

CELLULOSE LACTOSE

PRODUÇÃO
DE COMPRIMIDOS →
COMPRESSÃO DIRETA →
LACTOSE COPROCESSADA

Folheto técnico
Cellactose® 80



Tipos de lactose coprocessada da MEGGLE para compressão direta: Cellactose® 80

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 IFAs 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 IFAs formem uma mistura compatível, 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 compactação (**Figura 1**).

Descrição do produto

A alfa-lactose monoidratada e a celulose em pó são excipientes funcionais, usados em formas de dosagem sólidas orais. Ambas são derivados naturais e comumente usadas na indústria farmacêutica. Para desenvolver o desempenho funcional sinérgico, como características melhoradas de compactabilidade e mistura, a cosecação por aspersão foi usada para integrar a alfa-lactose monoidratada e a celulose em pó em um sistema monoparticulado. A Cellactose® 80 fornece as propriedades de fluxo e compactação necessárias para a produção de comprimidos por compressão direta. A Cellactose® 80 é composta por 75% de alfa-lactose monoidratada e 25% de celulose em pó, ambas mantendo suas identidades químicas individuais.



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

Informações regulatórias e de qualidade

As matérias-primas usadas para produzir a Cellactose® 80, alfa-lactose monoidratada e celulose pó, cumprem com as exigências de monografia da Ph.Eur., USP-NF e JP. Já que nenhuma modificação química ocorre durante o coprocessamento e as identidades químicas individuais são mantidas, a Cellactose® 80 pode ser considerada como uma combinação física de alfa-lactose monoidratada e celulose pó. Além disso, um DMF da Cellactose® 80 está disponível no FDA (Food and Drug Administration) para submissão, revisão e aprovação do processo de registro do medicamento. Especificações e documentos regulatórios podem ser baixados a partir de www.meggle-pharma.com.

Nossa unidade fabril de ponta, dedicada à produção farmacêutica, em Wasserburg, Alemanha, é certificada de acordo com DIN ISO 9001:2008 e cumpre as cBPF de acordo com o Guia Conjunto IPEC-PQG de Boas Práticas de Fabricação para Excipientes Farmacêuticos e o Capítulo de Informações Gerais USP <1078>. 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).

A MEGGLE investe consideravelmente em sustentabilidade dos recursos de matéria-prima, padrões de produção, eficiência e é ativamente engajada com proteção ambiental. Excipientes que atendam aos padrões farmacêuticos são nossa prioridade.

Aplicação

A Cellactose® 80 foi criada para produção de comprimidos por compressão direta e pode ser usada em outras aplicações, como granulação seca e enchimento de cápsula. Em comparação com uma mistura física correspondente dos componentes individuais, a Cellactose® 80 fornece compressibilidade melhorada, fluidez superior e capacidade de aderência elevada, que reduz as tendências à segregação típicas de misturas simples de pós. Devido às características melhoradas de mistura e à capacidade de aderência elevada, a Cellactose® 80 é ideal para formulações de baixa dose. As propriedades de compactação superiores da Cellactose® 80 aumentam a dureza do comprimido também em formulações de alta dose. Para aplicações de dose baixa ou dose alta, a Cellactose® 80 maximiza a flexibilidade no desenvolvimento da formulação.

- Compressão direta
- Formulações de dosagem baixa
- Formulações de dosagem alta

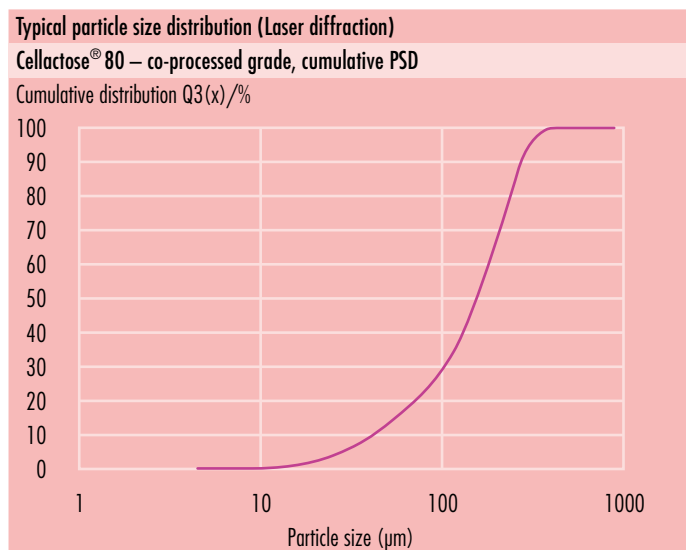
BENEFÍCIOS

Cellactose® 80

- Excelente compressibilidade
- Excelente fluidez
- Produção de comprimidos de IFAs sensíveis
- Alta capacidade de aderência do IFA
- Superfície de comprimido ideal para revestimento fácil e econômico

