

COMPRESSÃO →
COMPRESSÃO DIRETA →
LACTOSE SECA POR ASPERSÃO

FLOW LAC

Folhetos técnicos
FlowLac®



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 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).

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 monoidratada 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 monoidratada cristalina, a compressibilidade de FlowLac® é superior. Ao contrário da alfa-lactose monoidratada e da beta-lactose anidra, que são conhecidas por exibir efeito quebradiço durante a compressão, a lactose amorfa se deforma plasticamente. Portanto, devido à natureza quebradiça e plástica sinérgica das formas amorfas e cristalinas na lactose seca por aspersão, o resultado é uma compressibilidade superior [6].

FlowLac®100 é o padrão para lactose seca por aspersão, proporcionando excelente fluidez e compressibilidade extraordinária em comparação com outras classes de lactose. FlowLac®90 foi desenvolvido para fornecer maior compressibilidade em comparação com o FlowLac®100, otimizando o conteúdo de lactose amorfa. Além disso, a distribuição do tamanho das partículas torna o FlowLac®90 praticamente livre de partículas finas.

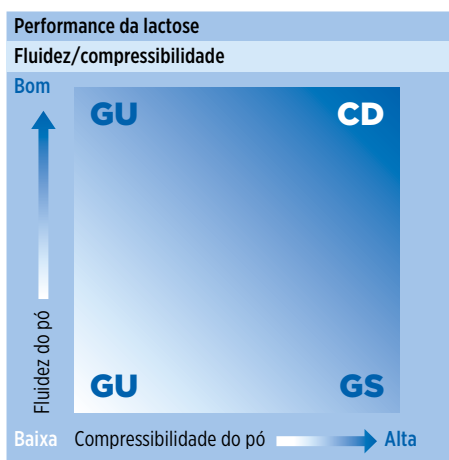


Figura 1: Exigências de fluidez e compressibilidade da mistura de pó para diversas tecnologias de produção de comprimidos (CD é compressão direta, GU é granulação úmida e GS é granulação seca) [3].

Informações regulatórias e de qualidade

FlowLac® 90 e FlowLac® 100 são marcas da MEGGLE para alfa-lactoses monoidratadas secas por aspersão 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-pharma.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 EXCIPACT™ 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

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

- Formulações DC de dosagem baixa a média
- Formulações com APIs que apresentam fluxo insuficiente
- Enchimento de sachês e cápsulas

BENEFÍCIOS

FlowLac®

- Fluidez superior
- Excelente compressibilidade
- Baixa higroscopicidade e alta estabilidade



Distribuição do tamanho de partículas (PSD)

A **figura 2** mostra dados de PSD típicos por difração a laser da lactose seca por aspensão da MEGGLE, FlowLac®. FlowLac®90 oferece uma distribuição mais estreita do tamanho de partículas em comparação com FlowLac®100, devido ao teor fino reduzido.

Figura 3 descreve dados típicos especificados de PSD por peneiração por jato de ar. Esses parâmetros são especificados e fazem parte do controle em processo (IPC).

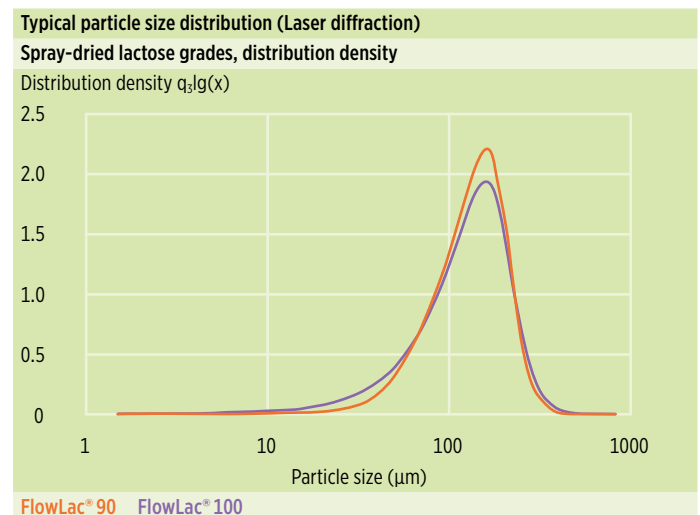
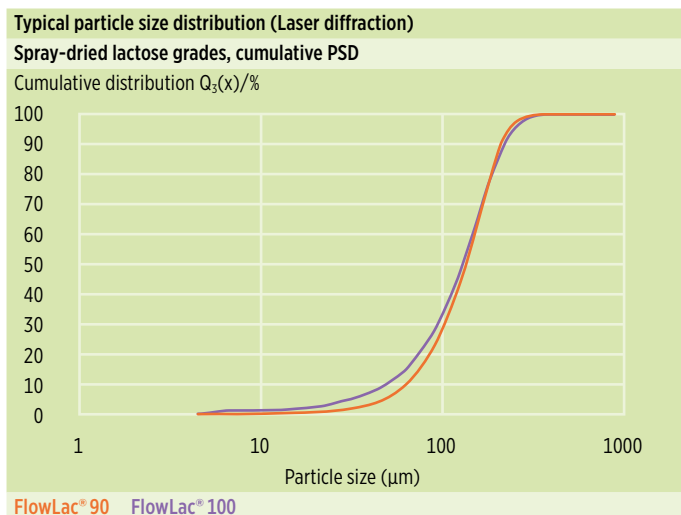


