

TABLET TOSE

打錠 →
直接打錠 →
造粒乳糖

テクニカル・パンフレット
Tabletose®



MEGGLEの直打用造粒乳糖グレード： Tablettose®

基本情報

他の製造法に比べ簡便で費用対効果に優れていることから、直接打錠は錠剤の製造において広く用いられています。直接打錠では、有効成分と添加剤を混合、圧縮し、簡単に錠剤を得ることができます [1, 2]。

最新の打錠機を用いて直接打錠を行う際には、添加剤と有効成分は優れた流動性と低い偏析傾向をあわせもつ混合物を形成しなければなりません [3]。

乳糖は製薬業界で汎用されている添加剤です。一方で、不十分な粉体流動特性や圧縮特性から、加工されていない乳糖は他の多くの添加剤と同様に直接打錠に適しているとは言えません (figure 1)。

壊れやすいα乳糖一水和物の圧縮性は、圧縮前の粉体表面積や圧縮時の粒子破碎に大きく依存します。粉体表面積が増加するに従い結合能力も上昇し、このことは乳糖の粒子径が小さくなるにつれ圧縮性が向上することを示唆します。微粒子は比較的良好な結合特性をもちますが、流動性が悪いことから、粉碎された乳糖一水和物は直接打錠には適しておりません。粒径の大きい篩別された乳糖一水和物は良好な流動性をもちますが、圧縮力はとても低くなります [4]。

これらの理由から、1970年代半ばにMEGGLEは粗粒乳糖の良好な流動性と粉碎乳糖の良好な圧縮性をあわせもつ直接打錠が可能な造粒したα乳糖一水和物を開発しました。この製品は Tablettose®の商品名で販売されています。Tablettose®は連続スプレー造粒工程により製造されます。流動している微粒の粉碎乳糖上にバインダーとして水がスプレーされ、造粒乳糖を形成するための液体架橋を形成します。添加された水は後に蒸発しますが、液体架橋は維持されます。この工程では非晶質乳糖は生成されないため、安定した非吸湿性の純粋なα乳糖一水和物粉末が得られます。

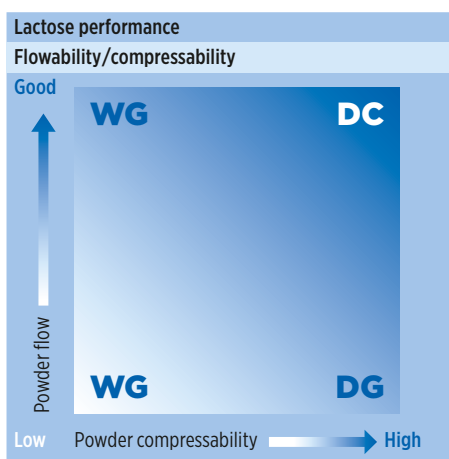
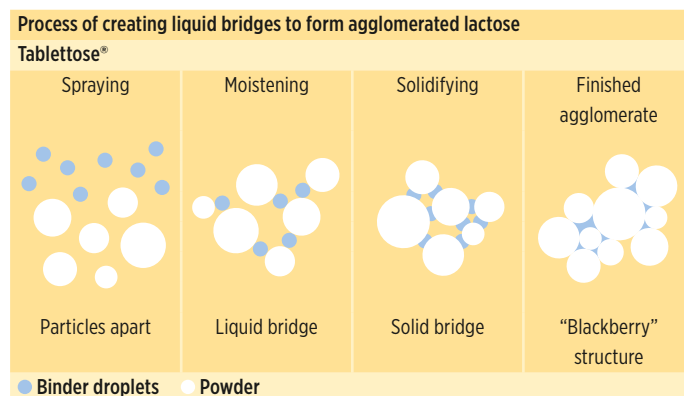


Figure 1: 様々な打錠技術 (DCは直接打錠、WGは湿式造粒、DGは乾式造粒) において要求される粉末混合物の圧縮性と流動性 [3]。





Product description

MEGGLEのTabletose® 80は、この種としては初めての造粒α乳糖一水和物です。0 - 630 μmの大きさの造粒物を含みます。Tabletose® 80は低用量処方に適しています。Tabletose® 70はTabletose® 80と同一の原料乳糖から製造されますが、粒度分布がより狭くなっております。63 μmに満たない微粒子含量が大幅に減少し、また、500 μmを超える粒子は存在しないため、Tabletose® 70は、狭い粒度分布やダストフリーの製造の際に選択する添加剤のひとつとなります。

