

DURA LAC

打錠 →
直接打錠 →
無水乳糖

テクニカル・パンフレット
DuraLac® H



MEGGLEの直打用無水乳糖グレード： DuraLac® H

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)。

Product description

DuraLac® Hは、乳糖溶液を高温でローラードライし、約80%のβ-乳糖無水物と約20%のα-乳糖無水物を形成させることにより製造します。無水乳糖の結晶化において、水は結晶格子中に含有されておりません [4]。ローラードライに続き、無水乳糖は粉碎され、望ましい粒度分布に篩別されて、粉体流動性や圧縮性を最適化します。DuraLac® Hは、三極局方 (Ph. Eur., USP-NF およびJP) の「無水乳糖」に準拠しております。DuraLac® Hは圧縮中の脆性破壊によって変形するため、直接打錠や乾式造粒 (ローラーコンパクション、スラッグ) に適しています。

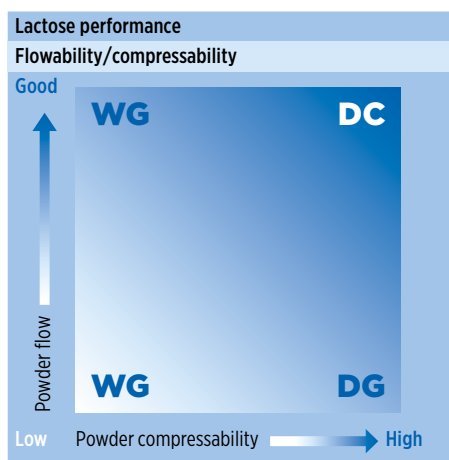


Figure 1: 様々な打錠技術 (DCは直接打錠、WGは湿式造粒、DGは乾式造粒) において要求される粉末混合物の圧縮性と流動性 [3]。

レギュレーション・品質情報

DuraLac® Hは、MEGGLEの無水乳糖の商標で、最新のハーモナイズされた USP-NF, Ph. Eur., JPモノグラフに適合します。規格書と規制文書は、www.meggle-pharma.comからダウンロードができます。

MEGGLEのミネソタ州ルスールにある最先端の製薬専用製造施設は、合同IPEC-PQG (医薬品添加剤GMP) およびUSP-NF一般章<1078>GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTSに基づいてGMPに準拠しています。MEGGLEは、2014年より EXCiPACT™認定の添加剤メーカーおよびサプライヤーです。

ルスールにある米国製造拠点におきましても、粉碎α乳糖一水和物および無水乳糖を製造しております。これらは、ドイツWasserburgにある本社工場で製造するものと同等の品質基準であり、同じ文書を提供しています。また、MEGGLEはIPEC (International Pharmaceutical Excipients Council) の会員です。

MEGGLEは、原材料調達の持続可能性、生産基準、および効率性に対し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、製薬基準順守への取り組みは、引き続き私たちの最優先事項です。



Application

DuraLac® Hは、直接打錠用として開発されました。推奨する用途は下記の通りです。

- 低用量から中用量の直接打錠処方
- 乾式造粒 (ローラードライ、スラッグ)
- カプセル充填および分包

利点

DuraLac® H

- 卓越した圧縮性
- 良好な流動性
- 比較的低い吸湿性 (相対湿度70%以上では水分吸着)
- 保存安定性
- 低水分含量が求められる処方

粒度分布 (PSD)

Figure 2 は、MEGGLEの無水乳糖DuraLac® Hのレーザー回折による代表的な粒度分布です。

Figure 3a そして 3bは、エアジェットシービングおよびRo-Tap®によるPSD規格を示す。これらのパラメーターは、工程内管理 (IPC) の一部に含まれます。

