

MICROCE LAC

PREPARACIÓN DE TABLETAS →
COMPRESIÓN DIRECTA →
LACTOSA COPROCESADA

Folleto tecnico
MicroceLac® 100



Grados de lactosa coprocesada MEGGLE para compresión directa: MicroceLac®100

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

La alfa-lactosa monohidrato y la celulosa microcristalina son excipientes funcionales que se utilizan en formas de dosificación sólidas orales. Ambos son de origen natural y se utilizan comúnmente en la industria farmacéutica, ya sea de forma individual o combinados. Para desarrollar el desempeño funcional sinérgico, como la compactabilidad y la fluidez mejoradas, la alfa-lactosa monohidrato y la celulosa microcristalina fueron secadas por co-aspersión, creando un sistema de monopartículado con dos mecanismos de compactación, la fractura frágil y la deformación plástica, dentro de cada partícula. MicroceLac®100 ofrece las propiedades de flujo y compactación necesarias para la fabricación de comprimidos por compresión directa. MicroceLac®100 es compuesto por un 75% de alfa-lactosa monohidrato y un 25% de celulosa microcristalina (MCC), manteniendo ambos sus identidades químicas individuales.



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 MicroceLac®100, alfa-lactosa monohidrato y celulosa microcristalina, 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, MicroceLac®100 se puede considerar como una mezcla física de alfa-lactosa monohidrato y celulosa microcristalina [4].

El “drug master file” (DMF) de MicroceLac®100 está disponible en el FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) para presentación, revisión y aprobación del proceso de registro de medicamentos. Las especificaciones y documentos reglamentarios se pueden descargar en 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 EXCIPACT™ 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

MicroceLac®100 está diseñado para la compresión directa y se puede utilizar en otros enfoques de desarrollo de formulación tales como la granulación en seco y el relleno de cápsulas. En comparación con una combinación física de los componentes individuales MicroceLac®100 brinda una mejor compactación y una fluidez superior. Estos atributos mejoran el mezclado y mitigan la variabilidad de contenido de API típica de las combinaciones de polvo simples. Las características superiores de combinación de MicroceLac®100 lo vuelven ideal para formulaciones de baja dosis en las que tiene vital importancia la uniformidad del contenido de API. Las excelentes propiedades de compactación ayudan a incrementar la dureza del comprimido, volviéndolo muy adecuado también para las formulaciones de dosis altas. MicroceLac®100 maximiza la flexibilidad de desarrollo de la formulación.

- Compresión directa
- Granulación en seco (“compactación” por rodillos, molino)
- Relleno de la cápsula

BENEFICIOS

MicroceLac® 100

- Excelente compactabilidad y fluidez
- Ideal para IFA poco compactables, por ejemplo extractos vegetales
- Superficie de comprimido ideal para un recubrimiento fácil y económico
- La alta capacidad de adherencia evita la segregación y, posteriormente, mejora la uniformidad del contenido.



international excipients
certification

Distribución del tamaño de partícula (PSD)

La **figura 2** muestra los típicos datos de distribución del tamaño de las partículas por difracción láser para MicroceLac®100. MicroceLac®100 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 MicroceLac®100.

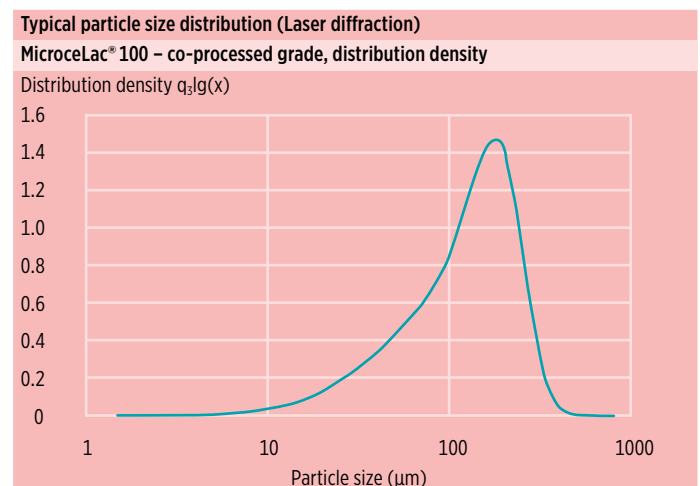
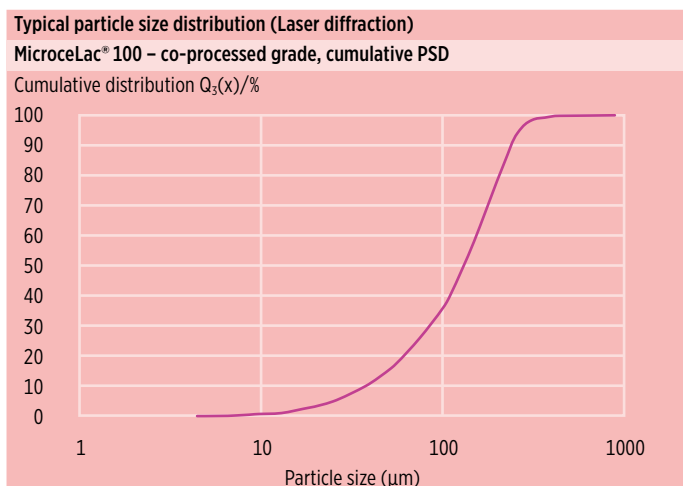