Tabletose® 100は、原料乳糖の粒子サイズがTabletose® 80、Tabletose® 70に比べて小さいものを使用しています。その結果、Tabletose® 100は、圧縮性が向上するため、Tabletose® 70、Tabletose® 80に比べて高い賦形性能を有します。

レギュレーション・品質情報

Tabletose® 70、Tabletose® 80、Tabletose® 100はMEGGLEの造粒α乳糖一水和物の商品名であり、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。

ドイツのヴァッサーブルグにあるファーマグレード専用の製造拠点は、DIN ISO 9001:2015に基づいて認定されており、合同IPEC-PQG (医薬品添加剤GMP) およびUSP-NFのGeneral Chapter<1078>GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTSに従ってGMPを実施しています。MEGGLEは、2014年よりEXCI PACT™認定の添加剤メーカーおよびサプライヤーです。

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。また、MEGGLEはIPEC(国際医薬品添加剤協会)の会員です。

MEGGLEは、原材料調達を持続可能性、生産基準、および効率性に重点的に投資を行っております。環境保護にも積極的に取り組んでいます。私たちの製品の品質を保証するために、製薬業界のスタンダード遵守への取り組みは引き続き私たちの最優先事項です。

Application

Tabletose®は直接打錠を目的として開発されました。以下の用途に適しています。

- 低含量の直接打錠処方
- カプセル/分包充填
- 発砲錠
- 人工甘味料タブレット

利点

Tabletose®

- 非常に良好な流動性
- 非常に良好な圧縮性
- 低吸湿性
- 卓越した安定性
- 優れた混合特性
- 速い崩壊時間

粒度分布 (PSD)

Figure 2 はMEGGLEの造粒乳糖であるTabletose®のレーザー回折による代表的な粒度分布です。Tabletose® 80、Tabletose® 100は、類似した粒度分布を示します。Tabletose® 70は、微粒子が少ないことから、Tabletose® 80、Tabletose® 100に比べてより狭い粒度分布を示します。

Figure 3 は振動篩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、Tabletose®の粒度分布規格の一部となっています。

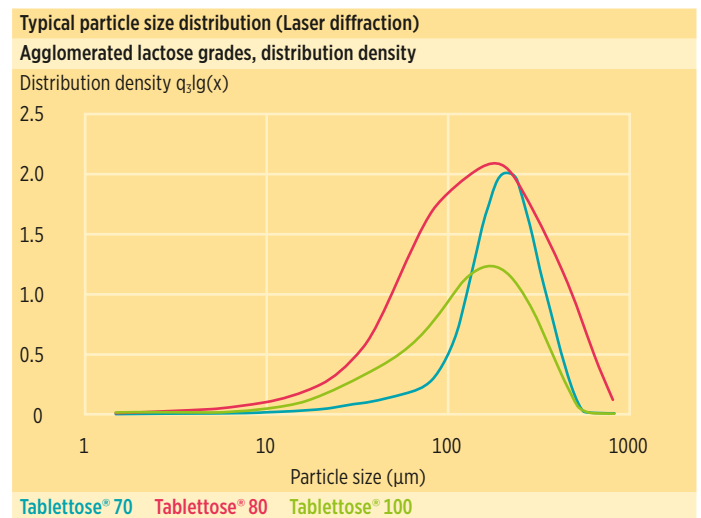
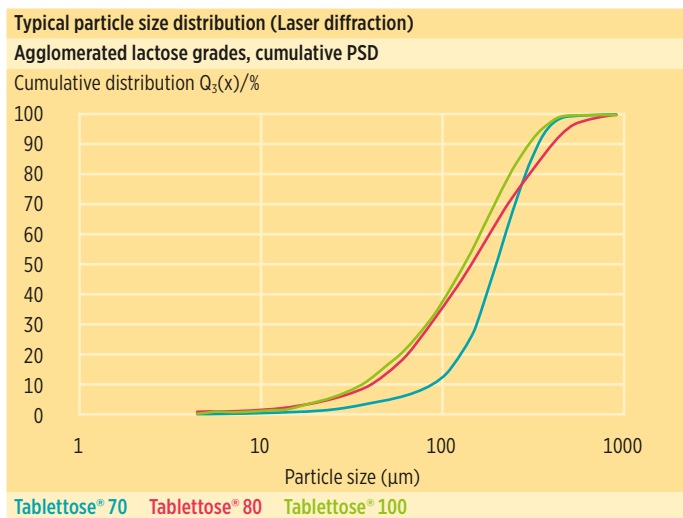


