

酸中和作用による酸化マグネシウム錠の品質評価

濱口常男,* 鎌田 彩, 村岡玲子, 倉本美佳
中元智子, 志方敏幸, 門林宗男

The Quality Evaluation of Magnesium Oxide Tablet due to Acid Neutralization Action

Tsuneo HAMAGUCHI,* Aya KAMATA, Reiko MURAOKA, Mika KURAMOTO,
Tomoko NAKAMOTO, Toshiyuki SHIKATA, and Muneo KADOBAYASHI
*Department of Pharmacy, The Hospital of Hyogo College of Medicine,
1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya 663-8501, Japan*

(Received December 16, 2004; Accepted March 21, 2005)

For the purpose of quality evaluation of magnesium oxide (MgO) tablets, we considered the dissolution test method with changes in the pH of the dissolution medium as an indicator and studied the elution behavior of MgO from commercial MgO tablets. We also studied the effects of particle size on the elution rate of MgO from MgO tablets. A dissolution test was carried out using the rotating basket method in 100 ml of the first fluid (pH 1.2). The stirring speed was set at 200 rpm. The elution behaviors of MgO from two products were markedly different. The medium pH for the sample MM (Magmit) tablet after 15 min reached 9.5 but that for ML (Maglax) tablet was 2.7 even after 60 min. The apparent solubility of MgO in 100 ml of the first fluid were, respectively, 175 mg and 100 mg when medium pH as 9.5 and 1.5. The low dissolution of ML tablets is thought to be due to the large particle size (average particle size $r = 226 \mu\text{m}$) or due to the effects of additives on elution. These results suggest that neutralizing activity after ingestion of MgO tablets and subsequent laxative effects may, when conditions after ingestion of MM tablets and after ingestion of ML tablets are compared, produce differences between them. We found that the dissolution test method with pH as an indicator is useful in assessing the dissolution behavior of MgO preparations.

Key words—quality evaluation; magnesium oxide; dissolution; disintegration; neutralization

緒 言

近年、制酸剤及び緩下剤として繁用されている酸化マグネシウム製剤として錠剤が2銘柄上市された。これらの錠剤は従来の軽質及び重質の酸化マグネシウムの散剤が有している無機化合物特有の味や独特な口内不快感を改善し、服用のし易さの向上を目指した製剤である。^{1,2)}

酸化マグネシウムは、経口投与後、胃酸との中和反応により制酸作用を発揮するとともに、炭酸マグネシウムとなることにより塩類下剤として瀉下作用を発揮することが知られている。^{3,4)} 経口投与後、主薬の薬理作用が発現する過程の律速段階は、錠剤からの酸化マグネシウムの胃内溶液への溶解過程にあると考えられる。したがって酸化マグネシウム錠の品質評価においては主薬の溶出挙動が非常に重要で

あると考えられる。われわれは、予試験として市販2銘柄の酸化マグネシウム錠の崩壊挙動を検討した。崩壊時間は両製剤とも非常に速かったが、崩壊後の粒子サイズが両製剤間で顕著に異なっていることを見出した。多くの難水溶性薬物の溶解速度において、粒子サイズは重要な要因の1つである。水に対して難溶性である酸化マグネシウムにおいても、粒子サイズは胃内溶液への溶解速度にとって非常に重要な要因であると考えられる。しかしながら、酸化マグネシウム錠からの主薬の溶出挙動に関する情報は報告されていない。この原因は、酸化マグネシウムの簡便な定量法がないことから、酸化マグネシウム錠の溶出試験方法が確立していないためである。

そこで、今回、酸化マグネシウム錠の品質評価を目的として、溶出試験液のpH値の変化を指標とする溶出試験方法を考案し、市販酸化マグネシウム錠からの主薬の溶出挙動を検討した。加えて、酸化マグネシウム錠からの主薬の溶出速度に及ぼす粒子サ

イズ及び粒子の分散性の影響について検討し、酸化マグネシウム錠からの主薬の溶出速度が低い原因について要因解析を行ったので報告する。

方 法

1. 試料 酸化マグネシウム 330 mg を含有するマグミット錠（協和化学工業株式会社，Lot No. 02H301，これ以降 MM 錠と略す），マグラックス錠（吉田製薬株式会社，Lot No. 203263，これ以降 ML 錠と略す）及び試薬特級の酸化マグネシウム $0.05 \mu\text{m}$ （和光純薬工業株式会社，Lot No. KLE4541）を試料に用いた。

