

CELLULOSE LACTOSE

FABRICACIÓN DE
COMPRIMIDOS →
COMPRESIÓN DIRECTA →
LACTOSA COPROCESADA

Folleto técnico
Cellactose® 80



Grados de lactosa coprocesada MEGGLE para compresión directa: Cellactose® 80

Información general

La manufactura por Compresión Directa (CD) es de gran elección ya que brinda el proceso menos complejo y más rentable para producir comprimidos en comparación con otros procesos de manufactura. Los fabricantes pueden combinar IFAs con excipientes y comprimir directamente, logrando formas de dosificación fáciles de producir [1, 2].

La tecnología de CD y el uso de modernas máquinas comprimidoras requieren que tanto excipientes y IFAs formen una mezcla compactable con excelente fluidez y baja tendencia a la segregación de partículas [3].

En la industria farmacéutica, la lactosa es uno de los excipientes utilizados con mayor frecuencia; sin embargo, al igual que en el caso de muchos otros excipientes, si la lactosa no se modifica puede no ser adecuada para el proceso de compresión directa debido a una insuficiente fluidez y propiedades de compactación (Figura 1).

Descripción del producto

La alfa-lactosa monohidrato y la celulosa polvo son excipientes funcionales que se utilizan en formas de dosificación sólidas orales. Ambos son de origen natural y su uso está bien establecido en la industria farmacéutica. En un esfuerzo por crear un desempeño funcional sinérgico, como una mejor compactabilidad y mejores características de mezclado, se utilizó el secado por co-aspersión para integrar la alfa-lactosa monohidrato y la celulosa polvo en un sistema monoparticulado. Cellactose® 80 fue desarrollado para brindar las propiedades de flujo y compactación necesarias para la fabricación de comprimidos por compresión directa. Cellactose® 80 es compuesto por un 75% de alfa-lactosa monohidrato y un 25% de celulosa polvo, manteniendo ambos sus identidades químicas individuales.

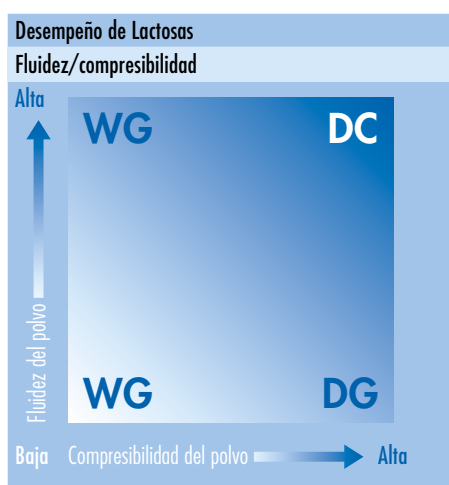


Figura 1: Requerimientos de compresibilidad y fluidez para diferentes tecnologías de fabricación de comprimidos (DC es compresión directa, WG es granulación húmeda, DG es granulación en seco) [3].

Información regulatoria y de calidad

Las materias primas utilizadas para producir Cellactose® 80, alfa-lactosa monohidrato y celulosa polvo cumplen con los requisitos de las monografías Ph.Eur., USP-NF y JP. Dado que no hay modificaciones químicas durante el coprocesamiento y que se mantienen las identidades químicas individuales, Cellactose® 80 se puede considerar como una combinación física de alfa-lactosa monohidrato y celulosa polvo. Además, un DMF de Cellactose® 80 está disponible durante la presentación, examen y aprobación de productos farmacéuticos ante FDA (Food and Drug Administration). Las especificaciones y los documentos regulatorios se pueden descargar de www.meggle-pharma.com.

Nuestra planta de producción farmacéutica dedicada de Wasserburg, Alemania está certificada según DIN ISO 9001:2008, ha implementado cGMP en función de Joint IPEC-PQG de la Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Excipientes Farmacéuticos y el Capítulo de Información General de USP <1078>. La planta de Wasserburg demuestra la amplia capacidad de producción en rangos de lactosa MEGGLE, incluyendo tamizado, molienda, aglomeración, secado por aspersión y coprocesamiento. Además, MEGGLE es miembro del IPEC (Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos).

