

COMPRESSÃO →
COMPRESSÃO DIRETA →
LACTOSE COPROCESSADA

Folhetos técnicos
StarLac®



Tipos de lactose coprocessada da MEGGLE para compressão direta: StarLac®

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 o amido de milho são excipientes funcionais, usados nas formas farmacêuticas sólidas orais. Ambos são derivados de fontes naturais e são muito indicados para uso na indústria farmacêutica. A lactose é frequentemente usada como um diluente ou aglutinante na compressão direta. O amido pode ser usado como um aglutinante para aplicações úmidas ou secas, desintegrante e diluente. Na tentativa de compor um produto que contenha um desempenho funcional sinérgico, como compressibilidade e desintegração melhoradas, a lactose e o amido foram cosecos por aspersão, formando um sistema monoparticulado. A StarLac® compreende 85% de alfa-lactose monoidratada e 15% de amido de milho nativo. A StarLac® fornece características de compressão e insensibilidade ao lubrificante, desejadas para compressão direta. Assim como, possui propriedades de hidratação, garantindo qualidade para liberação rápida do IFA. Adicionalmente, a fluidez da StarLac® exibe resultados superiores, em comparação com aqueles apresentados em uma mistura física dos componentes individuais na razão equivalente.

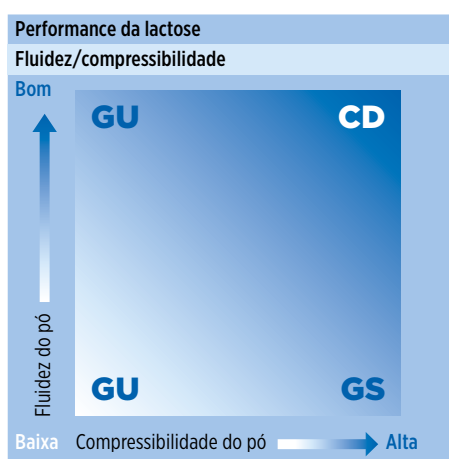


Figura 1: Exigências de fluidez e compressibilidade da mistura de pó para diversas tecnologias de produção de comprimidos (CD é compressão direta, GU é granulação úmida e GS é granulação seca) [3].



Informações regulatórias e de qualidade

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

O “drug master file” (DMF) de StarLac® 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 StarLac® foi criada para uso em compressão direta e pode ser empregada em outras abordagens de desenvolvimento de formulações. Em comparação com uma mistura física dos componentes individuais, a StarLac® fornece fluxo e compressibilidade superiores, além de apresentar inferior sensibilidade ao lubrificante e, desintegração do comprimido independente da dureza. Em virtude das características de ação quebradiça e plástica apresentadas pela StarLac® é possível sua utilização em formulações de granulação seca.

- Compressão direta
- Formulações de ODT
- Granulação seca (compactação por rolo, moagem)

BENEFÍCIOS

StarLac®

- Excelente compressibilidade
- Excelente fluidez
- Desintegração rápida do comprimido e independente da dureza
- As propriedades de compressão e hidratação não dependem do tipo ou nível de lubrificante hidrofóbico

Distribuição do tamanho de partículas (PSD)

A **figura 2** exibe os resultados típicos de distribuição de tamanho de partículas da StarLac®, utilizando difração a laser. A StarLac® possui uma PSD estreita o que facilita uma preparação de mistura de pó homogênea, essencial para atingir qualidade superior do comprimido.

A **figura 3** ilustra a faixa de PSD especificada e os valores médios típicos por peneiramento por jato de ar. Esses parâmetros são constantemente monitorados através do teste de controle em processo (IPC) e fazem parte das especificações para determinação da distribuição de tamanho de partícula da StarLac®.

