

DURA LAC

COMPRESSÃO →
COMPRESSÃO DIRETA →
LACTOSE ANIDRA

Folhetos técnicos
DuraLac® H



Lactose anidra da MEGGLE para compressão direta: DuraLac® H

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

DuraLac® H é produzido por secagem em tambor de uma solução de lactose em alta temperatura para formar beta-lactose anidra e cristais de alfa-lactose a níveis de aproximadamente 80% e 20%, respectivamente. Durante a cristalização da lactose anidra, nenhuma água é incorporada à estrutura do cristal [4]. Após a secagem em tambor, a lactose anidra é triturada e peneirada até a distribuição do tamanho de partícula desejado, otimizando a fluidez e a compressibilidade do pó. DuraLac® H cumpre com a monografia “Lactose anidra” (Ph. Eur., USP-NF y JP). Uma vez que DuraLac® H sofre efeito quebradiço durante a compressão, é bastante adequado para formulações comprimidas diretamente e granuladas por vias secas (compactação em rolo, moagem).

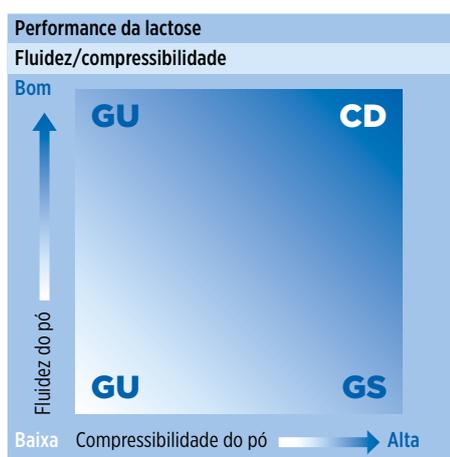


Figura 1: Exigências de fluidez e compressibilidade da mistura de pó para diversas tecnologias de produção de comprimidos (CD é compressão direta, GU é granulação úmida e GS é granulação seca) [3].

Informações regulatórias e de qualidade

DuraLac® H é a marca comercial da MEGGLE para lactose anidra e está em conformidade com as monografias harmonizadas atuais de USP-NF, Ph. Eur. e JP. Especificações e documentos regulatórios podem ser baixados em www.meggle-pharma.com.

A nova instalação de produção de última geração farmacêutica da MEGGLE em Le Sueur, Minnesota, cumpre 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 EXCiPACT™ desde 2014.

O site dos EUA em Le Sueur produz alfa-lactose monoidratada e lactose anidra moída para padrões de qualidade equivalentes e fornece a mesma documentação que a instalação de Wasserburg. Além disso, a MEGGLE é membro do IPEC (Conselho Internacional de Excipientes Farmacêuticos).

A MEGGLE investe consideravelmente na sustentabilidade do fornecimento de matérias-primas, padrões de produção e eficiência. Estamos ativamente engajados em proteção ambiental. A fim de garantir a qualidade de nossos produtos, nosso compromisso e adesão aos padrões farmacêuticos estabelecidos continuam sendo nossa maior prioridade.



international excipients
certification

Aplicação

DuraLac® H foi desenvolvido especialmente para processos de compressão direta. A tabela a seguir mostra áreas recomendadas para aplicações.

- Formulações CD de dosagem baixa a média
- Granulação seca (compactação por rolo, moagem)
- Enchimento e sachê e cápsulas

BENEFÍCIOS

DuraLac® H

- Excelente compressibilidade
- Boa fluidez
- Higroscopicidade relativamente baixa (sorção de água acima de 70 % de umidade relativa)
- Alta estabilidade de armazenamento
- Excipiente preferido para formulações que exijam baixo teor de água

Distribuição do tamanho de partículas (PSD)

A **figura 2** mostra dados de distribuição do tamanho de partículas por difração a laser típica da lactose anidra da MEGGLE, DuraLac® H.

As **figuras 3a e 3b** representam o PSD especificado por peneiração por jato de ar e Ro-Tap®. Esses parâmetros também fazem parte do controle em processo (IPC).