Distribuição de tamanho de partícula (PSD)

A **Figura 2** mostra dados de distribuição de tamanho de partícula por difração de laser típica da Cellactose® 80. A Cellactose® 80 possui uma PSD estreita que contribui para a preparação de uma mistura homogênea, uma exigência para atingir boa qualidade de medicamento.



A **Figura 3** ilustra a faixa de PSD especificada e os valores médios típicos por peneiramento com jato de ar. Tais parâmetros são constantemente monitorados através de testes de controle em processo (IPC) e são parte da especificação de distribuição de tamanho de partículas da Cellactose® 80.

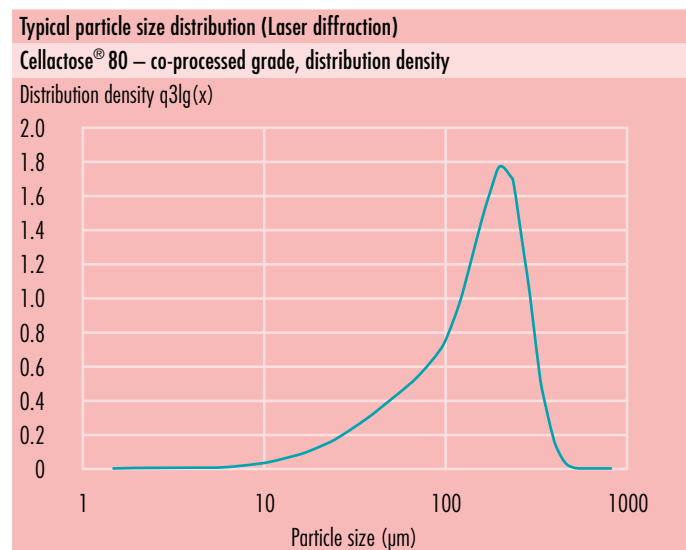


Figura 2: PSD cumulativa típica e densidade de distribuição da Cellactose® 80 da MEGGLE. Analisadas por analisador de tamanho de partícula Sympatec®/Helos & Rodos.

Dados de peneiramento – lactose coprocessada		
	Lactose tipo	Cellactose® 80
		especificada/típica
Distribuição de tamanho de partícula	< 32 µm	máx. 20 %/7 %
Método:	< 160 µm	35 – 65 %/54 %
Peneiramento com jato de ar	< 250 µm	mín. 80 %/93 %

Figura 3: PSDs especificadas para Cellactose® 80 por peneiramento com jato de ar (em letras em negrito). Valores típicos obtidos de controle em processo permanente são mostrados para orientação.

Consistência lote a lote

A consistência lote a lote de todos os produtos a base de lactose pode ser atribuída à experiência em fabricação de lactose, ao longo histórico da MEGGLE, bem como ao amplo conhecimento técnico. Testes constantes durante o processo e no produto final, garantem consistência e qualidade (Figura 4).

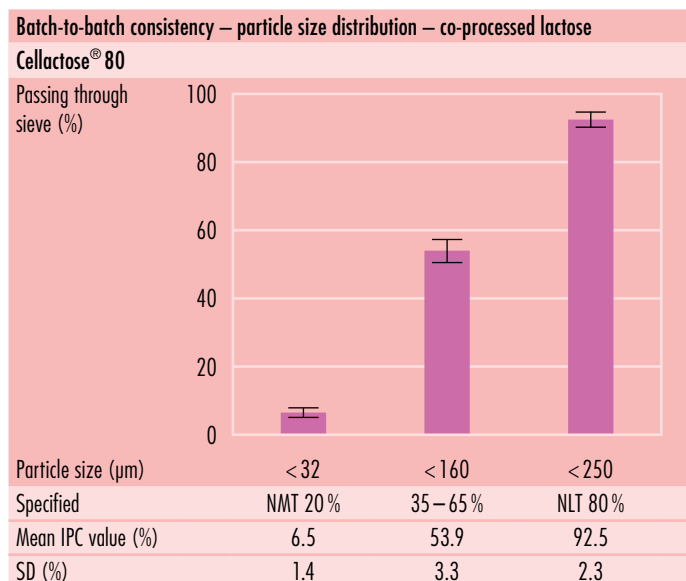


Figura 4: Consistência lote a lote da distribuição de tamanho de partícula da Cellactose® 80 por peneiramento com jato de ar. Dados obtidos de controle em processo permanente (IPC) de lotes subsequentes em 12 meses.

