прямому пресуванні таблеток одним з важливих критеріїв процесу виробництва є тиск пресування. Величина прикладеного зусилля під час

таблетування буде впливати на основні фармако-технологічні показники таблеток, такі як: висота, стійкість до роздавлювання, стиранисть і розпадання. Тому, нами було досліджено вплив тиску пресування на поведінку досліджуваних марок лактози, на основні показники таблеток на їх основі.

Моделльні таблетки, що містили лактозу певної марки з 1 % кислоти стеаринової отримували методом прямого пресування на лабораторному таблетпресі при різних значеннях тиску пресування. Отримані таблетки оцінювали за такими показниками як стійкість до роздавлювання, розпадання та стиранисть (табл.3.3).

Таблиця 3.3. Технологічні показники таблеток із досліджуваних видів лактози, отриманих при різних значеннях тиску пресування

Назва допоміжної речовини	Тиск пресування, кгс/см <sup>2</sup>	Стійкість до роздавлювання, Н	Стиранисть, %	Розпадання, с
Ludipress®	10	15,4	1,7	20
	15	17,3	2,6	35
	20	24,3	1,9	27
Cellactose® 80	10	19,2	2,1	5
	15	33,5	1,0	10
	20	47,2	0,7	15
Pharmatose® DCL-21	10	14,2	3,2	24
	15	24,8	3,2	55
	20	50,4	1,6	75
MicroceLac® 100	10	36,4	0,6	6
	15	59,6	0,4	10
	20	84,1	0,4	56
Лактоза моногідрат	10	2,8	48,8	5
	15	6,6	17,4	17
	20	13,1	4,3	15

Максимальні значення стійкості таблеток до роздавлювання та мінімальні значення стираності отримано при використанні MicroceLac® 100. Із збільшенням тиску пресування міцність таблеток зростала від 36,4 до 84 Н, а стираність коливалася у межах від 0,59 до 0,4 %. Час розпадання збільшувався від 6 до 55 с, при зміні тиску пресування. Як бачимо, MicroceLac® 100 покращує механічну міцність таблетки, при цьому забезпечуючи швидке розпадання.

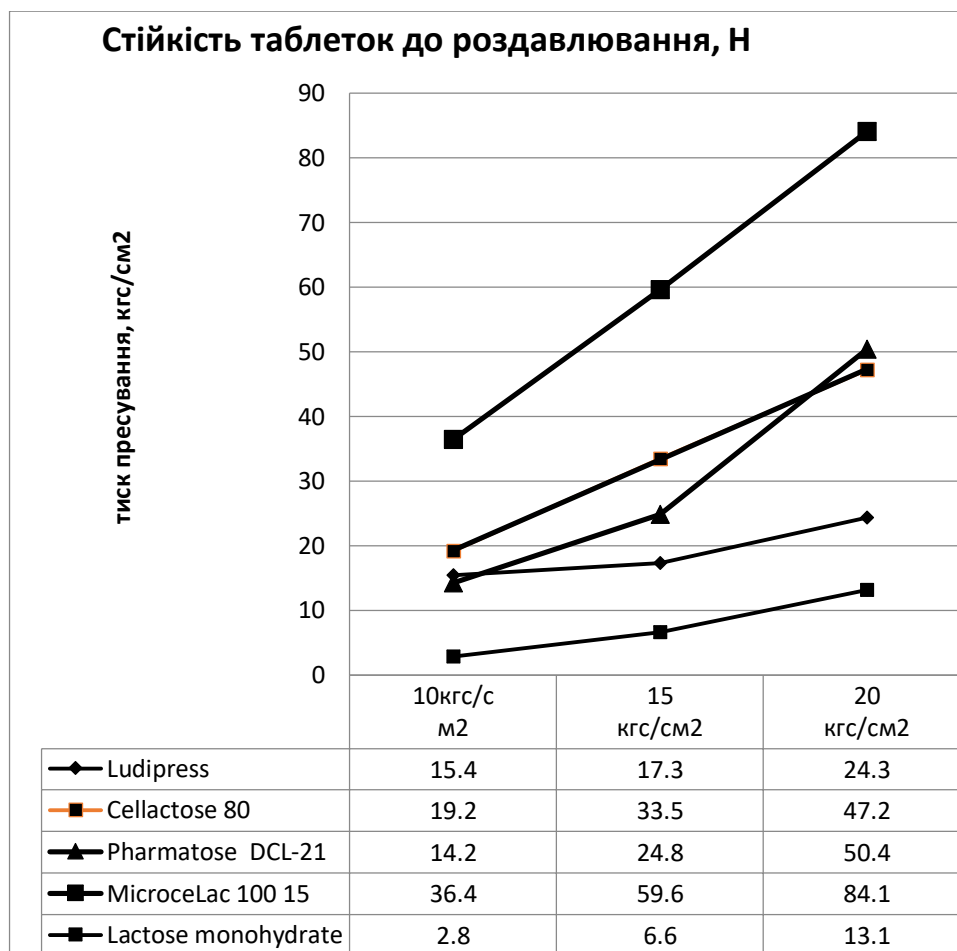


Рис. 3.4. Залежність стійкості таблеток до роздавлювання від зусилля пресування

В залежності від тиску пресування стійкість до роздавлювання таблеток Cellactose® 80 (виробник Meggle Pharma) коливалася від 19,2 до 47 Н, показники стираності знаходилися в межах від 2,12 % до 0,74 %. Зміна тиску пресування таблеток із Cellactose® 80 незначно впливала на час їх розпадання, який складав 5-15 с.

Час розпадання таблеток Ludipress® не збільшується при збільшенні сили пресування. Механічні показники таблеток із збільшенням тиску пресування змінюються незначно.

Механічні показники таблеток лактози марки Pharmatose DCL-21 суттєво покращувалися при зростанні тиску пресування, досягаючи значення 50 Н та 1,64 % відповідно. Час розпадання зростав у тричі із збільшенням тиску пресування до 20 кгс/см<sup>2</sup>.



Рис. 3.5. Залежність часу розпадання таблеток від тиску пресування

Порівняно з іншими наповнювачами лактози моногідрат має відносно погані властивості зв'язування. Таблетки на її основі мали високу крихкість, швидше розпадалися у порівнянні з іншими видами лактози. Проте, як свідчать результати, стиранисть і міцності таблеток є значно кращою при тиску пресування 20 кгс/см<sup>2</sup>.

Отримані результати дозволяють обрати саме той ексципієнт, який зможе найкращим чином впливати на фармако-технологічні показники таблеток, корегуючи властивості, які є важливими для експериментатора в даних умовах.

### **3.3. Дослідження впливу кількостей деяких марок лактози на фармако-технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування**

На наступному етапі дослідження вивчали вплив різних зразків лактози на фармако-технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування. Кислота ацетилсаліцилова представлена частинками ізодіаметричної форми розміром від 63 до 250 мкм, з відмінною плинністю та насипною густиною.

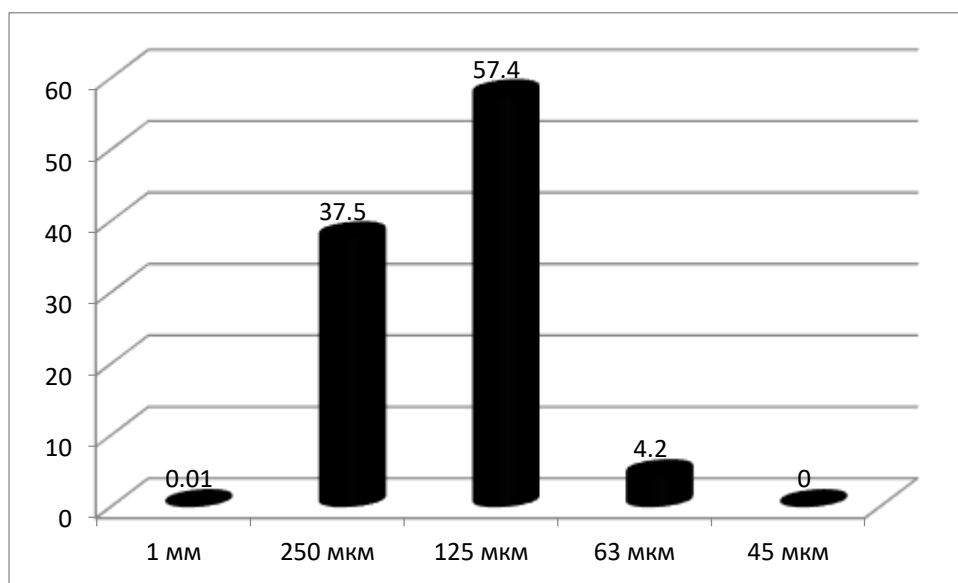


Рис. 3.6. Розподіл часток порошку кислоти ацетилсаліцилової за розмірами

Фармако-технологічні показники кислоти ацетилсаліцилової наведені у таблиці 3.4. Фізико-технологічні показники порошку кислоти ацетилсаліцилової свідчать про можливість отримання таблеток методом прямого пресування.

Наважку порошку кислоти ацетилсаліцилової пресували на таблетпресі без наповнювача з додаванням 1 % кислоти стеаринової. Для отриманих таблеток визначали стійкість до роздавлювання, стираність і розпадання.

Таблиця 3.4. Технологічні показники порошку кислоти ацетилсаліцилової та таблеток, на її основі

Назва показника, одиниці вимірювання	Значення
Насипна густина, г/см <sup>3</sup>	0,67 ± 0,02
Густина після усадки, г/см <sup>3</sup>	0,86 ± 0,04
Текучість, с/100 г	7,8 ± 0,6
Кут природного укосу, °	38 ± 2
Стійкість до роздавлювання, Н	30±2
Стираність, %	0,64±0,02
Розпадання, хв	85±5

Міцність отриманих таблеток кислоти ацетилсаліцилової становила 31 Н, стираність – 0,64 %, а час розпадання перевищував 85 хв. Для корекції цих показників можна використати зразки лактози.

Для цього готували модельні суміші, що містили кислоту ацетилсаліцилову, вміст якої складав 83,3 %, лактозу у кількості 8%, 10% або 12 %, кислоту стеаринову 1 %. Доводили до необхідної маси МКЦ 102. Склад модельних сумішей наведено у табл.3.5.

Результати дослідження маси для таблетування та готових таблеток, що містили кислоту ацетилсаліцилову наведені у табл.3.6.

Досліджені фізико-технологічні показники маси для таблетування свідчать, що найкращу сипучість мають ті маси, які містили Ludipress® у кількості 12 %, Cellactose® 80 у кількості 10 або 12%, Pharmatose DCL-21 у кількості 8% (рис.3.7).

Таблиця 3.5. 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

Значення коефіцієнта Гауснера знаходяться у межах від 1,05 до 1,17, що свідчить про дуже добре плинність порошку. Задовільні значення сипучості (коефіцієнт Гауснера 1,17-1,22) отримано для маси, що містили лактозу моногідрат та MicroceLac® 100.



Таблиця 3.6. Результати фармако-технологічних досліджень маси для таблетування та таблеток, що містили кислоту ацетилсаліцилову

№ серії	Плиніть, г/с	Насипна густина, г/см <sup>3</sup>	Насипна густина після усадки, г/см <sup>3</sup>	Коефіцієнт Гауснера	Стійкість до роздавлювання, Н	Розпадання, с	Стиранність, %
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

Наповнювачі на основі лактози також корегували показники міцності таблеток кислоти ацетилсаліцилової. Введення лактози моногідрату у склад таблеток кислоти ацетилсаліцилової у різних кількостях суттєво не впливало на зміну міцності таблеток, яка складала 25 Н. Проте, стиранність таблеток кислоти ацетилсаліцилової значно покращувалася і досягала значень 0,4-0,5 %, коли вміст лактози у таблетках складав 10-12 %. Схожа тенденція спостерігалася у випадку використання Ludipress®. Коли вміст Ludipress® у таблетках збільшували до 10-12 %, їх стиранність значно покращувалася і складала 0,3-0,35% (рис.3.8).