ML 錠を粉砕し，2 種類のふるい（100 号，200 号）を用いて粒子サイズの異なる粉末を 2 種類（これ以降 ML の末及び微末という）調製した。ML 末及び ML 微末の粒子サイズ（ r ）はそれぞれ， $150 \mu\text{m} \leq r \leq 710 \mu\text{m}$ 及び $r \leq 75 \mu\text{m}$ に調製した。

2. 粒子サイズの測定 水の中に各錠剤を入れ，錠剤を崩壊させて粒子にし，それを採取し乾燥したものを試料とした。顕微鏡下（60 倍）で試料を観察し，顕微鏡用スケールシートゲージ（株式会社ナディック，NHW-01）により粒子の Feret 径を算出した。なお，両製剤の平均粒子サイズの平均値の有意差検定は Student の t 検定によって決定した。

3. 酸化マグネシウムを試験液に溶解した時の pH と酸化マグネシウム添加量の関係 日局 14 の崩壊試験法の第 1 液（これ以降第 1 液と略す）あ

るいは水を 100 ml 入れたビーカーに種々の量（1—330 mg）の酸化マグネシウム（試薬特級）を加え，マグネティックスターラー（東京理化工機株式会社，RCH-10）を用いて最大の攪拌速度で 10 分間攪拌した。その後ビーカーを水浴に移し，ビーカー内の試験液を 37°C に維持し，pH メーター（株式会社堀場製作所，Horiba pH meter F-8）によって試験液の平衡状態の pH を測定した。

4. 崩壊試験 崩壊試験は日局 14 の崩壊試験法に従い，試験液には水を用いた。

5. 溶出試験 溶出試験は，日局 14 の溶出試験法に準じ，回転バスケット法及びパドル法で行った。試験液には第 1 液及び水を用いた。酸化マグネシウム錠からの主薬の溶出挙動は，溶出試験開始後経時的に測定した試験液の pH 値の推移により評価した。

結 果・考 察

1. 崩壊時間 2 銘柄の酸化マグネシウム錠の崩壊試験を水で行った結果，MM 錠及び ML 錠の平均崩壊時間は非常に速く，それぞれ 9.7 及び 12.7 秒であった。

2. 粒子サイズの測定 MM 錠及び ML 錠を水で崩壊させ，各々の粒子を採取し乾燥後，粒子サイズを顕微鏡下で測定した結果を Fig. 1 と Table 1 に示す。MM 錠及び ML 錠の粒子の平均 Feret 径は両製剤間で有意に異なり，それぞれ $108 \mu\text{m}$ 及び