MEGGLE invierte considerablemente en sustentabilidad de recursos en materias primas, estándares de producción, eficiencia y está comprometida activamente en la protección del medio ambiente. Nuestra prioridad es que los excipientes cumplan con los estándares farmacéuticos.

Aplicación

Cellactose® 80 está diseñado para la fabricación de comprimidos por compresión directa y se puede utilizar en otras aplicaciones como granulación en seco y relleno de cápsulas. En comparación con una mezcla física correspondiente de componentes individuales, Cellactose® 80 proporciona una mejor compactación, una fluidez superior y una mayor capacidad de adherencia, lo que reduce las tendencias de segregación típicas de las mezclas simples de polvos. Debido a la mejora de las características de mezclado y a la capacidad de adherencia aumentada, Cellactose® 80 es ideal para formulaciones de baja dosis. Las propiedades de compactación superiores de Cellactose® 80 incrementan la dureza del comprimido también en formulaciones de alta dosis. Para aplicaciones de alta o baja dosis, Cellactose® 80 maximiza la flexibilidad de desarrollo de la formulación.

- Compresión directa
- Formulaciones de baja dosis
- Formulaciones de alta dosis

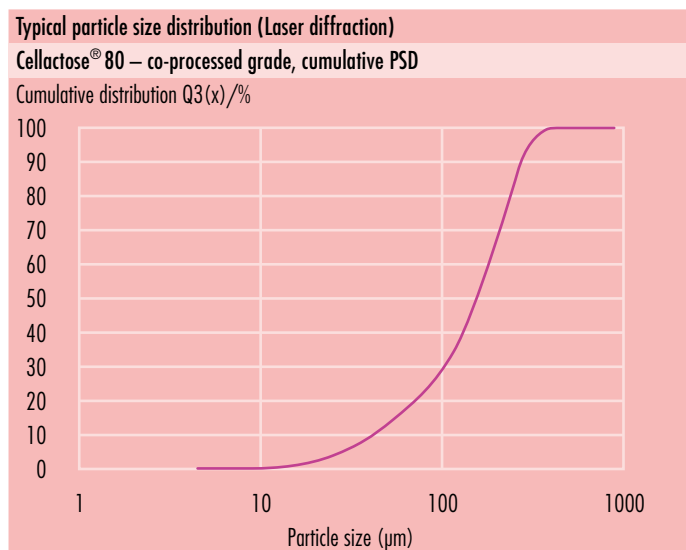
BENEFICIOS

Cellactose® 80

- Excelente compactabilidad
- Excelente fluidez
- Fabricación de comprimidos de IFA delicado
- Alta capacidad de adherencia de IFA
- Superficie de comprimido ideal para un recubrimiento fácil y económico

Distribución del tamaño de partículas (PSD)

La **Figura 2** muestra los típicos datos de distribución del tamaño de partículas por difracción láser para Cellactose® 80. Cellactose® 80 posee una PSD estrecha que es efectiva en la preparación de mezclas homogéneas de polvo, fundamental para obtener un comprimido de buena calidad.



La **Figura 3** representa el rango PSD especificado y los valores promedio típicos de tamizado a chorro de aire. Estos parámetros se monitorean constantemente mediante pruebas durante el proceso (IPC – In process control) y forman parte de la especificación de distribución del tamaño de partículas de Cellactose® 80.

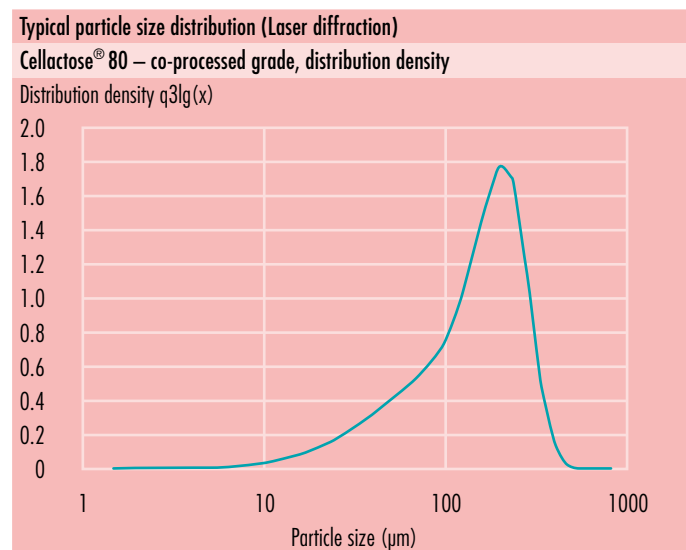


Figura 2: PSD acumulativa típica y densidad de distribución de Cellactose® 80 de MEGGLE. Analizada por el analizador del tamaño de partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

