

STAR
LAC

TABLETTIERUNG →
DIREKTTABLETTIERUNG →
„CO-PROCESSED“ LACTOSE

Technische Broschüre
StarLac®



MEGGLEs „co-processed“ Lactose zur Direkttablettierung: StarLac®

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 Stärke 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. Stärke kann als Füllstoff und moderates Sprengmittel verwendet werden. „Co-processing“ von alpha-Lactose-Monohydrat und Stärke mittels Sprühtrocknung führt zu einem neuartigen, monopartikulären Hilfsstoff StarLac®. Dieser weist verbesserte Verpressbarkeit (erhöhte Tablettenhärte), als auch gesteigerte Fließeigenschaften gegenüber der physikalischen Mischung beider Bestandteile auf. StarLac® enthält 85% alpha-Lactose-Monohydrat und 15% native Maisstärke. Beide Komponenten erfahren während des speziellen Herstellungsprozesses keine chemische Veränderung.



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



Regulatorische und qualitätsrelevante Informationen Anwendung

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

Für die Registrierung durch die Food and Drug Administration (FDA) steht ein Drug Master File (DMF) von StarLac® zur Verfügung. Die für die Produktion von StarLac® verwendete Maisstärke ist GVO-frei (Gentechnisch veränderte Organismen) und glutenfrei. 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 EXCI PACT™-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.

StarLac® 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 StarLac® mit der korrespondierenden physikalischen Mischung beider Bestandteile, so zeigt StarLac® deutlich verbesserte Fließ- und Tablettiereigenschaften. Ebenso weist StarLac®s Tablettenzerfall eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Schmiermittelzusatz und Tablettenhärte auf. Aufgrund seiner sprödebrüchigen und plastischen Verformbarkeit findet StarLac® auch in der Trockengranulation Verwendung.

- Direkttablettierung
- ODT-Formulierungen
- Trockengranulierung (Walzentrocknung, Slugging)

VORTEILE

StarLac®

- Ausgezeichnete Verpressbarkeit
- Exzellente Fließfähigkeit
- Schnelle Zerfallszeit, weitgehend unabhängig von der Tablettenhärte
- Kompaktierung und Hydratationseigenschaften sind weitgehend unabhängig von hydrophoben Schmiermitteltypen und -mengen

Partikelgrößenverteilung (PSD)

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

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

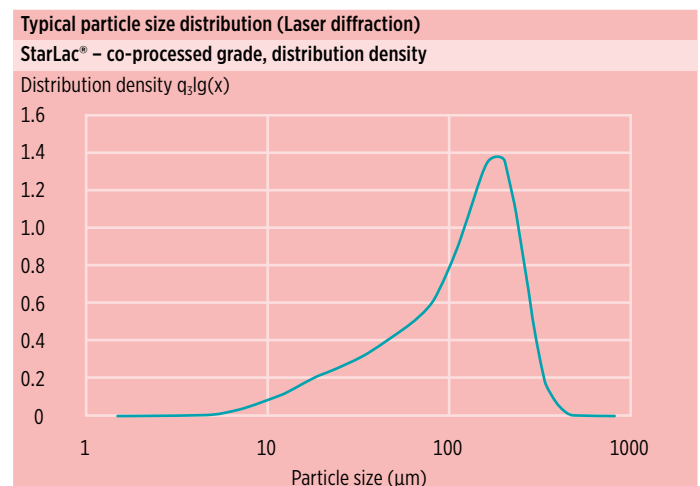
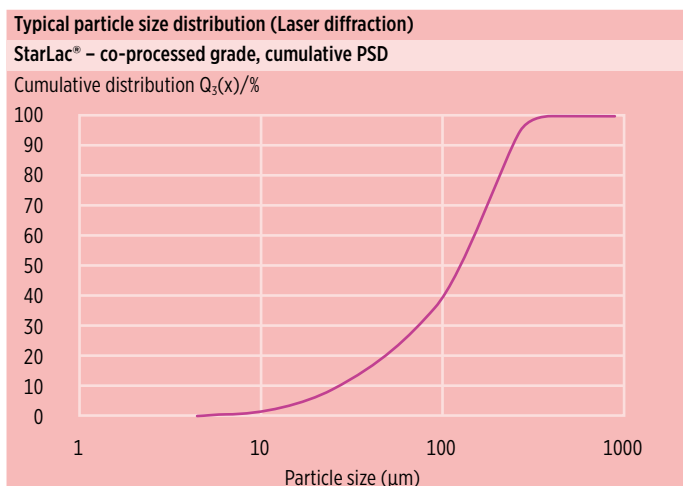


Abbildung 2: Typische kumulative Partikelgrößen- und Dichteverteilung von MEGGLEs StarLac®. Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec®/Helos & Rodos.

