

TABLETTIERUNG →
DIREKTTABLETTIERUNG →
WASSERFREIE LACTOSE

Technische Broschüre
DuraLac® H



MEGGLEs wasserfreie Lactose für die Direkttablettierung: DuraLac® H

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 Verpress-eigenschaften sind in vielen Fällen ungenügend (**Abbildung 1**).

Produktbeschreibung

DuraLac® H, MEGGLEs wasserfreie Lactose, wird durch Walzentrocknung einer wässrigen Lactoselösung bei hohen Temperaturen hergestellt. Es werden wasserfreie beta-Lactose- und alpha-Lactose-Kristalle im Verhältnis von ca. 80 % zu 20 % gebildet. Während der Rekristallisation wird kein Wasser in das Kristallgitter eingelagert [4]. Im Anschluss wird bis zur gewünschten Partikelgrößenverteilung gemahlen und gesiebt, wodurch die Fließfähigkeit und Verpressbarkeit optimiert wird. Regulatorisch entspricht MEGGLEs DuraLac® H der Monographie „Wasserfreie Lactose“ (Ph. Eur., USP-NF und JP). Da DuraLac® H ein sprödebrüchiges und plastisches Deformationsverhalten aufweist, ist es für die Direkttablettierung und Trockengranulierung (Walzenkompaktierung, Slugging) bestens geeignet.



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**

DuraLac® H ist MEGGLES Handelsname für wasserfreie Lactose und entspricht den aktuellen harmonisierten Monographien „wasserfreie Lactose“ in USP-NF, Ph. Eur. und JP. Die Spezifikation und weitere arzneimittelrechtliche Dokumente können unter www.meggle-pharma.de heruntergeladen werden.

MEGGLEs neue hochmoderne Pharma-Produktionsstätte in Le Sueur, Minnesota, 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 EXCIPECT™-zertifizierter Hilfsstoff-Hersteller und -Lieferant.

In der Produktionsstätte in Le Sueur wird gemahlene alpha-Lactose-Monohydrat und wasserfreie Lactose mit zu MEGGLE Wasserburg äquivalenten Qualitätsstandards produziert. 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.

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

- Niedrig- bis mitteldosierte Zubereitungen zur Direkttablettierung
- Trockengranulierung (Walzentrocknung, Slugging)
- Kapselfüllung und Sachets

VORTEILE

DuraLac® H

- Ausgezeichnete Verpressbarkeit
- Gute Fließfähigkeit
- Relativ niedrige Hygroskopizität (Wassersorption ab Rel. F.> 70 %)
- Hohe Lagerstabilität
- Hilfsstoff der Wahl für Rezepturen, die formal einen niedrigen Wassergehalt benötigen



international excipients
certification

Partikelgrößenverteilung (PSD)

Abbildung 2 zeigt die typische PSD von DuraLac® H, ermittelt durch Laserbeugung.

Abbildungen 3a und 3b zeigen die spezifizierte PSD nach Luftstrahlsiebung bzw. nach Ro-Tap®. Diese Parameter sind ebenso Teil der Inprozesskontrolle (IPC).

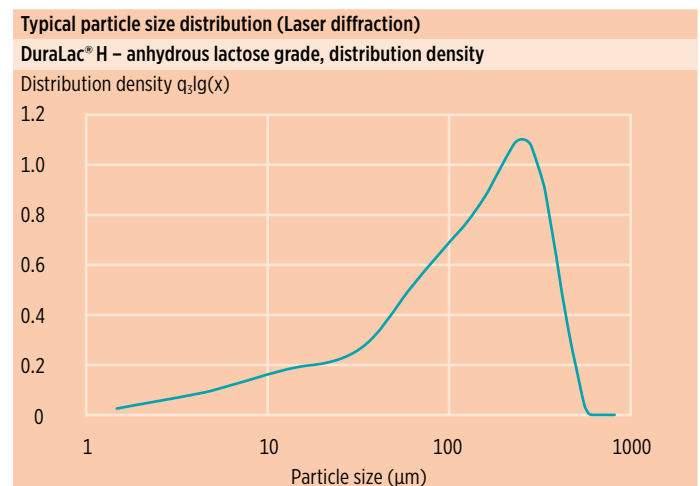
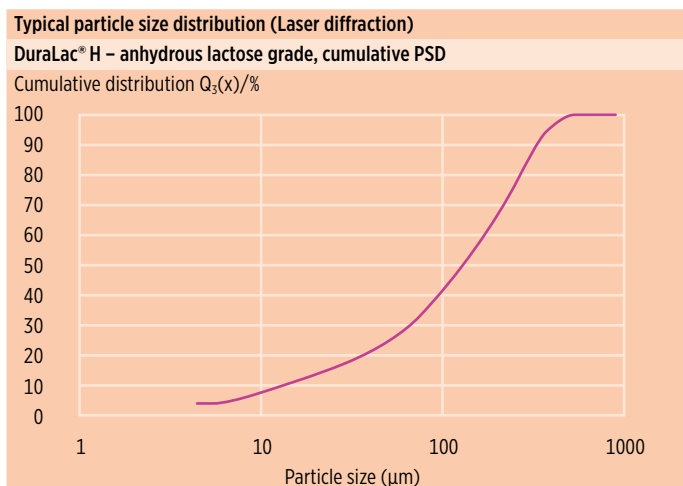


