

MICROCE LAC

COMPRESSÃO →
COMPRESSÃO DIRETA →
LACTOSE COPROCESSADA

Folhetos técnicos
MicroceLac® 100



Tipos de lactose coprocessada da MEGGLE para compressão direta: MicroceLac® 100

Informações gerais

A fabricação de comprimidos por compressão direta (CD) é uma escolha popular por proporcionar um processo menos complexo e mais rentável de produzir comprimidos em comparação com outros métodos de fabricação de comprimidos. Fabricantes podem misturar APIs com excipientes e comprimir, tornando as formas farmacêuticas simples de produzir [1, 2].

A tecnologia CD e a utilização de equipamentos modernos para a fabricação de comprimidos exigem que os excipientes e APIs formem uma mistura compressível com excelente fluidez e baixa tendência de segregação de partículas [3].

Na indústria farmacêutica, a lactose é um dos excipientes mais comumente usados; no entanto, como muitos outros excipientes, lactose pode não ser adequada para compressão direta sem modificação devido à fluidez insuficiente do pó e/ou às propriedades de compressão (figura 1).

Descrição do produto

A alfa-lactose monoidratada e a celulose microcristalina são excipientes funcionais, usados em formas de dosagem sólidas orais. Ambas são derivados naturais e comumente usadas na indústria farmacêutica, individualmente ou em combinação. Para desenvolver o desempenho funcional sinérgico, como compressibilidade e fluidez elevados, a alfa-lactose monoidratada e a celulose microcristalina foram cosecas por aspersão, criando um sistema monoparticulado, contendo, dentro das partículas individuais, dois mecanismos de compressão, fratura quebradiça e deformação plástica. MicroceLac® 100 fornece as propriedades de fluidez e compressão desejadas para a produção de comprimidos por compressão direta. MicroceLac® 100 é composto por 75% de alfa-lactose monoidratada e 25% de celulose microcristalina (MCC), ambas mantendo suas identidades químicas individuais.

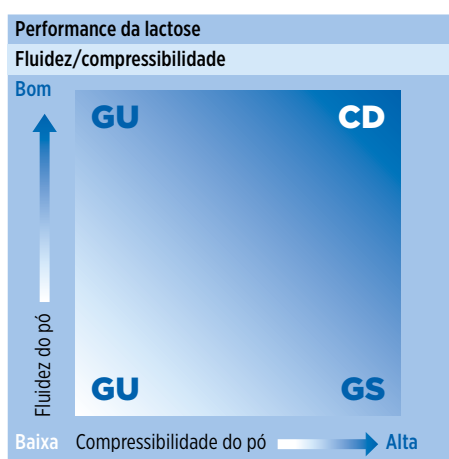


Figura 1: Exigências de fluidez e compressibilidade da mistura de pó para diversas tecnologias de produção de comprimidos (CD é compressão direta, GU é granulação úmida e GS é granulação seca) [3].

Informações regulatórias e de qualidade

As matérias primas utilizadas para produzir a MicroceLac®100, alfa-lactose monoidratada e celulose microcristalina, cumprem com os requerimentos farmacopeicos da Ph. Eur., USP-NF e JP. Já que nenhuma modificação química ocorre durante o coprocessamento e as identidades químicas individuais são mantidas, a MicroceLac®100 pode ser considerada como uma combinação física da alfa-lactose monoidratada e celulose microcristalina [4].

O “drug master file” (DMF) do MicroceLac®100 está disponível no FDA (Food and Drug Administration) para submissão, revisão e aprovação do processo de registro do medicamento. Especificações e documentos regulatórios podem ser baixados em www.meggle-pharma.com.

Nossa unidade dedicada à produção farmacêutica em Wasserburg, na Alemanha, é certificada de acordo com a DIN ISO 9001:2015 e implementou as BPF de acordo com o IPEC-PQG (Guia de Boas Práticas de Fabricação para Excipientes Farmacêuticos) e o Capítulo Geral da USP-NF <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (Boas práticas de fabricação de excipientes farmacêuticos a granel). MEGGLE é um fabricante e fornecedor de excipiente certificado pela EXCI PACT™ desde 2014.

