

CELLULOSE LACTOSE

COMPRESSION →
COMPRESSION DIRECTE →
LACTOSE « CO-TRAITÉ »

Brochure technique
Cellactose® 80



Lactose « co-traité » de MEGGLE pour la compression directe : Cellactose® 80

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 à compacter le tout pour obtenir la forme pharmaceutique finale [1, 2].

L'une des conditions pour la compression directe et l'utilisation d'un équipement moderne de compression 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 ; la fluidité et la compactibilité étant insuffisantes dans de nombreux cas (Figure 1).

Description du produit

L'alpha-lactose monohydraté et la poudre de cellulose sont des excipients fonctionnels pour la fabrication des formes pharmaceutiques orales. Tous deux sont d'origine naturelle et font définitivement partie des composants de l'industrie pharmaceutique depuis des décennies.

Le « co-traitement » d'alpha-lactose monohydraté et de la poudre de cellulose, obtenu par atomisation, engendre un nouvel excipient monoparticulaire, le Cellactose® 80. Cet excipient présente une amélioration des propriétés de compactibilité (plus haute dureté des comprimés) ainsi qu'une augmentation de la fluidité par rapport au mélange physique des deux composants. Cellactose® 80 est constitué de 75 % d'alpha-lactose monohydraté et de 25 % de poudre de cellulose. Les deux composants ne font l'objet d'aucune modification chimique pendant le processus spécifique de fabrication.

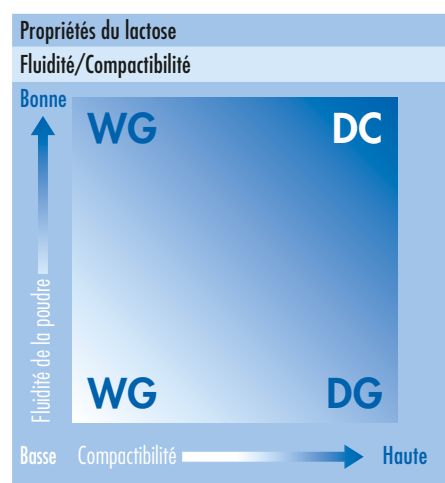


Figure 1 : exigences envers la fluidité et la compactibilité d'un mélange de poudres pour diverses techniques de compression (DC = compression directe, WG = granulation humide, DG = granulation sèche) [3].

Indications réglementaires et significatives de qualité

L'alpha-lactose monohydraté et la poudre de cellulose, employés comme matières premières dans la fabrication du Cellactose® 80, sont conformes aux exigences de la monographie (Ph. Eur., USP-NF et JP). Lors de la fabrication de Cellactose® 80, les propriétés chimiques des deux substances de base ne sont pas modifiées. Selon les réglementations européennes, on peut considérer Cellactose® 80 comme mélange de deux composants monographiés. Concernant l'enregistrement par la Food and Drug Administration (FDA), un Drug Master File (DMF) de Cellactose® 80 est mis à disposition. 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 ISO 9001:2008 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>.

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 l'excellente qualité de nos produits, la première priorité de MEGGLE est d'appliquer les normes pharmaceutiques réglementaires et de les satisfaire.

Application

Cellactose® 80 a été développé spécialement pour la compression directe. Toutefois, son application est possible pour d'autres formes pharmaceutiques ou d'autres technologies de production. En comparant Cellactose® 80 avec le mélange physique correspondant des deux composants, on constate avec Cellactose® 80 une amélioration très nette de la fluidité et de la compactibilité. Par ailleurs, une haute adhérence des substances actives est observée. Avec les formes pharmaceutiques à faible dosage, Cellactose® 80 peut mener à une ségrégation minimisée à l'intérieur du mélange de poudres. L'excellente compactibilité de Cellactose® 80 facilite la production des formes pharmaceutiques à fort dosage. Cellactose® 80 offre un maximum de flexibilité pour le développement de vos formulations.

- Compression directe
- Basse charge en principes actifs
- Haute charge en principes actifs

AVANTAGES

Cellactose® 80

- Excellente compactibilité
- Excellente fluidité
- Approprié à la perfection aux principes actifs difficiles à compacter
- Haute capacité liante des principes actifs
- Texture idéale de la surface des comprimés en vue d'un enrobage simplifié

Répartition des tailles de particules (PSD)

Figure 2 montre la PSD typique de Cellactose® 80, déterminée par diffraction laser. L'étroite PSD de Cellactose® 80 permet d'obtenir un mélange de poudres homogène, l'une des conditions de base pour une qualité constante des comprimés.