Siebanalyse – „co-processed“ Lactose		
	Lactose	StarLac®
		spezifiziert/typisch
Partikelgrößenverteilung	< 32 μm	NMT 15%/ 6%
Methode: Luftstrahlsiebung	< 160 μm	35 – 65%/49%
	< 250 μm	NLT 80%/90%
	< 315 μm	/99%

Abbildung 3: Spezifizierte PSD von StarLac®, 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**).

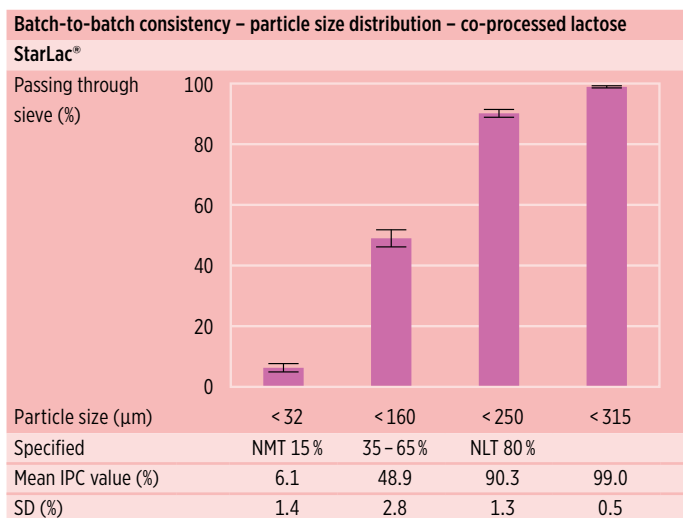


Abbildung 4: Eine konstante PSD (Luftstrahlsiebung) von StarLac® wird durch eine geringe Lot-zu-Lot-Variabilität verdeutlicht. Gezeigt sind Ergebnisse der IPC aller produzierten Chargen über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Isothermen

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

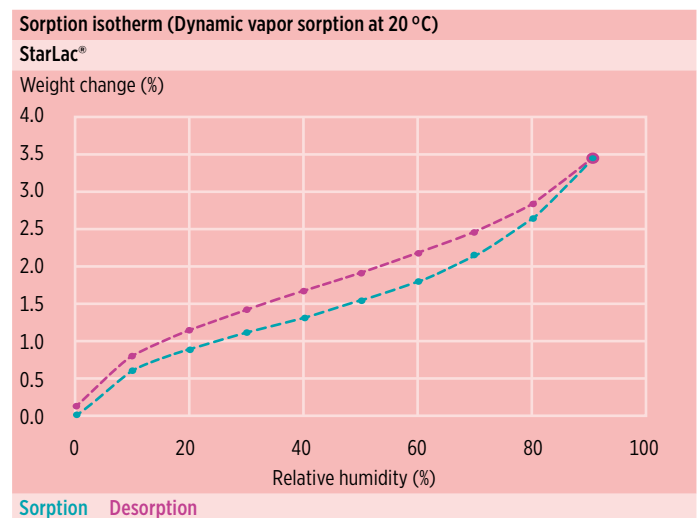


Abbildung 5: Wasserdampfsorptions-/Desorptions-Isotherme (20°C) von StarLac®. Die Messung wurde mittels SPSx-1µ Feuchte-Sorptions-Testsystem durchgeführt.

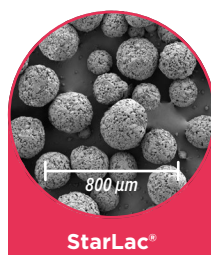


Abbildung 6: REM-Aufnahme von MEGGLEs StarLac®. Aufgenommen mit ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd bedampft).

Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung (REM)

StarLac®-Partikel weisen eine sphärische Form auf, welche aus der angewendeten Sprühtrocknung resultiert. Morphologie und Oberflächenstruktur von StarLac® können eine Entmischung verhindern und führen zu besseren Ergebnissen hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Gehaltes einzeldosierter Zubereitungen (**Abbildung 6**).

Funktionalitätsbezogene Eigenschaften

Fließverhalten

Die Beurteilung der Fließeigenschaften nach FlowRatex® zeigt folgendes Ergebnis: StarLac® weist gegenüber dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile, bestehend aus sprühtrockneter Lactose und Stärke, ein deutlich verbessertes Fließverhalten auf. Zum Einen zeigt die physikalische Mischung beider Bestandteile eine höhere Variabilität durch ungleichmäßiges Fließen (**Abbildung 7**). Zum Anderen zeichnet sich StarLac® durch einen niedrigeren „Flowability Index“ (StarLac® = 2 mm, Physikalische Mischung = 16 mm) aus. Dies lässt das überlegene Fließverhalten von StarLac® erkennen (**Abbildung 8**).

Die Fließfähigkeit kann ebenfalls durch den Hausner-Faktor (HF), den Carr's Index (CI) oder durch den Schüttwinkel beschrieben werden. Beträgt der HF weniger als 1,25 oder liegt der CI unter 20, weist das Pulver in aller Regel frei fließende Eigenschaften auf. Ein Schüttwinkel zwischen 31 und 35° beschreibt eine gute Fließfähigkeit und verschlechtert sich im Allgemeinen mit ansteigenden Winkeln. **Abbildung 9** zeigt typische „Flowability Indices“ für StarLac®, welche die sehr gute Fließfähigkeit unterstreichen.

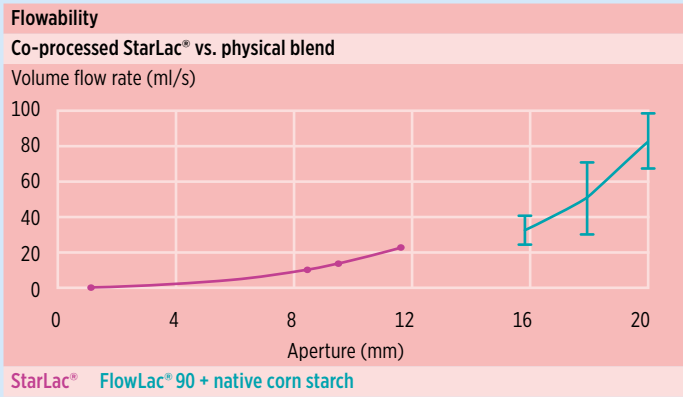


Abbildung 7: Fließfähigkeit von MicroLac® 100 nach FlowRatex® und dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile, hier dargestellt durch Volumenflussrate (ml/s) als Funktion der Auslassöffnung (mm).

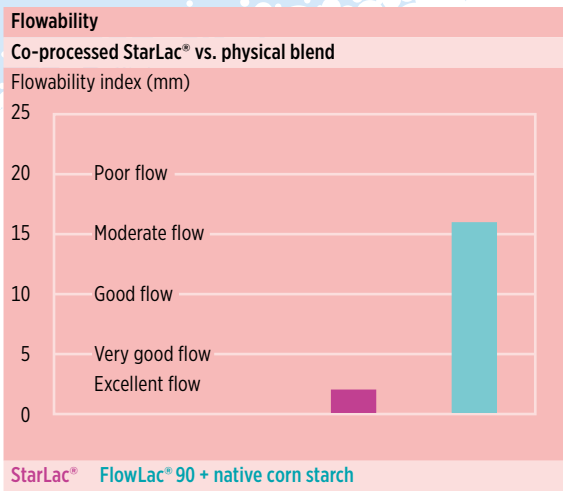


Abbildung 8: „Flowability Index“ von StarLac® und dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile. Kleinere Werte indizieren eine bessere Fließfähigkeit.

