

病院・薬局処方で粉碎される市販錠剤からのラジカルの生成

葛谷昌之,* 近藤伸一, 石川敬章, 古田陽司,
荒巻秀樹, 笹井泰志, 山内行玄

Radical Formation by Grinding of Commercial Tablets according to Hospital and Pharmacy Prescription

Masayuki KUZUYA,* Shin-ichi KONDO, Takaaki ISHIKAWA, Youji FURUTA,
Hideki ARAMAKI, Yasushi SASAI, and Yukinori YAMAUCHI
*Laboratory of Pharmaceutical Physical Chemistry, Gifu Pharmaceutical University,
5-6-1 Mitahora-Higashi, Gifu 502-8585, Japan*

(Received December 1, 2004; Accepted January 25, 2005)

We examined mechanoradical formation in the grinding process of commercial tablets using electron spin resonance (ESR). Mechanoradicals were detected in all tested samples (23 types of commercial tablets) when the ball-milling of tablets was conducted under anaerobic conditions and some were fairly stable even in air. Thus the grinding may cause changes in the physicochemical properties of ingredients included in commercial tablets. Because high quality is demanded in pharmaceuticals, these results suggest more caution should be taken in the grinding of commercial tablets in hospitals and pharmacies.

Key words—mechanoradicals; mechanochemical reaction; commercial tablets; electron spin resonance

緒 言

疾病による嚥下障害や嚥下能力のない小児・高齢者に対し、あるいは市販製剤では投与薬用量の調節が困難などの理由により、病院薬局や調剤薬局において、止むを得ず(めのう)乳鉢や錠剤粉碎機を用いた錠剤の粉碎やカプセル剤の開封が行われている。その頻度は、外来処方箋の約6%、院内取扱品目(内用錠剤・カプセル剤)の約19%にも当たると報告されている。¹⁾ その際、本来の製剤特性が失われることがあるために、製剤の物理学的安定性に対する影響、体内動態や薬効・副作用に対する影響、苦味や刺激感などの感覚器への影響、調剤上のロスや配合変化など様々な問題点を考慮する必要がある。²⁾ 事実、病院・薬局処方に基づく医薬品錠剤の粉碎やカプセル剤の開封の可否に関する調査研究を含めて、散剤や錠剤の粉碎の際に生じる薬剤の損失³⁾や粉碎試料中の粉体自身の集合体物性変化^{4,5)}などに関する報告例は数多くある。

一方、固体試料に粉碎・圧縮などの機械的エネルギーを加える、いわゆる“メカノリシス”操作においては、集合体物性変化のみならず、分子物性変化も惹起することがある。特に、多くの高分子のメカノリシスでは、高分子主鎖が破断される結果、メカノラジカル生成とその逐次反応を含む“メカノケミカル反応”が進行し、処理条件に依存した一定の分子量(限界分子量)に向かって分子量が低下していくことが知られている。合成高分子のメカノラジカル生成に関する研究は古くから数多く行われているものの、それらは、低温(77 K)で行われているものがほとんどであり、通常の粉碎操作が行われる室温におけるメカノラジカル生成とその動力学に関する詳細な研究報告例は見当たらなかった。

われわれは、室温メカノリシスに関する研究より、セルロースやアミロース(スターチ)などの多糖類を含む各種高分子に生成するメカノラジカルの構造と反応特性について明らかにするとともに、^{6,7)} その詳細な動力学的知見に基づいて、メカノケミカル固相重合を利用する新規高分子プロドラッグの構築に関する一連の研究についても報告してきてい

る。⁸⁾ また、われわれは、金属製（ステンレス製など）の粉碎容器を用いる低分子量化合物の粉碎においても、金属表面からの固相—電子移動反応（SSET 反応）が進行する事実を実験的に初めて実証した。⁹⁾ すなわち、モデル化合物として、酸化還元電位が低い（還元され易い）固体メチルピオローゲン（MV）とその誘導体である数種のピピリジニウムダイカチオン化合物を選択し、それらを室温、無酸素条件下、ステンレス製容器を用いて振動ボールミル処理すると、その一電子還元体であるモノカチオンラジカルが室温における ESR スペクトル測定によって観測される。さらに、センナやケツメイシなどの生薬成分の 1 つであるヒドロキシアントラキノン（HAQ）誘導体¹⁰⁾ や、酸化還元電位が低いビタミン類の 1 つであるリボフラビン（FR）¹¹⁾ においても、同様に SSET 反応が容易に進行することを明らかにしている。

