

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →  
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →  
АГЛОМЕРИРОВАННАЯ  
ЛАКТОЗА

Техническая брошюра  
Tabletose®



# Агломерированные лактозы MEGGLE для прямого прессования: **Tablettose®**

## 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].

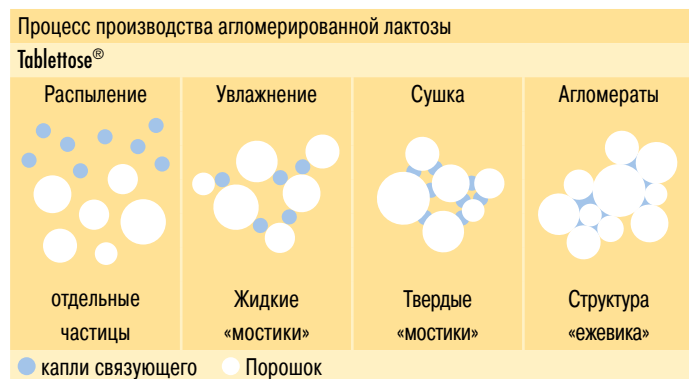
Лактоза является одним из наиболее часто используемых наполнителей в фармацевтической промышленности. Однако, как и многие другие наполнители, лактоза может не подходить для прямого прессования без модификации из-за недостаточной текучести или/и свойств уплотнения (**рисунок 1**).



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

Прессуемость лактозы с хрупкой деформацией частиц возрастает с увеличением удельной поверхности порошка, то есть чем меньше размер частиц лактозы тем выше прессуемость. В то время как мелкие частицы обладают хорошей прессуемостью, плохая текучесть делает их непригодными для прямого прессования. Просеянные лактозы характеризуются хорошими реологическими свойствами, но очень плохой прессуемостью [4].

По этим причинам, в середине 1970-х годов MEGGLE разработала агломерированную лактозу, сочетающую в себе хорошую текучесть крупной лактозы и хорошую прессуемость измельченной лактозы. Торговая марка агломерированных лактоз MEGGLE **Tablettose®**. **Tablettose®** получают влажной грануляцией измельченной лактозы с последующей сушкой и просеиванием агломератов. В качестве гранулирующей жидкости используется вода, которая распыляется на твердые частицы порошка, смачивая его и образуя жидкие «мостики». При сушке влажного гранулята связующие жидкие «мостики» постепенно превращаются в твердые «мостики» и образуются агломераты. В результате этого процесса получается стабильный, не гигроскопичный моногидрат альфа-лактозы, практически не содержащий аморфную лактозу.



## Описание продукта

MEGGLE в Tablettose® 80 – первая агломерированная лактоза (моногидрат альфа-лактозы) с размером агломератов от 0 до 630 мкм. Tablettose® 80 подходит для большинства низко дозированных лекарственных форм. Tablettose® 70 и Tablettose® 80 изготавливаются из одного исходного вещества, однако Tablettose® 70 характеризуется более узким распределением частиц по размерам. У Tablettose® 70 значительно меньше мелкой фракции (<63 мкм) и отсутствуют частицы более 500 мкм. Tablettose® 100 получают из исходного вещества с меньшим размером частиц, чем материал, используемый для Tablettose® 80 и Tablettose® 70. В результате, Tablettose® 100 обладает более высокой прессуемостью и пригодна для изготовления таблеток прямым прессованием с более высокой дозировкой АФИ по сравнению с Tablettose® 70 и Tablettose® 80.

## Нормативная информация и качество продукта

Tablettose® 70, Tablettose® 80, и Tablettose® 100 торговые марки агломерированных лактоз фирмы MEGGLE которые отвечают требованиям Европейской (Ph.Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопеям. Спецификацию и нормативные документы можно скачать с [www.meggle-pharma.com](http://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

Tablettose® была разработана для прямого прессования. Ниже перечислены рекомендуемые области применения.

