

COM

BI

打錠 →
直接打錠 →
CO-PROCESSED LACTOSE

LAC

テクニカル・パンフレット
CombiLac®



MEGGLEの直打用コ・プロセス乳糖グレード： CombiLac®

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

高機能性添加剤であるCombiLac®は、乳糖ベースのコ・プロセス添加剤で、経口固形製剤の開発と製造を容易にするために特別に設計されています。Ph. Eur., USF-NF, JPIに準拠したα-乳糖一水和物70%、結晶セルロース(MCC) 20%、白色のコンスターチ10%で構成されています。3つの個々の成分は、物理的に分離しない単粒子構造に一体化されています。CombiLac®は、個々の成分と同等の混合物と比較して、圧縮特性の改善を示し、最小限の摩損度でロパストな錠剤を提供します。CombiLac®は、原薬を効果的に放出するための速やかで硬度に依存しない錠剤崩壊を示し、直接打錠での重量均一性と処理量を向上させるために必要な粉体流動性を備えています。

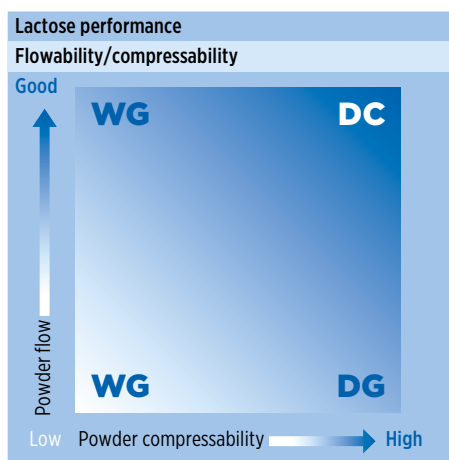


Figure 1: 様々な打錠技術 (DCは直接打錠、WGは湿式造粒、DGは乾式造粒) において要求される粉末混合物の圧縮性と流動性 [3]。



レギュレーション・品質情報

CombiLac®の製造に使用される原料、α-乳糖一水和物、MCC、コーンスターチは、Ph. Eur.、USP-NF、JPのモノグラフに準拠しています。共処理中に化学的な変化がなく、個々の化学的同一性が維持されているため、CombiLac®は個々の成分の物理的な混合物と考えることができます[4]。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 9001:2015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、2014年よりEXCI PACT™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、原材料の調達、生産基準、効率の持続可能性に多くの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、確立された医薬品の基準へのコミットメントと順守を最優先としています。

Application

CombiLac®は直接打錠用に設計されておりますが、乾式造粒などの他の製剤開発アプローチでも使用することができます。個々の成分の物理的混和物と比較して、CombiLac®は、圧縮特性の向上をもたらすだけでなく、生産効率の向上と重量変動の減少に必要な流動性も提供します。頻繁に使用される製剤成分のロバストで開発時間が最優先であれば、すぐに使用できるCombiLac®が最適な選択です。製造時には、3成分の組み合わせのため、原料の試験を減らす必要があります。

- 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

CombiLac®

- 卓越した圧縮性
- 卓越した流動性
- 硬度に依存しない速やかな錠剤崩壊により、効果的なAPIの溶出を実現
- 低摩損度
- 個々の成分の成形性やハンドリング性の制限を克服します。

