

COMPRESSÃO →
COMPRESSÃO DIRETA →
LACTOSE AGLOMERADA

Folhetos técnicos
Tabletose®



Lactoses aglomeradas da MEGGLE para compressão direta: Tablettose®

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 compressível 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 compressão (figura 1).

A compressibilidade da alfa-lactose monoidratada quebradiça depende muito da área superficial do pó antes da compressão e da fragmentação produzida durante o evento de compressão. Pontos de ligação aumentam conforme a área superficial do pó aumenta, sugerindo que quanto menor as partículas de lactose se tornam, mais compressível. Enquanto as partículas pequenas oferecem propriedades de compressibilidade relativamente

boas, a pouca fluidez faz com que a alfa-lactose monoidratada moída não seja adequada para compressão direta. As frações mais grossas da alfa-lactose peneirada mostram boas propriedades de fluidez, mas pouquíssima compressibilidade [4].

Por tais razões, a MEGGLE desenvolveu a alfa-lactose monoidratada aglomerada e diretamente compressível em meados dos anos 1970, combinando a boa fluidez da lactose grossa com a boa compressibilidade da lactose moída fina. O produto é comercializado sob a marca Tablettose®. Tablettose® é fabricado por um processo contínuo de aglomeração por pulverização. Água é utilizada como ligante e pulverizada nas partículas de lactose moída finas e fluidizadas, criando pontes líquidas para formar a lactose aglomerada. A água adicionada é depois evaporada e as pontes líquidas são mantidas. Com este processo, nenhuma lactose amorfa é produzida, resultando em um pó de alfa-lactose monoidratada pura, não higroscópico e bastante estável.

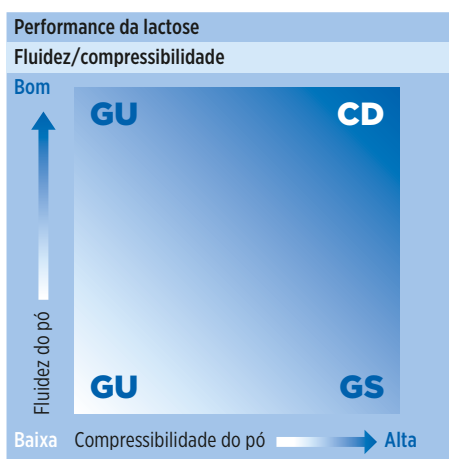
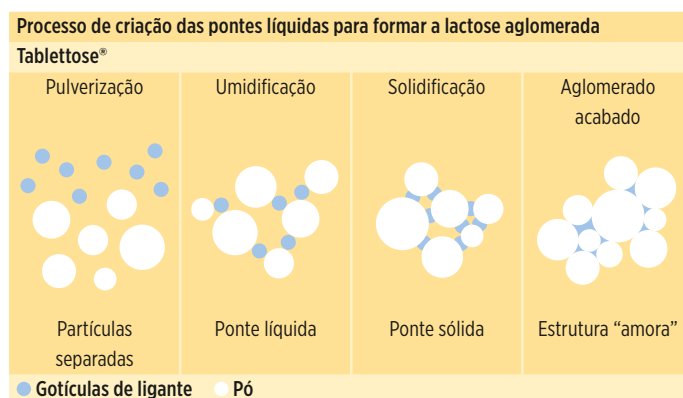


Figura 1: Exigências de fluidez e compressibilidade da mistura de pó para diversas tecnologias de produção de comprimidos (CD é compressão direta, GU é granulação úmida e GS é granulação seca) [3].





Descrição do produto

Tablettose® 80 da MEGGLE foi a primeira alfa-lactose monoidratada aglomerada do tipo. Seus aglomerados possuem um tamanho que varia de 0-630 µm. Tablettose® 80 é adequada para a maioria das formulações de baixa dose. Tablettose® 70 é fabricado por meio de material de partida idêntico; no entanto, a distribuição do tamanho de partículas é mais estreita. A quantidade de partículas menores que 63 µm é significativamente reduzida e não existem partículas maiores que 500 µm, fazendo de Tablettose® 70 o excipiente preferido para produção livre de poeira e com distribuição do tamanho de partículas estreita.

