

STARLAC

FABRICACIÓN DE
COMPRIMIDOS →
COMPRESIÓN DIRECTA →
LACTOSA COPROCESADA

Folleto técnico
StarLac[®]



Grados de lactosa coprocesada MEGGLE para compresión directa: StarLac®

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 el almidón de maíz 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. La lactosa se utiliza frecuentemente como diluyente o aglutinante de compresión directa. El almidón se puede utilizar como aglutinante para aplicaciones secas o húmedas, desintegrante y diluyente. En un esfuerzo por establecer el rendimiento funcional sinérgico, como por ejemplo una mayor compactabilidad y una desintegración más rápida del comprimido, la lactosa y el almidón se secaron por co-aspersión para formar un sistema monoparticulado. StarLac® está compuesto por un 85% de alfa-lactosa monohidrato y un 15% de almidón de maíz nativo. StarLac® ofrece las características de compactación e insensibilidad al lubricante deseadas para la compresión directa, y las propiedades de hidratación deseadas para la rápida liberación de IFAs. Además, la fluidez de StarLac® es superior en comparación con una mezcla física de los componentes individuales en una relación equivalente



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 StarLac®, alfa-lactosa monohidrato y almidón de maíz 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, StarLac® se puede considerar una combinación física de alfa-lactosa monohidrato y almidón de maíz nativo. Además, un DMF de StarLac® está disponible durante la presentación, examen y aprobación de productos farmacéuticos ante FDA (Food and Drug Administration). El almidón de maíz nativo que se emplea en la fabricación de StarLac® es libre de OMG (organismo modificado genéticamente) y libre de gluten. Las especificaciones y 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 aspersion 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

StarLac® está diseñado para la fabricación de comprimidos por compresión directa y se puede utilizar en otras aplicaciones para desarrollo de formulación. En comparación con una mezcla física de componentes individuales, StarLac® ofrece una fluidez superior, una mejor compactación, una disminución de la sensibilidad al lubricante, y una desintegración del comprimido independiente de su dureza. Debido a que StarLac® presenta compactación por deformación plástica y por fracturas frágiles, también se puede utilizar en formulaciones de granulación en seco.

- Compresión directa
- Formulaciones ODT
- Granulación en seco

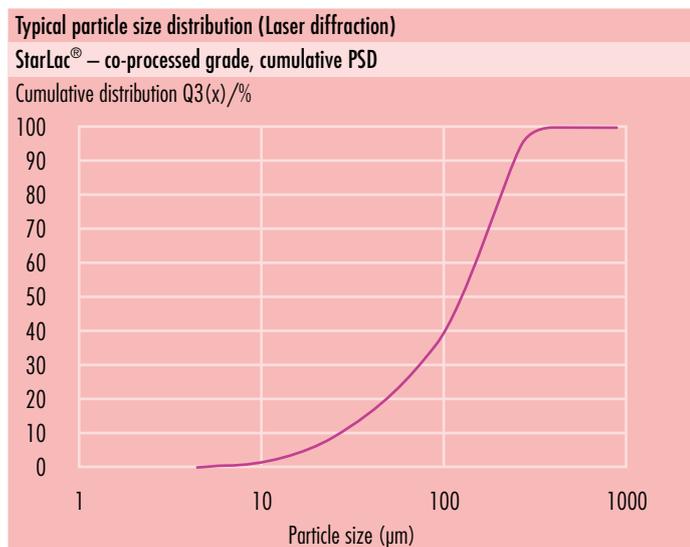
BENEFICIOS

StarLac®

- Excelente compactibilidad
- Excelente fluidez
- Desintegración del comprimido rápida e independiente de su dureza
- Propiedades de compactación e hidratación independientes del tipo o nivel de lubricante hidrofóbico

Distribución del tamaño de las partículas (PSD)

La **Figura 2** muestra los típicos datos de distribución del tamaño de las partículas por difracción láser para StarLac®. StarLac® 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 StarLac®.

