

STARLAC

TABLETING →
DIRECT COMPRESSION →
CO-PROCESSED LACTOSE

Technical brochure
StarLac[®]



MEGGLE co-processed lactose grades for direct compression: StarLac®

General information

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、加工し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。

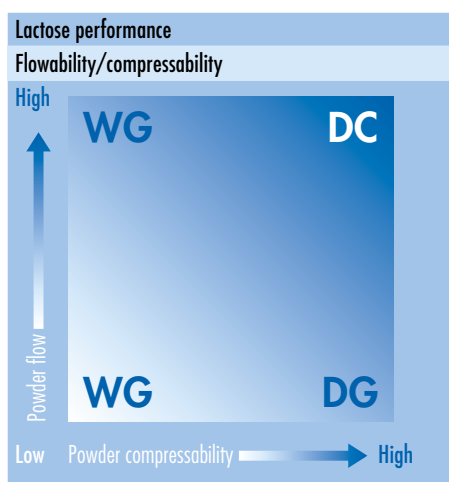


Figure 1: 様々な打錠技術 (DCは直接打錠、WGは湿式造粒、DGは乾式造粒) において要求される粉末混合物の圧縮性と流動性 [3]。

Regulatory & quality information

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ず、個々の化学的特性は保たれております。したがって、StarLac®は α 乳糖一水和物と天然コーンスターチの物理的混合物と考えることができます。StarLac®のドラッグマスターファイル (DMF) はFDA (米国食品医薬品局) への製剤の承認申請時に利用可能です。StarLac®製造時に用いられる天然コーンスターチは、非遺伝子組み換え・グルテンフリーです。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・ヴァッサーブルグにある当社の医薬品専用の製造設備はDIN ISO 9001:2008の認証を取得しており、国際医薬品添加剤協会・医薬品品質グループの医薬品添加剤GMPガイドおよび米国薬局方総則<1078>を適用しています。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は原材料資源の持続性、生産規格、効率に注力するとともに、環境保全にも取り組んでおります。医薬品の標準規格を満たす乳糖が当社の最優先事項です。

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

BENEFITS

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濃度に依存しない圧縮特性および水和特性

Particle size distribution (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。

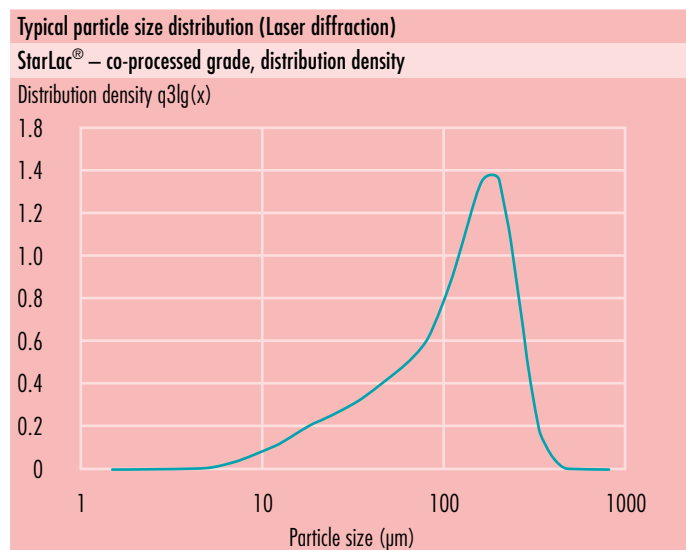
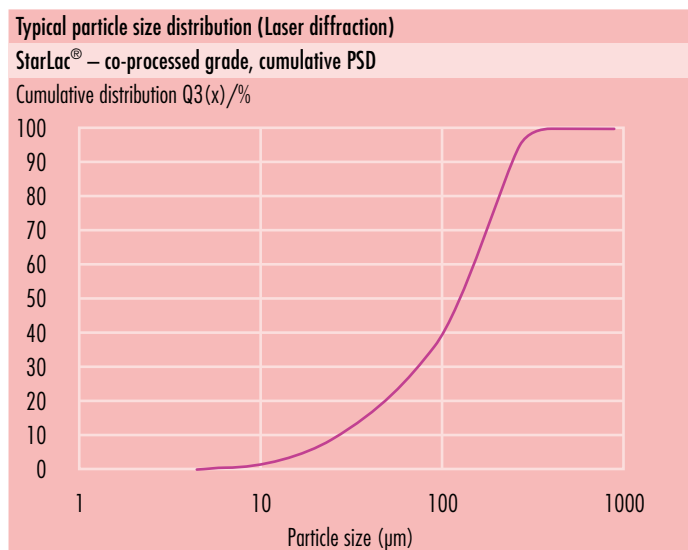


