

CELLULOSE LACTOSE

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →
КОМБИНИРОВАННОЕ
ВЕЩЕСТВО

Техническая брошюра
Cellactose® 80



Комбинированное вспомогательное вещество фирмы MEGGLE для прямого прессования: Cellactose® 80

Общая информация

Прямое таблетирование (DC) является важным производственным процессом в фармацевтической промышленности, так как позволяет щадяще, эффективно и, следовательно, экономично производить продукцию. В идеале, одно или несколько лекарственных веществ смешивают со вспомогательными веществами, а затем компактируют в готовую лекарственную форму [1, 2].

Предпосылкой для прямого прессования (DC) и использования современного оборудования является то, что лекарственное и вспомогательное вещества образуют таблеточную массу, которая характеризуется отличной текучестью, низкой тенденцией к сегрегации частиц и достаточной прессуемостью [3].

В производстве лекарственных средств лактоза является традиционным и широко используемым вспомогательным веществом. Однако, как и многие другие наполнители, этот натуральный дисахарид не пригоден для прямого прессования (DC) без модификации, так как его текучесть и прессуемость во многих случаях недостаточны (**Рисунок 1**).

Описание продукта

Моногидрат альфа-лактозы и порошковая целлюлоза являются функциональными вспомогательными веществами для производства пероральных лекарственных форм. Оба они имеют естественное происхождение и десятилетиями являются неотъемлемой частью фармацевтической промышленности. Лактоза в основном используется в качестве наполнителя. Чистая порошковая целлюлоза может использоваться в качестве наполнителя и умеренного связующего.

„Совместная обработка“ моногидрата альфа-лактозы и порошковой целлюлозы с помощью распылительной сушки приводит к созданию нового, монопартикулированного наполнителя Cellactose® 80, который обладает улучшенной прессуемостью (повышенной твердостью таблеток), а также повышенными свойствами текучести по сравнению с механической смесью обоих компонентов. Cellactose® 80 содержит 75% моногидрата альфа-лактозы и 25% порошковой целлюлозы. Оба компонента не подвергаются никаким химическим изменениям во время производственного процесса.



Рисунок 1: Требования к текучести и прессуемости порошков для различных технологических процессов. (DC = Прямое прессование, WG = Влажная грануляция, DG = Сухая грануляция) [3].

Нормативная информация и качество продукта

Исходные материалы моногидрат альфа-лактозы и порошкообразная целлюлоза, используемые для производства Cellactose® 80, соответствуют фармакопейным статьям (Ph. Eur., USP-NF и JP). Производство Cellactose® 80 не изменяет химических свойств ни того, ни другого исходного вещества. В соответствии с европейскими нормами Cellactose® 80 можно рассматривать как смесь отдельных монографированных компонентов: моногидрата альфа-лактозы и порошковой целлюлозы [4].

Драг-Мастер-Файл (DMF) Cellactose® 80 доступен для регистрации Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). Спецификацию и другие нормативные документы можно загрузить с сайта www.meggle-pharma.com.

Производство вспомогательных веществ в Вассербурге, Германии сертифицировано по стандарту DIN ISO 9001:2015 и действует в соответствии с рекомендациями IPEC-PQG (Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients) и с общей статьей Американской фармакопеи (USP-NF) <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. С 2014 года MEGGLE является EXCiPACT™-сертифицированным производителем и поставщиком вспомогательных веществ.

В Вассербурге производится весь ассортимент фармацевтической лактозы Meggle: просеянная, молотая, агломерированная, спрей драй (полученная распылительной сушкой) и комбинированные вещества на основе лактозы. Кроме того, MEGGLE является членом IPEC (Международный совет фармацевтических наполнителей).

