

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ САХАРОЗИ МАРОК COMPRI SUGER – НОВИХ НАПОВНЮВАЧІВ ДЛЯ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ ТАБЛЕТОК

© М. Б. Демчук

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено технологічні характеристики сахарози марок Comprі Sugar O, Comprі Sugar M3 та Comprі Sugar S. Досліджено вплив різних типів сахарози Comprі на фармако-технологічні показники таблеток кислоти ацетилсаліцилової, а також таблеток хлоргексидину гідрохлориду, отриманих методом прямого пресування.

Ключові слова: сахароза Comprі Sugar, кислота ацетилсаліцилова, хлоргексидину гідрохлорид, таблетки, пряме пресування.

Вступ. Пряме пресування є сучасною, економічною та достатньо гнучкою технологією таблетування лікарських засобів. Цей метод забезпечує високу продуктивність праці, дозволяє скоротити час технологічного циклу, зменшити виробничі площі, знизити енерго- і працевитрати. Пряме пресування дає можливість отримати таблетки з волого-, термолабільних і несумісних між собою речовин. Технологія пресування без грануляції дозволяє підвищити якість і стабільність таблетованих препаратів завдяки виключенню стадії зволоження маси для таблетування, її сушіння при підвищених температурах і сухій грануляції. Проте технологічні властивості більшості активних фармацевтичних інгредієнтів не дозволяють отримувати таблетки на їх основі прямим пресуванням [1–3].

Для корекції фізико-технологічних властивостей діючих речовин найчастіше додають допоміжні речовини (ДР). На фармацевтичному ринку представлений широкий асортимент наповнювачів із специфічними властивостями для використання в технології прямого пресування [4, 5]. Такими ДР є агломеровані наповнювачі для прямого пресування таблеток, які представляє німецька фірма Suedzucker AG під торговими марками Comprі Sugar. Сахароза Comprі Sugar марок O, M3 та S являє собою білі гранули, відмінні за складом, структурою та іншими фізико-технологічними характеристиками (табл. 1). Агломерати Comprі Sugar O містять сахарозу, гранули Comprі Sugar M3 складаються із 95–98 % сахарози та 2–5 % мальтодекстрину, а Comprі Sugar S містить сахарозу та до 5 % глюкозного сиропу [6].

Низька гігроскопічність (менше 0,1 % для Comprі Sugar O, менше 0,7 % для Comprі Sugar M3 та S) дозволяє забезпечити стабільність таблеток протягом тривалого часу зберігання.

Агломеровані продукти Comprі Sugar доцільно використовувати у технології прямого пресування таблеток, у виробництві жувальних та смоктальних таблеток, капсул та гомеопатичних лікарських засобів [1, 7].

Метою досліджень було вивчення фізико-технологічних характеристик сахарози Sugar Comprі різних марок, які були надані для дослідження ТзОВ «Witec» (м. Одеса).

Методи дослідження. Об'єктами дослідження обрано сахарозу марок Comprі Sugar O, M3 та S. Для дослідження ролі сахарози у технології прямого пресування таблеток як модельні субстанції використовували кислоту ацетилсаліцилову та хлоргексидину гідрохлорид. Маси для таблетування досліджували за такими показниками, як плинність, вільна насипна густина і насипна густина після усадки. Таблетування проводили на лабораторному таблетпресі. Оцінку якості таблеток за стійкістю таблеток до роздавлювання та стирання, розпаданню та однорідності маси таблеток проводили за фармакопейними методиками [8].

Результати й обговорення. Проведено дослідження впливу різних значень тиску пресування на основні показники таблеток із сахарози Sugar Comprі. Для визначення сили виштовхування таблеток наважку сахарози масою 0,3 г пресували у таблетку діаметром 9 мм на гідравлічному пресі у діапазоні тиску від 150 до 450 МПа. Таблетку виштовхували нижнім пуансоном і фіксували в цей момент показник манометра. Сила виштовхування запресованих таблеток із матриці характеризує силу тертя та зчеплення між боковою поверхнею таблетки і стінкою матриці та дозволяє прогнозувати додання антифрикційних речовин [9].

