

COMBILAC

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →
КОМБИНИРОВАННОЕ
ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ ВЕЩЕСТВО

Техническая брошюра
CombiLac®



Комбинированное вспомогательное вещество фирмы MEGGLE для прямого прессования: CombiLac®

Общая информация

Прямое прессование (ПП) для производства таблеток является лучшим выбором, поскольку оно является менее сложным и 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 (рис. 1).



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

Описание продукта

Высоко функциональный наполнитель, CombiLac®, является комбинированным соединением на основе лактозы и был специально разработан для облегчения производства твердых лекарственных форм.

CombiLac® состоит из 70% альфа-лактозы моногидрата, 20% микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и 10% белого, нативного кукурузного крахмала, которые соответствуют статьям Европейской (Ph.Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопей. Три исходных компонента интегрированы в моночастичную структуру и не могут быть разделены физическими методами. CombiLac® проявляет улучшенную прессуемость по сравнению с механической смесью отдельных компонентов, позволяет получать таблетки с низкой истираемостью. Быстрая, независимая от прочности, распадаемость таблеток обеспечивает быстрое высвобождение АФИ, а превосходная текучесть продукта позволяет увеличить дозировку АФИ при сохранении однородности массы таблеток и возможности применения прямого прессования.

Нормативная информация и качество продукта

Исходные вещества для производства CombiLac® – моногидрат альфа лактозы, МКЦ и кукурузный крахмал – отвечают требованиям Европейской (Ph.Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопей. Так как исходные вещества в процессе производства не подвергаются химическим преобразованиям и сохраняют свою идентичность, CombiLac® можно рассматривать как механическую смесь альфа-лактозы моногидрата, МКЦ и кукурузного крахмала. 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, спрей драй (полученная распылительной сушкой) и комбинированные вещества на основе лактозы. Кроме того, MEGGLE является членом IPEC (Международный совет фармацевтических наполнителей). Также внедрена надлежащая дистрибуторская практика для фармацевтических наполнителей. Производство осуществляется в соответствии с EXCiPACT™ для производства, контроля, хранения и дистрибуции лактозы и комбинированных соединений, используемых в качестве фармацевтических наполнителей или заявленных для использования в фармацевтических целях.

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.



international excipients
certification

Применение

CombiLac® предназначен для прямого прессования, также может быть использован в сухом гранулировании. По сравнению с соответствующей механической смесью, состоящей из отдельных компонентов, CombiLac® обладает более высокой прессуемостью и лучшей текучестью. Применение CombiLac® позволяет сократить время разработки новых препаратов. В процессе производства снижаются время и затраты на контроль качества исходных веществ.

- Прямое прессование
- Таблетки, диспергируемые в полости рта
- Сухая грануляция

ПРЕИМУЩЕСТВА

CombiLac®

- Превосходная прессуемость
- Превосходная текучесть
- Быстрая, независимая от прочности, распадаемость таблеток
- Низкая истираемость таблеток
- Улучшение функциональных свойств по сравнению с механической смесью отдельных компонентов

