

COM

BI

COMPRESSÃO →
COMPRESSÃO DIRETA →
LACTOSE COPROCESSADA

LAC

Folhetos técnicos
CombiLac®



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

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

CombiLac®, o excipiente coprocessado de alta funcionalidade, baseado em lactose, foi especificamente projetado para facilitar o desenvolvimento e a produção de formas sólidas orais. Ela é composta por 70% alfa-lactose monoidratada, 20% celulose microcristalina (MCC) e 10% amido de milho nativo branco, todos atendendo os requerimentos compendiais da Ph. Eur., USP-NF e JP. Os três componentes estão integrados em uma estrutura monoparticulada que não pode ser separada por meios físicos. CombiLac® apresenta melhor propriedade de compressão quando comparada a uma mistura física equivalente dos ingredientes individuais, provendo comprimidos robustos com mínima friabilidade. Ela garante uma desintegração rápida e independente da dureza do comprimido, para uma liberação efetiva do IFA, e também a fluidez necessária para melhorar a uniformidade de peso dos comprimidos e o rendimento na CD.

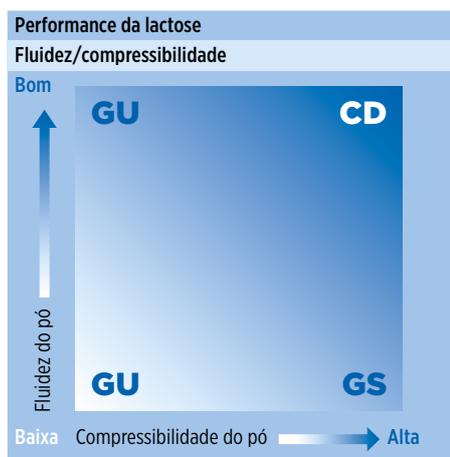


Figura 1: Exigências de fluidez e compressibilidade da mistura de pó para diversas tecnologias de produção de comprimidos (CD é compressão direta, GU é granulação úmida e GS é granulação seca) [3].



Informações regulatórias e de qualidade

As matérias primas utilizadas para produzir a CombiLac®, alfa-lactose monoidratada, MCC 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 e as identidades químicas individuais são mantidas, a CombiLac® pode ser considerada como uma combinação física dos ingredientes individuais [4].

Especificações e documentos regulatórios podem ser baixados a partir da página 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 CombiLac® foi criada para compressão direta e pode ser aplicada em outras abordagens de desenvolvimento de formulações, como a granulação seca. Em comparação com uma mistura física dos componentes individuais, a CombiLac® fornece compressibilidade potencializada, assim como a fluidez necessária para aumentar a produtividade e diminuir a variação de peso. Se excipientes que forneçam robustez e diminuição no tempo de desenvolvimento são prioridade, a CombiLac® pronta para o uso é a melhor opção. Durante o controle de qualidade, um menor número de testes é necessário devido à sua combinação ternária.

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

BENEFÍCIOS

CombiLac®

- Excelente compressibilidade
- Excelente fluidez
- Desintegração rápida e independente da dureza do comprimido para uma liberação efetiva do IFA
- Baixa friabilidade
- Supera características individuais de compressão e limitações de manipulação

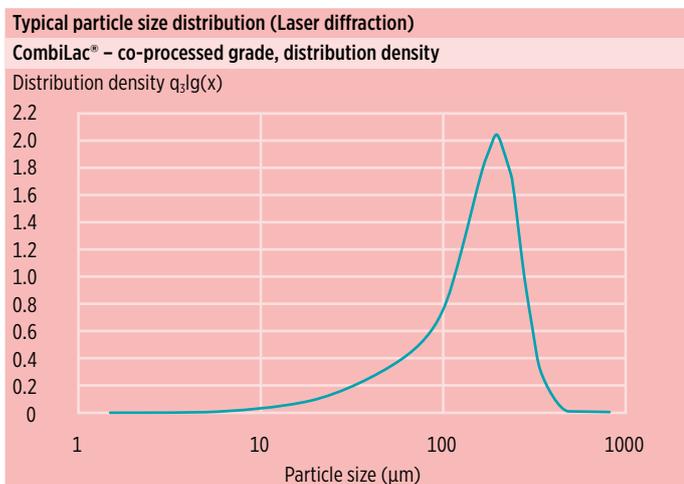
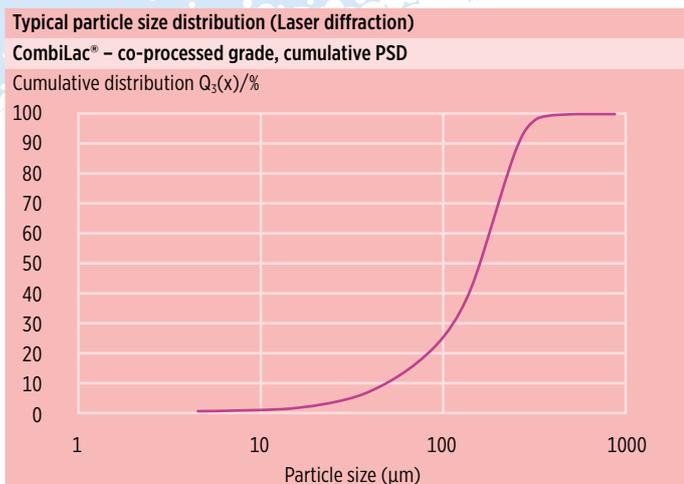


