

MICRO
ROCC
E
LAC

TABLETTIERUNG →
DIREKTTABLETTIERUNG →
„CO-PROCESSED“ LACTOSE

Technische Broschüre
MicroceLac® 100



MEGGLEs „co-processed“ Lactose zur Direkttablettierung: MicroceLac® 100

Allgemeine Informationen

Die Direkttablettierung (DC) ist ein wichtiges Herstellungsverfahren in der pharmazeutischen Industrie, da sie eine schonende, effiziente und somit kostenregulierende Produktion ermöglicht. Dabei werden idealerweise ein oder mehrere Arzneistoffe mit Hilfsstoffen gemischt und anschließend zur fertigen Darreichungsform kompaktiert [1, 2].

Eine Voraussetzung für die DC und die Verwendung von modernem Tablettierequipment ist, dass Arznei- und Hilfsstoffe zusammen eine kompatible Mischung ergeben, die sich durch ausgezeichnete Fließfähigkeit, geringe Segregationstendenz und ausreichende Verpressbarkeit auszeichnet [3].

In der Arzneimittelherstellung ist die Lactose ein traditioneller und viel verwendeter Hilfsstoff. Unmodifiziert ist dieses natürliche Disaccharid, wie viele andere Hilfsstoffe auch, jedoch nicht besonders gut zur DC geeignet, die Fließ- und Verpresseigenschaften sind in vielen Fällen ungenügend (**Abbildung 1**).

Produktbeschreibung

Alpha-Lactose-Monohydrat und Mikrokristalline Cellulose (MCC) sind funktionelle Hilfsstoffe zur Herstellung von oralen Darreichungsformen. Beide sind natürlichen Ursprungs und seit Jahrzehnten fester Bestandteil in der pharmazeutischen Industrie. Lactose wird vorwiegend als Füllstoff eingesetzt, MCC kann als Füllstoff und Bindemittel verwendet werden. „Co-processing“ von alpha-Lactose-Monohydrat und MCC mittels Sprühtrocknung führt zu einem neuartigen, monopartikulären Hilfsstoff MicroceLac® 100. Dieser weist verbesserte Verpressbarkeit (z. B. erhöhte Tablettenhärte), als auch gesteigerte Fließeigenschaften gegenüber der physikalischen Mischung beider Bestandteile auf. MicroceLac® 100 enthält 75 % alpha-Lactose-Monohydrat und 25 % MCC. Beide Komponenten erfahren während des speziellen Herstellungsprozesses keine chemische Veränderung.

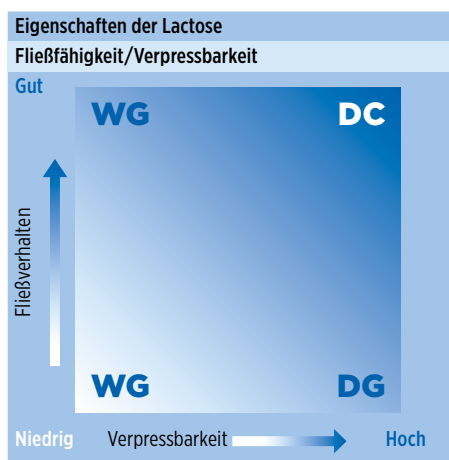


Abbildung 1: Anforderungen an Fließverhalten und Verpressbarkeit einer Pulvermischung unter Berücksichtigung verschiedener Tablettiertechniken. (DC = Direkttablettierung, WG = Nassgranulierung, DG = Trockengranulierung) [3].

Regulatorische und qualitätsrelevante Informationen **Anwendung**

Die für die Herstellung von MicroceLac®100 eingesetzten Rohstoffe alpha-Lactose-Monohydrat und Mikrokristalline Cellulose sind monographiekonform (Ph. Eur., USP-NF und JP). Bei der Herstellung von MicroceLac®100 werden die chemischen Eigenschaften beider Ausgangsstoffe nicht verändert. Gemäß europäischer Regularien kann MicroceLac®100 als Mischung der einzelnen monographierten Komponenten, alpha-Lactose-Monohydrat und Mikrokristalliner Cellulose, betrachtet werden [4].

