

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →
ЛАКТОЗА ВЫСУШЕННАЯ
РАСПЫЛЕНИЕМ

FLOWLAC

Техническая брошюра
FlowLac®



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

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**).



Рисунок 1: Требования к текучести и прессуемости порошков для различных технологий таблетирования (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 [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 фирмы MEGGLE, полученных сушкой при распылении, которые отвечают требованиям Европейской (Ph.Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопеям.

Спецификацию 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).

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 специально разработан для прямого прессования. Ниже перечислены рекомендуемые области применения.

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

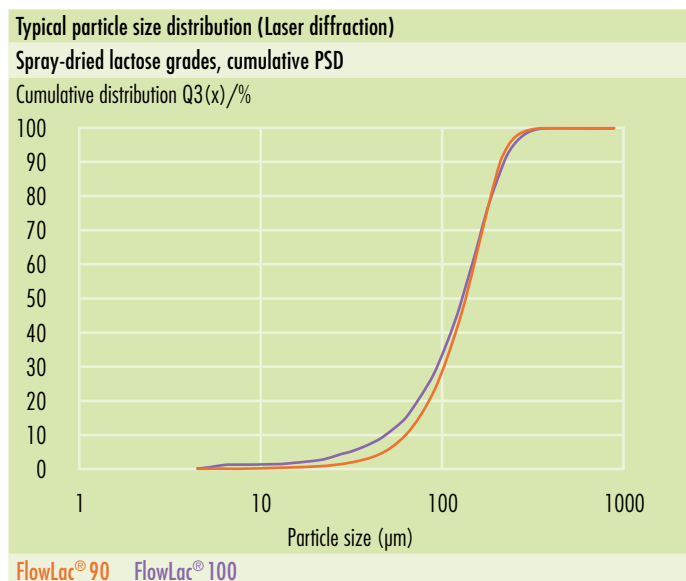
ПРЕИМУЩЕСТВА

FlowLac®

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

Распределение частиц по размерам (PSD)

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



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

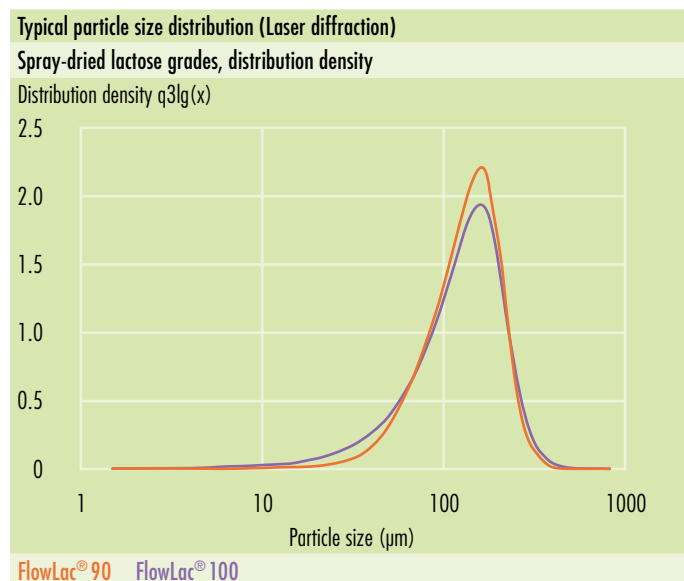


Рисунок 2: Интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам FlowLac® 90 and FlowLac® 100. Лазерный анализатор: Sympatec®/Helos & Rodos.

Рисунок 3: Спецификация (жирный шрифт) и характерные значения гранулометрического состава лактоз, полученных распылительной сушкой (метод воздушно-струйного просеивания).

