

DURA LAC

TABLETAS →
COMPRESIÓN DIRECTA →
LACTOSA ANHIDRA

Folleto técnico
DuraLac[®] H



Lactosa de grado anhidro MEGGLE para compresión directa: Duralac® H

Información general

La elaboración de tabletas por compresión directa (CD) 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 comprimir combinando excipientes con APIs logrando así formas de dosificación fáciles de producir [1, 2].

La tecnología CD 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

Duralac®H se produce secando por rodillo una solución de lactosa a alta temperatura para formar cristales anhidros de beta lactosa y alfa lactosa a niveles de aproximadamente 80% y 20% respectivamente. Durante la cristalización de lactosa anhidra, no se incorpora agua a la red cristalina lo que da como resultado sólo la forma anhidra no higroscópica [4]. Luego del secado por rodillo, la lactosa anhidra se muele y tamiza hasta obtener una distribución de tamaño de partículas deseado, optimizando el flujo y la compactibilidad del polvo. Debido a que Duralac®H deforma por fractura frágil durante la compactación, es muy adecuado para formulaciones por compresión directa y granulación vía húmeda (compactación por rodillo, molino).

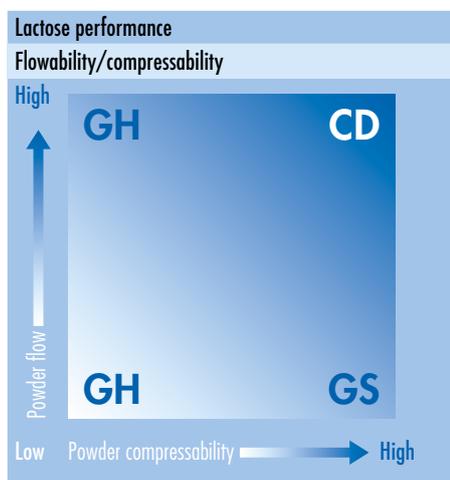


Figura 1: Requerimientos de compactabilidad y fluidez para diferentes tecnologías de compresión (CD es compresión directa, GH es granulación húmeda, GS es granulación en seco) [3].

Información reglamentaria y de calidad

DuraLac® H es el nombre comercial de MEGGLE para la lactosa anhidra y cumple con las monografías armonizadas USP-NF, Ph.Eur. y JP. Las especificaciones y documentos reglamentarios se pueden descargar de www.meggle-pharma.com.

Nuestra nueva planta de última generación, dedicada a la producción farmacéutica en Le Sueur, MN cumple con cGMP según Joint IPEC-PQG de la Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Excipientes Farmacéuticos y con el Capítulo de Información General de USP <1078>. La planta de Le Sueur demuestra las capacidades de la producción de lactosa, incluyendo la molienda y el secado por rodillo.

Además, MEGGLE es miembro del IPEC (Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos).

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

Aplicación

DuraLac® H se desarrolló especialmente para los procesos de compresión directa. En la siguiente tabla encontrará las áreas de aplicación recomendadas.

- Formulaciones de CD de baja dosis
- Granulación en seco (compactación por rodillos, molino)
- Relleno de cápsulas

BENEFICIOS

DuraLac® H

- Excelente compactabilidad
- Buena fluidez
- Higroscopicidad relativamente baja (adsorción de agua por encima del 70% de humedad relativa)
- Alta estabilidad en almacenamiento
- Excipiente preferido para las formulaciones que requieren bajo contenido de agua

Distribución de tamaño de partícula (PSD)

Figura 2 muestra los típicos datos de distribución de tamaño de partículas por difracción láser para el grado de lactosa anhidra de MEGGLE, DuraLac® H.

