

MILLED AND

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

SIEVED LACTULOSE

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

Техническая брошюра
Измельченная и
просеянная лактоза



MEGGLE КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ АЛЬФА-ЛАКТОЗА МОНОГИДРАТ: ИЗМЕЛЬЧЕННАЯ И ПРОСЕЯННАЯ

Общая информация

Благодаря своим физико-химическим свойствам, стабильности и доступности кристаллический моногидрат альфа-лактозы с давних времен используется в фармацевтической промышленности как наполнитель при изготовлении лекарственных препаратов для перорального, парентерального и ингаляционного применения [1].

Процессы измельчения и фракционирования кристаллического моногидрата альфа-лактозы позволяют изменять физические и функциональные свойства материала.

Во время процесса измельчения образуются мелкие, с острыми краями частицы, имеющие когезионные свойства, которые могут быть полезны во время процесса грануляции. В процессе уплотнения хрупкая деформация частиц способствует образованию новых поверхностей, что ведет к улучшению прессуемости [2]. Измельченные сорта моногидрата альфа-лактозы используются многими фармацевтическими предприятиями в качестве наполнителя в сухой и влажной грануляции.

В результате просеивания получают лактозу с различным гранулометрическим составом, размер и форма частиц лактозы определяют ее текучесть. Просеянные лактозы, частицы которых представлены монокристаллами и агломератами, обладают хорошей текучестью.

Управляемые и контролируемые процессы производства позволяют получать моногидрат альфа-лактозы с высокой степенью кристалличности.

Нормативная информация и качество продукта

MEGGLE измельченные (GranuLac® 70, GranuLac® 140, GranuLac® 200, GranuLac® 230, SorboLac® 400) и просеянные (PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, SacheLac® 80, SpheruLac® 100) лактозы соответствуют статье «Лактоза Моногидрат» Европейской (Ph.Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопеям. Спецификацию и нормативные документы можно скачать с www.meggle-pharma.com.

Наше производство вспомогательных веществ в Вассербурге, Германии сертифицировано в соответствии с DIN ISO 9001:2008; внедрена надлежащая производственная практика (cGMP) в соответствии с Руководством IPEC -PQG для фармацевтических вспомогательных веществ и со статьей <1078>Американской Фармакопеи. В Вассербурге производится весь ассортимент фармацевтической лактозы Meggle: просеянная, молотая, агломерированная, спрей драй (полученная распылительной сушкой) и комбинированные вещества на основе лактозы. Кроме того, MEGGLE является членом IPEC (Международный совет фармацевтических наполнителей).

MEGGLE постоянно инвестирует в расширение производства, в повышение эффективности и принимает активное участие в охране окружающей среды. Производство вспомогательных веществ, отвечающим фармацевтическим стандартам, является нашей первоочередной задачей.

Применение

В связи с различием физико-технологических свойств молотые и просеянные лактозы имеют различные области применения. В таблице приведены рекомендуемые области применения.

| Области применения | | | | | | | | |
|---------------------------------|-------------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| Измельченная/просеянная лактоза | | | | | | | | |
| Моногидрат альфа-лактозы | Капсулы | Таблетки | | | Порошки | Другие | | |
| | Наполнение капсул | Прямое прессование | Сухая грануляция | Влажная грануляция | Смеси, премиксы, саше, тритурация | Улучшение вкуса | Средство для ферментации | экструзия и сферонизация |
| Измельченная | – | – | + | + | + | + | + | + |
| Просеянная | + | – | – | – | + | – | – | – |

+ = Пригодный – = Не подходит/не рекомендуется

ПРЕИМУЩЕСТВА

| Измельченная | Просеянная |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> – Превосходная прессуемость – Узкое распределение частиц по размерам – Хорошие свойства к перемешиванию – Высокая стабильность при хранении – Однородность партий | <ul style="list-style-type: none"> – Превосходная текучесть – Узкое распределение частиц по размерам – Хорошая смешиваемость – Высокая стабильность при хранении – Однородность партий |

Распределение частиц по размерам (PSD)

Для удовлетворения потребностей клиентов MEGGLE предлагает кристаллический моногидрат альфа-лактозы с различным гранулометрическим составом. На **рисунках 1 и 2** представлены кривые распределения частиц по размерам измельченных и просеянных лактоз (лазерный анализ).