Figure 2: MEGGLEのStarLac®の代表的な累積PSD。Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzerによる分析。

Sieve data – co-processed lactose		
	Lactose type	StarLac®
		specified/typical
Particle size distribution	< 32 µm	NMT 15%/6%
Method:	< 160 µm	35–65%/49%
Air jet sieving	< 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)。永続的な工程内管理から得られた代表値を併記。

Batch-to-batch consistency

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)。

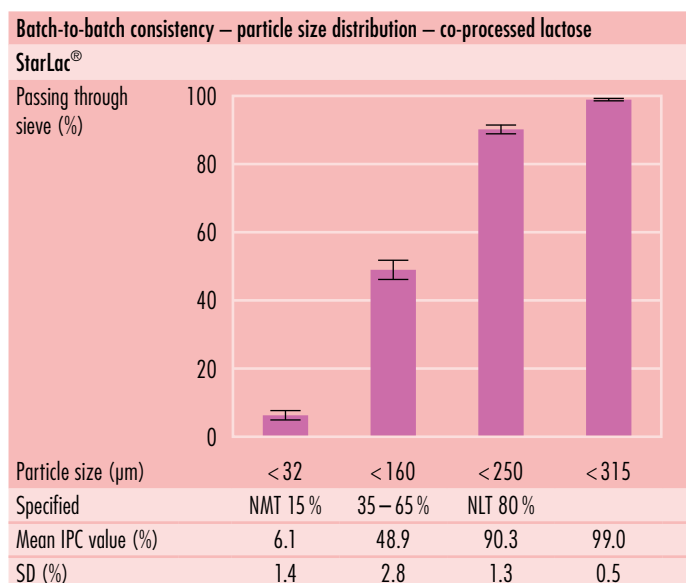


Figure 4: StarLac®のAir Jet Sieveによる粒度分布のバッチ間の一貫性。12か月以上の永続的な工程内管理から得たデータ。

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)。

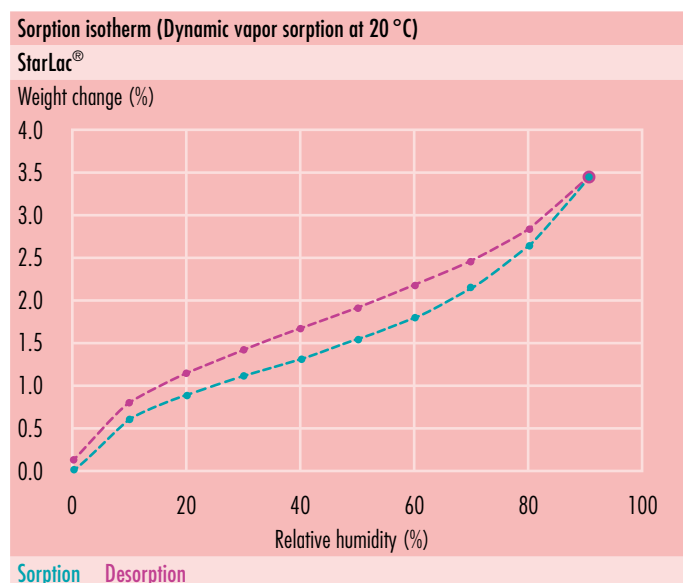


Figure 5: StarLac®の吸脱着等温線。

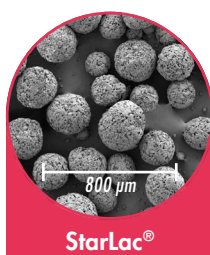


Figure 6: MEGGLEのStarLac®のSEM画像。