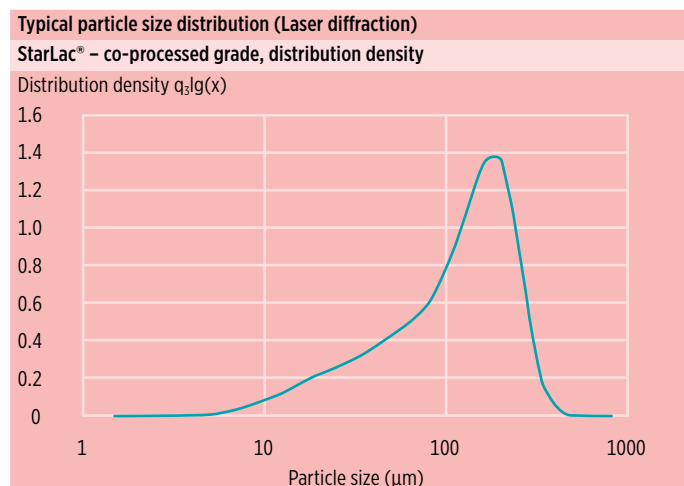
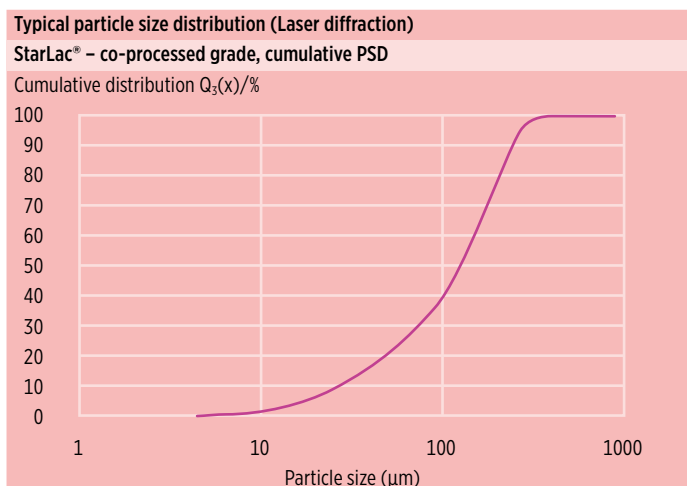


Figura 2: PSD cumulativa típica e densidade de distribuição da StarLac® da MEGGLE. Investigadas por analisador de tamanho de partícula Sympatec®/Helos & Rodos.

Dados de peneiramento – lactose coprocessada		
	Tipo de lactose	StarLac®
		especificado/típico
Distribuição de tamanho de partícula	< 32 μm	máx. 15%/ 6%
	< 160 μm	35–65%/49%
Peneiramento por jato de ar	< 250 μm	mín. 80%/90%
	< 315 μm	/99%

Figura 3: PSDs especificadas para StarLac® por peneiramento por jato de ar (em letras 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).

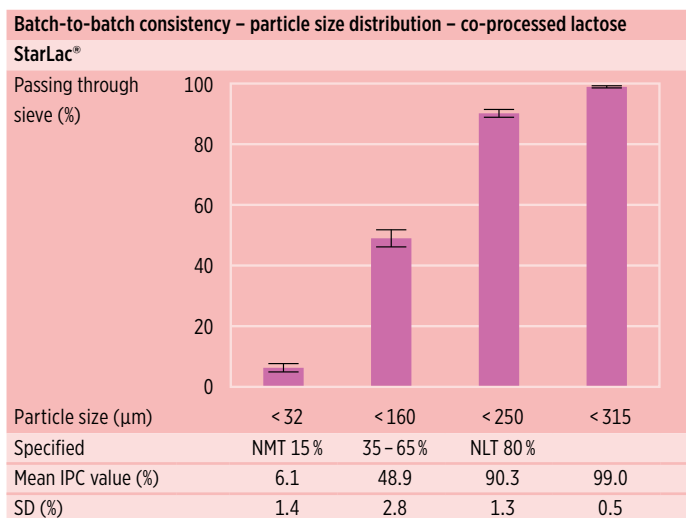


Figura 4: Consistência lote a lote da distribuição de tamanho de partícula de StarLac® por peneiramento por jato de ar. Dados obtidos de controle em processo permanente (IPC) de lotes subsequentes em 12 meses.

Curvas isotérmicas

A StarLac®, quando exposta a condições de umidade relativa alta, exibe moderada captação de umidade em razão da influência do amido no conteúdo de umidade de equilíbrio observado (figura 5).

