

PREPARACIÓN DE TABLETAS →
COMPRESIÓN DIRECTA →
LACTOSA SECADA
POR ASPERSIÓN

FLOW LAC

Folleto tecnico
FlowLac®



Grados de lactosa secada por aspersion de MEGGLE para compresión directa: FlowLac®

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 compactar 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 formen una mezcla compactable con excelente 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).



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].

A principios de la década de 1960, la introducción de lactosa secada por aspersion modificó los procesos de fabricación de comprimidos y aumentó las posibilidades de los procesos por compresión directa [4]. Hoy en día, MEGGLE es un fabricante líder de lactosa secada por aspersion con la marca FlowLac®.

Descripción del producto

FlowLac® se produce cuando una suspensión de alfa-lactosa monohidrato molida y fina, es aspersada en seco. Cuando la lactosa es aspersada en seco, la rápida evaporación del agua genera lactosa amorfa [5]. Los productos de lactosa secada por aspersion de mayor disponibilidad comercial contienen de 10 a 15% de lactosa amorfa en el momento de la fabricación, dependiendo del contenido de sólidos y de las condiciones del proceso.

En comparación con la alfa-lactosa monohidrato cristalina la compactabilidad de FlowLac® es superior. La diferencia da la alfa-lactosa monohidrato y de la beta-lactosa anhidra que se caracterizan por compactarse por fractura la lactosa amorfa se deforma plásticamente. Por lo tanto, debido al sinergismo de la deformación plástica y a la naturaleza frágil de las formas amorfas y cristalinas de la lactosa secada por aspersion, el resultado es una compactabilidad superior [6].

FlowLac®100 es el grado estándar para lactosa secada por pulverización, que proporciona una excelente fluidez y una extraordinaria compactabilidad en comparación con otros grados de lactosa. FlowLac®90 se desarrolló para proporcionar una mayor compactabilidad en comparación con FlowLac®100 al optimizar el contenido de lactosa amorfa. Además, la distribución del tamaño de partícula hace que FlowLac®90 esté prácticamente libre de polvo.

Información reglamentaria y de calidad

FlowLac® 90 y FlowLac® 100 son nombres comerciales de MEGGLE para la alfa-lactosa monohidrato secada por aspersión y cumplen con las monografías armonizadas Ph. Eur., USP-NF y JP actuales. Las especificaciones y documentos regulatorios se pueden descargar de 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 GRANULADO (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.



Aplicación

FlowLac® se desarrolló especialmente para procesos de compresión directa. En la siguiente tabla encontrará las áreas de aplicación.

- Formulaciones de CD de dosis baja a media
- Formulaciones con APIs de baja fluidez
- Relleno de cápsulas y saches

BENEFICIOS

FlowLac®

- Fluidez superior
- Excelente compactibilidad
- Baja higroscopicidad y alta estabilidad

Distribución del tamaño de partícula (PSD)

La **figura 2** muestra los típicos datos de distribución del tamaño de partículas para los grados de lactosa secada por aspersión FlowLac® de MEGGLE. FlowLac®90 ofrece una distribución de tamaño de partículas más estrecha en comparación con FlowLac®100 debido a la reducción en el contenido de finos.

La **figura 3** representa los datos típicos de PSD especificados por tamizado por chorro de aire. Estos parámetros son especificados y forman parte del control en proceso (IPC).

