

WE WORK WITH
YOUR FUTURE
IN MIND



ミニタブレットの製造における SuperTab[®] 40LLの活用

Sunil Kumar N, Bastiaan HJ Dickhoff, DFE Pharma, Goch

目的

欧州医薬品庁の「Guideline on Pharmaceutical development of medicines for paediatric use (小児用医薬品の開発ガイドライン)」¹⁾によると、ミニタブレットの概念は、小児の状態や飲みこみやすさを考慮して模索すべきであるとし、直径3mm以下の錠剤をミニタブレットとしている²⁾。ミニタブレットは、有効成分の用量を錠剤重量の55%まで漸増できる柔軟性があり、硬ゼラチンカプセルや分包に充填することもできる。また、ミニタブレットディスペンサーから分包調剤することも可能である³⁾。ミニタブレットの利点については、Biplab Mらによる研究論文に要約されている⁴⁾。そこで説明されている利点のうち最も重要な点は、(1)ミニタブレットであれば小児や高齢者が服用しやすい、(2)用量を微量に調整できる柔軟性がある、ということである⁵⁾。

ミニタブレットはサイズが小さいため、重量変動、崩壊時間、含量均一性、摩耗度および引張強度などに関して製造上および

工程内管理において課題が生じる⁶⁾。ミニタブレットの製造は、有効成分の含有量が中～高含量であるため、標準的な錠剤の製造より大きな課題があると考えられている(例:小さなダイへの充填時の流動性)。ダイへの粉体充填時の流動性は、粒子間相互作用と粒子-壁間相互作用との組み合わせで決定される⁶⁾。

方法

新しく発売されたSuperTab[®] 40LL(物性を表1に示す)には大きな特徴がある。ここではミニタブレットへの応用について評価した。乳糖とラクチトール水和物は、安全で不活性な添加剤である。SuperTab[®] 40LLコ-プロセス顆粒は、2つの安全で不活性な添加剤 — 乳糖とラクチトール水和物のそれぞれの特徴を相乗的に利用した結果、極めて優れた溶解性と流動性、さらに高含量処方にも対応できる粉末圧縮性を得ることができた。

SuperTab[®] 40LLの高い機能性を立証するため、ミニタブレットを調製した。機能的な添加剤(SuperTab[®] 40LL、SuperTab[®] 24AN / Pharmacel 102(50:50)、市販されているコ-プロセス添加剤)に、それぞれ0～45%アセトアミノフ

エン(D50:38 μ m)および4% Primelloseを加え、Turbulaブレンダーにおいて62rpmで8分間混合した。1%ステアリン酸マグネシウムを追加し、さらに62rpmで2分間混合した。凹型3mmマルチチップパンチセットを用い、7KNの圧縮力でミニタブレットを打錠した。

結果

新製品のSuperTab[®] 40LLは、MCCを含む不溶性の市販コ-プロセス添加剤と類似の圧縮特性を示している(図1)。市販コ-プロセス添加剤(35%)や乳糖とMCCの物理的混合物(30%)に比べ、SuperTab[®] 40LLの打錠可能な薬物量(40%)は最大であった。

従って、SuperTab[®] 40LLは流動性(図2)、圧縮性に極めて優れた可溶性添加剤と言える。Calvin Sunらによると⁶⁾、高速打錠には少なくとも8.6の流動機能係数(FFC)が必要であるとされているが、SuperTab[®] 40LLは、薬物量が30%であっても、優れた流動性[FFC > 8.6]を示している。

Parameter	Specification	Typical
%w/w lactitol	4.0 - 6.0	5.0
%w/w water (KF)	Max. 2.0%	1.0
Bulk density (kg/m ³) 530	-	530
Tapped density (kg/m ³)	-	630
FFC (-)	-	45
x50 (Sympatec) (micron)	130-220	170

表1: SuperTab[®] 40LLの物性パラメータ

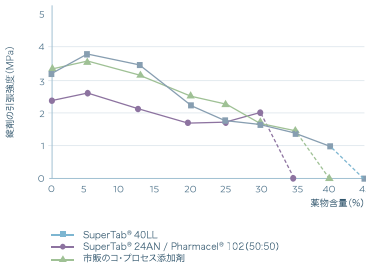


図1: 引張強度とミニタブレットの薬物含量の相関

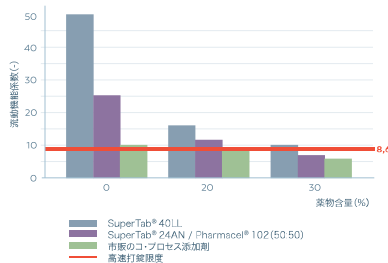


図2: SuperTab[®] 40LLと市販のコ-プロセス添加剤および乳糖とMCCとの物理的

結論

SuperTab[®] 40LLは極めて機能的な可溶性添加剤である。その粒子構造により、流動性と希釈性が良好となる。コ-プロセスされた粒子であるため、各コンポーネント単独の機能性よりも顕著に優れた性能を示している。以上のことから、SuperTab[®] 40LLは、ミニタブレットや高薬物含量の処方および水分の影響を受けやすい薬物の確実な直打に推奨される。

References

1. European medicines agencies - Guideline on Pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2, 1 August 2013.
2. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures. P. Lennartz, J.B. Mielck. International Journal of Pharmaceutics 173 (1998) 75-85.
3. Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool. Biplab M et al. International Journal of Pharmaceutics 525 (2017) 149-159.
4. Minitablets presentation. DFE Pharma 2017

5. http://www.pharmaceutical_technology.com/contractors/drug_delivery/baldamedical/baldamedical2.html (accessed on 7th Jun 2017)
6. Reproducibility of flow properties of microcrystalline cellulose - Avicel PH102. Calvin Sun et al. Powder technology, 2011, Vol 212, Issue 1, Pg 253-257.

dfepharma.com