

COMPACTAGE →
COMPRESSION DIRECTE →
LACTOSE AGGLOMÉRÉ

Brochure technique
Tablettose®



Lactose aggloméré de MEGGLE pour la compression directe : Tablettose®

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 requise pour la compression directe (DC) 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 (DC) ; la fluidité et la compactibilité étant insuffisantes dans de nombreux cas (Image 1).

La compactibilité d'alpha-lactose monohydraté cassant est très dépendante de sa surface spécifique. La dureté d'un comprimé s'accroît selon l'augmentation de la surface de poudre, ce qui implique que plus les tailles de particules de lactose sont petites, plus la compactibilité consécutive est grande. En raison du comportement cassant, on obtient, pendant la compaction, de

nouvelles surfaces liantes qui ont une influence considérable sur la compaction du matériau. Alors que l'alpha-lactose monohydraté finement moulu présente une bonne faculté liante de par sa surface spécifique relativement haute, leur médiocre fluidité en complique l'application dans la compression directe. Des tailles de particules plus grossières d'alpha-lactose monohydraté tamisé présentent de bonnes propriétés en fluidité, mais une compactibilité très médiocre [4].

C'est la raison pour laquelle MEGGLE a développé, au milieu des années 70, l'alpha-lactose monohydraté aggloméré pour la compression directe (DC) qui combine la bonne fluidité du lactose des qualités plus grossièrement tamisées avec la bonne compactibilité des qualités finement moulues du lactose. Les produits sont commercialisés sous le nom de Tablettose® et sont fabriqués par granulation continue. Comme liant, seule de l'eau est ajoutée au lactose finement pulvérisé. Dans ce processus, des ponts d'humidité sont formés entre les particules solides, d'où résulte la formation d'agglomérats de nature exactement définie. L'eau utilisée s'évaporera plus tard, tout en maintenant les liaisons interparticulaires. Lors du processus de fabrication, aucune gestation de lactose amorphe n'est produite, c'est ainsi qu'on obtient la formation d'une poudre non hygroscopique très stable à base d'alpha-lactose monohydraté pur.

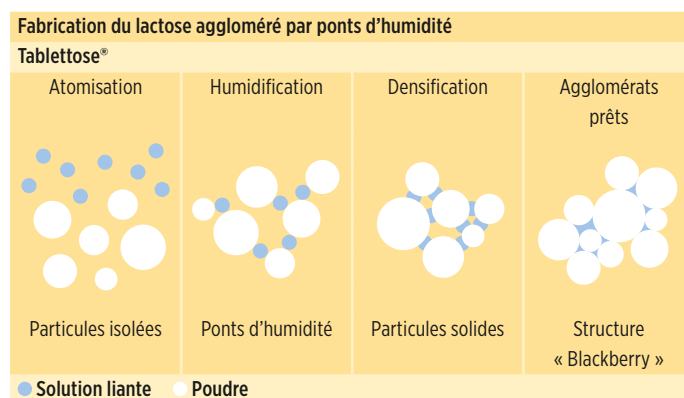
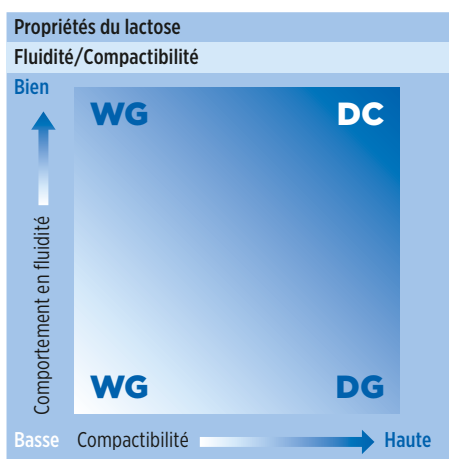


Image 1 : exigences envers la fluidité et la compactibilité d'un mélange de poudres pour diverses techniques de compression (DC = compression directe, WG = granulation humide, DG = granulation sèche) [3].



Description du produit

Tablettose® 80 de MEGGLE fut le premier alpha-lactose monohydraté aggloméré disponible de ce genre. Ses agglomérats sont d'une grandeur de 0-630 µm. Tablettose® 80 est approprié par excellence à la plupart des formulations à faible dosage. Tablettose® 70 est produit à base de la même matière première que Tablettose® 80, cependant, la répartition des tailles de particules est plus étroite et la teneur en particules fines de moins de 63 µm est réduite de manière significative. Il n'existe aucune particule d'une grandeur supérieure à 500 µm. Ces propriétés font de Tablettose® 70 l'excipient spécialement approprié aux principes actifs à mauvaise fluidité, de même qu'à une production quasiment sans poussière.

