

TABLET TOSE

TABLETAS →
COMPRESIÓN DIRECTA →
LACTOSA AGLOMERADA

Folleto técnico
Tabletose[®]



Grados de lactosa aglomerada MEGGLE para compresión directa: Tablettose®

Información general

La elaboración de tabletas por compresión directa (CD) 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 comprimir combinando excipientes con APIs logrando así formas de dosificación fáciles de producir [1, 2].

La tecnología CD y el uso de moderno equipamiento para compresión, requiere que los excipientes y APIs, se combinen en una mezcla fácil de compactar presentando una buena 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).

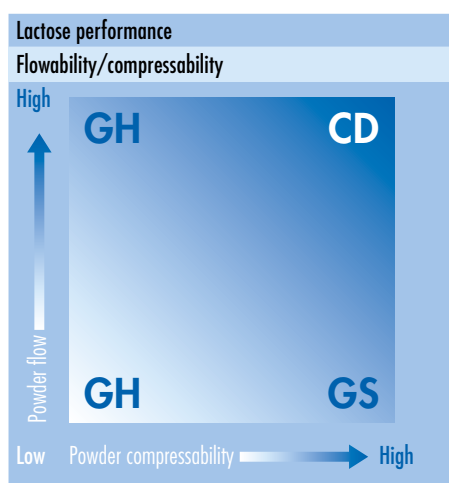
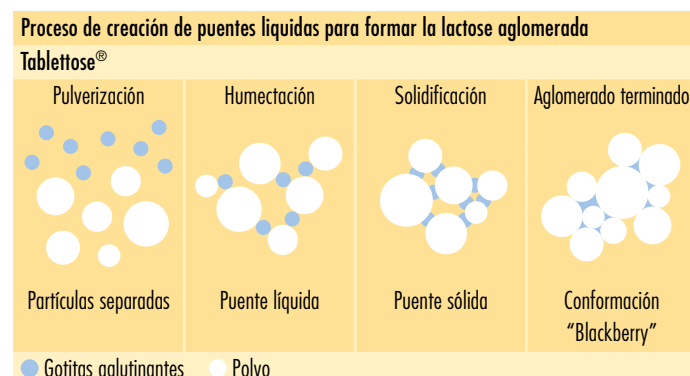


Figura 1: Requerimientos de compresibilidad y fluidez para diferentes tecnologías de comprimidos (CD es compresión directa, GH es granulación húmeda, GS es granulación en seco) [3].

La frágil compactibilidad del alfa-lactosa monohidrato depende fuertemente del área superficial del polvo antes de la compactación y de la fragmentación producida durante el proceso de compactación. La capacidad de unión aumenta con el aumento del área superficial del polvo, lo que sugiere que cuanto más pequeñas sean las partículas de lactosa, más mejora la compactibilidad. Mientras que las partículas pequeñas ofrecen relativamente buenas propiedades aglutinantes en seco, la escasa fluidez vuelve al alfa-lactosa monohidrato molida inadecuada para la compresión directa. Las fracciones de tamizado de tamaño más grueso de partículas de alfa-lactosa monohidrato tamizado muestran buenas propiedades de flujo, pero muy escasa compresibilidad [4].

Por estas razones, MEGGLE desarrolló el alfa-lactosa monohidrato aglomerado directamente compresible, a mediados de la década de 1970, combinando la buena fluidez de la lactosa gruesa con la buena capacidad de compactación de lactosa molida fina. El producto se comercializa bajo el nombre comercial Tablettose®. Tablettose® está fabricado por un proceso de aglomeración por rociado continuo. El agua se utiliza como aglutinante y se pulveriza sobre las partículas de lactosa fina molida fluidizada, creando puentes líquidos para formar lactosa aglomerada. El agua agregada, después se evapora y se mantienen los puentes líquidos. Con este proceso, no se produce lactosa amorfa, lo que resulta en un polvo puro de alfa-lactosa monohidrato no higroscópico, muy estable.



Descripción del producto

Tablettose® 80 de MEGGLE fue el primer alfa-lactosa monohidrato aglomerado disponible en su tipo. Sus aglomerados poseen un tamaño que va desde 0–630 µm. Tablettose® 80 es adecuado para la mayoría de las formulaciones de baja dosificación.

Tablettose® 70 se ha fabricado empleando materiales de partida idénticos; sin embargo, la distribución del tamaño de partícula es más estrecha. El contenido de finos menores de 63 µm se reduce significativamente y no hay partículas de más de 500 µm, lo que hace que Tablettose® 70 sea el excipiente de elección para una estrecha distribución de partícula y una producción libre de polvo.

