

PREPARACIÓN DE TABLETAS →
COMPRESIÓN DIRECTA →
LACTOSA COPROCESADA

Folleto tecnico
StarLac®



Grados de lactosa coprocesada MEGGLE para compresión directa: StarLac®

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

La alfa-lactosa monohidrato y el almidón de maíz son excipientes funcionales que se utilizan en formas de dosificación sólidas orales. Ambos son de origen natural y su uso está bien establecido en la industria farmacéutica. La lactosa se utiliza frecuentemente como diluyente o aglutinante de compresión directa. El almidón se puede utilizar como aglutinante para aplicaciones secas o húmedas, desintegrante y diluyente. En un esfuerzo por establecer el rendimiento funcional sinérgico, como por ejemplo una mayor compactibilidad y una desintegración más rápida del comprimido, la lactosa y el almidón se secaron por co-aspersión para formar un sistema monoparticulado. StarLac® está compuesto por un 85% de alfa-lactosa monohidrato y un 15% de almidón de maíz nativo. StarLac® ofrece las características de compactación e insensibilidad al lubricante deseadas para la compresión directa, y las propiedades de hidratación deseadas para la rápida liberación de IFAs. Además, la fluidez de StarLac® es superior en comparación con una mezcla física de los componentes individuales en una relación equivalente.



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

Las materias primas utilizadas para producir StarLac®, alfa-lactosa monohidrato y almidón de maíz nativo, cumplen con los requerimientos de las monografías Ph. Eur., USP-NF y JP. Dado que no hay modificaciones químicas durante el proceso y las características químicas se mantienen. Por lo tanto, StarLac® se puede considerar como una mezcla física de ingredientes alfa-lactosa monohidrato y almidón de maíz nativo [4].

El “drug master file” (DMF) de StarLac® está disponible en la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) para presentación, revisión y aprobación del proceso de registro de medicamentos. Las especificaciones y documentos reglamentarios se pueden descargar en www.meggle-pharma.com.

Nuestra unidad dedicada a la producción farmacéutica en Wasserburg, Alemania, está certificada según DIN ISO 9001:2015 y ha implementado GMP de acuerdo con IPEC-PQG (Guía de buenas prácticas de fabricación para excipientes farmacéuticos) y el Capítulo general de USP-NF <1078> BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA EXCIPIENTES FARMACÉUTICOS A GRANEL (GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS). MEGGLE ha sido un fabricante y proveedor de excipientes con certificación EXCI PACT™ desde 2014.

Las instalaciones de Wasserburg demuestran la capacidad total de producción de lactosa, que incluye tamización, trituración, aglomeración, secado por pulverización y coprocesamiento. 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.

Aplicación

StarLac® está diseñado para la fabricación de comprimidos por compresión directa y se puede utilizar en otras aplicaciones también para desarrollo de formulación. En comparación con una mezcla física de componentes individuales, StarLac® ofrece una fluidez superior, una mejor compactación, una disminución de la sensibilidad al lubricante, y una desintegración del comprimido independiente de su dureza. Como StarLac® presenta compactación por deformación plástica y por fracturas frágiles, también se puede utilizar en formulaciones de granulación en seco.

- Compresión directa
- Formulaciones ODT
- Granulación en seco (“compactación” por rodillos, molino)

BENEFICIOS

StarLac®

- Excelente compactibilidad
- Excelente fluidez
- Desintegración del comprimido rápida e independiente de su dureza
- Propiedades de compactación e hidratación no dependen del tipo o nivel de lubricante hidrofóbico

Distribución del tamaño de partícula (PSD)

La **figura 2** muestra los típicos datos de distribución del tamaño de las partículas por difracción láser para StarLac®. StarLac® 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 StarLac®.

