

ガバペンチン錠粉碎製剤の物理化学的安定性に関する検討

岡田賢二^{1,3}, 宮田祥一^{2,3}, 宇都宮 (成瀬) 有希³, 毛利公則⁴, 佐川賢一^{3,5}

A Physicochemical Stability Study of Gabapentin Pulverized Powder Form from Tablets

Kenji Okada^{1,3}, Shoichi Miyata^{2,3}, Yuki Naruse-Utsunomiya³,
Kiminori Mohri⁴, Kenichi Sagawa^{3,5}

Pulverizing tablets is a widely used method to prepare pharmaceuticals for patients who are not to take tablets or need a very small dosage. However, the physicochemical stability of compounds in a pulverized powder form is not the same as that in tablet form. We examined the physicochemical stability of gabapentin, an antiepileptic agent, in a pulverized powder form. Gabapen[®] tablets (400 mg) were pulverized and stored under open and closed conditions at either 40°C/75%RH or 25°C/50%RH. To study the photostability, the pulverized tablets were stored under light or in a light-resistant container. Changes in color, moistening, aggregability, and weight by moisture absorption were checked until 90 days after pulverization. The residual rate of gabapentin under each storage condition was also determined by HPLC. Under both closed and open storage conditions, no significant changes in color and moistening were observed until 90 days after pulverization. However, the pulverized tablets stored at 40°C/75%RH under open condition showed a little aggregation and solidification 7 days after pulverization, and the increased weight by moisture absorption was only 0.4±0.09%. The residual gabapentin rates 90 days after pulverization were 101.0±1.5% and 100.6±1.4% at 40°C /75%RH under open and closed conditions, respectively. The residual gabapentin rates under light irradiation and light-resistant conditions were 102.6±0.8% and 103.3±1.9%, respectively. The results suggest that gabapentin in pulverized powder form prepared from tablets was stable up to 90 days at common storage conditions.

Key words: Gabapen[®] tablets, gabapentin, antiepileptic agent, pulverized form from Tablets, physicochemical stability

Received December 7, 2015; Accepted December 19, 2015

¹横浜薬科大学実務実習センター Clinical Pharmaceutics Laboratory, Yokohama University of Pharmacy, ²有限会社 つちばし薬局 Tsuchibashi Pharmacy Ltd., ³前東京女子医科大学病院薬剤部 Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital, ⁴明治薬科大学 Meiji Pharmaceutical University, ⁵株式会社 神奈川ファーマ Kanagawa Pharma Ltd.

*連絡先: 岡田賢二 〒245-0066 神奈川県横浜市戸塚区俣野町 601 E-mail: okaken5596@yahoo.co.jp

1. 緒言

咽喉頭疾患や脳血管障害などによって嚥下能力が低下した患者、小児や高齢者では、錠剤やカプセル剤の服用が困難な場合がある。錠剤やカプセル剤の服用が困難な患者や微量な用量調整を必要とする患者に対しては、散剤、顆粒剤または内用液剤などの剤形選択が優先される。しかし、全ての内用医薬品に錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤および内用液剤などの剤形が上市されているわけではない。近年の口腔内崩壊錠、経口ゼリー剤および経皮吸収型製剤の開発や簡易懸濁法¹⁾の導入などによって、固形剤の服用が困難な患者に対する薬剤の投与法の選択肢は拡大しつつある。しかし、嚥下能力が低下した患者に適用できる剤形の医薬品は極めて限られている。また、簡易懸濁法は嚥下能力が低下した患者に対しては適しているが、微量な用量調整が必要な患者には適していない。簡易懸濁法では服用医薬品を分割投与する場合、懸濁後の投与量の不均一性が指摘されている²⁾。

このような背景から、錠剤やカプセル剤の粉碎調剤は現在も临床上必要とされるケースが多い^{3,4)}。しかし、粉碎調剤の留意点として、粉碎剤の物理化学的安定性、薬物動態の変化、薬効および副作用への影響、味・におい・刺激感などの感覚器に対する影響などが指摘されている³⁾。

ガバペンチン、1-(aminomethyl) cyclohexane acetic acid は抗てんかん作用を有する GABA 類似体である⁵⁾。日本では 2006 年にガバペンチン錠（ガバペン®錠）が医療用医薬品として薬価基準に収載された⁶⁾。現在日本では、ガバペンチンの錠剤とシロップ剤の 2 剤形が上市されている。ガバペン®錠は製剤の安定化と苦味