La fabrication de Tablettose® 100 se fait à base d'une autre matière première plus fine que Tablettose® 70 et Tablettose® 80. Tablettose® 100 offre la plus haute compactibilité en comparaison avec Tablettose® 70 et Tablettose® 80.

Indications réglementaires et significatives de qualité

Tablettose® 70, Tablettose® 80 et Tablettose® 100 sont les noms de marque de MEGGLE pour l'alpha-lactose monohydraté aggloméré et correspondent aux monographies actuelles harmonisées du « Lactose monohydraté » dans la Ph. Eur., l'USP-NF et la JP. La spécification et autres documents légaux médicaux peuvent être téléchargés en cliquant sur le lien : www.meggle-excipients.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 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

Tablettose® a été spécialement développé pour la compression directe (DC). Image suivante montre les domaines d'application recommandés.

- Préparations à faible dosage pour la compression directe (DC)
- Remplissage de capsules et de sachets
- Comprimés effervescents
- Formulations diététiques

AVANTAGES

Tablettose®

- Très bonne fluidité
- Très bonne compactibilité
- Faible hygroscopicité
- Excellente stabilité
- Miscibilité exceptionnelle
- Désintégration rapide

Répartition des tailles de particules (PSD)

Image 2 montre la PSD typique des qualités du lactose aggloméré de Tablettose® de MEGGLE. Tablettose® 80 et 100 présentent une PSD similaire. En comparaison, Tablettose® 70 indique une PSD plus étroite en raison d'une teneur plus faible en particules fines.

Image 3 représente la PSD typique déterminée par tamisage mécanique vibrant. Ces paramètres font partie des contrôles permanents des processus de fabrication (IPC) et de spécification de la PSD.

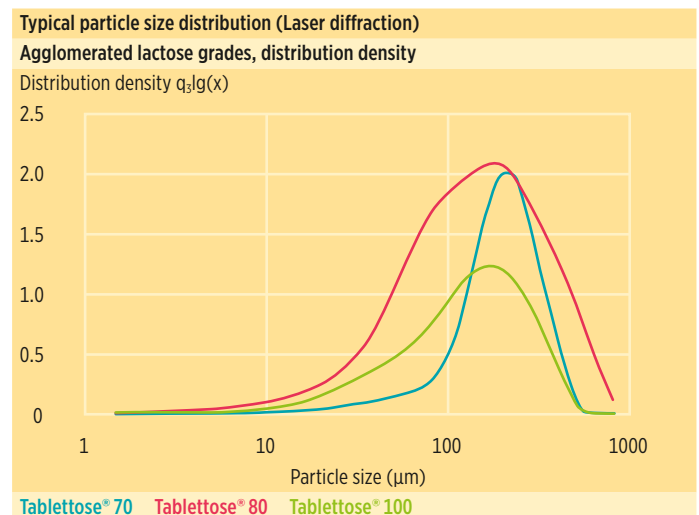
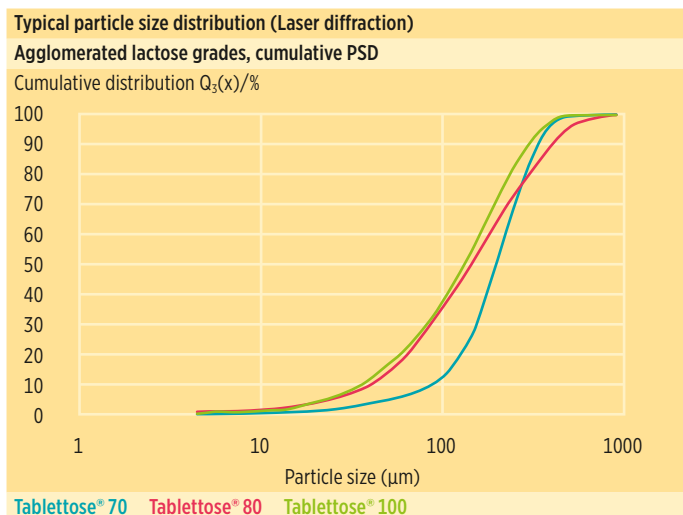


Image 2 : répartition cumulative typique des tailles de particules et de densité de Tablettose® 70/80/100. Pour effectuer les mesures, le système suivant, Sympatec®/Helos & Rodos, a été utilisé.

