

COMM

BI

COMPACTAGE →
COMPRESSION DIRECTE →
LACTOSE « CO-TRAITÉ »

LAC

Brochure technique
CombiLac®



Lactose « co-traité » de MEGGLE pour la compression directe : CombiLac®

Indications générales

La compression directe (DC) est un processus important de fabrication pour l'industrie pharmaceutique car elle permet une production efficace avec ménagement et ainsi à coût réduit. Idéalement, un ou plusieurs principes actifs sont mélangés avec des excipients et puis compactés en forme posologique finale [1, 2].

L'une des conditions pour la compression directe (DC) et l'utilisation d'un équipement de compression moderne étant que les principes actifs combinés aux excipients forment un mélange compatible, caractérisé par une excellente fluidité, une faible tendance à la ségrégation et une compactibilité suffisante [3].

Dans l'industrie pharmaceutique, le lactose est l'un des excipients le plus couramment utilisé. Il est non modifié comme beaucoup d'autres excipients. Toutefois, il n'est pas très approprié à la compression directe (DC) ; la fluidité et la compactibilité étant insuffisantes dans de nombreux cas (**Image 1**).

Description du produit

CombiLac®, l'excipient hautement fonctionnel, est un excipient « co-traité » à base de lactose ayant été conçu spécialement pour simplifier le développement et la production des formes pharmaceutiques orales. CombiLac® est composé de 70 % d'alpha-lactose monohydraté, de 20 % de cellulose microcristalline (MCC) et de 10 % d'amidon blanc naturel de maïs, tous conformes aux exigences de la Ph. Eur., de l'USP-NF et de la JP. Les trois différents composants sont alliés dans une structure monoparticulaire et ne peuvent plus être dissociés sous l'influence des caractéristiques physiques. CombiLac® présente de meilleures propriétés en compactibilité par rapport au mélange physique des mêmes composants. On peut obtenir des comprimés robustes à faible abrasion et un temps de désintégration rapide, ce qui est en grande partie indépendant de la dureté. Cela peut permettre une libération efficace du principe actif. Il a par ailleurs la coulabilité des poudres nécessaire afin d'améliorer la constance du poids et le débit lors de la compression directe.

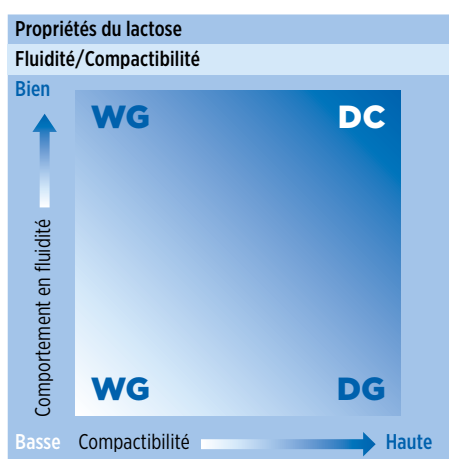


Image 1 : exigences envers la fluidité et la compactibilité d'un mélange de poudres pour diverses techniques de compression (DC = compression directe, WG = granulation humide, DG = granulation sèche) [3].



Indications réglementaires et significatives de qualité

L'alpha-lactose monohydraté, la cellulose microcristalline et l'amidon blanc naturel de maïs employés comme matières premières dans la fabrication de CombiLac®, sont conformes aux exigences de la monographie (Ph. Eur., USP-NF et JP). Pendant la production de CombiLac®, les propriétés des matières premières ne sont pas modifiées. Selon les règlements européens, CombiLac® peut être considéré comme un mélange des composants monographiés d'alpha-lactose monohydraté, de cellulose microcristalline et d'amidon blanc naturel de maïs [4]. Les spécifications et autres documents légaux médicaux sont téléchargeables en cliquant sur le lien : www.meggle-pharma.de

Notre usine de production de produits pharmaceutiques de Wasserburg, en Allemagne, est certifiée DIN ISO 9001:2015 et opère selon les recommandations GMP de l'IPEC-PQG (Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients), et d'après les directives de l'USP-NF General Chapter <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. Depuis 2014, MEGGLE est certifiée fabricant et fournisseur d'excipients selon EXCiPACT™.

Les installations de production de MEGGLE sont significatives de ses capacités à maîtriser la gamme complète des activités de production du lactose, incluant l'affinage comme dans les opérations de tamisage, de broyage, d'agglomération, d'atomisation ou de « co-traitement ». MEGGLE est membre de l'International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC).