A instalação em Wasserburg demonstra capacidade total de produção de lactose, incluindo peneiramento, trituração, aglomeração, secagem por aspersão e coprocessamento. Além disso, a MEGGLE é membro do IPEC (Conselho Internacional de Excipientes Farmacêuticos).

MEGGLE investe consideravelmente no abastecimento de matéria prima sustentável, padrões de produção e eficiência. Estamos ativamente engajados na proteção ambiental. A fim de garantir a qualidade dos nossos produtos, nosso compromisso e aderência aos padrões farmacêuticos estabelecidos permanecem nossa maior prioridade.

Aplicação

A MicroceLac®100 foi criada para compressão direta e pode ser aplicada em outras abordagens de desenvolvimento de formulação, como granulação seca e enchimento de cápsulas. Em comparação com uma mistura física dos componentes individuais, a MicroceLac®100 fornece compressibilidade potencializada e fluidez superior. Esses atributos melhoram a mistura e mitigam a variabilidade do conteúdo de IFA, típica de misturas simples de pó. As características superiores de mistura da MicroceLac®100 a tornam ideal para formulações de baixa dose, onde a uniformidade do conteúdo de API é crítica. As excelentes propriedades de compressão ajudam a aumentar a dureza do comprimido, tornando-o bem adequado também para formulações de alta dose. A MicroceLac®100 maximiza a flexibilidade no desenvolvimento de formulações.

- Compressão direta
- Granulação seca (compactação por rolo, moagem)
- Preenchimento de cápsula

BENEFÍCIOS

MicroceLac®100

- Excelente compressibilidade e fluxo
- Ideal para APIs pouco compressíveis, por exemplo, extratos vegetais
- Superfície de comprimido ideal para revestimento fácil e econômico
- Alta capacidade de aderência evita a segregação e subsequentemente melhora a uniformidade do conteúdo



international excipients
certification

Distribuição do tamanho de partículas (PSD)

A **figura 2** mostra dados típicos de distribuição de tamanho de partículas por difração a laser da MicroceLac®100. MicroceLac®100 possui uma PSD estreita, o que contribui para a preparação de uma mistura homogênea, uma exigência que garante a formação de um comprimido com qualidade superior.

A **figura 3** descreve a faixa PSD especificada e os valores médios típicos por peneiramento por jato de ar. Tais parâmetros são constantemente monitorados através de testes de controles em processo (IPC) e são parte da especificação de distribuição do tamanho de partículas da MicroceLac®100.

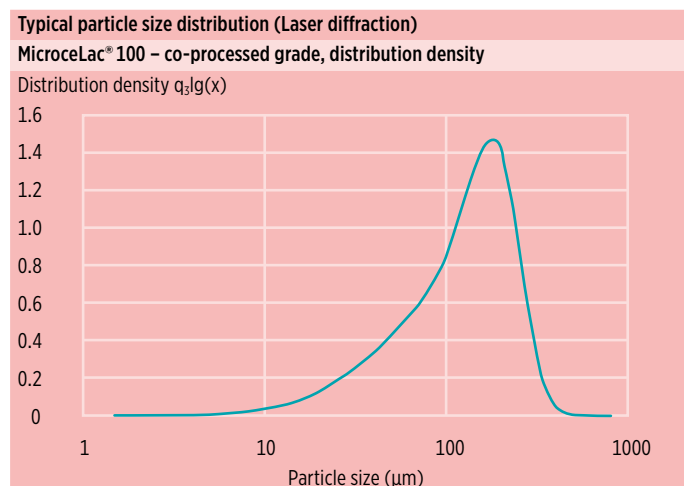
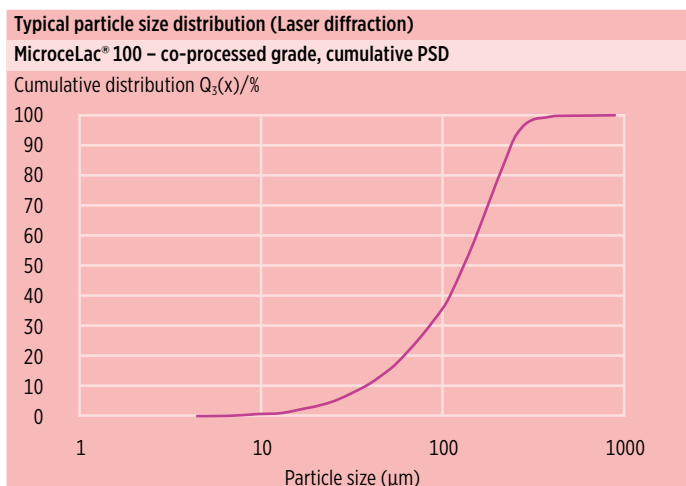