のマスクングを考慮したフィルムコート錠である。ガバペン®錠については、有効成分および錠剤の安定性について検討されているが、ガバペン®錠粉碎剤の物理化学的および有効成分の安定性については未だ検討されていない⁶⁾。

本試験では、ガバペン®錠粉碎剤を日常想定される条件下で保存した場合の外観変化、重量変化および有効成分の含量を調べ、粉碎剤の物理化学的安定性およびガバペンチンの含量変化について検討した。

2. 方法

2.1. 対象薬剤および試薬

試験対象薬剤であるガバペン®錠 400mg はファイザー株式会社（東京都）の製品を使用した。ガバペンチン含量測定で標品に用いたガバペンチン、ガバペンチンラクタム、内部標準物質（IS）として用いた D-シクロヘキシルグリシンは和光純薬株式会社（大阪府）より購入した。リン酸二水素カリウム（試薬特級）、メタノール（高速液体クロマトグラフ用）、蒸留水（高速液体クロマトグラフ用）はナカライテスク株式会社（京都府）より購入した。

2.2. ガバペン®錠粉碎剤の調製

ガバペン®錠 400 錠を錠剤粉碎器（小西医療器機株式会社（大阪府））で粉碎後、42mesh（0.355mm）のふるいで篩過した。

2.3. ガバペン®錠粉碎剤の保存方法

ガバペン®錠粉碎剤 1.000g を透明なガラス製サンプル瓶に各保存条件 3 セットずつ秤取した。これらを D65 ランプ照射（1 日照射量 = 500 lux×8 時間 = 4000 lux・h）または遮光条件下、高温多湿（40℃/75% relative humidity :RH）

または室温 (25±2°C/50±5%RH) の温度/湿度条件下, 開放または閉鎖条件下で 90 日間保存した (表 1) . 尚, 高温多湿条件での試料の保存には, 卓上恒温恒湿器 (エスペック株式会社 (大阪府)) を使用した.

表 1 ガバペン®錠粉碎剤の保存条件

保存条件	D65 ランプ照射*		遮光	
	開放	閉鎖	開放	閉鎖
40°C/75% RH	—	—	①	②
室温**	③	④	⑤	⑥

* 1 日照射量 = 約 500 lux×8 時間
= 約 4000 lux・h

** 25±2°C/50±5%RH

2.4. 観察項目と観察時期

2.4.1. 外観

外観は目視にて色調, 湿潤状態, 流動性を観察し, 粉碎直後 (コントロール) と比較した.

2.4.2. 重量変化

保存前後の重量を経時的に測定した. 観察開始時の重量を 100%とした場合の重量の増減率を重量変化率とした.

2.4.3. ガバペンチン残存率

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて, ガバペン®錠粉碎剤中に含有するガバペンチンと分解物であるガバペンチンラクタムを定量した. 観察開始時のガバペンチン含量を 100%とした場合の残存率 (%) を算出した.

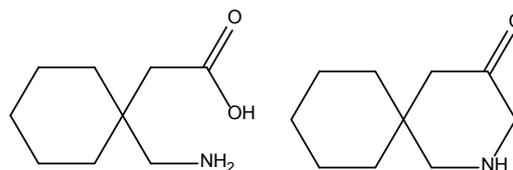
2.4.4. 観察時期

観察および試料採取時期は粉碎直後 0 日目 (コントロール), 7 日目, 14 日目, 30 日目, 60 日目, 90 日目とした.

2.5. 試料中のガバペンチンおよびガバペンチンラクタムの定量

ガバペン®錠粉碎剤 100mg を秤量し 0.06M HCL 5mL に懸濁後, 4°C下 15,000×g で 10 分間遠心分離した. 上澄を孔径 0.45μm のメンブランフィルターでろ過した. ろ液 20μL に IS (10mg/mL) を 10μL 加え蒸留水で 100μL に希釈し, HPLC に 10μL 注入した. ガバペンチンおよびガバペンチンラクタムの定量は以下の条件で HPLC 法にて行った (構造式 1) .

カラムは CAPCELL PAK UG 120 (5μm, 4.6×250 mm, 株式会社資生堂 (東京都)) を使用した. 検出器 (Jasco UV-2070 Plus Intelligent UV/VIS Detector), ポンプ (Jasco PU-2080 Plus Intelligent HPLC Pump), オートサンプラー (Jasco AS-2051 Plus Intelligent Auto-Sampler) およびカラムオーブン (Jasco CO-2065 Plus Intelligent Column Oven) は日本分光株式会社製 (東京都) を用いた. なお, 測定条件はカラム温度; 35°C, 移動相; 50mM リン酸二水素カリウム: メタノール (95:5 → 50:50 グラジエント方式), 流速; 1.0 mL/min, 検出 UV 波長; 210 nm に設定した.