- Прямое прессование рецептур с низкой дозировкой АФИ
- Наполнение капсул и саше
- Шипучие таблетки
- Таблетки подсластители

## ПРЕИМУЩЕСТВА

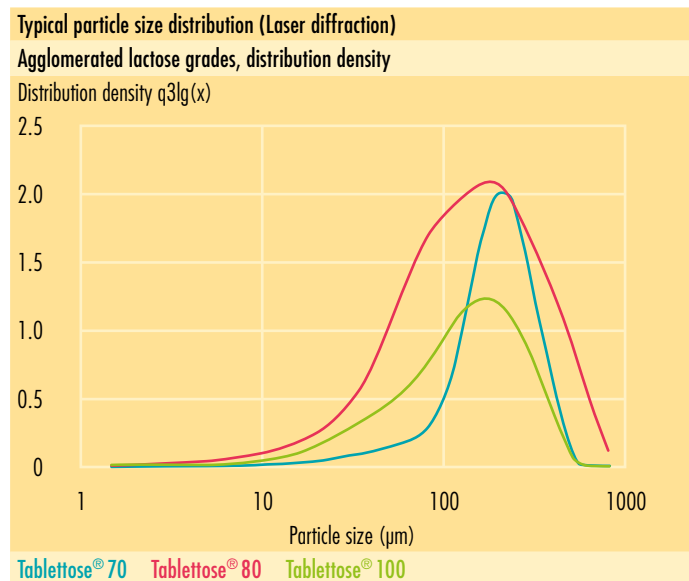
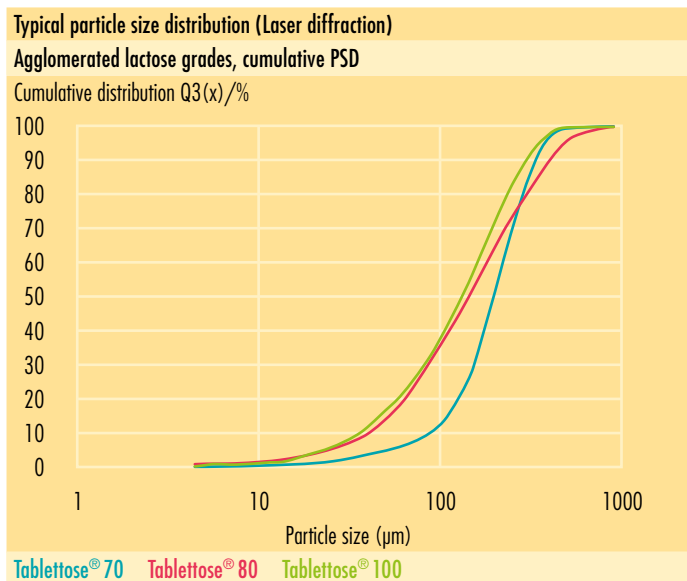
### Tablettose®

- Хорошая текучесть
- Хорошая прессуемость
- Низкая гигроскопичность
- Высокая стабильность
- Однородность смесей
- Быстрая распадаемость

## Распределение частиц по размерам (PSD)

На рисунке 2 представлены интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам для агломерированных лактоз MEGGLE Tablettose®. Tablettose® 80 и Tablettose® 100 имеют одинаковый гранулометрический состав. Tablettose® 70 имеет более узкое распределение частиц

по размерам за счет низкого содержания мелкой фракции. На рисунке 3 дана спецификация и типичные значения гранулометрического состава Tablettose® (вибрационный ситовой анализ). Эти параметры контролируются во время производства и являются частью спецификации.



**Рисунок 2:** Интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам агломерированных лактоз MEGGLE Tablettose® 70, Tablettose® 80, и Tablettose® 100. Лазерный анализатор: Sympatec®/Helos & Rodos

