

CELLULOSE ACAC TULOSE

打錠 →

直接打錠 →

CO-PROCESSED LACTOSE

テクニカル・パンフレット
Cellactose® 80



MEGGLEの直打用コ・プロセス乳糖グレード： Cellactose® 80

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

α乳糖一水和物および粉末セルロースは、経口固形製剤に使用される機能的な添加剤です。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。圧縮特性や混合特性の改善などの相乗的な機能性を得ることを目的として、α乳糖一水和物と粉末セルロースを同時にスプレードライし、単粒子としました。Cellactose® 80は、直接打錠に必要な流動性と圧縮性をもたらすために開発されました。Cellactose® 80は、75%のα乳糖一水和物と25%の粉末セルロースから成り、それぞれの化学的特性は保たれています。

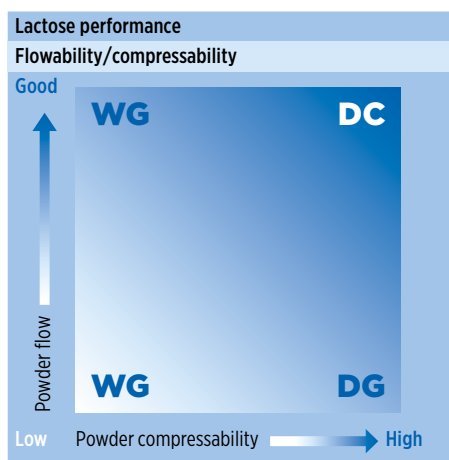


Figure 1: 様々な打錠技術 (DCは直接打錠、WGは湿式造粒、DGは乾式造粒) において要求される粉末混合物の圧縮性と流動性 [3]。

レギュレーション・品質情報

Cellactose® 80の原料であるα乳糖一水和物と粉末セルロースは、Ph. Eur., USP-NF, JPモノグラフの必須条件を満たしています。コ・プロセスの過程において化学修飾は行われておらず、個々の化学的特性は保たれております。したがって、Cellactose® 80はα乳糖一水和物と粉末セルロースの物理的混合物と考えることができます [4]。

Cellactose® 80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の際にご利用いただけます。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・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 has been an EXCiPACT™-certified excipient manufacturer and supplier since 2014.

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

Cellactose® 80は、直接打錠用に開発されていますが、乾式造粒やカプセル充填などにも応用することができます。Cellactose® 80は、各成分の物理的混合物に比べ、圧縮性の向上、優れた流動性、粉末混合で散見される偏析を軽減、付着性能の向上がみられます。混合特性、付着性能の向上により、Cellactose® 80は、低含量処方に適しています。Cellactose® 80の優れた圧縮性は、高含量処方でも錠剤硬度を改善します。低含量・高含量処方においてCellactose® 80は処方開発のフレキシビリティを最大限にします。

- 直接打錠
- 乾式造粒 (ローラードライ、スラッグ)
- カプセル充填

利点

Cellactose® 80

- 卓越した圧縮性および流動性
- 圧縮性の低いAPI (ハーブエキスなど) に最適です。
- 高い原薬との付着性能
- 簡易で経済的なコーティングに適した錠剤表面
- 付着力の高さが、偏析を防ぎ、含量均一性を向上させる可能性があります。



international excipients
certification

粒度分布 (PSD)

Figure 2 は、Cellactose® 80のレーザー回折式による代表的な粒度分布です。Cellactose® 80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と代表値を示します。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、Cellactose® 80の粒度分布規格の一部となっています。

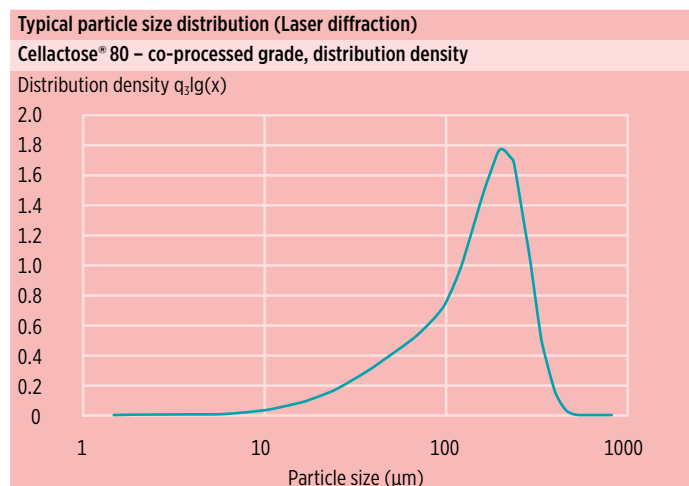
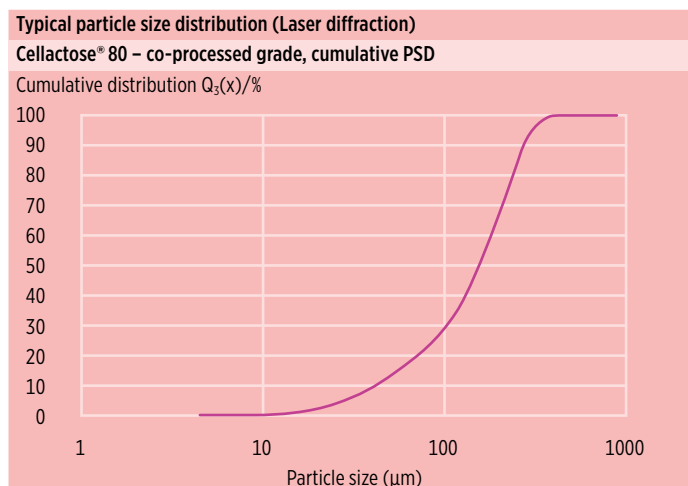


