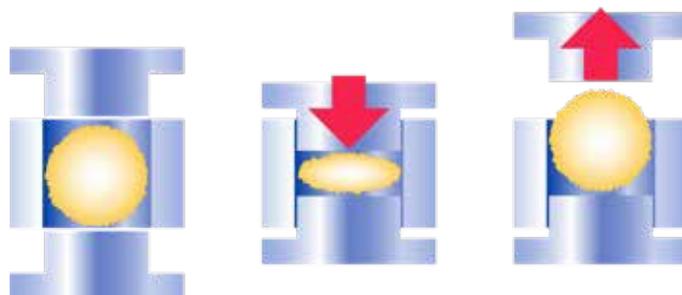




ケーススタディ

**MEGGLEの添加剤を用いて、
弾性変形の課題を克服する**

- カプトプリルを事例としたケーススタディ



Creator: *Guilherme Brandão & Gabrielli Vitória da Cunha* | Product(s): *FlowLac® 100, CombiLac®*





1. まとめ

本研究では、乳糖をベースとした添加剤による、従来のカプトプリル製剤における課題の解決方法が示された。また、これらの添加剤を用いた、弾性変形を伴う原薬によって発生する、製造プロセスにおける課題に対する改善方法が明らかとなった。

前述のように、カプトプリルは弾性変形を伴う分子で構成されているため、製造時における錠剤のキャッピング等の打錠障害の発生のほか、高い摩損度や錠剤の硬度にばらつきが生じるといった問題が発生する。

本研究の最後では、添加剤の適切な選択によってこれらの課題を克服し、非常に安定したプロセスでの製造が可能になることが示された。カプトプリルの性能を比較するために、通常のスプレードライ乳糖 FlowLac[®] 100と、乳糖水和物（70%）、結晶セルロース（20%）、コーンスターチ（10%）を配合したコ・プロセス添加剤である CombiLac[®] の2種類の添加剤が使用された。CombiLac[®] を用いた処方では、低い打圧でも優れた機械的安定性を達成することができた。また、錠剤の硬度は高く、摩損度はないか低い程度で、キャッピング傾向もなく崩壊時間も優れていた。

このケーススタディは、CombiLac[®] が困難な有効成分を含む開発を促進できる堅牢性と品質を持ち合わせていることに加え、スケールアップ時のプロセスを簡素化するのに最適であると明らかにした。





概要

2	要旨	4
3	目的	4
4	材料と方法	4
5	結果と考察	6
	5.1 錠剤の成形性	6
	5.2 錠剤の重量	6
	5.3 錠剤の硬度	7
	5.4 錠剤の崩壊性	8
	5.5 錠剤の摩損度	8
6	結論と提言	9





2. 要旨

有効成分が弾性変形を伴う医薬品の開発は常に困難である。なぜなら、弾性力は製剤の打錠に影響し、キャッピングや、低硬度・高摩損を伴う錠剤の発生に関与するからだ。そのため、弾性変形の影響をマスクングできる添加剤を用いて理想的な製剤を見出すことは、製造プロセスの品質と安定性を確保し、良好な錠剤特性を備えた錠剤を得るために必要なことである。

弾性変形を引き起こす有効成分の一つとして、固形製剤として販売されている降圧剤カプトプリルがある。従来のカプトプリル製剤では、弾性変形の影響をマスクングできないことが多く、製造時のみならず医薬品の有効性にも重大な影響を及ぼす可能性がある。

3. 目的

本研究の目的は、従来のカプトプリル製剤が直面する課題に対し、乳糖をベースとした技術的な添加剤がどのようにその課題を改善し、より効果的で堅牢なスケーリングをもたらすかを明らかにすることである。

4. 材料と方法

これらの研究のために3種類の製剤を設計した。

2リットル容器のタービュラミキサーT2F (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik)を用いて、滑沢剤以外の原料を42 rpmで15分間混合し、滑沢剤を添加後さらに3分間混合した。

