

RETA LAC

TABLETTIERUNG →
DIREKTTABLETTIERUNG →
„CO-PROCESSED“ LACTOSE

Technische Broschüre
RetaLac®



MEGGLEs „co-processed“ Hypromellose-Lactose-Hilfsstoff (4000 mPa·s) zur Direkttablettierung: RetaLac®

Allgemeine Informationen

Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung stellen für die globale Pharmaindustrie auch in Zukunft eine ausbaufähige Entwicklungsstrategie dar. Gerade Produkte, die vom Auslaufen ihres Patentschutzes betroffen sind, sind ideale Kandidaten für die Nutzung dieses Konzepts innerhalb ihres Lifecycle-Managements. Darüber hinaus gibt es auch noch andere Vorteile, wie z. B. eine Effizienzsteigerung durch ein definierteres Freisetzungsprofil, eine unter ökonomischen Gesichtspunkten optimierte Herstellung sowie eine verbesserte Patientencompliance. Neben diversen anderen Optionen zur gezielten Pharmakotherapie von Wirkstoffen ist Hypromellose (Hydroxypropylmethylcellulose oder HPMC) historisch gesehen der Hilfsstoff der Wahl für hydrophile Matrixtabletten [1]. Das chemische Grundgerüst des gemeinhin bekannten Methyl- und Hydroxypropyl-Mischethers der Cellulose wird in **Abbildung 1** veranschaulicht.

Die Substituenten „R“ stehen dabei entweder für eine Hydroxypropyl-, eine Methyl-Gruppe oder ein Wasserstoffatom, welche, eingebettet in die Cellulose-Kette, die Hypromellose-Struktur ergeben. Die sich daraus ableitenden physikalisch-chemischen Eigenschaften hängen stark vom Grad der Verteilung der Substituenten „R“ sowie vom Molekulargewicht ab. Die weltweit wichtigsten Pharmakopöen (Ph. Eur., USP-NF und JP) teilen die Variationen in den Verhältnissen zwischen Methyl- und

Hydroxypropyl-Gruppen der Hypromellose in vier Klassen ein (Type 1828, 2208, 2906 und 2910). Diese Klassifizierung folgt dem relativen Anteil der Methyl- und Hydroxypropyl-Substitution: Die ersten zwei Zahlen bezeichnen den prozentualen Gehalt (m/m) der Methoxy-Gruppe, während die letzten zwei Stellen den prozentualen Anteil des Hydroxypropoxy-Substituenten angeben. Zusätzlich sind exakte Grenzwerte des Substitutionsgrades definiert. Außerdem gibt es eine Methode, um die durchschnittliche Kettenlänge der Hypromellose durch Messung der apparenten Viskosität zu ermitteln. Hypromellose, Type 2208 mit einer Sollviskosität von ca. 4000 mPa·s (2%ige Lösung, 20 °C), wird in der Entwicklung und Herstellung von Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung sehr häufig verwendet.

Obwohl die Hypromellose bei der maßgeschneiderten Wirkstofffreisetzung eine ausreichende, auf unterschiedliche Substitutionsgrade und Molekulargewichte gestützte Flexibilität bietet, ist die Verarbeitbarkeit im Allgemeinen auf herkömmliche, energie- und zeitintensive Arbeitsabläufe der Nassgranulation beschränkt.

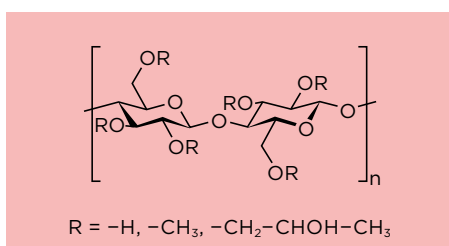


Abbildung 1: Chemisches Grundgerüst der Hypromellose.

Der Substituent „R“ steht entweder für eine Hydroxypropyl-, eine Methyl-Gruppe oder ein Wasserstoffatom. Die sich daraus ableitenden chemisch-physikalischen Eigenschaften hängen stark vom Grad und der Verteilung der Substituenten „R“ sowie vom Molekulargewicht (n) ab.

Direkttablettierung (DC) ist eines der wichtigsten Herstellungsverfahren in der pharmazeutischen Industrie. Sie eröffnet viele Vorteile, unter anderem eine erhöhte chemische Stabilität der Formulierung sowie den Aspekt der Kosteneingrenzung [2]. Da die Anforderungen an die funktionalitätsbezogenen Eigenschaften, wie zum Beispiel das Fließverhalten von Pulvern oder die Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen stetig steigen, werden immer mehr neue, innovative pharmazeutische Hilfsstoffe benötigt. Berücksichtigt man hingegen die rein physikalischen Eigenschaften meist feiner, faseriger Cellulosederivate, so ist es nicht verwunderlich, dass Hypromellose nicht jeder Anforderung in Entwicklung und Produktion Genüge leistet. Obwohl deren Hersteller bereits Anstrengungen zur Optimierung unternahm (wie z.B. geeignete Agglomerations-schritte), zeigt das Material in der DC ein insgesamt nicht zufriedenstellendes Verhalten. Kritische Aspekte, wie Segregation, niedrige Dichten, limitierte Fließeigenschaften oder eine verminderte Kompaktibilität schränken eine elegante, problemlose Verwendung innerhalb der DC ein.

Um diese Restriktionen zu lindern wurde vor kurzem als adäquate Alternative von MEGGLE ein neuer, innovativer pharmazeutischer Hilfsstoff, bestehend aus alpha-Lactose-Monohydrat und Hypromellose, mittels „Co-processing“ entwickelt. Ausgestattet mit optimierten funktionalitätsbezogenen Eigenschaften zeigt das innovative RetaLac® exakt die Charakteristika, die die Entwicklung und Herstellung von Formulierungen erfordert. RetaLac® dürfte für die innovative Pharmaindustrie sowie die Generikabranche von herausragender Bedeutung sein.

Produktbeschreibung

RetaLac® ist der erste Hypromellose-Lactose-basierte, pharmazeutische Hilfsstoff. Er ist speziell für die DC und Trockengranulierung von Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung geeignet. RetaLac® wird mittels „Co-processing“ hergestellt.

Obwohl RetaLac® eine binäre Zusammensetzung (Hypromellose und Lactose) aufweist, ist es in seiner physikalischen Struktur monopartikulär. Es zeichnet sich durch eine übergeordnete Funktionalität, wie z.B. verbesserte Fließeigenschaft oder höhere Mischgüte aus. Zusätzlich besitzt RetaLac® in einem Monopartikel die Eigenschaft der plastischen Verformung und des Sprödruches. Dies kann in der DC im Vergleich zur traditionellen Nassgranulation bzw. der physikalischen Mischung gleicher Bestandteile zu erhöhten Kompaktibilitäten führen.

Die Wirkstofffreisetzung durch die hydrophile Matrix ist vorwiegend diffusionskontrolliert und im pH-Bereich von 1,0 bis 7,4 sehr robust. Um die Entwicklungszeiten einer Formulierung zu beschleunigen, bestehen Vorhersagemodelle, welche die Wirkstofffreisetzung als Funktion der Geometrie einer Tablette berechnen. Dies ist nur bei RetaLac® durch die drastische Zunahme der Benetzbarkeit möglich, nicht hingegen bei der durch traditionelle Nassgranulation hergestellten Zubereitung von HPMC, bzw. der physikalischen Mischung gleicher Bestandteile.

Regulatorische und qualitätsrelevante Informationen

Die für die Herstellung von RetaLac® eingesetzten Rohstoffe alpha-Lactose-Monohydrat und Hypromellose sind monographiekonform (Ph. Eur., USP-NF und JP). Bei der Herstellung von RetaLac® werden die chemischen Eigenschaften beider Ausgangsstoffe nicht verändert. Gemäß europäischer Regularien kann RetaLac® als Mischung der einzelnen monographierten Komponenten, alpha-Lactose-Monohydrat und Hypromellose, betrachtet werden [3].