Tablettose® 100 se produce a partir de un tamaño inicial de partícula menor que el material utilizado para Tablettose® 80 y Tablettose® 70. Como resultado, Tablettose® 100 tiene un mayor potencial de dilución en comparación con Tablettose® 70 y Tablettose® 80 debido un incremento en la compactabilidad.

Información reglamentaria y de calidad

Tablettose® 70, Tablettose® 80, y Tablettose® 100 son nombres comerciales de MEGGLE para el alfa-lactosa monohidrato aglomerado y cumplen con las monografías armonizadas Ph.Eur., USP-NF, y JP actuales. Las especificaciones y documentos reglamentarios se pueden descargar de www.meggle-pharma.com.

Nuestra planta de producción farmacéutica dedicada de Wasserburg, Alemania está certificada en función de DIN ISO 9001:2008, ha implementado cGMP en función de Joint IPEC-PQG de la Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Excipientes Farmacéuticos y con el Capítulo de Información General de USP <1078>. La planta de Wasserburg demuestra el rango completo de capacidad de producción lactosa de MEGGLE, incluyendo tamizado, molienda, aglomeración, secado por pulverización y coprocesamiento. Además, MEGGLE es miembro del IPEC (Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos).

MEGGLE invierte considerablemente en sustentabilidad de recursos en materias primas, estándares de producción, eficiencia y está comprometida activamente en la protección del medio ambiente. Nuestra prioridad es que la lactosa cumpla con los estándares farmacéuticos.

Aplicación

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

- Formulaciones de CD de baja dosis
- Relleno de cápsulas y saches
- Comprimidos efervescentes
- Comprimidos de edulcorantes artificiales

BENEFICIOS

Tablettose®

- Muy buena fluidez
- Muy buena compactabilidad
- Baja higroscopicidad
- Excelente estabilidad
- Características de mezcla superiores
- Tiempos de desintegración rápidos

Distribución del tamaño de partícula (PSD)

La **Figura 2** muestra los típicos datos de distribución del tamaño de las partículas por difracción láser para los grados de lactosa aglomerada de MEGGLE, **Tablettose®**. **Tablettose® 80** y **Tablettose® 100** exhiben distribuciones de tamaño de partícula similar. De forma comparativa, **Tablettose® 70** demuestra una distribución de tamaño de partícula más estrecha debido a la menor cantidad de finos.

La **Figura 3** representa el rango PSD especificado y los valores promedio típicos del agitador mecánico de tamices. Estos parámetros se monitorean constantemente mediante pruebas “in-process-control” (IPC) y forman parte de la especificación en la distribución del tamaño de partículas de **Tablettose®**.

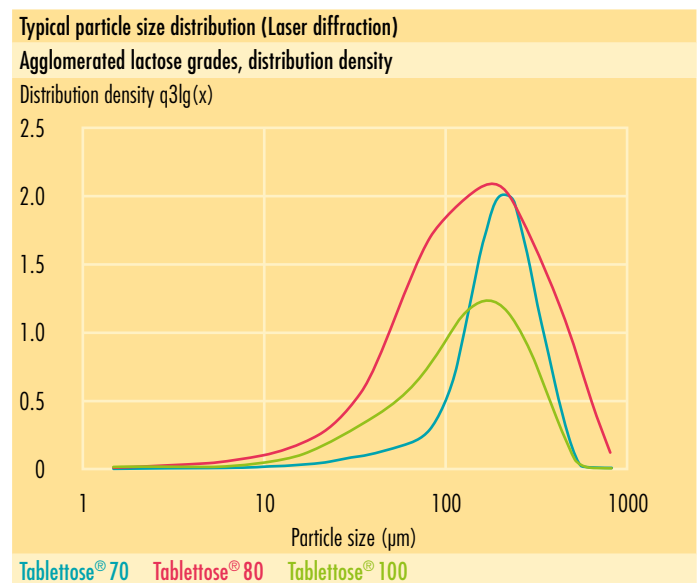
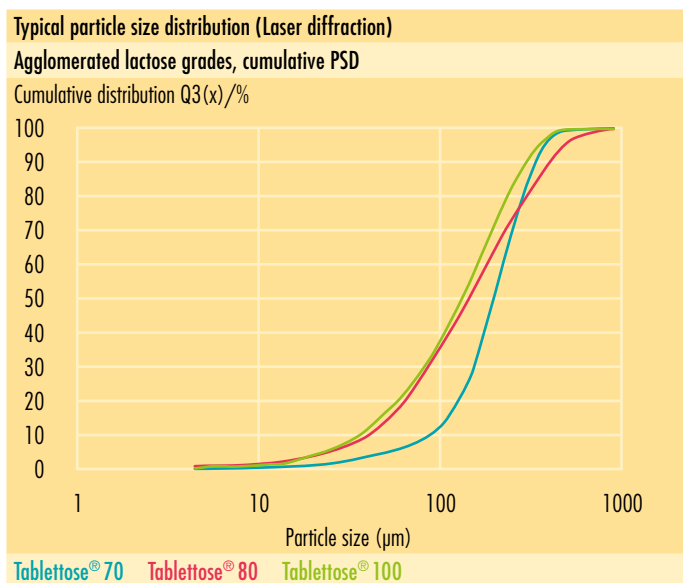


