

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →  
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →  
БЕЗВОДНАЯ ЛАКТОЗА

Техническая брошюра  
DuraLac® H



# MEGGLE безводная лактоза для прямого прессования: DuraLac® H

## 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 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

DuraLac® H, безводная лактоза MEGGLE, производится путем роликовой сушки водного раствора лактозы при высоких температурах. Кристаллы безводных бета- и альфа-лактоз образуются в соотношении приблизительно 80 % к 20 %. Во время рекристаллизации связанная вода не содержится в кристаллической решетке [4]. Затем производится измельчение и просеивание до достижения желаемого гранулометрического состава, что оптимизирует текучесть и прессуемость лактозы. С нормативной точки зрения, DuraLac® H компании MEGGLE соответствует статье „Безводная лактоза“ (Ph. Eur., USP-NF и JP). Поскольку DuraLac® H демонстрирует хрупкость и пластическую деформацию, он идеально подходит для прямого прессования и сухого гранулирования (вальцовый компактор, брикетирование).



**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

DuraLac® H – торговая марка безводной лактозы фирмы MEGGLE, соответствует Европейской (Ph. Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопеям.

Новое современное фармацевтическое производство MEGGLE в г. Ле Сур, штат Миннесота, работает в соответствии с рекомендациями GMP (GMP) IPEC-PQG (Руководство по надлежащей производственной практике для фармацевтических вспомогательных веществ) и спецификациями Общей главы USP-NF <1078> НАДЛЕЖАЩИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ПРАКТИКИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. С 2014 года компания MEGGLE является сертифицированным EXCiRACT™ производителем и поставщиком наполнителей.

Производственная площадка в Ле Сур производит измельченный моногидрат альфа-лактозы и безводную лактозу со стандартами качества, эквивалентными стандартам компании MEGGLE в Вссербурге, Германии. MEGGLE является членом Международного совета по фармацевтическим веществам (IPEC).

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

DuraLac® H был разработан для прямого прессования (DC). Ниже перечислены рекомендуемые области применения.

- Прямое прессование рецептур с низкой и средней дозировкой АФИ
- Сухая грануляция (вальцовый компактор, брикетирование)
- Наполнение капсул и саше

## ПРЕИМУЩЕСТВА

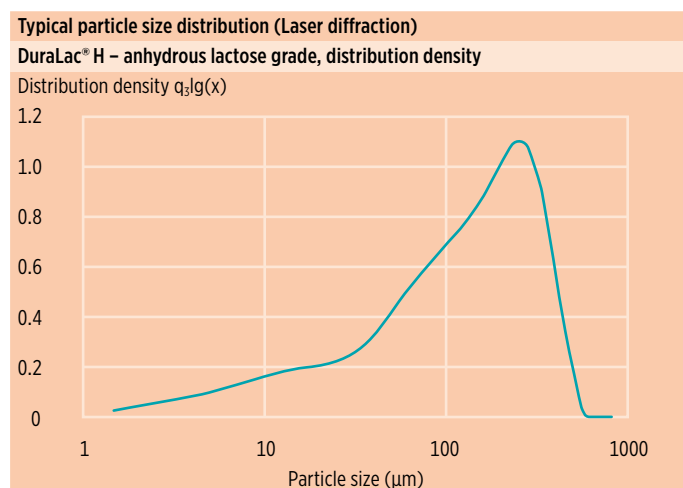
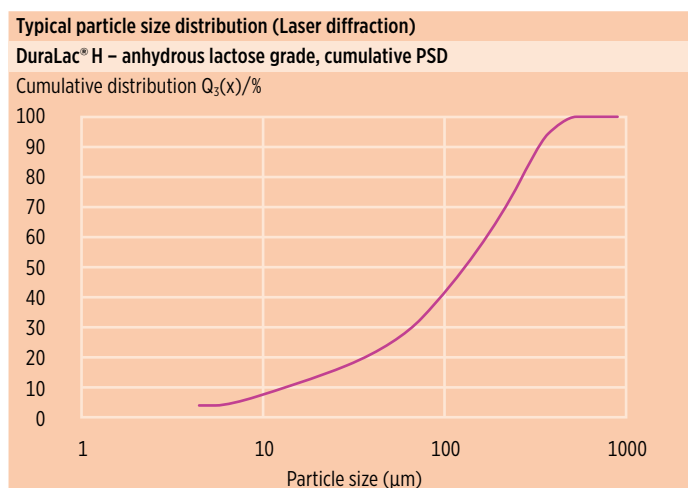
### DuraLac® H