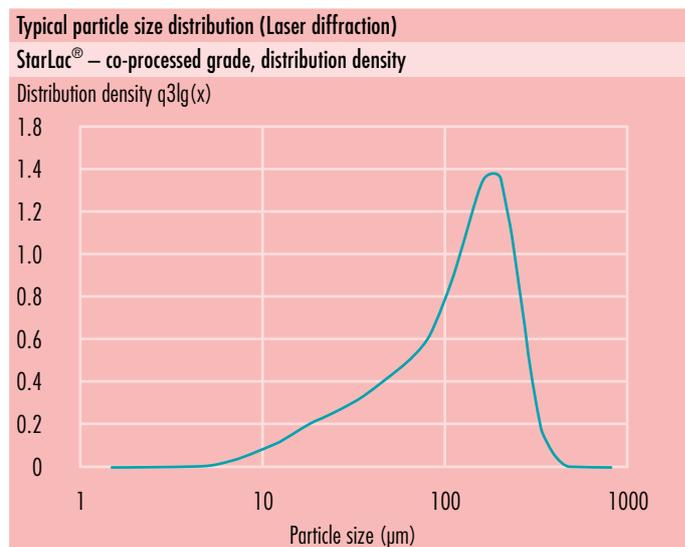


Figura 2: PSD acumulativa típica y densidad de distribución de StarLac® de MEGGLE. Analizada por el analizador del tamaño de las partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

| Datos de tamizado – Lactosa coprocesada | | |
|---|-----------------|----------------------------------|
| | Tipo de lactosa | StarLac® especificada/typical |
| Distribución del tamaño de las partículas | < 32 µm | máx 15%/6 % |
| Método: | < 160 µm | 35 – 65%/49 % |
| Tamizado a chorro de aire | < 250 µm | min 80%/90 % |
| | < 315 µm | /99 % |

Figura 3: PSD especificadas para StarLac® 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).

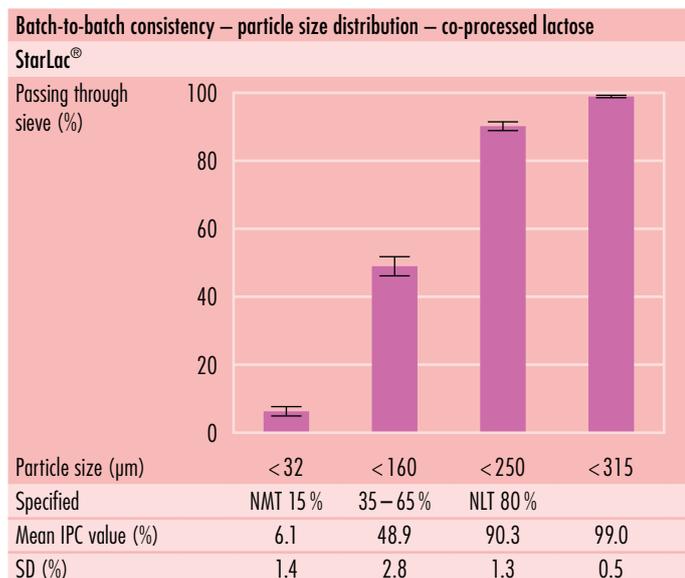


Figura 4: Consistencia lote a lote de la distribución del tamaño de las partículas de StarLac® por análisis de tamizado a chorro de aire. Datos obtenidos a partir de un control durante el proceso permanente (IPC) de lotes subsiguientes a través de 12 meses.

Isotermas

StarLac® presenta una moderada absorción de humedad en condiciones de alta humedad relativa, debido a la influencia del almidón en el contenido de humedad de equilibrio observado (Figura 5).

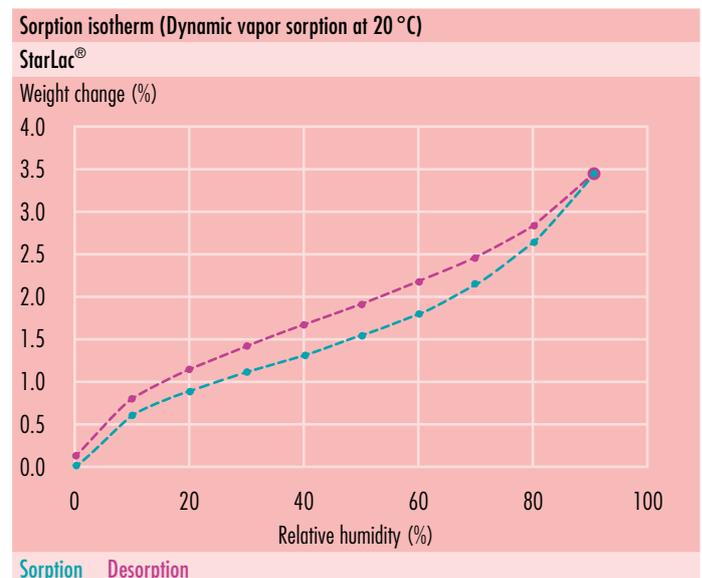


Figura 5: Isoterma de adsorción y desorción de StarLac®.

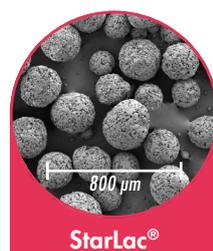


Figura 6: Imagen SEM de StarLac® de MEGGLE.