Компания MEGGLE инвестирует значительные средства в устойчивое развитие сырьевых ресурсов, производственные стандарты и эффективность, а также активно участвует в охране окружающей среды. Для того, чтобы гарантировать качество своей продукции, первостепенное значение для MEGGLE имеет соблюдение действующих фармацевтических стандартов.



international excipients
certification

Применение

Cellactose® 80 разработана для прямого прессования, также может быть использована в сухом гранулировании и в производстве капсул. По сравнению с соответствующей механической смесью, состоящей из отдельных компонентов, Cellactose® 80 обладает лучшей текучестью, лучшей прессуемостью и более высокой адгезионной способностью. Благодаря этим свойствам Cellactose® 80 может применяться в производстве как низкодозированных, так и высокодозированных лекарственных препаратов.

- Прямое прессование
- Сухая грануляция (вальцовый компактор, брикетирование)
- Наполнение капсул

ПРЕИМУЩЕСТВА

Cellactose® 80

- Превосходные прессуемость и текучесть
- Прекрасно подходит для активных ингредиентов, которые трудно прессуются (например, растительные экстракты).
- Высокая адгезионная способность АФИ
- Идеальная поверхность таблетки для пленочного покрытия (коатинга)
- Высокая адгезия поверхности предотвращает расслоение смеси и улучшает однородность содержания действующего вещества

Распределение частиц по размерам (PSD)

На **рисунке 2** представлены интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам Cellactose® 80, полученные лазерной дифрактометрией. Благодаря узкому распределению частиц по размерам достигается высокая однородность смесей и таблеток.

На **рисунке 3** представлен диапазон и среднее значение размера частиц Cellactose® 80. Результаты определения гранулометрического состава методом воздушно-струйного просеивания в процессе производства.

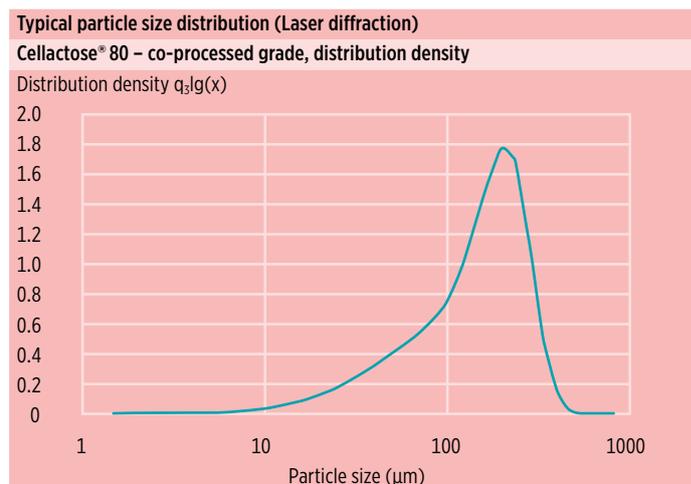
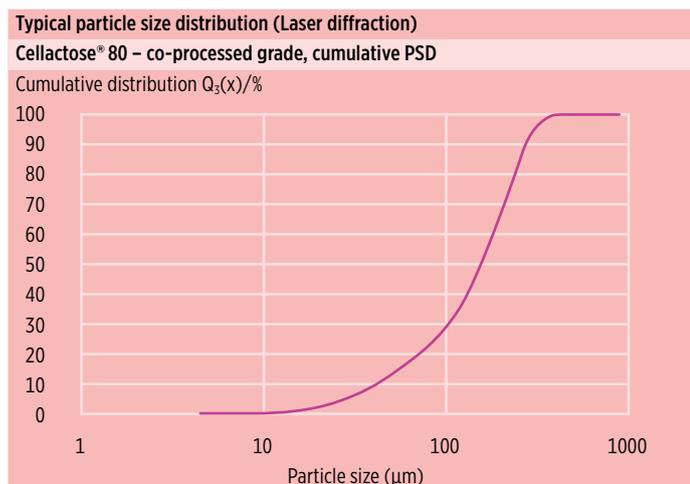


Рисунок 2: Интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам Cellactose® 80. Лазерный анализатор: Sympatec®/Helos & Rodos.