Für die Registrierung durch die Food and Drug Administration (FDA) steht ein Drug Master File (DMF) von MicroceLac® 100 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.

MicroceLac®100 wurde speziell für die DC entwickelt. Darüber hinaus ist eine Verwendung in anderen Darreichungsformen (z. B. Kapseln, Sachets) oder Produktionstechnologien (z. B. Walzenkompaktierung) möglich. Vergleicht man MicroceLac®100 mit der korrespondierenden physikalischen Mischung beider Bestandteile, so zeigt MicroceLac®100 deutlich verbesserte Fließ- und Tablettiereigenschaften. Zusätzlich wird eine hohe Wirkstoffadhärenz beobachtet. Für niedrigdosierte Darreichungsformen kann MicroceLac®100 zu minimierter Segregation innerhalb der Pulvermischung führen. Dies verbessert die Mischgüte sowie Gleichförmigkeit des Gehaltes. Hochdosierte Arzneiformen lassen sich durch die exzellenten Verpresseigenschaften von MicroceLac®100 leicht herstellen. MicroceLac®100 bietet ein Maximum an Flexibilität für ihre Formulierung.

- Direkttablettierung
- Trockengranulierung (Walzentrocknung, Slugging)
- Kapselbefüllung

VORTEILE

MicroceLac® 100

- Ausgezeichnete Verpressbarkeit und Fließeigenschaften
- Hervorragend geeignet für schwierig zu kompaktierende Wirkstoffe (z. B. Pflanzenextrakte)
- Ideale Beschaffenheit der Tablettenoberfläche für ein erleichtertes Coating
- Hohe Oberflächenadhärenz verhindert Entmischung und verbessert die Gleichförmigkeit des Gehaltes



international excipients
certification

Partikelgrößenverteilung (PSD)

Abbildung 2 zeigt die typische PSD von MicroceLac®100, ermittelt durch Laserbeugung. Die enge PSD von MicroceLac®100 ermöglicht eine homogene Pulvermischung, eine der Grundvoraussetzungen für gleichbleibende Tablettenqualität.

Abbildung 3 stellt die typische PSD von MicroceLac®100 dar, ermittelt durch Luftstrahlsiebung. Diese Parameter sind Teil der Inprozesskontrolle (IPC) und Spezifikation.

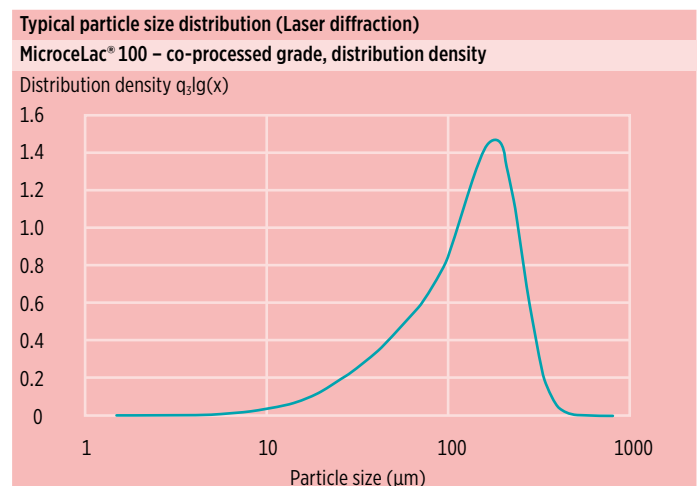
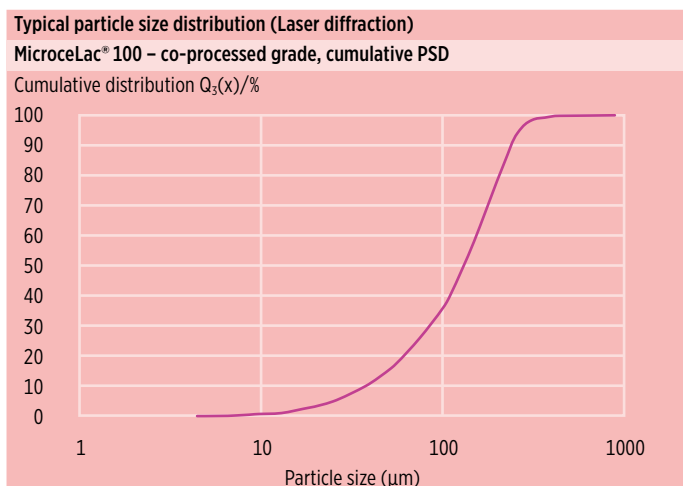


