

PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS →
COMPRESSÃO DIRETA →
LACTOSE COPROCESSADA

Folheto técnico
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 IFAs 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 IFAs formem uma mistura compatível, 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 compactação (**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 compactabilidade e fluidez elevados, a alfa-lactose monoidratada e a celulose microcristalina foram cosecas por aspersão, criando um sistema monopartículado, contendo, dentro das partículas individuais, dois mecanismos de compactação, fratura quebradiça e deformação plástica. A MicroceLac® 100 fornece as propriedades de fluidez e compactação desejadas para a produção de comprimidos por compressão direta. A MicroceLac® 100 é composta 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 (DC é compressão direta, WG é granulação úmida e DG é granulação seca) [3].

Informações regulatórias e de qualidade

As matérias-primas usadas para produzir a MicroceLac® 100, alfa-lactose monoidratada e celulose microcristalina, cumprem com as exigências de monografia 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 de alfa-lactose monoidratada e celulose microcristalina. Adicionalmente, um DMF da 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 a partir de www.meggle-pharma.com.

Nossa unidade fabril de ponta, dedicada à produção farmacêutica, em Wasserburg, Alemanha, é certificada de acordo com DIN ISO 9001:2008 e cumpre as cBPF de acordo com o Guia Conjunto IPEC-PQG de Boas Práticas de Fabricação para Excipientes Farmacêuticos e o Capítulo de Informações Gerais USP <1078>. 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).

A MEGGLE investe consideravelmente em sustentabilidade dos recursos de matéria-prima, padrões de produção, eficiência e é ativamente engajada com proteção ambiental. Excipientes que atendam aos padrões farmacêuticos são nossa 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 compactação 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 compactação 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
- Formulações de dosagem baixa
- Formulações de dosagem alta

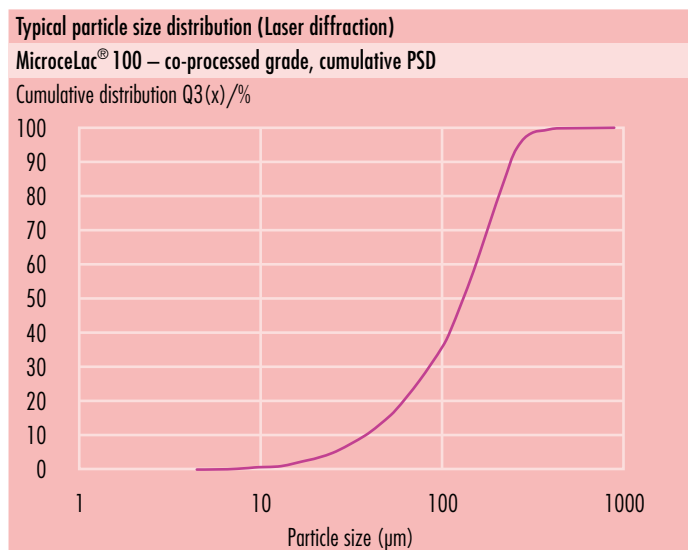
BENEFÍCIOS

MicroceLac® 100

- Excelente compressibilidade
- Excelente fluidez
- Produção de comprimidos de IFAs sensíveis
- Superfície de comprimido ideal para revestimento fácil e econômico

Distribuição de tamanho de partícula (PSD)

A **Figura 2** mostra dados típicos de distribuição de tamanho de partículas por difração de 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 com 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.

