

MILLED AND

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

SIEVED LAC TOSE

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

**Техническая брошюра
Измельченная/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® 80, GranuLac® 140, GranuLac® 200, GranuLac® 230, SorboLac® 400) и просеянные (PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, Sachelac® 80, SpheroLac® 100) лактозы соответствуют статье „Лактоза Моногидрат“ Европейской (Ph. Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопеям. Спецификацию и нормативные документы можно скачать с www.megggle-pharma.com.

MEGGLE предлагает широкий ассортимент лактоз, качество которых соответствует фармацевтическим стандартам. Некоторые из этих продуктов производятся на двух производственных площадках (Вассербург, Германия и Ле-Сур, США).

Производство вспомогательных веществ в Вассербурге, Германии сертифицировано по стандарту DIN ISO 9001:2015 и действует в соответствии с рекомендациями IPEC-PQG (Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients) и с общей статьей Американской фармакопеи (USP-NF) <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. С 2014 года MEGGLE является EXCiPACT™-сертифицированным производителем и поставщиком вспомогательных веществ.

Производственные мощности MEGGLE в Вассербурге позволяют осуществлять дальнейшую переработку лактозы путем просеивания, измельчения, агломерации, распылительной сушки, а также выпускать комбинированные вспомогательные вещества. В США, в Ле-Суре, штат Миннесота, также производится измельченный моногидрат альфа-лактозы с эквивалентным стандартом качества. 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.



international excipients
certification

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	+	–	–	–	+	–	–	–

+ = Особенно пригоден ○ = пригоден – = Не подходит/не рекомендуется

ПРЕИМУЩЕСТВА

Измельченная	Просеянная
<ul style="list-style-type: none"> – Хорошая прессуемость – Узкое распределение частиц по размерам – Хорошие свойства смешивания – Высокая стабильность при хранении – Однородность партий 	<ul style="list-style-type: none"> – Превосходная прессуемость – Узкое распределение частиц по размерам – Хорошие свойства смешивания – 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 (PSD) 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, IPC).

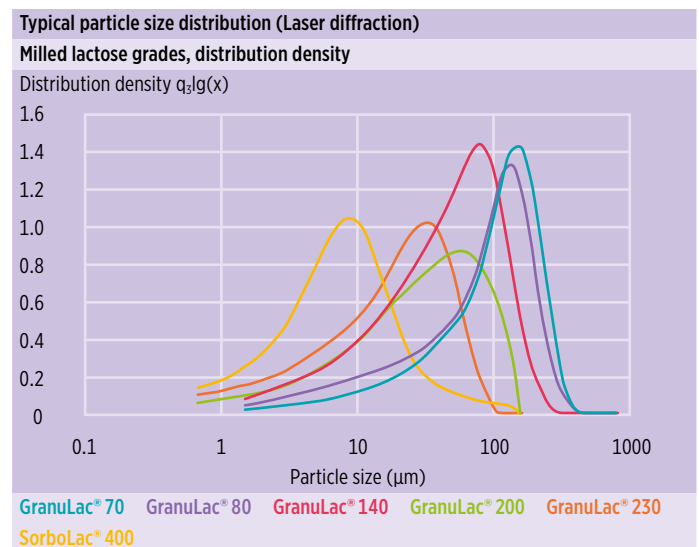
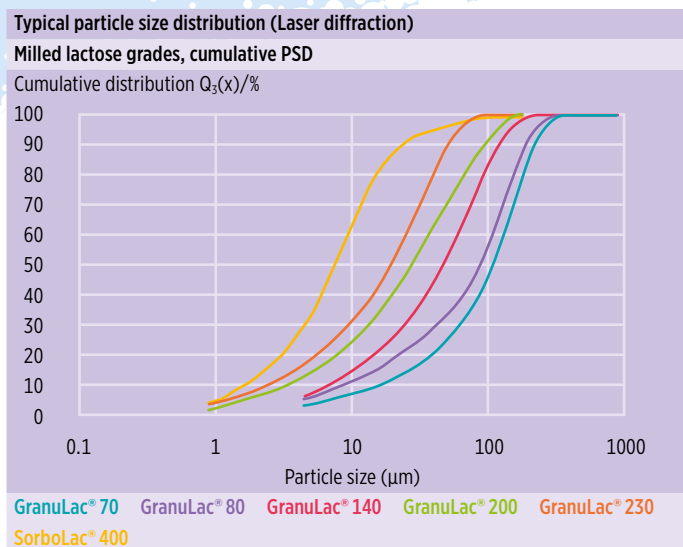


Рисунок 1: Интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам измельченных лактоз MEGGLE GranuLac® 70, 80, 140, 200, 230 и SorboLac® 400. Анализ проведен с помощью лазерного анализатора: Sympatec®/Helos & Rodos.

