

極めて低含量錠剤の直打における 含量均一性確保への対策

- ラクトースの粒子設計
- 混合プラン
- 機能性賦形剤

低含量処方において直打の問題点

パラメータ	低含量	中含量	高含量
原薬量	< 5mg	5 - 50mg	> 50mg
250mg タブレット中の割合	< 2%	2 - 20%	> 20%

API usage scale	API usage scale (Color gradient bar)		
含量均一性	大きな懸念	あまり問題とはならない	25%以上では全く問題と ならない
流動性	直打乳糖で多くの 場合解決可能	粉碎された薬物が流動 性を妨げる可能性あり	薬物の流動性に 大きく依存
成形性	直打乳糖で多くの 場合解決可能	大きな問題となること はあまりない	薬物の成形性に 大きく依存
対策	DFE Pharma スプレードライ 造粒した乳糖	全てのDFE Pharma直打用乳糖、あるいは直打用乳 糖とMCCの併用	

素錠、フィルムコーティング錠、ハードゼラチンカプセル剤の局方要件：

- 薬物が25mgまたは25重量%未満の場合、投与単位の均一性をアッセイで確認する必要あり
- 薬物が25mg、25%を超える場合は、重量のバラつきをもって均一性を判断できる

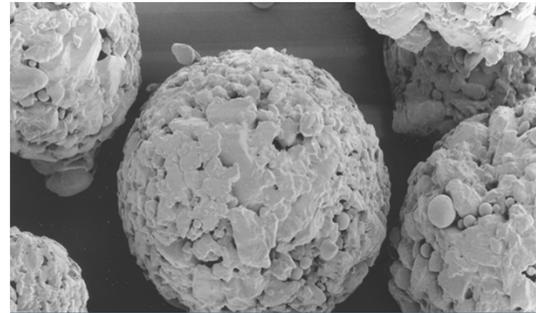
①ラクトースの粒子設計

- スプレードライ乳糖
- 造粒乳糖
- 無水乳糖

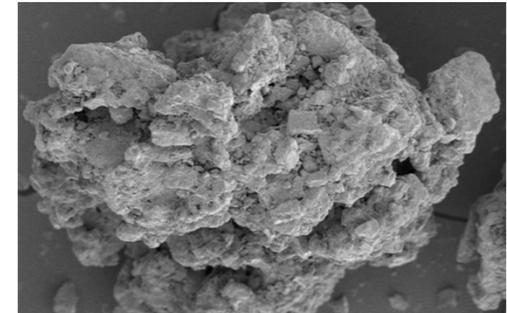


表面構造が流動特性を決定

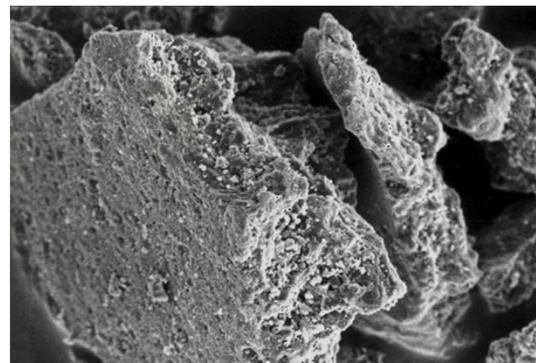
スプレードライ乳糖(上左)と造粒乳糖(上右)は、乳糖微粒子の造粒により凹角の表面構造を持つ。



