

TABLETTIERUNG →
DIREKTTABLETTIERUNG →
SPRÜHGETROCKNETE LACTOSE

FLOW LAC

Technische Broschüre
FlowLac®

MEGGLEs sprühgetrocknete Lactose zur Direkttablettierung: FlowLac®

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).

In den frühen 60er Jahren veränderte die Einführung sprühgetrockneter Lactose die Herstellung von Tabletten erheblich und verbesserte die Möglichkeiten für die DC [4]. Heute ist MEGGLE mit der Marke FlowLac® einer der führenden Hersteller sprühgetrockneter Lactosen.

Produktbeschreibung

MEGGLEs FlowLac® wird durch Sprühtrocknung einer wässrigen Lactosesuspension hergestellt. Während dieses Produktionsprozesses, entsteht durch abrupte Wasserverdunstung ein exakt definierter Anteil an amorpher Lactose, beeinflusst durch den Gehalt an gelöster Lactose [5]. Die Mehrzahl der auf dem Markt befindlichen sprühgetrockneten Lactosen weist einen Anteil von 10-15% amorpher Lactose auf, abhängig vom Feststoffanteil und den Prozessbedingungen.

Kristalline alpha-Lactose-Monohydrat wie auch wasserfreie beta-Lactose zeigen überwiegend sprödebrüchiges Kompaktierverhalten. Im Gegensatz dazu verformt sich amorphe Lactose plastisch. Die hervorragende Verpressbarkeit sprühgetrockneter Lactose ist einem Synergismus von kristallin-sprödebrüchiger sowie amorpher, plastisch-verformbarer Lactose zuzuschreiben [6].

Innerhalb verschiedenster Lactosequalitäten zeichnen sich die sprühgetrockneten Lactosen durch ein Maximum an Fließfähigkeit und Verpressbarkeit aus. FlowLac®100 ist der Standard unter den sprühgetrockneten Lactosen, FlowLac®90 übertrifft dessen Verpressbarkeit jedoch noch. Hierzu wurde der Anteil an amorpher Lactose weiter optimiert. Zusätzlich konnte der Feinanteil nahezu eliminiert werden. Dies ermöglicht ein fast vollständig staubfreies Arbeiten mit FlowLac®90.

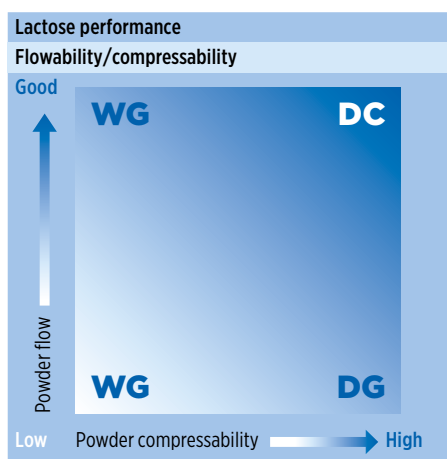


Abbildung 1: Anforderungen an Fließverhalten und Verpressbarkeit einer Pulvermischung unter Berücksichtigung verschiedener Tablettiertechniken. (DC = Direkttablettierung, WG = Nassgranulierung, DG = Trockengranulierung) [3].

Regulatorische und qualitätsrelevante Informationen

FlowLac® 90 und FlowLac® 100 sind MEGGLEs Handelsnamen für sprühgetrocknete alpha-Lactose-Monohydrat und entsprechen den aktuellen, harmonisierten Monographien „Lactose Monohydrat“ in Ph. Eur., USP-NF und JP. 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.



Anwendung

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

- Direkttablettierung
- Kontinuierliche Anwendungen
- Rezepturen mit schlecht fließenden Wirkstoffen
- Kapselfüllung und Sachets

VORTEILE

FlowLac®

- Überragende Fließfähigkeit
- Ausgezeichnete Verpressbarkeit
- Unempfindlichkeit hinsichtlich Tablettiergeschwindigkeit
- Glatte Oberfläche (glänzende Tabletten)
- Schnelle Zerfallszeiten

Partikelgrößenverteilung (PSD)

Abbildung 2 zeigt die typische PSD von MEGGLEs sprühgetrockneter Lactose FlowLac®, ermittelt durch Laserbeugung. Eine engere PSD und ein niedrigerer Feinanteil zeichnen FlowLac® 90 gegenüber FlowLac® 100 aus.