Встановлено, що із збільшенням тиску пресування від 150 до 450 МПа сила виштовхування

Таблиця 1. Фізико-технологічні характеристики різних марок сахарози

Фізико-технологічні характеристики	Розмір частинок, мм	Насипна густина, г/см ³	Насипна густина після усадки, г/см ³	Плинність, с/100 г	Кут природного укусу, °	Індекс Сагг
Compri Sugar O	0,1-0,6	0,550-0,650	0,700	36-38	31-33	14
Compri Sugar M3	0,2-0,6	0,530-0,630	0,660	36-38	30-32	15
Compri Sugar S	0,1-1,0	0,650-0,720	0,740	35-37	30-32	12

таблеток на основі Suger Compri O зростала від 64 до 143 МПа. Для сахарози Suger Compri M3 показники сили виштовхування таблеток з матриці теж були достатньо високими – від 68 до 143 МПа. Сила виштовхування таблетки сахарози Compri S із матриці зростала від 64 до 113 МПа у досліджуваному діапазоні тиску.

Для всіх типів сахарози Suger Compri отримано достатньо високі значення сили виштовхування, що свідчить про високу адгезію сахарози до прес-інструменту. Спостерігали значне налипання порошкової суміші до робочих поверхонь матриці та пуансонів, що зумовлювало порушення цілісності таблеток. Значення сили виштовхування таблеток на основі різних типів сахарози, отриманих при різних значеннях тиску пресування, значно перевищувало допустимі норми 50 МПа. Це унеможливило процес таблетування без додавання ковзних та змащувальних речовин.

Для таблеток на основі трьох типів сахарози, отриманих при різних значеннях тиску пресування, визначали стійкість до роздавлювання та розпадання.

Зважаючи на високі значення сили адгезії порошку сахарози до прес-інструменту, сили когезії всередині матеріалу було недостатньо для формування міцних таблеток. Так, при тиску пресування 150 МПа стійкість таблеток Suger Compri O до роздавлювання дорівнювала 12 Н. Лише при тиску пресування понад 300 МПа вдавалося отримувати таблетки із міцністю понад 50 Н. Розпадання таблеток на основі Suger Compri O зростало від 10 с для таблеток, отриманих при тиску пресування 150 МПа до 4 хв для таблеток при тиску пресування 450 МПа.

Введення мальтодекстрину у склад агломератів сахарози збільшувало міцність отриманих таблеток: при тиску пресування 150 МПа, стійкість до роздавлювання досягала 37 Н і поступово зростала до 154 Н. Час розпадання таблеток на основі Suger Compri M3 збільшувався до 5 хв при максимальних значеннях тиску пресування.

Додавання до складу агломератів крохмалю теж позитивно впливає на когезію матеріалів. Значення стійкості до роздавлювання отриманих таблеток на основі Suger Compri S у діапа-

зоні тиску пресування 150 – 450 МПа коливалися від 123 до 154 Н. Час розпадання таблеток становив 3–4 хв.

На наступному етапі дослідження вивчали вплив сахарози Suger Compri на фармако-технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування.

Кислота ацетилсаліцилова представлена частинками ізодіаметричної форми розміром від 125 до 250 мкм, з відмінною плинністю та насипною густиною. Це свідчить про можливість отримання таблеток методом прямого пресування.

Моделльні суміші містили кислоту ацетилсаліцилову, сахарозу Suger Compri у кількості від 0 до 12 % і кислоту стеаринову 1 %. Для отриманих мас для таблетування визначали плинність, кут природного укусу, вільну насипну густиною і насипну густиною після усадки.

Введення сахарози Compri O у кількості 12 % значно покращує плинність маси. Час висипання 100 г порошкової суміші скорочується від 8 с для суміші без додавання наповнювача до 3 с для суміші, що містили 12 % сахарози Compri O. Показники насипної густини маси до і після усадки були оптимальними при використанні 8 % Suger Compri O. Кут природного укусу коливався в межах від 20 до 25°.

При введенні до складу сахарози Compri M3 плинність маси скорочувалася з 8 до 4 с/100 г зразка. Максимальні значення насипної густини фіксували при використанні 4 % сахарози Compri M3. Кут природного укусу коливався в межах від 30 до 35°.

