

СОМОМ

БИ

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →  
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →  
КОМБИНИРОВАННОЕ ВЕЩЕСТВО

ЛАС

Техническая брошюра  
CombiLac®



# Комбинированное вспомогательное вещество фирмы MEGGLE для прямого прессования: CombiLac®

## Общая информация

Прямое прессование (DC) является важным производственным процессом в фармацевтической промышленности, поскольку оно обеспечивает щадящее, эффективное и, следовательно, регулирующее затраты производство. При этом, в идеальном случае, одно или несколько лекарственных веществ смешиваются со вспомогательными веществами, а затем спрессовываются 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**).

## Описание продукта

Высокофункциональное вспомогательное вещество CombiLac® – это „co-processed“ вспомогательное вещество на основе лактозы, специально разработанное для упрощения разработки и производства пероральных лекарственных форм. CombiLac® состоит из 70% моногидрата альфа-лактозы, 20% микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и 10% белого нативного кукурузного крахмала. Все компоненты соответствуют требованиям Ph. Eur., USP-NF и JP. Три отдельных компонента объединены в монопартикулярную структуру и больше не могут быть разделены физическими воздействиями. CombiLac® демонстрирует лучшую прессуемость по сравнению с механической смесью отдельных компонентов. Могут быть достигнуты прочные таблетки с низким истиранием и быстрым временем распада, которое не зависит от твердости таблеток, что ведет к эффективному высвобождению активных ингредиентов. Кроме того, продукт обладает превосходной текучестью, которая необходима для достижения однородности массы таблеток и производительности при прямом прессовании.



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



## Нормативная информация и качество продукта

Исходные вещества для производства CombiLac® – моногидрат альфа-лактозы, МКЦ и кукурузный крахмал соответствуют статьям фармакопей (Ph. Eur., USP-NF и JP). Так как исходные вещества в процессе производства не подвергаются химическим преобразованиям и сохраняют свою идентичность, CombiLac® согласно европейским правилам можно рассматривать как смесь отдельных монографированных компонентов: моногидрата альфа-лактозы, МКЦ и нативного кукурузного крахмала [4]. Технические характеристики и нормативные документы можно скачать с [www.meggle-pharma.com](http://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

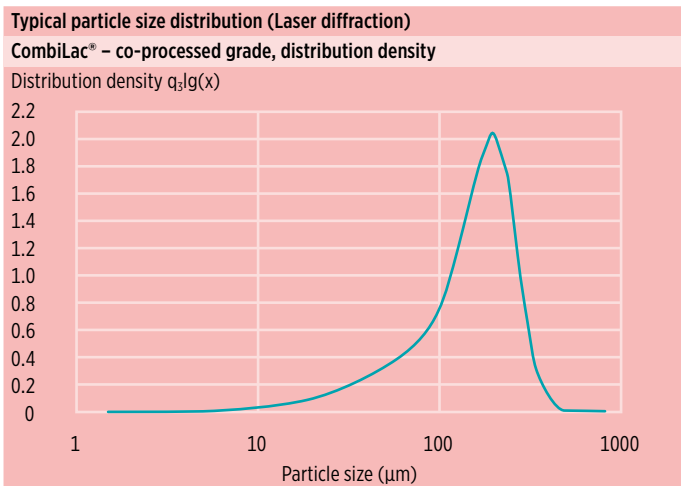
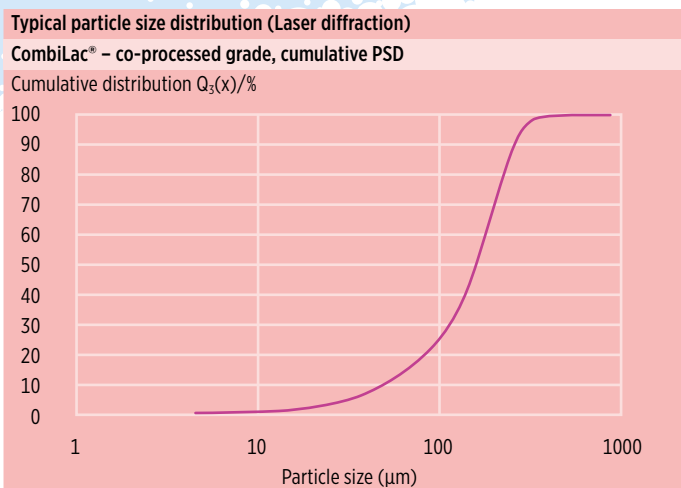
CombiLac® предназначен для прямого прессования (DC), но также может быть использован в сухом гранулировании. По сравнению с соответствующей механической смесью, состоящей из отдельных компонентов, CombiLac® обладает более высокой прессуемостью и лучшей текучестью. Применение CombiLac® позволяет сократить время разработки новых препаратов. В процессе производства снижаются время и затраты на контроль качества исходных веществ.