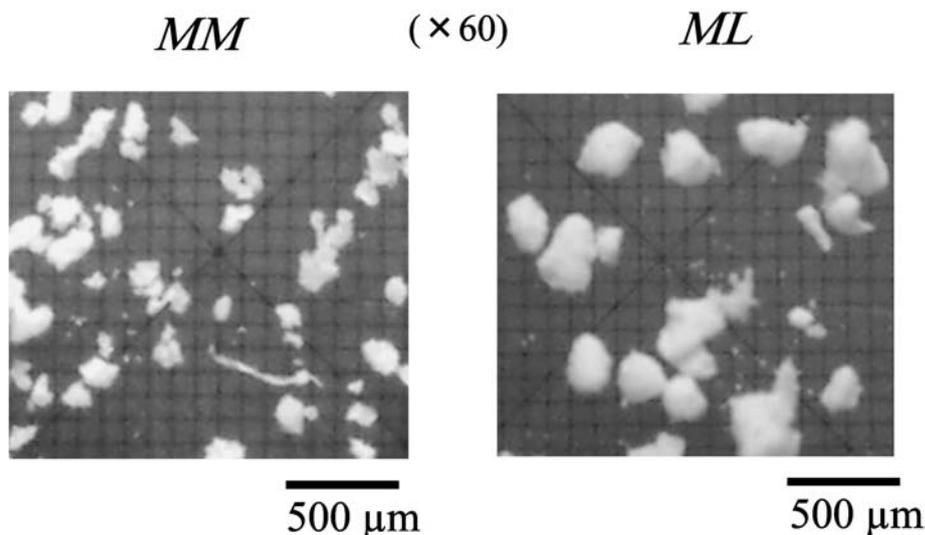


Fig. 1. Microscopic Photographs of Commercial Magnesium Oxide Tablets

226 μm であった。固体の溶解速度は、古くから有名な Noyes-Whitney 溶解速度式により、通常その表面積に比例し、粒子サイズを小さくし微粉化するほど溶解速度が大きくなる。⁵⁾ 医薬品ではグリセオフルビン、⁶⁾ クロラムフェニコール、⁷⁾ ジゴキシン⁸⁾などの例が知られている。したがって、難溶性薬物の酸化マグネシウム錠の粒子サイズが両製剤で大きく異なった結果は、製剤からの主薬の溶解速度が両製剤間で異なり、制酸作用及び緩下作用の発現に大きく影響を及ぼすことを示唆しており、両製剤の品質を評価する必要のあることが示唆された。

3. 溶出挙動

3-1. 溶出試験条件の検討 回転バスケット法における溶出試験条件を検討した結果を Fig. 2 に示す。試料には MM 錠を 1 錠、バスケットの回転数には 50, 100 及び 200 rpm, 試験液量には 100, 300 及び 1000 ml の第 1 液を用いて溶出試験を行った。その結果、300 及び 1000 ml の試験液量においては、試験液 pH 値の変化は、回転数に関わりなく観察されなかった。100 ml の試験液量においては、回転数 200 rpm の条件でのみ試験液 pH 値の変化が観察された。すなわち、溶出試験開始後の試験液 pH 値の推移は、試験開始直後が pH 1.3 であ

り、その後すぐに上昇し始め、10 分後には pH 8.2 そして 20 分後には pH 9.8 になりそれ以後 pH 値はほとんど変化せず一定となった。一方、回転数 200 rpm 以下の条件では試験液 pH 値の変化は認めず、かつバスケットの中に錠剤崩壊後の粒子がほとんど留まりバスケットから試験液中への粒子の拡散が非常に少ないことを認めた。これらの結果から、試料 1 錠がアルカリ化できる第 1 液の液量は 100 ml 以下であることが判った。また、第 1 液 100 ml の試験液において、バスケットの回転数が 200 rpm でないと試験液をアルカリ化できないことが判った。

次に、溶出試験で得られた pH 値から溶出した酸化マグネシウム量を推定するため、種々の量の MgO 末を試験液（第 1 液あるいは水）100 ml に添加攪拌後、平衡状態に達した pH を測定し、酸化マグネシウムの溶解度と pH の関係を検討した。その結果を Fig. 3 に示す。試験液に第 1 液を用いた場合、試験液の pH は MgO 末の添加量が 100 mg 以下ではほとんど変化せず pH 値は 1.4 以下であったが、添加量 150 mg で試験液の pH が少し上昇し、165 mg から試験液の pH が急激に上昇し始め、添加量 170 mg では試験液の pH 値は 8.4、添加量 175 mg では試験液の pH 値は 9.5 に達し、以後平衡に達した。この pH—酸化マグネシウム添加量のプロフィールから溶解した酸化マグネシウム量を 175 mg まで推定できることが判った。一方、試験液に水を用いた場合、MgO 末の添加量が 1 mg で試験液の pH が 10.0 を示し、非常に少量で試験液の pH が平衡に達することが判った。これらのことから、溶出試験液の試験液としては第 1 液が望ましいこと及び水では酸化マグネシウム錠の定量的な評価が困

Table 1. Particle Sizes of Commercial Magnesium Oxide Tablets

Feret's diameter (μm)		Student's <i>t</i> -test
MM tablet	ML tablet	
108 \pm 52	226 \pm 72	$p < 0.0001$

Each value represents the mean \pm S.E. ($n=33$).