このような知見から、医薬品錠剤の粉碎に伴う真の問題は、粉碎時に本来の製剤特性が失われるだけでなく、メカノラジカル生成を含む錠剤成分物質（主薬と医薬品添加物）のメカノケミカル反応による分子物性変化の可能性にあることである。しかしながら、医薬品錠剤を粉碎する過程で、かかる可能性が検討された研究報告は見当たらない。

われわれは、錠剤粉碎時の分子物性変化に関する知見を得るために、実際に病院・薬局処方において粉碎される医薬品錠剤¹²⁾ やその主薬と医薬品添加物のメカノラジカル生成について、ESR スペクトル測定によって検討した。

試料と実験方法

1. 試料 以下に記した 23 種の医薬品錠剤について、市販品をそのまま粉碎に使用した。

アルダクトン[®]A 錠（スピロノラクトン 25 mg, 大日本製薬）、アレビアチン[®]錠（フェニトイン 100 mg, 大日本製薬）、アモバン[®]錠（ゾピクロン 7.5 mg, 中外製薬）、アーテン[®]錠（塩酸トリヘキシフェニジル 2 mg, 武田薬品工業）、アーチスト[®]錠（カルペジロール 10 mg, 第一製薬）、ベンザリン[®]錠（ニトラゼパム 5 mg, 塩野義製薬）、セルシン[®]錠（ジアゼパム 2 mg, 武田薬品工業）、シベノール[®]錠（コハク酸ジベンゾリン 50 mg, 藤沢薬品工業）、ガスター[®]錠（ファモチジン 10 mg, 山之内製

薬）、デパケン[®]R 錠（バルプロ酸ナトリウム 200 mg, 協和発酵）、ジゴシン[®]錠（ジゴキシシン 0.25 mg, 中外製薬）、フロモックス[®]錠 100 mg（塩酸セブカペン 100 mg, 塩野義製薬）、ラシックス[®]錠（フロセミド 20 mg, ヘキスト）、メチコパール[®]錠（メコバラミン 500 μ g, エーザイ）、ムコダイン[®]錠（カルボシステイン 250 mg, 杏林製薬）、パナルジン[®]錠（塩酸チクロピジン 100 mg, 第一製薬）、プリンペラン[®]錠（メトクロプラミド 5 mg, 藤沢薬品工業）、プロバジール[®]錠（プロピルチオウラシル 50 mg, 中外製薬）、プルゼニド[®]錠（センノシド 12 mg, ノバルティス）、リボトリール[®]錠（クロナゼパム 0.5 mg, ロシュ）、リスモダン[®]R 錠（ジソピラニド 150 mg, 中外製薬）、セレネース[®]錠（ハロペリドール 0.75 mg, 大日本製薬）、タガメット[®]錠（シメチジン 200 mg, ビーチャム）。

上記の 23 種類の市販錠剤の中、下線を記した 17 種の主薬は、それぞれの錠剤の製造メーカーから提供を受けて、恒量となるまで室温にて減圧乾燥したのち、粉碎に使用した。

結晶セルロース（アビセル PH-102, 旭化成株）、コーンスターチ（キシダ化学株）、無水乳糖（ナカライテスク株）は、60—100 メッシュに篩下し、恒量になるまで、70°C にて減圧乾燥して使用した。

2. 自動乳鉢を用いる医薬品錠剤の粉碎 市販錠剤を室温大気中において自動めのお製乳鉢（パリバリゼット 2, フリッチュ・ジャパン株）、操作条件：610 J/kg/s）を用いて、錠剤からの粉末が 200 メッシュ篩下するまで粉碎した。粉碎した試料のうち約 100 mg を ESR チューブへ採取して、ESR スペクトルを測定した。

3. 金属製ボールミルを用いた粉碎 市販錠剤のボールミル粉碎は、前処理として、室温無酸素条件下（高純度窒素環境下）、めのお乳鉢（内径 120 mm ϕ , 深さ 55 mm, アズワン株）を用いて小片とし、得られた錠剤片（100 mg）を金属製二蓋性ブレンダー容器（内径 10 mm, 長さ 22 mm）に金属製ボール（直径 6.0 mm, 890 mg）とともに入れ、室温無酸素条件下、振動ボールミル粉碎機（Retsch[®] MM2000, レッチェ株）により、自動乳鉢を用いた粉碎条件と等しい 610 J/kg/s（振動周波数 33 Hz）にて所定時間処理した。

