

FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS →  
COMPRESIÓN DIRECTA →  
LACTOSA COPROCESADA

Folleto técnico  
MicroceLac® 100



# Grados de lactosa coprocesada MEGGLE para compresión directa: Microcelac® 100

## Información general

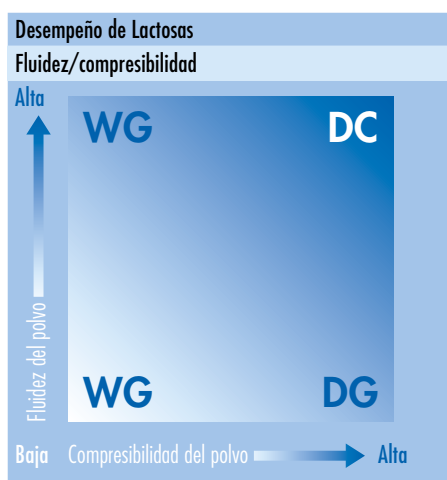
La manufactura por Compresión Directa (CD) es de gran elección ya que brinda el proceso menos complejo y más rentable para producir comprimidos en comparación con otros procesos de manufactura. Los fabricantes pueden combinar IFAs con excipientes y comprimir directamente, logrando formas de dosificación fáciles de producir [1, 2].

La tecnología de CD y el uso de modernas máquinas comprimidoras requieren que tanto excipientes y IFAs formen una mezcla compactable con excelente fluidez y baja tendencia a la segregación de partículas [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 monoparticulado 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 fabricación de comprimidos (DC es compresión directa, WG es granulación húmeda, DG es granulación en seco) [3].

## Información regulatoria y de calidad

Las materias primas utilizadas para producir MicroceLac® 100, alfa-lactosa monohidrato y celulosa microcristalina cumplen con los requisitos de las monografías Ph.Eur., USP-NF y JP. Dado que no hay modificaciones químicas durante el coprocesamiento y que se mantienen las identidades químicas individuales, MicroceLac® 100 se puede considerar como una combinación física de alfa-lactosa monohidrato y celulosa microcristalina. Además, un DMF de MicroceLac® 100 está disponible durante la presentación, examen y aprobación de productos farmacéuticos ante FDA (Food and Drug Administration). Las especificaciones y documentos regulatorios se pueden descargar de [www.meggle-pharma.com](http://www.meggle-pharma.com).

Nuestra planta de producción farmacéutica dedicada de Wasserburg, Alemania está certificada según DIN ISO 9001:2008, ha implementado cGMP en función de Joint IPEC-PQG de la Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Excipientes Farmacéuticos y el Capítulo de Información General de USP <1078>. La planta de Wasserburg demuestra la amplia capacidad de producción en rangos de lactosa MEGGLE, incluyendo tamizado, molienda, aglomeración, secado por aspersión y coprocesamiento. Además, MEGGLE es miembro del IPEC (Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos).

MEGGLE invierte considerablemente en sostenibilidad de recursos en materias primas, estándares de producción, eficiencia y está comprometida activamente en la protección del ambiente. Nuestra prioridad es que los excipientes cumplan con los estándares farmacéuticos.

