

COMPRESSION →
COMPRESSION DIRECTE →
LACTOSE ATOMISÉ

FLOW LAC

Brochure technique
FlowLac[®]



Lactose atomisé de MEGGLE pour la compression directe : FlowLac®

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 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).

Dans le début des années 60, le lancement du lactose atomisé a modifié considérablement la fabrication des comprimés, tout en améliorant les possibilités pour la compression directe [4]. Avec la marque FlowLac®, MEGGLE est de nos jours l'un des fabricants leaders en lactoses atomisés.

Description du produit

FlowLac® de MEGGLE est fabriqué par l'atomisation d'une suspension aqueuse de lactose. Lors du processus de production, une fraction du lactose amorphe, précisément définie et dépendante de la teneur en lactose dissous, se produit par l'évaporation abrupte de l'eau [5]. La majorité du lactose atomisé, se trouvant sur le marché, présente une fraction de 10%–15% de lactose amorphe dépendant de la fraction en particules solides et des conditions du processus.

L'alpha-lactose monohydraté cristallin, de même que le beta-lactose anhydre montrent dans l'ensemble une compactibilité cassante. À l'inverse, le lactose amorphe présente une déformation plastique. L'excellente compactibilité du lactose atomisé est due à une synergie du lactose cristallin cassant et du lactose amorphe déformable par plasticité [6].

Parmi les différentes qualités de lactose, le lactose atomisé se caractérise par un maximum de fluidité et de compactibilité. FlowLac® 100 est le standard parmi les lactoses atomisés, cependant FlowLac® 90 surpasse encore sa compactibilité. À cet effet, la fraction en lactose amorphe a été encore optimisée. Par ailleurs, la teneur en particules fines a pu être éliminée en quasi-totalité. Ceci permet un travail presque entièrement sans poussière avec FlowLac® 90.

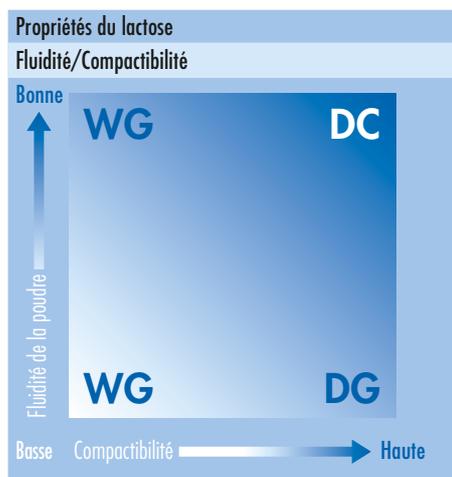


Figure 1 : exigences envers la fluidité et la compactibilité d'un mélange de poudres pour diverses techniques de compression (DC = compression directe, WG = granulation humide, DG = granulation sèche) [3].

Indications réglementaires et significatives de qualité

FlowLac® 90 et FlowLac® 100 sont les noms de marque de MEGGLE pour l'alpha-lactose monohydraté atomisé, correspondant à l'actuelle monographie harmonisée « 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-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

FlowLac® a été développé spécialement pour la compression directe. La figure suivante montre les domaines d'application recommandés.

- Préparations de dosages bas à moyens pour compression directe
- Formulations avec des principes actifs de mauvaise fluidité
- Remplissage de capsules et de sachets

AVANTAGES

FlowLac®

- Fluidité supérieure
- Excellente compactibilité
- Basse hygroscopicité et haute stabilité

Répartition des tailles de particules (PSD)

Figure 2 montre la PSD typique du lactose atomisé de MEGGLE, FlowLac®, déterminée par diffraction laser. Une PSD plus étroite et une fraction de particules fines plus basse caractérisent FlowLac® 90 par rapport à FlowLac® 100.

Figure 3 représente la PSD typique de FlowLac® déterminée par tamisage à jet d'air. Ces paramètres font partie des contrôles permanents de processus de fabrication (IPC) et de la spécification.