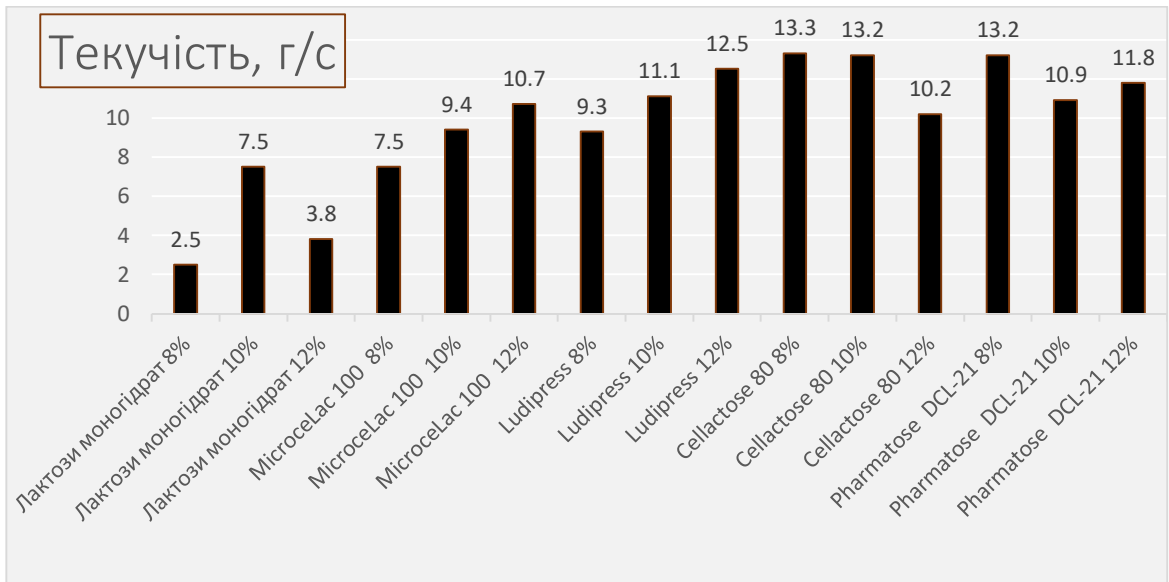


Рис.3.7. Вплив досліджуваних зразків лактози та їх кількостей на теучість маси для таблетування з кислотою ацетилсаліциловою

Із зростанням вмісту Microcelac® 100 від 8 до 12 % у складі таблеток, їх стійкість до роздавлювання зростала від 24 до 33 Н. Стираність таблеток при цьому майже не змінювалася і коливалася у межах 0,55-0,6 %. Введення Cellactose® 80 у склад таблеток кислоти ацетилсаліцилової не покращувало показники їх міцності. Pharmatose® DCL-21 не значно, але збільшувала стійкість таблеток до роздавлювання, при цьому їх стираність відповідала фармакопейним вимогам і коливалася у межах 0,6-0,65 %.

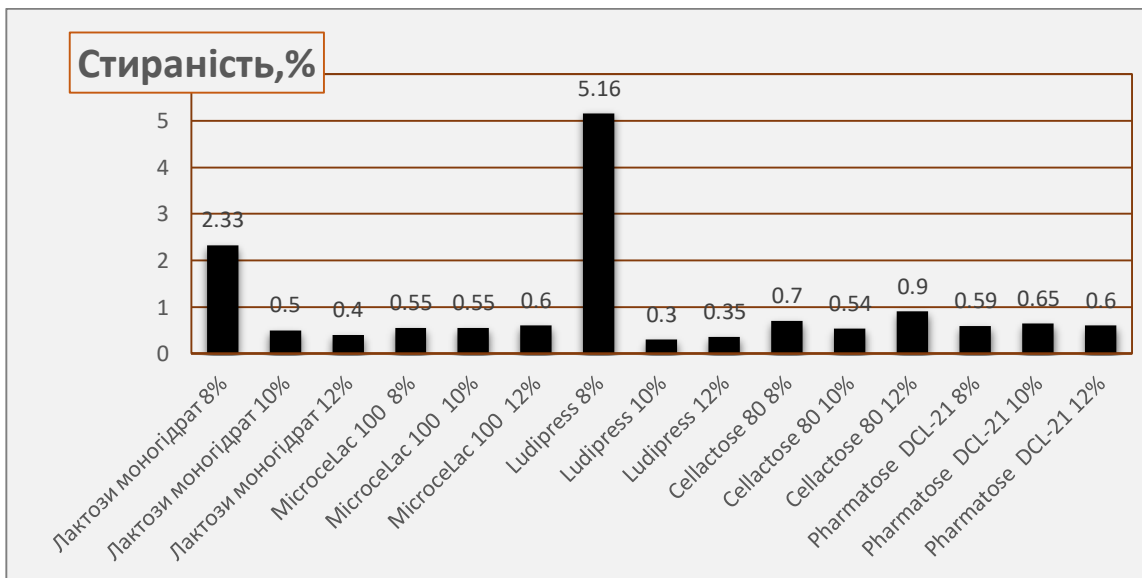


Рис.3.8. Вплив досліджуваних зразків лактози та їх кількостей на стираність таблеток кислоти ацетилсаліцилової

Як видно з табл. 3.6, введення до складу будь-якого типу лактози скорочує час розпадання таблеток, що містили кислоту ацетилсаліцилову до 2 хв.

### **3.4. Дослідження впливу різних кількостей деяких марок лактози на фармако-технологічні властивості таблеток метформіну, отриманих методом прямого пресування**

На наступному етапі дослідження як модельну речовину використовували метформіну гідрохлорид. Порошок метформіну 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 200 мкм, із часткою дрібних частинок із розміром понад 50 мкм – 53,0 %, що свідчить про його здатність до грудкування (рис.3.9). Проте додаванням раціональних допоміжних речовин можна покращити фізичні характеристики порошку для пресування та фармако-технологічні показники таблеток, що містять метформін.

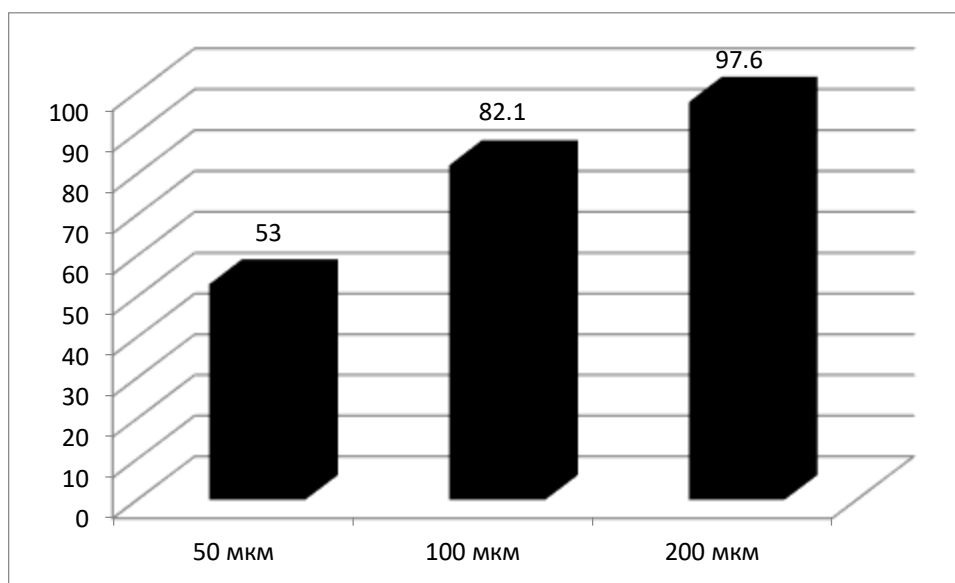


Рис. 3.9. Розподіл часток порошку метформіну за розмірами

Таблетки метформіну без додавання наповнювача були надзвичайно крихкими, ламкими та не проходили жодного випробування. Для дослідження

впливу лактози на фармако-технологічні властивості таблеток метформіну, готували модельні суміші, що містили метформін, вміст якого складав 50 %, лактозу у кількості 8%, 10% або 12 %, магнію стеарат - 1 %, тальку – 2%. Доводили до необхідної маси МКЦ 102. Склад модельних сумішей наведено у табл. 3.7. Таблетки пресували на лабораторному таблетпресі масою 0,3 г з діаметром 8 мм. Результати дослідження таблеток метформіну наведені у табл.3.8.

Таблиця 3.7. Склад модельних сумішей, 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 3.8. Результати фармако-технологічних досліджень таблеток, що містили метформіну гідрохлорид

№серії	Стійкість до роздавлювання, Н	Розпадання, с	Стиранність,%
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

Стійкість таблеток метформіну до роздавлювання значно покращується при введенні до їх складу Cellactose® 80 або MicroceLac® 100 (рис.3.10).

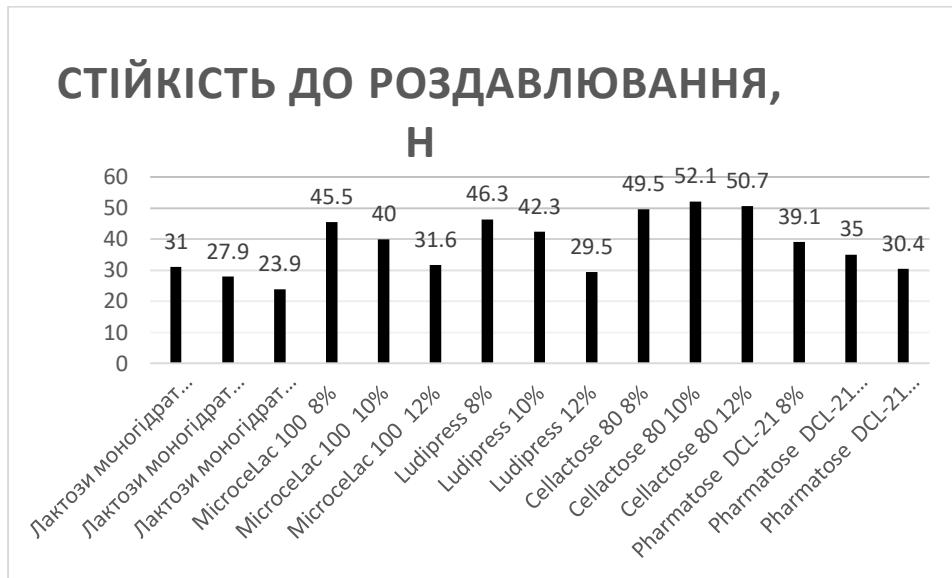


Рис.3.10. Вплив досліджуваних зразків лактози та їх кількостей на стійкість до роздавлювання таблеток метформіну гідрохлориду

Ранжований ряд переваг для досліджуваних видів лактоз за їх впливом на стійкість таблеток 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. 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.

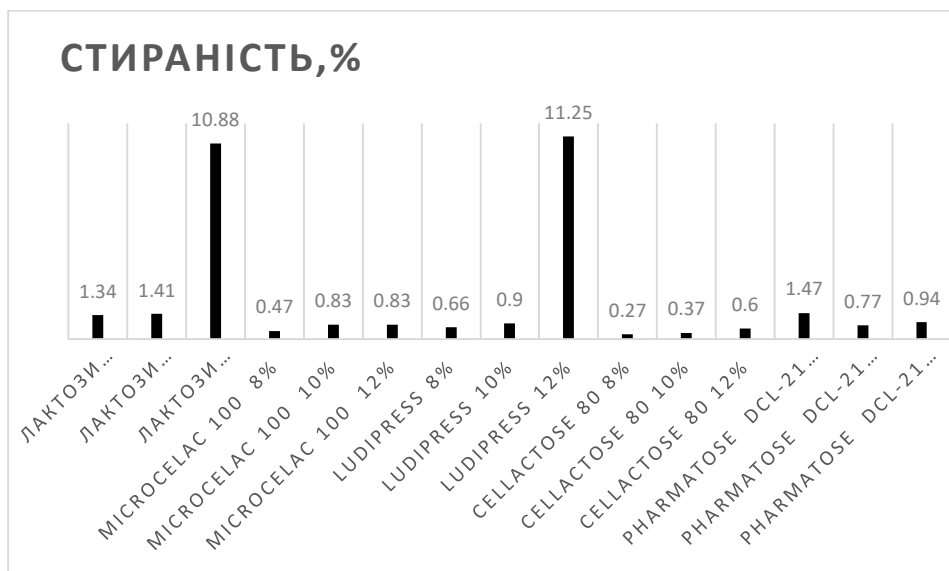


Рис.3.11. Вплив досліджуваних зразків лактози та їх кількостей на стираність таблеток метформіну гідрохлориду

Час розпаданя таблеток метформіну незалежно від вмісту лактози складав менше 15 с, що також зумовлено високою розчинністю метформіну.

Як свідчать отримані результати, введення у склад таблеток метформіну лактози марки Cellactose® 80 у кількості 8 % або MicroceLac® 100 у кількості 8 % надає можливість отримати таблетки метформіну гідрохлориду методом прямого пресування, із значеннями стійкості до роздавлювання понад 45 Н та стираністю менше 1%. Отримані таблетки характеризуються фармако-технологічними показниками, що відповідають вимогам ДФУ.