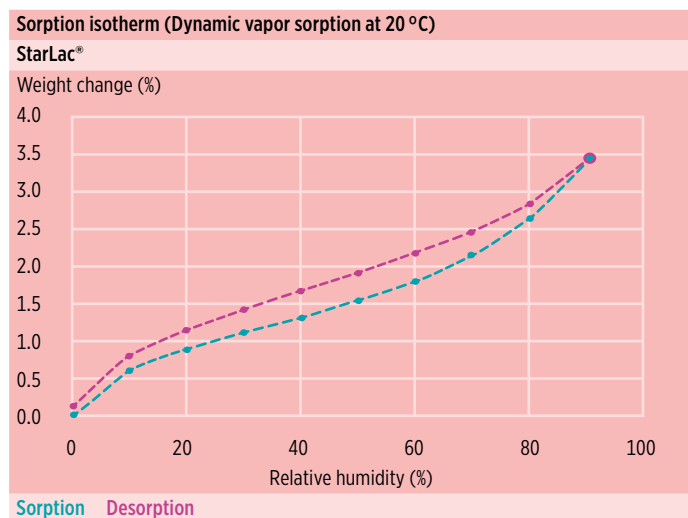


Figura 5: Isotermas de sorção/dessorção (20 °C) de StarLac®. Análise realizada pelo sistema de teste de sorção de umidade SPSx-1µ.

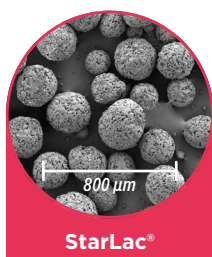


Figura 6: Imagem SEM de StarLac® de MEGGLE, ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd sputtered).

Micrografia Eletrônica de Varredura (SEM)

A StarLac® tem forma quase esférica em virtude do processo de fabricação utilizando cosecação por aspersão. A morfologia geral da StarLac® permite a redução de 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 StarLac® exibiu fluidez superior, em comparação com uma mistura física constituída de lactose seca por aspersão e amido de milho. A mistura simples de componentes individuais mostrou maior variação de fluxo em comparação com a StarLac® (**figura 7**). A StarLac® também possuiu menor índice de fluidez FlowRatex® (FI) (StarLac® = 2 mm, mistura física = 16 mm), indicando fluidez superior (**figura 8**).

A fluidez pode também ser descrita pela razão de Hausner, pelo índice de Carr ou 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, no geral, piora com ângulos maiores. A **figura 9** mostra índices típicos de fluidez de StarLac®, indicando excelente fluidez.

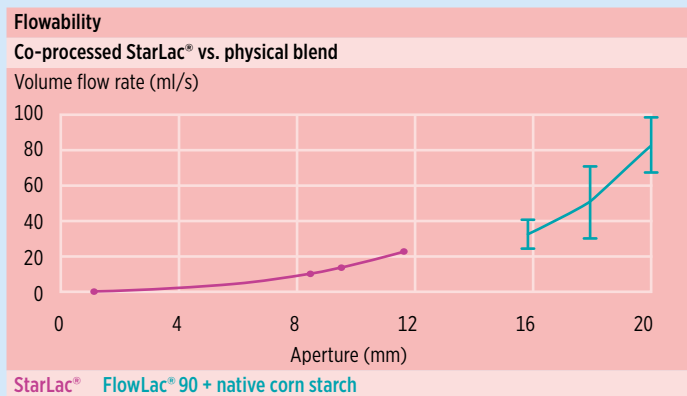


Figura 7: Taxa de fluxo de volume (ml/s) em função do tamanho de abertura (diâmetro em mm) para a StarLac® e uma mistura física comparável analisada por um FlowRatex®.

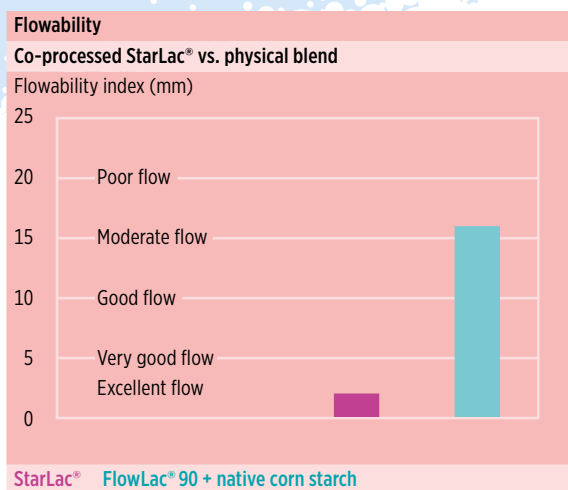


Figura 8: Índice de fluidez FlowRatex® (FI) da StarLac® e uma mistura física correspondente. Valores menores indicam melhor fluidez.

