

MILLED AND

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

SIEVED LACTULOSE

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

Folleto tecnico
Lactosas Molidas/Tamizadas



Grados de alfa-lactosa monohidrato cristalina de MEGGLE: Molida y Tamizada

Información general

Los grados de alfa-lactosa monohidrato cristalino tienen una larga tradición en aplicaciones farmacéuticas debido a su estabilidad química y física, tanto en aplicaciones orales, parenterales y para inhalación; sumado a una buena disponibilidad global y versátiles propiedades ligantes y de llenado [1]. El impacto de las partículas de lactosa alfa-monohidrato recristalizada por molienda o tamizado durante la producción abre múltiples oportunidades para influir en las características físicas y en el rendimiento funcional.

Durante el proceso de molienda, se forman partículas más finas y afiladas, con propiedades de cohesión que pueden ser beneficiosas durante el proceso de granulación. Superficies limpias sin lubricación creadas durante el proceso de compactación como resultado de la fractura por fragilidad lleva a mejorar la compactabilidad [2]. Los grados de alfa-lactosa monohidrato molida de MEGGLE se han utilizado históricamente como diluyentes en procesos de granulación en seco y húmeda por parte de numerosos fabricantes farmacéuticos globales y regionales.

El fraccionamiento estrecho de cristales de lactosa de tamaño aleatorio resulta en grados gruesos tamizados, que muestran la dependencia de la fluidez del tamaño de partícula y la forma para aumentar la velocidad de producción. Los grados de alfa-lactosa monohidrato tamizado de MEGGLE son principalmente monocristales con algunos aglomerados, excepcionalmente adecuados para permitir y optimizar las aplicaciones en las que es importante el flujo de polvo.

Los grados de lactosa tamizados y molidos de MEGGLE se generan por medio de un proceso de fabricación bien definido que resulta en un alto grado de cristalinidad.

Información reglamentaria y de calidad

Alfa-Lactosas Monohidrato molida de MEGGLE (GranuLac® 70, GranuLac® 80, GranuLac® 140, GranuLac® 200, GranuLac® 230, SorboLac® 400) y tamizadas (PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, Sachelac® 80, SpheroLac® 100), cumplen con las monografías armonizadas Ph. Eur., USP-NF, y JP actuales. Las especificaciones y documentos regulatorios se pueden descargar de www.meggle-pharma.com.

MEGGLE ofrece una amplia cartera de grados de lactosa que cumplen con los estándares farmacéuticos, y varios de ellos tienen doble origen (Wasserburg, Alemania y Le Sueur, EE. UU.).

Nuestras instalaciones de producción dedicadas a la industria farmacéutica en Wasserburg, Alemania, están certificadas según DIN ISO 9001:2015 y han implementado GMP de acuerdo con la IPEC-PQG (Guía de buenas prácticas de fabricación para excipientes farmacéuticos) y el Capítulo general USP-NF <1078> BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE EXCIPIENTES FARMACÉUTICOS A GRANEL (GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS). MEGGLE ha sido un fabricante y proveedor de excipientes con certificación EXCiPACT™ desde 2014.

La planta de Wasserburg demuestra la amplia capacidad de producción en rangos de lactosa MEGGLE, incluyendo tamizado, molienda, aglomeración, secado por aspersion y coprocesamiento. El sitio de EE. UU. En Le Sueur, Minnesota, produce con equivalente estándar de calidad y proporciona la misma documentación. Además, MEGGLE es miembro del IPEC (Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos).

MEGGLE invierte considerablemente en la sostenibilidad del suministro de materias primas, estándares de producción y eficiencia. Estamos comprometidos activamente en la protección del medio ambiente. Para garantizar la calidad de nuestros productos, nuestro compromiso y adhesión a los estándares farmacéuticos establecidos siguen siendo nuestra mayor prioridad.



international excipients
certification

Aplicación

Los grados de lactosa molida y tamizada exhiben significativas diferencias de características físicas y como resultado de esto, varían en su aplicación. En la siguiente tabla encontrará las áreas de aplicación recomendadas.

