

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →  
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →  
КОМБИНИРОВАННОЕ  
ВЕЩЕСТВО

Техническая брошюра  
MicroseLac® 100



# Комбинированное вспомогательное вещество компании MEGGLE для прямого прессования: MicroceLac® 100

## 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

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 технологических процессов. (DC = Прямое прессование, WG = Влажная грануляция, DG = Сухая грануляция) [3].

## Нормативная информация и качество продукта

Применяемые для производства MicroceLac®100 компоненты: моногидрат альфа-лактозы и микрокристаллическая целлюлоза соответствуют фармакопейным статьям (Ph. Eur., USP-NF и JP). При производстве MicroceLac®100 химические свойства исходных материалов не изменяются. В соответствии с европейскими нормами, MicroceLac®100 можно рассматривать как смесь отдельных монографированных компонентов: моногидрата альфа-лактозы и микрокристаллической целлюлозы [4].

Для регистрации в управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) MicroceLac®100 имеет драг-мастер-файл (DMF). Спецификацию и другие нормативные документы можно скачать на сайте [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

MicroceLac®100 предназначен для прямого прессования (DC), но 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
- Сухая грануляция (вальцовый компактор, брикетирование)
- Наполнение капсул

## ПРЕИМУЩЕСТВА

### MicroceLac®100

- Превосходные прессуемость и текучесть
- Прекрасно подходит для труднопрессуемых активных ингредиентов (например, растительные экстракты)
- Идеальная поверхность таблетки для пленочного покрытия (коатинга)
- Высокая адгезия поверхности предотвращает расслоение смеси и улучшает однородность таблеток по содержанию активного вещества

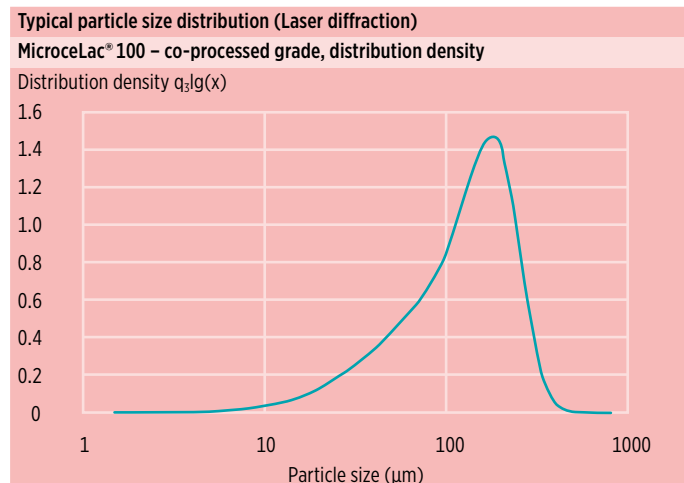
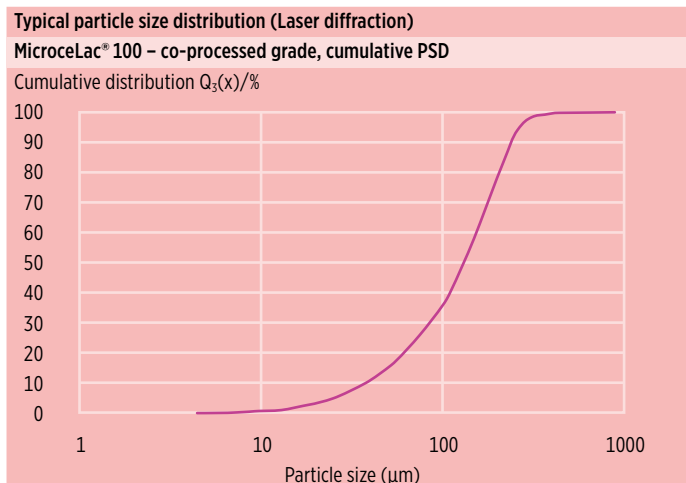


international excipients  
certification

## Распределение частиц по размерам (PSD)

На **рисунке 2** представлены интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам (PSD) 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 (PSD) MicroceLac® 100. Размер частиц является параметром контроля качества в процессе производства (IPC) и спецификации.