Abbildung 2: Typische kumulative PSD und Dichteverteilung von DuraLac® H. Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec®/Helos & Rodos.

Siebanalyse – wasserfreie Lactose		
	Lactose	DuraLac® H
		spezifiziert/typisch
Partikelgrößenverteilung	< 45 µm	NMT 20%/16%
Methode: Luftstrahlsiebung	< 150 µm	40–65%/54%
	< 250 µm	NLT 80%/83%

Abbildung 3a: Spezifizierte PSD von DuraLac® H mittels Luftstrahlsiebung (hervorgehobenes Schriftbild). Typische Werte wurden durch kontinuierliche Inprozesskontrolle ermittelt und dienen ausschließlich zur Orientierung.

Siebanalyse – wasserfreie Lactose		
	Lactose	DuraLac® H
		spezifiziert/typisch
Partikelgrößenverteilung	< 75 µm	20–35%/23%
Methode: Ro-Tap®	> 75 µm	6–20%/14%
	< 106 µm	10–25%/15%
	< 150 µm	7–15%/11%
	< 180 µm	15–30%/20%
	< 250 µm	10–20%/17%

Abbildung 3b: Spezifizierte PSD von DuraLac® H mittels Ro-Tap® (hervorgehobenes Schriftbild). Typische Werte wurden durch kontinuierliche Inprozesskontrolle ermittelt und dienen ausschließlich zur 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**).

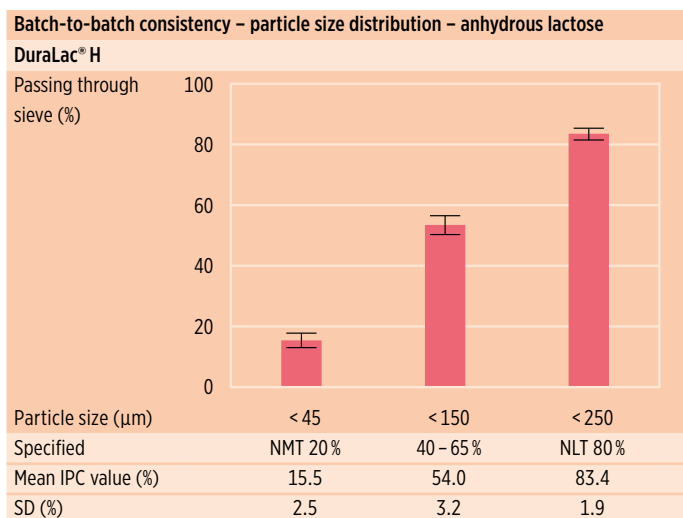


Abbildung 4: Eine konstante PSD (Luftstrahlsiebung) von DuraLac® H wird durch eine geringe Lot-zu-Lot-Variabilität verdeutlicht. Gezeigt sind Ergebnisse der Inprozesskontrollen (IPC) aller produzierten Chargen über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Isothermen

Während kristalline alpha-Lactose-Monohydrat bei unterschiedlichen rel. Luftfeuchten einen Gleichgewichtsfeuchtegehalt während der Absorption und Desorption zeigt, zeigt wasserfreie Lactose Hysterese, mit einem unterschiedlichen Gleichgewichtsfeuchtegehalt während der Absorption und Desorption. Dieser Prozess ist irreversibel und wird durch die Umwandlung von wasserfreier Lactose in das entsprechende Monohydrat verursacht. Deshalb sollten Änderungen in der rel. Luftfeuchte während der Lagerung vermieden werden. DuraLac® H wird vor unkontrollierter Wasseraufnahme durch geeignetes Verpackungsmaterial (Aluminium) geschützt. Somit gewährt MEGGLE die Stabilität über 36 Monate in ungeöffneter Verpackung.

