

# COMBI LAC

COMPRESIÓN →  
COMPRESIÓN DIRECTA →  
LACTOSA COPROCESADA

Folleto técnico  
CombiLac®



# Grados de lactosa co-procesada de MEGGLE para compresión directa: CombiLac®

## Información General

El proceso de Compresión Directa es de popular elección dado que permite producir tabletas de forma poco compleja y mantiene una óptima relación costo beneficio en comparación con otras alternativas. Los fabricantes pueden mezclar APIs con excipientes y comprimir, permitiendo obtener formas farmacéuticas fáciles de producir [1, 2].

La tecnología DC y el uso de equipamiento moderno de compresión requiere que tanto excipientes y APIs formen una mezcla compactable con excelente fluidez y baja tendencia de segregación [3].

En la industria farmacéutica, la lactosa es uno de los excipientes más comúnmente utilizados; sin embargo, al igual que otros excipientes, la lactosa puede no ser adecuada para procesos de compresión sin modificaciones previas dada la insuficiente capacidad de fluidez y/o propiedades de compactación (**Figura 1**).

## Descripción de Producto

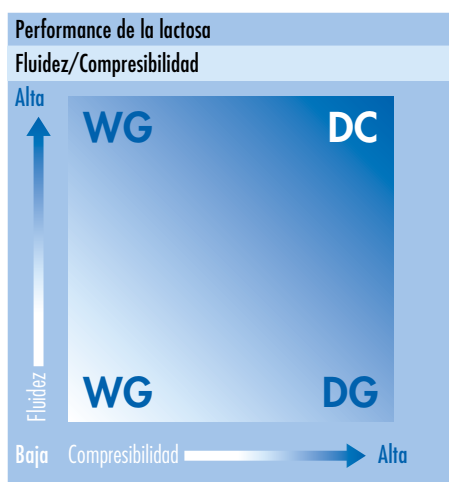
El excipiente de alta funcionalidad CombiLac®, es un excipiente co-procesado, integrado, basado en lactosa, específicamente diseñado para facilitar el desarrollo y producción de formas sólidas de administración oral.

Consiste en un 70% de alfa-lactosa monohidrato, 20% de celulosa microcristalina (MCC) y 10% de almidón de maíz nativo y blanco, cada uno conforme a Ph.Eur., USP-NF y JP.

Los tres componentes individuales están integrados en una estructura monoparticular, la cual no se separa por métodos físicos.

CombiLac® evidencia mejora en las propiedades de compactación comparado con una mezcla individual de ingredientes, lo cual provee tabletas robustas con mínima friabilidad. Asegura rápida desintegración de tabletas e independiente de la dureza, para una efectiva liberación del API.

Además ofrece características de fluidez necesarias para aumentar el rendimiento en CD y asegurar la uniformidad de peso en formulaciones orales sólidas.



**Figura 1:** Requerimientos de compresibilidad y fluidez para diferentes tecnologías de compresión (DC es compresión directa, WG es granulación húmeda y DG es granulación seca) [3].

## Información Regulatoria & Calidad

Las materias primas utilizadas para producir CombiLac®, alfa-lactosa monohidrato, MCC 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 co-procesado y las características químicas se mantienen, CombiLac® se puede considerar como una mezcla física de ingredientes individuales. Las especificaciones y documentos regulatorios pueden descargarse desde [www.meggle-pharma.com](http://www.meggle-pharma.com)

Nuestra planta de producción farmacéutica dedicada en Wasserburg, Alemania, se encuentra certificada de acuerdo a DIN ISO 9001:2008 y ha implementado cGMP de acuerdo a la junta IPEC-PQG Good Manufacturing Practice Guide for Pharmaceutical Excipients and USP General Chapter <1078>. La planta de Wasserburg demuestra la amplia capacidad productiva de MEGGLE, la cual incluye molienda, tamizado, aglomeración, secado por spray, y co-procesamiento. Adicionalmente, MEGGLE es miembro de IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council). MEGGLE también ha implementado GDP de acuerdo a IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients. Ambos estándares de IPEC han sido certificados de acuerdo a EXCiPACT™ para producción, evaluación, almacenamiento y distribución de lactosa, y excipientes co-procesados utilizados como excipientes farmacéuticos. MEGGLE invierte considerablemente en fuentes sustentables de materias primas, estándares de producción, eficiencia y está activamente comprometido en la protección del medio ambiente. Nuestra principal prioridad es que nuestros excipientes cumplan con estándares farmacéuticos.