構造式 1 ガバペンチン構造式 (左) とガバペンチンラクタム構造式 (右)

2.6. 評価基準と統計学的処理

錠剤粉碎剤中のガバペンチン含量については, コントロールの 95%以上を規格基準内とした. また, 有意差は対応のない Student' t-検定で行い, 粉碎後 0 日目と比較し p<0.05 を有意差有りとした.

3. 結果

3.1. 外観変化

ガバペン®錠粉碎剤を表1の①～⑥の保存条件下で90日間保存し、経時的に目視にて色調、湿潤状態、流動性を観察した。いずれの保存条件下においても、粉碎後90日まで粉碎剤は白色を呈し、色調の著しい変化は認められなかった。一方、40℃/75%RH 遮光開放条件下(表1①)でのみ、粉碎7日後より、粉碎

剤の凝集および固化が認められた。粉碎剤の凝集および固化は粉碎後90日まで継続した。その硬さはスパーテルによる攪拌で崩壊する程度であった。

3.2. 重量変化

粉碎剤を40℃/75%RH 開放条件下(表1①)で保存した場合、粉碎7日後の重量変化率は $0.40 \pm 0.09\%$ で粉碎直後の重量に比べて有意に増加した(図1)。一方、粉碎剤を40℃/75%RH 閉鎖条件下(表1②)で保存した場合、有意な重量変化は認められなかった。

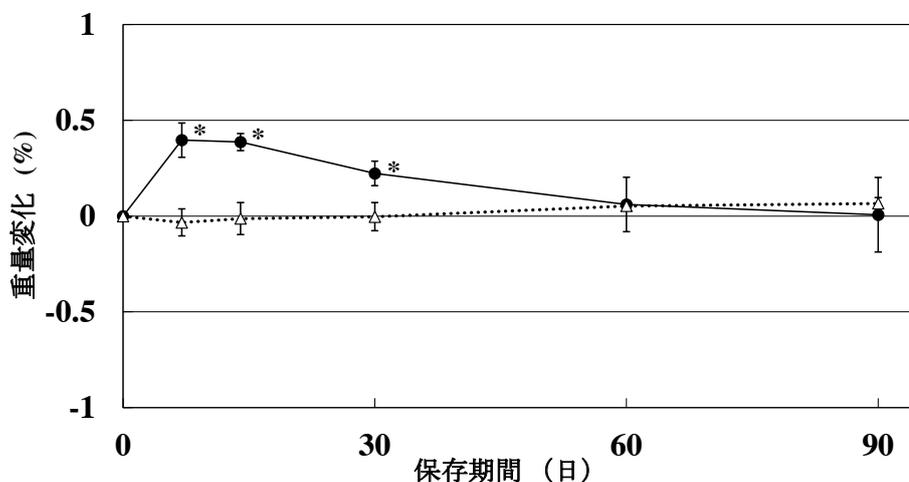


図1 ガバペン®錠粉碎剤の重量変化 (40℃/75% RH) (mean±S.D., n=3)

●: 遮光/開放, △: 遮光/閉鎖 * : 粉碎後0日目に対する有意差 ($p < 0.05$)

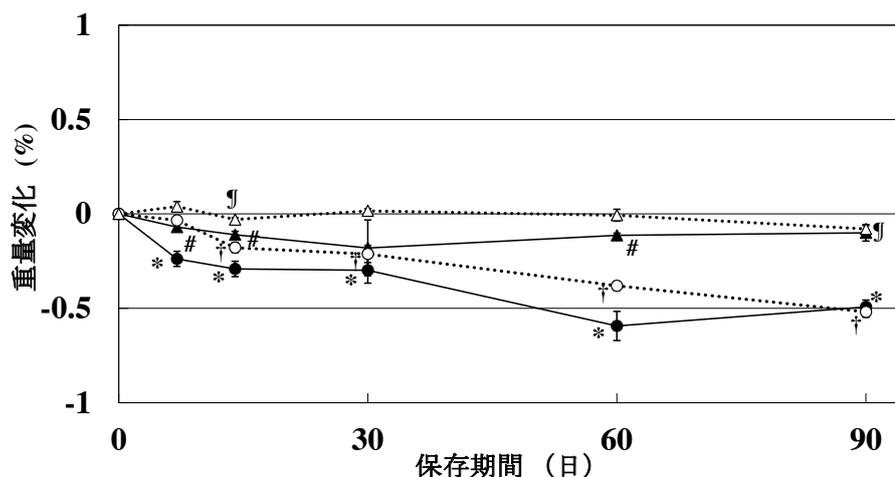


図2 ガバペン®錠粉碎剤の重量変化 (室温; 25±2°C/50±5% RH) (mean±S.D., n=3)