Figure 2: MEGGLEのCellactose® 80の代表的な累積PSD。Sympatec®/Helos & Rodos particle size analyzer による分析。

| Sieve data – co-processed lactose | | |
|-----------------------------------|----------|-------------------|
| | 乳糖の種類 | Cellactose® 80 |
| | | specified/typical |
| 粒度分布 | < 32 µm | NMT 20 % / 7 % |
| Method: | < 160 µm | 35–65 %/54 % |
| Air-jet sieving | < 250 µm | NLT 80 %/93 % |

Figure 3: MEGGLEのCellactose® 80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。

バッチ間の整合性

LE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).

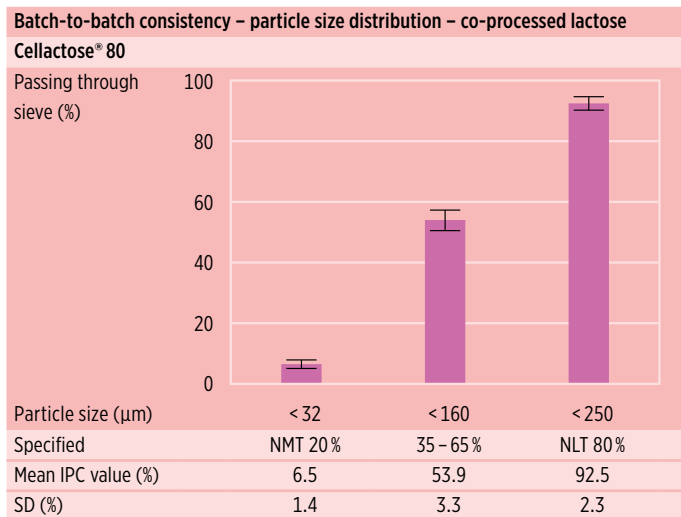


Figure 4: Cellactose® 80の一貫性のある粒度分布 (エアジェットシーブ) は、バッチ間の変動が少ないことを示しています。データは、12ヶ月間の連続したバッチにおける、恒久的な工程内管理 (IPC) から得られたものです。

Isotherms

Cellactose® 80は、粉末セルロース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).

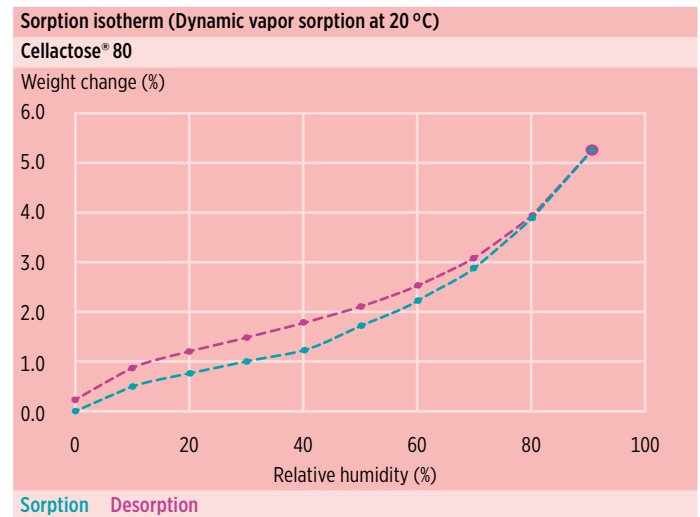


Figure 5: Cellactose® 80の吸脱着等温線 (20 °C)。分析はSPSx-1µ水分吸着試験システムにより実施。

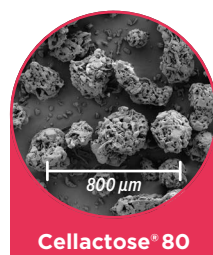


Figure 6: MEGGLEの吸入乳糖グレードのSEM画像 (ZEISS Ultra55 FESEM (U=5 kV, Au/Pd vaporized)使用)

Scanning electron micrograph (SEM)

スプレードライ工程を経ることからCellactose® 80は、ほぼ球状です。Cellactose® 80の全般的な形態により偏析は軽減し、最終製剤の含量均一性が向上します (figure 6).

