

WE WORK WITH YOUR FUTURE IN MIND



直接打錠法で製造された錠剤の含量均一性

緒言

直接打錠法は錠剤製造において最もシンプルな方法であり、打錠特性が主に医薬品添加剤によって決定される低/中含量の製剤においても必要な工程は混合と打錠のみである。直接打錠法において、特にAPIが低含量の場合に優れた錠剤を製造するためには、薬物の含量均一性確保に寄与する要因を理解することが必要である。これらの要因は、薬物の粒径(図1)、混合方法および主要な医薬品添加剤(充填/結合剤)の選択に集約することができる。本ガイドでは、これら3つの要因について考察し、DFE Pharmaの実験データを用いて説明する。

Component	Particle size distribution (µm)		
	d10	d50	d90
Paracetamol	3.1	18	71
SuperTab 11SD	47	120	208
SuperTab 30GR	50	121	258
SuperTab 21AN	11	149	321
SuperTab 22AN	58	190	340
Pharmacel 102	39	138	260

図1: Sympatecレーザー回折により測定した粒度分布

方法

錠剤の処方は、2%パラセタモール(5 mg相当)、97.5%充填/結合剤および0.5%ステアリン酸マグネシウムである。混合物(4 kg)を、以下に示したそれぞれの混合法により調製し、Kilian RTE-15 AM回転打錠機を用いて、9 mmツーリング(乳糖錠剤)または10 mmツーリング(Pharmacel 102錠剤)で250 mgの錠剤を打錠した。錠剤サンプルを、打錠運転中(約30分)に採取し、採取時間ごとに10錠を用いて重量均一性および含量均一性を試験した。

- 混合法A(解凝集工程なし):パラセタモールおよび充填/結合剤をキューブミキサーで10分間混合し、ステアリン酸マグネシウム添加後、さらに5分間混合した。
- 混合法B(解凝集工程あり):パラセタモール(80 g)と充填/結合剤(500 g)をTurbulaミキサーを用いて回転数90 rpmで5分間混合した。このプレミックスを500µmで篩過し、残りの充填/結合剤を加えキューブミキサーで混合した後滑沢する。含量5 mgのAPIに必要な篩の最大目開きは1000 µmであることから、最終混合物には問題となる大きさの凝集塊が含まれていないことになる。

結果

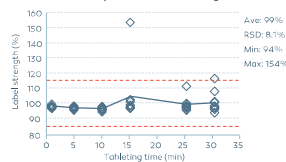
錠剤の含量均一性データを図2にプロットした。混合法Aを用いた場合、許容可能なデータが得られたのはSuperTab 30GRのみであった。混合法Bを用いた場合、いずれの充填/結合剤を使っても分析した錠剤が不適合になることはなく、篩過工程により凝集塊が臨界未満まで効果的に減少されたことが示された。充填/結合剤による各データの違いはほとんどなかったことから、錠剤の直接打錠法における解凝集工程の重要性が確認された。

結論

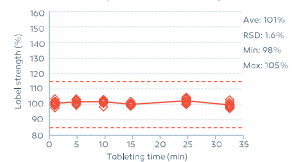
錠剤の含量均一性データを図2にプロットした。直接打錠法による錠剤の含量均一性は、次の3つの要因により確保できる。

- APIが、適切に分散できるよう十分に小さい粒径であること。
- 打錠用混合物の調製時に事前混合と解凝集工程を組み入れることにより、APIを十分に分散させること。
- 凝集塊の分散のために流動性が高く、薬物付着性の高い表面特性を持つ添加剤を用いること。

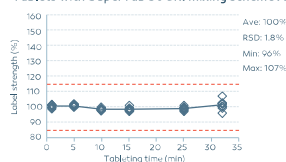
Tablets with SuperTab 11SD: mixing scheme A



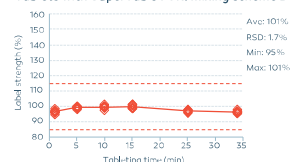
Tablets with SuperTab 11SD: mixing scheme B



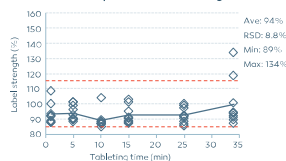
Tablets with SuperTab 30GR: mixing scheme A



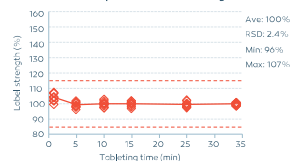
Tablets with SuperTab 30GR: mixing scheme B



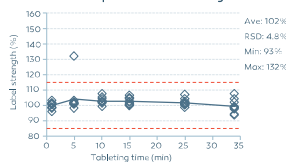
Tablets with SuperTab 21AN: mixing scheme A



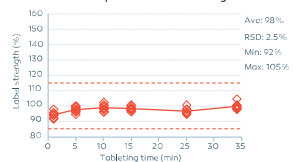
Tablets with SuperTab 21AN: mixing scheme B



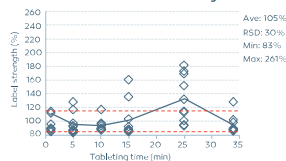
Tablets with SuperTab 22AN: mixing scheme A



Tablets with SuperTab 22AN: mixing scheme B



Tablets with Pharmacel 102: mixing scheme A



Tablets with Pharmacel 102: mixing scheme B

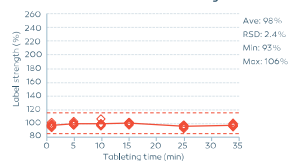


図2:2種の混合法および5種の充填/結合剤を用いた錠剤の測定結果プロット