

CELLULOSE LACTOSE

PREPARACIÓN
DE TABLETAS →
COMPRESIÓN DIRECTA →
LACTOSA COPROCESADA

Folleto tecnico
Cellactose® 80



Grados de lactosa coprocesada MEGGLE para compresión directa: Cellactose® 80

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 combinar 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 la celulosa polvo 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. En un esfuerzo por crear un desempeño funcional sinérgico, como una mejor compactabilidad y mejores características de mezclado, se utilizó el secado por co-aspersión para integrar la alfa-lactosa monohidrato y la celulosa polvo en un sistema monoparticulado. Cellactose® 80 fue desarrollado para brindar las propiedades de flujo y compactación necesarias para la fabricación de comprimidos por compresión directa. Cellactose® 80 es compuesto por un 75% de alfa-lactosa monohidrato y un 25% de celulosa polvo, manteniendo ambos sus identidades químicas individuales.



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 Cellactose® 80, alfa-lactosa monohidrato, celulosa polvo, cumplen con los requerimientos de las monografías Ph. Eur., USP-NF y JP. Dado que no hay modificaciones químicas durante el co-procesamiento y las características químicas se mantienen, Cellactose® 80 se puede considerar como una mezcla física de alfa-lactosa monohidrato y celulosa polvo [4].

El “drug master file” (DMF) de Cellactose® 80 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 EXCIPACT™ 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.



international excipients
certification

Aplicación

Cellactose® 80 está diseñado para la fabricación de comprimidos por compresión directa y se puede utilizar en otras aplicaciones como granulación en seco y relleno de cápsulas. En comparación con una mezcla física correspondiente de componentes individuales, Cellactose® 80 proporciona una mejor compactación, una fluidez superior y una mayor capacidad de adherencia, lo que reduce las tendencias de segregación típicas de las mezclas simples de polvos. Debido a la mejora de las características de mezclado y a la capacidad de adherencia aumentada, Cellactose® 80 es ideal para formulaciones de baja dosis. Las propiedades de compactación superiores de Cellactose® 80 incrementan la dureza del comprimido también en formulaciones de alta dosis. Para aplicaciones de alta o baja dosis, Cellactose® 80 maximiza la flexibilidad de desarrollo de la formulación.

- Compresión directa
- Granulación en seco (“compactación” por rodillos, molino)
- Relleno de la cápsula

BENEFICIOS

Cellactose® 80

- Excelente compactibilidad y flujo
- Perfectamente adecuado para API poco compresibles (por ejemplo, extractos de hierbas)
- Alta capacidad de adherencia de IFA
- Superficie de comprimido ideal para un recubrimiento fácil y económico
- La alta capacidad de adherencia puede evitar la segregación y mejorar la uniformidad del contenido

Distribución del tamaño de partícula (PSD)

La **figura 2** muestra los típicos datos de distribución del tamaño de partículas por difracción láser para Cellactose® 80. Cellactose® 80 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 Cellactose® 80.