主薬並びに添加物のボールミル粉碎は、所定量の

試料を金属製二蓋性ブレンダー容器（内径 7.8 mm, 長さ 24 mm）に金属製ボール（直径 6.0 mm, 890 mg）とともに入れ, 室温無酸素条件下, 振動ボールミル粉碎機（島津製作所製）により, 5000 J/kg/s（振動周波数 60 Hz）にて所定時間処理した。

その後, 粉碎試料を無酸素条件下にて ESR チューブに採取し, 密封したのち, ESR スペクトルを測定をした。

4. ESR スペクトル測定 ESR スペクトルは, JES-RE1X 型 ESR スペクトロメーター（日本電子製）を用いて, 磁場変調 100 kHz, 共鳴周波数 9.435 ± 0.005 GHz, 磁場変調幅 0.1 mT, 及びマイクロ波出力としてスペクトルが飽和しない最大出力 0.04 mW にて測定した。ESR スペクトル強度は, スペクトルの二回積分より求めた。ラジカル濃度は, 既知濃度の 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) を含有したポリメタクリル酸メチルの粉末サンプルから得られたスペクトル ($g=2.0036$) 強度—ラジカル量の検量線を用いて算出した。

5. 放置実験 乾燥空気中での放置実験は, 無酸素条件下においてボールミル粉碎した試料をシリカゲル乾燥管を付けた ESR チューブに移し, その後, 室温空気中にて放置し, 経時的に ESR スペクトルを測定することにより実施した。

結果と考察

1. 市販錠剤の粉碎によって生成するラジカル
23 種の市販錠剤を実際に粉碎操作が行われる室温

空気中において, 自動めのお乳鉢を用いて粉碎した。その粉末試料の ESR スペクトル測定の結果, センノシドを含有した錠剤(以下, プルゼニド錠), 塩酸セフカペンを含有した錠剤 (以下, フロモックス錠), 及びバルプロ酸ナトリウムを含有した錠剤 (以下, デパケン R 錠) の 3 種の粉碎試料について, Fig. 1 に示す ESR スペクトルが観測された。これらのスペクトルは, いずれも複数のラジカル種を含み, 正確な g 値の算出は困難であったが, 炭素中心ラジカルに由来するピークであることが示唆された。このように, 空気中においても数種の医薬品からメカノラジカルの生成が ESR によって確認された。

そこで, 市販錠剤の粉碎時におけるメカノラジカル生成の有無をさらに正確に検討するため, 室温無酸素条件下において, めのお乳鉢を用い錠剤粗片としたものをボールミルにより 15 分間粉碎した。その結果, 定性的にはすべての錠剤の粉碎試料からメカノラジカルの生成が確認された。そのうち, 本 ESR スペクトル測定条件下, ピークとして明確に認識できるラジカル生成量が 1×10^{17} spin numbers/g 以上の粉碎試料の ESR スペクトルを Fig. 2 に示した。その外形は, 様々であり, 錠剤中の成分に起因するメカノラジカルのスペクトルが, 重なり合ったものであることは明白である。これは, 一般に錠剤の調製には, 高分子添加物を含め種々の医薬品添加物が加えられているためである。したがって, これらのスペクトルの正確な解析は困難であるが, 病

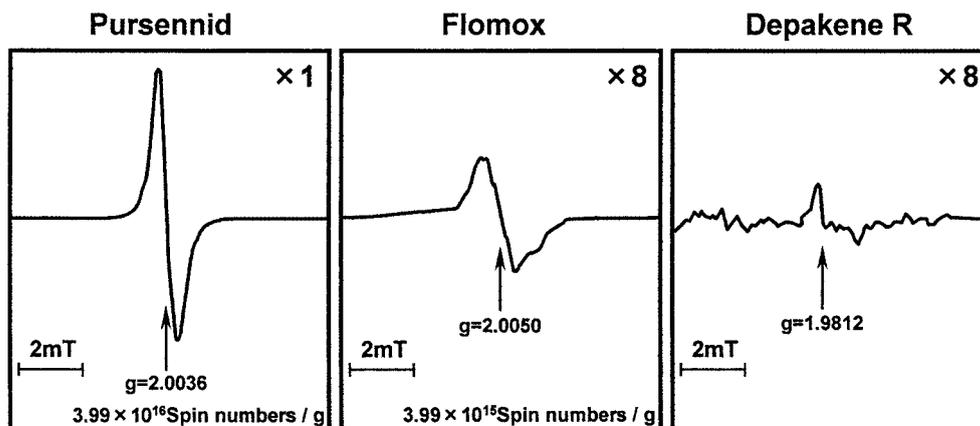


Fig. 1. Observed ESR Spectra of Pursennid, Flomox and Depakene R Ground by Agate-made Mortar-machine in Air at Room Temperature
Mechanical condition: 610 J/kg/s, 5 min.

