

打錠 →

直接打錠 →

CO-PROCESSED LACTOSE

テクニカル・パンフレット
StarLac®



MEGGLEの直打用コ・プロセス乳糖グレード： StarLac®

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

α乳糖一水和物およびコーンスターチは経口固形製剤に使用される機能性添加剤です。どちらも天然由来であり、製薬業界で広く普及しています。乳糖は賦形剤あるいは直接打錠用結合剤として汎用されます。スターチは湿式・乾式の結合剤、崩壊剤、賦形剤として用いられています。圧縮性向上や崩壊時間短縮などの相乗的な機能性を得ることを目的として、乳糖とスターチを同時にスプレードライし、単粒子としました。StarLac®は85%のα乳糖一水和物と15%の天然コーンスターチから構成されます。StarLac®は直接打錠に必要なとされる圧縮性と滑沢剤非感受特性をもち、また、有効成分の迅速な放出に必要なとされる水和特性も有しています。さらに、StarLac®の流動性は各成分の物理的混合物に比べて優れています。

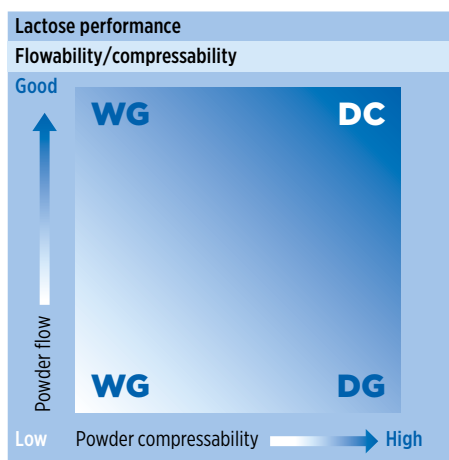


Figure 1: 様々な打錠技術 (DCは直接打錠、WGは湿式造粒、DGは乾式造粒) において要求される粉末混合物の圧縮性と流動性 [3]。



レギュレーション・品質情報

StarLac®の原料であるα乳糖一水和物およびコーンスターチは、日米欧三薬局方 (Ph. Eur., USP-NF, JP) の医薬品各条に適合しています。コ・プロセスの過程において化学修飾は行われておらず、個々の化学的特性は保たれております [4]。

StarLac®のドラッグマスターファイル (DMF) は、FDA (食品医薬品局) の医薬品提出審査および承認中に利用可能です。StarLac®の製造中に使用される天然のトモロコシデンプンは、GMOフリー (遺伝子組み換え生物) およびグルテンフリーです。

ドイツのヴァッサーブルグにある当社の医薬品専用製造施設は、DIN ISO 9001:2015の認証を取得しており、IPEC-PQG合同 (Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients) およびUSP-NF General Chapter <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTSに準拠したGMPを満たしています。MEGGLEは、2014年よりEXCI PACT™認定の添加剤メーカー・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、原材料の調達、生産基準、効率の持続可能性に多大な投資を行っています。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、確立された医薬品基準へのコミットメントと順守を最優先しています。

Application

StarLac®は直接打錠用に開発されていますが、他の処方開発にも応用することができます。StarLac®は、各成分の物理的混合物に比べ、優れた流動性、圧縮性の向上、滑沢剤感受性の低下、硬度非依存性の崩壊性がみられます。StarLac®は脆性および塑性変形性を有するため、乾式造粒製剤にも用いることができます。

- 直接打錠
- 口腔内崩壊錠
- 乾式造粒 (ローラードライ、スラッグ)

利点

StarLac®

- 卓越した圧縮性
- 卓越した流動性
- 迅速で硬度非依存性の崩壊性
- 疎水性滑沢剤の種類や添加量に依存しない成形性と水和特性

粒度分布 (PSD)

Figure 2 は、StarLac®のレーザー回折による代表的な粒度分布です。StarLac®は狭い粒度分布を示し、良質な錠剤を得るために必須である均一な粉末混合を可能にします。

Figure 3 は、エアジェットシーブ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、また、StarLac®の粒度分布規格の一部となっています。

