低含量製剤における均一性

混合と賦形剤選択の相乗効果

ホワイトペーパー **2025**

目次

	要約	3
1	導入／目的	4
2	原材料と方法	4
2.1	原材料	4
2.2	混合均一性	5
3	実験装置	6
3.1	“Active Blends”の混合工程	6
3.2	“Trituration”の混合工程	6
3.3	分離応力	6
3.4	概要図	7
4	結果と考察	8
4.1	モデル薬物エリスロシンの特徴	8
4.2	Active Blendsの混合均一性	9
4.3	Triturationsの混合均一性	11
4.4	分離応力が混合均一性に及ぼす影響	13
4.4.1	分離応力がActive Blendsに及ぼす影響	13
4.4.2	分離応力がTriturationsに及ぼす影響	14
5	結論と提言	16
	参考文献	16

連絡先

技術的なサポートが必要ですか?
Business Unit Excipients
info.excipients@meggle.com

www.meggle-excipients.com

出版元

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients
Megglestr. 6 – 12, 83512 Wasserburg am Inn, Germany
T +49 8071 73-0, info.excipients@meggle.com

編集チーム
Ricarda Leister, Head of R&D Department
Dr. Rebekka Spellerberg, Global Application Manager R&D
Ilona Taubert, Project Manager R&D

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.
03.11.2025 V-01

The details given here are merely intended for information purposes and are in no way legally binding. Consequently we accept no responsibility in the broadest sense of the word for damage that may result from applications based upon this information. Furthermore, this information does not constitute permission to infringe patent and license rights.

要約

直打法で製造した低含量製剤において、混合均一性を達成することは困難である。本研究では、モデル薬物（API）として、エリスロシンを用い、API含有量が3%と1%の混合物を調製した。混合物は2つの混合方法で調製し、1つはActive Blends（予備混合なし）で、もう1つはTriturations（予備混合あり）である。

また、混合均一性は紫外可視分光光度計で評価され、相対標準偏差（RSD）が5%未満、できれば3%未満を目標とした。また、応力を加えた状態での偏析に対する安定性も評価した。

主な結果

1. Active Blends

- 3%の処方では効率的に混合することができたが、1%の処方では困難だった。
- Tablettose® 100では、いずれの処方においてもRSDが3%未満だった。
- MicroceLac® 100とFlowLac® 90では、3%の処方においてRSDが3%未満を達成した。

2. Triturations

- 時間はかかったが、特に1%処方において、混合均一性が向上した。
- 予備混合はGranuLac® 230において、良好な結果を残したが、SorboLac® 400では明確な利点を示さなかった。
- 複数の添加剤を使用した場合でも、少なくとも1種類の予備混合においては、RSDが3%未満だった。
- Tablettose® 100はさまざまな予備混合において、一貫して良好な性能を発揮した。

3. 偏析傾向

- Triturationsは偏析しにくい傾向にあった。
- Tablettose® 100とMicroceLac® 100は、分離応力に対して安定でいずれの混合方法においても安定した性能を発揮した。
- FlowLac® 90は、今回使用したAPIのような、流動性に乏しい粉体と混合すると、流動性の違いから、偏析する傾向にあった。

したがって、どちらの混合方法においても明確な利点があり、Tablettose® 100はさまざまな条件下で、信頼性の高い性能を発揮し、MicroceLac® 100もほとんどすべての条件下で、十分な結果をもたらした。しかし、本研究で得られたすべての結果は、さまざまな製剤プロセスで、適切な添加剤を選択するための貴重な知見を提供している。

1. 導入／目的

低用量製剤の混合均一性は、製剤研究者にとって困難な課題であり、特に、直接打錠法や連続生産を目的とする場合はより困難である（Vipin Kukkar et al. 2008）。本研究では、薬物含有率を3%および1%として、2つの異なる混合プロセスを確立した。

まず、粉末吸入製剤の製造手順に相当する**Active Blends**を検証した。これはAPIとキャリア乳糖を混合機の中で直接混合することで、微粉化されたAPIは、付着力もしくはキャリア乳糖の表面の空隙に保持されることによって、キャリア乳糖の表面に付着した。したがって、機械的な振とうによって偏析が生じることはない。そして、**Active Blends**の大きな利点は、混合が1回で済む点である。

次に、ホメオパシー製剤の製造手順に相当する**Triturations**を実施した。APIを微粉砕したキャリア乳糖と高せん断ミキサーで予備混合したのち、混合機内で、比較的大きな粒子径の直打用乳糖を用いて希釈された（Thalberg et al. 2024）。このように、Triturationsは中程度の負荷の2段階の混合から構成される。