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

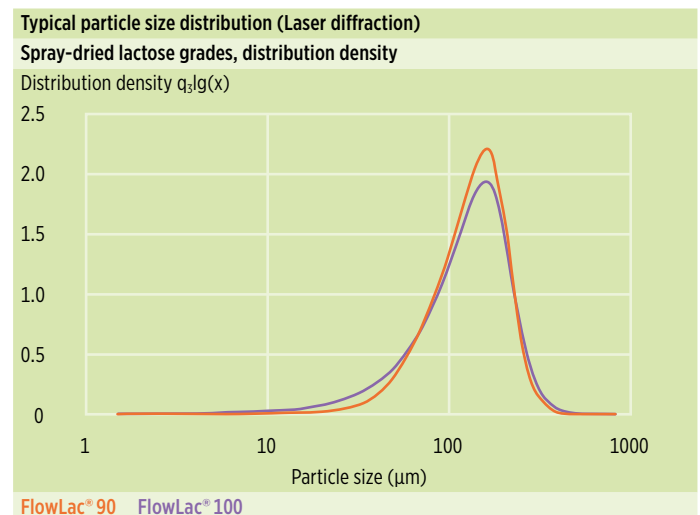
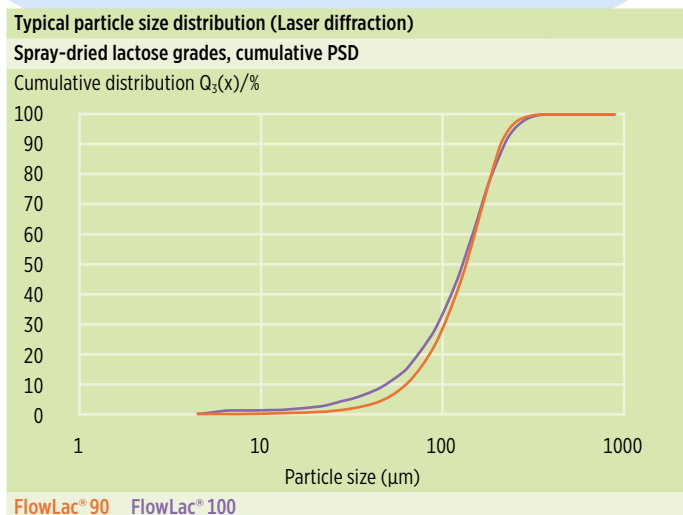


Abbildung 2: Typische kumulative PSD und Dichteverteilung von MEGGLEs FlowLac® 90 und FlowLac® 100. Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec®/Helos & Rodos.

Siebanalyse – sprühgetrocknete Lactose			
	Lactose	FlowLac® 90	FlowLac® 100
		spezifiziert/typisch	spezifiziert/typisch
Partikelgrößenverteilung	< 32 µm	NMT 5% / 2%	NMT 10% / 5%
Methode: Luftstrahlsiebung	< 100 µm	25–40% / 29%	20–45% / 32%
	< 200 µm	NLT 85% / 91%	NLT 80% / 87%
	< 250 µm	/99%	/97%

Abbildung 3: Spezifizierte PSD von FlowLac® 90/100 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**).