MEGGLE investit de façon considérable dans la durabilité des ressources en matières premières, dans les standards de production, de même que dans l'efficacité et s'engage activement dans la protection de l'environnement. Afin d'assurer la qualité de nos produits, la première priorité de MEGGLE est d'appliquer les normes pharmaceutiques réglementaires et de les satisfaire.

Application

CombiLac® a été développé spécialement pour la compression directe (DC). Toutefois, son utilisation est possible pour d'autres formes pharmaceutiques ou d'autres technologies de production (p.ex. : le compactage à rouleaux). En comparant CombiLac® avec le mélange physique correspondant des trois composants séparés, on constate avec CombiLac® une amélioration très nette de la compactibilité et une très bonne fluidité. Ainsi, des taux de production plus rapides peuvent être atteints et des variations de poids diminuées. Pour le développement rapide de formulations à processus robustes avec des excipients couramment utilisés, CombiLac®, prêt à l'utilisation, s'avère être le choix optimal. Pendant la production, un contrôle réduit des matières premières est nécessaire en raison de l'alliage de trois excipients en un.

- Compression directe
- Formulations pour comprimés orodispersibles
- Granulation sèche (séchage à rouleaux, slugging)

AVANTAGES

CombiLac®

- Excellente compactibilité
- Excellente coulabilité
- Temps de désintégration rapide indépendant de la dureté du comprimé pour une libération rapide du principe actif
- Plus faible abrasion
- Aucune difficulté dans l'utilisation et la compression avec plusieurs excipients différents

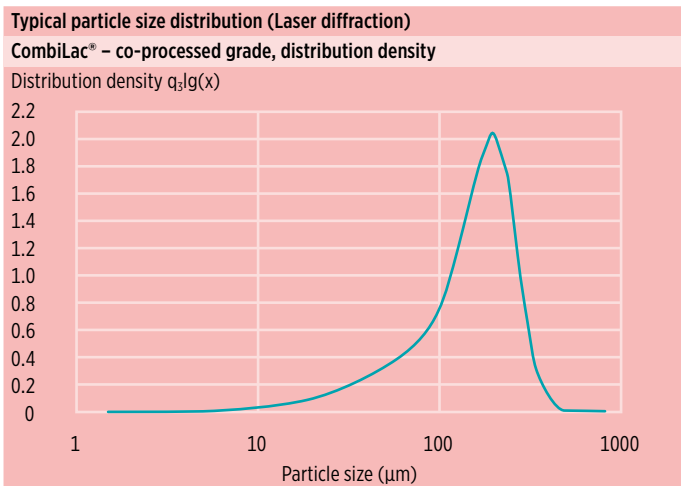
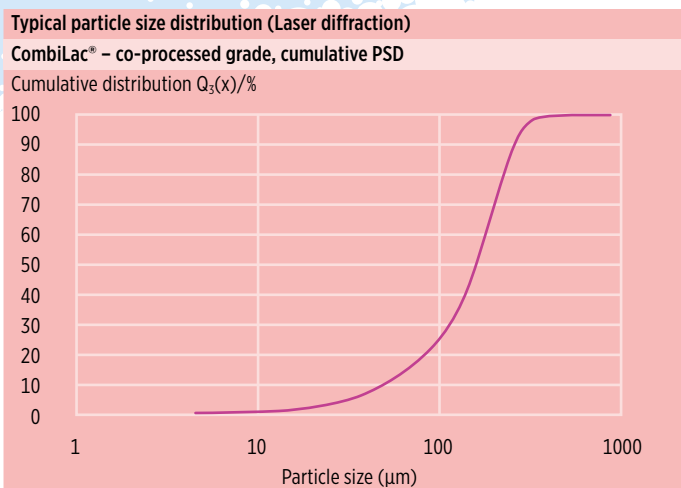


Image 2 : répartition cumulative typique des tailles de particules et répartition de la densité de CombiLac®. Pour effectuer les mesures, le système suivant, Sympatec®/Helos & Rodos, a été utilisé.

Répartition des tailles de particules (PSD)

Image 2 montre la PSD typique de CombiLac®, déterminée par diffraction laser. L'étroite PSD de CombiLac® permet d'obtenir un mélange de poudre homogène, l'une des conditions de base pour une qualité constante des comprimés.