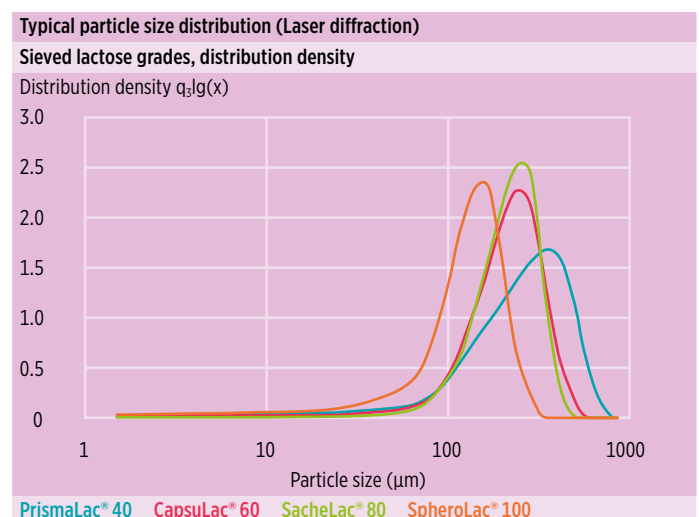
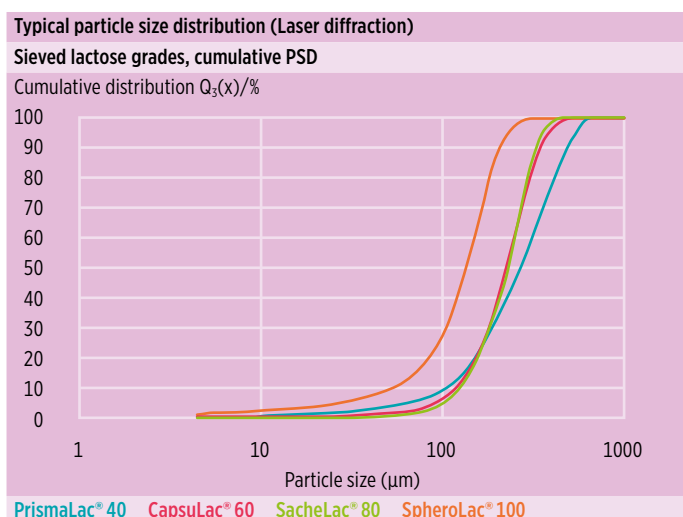


Рисунок 2: Интегральные и дифференциальные кривые распределения частиц по размерам просеянных лактоз MEGGLE PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, Sachelac® 80 и Spherolac® 100. Анализ проведен с помощью лазерного анализатора: Sympatec®/Helos & Rodos.

Ситовой анализ – измельченные лактозы (Германия)							
	Тип лактозы	GranuLac® 70 спецификация/ значения	GranuLac® 80 спецификация/ значения	GranuLac® 140 спецификация/ значения	GranuLac® 200 спецификация/ значения	GranuLac® 230 спецификация/ значения	SorboLac® 400 спецификация/ значения
Размер частиц	< 32 µm			макс. 40%/34%	45–75%/53%	/ 74%	мин. 90%/ 98%
Метод:	< 52 µm		20–42%/31%				
Воздушно-струйное просеивание	< 63 µm					мин. 90%/ 98%	/100%
	< 100 µm	40–60%/ 51%		мин. 80%/87%	мин. 90%/95%	/100%	
	< 212 µm		мин. 95%/98%				
	< 400 µm	мин. 95%/100%					

Рисунок 3.1: Спецификация размера частиц (PSD) 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 спецификация	GranuLac® 140 спецификация	GranuLac® 200 спецификация
Размер частиц	< 32 µm		макс. 40%	45–75%
Метод:	< 63 µm			
Воздушно-струйное просеивание	< 100 µm	40–60%	мин. 80%	мин. 90%
	< 400 µm	мин. 95%		

Рисунок 3.2: Спецификация размера частиц (PSD) измельченных лактоз MEGGLE (Производство США) методом воздушно-струйного просеивания.

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

Рисунок 4: Спецификация размера частиц (PSD) 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

Высокая однородность партий продуктов обусловлена глубоким техническим опытом MEGGLE в производстве лактозы, приобретенном в рамках более чем 60-летней традиции. Самые строгие критерии выпуска, а также постоянный контроль в процессе производства (IPC) обеспечивают однородность и качество продукта. Для более подробной информации посетите наш сайт: www.meggle-pharma.com

Изотермы сорбции

Измельченные и просеянные лактозы MEGGLE незначительно поглощают влагу при относительной влажности воздуха до 90% (20 °C). На **Рисунке 5** представлены изотермы сорбции и десорбции GranuLac® 200.