スプレードライ乳糖



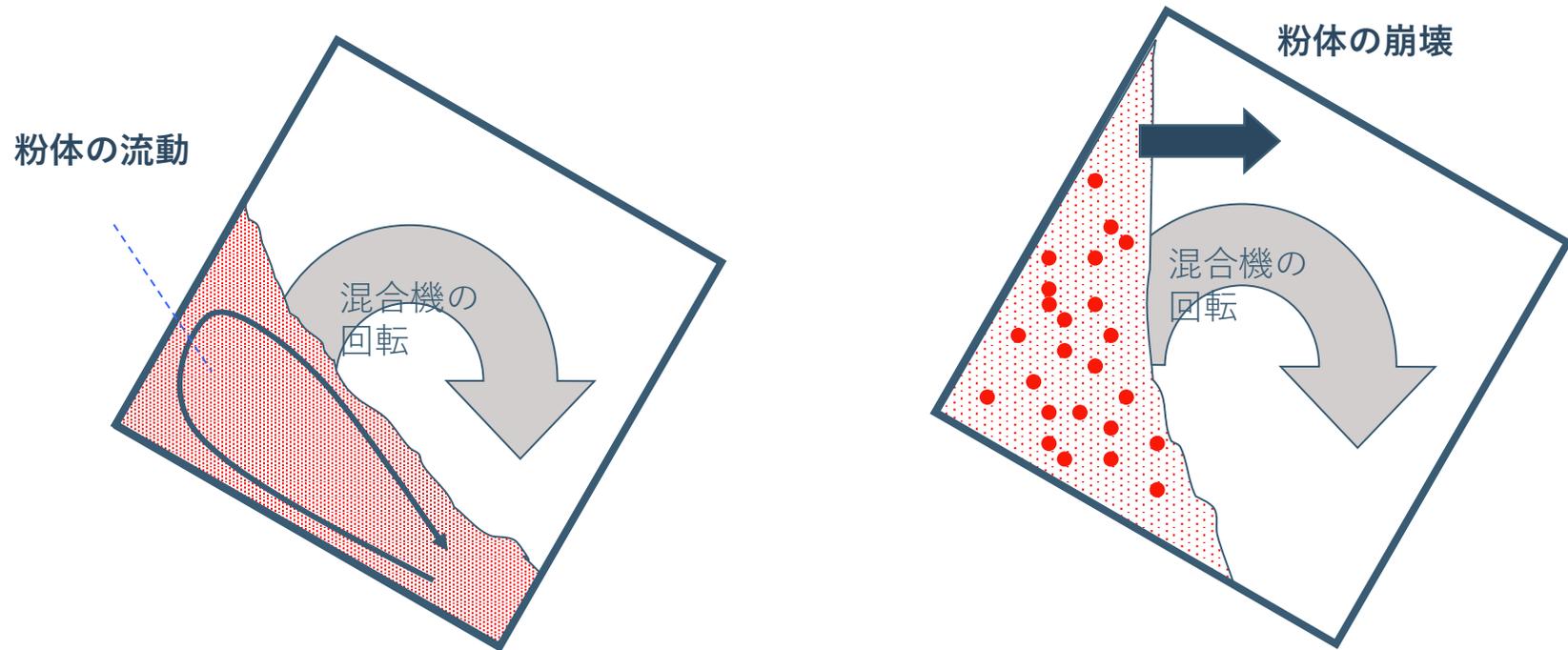
造粒乳糖



ローラードライ乳糖

解凝集の原理

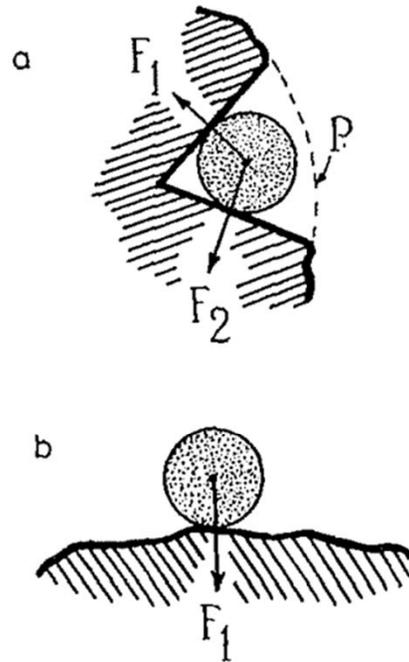
- より良い流動性 > 粉体層内の動きの増加 > 解凝集



流動性の優れた粉体は安息角が小さい：粉体層内に「回転」動が発生 ⇒ APIの大きな赤い凝集体（右のグラフ）を「ボールミル」

流動性の悪い粉体は安息角が大きい：塊のまま落ちるか崩れる > 粉体層内の動きが少ない > 凝集体が「ボールミル」されにくい

ポーラス構造の添加剤は混合の安定性を向上



次の理由から混合の安定性を向上

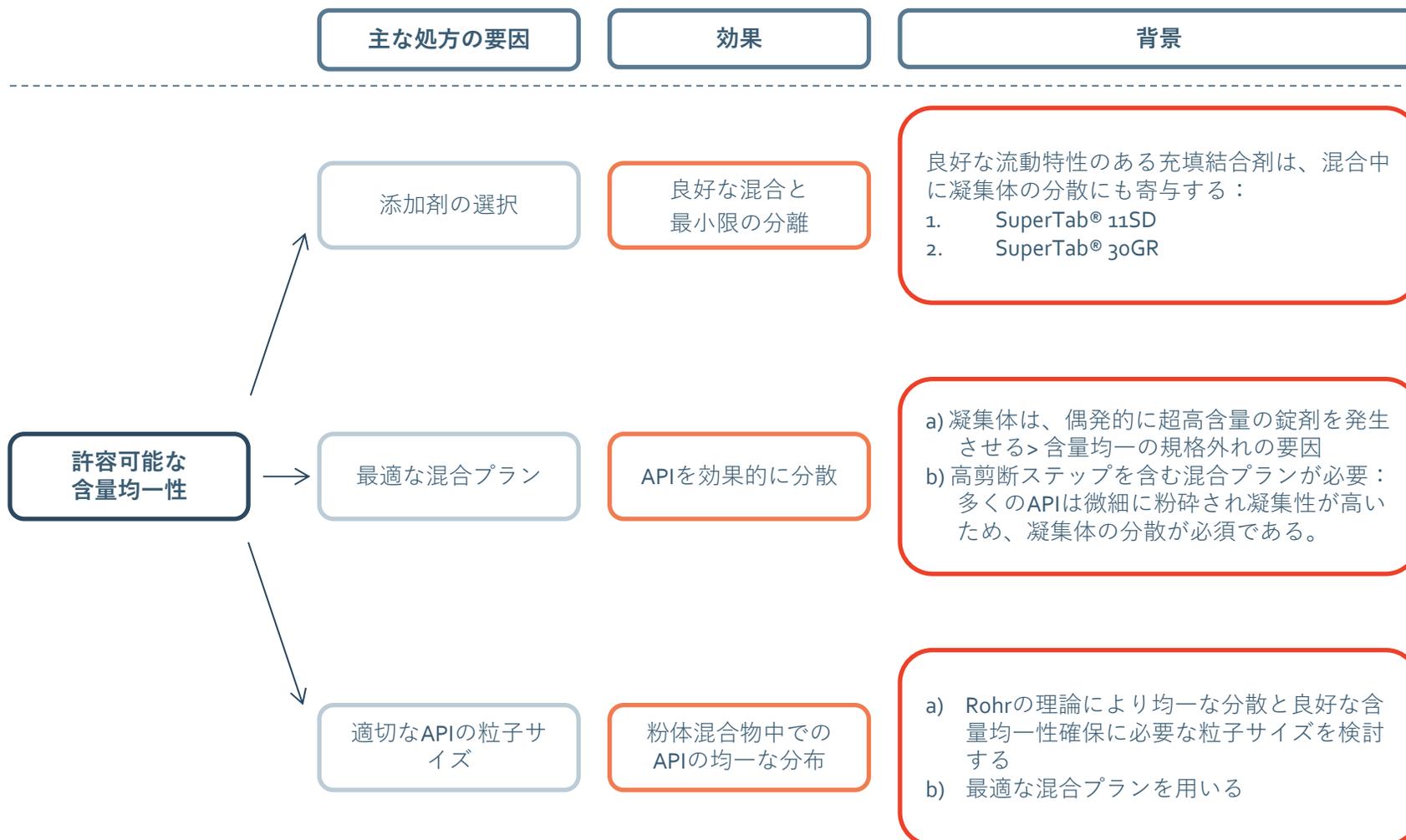
- 薬物と添加剤の接触点が複数存在
- 混合中に発生する分散力（回転と摩擦）から薬物粒子を保護

