

PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDOS →  
COMPRESSÃO DIRETA →  
LACTOSE SECA POR ASPERSÃO

FLOW  
LAC

Folheto técnico  
FlowLac<sup>®</sup>



# Lactose seca por aspersão da MEGGLE para compressão direta: FlowLac®

## 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).

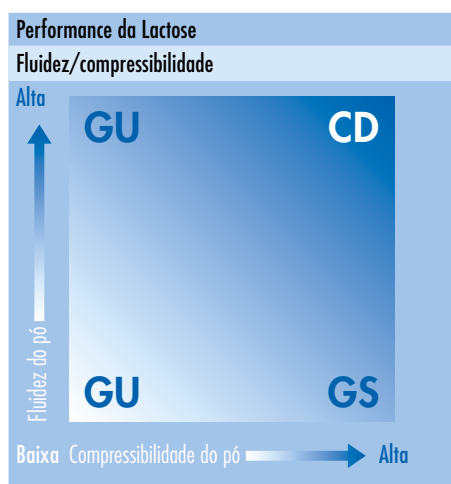


Figura 1: Exigências de fluidez e compressibilidade da mistura de pó para diversas tecnologias de produção de comprimidos (CD é compressão direta, GU é granulação úmida e GS é granulação seca) [3].

No começo dos anos 1960, a introdução da lactose seca por aspersão mudou os processos de fabricação de comprimidos e aumentou as possibilidades de produção de comprimidos por compressão direta [4]. Hoje, a MEGGLE é um fabricante líder de lactose seca por aspersão com a marca FlowLac®.

## Descrição do produto

FlowLac® é produzido secando por aspersão uma suspensão de alfa-lactose monohidratada bem triturada. Quando a lactose é seca por aspersão, a rápida evaporação da água faz com que a lactose amorfa se forme [5]. Os produtos à base de lactose seca por aspersão, mais disponível comercialmente, contêm de 10 a 15% de lactose amorfa no momento da fabricação, dependendo do teor de sólidos e das condições do processo.

Em comparação com alfa-lactose monohidratada cristalina, a compactabilidade de FlowLac® é superior. Ao contrário da alfa-lactose monohidratada e da beta-lactose anidra, que são conhecidas por exibir rupturas frágeis durante a compactação, a lactose amorfa se deforma plasticamente. Portanto, devido à natureza frágil e plástica sinérgica das formas amorfas e cristalinas na lactose seca por aspersão, o resultado é uma compactabilidade superior [6].

FlowLac® 100 é o grau padrão para lactose seca por aspersão, proporcionando excelente fluidez e compactabilidade extraordinária em comparação com outras lactoses.

FlowLac® 90 foi desenvolvido para proporcionar maior compactabilidade em comparação com FlowLac® 100, ao otimizar o teor de lactose amorfa. Além disso, a distribuição do tamanho de partículas faz FlowLac® 90 praticamente livre de poeira.

## Informações regulatórias e de qualidade

FlowLac®90 e FlowLac®100 são marcas da MEGGLE para alfa-lactoses monohidratadas secas por aspersão e estão 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](http://www.meggle-pharma.com).

Nossa unidade fabril de ponta, dedicada à produção farmacêutica, em Wasserburg, Alemanha, é certificada de acordo com DIN ISO 9001:2008 e 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 Wasserburg demonstra capacidade total de produção de lactose, incluindo peneiramento, trituração, aglomeração, secagem por aspersão e co-processamento. 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

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

- Formulações CD de baixa a média dose
- Formulações com API de pouca fluidez
- Enchimento de sachês e cápsulas

# BENEFÍCIOS

## FlowLac®

- Fluidez superior
- Excelente compactabilidade
- Baixa higroscopicidade e alta estabilidade
- Tempos de desintegração rápidos

## Distribuição do tamanho de partículas (DTP)

A **Figura 2** mostra dados de distribuição do tamanho de partículas por difração a laser típica da lactose seca por aspersão da MEGGLE, FlowLac®. FlowLac®90 oferece uma distribuição mais estreita do tamanho de partículas em comparação com FlowLac® 100 por causa do teor fino reduzido

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 FlowLac®.

