

RETA LAC

COMPACTAGE →
COMPRESSION DIRECTE →
LACTOSE « CO-TRAITÉ »

Brochure technique
RetaLac®



Excipient lactose-hypromellose « co-traité » de MEGGLE (4000 mPa·s) pour la compression directe : RetaLac®

Indications générales

Les formulations avec libération modifiée des principes actifs représentent aussi à l'avenir une stratégie de développement très prometteuse pour l'industrie pharmaceutique globale. Les produits, justement concernés par l'expiration de la protection du brevet, sont des candidats idéaux pour l'utilisation de cette conception dans leur gestion du cycle de vie. En outre, d'autres avantages sont à signaler comme p. ex. une augmentation de l'efficacité par un profil de libération défini, par une fabrication optimisée du point de vue économique, ainsi qu'une compatibilité améliorée du patient. En dehors de diverses autres options en vue d'une pharmacothérapie ciblée sur des principes actifs, hypromellose (hydroxypropylméthylcellulose ou HPMC) est d'un point de vue historique l'excipient de choix pour les comprimés matriciels à propriétés hydrophiles [1]. La structure de base chimique communément connue comme cellulose partiellement O-méthylée et O-2-hydroxypropylée est illustrée dans **Image 1**.

Les substituants R représentent soit un groupe méthylique ou hydroxypropylique, soit un atome hydrogène, intégré dans la chaîne de cellulose qui engendre la structure de l'hypromellose. Les propriétés physico-chimiques dérivées dépendent fortement du degré de répartition des substituants R ainsi que du poids moléculaire. Les plus importantes pharmacopées mondiales (Ph. Eur., USP-NF et JP) cataloguent les variations en rapport

avec les groupes méthylique et hydroxypropylique de l'hypromellose en quatre classifications (de type 1828, 2208, 2906 et 2910). Selon la monographie hypromellose, cette classification suit le type de substitution des groupes méthoxy et hydroxypropoxy de cellulose : les deux premiers chiffres indiquant la teneur du groupe méthoxy, alors que les deux derniers chiffres indiquent la part des substituants hydroxypropoxy, chaque fois exprimée en pourcentage (m/m). Des valeurs limites exactes du degré de substitution sont complémentaires définies. Par ailleurs, il existe une méthode pour déterminer la longueur moyenne de la chaîne de l'hypromellose par la mesure de la viscosité cible. L'hypromellose, de type 2208 d'une viscosité cible d'environ 4000 mPa·s (solution de 2%, 20 °C), est utilisée très souvent dans le développement et la fabrication de formulations avec une libération modifiée du principe actif.

Bien que l'hypromellose présente une flexibilité sur mesure suffisante de libération du principe actif, se basant sur différents degrés de substitution et des poids moléculaires, la capacité de traitement est limitée en général à des processus traditionnels de fabrication de granulation humide qui sont de grands consommateurs d'énergie et de temps.

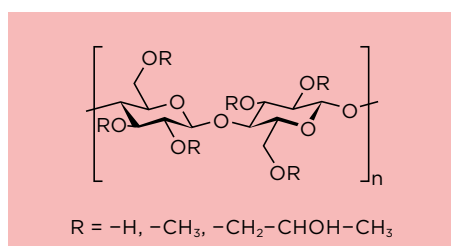


Image 1 : structure de base chimique de l'hypromellose. Le substituant R représente soit un groupe hydroxypropylique, ou un groupe méthylique, soit un atome hydrogène. Les propriétés physico-chimiques, qui en résultent, dépendent fortement du degré et de la répartition des substituants R, ainsi que du poids moléculaire (n).

Description du produit

La compression directe (DC) est l'un des plus importants procédés de fabrication dans l'industrie pharmaceutique. Elle révèle beaucoup d'avantages, entre autres un apport en stabilité chimique accru de la formulation, sans oublier l'aspect de réduction des coûts [2]. Étant donné que les exigences envers les propriétés fonctionnelles augmentent de façon continue, comme celle p. ex. de la fluidité des poudres ou de l'uniformité de la teneur des formes pharmaceutiques unidoses, de plus en plus de nouveaux excipients pharmaceutiques innovateurs deviennent nécessaires. En revanche, si l'on tient exclusivement compte des propriétés physiques, constituées le plus souvent de fins dérivés fibreux de cellulose, il n'est donc pas étonnant que l'hydromellose ne permette pas de satisfaire chaque demande dans le développement et dans la production. Bien que leurs fabricants aient déjà entrepris des efforts en vue de l'optimisation (comme dans les prises de disposition concernant l'agglomération p. ex.), le matériau présente en général un comportement insatisfaisant dans la DC. Des aspects critiques, comme la ségrégation, les basses densités, les fluidités limitées ou encore une compactibilité réduite, restreignent une utilisation élégante et sans problème lors de la DC.

Afin d'atténuer ces restrictions, un nouvel excipient pharmaceutique innovateur a été développé par MEGGLE, au moyen de « co-traitement », en tant qu'alternative adéquate, composé d'alpha-lactose monohydraté et d'hypromellose. Doté de propriétés fonctionnelles optimisées, le RetaLac® montre exactement la caractéristique innovatrice demandée par le développement et la fabrication des formulations. RetaLac® devrait être crucial pour l'innovation dans l'industrie pharmaceutique, ainsi que pour les fabricants de génériques.

RetaLac® est le premier excipient pharmaceutique basé sur le lactose et l'hypromellose. Il est spécialement approprié pour la DC et la granulation sèche de formulations à libération modifiée du principe actif. RetaLac® est fabriqué par « co-traitement ».

Bien que RetaLac® présente une composition binaire (hypromellose et lactose), il est monoparticulaire dans sa structure physique. Ceci se manifeste dans une fonctionnalité supérieure, soit dans une meilleure fluidité en terme d'exemple, soit dans une plus haute qualité du mélange. Par ailleurs, RetaLac® possède la propriété de déformation plastique et cassante dans une mono-particule. Il peut en résulter une plus haute compactibilité dans la DC, en comparaison avec la granulation humide traditionnelle ou bien le mélange physique de mêmes composants.

La libération du principe actif effectuée par la matrice hydrophile est principalement contrôlée par diffusion et se montre robuste dans une gamme de pH allant de 1,0 à 7,4. Afin d'accélérer le temps de développement d'une formulation, il existe des modèles de prévision qui calculent la libération du principe actif comme fonction de la géométrie d'un comprimé. Ceci est seulement possible avec RetaLac® par l'augmentation radicale de la mouillabilité, mais pas avec la préparation de la HPMC, fabriquée par granulation humide traditionnelle, ou bien avec le mélange physique de mêmes composants.

Indications réglementaires et significatives de qualité

Les produits de base l'alpha-lactose monohydraté et l'hypromellose nécessaire à la fabrication de RetaLac® sont conformes à la monographie Ph. Eur., USP-NF et JP. Lors de la fabrication de RetaLac®, les propriétés chimiques des deux composants ne sont pas modifiées. RetaLac® peut être considéré formellement comme mélange des deux composants monographiés : l'alpha-lactose monohydraté et l'hypromellose [3].

