

TABLETAS →
COMPRESIÓN DIRECTA →
LACTOSA SECADA POR ASPERSIÓN

FLOW LAC

Folleto técnico
FlowLac[®]



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

Información general

La manufactura por compresión directa (CD) es de gran elección ya que brinda el proceso menos complejo y más rentable para producir comprimidos en comparación con otros procesos de manufactura. Los fabricantes pueden combinar APIs con excipientes y comprimir directamente, logrando formas de dosificación fáciles de producir [1, 2].

La tecnología de CD y el uso de modernas máquinas compactoras requieren que tanto excipientes y APIs formen una mezcla compactable con excelente fluidez y baja tendencia a la segregación de partículas [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).

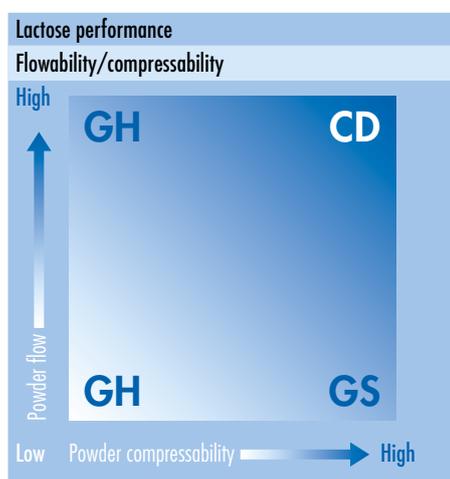


Figura 1: Requerimientos de compactabilidad y fluidez para diferentes tecnologías de comprimidos (CD es compresión directa, GH es granulación húmeda, GS es granulación en seco) [3].

A principios de la década de 1960, la introducción de lactosa seca por aspersion modificó los procesos de fabricación de comprimidos e incrementó las posibilidades de los procesos por compresión directa [4]. Hoy en día, MEGGLE es un fabricante líder de lactosa seca 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 seca 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 seca por aspersion, el resultado es una compactabilidad superior [6].

FlowLac® 100 es el grado estándar para la lactosa seca por aspersion, brindando excelente fluidez y una extraordinaria compactabilidad en comparación con otros grados de lactosa.

FlowLac® 90 se desarrolló para brindar una mayor compactabilidad en comparación con FlowLac® 100 optimizando el contenido de lactosa amorfa. Además, la distribución del tamaño de partícula vuelve al FlowLac® 90 virtualmente libre de polvo.

Información regulatoria y de calidad

FlowLac®90 y FlowLac®100 son nombres comerciales de MEGGLE para la alfa-lactosa monohidrato seca 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 planta de producción farmacéutica dedicada de Wasserburg, Alemania está certificada según 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 el Capítulo de Información General de USP <1078>. La planta de Wasserburg demuestra la amplia capacidad de producción en rangos de lactosa MEGGLE, incluyendo tamizado, molienda, aglomeración, secado por aspersión 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. La lactosa que cumpla con los estándares farmacéuticos es nuestra primera 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 sobres

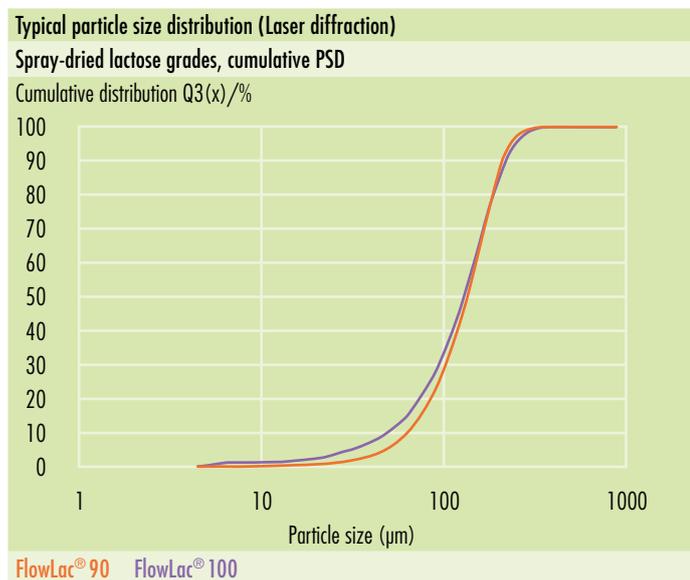
BENEFICIOS

FlowLac®

- Fluidez superior
- Excelente compactibilidad
- Baja higroscopicidad y alta estabilidad
- Tiempos de desintegración rápidos

Distribución del tamaño de partícula (PSD)

La **Figura 2** muestra los típicos datos de distribución del tamaño de partículas por difracción láser para los grados de lactosa seca 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 el rango PSD especificado y los valores promedio típicos de tamizado a chorro de aire. Estos parámetros se monitorean constantemente mediante pruebas durante el proceso (IPC – In process control) y forman parte de la especificación de la distribución de tamaño de partículas de FlowLac®.