Figura 2: PSD acumulativa típica y la densidad de distribución de los grados de lactosa aglomerada **Tablettose® 70**, **Tablettose® 80**, y **Tablettose® 100** de MEGGLE. Analizada por el analizador del tamaño de las partículas **Sympatec®/Helos & Rodos**

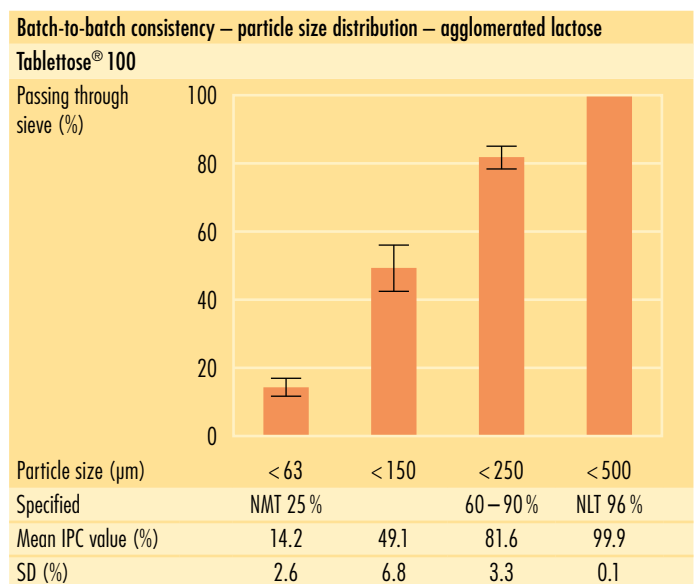
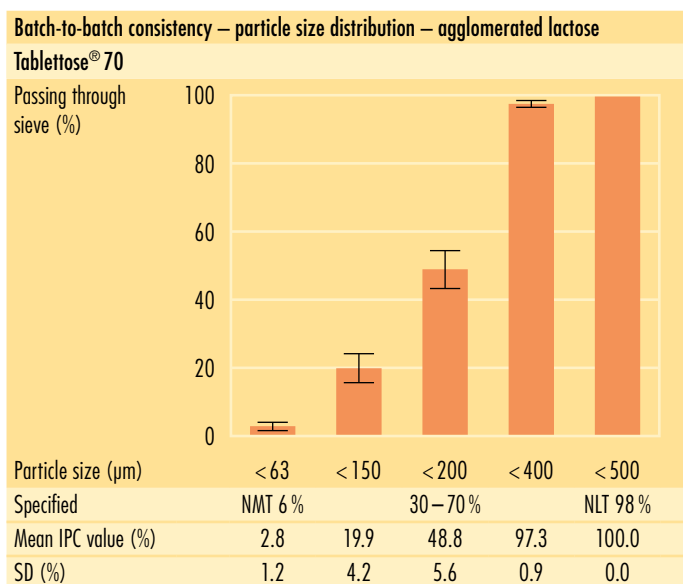
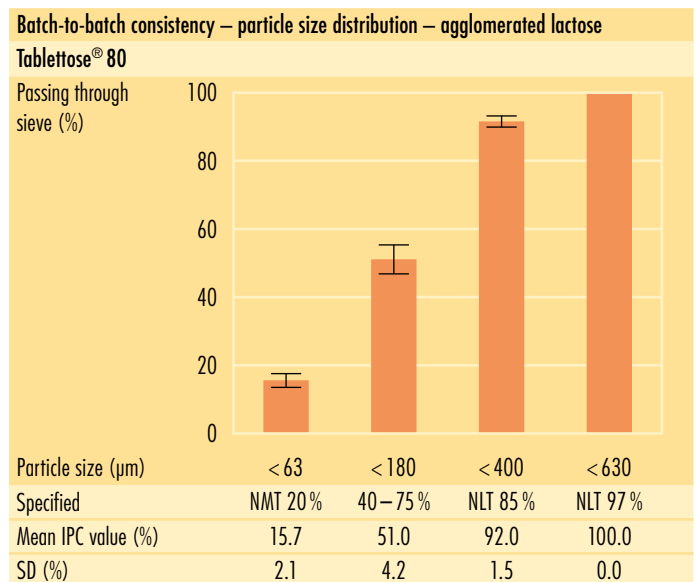
Figura 3: PSDs especificadas para los grados de lactosa aglomerada por agitador mecánico de tamices de MEGGLE en **negrita**. Se muestran a modo orientativo los valores típicos obtenidos por un control permanente durante el proceso.

