

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →
АГЛОМЕРИРОВАННАЯ ЛАКТОЗА

Техническая брошюра
Tabletose®



Агломерированная лактоза MEGGLE для прямого прессования: **Tablettose®**

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 лекарственные и вспомогательные вещества образуют таблеточную смесь, 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**).

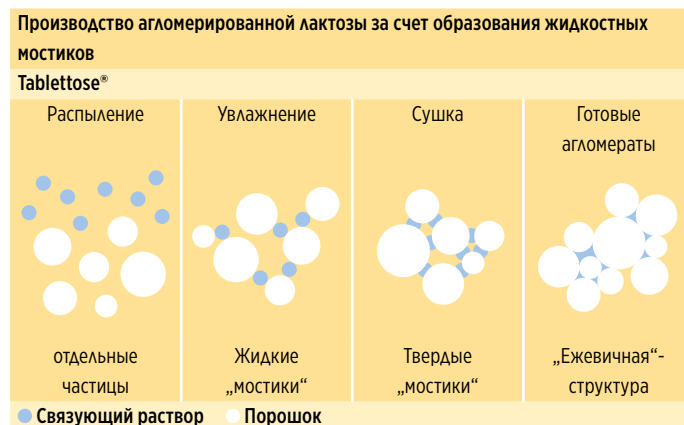
Прессуемость моногидрата лактозы сильно зависит от удельной поверхности. С увеличением удельной поверхности порошка увеличивается твердость полученных из него

таблеток, то есть чем меньше размер частиц лактозы, тем выше прессуемость. Хрупкие свойства частиц лактозы приводят к образованию новой поверхности, что оказывает влияние на прессуемость материала. Благодаря высокой удельной поверхности мелкая лактоза обладает хорошей прессуемостью, но ее применение для прямого прессования осложнено из-за плохой текучести. Крупные просеянные лактозы обладают хорошей текучестью, но низкой прессуемостью [4].

В связи с этим MEGGLE в середине 70-х годов разработала агломерированную лактозу для прямого прессования (DC), которая сочетает в себе хорошую текучесть крупных просеянных лактоз и хорошую прессуемость измельченных лактоз. 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.



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





Описание продукта

Tablettose® 80 – первая агломерированная лактоза (моногидрат альфа-лактозы) компании MEGGLE 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. Это позволяет использовать Tablettose® 70 в качестве наполнителя для плохо сыпучих активных веществ, а также для практически беспыльного производства.

Tablettose® 100 получают из исходного вещества с меньшим размером частиц, чем материал, используемый для Tablettose® 80 и Tablettose® 70. В связи с этим 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 MEGGLE, которые соответствуют гармонизированной фармакопейной статье „Лактоза Моногидрат“ (Ph. Eur., USP-NF и JP). Спецификацию и другие нормативные документы можно скачать на сайте 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 EXCI PACT™-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

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

- Низкодозированные препараты для прямого прессования
- Наполнение капсул и саше
- Шипучие таблетки
- Диетические составы

ПРЕИМУЩЕСТВА

Tablettose®

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

Распределение частиц по размерам (PSD)

На **рисунке 2** представлены интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам (PSD) агломерированных лактоз MEGGLE **Tablettose®**. **Tablettose® 80** и **Tablettose® 100** имеют одинаковый гранулометрический состав (PSD). **Tablettose® 70** имеет более узкое распределение частиц по размерам (PSD) за счет низкого содержания мелкой фракции.

На **рисунке 3** даны типичные значения гранулометрического состава (PSD) **Tablettose®**, полученные методом механического просеивания. Эти параметры являются частью контроля за процессом производства (IPC) и спецификацией распределения частиц по размерам (PSD).