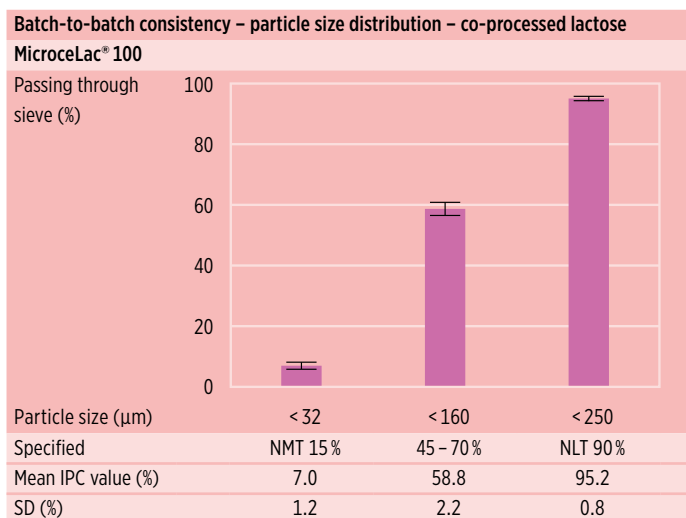
**Рисунок 2:** Интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам MicroceLac® 100. Лазерный анализатор: Sympatec®/Helos & Rodos.

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

**Рисунок 3:** Спецификация (жирный шрифт) и типичные значения гранулометрического состава (PSD) MicroceLac® 100 (воздушно-струйное просеивание). Данные получены при контроле за процессом и служат для ориентации.

## Однородность партий

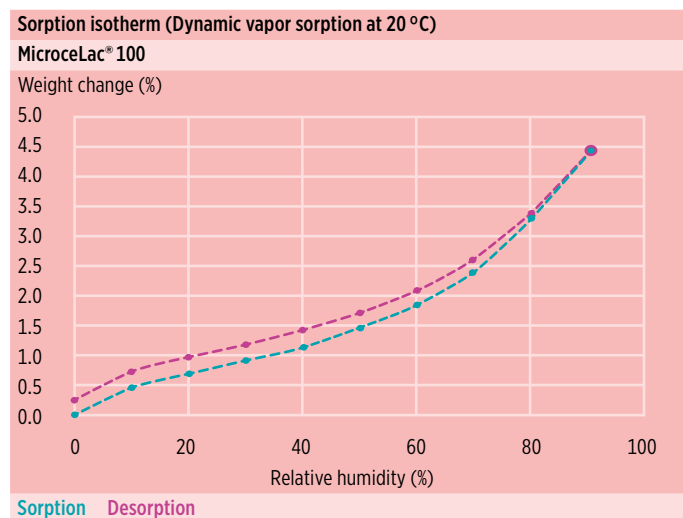
Однородность партий продуктов MEGGLE обусловлена более чем 60-летним опытом компании в производстве лактозы. Строгие критерии контроля готовой продукции, а также непрерывный контроль за процессом производства (IPC) гарантируют однородность партий и качество продукта (Рисунок 4).



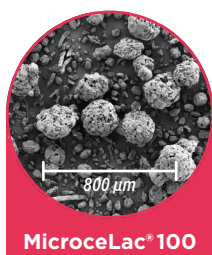
**Рисунок 4:** Гранулометрический состав (PSD) MicroceLac® 100 (метод воздушно-струйного просеивания). Результаты контроля качества в процессе производства (IPC) за 12 месяцев.

## Изотермы сорбции

MicroceLac® 100 демонстрирует умеренное поглощение влаги с увеличением относительной влажности (измерение проводилось при 20 °C). Это связано с наличием микрокристаллической целлюлозы (Рисунок 5).