- Прямое прессование
- Таблетки, диспергируемые в полости рта
- Сухая грануляция (вальцовый компактор, брикетирование)

## ПРЕИМУЩЕСТВА

### CombiLac®

- Превосходная прессуемость
- Превосходная текучесть
- Быстрая, независимая от прочности, распадаемость таблеток
- Низкая истираемость таблеток
- Улучшение функциональных свойств по сравнению с механической смесью отдельных компонентов



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

## Распределение частиц по размерам (PSD)

На **рисунке 2** представлены интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам (PSD) CombiLac®, полученные лазерной дифрактометрией. Узкое распределение частиц по размерам обеспечивает однородность смесей, которая необходима в производстве таблеток.

На **рисунке 3** даны типичные значения размера частиц (PSD) CombiLac®, полученные методом воздушно-струйного просеивания. Эти параметры являются составной частью контроля за процессом (IPC) и спецификации.

Ситовой анализ – комбинированное вспомогательное вещество		
	Тип лактозы	CombiLac® спецификация/значения
Размер частиц	< 32 мкм	<b>макс. 15 % / 5 %</b>
Метод:	< 160 мкм	<b>35–65 % / 56 %</b>
Воздушно-струйное просеивание	< 250 мкм	<b>Мин. 85 % / 93 %</b>

**Рисунок 3:** Спецификация (жирный шрифт) и типичные значения гранулометрического состава (PSD) CombiLac® (воздушно-струйное просеивание). Данные получены при контроле за процессом и служат для ориентации.

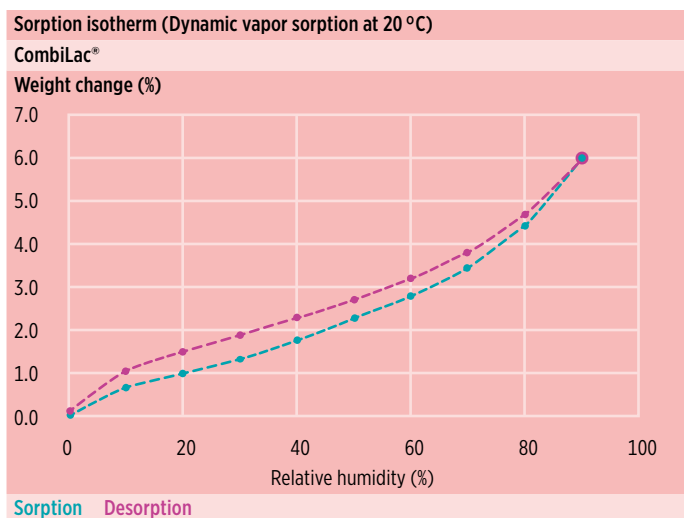
## Основные преимущества

CombiLac® подходит для прямого прессования, так как он синергически объединяет в себе преимущества отдельных компонентов. Благодаря структуре частиц, CombiLac® характеризуется лучшей текучестью, лучшей прессуемостью и быстрой распадаемостью.

Основные преимущества CombiLac®			
	CombiLac®	MicroLac® 100	StarLac®
Текучесть	+++	+++	+++
Прочность таблеток	++	+++	+
Распадаемость	++	+	+++

## Изотермы сорбции

CombiLac® умеренно абсорбирует влагу при повышении относительной влажности (измерение произведено при 20 °С). Это обусловлено гигроскопичностью МКЦ и крахмала. Равновесная влага при абсорбции отличается от равновесной влаги при десорбции и наблюдается гистерезис (**Рисунок 4**).



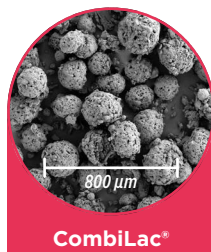
**Рисунок 4:** Изотермы сорбции и десорбции (20 °С) CombiLac®. Определение проведено с помощью прибора поглощения влаги SPSx-1ц.

## Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

Наполнитель CombiLac® представляет собой белый или почти белый порошок, без запаха. Это полученный сушкой при распылении продукт, состоящий из 70 % альфа-лактозы моногидрата, 20 % МКЦ и 10 % белого нативного кукурузного крахмала, каждый компонент которого соответствует статьям Европейской (Ph. Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопей. CombiLac® – это свободно текущий порошок, который только частично растворим в холодной воде. Его частицы имеют сферическую форму, обусловленную процессом производства. Три компонента продукта объединены в одну частицу.

Благодаря способу производства частицы имеют сферическую форму (**рис 5**). Отдельные компоненты не могут быть разделены физическим способом. Текучесть и прессуемость CombiLac® выше по сравнению с механической смесью отдельных ингредиентов.

Морфология частиц CombiLac® обеспечивает превосходную текучесть и прессуемость, что делает возможным его применение в прямом прессовании (DC).



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

**Текучесть**

Оценка свойств потока с помощью FlowRatex® (поток порошка через отверстие) уже является стандартным методом при разработке твердых лекарственных форм. CombiLac® обладает очень хорошей текучестью. Об этом свидетельствует низкий „индекс Flowability“ 2 (мм) и высокие скорости объемного потока, как показано на рисунке 6. Показатели, характеризующие прессуемость, а также угол откоса также очень широко применяются в практике и были использованы при сравнении (Рисунок 7).

**Удельная поверхность**

По сравнению с физической смесью отдельных компонентов, состоящей из 70% моногидрата альфа-лактозы, 20% МКЦ и 10% нативного кукурузного крахмала, CombiLac® обладает более низкой удельной поверхностью (0,5 м²/г).

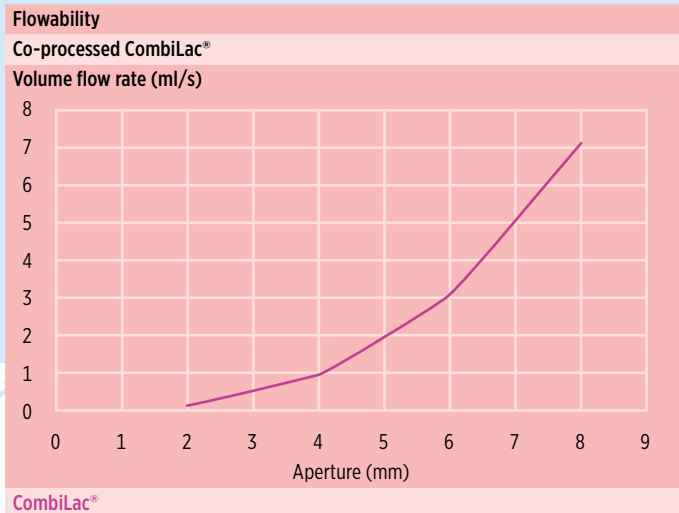


Рисунок 6: Объемная скорость истечения (мл/с) в зависимости от диаметра отверстия (мм) для CombiLac®. Анализ проведен с помощью FlowRatex®. Индекс текучности для CombiLac® равен 2 (мм).

Текучесть						
Комбинированное вещество						
	Угол откоса (°)	Насыпная плотность (г/л)	Плотность при уплотнении (г/л)	Число Гауснера	Индекс Карра (%)	Удельная поверхность (м²/г)
CombiLac®	30	450	540	1,19	16	0,49

Рисунок 7: Типичные значения функциональных параметров CombiLac®. Для определения параметров использованы стандартные методы Ph. Eur.. Анализатор удельной поверхности: Quantachrome Autosorb-3; адсорбент: Kr₂; время и температура дегазации: 7 часов, 50 °C, под вакуумом.

**Прессуемость**

Различные свойства деформации ингредиентов таблеточной массы в значительной степени влияют на качество таблеток. Как правило, прессуемость улучшается за счет объединения пластических и хрупких свойств материалов. Тем не менее, добавление материалов с эластичной деформацией может привести к противоположному эффекту. Целостность лекарственной формы и ее функция в качестве фармацевтического средства часто сбалансированы в фармацевтической практике. CombiLac® позволяет получать таблетки с достаточно высокой прочностью при одновременном быстром времени

распада. Кроме того, CombiLac® характеризуется более высокой прессуемостью по сравнению с механической смесью отдельных компонентов. Прирост твердости может составить около 20% (Рисунок 8).

