

CELLULOSE LACTULOSE LACTULOSE

TABLETTIERUNG →
DIREKTTABLETTIERUNG →
„CO-PROCESSED“ LACTULOSE

Technische Broschüre
Cellactose® 80

MEGGLEs „co-processed“ Lactose zur Direkttablettierung: Cellactose® 80

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

Alpha-Lactose-Monohydrat und Pulvercellulose sind funktionelle Hilfsstoffe zur Herstellung von oralen Darreichungsformen. Beide sind natürlichen Ursprungs und seit Jahrzehnten fester Bestandteil der pharmazeutischen Industrie. Lactose wird vorwiegend als Füllstoff eingesetzt. Reine Pulvercellulose kann als Füllstoff und moderates Bindemittel verwendet werden. „Co-processing“ von alpha-Lactose-Monohydrat und Pulvercellulose mittels Sprühtrocknung führt zu einem neuartigen, monopartikulären Hilfsstoff Cellactose® 80. Dieser weist verbesserte Verpressbarkeit (erhöhte Tablettenhärte), als auch gesteigerte Fließigenschaften gegenüber der physikalischen Mischung beider Bestandteile auf. Cellactose® 80 enthält 75% alpha-Lactose-Monohydrat und 25% Pulvercellulose. Beide Komponenten erfahren während des speziellen Herstellungsprozesses keine chemische Veränderung.

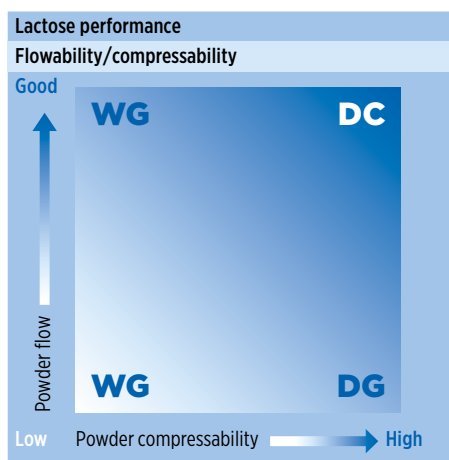


Abbildung 1: Anforderungen an Fließverhalten und Verpressbarkeit einer Pulvermischung unter Berücksichtigung verschiedener Tablettierverfahren. (DC = Direkttablettierung, WG = Nassgranulierung, DG = Trockengranulierung) [3].

Regulatorische und qualitätsrelevante Informationen **Anwendung**

Die für die Herstellung von Cellactose® 80 eingesetzten Rohstoffe alpha-Lactose-Monohydrat und Pulvercellulose sind monographiekonform (Ph. Eur., USP-NF und JP). Bei der Herstellung von Cellactose® 80 werden die chemischen Eigenschaften beider Ausgangsstoffe nicht verändert. Gemäß europäischer Regularien kann Cellactose® 80 als Mischung der einzelnen monographierten Komponenten, alpha-Lactose-Monohydrat und Pulvercellulose, betrachtet werden [4].

Für die Registrierung durch die Food and Drug Administration (FDA) steht ein Drug Master File (DMF) von Cellactose® 80 zur Verfügung. 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.

Cellactose® 80 wurde speziell für die Direkttablettierung entwickelt. Darüber hinaus ist eine Verwendung in anderen Darreichungsformen oder Produktionstechnologien möglich. Vergleicht man Cellactose® 80 mit der korrespondierenden physikalischen Mischung beider Bestandteile, so zeigt Cellactose® 80 deutlich verbesserte Fließ- und Tablettiereigenschaften. Zusätzlich wird eine hohe Wirkstoffadhärenz beobachtet. Für niedrigdosierte Darreichungsformen kann Cellactose® 80 zu minimierter Segregation innerhalb der Pulvermischung führen. Hochdosierte Arzneiformen lassen sich durch die exzellenten Verpresseigenschaften von Cellactose® 80 leicht herstellen. Cellactose® 80 bietet ein Maximum an Flexibilität für ihre Formulierungen.