Ситовой анализ – комбинированное вспомогательное вещество		
	Тип лактозы	Cellactose® 80
		спецификация/значения
Размер частиц	< 32 мкм	Макс. 20% / 7%
Метод:	< 160 мкм	35–65% / 54%
Воздушно-струйное просеивание	< 250 мкм	Мин. 80% / 93%

Рисунок 3: Спецификация (жирный шрифт) и типичные значения гранулометрического состава (PSD) Cellactose® 80 (воздушно-струйное просеивание). Данные получены при контроле за процессом производства и служат для ориентации.

Однородность партий

Однородность партий продуктов MEGGLE обусловлена более чем 60-летним опытом компании в производстве лактозы. Строгие критерии контроля готовой продукции, а также непрерывный контроль за процессом производства (IPC) гарантируют однородность партий и качество продукта (Рисунок 4).

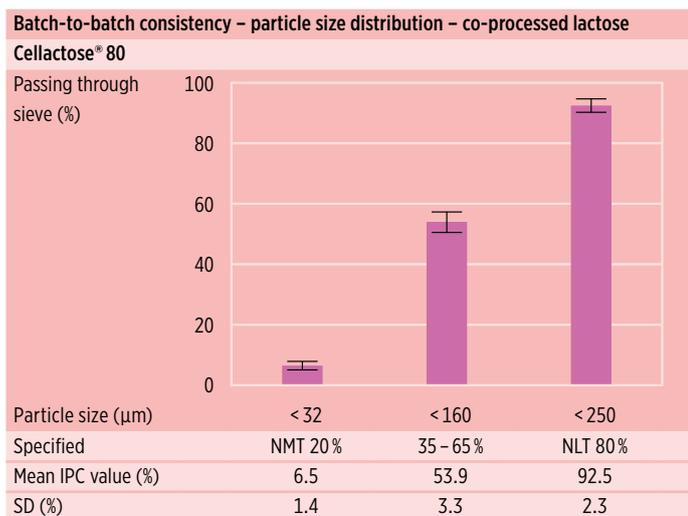


Рисунок 4: Гранулометрический состав Cellactose® 80 (метод воздушно-струйного просеивания). Результаты контроля в процессе производства (IPC) партий, произведенных за 12 месяцев.

Изотермы сорбции

Cellactose® 80 демонстрирует поглощение влаги при увеличении относительной влажности (измерено при 20 °C). Это обусловлено наличием в продукте порошковой целлюлозы (Рисунок 5).

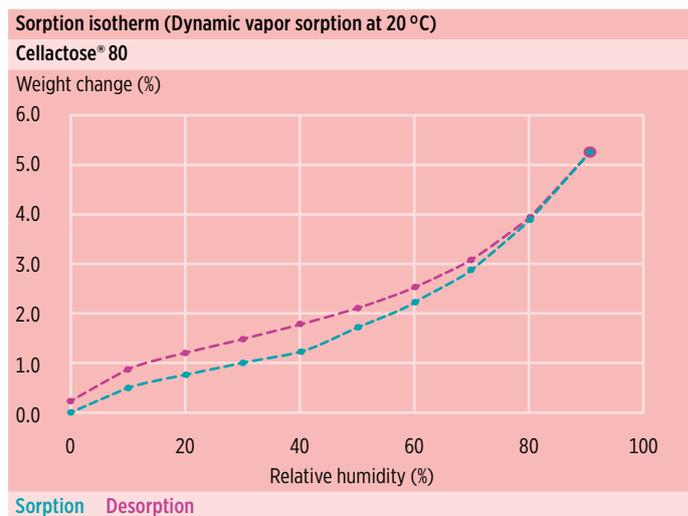


Рисунок 5: Изотермы сорбции и десорбции (20 °C) Cellactose® 80. Определение проведено с помощью прибора поглощения влаги SPS-1µ.