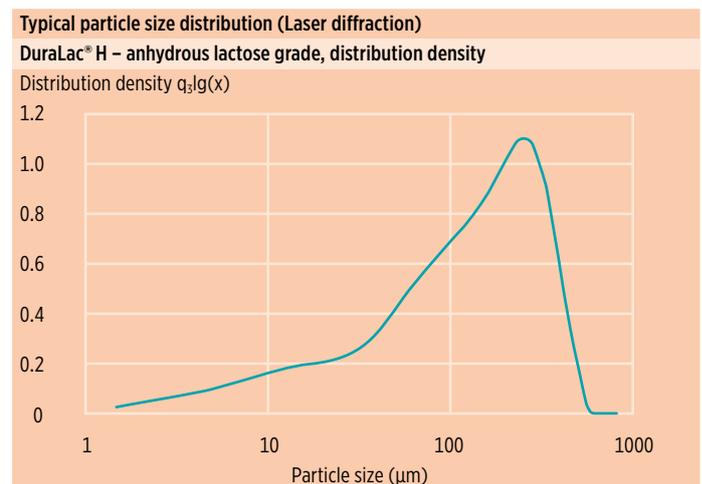
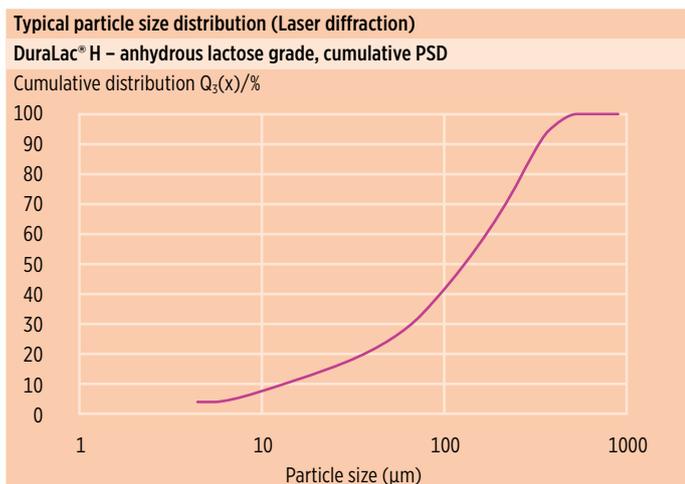


Figura 2: PSD cumulativa típica e densidade de distribuição da DuraLac® H analisado pelo analisador de tamanho de partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

Dados de peneira – lactose anidra		
	Tipo de lactose	DuraLac® H
		especificado/típico
Distribuição de tamanho de partícula	< 45 µm	máx. 20%/16%
	< 150 µm	40–65%/54%
	< 250 µm	min. 80%/83%
Método: Peneiramento por jato de ar		

Figura 3a: PSDs especificadas para DuraLac® H utilizando a técnica de peneiramento por jato de ar (em letras em negrito). Valores típicos obtidos por um controle em processo permanente são mostrados para orientação.

Dados de peneira – lactose anidra		
	Tipo de lactose	DuraLac® H
		especificado/típico
Distribuição de tamanho de partícula	< 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: PSDs especificadas para DuraLac® H utilizando a técnica de Ro-Tap® (em negrito). Valores típicos obtidos por um 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 de fabricação de lactose e ao longo histórico da MEGGLE, bem como ampla experiência técnica. Testes constantes no produto final e durante o processo garantem consistência e qualidade (**figura 4**).

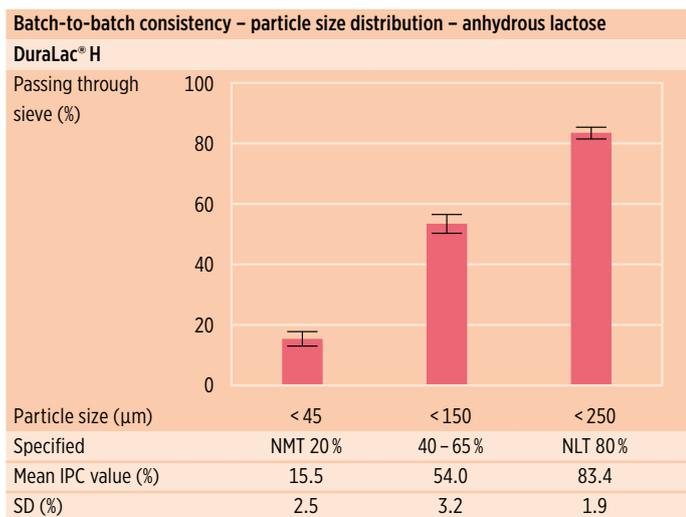


Figura 4: DuraLac® H fornece uma distribuição de tamanho de partícula muito consistente (por peneiramento por jato de ar), ilustrada pela baixa variabilidade de lote para lote. Dados obtidos de um controle permanente em processo (IPC) de lotes subsequentes ao longo de 12 meses.