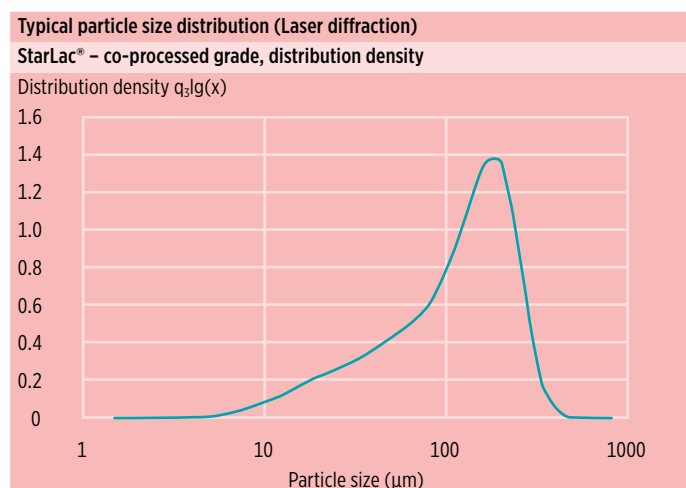
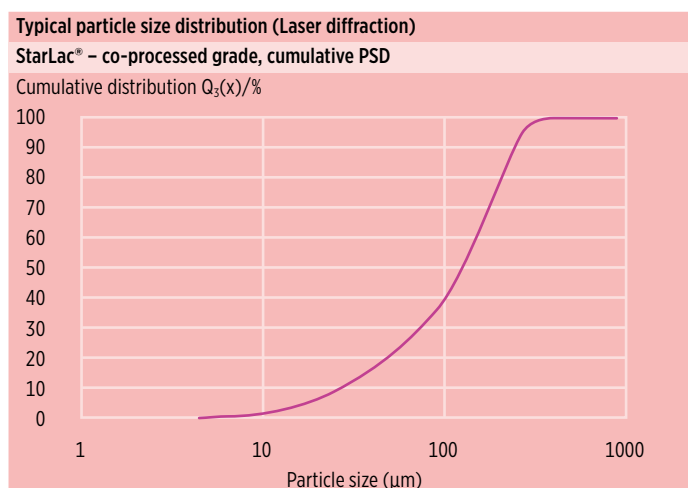


Figure 2: MEGGLEのStarLac®の代表的な累積PSD。Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzerによる分析。

| Sieve data – co-processed lactose | | |
|-----------------------------------|----------|-------------------|
| | 乳糖の種類 | StarLac® |
| | | specified/typical |
| 粒度分布 | < 32 µm | NMT 15% / 6% |
| Method: Air-jet sieving | < 160 µm | 35–65% / 49% |
| | < 250 µm | NLT 80% / 90% |
| | < 315 µm | /99% |

Figure 3: MEGGLEのStarLac®のAir Jet SieveによるPSD規格 (太字)。継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).

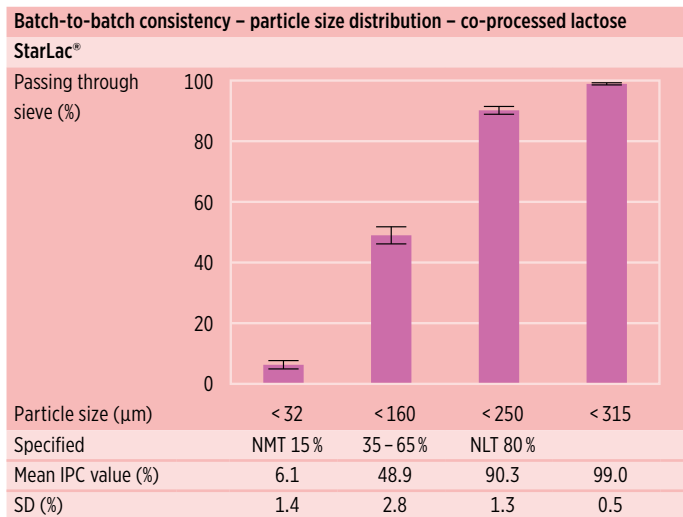


Figure 4: StarLac®の粒度分布 (エアジェットシーブ分析) は、バッチ間の変動が少ないことを示しています。データは、12ヶ月間の連続したバッチの恒久的な工程内管理 (IPC) から得られたものです。

Isotherms

StarLac® はスターチによる平衡含水率への影響が認められることから、高相対湿度下では中等度の水分吸着を示します (figure 5).