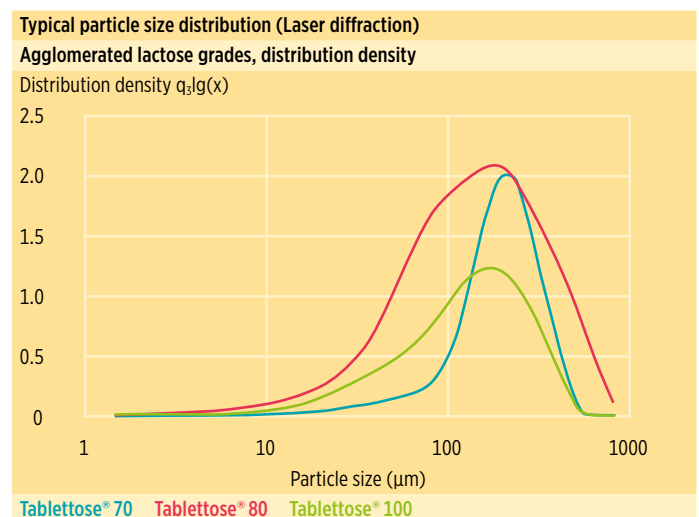
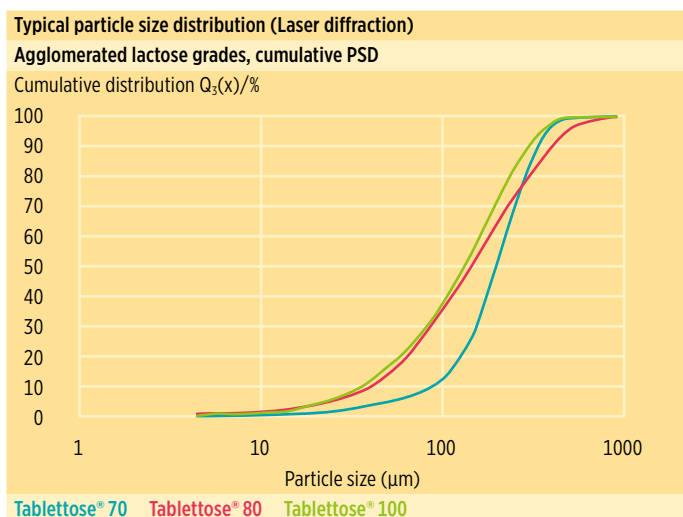


Рисунок 2: Интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам агломерированных лактоз MEGGLE **Tablettose® 70/80/100**. Лазерный анализатор: Sympatec®/Helos & Rodos.

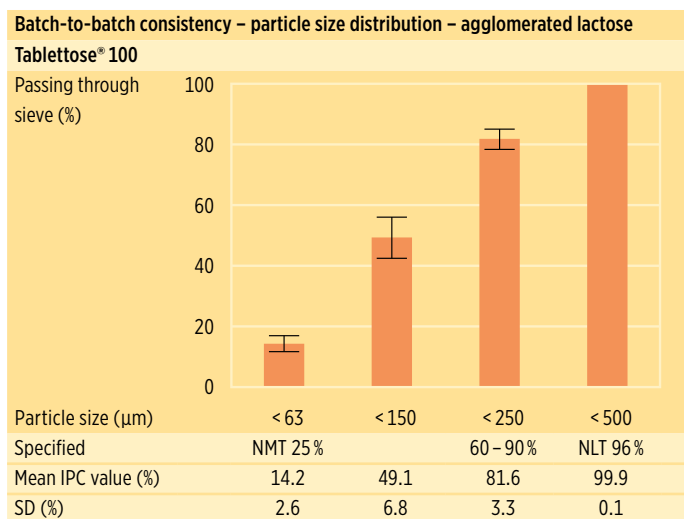
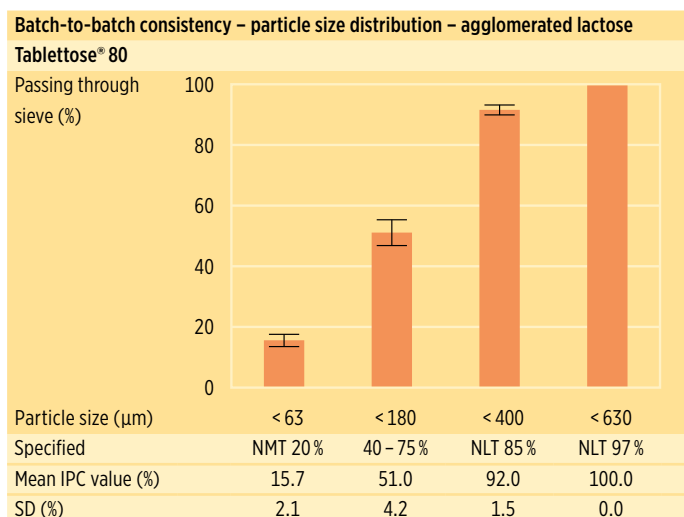
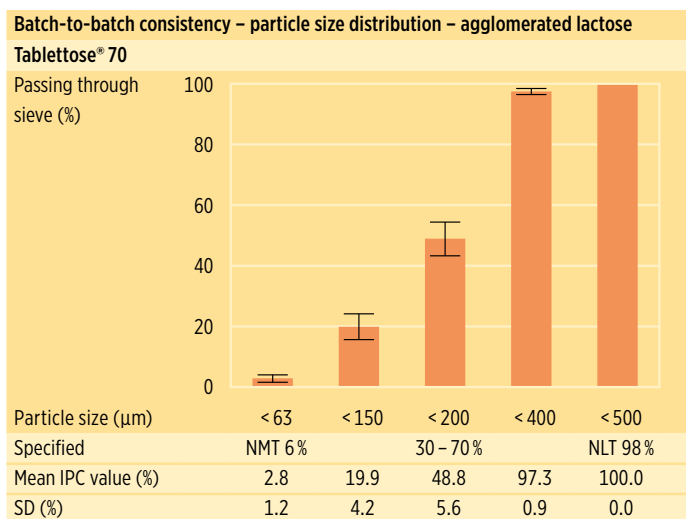
Рисунок 3: Спецификация гранулометрического состава (PSD) **Tablettose® 70/80/100** методом механического просеивания (жирный шрифт). Типичные значения были определены во время контроля за процессом производства и служат исключительно для ориентации.