Datos de tamizado – lactosa coprocesada		
	Tipo de lactosa	Cellactose® 80
		especificada/típica
Distribución del tamaño de partículas. Método:	< 32 µm	máx. 20%/7%
	< 160 µm	35 – 65%/54%
Tamizado a chorro de aire	< 250 µm	mín. 80%/93%

Figura 3: PSD especificada para Cellactose® 80 por tamizado a chorro de aire en **negrita**. Se muestran a modo orientativo los valores típicos obtenidos por un control permanente durante el proceso.

Consistencia lote a lote

La consistencia lote a lote para todos los productos de lactosa se puede atribuir a la larga historia y experiencia de MEGGLE en la fabricación de lactosa, y a su amplia experiencia técnica. Las constantes pruebas en proceso y de producto final garantizan la consistencia y la calidad (Figura 4).

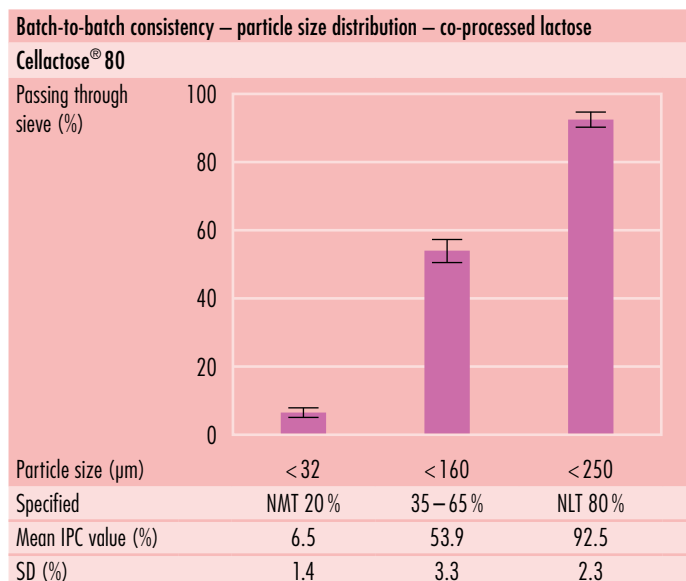


Figura 4: Consistencia lote a lote de la distribución del tamaño de partículas de Cellactose® 80 por análisis de tamizado a chorro de aire. Datos obtenidos a partir de un control durante el proceso permanente (IPC) de lotes subsiguientes a través de 12 meses.

Isotermas

Cellactose® 80 presenta una moderada absorción de humedad en condiciones de alta humedad relativa debido a la influencia de la celulosa polvo en el contenido de humedad de equilibrio observado (Figura 5).

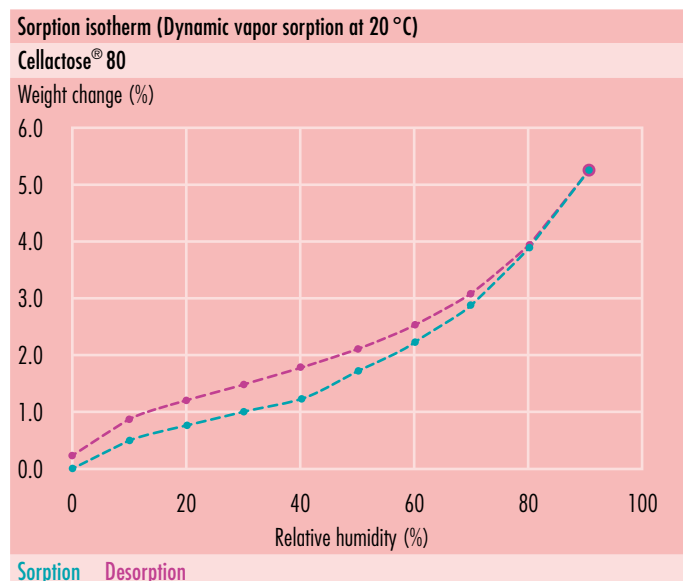


Figura 5: Isotermas de adsorción y desorción de Cellactose® 80.

