



Сравнение свойств гранулированной лактозы, полученной различными методами влажной грануляции без использования связующих веществ

А. Е. Балдаев✉, В. В. Вайтман, Я. Г. Шопина, С. А. Кедик, А. В. Панов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» (ПТУ МИРЭА). 119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 78

✉ **Контактное лицо:** Балдаев Александр Евгеньевич. **E-mail:** baldaev.alexander@gmail.com

ORCID: А. Е. Балдаев – <https://orcid.org/0009-0000-6277-1730>;

В. В. Вайтман – <https://orcid.org/0009-0007-9584-2217>;

Я. Г. Шопина – <https://orcid.org/0009-0004-2457-7020>;

С. А. Кедик – <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>;

А. В. Панов – <https://orcid.org/0000-0002-1603-143X>.

Статья поступила: 19.03.2024

Статья принята в печать: 20.03.2025

Статья опубликована: 21.03.2025

Резюме

Введение. Прямое прессование – один из самых предпочтительных методов производства таблетированных лекарственных форм с точки зрения эффективности, так как он позволяет максимально сократить технологическую схему до уровня «смешивание – таблетирование – фасовка и упаковка». Однако для применения этого метода требуются вспомогательные вещества, которые обладают соответствующей сыпучестью и прессуемостью. Одним из широко используемых представителей подобных вспомогательных веществ является гранулированная лактоза. В рамках данной работы были произведены образцы чистой гранулированной лактозы методом грануляции в псевдоожиженном слое и грануляцией с высоким усилием сдвига с целью сравнения фармацевтико-технологических свойств продукта, полученного по разным технологиям, и модельных таблеток.

Цель. Выбор предпочтительного способа получения гранулированной лактозы методом влажной грануляции без использования связующих веществ.

Материалы и методы. Лактоза 80 меш (Ningbo Samreal Chemical Co., Ltd., Китай и Aurora Industry Co. Ltd., Китай), лактоза 200 меш (DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co. KG, Германия) использованы в качестве исходного сырья. Установка псевдоожиженного слоя Hüttlin использована для грануляции и для сушки гранулята. Грануляция с высоким усилием сдвига выполнена в миксере-грануляторе Evio G10H (ООО «ФармТехнолоджис», Россия). Таблетирование проведено на роторном таблеточном прессе. Вибросита, тестер насыпной плотности и тестер сыпучести использовались для анализа порошков, тестер прочности и распадаемости – для анализа таблеток.

Результаты и обсуждение. Были испытаны три подхода к получению лактозы для прямого прессования: 1) грануляция лактозы в псевдоожиженном слое; 2) модификация поверхности лактозы 80 меш распылением раствора лактозы в псевдоожиженном слое; 3) грануляция лактозы с использованием усилия сдвига. Первым критерием приемлемости для оценки полученных образцов была выбрана сыпучесть. При достижении необходимой сыпучести переходили к таблетированию модельной смеси. Полученные результаты демонстрируют, что наилучший продукт получается с помощью грануляции с высоким усилием сдвига.

Заключение. Проведено сравнение различных способов получения гранулированной лактозы. По результатам сравнения выбрана технология грануляции с усилием сдвига. Свойства полученного гранулята и модельных таблеток соответствуют установленным критериям приемлемости.

Ключевые слова: лактоза, прямое прессование, влажная грануляция, псевдоожиженный слой, вспомогательное вещество

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. Е. Балдаев – разработка дизайна исследования, написание статьи. В. В. Вайтман – статистическая обработка данных, ведение технологического процесса. Я. Г. Шопина – сбор данных, проведение фармацевтико-технологических испытаний. С. А. Кедик – научное руководство и консультирование. А. В. Панов – рецензирование и редактирование статьи.

Для цитирования: Балдаев А. Е., Вайтман В. В., Шопина Я. Г., Кедик С. А., Панов А. В. Сравнение свойств гранулированной лактозы, полученной различными методами влажной грануляции без использования связующих веществ. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(2):75–86. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-1784>

Comparison of granulated lactose properties produced by various wet granulation methods without the use of binders

Aleksandr E. Baldaev✉, Vladislav V. Vaitman, Yana G. Shopina,
Stanislav A. Kedik, Alexey V. Panov

MIREA – Russian Technological University. 78, prospekt Vernadskogo, Moscow, 119571, Russia

✉ **Corresponding author:** Aleksandr E. Baldaev. **E-mail:** baldaev.alexander@gmail.com

ORCID: Aleksandr E. Baldaev – <https://orcid.org/0009-0000-6277-1730>;

Vladislav V. Vaitman – <https://orcid.org/0009-0007-9584-2217>;

Yana G. Shopina – <https://orcid.org/0009-0004-2457-7020>;

Stanislav A. Kedik – <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>;

Alexey V. Panov – <https://orcid.org/0000-0002-1603-143X>.

Received: 19.03.2024

Accepted: 20.03.2025

Published: 21.03.2025

Abstract

Introduction. Direct compression is one of the most preferred methods for the production of tablet dosage forms in terms of efficiency, since it allows you to minimize the technological process down to the level of "mixing-tableting-filling and packaging". However, this method requires excipients that have appropriate flowability and compressibility. One of the widely used examples of such excipients is granulated lactose. In this work, samples of pure granulated lactose were produced by fluid bed granulation and high shear granulation in order to compare the technological properties of the product obtained using different technologies.

Aim. Selecting the preferred method for producing granulated lactose using the wet granulation method without the use of binders.

Materials and methods. Lactose 80 mesh (Ningbo Samreal Chemical Co., Ltd., China and Aurora Industry Co. Ltd., China), lactose 200 mesh (DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co KG, Germany) were used as raw materials. A Hüttlin fluid bed was used for granulation and for drying. High-shear granulation was performed in high-shear mixer-granulator Evio G10H (LLC "PharmTechnologies", Russia). Tableting was carried out on a rotary tablet press. Vibrating sieves, bulk density tester and flowability tester were used for the analysis of powders, and strength and disintegration testers were used for the analysis of tablets.

Results and discussion. Three approaches to obtain lactose for direct compression were tested: 1) lactose granulation in a fluidized bed; 2) modifying the surface of lactose 80 mesh particles by spraying lactose solution in a fluidized bed; 3) lactose high-shear granulation. Flowability was chosen as the first acceptance criterion for evaluating the obtained samples. When the required flowability was achieved, we proceeded to tableting the model mixture. The results obtained demonstrate that the best product is obtained by high-shear granulation.

Conclusion. A comparison was made of different methods for producing granulated lactose. Based on the comparison results, shear granulation technology was selected. The properties of the resulting granulate and model tablets meet the established acceptance criteria.

