

エビデンスに基づく臨床製剤の品質管理：
錠剤粉砕物を用いて調製した散剤の長期安定性の検討

堤 きく江, 土屋千佳子, 花輪和己, 鈴木正彦, 花輪剛久,* 小口敏夫

Evidence Based Quality Management of the Clinical Formulations: Determination of the Expiration Date of the Powdered Medicine Prepared by Grinding Tablets

Kikue TSUTSUMI, Chikako TSUCHIYA, Kazumi HANAWA, Masahiko SUZUKI,
Takehisa HANAWA,* and Toshio OGUCHI

Department of Pharmacy, University of Yamanashi, 1110 Shimogato, Chuo City 409-3898, Japan

(Received November 20, 2007; Accepted March 3, 2008)

Beraprost sodium (BPS) is often used for pediatric patients with pulmonary hypertension. The purpose of this study was to determine the expiration date of the powdered medicine prepared by grinding tablets. In the present study, the hygroscopicity and stability of the beraprost tablet (DORNER® tablet), ground Dorner tablet and powder formulation (Doener powder) consisting of the ground DORNER® tablet and lactose (EFC® lactose) were investigated after storage at various relative humidities (RHs) and light exposures. While the DORNER® tablets and ground DORNER® tablets were found to adsorb significant amounts of water vapor at an RHs of greater than 51.0%, Dorner powder scarcely adsorbed water. The stability of BPS in the Dorner powder decreased after storage under 3000 lux for 90 days. From these results, the expiration date and storage conditions of Dorner powder were determined to “90 days without exposure to light.” We also investigated the stability of BPS in solutions of various pH values on the assumption that Dorner powder may be given to pediatric patients after dissolving in soft drinks. Because BPS degraded significantly below pH 2, pharmacists should alert patients not to take Dorner powder with acidic soft drinks.

Key words—beraprost sodium; powder; water adsorption; hygroscopicity; stability; light exposure

緒 言

小児や高齢者など、錠剤の服用が困難あるいは微妙な用量調節が必要な患者に対して調剤を行う際、剤形として散剤、顆粒剤を有さない医薬品は、粉砕などの加工を施している。錠剤粉砕・カプセル開封の可否に関する情報は成書にも収載されているが、^{1,2)} 錠剤粉砕物、カプセル開封後の内容物の安定性に関する検討はほとんど行われていない。³⁻⁵⁾ 近年、一包化調剤が普及する中で、包装内の薬品の安定性、相互作用に関する検討は十分に行われなければならない。

また、錠剤及びカプセル剤を温湯 (55°C) に投入し、膨潤・崩壊し、懸濁剤として投与する「簡易懸濁法」が報告されているが、^{6,7)} 用量調節が必要な高齢者、小児の患者に対してはやはり錠剤粉砕又はカ

プセル開封により対応せざるを得ないのが現状である。

ところで、市販医薬品の使用期限は、薬効を現す有効成分及び医薬品の最終形態に対し、長期保存試験、加速試験、苛酷試験等を実施し、各々の特徴を考慮した上で設定されている。⁸⁾ 一方、院内製剤 (臨床製剤) の使用期限については、その多くは十分な検討がなされないまま経験的に設定されているのが現状であり、⁹⁻¹¹⁾ 山梨大学医学部附属病院 (当院) でも安全性確保のため、一部の臨床製剤の使用期限を短く設定している。しかし、臨床製剤においても根拠 (エビデンス) に基づいた使用期限の設定が望ましいことは言うまでもない。

ベラプロストナトリウム (BPS) 錠 (ドルナー®錠 20 µg) は肺高血圧症の標準的治療薬であり当院においても使用されている。当院製剤室では、2004年6月より主に小児患者を対象とした臨床製剤として“ドルナー®錠 20 µg”を粉砕し、調剤性 (調剤