Ситовой анализ – агломерированная лактоза				
	Тип лактозы	Tablettose® 70	Tablettose® 80	Tablettose® 100
		спецификация/значения	спецификация/значения	спецификация/значения
Размер частиц	< 63 µm	Макс. 6%/ 3%	Макс. 20%/ 16%	Макс. 25%/ 14%
Метод: механическое просеивание	< 150 мкм	/ 20%		/ 49%
	< 180 мкм		40–75%/ 51%	
	< 200 мкм	30–70%/ 49%		
	< 250 мкм			60–90%/ 82%
	< 400 мкм	/ 97%	Мин. 85%/ 92%	
	< 500 мкм	Мин. 98%/100%		Мин. 96%/100%
	< 630 мкм		Мин. 97%/100%	

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).

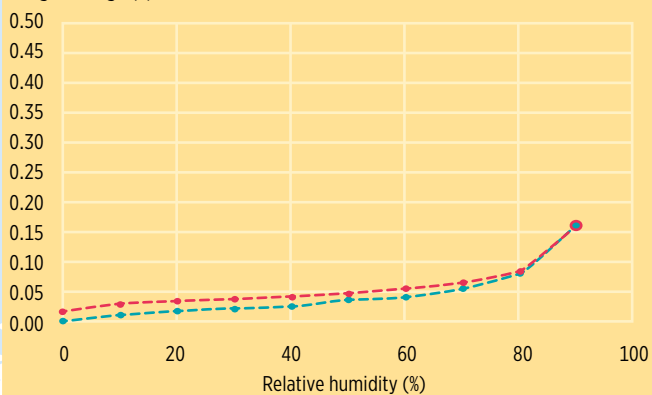
Рисунок 4: Иллюстрация однородности партий на примере гранулометрического состава PSD (механическое просеивание) *Tablettose®* (низкое варьирование от партии к партии). Показаны результаты контроля за процессом (IPC) партий, произведенных в течение 12 месяцев.



Sorption isotherm (Dynamic vapor sorption at 20 °C)

Tablettose® 80

Weight change (%)



Sorption Desorption

Рисунок 5: Изотермы сорбции и десорбции (20 °C) агломерированных лактоз на примере Tablettose® 80. Определение проведено с помощью прибора поглощения влажности SPSx-1ц.

Изотермы сорбции

Агломерированные лактозы MEGGLE поглощают воду при относительной влажности воздуха 80% (20 °C). На **рисунке 5** представлены изотермы сорбции и десорбции Tablettose® 80.



Рисунок 6: Снимки агломерированных лактоз MEGGLE, сделанные с помощью РЭМа ZEISS Ultra55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd напыление).

Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

Агломерированные лактозы Tablettose® имеют шероховатую, расщепленную поверхность (**рисунке 6**). Характерная форма и структура позволяют получать однородную смесь с другими вспомогательными и активными веществами.