Keywords: lactose, direct compression, wet granulation, fluid bed, excipients

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Aleksandr E. Baldaev – development of the study design, writing the article. Vladislav V. Vaitman – statistical analysis, technological process management. Yana G. Shopina – data collection, sample testing. Stanislav A. Kedik – scientific guidance and consulting. Alexey V. Panov – reviewing and editing the article.

For citation: Baldaev A. E., Vaitman V. V., Shopina Ya. G., Kedik S. A., Panov A. V. Comparison of granulated lactose properties produced by various wet granulation methods without the use of binders. *Drug development & registration*. 2025;14(2):75–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-1784>

ВВЕДЕНИЕ

Технология прямого прессования представляет собой способ получения таблеток, который не требует стадии грануляции исходных компонентов смеси. Основное преимущество этой технологии заключается в экономичности рутинного процесса производства таблеток, так как в этом случае задействовано наименьшее количество единиц оборудования: только смеситель и таблеточный пресс. Однако возможность использования метода прямого прессования ограничена фармацевтико-технологическими свойствами исходного сырья [1]. Необходимо добавление функциональных вспомогательных веществ, которые могут компенсировать недостаточную сыпучесть или прессуемость субстанции и обеспечить стабильный процесс прессования [2]. На эти свойства порошков прямое влияние оказывает размер и природа частиц: как правило, крупные частицы обладают высокой сыпучестью и низкой прессуемостью; мелкие частицы – наоборот – за счет высокой площади поверхности и силы Ван-дер-Ваальса [3].

На рынке вспомогательных веществ представлены различные решения для использования в прямом прессовании. Например, сухие связующие вещества, которые увеличивают прессуемость смеси, обладая при этом достаточной сыпучестью при использовании в небольших количествах [4]. Существуют также скользящие вещества, которые могут улучшить сыпучесть смеси, но их использование ограничено из-за негативного влияния на другие свойства массы для таблетирования [5]. Наибольший интерес представляют функциональные наполнители, которые сочетают в себе превосходные свойства сыпучести и прессуемости. Одним из таких наполнителей является лактозы моногидрат [6].

Лактоза производится из молочной сыворотки путем кристаллизации. Существуют два стабильных стереических изомера лактозы: α -лактозы моногидрат и β -лактоза безводная. Частицы лактозы, получаемой при кристаллизации, представляют собой достаточно прочные клиновидные кристаллы [7]. Крупный размер частиц лактозы, который получается в результате стандартного промышленного процесса кристаллизации, не может обеспечить достаточной прочности таблетки, а высокая прочность кристаллов ограничивает хрупкую деформацию частиц [8]. В связи с этим для обеспечения необходимой прочности таблетки лактоза должна быть измельченной. Но измельченная лактоза не обладает достаточной сыпучестью для использования в прямом прессовании [9].

Один из способов производства функционального наполнителя из лактозы моногидрата – получение гранулята, содержащего в себе достаточное количество мелкой фракции для обеспечения прессуемости при таблетировании и обладающего достаточной сыпучестью за счет агломерации мелких

частиц в гранулы, которые обладают хрупкой деформацией [10]. Так как лактоза хорошо растворима в воде, процесс грануляции возможно провести без использования связующих веществ [11].

Существуют коммерчески доступные варианты гранулированной лактозы, производимой в Европе. На территории России было запущено производство лактозы моногидрата фармакопейного качества, однако по описанным выше причинам фракционный состав лактозы требует доработки для возможности ее использования в технологии прямого прессования таблеток. В связи с этим актуальна тема разработки технологии получения гранулированной лактозы, которую можно будет использовать в качестве функционального наполнителя для производства таблетированных лекарственных форм.

Цель исследования: выбор предпочтительного способа получения гранулированной лактозы методом влажной грануляции без использования связующих веществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

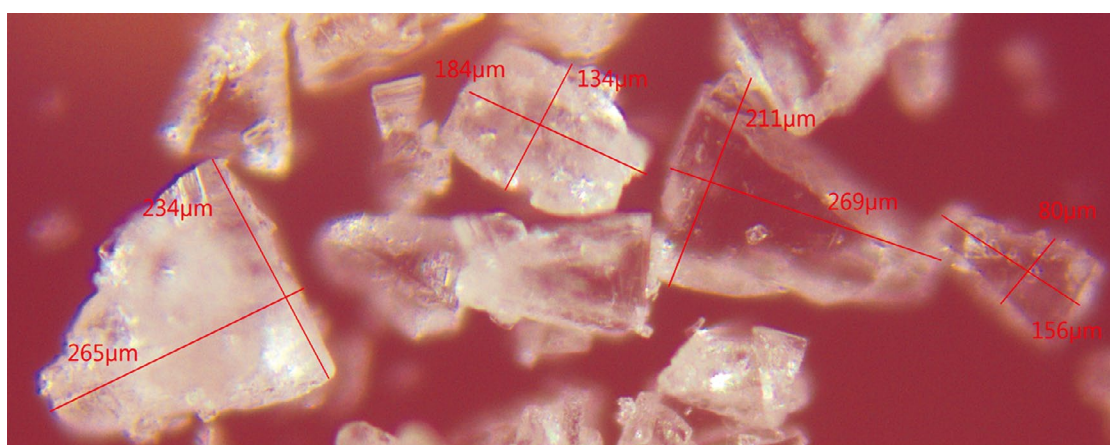
В работе использованы лактозы моногидрат 80 меш (Ningbo Samreal Chemical Co., Ltd., Китай и Aurora Industry Co. Ltd., Китай) и лактоза 200 меш (DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co. KG, Германия) в качестве исходного сырья для производства гранулята. Микрокристаллическая целлюлоза Heweten 102 (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия) и магния стеарат (FACI METALEST S.L.U., Испания) использованы для производства модельных таблеток. Для проведения грануляции и сушки гранулята, полученного методом высокого усилия сдвига, использована установка псевдооживленного слоя Hüttlin Solidlab 2 (BOSCH, Германия). Грануляция с усилием сдвига выполнена в миксере-грануляторе Evio G10H (ООО «ФармТехнолоджис», Россия). Модельные таблетки были произведены на роторном таблеточном прессе UNIC PC-27 (Rimek Karnavati Engineering, Ltd., Индия). Фракционный состав порошков изучался методом ситового анализа на приборе AS 200 control (Retsch GmbH, Германия). Насыпная плотность порошков до и после уплотнения контролировалась с помощью тестера насыпной плотности PT-TD200 (Pharma Test, Германия). Тестер сыпучести PTG-S4 (Pharma Test, Германия) использовался для анализа сыпучести порошков. Для анализа фармацевтико-технологических параметров таблеток использовался тестер прочности RZ-1 (DGM Pharma-Apparate Handel AG, Швейцария) и тестер распадаемости PTZ AUTO (Pharma Test, Германия).