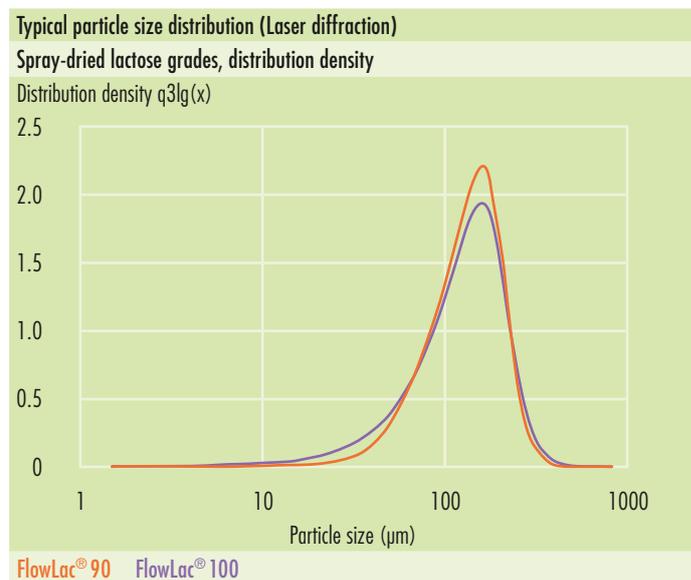
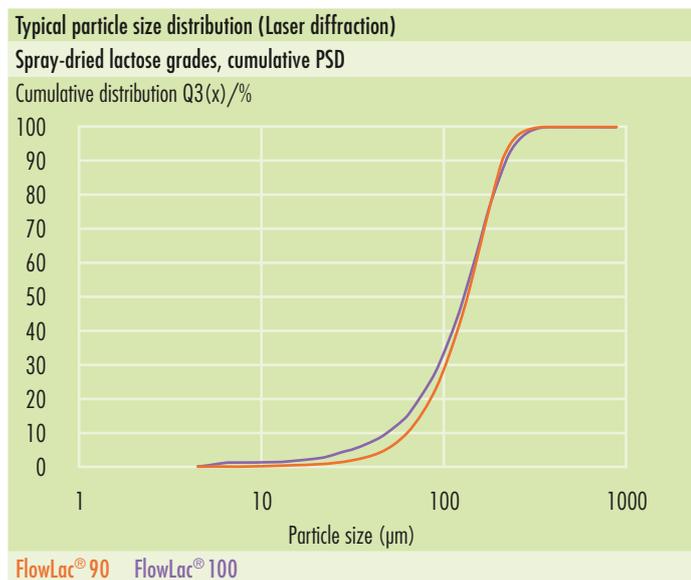


Figure 2 : PSD cumulative typique et de densité de FlowLac® 90 et de FlowLac® 100. Pour effectuer les mesures, le système suivant, Sympatec® Helos & Rodos particle size analyzer, a été utilisé.

Figure 3 : PSD spécifiée de FlowLac® 90/100 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 exclusivement à l'orientation.

| Granulométrie – Lactose atomisé | | | |
|---------------------------------------|----------|------------------|------------------|
| | Lactose | FlowLac® 90 | FlowLac® 100 |
| | | spécifié/typique | spécifié/typique |
| Répartition des tailles de particules | < 32 µm | ≤ 5 %/2 % | ≤ 10 %/5 % |
| | < 100 µm | 25 – 40 %/29 % | 20 – 45 %/32 % |
| Méthode : | < 200 µm | ≥ 85 %/91 % | ≥ 80 %/87 % |
| tamisage à jet d'air | < 250 µm | /99 % | /97 % |

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**).