Fließfähigkeit					
StarLac® – „co-processed“ Lactose					
	Schüttwinkel (°)	Schüttdichte (g/l)	Stampfdichte (g/l)	Hausner-Faktor	Carr's Index (%)
StarLac®	29	540	670	1,24	19,40

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

Verpressbarkeit und Friabilität

StarLac® zeigt bei moderaten und selbst bei niedrigen Pressdrücken eine mehr als zufriedenstellende Tablettenhärte (**Abbildung 10**). Ebenso ist es möglich Friabilitäten von weniger als 1%, die für das weitere Tablettenhandling eine wichtige

Voraussetzung sind, zu erzielen (**Abbildung 11**). Somit wäre auch der Verzicht auf ein Schutzcoating denkbar.

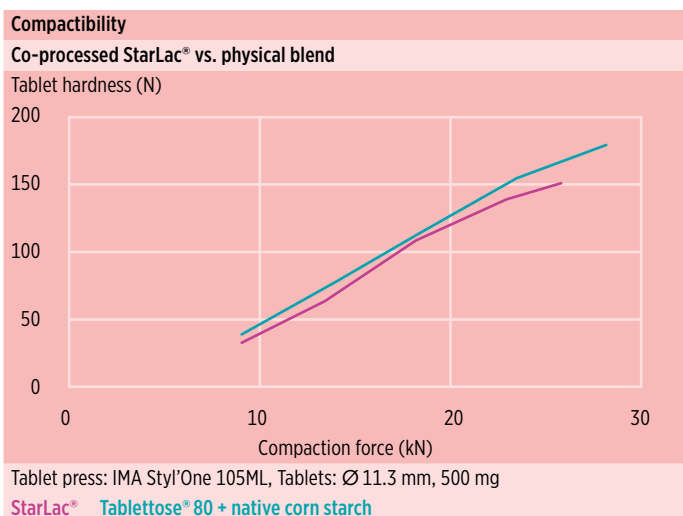


Abbildung 10: Kraft-Härte-Profil von StarLac® im Vergleich zur physikalischen Mischung gleicher Bestandteile. Die Tabletten wurden mit Hilfe der Tablettenpresse IMA Styl'One hergestellt (Durchmesser = 11,3 mm; Tablettengewicht = 500 mg).

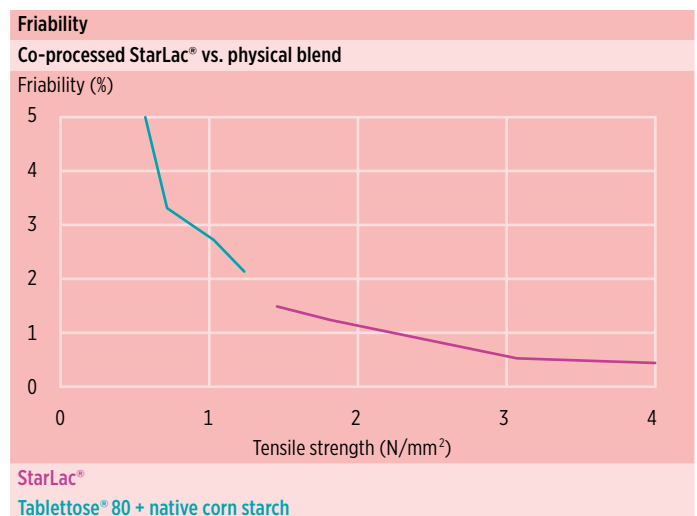


Abbildung 11: Gezeigt ist die Friabilität von StarLac® im Vergleich zu dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile.

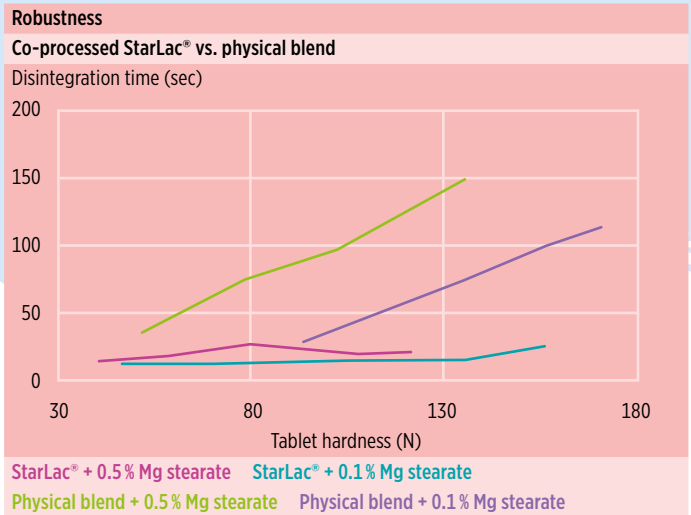


Abbildung 12: Zerfall von Tabletten, hergestellt mit StarLac® oder der physikalischen Mischung beider Bestandteile. Die Zerfallszeit für StarLac® ist weitgehend unabhängig von Tablettenhärte und Schmiermittelzusatz.

