

TAB LET TOSSE

PREPARACIÓN DE TABLETAS →
COMPRESIÓN DIRECTA →
LACTOSA AGLOMERADA

Folleto tecnico
Tabletose®



Grados de lactosa aglomerada MEGGLE para compresión directa: Tablettose®

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 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).

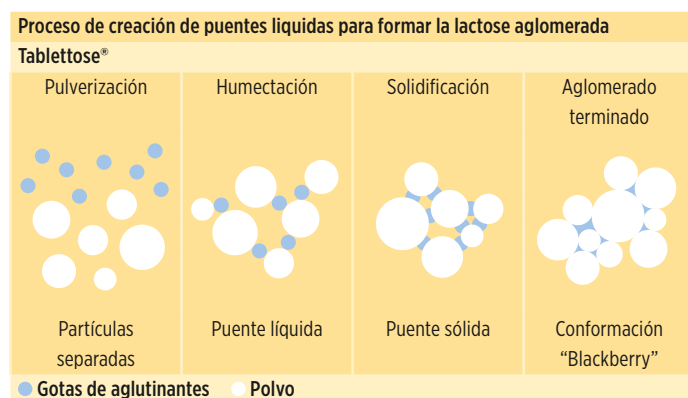
La frágil compactibilidad del alfa-lactosa monohidrato depende fuertemente del área superficial del polvo antes de la compactación y de la fragmentación producida durante el proceso de compactación. La capacidad de unión aumenta con el aumento del área superficial del polvo, lo que sugiere que cuanto más pequeñas sean las partículas de lactosa, más mejora la compac-

tabilidad. 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.



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].





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 a 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-excipients.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 DE EXCIPIENTES FARMACÉUTICOS A GRANULADO (GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS). MEGGLE ha sido un fabricante y proveedor de excipientes con certificación EXCI PACT™ 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

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

- Formulaciones de DC 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 (obtenidos 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®**.

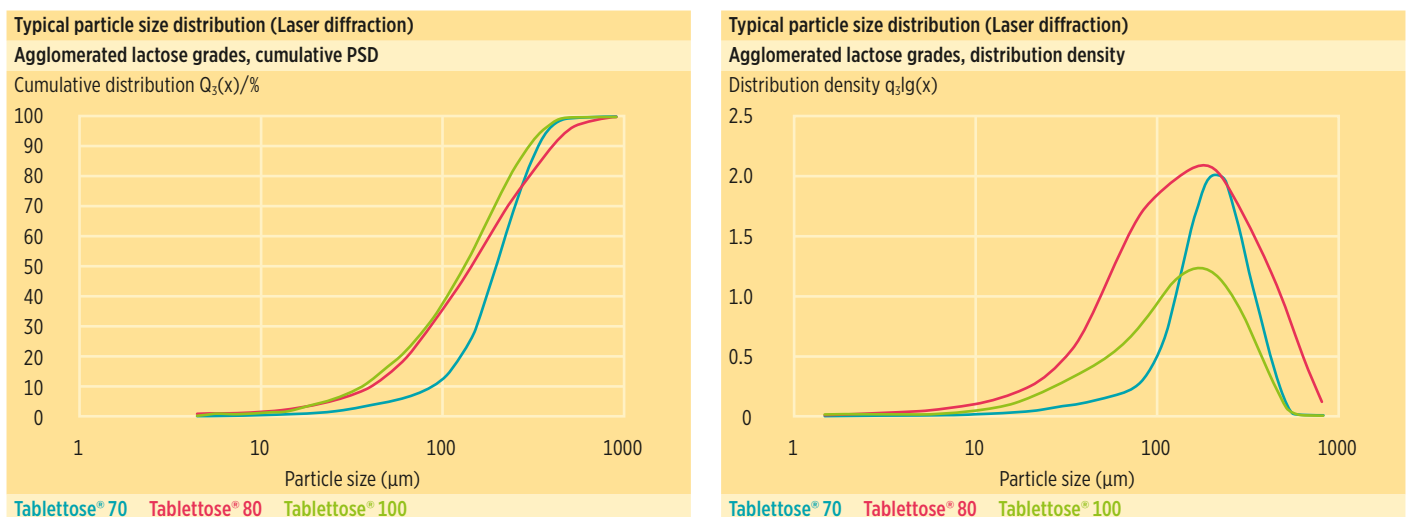


Figura 2: PSD acumulativa típica y la densidad de distribución de **Tablettose® 70**, **Tablettose® 80**, y **Tablettose® 100** de MEGGLE. Analizada por el analizador del tamaño de las partículas **Sympatec®/Helos & Rodos**.

