

STARLAC

TABLETTIERUNG →
DIREKT-TABLETTIERUNG →
„CO-PROCESSED“
LACTOSE

Technische Broschüre
StarLac®



MEGGLEs „co-processed“ Lactose zur Direkt-Tablettierung: StarLac®

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 ergeben, die sich durch ausgezeichnete Fließfähigkeit, geringe Segregations-tendenz 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, 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 Fließ-eigenschaften 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 Tablettiertechniken. (DC = Direkt-Tablettierung, WG = Nassgranulierung, DG = Trockengranulierung) [3].

Regulatorische und qualitätsrelevante Informationen

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. StarLac® kann formal als Mischung zweier monographierter Komponenten, alpha-Lactose-Monohydrat und native Maisstärke betrachtet werden. Für die Registrierung durch die Food and Drug Administration (FDA) steht ein Drug Master File (DMF) von StarLac® zur Verfügung. Ein „Letter of Authorization“ ist auf Anfrage erhältlich. 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 9001:2008 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>. 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

StarLac® wurde speziell für die Direkt-Tablettierung 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.

- Direkt-Tablettierung
- ODT-Formulierungen
- Walzenkompaktierung

VORTEILE

StarLac®

- Ausgezeichnete Verpressbarkeit
- Ausgezeichnete Fließ Eigenschaften
- Schnelle Zerfallszeit, unabhängig von der Tablettenhärte
- Kompaktierung und Hydratationseigenschaften sind 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.

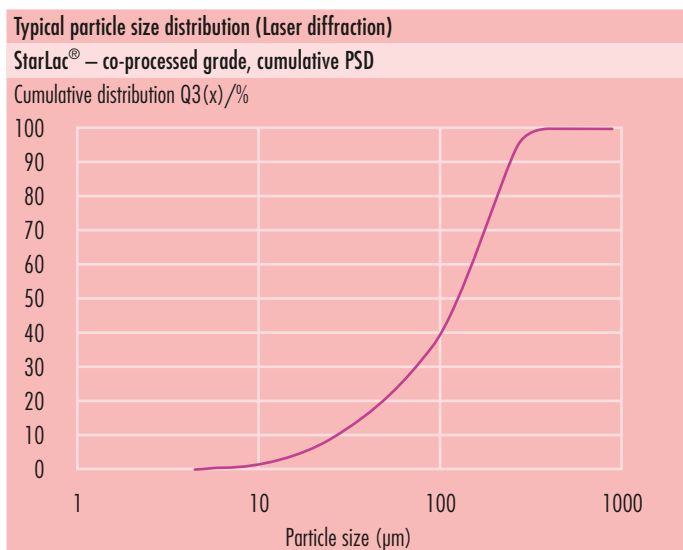


Abbildung 3 stellt die typische PSD von StarLac[®] dar, ermittelt durch Luftstrahlsiebung. Diese Parameter sind Teil der Inprozesskontrolle (IPC) und Spezifikation.

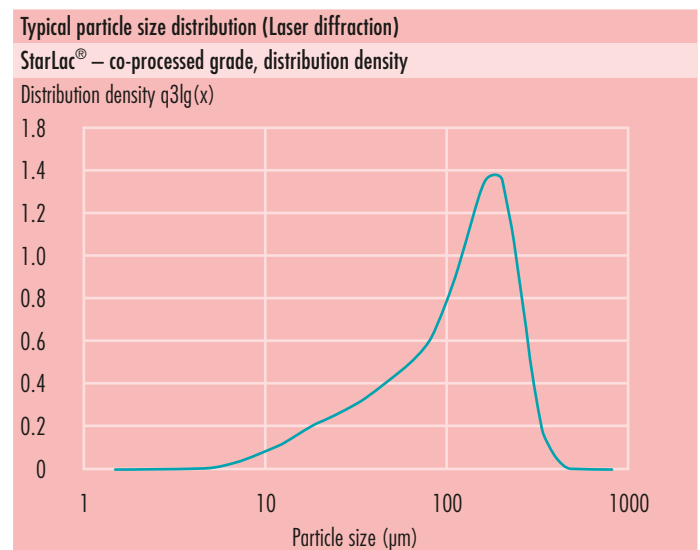


Abbildung 2: Typische kumulative Partikelgrößen- und Dichteverteilung von StarLac[®]. Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec[®]/Helos & Rodos particle size analyzer.