Figura 2: PSD cumulativa típica e densidade de distribuição da CombiLac® da MEGGLE. Analisadas por analisador de tamanho de partícula Sympatec®/Helos & Rhodos.

Distribuição do tamanho de partículas (PSD)

A **figura 2** mostra dados típicos de distribuição de tamanho de partícula da CombiLac®. A estreita PSD garante a preparação de uma mistura homogênea, que é um requerimento importante para a produção de comprimidos.

Figura 3 descreve a faixa de PSD especificada e os valores médios típicos por peneiramento por jato de ar. Tais parâmetros são constantemente monitorados através de testes de controles em processo (IPC) e são parte da especificação de distribuição de tamanho de partículas da CombiLac® (Valores típicos apresentados apenas para orientação).

Dados de peneiramento – lactose coprocessada		
	Tipo de lactose	CombiLac®
		especificado/típico
Distribuição de tamanho de partícula	< 32 μm	máx. 15%/ 5%
	< 160 μm	35–65%/56%
Método: Peneiramento com jato de ar	< 250 μm	min. 85%/93%

Figura 3: PSDs especificadas para CombiLac® por peneiramento com jato de ar (em letras em negrito). Valores típicos obtidos de controle em processo permanente são mostrados para orientação.

Benefício Principal

CombiLac® é extremamente apropriada para CD, uma vez que combina sinergicamente os benefícios dos seus três componentes através de um projeto inteligente de partícula. A estrutura monoparticulada de CombiLac® apresenta, claramente, melhor performance que a mistura física, quanto a fluidez, dureza e desintegração.

Benefícios principais de CombiLac®			
	CombiLac®	MicroceLac® 100	StarLac®
Fluidez	+++	+++	+++
Dureza do comprimido	++	+++	+
Desintegração do comprimido	++	+	+++

Curvas isotérmicas

A isoterma da CombiLac® a 20 °C exibe uma moderada sorção de água devido ao conteúdo de MCC e amido de milho, como demonstrado pela sorção dinâmica de vapor (DVS). Aumento e subsequente diminuição da quantidade de umidade de equilíbrio demonstra histerese (figura 4).

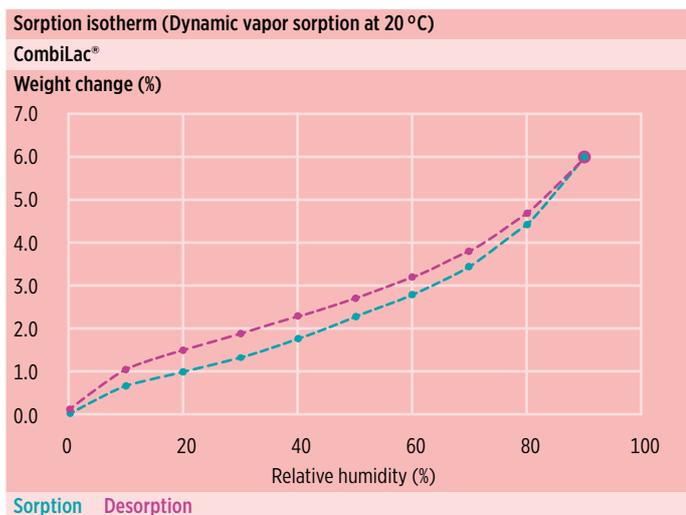


Figura 4: Isotermas de sorção/dessorção (20 °C) do CombiLac®. Análise realizada pelo sistema de teste de sorção de umidade SPSx-1μ.