Tablettose® 100 é produzido a partir de um tamanho de partícula inicial menor do que o do material usado para Tablettose® 80 e Tablettose® 70. Como resultado, Tablettose® 100 possui um potencial de diluição maior em comparação com Tablettose® 70 e Tablettose® 80 devido à compressibilidade aumentada.

Informações regulatórias e de qualidade

Tablettose® 70, Tablettose® 80, e Tablettose® 100 são marcas da MEGGLE para alfa-lactose monoidratada aglomerada e estão em conformidade com as monografias harmonizadas atuais de Ph. Eur., USP-NF e JP. Especificações e documentos regulatórios podem ser baixados em www.meggle-excipients.com.

Nossa unidade dedicada à produção farmacêutica em Wasserburg, Alemanha, é certificada pela DIN ISO 9001:2015 e implementou as BPF de acordo com o IPEC-PQG (Guia de Boas Práticas de Fabricação para Excipientes Farmacêuticos) e o Capítulo Geral da USP-NF < 1078 > GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (Boas práticas de fabricação de excipientes farmacêuticos a granel). MEGGLE é um fabricante e fornecedor de excipiente certificado EXCI PACT™ desde 2014.

A instalação em Wasserburg demonstra capacidade total de produção de lactose, incluindo peneiramento, trituração, aglomeração, secagem por aspersão e coprocessamento. Além disso, a MEGGLE é membro do IPEC (Conselho Internacional de Excipientes Farmacêuticos).

MEGGLE investe consideravelmente no abastecimento de matéria prima sustentável, padrões de produção e eficiência. Estamos ativamente engajados na proteção ambiental. A fim de garantir a qualidade dos nossos produtos, nosso compromisso e aderência aos padrões farmacêuticos estabelecidos permanecem nossa maior prioridade.

Aplicação

Tablettose® foi desenvolvida especialmente para processos de compressão direta. A tabela a seguir mostra áreas recomendadas de aplicações.

- Formulações CD de baixa dose
- Enchimento de sachês e cápsulas
- Comprimidos efervescentes
- Comprimidos com adoçante artificial

BENEFÍCIOS

Tablettose®

- Fluidez muito boa
- Compressibilidade muito boa
- Baixa higroscopicidade
- Excelente estabilidade
- Características de mistura superiores
- Tempos de desintegração rápidos

Distribuição do tamanho de partículas (PSD)

A **figura 2** mostra dados de distribuição típica do tamanho de partículas (difração a laser) da lactose aglomerada da MEGGLE, Tablettose®. Tablettose® 80 e Tablettose® 100 exibem uma distribuição do tamanho de partículas similar. Em comparação, Tablettose® 70 demonstra uma distribuição mais estreita do tamanho de partículas devido a menor quantidade de finos.

A **figura 3** descreve a faixa de PSD especificada e os valores médios típicos por peneira vibratória mecânica. Tais parâmetros são constantemente monitorados através de testes de controles em processo e são parte da especificação de distribuição do tamanho de partículas da Tablettose®.

