

打錠 →
直接打錠 →
SPRAY-DRIED LACTOSE

FLOW
LAC

テクニカル・パンフレット
FlowLac®



MEGGLEの直打用スプレードライ乳糖グレード： FlowLac®

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)。

1960年代初めのスプレードライ乳糖の登場により、錠剤の製造工程に変化が生じ、直接打錠の可能性が広がりました[4]。現在、MEGGLEはスプレードライ乳糖 (商品名FlowLac®) の主要なメーカーとして知られています。

Product description

FlowLac®は微粉碎のα乳糖一水和物懸濁液をスプレードライして製造されます。乳糖をスプレードライする際に生じる急速な水分蒸発は非晶質乳糖の形成につながります[5]。固形分や製造条件によって異なりますが、一般的に入手可能なスプレードライ乳糖は製造時点で10-15%の非晶質乳糖を含有します。

α乳糖一水和物結晶と比べてFlowLac®は圧縮性に優れています。非晶質乳糖は、圧縮時に脆性破壊を生じることで知られているα乳糖一水和物やβ無水乳糖とは異なり、塑性変形を生じます。スプレードライ乳糖中に存在する非晶質および結晶の脆性・塑性特性が相乗作用を引き起こし、優れた圧縮性をもたらします[6]。

FlowLac®100はスプレードライ乳糖の標準的なグレードで、優れた流動性と卓越した圧縮性を特徴とします。FlowLac®90は無晶形乳糖の含有量を最適化することにより、FlowLac®100と比較して、成形性を高めるために開発されました。また、その粒度分布により、FlowLac®90は実質的にダストフリーとなります。

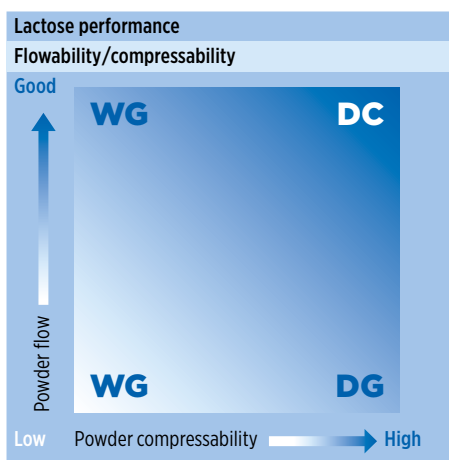


Figure 1: 様々な打錠技術 (DCは直接打錠、WGは湿式造粒、DGは乾式造粒) において要求される粉末混合物の圧縮性と流動性[3]。

レギュレーション・品質情報

FlowLac® 90およびFlowLac® 100はMEGGLEのスプレードライ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-pharma.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私たちのファーマグレード専用の製造所は、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一般章<1078>GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTSに基づいてGMPを実施しています。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。

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、原材料調達の持続可能性、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、製薬基準への取り組みと順守は引き続き私たちの最優先事項です。

Application

FlowLac®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。

- 低用量から中用量の直接打錠処方
- 流動性の悪い有効成分を含む処方
- カプセル/分包充填

利点

FlowLac®

- 優れた流動性
- 卓越した圧縮性
- 低い吸湿性および高い安定性



粒度分布 (PSD)

Figure 2はMEGGLEのスプレードライ乳糖であるFlowLac®のレーザー回折による代表的な粒度分布です。微粒子が減ったことにより、FlowLac® 90はFlowLac® 100に比べて狭い粒度分布を示します。

Figure 3は、PSDデータの代表値(エアジェットシービングによる)を示します。これらのパラメーターは、工程内管理 (IPC) の規格に含まれます。

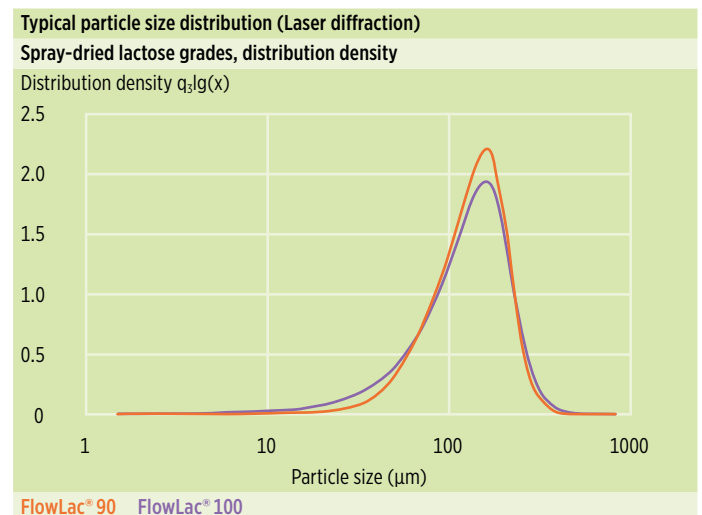
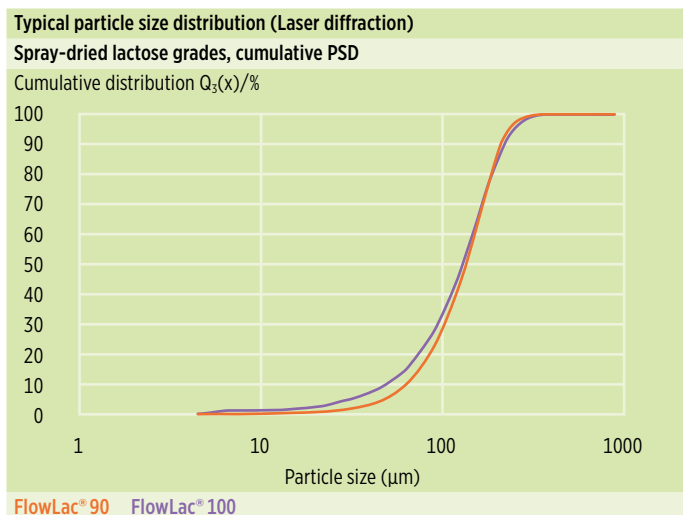