Abbildung 2: Typische kumulative Partikelgrößen- und Dichteverteilung von MEGGLEs MicroceLac® 100. Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec®/Helos & Rodos.

Siebanalyse – „co-processed“ Lactose		
	Lactose	MicroceLac® 100
		spezifiziert/typisch
Partikelgrößenverteilung	< 32 μm	NMT 15% / 7%
Methode: Luftstrahlsiebung	< 160 μm	45–70%/59%
	< 250 μm	NLT 90%/95%

Abbildung 3: Spezifizierte PSD von MicroceLac® 100, gemessen mittels Luftstrahlsiebung (hervorgehobenes Schriftbild). Typische Werte wurden durch kontinuierliche Inprozesskontrollen ermittelt und dienen ausschließlich der Orientierung.

Chargenkonsistenz

Die hohe Chargenkonsistenz der Produkte gründet auf MEGGLEs fundierter technischer Expertise in der Lactoseherstellung, erworben innerhalb einer mehr als 60-jährigen Tradition. Strengste Freigabekriterien, sowie permanente Inprozesskontrollen (IPC) sichern Produktkonsistenz und Qualität (**Abbildung 4**).

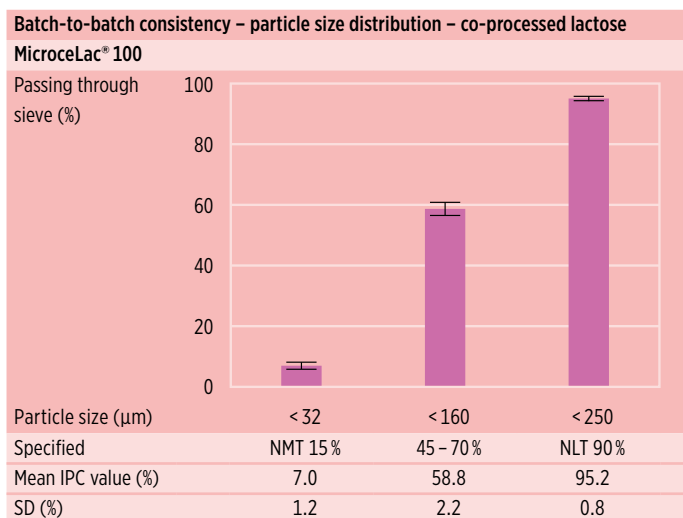


Abbildung 4: Eine konstante PSD (Luftstrahlsiebung) von MicroceLac® 100 wird durch eine geringe Lot-zu-Lot-Variabilität verdeutlicht. Gezeigt sind Ergebnisse der Inprozesskontrollen (IPC) aller produzierten Chargen über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Isothermen

MicroceLac® 100 zeigt eine moderate Wasseraufnahme bei steigender rel. Luftfeuchte (Messung durchgeführt bei 20 °C). Dies ist vor allem dem enthaltenen Anteil an MCC zuzuschreiben (**Abbildung 5**).

