

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →
ЛАКТОЗА ВЫСУШЕННАЯ
РАСПЫЛЕНИЕМ

FLOW LAC

Техническая брошюра
FlowLac®



Лактозы MEGGLE, полученные с помощью технологии распылительной сушки, для прямого прессования: FlowLac®

Общая информация

Прямое прессование (DC) является важным технологическим процессом в фармацевтической промышленности, так как оно позволяет осуществлять щадящее, эффективное и, следовательно, экономически выгодное производство таблеток. При этом, в идеальном случае, одно или несколько активных веществ смешиваются со вспомогательными веществами и прессуются 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).



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

Появление высушенной распылением лактозы в начале 60-х годов сделало возможным производство таблеток прямым прессованием (DC) [4]. Сегодня MEGGLE ведущий производитель лактозы, высушенной распылением, с торговой маркой FlowLac®.

Описание продукта

FlowLac® получают распылительной сушкой суспензии моногидрата альфа-лактозы. Быстрое испарение воды в процессе распылительной сушки приводит к образованию аморфной лактозы [5]. Большинство коммерческих лактоз, полученных распылительной сушкой, содержат от 10 до 15% аморфной лактозы, в зависимости от концентрации растворенной лактозы и параметров технологического процесса.

По сравнению с кристаллическим моногидратом альфа-лактозы FlowLac® обладают превосходной прессуемостью. В отличие от моногидрата альфа-лактозы и безводной бета-лактозы, которым свойственна хрупкая деформация, аморфная лактоза деформируется пластически. Сочетание пластической деформации аморфной лактозы с хрупкостью кристаллической лактозы улучшает прессуемость [6].

FlowLac®100-лактоза, полученная распылительной сушкой, обладает превосходной текучестью и прессуемостью в сравнении с другими типами лактоз. FlowLac®90 был разработан с целью улучшения прессуемости FlowLac®100 за счет увеличения содержания аморфной лактозы. Кроме этого была снижена мелкая фракция частиц.

Нормативная информация и качество продукта

FlowLac® 90 and FlowLac® 100 торговые марки лактоз компании MEGGLE, полученных сушкой при распылении, которые отвечают требованиям Европейской (Ph. Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопей. Спецификацию и нормативные документы можно скачать с 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).

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

FlowLac® был разработан для прямого прессования (DC). Ниже перечислены рекомендуемые области применения.

- Прямое прессование рецептур с низкой и средней дозировкой АФИ
- Рецептуры с АФИ, обладающими плохой текучестью
- Наполнение капсул и саше

ПРЕИМУЩЕСТВА

FlowLac®

- Превосходная текучесть
- Превосходная прессуемость
- Низкая гигроскопичность и высокая стабильность

Распределение частиц по размерам (PSD)

На **рисунке 2** представлены интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам (PSD) высушенных распылением лактоз FlowLac® (лазерный анализатор). FlowLac®90 имеет более узкое распределение частиц по размерам (PSD) по сравнению с FlowLac®100 за счет низкого содержания мелкой фракции.

На **рисунке 3** представлен диапазон и среднее значение размера частиц (PSD) FlowLac® (метод воздушно-струйного просеивания). Эти параметры постоянно контролируются в процессе производства (IPC) и являются частью спецификации.