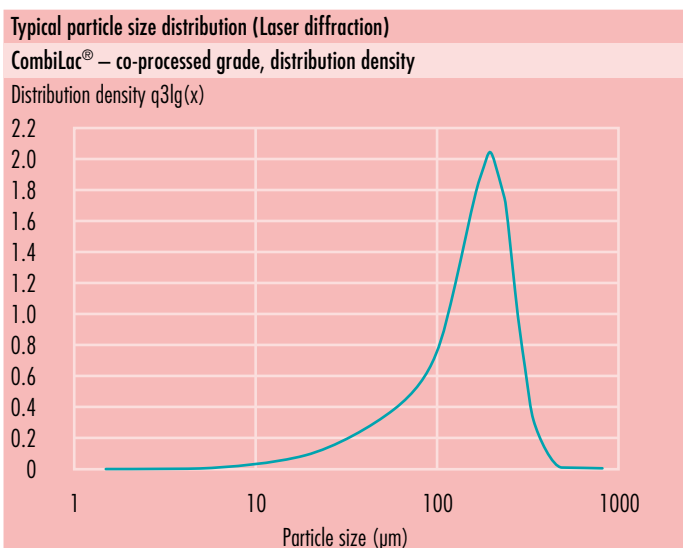
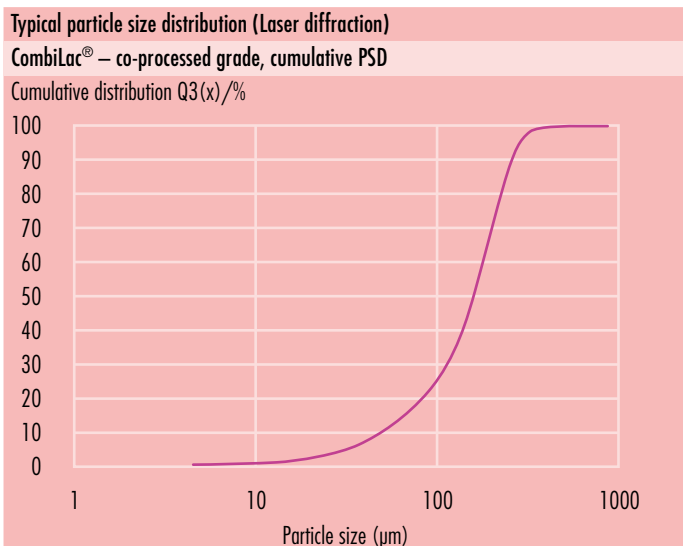


Рисунок 2: Интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам CombiLac®. Лазерный анализатор Sympatec®/Helos & Rodos.

Распределение частиц по размерам (PSD)

На **рисунке 2** представлены интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам CombiLac®, полученные лазерной дифрактометрией. Узкое распределение частиц по размерам обеспечивает однородность смесей, которая необходима в производстве таблеток.

На **рисунке 3** даны диапазон и среднее значение размера частиц CombiLac®. Гранулометрический состав определен методом воздушно-струйного просеивания в процессе производства.

Ситовой анализ – комбинированное вспомогательное вещество		
	Тип лактозы	CombiLac®
		спецификация/типичные значения
Размер частиц	< 32 мкм	макс. 15 %/5 %
Метод: воздушно-струйное просеивание	< 160 мкм	35 – 65 %/56 %
	< 250 мкм	мин. 85 %/93 %

Рисунок 3: Спецификация (жирный шрифт) и типичные значения гранулометрического состава CombiLac® (воздушно-струйное просеивание). Результаты анализа в процессе производства (in-process-control)

Основные преимущества

CombiLac® подходит для прямого прессования, так как он синергически объединяет в себе преимущества отдельных компонентов. Благодаря структуре частиц, CombiLac® характеризуется лучшей текучестью, лучшей прессуемостью и быстрой распадаемостью.

Основные преимущества CombiLac®			
	CombiLac®	MicroceLac® 100	StarLac®
Текучесть	++	++	++
Прессуемость	+++	+++	++
Прочность таблеток	++	+++	+
Распадаемость т.	++	+	+++

Изотермы сорбции

За счет гигроскопичности МКЦ и крахмала CombiLac® умеренно адсорбирует влагу, как показано с помощью анализатора динамической сорбции паров воды (dynamic vapor sorption, DVS). Равновесная влага при адсорбции отличается от равновесной влаги при десорбции и наблюдается гистерезис (**Figure 4**).

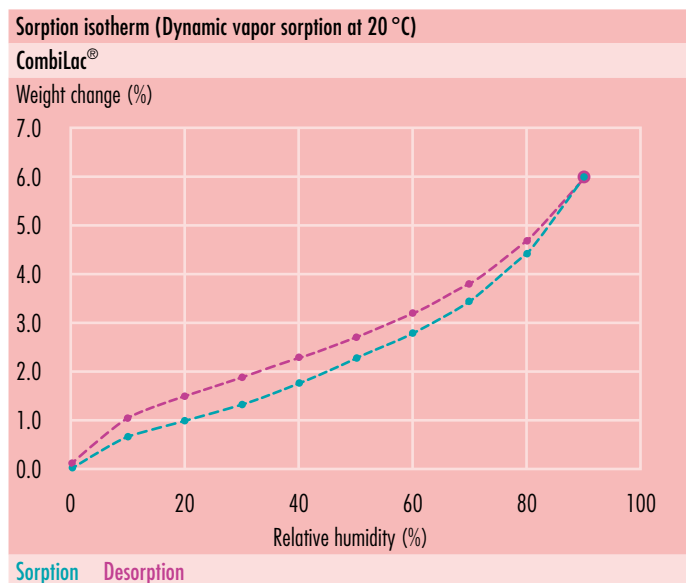


Рисунок 4: Изотермы сорбции и десорбции CombiLac® при 20 °C. Адсорбция влаги обусловлена гигроскопичностью МКЦ и крахмала. Анализ проведен с помощью SPSx-1μ moisture sorption test system.

Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

Наполнитель CombiLac® представляет собой белый или почти белый порошок, без запаха, частично растворимый в воде. Это высушенный распылением продукт, состоящий из 70% альфа-лактозы моногидрата, 20% МКЦ и 10% белого нативного кукурузного крахмала, каждый компонент которого отвечает требованиям Европейской (Ph.Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопей.

Благодаря способу производства частицы имеют сферическую форму (**рис 5**). Отдельные компоненты не могут быть разделены физическим способом. Текучесть и прессуемость CombiLac® выше по сравнению с механической смесью отдельных ингредиентов.

Морфология частиц CombiLac® обеспечивает превосходную текучесть и прессуемость, что делает возможным его применение в прямом прессовании.



Рисунок 5: Снимок CombiLac®, сделанный с помощью РЭМа.

Текучесть порошка

На производство и качество твердых лекарственных форм существенное влияние оказывают свойства текучности. Среди различных методов, используемых для оценки текучности порошка, широко используется аппарат FlowRatex® (истечение порошка через отверстие). CombiLac® показывает хорошую текучесть, выраженную низким индексом текучности FI=2 (мм), и высокой объемной скоростью истечения, как показано на **рисунке 6**. Для сравнения также представлены угол откоса, число Гауснера и индекс Карра (**рис 7**).

Удельная поверхность

Размеры удельной поверхности механической смеси, содержащей 70% моногидрата альфа-лактозы, 20% МКЦ и 10% кукурузного крахмала, и CombiLac® отличаются незначительно. Удельная поверхность, измеренная по БЭТ, составляет 0,5 м²/г.

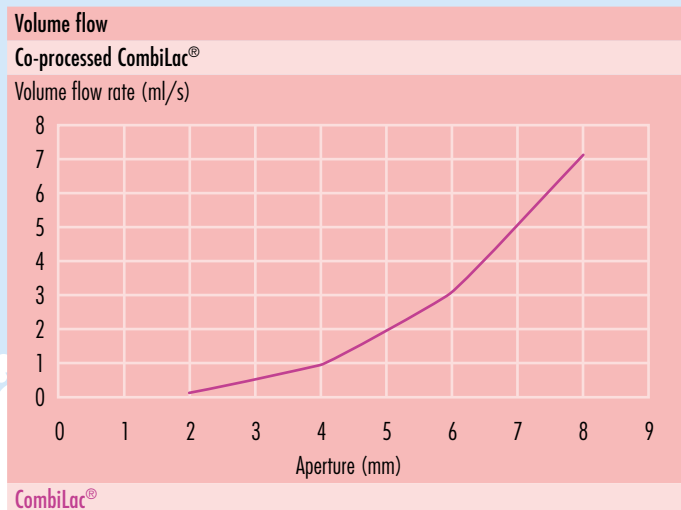


Рисунок 6: Объемная скорость истечения (мл/с) в зависимости от диаметра отверстия (мм) для CombiLac®. Анализ проведен с помощью FlowRatex®.

Текучесть						
Комбинированное вещество						
	Угол откоса (°)	Насыпная плотность (г/л)	Плотность при уплотнении (г/л)	Число Гауснера	Индекс Карра (%)	Удельная поверхность БЭТ (м ² /г)
CombiLac®	30	450	540	1,19	16	0,49

Рисунок 7: Типичные значения функциональных параметров CombiLac®. Для определения параметров использованы стандартные методы. Анализатор удельной поверхности: Quantachrome Autosorb-3; адсорбент: криптон; время и температура дегазации: 7 часов, 50 °C, под вакуумом.

