

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →
КОМБИНИРОВАННОЕ
ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ
ВЕЩЕСТВО

Техническая брошюра
Cellactose® 80



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

Общая информация

Прямое прессование (ПП) для производства таблеток является лучшим выбором, поскольку оно является менее сложным, наиболее экономически эффективным по сравнению с другими способами. Производители могут смешать АФИ с наполнителями и таблетировать, что делает лекарственную форму простой в производстве [1, 2].

Для производства таблеток прямым прессованием таблеточная масса (смесь наполнителя с АФИ) должна обладать превосходной текучестью и низкой тенденцией к сегрегации частиц [3].

Лактоза является одним из наиболее часто используемых наполнителей в фармацевтической промышленности. Однако, как и многие другие наполнители, лактоза может не подходить для прямого прессования без модификации из-за недостаточной текучести или/и свойств уплотнения (**Рисунок 1**).

Описание продукта

Альфа-лактоза моногидрат и порошкообразная целлюлоза являются веществами природного происхождения и широко используются при изготовлении твердых лекарственных форм. С целью достижения синергетического эффекта была использована распылительная сушка для интеграции альфа-лактозы моногидрата и порошкообразной целлюлозы в единую смесь. Cellactose® 80 была разработана с целью улучшения текучести и прессуемости для ее применения в прямом прессовании. Cellactose® 80 состоит из 75% альфа-лактозы моногидрата и 25% порошкообразной целлюлозы. Оба компонента сохраняют в Cellactose® 80 свою индивидуальную химическую идентичность.



Рисунок 1: Требования к текучести и прессуемости порошков для различных технологий таблетирования (DC – прямое прессование, WG – влажная грануляция, DG – сухая грануляция) [3].

Нормативная информация и качество продукта

Исходные вещества для производства Cellactose® 80: альфа-лактоза моногидрат и порошкообразная целлюлоза отвечают требованиям Европейской (Ph.Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопеям. Так как исходные вещества в процессе производства не подвергаются химическим преобразованиям и сохраняют свою идентичность, Cellactose® 80 можно рассматривать как механическую смесь альфа-лактозы моногидрата и порошкообразной целлюлозы. Кроме того, при FDA (Food and Drug Administration) имеется для Cellactose® 80 драг-мастер-файл (DMF). Технические характеристики и нормативные документы можно скачать с www.meggle-pharma.com.

Наше производство вспомогательных веществ в Вассербурге, Германии сертифицировано в соответствии с DIN ISO 9001:2008; внедрена надлежащая производственная практика (cGMP) в соответствии с Руководством IPEC -PQG для фармацевтических вспомогательных веществ и со статьей <1078>Американской Фармакопеи. В Вассербурге производится весь ассортимент фармацевтической лактозы Meggle: просеянная, молотая, агломерированная, полученная распылительной сушкой и комбинированные вещества на основе лактозы. Кроме того, MEGGLE является членом IPEC (Международный совет фармацевтических наполнителей).

MEGGLE постоянно инвестирует в расширение производства, в повышение эффективности и принимает активное участие в охране окружающей среды. Производство вспомогательных веществ, отвечающим фармацевтическим стандартам, является нашей первоочередной задачей.

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
- Низкодозированные рецептуры
- Высоккодозированные рецептуры