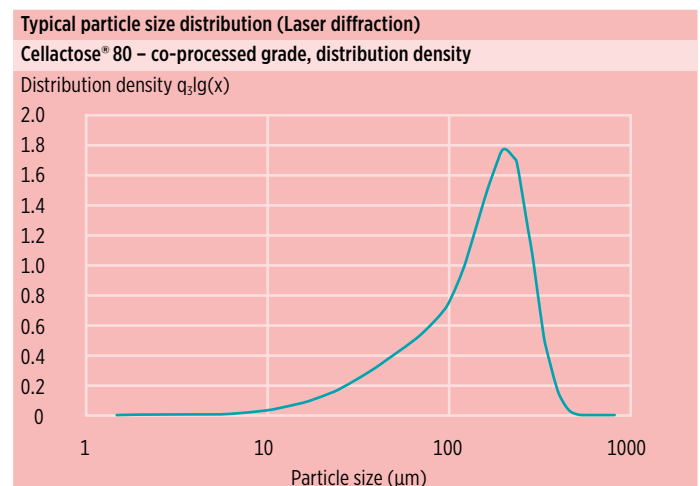
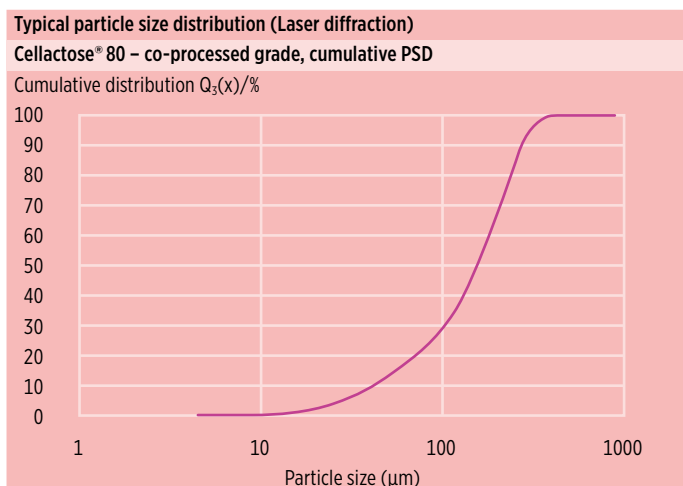


Figura 2: PSD acumulativa típica y densidad de distribución de Cellactose® 80 de MEGGLE. Analizada por el analizador del tamaño de partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

Datos de tamizado – Lactosa coprocesada		
	Tipo de lactosa	Cellactose® 80
		especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas	< 32 μm	máx. 20%/ 7%
	< 160 μm	35–65%/54%
Método: Tamizado con chorro de aire	< 250 μm	mín. 80%/93%

Figura 3: PSD especificada para Cellactose® 80 por tamización por chorro de aire en negrita. Se muestran a modo orientativo los valores típicos obtenidos por un control permanente durante el proceso.

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).

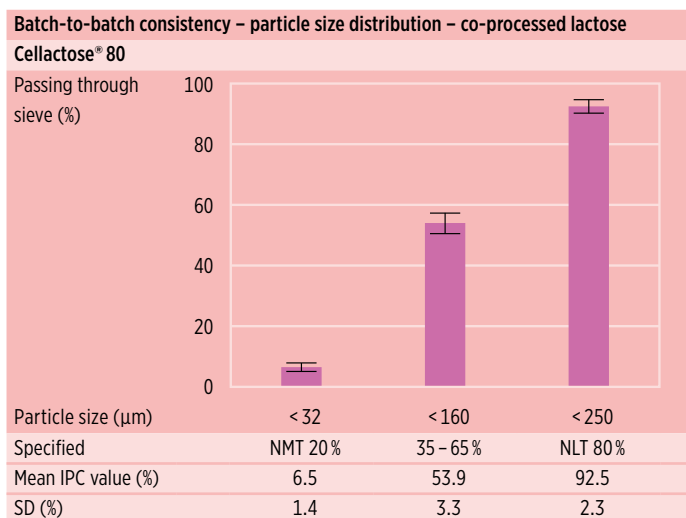


Figura 4: PSD (tamizado por chorro de aire) consistente de Cellactose® 80 se ilustra mediante una baja variabilidad de lote a lote. Datos obtenidos de un control permanente en proceso (IPC) de lotes consecutivos durante 12 meses.

Isotermas

Cellactose® 80 presenta una moderada absorción de humedad en condiciones de alta humedad relativa debido a la influencia de la celulosa polvo en el contenido de humedad de equilibrio observado (figura 5).