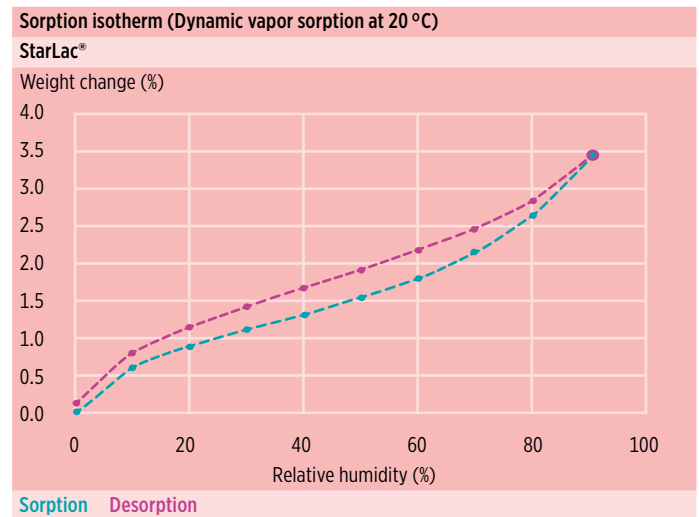


Figure 5: StarLac®の脱着等温線 (20 °C)、SPSx-1µ 吸着試験システム

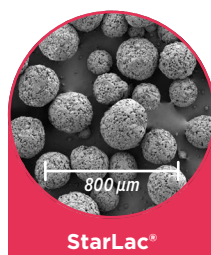


Figure 6: ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV、Au/Pdスパッタ) によるMEGGLE社StarLac®のSEM画像

Scanning electron micrograph (SEM)

スプレードライ工程を経ることから、StarLac®はほぼ球状です。StarLac®全体の形態により、偏析は軽減し、最終製剤における含量均一性が向上します (figure 6).

Functional related characteristics

Powder flow

FlowRatex®を用いた粉体流動性の評価において、StarLac®は、スプレードライ乳糖とコーンスターチから成る物理的混合物に比べて優れた流動性を示しました。また、物理的混合物は、StarLac®に比べて、検体間の差が大きいことが示されました (figure 7)。StarLac®が物理的混合物よりも優れた流動性をもつことは、流動性指数からも確認できます (StarLac® = 2 mm、物理的混合物 = 16 mm) (figure 8)。

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 9はStarLac®に関する流動性指標の代表値であり、StarLac®の卓越した流動性を確認することができます。

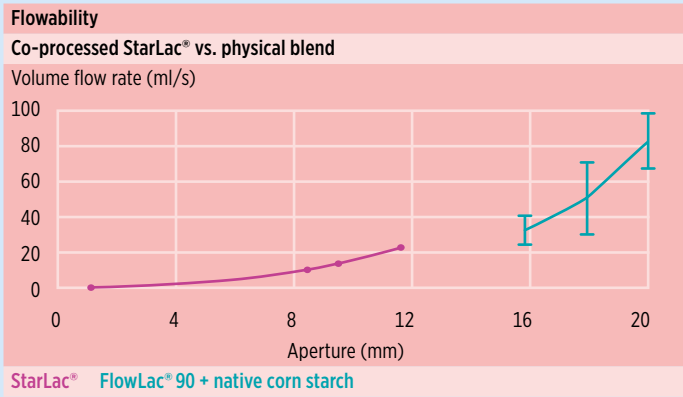


Figure 7: StarLac®と比較可能な物理的混合物のFlowRatex®による開口サイズ (mm,径)の機能としての体積流量(ml/s)の分析。

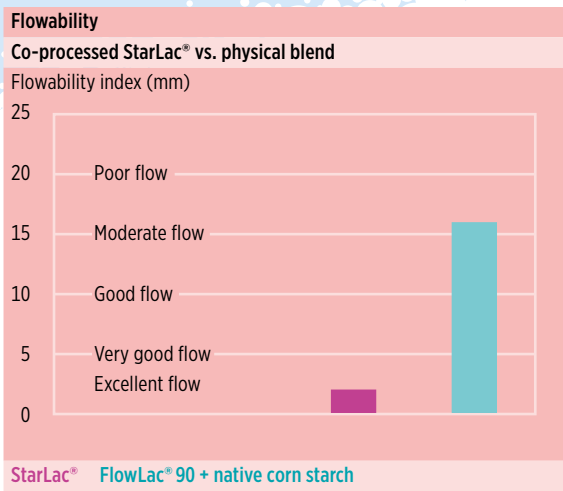


Figure 8: StarLac®とそれに対応する物理的混合物のFlowability index。低い数値がよい流動性を示す。

| 流動性 | | | | | |
|---------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|---------------|------------------|
| StarLac® - co-processed lactose | | | | | |
| | Angle of repose (°) | Density bulk (g/l) | Density tapped (g/l) | Hausner ratio | Carr's index (%) |
| StarLac® | 29 | 540 | 670 | 1.24 | 19.40 |