その後、ソフトウェア「The Director[®]」(SMI社、米国)により制御されたパイロットスケールのロータリー打錠機Piccola-D (Riva SA社、アルゼンチン)を使用し、直接打錠法により打錠した。打圧は重量式フィーダを用いて行い、7 mmの円形凹型杵を使用して130 mgの錠剤となるように打錠機の回転速度(20 rpmおよび50 rpm)と打圧(5 kN、10 kN、15 kN、20 kN)を変えながら打錠し、それぞれのサンプルを評価した。





添加剤	機能	F.1	F.2	F.3
カプトプリル	原薬	19.23	19.23	19.23
FlowLac [®] 100	賦形剤	77.27	54.8	-
CombiLac [®]	賦形剤	-	-	78.27
結晶セルロース	賦形剤	-	15.67	-
コーンスターチ	崩壊剤	-	7.8	-
クロスポビドン	崩壊剤	2.5	1.5	1.5
Aerosil [®] 200 Pharma	流動化剤	0.5	0.5	0.5
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.5	0.5	0.5

表1：検討した錠剤の組成：%

処方F.1は、FlowLac[®] 100を用いた標準処方。

処方F.2は、CombiLac[®]の代わりに、構成成分である乳糖（FlowLac[®] 100）、結晶セルロースおよびコーンスターチをCombiLac[®]と同じ比率（7:2:1）で配合した処方。

処方F.3は、70%の α -乳糖、20%の結晶セルロースおよび10%のコーンスターチを含有する、コ・プロセス添加剤であるCombiLac[®]を用いた処方。

処方F.2とF.3の比較は、スプレードライによるコ・プロセスと物理混合との結果の違いを示すことを目的としている。

錠剤重量／重量のばらつき (USP-NF <2091>)

20錠を分析用秤で個別に秤量し、平均重量と偏差係数を求めた。

錠剤硬度 (USP-NF <1217>)

10錠をERWEKA TBH 125硬度計を用いて試験した。

錠剤の崩壊性(USP-NF <701>)

6錠を37°Cの水とETHIK崩壊装置を用い、USP-NF法に従って崩壊性を調査した。

錠剤の摩損度 (USP-NF <1216>)

20個の錠剤の粉塵を取り除いて重量を測定し(w1)、USP-NFに準拠したETHIK 摩損度試験装置に25 rpm で4分間かけた。その後、錠剤の粉塵を取り除いた後、再度錠剤重量を測定した(w2)。

- パラメーターを用いたプロセス／実験のセットアップ
- データ収集の準備／データ収集
- 文書





5. 結果と考察

5.1 錠剤の成形性

製造プロセス中では、どの処方も優れた流動性を示し、粉末は漏斗をよどみなく流れて金型に適切に充填された。

しかし、カプトプリル分子の弾性変形により、処方F.1では打錠速度を20 rpmから50 rpmに、打圧を10 kNから15 kNに上げると、ラミネーションが発生した。処方F.2では、両方の打錠速度で打圧を15 kNおよび20 kNに増加させた時に同様の事象が繰り返されたが、処方F.3では20 kNかつ50 rpmの場合にのみ発生した。

打錠工程では、添加剤の優れた流動性と圧縮特性にもかかわらず、処方F.1やF.2のような従来の製剤では弾性力の特性に対処できず、キャッピング等の打錠障害が見られた。

5.2 錠剤の重量

処方中の添加剤が、さまざまなパラメーターにおいて均質性を維持できるかどうかを検証する目的で、錠剤の重量と重量のばらつきを調査した。

3つの処方すべてにおいて、FlowLac[®] 100およびCombiLac[®]から優れた流動性が観察され、重量のばらつきは少なく、USP-NF規格外の重量の錠剤が観察された試験はなかった。