Для полученных данных по сыпучести рассчитывали стандартное отклонение выборки из 5 значений. Для данных по прочности рассчитывали стандартное отклонение выборки из 10 значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве первого метода грануляции выбрана грануляция в псевдооживленном слое крупной (размер частиц менее 180 мкм, марка 80 меш) и мелкой (размер частиц менее 90 мкм, марка 200 меш) фракции лактозы моногидрата. Как отмечено выше, крупная лактоза обладает хорошей сыпучестью и плохой прессируемостью, тогда как мелкая лактоза имеет противоположные свойства. В связи с этим крупная лактоза была использована в качестве «ядра», вокруг которого будут наращиваться гранулы за счет связывания мелкой фракции лактозы. Исходные частицы представляли собой кристаллы лактозы моногидрата 80 меш формы «томагавк», то есть моноклинные сфероидальные частицы с трапециевидными боковыми гранями, ромбическими верхними и нижними частя-

ми и скошенными гранями у основания и вершины, схожие с характерной формой лезвия топора [4], и кристаллы менее правильной формы лактозы 200 меш, так как эта марка лактозы была произведена методом размолла (рисунок 1). Подразумевается схожесть с характерной формой лезвия топора. В фармакопеях (Ph. Eur., USP, ГФ РФ) описаны только более правильные формы, набор форм совпадает в этих фармакопеях со статьей ОФС.1.2.1.0009 Государственной фармакопеи РФ (ГФ РФ) XV издания. Форма томагавка для лактозы упоминается во многих статьях, например в статье R. Wijayasinghe et al. ([4] в списке литературы): «The α -lactose crystals are monoclinic sphenoidal and have only 1 axis of symmetry. They have trapezoidal side faces, rhombic tops and bottoms, and beveled faces at the base and apex, giving the crystal a distinct tomahawk appearance».



А
А



Б
В

Рисунок 1. Изображения лактозы моногидрата, полученные оптическим микроскопом при увеличении 100х:
А – лактоза 80 меш в отраженном свете; Б – лактоза 200 меш в проходящем свете

Figure 1. Images of lactose monohydrate obtained with an optical microscope at 100x magnification:
А – lactose 80 mesh in reflected light; Б – lactose 200 mesh in transmitted light

Грануляцию проводили на установке псевдоожиженного слоя. Общий объем загрузки сухих компонентов составлял 4000 г. В качестве связующего раствора использовали раствор лактозы 30 % в количестве 1800 г. Расход входящего воздуха составлял 110 м³/ч, скорость распыления изменяли в диапазоне 40–60 г/мин.

Полученные результаты по показателю «сыпучесть» представлены на рисунке 2.

В качестве критерия приемлемости для сыпучести гранулята была выбрана сыпучесть **не более** 15 с/100 г, что эквивалентно 6,67 г/с. Согласно литературным данным, данное значение сыпучести является пограничным для использования в технологии прямого прессования [1]. По полученным результатам видно, что уже соотношение 1:1 не позволяет добиться необходимой сыпучести. Только соотношение 1:0,82 (2200 г крупной и 1800 г мелкой лактозы) позволило получить гранулят с необходимой сыпучестью.

Далее, чтобы проверить пригодность полученной гранулированной лактозы для прямого прессования, изучили прессуемость гранулята. Для этого произвели модельные таблетки следующего состава: 89 % гранулята, 10 % микрокристаллической целлюлозы, 1 % магния стеарата. Значение 50 Н было выбрано как **нижняя граница** для показателя «прочность». В соответствии с фармакопейной статьей ГФ РФ прочность таблеток диаметром 9 мм должна составлять не менее 30 Н [ОФС.1.4.2.0011.15]. Более высокий критерий приемлемости был выбран в связи с тем,

что большинство субстанций обладают плохой прессуемостью и вспомогательное вещество для прямого прессования должно быть способно компенсировать этот недостаток АФС. Норма распадаемости в 3 мин (180 с) была выбрана с той целью, чтобы полученную гранулированную лактозу можно было применять для производства таблеток, диспергируемых в полости рта, для которых это верхняя граница по показателю «распадаемость» согласно требованиям ГФ РФ [ОФС.1.4.1.0015.15].

Данные по прочности и распадаемости модельных таблеток приведены на рисунке 3.

По диаграмме можно сделать вывод о том, что наилучший по сыпучести гранулят не позволяет получить таблетки, удовлетворяющие выбранным критериям приемлемости по показателю «распадаемость». Единственный гранулят, обладающий необходимой прочностью и распадаемостью, – это гранулят, полученный из соотношения исходных фракций 1:1. В связи с полученными результатами следующим шагом в разработке технологии была попытка улучшения сыпучести гранулята за счет изменения параметров грануляции.

Для подбора параметров грануляции были выбраны соотношения 1:1 и 1:3, как наиболее перспективные. Соотношение 1:3 было выбрано исходя из соображения, что улучшение сыпучести гранулята может также положительно отразиться на распадаемости таблеток за счет укрупнения частиц и увеличения их пористости.

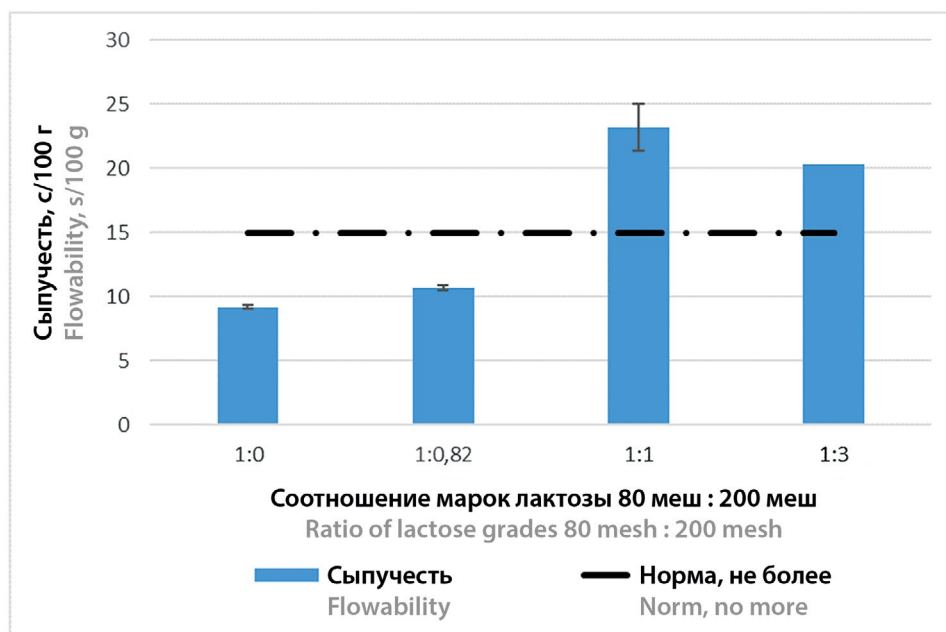


Рисунок 2. Зависимость сыпучести гранулированной лактозы от соотношения исходных фракций лактозы в сравнении с лактозой 80 меш