Також досліджували вплив цукру Compri S на технологічні показники маси для таблетування з кислотою ацетилсаліциловою. Плинність порошкової суміші також покращувалася з 8 до 5 с/100 г зразка. Максимальні значення насипної густини мас для таблетування отримали при використанні 12 % цукру Compri S.

Одним із критичних показників для таблеток кислоти ацетилсаліцилової є їх стійкість до роздавлювання. Так, введення 2 % Suger Compri O збільшує міцність таблеток удвічі. Максимальні значення досліджуваного показника досягають 53 Н у рецептурах, що містять 8 % сахарози Compri O (рис.1).

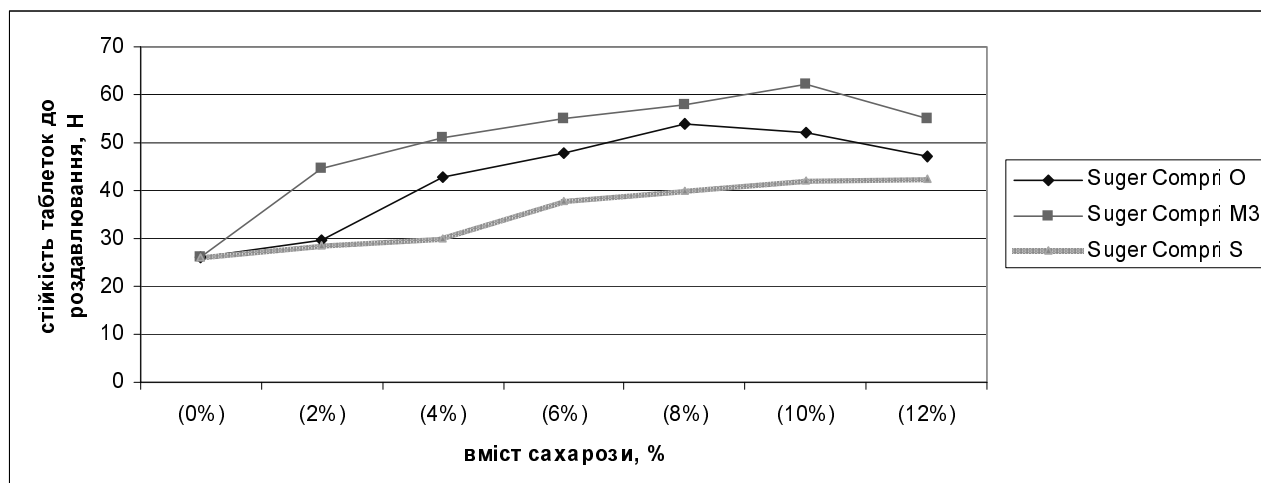


Рис. 1. Вплив вмісту сахарози Suger Comprі на стійкість до роздавлювання таблеток кислоти ацетилсаліцилової.

Значний вплив із усіх видів сахарози на стійкість таблеток до роздавлювання чинить Suger Comprі M3. Введення у склад таблеток кислоти ацетилсаліцилової сахарози Comprі M3 у кількості більше 4 % забезпечує міцність таблеток понад 50 Н. Максимальні значення стійкості до роздавлювання отримували при введенні у рецептуру таблеток 10 % Suger Comprі M3.

Suger Comprі S покращує міцність таблеток кислоти ацетилсаліцилової, проте не забезпечує дотримання вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ) щодо досліджуваного показника [8]. Стійкість таблеток до роздавлювання досягає значення 42 Н при використанні 10–12 % Suger Comprі S.

Таблетки кислоти ацетилсаліцилової досліджували за критерієм стійкості до стирання. Введення 4 % Suger Comprі O покращувало стираність таблеток, яка зменшувалася від 0,24 до 0,17 %.

Стійкість до стирання таблеток кислоти ацетилсаліцилової з сахарозою Comprі M3 знаходилася у межах до 1%. Мінімальні значення стираності 0,12 % отримували для таблеток, із вмістом 10 % сахарози Comprі M3.

Введення сахарози Comprі S незначно погіршувало стійкість таблеток до стирання. При 10 % вмісті сахарози Comprі S досліджуваний показник становив 0,35 %.

