

COMPACTAGE →
COMPRESSION DIRECTE →
LACTOSE « CO-TRAITÉ »

Brochure technique
StarLac®



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

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

L'alpha-lactose monohydraté et l'amidon sont des excipients fonctionnels pour la fabrication des formes pharmaceutiques orales. Les deux sont d'origine naturelle et font partie intégrante de l'industrie pharmaceutique depuis des décennies. Le lactose est utilisé principalement en tant qu'additif. L'amidon peut être employé comme additif et désintégrant modéré. Le « co-traitement » de l'alpha-lactose monohydraté et de l'amidon par atomisation engendre un nouvel excipient monoparticulaire nommé StarLac®. Celui-ci montre une meilleure compactibilité (plus haute dureté des comprimés), de même qu'une augmentation de la fluidité par rapport au mélange physique des deux composants. StarLac® est constitué de 85 % d'alpha-lactose monohydraté et de 15 % d'amidon naturel. Les deux composants ne sont soumis à aucune transformation chimique pendant le processus spécial de fabrication.

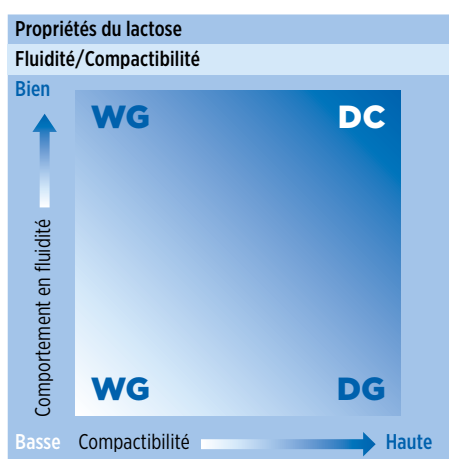


Image 1 : exigences envers la fluidité et la compactibilité d'un mélange de poudres pour diverses techniques de compression (DC = compression directe, WG = granulation humide, DG = granulation sèche) [3].



Indications réglementaires et significatives de qualité

Les matières premières, alpha-lactose monohydraté et amidon, utilisées dans la fabrication de StarLac® sont conformes à la monographie (Ph. Eur., USP-NF et JP). Pendant la production de StarLac®, les propriétés chimiques des deux matières premières ne sont pas modifiées. StarLac® peut être considéré formellement comme mélange de deux composants monographiés, l'alpha-lactose monohydraté et l'amidon de maïs naturel [4].

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

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 certifié 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

StarLac® a été développé spécialement pour la compression directe (DC). Par ailleurs, une application dans diverses autres formes pharmaceutiques (p. ex. : les capsules, les sachets) ou dans d'autres technologies de production (p. ex. : la compaction à rouleaux) est possible. En comparant StarLac® avec un mélange physique correspondant des deux composants, StarLac® indique alors une fluidité et compactibilité nettement améliorées. Au même titre, la désintégration des comprimés de StarLac® montre une sensibilité plus basse aux additifs lubrifiants et à la dureté des comprimés. En raison de sa déformation cassante et plastique, StarLac® trouve également son application dans la granulation sèche.

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

AVANTAGES

StarLac®

- Excellente compactibilité
- Excellente coulabilité
- Désintégration rapide, pour la plupart indépendante de la dureté des comprimés
- Compactage et propriétés d'hydratation sont en grande partie indépendants des types de lubrifiants hydrophobes et des quantités

Répartition des tailles de particules (PSD)

Image 2 montre la PSD typique de StarLac® déterminée par diffraction laser. La PSD étroite de StarLac® facilite un mélange de poudres homogène, l'une des conditions de base pour obtenir une qualité constante de comprimés.

