

STARLAC

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →
КОМБИНИРОВАННОЕ
ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ
ВЕЩЕСТВО

Техническая брошюра
StarLac[®]



Комбинированное вспомогательное вещество фирмы MEGGLE для прямого прессования: StarLac®

Общая информация

Прямое прессование (ПП) для производства таблеток является лучшим выбором, поскольку оно является менее сложным, наиболее экономически эффективным по сравнению с другими способами. Производители могут смешать АФИ с наполнителями и таблетировать, что делает лекарственную форму простой в производстве [1, 2].

Для производства таблеток прямым прессованием таблеточная масса (смесь наполнителя с АФИ) должна обладать превосходной текучестью и низкой тенденцией к сегрегации частиц [3].

Лактоза является одним из наиболее часто используемых наполнителей в фармацевтической промышленности. Однако, как и многие другие наполнители, лактоза может не подходить для прямого прессования без модификации из-за недостаточной текучести или / и свойств уплотнения (Рисунок 1).

Описание продукта

Альфа-лактоза моногидрат и кукурузный крахмал являются веществами природного происхождения и широко используются в фармацевтической промышленности при изготовлении твердых лекарственных форм.

Лактоза используется в качестве наполнителя и связующего; крахмал может быть использован как связующее, наполнитель и разрыхлитель. С целью достижения синергетического эффекта была использована распылительная сушка для интеграции альфа-лактозы моногидрата и кукурузного крахмала в единую смесь. StarLac® состоит из 85% альфа-лактозы моногидрата и 15% нативного кукурузного крахмала. StarLac® имеет хорошую прессуемость, не чувствителен к смазывающим веществам и обладает свойствами разрыхлителя.

Текучесть StarLac® лучше по сравнению с текучестью смеси, состоящей из индивидуальных компонентов в одинаковой пропорции.



Рисунок 1: Требования к текучести и прессуемости порошков для различных технологий таблетирования (DC – прямое прессование, WG – влажная грануляция, DG – сухая грануляция) [3].

Нормативная информация и качество продукта **Применение**

Исходные вещества для производства StarLac®: альфа-лактоза моногидрат и кукурузный крахмал отвечают требованиям Европейской (Ph.Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопеям. Так как исходные вещества в процессе производства не подвергаются химическим преобразованиям и сохраняют свою идентичность, StarLac® можно рассматривать как механическую смесь альфа-лактозы моногидрата и кукурузного крахмала. Кроме того, при FDA (Food and Drug Administration) имеется для StarLac® драг-мастер-файл (DMF). Технические характеристики и нормативные документы можно скачать с www.meggle-pharma.com.

Наше производство вспомогательных веществ в Вассербурге, Германии сертифицировано в соответствии с DIN ISO 9001:2008; внедрена надлежащая производственная практика (cGMP) в соответствии с Руководством IPEC -PQG для фармацевтических вспомогательных веществ и со статьей <1078> Американской Фармакопеи. 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.

StarLac® предназначен для прямого прессования. По сравнению с механической смесью отдельных компонентов, StarLac® обладает превосходной текучестью, хорошей сжимаемостью и менее чувствителен к смазывающим. Распадаемость таблеток не зависит от их прочности. Поскольку StarLac® при деформации проявляет хрупкие и пластичные свойства, он также может быть использован в сухой грануляции.

- Прямое прессование
- Таблетки, диспергируемые в полости рта
- Сухая грануляция

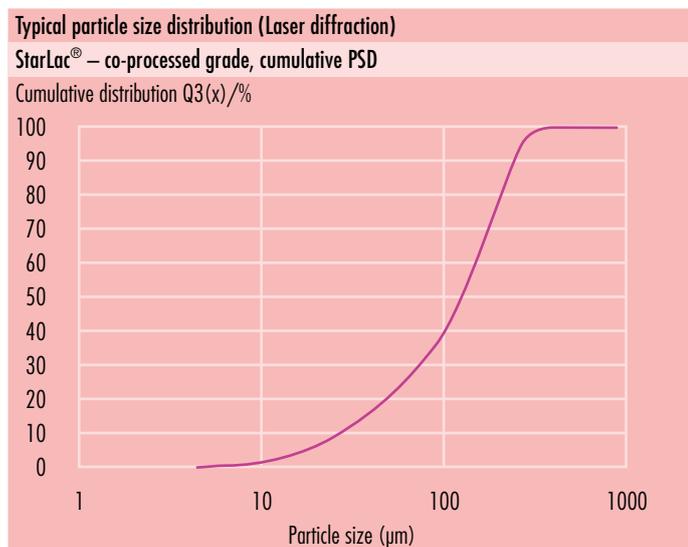
ПРЕИМУЩЕСТВА

StarLac®

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

Распределение частиц по размерам (PSD)