international excipients  
certification

## Aplicación

CombiLac® está diseñado para CD y puede ser utilizado en el desarrollo de otras formulaciones, como la granulación vía seca. En comparación con mezclas físicas de componentes individuales, CombiLac® provee propiedades superiores de compactación, así como una performance necesaria de fluidez para mayores niveles de producción y disminución de variaciones de peso. CombiLac® es la mejor elección "ready to use", cuando se prioriza un desarrollo robusto y reducido en tiempo. Durante la producción, el análisis de las materias primas se reduce debido a esta combinación ternaria.

- Compresión Directa
- Formulaciones ODT
- Granulación Seca

# BENEFICIOS

## CombiLac®

- Excelente compactabilidad
- Excelente fluidez
- Rápida desintegración independiente de la dureza para una efectiva liberación del API
- Baja Friabilidad
- Supera características individuales de compactación y limitaciones de manipulación

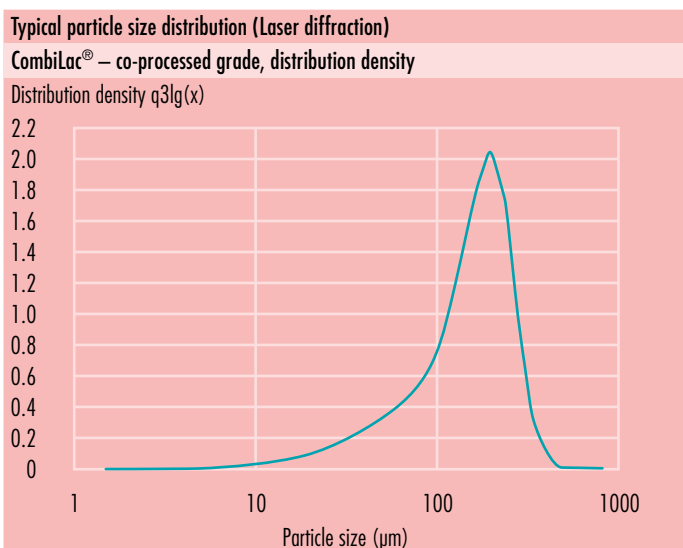
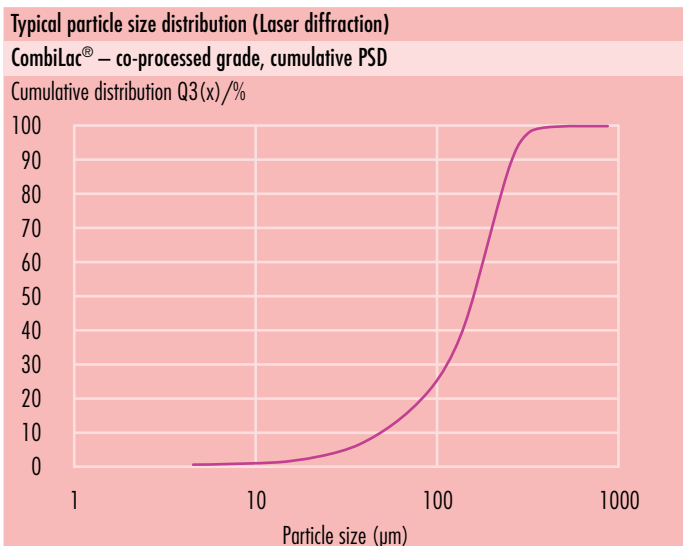


Figura 2: PSD típico acumulado y distribución de densidad de CombiLac® de MEGGLE. Evaluado por analizador de tamaño de partículas Sympatec®/Helos & Rhodos.

## Distribución del Tamaño de Partículas (PSD)

La **Figura 2** muestra la información típica de la distribución del tamaño de partículas por difracción láser de CombiLac®. Una estrecha PSD evidencia una mezcla homogénea, lo cual es un requerimiento muy importante en el proceso de compresión. La **Figura 3** describe el rango especificado de PSD y valores promedio típicos medidos por air-jet sieve. Estos parámetros están constantemente monitoreados a través de controles en proceso (IPC: in-process-control) y son parte de la especificación de la distribución del tamaño de partículas. (Los valores típicos son mostrados solo a modo orientativo).