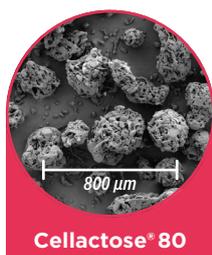


Рисунок 6: Снимок продукта MEGGLE Cellactose® 80, сделанного с помощью РЭМа ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd напыление).

Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

Благодаря способу прозводства (распылительная сушка) частицы Cellactose® 80 имеют сферическую форму. Морфология Cellactose® 80 позволяет снизить сегрегацию и улучшить однородность лекарственных форм (Рисунок 6).

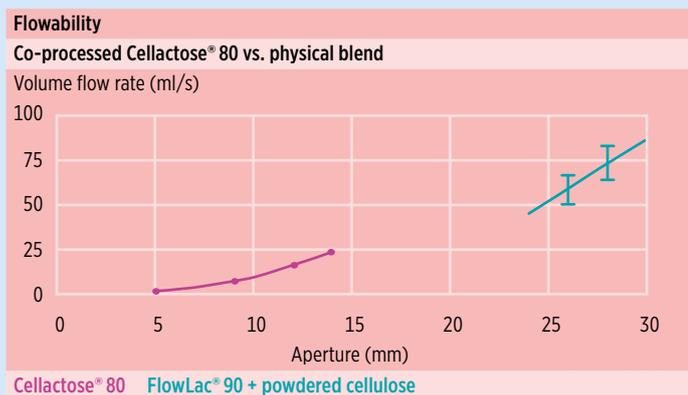


Рисунок 7: Объемная скорость истечения (мл/с) в зависимости от диаметра отверстия (мм) для Cellactose® 80 и механической смеси. Анализ проведен с помощью прибора FlowRatex®.

Текучесть

По оценке текучности с помощью прибора FlowRatex® Cellactose® 80 демонстрирует более высокую текучесть с меньшей погрешностью по сравнению со смесью, состоящей из лактозы, полученной распылительной сушкой, и порошкообразной целлюлозы (**Рисунок 7**). Более низкий индекс текучности (Cellactose® 80 = 5 мм, механическая смесь = 24 мм) указывает на превосходную текучесть Cellactose® 80 (**Рисунок 8**).

Оценка текучности порошка производится также по числу Гауснера (HF), индексу Карра (CI) или углу естественного откоса. Порошок обладает хорошей текучестью, если число Гауснера меньше 1,25; индекс Карра ниже 20; угол естественного откоса между 31–35°. На **рисунке 9** даны типичные значения параметров текучности для Cellactose® 80, которые демонстрируют ее превосходную текучесть.

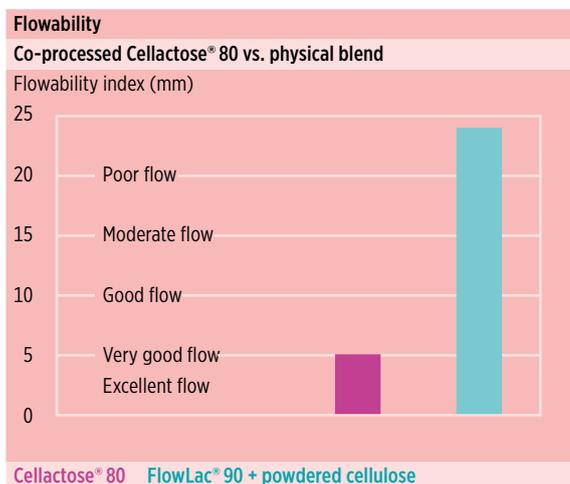


Рисунок 8: „Индекс текучности“ Cellactose® 80 и соответствующей механической смеси. Меньшие значения указывают на лучшую текучесть.

Текучесть
Cellactose® 80 – Комбинированное вещество

	Угол откоса (°)	Насыпная плотность (г/л)	Плотность при уплотнении (г/л)	Число Гауснера	Индекс Карра (%)
Cellactose® 80	34	370	490	1,32	24,49

Рисунок 9: Технологические параметры, характеризующие текучесть Cellactose® 80. Использованы методики Европейской фармакопеи (Ph. Eur.).