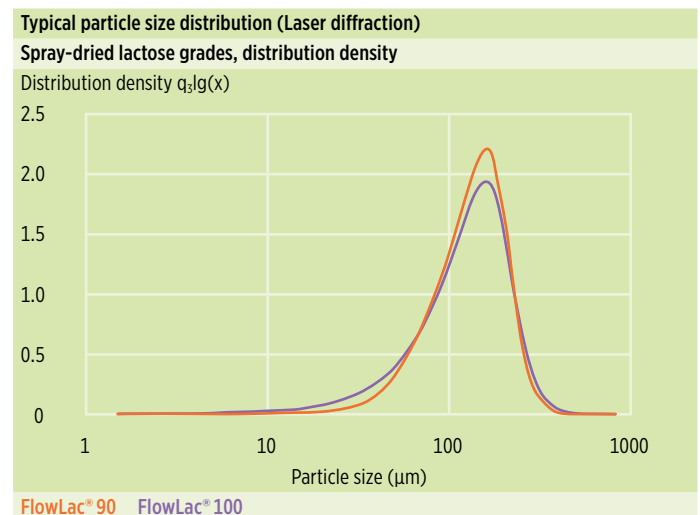
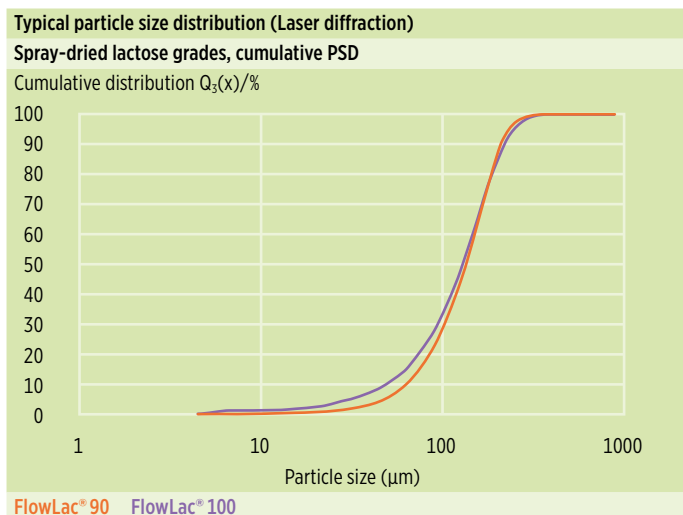


Figura 2: La PSD acumulativa típica y la densidad de distribución de FlowLac® 90 y FlowLac® 100 de MEGGLE. Analizada por el analizador de tamaño de partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

Datos de tamizado – Lactosa secada por aspersión			
	Tipo de lactosa	FlowLac® 90	FlowLac® 100
		especificado/típico	especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas	< 32 µm	máx. 5% / 2%	máx. 10% / 5%
	< 100 µm	25–40% / 29%	20–45% / 32%
Método: tamizado por chorro de aire	< 200 µm	mín. 85% / 91%	mín. 80% / 87%
	< 250 µm	/99%	/97%

Figura 3: PSD especificadas para FlowLac® por tamizado a 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**).