Für die Registrierung durch die Food and Drug Administration (FDA) steht ein Drug Master File (DMF) von RetaLac® zur Verfügung. Die Spezifikation und weitere arzneimittelrechtliche Dokumente können unter www.meggle-pharma.de heruntergeladen werden.

Die Produktionsanlage für pharmazeutische Produkte in Wasserburg, Deutschland ist nach DIN ISO 9001:2015 zertifiziert und operiert gemäß der GMP-Empfehlung der IPEC-PQG (Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients) und den Vorgaben des USP-NF General Chapters <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. Seit 2014 ist MEGGLE EXCiPACT™-zertifizierter Hilfsstoff-Hersteller und -Lieferant.

MEGGLEs Produktionsanlagen ermöglichen eine umfassende Weiterverarbeitung und Veredelung der Lactose durch z. B. Siebung, Vermahlung, Agglomeration, Sprühtrocknung oder „Co-processing“. MEGGLE ist Mitglied des International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC).

MEGGLE investiert in erheblichem Maße in die Nachhaltigkeit der Rohstoffressourcen, Produktionsstandards, sowie Effizienz und ist aktiv im Umweltschutz engagiert. Um die Qualität unserer Produkte zu gewährleisten, ist es MEGGLEs oberste Priorität, sich zu den gültigen pharmazeutischen Standards zu bekennen und diesen auch gerecht zu werden.

Anwendung

Durch „Co-processing“ hergestellte pharmazeutische Hilfsstoffe sind innovative, höherwertige Produkte mit gesteigerter Funktionalität, die nicht durch einfaches Mischen der Bestandteile erreicht werden kann. Die nachfolgende Tabelle schlägt einige empfohlene Anwendungsgebiete vor.

| Anwendungsgebiete | | | | | |
|------------------------|-----------------|--|--------------------|---|---------------------------|
| „Co-processed“ Lactose | | | | | |
| | Kapseln | Tabletten (Anwendung: Verzögerte Wirkstofffreisetzung) | | Andere | |
| | Kapselbefüllung | Direktablettierung (auch für Mehrschicht- und Minitabletten) | Trockengranulation | Zubereitung wässriger HPMC-Formulierungen | Extrusion, Spheronisation |
| RetaLac® | + | + | + | + | + |
| + = Besonders geeignet | | | | | |



international excipients certification

VORTEILE

RetaLac®

- Direktablettierung von Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Verzicht auf Nassgranulierung)
- Leichter zu kontrollierender Prozessablauf im Vergleich zur Nassgranulierung, bzw. der physikalischen Mischung gleicher Bestandteile
- Die Wirkstofffreisetzung kann als Funktion der Geometrie einer Tablette berechnet werden
- RetaLac® zeigt als Monopartikel gleichzeitig die Eigenschaft der plastischen Verformung und des Sprödbrechens. Dies führt vielfach zu erhöhten Kompaktibilitäten
- Drastischer Anstieg der Benetzbarkeit und Dispergierbarkeit im Vergleich zu reiner Hypromellose

Partikelgrößenverteilung (PSD)

Abbildung 2 zeigt die typische PSD von RetaLac®, MEGGLEs innovativen, durch „Co-processing“ hergestellten Hypromellose-Lactose Hilfsstoff. Die Werte wurden mittels Laserbeugung ermittelt. Die jeweiligen typischen Werte für die Perzentile x_{10} , x_{50} und x_{90} betragen 55, 150 und 260 μm .

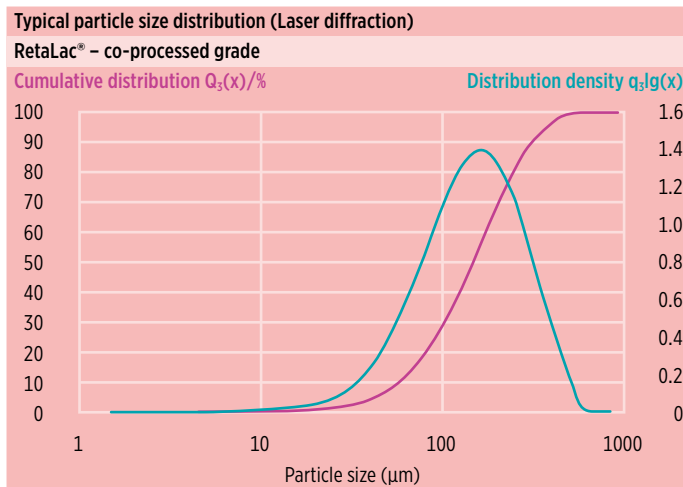


Abbildung 2: Typische kumulative PSD und Dichteverteilung von MEGGLEs „co-processed“ Hilfsstoff RetaLac®. Die jeweiligen typischen Werte für die Perzentile x_{10} , x_{50} und x_{90} befinden sich bei 55, 150 und 260 μm . Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec®/Helos & Rodos.

Isothermen

Bedingt durch den Gehalt an Hypromellose neigt RetaLac® dazu, Wasser bei erhöhter relativer Feuchte zu binden. **Abbildung 3** gibt Ergebnisse der gravimetrischen Bestimmung der Wasserdampfsorption/-desorption (DVS) wieder. Interessanterweise zeigen RetaLac® und die physikalische Mischung gleicher Bestandteile ein nahezu identisches Sorptions-/Desorptionsverhalten (nicht abgebildet).

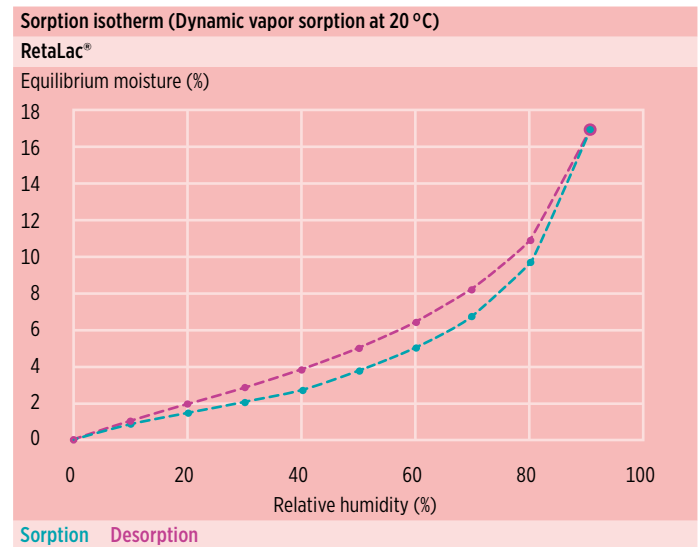


Abbildung 3: Wasserdampfsorptions/-desorptions-Isotherme (20 °C) von RetaLac®. Die Wasseraufnahme ist hauptsächlich durch Hypromellose verursacht und proportional zur Umgebungsfeuchte. Die Messung wurde mittels SPSx-1 μ Feuchte-Sorptions-Test-System durchgeführt.

Chargenkonsistenz

Die hohe Chargenkonsistenz der Produkte gründet auf MEGGLEs fundierter technischer Expertise in der Lactoseherstellung, erworben innerhalb einer mehr als 60-jährigen Tradition. Strenge Freigabekriterien, sowie permanente Inprozesskontrollen (IPC) sichern Produktkonsistenz und Qualität.

Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung (REM)

MEGGLEs innovativer, durch „Co-processing“ hergestellter Hypromellose-Lactose Hilfsstoff RetaLac® ist ein fast weißes, geruchloses und frei fließendes Pulver, welches teilweise in kaltem Wasser löslich ist. RetaLac® besteht zu gleichen Teilen aus gemahlener alpha-Lactose-Monohydrat und Hypromellose (Type 2208, auch bekannt als „K“-Type), mit einer Sollviskosität von 4000 mPa·s (2%ige Lösung, 20 °C). Beide Bestandteile haben Arzneibuchqualität. Ein spezielles, auf Wirbelschichtgranulierung aufbauendes Verfahren ermöglicht die Herstellung von grob strukturierten Partikeln, die in ihrer qualitativen Zusammensetzung binär, in ihrer pulvertechnologischen Natur jedoch monopartikulär sind. Das Perzentil x_{50} liegt, wie bei vielen anderen direkt verpressbaren, pharmazeutischen Hilfsstoffen im Bereich zwischen 100 und 200 μm .

Das REM-Bild von RetaLac® beweist die Agglomeration kristalliner alpha-Lactose-Monohydrats mit faseriger Hypromellose zu porösen, rundlichen, in Entwicklung und Produktion hoch geschätzten Partikeln. Deren individuelle Bestandteile, Hypromellose und Lactose, können nicht auf rein physikalische Weise getrennt werden. Die Fließ- und Kompaktiereigenschaften von RetaLac® sind einer, durch traditionelle Nassgranulation hergestellten Zubereitung, bzw. der physikalischen Mischung gleicher Bestandteile weit überlegen.

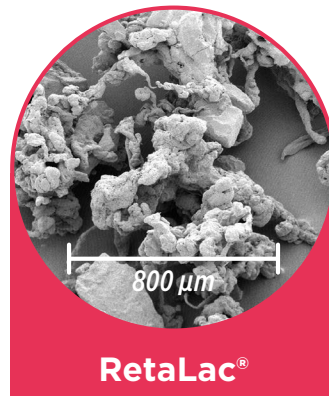


Abbildung 4: Die REM-Aufnahme belegt die in Entwicklung und Produktion erwünschten morphologischen Eigenschaften von RetaLac®-Partikeln. Hypromellose ist mit kristalliner alpha-Lactose-Monohydrat zu porösen, rundlichen Agglomeraten verbunden. Dies ist der Grund für hervorragende Fließ- und Kompaktiereigenschaften. Aufgenommen mit ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd bedampft).

Funktionalitätsbezogene Eigenschaften

Fließverhalten

Die Fließfähigkeit ist ein wichtiger Gesichtspunkt in vielen Zubereitungen, da sie oft einen Einfluss auf kritische Prozessmerkmale, wie die Gleichförmigkeit des Tablettengewichtes oder die Produktionsraten hat. Verschiedene Methoden zur Quantifizierung der Fließigenschaften sind etabliert: Schüttwinkel, dichte-abgeleitete Faktoren, Analyse des Volumen- oder Masseflusses oder auch der „Flowability Index“ unter Zuhilfenahme eines FlowRatex® [4]. Korrespondierende Daten werden in den **Abbildungen 5 und 6** gezeigt.

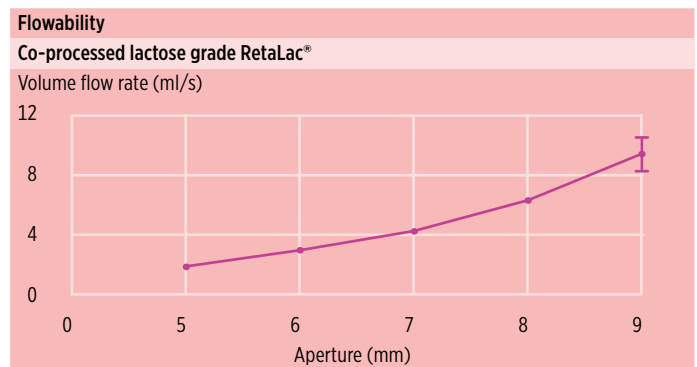


Abbildung 5: Fließfähigkeit von RetaLac® nach FlowRatex®, hier dargestellt durch Volumenflussrate (ml/s) als Funktion der Auslassöffnung (mm).

Spezifische Oberfläche

Obwohl RetaLac® eine raue, zerklüftete Oberflächenstruktur aufweist, ergibt die Bestimmung der spezifischen Oberfläche (BET-Modell) relativ niedrige Werte (**Abbildung 6**). Im Vergleich zur physikalischen Mischung gleicher Bestandteile führt der Herstellungsprozess „Co-processing“ zu einer Reduzierung der Werte der spezifischen Oberfläche um einen Faktor bis 0,5.

| Fließfähigkeit | | | | | | |
|------------------------|------------------|--------------------|--------------------|----------------|------------------|------------------------------------|
| „Co-processed“ Lactose | | | | | | |
| | Schüttwinkel (°) | Schüttdichte (g/l) | Stampfdichte (g/l) | Hausner-Faktor | Carr's Index (%) | BET Oberfläche (m ² /g) |
| RetaLac® | 36 | 340 | 460 | 1,35 | 26,09 | 0,27 |

Abbildung 6: Typische pulvertechnologische Parameter zur Beurteilung der Fließfähigkeit von RetaLac®. Es wurden Methoden des Ph. Eur. herangezogen. Die Bestimmungen der spezifischen Oberfläche wurden mit Hilfe eines Quantachrome Autosorb®-3 Gerätes durchgeführt (Adsorbat Kr₂, Ausgasung 7 h bei 50 °C, in Vacuum).

Freisetzungskinetik

Der übergreifende Mechanismus der Wirkstofffreisetzung von Hypromellose-basierten pharmazeutischen Formulierungen hängt stark von der Zusammensetzung, der Wirkstofflöslichkeit, dem(n) Hilfsstoff(en), dem verwendeten Polymer sowie den Dimensionen der Tablette ab [5]. Es wurden die Freisetzungprofile dreier Modellwirkstoffe (Diprophyllin, Paracetamol und Theophyllin) mit unterschiedlichem Lösungsverhalten bei variierender Anfangsbeladung (0-60%) durch die Prüfung „Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen“ in den 2 Testmedien 0,1M HCl und Phosphatpuffer bestimmt (**Abbildung 7**). Der Einfluss der Ausgangsbeladung auf die absolute Wirkstofffreisetzung wird für Theophyllin gezeigt. Unabhängig vom verwendeten Puffersystem wird ein monotoner Anstieg an Wirkstoff im umgebenden Medium beobachtet (**Abbildung 8a**).

| Zusammensetzung | | | | | | | |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Freisetzungskinetik | | | | | | | |
| Wirkstoffgehalt (%) | 5 | 10 | 20 | 30 | 40* | 50* | 60* |
| Wirkstoff (g) | 5,0 | 10,0 | 20,0 | 30,0 | 40,0 | 50,0 | 60,0 |
| RetaLac® (g) | 94,5 | 89,5 | 79,5 | 69,5 | 58,5 | 48,5 | 38,5 |
| Mg-Stearat (g) | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

* Zugabe von 1% hochdisperses Siliciumdioxid

Abbildung 7: Zusammensetzung der untersuchten Systeme, bestehend aus RetaLac® und den folgenden Wirkstoffen: Diprophyllin, Paracetamol und Theophyllin. Die Produktion der Tabletten erfolgte mittels DC (Exzenterpresse EK 0, Korsch; Berlin, Deutschland mit flachem, rundem Stempel), es wurde auf vergleichbare Härten (60-70N), einen konstanten Durchmesser (11,3 mm) und konstante Steghöhen (2,4 mm) geachtet. Die Wirkstofffreisetzung wurde mittels USP 35 Blattrührer-Apparatur (80 rpm, 37°C; Sotax® Basel, Schweiz) in 900 ml 0,1M HCl oder Phosphatpuffer, pH 7,4 ermittelt. Alle Experimente wurden dreifach ausgeführt.