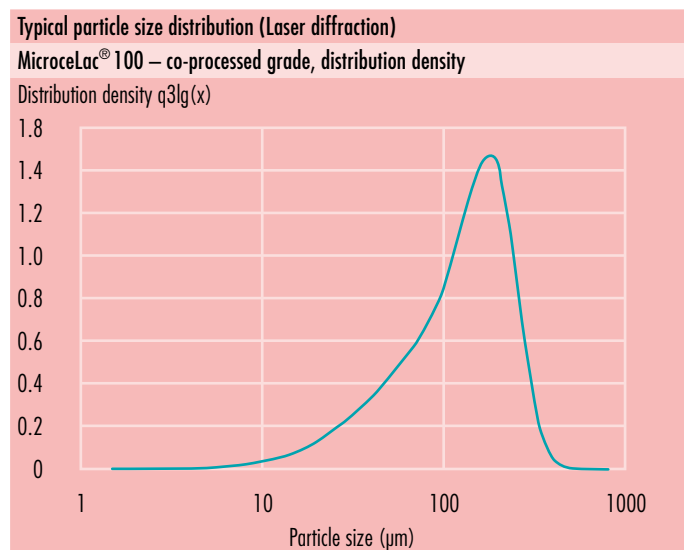


Figura 2: PSD cumulativa típica e densidade de distribuição da Microcelac® 100 da MEGGLE. Analisadas por analisador de tamanho de partícula Sympatec®/Helos & Rodos.

Dados de peneiramento – lactose coprocessada		
	Lactose tipo	Microcelac® 100
		especificada/típica
Distribuição de tamanho de partícula	< 32 µm	máx. 15%/7%
Método:	< 160 µm	45–70%/59%
Peneiramento com jato de ar	< 250 µm	 mín. 90%/95%

Figura 3: PSDs especificadas para Microcelac® 100 por peneiramento com 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 em fabricação de lactose e ao longo histórico da MEGGLE, bem como ao amplo conhecimento técnico. Testes constantes durante o processo e no produto final garantem consistência e qualidade (Figura 4).

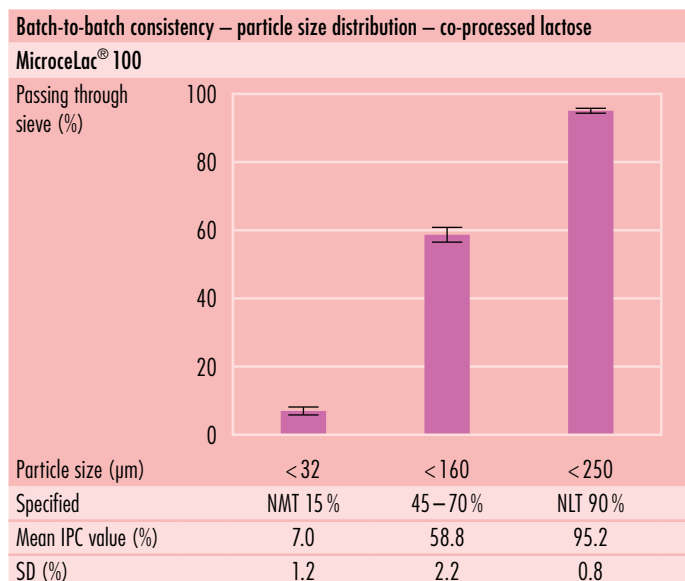


Figura 4: Consistência lote a lote da distribuição de tamanho de partícula da MicroceLac® 100 por peneiramento com jato de ar. Dados obtidos de controle em processo permanente (IPC) de lotes subsequentes em 12 meses.

Isotermas

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).

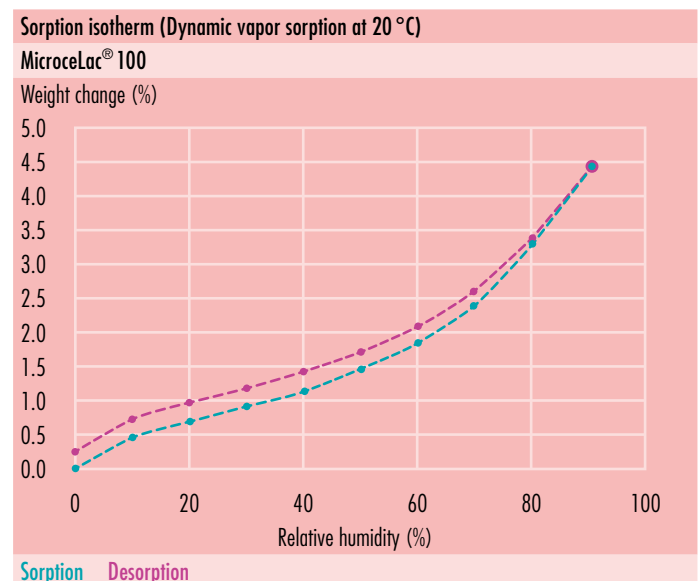


Figura 5: Isoterma de sorção-desorção da MicroceLac® 100.