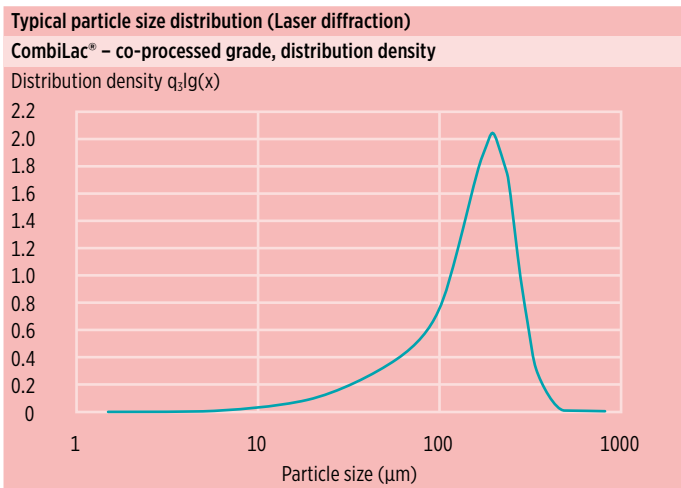
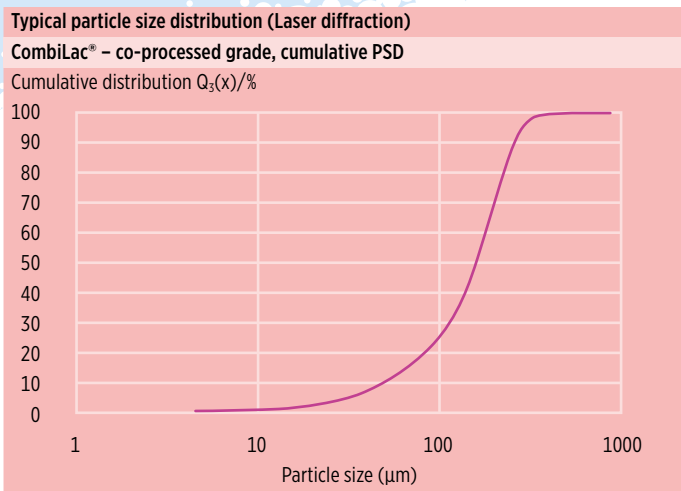


Figure 2: MEGGLEのCombiLac®の代表的な累積PSD。Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzerによる分析。

粒度分布 (PSD)

Figure 2は、CombiLac®の代表的なレーザー回折式粒度分布データを示しています。狭い粒度分布は、錠剤製造における重要な要件である均質な粉末混合物の調製をサポートします。

Figure 3は、規格化されたエアジェットシーブによる粒度範囲と代表的な平均値を示しています。これらのパラメータは、工程内検査 (IPC) 試験を通じて常にモニタリングされており、CombiLac®粒度分布規格の一部となっています (代表値は傾向のみを示す)。

Sieve data – co-processed lactose		
	乳糖の種類	CombiLac® specified/typical
粒度分布	< 32 μm	NMT 15% / 5%
Method:	< 160 μm	35-65% / 56%
Air-jet sieving	< 250 μm	NLT 85% / 93%

Figure 3: MEGGLEのCombiLac®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。

コア・ベネフィット

CombiLac®は、インテリジェントな粒子設計により、個々の成分の利点が相乗的に組み合わせられているので、直接打錠に非常に適しています。CombiLac®の単粒子構造は、流動性、硬度、崩壊性において物理的な混合物より明らかに優れています。

CombiLac®のコア・ベネフィット			
	CombiLac®	MicroLac® 100	StarLac®
流動性	+++	+++	+++
錠剤硬度	++	+++	+
崩壊性	++	+	+++

Isotherms

20 °Cにおける CombiLac® の吸湿等温線は、動的水蒸気吸着 (DVS) で示されるように、MCC とコーンスターチの含有量に起因する適度な水分の取り込みを示しています。平衡水分量の増加とその後の減少は、ヒステリシスを示しています (figure 4)。

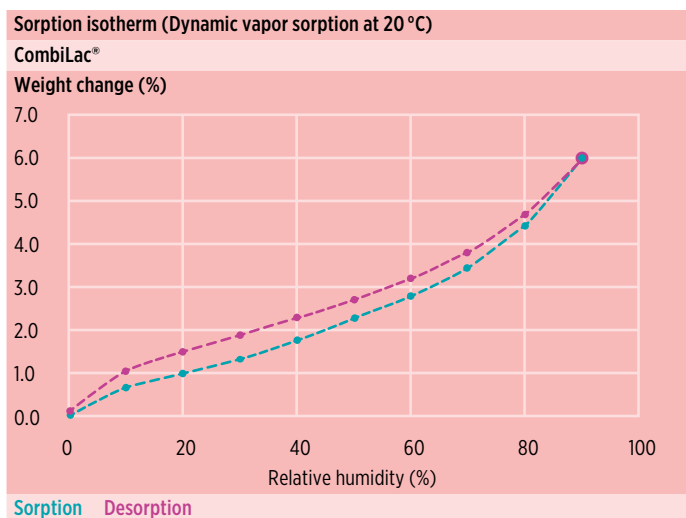


Figure 4: CombiLac®の吸脱着等温線 (20 °C)。分析はSPSx-1μ吸湿試験システムによって実施。

Scanning electron micrograph (SEM)

