



打錠 →

直接打錠 →

CO-PROCESSED LACTOSE

テクニカル・パンフレット
RetaLac®



MEGGLEの直接打錠用のヒプロメロース・乳糖コ・プロセス添加剤(4000mPa・s): RetaLac[®]

基本情報

放出制御アプリケーションは、依然として世界の医薬品業界の開発戦略となっています。特許切れ近い製品は、製品ライフサイクルマネジメントのために、このアプローチの候補となっています。しかしながら、より体系的な有効成分(API)の溶出プロファイルによる有効性の改善、費用効率の高い製品製造、患者のコンプライアンス向上など他の恩恵も存在します。APIの放出制御デリバリーには様々な選択が可能であり、ヒプロメロース(ヒドロキシプロピルセルロース又はHPMC)は、親水性マトリックスを形成するために選択されてきた添加剤です[1]。一般的に知られているメチルとヒドロキシプロピルの混合セルロースエーテルの基本構造をfigure 1に示します。

ヒプロメロースは、置換度の違いや分子量によるAPIの溶出の調整において幅広い柔軟性を与える一方で、その使用(加工)は一般的に従来の労働、時間、エネルギー集約型の湿式造粒法に限られています。

ヒプロメロースの化学構造式の中で、置換基”R”は、水素、メトキシ又はヒドロキシプロピルの官能基を示します。ヒプロメロースの化学構造式の中で、置換基”R”は、セルロース骨格上で置換される水素、メトキシ又はヒドロキシプロピルの官能基を表し、ヒプロメロースの構造を形成するものです。分子量に加えて置換度も物理化学特性に影響を及ぼします。メトキシ又はヒドロキシプロピルの置換度のレベルを定義するために、世界の主要な局方(Ph. Eur., USP-NF, JP)は、異なる4種のヒプロメロース(1828, 2208, 2906, 2910)を置換度によって分類しています。最初の二桁は、メトキシ基のパーセンテージ、後の二桁はヒドロキシプロピル基のパーセンテージを表しています。置換度の厳格な限度が設定されています。加えて、見掛け粘度の評価によって平均鎖長を決定するための方法もあります。粘度がおおよそ4000 mPa・sのヒプロメロース2208タイプは、放出制御製剤の開発や製造に、頻繁に使用されるグレードです。

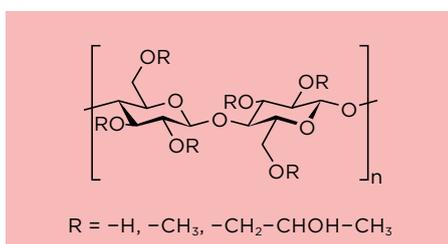


Figure 1: ヒプロメロースの化学構造。置換基Rは水素原子、メチル基、ヒドロキシプロピル基のいずれかを表す。物理化学的物性は、置換量や分子量(n)に強く影響される。

直接打錠 (DC) は、医薬品業界における優れた方法です。DCは、化学的な安定性を強化やコスト抑制など、たくさんの恩恵を提供します[2]。粉体流動性や含量均一性の改善などの機能性を高めるための要求は着実に増加しており、新たな添加剤が必要となっています。微細な、繊維質のセルロース誘導体の持つ物理的特性を考えると、ヒプロメロースが全ての開発や製造のニーズを満たしていないことは驚きではありません。ヒプロメロースメーカーは造粒などの改良を導入していますが、全般的に性能はまだ十分ではありません。偏析、低密度、低い流動性、成形性の低下などの問題は、DCでの使用を制限します。

最近になって、独自の造粒プロセスによって、これらの制限を克服するのにふさわしい別の選択を与える、ヒプロメロースと乳糖がコ・プロセスされた組成物が開発されました。高い機能性を持つ新しい添加剤は、処方開発や製造において望まれる特性や、新薬・ジェネリックメーカーに高い関心を与えるでしょう。

Product description

RetaLac®は、DCや乾式造粒の放出制御処方のために開発されたヒプロメロース/乳糖をベースとしたコ・プロセス添加剤です。

RetaLac®は、乳糖とヒプロメロースの二つの組成ですが、それぞれの粒子を含む単一粒子です。流動性や混合性の改善などの優れた機能性が特徴です。さらに、RetaLac®は一体化された粒子のため、脆性および塑性変形の両方の性質を有しており、従来の湿式造粒や両成分の物理混合物と比較して、直打での圧縮性を向上させます。

薬物の溶出は、親水性マトリックスによって主にコントロールされ、pH 1.0 ~ 7.4の範囲において最もロバスタ性が高くなります。開発期間を最短にするために、錠剤形状に応じた薬物溶出の予測が可能です。これは、HPMC単独、従来の湿式造粒、単純混合と比較してRetaLac®の劇的な水濡れ性の改善が役立っています。

レギュレーション・品質情報

RetaLac®の製造に使用される原料は、Ph. Eur., USP-NF, JPのモノグラフに準拠したα-乳糖一水和物とヒプロメロースです。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、RetaLac®はα-乳糖一水和物とヒプロメロースの物理的な混合物と考えることができます[3]。

RetaLac®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時に利用できます。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

コ・プロセス添加剤は、斬新で、単純混合では得られない独自の機能性を示す優れた製品です。下表に推奨する用途を示します。

Areas of application					
Co-processed lactose					
	カプセル充填	錠剤(徐放化用途)		その他	
	カプセル充填	直接打錠(多層錠やミニタブレットにも適しています)	乾式造粒	水性HPMC処方の調製	押出球形成
RetaLac®	+	+	+	+	+
+ = 非常に適している					



international excipients certification

利点

RetaLac®

- 放出制御の直接打錠
- 湿式造粒や、それぞれの成分の物理混合物と比較して優れた加工性
- 溶出は、錠剤形状に応じて予測することが可能
- 親水性マトリックスからの薬物放出は拡散によって制御され、pH 1.0~7.4の範囲内では非常に強固である。
- RetaLac®は、単粒子構造を有しており、塑性変形挙動や脆性破壊挙動を示し、全体的に成形性が向上しています。
- ヒプロメロースと比較して、水濡れ性が劇的に改善

