

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →
КОМБИНИРОВАННОЕ ВЕЩЕСТВО

Техническая брошюра
StarLac®



Комбинированное вспомогательное вещество MEGGLE для прямого прессования: StarLac®

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

Моногидрат альфа-лактозы и кукурузный крахмал являются веществами природного происхождения и на протяжении десятилетий используются в фармацевтической промышленности при изготовлении твердых лекарственных форм. Лактоза применяется в основном в качестве наполнителя. Крахмал может быть использован как в качестве наполнителя, так и в качестве дезинтегранта. При совместной обработке моногидрата альфа-лактозы и кукурузного крахмала с помощью распылительной сушки получается „новое“ вспомогательное вещество StarLac®, которое обладает лучшей прессуемостью и текучестью по сравнению с механической смесью. StarLac® состоит из 85% моногидрата альфа-лактозы и 15% нативного кукурузного крахмала. В процессе производства не происходит химического изменения компонентов.



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 StarLac®: моногидрат альфа-лактозы и кукурузный крахмал соответствуют статьям Европейской (Ph. Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопей. Так как исходные вещества в процессе производства StarLac® не подвергаются химическим преобразованиям и сохраняют свою идентичность, StarLac® можно рассматривать как механическую смесь моногидрата альфа-лактозы и нативного кукурузного крахмала [4].

StarLac® имеет драг-мастер-файл (DMF) в управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). По запросу предоставляется доверенность „Letter of Authorization“. 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 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

StarLac® был разработан для прямого прессования (DC). Кроме этого он может быть использован в производстве других лекарственных форм (напр. капсулы, саше) или в других технологических процессах (напр. роликовое компактирование). По сравнению с механической смесью двух компонентов StarLac® одлаждает лучшей текучестью и прессуемостью. Кроме того, твердость и распадаемость таблеток, полученных из StarLac®, менее зависимы от смазывающего вещества. Поскольку StarLac® при деформации проявляет хрупкие и пластичные свойства, он также находит применение в сухой грануляции.

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

ПРЕИМУЩЕСТВА

StarLac®

- Превосходная прессуемость
- Превосходная текучесть
- Быстрая, независимая от прочности таблетки, распадаемость
- Прессуемость и распадаемость не зависят от типа и концентрации гидрофобного смазывающего вещества.

Распределение частиц по размерам (PSD)

На **рисунке 2** представлены интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам (PSD) StarLac®, полученные лазерной дифрактометрией. Благодаря узкому распределению частиц по размерам (PSD) при использовании StarLac® достигается высокая однородность смесей и таблеток.

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

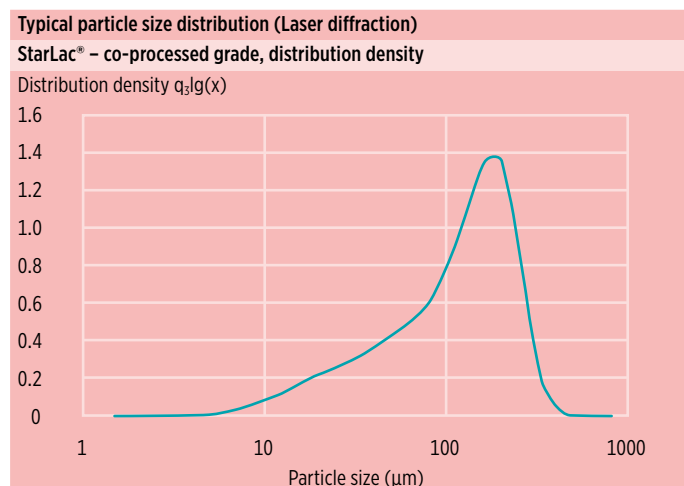
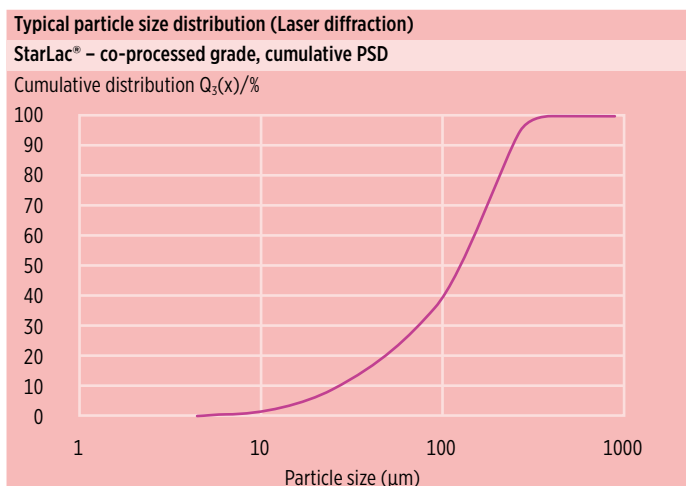


Рисунок 2: Интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам StarLac®. Лазерный анализатор: Sympatec®/Helos & Rodos.

