

MILLED AND

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

SIEVED LACTOSE

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

テクニカル・パンフレット
Milled/sieved lactose



MEGGLEのα乳糖一水和物グレード：粉碎・篩過

基本情報

各種剤形における化学的・物理的安定性、結合剤・賦形剤としての万能性、入手の容易さを理由に、α乳糖一水和物結晶は医薬品製剤に長年使用されています [1]。再結晶化した乳糖水和物を粉碎あるいは篩別することによって、物理的特性や機能性に変化が生じます。

粉碎行程では、より細かく、鋭利な粒子が形成され、造粒工程において有益に作用する凝集性が付与されます。圧縮工程では、脆性破壊によって粗い表面が生成され、圧縮力の向上につながります [2]。MEGGLEの粉碎α乳糖一水和物は、乾式造粒・湿式造粒における賦形剤として国内外多数の製薬企業で用いられています。

大きさの異なる乳糖結晶を分別したものが粗粒篩別乳糖であり、粒度・粒子形状別の流動性がみられるため、製造スピード改善に寄与します。MEGGLEの篩別α乳糖一水和物は少量の凝集体を伴う単結晶であり、粉体流動性が重要とされる製剤に対して、ひときわ適しています。

MEGGLEの篩別乳糖および粉碎乳糖の各製品は明確に定められた製造工程により生成されるため、結晶化度が高くなっております。

レギュレーション・品質情報

MEGGLEの粉碎乳糖 (GranuLac® 70, GranuLac® 80, GranuLac® 140, GranuLac® 200, GranuLac® 230, SorboLac® 400) および篩別乳糖 (PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, Sachelac® 80, SpheroLac® 100) は、日米欧三薬局方 (Ph. Eur., USP-NF, JP) で国際調和がなされた医薬品各条に準拠しています。

規格書および規制文書は www.meggle-excipients.com からダウンロードできます。

MEGGLEは、医薬品の基準に合致した乳糖の幅広いポートフォリオを提供しており、一部はダブルソース化しております。(Wasserburg, Germany and Le Sueur, USA)

ドイツ、ヴァッサーブルグの医薬専用製造設備は、DIN ISO 9001:2015の認証を取得しており、Joint IPEC-PQG (Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients) と USP-NF General Chapter <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS に準拠したGMPを導入しています。MEGGLEは、2014年以降、EXCI PACT™の認証を受けた医薬品添加剤製造者/供給者です。

MEGGLEでは篩別、粉碎、造粒、スプレードライ、コ・プロセスの乳糖を扱っておりますが、全ての製品はヴァッサーブルグで製造することができます。ミネソタ州Le Sueurにある米国の製造拠点では、同一の品質基準で製造しており、同じ文書類を提供しています。また、MEGGLEはIPEC(国際医薬品添加剤協会)の会員です。

MEGGLEは、原料調達を持続可能性、製造基準および効率性に多くの投資をしています。また、環境保護にも積極的に取り組んでいます。製品の品質を保証するために、医薬品の基準への深い関与と順守は引き続き私たちの最優先事項です。



international excipients
certification

Application

粉碎乳糖と篩別乳糖では物理学的特性に顕著な違いがみられ、それぞれ用途が異なります。以下の用途に適しています。

Areas of application								
Milled/sieved lactose								
Alpha-lactose monohydrate	カプセル充填	錠剤			粉体混合	その他		
	カプセル充填	直接打錠	乾式造粒	湿式造粒	混合、プレミックス、分包、倍散	フレーバー強化	発酵用培地	押し出し球形化
粉碎	○	-	+	+	+	+	+	+
篩別	+	-	-	-	+	-	-	-

+ = Highly suitable ○ = Suitable - = Poor performance/not recommended

利点

粉碎	篩別
<ul style="list-style-type: none"> - 良好な圧縮性 - 狭い粒度分布 - 良好な混合特性 - 保存安定性 - バッチ間の一貫性 	<ul style="list-style-type: none"> - 卓越した流動性 - 狭い粒度分布 - 良好な混合特性 - 保存安定性 - バッチ間の一貫性