のし易さ)を確保するためにEFC乳糖「ホエイ」(EFC乳糖)で賦形した「ドルナー散(20 µg/g)(ドルナー散)」を調製している。「ドルナー錠20 µg」はフィルムコーティング錠であり、臨床現場で粉砕される可能性があることを想定して製造されていないため、インタビューフォーム(IF)にも錠剤粉砕後の保存安定性に関する記述はない。¹²⁾そのため当院ではドルナー散の使用期限を経験的に「室温、遮光保存、1ヵ月」と設定してきた。

そこで本実験では、ドルナー散の使用期限を根拠に基づいたものにするため、ドルナー散を種々の条件下で保存した場合の重量変化、BPSの安定性について検討した。さらに、ドルナー散が種々の清涼飲料水と混合した状態で服用されることを想定して、種々のpHにおけるBPSの安定性も併せて検討した。

方 法

1. 使用薬剤及び試料 ドルナー錠20 µgはアステラス製薬㈱製を、EFC乳糖はメルク製薬㈱製を、粉末乳糖及び結晶乳糖は吉田製薬㈱製をそれぞれ使用した。ベラプロストナトリウム(BPS)は東レ㈱製を使用した。その他の試薬は市販特級品をそのまま使用した。

2. ドルナー錠粉砕物及びドルナー散(20 µg/g)(ドルナー散)の調製 ドルナー錠(20 µg/錠)100錠を錠剤粉砕器(小西製作所製KC-HUK型)により粉砕後、粉砕物全量を目開き0.25 mmのふるいで篩過し、「ドルナー錠粉砕物」とした。ドルナー錠(20 µg/錠)100錠相当量の「ドルナー錠粉砕物」に目開き0.25 mmのふるいで篩過したEFC乳糖を添加し、全量100 gとし、「ドルナー散(20 µg/g)」とした。

3. 調湿デシケータの調製 塩類調湿法により種々[25°C, RH; 32.7%(MgCl₂・6H₂O), 51.0%(Ca(NO₃)₂・4H₂O), 75.0%(NaCl)]の調湿用デシケータを用意し、吸湿実験に使用した。

4. ドルナー錠, ドルナー錠粉砕物, ドルナー散の吸湿性の検討 ドルナー錠1錠, ドルナー錠粉砕物0.1 g, ドルナー散1.0 gを秤量し、それぞれ直径10 mmの1.8 mlガラス製サンプル管瓶に入れ、RH32.7, 51.0, 75.0%(25°C)の湿度条件下で、30日間保存した際の重量変化を経時的に観察した。

5. 水蒸気吸着測定 VTI社製のMicrobalance System Model MB-300Gを用いた。昇温速度2°C/minで60°Cまで試料を昇温・乾燥後、測定温度25°Cで吸着試験を行った。BPS原末, ドルナー錠粉砕物, ドルナー散, EFC乳糖, 粉末乳糖, 結晶乳糖をそれぞれ20 mg秤量し、得られたそれぞれの吸着等温線を比較検討した。

6. 試料中BPSの定量 BPSの定量は以下の装置を用い、HPLC法により行った。カラム; Shodex®C18M 4D(4.6 mm×150 mm), 検出器; 島津製作所製UV-VIS検出器SPD-10A, ポンプ; 島津製作所製LC-10AD, オートインジェクター; 島津製作所製SIL-10AD, カラムオーブン; 島津製作所製CTO-10A, 積分器; 島津製作所製C-R8Aをそれぞれ用いた。測定条件はカラム温度; 40°C, 移動相; MeOH:H₂O:AcOH(600:400:1), 流速; 1.2 ml/min, 検出波長; UV(285 nm)に設定した。

7. 種々の保存条件下におけるBPSの安定性 ドルナー錠1錠, ドルナー錠粉砕物0.1 g, ドルナー散1.0 gを秤量し、それぞれ直径10 mmの1.8 mlガラス製サンプル管瓶に入れ、遮光, 300 3000 lux(蛍光灯)(25°C, RH51%)の露光条件, 及びRH32.7, 51, 75%(25°C, 遮光)の湿度条件下で、180日間保存した際のBPSの安定性を経時的に観察した。

