

COMPACTAGE →
COMPRESSION DIRECTE →
LACTOSE ANHYDRE

Brochure technique
DuraLac® H



Lactose anhydre de MEGGLE pour la compression directe : DuraLac® H

Indications générales

La compression directe (DC) est une technique de fabrication de comprimés très appréciée dans l'industrie pharmaceutique, car elle est à la fois modérée, la moins complexe et la plus économique. Idéalement, la technique consiste à mélanger un ou plusieurs principes actifs avec des excipients et de compacter le tout pour obtenir la forme pharmaceutique 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

DuraLac® H, lactose anhydre de MEGGLE, est fabriqué par séchage à rouleaux d'une solution aqueuse de lactose à hautes températures. Des cristaux de beta-lactose et d'alpha-lactose y sont produits dans un rapport d'environ 80 à 20%. Pendant la recristallisation, il n'y a pas d'eau dans le réseau cristallin [4]. Par la suite, on procédera au broyage et au tamisage, afin d'obtenir la répartition des tailles de particules désirée, grâce à quoi la fluidité et la compactibilité seront optimisées. Au niveau réglementaire, DuraLac® H de MEGGLE correspond à la monographie « lactose anhydre » (Ph. Eur., USP-NF et JP). Étant donné que DuraLac® H indique un comportement de compactage cassant et de déformation plastique, il est parfaitement approprié pour la DC et la granulation sèche (compactage à rouleaux, slugging).

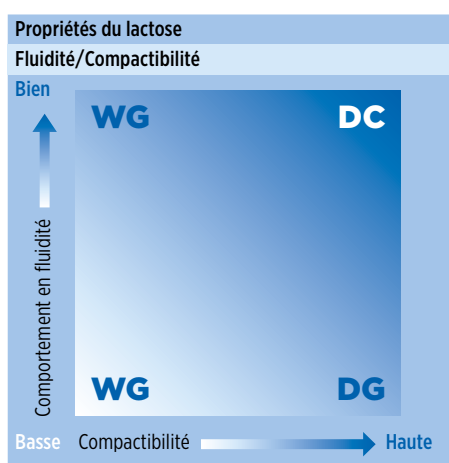


Image 1 : exigences envers la fluidité et la compactibilité d'un mélange de poudres pour diverses techniques de compression (DC = compression directe, WG = granulation humide, DG = granulation sèche) [3].

Indications réglementaires et significatives de qualité

DuraLac® H est le nom de marque de MEGGLE pour le lactose anhydre et il est conforme à la monographie lactose anhydre harmonisée de la Ph. Eur., l'USP-NF et la JP. Les spécifications et autres documents légaux médicaux sont téléchargeables en cliquant sur le lien : www.meggle-pharma.de

Les installations de production ultra-modernes de MEGGLE à Le Sueur, Minnesota, opèrent 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 un fabricant et fournisseur certifié par EXCiPACT™

Sur le site de production à Le Sueur, on produit de l'alpha-lactose monohydraté broyé et du lactose anhydre selon les standards de MEGGLE Wasserburg. 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

DuraLac® H a été développé spécialement pour la compression directe (DC). Image suivante montre les domaines d'application conseillés.

- Préparations de dosages bas à moyens pour la compression directe
- Granulation sèche (séchage à rouleaux, slugging)
- Remplissage des capsules et sachets

AVANTAGES

DuraLac® H

- Excellente compactibilité
- Bonne fluidité
- Hygroscopicité relativement basse (sorption de l'eau à l'humidité rel. > 70%)
- Haute stabilité de stockage
- Excipient de choix pour formulations qui demandent formellement une basse teneur en eau

Répartition des tailles de particules (PSD)

Image 2 montre la PSD typique de DuraLac® H déterminée par diffraction laser.

Images 3a et 3b montrent la PSD spécifiée par tamisage à jet d'air ou encore d'après Ro-Tap®. Ces paramètres font de même partie des contrôles permanents du processus de fabrication (IPC).