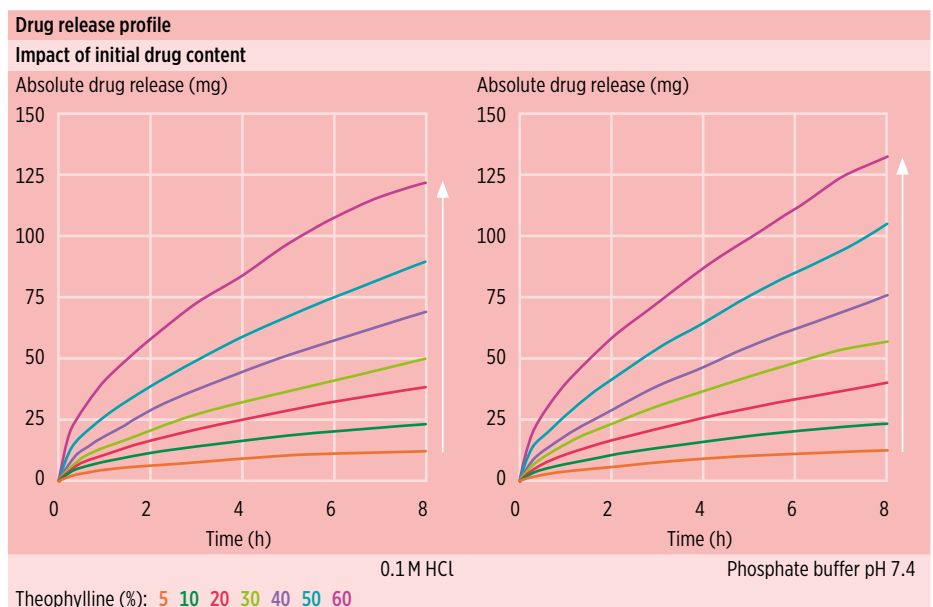


Abbildung 8a: Einfluss der Ausgangsbeladung an Theophyllin (anteilig, wie im Diagramm angezeigt) auf die absolute Wirkstofffreisetzung von RetaLac® Tabletten nach Exposition in 0,1M HCl und Phosphatpuffer, pH 7,4 (anfängliche Steghöhe der Tabletten 2,4 mm, Durchmesser 11,3 mm).

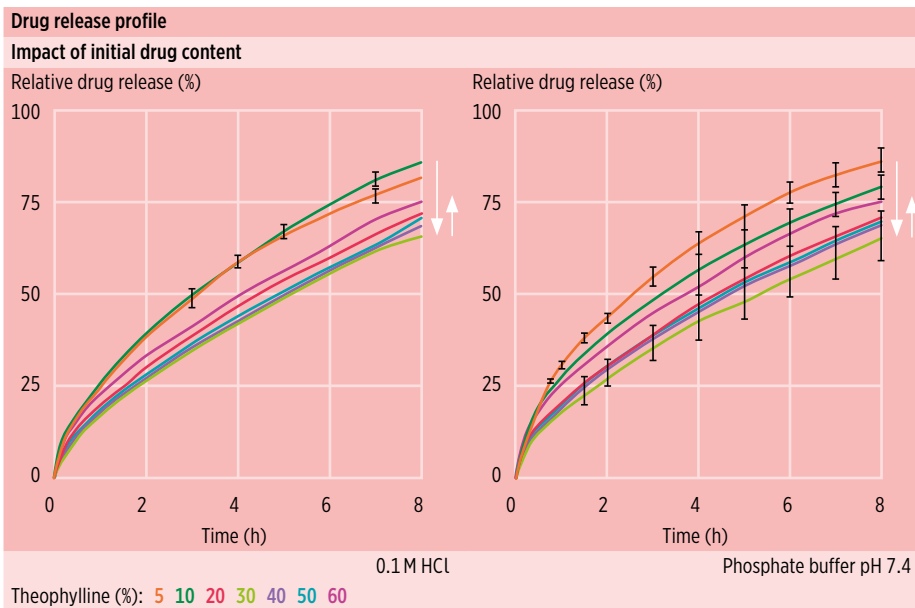


Abbildung 8b: Einfluss der Ausgangsbeladung an Theophyllin (anteilig, wie im Diagramm angezeigt) auf die **relative** Wirkstofffreisetzung von Retalac® Tabletten nach Exposition in 0,1M HCl und Phosphatpuffer, pH 7,4 (anfängliche Steghöhe der Tabletten 2,4 mm, Durchmesser 11,3 mm).

Die Darstellung des Einflusses der Ausgangsbeladung auf die **relative** Wirkstofffreisetzung gibt Einblicke auf interne Phänomene der Dissolution frei. So sinkt die relative Wirkstofffreisetzung anfänglich, um dann bei einer Ausgangsbeladung > 40% Theophyllin wieder anzusteigen. Eine mögliche Erklärung für den initial beobachteten Abfall könnte in der geringen Wasserlöslichkeit von manchen Wirkstoffen liegen. Innerhalb der Tablette kann die Menge an ungelöstem Wirkstoff die des Gelösten übersteigen. Für die Diffusion hingegen steht nur der gelöste Wirkstoff zur Verfügung. Bei weiter ansteigender Anfangsbeladung (> 40% Theophyllin) steigt die Porosität der Matrix stark an, was wieder zu einem ansteigenden, absoluten Wirkstofftransfer führt (**Abbildung 8b**).

Dieser Effekt ist für die besser löslichen Wirkstoffe Diprophyllin und Paracetamol weniger ausgeprägt. Eine Zusammenfassung der jeweiligen absoluten und relativen Freisetzungprofile bei unterschiedlicher Ausgangsbeladung an Wirkstoff wird in **Abbildungen 9a und 9b** gezeigt.

