



MILLED AND

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

SIEVED LACTOSE

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

**Technische Broschüre
Gemahlene und gesiebte Lactose**

MEGGLEs kristalline alpha-Lactose-Monohydrat: Gemahlen und gesiebt

Allgemeine Informationen

Kristalline alpha-Lactose-Monohydrat hat aufgrund ihrer chemischen und physikalischen Stabilität, ihrer vielseitigen Binde- und Füllmitteleigenschaften und ihrer globalen Verfügbarkeit eine lange Tradition in pharmazeutischen Anwendungen, wie z. B. in oralen, parenteralen und inhalativen pharmazeutischen Anwendungen [1]. Das Mahlen oder Sieben von rekristallisierter alpha-Lactose-Monohydrat eröffnet viele Möglichkeiten die physikalischen Eigenschaften und die damit funktionellen Eigenschaften zu beeinflussen.

Während der Mahlung entstehen feinere, schärfer-kantige Partikel mit kohäsiven Pulvereigenschaften, welche während des Granulationsprozesses von Vorteil sein können. Sprödebrüchiges Deformationsverhalten der Lactose führt während der Tablettierung zur Bildung neuer Kontaktflächen. Diese ermöglichen bzw. erleichtern die Bildung eines festen Kompaktats [2]. MEGGLEs gemahlene alpha-Lactose-Monohydrat ist als Füllstoff in Trocken- und Nassgranulation seit Jahrzehnten fest etabliert und wird von vielen regional und global agierenden Pharmaunternehmen geschätzt.

Die fraktionierte Siebung von alpha-Lactose-Monohydrat führt zu größeren Qualitäten, deren Fließfähigkeit über die Partikelgröße und Form gesteuert wird. Somit ist der Einsatz für Hochgeschwindigkeitsproduktionen ohne Weiteres möglich. MEGGLEs gesiebte alpha-Lactose-Monohydrat setzt sich hauptsächlich aus Monokristallen und einigen Agglomeraten zusammen. Hierdurch können Formulierungen, die einen guten Pulverfluss benötigen, optimiert und realisiert werden.

MEGGLEs gesiebte und gemahlene Lactosen werden mit Hilfe eines fein regulierten Herstellungsprozesses produziert. Dieses führt zu der gewünschten, hohen Kristallinität der Produkte.

Regulatorische und qualitätsrelevante Informationen

MEGGLEs gemahlene (GranuLac® 70, GranuLac® 80, GranuLac® 140, GranuLac® 200, GranuLac® 230, SorboLac® 400) und gesiebte (PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, SacheLac® 80, SpheroLac® 100) alpha-Lactose-Monohydrat entspricht den aktuellen harmonisierten Monographien „Lactose-Monohydrat“ in Ph. Eur., USP-NF und JP. Die Spezifikation und weitere arzneimittelrechtliche Dokumente können unter www.meggle-excipients.com heruntergeladen werden.

MEGGLE bietet ein breites Produktportfolio an Lactosen, deren Qualität den pharmazeutischen Standards entspricht. Einige dieser Produkte werden zudem an zwei Standorten (Wasserburg, Deutschland und Le Sueur, USA) produziert.

Die Produktionsanlage für pharmazeutische Produkte in Wasserburg, Deutschland ist nach DIN ISO 9001:2015 zertifiziert und operiert gemäß der GMP-Empfehlung der IPEC-PQG (Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients) und den Vorgaben des USP-NF General Chapters <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. Seit 2014 ist MEGGLE EXCiPACT™-zertifizierter Hilfsstoff-Hersteller und -Lieferant.

MEGGLEs Produktionsanlagen in Wasserburg ermöglichen eine umfassende Weiterverarbeitung und Veredelung der Lactose durch z. B. Siebung, Vermahlung, Agglomeration, Sprühtrocknung oder „Co-processing“. In der US-Produktionsstätte in Le Sueur, Minnesota wird ebenfalls gemahlene alpha-Lactose-Monohydrat mit äquivalenten Qualitätsstandards produziert. MEGGLE ist Mitglied des International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC).

