

# 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

技术手册  
研磨和筛分乳糖



# 美剂乐研磨和筛分的 $\alpha$ -D-乳糖

## 概述

$\alpha$ -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,同时其原料来源广泛,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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -D-乳糖 (GranuLac® 70、GranuLac® 80、GranuLac® 140、GranuLac® 200、GranuLac® 230、SorboLac® 400) 和筛分的 $\alpha$ -D-乳糖 (PrismaLac® 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-excipients.com](http://www.meggle-excipients.com) 下载。

MEGGLE提供了满足制药标准的多种乳糖等级产品,其中几种是双重来源的(德国Wasserburg和美国Le Sueur)。

美剂乐在德国Wasserburg的药用乳糖生产基地经DIN ISO 9001:2015 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。自2014年以来,美剂乐一直是获得EXCIPACT™认证的辅料制造商和供应商。

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。

美剂乐始终保持着对原料供应的可持续性、生产规范、生产效率,以及环境保护等方面不遗余力的投入。与此同时,保证乳糖符合药用标准更是我们工作的第一要素。



international excipients  
certification

## 应用范围

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-水乳糖	胶囊剂	片剂			粉末混合	其他		
	胶囊填充	直接压片	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    ○ = 适合    - = 效果差/不推荐

## 产品优势

研磨	筛分
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 良好的可压性</li> <li>- 较窄的粒径分布</li> <li>- 良好的混合性</li> <li>- 储存稳定性佳</li> <li>- 批间稳定性佳</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 出色的流动性</li> <li>- 较窄的粒径分布</li> <li>- 良好的混合性</li> <li>- 储存稳定性佳</li> <li>- 批间稳定性佳</li> </ul>

## 粒径分布 (PSD)

美剂乐可以根据客户提供多种粒径分布的 $\alpha$ -水乳糖晶体。图1、图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、图4 空气喷射筛 (研磨乳糖) 和机械振荡筛 (筛分乳糖) 粒径分布的限度和典型平均值。这些参数通过不间断在线检测 (IPC) 得到, 同时粒度分布限度也被写入相应乳糖的质量标准中。

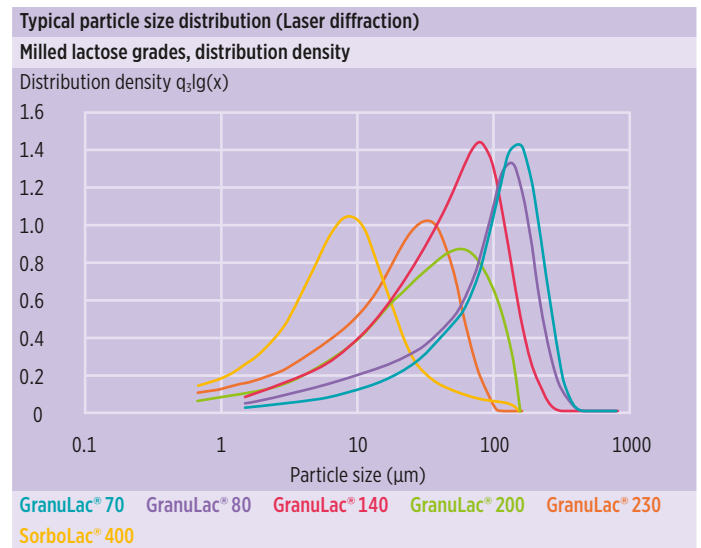
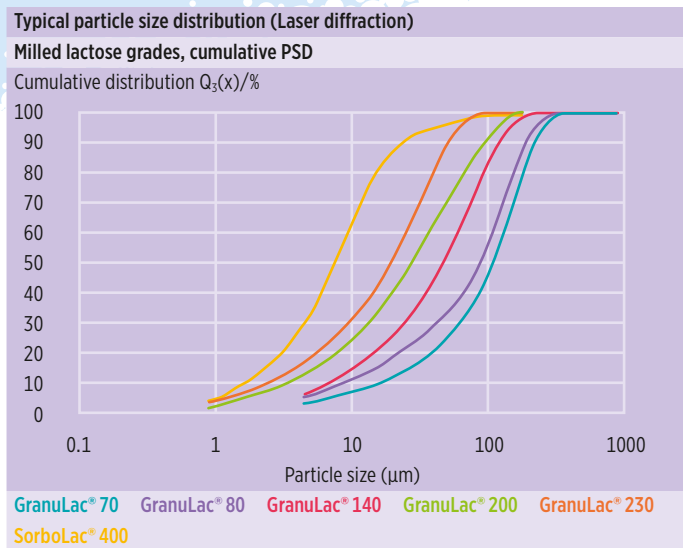