Figure 2. Dependence of the flowability of granulated lactose on the ratio of the initial fractions of lactose in comparison with lactose 80 mesh

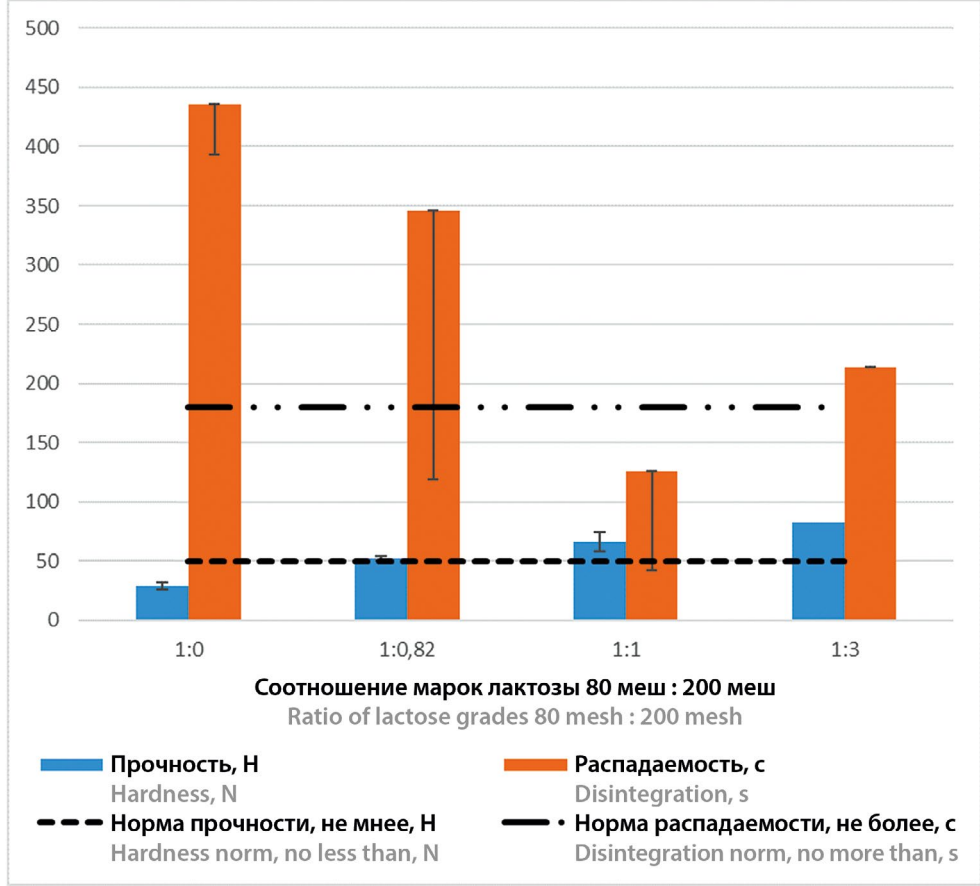


Рисунок 3. Прочность и распадаемость модельных таблеток, полученных из гранулированной лактозы в сравнении с лактозой 80 меш

Figure 3. Hardness and disintegration of model tablets prepared from granulated lactose in comparison with lactose 80 mesh

Основное влияние на качество гранулята в данном процессе оказывает общая влажность процесса, так как формирование связей между частицами происходит за счет частичного растворения лактозы и повторной кристаллизации. На общую влажность процесса оказывают влияние многие параметры, прямое влияние оказывает количество распыляемой жидкости и скорость распыления. Изменение количества распыляемой жидкости при единой скорости распыления 50 г/мин не показало значимого изменения сыпучести гранулята, результаты представлены в таблице 1.

Таким образом, скорость распыления была выбрана как параметр, который может оказать наибольшее влияние на свойства гранулята. Максимальная скорость распыления, которой удалось добиться, составила 60 г/мин. При дальнейшем увеличении скорости распыления уже на первых минутах начинали образовываться крупные агломераты вокруг распыляющих форсунок. Полученные результаты прямого измерения сыпучести и косвенного показателя сыпучести – индекса Карра – приведены на рисунках 4 и 5 соответственно.

Таблица 1. Результаты испытаний гранулированной лактозы, полученной при использовании различных количеств гранулирующего раствора, по показателю «сыпучесть»

Table 1. Flowability results for granulated lactose, produced using various amounts of granulating solution

Соотношение марок лактозы 80 меш : 200 меш Ratio of lactose grades 80 mesh : 200 mesh	Количество гранулирующего раствора лактозы 30 %, г Amount of granulating solution of lactose 30 %, g	Сыпучесть гранулята, с/100 г Granulate flowability, s/100 g
1 : 1	600	25,5
	870	22,8
	1200	22,7
	1800	23,2
1 : 3	800	19,2
	1600	20,3
	1800	20,6

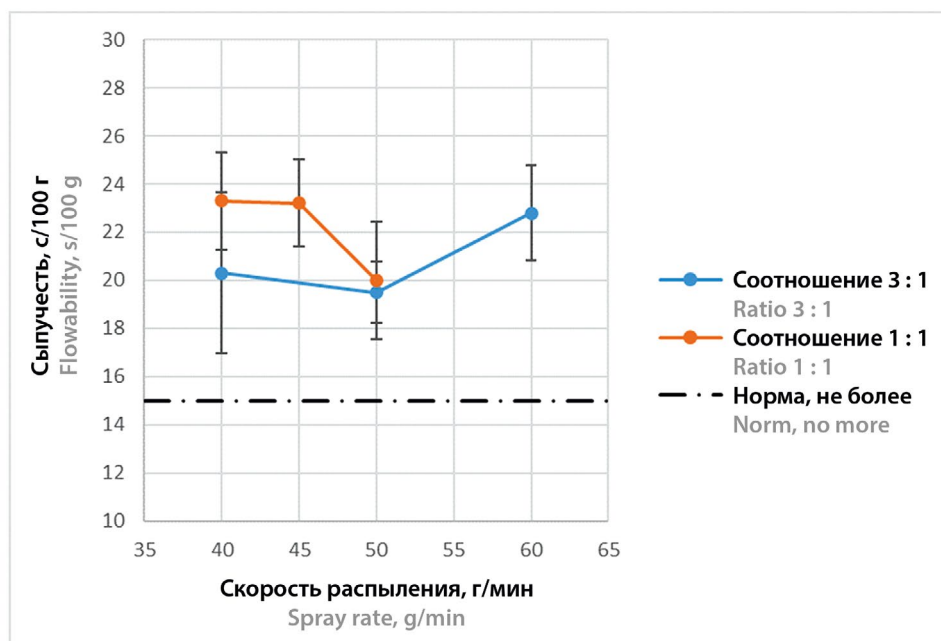


Рисунок 4. Зависимость сыпучести гранулята от скорости распыления гранулирующего раствора