- Direkttablettierung
- Trockengranulierung (Walzenkompaktierung)
- Kapselfüllung

VORTEILE

Cellactose® 80

- Ausgezeichnete Verpressbarkeit und Fließfähigkeit
- Hervorragend geeignet für schwierig zu kompaktierende Wirkstoffe (z. B. Pflanzenextrakte)
- Hohe Bindungskapazität von Wirkstoffen
- Ideale Beschaffenheit der Tablettenoberfläche für ein erleichtertes Film-Coating
- Hohe Oberflächenadhärenz verhindert Entmischung und verbessert die Gleichförmigkeit des Gehaltes



Partikelgrößenverteilung (PSD)

Abbildung 2 zeigt die typische PSD von Cellactose® 80, ermittelt durch Laserbeugung. Die enge PSD von Cellactose® 80 ermöglicht eine homogene Pulvermischung, eine der Grundvoraussetzungen für gleichbleibende Tablettenqualität.

Abbildung 3 stellt die typische PSD von Cellactose® 80 dar, ermittelt durch Luftstrahlsiebung. Diese Parameter sind Teil der Inprozesskontrolle (IPC) und Spezifikation.

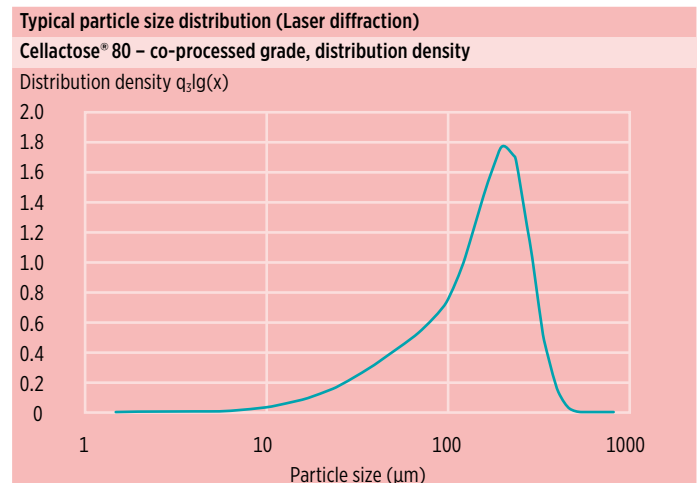
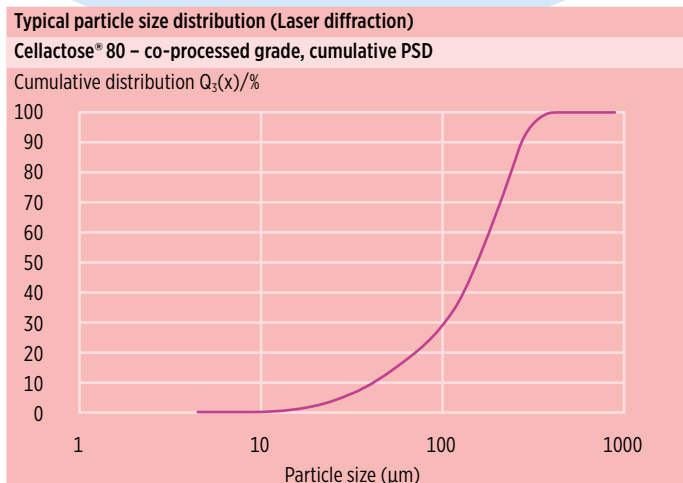


Abbildung 2: Typische kumulative Partikelgrößen- und Dichteverteilung von MEGGLEs Cellactose® 80. Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec®/Helos & Rodos.