Datos de tamizado – Lactosa aglomerada				
	Tipo de lactosa	Tablettose® 70	Tablettose® 80	Tablettose® 100
		especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas	< 62 µm	máx. 6 %/3 %	máx. 20 %/16 %	máx. 25 %/14 %
	< 150 µm	/20 %		/49 %
Metodo:	< 180 µm		40 – 75 %/51 %	
Agitador mecánico de tamiz	< 200 µm	30 – 70 %/49 %		
	< 250 µm			60 – 90 %/82 %
	< 400 µm	/97 %	min. 85 %/92 %	
	< 500 µm	min. 98 %/100 %		min. 96 %/100 %
	< 630 µm		min. 97 %/100 %	

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: Consistencia lote a lote de la distribución del tamaño de las partículas de Tablettose® por agitador mecánico de tamices. Datos obtenidos a partir de un control permanente durante el proceso (IPC) de lotes subsiguientes a lo largo de 12 meses



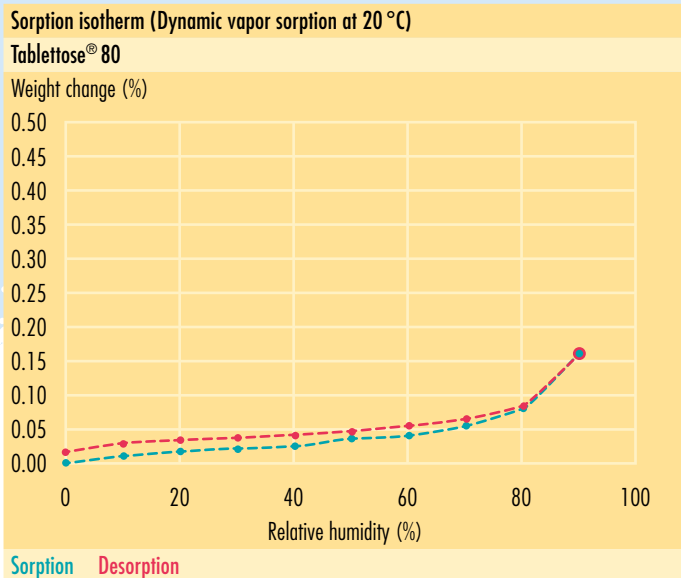


Figura 5: Isotherma de adsorción y desorción de lactosa aglomerada, utilizando Tablettose® 80 como ejemplo.

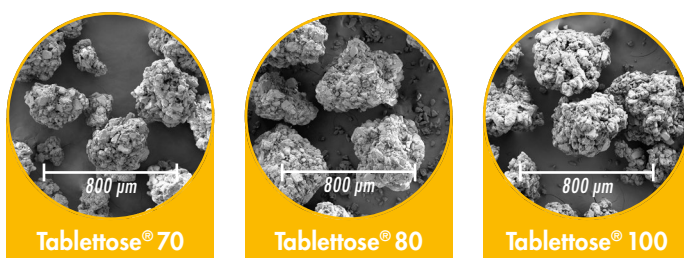


Figura 6: SEM imágenes de varios grados de lactosa aglomerada MEGGLE.

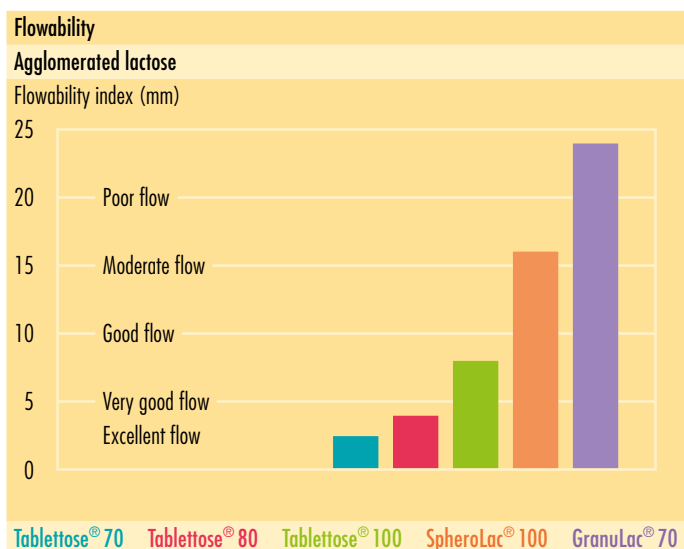


Figura 7: Índice de fluidez de los grados de Tablettose® comparado con otros grados de lactosa no modificada.