MEGGLEの3成分のコ・プロセス添加剤であるCombiLac®は、白色またはほぼ白色の無臭の粉末です。これは、 α -乳糖一水和物70%、MCC 20%、GMOフリーで白色のコーンスターチ10%のスプレードライされた組成物で、各成分はPh. Eur.、USP-NF、JPに適合しています。流動性があり、冷水に部分的に溶解します。明確に定義された製造プロセスにより、多孔質で球形状の形態となります。3成分の組成ですが、構造的には単粒子化されています。

CombiLac®のSEMは、不規則な形状の乳糖、MCC、コーンスターチ粒子が高度に球形化、統合されていることを示しています (figure 5)。個々の成分は物理的な手段で分離されません。個々の成分の単純な物理的混合物と比較して、流動性と圧縮性能が向上しています。

α -乳糖一水和物、MCC、コーンスターチの形態と表面構造により、直接打錠でのCombiLac®の優れた流動性と成形性が得られる。

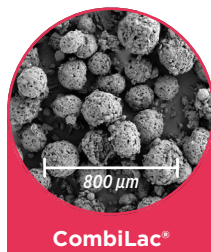


Figure 5: MEGGLEのCombiLac®におけるSEM写真を示します (ZEISS Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd sputtered))

Functional related characteristics

Powder flow

FlowRatex®(開口部を通過する粉体の流れ)による流動性の評価は、医薬品開発に不可欠な要素であり、その後の製造プロセスや製品の品質に影響を与えます。CombiLac®は、figure 6に示すように、流動性指数が2(mm)と小さく、流動量が高いことから優れた流動性を示しています。一般的に使用されている圧縮性と安息角を表す指標をfigure 7に示します。

Specific surface

α-乳糖一水和物70%、MCC 20%、白色のコーンスターチ10%からなる物理的混和物と比較して、CombiLac®のBET比表面積は0.5 m²/gとかなり小さいです。

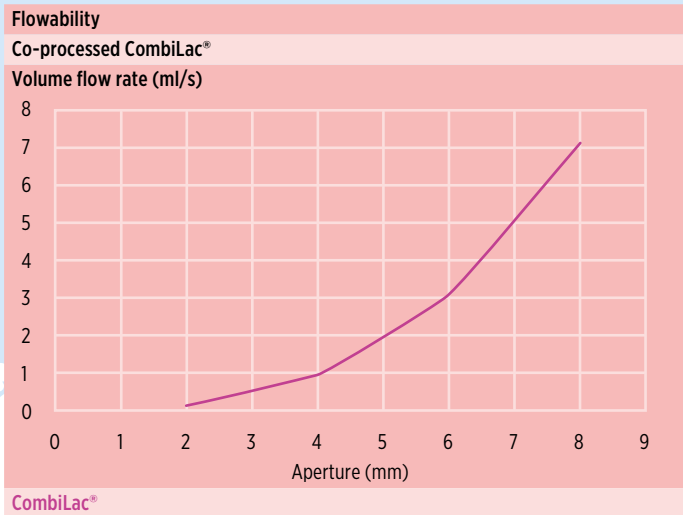


Figure 6: FlowRatex®で分析したCombiLac®の開口部のサイズ(mm)に応じた流動量(ml/s)。MEGGLE社の3成分のコ・プロセス添加剤CombiLac®の流動性指数は2(mm)です。

流動性						
Co-processed lactose						
	Angle of repose (°)	Density bulk (g/l)	Density tapped (g/l)	Hausner ratio	Carr's index (%)	BET-surface (m ² /g)
CombiLac®	30	450	540	1.19	16	0.49

Figure 7: CombiLac®の代表的な機能性粉体物性値。すべての方法は、薬局方に従って実施。BET表面積は、Quantachrome Autosorb® iQ(吸着剤Kr₂、ガス放出時間および温度:50 °Cで7時間、真空内)を用いて測定。