Введення Suger Comprі O у межах 8–10 % оптимізує показники однорідності маси таблеток, які досягають $\pm 1,45$ – $1,59$ %. Використання сахарози Suger Comprі M3 у кількості 2 % зменшує відхилення у масі таблеток кислоти ацетилсаліцилової до $\pm 0,77$ %. Мінімальні показники однорідності маси таблеток отримано при введенні до складу 2 % Suger Comprі S.

Час розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової із різними типами сахарози Suger Comprі значно перевищував 60 хв. Введення сахарози у склад таблеток суттєво не впливало на розпадання таблеток.

Таким чином, введення різних типів сахарози Suger Comprі до складу таблеток кислоти ацетилсаліцилової істотно покращувало технологічні характеристики маси для таблетування, а також показники міцності таблеток, особливо стійкості до роздавлювання.

На наступному етапі дослідження як модельну субстанцію використовували хлоргексидину гідрохлорид для отримання таблеток для смоктання. Порошок хлоргексидину гідрохлориду висипається із лійки лише при струшуванні (8,5 хв для 100 г зразку), що пов'язано з високою мікронізацією частинок. Насипна густина порошку становить $0,182$ г/см³, після усадки збільшується до $0,285$ г/см³. Таким чином, фізико-технологічні характеристики порошку дозволяють отримувати таблетки в умовах виробництва методом вологої грануляції.

Однак завдяки використанню нових ДР можна скоректувати плинність та пресованість маси для таблетування, що дозволить апробувати можливість отримання таблеток хлоргексидину гідрохлориду прямим пресуванням.

Для приготування маси для таблетування спочатку отримували тритурацію хлоргексидину гідрохлориду з лактозою 200. Додавали сахарозу Suger Comprі в кількості від 5 до 87 %, тальку – 2 %, магнію стеарату – 1 %, і довели до необхідної маси таблетки МКЦ 102, перемішували до однорідної маси. Таблетки пресували на лабораторному таблетпресі.

Плинність, вільну насипну густину і насипну густину після усадки використовували як показники оцінки маси для таблетування.

При введенні до складу маси для таблетування сахарози Comprі O в кількості до 40 %, плинність змінювалася незначно. При наступному збільшенні цукру Comprі O від 50 до 87 % – швидкість течії порошкової маси значно покращувалася, досягнувши оптимального значення – 15,5 с/100 г суміші (рис. 2). Вільна насипна густина маси для таблетування зі збільшенням вмісту сахарози теж зростала – від 0,433 (для маси із 10 % сахарози Comprі O) до 0,724 г/см³ (при 80 % вмісті сахарози Comprі O). Насипна густина після усадки збільшувалася від 0,564 до 0,720 г/см³.

При введенні до складу маси для таблетування Suger Comprі S плинність маси для таблетування поступово покращувалася зі збільшенням кількості введеної сахарози. Швидкість висипання суміші для таблетування досягала найменших значень – 14 с/100 г при вмісті сахарози 70–80 % (рис. 2). Значення вільної насипної густини збільшувалися від 0,479 до 0,702 г/см³ для порошкових сумішей, що містили від 10 до 80 % сахарози Comprі S.

Отримані таблетки досліджували за такими показниками, як стійкість до роздавлювання та стирання, розпадання, однорідність маси таблеток.

При збільшенні вмісту Suger Comprі O від 10 до 30 % у складі таблеток їх стійкість до роздавлювання зростає до максимальних значень – від 90 до 120 Н, проте додавання сахарози у кількості понад 30 % призводить до поступого

зменшення міцності таблеток (рис. 3). Для таблеток хлоргексидину гідрохлориду, що містили сахарозу Comprі S, спостерігається збільшення стійкості таблеток до роздавлювання від 98 до 157 Н.

Стійкість до стирання таблеток хлоргексидину гідрохлориду покращувалася від 99,7 до 99,96 % при збільшенні вмісту сахарози марки Comprі O від 10 до 30 %. Наступне збільшення кількості Suger Comprі O призводить до зменшення стійкості таблеток до стирання від 99,96 % при 30 % вмісті сахарози до 98,51 % при 87 % вмісті Suger Comprі O.

