

MICROCE LAC

COMPACTAGE →
COMPRESSION DIRECTE →
LACTOSE « CO-TRAITÉ »

Brochure technique
MicroceLac® 100



Lactose « co-traité » de MEGGLE pour la compression directe : MicroceLac®100

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 la cellulose microcristalline (MCC) sont des excipients fonctionnels pour la fabrication des formes pharmaceutiques orales. Les deux sont d'origine naturelle et font définitivement partie des composants de l'industrie pharmaceutique depuis des décennies. Le lactose est surtout employé comme additif, alors que la poudre de cellulose microcristalline peut être utilisée comme additif et liant. Le « co-traitement » d'alpha-lactose monohydraté et de la cellulose microcristalline engendre, par atomisation, un nouvel excipient monoparticulaire, le MicroceLac®100. Celui-ci montre une meilleure compactibilité (p. ex. : une plus haute dureté des comprimés), de même qu'une augmentation de la fluidité en comparaison avec le mélange physique des deux composants. MicroceLac®100 est constitué de 75% d'alpha-lactose monohydraté et de 25% de cellulose microcristalline. Les deux composants ne font l'objet d'aucune modification chimique pendant le processus spécifique de fabrication.

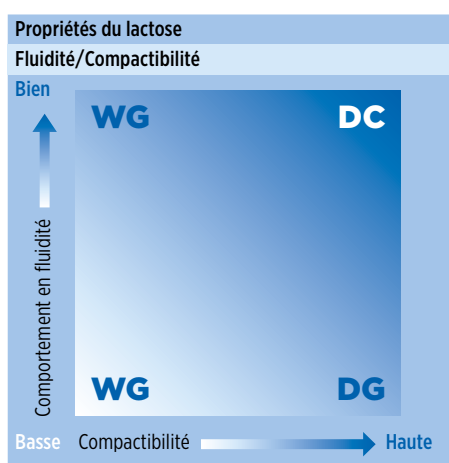


Image 1 : exigences envers la fluidité et la compactibilité d'un mélange de poudres pour diverses techniques de compression (DC = compression directe, WG = granulation humide, DG = granulation sèche) [3].

Indications réglementaires et significatives de qualité

L'alpha-lactose monohydraté et la cellulose microcristalline, employés comme matières premières dans la fabrication de MicroceLac®100, sont conformes aux exigences de la monographie (Ph. Eur., USP-NF et JP). Lors de la fabrication de MicroceLac®100, les propriétés chimiques des deux excipients de base ne sont pas modifiées. MicroceLac®100 peut être considéré formellement comme mélange de deux composants monographiés, l'alpha-lactose monohydraté et de cellulose microcristalline [4].

Pour l'enregistrement par le Food and Drug Administration (FDA) un « Drug Master File » (DMF) de MicroceLac®100 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 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

MicroceLac®100 a été développé spécialement pour la compression directe (DC). En dehors de cela, l'application est possible dans d'autres formes pharmaceutiques (p. ex. : capsules, sachets) ou technologies de production (p. ex. : compactage à rouleaux). En comparant MicroceLac®100 avec le mélange physique correspondant des deux composants, on constate avec MicroceLac®100 une amélioration très nette de la fluidité et de la compactibilité. On observe par ailleurs une haute adhérence du principe actif. Avec les formes pharmaceutiques à faible dosage, MicroceLac®100 peut mener à une ségrégation minimisée à l'intérieur du mélange de poudre. Ceci améliore la qualité du mélange ainsi que l'uniformité de la teneur. Il est possible de fabriquer des formes pharmaceutiques à haut dosage grâce à l'excellente compactibilité de MicroceLac®100. MicroceLac®100 offre une flexibilité maximale pour vos formulations.