Siebanalyse – „co-processed“ Lactose		
	Lactose	Cellactose® 80
		spezifiziert/typisch
Partikelgrößenverteilung	< 32 μm	NMT 20%/ 7%
Methode:	< 160 μm	35–65%/54%
Luftstrahlsiebung	< 250 μm	NLT 80%/93%

Abbildung 3: Spezifizierte PSD von Cellactose® 80, gemessen 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**).

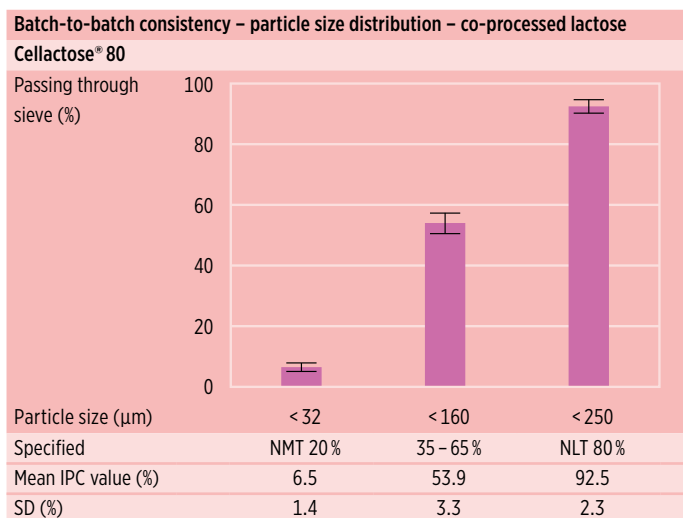


Abbildung 4: Eine konstante PSD (Luftstrahlsiebung) von Cellactose® 80 wird durch eine geringe Lot-zu-Lot-Variabilität verdeutlicht. Gezeigt sind Ergebnisse der Inprozesskontrollen (IPC) aller produzierten Chargen über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Isothermen

Cellactose® 80 zeigt eine morderate Wasseraufnahme bei steigender rel. Luftfeuchte (Messung durchgeführt bei 20 °C). Dies ist vor allem dem enthaltenen Anteil an Pulvercellulose zuzuschreiben (**Abbildung 5**).

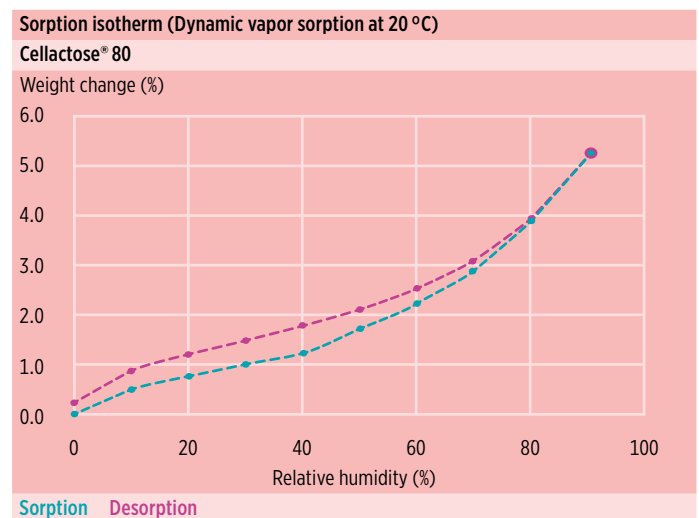


Abbildung 5: Wasserdampfsorptions-/Desorptions-Isotherme (20 °C) von Cellactose® 80. Die Messung wurde mittels SPSx-1µ Feuchte-Sorptions-Testsystem durchgeführt.

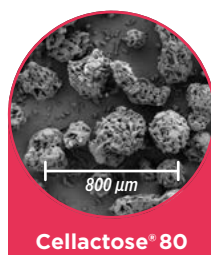


Abbildung 6: REM-Aufnahme von MEGGLEs Cellactose® 80. Aufgenommen mit ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd bedampft).

Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung (REM)

Cellactose® 80-Partikel weisen eine sphärische Form auf, welche aus der angewendeten Sprühtrocknung resultiert. Morphologie und Oberflächenstruktur von Cellactose® 80 können eine Entmischung verhindern und führen zu besseren Ergebnissen hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Gehaltes einzeldosierter Zubereitungen (**Abbildung 6**).

Fließverhalten

Die Beurteilung der Fließeigenschaften nach FlowRatex® zeigt folgendes Ergebnis: Cellactose® 80 weist gegenüber dessen physikalischer Mischung, bestehend aus sprühetrockneter Lactose und Pulvercellulose, 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 Cellactose® 80 durch einen niedrigeren „Flowability Index“ (Cellactose® 80 = 5 mm, physikalische Mischung = 24 mm) aus. Dies lässt das überlegene Fließverhalten von Cellactose® 80 erkennen (**Abbildung 8**).

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 9** zeigt typische „Flowability Indices“ für Cellactose® 80, welche die sehr gute Fließfähigkeit unterstreichen.

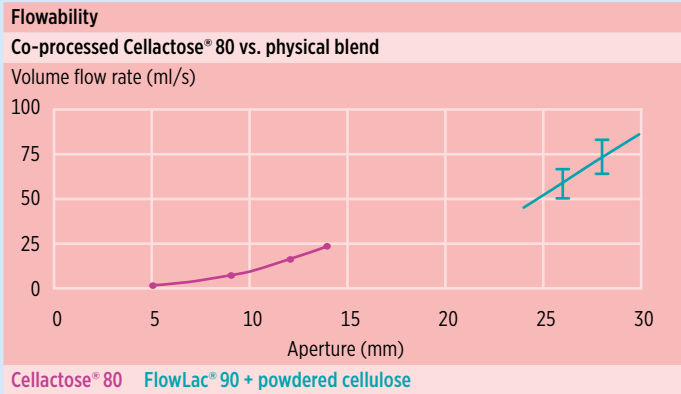


Abbildung 7: Fließfähigkeit von Cellactose® 80 nach FlowRatex® und dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile, hier dargestellt durch Volumenflussrate (ml/s) als Funktion der Auslassöffnung (mm).

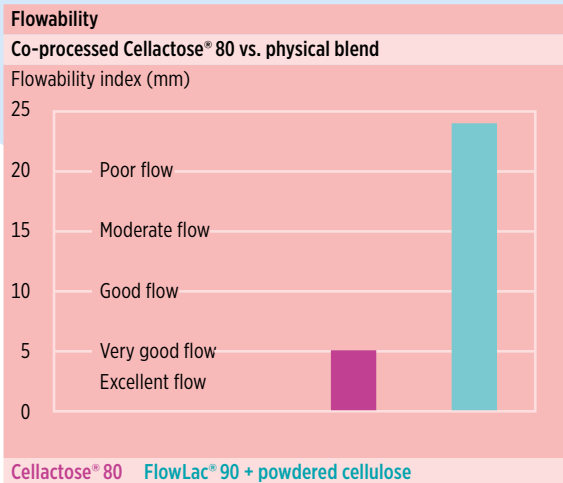


Abbildung 8: „Flowability Index“ von Cellactose® 80 und dessen physikalischer Mischung beider Bestandteile. Kleinere Werte indizieren eine bessere Fließfähigkeit.

Fließfähigkeit
Cellactose® 80 – „Co-processed“ Lactose

	Schüttwinkel (°)	Schüttdichte (g/l)	Stampfdichte (g/l)	Hausner-Faktor	Carr's Index (%)
Cellactose® 80	34	370	490	1,32	24

Abbildung 9: Typische pulvertechnologische Parameter zur Beurteilung der Fließfähigkeit von Cellactose® 80. Es wurden Methoden des Ph. Eur. herangezogen.