- Превосходная прессуемость
- Хорошая текучесть
- Относительно низкая гигроскопичность (абсорбция воды при относительной влажности выше 70%)
- Высокая стабильность при хранении
- Наполнитель для рецептур, требующих низкое содержание воды

## Распределение частиц по размерам (PSD)

На **рисунке 2** представлены интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам (PSD) DuraLac® H, полученные лазерной дифрактометрией.

На **рисунках 3а и 3б** дана спецификация размера частиц (PSD) методом воздушно-струйного просеивания и с помощью просеивающей машины Ro-Tap®. Эти параметры также являются частью контроля качества во время производственного процесса (IPC).



**Рисунок 2:** Интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам (PSD) DuraLac® H. Для измерения использовался лазерный анализатор: Sympatec®/Helos & Rodos.

Ситовой анализ – безводная лактоза		
	Тип лактозы	DuraLac® H
		спецификация/значения
Размер частиц	< 45 мкм	<b>Мах. 20%/16%</b>
Метод: Воздушно-струйное просеивание	< 150 мкм	<b>40–65%/54%</b>
	< 250 мкм	<b>Мин. 80%/83%</b>

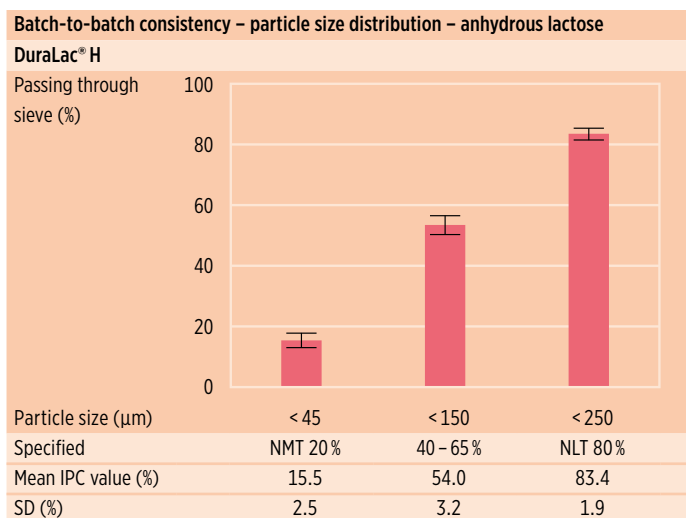
Ситовой анализ – безводная лактоза		
	Тип лактозы	DuraLac® H
		спецификация/значения
Размер частиц	< 75 мкм	<b>20–35%/23%</b>
Метод: Ro-Tap®	> 75 мкм	<b>6–20%/14%</b>
	< 106 мкм	<b>10–25%/15%</b>
	< 150 мкм	<b>7–15%/11%</b>
	< 180 мкм	<b>15–30%/20%</b>
	< 250 мкм	<b>10–20%/17%</b>

**Рисунок 3а:** Спецификация размера частиц (PSD) DuraLac® H с использованием воздушно-струйного просеивания (выделенный шрифт). Типичные значения были определены при контроле качества в процессе производства и даны для ориентации.

**Рисунок 3б:** Спецификация размера частиц (PSD) DuraLac® H с помощью просеивающей машины Ro-Tap® (выделенный шрифт). Типичные значения были определены при контроле качества в процессе производства и даны для ориентации.