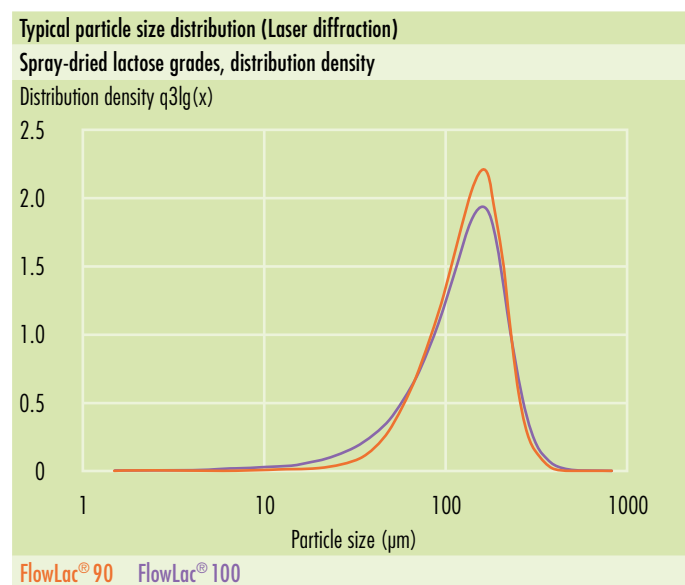
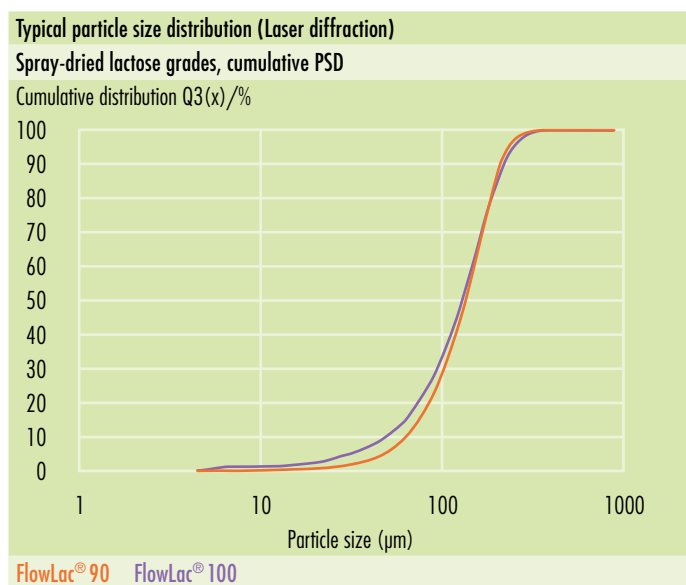