粒度分布 (PSD)

Figure 2 に、MEGGLEのヒプロメロース/乳糖のコ・プロセス添加剤 RetaLac®の標準的なレーザー回折式の粒度分布を示します。X₁₀, X₅₀, X₉₀はそれぞれ55, 150, 260 μmを示しています。

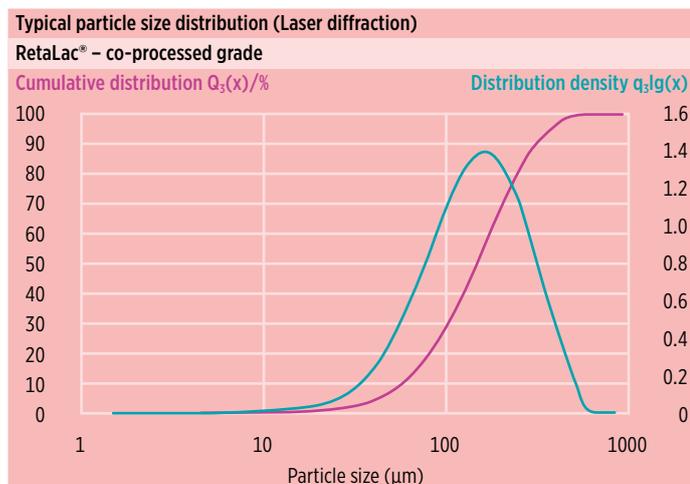


Figure 2: MEGGLEのコ・プロセス添加剤RetaLac®の代表的な累積PSDと密度分布。X₁₀, X₅₀, X₉₀の代表値はそれぞれ 55, 150, 260 μm。Sympatec®/Helos & Rodos laser diffraction particle size analyzerにて分析。

Isotherms

ヒプロメロースを含むため、動的な水蒸気吸脱着測定に示される通り、RetaLac®は相対湿度を上げると水分吸着の傾向が見られます (figure 3)。興味深いことに、同等の物理混合物はRetaLac®とほぼ同じ挙動を示しました (未掲載)。

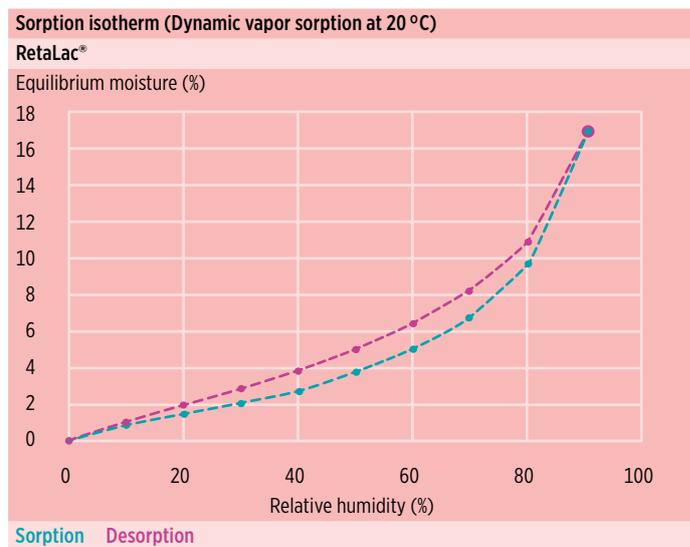


Figure 3: RetaLac®の吸脱着等温線(20 °C)。水分の吸着は主にヒプロメロースによって引き起こされ、周囲外気的水分と釣り合う。コ・プロセスされたRetaLac®とそれに対応する物理的混合物は似た挙動を示す。SPSx-1μ moisture sorption test systemによる分析。

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。

Scanning electron micrograph (SEM)

MEGGLEのコ・プロセス添加剤RetaLac®は白色又はほとんど白色で、冷水に部分的に溶解、自由流動性を有した臭いのない粉末です。RetaLac®は、公定書に合致する等量のヒプロメロース(2208, K-type, 表示粘度4000 mPa·s)と粉碎されたα乳糖一水和物グレードから成っています。特殊なスプレー造粒工程を経ることで、多くの直打用添加剤の x_{50} の範囲である100 μm から200 μm の質感のある高度に構造化された二成分からなる一体化された粒子が作られます。

RetaLac®のSEM画像は、α乳糖一水和物の結晶と繊維状のヒプロメロースが、処方開発や製造で望まれるポーラスで球形に造粒されていることをはっきり示しています。乳糖とヒプロメロースそれぞれの成分は、物理的な方法によって分離されません。RetaLac®の流動性や成形性は、単純な物理混合物より優れています。

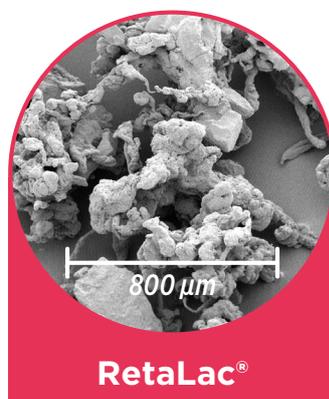


Figure 4: RetaLac®粒子のSEM画像は処方開発や製造に求められる形態学的特性を示す。ヒプロメロースは、α-乳糖一水和物結晶と造粒され空隙を形成し、楕円体の粒子は非常に良好な流動性と成形性を有する。Zeiss Ultra 55 FESEM (U=5 kV; Au/Pd sputtered)

Functional related characteristics

Powder flow

流動性は、錠剤重量均一性や錠剤の生産速度のような重要な製剤特性に影響を与える可能性があるため、多くの製剤で考慮すべき重要な事柄です。定量化には安息角、密度から得られる係数、容積/質量の流量、FlowRatex®を用いた流動性指数[4]などの様々な方法が用いられています。データはfigures 5 および 6を参照ください。

