

## 酸化マグネシウム錠の酸中和能及び溶出特性による品質評価

井上千亜紀,<sup>\*,a</sup> 小暮俊明,<sup>b</sup> 鎌田 彩,<sup>a</sup> 石原美佳,<sup>a</sup> 村岡玲子,<sup>a</sup> 辰見明俊,<sup>a</sup>  
田中邦佳,<sup>a</sup> 竹下治範,<sup>a</sup> 濱口常男,<sup>a</sup> 多河典子,<sup>b</sup> 小林吉晴,<sup>b</sup> 門林宗男<sup>a</sup>

**The Quality Evaluation of Magnesium Oxide Tablets Using Acid Neutralization Test and Dissolution Test**

Chiaki INOUE,<sup>\*,a</sup> Toshiaki KOGURE,<sup>b</sup> Aya KAMATA,<sup>a</sup> Mika ISHIHARA,<sup>a</sup>

Reiko MURAOKA,<sup>a</sup> Akitoshi TATSUMI,<sup>a</sup> Kuniyoshi TANAKA,<sup>a</sup> Harunori TAKESHITA,<sup>a</sup>

Tsuneo HAMAGUCHI,<sup>a</sup> Noriko TAGAWA,<sup>b</sup> Yoshiharu KOBAYASHI,<sup>b</sup> and Muneo KADOBAYASHI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy, The Hospital of Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya City 663-8501, Japan, and <sup>b</sup>Department of Medical Biochemistry, Kobe Pharmaceutical University, 4-19-1 Motoyamakita-cho, Higashinada-ku, Kobe 658-8558, Japan

(Received June 11, 2007; Accepted August 31, 2007)

For the purpose of quality evaluation of commercially available magnesium oxide (MgO) tablets, we studied their acid neutralization and dissolution behaviors. The dissolution test was carried out by the paddle method in 1st fluid (pH 1.2). The dissolution amount of MgO from tablets was determined by chelatometric titration. The medium pH was periodically measured. The neutralization reaction in 750 ml of 1st fluid was markedly different between two kinds of commercial tablets. The pH of medium including Magmit<sup>®</sup> tablet reached 8.9 and the dissolution rate of MgO was 81.1% after 20 min. Contrariwise, the final pH of medium including Maglax<sup>®</sup> tablet was 2.5 and the dissolution rate of MgO was 77.1% after 60 min. These results indicate that the dissolution rate of MgO from tablets should be >81.1% to obtain significant acid neutralization action.

**Key words**—magnesium oxide; quality evaluation; dissolution test; acid neutralization test; chelatometric titration

## 緒 言

酸化マグネシウムは、制酸剤及び塩類下剤として知られており、<sup>1)</sup> 従来、軽質及び重質の酸化マグネシウム末が汎用されていた。しかし、これらの粉末製剤は無機化合物特有の味や独特な口内不快感を有し、服用し難い製剤であると思われる。近年、服用のし易さの向上を目指した錠剤<sup>2,3)</sup>が2種類上市されているが、利用に際して酸化マグネシウム製剤の品質に関する情報は少ない。

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。したがって、主薬の薬理作用が発現する過程の律速段階は、製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。このことから、酸化マグネシウム製剤の品質においては主薬の溶出挙動並びに酸中和能の両方の評価が非常に重要であると考えられる。しかしながら、酸化マグネシウム製剤からの主薬の溶出挙動並びに酸中和能に関する情報は少ない。この原因の1つは、酸化マグネシウムの簡便な定量法がなく溶出試験法が確立していないこと並びに製剤からの主薬の酸中和能を経時的に評価する方法が確立していないためである。

先にわれわれは、酸化マグネシウム錠の品質評価を目的として、溶出試験法を利用して試験液のpH値の変化を測定し、市販酸化マグネシウム錠の酸中和挙動を検討した。その結果、本法は酸化マグネシウムから試験液に溶出した主薬の酸中和能を経時的に十分評価できることを報告した。<sup>4)</sup>しかし、より厳密に酸化マグネシウム製剤の品質を評価するためには、酸化マグネシウム製剤からの主薬の溶出特性

