

COMM

BI

PREPARACIÓN DE TABLETAS →
COMPRESIÓN DIRECTA →
LACTOSA COPROCESADA

LAC

Folleto tecnico
CombiLac®



Grados de lactosa co-procesada de MEGGLE para compresión directa: CombiLac®

Información general

La elaboración de tabletas por compresión directa (DC) es una alternativa ampliamente difundida ya que permite producir comprimidos con buena rentabilidad y en forma sencilla en comparación con otros métodos. Los fabricantes pueden comprimir combinando excipientes con APIs logrando así formas de dosificación fáciles de producir [1, 2].

La tecnología DC y el uso de moderno equipamiento para compresión, requiere que los excipientes y APIs, se combinen en una mezcla fácil de compactar presentando una buena fluidez y baja tendencia a la segregación [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

El excipiente de alta funcionalidad CombiLac®, es un excipiente co-procesado, integrado, basado en lactosa, específicamente diseñado para facilitar el desarrollo y producción de formas sólidas de administración oral. Consiste en un 70 % de alfa-lactosa monohidrato, 20 % de celulosa microcristalina (MCC) y 10 % de almidón de maíz nativo y blanco, cada uno conforme a Ph. Eur., USP-NF y JP. Los tres componentes individuales están integrados en una estructura de monopartícula, la cual no se separa por métodos físicos. CombiLac® evidencia mejora en las propiedades de compactación comparado con una mezcla individual de ingredientes, lo cual provee tabletas robustas con mínima friabilidad. Asegura rápida desintegración de tabletas e independiente de la dureza, para una efectiva liberación del API. Además ofrece características de fluidez necesarias para aumentar el rendimiento en DC y asegurar la uniformidad de peso en formulaciones orales sólidas.



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



Información reglamentaria y de calidad

Las materias primas utilizadas para producir CombiLac®, alfa-lactosa monohidrato, MCC y almidón de maíz nativo, cumplen con los requerimientos de las monografías Ph. Eur., USP-NF y JP. Dado que no hay modificaciones químicas durante el proceso y las características químicas se mantienen, CombiLac® se puede considerar como una mezcla física de ingredientes individuales [4]. Las especificaciones y documentos regulatorios pueden descargarse desde www.meggle-pharma.com.

Nuestra unidad dedicada a la producción farmacéutica en Wasserburg, Alemania, está certificada según DIN ISO 9001:2015 y ha implementado GMP de acuerdo con IPEC-PQG (Guía de buenas prácticas de fabricación para excipientes farmacéuticos) y el Capítulo general de USP-NF <1078> BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA EXCIPIENTES FARMACÉUTICOS A GRANEL (GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS). MEGGLE ha sido un fabricante y proveedor de excipientes con certificación EXCI PACT™ desde 2014.

Las instalaciones de Wasserburg demuestran la capacidad total de producción de lactosa, que incluye tamización, trituración, aglomeración, secado por pulverización y coprocesamiento. Además, MEGGLE es miembro del IPEC (Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos).

MEGGLE invierte considerablemente en la sostenibilidad del suministro de materias primas, estándares de producción y eficiencia. Estamos comprometidos activamente en la protección del medio ambiente. Para garantizar la calidad de nuestros productos, nuestro compromiso y adhesión a los estándares farmacéuticos establecidos siguen siendo nuestra mayor prioridad.

Aplicación

CombiLac® está diseñado para DC y puede ser utilizado en el desarrollo de otras formulaciones, como la granulación vía seca. En comparación con mezclas físicas de componentes individuales, CombiLac® provee propiedades superiores de compactación, así como una performance necesaria de fluidez para mayores niveles de producción y disminución de variaciones de peso. CombiLac® es la mejor elección “ready to use”, cuando se prioriza un desarrollo robusto y reducido en tiempo. Durante la producción, el análisis de las materias primas se reduce debido a esta combinación ternaria.