Figure 2: MEGGLEのFlowLac® 90, FlowLac® 100の代表的な累積PSD。Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzerによる分析。

Sieve data – spray-dried lactose			
	乳糖の種類	FlowLac® 90	FlowLac® 100
		specified/typical	specified/typical
粒度分布	< 32 μm	NMT 5% / 2%	NMT 10% / 5%
Method: Air-jet sieving	< 100 μm	25–40% / 29%	20–45% / 32%
	< 200 μm	NLT 85% / 91%	NLT 80% / 87%
	< 250 μm	/99%	/97%

Figure 3: FlowLac® 90/100のエアジェットシービングで得られたPSD規格(太字)。永続的な工程内管理から得られた代表値を参考までに示します。

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).

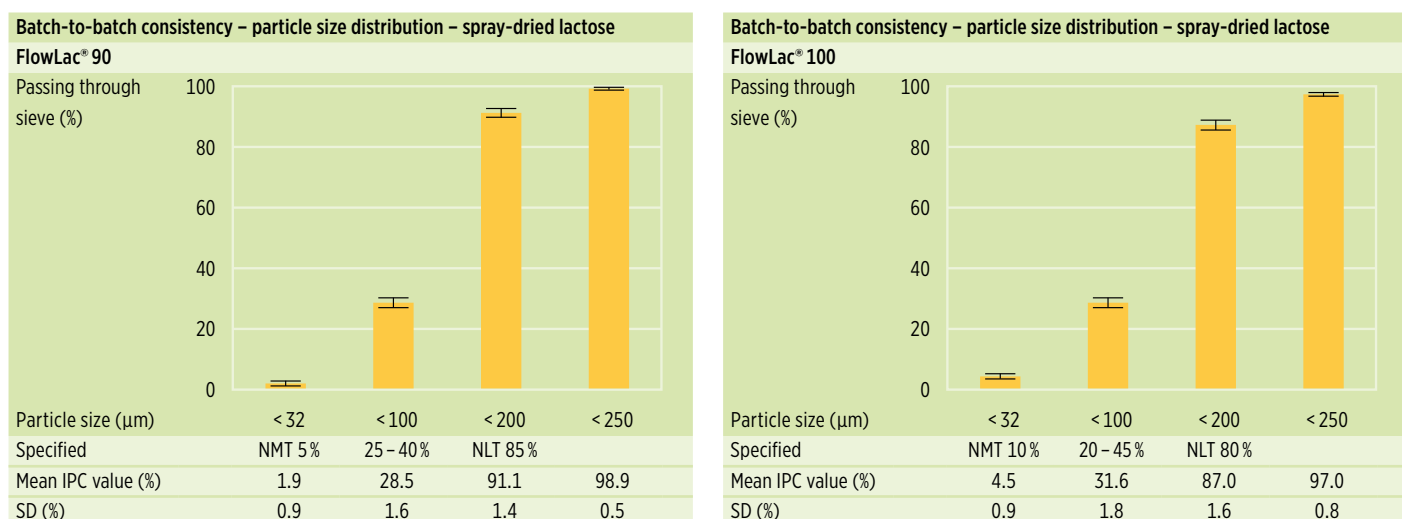


Figure 4: FlowLac®の粒度分布 (エアジェットシービング) は、バッチ間のばらつきが少ないことから一貫していることが分かります。データは12か月間にわたり連続バッチの永続的な工程内管理 (IPC) から取得。

Isotherms

MEGGLEのスプレードライ乳糖製品は、相対湿度 20 °C/90 % を下回る条件下では、水分吸着はわずかです。Figure 5 はFlowLac® 90の吸脱着等温線です。

