

TABLETTIERUNG →
DIREKTTABLETTIERUNG →
AGGLOMERIERTE LACTOSE

Technische Broschüre
Tablettose®

MEGGLEs agglomerierte Lactose zur Direkttablettierung: Tablettose®

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 Hilfsstoff 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).

Die Verpressbarkeit der sprödebrüchigen alpha-Lactose-Monohydrats ist stark von seiner spezifischen Oberfläche abhängig. Die Härte einer Tablette steigt mit zunehmender Pulveroberfläche, dies impliziert, dass umso kleiner die Lactosepartikel, desto größer die folgliche Verpressbarkeit. Durch das sprödebrüchige Verhalten entstehen während der Tablettierung neue Bindungs-

flächen, welche einen erheblichen Einfluss auf die Tablettierung des Materials haben. Während feine, gemahlene alpha-Lactose-Monohydrat eine, aufgrund ihrer relativ hohen spezifischen Oberfläche, gute Bindungskapazität aufweist, erschwert ihre mangelhafte Fließfähigkeit die Verwendung in der Direktverpressung. Größere Partikelgrößen des gesiebten alpha-Lactose-Monohydrats zeigen gute Fließigenschaften, aber eine sehr mangelhafte Verpressbarkeit [4].

Aufgrund dessen hat MEGGLE Mitte der 70er Jahre agglomerierte alpha-Lactose-Monohydrat zur DC entwickelt, welches die gute Fließfähigkeit der gröberen gesiebten Lactosequalitäten mit der guten Verpressbarkeit der fein gemahlene Lactosequalitäten kombiniert. Die Produkte werden unter dem Namen Tablettose® vermarktet und durch kontinuierliche Sprühagglomeration hergestellt. Es wird ausschließlich Wasser der verwirbelten, fein gemahlene Lactose als Bindemittel zugeführt. In diesem Prozess werden Flüssigkeitsbrücken zwischen Feststoffpartikeln ausgebildet, wodurch Agglomerate mit exakt definierter Natur entstehen. Das zugeführte Wasser wird später wieder verdampft, die interpartikulären Bindungen bleiben jedoch bestehen. Bei der Herstellung wird keine amorphe Lactose produziert, es entsteht ein sehr stabiles, nicht-hygroscopisches Pulver aus reiner alpha-Lactose-Monohydrat.

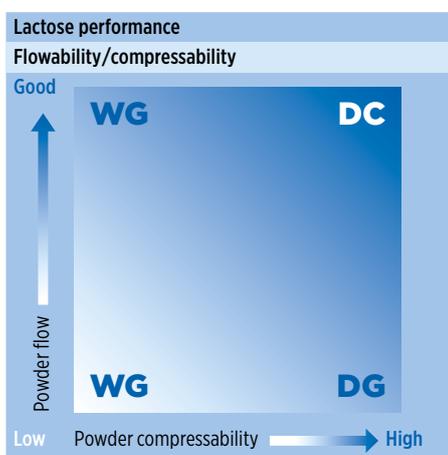
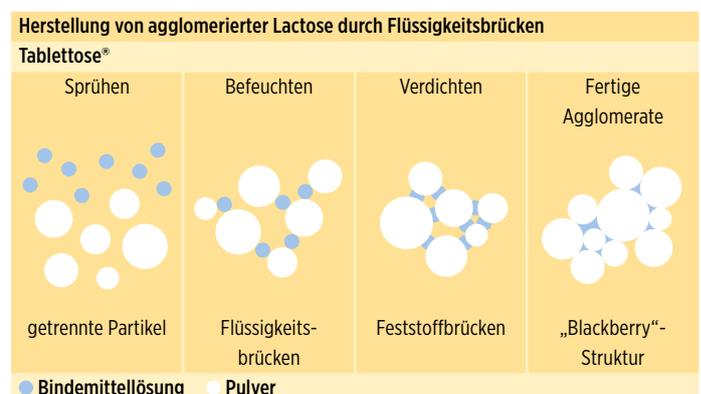


Abbildung 1: Anforderungen an Fließverhalten und Verpressbarkeit einer Pulvermischung unter Berücksichtigung verschiedener Tablettierverfahren. (DC = Direkttablettierung, WG = Nassgranulierung, DG = Trockengranulierung) [3].





Produktbeschreibung

MEGGLEs Tablettose® 80 war das erste verfügbare agglomerierte alpha-Lactose-Monohydrat seiner Art. Seine Agglomerate besitzen eine Größe von 0–630 µm. Tablettose® 80 ist für die meisten gering dosierten Rezepturen ausgezeichnet geeignet.