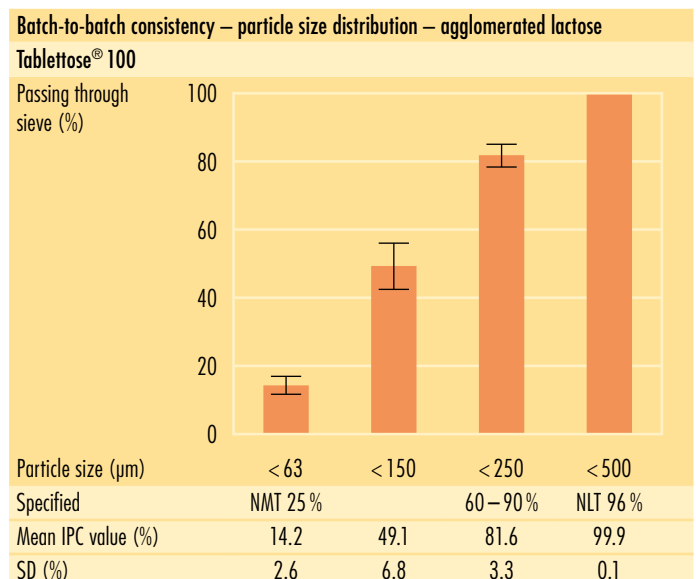
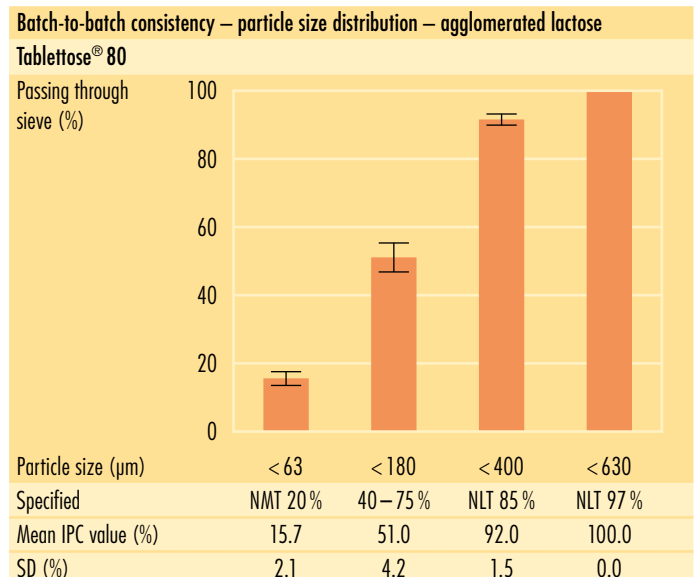
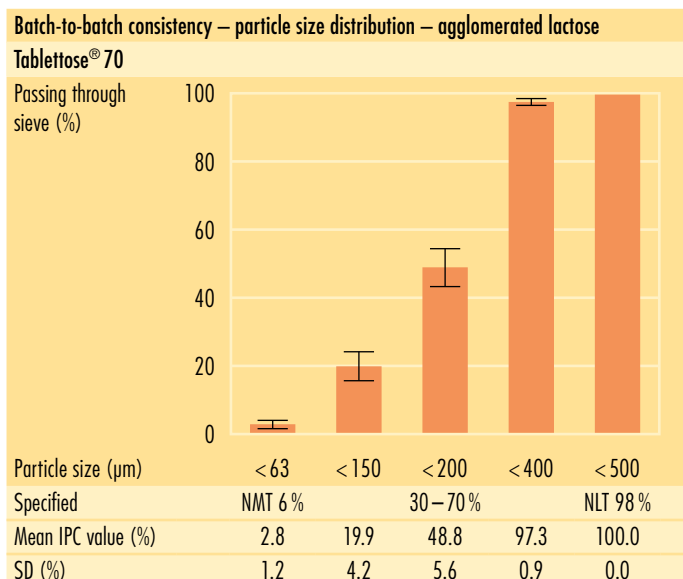
**Рисунок 3:** Спецификация размера частиц агломерированных лактоз MEGGLE методом вибрационного ситового анализа (жирный шрифт). Для информации даны типичные значения, полученные при контроле во время производства (in-process-control).