<sup>a</sup>兵庫医科大学病院薬剤部, <sup>b</sup>神戸薬科大学病態生化学研究室

\*e-mail: ykinochi@hyo-med.ac.jp

と酸中和能の両方を評価することが重要であると考えられる。そこで、今回、酸化マグネシウム製剤の簡便な品質試験法の検討を目的として、キレート滴定による酸化マグネシウムの定量に用いた溶出試験及び酸中和試験を検討し、試験液に対する酸中和効果を発揮するための酸化マグネシウム錠からの主薬の溶出特性の評価を行った。また、酸化マグネシウム錠からの主薬の溶出量を簡単に推定する方法として、酸中和能の利用の可能性についても検討を加えた。

## 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<sup>®</sup>錠（協和化学工業株式会社，Lot No. 02H301，これ以降，MM 錠と略す）と，マグラックス<sup>®</sup>錠（吉田製薬株式会社，Lot No. 203263，これ以降，ML 錠と略す）を用いた。対照として試薬特級の酸化マグネシウム 0.05  $\mu\text{m}$ （和光純薬株式会社，Lot No. KLE 4541 これ以降，試薬 MgO 末と略す）を用いた。その他の試薬は第 15 改正日本薬局方（これ以降，日局 15 と略す）適合品あるいは試薬特級品を使用した。

**2. キレート滴定による酸化マグネシウムの定量** 酸化マグネシウムのキレート滴定は，日局 15 の酸化マグネシウムの定量法に準じて行った。まず，日局 15 崩壊試験第 1 液（これ以降，第 1 液と略す）100 ml に試薬 MgO 末 160 mg を添加し，マグネティックスターラー（RCH-10，東京理化学器械株式会社）を用いて 10 分間最大速度で攪拌し溶解させて試薬 MgO 末溶液を調製した。この試薬 MgO 末溶液から 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 8.0, 10.0 ml 採取したものを試料とした。試料に 1 mol/l NaOH 溶液を加えて中和したのち，pH 10.7 アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液を加えて pH 10 に調整した。次に日局 15 のエリオクロムブラック T・塩化ナトリウム指示薬を加えて，0.025 mol/l のエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液（これ以降，EDTA 液と略す）を用いて， $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に維持しながらキレート滴定を行った。滴定終了後，酸化マグネシウム溶解量とキレート滴定に要した EDTA 液量の検量線を作成した。

**3. 第 1 液に対する酸化マグネシウム溶解時の pH とみかけの溶解量の測定** 第 1 液 150 ml を

入れたビーカーに種々の量の試薬 MgO 末（50, 100, 150, 200, 250, 260, 265, 270, 300, 350 mg）を加え，マグネティックスターラーで 10 分間かく拌した。その後ビーカーを水浴に移し，ビーカー内の試験液を  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に維持した。この試験液をろ紙でろ過し，そのろ液を試料とした。pH メーター（横河電気株式会社，PH 71）を用いて試料の平衡状態の pH 値を測定した。次に，試料を 10 ml 採取し，上記 2 のキレート滴定を行った。キレート滴定に要した EDTA 液量からみかけの酸化マグネシウム溶解量を算出した。グラフの縦軸に試料の pH 値を，横軸にみかけの酸化マグネシウム溶解量をプロットし，pH-みかけの酸化マグネシウム溶解量曲線を作成した。

**4. 溶出試験** 溶出試験は，日局 15 の溶出試験法に準じパドル法で行った。試験液には  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に維持した第 1 液 750 ml を用い，回転数 100 rpm で行った。試料には酸化マグネシウムとして 1650 mg 相当量を用い，回転数 100 rpm の条件でパドル法にて溶出試験を行った。これは，前報<sup>5)</sup>の結果と今回の予備試験（酸化マグネシウムとして 1650 mg 相当量の試料 5 錠に対して，試験液量に 500 ml, 750 ml 及び 1000 ml の第 1 液，100 rpm の回転数を用いたパドル法での溶出試験）結果から，試料 5 錠がアルカリ化できる第 1 液の液量は 750 ml 以下であることが判り，今回，試験液量の多い 750 ml を溶出試験液量とした。溶出試験開始後，一定時間毎に試験液の pH 値を測定し，その pH 値と pH-みかけの酸化マグネシウム溶解量曲線を用いて試験液に溶出した酸化マグネシウム量の推定を行った。同時に，溶出試験液を 20 ml 採取，ろ過後，ろ液の 10 ml に対して上記 2 に準じてキレート滴定を行った。

