

CELLULOSE LACTOSE

COMPACTAGE →
COMPRESSION DIRECTE →
LACTOSE « CO-TRAITÉ »

Brochure technique
Cellactose® 80



Lactose « co-traité » de MEGGLE pour la compression directe (DC) : 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 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 en poudre 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. La cellulose en poudre pure peut être employé comme additif et liant modéré. Le « co-traitement » de l'alpha-lactose monohydraté et de la cellulose en poudre par atomisation engendre un nouvel excipient monoparticulaire nommé Cellactose® 80. 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. Cellactose® 80 est constitué de 75 % d'alpha-lactose monohydraté et de 25 % de cellulose en poudre. Les deux composants ne sont soumis à aucune transformation chimique pendant le processus spécial de fabrication.

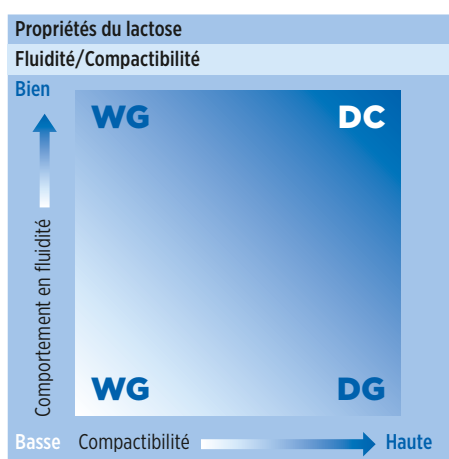


Image 1 : exigences envers la fluidité et la compactibilité d'un mélange de poudres pour diverses techniques de compression (DC = compression directe, WG = granulation humide, DG = granulation sèche) [3].

Indications réglementaires et significatives de qualité

Les matériaux de base, l'alpha lactose monohydraté et la poudre de cellulose utilisés dans la fabrication du Cellactose® 80, sont conformes à la monographie (Ph. Eur., USP-NF et JP). Pendant la fabrication du Cellactose® 80, les propriétés chimiques de deux composants ne sont pas modifiés. Selon les exigences européennes, Cellactose® 80 peut être considéré comme un mélange de deux composants monographiés, l'alpha lactose monohydraté et la poudre de cellulose [4].

Pour l'enregistrement par la Food and Drug Administration (FDA), un « Drug Master File » (DMF) de Cellactose® 80 est mis à disposition. La spécification et autres documents légaux médicaux peuvent être téléchargés en cliquant sur le lien : www.meggle-pharma.com. Une « Letter of Authorization » est disponible sur demande.

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

Cellactose® 80 a été développé spécialement pour la compression directe. En dehors de cela, l'application est possible dans d'autres formes pharmaceutiques ou technologies de production. En comparant Cellactose® 80 avec le mélange physique correspondant des deux composants, on constate que Cellactose® 80 montre une fluidité et compactibilité supérieure. On observe par ailleurs une haute adhérence du principe actif. Avec les formes pharmaceutiques à faible dosage, Cellactose® 80 peut mener à une ségrégation minimisée dans le mélange de poudres. Il est facilement possible de fabriquer des formes pharmaceutiques à haut dosage grâce à l'excellente compactibilité de Cellactose® 80. Cellactose® 80 offre une flexibilité maximale pour vos formulations.

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

AVANTAGES

Cellactose® 80

- Excellente compactibilité et fluidité
- Approprié à la perfection aux principes actifs difficiles à compacter (p. ex. : les extraits de plantes)
- Haute capacité d'adhérence des PA
- Texture idéale de la surface des comprimés en vue d'un enrobage simplifié
- Haut 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 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.

Image 3 représente la PSD cumulative 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.