Pour l'enregistrement par le Food and Drug Administration (FDA) un « Drug Master File » (DMF) de RetaLac® est mis à disposition. La spécification et autres documents légaux médicaux peuvent être téléchargés en cliquant sur le lien : www.meggle-pharma.com.

Notre usine de fabrication 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 Chapters <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. Depuis 2014, MEGGLE est certifiée fabricant et fournisseur d'excipients selon EXCI Pact™.

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

Les principes actifs pharmaceutiques fabriqués par « co-traitement » sont des produits innovateurs de qualité plus élevée, ayant une fonctionnalité accrue qui ne peut pas être atteinte par un simple mélange des composants. Le tableau suivant propose quelques domaines d'application conseillés.

Domaines d'application					
Lactose « co-traité »					
	Capsules	Comprimés (application : libération prolongée du principe actif)		Autre	
	Remplissage de capsules	Compression directe (aussi pour comprimés multi-couches et mini-comprimés)	Granulation sèche	Préparation de formulations aqueuses d'HPMC	Extrusion, Sphéronisation
RetaLac®	+	+	+	+	+
+ = Particulièrement approprié					



international excipients certification

AVANTAGES

RetaLac®

- Compression directe de formulations à libération modifiée du principe actif (pour éviter la granulation humide)
- Déroulement du processus plus simple à contrôler en comparaison avec la granulation humide, ou bien avec le mélange physique de mêmes composants
- La libération du principe actif peut être calculée comme fonction de la géométrie d'un comprimé
- RetaLac® montre simultanément la capacité d'une déformation plastique et d'une fragmentation cassante. Cela mène souvent à de plus hautes compactibilités.
- Augmentation radicale de la mouillabilité et de la dispersibilité en comparaison avec la pure hypromellose

Répartition des tailles de particules (PSD)

Image 2 montre la PSD typique de l'excipient lactose-hypromellose innovateur RetaLac® de MEGGLE, obtenue par « co-traitement ». Les valeurs ont été déterminées par diffraction laser. Les valeurs respectives typiques pour le percentile x_{10} , x_{50} et x_{90} s'élèvent à 55, 150 et 260 μm .

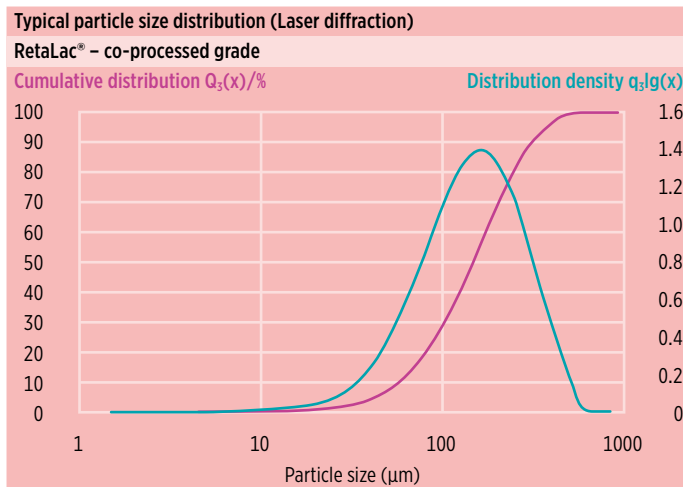


Image 2 : PSD cumulative typique et densité de RetaLac®, l'excipient « co-traité » de MEGGLE. Les valeurs respectives typiques pour le percentile x_{10} , x_{50} et x_{90} se situent à 55, 150 et 260 μm . Pour effectuer les mesures, le système suivant, Sympatec®/Helos & Rodos, a été utilisé.

Isothermes

Conditionné par la teneur en hypromellose, RetaLac® a tendance à lier l'eau par humidité relative élevée. **Image 3** illustre les résultats de la détermination gravimétrique de la sorption/désorption (DVS). Curieusement, RetaLac® et le mélange physique de mêmes composants indiquent un comportement de sorption/désorption presque identique (non illustré).

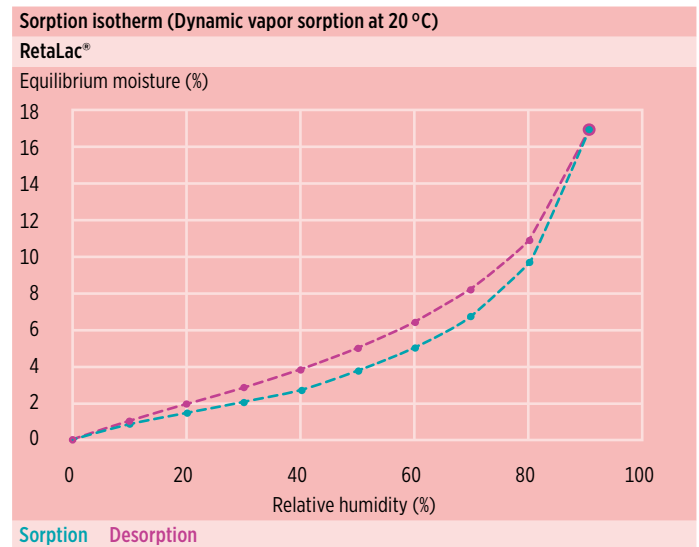


Image 3 : isothermes sorption/désorption (20 °C) de RetaLac®. L'absorption d'eau est provoquée principalement par l'hydromellose et est proportionnelle à l'humidité ambiante. Les mesures ont été effectuées avec le système de test d'humidité de sorption suivant : SPSx-1 μ .

Consistance des charges

La haute consistance de 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. Des critères de validation les plus sévères, ainsi que des contrôles permanents des processus de fabrication (IPC) assurent la consistance de production et de qualité.

Caractérisation par microscopie électronique à balayage (SEM)

L'excipient innovateur de MEGGLE RetaLac®, fabriqué par le « co-traitement » du lactose-hypromellose, est une poudre presque blanche, inodore et à écoulement libre, qui est en partie soluble dans l'eau froide. RetaLac® se compose en parts égales d'alpha-lactose monohydraté broyé et d'hypromellose (de type 2208, également connue comme type « K ») avec une viscosité spécifiée de 4000 mPa·s (une solution de 2%, à 20 °C). Les deux composants répondent aux normes de qualité de la pharmacopée. Un procédé spécial basé sur la granulation à lit fluidisé permet la fabrication de particules à structure grossière, étant binaires dans leur composition qualitative, mais cependant monoparticulaires dans leur nature technologique de poudre. Le percentile x_{50} se situe entre 100 et 200 μm , de même que de nombreux autres excipients pharmaceutiques à compressibilité directe.

La photo SEM de RetaLac® atteste que l'agglomération d'alpha-lactose monohydraté cristallin et d'hypromellose fibreuse donne naissance aux particules poreuses et arrondies très estimées dans le développement et la production. Leurs composants individuels, l'hypromellose et le lactose, ne peuvent pas être séparés de manière exclusive physiquement. La fluidité et la compactibilité de RetaLac® sont reconnues pour ses qualités nettement supérieures dans une préparation fabriquée par la granulation humide traditionnelle ou encore par le mélange physique de même composants.