## 結 果

**1. キレート滴定による酸化マグネシウムの定量** 第 1 液に既知量の試薬 MgO 末を溶解した水溶液を EDTA 液で滴定した結果を Fig. 1 に示す。酸化マグネシウムの含有量（1-16 mg の範囲において）と EDTA 液の消費量の間において良好な直線関係が認められた。

**2. 第 1 液に対する酸化マグネシウム溶解時の pH とみかけの溶解量の関係** 第 1 液 150 ml に

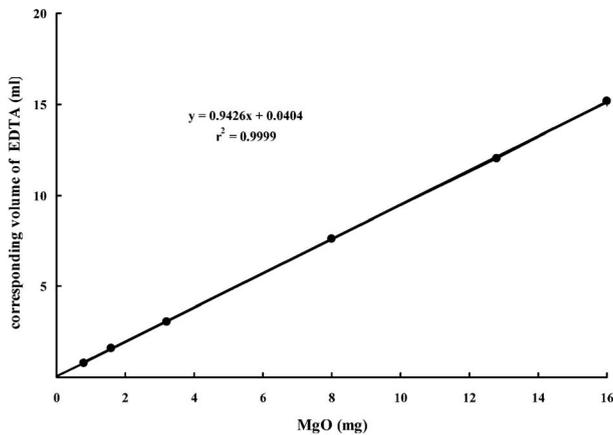


Fig. 1. Chelatometric Titration of Magnesium Oxide in 100 ml of 1st Fluid Using Eriochrome Black T · Sodium Chloride as a Indicator

Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of four determinations.

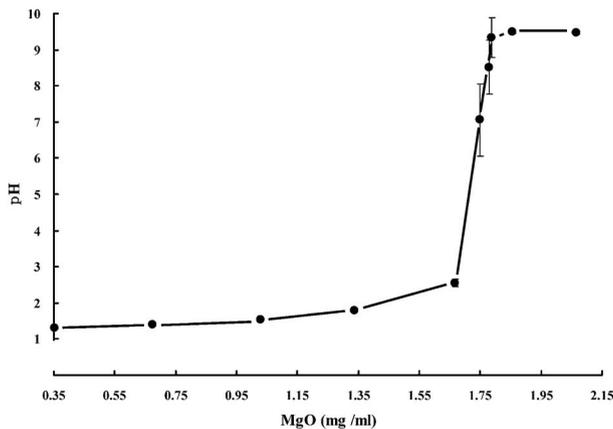


Fig. 2. Relationship between pH and Apparent Amount of Dissolution of Magnesium Oxide in 1st Fluid at  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

Amount of dissolution medium: 150 ml of 1st fluid. Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of three determinations.

試薬 MgO 末を添加かく拌後、平衡状態に達した酸化マグネシウム溶液の pH 値をグラフの縦軸に、キレート滴定に要した EDTA 液量から算出した酸化マグネシウムのみかけの溶解量を横軸にプロットした結果を Fig. 2 に示す。

試験液の pH 値は、みかけの酸化マグネシウム溶解量が 0.67 mg/ml 以下ではほとんど変化せず 1.4 以下であったが、1.34 mg/ml で試験液の pH 値が少し上昇し、1.67 mg/ml から試験液の pH 値は急激に上昇し始め、1.75 mg/ml では試験液の pH 値は 7.1、1.86 mg/ml では試験液の pH 値は 9.5 に達し、以後ほぼ一定になった。