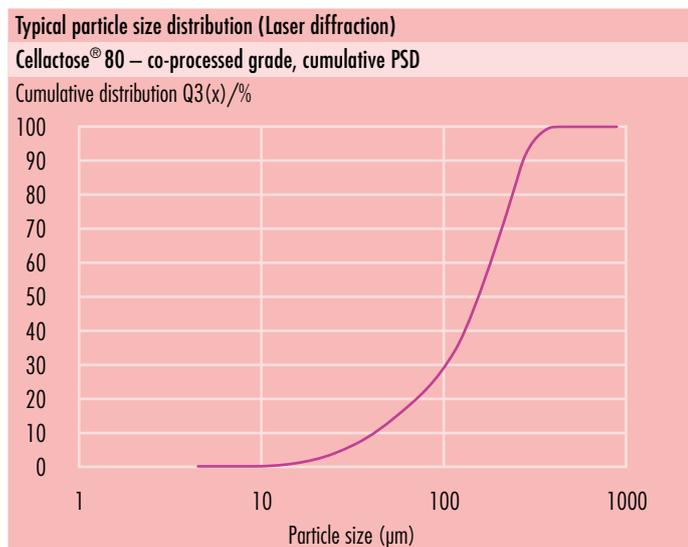
ПРЕИМУЩЕСТВА

Cellactose® 80

- Превосходная прессуемость
- Превосходная текучесть
- Таблетирование «сложных» АФИ
- Высокая адгезионная способность АФИ
- Идеальная поверхность таблетки для пленочного покрытия (коатинга)

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.

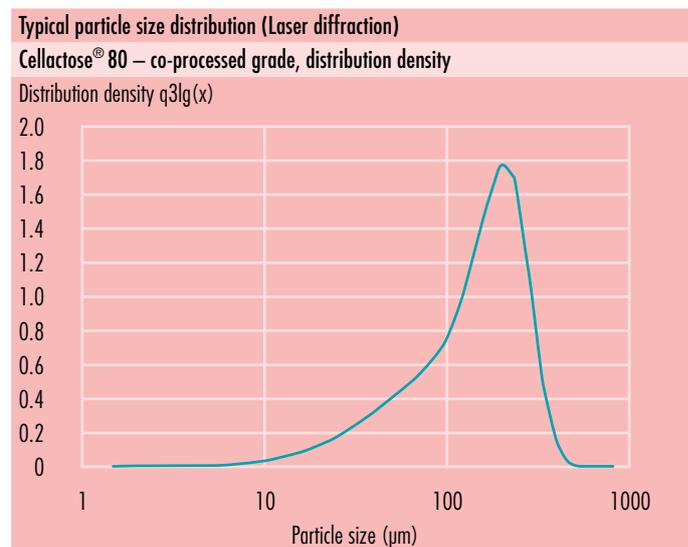


Рисунок 2: Интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам Cellactose® 80. Лазерный анализатор Sympatec®/Helos & Rodos.

Ситовой анализ – комбинированное вспомогательное вещество		
	Тип лактозы	Cellactose® 80
		спецификация/типичные значения
Размер частиц	< 32 мкм	макс. 20 %/7 %
Метод:	< 160 мкм	35 – 65 %/54 %
Воздухоструйное просеивание	< 250 мкм	мин. 80 %/93 %

Рисунок 3: Спецификация (жирный шрифт) и характерные значения гранулометрического состава Cellactose® 80 (воздушно-струйное просеивание).

Однородность партий

Однородность партий всех продуктов MEGGLE обусловлена многолетним опытом компании MEGGLE в производстве лактозы. Контроль в процессе производства и контроль конечной продукции гарантируют однородность партий и качество (**Рисунок 4**).

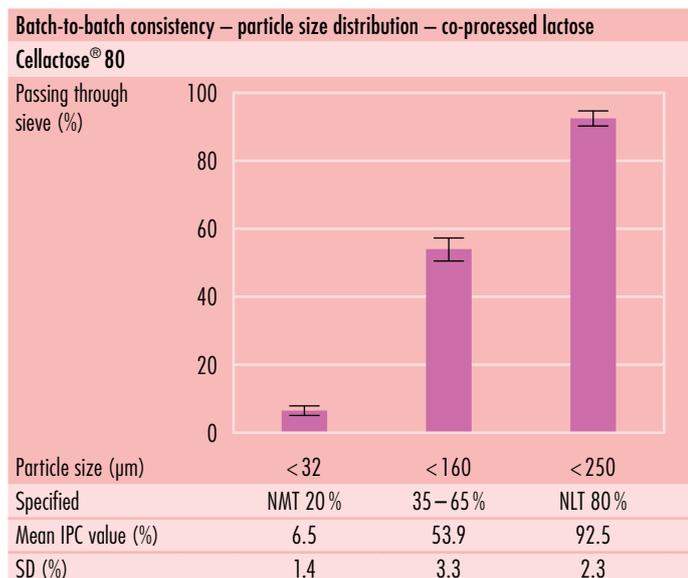


Рисунок 4: Гранулометрический состав Cellactose® 80 (метод воздушно-струйного просеивания). Результаты контроля в процессе производства (IPC) за 12 месяцев.