На **рисунках 3 и 4** даны спецификация и типичные средние значения размера частиц, определенного методом воздушно-струйного просеивания (измельченная лактоза) и вибрационным ситовым анализом (просеянная лактоза).

Эти параметры контролируются в процессе производства (in-process-control).

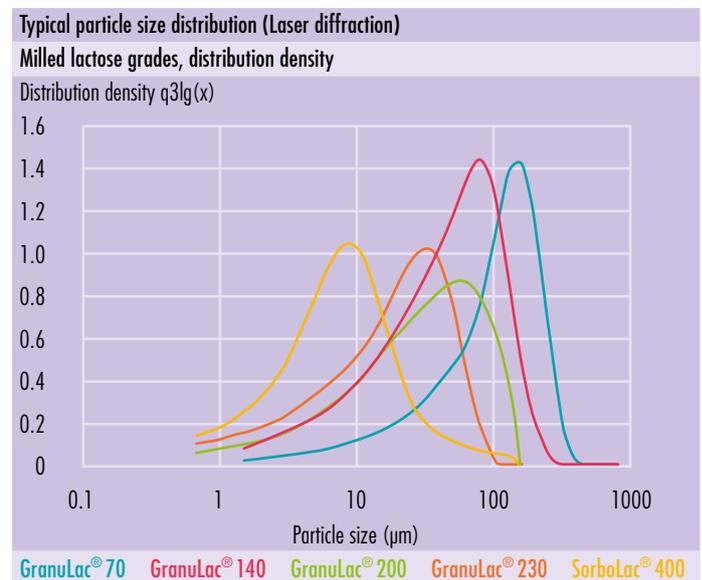
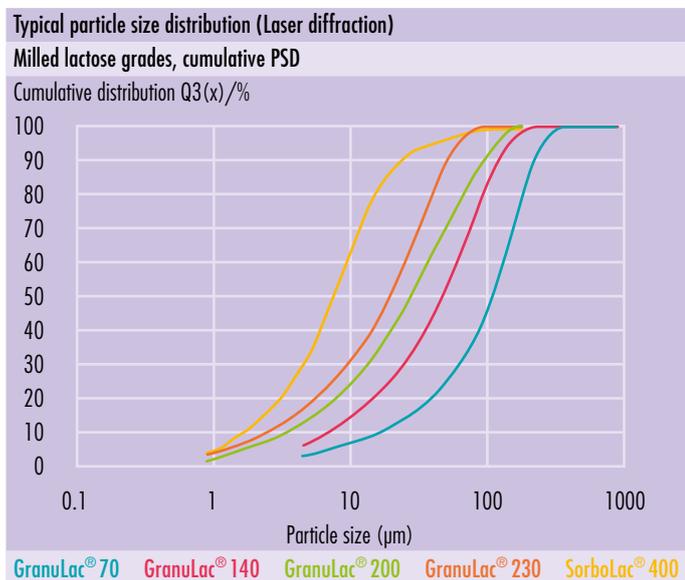


Рисунок 1: Интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам измельченных лактоз GranuLac® 70, 140, 200, 230 и SorboLac® 400. Лазерный анализатор Sympatec®/Helos & Rodos.

