

MILLED AND

GRANULAC® 70
GRANULAC® 80
GRANULAC® 140
GRANULAC® 200
GRANULAC® 230
SORBOLAC® 400

SIEVED LACTOSE

PRISMALAC® 40
CAPSULAC® 60
SACHELAC® 80
SPHEROLAC® 100

**Brochure technique
Lactose tamisé/broyé**



Alpha-lactose monohydraté cristallin de MEGGLE : tamisé et broyé

Indications générales

En raison de sa stabilité chimique et physique, de ses vastes propriétés liantes et additives, ainsi que de sa disponibilité globale, l'alpha-lactose monohydraté cristallin a une longue tradition dans les applications pharmaceutiques, comme p. ex. dans les applications pharmaceutiques orales, parentérales et pour l'inhalation [1]. Le broyage ou le tamisage d'alpha-lactose monohydraté recristallisé ouvre de nombreuses possibilités pour influencer ses propriétés physiques et ainsi ses propriétés fonctionnelles.

Pendant le broyage, des particules à arêtes plus vives et plus fines sont engendrées avec des propriétés cohésives de poudre qui peuvent être avantageuses pendant le processus de granulation. Le comportement de déformation à coupures cassantes du lactose engendre des formations de nouvelles surfaces de contact lors de la compression. Ceci permet, ou plutôt facilite, la formation de produits compactés solides [2]. L'alpha-lactose monohydraté moulu de MEGGLE est un additif bien établi dans la granulation sèche et humide depuis des décennies et il est estimé par de nombreuses entreprises pharmaceutiques à production régionale et globale.

Le tamisage fractionné d'alpha-lactose monohydraté engendre des qualités plus grossières dont la fluidité est réglée par la taille des particules et par la forme. Il permet par conséquent l'application pour les productions à haute vitesse sans aucun problème. L'alpha-lactose monohydraté tamisé de MEGGLE est constitué surtout de monocristaux et de quelques agglomérats. De cette façon, les formulations, nécessitant une bonne coulabilité de poudre, peuvent être optimisées et réalisées.

Les lactoses broyés et tamisés de MEGGLE sont produits à l'aide d'un processus de fabrication finement réglé. On obtient ainsi la haute cristallinité souhaitée du produit.

Indications réglementaires et significatives de qualité

Les alpha-lactoses monohydratés broyés (GranuLac® 70, GranuLac® 80, GranuLac® 140, GranuLac® 200, GranuLac® 230, SorboLac® 400) et tamisés (PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, SacheLac® 80, SpheroLac® 100) sont conformes aux exigences de la monographie (Ph. Eur., USP-NF et JP). Les spécifications et autres documents légaux médicaux sont téléchargeables en cliquant sur le lien : www.meggle-pharma.de

MEGGLE offre une large palette de lactoses dont la qualité correspond au standard pharmaceutique. Quelques uns de ces produits sont fabriqués additionally sur deux sites (Wasserburg en Allemagne et Le Sueur aux USA).

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 à Wasserburg 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 ». Dans le site de Le Sueur/MN aux USA, on produit pareillement de l'alpha-lactose monohydraté broyé d'un standard de qualité équivalent. 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

Le lactose broyé et tamisé présente des différences significatives dans leurs propriétés physiques et à la suite desquelles les domaines d'applications varient. Le graphique suivant représente les domaines d'application conseillés.

Domaines d'application								
Lactose tamisé/broyé								
Alpha-lactose monohydraté	Capsules	Comprimés			Mélanges de poudres	Autre		
	Remplissage de capsules	Compression directe	Granulation sèche	Granulation humide	Mélanges, pré-mélanges, sachets, triturations	Exhausteur de goût	Médium pour la fermentation	Extrusion-sphéronisation
Broyé	○	-	+	+	+	+	+	+
Tamisé	+	-	-	-	+	-	-	-

+ = Particulièrement approprié ○ = Approprié - = Faible performance/déconseillé

AVANTAGES

Broyé	Tamisé
<ul style="list-style-type: none"> - Bonne compressibilité - Étroite répartition des tailles de particules - Bonne miscibilité - haute stabilité de stockage - haute consistance de charge 	<ul style="list-style-type: none"> - Excellente coulabilité - Étroite répartition des tailles de particules - Bonne miscibilité - haute stabilité de stockage - haute consistance de charge

Répartition des tailles de particules (PSD)

L'alpha-lactose monohydraté cristallin de MEGGLE est disponible dans différentes PSD qui s'orientent d'après les besoins des clients. **Images 1 et 2** montrent la PSD typique des lactoses broyés et tamisés de MEGGLE déterminés par diffraction laser.