Розпадання таблеток, що містять від 10 до 25 % Suger Comprі O, збільшується від 14 до 60 хв. Подальше збільшення вмісту сахарози Comprі O до 80 % призводить до скорочення часу розпаду таблеток до 12 хв. Однорідність маси отриманих таблеток, що містили від 10 до 50 % Suger Comprі O, коливалася у межах від 1,18 до 5,89 %. При збільшенні вмісту сахарози у діапазоні від 50 до 87 % досліджуваній показник зменшувався до 0,69 %.

Стійкість таблеток до стирання покращувалася від 99,25 до 99,50 % при збільшенні кількості Suger Comprі S від 40 до 80 %. Час розпадання таблеток, що містили Suger Comprі S у кількості більше 30 %, поступово зменшувався від 35 до 12 хв, при вмісті сахарози 80 %. Однорідність маси таблеток коливалася у межах до ± 5 %. Мінімальні значення досліджуваного показника $\pm 1,87$ % отримані у тих серіях таблеток, які містили 30 % сахарози Comprі S.

Введення сахарози Suger Comprі до складу таблеток хлоргексидину гідрохлориду сут-

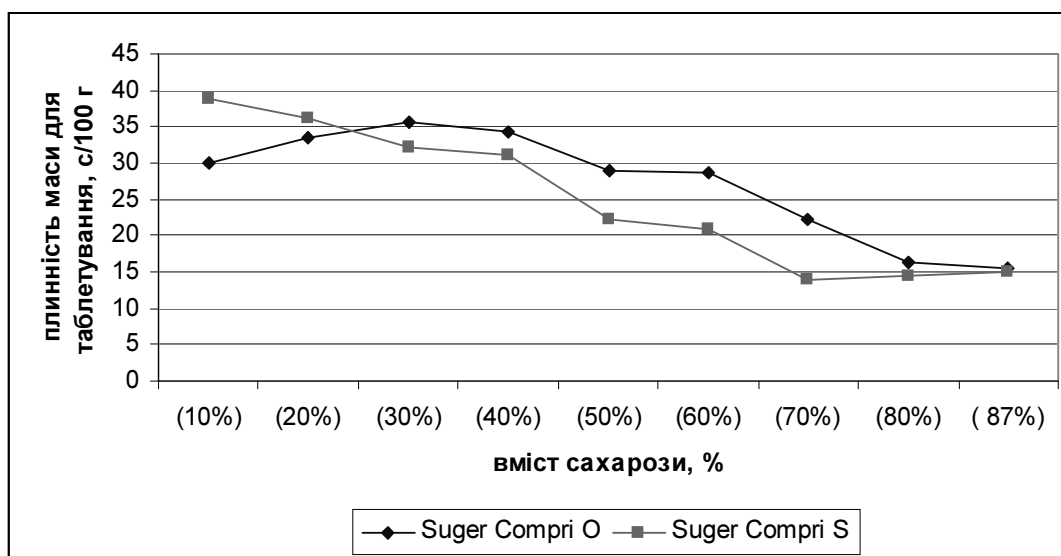


Рис. 2. Вплив вмісту сахарози Suger Comprі на плинність маси для таблетування, що містить хлоргексидину гідрохлориду.