Figura 6: Imagem de SEM da MicroceLac® 100 da MEGGLE.

Micrografia Eletrônica de Varredura (SEM)

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

Características relacionadas à função

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 (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.

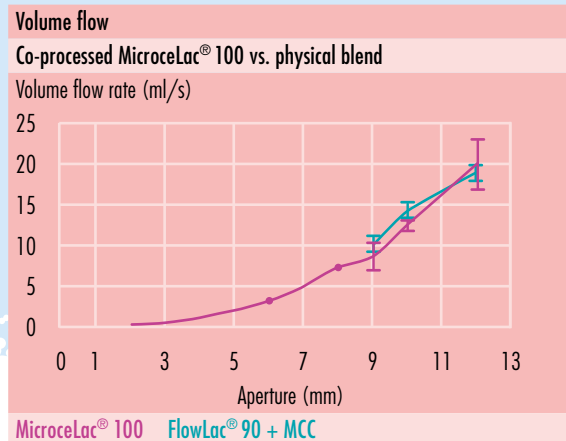


Figura 7: Taxa de fluxo de volume (ml/s) em função do tamanho de abertura (diâmetro em mm) para a Microcelac® 100 e uma mistura física comparável analisada por um FlowRatex®.

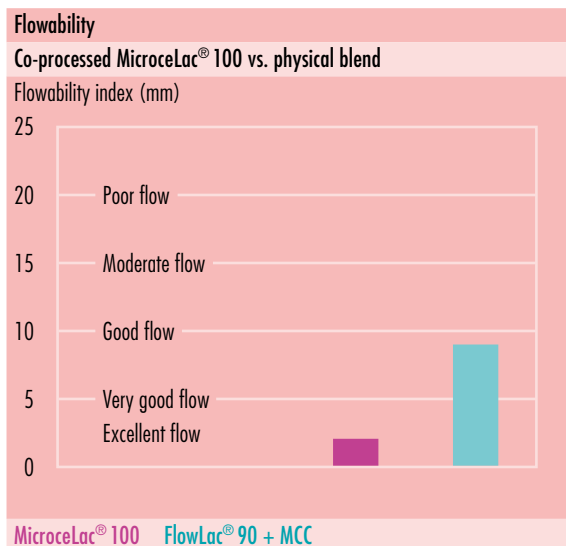


Figura 8: Índice de fluidez da Microcelac® 100 e uma mistura física correspondente. Valores menores indicam melhor fluidez.

Fluidez
Lactose coprocessada

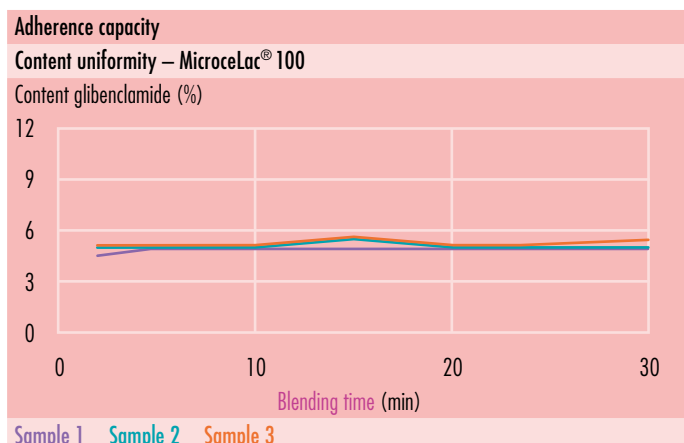
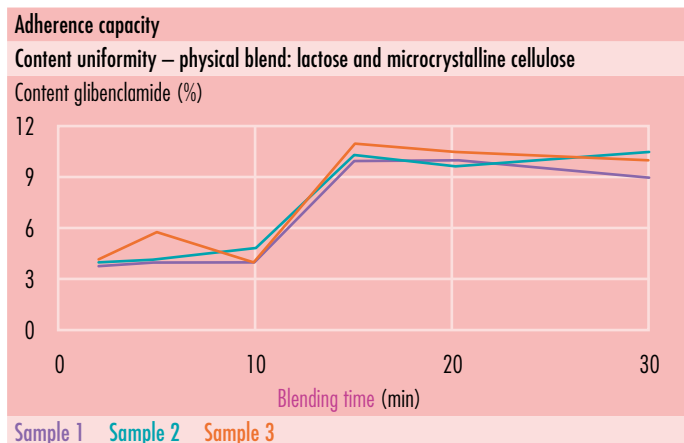
	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/l)	Densidade compactada (g/l)	Razão de Hausner	Índice de Carr (%)
Microcelac® 100	34	460	580	1.26	20.69

