

MILLED
AND

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

SIEVED
LAC
TOSE

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

技术手册
研磨和筛分乳糖



美剂乐研磨和筛分的 α -D-乳糖

概述

α -D-乳糖是一种经典的药用辅料。它化学、物理性质稳定，可压缩性和填充性好，同时具有良好的可获得性，因此可广泛用于口服、肠外和吸入制剂[1]。通过对重结晶 α -D-乳糖颗粒的研磨或筛分处理，可以得到满足不同需求的，具有不同物理性质和功能性的乳糖。

经过研磨工艺，结晶乳糖形成更细的有着锐角边缘的颗粒，这些颗粒具有一定的粘合性，有利于制粒工艺。在压片过程中由于脆性形变可产生干净、无润滑剂的颗粒表面，从而有利于提高片剂的可压性[2]。美剂乐研磨 α -D-乳糖已被全球的药品制造企业长期应用于干法或湿法制粒过程。

通过筛分可将粒径随机分布的晶体乳糖分级成粒度分布狭窄，流动性更好的多种产品，从而提高制剂生产效率。美剂乐筛分的 α -D-乳糖由单晶和部分晶体颗粒组成，非常适合于对流动性要求高或需要改善流动性的处方。

美剂乐筛分和研磨的乳糖系列均是由严格质控条件下生产得到的高纯度结晶颗粒。

法规与质量信息

美剂乐研磨的 α -D-乳糖 (GranuLac®70, GranuLac®140, GranuLac®200, GranuLac®230, Sorbolac®400) 和筛分的 α -D-乳糖 (Primalac®40, Capsulac®60, Sachelac®80, Spherolac®100) 符合现行欧洲药典、美国药典和日本药典。质量标准与法规文件可从www.meggle-pharma.com下载。

美剂乐提供符合药用标准的全系列药用乳糖。甚至有些规格乳糖可以提供两个产地。美剂乐在德国Wasserburg的药用乳糖生产设备经DIN ISO 9001:2008认证，并根据IPEC-PQG对于辅料生产的GMP要求以及美国药典USP通则（1078章）实施cGMP。位于Wasserburg的设施能够满足生产美剂乐全系列乳糖的需要，包括筛分，研磨，制粒，喷雾干燥和共加工等。此外，美剂乐也是IPEC（国际药用辅料协会）的成员。

美剂乐始终保持对原料的可持续获得性、生产规范、生产效率以及环境保护等方面的大力投资。保证我们生产的乳糖符合药用标准是我们工作的第一要素。

应用

研磨和筛分系列乳糖具有不同的物理学特性，因此也适用于不同的制剂形式。具体见下表。

应用范围								
研磨/筛分乳糖								
α-一水乳糖	胶囊	片剂			混粉	其他		
	胶囊填充	直压	干法制粒	湿法制粒	混粉，预混，颗粒剂，研磨工艺	矫味	发酵介质	滚圆法
研磨	-	-	+	+	+	+	+	+
筛分	+	-	-	-	+	-	-	-
+ = 推荐 - = 效果差/不推荐								

产品优势

研磨乳糖	筛分乳糖
<ul style="list-style-type: none">- 良好的压缩性- 狭窄的粒度分布- 高度的储存稳定性- 批次间的差异小	<ul style="list-style-type: none">- 优异的流动性- 狭窄的粒度分布- 良好的混合性- 高度的储存稳定性- 批次间的差异小

粒径分布(PSD)

美剂乐可以根据客户提供多种粒径分布的 α -一水乳糖晶体。**图1和2**显示了激光衍射法得到的美剂乐研磨和筛分乳糖系列的典型粒度分布数据。

图3和4显示使用空气喷射筛（研磨乳糖）和机械振荡筛（筛分乳糖）测得的PSD范围限度和典型平均值。这些参数是通过不间断的在线检测得到，同时粒度分布限度也被写入相应乳糖的质量标准中。