Sieve data – co-processed lactose		
	Lactose type	CombiLac®
		specified/typical
Particle size distribution	< 32 µm	<b>NMT 15%/5%</b>
Method: Air jet sieving	< 160 µm	<b>35–65%/56%</b>
	< 250 µm	<b>NLT 85%/93%</b>

Figura 3: PSDs especificados para CombiLac® por "air-jet sieve" en negrita. Se muestran los valores típicos obtenidos mediante un permanente in-process-control.

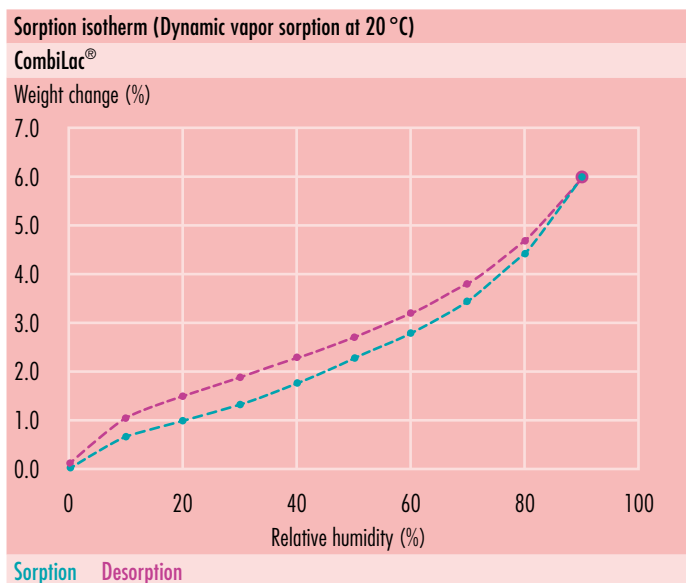
## Principal Beneficio

CombiLac® es altamente apropiado para CD ya que en forma sinérgica combina los beneficios individuales a través de un diseño inteligente de partícula. La estructura monoparticular de CombiLac® mejora claramente la performance de mezclas en relación a fluidez, dureza y desintegración.

Principales Beneficios de CombiLac®			
	CombiLac®	MicroLac® 100	StarLac®
Fluidez	++	++	++
Compactabilidad	+++	+++	++
Dureza de Tableta	++	+++	+
Desintegración de Tableta	++	+	+++

## Isotermas

La isoterma de absorción de CombiLac® a 20 °C exhibe una moderada absorción de agua debido al contenido de MCC y almidón de maíz, tal como ha sido observado por absorción dinámica de vapor (DVS). El incremento y subsecuente disminución del contenido de humedad en el equilibrio demuestra histéresis (**Figura 4**).



**Figura 4:** Isotermas de absorción de humedad a 20 °C de CombiLac®. La absorción de humedad está dirigida por el MCC y el almidón de maíz y es proporcional a la atmósfera que lo rodea. El análisis fue llevado a cabo por el sistema de análisis de humedad SPSx-1μ.

## Micrografía de escaneado electrónico (SEM)

CombiLac®, el excipiente triple co-procesado de MEGGLE, es un polvo sin olor, de color blanco o similar. Se trata de un compuesto spray dried de 70% de alfa-lactosa monohidrato, 20% de MCC, y 10% de almidón de maíz nativo, blanco y libre de GMO donde cada componente cumple con estándares compendiales de Ph.Eur, USP-NF y JP. Es libremente fluido y parcialmente soluble en agua fría. Un proceso productivo bien definido genera una morfología porosa y esférica. A pesar de su composición triple, posee una estructura monoparticular.

El estudio SEM de CombiLac® demuestra la conversión de la forma irregular de lactosa, MCC y almidón de maíz, en partículas altamente esféricas, integradas en un mismo sistema. Los componentes individuales no pueden ser separados por tratamiento físicos. La performance de fluidez y compactabilidad se ve mejorada en comparación con mezclas físicas simples de ingredientes naturales.