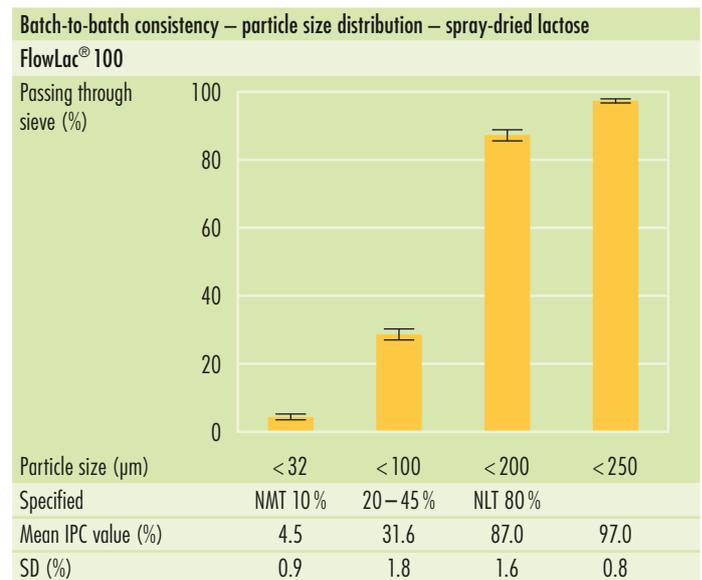
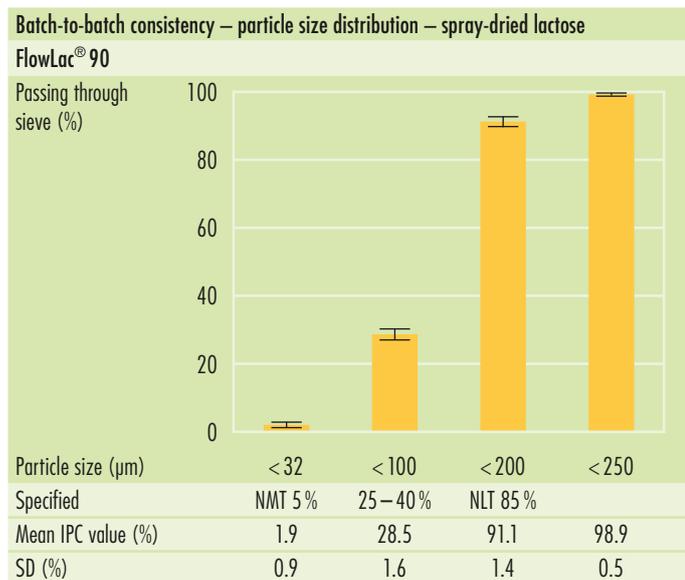


Figure 4 : une PSD constante (tamisage à jet d'air) de FlowLac® est clairement définie par une faible variabilité de lot à lot. Ici, on indique les résultats des contrôles permanents des processus de fabrication (IPC) de toutes les charges produites sur une période de 12 mois.

Isothermes

Le lactose atomisé de MEGGLE présente une absorption d'eau minimale sous une humidité relative de 80% (<20°C). **Figure 5** montre l'isotherme sorption et désorption de FlowLac® 90.

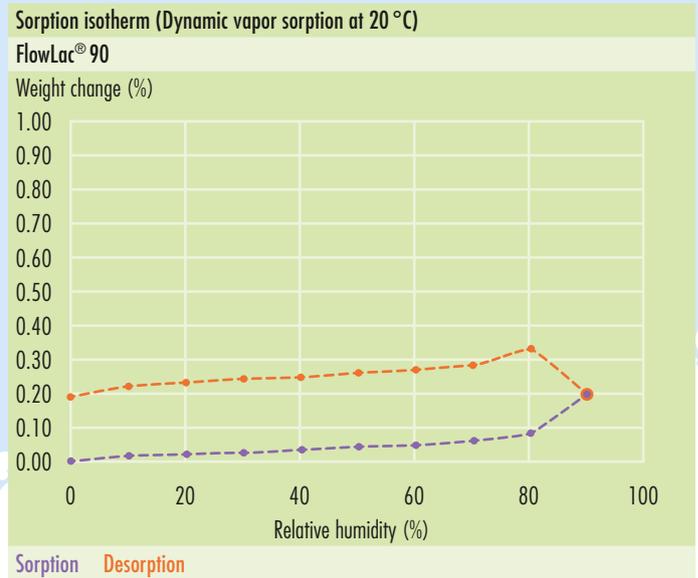


Figure 5 : isotherme sorption/désorption (20 °C) du lactose atomisé sur l'exemple de FlowLac® 90.

Alors que l'alpha-lactose monohydraté pur indique une humidité équilibrée presque constante lors de la sorption et de la désorption, le lactose atomisé montre un comportement hystérésis avec de différentes humidités équilibrées lors de la sorption et de la désorption. Ce comportement est dû à la modification du lactose amorphe en lactose cristallin. C'est pour cette raison que de plus amples variations d'humidité relative doivent être évitées pendant le stockage. Concernant les situations climatiques avec une humidité relative et une température très haute, MEGGLE offre un matériau de conditionnement imperméable à base d'aluminium pour assurer une fonctionnalité de production optimale.

Figure 6 montre que même avec une haute humidité relative, l'excellente compactibilité de FlowLac® 100 est maintenue dans la mesure où l'on privilégie l'aluminium comme moyen de conditionnement par rapport au polyéthylène pour les stockages de longue durée.

