

予製製剤の安定性試験

バクロフェン錠

(ギャバロン[®]錠)

文献タイトル: Stability study of a baclofen in an oral powder form compounded for pediatric patients in Japan

著者: Jumpei Saito, Takehisa Hanawa, Chihiro Ozawa, Ayuna Ozawa, Takahiro Matsumoto, Nozomi Yoshikawa, Tsutomu Harada, Kana Iwahashi, Hidefumi Nakamura, Akimasa Yamatani

雑誌: Children

DOI: <https://doi.org/10.3390/children9091313>

PMID: (In preparation)

SUMMARY

<背景>

抑制性神経伝達物質γ-アミノ酪酸 (GABA) の構造類似体であるバクロフェンは、脳性麻痺 (CP) 等による痙性麻痺に用いられます (4歳以上: 初回1日5mg分1~2、1日5mgずつ漸増)^{1, 2)}。またCP患者では、用量調節以外にも、経管投与のために錠剤粉碎を行うことがあります。2019年に328の小児診療施設を対象とした調査では、約20%の施設で粉碎を行っており、全粉碎調剤の約5%を占めていました^{3, 4)}。

<内容>

均質で安定した**バクロフェン散 (10 mg/g)** を作製するための、調製方法を検討しました。ポリカーボネート製ボトル (遮光)、またはセロポリ分包紙 (遮光) に保存後、品質評価 (安定性試験、X線回折、不純物試験、示差走査熱量測定、色彩色差測定) を行いました。

<結果>

乳糖水和物と混合したバクロフェン散 (20 mg/g) は、いずれの保存状態においても、120日間安定性が保たれていたことが示されました。

【設備】

国立成育医療研究センターの薬剤部において、「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)」に準拠してバクロフェンの粉末製剤を調製した。

【方法】

- ① 10mgのバクロフェン錠500錠 (バクロフェンとして5,000mg) を自動錠剤粉碎機 (KC-HUK2、小西医療器株式会社、大阪) を用いて粉碎した。
- ② 日本薬局方認定30号試験ふるい (東京スクリーン株式会社、東京) を用いてろ過を行い、粉末状のバクロフェンを得た。
- ③ 篩別した粉末に倍散用結晶EFC乳糖水和物を加え、10mg/gのバクロフェン粉末とした。
- ④ 自動混合機 (YM-500、株式会社ユヤマ、東京) を用いて、620回転/分、20回転/分で60秒間混合した。
- ⑤ 混合したバクロフェン粉末は、25°C±2°C、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⁵⁾、(2) X線回折および示差走査熱量測定による結晶形変化の確認、(3) 溶出性試験、(4) 色彩変化の評価を実施した。

【結果】

(1) 成分安定性試験

25°C±2°C/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2種類の類縁物質 (impurity A、およびB) の含量増加は認められなかった。

保存方法	保存条件	保存期間 (日)				
		0	30	60	90	120
PCボトル	25±2°C/ 60±5%	100.0%	100.2±3.2%	99.8±2.8%	99.0±1.6%	99.6±2.7%
PCボトル (要時開閉)	60±5%	100.0%	99.9±2.9%	98.9±4.1%	99.1±2.5%	98.7±3.1%
分包紙 (セロポリ)	RH	100.0%	101.0±2.2%	99.7±1.3%	100.3±2.7%	99.6±1.2%

PC, ポリカーボネート; RH, 相対湿度

(2) X線回折/示差走査熱量測定: バクロフェンの結晶構造について変化を認めなかった。

(3) 溶出性試験: 各保存条件下の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。

(4) 色彩変化: なし。

<参考文献>

- 1) ギャバロン錠, 添付文書. アルフレッサファーマ株式会社, 2020年9月.
- 2) Navarrete-Opazo AA, et al. Arch Phys Med Rehabil. 2016;97:604-618. doi: 10.1016/j.apmr.2015.08.417.
- 3) Saito J, et al. Eur J Pharm Biopharm. 2020 Oct;155:122-127. doi: 10.1016/j.ejpb.2020.08.016. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853693.
- 4) Saito J, et al. J Pharmacol & Pharmaceut Res. 2019. doi: 10.31038/JPPR.2019231.
- 5) ICH. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. 2009.