Summary absolute release kinetics from Retalac®-based tablets

Impact of initial drug content

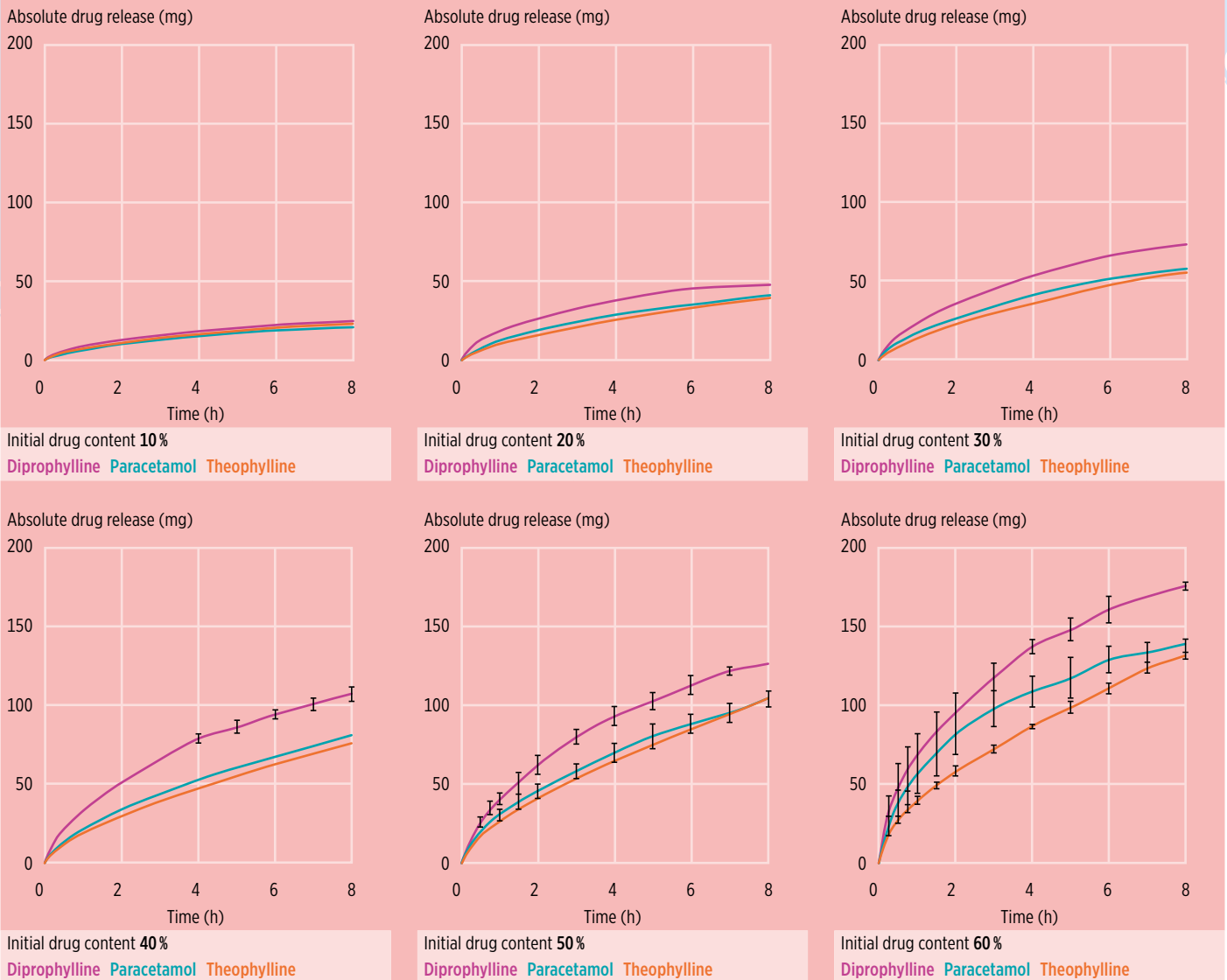


Abbildung 9a: Einfluss des Wirkstoffes (Diprophylline, Paracetamol und Theophyllin) auf die absolute Freisetzungskinetik von Retalac® Tabletten mit unterschiedlicher Ausgangsbeladung nach Exposition in 0,1M HCl und Phosphatpuffer, pH 7,4 (anfängliche Steghöhe der Tabletten 2,4 mm, Durchmesser 11,3 mm). Fehlerbalken sind nicht in allen Fällen zu erkennen.

Seit der Einführung von Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung wurden nachhaltige Anstrengungen unternommen, um Freisetzungprofile theoretisch vorhersagen zu können [6]. Die grundlegende Intention war ein rationales Konzept innerhalb der Entwicklung sowie die Minimierung exzessiver Versuchsreihen in der technologischen Formulierungspraxis, was letztendlich eine Kostenreduktion beinhaltet. Für Retalac® Tabletten wurden verschiedene Ansätze mit variierender Komplexität herangezogen: Unter der Annahme einer gleichförmigen Wirkstoffverteilung, radialem und axialem Massentransport sowie idealen Sink-Bedingungen wurde das (i) zweite Fick'sche Gesetz zur Diffusion als Vorhersagemodell an zylindrischen

Körpern benutzt; es wurden eine (ii) komplexe numerische Analyse, welche zusätzlich die limitierte Wirkstofflöslichkeit berücksichtigt und eine übermäßig vereinfachte (iii) „Early-Time-Approximation“ angewandt. Interessanterweise ergab sich in allen Fällen eine positive Korrelation von theoretischen und experimentellen Daten, welche ausschließlich für Retalac® basierte Tabletten signifikante Vereinfachungen in der Vorhersage der Wirkstofffreisetzung erlauben [7, 8]. Zum ersten Mal kann bei Lactose-Hypromellose Tabletten eine sehr vereinfachte Näherung zur quantitativen Vorhersage der Freisetzung von Wirkstoffen mit unterschiedlichster Wasserlöslichkeit verwendet werden. Der Grund für diese unerwartete Vereinfachung dürfte

Summary relative release kinetics from Retalac®-based tablets

Impact of initial drug content

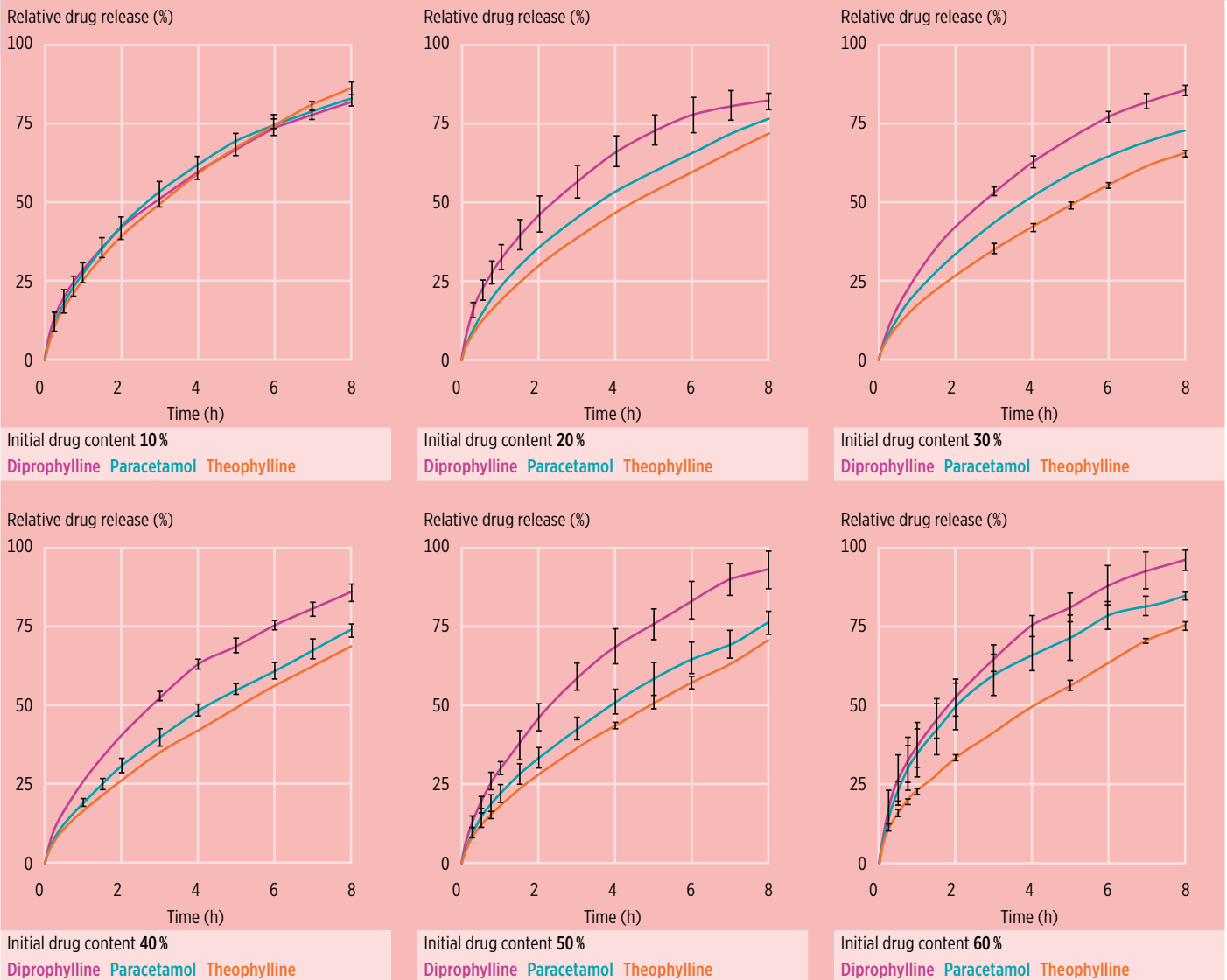


Abbildung 9a: Einfluss des Wirkstoffes (Diprophylline, Paracetamol und Theophyllin) auf die **relative** Freisetzungskinetik von Retalac® Tabletten mit unterschiedlicher Ausgangsbeladung nach Exposition in 0,1M HCl und Phosphatpuffer, pH 7,4 (anfängliche Steghöhe der Tabletten 2,4 mm, Durchmesser 11,3 mm). Fehlerbalken sind nicht in allen Fällen zu erkennen.

