

予製散製剤の安定性試験

高頻度に剤形変更される

循環器用薬の品質評価

(アムロジピン/カルベジロール/タダラフィル/
ヒドロクロロチアジド/プロプラノロール)

文献タイトル: Stability and Dissolution Behavior Changes After Drug Compounding for Pediatric Cardiovascular Pharmacotherapy.

著者: Jumpei Saito, Akimasa Yamatani, Yuna Kojima, Masayoshi Nakakuni, Kosuke Nakano, Kaoru Hirose, Hidefumi Nakamura, Takehisa Hanawa, Miki Akabane
雑誌: Pharmaceutics. 2025 Apr 19;17(4):535.
DOI: 10.3390/pharmaceutics17040535.

SUMMARY

<背景>

小児薬物療法では、循環器系薬剤の、用量調節のための剤形変更が上位を占めます。しかしながら、錠剤粉碎後の製剤安定性等については十分な検討がされていません。

<内容>

2019-2021年に小児と薬情報収集ネットワーク整備事業（P-MICS）加盟施設（12病院）において、小児に対し高頻度に粉碎されていた5つの製剤（アムロジピン、カルベジロール、タダラフィル、ヒドロクロロチアジド、プロプラノロール）について、剤形変更後、ポリカーボネート製ボトル（遮光）、セロポリ分包紙（遮光）に保存後の品質（安定性、溶出性）の評価を行いました。

<結果>

5つの製剤は、3つの保存条件で、25℃60%RH遮光下保存後、0～120日後の評価において、類縁物質の発生は認めず、含量変化もありませんでした。また粉碎直後（0日目）と比較して、溶出性挙動の著しい変化は認めませんでした。

【設備】

国立成育医療研究センターにおいて、「薬局の建物及び設備に関する規則（昭和36年02月01日厚生省令第2号）」に準拠して、小児に対し高頻度に粉碎されていた5つの製剤（アムロジピン/カルベジロール/タダラフィル/ヒドロクロロチアジド/プロプラノロール）の粉末製剤を調製した。

【方法】

- ① 対象薬剤は先発医薬品またはもともと市場規模の大きい後発医薬品とし、下表に示す製剤を自動錠剤粉碎机（KC-HUK2、コニシ医療器株式会社、大阪、日本）で6000rpm、30秒間粉碎した。粉碎した錠剤を、日本薬局方承認のNo.30試験ふるい（東京スクリーン株式会社、東京、日本）で篩過した。ふるいにかけた粉末に超微結晶乳糖を加え、希釈散を得た。各薬剤の最終濃度は、検討候補のために用いたP-MICSDB（小児と薬情報収集ネットワークデータベース: <https://pharma-net.ncchd.go.jp/>）において、1回処方量が製剤量として0.1から0.3gとなる処方が最大多数となる濃度を選択した（それぞれ3バッチ作製）。

薬剤名	販売情報	粉碎量	最終濃度
アムロジピンベシル酸塩	ノルバスク®錠 10mg、ヴィアトリス製薬合同会社、東京、日本	500錠	10mg/g
カルベジロール	アーチスト錠®10mg、第一三共株式会社、東京、日本	500錠	10mg/g
ヒドロクロロチアジド	ヒドロクロロチアジド錠 12.5mg「トーフ」、東和薬品株式会社、大阪、日本	1000錠	50mg/g
プロプラノロール塩酸塩	インデラル®錠 10mg、太陽ファルマ株式会社、東京、日本	500錠	10mg/g
タダラフィル	アドシルカ®錠、日本新薬株式会社、京都、日本	120錠	20mg/g

- ② 混合した粉末は、25℃±2℃、60%±5%の相対湿度（RH）で、ポリカーボネート製ボトル（常時密閉または要時開閉）、および分包紙（セロポリ製）に保管した。

【品質評価】

品質試験として、各条件保存後の（1）成分安定性試験（類縁物質の発生確認を含む）、（2）溶出性試験（パドル法、溶出性試験および生物学的同等性試験ガイドライン遵守; <https://www.pmda.go.jp/files/000234568.pdf>; https://www.nihs.go.jp/drug/be-guide/GL061124_BE.pdf）を実施した。

【結果（詳細は論文参照）】

- （1）成分安定性試験: 25℃±2℃/60%±5%RH保存下において、120日間、成分含量に変化は認められなかった。また類縁物質の含量増加は認められなかった。
- （2）溶出性試験: 各1保存条件下の0～120日間保存後のいずれの試料においても、0日目と比較して溶出性に変化はなかった。

対象薬剤	相対残存量 (n = 3)					
	ポリカーボネート性ボトル（遮光） 密閉保存		ポリカーボネート性ボトル（遮光） 1日1回開封, 0.1g 秤取		セロポリ紙分包後に遮光保存	
	調製直後	調製後 90 日目	調製直後	調製後 90 日目	調製直後	調製後 90 日目
アムロジピン	100	94.7±2.5%	100	99.2±3.3%	100	96.3±4.6%
カルベジロール	100	103.9±3.9%	100	97.3±6.3%	100	103.8±4.5%
ヒドロクロロチアジド	100	100.5±3.1%	100	99.1±3.2%	100	102.1±1.1%
プロプラノロール	100	98.4±2.0%	100	94.7±2.0%	100	95.0±2.6%
タダラフィル	100	99.4±4.2%	100	99.3±3.5%	100	102.2±2.9%

保存条件: 恒温恒湿器（ヤマト科学株式会社、東京、日本）で 25±2℃/60±5% RH で保管