Isotermas

Todos los grados de alfa-lactosa monohidrato no adsorben agua significativamente por debajo de 80% a 20°C de humedad relativa. La **Figura 5** muestra las isotermas de adsorción y desorción para Tablettose®. Esto demuestra que alfa-lactosa monohidrato aglomerado es no higroscópico, y por lo tanto muy estable y puro.

Micrografía electrónica de barrido (SEM)

Los aglomerados Tablettose® suelen tener una superficie rugosa, estructurada, que se puede ver en la **Figura 6**. Debido a su forma característica, Tablettose® proporciona mezclas homogéneas y estables con otros excipientes y APIs.

Características funcionales relacionadas

Fluidez

Es bien sabido que el tamaño y la forma de las partículas influye en la fluidez. Las partículas menores a 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 a las características de fluidez. La **Figura 7** 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 estructura de "blackberry" o "palomitas de maíz", la lactosa aglomerada tiene una forma casi esférica, lo que resulta en un menor índice de fluidez FI (polvo a través de un orificio) en comparación con la 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 8** muestra los índices de fluidez típicos para los grados de **Tabletose®**, indicando la muy buena fluidez que posee la lactosa aglomerada.

Fluidez					
Lactosa aglomerada					
	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/l)	Densidad compactada (g/l)	Razón Hausner	Índice de Carr (%)
Tabletose® 70	31	530	640	1,21	17,19
Tabletose® 80	34	620	770	1,24	19,48
Tabletose® 100	32	580	720	1,24	19,44

Figura 8: Típicos valores de fluidez tecnológica de polvo para los grados de **Tabletose®**.

Compactibilidad

La **Figura 9** muestra que los comprimidos realizados con **Tabletose® 70** y **Tabletose® 80** poseen perfiles de compactación similares. **Tabletose® 100** presenta una mayor compactabilidad como la que se muestra en los comprimidos más duros en el mismo rango de fuerza de compactación. Esto se debe al tamaño inicial de partícula más fino, que aumenta la capacidad de unión del material.

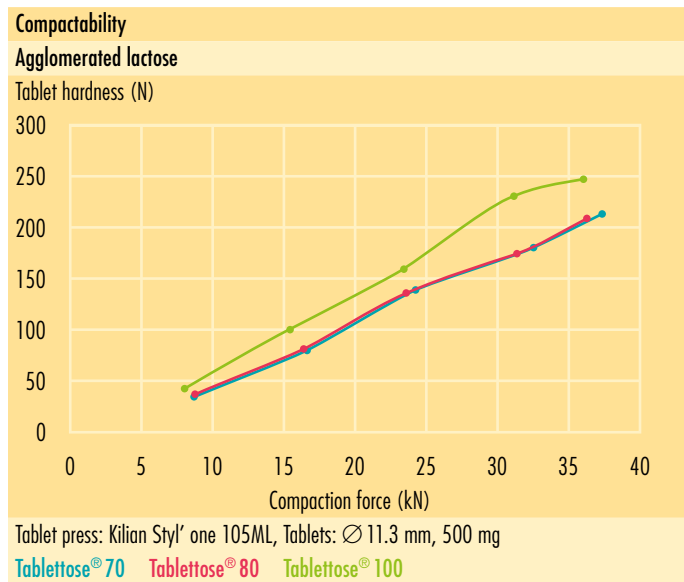


Figura 9: Perfil de la fuerza de dureza de los grados de **Tabletose®**.

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

Embalaje y Vida útil			
Tabletose®			
	Tamaño	Material	Vida útil
Tabletose® 70	20 kg	Bolsa de papel con laminación interna de PE-EVOH-PE	36 meses
Tabletose® 80	25 kg		
Tabletose® 100	20 kg		24 meses

Figura 10: Embalaje y vida útil de grados de lactosa aglomerada de MEGGLE.

Bibliografia

- [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] Bolhuis, G. K., & Zuurman, K. (1995). Tableting Properties of Experimental and Commercially Available Lactose Granulations for Direct Compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(18), 2057–2071.

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