

打錠 →
直接打錠 →
CO-PROCESSED LACTOSE

テクニカル・パンフレット
MicroceLac® 100



MEGGLEの直打用コ・プロセス乳糖グレード： MicroceLac® 100

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乳糖一水和物と結晶セルロースは、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、単品もしくは組み合わせて製薬業界でよく使用されています。圧縮特性や混合特性の改善などの相乗的な機能性を得ることを目的として、α乳糖一水和物と結晶セルロースを同時にスプレードライし、脆性破壊性や塑性変形性をあわせもつ単粒子としました。MicroceLac® 100は、直接打錠に必要な流動性と圧縮性をもたらすために開発されました。MicroceLac® 100は、75%のα乳糖一水和物と25%の微結晶セルロースから成り、それぞれの化学的特性は保たれています。

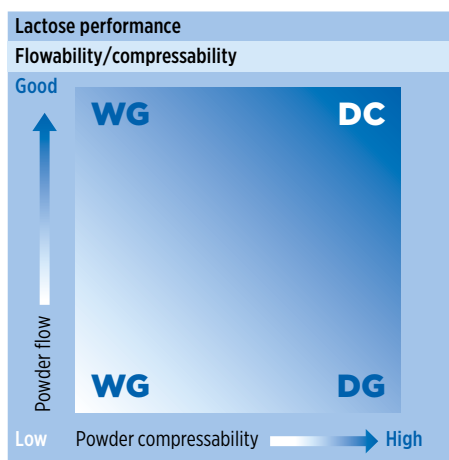


Figure 1: 様々な打錠技術 (DCは直接打錠、WGは湿式造粒、DGは乾式造粒) において要求される粉末混合物の圧縮性と流動性 [3]。

レギュレーション・品質情報

MicroceLac® 100の原料であるα乳糖一水和物と結晶セルロースは、Ph. Eur., USP-NF, JPモノグラフの必須条件を満たしています。コ・プロセスの過程において化学的修飾は行われておらず、個々の化学的特性は保たれています。したがって、MicroceLac® 100はα乳糖一水和物と結晶セルロースの物理的な混合物と考えることができます [4]。

MicroceLac® 100のドラッグマスターファイル(DMF)は、FDA(米国食品医薬品局)の医薬品申請審査および承認の際に利用できます。規格書および規制関連文書は、www.meggle-pharma.comからダウンロードが可能です。

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EXCiPACT™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

MicroceLac® 100は、直接打錠用に開発されていますが、乾式造粒やカプセル充填などにも応用することができます。MicroceLac® 100は、各成分の物理的混合物と比べ、圧縮性の向上、優れた流動性がみられます。これらの特性は、単純混合での混合性や含量均一性を向上させます。

MicroceLac® 100の優れた混合特性は、含量均一性が重要である低含量処方に最適です。高い圧縮性は、錠剤硬度の向上につながり、高含量処方にも適しています。MicroceLac® 100は処方開発のフレキシビリティを最大限にします。

- 直接打錠
- 乾式造粒(ローラードライ、スラッグ)
- カプセル充填

利点

MicroceLac® 100

- 良好な圧縮性および流動性
- ハーブエキスなどの成形性の低いAPIに最適。
- 素錠や経済的なコーティングに適した錠剤表面
- 高い付着力で偏析を防ぎ、含量均一性を向上させます。



international excipients
certification

粒度分布 (PSD)

Figure 2 は、MicroceLac® 100のレーザー回折式による代表的な粒度分布です。MicroceLac® 100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 に、エアジェットシーブによる粒度分布の規格と代表値を示します。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、MicroceLac® 100の粒度分布規格の一部となっています。