8. 種々のpH緩衝液中のBPSの安定性 100 µg/mlの濃度のBPS水溶液を、0.1 Mリン酸緩衝液(リン酸二水素ナトリウム-リン酸水素二ナトリウム, pH 6.8)にリン酸又は5 M水酸化ナトリウムを加え各pH(1.2, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0)に調製した緩衝液中に、60°C(密閉, 遮光)で12-14時間保存した際のBPSの安定性を経時的に観察した。

結果及び考察

1. 湿度による製剤の吸湿性の検討 Fig. 1にドルナー錠, ドルナー錠粉砕物およびドルナー散をRH32.7, 51.0, 75.0%(25°C)の湿度条件下で保存した際の重量変化を示す。ドルナー錠はいずれの調湿条件下においても重量増加が認められ、試験開始3日目以降はRH32.7%で約0.1%, RH51.0%で約0.5%, RH75.0%では約2.3%の重量増加が認められた。また、ドルナー錠粉砕物においても試験

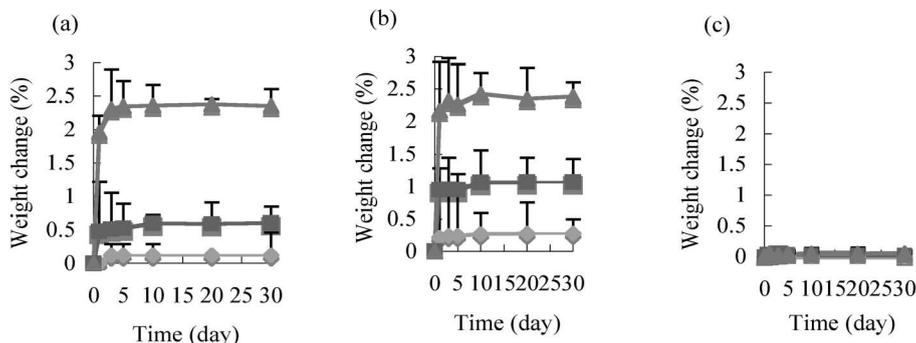


Fig. 1. Weight Changes of DORNER® Tablet, Ground DORNER® Tablet and DORNER Powder Stored at Various RHs at 25°C
Each point represents the mean \pm S.D. of three determinations. ●: 32.7% RH, ■: 51.0% RH, ▲: 75% RH. (a) DORNER® tablet, (b) ground DORNER® tablet, (c) DORNER powder.

開始3日目以降はRH32.7%で約0.3%、RH51.0%で約1.1%、RH75.0%では約2.3%の重量増加が認められた。さらに、外観変化として凝集が認められた。ドルナー®錠、ドルナー®錠粉砕物ともに、RH75%では同様な重量変化が認められたのに対し、RH32.7%ではドルナー®錠粉砕物の方がドルナー®錠よりも約3倍、RH51.0%では約2倍高い吸湿量を示したのは、粉砕による表面積の増加によるものと考えられ、比較的低い相対湿度下でも吸湿が進んだためと考えられる。

一方、ドルナー散の場合、いずれの相対湿度下においても重量増加は認められなかった。

これらの試料が異なる吸湿挙動を示す原因の1つとして、試料中の成分の違いが考えられる。ドルナー®錠、ドルナー®錠粉砕物には吸湿性のトウモロコシデンプンが添加されており、ドルナー®錠、ドルナー®錠粉砕物で認められた吸湿挙動はトウモロコシデンプンの吸湿によるものと考えられる。一方、ドルナー散はその成分中92.2%がトモロコシデンプンより湿度の影響を受け難いEFC乳糖であり、ドルナー®錠粉砕物中のトウモロコシデンプンの吸湿はドルナー散全体の重量変化に大きく影響しないものと考えられる。

以上の結果より、ドルナー®錠を単に粉砕した試料には保存時に凝集が認められることから「調剤不適」と判断することができ、本実験系で添加したEFC乳糖がドルナー®錠粉砕物の賦形剤として使用可能であることが明らかになった。