Ситовой анализ – комбинированное вспомогательное вещество		
	Тип лактозы	StarLac®
		спецификация/значения
Размер частиц	< 32 мкм	Макс. 15 %/ 6 %
Метод: Воздушно-струйное просеивание	< 160 мкм	35 – 65 %/49 %
	< 250 мкм	Мин. 80 %/90 %
	< 315 мкм	/99 %

Рисунок 3: Спецификация (жирный шрифт) и типичные значения гранулометрического состава (PSD) StarLac® (воздушно-струйное просеивание). Данные получены при контроле за процессом производства 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).

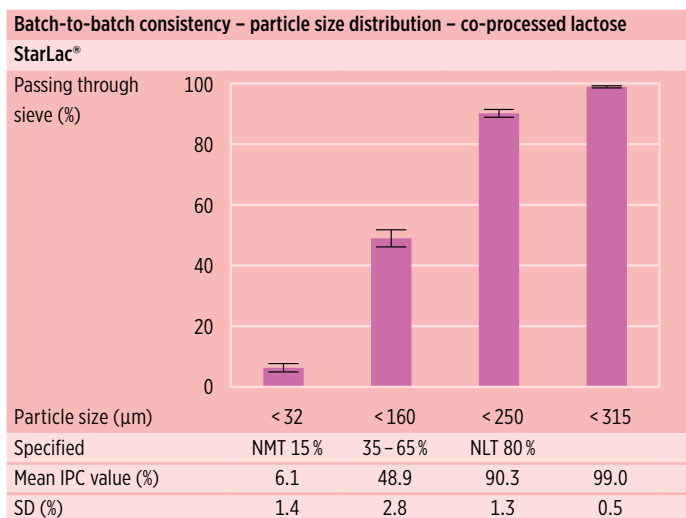


Рисунок 4: Однородность партий проиллюстрирована низкой вариабельностью гранулометрического состава (PSD) StarLac®, определенного методом воздушно-струйного просеивания. Представлены результаты контроля за процессом (IPC) партий, произведенных в течение 12 месяцев.

Изотермы сорбции

В связи с гигроскопичностью крахмала StarLac® при высокой относительной влажности адсорбирует влагу (Рисунок 5), (измерение проведено при 20 °С).

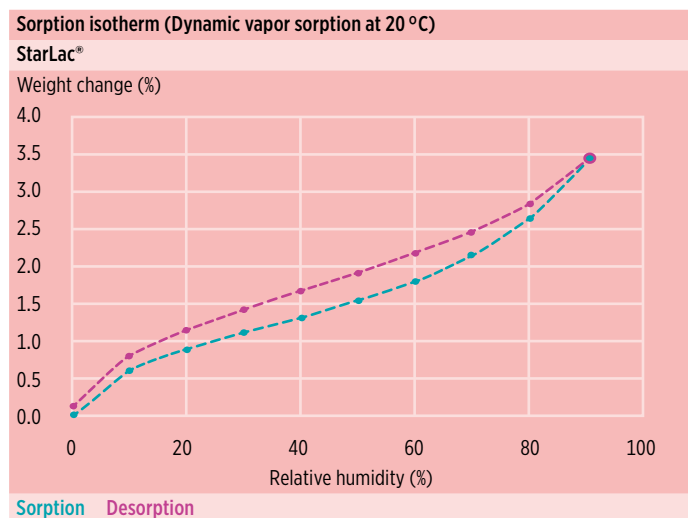


Рисунок 5: Изотермы сорбции и десорбции (20 °C) StarLac®. Определение проведено с помощью прибора поглощения влаги SPS-1µ.

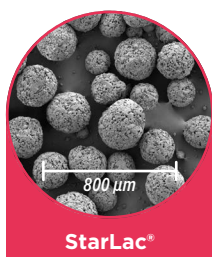


Рисунок 6: Снимки StarLac®, сделанные с помощью РЭМа ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd напыление).

Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

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

Функциональные свойства

Текучесть

Оценка текучности с помощью прибора FlowRatex® приводит к следующему результату: StarLac® обладает более высокой текучестью по сравнению с механической смесью, состоящей из лактозы, полученной распылительной сушкой, и кукурузного крахмала. Во-первых, механическая смесь двух компонентов показывает более высокую вариабельность из-за недостаточной текучности (**Рисунок 7**). Во-вторых StarLac® имеет более низкий индекс текучности (StarLac® = 2 мм, механическая смесь = 16 мм). Это указывает на превосходную текучесть StarLac® (**Рисунок 8**).