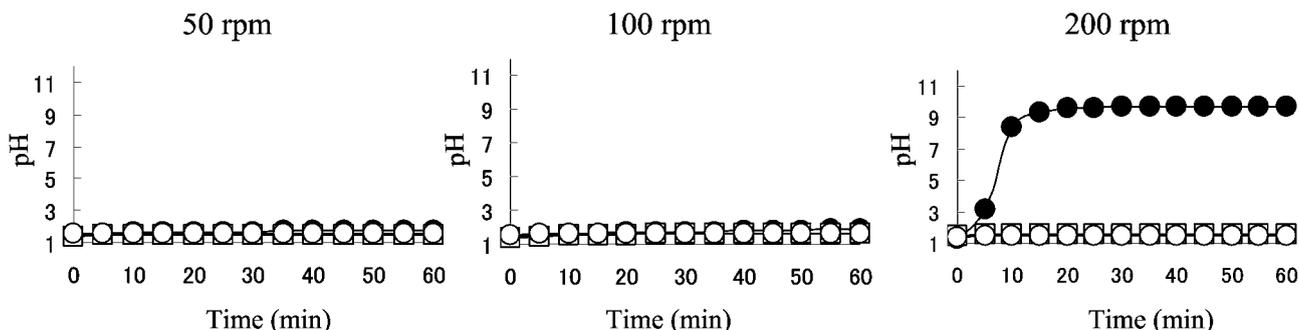


Fig. 2. Effects of the Amount of Dissolution Medium and Stirring Speed on the Dissolution Profiles of Magnesium Oxide from Commercial MM Tablet in 1st Fluid Using the Rotating Basket Method

Amount of dissolution medium: 100 ml: ●, 300 ml: ○, 1000 ml: □. Each point represents the mean of three determinations.

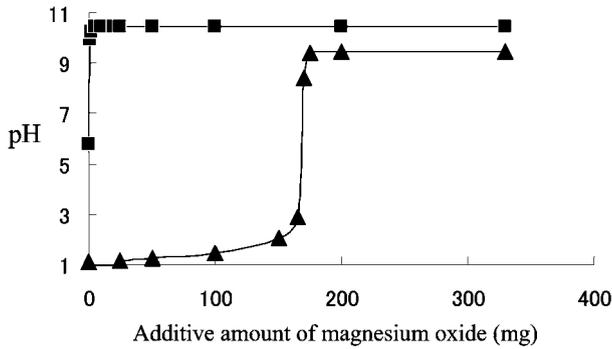


Fig. 3. Relationship between Apparent pH of Test Solutions at 37°C and Amount of Addition of Magnesium Oxide

Medium: 100 ml of 1st fluid: \blacktriangle , 100 ml of water: \blacksquare . Each point represents the mean of three determinations.

難であることが判った。

以上の検討結果から、MM錠の溶出速度は非常に速く、試験開始10分後には当量点付近のpH 8.0を示し、20分後には試験液の飽和量である175 mgの主薬が溶出し、溶出できない粒子が残存していることが判った。この試験液量では175 mgを超える残存の粒子からの主薬の溶出挙動の実測はできないが、MM錠は崩壊が速く、崩壊後の粒子サイズも小さく、かつ溶出開始初期の溶出速度が非常に速いことから、175 mgを超える残存の粒子からの主薬の溶出速度も速いことが十分推察された。したがって、第1液100 ml及び200 rpmの回転数の条件を用いた回転バスケット法の溶出試験を行い、経時的に測定して得られた試験液のpH—時間曲線及びpH—酸化マグネシウム添加量プロフィールによって市販酸化マグネシウム錠からの主薬の溶出過程における初期段階の溶出挙動を評価できることが判った。これ以降、第1液を用いた回転バスケット法の溶出試験法の試験条件としては第1液100 ml, 200 rpmの回転数で行うこととした。

3-2. 市販酸化マグネシウム錠の溶出挙動

Figure 4は、試薬のMgO末を対照に用いて行ったMM錠及びML錠の回転バスケット法での溶出試験の結果を示している。溶出試験は、試験液に第1液100 ml, と回転数200 rpmの条件で行った。その結果、対照のMgO末(330 mg)では試験開始直後から試験液pH値の上昇が始まり試験開始5分後にはpH 9.9を示し、3製剤の中で最も速い試験液pH値の上昇を認めた。MM錠では試験開始5分後から試験液pH値の上昇が始まり試験開始30分後

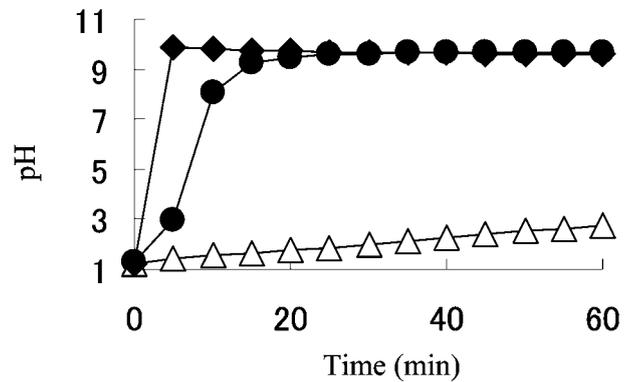


Fig. 4. Comparison of Dissolution Profiles of Magnesium Oxide from Commercial Magnesium Oxide Tablets Using the Rotating Basket Method

MM tablet: \bullet , ML tablet: \triangle , MgO powder: \blacklozenge . Dissolution medium: 100 ml of 1st fluid, Stirring speed: 200 rpm. Each point represents the mean of three determinations.