- Compresión directa
- Formulaciones ODT
- Granulación en seco (“compactación” por rodillos, molino)

BENEFICIOS

CombiLac®

- Excelente compactibilidad
- Excelente fluidez
- Desintegración rápida e independiente de la dureza del comprimido, para una liberación efectiva del API
- Baja Friabilidad
- Supera características individuales de compactación y limitaciones de manipulación

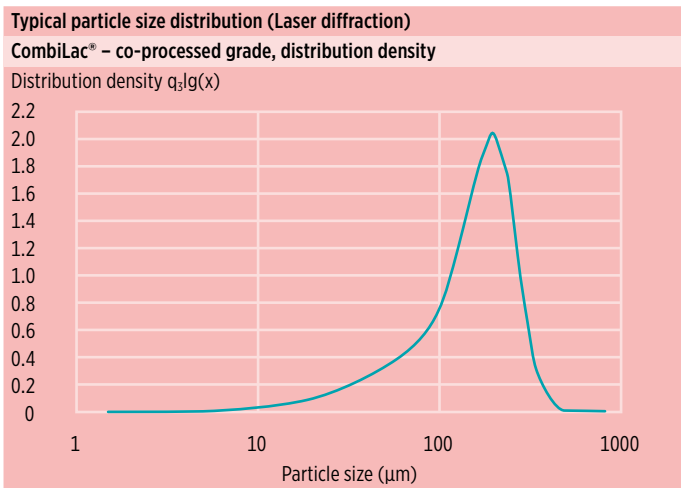
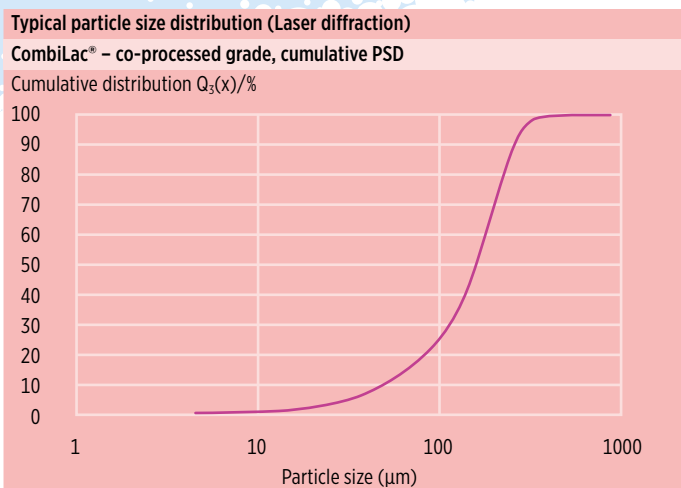


Figura 2: PSD típico acumulado y distribución de densidad de CombiLac® de MEGGLE. Evaluado por analizador de tamaño de partículas Sympatec®/Helos & Rhodos.

Distribución del tamaño de partícula (PSD)

La **figura 2** muestra la información típica de la distribución del tamaño de partículas por difracción láser de CombiLac®. Una estrecha PSD evidencia una mezcla homogénea, lo cual es un requerimiento muy importante en el proceso de compresión.

La **figura 3** describe el rango especificado de PSD y valores promedio típicos medidos por air-jet sieve. Estos parámetros están constantemente monitoreados a través de controles en proceso (IPC: in-process-control) y son parte de la especificación de la distribución del tamaño de partículas. (Los valores típicos son mostrados solo a modo orientativo).

Datos de tamizado – Lactosa coprocesada		
	Tipo de lactosa	CombiLac®
		especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas	< 32 μm	máx. 15%/ 5%
	< 160 μm	35–65%/56%
Método: Tamizado por chorro de aire	< 250 μm	min. 85%/93%

Figura 3: PSDs especificadas para CombiLac® por tamiz de chorro de aire en negrita. Se muestran los valores típicos obtenidos mediante un permanente in-process-control.