Micrografia Eletrônica de Varredura (SEM)

O excipiente triplo composto coprocessado da MEGGLE, CombiLac®, é um pó branco a quase branco e inodoro. Ele é uma composição, seca por aspersão, de 70 % alfa-lactose monoidratada, 20 % celulose microcristalina e 10 % amido de milho nativo, GMO-free, onde cada componente cumpre com os requerimentos compendiais da Ph. Eur., USP-NF e JP. Ele é um produto de excelente fluxo e parcialmente solúvel em água fria. Um processo de fabricação bem definido resulta em uma morfologia porosa e esférica. Apesar de ser um composto triplo, ele apresenta uma estrutura monoparticulada.

A SEM do CombiLac® demonstra a conversão de partículas irregulares de lactose, celulose microcristalina e amido de milho em um sistema integrado extremamente esférico (figura 5). Os componentes individuais não podem ser separados por meios físicos. Fluidez e compressibilidade são excelentes e muito melhores quando comparadas aos resultados de uma mistura física simples dos componentes individuais.

Morfologia e estrutura superficial de alfa-lactose monoidratada, MCC e amido de milho propiciam o excelente desempenho de fluxo e compressibilidade do CombiLac® em DC.



Figura 5: Imagem SEM do CombiLac® da MEGGLE, ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd pulverizado).

Características funcionais

Fluidez do pó

A avaliação das propriedades do fluxo de acordo com o FlowRatex® (fluxo de pó através de um orifício) é parte integrante do desenvolvimento do medicamento e, posteriormente, afeta o processo de produção e a qualidade do produto. CombiLac® exibe excelentes propriedades de vazão, indicadas pelo baixo índice de fluxo de 2 (mm) e alta vazão de volume, como mostrado na **figura 6**. O índice, que descreve a compressibilidade e o ângulo de repouso, comumente usados, é mostrado na **figura 7**.

Superfície específica

Em comparação com a mistura física, que compreende 70% de alfa-lactose monoidratada, 20% MCC e 10% amido milho branco nativo, a área de superfície específica BET da CombiLac é razoavelmente pequena a 0,5 m²/g.

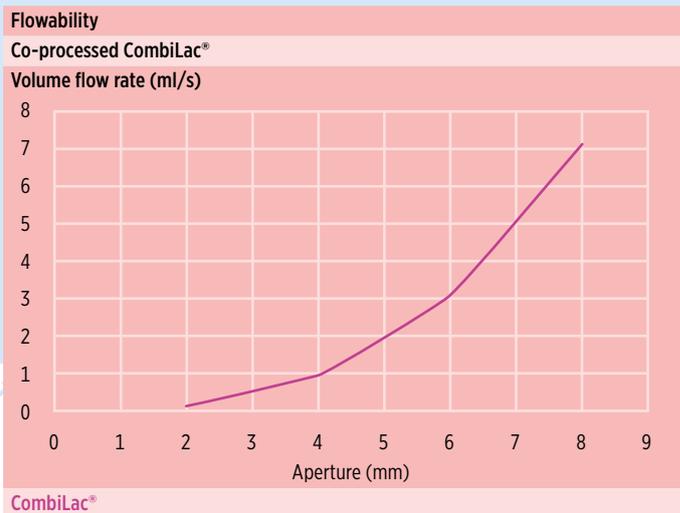


Figura 6: Taxa de fluidez de volume (mL/s) em função do tamanho da abertura (mm) para o CombiLac®, analisado por FlowRatex®. Índice de fluidez FlowRatex® (FI) do excipiente triplo composto da MEGGLE, CombiLac®, é 2 mm.

Fluidez						
Lactose coprocessada						
	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/l)	Densidade compactada (g/l)	Índice Hausner	Índice de Carr (%)	superfície BET (m ² /g)
CombiLac®	30	450	540	1,19	16	0,49

Figura 7: Valores funcionais típicos para o excipiente coprocessado triplo CombiLac®. Todos os métodos foram realizados de acordo com padrões compendiais. A determinação da área superficial BET foi realizada por um Quantachrome Autosorb® iQ (Adsorvent K₃, tempo e temperatura de eliminação: 7h a 50 °C, em vácuo).