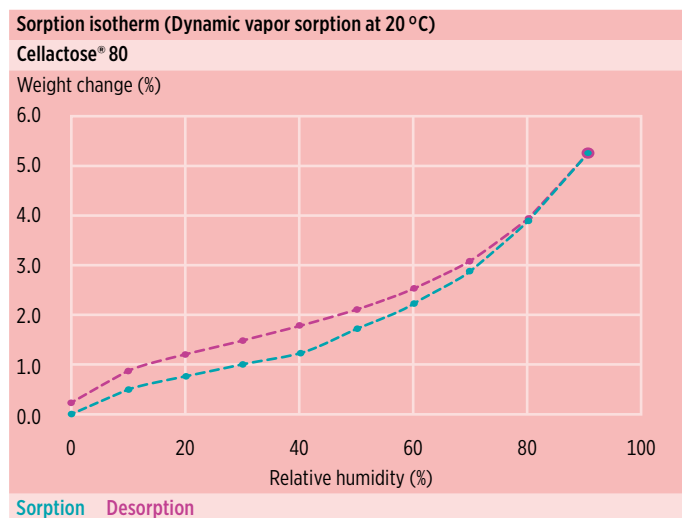


Figura 5: Isotermas de sorción-desorción (20 °C) de Cellactose® 80. Análisis realizada por el sistema de prueba de sorción de humedad SPSx-1µ.

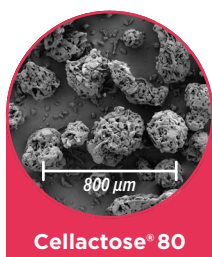


Figura 6: Imágenes SEM de Cellactose® 80 de MEGGLE por ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd sputtered).

Micrografía electrónica de barrido (SEM)

Cellactose® 80 presenta una forma casi esférica debido al proceso de fabricación de secado por co-aspersión. La morfología general de Cellactose® 80 reduce la segregación de mezcla y mejora la uniformidad del contenido de la forma de dosificación acabada (figura 6).

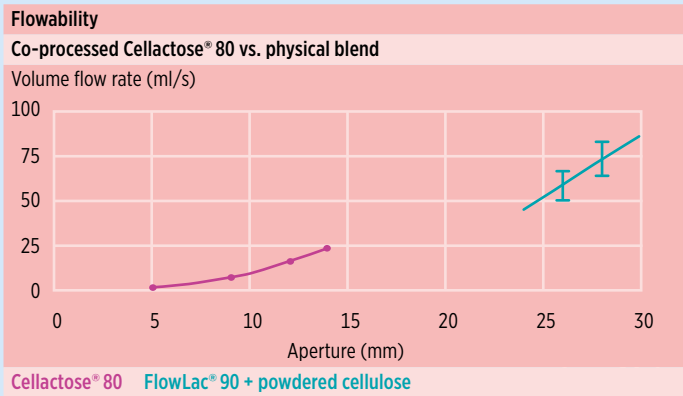


Figura 7: Tasa de flujo volumétrico (ml/s) como función del tamaño de apertura (mm de diámetro) para Cellactose® 80 y una mezcla física comparable analizada mediante un FlowRatex®.

Fluidez

En la evaluación del flujo de polvo utilizando un FlowRatex®, Cellactose® 80 demostró una fluidez superior en comparación con una mezcla física compuesta por lactosa secada por aspersión y celulosa polvo. La mezcla simple de ingredientes individuales mostró una mayor variación de flujo en comparación con Cellactose® 80 (figura 7). Cellactose® 80 presentaba además un índice de fluidez inferior (Cellactose® 80 = 5 mm, mezcla física = 24 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 Cellactose® 80, indicando una excelente fluidez.

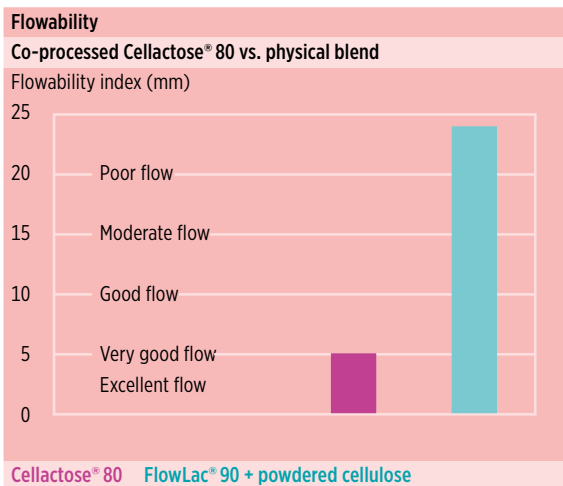


Figura 8: Índice de fluidez de Cellactose® 80 y su correspondiente mezcla física. Valores inferiores indican una mejor fluidez.