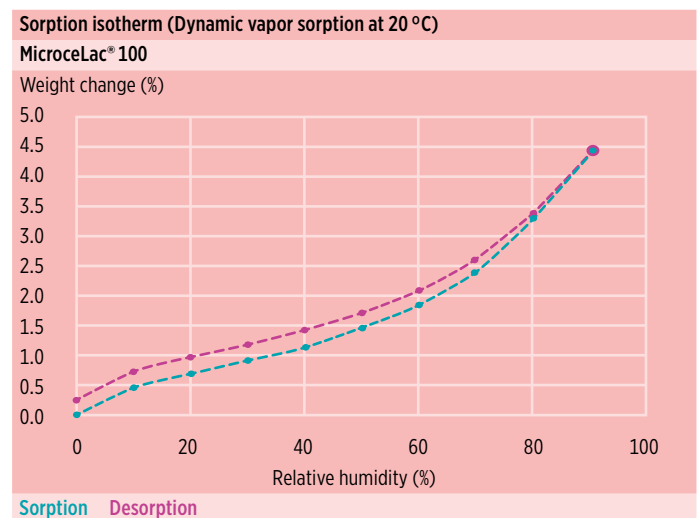


Abbildung 5: Wasserdampfsorptions-/Desorptions-Isotherme (20 °C) von MicroceLac® 100. Die Messung wurde mittels SPSx-1µ Feuchte-Sorptions-Test-System durchgeführt.

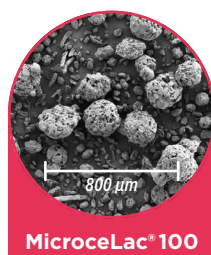


Abbildung 6: REM-Aufnahme von MEGGLEs MicroceLac® 100. Aufgenommen mit ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd bedampft).

Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung (REM)

MicroceLac® 100 weist eine sphärische Form auf, welche aus dem angewendeten Herstellungsverfahren Sprühtrocknung resultiert. Morphologie und Oberflächenstruktur von MicroceLac® 100 können eine Entmischung verhindern und führen zu besseren Ergebnissen hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Gehaltes einzeldosierter Zubereitungen (**Abbildung 6**).

Funktionalitätsbezogene Eigenschaften

Fließverhalten

Bei Beurteilung der Fließeigenschaften nach FlowRatex® weist MicroceLac® 100 ein deutlich verbessertes Fließverhalten im Vergleich zu seiner physikalischen Mischung aus sprühgetrockneter Lactose und MCC auf. Die physikalische Mischung beider Bestandteile hat eine höhere Variabilität durch ungleichmäßiges Fließen (**Abbildung 7**). MicroceLac® 100 zeigt durch einen deutlich niedrigeren „Flowability Index“ aus (MicroceLac® 100 = 2 mm, physikalische Mischung = 9 mm) ein überlegenes Fließverhalten (**Abbildung 8**).

Die Fließfähigkeit kann sowohl durch den Hausner-Faktor (HF), den Carr's Index (CI) oder den Schüttwinkel beschrieben werden. Liegt der HF unter 1,25 oder der CI unter 20, weist das Pulver in der Regel frei fließende Eigenschaften auf. Ein Schüttwinkel von 31–35° beschreibt eine gute Fließfähigkeit. Je kleiner der Schüttwinkel, desto besser der Fluss. **Abbildung 9** zeigt typische „Flowability Indices“ für MicroceLac® 100.

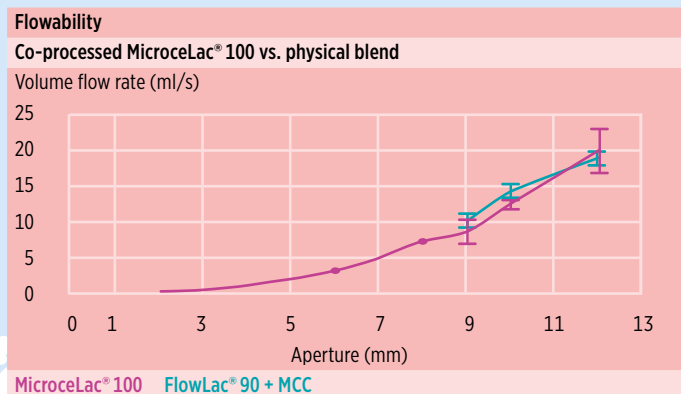


Abbildung 7: Fließfähigkeit von MicroceLac® 100 nach FlowRatex® und dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile, hier dargestellt durch Volumenflussrate (ml/s) als Funktion der Auslassöffnung (mm).