Figura 2: PSD cumulativa típica e densidade de distribuição da MicroceLac® 100 da MEGGLE. Analisadas por analisador de tamanho de partícula Sympatec®/Helos & Rodos.

Dados de peneiramento – lactose coprocessada		
	Tipo de lactose	MicroceLac® 100
		especificado/típico
Distribuição de tamanho de partícula	< 32 μm	máx. 15 %/ 7 %
Método: Peneiramento por jato de ar	< 160 μm	45–70 %/59 %
	< 250 μm	min. 90 %/95 %

Figura 3: PSD especificadas para MicroceLac® 100 por peneiramento com jato de ar (em negrito). Valores típicos obtidos de controle em processo permanente são mostrados para orientação.

Consistência lote a lote

A consistência lote a lote para todos os produtos a base de lactose pode ser atribuída à experiência de fabricação de lactose e ao longo histórico da MEGGLE, bem como ampla experiência técnica. Testes constantes no produto final e durante o processo garantem consistência e qualidade (figura 4).

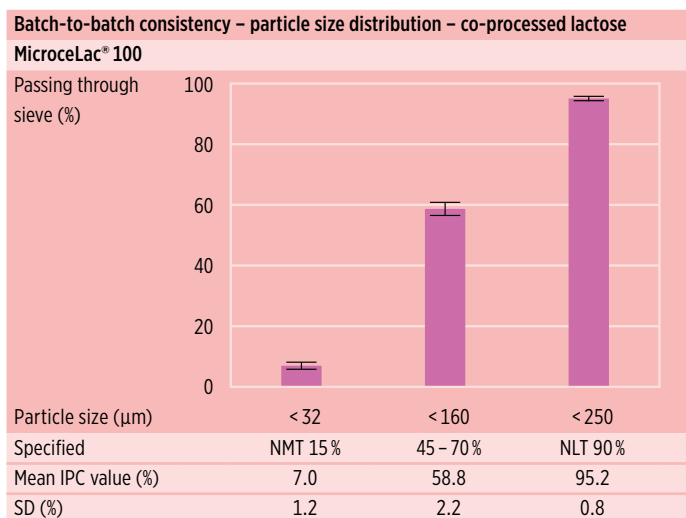


Figura 4: Consistência lote a lote da distribuição de tamanho de partícula da MicroceLac® 100 por peneiramento por jato de ar. Dados obtidos de controle em processo permanente (IPC) de lotes subsequentes em 12 meses.

Curvas isotérmicas

A MicroceLac® 100 exibe moderada captação de umidade, quando exposta a condições de umidade relativa alta, devido à influência de MCC no conteúdo de umidade de equilíbrio observado (figura 5).