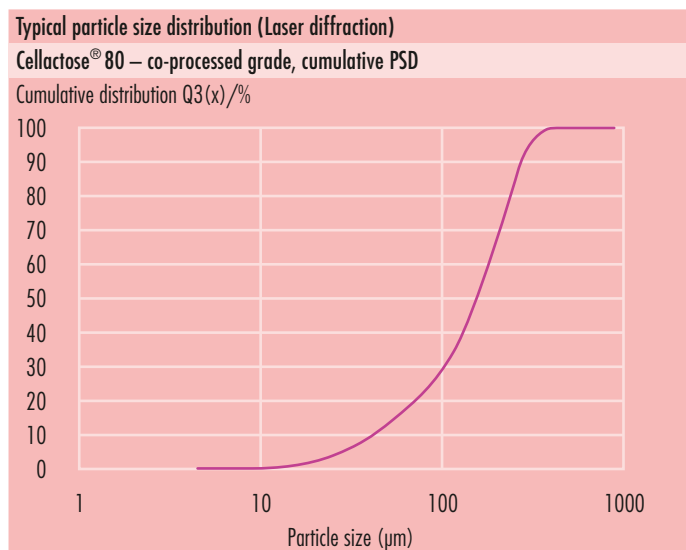


Figure 3 représente la PSD typique de Cellactose® 80 déterminée par tamisage à jet d'air. Ces paramètres font partie d'un contrôle permanent de processus de fabrication (IPC) et de spécification.

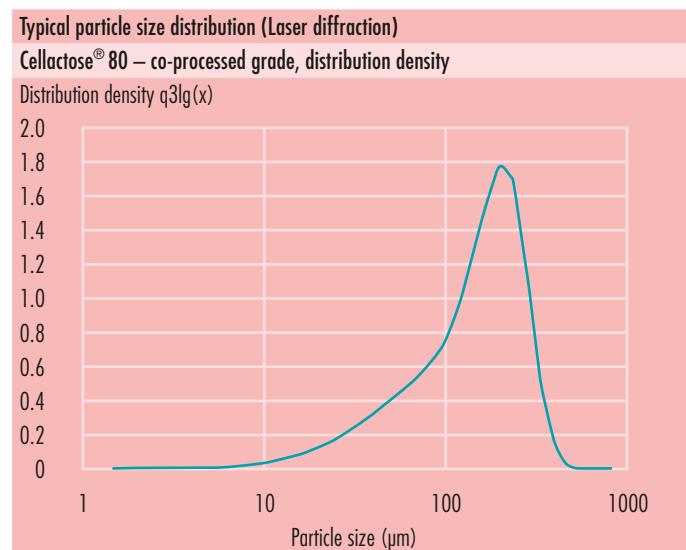


Figure 2 : répartition cumulative typique des tailles de particules et de densité de Cellactose® 80. Pour effectuer les mesures, le système suivant, Sympatec®/Helos & Rodas particle size analyzer, a été utilisé.

Granulométrie – Lactose « co-traité »		
	Lactose	Cellactose® 80 spécifié/typique
Répartition des tailles de particules.	< 32 µm	≤ 20%/7%
	< 160 µm	35 – 65%/54%
Méthode : tamisage à jet d'air	< 250 µm	≥ 80%/93%

Figure 3 : PSD spécifique de Cellactose® 80 par tamisage vibrant (graphisme en relief). Les valeurs typiques ont été déterminées par un contrôle permanent des processus de fabrication et servent exclusivement 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 validation les plus sévères, ainsi que les contrôles permanents des processus de fabrication (IPC) assurent la consistance de production et la qualité (Figure 4).

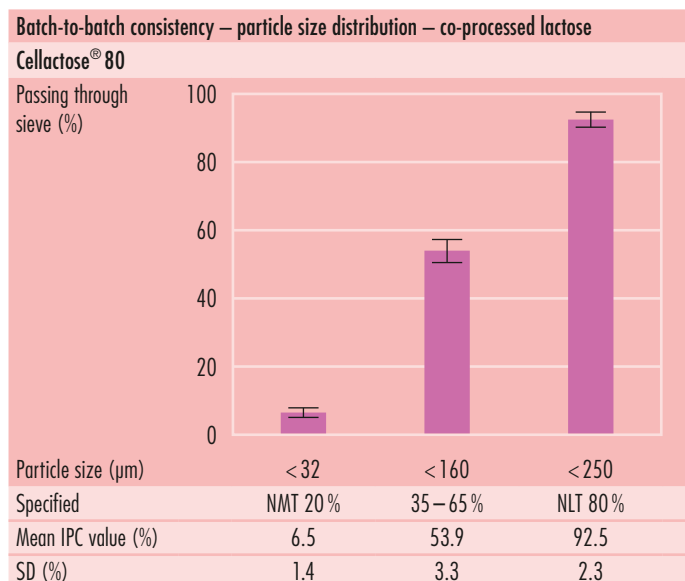


Figure 4 : la PSD constante (tamisage à jet d'air) de Cellactose® 80 est clairement définie par une faible variabilité de charge à charge. Ici, on indique les résultats des contrôles permanents de processus de fabrication (IPC) de toutes les charges produites sur une période de 12 mois.