## 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).

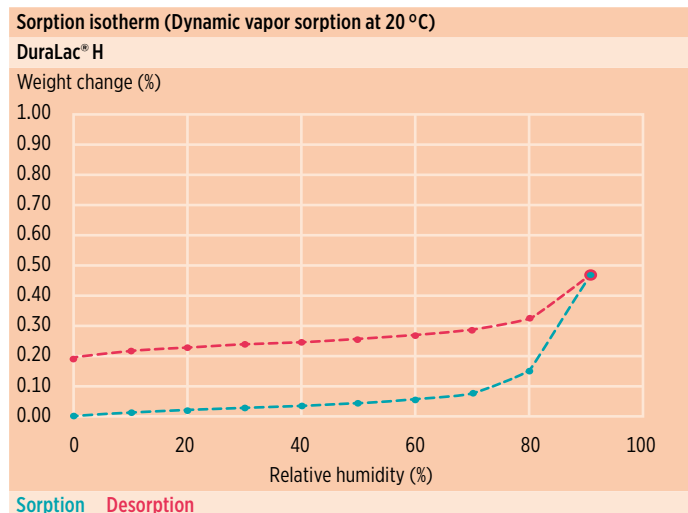


**Рисунок 4:** Гранулометрический состав (PSD) DuraLac® H (методом воздушно-струйного просеивания). Результаты контроля в процессе производства (IPC) за 12 месяцев.

## Изотермы сорбции

В то время как кристаллический моногидрат альфа-лактозы показывает равновесное содержание влаги при различной относительной влажности во время абсорбции и десорбции, безводная лактоза показывает гистерезис, при различном равновесном содержании влаги во время абсорбции и десорбции. Этот процесс необратим и вызван преобразованием безводной лактозы в моногидрат альфа-лактозы. Поэтому следует избегать изменения относительной влажности при хранении. DuraLac® H защищен от неконтролируемого поглощения воды подходящим упаковочным материалом (алюминий). Таким образом, MEGGLE гарантирует стабильность в течение 36 месяцев в невскрытой упаковке.

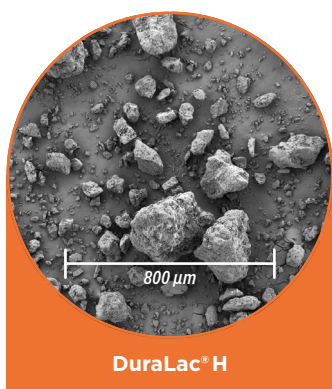
Безводная лактоза компании MEGGLE DuraLac® H не содержит кристаллизационную воду. Кроме того, безводная лактоза не является гигроскопичной и не поглощает воду из окружающей среды, даже если относительная влажность воздуха поднимается до 70 % (20 °C). На **Рисунке 5** представлена изотерма сорбции (DVS). DuraLac® H может использоваться для рецептур, требующих низкого содержания воды, или когда необходимо защищать активные ингредиенты, подверженные риску гидролиза.



**Рисунок 5:** Изотермы сорбции и десорбции (20 °C) DuraLac® H. Определение проведено с помощью прибора поглощения влаги SPS-1μ.

## Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

Лактоза моногидрат и безводная лактоза имеют различную морфологию. Кристаллы альфа лактозы моногидрата обычно имеют форму томагавка, частицы безводной лактозы имеют более неправильную форму, пористые и содержат небольшие кристаллы бета и альфа лактозы, в которых нет связанной воды (**Рисунок 6**). Такая форма частиц обусловлена барабанной сушкой и помолом.



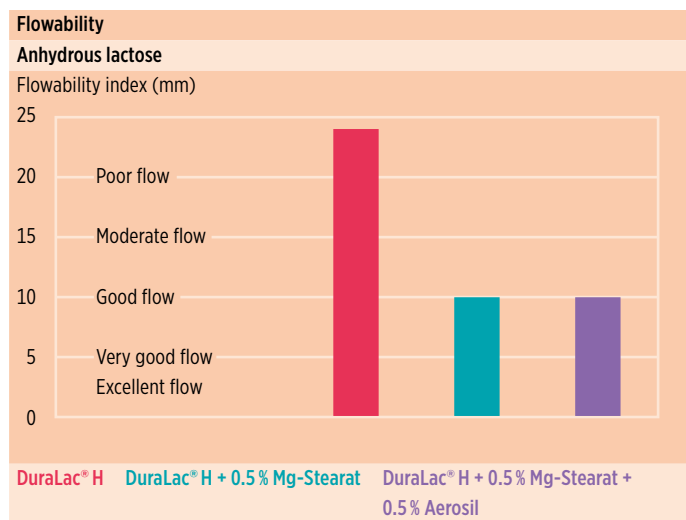
**Рисунок 6:** Снимки DuraLac® H, сделанные с помощью РЭМа ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd напыление).