Оценка текучности 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 9** даны типичные значения параметров текучности для StarLac®, которые демонстрируют его превосходную текучесть.

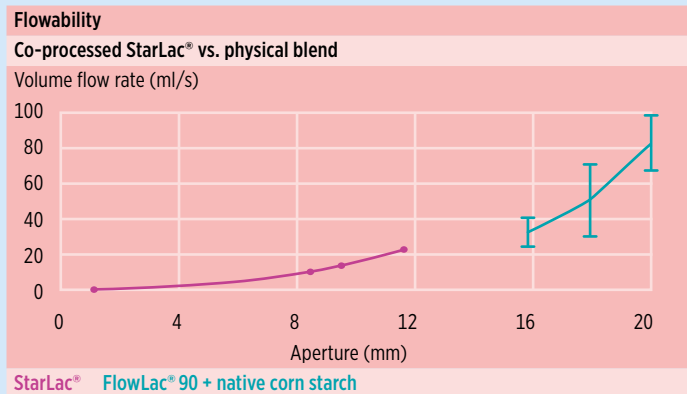


Рисунок 7: Объемная скорость истечения (мл/с) в зависимости от диаметра отверстия (мм) для StarLac® и механической смеси. Анализ проведен с помощью прибора FlowRatex®.

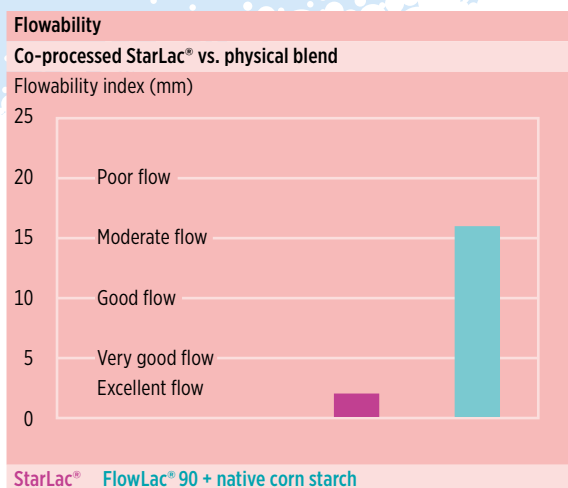


Рисунок 8: „Индекс текучности“ StarLac® и соответствующей механической смеси. Меньшие значения указывают на лучшую текучесть.

Текучесть					
StarLac® – Комбинированное вещество					
	Угол откоса (°)	Насыпная плотность (г/л)	Плотность при уплотнении (г/л)	Число Гауснера	Индекс Карра (%)
StarLac®	29	540	670	1,24	19,40

Рисунок 9: Технологические параметры, характеризующие текучесть StarLac®. Использованы методики Европейской фармакопеи (Ph. Eur.).

Прессуемость и истираемость

StarLac® позволяет получать таблетки с более чем удовлетворительной прочностью при средних и даже при низких усилиях прессования (**Рисунок 10**). Также возможно достижение истираемости таблеток менее 1%, что является важ-

ной предпосылкой для дальнейшей обработки таблеток (**Рисунок 11**). Следовательно, отпадает необходимость в защитном покрытии.

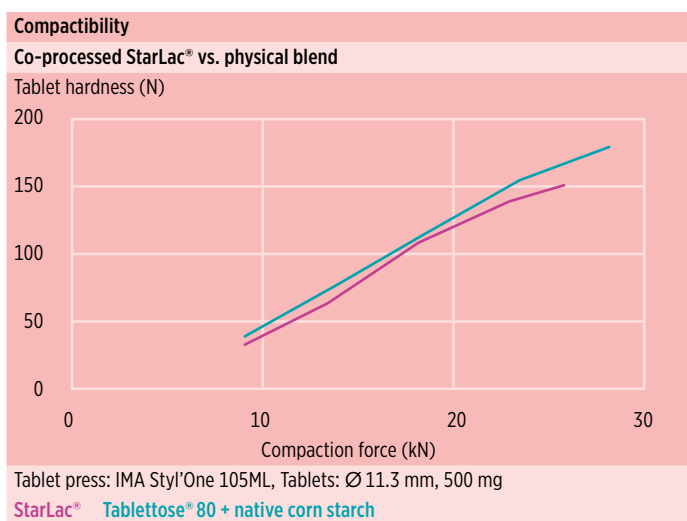


Рисунок 10: Зависимость прочности таблеток, полученных из StarLac® и механической смеси, от усилия прессования. Таблетки изготовлены на таблетпрессе IMA Styl'One (диаметр = 11,3 мм; вес = 500 мг).



Рисунок 11: Истираемость таблеток, полученных из StarLac® и механической смеси двух компонентов.