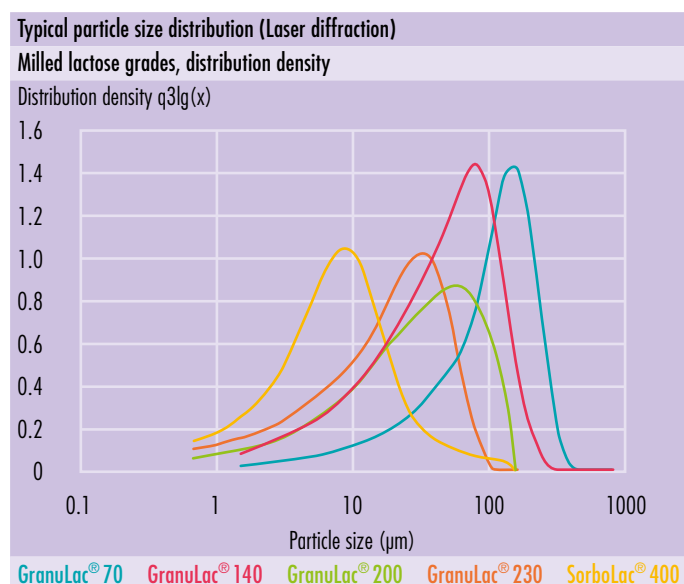
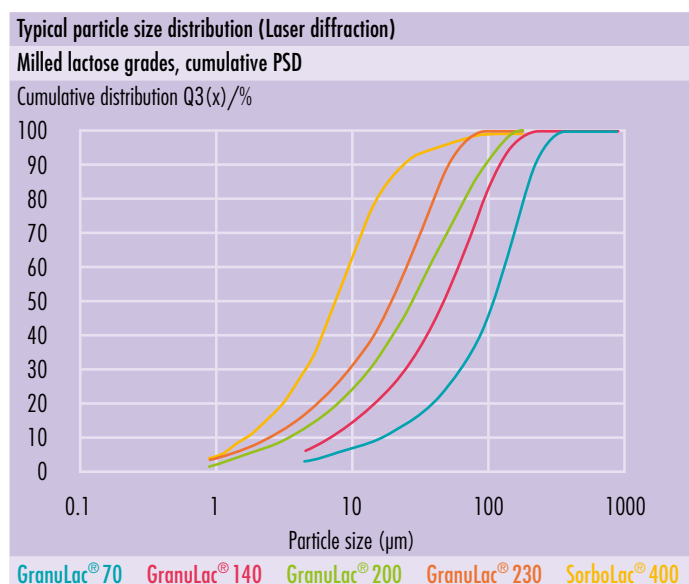


图1：美剂乐研磨乳糖GranuLac® 70, 140, 200, 230 和 SorboLac® 400平均累积粒径分布及分布密度（采用Sympatec®/Helos & Rodos粒径分析仪）

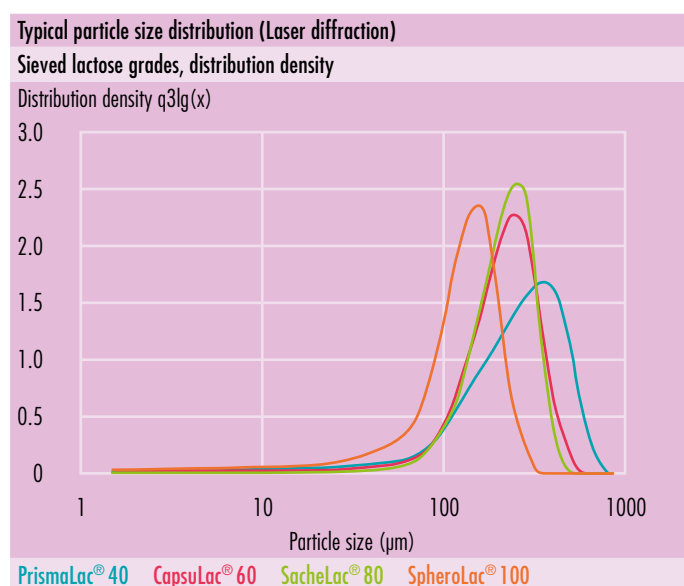
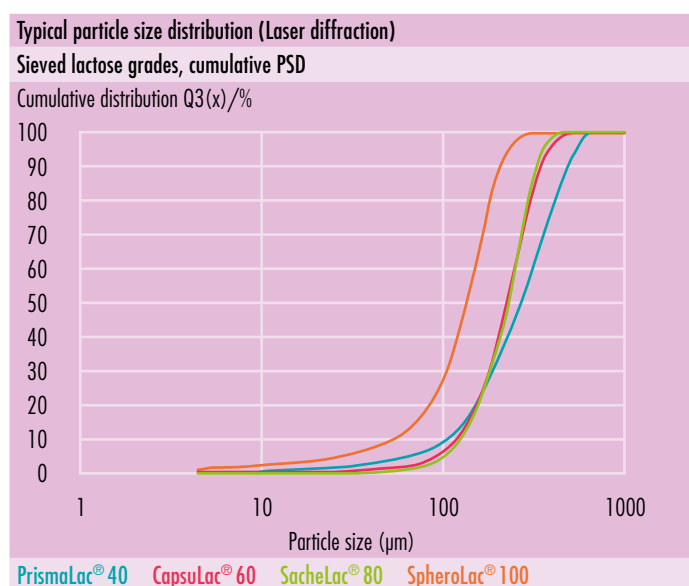


图2：美剂乐筛分乳糖PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, Sachelac® 80 和 SpheroLac® 100平均累积粒径分布及分布密度（采用Sympatec®/Helos & Rodos粒径分析仪）