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

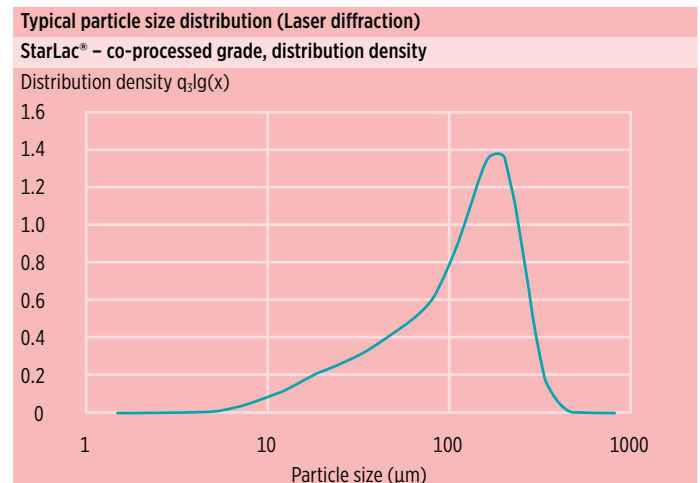
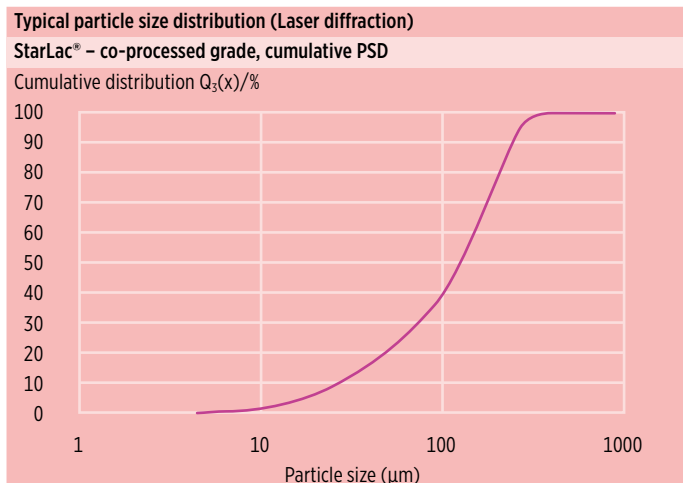


Image 2 : PSD cumulative typique et la répartition de la densité de StarLac®. Pour effectuer les mesures, le système suivant, Sympatec®/Helos & Rodos, a été utilisé.

Granulométrie – Lactose « co-traité »		
	Lactose	StarLac®
		Spécifié/Typique
Répartition des tailles de particules	< 32 μm	$\leq 15\%$ / 6%
Méthode : tamisage à jet d'air	< 160 μm	35 – 65% / 49%
	< 250 μm	$\geq 80\%$ / 90%
	< 315 μm	/ 99%

Image 3 : PSD spécifique de StarLac® 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.

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**).

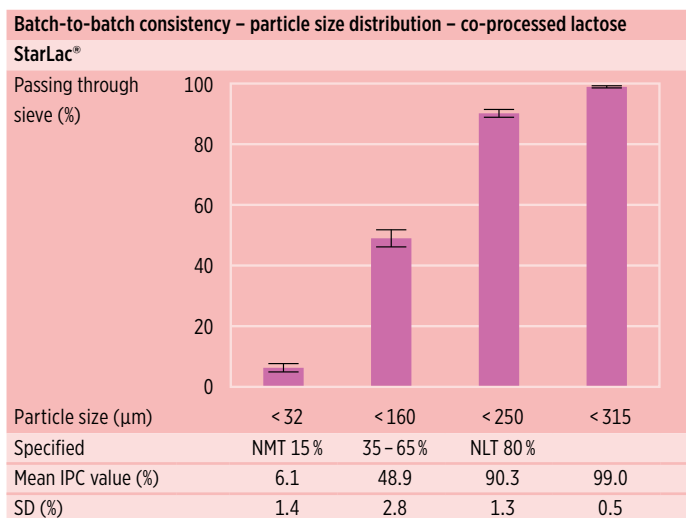


Image 4 : la PSD constante (tamisage à jet d'air) de StarLac® est clairement définie par une faible variabilité de charge à charge. Ici, on indique les résultats des contrôles permanents de processus de fabrication (IPC) de toutes les charges produites sur une période de 12 mois.

Isothermes

StarLac® montre une absorption d'eau modérée sous humidité rel. en augmentation (mesure effectuée à 20 °C). Ceci est dû essentiellement à la fraction contenue en amidon (**Image 5**).