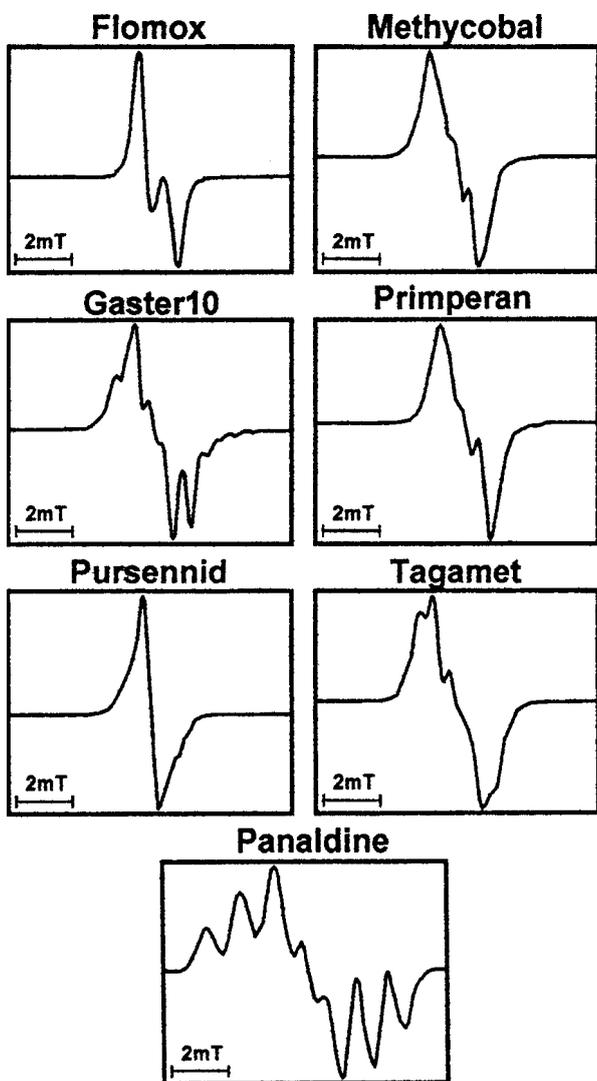


Fig. 2. Observed ESR Spectra of Vibratory-milled Commercial Tablets under Anaerobic Conditions at Room Temperature
Mechanical condition: 610 J/kg/s, 15 min.

院や薬局処方に基づいて、錠剤の粉碎が行われる時、種々のラジカルが確実に生成していると言える。

2. 生成ラジカルと酸素との反応性 実際には市販錠剤が使用されるのは、当然、大気中であることから、生成ラジカルと空气中酸素との反応性について詳細に検討した。

Figure 3は、室温無酸素条件下、市販錠剤をボールミル粉碎し、観測されたラジカルが 1×10^{17} spin numbers/g 以上の試料を空气中に曝したときのラジカル量の経時変化を示したものである。プルゼニド錠の粉碎試料中に存在するメカノラジカルは、空气中でも長時間安定に存在したのに対し、その他の錠剤の粉碎試料中に存在するメカノラジカルは、短時間

