

DURA LAC

PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDOS →
COMPRESSÃO DIRETA →
LACTOSE ANIDRA

Folheto técnico
DuraLac[®] H



Lactose anidra da MEGGLE para compressão direta: DuraLac® H

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 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

DuraLac® H é produzido por secagem em tambor de uma solução de lactose em alta temperatura para formar cristais de beta-lactose e alfa-lactose anidra a níveis de aproximadamente 80% e 20%, respectivamente. Durante a cristalização da lactose anidra, nenhuma água é incorporada à estrutura do cristal, resultando apenas na forma anidra não higroscópica [4]. Após a secagem em tambor, a lactose anidra é triturada e peneirada até a distribuição do tamanho de partícula desejado, otimizando a fluidez e a compactabilidade do pó. Uma vez que DuraLac® H se deforma por ruptura frágil durante a compactação, é bastante adequado para formulações comprimidas diretamente e granuladas por vias secas (compactação em rolo, moagem).

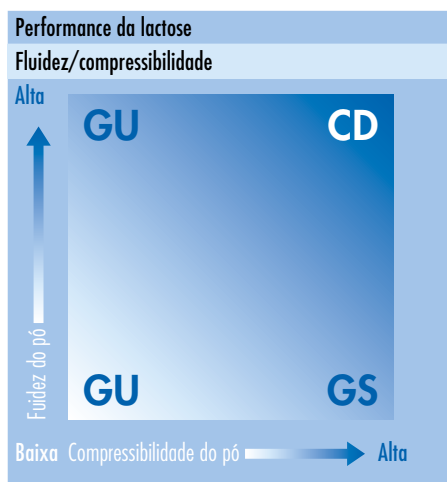


Figura 1: Exigências de fluidez e compressibilidade da mistura de pó para diversas tecnologias de produção de comprimidos (CD é compressão direta, GU é granulação úmida e GS é granulação seca) [3].

Informações regulatórias e de qualidade

DuraLac®H é a marca comercial da MEGGLE para lactose anidra e está em conformidade com as monografias harmonizadas atuais de USP-NF, Ph.Eur. e JP. Especificações e documentos regulatórios podem ser baixados em www.meggle-pharma.com.

Nossa nova unidade fabril de ponta, dedicada à produção farmacêutica, em Le Sueur, MN cumpre as cBPF de acordo com o Guia Conjunto IPEC-PQG de Boas Práticas de Fabricação para Excipientes Farmacêuticos e o Capítulo de Informações Gerais USP <1078>. A instalação em Le Sueur demonstra capacidade de produção de lactose, incluindo trituração e secagem em tambor.

Além disso, a MEGGLE é membro do IPEC (Conselho Internacional de Excipientes Farmacêuticos).

A MEGGLE investe consideravelmente em sustentabilidade dos recursos de matéria-prima, padrões de produção, eficiência e é ativamente engajada com proteção ambiental. Lactose que atenda aos padrões farmacêuticos é nossa primeira prioridade.

Aplicação

DuraLac®H foi desenvolvido especialmente para processos de compressão direta. O gráfico a seguir mostra áreas recomendadas para aplicações.

- Formulações CD de baixa dose
- Granulação seca (compactação por rolo, moagem)
- Enchimento de cápsula

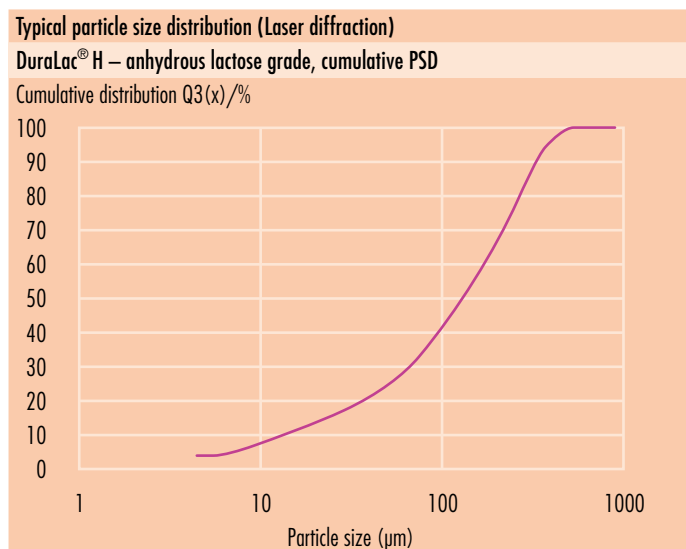
BENEFÍCIOS

DuraLac® H

- Excelente compactabilidade
- Boa fluidez
- Higroscopicidade relativamente baixa (absorção de água acima de 70% de umidade relativa)
- Alta estabilidade de armazenamento
- Excipiente preferido para formulações que exijam baixo teor de água

Distribuição do tamanho de partículas (DTP)

A **Figura 2** mostra dados de distribuição do tamanho de partículas por difração a laser típica da lactose anidra da MEGGLE, DuraLac[®] H.