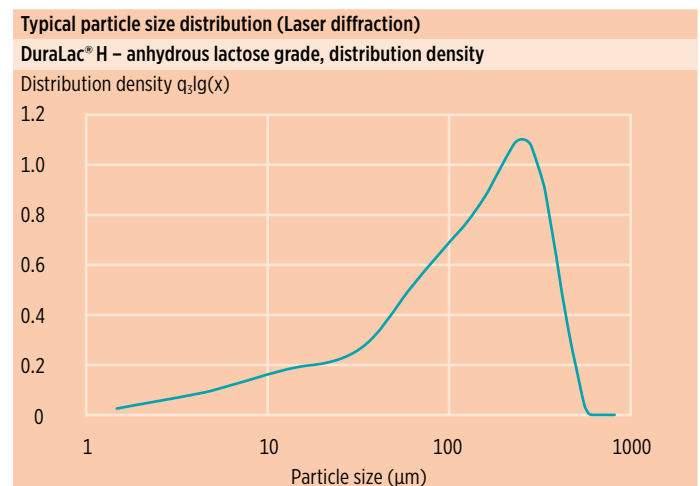
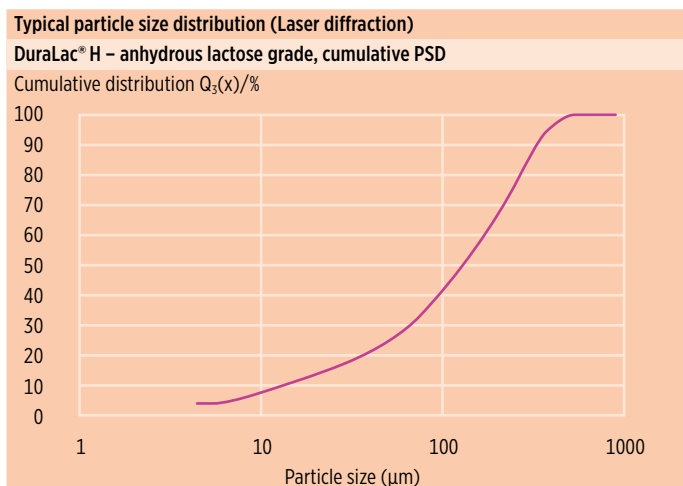


Image 2 : la PSD cumulative typique et la répartition de la densité de DuraLac® H. Pour effectuer les mesures, le système suivant, Sympatec®/Helos & Rodos, a été utilisé.

Granulométrie – Lactose anhydre		
	Lactose	DuraLac® H
		Spécifié/Typique
Répartition des tailles de particules	< 45 µm	≤ 20%/16%
	< 150 µm	40–65%/54%
Méthode : tamisage à jet d'air	< 250 µm	≥ 80%/83%

Image 3a : PSD spécifiée de DuraLac® H 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.

Granulométrie – Lactose anhydre		
	Lactose	DuraLac® H
		Spécifié/Typique
Répartition des tailles de particules	< 75 µm	20–35%/23%
	> 75 µm	6–20%/14%
Méthode : Ro-Tap®	< 106 µm	10–25%/15%
	< 150 µm	7–15%/11%
	< 180 µm	15–30%/20%
	< 250 µm	10–20%/17%

Image 3b : PSD spécifiée de DuraLac® H par Ro-Tap® (graphisme en relief). Les valeurs typiques ont été déterminées par un contrôle permanent des processus de fabrication et servent uniquement à l'orientation.

Consistance des charges

La haute consistance des charges des produits se base sur la solide expertise technique de MEGGLE dans la fabrication du lactose, acquise en une période de plus de 60 ans de tradition. Les critères de libération les plus sévères, ainsi que les contrôles permanents des processus de fabrication (IPC) assurent la consistance de production et la qualité (**Image 4**).

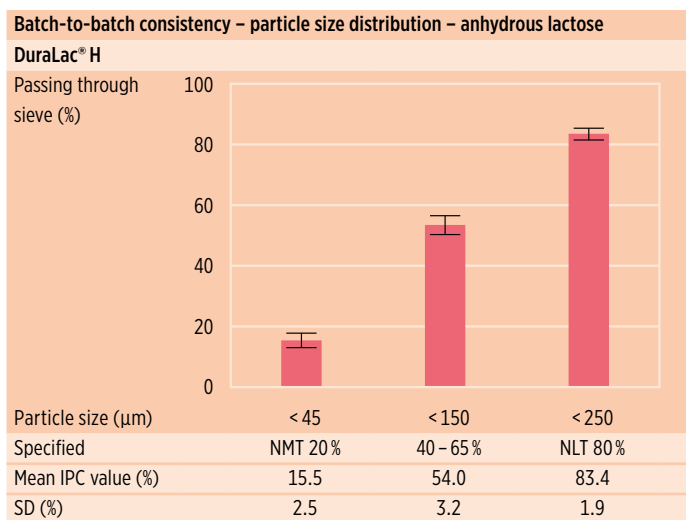


Image 4 : une PSD constante (tamisage à jet d'air) de DuraLac® H est clairement définie par une faible variabilité de charge à charge. Ici, on indique les résultats des contrôles permanents de processus de fabrication (IPC) de toutes les charges produites sur une période de 12 mois.