Figure 4. Dependence of granulate flowability on granulating solution spray rate

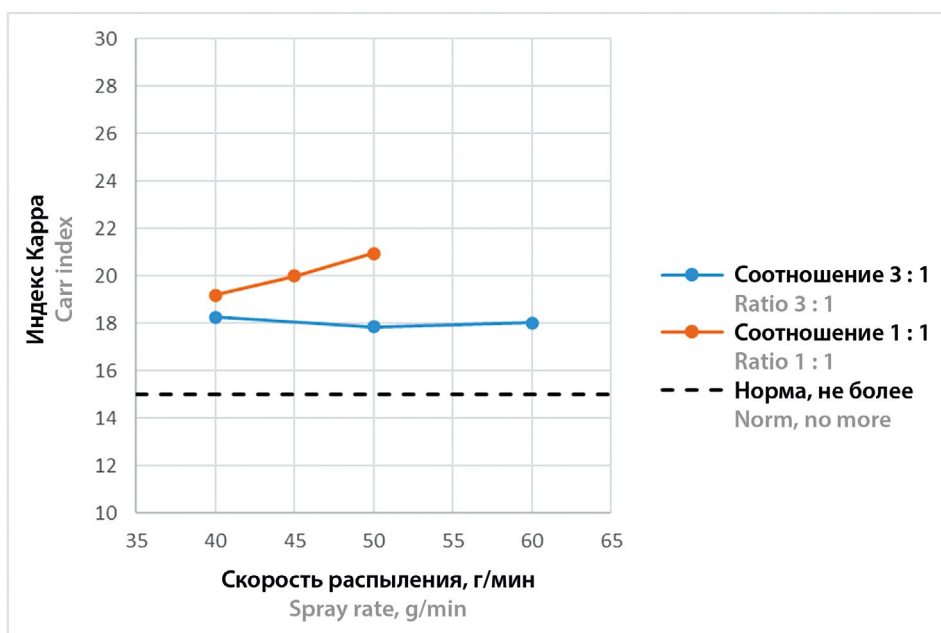


Рисунок 5. Зависимость индекса Карра от скорости распыления гранулирующего раствора

Figure 5. Dependence of the Carr's index on the granulating solution spray rate

По полученным результатам сделан вывод о том, что изменение параметров грануляции не позволяет добиться существенного улучшения сыпучести гранулята. Данный результат может быть обоснован тем, что процесс грануляции в псевдооживленном слое требует достаточно сильного связывания ча-

стиц между собой, которое может противостоять разрушающим силам потока воздуха. В случае классической грануляции гранулирующий раствор связующего вещества обладает липкостью, способной скрепить частицы между собой, а в процессе высыхания связующее вещество образует прочные твердофазные

мостики между частицами [12]. При распылении раствора лактозы в качестве связующего раствора происходит смачивание сухой лактозы, а также переход растворенной лактозы в твердое состояние в процессе сушки. За счет этого переходящая из раствора лактоза может сформировать твердофазные мостики для формирования гранул. Однако, судя по полученным результатам, для эффективного процесса грануляции требуется значительно более высокая степень увлажнения порошка, чем может обеспечить установка псевдоожиженного слоя. В связи с этим было решено изменить подход к получению гранулята. Вместо улучшения сыпучести смеси с хорошей прессуемостью была предпринята попытка улучшить прессуемость хорошо сыпучей крупной лактозы за счет модификации поверхности частиц.

Аморфная лактоза представляет собой смесь двух стереических изомеров лактозы – α - и β -формы – в соотношении, близком к 1:1 [7]. Такая форма лактозы обладает пластической деформацией за счет своей аморфности и может повысить прессуемость исходного α -моногидрата лактозы, если с ее помощью модифицировать поверхность частиц лактозы 80 меш.

Были произведены 3 серии гранулята при различных параметрах процесса распыления раствора лактозы. Значения параметров приведены в таблице 2, результаты испытаний модельных таблеток представлены на рисунках 6 и 7.

Измерение распадаемости прекращали при превышении времени более 15 мин (900 с). Как видно из графиков выше, каждая серия лактозы с модифицированной поверхностью позволяет получить таблетки с более высокой прочностью, чем исходная лактоза 80 меш. Однако распадаемость этих таблеток значительно замедлилась и превышает принятую нор-

му 3 мин и фармакопейную норму 15 мин. Оба этих наблюдения можно объяснить склонностью аморфной лактозы к пластической деформации. С одной стороны, она позволяет повысить прочность таблетки, с другой – за счет подобной деформации уменьшается пористость таблетки, так как пластичная аморфная лактоза под воздействием давления заполняет пустоты вокруг себя и препятствует проникновению воды внутрь таблетки. Таким образом, данный подход может повысить прессуемость лактозы моногидрата, но не является приемлемым из-за негативного влияния на распадаемость таблеток.