- Compression directe
- Granulation sèche (séchage à rouleaux, slugging)
- Remplissage de capsules

AVANTAGES

MicroceLac®100

- Excellente compactibilité et fluidité
- Approprié à la perfection aux principes actifs difficiles à compacter (p. ex. : les extraits de plantes)
- Texture idéale de la surface des comprimés en vue d'un enrobage simplifié
- Haute adhérence des surfaces évite la ségrégation et améliore l'uniformité du contenu



international excipients
certification

Répartition des tailles de particules (PSD)

Image 2 montre la PSD typique de MicroceLac®100, déterminée par diffraction laser. L'étroite PSD de MicroceLac®100 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 MicroceLac®100 déterminée par tamisage à jet d'air. Ces paramètres font partie d'un contrôle permanent de processus de fabrication (IPC) et de spécification.

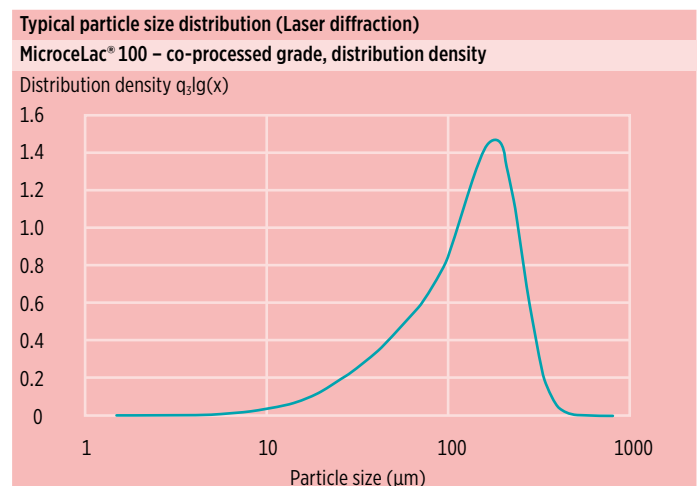
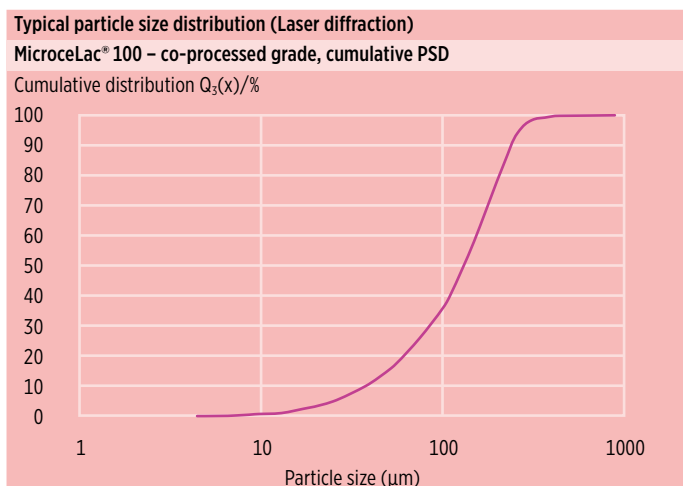


Image 2 : répartition cumulative typique des tailles de particules et répartition de la densité de MicroceLac® 100. Pour effectuer les mesures, le système suivant, Sympatec®/Helos & Rodos, a été utilisé.

Granulométrie – Lactose « co-traité »		
	Lactose	MicroceLac® 100
		Spécifié/Typique
Répartition des tailles de particules	< 32 μm	$\leq 15\%$ / 7%
Méthode : tamisage à jet d'air	< 160 μm	45–70 %/59 %
	< 250 μm	$\geq 90\%$ /95 %

Image 3 : PSD spécifique de MicroceLac® 100 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).