Compressibilidade do pó

Características de enchimento e compressibilidade dos ingredientes de uma formulação impactam na qualidade do comprimido. Geralmente, a propriedade de compressão é melhorada pela combinação de materiais com efeito quebradiço e deformação plástica. Entretanto, a adição de componentes de deformação elástica, ex. vários amidos, parecem apresentar propriedades opostas. A prática farmacêutica está sempre posicionada de forma a balancear a integridade de uma forma farmacêutica sólida e suas funções como veículo farmacológico. CombiLac® é bem balanceado, garantindo a dureza suficiente ao comprimido e,

simultaneamente, rápido tempo de desintegração. Adicionalmente, CombiLac® oferece dureza superior em comparação à mistura física dos ingredientes individuais. Um aumento de aproximadamente 20% é obtido (**figura 8**).

Perfis de dureza de comprimido dos excipientes coprocessados MicroceLac® 100 (75% alfa-lactose monoidratada e 25% celulose microcristalina) e StarLac® (85% alfa-lactose monoidratada e 15% amido de milho) são fornecidos para referência (**figura 9**).

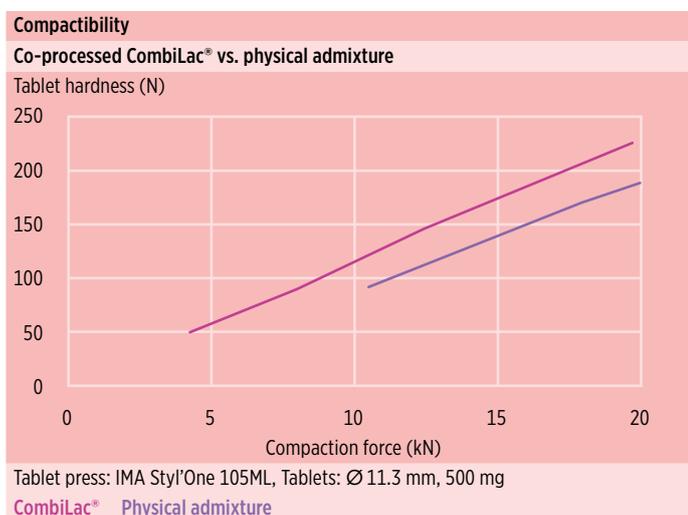


Figura 8: Perfil de dureza de comprimido de CombiLac® comparado a uma mistura física dos componentes individuais (lactose seca por aspersão FlowLac® 100, MCC PH102 e amido pré-gelatinizado Starch® 1500). Os comprimidos foram produzidos por uma compressora IMA StylOne 105 ML, com diâmetro de comprimido de 11,3 mm, peso de 500 mg e 0,5% de estearato de magnésio.

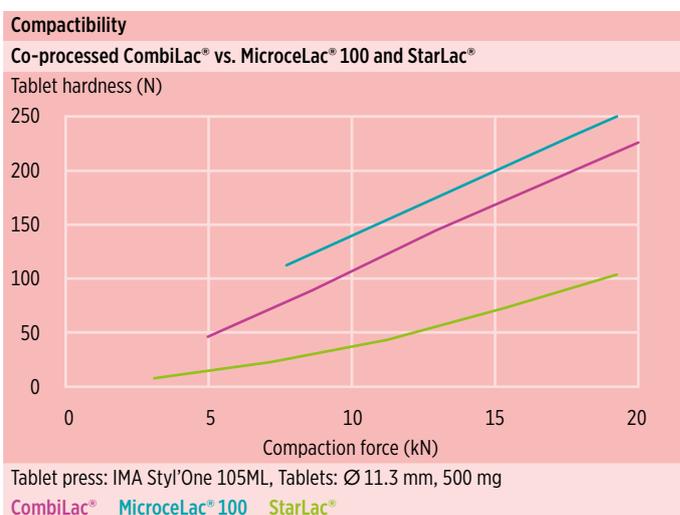


Figura 9: Perfil de dureza de comprimido de CombiLac® comparado aos excipientes coprocessados MicroceLac® 100 (75% alfa-lactose monoidratada e 25% MCC) e StarLac® (85% alfa-lactose monoidratada e 15% amido de milho). Os comprimidos foram produzidos por uma compressora IMA StylOne 105 ML, com diâmetro de comprimido de 11,3 mm, peso de 500 mg e 0,5% de estearato de magnésio.