La morfología de forma irregular de la lactosa, MCC y almidón de maíz se ajustan para satisfacer requerimientos necesarios para una excelente performance de fluidez y compactabilidad en DC.



**Figura 5:** SEM de CombiLac®, excipiente triple coprocesado de MEGGLE.

## Características Funcionales Relacionadas

### Fluidez

Evaluaciones de fluidez se realizan de forma rutinaria en el desarrollo de una forma de dosificación sólida e impactan fuertemente en la producción y calidad del producto. Entre los diversos métodos utilizados para evaluar la fluidez, un equipo de FlowRatex® (fluidez de un polvo través de una abertura) se utiliza ampliamente. El CombiLac® evidencia una buena fluidez, reflejado en un Índice de Fluidez bajo, FI=2 (mm) y en elevados volúmenes de fluidez como se muestran en la **figura 6**. También se utilizó el ángulo de reposo y se relacionaron índices de compresibilidad los cuales fueron utilizados para su comparación (**Figura 7**).

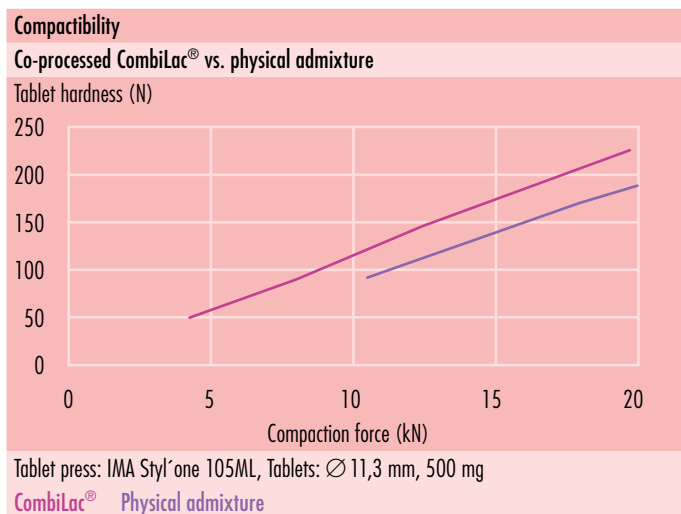
### Superficie Específica

Si la mezcla física que comprende el 70% alfa-lactosa monohidrato, 20% de MCC y el 10% de almidón de maíz nativo blanco es comparado con el excipiente triple co-procesado CombiLac® solo un impacto marginal es observado en el estudio de BET (área superficial). El BET total medido es 0,5 m<sup>2</sup>/g.

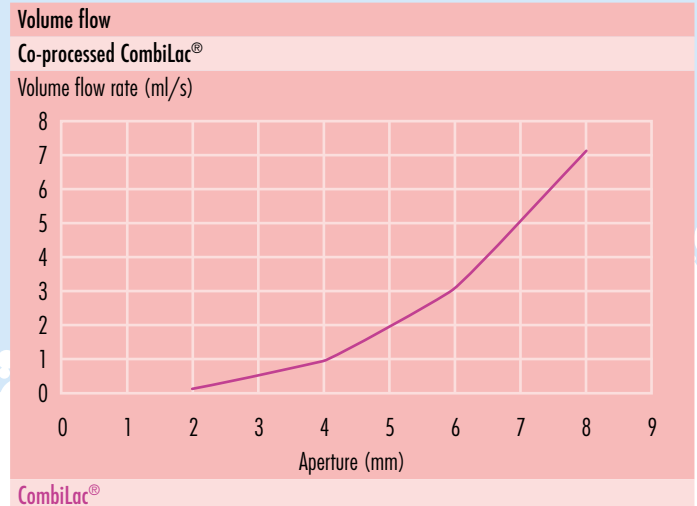
Fluidez						
Lactosa Co-procesada						
	Ángulo de Reposo (°)	Densidad bulk (g/l)	Densidad Tapped (g/l)	Índice de Hausner	Índice de Carr (%)	BET-superficial (m <sup>2</sup> /g)
CombiLac®	30	450	540	1,19	16	0,49