in dem drastischen Anstieg der Benetzbarkeit von Hypromellose durch das „Co-processing“ in Verbindung mit Lactose liegen. Ein hoher Wassergehalt, entscheidend für die Motilität eines Wirkstoffes und damit der Diffusion, wird in der Tablette innerhalb einer relativ kurzen Zeitspanne aufgebaut und bleibt dann, unabhängig von der Beladung mit Wirkstoff „ungefähr konstant“. Das dürfte sich in den konstanten Diffusionskoeffizienten widerspiegeln. Aus praktischer Sicht können daher sehr einfache mathematische Gleichungen zur Produktoptimierung oder Minimierung exzessiver Versuchsreihen verwendet werden (**Abbildung 10**).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi R^2}} - \frac{Dt}{R^2}$$

Abbildung 10: Eine einfache Näherung kann zur Vorhersage der Wirkstofffreisetzung von Retalac®-basierten, zylindrischen Formulierungen herangezogen werden. M_t steht für die absoluten, kumulativen freigesetzten Wirkstoffmengen zum Zeitpunkt t und M_∞ für die absoluten, kumulativen freigesetzten Wirkstoffmengen zum Zeitpunkt unendlich. D bezeichnet den Diffusionskoeffizienten und R steht für den Radius der zylindrischen Tablette. Nur die radiale Diffusion wird berücksichtigt [7, 8].

Anforderungen des Arzneibuches

RetaLac® wurde konzipiert, um eine Direktverpressung Hypromellose-basierter Matrixtabletten zu ermöglichen. Ferner stellen verschiedene Pharmakopöen spezielle Anforderungen an einzeldosierte Arzneiformen, wie z. B. die Gleichförmigkeit des Inhalts und der Masse sowie die Friabilität.

Tabletten mit RetaLac® erfüllen die Kriterien des Ph. Eur. hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse und des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen unabhängig von der Wirkstoffkonzentration bei Weitem. Gemäß der Methode „Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen“, Ph. Eur. (2.9.6.) sollte der individuelle Wirkstoffgehalt von 10 nach dem Zufallsprinzip entnommenen Tabletten zwischen 85 und 115% des Durchschnittsgehaltes liegen.

Ergebnisse für Formulierungen mit RetaLac® und unterschiedlichem Anfangsgehalt an Theophyllin sind in **Abbildung 11** gezeigt und entsprechen vollstens den Anforderungen des Arzneibuches. Keine der entnommenen Einheiten zeigte einen individuellen Wirkstoffgehalt außerhalb der 85-115% Anforderung, die relative Standardabweichung (RSD) überstieg den Wert 6,54% in keinem Fall.

Ebenso wurde die Prüfung auf „Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen“ nach Ph. Eur. (2.9.5.) durchgeführt. Bei nicht überzogenen Tabletten mit einer Durchschnittsmasse > 250 mg sollte die Abweichung von der Durchschnittsmasse 5% nicht überschreiten. Die Ergebnisse bei einem Wirkstoffgehalt zwischen 10 und 60% Theophyllin deuten auf Konformität mit den Arzneibuchanforderungen hin. Keine einzige der entnommenen Einheiten zeigte eine Massenabweichung > 3% RSD (nicht abgebildet).

Letztlich wird für die Friabilität von nicht überzogenen Tabletten ein maximaler Masseverlust von 1% als annehmbar angesehen. Die gravimetrischen Untersuchungen ergaben Werte, die 0,5% Friabilität bei einer maximalen Wirkstoffbeladung von 60% Theophyllin nicht überstiegen.

| Anforderungen des Arzneibuches | | | | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen | | | | | | |
| Anfangsgehalt Wirkstoff (%) | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
| Tablette Wirkstoffgehalt (mg) | | | | | | |
| # 1 | 27,00 | 55,96 | 86,52 | 109,97 | 147,74 | 176,97 |
| # 2 | 27,73 | 55,05 | 86,86 | 110,17 | 147,67 | 171,89 |
| # 3 | 27,17 | 55,41 | 86,66 | 110,07 | 149,72 | 176,60 |
| # 4 | 30,21 | 54,95 | 74,55 | 100,41 | 128,55 | 162,58 |
| # 5 | 30,04 | 53,77 | 72,61 | 107,31 | 127,2 | 165,43 |
| # 6 | 29,27 | 54,29 | 82,23 | 100,37 | 138,48 | 160,98 |
| # 7 | 28,18 | 52,83 | 88,46 | 117,17 | 149,25 | 179,65 |
| # 8 | 26,66 | 54,52 | 79,68 | 111,09 | 147,06 | 165,29 |
| # 9 | 27,34 | 57,73 | 79,01 | 118,69 | 142,83 | 172,55 |
| # 10 | 28,52 | 57,90 | 77,32 | 118,35 | 147,56 | 169,85 |
| Mittelwert | 28,21 | 55,24 | 81,39 | 110,36 | 142,61 | 170,18 |
| Standardabweichung sd | 1,20 | 1,53 | 5,33 | 6,23 | 8,02 | 6,12 |
| RSD (%) | 4,25 | 2,76 | 6,54 | 5,64 | 5,62 | 3,59 |
| Min. | 26,66 | 52,83 | 72,61 | 100,37 | 127,20 | 160,98 |
| Max. | 30,21 | 57,90 | 88,46 | 118,69 | 149,72 | 179,65 |
| 85% Anforderung | 23,98 | 46,95 | 69,18 | 93,81 | 121,22 | 144,65 |
| 115% Anforderung | 31,05 | 63,53 | 93,60 | 126,91 | 164,00 | 195,71 |
| Anzahl nicht konformer Tabletten | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| | konform | | | | | |

Abbildung 11: Ergebnisse der Prüfung „Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen“, Ph. Eur. (2.9.6.). Keine der entnommenen Einheiten mit einem Wirkstoffgehalt zwischen 10 und 60% Theophyllin zeigte einen individuellen Gehalt außerhalb der 85-115% Anforderung, die relative Standardabweichung (RSD) überstieg den Wert 6,54% in keinem Fall.

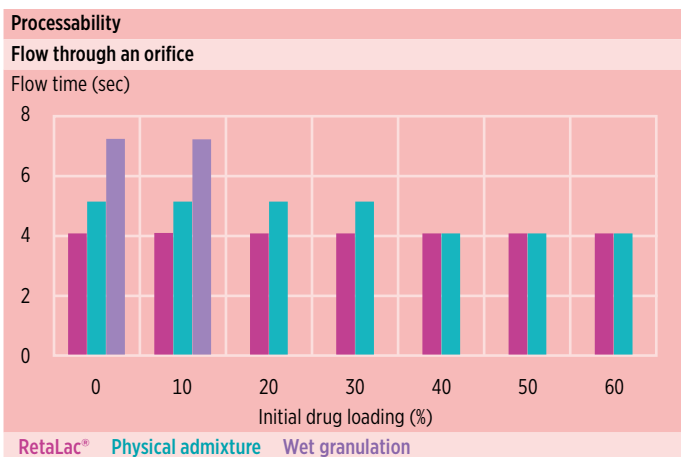


Abbildung 12: Einfluss der Herstellung von Pulvermischungen/-granulate mit Propranolol HCl auf die Durchflusszeiten durch einen standardisierten Trichter. Die mittels Nassgranulation hergestellten Pulvergranulate (nur bis 10 % Wirkstoffbeladung möglich) zeigten die längsten Durchflusszeiten, gefolgt von der physikalischen Mischung beider Bestandteile und RetaLac®.