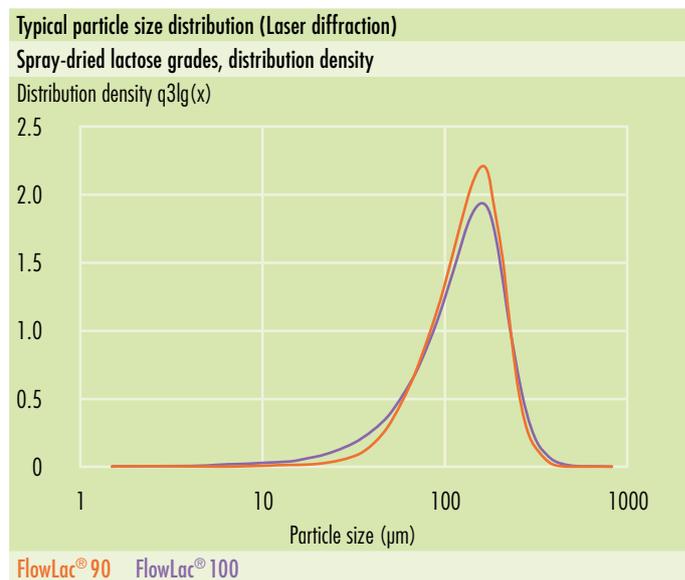


Figura 2: La PSD acumulativa típica y la densidad de distribución de FlowLac® 90 y FlowLac® 100 de MEGGLE. Analizada por el analizador de tamaño de partículas Sympatec®/Helos & Rodas.

Figura 3: PSDs especificados para los grados de lactosa secas por aspersión por tamizado a chorro de aire de MEGGLE en negrita. Se muestran a modo orientativo los valores típicos obtenidos por un control permanente durante el proceso.

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 con chorro de aire	< 200 µm	min. 85%/91%	min. 80%/87%
	< 250 µm	/99%	/97%

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**).

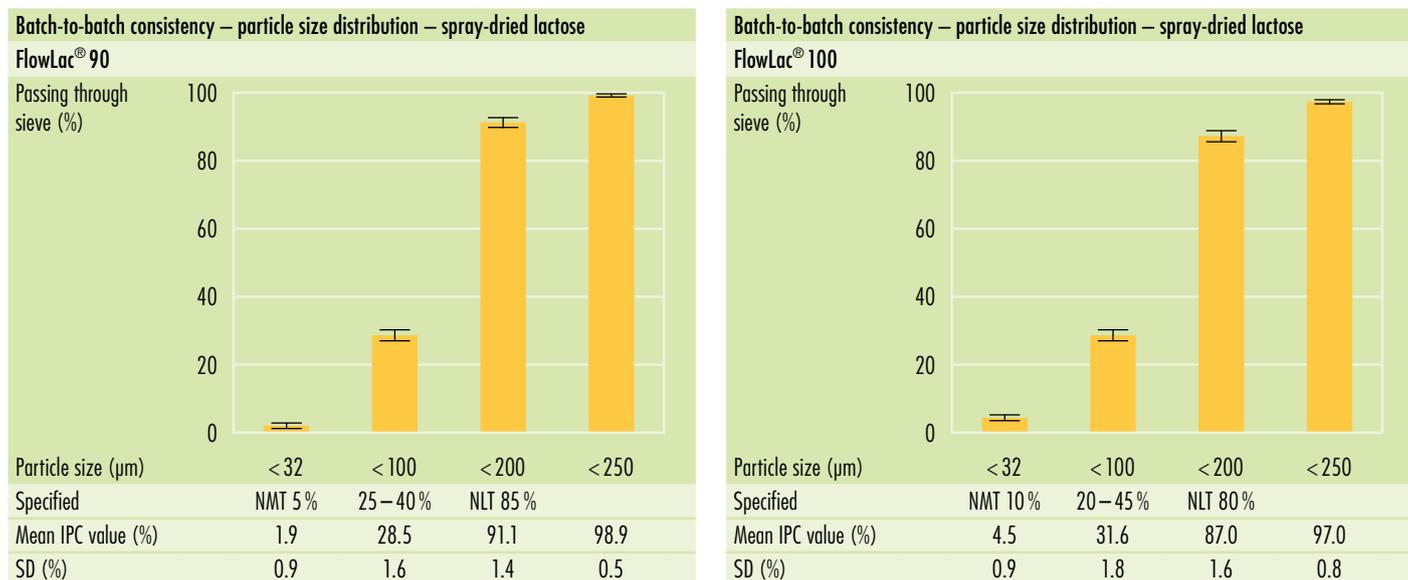


Figura 4: Consistencia lote a lote de la distribución de tamaño de partículas de FlowLac® por tamizado a chorro de aire. Datos obtenidos a partir de un control durante el proceso permanente (IPC) de lotes subsiguientes a través de 12 meses.