Desintegração do comprimido

CombiLac® é ideal quando se deseja uma rápida desintegração com alta dureza do comprimido. A desintegração do CombiLac® é rápida, não depende da dureza do comprimido. Um excipiente coprocessado que consiste em alfa-lactose monoidratada e MCC mostra uma dependência significativa entre o tempo de desintegração e a dureza do comprimido, desafiando os limites das formulações de liberação imediata. O amido de milho, como um

agente de desintegração tradicional, pode ser útil, garantindo rápida absorção de água, seja em uma mistura física clássica ou incorporada em um excipiente coprocessado (CombiLac®, StarLac®), mas, no caso de utilização em uma mistura física clássica, ocorre as custas da dureza do comprimido. No CombiLac®, alta dureza do comprimido e baixo tempo de desintegração são balanceados (**figura 10, 11**).

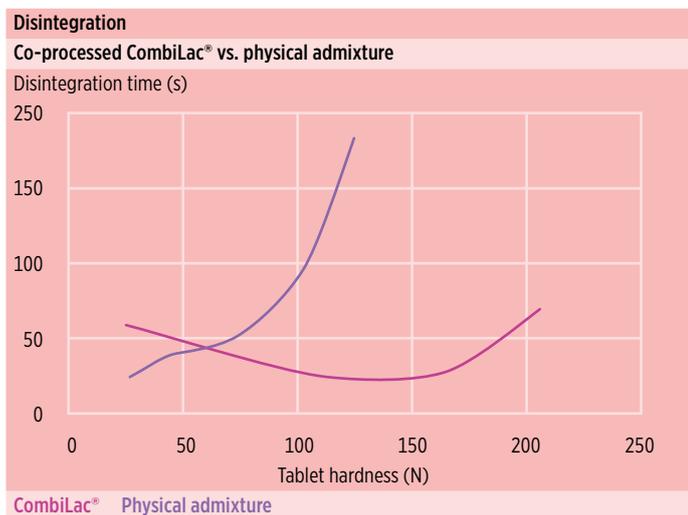


Figura 10: Desintegração de comprimido de CombiLac®, comparado à mistura física correspondente (lactose seca por aspersão FlowLac® 100, MCC PH 102 e amido pré-gelatinizado Starch® 1500). Os comprimidos foram produzidos utilizando uma compressora IMA Styl'One 105 ML, com diâmetro de comprimido de 11,3 mm, peso de 500 mg e 0,5% de estearato de magnésio.

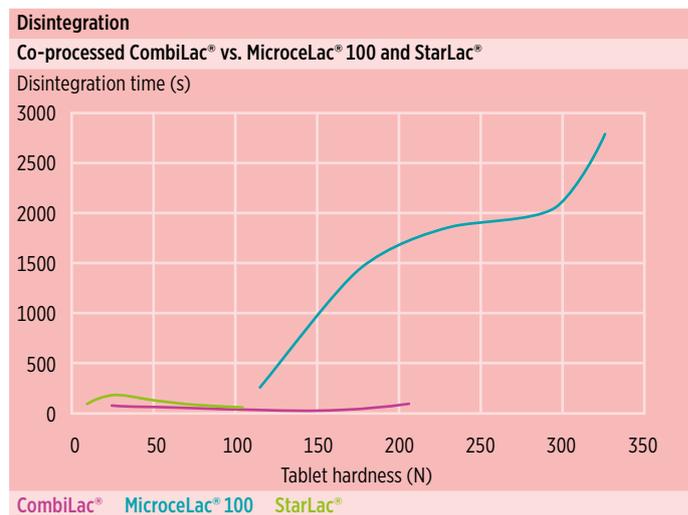


Figura 11: Desintegração de comprimido de CombiLac® comparado aos excipientes coprocessados MicroceLac® 100 (75% alfa-lactose monoidratada e 25% MCC) e StarLac® (85% alfa-lactose monoidratada e 15% amido de milho). Os comprimidos foram produzidos por uma compressora IMA Styl'One 105 ML, com diâmetro de comprimido de 11,3 mm, peso de 500 mg e 0,5% de estearato de magnésio.

Embalagem e prazo de validade

O material da embalagem cumpre com a Regulamentação (CE) No 1935/2004 e 21 CFR 174, 175, 176, 177 e 178. Os testes de estabilidade foram realizados, de acordo com as diretrizes da ICH e um programa de estabilidade contínuo está implementado. A **figura 12** fornece uma visão geral sobre o tamanho, o material da embalagem e prazo de validade do produto.

Embalagem e prazo de validade			
	Tamanho	Material	Prazo de validade
CombiLac®	20 kg	Caixa de papelão com saco interno de PE-EVOH-PE	24 meses

Figura 12: Embalagem e prazo de validade do CombiLac® 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] 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 GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients
Megglestrasse 6-12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +49 8071 730
info.excipients@meggle.com
www.meggle-excipients.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