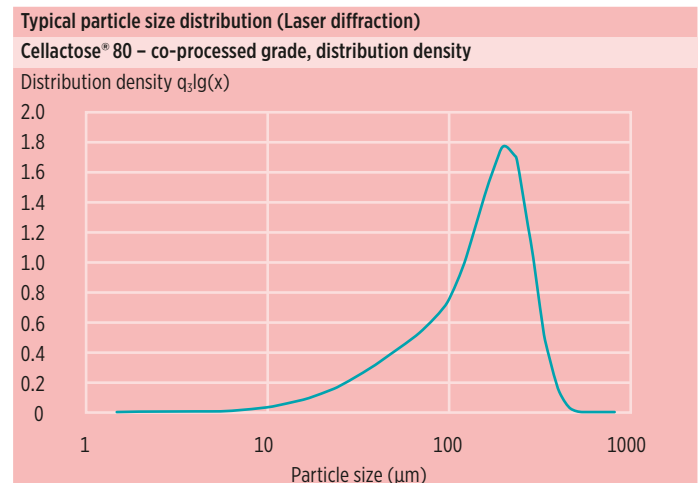
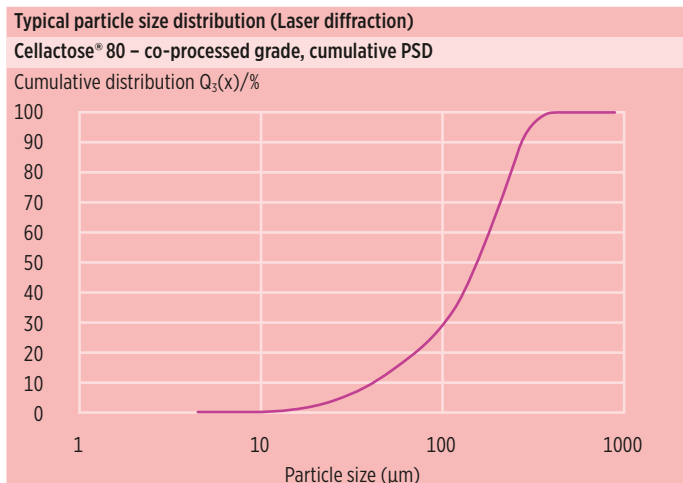


Image 2 : répartition cumulative typique des tailles de particules et répartition de la densité de Cellactose® 80. Pour effectuer les mesures, le système suivant, Sympatec®/Helos & Rodos, a été utilisé.

| Granulométrie – Lactose « co-traité » | | |
|---------------------------------------|---------------------|------------------|
| | Lactose | Cellactose® 80 |
| | | Spécifié/Typique |
| Répartition des tailles de particules | < 32 μm | $\leq 20\%$ / 7% |
| Méthode : | < 160 μm | 35–65 %/54% |
| Tamisage à jet d'air | < 250 μm | $\geq 80\%$ /93% |

Image 3 : PSD spécifique de Cellactose® 80 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).

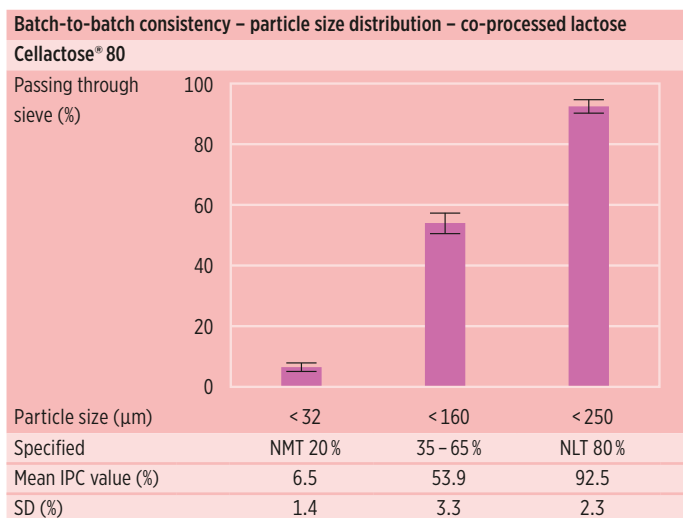


Image 4 : la PSD constante (tamisage à jet d'air) de Cellactose® 80 est clairement définie par une faible variabilité de charge à charge. Ici, on indique les résultats des contrôles permanents de processus de fabrication (IPC) de toutes les charges produites sur une période de 12 mois.

Isothermes

Cellactose® 80 montre une absorption modérée de l'eau par une augmentation de l'humidité rel. de l'air (la mesure a été effectuée à 20 °C). Ceci est dû surtout à la composition avec la poudre de cellulose (Image 5).