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)。

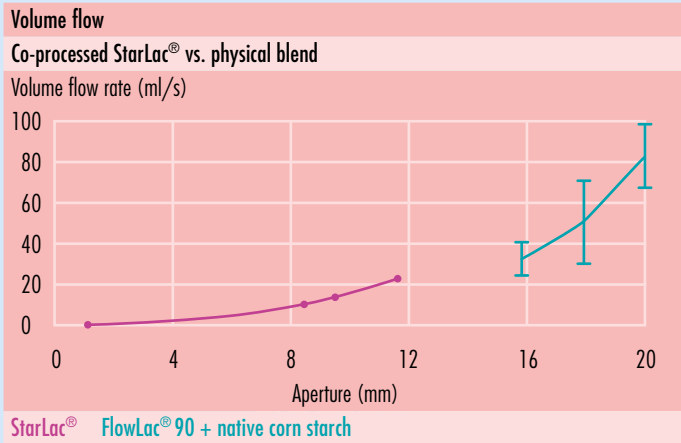


Figure 7: StarLac®と比較可能な物理的混合物のFlowRatex®による開口サイズ (mm,径)の機能としての体積流量(ml/s)の分析。

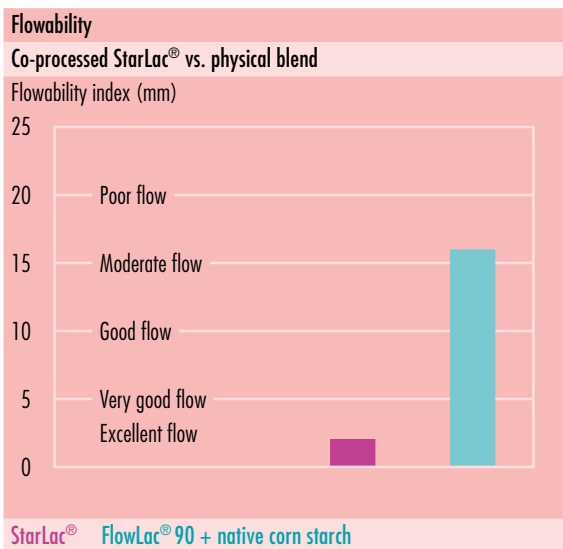


Figure 8: StarLac®とそれに対応する物理的混合物のFlowability index。低い数値がよい流動性を示す。

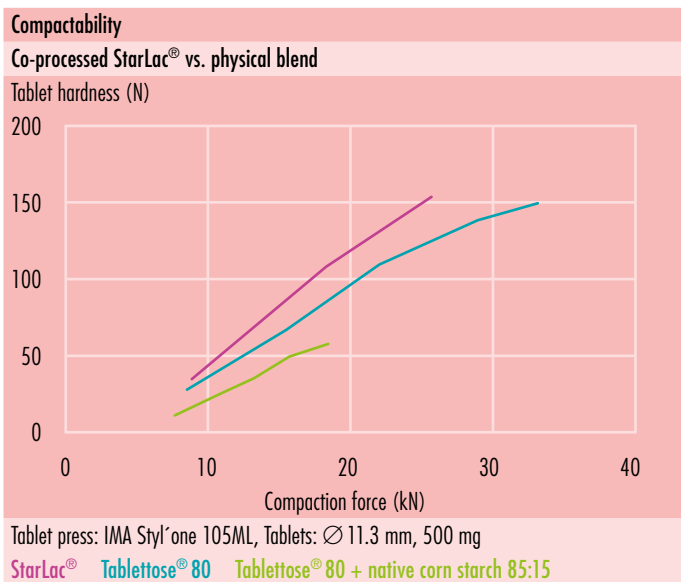


Figure 10: StarLac®を個々の成分の物理的混合物・Tabletose® 80 (造粒乳糖)と比較した錠剤硬度プロファイル。錠剤は打錠機: IMA Styl'one fittet (11.3mm punches)で製した。目標錠剤重量は500mg。

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。

Flowability					
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/成形性に関するパラメーター。

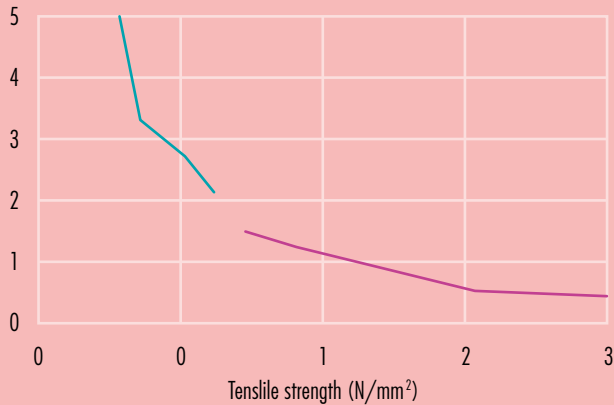
Compactability and friability

各成分の物理的混合物に比べてStarLac®の圧縮性が優れていることが確認できます (Figure 10)。優れた圧縮性により低い摩損度を示し (< 1%) (Figure 11)、保護コーティングを不要となります。