Figure 9: StarLac®の流動性/成形性に関連するパラメーター。

Compactibility and friability

StarLac®は、低～中程度の圧縮圧力でも優れた成形性を示します (figure 10)。低摩損度 (1%未満) が得られ (figure 11)、保護コーティングの必要がありません。

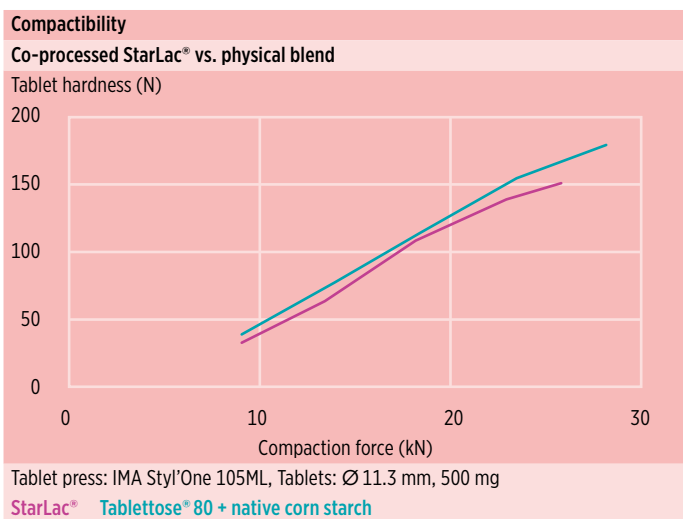


Figure 10: StarLac®を個々の成分の物理的混合物・Tablettose® 80 (造粒乳糖)と比較した錠剤硬度プロファイル。錠剤は打錠機:IMA Styl'One fitted (11.3 mm punches)で製した。目標錠剤重量は500 mg。

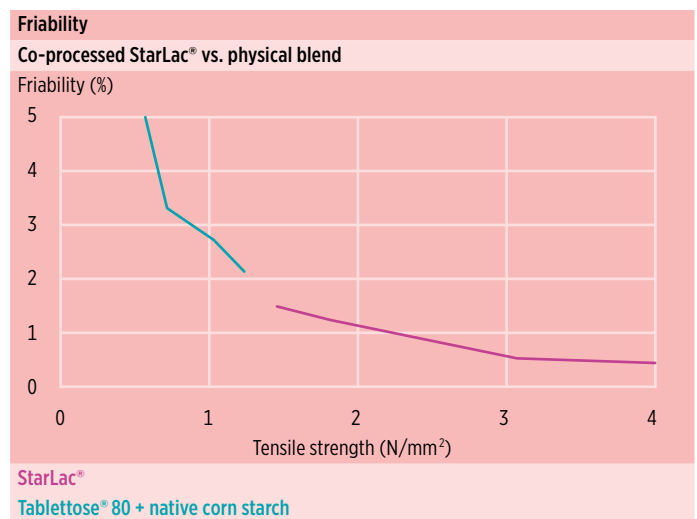


Figure 11: StarLac®とそれに対応する物理的混合物の錠剤の摩損度。

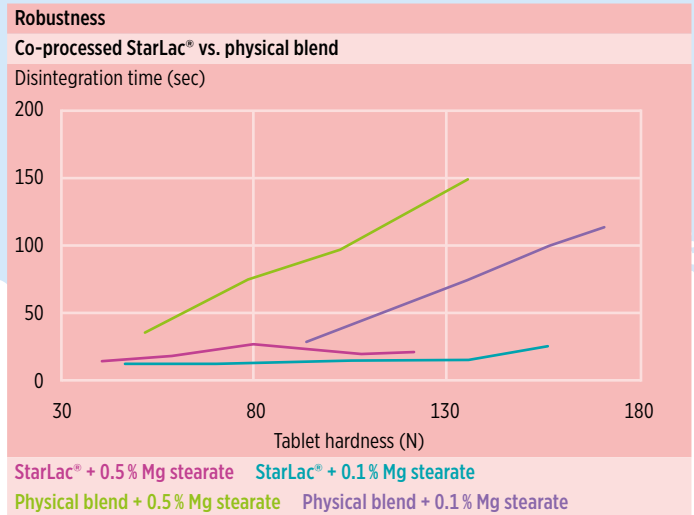


Figure 12: StarLac® とそれに対応する物理的混合物が示す錠剤の崩壊プロファイル。錠剤の硬度と滑沢剤の添加量は、崩壊時間にほとんど影響を与えません。