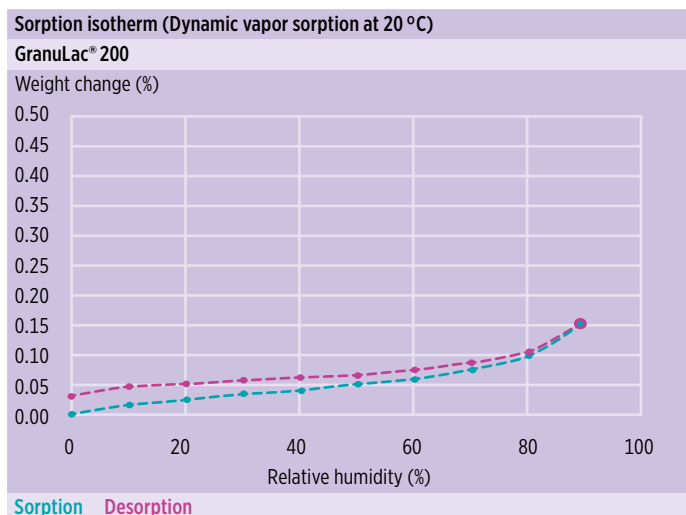


Рисунок 5: Изотермы сорбции и десорбции (20 °C) измельченного альфа-лактозы моногидрата на примере GranuLac® 200. Определение проведено с помощью прибора поглощения влажности SPSx-1ц.

Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

Молотая и просеянная лактозы MEGGLE 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).

ИЗМЕЛЬЧЕННАЯ



Рисунок 6: Снимки измельченных и просеянных лактоз MEGGLE, сделанные с помощью РЭМ ZEISS Ultra 55 FESEM ($U = 5 \text{ kV}$; Au/Pd напыление).

ПРОСЕЯННАЯ

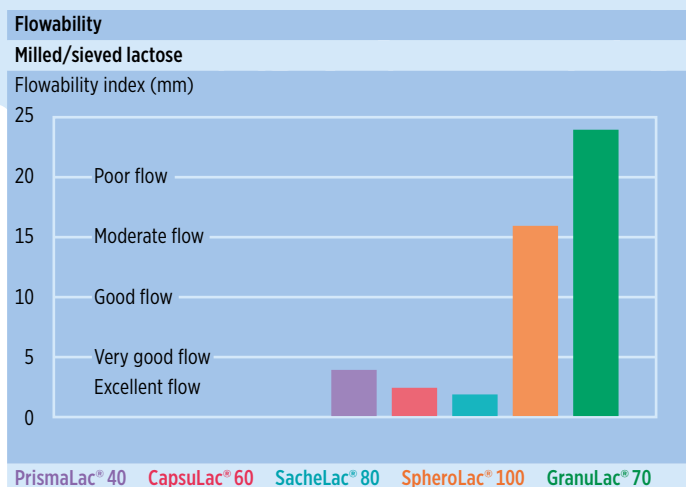
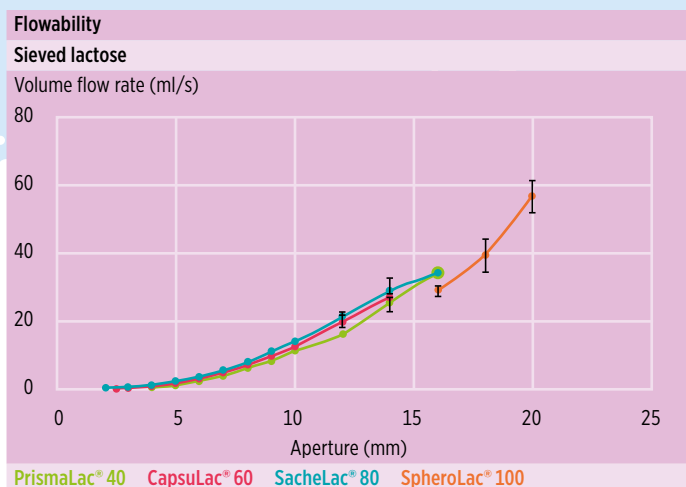
Функциональные свойства

Текучесть

При разработке и производстве твердых лекарственных форм одним из важных параметров является текучесть. Различия в морфологии и распределении частиц по размерам (PSD) 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® 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
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: Параметры, характеризующие текучесть измельченных и просеянных лактоз MEGGLE. Анализы проведены по фармакопейным (Ph. Eur.) методикам.



Рисунки 8 и 9: Просеянные лактозы PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, Sachelac® 80 и 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 (ВЕТ)	
Измельченная/просеянная лактоза	(м ² /г)
Измельченная	
GranuLac® 70	0,26
GranuLac® 80	0,50
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 (ВЕТ) просеянных и измельченных лактоз фирмы MEGGLE. Анализатор: Quantachrome Autosorb-3; адсорбент: K₂; время и температура дегазации: 7 часов, 50 °C, под вакуумом.

Упаковка и срок хранения

Упаковочный материал соответствует нормативам Евросоюза (ЕС) Nr. 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 годности продукта.

Упаковка и срок хранения			
Измельченная/просеянная лактоза	Вес	Материал	Срок годности
Измельченная			
GranuLac® 70	25 кг	Бумажный мешок с внутренним полиэтиленовым PE-EVOH-PE мешком	36 месяцев
GranuLac® 80			
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., Kussendragher 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 представлена региональными подразделениями

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

Phone +49 8071 730
service.pharma@megggle.com
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

RU 2021-12 Sai