Таблица 2. Параметры процесса распыления раствора лактозы при модификации поверхности лактозы 80 меш

Table 2. Process parameters for surface modification of lactose 80 mesh

Серия Batch	Скорость распыления раствора лактозы, г/мин Spray rate of lactose solution, g/min	Температура продукта, °C Product temperature, °C	Давление распыления, бар Spray pressure, bar	Загрузка, г Loading, g	Объем раствора, г Volume of solution, g
208z.44	25–28	37,5–38,5	1,0	4000	2700
208z.46	15	31,0–31,5	1,0	4000	2700
208z.47	50	37,5–38,5	1,5	1600	2700

Следующим подходом стала грануляция с высоким усилием сдвига. Так как условия процесса в данном случае позволяют получить достаточно плотные и прочные гранулы, использовали только мелкую лактозу 200 меш. Процесс грануляции проводили

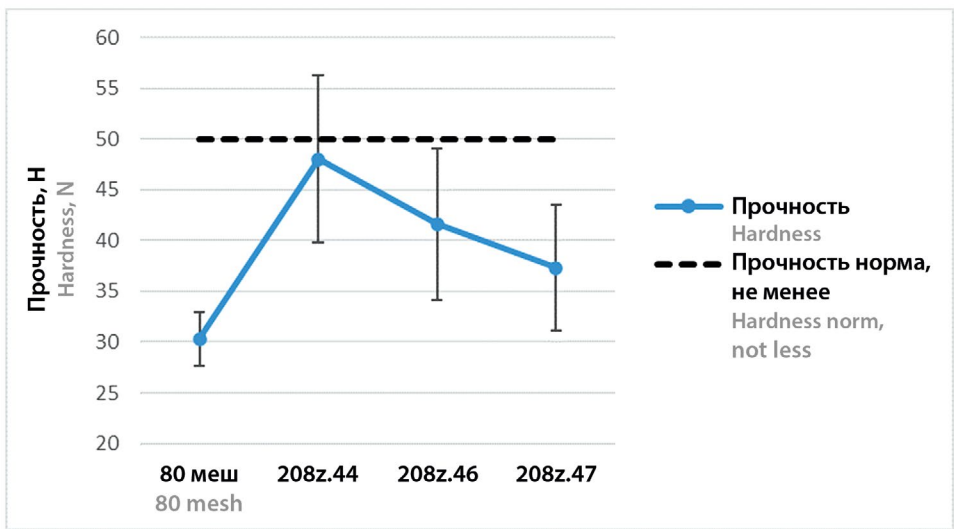


Рисунок 6. Результаты испытания прочности модельных таблеток, полученных из лактозы 80 меш с модифицированной поверхностью

Figure 6. Results of testing the hardness of model tablets obtained from lactose 80 mesh with a modified surface

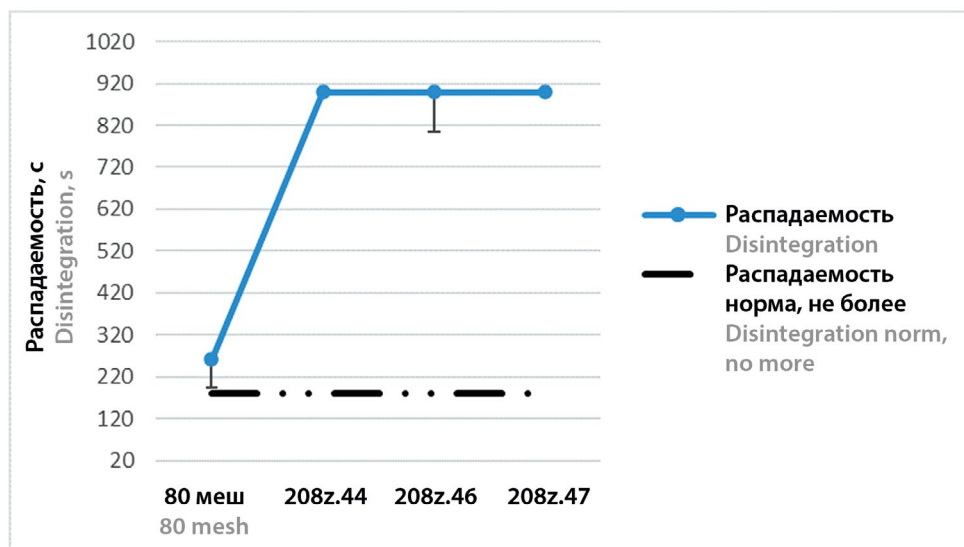


Рисунок 7. Результаты испытания распадаемости модельных таблеток, полученных из лактозы 80 меш с модифицированной поверхностью

Figure 7. Disintegration test results for model tablets obtained from lactose 80 mesh with a modified surface

при следующих параметрах: количество сухой лактозы – 1500 г, скорость импеллера – 75 об/мин, количество увлажнителя (воды очищенной) – 250 г, время добавления увлажнителя – 1 мин, скорость чоппера – 1000 об/мин, время грануляции – 3 мин. Так как грануляция с высоким усилием сдвига позволяет вести процесс при достаточно высоком содержании влаги в смеси, для формирования гранул достаточно использовать воду в качестве увлажнителя. Полученный влажный гранулят калибровали

вручную через сито 2 мм, далее сушили в установке псевдоожиженного слоя до потери в массе при высушивании 0,30 % при температуре входящего воздуха 30 °С и расходе входящего воздуха 150–200 м³/ч. Влажность выбрали исходя из следующего наблюдения: при хранении гранулята с влажностью от 0,50 % и выше образуются крупные комки гранулята. После сушки калибровали вручную через сито 500 мкм. Изучили сыпучесть полученного сухого гранулята, результаты представлены на рисунках 8 и 9.

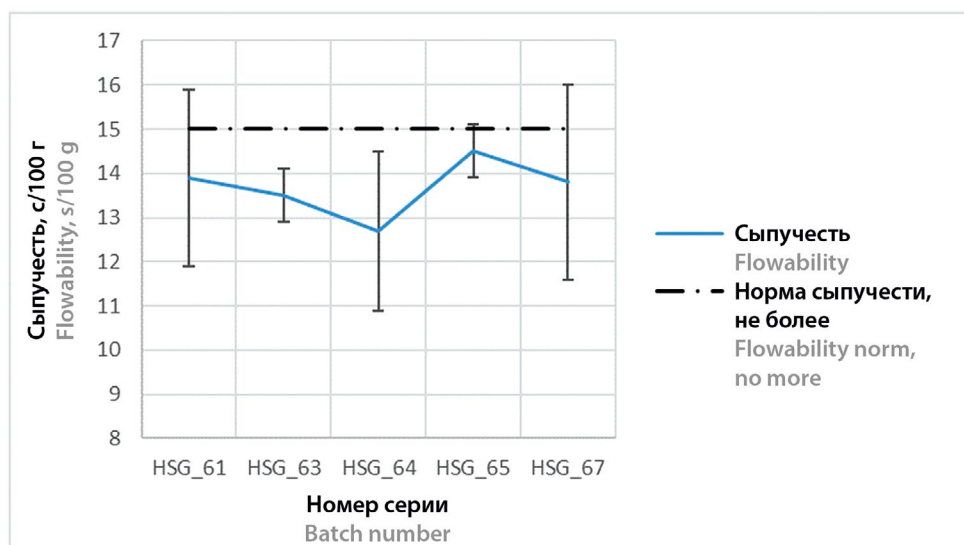


Рисунок 8. Сыпучесть 5 серий гранулятов, полученных грануляцией с высоким усилием сдвига при одинаковых параметрах процесса грануляции лактозы 200 меш