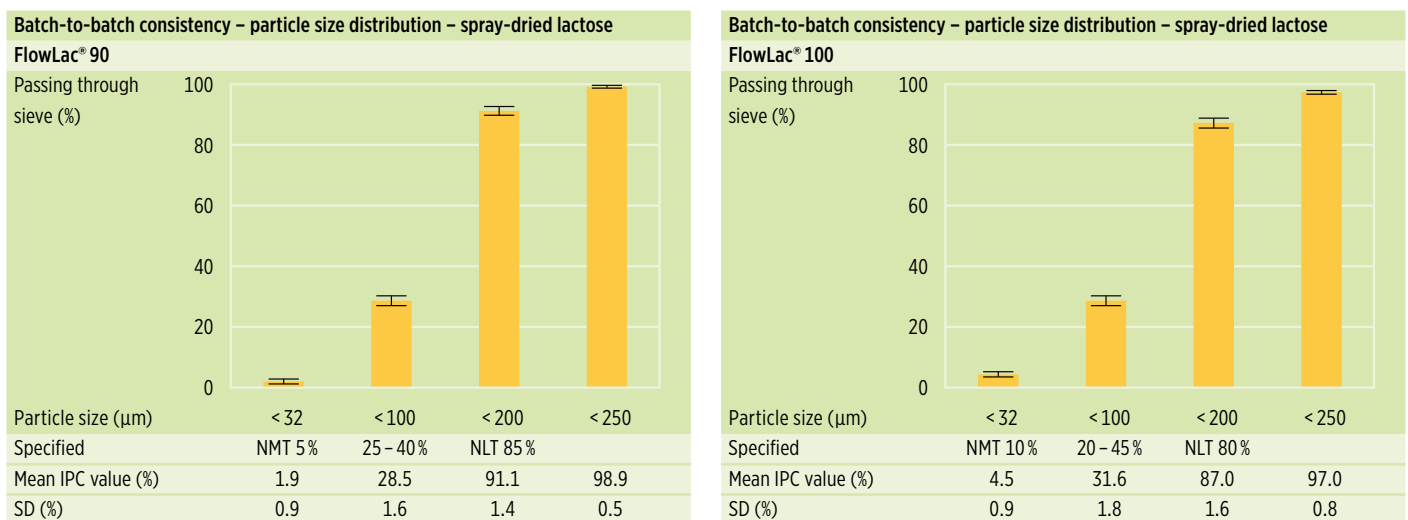


Figura 4: FlowLac® proporciona una distribución consistente del tamaño de partícula (tamizado por chorro de aire) indicado por una baja variabilidad de lote a lote. Datos obtenidos de un control permanente en proceso (IPC) de lotes posteriores durante 12 meses.

Isotermas

Los productos de lactosa seca por aspersión de MEGGLE no adsorben cantidades de agua significativas por debajo de los 20 °C/90% de humedad relativa. La **figura 5** muestra la isoterma de adsorción y desorción para FlowLac® 90.

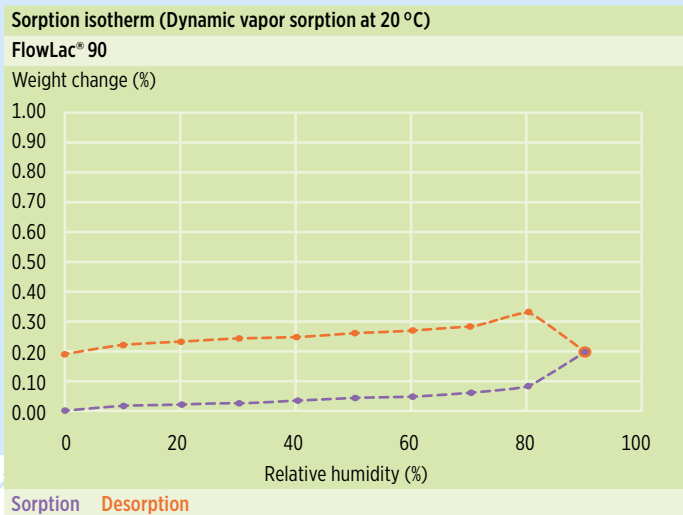


Figura 5: Isotermas de sorción-desorción (20 °C), utilizando FlowLac® 90 como ejemplo. Análisis realizada por el sistema de prueba de sorción de humedad SPSx-1μ.

Mientras que la lactosa monohidrato pura y cristalina demuestra un contenido de humedad en equilibrio equivalente, tanto en la adsorción como en la desorción la lactosa seca por aspersión evidencia histéresis. Esto demuestra un contenido de humedad en equilibrio diferente en la adsorción y desorción. La histéresis es provocada por la conversión de lactosa amorfa en la forma cristalina. Por lo tanto, se deben evitar cambios significativos en la humedad relativa durante el almacenamiento. Para regiones con una humedad relativa muy alta MEGGLE ofrece y recomienda materiales de embalaje impermeables, tales como revestimientos de aluminio, para conservar la funcionalidad óptima del material. La **figura 6** evidencia la compactibilidad superior de la FlowLac® 100 en diferentes condiciones de almacenamiento si se envasa en revestimientos de aluminio en lugar de utilizar revestimientos de polietileno.