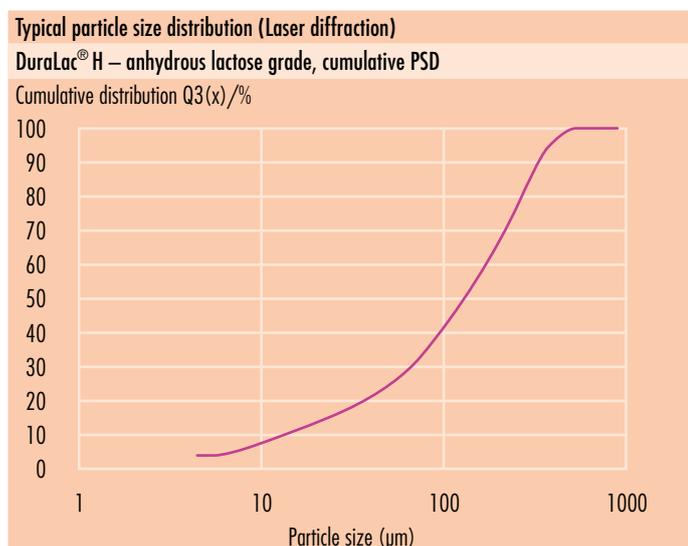


Figura 3 representa el rango PSD especificado y los valores promedio típicos de tamizado por chorro de aire. Estos parámetros se monitorean constantemente mediante pruebas “in-process-control” (IPC) y forman parte de la especificación en la distribución del tamaño de partículas de DuraLac® H.

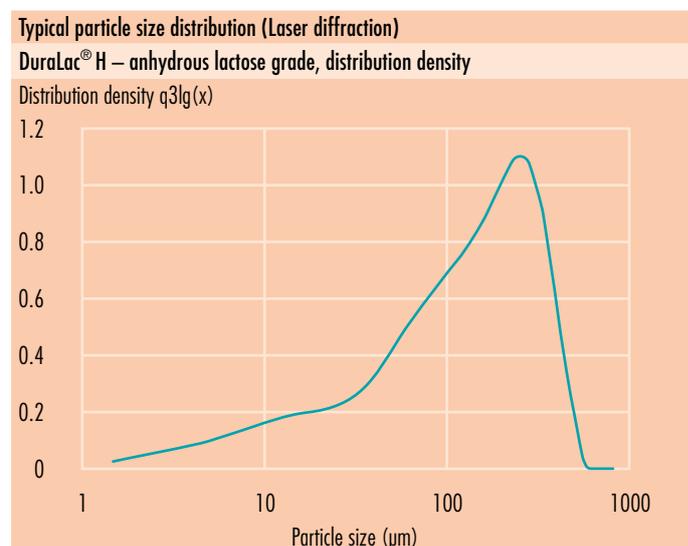


Figura 2: La PSD acumulativa típica y la densidad de distribución de DuraLac® H, de MEGGLE analizada por el analizador del tamaño de las partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

Datos de tamizado – Lactosa anhidra		
	Tipo de lactosa	DuraLac® H
		especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas. Método: Tamizado con chorro de aire	< 45 µm	máx. 20 %/16 %
	< 150 µm	40 – 65 %/54 %
	< 250 µm	min. 80 %/83 %

Figura 3: PSD especificadas para el grado de lactosa anhidra de MEGGLE por tamizado a chorro de aire en **negrita**. Se muestran a modo orientativo los valores típicos obtenidos por un control durante el proceso.

Consistencia lote a lote

La consistencia lote a lote para todo el rango de productos 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**).

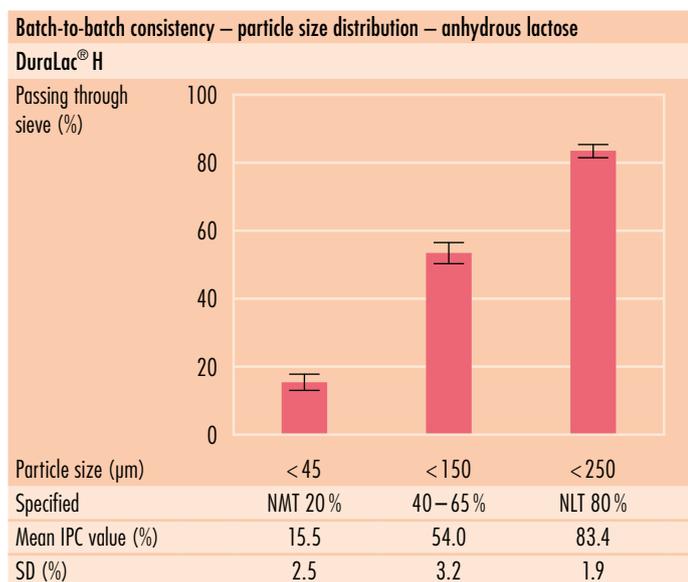


Figura 4: Consistencia lote a lote de la distribución del tamaño de las partículas de DuraLac® H por tamizado a chorro de aire. Datos obtenidos a partir de un control durante el proceso permanente (IPC) de lotes subsiguientes a través de 12 meses.

