

DURA LAC

TABLETTIERUNG →
DIREKTVERPRESSUNG →
WASSERFREIE LACTOSE

Technische Broschüre
DuraLac[®] H



MEGGLEs wasserfreie Lactose für die Direkt-Tablettierung: DuraLac® H

Allgemeine Informationen

Die Direkt-Tablettierung (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 Direkt-Tablettierung und die Verwendung von modernem Tablettierequipment ist, dass Arznei- und Hilfsstoffe zusammen eine kompatible Mischung bilden, 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 sie, wie viele andere Hilfsstoffe auch, jedoch nicht besonders gut zur Direkt-Tablettierung geeignet, die Fließ- und Presseigenschaften 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. Da DuraLac® H ein sprödebrüchiges und plastisches Deformationsverhalten aufweist, ist es für die Direkt-Tablettierung und Trockengranulierung (Walzenkompaktierung, Slugging) bestens geeignet.

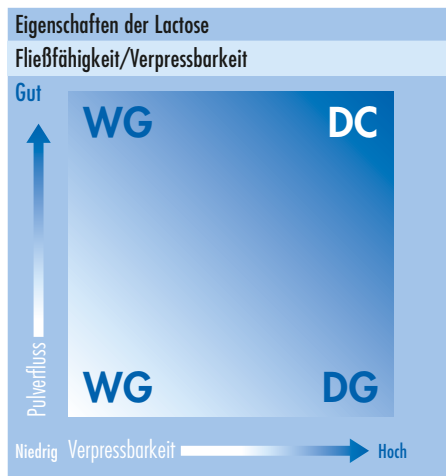


Abbildung 1: Anforderungen an Fließverhalten und Verpressbarkeit einer Pulvermischung unter Berücksichtigung verschiedener Tablettier-techniken. (DC = Direkt-Tablettierung, WG = Nassgranulierung, DG = Trockengranulierung) [3].

Regulatorische und qualitätsrelevante Informationen

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

MEGGLEs neue hochmoderne Pharma-Produktionsstätte in LeSueur, 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>.

In der Produktionsstätte in LeSueur wird gemahlene alpha-Lactose-Monohydrat und wasserfreie Lactose mittels Walzentrocknung produziert.

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

DuraLac® H wurde speziell für die Direkt-Tablettierung entwickelt. Die nachfolgende Abbildung zeigt die empfohlenen Anwendungsbereiche.

- Niedrigdosierte Zubereitungen zur Direkt-Tablettierung
- Trockengranulierung (Walzentrocknung, Slugging)
- Kapselfüllung

VORTEILE

DuraLac® H

- exzellente Verpressbarkeit
- gute Fließfähigkeit
- relativ niedrige Hygroskopizität (Wassersorption ab Rel. F. > 70%)
- hohe Lagerstabilität
- Hilfsstoff der Wahl für Rezepturen, die formal einen niedrigen Wassergehalt benötigen

Partikelgrößenverteilung (PSD)

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

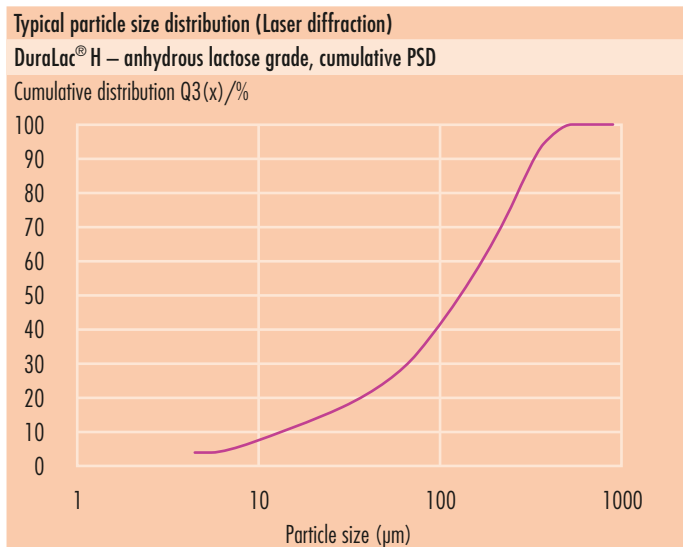


Abbildung 3 stellt die typische PSD von DuraLac® H dar, ermittelt durch Luftstrahlsiebung. Diese Parameter sind Teil der Inprozesskontrolle (IPC) und Spezifikation.