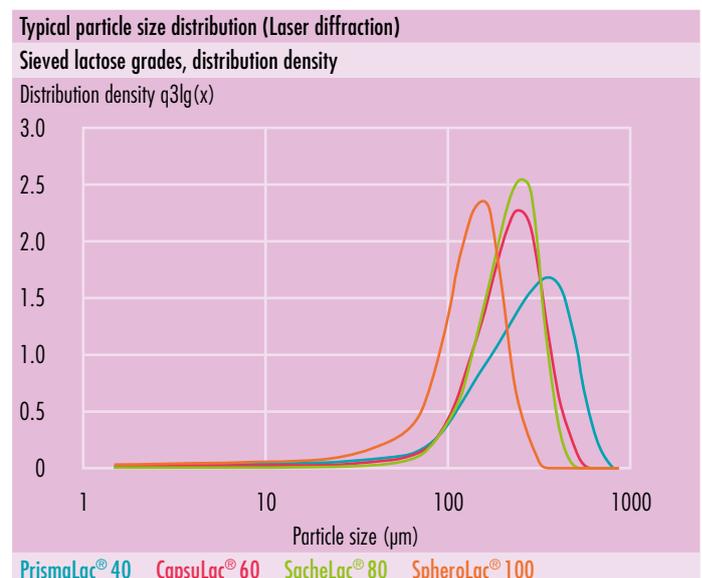
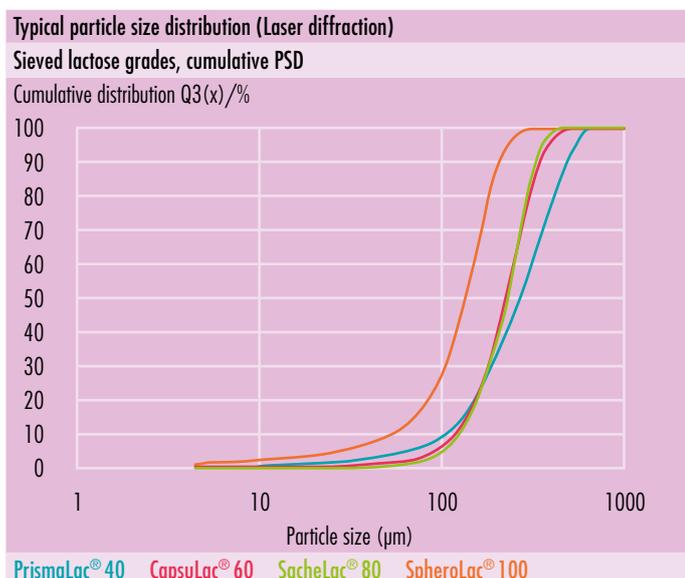


Рисунок 2: Интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам просеянных лактоз PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, Sachelac® 80 и SpheroLac® 100. Лазерный анализатор Sympatec®/Helos & Rodos.

Ситовой анализ – измельченные лактозы (Германия)

| Тип лактозы | GranuLac® 70 | GranuLac® 140 | GranuLac® 200 | GranuLac® 230 | SorboLac® 400 |
|---------------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| спецификация/типичные значения | | | | | |
| Размер частиц | < 32 мкм | макс. 40%/34% | 45 – 75%/53% | /74% | мин. 90%/98% |
| Метод: | < 63 мкм | | | мин. 90%/98% | /100% |
| Воздушно-струйное | < 100 мкм | 40 – 60%/51% | мин. 80%/87% | мин. 90%/95% | /100% |
| просеивание | < 400 мкм | мин. 95%/100% | | | |

Рисунок 3.1: Спецификация размера частиц измельченных лактоз MEGGLE методом воздушно-струйного просеивания (жирный шрифт). Для информации даны типичные значения, полученные при контроле во время производства (in-process-control).

Ситовой анализ – измельченные лактозы (США)

| Тип лактозы | GranuLac® 70 | GranuLac® 140 | GranuLac® 200 |
|---------------------|--------------|---------------|---------------|
| спецификация | | | |
| Размер частиц | < 32 мкм | макс. 40% | 45 – 75% |
| Метод: | < 63 мкм | | |
| Воздушно-струйное | < 100 мкм | 40 – 60% | мин. 80% |
| просеивание | < 400 мкм | мин. 95% | |

