

COMBI LAC

TABLETTIERUNG →
DIREKTTABLETTIERUNG →
„CO-PROCESSED“ LACTOSE

Technische Broschüre
CombiLac®



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

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

Der hoch-funktionale Hilfsstoff CombiLac® ist ein „co-processed“ Hilfsstoff auf Lactosebasis, der speziell zur Vereinfachung der Entwicklung und Produktion oraler Darreichungsformen entwickelt wurde. CombiLac® besteht zu 70 % aus alpha-Lactose-Monohydrat, 20 % Mikrokristalliner Cellulose (MCC) und 10 % weißer, nativer Maisstärke, die alle die Anforderungen der Ph. Eur., USP-NF und JP erfüllen. Die drei Einzelkomponenten sind zu einer monopartikulären Struktur vereint und können durch physikalische Einflüsse nicht mehr getrennt werden. CombiLac® zeigt verbesserte Verpresseigenschaften im Vergleich mit der physikalischen Mischung gleicher Bestandteile. Es können robuste Tabletten mit geringem Abrieb und eine schnelle Zerfallszeit, die weitgehend unabhängig von der Tablettenhärte ist, erzielt werden, wodurch eine wirkungsvolle Wirkstofffreisetzung bewirkt werden kann. Zudem besitzt es die benötigten Pulverflusseigenschaften, um Gewichtskonstanz und Durchsatz in der Direkt-Verpressung zu verbessern.



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

CombiLac® wurde speziell für die DC entwickelt. Darüber hinaus ist eine Verwendung in anderen Darreichungsformen oder Produktionstechnologien (z. B. Walzenkompaktierung) möglich. Vergleicht man CombiLac® mit der korrespondierenden physikalischen Mischung der Einzelbestandteile, so zeigt CombiLac® deutlich verbesserte Tablettiereigenschaften und eine sehr gute Fließfähigkeit. Damit können schnellere Produktionsraten erzielt und Gewichtsschwankungen vermindert werden. Für die zeitsparende Entwicklung von robusten Formulierungen mit häufig verwendeten Hilfsstoffen, ist CombiLac®, ready-to-use, die beste Wahl. Während der Produktion ist eine verminderte Rohstoffkontrolle aufgrund der Vereinigung von drei Hilfsstoffen in Einem, notwendig.

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

VORTEILE

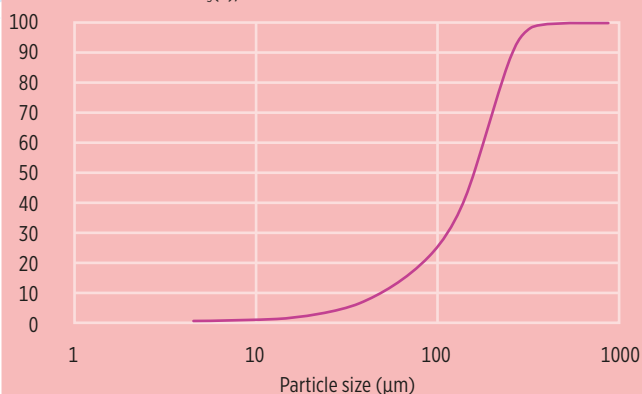
CombiLac®

- Ausgezeichnete Verpressbarkeit
- Exzellente Fließfähigkeit
- Schnelle Zerfallszeit, unabhängig von der Tablettenhärte, zur effektiven Wirkstofffreisetzung
- Geringer Abrieb
- Keine Schwierigkeiten in der Handhabung und der Verpressung mit mehreren einzelnen Hilfsstoffen

Typical particle size distribution (Laser diffraction)

CombiLac® – co-processed grade, cumulative PSD

Cumulative distribution $Q_3(x)/\%$



Typical particle size distribution (Laser diffraction)

CombiLac® – co-processed grade, distribution density

Distribution density $q_3 \lg(x)$

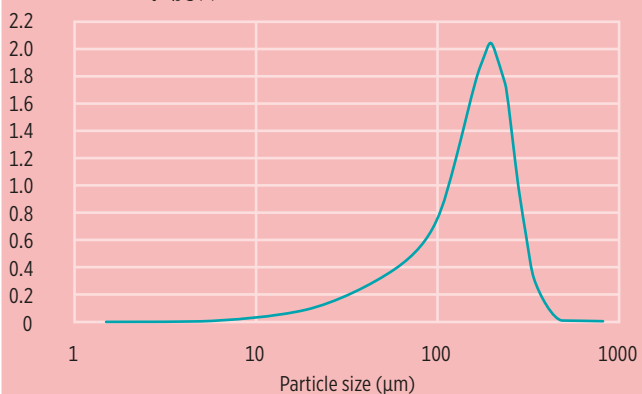


Abbildung 2: Typische kumulative Partikelgrößen- und Dichteverteilung von MEGGLEs CombiLac®. Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec®/Helos & Rodos.