图1: 美剂乐研磨乳糖GranuLac® 70、80、140、200、230 和SorboLac® 400累积粒径分布及分布密度 (采用Sympatec®/Helos & Rodos激光粒度仪)。

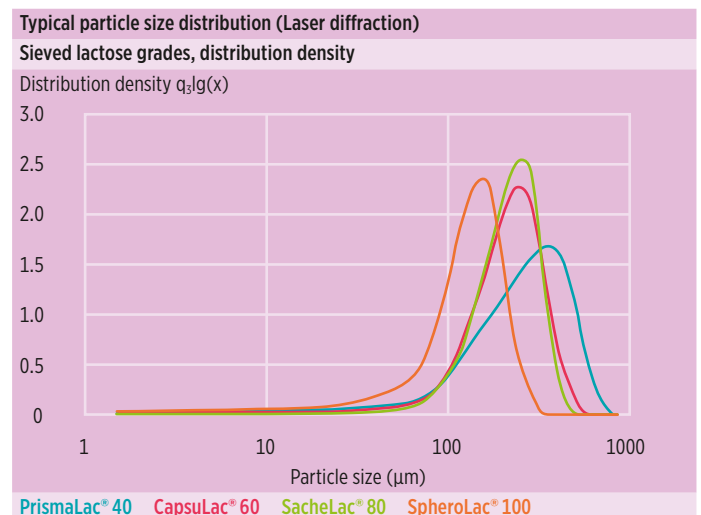
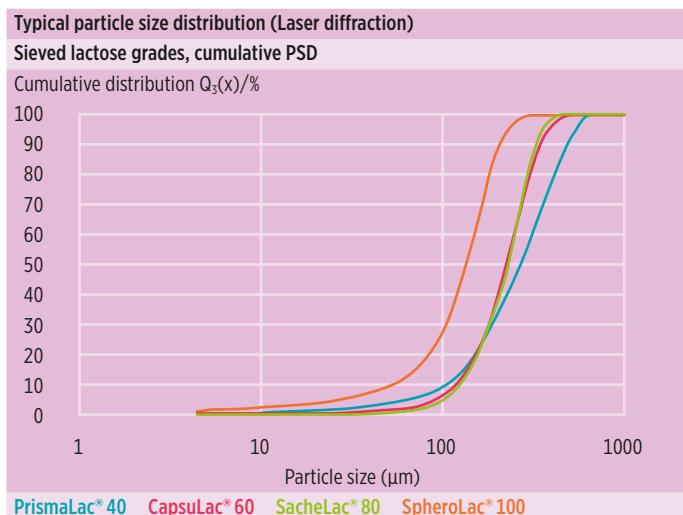


图2: 美剂乐筛分乳糖PrismaLac® 40、CapsuLac® 60、Sachelac® 80 和 SpheroLac® 100累积粒径分布及分布密度 (采用Sympatec®/Helos & Rodos激光粒度仪)。

筛分数据-研磨乳糖(德国产)

乳糖类型	GranuLac® 70	GranuLac® 80	GranuLac® 140	GranuLac® 200	GranuLac® 230	SorboLac® 400
	标准值/典型检测值	标准值/典型检测值	标准值/典型检测值	标准值/典型检测值	标准值/典型检测值	标准值/典型检测值
粒径分布	< 32 μm					
方法:空气喷射筛	< 52 μm		20-42%/31%			
	< 63 μm					
	< 100 μm	40-60%/ 51%		NLT 80%/87%	NLT 90%/95%	/ 74%
	< 212 μm		NLT 95%/98%			NLT 90%/ 98%
	< 400 μm	NLT 95%/100%				/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)

乳糖类型	GranuLac® 70	GranuLac® 140	GranuLac® 200
	标准值	标准值	标准值
粒径分布	< 32 μm		
方法:空气喷射筛	< 63 μm		NMT 40%
	< 100 μm	40-60%	NLT 80%
	< 200 μm		NLT 90%
	< 400 μm	NLT 95%	

图3.2:空气喷射筛测得美剂乐研磨乳糖(美国产)的粒径分布。

筛分数据-筛分乳糖(德国产)

乳糖类型	PrismaLac® 40	CapsuLac® 60	SacheLac® 80	SpheroLac® 100	
	标准值/典型检测值	标准值/典型检测值	标准值/典型检测值	标准值/典型检测值	
粒径分布	< 63 μm			NMT 20%/ 9%	
方法:机械振荡筛	< 100 μm		NMT 10%/ 3%		
	< 150 μm		/ 9%		
	< 200 μm	NMT 10%/ 4%			
	< 250 μm		40-70%/50%	/51%	
	< 400 μm		NLT 90%/99%	NLT 98%/99%	/100%
	< 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。持续的在线监测和终产品测试,保证产品的质量稳定如一。更多详细信息请见: [www.meggle-excipients.com](http://www.meggle-excipients.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90%以下未见显著吸潮。图5 为GranuLac® 200的水分吸收和解离曲线。