Fluidez					
StarLac® – Lactose coprocessada					
	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/l)	Densidade compactada (g/l)	Índice Hausner	Índice de Carr (%)
StarLac®	29	540	670	1.24	19.40

Figura 9: Parâmetros relacionados com a fluidez/processabilidade de StarLac®. Foram utilizados métodos farmacopéicos. (Ph. Eur.).

Compressibilidade e friabilidade

StarLac® mostra excelente compressibilidade mesmo em força de compressão baixa a moderada (**figura 10**). Resulta em baixa friabilidade (<1%) (**figura 11**), eliminando a necessidade de um revestimento protetor.

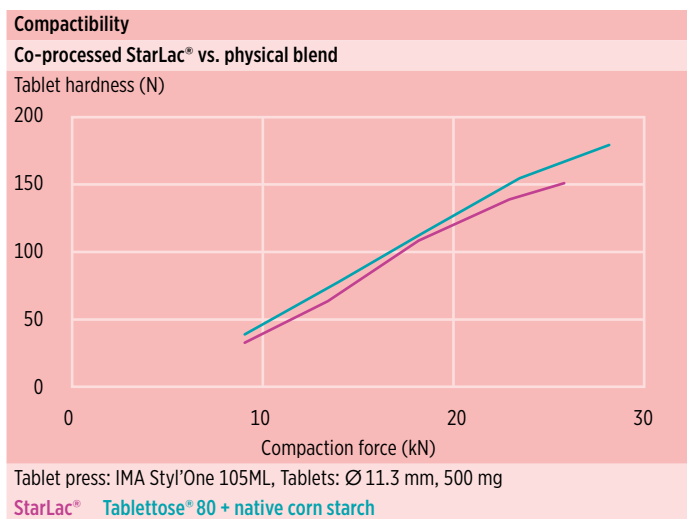


Figura 10: Perfil de dureza do comprimido de StarLac® em comparação com uma mistura física dos componentes individuais e outra de Tabletose® 80 (lactose granulada). Os comprimidos foram produzidos usando uma compressora: Styl'One da IMA, ajustada para fornecer punções de 11.3 mm. O peso médio do comprimido foi regulado para 500 mg.

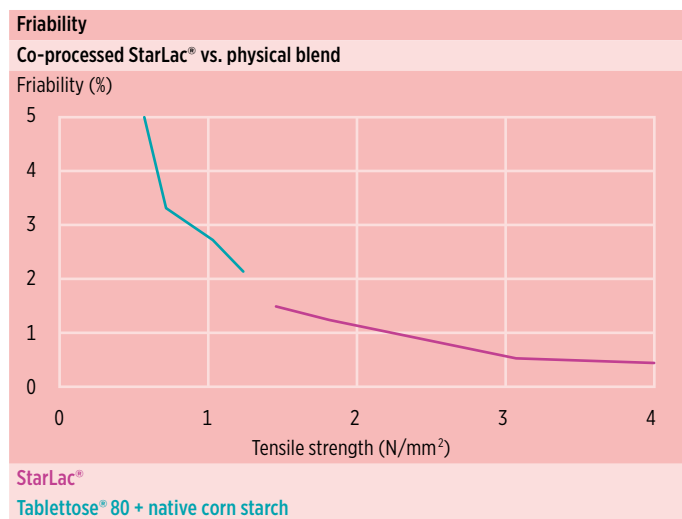


Figura 11: Friabilidade dos comprimidos produzidos com StarLac® ou sua mistura física correspondente.

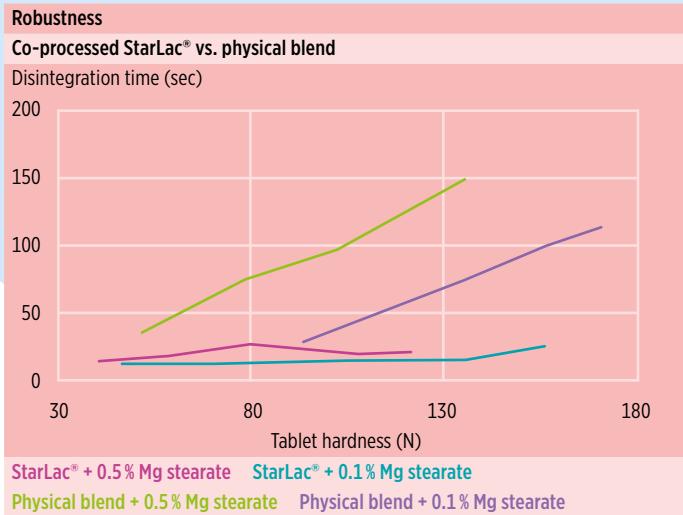


Figura 12: Perfil de desintegração do comprimido de StarLac® e sua mistura física correspondente. A dureza do comprimido e o nível de lubrificante possuem pouca influência no tempo de desintegração das amostras de StarLac®.