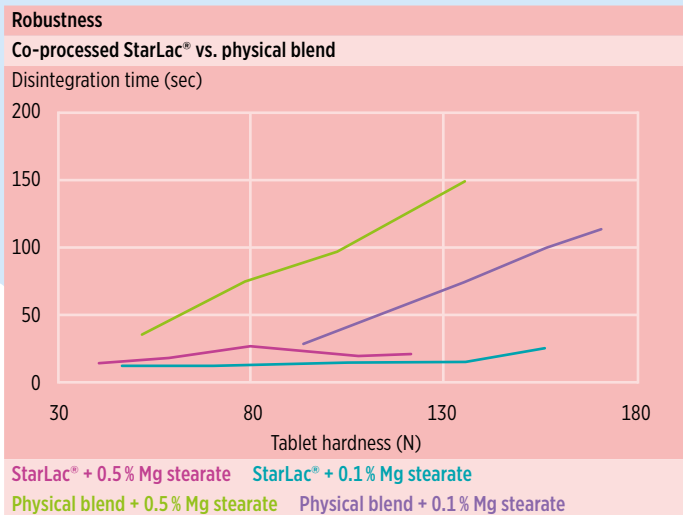


Рисунок 12: Распадаемость таблеток, изготовленных из StarLac® и механической смеси двух компонентов. Распадаемость таблеток из StarLac® не зависит от прочности таблетки, типа и концентрации смазывающего вещества.

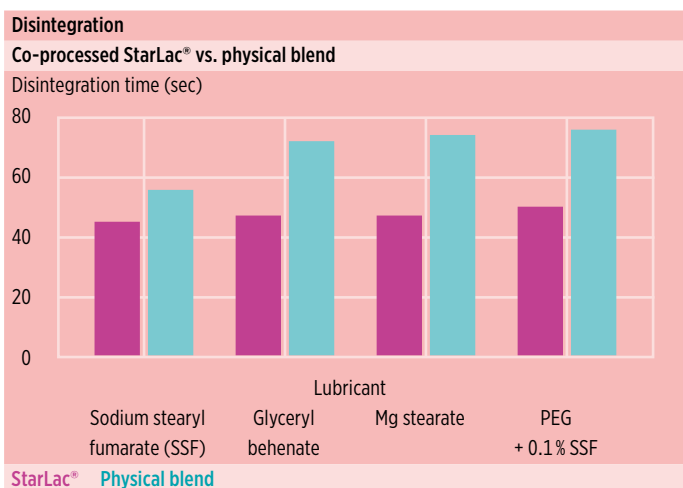


Рисунок 13: Распадаемость таблеток, полученных из StarLac® и механической смеси двух компонентов. Концентрация смазывающего 0,5 %.

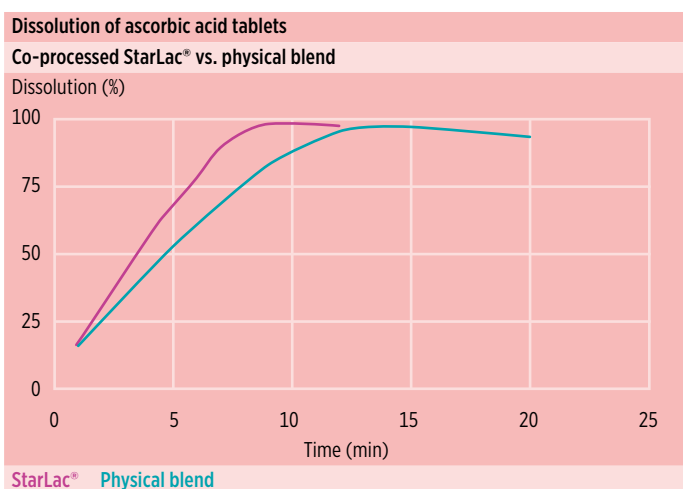


Рисунок 14: Профиль высвобождения аскорбиновой кислоты (30%) из таблеток, полученных из StarLac® и механической смеси двух исходных компонентов.

Распадаемость и высвобождение

StarLac® идеально подходит для изготовления таблеток с быстрой распадаемостью. Распадаемость таблеток из StarLac® не зависит от их прочности, типа и концентрации смазывающего вещества. Этим StarLac® отличается от механической смеси (ср. Рисунки 12 и 13). В результате быстрого распада StarLac® также может ускорить высвобождение активных веществ (Рисунок 14). Это делает возможным его применение для изготовления таблеток, диспергируемых в полости рта.

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 15 дана информация об упаковочном материале и сроке годности продукта.

Упаковка и срок хранения			
StarLac®			
	Вес	Материал	Срок годности
StarLac®	25 кг	Бумажный мешок с внутренним полиэтиленовым PE-EVOH-PE мешком	36 месяцев

Рисунок 15: Упаковка и срок годности StarLac®.

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