Для сравнения представлены зависимости твердости таблеток от усилия прессования для комбинированных вспомогательных веществ MicroceLac® 100 (75% моногидрата альфа-лактозы, 25% МКЦ) и StarLac® (85% моногидрата альфа-лактозы, 15% кукурузного крахмала) (рисунком 9).

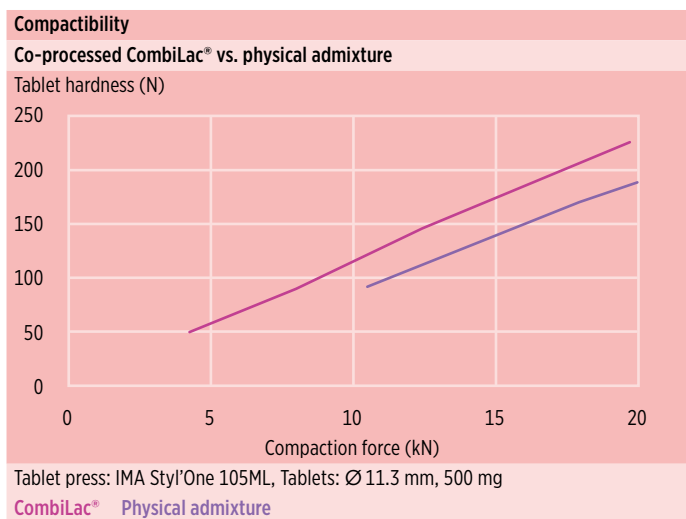


Рисунок 8: Зависимость прочности таблеток от усилия прессования для CombiLac® и механической смеси трех компонентов (лактоза, полученная распылительной сушкой, FlowLac® 100, МКЦ 102, и прежелатинизированный кукурузный крахмал Starch® 1500). Таблетки изготовлены на таблеточном прессе IMA StyliOne 105 ML, диаметр 11,3 мм, вес 500 мг, 0,5% стеарата магния.

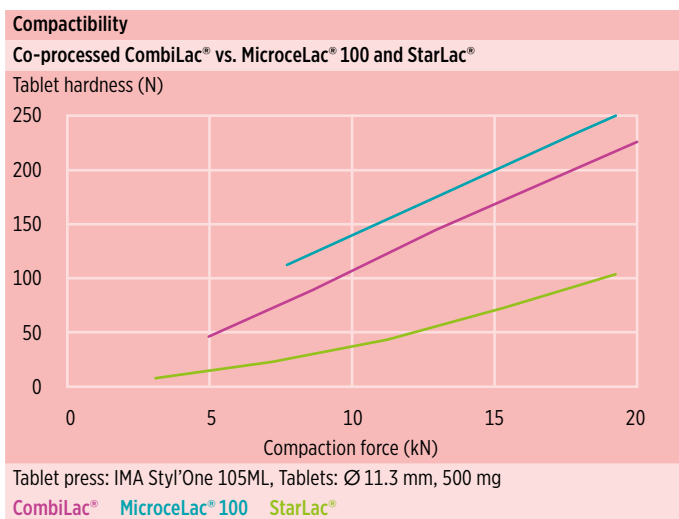
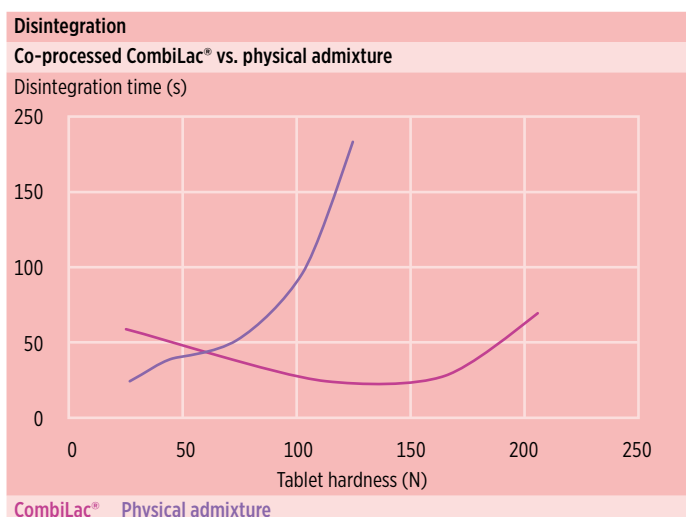