MEGGLE investiert in erheblichem Maße in die Nachhaltigkeit der Rohstoffressourcen, Produktionsstandards, sowie Effizienz und ist aktiv im Umweltschutz engagiert. Um die Qualität unserer Produkte zu gewährleisten, ist es MEGGLEs oberste Priorität, sich zu den gültigen pharmazeutischen Standards zu bekennen und diesen auch gerecht zu werden.



international excipients
certification

Anwendung

Gemahlene und gesiebte Lactose zeigt signifikante Unterschiede in ihren physikalischen Eigenschaften und in Folge dessen variieren ihre Anwendungsbereiche. Die nachfolgende Grafik stellt empfohlene Anwendungsgebiete dar.

Anwendungsgebiete								
Gemahlene/gesiebte Lactose								
Alpha-Lactose-Monohydrat	Kapseln	Tabletten			Pulvermischungen	Andere		
	Kapselbefüllung	Direktablettierung	Trockengranulation	Nassgranulation	Mischungen, Vorgemisch, Sachets, Triturationen	Geschmacksverstärker	Medium für Fermentationen	Extrusions-spheronisation
Gemahlen	○	–	+	+	+	+	+	+
Gesiebt	+	–	–	–	+	–	–	–

+ = Besonders geeignet ○ = Geeignet – = Schwache Performance/nicht empfohlen

VORTEILE

Gemahlen	Gesiebt
<ul style="list-style-type: none"> – Gute Verpressbarkeit – Enge Partikelgrößenverteilung – Gute Mischeigenschaften – Hohe Lagerstabilität – Hohe Chargenkonsistenz 	<ul style="list-style-type: none"> – Exzellente Fließfähigkeit – Enge Partikelgrößenverteilung – Gute Mischeigenschaften – Hohe Lagerstabilität – Hohe Chargenkonsistenz

Partikelgrößenverteilung (PSD)

MEGGLEs kristalline alpha-Lactose-Monohydrat ist in verschiedenen PSDs, die sich am Bedarf der Kunden orientieren, erhältlich. Die **Abbildungen 1 und 2** zeigen die typische PSD von MEGGLEs gemahlene und gesiebte Lactosen, ermittelt durch Laserbeugung.

Die **Abbildungen 3 und 4** stellen die typischen PSDs von MEGGLEs gemahlene und gesiebte Lactosen dar, ermittelt durch Luftstrahlsiebung und Rüttelsiebung. Diese Parameter sind Teil der Inprozesskontrolle (IPC) und Spezifikation der gemahlene und gesiebte Lactosen.