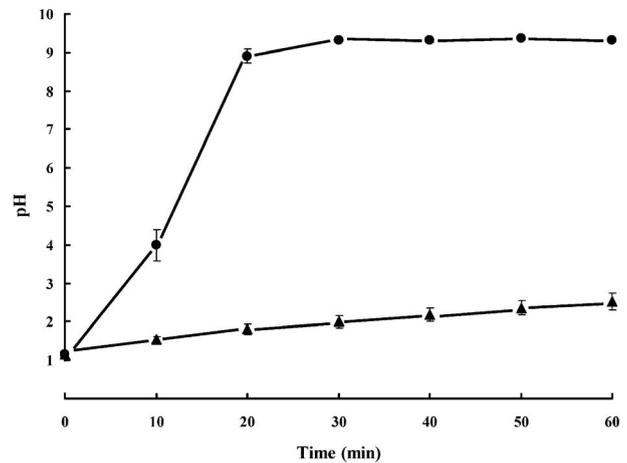


Fig. 3. The Acid Neutralization Profiles of Commercial Magnesium Oxide Tablets Using the Paddle Method in 750 ml of 1st Fluid at  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

MM tablet: ●, ML tablet: ▲. Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of three determinations.

### 3. 市販酸化マグネシウム錠の酸中和試験

Figure 3 は、溶出試験法における試験液の pH 値を経時的に測定し、市販酸化マグネシウム錠の試験液に対する酸中和反応の経時的推移を測定した結果を示している。MM 錠において、酸中和試験開始後の試験液の pH 値は、試験開始直後から上昇し始め、試験開始 10 分後には pH 4.0 を示し、試験開始 20 分後には pH 8.9、30 分後には pH 9.3 を示し、以後一定となった。一方、ML 錠においては、溶出試験開始後の試験液の pH 値の上昇は非常に遅く、60 分後においても試験液の pH 値は 2.5 であった。

### 4. 市販酸化マグネシウム錠の溶出試験

Figure 4 は、市販酸化マグネシウム錠の溶出試験の結果を示している。溶出した酸化マグネシウム量は、キレート滴定によって求めた。市販酸化マグネシウム錠からの主薬の溶出量は、2 銘柄間で大きく異なった。MM 錠からの主薬の溶出は ML 錠のものに比べて顕著に速く、溶出試験開始 20 分後に溶出量は 1338.8 mg で溶出率 81.1% であり、それ以降、ほぼ一定となった。一方、ML 錠において、主薬の溶出は遅く、試験開始 10 分後の溶出量と溶出率はそれぞれ 811 mg 及び 49.2% であり、20 分後には 1065.6 mg、64.6% になり、その後徐々に増加したが、60 分後においても溶出量及び溶出率は MM 錠のものに達しなかった。

5. 市販酸化マグネシウム錠の溶出特性と酸中和挙動の関係 第 1 液 750 ml の条件下で検討した

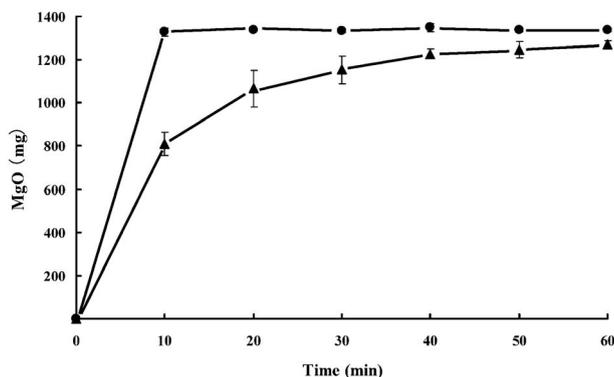


Fig. 4. The Dissolution Profiles of Magnesium Oxide from Commercial Magnesium Oxide Tablets Using the Paddle Method in 750 ml of 1st Fluid at  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

MM tablet: ●, ML tablet: ▲. Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of three determinations.

Table 1. pH of Medium and Dissolution Rate (%) of Commercial Magnesium Oxide Tablets after the Dissolution Test

Product	Dissolution time (min)	pH mean $\pm$ S.D.	Dissolution rate of magnesium oxide (%)
			mean $\pm$ S.D.
MM	20	$8.9 \pm 0.18$	$81.1 \pm 0.28$
ML	60	$2.5 \pm 0.22$	$77.1 \pm 1.0$

( $n=3$ ). Dissolution test method: paddle method, dissolution medium: 750 ml of 1st fluid, the stirring speed: 100 rpm, dissolution temperature:  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Five tablets of MM tablet or ML tablet were used for each dissolution test.