FIG. 4. Diagram showing drug particle adhered (a) in a cleft on an excipient particle surface and (b) on a smooth excipient surface (the arrows represent adhesion forces, F , at point contacts and P is the equivalent spherical projected perimeter).*

*Order out of chaos, J.N. Staniforth, J Pharm Pharmacol. 1987 May;39(5):329-34

低含量処方の一貫性確保への直打ソリューション

低含量処方の特性は、添加剤によって決定される。

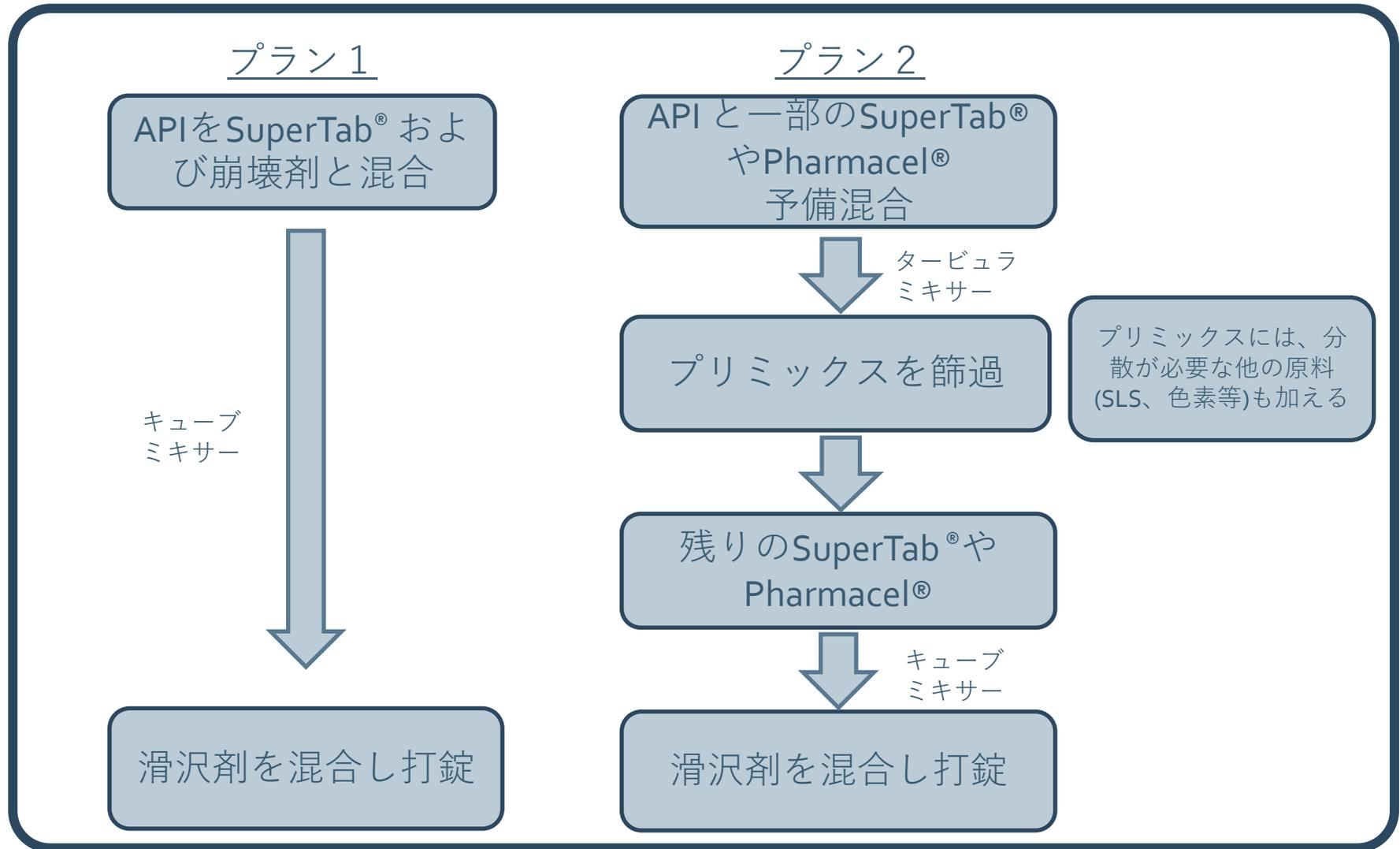


②混合プラン

- 解凝集工程



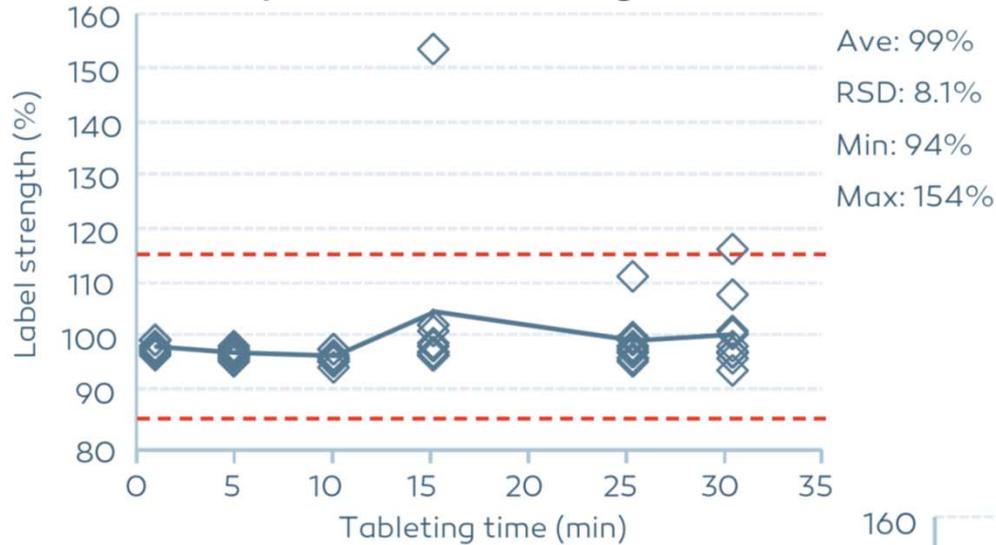
混合プラン



処方：2% パラセタモール (x50 = 18 μ m)、97.5% SuperTab®・Pharmacel®、0.5% MgS

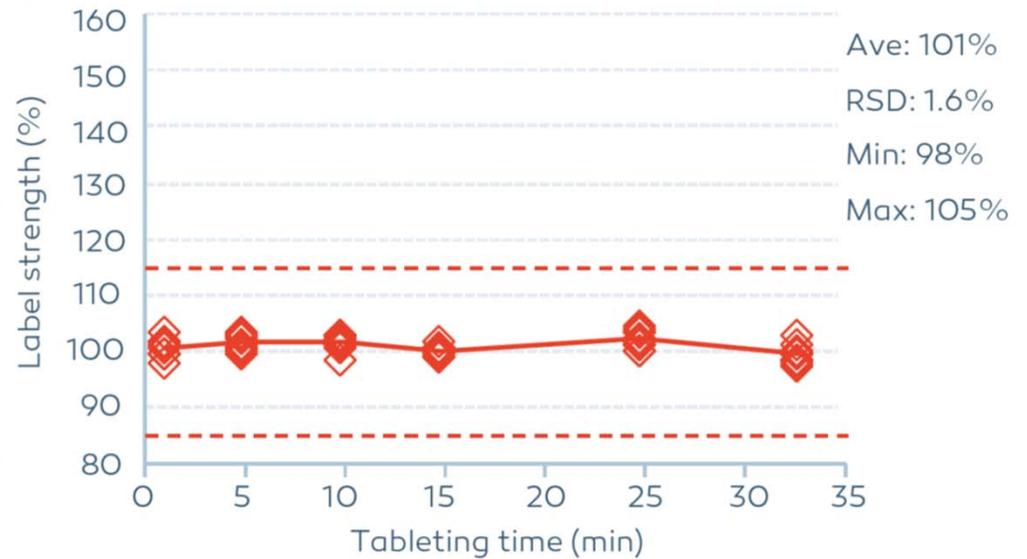
スプレードライ乳糖

SuperTab 11SD / 5 mg dose



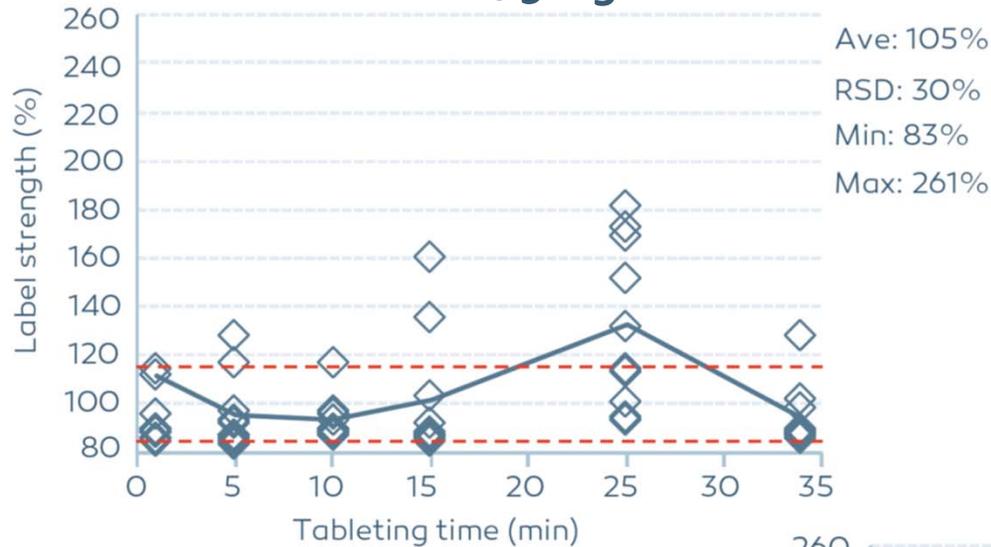
流動性の優れたSuperTab® 11SD は、混合プラン1（左）でも凝集を減少：60錠中1錠のみ表示量の15%以上を示した