Flowability

Agglomerated lactose

Flowability Index (mm)

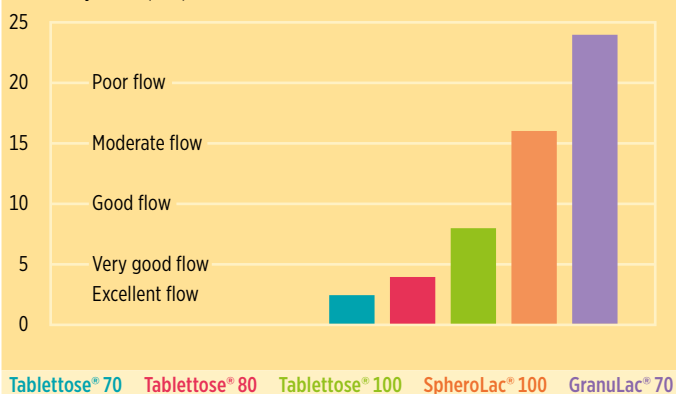


Рисунок 7: Индекс текучести Tablettose® в сравнении с не модифицированной лактозой.

Функциональные свойства

Текучесть

Общеизвестно, что текучесть порошка зависит от размера и морфологии частиц. Частицы размером меньше 100 мкм, из-за склонности к когезии, имеют низкую текучесть, в то время как более крупные, более плотные частицы обладают хорошей текучестью. Значительное влияние на текучесть оказывает морфология частиц. **Рисунок 7** показывает, что текучесть порошка зависит не только от размера частиц, но и от свойств их поверхности и структуры. Характерные для Tablettose® сферические агломераты („ежевичная“-структура) имеют более низкий индекс текучести FI (истечение порошка через отверстие) по сравнению с просеянной (SpheroLac® 100) или измельченной (GranuLac® 70) лактозой.

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 8** даны типичные значения параметров текучести для Tablettose® 70, Tablettose® 80 и Tablettose® 100, которые демонстрируют хорошую текучесть этих продуктов.

Текучесть					
Агломерированная лактоза					
	Угол откоса (°)	Насыпная плотность (г/л)	Плотность при уплотнении (г/л)	Число Гауснера	Индекс Карра (%)
Tablettose® 70	31	530	640	1,21	17,19
Tablettose® 80	34	620	770	1,24	19,48
Tablettose® 100	32	580	720	1,24	19,44

Рисунок 8: Параметры, характеризующие текучесть Tablettose® 70/80/100. Анализы проведены по фармакопейным (Ph. Eur.) методикам.

Прессуемость

Рисунок 9 показывает, что Tablettose® 70 и Tablettose® 80 имеют схожие профили прессования. Tablettose® 100 обладает более высокой прессуемостью и позволяет получать более твердые таблетки при одинаковом усилии прессования. Это обусловлено применением более мелкого исходного вещества, что увеличивает силу сцепления частиц.

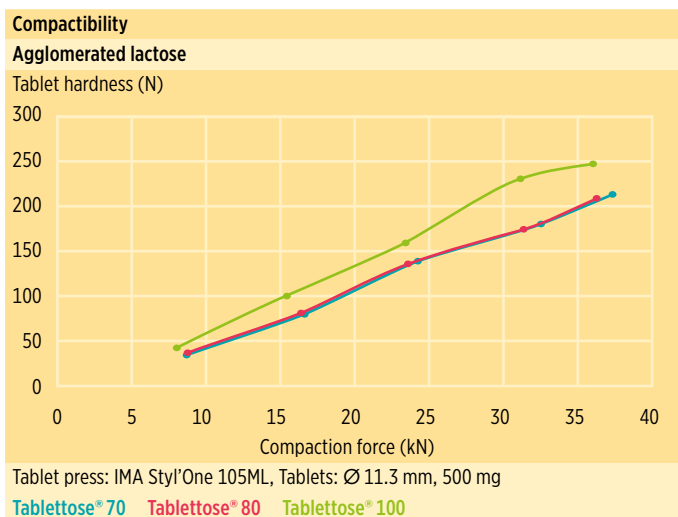


Рисунок 9: Профиль прессования Tablettose® 70/80/100.

Упаковка и срок хранения

Упаковочный материал соответствует нормативам Евросоюза (ЕС) Nr. 1935/2004 и 21 CFR 174, 175, 176, 177 und 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 годности.

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

Рисунок 10: Упаковка и срок хранения агломерированных лактоз MEGGLE Tablettose®.

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] 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 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