Figura 2: PSD cumulativa típica e densidade de distribuição do FlowLac® 90 e FlowLac® 100 da MEGGLE. Analisado pelo analisador de tamanho de partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

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

Figura 3: PSDs especificadas para FlowLac® utilizando a técnica de peneiração por jato de ar (em negrito). Valores típicos obtidos por um controle em processo permanente são mostrados para orientação.

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**).

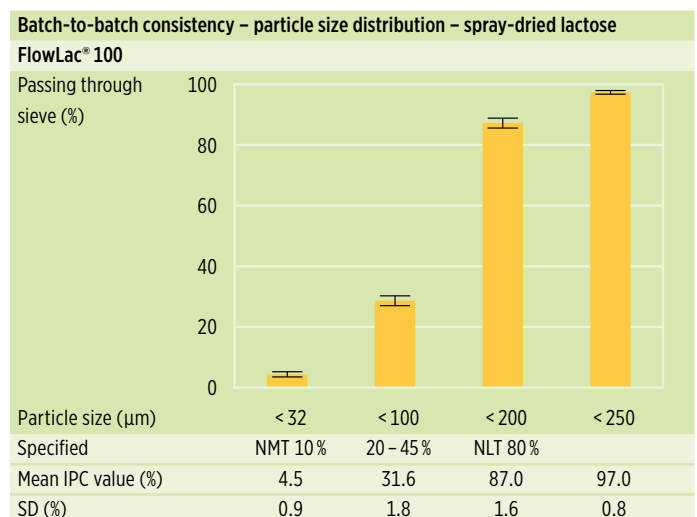
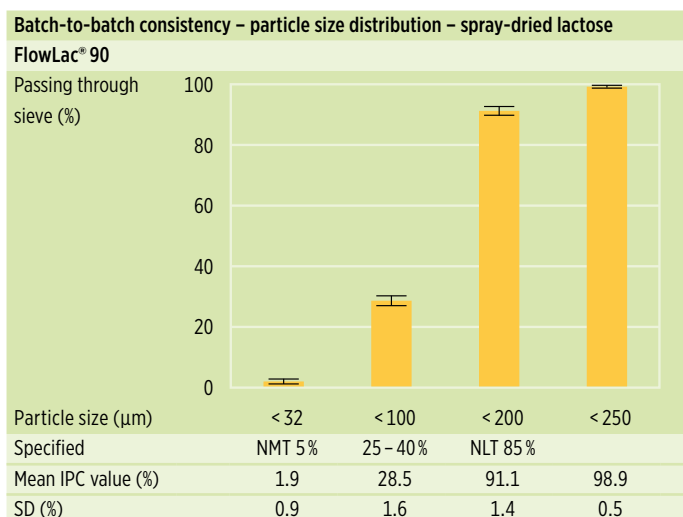


Figura 4: FlowLac® fornece uma distribuição consistente do tamanho das partículas (peneiramento por jato de ar) indicado pela baixa variabilidade de lote para lote. Dados obtidos de um controle permanente em processo (IPC) de lotes subsequentes ao longo de 12 meses.