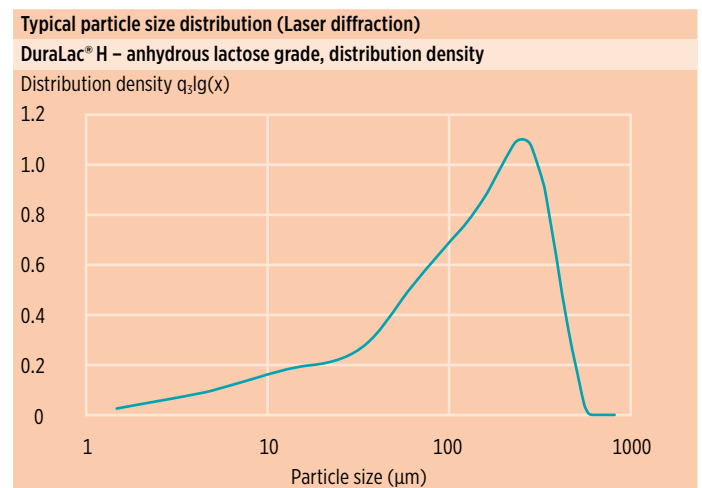
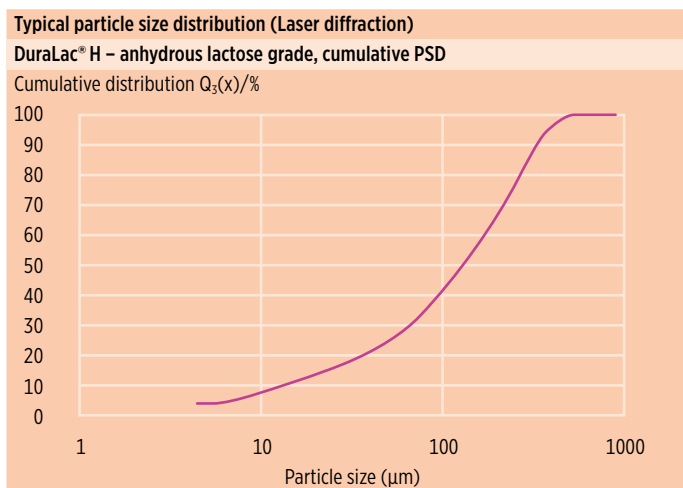


Figure 2: MEGGLEのDuraLac® Hの代表的な累積PSD。Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzerによる分析。

Sieve data – anhydrous lactose		
	乳糖の種類	DuraLac® H
		specified/typical
粒度分布	< 45 μm	NMT 20%/16%
Method: Air-jet sieving	< 150 μm	40–65%/54%
	< 250 μm	NLT 80%/83%

Figure 3a: MEGGLEのDuraLac® HのAir Jet Sieve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。

Sieve data – anhydrous lactose		
	乳糖の種類	DuraLac® H
		specified/typical
粒度分布	< 75 μm	20–35%/23%
Method: Ro-Tap®	> 75 μm	6–20%/14%
	< 106 μm	10–25%/15%
	< 150 μm	7–15%/11%
	< 180 μm	15–30%/20%
	< 250 μm	10–20%/17%

Figure 3b: MEGGLEのDuraLac® HのRo-Tap®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)。

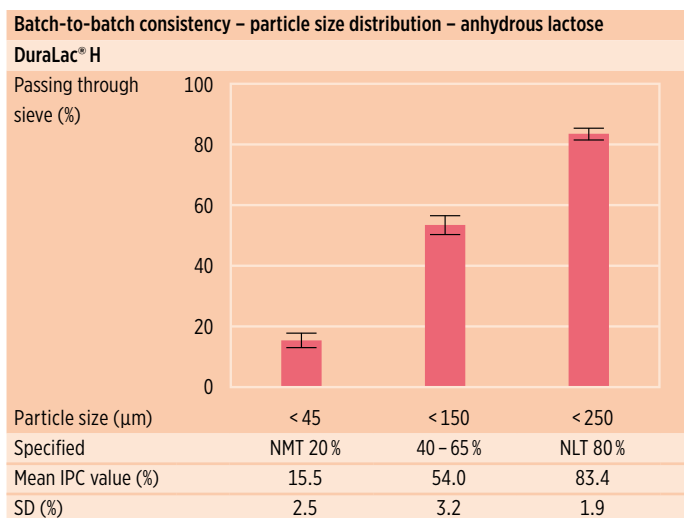


Figure 4: DuraLac® Hの粒度分布(エアジェットシービングによる測定)は、バッチ間のばらつきが小さいことから、非常に一貫性が高いことが分かります。本データは、12か月間にわたる連続バッチの永続的な工程内管理(IPC)から取得。