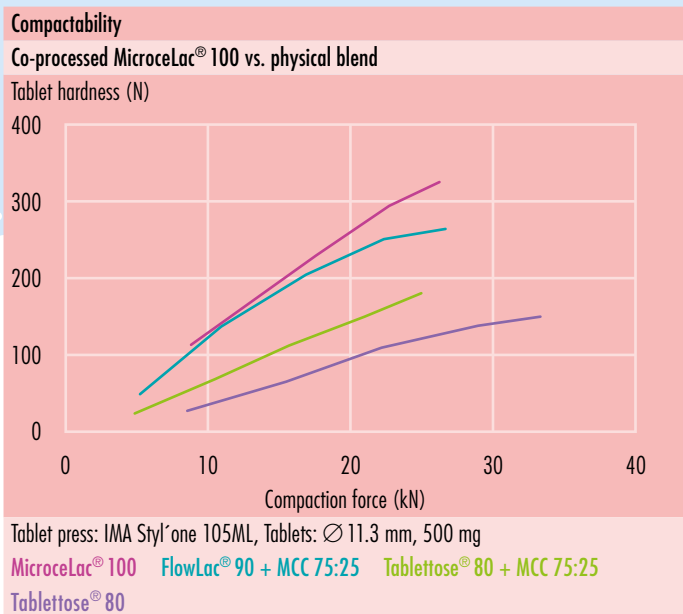
Figura 9: Valores de fluidez de pó típicos da Microcelac® 100.

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**), [4].

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 [4].





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 compactabilidade, 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: Styl'one da IMA, com punções de 11,3 mm. O peso médio do comprimido foi regulado para 500 mg.

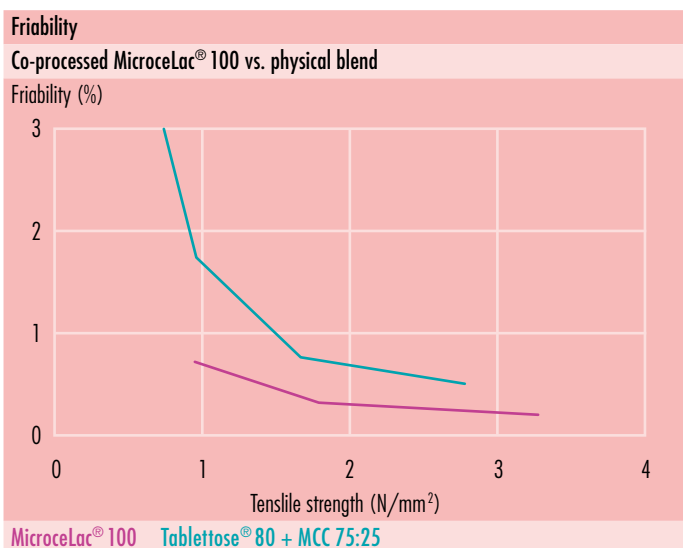


Figura 12: Friabilidade dos comprimidos produzidos com MicroceLac® 100 ou uma mistura correspondente.

Embalagem e prazo de validade

MicroceLac® 100

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

Embalagem e prazo de validade

O material da embalagem está em conformidade com o Regulamento (CE) n° 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 contínua é aplicado. A Figura 13 fornece uma visão geral sobre o material e o tamanho da embalagem, e o prazo de validade do produto.

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

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] 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).
- [4] By courtesy of Prof. Sunada, Meijo University, Nagouya.

MEGGLE App:



Consultor da 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