

製剤の革新的な方法としての共押出

著者

Dirk Leister

Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Germany

はじめに

ホットメルトエクストルージョン (HME) は、さまざまな医薬品を製造するためのプロセスです。経口、インプラントやパッチに使用できます。経口固形剤形では、即時放出製剤および徐放性製剤中の難溶性医薬品有効成分 (API) のバイオアベイラビリティを高めるために、または異なる放出挙動と組み合わせでの使用もできます^{1, 2}。

異なる放出プロファイルおよび/または異なる薬物の組み合わせを固定量の組み合わせで製造するために、多層システムで押し出す手法 (共押出) があります。この共押出により、内核と外殻の製造が1つのステップで実現できます。最も重要なパラメーターは、目的の薬物含有量と放出を達成するための正確な内核の直径と外層の厚さです。品質管理には、イメージング顕微ラマンを使用できます。

材料と方法

ホットメルトエクストルージョン

共押出の場合、各層を製造するための押出機が必要です。内核の製造には、スクリー径16 mmの同方向回転二軸スクリーエクストルーダーであるThermo Scientific™ Pharma 16を使用しました。薄い外側の層では、より低い速度でのサンプル押し出しが必要です。そこで、スクリー径11 mmの同方向回転二軸スクリーエクストルーダーであるThermo Scientific™ Process 11を用いました。なお、共押出ダイには、全径に対して4 mmのインサートを装備しました。外層の厚さは、内層と外層の質量流量の比によって制御しました。

材料

内層では、イトラコナゾール (BASF, Ludwigshafen, Germany) をモデル医薬品として使用し、ラクトース (GranuLac™, Meggle, Germany) およびPVP/PVA共重合体 (Kollidon™ VA 64, BASF, Ludwigshafen, Germany) を担体として使用しました。外層は、APIを含まないカチオン性メタクリレート共重合体 (Eudragit™ E, Evonik, Darmstadt, Germany) で構成されています。

熱分析

内核の固体状態を決定するために、示差走査熱量測定 (DSC) を使用しました。

ラマン分光分析

共押出サンプルの特性評価には、Thermo Scientific™ DXR3xi Raman イメージング顕微ラマンを使用しました。ラマンスペクトルは、532 nm レーザーを使用し、出力10 mW、ステップサイズ10 μmで測定しました。イメージングには、10倍の対物レンズを使用しました。露光時間は0.0025秒、露光回数は100回です。リファレンスとして単一成分のスペクトルを測定しました。



図1. 共押出用の二軸スクリーエクストルーダーの配置

結果

固相状態の確認

結晶性イトラコナゾールは、溶解度を高め、バイオアベイラビリティを向上させるために、HMEプロセスによって固溶体にする必要があります。図2のDSC測定の結果には、内核のサンプルのガラス転移が1つだけ示されています。

2つのレイヤーの品質管理測定

外層の厚さと品質を決定するために、ラマンケミカルイメージングを行いました。

イメージング顕微ラマンでは、層の厚さを可視化することができるため、光学顕微鏡よりもはるかに簡単に厚さ測定を行うことができます。また、層の欠陥も簡単に判断できます（図3）。

この方法は、イトラコナゾールが内層から外層に移動し、外層のラマンスペクトルに変化が生じるかどうかを判断するためにも使用できます。

共押出成形品に対するHMEパラメーターの影響

安定したプロセス中では、共押出の外観は非常に均質であり、表面には欠陥がありません。図4に示す顕微ラマン画像は、シェルの厚さが非常に均一であり、イトラコナゾールが外層に移行していないことを明確に示しています。

ストランドの総直径は、使用するダイインサートによって決まります。

押出速度比を変えることで、異なる外層の厚さが生成されます。内層の押出速度を上げると、外層が薄くなります。内層の押出速度を2倍にすることで、外層の厚さは半分になります（図4aおよびb）。

プロセス温度の違いにより、異なる層の粘度が異なっても、層の厚さには影響しません。図4cに示す共押出の場合、外層用エクストルーダーのプロセス温度は、図4bと比較して25K高くなっていますが、外層の厚さに変化はありませんでした。