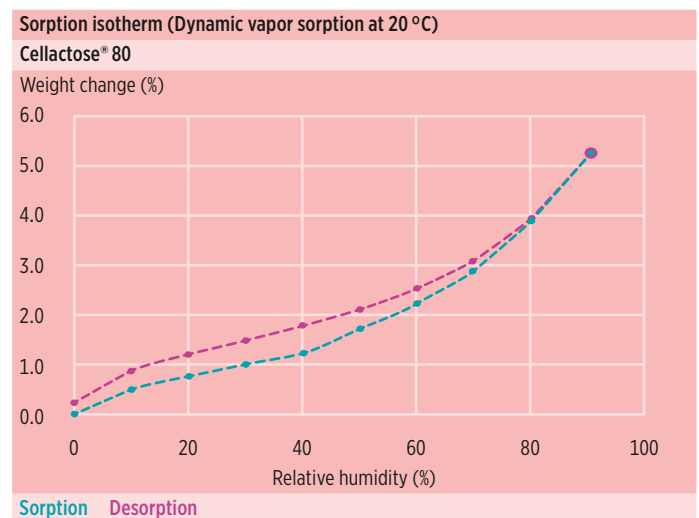


Image 5 : isotherme de sorption/désorption (20 °C) de Cellactose® 80. La mesure a été effectuée par un système de test de sorption d'humidité SPSx-1u.

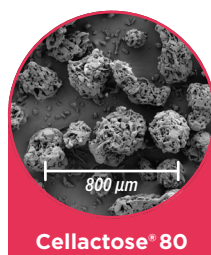


Image 6 : photo SEM de Cellactose® 80. Prise avec ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV ; vaporisé par Au/Pd).

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 permettre d'obtenir de meilleurs résultats en vue de l'uniformité de la teneur des préparations à monodoses (Image 6).

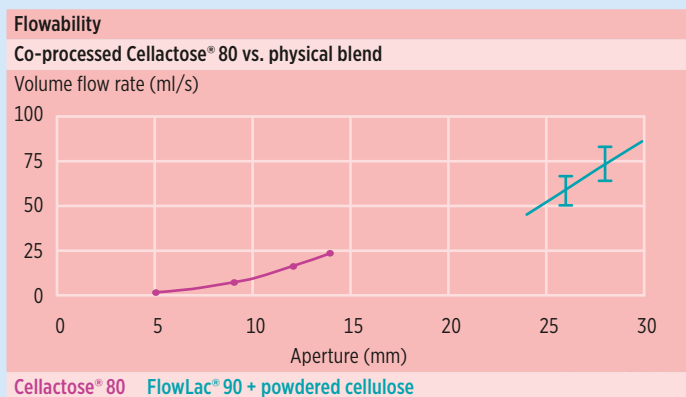


Image 7 : fluidité de Cellactose® 80, d'après FlowRatex® et du mélange physique de ses deux composants, indiquée ici par le taux de fluidité volumique (ml/s) en tant que fonction de l'ouverture (mm).

Comportement en fluidité

L'appréciation de la fluidité d'après FlowRatex® indique les résultats suivants : Cellactose® 80 présente une fluidité nettement meilleure par rapport à son mélange physique des deux composants, constitué de lactose atomisé et de poudre de cellulose. 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, Cellactose® 80 se caractérise par un « Flowability index » (FI) plus bas (Cellactose® 80 = 5 mm, mélange physique = 24 mm). Ceci met en évidence la fluidité supérieure de Cellactose® 80 (**Image 8**).

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 9** montre des indices typiques de fluidité pour les Cellactose® 80 qui mettent en évidence la très bonne fluidité.