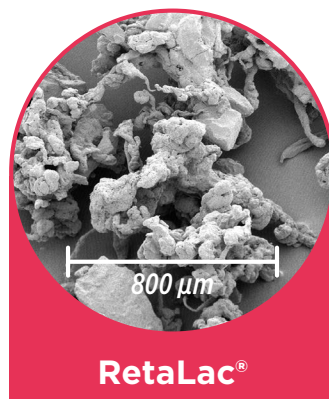


Image 4 : cette photo microscopique montre les propriétés morphologiques des particules désirées dans le développement et dans la production de RetaLac®. L'hypromellose est liée avec de l'alpha-lactose monohydraté cristallin en agglomérats poreux et arrondis. Ceci explique d'excellents comportements en fluidité et en compactibilité. Prise par ZEISS Ultra 55 FESEM (U= 5 kV ; vaporisé par Au/Pd).

Propriétés relatives à la fonctionnalité

Comportement en fluidité

La fluidité est un aspect important dans de nombreuses formulations, car elle exerce souvent une influence sur des caractéristiques critiques de processus, comme dans l'uniformité du poids des comprimés ou celle des taux de production. Différentes méthodes de quantification du comportement en fluidité sont établies : angle de repos, facteurs dérivés de la densité, analyse du flux volumique ou massique ou encore de l'indice de fluidité à l'aide d'un FlowRatex® [4]. Les données correspondantes sont indiquées sur les **Images 5 et 6**.

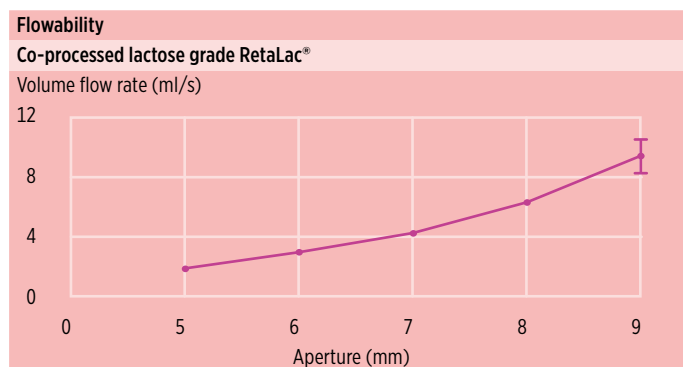


Image 5 : fluidité de RetaLac® selon FlowRatex®, représentée en flux volumique (ml/s) comme fonction d'ouverture (mm).

Surface spécifique

Bien que RetaLac® présente une structure de surface rugueuse et irrégulière, la détermination des surfaces spécifiques (modèle BET) indique des valeurs relativement basses (**Image 6**). En comparaison avec le mélange physique de mêmes composants, le processus de fabrication en « co-traitement » mène à une réduction des valeurs spécifiques de surface et se différencie d'un facteur allant jusqu'à 0,5.

Fluidité						
Lactose « co-traité »						
	Angle de repos par versement (°)	Densité apparente (g/l)	Densité tassée (g/l)	Facteur d'Hausner	Index Carr (%)	Surface BET (m ² /g)
RetaLac®	36	340	460	1,35	26,09	0,27

Image 6 : caractéristiques typiques de technologie de poudre pour l'appréciation de la fluidité de RetaLac®. Des méthodes de la Ph. Eur. ont été mises à contribution. Les déterminations des surfaces spécifiques ont été effectuées à l'aide d'un Quantachrome Autosorb®-3 (adsorbat Kr₂, dégazage 7 h à 50 °C, sous vide).

Cinétique de libération

Le mécanisme global de libération du principe actif des formulations pharmaceutiques basé sur l'hypromellose dépend fortement de la composition, de la solubilité du principe actif, de l'(des) excipient(s), du polymère utilisé, ainsi que des dimensions du comprimé [5]. On a déterminé les profils de libération de trois principes actifs modèles (diprophylline, paracétamol et théophylline) à différentes capacités de dissolution avec une charge initiale variée (0–60%) par l'examen de « libération du principe actif de formes pharmaceutiques dures » dans les 2 milieux d'essai 0,1 M HCl et tampon phosphate (**Image 7**). L'influence de la charge initiale sur la libération absolue du principe actif est indiquée pour la théophylline. On peut observer une augmentation monotone en principe actif dans le milieu environnant, indépendamment du système de tampon utilisé (**Image 8a**).

Composition							
Cinétique de libération							
Teneur en substance (%)	5	10	20	30	40*	50*	60*
Principe actif (g)	5,0	10,0	20,0	30,0	40,0	50,0	60,0
RetaLac® (g)	94,5	89,5	79,5	69,5	58,5	48,5	38,5
Stéarate de Mg (g)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

* Addition de 1% de silice pyrogénée

Image 7 : composition des systèmes testés, constitués de RetaLac® et des principes actifs suivants : diprophylline, paracétamol et théophylline. La production des comprimés a été effectuée par DC (presse excentrique EK 0, Korsch ; Berlin, Allemagne, à poinçon plat et rond) ; on s'est assuré des duretés similaires (60–70 N), d'un diamètre constant (11,3 mm) et d'une épaisseur constante du comprimé (2,4 mm). La libération du principe actif a été établie par appareil à palette tournante USP 35 (80 rpm, 37 °C ; Sotax® Bâle, Suisse) dans 900 ml 0,1 M d'HCl ou tampon phosphate, pH 7,4. Toutes les expériences ont été effectuées trois fois.

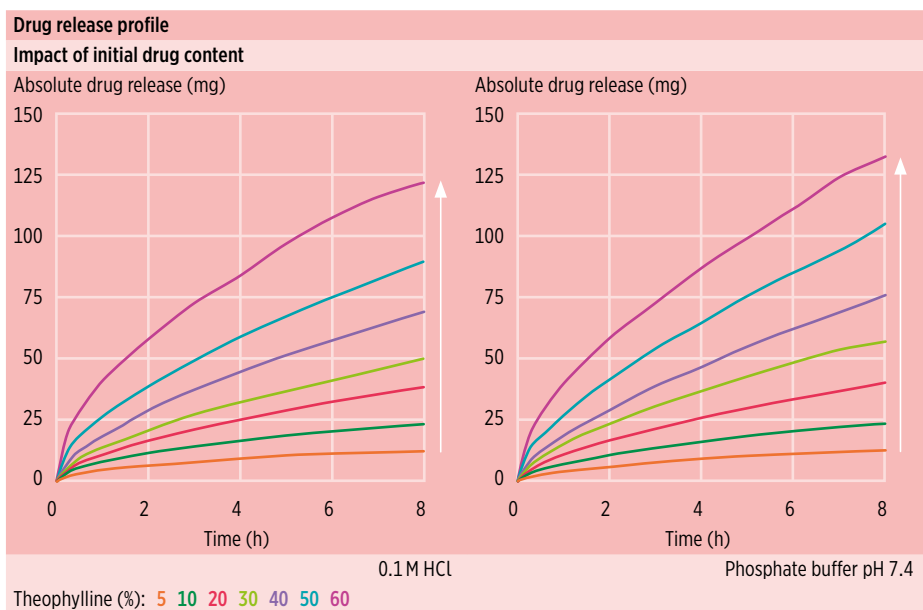


Image 8a : influence de la charge initiale en théophylline (proportionnellement, comme indiquée sur le diagramme) sur la libération absolue du principe actif des comprimés RetaLac® après exposition dans 0,1 M d'HCl et tampon phosphate, pH 7,4 (épaisseur initiale des comprimés de 2,4 mm, diamètre de 11,3 mm).