偏析の傾向を評価するため、混合工程直後および、バルクに応力を加えた後に、混合均一性を測定した（Jakubowska und Ciepluch 2021）。

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

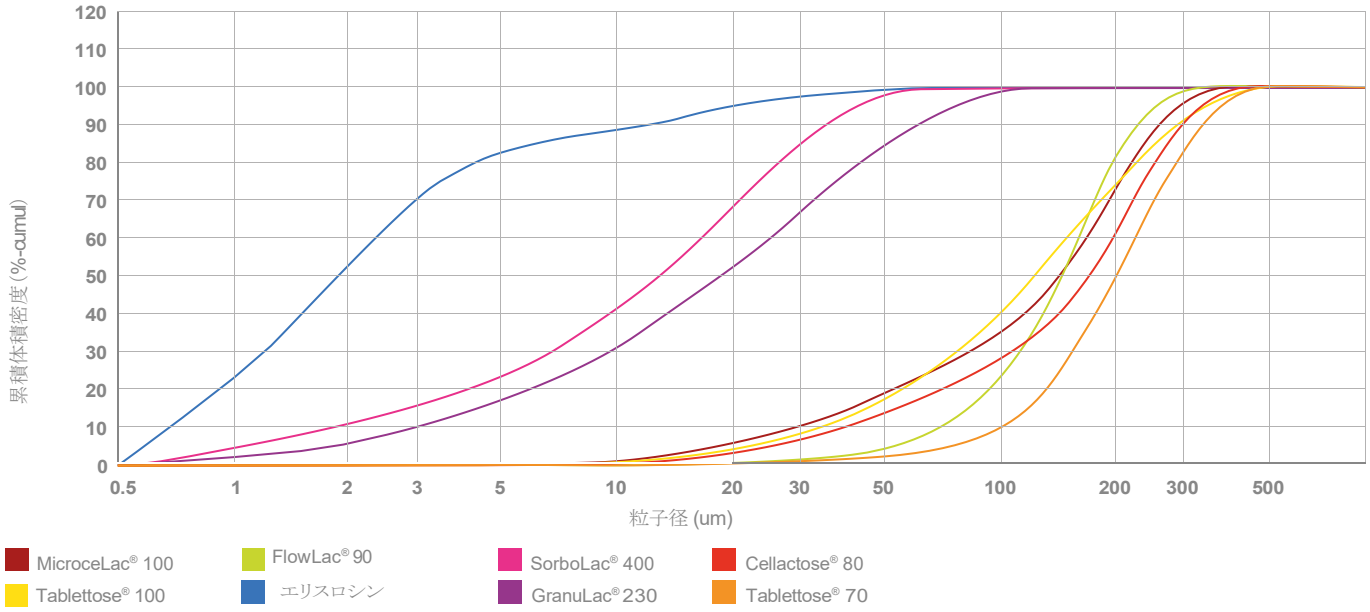
2. 原材料と方法

2.1 原材料

平均粒子径は乾式分散法を用いたレーザー回折法により測定された。

表 **1**： レーザー回折法で測定した各原材料の平均粒子径

製品名	製造業者	X10 (µm)	X50 (µm)	X90 (µm)	Span (µm)
Erythrosin B	Carl Roth, Germany	0.7	1.9	12	6.10
GranuLac® 230	MEGGLE GmbH & Co. KG	3	19	62	3.20
SorboLac® 400	MEGGLE GmbH & Co. KG	1.7	13	34	2.49
Cellactose® 80	MEGGLE GmbH & Co. KG	38	167	298	1.56
FlowLac® 90	MEGGLE GmbH & Co. KG	66	144	234	1.17
MicroceLac® 100	MEGGLE GmbH & Co. KG	29	141	261	1.65
Tablettose® 70	MEGGLE GmbH & Co. KG	90	183	313	1.22
Tablettose® 100	MEGGLE GmbH & Co. KG	32	121	293	2.16



補足情報 **1**：レーザー回折法により測定された原材料の累積体積密度曲線

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

2.2 混合均一性

サンプリング:
混合物を広げて10か所のエリアに分け(写真1)、各エリアから錠剤重量の2倍に相当する量を採取し、水(HPLCグレード)に溶解させた。

写真1:10か所のサンプリングエリア

分析方法:
試料濃度は、紫外可視分光光度法(紫外可視分光光度計 UV7、Mettler Toledo社[米国])により測定した。

混合均一性の計算方法:

$$\text{API含有量}\left(\frac{mg}{g}\right) = \frac{\text{測定された濃度}\left(\frac{mg}{L}\right) \times \text{体積 (L)} \times \text{希釈倍率}}{\text{サンプルの重量 (mg)}} \times 1000$$

$$\text{RSD (\%)} = \frac{\text{API含有量の平均値}\left(\frac{mg}{g}\right)}{\text{API含有量の標準偏差}\left(\frac{mg}{g}\right)} \times 100$$

すべての実験で10か所からサンプリングを行った
目標はRSDが5%未満、望ましくは3%未満とした(Garcia et al.)

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

3. 実験装置

3.1 “Active Blends”の混合工程

Turbula blender（Turbula, Type T2F, A., Willy A. Bachofen,）への充填率は50%とした。一方、エリスロインの濃度は1%または3%とし、それぞれ99%または97%の乳糖を配合した。乳糖は355µmのふるいを通し、エリスロシンは250µmのふるいを通した。（Hand sieve, Retsch）

すべての成分を5層のサンドイッチ状（乳糖－エリスロシン―乳糖－エリスロシン―乳糖）になるように混合機に充填し、その後、49rpmで40分間運転し、得られた混合物を355µmのふるいで篩過した。

3.2 “Trituration”の混合工程

予備混合：Cyclomix（Cyclomix, Hosokawa Micron）への充填率は70%とし、1:9および1:1の予備混合を行った。これはそれぞれ10%または50%のエリスロシンと90%または50%の微粉砕乳糖となるように計算された。微粉砕乳糖は355µmで篩過し、エリスロシンは250µmで篩過した。また、すべての成分は3層のサンドイッチ状（乳糖－エリスロシン－乳糖）になるように充填した。その後、1000rpmで3分間混合し、その混合物は250µmで篩過した。そして、混合物をサンプリングし、混合均一性を評価した。

希釈：Turbula blenderへの充填率は50%とし、エリスロシンの濃度は1%とした。1:9の予備混合品を10%、または1:1の予備混合品を2%使用し、それぞれ90%、または98%の希釈用乳糖を使用した。希釈用乳糖は355µmの篩にかけ、すべての成分は5層のサンドイッチ状（乳糖－予備混合物－乳糖－予備混合物－乳糖）になるように充填した。その後、49rpmで40分間混合し、その混合物を355µmでふるい分けした。

3.3 分離応力

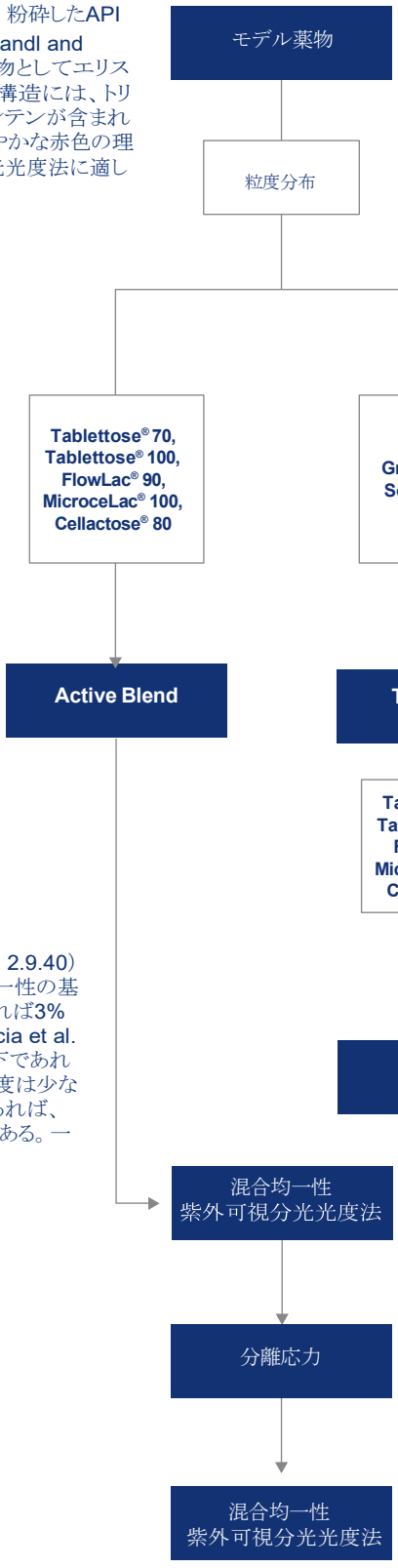
実験は写真2の左図で示されるような設備で行った。試料は約 30cmの高さに設置された直径1cmのオリフィスから自由落下させ、その後、図2の右図で示すようなサンプリングを行った。なお、その測定は前述の方法で行われた。

写真2：左：自由落下による応力　右：10か所のサンプリング位置

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

3.4 概要図

相互作用する混合には、粉砕したAPIが必要であり(Bauer-Brandl and Ritschel)、モデル薬物としてエリスロシンを選んだ。その構造には、トリフェニルメタンとキサンテンが含まれており、これがこの鮮やかな赤色の理由であり、紫外可視分光光度法に適している。