Images 3 et 4 représentent la PSD typique des lactoses tamisés et broyés de MEGGLE déterminée par tamisage à jet d'air et tamisage vibrant. Ces paramètres font partie d'un contrôle permanent de processus de fabrication (IPC) et de la spécification.

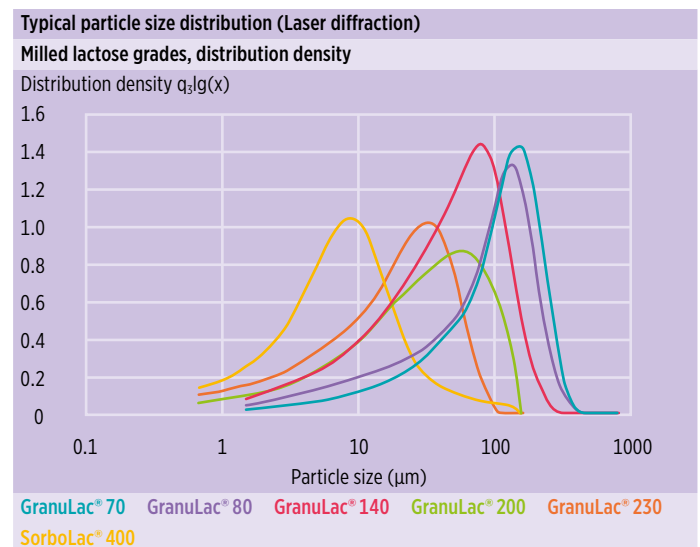
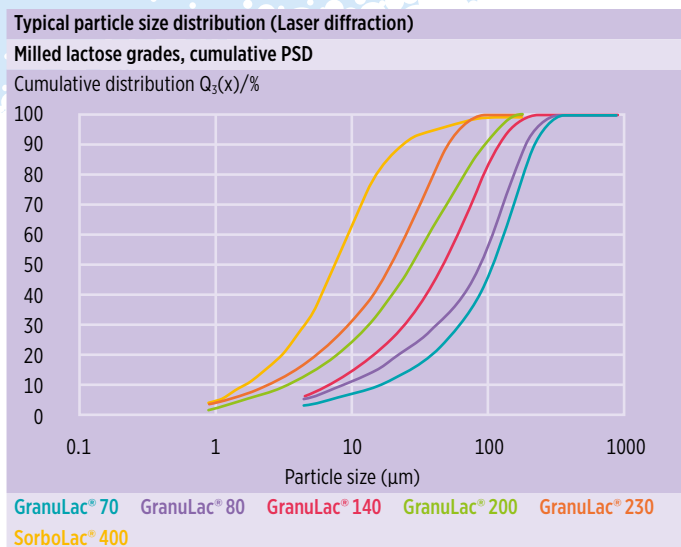


Image 1 : répartition cumulative typique des tailles de particules et la répartition de la densité des lactoses broyés de MEGGLE : GranuLac® 70, 80, 140, 200, 230 et SorboLac® 400. Mesure faite par diffraction laser : Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzer.