Principal Beneficio

CombiLac® es altamente apropiado para DC ya que en forma sinérgica combina los beneficios individuales a través de un diseño inteligente de partícula. La estructura de monopartícula de CombiLac® mejora claramente la performance de mezclas con relación a fluidez, dureza y desintegración.

Principales Beneficios de CombiLac®			
	CombiLac®	MicroLac® 100	StarLac®
Fluidez	+++	+++	+++
Dureza de Tableta	++	+++	+
Desintegración de Tableta	++	+	+++

Isotermas

La isoterma de absorción de CombiLac® a 20 °C exhibe una moderada absorción de agua debido al contenido de MCC y almidón de maíz, tal como ha sido observado por absorción dinámica de vapor (DVS). El incremento y subsecuente disminución del contenido de humedad en el equilibrio demuestra histéresis (**figura 4**).

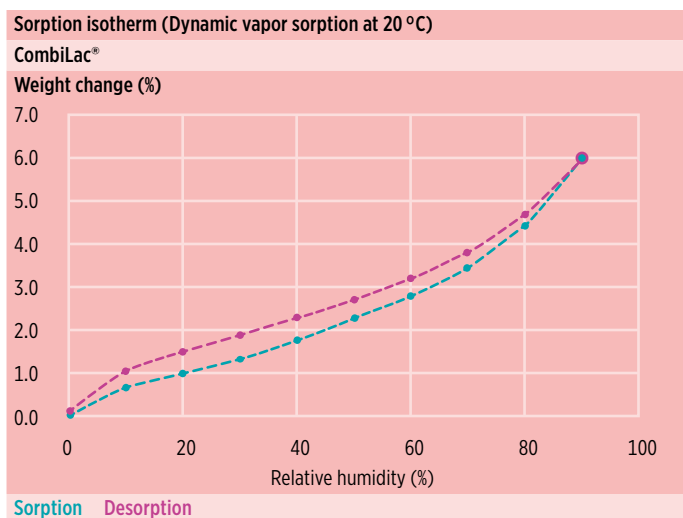


Figura 4: Isotermas de sorción-desorción (20 °C) de CombiLac®. Análisis realizado por el sistema de prueba de sorción de humedad SPSx-1μ.

Micrografía electrónica de barrido (SEM)

CombiLac®, el excipiente triple co-procesado de MEGGLE, es un polvo sin olor, de color blanco o similar. Se trata de un compuesto spray dried de 70% de alfa-lactosa monohidrato, 20% de MCC, y 10% de almidón de maíz nativo, blanco y libre de GMO donde cada componente cumple con estándares compendiales de Ph. Eur., USP-NF y JP. Es libremente fluido y parcialmente soluble en agua fría. Un proceso productivo bien definido genera una morfología porosa y esférica. A pesar de su composición triple, posee una estructura monoparticular.

El estudio SEM de CombiLac® demuestra la conversión de la forma irregular de lactosa, MCC y almidón de maíz, en partículas altamente esféricas, integradas en un mismo sistema (**figura 5**). Los componentes individuales no pueden ser separados por tratamiento físicos. La performance de fluidez y compactabilidad se ve mejorada en comparación con mezclas físicas simples de ingredientes naturales.

La morfología y la estructura superficial del monohidrato de alfa-lactosa, MCC y rendimiento de almidón de maíz en el excelente rendimiento de flujo y compactación de CombiLac® en DC.

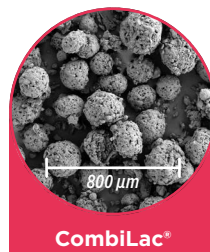


Figura 5: Imagen SEM de CombiLac® de MEGGLE, ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd pulverizado).

Características funcionales relacionadas

Fluidez

La evaluación de las propiedades de flujo de acuerdo con FlowRatex® (flujo de polvo a través de un orificio) es una parte integral del desarrollo de fármacos y, posteriormente, afecta el proceso de producción y la calidad del producto. CombiLac® exhibe excelentes propiedades de flujo, indicadas por un pequeño índice de fluidez de 2 (mm) y un alto caudal como se muestra en la **figura 6**. El índice, que describe la compresibilidad y el ángulo de reposo, comúnmente utilizados, se muestra en la **figura 7**.