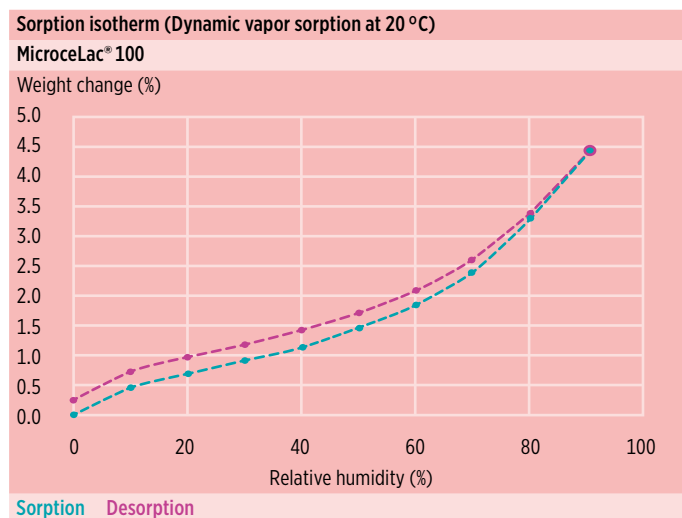


Figura 5: Isotermas de sorção/dessorção (20 °C) do MicroceLac® 100. Análise realizada pelo sistema de teste de sorção de umidade SPSx-1µ.

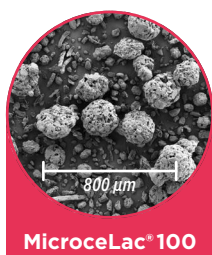


Figura 6: Imagem SEM do MicroceLac® 100 da MEGGLE pela ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd sputtered).

Micrografia Eletrônica de Varredura (SEM)

A MicroceLac® 100 tem forma quase esférica devido ao processo de fabricação por cosecagem por aspersão. A morfologia geral da MicroceLac® 100 reduz a segregação da mistura e melhora a uniformidade do conteúdo da forma farmacêutica acabada (figura 6).

Características funcionais

Fluidez do pó

Ao avaliar o fluxo de pó usando um aparato FlowRatex®, a MicroceLac®100 exibiu fluidez superior, em comparação com uma mistura física constituída de lactose seca por aspersão e celulose microcristalina. A mistura simples de componentes individuais mostrou maior variação de fluxo em comparação com a MicroceLac®100 (**figura 7**). A MicroceLac®100 também possuiu menor índice de fluidez FlowRatex® (FI) (MicroceLac®100 = 2 mm, mistura física = 9 mm), indicando fluidez superior (**figura 8**).

A fluidez pode também ser descrita pela razão de Hausner, pelo índice de Carr ou pelo ângulo de repouso. Uma razão de Hausner abaixo de 1.25 ou índice de Carr abaixo de 20 indica que os pós estão fluindo livremente. O ângulo de repouso descreve “boa fluidez” entre 31–35° e, em geral, piora com ângulos maiores. A **figura 9** mostra índices típicos de fluidez para a MicroceLac®100, indicando excelente fluidez.

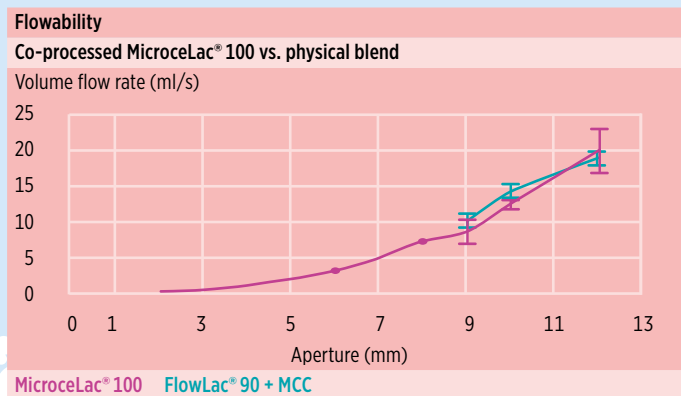


Figura 7: Taxa de fluxo de volume (ml/s) em função do tamanho de abertura (diâmetro em mm) para a MicroceLac®100 e uma mistura física comparável analisada por um FlowRatex®.