Tablettose® 70 wird aus demselben Startmaterial wie Tablettose® 80 produziert, jedoch ist die Partikelgrößenverteilung enger und der Feinanteil kleiner 63 µm signifikant reduziert. Es liegen keine Partikel größer 500 µm vor. Diese Eigenschaften machen Tablettose® 70 zum besonders geeigneten Trägermaterial für schlecht fließende Wirkstoffe, sowie für eine nahezu staubfreie Produktion.

Tablettose® 100 wird aus einem feineren Startmaterial wie Tablettose® 70 und Tablettose® 80 hergestellt. Tablettose® 100 weist im Vergleich zu Tablettose® 70 und Tablettose® 80 die höchste Kompaktierbarkeit auf.

Regulatorische und qualitätsrelevante Informationen

Tablettose® 70, Tablettose® 80 und Tablettose® 100 sind MEGGLEs Handelsnamen für agglomerierte alpha-Lactose-Monohydrat und entsprechen den aktuellen harmonisierten Monographien „Lactose-Monohydrat“ in Ph. Eur., USP-NF und JP. Die Spezifikation und weitere arzneimittelrechtliche Dokumente können unter www.meggle-excipients.com 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.

Anwendung

Tablettose® wurde speziell für die DC entwickelt. Die nachfolgende Abbildung zeigt die empfohlenen Anwendungsbereiche.

- Direkttablettierung
- Kontinuierliche Anwendungen
- Kapselfüllung und Sachets
- Brausetabletten
- Süßstofftabletten

VORTEILE

Tablettose®

- Niedrige Hygroskopizität
- Exzellente Stabilität
- Außergewöhnliche Mischungseigenschaften
- Gute Fließfähigkeit
- Gute Verpressbarkeit
- Geringer Feuchtigkeitsgehalt
- Schnelle Zerfallszeiten

Partikelgrößenverteilung (PSD)

Abbildung 2 zeigt die typische PSD von MEGGLEs agglomerierten Lactosequalitäten Tablettose®. Tablettose® 80 und Tablettose® 100 weisen eine ähnliche PSD auf. Im Vergleich dazu, zeigt Tablettose® 70 wegen des geringeren Feinanteils eine engere PSD.

Abbildung 3 bildet die typische, durch mechanische Rüttelsiebung ermittelte PSD von Tablettose® ab. Diese Parameter sind Teil der Inprozesskontrolle (IPC) und der Spezifikation der PSD.

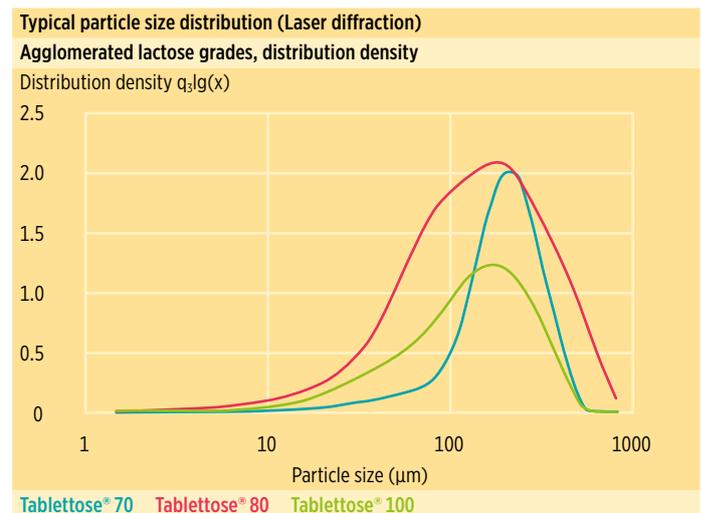
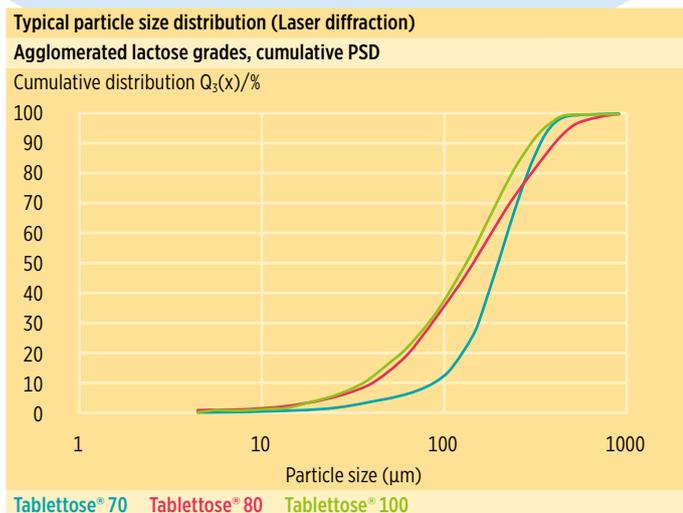


Abbildung 2: Typische kumulative Partikelgrößen- und Dichteverteilung von MEGGLEs Tablettose® 70/80/100. Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec®/Helos & Rodos.