粒度分布 (PSD)

MEGGLEのα乳糖一水和物結晶は、お客様の多様なニーズに対応した各種粒度分布のグレードをそろえております。Figures 1 および 2はMEGGLEの粉碎乳糖・篩別乳糖のレーザー回折による代表的な粒度分布です。

Figures 3 および 4 はエアジェットシーブ(粉碎乳糖)および振動篩(篩別乳糖)による粒度分布の規格値と代表的な平均値です。これらのパラメータは工程内管理試験により常にモニタリングされており、MEGGLEの粉碎乳糖・篩別乳糖の粒度分布規格の一部となっています。

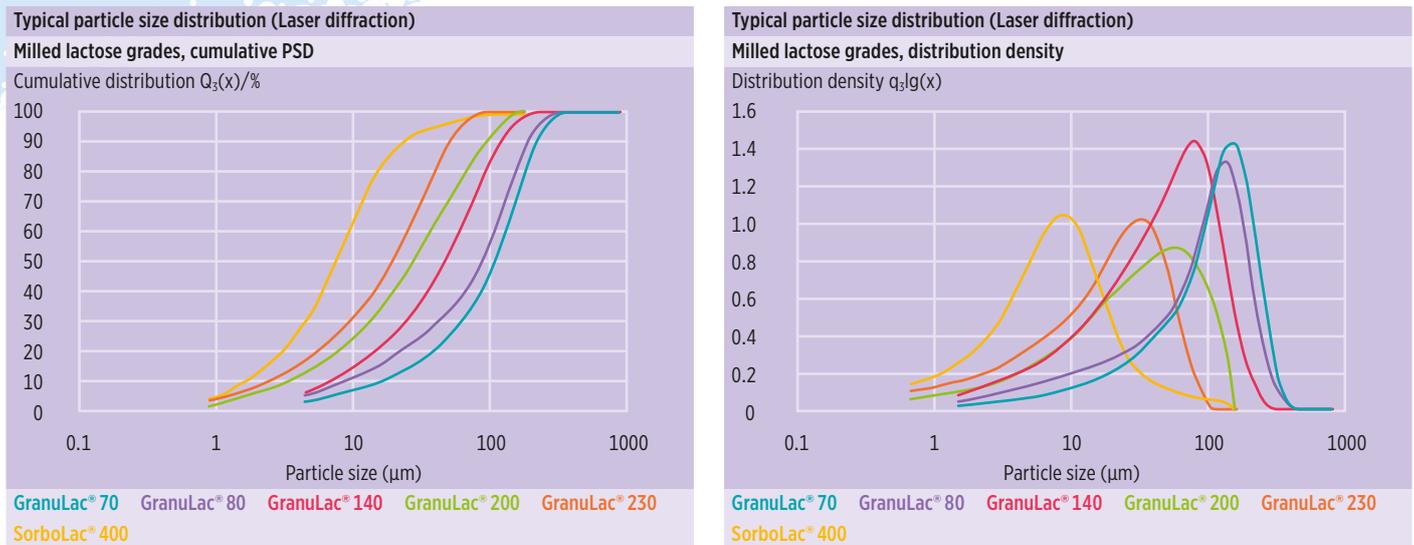


Figure 1: MEGGLEの粉碎乳糖グレードGranuLac® 70, 80, 140, 200, 230, SorboLac® 400の代表的な累積PSDと密度分布。Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzerによる分析。