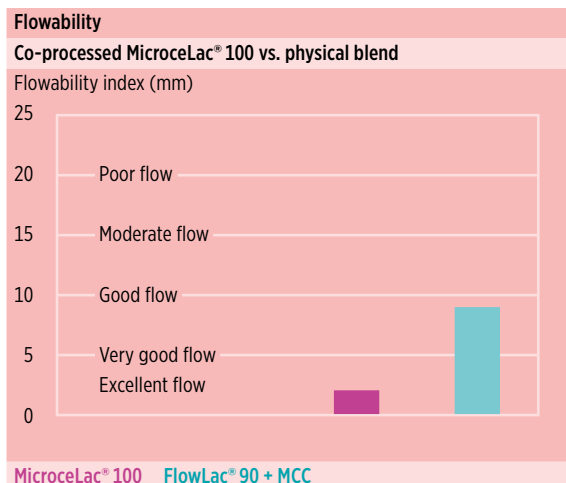


Figura 8: índice de fluidez FlowRatex® da MicroceLac® 100 e uma mistura física correspondente. Valores menores indicam melhor fluidez.

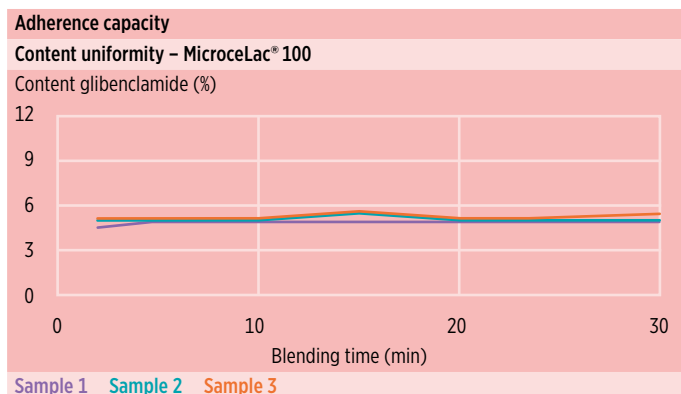
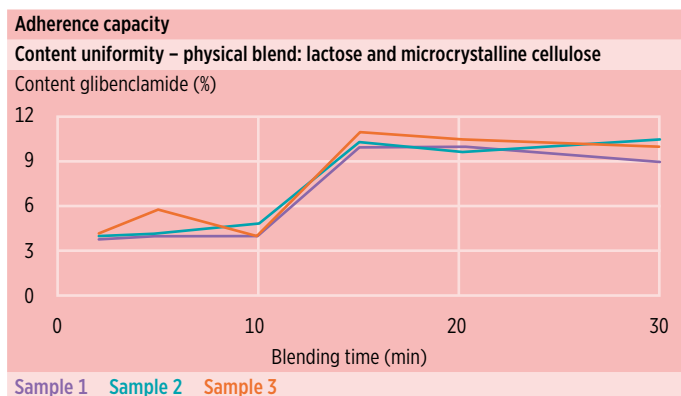
Capacidade de aderência

Devido à sua morfologia de partícula, as excelentes propriedades de fluxo da MicroceLac®100 criam o cisalhamento necessário para dispersar o API durante as operações de mistura de baixa dose, melhorando, assim, a uniformidade do conteúdo. Estudos mostraram que uma mistura de pó homogênea compreendendo 5% de glibenclamida pode ser atingida usando MicroceLac®100 (**figura 10b**) em comparação com o uso de uma mistura física simples (**figura 10a**) [5].

Fluidez
MicroceLac® 100 – Lactose coprocessada

	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/l)	Densidade compactada (g/l)	Índice Hausner	Índice de Carr (%)
MicroceLac® 100	34	460	580	1.26	20.69

Figura 9: Valores tecnológicos de pó típicos para MicroceLac® 100. Foram utilizados métodos farmacopéicos.