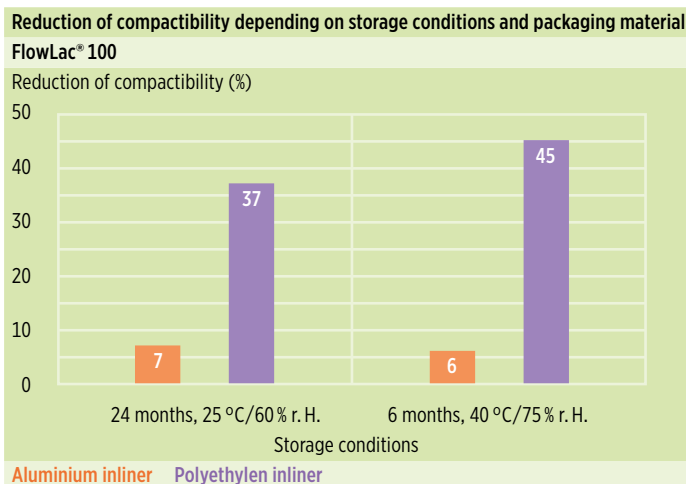


Figura 6: Compactibilidad disminuida de FlowLac® 100 en función de las condiciones de almacenamiento y el material de embalaje.

Micrografía electrónica de barrido (SEM)

Debido al proceso de secado por pulverización, FlowLac® tiene una forma aglomerada esférica, que consiste en pequeños cristales de alfa-lactosa monohidrato unidos por lactosa amorfa (**figura 7**). La forma esférica de FlowLac® y la distribución de tamaño de partícula estrecha resulta en excelentes características de fluidez.

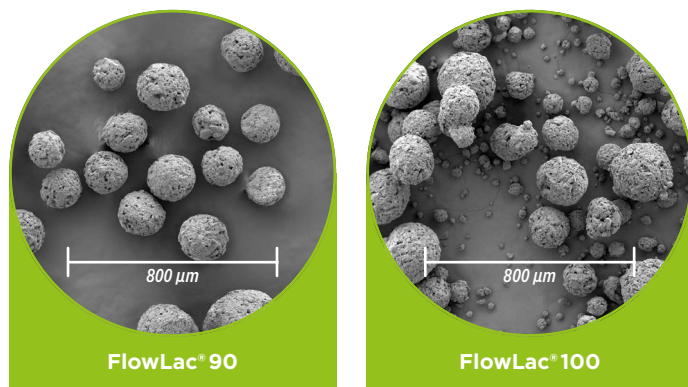


Figura 7: Imágenes SEM de FlowLac® de MEGGLE por ZEISS Ultra55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd pulverizado).

Características funcionales relacionadas

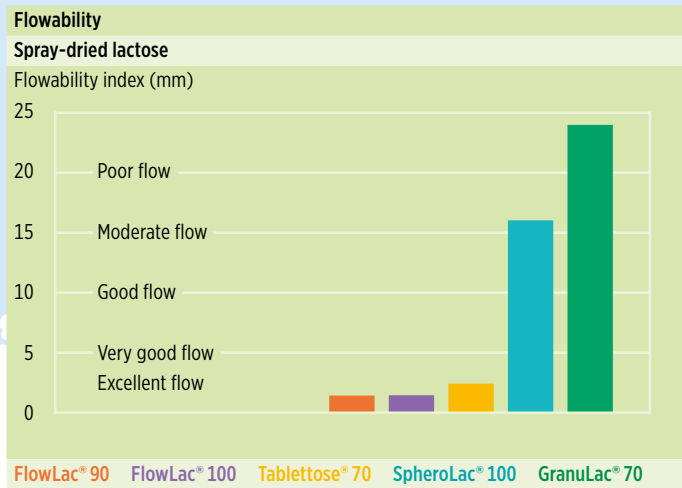


Figura 8: Índice de fluidez de FlowLac® en comparación con varios grados de lactosa. Los índices de baja fluidez para FlowLac® 90/100 indican su excelente fluidez.

Fluidez

Es bien sabido que el tamaño y la forma de las partículas influye en la fluidez del polvo. Las partículas de menos de 100 µm tienden a ser más cohesivas y con menor libertad de fluidez, mientras que las partículas más grandes y densas tienden a tener un grado de fluidez más libre. La morfología de las partículas afecta también significativamente las características de fluidez del polvo. La **figura 8** demuestra que la forma y la estructura de las partículas son tan importantes como la distribución del tamaño de las partículas para la fluidez del polvo. Debido a su forma esférica, la lactosa secada por aspersión posee la mejor fluidez entre los grados de lactosa. Por lo tanto, FlowLac® 90 y FlowLac® 100 tienen menor índice de fluidez (FI) (polvo a través de un orificio) en comparación con lactosa tamizada (SpheroLac® 100) o molida (GranuLac® 70).