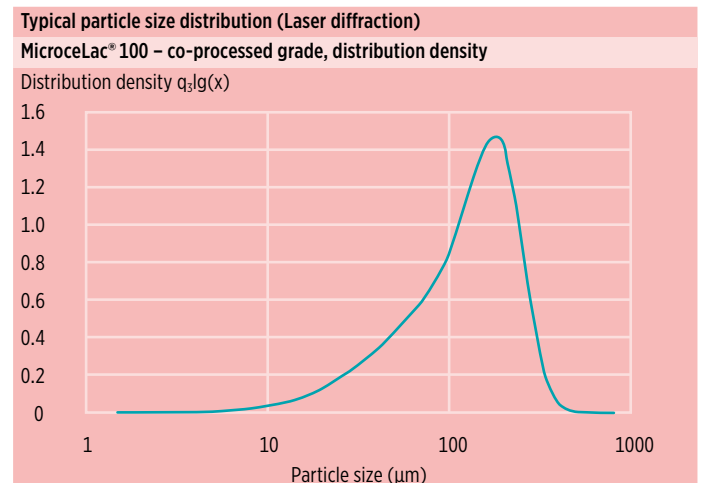
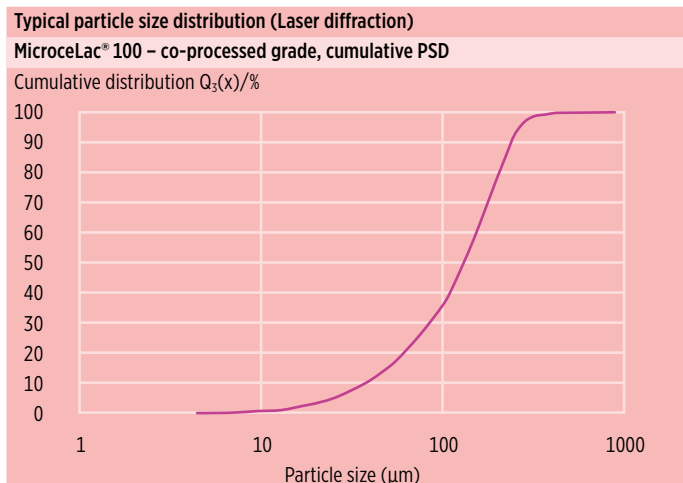


Figure 2: MEGGLEのMicroceLac® 100の代表的な累積PSD。Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzerによる分析。

Sieve data – co-processed lactose		
	乳糖の種類	MicroceLac® 100
		specified/typical
粒度分布	< 32 µm	NMT 15 % / 7 %
Method: Air-jet sieving	< 160 µm	45-70 % / 59 %
	< 250 µm	NLT 90 % / 95 %

Figure 3: MEGGLEのMicroceLac® 100のAir Jet SieveによるPSD規格(太字)。持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)。

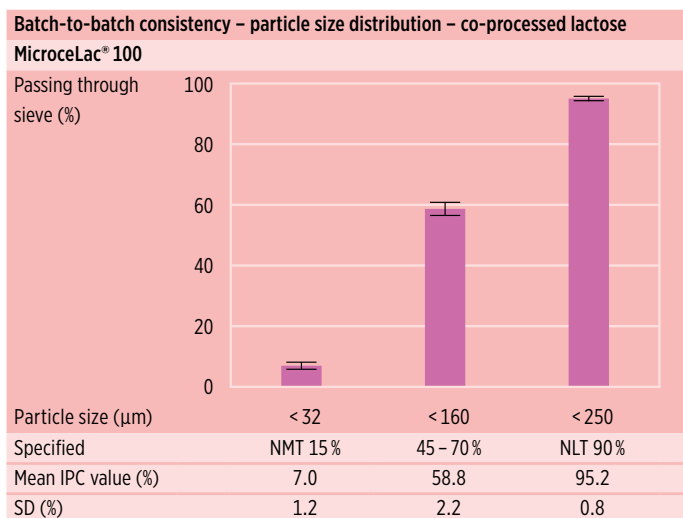


Figure 4: MicroceLac® 100のAir Jet Sieveによる粒度分布のバッチ間の一貫性。12ヵ月以上の継続的な工程内管理から得たデータ。

Isotherms

MicroceLac® 100は、結晶セルロース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)。

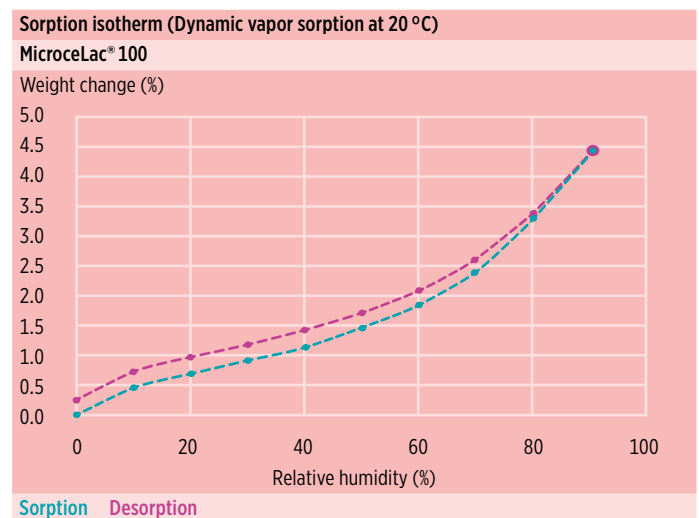


Figure 5: MicroceLac® 100 の吸脱着等温線 (20 °C)。分析はSPSx-1µ水分吸着試験システムで実施。

Scanning electron micrograph (SEM)