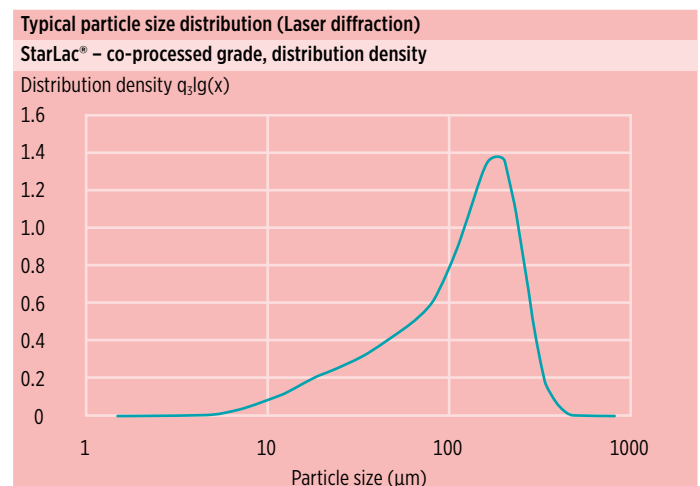
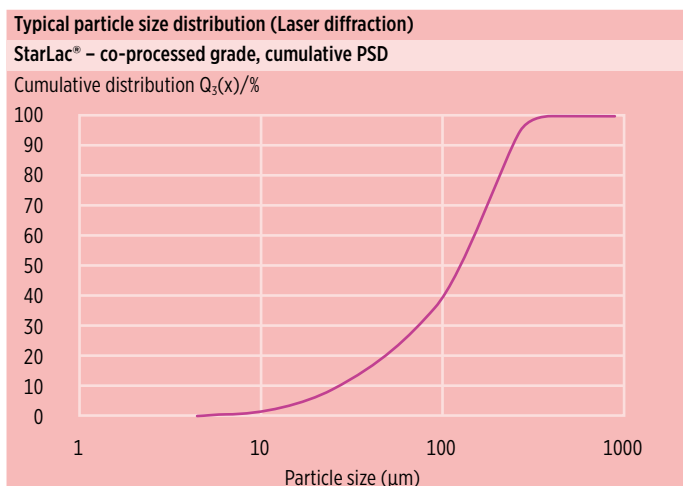


Figura 2: PSD acumulativa típica y densidad de distribución de StarLac® de MEGGLE. Analizada por el analizador del tamaño de las partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

Datos de tamizado – Lactosa coprocesada		
	Tipo de lactosa	StarLac®
		especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas	< 32 µm	máx. 15% / 6 %
	< 160 µm	35–65 % /49 %
Método: Tamizado por chorro de aire	< 250 µm	mín. 80 % /90 %
	< 315 µm	/99 %

Figura 3: PSD especificados para StarLac® mediante tamizado por chorro de aire (en negrita). Los valores típicos obtenidos de un control permanente en proceso se muestran a título informativo.

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).

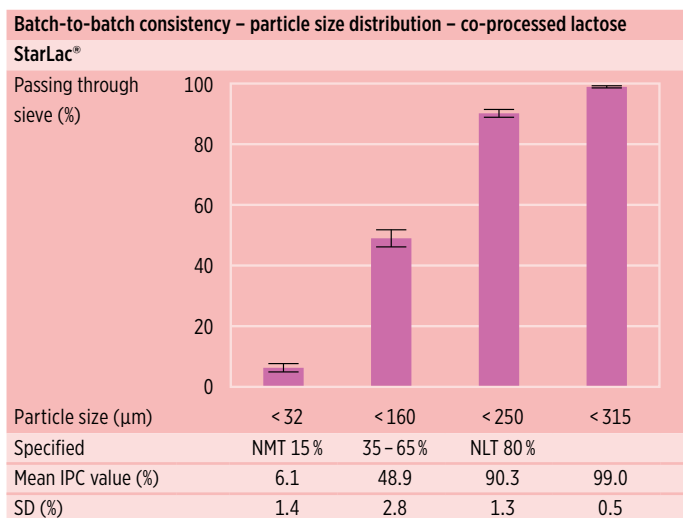


Figura 4: Distribución consistente del tamaño de partícula de StarLac® (por análisis de tamizado por chorro de aire) ilustrada por una baja variabilidad de lote a lote. Datos obtenidos de un control permanente en proceso (IPC) de lotes posteriores durante 12 meses.

Isotermas

StarLac® presenta una moderada absorción de humedad en condiciones de alta humedad relativa, debido a la influencia del almidón en el contenido de humedad de equilibrio observado (figura 5).