まず、エリスロシン濃度が3%の場合について試験を行い、その後、1%の場合についても検討を行った。

Active Blendに含まれるキャリア乳糖は平均粒子径が100µm以上である必要がある。Tablettose® 70と100は直打用の堅牢な乳糖を含めるために、また、粉砕乳糖の重要性を評価するために選ばれた。一方、流動性の優れた賦形剤としてFlowLac® 90を選び、Cellactose® 80およびMicroceLac® 100は、一定の付着能力を有するコ・プロセス添加剤として選ばれた(Claus Rubensdörfer 1993a, 1993b)。

Triturationの予備混合は通常、APIと粉砕されたキャリア乳糖の比率を1:1または1:9にして行われる。両成分とも、凝集力を有し、50%平均粒子径が46µm以下である必要がある。1:9の比率で調製された予備混合のキャリア乳糖としてGranuLac® 230およびSorboLac® 400を用い、さらに、1:1の比率の予備混合物も追加で検討した。これにより、よりGranuLac® 230や粉砕したAPIといった圧縮性の低い成分を過度に増やすことなく錠剤の重量を減らすことができる可能性がある。

希釈には、Active Blendsと同じ直打用乳糖が選ばれた。

混合均一性試験は、欧州薬局方(Ph. Eur. 2.9.40)に基づいて実施された。混合物の混合均一性の基準として、RSDが少なくとも5%未満、できれば3%未満とした。これはISPEの推奨事項(Garcia et al. 2015)に基づくものである。RSDが3%以下であれば、その後の工程における工程検査の頻度は少なくて済むが、RSDが3%以上、5%未満であれば、それに応じた工程内管理を増やす必要がある。一方で、5%を超えるRSDは許容されない。

直打用乳糖を混合した場合の偏析傾向は、連続製造を目指す上で、大きな課題となっている。混合品の自由落下は、生産工程における通常のプロセスとみなされ、混合品の偏析傾向を評価するために、自由落下で再現された。

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

4. 結果と考察

4.1 モデル薬物エリスロシンの特徴

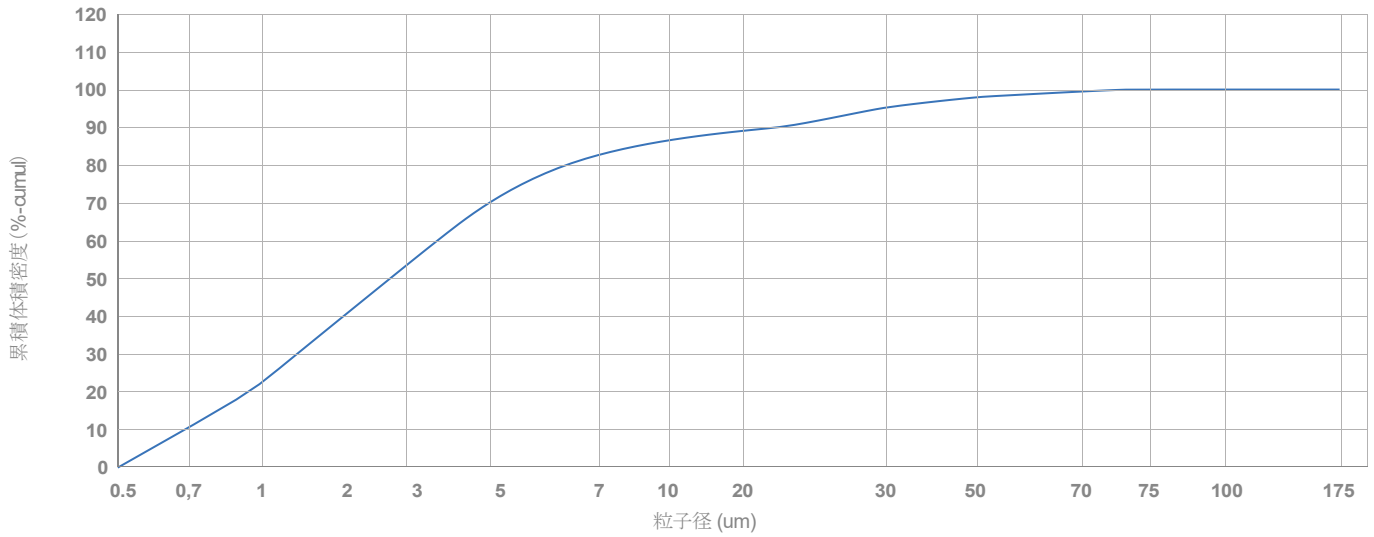


図1: レーザー回折法により測定されたエリスロシンの粒度分布

エリスロシンは赤色の染料であり、テトラヨードフルオレセインの2ナトリウム塩である。分子量は835.9g/molで、水への溶解度は70g/L、エタノールへの溶解度は10g/Lである。化学式は2つの水素結合供与基と5つの水素結合受容基を有している(Pubchem .NCBI)。
レーザー回折法による測定の結果、10%平均粒子径が0.7µm、50%平均粒子径が1.9µm、そして90%平均粒子径が11.90µmだった(図1)。SEM写真からエリスロシンの凝集傾向が見られた(図2)。モデル薬物の要件である、微粉砕された粒度分布と凝集力が満たされており、エリスロシンは本実験に適したモデル薬物であると考えられた。

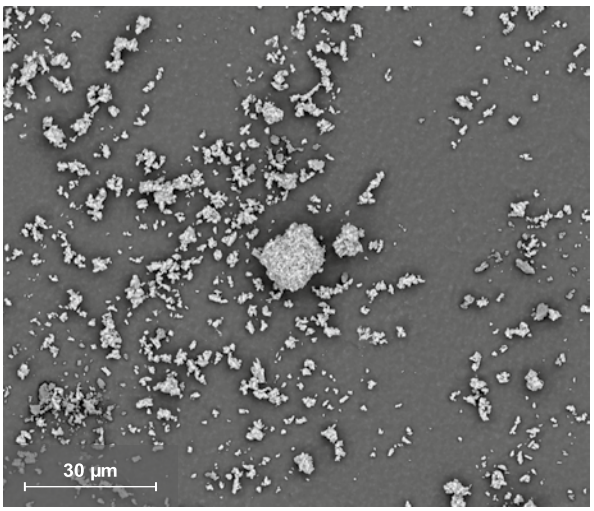


図2: エリスロシンのSEM写真(倍率:2000倍)