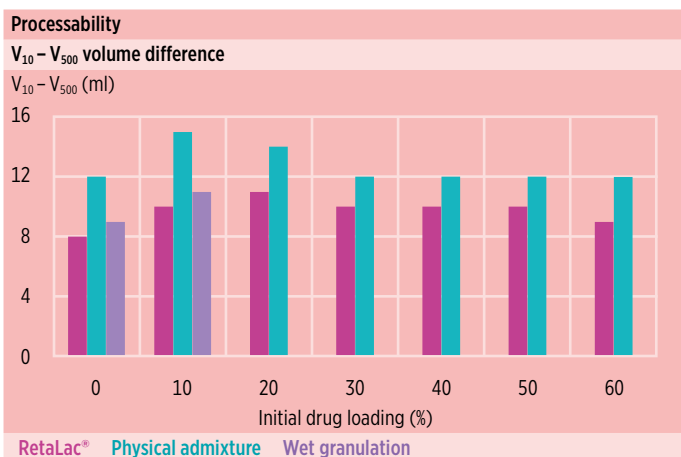


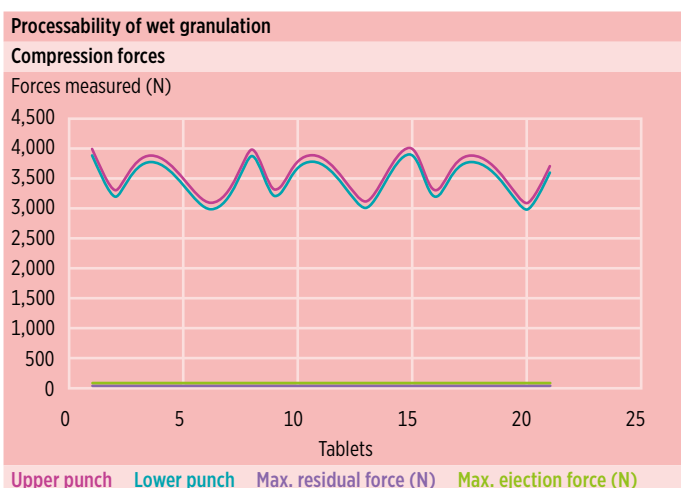
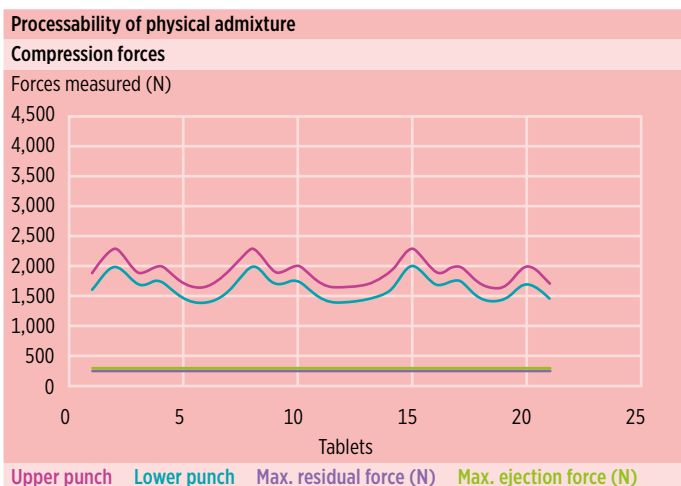
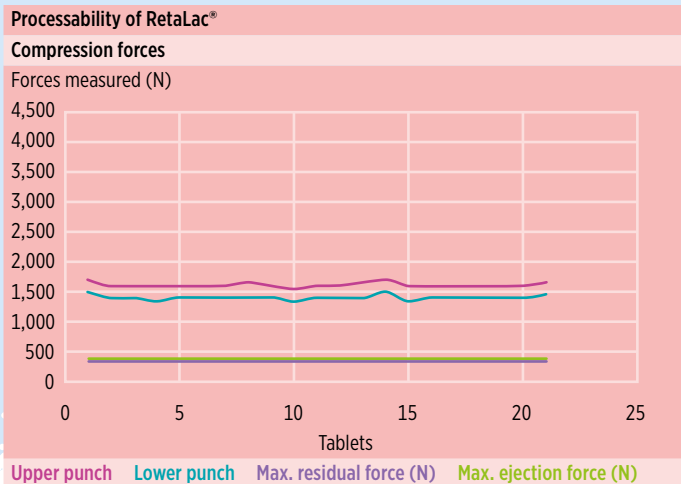
Abbildung 13: Einfluss der Herstellungsmethode auf die Unterschiede in der Volumendifferenz ($V_{10} - V_{500}$) der Pulvermischung, bzw. des Granulates. Die Kompressibilität wurde mittels Stampfvolumeter bestimmt, die apparenten Volumina nach 10 und 500 Stampfbewegungen ($V_{10} - V_{500}$) gemessen. Pulvermischungen mit RetaLac® als Grundlage zeigten die niedrigsten ($V_{10} - V_{500}$) Werte.

Leichter zu kontrollierender Prozessablauf

Durch „Co-processing“ hergestellte pharmazeutische Hilfsstoffe sollten bessere funktionale Eigenschaften im Vergleich zur physikalischen Mischung gleicher Bestandteile aufweisen. Bei RetaLac® ist dies der Fall. In einer Beispielformulierung mit dem Wirkstoff Propranolol HCl wurde RetaLac® zum einen gegen eine physikalische Mischung, bestehend aus den Bestandteilen einer speziellen, agglomerierten Qualität an Hypromellose sowie einer agglomerierten Lactose und zum anderen gegen eine physikalische Mischung, hergestellt durch traditionelle, ethanolische Nassgranulierung verglichen.

Das Fließverhalten ist ein essentieller Parameter in der DC. Es wurden die Durchflusszeiten mittels eines standardisierten Trichters bei verschiedenen Anfangsbeladungen an Wirkstoff ermittelt. Pulvermischungen mit RetaLac® ergaben die kürzeste Fließzeit, gefolgt von der physikalischen Mischung gleicher Bestandteile. Interessanterweise war es nicht möglich, nassgranulierte Zubereitungen mit einer Wirkstoffbeladung größer 10 % darzustellen, da sehr grobe Partikel mit hohen Gewichts- und Härtevarianzen erhalten wurden. Die Fließzeiten von Mischungen mit RetaLac® waren unabhängig von der Beladung an Wirkstoff (**Abbildung 12**).

Um den Einfluss von Kompressibilität und/oder Segregation auf pharmazeutische Bulkware abzuschätzen, wird häufig ein Stampfvolumeter benutzt. Dabei werden Pulvervolumina jeweils nach 10 und 500 Stampfbewegungen ($V_{10} - V_{500}$) gemessen. Eine niedrigere Differenz der Werte kann ein Indiz für eine geringere Fluktuation während der Befüllung der Matrize sein und daher zu einer höheren Gleichförmigkeit des Tablettengewichtes und des Wirkstoffgehaltes führen. Unterschiede in der Volumendifferenz sollten < 20 ml sein. Die physikalische Mischung gleicher Bestandteile zeigte klar den höchsten Wert in den $V_{10} - V_{500}$ Volumina, gefolgt vom Pulvergranulat aus der Nassgranulation. RetaLac® zeigte die niedrigsten $V_{10} - V_{500}$ Volumina (**Abbildung 13**).



Um eine exakte und vorhersehbare Kompaktibilität der Pulvermischung sicher zu stellen, wurden die maximalen Kräfteinwirkungen an Unter- und Oberstempel sowie die Rest- und Ausstoßkräfte routinemäßig überwacht. Während eines Tablettiervorgangs wird im Allgemeinen innerhalb bestimmter Grenzen konstanten Kräften der Vorzug gegeben [9]. Bereitet man eine Formulierung mit 10 % Propranolol HCl auf drei verschiedene Arten (mit RetaLac®, als physikalische Mischung gleicher Bestandteile oder mittels Nassgranulation), so zeigen die resultierenden Pulvermischungen unterschiedliches Verhalten auf der Tablettenpresse. Für die Zubereitung aus RetaLac® und der physikalischen Mischung beider Bestandteile sind die absoluten Werte der Kompressionskräfte sichtbar niedriger als bei der Mischung aus der Nassgranulation. Nassgranulation und die physikalische Mischung beider Bestandteile sind durch übermäßige Fluktuationen der Kompressionskräfte über die Zeit definiert. RetaLac® hingegen, zeigt einen sehr konstanten Verlauf (**Abbildung 14**).