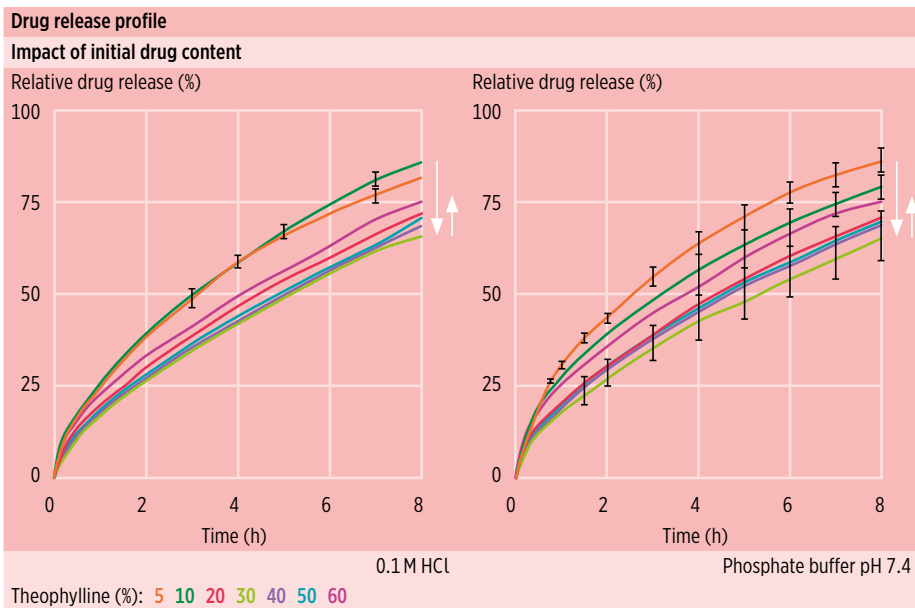


Image 8b : influence de la charge initiale en théophylline (proportionnellement, comme indiquée sur le diagramme) sur la libération relative du principe actif des comprimés RetaLac® après exposition dans 0,1 M d'HCl et tampon phosphate, pH 7,4 (épaisseur initiale des comprimés de 2,4 mm, diamètre de 11,3 mm).

La représentation de l'influence de la charge initiale sur la libération relative du principe actif donne un aperçu des phénomènes internes de la dissolution : c'est ainsi que la libération relative du principe actif baisse tout d'abord pour augmenter ensuite avec une charge initiale de >40 % en théophylline. Une éventuelle explication pour la baisse initiale observée pourrait se trouver dans la faible solubilité dans l'eau de certains principes actifs. À l'intérieur du comprimé, la quantité en principe actif non dissous peut excéder celle en principe actif dissous. En revanche pour la diffusion, seul le principe actif dissous est disponible. Avec une charge initiale croissante (de >40 % en théophylline), la porosité de la matrice augmente fortement, ce qui résulte de nouveau en un transfert absolu du principe actif (**Image 8b**).

Cet effet est moins accentué en ce qui concerne les principes actifs plus solubles comme la diprophylline et le paracétamol. Un récapitulatif des profils de chaque libération absolue et relative à de différentes charges initiales est indiqué dans les **Images 9a et 9b**.