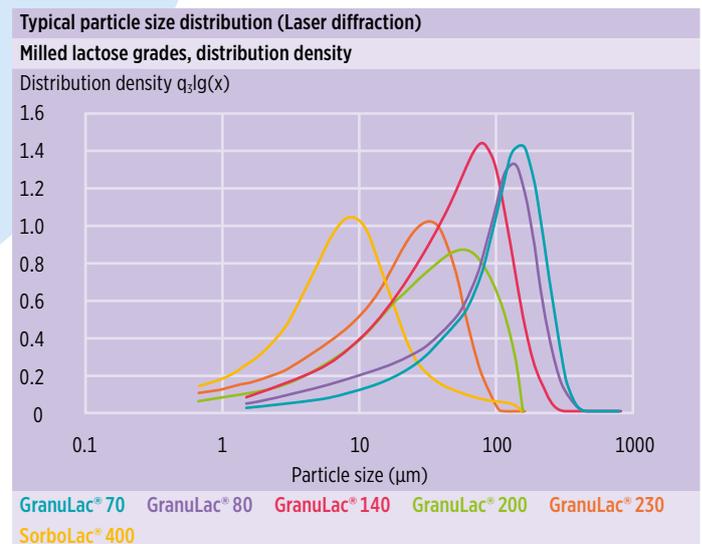
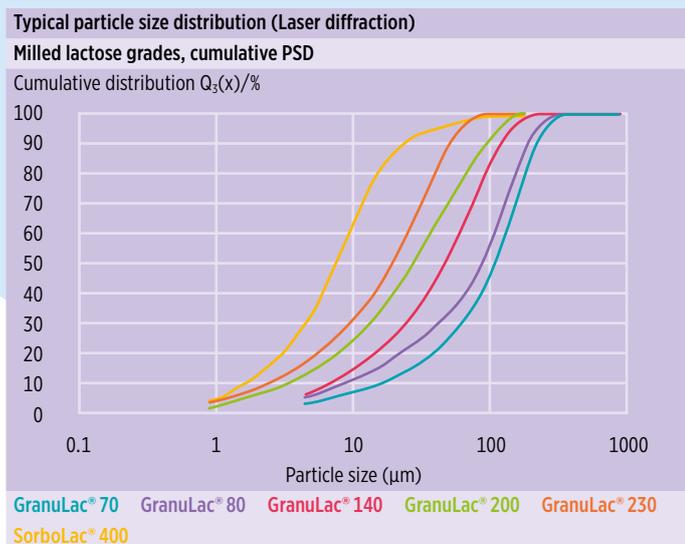


Abbildung 1: Typische kumulative Partikelgrößen- und Dichteverteilung von MEGGLEs gemahlene Lactosen GranuLac® 70, 80, 140, 200, 230 und SorboLac® 400. Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec®/Helos & Rodos.

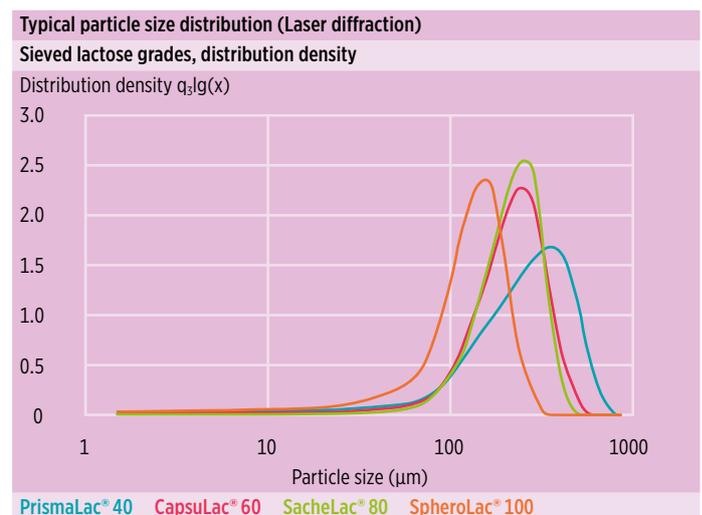
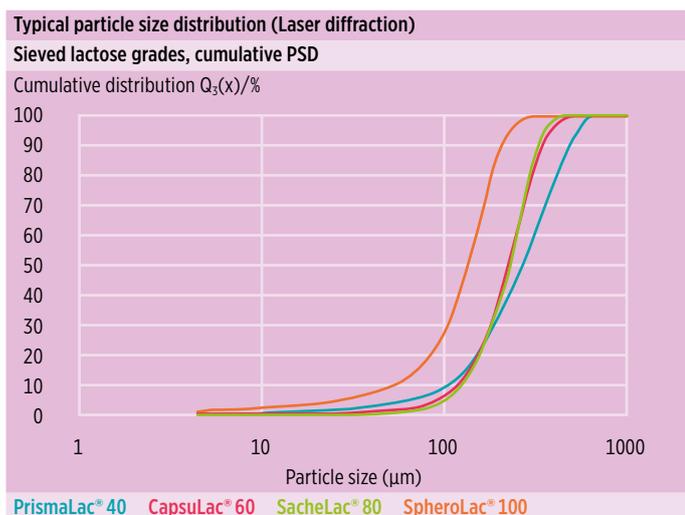


Abbildung 2: Typische kumulative Partikelgrößen- und Dichteverteilung von MEGGLEs gesiebte Lactosen PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, SacheLac® 80 und SpheroLac® 100. Zur Messung wurde folgendes Laserdiffraktometer verwendet: Sympatec®/Helos & Rodos.