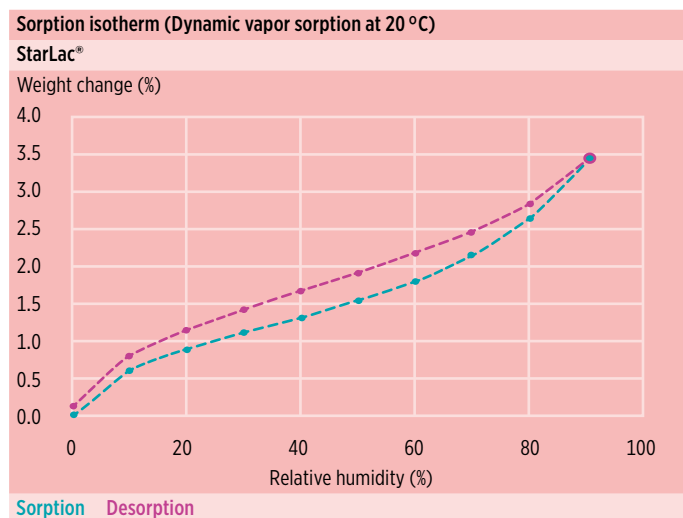


Image 5 : isotherme sorption/désorption de vapeur d'eau de StarLac® (à 20 °C). La mesure a été effectuée par un système de sorption/désorption d'humidité SPS-1µ.

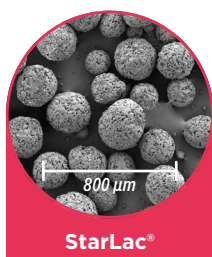


Image 6 : photo SEM de StarLac®. Prise par ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV ; vaporisé par Au/Pd).

Caractérisation par microscopie électronique à balayage (SEM)

Les particules de StarLac® présentent une forme sphérique qui résulte de l'atomisation utilisée. La morphologie et la structure de surface de StarLac® peuvent empêcher une ségrégation et permettre d'obtenir de meilleurs résultats en vue de l'uniformité de la teneur des préparations à monodoses (**Image 6**).

Propriétés relatives à la fonctionnalité

Comportement en fluidité

L'appréciation de la fluidité d'après FlowRatex® indique les résultats suivants : StarLac® présente une fluidité nettement meilleure par rapport à son mélange physique des deux composants, constitué de lactose atomisé et d'amidon. D'une part, le mélange physique des deux composants montre une plus haute variabilité en raison d'une coulabilité irrégulière (**Image 7**). D'autre part, StarLac® se caractérise par un « Flowability Index » plus bas (StarLac® = 2 mm, mélange physique = 16 mm). Ceci met en évidence la fluidité supérieure de StarLac® (**Image 8**).

La fluidité peut également être décrite par le facteur d'Hausner (HF), l'index Carr (CI) ou bien l'angle de repos par versement. Si l'HF s'élève à moins de 1,25 ou si le CI se trouve en dessous de 20, la poudre présente en règle générale des capacités de fluidité libre. Un angle de repos entre 31-35° décrit une bonne fluidité et se dégrade en général avec des angles croissants. **Image 9** montre des indices typiques de fluidité pour StarLac®, ceux qui mettent en évidence une fluidité excellente.

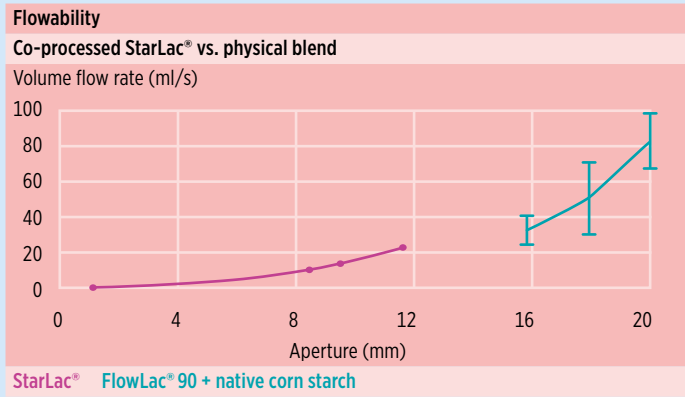


Image 7 : fluidité de StarLac®, d'après FlowRatex® et du mélange physique de ses deux composants, indiquée ici par le taux de fluidité volumique (ml/s) en tant que fonction de l'ouverture (mm).

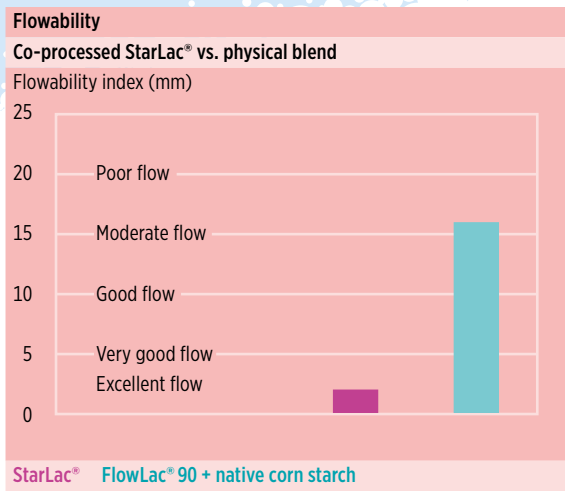


Image 8 : « Flowability Index » de StarLac® et le mélange physique de ses deux composants. Des valeurs plus basses indiquent une meilleure fluidité.