Figura 2: PSD acumulativa típica y densidad de distribución de MicroceLac® 100 de MEGGLE. Analizada por el analizador del tamaño de partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

Datos de tamizado – Lactosa coprocesada		
	Tipo de lactosa	MicroceLac® 100
		especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas	< 32 µm	máx. 15 %/ 7 %
	< 160 µm	45–70 %/59 %
Método: tamizado por chorro de aire	< 250 µm	mín. 90 %/95 %

Figura 3: PSD especificada para MicroceLac® 100 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 en su amplia experiencia técnica. Las constantes pruebas en proceso y de producto final garantizan la consistencia y la calidad (**figura 4**).

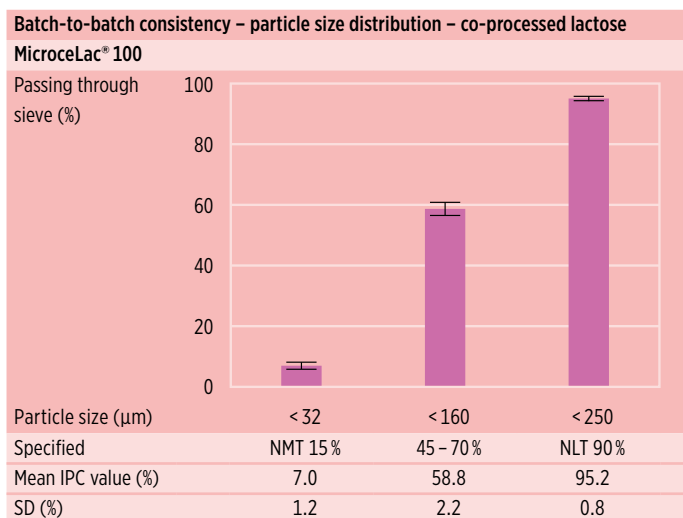


Figura 4: Consistencia lote a lote de la distribución del tamaño de partículas de MicroceLac® 100 por análisis de tamizado a chorro de aire. Datos obtenidos a partir de un control durante el proceso permanente (IPC) de lotes subsiguientes a través de 12 meses.

Isotermas

MicroceLac® 100 presenta una moderada absorción de humedad en condiciones de alta humedad relativa debido a la influencia de la celulosa microcristalina en el contenido de humedad de equilibrio observado (**figura 5**).

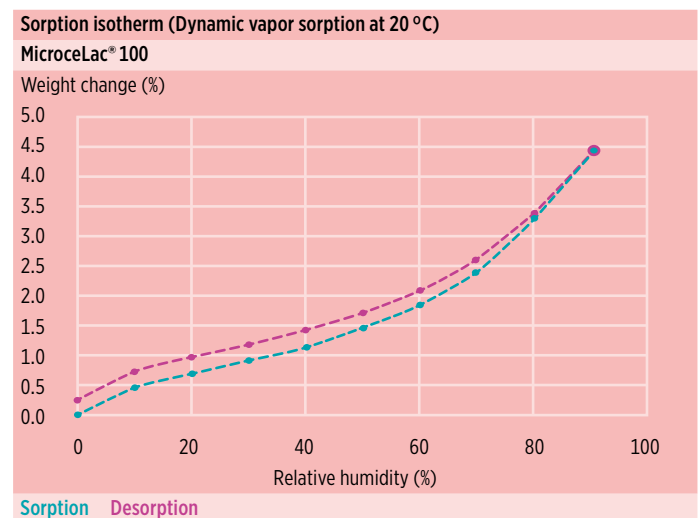


Figura 5: Isotermas de sorción-desorción (20 °C) de MicroceLac® 100. Análisis realizado por el sistema de prueba de sorción de humedad SPSx-1µ.

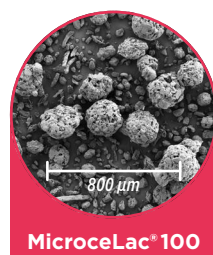


Figura 6: Imagen SEM del MicroceLac® 100 de MEGGLE con ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au / Pd pulverizado).