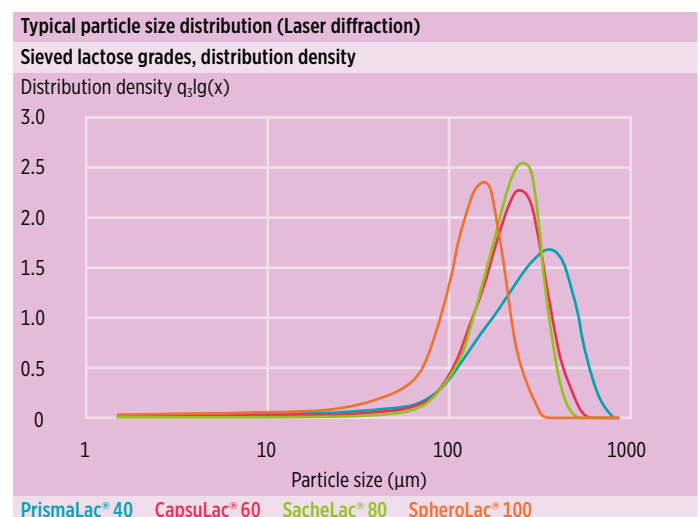
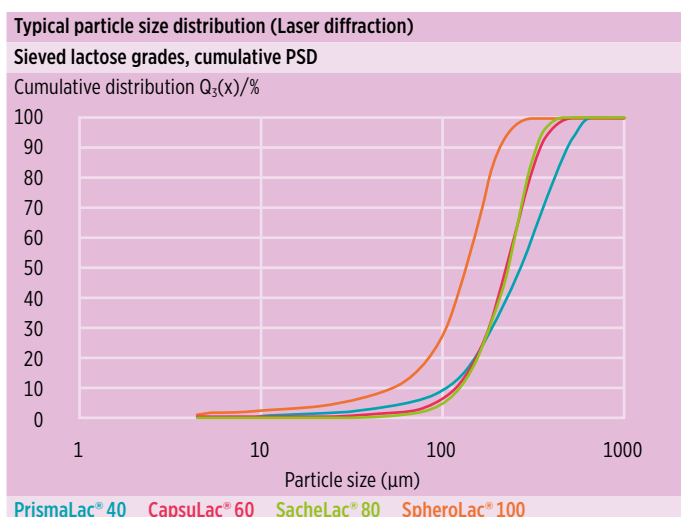


Image 2 : répartition cumulative typique des tailles de particules et la répartition de la densité des lactoses tamisés de MEGGLE : PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, SacheLac® 80 et SpheroLac® 100. Mesure faite par diffraction laser : Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzer.

Granulométrie – Lactose broyé (site de production allemand)							
	Lactose	GranuLac® 70	GranuLac® 80	GranuLac® 140	GranuLac® 200	GranuLac® 230	SorboLac® 400
		Spécifié/Typique	Spécifié/Typique	Spécifié/Typique	Spécifié/Typique	Spécifié/Typique	Spécifié/Typique
Répartition des tailles de particules	< 32 µm			≤ 40%/34%	45-75%/53%	/ 74%	≥ 90%/ 98%
Méthode :	< 52 µm		20-42%/31%				
Tamissage à jet d'air	< 63 µm					≥ 90%/ 98%	/100%
	< 100 µm	40-60%/ 51%		≥ 80%/87%	≥ 90%/95%	/100%	
	< 212 µm		≥ 95%/98%				
	< 400 µm	≥ 95%/100%					

Image 3.1 : PSD spécifique des lactoses broyés de MEGGLE déterminée par tamissage à jet d'air (graphisme en relief). Les valeurs typiques ont été déterminées par un contrôle permanent des processus de fabrication et servent exclusivement à l'orientation.

Granulométrie – Lactose broyé (site de production aux États-Unis)				
	Lactose	GranuLac® 70	GranuLac® 140	GranuLac® 200
		Spécifié	Spécifié	Spécifié
Répartition des tailles de particules	< 32 µm		≤ 40%	45-75%
Méthode :	< 63 µm			
Tamissage à jet d'air	< 100 µm	40-60%	≥ 80%	≥ 90%
	< 400 µm	≥ 95%		

Image 3.2 : PSD spécifique des lactoses broyés de MEGGLE (site de production aux États-Unis), mesurée par tamissage à jet d'air.

Granulométrie – Lactose tamisé (site de production allemand)					
	Lactose	PrismaLac® 40	CapsuLac® 60	SacheLac® 80	SpheroLac® 100
		Spécifié/Typique	Spécifié/Typique	Spécifié/Typique	Spécifié/Typique
Répartition des tailles de particules	< 63 µm				≤ 20%/ 9%
Méthode :	< 100 µm		≤ 10%/ 3%	≤ 20%/ 3%	
Tamissage vibrant	< 150 µm		/ 9%		/ 70%
	< 200 µm	≤ 10%/ 4%			≥ 75%/ 97%
	< 250 µm		40-70%/50%	/51%	/100%
	< 400 µm		≥ 90%/99%	≥ 98%/99%	
	< 500 µm	/ 58%			
	< 630 µm	/ 88%	≥ 97%		
	< 800 µm	≥ 97%/100%			

Image 4 : PSD spécifique des lactoses tamisés de MEGGLE, mesurée par tamissage 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 libération les plus sévères, ainsi que les contrôles permanents des processus de fabrication (IPC) assurent la consistance de production et la qualité. Pour plus d'informations détaillées, allez visiter notre site web sous : www.meggle-pharma.com

Isothermes

Les lactoses broyés et tamisés de MEGGLE présentent une absorption d'eau minimale sous une humidité relative jusqu'à 90% (20°C). **Image 5** montre l'isotherme sorption et désorption de GranuLac® 200.