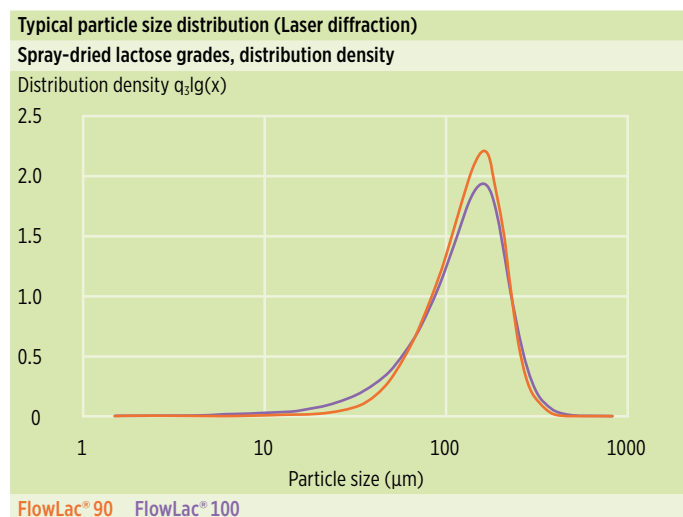
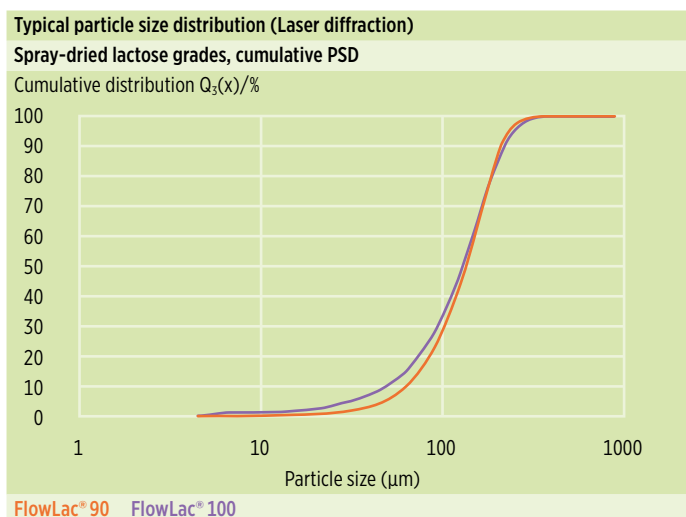


Рисунок 2: Интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам (PSD) FlowLac® 90 and FlowLac® 100. Лазерный анализатор: Sympatec®/Helos & Rodos.

Ситовой анализ – лактоза, полученная распылительной сушкой			
	Тип лактозы	FlowLac® 90	FlowLac® 100
		спецификация/значения	спецификация/значения
Размер частиц	< 32 мкм	Макс. 5 % / 2 %	Макс. 10 % / 5 %
Метод: Воздушно-струйное просеивание	< 100 мкм	25–40 % /29 %	20–45 % /32 %
	< 200 мкм	Мин. 85%/91 %	Мин. 80 % /87 %
	< 250 мкм	/99 %	/97 %

Рисунок 3: Спецификация (жирный шрифт) и типичные значения гранулометрического состава (PSD) FlowLac® 90/100 (воздушно-струйное просеивание). Данные получены при контроле качества 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).

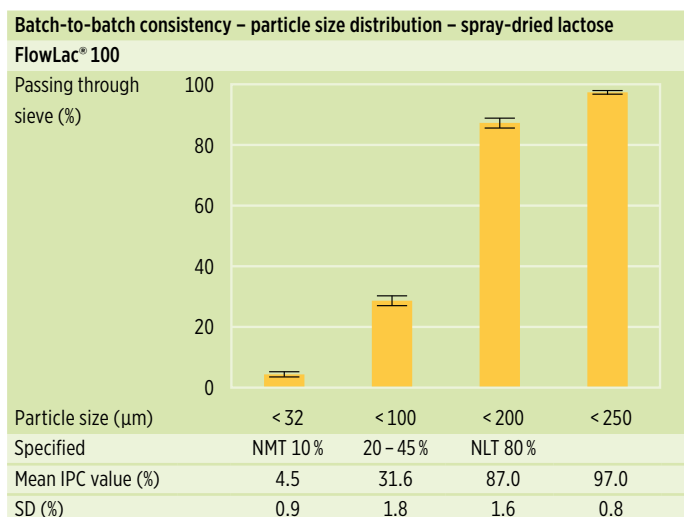
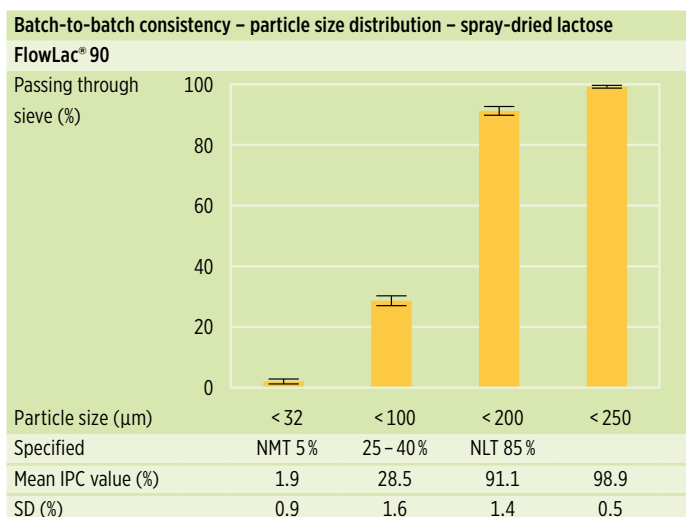