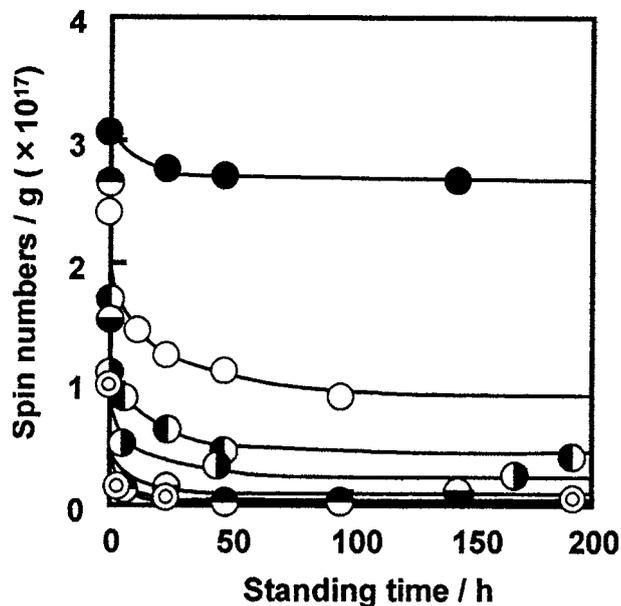


Fig. 3. Progressive Changes in Radical Concentration of Vibratory-milled Commercial Tablet on Standing in Air at Room Temperature
Mechanical condition: 610 J/kg/s, 15 min. ●: Pursennid, ●: Panaldine, ○: Methycobal, ●: Flomox, ●: Tagamet, ●: Gaster 10, ⊙: Primperan.

で失活する傾向にあった。これは、プルゼニド錠以外の粉碎試料中には、空气中において非常に不安定な種々のラジカル種が存在したことを示唆している。一方、プルゼニド錠の粉碎試料中に存在するメカノラジカルの安定化の理由は、粉碎試料中に存在する複数のメカノラジカル種のうち、空气中においても自ら安定に存在できるラジカル種が存在するため、または、生成したラジカルが錠剤中の他の成分によって安定化されているためと考えられる。したがって、空气中での粉碎時にラジカルが観測されなくても、ラジカルが生成しており、わずかながらであるものの分子物性変化（化学構造変化）を来していることは確実である。

3. 主薬のメカノケミカル反応により生成するラジカル 医薬品錠剤の粉碎により生成するラジカルは、主に高分子医薬品添加物に由来するものと考えられるが、入手可能であった17種類の主薬についても、ボールミル粉碎によるメカノラジカル生成の有無についてESRスペクトル測定によって検討した。

その結果、17種類の主薬のうち、緩下剤であるセンノシドと強心薬であるジゴキシンから、Fig. 4に示すESRスペクトルが観測された。それらは、

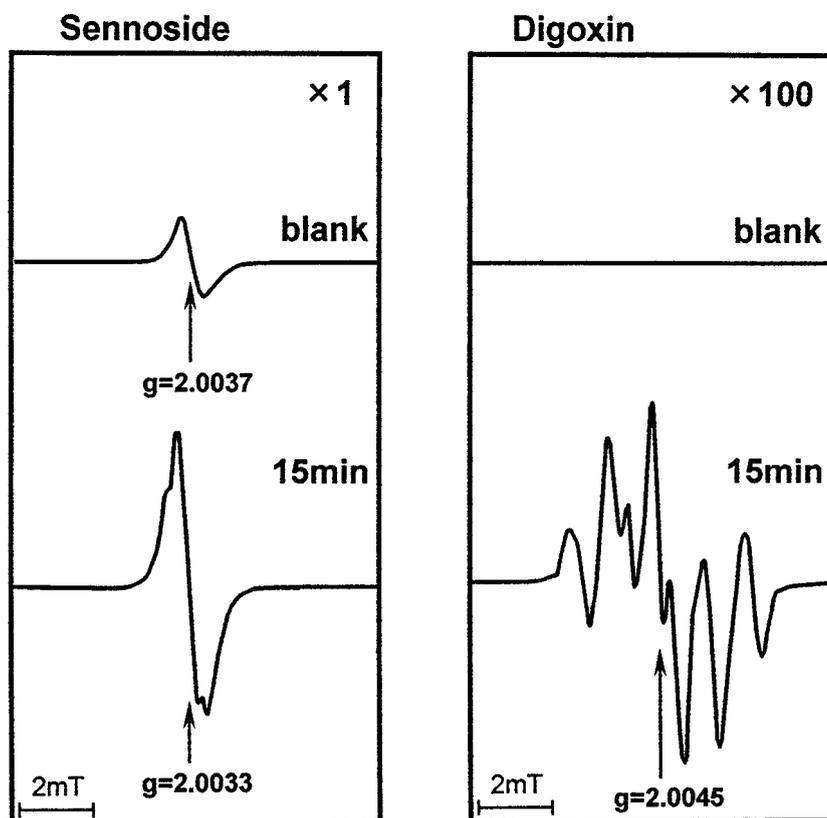


Fig. 4. Observed ESR Spectra of Vibratory-milled Sennoside and Digoxin under Anaerobic Conditions at Room Temperature
Mechanical condition: 5000 J/kg/s, 15 min.