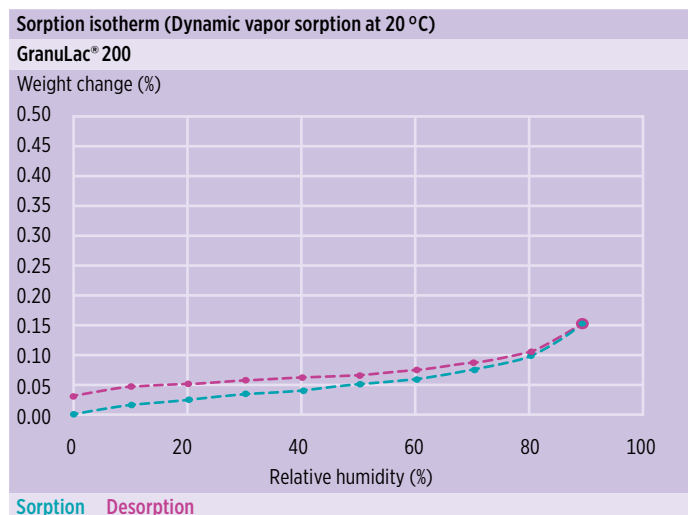


Image 5 : isotherme de sorption et désorption (20°C) d'alpha-lactose monohydraté avec GranuLac® 200 en tant qu'exemple. La mesure a été faite par le système de test SPS-1µ sorption humide.

Caractérisation par microscopie électronique à balayage (SEM)

Les lactoses broyés et tamisés de MEGGLE présentent des différences dans leur morphologie. Les lactoses tamisés sont spécialement caractérisés par des monocristaux « Tomahawks » plus grossiers et par des particules moins agglomérées, alors que les lactoses broyés sont constitués de fines particules. Leurs particules cassantes et à arêtes vives sont engendrées lors du broyage (**Image 6**).

BROYÉ



Image 6 : images par microscopie électronique à balayage des différents lactoses broyés et tamisés de MEGGLE. Prises par ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV ; vaporisées en Au/Pd).

TAMISÉ

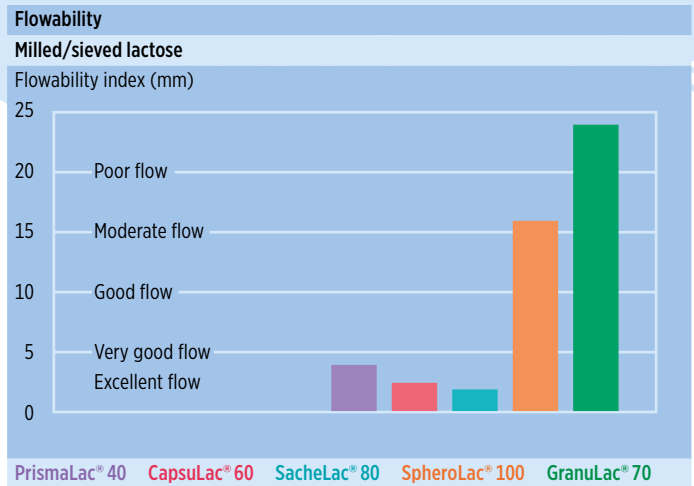
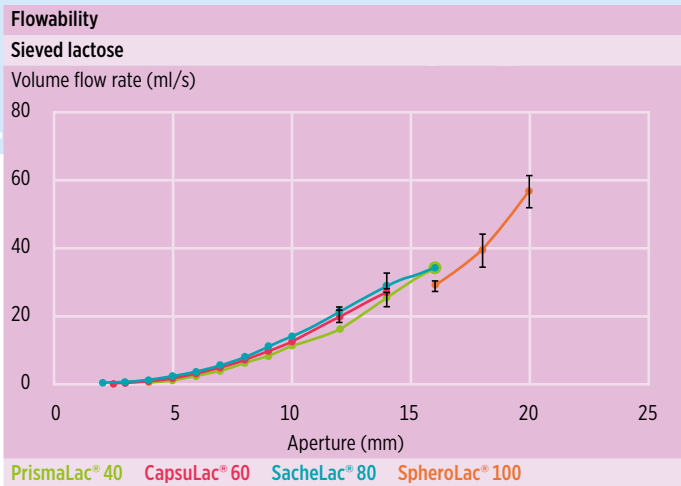
Propriétés relatives à la fonctionnalité

Comportement en fluidité

La fluidité est une importante propriété fonctionnelle dans le développement de la formulation et de la production. Les différences de morphologie et de PSD entre les lactoses tamisés et broyés mènent à des différences de coulabilité : les lactoses tamisés montrent une très nette amélioration de la fluidité par rapport aux lactoses broyés, ce qui est confirmé par des méthodes comme l'angle de repos par versement, la densité apparente ou le flux volumique/indice de fluidité par un FlowRateX® (**Images 7, 8 et 9**).