Рисунок 3.2: Спецификация размера частиц продуктов, производимых в США

Ситовой анализ – просеянные лактозы (ФРГ)

| Тип лактозы | PrismaLac® 40 | CapsuLac® 60 | SacheLac® 80 | SpheroLac® 100 |
|---------------------------------------|---------------|---------------|--------------|----------------|
| спецификация/типичные значения | | | | |
| Размер частиц | < 63 мкм | | | макс. 20%/9% |
| Метод: | < 100 мкм | макс. 10%/3% | макс. 20%/3% | |
| Вибрационный | < 150 мкм | /9% | | /70% |
| ситовой анализ | < 200 мкм | макс. 10%/4% | | мин. 75%/97% |
| | < 250 мкм | 40 – 70%/50% | /51% | /100% |
| | < 400 мкм | мин. 90%/99% | мин. 98%/99% | |
| | < 500 мкм | /58% | | |
| | < 630 мкм | /88% | мин. 97% | |
| | < 800 мкм | мин. 97%/100% | | |

Рисунок 4: Спецификация размера частиц просеянных лактоз MEGGLE методом вибрационного ситового анализа (жирный шрифт). Для информации даны типичные значения, полученные при контроле во время производства (in-process-control).

Однородность партий

Однородность партий всех продуктов MEGGLE обусловлена многолетним опытом компании MEGGLE в производстве лактозы. Контроль в процессе производства и контроль конечной продукции гарантируют однородность партий и качество. Более подробная информация на сайте: www.meggle-pharma.com

Изотерма сорбции

Измельченные и просеянные моногидраты альфа-лактозы MEGGLE не адсорбируют влагу при относительной влажности ниже 80% (t=20 °C). На **Рисунке 5** представлены изотермы сорбции и десорбции GranuLac® 200.

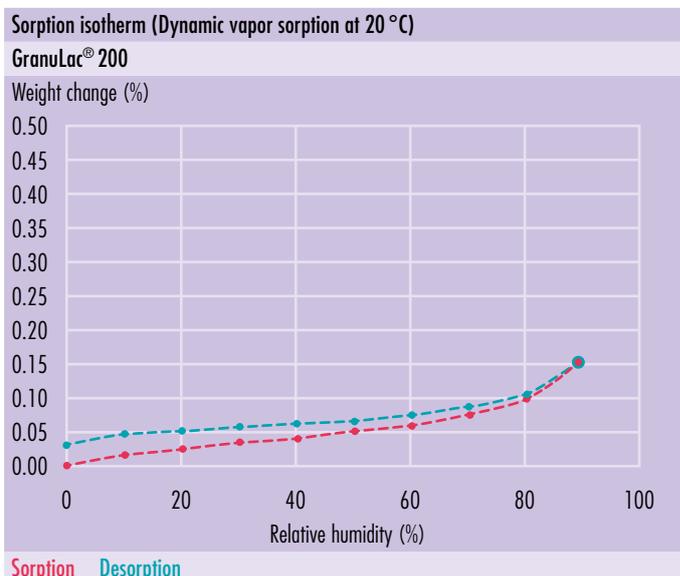


Рисунок 5: Изотермы сорбции и десорбции моногидрата альфа лактозы на примере GranuLac® 200.

Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

Молотая и просеянная лактозы имеют различную морфологию. Просеянная лактоза состоит в основном из монокристаллов, имеющих форму тамагавка, и агломератов. Измельченная лактоза состоит из мелких частиц с острыми краями (**Рисунок 6**).