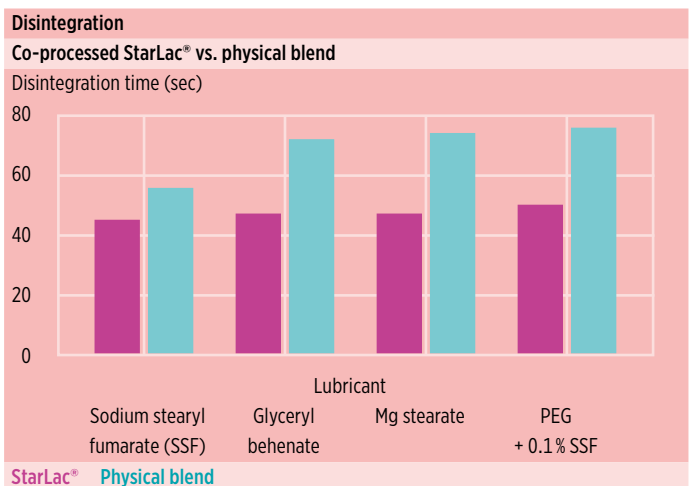


Abbildung 13: Zerfall von Tabletten in Abhängigkeit vom Schmiermitteltyp. StarLac® im Vergleich zu dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile. Der Schmiermittelzusatz betrug 0,5%.

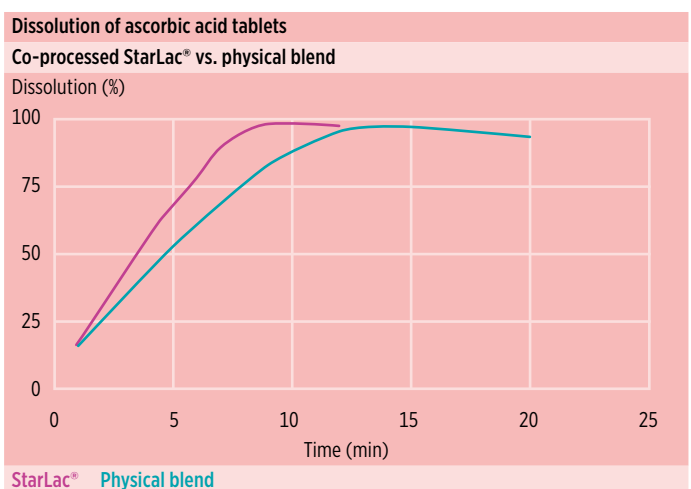


Abbildung 14: Freisetzungsprofil von Ascorbinsäure (30% Wirkstoffbeladung) aus StarLac®-Tabletten bzw. bei Verwendung der physikalischen Mischung beider Bestandteile.

Tablettenzerfall und Wirkstofffreisetzung

StarLac®s schnelle Hydratisierung ermöglicht dessen Anwendungen in Formulierungen, die schnellsten Zerfall erfordern. StarLac®-Tabletten zerfallen weitgehend unabhängig von ihrer Härte sowie dem Schmiermittelzusatz. StarLac® unterscheidet sich somit eindeutig von der physikalischen Mischung (vgl. **Abbildung 12 mit 13**). Resultierend aus dem schnellen Zerfall kann StarLac® auch die Wirkstofffreisetzung (**Abbildung 14**) beschleunigen. Dies ermöglicht auch eine optimale Verwendung in ODT-Formulierungen.

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 15** gibt Auskunft über Verpackungsgröße, -material und Haltbarkeit.

Verpackung und Haltbarkeit			
StarLac®			
	Größe	Material	Haltbarkeit
StarLac®	25 kg	Papiersack mit PE-EVOH-PE-Folie	36 Monate

Abbildung 15: Verpackung und Haltbarkeit von MEGGLEs StarLac®.

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.

Überreicht durch

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

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