

CELLULOSE LACTOSE

COMPRESSÃO →
COMPRESSÃO DIRETA →
LACTOSE COPROCESSADA

Folhetos técnicos
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 APIs 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 APIs formem uma mistura compressível 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 compressão (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 compressibilidade 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 compressibilidade necessárias para a produção de comprimidos por compressão direta. A Cellactose® 80 é composta por 75% de alfa-lactose monoidratada e 25% de celulose pó, ambas mantendo suas identidades químicas individuais.

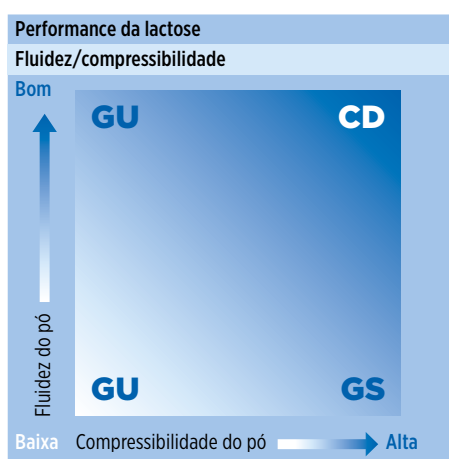


Figura 1: Exigências de fluidez e compressibilidade da mistura de pó para diversas tecnologias de produção de comprimidos (CD é compressão direta, GU é granulação úmida e GS é granulação seca) [3].

Informações regulatórias e de qualidade

As matérias primas utilizadas para produzir a Cellactose® 80, alfa-lactose monoidratada, celulose em pó, cumprem com os requerimentos farmacopeicos 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, celulose em pó [4].

O “drug master file” (DMF) de 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 em www.meggle-pharma.com.

Nossa unidade dedicada à produção farmacêutica em Wasserburg, na Alemanha, é certificada de acordo com a DIN ISO 9001:2015 e implementou as BPF de acordo com o IPEC-PQG (Guia de Boas Práticas de Fabricação para Excipientes Farmacêuticos) e o Capítulo Geral da USP-NF <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (Boas práticas de fabricação de excipientes farmacêuticos a granel). MEGGLE é um fabricante e fornecedor de excipiente certificado pela EXCI PACT™ desde 2014.

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).

MEGGLE investe consideravelmente no abastecimento de matéria prima sustentável, padrões de produção e eficiência. Estamos ativamente engajados na proteção ambiental. A fim de garantir a qualidade dos nossos produtos, nosso compromisso e aderência aos padrões farmacêuticos estabelecidos permanecem nossa maior prioridade.



international excipients
certification

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 compressão 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
- Granulação seca (compactação por rolo, moagem)
- Preenchimento de cápsula

BENEFÍCIOS

Cellactose® 80

- Excelente compressibilidade e fluxo
- Perfeitamente adequado para APIs pouco compressíveis (por exemplo, extratos vegetais)
- Alta capacidade de aderência do IFA
- Superfície de comprimido ideal para revestimento fácil e econômico
- Alta capacidade de adesão pode impedir a segregação e melhorar a uniformidade do conteúdo

Distribuição do tamanho de partículas (PSD)

A **figura 2** mostra dados de distribuição de tamanho de partícula por difração a 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 por 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.