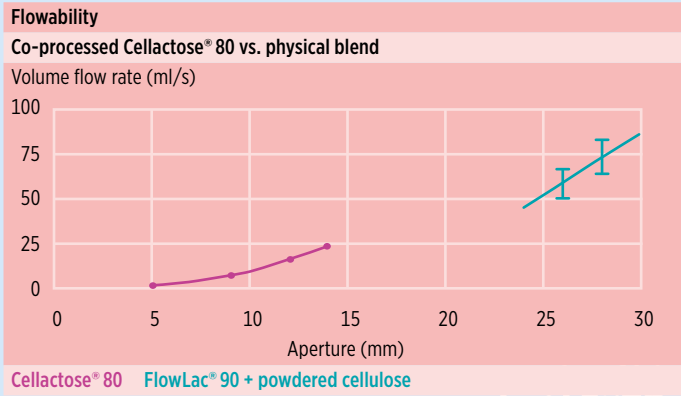


Figure 7: Cellactose® 80と比較可能な物理的混合物のFlowRatex®による開口サイズ(mm,径)の機能としての体積流量(ml/s)の分析。

Powder flow

FlowRatex®を用いた粉体流動性の評価において、Cellactose® 80は、スプレードライ乳糖と粉末セルロースから成る物理混合物に比べて、優れた流動性を示しました。また、物理混合物は、Cellactose® 80と比べて、検体間の差が大きいたことが示されました (figure 7)。

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Cellactose® 80の流動性指標の代表値であり、卓越した流動性を確認することができます。

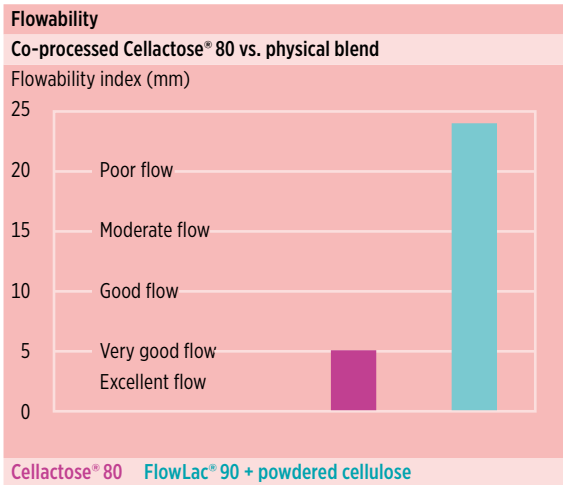


Figure 8: Cellactose® 80とそれに対応する物理的混合物のFlowability index。低い数値がよい流動性を示す。

| 流動性 | | | | | |
|---------------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|---------------|------------------|
| Cellactose® 80 - Co-processed lactose | | | | | |
| | Angle of repose (°) | Density bulk (g/l) | Density tapped (g/l) | Hausner ratio | Carr's index (%) |
| Cellactose® 80 | 34 | 370 | 490 | 1.32 | 24.49 |

Figure 9: Cellactose® 80の代表的な粉体流動性値 Methods according to Ph. Eur. were used.

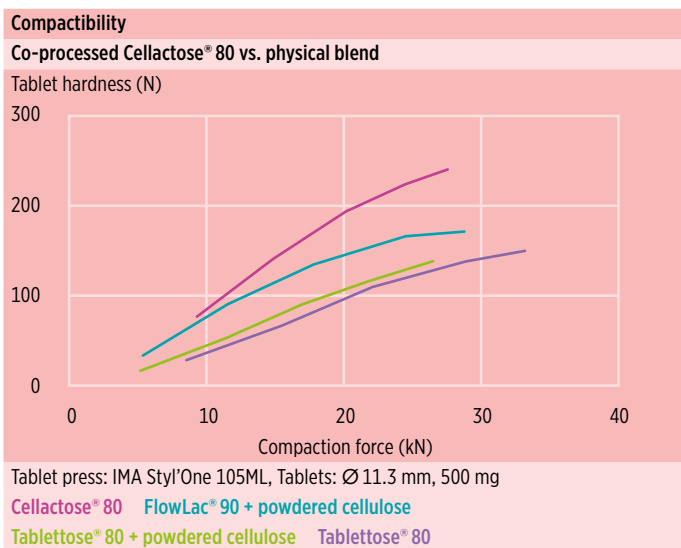


Figure 10: Cellactose® 80を個々の成分の物理的混合物・Tabletose® 80造粒乳糖と比較した錠剤硬度プロファイル。錠剤は打錠機: IMA Styl`one fittet (11.3mm punches)で製した。目標錠剤重量は500mg。