MEGGLES wasserfreie Lactose DuraLac® H enthält kein Kristallwasser. Zudem ist wasserfreie Lactose nicht hygroskopisch und nimmt kaum Wasser aus der Umgebung auf, selbst wenn die rel. Luftfeuchte auf 70 % (20 °C) ansteigt. Dieses wird in **Abbildung 5** durch die Sorptionsisotherme (DVS) verdeutlicht. DuraLac® H kann für Formulierungen eingesetzt werden, die einen niedrigen Gesamtwassergehalt erfordern bzw. wenn hydrolysegefährdete Wirkstoffe geschützt werden sollen.

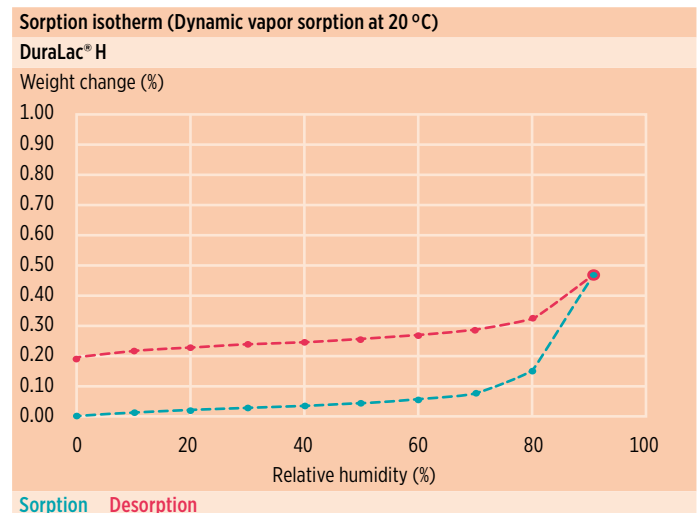


Abbildung 5: Wasserdampfsorptions-/Desorptions-Isotherme (20 °C) von DuraLac® H. Die Messung wurde mittels SPSx-1µ Feuchte-Sorptions-Testsystem durchgeführt.

Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung (REM)

Lactose-Monohydrat und wasserfreie Lactose weisen eine unterschiedliche Morphologie auf. Während Lactose-Monohydrat typischerweise durch sphe­noidale, monokline, „Tomahawk“-Kristalle definiert ist, besteht wasserfreie Lactose aus Mikro­kristall­klustern von alpha- und beta-Lactose in wasserfreier Form (**Abbildung 6**). Diese charakteristische Gestalt entsteht durch Walzentrocknung und Mahlung.

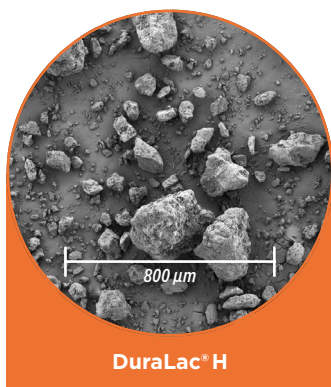


Abbildung 6: REM-Aufnahme von MEGGLEs DuraLac® H. Aufgenommen mit ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd bedampft).

Funktionalitätsbezogene Eigenschaften

Fließverhalten

Partikelgröße und Morphologie beeinflussen die Fließfähigkeit eines Pulvers. Partikel kleiner 100 µm neigen durch kohäsives Verhalten zu schlechtem Fließverhalten, wohingegen größere, dichtere Partikel freien Fluss zeigen. **Abbildung 7** zeigt, dass bei DuraLac® die Beschaffenheit der Oberflächenstruktur für die Fließfähigkeit wichtiger als dessen PSD ist. Aufgrund seiner Morphologie besitzt wasserfreie Lactose eine moderate Fließfähigkeit, die sich durch Schmiermittel oder Fließregulierungsmittel erheblich verbessern lässt.

Die Fließfähigkeit kann ebenfalls durch den Hausner-Faktor, den Carr's Index oder durch den Schüttwinkel beschrieben werden. Beträgt der Hausner-Faktor weniger als 1,25 oder liegt der Carr's Index unter 20, weist das Pulver in aller Regel frei fließende Eigenschaften auf. Ein Schüttwinkel zwischen 31–35° beschreibt eine gute Fließfähigkeit und verschlechtert sich im Allgemeinen mit ansteigenden Winkeln. **Abbildung 8** zeigt typische „Flowability Indices“ für DuraLac® H, mit dem Hinweis moderater Fließfähigkeit von wasserfreier Lactose.