Изотермы

В связи с гигроскопичностью целлюлозы Cellactose® 80 при высокой относительной влажности умеренно адсорбирует влагу (**Рисунок 5**).

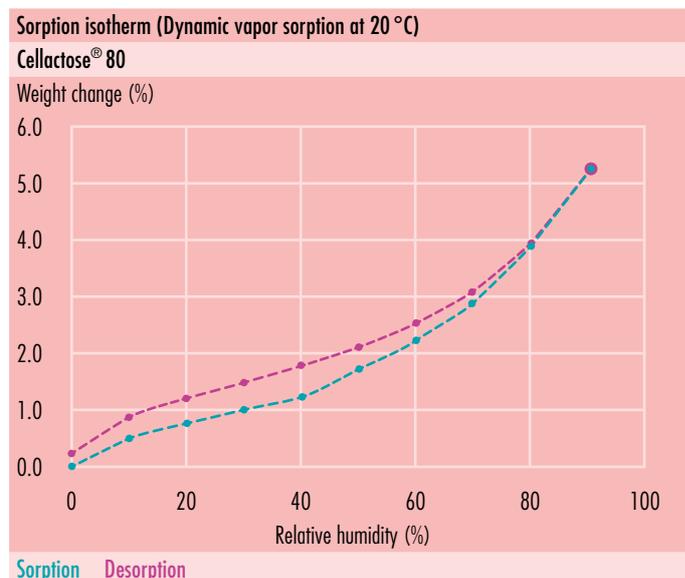


Рисунок 5: Изотермы сорбции и десорбции Cellactose® 80.

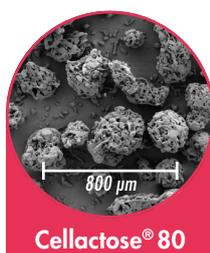


Рисунок 6: Снимок Cellactose® 80, сделанный с помощью РЭМа

Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

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

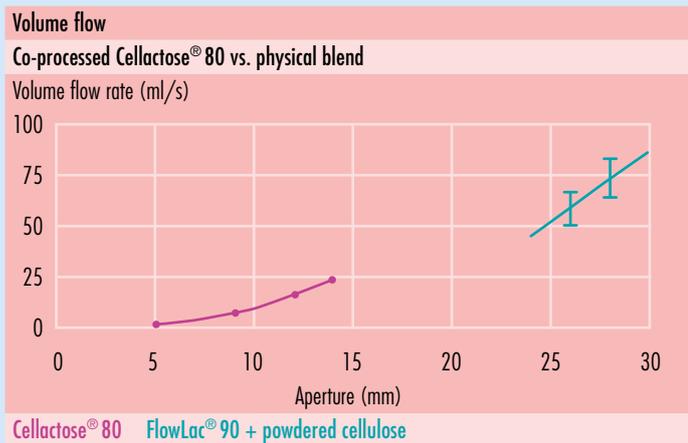


Рисунок 7: Объемная скорость истечения (мл/с) в зависимости от диаметра отверстия (мм) для Cellactose[®] 80 и ее механической смеси. Анализ проведен с помощью FlowRate[®].