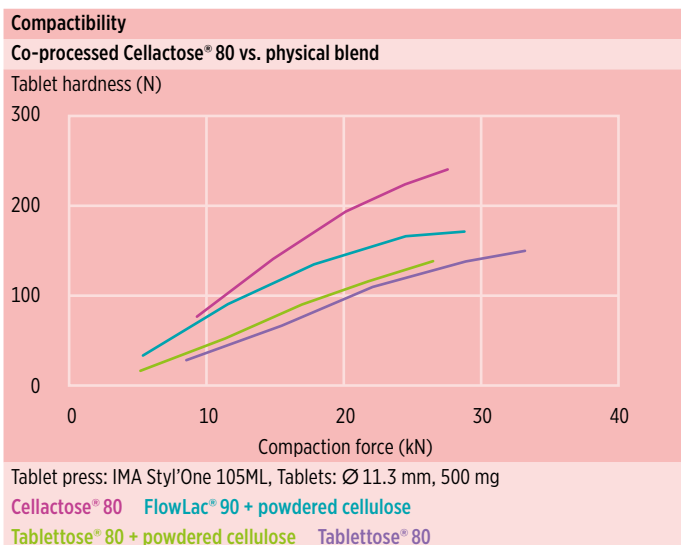


Abbildung 10: Kraft-Härte-Profil von Cellactose® 80 im Vergleich zur physikalischen Mischung gleicher Bestandteile und Tablettose® 80 (agglomerierte Lactose). Die Tabletten wurden mit Hilfe der Tablettenpresse IMA Styl'One hergestellt (Durchmesser = 11,3 mm; Tablettengewicht = 500 mg).

Verpressbarkeit und Friabilität

Die Kombination aus Lactose und Cellulose führt im Allgemeinen zu härteren Tabletten. Für Cellactose® 80 ergeben sich höhere Werte der Kompaktibilität im Vergleich zu dessen physikalischer Mischung gleicher Bestandteile (**Abbildung 10**). Bis zu 70 % wirkstoffbeladene Formulierungen können erzielt werden (**Abbildung 11**). Aufgrund ausgezeichneter Kompaktiereigenschaften und niedriger Friabilität (<1%) (**Abbildung 12**) kann auf ein Film-Coating verzichtet werden.

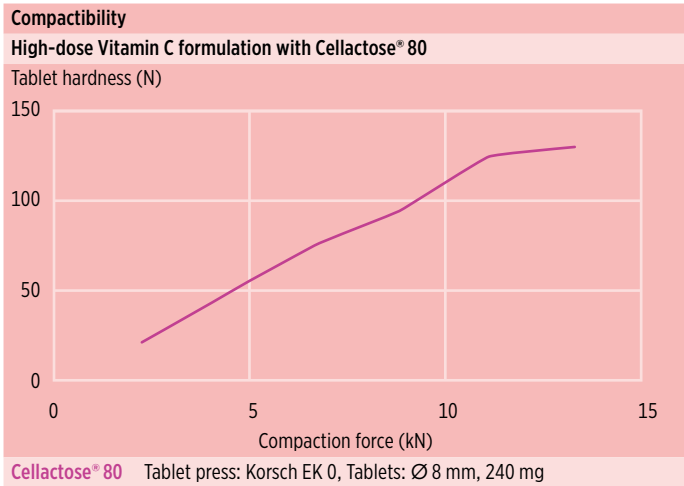


Abbildung 11: Kraft-Härte Profil einer Beispielformulierung, bestehend aus MEGGLEs Hilfsstoff Cellactose® 80 (30%), Vitamin C (69%) und Compritol® 888 (1%). Die Tablettenherstellung erfolgte mittels DC-Tablettenpresse Korsch EK 0; rundes, flaches Stempelwerkzeug mit 8 mm Durchmesser. Das durchschnittliche Tablettengewicht betrug 240 mg.