Fluidez
Cellactose® 80 – Lactosa coprocesada

	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/l)	Densidad compactada (g/l)	Razón Hausner	Índice de Carr (%)
Cellactose® 80	34	370	490	1.32	24.49

Figura 9: Valores típicos de fluidez tecnológica del polvo de Cellactose® 80. Métodos según Ph. Eur. fueron usados.

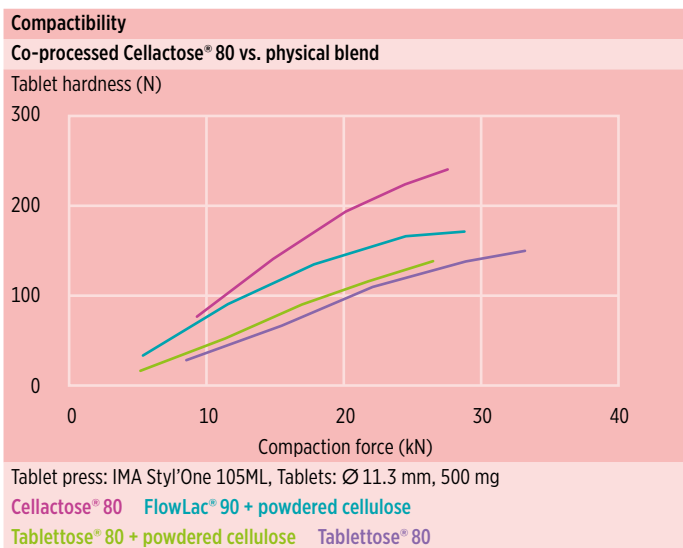


Figura 10: Perfil de dureza del comprimido de Cellactose® 80 en comparación con una combinación física de los componentes individuales y Tabletose® 80 (lactosa granulada). Los comprimidos se produjeron en una comprimidora IMA Styl'one equipada con punzones de 11.3 mm. El objetivo de peso promedio del comprimido fue de 500 mg.

Compactabilidad y friabilidad

La dureza del comprimido se puede incrementar combinando lactosa y celulosa. Los resultados han demostrado que la compactabilidad de Cellactose® 80 es superior a una mezcla física de los componentes individuales en la misma relación (figura 10). Se lograron formulaciones de alta dosis que comprendían aproximadamente 70% de fármaco (figura 11). Debido a la excelente compactabilidad y a la baja friabilidad (<1%) (figura 12), comprimidos ideales para un posterior proceso de recubrimiento son obtenidos.

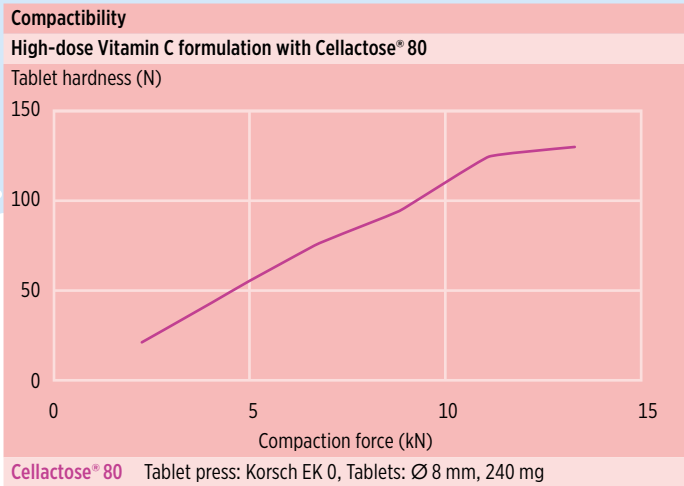


Figura 11: Perfil de dureza de comprimidos compuestos por el 69% de Vitamina C, 30% de Cellactose® 80 y 1% de Compritol® 888. Los comprimidos se produjeron en una comprimidora Korsch EK 0 con punzones de 8 mm. El objetivo del peso promedio del comprimido fue de 240 mg.