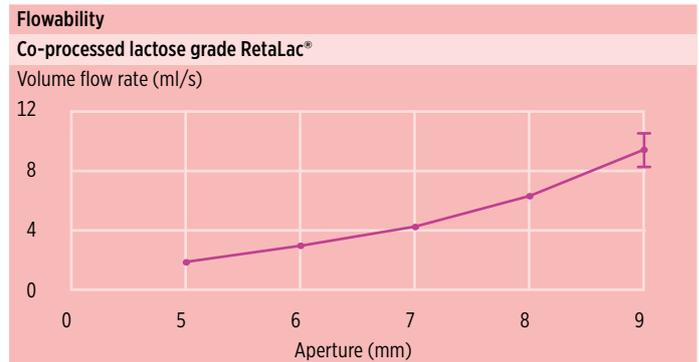


Figure 5: MEGGLEのコ・プロセス添加剤RetaLac®のFlowRatex®による開口部サイズ(mm, 径)の機能としての体積流量(ml/s)の分析。

Specific surface

RetaLac®は粗く高度に質感のある構造のため、比較的低いBET比表面積値を示します(figure 6)。それぞれの成分のコ・プロセスは、物理混合物と比較して比表面積値を0.5以内に減少させます。

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)
RetaLac®	36	340	460	1.35	26.09	0.27

Figure 6: コ・プロセス添加剤RetaLac®の代表粉体物性値。全ての方法は公定書基準に準拠。BET比表面積・細孔容積測定は、Quantachrome Autosorb®-3 (adsorbent Kr₂, ガス放出時間と温度: 7時間, 50 °C, 真空内)にて実施。

Drug release kinetics

一般的なヒプロメロースをベースとした製剤の薬物放出メカニズムは、組成、APIの溶解度、添加剤やポリマーの種類、錠剤の形状に強く依存します [5]。異なる溶解度を持つ3種のモデル薬物の放出プロファイルは、イニシャルの薬物負荷量を変化させて(0-60 % テオフィリン, パラセタモール, ディプロフィリン)、0.1 M HClとリン酸緩衝液の二つの試験液を用いて評価しました (figure 7)。テオフィリンについて、初期の薬物含有量の絶対的な薬物放出に対する影響を示す。溶出溶媒に関係なく、薬物の絶対量の単調な増加が観察される (figure 8a)。

Composition							
Drug release kinetics							
Drug content (%)	5	10	20	30	40*	50*	60*
Drug (g)	5.0	10.0	20.0	30.0	40.0	50.0	60.0
RetaLac® (g)	94.5	89.5	79.5	69.5	58.5	48.5	38.5
Mg stearate (g)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

* Addition of 1% fumed silica

Figure 7: 調査処方MEGGLEコ・プロセス添加剤RetaLac®と以下の薬物:テオフィリン, パラセタモール, ディプロフィリンから成る。錠剤(単発打錠機 tablet press Korsch; Berlin, 平面杵)は比較可能な硬度(60-70 N)で、一定の径(11.3 mm)と厚み(2.4 mm)となるよう直接打錠で製した。薬物溶出は、900 ml 0.1 M HClとリン酸緩衝液pH 7.4を用いて USP 35溶出試験機(paddle method, 80 rpm, 37 °C; Sotax®, Basel, Switzerland)で測定した。全ての試験は3回実施した。

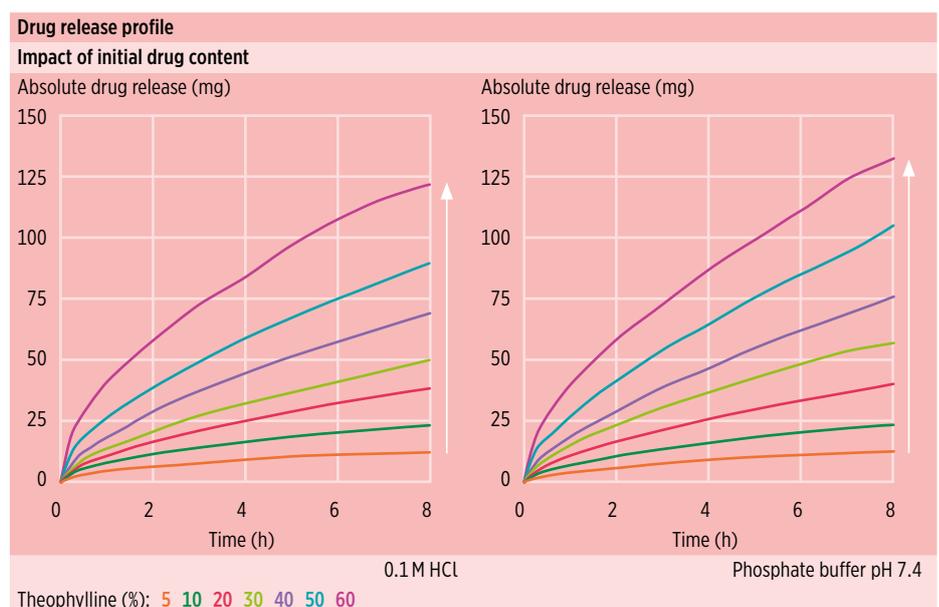


Figure 8a: イニシャルのテオフィリンの含量(表中)のRetaLac®ベースの錠剤からの絶対的薬物放出量への影響(0.1 M HClとリン酸緩衝液pH 7.4, イニシャルの厚み2.4 mm, 径11.3 mm)。