市販酸化マグネシウム錠の試験液に対する酸中和挙動と錠剤からの主薬の溶出特性の関係を Table 1 に示す。MM 錠では、溶出試験開始 20 分後の試験液の pH 値は 8.9 で主薬の溶出率は 81.1%，60 分後の試験液の pH 値は 9.3 で主薬の溶出率は 81.1% であり、溶出試験開始 20 分後において、試験液に対する酸化マグネシウムの溶解量は飽和に達していた。一方、ML 錠では、溶出試験開始 60 分後の試験液の pH 値は 2.5 であり、主薬の溶出率は 77.1% であった。

**6. 酸中和試験結果を利用した酸化マグネシウム錠からの主薬の溶出挙動の推定** 溶出試験法を利用した酸中和試験で得られた試験液 pH 値の経時的推移のデータについて、pH-みかけの酸化マグネシウム溶解曲線 (Fig. 2) を用いることによって、酸化マグネシウム量が予測できるか否かについて検討した。Figure 5 は、Fig. 3 の試験液 pH 値のデータを pH-みかけの酸化マグネシウム溶解曲線 (Fig. 2)

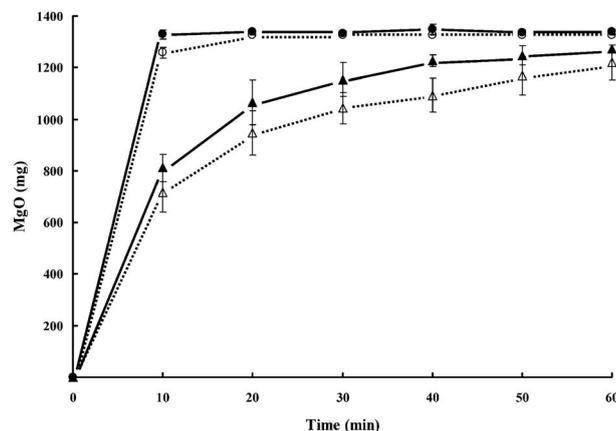


Fig. 5. The Dissolution Profiles of Measurement and Presumption of Magnesium Oxide from Commercial Magnesium Oxide Tablets Using the Paddle Method in 750 ml of 1st Fluid at  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

MM tablet (measurement): ●, MM tablet (presumption): ○, ML tablet (measurement): ▲, ML tablet (presumption): △. The amount of the presumption dissolution of magnesium oxide from magnesium oxide tablets was calculated from a pH-apparent magnesium oxide solubility curve. Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of three determinations.

を用いて算出した市販酸化マグネシウム錠からの主薬の推定溶出量、並びにキレート滴定で定量した市販マグネシウム錠からの主薬の溶出量の経時的推移を示している。その結果、市販マグネシウム錠からの主薬の溶出量の経時的推移は、それぞれキレート滴定で定量した主薬の溶出量の経時的推移とほぼ一致していることが判った。

## 考 察

酸化マグネシウムは胃内における制酸作用と腸内における緩下作用を有しており、特に制酸作用発現に際して、二酸化炭素を発生しないことから刺激のない制酸剤として用いられている。剤形としては、最初は散剤だけであったが 20 年ほど前から細粒剤が利用できるようになり、近年には錠剤が上市された。临床上使用できる酸化マグネシウム製剤が多くなったことから、これらの製剤の品質評価が重要となってきた。市販酸化マグネシウム製剤は制酸剤であるため、製剤の酸中和能の評価が非常に重要であるが、それに関する報告は、わが国においてほとんどない。加えて、市販酸化マグネシウム製剤の酸中和に影響する製剤からの主薬の溶出特性の評価も非常に重要であるが、それに関する報告も、わずかに祖父江ら<sup>3)</sup>による原子吸光度計を用いた酸化マグネシウム錠の溶出試験の報告、井上ら<sup>5)</sup>による酸化