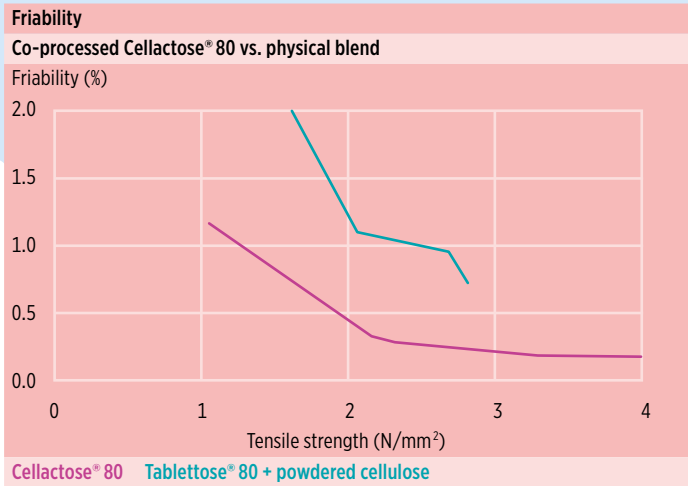


Figura 12: Friabilidad de los comprimidos producidos con Cellactose® 80 o su mezcla física correspondiente.

Capacidad de adherencia

Debido a su superficie rugosa, Cellactose® 80 ofrece una alta capacidad de adherencia y es altamente recomendable para formulaciones de baja dosis. Cellactose® 80 mitiga la segregación de polvo durante la producción y garantiza la uniformidad de contenido del producto acabado. Para demostrar capacidad de adherencia, se mezcló glibenclamida con diversos excipientes. El API no adherido se retiró con ayuda de medios mecánicos y el API restante se cuantificó. Los siguientes resultados enfatizan la capacidad de adherencia superior de Cellactose® 80 en relación con otros excipientes (figura 13) [5].

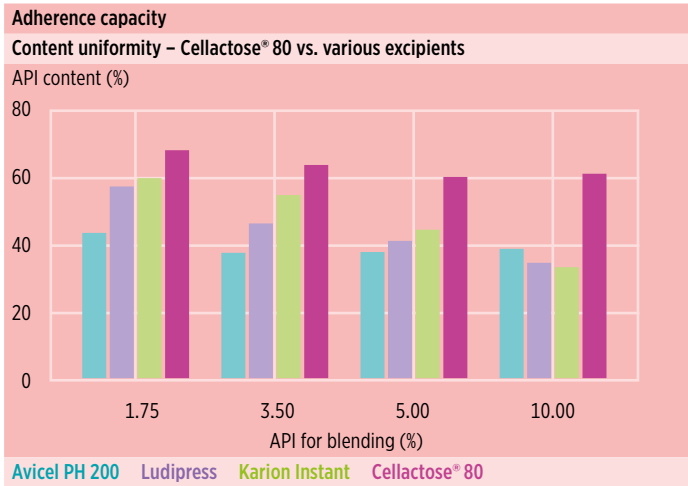


Figura 13: Capacidad de adherencia de varios excipientes [5].

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

Embalaje y vida útil			
Cellactose® 80			
	Tamaño	Material	Vida útil
Cellactose® 80	20 kg	Bolsa de papel con revestimiento interior PE-EVOH-PE	36 meses
		Caja de cartón con revestimiento interior PE-EVOH-PE	

Figura 14: Embalaje y vida útil de Cellactose® 80 de MEGGLE.



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 Authorisation Of A Medicinal Product Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [5] P. Schmidt and C. Rubensdörfer (1994). Evaluation of Ludi-press as a "Multipurpose Excipient" for DC Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties, *Drug dev. ind. Pharm.* 20(18), 2899-2925.

Enviado 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