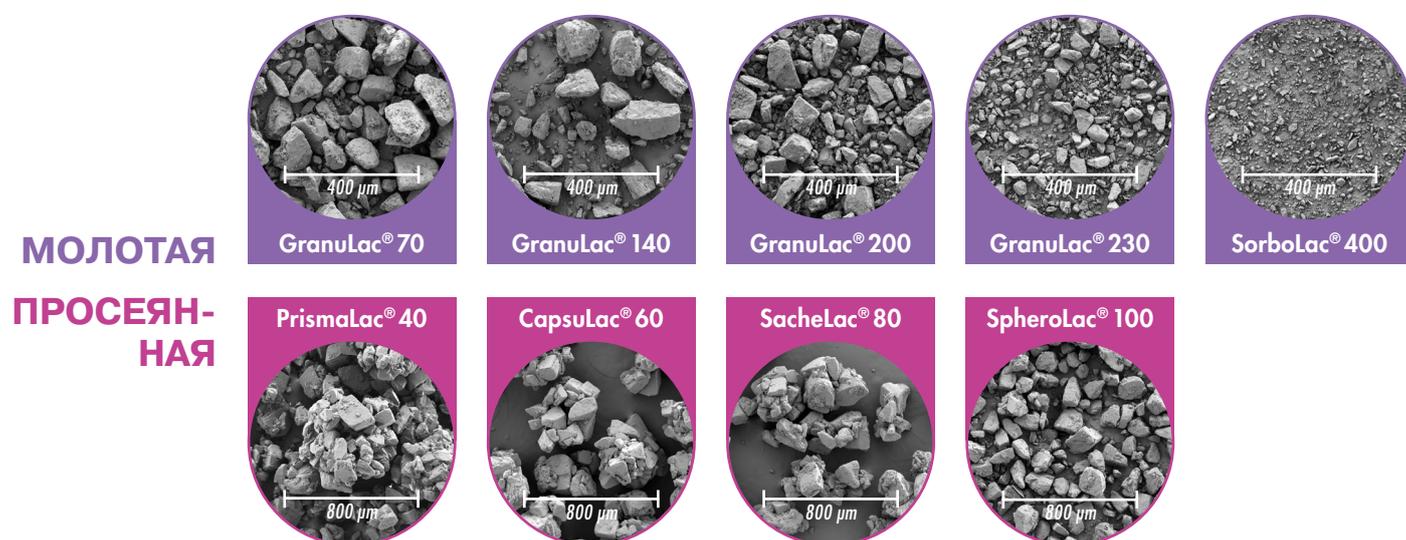


Рисунок 6: Снимки молотых и просеянных лактоз, сделанные с помощью РЭМа

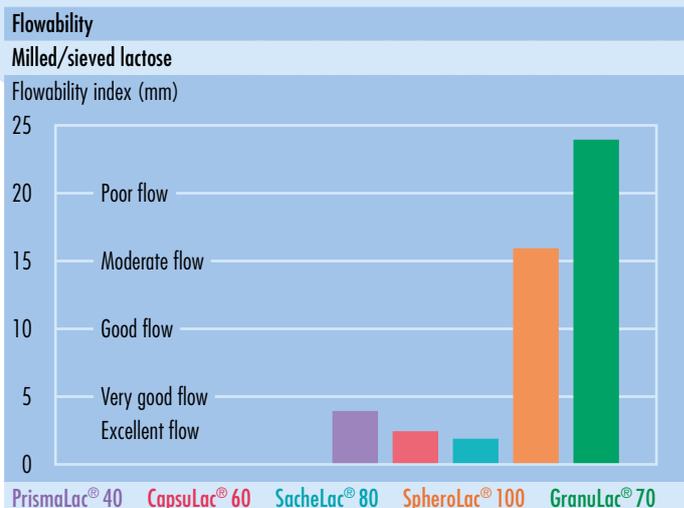
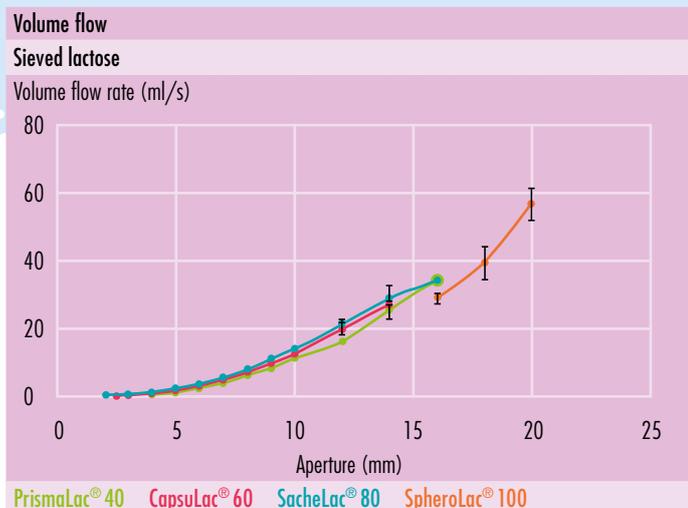
Функциональные параметры

