

COMBI LAC

PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS →
COMPRESSÃO DIRETA →
LACTOSE COPROCESSADA

Folheto técnico
CombiLac[®]



Tipos de lactose coprocessada da MEGGLE para compressão direta: CombiLac®

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

CombiLac®, o excipiente coprocessado de alta funcionalidade, baseado em lactose, foi especificamente projetado para facilitar o desenvolvimento e a produção de formas sólidas orais. Ela é composta por 70% alfa-lactose monoidratada, 20% celulose microcristalina (MCC) e 10% amido de milho nativo branco, todos atendendo os requerimentos compendiais da Ph.Eur., USP-NF e JP.

Os três componentes estão integrados em uma estrutura monoparticulada que não pode ser separada por meios físicos. CombiLac® apresenta melhor propriedade de compactação quando comparada a uma mistura física equivalente dos ingredientes individuais, provendo comprimidos robustos com mínima friabilidade. Ela garante uma desintegração rápida e independente da dureza do comprimido, para uma liberação efetiva do IFA, e também a fluidez necessária para melhorar a uniformidade de peso dos comprimidos e o rendimento na CD.



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 utilizadas para produzir a CombiLac®, alfa-lactose monoidratada, MCC e amido de milho nativo, 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 CombiLac® pode ser considerada como uma combinação física dos ingredientes individuais. Especificações e documentos regulatórios podem ser baixados a partir da página 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 com as cBPF de acordo com a 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). Também foram implementadas as BPD (Boas Práticas de Distribuição) de acordo com o Guia da IPEC.

Os dois padrões de qualidade da IPEC (BPF e BPD) implementados pela MEGGLE foram certificados de acordo com a EXCiPACT™ para produção, teste, armazenamento e distribuição de lactose e excipientes coprocessados utilizados como matéria prima para uso farmacêutico.

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.



international excipients
certification

Aplicação

A CombiLac® foi criada para compressão direta e pode ser aplicada em outras abordagens de desenvolvimento de formulações, como a granulação seca. Em comparação com uma mistura física dos componentes individuais, a CombiLac® fornece compactação potencializada, assim como a fluidez necessária para aumentar a produtividade e diminuir a variação de peso. Se excipientes que forneçam robustez e diminuição no tempo de desenvolvimento são prioridade, a CombiLac® pronta para o uso é a melhor opção. Durante o controle de qualidade, um menor número de testes é necessário devido à sua combinação ternária.

- Compressão direta
- Formulações ODT
- Granulação seca

BENEFÍCIOS

CombiLac®

- Excelente compressibilidade
- Excelente fluidez
- Desintegração rápida e independente da dureza do comprimido para uma liberação efetiva do IFA
- Baixa friabilidade
- Supera características individuais de compactação e limitações de manipulação

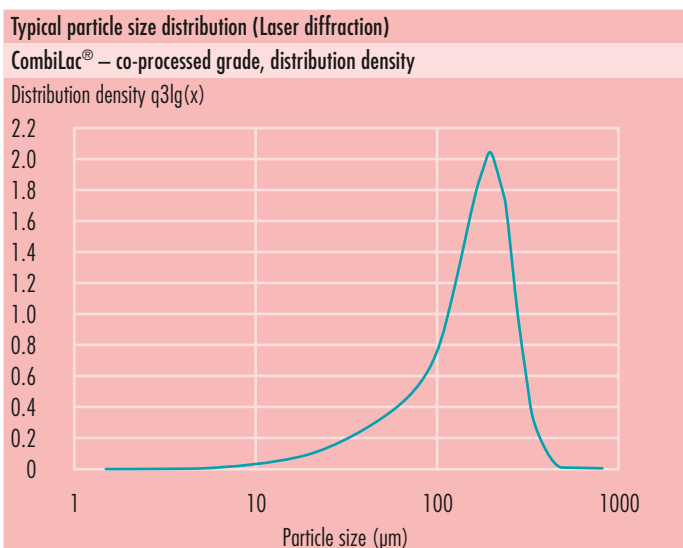
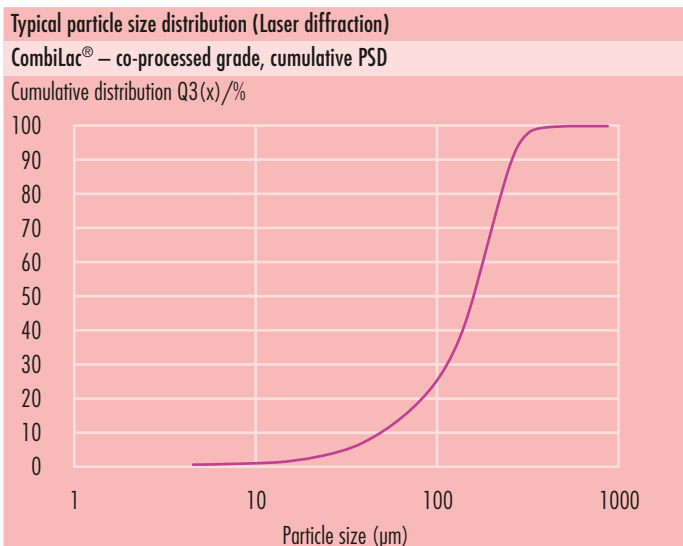


