

予製製剤の安定性試験

クロニジン 塩酸塩錠

(カタプレス® 0.075mg 錠)

文献タイトル: Stability of clonidine hydrochloride in an oral powder form compounded for pediatric patients in Japan

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

雑誌: *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences* volume 7, number 31 (2021)

DOI: 10.1186/s40780-021-00214-x.

PMID: 34465373.

SUMMARY

<背景>

クロニジン塩酸塩の適応症は、各種高血圧症（本態性高血圧症，腎性高血圧症）ですが、新生児離脱症候群、小児（特に集中治療領域）の鎮静およびデクスメトミジンからの切替えて用いられます（適応外使用）¹⁻²。また漸増、漸減により細かく用量調節をすることから、粉碎後の均質な散剤調剤が求められます。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10%の施設で粉碎を行っていることがわかっています^{3, 4}。

<内容>

均質で安定した**クロニジン塩酸塩散 (0.2 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クロニジン塩酸塩散（0.2 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）」に準拠してクロニジン塩酸塩の粉末製剤を調製した。

【方法】

- 75µgのカタプレス®錠400錠（クロニジン塩酸塩として30mg）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、粉末状のクロニジン塩酸塩を得た。
- 篩別した粉末に倍散用結晶EFC乳糖水和物を加え、0.2mg/gのクロニジン粉末とした。
- 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。
- 混合したクロニジン粉末は、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。また類縁物質（2,6-dichloroaniline）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%	99.2±1.0%	98.8±3.0%	99.1±1.4%	99.3±2.7%
PCボトル（要時開閉）	60±5%	100.0%	98.9±0.9%	101.0±3.0%	99.7±0.7%	98.6±3.1%
分包紙（セロポリ）	RH	100.0%	99.9±1.2%	99.4±2.8%	101.9±2.5%	99.2±1.7%

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>

- American Society of Addiction Medicine (ASAM). *J Addict Med.* 2020;14(2S)(suppl 1):1-91. doi:10.1097/ADM.0000000000000633
- Gagnon DJ, et al. *Pharmacotherapy.* 2015;35(3):251-259. doi: 10.1002/phar.1559.
- 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.
- Saito J, et al. *J Pharmacol & Pharmaceut Res.* 2019. doi: 10.31038/JPPR.2019231.
- ICH. *Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products.* 2009.