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

4.2 Active Blendsの混合均一性

5秒間混合した後、明らかに不均一な混合物が確認された。その後、乳糖は着色していったが、300秒までは赤い色素の塊がはっきりと見えた。

1800秒までの各段階において、乳糖の着色が次第に濃くなっており、これは時間の経過に伴って、均一性が進行していることを示している（図3）。

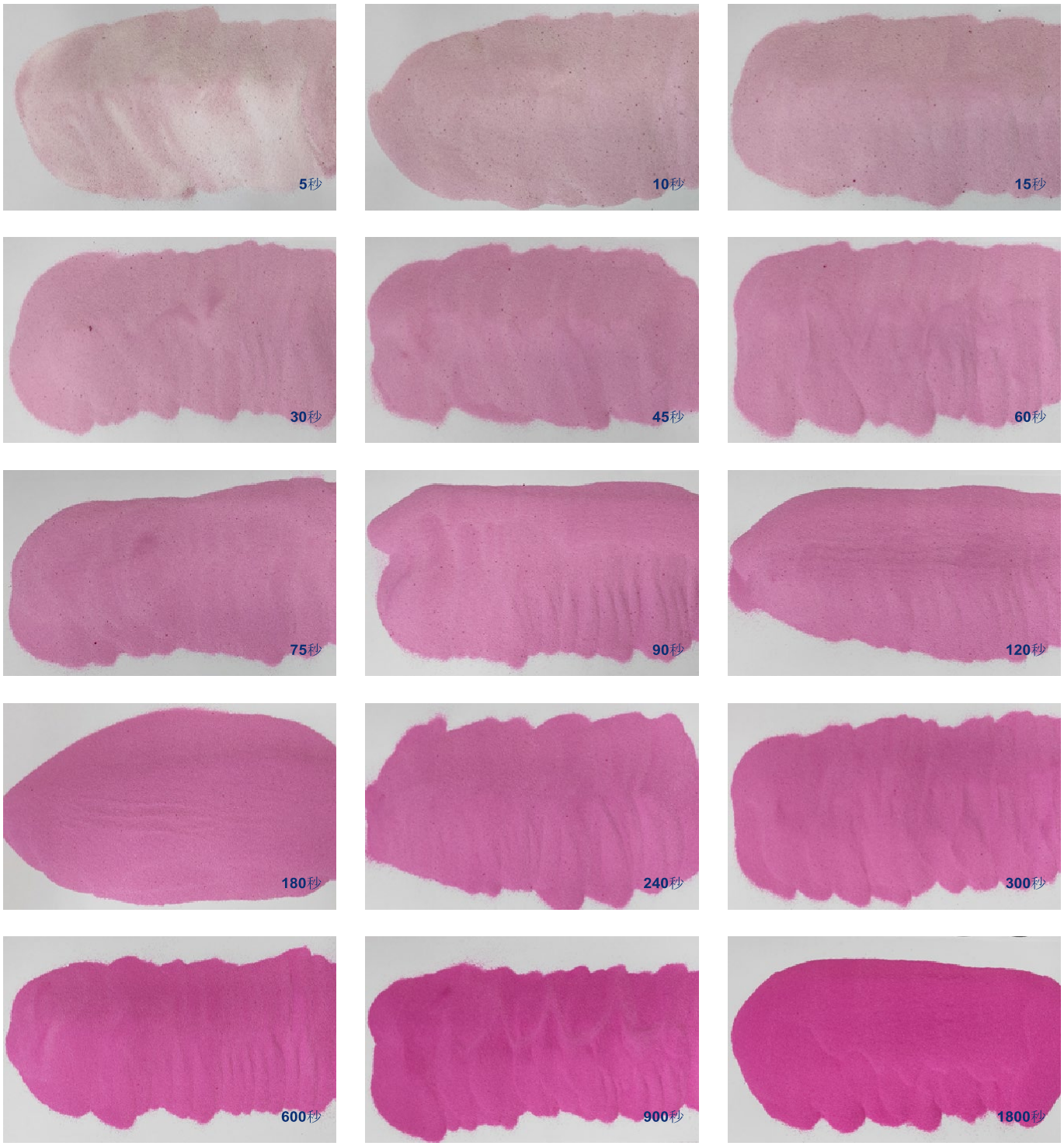


図3: Tablettose® 100を使用した際の混合工程の可視化

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

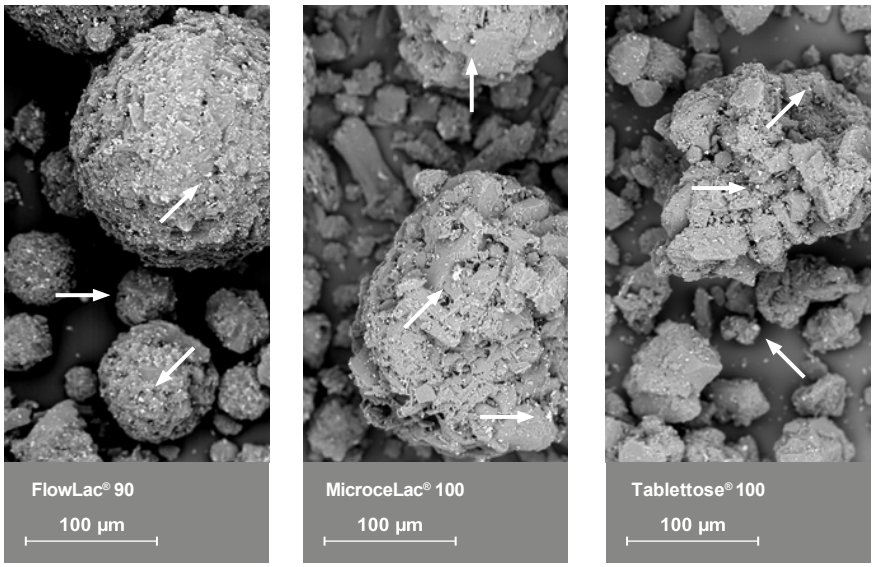


図**4:** エリスロシンを3%含むActive BlendsのSEM写真（倍率は550倍）
例としてFlowLac® 90、MicroceLac® 100、Tablettose® 100を用いた。
白い矢印は乳糖の表面に付着したエリスロシンを示している。

SEM写真では、エリスロシンがキャリア乳糖の表面に部分的に付着している様子が確認された（白い矢印で図示）。Tablettose® 100は表面に最も多くの空隙が見られ、MicroceLac® 100は2番目に多く、FlowLac® 90ではほとんど空隙はないが、そこにエリスロシンが閉じ込められている可能性がある（図4）。