Micrografía electrónica de barrido (SEM)

MicroceLac® 100 tiene una forma casi esférica debido al proceso de fabricación de secado por co-aspersión. La morfología general de MicroceLac® 100 reduce la segregación de mezcla y mejora la uniformidad del contenido de la forma de dosificación acabada (**figura 6**).

Características funcionales relacionadas

Fluidez

En la evaluación del flujo de polvo utilizando un FlowRatex®, MicroceLac®100 demostró una fluidez superior en comparación con una mezcla física compuesta por lactosa secada por aspersión y celulosa microcristalina. La mezcla simple de ingredientes individuales mostró una mayor variación de flujo en comparación con MicroceLac®100 (**figura 7**). MicroceLac®100 presentaba además un índice de fluidez inferior (MicroceLac®100 = 2 mm, mezcla física = 9 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 MicroceLac®100, indicando una excelente fluidez.

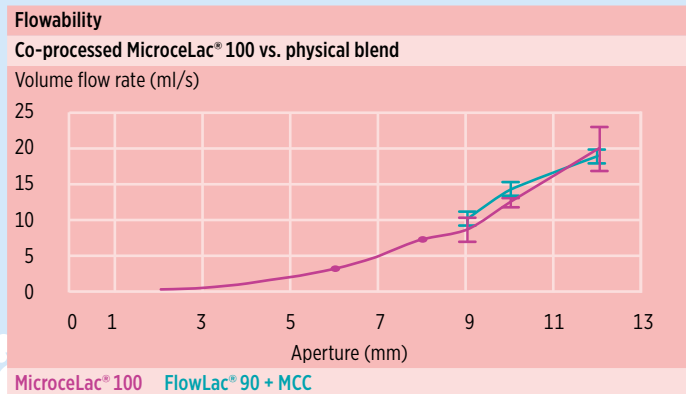


Figura 7: Tasa de flujo volumétrico (ml/s) como función del tamaño de apertura (mm de diámetro) para MicroceLac®100 y una mezcla física comparable analizada mediante un FlowRatex®.

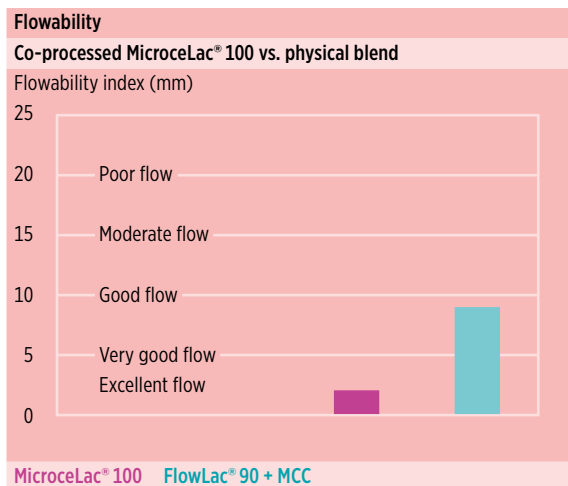


Figura 8: Índice de fluidez de MicroceLac®100 y su correspondiente mezcla física. Valores inferiores indican una mejor fluidez.

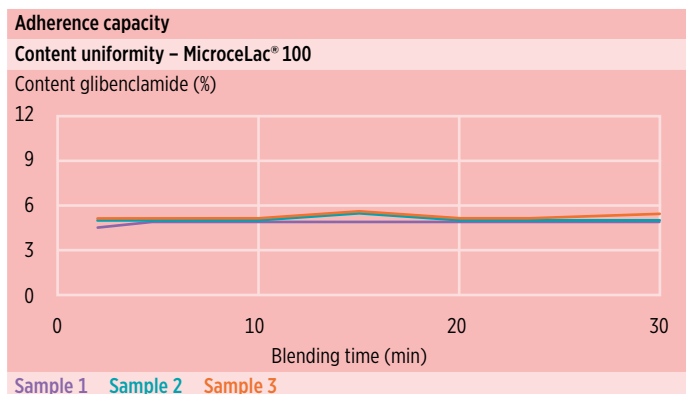
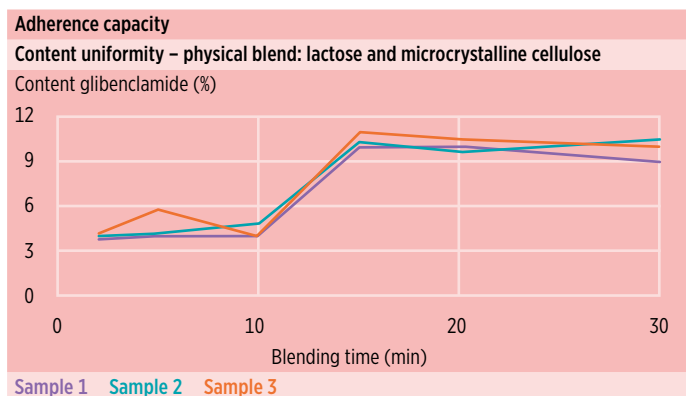
Capacidad de adherencia