Siebanalyse – gemahlene Lactose (deutsche Produktionsstätte)						
Lactose	GranuLac® 70 spezifiziert/typisch	GranuLac® 80 spezifiziert/typisch	GranuLac® 140 spezifiziert/typisch	GranuLac® 200 spezifiziert/typisch	GranuLac® 230 spezifiziert/typisch	SorboLac® 400 spezifiziert/typisch
Partikelgrößenverteilung	< 32 µm			NMT 40%/34%	45-75%/53%	/ 74%
Methode:	< 52 µm	20-42%/31%				NLT 90%/ 98%
Luftstrahlsiebung	< 63 µm					/100%
	< 100 µm	40-60%/ 51%		NLT 80%/87%	NLT 90%/95%	/100%
	< 212 µm	NLT 95%/98%				
	< 400 µm	NLT 95%/100%				

Abbildung 3.1: Spezifizierte PSD von MEGGLEs gemahlene Lactosen, gemessen mittels Luftstrahlsiebung (hervorgehobenes Schriftbild). Typische Werte wurden durch kontinuierliche Inprozesskontrollen ermittelt und dienen ausschließlich der Orientierung.

Siebanalyse – gemahlene Lactose (Produktionsstätte USA)			
Lactose	GranuLac® 70 specified	GranuLac® 140 specified	GranuLac® 200 specified
Partikelgrößenverteilung	< 32 µm		NMT 40 %
Methode:	< 63 µm		45-75 %
Luftstrahlsiebung	< 100 µm	40-60 %	NLT 80 %
	< 400 µm	NLT 95 %	NLT 90 %

Abbildung 3.2: Spezifizierte PSD von MEGGLEs gemahlene Lactosen (Produktionsstätte USA), gemessen mittels Luftstrahlsiebung.

Siebanalyse – gesiebte Lactose (deutsche Produktionsstätte)				
Lactose	PrismaLac® 40 spezifiziert/typisch	CapsuLac® 60 spezifiziert/typisch	SacheLac® 80 spezifiziert/typisch	SpheroLac® 100 spezifiziert/typisch
Partikelgrößenverteilung	< 63 µm			NMT 20%/ 9 %
Methode:	< 100 µm	NMT 10%/ 3 %	NMT 20%/ 3 %	
Rüttelsiebung	< 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%		

Abbildung 4: Spezifizierte PSD von MEGGLEs gesiebten Lactosen, gemessen mittels Rüttelsiebung (hervorgehobenes Schriftbild). Typische Werte wurden durch kontinuierliche Inprozesskontrollen ermittelt und dienen ausschließlich der Orientierung.

Chargenkonsistenz

Die hohe Chargenkonsistenz der Produkte gründet auf MEGGLEs fundierter technischer Expertise in der Lactoseherstellung, erworben innerhalb einer mehr als 60-jährigen Tradition. Strengste Freigabekriterien sowie permanente Inprozesskontrollen (IPC) sichern Produktkonsistenz und Qualität. Für mehr detaillierte Informationen, besuchen Sie unsere Homepage unter: www.meggle-excipients.com.

Isothermen

Die gemahlene und gesiebte MEGGLE-Lactosen zeigen eine minimale Wasseraufnahme bei einer relativen Luftfeuchte bis zu 90 % (20 °C). **Abbildung 5** zeigt die Sorptions- und Desorptionsisotherme für GranuLac® 200.