Isothermes

Cellactose® 80 montre une absorption d'eau modérée sous forte humidité rel. de l'air. Ceci est dû essentiellement à la teneur en poudre de cellulose (Figure 5).

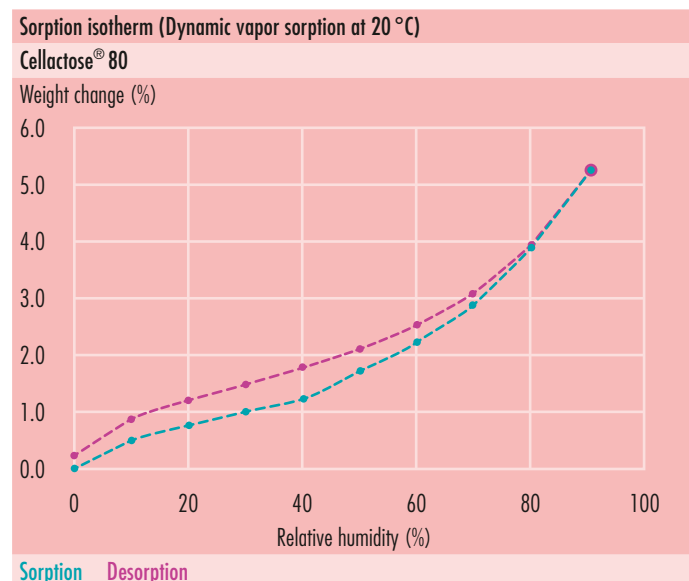


Figure 5 : isothermes sorption/désorption de Cellactose® 80.

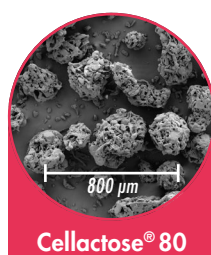


Figure 6 : photo SEM de Cellactose® 80.

Caractérisation par microscopie électronique à balayage (SEM)

Les particules de Cellactose® 80 présentent une forme sphérique qui résulte de l'atomisation utilisée. La morphologie et la structure de surface de Cellactose® 80 peuvent empêcher une ségrégation et avoir l'avantage d'obtenir de meilleurs résultats en vue de l'uniformité de la teneur des préparations à dose unitaire (Figure 6).

Propriétés relatives à la fonctionnalité

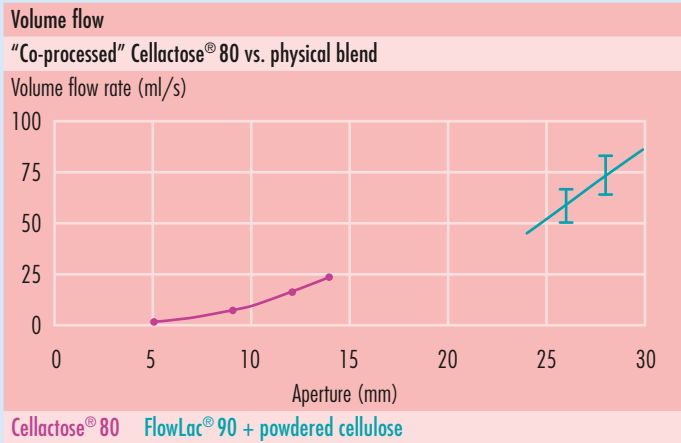


Figure 7 : fluidité de Cellactose® 80 d'après FlowRatex® et du mélange physique des deux composants, indiquée ici par le taux de fluidité volumique (ml/s) en tant que fonction de l'ouverture (mm).