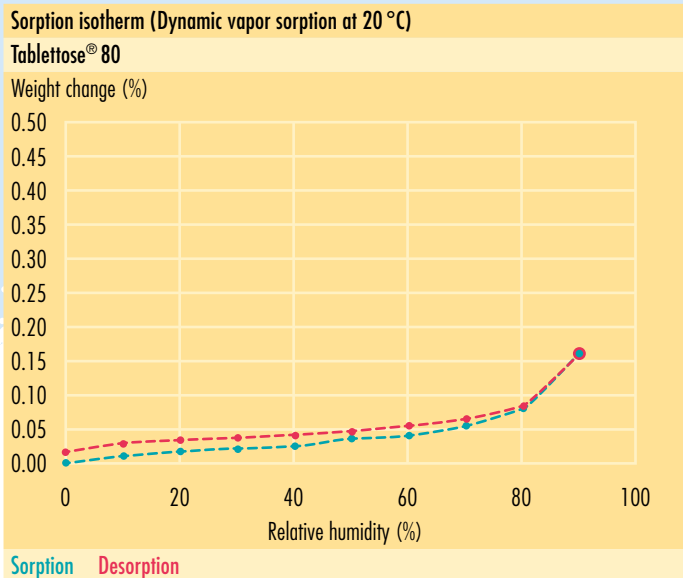
Ситовой анализ – агломерированная лактоза				
	Тип лактозы	Tablettose® 70	Tablettose® 80	Tablettose® 100
спецификация/типичные значения				
<b>Размер частиц</b>	< 62 мкм	<b>макс. 6 %/3 %</b>	<b>макс. 20 %/16 %</b>	<b>макс. 25 %/14 %</b>
Метод:	< 150 мкм	/20 %		/49 %
Вибрационный ситовой анализ	< 180 мкм		<b>40 – 75 %/51 %</b>	
	< 200 мкм	<b>30 – 70 %/49 %</b>		
	< 250 мкм			<b>60 – 90 %/82 %</b>
	< 400 мкм	/97 %	<b>мин. 85 %/92 %</b>	
	< 500 мкм	<b>мин. 98 %/100 %</b>		<b>мин. 96 %/100 %</b>
	< 630 мкм		<b>мин. 97 %/100 %</b>	

## Однородность партий

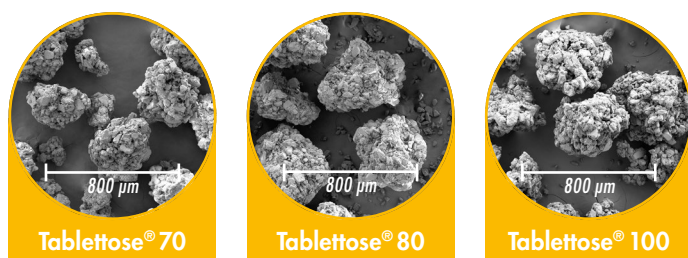
Однородность партий всех продуктов MEGGLE обусловлена многолетним опытом компании MEGGLE в производстве лактозы. Контроль в процессе производства и контроль конечной продукции гарантируют однородность партий и качество (Рисунок 4).

**Рисунок 4:** Однородность партий *Tabletose*<sup>®</sup> по гранулометрическому составу (вибрационный ситовой анализ). Результаты контроля продукта во время производства (IPC) за 12 месяцев

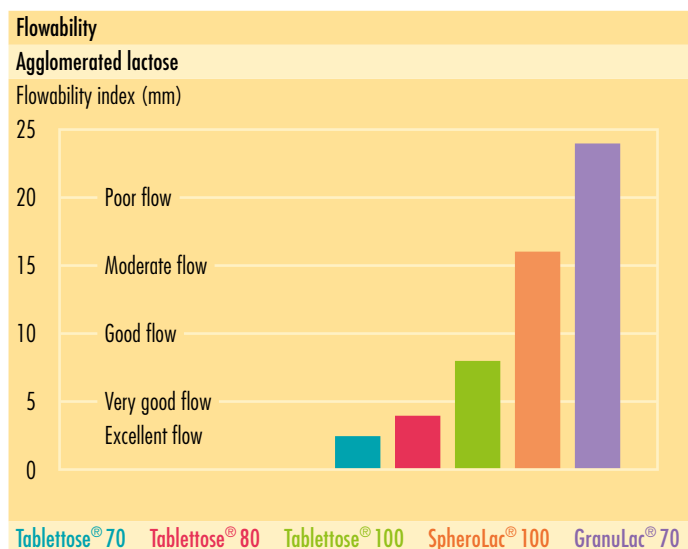




**Рисунок 5:** Изотермы сорбции и десорбции агломерированных лактоз на примере Tablettose® 80



**Рисунок 6:** Снимки агломерированных лактоз, сделанные с помощью РЭМа



**Рисунок 7:** Индекс текучести Tablettose® в сравнении с немодифицированной лактозой

## Изотермы сорбции

Моногидрат альфа-лактозы не адсорбирует влагу при относительной влажности ниже 80 % ( $t=20\text{ °C}$ ).