プラン2（右）ではより幅の狭いデータが得られた：今回は60錠中60錠すべてが、表示量の5%以内であった



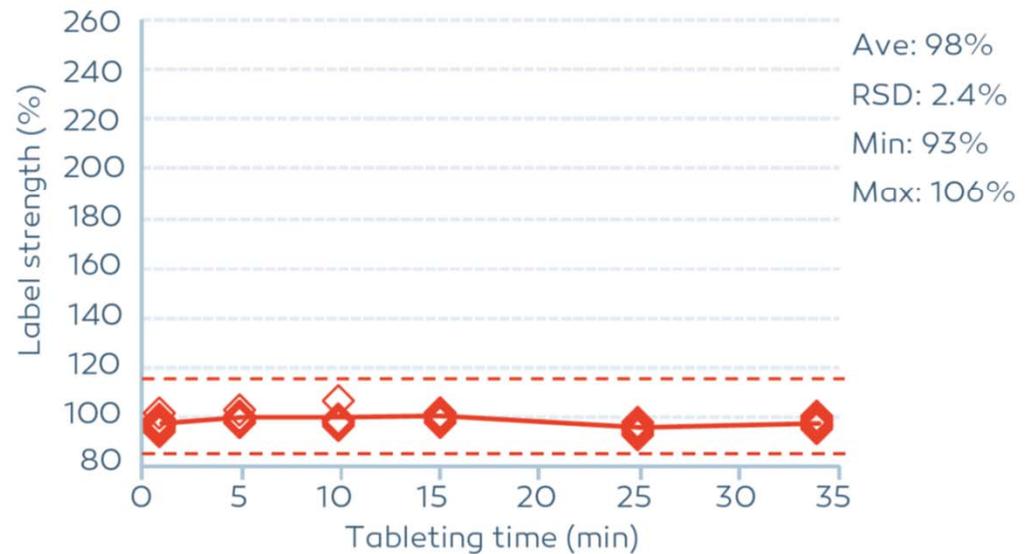
結晶セルロース

Pharmacel 102 / 5 mg dose

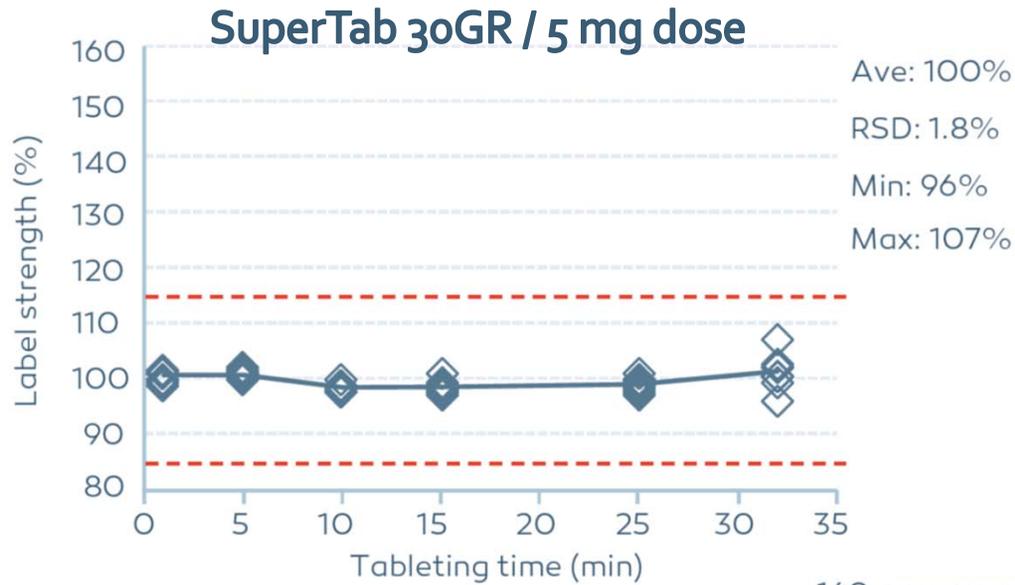
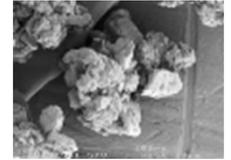