●: 光照射/開放, ▲: 光照射/閉鎖, ○: 遮光/開放, △: 遮光/閉鎖
* # † ‡ : 粉碎後0日目に対する有意差 ($p < 0.05$)

光照射/室温開放 (表 1③) または遮光/室温開放 (表 1⑤) のいずれの条件下で粉碎製剤を保存した場合, 粉碎 90 日後の粉碎製剤の重量変化率はそれぞれ $-0.49 \pm 0.04 \%$, $-0.52 \pm 0.03 \%$ と有意に低下した (図 2). 一方, 光照射/室温閉鎖 (表 1④) または遮光/室温閉鎖 (表 1⑥) のいずれの条件下で粉碎製剤を保存した場合, 粉碎 90 日後の粉碎製剤の重量変化率はそれぞれ $-0.10 \pm 0.04 \%$, $-0.08 \pm 0.02 \%$ であった. 光照射および遮光のいずれの条件においても, 重量変化率は 0.01 % 未満であった (図 2).

3.3. ガバペンチン残存率

粉碎製剤中のガバペンチンおよびガバペンチン分解物であるガバペンチンラクタムの定量は HPLC を用いて行った. IS, ガバペンチン, ガバペンチンラクタムの保持時間は, それぞれ 5.0 分, 7.2 分, 21.3 分であった. 定量に用いたガバペンチンの検量線は 1.0~3.0 mg/mL, ガバペンチンラクタムの検量線は 0.01~0.06 mg/mL で直線性を示した.

粉碎製剤を 40°C/75%RH 開放条件下 (表 1①) で 90 日間保存した場合のガバペンチン残存率は $98.04 \pm 0.76 \sim 104.25 \pm 2.99 \%$ であった (図 3). 一方, 粉碎製剤を 40°C/75%RH 閉鎖条件下 (表 1②) で 90 日間保存した場合のガバペンチン残存率は $96.79 \pm 2.72 \sim 102.43 \pm 1.27 \%$ であった (図 3).

粉碎製剤を 90 日間, 光照射/室温開放 (表 1③) で保存した場合のガバペンチン残存率は $96.56 \pm 1.67 \sim 101.51 \pm 0.78 \%$, 光照射/室温閉鎖 (表 1④) で保存した場合のガバペンチン残存率は $96.30 \pm 0.14 \sim 102.59 \pm 0.83 \%$ であった. また, 遮光/室温開放 (表 1⑤) で保存した場合のガバペンチン残存率は $97.60 \pm 1.25 \sim 102.64 \pm 1.24 \%$, 遮光/室温閉鎖 (表 1⑥) で保存した場合のガバペンチン残存率は $96.72 \pm 0.88 \sim 103.31 \pm 1.85 \%$ であった (図 4).

いずれの保存条件下 (表 1) でも, クロマトグラム上に分解物であるガバペンチンラクタムのピークは検出されなかった.

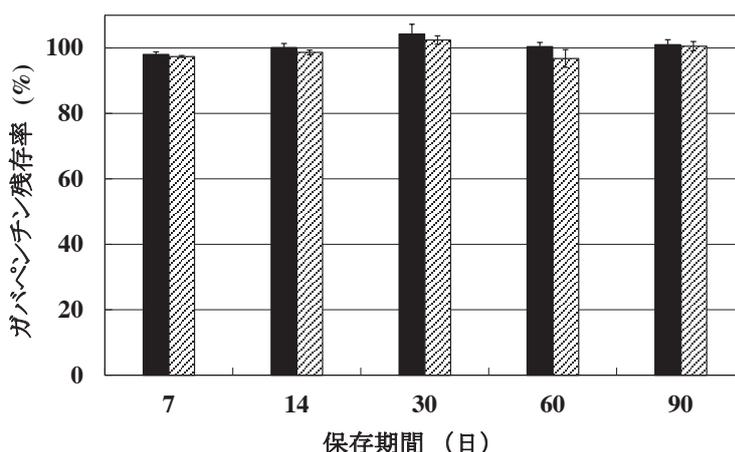


図 3 ガバペン®錠粉碎製剤中のガバペンチン残存率 (40°C/75% RH)