## 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
- Formulaciones de baja dosis
- Formulaciones de alta dosis

## BENEFICIOS

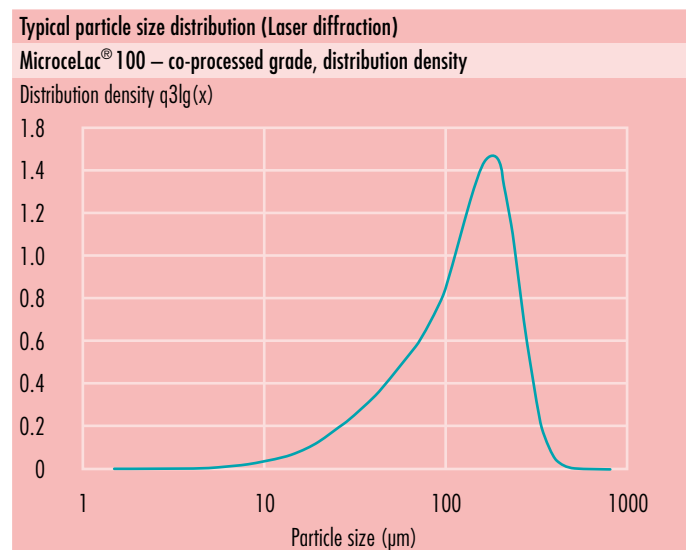
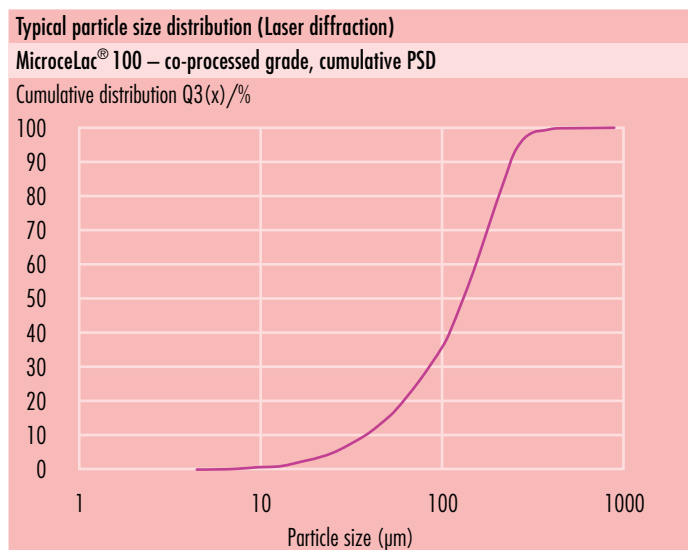
### MicroceLac® 100

- Excelente capacidad de compactación
- Excelente fluidez
- Fabricación de comprimidos de API delicado
- Superficie de comprimido ideal para un recubrimiento fácil y económico

## Distribución del tamaño de las partículas (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.



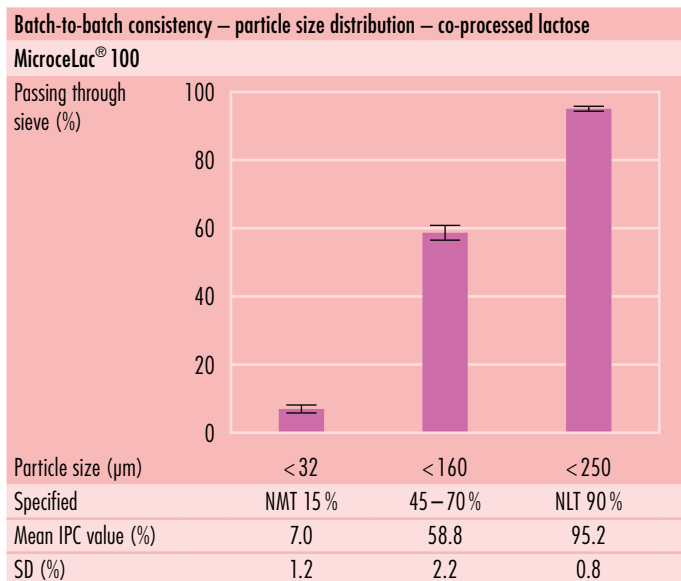
**Figura 2:** PSD acumulativa típica y densidad de distribución de MicroceLac® 100 de MEGGLE. Analizada por el analizador del tamaño de partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

Datos de tamizado – lactosa coprocesada		
	Tipo de lactosa	MicroceLac® 100 especificada/típica
Distribución del tamaño de partículas. Método: Tamizado a chorro de aire	< 32 µm	máx 15%/7%
	< 160 µm	45–70%/59%
	< 250 µm	min 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

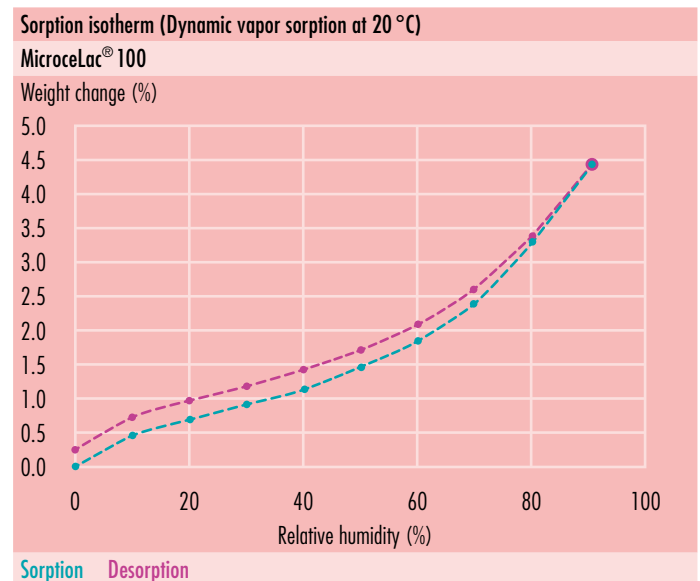
La consistencia lote a lote para todos los productos de lactosa se puede atribuir a la larga historia y experiencia de MEGGLE en la fabricación de lactosa, y a su amplia experiencia técnica. Las constantes pruebas en proceso y de producto final garantizan la consistencia y la calidad (**Figura 4**).