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 20 °C/90 %. A **figura 5** mostra curvas isotérmicas de sorção e dessorção para FlowLac® 90.

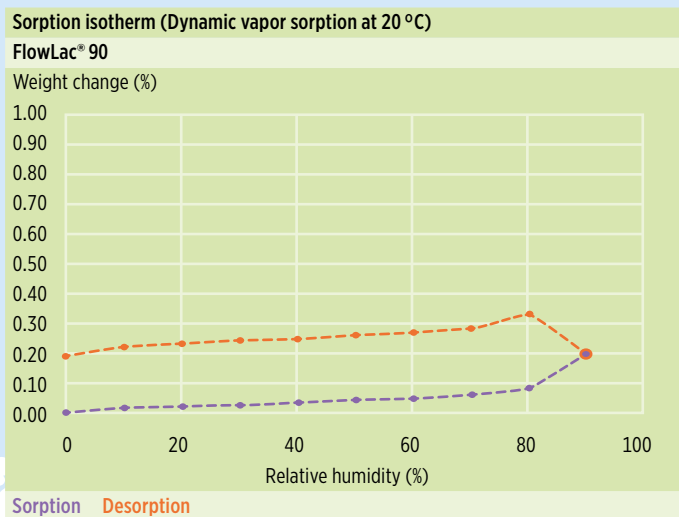


Figura 5: Isotermas de sorção/ dessorção (20 °C) de lactose seca por aspersão usando FlowLac® 90 como exemplo. Análise realizada pelo sistema de teste de sorção de umidade SPSx-1µ.

Enquanto a alfa-lactose monoidratada cristalina e pura demonstra umidade de equilíbrio equivalente durante a sorção e dessorção, a lactose seca por aspersão demonstra histerese, possuindo umidade de equilíbrio diferente durante a sorção e 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 alumínio laminado, para reter a funcionalidade ideal do material. A **figura 6** demonstra a compressibilidade superior de FlowLac® 100 em diferentes condições de armazenamento quando embalado em alumínio laminado em vez de polietileno.

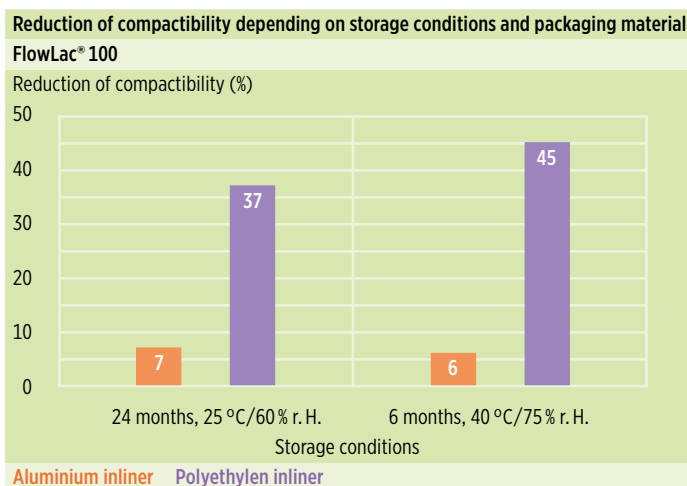


Figura 6: Compressibilidade diminuída de FlowLac® 100 dependendo das condições de armazenamento e material de embalagem.

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 monoidratada ligados por lactose amorfa (**figura 7**). O formato esférico e a distribuição estreita de partículas de FlowLac® resultam em excelentes características de fluidez.

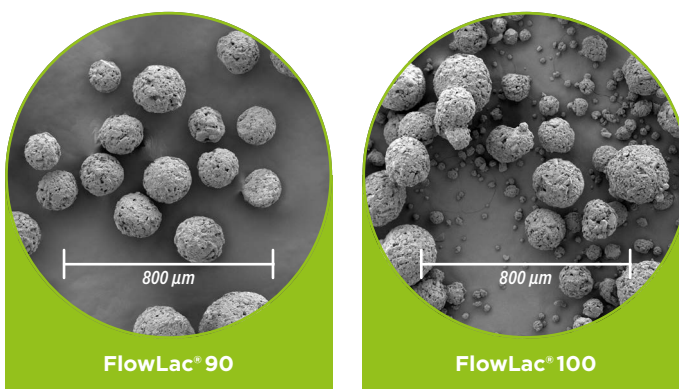


Figura 7: Imagens SEM do FlowLac® da MEGGLE por ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au / Pd pulverizado)