Figure 8. Flowability of 5 batches of granulates produced by high shear granulation of lactose 200 mesh using identical granulation process parameters

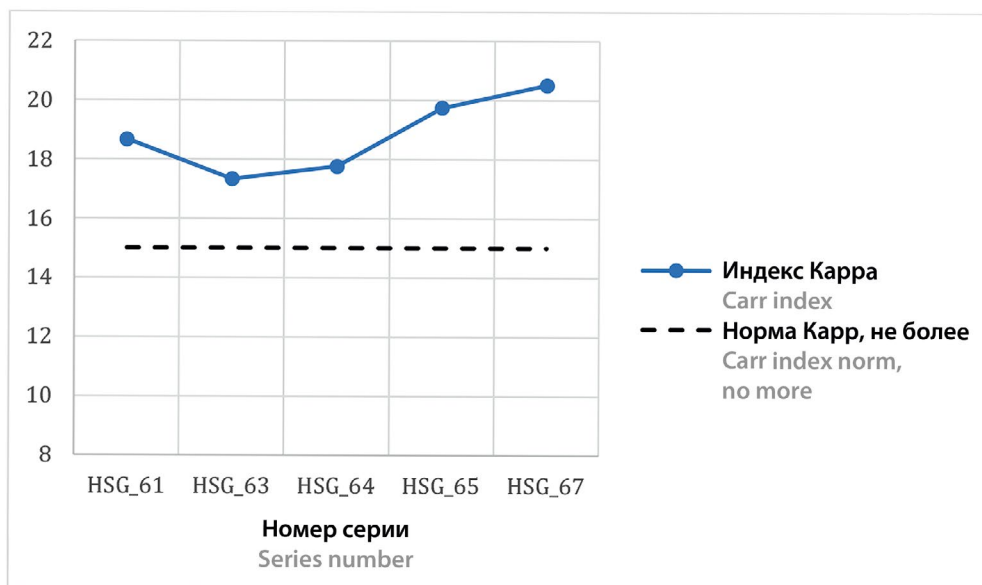


Рисунок 9. Индекс Карра 5 серий гранулятов, полученных грануляцией с высоким усилием сдвига при одинаковых параметрах процесса грануляции лактозы 200 меш

Figure 9. Carr's index of 5 batches of granulates produced by high shear granulation of lactose 200 mesh using identical granulation process parameters

Все произведенные образцы соответствовали критерию приемлемости для сыпучести. При этом индекс Карра превышал установленный критерий приемлемости. Так как это косвенный показатель сыпучести, он однозначно не говорит о непригодности полученного гранулята для использования в процессах прямого прессования. Однако его завышенное значение является индикатором склонности порошка к слеживаемости и сегрегации, а также к

образованию «арок» при высыпании из выходного отверстия бина. О возможной проблеме «арок» также говорит достаточно высокое значение стандартного отклонения результатов сыпучести. Одной из причин перечисленных выше характеристик гранулята может быть ухудшение его свойств из-за сухой калибровки: она приводит к образованию мелкой негранулированной пыли и частиц неправильной – менее сферической – формы. Подбор параметров

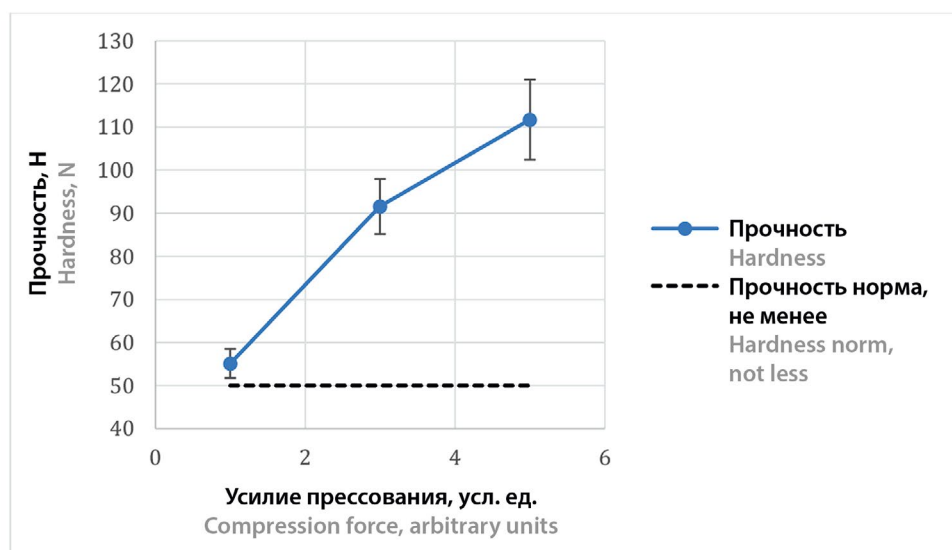


Рисунок 10. График зависимости прочности модельных таблеток от усилия прессования

Figure 10. Graph of dependence of hardness of model tablets on compression force

процесса грануляции для минимизации необходимости сухой калибровки может быть решением этой проблемы, однако окончательные выводы требуют дальнейшего исследования.

Далее из этого гранулята произвели модельные таблетки и изучили их прочность и распадаемость при разных значениях усилия прессования. Результаты представлены на рисунках 10–12.

Как видно из приведенных данных, удалось получить таблетки, которые удовлетворяют критериям приемлемости прочности и распадаемости одновременно. Наблюдается прямая зависимость обоих параметров от усилия прессования. Все полученные значения прочности значительно превышают критерий приемлемости.