Ситовой анализ – лактоза, полученная распылительной сушкой			
	Тип лактозы	FlowLac® 90	FlowLac® 100
спецификация/типичные значения			
Размер частиц	< 32 мкм	макс. 5 %/2 %	макс. 10 %/5 %
Метод:	< 100 мкм	25 – 40 %/29 %	20 – 45 %/32 %
Вибрационный	< 200 мкм	мин. 85 %/91 %	мин. 80 %/87 %
ситовой анализ	< 250 мкм	/99 %	/97 %

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**).

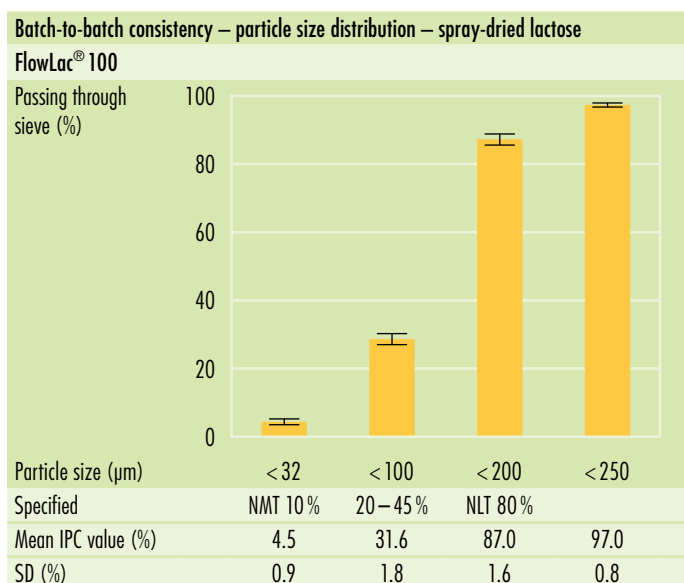
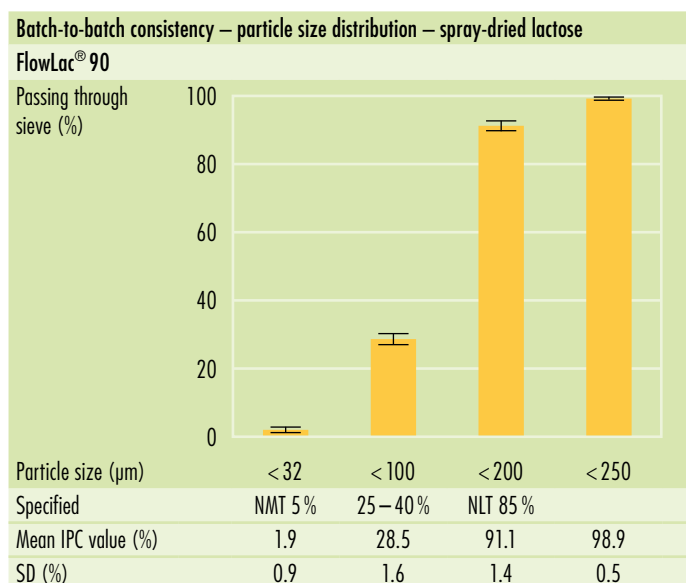


Рисунок 4: Гранулометрический состав FlowLac® (метод воздушно-струйного просеивания). Результаты контроля в процессе производства (IPC) за 12 месяцев.

Изотермы сорбции

При относительной влажности ниже 80% ($t = 20^\circ\text{C}$) высушенные распылением лактозы MEGGLE незначительно адсорбируют влагу.

На рисунке 5 представлены изотермы сорбции и десорбции для FlowLac® 90.