スプレードライ工程を経ることから、MicroceLac® 100はほぼ球状です。MicroceLac® 100の全体の形態により、偏析が減少し、最終製剤の含量均一性が向上します (figure 6)。

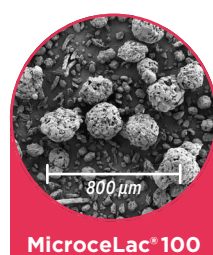


Figure 6: ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV, Au/Pdスパッタ)によるMEGGLEのMicroceLac® 100のSEM画像

Functional related characteristics

Powder flow

FlowRatex®を用いた粉体流動性の評価において、MicroceLac® 100は、スプレードライ乳糖と結晶セルロースから成る物理混合物に比べて優れた流動性を示しました。また、物理混合物は、MicroceLac® 100と比べて、検体間の差が大きいことが示されました(**figure 7**)。MicroceLac® 100は、物理混合物よりも優れた流動性をもつことは流動性指数(MicroceLac® 100 = 2 mm、物理混合物 = 9 mm)からも確認できます(**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MicroceLac® 100の流動性指標の代表値であり、卓越した流動性を確認することができます。

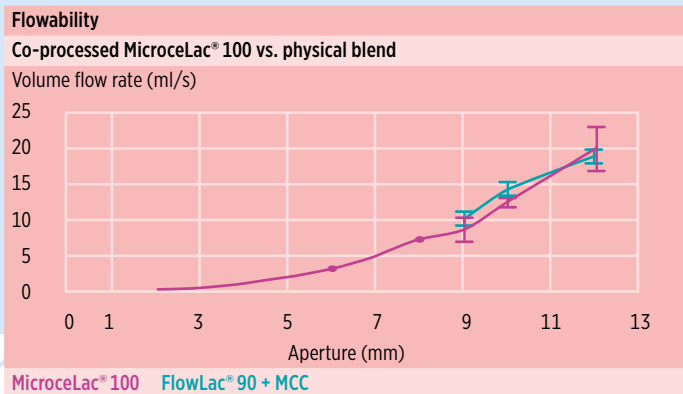


Figure 7: MicroceLac® 100 と比較可能な物理的混合物のFlowRatex®による開口サイズ(mm,径)の機能としての体積流量(ml/s)の分析。

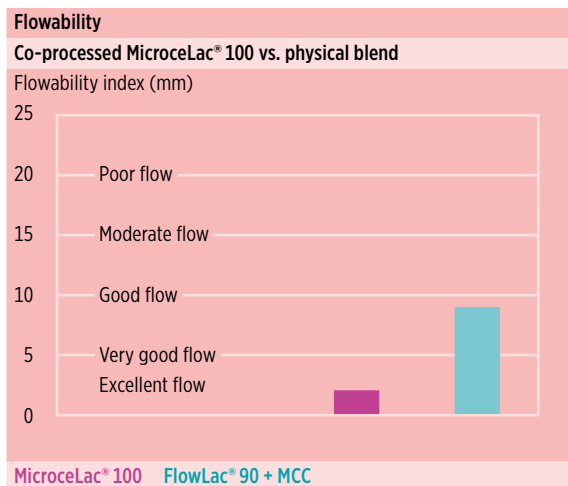


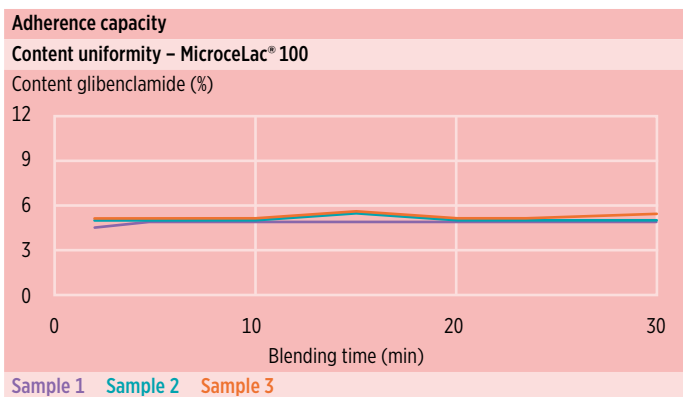
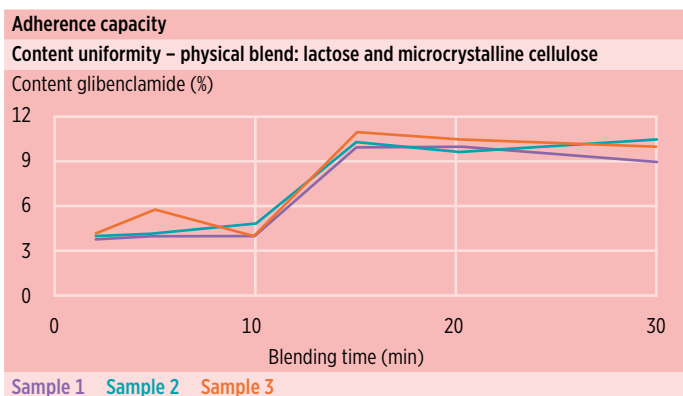
Figure 8: MicroceLac® 100 とそれに対応する物理的混合物の Flowability index。低い数値がよい流動性を示す。