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

Abbildung 3: Spezifizierte PSD von StarLac[®] 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**).

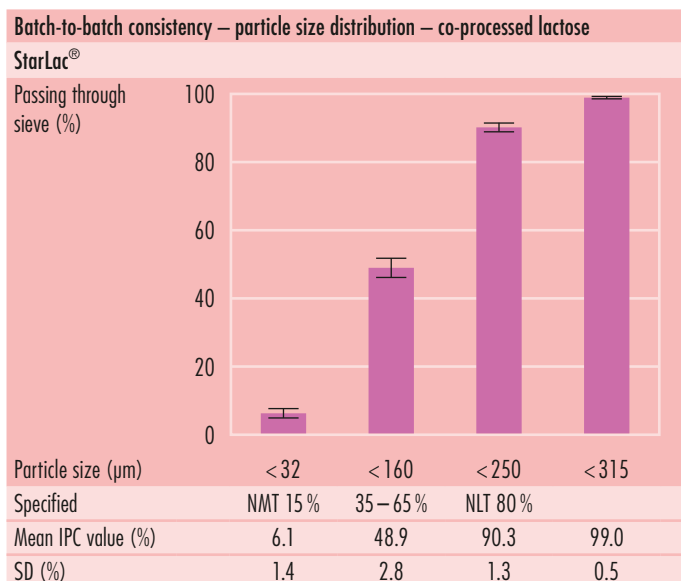


Abbildung 4: Eine konstante PSD (Luftstrahlsiebung) von StarLac® wird durch eine geringe Lot-zu-Lot-Variabilität verdeutlicht. Gezeigt sind Ergebnisse der Inprozesskontrollen (IPC) aller produzierten Chargen über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Isothermen

StarLac® zeigt eine moderate Wasseraufnahme unter hoher rel. Luftfeuchte. Dies ist vor allem dem enthaltenen Anteil an Stärke zuzuschreiben (**Abbildung 5**).

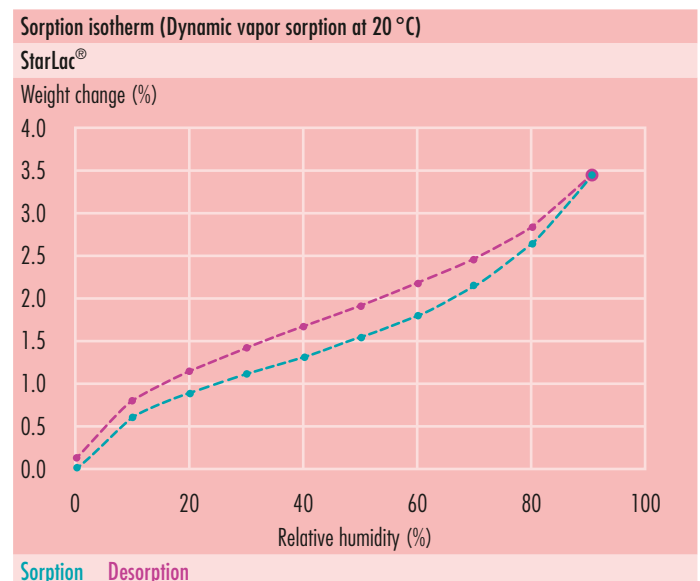


Abbildung 5: Wasserdampfsorptions-/Desorptions-Isotherme von StarLac®.

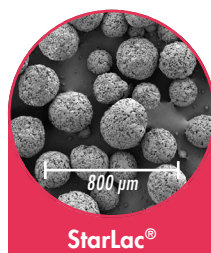


Abbildung 6: REM-Aufnahme von StarLac®.

Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung (REM)

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

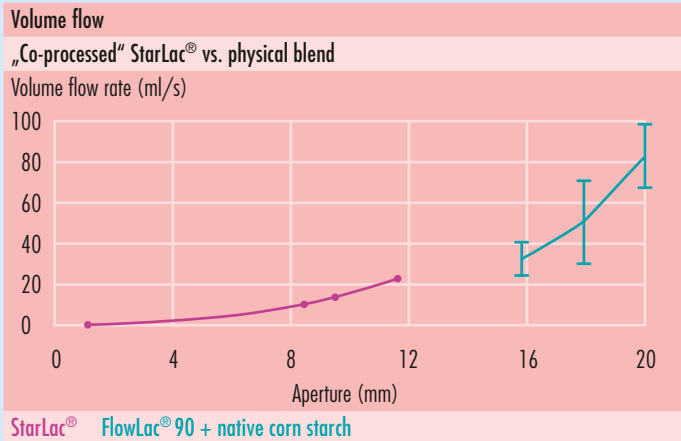


Abbildung 7: Fließfähigkeit von StarLac® nach FlowRateX® und dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile, hier dargestellt durch Volumenflussrate (ml/s) als Funktion der Auslassöffnung (mm).

