

DURA LAC

PREPARACIÓN DE TABLETAS →
COMPRESIÓN DIRECTA →
LACTOSA ANHIDRA

Folleto tecnico
DuraLac® H



Lactosa de grado anhidro MEGGLE para compresión directa: DuraLac® H

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 compactar 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

DuraLac® H se produce secando por rodillo una solución de lactosa a alta temperatura para formar cristales anhidros de beta lactosa y alfa lactosa a niveles de aproximadamente 80% y 20% respectivamente. Durante la cristalización de lactosa anhidra, no se incorpora agua a la red cristalina [4]. Luego del secado por rodillo, la lactosa anhidra se muele y tamiza hasta obtener una distribución de tamaño de partículas deseado, optimizando el flujo y la compactibilidad del polvo. DuraLac® H cumple con la monografía "Lactosa, anhidra" (Ph. Eur., USP-NF y JP). Debido a que DuraLac® H deforma por fractura frágil durante la compactación, es muy adecuado para formulaciones por compresión directa y granulación vía húmeda ("compactación" por rodillo, molino).



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

DuraLac® H es el nombre comercial de MEGGLE para la lactosa anhidra y cumple con las monografías armonizadas USP-NF, Ph. Eur. y JP. Las especificaciones y documentos reglamentarios se pueden descargar de www.meggle-pharma.com.

La nueva instalación de producción farmacéutica de última generación de MEGGLE en Le Sueur, Minnesota, cumple con GMP de acuerdo con la IPEC-PQG (Guía de buenas prácticas de fabricación para excipientes farmacéuticos) y el Capítulo general USP-NF <1078> BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA EXCIPIENTES FARMACÉUTICOS A GRANEL. MEGGLE ha sido un fabricante y proveedor de excipientes con certificación EXCI PACT™ desde 2014.

El sitio de EE. UU. En Le Sueur produce alfa-lactosa monohidrato molido y lactosa anhidra con estándares de calidad equivalentes y proporciona la misma documentación que las instalaciones de Wasserburg. 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.



international excipients
certification

Aplicación

DuraLac® H se desarrolló especialmente para los procesos de compresión directa. En la siguiente tabla encontrará las áreas de aplicación recomendadas.

- Formulaciones de DC de dosis baja a media
- Granulación en seco (“compactación” por rodillos, molino)
- Relleno de cápsulas y sobres

BENEFICIOS

DuraLac® H

- Excelente compactibilidad
- Buena fluidez
- Higroscopicidad relativamente baja (adsorción de agua por encima del 70% de humedad relativa)
- Alta estabilidad de almacenamiento
- Excipiente preferido para las formulaciones que requieren bajo contenido de agua

Distribución del tamaño de partícula (PSD)

Figura 2 muestra los típicos datos de distribución de tamaño de partículas por difracción láser para el grado de lactosa anhidra de MEGGLE, DuraLac® H.

Las figuras 3a y 3b representan el PSD especificado por tamizado por chorro de aire y Ro-Tap®. Estos parámetros también forman parte del control en proceso (IPC).