Figura 2: PSD cumulativa típica e densidade de distribuição da CombiLac® da MEGGLE. Analisadas por analisador de tamanho de partícula Sympatec®/Helos & Rhodos.

Distribuição de tamanho de partícula (PSD)

A **Figura 2** mostra dados típicos de distribuição de tamanho de partícula da CombiLac®. A estreita PSD garante a preparação de uma mistura homogênea, que é um requerimento importante para a produção de comprimidos.

A **Figura 3** descreve 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 controles em processo (IPC) e são parte da especificação de distribuição de tamanho de partículas da CombiLac® (Valores típicos apresentados apenas para orientação).

Dados de peneiramento – lactose coprocessada		
	Tipo de Lactose	CombiLac® especificada/típica
Distribuição de tamanho de partícula	< 32 µm	máx. 15%/5%
Método: Peneiramento com jato de ar	< 160 µm	35–65%/56%
	< 250 µm	min. 85%/93%

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

Benefício Principal

CombiLac® é extremamente apropriada para CD, uma vez que combina sinergicamente os benefícios dos seus três componentes através de um projeto inteligente de partícula. A estrutura monoparticulada de CombiLac® apresenta, claramente, melhor performance que a mistura física, quanto a fluidez, dureza e desintegração.

Benefícios principais de CombiLac®			
	CombiLac®	MicroceLac® 100	StarLac®
Fluidez	++	++	++
Compressibilidade	+++	+++	++
Dureza do comprimido	++	+++	+
Desintegração do comprimido	++	+	+++

Isotermas

A isoterma da CombiLac® a 20°C exibe uma moderada absorção de água devido ao conteúdo de MCC e amido de milho, como demonstrado pela absorção dinâmica de vapor (DVS). Aumento e subsequente diminuição da quantidade de umidade de equilíbrio demonstra histerese (**Figura 4**).

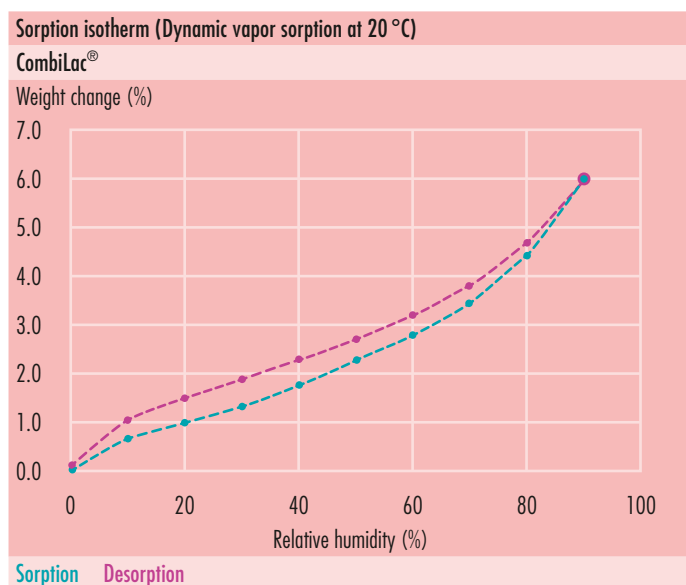


Figura 4: Isoterma de absorção de água de CombiLac® a 20°C. A absorção de umidade é causada pela MCC e pelo amido de milho, além de ser proporcional à atmosfera ao redor. Análise realizada pelo sistema de teste de absorção de umidade SPSx-1µ.

Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM)

O excipiente triplo composto coprocessado da MEGGLE, CombiLac®, é um pó branco a quase branco e inodoro. Ele é uma composição, seca por aspersão, de 70% alfa-lactose monohidratada, 20% celulose microcristalina e 10% amido de milho nativo, GMO-free, onde cada componente cumpre com os requisitos compendiais da Ph.Eur., USP-NF e JP. Ele é um produto de excelente fluxo e parcialmente solúvel em água fria. Um processo de fabricação bem definido resulta em uma morfologia porosa e esférica. Apesar de ser um triplo composto, ele apresenta uma estrutura monoparticulada.

A SEM do CombiLac® demonstra a conversão de partículas irregulares de lactose, celulose microcristalina e amido de milho em um sistema integrado extremamente esférico (**Figura 5**). Os componentes individuais não podem ser separados por meios físicos. Fluidez e compressibilidade são excelentes e muito melhores quando comparadas aos resultados de uma mistura física simples dos componentes individuais.



Figura 5: SEM do excipiente triplo coprocessado da MEGGLE, CombiLac®.

Características relacionadas à função

Fluidez do pó

Avaliações de fluidez são rotineiramente realizadas no desenvolvimento de formas de dosagem sólidas e impactam fortemente na produção e na qualidade do produto. Entre os diferentes métodos utilizados para avaliar a fluidez de um pó, o aparato FlowRatex® (fluxo de pó através de uma abertura) é amplamente utilizado. O CombiLac® apresenta boa fluidez, refletida pelo baixo índice de fluidez, FI=2 mm, e pelo fluxo de grande volume apresentado na **figura 6**. O índice de compressibilidade e o ângulo de repouso são outros métodos comuns e foram utilizados para comparação (**Figura 7**).

Área superficial específica

Caso a mistura física de 70% alfa-lactose monoidratada, 20% celulose microcristalina e 10% amido de milho nativo seja comparada ao excipiente triplo composto CombiLac®, apenas um pequeno impacto na área superficial BET é observada. A área superficial BET é avaliada em 0,5 m²/g.

Fluidez						
Lactose coprocessada						
	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/L)	Densidade compactada (g/L)	Razão Hausner	Índice de Carr (%)	BET-superfície (m ² /g)
CombiLac®	30	450	540	1,19	16	0,49

Compressibilidade

Características de enchimento e compressibilidade dos ingredientes de uma formulação impactam na qualidade do comprimido. Geralmente, a propriedade de compactação é melhorada pela combinação de materiais com deformação quebradiça e plástica. Entretanto, a adição de componentes de deformação elástica, ex. vários amidos, parecem apresentar propriedades opostas. A prática farmacêutica está sempre posicionada a balancear a integridade de uma forma de dosagem sólida e suas funções como veículo

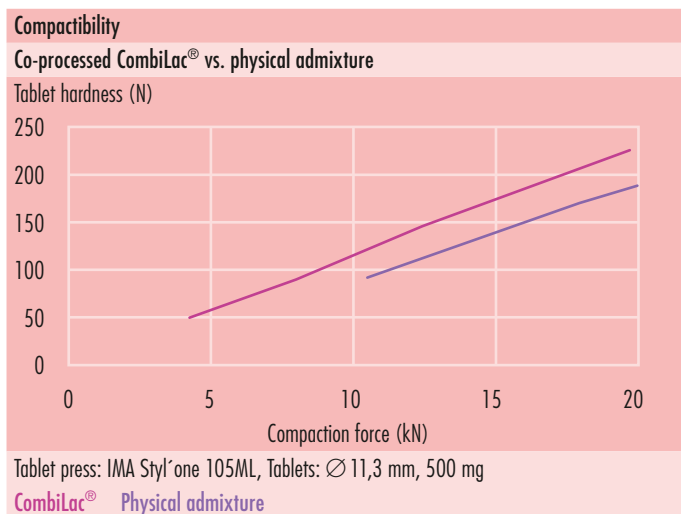


Figura 8: Perfil de dureza de comprimido de CombiLac® comparado a uma mistura física dos componentes individuais (lactose spray-dried FlowLac® 100, MCC PH102 e amido pre-gelatinizado Starch® 1500). Os comprimidos foram produzidos por uma compressora IMA Styl'One 105 ML, com diâmetro de comprimido de 11,3 mm, peso de 500 mg e 0,5% de estearato de magnésio.