Image 3 représente la PSD typique de CombiLac® déterminée par tamisage à jet d'air. Ces paramètres font partie d'un contrôle permanent de processus de fabrication (IPC) et de spécification.

Granulométrie – Lactose « co-traité »		
	Lactose	CombiLac® Spécifié/Typique
Répartition des tailles de particules	< 32 μm	$\leq 15\% / 5\%$
Méthode	< 160 μm	35–65% / 56%
Tamisage à jet d'air	< 250 μm	$\geq 85\% / 93\%$

Image 3 : PSD spécifique de CombiLac® mesurée par tamisage à jet d'air (graphisme en relief). Les valeurs typiques ont été déterminées par un contrôle permanent des processus de fabrication et servent uniquement à l'orientation.

Avantage principal

CombiLac® est extrêmement performant pour la compression directe car il associe les avantages de ses différents composants et, en raison du design avantageux de ses particules, il surpasse son mélange physique en fluidité, son profil de dureté et son temps de désintégration.

Avantages principaux de CombiLac®			
	CombiLac®	MicroceLac® 100	StarLac®
Fluidité	+++	+++	+++
Dureté des comprimés	++	+++	+
Désintégration des comprimés	++	+	+++

Isothermes

CombiLac® présente une absorption d'eau modérée sous une augmentation de l'humidité rel. de l'air (20 °C). Ceci est dû essentiellement à la teneur en cellulose microcristalline et en amidon. L'hystérèse est produite par l'augmentation et la diminution ultérieure de l'humidité équilibrée (**Image 4**).

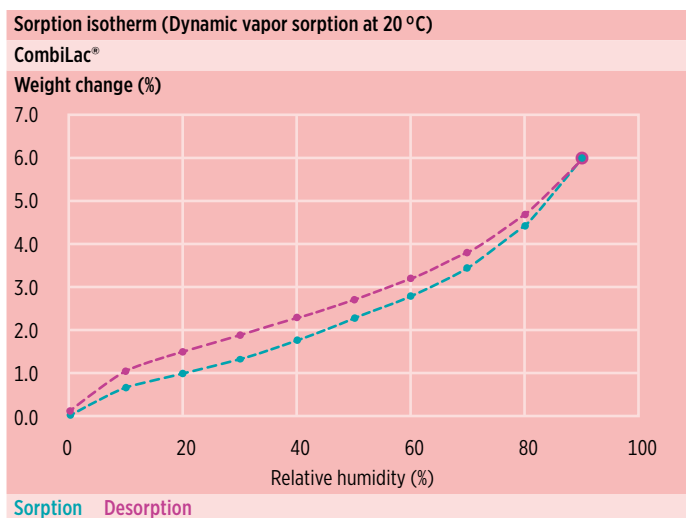


Image 4 : isotherme de sorption/désorption (20 °C) de CombiLac®. La mesure a été effectuée par un système de test de sorption d'humidité SPSx-1u.

Caractérisation par microscopie électronique à balayage (SEM)

CombiLac® est le triple excipient « co-traité » de MEGGLE, une poudre blanche ou pratiquement blanche, sans odeur. Le produit atomisé est constitué de 70 % d'alpha-lactose monohydraté, de 20 % de cellulose microcristalline et de 10 % d'amidon de maïs blanc naturel sans OGM. Les différents composants sont conformes aux exigences de la Ph. Eur., de l'USP-NF et de la JP. CombiLac® est un produit à coulabilité libre qui est en partie soluble dans l'eau froide. Ses particules se présentent sous la forme de sphères qui résultent de l'atomisation utilisée. Les trois composants du produit ne sont alliés qu'en une seule particule.

La photo SEM de CombiLac® montre la modification des particules de formes irrégulières de lactose, de cellulose microcristalline et d'amidon de maïs en un système sphérique fortement intégré (**Image 5**). Les différents composants de CombiLac® ne peuvent pas être séparés les uns des autres par ségrégation non subrogée. La coulabilité et la compactibilité sont améliorées en comparaison avec le mélange physique des mêmes composants.

La morphologie et la structure de surface d'alpha-lactose monohydraté, de cellulose microcristalline et d'amidon de maïs engendrent de meilleurs résultats en ce qui concerne l'excellente coulabilité et la compactibilité de CombiLac® dans la compression directe (DC).