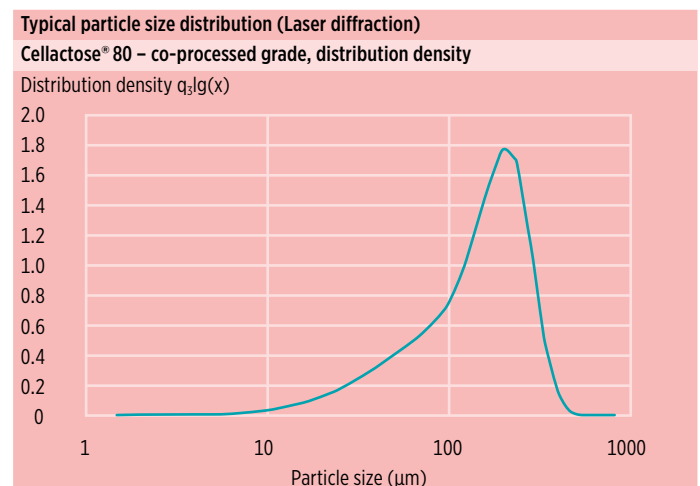
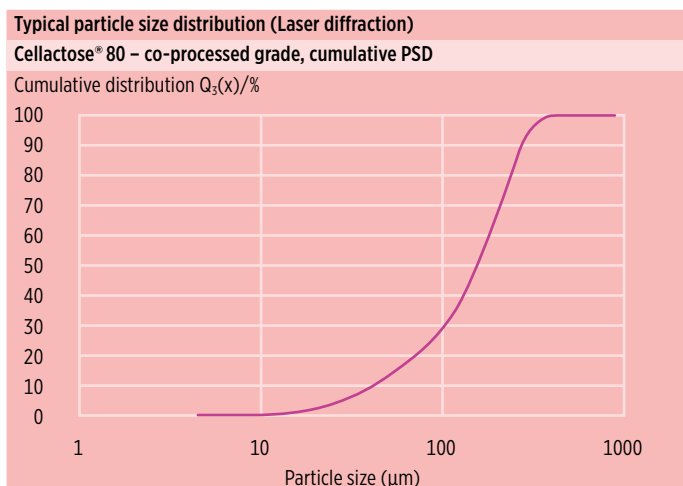


Figura 2: PSD cumulativa típica e densidade de distribuição da Cellactose® 80 da MEGGLE. Analisadas por analisador de tamanho de partícula Sympatec®/Helos & Rodos.

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

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

Consistência lote a lote

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

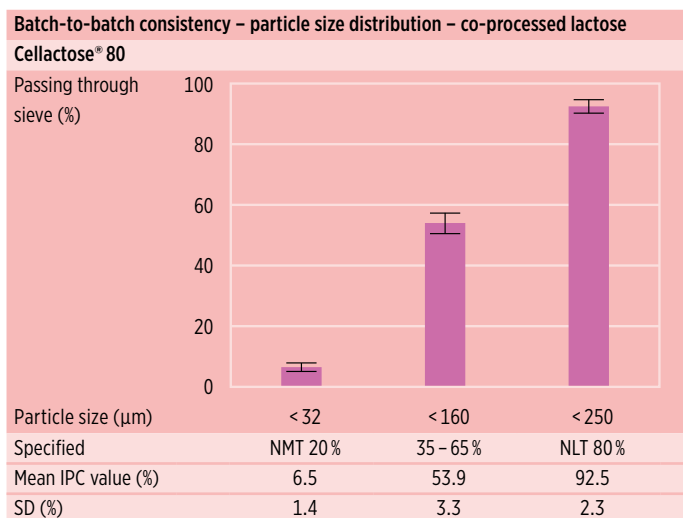


Figura 4: Um PSD consistente (peneiramento por jato de ar) de Cellactose® 80 é ilustrado por uma baixa variabilidade de lote para lote. Dados obtidos de um controle permanente em processo (IPC) de lotes consecutivos ao longo de 12 meses.

Curvas isotérmicas

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).

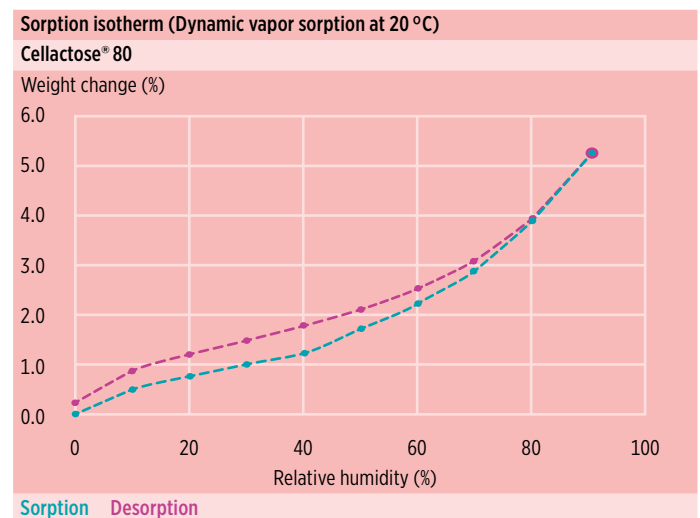


Figura 5: Isotermas de sorção/dessorção (20 °C) do Cellactose® 80. Análise realizada pelo sistema de teste de sorção de umidade SPSx-1µ.