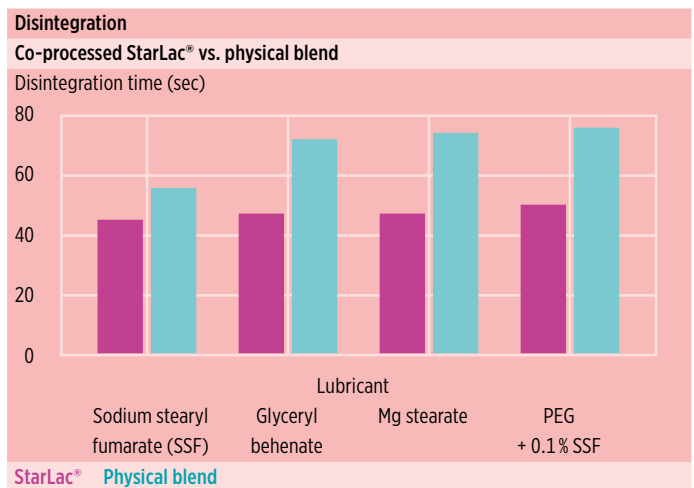


Figure 13: StarLac® と個々の成分の物理的混合物で製した錠剤の崩壊時間を比較。粉末には0.5%の滑沢剤添加。

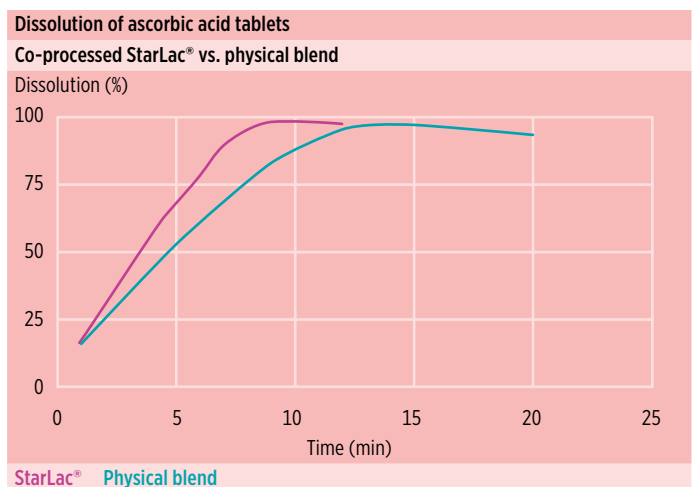


Figure 14: アスコルビン酸処方 (30%) でStarLac® と物理的混合物の溶出プロファイル比較。

Disintegration and Dissolution

StarLac®は優れた水和特性を持つことから、迅速な崩壊性が必要とされる場合に最適です。また、StarLac®の崩壊時間は滑沢剤の濃度や錠剤硬度の影響を受けません。乳糖とスターチから成る物理的混合物は顕著な滑沢剤感受性および錠剤硬度依存性が見られました (figures 12 and 13)。錠剤の崩壊に関するデータを受けて実施した追跡試験から、StarLac®を使用した場合には有効成分の溶出が早まることが明らかになりました (figure 14)。また、StarLac®では硬度非依存性および滑沢剤非感受性がみられることから、口腔内崩壊錠剤の候補にもなります。

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、品質保証期限の概略はFigure 15のとおりです。

| Packaging and shelf life | | | |
|--------------------------|-------|-----------------------------------|--------|
| StarLac® | | | |
| | Size | Material | 品質保証期間 |
| StarLac® | 25 kg | Paper bag with PE-EVOH-PE inliner | 36ヵ月 |

Figure 15: MEGGLEのStarLac®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] Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a Medicinal Product. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.

Submitted by

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients
Megglestrasse 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