Isothermes

Alors que l'alpha-lactose monohydraté cristallin montre une teneur en humidité équilibrée à de différentes humidités rel., il indique une hystérèse du lactose anhydre avec une différente teneur en humidité équilibrée pendant l'absorption et la désorption. Ce processus est irréversible et causé par la transformation du lactose anhydre en monohydraté correspondant. C'est la raison pour laquelle on devrait éviter les transformations d'humidité rel. pendant le stockage. DuraLac® H est protégé de l'absorption incontrôlée d'eau par un conditionnement approprié (en aluminium). MEGGLE assure ainsi la stabilité pendant 36 mois dans un emballage clos.

DuraLac® H, le lactose anhydre de MEGGLE, ne contient pas d'eau cristalline. Par ailleurs, le lactose anhydre n'est pas hygroscopique et n'absorbe presque pas d'eau dans son environnement, même si l'humidité rel. augmente d'au moins 70 % (20 °C). Ceci est clairement démontré sur **Image 5** par l'isotherme de sorption (DVS). DuraLac® H peut être utilisé pour les formulations qui demandent une basse teneur totale en eau, ou encore lorsqu'il s'agit de protéger les principes actifs menacés d'hydrolyse.

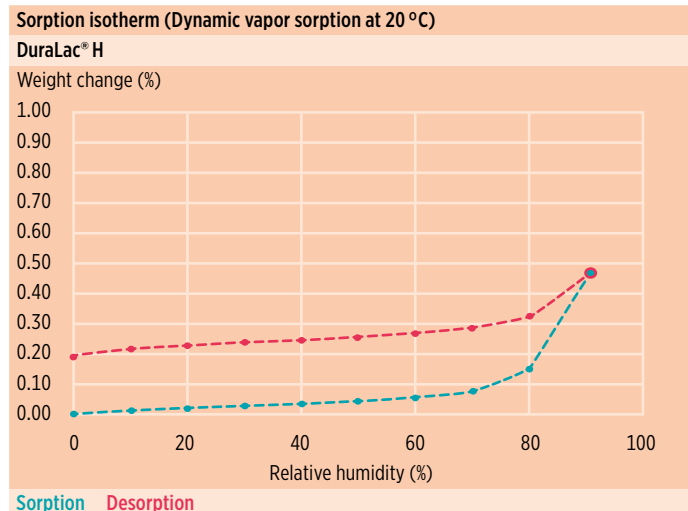


Image 5 : isotherme de sorption/désorption (20 °C) de DuraLac® H. La mesure a été effectuée par un système de test de sorption d'humidité SPSx-1µ.

Caractérisation par microscopie électronique à balayage (SEM)

Le lactose monohydraté et le lactose anhydre présentent une morphologie différente. Alors que le lactose monohydraté est typiquement défini par des cristaux monocliniques sphéroïdaux, « Tomahawk », le lactose anhydre est constitué d'agrégats de microcristaux d'alpha et beta-lactose sous forme anhydre (**Image 6**). Cette forme caractéristique est obtenue par séchage à rouleaux et broyage.

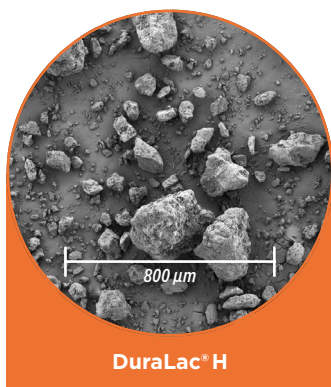


Image 6 : photo SEM de DuraLac® H. Prise par ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV ; vaporisé par Au/Pd).

Propriétés relatives à la fonctionnalité

Comportement en fluidité

Les tailles de particules et la morphologie influencent la fluidité d'une poudre. Alors que les particules plus petites que 100 μm ont tendance à une mauvaise fluidité, en raison d'un comportement cohésif, les particules plus grandes et plus denses indiquent une coulabilité libre. **Image 7** montre que la texture de la structure de surface de DuraLac® H est plus importante pour la fluidité que sa PSD. En raison de sa morphologie, le lactose anhydre a une faible fluidité qui se laisse améliorer de manière substantielle par un lubrifiant ou agent de régulation de coulabilité.