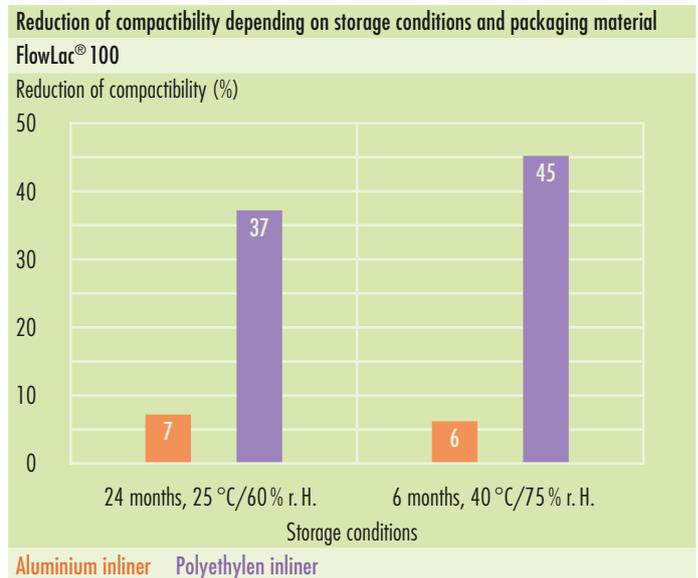


Figure 6 : réduction de la compactibilité de FlowLac® 100, en fonction des conditions de stockage et du matériau de conditionnement.

Caractérisation par microscopie électronique à balayage (SEM)

En raison du processus d'atomisation, FlowLac® a une forme sphérique. Les particules isolées sont composées de petits cristaux d'alpha-lactose monohydraté et de lactose amorphe (**Figure 7**). La morphologie et l'étroite PSD de FlowLac® expliquent l'excellente fluidité.

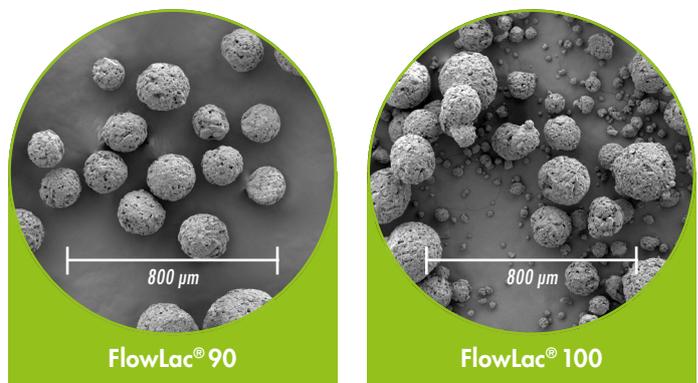


Figure 7 : photos SEM du lactose atomisé de MEGGLE, FlowLac®.

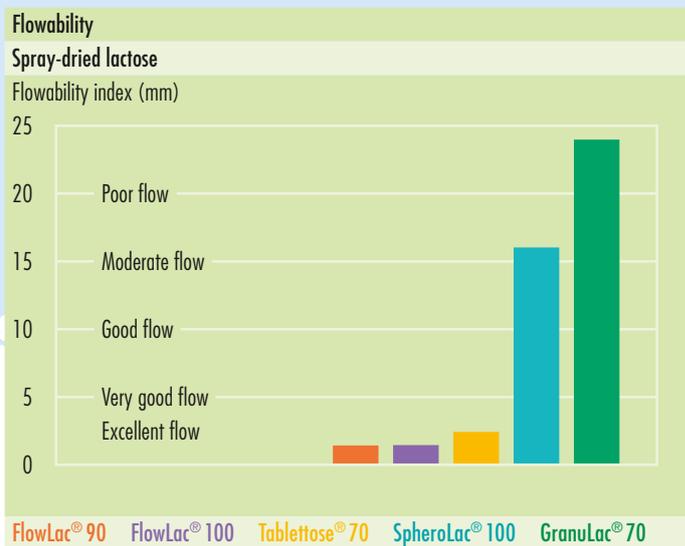


Figure 8 : « Flowability index » de FlowLac® par rapport aux autres qualités du lactose.