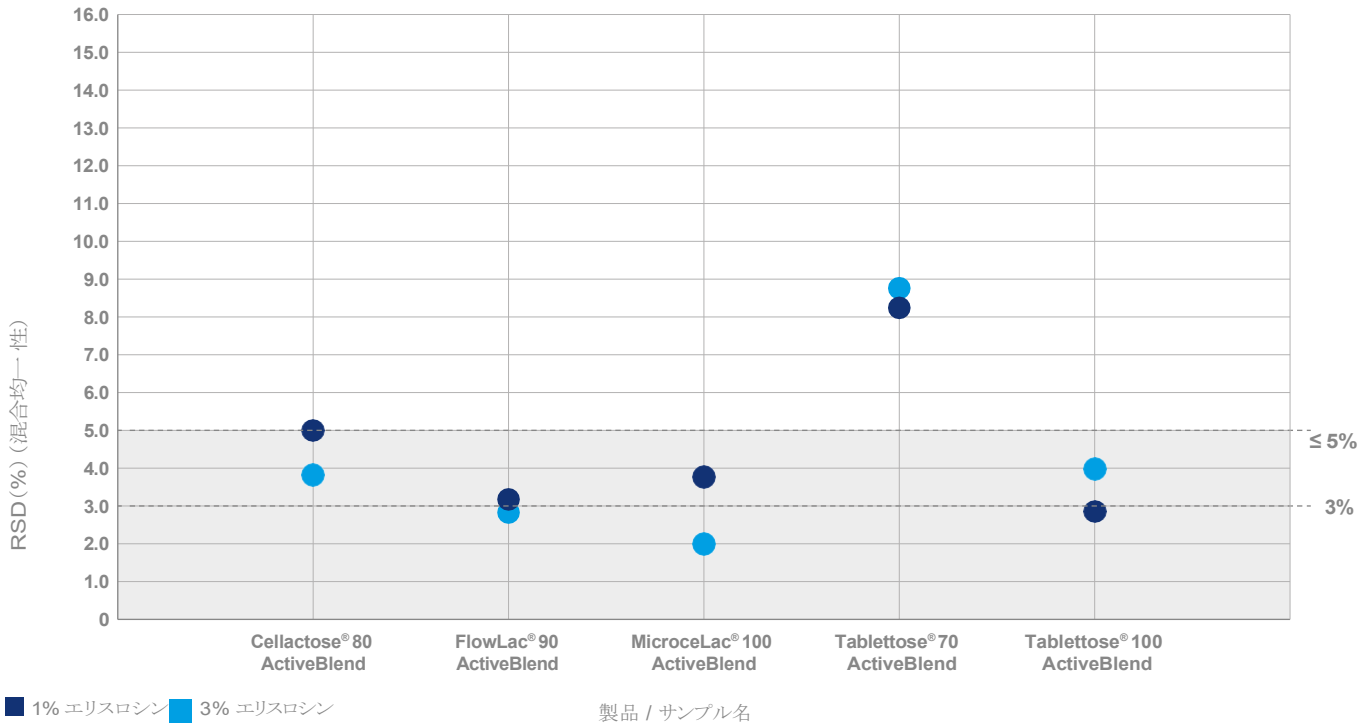


図**5:** Active Blendsにおける混合均一性

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

Cellactose® 80とTablettose® 100をキャリア乳糖として、エリスロシンを3%含む混合物を調製したところ、RSDは5%未満だった。FlowLac® 90とMicroceLac® 100の場合では、RSDは3%未満だった。

さらに、エリスロシンの含有量を1%まで下げたところCellactose® 80、FlowLac® 90、MicroceLac® 100ではRSDは5%未満だった。そして、Tablettose® 100では、RSDが3%未満という厳しい目標も達成した。

Tablettose® 70を使用した場合、いずれの処方においてもRSDは5%を大幅に上回った（図5）。

Tablettose® 70とTablettose® 100の主な違いは、Tablettose® 70には50µm以下の微粉が含まれていない点です。Tablettose® 70は使用された乳糖キャリアの中で、最も粒子が粗いものでした。微粉がないことで流動性は向上しますが、APIの分布（混合均一性）に問題を引き起こします。

4.3 Triturationsの混合均一性

この試験では、キャリア乳糖で希釈する前に、予備混合品の混合均一性を測定した。
GranuLac® 230を使用した予備混合品は、両方の比率（1:1と1:9）でRSDが3%以下を達成した。1:9のSorboLac® 400を使用した予備混合品は、RSD3 %をわずかに上回った。次のステップでは、予備混合品は1%のAPIを含む処方を調製するため、キャリア乳糖で希釈された。ほとんど多くの組み合わせにおいて、RSDが5 %以下を達成した。

RSDが3 %以下という、より厳しい基準は以下の組み合わせによって達成された。

- Cellactose® 80と1:1でGranuLac® 230との予備混合品
  または、1:9でSorboLac® 400との予備混合品
- FlowLac® 90とGranuLac® 230の1:9の予備混合品
- MicroceLac® 100とGranuLac® 230の1:1の予備混合品

Tablettose® 70のみ、どの処方においても、RSDが5%以下にはならなかった。対照的に、Tablettose® 100は使用した予備混合品にかかわらず、RSD3 %未満という目標を達成した（図6）。1%のAPIを含む処方では、Active blendと比較して、Triturationsを用いた方が、より良好な結果を得ることができた。これは細かく粉砕された乳糖の添加により、微粒子の割合が増加したことで、混合均一性が改善されたためであると考えられた。