На **рисунке 2** представлены интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам StarLac[®], 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 StarLac[®]. Результаты определения гранулометрического состава методом воздушно-струйного просеивания в процессе производства.

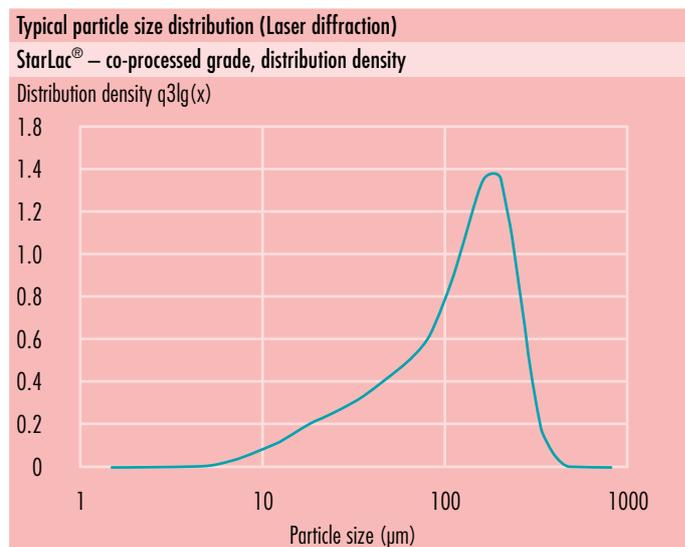


Рисунок 2: Интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам StarLac[®]. Лазерный анализатор Sympatec[®]/ Helos & Rodos.

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

Рисунок 3: Спецификация (жирный шрифт) и типичные значения гранулометрического состава StarLac[®] (воздушно-струйное просеивание).

Однородность партий

Однородность партий всех продуктов MEGGLE обусловлена многолетним опытом компании MEGGLE в производстве лактозы. Контроль в процессе производства и контроль конечной продукции гарантируют однородность партий и качество (Рисунок 4).

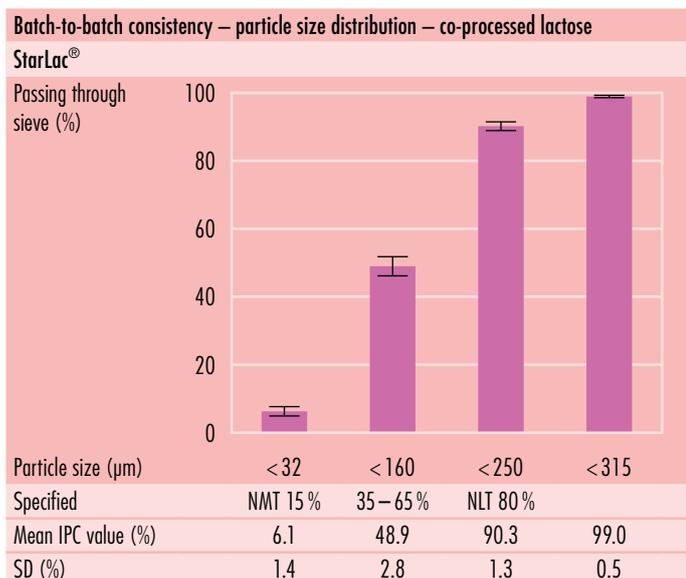


Рисунок 4: Гранулометрический состав StarLac® (метод воздушно-струйного просеивания). Результаты контроля в процессе производства (IPC) за 12 месяцев.

Изотермы сорбции

В связи с гигроскопичностью крахмала StarLac® при высокой относительной влажности умеренно адсорбирует влагу. (Рисунок 5).