Рисунок 4: Однородность партий проиллюстрирована низкой вариабельностью гранулометрического состава (PSD) FlowLac®, определенного методом воздушно-струйного просеивания. Представлены результаты контроля качества за процессом производства (IPC) партий, произведенных в течение 12 месяцев.

Изотермы сорбции

Высушенные распылением лактозы MEGGLE демонстрируют минимальное поглощение влаги при относительной влажности до 90 % (20 °C). На **рисунке 5** показаны изотермы сорбции и десорбции для FlowLac® 90.

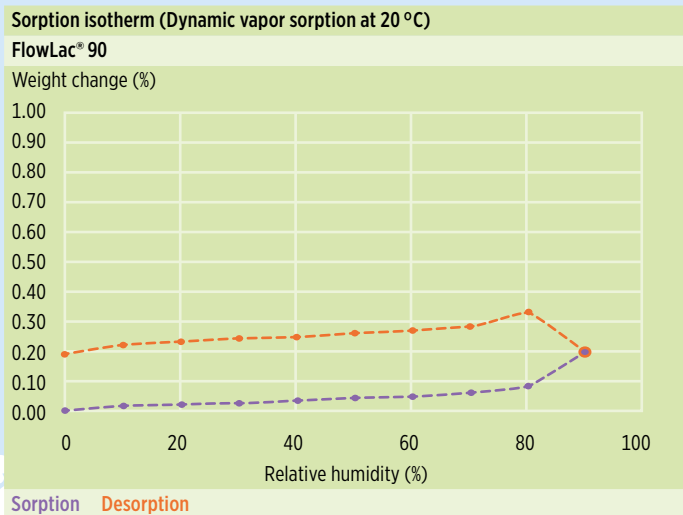


Рисунок 5: Изотермы сорбции и десорбции (20 °C) лактозы, высушенной распылением, на примере FlowLac® 90. Определение проведено с помощью прибора поглощения влажности SPSx-1μ.

В то время как чистый моногидрат альфа-лактозы имеет практически неизменное равновесное содержание влаги во время сорбции и десорбции, высушенная распылением лактоза демонстрирует гистерезис. Наличие гистерезиса обусловлено рекристаллизацией аморфной лактозы (переход лактозы из аморфного состояния в кристаллическую форму). Поэтому при хранении следует избегать высокую относительную влажность. С целью сохранения оптимальных функциональных свойств продукта для регионов с очень высокой относительной влажностью и температурой MEGGLE предлагает и рекомендует водонепроницаемый упаковочный материал – алюминиевый внутренний мешок. **Рисунок 6** демонстрирует превосходную прессуемость FlowLac®100 в упаковке с алюминиевым внутренним мешком по сравнению с полиэтиленовым при различных условиях хранения.

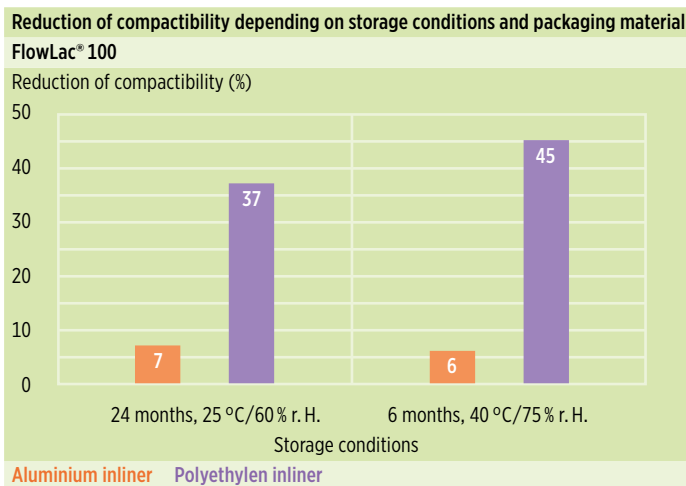


Рисунок 6: Снижение прессуемости FlowLac® 100 в зависимости от условий хранения и упаковочного материала.

Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

Благодаря способу производства (распылительная сушка), частицы FlowLac® имеют сферическую форму и состоят из мелких кристаллов моногидрата альфа-лактозы, связанных аморфной лактозой (**Рисунок 7**). Форма частиц FlowLac® и узкое распределение частиц по размерам (PSD) обуславливают превосходную текучесть.

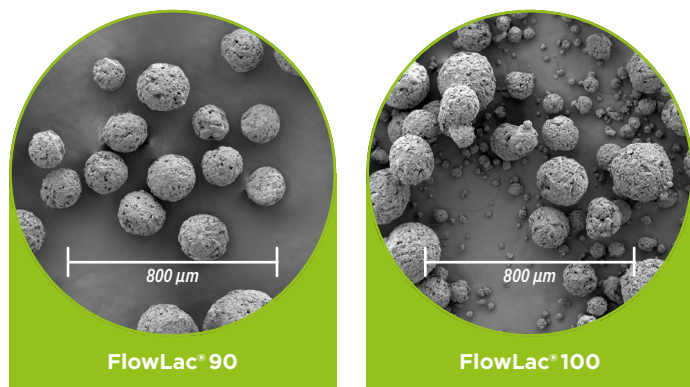


Рисунок 7: Снимки FlowLac®, сделанные с помощью РЭМа ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd напыление).

Функциональные свойства

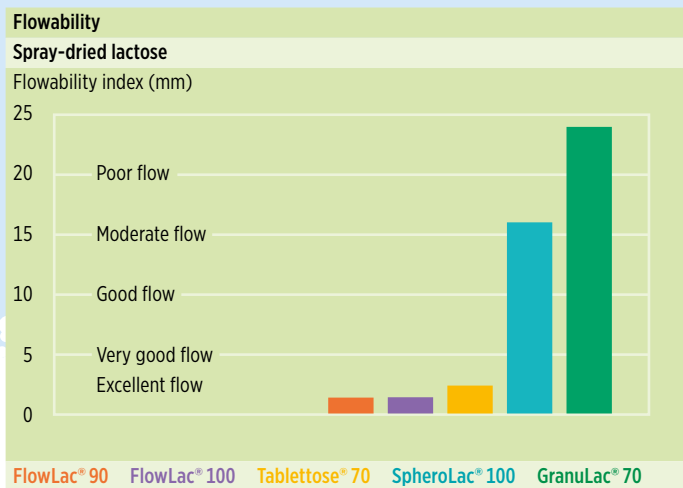


Рисунок 8: „Индекс текучести“ FlowLac® в сравнении с другими сортами лактозы. Низкие „Индексы текучести“ для FlowLac® 90/100 подчеркивают их превосходную текучесть.

Текучесть

Известно, что размер и морфология частиц влияют на текучесть порошка. Частицы размером менее 100 мкм часто имеют плохие свойства текучести из-за когезионных эффектов, в то время как более крупные частицы обладают лучшей текучестью. Морфология частиц также существенно влияет на текучесть порошка. На **рисунке 8** показано, что форма и структура частиц более важны для текучести, чем гранулометрический состав. Благодаря почти идеальной сферической форме, лактоза, высушенная распылением, имеет лучшую текучесть по сравнению с другими сортами лактозы. Поэтому FlowLac® 90 и FlowLac® 100 приводят к более низким „индексам текучести“ по сравнению с просеянными (SpheroLac® 100) или измельченными (GranuLac® 70) лактозами.