Pharmacel® を用いた処方をプラン₁ (左) で混合した場合、多くの錠剤に凝集体が含まれた。

プラン₂ (右) で混合した場合は、大きな改善が見られた。これは、凝集したAPIが篩過工程で効果的に解凝集されるためである。

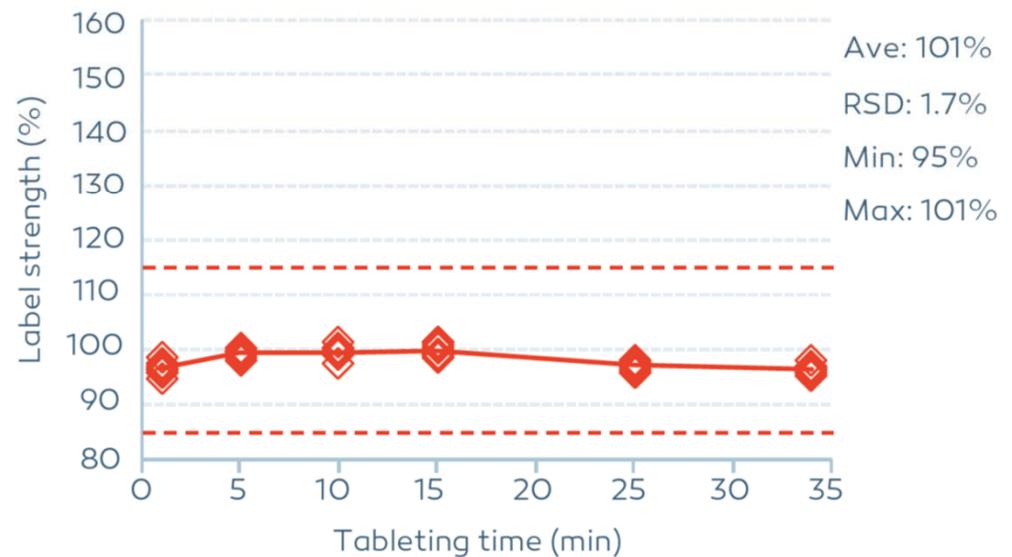


造粒乳糖

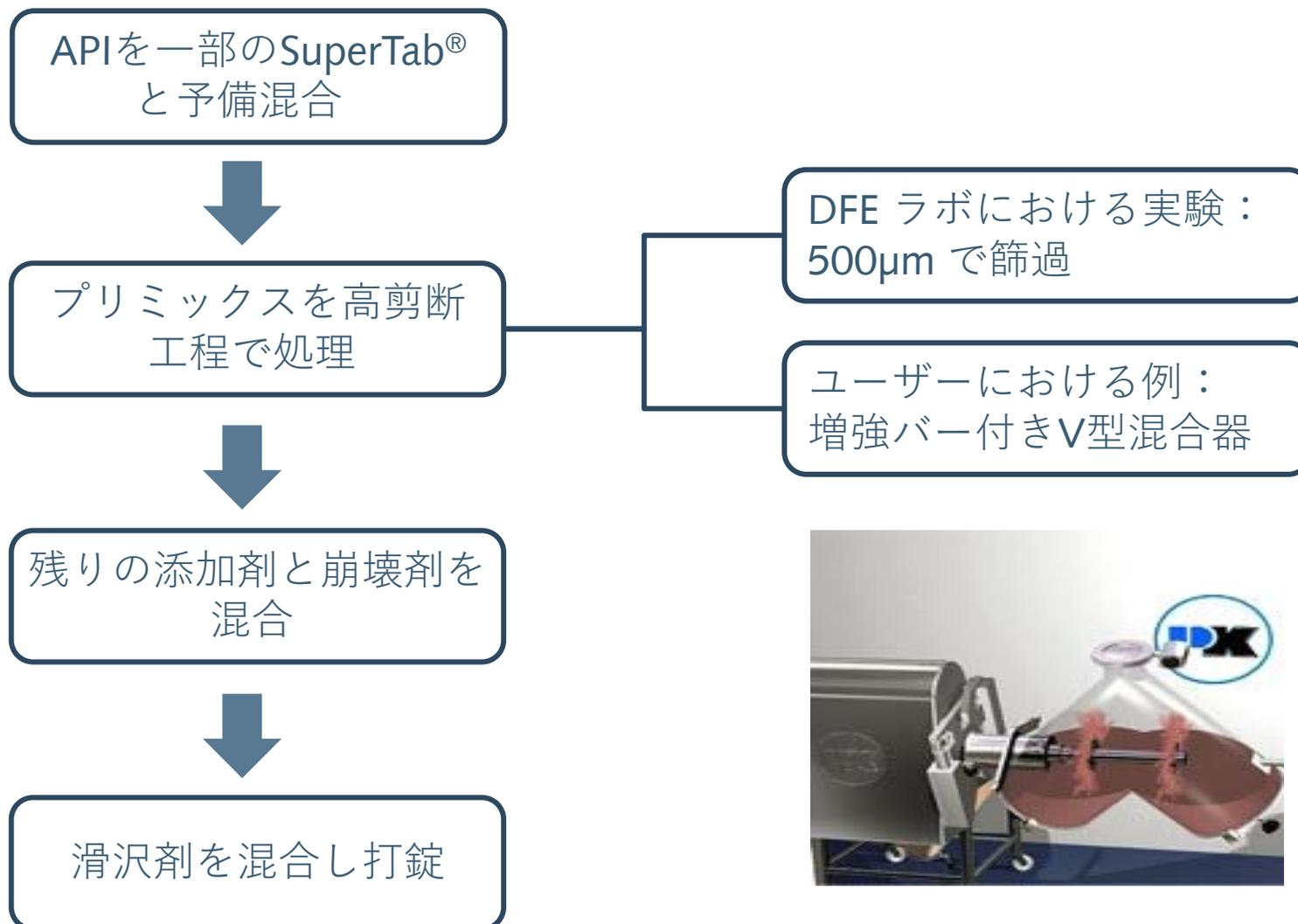


SuperTab 30GR を用いた処方では、単純な混合プラン₁ (左) の場合でも凝集は全くみられなかった

プラン₂ (右) で混合した場合、更なる改善の可能性が少ないが、凝集をなくすための高剪断混合工程を入れることで、より良い含量均一性及び経時的安定性を実現できる



推奨する直打工程



③機能性賦形剤

- SuperTab 11SD
- SuperTab 30GR

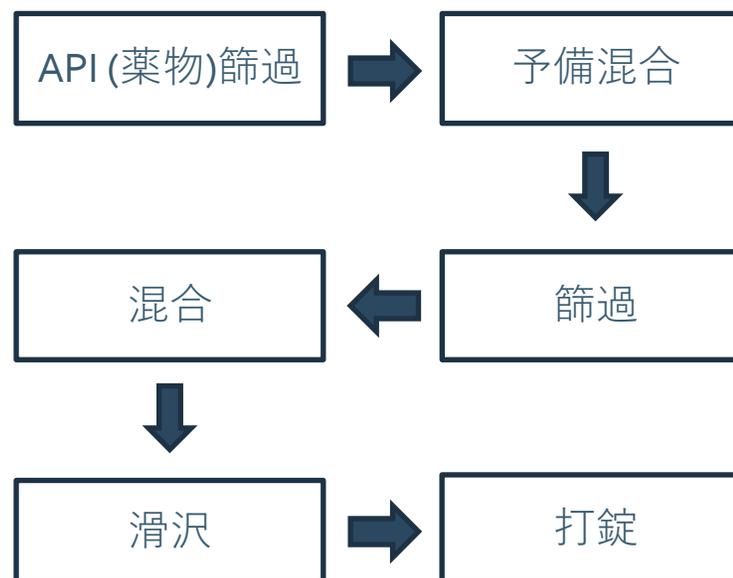


直打乳糖により、低含量処方を成功させる

サルブタモールの実用例:

1 kg製品バッチを次のように準備:

- API (サルブタモール、 $x50 = 18 \mu\text{m}$ 、 $x90 = 42 \mu\text{m}$) を $500 \mu\text{m}$ で篩過 (APIを解凝集)。
- APIを、60%w / wの乳糖とTurbulaミキサーで8分間混合。
- 混合物を $500 \mu\text{m}$ で篩過。
- 残りの乳糖を加えさらに5分間Turbulaミキサーで混合。
- 0.5%w/wのステアリン酸マグネシウムを加えさらに2分間混合。
- 打錠圧10kN、9mmのR錠



製剤含量とサンプリング

1混合物あたり20個のサンプルを採取。
サンプルサイズ500mg

含量規格：

- 0.005%w/wまたは混合物1kgあたり0.05g API
- 0.015%w/wまたは混合物1kgあたり0.15g API
- 0.05%w/wまたは混合物1kgあたり0.5g API
- 0.15%w/wまたは混合物1kgあたり1.5g API
- 0.5%w/wまたは混合物1kgあたり5g API

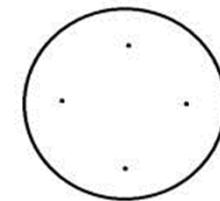
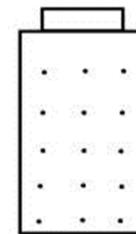
錠剤重量の目標値= 200 mg

錠剤の含量規格：0.01~1.0 mg API/錠

理論的には、0.01 mgの錠剤の含量均一性を確保するには、必要となるAPIの粒径（ d_{50} ）が7~10 μm である。

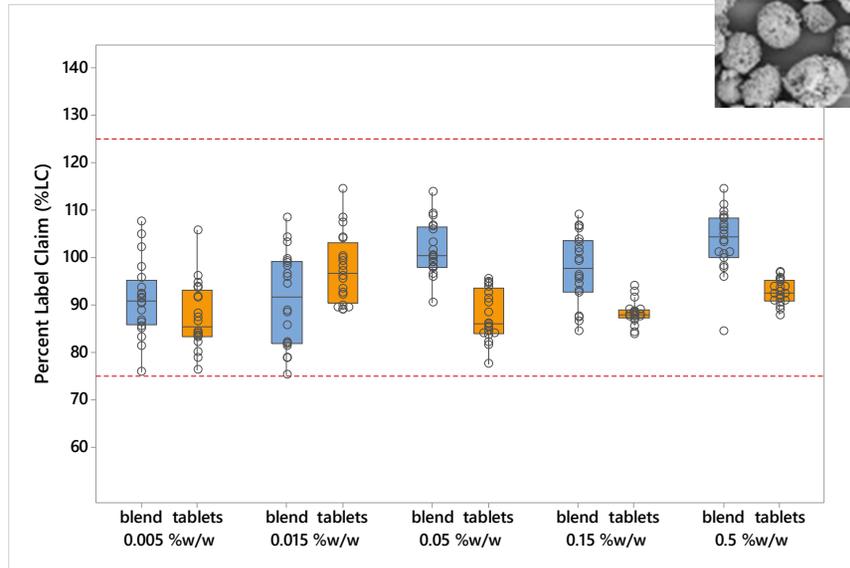
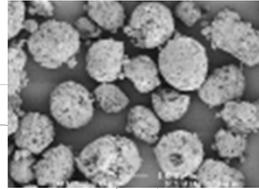
1バッチあたり20錠を分析。

混合物からのサンプリング操作は、最終製品（錠剤等）からのより難しいことは、一般的に知られている。



球形のSuperTab® 11SDは低含量域でも含量均一性を確保する

SuperTab® 11SD

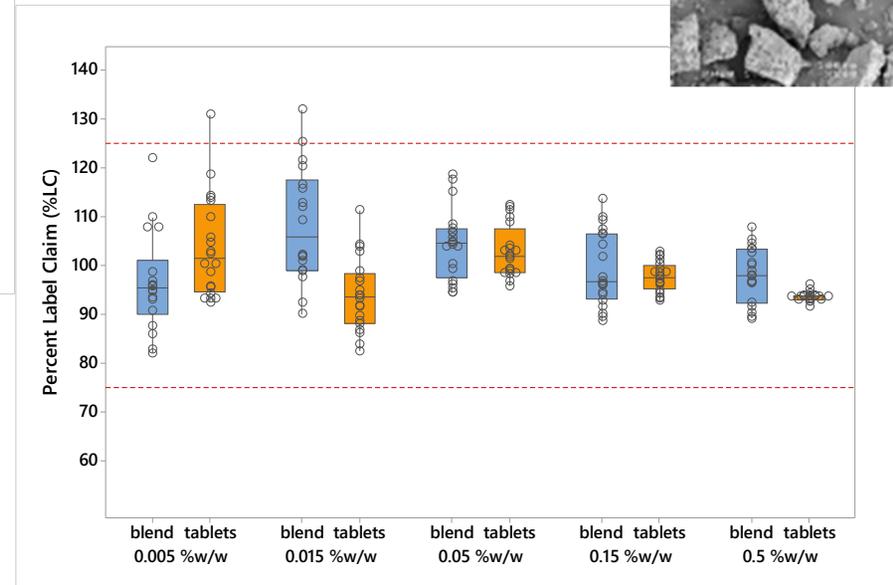
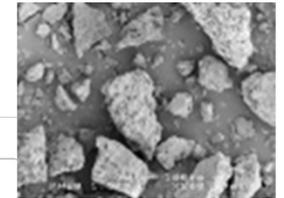