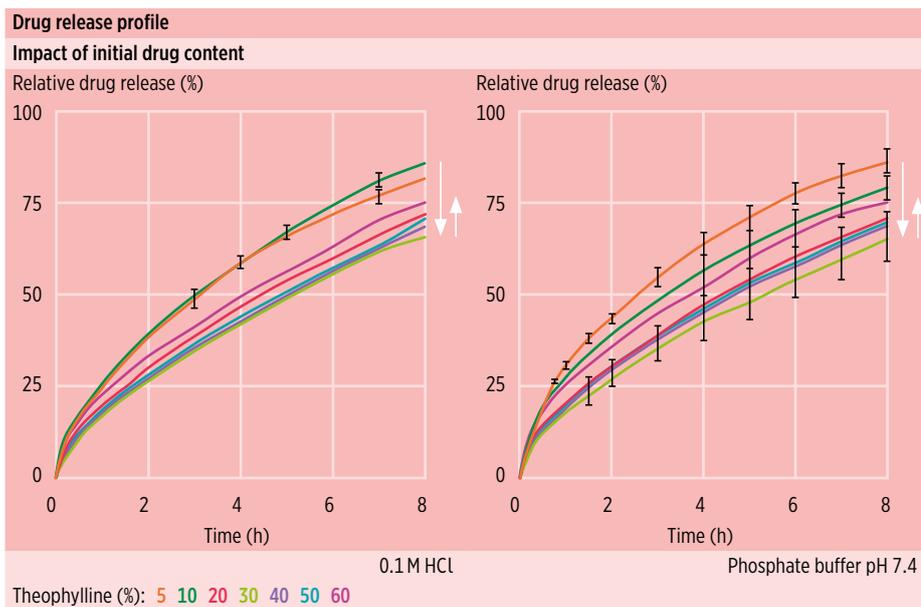


Figure 8b: イニシャルのテオフィリンの含量(表中)のRetaLac®ベースの錠剤からの薬物放出率への影響(0.1 M HClとリン酸緩衝液pH 7.4, イニシャルの厚み2.4 mm, 径11.3 mm)。

しかしながら、イニシャルの薬物含量の相対的薬物放出率への影響は、薬物放出時の現象を理解する上での手がかりとなります。テオフィリン40%含量までは、含量が増えると、薬物放出率は低下しますが、40%以上の含量になると再び増加します。薬物放出率が低くなる現象は、錠剤中にある水への溶解度の低い薬物が、溶解した薬物量を超えることにより、拡散に利用できなくなることが一因であると考えられます。一方で、高い薬物含量(>40%, テオフィリン)では、マトリックスの空隙が増えることにより、薬物移動の増加につながると考えられます(figure 8b)。

この傾向は、パラセタモールやジプロフィリンにおいては、テオフィリンほど顕著ではありません。様々な薬物含量の絶対的、相対的な薬物放出動態を figures 9a, 9bに示します。

Summary absolute release kinetics from Retalac®-based tablets

Impact of initial drug content

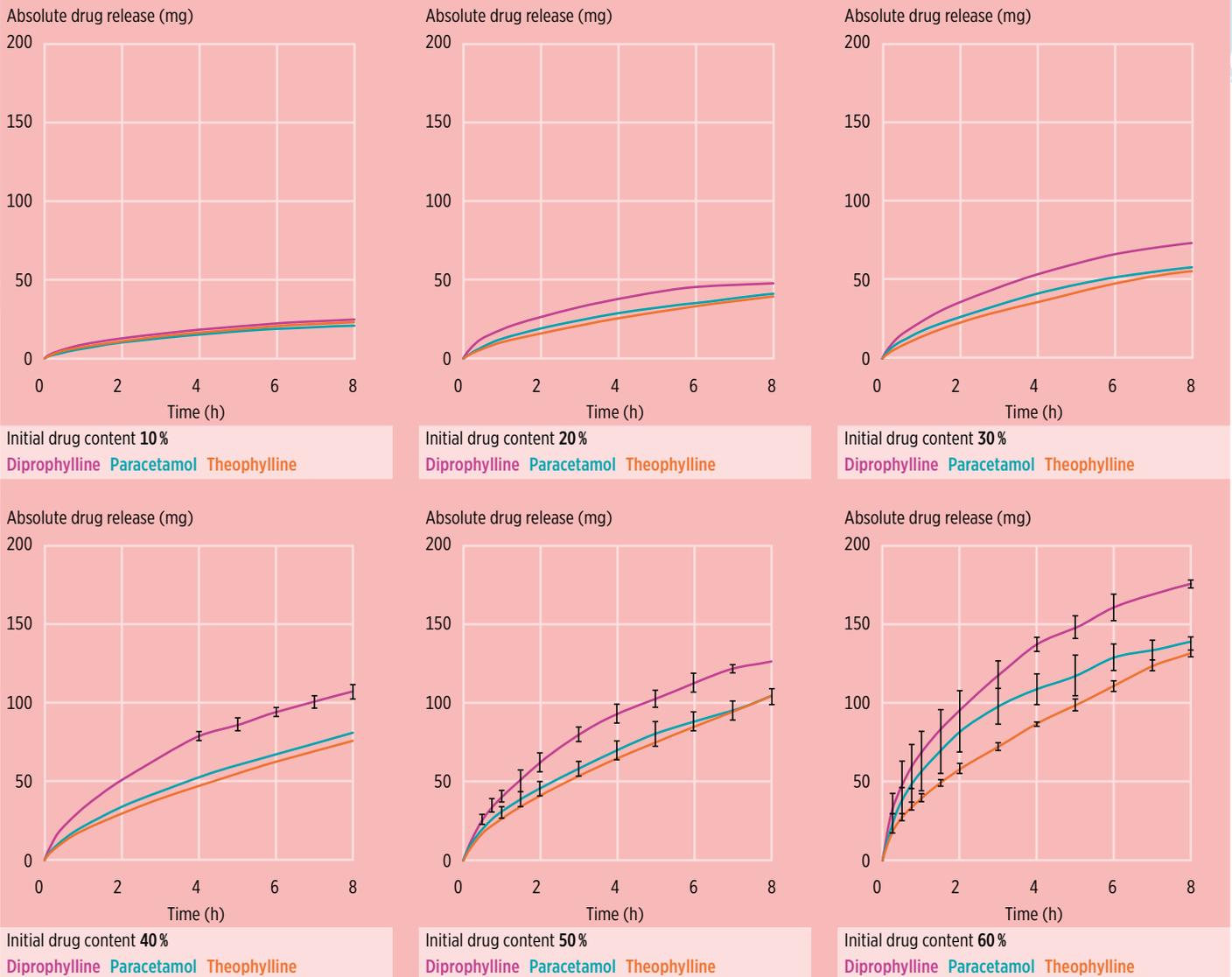


Figure 9a: 薬物のタイプ(テオフィリン, パラセタモール, ディプロフィリン)のRetalac®ベースの錠剤(異なるイニシャル薬物含量)からの絶対的薬物放出動態への影響(0.1 M HClとリン酸緩衝液pH 7.4, イニシャルの厚み2.4 mm, 径11.3 mm)。