Superficie específica

En comparación con la mezcla física, que comprende 70 % de monohidrato de alfa-lactosa, 20 % de MCC y 10 % de almidón de maíz nativo blanco, el área de superficie específica BET de CombiLac® es bastante pequeña a 0.5 m²/g.

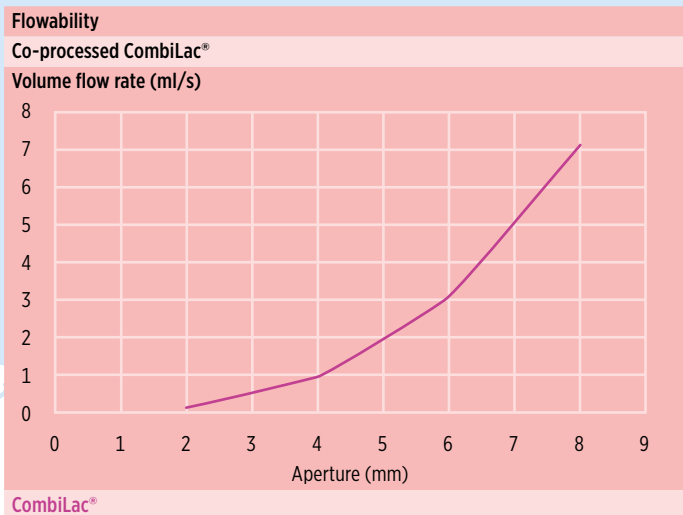


Figura 6: El Volumen de Fluidez (ml/s) en función del tamaño de apertura (mm) para CombiLac® analizado por FlowRatex®. El índice de fluidez (FI) de CombiLac®, excipiente triple co-procesado de MEGGLE, es 2 (mm).

Fluidez						
Lactosa coprocesada						
	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/l)	Densidad compactada (g/l)	Razón Hausner	Índice de Carr (%)	Superficie BET (m ² /g)
CombiLac®	30	450	540	1.19	16	0.49

Figura 7: Valores típicos funcionales del excipiente triple co-procesado CombiLac®. Todos los métodos fueron realizados conforme a estándares compendiales. La determinación del BET-área superficial fue instrumentada por Quantachrome Autosorb® iQ (adsorbent Kr₂, outgas time and temperature: 7 h at 50 °C, in vacuo).

Compresibilidad del polvo

Las características de llenado del material y el comportamiento de compresión de los ingredientes de formulación impactan en la calidad de la tableta. Generalmente, la performance de compactación se incrementa por la combinación de materiales de deformación plástica y quebradiza. Sin embargo, la adición de componentes de deformación plástica, por ejemplo diversos almidones, parecen ser totalmente opuestos. Las prácticas farmacéuticas se posicionan habitualmente en equilibrar la integridad de una forma de dosificación sólida junto con su función de vehículo. El CombiLac® se encuentra bien balanceado asegurando

una suficiente dureza y al mismo tiempo, un rápido tiempo de desintegración. Adicionalmente, CombiLac® ofrece un rendimiento superior de dureza respecto a sus ingredientes individuales. Aproximadamente un incremento del 20 % es alcanzado (**figura 8**).

Se brindan como referencia perfiles de dureza de tabletas elaboradas con excipientes co-procesados, MicroceLac® 100 (75 % alfa-lactosa monohidrato y 25 % MCC) y StarLac® (85 % alfa-lactosa monohidrato y 15 % almidón de maíz nativo) (**figura 9**).