Fluidité					
StarLac® - Lactose « co-traité »					
	Angle de repos par versement (°)	Densité apparente (g/l)	Densité tassée (g/l)	Facteur d'Hausner	Index Carr (%)
StarLac®	29	540	670	1,24	19,40

Image 9 : paramètres typiques de technologie de poudre pour l'appréciation de la fluidité de StarLac®. Des méthodes de la Ph. Eur. ont été utilisées.

Compactibilité et friabilité

StarLac® montre une dureté de comprimés plus que satisfaisante à l'aide des pressions de compaction même basses et modérées (**Image 10**). Il est également possible d'envisager des friabilités inférieure à un pour cent qui sont d'une importante exigence

pour poursuivre la manipulation des comprimés (**Image 11**). On pourrait ainsi éviter un enrobage.

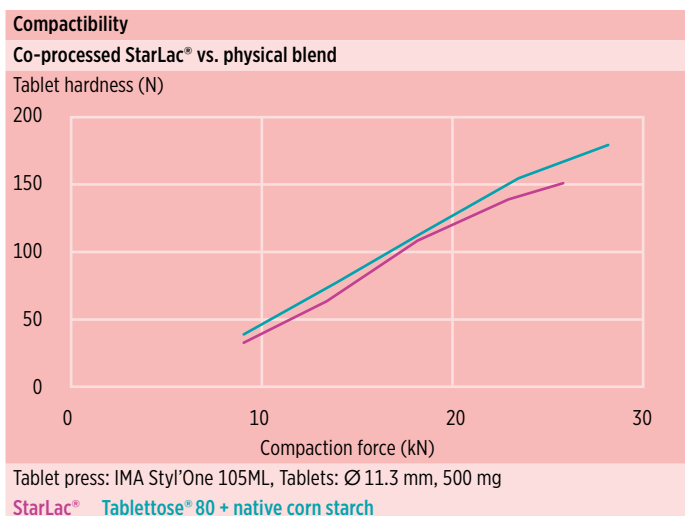


Image 10 : profil force/dureté de StarLac® par rapport au mélange physique des mêmes composants. Les comprimés ont été fabriqués à l'aide d'une presse à comprimés IMA Styl'One (diamètre = 11,3 mm ; poids des comprimés = 500 mg).

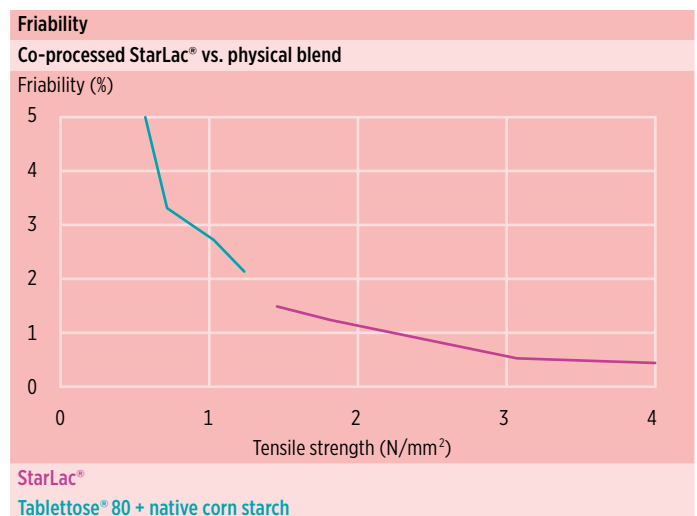


Image 11 : la friabilité de StarLac® en comparaison avec son mélange physique des deux composants.