Partikelgrößenverteilung (PSD)

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

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

Siebanalyse – „co-processed“ Lactose

	Lactose	CombiLac® spezifiziert/typisch
Partikelgrößenverteilung	< 32 μm	NMT 15%/ 5 %
Methode:	< 160 μm	35–65 %/56 %
Luftstrahlsiebung	< 250 μm	NLT 85 %/93 %

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

Hauptvorteil

CombiLac® ist außerordentlich gut für die Direkttablettierung geeignet, da es die Vorteile seiner Einzelkomponenten miteinander vereint und durch sein vorteilhaftes Partikeldesign seine physikalische Mischung in Fließfähigkeit, Härteprofil und Zerfallszeit übertrifft.

Hauptvorteile von CombiLac®

	CombiLac®	MicroceLac® 100	StarLac®
Fließfähigkeit	+++	+++	+++
Tablettenhärte	++	+++	+
Tablettenzerfall	++	+	+++

Isothermen

CombiLac® zeigt eine moderate Wasseraufnahme bei steigender rel. Luftfeuchte (Messung durchgeführt bei 20 °C). Dies ist vor allem dem enthaltenen Anteil an MCC und Stärke zuzuschreiben. Die Hysterese wird durch den Anstieg und der anschließenden Abnahme der Gleichgewichtsfeuchte gebildet (**Abbildung 4**).

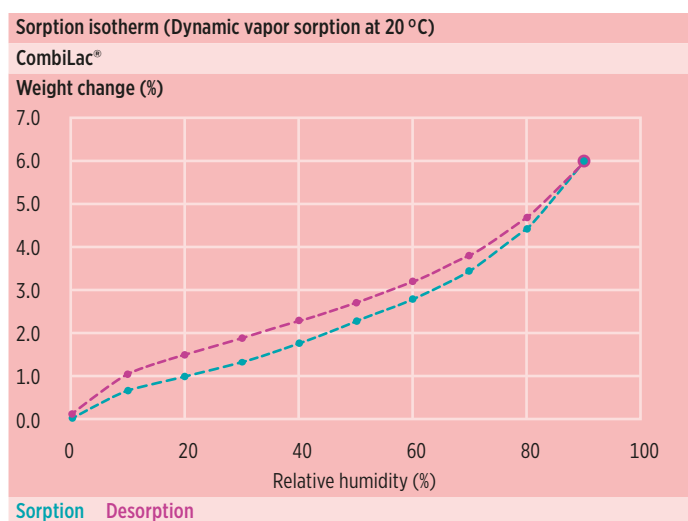


Abbildung 4: Wasserdampfsorptions-/Desorptions-Isotherme (20 °C) von CombiLac®. Die Messung wurde mittels SPSx-1µ Feuchte-Sorptions-Test-System durchgeführt.

Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung (REM)

CombiLac® ist MEGGLES Triple „co-processed“ Hilfsstoff, ein weißes oder fast weißes, geruchloses Pulver. Das sprühgetrocknete Produkt besteht aus 70 % alpha-Lactose-Monohydrat, 20 % MCC und 10 % GVO-freier, weißer, nativer Maisstärke. Die Einzelkomponenten stimmen mit den Anforderungen der Ph. Eur., USP-NF und JP überein. CombiLac® ist ein frei fließendes Produkt, das nur teilweise in kaltem Wasser löslich ist. Seine Partikel weisen eine sphärische Form auf, welche aus der angewendeten Sprühtrocknung resultiert. Die drei Bestandteile des Produktes sind in nur einem Partikel vereint.

CombiLac®s REM-Aufnahme zeigt die Umwandlung unregelmäßig geformter Lactose-, MCC- und Maisstärke-Partikel zu einem hoch integrierten sphärischen System (**Abbildung 5**). Die Einzelkomponenten von CombiLac® können durch nicht eintretende Entmischung nicht voneinander getrennt werden. Die Fließfähigkeit und Verpressbarkeit sind im Vergleich mit der physikalischen Mischung gleicher Bestandteile verbessert.