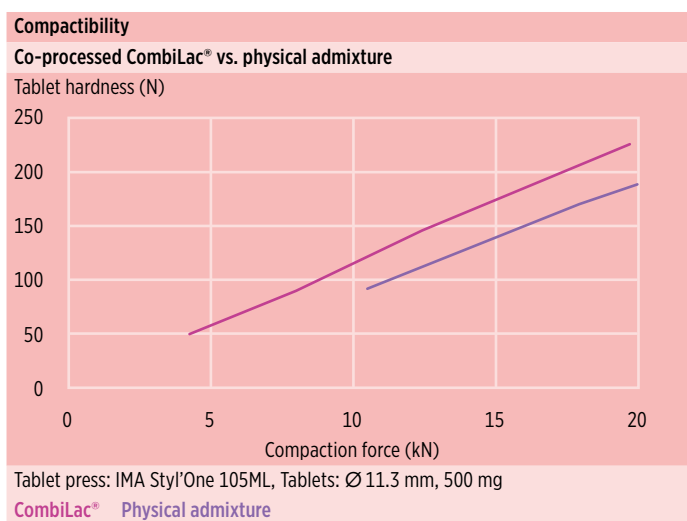


Figura 8: Perfil de dureza de CombiLac® comparado con una mezcla física de componentes individuales (lactosa spray-dried FlowLac® 100, MCC 102, y almidón de maíz pregelatinizado de grado DC, Starch® 1500). Las tabletas fueron producidas utilizando una comprimidora IMA StyliOne 105 ML, con un diámetro de tableta de 11.3 mm, 500 mg de peso y 0.5 % de Estearato de Magnesio.

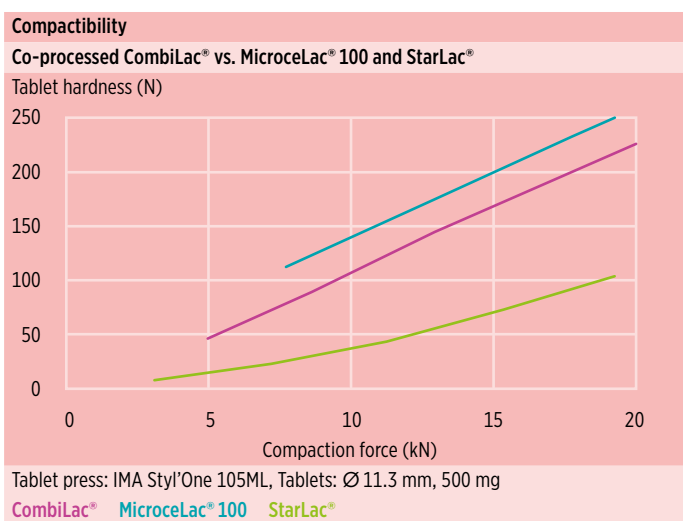


Figura 9: Perfil de dureza de una tableta de CombiLac® comparada con excipientes co-procesados MicroceLac® 100 (75 % de alfa-lactosa monohidrato y 25 % de MCC), y StarLac® (85 % de alfa-lactosa monohidrato y 15 % de almidón de maíz nativo) son presentados como referencia. Las tabletas fueron producidas utilizando una comprimidora IMA StyliOne 105 ML, con un diámetro de tableta de 11.3 mm, 500 mg de peso y 0.5 % de Estearato de Magnesio.

Desintegración de Tableta

CombiLac® es ideal cuando se desea una desintegración rápida con una alta dureza de la tableta. La desintegración de CombiLac® es rápida, no depende de la dureza de la tableta. Un excipiente coprocesado que consiste en alfa-lactosa monohidrato y MCC muestra una dependencia significativa entre tiempo de desintegración y la dureza de la tableta, desafiando los límites de las formulaciones de liberación inmediata. El almidón de maíz,

como agente de desintegración tradicional, puede ser útil al asegurar una rápida absorción de agua, ya sea en una mezcla física clásica o incorporada en un excipiente coprocesado (CombiLac®, StarLac®), pero a expensas de la dureza de la tableta. En CombiLac® se ha equilibrado la alta dureza de la tableta y el bajo tiempo de desintegración (figura 10, 11).