**Рисунок 5:** Изотермы сорбции и десорбции (20 °C) MicroceLac® 100. Определение проведено с помощью прибора поглощения влаги SPS-1µ.



**Рисунок 6:** Снимки MicroceLac® 100, сделанные с помощью РЭМа ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd напыление).

## Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

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

**Текучесть**

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

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 9) представлены параметры, характеризующие текучесть MicroceLac®100.

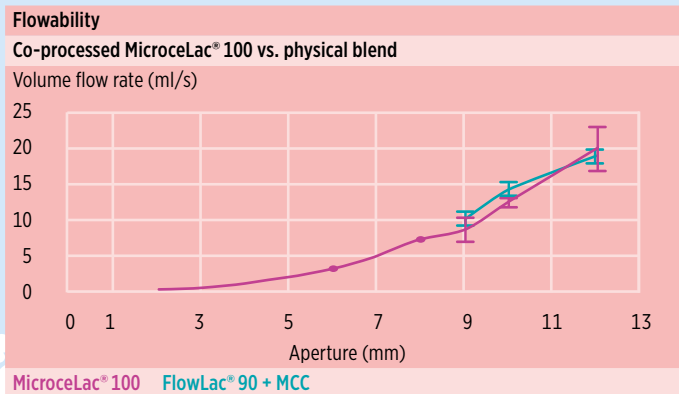


Рисунок 7: Объемная скорость истечения (мл/с) в зависимости от диаметра отверстия (мм) для MicroceLac®100 и механической смеси. Анализ проведен с помощью прибора FlowRateх®.

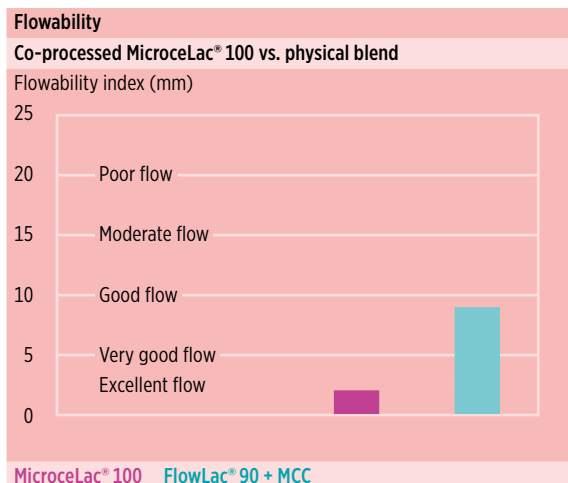


Рисунок 8: „Индекс текучности“ MicroceLac®100 и соответствующей механической смеси. Меньшие значения указывают на лучшую текучесть.

**Адгезионная способность**

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

	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: Технологические параметры, характеризующие текучесть MicroceLac®100. Использованы методики Европейской фармакопеи (Ph. Eur.).