На рисунке 5 представлены изотермы сорбции и десорбции для Tablettose®. Агломерированные лактозы не гигроскопичны и стабильны.

## Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

Частицы Tablettose® имеют характерную для агломерированных лактоз структурированную поверхность (**Рисунок 6**). За счет формы частиц Tablettose® обеспечивают стабильные однородные смеси с другими вспомогательными веществами и АФИ.

## 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 7** показывает, что форма и структура частиц оказывают такое же влияние на текучесть, как и распределение частиц по размерам. Благодаря своей структуре “ежевика” или “попкорн”, агломерированная лактоза имеет близкую к сферической форму частиц, 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 8**) представлены параметры, характеризующие текучесть *Tablettose*®, которые демонстрируют хорошую текучесть агломерированных лактоз.

### Прессуемость

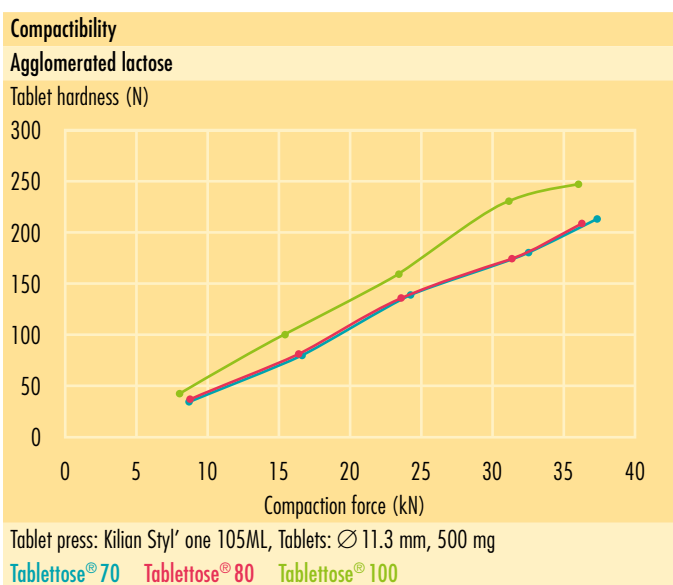
**Рисунок 9** показывает, что *Tablettose*® 70 и *Tablettose*® 80 характеризуются одинаковой прессуемостью. Прессуемость *Tablettose*® 100 выше, что позволяет получать таблетки с одинаковой твердостью при более низком усилии прессования. Это обусловлено более мелким размером частиц исходного вещества, что повышает связывающую способность материала.

### 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 10** дана информация об упаковочном материале и сроке хранения продукта.

Текучесть					
Агломерированная лактоза					
	Угол откоса (°)	Насыпная плотность (г/л)	Плотность при уплотнении (г/л)	Число Гауснера	Индекс Карра (%)
<i>Tablettose</i> ® 70	31	530	640	1.21	17.19
<i>Tablettose</i> ® 80	34	620	770	1.24	19.48
<i>Tablettose</i> ® 100	32	580	720	1.24	19.44

**Рисунок 8:** Параметры, характеризующие текучесть *Tablettose*®.



**Рисунок 9:** Зависимость твердости таблеток *Tablettose*® от усилия прессования.

Упаковка и срок хранения			
<i>Tablettose</i> ®			
	Вес	Материал	Срок хранения
<i>Tablettose</i> ® 70	20 кг	Бумажный мешок с внутренним полиэтиленовым	36 месяцев
<i>Tablettose</i> ® 80	25 кг		
<i>Tablettose</i> ® 100	20 кг	PE-EVOH-PE мешком	24 месяцев

**Рисунок 10:** Упаковка и срок хранения агломерированных лактоз MEGGLE.

## 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] Bolhuis, G. K., & Zuurman, K. (1995). Tableting Properties of Experimental and Commercially Available Lactose Granulations for Direct Compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(18), 2057–2071.

## MEGGLE App:



MEGGLE представительства

**MEGGLE Group Wasserburg**  
**BG Excipients & Technology**  
Meggelstrasse 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*