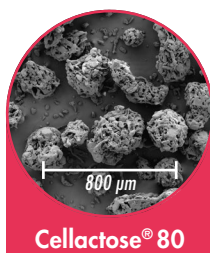


Figura 6: Imagen SEM de Cellactose® 80 que muestra la morfología ideal de partícula para una adherencia mejorada.

Micrografía electrónica de barrido (SEM)

Cellactose® 80 presenta una forma casi esférica debido al proceso de fabricación de secado por co-aspersión. La morfología general de Cellactose® 80 reduce la segregación de mezcla y mejora la uniformidad del contenido de la forma de dosificación acabada (Figura 6).

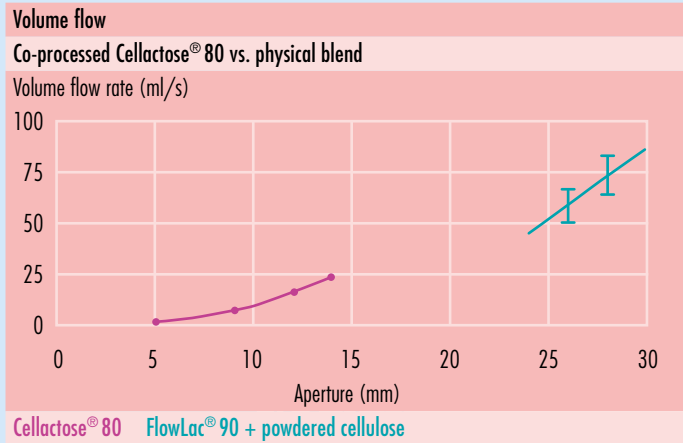


Figura 7: Tasa de flujo volumétrico (ml/s) como función del tamaño de apertura (mm de diámetro) para Cellactose[®] 80 y una mezcla física comparable analizada mediante un FlowRate[®].

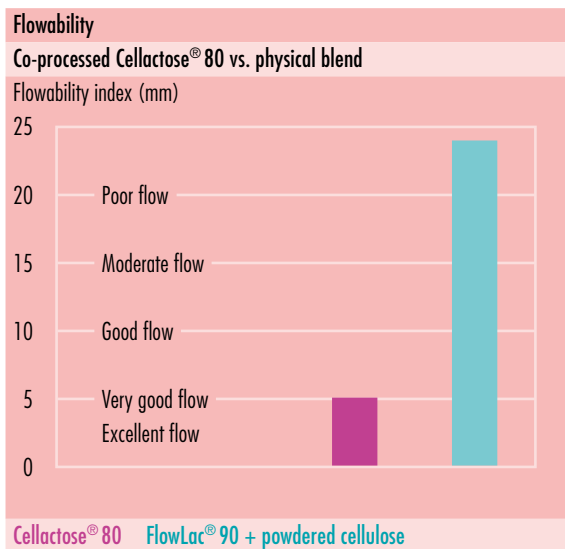
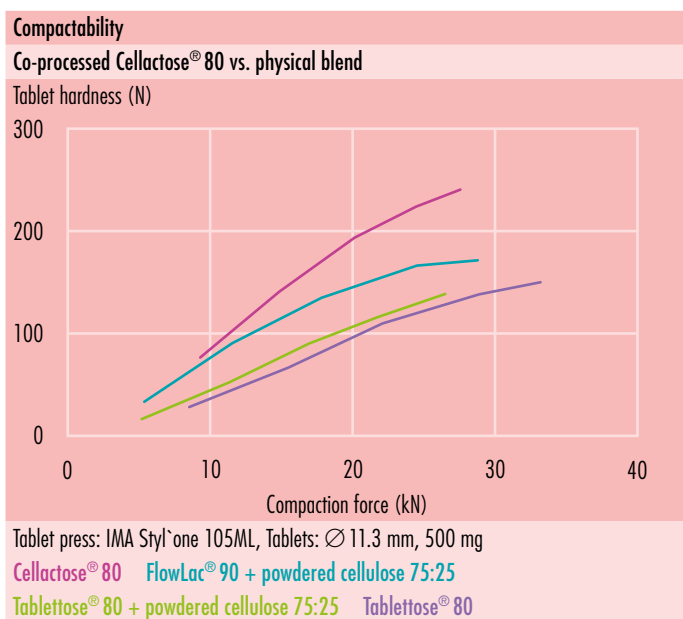