Isotermas

Los productos de lactosa seca por aspersión de MEGGLE no adsorben cantidades de agua significativas por debajo de los 20°C/80% de humedad relativa. La **Figura 5** muestra la isoterma de adsorción y desorción para FlowLac® 90.

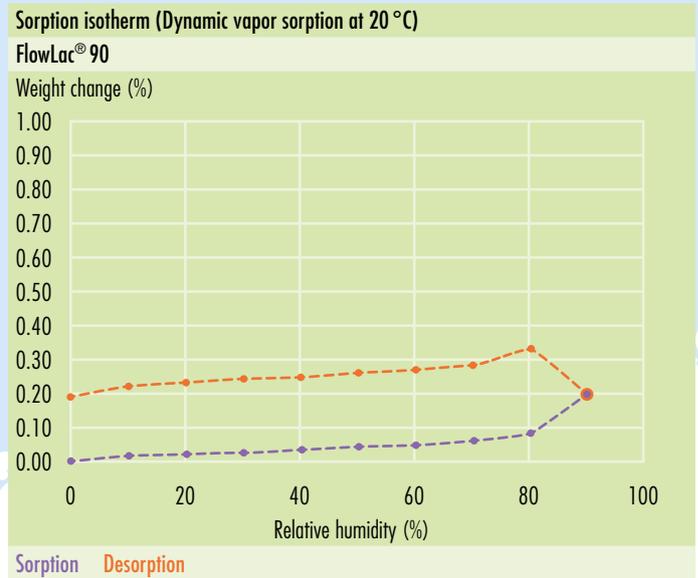


Figura 5: Isoterma de adsorción y desorción de lactosa seca por aspersión, utilizando FlowLac® 90 como ejemplo.

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.

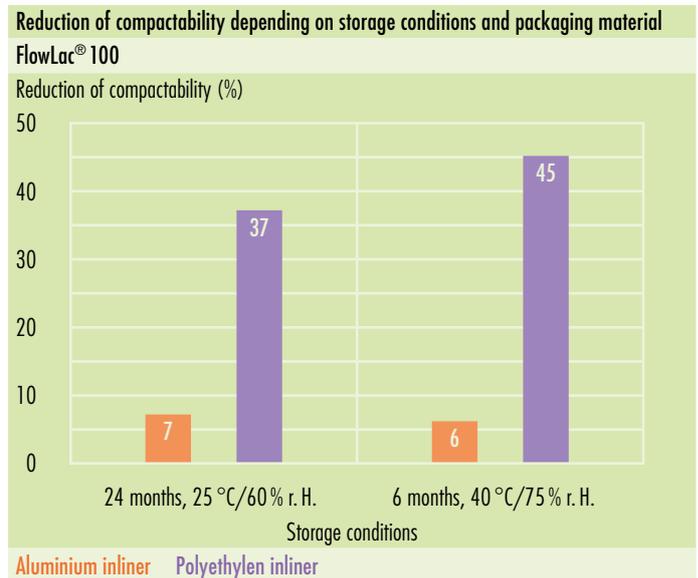


Figura 6: Reducción de compactabilidad de FlowLac® 100 en función de las condiciones de almacenamiento y el material de embalaje.

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.

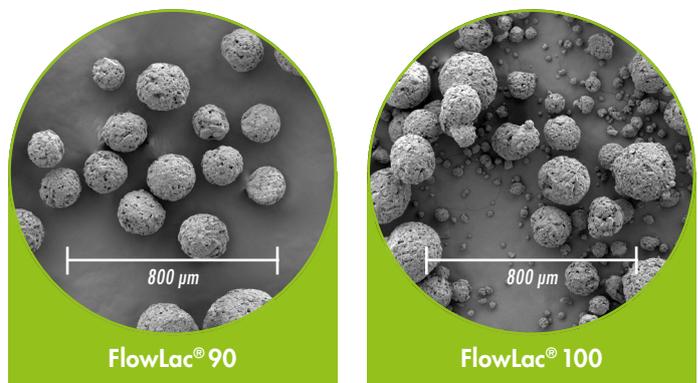


Figura 7: SEM imágenes de varios grados de lactosa MEGGLE pulverizada en seco.