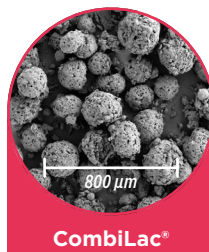


Image 5 : la photo SEM de CombiLac®, triple excipient « co-traité » de MEGGLE. Prise par le système ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV ; vaporisé par Au/Pd)

Propriétés relatives à la fonctionnalité

Comportement en fluidité

L'appréciation de la coulabilité d'après FlowRatex® (flux à travers un orifice) est déjà implémenté en standard pendant le développement des formes solides médicamenteuses et montre un impact considérable sur la production et la qualité de production. CombiLac® est défini par une excellente fluidité. Ceci est montré par le bas indice de fluidité (FI) de 2 (mm) et les hauts flux volumiques, voir **Image 6**. Les indices, qui mettent en évidence la compactibilité ainsi que l'angle de repos par versement, sont également très répandus et sont mis à contribution comme comparatif (**Image 7**).

Surface spécifique

En comparaison avec le mélange physique des mêmes composants, constitués de 70 % d'alpha-lactose monohydraté, de 20 % de cellulose microcristalline et de 10 % d'amidon naturel de maïs, CombiLac® indique seulement une faible valeur de 0,5 m²/g pendant la mesure de la surface spécifique.

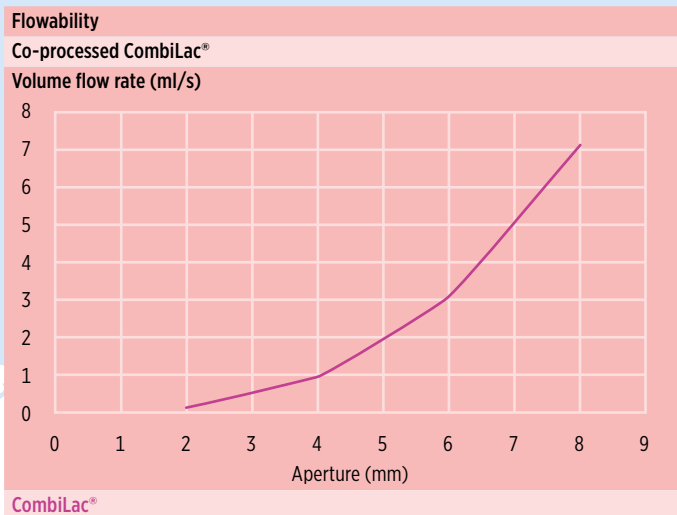


Image 6 : fluidité de CombiLac® selon FlowRatex®, présentée ici en flux volumiques (ml/s) comme fonction de l'ouverture (mm). L'indice de fluidité (FI) de CombiLac®, excipient « co-traité » de MEGGLE s'élève à 2 (mm).

Fluidité						
Lactose « co-traité »						
	Angle de repos par versement (°)	Densité apparente (g/l)	Densité tassée (g/l)	Facteur d'Hausner	Index Carr (%)	Surface spécifique (m ² /g)
CombiLac®	30	450	540	1,19	16	0,49

Image 7 : caractéristiques typiques de technologie de poudre pour l'appréciation de la fluidité de CombiLac®. Les méthodes de la Ph. Eur. ont été prises en considération. Les réglementations des surfaces spécifiques ont été appliquées à l'aide d'un appareil Quantachrome Autosorb®-3 (gaz absorbent Kr₂, dégazage de 7 h à 50 °C, sous vide).

Compactibilité

Les différentes propriétés de compactage des constituants d'une formulation influencent la qualité des comprimés de manière déterminante. En général, la compactibilité est améliorée par une proportion équilibrée des matériaux déformables de manière plastique et cassante. Cependant, l'alliage de matériaux élastiquement déformables, comme par exemple différentes qualités d'amidon de maïs, paraît agir exactement à l'opposé. L'intégrité d'une forme pharmaceutique et de sa fonction en tant que véhicule sont souvent équilibrées dans la pratique pharmaceutique. CombiLac® est minutieusement ajusté, il présente une

dureté de comprimé suffisante dotée simultanément d'un temps de désintégration rapide. Par ailleurs, CombiLac® livre des profils de dureté nettement meilleurs par rapport au mélange physique de mêmes composants. Une augmentation de la dureté d'environ 20 % peut être obtenue (**Image 8**).