Isotermas

A Cellactose® 80 exibe moderada captação de umidade, quando exposta a condições de umidade relativa alta devido à influência da celulose pó no conteúdo de umidade de equilíbrio observado (Figura 5).

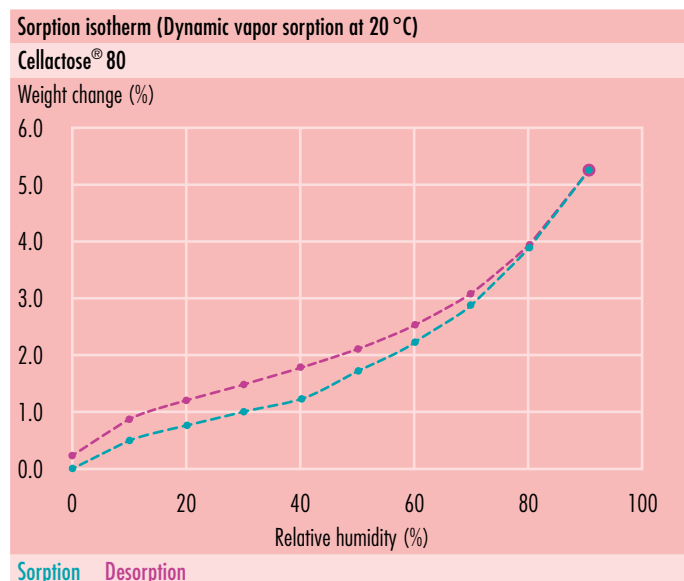


Figura 5: Isoterma de sorção-dessorção da Cellactose® 80.

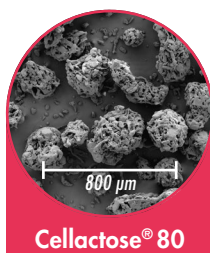


Figura 6: Imagem de SEM da Cellactose® 80 da MEGGLE.

Micrografia Eletrônica de Varredura (SEM)

A Cellactose® 80 tem forma quase esférica devido ao processo de fabricação por co-secagem por aspersão. A morfologia geral da Cellactose® 80 reduz a segregação da mistura e melhora a uniformidade do conteúdo da forma de dosagem acabada (Figura 6).

Características relacionadas à função

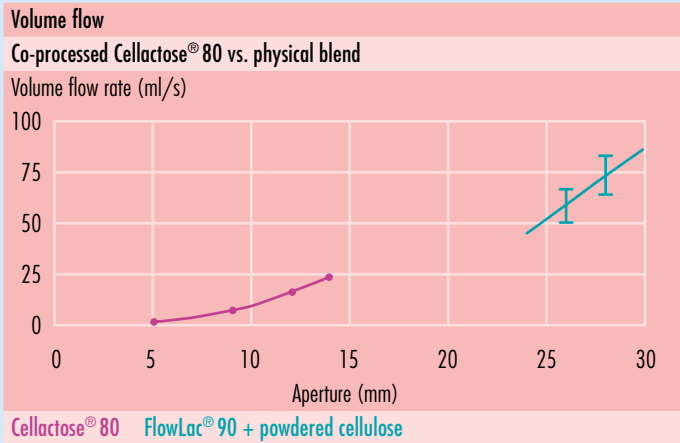


Figura 7: Taxa de fluxo de volume (ml/s) em função do tamanho de abertura (diâmetro em mm) para a Cellactose® 80 e uma mistura física comparável, ambas analisadas por um FlowRatex®.