Compactibility and friability

錠剤硬度は、乳糖とセルロースの組み合わせによって高めることができます。Cellactose® 80の圧縮性は、各成分を同じ割合で物理混合する場合より優れています (figure 10)。約70%の薬物から成る高含量処方を実現することができます (figure 11)。卓越した圧縮性により、低い摩損度 (< 1%)を示し (figure 12)、保護コーティングは不要となります。

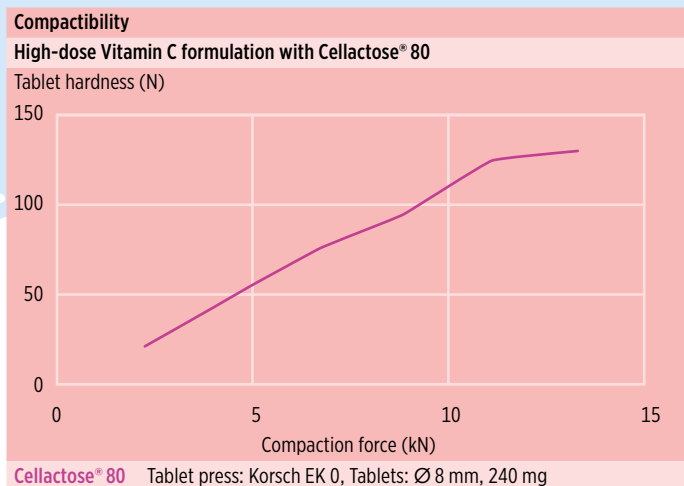


Figure 11: Vitamin C 69%、Cellactose® 80 30%、Compritol 888 1%から成る錠剤の錠剤硬度プロファイル。錠剤は、Korsch EK 0 tablet press fitted (8 mm punches)で製した。目標錠剤重量は240 mg。

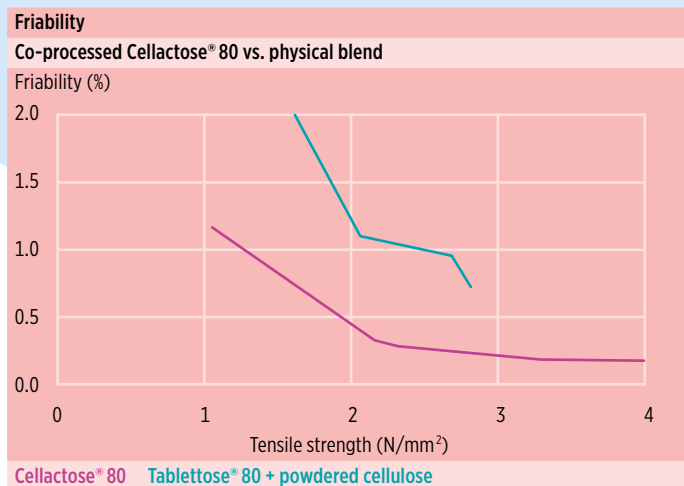


Figure 12: Cellactose® 80 とそれに対応する物理的混合物の錠剤の摩損度。

Adherence capacity

Cellactose® 80は、粒子表面構造により、高い付着性能をもつため、低含量処方非常に適しています。Cellactose® 80は、工程中の偏析を軽減し、最終製剤での高い含量均一性を得ることができます。付着性能の評価のために、他の添加剤とグリベンクラミドを混合しました。付着しなかった薬物は機械的な方法で取り除かれ、残った薬物を測定しました。以下の結果は、他の添加剤と比較してCellactose® 80の優れた付着性能をもつことを明確に示しています (figure 13), [5].



Figure 13: Adherence capacity of 様々な添加剤 [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 14 のとおりです。

| Packaging and shelf life | | | |
|--------------------------|-------|------------------------------------|--------|
| Cellactose® 80 | | | |
| | Size | Material | 品質保証期間 |
| Cellactose® 80 | 20 kg | Paper bag with PE-EVOH-PE inliner | 36ヵ月 |
| | | Carton box with PE-EVOH-PE-inliner | |

Figure 14: MEGGLEのCellactose® 80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 Authorisation Of A Medicinal Product Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [5] P. Schmidt and C. Rubensdörfer (1994). Evaluation of Ludipress as a "Multipurpose Excipient" for DC Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties, *Drug dev. ind. Pharm.* 20(18), 2899-2925.

Submitted by

MEGGLE GmbH & Co. KG
Business Unit Excipients
Megglestrasse 6-12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +49 8071 730
info.excipients@meggle.com
www.meggle-excipients.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