Friability

Co-processed StarLac® vs. physical blend

Friability (%)



StarLac®

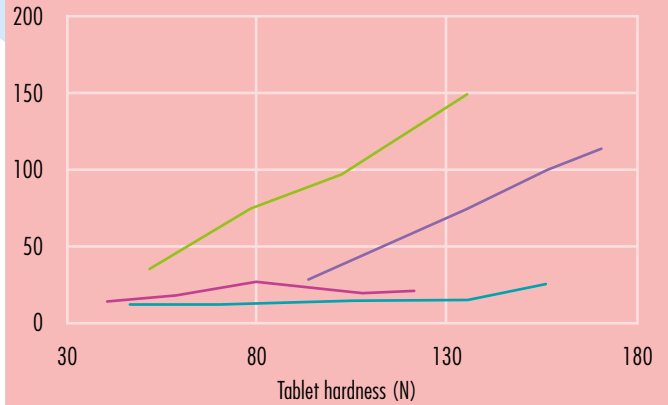
Tabletose® 80 + native corn starch 85:15

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

Robustness

Co-processed StarLac® vs. physical blend

Disintegration time (sec)



StarLac® + 0.5 % Magnesium stearate StarLac® + 0.1 % Magnesium stearate

Physical blend + 0.5 % Magnesium stearate Physical blend + 0.1 % Magnesium stearate

Figure 12: 錠剤崩壊プロファイルは、StarLac®の硬度や滑沢剤の添加量は崩壊時間に影響しないことを示している。

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、品質保証期間の概略は Figure 15 のとおりです。

Packaging and shelf life

StarLac®	Size	Material	Shelf life
StarLac®	25 kg	Paper bag with PE-EVOH-PE-inliner	36 months

Figure 15: MEGGLEのStarLac®の包装、品質保証期間。

Disintegration

Co-processed StarLac® vs. physical blend

Disintegration time (sec)

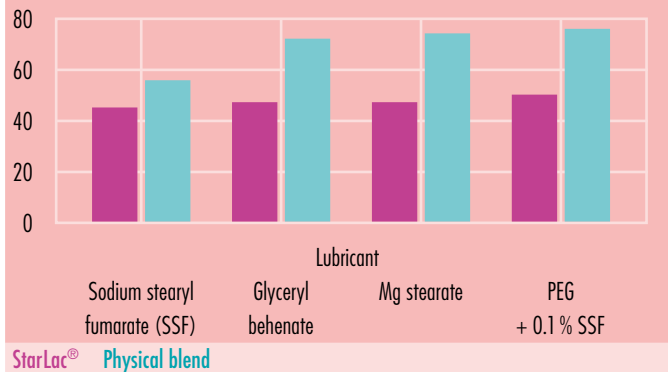


Figure 13: StarLac®と個々の成分の物理的混合物で製した錠剤の崩壊時間を比較。粉末には0.5%の滑沢剤添加。

Dissolution of ascorbic acid tablets

Co-processed StarLac® vs. physical blend

Dissolution (%)

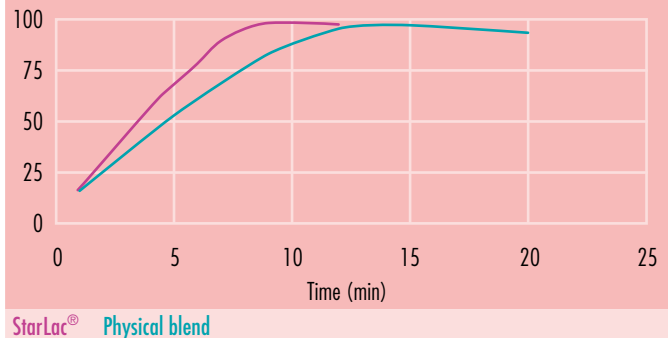


Figure 14: アスコルビン酸処方 (30%) でStarLac®と物理的混合物の溶出プロファイル比較。

Literature

- [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] Mîinea, L. A., Mehta, R., Kallam, M., Farina, J. A., & Deorkar, N. (2011). Evaluation and Characteristics of a New Direct Compression Performance Excipient, 35(3).

MEGGLE App:



MEGGLE Consultant

MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology
Megglestrasse 6–12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +49 8071 73 476
Fax +49 8071 73 320
service.pharma@meggle.de
www.meggle-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