Isotherms

純粋なα乳糖一水和物の結晶は、吸着と脱着では等しい平衡水分を示しますが、無水乳糖は吸脱着においては異なる平衡水分をもつヒステリシスを示します。ヒステリシスは無水乳糖から含水乳糖に変化することによって引き起こされます。従って、保管時における相対湿度の大きな変動は避けるべきです。DuraLac® Hは、アルミニウム包装を用いており、湿度から保護されています。従って、未開封であれば、少なくとも36か月間の安定性をMEGGLEは保証することができます。

MEGGLEの無水乳糖DuraLac® Hは、結晶水を含んでおりません。加えて、figure 5の吸着等温線(動的水蒸気吸脱着測定装置)に示した通り、無水乳糖の吸湿性は高くはなく、相対湿度70%以上でもそれほど大きな吸着は見られません。このような特性により、DuraLac® Hは水分の低い処方であるため、特に、湿度に弱い原薬を用いる際に選択されます。

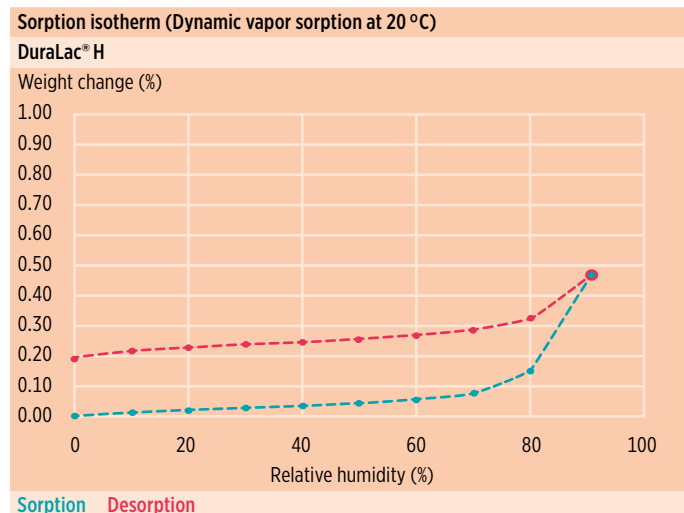


Figure 5: DuraLac® Hにおける吸着-脱着等温線(20 °C)を示す(SPSx-1µ吸湿試験システムによる分析)。

Scanning electron micrograph (SEM)

乳糖一水和物と無水乳糖の形態は異なります。乳糖水和物は、一般的に単斜晶で蝶形“トマホーク形”の単結晶と定義されますが、無水乳糖は微結晶の無水のαおよびβ乳糖の塊から成ります (figure 6)。この特徴ある形状は、ローロードライと粉碎のプロセスから生じるものです。

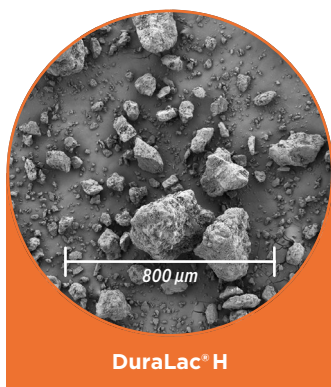


Figure 6: MEGGLEのDuraLac® HのSEM写真 (ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd))。

Functional related characteristics

Powder flow

粒径・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。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、流動性を考慮した場合には、粒度分布単独よりも粒子形状と構造が重要です。無水乳糖の流動性は、その粒子形状により、それほど良好ではありませんが、滑沢剤や流動促進剤を加えることで大きく改善します。

流動性はHausner比、Carrの流動性指数、安息角によって評価できます。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DuraLac® Hに関する流動性指標の代表値であり、DuraLac® Hの適度な流動性を確認することができます。