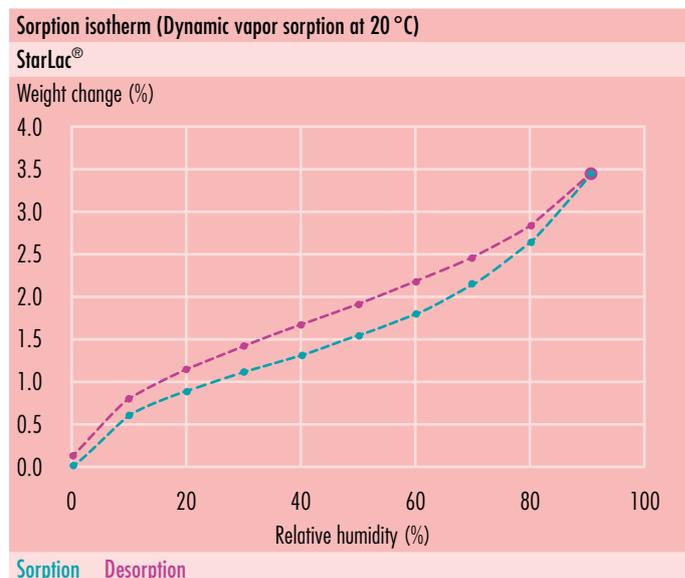


Рисунок 5: Изотермы сорбции и десорбции StarLac®.



Рисунок 6: Снимок StarLac®, сделанный с помощью РЭМ.

Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

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

Функциональная характеристика

Текущность

По оценке текущести с помощью прибора FlowRatex® StarLac® демонстрирует более высокую текущность с более низкой погрешностью по сравнению со смесью, состоящей из лактозы, полученной распылительной сушкой, и кукурузного крахмала (**Рисунок 7**). Более низкий индекс текущести (StarLac® = 5 мм, механическая смесь = 24 мм) указывает на превосходную текущность StarLac® (**Рисунок 8**).

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 текущстью обладают порошки с углом откоса 31–35°; чем ниже угол откоса, тем лучше текущность. В таблице (**Рисунок 9**) представлены параметры, характеризующие текущность StarLac®.

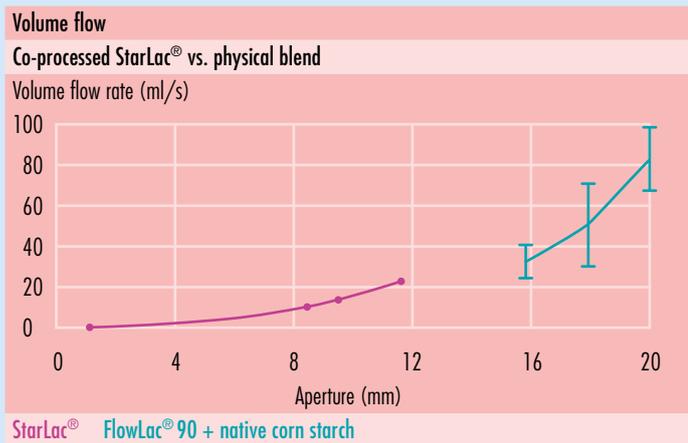


Рисунок 7: Объемная скорость истечения (мл/с) в зависимости от диаметра отверстия (мм) для StarLac® и механической смеси. Анализ проведен с помощью FlowRatex®.