(mean±S.D., n=3) ■ 遮光/開放, ▨ 遮光/閉鎖

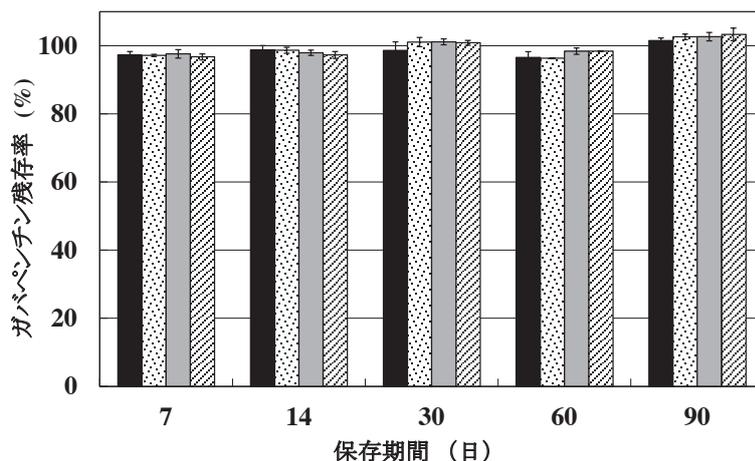


図4 ガバペン®錠粉碎剤中のガバペンチン残存率（室温; 25±2°C/50±5% RH）

(mean±S.D., n=3)

■ 光照射/開放, □ 光照射/閉鎖, ▒ 遮光/開放, ▨ 遮光/閉鎖

4. 考察

ガバペン®錠粉碎剤の物理化学的安定性と保存条件下におけるガバペンチン含有量の変動について検討した。40°C/75%RH 開放条件下において、粉碎後7日目に粉碎剤の凝集が観察された。粉碎後7日目は重量増加が最大となった時期で(図1)、凝集と重量増加が最大となる時期がほぼ一致していたことから、粉体の凝集が吸湿によるものと考えられる。高温多湿条件である40°C/75%RH⁷⁾に加えて開放状態で粉碎剤を保存したために、粉碎による粒子の表面積の増加が吸湿を亢進させたものと考えられる。Tsumiらは、ベラプロストナトリウム錠(ドルナー®錠 20µg)を粉碎し乳糖を賦形して製したドルナー散(20µg/g)の長期安定性について検討した。ドルナー散を25°C/75%RHで保存した場合、試験開始3日目以降の重量増加が約2.3%と急速に重量増加し、さらに外観変化として凝集を認めたことを報告している⁸⁾。また、ドルナー®錠のインタビューフォームにはベラプロストナトリウムが極めて高い

吸湿性であることが記載されている⁹⁾。ガバペン®錠粉碎剤を25±2°C/50±5%RH 開放条件下で保存した場合(図2)のみ、保存後90日目の重量が約0.5%軽減した。この重量の軽減は、粉碎剤からの水分の蒸発による可能性が考えられる。ガバペン®錠粉碎剤の重量変化は40°C/75%RH および室温(25±2°C/50±5%RH)のいずれの条件下で保存した場合でも、1.0%未満であり、ガバペンチン粉碎剤の吸湿性は極めて小さいと考えられる。

安定性試験ガイドラインでは「明確な品質の変化」の判定基準として、試験開始時から含量5%以上の変化を規定している¹⁰⁾。ガバペン®錠粉碎剤を40°C/75%RH または室温、開放または閉鎖系条件下で90日間保存した場合(図3, 4)の、ガバペンチンの残存率は95~105%以内であり評価基準内であった。また、室温で光照射または遮光のいずれの条件で粉碎剤を保存した場合(図4)でも、ガバペンチンの残存率に著しい低下は認められなかった。本試験の光照射の条件である1日照射量4000 lux・hは、点灯下の調剤台に約24時間放置した日照射量に相当する。各保存条件下での