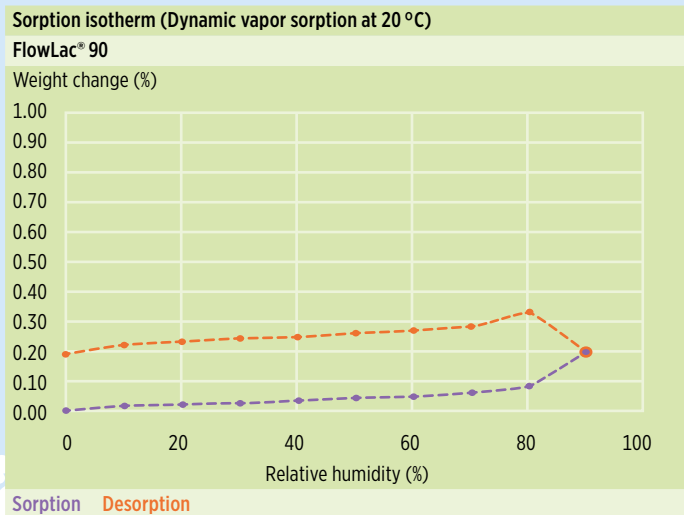


Figure 5: FlowLac® 90を使用した、噴霧乾燥ラクトースの吸着-脱着等温線 (20 °C) の例示を示します (SPSx-1μ吸湿性試験システムによる分析)

純粋な乳糖一水和物結晶の吸着および脱着は同等の平衡含水率を示す一方で、スプレードライ乳糖ではヒステリシスがみられ、吸着および脱着で異なる平衡含水率を示します。ヒステリシスは乳糖の非晶質から結晶への転移に起因します。そのため、保管中における相対湿度の顕著な変化は避けるべきです。製品の機能性を最適に保つため、相対湿度が極めて高い地域に対しては、MEGGLEはアルミニウム内袋の非透水性包装資材を提供・推奨しています。Figure 6 は保管条件をポリエチレンからアルミニウムの内袋に代えた場合のFlowLac® 100の優れた圧縮性を示しています。

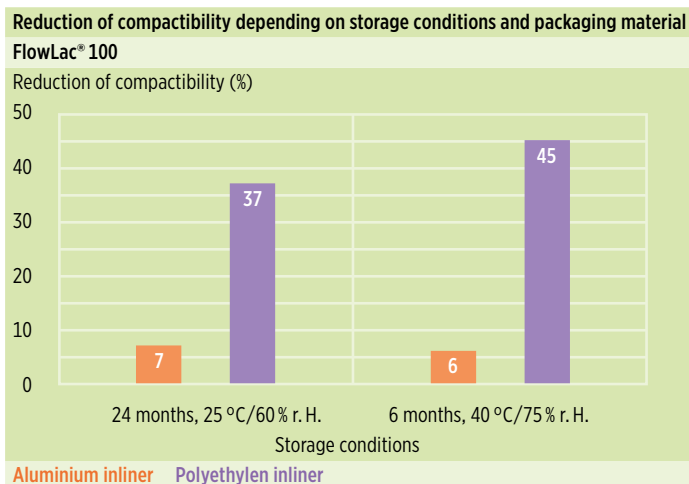


Figure 6: 保管条件および包装材によるFlowLac® 100の成形性の低下

Scanning electron micrograph (SEM)

FlowLac®は、スプレードライ工程により、非晶質乳糖によって結合された小さなα乳糖一水和物結晶から成る球状の凝集体を形成します (figure 7)。この形状と狭い粒度分布により、FlowLac®は卓越した流動特性を示します。

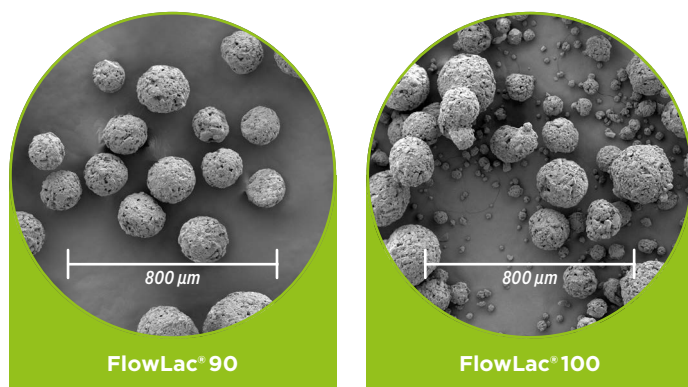


Figure 7: MEGGLEのFlowLac®におけるSEM写真を示します (ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd sputtered))