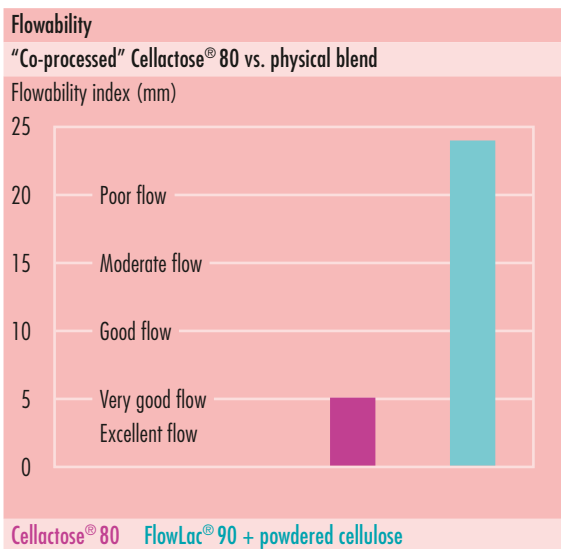


Figure 8 : « Flowability index » de Cellactose® 80 et le mélange physique de ses deux composants. Des valeurs plus basses indiquent une meilleure fluidité.

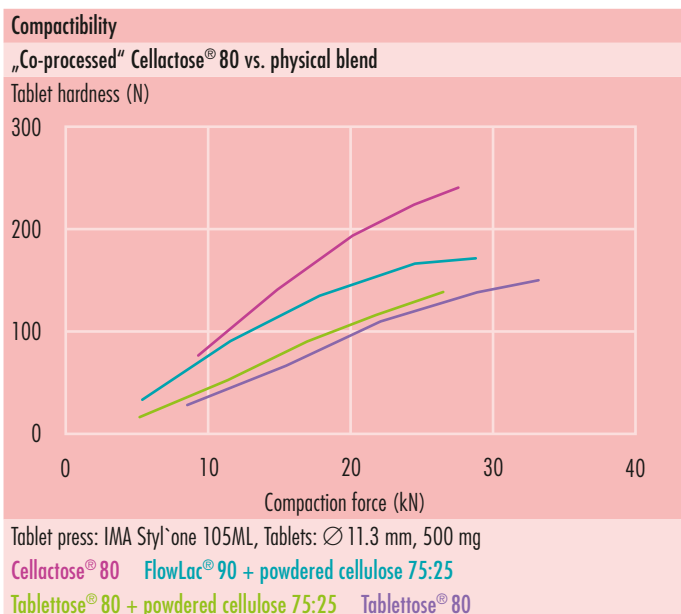


Figure 10 : profil force/dureté de Cellactose® 80 par rapport au mélange physique des mêmes composants et de Tabletose® 80 (lactose aggloméré). Les comprimés ont été fabriqués à l'aide d'une presse à comprimés IMA Styl`One (diamètre = 11,3 mm ; poids des comprimés = 500 mg).

Comportement en fluidité

FlowRatex® indique les résultats suivants :

Cellactose® 80 montre une nette amélioration en fluidité par rapport à son mélange physique constitué de lactose atomisé et de poudre de cellulose. D'une part, le mélange physique des deux composants indique une variabilité plus haute, moyennant une fluidité irrégulière (Figure 7). D'autre part, Cellactose® 80 se caractérise par un « Flowability index » (FI) plus bas (Cellactose® 80 = 5 mm, mélange physique des deux composants = 24 mm). Ceci révèle la fluidité supérieure de Cellactose® 80 (Figure 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 le 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 par versement entre 31–35° décrit une bonne fluidité et se dégrade en général avec des valeurs croissantes. Figure 9 montre des indices typiques de fluidité pour Cellactose® 80, ceux qui mettent en évidence la très bonne fluidité.

Fluidité
Cellactose® 80 – Lactose « co-traité »

	Angle de repos par versement (°)	Densité apparente (g/l)	Densité tassée (g/l)	Facteur d'Hausner	Index Carr (%)
Cellactose® 80	34	370	490	1,32	24,49

Figure 9 : paramètres typiques de technologie de poudre pour l'appréciation de la fluidité de Cellactose® 80.

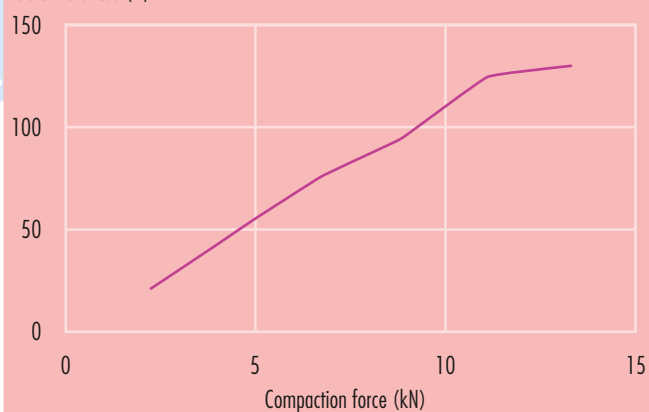
Compactibilité et friabilité

La combinaison du lactose et de la cellulose mène en général à des comprimés plus durs. Concernant le Cellactose® 80, il en résulte des valeurs plus hautes en compactibilité par rapport à son mélange physique de mêmes composants (Figure 10). On peut obtenir des formules chargées jusqu'à 70% en principes actifs (Figure 11). En raison de son excellente compactibilité et de sa basse friabilité (< 1%) (Figure 12), on peut se passer de l'enrobage.