A **Figura 3** descreve a faixa DTP especificada e os valores médios típicos por peneiramento com jato de ar. Tais parâmetros são constantemente monitorados através de testes de controles em processo e são parte da especificação de distribuição do tamanho de partículas de DuraLac[®] H.

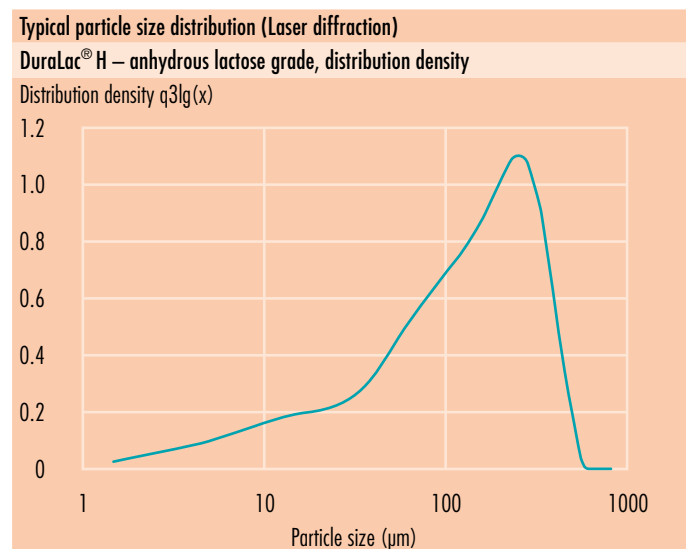


Figura 2: DTP cumulativa típica e densidade de distribuição da DuraLac[®] H da MEGGLE. Analisado pelo analisador de tamanho de partículas Sympatec[®]/Helos & Rodos.

Dados de peneira – lactose anidra		
	Tipo de lactose	DuraLac [®] H especificado/típico
Distribuição de tamanho de partículas	< 45 µm	máx 20%/16%
Método: Peneiramento com jato de ar	< 150 µm	40 – 65%/54%
	< 250 µm	mín 80%/83%

Figura 3: DTPs especificadas por peneira com jato de ar para a lactose anidra da MEGGLE em negrito. Valores típicos obtidos a partir de um controle em processo permanente são apresentados para orientação.

Consistência lote-a-lote

A consistência lote-a-lote para todos os produtos à 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**).

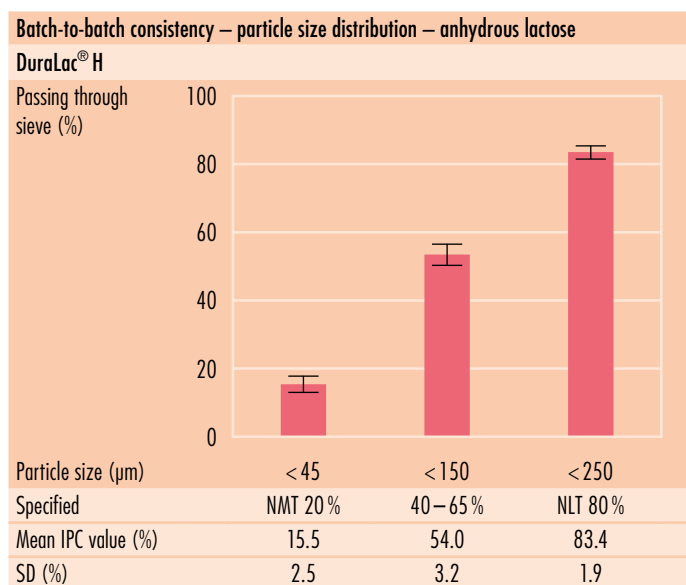


Figura 4: Consistência lote-a-lote da distribuição do tamanho de partículas de DuraLac® H por peneiramento com jato de ar. Dados obtidos a partir de controle em processo permanente de lotes subsequentes por mais de 12 meses.