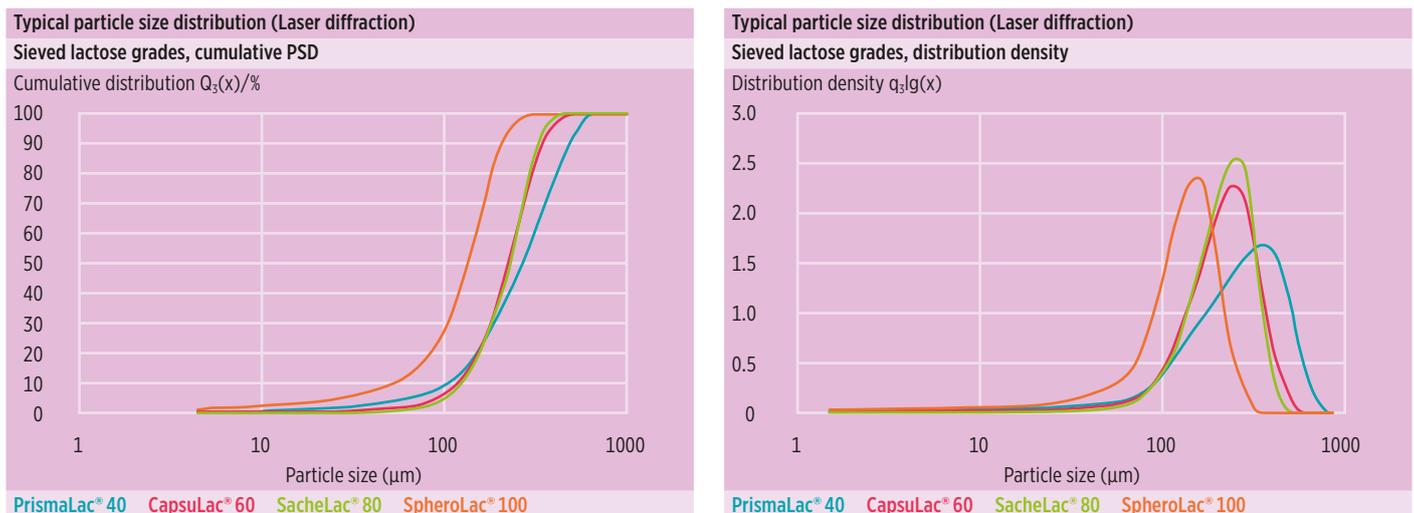


Figure 2: MEGGLEの篩別乳糖グレードPrismaLac® 40, CapsuLac® 60, Sachelac® 80, Spherolac® 100の代表的な累積PSDと密度分布。Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzerによる分析。

Sieve data – milled lactose (German-origin)						
乳糖の種類	GranuLac® 70	GranuLac® 80	GranuLac® 140	GranuLac® 200	GranuLac® 230	SorboLac® 400
	specified/typical	specified/typical	specified/typical	specified/typical	specified/typical	specified/typical
粒度分布	< 32 µm		NMT 40%/34%	45-75%/53%	/ 74%	NLT 90%/ 98%
Method:	< 52 µm	20-42%/31%				
Air-jet sieving	< 63 µm				NLT 90%/ 98%	/100%
	< 100 µm	40-60%/ 51%	NLT 80%/87%	NLT 90%/95%	/100%	
	< 212 µm	NLT 95%/98%				
	< 400 µm	NLT 95%/100%				

Figure 3.1: MEGGLEの粉砕乳糖グレードのAir Jet SieveによるPSD規格(太字)。永続的な工程内管理から得た代表値を併記。

Sieve data – milled lactose (US-origin)				
乳糖の種類	GranuLac® 70	GranuLac® 140	GranuLac® 200	
	specified	specified	specified	
粒度分布	< 32 µm	NMT 40%	45-75%	
Method:	< 63 µm			
Air-jet sieving	< 100 µm	40-60%	NLT 80%	NLT 90%
	< 400 µm	NLT 95%		

Figure 3.2: MEGGLEの粉砕乳糖グレードのエアージェットシーブによる粒度分布(米国製造拠点)

Sieve data – sieved lactose (German-origin)					
乳糖の種類	PrismaLac® 40	CapsuLac® 60	SacheLac® 80	SpheroLac® 100	
	specified/typical	specified/typical	specified/typical	specified/typical	
粒度分布	< 63 µm			NMT 20%/ 9%	
Method:	< 100 µm	NMT 10%/ 3%	NMT 20%/ 3%		
Mechanical sieve shaker	< 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%			