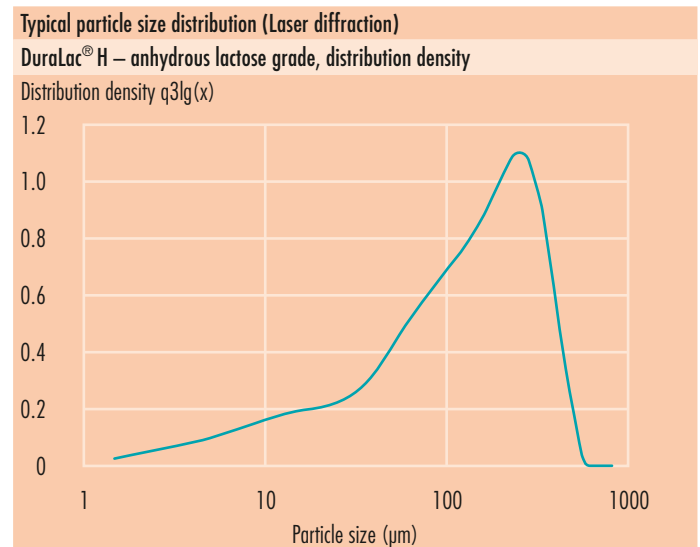


Abbildung 2: Typische kumulative PSD und Dichteverteilung von DuraLac® H. Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzer.

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

Abbildung 3: Spezifizierte PSD von DuraLac® H mittels Luftstrahlsiebung (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**).

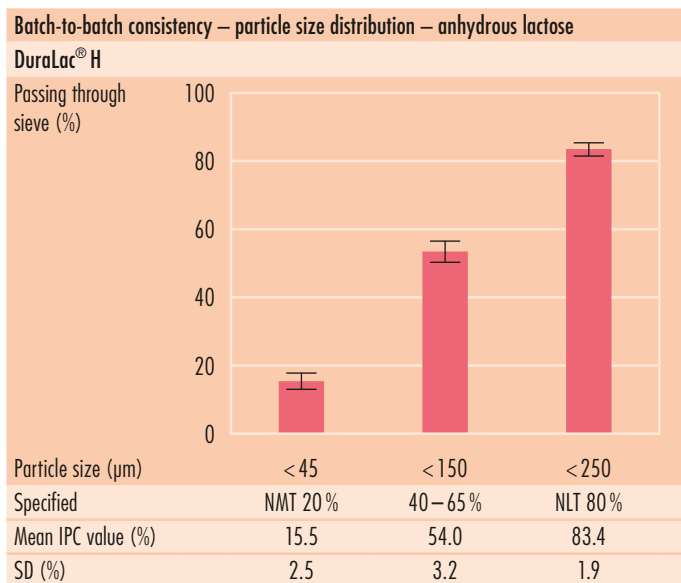


Abbildung 4: Eine konstante PSD (Luftstrahlsiebung) von DuraLac® H wird durch eine geringe Lot-zu-Lot-Variabilität verdeutlicht. Gezeigt sind Ergebnisse der Inprozesskontrollen (IPC) aller produzierten Chargen über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Isothermen

Während kristallines 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 verhindert werden.

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 mind. 70% ansteigt. Dies wird in **Abbildung 5** durch die Sorptionsisotherme (DVS) verdeutlicht. Das macht DuraLac® H zu dem Hilfsstoff erster Wahl, für Formulierungsanwendungen mit einem notwendigen, geringen Wassergehalt.

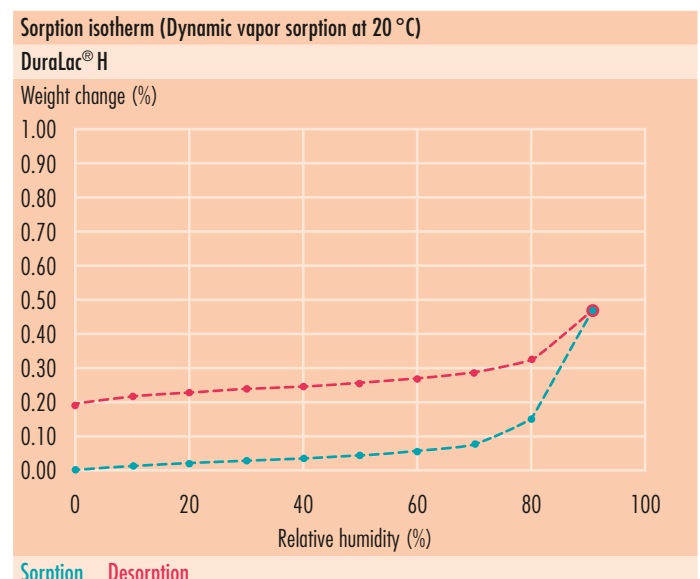


Abbildung 5: Wasserdampfsorptions-/Desorptions-Isotherme (20 °C) von DuraLac® H.