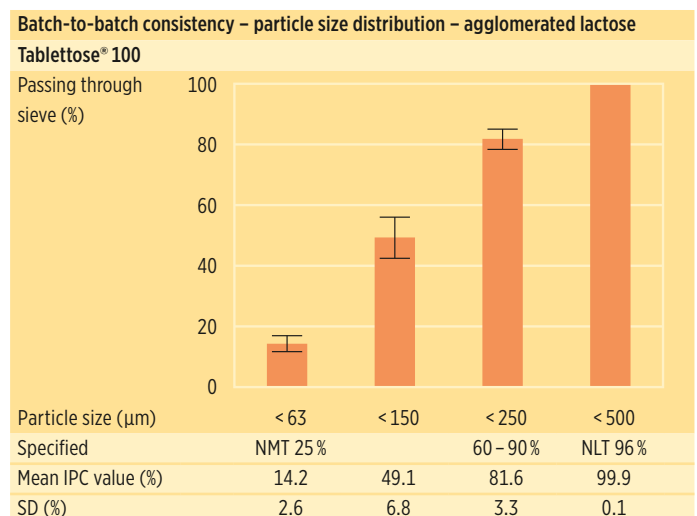
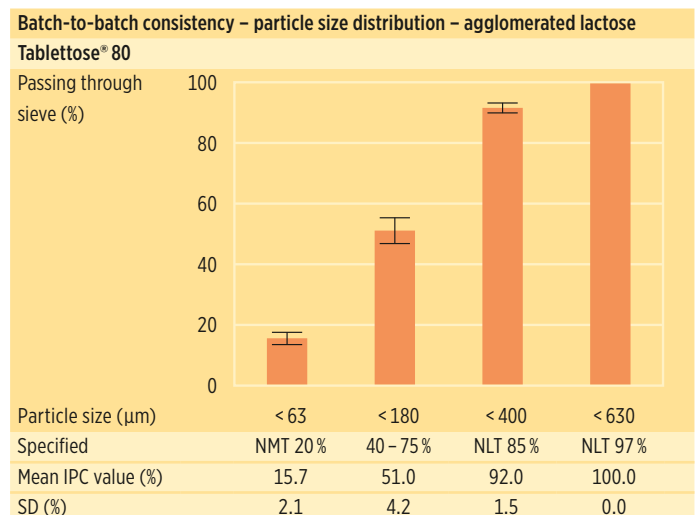
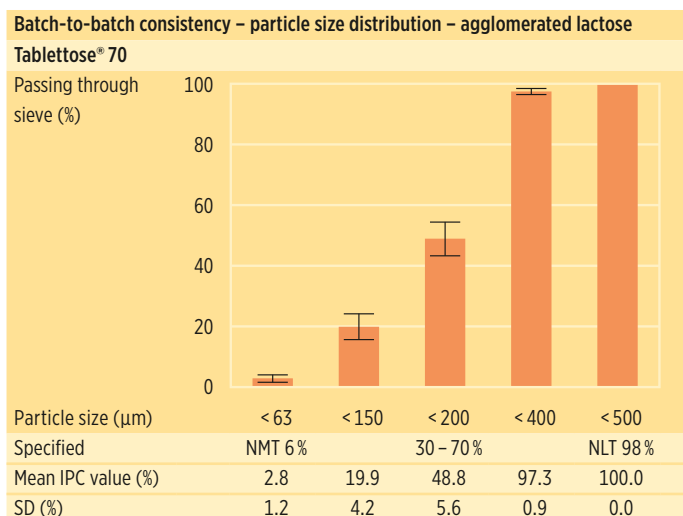
Granulométrie – Lactose aggloméré				
	Lactose	Tablettose® 70	Tablettose® 80	Tablettose® 100
		Spécifié/Typique	Spécifié/Typique	Spécifié/Typique
Répartition des tailles de particules	< 63 μm	$\leq 6\%/ 3\%$	$\leq 20\%/ 16\%$	$\leq 25\%/ 14\%$
	< 150 μm	/ 20%		/ 49%
Méthode : tamisage vibrant mécanique	< 180 μm		40–75%/ 51%	
	< 200 μm	30–70%/ 49%		
	< 250 μm			60–90%/ 82%
	< 400 μm	/ 97%	$\geq 85\%/ 92\%$	
	< 500 μm	$\geq 98\%/100\%$		$\geq 96\%/100\%$
	< 630 μm		$\geq 97\%/100\%$	

Image 3 : une PSD spécifiée de Tablettose® 70/80/100 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 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 : une PSD constante (tamisage vibrant) de *Tablettose®* 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.