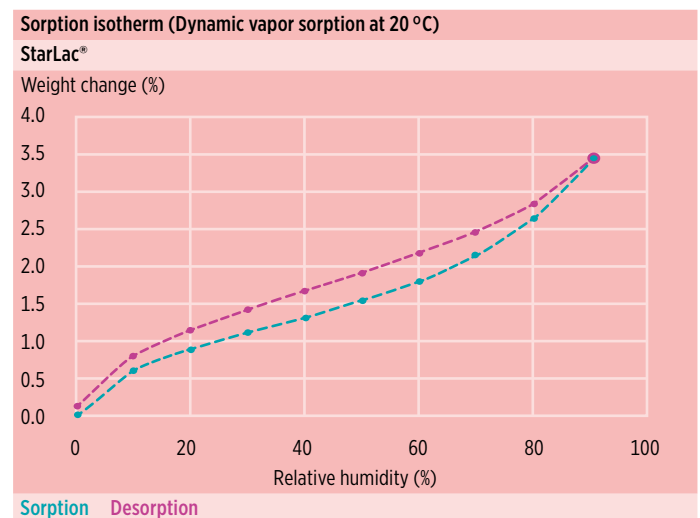


Figura 5: Isotherma de sorción-desorción (20 °C) de StarLac®, sistema de prueba de sorción de humedad SPSx-1µ.

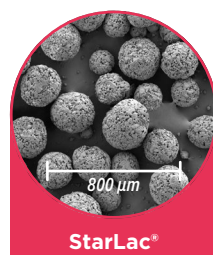


Figura 6: Imagen SEM de StarLac® de MEGGLE, ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au / Pd sputtered).

Micrografía electrónica de barrido (SEM)

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

Características funcionales relacionadas

Fluidez

En la evaluación del flujo de polvo utilizando un FlowRatex®, StarLac® demostró una fluidez superior en comparación con una mezcla física compuesta por lactosa secada por aspersión y almidón de maíz. La mezcla simple de ingredientes individuales mostró una mayor variación de flujo en comparación con StarLac® (**figura 7**). StarLac® presentaba además un índice de fluidez inferior (StarLac® = 2 mm, combinación física = 16 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 StarLac®, indicando una excelente fluidez.

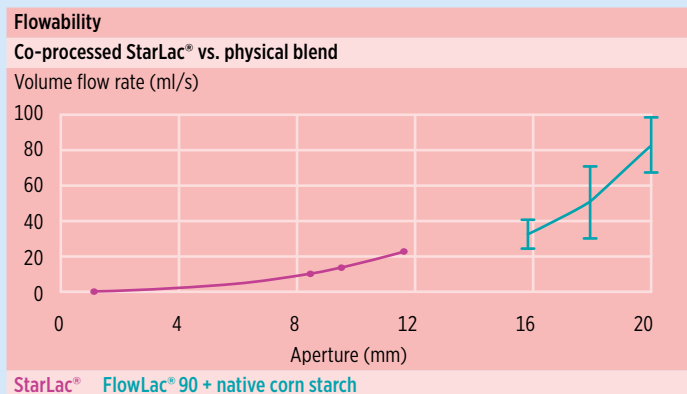


Figura 7: Tasa de flujo volumétrico (ml/s) como función del tamaño de apertura (mm de diámetro) para StarLac® y una combinación física comparable analizada mediante un FlowRatex®.

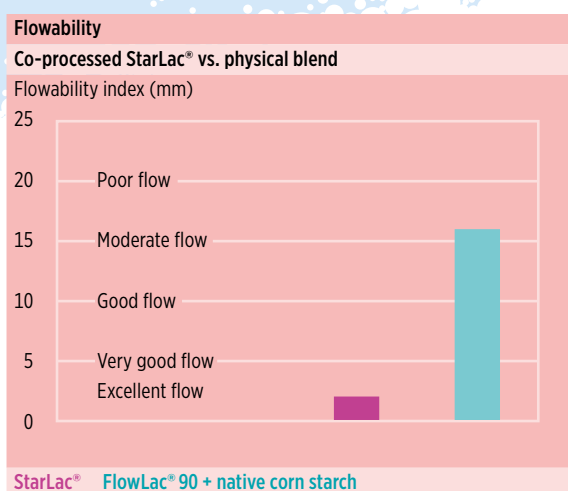


Figura 8: Índice de fluidez de StarLac® y su correspondiente mezcla física. Valores inferiores indican una mejor fluidez.