放出制御製剤の導入以降、薬物放出プロファイルを理論的に予測するための持続可能な試みがなされています[6]。基本的な意図は、合理的な開発と実際の処方開発において必要以上の実験を最小限にすることであり、それによってコストを削減することです。(i) 円筒形デバイスのフィックの拡散第2法則を予測モデルとして使用し、均一な薬物分布、径方向・管軸方向物質輸送、Sink条件をあてはめて算出します。(ii) 複雑な数値解析により、さらに限られた薬物溶解度を考慮にいきます。最終的に、(iii)非常に簡易化した早期の近似値を得ることができます。理論と実験データ間には全て正の相関関係があり、Retalac®の薬物放出予測の大幅な簡略化が可能となります[7, 8]。

水への溶解度が大きく異なる薬物の放出におけるヒプロメロース/乳糖の錠剤の設計に関して、非常に簡便な概算が定量的な予測に利用できる可能性があります。予想外の簡単な方法が得られたことは、乳糖とのコ・プロセスによるヒプロメロースの濡れ性の劇的な改善と密接に関連しているかもしれません。高い水分含有量(薬物流動の基本原則)は、比較的短期間のうちに得られ、薬物負荷と無関係で“おおよそ不変”のままです。これは、一定の拡散性に反映されているかもしれません。実用的な見地から、非常に簡便な方程式は製品最適化や開発期間の短縮の為に利用されるかもしれません (figure 10)。

Summary relative release kinetics from RetaLac®-based tablets

Impact of initial drug content

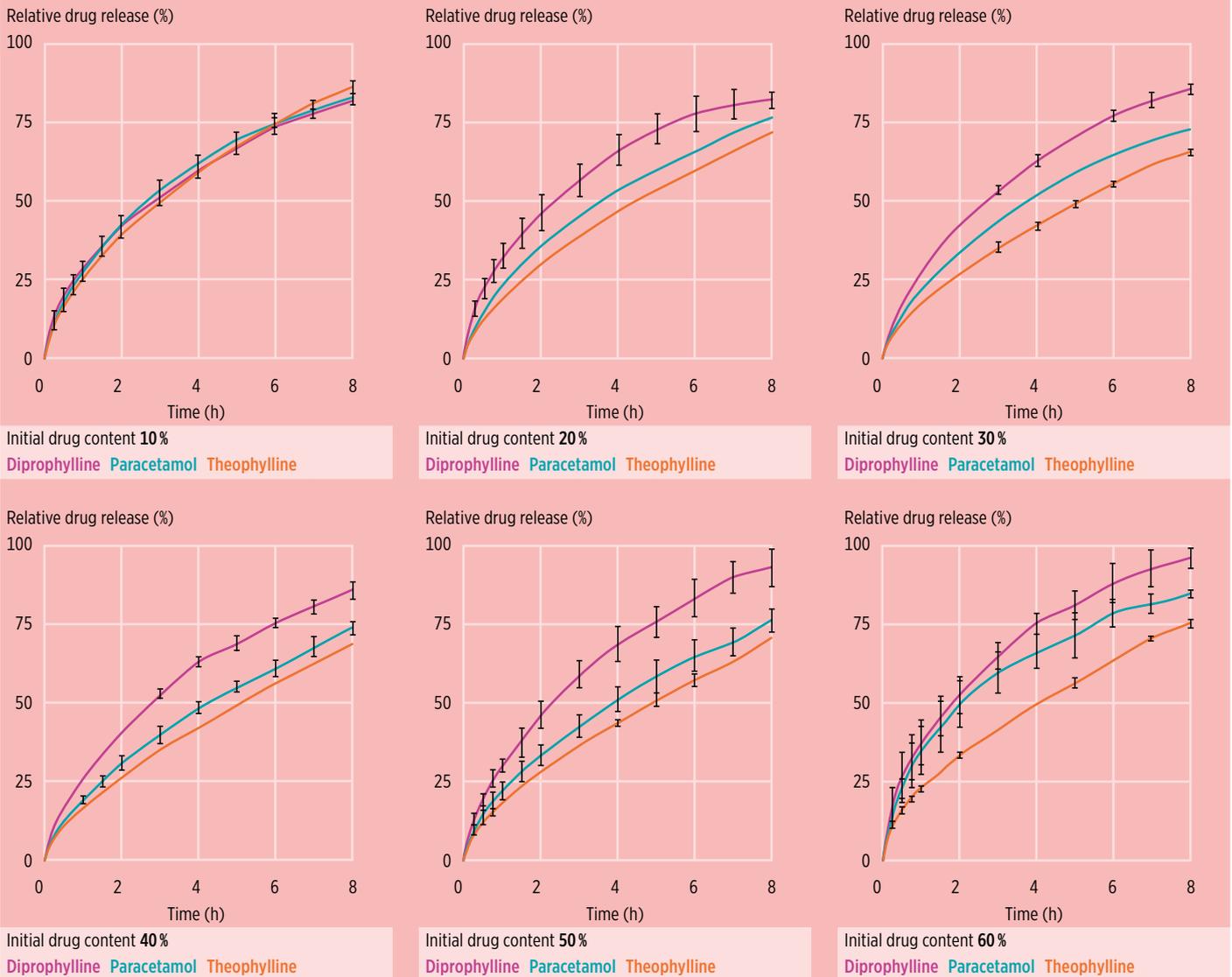


Figure 9b: 薬物のタイプ(テオフィリン, パラセタモール, ディプロフィリン)のRetaLac®ベースの錠剤(異なるイニシャル薬物含量)からの相対的な薬物放出動態への影響(0.1 M HClとリン酸緩衝液pH 7.4, イニシャルの厚み2.4 mm, 径11.3 mm)。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi R^2}} - \frac{Dt}{R^2}$$