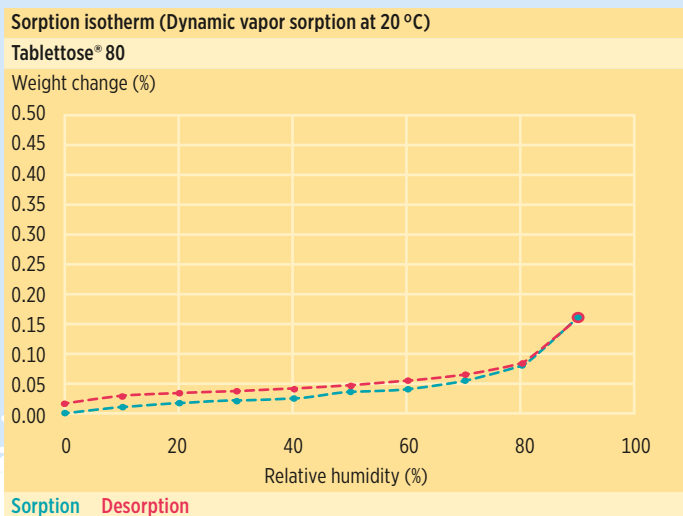


Image 5 : isotherme de sorption et désorption (20 °C) du lactose aggloméré selon Tablettose® 80. La mesure a été effectuée par un système de test de sorption d'humidité SPSx-1μ.

Isothermes

Les lactoses agglomérés de MEGGLE présentent une absorption d'eau minimale sous une humidité relative jusqu'à 80 % (20 °C). **Image 5** montre l'isotherme sorption et désorption de Tablettose® 80.

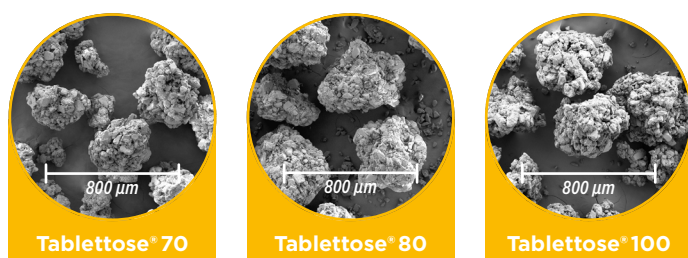


Image 6 : photos SEM des différentes qualités du lactose aggloméré de MEGGLE Tablettose®. Prises par ZEISS Ultra55 FESEM (U=5 kV ; vaporisés par Au/Pd).

Caractérisation par microscopie électronique à balayage (SEM)

Le Tablettose® aggloméré a une surface typiquement rugueuse et irrégulière que l'on montre sur **Image 6**. La forme caractéristique et la structure permettent un mélange homogène avec d'autres excipients et principes actifs.

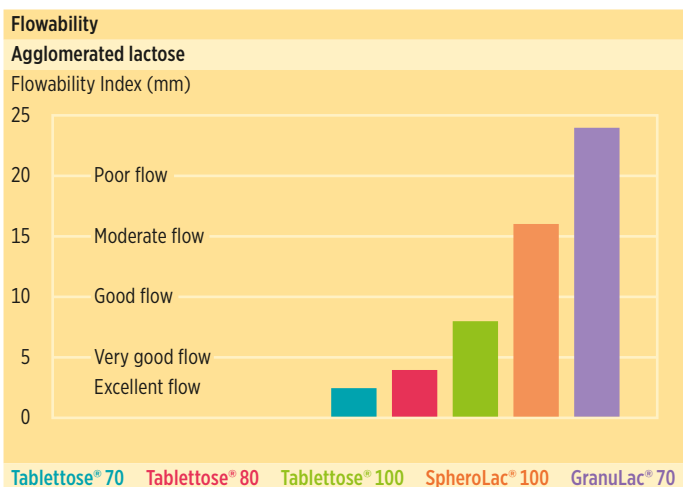


Image 7 : « Flowability index » de Tablettose® en comparaison avec le lactose non modifié.