## Функциональные свойства

### Текучность

Известно, что текущность порошков зависит от размера и формы частиц. Частицы размером менее 100 мкм склонны к когезии и снижают текущность порошка, крупные частицы обладают лучшей текучностью. Большую роль играет морфология частиц. Причем, форма и структура частиц оказывают более значительное влияние на текущность, чем размер частиц (PSD) (**Рисунок 7**). Из-за формы частиц безводная лактоза характеризуется умеренной текучностью, которая может быть улучшена добавлением смазывающих и/или скользящих.

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 текучностью обладают порошки с углом откоса 31–35°; чем ниже угол откоса, тем лучше текущность. В таблице (**Рисунок 8**) представлены параметры, характеризующие текущность DuraLac® H.



**Рисунок 7:** Индекс текущести DuraLac® H (чистого, опудренного и опудренного со скользящим).

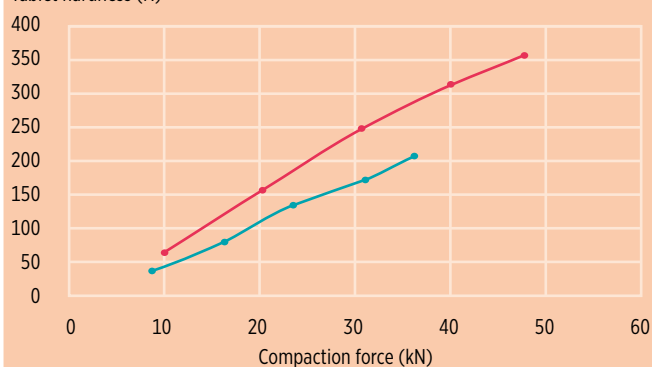
Текущность					
DuraLac® H – безводная лактоза					
	Угол откоса (°)	Насыпная плотность (г/л)	Плотность при уплотнении (г/л)	Число Гауснера	Индекс Карра (%)
DuraLac® H	42	670	880	1,31	23,86

**Рисунок 8:** Технологические параметры, характеризующие текущность DuraLac® H. Использованы методики Европейской фармакопеи (Ph. Eur.).

## Compactibility

### Anhydrous lactose

Tablet hardness (N)



Tablet press: Kilian Styl'One 105ML, Tablets: Ø 11.3 mm, 500 mg

**DuraLac® H** DC agglomerated alpha-lactose monohydrate grade

**Рисунок 9:** График зависимости прочности таблеток от усилия прессования DuraLac® H и агломерированной альфа-лактозы моногидрата.

## Упаковка и срок хранения

### DuraLac® H

	Вес	Материал	Срок годности
DuraLac® H	25 кг	Картонная коробка с алюминиевым внутренним мешком	36 месяцев

**Рисунок 10:** Упаковка и срок хранения MEGGLE DuraLac® H.

## Прессуемость

Во время прессования DuraLac® H подвергается фрагментации, что приводит к появлению новых поверхностей сцепления. Это является предпосылкой для возможности производства таблеток прямым прессованием (DC) даже при использовании высокоскоростных прессов и для целенаправленного сухого гранулирования с последующим заполнением капсул или прессованием. На **рисунке 9** показано, что таблетки, произведенные с помощью DuraLac® H, имеют более высокую твердость по сравнению с агломерированным моногидратом альфа-лактозы, применяемым для прямого прессования.

## 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 ИСН. Осуществляется программа испытаний долгосрочной стабильности. На **рисунке 10** дана информация об упаковочном материале и сроке годности.

## 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] Lerk, C. F. (1993). Consolidation and Compaction of Lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17-18), 2359-2398.

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