### Compactabilidad

Las características de llenado del material y el comportamiento de compresión de los ingredientes de formulación impactan en la calidad de la tableta. Generalmente, la performance de compactación se incrementa por la combinación de materiales de deformación plástica y quebradiza. Sin embargo, la adición de componentes de deformación plástica, por ejemplo diversos almidones, parecen ser totalmente opuestos. Las prácticas farmacéuticas se posicionan habitualmente en equilibrar la integridad de una forma de dosificación



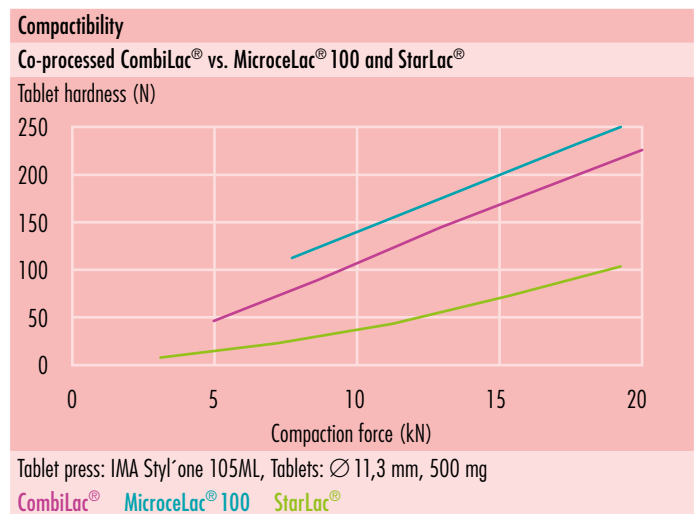
**Figura 8:** Perfil de dureza de CombiLac® comparado con una mezcla física de componentes individuales (lactosa spray-dried FlowLac® 100, MCC 102, y almidón de maíz pregelatinizado de grado DC, Starch® 1500). Las tabletas fueron producidas utilizando una comprimidora IMA Styl'One 105 ML, con un diámetro de tableta de 11,3 mm, 500 mg de peso y 0,5% de Estearato de Magnesio.



**Figura 6:** El Volumen de Fluidez (ml/s) en función del tamaño de apertura (mm) para CombiLac® analizado por FlowRatex®. El índice de fluidez (FI) de CombiLac®, excipiente triple co-procesado de MEGGLE, es 2 (mm).

**Figura 7:** Valores típicos funcionales del excipiente triple co-procesado CombiLac®. Todos los métodos fueron realizados conforme a estándares compendiales. La determinación del BET-área superficial fue instrumentada por Quantochrome Autosorb iQ (Adsorbent K<sub>2</sub>, outgas time and temperature: 7 hrs at 50 °C, in vacuo).

solida junto con su función de vehículo. El CombiLac® se encuentra bien balanceado asegurando una suficiente dureza y al mismo tiempo, un rápido tiempo de desintegración. Adicionalmente, CombiLac® ofrece un rendimiento superior de dureza respecto a sus ingredientes individuales. Aproximadamente un incremento del 20% es alcanzado (**Figura 8**). Se brindan como referencia perfiles de dureza de tabletas elaboradas con excipientes co-procesados, MicroceLac® 100 (75% alfa-lactosa monohidrato y 25% MCC) y StarLac® (85% alfa-lactosa monohidrato y 15% almidón de maíz nativo) (**Figura 9**).



**Figura 9:** Perfil de dureza de una tableta de CombiLac® comparada con excipientes co-procesados MicroceLac® 100 (75% de alfa-lactosa monohidrato y 25% de MCC), y StarLac® (85% de alfa-lactosa monohidrato y 15% de almidón de maíz nativo) son presentados como referencia. Las tabletas fueron producidas utilizando una comprimidora IMA Styl'One 105 ML, con un diámetro de tableta de 11,3 mm, 500 mg de peso y 0,5% de Estearato de Magnesio.

## Desintegración

CombiLac® es ideal cuando se desea una rápida desintegración de tabletas a altos valores de dureza. La desintegración de CombiLac® es rápida e independiente de la dureza de la tableta. Un excipiente co-procesado consistente en lactosa y MCC muestra excelentes niveles de dureza. El almidón de maíz, un agente desintegrante tradicional, es de ayuda asegurando una incorpo-

ración rápida de agua. En CombiLac® una gran dureza de tableta y un bajo tiempo de desintegración han sido equilibrados (Figura 10, 11).