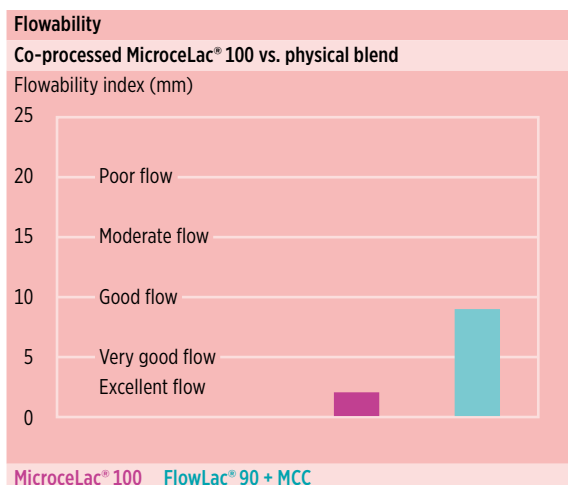


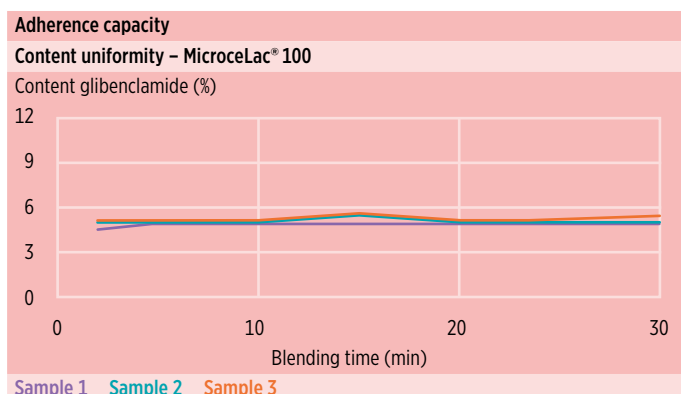
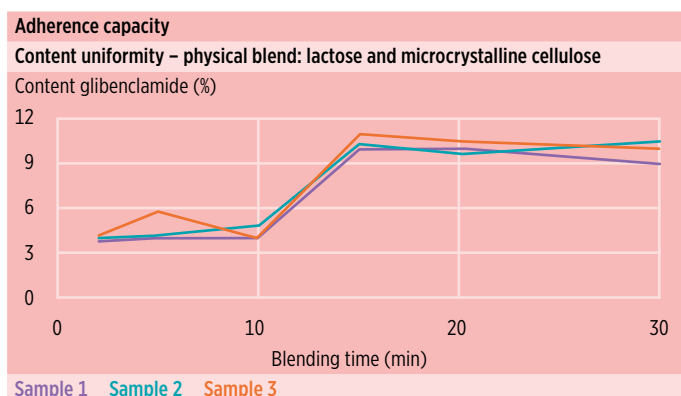
Abbildung 8: „Flowability Index“ von MicroceLac® 100 und dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile. Kleinere Werte indizieren eine bessere Fließfähigkeit.

Wirkstoffadhärenz

Aufgrund der Morphologie von MicroceLac® 100 können während des Mischprozesses die nötigen Scherkräfte erzeugt werden, um Wirkstoffe im Pulverbett hervorragend zu dispergieren. Aufgrund der Oberfläche von MicroceLac® 100 werden Wirkstoffpartikel sehr leicht adsorbiert, was zu verminderter Segregation führt. Somit kann die Mischgüte erhöht und Gleichförmigkeit des Gehaltes verbessert werden. Diese Eigenschaften sind insbesondere für niedrig dosierte Darreichungsformen von Vorteil. Im gezeigten Versuch konnte eine homogene Mischung bei 5% Wirkstoffanteil (Glibenclamid) mit MicroceLac® 100 (**Abbildung 10b**) im Vergleich zur physikalischen Mischung beider Bestandteile (**Abbildung 10a**) erzielt werden [5].

MicroceLac® 100 – „co-processed“ Lactose					
	Schüttwinkel (°)	Schüttdichte (g/l)	Stampfdichte (g/l)	Hausner-Faktor	Carr's Index (%)
MicroceLac® 100	34	460	580	1,26	20,69

Abbildung 9: Typische pulvertechnologische Parameter zur Beurteilung der Fließfähigkeit von MicroceLac® 100. Es wurden Methoden des Ph. Eur. herangezogen.