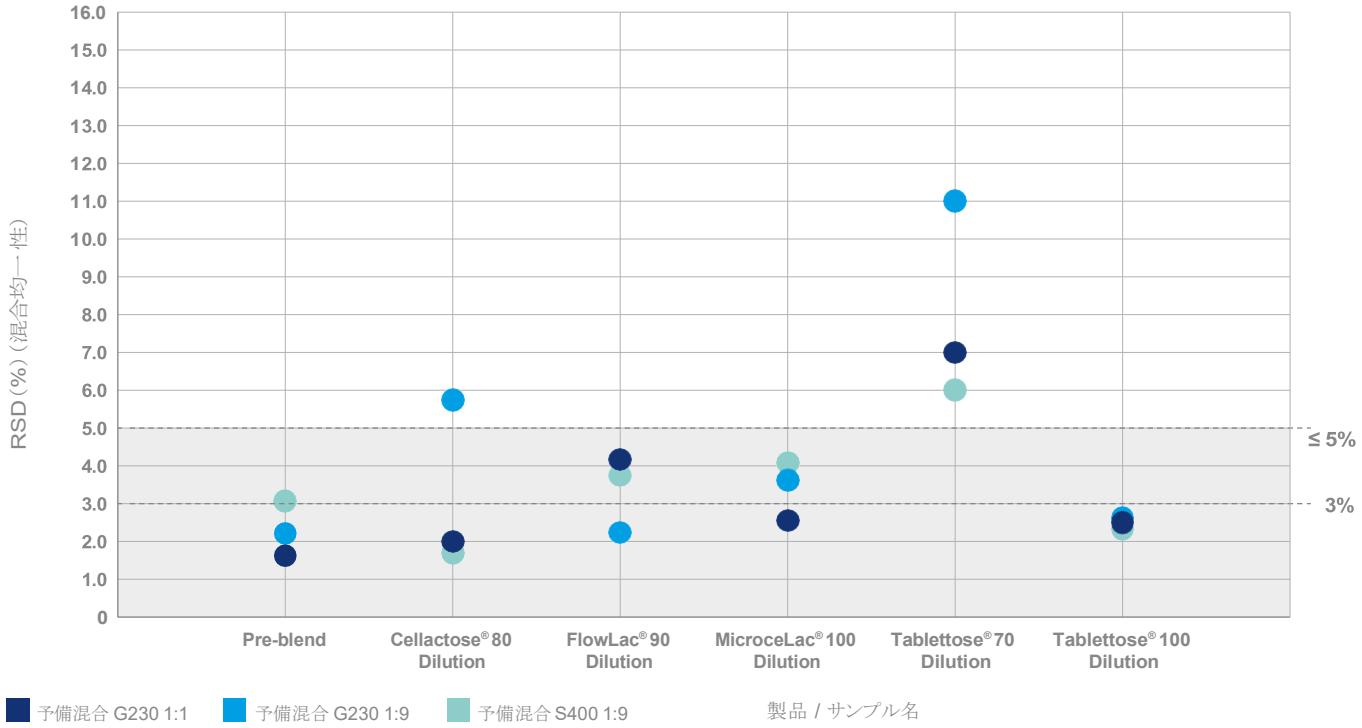


Figure 6: 予備混合と希釈混合のTriturationsにおける混合均一性

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

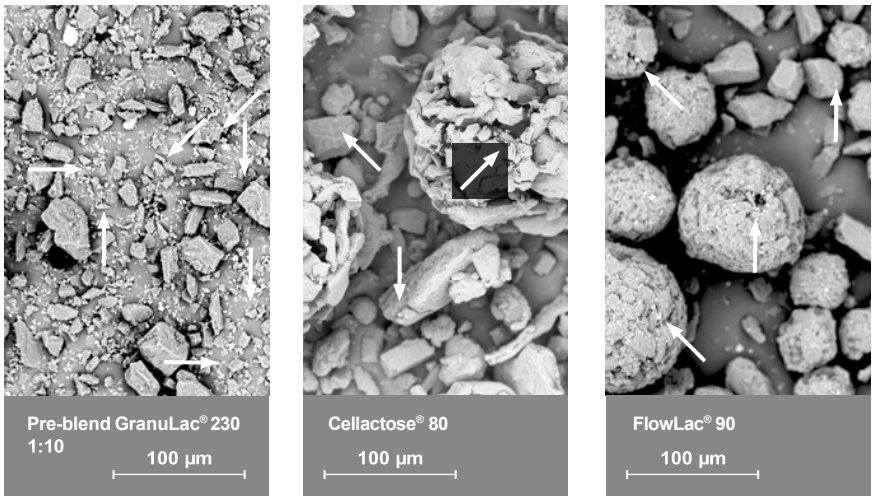


図7：GranuLac® 230を用いて1:9の比率で調製した予備混合品を含むTriturationsのSEM写真（倍率は550倍）。
例として、Cellactose® 80またはFlowLac®90を含む混合物を用いた。

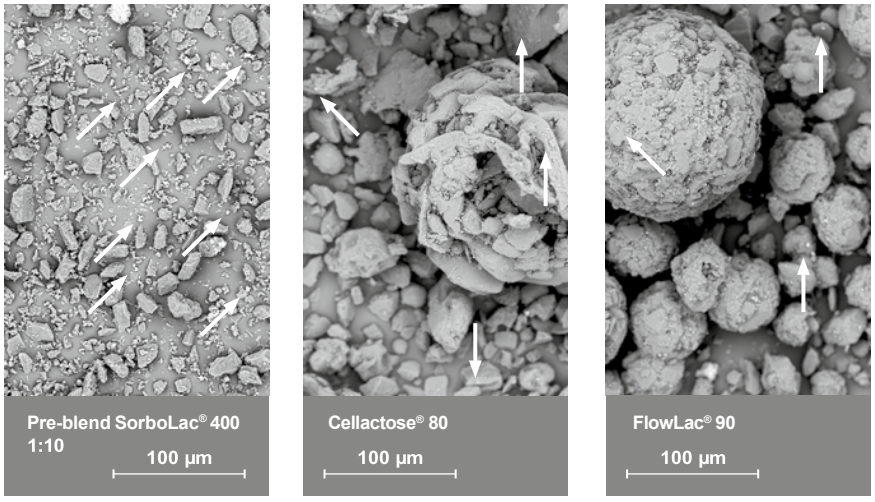


図8：SorboLac® 400を用いて1:9の比率で調製した予備混合品を含むTriturationsのSEM写真（倍率は550倍）。
例として、Cellactose® 80またはFlowLacまたはFlowLac®90を含む混合物を用いた。
なお、写真の中の矢印は微粉砕された乳糖またはキャリア乳糖上のエリスロシン粒子を示している。

予備混合のSEM写真からは、エリスロシンと微粉砕乳糖の相互作用が確認された。希釈混合のSEM写真では、粗い乳糖粒子に加え、微細粒子の割合が増加していることが確認された。エリスロシンは、粗い乳糖粒子の表面に部分的に付着していたが、矢印で示すように、添加された微細粒子とも相互作用していた（図7および図8）。

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

4.4 分離応力が混合均一性に及ぼす影響

4.4.1 分離応力が**Active Blends**に及ぼす影響

Cellactose® 80、MicroceLac® 100、およびTablettose® 100をキャリア乳糖として使用した場合、分離応力による混合均一性への影響は見られなかった。一方、FlowLac® 90は、分離応力を加えた後に、混合均一性のRSDが優位に増加した。Tablettose® 70は、分離応力後にさらに高いRSDを示した（図9）。結論として、優れた流動性や滑らかな粒子表面、あるいは微細粒子が存在しないことは、偏析の観点からは不利な要因であると考えられた。