Áreas de aplicación								
Lactosas Molidas/Tamizadas								
Alfa-Lactosa Monohidrato	Cápsulas	Tablets			Mezclas de polvos	Otros		
	Relleno de la cápsula	Compresión directa	Granulación en seco	Granulación húmeda	Mezclas, premezclas, sobres, trituraciones	Mejora de sabores	Medios para la fermentación	Extrusión-esferonización
Molida	○	–	+	+	+	+	+	+
Tamizada	+	–	–	–	+	–	–	–

+ = Altamente adecuada ○ = Adecuada – = Bajo rendimiento / no recomendado

BENEFICIOS

Molida	Tamizada
<ul style="list-style-type: none"> – Buena compactibilidad – Distribución de tamaño de partícula estrecha – Buenas propiedades de mezcla – Alta estabilidad de almacenamiento – Alta consistencia lote a lote 	<ul style="list-style-type: none"> – Excelente fluidez – Distribución de tamaño de partícula estrecha – Buenas propiedades de mezcla – Alta estabilidad de almacenamiento – Alta consistencia lote a lote

Distribución del tamaño de partícula (PSD)

Los grados de alfa-lactosa monohidrato cristalino de MEGGLE están disponibles en varias PSD en función de las diversas necesidades de nuestros clientes. Las **figuras 1 y 2** muestran los típicos datos de distribución del tamaño de las partículas por difracción láser para el grado de lactosa molida y tamizada de MEGGLE.

Las **figuras 3 y 4** representan el rango PSD especificado y los valores promedio típicos de tamizado a chorro de aire (molido) y agitador mecánico de tamices (tamizado). Estos parámetros se monitorean constantemente mediante pruebas de control en proceso - "in-process-control" (IPC) - y forman parte de la especificación de la distribución del tamaño de las partículas del grado de lactosa molida y tamizada de MEGGLE.

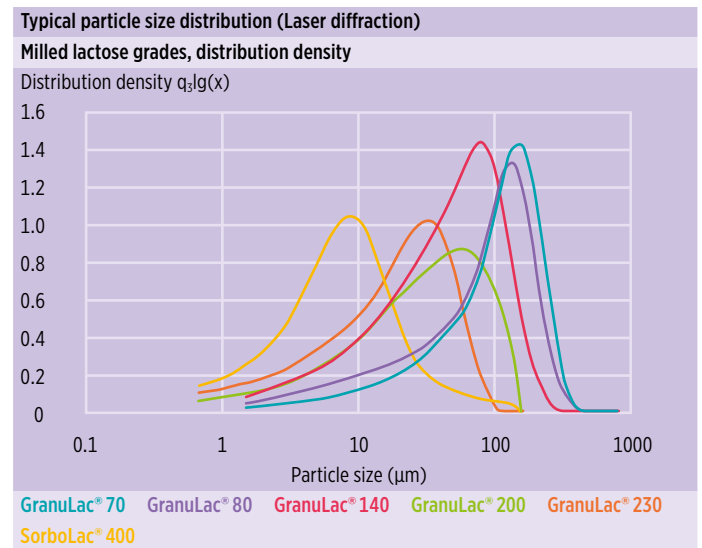
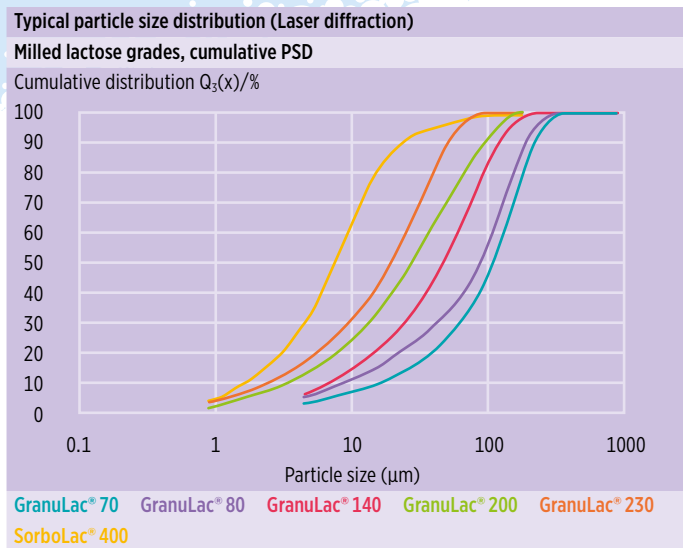


Figura 1: La PSD acumulativa típica y la densidad de distribución de los grados de lactosa molida GranuLac® 70, 80, 140, 200, 230 y SorboLac® 400 de MEGGLE. Analizada por el analizador del tamaño de las partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