Figure 10: 単純近似は M_t を時間 t の絶対的薬物放出累積量、 M_∞ を無限の絶対的薬物放出累積量とした円筒形デバイスと仮定し、RetaLac®ベースの処方薬の薬物放出を予測に用いられるかもしれない。 D は拡散率、 R は円筒形錠剤の半径を示す。拡散率のみが考得られる[7, 8]。

Compendial requirements

RetaLac®は、ヒプロメロースベースのマトリックス製剤を直接打錠で製造できるようつくられています。しかしながら、様々な薬局方は、薬物含量均一性や質量均一性や摩損度などの基本的な錠剤特性を具体的に要求しています。

RetaLac®ベースの製剤は、薬物負荷量に関係なく、薬物含量や錠剤質量に関してPh. Eur.の基準を容易に満たします。“単回投与製剤の含量均一性(2.9.6.)”の分析方法に準じて、全重量>250 mgの10個の錠剤の薬物含量均一性は、平均含量の85%から115%となる必要があります。

Figure 11に示した通り、異なるイニシャルのテオフィリン負荷量でのRetaLac®ベースの製剤は、公定書の要求に完全に準拠しています。全てのサンプルは、85%–115%であり、相対標準偏差は6.54%を超えておりません。

同様に、“単回投与製剤の質量均一性”試験は、Ph. Eur. (2.9.5.)に準じて実施され、平均錠剤質量の±5%を超えないことが必要とされています。イニシャルの薬物負荷量がテオフィリン10%~60%の結果は適合を示し、単一の薬物負荷量で、相対標準偏差3%を超えるものはありませんでした。

最後に、錠剤の摩損度は1%を超えない必要があります。重量測定試験は、薬物負荷量最大の60%テオフィリンにおいて、最大値が0.5%を超えないことを示しました。

Compendial requirements						
Uniformity of content of single-dose preparations						
Initial drug loading (%)	10	20	30	40	50	60
Tablet Drug content (mg)						
# 1	27.00	55.96	86.52	109.97	147.74	176.97
# 2	27.73	55.05	86.86	110.17	147.67	171.89
# 3	27.17	55.41	86.66	110.07	149.72	176.60
# 4	30.21	54.95	74.55	100.41	128.55	162.58
# 5	30.04	53.77	72.61	107.31	127.2	165.43
# 6	29.27	54.29	82.23	100.37	138.48	160.98
# 7	28.18	52.83	88.46	117.17	149.25	179.65
# 8	26.66	54.52	79.68	111.09	147.06	165.29
# 9	27.34	57.73	79.01	118.69	142.83	172.55
# 10	28.52	57.90	77.32	118.35	147.56	169.85
mean	28.21	55.24	81.39	110.36	142.61	170.18
sd	1.20	1.53	5.33	6.23	8.02	6.12
RSD (%)	4.25	2.76	6.54	5.64	5.62	3.59
min	26.66	52.83	72.61	100.37	127.20	160.98
max	30.21	57.90	88.46	118.69	149.72	179.65
85% mean	23.98	46.95	69.18	93.81	121.22	144.65
115% mean	31.05	63.53	93.60	126.91	164.00	195.71
number of tablets not conform	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	conform					

Figure 11: “単回投与製剤の含量均一性, Ph. Eur. (2.9.6.)”試験の個々の結果。テオフィリンイニシャルの薬物含量10%から60%のサンプルにおいて個々の値は、含量均一性の基準である85–115%から外れるものはなかった。相対標準偏差は6.54%を超えなかった。

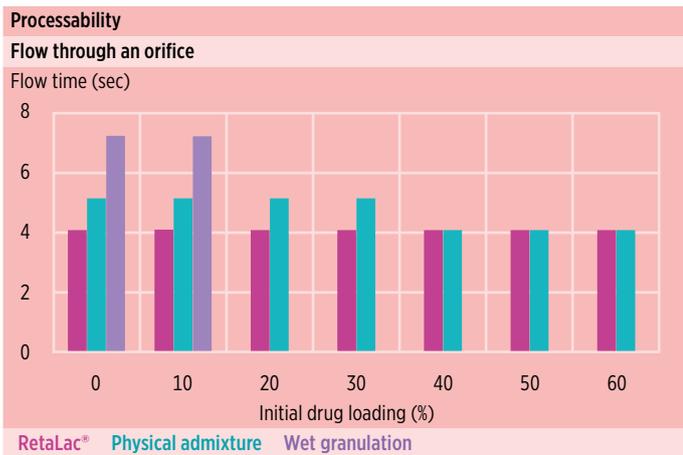


Figure 12: 調製方法における塩酸プロプラノロール粉末/顆粒の流出時間への影響。湿式造粒物（薬物は10%までしか可能でない）は最も遅く、物理的混合物、RetaLac®が続くことを示した。流出時間は標準の漏斗を用いた。