Desintegração e Dissolução

Características de hidratação superiores tornam a StarLac® ideal para uso em formulações que requerem desintegração rápida do comprimido. Além disso, a desintegração do comprimido de StarLac® é independente do nível do lubrificante e da dureza do comprimido. Ao comparar a mistura física compreendendo lactose e amido, observou-se significativa sensibilidade ao lubrificante e dependência da dureza do comprimido (**figuras 12 e 13**). Estudos de acompanhamento, utilizados para determinar desintegração do comprimido, revelaram acelerada dissolução de IFA para StarLac® (**figura 14**). A independência da dureza e a insensibilidade ao lubrificante da StarLac® também a tornam um candidato promissor para o desenvolvimento de comprimidos dispersíveis orais (ODT).

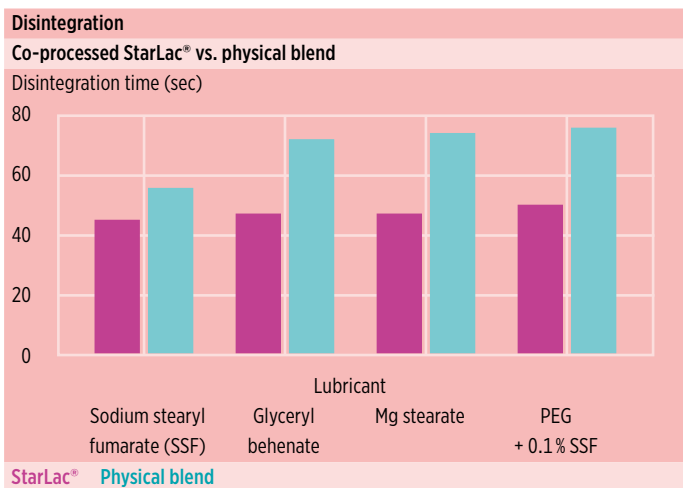


Figura 13: Tempo de desintegração de comprimidos produzidos a base de StarLac®, em comparação com uma mistura física dos componentes individuais. Os pós foram lubrificadas a 0.5 %, conforme demonstrado.

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 15** fornece uma visão geral sobre o material, o tamanho de embalagem e o prazo de validade do produto.

Embalagem e prazo de validade			
StarLac®			
	Tamanho	Material	Prazo de validade
StarLac®	25 kg	Saco de papel com película de PE-EVOH-PE	36 meses

Figura 15: Embalagem e prazo de validade da StarLac® da MEGGLE.

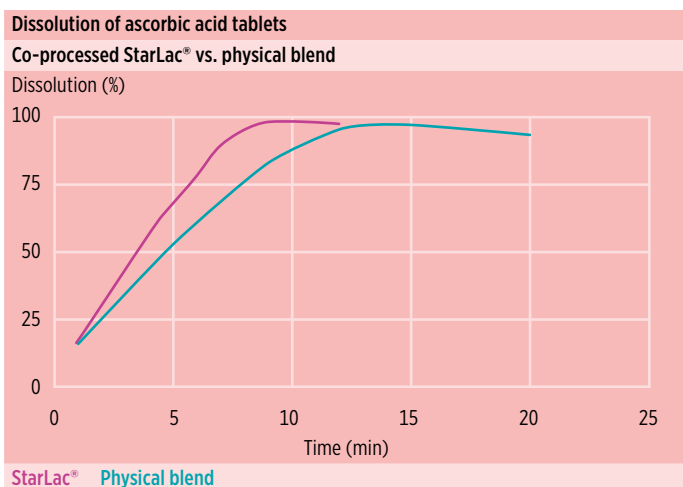


Figura 14: Perfis de dissolução das formulações de ácido ascórbico (30 % de carga) produzidas com StarLac®, em comparação com uma mistura física.



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.

Submetido por

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

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