Unabhängig vom Ansatz der Herstellung und dem Grad der Wirkstoffbeladung ergaben generell alle Tabletten eine Friabilität unter 1%. Bei einer Wirkstoffbeladung von 10 % waren noch keine Unterschiede zu erkennen, bei höheren Konzentrationen war RetaLac® der physikalischen Mischung beider Bestandteile überlegen (**Abbildung 15**).

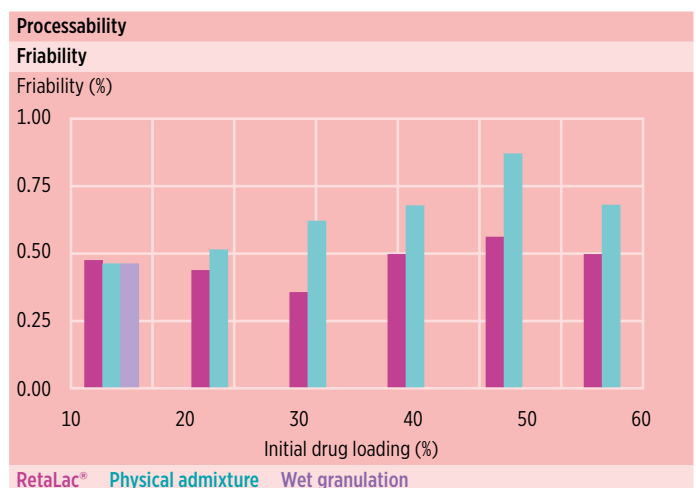


Abbildung 14: Maximale Kräfteinwirkungen an Ober- (Purpur) und Unterstempel (Blau) sowie die Rest- (Violett) und Ausstoßkräfte (Grün) bei der Herstellung von Tabletten mit 10 % Propranolol HCl Wirkstoffgehalt bei drei verschiedenen Herstellungsmodi (RetaLac®-basiert, als physikalische Mischung gleicher Bestandteile und per Nassgranulation). Für die Zubereitung aus RetaLac® und der physikalischen Mischung beider Bestandteile sind die absoluten Werte der Kompressionskräfte sichtbar niedriger als bei der Mischung aus der Nassgranulation. RetaLac® zeigt einen sehr konstanten Verlauf (Flache, zylindrische Tabletten, Exzenterpresse EK 0, Korsch, Berlin).

Abbildung 15: Einfluss der Herstellung auf die Friabilität von Tabletten aus Lactose, Hypromellose und Propranolol HCl bei unterschiedlicher Wirkstoffbeladung.

Rezepturbeispiel

Ascorbinsäure mit verzögerter Wirkstofffreisetzung

Mit RetaLac® ist es sehr leicht möglich, eine rel. Freisetzung von ca. 80% nach 5 Stunden (ca. 97% nach 8 Stunden) für Ascorbinsäure zu erreichen. Fließeigenschaften und Dichte der zu tablettierenden Mischung zeigen sich als sehr zufriedenstellend. Ein Verpressdruck von 200 MPa führt zu einer Bruchfestigkeit von ca. 100N mit einer korrespondierenden Friabilität von 0,5%. Die Verpressung (Exzenterpresse EK 0; Korsch) erfolgte mit rundem, flachem Stempelwerkzeug, Durchmesser 11,3 mm (**Abbildungen 16 und 17**).

| Rezepturbeispiel | | |
|------------------|------------|------------|
| Zusammensetzung | | |
| Gehalt | (%) | (mg) |
| Ascorbinsäure | 51,54 | 257,7 |
| RetaLac® | 47,96 | 239,8 |
| Magnesiumstearat | 0,50 | 2,5 |
| Summe | 100 | 500 |

Abbildung 16: Beispielformulierung bestehend aus MEGGLEs Hypromellose-Lactose Hilfsstoff RetaLac® und Ascorbinsäure. Die Tablettenherstellung erfolgte mittels DC (Exzenterpresse EK 0, Korsch; rundes, flaches Stempelwerkzeug mit 11,3 mm Durchmesser).

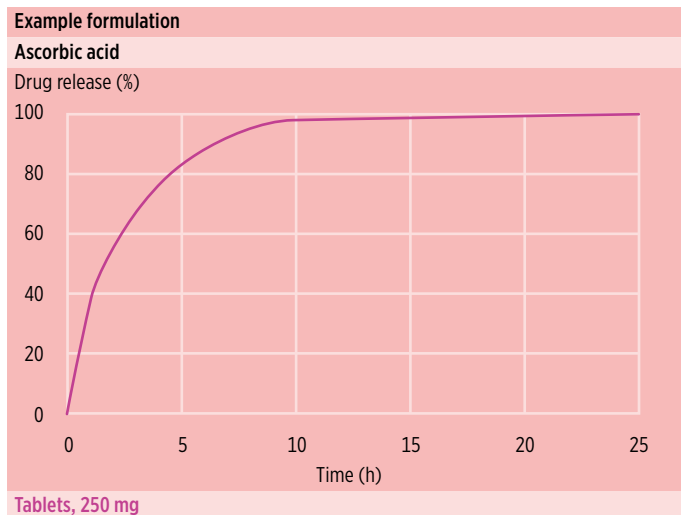


Abbildung 17: Relative Wirkstofffreisetzung von Ascorbinsäure-Tabletten in wässrigem Medium gemäß der Monographie „Ascorbinsäure-Tabletten“ (USP-NF). Die Tablettenherstellung erfolgte mittels DC, alle Versuche wurden sechsfach wiederholt.

Verpackung und Haltbarkeit

Das Verpackungsmaterial entspricht den Regularien (EC) Nr. 1935/2004 und 21 CFR 174, 175, 175, 177 und 178. Es wurden Stabilitätstests entsprechend der ICH-Richtlinien durchgeführt. Ein fortlaufendes Stabilitätsprogramm ist installiert. **Abbildung 18** gibt Auskunft über Verpackungsgröße, -material und Haltbarkeit.

| Verpackung und Haltbarkeit | | | |
|----------------------------|-------|-------------------------------------|-------------|
| RetaLac® | | | |
| | Größe | Material | Haltbarkeit |
| RetaLac® | 12 kg | Kunststofffass mit PE-EVOH-PE Folie | 24 Monate |

Abbildung 18: Verpackung und Haltbarkeit von MEGGLEs RetaLac®.

Literatur

- [1] Colombo, P. (1993). Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 11: 37 – 57.
- [2] Shangraw, R. F. (1989). *Compressed Tablets by Direct Compression Granulation Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets, Vol.1*, Marcel Dekker, USA, 2nd ed: 195 – 246.
- [3] Guideline On Excipients In The Dossier For Application For Marketing Authorisation Of A Medicinal Product Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [4] FlowRateX® Instruction Manual (2010). 28452 Constellation Road, Valencia, Ca. USA.
- [5] Siepmann, J., Streubel, A., Peppas, N. A. (2002). Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the “sequential layer” model. *Pharmaceutical Research* 19: 306 – 314.
- [6] Blagoeva, R., and Nedev, A. (2006). Monolithic Controlled Delivery Systems: Part II Basic Mathematical Models. *Bioautomation* 5: 106 – 117.
- [7] Siepmann, J., Karrou, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, F. (2013). Predicting drug release from HPMC/lactose tablets. *Int. J. Pharm.* 441: 826 – 834.
- [8] Siepmann, F., Karrou, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, J. (2013). A Simple Mathematical Model Allowing for the Prediction of Drug Release from HPMC/lactose-based Controlled Release Matrix Tablets. Poster, AAPS.
- [9] Bogda, M. J. (2007). *Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting*. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Ed. Swarbrick J., informa healthcare, New York, London: 3614.

Überreicht durch