にはMgO末とほぼ同等のpH 9.6を示した。ML錠では試験開始後試験液のpH値はほとんど上昇せず、60分後においても試験液pH値は2.7であった。また、ML錠では溶出試験終了後バスケット内に崩壊した粒子が多数残っていることを認めた。

これらの結果から、MM錠及びML錠からの主薬の溶出挙動は両製剤間で異なることが認められた。ML錠からの主薬の溶出速度がMM錠のものに比べて著しく遅くなったのは、ML錠の粒子サイズ(226 μm)、バスケット内から外部の試験液への粒子の拡散性の悪さあるいは製剤添加物などの影響ではないかと考えられる。

以上の結果から、市販酸化マグネシウム錠の溶出速度は銘柄間で有意の差があることが判った。特に、ML錠の溶出速度がMM錠のものに比べて顕著に遅い結果は、胃内液pH値が正常あるいは低い値の患者にML錠あるいはMM錠を服用させたとき、ML錠の制酸作用及び緩下作用はMM錠を服用した場合に比較して差異の出る可能性を示唆している。

4. 酸化マグネシウム錠からの主薬の溶出挙動に及ぼす要因解析

4-1. 試験液に対する錠剤崩壊後の粒子の拡散性の影響について 第1液を用いた回転バスケット法での溶出試験結果から、MM錠及びML錠からの主薬の溶出挙動は両製剤間で大きく異なり、ML錠からの主薬の溶出速度は顕著に遅かった。この原因の1つとして、ML錠がバスケット内で崩壊したのち、粒子がバスケット内部に留まり、バスケット

外部の試験液全体への粒子の拡散が悪いためではないかと考えられる。そこで、ML錠からの主薬の溶出挙動に及ぼす崩壊後の粒子の試験液への拡散性の影響を解明するため、試験液の攪拌性の優れたパドル法での溶出試験を検討した。パドル法での溶出試験の条件としては、試験液には第1液 500 ml、パドルの回転数 50 rpm、そして試料には試験液を十分にアルカリ化するため5錠を用いた。

Figure 5は、パドル法でのMM錠及びML錠の溶出試験結果を示している。その結果、パドルの回転によって崩壊後の粒子の拡散性を高めたにもかかわらず、ML錠からの主薬の溶出速度はMM錠に比して顕著に低いことが試験液pH値の推移から認められた。このことから、ML錠からの主薬の溶出速度が低い原因として崩壊後の粒子の試験液への拡散性の影響は関与していないものと考えられる。

4-2. 溶出挙動に及ぼす粒子サイズの影響について
ML錠からの主薬の溶出速度がMM錠に比して著しく低い原因の1つとして、ML錠の粒子サイズ ($r=226\ \mu\text{m}$) に起因していることが考えられる。それを解明する目的で、ML錠を粉碎し、粒子サイズの異なるML末 ($150\ \mu\text{m} \leq r \leq 710\ \mu\text{m}$) 及びML微末 ($r \leq 75\ \mu\text{m}$) を調製し、それらの溶出挙動を検討した。Figure 6は、ML末とML微末からの主薬の溶出試験結果を示している。溶出試験はパドル法 (回転数 50 rpm) を用い、試験液に第1液 500 ml、試料にはML錠の5錠相当量を用いた。その結果、ML微末からの主薬の溶出速度はML錠及びML末に比して顕著に増加し、また、粒子サイズの大きいML末からの主薬の溶出速度はほとんど増加しなかった。

この結果は、ML錠からの主薬の溶出速度は粒子サイズによって影響を受け、粒子サイズが小さいほどML錠からの主薬の溶出速度が著しく増加することが判った。したがって、第1液においてML錠からの主薬の溶出速度が遅い原因は大きい粒子サイズ ($226\ \mu\text{m}$) あるいは製剤添加物に起因していることが判明した。