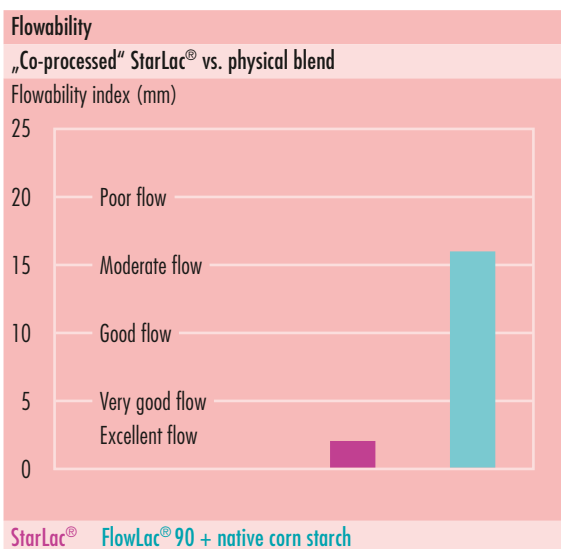


Abbildung 8: „Flowability index“ von StarLac® und dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile. Kleinere Werte indizieren bessere Fließfähigkeit.

Fließverhalten

Die Beurteilung der Fließeigenschaften nach FlowRateX® zeigt folgendes Ergebnis: StarLac® weist gegenüber dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile, bestehend aus sprühgetrockneter 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 Fließindizes für StarLac®, welche die sehr gute Fließfähigkeit unterstreichen.

Fließfähigkeit
„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®.

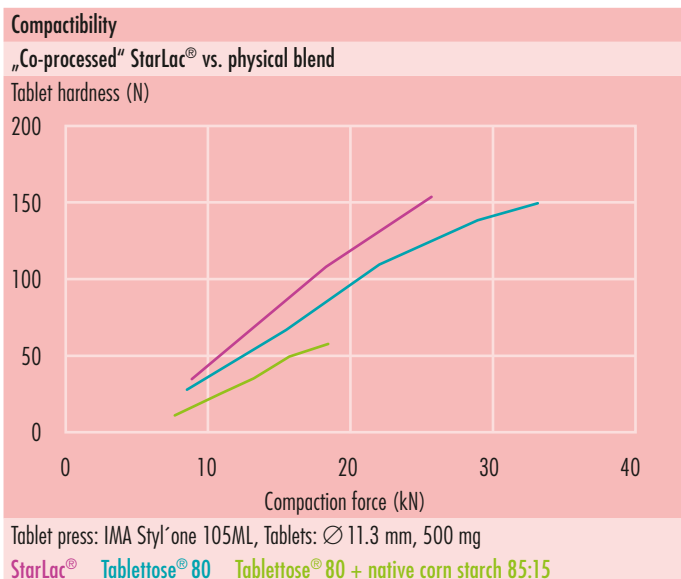


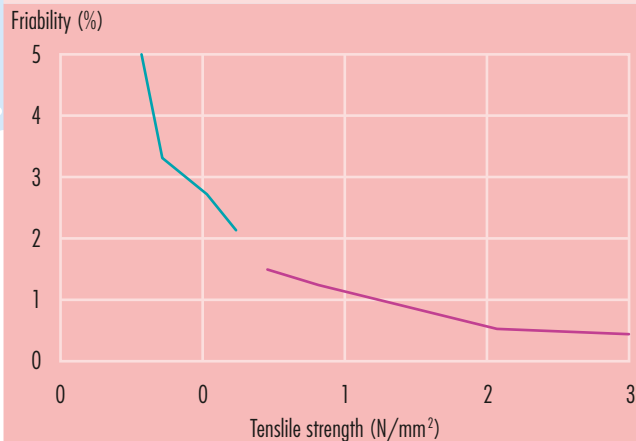
Abbildung 10: Kraft-Härte-Profil von StarLac® im Vergleich zur physikalischen Mischung gleicher Bestandteile und Tabletose 80 (agglomerierte Lactose). Die Tabletten wurden mit Hilfe der Tablettenpresse IMA Styl'One hergestellt (Durchmesser = 11,3 mm; Tablettengewicht = 500 mg).