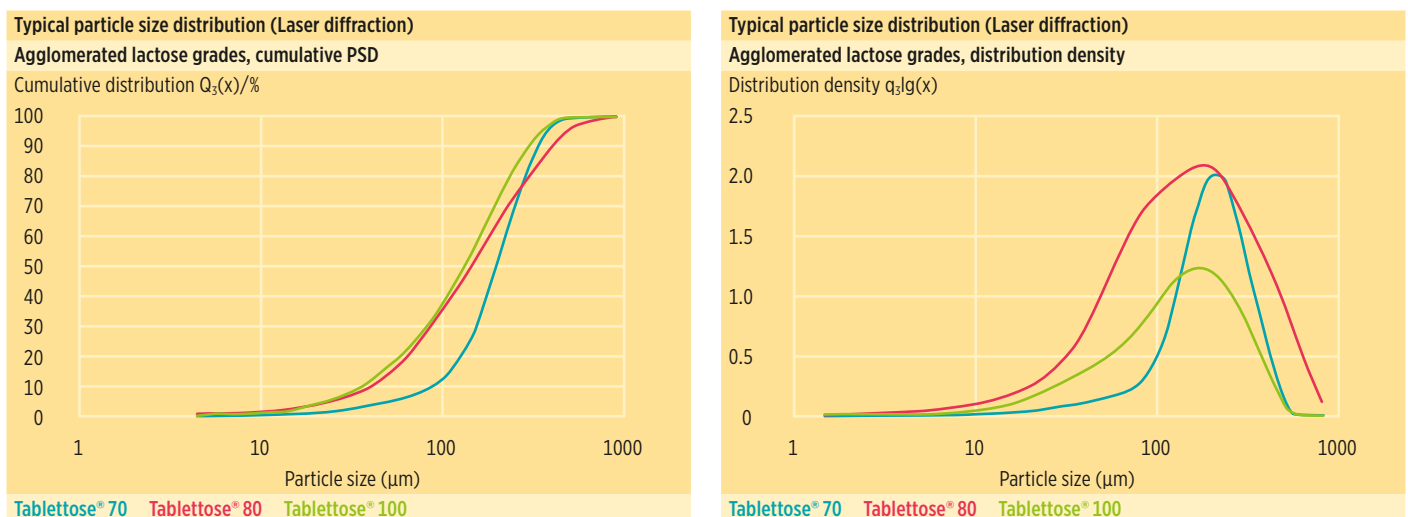


Figura 2: PSD cumulativa típica e densidade de distribuição das lactoses aglomeradas da Meggle Tablettose® 70, Tablettose® 80 e Tablettose® 100. Analisado pelo analisador de tamanho de partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

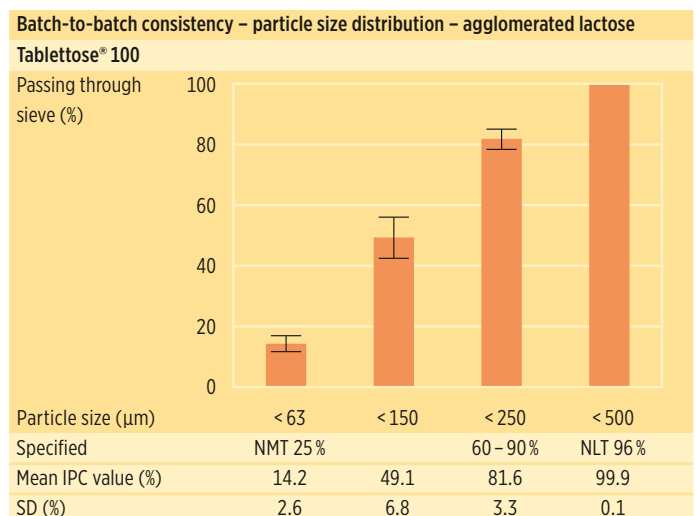
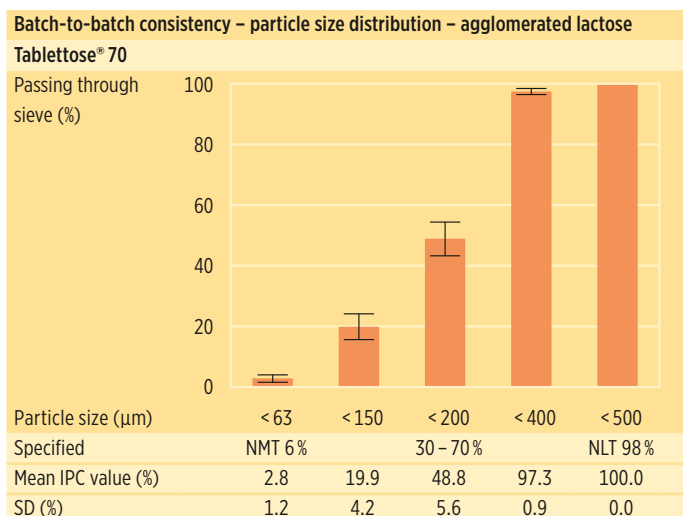
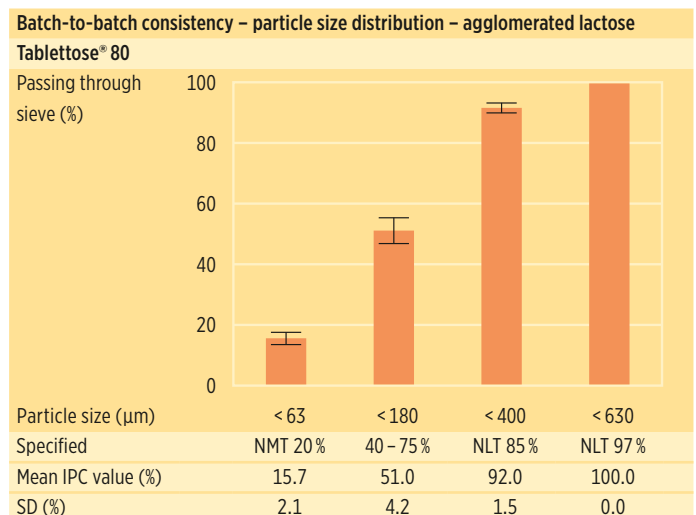
Dados de peneira – lactose aglomerada				
	Tipo de lactose	Tablettose® 70	Tablettose® 80	Tablettose® 100
		especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico
Distribuição de tamanho de partícula	< 63 µm	máx. 6%/ 3%	máx. 20%/ 16%	máx. 25%/ 14%
	< 150 µm	/ 20%		/ 49%
Peneira com vibração mecânica	< 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. 96%/100%
	< 630 µm		mín. 97%/100%	