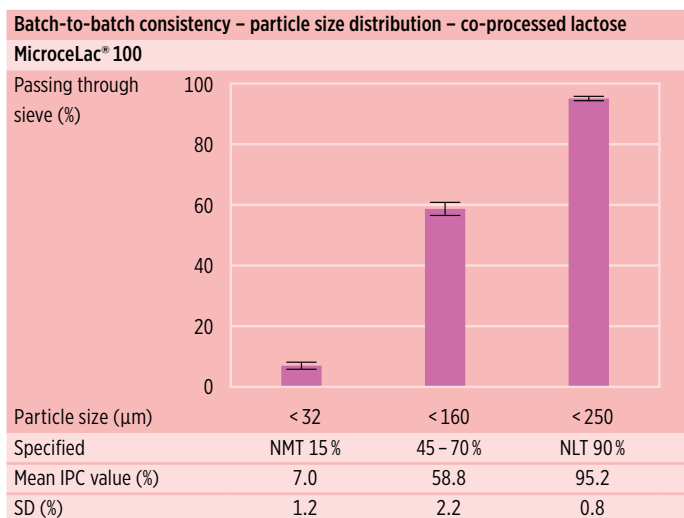


Image 4 : la PSD constante (tamisage à jet d'air) de MicroceLac® 100 est clairement définie par une faible variabilité de charge à charge. Ici, on indique les résultats des contrôles permanents de processus de fabrication (IPC) de toutes les charges produites sur une période de 12 mois.

Isothermes

MicroceLac® 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 MCC (Image 5).

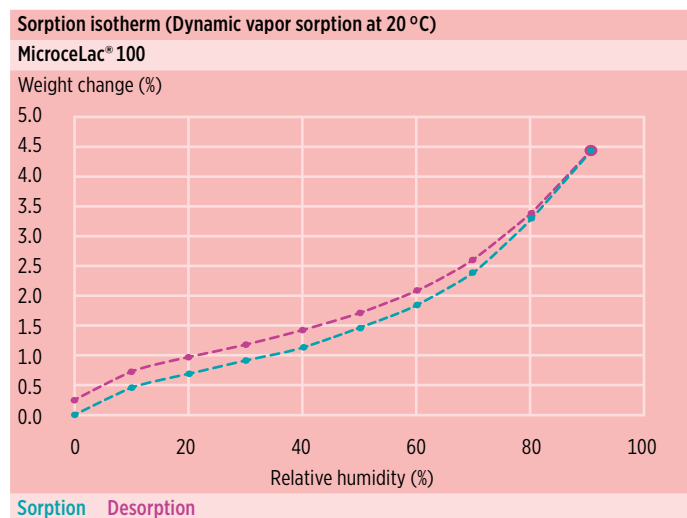


Image 5 : isotherme de sorption/désorption (20 °C) de MicroceLac® 100. La mesure a été effectuée par un système de test de sorption d'humidité SPSx-1µ.

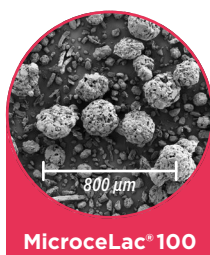


Image 6 : photo SEM de MicroceLac® 100.
 Prise par ZEISS Ultra 55 FESEM
 (U = 5 kV ; vaporisé par Au/Pd).

Caractérisation par microscopie électronique à balayage (SEM)

Les particules de MicroceLac® 100 présentent une forme sphérique qui résulte du processus de fabrication par atomisation. La morphologie et la structure de surface de MicroceLac® 100 peuvent empêcher une ségrégation et avoir l'avantage 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

Dans l'appréciation de la coulabilité d'après FlowRatex®, MicroceLac®100 indique une coulabilité nettement meilleure en comparaison avec le mélange physique du lactose atomisé et de la poudre de cellulose microcristalline. Le mélange physique des deux composants obtient une plus haute variabilité par fluidité irrégulière (**Image 7**). MicroceLac®100 révèle une fluidité supérieure par un « Flowability index » (FI) nettement plus bas (MicroceLac®100 = 2 mm, mélange physique = 9 mm) (**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. Plus l'angle de repos est petit plus la fluidité est meilleure. **Image 9** montre des indices typiques de fluidité pour MicroceLac®100.