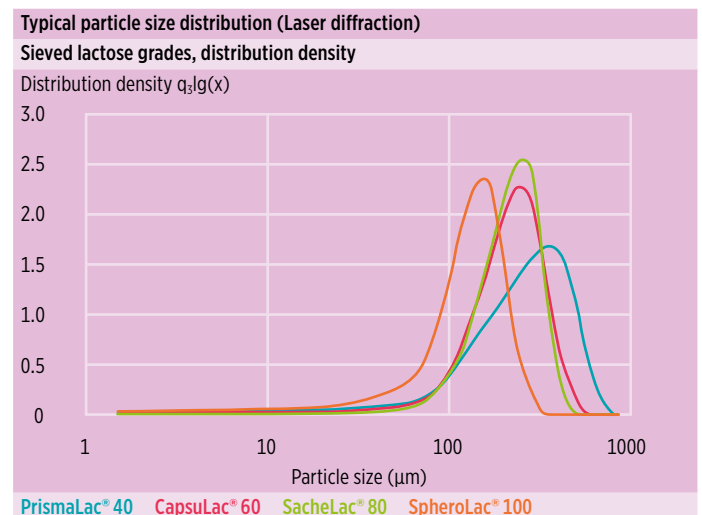
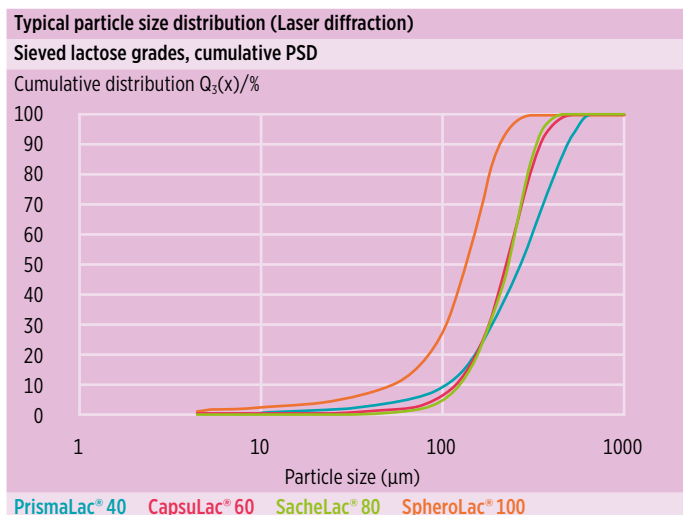


Figura 2: La PSD acumulativa típica y la densidad de distribución de los grados de lactosa tamizada PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, Sachelac® 80 y Spherolac® 100 de MEGGLE. Analizada por el analizador del tamaño de las partículas Sympatec®/Helos & Rodos.

Datos de tamizado – lactosa molida (origen – Alemania)							
	Tipo de lactosa	GranuLac® 70	GranuLac® 80	GranuLac® 140	GranuLac® 200	GranuLac® 230	SorboLac® 400
		especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas.	< 32 µm			máx. 40%/34%	45-75%/53%	/ 74%	mín. 90%/ 98%
	< 52 µm		20-42%/31%				
Método: Tamizado con chorro de aire	< 63 µm					mín. 90%/ 98%	/100%
	< 100 µm	40-60%/ 51%		mín. 80%/87%	mín. 90%/95%	/100%	
	< 212 µm		mín. 95%/98%				
	< 400 µm	mín. 95%/100%					

Figura 3.1: PSD especificadas para los grados de lactosa molida por tamizado a chorro de aire de MEGGLE en negrita. Se muestran a modo orientativo los valores típicos obtenidos por un control en proceso permanente.

Datos de tamizado – lactosa molida (origen – EE.UU.)				
	Tipo de lactosa	GranuLac® 70	GranuLac® 140	GranuLac® 200
		especificado	especificado	especificado
Distribución de tamaño de partículas.	< 32 µm		máx. 40%	45-75%
	< 63 µm			
Método: Tamizado con chorro de aire	< 100 µm	40-60%	mín. 80%	mín. 90%
	< 400 µm	mín. 95%		

Figura 3.2: PSD para los grados de lactosa molida de MEGGLE (sitio de fabricación de EE. UU.), especificado por tamizado por chorro de aire.

Datos de tamizado – lactosa tamizada (origen – Alemania)					
	Tipo de lactosa	PrismaLac® 40	CapsuLac® 60	SacheLac® 80	SpheroLac® 100
		especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico	especificado/típico
Distribución de tamaño de partículas.	< 63 µm				máx. 20%/ 9%
	< 100 µm		máx. 10%/ 3%	máx. 20%/ 3%	
Método: Agitador mecánico de tamiz	< 150 µm		/ 9%		/ 70%
	< 200 µm	máx. 10%/ 4%			mín. 75%/ 97%
	< 250 µm		40-70%/50%	/51%	/100%
	< 400 µm		mín. 90%/99%	mín. 98%/99%	
	< 500 µm	/ 58%			
	< 630 µm	/ 88%	mín. 97%		
	< 800 µm	mín. 97%/100%			

Figura 4: PSD especificadas en negrita para los grados de lactosa tamizada de MEGGLE por agitador mecánico de tamices. Se muestran a modo orientativo los valores típicos obtenidos por el control en proceso.