2. 水蒸気吸着試験 湿度による製剤の吸湿挙動をさらに詳細に検討するため、ドルナー®錠粉砕物、ドルナー散、BPS及びEFC乳糖の水蒸気吸着

挙動を検討した。

BPS原末はRH20.0%以上で吸湿が認められ、RH95.0%における含水率は23.7%を示した。ドルナー®錠粉砕物はRH5%付近から含水率の増加が認められ、RH95.0%における含水率は4.2%を示した[Fig. 2(a)].

一方、ドルナー散及びEFC乳糖は同様な吸湿挙動を示し、RH95.0%の含水率は0.5%であった[Fig. 2(b)]. EFC乳糖の水蒸気吸着等温線ではRH40.0%付近までは試料の重量増加が認められ、その後RH85.0%までは減少傾向を示している。これはEFC乳糖中で一部結晶性が低かった部分が吸湿により結晶化し、一端吸着した水分子が脱着し易い状態になり、重量減少が生じたものと推察される。

3. 試料中BPSの安定性 ドルナー®錠、ドルナー®錠粉砕物、ドルナー散を種々の湿度条件、露光条件下に保存した際のBPSの安定性を評価した(Fig. 3)。試料中のBPS含量はいずれの湿度条件下でも、試験開始6ヵ月までは低下が認められなかった。EFC乳糖の臨界相対湿度(CRH)は96.9%と高いこと、また、水蒸気吸着挙動の検討からも明らかになったように、ドルナー散の吸湿挙動はEFC乳糖の吸湿挙動を反映し、RH95.0%でも吸湿はほとんど認められなかったことから、ドルナー散中のBPSは広い範囲の湿度条件下で安定であると考えられる。

一方、3000 luxの露光条件で保存したところ、6ヵ月後のBPS含有量はドルナー®錠粉砕物中では94.7%に、ドルナー散中では91.3%まで低下した(Fig. 4)。また、300 luxで保存した場合も6ヵ月後の試料中は、試験開始6ヵ月の時点で含量低下が認

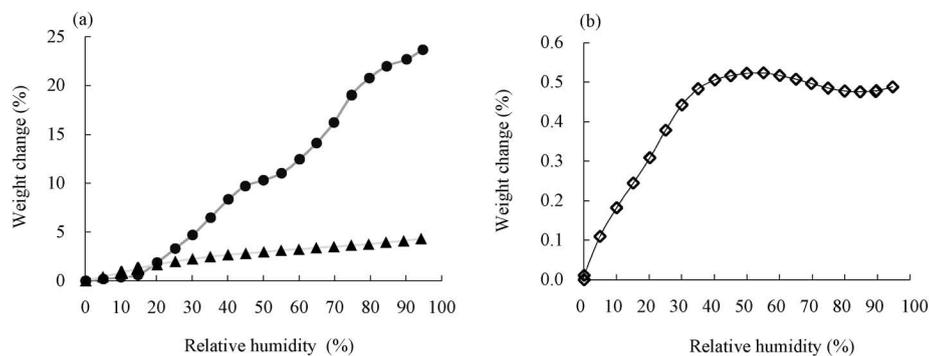


Fig. 2. Water Vapor Adsorption Isotherms of the BPS, Ground DORNER® Tablet, DORNER Powder and EFC® Lactose

Each point represents the mean \pm S.D. of three determinations. (a) BPS and DORNER® tablet, (b) DORNER powder and EFC® lactose. ●: BPS, ▲: ground DORNER® tablet, ○: DORNER powder, ◇: EFC® lactose.

