

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →
КОМБИНИРОВАННОЕ
ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ ВЕЩЕСТВО

Техническая брошюра
Microcelac® 100



Комбинированное вспомогательное вещество фирмы MEGGLE для прямого прессования: MicroceLac® 100

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 микрокристаллическая целлюлоза являются веществами природного происхождения и широко используются в фармацевтической промышленности при изготовлении твердых лекарственных форм. С целью достижения синергетического эффекта была использована распылительная сушка для интеграции альфа-лактозы моногидрата и микрокристаллической целлюлозы в единую смесь. MicroceLac® 100 был разработан с целью улучшения текучести и прессуемости для применения в прямом прессовании. MicroceLac® 100 состоит из 75 % альфа-лактозы моногидрата и 25 % микрокристаллической целлюлозы (МКЦ). Оба компонента сохраняют 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 **Применение**

Исходные вещества для производства MicroceLac® 100: альфа-лактоза моногидрат и МКЦ 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, MicroceLac® 100 можно рассматривать как механическую смесь альфа-лактозы моногидрата и МКЦ. Кроме того, при FDA (Food and Drug Administration) имеется для MicroceLac® 100 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, 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.

MicroceLac® 100 предназначен для прямого прессования, также может быть использован в сухом гранулировании и в производстве капсул. По сравнению с соответствующей механической смесью, состоящей из отдельных компонентов, MicroceLac® 100 обладает более высокой прессуемостью и лучшей текучестью. Свойства MicroceLac® 100 улучшают однородность смеси, делают его идеальным для низкодозированных рецептур, где однородность содержания АФИ имеет решающее значение. Отличные свойства сжимаемости позволяют увеличить твердость таблеток, что делает возможным применения MicroceLac® 100 в рецептурах с высокой дозировкой и варьирования при разработке рецептур.

- Прямое прессование
- Низкодозированные рецептуры
- Высокодозированные рецептуры

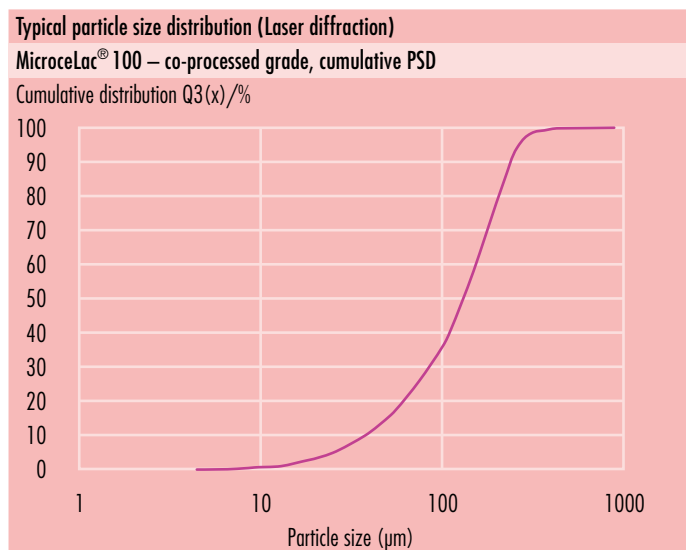
ПРЕИМУЩЕСТВА

MicroceLac® 100

- Превосходная прессуемость
- Превосходная текучесть
- Таблетирование «сложных» 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 MicroceLac® 100, 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 MicroceLac® 100. Результаты определения гранулометрического состава методом воздушно-струйного просеивания в процессе производства.

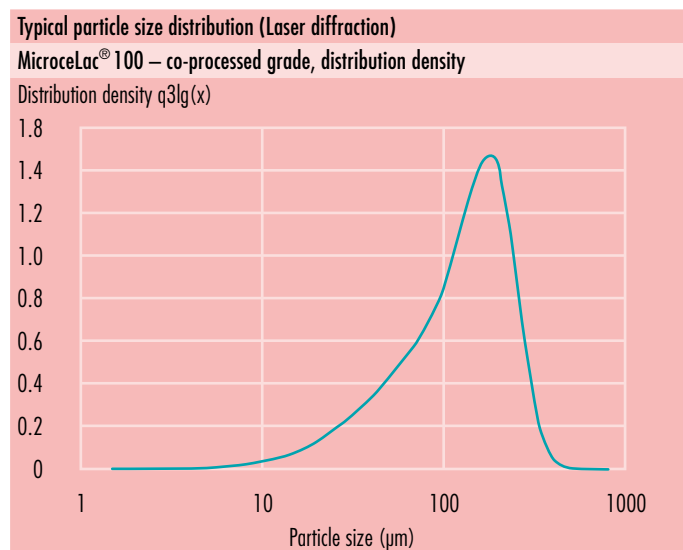


Рисунок 2: Интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам MicroceLac® 100. Лазерный анализатор Sympatec®/Helos & Rodos.