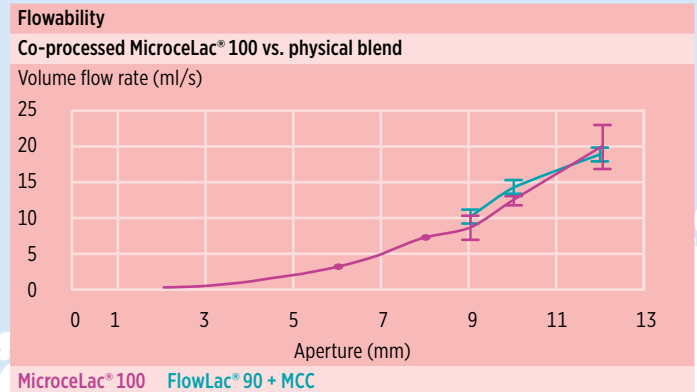


Image 7 : fluidité de MicroceLac® 100, d'après FlowRatex® et du mélange physique de ses deux composants, indiquée ici par le taux de fluidité volumique (ml/s) en tant que fonction de l'ouverture (mm).

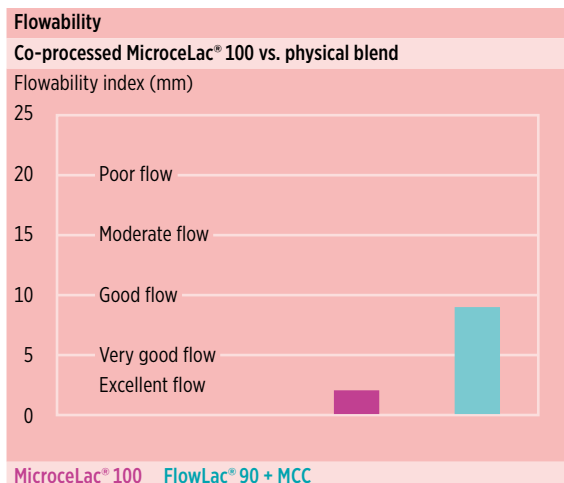


Image 8 : « Flowability index » de MicroceLac® 100 et de son mélange physique des deux composants. Des valeurs plus basses indiquent une meilleure fluidité.

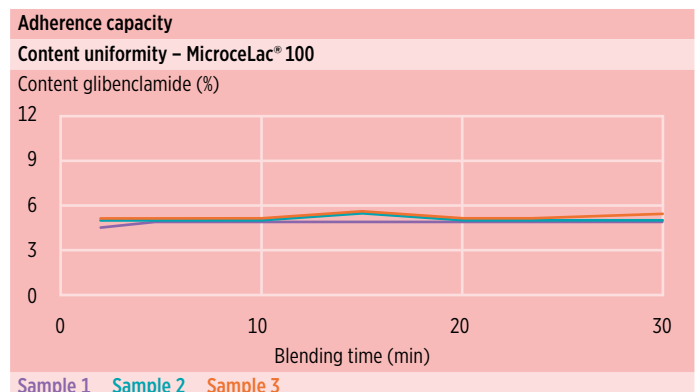
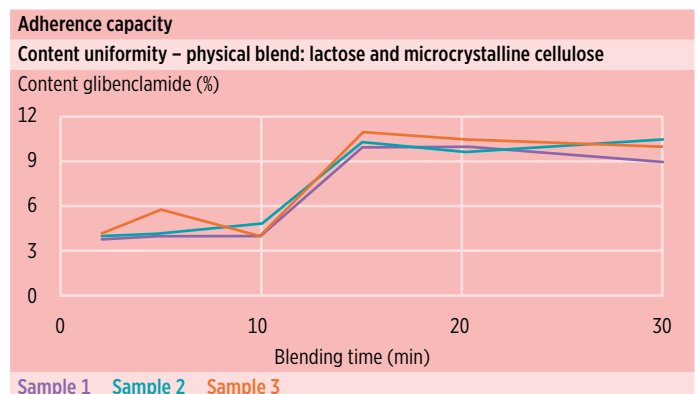
Adhérence du principe actif

En raison de la morphologie de MicroceLac® 100, les forces de cisaillement nécessaires peuvent être produites de manière nécessaire pour disperser parfaitement le principe actif dans le lit de poudre. En raison de la surface de MicroceLac® 100, les particules de principe actif sont très facilement adsorbées, ce qui entraîne une réduction de la ségrégation. Ainsi, la qualité du mélange peut être réhaussée et l'uniformité de la teneur améliorée. Ces propriétés sont un avantage tout spécialement pour les formes pharmaceutiques à bas dosage. Dans la représentation de l'expérience, on a pu obtenir un mélange homogène avec 5% de teneur en principe actif (Glibenclamide) et MicroceLac®100 (**Image 10b**), en comparaison avec le mélange physique des deux composants (**Image 10a**) [5].