### 3.5. Дослідження впливу різних кількостей деяких марок лактози на фармако-технологічні властивості таблеток лоратадину

На наступному етапі дослідження як модельну субстанцію використовували лоратадин. Порошок лоратадину представлений подовженими частинками паличкоподібної форми з розмірами 0,5-1,5 мкм, з низькими показниками плинності – 1,6 г/с, кутом природного укосу - 38°, насипною густиною - 0,205 г/мл, насипною густиною після усадки – 0,28 г/мл.

Моделльні суміші містили 10 мг лоратадину, лактозу у кількості 8%, 10% або 12 %, магнію стеарат - 1 %, тальку – 2%. Доводили до необхідної маси МКЦ 102. Пресували таблетки діаметром 8 мм середньою масою 0,2 г. Результати дослідження маси для таблетування та готових таблеток, що містили лоратадин наведені у табл.3.9.

Введення лактози та МКЦ у склад маси для таблетування на основі лоратадину покращили значення їх плинності. Значення коефіцієнта Гауснера для маси, у склад якої введено MicroceLac® 100 знаходяться у межах від 1,27 до 1,35, що свідчить про допустиму плинність порошку для його прямого пресування.

При використанні як наповнювачів Ludipress®, Cellactose® 80 та Pharmatose DCL-21 значення коефіцієнта Гауснера коливалися від 1,36 до 1,43, що характеризує плинність як незадовільну, необхідність використання додаткового струшування і перемішування маси при пресуванні.

Таблиця 3.9. Результати фармако-технологічних досліджень маси для таблетування та таблеток, що містили лоратадин

Тип лактози в таблетках	Вміст лактози в таблетках, %	Плинність, г/с	Вільна насипна густина, г/см <sup>3</sup>	Насипна густина після усадки, г/см <sup>3</sup>	Показник Гауснера	Стійкість до роздавлювання, Н	Розпадання, с	Стиранність, %
Лактози моногідрат	8	0,6	0,307	0,474	1,54	95,9	15	0,54
	10	1,4	0,322	0,460	1,43	110,0	12	0,30
	12	0,7	0,339	0,495	1,46	86,4	10	0,30
MicroceLac® 100	8	1,1	0,322	0,430	1,33	122,5	20	0,25
	10	0,9	0,323	0,435	1,35	124,0	20	0,20
	12	1,0	0,335	0,425	1,27	103,6	15	0,40
Ludipress®	8	0,8	0,322	0,460	1,43	123,9	18	0,25
	10	0,9	0,339	0,460	1,36	111,4	14	0,44
	12	0,7	0,339	0,459	1,36	115,7	15	0,25
Cellactose® 80	8	0,9	0,337	0,457	1,36	111,5	10	0,35
	10	1,1	0,322	0,460	1,43	122,5	16	0,40
	12	0,6	0,339	0,460	1,36	120,8	15	0,35
Pharmatose DCL-21	8	0,9	0,319	0,455	1,43	128,8	30	0,25
	10	1,0	0,322	0,460	1,43	114,0	22	0,30
	12	1,0	0,322	0,461	1,43	109,3	20	0,40



Найбільш значний вплив із усіх досліджуваних видів лактози на стійкість таблеток до роздавлювання та стиранисть чинять Pharmatose DCL-21, MicroceLac® 100, Cellactose® 80. Введення MicroceLac® 100 у кількості 10 % у склад таблеток лоратадину забезпечує оптимальні показники: стійкість до роздавлювання - 124 Н та стиранисть – 0,2 %.

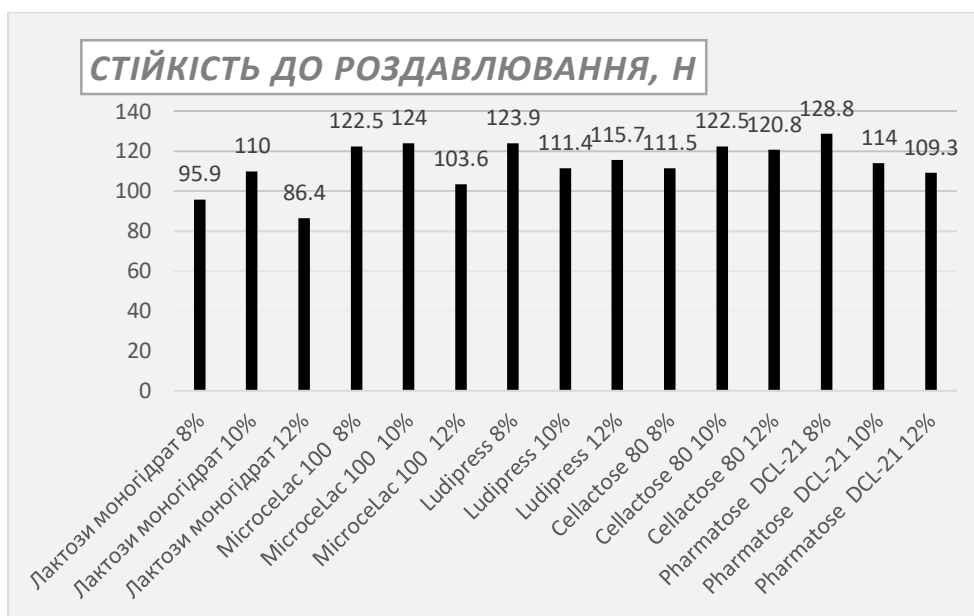


Рис.3.12. Вплив досліджуваних зразків лактози та їх кількостей на стійкість до роздавлювання таблеток лоратадину

Введення у склад таблеток лоратадину Ludipress® та лактози моногідрату забезпечує міцність таблеток понад 86 Н, а стиранисть – до 1 %. Час розпадання таблеток коливався в межах від 15 до 30 с.

Із зменшенням вмісту Pharmatose® DCL-21 до 8% у складі таблеток, дещо збільшуються значення стійкості таблеток до роздавлювання і зменшується стиранисть таблеток, при цьому час їх розпадання складає до 30 с.

## РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ІЗ СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНОГО НАПОВНЮВАЧА ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ У ТЕХНОЛОГІЇ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ ТАБЛЕТОК

Проведені дослідження із створення комбінованого наповнювача для використання у технології прямого пресування таблеток. Відомо, що як базові ДР для створення комбінованих наповнювачів часто використовують цукри. У нашому дослідженні як базові речовини ми обрали лактози моногідрат, фруктозу, маніт та сахарозу. Для підвищення дезінтегруючого ефекту у склад вводили розпушувачі, а саме крохмаль картопляний, крохмаль кукурудзяний, Arbocel P290 (порошкова целюлоза) та суміш МКЦ (марка Avicel) з натрій карбоксиметилцелюлозою. Для надання специфічних властивостей наповнювачу досліджували сорбенти, а саме кремнію діоксид марок аеросил тип 200, 300, 380 та сілоїд (Syloid) 244 FP, а для отримання гомогенної маси – зволожуючі речовини.

Перелік факторів та їх рівнів, які вивчалися при створенні комбінованого наповнювача наведені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1. Фактори та їх рівні, які вивчалися при створенні комбінованого наповнювача

Фактори	Рівні факторів
А – наповнювачі	a <sub>1</sub> – лактоза моногідрат 200 a <sub>2</sub> – фруктоза a <sub>3</sub> – маніт a <sub>4</sub> – сахароза
В - розпушувачі	b <sub>1</sub> – крохмаль картопляний b <sub>2</sub> – крохмаль кукурудзяний b <sub>3</sub> – арбоцель Р 290 b <sub>4</sub> – МКЦ + КМЦ
С – сорбенти	c <sub>1</sub> – аеросил 200 c <sub>2</sub> – аеросил 300 c <sub>3</sub> – аеросил 380 c <sub>4</sub> – сілоїд 244ФП
D – зв’язуючі розчини	d <sub>1</sub> – 1% крохмальний клейстер d <sub>2</sub> – 1 % розчин МЦ 100 d <sub>3</sub> – 1% розчин ГПМЦ Vivapharm d <sub>4</sub> – 1% розчин плазdonу К-90

Готували суміші ДР. Для цього змішували рівні кількості наповнювачів на основі цукрів та розпушувачів. До суміші додавали 1% сорбенту, змішували та зволожували зв'язуючим розчином. Масу старанно перемішували та протирали через сито з розміром отворів 2 мм. Сушили при температурі 50 °С до залишкової вологості не більше 1%. Суху масу протирали через сито з діаметром 1 мм. Подрібнену порошкову масу досліджували за фармако-технологічними показниками. Порошкову масу пресували на лабораторному таблетпресі. Отримували таблетки масою 0,3 г, діаметром 9 мм.

Для вивчення 16 допоміжних речовин чотирьох груп використовували дисперсійний аналіз, матрицю 4x4 греко-латинського квадрату. Матриця планування експерименту та результати дослідження гранульованих мас і таблеток з комбінованого наповнювача наведені в табл.4.2. Результати досліджень підлягали дисперсійному аналізу (табл.4.3).

Дисперсійний аналіз з визначення вільної насипної густини показав наступний вплив факторів:  $B > A > D > C > res$ . Вплив найбільш значущого фактору B, тобто типу розпушувача на насипну густину, зображено на рис.4.1.

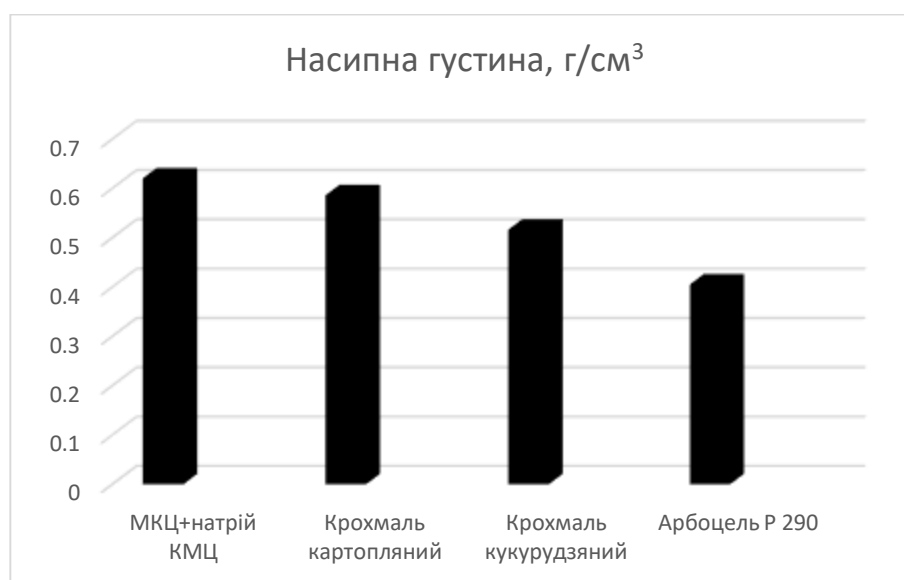


Рис. 4.1. Вплив природи розпушувача на насипну густину сумішей

Таблиця 4.2.

Матриця планування експерименту та результати дослідження гранульованих мас і таблеток на їх основі

	A	B	C	D	$y_1$	$y_1^1$	$y_2$	$y_2^1$	$y_3$	$y_3^1$	$y_4$	$y_4^1$	$y_5$	$y_5^1$	$y_6$	$y_6^1$	$y_7$	$y_7^1$
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	0,598	0,609	0,843	0,838	39	36	26	27	8,4	6,3	100,00	100,00	0,10	0,1
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>4</sub>	0,454	0,451	0,638	0,643	42	43	94	95	21,6	17,3	4,42	4,58	1,2	1,0
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	0,407	0,401	0,601	0,607	44	41	51	46	65,2	65,6	0,33	0,39	0,2	0,3
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>3</sub>	0,630	0,634	0,841	0,836	35	35	31	28	48,5	48,6	0,69	0,61	2,1	2,0
5	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	0,552	0,557	0,656	0,661	34	32	11	14	8,2	9,8	100,00	100,00	6,3	7,2
6	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	0,488	0,483	0,615	0,626	37	38	15	14	50	46,9	1,49	1,21	1,7	2,1
7	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	0,362	0,360	0,474	0,470	41	44	47	54	99,6	100,1	0,16	0,18	8,5	9,5
8	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	0,651	0,648	0,773	0,765	35	36	13	10	75,8	74,9	0,63	0,60	3,3	4,5
9	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	0,471	0,477	0,586	0,616	32	34	28	26	18,3	20,2	4,04	4,36	0,2	0,3
10	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	0,527	0,531	0,695	0,709	34	33	75	65	65,1	59,3	1,07	0,95	0,3	0,4
11	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	0,390	0,393	0,511	0,503	42	43	38	35	79,9	84,3	0,38	0,32	0,1	0,2
12	a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	0,582	0,577	0,742	0,735	34	33	31	29	107,6	96,6	0,26	0,23	2,2	2,5
13	a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>2</sub>	0,712	0,709	0,857	0,861	34	35	18	16	9,2	8,7	34,01	36,70	2,5	2,1
14	a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>3</sub>	0,600	0,594	0,764	0,772	35	36	34	31	19,2	18,9	2,19	2,47	1,1	1,3
15	a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	0,460	0,463	0,873	0,675	38	40	40	45	65,7	68,6	0,33	0,31	7,3	7,5
16	a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>4</sub>	0,617	0,624	0,857	0,764	34	37	10	13	28,3	28,2	1,36	1,42	3,4	3,5

**Примітка:**  $y_1, y_1^1$  – насипна маса першої і другої серії відповідно, г/см<sup>3</sup>;  $y_2, y_2^1$  – насипна маса після усадки першої і другої серії відповідно, г/см<sup>3</sup>;  $y_3, y_3^1$  – кут природнього укосу першої і другої серії відповідно °;  $y_4, y_4^1$  – плинність першої і другої серії відповідно, с/100 г;  $y_5, y_5^1$  – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н;  $y_6, y_6^1$  – стираність таблеток першої і другої серії відповідно, %;  $y_7, y_7^1$  – розпадання таблеток першої і другої серії відповідно, хв.