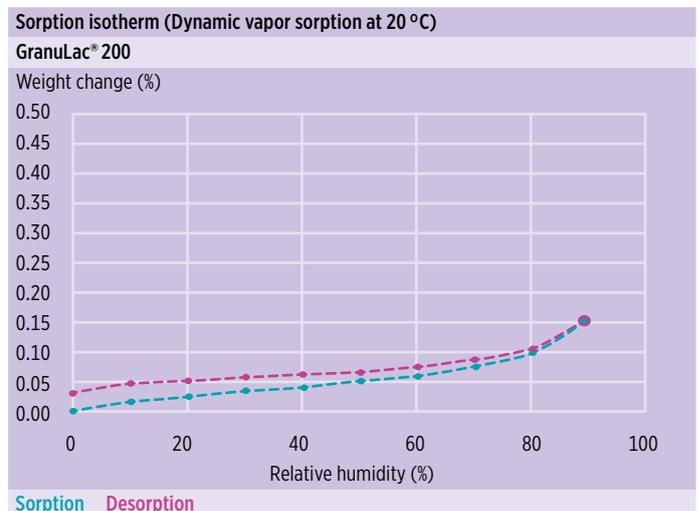


Abbildung 5: Wasserdampfsorptions-/Desorptions-Isotherme (20 °C) von alpha-Lactose-Monohydrat, am Beispiel von GranuLac® 200. Die Messung wurde mittels SPSx-1µ Feuchte-Sorptions-Testsystem durchgeführt.

Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung (REM)

Die gemahlene und gesiebte Lactose von MEGGLE zeigen Unterschiede in ihrer Morphologie. Die gesiebte Lactose ist hauptsächlich durch grobe „Tomahawk Monokristalle“ und durch wenige agglomerierte Partikel gekennzeichnet, während die gemahlene Lactose aus feinen Partikeln besteht. Ihre rissigen und scharfkantigen Partikel entstehen beim Mahlen (**Abbildung 6**).