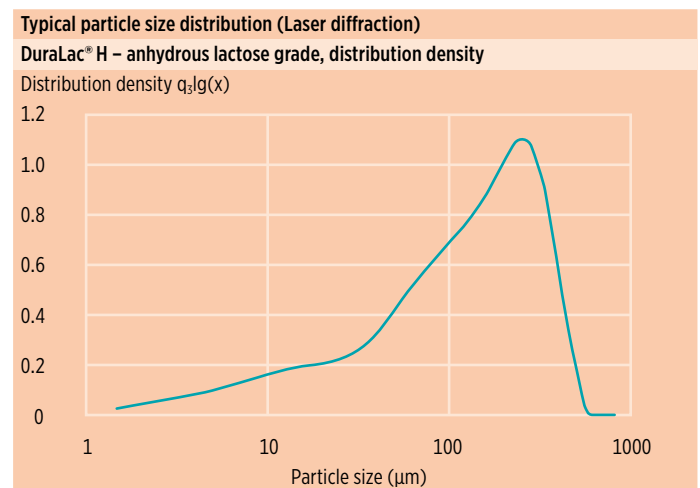
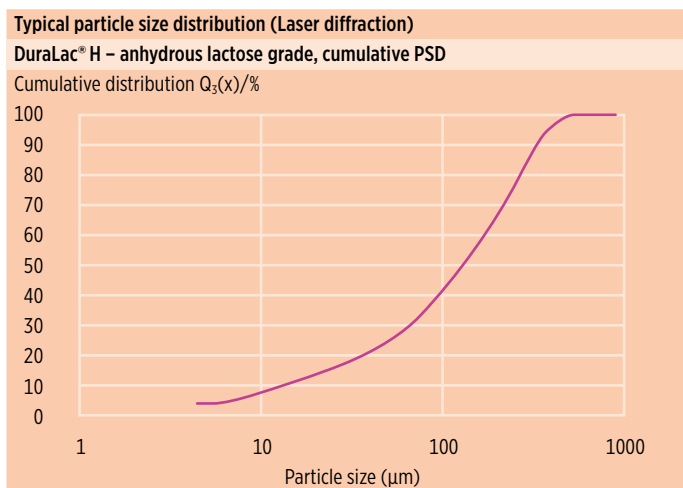


Figura 2: La PSD acumulativa típica y la densidad de distribución de DuraLac® H de MEGGLE analizada por el analizador del tamaño de las partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

Datos de tamizado – Lactosa anhidra		
	Tipo de lactosa	DuraLac® H
		especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas. Método: Tamizado por chorro de aire	< 45 μm	máx. 20%/16%
	< 150 μm	40–65%/54%
	< 250 μm	mín. 80%/83%

Figura 3a: PSD especificadas para DuraLac® por tamizado por chorro de aire en negrita. Se muestran a modo orientativo los valores típicos obtenidos por un control permanente durante el proceso.

Datos de tamizado – Lactosa anhidra		
	Tipo de lactosa	DuraLac® H
		especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas	< 75 μm	20–35%/23%
	> 75 μm	6–20%/14%
Método: Ro-Tap®	< 106 μm	10–25%/15%
	< 150 μm	7–15%/11%
	< 180 μm	15–30%/20%
	< 250 μm	10–20%/17%

Figura 3b: PSD especificadas para DuraLac® por Ro-Tap® 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**).

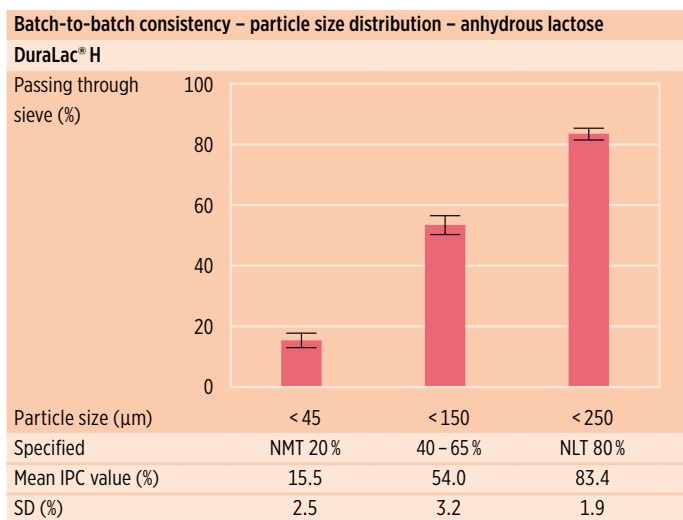


Figura 4: DuraLac® H proporciona una distribución de tamaño de partícula muy consistente (por tamizado por chorro de aire), ilustrada por una baja variabilidad de lote a lote. Datos obtenidos de un control permanente en proceso (IPC) de lotes posteriores durante 12 meses.

Isotermas

Mientras que la lactosa monohidrato pura y cristalina posee una humedad en equilibrio equivalente tanto en la absorción como en la desorción, la lactosa anhidra evidencia histéresis. Esto demuestra un contenido de humedad en equilibrio diferente en la adsorción y desorción. La histéresis es causada por la conversión de lactosa de forma de anhidra a hidratada. Por lo tanto, los cambios significativos en la humedad relativa durante el almacenamiento se deben evitar. DuraLac® H está protegido contra la absorción incontrolada de agua, por su embalaje de aluminio. Por lo tanto, MEGGLE puede garantizar al menos 36 meses de estabilidad durante todo el almacenamiento (se proporciona un paquete no abierto).