Fluidez					
StarLac® – Lactosa coprocesada					
	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/l)	Densidad compactada (g/l)	Razón Hausner	Índice de Carr (%)
StarLac®	29	540	670	1.24	19.40

Figura 9: Parámetros relacionados con la fluidez / procesabilidad de StarLac®. Se utilizaron métodos farmacopeicos (Ph. Eur.).

Compactabilidad y friabilidad

StarLac® muestra una excelente compactabilidad incluso a una presión de compactación baja a moderada (**figura 10**). Se proporciona baja friabilidad (<1 %) (**figura 11**), eliminando la necesidad de un recubrimiento protector.

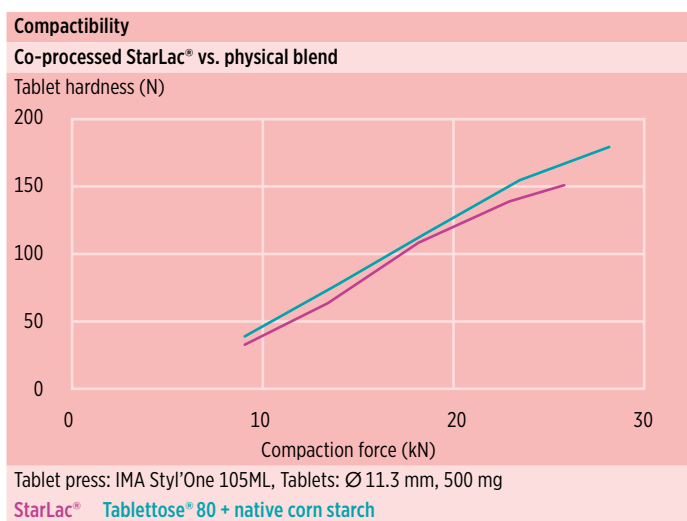


Figura 10: Perfil de dureza del comprimido para StarLac® en comparación con una combinación física de los componentes individuales. Los comprimidos se produjeron con ayuda de una prensa de comprimidos; IMA Styl'One adecuada con punzones de 11,3 mm. El objetivo de peso promedio del comprimido fue de 500 mg.

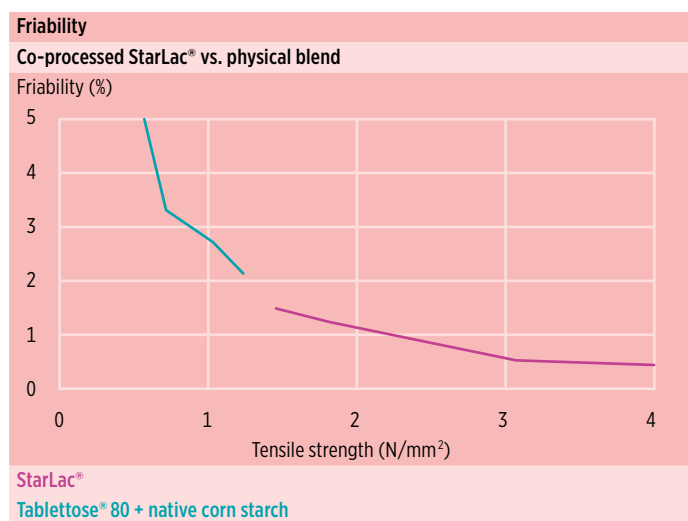


Figura 11: La friabilidad de los comprimidos producidos con StarLac® o su mezcla física correspondiente.

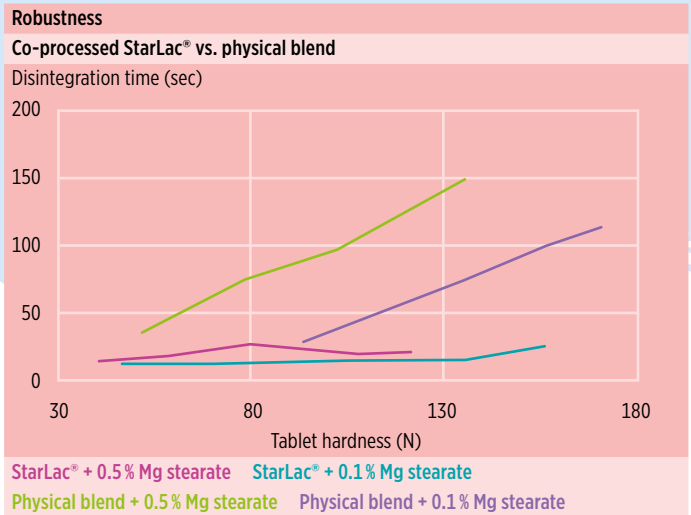


Figura 12: Perfil de desintegración de la tableta que muestra StarLac® y su correspondiente mezcla física. La dureza de la tableta y el nivel de lubricante apenas afectan el tiempo de desintegración.