Curvas isotérmicas

Enquanto a alfa-lactose monoidratada cristalina e pura demonstra umidade de equilíbrio equivalente durante a absorção e a desorção, a lactose anidra demonstra histerese, possuindo umidade de equilíbrio diferente durante a absorção e a desorção. A histerese é causada pela conversão da lactose da forma anidra para a forma hidratada. Portanto, devem-se evitar mudanças significativas na umidade relativa durante o armazenamento. DuraLac® H é protegido contra a absorção descontrolada de água por suas embalagens de alumínio. Portanto, MEGGLE pode garantir pelo menos 36 meses de estabilidade ao longo do armazenamento (pacote fechado fornecido).

A lactose anidra da MEGGLE, DuraLac® H, não contém água de cristalização. Além disso, conforme ilustrado na **figura 5** por curvas isotérmicas de sorção (sorção de vapor dinâmico), a lactose anidra não é higroscópica e não absorve água de forma significativa, mesmo quando a umidade relativa é aumentada para 70% ou mais. Isso faz de DuraLac® H o excipiente preferido para aplicações de formulações de baixa umidade, especialmente quando é necessário proteger os ativos sensíveis à umidade.

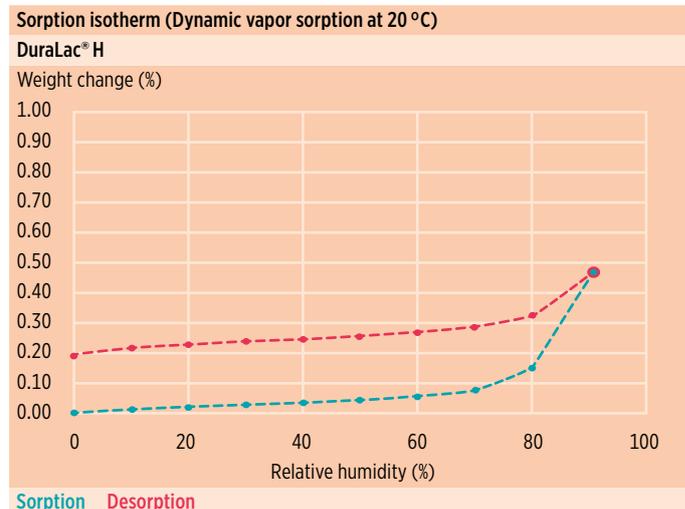


Figura 5: Isotermas de sorção/dessorção (20 °C) do DuraLac® H. Análise realizada pelo sistema de teste de sorção de umidade SPSx-1µ.

Micrografia Eletrônica de Varredura (SEM)

Lactose monoidratada e anidra mostram diferentes morfologias. Enquanto produtos à base de lactose monoidratada são tipicamente definidos por monocristais esfenoidais monocíclicos e em formato de machado, a lactose anidra consiste de grupos de microcristais de beta- e alfa-lactose, ambas na forma anidra (figura 6). Tal forma característica resulta dos processos de secagem em tambor e de trituração.

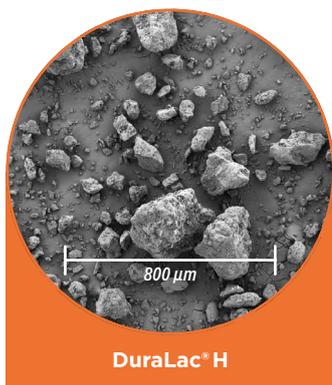


Figura 6: Imagem SEM do DuraLac® H da MEGGLE por ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au / Pd pulverizado)

Características funcionais

Fluidez do pó

É de conhecimento geral que a forma e o tamanho da partícula influenciam a fluidez do pó. Partículas menores que 100 μm tendem a ser mais aderentes e menos fluidas, enquanto partículas maiores e mais densas tendem a ser mais fluidas. A morfologia da partícula também afeta significativamente as características de fluidez do pó. Quanto à fluidez, a figura 7 demonstra que a estrutura e a forma da partícula são mais importantes do que a distribuição do tamanho de partículas. Devido à sua forma, a fluidez da lactose anidra é moderada, mas melhora significativamente com adição de lubrificante e/ou agente deslizante.