Debido a la morfología de sus partículas, la excelente fluidez de MicroceLac®100 genera el cizallamiento necesario para dispersar el IFA durante el mezclado de baja dosis, mejorando así la uniformidad del contenido. Estudios han demostrado que se puede obtener una mezcla homogénea compuesta por un 5% de glibenclamida utilizando MicroceLac®100 (**figura 10b**) en comparación con el uso de una mezcla física simple (**figura 10a**), [5].

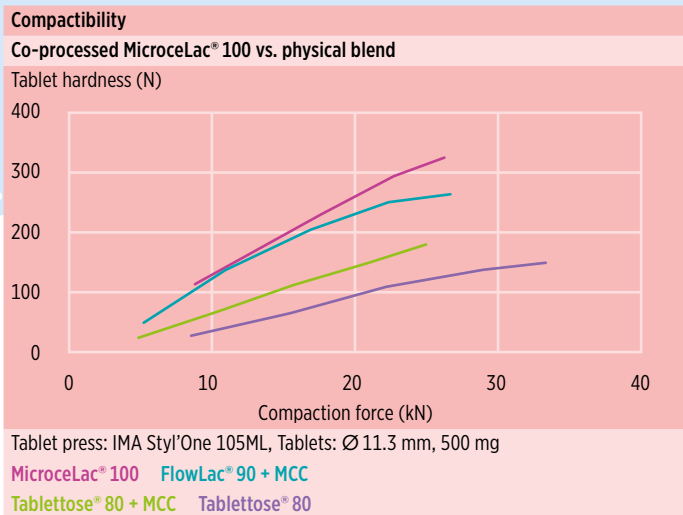
Fluidez
MicroceLac® 100 – Lactosa coprocesada

	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/l)	Densidad compactada (g/l)	Razón Hausner	Índice de Carr (%)
MicroceLac® 100	34	460	580	1.26	20.69

Figura 9: Valores de polvo típicos para MicroceLac®100. Se utilizaron métodos farmacopeicos.



Figuras 10a y 10b: Uniformidad de contenido de una mezcla de polvo compuesta por un 5% de glibenclamida y MicroceLac®100 o bien los componentes individuales, lactosa y MCC [5].



Compactibilidad y friabilidad

La dureza del comprimido se puede incrementar combinando lactosa y celulosa microcristalina. Los resultados han demostrado que la compactabilidad de MicroceLac® 100 es superior a la de una mezcla física de los componentes individuales en la misma relación (figura 11). Debido a la excelente compactabilidad, el nivel de friabilidad es bajo (<1%) (figura 12), comprimidos ideales para un posterior proceso de recubrimiento son obtenidos.

Figura 11: Perfil de dureza del comprimido de MicroceLac® 100 en comparación con una mezcla 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.

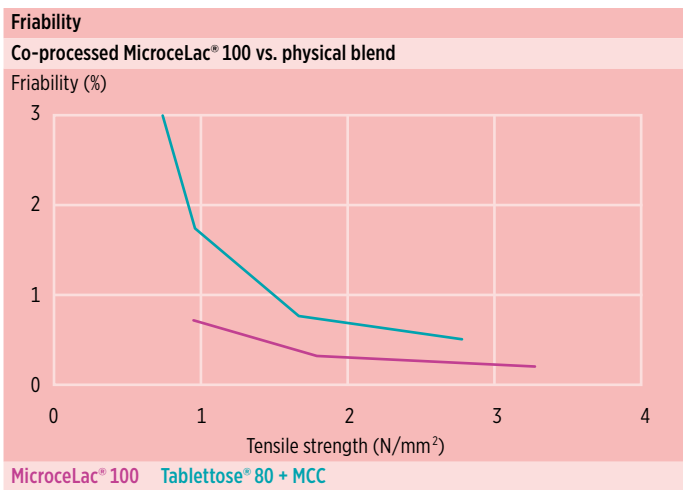


Figura 12: Friabilidad de los comprimidos producidos con MicroceLac® 100 o bien con su mezcla física correspondiente.

Embalaje y vida útil
MicroceLac® 100

	Tamaño	Material	Vida útil
MicroceLac® 100	20 kg	Bolsa de papel con revestimiento interior PE-EVOH-PE	18 meses

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

Figura 13: Embalaje y vida útil de MicroceLac® 100 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.
- [5] By courtesy of Prof. Sunada, Meijo University, Nagoya.

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