筛分数据-研磨乳糖（德国产）						
乳糖类别		GranuLac® 70	GranuLac® 140	GranuLac® 200	GranuLac® 230	SorboLac® 400
		标准值/典型检测	标准值/典型检测	标准值/典型检测	标准值/典型检测	标准值/典型检测
粒径分布	< 32 µm		NMT 40 %/34 %	45–75 %/53 %	/74 %	NLT 90 %/98 %
方法:	< 63 µm				NLT 90 %/98 %	/100 %
空气喷射筛	< 100 µm	40–60 %/51 %	NLT 80 %/87 %	NLT 90 %/95 %	/100 %	
	< 400 µm	NLT 95 %/100 %				

图3.1：空气喷射筛测得的美剂乐研磨乳糖粒径分布限度由粗体表示，持续在线控制得到的典型值作为参考

筛分数据-研磨乳糖（美国产）				
乳糖类别		GranuLac® 70	GranuLac® 140	GranuLac® 200
		标准值	标准值	标准值
粒径分布	< 32 µm		NMT 40 %	45–75 %
方法:	< 63 µm			
空气喷射筛	< 100 µm	40–60 %	NLT 80 %	NLT 90 %
	< 400 µm	NLT 95 %		

图3.2：美国产乳糖粒径分布

筛分数据-筛分乳糖（德国产）					
乳糖类别		PrismaLac® 40	CapsuLac® 60	SacheLac® 80	SpheroLac® 100
		标准值/典型检测	标准值/典型检测	标准值/典型检测	标准值/典型检测
粒径分布	< 63 µm				NMT 20 %/9 %
方法:	< 100 µm		NMT 10 %/3 %	NMT 20 %/3 %	
机械振荡筛	< 150 µm		/9 %		/70 %
	< 200 µm	NMT 10 %/4 %			NLT 75 %/97 %
	< 250 µm		40–70 %/50 %	/51 %	/100 %
	< 400 µm		NLT 90 %/99 %	NLT 98 %/99 %	
	< 500 µm	/58 %			
	< 630 µm	/88 %	NLT 97 %		
	< 800 µm	NLT 97 %/100 %			

图4：机械振荡筛测得的美剂乐筛分乳糖粒径分布限度由粗体表示，持续在线控制得到的典型值作为参考

批间稳定性

历史悠久的乳糖生产企业美剂乐依靠其丰富的生产经验和出色的技术人员一直保持着产品质量稳定性和一致性。持续的在线控制和终产品测试保证产品的质量稳定如一。

更多详细信息请见：www.meggle-pharma.com

等温吸湿线

美剂乐的研磨、筛分 α-水乳糖产品在 20 °C 相对湿度 80 % 以下未见显著吸潮。图5 为 GranuLac® 200 的吸湿和解离曲线。

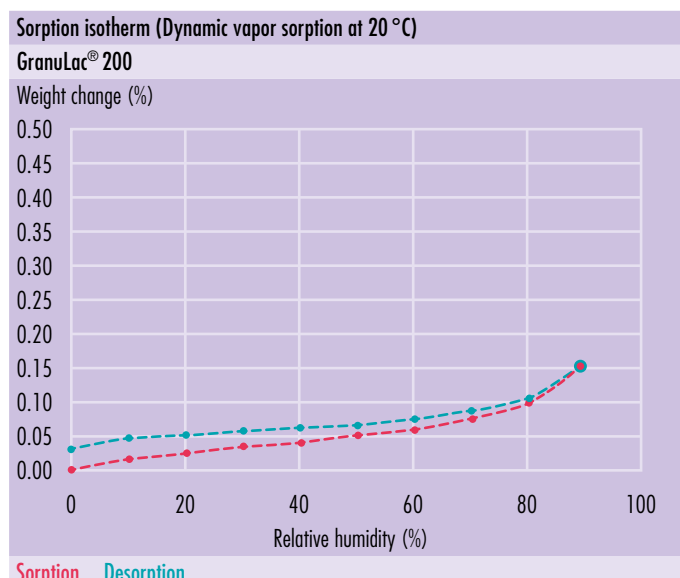


图5：α-水乳糖的吸湿和解离曲线（以 GranuLac® 200 为例）

扫描电子显微镜（SEM）

研磨和筛分乳糖系列的形态各异。筛分乳糖主要呈战斧形晶体，和少量的颗粒聚集。研磨乳糖由乳糖细粉组成。不规则的形状和锋利的边缘，说明他们经过研磨过程（图6）。



图6：不同美剂乐研磨和筛分乳糖的电镜照片。

功能性特征

粉体流动性

在研发和生产过程中，粉体流动性是一个很重要的功能特征。不同粒径的研磨或筛分乳糖具有不同的流动性：筛分乳糖的流动性较研磨乳糖好，这些通过休止角、堆密度或以FlowRatex®测得的流动体积/流动性因素等指标来表示（图7,8和9）。