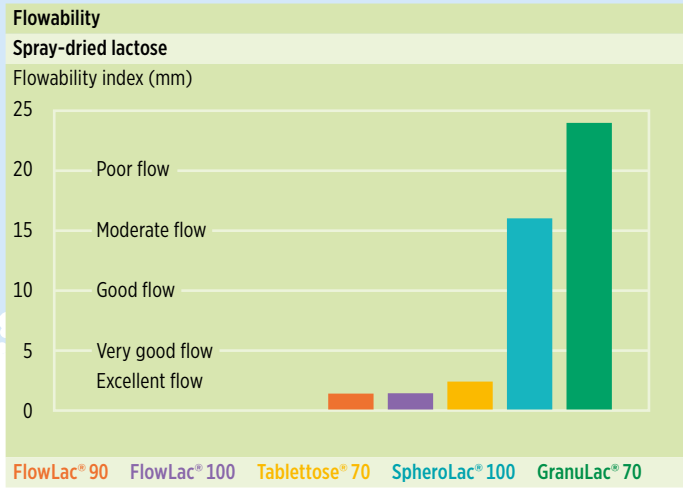


Figure 8: FlowLac®を複数の乳糖グレードと比較した際の流動性指数を示します。FlowLac® 90/100の低い流動性指数は、優れた流動性を示します。

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 8で示されているように、流動性を考慮した場合には、粒度分布と同等に、粒子形状および構造も重要です。球形のスプレードライ乳糖はその形状から、全乳糖グレードの中で最良の流動性を示します。従って、FlowLac® 90およびFlowLac® 100は篩別乳糖(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 9はFlowLac®に関する流動性指標の代表値であり、スプレードライ乳糖の卓越した流動性を確認することができます。

流動性					
Spray-dried lactose					
	Angle of repose (°)	Density bulk (g/l)	Density tapped (g/l)	Hausner ratio	Carr's index (%)
FlowLac® 90	27	560	670	1.20	16.42
FlowLac® 100	28	590	710	1.20	16.90

Figure 9: FlowLac® 90/100の粉体流動性の代表値を示します(欧州薬局方に基づく)

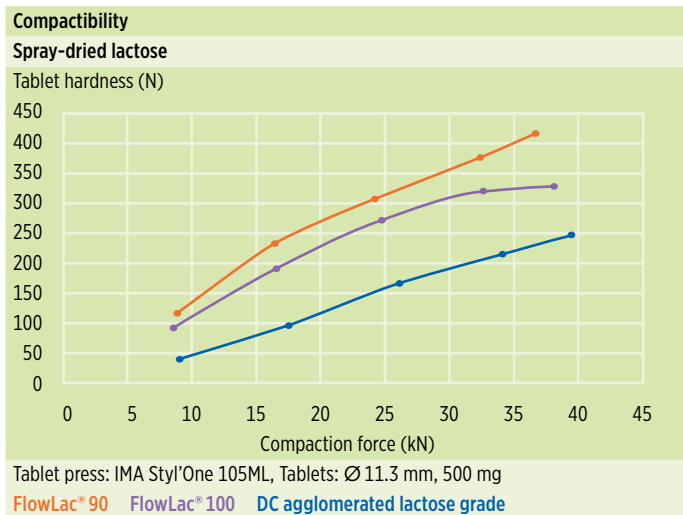


Figure 10: 直打用造粒乳糖と比較したときのFlowLac® 90/100の圧縮力-硬度プロファイルを示します。

Packaging and shelf life			
FlowLac®			
	Size	Material	品質保証期間
FlowLac® 90	25 kg	Carton box with an aluminium laminated inliner	36カ月
FlowLac® 100			24カ月
FlowLac® 100		Paper bag with PE-EVOH-PE inliner	18カ月

Figure 11: MEGGLEのスプレードライ乳糖グレードの包装、品質保証期間。

Powder compressibility

Figure 10で示されたように、FlowLac®を使用した錠剤では、直打用造粒α乳糖一水和物に比べて高い硬度が得られます。造粒乳糖中には存在しない塑性変形する非晶質乳糖がスプレードライ乳糖中には存在することが、この良好な結果につながっています。塑性変形する非晶質乳糖と脆性破壊を生じる乳糖は圧縮性の向上に相乗的に作用します。非晶質含量の違いにより、FlowLac® 90は、FlowLac® 100に比べてより優れた圧縮性を示します。打錠時における圧縮力を低下できることから、錠剤硬度を高めつつ、杵の摩耗を低減することができます。

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 11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] Gohel, M. C., Jogani, P. D. (2005). A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques*, 8(1), 76-93.
- [5] Roos, Y. H. (2002). Importance of glass transition and water activity to spray drying and stability of dairy powders. *Le Lait*, 82(4), 475-484.
- [6] Ruangchayajaturon, J., Amornsakchai, T., Sinchaipanid, N., Mitrevej, A. (n.d.). Compaction behavior and optimization of spray-dried lactose with various amorphous content. *Journal of drug delivery science and technology*, 21(2), 175-181.

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