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.

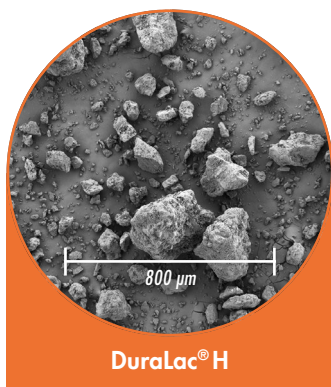


Abbildung 6: REM-Aufnahme von DuraLac® H.

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 Fließindizes für DuraLac® H, mit dem Hinweis moderater Fließfähigkeit von wasserfreier Lactose.

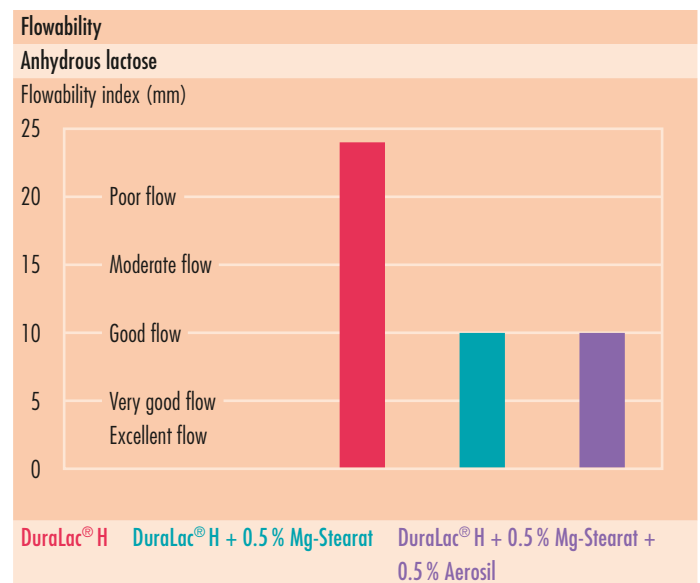


Abbildung 7: "Flowability index" von DuraLac® H und dessen Mischungen mit Magnesiumstearat oder zusätzlich Aerosil.

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.

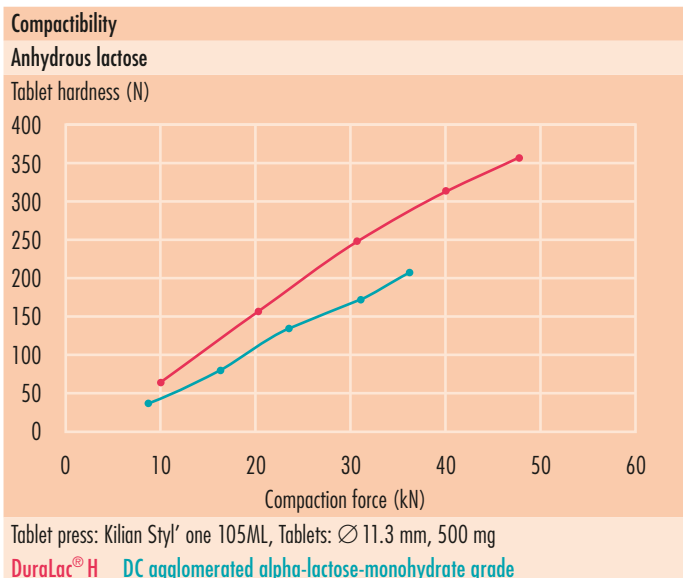


Abbildung 9: Kraft-Härte Profil von DuraLac® H, im Vergleich mit direkt verpressbarer agglomerierter alpha-Lactose-Monohydrat.

Verpackung und Haltbarkeit
DuraLac® H

	Größe	Material	Haltbarkeit
DuraLac® H	25 kg	Wellkarton 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 Direkt-Tablettierung auch bei Verwendung von Hochgeschwindigkeitspressen. **Abbildung 9** zeigt, dass Tabletten, die mit DuraLac® H hergestellt wurden, im Vergleich mit direkt verpressbarem agglomeriertem 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] Mîinea, 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.

MEGGLE App:



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@meggle.de
www.meggle-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