Verpressbarkeit und Friabilität

Studien haben gezeigt, dass StarLac® im Vergleich zu dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile zu härteren Tabletten führt (**Abbildung 10**). Somit können Friabilitäten < 1% leicht erreicht werden und ermöglichen den Verzicht auf ein Schutzcoating (**Abbildung 11**).

Friability

„Co-processed“ StarLac® vs. physical blend



StarLac®
Tabletose® 80 + native corn starch 85:15

Abbildung 11: Gezeigt ist die Friabilität von StarLac® im Vergleich zu dessen physikalischer 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

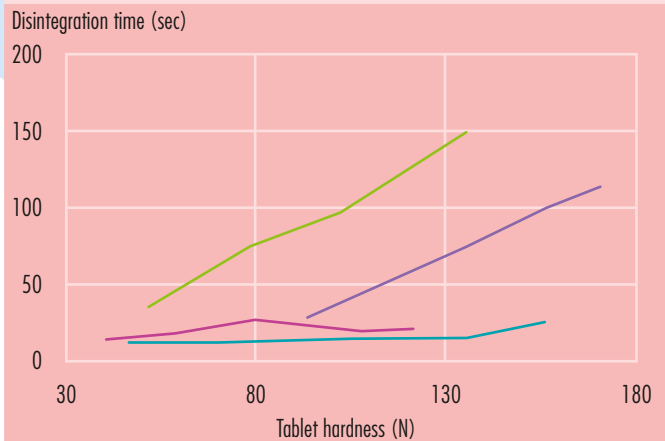
Das Verpackungsmaterial entspricht den Regularien (EC) Nr. 1935/2004 und 21 CFR 174, 175, 176, 177 und 178. Es wurden Stabilitätstests entsprechend der ICH-Richtlinien durchgeführt. Ein fortlaufendes Stabilitätsprogramm ist installiert. **Abbildung 15** gibt Auskunft über Verpackungsgröße, -material 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 StarLac®.

Robustness

„Co-processed“ StarLac® vs. physical blend

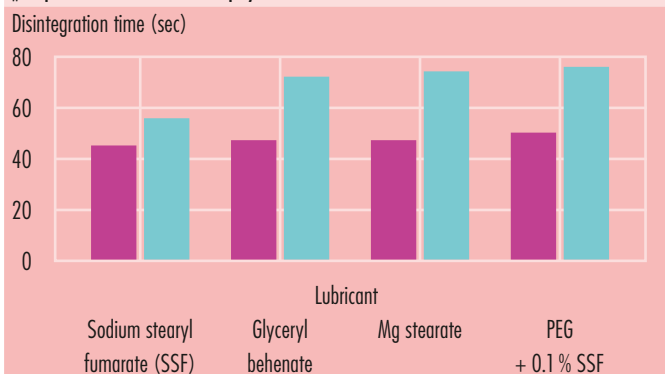


StarLac® + 0.5 % Magnesium stearate StarLac® + 0.1 % Magnesium stearate
Physical blend + 0.5 % Magnesium stearate Physical blend + 0.1 % Magnesium stearate

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.

Disintegration

„Co-processed“ StarLac® vs. physical blend

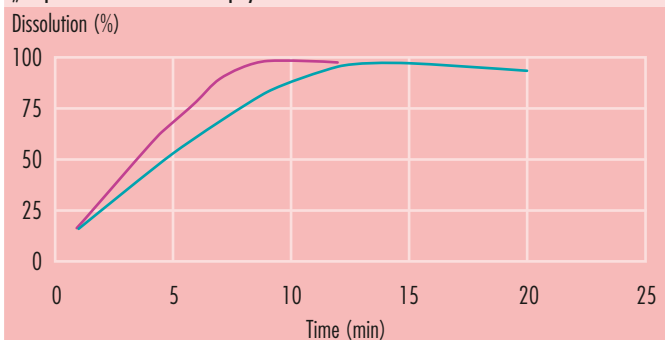


StarLac® Physical blend

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

Dissolution of ascorbic acid tablets

„Co-processed“ StarLac® vs. physical blend



StarLac® Physical blend

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

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).

MEGGLE App:



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@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