Figura 3: PSDs para a lactose aglomerada da MEGGLE por peneira vibratória mecânica em negrito. Valores típicos obtidos a partir de um controle em processo permanente são apresentados apenas para informação.

Consistência lote a lote

A consistência lote a lote para todos os produtos a 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 *Tablettose®* por peneira vibratória mecânica. Dados obtidos a partir de controle em processo permanente de lotes subsequentes por mais de 12 meses.



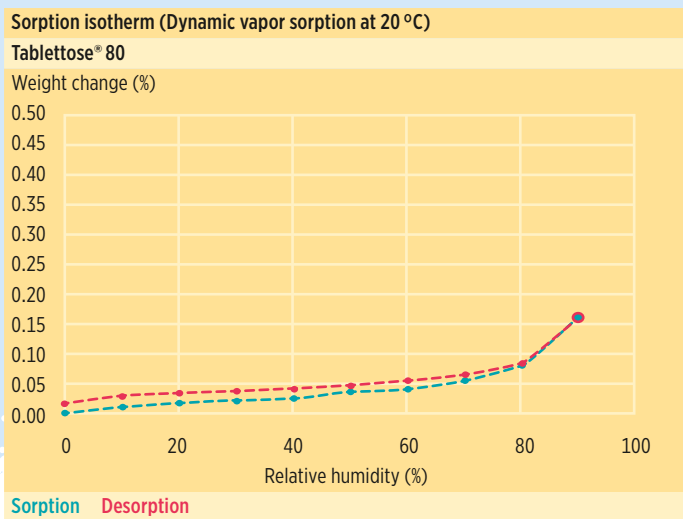


Figura 5: Isotermas de sorção e dessorção (20 °C) do Tablettose® 80. Análise realizada pelo sistema de teste de sorção de umidade SPSx-1µ.

Curvas isotérmicas

Os produtos à base de lactose aglomerada da MEGGLE não adsorvem quantidades significativas de água quando a umidade relativa está abaixo de 80% (20 °C). A **figura 5** mostra curvas isotérmicas de sorção e dessorção para Tablettose® 80.

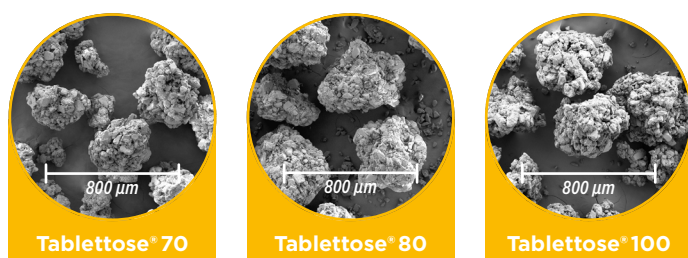


Figura 6: Imagens SEM do Tablettose® da MEGGLE por ZEISS Ultra55 FESEM (U = 5 kV; Au / Pd pulverizado).

Micrografia Eletrônica de Varredura (SEM)

Aglomerados Tablettose® possuem tipicamente uma superfície estruturada e irregular, que pode ser vista na **figura 6**. Devido à sua forma característica, Tablettose® proporciona misturas estáveis e homogêneas com outros excipientes e APIs.