Рисунок 9: Зависимость твердости таблеток от усилия прессования для наполнителей: CombiLac®, MicroceLac® 100 (75% моногидрата альфа-лактозы и 25% МКЦ) и StarLac® (85% моногидрата альфа-лактозы и 15% кукурузного крахмала). Таблетки получены на таблетпрессе IMA StyliOne 105 ML, диаметр 11,3 мм, вес 500 мг, 0,5% стеарата магния.

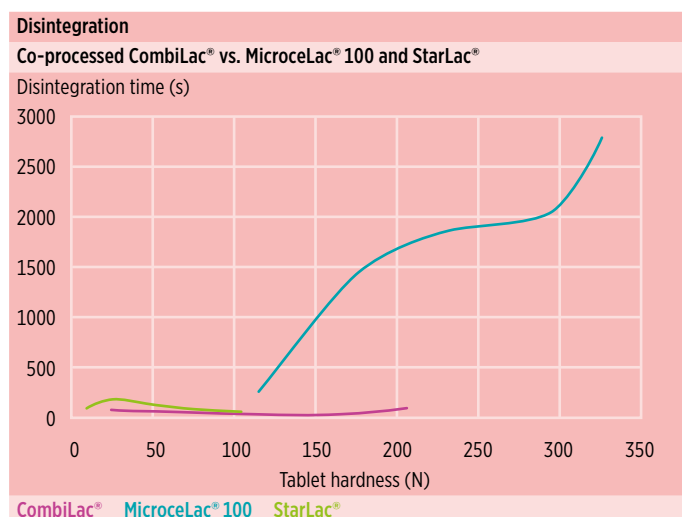
## Распадаемость

CombiLac® является идеальным вспомогательным веществом для быстрого распада при высокой твердости таблеток. При этом время распада таблеток CombiLac® не зависит от их прочности. Вспомогательное вещество „co-processed“, состоящее из лактозы и МКЦ, показывает зависимость времени распада от твердости таблеток. Это необходимо учитывать при разработке составов с быстрым высвобождением.

Кукурузный крахмал, традиционно используемый в качестве дезинтегранта в смеси с другими вспомогательными или в комбинированных вспомогательных (CombiLac®, StarLac®), ускоряет распадаемость таблеток, но снижает их прочность. CombiLac® позволяет получать таблетки с высокой прочностью и быстрой распадаемостью (Рис. 10, 11).



**Рисунок 10:** Распадаемость таблеток из CombiLac® в сравнении с механической смесью трех компонентов (лактоза, полученная распылительной сушкой, FlowLac® 100, МКЦ 102, и прежелатинизированный кукурузный крахмал Starch® 1500). Таблетки изготовлены на таблеточном прессе IMA StyliOne 105 ML, диаметр 11,3 мм, вес 500 мг, 0,5% стеарата магния.



**Рисунок 11:** Распадаемость таблеток, изготовленных из CombiLac®, в сравнении с таблетками из Microcelac® 100 (75% моногидрата альфа лактозы и 25% МКЦ) и StarLac® (85% моногидрата альфа лактозы и 15% кукурузного крахмала). Таблетки получены на таблетпрессе IMA StyliOne 105 ML, диаметр 11,3 мм, вес 500 мг, 0,5% стеарата магния.

## Упаковка и срок хранения

Упаковочный материал соответствует нормативам Евросоюза (ЕС) Nr. 1935/2004 und 21 CFR 174, 175, 176, 177 и 178. Испытания стабильности были проведены в соответствии с директивами ИСН. Осуществляется программа испытаний долгосрочной стабильности. На рисунке 12 дана информация об упаковочном материале и сроке годности продукта.

Упаковка и срок хранения			
	Вес	Материал	Срок годности
CombiLac®	20 кг	Картонная коробка с внутренним полиэтиленовым (PE-EVOH – PE) мешком	24 месяца

**Рисунок 12:** Упаковка и срок хранения CombiLac®.

## 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] Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a Medicinal Product. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.

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*