Ситовой анализ – комбинированное вспомогательное вещество		
	Тип лактозы	MicroceLac® 100
		спецификация/ типичные значения
Размер частиц	< 32 мкм	макс. 15 %/7 %
Метод:	< 160 мкм	45 – 70 %/59 %
Воздушно-струйное просеивание	< 250 мкм	мин. 90 %/95 %

Рисунок 3: Спецификация (жирный шрифт) и характерные значения гранулометрического состава MicroceLac® 100 (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**).

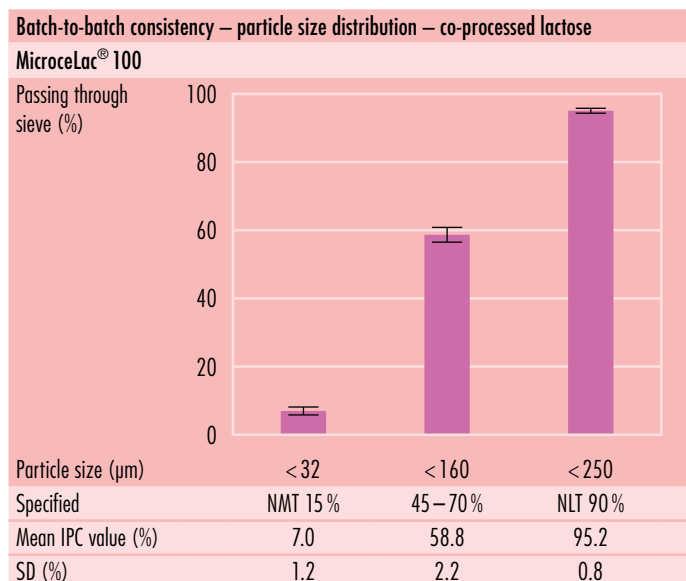


Рисунок 4: Гранулометрический состав MicroceLac® 100 (метод воздушно-струйного просеивания). Результаты контроля в процессе производства (IPC) за 12 месяцев.

Изотермы сорбции

В связи с гигроскопичностью микрокристаллической целлюлозы MicroceLac® 100 при высокой относительной влажности умеренно адсорбирует влагу. (**Рисунок 5**).

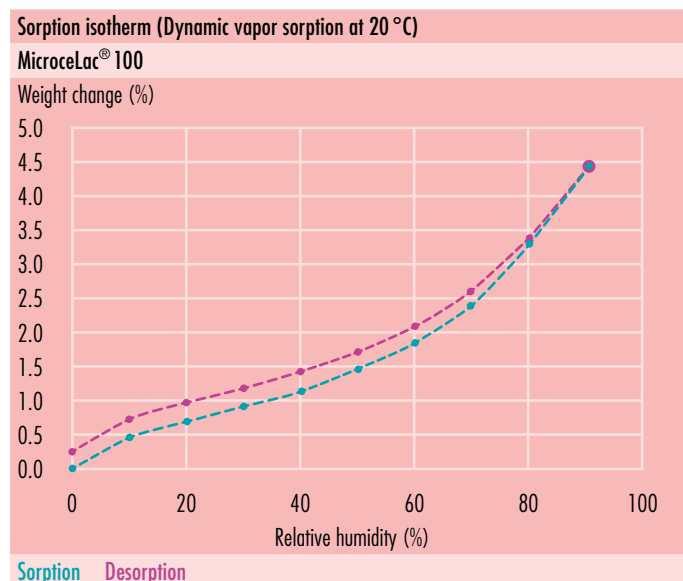


Рисунок 5: Изотермы сорбции и десорбции MicroceLac® 100.



Рисунок 6: Снимок MicroceLac® 100, сделанный с помощью РЭМа

Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

Благодаря способу производства (распылительная сушка) частицы MicroceLac® 100 имеют сферическую форму. Морфология MicroceLac® 100 позволяет снизить сегрегацию и улучшить однородность лекарственных форм (**Рисунок 6**).