Аналіз рисунку 4.1 показав, що найбільше значення вільної насипної маси отримували при використанні суміші МКЦ з натрію КМЦ ( $0,620 \text{ г/см}^3$ ), яка має переваги над крохмалем картопляним ( $0,586 \text{ г/см}^3$ ), крохмалем кукурудзяним ( $0,516 \text{ г/см}^3$ ) та арбоцелом Р 90 ( $0,405 \text{ г/см}^3$ ). Вплив природи цукрів на вільну насипну масу зображено на рис. 4.2.

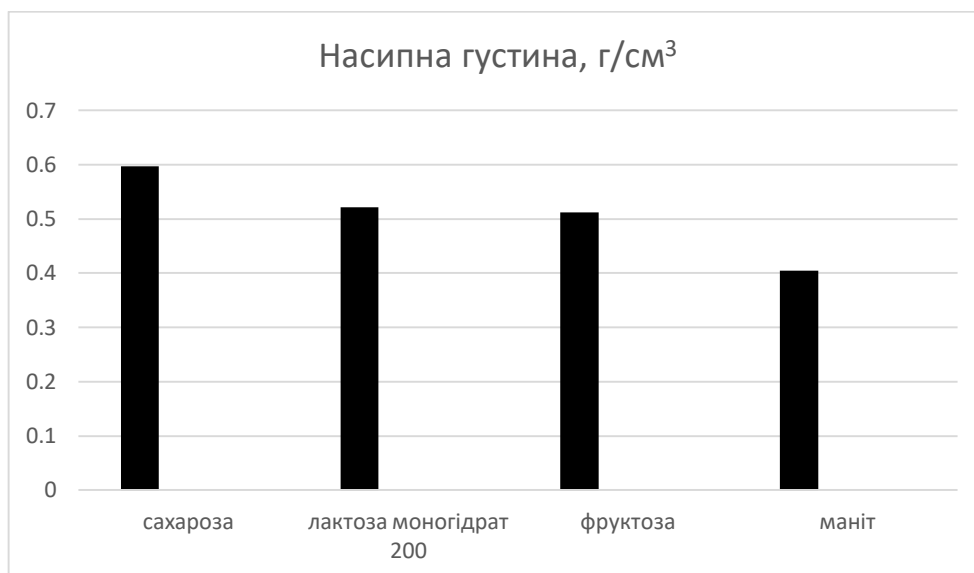


Рис.4.2. Вплив природи цукрів на насипну густину сумішей

Вплив природи цукрів на вільну насипну масу можна показати наступним рядом переваг: сахароза > лактоза моногідрат 200 > фруктоза > маніт. Вплив типу зволожувача на вільну насипну густину досліджуваних сумішей зображено на рис.4.3.

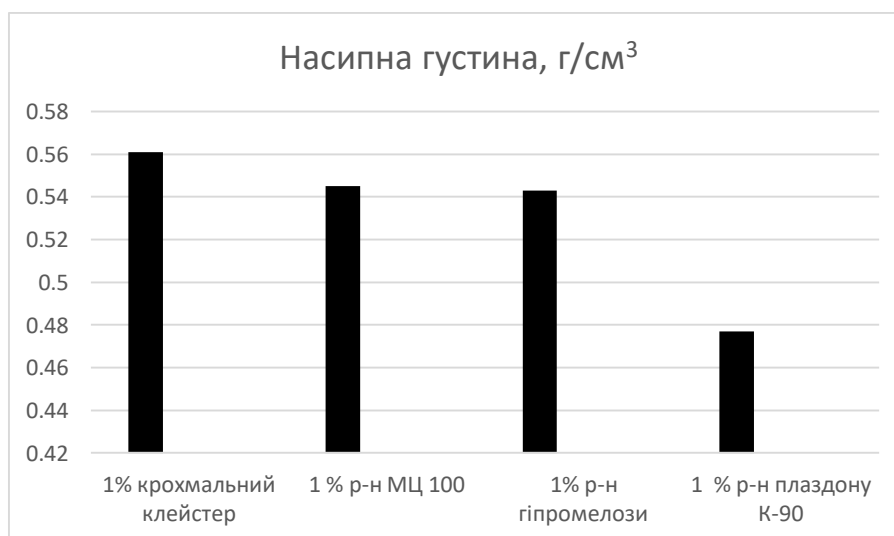


Рис.4.3. Вплив природи зв'язуючого розчину на насипну густину сумішей

Як видно з рисунку 4.3., найбільше значення насипної густини отримували при використанні 1% крохмального клейстеру ( $0,561 \text{ г/см}^3$ ), який має перевагу над 1% розчином МЦ 100 ( $0,545 \text{ г/см}^3$ ), 1% розчином гіпромелози ( $0,543 \text{ г/см}^3$ ) та 1% розчином плаздону К90 ( $0,477 \text{ г/см}^3$ ). Вплив природи високодисперсних сорбентів на насипну густину зображено на рис. 4.4.

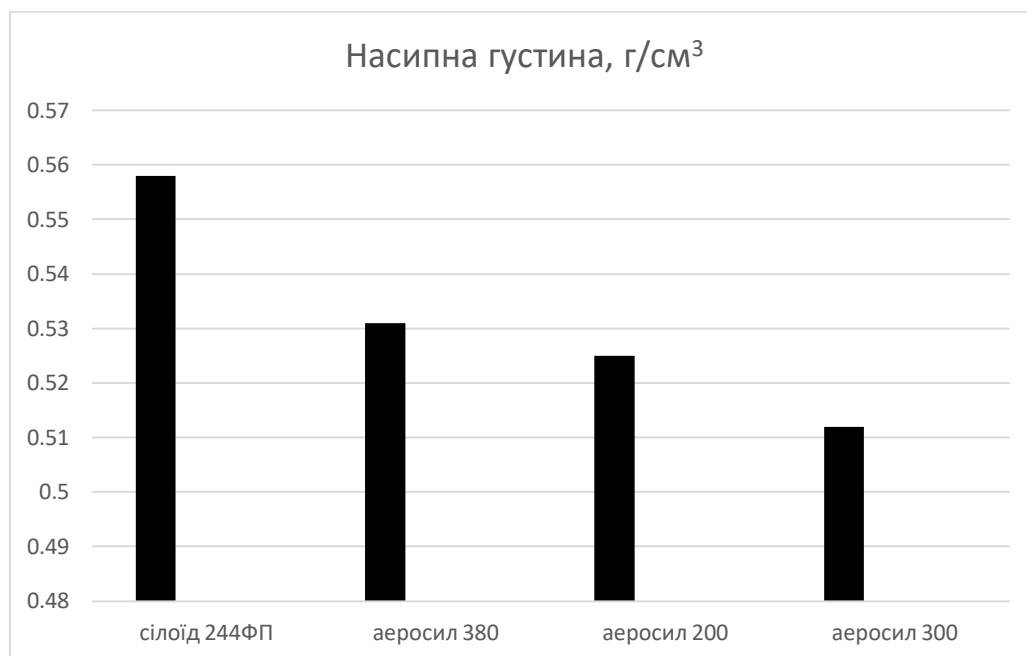


Рис. 4.4. Вплив природи сорбентів на насипну густину сумішей

Аналіз рисунку 4.4. показав, що найбільше значення вільної насипної густини отримували при використанні сілоїду 244 ФП ( $0,558 \text{ г/см}^3$ ), який має перевагу над аеросилом 380 ( $0,531 \text{ г/см}^3$ ), аеросилом 200 ( $0,525 \text{ г/см}^3$ ) та аеросилом 300 ( $0,512 \text{ г/см}^3$ )

Наступним етапом дослідження було вивчення насипної густини суміші після усадки. Дисперсійний аналіз показав статистичну значущість факторів:  $B > A > D$ . Фактор С статистично значущий при  $p = 0,1$ . Вплив природи розпушувача на насипну густину після усадки зображено на рис. 4.5.

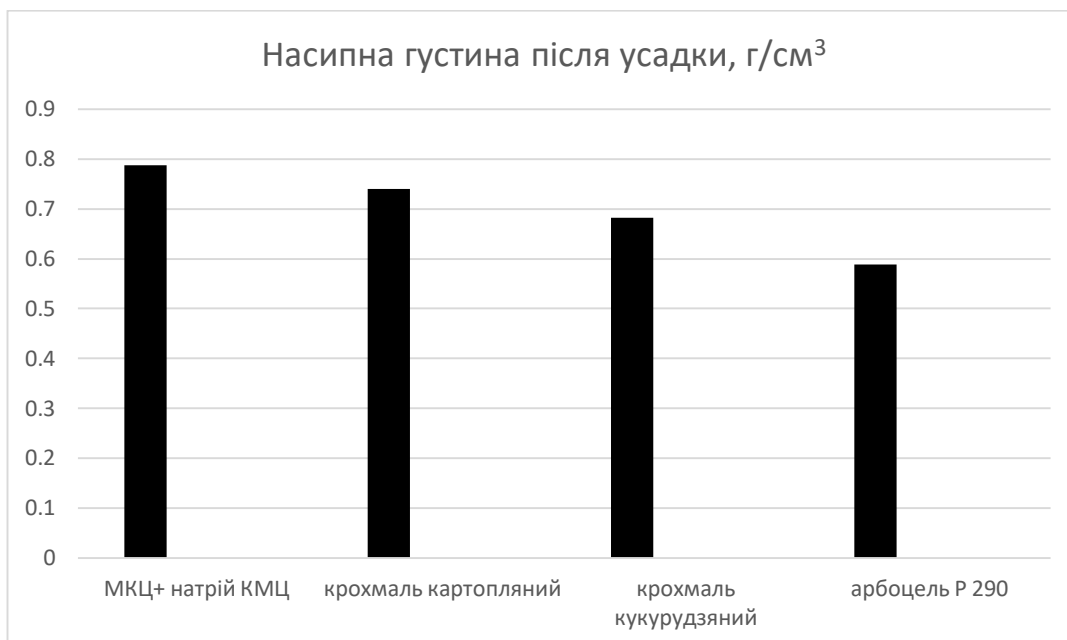


Рис.4.5. Вплив природи розпушувача на насипну густину після усадки

Аналіз рисунка показав, що найбільше значення насипної густини після усадки отримували при використанні суміші МКЦ з натрій КМЦ (0,788 г/см<sup>3</sup>), яка має переваги над крохмалем картопляним (0,740 г/см<sup>3</sup>), крохмалем кукурудзяним (0,682 г/см<sup>3</sup>) та арбоцелю Р 290 (0,588 г/см<sup>3</sup>). Вплив природи цукрів на насипну густину після усадки зображено на рис. 4.6.