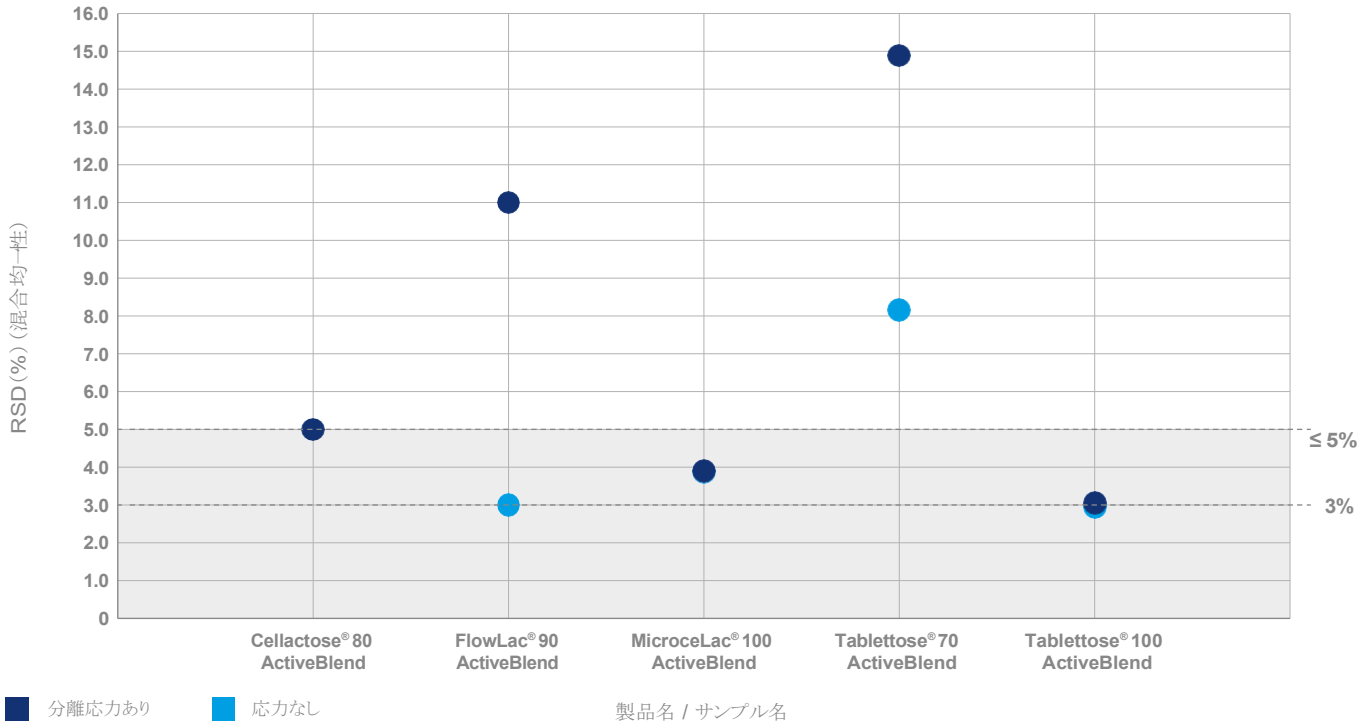


図**9**：Active Blendsの応力後の混合均一性

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

4.4.2 分離応力が**Triturations**に及ぼす影響

GranuLac® 230を1:9の予備混合で使用した場合、Tablettose® 100およびCellactose® 80は、ほぼ安定した状態を維持した。MicroceLac®100は分離応力を与えた後に、RSDがわずかに低下した。FlowLac® 90では偏析が見られたが、その結果、生じたRSDの上昇は、Active Blendsで見られたものほど顕著ではなかった。Tablettose® 70は分離応力を与える前後で、ともに高いRSDを示したが、応力によってRSDが悪化することがなかった（図10）。

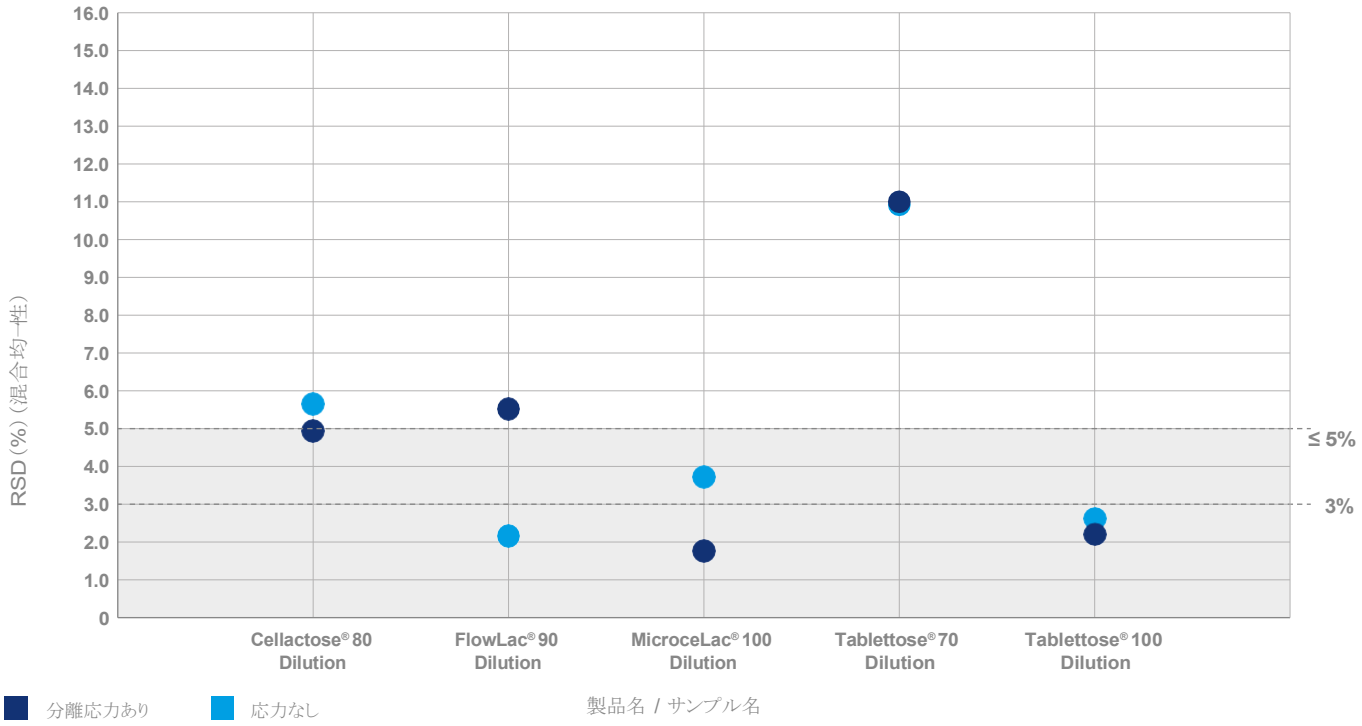


図**10:** GranuLac® 230を1:9の比率で予備混合した時の分離応力前後のTriturationsの混合均一性

SorboLac® 400を1:9の予備混合で使用した場合、Tablettose® 70および100は、ほぼ安定した状態を維持した。一方、MicroceLac® 100は、分離応力を再度、加えるとRSDはわずかに低下した。FlowLac® 90とCellactose® 80は偏析の傾向を示した（図11）。