外形及び g 値の概算値がともに 2.004 付近であることから、両者ともに複数の炭素中心ラジカルが生成していることが示唆された。

ついで、これらの生成ラジカルと酸素との反応性について検討した。Figure 5 は、生成ラジカルを空気に曝したときの ESR スペクトル変化を示したものである。

センノシドラジカルは、そのスペクトル外形に変化を伴わず、長期間安定に存在した。センノシドはセンナ配糖体のカルシウム塩であり、HAQ と類似の分子構造であることから、この結果は、以前報告したように、HAQ 誘導体と同様なメタルコンプレックス形成によるものと考えられる。¹⁰⁾

一方、ジゴキシンラジカルは、空気との接触により短時間で急速に失活した。これは、粉末 X 線回折スペクトル測定の結果、結晶構造の未粉碎試料が振動処理により完全に非晶質化しており、その結果、内部まで酸素の拡散が容易になったことも一因と考えられる。したがって、ジゴキシン錠を空気中で粉碎したときに検出感度範囲内においてラジカル

が観測されなかったのは、生成メカノラジカルが空気中において不安定であるためと考えられる。

4. 賦形剤添加によるラジカル量の変化 すべての医薬品は製剤として使用されるとき、賦形剤など何らかの医薬品添加物を含んでおり、この添加物の選択と使用方法が安定性や有効性に大きな影響を与えている。医薬品添加物の中でも大きな割合を示しているのが、セルロース（アビセル）とその誘導体、並びにアミロース（コーンスターチ）に代表される多糖類である。^{13,14)}

われわれは、これまでに、所定条件下の粉碎により、低分子量体である二糖類の乳糖は、検出範囲内においてラジカルは観測されないが、アビセルを始め多糖類では、高分子主鎖の破断によりラジカルが生成し、高分子マトリックスによって安定化されるために、室温の ESR スペクトル測定においても生成ラジカルが観測されることを明らかにしている。^{6,7)}