GEMAHLEN

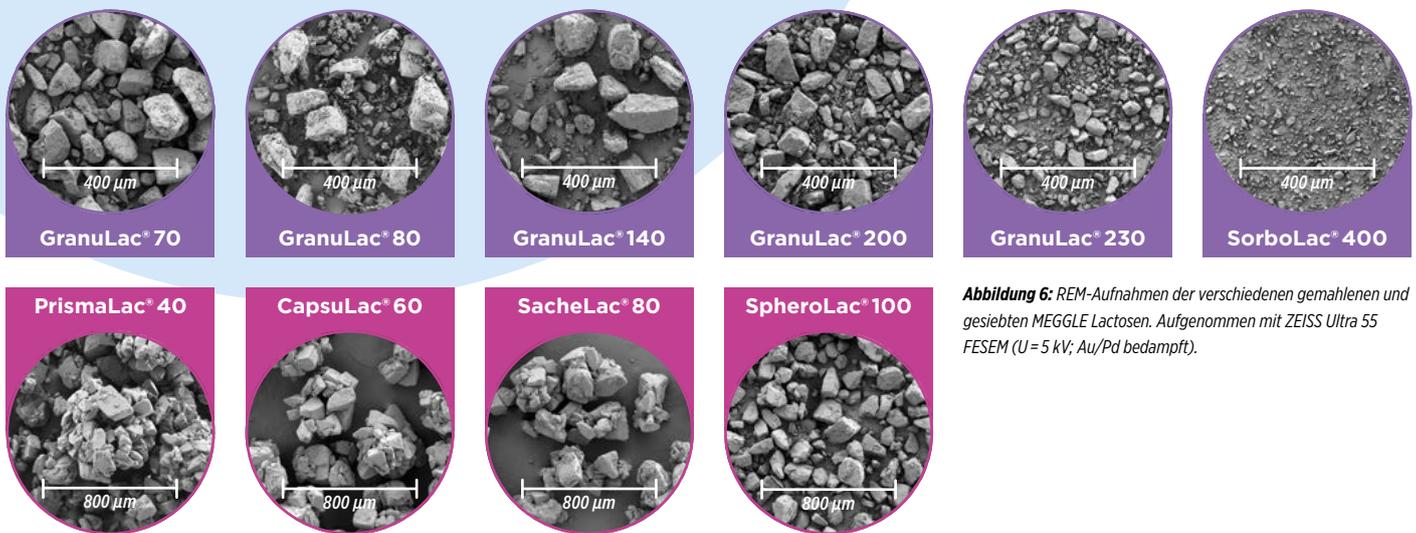


Abbildung 6: REM-Aufnahmen der verschiedenen gemahlene und gesiebte MEGGLE Lactose. Aufgenommen mit ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd bedampft).

GESIEBT

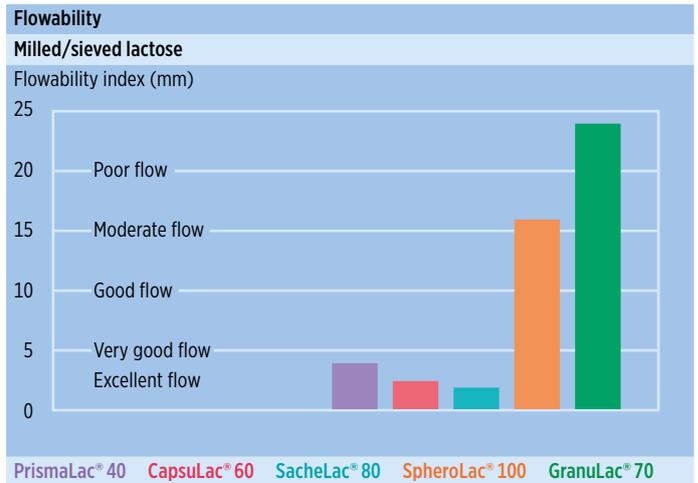
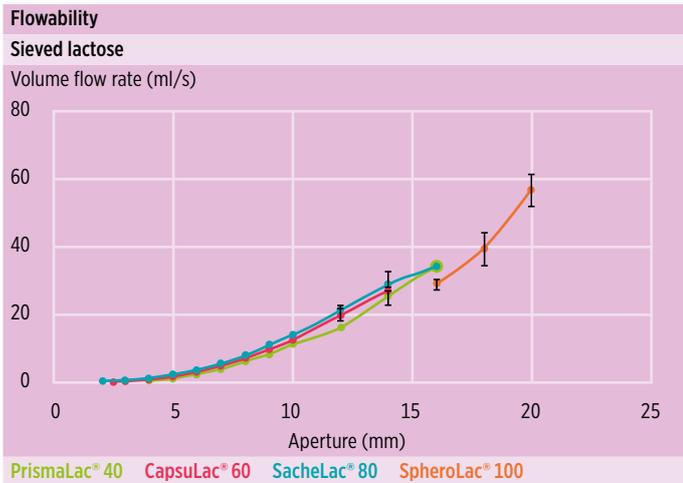
Funktionalitätsbezogene Eigenschaften

Fließverhalten

Die Fließfähigkeit ist eine wichtige funktionelle Eigenschaft in der Rezepturentwicklung und der Produktion. Unterschiede in der Morphologie und der PSD zwischen den gesiebten und gemahlene Lactose ergeben Unterschiede in der Fließeigenschaft: Die gesiebte Lactose zeigt einen deutlich besseren Fluss als die gemahlene Lactose, was durch Methoden wie den Fließwinkel, die Schüttdichte oder den Volumenfluss/„Flowability Index“ mittels FlowRatex® bestätigt wird (**Abbildungen 7, 8 und 9**).