一般値：

x50 = 120 μ m
 BD = 0.60 g/ml
 HR = 1.20
 ffc = 15

ポーラスのスプレードライ乳糖により、含量の極めて低い処方も「簡便に」調製できる。

SuperTab® 21AN

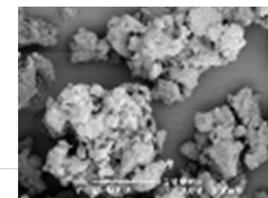
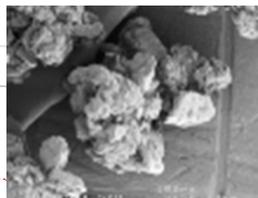
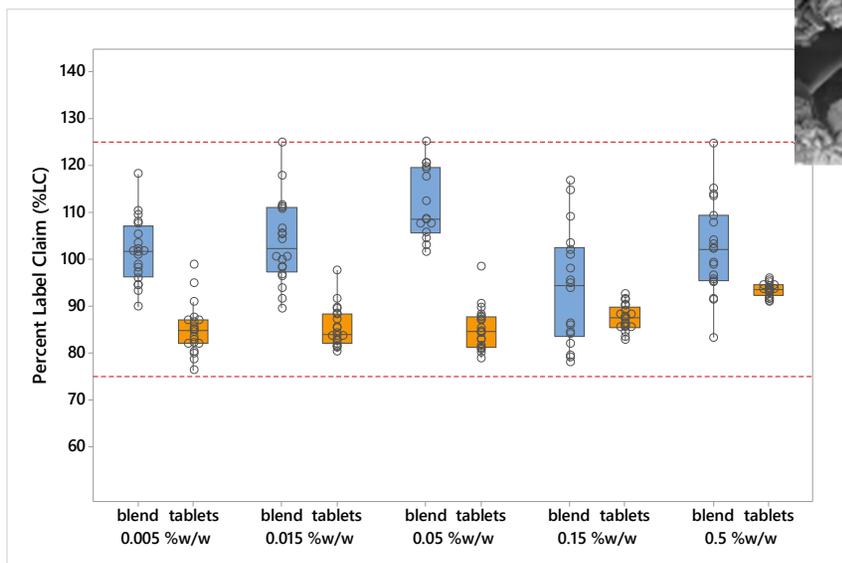


一般値：

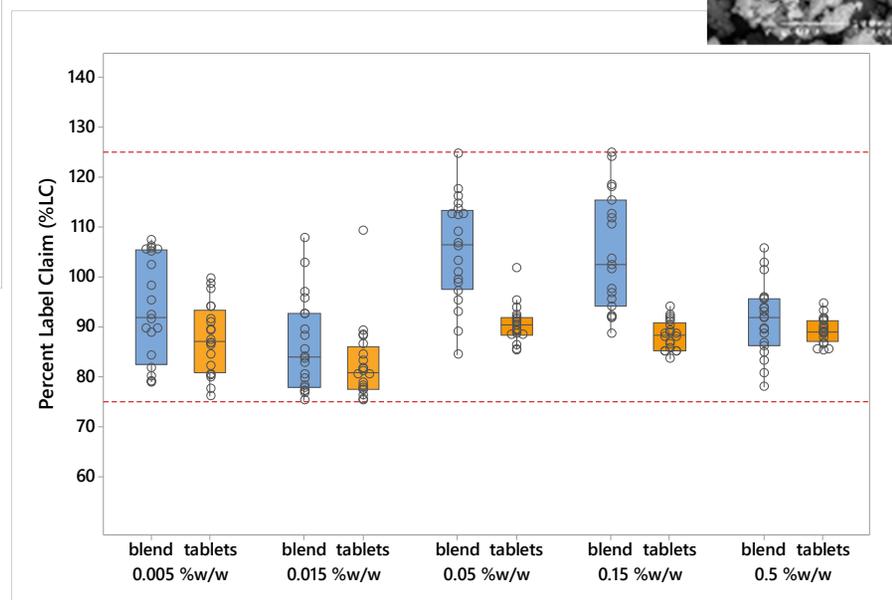
x50 = 170 μ m
 BD = 0.72 g/mL
 HR = 1.25
 ffc = 10

造粒乳糖は含量偏析の防止効果がある

SuperTab® 30GR



SuperTab® 24AN



一般値：

$x_{50} = 140 \mu\text{m}$

$\text{BD} = 0.55 \text{ g/mL}$

$\text{HR} = 1.22$

$\text{ffc} = 27$

設備への付着による原薬のロス、または混合時や混合後に起こった含量偏析が可能である。後者は最適化された混合工程により抑制できる。

一般値：

$x_{50} = 130 \mu\text{m}$

$\text{BD} = 0.49 \text{ g/mL}$

$\text{HR} = 1.24$

$\text{ffc} = 27$

まとめ

- SuperTab® 11SD, SuperTab® 30GRのような流動性のよい直打用添加剤は、粒子の運動による落下エネルギーが大きく、ボールミルのような解砕効果がある。
- 極めて低含量の処方混合において、SuperTab® 11SDのポーラスな表面構造が原薬粒子を挟むことで偏析を抑制し、含量均一性を確保する。
- DFE Pharmaの機能性直打用添加剤と、最適な混合プロセスを併せれば、極めて高い含量均一性と工程安定性を実現できる。