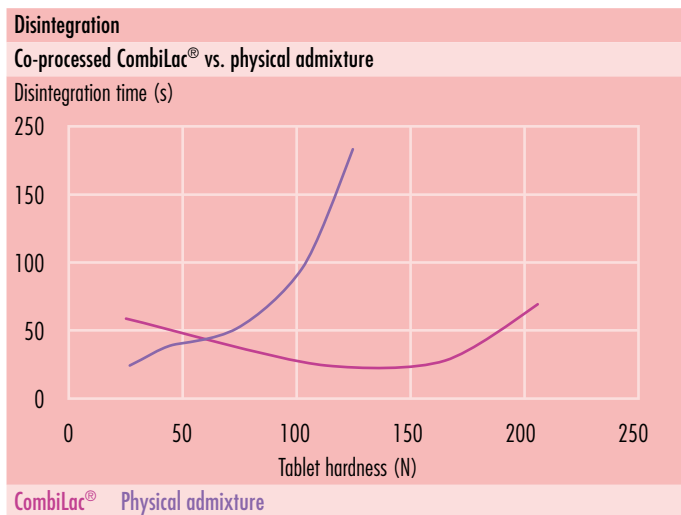


Figura 10: Desintegración de una tableta de CombiLac®, excipiente triple co-procesado de MEGGLE, comparado con la correspondiente mezcla física (lactosa spray dried FlowLac® 100, MCC 102 y almidón de maíz pregelatinizado DC, Starch® 1500). Las tabletas fueron producidas con una comprimidora IMA Styl'One 105 ML, con un diámetro de 11,3 mm, 500 mg de peso y 0,5 % de Estearato de Magnesio.

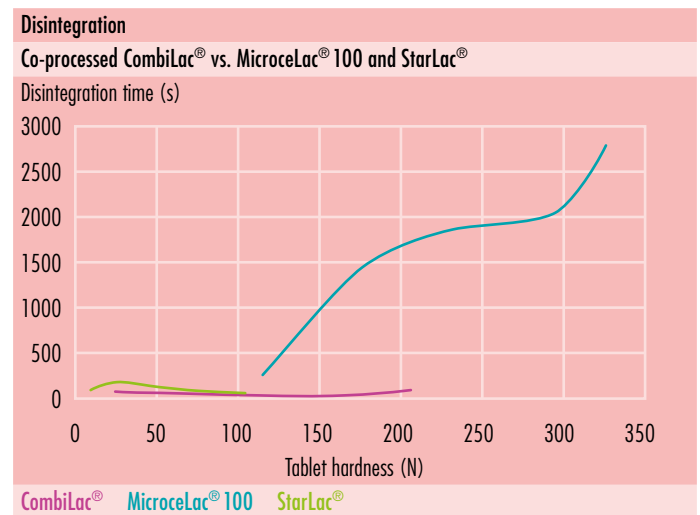


Figura 11: La desintegración de CombiLac® comparada con el excipiente co-procesado MicroceLac® (75 % alfa-lactosa monohidrato y 25 % MCC), y StarLac® (85 % alfa-lactosa monohidrato y 15 % almidón de maíz nativo). Las tabletas fueron producidas utilizando una comprimidora IMA Styl'One 105 ML, con un diámetro de tableta de 11,3 mm, un peso de 500 mg y 0,5 % de Estearato de Magnesio.

## Embalaje y Vida Útil

La presentación del material cumple con Regulation (EC) No. 1935/2004 y 21 CFR 174, 175, 176, 177 y 178. Los estudios de estabilidad han sido realizados de acuerdo a guías ICH y se ha implementado un programa de estabilidad actualmente en curso. La Figura 12 provee una visión general sobre la presentación, el material y la vida útil del producto.

Embalaje y vida útil			
	Tamaño	Material	Vida Útil
CombiLac®	20 kg	Caja de Cartón con bolsa de PE-EVOH-PE	24 meses

Figura 12: Embalaje y vida útil de CombiLac® de 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).

## MEGGLE App:



Consultor 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*