Figure 2: MEGGLEの造粒乳糖グレードTabletose® 70, Tabletose® 80, Tabletose® 100の代表的な累積PSD。Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzerによる分析。

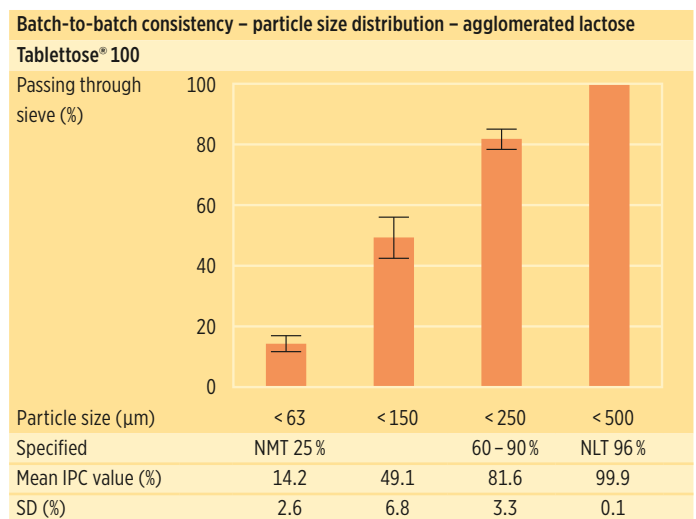
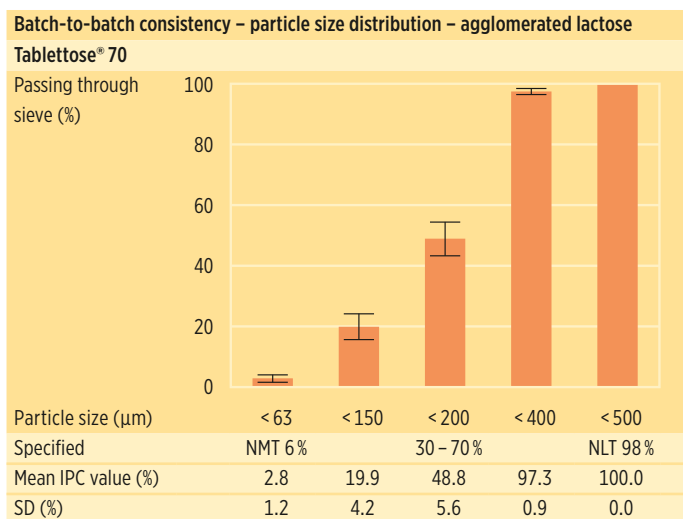
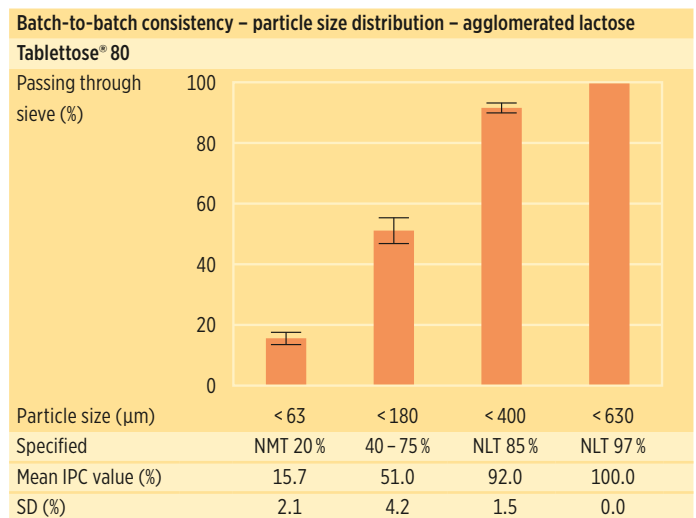
Sieve data – agglomerated lactose				
	乳糖の種類	Tabletose® 70	Tabletose® 80	Tabletose® 100
		specified/typical	specified/typical	specified/typical
粒度分布 Method: Mechanical sieve shaker	< 63 μm	NMT 6%/ 3%	NMT 20%/ 16%	NMT 25%/ 14%
	< 150 μm	/ 20%		/ 49%
	< 180 μm		40–75%/ 51%	
	< 200 μm	30–70%/ 49%		
	< 250 μm			60–90%/ 82%
	< 400 μm	/ 97%	NLT 85%/ 92%	
	< 500 μm	NLT 98%/100%		NLT 96%/100%
	< 630 μm		NLT 97%/100%	

Figure 3: MEGGLEの造粒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られた代表値を併記。

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 (figure 4).