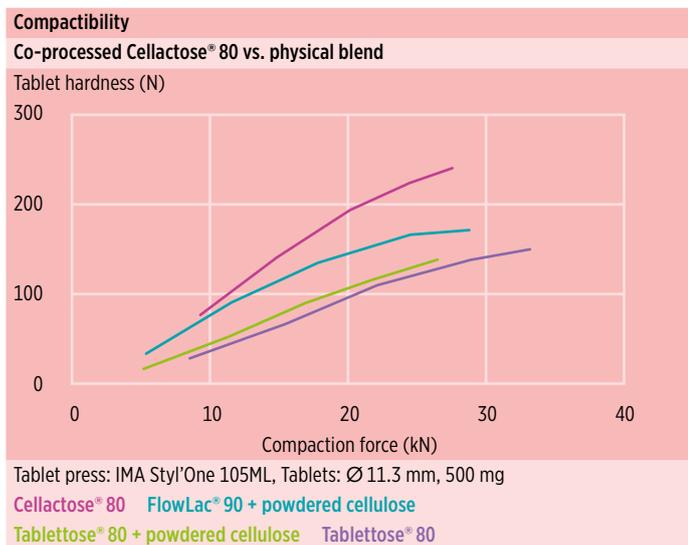


Рисунок 10: Прочность таблеток, изготовленных из Cellactose® 80, Tablettose® 80 (агломерированная лактоза) и смесей лактозы с порошкообразной целлюлозой. Таблетпресс: IMA Styl'One, пуансон 11,3 мм. Вес таблетки 500 мг.

Прессуемость и истираемость

Совместное использование лактозы и целлюлозы позволяет увеличить прочность таблеток. Прессуемость Cellactose® 80 выше по сравнению с механической смесью (**Рисунок 10**). Возможно производство таблеток с высокой дозировкой (до 70% АФИ) (**Рисунок 11**). Наряду с превосходной прессуемостью также достигается низкая истираемость (<1%) (**Рисунок 12**), отпадает необходимость в защитном покрытии.

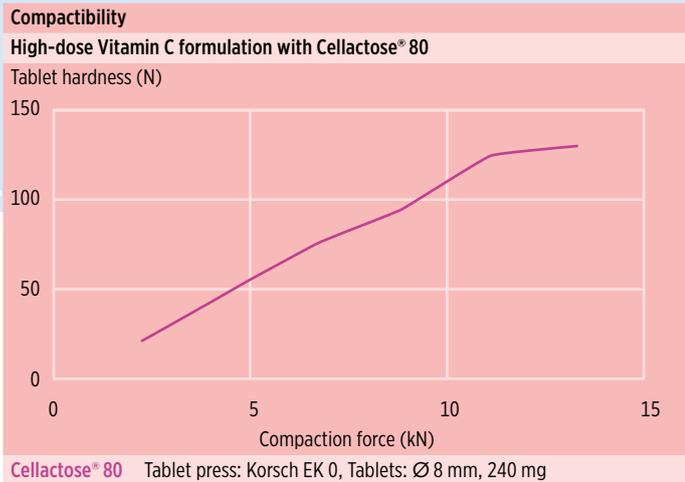


Рисунок 11: Прочность таблеток, полученных из состава: 69% Витамин С, 30% Cellactose® 80,1% Compritol® 888. Таблеточный пресс: Korsch EK 0. Диаметр пуансона 8 мм. Вес таблетки 240 мг.



Рисунок 12: Истираемость таблеток, изготовленных из Cellactose® 80 и ее механической смеси.