Les profils de force/dureté des excipients « co-traités » MicroceLac® 100 (75 % d'alpha-lactose monohydraté et 25 % de cellulose microcristalline) et StarLac® (85 % d'alpha-lactose monohydraté et 15 % d'amidon naturel de maïs) sont indiqués comme références (**Image 9**).

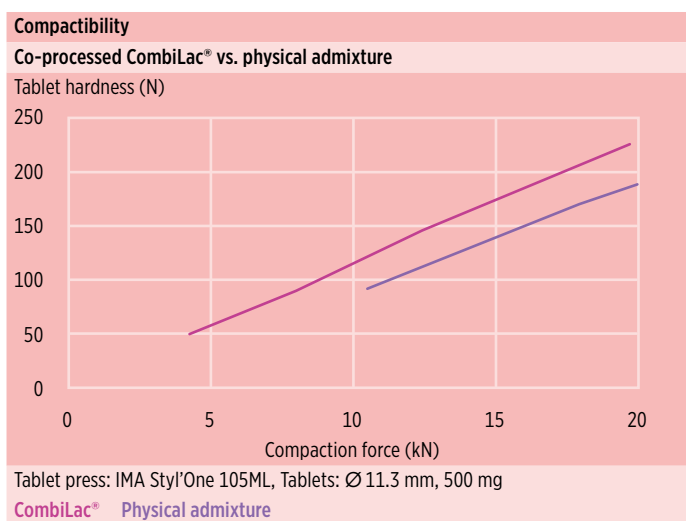


Image 8 : profil de force/dureté de CombiLac® en rapport avec le mélange physique de mêmes composants (lactose atomisé FlowLac® 100, MCC 102 et Starch® 1500). Les comprimés ont été fabriqués à l'aide d'une presse à comprimés IMA StyliOne 105 ML, avec un diamètre de comprimés de 11,3 mm, un poids de 500 mg et 0,5 % de stéarate de magnésium.

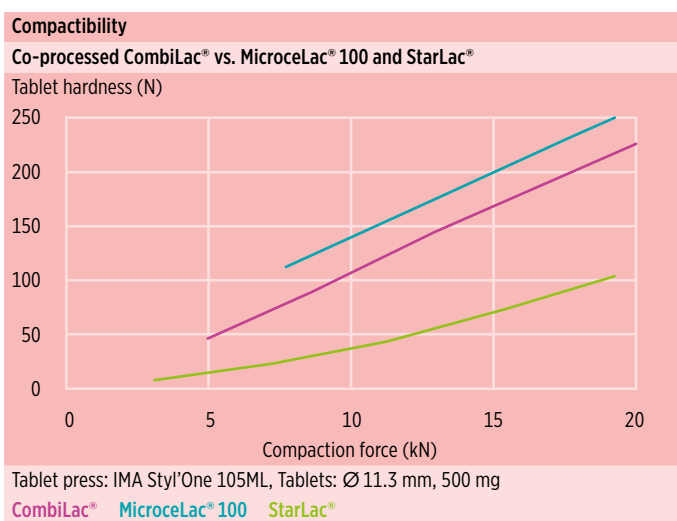


Image 9 : profil force/dureté de CombiLac® en rapport avec les excipients MicroceLac® 100 (75 % d'alpha-lactose monohydraté et 25 % d'MCC) et StarLac® (85 % d'alpha-lactose monohydraté et 15 % d'amidon de maïs). Les comprimés ont été fabriqués à l'aide d'une presse à comprimés IMA StyliOne 105 ML, avec un diamètre de comprimés de 11,3 mm, un poids de 500 mg et 0,5 % de stéarate de magnésium.

Désintégration des comprimés

CombiLac® est l'excipient idéal pour une désintégration rapide avec une haute dureté des comprimés. Le temps de désintégration de CombiLac® est rapide et indépendante de la dureté du comprimé. Un excipient « co-traité », constitué d'alpha-lactose monohydraté et de cellulose microcristalline indique une dépendance du temps de désintégration du comprimé à la dureté des comprimés. Le maintien des limites des formulations à libération

immédiate est un défi. L'amidon de maïs, employé traditionnellement comme adjuvant de désintégration dans le mélange physique ou dans un excipient « co-traité » (CombiLac®, StarLac®) peut être utile dans l'absorption rapide d'eau, ayant toutefois pour effet que la dureté du comprimé s'affaiblit. CombiLac® présente une haute dureté de comprimés ainsi qu'un temps de désintégration rapide bien équilibré (Images 10 et 11).