**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:** Isoterma de adsorción y desorción de MicroceLac® 100.



**Figura 6:** Imagen SEM de MicroceLac® 100 de MEGGLE

## Micrografía electrónica de barrido (SEM)

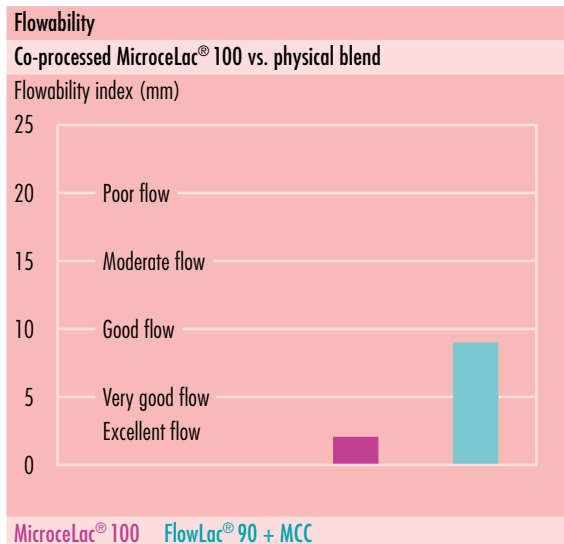
MicroceLac® 100 tiene una forma casi esférica debido al proceso de fabricación de secado por co-aspersión. La morfología general de MicroceLac® 100 reduce la segregación de mezcla y mejora la uniformidad del contenido de la forma de dosificación acabada (**Figura 6**).

## Características funcionales relacionadas

### Flujo de polvo

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.

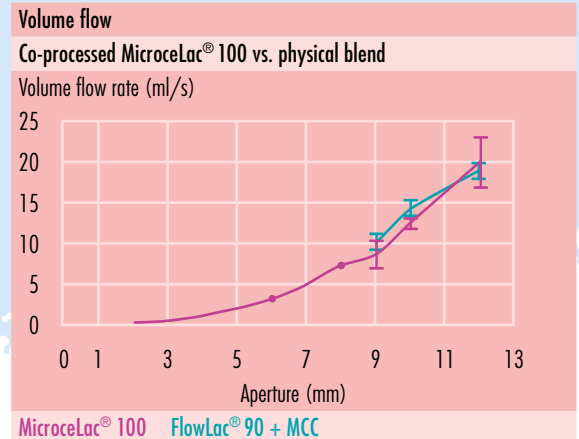


**Figura 8:** Índice de fluidez de MicroceLac® 100 y su correspondiente mezcla física. Valores inferiores indican una mejor fluidez.