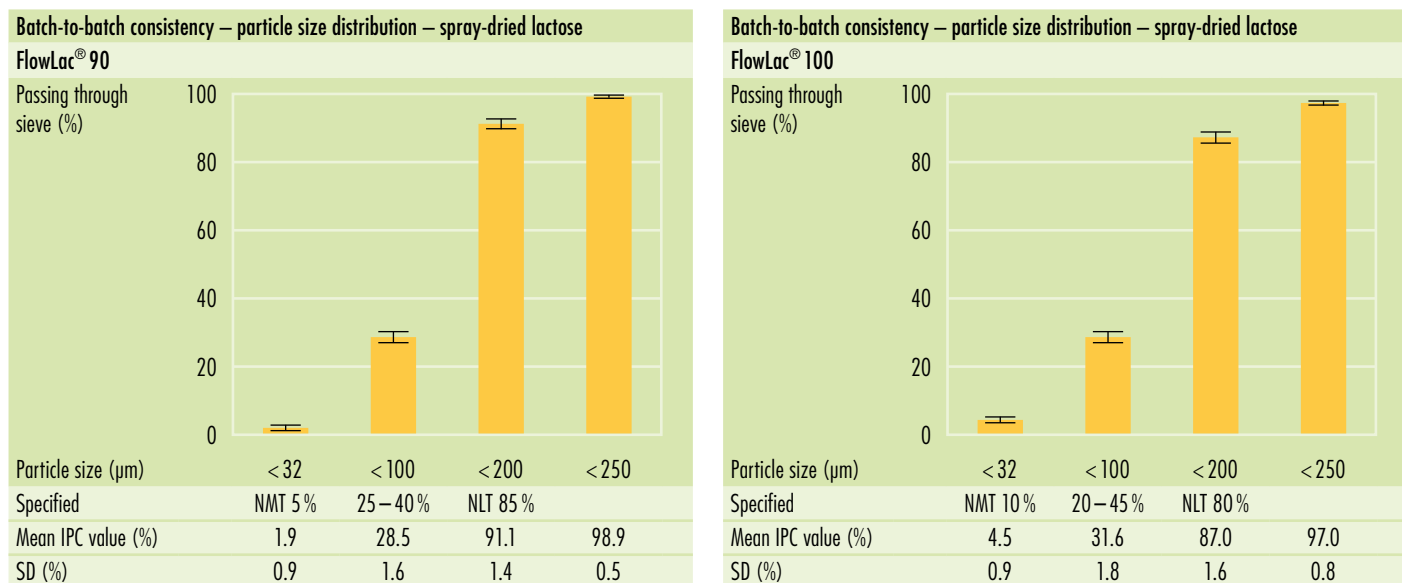
Figura 2: DTP cumulativa típica e densidade de distribuição do FlowLac® 90 e FlowLac® 100 da MEGGLE. Analisado pelo analisador de tamanho de partículas Sympatec®/Helos & Rodas.

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

Resultados de peneira – Lactose seca por aspersão			
	Tipo de lactose	FlowLac® 90	FlowLac® 100
		especificado/típico	especificado/típico
Distribuição de tamanho de partículas Método: Peneiramento com jato de ar	< 32 µm	<b>máx 5%/2%</b>	<b>máx 10%/5%</b>
	< 100 µm	<b>25–40%/29%</b>	<b>20–45%/32%</b>
	< 200 µm	<b>mín 85%/91%</b>	<b>mín 80%/87%</b>
	< 250 µm	<b>/99%</b>	<b>/97%</b>

## 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 FlowLac® por peneiramento com jato de ar. Dados obtidos a partir de controle em processo permanente de lotes subsequentes por mais de 12 meses.

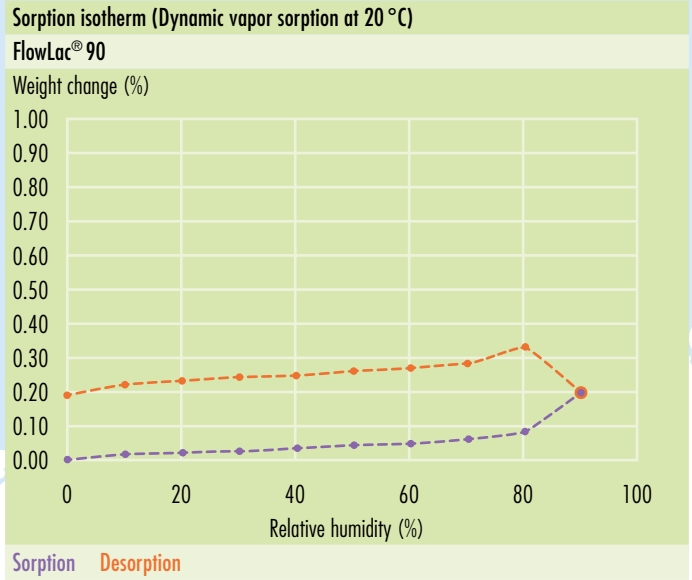
## Curvas isotérmicas

Os produtos à base de lactose seca por aspersão da MEGGLE não adsorvem quantidades significativas de água quando a umidade relativa está abaixo de 80% a 20°C. A **Figura 5** mostra curvas isotérmicas de adsorção e dessorção para FlowLac® 90.