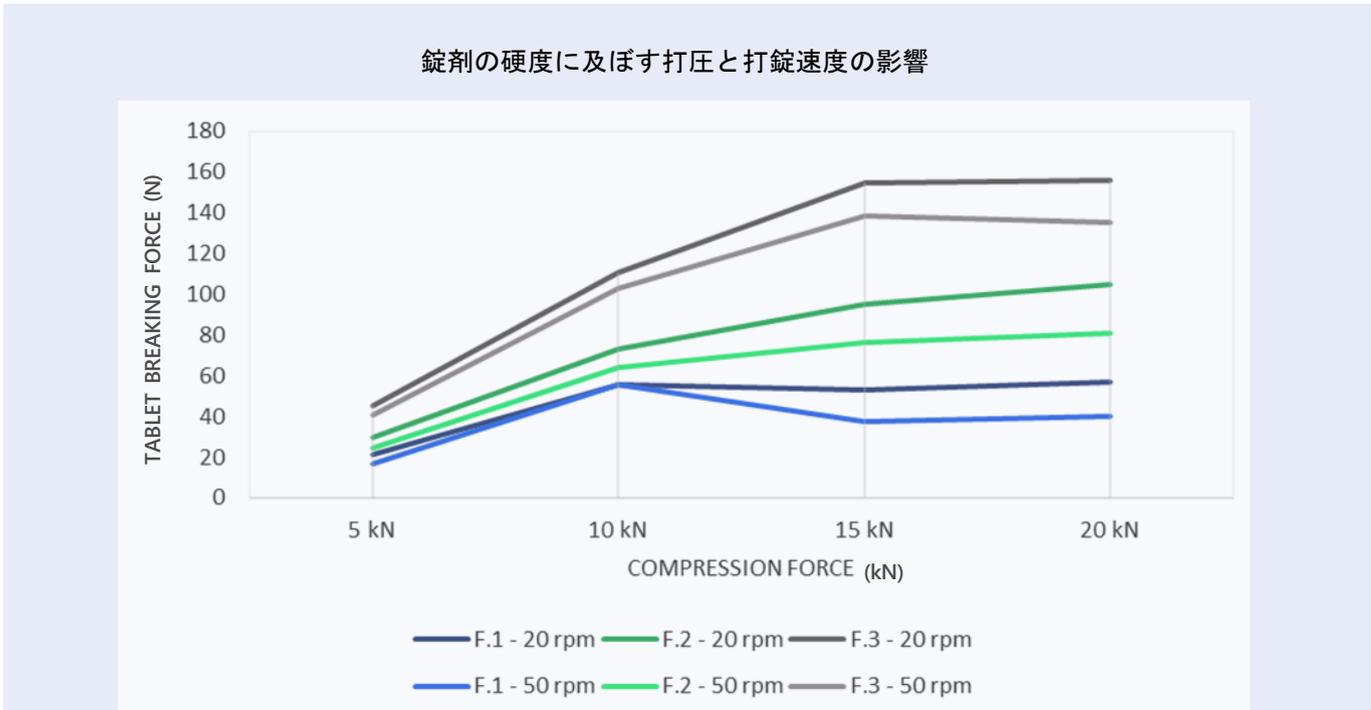
重量のばらつきが最も小さかったのは処方F.3（CombiLac[®]）の1.1%、次いで処方F.1（FlowLac[®]100）の1.7%、処方F.2の2.5%であった。





5.3 錠剤の硬度

錠剤硬度試験の結果を以下のグラフに示す：



グラフ1：錠剤の硬度に及ぼす打圧と打錠速度の影響。

グラフからわかるように、標準処方である処方F.1は、処方F.2およびF.3と比較した場合、錠剤硬度が低いことに加えて、カプトプリル分子に対する弾性力の影響が最も大きかった。処方F.1は、打圧が15 kNに達すると錠剤の硬度が低下した。また、20 kNで20 rpmの条件では、処方F.1の硬度は57 Nに達し、回転速度が上がると29%低下した。これに対して処方F.3（CombiLac）を用いた場合、20 rpmで155.9 N、50 rpmで135.2 Nの硬度を示した。処方F.2（CombiLac[®]と同成分の物理的混合（FlowLac[®] 100））は20 kNで20 rpmの条件では104.5 N、50 rpmでは80.7 Nを示した。

一方、処方F.3であるCombiLac[®]は、20 kN、50 rpmの条件下では硬度が2.3%低下したものの、最も高い硬度を示した。CombiLac[®]を用いた処方F.3とCombiLac[®]と同成分の物理的混合（FlowLac[®] 100）の処方F.2を比較すると、CombiLac[®]は物理的混合よりも、打圧20 kNにおいて20 rpmで49.19%、50 rpmで67.53%高い硬度を示した。