Propriétés relatives à la fonctionnalité

Comportement en fluidité

L'expérience montre que la grandeur et la morphologie d'une particule ont un impact sur la fluidité de la poudre. Les particules inférieures à 100 μm ont souvent tendance à une mauvaise fluidité en raison d'effets cohésifs, alors que les particules plus grandes, plus denses présentent une fluidité libre. De même que la morphologie des particules a une influence significative pour la fluidité.

Image 7 montre que la texture et la structure des particules sont aussi importantes que la répartition des tailles de particules pour la fluidité de la poudre. Les agglomérats arrondis (structure « Blackberry »), typiques pour Tablettose®, ont des indices de fluidité (FI) plus bas en comparaison avec les qualités du lactose tamisé (SpheroLac® 100) ou des qualités du lactose moulu (GranuLac® 70).

La fluidité peut également être définie par le facteur d'Hausner (HF), l'index Carr (CI) ou l'angle de repos par versement. Si l'HF est inférieur à 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. **Image 8** montre des indices typiques de fluidité pour les **Tablettose® 70/80/100** qui mettent en évidence la très bonne fluidité.

Fluidité					
Lactose aggloméré					
	Angle de repos par versement (°)	Densité apparente (g/l)	Densité tassée (g/l)	Facteur d'Hausner	Index Carr (%)
Tablettose® 70	31	530	640	1,21	17,19
Tablettose® 80	34	620	770	1,24	19,48
Tablettose® 100	32	580	720	1,24	19,44

Image 8 : paramètres typiques de technologie de poudre afin de définir la fluidité de **Tablettose® 70/80/100**. Des méthodes de la Ph. Eur. ont été utilisées.

Compactibilité

Image 9 montre que les comprimés, ayant été fabriqués avec **Tablettose® 70** ou **80**, révèlent des profils de dureté similaires. En revanche, **Tablettose® 100** présente une plus haute compactibilité justifiée par des comprimés plus durs, étant soumis à la même force de compactage. Cet effet est attribué au matériau de base plus fin lors de la production, ce qui améliore les capacités liantes du matériau.

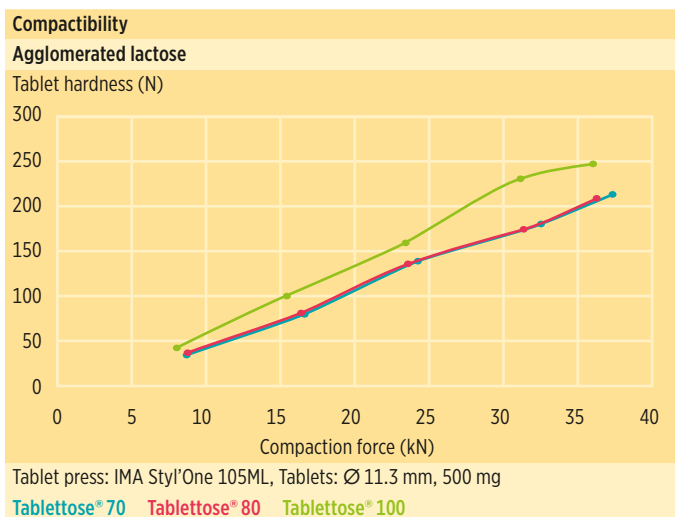


Image 9 : profil force/dureté de **Tablettose® 70/80/100**.

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

Conditionnement et durabilité			
Tablettose®	Taille	Matériau	Validité du produit
Tablettose® 70	20 kg	Sac en papier avec revêtement PE-EVOH-PE	36 mois
Tablettose® 80	25 kg		36 mois
Tablettose® 100	25 kg		24 mois

Image 10 : conditionnement et durabilité des qualités du lactose aggloméré **Tablettose®** 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] 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] Bolhuis, G. K., Zuurman, K. (1995). Tableting Properties of Experimental and Commercially Available Lactose Granulations for Direct Compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(18), 2057-2071.

Remise par

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients
Megglesstrasse 6-12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +49 8071 730
info.excipients@meggle.com
www.meggle-excipients.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