結論

ホットメルトエクストルージョンは、共押出による多層システムの製造に使用でき、1つのAPIに対して異なる溶解挙動を持つ医薬品の剤形、または異なるAPIの固定用量の組み合わせで製造することができます。

外層の厚さは非常に均質で、押出速度を変えることで簡単に変えることができます。

イメージング顕微ラマンは、外層の厚さを確認し、外層の化学的および物理的欠陥を可視化するための理想的なツールとなります。

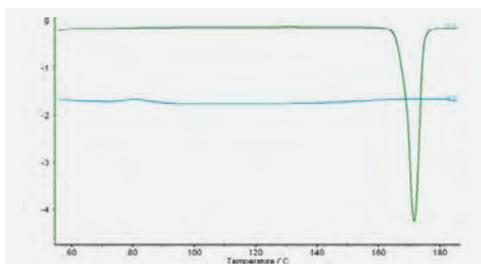


図2. 結晶性イトラコナゾール（緑）と押出成形品（青）のDSCスキャン

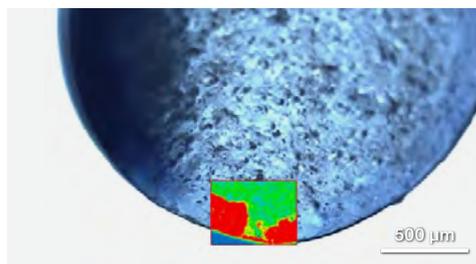


図3. 外層に明らかな欠陥がある共押出成形品の断面

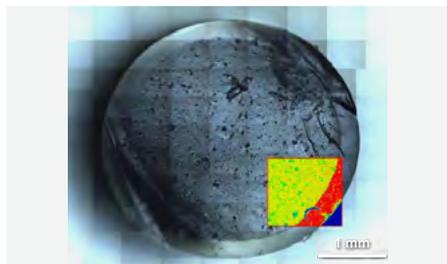


図4a

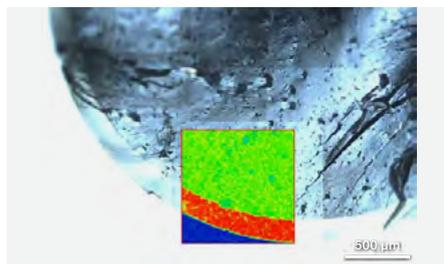


図4b

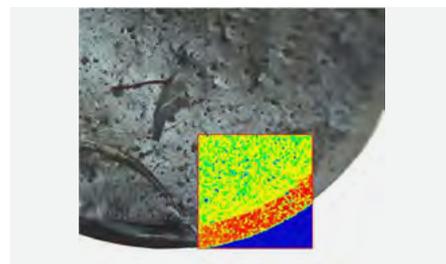


図4c

図4. 異なるプロセスパラメーターで製造された共押出成形品の断面

aからbへの変化は、内核の押出速度が2倍になり、その結果、bのシェルの厚さはわずか半分のサイズになります。bからcにかけて、外殻を押し出すエクストルーダーのプロセス温度が25K上昇しましたが、層の厚さは同じままです。

参考文献

1. Crowley et al.: Pharmaceutical applications of Hot melt extrusion; Drug Development and Industrial Pharmacy, 2007
2. Dierickx et al.: Co-extrusion as a manufacturing technique for multilayer mini-matrices with dual drug release; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2013

■ 詳細はこちらをご覧ください thermofisher.com/extruders

研究用에만使用できます。診断用には使用いただけません。

© 2024 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.

All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.

GranuLac is a trademark of Meggle Group. Kollidon is a trademark of BASF SE. Eudragit is a trademark of Evonik operations.

実際の価格は、弊社販売代理店までお問い合わせください。

価格、製品の仕様、外観、記載内容は予告なしに変更する場合がありますのであらかじめご了承ください。

標準販売条件はこちらをご覧ください。 thermofisher.com/jp-tc **MC077-A2405OB**

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

お問い合わせはこちら thermofisher.com/contact

thermo scientific