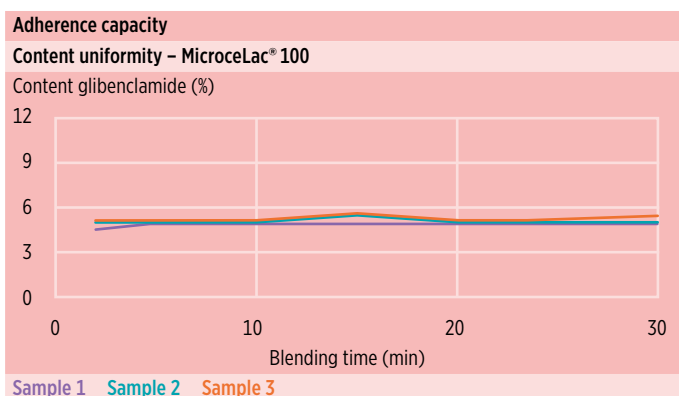
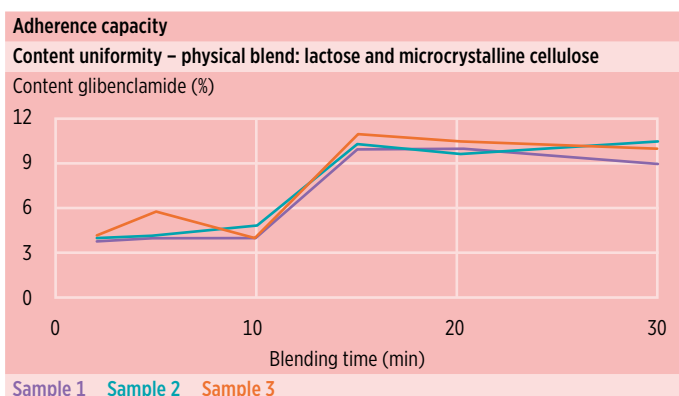
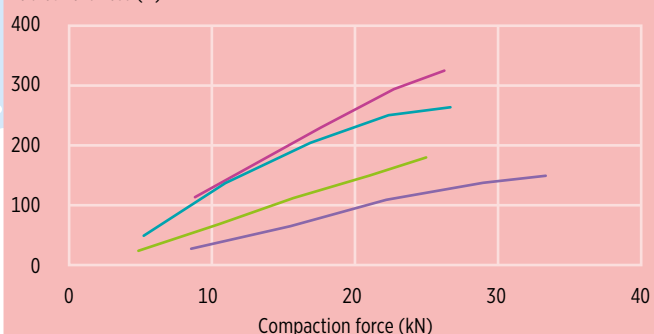


Рис. 10а и 10б: Однородность смеси глибенкламида (5%) с MicroceLac®100 (Рис. 10б) и с механической смесью, состоящей из лактозы и МКЦ (Рис. 10а) [5].

### Compactibility

#### Co-processed MicroceLac® 100 vs. physical blend

Tablet hardness (N)



Tablet press: IMA Sty!One 105ML, Tablets: Ø 11.3 mm, 500 mg

MicroceLac® 100 FlowLac® 90 + MCC

Tablettose® 80 + MCC Tablettose® 80

### Прессуемость и истираемость

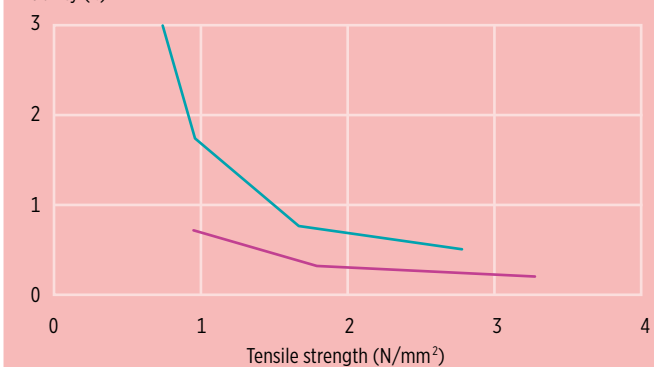
Совместное использование лактозы и МКЦ позволяет увеличить прочность таблеток. Прессуемость MicroceLac® 100 выше по сравнению с механической смесью (Рисунок 11). Наряду с превосходной прессуемостью также достигается низкая истираемость (<1%) (Рисунок 12), отпадает необходимость в защитном покрытии.

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

### Friability

#### Co-processed MicroceLac® 100 vs. physical blend

Friability (%)



MicroceLac® 100 Tablettose® 80 + MCC

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

### Упаковка и срок хранения

#### MicroceLac® 100

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

**Рисунок 13:** Упаковка и срок хранения MicroceLac® 100.

### 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 ICH. Осуществляется программа испытаний долгосрочной стабильности. На рисунке 13 дана информация об упаковочном материале и сроке годности продукта.

## 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.
- [5] By courtesy of Prof. Sunada, Meijo University, Nagoya.

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