Текучесть

При разработке и производстве твердых лекарственных форм одним из важным параметром является текучесть. Различия в морфологии и распределении частиц по размерам просеянных и измельченных лактоз обуславливают различия в свойствах текучности: текучесть просеянных лактоз лучше по сравнению с текучестью измельченных. Текучесть порошков характеризуется углом откоса, числом Гауснера, индексом Карра или индексом текучности, определенного с помощью FlowRatex® (**Рисунки 7, 8 и 9**).

| Текучесть | | | | | |
|---------------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|------------------|
| Измельченная/просеянная лактоза | | | | | |
| | Угол откоса (°) | Насыпная плотность (г/л) | Плотность при уплотнении (г/л) | Число Гауснера | Индекс Карра (%) |
| Измельченная | | | | | |
| 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 |
| Просеянная | | | | | |
| 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 |

Рисунок 7: Типичные значения параметров текучности для измельченных и просеянных лактоз MEGGLE.



Рисунки 8 и 9: Просеянные лактозы PrismaLac[®] 40, CapsuLac[®] 60, Sachelac[®] 80 and Spherolac[®] 100 обладают способностью течь через отверстие с малым диаметром и имеют низкий индекс текучести FI. Измельченные лактозы, на примере GranuLac[®] 70, характеризуются плохой текучестью, что подтверждает высокий индекс текучести FI.

Удельная поверхность

Различная морфология измельченных и просеянных лактоз обуславливает различия в их удельной поверхности. Измельченные лактозы имеют большую удельную поверхность по сравнению с просеянными лактозами и, как следствие, большую силу взаимодействия между частицами (**Рисунок 10**).

| Удельная поверхность (BET) | |
|---------------------------------|---------------------|
| Измельченная/просеянная лактоза | |
| | (м ² /г) |
| Измельченная | |
| GranuLac [®] 70 | 0,26 |
| GranuLac [®] 140 | 0,42 |
| GranuLac [®] 200 | 0,75 |
| GranuLac [®] 230 | 0,89 |
| SorboLac [®] 400 | 2,10 |
| Просеянная | |
| PrismaLac [®] 40 | 0,20 |
| CapsuLac [®] 60 | 0,13 |
| Sachelac [®] 80 | 0,13 |
| Spherolac [®] 100 | 0,22 |

Рисунок 10: Удельная поверхность (BET) просеянных и измельченных лактоз фирмы MEGGLE. Анализатор: Quantachrome Autosorb-3; адсорбент: криптон; время и температура дегазации: 7 часов, 50 °C, под вакуумом.

Упаковка и срок хранения

Упаковочный материал соответствует нормативам Евросоюза (ЕС) № 1935/2004 и 21 CFR 174, 175, 176, 177 и 178. Испытания стабильности были проведены в соответствии с директивами ICH, осуществляется программа испытаний долгосрочной стабильности. На **рисунке 11** дана информация об упаковочном материале и сроке хранения продуктов.

| Упаковка и срок хранения | | | |
|---------------------------------|-------|--|---------------|
| Измельченная/просеянная лактоза | | | |
| | Вес | Материал | Срок хранения |
| Измельченная | | | |
| GranuLac [®] 70 | 25 кг | Бумажный мешок с внутренним полиэтиленовым (PE-EVOH-PE) мешком | 36 месяцев |
| GranuLac [®] 140 | | | |
| GranuLac [®] 200 | | | |
| GranuLac [®] 230 | | | |
| SorboLac [®] 400 | 20 кг | Бумажный мешок с внутренним алюминиевым мешком | |
| Просеянная | | | |
| PrismaLac [®] 40 | 20 кг | Бумажный мешок с внутренним полиэтиленовым (PE-EVOH-PE) мешком | 36 месяцев |
| CapsuLac [®] 60 | 25 кг | | |
| Sachelac [®] 80 | | | |
| Spherolac [®] 100 | | | |

Рисунок 11: Упаковка и срок хранения измельченных и просеянных лактоз

Список литературы

- [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:



MEGGLE Консультант

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