Summary absolute release kinetics from RetaLac®-based tablets

Impact of initial drug content

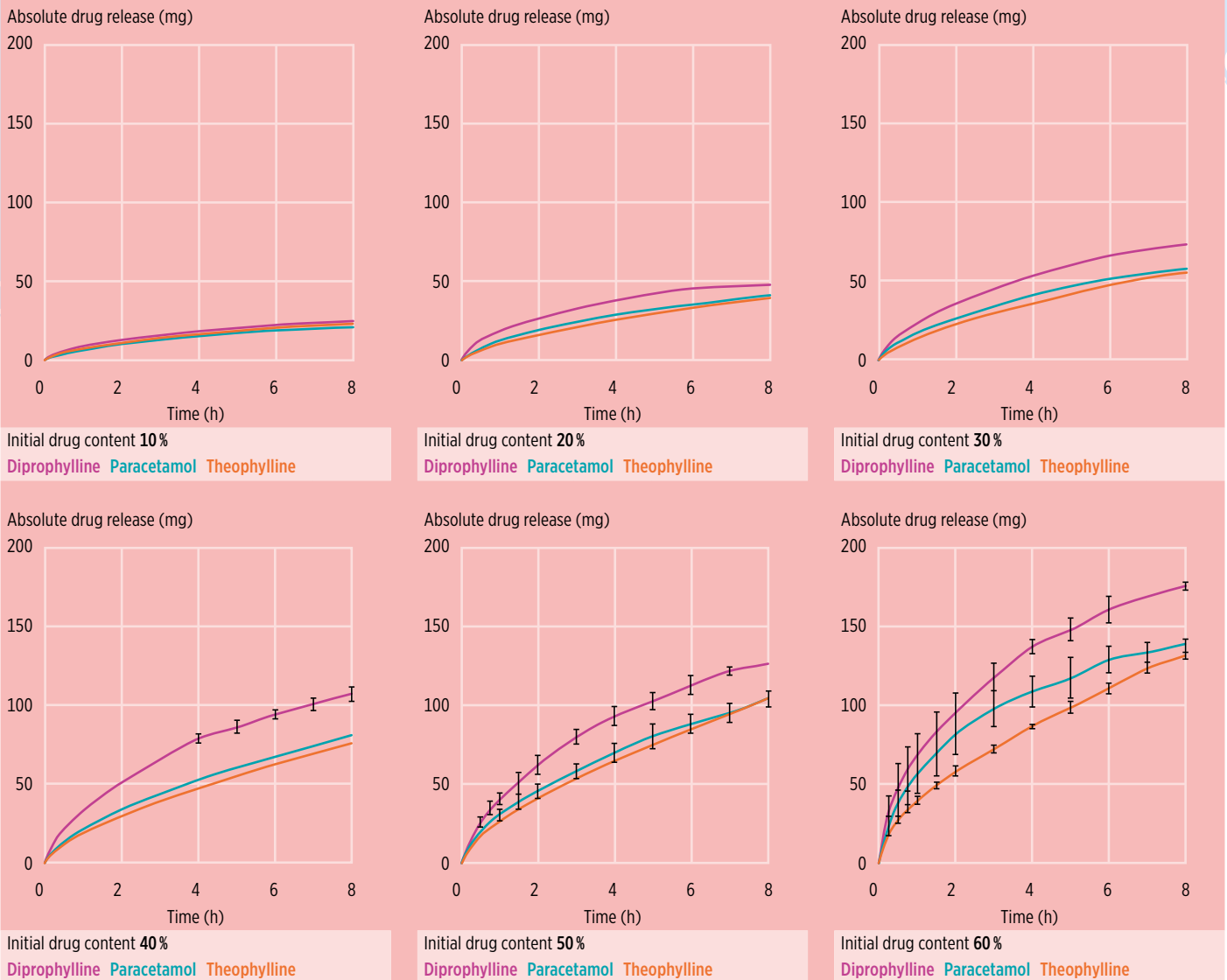


Image 9a : influence du principe actif (diprophylline, paracétamol et théophylline) sur la cinétique absolue de libération des comprimés RetaLac® avec différentes charges initiales, après exposition dans 0,1 d'HCl et tampon phosphate, pH 7,4 (épaisseur initiale des comprimés de 2,4 mm, diamètre de 11,3 mm). Les barres d'erreur ne sont pas reconnaissables dans tous les cas.

Depuis le lancement des formulations à libération modifiée du principe actif, des efforts durables ont été entrepris, afin de pouvoir prévoir théoriquement les profils de libération [6]. L'intention fondamentale était celle d'une conception rationnelle au sein même du développement, ainsi que la minimalisation de séries de tests excessifs à l'usage technologique de formulations ; ce qui signifie en fin de compte une réduction des coûts. Concernant les comprimés RetaLac®, on a pris en considération différentes approches avec des complexités variées : en prenant l'exemple d'une libération uniforme du principe actif, d'un transfert de masse radial et axial, ainsi que des conditions idéales de diminution, (I) la deuxième loi de Fick traitant de la diffusion a été utilisée en tant que modèle de prévision sur des corps cylindriques, (II) une analyse numérique complexe, prenant par ailleurs en

considération la solubilité limitée du principe actif et (III) une première approximation excessivement simplifiée « Early-Time-Approximation », ont été appliquées. Curieusement, il en a résulté, dans tous les cas de figure, une corrélation positive de données théoriques et expérimentales qui permettent des simplifications significatives dans la prévision de la libération du principe actif, exclusivement avec les comprimés basés sur RetaLac® [7, 8]. C'est la première fois que l'on peut utiliser une approche très simplifiée de la prévision quantitative de libération des principes actifs de types extrêmement variés en solubilité dans l'eau avec des comprimés lactose-hypromellose. La raison de cette simplification inattendue devrait se situer dans l'augmentation drastique de la mouillabilité de l'hypromellose par le « co-traitement » en liaison avec le lactose. Une haute teneur en

Summary relative release kinetics from Retalac®-based tablets

Impact of initial drug content

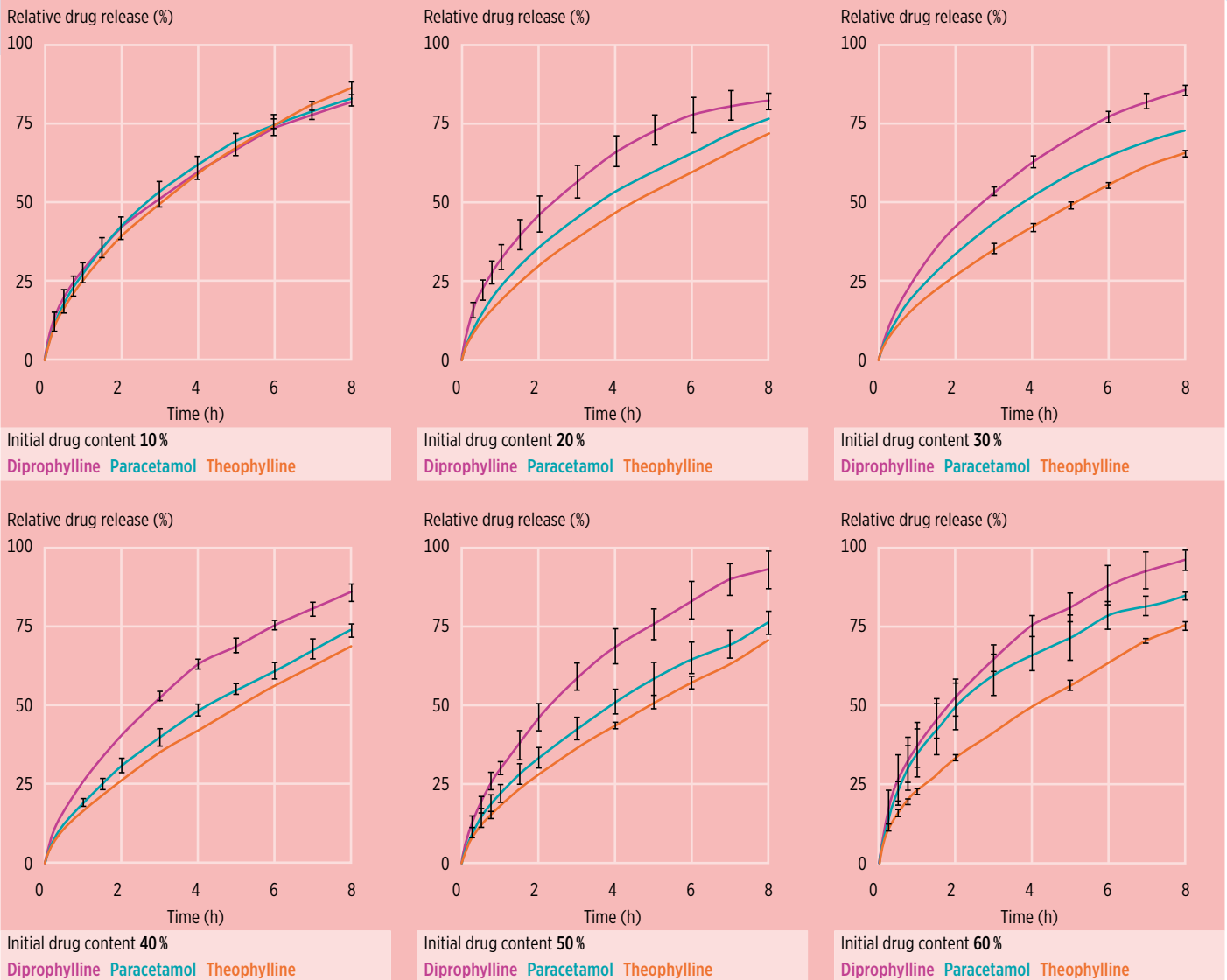


Image 9a : influence du principe actif (diprophylline, paracétamol et théophylline) sur la cinétique **relative** de libération des comprimés Retalac® avec différentes charges initiales après exposition dans 0,1 M d'HCl et tampon phosphate, pH 7,4 (épaisseur initiale des comprimés de 2,4 mm, diamètre de 11,3 mm). Les barres d'erreur ne sont pas reconnaissables dans tous les cas.