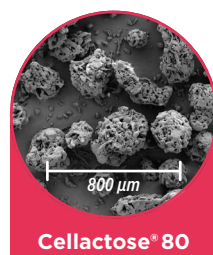


Figura 6: Imagens SEM de Cellactose® 80 MEGGLE, usando ZEISS Ultra55 FESEM (U=5 kV. Au/Pd vaporizado)

Micrografia Eletrônica de Varredura (SEM)

A Cellactose® 80 tem forma quase esférica devido ao processo de fabricação por cosecação por aspersão. A morfologia geral da Cellactose® 80 reduz a segregação da mistura e melhora a uniformidade do conteúdo da forma farmacêutica (figura 6).

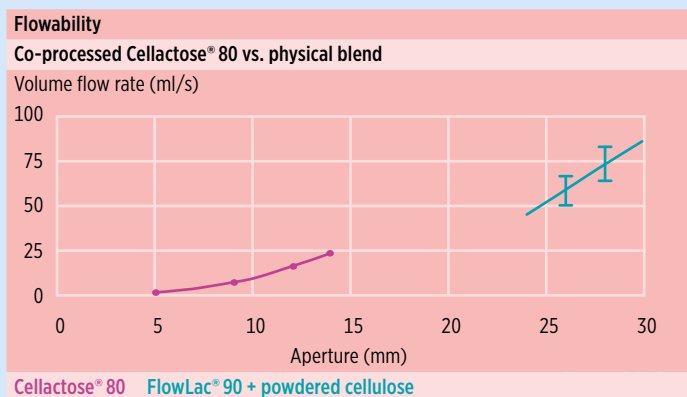


Figura 7: Taxa de fluxo de volume (ml/s) em função do tamanho de abertura (diâmetro em mm) para a Cellactose® 80 e uma mistura física comparável, ambas analisadas por um FlowRatex®.

Fluidez do 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.

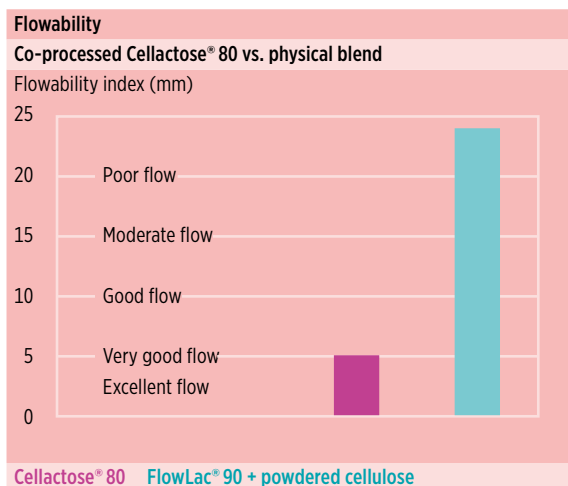


Figura 8: Índice de fluidez da Cellactose® 80 e uma mistura física correspondente. Valores menores indicam melhor fluidez.

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

Figura 9: Valores típicos de fluidez em pó do Cellactose® 80. Métodos de acordo com Ph. Eur. foram usados.

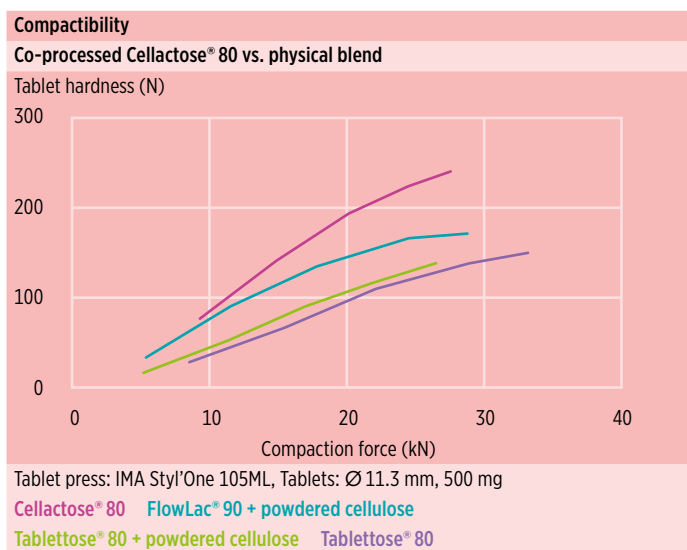


Figura 10: Perfil de dureza do comprimido de Cellactose® 80 em comparação com uma mistura física dos componentes individuais e Tablettose® 80 (lactose granulada). Os comprimidos foram produzidos usando uma compressora: Styl'One da IMA equipado com punções de 11.3 mm. O peso médio do comprimido foi regulado para 500 mg.