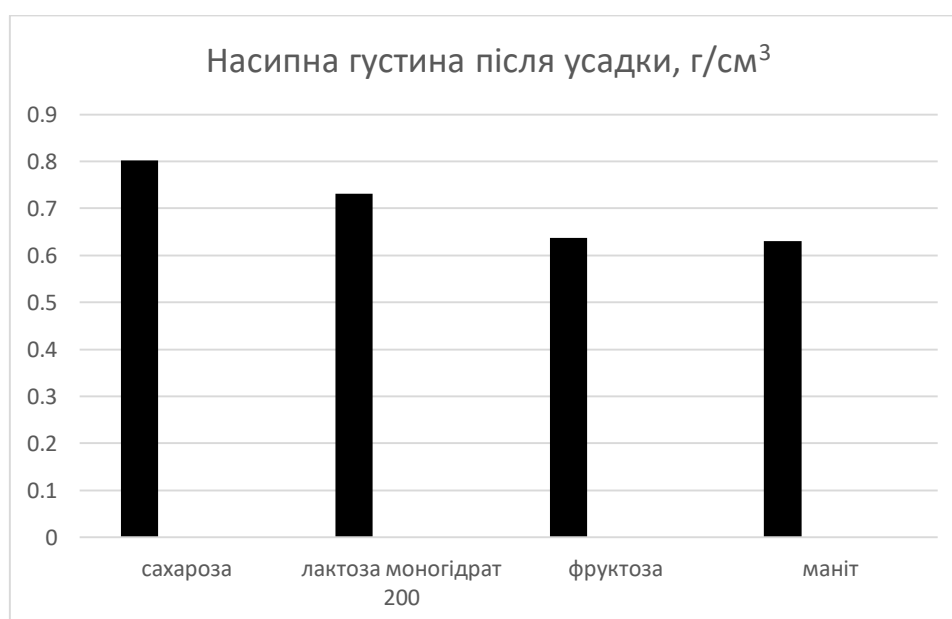


Рис.4.6. Вплив природи цукрів на насипну густину після усадки

Як видно з рисунку 4.6, найбільше значення насипної густини після усадки отримували при використанні сахарози ( $0,802 \text{ г/см}^3$ ), яка має переваги перед лактозою моногідратом 200 ( $0,682 \text{ г/см}^3$ ), фруктозою ( $0,637 \text{ г/см}^3$ ) та манітом ( $0,630 \text{ г/см}^3$ ).

Вплив природи зв'язуючої речовини на насипну густину після усадки зображено на рис. 4.7.

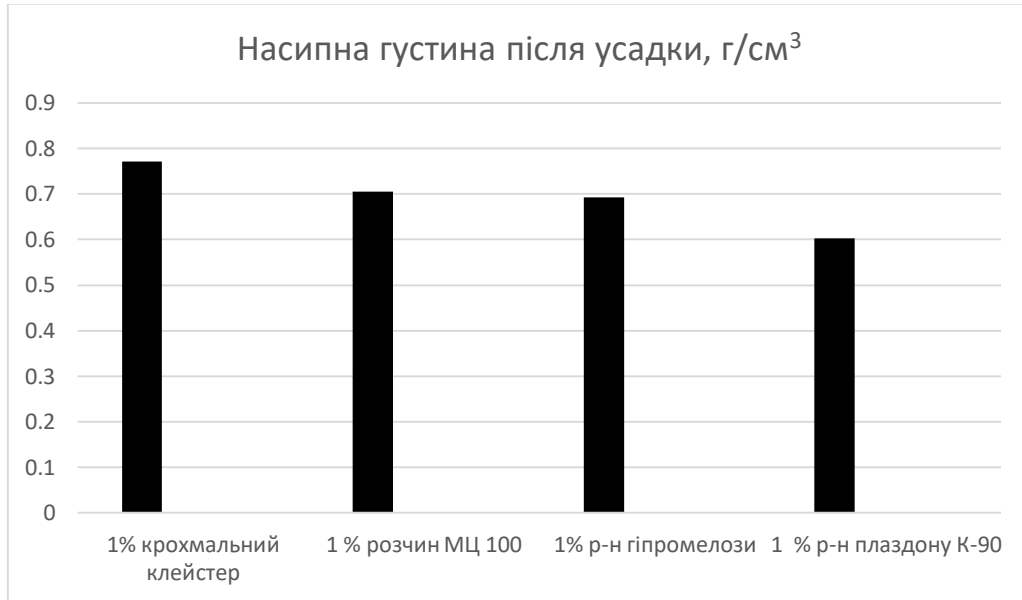


Рис.4.7. Вплив природи зв'язуючих речовин на насипну густину після усадки

Ранжований ряд переваг за впливом на насипну густину після усадки має наступний вигляд: 1% крохмальний клейстер > 1% розчин МЦ 100 > 1% розчин гіпромелози > 1% розчин плаздону К 90.

Наступним показником, за яким досліджували технологічні властивості сумішей був кут природнього укосу. Дисперсійний аналіз експериментальних даних за вказаним відгуком показав, що вплив вивчених факторів можна розмістити в наступній послідовності: В > А > D > res > С. Вплив природи розпушувачів на кут природнього укосу зображено на рис. 4.8.



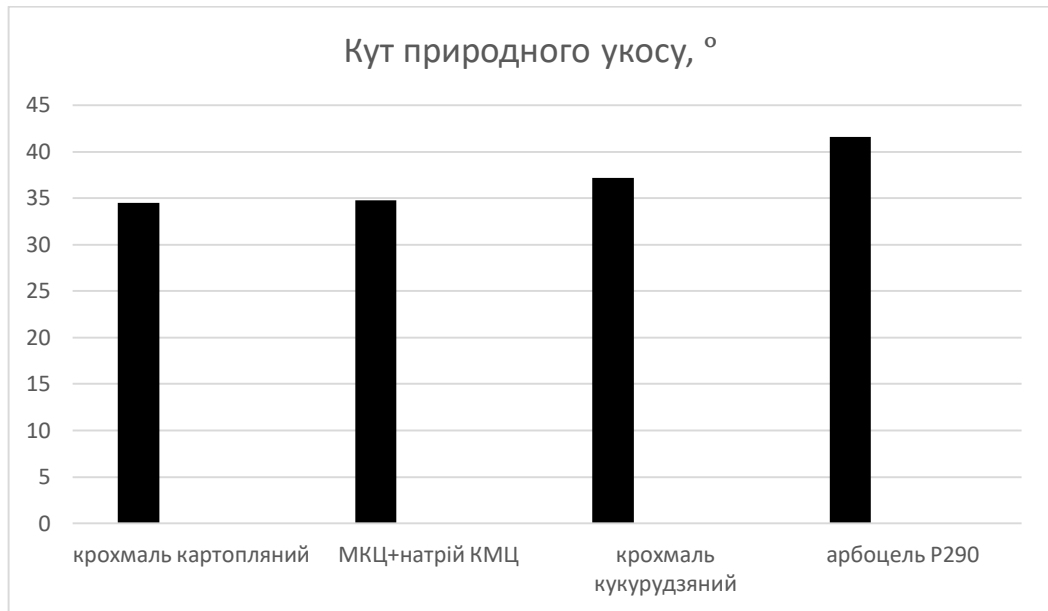


Рис.4.8. Вплив природи розпушувача на кут природного укусу

Аналіз рисунку 4.8 показав, що найменше значення кута природного укусу отримували при використанні крохмалю картопляного (34,5°), який має перевагу над сумішшю МКЦ з натрій КМЦ (34,8°), крохмалем кукурудзяним (37,2°), та арбоцелю Р 290 (41,6°). Вплив природи цукрів на кут природного відкосу зображено на рис. 4.9.

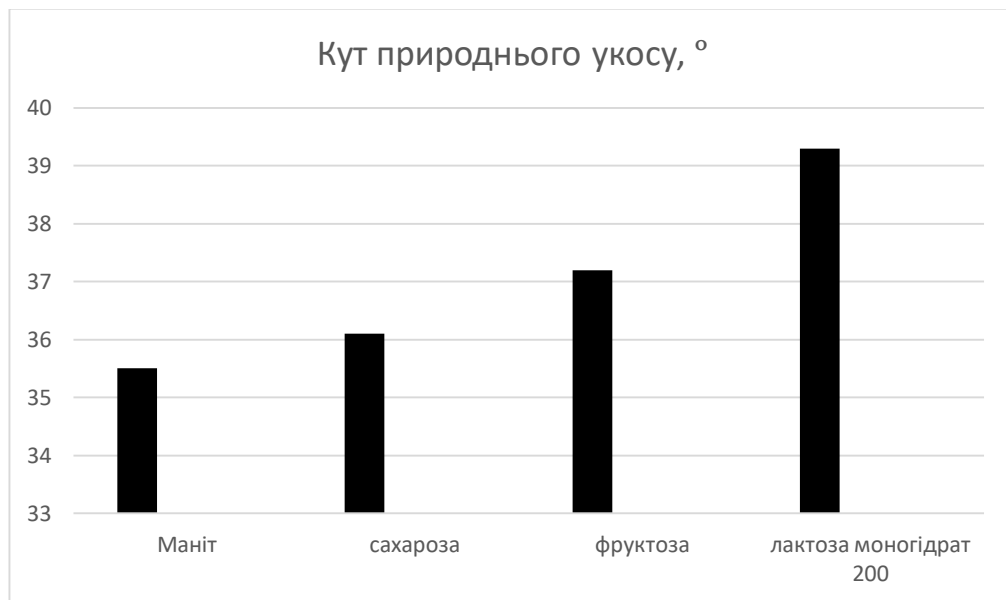


Рис.4.9. Вплив природи цукрів на кут природного укусу

Вплив природи цукрів на кут природного укусу ілюструє наступний ряд переваг: маніт (35,5°) > сахароза (36,1°) > фруктоза (37,7°) > лактоза моногідрат

200 (39,3°). Вплив природи сорбентів на кут природнього укусу зображено на рис. 4.10.

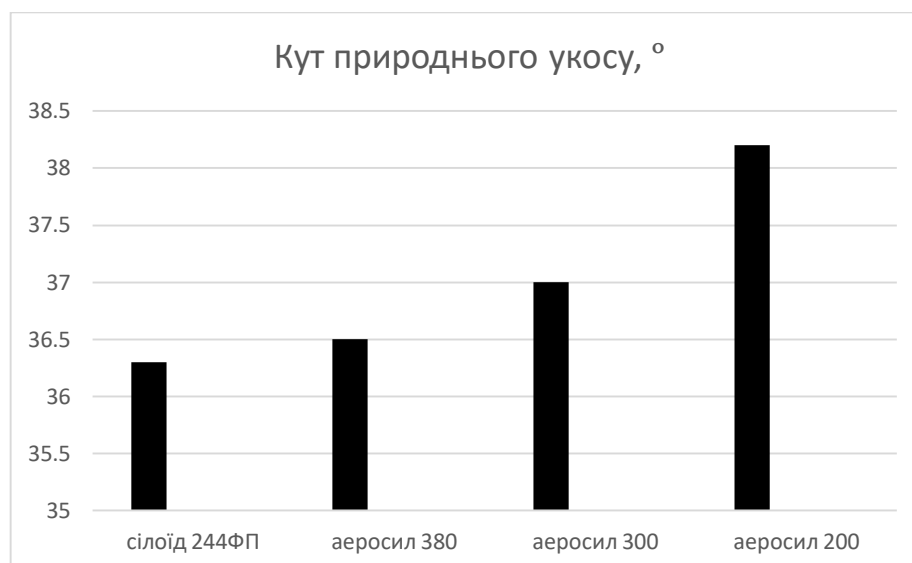


Рис. 4.10. Вплив природи сорбентів на кут природнього укусу

Аналіз рисунку 4.10 показав, що вивчені ДР з групи сорбентів впливають на кут природнього укусу наступним чином: сілоїд 244 ФП (36,3°) > аеросил 280 (36,5°) > аеросил 300 (37,0°) > аеросил 200 (38,2°). Найменше значення кута природнього укусу отримували при використанні 1% крохмального клейстеру (36,3°), який дещо переважає над 1% розчином гіпромелози (36,5°) > 1% розчином МЦ 100 (37,0°) та 1% розчином поліплаздону К 90 (38,3°).

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі 4 фактори є статистично значимими і суттєво впливають на текучість маси для таблетування ( $u_4, u_4^1$ ):  $B \geq A > C > D$ . Порівняння допоміжних речовин із групи розпушувачів (B) дає наступний ряд переваг: суміш МКЦ з КМЦ ( $b_4$ ) = крохмаль картопляний ( $b_1$ ) > арбоцель Р290 ( $b_3$ ) > крохмаль кукурудзяний ( $b_2$ ) (рис.4.11).

Серед досліджуваних зразків цукрів найбільшою мірою на час висипання маси із лійки впливали фруктоза, яка має суттєву перевагу над сахарозою і манітом. Найменший час висипання сумішей із лійки отримано у випадку використання аеросил 200 із групи сорбентів та 1 % розчину МЦ 100 із групи зв'язуючих речовин.