Powder compressibility

原料の充填特性および製剤成分の圧縮挙動は錠剤の品質に影響を与えます。一般的に、脆性な原料と塑性変形性の原料の組み合わせにより、圧縮性能が向上する。しかし、弾性的に変形する成分、例えば様々なデンプンの添加は、正反対であるように思われる。薬学的には、固形製剤の完全性と薬理的な機能のバランスをとることが求められます。CombiLac®は、十分な錠剤硬度を確保しつつ、同時に速やかな崩壊時間を確保することで、バランスのとれた製剤となっています。さらに、CombiLac®は、個々の成分の物理的な混合物と比較して、優れた硬度を提供します。約20%の向上が達成されています(figure 8)。

共処理された添加剤 MicroceLac® 100 (75% α-乳糖一水和物、25% MCC) と StarLac® (85% α-乳糖一水和物、15% コーンスターチ) の錠剤硬度プロファイルが参考として示されます (figure 9)。

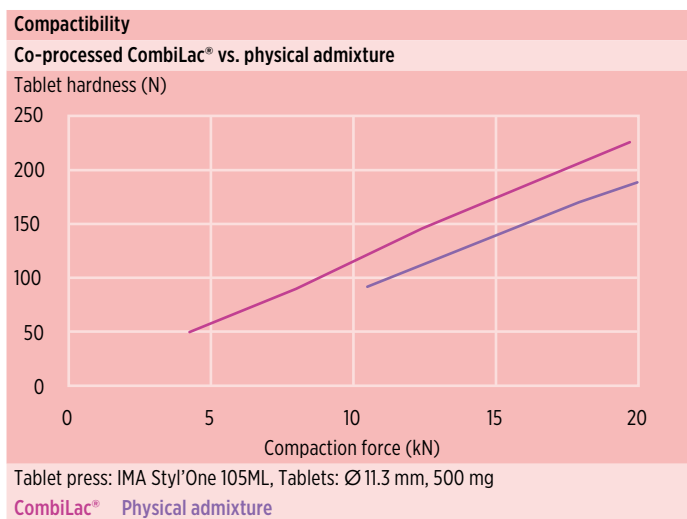


Figure 8: CombiLac®の錠剤硬度プロファイルを、個々の成分(スプレードライ乳糖のFlowLac® 100、MCC 102、直打用アルファー化澱粉Starch® 1500)の物理的混和物と比較。錠剤は、錠剤直径11.3 mm、重量500 mg、ステアリン酸Mg 0.5%、IMA Styl'One 105 MLで打錠。

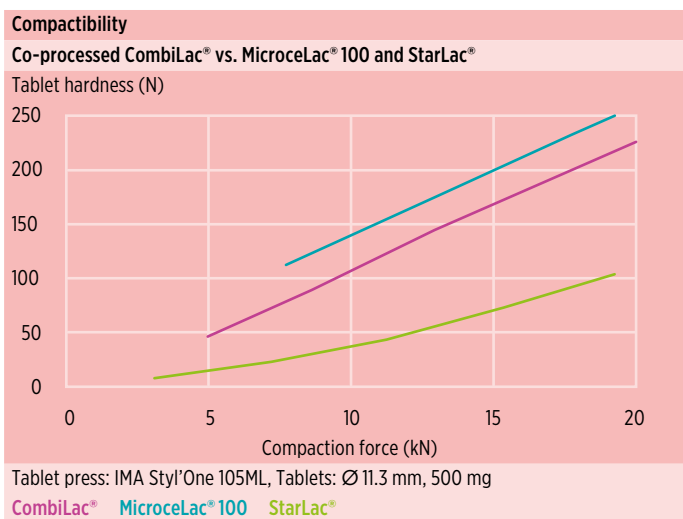


Figure 9: CombiLac®の錠剤硬度プロファイルを、コ・プロセス添加剤 MicroceLac® 100 (α-乳糖一水和物 75%、MCC 25%) および StarLac® (α-乳糖一水和物 85%、コーンスターチ 15%) と比較を示す。錠剤は、IMA Styl'One 105 MLを用いて打錠し、錠剤直径11.3 mm、重量500 mg、ステアリン酸Mg 0.5%。