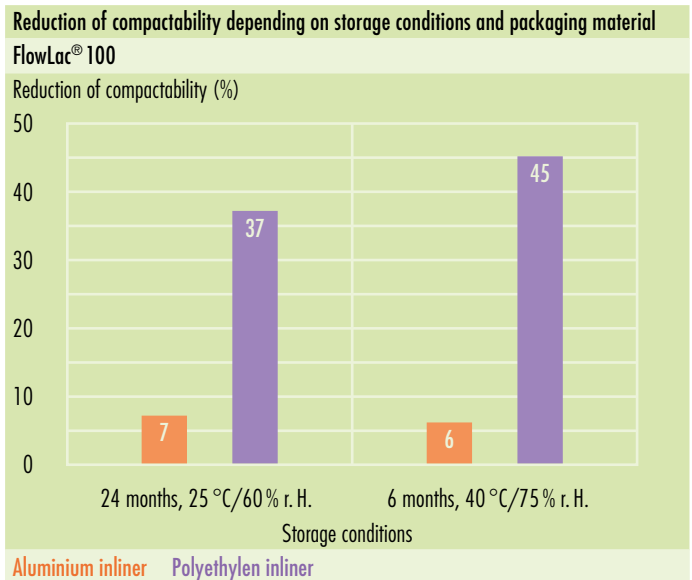
Enquanto a alfa-lactose monohidratada cristalina e pura demonstra umidade de equilíbrio equivalente durante a absorção e a dessorção, a lactose seca por aspersão demonstra histerese, possuindo umidade de equilíbrio diferente durante a absorção e a dessorção. A histerese é causada pela conversão da lactose da forma amorfa para a forma cristalina. Portanto, devem-se evitar mudanças significativas na umidade relativa durante o armazenamento. Para regiões com umidade relativa bastante alta, a MEGGLE oferece e recomenda materiais para embalagem que sejam impermeáveis, como inliners de alumínio, para reter a funcionalidade ideal do material. A **Figura 6** demonstra a compactabilidade superior de FlowLac® 100 em diferentes condições de armazenamento quando embalado em inliners de alumínio em vez de inliners de polietileno.

## Micrografia Eletrônica de Varredura (MEV)

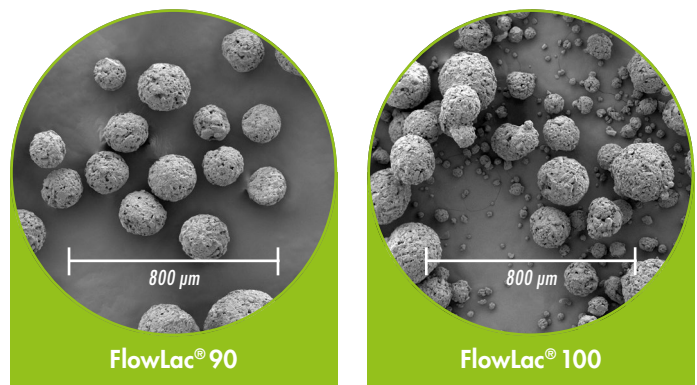
Devido ao processo de secagem por aspersão, FlowLac® possui um formato aglomerado esférico, consistindo de pequenos cristais de alfa-lactose monohidratada ligados por lactose amorfa (**Figura 7**). O formato esférico e a distribuição estreita de partículas de FlowLac® resulta em excelentes características de fluidez.



**Figura 5:** Curvas isotérmicas de adsorção - dessorção de lactose seca por aspersão, utilizando FlowLac® 90 como exemplo.



**Figura 6:** Redução da compactabilidade de FlowLac® 100 dependendo das condições de armazenamento e material de embalagem.