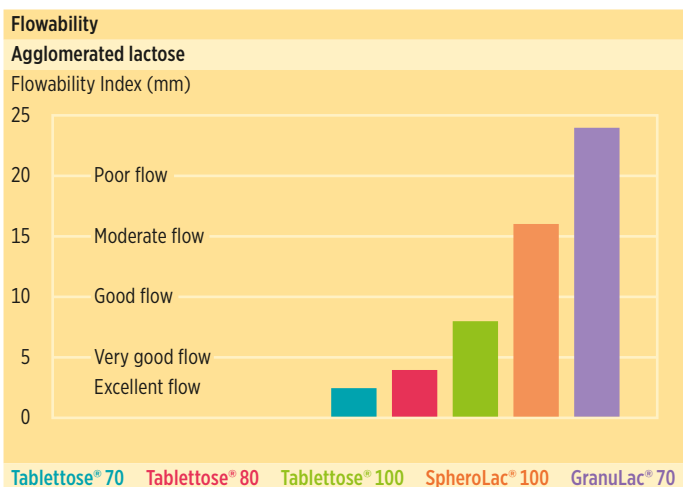


Figura 7: Índice de fluidez de Tablettose® em comparação com lactoses não modificadas.

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 7** demonstra que a estrutura e a forma da partícula são tão importantes quanto a distribuição do tamanho de partículas para a fluidez. Devido à sua estrutura de “pipoca” ou “amora”, a lactose aglomerada possui um formato quase esférico, resultando em um baixo índice de fluidez FlowRatex® FI (pó através de um orifício) em comparação com lactose peneirada (SpheroLac®100) ou moída (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 8** mostra índices típicos de fluidez para **Tablettose®**, indicando a ótima fluidez que a lactose aglomerada possui.

Fluidez					
Lactose aglomerada					
	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/l)	Densidade compactada (g/l)	Índice 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

Figura 8: Valores típicos de fluidez de pó para as classes **Tablettose®**. Métodos farmacopéicos foram implantados.

Compressibilidade do pó

A **figura 9** mostra que os comprimidos feitos com **Tablettose® 70** e **Tablettose® 80** possuem perfis de compressibilidade similares. **Tablettose® 100** exibe compressibilidade aumentada, conforme mostrado pelos comprimidos com maior dureza ao longo da mesma faixa de força de compressão. Isto se deve ao tamanho de partícula inicial mais fino, que aumenta pontos de ligação do material.

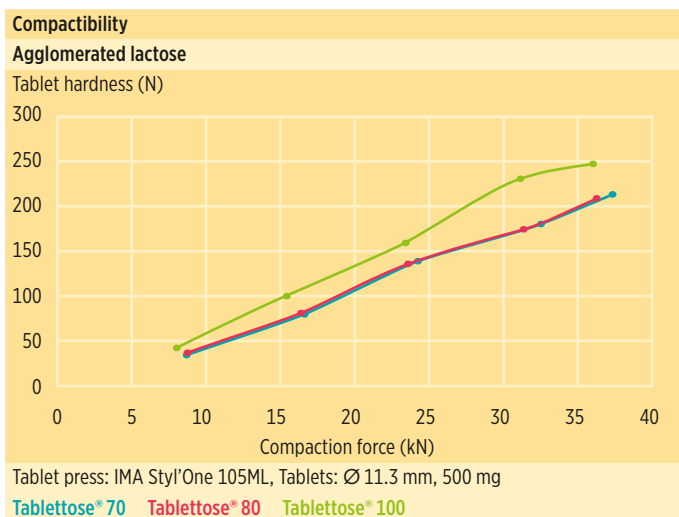


Figura 9: Força de compressão – perfil de dureza do comprimido das classes **Tablettose®**.

Embalagem e prazo de validade

O material da embalagem está em conformidade com o Regulamento (CE) n° 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 10** fornece uma visão geral sobre o material, o tamanho da embalagem e o prazo de validade do produto.

Embalagem e prazo de validade			
Tablettose®			
	Tamanho	Material	Prazo de validade
Tablettose® 70	20 kg	Saco de papel com película de PE-EVOH-PE	36 meses
Tablettose® 80	25 kg		24 meses
Tablettose® 100	25 kg		

Figura 10: Embalagem e prazo de validade dos graus de lactose aglomerada da MEGGLE.



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] 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.

Submetido por

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

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

PT-BR 2022-06 Sai