### 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**), [4].

**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 [4].

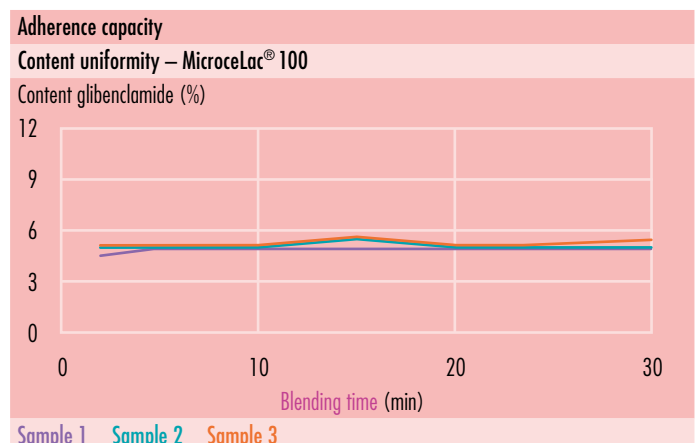
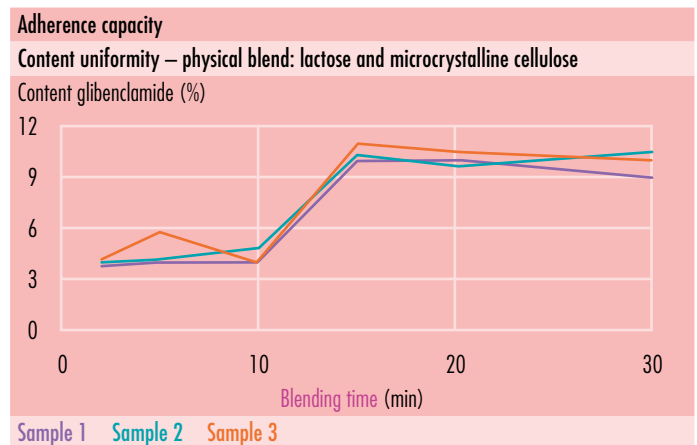


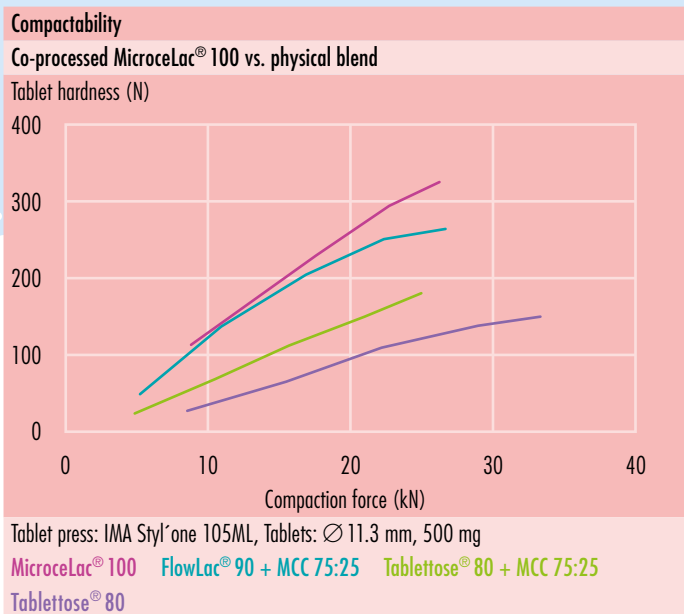
**Figura 7:** Tasa de flujo volumétrico (ml/s) como función del tamaño de apertura (mm de diámetro) para MicroceLac® 100 y una mezcla física comparable analizada mediante un FlowRatex®.

**Fluidez**  
Lactosa coprocesada

	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/l)	Densidad compactada (g/l)	Índice de Hausner	Índice de Carr (%)
MicroceLac® 100	34	460	580	1,26	20,69

**Figura 9:** Parámetros relacionados con la fluidez/procesabilidad de MicroceLac® 100.

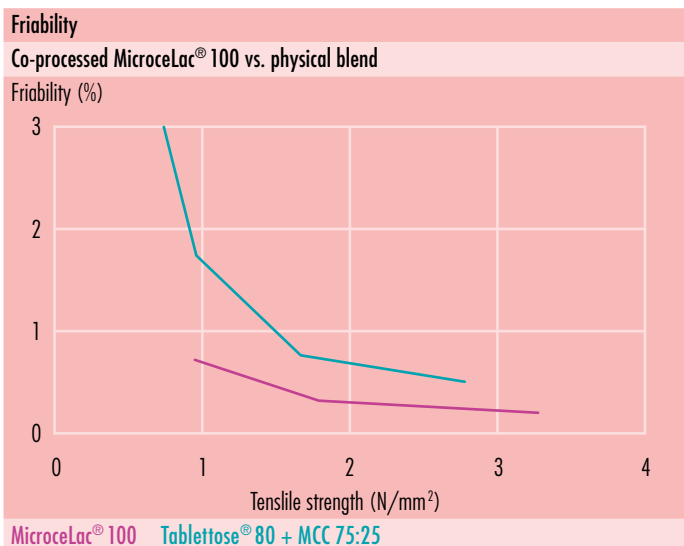




### Compactabilidad y friabilidad

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 de 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 encuentra en curso un programa de estabilidad. 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.

## Bibliografia

- [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 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*