Оценка текучести 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 текучести для FlowLac® 90 и FlowLac® 100®, которые демонстрируют его превосходную текучесть.

Текучесть
Лактоза высушенная распылением

	Угол откоса (°)	Насыпная плотность (г/л)	Плотность при уплотнении (г/л)	Число Гауснера	Индекс Карра (%)
FlowLac® 90	27	560	670	1,20	16,42
FlowLac® 100	28	590	710	1,20	16,90

Рисунок 9: Технологические параметры, характеризующие текучесть FlowLac® 90/100. Использованы методики Европейской фармакопеи (Ph. Eur.).

Прессуемость

На **рисунке 10** показано, что твердость таблеток из FlowLac® выше по сравнению с таблетками, полученными из агломерированной лактозы для прямого прессования (DC). Это обусловлено наличием аморфной лактозы в лактозе, полученной распылительной сушкой. Агломерированная лактоза не содержит аморфную лактозу. Сочетание пластической деформации аморфной лактозы с хрупкостью кристаллической лактозы улучшает свойства прессуемости. Более высокое содержание аморфной лактозы обеспечивает лучшую прессуемость FlowLac® 90 по сравнению с FlowLac® 100. Снижение усилия прессования для получения таблеток с одинаковой твердостью уменьшает износ инструмента.

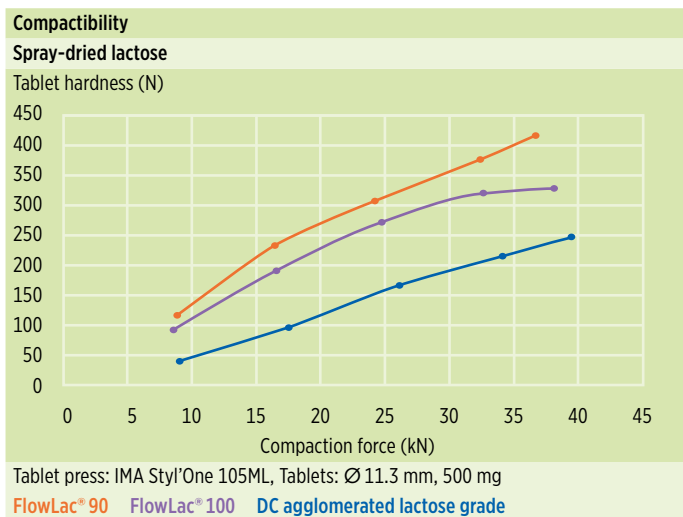


Рисунок 10: Зависимость твердости таблеток от усилия прессования для FlowLac® 90/100 и агломерированной лактозы.

Упаковка и срок хранения
FlowLac®

	Вес	Материал	Срок годности
FlowLac® 90	25 кг	Картонная коробка с алюминиевым внутренним мешком	36 месяцев
FlowLac® 100			24 месяца
FlowLac® 100		Бумажный мешок с внутренним полиэтиленовым PE-EVOH-PE мешком	18 месяцев

Рисунок 11: Упаковка и срок хранения лактоз MEGGLE, полученных распылительной сушкой, FlowLac® 90/100

Упаковка и срок хранения

Упаковочный материал соответствует нормативам Евросоюза (EC) Nr. 1935/2004 und 21 CFR 174, 175, 176, 177 и 178. Испытания стабильности были проведены в соответствии с директивами ICH. Осуществляется программа испытаний долгосрочной стабильности. На **рисунке 11** дана информация об упаковочном материале и сроке годности продукта.

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] Gohel, M. C., Jogani, P. D. (2005). A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques*, 8(1), 76-93.
- [5] Roos, Y. H. (2002). Importance of glass transition and water activity to spray drying and stability of dairy powders. *Le Lait*, 82(4), 475-484.
- [6] Ruangchayajaturorn, J., Amornsakchai, T., Sinchaipanid, N., Mitrevej, A. (n.d.). Compaction behavior and optimization of spray-dried lactose with various amorphous content. *Journal of drug delivery science and technology*, 21(2), 175-181.

MEGGLE представлена региональными подразделениями

**MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology**
Megglesstrasse 6-12
83512 Wasserburg
Germany

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