Curvas isotérmicas

Enquanto a alfa-lactose monohidratada cristalina e pura demonstra umidade de equilíbrio equivalente durante a absorção e a desorção, a lactose anidra demonstra histerese, possuindo umidade de equilíbrio diferente durante a absorção e a desorção. A histerese é causada pela conversão da lactose da forma anidra para a forma hidratada. Portanto, devem-se evitar mudanças significativas na umidade relativa durante o armazenamento.

A lactose anidra da MEGGLE, DuraLac® H, não contém água de cristalização. Além disso, conforme ilustrado na **Figura 5** por curvas isotérmicas de adsorção (adsorção de vapor dinâmico), a lactose anidra não é higroscópica e não absorve água de forma significativa, mesmo quando a umidade relativa é aumentada para 70% ou mais. Isso faz de DuraLac® H o excipiente preferido para aplicações de formulações de baixa umidade.

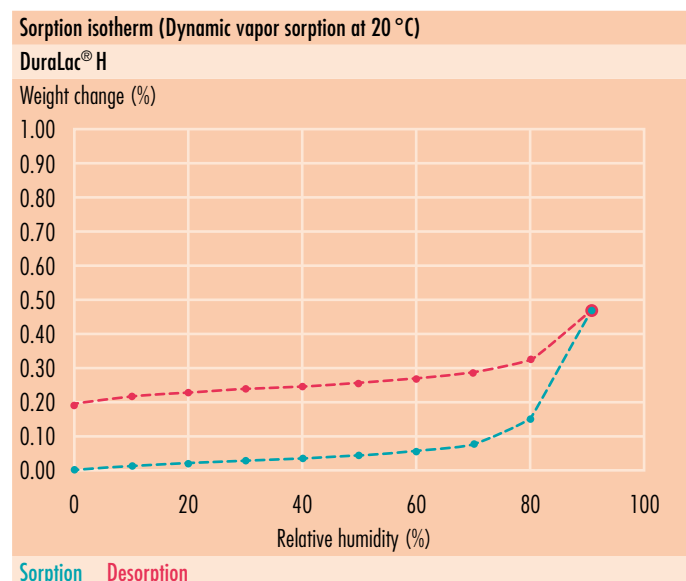


Figura 5: Curvas isotérmicas de adsorção – desorção de DuraLac® H.

Micrografia Eletrônica de Varredura (MEV)

Lactose monohidratada e anidra mostra diferentes morfologias. Enquanto produtos à base de lactose monohidratada são tipicamente definidos por monocristais esfenoideais monocíclicos e em formato de machado, a lactose anidra consiste de grupos de microcristais de beta- e alfa-lactose, ambas na forma anidra (**Figura 6**). Tal forma característica resulta dos processos de secagem em tambor e de trituração.

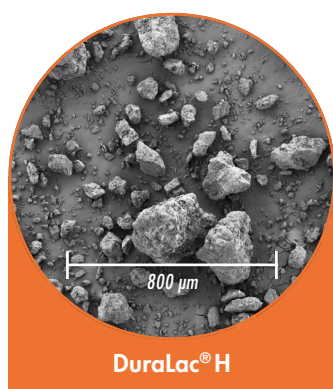


Figura 6: Imagens de MEV de lactose anidra DuraLac® H da MEGGLE

Características funcionais

Fluidez do pó

É de conhecimento geral que a forma e o tamanho da partícula influenciam a fluidez do pó. Partículas menores que 100 µm tendem a ser mais aderentes e menos fluidas, enquanto partículas maiores e mais densas tendem a ser mais fluidas. A morfologia da partícula também afeta significativamente as características de fluidez do pó. Quanto à fluidez, a **Figura 7** demonstra que a estrutura e a forma da partícula são mais importantes do que somente a distribuição do tamanho de partículas. Devido à sua forma, a fluidez da lactose anidra é moderada, mas melhora significativamente com adição de lubrificante e/ou melhorador de fluidez.

A fluidez também pode ser descrita pela razão de Hausner, pelo índice de Carr ou pelo ângulo de repouso. Uma razão de Hausner inferior a 1,25 ou um índice de Carr inferior a 20 indicam que os pós são livremente fluidos. O ângulo de repouso descreve "boa fluidez" entre 31–35°, e em geral, piora com ângulos mais acentuados. A **Figura 8** mostra índices típicos de fluidez para DuraLac® H, indicando a fluidez moderada que os graus anidros possuem.