Micrografía electrónica de barrido (SEM)

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

Características funcionales relacionadas

Flujo de polvo

En la evaluación del flujo de polvo utilizando un FlowRatex®, StarLac® demostró una fluidez superior en comparación con una mezcla física compuesta por lactosa seca por aspersión y almidón de maíz. La mezcla simple de ingredientes individuales mostró una mayor variación de flujo en comparación con StarLac® (Figura 7). StarLac® presentaba además un índice de fluidez inferior (StarLac® = 2 mm, combinación física = 16 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 StarLac®, indicando una excelente fluidez.

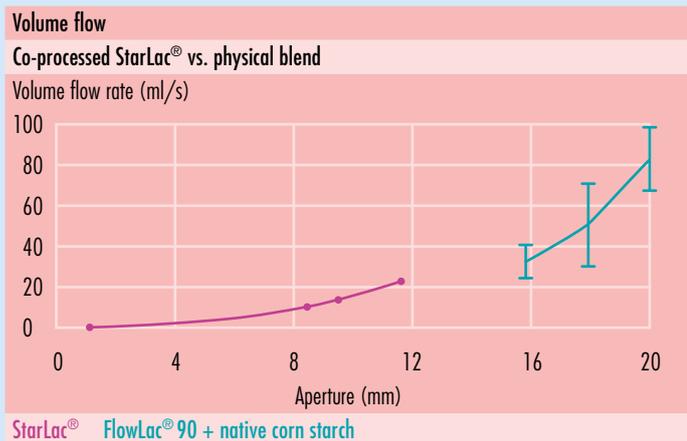


Figura 7: Tasa de flujo volumétrico (ml/s) como función del tamaño de apertura (mm de diámetro) para StarLac® y una combinación física comparable analizada mediante un FlowRatex®.

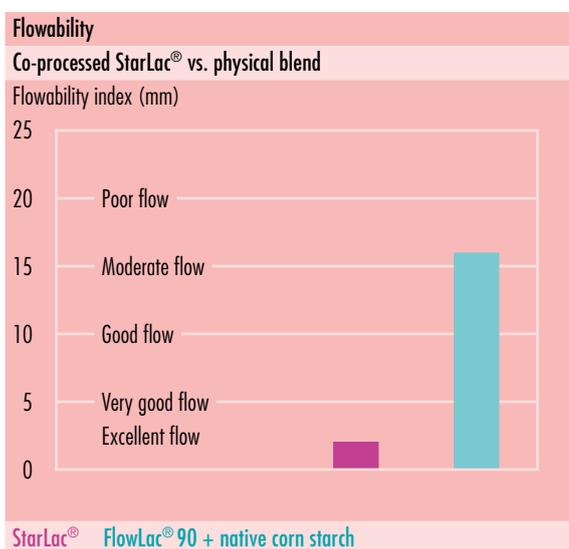


Figura 8: Índice de fluidez de StarLac® y su correspondiente mezcla física. Valores inferiores indican una mejor fluidez.

| Fluidez | | | | | |
|---------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------|
| Lactosa coprocesada | | | | | |
| | Ángulo de reposo (°) | Densidad aparente (g/l) | Densidad compactada (g/l) | Índice de Hausner | Índice de Carr (%) |
| StarLac® | 29 | 540 | 670 | 1,24 | 19,40 |

Figura 9: Parámetros relacionados con la fluidez/procesabilidad de StarLac®.



Tablet press: IMA Styl'one 105ML, Tablets: Ø 11.3 mm, 500 mg

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

Compactabilidad y friabilidad

Los resultados han demostrado que la compactabilidad de StarLac® es superior a una mezcla física comparable de los componentes individuales en la misma relación (Figura 10). Debido a la excelente capacidad de compactación, la friabilidad es baja (< 1%) (Figura 11).

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



Figura 11: La friabilidad de los comprimidos producidos con StarLac® o su mezcla física correspondiente.