El grado de lactosa anhidra DuraLac® H de MEGGLE no contiene agua de cristalización. Además, tal como se ilustra en la **figura 5** por una isoterma de adsorción (adsorción dinámica de vapor), la lactosa anhidra no es higroscópica y no absorbe el agua de forma significativa, incluso cuando la humedad relativa se aumenta al 70% y más. Esto hace que el DuraLac® H sea el excipiente de elección para aplicación en formulaciones de baja humedad, especialmente cuando el API es sensible a la humedad.

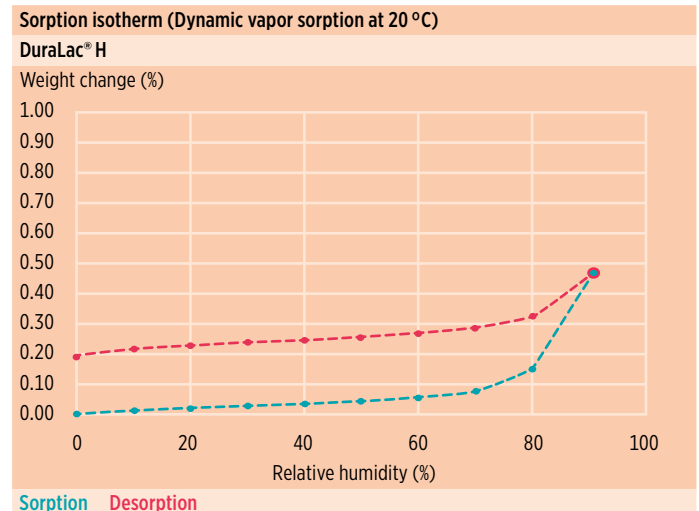


Figura 5: Isotermas de sorción-desorción (20 °C) de DuraLac® H. Análisis realizado por el sistema de prueba de sorción de humedad SPSx-1µ.

Micrografía electrónica de barrido (SEM)

La lactosa monohidrato y anhidra exhiben morfologías diferentes. Mientras que la lactosa monohidrato se define típicamente por cristales esferoidales monoclinicos en forma de "tomahawk" mientras que la lactosa anhidra consiste en aglomerados de microcristales de lactosa alfa y beta, ambos en forma anhidra. (figura 6). Esta forma característica es resultado de los procesos de secado por rodillo y molienda.

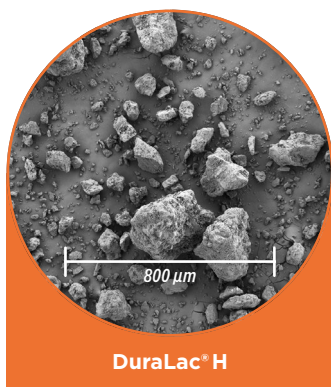


Figura 6: Imágenes SEM de DuraLac® H de MEGGLE por ZEISS Ultra55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd pulverizado).

Características funcionales relacionadas

Fluidez

Es bien sabido que el tamaño y la forma de las partículas influye en la fluidez del polvo. Las partículas menores a 100 μm tienden a ser más cohesivas y con menos libertad de fluidez, mientras que las partículas más grandes y densas tienden a tener un grado de fluidez más libre. La morfología de las partículas afecta también significativamente las características de fluidez del polvo. Con respecto a la fluidez, la figura 7 demuestra que la forma y la estructura de las partículas son más importantes que la distribución del tamaño de partícula. Debido a su forma, la fluidez de la lactosa anhidra es moderada, pero mejora de forma significativa con la adición de lubricantes y/o deslizante.

La fluidez se puede describir mediante el índice de Hausner, el índice de Carr o el ángulo de reposo del material, por ejemplo. Un índice de Hausner por debajo de 1.25 o un índice de Carr abajo de 20 indican que los polvos fluyen libremente. El ángulo de reposo entre 31–35° describe la "buena fluidez", y en general, empeora con ángulos más pronunciados. La figura 8 muestra los índices de fluidez típicos para DuraLac® H, indicando un flujo moderado.