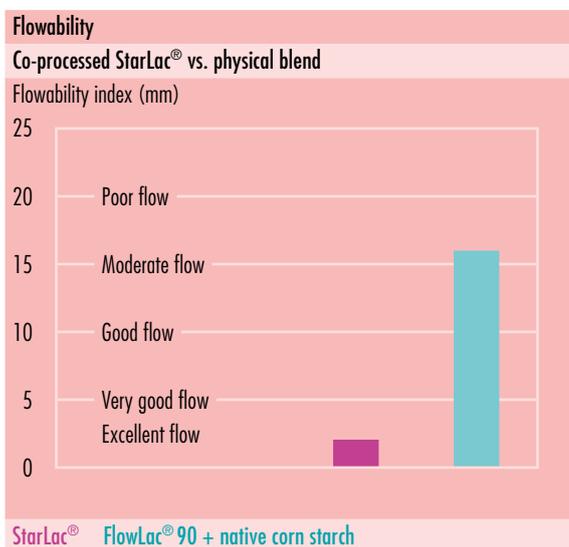
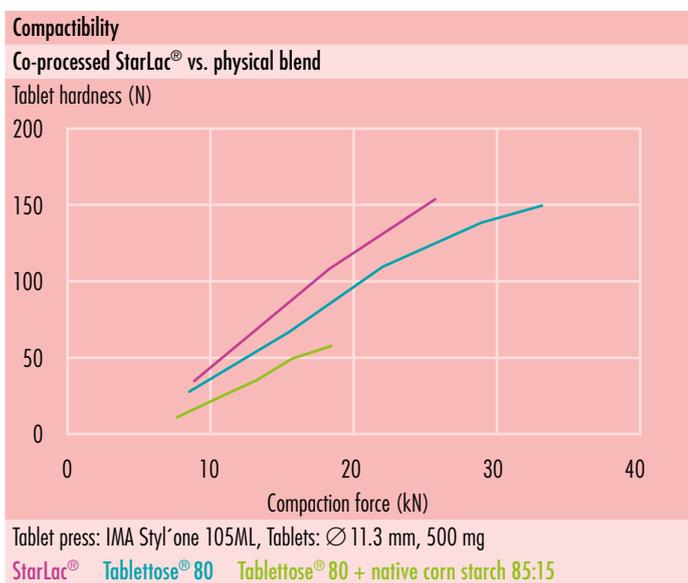


Рисунок 8: Индекс текущести StarLac® и соответствующей механической смеси. Меньшее значение – лучшая текущность.

Текущность					
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: Функциональные параметры StarLac®.



Tablet press: IMA Styl'one 105ML, Tablets: Ø 11.3 mm, 500 mg

StarLac® Tablettose® 80 Tablettose® 80 + native corn starch 85:15

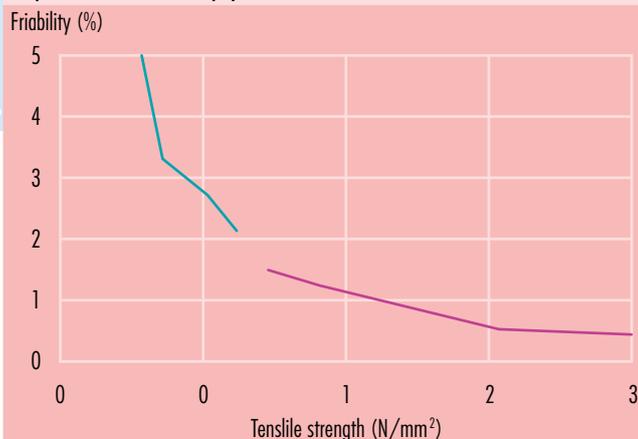
Прессуемость и истираемость

Прессуемость StarLac® выше по сравнению с механической смесью (**Рисунок 10**). Наряду с превосходной прессуемостью также достигается низкая истираемость (< 1%) (**Рисунок 11**), отпадает необходимость в защитном покрытии.

Рисунок 10: Прочность таблеток, изготовленных из StarLac®, Tablettose® 80 (агломерированная лактоза) и смесей лактозы с кукурузным крахмалом. Таблетпресс: IMA Styl'one, пуансон 11,3 мм. Вес таблетки 500 мг.

Friability

Co-processed StarLac® vs. physical blend

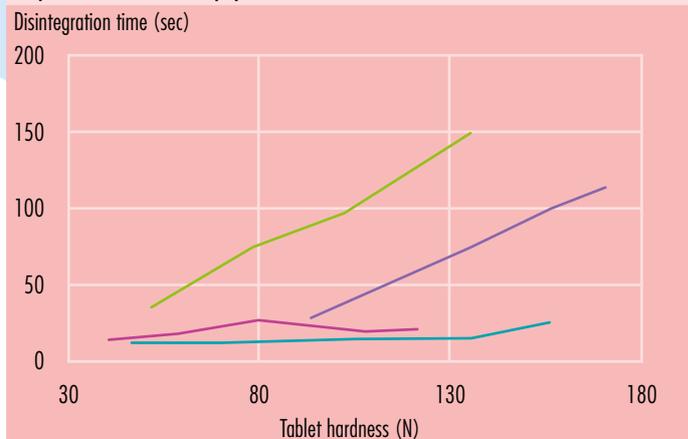


StarLac®
Tabletose® 80 + native corn starch 85:15

Рисунок 11: Истираемость таблеток, изготовленных из StarLac® и механической смеси.