Figure 4: Tablettose®の振動篩による粒度分布のバッチ間の一貫性。12カ月以上の永続的な工程内管理から得たデータ。



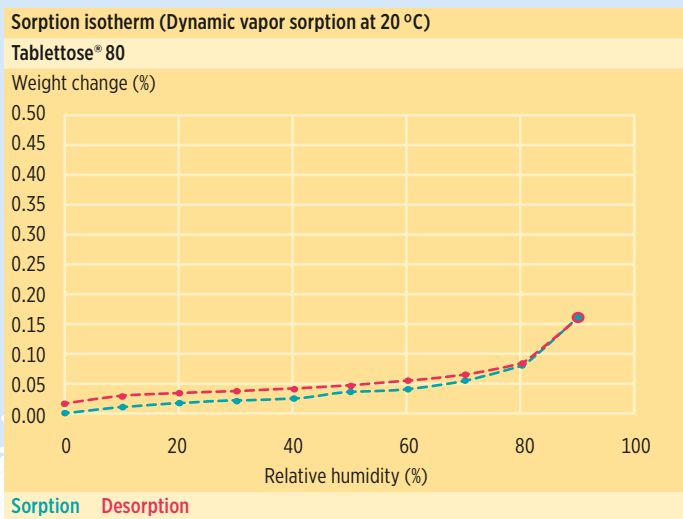


Figure 5: Tablettose® 80の収着-脱着等温線(20 °C)を示します (SPSx-1μ吸湿試験システムにより測定)

Isotherms

MEGGLEのスプレードライ乳糖製品は、相対湿度 80 % (20 °C) を下回る条件下では、水分吸着はわずかです。**Figure 5**はTablettose® 80の吸脱着等温線です。

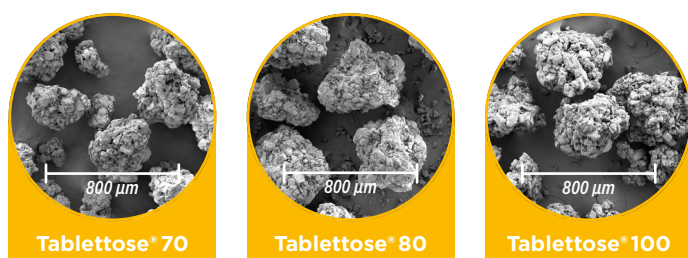


Figure 6: MEGGLEのTablettose®におけるSEM写真を示します (ZEISS Ultra55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd sputtered))

Scanning electron micrograph (SEM)

Tablettose®の造粒物は一般的に**figure 6**にみられるような凹凸のある構造となっています。その特徴的な形状から、Tablettose®は他の添加剤や有効成分と安定で均一な混合物を形成します。