Прессуемость

Свойства компонентов таблеточной массы влияют на качество полученных таблеток. Как правило, прессуемость повышается за счет комбинации хрупкой и пластической деформации материалов. Однако добавление компонента с целью повышения прессуемости как правило ведет к росту времени дезинтеграции. В фармацевтической практике часто возникает необходимость получения таблеток, обладающих высокой прочностью и быстрой распадаемостью. CombiLac® соче-

тает в себе высокую прессуемость и низкое время дезинтеграции таблеток. Кроме того, CombiLac® позволяет получать более прочные таблетки (примерно на 20%) по сравнению с механической смесью отдельных ингредиентов (**рисунком 8**). Для сравнения представлены зависимости твердости таблеток от усилия прессования для комбинированных вспомогательных веществ MicrocelLac® 100 (75 % моногидрата альфа-лактозы, 25 % МКЦ) и StarLac® (85 % моногидрата альфа-лактозы, 15 % кукурузного крахмала) (**рисунком 9**).

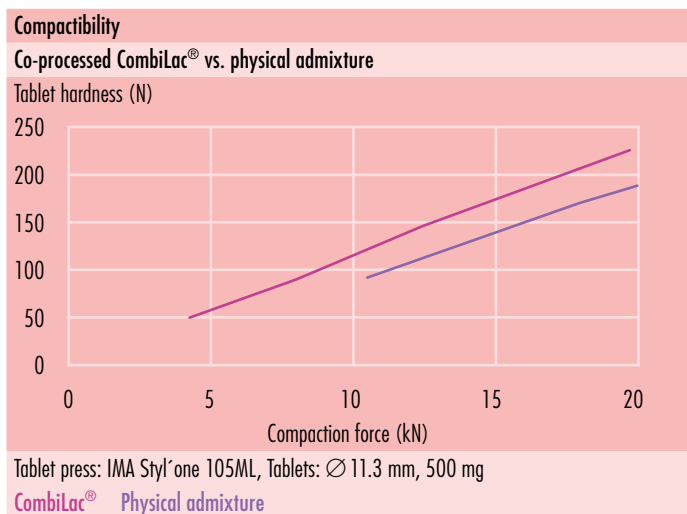


Рисунок 8: Зависимость прочности таблеток от усилия прессования для CombiLac® и механической смеси трех компонентов (лактоза, полученная распылительной сушкой, FlowLac® 100, МКЦ 102, и прежелатинизированный кукурузный крахмал Starch® 1500). Таблетки изготовлены на таблеточном прессе IMA Styl'One 105 ML, диаметр 11,3 мм, вес 500 мг, 0,5 % стеарата магния.

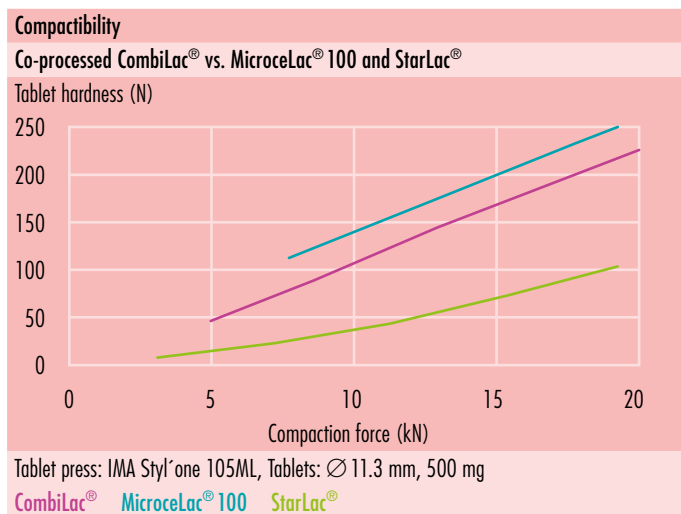


Рисунок 9: Зависимость твердости таблеток от усилия прессования для наполнителей: CombiLac®, MicrocelLac® 100 (75 % моногидрата альфа лактозы и 25 % МКЦ) и StarLac® (85 % моногидрата альфа лактозы и 15 % кукурузного крахмала). Таблетки получены на таблетпрессе IMA Styl'One 105 ML, диаметр 11,3 мм, вес 500 мг, 0,5 % стеарата магния.