Propriétés relatives à la fonctionnalité

Comportement en fluidité

L'expérience montre que la grandeur et la morphologie des particules ont un impact sur la fluidité d'une 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 sur la fluidité. **Figure 8** montre que la texture et la structure des particules sont plus importantes pour la fluidité que la répartition des tailles de particules. En raison de sa forme presque idéalement sphérique, le lactose atomisé détient la meilleure fluidité parmi toutes les qualités de lactose. Il en résulte pour FlowLac® 90/100 des indices de fluidité (FI) plus bas en comparaison avec le lactose tamisé (SpheroLac® 100) ou broyé (GranuLac® 70).

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 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. **Figure 9** montre des indices typiques de fluidité pour FlowLac® 90/100 qui mettent en évidence une très bonne fluidité.

Fluidité
du lactose atomisé

| | Angle de repos par versement (°) | Densité apparente (g/l) | Densité tassée (g/l) | Facteur d'Hausner | Index Carr (%) |
|--------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------|----------------|
| FlowLac® 90 | 27 | 560 | 670 | 1,20 | 16,42 |
| FlowLac® 100 | 28 | 590 | 710 | 1,20 | 16,90 |

Figure 9 : paramètres typiques de technologie de poudre pour l'appréciation de la fluidité de FlowLac® 90/100.

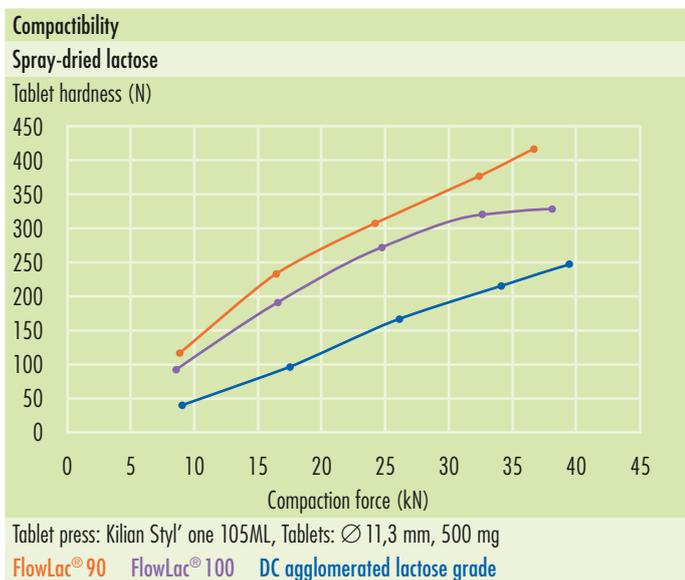


Figure 10 : profil force/dureté de FlowLac® 90/100 par rapport au lactose aggloméré compactable.

Compactibilité

Figure 10 indique un rendement plus haut avec l'application de FlowLac® qu'avec celle du lactose aggloméré en DC. Lors du processus de compactage avec le lactose atomisé FlowLac®, il se produit, outre le compactage des fractions cassantes à l'intérieur des fractions de lactose cristallin, une déformation plastique du lactose amorphe. FlowLac® 90 présente la plus haute fraction en lactose amorphe et de ce fait, une compactibilité supérieure par rapport à FlowLac® 100. En raison des forces nécessaires de compactage plus basses pendant la compression directe, l'usure de l'outillage peut être réduite et la dureté des comprimés augmentée.

Conditionnement et durabilité
FlowLac®

| | Taille de conditionnement | Matériau | Durabilité |
|--------------|---------------------------|---|------------|
| FlowLac® 90 | 25 kg | carton ondulé avec revêtement en aluminium | 36 mois |
| FlowLac® 100 | | | 24 mois |
| FlowLac® 100 | | sac en papier avec revêtement en polyéthylène | 18 mois |

Figure 11 : conditionnement et durabilité du lactose atomisé FlowLac® 90/100 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. **Figure 11** donne des indications sur la taille de conditionnement, le matériau et la durabilité.

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] Gohel, M. C., & Jogani, P. D. (2005). A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques*, 8(1), 76–93.
- [5] Roos, Y. H. (2002). Importance of glass transition and water activity to spray drying and stability of dairy powders. *Le Lait*, 82(4), 475–484.
- [6] Ruangchayatuporn, J., Amornsakchai, T., Sinchaipanid, N., & Mitrevej, A. (n.d.). Compaction behavior and optimization of spray-dried lactose with various amorphous content. *Journal of drug delivery science and technology*, 21(2), 175–181.

MEGGLE App:



Remise par

MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology
Meggelstrasse 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