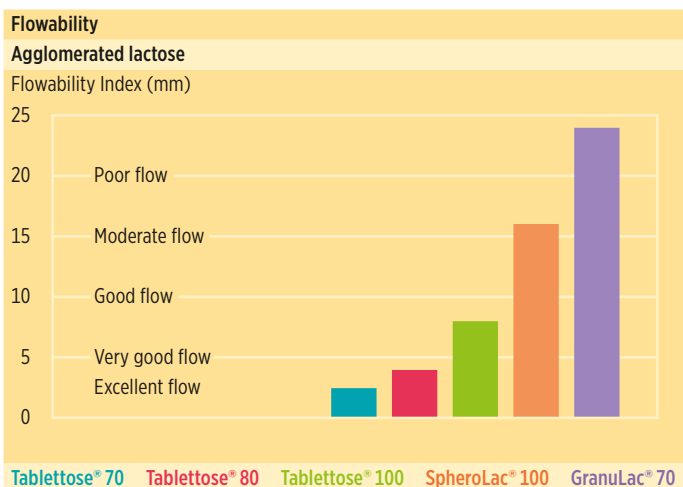


Figure 7: 化工していない乳糖グレードと比較したTablettose®グレードの流動性指数。

Functional related characteristics

Powder flow

粒径および粒子形状が粉体流動性に影響を及ぼすことはよく知られていますが、100 μm以下の粒子は凝集性が強く流動性が低くなる傾向があるのに対して、粒径が大きく粒子密度の高い粒子は流動性が高くなる傾向にあります。粒子の形態も粉体流動性に顕著に影響を及ぼします。**Figure 7**で示されているように、流動性に関しては、粒度分布に加えて粒子形状と構造も重要です。「ブラックベリー」あるいは「ポップコーン」のような構造から、造粒乳糖はほぼ球状の形状をもち、篩別乳糖(SpheroLac® 100)や粉碎乳糖(GranuLac® 70)に比べ、流動性指数(最少オリフィス径)が小さくなります。

流動性は、Hausner比、Carrの流動性指数、安息角によっても評価できます。1.25未満のHausner比あるいは20未満のCarrの流動性指数は、流動性が良好であることを表します。31-35°の安息角は「流動性良好」と表現され、一般的に安息角が大きくなるにつれて流動性が悪化します。Figure 8はTablettose®に関する流動性指標の代表値であり、造粒乳糖の非常に良好な流動性を確認することができます。

流動性					
Agglomerated lactose					
	Angle of repose (°)	Density bulk (g/l)	Density tapped (g/l)	Hausner ratio	Carr's index (%)
Tablettose® 70	31	530	640	1.21	17.19
Tablettose® 80	34	620	770	1.24	19.48
Tablettose® 100	32	580	720	1.24	19.44

Figure 8: Tablettose®グレードの代表的な粉体流動性値。薬局方の試験方法を実施。

Powder compressibility

Figure 9で示されるようにTablettose® 70、Tablettose® 80を使用した錠剤では類似した圧縮性の結果がみられます。Tablettose® 100では圧縮性が向上し、同じ圧縮力でより高い硬度の錠剤を得ることができます。より粒子の細かい原料乳糖を使用することで結合能力が向上し、この結果につながります。

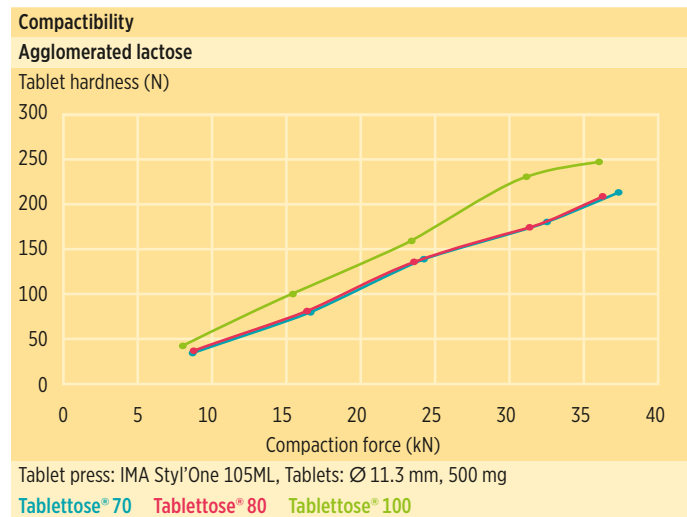


Figure 9: Tablettose®グレードの錠剤硬度プロファイルを示します。

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、品質保証期間の概略はFigure 10のとおりです。

Packaging and shelf life			
Tablettose®			
	Size	Material	品質保証期間
Tablettose® 70	20 kg	Paper bag with PE-EVOH-PE inliner	36カ月
Tablettose® 80	25 kg		
Tablettose® 100	25 kg		

Figure 10: MEGGLEの造粒乳糖グレードの包装、品質保証期間。



文献

- [1] Meeus, L. (2011). Direct Compression versus Granulation. *Pharmaceutical Technology*, 23(3).
- [2] Kristensen, H. G., Schaefer, T. (1987). Granulation: A Review on Pharmaceutical Wet-Granulation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 13(4-5), 803-872.
- [3] Miinea, L. A., Mehta, R., Kallam, M., Farina, J. A., Deorkar, N. (2011). Evaluation and Characteristics of a New Direct Compression Performance Excipient, 35(3).
- [4] Bolhuis, G. K., Zuurman, K. (1995). Tableting Properties of Experimental and Commercially Available Lactose Granulations for Direct Compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(18), 2057-2071.

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