結 論

今回われわれは、試験液のpH値の変化を指標に用いた溶出試験法を考案し、市販2銘柄の酸化マグネシウム錠の溶出挙動の相対的な評価を検討し、両

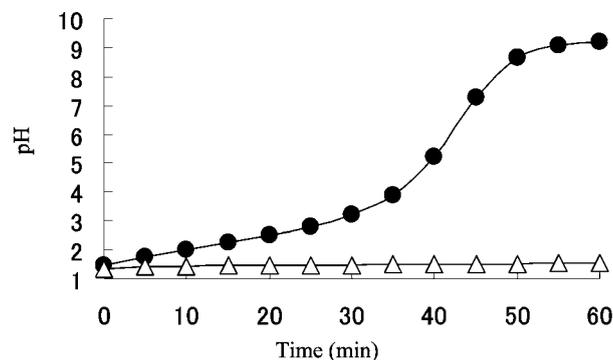


Fig. 5. Dissolution Profiles of Magnesium Oxide from Commercial Magnesium Oxide Tablets Using the Paddle Method
MM tablet: ●, ML tablet: △. Dissolution medium: 500 ml of 1st fluid, Stirring speed: 50 rpm. Each point represents the mean of three determinations.

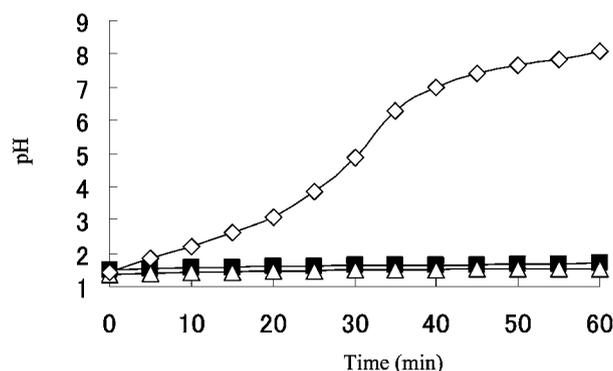


Fig. 6. Dissolution Profiles of Magnesium Oxide from the Original ML Tablet and the Pulverized ML Tablet Using the Paddle Method

ML tablet: △, pulverized ML tablet (powder): ■, pulverized ML tablet (fine powder): ◇. Particle size (r): powder, $150\ \mu\text{m} \leq r \leq 710\ \mu\text{m}$; fine powder, $r \leq 75\ \mu\text{m}$. Dissolution medium: 500 ml of 1st fluid, Stirring speed: 50 rpm. Each point represents the mean of three determinations.

製剤間で溶出速度に有意の差があり、品質に相違のあることを明らかにした。すなわち、第1液においてML錠からの主薬の溶出速度がMM錠のものに比較して著しく遅い結果は、酸化マグネシウム錠服用後の中和作用及びその後に引き続く緩下作用が、MM錠服用後とML錠服用後を比較すると両者間で差異が生じる可能性を示唆した。この原因としては、ML錠からの主薬の溶出速度に及ぼす錠剤崩壊後の粒子の試験液への拡散性及び粒子サイズについて検討した結果から、ML錠の大きな粒子サイズ (平均 Feret 径 = $226\ \mu\text{m}$) による溶出速度の遅さあるいはML錠の製剤添加物が考えられることが明らかになった。また、今回考案したpH値を指標とした溶出試験法は酸化マグネシウム製剤の溶出挙動

を評価するのに非常に有用であることが判明した。

REFERENCES

- 1) Sobue M., Abe Y., Kawamura I., Sobue H., Baba H., Horie S., *J. Soc. Powder Technol. Jpn.*, **39**, 503–508 (2002).
- 2) Sobue M., Abe Y., Inomata H., Ueda Y., Sobue H., Horie S., *J. Soc. Powder Technol. Jpn.*, **39**, 509–512 (2002).
- 3) Miura S., *Karadanokagaku*, **215**, 106–111 (2000).
- 4) Sanaka M., Kuyama Y., *Nichiyakuiyakuhin-joho*, **3**, 31 (2000).
- 5) Otsuka A., Sezaki H., “Martin Physical Pharmacy,” Hirokawa Publishing Co., Tokyo, 1988, pp. 421–422.
- 6) Atkinson R. M., Bedford C. B., Child K. J., Tomich E. G., *Nature*, **193**, 588 (1962).
- 7) Kakemi K., Arita T., Ohashi S., *Jpn. J. Pharmacol.*, **82**, 1468–1471 (1962).
- 8) Jounela A. J., Pentikainen P. J., Sothmann A., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **8**, 365 (1975).