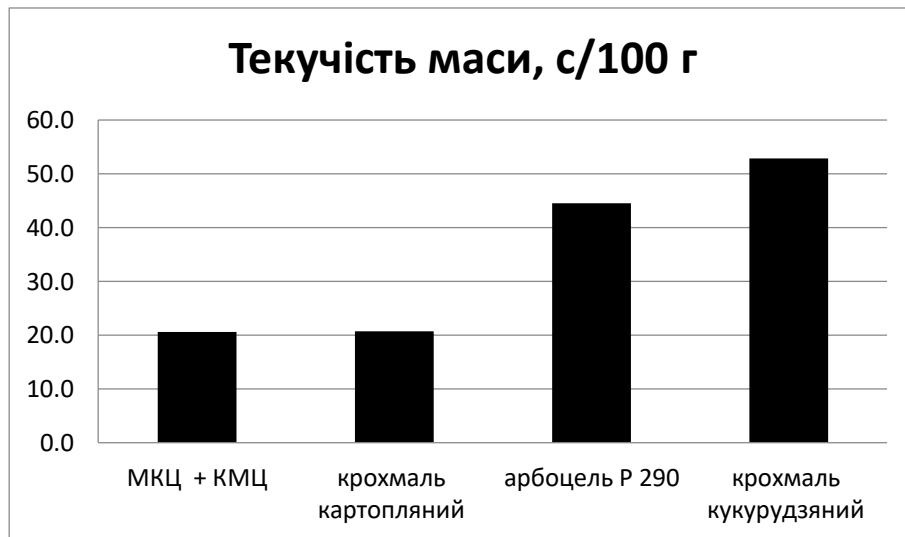


Рис. 4.11. Вплив природи розпушувачів на текучість маси

При проведенні дисперсійного аналізу експериментальних даних з визначення стійкості таблеток до роздавлювання вплив вивчених факторів ілюструє наступний ряд переваг:  $B > A > D > res > C$ . Лідером серед використаних допоміжних речовин стала група розпушуючих речовин (фактор В). Найміцніші таблетки були отримані при використанні арбоцель Р290, а також суміші МКЦ з натрій КМЦ, їм значно поступалися крохмаль кукурудзяний та картопляний (рис.4.12).

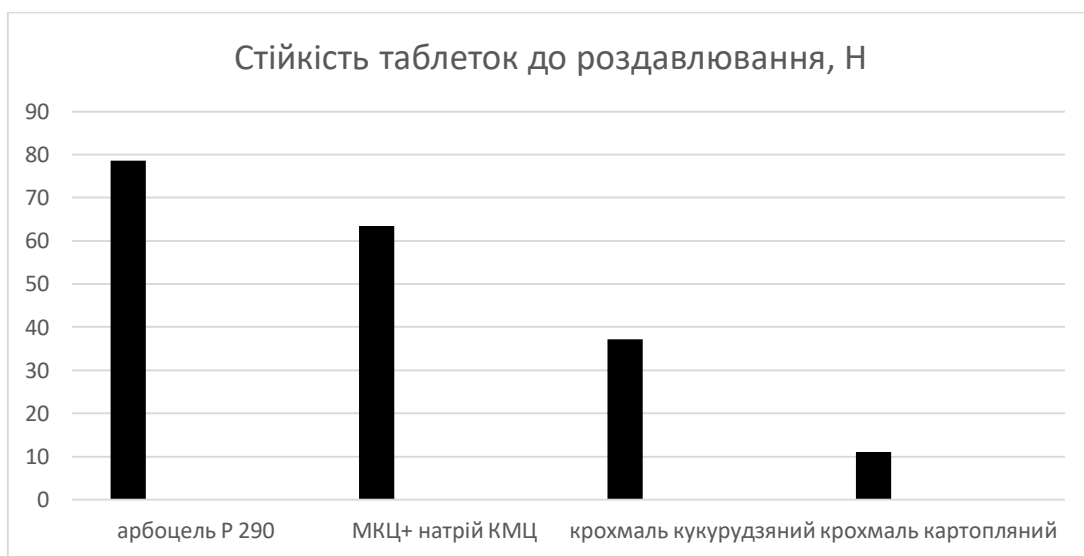


Рис.4.12. Вплив природи розпушувачів на стійкість таблеток до роздавлювання

При використанні таких цукрів (фактор А) як маніт та фруктоза у складі комплексного наповнювача стійкість таблеток до роздавлювання підвищується. Використання лактози моногідрату та сахарози призводить до зменшення значень цього показника (рис.4.13).

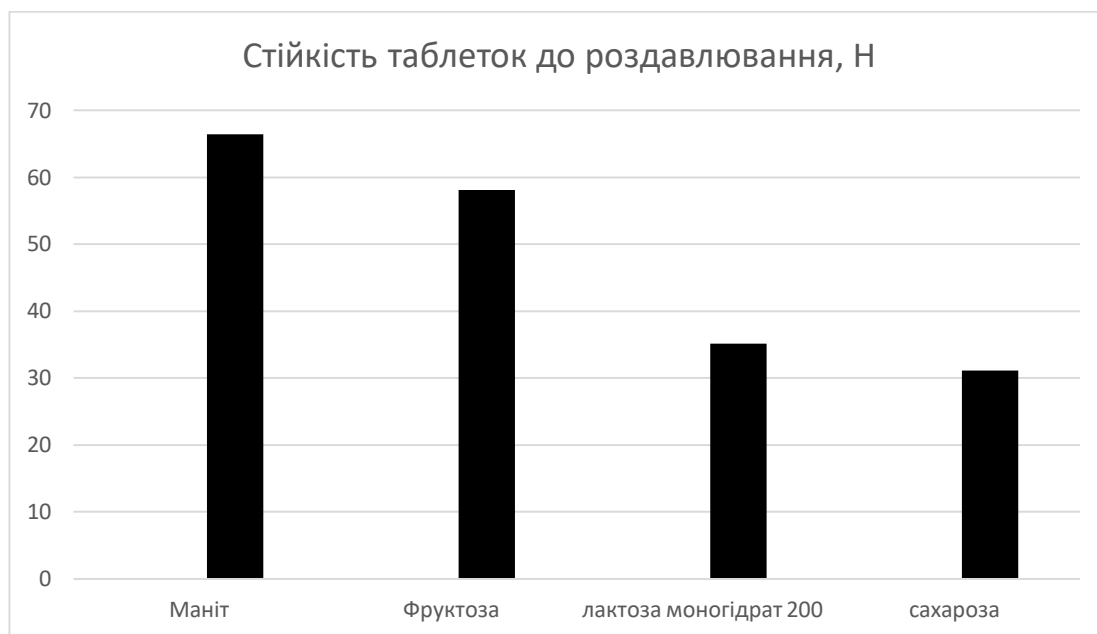


Рис.4.13. Вплив природи цукрів на стійкість таблеток до роздавлювання

Вплив зв'язуючих ДР на стійкість таблеток до роздавлювання ілюструє наступний ряд переваг: 1 % розчин МЦ (56,2 Н) > 1% крохмальний клейстер (53,0 Н) > 1% р-н плаздону К-90 (41,7 Н) > 1% р-н гіпромелози (39,6 Н).

Найбільш стійкі до роздавлювання отримували таблетки, коли до їх складу вводили сілоїд 244 ФП (54,8 Н), який має перевагу над аеросилом 300 (49,4 Н), аеросилом 380 (44,7 Н) та аеросилом 200 (41,5 Н).

Другим показником, що характеризує механічну стійкість таблеток є їх здатність до стирання ( $y_6, y_6^I$ ). При аналізі експериментальних даних з визначення стираності таблеток вплив факторів ілюструє наступний ряд переваг: В > А > С > D > res. За вказаним відгуком в деяких серіях дослідів таблетки руйнувалися повністю. Найістотніший вплив на стираність таблеток чинять розпушувачі групи В. При цьому найбільш стійкими до стирання виявилися таблетки, що містили арбоцель Р 90 (0,30%) та суміш МКЦ з натрій

КМЦ. При використанні цих ДР стиранисть таблеток відповідала фармакопейним вимогам (не більше 1%). При використанні крохмалю картопляного (2,17%) та крохмалю картопляного (59,88%) за стиранистю таблетки не проходили випробування. Серед досліджуваних зразків цукрів найвагоміший вплив на стійкість до стирання чинив маніт (1,30%), який має перевагу над сахарозою (9,84%), фруктозою (25,45%) та лактозою моногідратом 200 (26,37%).

Найменше значення стиранисті таблеток отримували при використанні аеросилу 380 (1,80%), який має переваги над сілоїдом 244 ФП (9,17%), аеросилом 200 (25,72%) та аеросилом 300 (26,33%).

Серед досліджуваних зразків зв'язуючих речовин найкращі значення стиранисті таблеток отримували при використанні 1% розчину плаздону К 90 (2,56%), який має перевагу над 1% розчином МЦ 100 (9,29%), 1% крохмальним клейстером (25,29%) та 1% розчином гіпромелози (25,83%).

Дисперсійний аналіз експериментальних даних дозволив встановити характер впливу вивчених факторів на розпадання отриманих таблеток, що ілюструє такий ряд переваг:  $A > C > B > D > res$ . Найшвидше розпадаються таблетки до складу яких введені наступні зразки цукрів: маніт та лактоза моногідрат 200 (рис. 4.14).

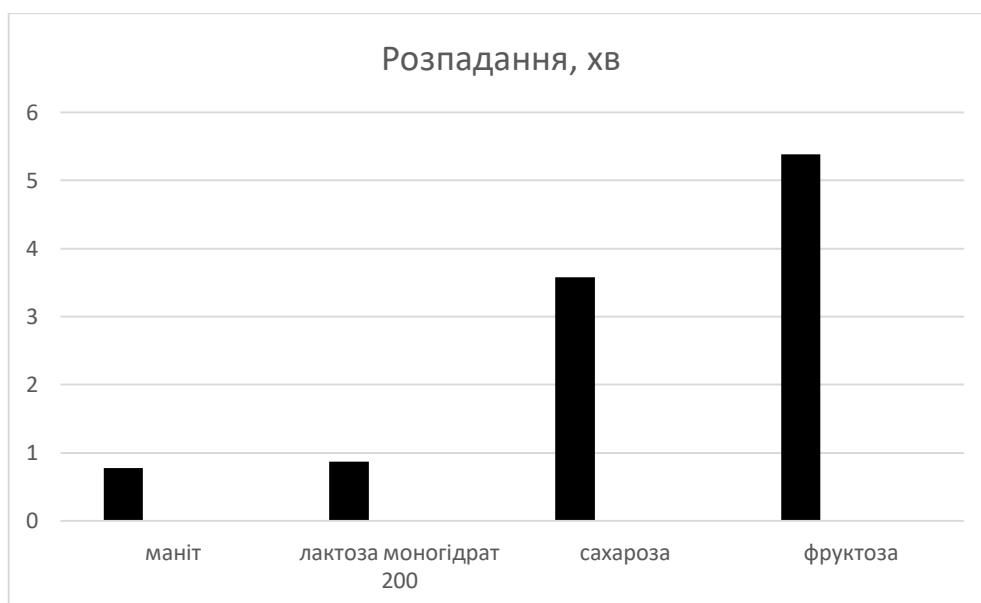


Рис.4.14. Вплив природи цукрів на розпадання таблеток

У групі сорбентів найшвидше розпадання таблеток забезпечували аеросил 200 (1,4 хв.) та аеросил 380 (1,4 хв.), які мають перевагу над сілоїдом 244 ФП (3,4 хв.) та аеросилом 300 (4,4 хв.). Вплив природи розпушувачів на час розпадання таблеток зображено на рис. 4.15 .