Adherence capacity

MicroceLac® 100の優れた流動性は、低含量での混合において原薬を分散させるために必要な力を創り出し、含量均一性を向上させます。MicroceLac® 100 (**figure 10b**)は、物理混合物(**figure 10a**)と比べて均質な5%のグリベンクラミド混合物を得ることができることが研究で示されています[5]。

流動性					
MicroceLac® 100 – co-processed lactose					
	Angle of repose (°)	Density bulk (g/l)	Density tapped (g/l)	Hausner ratio	Carr's index (%)
MicroceLac® 100	34	460	580	1.26	20.69

Figure 9: MicroceLac® 100の代表的な粉末の技術的な数値。薬局方の測定法で実施。

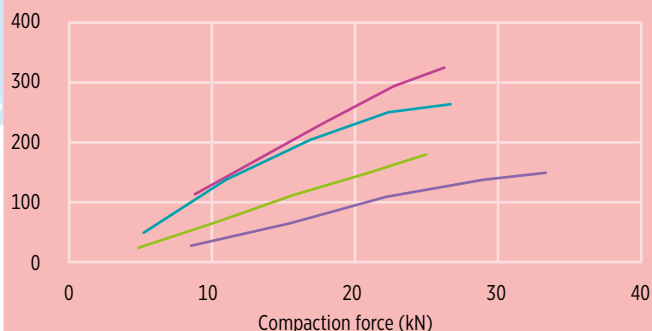


Figures 10a and 10b: グリベンクラミド5%とMicroceLac® 100又は個々の成分(乳糖、MCC)との粉体混合物の含量均一性[5]。

Compactibility

Co-processed MicroceLac® 100 vs. physical blend

Tablet hardness (N)



Tablet press: IMA Styl'One 105ML, Tablets: Ø 11.3 mm, 500 mg

MicroceLac® 100 FlowLac® 90 + MCC

Tablettose® 80 + MCC Tablettose® 80

Compactibility and friability

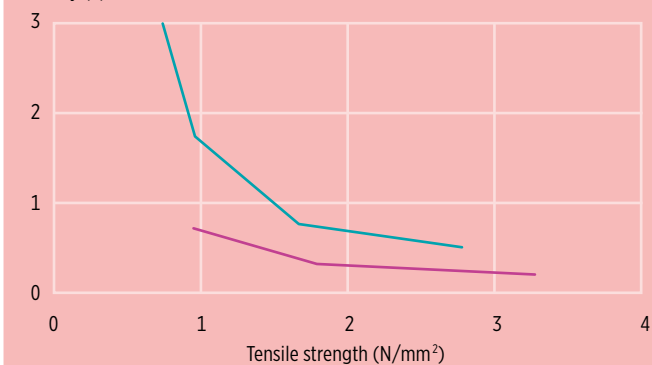
錠剤硬度は、乳糖と微結晶セルロースの組み合わせによって高めることができます。MicroceLac® 100の圧縮性は、各成分を同じ割合で物理混合する場合より優れています(**figure 11**)。卓越した圧縮性により、低い摩損度(< 1%)を示し(**figure 12**)、保護コーティングは不要となります。

Figure 11: MicroceLac®100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。

Friability

Co-processed MicroceLac® 100 vs. physical blend

Friability (%)



MicroceLac® 100 Tablettose® 80 + MCC

Figure 12: MicroceLac®100とそれに対応する物理的混合物の錠剤の摩損度。

Packaging and shelf life

MicroceLac® 100

	Size	Material	品質保証期間
MicroceLac® 100	20 kg	Paper bag with PE-EVOH-PE inliner	18カ月

Figure 13: MEGGLEのMicroceLac®100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 13**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] Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a Medicinal Product. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [5] By courtesy of Prof. Sunada, Meijo University, Nagoya.

Submitted by

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

Phone +49 8071 730
service.pharma@megggle.com
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