Figure 4: MEGGLEの篩別乳糖グレードの振動篩によるPSD規格(太字)。永続的な工程内管理から得た代表値を併記。

バッチ間の整合性

乳糖製造におけるMEGGLEの長年にわたる歴史と経験および幅広い技術的専門知識により、全ての乳糖製品において、バッチ間の一貫性がみられます。製品の一貫性と品質は、恒常的に実施している工程内試験および製品試験から確認できます。詳細については、www.meggle-excipients.comをご確認ください。

Isotherms

MEGGLEの粉砕乳糖・篩別乳糖製品は、相対湿度90% (20°C)を下回る条件下では水分吸着はわずかです。Figure 5はGranuLac® 200の吸脱着等温線です。

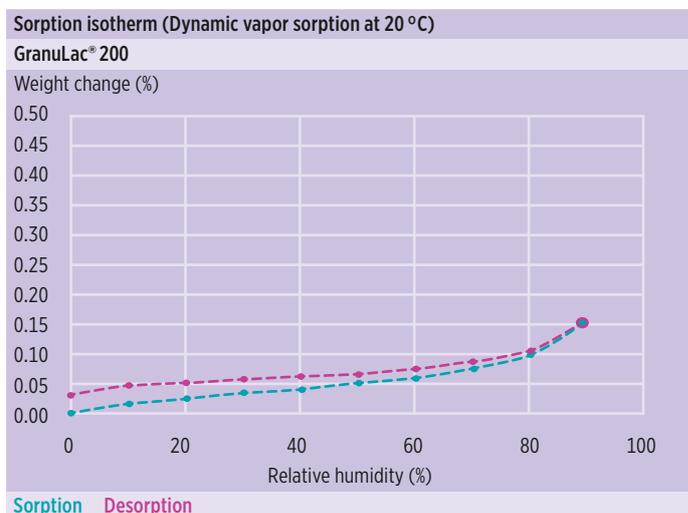


Figure 5: 例としてGranuLac® 200を用いたα-乳糖水和物吸脱着等温線 (20°C) SPSx-1µ吸湿アナライザーで実施した分析

Scanning electron micrograph (SEM)

粉碎乳糖と篩別乳糖は異なる形態を示します。篩別乳糖は、大部分の粗粒トマホーク型単結晶と極少量の凝集体で構成されるのに対し、粉碎乳糖は乳糖の微粒子から構成されます。粉碎乳糖の破壊された鋭利な外観は粉碎工程で生じるものです (figure 6).

粉碎



Figure 6: ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd スパッタ)による、MEGGLEの粉碎/篩別乳糖のSEM画像

篩別

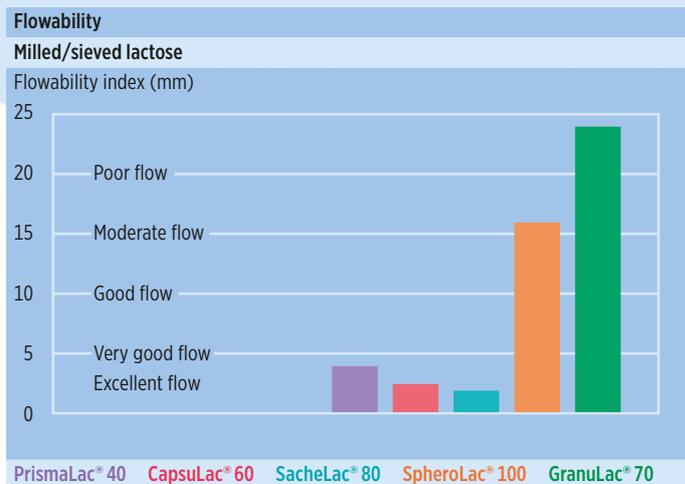
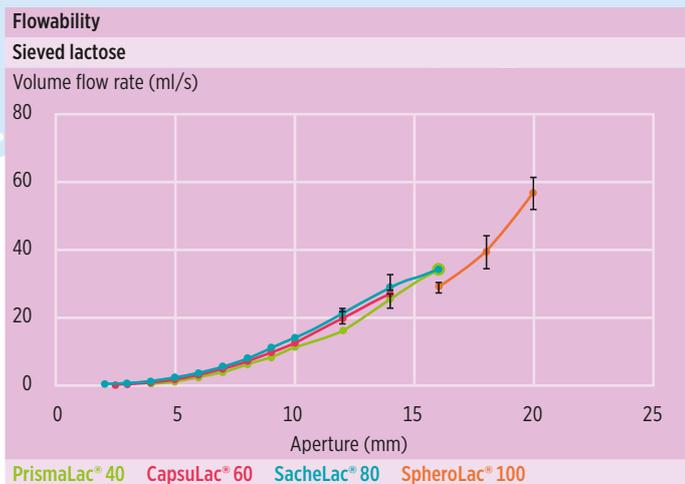
Functional related characteristics