Compressibilidade e friabilidade

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**).

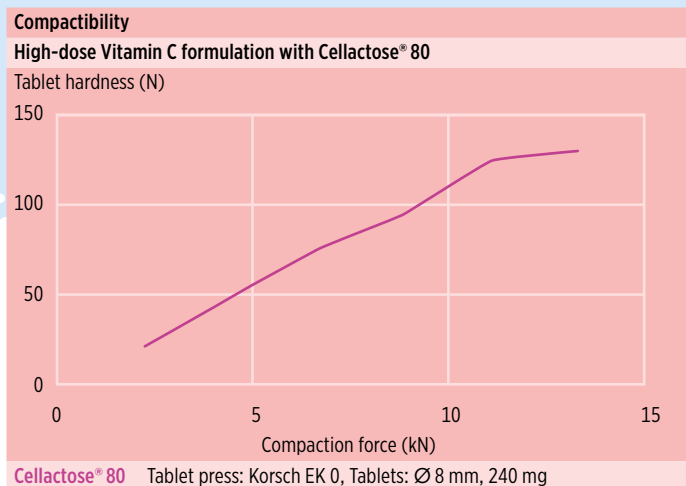


Figura 11: Perfil de dureza do comprimido com relação aos comprimidos compreendendo 69% de Vitamina C, 30% de Cellactose® 80 e 1% de Compritol® 888. Os comprimidos foram produzidos pela compressora Korsch EK 0, com punções de 8 mm. O peso médio do comprimido foi determinado em 240 mg.

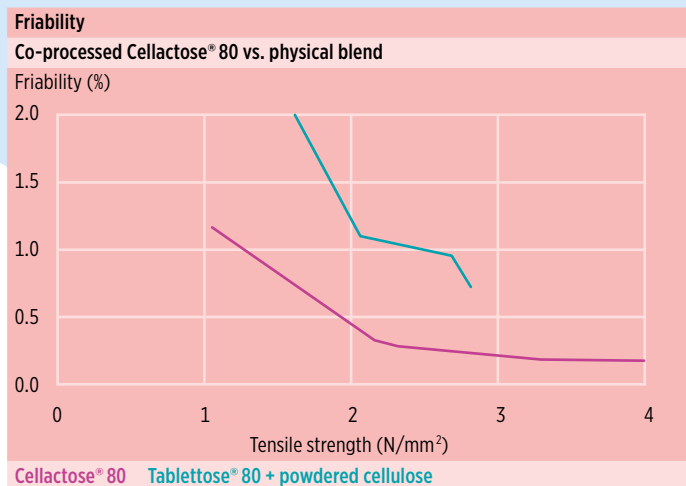


Figura 12: Friabilidade dos comprimidos produzidos com Cellactose® 80 ou uma mistura física correspondente.

Capacidade de aderência

Devido à sua rugosidade superficial, a Cellactose® 80 fornece alta capacidade de aderência e é altamente recomendada para formulações de dosagem baixa. A Cellactose® 80 mitiga a segregação de pó durante a produção e garante a uniformidade do conteúdo das formas farmacêuticas acabadas. Para demonstrar a capacidade de aderência, glibenclamida 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**), [5].



Figura 13: Capacidade de aderência de vários excipientes [5].

Embalagem e prazo de validade

O material da embalagem está em conformidade com o Regulamento (CE) nº 1935/2004 e 21 CFR 174, 175, 176, 177 e 178. Testes de estabilidade foram realizados de acordo com as diretrizes ICH e um programa de estabilidade contínuo é aplicado. A **figura 14** fornece uma visão geral sobre o material, o tamanho da embalagem e o prazo de validade do produto.

Embalagem e prazo de validade			
Cellactose® 80			
	Tamanho	Material	Prazo de validade
Cellactose® 80	20 kg	Saco de papel com película 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] 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.

Submetido 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