Morphologie und Oberflächenstruktur von alpha-Lactose-Monohydrat, MCC und Maisstärke führen zu besseren Ergebnissen hinsichtlich der exzellenten Fließeigenschaften und Verpressbarkeit von CombiLac® in der DC.

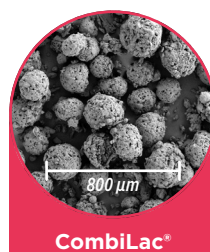


Abbildung 5: REM-Aufnahme von MEGGLES CombiLac®. Aufgenommen mit ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd bedampft).

Funktionalitätsbezogene Eigenschaften

Fließverhalten

Die Beurteilung der Fließeigenschaften nach FlowRatex® (Pulverfluss durch eine Öffnung) ist bei der Entwicklung von festen Arzneiformen bereits standardgemäß implementiert und hat einen erheblichen Einfluss auf die Produktion und die Produktqualität. CombiLac® weist ein sehr gutes Fließverhalten auf. Dies wird durch den niedrigen „Flowability Index“ von 2 (mm) und die hohen Volumenflussraten, wie in **Abbildung 6** zu sehen ist, gezeigt. Indizes, welche die Verpressbarkeit verdeutlichen, sowie der Fließwinkel sind in der Anwendung ebenfalls sehr weit verbreitet und wurden als Vergleich herangezogen (**Abbildung 7**).

Spezifische Oberfläche

Im Vergleich zur physikalischen Mischung gleicher Bestandteile, bestehend aus 70 % alpha-Lactose-Monohydrat, 20 % MCC und 10 % nativer Maisstärke zeigt CombiLac® nur einen geringen Wert von 0,5 m²/g bei der Messung der spezifischen Oberfläche.

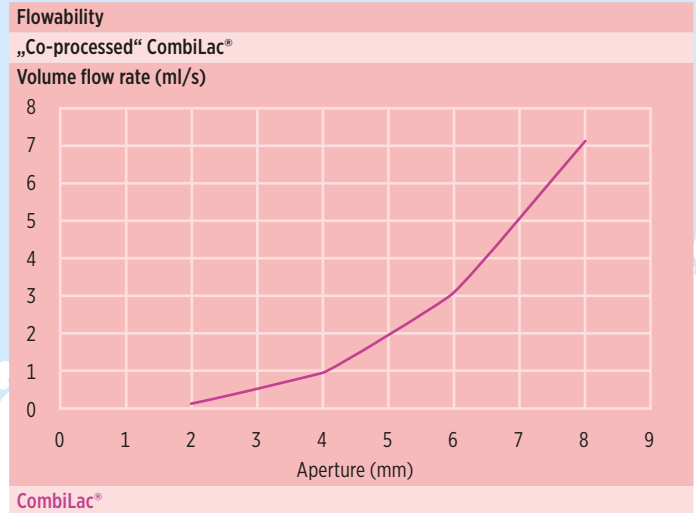


Abbildung 6: Fließfähigkeit von CombiLac® nach FlowRatex®, hier dargestellt durch Volumenflussrate (ml/s) als Funktion der Auslassöffnung (mm). Der „Flowability Index“ von MEGGLEs „co-processed“ Hilfsstoff CombiLac® beträgt 2 (mm).

Fließfähigkeit „Co-processed“ Lactose						
	Schüttwinkel (°)	Schüttdichte (g/l)	Stampfdichte (g/l)	Hausner- Faktor	Carr's Index (%)	Spezifische Oberfläche (m ² /g)
CombiLac®	30	450	540	1,19	16	0,49

Abbildung 7: Typische pulvertechnologische Parameter zur Beurteilung der Fließfähigkeit von CombiLac®. 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 Vakuum).

Verpressbarkeit

Die unterschiedlichen Tablettiereigenschaften von Inhaltsstoffen einer Formulierung beeinflussen die Tablettenqualität maßgeblich. Im Allgemeinen wird die Verpressbarkeit durch Vereinen von plastischen und sprödebrüchigen Materialien verbessert. Dennoch scheint das Zufügen von elastisch deformierbaren Materialien, wie z. B. verschiedenen Stärkequalitäten, genau entgegengesetzt zu wirken. Integrität einer Darreichungsform und deren Funktion als pharmazeutisches Vehikel werden in der pharmazeutischen Praxis oft ausbalanciert. CombiLac® ist sorgfältig abgestimmt. Es zeigt ausreichende Tablettenhärte bei

einer zugleich schnellen Zerfallszeit. Ausserdem liefert CombiLac® deutlich verbesserte Härteprofile, im Vergleich mit der physikalischen Mischung gleicher Bestandteile. Ein Härteanstieg von ca. 20 % kann erzielt werden (**Abbildung 8**).