Powder flow

粉体の流動性は製剤開発と製品製造において重要とされる機能特性です。篩別乳糖と粉碎乳糖では形態・粒度分布が異なることから、流動性もそれぞれ異なります。安息角、かさ密度、FlowRatex®による流量/流動性指数から判断できるように、篩別乳糖は粉碎乳糖に比べて優れた流動性を示します (figures 7, 8 および 9).

流動性					
Milled/sieved lactose	Angle of repose (°)	Density bulk (g/l)	Density tapped (g/l)	Hausner ratio	Carr's index (%)
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
篩別					
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

Figure 7: MEGGLEの粉碎/篩別乳糖が示す粉体の流動性を表す一般的な技術値。



Figures 8 および 9: 篩別乳糖グレード PrismaLac® 40, CapsuLac® 60, Sachelac® 80, Spherolac® 100 は、Flowability Index(FI)に表されるように、小さい径の開口部を通して大きな流量を示す。粉碎乳糖グレードの例として使用したGranuLac® 70は、高いFlowability Index(FI)に示されているように低い流動性をもたらす。

Specific surface

粉碎乳糖と篩別乳糖の形態の違いは、それぞれの比表面積にも反映されます。粉碎乳糖は、粗粒の篩別乳糖に比べ比表面積が大きいので、粒子間相互作用がより発生しやすくなります (figure 10).

Specific surface area determination by BET	
Milled/sieved lactose	(m ² /g)
粉碎	
GranuLac® 70	0.26
GranuLac® 80	0.50
GranuLac® 140	0.42
GranuLac® 200	0.75
GranuLac® 230	0.89
SorboLac® 400	2.10
篩別	
PrismaLac® 40	0.20
CapsuLac® 60	0.13
Sachelac® 80	0.13
Spherolac® 100	0.22

Figure 10: MEGGLEの粉碎・篩別乳糖グレードの代表的な比表面積。BET比表面積・細孔容積測定機 Quantachrome Autosorb-3, adsorbent Kr2, ガス放出時間と温度: 7 時間, 50 °C, 真空内。

Packaging and shelf life

欧州議会・理事会規則(EC) No. 1935/2004および米国連邦規則 (CFR) 21条 第174~178章に準拠した包装材料を使用しています。ICHガイドラインに沿った安定性試験を行っており、安定性試験計画を実施しています。包装容量、包材、品質保証期限の概略は Figure 11 のとおりです。

Packaging and shelf life			
Milled/sieved lactose	Size	Material	品質保証期間
粉碎			
GranuLac® 70	25 kg	Paper bag with PE-EVOH-PE inliner	36ヵ月
GranuLac® 80			
GranuLac® 140			
GranuLac® 200			
GranuLac® 230			
SorboLac® 400	20 kg	Paper bag with an aluminum-laminated inliner	36ヵ月
篩別			
PrismaLac® 40	20 kg	Paper bag with PE-EVOH-PE inliner	36ヵ月
CapsuLac® 60			
Sachelac® 80	25 kg		
Spherolac® 100			

Figure 11: MEGGLEの粉碎・篩別乳糖グレードの包装と品質保証期間



文献

- [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.

Submitted by

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