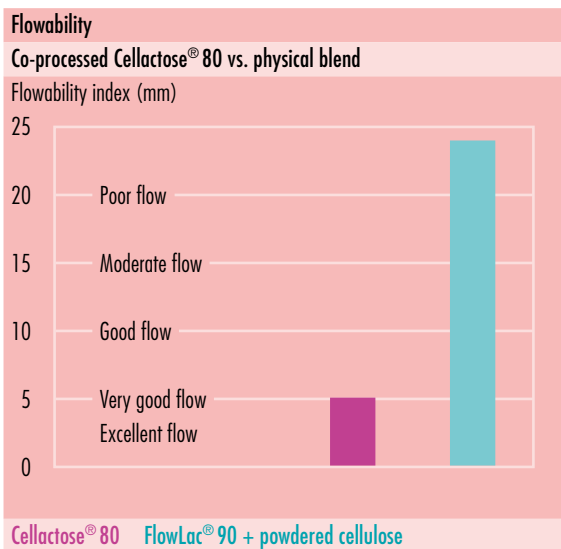


Figura 8: Índice de fluidez da Cellactose® 80 e uma mistura física correspondente. Valores menores indicam melhor fluidez.

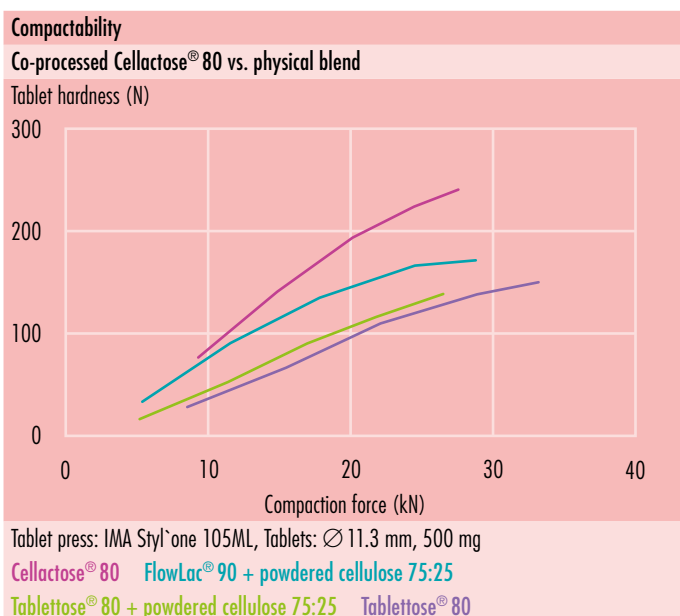


Figura 10: Perfil de dureza do comprimido de Cellactose® 80 em comparação com uma mistura física dos componentes individuais e Tablettose® 80 (lactose granulada). Os comprimidos foram produzidos usando uma compressora: Styl`one da IMA, com punções de 11,3 mm. O peso médio do comprimido foi regulado para 500 mg.

Fluidez de pó

Ao avaliar o fluxo de pó usando um aparato FlowRatex®, a Cellactose® 80 exibiu fluidez superior, em comparação com uma mistura física constituída de lactose seca por aspersão e celulose pó. A mistura simples de componentes individuais mostrou maior variação de fluxo em comparação com a Cellactose® 80 (Figura 7). A Cellactose® 80 também possuiu menor índice de fluidez (Cellactose® 80 = 5 mm, mistura física = 24 mm), indicando fluidez superior (Figura 8).

A fluidez pode também ser descrita pela razão de Hausner, pelo índice de Carr ou pelo ângulo de repouso. 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 descreve “boa fluidez” entre 31–35° e, em geral, piora com ângulos maiores. A Figura 9 mostra índices de fluidez típicos para a Cellactose® 80, indicando excelente fluidez.

Fluidez

Lactose coprocessada

	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/l)	Densidade compactada (g/l)	Razão de Hausner	Índice de Carr (%)
Cellactose® 80	34	370	490	1.32	24.49

Figura 9: Parâmetros de fluidez/processabilidade relacionados à Cellactose® 80.

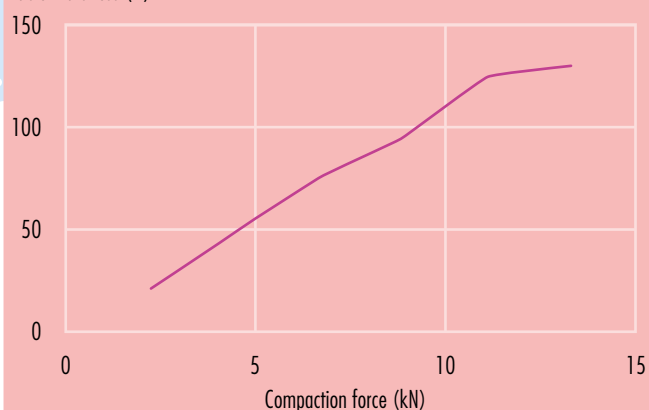
Compressibilidade

A dureza do comprimido pode ser aumentada através da combinação de lactose e celulose. Os resultados mostraram que a compressibilidade da Cellactose® 80 é superior a de uma mistura física comparável dos componentes individuais (Figura 10). Formulações de alta dose foram atingidas, que compreenderam aproximadamente 70% de ativo (Figura 11). Devido à excelente compressibilidade, baixa friabilidade (< 1%) é obtida (Figura 12).