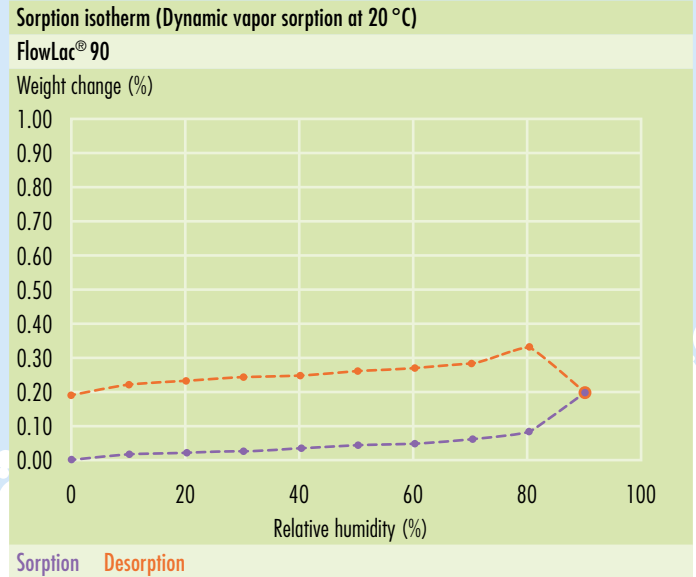


Рисунок 5: Изотермы сорбции и десорбции лактоз, полученных распылительной сушкой, на примере FlowLac® 90.

В то время как чистый кристаллический моногидрат лактозы демонстрирует эквивалентную равновесную влажность при сорбции и десорбции, высушенные распылением лактозы демонстрируют 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 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.

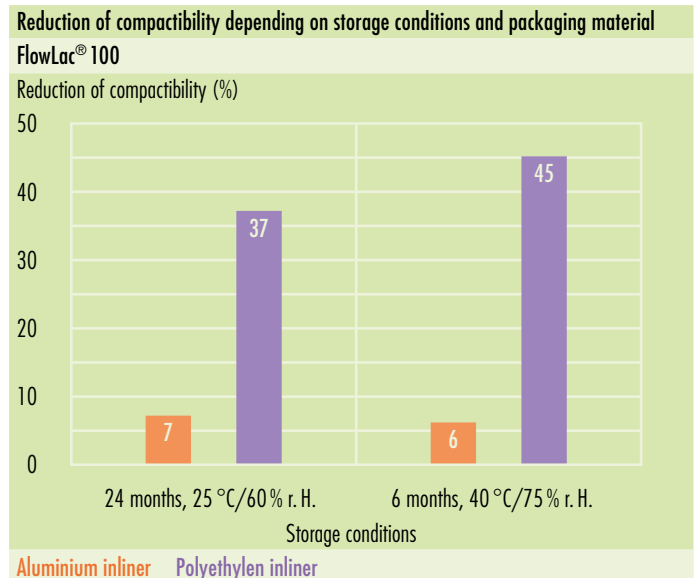


Рисунок 6: Снижение прессуемости FlowLac® 100 в зависимости от условий хранения и упаковочного материала.

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 обуславливают превосходную текучесть.

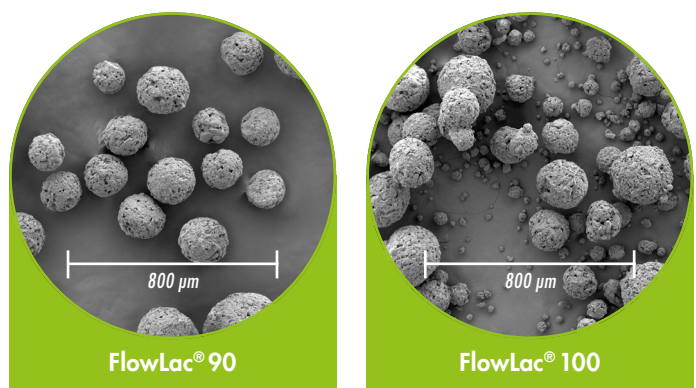


Рисунок 7: Снимки лактоз, полученных распылительной сушкой, сделанные с помощью РЭМа