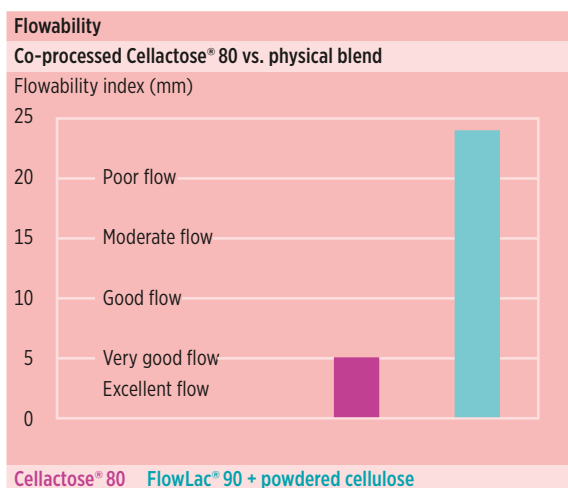


Image 8 : « Flowability Index » de Cellactose® 80 et de son mélange physique des deux composants. Des valeurs plus basses indiquent une meilleure fluidité.

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 |

Image 9 : paramètres typiques de technologie de poudre pour l'appréciation de la fluidité de Cellactose® 80. Des méthodes de la Ph. Eur. ont été utilisées.

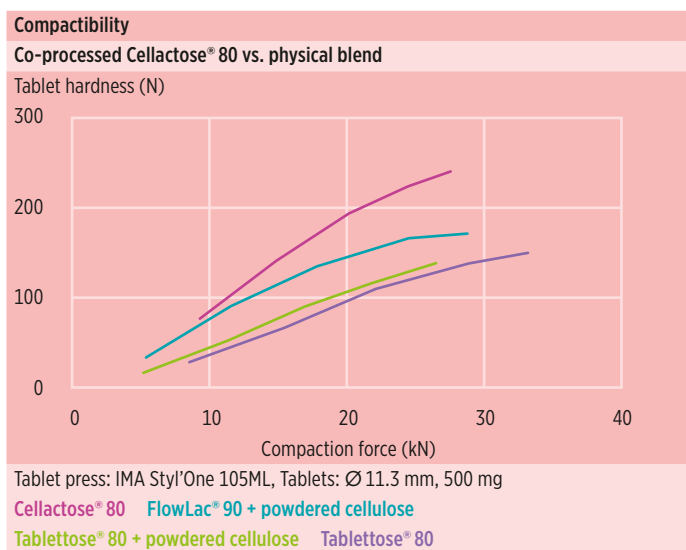


Image 10 : profil force/dureté de Cellactose® 80 par rapport au mélange physique des mêmes composants et de Tabletose® 80 (lactose aggloméré). Les comprimés ont été fabriqués à l'aide d'une presse à comprimés IMA Styl'One (diamètre = 11,3 mm ; poids des comprimés = 500 mg).

Compactibilité et friabilité

En général, la combinaison de lactose et de cellulose donne des comprimés plus durs. Pour Cellactose® 80, le taux de rendement en compactibilité est plus haut qu'en rapport avec le mélange physique des mêmes composants (**Image 10**). Des formulations chargées en principe actif jusqu'à 70% peuvent être envisagées (**Image 11**). En raison des propriétés de compaction excellentes et d'une basse friabilité (< 1%) (**Image 12**), on peut éviter un enrobage.

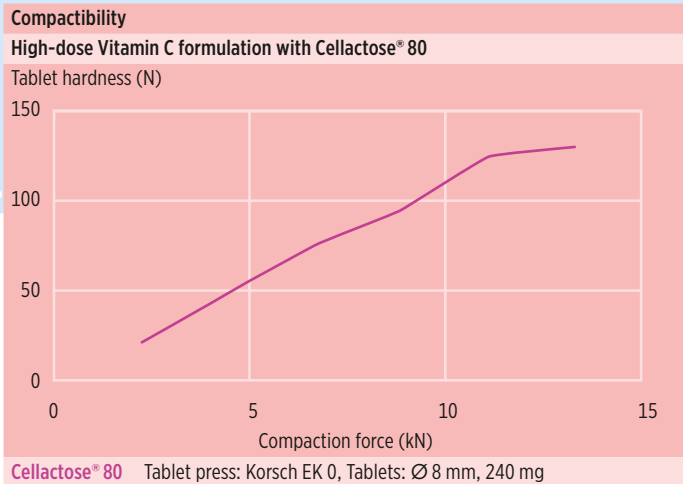


Image 11 : profil force/dureté d'un exemple de formulation composé de l'excipient MEGGLE Cellactose® 80 (30 %), vitamine C (69 %) et Compritol® 888 (1%). La fabrication des comprimés a été effectuée à l'aide de la DC. Presse de compaction Korsch EK 0 ; poinçon plat, rond avec un diamètre de 8 mm. Le poids moyen de comprimé s'élève à 240 mg.