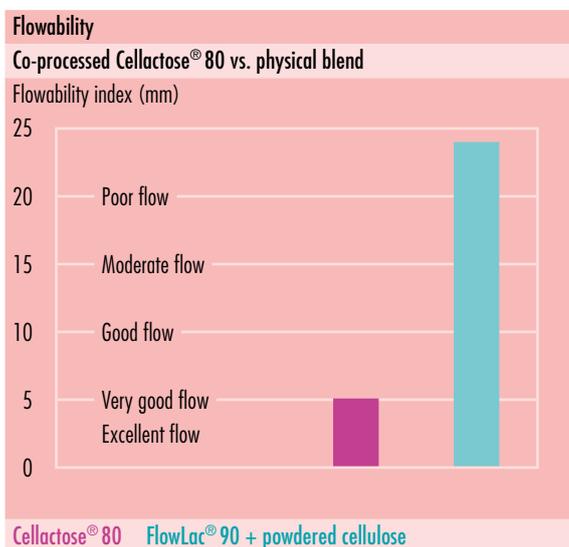
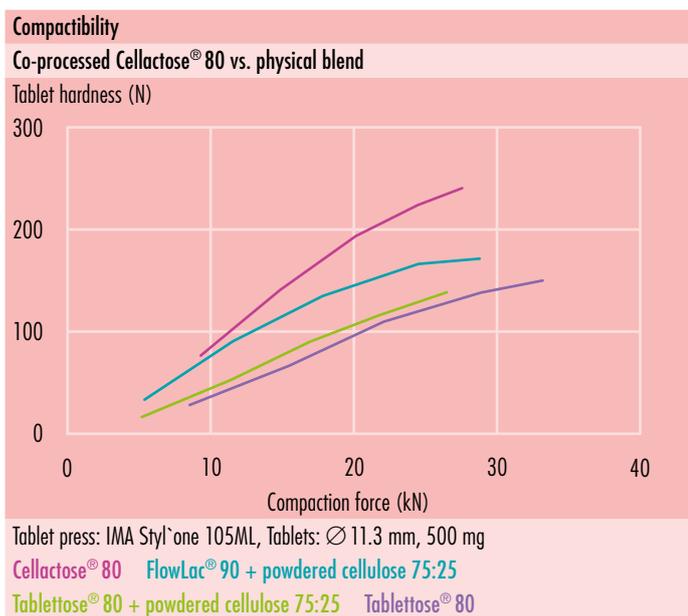


Рисунок 8: Индекс текучести Cellactose[®] 80 и соответствующей ей механической смеси. Меньшее значение – лучшая текучесть.



Tablet press: IMA Styl[®] one 105ML, Tablets: ∅ 11.3 mm, 500 mg
 Cellactose[®] 80 FlowLac[®] 90 + powdered cellulose 75:25
 Tablettose[®] 80 + powdered cellulose 75:25 Tablettose[®] 80

Текучесть

По оценке текучности с помощью прибора FlowRate[®] 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 текучести (Cellactose[®] 80 = 5 мм, механическая смесь = 24 мм) указывает на превосходную текучесть Cellactose[®] 80 (Рисунок 8).

Текучесть порошков характеризуется числом Гауснера, индексом Карра или углом откоса. Текучесть считается хорошей при числе Гауснера менее 1,25 и индексе Карра менее 20. Хорошей текучестью обладают порошки с углом откоса 31–35°; чем ниже угол откоса, тем лучше текучесть. В таблице (Рисунок 9) представлены параметры, характеризующие текучесть Cellactose[®] 80.

Текучесть					
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: Функциональные параметры Cellactose[®] 80

Прессуемость

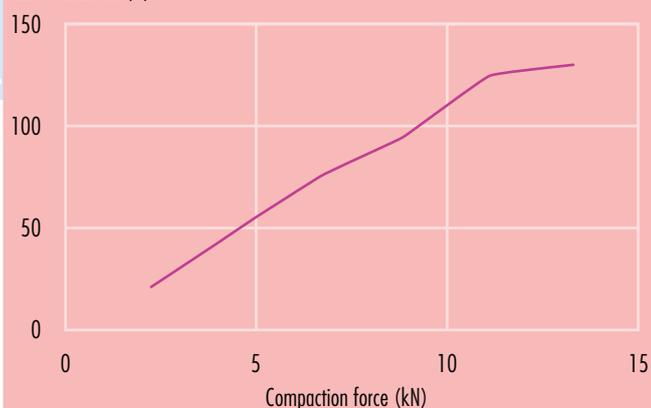
Совместное использование лактозы и целлюлозы позволяет увеличить прочность таблеток. Прессуемость Cellactose[®] 80 выше по сравнению с механической смесью (Рисунок 10). Возможно производство таблеток с высокой дозировкой (до 70% АФИ) (Рисунок 11). Наряду с превосходной прессуемостью также достигается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

Рисунок 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.