Распадаемость

CombiLac® идеально подходит при необходимости получения таблеток с высокой прочностью и низким временем распадаемости, причем время распада таблеток не зависит от их прочности. Таблетки, изготовленные из вспомогательного вещества, содержащего лактозу и МКЦ, обладают высокой прочностью, но длительным временем распада.

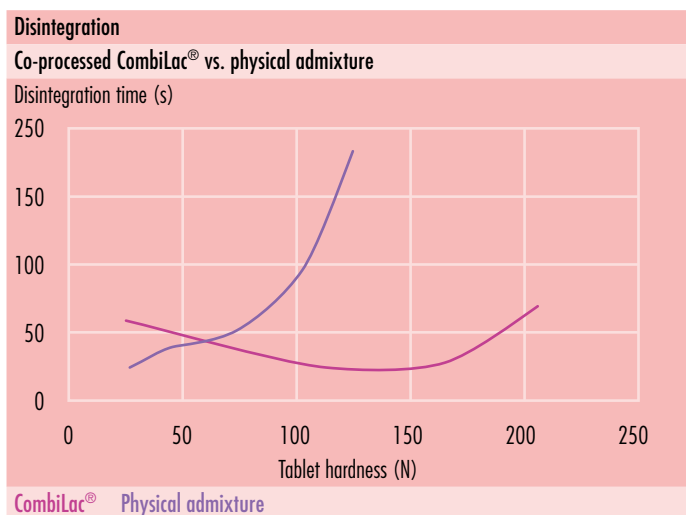


Рисунок 10: Распадаемость таблеток из CombiLac® в сравнении с механической смесью трех компонентов (лактоза, полученная распылительной сушкой, FlowLac® 100, МКЦ 102, и прежелатинизированный кукурузный крахмал Starch® 1500). Таблетки изготовлены на таблеточном прессе IMA StyI'One 105 ML, диаметр 11,3 мм, вес 500 мг, 0,5 % стеарата магния.

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 12** дана информация об упаковочном материале и сроке хранения продукта.

Применение кукурузного крахмала в качестве дезинтегранта ускоряет распадаемость таблеток, но снижает их прочность. CombiLac® позволяет получать таблетки с высокой прочностью и быстрой распадаемостью (**Рисунки 10, 11**).

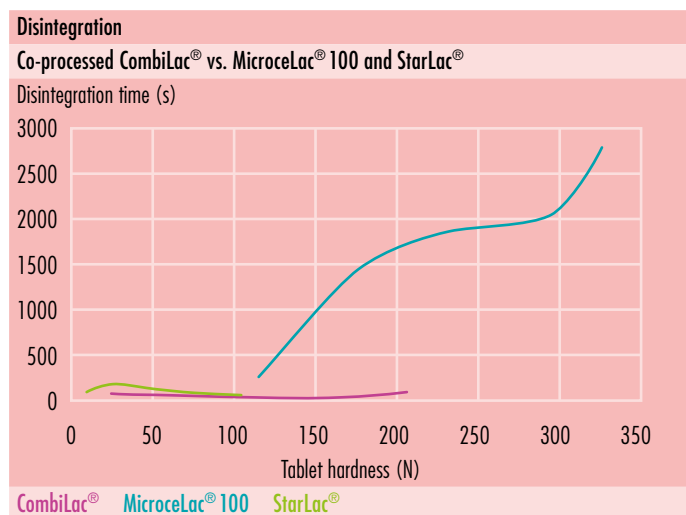


Рисунок 11: Распадаемость таблеток, изготовленных из CombiLac®, в сравнении с таблетками из MicrocelLac® 100 (75 % моногидрата альфа лактозы и 25 % МКЦ) и StarLac® (85 % моногидрата альфа лактозы и 15 % кукурузного крахмала). Таблетки получены на таблетпрессе IMA StyI'One 105 ML, диаметр 11,3 мм, вес 500 мг, 0,5 % стеарата магния.

Упаковка и срок хранения			
	Вес	Материал	Срок хранения
CombiLac®	20 кг	Картонная коробка с внутренним полиэтиленовым (PE-EVOH – PE) мешком	24 месяца

Рисунок 12: Упаковка и срок хранения CombiLac®.

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).

MEGGLE App:



MEGGLE Консультант

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