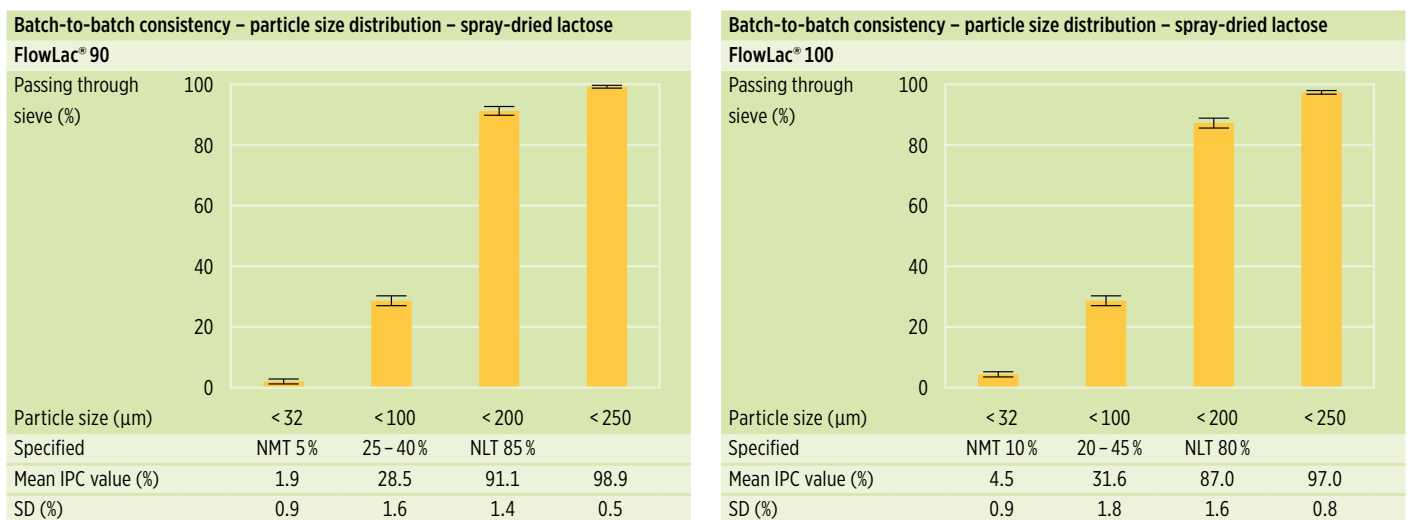


Abbildung 4: Eine konstante PSD (Luftstrahlsiebung) von FlowLac® wird durch eine geringe Lot-zu-Lot-Variabilität verdeutlicht. Gezeigt sind Ergebnisse der IPC aller produzierten Chargen über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Isothermen

Die sprühgetrockneten Lactosen von MEGGLE zeigen eine minimale Wasseraufnahme bei einer relativen Luftfeuchte bis zu 90 % (20 °C). **Abbildung 5** zeigt die Sorptions- und Desorptionsisotherme für FlowLac® 90.

Während reine alpha-Lactose-Monohydrat einen nahezu unveränderten Gleichgewichtsfeuchtegehalt während der Sorption und Desorption aufweist, zeigt sprühgetrocknete Lactose Hystereseverhalten mit unterschiedlichem Gleichgewichtsfeuchtegehalt während der Sorption und Desorption. Dieses Verhalten wird durch die Umwandlung von amorpher in kristalline Lactose verursacht. Aufgrund dessen sollten größere Schwankungen der relativen Feuchte während der Lagerung vermieden werden. Für Klimaregionen mit einer sehr hohen relativen Luftfeuchte und Temperatur bietet MEGGLE ein wasserundurchlässiges Verpackungsmaterial auf Aluminiumbasis an, um eine optimale Produktfunktionalität zu gewährleisten. **Abbildung 6** zeigt, dass die ausgezeichnete Verpressbarkeit von FlowLac® 100 auch bei einer hohen relativen Luftfeuchte erhalten bleibt, insofern bei längerer Lagerung Aluminium als Packmittel der Vorzug gegenüber Polyethylen gegeben wird.

Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung (REM)

Aufgrund des Sprühtrocknungsprozesses besitzt FlowLac® eine sphärische Form. Die einzelnen Partikel bestehen aus kleinen alpha-Lactose-Monohydrat-Kristallen und amorpher Lactose (**Abbildung 7**). Die Morphologie und enge PSD von FlowLac® sind der Grund seines exzellenten Fließverhaltens.

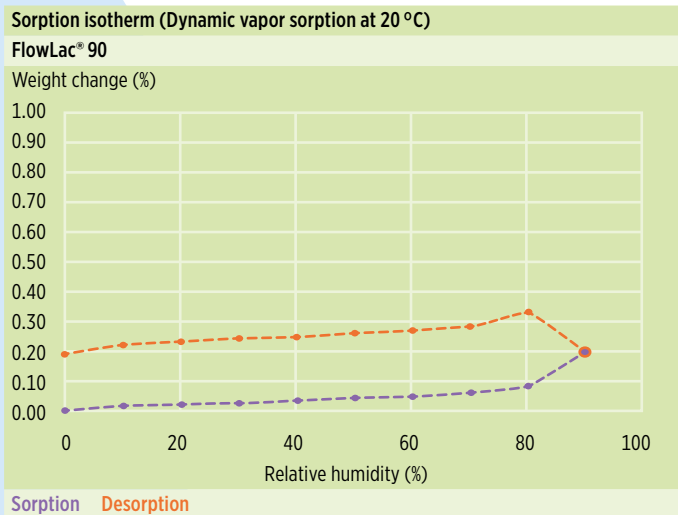


Abbildung 5: Wasserdampfsorptions-/Desorptions-Isotherme (20 °C) von sprühgetrockneter Lactose, am Beispiel von FlowLac® 90. Die Messung wurde mittels SPSx-1µ Feuchte-Sorptions-Testsystem durchgeführt.