Compactibility

High-dose Vitamin C formulation with Cellactose® 80

Tablet hardness (N)



Cellactose® 80 Tablet press: Korsch EK 0, Tablets: Ø 8 mm, 240 mg

Figure 11 : profil force/dureté d'un exemple de formulation constituée de l'excipient de MEGGLE Cellactose® 80 (30%), de vitamine C (69%) et de Compritol® 888 (1%). La fabrication des comprimés se produisant par DC. Presse à comprimés Korsch EK 0 ; poinçon rond et plat de 8 mm de diamètre. Le poids des comprimés étant en moyenne de 240 mg.

Adsorption en surface

En raison de la surface rugueuse de Cellactose® 80, des particules de principes actifs peuvent être très facilement adsorbées. Cellactose® 80 est ainsi recommandé pour les formes pharmaceutiques à bas dosage. Cellactose® 80 réduit la ségrégation pendant la production en assurant ainsi l'uniformité de la teneur du produit final. Afin de rehausser la capacité d'adsorption des principes actifs, on a mélangé Glibenclamid avec différents excipients [4]. Les principes actifs non adsorbés ont été éliminés mécaniquement et le reste quantifié. La figure 13 indique la supériorité d'adsorption de Cellactose® 80 par rapport à d'autres excipients.

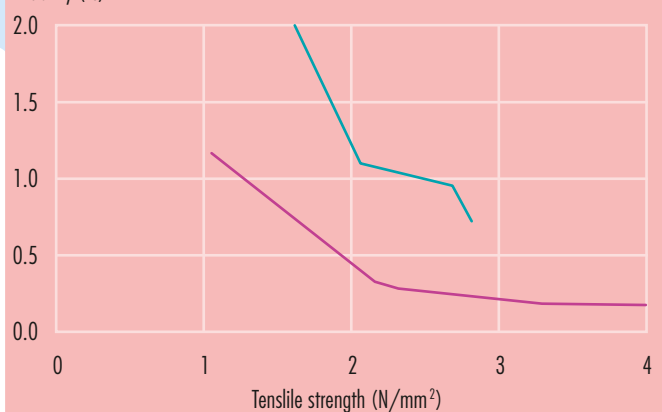
Conditionnement et durabilité

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. La figure 14 donne des indications sur la taille du conditionnement, le matériau et la durabilité.

Friability

"Co-processed" Cellactose® 80 vs. physical blend

Friability (%)



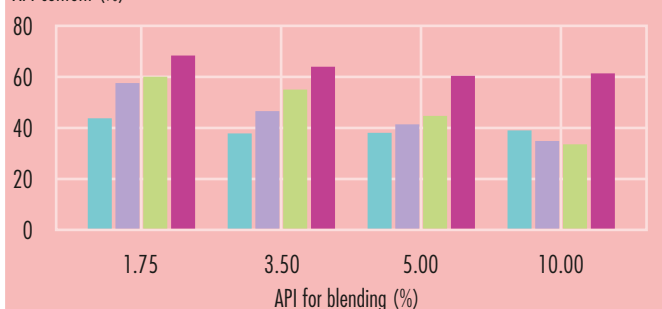
Cellactose® 80 Tablettose® 80 + powdered cellulose 75:25

Figure 12 : friabilité des comprimés avec Cellactose® 80 ou plutôt avec leur mélange physique des deux composants.

Adherence capacity

Content uniformity – Cellactose® 80 vs. various excipients

API content (%)



Avicel PH 200 Ludipress Karion Instant Cellactose® 80

Figure 13 : adsorption en surface de différents excipients [4].

Conditionnement et durabilité

Cellactose® 80

	Taille de conditionnement	Matériau	Durabilité
Cellactose® 80	20 kg	sac en papier avec revêtement PE-EVOH-PE	36 mois
		carton avec revêtement PE-EVOH-PE	

Figure 14 : conditionnement et durabilité de Cellactose® 80 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] Mîinea, 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] Schmidt Rubensdorfer (1994). Evaluation of Ludipress as a “Multipurpose Excipient” for DC Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties, *Drug dev. ind. Pharm.* 20(18), 2899–2925

MEGGLE App:



Remise par

MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology
Megglestrasse 6–12
83512 Wasserburg
Germany

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