

予製製剤の安定性試験

ヒドロコルチゾン 塩酸塩錠

(コートリル® 10mg 錠)

文献タイトル: Stability of Hydrocortisone in Oral Powder Form Compounded for Pediatric Patients in Japan

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

雑誌: *Pharmaceutics* volume 13, number 8 (2021)

DOI: 10.3390/pharmaceutics13081267.

PMID: 34452228.

SUMMARY

<背景>

ヒドロコルチゾンは小児における副腎皮質機能不全の補充療法に使用されます^{1, 2)}。用量範囲は、副腎機能に応じて7.5~15mg/m²/日で、3~4回に分けて投与されます³⁾。2019年に日本国内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%を占めています^{4, 5)}。欧米では2018年に、小児用製剤の必要性を鑑み、ヒドロコルチゾンの即時放出型顆粒製剤「Alkandi®」が承認されています⁶⁾。

<内容>

均質で安定した**ヒドロコルチゾン塩酸塩散 (20 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)、セロポリ分包紙 (遮光) に保存後、品質 (安定性、結晶形変化、溶出性) の評価を行いました。

<結果>

乳糖水和物と混合したヒドロコルチゾン塩酸塩散 (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)」に準拠してヒドロコルチゾン塩酸塩の粉末製剤を調製した。

【方法】

- 10mgのコートリル®錠500錠 (ヒドロコルチゾン塩酸塩として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。
- 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、粉末状のヒドロコルチゾン塩酸塩を得た。
- 篩別した粉末に倍散用結晶EFC乳糖水和物を加え、20mg/gのヒドロコルチゾン粉末とした。
- 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。
- 混合したヒドロコルチゾン粉末は、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⁷⁾、(2) X線回折による結晶形変化の確認、(3) 溶出性試験を実施した。

【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10種類の類縁物質 (A、B、C、D、E、F、G、H、I、N) 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/	100.0%	99.4±2.2%	99.8±4.1%	98.9±4.1%	98.9±3.6%
PCボトル (要時開閉)	60±5%	100.0%	98.2±1.3%	100.8±1.7%	97.9±3.8%	98.5±2.2%
分包紙 (セロポリ)	RH	100.0%	99.6±1.2%	99.7±3.4%	102.1±2.4%	100.2±3.1%

PC, ポリカーボネート; RH, 相対湿度

(2) X線回折: 保存後の試料に、結晶形の変化は認められなかった。

(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。

<参考文献>

- 1) Kirkgoz T, et al. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018, 32, 397-424.
- 2) Oprea A, *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019, 10, 2042018818821294. doi: 10.1177/2042018818821294.
- 3) Speiser PW, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018, 103, 4043-4088.
- 4) 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.
- 5) Saito J, et al. *J Pharmacol & Pharmaceut Res.* 2019. doi: 10.31038/JPPR.2019231.
- 6) Porter J, et al. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2018, 13, 119-124.
- 7) ICH. *Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products.* 2009.