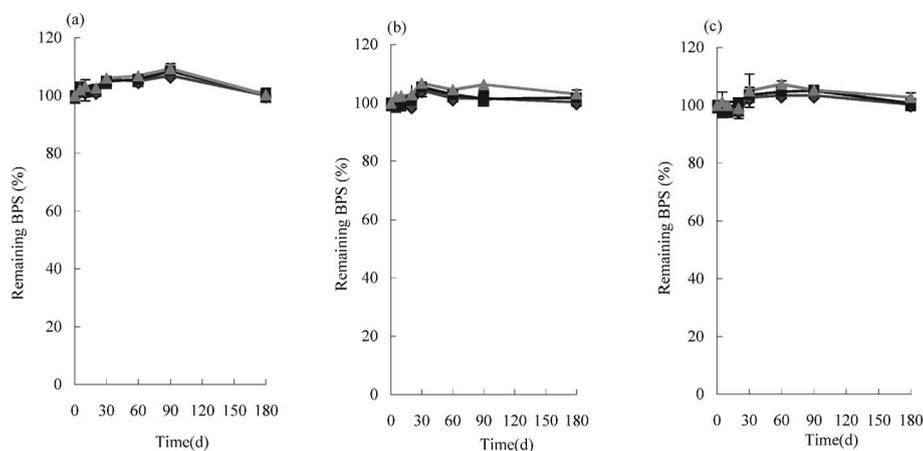


Fig. 3. Stability of DORNER® Tablet, Ground DORNER® Tablet, DORNER Powder Stored at Various RHs

Each point represents the mean \pm S.D. of three determinations. ●: 32.7% RH, ■: 51.0% RH, ▲: 75% RH. (a) DORNER® tablet, (b) ground DORNER® tablet, (c) DORNER powder.

められた。ドルナー®錠の IF によると、BPS を透明ガラス管中に投入し、外気温下、太陽光下で保存した場合、約 5% の分解が認められたとしている。

以上の結果より調剤室で予製散剤として保管することを想定した場合、当院におけるドルナー散の使用期限は「6 ヶ月、遮光保存」が適当であると判断した。

4. 種々の pH 条件下における BPS の安定性

粉末製剤を小児の患者に経口投与する際、スポーツ飲料、ジュース、半固形製剤などを矯味剤、嚥下補助剤として混合する事例が数多く報告されている。¹³⁻¹⁵⁾しかし、これら矯味剤、嚥下補助剤と主薬若しくは添加剤との相互作用による外観変化、主薬の安定性低下も報告されていることから、^{16,17)}これらの物性を十分に把握する必要がある。

本研究で調製しているドルナー散も小児の患者に

投与することを前提に調製しているため、スポーツ飲料、ジュース等の清涼飲料水とともに服用することも想定されることから、種々の pH 条件下 (60°C) における BPS の安定性を検討した。Figure 5 に pH 1.2-8.0 緩衝液中における BPS の分解挙動を示す。BPS は強酸性領域では不安定であり、pH 1.2 では著しい含量低下が認められた。pH 2.0 以上の条件では 8 時間後まで 98% 以上の残存率であったが、pH 2.0 の 12 時間値は 96% と低下を認めた BPS 残存率の対数と時間の間には直線関係が認められ、BPS が低 pH 環境下で擬一次分解することが明らかになった。BPS の分解物としては allyl 体 1, allyl 体 2, β -OH 体等が考えられたが、本研究では BPS の分解によりいずれの分解物が生じているかは明らかにすることはできなかった。