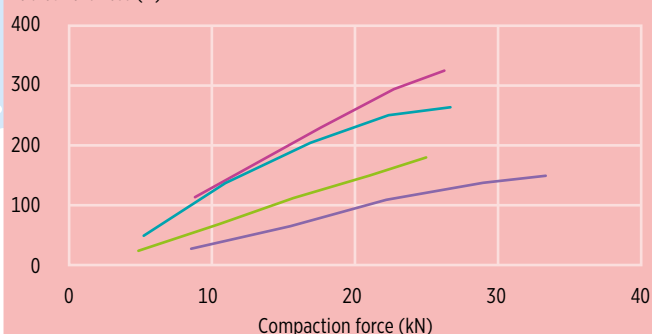


Figuras 10a e 10b: Uniformidade de conteúdo de uma mistura de pó compreendendo 5% de glibenclamida e MicroceLac® 100 ou os componentes individuais, lactose e MCC [5].

Compactibility

Co-processed MicroceLac® 100 vs. physical blend

Tablet hardness (N)



Tablet press: IMA Sty!One 105ML, Tablets: Ø 11.3 mm, 500 mg

MicroceLac® 100 FlowLac® 90 + MCC

Tablettose® 80 + MCC Tablettose® 80

Compressibilidade e friabilidade

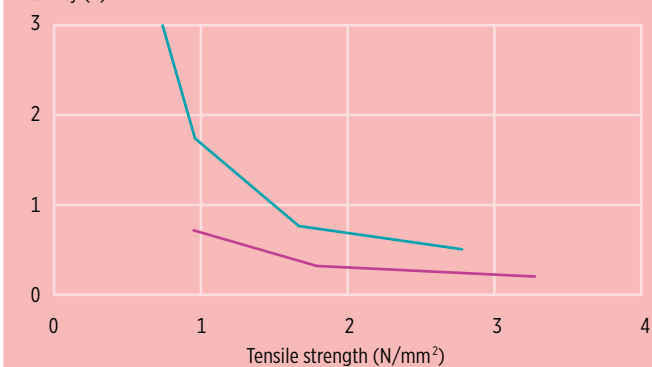
A dureza do comprimido pode ser aumentada através da combinação de lactose e celulose microcristalina. Os resultados mostraram que a compressibilidade da MicroceLac® 100 é superior a de uma mistura física comparável dos componentes individuais (**figura 11**). Devido à excelente compressibilidade, baixa friabilidade (<1%) é atingida (**figura 12**).

Figura 11: Perfil de dureza do comprimido de MicroceLac® 100 em comparação com de uma mistura física dos componentes individuais e de Tablettose® 80 (lactose granulada). Os comprimidos foram produzidos usando uma compressora: Sty!One da IMA, adequada com punções de 11.3 mm. O peso médio do comprimido foi regulado para 500 mg.

Friability

Co-processed MicroceLac® 100 vs. physical blend

Friability (%)



MicroceLac® 100 Tablettose® 80 + MCC

Figura 12: Friabilidade dos comprimidos produzidos com MicroceLac® 100 ou uma mistura correspondente.

Embalagem e prazo de validade

MicroceLac® 100

	Tamanho	Material	Prazo de validade
MicroceLac® 100	20 kg	Saco de papel com película de PE-EVOH-PE	18 meses

Figura 13: Embalagem e prazo de validade do MicroceLac® 100 da MEGGLE.

Embalagem e prazo de validade

O material da embalagem está em conformidade com o Regulamento (CE) nº 1935/2004 e 21 CFR 174, 175, 176, 177 e 178. Testes de estabilidade foram realizados de acordo com as diretrizes ICH e um programa de estabilidade contínuo é aplicado. A **figura 13** fornece uma visão geral sobre o material, o tamanho da embalagem e o prazo de validade do produto.



Literatura

- [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.
- [5] By courtesy of Prof. Sunada, Meijo University, Nagoya.

Submetido por

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients
Megglestrasse 6-12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +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