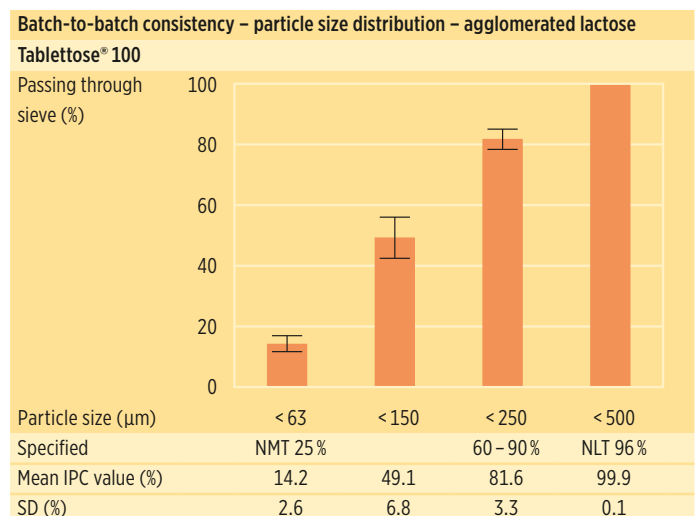
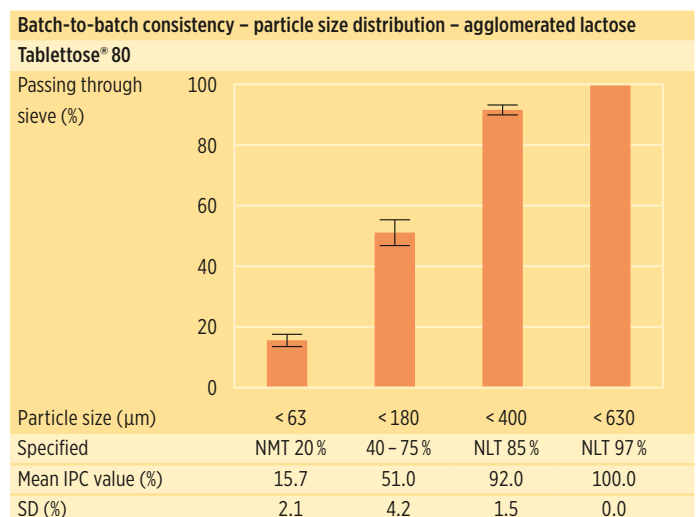
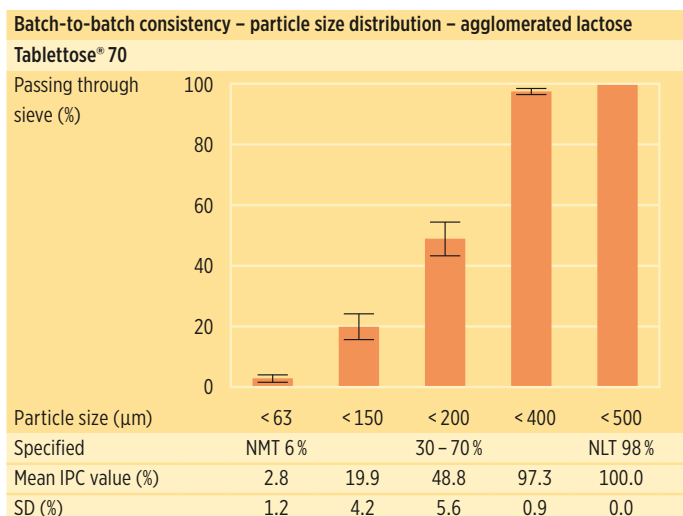
Datos de tamizado – Lactosa aglomerada				
	Tipo de lactosa	Tablettose® 70	Tablettose® 80	Tablettose® 100
		especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas	< 63 µm	máx. 6%/ 3%	máx. 20%/ 16%	máx. 25%/ 14%
	< 150 µm	/ 20%		/ 49%
Método: agitador de tamiz mecánico	< 180 µm		40-75%/ 51%	
	< 200 µm	30-70%/ 49%		
	< 250 µm			60-90%/ 82%
	< 400 µm	/ 97%	mín. 85%/ 92%	
	< 500 µm	mín. 98%/100%		mín. 95%/100%
	mín. 97%		mín. 97%/100%	

Figura 3: PSDs especificadas para los grados de lactosa aglomerada por agitación mecánica de tamices de MEGGLE en negrita. Se muestran, solo para información, los valores típicos obtenidos por un control permanente en 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: 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.



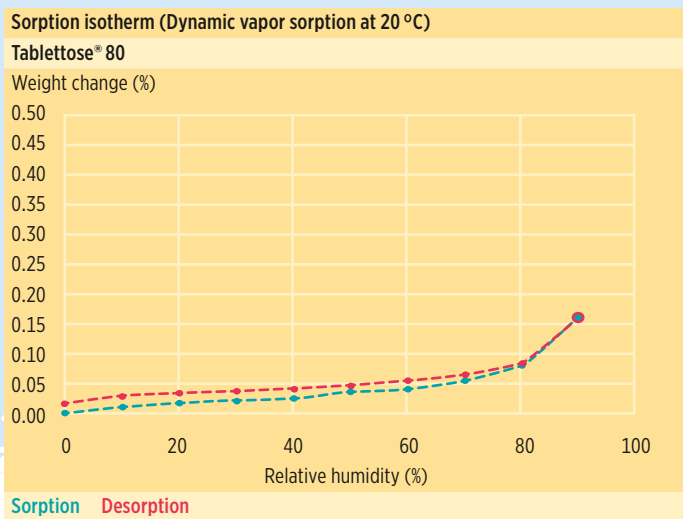


Figura 5: Isotermas de sorción-desorción (20 °C) de Tablettose® 80. Análisis realizado por el sistema de prueba de sorción de humedad SPSX-1μ.