eau, décisive pour la mobilité d'un principe actif et ainsi pour la diffusion, est développée dans le comprimé dans un relativement bref délai et reste ensuite « à peu près constante », indépendamment de la charge en principe actif. Ceci devrait se refléter dans les coefficients constants de diffusion. Du point de vue pratique, on pourrait ainsi utiliser de très simples équations mathématiques pour l'optimisation du produit ou la minimalisation de séries de tests excessives (**Image 10**).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi R^2}} - \frac{Dt}{R^2}$$

Image 10 : une simple approche, afin de prévoir la libération du principe actif de Retalac®, basée sur des formulations cylindriques, peut être mise à contribution. M_t signifie la quantité absolue et cumulative de principe actif libérée au moment t , et M_∞ indique les quantités absolues et cumulatives de principe actif libérées en un temps infini. D désigne le coefficient de diffusion et R indique le radius du comprimé cylindrique. Seule la diffusion radiale est considérée [7, 8].

Exigences de la pharmacopée

RetaLac® a été conçu pour permettre une compression directe des comprimés matrices basés sur l'hypro-mellose. Différentes pharmacopées ont également des exigences spéciales pour les formes pharmaceutiques unidoses, comme p. ex. l'uniformité de la teneur et de la quantité, ainsi que celle de la friabilité.

Les comprimés au RetaLac® répondent de loin aux critères de la Ph. Eur. en ce qui concerne l'uniformité de la quantité et de la teneur des formes pharmaceutiques unidoses, indépendamment de la concentration du principe actif. Selon la méthode « uniformité de la teneur des formes pharmaceutiques unidoses » de la Ph. Eur. (2.9.6.), la teneur individuelle du principe actif de 10 comprimés, pris d'après le principe du hasard, devrait se tenir entre 85 et 115 % de la teneur moyenne.

Les résultats, concernant les formulations au RetaLac® et à leurs différentes teneurs initiales en théophylline, sont indiqués dans **Image 11** et correspondent amplement aux exigences de la pharmacopée. Aucune des unités prises n'affichaient une teneur individuelle en principe actif en dehors des exigences de 85-115 %, l'écart type relatif (RSD) excédait en aucun cas la valeur de 6,54 %.

De la même façon, le test d'« uniformité de la quantité des formes pharmaceutiques unidoses » a été effectué selon la Ph. Eur. (2.9.5.). Avec des comprimés non enrobés d'une quantité moyenne de > 250 mg, la marge d'écart de la quantité moyenne ne devrait pas dépasser 5 %. Les résultats avec une teneur en principe actif, se situant entre 10 et 60% en théophylline, indiquent une conformité avec les exigences de la pharmacopée. Aucune des unités prises a montré un écart de quantité de > 3% RSD (non illustré).

Finalement, pour la friabilité des comprimés non enrobés, une perte maximale de quantité de 1% est considérée comme acceptable. Les analyses gravimétriques ont eu pour résultats des valeurs qui ne dépassaient pas 0,5% en friabilité avec une charge maximale en principe actif de 60% en théophylline.

Exigences de la pharmacopée						
Uniformité de la teneur des formes pharmaceutiques unidoses						
Teneur initiale du principe actif (%)	10	20	30	40	50	60
Comprimé teneur en principe actif (mg)						
# 1	27,00	55,96	86,52	109,97	147,74	176,97
# 2	27,73	55,05	86,86	110,17	147,67	171,89
# 3	27,17	55,41	86,66	110,07	149,72	176,60
# 4	30,21	54,95	74,55	100,41	128,55	162,58
# 5	30,04	53,77	72,61	107,31	127,2	165,43
# 6	29,27	54,29	82,23	100,37	138,48	160,98
# 7	28,18	52,83	88,46	117,17	149,25	179,65
# 8	26,66	54,52	79,68	111,09	147,06	165,29
# 9	27,34	57,73	79,01	118,69	142,83	172,55
# 10	28,52	57,90	77,32	118,35	147,56	169,85
Valeur moyenne	28,21	55,24	81,39	110,36	142,61	170,18
Marge d'écart standard	1,20	1,53	5,33	6,23	8,02	6,12
RSD (%)	4,25	2,76	6,54	5,64	5,62	3,59
Min.	26,66	52,83	72,61	100,37	127,20	160,98
Max.	30,21	57,90	88,46	118,69	149,72	179,65
85 % d'exigence	23,98	46,95	69,18	93,81	121,22	144,65
115 % d'exigence	31,05	63,53	93,60	126,91	164,00	195,71
Nombre de comprimés non conformes	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Conformes					

Image 11 : résultats du test d'« uniformité de la teneur des formes pharmaceutiques unidoses », d'après la Ph. Eur. (2.9.6.). Aucune des unités prises avec une teneur en principe actif entre 10 et 60 % en théophylline n'indiquait une teneur individuelle en dehors des exigences de 85 - 115 %, la marge d'écart relatif (RSD) ne dépassait en aucun cas la valeur de 6,54 %.

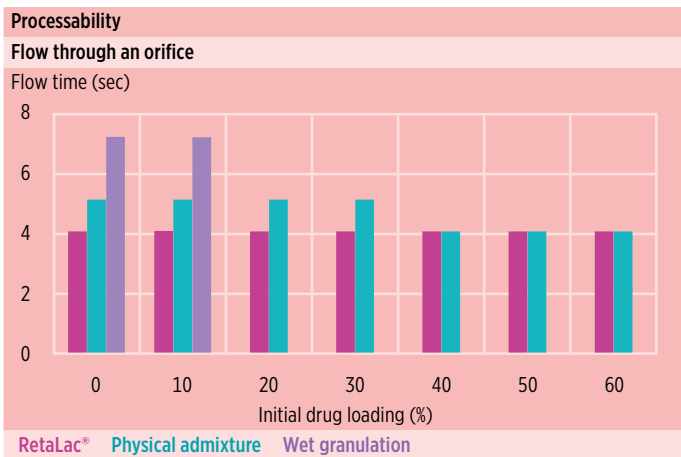


Image 12 : influence de la production de mélanges de poudres/granulés avec le propranolol HCl sur les temps d'écoulement par un entonnoir standardisé. Les granulés de poudre produits par granulation humide (seulement jusqu'à 10 % de charge en principe actif possible) montrent les temps d'écoulement les plus longs, suivis du mélange physique de mêmes composants et de RetaLac®.