ところで、賦形剤は単独で用いられることは少なく、アビセルと乳糖、若しくはコーンスターチと乳

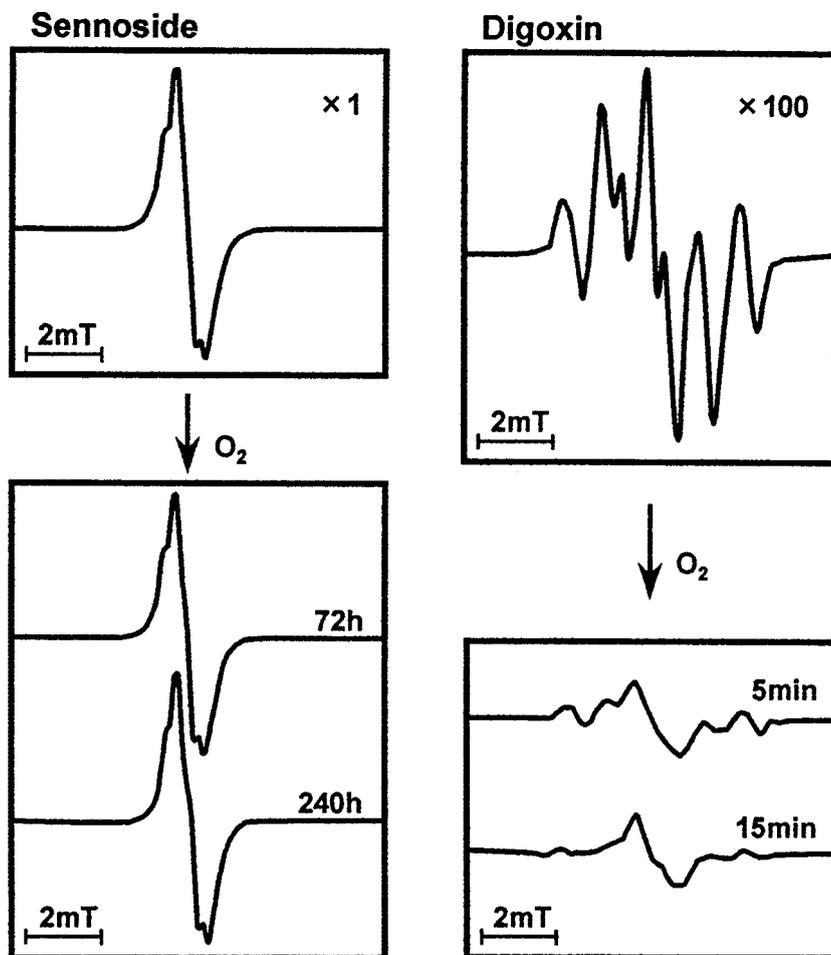


Fig. 5. Progressive Changes in ESR Spectra of Vibratory-milled Sennoside and Digoxin on Standing in Air
Mechanical condition: 5000 J/kg/s, 15 min.

糖などの組み合わせで用いられるのが一般的である。¹⁵⁾そこで、アビセルやコーンスターチのメカノラジカル生成に対する乳糖の影響を調べるために、両者の混合物のボールミル粉碎を実施した。

Figure 6は、アビセルあるいはコーンスターチに対する乳糖の比率を横軸にとり、ラジカル生成量をプロットしたものである。なお、ラジカル生成量は、アビセル又はコーンスターチの単位グラム当たりに換算した。乳糖の含有率の増加に伴い、ラジカル生成量は増加した。すなわち、アビセル及びコーンスターチは、比較的硬度の高い結晶性乳糖¹⁶⁾の粉碎補助的な効果を受け、高分子主鎖の破断が促進されるものと考えられる。なお、アビセルのラジカル量がスターチに比べて著しく増加傾向を示しているが、これは、アビセルの分子量がスターチに比べて大きい(約3倍)ためである。⁶⁾

結 論

医薬品錠剤(23種類)のメカノケミカル反応により、本実験条件においてすべての粉碎試料よりメカノラジカル生成が定性的に確認され、中には空气中において安定に存在したものもあった。また、医薬品錠剤の主薬(17種類)にメカノケミカル反応を実施した結果、本実験条件においてジゴキシンとセンノシドよりメカノラジカル生成が確認され、ジゴキシン由来のラジカルは空气中において短時間で失活したのに対し、センノシド由来のラジカルは長時間に亘り安定に存在し、それぞれ異なる反応性を示した。

代表的な賦形剤であるアビセル及びコーンスターチに対する乳糖の混合比を変えてメカノケミカル反応を実施した結果、乳糖の含有率の増加に伴い、ラジカル生成量が増加し、特に、アビセルは著しく増

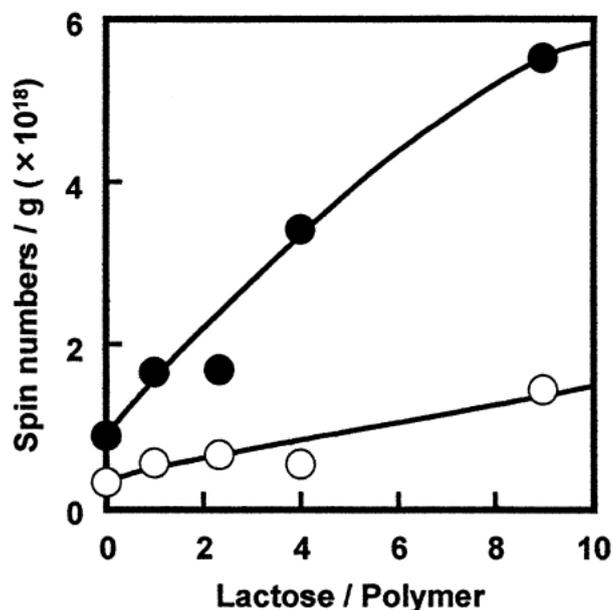


Fig. 6. Progressive Changes in Radical Concentration of Vibratory-milled Mixture Composed of Lactose and Avicel (○), or that of Lactose and Starch (●) with Differing the Ratio

Mechanical condition: 5000 J/kg/s, 30 min, under anaerobic condition.