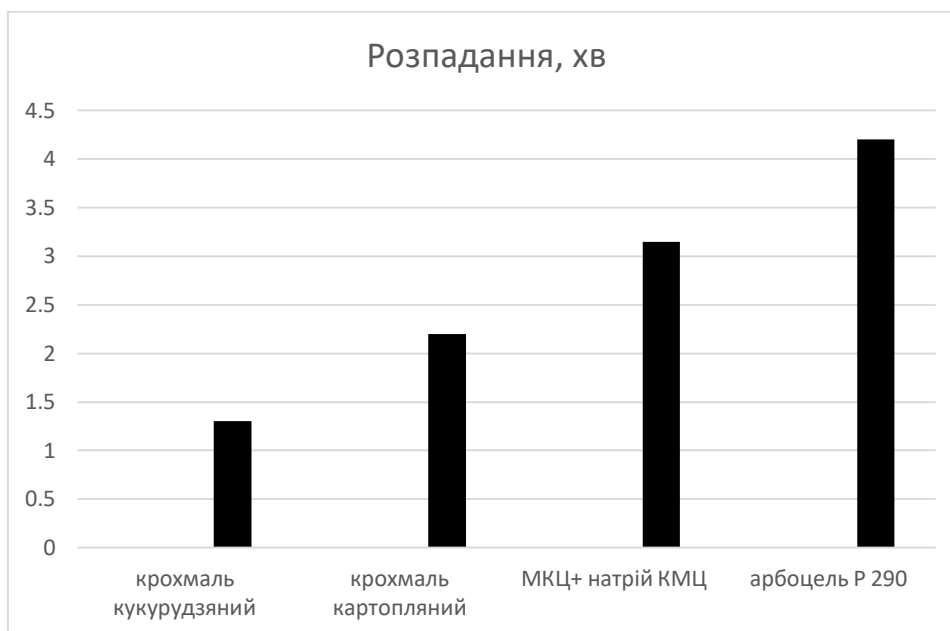


Рис.4.15. Вплив природи розпушувачів на час розпадання таблеток

Аналіз рисунку 4.15 показав, що найшвидше розпадались таблетки, що містять крохмаль кукурудзяний (1,13 хв) та крохмаль картопляний (2,25 хв), які мають перевагу над сумішшю МКЦ з натрій КМЦ (3,16 хв) та арбоцелю Р 90 (4,2 хв).

При використанні 1% розчину МЦ таблетки розпадаються до 1,7 хв., 1% розчину гіпромелози – 2,53 хв, 1% крохмального клейстера – 2,9 хв, а 1% розчину плаздону К 90 – 3,45 хв.

Проведені дослідження із вивчення 16 ДР чотирьох технологічних груп показали, що за багатьма відгуками отримані гранульовані маси і таблетки на їх основі відповідали вимогам, необхідних для прямого пресування. Значення вільної насипної маси та насипної маси після усадки вказує на належне компактування при заповненні матриці. Кут природнього відкосу у більшості серій був меншим 41°, що теж вказує на придатність мас до прямого пресування. Однак, у 8-ми серіях із 16-ти стиранисть таблеток була вищою 1%,

а серіях №1 і №5 таблетки при дослідженні на стираність руйнувалися повністю, що пов'язано з низьким значенням стійкості до роздавлювання. У всіх серіях дослідів таблетки розпадалися менше 15 хв і відповідали вимогам ДФ.

При виборі кращих поєднань ДР для отримання таблеток прямим пресування в найбільшій мірі враховували стійкість до роздавлювання та стираність отриманих таблеток. Використовуючи функцію корисності для подальших досліджень раціонально використовувати поєднання арбоцель Р 90, маніту, сілоїд 244ФП та 1% розчину МЦ 100 для зволоження. Якщо в якості наповнювача використовувати лактозу моногідрат 200, то якості інших ДР раціонально використовувати арбоцель Р 90, суміш МКЦ+ натрій КМЦ, аеросил 380 та 1% розчин МЦ 100.

**Таблиця 4.3. Дисперсійний аналіз експериментальних даних**

Джерело дисперсії	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{експ.}$	$F_{0,05}$	Гіпотеза $H_0$
$y_1$ – насипна густина						
Фактор $A$	3	0,05	0,02	1221,40	3,2	$\alpha_i \neq 0$
Фактор $B$	3	0,22	0,07	5347,58	3,2	$\beta_j \neq 0$
Фактор $C$	3	0,01	0,001	221,84	3,2	$\gamma_k \neq 0$
Фактор $D$	3	0,03	0,01	818,34	3,2	$\delta_l \neq 0$
Залишок (взаємодія)	3	0,01	0,0033	4,71	3,2	$res \neq 0$
Похибка всередині клітинки	16	0,012	0,0007			
Загальна сума	31	0,320				
$y_2$ – насипна маса після усадки						
Фактор $A$	3	0,16	0,05	35,16	3,2	$\alpha_i \neq 0$
Фактор $B$	3	0,18	0,06	38,09	3,2	$\beta_j \neq 0$
Фактор $C$	3	0,001	0,0003	0,98	3,2	$\gamma_k \neq 0$
Фактор $D$	3	0,08	0,03	17,13	3,2	$\delta_l \neq 0$
Залишок (взаємодія)	3	0,009	0,003	2,00	3,2	$res \neq 0$
Похибка всередині клітинки	16	0,02	0,0015			
Загальна сума	31	0,45				
$y_3$ – кут відкосу						
Фактор $A$	3	66,38	22,13	12,64	3,2	$\alpha_i \neq 0$
Фактор $B$	3	257,63	85,86	49,07	3,2	$\beta_j \neq 0$
Фактор $C$	3	16,63	5,54	3,17	3,2	$\gamma_k \neq 0$

Фактор <i>D</i>	3	20,13	6,71	3,83	3,2	$\delta_l \neq 0$
Залишок (взаємодія)	3	37,13	12,38	7,04	3,2	$res \neq 0$
Похибка всередині клітинки	16	28,00	1,75			
Загальна сума	31	425,88				
у <sub>4</sub> – плинність						
Фактор <i>A</i>	3	3980,13	1326,71	158,41	3,2	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	3	6552,63	2184,21	260,80	3,2	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	3	2652,13	884,04	105,56	3,2	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	3	1868,63	622,88	74,37	3,2	$\delta_l \neq 0$
Залишок (взаємодія)	3	541,38	180,46	21,54	3,2	$res \neq 0$
Похибка всередині клітинки	16	134,00	8,3750			
Загальна сума	31	15728,88				
у <sub>5</sub> – стійкість до роздавлювання						
Фактор <i>A</i>	3	7200,78	2400,26	344,94	3,2	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	3	21225,62	7075,21	1016,78	3,2	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	3	809,86	269,95	38,80	3,2	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	3	1610,32	536,77	77,14	3,2	$\delta_l \neq 0$
Залишок (взаємодія)	3	1081,26	360,42	51,76	3,2	$res \neq 0$
Похибка всередині клітинки	16	111,34	6,9584			
Загальна сума	31	32039,18				
у <sub>6</sub> – стираність таблеток						
Фактор <i>A</i>	3	3606,65	1202,22	4212,02	3,2	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	3	20800,82	6933,61	24292,22	3,2	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	3	3585,00	1195,00	4186,74	3,2	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	3	3265,82	1088,61	3813,98	3,2	$\delta_l \neq 0$
Залишок (взаємодія)	3	3404,00	1134,67	136,94	3,2	$res \neq 0$
Похибка всередині клітинки	16	4,57	0,2854			
Загальна сума	31	34666,85				
у <sub>7</sub> – розпадання						
Фактор <i>A</i>	3	120,31	40,10	334,20	3,2	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	3	38,90	12,97	108,06	3,2	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	3	54,30	18,10	150,84	3,2	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	3	13,10	4,37	36,39	3,2	$\delta_l \neq 0$
Залишок (взаємодія)	3	7,58	2,53	21,08	3,2	$res \neq 0$
Похибка всередині клітинки	16	1,92	0,1200			
Загальна сума	31	236,12				



## ВИСНОВКИ

1. На фармацевтичному ринку доступний широкий асортимент наповнювачів із специфічними властивостями, зокрема марки лактози різних фірм-виробників. Досліджено фізико-технологічні властивості лактози моногідрату, а також інших торгових марок лактози, зокрема MicroceLac® 100, Ludipress®, Cellactose® 80, Granulac® 140, FlowLac® 100, Lactopress® spray dried 250, Pharmatose® DCL-11, DCL-14, DCL-15, DCL-21, DCL-22.

2. Досліджено вплив тиску пресування основні технологічні показники таблеток із лактози, такі як: стійкість до роздавлювання, стиранисть і розпадання. Встановлено, що збільшення зусилля пресування значно покращує аналізовані показники у випадку використання MicroceLac® 100, Cellactose® 80 та Pharmatose® DCL-21.

3. Вивчено вплив досліджуваних зразків лактози і комбінованих продуктів на її основі на основні технологічні показники таблеток кислоти ацетилсаліцилової. Найкращі показники якості мали маси для таблетування та таблетки, які містили Ludipress® у кількості 12 %, або Cellactose® 80 у кількості 10 %, або Pharmatose® DCL-21 у кількості 8%. Введення до складу ДР з лактозою скорочувало час розпадання таблеток, що містили кислоту ацетилсаліцилову до 2 хв.

4. Додаванням раціональних допоміжних речовин можна покращити фізико-технологічні характеристики маси для пресування та фармако-технологічні показники таблеток, що містять метформін. Стійкість до роздавлювання, стиранисть таблеток метформіну значно покращується при введенні до їх складу Cellactose® 80 або MicroceLac® 100.

5. Запропоновано технологію отримання комплексного наповнювача для прямого пресування. Для подальших досліджень запропоновано наступні склади наповнювача: арбоцель Р 90, маніт, сілоїд 244 ФП та 1% розчин МЦ 100. Якщо в якості наповнювача використовувати лактозу моногідрат 200, то раціонально її поєднати із арбоцель Р 90, суміш МКЦ+ натрій КМЦ, аеросил 380 та 1% розчин МЦ 100.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Парнюк Н.В., Кучеренко Л.І., Портна, О.О. Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток гіпертрил методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис*. 2015 № 4. С.19-24.
2. Лукашів О.І., Демчук М.Б., Гуреєва С.М., Грошовий Т.А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. *Фармацевтичний часопис*. 2013. №3. С.50-54.
3. Fu X., Huck D., Makein L., Armstrong B., Willen U., Freeman T. (2012). Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders. *Particuology*. 2020. Vol. 10, No 2. P. 203-208.
4. Goyanes A., Martínez-Pacheco R. New co-processed MCC-based excipient for fast release of low solubility drugs from pellets prepared by extrusion-spheronization. *Drug development and industrial pharmacy*, 2015. Vol. 41, №3. P. 362-368.
5. Гуреєва С.М., Лукашів О.І., Грошовий Т.А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повід. 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблеток (без оболонки). *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 178–183
6. Dokala G. K., Pallavi C. Direct Compression – an overview. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2013. Vol. 4, №1. P. 155–158
7. Allen L., Ansel H. C. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins. 2013.794p.
8. Florence A.T., Attwood D. Physicochemical principles of pharmacy: In manufacture, formulation and clinical use.Macmillan, London. 2015. P.101-151
9. Thoorens G., Krier F., Rozet E., Carlin B., Evrard B. Understanding the

- impact of microcrystalline cellulose physicochemical properties on tableability. *International journal of pharmaceutics*.2015. Vol. 490, №1-2. P.47-54.
10. Krivokapić J., Ivanović J., Djuriš J., Medarević, D., Potpara Z., Maksimović Z., Ibrić, S. Tableting properties of microcrystalline cellulose obtained from wheat straw measured with a single punch bench top tablet press. *Saudi Pharmaceutical Journal*.2020.Vol.28, №6. P.710-718
  11. Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology .USA. 2007. 3256 p.
  12. Бочарова И.А., Штейнгарт М.В. Влияния технологических свойств компонентов при прямом прессовании таблеток. *Фармаком*. 2003. №4. С. 80-83.
  13. Brittain H.G. Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. *Pharmaceutical research*. 1991. Vol.8, №8. P.963-973.
  14. Builders P. F., Kabele-Toge B., Pongri A. W., Oluranti D. A., Mbah C. C., Anwunobi P. A., Isimi Y. C. Impact of co-processing on some fundamental physicochemical and functional properties of microcrystalline cellulose. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Scienc*. 2013. №5. P. 55-67.
  15. Elder D. P., Kuentz M., Holm R. Pharmaceutical excipients—quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2016. №87. P.88-99.
  16. Jagtap, S., Amrita, B., Rina, M., Jain, D.. Development of Directly Compressible Ascorbic Acid Tablet Using Novel Excipients. *Journal of Advanced Scientific Research*. 2012. Vol.3, №3.
  17. Abrantes C. G., Duarte D., Reis C. P. An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe?. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2016. Vol.105, №7. P.2019-2026.
  18. Демчук М.Б., Васенда М.М., Чубка М.Б., Тригубчак О.В., Грошовий Т.А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження

- таблеткованих лікарських препаратів Повідомлення 2. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом прямого пресування . *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 1. С. 76-80.
19. Dave R. H. Overview of pharmaceutical excipients used in tablets and capsules. *Drug Topics*. October 24,2008. P.1-13.
  20. Builders P. F., Mbah C. C., Mohammed, B. B. Preparation and evaluation of carbopol coated maize starch: A novel multifunctional excipient. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2017. Vol.11, No 37. P.458-469.
  21. Pishnamazi M., Iqbal J., Shirazian S., Walker G. M., Collins M. N. Effect of lignin on the release rate of acetylsalicylic acid tablets. *International journal of biological macromolecules*. 2019. № 124. P.354-359.
  22. Rowe R.C., Sheskey P.J., Cook W.G., Fenton M.E. Handbook of pharmaceutical excipients. London. 2012. Pharmaceutical press. 7th Edition.
  23. Gupta P., Nachaegari S. K., Bansal A. K. Improved excipient functionality by coprocessing. Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems. London. 2006. P.109-124.
  24. Saha S., Shahiwala A. F. Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. *Expert opinion on drug delivery*. 2009. Vol.6, №2. P.197-208.
  25. Гурєєва С.М., Демчук М.Б., Грошовий Т.А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повід. 2. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток-ядер з оболонкою. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С.63–68
  26. Pachuau L., Dutta R. S., Hauzel L., Devi T. B., Deka D. Evaluation of novel microcrystalline cellulose from *Ensete glaucum* (Roxb.) Cheesman biomass as sustainable drug delivery biomaterial. *Carbohydrate polymers*.