5.4 錠剤の崩壊性

本研究のすべての処方は、スーパー崩壊剤であるクロスポビドンを含有している。ただし、処方F.1には3%のクロスポビドンが含まれているのに対し、処方F.2とF.3には1.5%しか含まれていないことは特筆すべき点である。崩壊剤濃度を半減できるのは、崩壊を補助するコーンスターチの存在によるものであり、クロスポビドン濃度が1.5%の処方を含めて、崩壊時間は3処方とも4分未満であった。

結果として、製造されたすべての錠剤が非常に短い崩壊時間を維持した。

5.5 錠剤の摩損度

錠剤の摩損度試験の結果を以下に示す：

打錠速度	摩損度結果 (%)					
	20 rpm			50 rpm		
打圧	F.1	F.2	F.3	F.1	F.2	F.3
5 kN	0.46	0.16	0	0.39	0.27	0
10 kN	0.19	0.12	0	0.46	0.15	0
15 kN	0.27	0.11	0	7.34	0.15	0
20 kN	0.5	0.08	0	0.4	0.31	0

表2：錠剤の摩損度に及ぼす打圧と打錠速度の影響。

摩損度試験において、標準処方であるF.1が最も摩損度が高く、特に15 kN、50 rpmで製造した錠剤では高い値となった。この理由は、製剤がカプトプリル分子の弾性力の影響をマスキングできなかったことにあると考えられる。

一方、処方F.2およびF.3は摩損度が小さく、処方F.3では、使用したプロセスパラメーターにかかわらず摩損度は認められなかった。





6. 結論と提言

本研究では、カプトプリルは弾性変形を有する分子で構成されているという結果が得られた。カプトプリルのこの特異な性質は、製造時に錠剤のキャッピング、高い摩損度、錠剤の硬度のばらつきなどの問題を引き起こす。

したがって、これらの影響をマスキングするために適切な添加剤を選択することは、安定的な製造プロセスを保証する上で非常に重要である。また、本研究の結果、従来の処方では適切な物性の維持が困難であることが確認された。

添加剤の適切な選択により、これらの課題を克服し、非常に安定した製造プロセスをもたらすことが可能であると示された。このケーススタディでは、カプトプリルの性能を比較するために、通常のスプレードライ乳糖と、乳糖水和物（70%）、結晶セルロース（20%）、コーンスターチ（10%）を配合したコ・プロセス添加剤の2種類の添加剤を使用した。注目すべき点として、CombiLac[®]を用いた処方は、低い打圧でも錠剤の優れた機械的安定性を達成できることが示された。また、高い錠剤硬度を持ち、摩損度はないか低い程度でキャッピング傾向も見られず、崩壊時間も優れていた。

このケーススタディは、困難な有効成分を含む開発において、CombiLac[®]が堅牢性と品質を向上させることができること、そしてスケールアップ時のプロセスを容易にするのに最適な製品であることを明らかにした。





世界各地からサポートいたします。

販売に関するご質問がございましたら、
弊社の営業担当者が世界各地で対応いたします。

アフリカ・中東

T +20 100 1486 826
hani.calache@megggle.com

アジア地域

T +65 9232 3378
siangmeng.chua@megggle.sg

中国

T +86 21 3393 2457 308
yi.kang@megggle-china.com

日本

T +81 3 3561 3491
yokomizo@megggle.co.jp

欧州

T +49 8071 73 118
info.excipients@megggle.com

アメリカ合衆国・カナダ

T +1 845 289 0264
customer.service@megggle.com

中南米地域

T +55 11 2893 4831
carolina.almeida@megggle.com

技術サポートが必要でしたら、
弊社の添加剤エキスパートが世界中でサポートいたします。

Technical department

T +49 8071 73 623

Research and Development

T +49 8071 73 812

www.megggle-excipients.com

MEGGLE GmbH & Co. KG - Business Unit Excipients

ここに記載された内容は、単に情報提供を目的としたものであり、法的拘束力を有するものではありません。従って、本情報に基づく申請により生じた損害について、弊社は一切の責任を負いません。また、本情報は特許権および実施権の侵害を許諾するものではありません。