ガバペンチン残存率が評価基準内であったことから、ガバペン®錠粉砕製剤は試験条件下 (25~40°C/50~75%RH, 開放および閉鎖系, 光照射および遮光) で, 光, 温度および湿度に対して少なくとも 90 日間は安定であることが示唆された. Zour らは水溶液中でのガバペンチンの安定性について検討しており, ガバペンチンは脱水による分子内閉環を経てラクタムに分解することを報告している¹¹⁾. Zong らは固形状態のガバペンチンの分解に及ぼす湿度の影響について検討した¹²⁾. 固形状態のガバペンチンをミルで粉砕すると, ガバペンチンのラクタム生成率は低湿度環境下で増大し, 高湿度環境下で減少した. 60 分間ミルで粉砕したガバペンチンを 50°C で種々の相対湿度条件下で 100 時間保存したところ, 0%RH でのラクタム生成率は約 1.7 mol% に対し, 74%RH および 81%RH では経時的なラクタム生成率の増加は認められなかった. ミルで粉砕したガバペンチンは少なくとも 31%RH 以上の湿度環境下で安定することが報告されている. また, Zong らは高湿度環境下でラクタムの生成が減少した理由として, 高湿度下での水分により分解物であるラクタムが加水分解されたのではなく, むしろ粉砕により結晶構造が変化し大気中の水分曝露が低下したためと考察している. 今回, 我々が検討した 40°C/75%RH および室温 (25±2°C/50±5%RH) 90 日間のガバペン®錠粉砕製剤の保存中にラクタムは検出されず, 湿度によるガバペンチンの安定化が示唆された. この結果は Zong らの結果とよく一致している. ガバペンチンは化学構造上, 分子内にカルボニル基とアミド基を有する (構造式 1). ガバペンチンからラクタムへの反応機構は, 分子内脱水縮合による閉環である. そのため, 大気中に水分が多く存在する状態では, ガバペンチンからラクタムへの生成が抑制され, その結果, 本試

験条件下ではラクタムが検出されなかったものと考えられる.

本試験より, フィルムコート錠であるガバペン®錠を粉砕したガバペン®錠粉砕製剤は, 開放および閉鎖系に関わらず, 通常想定される室内での保存条件 (25~40°C/50~75%RH) 下で少なくとも 90 日間, 温度, 湿度および光に対して安定であることが明らかになった. 本知見はガバペンチン錠 (ガバペン®錠) 粉砕製剤の品質管理, さらには本剤の粉砕調剤が処方された患者に対する薬剤の保管指導に有益と考えられる.

参考文献

- 1) 倉田なおみ, 錠剤をまだつぶしていますか? - 簡易懸濁法の活用 - . 調剤と情報 2007; 13: 26-30.
- 2) 佐川賢一, 木村利美, 錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック (第7版), じほう (東京), 2015; xiv-xvii.
- 3) 佐川賢一, 錠剤粉砕の必要性和気をつけたい薬. 調剤と情報 2007; 13: 16-21.
- 4) 日本病院薬剤師会, 活動報告 平成 25 年度「病院薬剤部門の現状調査」集計結果報告. 日本病院薬剤師会雑誌 2014; 50 (4) : 349-426.
- 5) Crawford P, Ghadiali E, Lane R, et al. Gabapentin as an antiepileptic drug in man. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1987; 50 (6) : 682-686.
- 6) 抗てんかん剤ガバペン®錠 ガバペン®シロップ 医薬品インタビューフォーム, ファイザー株式会社, 2015 年 3 月改訂 (第 9 版)

- 7) 武隈洋, 高地里佳, 石坂悠, 他. 開封後のスタチン製剤の安定性に及ぼす光・温度・湿度の影響. 医療薬学 2014; 40 (3) : 135 -146.
- 8) Tsutsumi K, Tsuchiya C, Hanawa K, et al. Evidence-based quality management of clinical formulations: determination of expiration date of powdered medicine prepared by grinding tablets. Yakugaku Zasshi. 2008; 128 (6) : 965-970.
- 9) 経口プロスタサイクリン (PGI₂) 誘導体製剤ドルナー®錠 医薬品インタビューフォーム, アステラス製薬株式会社, 2015年7月改訂 (第12版)
- 10) 平成15年6月3日, 医薬審発第0603001号, 安定性試験ガイドラインについて, www.pmda.go.jp/files/000156844.pdf, 2015年12月1日アクセス.
- 11) Zour E, Lodhi SA, Nesbitt RU, et al. Stability studies of gabapentin in aqueous solutions. Pharm Res. 1992; 9 (5) : 595-600.
- 12) Zong Z, Desai SD, Kaushal AM, et al. The stabilizing effect of moisture on the solid-state degradation of gabapentin. AAPS PharmSciTech. 2011; 12 (3) : 924-931.