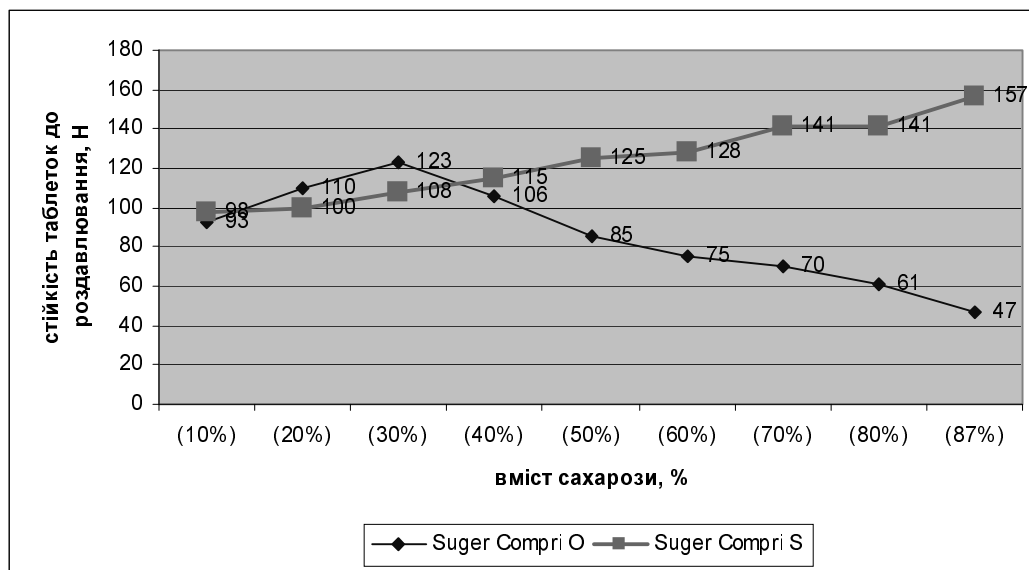


Рис. 3. Вплив вмісту сахарози Sugercipri на стійкість таблеток хлоргексидину гідрохлориду до роздавлювання.

тево покращує технологічні характеристики маси для таблетування, що дозволило отримати таблетки методом прямого пресування. Використання сахарози Sugercipri S у складі таблеток хлоргексидину гідрохлориду у кількості 30–40 % оптимізує фармако-технологічні показники таблеток, а саме стійкість до роздавлювання та стирання, розпадання та однорідність маси.

Література

1. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования / С. А. Сизяков, К. В. Алексеев, А. С. Сульдин [и др.] // Фармация. – 2008. – № 4. – С. 52–56.
2. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток / М. М. Васенда, Н. М. Белей, М. Б. Демчук [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4. – С. 77–80.
3. Gohel M. C. A review of co-processed directly compressible excipients / M. C. Gohel, Pranav D Jogani / J. Pharm. Pharmaceut. Sci. – 2005. – № 8. – С. 76–93.
4. Емшанова С. В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования / С. В. Емшанова // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 38–43.
5. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на

Висновки. Вивчено технологічні характеристики сахарози Sugercipri різних марок. Апробовано можливість використання сахарози Sugercipri O, Sugercipri M3 та Sugercipri S у технології прямого пресування на прикладі таблеток кислоти ацетилсаліцилової та хлоргексидину гідрохлориду. Досліджено вплив сахарози Sugercipri різних марок на фармако-технологічні показники отриманих таблеток.

- технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
6. Технічна інформація фірми <http://www.comprisugar.com/en/properties.shtml>
7. Создание таблеток триметазида методом прямого прессования / А. Г. Дитковская, Т. П. Калмыкова, К. В. Алексеев [и др.] // Фармация. – 2007. – № 3. – С. 22–24.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.
9. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. Ф-тів вищ. мед. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / В. І. Чуешов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін.; за ред. В. І. Чуешова – Х. : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ САХАРОЗЫ МАРОК COMPRI SUGER – НОВЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ ТАБЛЕТОК

М. Б. Демчук

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучены технологические характеристики сахарозы марок Compri Suger O, M3 и S. Исследовано влияние сахарозы Compri на фармако-технологические показатели таблеток кислоты ацетилсалициловой, а также таблеток хлоргексидина гидрохлорида, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: сахароза Compri Suger, кислота ацетилсалициловая, хлоргексидина гидрохлорид, таблетки, прямое прессование.

RESEARCH OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF SUCROSE TYPES COMPRI SUGER – NEW FILLERS FOR DIRECT COMPRESSION OF TABLETS

M. B. Demchuk

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the technological characteristics of sucrose grades Compri Suger O, M3 and S were studied. The effect of sucrose Compri on pharmaco-technological parameters of acetylsalicylic acid tablets and chlorhexidine hydrochloride tablets obtained by direct compression was investigated.

Key words: sucrose Compri Suger, acetylsalicylic acid, chlorhexidine hydrochloride, tablets, direct compression.

Отримано 17.01.14