Compactability

High-dose Vitamin C formulation with Cellactose® 80

Tablet hardness (N)



Cellactose® 80 Tablet press: Korsch EK 0, Tablets: Ø 8 mm, 240 mg

Figura 11: Perfil de dureza do comprimido com relação aos comprimidos compreendendo 69% de Vitamina C, 30% de Cellactose® 80 e 1% de Compritol 888. Os comprimidos foram produzidos pela prensa de comprimido Korsch EK 0, com punções de 8 mm. O peso médio do comprimido foi determinado em 240 mg.

Capacidade de aderência

Devido à sua rugosidade superficial, a Cellactose® 80 fornece alta capacidade de aderência e é altamente recomendado para formulações de dosagem baixa. A Cellactose® 80 mitiga a segregação de pó durante a produção e garante a uniformidade do conteúdo das formas de dosagem acabadas. Para demonstrar a capacidade de aderência, glibenclâmida foi misturada com diferentes excipientes. O IFA não aderido foi removido por meios mecânicos e o IFA remanescente foi quantificado. Os resultados realçam a capacidade de aderência superior da Cellactose® 80, em relação a outros excipientes (Figura 13), [4].

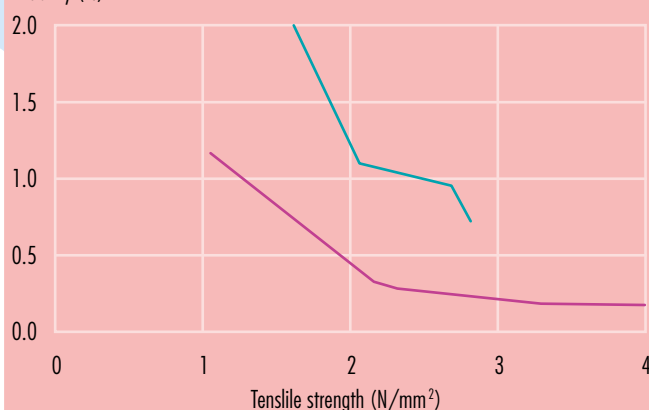
Embalagem e prazo de validade

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 contínua está implementado. A Figura 14 fornece uma visão geral sobre o tamanho, o material da embalagem e prazo de validade do produto.

Friability

Co-processed Cellactose® 80

Friability (%)



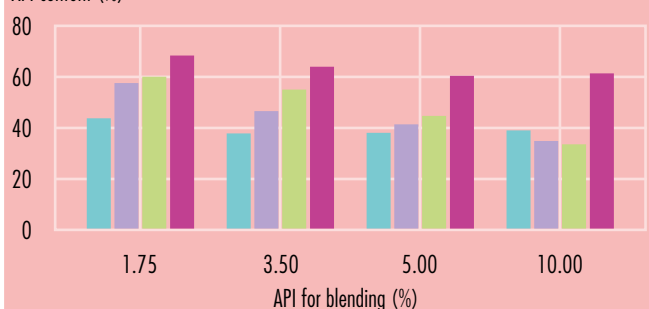
Cellactose® 80 Tablettose® 80 + powdered cellulose 75:25

Figura 12: Friabilidade dos comprimidos produzidos com Cellactose® 80 ou uma mistura física correspondente.

Adherence capacity

Content uniformity – Cellactose® 80 vs. various excipients

API content (%)



Avicel PH 200 Ludipress Karion Instant Cellactose® 80

Figura 13: Capacidade de aderência de distintos excipientes [4].

Embalagem e prazo de validade

Cellactose® 80

	Tamanho	Material	Prazo de validade
Cellactose® 80	20 kg	Saco de papel com interior de PE-EVOH-PE	36 meses
		Caixa de papelão com saco interno de PE-EVOH-PE	

Figura 14: Embalagem e prazo de validade da Cellactose® 80 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] 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] Schmidt and Rubensdörfer (1994). Evaluation of Ludipress as a “Multipurpose Excipient” for DC Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties, *Drug dev. ind. Pharm.* 20(18), 2899–2925

MEGGLE App:



Consultor da 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