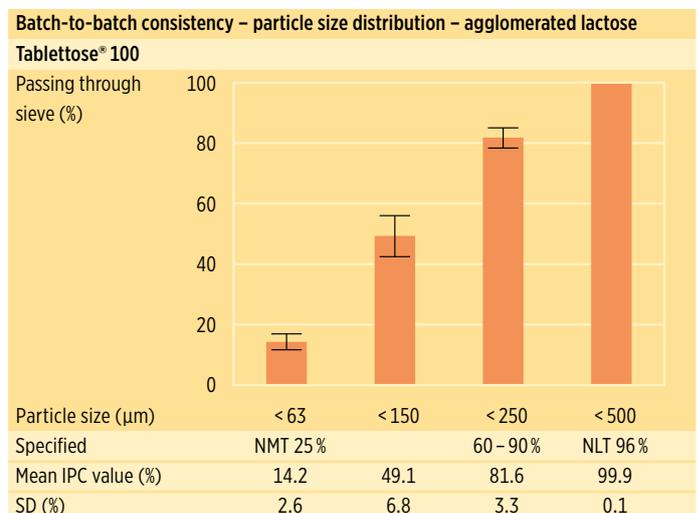
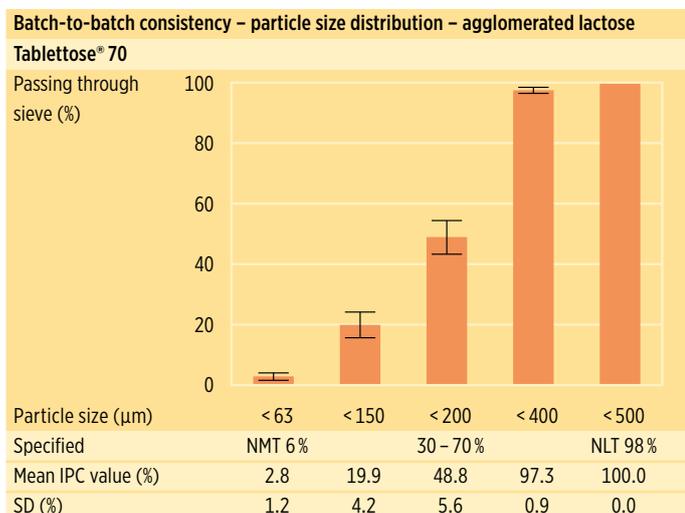
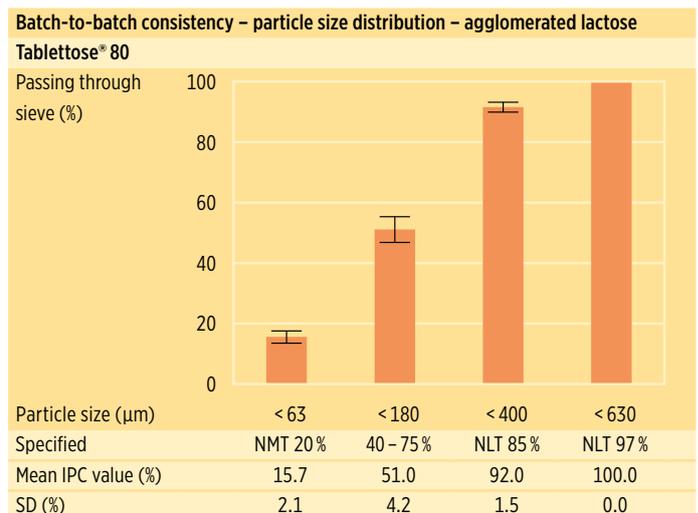
Siebanalyse – agglomerierte Lactose				
	Lactose	Tablettose® 70	Tablettose® 80	Tablettose® 100
		spezifiziert/typisch	spezifiziert/typisch	spezifiziert/typisch
Partikelgrößenverteilung	< 63 μm	NMT 6%/ 3%	NMT 20%/ 16%	NMT 25%/ 14%
Methode: Mechanische	< 150 μm	/ 20%		/ 49%
Rüttelsiebung	< 180 μm		40–75%/ 51%	
	< 200 μm	30–70%/ 49%		
	< 250 μm			60–90%/ 82%
	< 400 μm	/ 97%	NLT 85%/ 92%	
	< 500 μm	NLT 98%/100%		NLT 96%/100%
	< 630 μm		NLT 97%/100%	