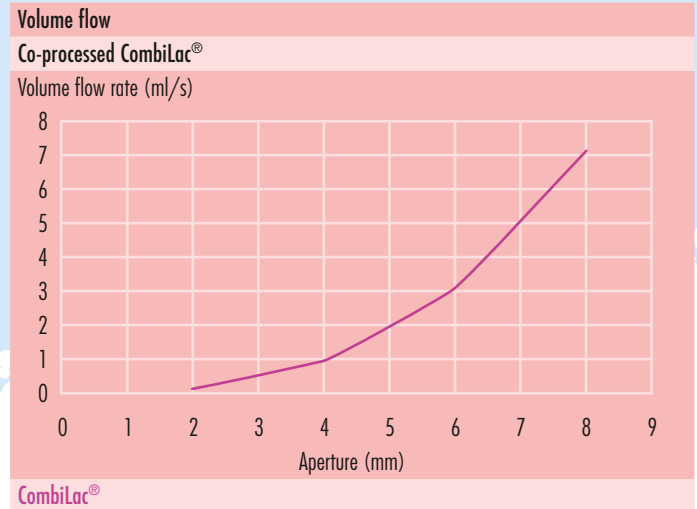


Figura 6: Taxa de fluidez de volume (mL/s) em função do tamanho da abertura (mm) para o CombiLac®, analisado por FlowRatex®. Índice de fluidez (FI) do excipiente triplo composto da MEGGLE, CombiLac®, é 2 mm.

Figura 7: Valores funcionais típicos para o excipiente coprocessado triplo CombiLac®. Todos os métodos foram realizados de acordo como padrões compendiais. A determinação da área superficial BET foi realizada por um Quantachrome Autosorb iQ (Adsorvent K2, tempo e temperatura de eliminação: 7 hrs a 50 °C, em vácuo).

farmacológico. CombiLac® é bem balanceado, garantindo a dureza suficiente ao comprimido e, simultaneamente, rápido tempo de desintegração. Adicionalmente, CombiLac® oferece dureza superior em comparação à mistura física dos ingredientes individuais. Um aumento de aproximadamente 20% é obtido (**Figura 8**). Perfis de dureza de comprimido dos excipientes coprocessados MicroceLac® 100 (75% alfa-lactose monoidratada e 25% celulose microcristalina) e StarLac® (85% alfa-lactose monoidratada e 15% amido de milho) são fornecidos para referência (**Figura 9**).

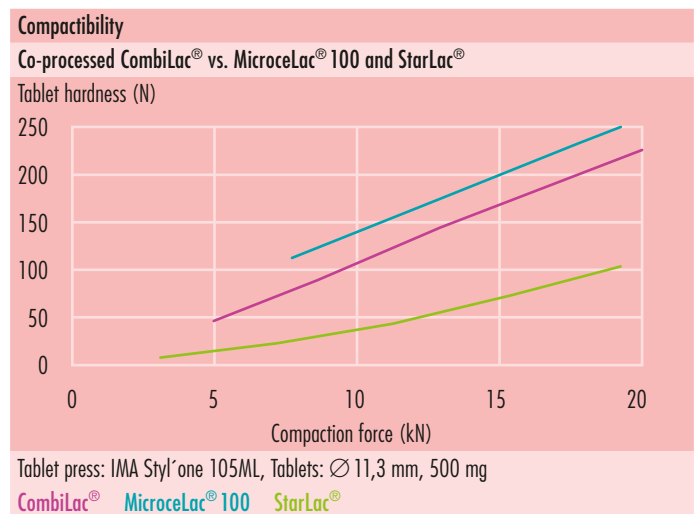


Figura 9: Perfil de dureza de comprimido de CombiLac® comparado aos excipientes coprocessados MicroceLac® 100 (75% alfa-lactose monoidratada e 25% MCC) e StarLac® (85% alfa-lactose monoidratada e 15% amido de milho). Os comprimidos foram produzidos por uma compressora IMA Styl'One 105 ML, com diâmetro de comprimido de 11,3 mm, peso de 500 mg e 0,5% de estearato de magnésio.