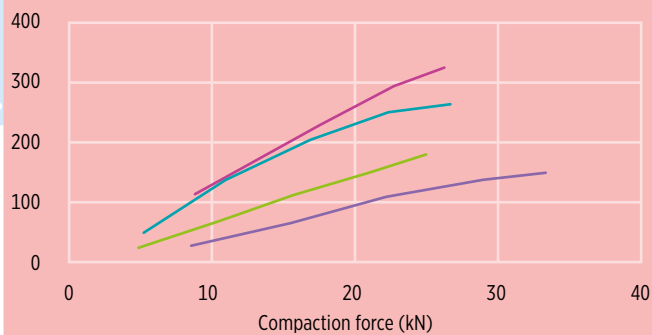


Abbildungen 10a und 10b: Mischgüte einer Pulvermischung mit 5% Glibenclamid. Als Füllstoff wurde entweder MicroceLac® 100 oder dessen physikalische Mischung aus Lactose und MCC verwendet [5].

Compactibility

Co-processed MicroceLac® 100 vs. physical blend

Tablet hardness (N)



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

MicroceLac® 100 FlowLac® 90 + MCC

Tablettose® 80 + MCC Tablettose® 80

Verpressbarkeit und Friabilität

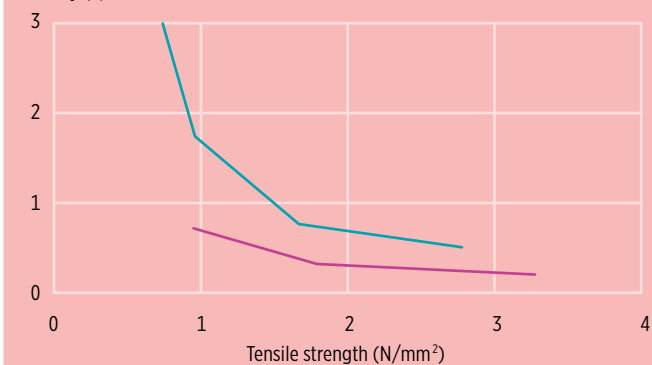
Studien konnten zeigen, dass MicroceLac®100 im Vergleich zu dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile zu härteren Tabletten führt (**Abbildung 11**). Somit können Friabilitäten <1% leicht erreicht werden und ermöglichen den Verzicht auf ein Schutzcoating (**Abbildung 12**).

Abbildung 11: Kraft-Härte-Profil von MicroceLac® 100 im Vergleich zur physikalischen Mischung gleicher Bestandteile und Tablettose® 80 (agglomerierte Lactose). Die Tabletten wurden mit Hilfe der Tablettenpresse IMA Styl'One hergestellt (Durchmesser = 11,3 mm; Tablettengewicht = 500 mg).

Friability

Co-processed MicroceLac® 100 vs. physical blend

Friability (%)



MicroceLac® 100 Tablettose® 80 + MCC

Abbildung 12: Gezeigt ist die Friabilität von MicroceLac® 100 im Vergleich zu dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile.

Verpackung und Haltbarkeit

MicroceLac® 100

	Größe	Material	Haltbarkeit
MicroceLac® 100	20 kg	Papiersack mit PE-EVOH-PE-Folie	18 Monate

Abbildung 13: Verpackung und Haltbarkeit von MEGGLEs MicroceLac® 100.

Verpackung und Haltbarkeit

Das Verpackungsmaterial entspricht den Regularien (EC) Nr. 1935/2004 und 21 CFR 174, 175, 176, 177 und 178. Es wurden Stabilitätstests entsprechend der ICH-Richtlinien durchgeführt. Ein fortlaufendes Stabilitätsprogramm ist installiert.

Abbildung 13 gibt Auskunft über Verpackungsgröße, -material und Haltbarkeit.



Literatur

- [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.

Überreicht durch

**MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology**
Megglesstraße 6-12
83512 Wasserburg
Deutschland

Phone +49 8071 730
service.pharma@megggle.com
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