Consistencia lote a lote

La consistencia lote a lote para todos los productos de lactosa se puede atribuir a la larga historia y experiencia de MEGGLE en la fabricación de lactosa, y en su amplia experiencia técnica. Las constantes pruebas durante el proceso y de producto final garantizan la consistencia y la calidad. Para más información: www.meggle-pharma.com.

Isotermas

Los productos de alfa-lactosa monohidrato molido y tamizado de MEGGLE no adsorben cantidades importantes de agua por debajo 20°C/90% de humedad relativa. La **figura 5** muestra la isoterma de adsorción y desorción para GranuLac® 200.

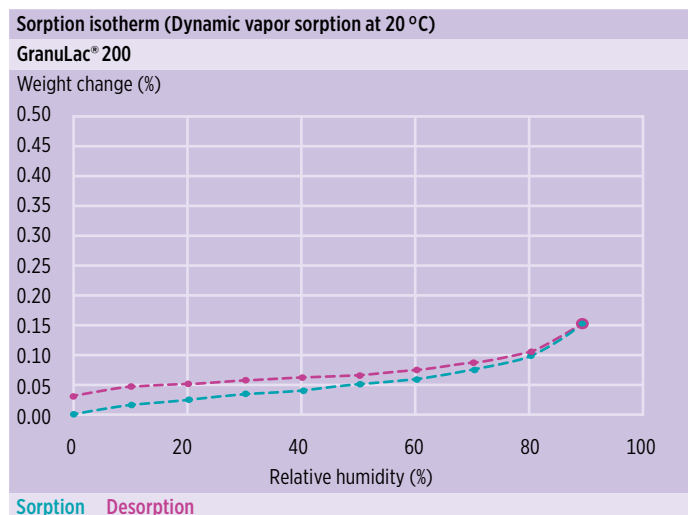


Figura 5: Isotermas de sorción-desorción (20 °C) de alfa-lactosa monohidrato, utilizando GranuLac® 200 como ejemplo. Análisis realizados por el sistema de prueba de sorción de humedad SPSx-1u.

Micrografía electrónica de barrido (MEB)

Los grados de lactosa tamizada y molida muestran distinta morfología. Mientras los productos tamizados se definen principalmente por monocristales gruesos en forma de hacha y, en menor medida, por partículas aglomeradas, los grados de lactosa molida consisten en partículas finas de lactosa. Su aspecto desorganizado y afilado deriva de un proceso de molienda definido (figura 6).

MOLIDA



Figura 6: MEB imágenes por ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au / Pd sputtered) de varios grados de lactosa MEGGLE molidos y tamizados.

TAMIZADA

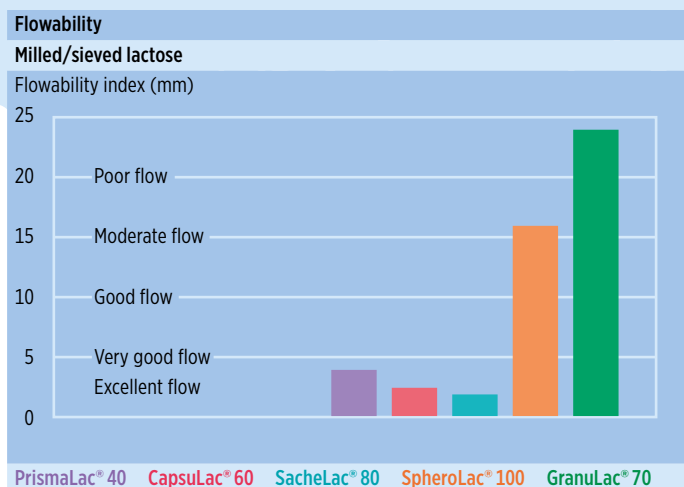
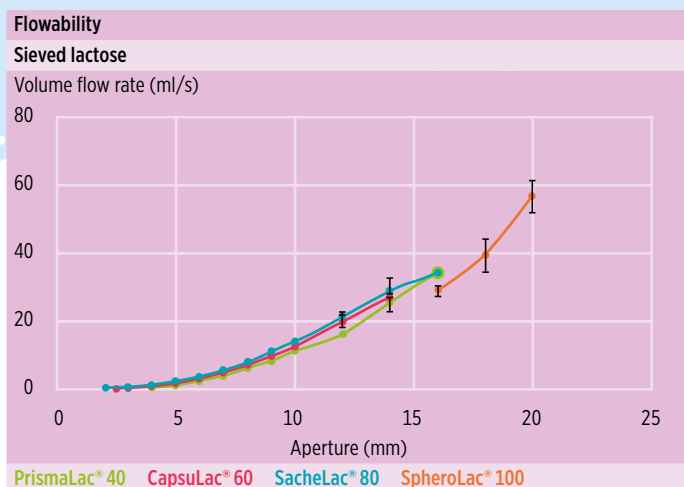
Características funcionales relacionadas