Robustness

Co-processed StarLac® vs. physical blend



StarLac® + 0.5 % Magnesium stearate StarLac® + 0.1 % Magnesium stearate
Physical blend + 0.5 % Magnesium stearate Physical blend + 0.1 % Magnesium stearate

Рисунок 12: Зависимость распадаемости таблеток StarLac® от прочности при различных концентрациях смазывающего.

Распадаемость и высвобождение

StarLac® идеален для таблеток с быстрой распадаемостью. Распадаемость таблеток из StarLac® не зависит от прочности и концентрации смазывающего. В отличие от StarLac®, прессуемость механической смеси, состоящей из лактозы и кукурузного крахмала, зависит от концентрации смазывающего, а прочность таблеток влияет на время распада (Рисунок 12 и 13). Результатом быстрой распадаемости таблеток является ускоренное высвобождение АФИ при использовании StarLac® (Рисунок 14). Независимость распадаемости таблеток от прочности и концентрации смазывающего делают возможным применение StarLac® при изготовлении таблеток, диспергируемых в полости рта.

Упаковка и срок хранения

Упаковочный материал соответствует нормативам Евросоюза (ЕС) № 1935/2004 и 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 хранения продукта.

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

Рисунок 15: Упаковка и срок хранения StarLac®.

Disintegration

Co-processed StarLac® vs. physical blend

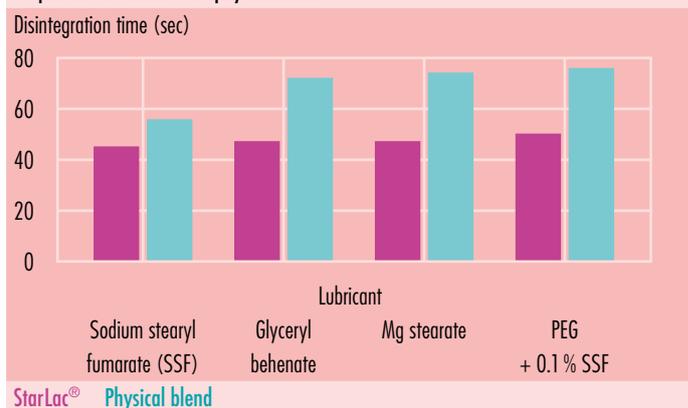


Рисунок 13: Время распада таблеток, полученных из StarLac® и механической смеси отдельных компонентов. Концентрация смазывающего 0,5 %.

Dissolution of ascorbic acid tablets

Co-processed StarLac® vs. physical blend

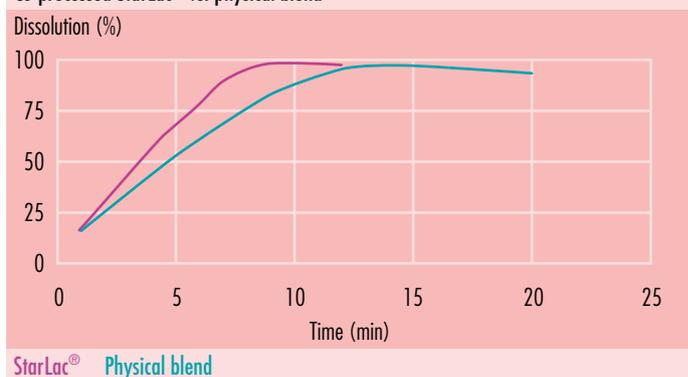


Рисунок 14: Профиль высвобождения аскорбиновой кислоты (30 %) из таблеток, полученных из StarLac® и механической смеси.

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] Mîinea, L. A., Mehta, R., Kallam, M., Farina, J. A., & Deorkar, N. (2011). Evaluation and Characteristics of a New Direct Compression Performance Excipient, 35(3).

MEGGLE App:



MEGGLE Консультант

MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology
Megglestrasse 6–12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +49 8071 73 476
Fax +49 8071 73 320
service.pharma@meggle.de
www.meggle-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