Abbildung 3: Spezifizierte PSD der Tablettose® 70/80/100 mittels Rüttelsiebung (hervorgehobenes Schriftbild). Typische Werte wurden durch kontinuierliche Inprozesskontrollen ermittelt und dienen ausschließlich der Orientierung.

Chargenkonsistenz

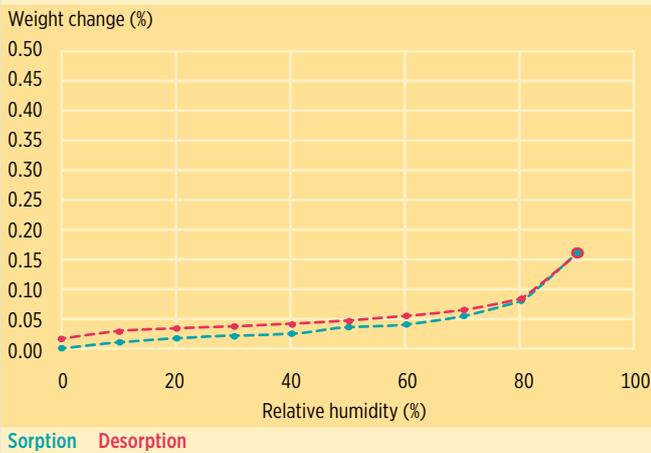
Die hohe Chargenkonsistenz der Produkte gründet auf MEGGLES fundierter technischer Expertise in der Lactoseherstellung, erworben innerhalb einer mehr als 60-jährigen Tradition. Strengste Freigabekriterien, sowie permanente Inprozesskontrollen (IPC) sichern Produktkonsistenz und Qualität (Abbildung 4).

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



Sorption isotherm (Dynamic vapor sorption at 20 °C)

Tablettose® 80



Isothermen

Die agglomerierten MEGGLE-Lactosen zeigen eine minimale Wasseraufnahme bei einer relativen Luftfeuchte bis zu 80 % (20 °C). **Abbildung 5** zeigt die Sorptions- und Desorptionsisotherme für Tablettose® 80.

Abbildung 5: Wasserdampfsorptions-/Desorptions-Isotherme (20 °C) von agglomerierter Lactose, am Beispiel von Tablettose® 80. Die Messung wurde mittels SPSx-1µ Feuchte-Sorptions-Testsystem durchgeführt.



Abbildung 6: REM-Aufnahmen von MEGGLEs Tablettose®. Aufgenommen mit ZEISS Ultra55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd bedampft).

Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung (REM)

Agglomerierte Tablettose® besitzt typischerweise eine raue, zerklüftete Oberfläche, welche in **Abbildung 6** gezeigt wird. Die charakteristische Form und Struktur ermöglicht eine homogene Mischung mit anderen Hilfs- und Wirkstoffen.

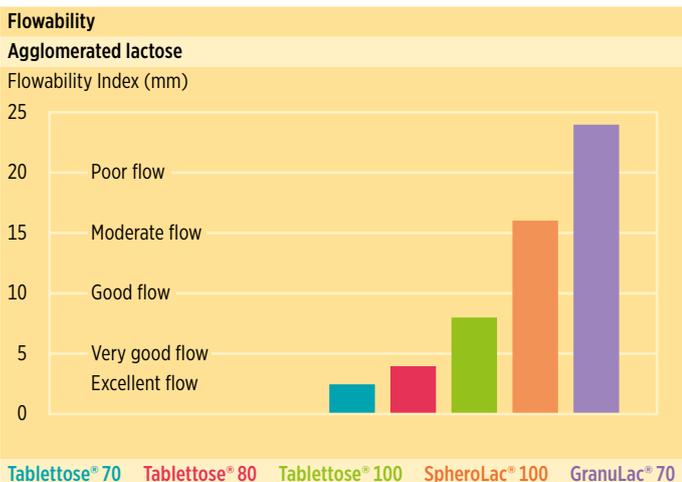


Abbildung 7: „Flowability Index“ von Tablettose® im Vergleich zu unmodifizierter Lactose.