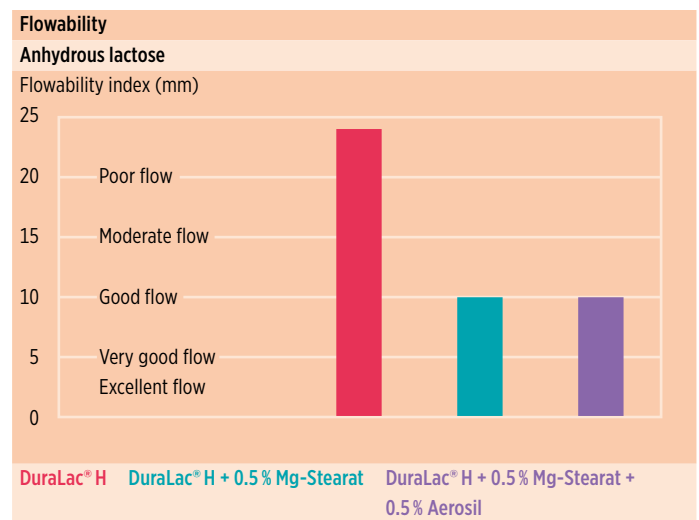


Figure 7: DuraLac® H, DuraLac® Hおよびステアリン酸マグネシウム、またはこれらに乾式法の超微粒子高熱法シリカを追加した混合物の流動性指数。

流動性					
DuraLac® H - 無水乳糖					
	Angle of repose (°)	Density bulk (g/l)	Density tapped (g/l)	Hausner ratio	Carr's index (%)
DuraLac® H	42	670	880	1.31	23.86

Figure 8: DuraLac®の流動性に関する代表値 (局方試験法に基づく)

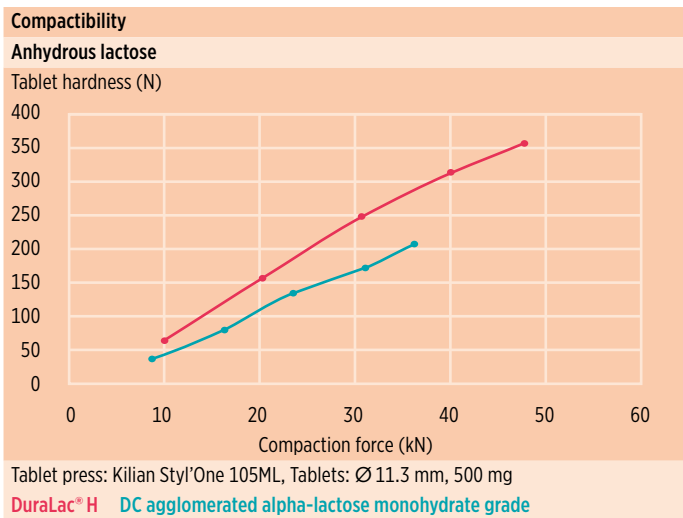


Figure 9: DuraLac® Hと造粒したα-乳糖一水和物を比較した圧縮力-硬度プロファイル。

Powder compressability

圧縮時に、DuraLac® Hの粒子の断片において、多くの結合部位を持つ新たな粒子表面があらわれます。これにより、直打でロバストな錠剤や、カプセル充填・高速打錠で望まれる特性を持つ顆粒を製造する時に必要な特性が付与されます。Figure 9は、直打用の造粒されたα乳糖一水和物と比較して、DuraLac® Hを使用した錠剤の硬度が高いことを示しています。

Packaging and shelf life
DuraLac® H

	Size	Material	品質保証期間
DuraLac® H	25 kg	Carton box with an aluminum laminated inliner	36カ月

Figure 10: MEGGLEのDuraLac®の包装、品質保証期間。

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 10のとおりです。

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] Lerk, C. F. (1993). Consolidation and Compaction of Lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17-18), 2359-2398.

Submitted by

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

Phone +49 8071 73 476
Fax +49 8071 73 320
service.pharma@megggle.de
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