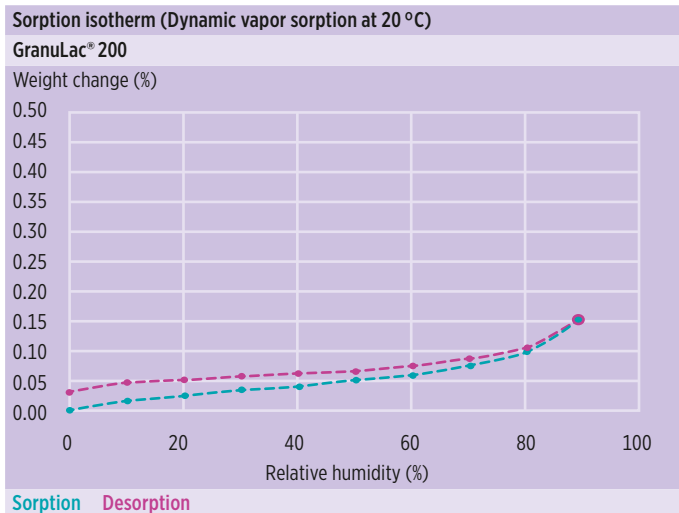


图5:研磨、筛分乳糖的水分吸收和解离曲线,以GranuLac® 200为例(20 °C)(分析采用SPSx-1μ水分吸附分析仪)。

## 扫描电子显微镜 (SEM)

研磨和筛分乳糖系列的形态各异。筛分乳糖主要由战斧形晶体和少量的颗粒组成。研磨乳糖由乳糖细粉组成，研磨工艺使它具有了不规则的形状和锋利的边缘(图6)。

### 研磨

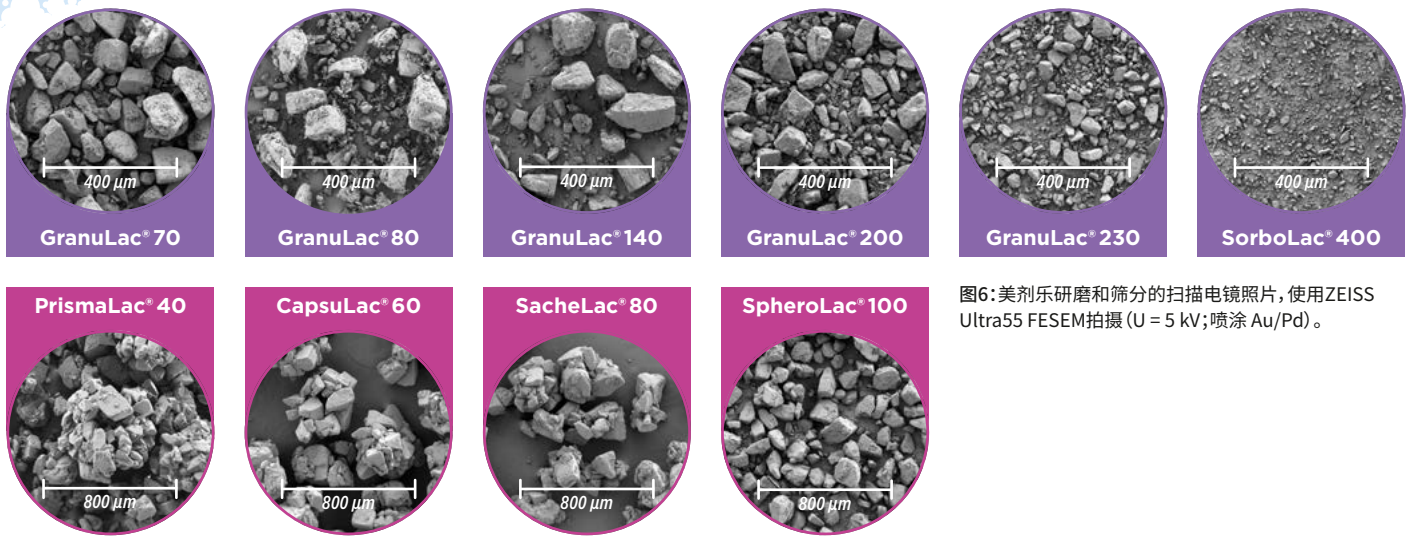


图6:美剂乐研磨和筛分的扫描电镜照片,使用ZEISS Ultra55 FESEM拍摄(U = 5 kV;喷涂 Au/Pd)。

### 筛分

## 功能特性

### 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。不同粒径的研磨和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、图8和图9)。