Funktionalitätsbezogene Eigenschaften

Fließverhalten

Erfahrungsgemäß beeinflussen Größe und Morphologie eines Partikels die Fließfähigkeit eines Pulverhaufwerkes. Partikel kleiner 100 µm neigen oft auf Grund kohäsiver Effekte zu schlechtem Fließverhalten, wohingegen größere, dichtere Partikel freien Fluss aufweisen. Die Partikelmorphologie beeinflusst das Fließverhalten ebenfalls signifikant. **Abbildung 7** zeigt, dass die Partikelbeschaffenheit und Struktur für die Fließfähigkeit des Pulvers genauso wichtig sind, wie die Korngrößenverteilung. Die für Tablettose® typischen, rundlichen Agglomerate („Blackberry“-Struktur) haben niedrigere „Flowability Indices“ im Vergleich zu gesiebten (SpheroLac® 100) oder gemahlene (GranuLac® 70) Lactosequalitäten.

Die Fließfähigkeit kann ebenfalls durch den Hausner-Faktor (HF), 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 Werten. **Abbildung 8** zeigt typische „Flowability Indices“ für Tablettose® 70, Tablettose® 80 und Tablettose® 100, welche die sehr gute Fließfähigkeit unterstreichen.

Fließfähigkeit					
Agglomerierte Lactose					
	Schüttwinkel (°)	Schüttdichte (g/l)	Stampfdichte (g/l)	Hausner-Faktor	Carr's Index (%)
Tablettose® 70	31	530	640	1,21	17
Tablettose® 80	34	620	770	1,24	19
Tablettose® 100	32	580	720	1,24	19

Abbildung 8: Typische pulvertechnologische Parameter zur Beurteilung der Fließfähigkeit von Tablettose® 70/80/100. Es wurden Methoden des Ph. Eur. herangezogen.

Verpressbarkeit

Abbildung 9 zeigt, dass Tabletten, die mit Tablettose® 70 oder Tablettose® 80 hergestellt wurden, ähnliche Härteprofile ergeben. Tablettose® 100 weist hingegen eine höhere Verpressbarkeit auf, was durch härtere Tabletten bei gleicher einwirkender Presskraft belegt wird. Dieser Effekt wird dem feinerem Startmaterial bei der Herstellung zugeschrieben, welches die Materialbindungseigenschaften verbessert.

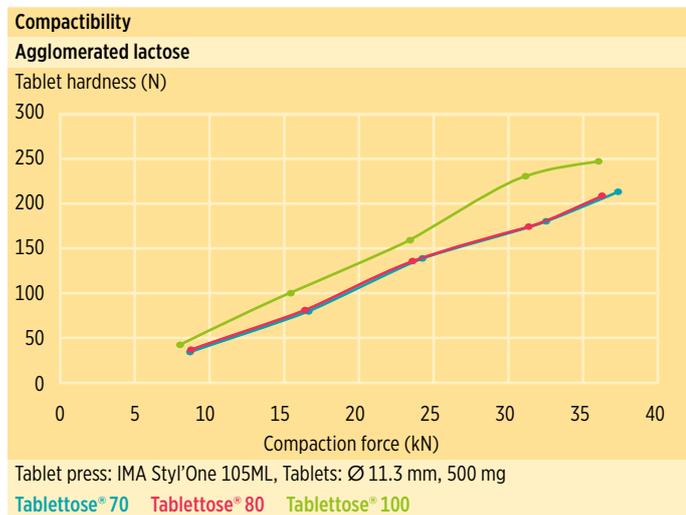


Abbildung 9: Kraft-Härte-Profil von Tablettose® 70/80/100.

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

Verpackung und Haltbarkeit			
Tablettose®	Größe	Material	Haltbarkeit
Tablettose® 70	20 kg	Papiersack mit PE-EVOH-PE-Folie	36 Monate
Tablettose® 80	25 kg		
Tablettose® 100	25 kg		

Abbildung 10: Verpackung und Haltbarkeit von MEGGLEs agglomerierten Lactosenqualitäten Tablettose®.



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] Bolhuis, G. K., Zuurman, K. (1995). Tableting Properties of Experimental and Commercially Available Lactose Granulations for Direct Compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(18), 2057-2071.

Überreicht durch

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients

Megglesstraße 6-12
83512 Wasserburg
Deutschland

Tel.: +49 8071 730
info.excipients@meggle.com
www.meggle-excipients.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