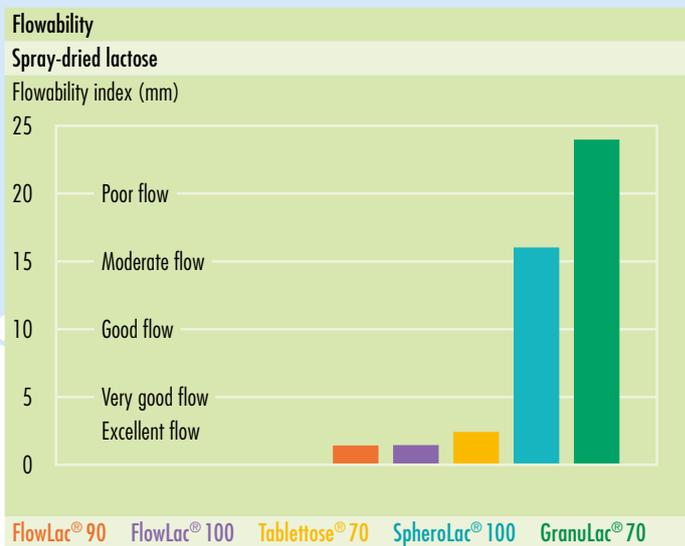


Figura 8: Índice de fluidez de los grados de FlowLac® comparado con otros grados de lactosa.

Características funcionales relacionadas

Flujo de polvo

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 más importantes que la distribución del tamaño de las partículas por sí sola, cuando se considera la fluidez. Debido a su forma esférica, la lactosa seca por aspersión posee la mejor fluidez de los grados de lactosa disponibles, resultando en un bajo 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 seca por aspersión.

Compactibilidad

La **Figura 10** muestra que los comprimidos hechos con FlowLac® logran una mayor dureza en comparación con alfa lactosa monohidrato de CD. Esto resulta de la deformación plástica de la lactosa amorfa presente en la lactosa seca 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

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 encuentra en curso un programa de estabilidad. La **Figura 11** brinda una vista general sobre el tamaño y material del embalaje y sobre la vida útil del producto.

Fluidez
Lactosa secada por aspersión

	Angulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/l)	Densidad compactada (g/l)	Razon Hausner	Indice de Carr (%)
FlowLac® 90	27	560	670	1,20	16,42
FlowLac® 100	28	590	710	1,20	16,90

Figura 9: Típicos valores de fluidez tecnológica de polvo para grados FlowLac®.

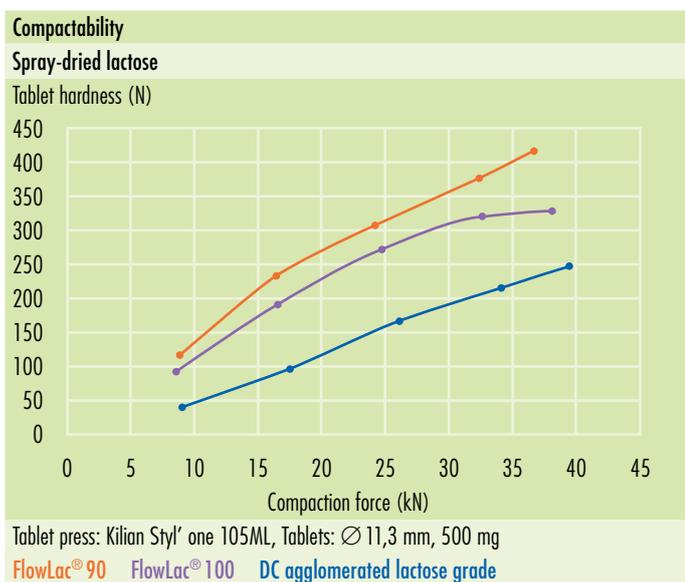


Figura 10: Perfil de fuerza-dureza de los grados de FlowLac® comparado con lactosa aglomerada para CD.

Embalaje y Vida util
FlowLac®

	Tamaño	Material	Vida util
FlowLac® 90	25 kg	Caja de caton con una bolsa interna laminada con aluminio	36 meses
FlowLac® 100			24 meses
FlowLac® 100		Bolsa de papel con laminacion interna de PE-EVOH-PE	18 meses

Figura 11: Embalaje y vida útil de grados de lactosa seca por aspersión 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] 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] RUANGCHAYAJATUPORN, 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.

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