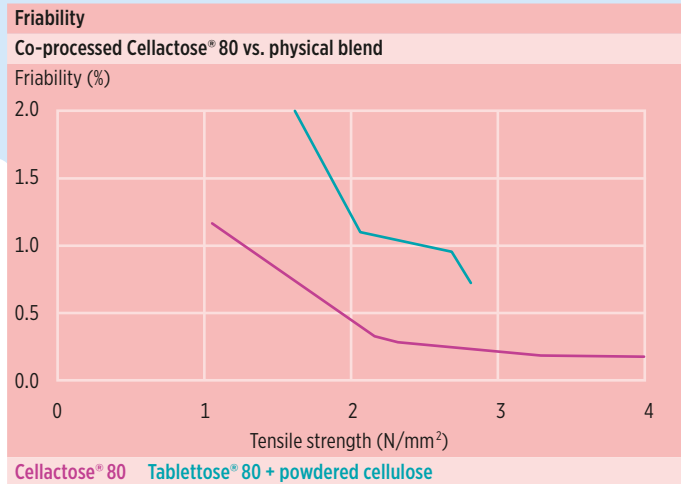


Image 12 : friabilité des comprimés avec Cellactose® 80, respectivement avec le mélange physique de leur deux composants.

Adhérence du principe actif

A cause de la surface rugueuse de Cellactose® 80, les particules du principe actif peuvent être adsorbées très facilement, ce qui mène à une ségrégation minimisée. C'est ainsi que le mélange peut être augmenté et l'uniformité du contenu des formes pharmaceutiques monodoses améliorée. C'est pourquoi Cellactose® 80 est conseillé pour les formes pharmaceutiques à bas dosage. Afin de mettre en évidence la capacité d'adsorption du principe actif, on a mélangé le glibenclamide avec des excipients variés [5]. Le principe actif non adsorbé a été éliminé et on a quantifié le reste. **Image 13** indique les propriétés d'adsorption supérieures de Cellactose® 80 en comparaison d'autres excipients.

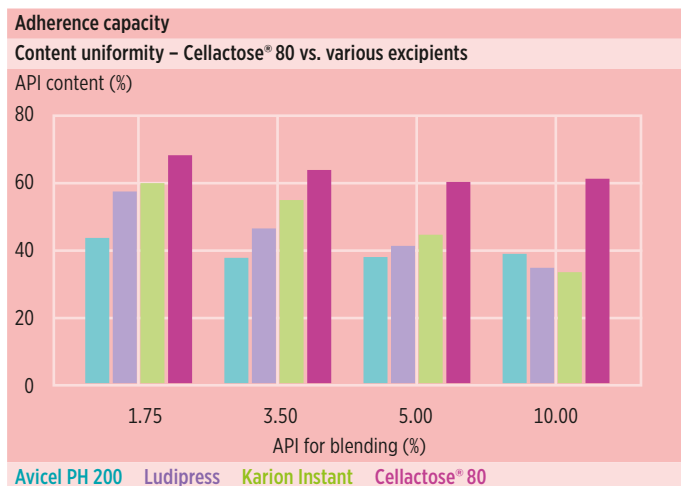


Image 13 : absorption en surface de différents excipients [5].

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 14** donne des indications sur la taille et le matériau du conditionnement ainsi que la durabilité.

| Conditionnement et durabilité | | | |
|-------------------------------|--------|--|---------------------|
| Cellactose® 80 | | | |
| | Taille | Matériau | Validité du produit |
| Cellactose® 80 | 20 kg | Sac en papier avec revêtement PE-EVOH-PE | 36 mois |
| | | Carton de 20 kg avec revêtement PE-EVOH-PE | |

Image 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] 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 Authorisation Of A Medicinal Product Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [5] P. Schmidt and C. Rubensdörfer (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.

Remise par

**MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology**
Meggglestrasse 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