Desintegração

CombiLac® é ideal quando se deseja uma rápida desintegração associada a uma alta dureza de comprimido. A desintegração do CombiLac® é rápida e independente da dureza do comprimido. Um excipiente coprocessado de lactose monoidratada e celulose microcristalina apresenta durezas excelentes. O amido de milho, como desintegrante tradicional, pode ajudar garantindo uma

rápida entrada de água no comprimido. No CombiLac® alta dureza de comprimido e rápido tempo de desintegração foram balanceados (Figura 10, 11).

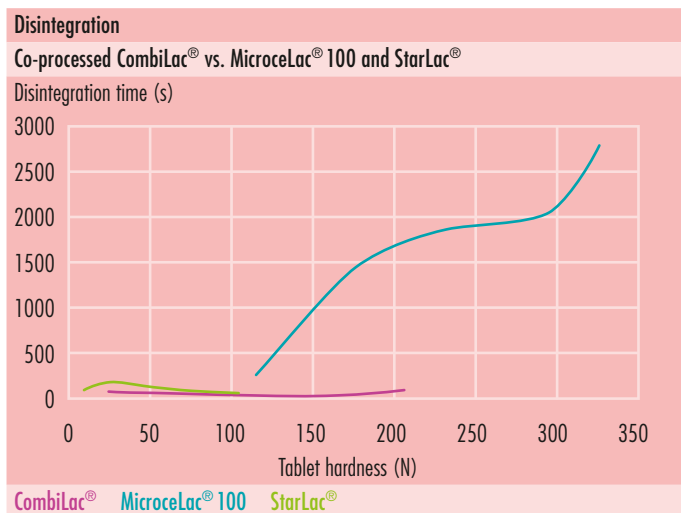


Figura 11: Desintegração de comprimido de CombiLac® comparado aos excipientes coprocessados MicroceLac® 100 (75% alfa-lactose monoidratada e 25% MCC) e StarLac® (85% alfa-lactose monoidratada e 15% amido de milho). Os comprimidos foram produzidos por uma compressora IMA Styl'One 105 ML, com diâmetro de comprimido de 11,3 mm, peso de 500 mg e 0,5% de estearato de magnésio.

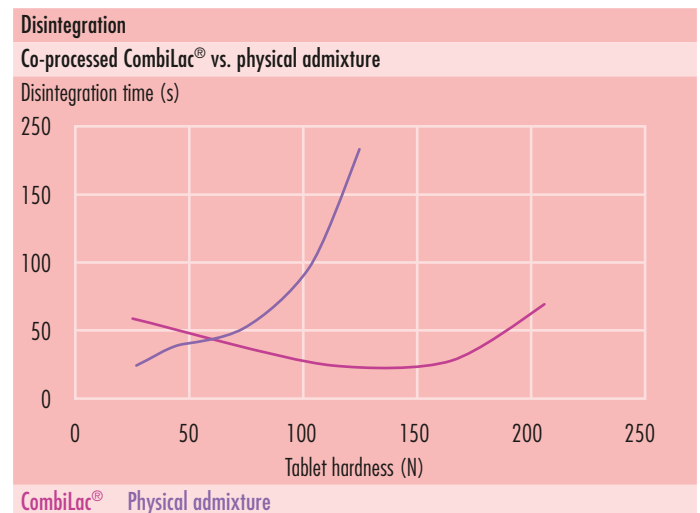


Figura 10: Desintegração de comprimido de CombiLac®, o excipiente coprocessado triplo da MEGGLE, comparado à mistura física correspondente (lactose spray-dried FlowLac® 100, MCC PH 102 e amido pré-gelatinizado Starch® 1500). Os comprimidos foram produzidos utilizando uma compressora IMA Styl'One 105 ML, com diâmetro de comprimido de 11,3 mm, peso de 500 mg e 0,5% de estearato de magnésio.

Embalagem e prazo de validade

O material de embalagem está em conformidade com o Regulamento (EC) 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 contínua é aplicado. A figura 12 fornece uma visão geral sobre o material e o tamanho da embalagem, e o prazo de validade do produto.

Embalagem e prazo de validade			
	Tamanho	Material	Prazo de validade
CombiLac®	20 kg	Caixa de papelão com bolsa interna de PE-EVOH-PE	24 meses

Figura 12: Embalagem e prazo de validade do CombiLac® 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).

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