Figura 8: Índice de fluidez de Cellactose[®] 80 y su correspondiente mezcla física. Valores inferiores indican una mejor fluidez.



Tablet press: IMA Styl[®]one 105ML, Tablets: Ø 11.3 mm, 500 mg
 Cellactose[®] 80 FlowLac[®] 90 + powdered cellulose 75:25
 Tablettose[®] 80 + powdered cellulose 75:25 Tablettose[®] 80

Flujo de polvo

En la evaluación del flujo de polvo utilizando un FlowRate[®], Cellactose[®] 80 demostró una fluidez superior en comparación con una mezcla física compuesta por lactosa secada por aspersión y celulosa polvo. La mezcla simple de ingredientes individuales mostró una mayor variación de flujo en comparación con Cellactose[®] 80 (Figura 7). Cellactose[®] 80 presentaba además un índice de fluidez inferior (Cellactose[®] 80 = 5 mm, mezcla física = 24 mm), indicando una fluidez superior (Figura 8).

La fluidez también se puede describir mediante el índice de Hausner, el índice de Carr o el ángulo de reposo. Un índice de Hausner por debajo de 1,25 o un índice de Carr por debajo de 20 indican que los polvos fluyen libremente. El ángulo de reposo describe la "buena fluidez" entre 31–35°, y en general, empeora con ángulos más pronunciados. La Figura 9 muestra los índices de fluidez típicos para Cellactose[®] 80, indicando una excelente fluidez.

Fluidez					
Lactosa coprocesada					
	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/l)	Densidad compactada (g/l)	Índice de Hausner	Índice de Carr (%)
Cellactose [®] 80	34	370	490	1,32	24,49

Figura 9: Parámetros relacionados con la fluidez/procesabilidad de Cellactose[®] 80.

Compactabilidad y friabilidad

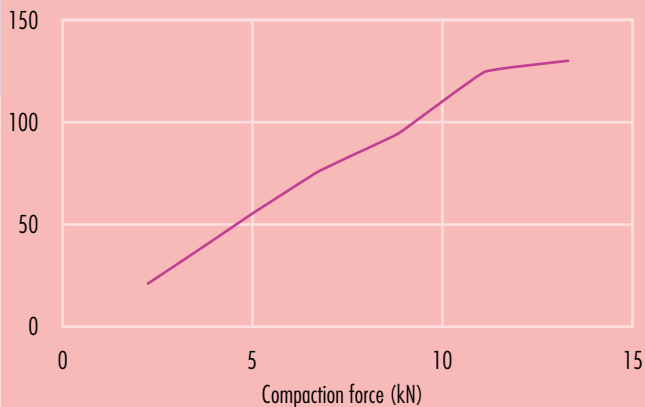
La dureza del comprimido se puede incrementar combinando lactosa y celulosa. Los resultados han demostrado que la compactabilidad de Cellactose[®] 80 es superior a una mezcla física de los componentes individuales en la misma relación (Figura 10). Se lograron formulaciones de alta dosis que comprendían aproximadamente 70% de fármaco (Figura 11). Debido a la excelente compactabilidad y a la baja friabilidad (< 1%) (Figura 12), comprimidos ideales para un posterior proceso de recubrimiento son obtenidos.

Figura 10: Perfil de dureza del comprimido de Cellactose[®] 80 en comparación con una combinación física de los componentes individuales y Tablettose[®] 80 (lactosa granulada). Los comprimidos se produjeron en una comprimidora IMA Styl[®]one con punzones de 11,3 mm. El objetivo de peso promedio del comprimido fue de 500 mg.