流动性					
研磨/筛分乳糖					
	休止角 (°)	松密度 (g/l)	振实密度 (g/l)	Hausner 比率	卡尔指数 (%)
研磨乳糖					
GranuLac® 70	43	710	910	1.28	21.98
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
筛分乳糖					
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

图7：美剂乐研磨和筛分乳糖的典型粉末流动性值

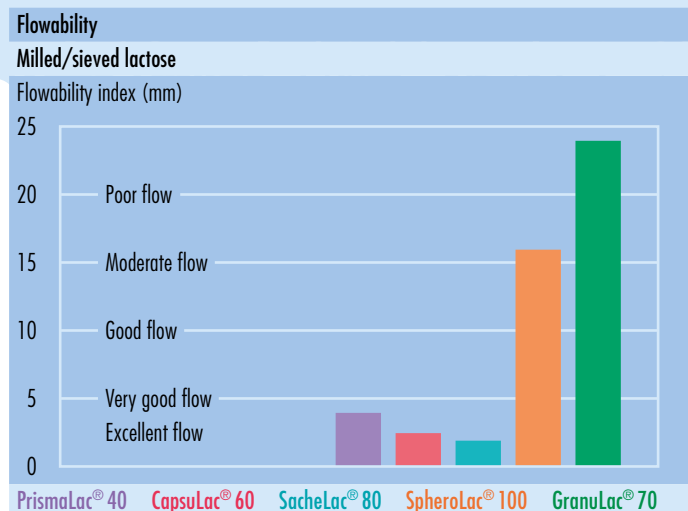
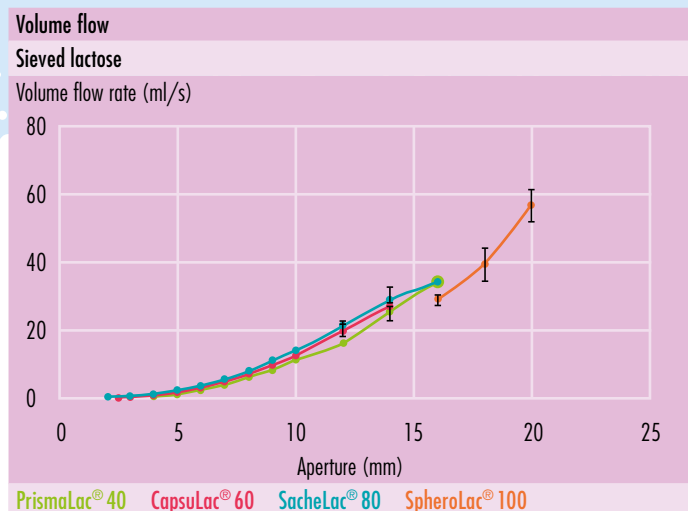


图8和9：筛分乳糖 PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, SacheLac® 80 和 SpheroLac® 100 的FI值。研磨乳糖以 GranuLac® 70 为例，流动性差，FI值高。

比表面积

研磨和筛分乳糖的形态上的不同导致其在比表面积上的差异。研磨乳糖比筛分乳糖有大的比表面积值，所以颗粒之间更易发生相互作用。（图10）

由 BET 测得的比表面积值	
研磨/筛分乳糖	
	(m ² /g)
研磨	
GranuLac® 70	0.26
GranuLac® 140	0.42
GranuLac® 200	0.75
GranuLac® 230	0.89
SorboLac® 400	2.10
筛分	
PrismaLac® 40	0.20
CapsuLac® 60	0.13
SacheLac® 80	0.13
SpheroLac® 100	0.22

图10：美剂乐不同研磨和筛分的比表面积典型值。由Quantachrome Autosorb-3, adsorbent Kr₂检测，outgas 时间和温度：7 hrs at 50 °C,真空。

包装和有效期

包装材料符合(EC) No. 1935/2004 和 21 CFR 174, 175, 176, 177, 178 标准。稳定性试验根据 ICH 指南制定，且持续性的稳定性试验也一直在进行。图11为产品包装尺寸和材料，产品有效期汇总。

包装和有效期			
研磨/筛分乳糖			
	尺寸	材料	有效期
研磨			
GranuLac® 70	25 kg	瓦楞纸板箱和铝箔内袋	36 个月
GranuLac® 140			
GranuLac® 200			
GranuLac® 230			
SorboLac® 400	20 kg	纸袋和铝箔内袋	
筛分			
PrismaLac® 40	20 kg	纸袋和 PE-EVOH-PE 内袋	36 个月
CapsuLac® 60	25 kg		
SacheLac® 80			
SpheroLac® 100			

图11：美剂乐研磨和筛分乳糖包装和有效期

资料来源

- [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.

MEGGLE App:



美剂乐专家

MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology
Megglestrasse 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