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 de valores superiores. La **figura 9** muestra los índices de fluidez típicos para grados de FlowLac®, indicando la excelente fluidez que posee la lactosa secada por aspersión.

Fluidez					
Lactosa secada por aspersión					
	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/l)	Densidad compactada (g/l)	Razón Hausner	Índice de Carr (%)
FlowLac® 90	27	560	670	1.20	16.42
FlowLac® 100	28	590	710	1.20	16.90

Figura 9: Valores típicos de fluidez del polvo para FlowLac® 90/100. Todos los métodos se realizaron de acuerdo con los estándares farmacopeicos europeos.

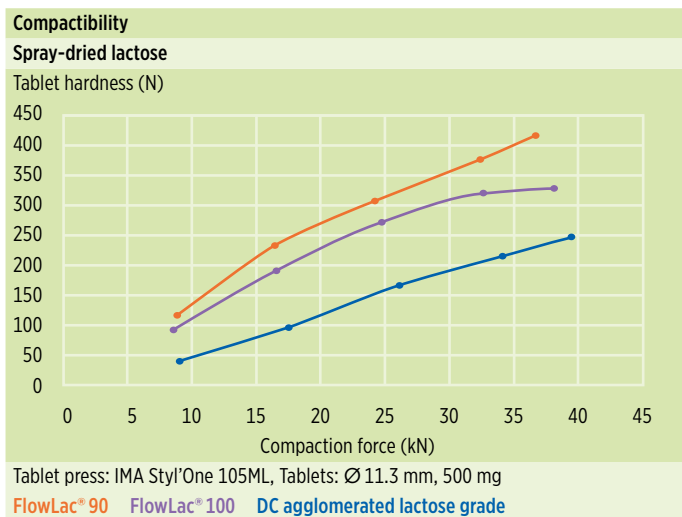


Figura 10: Perfil de fuerza-dureza de los grados de FlowLac® comparado con lactosa aglomerada para DC.

Compresibilidad del polvo

La **figura 10** muestra que los comprimidos hechos con FlowLac® logran una mayor dureza en comparación con alfa lactosa monohidrato de DC. Esto resulta de la deformación plástica de la lactosa amorfa presente en la lactosa secada por aspersión, la cual no está presente en la lactosa aglomerada. La lactosa amorfa de deformación plástica y la lactosa cristalina de fractura frágil trabajan sinérgicamente para aumentar la compactibilidad. El mayor contenido amorfo de FlowLac® 90 brinda una compactibilidad superior en comparación con FlowLac® 100. Debido a las reducidas fuerzas de compactación necesarias durante la formación de comprimidos, el desgaste de herramientas se puede reducir, mientras que la dureza del comprimido se puede incrementar.

Embalaje y vida útil			
FlowLac®			
	Tamaño	Material	Vida útil
FlowLac® 90	25 kg	Caja de cartón con un revestimiento interior laminado de aluminio	36 meses
FlowLac® 100			24 meses
FlowLac® 100		Bolsa de papel con revestimiento interior PE-EVOH-PE	18 meses

Figura 11: Embalaje y vida útil de los grados de lactosa spray-dried de MEGGLE.

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



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] Gohel, M. C., Jogani, P. D. (2005). A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques*, 8(1), 76-93.
- [5] Roos, Y. H. (2002). Importance of glass transition and water activity to spray drying and stability of dairy powders. *Le Lait*, 82(4), 475-484.
- [6] Ruangchayajaturporn, J., Amornsakchai, T., Sinchaipanid, N., Mitrevej, A. (n.d.). Compaction behavior and optimization of spray-dried lactose with various amorphous content. *Journal of drug delivery science and technology*, 21(2), 175-181.

Enviado por

**MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology**
Megglesstrasse 6-12
83512 Wasserburg
Alemania

Phone +49 8071 730
service.pharma@meggle.com
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