流动性					
研磨/筛分乳糖	流动性				
	休止角 (°)	松密度 (g/l)	振实密度 (g/l)	Hausner 指数	卡尔指数 (%)
<b>研磨</b>					
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
<b>筛分</b>					
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。

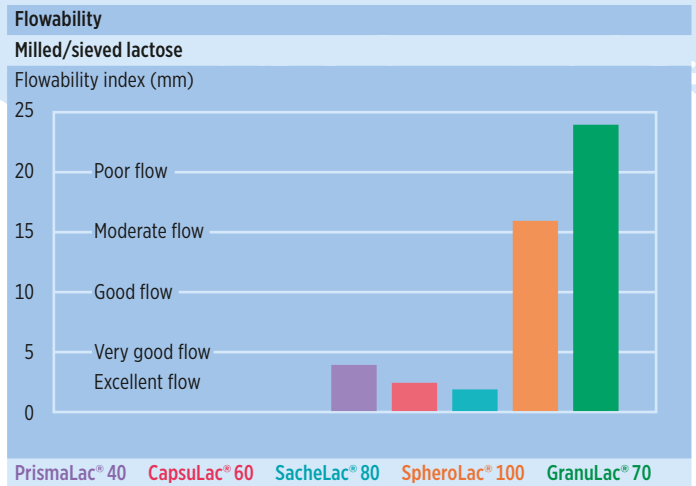
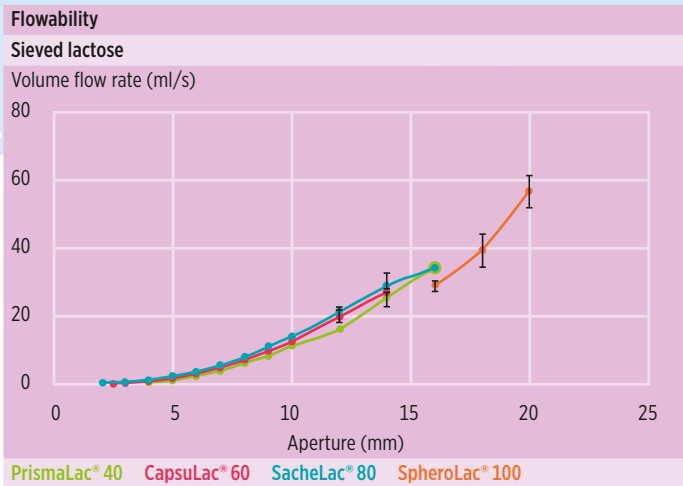


图8、图9:筛分乳糖 PrismaLac<sup>®</sup> 40、CapsuLac<sup>®</sup> 60、SacheLac<sup>®</sup> 80 和 SpheroLac<sup>®</sup> 100 的FI值。研磨乳糖以 GranuLac<sup>®</sup> 70 为例,流动性差,FI值高。

### 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的差异。与筛分乳糖相比,研磨乳糖具有更大的比表面积值,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 <sup>2</sup> /g)
<b>研磨</b>	
GranuLac <sup>®</sup> 70	0.26
GranuLac <sup>®</sup> 80	0.50
GranuLac <sup>®</sup> 140	0.42
GranuLac <sup>®</sup> 200	0.75
GranuLac <sup>®</sup> 230	0.89
SorboLac <sup>®</sup> 400	2.10
<b>筛分</b>	
PrismaLac <sup>®</sup> 40	0.20
CapsuLac <sup>®</sup> 60	0.13
SacheLac <sup>®</sup> 80	0.13
SpheroLac <sup>®</sup> 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及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,并在稳定性保障系统下实施。图11 为包装尺寸和材料、产品有效期总览。

包装和有效期			
研磨/筛分乳糖	尺寸	材料	有效期
<b>研磨</b>			
GranuLac <sup>®</sup> 70	25kg	外包装纸袋,内包装PE-EVOH-PE	36个月
GranuLac <sup>®</sup> 80			
GranuLac <sup>®</sup> 140			
GranuLac <sup>®</sup> 200			
GranuLac <sup>®</sup> 230			24个月
SorboLac <sup>®</sup> 400	20kg	外包装纸袋,内包装铝箔复合袋	36个月
<b>筛分</b>			
PrismaLac <sup>®</sup> 40	20kg	外包装纸袋,内包装PE-EVOH-PE	36个月
CapsuLac <sup>®</sup> 60			
SacheLac <sup>®</sup> 80			
SpheroLac <sup>®</sup> 100			

图11:美剂乐研磨和筛分乳糖包装和有效期



## 参考资料

- [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.

美剂乐专家

### **MEGGLE GmbH & Co. KG Business Unit Excipients**

Megglesstrasse 6-12  
83512 Wasserburg  
Germany

Phone +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*