Isotermas

Los productos de lactosa aglomerada de MEGGLE no adsorben cantidades de agua significativas abajo de 80% de humedad relativa (20 °C). La **figura 5** muestra la isoterma de adsorción y desorción para Tablettose®80.

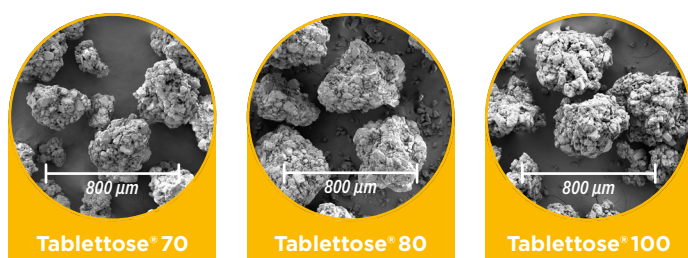


Figura 6: Imágenes SEM de Tablettose® de MEGGLE por ZEISS Ultra55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd pulverizado).

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.

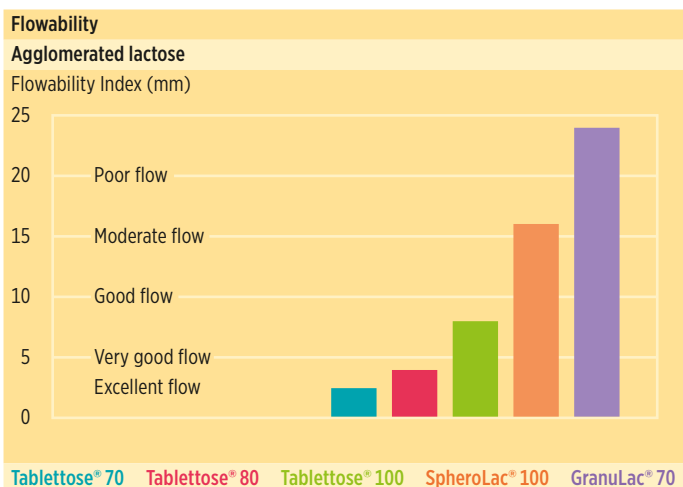


Figura 7: Índice de fluidez de los grados de Tablettose® comparado con otros grados de lactosa no modificada.

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 (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 **Tablettose®**, 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 (%)
Tablettose® 70	31	530	640	1.21	17.19
Tablettose® 80	34	620	770	1.24	19.48
Tablettose® 100	32	580	720	1.24	19.44

Figure 8: Valores típicos de fluidez del polvo para grados **Tablettose®**. Se usaron métodos farmacopeicos.

Compresibilidad del polvo

La **figura 9** muestra que los comprimidos realizados con **Tablettose® 70** y **Tablettose® 80** poseen perfiles de compactación similares. **Tablettose® 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.

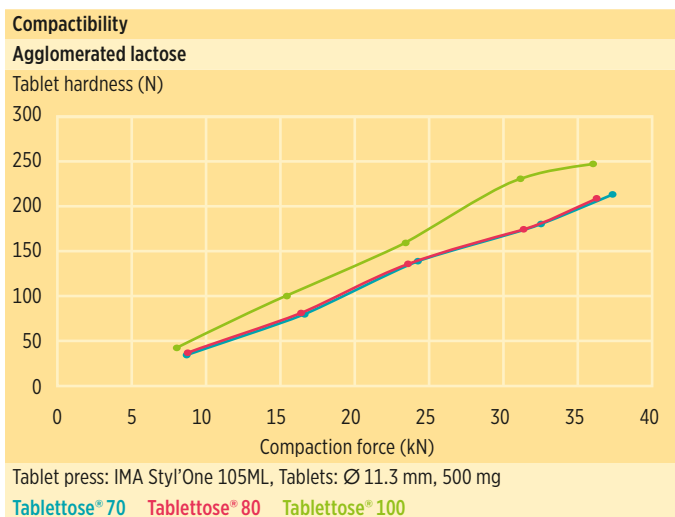


Figure 9: Fuerza de compactación: perfil de dureza de tabletas de grados **Tablettose®**.

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, material del embalaje y sobre la vida útil del producto.

Embalaje y vida útil			
Tablettose®			
	Tamaño	Material	Vida útil
Tablettose® 70	20 kg	Bolsa de papel con revestimiento interior PE-EVOH-PE	36 meses
Tablettose® 80	25 kg		36 meses
Tablettose® 100	25 kg		24 meses

Figure 10: Empaque y vida útil de los grados de lactosa aglomerados MEGGLE.



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] 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.

Enviado por

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients
Megglesstrasse 6-12
83512 Wasserburg
Alemania

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

ES 2022-06 Sai