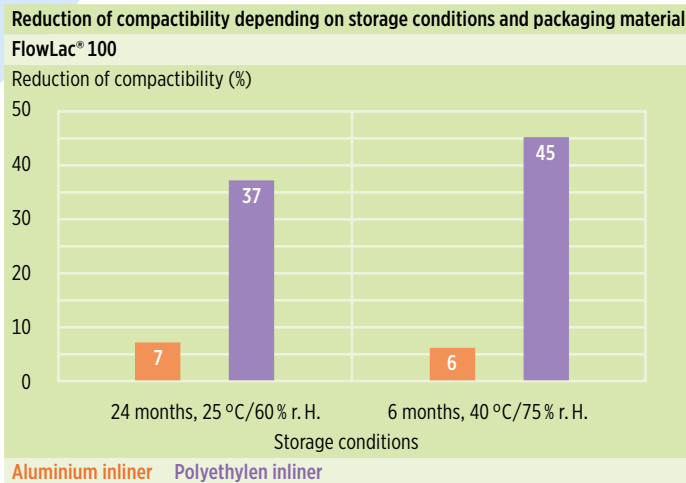


Abbildung 6: Abnahme der Verpressbarkeit von FlowLac® 100 in Abhängigkeit von Lagerungsbedingungen und Verpackungsmaterial.

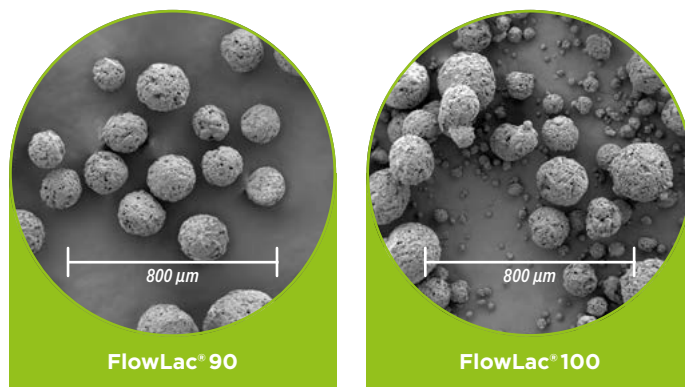


Abbildung 7: REM-Aufnahmen von MEGGLEs FlowLac®. Aufgenommen mit ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd bedampft).

Funktionalitätsbezogene Eigenschaften

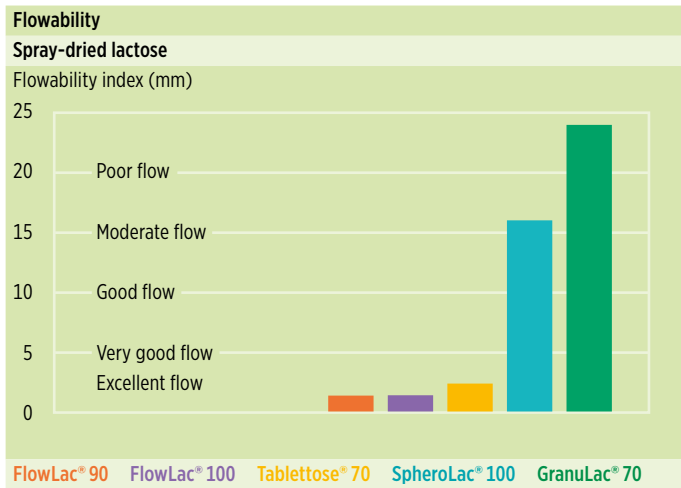


Abbildung 8: „Flowability Index“ von FlowLac® im Vergleich zu anderen Lactosequalitäten. Die niedrigen „Flowability Indices“ für FlowLac® 90/100 unterstreichen deren sehr gute Fließeigenschaften.

Fließverhalten

Erfahrungsgemäß beeinflussen Größe und Morphologie von Partikeln die Fließfähigkeit eines Pulvers. Partikel kleiner 100 µm neigen oft auf Grund kohäsiver Effekte zu schlechtem Fließverhalten, wohingegen größere, dichtere Partikel freien Fluss aufweisen. Die Partikelmorphologie beeinflusst das Fließverhalten ebenfalls signifikant. **Abbildung 8** zeigt, dass die Partikelbeschaffenheit und Struktur für die Fließfähigkeit wichtiger sind als die Partikelgrößenverteilung. Aufgrund seiner fast ideal-sphärischen Form besitzt sprühgetrocknete Lactose das beste Fließverhalten aller Lactosequalitäten. Daher resultieren für FlowLac® 90 und FlowLac® 100 niedrigere „Flowability Indices“ im Vergleich zu gesiebter (SpheroLac® 100) oder gemahlener Lactose (GranuLac® 70).