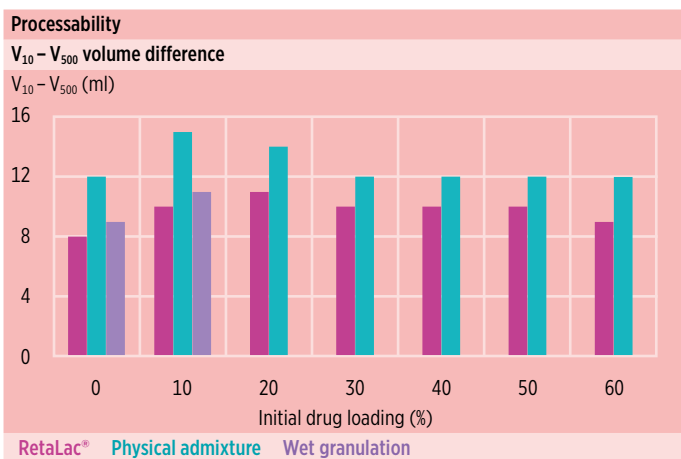


Image 13 : influence de la méthode de production sur les variations dans la différence de volume ($V_{10} - V_{500}$) du mélange de poudres ou bien de granulés. La compressibilité a été mesurée par volumètre de tassage, le volume apparent après 10 et 500 mouvements de tassage ($V_{10} - V_{500}$). Les mélanges de poudres avec RetaLac®, servant de base, ont montré les valeurs les plus basses ($V_{10} - V_{500}$).

Processus de déroulement plus facile à contrôler

Les excipients pharmaceutiques fabriqués par « co-traitance » devraient présenter de meilleures propriétés fonctionnelles en comparaison avec le mélange physique de composants identiques. C'est le cas avec RetaLac®. Dans une formulation exemplaire, comprenant le principe actif propranolol HCl, RetaLac® a été comparé d'une part, avec un mélange physique comprenant une qualité spéciale agglomérée en hypromellose, de même que du lactose aggloméré et d'autre part avec un mélange physique, ayant été fabriqué par une granulation humide traditionnelle, utilisant l'éthanol.

La fluidité est un paramètre essentiel de la DC. Les temps de flux d'écoulement ont été déterminés par un entonnoir standardisé avec différentes charges initiales en principe actif. Des mélanges de poudres avec RetaLac® ont donné le flux d'écoulement le plus court, suivis du mélange physique de mêmes composants. Curieusement, il n'était pas possible de générer des préparations en granulation humide avec une charge en principe actif plus grande que 10 %, étant donné que des particules très grossières de poids élevé et de variation en dureté ont été obtenues. Les flux d'écoulement des mélanges avec RetaLac® étaient indépendants de la charge en principe actif (Image 12).

Afin de pouvoir apprécier l'influence de la compressibilité et/ou de la ségrégation sur les substances pharmaceutiques en vrac, on utilise souvent un volumètre de tassage. À cet effet, les volumes de poudre sont respectivement mesurés après 10 et 500 mouvements de tassage ($V_{10} - V_{500}$). Une basse différence des valeurs peut être un indice pour une fluctuation minimale pendant le remplissage de la matrice et avoir ainsi pour résultat, une uniformité plus haute du poids du comprimé et de la teneur en principe actif. Des variations dans la différence de volume devraient être < 20 ml. Le mélange physique de mêmes composants montrait clairement la valeur la plus élevée dans les volumes $V_{10} - V_{500}$, suivi des granulés de poudre provenant de la granulation humide. RetaLac® a montré les plus bas volumes $V_{10} - V_{500}$ (Image 13).

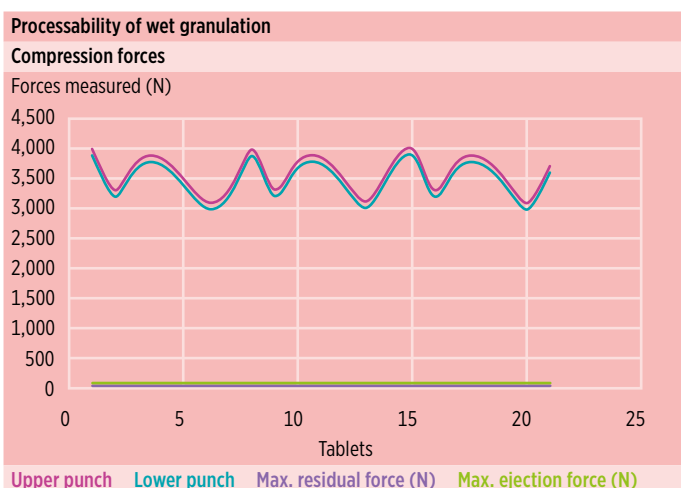
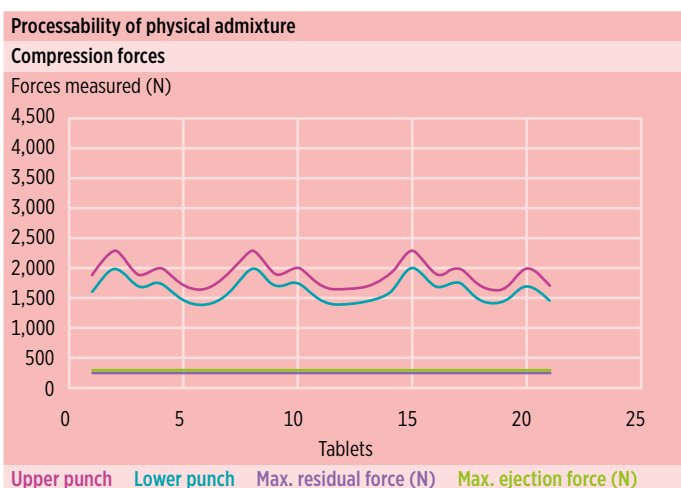
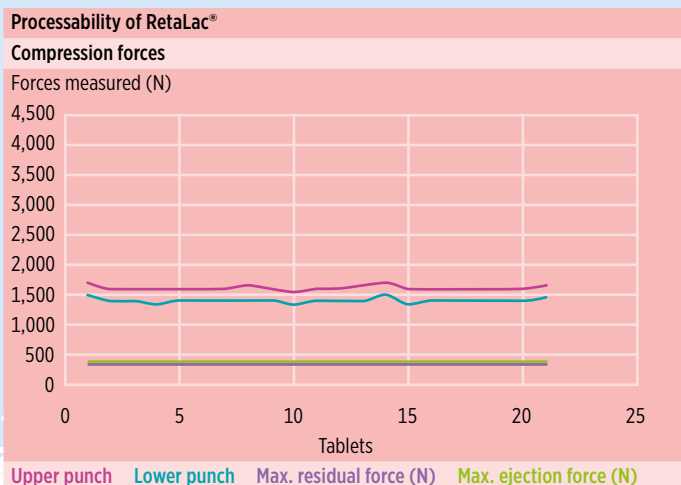


Image 14 : influence maximale de la force sur le poinçon supérieur (en pourpre) et inférieur (en bleu), ainsi que les forces résiduelles (en violet) et d'éjection (en vert) pendant la production de comprimés avec une teneur de 10% de propranolol HCl en principe actif dans trois modes de fabrication différents (basés sur RetaLac®, en tant que mélange physique de mêmes composants et par granulation humide). Concernant la préparation à base de RetaLac® et du mélange physique de mêmes composants, les valeurs absolues des forces de compression sont visiblement plus basses qu'avec le mélange issu de la granulation humide. RetaLac® indique une performance très constante (comprimés plats, cylindriques, presse excentrique EKO, Korsch, Berlin).