Desintegración y disolución

Debido a su superior capacidad de hidratación, StarLac® es ideal cuando se necesita de una rápida desintegración del comprimido. Además, la desintegración de StarLac® es independiente de la cantidad de lubricante y de la dureza del comprimido. Una mezcla física simple compuesta por lactosa y almidón demostró una significativa sensibilidad al lubricante y una dependencia de la dureza del comprimido, por comparación (figuras 12 y 13). Como resultado de los datos de desintegración del comprimido, estudios de seguimiento revelaron una disolución de API acelerada al utilizar StarLac® (figura 14). La independencia de la dureza y la insensibilidad al lubricante exhibidas por StarLac® también lo vuelven un candidato para aplicaciones en comprimidos dispersables orales (ODT por su sigla en inglés).

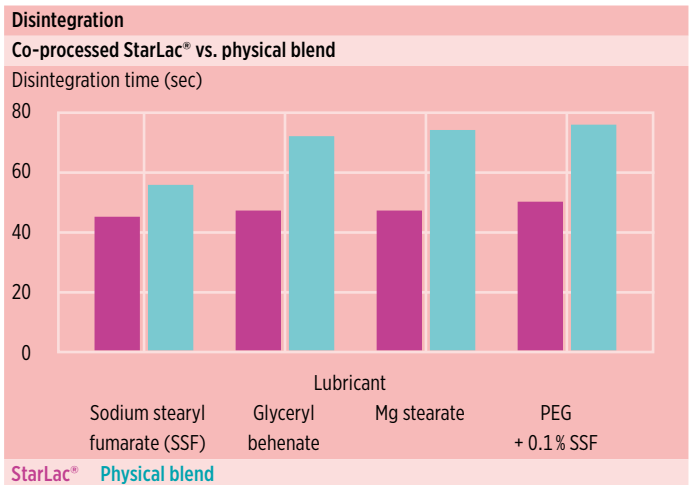


Figura 13: Tiempo de desintegración del comprimido para comprimidos producidos con StarLac® en comparación con una mezcla física de los ingredientes individuales. Los polvos se lubricaron a 0.5% tal como se muestra.

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

Embalaje y vida útil			
StarLac®			
	Tamaño	Material	Vida útil
StarLac®	25 kg	Bolsa de papel con revestimiento interior PE-EVOH-PE	36 meses

Figura 15: Embalaje y vida útil de StarLac® de MEGGLE.

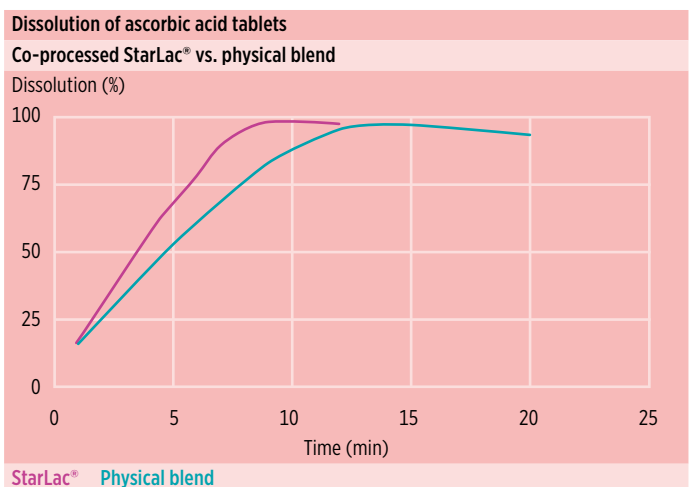


Figura 14: Perfiles de disolución para las formulaciones de ácido ascórbico (30% de carga) producidas con StarLac® en comparación con una mezcla física.

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] Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a Medicinal Product. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.

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