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 31–35° beschreibt eine gute Fließfähigkeit und verschlechtert sich im Allgemeinen mit ansteigenden Werten. **Abbildung 9** zeigt typische „Flowability Indices“ für FlowLac® 90 und FlowLac® 100, welche die sehr gute Fließfähigkeit unterstreichen.

Fließfähigkeit					
Sprühgetrocknete Lactose					
	Schüttwinkel (°)	Schüttdichte (g/l)	Stampfdichte (g/l)	Hausner-Faktor	Carr's Index (%)
FlowLac® 90	27	560	670	1,20	16
FlowLac® 100	28	590	710	1,20	17

Abbildung 9: Typische pulvertechnologische Parameter zur Beurteilung der Fließfähigkeit von FlowLac® 90/100. Es wurden Methoden des Ph. Eur. herangezogen.

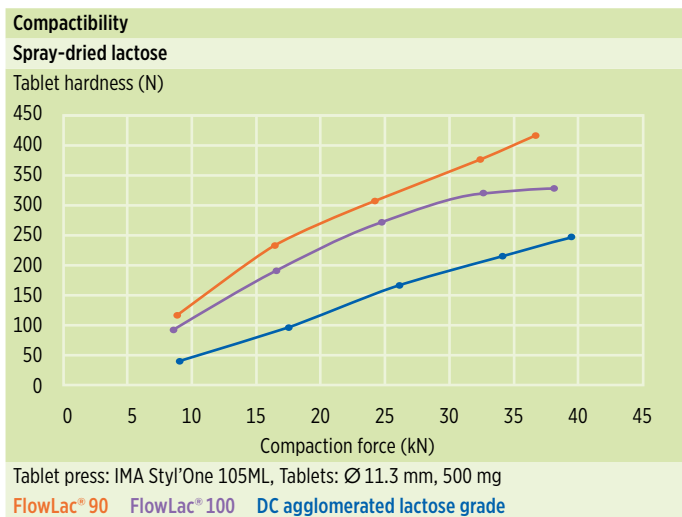


Abbildung 10: Kraft-Härte-Profil von FlowLac® 90/100 im Vergleich zu direkt-tablettierbarer, agglomerierter Lactose.

Verpressbarkeit

Abbildung 10 zeigt eine höhere Härteausbeute unter Verwendung von FlowLac® als unter Anwendung agglomerierter DC Lactose. Während des Verpressvorganges kommt es neben der Verdichtung der sprödebrüchigen Fragmentierung innerhalb des kristallinen Lactoseanteils bei der sprühgetrockneten Lactose FlowLac® zusätzlich zur plastischen Verformung der amorphen Lactose. FlowLac® 90 weist den höchsten Anteil an amorpher Lactose auf und damit eine überragende Kompaktierbarkeit im Vergleich mit FlowLac® 100. Aufgrund der niedrigeren notwendigen Kompressionskräfte während des Tablettierens, können der Werkzeugverschleiß reduziert und die Tablettenhärte gesteigert werden.

Verpackung und Haltbarkeit			
FlowLac®			
	Größe	Material	Haltbarkeit
FlowLac® 90	25 kg	Karton mit Aluminiuminliner	36 Monate
FlowLac® 100			24 Monate
FlowLac® 100		Papiersack mit PE-EVOH-PE-Folie	18 Monate

Abbildung 11: Verpackung und Haltbarkeit von MEGGLEs sprühgetrockneter Lactose FlowLac® 90/100.

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 11** 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] Gohel, M. C., Jogani, P. D. (2005). A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques*, 8(1), 76-93.
- [5] Roos, Y. H. (2002). Importance of glass transition and water activity to spray drying and stability of dairy powders. *Le Lait*, 82(4), 475-484.
- [6] Ruangchayajatuporn, J., Amornsakchai, T., Sinchaipanid, N., Mitrevej, A. (2011). Compaction behavior and optimization of spray-dried lactose with various amorphous content. *Journal of drug delivery science and technology*, 21(2), 175-181.

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