加したことから、アビセルとコーンスターチのいずれも乳糖の粉碎補助的な効果を受け、高分子主鎖の破断が促進されていることが明らかとなった。

生成ラジカルと酸素との反応性について考察するに、一般に高分子ラジカルや有機ラジカルを空気に曝すと、ESR スペクトル外形に変化を伴いながら、ラジカルは空気中の酸素と反応しパーオキシラジカルになり失活（消失）する。また、低分子である MV のモノカチオンラジカルの空気中における失活は、酸素への 1 電子移動による反応であることが知られている。本研究に用いた粉碎試料中に存在したラジカルの失活機構も同様に、上述の失活機構のいずれかを経由していると考えられる。

ところで、SSET 反応が進行するには、粉碎される物質が電子を授受し易い、すなわち、還元電位が低くなければならない。本研究で使用した主薬のうち、ジゴキシンは -1.6 V、塩酸セフカペンの母体骨格であるセフェム系誘導体は $-1-2$ V であることが報告されている。¹⁷⁾ さらに、FR については、その酸化還元電位が pH 7 で -0.292 ± 0.005 V と低く、FR は非常に還元され易い物質であり、われわれは、実際に FR の SSET 反応の進行を確認している。¹¹⁾ 上述のように、物質固有の酸化還元電位とい

う観点から考察するに、ジゴキシンや塩酸セフカペンを含めて SSET 反応が進行しているものは存在するが、生成したラジカルの室温における安定性の違いにより、本実験条件において観測可能であったものと不可能であったものが存在したと考えられる。また、SSET 反応は固相反応であるため、SSET 反応に起因するラジカル生成には、物質の結晶構造や粉体の粒子径などが関与することも考えられる。

以上、本研究により得られた結果は、病院・薬局処方における固体医薬品類の粉末化の過程において一部分子物性変化が主薬あるいは添加物に生起していることを示しており、嚴重な分子物性を含む品質が要求される医薬品においては、錠剤の粉碎に伴う様々な影響を改めて精査する必要があることを示唆している。

謝辞 本研究を行うにあたり、医薬品原末の提供を受けた塩野義製薬(株)、ノバルティスファーマ(株)、中外製薬(株)、エーザイ(株)の各社に謝意を表します。

REFERENCES

- 1) Tamura T., Sasahara H., *Byouin Yakugaku*, **15**, 270-277 (1989).
- 2) Ogata A., Yamada Y., Iga T., *Yakkyoku*, **51**, 1342-1349 (2000).
- 3) Suzuki M., Miyamoto S., Kohda Y., *Nihon Byouin Yakuzaishikai Zasshi*, **36**, 347-351 (2000).
- 4) Tanoue N., Kaneko M., Tsuruta S., Matsushita R., Iwaoku R., Nakano M., *Byouin Yakugaku*, **21**, 37-42 (1995).
- 5) Asaka K., Morioka H., Mukai J., Tsuji K., Ishizaka T., Yamashita J., Goto N., Koshiba T., *Iyaku J.*, **26**, 2211-2214 (1990).
- 6) Kuzuya M., Yamauchi Y., Kondo S., *J. Phys. Chem. B*, **103**, 8051-8059 (1999).
- 7) Sasai Y., Yamauchi Y., Kondo S., Kuzuya M., *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 339-344 (2004).
- 8) Kondo S., Kuzuya M., "Current Trends in Polymer Science," Vol. 3, 1998, pp. 1-23.
- 9) Kuzuya M., Kondo S., Murase K., *J. Phys. Chem.*, **97**, 7800-7802 (1993).
- 10) Kuzuya M., Kondo S., *Yakugaku Zasshi*, **111**, 665-671 (1991).
- 11) Kondo S., Furuta Y., Okita S., Sasai Y.,

- Aramaki H., Kuzuya M., *Yakugaku Zasshi*, **124**, 141–148 (2004).
- 12) “Yakuzaishi no tameno Jouyou Iyakuhin-syuu,” ed. by Tuji A., Hirokawa Syoten, 2002.
- 13) Kato K., “Keikouseizai no Syohou Sekkei,” ed. by Hashida M., Yakugyou Jihousya, 1998.
- 14) “Iyakuhin Tenkabutsu Handbook,” ed. by Nagai T. (general editor), Yakuji Nippousya, 2001.
- 15) Takahashi Y., Ishihara T., Kashiwabara T., “Keikoutoyo Seizai no Syohou Sekkei,” ed. by Hashida M., Yakugyou Jihosya, 1998.
- 16) Williams III R. O., Sriwongjanya M., Barron M. K., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23**, 695–704 (1997).
- 17) Ochiai M., Aki O., Morimoto A., Okada T., Shinozaki K., Asahi Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 258–262 (1974).