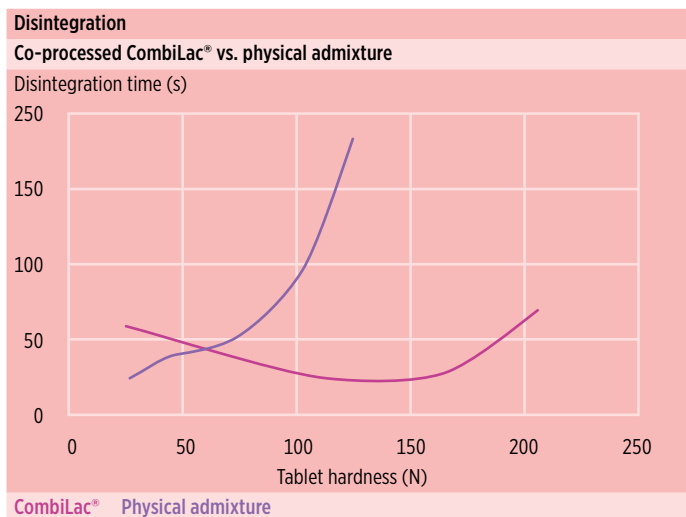


Image 10 : désintégration de CombiLac® par rapport au mélange physique des mêmes composants (lactose atomisé FlowLac® 100, MCC 102 et Starch® 1500). Les comprimés ont été fabriqués à l'aide d'une presse à comprimés IMA Styl'One 105 ML, avec un diamètre de comprimés de 11,3 mm, un poids de 500 mg et 0,5% de stéarate de magnésium.

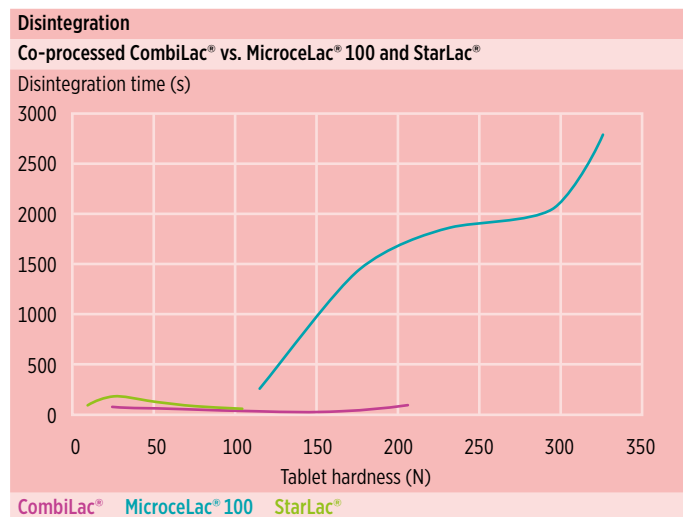


Image 11 : désintégration de CombiLac® par rapport aux excipients « co-traités » MicroceLac® 100 (75 % d'alpha-lactose monohydraté et 25 % de MCC) et StarLac® (85 % d'alpha-lactose monohydraté et 15 % d'amidon de maïs naturel). Les comprimés ont été fabriqués à l'aide d'une presse à comprimés IMA Styl'One 105 ML, avec un diamètre de comprimés de 11,3 mm, un poids de 500 mg et 0,5% de stéarate de magnésium.

Conditionnement et durabilité

Le matériau de conditionnement répond aux exigences de la réglementation (EC) Nr. 1935/2004 et 21 CFR 174, 175, 176, 177 et 178. Des tests de stabilité correspondant à la directive ICH ont été effectués. Un programme continu de stabilité est installé.

Image 12 donne des indications sur la taille et le matériau du conditionnement ainsi que la durabilité.

Conditionnement et durabilité			
	Taille	Matériau	Validité du produit
CombiLac®	20 kg	Carton avec revêtement PE-EVOH-PE	24 mois

Image 12 : conditionnement et durabilité de CombiLac® de MEGGLE.

Littérature

- [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] Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a Medicinal Product. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.

Remise par

**MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology**
Megglesstrasse 6-12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +49 8071 73 476
Fax +49 8071 73 320
service.pharma@megggle.de
www.megggle-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