A fluidez pode ser descrita pela razão de Hausner, pelo índice de Carr ou ângulo de repouso do material. 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 entre 31–35° indica “boa fluidez” e, no geral, piora com ângulos maiores. A figura 8 mostra índices típicos de fluidez de DuraLac® H, indicando fluidez moderada.

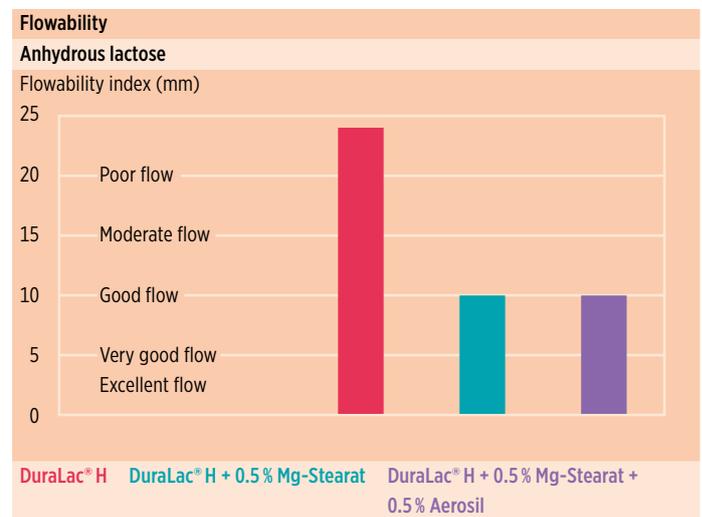


Figura 7: Índice de fluidez do DuraLac® H e sua mistura com estearato de magnésio ou adicionalmente aerosil.

Fluidez					
DuraLac® H – lactose anidra					
	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/l)	Densidade compactada (g/l)	Índice Hausner	Índice de Carr (%)
DuraLac® H	42	670	880	1.31	23.86

Figura 8: Parâmetros tecnológicos típicos de pó do DuraLac® para caracterizar sua fluidez. Foram utilizados métodos farmacopéicos.

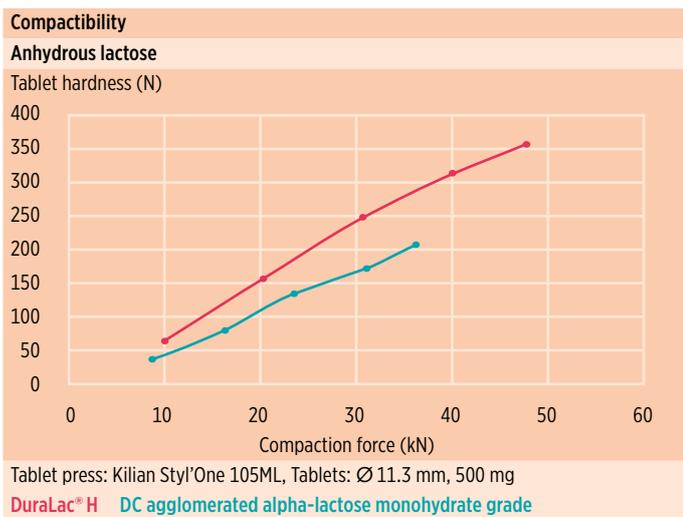


Figura 9: Perfil de força-dureza de DuraLac® H em comparação com alfa-lactose monoidratada aglomerada CD.

Compressibilidade do pó

Durante a compressão, DuraLac® H se fragmenta, expondo superfícies limpas com diversos pontos de ligação. Isso fornece o desempenho funcional necessário para produzir comprimidos robustos em compressão direta e grânulos que possuam as características desejadas para o rápido processo de produção de comprimidos e enchimento de cápsulas. A **figura 9** mostra que os comprimidos feitos com DuraLac® H atingem maior rendimento de dureza do comprimido do que os comprimidos produzidos a partir de alfa-lactose monoidratada aglomerada CD.

Embalagem e prazo de validade
DuraLac® H

	Tamanho	Material	Prazo de validade
DuraLac® H	25 kg	Caixa de papelão com saco laminado de alumínio	36 meses

Figura 10: Embalagem e prazo de validade da DuraLac® H da MEGGLE.

Embalagem e prazo de validade

O material da embalagem está em conformidade com o Regulamento (CE) nº 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 contínuo é aplicado. A **figura 10** fornece uma visão geral sobre o material, o tamanho da embalagem e o prazo de validade do produto.



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

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