Compactibility

High-dose Vitamin C formulation with Cellactose® 80

Tablet hardness (N)



Cellactose® 80 Tablet press: Korsch EK 0, Tablets: Ø 8 mm, 240 mg

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

Адгезионная способность

За счет шероховатости поверхности Cellactose® 80 обладает высокой адгезионной способностью и рекомендуется для рецептур с низкой дозировкой. Cellactose® 80 снижает сегрегацию смеси в процессе производства и обеспечивает однородность лекарственного препарата. Для демонстрации адгезионной способности были приготовлены смеси различных наполнителей с глибеламидом. Не удержанный на поверхности наполнителей АФИ был удален механически, адгезированная часть АФИ была определена количественно. Результаты показывают более высокую адгезионную способность Cellactose® 80 по сравнению с другими наполнителями (**Рисунок 13**), [4].

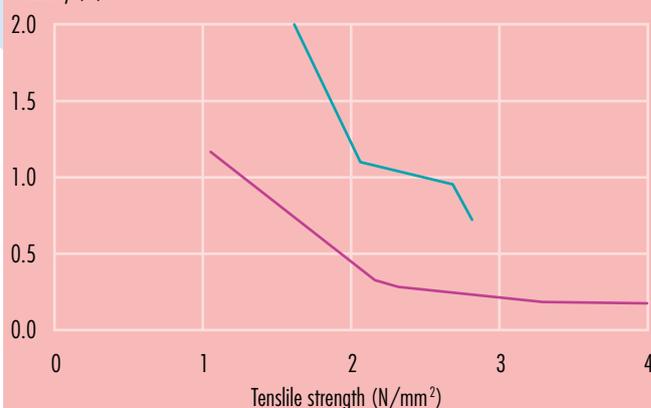
Упаковка и срок хранения

Упаковочный материал соответствует нормативам Евросоюза (ЕС) № 1935/2004 и 21 CFR 174, 175, 176, 177 и 178. Испытания стабильности были проведены в соответствии с директивами ICH, осуществляется программа испытаний долгосрочной стабильности. На **рисунке 14** дана информация об упаковочном материале и срок хранения продукта.

Friability

Co-processed Cellactose® 80

Friability (%)



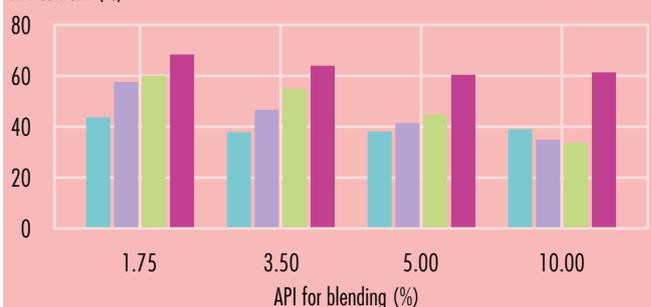
Cellactose® 80 Tablettose® 80 + powdered cellulose 75:25

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

Adherence capacity

Content uniformity – Cellactose® 80 vs. various excipients

API content (%)



Avicel PH 200 Ludipress Karion Instant Cellactose® 80

Рисунок 13: Адгезионная способность различных наполнителей [4].

Упаковка и срок хранения

Cellactose® 80

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

Рисунок 14: Функциональные параметры 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] Mîinea, 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] Schmidt and 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 App:



MEGGLE представительства

MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology
Megglestrasse 6–12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +49 8071 73 476
Fax +49 8071 73 320
service.pharma@meggle.de
www.meggle-pharma.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