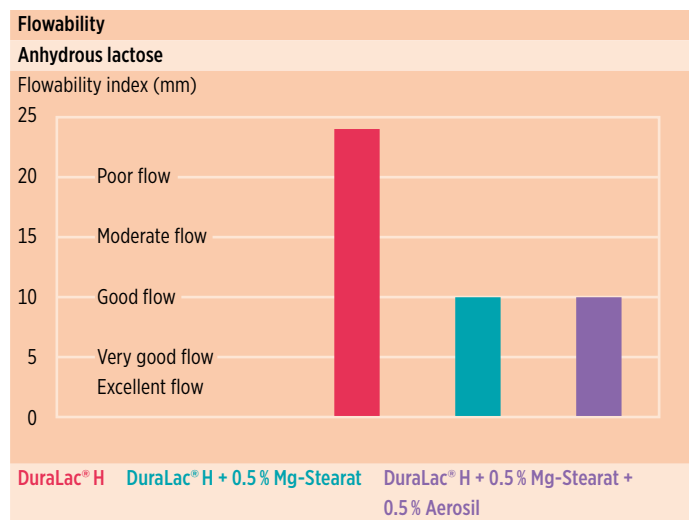


Abbildung 7: „Flowability Index“ von DuraLac® H und dessen Mischungen mit Magnesiumstearat oder zusätzlich Aerosil.

Fließfähigkeit					
DuraLac® H – wasserfreie Lactose					
	Schüttwinkel (°)	Schüttdichte (g/l)	Stampfdichte (g/l)	Hausner-Faktor	Carr's Index (%)
DuraLac® H	42	670	880	1,31	23,86

Abbildung 8: Typische pulvertechnologische Parameter zur Beurteilung der Fließfähigkeit von DuraLac® H. Es wurden Methoden des Ph. Eur. herangezogen.

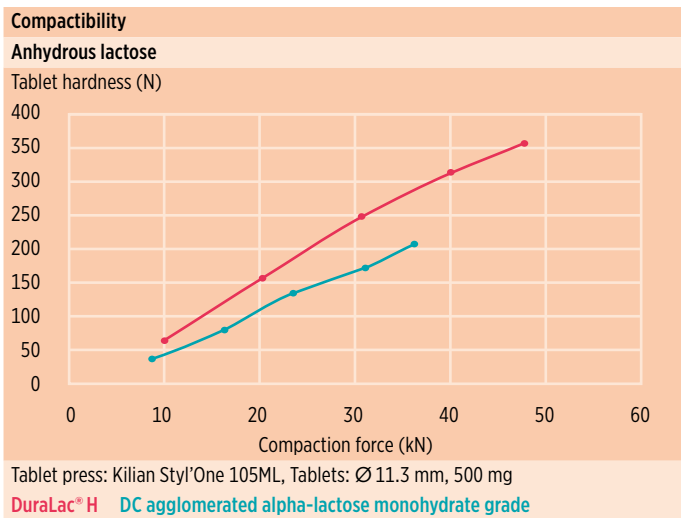


Abbildung 9: Kraft-Härte Profil von DuraLac® H, im Vergleich mit direkt verpressbarer agglomerierter alpha-Lactose-Monohydrat.

Verpackung und Haltbarkeit
DuraLac® H

	Größe	Material	Haltbarkeit
DuraLac® H	25 kg	Karton mit Aluminiuminliner	36 Monate

Abbildung 10: Verpackung und Haltbarkeit von MEGGLEs DuraLac® H.

Verpressbarkeit

Während der Verpressung erfährt DuraLac® H Fragmentierung, die zu neuen, glatten Bindungsflächen führt. Dies ist Voraussetzung für die zuverlässige DC auch bei Verwendung von Hochgeschwindigkeitspressen und für die zielführende Trockengranulierung, gefolgt von Kapselfüllung oder Kompaktierung. **Abbildung 9** zeigt, dass Tabletten, die mit DuraLac® H hergestellt wurden, im Vergleich mit direkt verpressbarer agglomerierter alpha-Lactose-Monohydrat, eine höhere Tablettenhärte aufweisen.

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.

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] Lerk, C. F. (1993). Consolidation and Compaction of Lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17-18), 2359-2398.

Überreicht durch

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients
Megglestraße 6-12
83512 Wasserburg
Deutschland

Phone +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