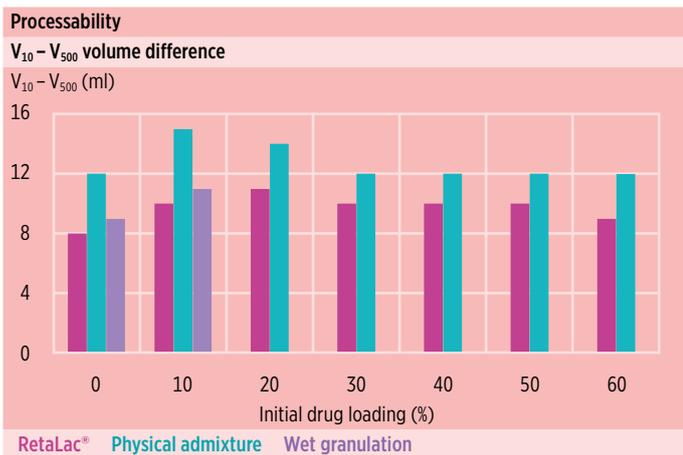


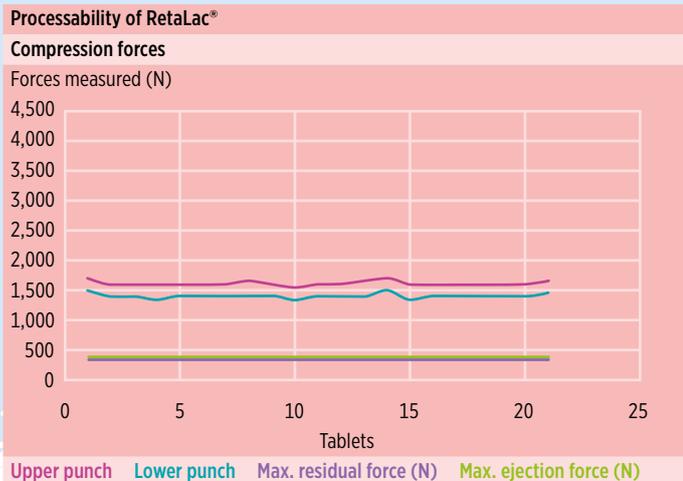
Figure 13: 調製方法における粉末/顆粒の $V_{10} - V_{500}$ (差)への影響。圧縮性は、タップ密度計で測定した。見かけ体積は、10と500タップ ($V_{10} - V_{500}$)後に記録された。RetaLac®ベースの粉末混合物は、最も低い $V_{10} - V_{500}$ であった。

Processability

共処理により製造された添加剤は、同じ成分を含む物理的な混合物と比較して、より優れた機能性を示すことが求められます。これは、RetaLac®においても示されています。有効成分としてプロプラノロール塩酸塩を使用したモデル製剤において、RetaLac®は、造粒されたヒプロメロースと造粒乳糖の物理的混合物、エタノールを使用した従来の湿式造粒法で調製された製剤と比較されました。

RetaLac®は、物理的混合物や湿式造粒の処方比べて優れた性能を示します。共処理された添加剤は、対応する物理的混合物と比較して優れた性能を示すべきである。プロプラノロール塩酸塩を含むモデル製剤において、RetaLac®は、特殊な造粒した直打グレードのヒプロメロースの混合物、従来のエタノールベースの湿式造粒プロセスと比較されました。粉体流動性は直打に必要な重要機能であるため、標準化された漏斗を使用して、様々な初期薬物添加量でフロー時間を測定しました。RetaLac®ベースの混合末が最も短いフロー時間を示し、次いで物理的混合物を含む混合末が続いた。興味深いことに、重量と硬度のばらつきを大きく示す粒子の粗い造粒物のため、10%を超える薬物添加量の湿式造粒による調製品を得ることができませんでした。RetaLac®をベースとしたブレンドのフロー時間は、薬物添加量の増加による影響を受けませんでした (figure 12)。

バルクの医薬品粉末の混合物の成形性や(又は)偏析への影響を評価するために、タップかさ密度試験器がしばしば使われます。粉末混合物の体積を、10タップ後及び500タップ後 (V_{10} , V_{500})にそれぞれ測定します。低い $V_{10} - V_{500}$ 値は、臼への充填の変動が低く、錠剤重量や硬度の均一性が高いことが推測されます。体積の違いは、20 ml以下であることが推奨されます。ヒプロメロースと乳糖から成る物理混合物と湿式造粒物の $V_{10} - V_{500}$ の値は、RetaLac®より明らかに高く、イニシャルの薬物負荷量と無関係でした。湿式造粒から得られた造粒物は、RetaLac®より若干高い結果を示しています (figure 13)。



適切で予測可能な粉末圧縮を確実にするために、上杵、下杵によって測定される最大圧縮力および、残留力・排出力は、通常モニターされます。一般的に、許容限度内の一定の力は、製造オペレーション中において好まれます[9]。10%の塩酸プロプラノロールを含有した製剤が3つの方法 (RetaLac®ベース、物理混合、湿式造粒) で調製された場合、打錠において粉末混合物は異なるパフォーマンスを示します。RetaLac®と物理混合における圧縮力は、湿式造粒に比べ非常に低くなります。湿式造粒と物理混合は、時間と共に大きな変動を示します。一方、コ・プロセスされたRetaLac®は一貫しています (figure 14)。

調製方法や薬物負荷量に関係なく全ての錠剤は、1%未満の摩損度を示しました。10%のイニシャルの薬物負荷量で製した全ての錠剤では、類似した結果が得られました。10%超の薬物負荷量では、RetaLac®は物理混合と比較して非常に優れたパフォーマンスを示しました (figure 15)。

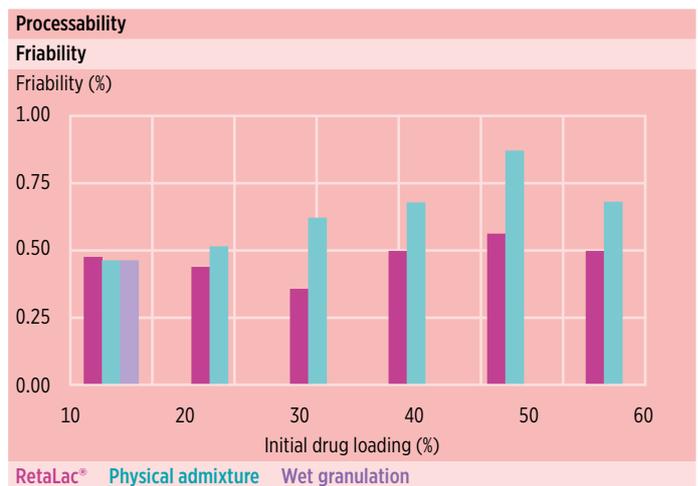
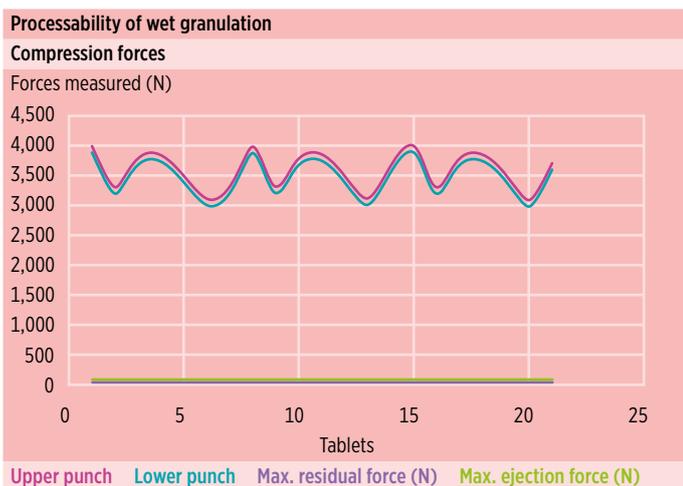
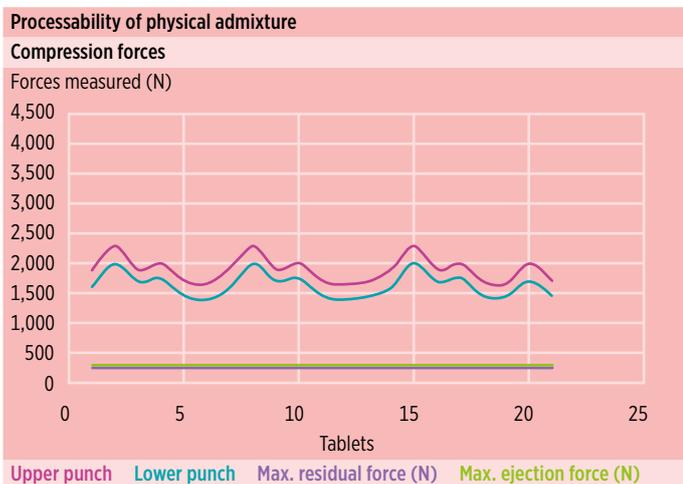