Afin de garantir une compactibilité exacte et prévisible du mélange de poudres, on a contrôlé de routine la force de compaction maximale du poinçon inférieur et supérieur, ainsi que les forces résiduelles et d'éjection. Lors d'une compression, on privilégie en général les forces constantes à l'intérieur de certaines limites [9]. En préparant une formulation de trois manières différentes (avec RetaLac®, comme mélange physique de mêmes composants ou par granulation humide) avec 10% de propranolol HCl, les mélanges de poudres, qui en résultent, présentent alors des comportements différents sur la presse à comprimés. En ce qui concerne la préparation basée sur le RetaLac® et le mélange physique des deux composants, les valeurs absolues des forces de compression sont visiblement plus basses qu'avec le mélange issu de la granulation humide. Le produit de la granulation humide, ainsi que le mélange physique des deux composants sont définis par une fluctuation abusive des forces de compression en fonction du temps. En revanche, RetaLac® présente une performance très constante (**Image 14**).

Indépendamment du point de départ de la fabrication et du degré de charge en principe actif, tous les comprimés ont généralement révélé une friabilité en dessous de 1%. Avec une charge en principe actif de 10%, aucune différence n'était alors discernable, avec des concentrations plus élevées, RetaLac® était supérieur au mélange physique des deux composants (**Image 15**).

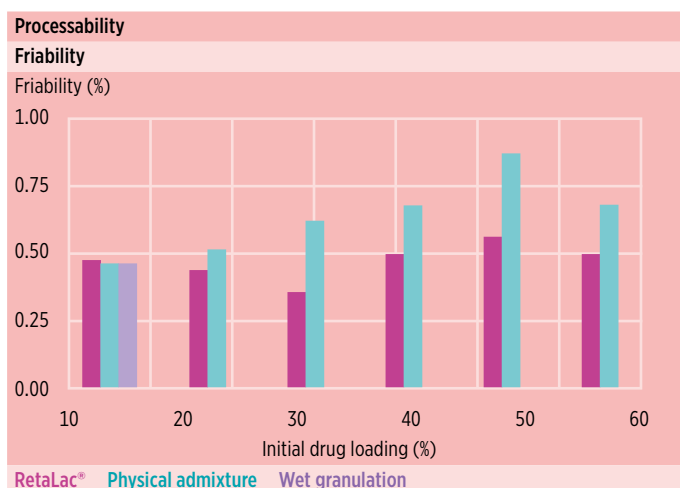


Image 15 : influence de la production sur la friabilité des comprimés au lactose, à l'hyppromellose et au propranolol HCl, avec différentes charges en principe actif.

Exemple de formulation : Acide ascorbique à libération retardée du principe actif

Avec RetaLac®, il est très facile d'atteindre une libération de 80% après 5 heures (env. 97% après 8 heures), en ce qui concerne l'acide ascorbique. La fluidité et la densité du mélange à compresser se montrent très satisfaisantes. Une pression appliquée à 200 MPa implique une dureté d'environ 100 N accompagnée d'une friabilité correspondante de 0,5%. La compression (presse excentrique EK 0 ; Korsch) a été effectuée avec un poinçon plat et rond, d'un diamètre de 11,3 mm (Images 16 et 17).

Exemple de formulation		
Composition		
Teneur	(%)	(mg)
Acide ascorbique	51,54	257,7
RetaLac®	47,96	239,8
Stéarate de magnésium	0,50	2,5
Somme	100	500

Image 16 : les formulations prises à titre d'exemple sont composées de l'excipient lactose-hypromellose RetaLac® de MEGGLE et d'acide ascorbique. La fabrication a été effectuée par DC (presse excentrique EK 0, Korsch ; poinçon plat et rond, d'un diamètre de 11,3 mm).

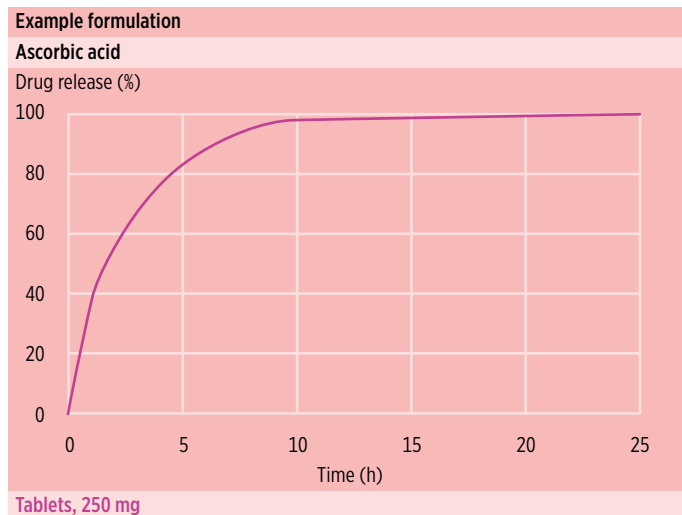


Image 17 : libération relative du principe actif des comprimés d'acide ascorbique dans un milieu aqueux selon la monographie « Comprimés d'acide ascorbique » (USP-NF). La production des comprimés a été engendrée par DC, tous les tests ont été répétés six fois.

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 18 donne des indications sur la taille du conditionnement, le matériau et la dureté.

Conditionnement et durabilité			
RetaLac®			
	Taille	Matériau	Validité de
RetaLac®	12 kg	Fût en plastique avec revêtement PE-EVOH-PE	24 mois

Image 18 : conditionnement et durabilité de RetaLac®.



Littérature

- [1] Colombo, P. (1993). Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 11: 37 – 57.
- [2] Shangraw, R. F. (1989). *Compressed Tablets by Direct Compression Granulation Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets, Vol.1*, Marcel Dekker, USA, 2nd ed: 195 – 246.
- [3] Guideline On Excipients In The Dossier For Application For Marketing Authorisation Of A Medicinal Product Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [4] FlowRatex® Instruction Manual (2010). 28452 Constellation Road, Valencia, Ca. USA.
- [5] Siepmann, J., Streubel, A., Peppas, N. A. (2002). Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the “sequential layer” model. *Pharmaceutical Research* 19: 306 – 314.
- [6] Blagoeva, R., and Nedev, A. (2006). Monolithic Controlled Delivery Systems: Part II Basic Mathematical Models. *Bioautomation* 5: 106 – 117.
- [7] Siepmann, J., Karrou, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, F. (2013). Predicting drug release from HPMC/lactose tablets. *Int. J. Pharm.* 441: 826 – 834.
- [8] Siepmann, F., Karrou, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, J. (2013). A Simple Mathematical Model Allowing for the Prediction of Drug Release from HPMC/lactose-based Controlled Release Matrix Tablets. Poster, AAPS.
- [9] Bogda, M. J. (2007). *Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting*. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Ed. Swarbrick J., informa healthcare, New York, London: 3614.

Remise par

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

Phone +49 8071 730
service.pharma@megggle.com
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