Isotermas

Mientras que la lactosa monohidrato pura y cristalina posee una humedad en equilibrio equivalente tanto en la absorción como en la desorción, la lactosa anhidra evidencia histéresis. Esto demuestra un contenido de humedad en equilibrio diferente en la adsorción y desorción. La histéresis es causada por la conversión de lactosa de forma de anhidra a hidratada. Por lo tanto, los cambios significativos en la humedad relativa durante el almacenamiento se deben evitar.

El grado de lactosa anhidra DuraLac® H de MEGGLE no contiene agua de cristalización. Además, tal como se ilustra en la **Figura 5** por una isoterma de adsorción (adsorción dinámica de vapor), la lactosa anhidra no es higroscópica y no absorbe el agua de forma significativa, incluso cuando la humedad relativa se aumenta al 70 % y más. Esto hace que el DuraLac® H sea el excipiente de elección para aplicación en formulaciones de baja humedad.

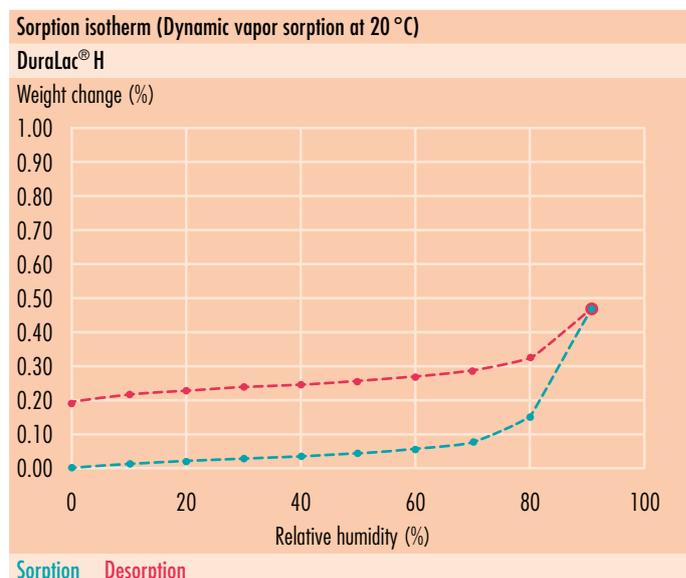


Figura 5: Isotermas de adsorción y desorción de DuraLac® H.

Micrografía electrónica de barrido (SEM)

La lactosa monohidrato y anhidra exhiben morfologías diferentes. Mientras que la lactosa monohidrato se define típicamente por cristales esferoidales monoclinicos en forma de "tomahawk" mientras que la lactosa anhidra consiste en aglomerados de microcristales de lactosa alfa y beta, ambos en forma anhidra. (Figura 6). Esta forma característica es resultado de los procesos de secado por rodillo y molienda.

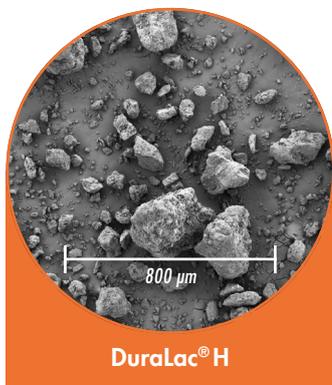


Figura 6: Imagen SEM de anhidro de grado de lactosa anhidra DuraLac® H de MEGGLE.

Características funcionales relacionadas

Fluidez

Es bien sabido que el tamaño y la forma de las partículas influye en la fluidez del polvo. Las partículas menores a 100 μm tienden a ser más cohesivas y con menos libertad de fluidez, mientras que las partículas más grandes y densas tienden a tener un grado de fluidez más libre. La morfología de las partículas afecta también significativamente las características de fluidez del polvo. Con respecto a la fluidez, la Figura 7 demuestra que la forma y la estructura de las partículas son más importantes que la distribución del tamaño. Debido a su forma, la fluidez de la lactosa anhidra es moderada, pero mejora de forma significativa con la adición de lubricantes y/o deslizante.