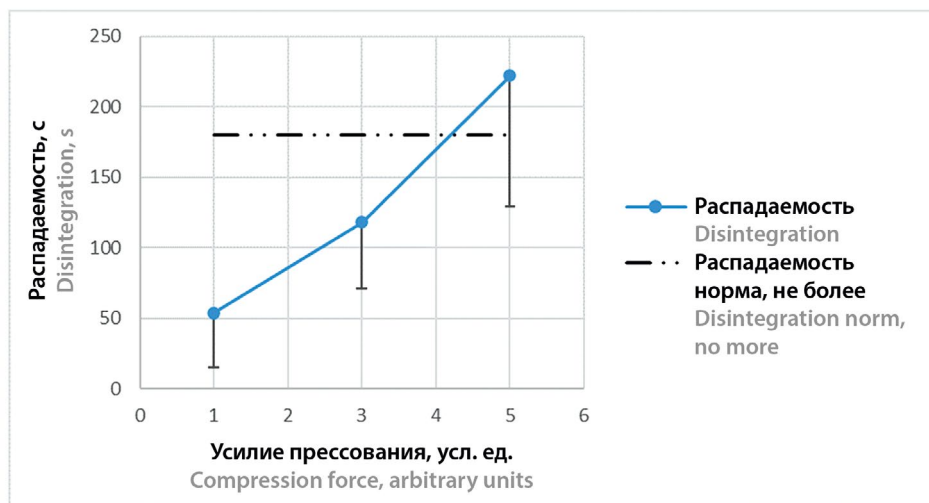


Рисунок 11. График зависимости распадаемости модельных таблеток от усилия прессования

Figure 11. Graph of dependence of disintegration of model tablets on compression force

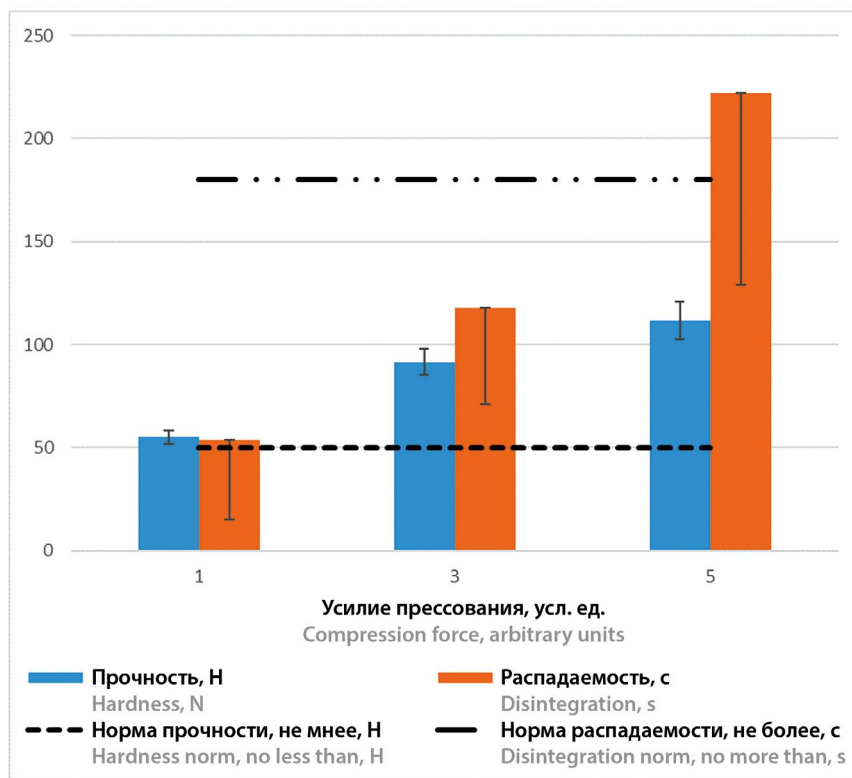


Рисунок 12. Диаграмма зависимости прочности и распадаемости модельных таблеток от усилия прессования

Figure 12. Diagram of the dependence of hardness and disintegration of model tablets on compression force

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проведенного исследования были изучены три подхода для улучшения фармацевтико-технологических характеристик лактозы моногидрата: грануляция в псевдооживленном слое, модификация поверхности частиц в псевдооживленном слое, грануляция с высоким усилием сдвига. Последний подход позволил получить гранулят с сыпучестью менее 15 с/100 г, из которого были произведены таблетки с прочностью более 50 Н и распадаемостью менее 3 мин. Таким образом, грануляция с высоким усилием сдвига является перспективным методом производства гранулированной лактозы для прямого прессования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lin Z., Cabello B., Kossor C., Davé R. Facilitating direct compaction tableting of fine cohesive APIs using dry coated fine excipients: Effect of the excipient size and amount of coated silica. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024;660:124359. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124359.
2. Amornrojvaravut C., Peerapattana J. Application of co-precipitated glutinous rice starch as a multifunctional excipient in direct compression tablets. *Heliyon*. 2023;9(9):e19904. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19904.
3. Kudo Y., Yasuda M., Matsusaka S. Effect of particle size distribution on flowability of granulated lactose. *Advanced Powder Technology*. 2020;31(1):121–127. DOI: 10.1016/j.appt.2019.10.004.
4. De Backere C., De Beer T., Vervaet C., Vanhoorne V. Effect of binder type and lubrication method on the binder efficacy for direct compression. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;607:120968. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120968.
5. Kim S. S., Seetahal A., Kossor C., Davé R. N. On predicting the performance of different silicas on key property enhancements of fine APIs, blends, and tablets. *Powder Technology*. 2024;432:119104. DOI: 10.1016/j.powtec.2023.119104.
6. Shi C., Zhao H., Fang Y., Shen L., Zhao L. Lactose in tablets: Functionality, critical material attributes, applications, modifications and co-processed excipients. *Drug Discovery Today*. 2023;28(9):103696. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103696.
7. Wijayasinghe R., Bogahawaththa D., Chandrapala J., Vasiljevic T. Crystallization behavior and crystal properties of lactose as affected by lactic, citric, or phosphoric acid. *Journal of Dairy Science*. 2020;103(12):11050–11061. DOI: 10.3168/jds.2020-18375.
8. Janssen P. H. M., Berardi A., Kok J. H., Thornton A. W., Dickhoff B. H. J. The impact of lactose type on disintegration: An integral study on porosity and polymorphism. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2022;180:251–259. DOI: 10.1016/j.ejpb.2022.10.012.
9. Chendo C., Pinto J. F., Paisana M. C. Comprehensive powder flow characterization with reduced testing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023;642:123107. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123107.
10. Kumar Vadaga A., Gudla S. S., Kumar Nareboina G. S., Gubala H., Golla B. Comprehensive review on modern techniques of granulation in pharmaceutical solid dosage forms. *Intelligent Pharmacy*. 2024;2(5):609–629. DOI: 10.1016/j.ipha.2024.05.006.
11. Takano K., Nishii K., Mukoyama A., Iwadata Yu., Kamiya H., Horio M. Binderless granulation of pharmaceutical lactose powders. *Powder Technology*. 2002;122(2–3):212–221. DOI: 10.1016/S0032-5910(01)00418-1.
12. Nascimento R. F., Ferreira Ávila M., Pereira Taranto O., Kurozawa L. E. Agglomeration in fluidized bed: Bibliometric analysis, a review, and future perspectives. *Powder Technology*. 2022;406:117597. DOI: 10.1016/j.powtec.2022.117597.