La coulabilité peut également être décrite par le facteur d'Hausner (HF), l'index Carr (CI) ou bien l'angle de repos par versement. Si le facteur d'Hausner s'élève à moins de 1,25 ou si l'index Carr se trouve en dessous de 20, la poudre présente en règle générale des capacités de fluidité libre. Un angle de repos entre 31 et 35° décrit une bonne fluidité et se dégrade en général avec des angles croissants. **Image 8** montre des indices typiques de fluidité de DuraLac® H par l'indication d'une fluidité modérée du lactose anhydre.

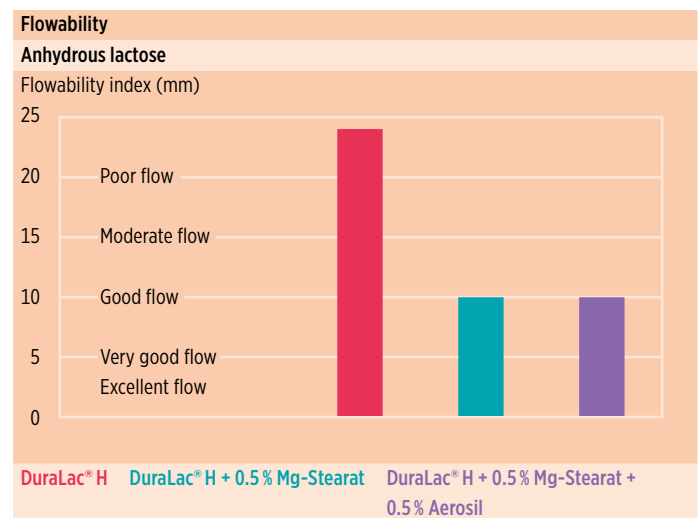


Image 7 : « Flowability index » de DuraLac® H et de son mélange avec le stéarate de magnésium ou complémentaiement avec l'Aerosil®.

Fluidité

DuraLac® H – Lactose anhydre

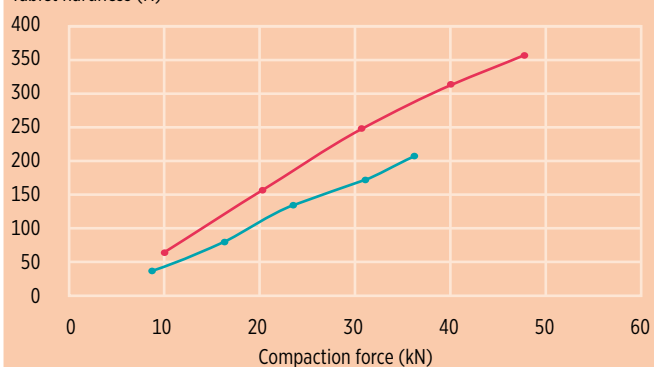
	Angle de repos par versement (°)	Densité apparente (g/l)	Densité tassée (g/l)	Facteur d'Hausner	Index Carr (%)
DuraLac® H	42	670	880	1,31	23,86

Image 8 : paramètres typiques de technologie de poudre pour l'appréciation de la fluidité de DuraLac® H. Des méthodes de la PH. Eur. ont été utilisées.

Compactibility

Anhydrous lactose

Tablet hardness (N)



Tablet press: Kilian Styl'One 105ML, Tablets: Ø 11.3 mm, 500 mg

DuraLac® H DC agglomerated alpha-lactose monohydrate grade

Image 9 : profil force/dureté de DuraLac® H en comparaison avec l'alpha-lactose monohydraté aggloméré compactable.

Compactibilité

Pendant le compactage, DuraLac® H fait l'objet d'une fragmentation qui engendre de nouvelles surfaces lisses de liaison. Ceci est la condition pour une compression directe fiable, même dans l'utilisation de presses à haute vitesse. **Image 9** montre que les comprimés, ayant été fabriqués avec DuraLac® H, indiquent une dureté plus haute des comprimés en comparaison avec l'alpha-lactose monohydraté aggloméré compactable.

Conditionnement et durabilité

DuraLac® H

	Taille	Matériau	Validité du produit
DuraLac® H	25 kg	Carton ondulé avec revêtement en aluminium	36 mois

Image 10 : conditionnement et durabilité de DuraLac® H de MEGGLE.

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 10 donne des indications sur la taille du conditionnement, le matériau et la durabilité.



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] Lerk, C. F. (1993). Consolidation and Compaction of Lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17-18), 2359-2398.

Remise par

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