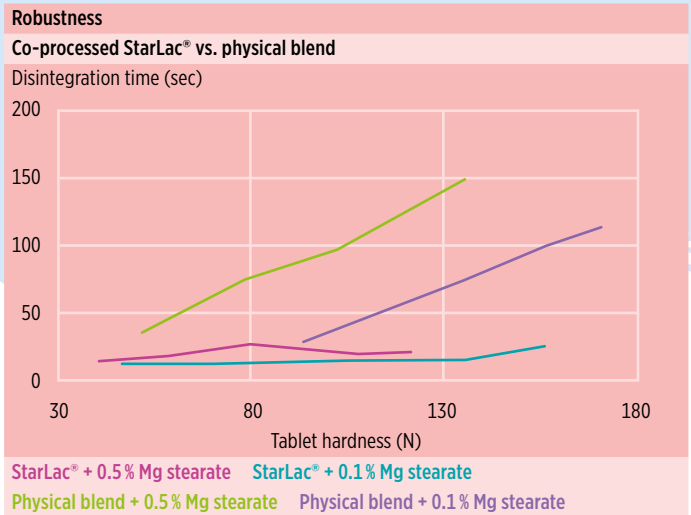


Image 12 : désintégration des comprimés fabriqués avec StarLac® ou du mélange physique des deux composants. Le temps de désintégration pour StarLac® est en grande partie indépendant de la dureté des comprimés et de l'additif lubrifiant.

Désintégration des comprimés et libération du principe actif

L'hydratation rapide de StarLac® permet son application dans les formulations qui nécessitent une désintégration des plus rapides. Les comprimés de StarLac® se désintègrent essentiellement indépendamment de leur dureté et de leur additif lubrifiant. StarLac® se différencie ainsi nettement du mélange physique (Images 12 et 13). Résultant de la désintégration rapide, StarLac® peut également accélérer la libération du principe actif (Image 14). Ceci permet une application optimale de formulations de comprimés orodispersibles.

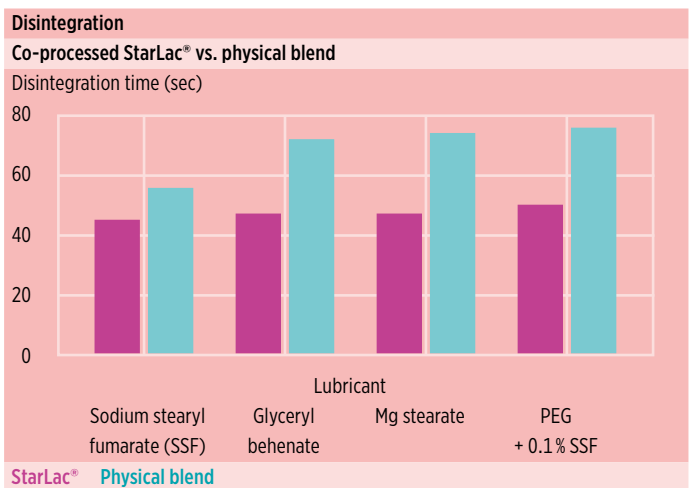


Image 13 : désintégration des comprimés en dépendance du type de lubrifiant. StarLac® en rapport avec son mélange physique des deux composants. L'additif lubrifiant s'élevait à 0,5%.

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

Conditionnement et durabilité			
StarLac®			
	Taille	Matériau	Validité du produit
StarLac®	25 kg	Sac en papier avec revêtement PE-EVOH-PE	36 mois

Image 15 : conditionnement et durabilité de StarLac®.

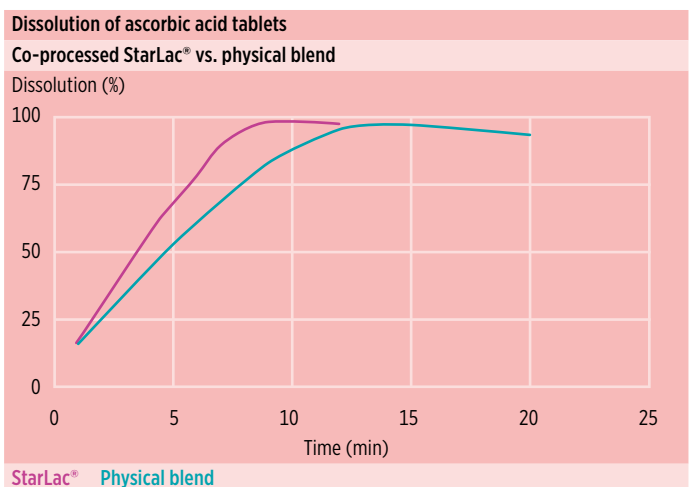


Image 14 : profil de libération de l'acide ascorbique (30 % de charge en principe actif) des comprimés de StarLac® ou bien de l'application du mélange physique des deux composants.



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 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