崩壊性

CombiLac®は、高い錠剤硬度での速やかな崩壊が望まれる場合に最適です。CombiLac®は錠剤の硬度に依存しない速やかな崩壊を実現します。α-乳糖一水和物とMCCからなるコ・プロセス添加剤は、崩壊時間が錠剤硬度に大きく依存することを示し、速崩壊製剤の限界に挑戦しています。従来の崩壊剤であるコーンスターチは、物理的混合やコ・プロセス添加剤 (CombiLac®, StarLac®) に配合することで、水の取り込みを迅速に行うこ

とができますが、錠剤の硬度を犠牲にしています。CombiLac®では、高い錠剤硬度と速やかな崩壊のバランスがとれています (figure 10、11)。

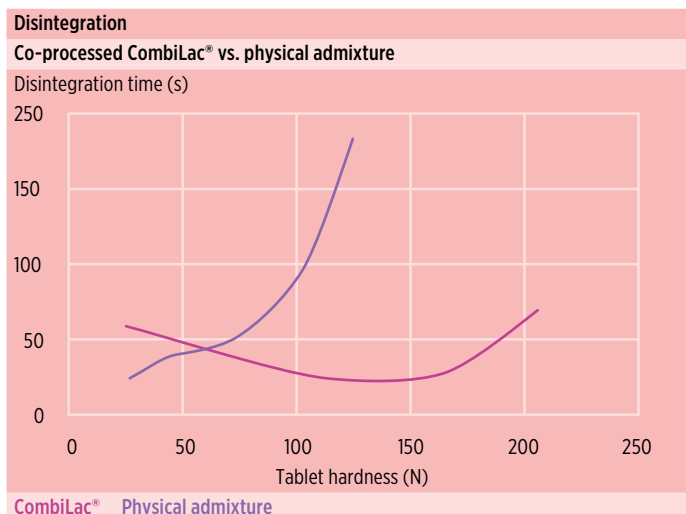


Figure 10: 対応する物理的混合物 (スプレードライ乳糖 FlowLac® 100、MCC 102、直打用アルファー化澱粉Starch® 1500) と比較した CombiLac® の錠剤の崩壊。錠剤は、錠剤直径11.3 mm、重量500 mg、0.5 %のステアリン酸Mgで、IMA Styl'One 105 MLで打錠。

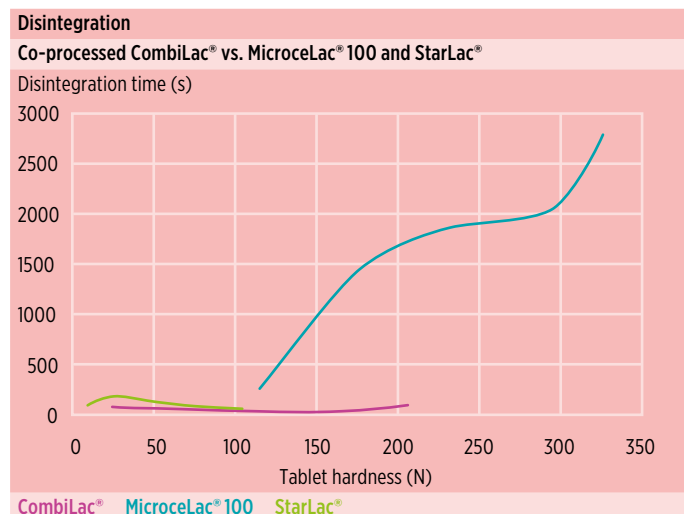


Figure 11: CombiLac® の錠剤崩壊性を、コ・プロセス添加剤 MicroceLac® 100 (α-乳糖一水和物 75 %、MCC 25 %) および StarLac® (α-乳糖一水和物 85 %、コーンスターチ 15 %) と比較。錠剤は、IMA Styl'One 105 MLを用いて打錠、錠剤直径11.3 mm、重量500 mg、ステアリン酸Mg 0.5 %。

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 12のとおりです。

Packaging and shelf life			
	Size	Material	品質保証期間
CombiLac®	20 kg	Carton box with PE-EVOH-PE-inliner	24ヵ月

Figure 12: MEGGLEのCombiLac®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 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