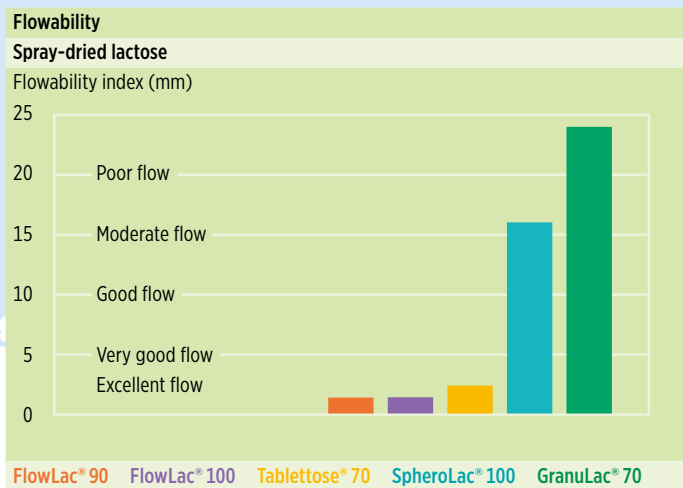


Figura 8: Índice de fluidez do FlowLac® comparado a vários graus de lactose. Os baixos índices de fluidez FlowRatex® de FlowLac® 90/100 indicam sua excelente fluidez.

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 tão importantes quanto a distribuição do tamanho de partículas para a fluidez do pó. 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 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 9** mostra índices típicos de fluidez para FlowLac®, indicando a fluidez excelente que a lactose seca por aspersão possui.

Fluidez
Lactose seca por aspersão

	Ângulo de repouso (°)	Densidade aparente (g/l)	Densidade compactada (g/l)	Índice 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 típicos de fluidez tecnológica do pó para FlowLac® 90/100. Todos os métodos foram realizados de acordo com os padrões farmacopéicos europeus.

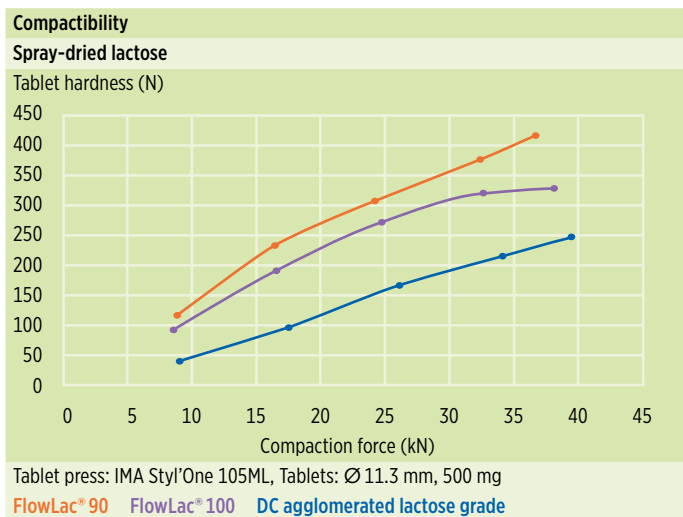


Figura 10: Perfil de força-dureza de FlowLac® 90/100 em comparação com lactose aglomerada CD.

Compressibilidade do pó

A **figura 10** mostra que os comprimidos feitos com FlowLac® atingem uma dureza maior em comparação com a alfa-lactose monoidratada 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 compressibilidade. O maior teor amorfo de FlowLac®90 proporciona compressibilidade superior em comparação com FlowLac®100. Devido às forças de compressão reduzidas necessárias durante a produção de comprimidos, o desgaste das ferramentas pode ser diminuído 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 com saco laminado de alumínio	36 meses
FlowLac® 100		Saco de papel com película de PE-EVOH-PE	18 meses

Figura 11: Embalagem e data de validade dos tipos de lactose seca 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, 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] 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] 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] Ruangchayajaturon, 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.

Submetido por

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients
Megglestrasse 6-12
83512 Wasserburg
Germany

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