Fluidité					
Lactose tamisé/broyé	Angle de repos par versement (°)	Densité apparente (g/l)	Densité tassée (g/l)	Facteur d'Hausner	Index Carr (%)
GranuLac® 70	43	710	910	1,28	21,98
GranuLac® 80	—	670	950	1,42	29,50
GranuLac® 140	52	630	890	1,41	29,21
GranuLac® 200	55	530	820	1,55	35,37
GranuLac® 230	56	460	760	1,65	39,47
SorboLac® 400	52	330	590	1,79	44,07
Tamisé					
PrismaLac® 40	34	440	540	1,23	18,52
CapsuLac® 60	33	570	700	1,23	18,57
SacheLac® 80	32	570	710	1,25	19,72
SpheroLac® 100	38	690	870	1,26	20,69

Image 7 : caractéristiques typiques de technologie de poudre pour l'appréciation de la fluidité des lactoses broyés et tamisés de MEGGLE. On a utilisé des méthodes de la Ph. Eur.



Images 8 et 9 : les lactoses tamisés PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, Sachelac® 80 et Spherolac® 100 présentent une très bonne fluidité, comme le montrent les basses valeurs pour l'indice de fluidité (FI). Les lactoses broyés, ici clairement visible à l'exemple de GranuLac® 70, indiquent une mauvaise fluidité, comme le montre le haut indice de fluidité (FI).

Surface spécifique

Les différences dans la morphologie des lactoses broyés et tamisés sont reflétées par les différences de leurs surfaces spécifiques. Les lactoses broyés indiquent tous des valeurs plus hautes des surfaces spécifiques que les lactoses tamisés plus grossièrement, et c'est pourquoi ils ont plus tendance aux interactions interparticulaires (**Image 10**).

Détermination de la surface spécifique par la méthode BET	
Lactose tamisé/broyé	(m ² /g)
Broyé	
GranuLac® 70	0,26
GranuLac® 80	0,50
GranuLac® 140	0,42
GranuLac® 200	0,75
GranuLac® 230	0,89
SorboLac® 400	2,10
Tamisé	
PrismaLac® 40	0,20
CapsuLac® 60	0,13
Sachelac® 80	0,13
Spherolac® 100	0,22

Image 10 : valeurs typiques de la surface spécifique des différents lactoses broyés et tamisés de MEGGLE. La mesure de la surface spécifique a été faite par l'instrument BET Quantachrome Autosorb-3. Adsorbent : Kr₂, dégazage de 7 heures à 50 °C, sous vide.

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

Conditionnement et durabilité			
Lactose tamisé/broyé	Taille	Matériau	Validité du produit
Broyé			
GranuLac® 70	25 kg	Sac en papier avec revêtement PE-EVOH-PE	36 mois
GranuLac® 80			
GranuLac® 140			
GranuLac® 200			
GranuLac® 230			
SorboLac® 400	20 kg	Sac en papier avec revêtement en aluminium	
Tamisé			
PrismaLac® 40	20 kg	Sac en papier avec revêtement PE-EVOH-PE	36 mois
CapsuLac® 60			
Sachelac® 80			
Spherolac® 100			

Image 11 : conditionnement et durabilité des lactoses broyés et tamisés de MEGGLE.



Littérature

- [1] Armstrong, N. A. (2007) Tablet manufacture. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Ed. Swarbrick J., informa healthcare, New York, London: 3653.
- [2] Vormans, H., De Boer, A. H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., Kussendrager K. D., and Bosch, H. (1985) Pharm. Weekblad Sci. 7: 186.
- [3] Von Behren, D. A. (1996) Physical characterization of excipients in practice. Pharm. Technol. 06: 87.
- [4] FlowRatex® Instruction Manual (2010) 28452 Constellation Road, Valencia, Ca. USA.

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

FR 2021-12 Sai