Функциональная характеристика

Текущность

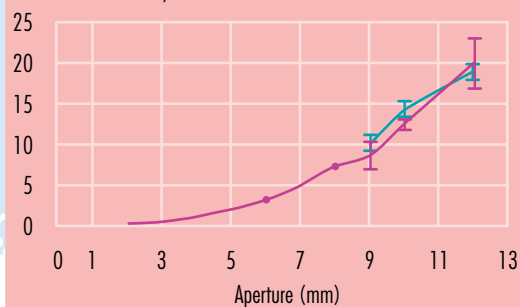
По оценке текущести с помощью прибора FlowRatex® MicroceLac® 100 демонстрирует более высокую текущность с меньшей погрешностью по сравнению со смесью, состоящей из лактозы, полученной распылительной сушкой, и МКЦ (**Рисунок 7**). Более низкий индекс текущести (MicroceLac® 100 = 2 мм, механическая смесь = 9 мм) указывает на превосходную текущность MicroceLac® 100 (**Рисунок 8**).

Текущность порошков характеризуется числом Гауснера, индексом Карра или углом откоса. Текущность считается хорошей при числе Гауснера менее 1,25 и индексе Карра менее 20. Хорошей текущностью обладают порошки с углом откоса 31–35°; чем ниже угол откоса, тем лучше текущность. В таблице (**Рисунок 9**) представлены параметры, характеризующие текущность MicroceLac® 100.

Volume flow

Co-processed MicroceLac® 100 vs. physical blend

Volume flow rate (ml/s)



MicroceLac® 100 FlowLac® 90 + MCC

Рисунок 7: Объемная скорость истечения (мл/с) в зависимости от диаметра отверстия (мм) для MicroceLac® 100 и механической смеси. Анализ проведен с помощью FlowRatex®.

Flowability

Co-processed MicroceLac® 100 vs. physical blend

Flowability index (mm)



MicroceLac® 100 FlowLac® 90 + MCC

Рисунок 8: Индекс текущести MicroceLac® 100 и соответствующей механической смеси. Меньшее значение – лучшая текущность.

Текущность

Комбинированное вещество

	Угол откоса (°)	Насыпная плотность (г/л)	Плотность при уплотнении (г/л)	Число Гауснера	Индекс Карра (%)
MicroceLac® 100	34	460	580	1.26	20.69

Рисунок 9: Функциональные параметры MicroceLac® 100.

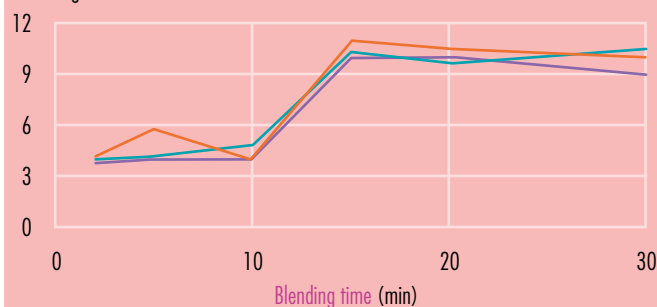
Адгезионная способность

За счет своей морфологии MicroceLac® 100 обладает превосходной текущностью и позволяет улучшить однородность смесей с низкой дозировкой АФИ. Исследования показали, что смесь глибенкламида (5%) с MicroceLac® 100 более гомогенная (**Рисунок 10б**) по сравнению со смесью, состоящей из 5% глибенкламида, лактозы и МКЦ (**Рисунок 10а**), [4].

Adherence capacity

Content uniformity – physical blend: lactose and microcrystalline cellulose

Content glibenclamide (%)