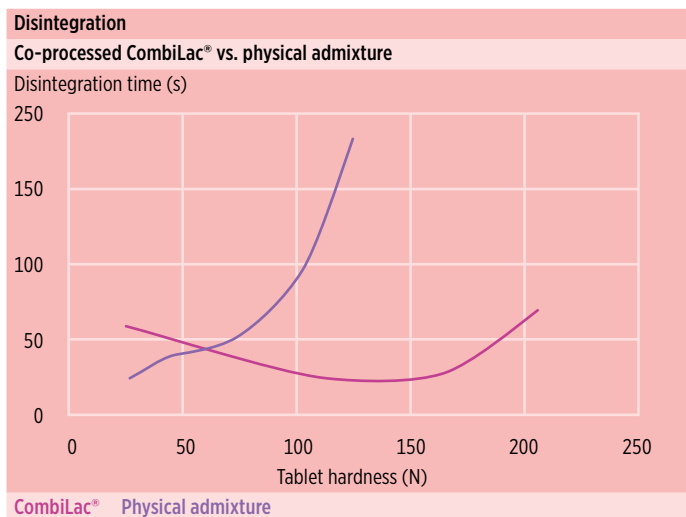


Figura 10: Desintegración de una tableta de CombiLac® comparado con la correspondiente mezcla física (lactosa spray dried FlowLac® 100, MCC 102 y almidón de maíz pregelatinizado DC, Starch® 1500). Las tabletas fueron producidas con una comprimidora IMA Styl'One 105 ML, con un diámetro de 11.3 mm, 500 mg de peso y 0.5% de Estearato de Magnesio.

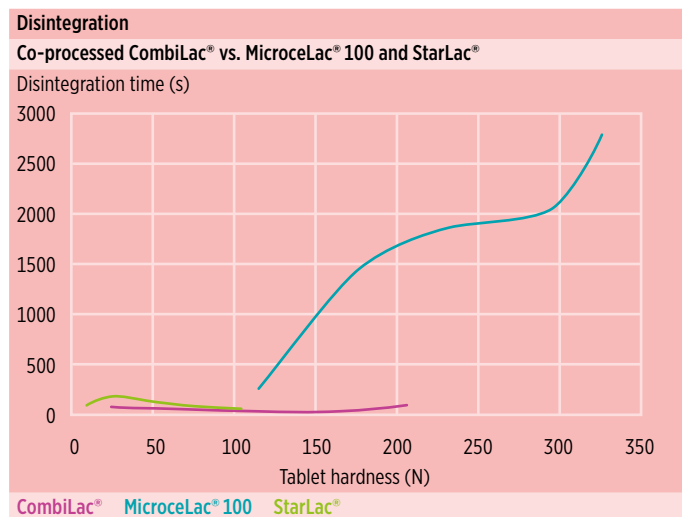


Figura 11: La desintegración de CombiLac® comparada con el excipiente co-procesado MicroceLac® (75% alfa-lactosa monohidrato y 25% MCC), y StarLac® (85% alfa-lactosa monohidrato y 15% almidón de maíz nativo). Las tabletas fueron producidas utilizando una comprimidora IMA Styl'One 105 ML, con un diámetro de tableta de 11.3 mm, un peso de 500 mg y 0.5% de Estearato de Magnesio.

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 12 brinda una vista general sobre el tamaño y material del embalaje, también sobre la vida útil del producto.

Embalaje y vida útil			
	Tamaño	Material	Vida útil
CombiLac®	20 kg	Caja de cartón con revestimiento interior PE-EVOH-PE	24 meses

Figura 12: Embalaje y vida útil de CombiLac® de MEGGLE.



Bibliografía

- [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 Authorization of a Medicinal Product. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.

Enviado por

**MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology**
Megglesstrasse 6-12
83512 Wasserburg
Alemania

Phone +49 8071 730
service.pharma@megggle.com
www.megggle-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