Kraft-Härte-Profile von den „co-processed“ Hilfsstoffen MicroceLac® 100 (75 % alpha-Lactose-Monohydrat und 25 % MCC) und StarLac® (85 % alpha-Lactose-Monohydrat und 15 % native Maisstärke) sind als Referenzen angegeben (**Abbildung 9**).

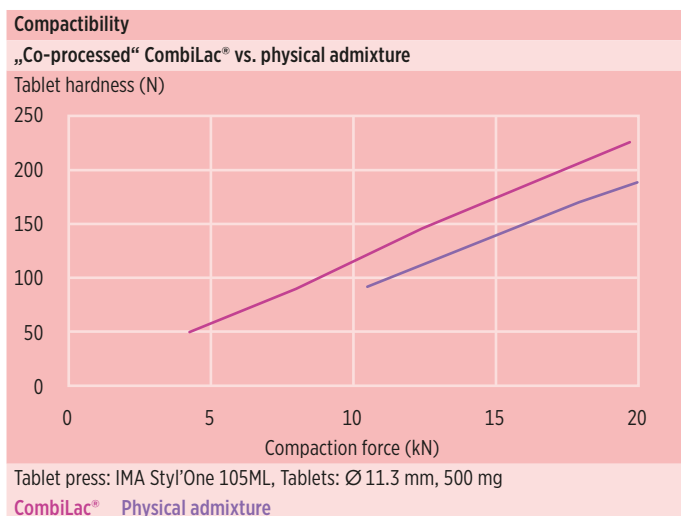


Abbildung 8: Kraft-Härte-Profil von CombiLac® im Vergleich mit der physikalischen Mischung gleicher Bestandteile (sprühtrocknete Lactose FlowLac® 100, MCC 102 und Starch® 1500). Die Tabletten wurden mit Hilfe einer Tablettenpresse IMA Styl'One 105 ML, mit einem Tablettendurchmesser von 11,3 mm, einem Gewicht von 500 mg und 0,5 % Mg-Stearat hergestellt.

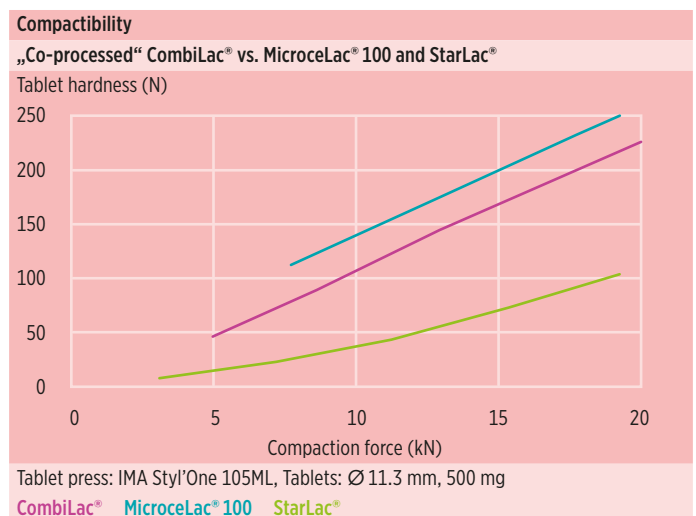


Abbildung 9: Kraft-Härte-Profil von CombiLac® im Vergleich mit den „co-processed“ Hilfsstoffen MicroceLac® 100 (75 % alpha-Lactose-Monohydrat und 25 % MCC) und StarLac® (85 % alpha-Lactose-Monohydrat und 15 % native Maisstärke). Die Tabletten wurden mit Hilfe einer Tablettenpresse IMA Styl'One 105 ML, mit einem Tablettendurchmesser von 11,3 mm, einem Gewicht von 500 mg und 0,5 % Mg-Stearat hergestellt.