Fluidité
MicroceLac® 100 – Lactose « co-traité »

	Angle de repos par versement (°)	Densité apparente (g/l)	Densité tassée (g/l)	Facteur d'Hausner	Index Carr (%)
MicroceLac® 100	34	460	580	1,26	20,69

Image 9 : caractéristiques typiques de technologie de poudre pour l'appréciation de la fluidité de MicroceLac® 100. On a utilisé les méthodes de la Ph. Eur.

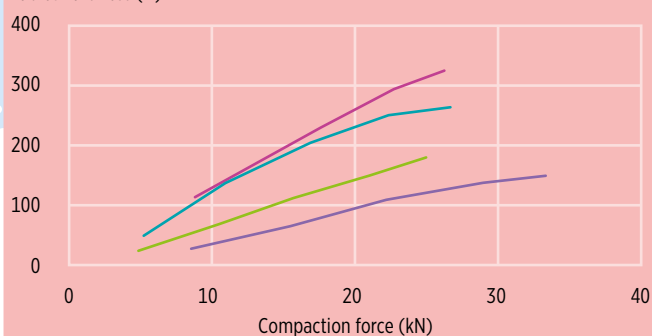


Images 10a et 10b : la qualité du mélange d'une poudre avec 5% de Glibenclamide. En tant qu'additif, on a utilisé soit MicroceLac® 100, soit son mélange physique constitué de lactose et de MCC [5].

Compactibility

Co-processed MicroceLac® 100 vs. physical blend

Tablet hardness (N)



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

MicroceLac® 100 FlowLac® 90 + MCC

Tablettose® 80 + MCC Tablettose® 80

Compatibilité et friabilité

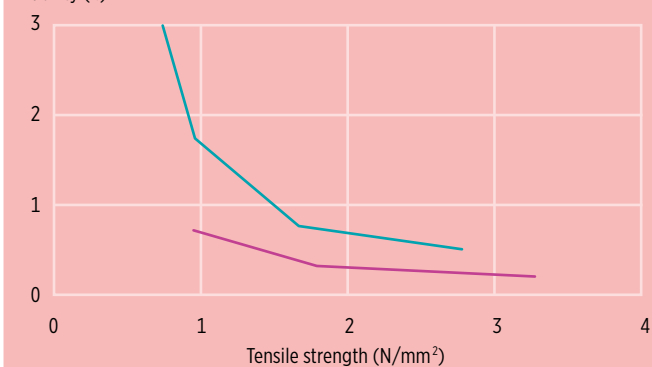
Des études ont pu montrer qu'avec MicroceLac® 100, on obtient des comprimés plus durs, en comparaison avec son mélange physique des deux composants (**Image 11**). De ce fait, des friabilités de moins de 1% peuvent être facilement obtenues et permettent de renoncer à un enrobage de protection (**Image 12**).

Image 11 : profil force/dureté de MicroceLac® 100 en comparaison avec le mélange physique des mêmes composants et de Tablettose® 80 (lactose aggloméré). Les comprimés ont été produits à l'aide de la presse à comprimés IMA Styl'One (diamètre = 11,3 mm ; poids des comprimés = 500 mg).

Friability

Co-processed MicroceLac® 100 vs. physical blend

Friability (%)



MicroceLac® 100 Tablettose® 80 + MCC

Image 12 : la friabilité de MicroceLac® 100 en comparaison avec son mélange physique des deux composants.

Conditionnement et durabilité

MicroceLac® 100

	Taille	Matériau	Validité du produit
MicroceLac® 100	20 kg	Sac en papier avec revêtement PE-EVOH-PE	18 mois

Image 13 : conditionnement et durabilité de MicroceLac® 100 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 13 donne des indications sur la taille du conditionnement, le matériau et la durée.

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.
- [5] By courtesy of Prof. Sunada, Meijo University, Nagoya.

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