Fig. 6 に見掛けの分解定数と pH との関係を示す。

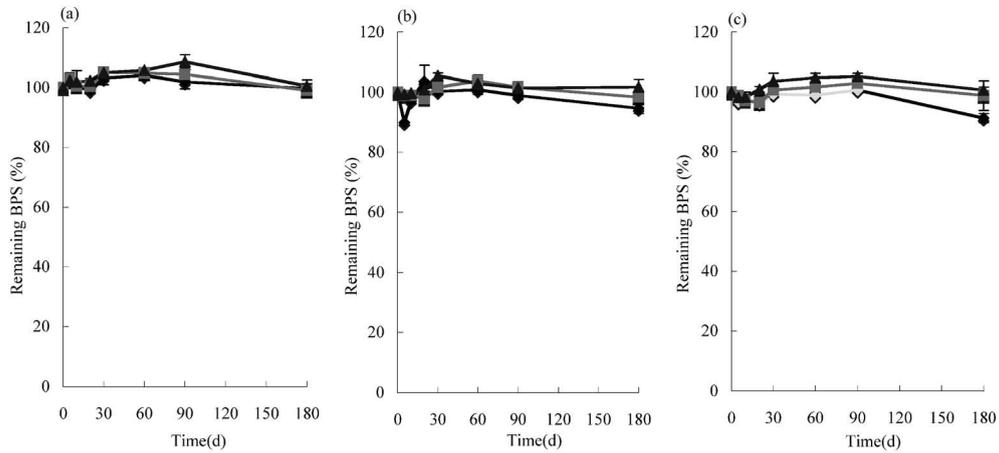


Fig. 4. Photostability of DORNER® Tablet, Ground DORNER® Tablet, DORNER Powder Stored at Various Exposure Requirement

Each point represents the mean ± S.D. of three determinations. ●: 3000 lux, ■: 300 lux, ▲: light shielded. (a) DORNER® tablet, (b) ground DORNER® tablet, (c) DORNER powder.

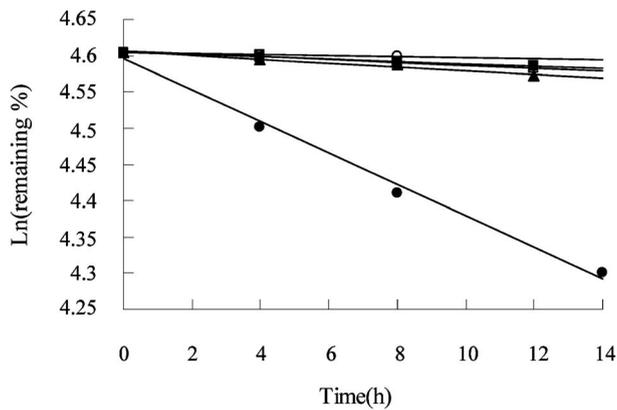


Fig. 5. Degradation Behavior of BPS in Various pH Solutions at 60°C

Each point represents the mean ± S.D. of three determinations. ●: pH 1.2, ▲: pH 2.0, □: pH 4.0, ■: pH 6.0, ○: pH 8.0.

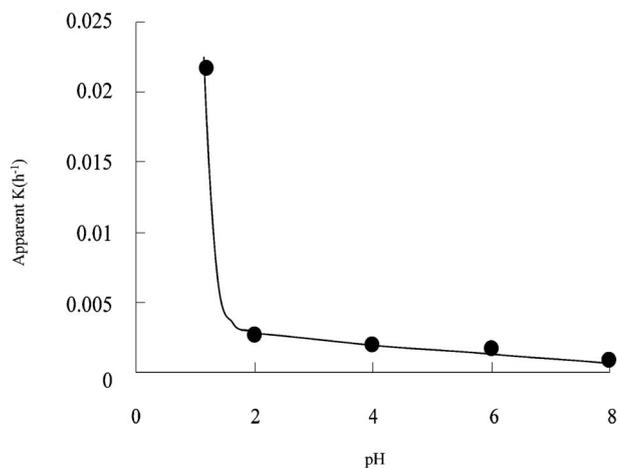


Fig. 6. pH Profile of the Degradation of BPS in Various pH Solutions at 60°C

Table 1. The pH of Various Soft Drinks

ジュース類		緑茶	6.0
レモンジュース	2.4	コーヒー牛乳	6.6
コカコーラ	2.5	牛乳	6.6
カルピス	3.4	豆乳	6.9
ポカリスエット	3.4	水道水	5.8-8.6
ヤクルト	3.7	エビアン	7.2
オレンジ果汁 100%	3.8		
アップル果汁 100%	3.8	デザート類	
トマトジュース	4.0	フルーツゼリー	3.1
アイスコーヒー	5.1	ヨーグルト	4.2
紅茶	5.2	プリン	6.8
麦茶	5.4		
ウーロン茶	5.9	市販薬補助ゼリー	3.8-8.0

(参考資料) ウォーターぴゅあ・ドットコム <http://water-pure.com>, ENIF 医薬ニュース Vol. 14 No. 18 2005.