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

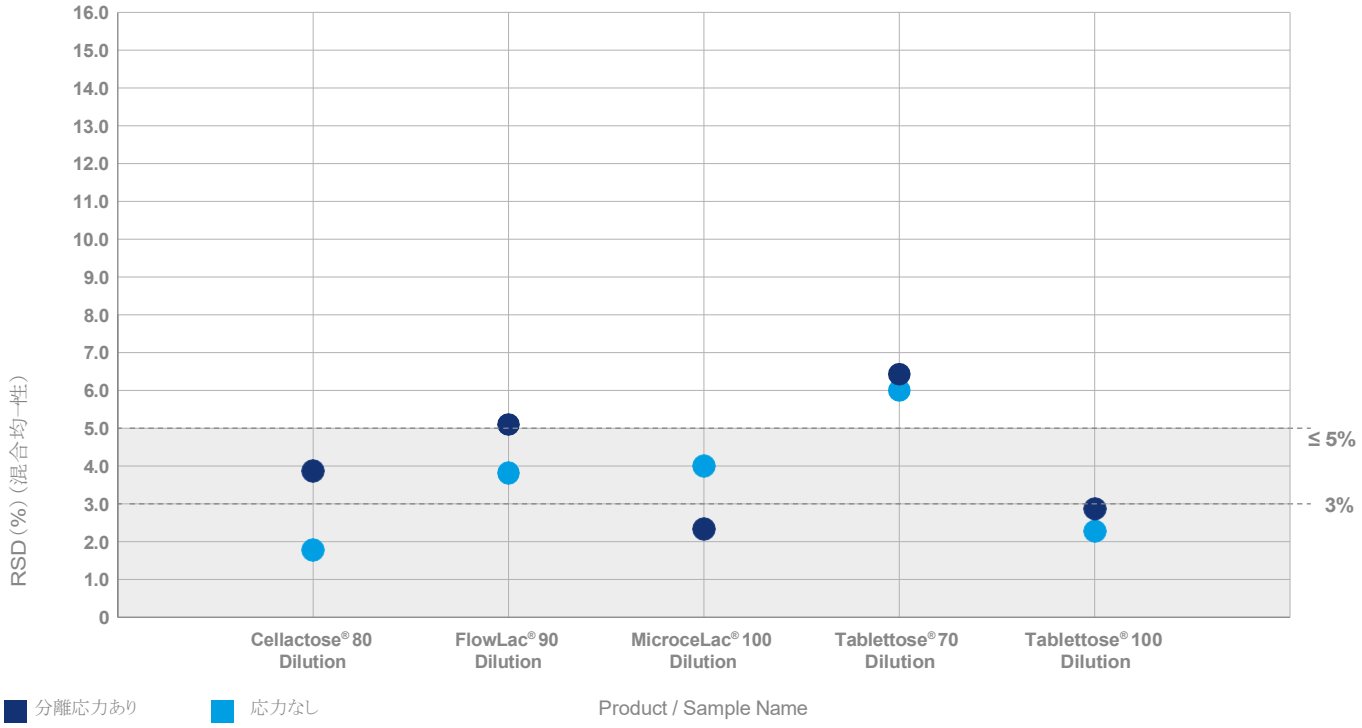


図11: SorboLac® 400を1:9の比率で予備混合した時の分離応力前後のTriturationsの混合均一性

結果としてTriturationsはActive Blendsと比較して、分離応力の影響を受けにくいことが分かった。Triturationsは微粒子を多く含んでいるため、応力が加わった場合でも、混合均一性は維持された。FlowLac® 90の優れた流動性と滑らかな粒子表面はやや不利な要因となり、偏析傾向を示した。しかし、その影響はActive Blendsと比較すると小さかった。

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.

5. 結論と提言

3%以上のエリスロシンを含む処方については、効率の良さや信頼性の高い混合均一性から**Active Blends**が推奨される。対照的に、エリスロシンが3%未満の処方については、低濃度の有効成分においても優れた混合均一性が確認されているため**Triturations**が推奨される。特定の有効成分の挙動は、粒度分布や水素結合の強さ、親水性／親油性といった有効成分の化学的性質によっても異なる場合がある。

Active Blendsのためのキャリア乳糖

- **MicroceLac® 100**と**Tablettose® 100**は偏析の傾向を最小限に抑えつつ、良好な混合均一性を達成できるため、強く推奨される。
- 一般的に、細かな粒子が多く、表面が粗い乳糖が混合均一性を確保する上で理想的である。
- **FlowLac® 90**も選択肢の1つとして検討できるが、流動性が低く、凝集しやすい有効成分については、偏析のリスクを評価する必要がある。

予備混合に関して考慮すべき点
予備混合をする際は、目標とする錠剤重量と充当の充填性を配合比率に反映させる必要がある。**1:9**の予備混合は、乳糖の充填性が低いため、直打法で問題になる可能性がある。予備混合用の乳糖として、**GranuLac® 230**と**SorboLac® 400**の間で、明確な優位性は認められなかった。すなわち、どちらの微粉性乳糖が有効成分および直打用乳糖と最も相性がいいのかを試した上で、決定されるべきものである。

モデル薬物との組み合わせで最も優れた性能を示したのは

- **MicroceLac® 100 + GranuLac® 230 (1:1)**
  Tablettose® 100 + すべての予備混合物
  であり、これらは混合均一性および偏析の観点から最良の結果をもたらした。
- **FlowLac® 90 + GranuLac® 230 (1:9)**
  Cellactose® 80 + GranuLac® 230 (1:1)
  Cellactose® 80 + SorboLac® 400 (1:9)
  も優れた混合均一性を達成したが、偏析のリスクがわずかに高くになった。

偏析に関して考慮すべき点
Tablettose® 70や**FlowLac® 90**など、流動性に優れた原料は流動性が低く凝集しやすい原薬と配合した場合、偏析が生じやすくなる。**Active Blends**のキャリアを調製しても偏析が続く場合は、**Triturations**が推奨される。粉砕処理をしたものは偏析しにくくなるため、過酷な条件下であっても、微粒子が均一な分散状態を維持する上で、極めて重要な役割を果たしている。

要約すると、混合工程、キャリア乳糖、および予備混合の比率は、原薬濃度や製剤要件に合わせて慎重に調整し、混合の均一性を最適化し、偏析のリスクを最小限に抑える必要がある。

参考文献

Jakubowska, Emilia; Ciepluch, Natalia (2021): Blend Segregation in Tablets Manufacturing and Its Effect on Drug Content Uniformity-A Review. In: Pharmaceutics 13 (11). DOI: 10.3390/pharmaceutics13111909.

Thalberg, Kyrre; Ivarsson, Love; Svensson, Mårten; Elfman, Peter; Ohlsson, Ann; Stuckel, Jackie; Lyberg, Ann-Marie (2024): The effect of mixing on the dispersibility of adhesive mixtures for inhalation. Comparison of high shear and Turbula mixers. In: European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences 193, S. 106679. DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106679.

Vipin Kukkar; Vikas Anand; Mahesh Kataria; Manoj Gera; Pratim Kumar Choudhury (2008): Mixing and formulation of low dose drugs: underlying problems and solutions. In: Thai J. Pharm. Sci. (32), S. 43–58.

Claus Rubensdörfer (1993a): Kapitel 5: Adhäsion von Glibenclamid an Hilfsstoffe. In Doctoral thesis: Einsatz und Charakterisierung von Ludipress als Direkttablettierhilfsmittel, pp. 84 – 110.

Claus Rubensdörfer (1993b): Kapitel 7: Experimenteller Teil. In Doctoral thesis: Einsatz und Charakterisierung von Ludipress als Direkttablettierhilfsmittel, pp. 131 – 164.

Garcia, Thomas; Bergum, James; Prescott, James; Tejwani, Ravindra; Parks, Thomas; Clark, Jon et al. (2015): Recommendations for the Assessment of Blend and Content Uniformity: Modifications to Withdrawn FDA Draft Stratified Sampling Guidance. In J Pharm Innov 10 (1), pp. 76–83. DOI: 10.1007/s12247-014-9207-0.

https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Erythrosine

© 2025 MEGGLE GmbH & Co. KG. All rights reserved.