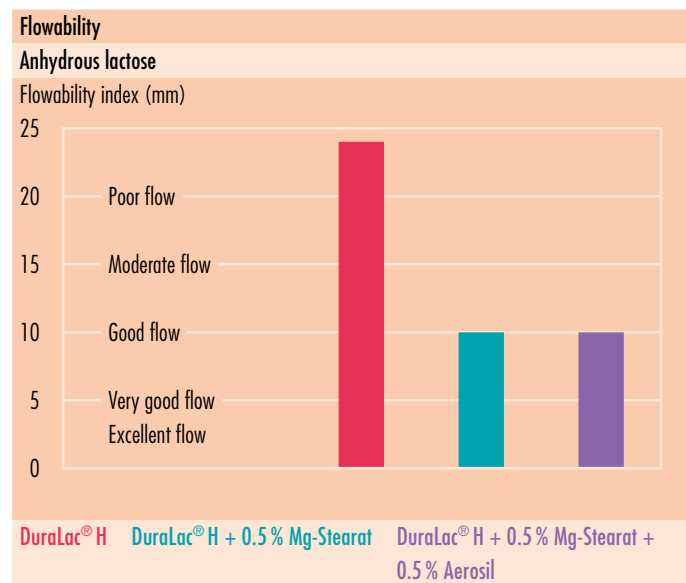


Figura 7: Índice de fluidez de DuraLac® H nas formas pura, lubrificada e com adição de lubrificante + melhorador de fluidez

Fluidez					
Lactose anidra					
	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/l)	Densidade compactada (g/l)	Razão Hausner	Índice de Carr (%)
DuraLac® H	42	670	880	1.31	23.86

Figura 8: Valores de fluidez tecnológica típica do pó para DuraLac® H.

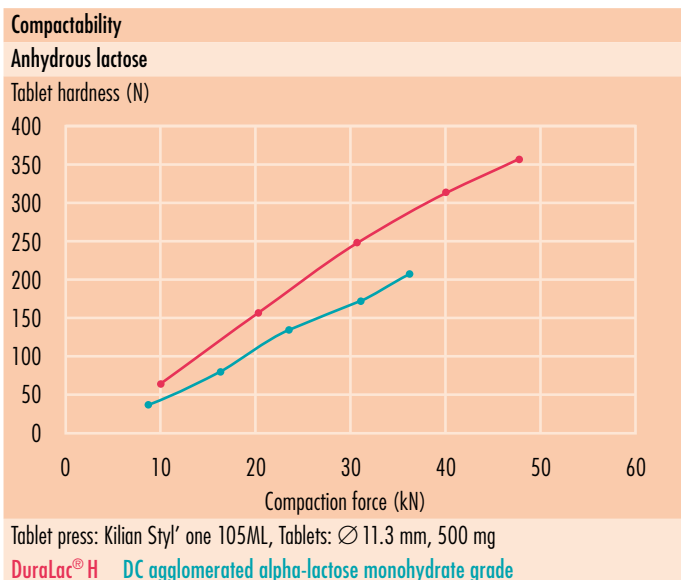


Figura 9: Perfil de força-dureza de DuraLac® H em comparação com alfa-lactose monohidratada aglomerada CD.

Compactabilidade

Durante a compactação, DuraLac® H se fragmenta, expondo superfícies limpas com diversos pontos de ligação. Isso fornece o desempenho funcional necessário para produzir comprimidos robustos em compressão direta e grânulos que possuam as características desejadas para o rápido processo de produção de comprimidos e enchimento de cápsulas. A **Figura 9** mostra que os comprimidos feitos com DuraLac® H atingem uma dureza maior em comparação com a alfa-lactose monohidratada aglomerada CD.

Embalagem e prazo de validade
DuraLac® H

	Tamanho	Material	Prazo de validade
DuraLac® H	25 kg	Caixa de papelão corrugado com película laminada com alumínio	24 meses

Figura 10: Embalagem e prazo de validade da DuraLac® H da MEGGLE.

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 10** fornece uma visão geral sobre o material e o tamanho da embalagem, e o prazo de validade do produto.

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

MEGGLE App:



Consultor da 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