Wirkstoffadhärenz

Aufgrund der rauen Oberfläche von Cellactose® 80 können Wirkstoffpartikel sehr leicht adsorbiert werden, was zu verminderter Segregation führt. So kann die Mischgüte erhöht und die Gleichförmigkeit des Gehaltes einzeldosierter Arzneiformen verbessert werden. Dadurch wird Cellactose® 80 für niedrig dosierte Darreichungsformen empfohlen. Um die Fähigkeit zur Adsorption von Wirkstoffen zu verdeutlichen, wurde Glibenclamid mit verschiedenen Hilfsstoffen gemischt [5]. Nicht adsorbierter Wirkstoff wurde mechanisch entfernt und der Verbleibende quantifiziert. **Abbildung 13** zeigt die überlegenen Adsorptionseigenschaften von Cellactose® 80 im Vergleich zu anderen Hilfsstoffen.

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

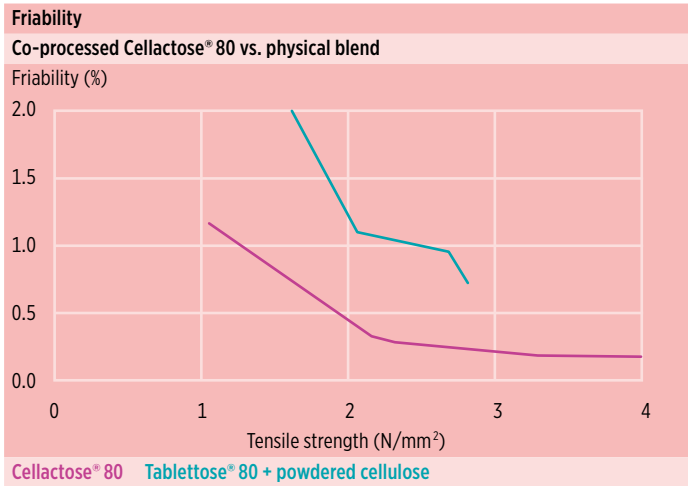


Abbildung 12: Friabilität von Tabletten mit Cellactose® 80 bzw. ihrer physikalischen Mischung beider Bestandteile.

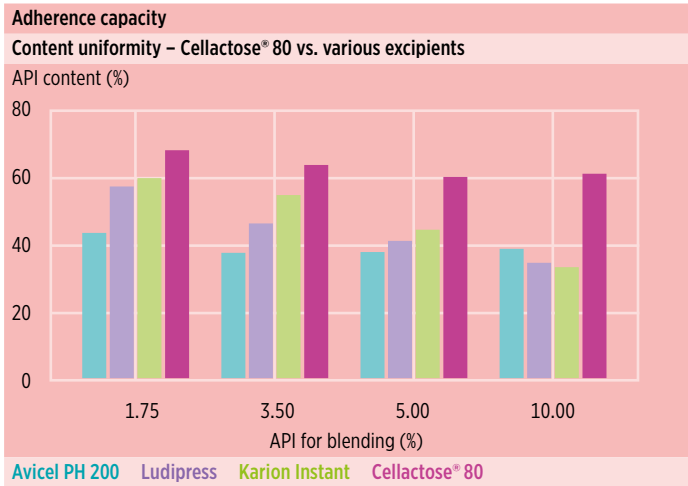


Abbildung 13: Oberflächenadsorption verschiedener Hilfsstoffe [5].

Verpackung und Haltbarkeit

Cellactose® 80	Größe	Material	Haltbarkeit
Cellactose® 80	20 kg	Papiersack mit PE-EVOH-PE-Folie	36 Monate
		Karton mit PE-EVOH-PE-Folie	

Abbildung 14: Verpackung und Haltbarkeit von MEGGLEs Cellactose® 80.

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 Authorisation Of A Medicinal Product Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [5] P. Schmidt and C. Rubensdörfer (1994). Evaluation of Ludi-press as a "Multipurpose Excipient" for DC Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties, *Drug dev. ind. Pharm.* 20(18), 2899-2925.

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