Fließfähigkeit					
Gemahlene/gesiebte Lactose	Schüttwinkel	Schüttdichte	Stampfdichte	Hausner-Faktor	Carr's Index (%)
	(°)	(g/l)	(g/l)		
Gemahlen					
GranuLac® 70	43	710	910	1,28	22
GranuLac® 80	—	670	950	1,42	30
GranuLac® 140	52	630	890	1,41	29
GranuLac® 200	55	530	820	1,55	35
GranuLac® 230	56	460	760	1,65	39
SorboLac® 400	52	330	590	1,79	44
Gesiebt					
PrismaLac® 40	34	440	540	1,23	19
CapsuLac® 60	33	570	700	1,23	19
SacheLac® 80	32	570	710	1,25	20
SpheroLac® 100	38	690	870	1,26	21

Abbildung 7: Typische pulvertechnologische Parameter zur Beurteilung der Fließfähigkeit von MEGGLEs gemahlene und gesiebte Lactose. Es wurden Methoden des Ph. Eur. herangezogen.



Abbildungen 8 und 9: Die gesiebten Lactosen PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, SacheLac® 80 und SpheroLac® 100 zeigen sehr gute Fließfähigkeit, wie die niedrigen Messwerte für den „Flowability Index“ zeigen. Die gemahlene Lactose, hier am Beispiel GranuLac® 70 verdeutlicht, weist eine schlechte Fließfähigkeit auf, wie der hohe „Flowability Index“ zeigt.

Spezifische Oberfläche

Die Unterschiede in der Morphologie der gemahlene und gesiebte Lactosen werden durch die Unterschiede in ihren spezifischen Oberflächen reflektiert. Die gemahlene Lactosen zeigen durchweg höhere Werte der spezifischen Oberfläche als die größeren gesiebte Lactosen und sind deshalb mehr zu interpartikulären Interaktionen geneigt (**Abbildung 10**).

Bestimmung der spezifischen Oberfläche mit BET	
Gemahlene/gesiebte Lactose	
	(m ² /g)
Gemahlen	
GranuLac® 70	0,26
GranuLac® 80	0,50
GranuLac® 140	0,42
GranuLac® 200	0,75
GranuLac® 230	0,89
SorboLac® 400	2,10
Gesiebt	
PrismaLac® 40	0,20
CapsuLac® 60	0,13
SacheLac® 80	0,13
SpheroLac® 100	0,22

Abbildung 10: Typische Werte der spezifischen Oberfläche von den verschiedenen gemahlene und gesiebte Lactosen von MEGGLE. Die Messung der spezifischen Oberfläche wurde mittels BET-Instrument Quantachrome Autosorb-3 durchgeführt. Adsorbent: Kr₂, Ausgasung 7 Stunden bei 50 °C, im Vacuum.

Verpackung und Haltbarkeit

Das Verpackungsmaterial entspricht den Regularien (EC) Nr. 1935/2004 und 21 CFR 174, 175, 176, 177 und 178. Es wurden Stabilitätstests entsprechend der ICH-Richtlinien durchgeführt. Ein fortlaufendes Stabilitätsprogramm ist installiert. **Abbildung 11** gibt Auskunft über Verpackungsgröße, -material und Haltbarkeit.

Verpackung und Haltbarkeit			
Gemahlene/gesiebte Lactose			
	Größe	Material	Haltbarkeit
Gemahlen			
GranuLac® 70			
GranuLac® 80			
GranuLac® 140	25 kg	Papiersack mit PE-EVOH-PE-Folie	36 Monate
GranuLac® 200			
GranuLac® 230			24 Monate
SorboLac® 400	20 kg	Papiersack mit Aluminiumliner	36 Monate
Gesiebt			
PrismaLac® 40	20 kg		
CapsuLac® 60			
SacheLac® 80	25 kg	Papiersack mit PE-EVOH-PE-Folie	36 Monate
SpheroLac® 100			

Abbildung 11: Verpackung und Haltbarkeit von MEGGLEs gemahlene und gesiebte Lactosen.



Literatur

- [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.

Überreicht durch

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients

Megglesstraße 6-12
83512 Wasserburg
Deutschland

Tel.: +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