Fluidez

La Fluidez es una importante característica funcional en el desarrollo de la formulación y en la fabricación del producto. Las diferencias en la morfología y PSD de los grados de lactosa tamizada y molida mantienen rendimientos de flujo discretos: Los grados de lactosa tamizada exhiben un flujo mejor que la lactosa molida, que se puede cuantificar mediante métodos como el ángulo de reposo, factores derivados de densidad aparente o el índice de flujo/fluidez del volumen a través de FlowRatex® (figuras 7, 8 y 9).

Fluidez					
Lactosas Molidas/Tamizadas					
	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/l)	Densidad compactada (g/l)	Razón Hausner	Índice de Carr (%)
Molida					
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
Tamizada					
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

Figura 7: Valores tecnológicos típicos, que describen la fluidez del polvo, indicados para grados de lactosa MEGGLE molidos y tamizados.



Figuras 8 y 9: Los grados de lactosa tamizada PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, Sachelac® 80 y Spherolac® 100 muestran un significativo flujo de volumen a través de las aberturas de diámetro pequeño, tal como lo expresa el índice de fluidez FI. Los grados de lactosa molida, utilizando GranuLac® 70 a modo de ejemplo, brindan una fluidez pobre, indicada por un alto índice de fluidez.

Superficie específica

Las diferencias en la morfología de los grados molidos y tamizados se reflejan en su área superficial específica. Los grados molidos muestran valores de área superficial notablemente más altos que los grados más gruesos tamizados y por lo tanto son más propensos a la interacción inter-partículas (figura 10).

Área superficial específica determinada por BET	
Lactosas Molidas/Tamizadas	
	(m ² /g)
Molida	
GranuLac® 70	0.26
GranuLac® 80	0.50
GranuLac® 140	0.42
GranuLac® 200	0.75
GranuLac® 230	0.89
SorboLac® 400	2.10
Tamizada	
PrismaLac® 40	0.20
CapsuLac® 60	0.13
Sachelac® 80	0.13
Spherolac® 100	0.22

Figura 10: Típicas áreas de superficie específicas de varios grados de lactosa MEGGLE molida y tamizada. Área de superficie BET e instrumento de medición de volumen de poro Quantachrome Autosorb-3, adsorbent Kr₂, temperatura y hora de desgastado: 7 hrs a 50 °C, al vacío.

Embalaje y vida útil

El material de embalaje cumple con la Regulación (EC) N° 1935/2004 y 21 CFR 174, 175, 176, 177 y 178. Las pruebas de estabilidad se han realizado en función de las directrices ICH y se encuentra un curso un programa de estabilidad. La figura 11 brinda una vista general sobre el tamaño y material del embalaje y sobre la vida útil del producto.

Embalaje y vida útil			
Lactosas Molidas/Tamizadas			
	Tamaño	Material	Vida útil
Molida			
GranuLac® 70	25 kg	Bolsa de papel con revestimiento interior PE-EVOH-PE	36 meses
GranuLac® 80			
GranuLac® 140			
GranuLac® 200			
GranuLac® 230			
SorboLac® 400	20 kg	Bolsa de papel con laminación interna de aluminio	
Tamizada			
PrismaLac® 40	20 kg	Bolsa de papel con revestimiento interior PE-EVOH-PE	36 meses
CapsuLac® 60			
Sachelac® 80			
Spherolac® 100			

Figura 11: Embalaje y vida útil de grados de lactosa molida y tamizada de MEGGLE.

Bibliografía

- [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.

Enviado por

**MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology**
Megglesstrasse 6-12
83512 Wasserburg
Alemania

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