Figure 14: 上杵、下杵、最大残留力、最大排出力によって、3つの方法で調製された10%の塩酸プロプラノロール錠剤の最大圧縮力を測定した。RetaLac®ベースと物理的混合物の錠剤は、湿式造粒物の錠剤と比較して、力測定において全体的に低い値を示した。しかしながら、RetaLac®は最も一貫していた。円筒形の錠剤は、単発打錠機 (Korsch EK 0; Berlin)、平面杵で調製された。

Figure 15: 調製方法による、異なる薬物負荷量における乳糖・ヒプロメロース・塩酸プロプラノロールベースの錠剤の摩損度への影響。

Example formulation

Vitamin C in a sustained release formulation

RetaLac®を使用することで、直接打錠で8時間後に80%超のビタミンCの持続放出を簡易に実現することができます。粉末の流動性と密度は非常に優れています。200 MPaの圧縮力で、摩損度0.5%、約100 Nの錠剤硬度が得られました。直径11.3 mmの円形の平面杵を使用しました(figures 16 and 17)。

Example formulation		
Composition		
Content	(%)	(mg)
Ascorbic acid 97%	51.54	257.7
RetaLac®	47.96	239.8
Mg stearate	0.50	2.5
Total	100	500

Figure 16: MEGGLEの乳糖とヒプロメロースのコ・プロセス添加剤RetaLac®とVitamin Cから成る処方例の配合。錠剤の調製は、直打(単発打錠機 Korsch EK 0; Berlin, 平面杵, 径11.3 mm)。

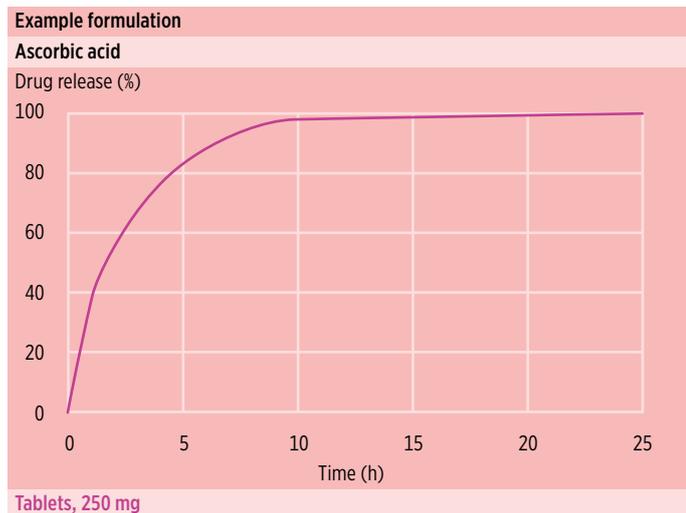


Figure 17: RetaLac®ベースの錠剤のVitamin Cのモノグラフ“アスコルビン酸錠”(USP-NF)に準じた水溶媒中での薬物放出率。錠剤の調製は直打、全ての試験は6回実施。

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 18 のとおりです。

Packaging and shelf life			
RetaLac®			
	Size	Material	品質保証期間
RetaLac®	12 kg	Plastic drum with PE-EVOH-PE inliner	24カ月

Figure 18: MEGGLEのRetaLac®の包装、品質保持期間。

文献

- [1] Colombo, P. (1993). Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 11: 37–57.
- [2] Shangraw, R. F. (1989). *Compressed Tablets by Direct Compression Granulation Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets, Vol.1*, Marcel Dekker, USA, 2nd ed: 195–246.
- [3] Guideline On Excipients In The Dossier For Application For Marketing Authorisation Of A Medicinal Product Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [4] FlowRatex® Instruction Manual (2010). 28452 Constellation Road, Valencia, Ca. USA.
- [5] Siepmann, J., Streubel, A., Peppas, N. A. (2002). Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the “sequential layer” model. *Pharmaceutical Research* 19: 306–314.
- [6] Blagoeva, R., and Nedev, A. (2006). Monolithic Controlled Delivery Systems: Part II Basic Mathematical Models. *Bioautomation* 5: 106–117.
- [7] Siepmann, J., Karrout, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, F. (2013). Predicting drug release from HPMC/lactose tablets. *Int. J. Pharm.* 441: 826–834.
- [8] Siepmann, F., Karrout, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, J. (2013). A Simple Mathematical Model Allowing for the Prediction of Drug Release from HPMC/lactose-based Controlled Release Matrix Tablets. Poster, AAPS.
- [9] Bogda, M. J. (2007). Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Ed. Swarbrick J., informa healthcare, New York, London: 3614.

Submitted by