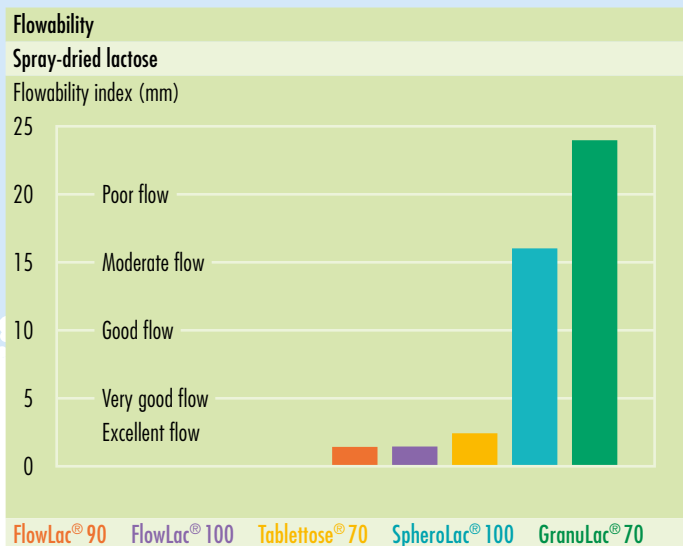


Рисунок 8: Индекс текучести FlowLac® в сравнении с другими типами лактоз

Функциональная характеристика

Текучесть

Общеизвестно, что текучесть порошков зависит от размера и формы частиц. Частицы менее 100 мкм склонны к когезии и обладают низкой текучестью. Текучесть порошков с более крупным размером частиц лучше. Морфология частиц также существенно влияет на текучесть порошка.

Рисунок 8 показывает, что форма и структура частиц оказывают большее влияние на текучесть, чем распределение частиц по размерам. Благодаря сферической форме частиц, высушенные распылением лактозы обладают лучшей текучестью по сравнению с другими типами лактоз, что характеризуется более низким индексом текучести FI (истечение порошка через отверстие) по сравнению с просеянной (SpheroLac® 100) или измельченной (GranuLac® 70) лактозами.

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 FlowLac®, которые демонстрируют превосходную текучесть лактоз, полученных распылительной сушкой.

Прессуемость

На рисунке 10 показано, что твердость таблеток из FlowLac® выше по сравнению с таблетками, полученными из агломерированной лактозы. 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.

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: Параметры, характеризующие текучесть FlowLac®.

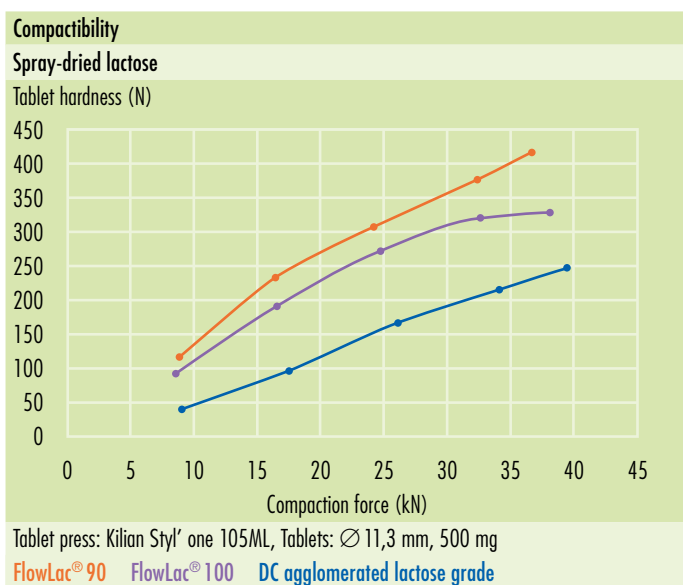


Рисунок 10: Зависимость твердости таблеток от усилия прессования для FlowLac® и агломерированной лактозы.

Упаковка и срок хранения
FlowLac®

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

Рисунок 11: Упаковка и срок хранения лактоз MEGGLE, полученных распылительной сушкой

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 11 дана информация об упаковочном материале и сроке хранения 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] 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] 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] RUANGCHAYAJATUPORN, 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 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