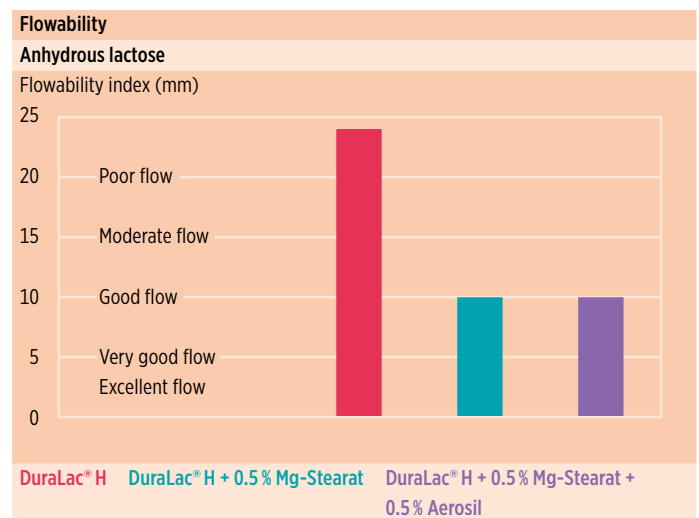


Figura 7: Índice de fluidez de DuraLac® H, y su mezcla con estearato de magnesio o adicionalmente Aerosil.

Fluidez					
DuraLac® H – lactosa Anhidra					
	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/l)	Densidad compactada (g/l)	Razón Hausner	Índice de Carr (%)
DuraLac® H	42	670	880	1.31	23.86

Figura 8: Los parámetros tecnológicos típicos de polvo de DuraLac® para caracterizar su fluidez. Se utilizaron métodos farmacopeicos.

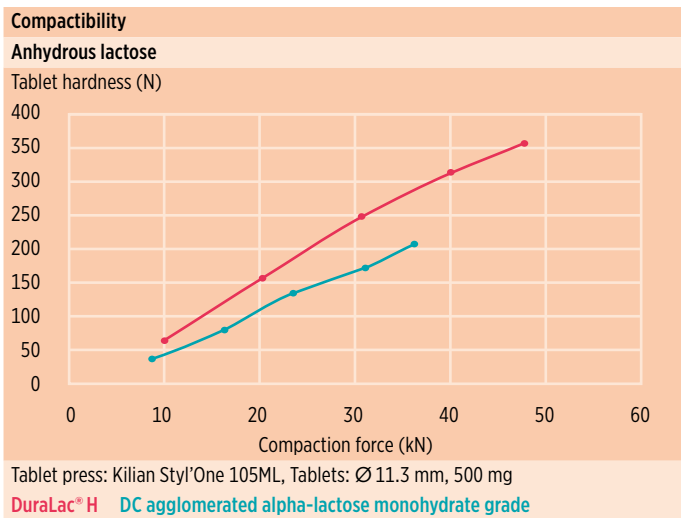


Figura 9: Perfil de fuerza-dureza de DuraLac® H comparado con alfa-lactosa monohidrato aglomerada por DC.

Compresibilidad del polvo

Durante la compactación, los fragmentos de DuraLac® H, Exponen su superficie con numerosos sitios de unión. Esto brinda un rendimiento funcional necesario para producir comprimidos robustos por compresión directa y gránulos que tengan las características deseadas para procesos de relleno de matrices y cápsulas a alta velocidad. La **figura 9** muestra que los comprimidos realizados con DuraLac® H alcanzan un mayor rendimiento de dureza de la tableta que los productos producidos por alfa-lactosa monohidrato aglomerado (grado DC).

Embalaje y vida útil
DuraLac® H

	Tamaño	Material	Vida útil
DuraLac® H	25 kg	Caja de cartón con un revestimiento interior laminado de aluminio	36 meses

Figura 10: Embalaje y vida útil de DuraLac® H de MEGGLE.

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

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] Lerk, C. F. (1993). Consolidation and Compaction of Lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17-18), 2359-2398.

Enviado por

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

Phone +49 8071 73 476
Fax +49 8071 73 320
service.pharma@megggle.de
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