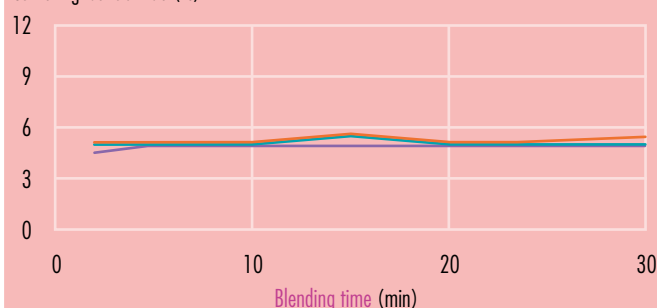


Sample 1 Sample 2 Sample 3

Adherence capacity

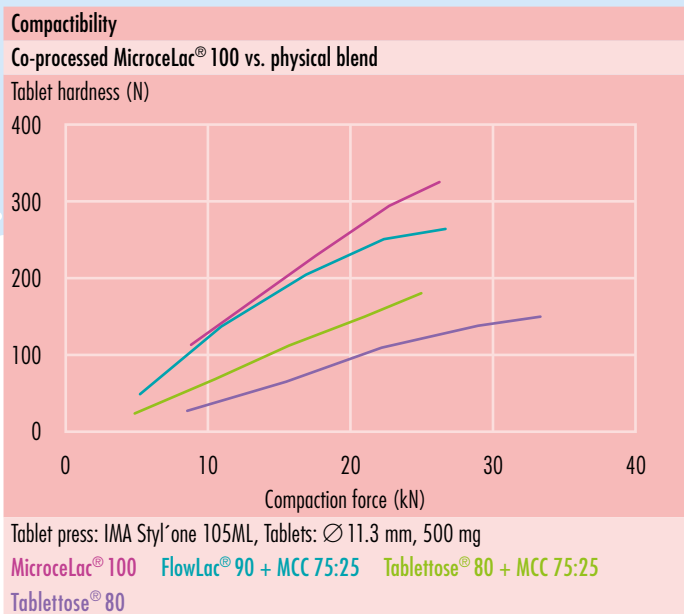
Content uniformity – MicroceLac® 100

Content glibenclamide (%)



Sample 1 Sample 2 Sample 3

Рис. 10а и 10б: Однородность смеси глибенкламида (5%) с MicroceLac® 100 (рис. 10б) и с механической смесью, состоящей из лактозы и МКЦ (рис. 10а) [4].



Прессуемость и истираемость

Совместное использование лактозы и МКЦ позволяет увеличить прочность таблеток. Прессуемость MicroceLac® 100 выше по сравнению с механической смесью (**Рисунок 11**). Наряду с превосходной прессуемостью также достигается низкая истираемость (< 1 %) (**Рисунок 12**), отпадает необходимость в защитном покрытии.

Рисунок 11: Прочность таблеток, изготовленных из MicroceLac® 100, Tablettose® 80 (агломерированная лактоза) и смесей лактозы с микрокристаллической целлюлозой. Таблетпресс: IMA Styl'one, пуансон 11,3 мм. Вес таблетки 500 мг.

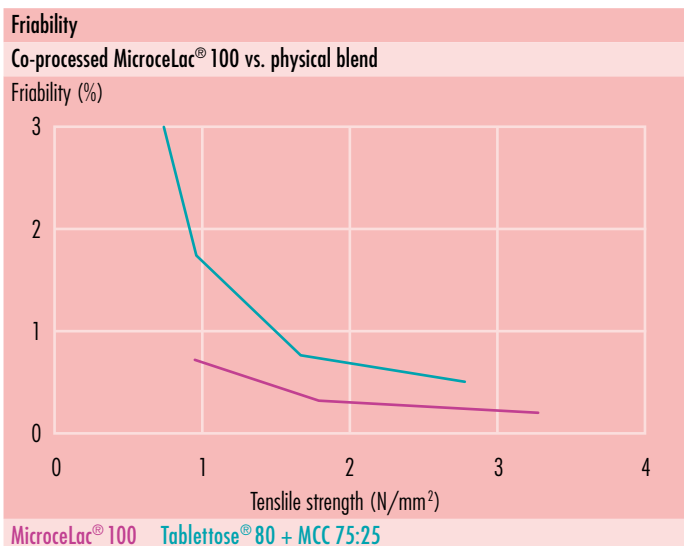


Рисунок 12: Истираемость таблеток, изготовленных из MicroceLac® 100 и механической смеси.

Упаковка и срок хранения

MicroceLac® 100

	Вес	Материал	Срок хранения
MicroceLac® 100	20 кг	Бумажный мешок с внутренним полиэтиленовым (PE-EVOH-PE) мешком	18 месяцев

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

Рисунок 13: Упаковка и срок хранения MicroceLac® 100.

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] By courtesy of Prof. Sunada, Meijo University, Nagouya.

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