La fluidez también se puede describir en 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 indica que los polvos fluyen libremente. El ángulo de reposo describe la "buena fluidez" entre 31–35°, y en general, empeora con ángulos de valores superiores. La Figura 8 muestra los índices de fluidez típicos para DuraLac® H, indicando la fluidez moderada que posee el grado anhidro.

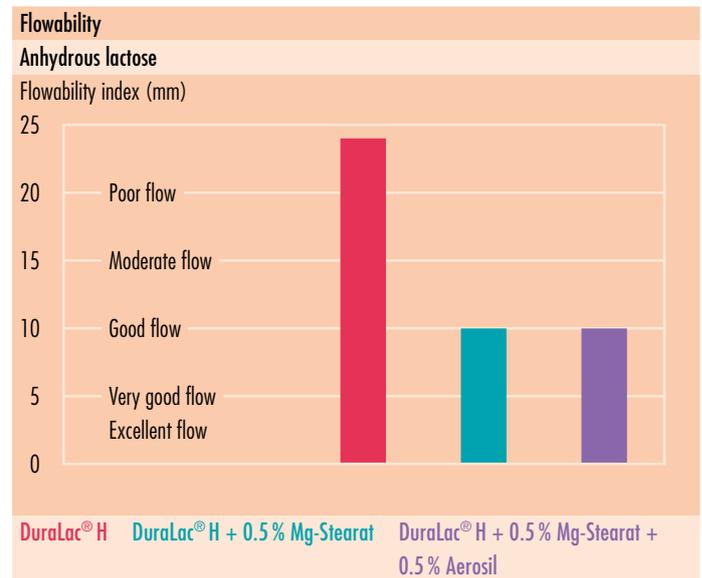


Figura 7: El índice de fluidez de DuraLac® H en forma pura, con lubricante y con agregado de lubricante y deslizante

Fluidez
Lactosa Anhidra

	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/l)	Densidad compactada (g/l)	Razón Hausner	Índice de Carr (%)
DuraLac® H	42	670	880	1,31	23,86

Figura 8: Valores típicos de fluidez para DuraLac® H.

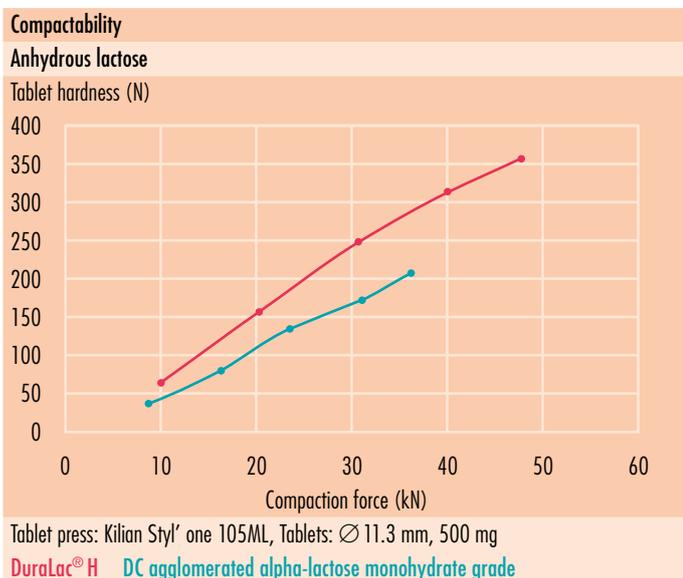


Figura 9: Perfil de fuerza-dureza de DuraLac® H comparado con alfa-lactosa monohidrato aglomerada por CD.

Compactibilidad

Durante la compactación, los fragmentos de DuraLac® H, Exponen su superficie con numerosos sitios de unión. Esto brinda un rendimiento funcional necesario para producir comprimidos robustos por compresión directa y gránulos que tengan las características deseadas para procesos de relleno en comprimidos y cápsulas a alta velocidad. La **Figura 9** muestra que los comprimidos realizados con DuraLac® H alcanzan una mayor dureza en comparación con el alfa-lactosa monohidrato aglomerado por CD

Embalaje y Vida útil
DuraLac® H

	Tamaño	Material	Vida útil
DuraLac® H	25 kg	Caja de carton con una bolsa interna laminada con aluminio	24 meses

Figura 10: Embalaje y vida útil de DuraLac® H de MEGGLE.

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

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

MEGGLE App:



Consultor MEGGLE

MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology
Meggelstrasse 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