Tablettenzerfall

CombiLac® ist der ideale Hilfsstoff für einen schnellen Zerfall bei hoher Tablettenhärte. CombiLac®s Zerfallszeit ist schnell und unabhängig von der Tablettenhärte. Ein „co-processed“ Hilfsstoff, bestehend aus alpha-Lactose-Monohydrat und MCC, zeigt eine Abhängigkeit der Zerfallszeit von der Tablettenhärte. Es ist eine Herausforderung die Grenzen der Formulierungen mit

sofortiger Freisetzung einzuhalten. Maisstärke, das traditionelle Zerfallshilfsmittel in phys. Mischung oder „co-processed“ Hilfsstoff (CombiLac®, StarLac®), kann bei der schnellen Wasseraufnahme behilflich sein, wodurch allerdings die Tablettenhärte geringer wird. In CombiLac® ist eine hohe Tablettenhärte und eine schnelle Zerfallszeit gut ausbalanciert (**Abbildung 10, 11**).

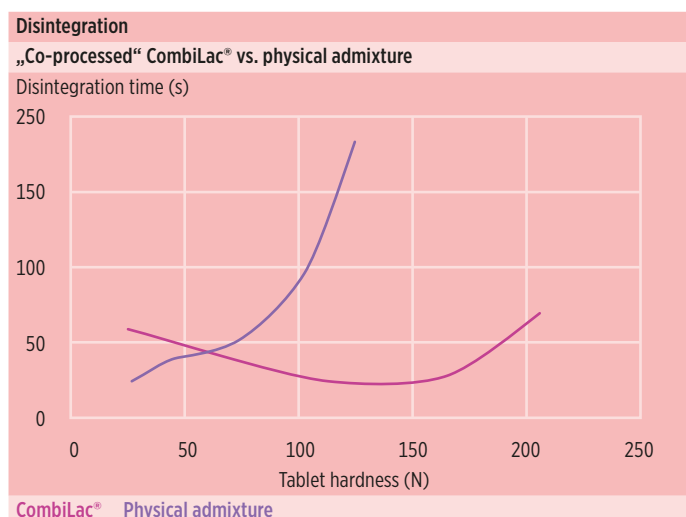


Abbildung 10: Tablettenzerfall von CombiLac® im Vergleich mit der physikalischen Mischung gleicher Bestandteile (sprühetrocknete Lactose FlowLac® 100, MCC 102 und Starch® 1500). Die Tabletten wurden mit Hilfe einer Tablettenpresse IMA StyI'One 105 ML, mit einem Tablettendurchmesser von 11,3 mm, einem Gewicht von 500 mg und 0,5% Mg-Stearat hergestellt.

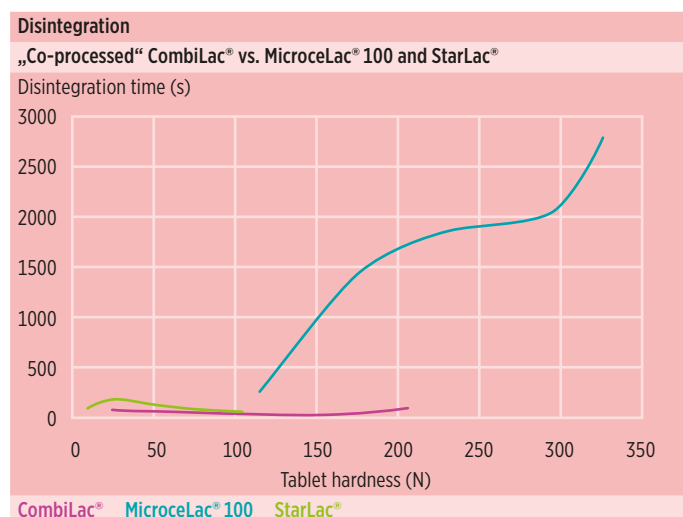


Abbildung 11: Tablettenzerfall von CombiLac® im Vergleich mit den „co-processed“ Hilfsstoffen MicroLac® 100 (75% alpha-Lactose-Monohydrat und 25% MCC) und StarLac® (85% alpha-Lactose-Monohydrat und 15% native Maisstärke). Die Tabletten wurden mit Hilfe einer Tablettenpresse IMA StyI'One 105 ML, mit einem Tablettendurchmesser von 11,3 mm, einem Gewicht von 500 mg und 0,5% Mg-Stearat hergestellt.

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

Verpackung und Haltbarkeit			
	Größe	Material	Haltbarkeit
CombiLac®	20 kg	Karton mit PE-EVOH-PE-Folie	24 Monate

Abbildung 12: Verpackung und Haltbarkeit von MEGGLEs CombiLac®.

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**
Megglestraße 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

DE 2020-03 Sai