2019. № 206. P. 336-343.
27. Дитковская А. Г., Калмыкова Т. П., Алексеев К. В., Зими́на, И. А. Создание таблеток триметази́дина методом прямого прессования. *Фармация*. 2007. №3. С.22-24.
28. Бобрицкая Л.А., Дмитриевский Д.И., Гончаров Н.И. и др. Перспективы использования различных видов лактозы в технологии твердых лекарственных форм: материалы Всеукр. конгрессу «Сьогодні та майбутнє фармації». м.Харків, 16-19 квіт. 2008 р. Харків, 2008. С. 674.
29. Gohel M.C., Jogani P.D. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharm Sci*. 2005. Vol. 8, No 1. P.76-93.
30. Gochioco K. The effect of crystalline and amorphous lactose on mechanical properties of roller : Doctoral dissertation /University of Kansas. Kansas,2014. 61p.
31. Shangraw R. F. Compressed tablets by direct compression. Vol. 1. New York: Marcel Dekker. 1990. P.195 -246
32. Dressler J. A., Wagner K. G. A corn starch/[alpha]-lactose monohydrate compound as a directly compressible excipient. *Pharm Technol Eur*. 2003. Vol 200, No 3.
33. Tablettose®.Product Detail—Meggler Pharma—Excipients & Technology. URL:<https://www.meggler-pharma.de/newsandexpertise/agglomerated-lactose-from-meggler/>
34. Современные направления в технологии твердых лекарственных средств : учеб. пособ. для студ. высш. фармац. учеб. учрежд. / Е. А. Рубан, Л. Н. Хохлова, Л. А. Бобрицкая и др. Харьков : НФаУ, 2016. 88 с.
35. Дарзулі Н.П., Грошовий Т.А. Дослідження впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості порошкових мас та таблеток екстракту грушанки круглолистої. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С.45–51.

36. Al-Akayleh F., Mustafa A. M., Shubair M., AlKhatib H. S., Rashid I., Badwan A. Development and evaluation of a novel, multifunctional, coprocessed excipient via roller compaction of  $\alpha$ -Lactose Monohydrate and Magnesium Silicate. *Journal of Excipients and Food Chemicals*. 2016. Vol. 4, №2. P.1086.
37. Lamešić D., Planinšek O., Lavrič Z., Ilić I. Spherical agglomerates of lactose with enhanced mechanical properties. *International journal of pharmaceutics*. 2017. Vol. 516, №1-2. P.247–257.
38. FlowLac 100. Product Detail—Meggles Pharma—Excipients & Technology. URL: <https://www.meggles-pharma.com/en/lactose/10-flowlac-100.html>
39. DDE pharma - Spray-dried-lactose. URL: <https://dfepharma.com/Excipients/Expertise/Oral-Solid-Dose/Lactose/Spray-dried/Lactopress-Spray-Dried-250>
40. Pore M. Pharmaceutical tablet compaction: product and process design: Doctoral dissertation/ Massachusetts Institute of Technology. Massachusetts, 2007. P. 36
41. Altamimi M. J., Wolff K., Nokhodchi A., Martin G. P., Royall P. G. Variability in the  $\alpha$  and  $\beta$  anomer content of commercially available lactose. *International journal of pharmaceutics*. 2019. № 555. P. 237-249.
42. Rojas J., Buckner I., Kumar V. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. *Drug development and industrial pharmacy*. 2012. Vol. 38, No 10. P.1159-1170.
43. Ilić I., Kása Jr, P., Dreu R., Pintye-Hódi K., Srčić S. The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug development and industrial pharmacy*. 2009. Vol. 35, No 10. P.1271-1280.
44. Moolchandani V., Augsburger L. L., Gupta A., Khan, M., Langridge J., Hoag S. W. Characterization and selection of suitable grades of lactose as functional fillers for capsule filling: Part 1. *Drug Development and*

- Industrial Pharmacy*. 2015. Vol. 41, No 9. P. 1452-1463.
45. Ramaiah M., Chakravathi G., Yajaswini K. In vitro biological standardization, formulation and evaluation of directly compressed polyherbal anthelmintic tablets. *Pharmacognosy Journal*. 2013. Vol. 5, №3. P.130-134.
  46. Hebbink G. A., Dickhoff, B. H. Application of lactose in the pharmaceutical industry. In *Lactose*. Academic Press. 2019. P.175-229.
  47. Тригубчак О.В., Грошовий Т.А., Гурєєва С.М. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. № 1. С. 64–68.
  48. Abu Fara D, Rashid I, Alkhamis Kh, Al-Omari M, Chowdhry BZ, Badwan A. Modification of  $\alpha$ -lactose monohydrate as a direct compression excipient using roller compaction. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2018. Vol. 44, No 12. P.2038–2047.
  49. Nalluri V. R., Kuentz M. Flowability characterisation of drug–excipient blends using a novel powder avalanching method. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010. Vol. 74, №2. P. 388-396.
  50. Mohylyuk V., Davtian L. Effect of diluent types and soluble diluents particle size on the dissolution profile of trimetazidine dihydrochloride and caffeine from Kollidon SR matrix tablets. *Int J Pharm Tech Res*. 2015. Vol. 8, №6. P.147-55.
  51. Haware R.V., Tho I., Bauer-Brandl A. Application of multivariate methods to compression behavior evaluation of directly compressible materials. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009. Vol.72, №1. P.148-155.
  52. Hertel M., Schwarz E., Littringer E. M., Dogru M., Scherließ R., Steckel H. Influence of fines on commercial lactose carriers and their dry powder inhalation performance. *Drug Delivery to the Lungs*. 2015. №26.

53. Faruqui A. A., Joshi C., Balakumar P., Mahadevan N., Kumar R., Kumar, M. S. Chandrakant Joshi Lactitol : a review of its use in the treatment of constipation. *International Journal of Recent Advances in Pharmaceutical Research*. 2012. Vol. 2, №1. P.1-5.
54. Sá Barreto L. C., Cunha Filho M. Excipientes co-processados para compressão direta de comprimidos. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2009. Vol. 28, № 02. P. 304-312.
55. Rani G. U., Begum N. Over View of Co Processed Excipients Used To Improve Tableting Performance. *Journal of Advanced Drug Delivery*. 2014. Vol. 1, №6. P. 1-8.
56. Bolhuis G.K. Materials for direct compaction. In: Alderborn G, Nyström C, eds. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. New York, NY: Marcel Dekker Inc. 1996. P.419–478.
57. Schmidt P. C., Rubensdörfer C. J. Evaluation of Ludipress® as a multipurpose excipients for direct compression. Part 1. Powder characteristics and tableting properties. *Drug development and industrial pharmacy*. 1994. Vol. 20, No 18. P.2899–2925.
58. G Mirani A., P Patankar S., S Borole V., S Pawar A., J Kadam V. Direct compression high functionality excipient using coprocessing technique: A brief review. *Current drug delivery*. 2011. Vol. 8, No 4. P. 426-435.
59. Dave V. S., Saoji S. D., Raut N. A., Haware R. V. Excipient variability and its impact on dosage form functionality. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2015. Vol. 104, No 3. P.906-915.
60. Armstrong, N. A. Tablet manufacture by direct compression. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 2007. № 3. P.3673-3683.
61. Heinz R., Wolf H., Schuchmann H., End L., Kolter K. Formulation and development of tablets based on Ludipress® and scale-up for laboratory to production scale. *Drug development and industrial pharmacy*. 2000. Vol. 26, No 5. P. 513–521.
62. Mangal S., Meiser F., Morton D., Larson I. Particle engineering of



- excipients for direct compression: understanding the role of material properties. *Current pharmaceutical design*. 2015. Vol. 21, No 40.P. 5877-5889.
63. 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, No 3. P. 62-66.
  64. Kolter K., Heinz R., Fussnegger B. Ludipress® LCE. A new direct compression excipient. *Excipients & Actives for Pharma*. 2003. №10. P.2-3.
  65. Reddy C. P. K., Gopinath C. Evaluation of Compression Process Variables for Multiunit Particulate System (MUPS) Tablet by QbD Approach. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2018. Vol. 8, No 1. P.48-56.
  66. Starlac. URL:[www.meggle-pharma.de/en/product/uebersicht/starlac](http://www.meggle-pharma.de/en/product/uebersicht/starlac).
  67. Hauschild K., Picker K. M. Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation. *AAPS PharmSci*. 2004. Vol. 6, No 2. P. 27-38.
  68. Ortega C. A., Favier L. S., Cianchino V. A., Cifuentes D. A. New Orodispersible Mini Tablets of Enalapril Maleate by Direct Compression for Pediatric Patients. *Current drug delivery*. 2020. Vol. 17, No 6. P. 505-510.
  69. Jones D. S., Tian Y., Abu-Diak O., Andrews G. P. Pharmaceutical applications of dynamic mechanical thermal analysis. *Advanced drug delivery reviews*. 2012. Vol. 64, No 5. P.440-448.
  70. Arida A.I.; Al-Tabakha M.M. Cellactose® a co-processed excipient: A comparison study. *Pharmaceutical development and technology*. 2008. Vol.13, No 2. P.165–175.
  71. Sung P. F., Hsieh Y. L., Angonese K., Dunn D., King R. J., Machbitz R., Harris, M. T. Complex dielectric properties of microcrystalline cellulose, anhydrous lactose, and  $\alpha$ -lactose monohydrate powders using a

- microwave-based open-reflection resonator sensor. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2011. Vol.100, No 7. P.2920-2934.
72. Casalderrey M.; Souto C.; Concheiro A.; Gómez-Amoza J.; Martínez-Pacheco R. A comparison of Cellactose® with two ad hoc processed lactose-cellulose blends as direct compression excipients. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2000. Vol. 48, No 4. P.458–463.
73. MicroceLac®®100. Product Detail—Meggles Pharma—Excipients & Technology. URL: <https://www.meggles-pharma.com/en/lactose/13-MicroceLac®-100.html>
74. 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. *J. Excipients Food Chem*. 2020. №11. P.42–52.
75. Haware R. V., Kancharla J. P., Udupa A. K., Staton S., Gupta M. R., Al-Achi A., Stagner W. C. Physico-mechanical properties of coprocessed excipient MicroceLac®® 100 by DM 3 approach. *Pharmaceutical research*. 2015. Vol. 32, No 11. P.3618-3635.
76. Muzíková J, Zvolánková J. A study of the properties of tablets from coprocessed dry binders composed of alpha-lactose monohydrate and different types of cellulose. *Ceska Slov Farm*. 2007. Vol. 56, No 6. P.269-275.
77. Gangurde A., Patole R. K., Sav A. K., Amin P. D. A Novel Directly Compressible Co-Processed Excipient for Sustained Release Formulation *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2013. Vol. 3, No 9. P.89-97.
78. Mohammed B. B., Isah A. B., Allagh T. S., Builders P. F. Effects of a co-processed novel multifunctional excipient on the tablet properties of metronidazole. *Journal of Science and Practice of Pharmacy*. 2019. Vol. 6, No 1. P.316-323.
79. Jadhav S. U., Kalme S. D., Govindwar S. P. Biodegradation of methyl red by *Galactomyces geotrichum* MTCC 1360. *International Biodeterioration*

*& Biodegradation*. 2008. Vol. 62, No 2. P.135-142.

80. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1128 с.
81. Грошовий Т.А, Марценюк В.П, Кучеренко Л.І, Вронська Л.В, Гуреева С.М. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. Тернопіль: Укрмедкнига; 2008. 368 с.