Адгезионная способность

Благодаря шероховатой поверхности Cellactose® 80 частицы активных ингредиентов легко адсорбируются, что приводит к уменьшению сегрегации. Это повышает качество смешивания и улучшает равномерность содержания активного вещества в дозированных лекарственных формах. Поэтому Cellactose® 80 рекомендуется для низкодозированных форм. Для демонстрации способности адсорбировать активные вещества, глибенкламид смешивали с различными вспомогательными веществами [5]. Неадсорбированное активное вещество удалялось механически, а оставшееся вещество подвергалось количественной оценке. На **рисунке 13** показаны превосходные адсорбционные свойства Cellactose® 80 по сравнению с другими наполнителями.

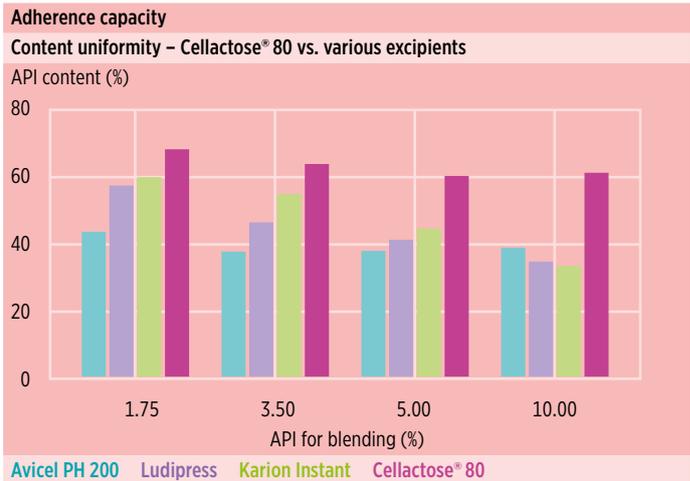


Рисунок 13: Адгезионная способность различных наполнителей [5].

Упаковка и срок хранения

Упаковочный материал соответствует нормативам Евросоюза (ЕС) Nr. 1935/2004 und 21 CFR 174, 175, 176, 177 и 178. Испытания стабильности были проведены в соответствии с директивами ИСН. Осуществляется программа испытаний долгосрочной стабильности. На **рисунке 14** дана информация об упаковочном материале и сроке годности продукта.

Упаковка и срок хранения			
Cellactose® 80			
	Вес	Материал	Срок годности
Cellactose® 80	20 кг	Бумажный мешок с внутренним полиэтиленовым PE-EVOH-PE мешком	36 месяцев
		Картонная коробка с внутренним полиэтиленовым (PE-EVOH – PE) мешком	

Рисунок 14: Упаковка и срок хранения Cellactose® 80



Список литературы

- [1] Meeus, L. (2011). Direct Compression versus Granulation. *Pharmaceutical Technology*, 23(3).
- [2] Kristensen, H. G., Schaefer, T. (1987). Granulation: A Review on Pharmaceutical Wet-Granulation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 13(4-5), 803-872.
- [3] Miinea, L. A., Mehta, R., Kallam, M., Farina, J. A., Deorkar, N. (2011). Evaluation and Characteristics of a New Direct Compression Performance Excipient, 35(3).
- [4] Guideline On Excipients In The Dossier For Application For Marketing Authorisation Of A Medicinal Product Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [5] P. Schmidt and C. Rubensdörfer (1994). Evaluation of Ludipress as a „Multipurpose Excipient“ for DC Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties, *Drug dev. ind. Pharm.* 20(18), 2899-2925.

MEGGLE представлена региональными подразделениями

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients
Megglestrasse 6-12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +49 8071 730
info.excipients@meggle.com
www.meggle-excipients.com

MEGGLE warrants that its products conform to MEGGLE's written specification and makes no other expressed or implied warranties or representations. For any specific usage, the determination of suitability of use or application of MEGGLE products is the sole responsibility of the user. The determination of the use, application, and compliance of this product with regard to any national, regional, or local laws and/or regulations is the sole responsibility of the user, and MEGGLE makes no representation with regards to same. Nothing herein shall be construed as a recommendation or license to use the product or any information that conflicts with any patent or intellectual property of MEGGLE or others and any such determination of use is the sole responsibility of the user. © MEGGLE