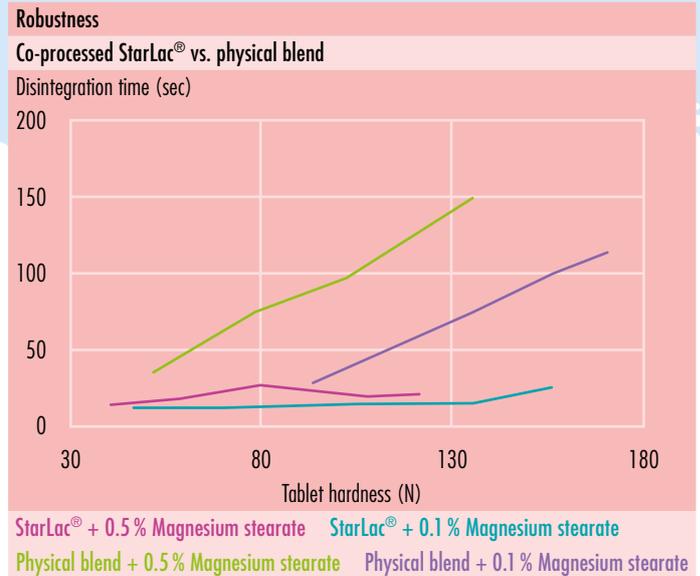


Figura 12: Perfil de desintegración del comprimido que muestra la dureza de StarLac® y los tiempos de desintegración independientes del nivel de lubricante.

Desintegración y disolución

Debido a su superior capacidad de hidratación, StarLac® es ideal cuando se necesita de una rápida desintegración del comprimido. Además, la desintegración de StarLac® es independiente de la cantidad de lubricante y de la dureza del comprimido. Una mezcla física simple compuesta por lactosa y almidón demostró una significativa sensibilidad al lubricante y una dependencia de la dureza del comprimido, por comparación (Figuras 12 y 13). Como resultado de los datos de desintegración del comprimido, estudios de seguimiento revelaron una disolución de API acelerada al utilizar StarLac® (Figura 14). La independencia de la dureza y la insensibilidad al lubricante exhibidas por StarLac® también lo vuelven un candidato para aplicaciones en comprimidos dispersables orales (ODT por su sigla en inglés).

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 está llevando a cabo un programa de estabilidad en curso. La Figura 15 brinda una vista general sobre el tamaño y material del embalaje y sobre la vida útil del producto.

| Embalaje y vida útil | | | |
|----------------------|--------|--|-----------|
| StarLac® | | | |
| | Tamaño | Material | Vida útil |
| StarLac® | 25 kg | Bolsa de papel de 25 kg con revestimiento interior de PE-EVOH-PE | 36 meses |

Figura 15: Embalaje y vida útil de StarLac® de MEGGLE.

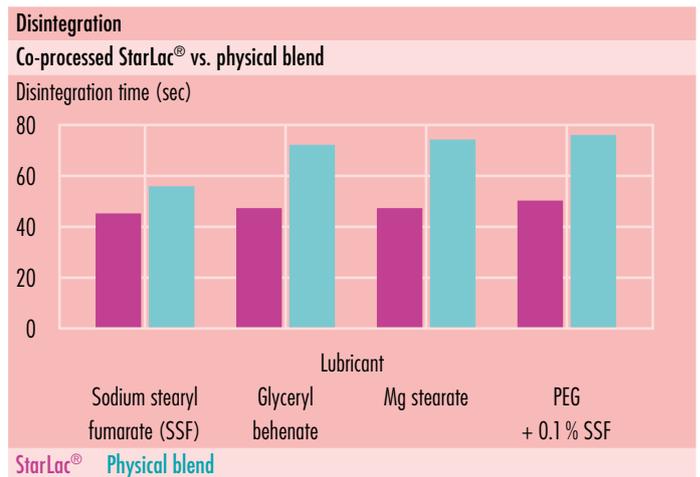


Figura 13: Tiempo de desintegración del comprimido para comprimidos producidos con StarLac® en comparación con una mezcla física de los ingredientes individuales. Los polvos se lubricaron a 0,5% tal como se muestra.

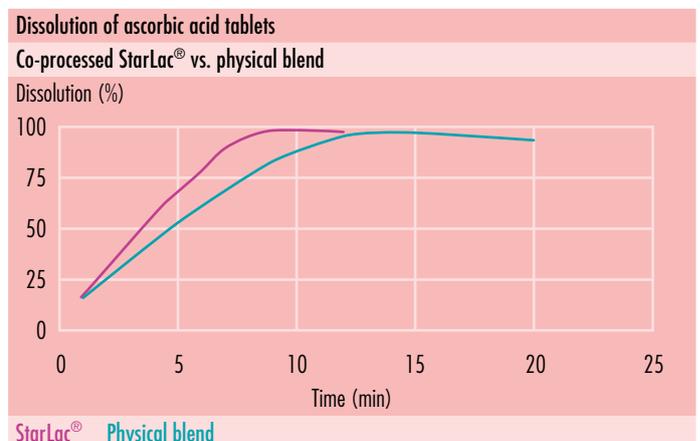


Figura 14: Perfiles de disolución para las formulaciones de ácido ascórbico (30% de carga) producidas con StarLac® en comparación con una mezcla física.

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).

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