BPSは pH 2 よりも低い pH 領域で大きい分解速度定数を示した。

今回調製したドルナー散は小児の患者を対象に調製している。したがって、実際に小児の患者に与薬する際は、種々の清涼飲料水中に懸濁させて投与することも想定される。Table 1 に現在市販されている清涼飲料水の pH を参考として示す。¹⁸⁾ すべての清涼飲料水を網羅している訳ではないが、これらのデータと Fig. 6 に示した BPS の pH プロファイルを照らし合わせると、Table 1 に示したいずれの清

涼飲料水に懸濁させても、用時溶解しての服用であれば含量低下において問題はないと考えられる。

謝辞 水蒸気吸着試験を行うに当たり御指導、御協力頂いた千葉大学大学院薬学研究院製剤工学研究室・山本恵司教授、森部久仁一准教授、井上裕博士、木下亮学士に深謝いたします。

REFERENCES

- 1) “Chouzai Shishin,” 12th ed. by Nihonyakuzaishikai, Yakujinippo-sha, Tokyo, 2006.
- 2) “Jozai/Kapuseruzai Funsai Handbook,” 4th eds. by Sagawa K., Yago K., Jiho, Tokyo, 2006.
- 3) Nagasako S., Ishimura A., Hirano E., Iwamoto K., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **20**(5), 466–473 (1994).
- 4) Kitamura Y., Maruo N., Matsuura M., Taitoh E., Araki H., Shibata K., Kurosaki Y., Kawasaki H., Gomita H., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**(9), 755–760 (2005).
- 5) Sasaki M., Sano M., Tanaka Y., Yamamoto I., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**(5), 420–423 (2006).
- 6) Kurata N., “Naihukuyaku Keikan Toyo Handbook — Hunsai Kanou YakuhinIchiranhyo,” ed. by Hujishima I., Jiho, Tokyo, 2001, pp. 64–343.
- 7) Kurata N., Komatsu C., Hirahuji A., Mori Y., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **27**, 461–472 (2001).
- 8) “Iyakuhinseizo Shishin 2001”, ed. by Yakuji Shinsa Kenkyukai, Jiho, Tokyo, 2001.
- 9) Kawakami Y., Ideishi M., Huruno M., Gomita H., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **20**(1), 103–110 (1994).
- 10) Kaga K., Urano A., Masaka T., Kanai M., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **42**(6), 799–803 (2006).
- 11) Miyamatsu H., Nimi R., Matsuzawa K., Hashimoto M., Noguchi M., Akashi T., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **41**(6), 711–713 (2005).
- 12) “Interview Form of DORNER®Tablet 20 µg,” Astellas Pharma. Inc., 2005, 4.
- 13) Okai A., Isozaki S., Yamaguchi T., Tanaka M., Ikegawa Y., Suemaru K., Araki H., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**(1), 17–30 (2004).
- 14) Shioziri Y., Kurosaki Y., Kawasaki H., Yagisawa K., Araki H., Gomita H., Oda S., Takeda Y., Hiraki Y., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **24**, 677–681 (1988).
- 15) Fukui A., Fujii R., Sunada H., *J. Pharm. Sci. Tech. Jpn.*, **60**(1), 62–70 (2000).
- 16) Takahashi M., *Chozai to Joho*, **8**, 741–744 (2002).
- 17) Sumimura T., Sendo T., Kokubu C., Kanaya Y., Ito Y., Oishi R., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **41**(11), 1411–1414 (2005).
- 18) “ENIF Iyaku News, 14, 2005,” Water-pure. Com., <<http://water-pure.com>>