Compactability

High-dose Vitamin C formulation with Cellactose® 80

Tablet hardness (N)



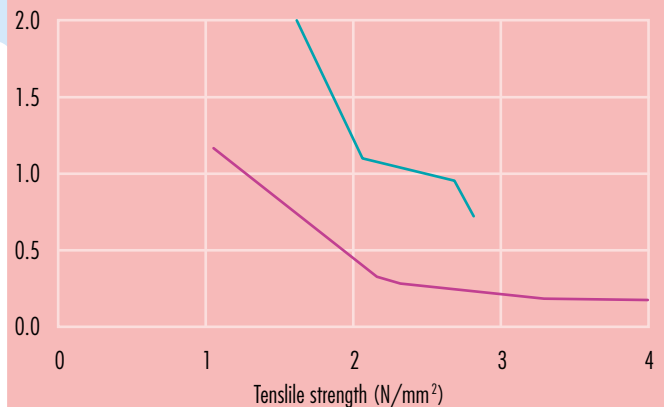
Cellactose® 80 Tablet press: Korsch EK 0, Tablets: Ø 8 mm, 240 mg

Figura 11: Perfil de dureza de comprimidos compuestos por el 69% de Vitamina C, 30% de Cellactose® 80 y 1% de Compritol 888. Los comprimidos se produjeron en una comprimidora Korsch EK 0 con punzones de 8 mm. El objetivo del peso promedio del comprimido fue de 240 mg.

Friability

Co-processed Cellactose® 80

Friability (%)



Cellactose® 80 Tabletose® 80 + powdered cellulose 75:25

Figura 12: Friabilidad de los comprimidos producidos con Cellactose® 80 o su mezcla física correspondiente.

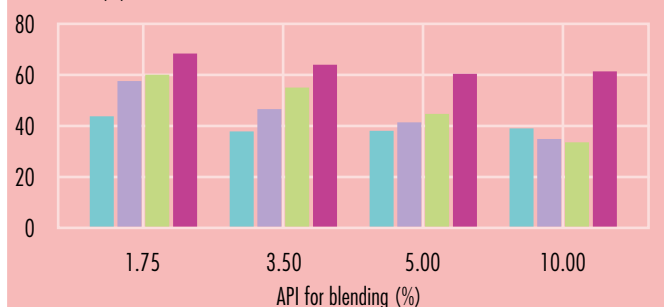
Capacidad de adherencia

Debido a su superficie rugosa, Cellactose® 80 ofrece una alta capacidad de adherencia y es altamente recomendable para formulaciones de baja dosis. Cellactose® 80 mitiga la segregación de polvo durante la producción y garantiza la uniformidad de contenido del producto acabado. Para demostrar capacidad de adherencia, se mezcló glibenclamida con diversos excipientes. El API no adherido se retiró con ayuda de medios mecánicos y el API restante se cuantificó. Los siguientes resultados enfatizan la capacidad de adherencia superior de Cellactose® 80 en relación con otros excipientes (Figura 13), [4].

Adherence capacity

Content uniformity – Cellactose® 80 vs. various excipients

API content (%)



Avicel PH 200 Ludipress Karion Instant Cellactose® 80

Figura 13: Capacidad de adherencia de diferentes excipientes [4].

Embalaje y vida útil

El material de embalaje cumple con la Regulación (EC) N° 1935/2004 y 21 CFR 174, 175, 176, 177 y 178. Las pruebas de estabilidad se han realizado en función de las directrices ICH y se encuentra en curso un programa de estabilidad. La Figura 14 brinda una vista general sobre el tamaño y material del embalaje y sobre la vida útil del producto.

Embalaje y vida útil

Cellactose® 80

	Tamaño	Material	Vida útil
Cellactose® 80	20 kg	Bolsa de papel con revestimiento interior PE-EVOH-PE	36 meses
		Caja de cartón con revestimiento interior PE-EVOH-PE	

Figura 14: Embalaje y vida útil de Cellactose® 80 de MEGGLE.

Bibliografia

- [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] Schmidt and Rubensdörfer (1994). Evaluation of Ludipress as a “Multipurpose Excipient” for DC Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties, *Drug dev. ind. Pharm.* 20(18), 2899–2925

MEGGLE App:



Consultor MEGGLE

MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology
Megglestrasse 6–12
83512 Wasserburg
Germany

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