**Figura 7:** Imagens de MEV de diversas lactoses secas por aspersão da MEGGLE.

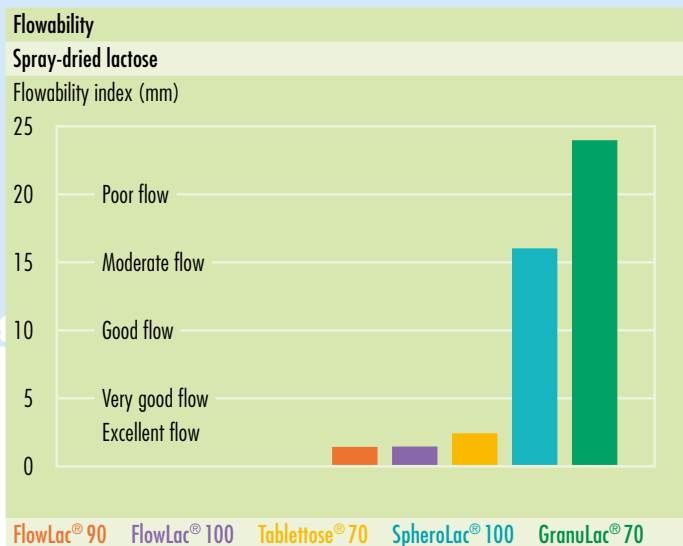


Figura 8: Índice de fluidez de FlowLac® em comparação com outras lactoses.

## 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. A **Figura 8** demonstra que a estrutura e a forma da partícula são mais importantes do que somente a distribuição do tamanho de partículas quando a fluidez é considerada. Devido à sua forma esférica, a lactose seca por aspersão possui a melhor fluidez de todas as lactoses disponíveis, resultando em um baixo índice de fluidez FI (pó através de um orifício) em comparação com lactose peneirada (SpheroLac® 100) ou triturada (GranuLac® 70).

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 9** mostra índices típicos de fluidez para FlowLac®, indicando a fluidez moderada que a lactose seca por aspersão possui.

Fluidez					
Lactose seca por aspersão					
	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/l)	Densidade compactada (g/l)	Razão 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 de fluidez tecnológica típica do pó para FlowLac®.

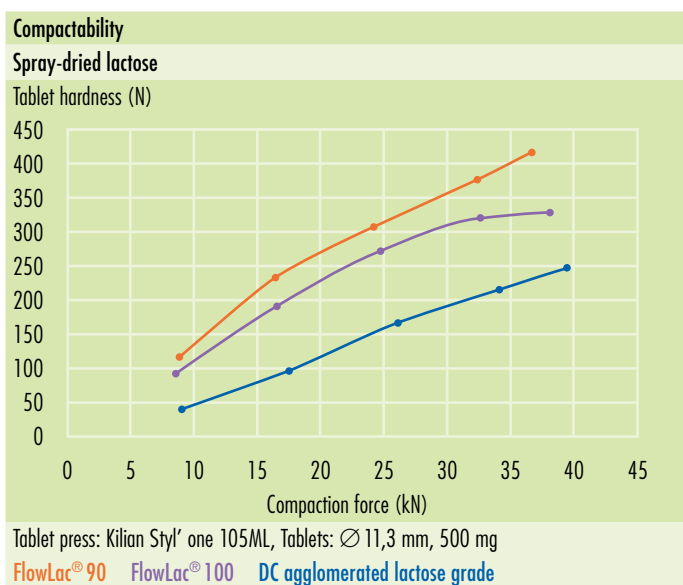


Figura 10: Perfil de força-dureza de FlowLac® em comparação com lactose aglomerada CD.

### Compactabilidade

A **Figura 10** mostra que os comprimidos feitos com FlowLac® atingem uma dureza maior em comparação com a alfa-lactose monohidratada aglomerada CD. Isso resulta da lactose amorfa plasticamente deformável presente na lactose seca por aspersão, que não está presente na lactose aglomerada. A lactose amorfa plasticamente deformável e a lactose cristalina quebradiça trabalham sinergicamente para aumentar a compactabilidade. O maior teor amorfo de FlowLac® 90 proporciona compactabilidade superior em comparação com FlowLac® 100. Devido às forças de compactação reduzidas necessárias durante a produção de comprimidos, o desgaste das ferramentas pode ser reduzido enquanto a dureza do comprimido pode ser aumentada.

### Embalagem e prazo de validade

FlowLac®			
	Tamanho	Material	Prazo de validade
FlowLac® 90	25 kg	Caixa de papelão corrugado com uma película laminada com alumínio	36 meses
FlowLac® 100			24 meses
FlowLac® 100		Saco de papel com película de PE-EVOH-PE	18 meses

Figura 11: Embalagem e prazo de validade das lactoses secas por aspersão 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 11** 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] 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 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*