マグネシウム製剤の溶出試験の報告があるのみである。そこで、酸化マグネシウム錠の試験液に対する酸中和挙動並びに製剤からの主薬の溶出挙動の両方を評価することが重要である。

先に、われわれは、市販酸化マグネシウム製剤の酸中和挙動の評価を目的に、溶出試験法を利用した酸中和試験法を新たに考案し検討した結果、この試験法は市販酸化マグネシウム錠の試験液に対する酸中和挙動を経時的に十分評価できることを報告した。<sup>4)</sup>そこで、今回、市販2銘柄の酸化マグネシウム錠からの主薬の溶出試験を行い、市販酸化マグネシウム錠の試験液に対する酸中和効果が発揮するための錠剤の溶出特性の解明を検討した。

酸中和試験及び溶出試験結果から、酸化マグネシウム錠の酸中和挙動及び錠剤からの主薬の溶出挙動は2銘柄間で大きく異なった。

錠剤からの主薬の溶出挙動において試験開始初期では、2銘柄間に大きな差異が認められた (Fig. 3, Fig. 4)。MM錠からの主薬の溶出率は溶出試験開始10分後に80.5%、20分後に81.1%を示し、それ以降ほぼ一定となり、第1液に対するMM錠からの主薬の溶出が飽和に達したと考えられる。ML錠の溶出率は、溶出試験開始10分後に49.2%、以降、溶出量が増加し60分後に溶出率77.1%を示した。一方、酸化マグネシウム錠の試験液に対する酸中和反応は、2銘柄間で顕著に異なり、MM錠では、試験開始20分後にpH 8.9、30分後にはpH 9.3を示し、制酸効果は大きいことが分かったが、ML錠では試験開始60分後においてもpH 2.5のままであり、制酸効果が非常に小さいことが分かった。ここで、酸化マグネシウム錠の酸中和能と溶出特性の関係の結果から (Table 1)、第1液750 mlの条件において酸化マグネシウム錠の酸中和能が十分に発揮するためには、81.1%以上の溶出率を示す溶出特性が必要であり、77.1%の溶出率を有する錠剤であったとしても、試験液を酸中和できないことが分かり、酸中和試験と溶出試験の両方から評価することの重要性が認められた。また、このように酸中和反応及び溶出挙動に銘柄間で差異が生じた原因

については、われわれは、前報<sup>4)</sup>で錠剤の粒子径の相違の影響を報告し、その他、製剤添加物などの要因が考えられる。

次に、試験液pH値から試験液に溶解した酸化マグネシウム量を簡易に推定するpH-みかけの酸化マグネシウム溶解量曲線を用いて、酸化マグネシウム錠の溶出挙動を簡易に推定できるかどうかについて検討した。その結果、本法を用いることによって酸化マグネシウム錠からの主薬の溶出特性が簡便に推定できることから、酸化マグネシウム錠の溶出特性を簡易にスクリーニングする方法として利用できることが示唆された。

以上のことから、酸化マグネシウム錠の酸中和挙動並びに溶出挙動において、2銘柄間で有意の差異のあることが分かった。今回行った溶出試験条件下において、酸化マグネシウム錠 (330 mg/錠) として制酸効果を発揮するための錠剤の溶出特性は、主薬の溶出率が81.1%以上あることであり、77.1%以下の溶出特性では制酸効果を認められなかった。また、酸化マグネシウム錠の品質は、酸中和試験により予測できるが、より厳密な品質評価には溶出試験を併せて行う必要があることが判明した。

## REFERENCES

- 1) The Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition, C-1538-1543, Hirokawa Publishing Co., Tokyo (2006).
- 2) Sobue M., Abe Y., Kawamura I., Sobue H., Baba H., Horie S., *J. Soc. Powder Technol. Jpn.*, **39**, 503-508 (2002).
- 3) Sobue M., Abe Y., Inomata H., Ueda Y., Sobue H., Horie S., *J. Soc. Powder Technol. Jpn.*, **39**, 509-512 (2002).
- 4) Hamaguchi T., Kamata A., Muraoka R., Kuramoto M., Nakamoto T., Shikata T., Kadobayashi M., *Yakugaku Zasshi*, **125**(6), 525-530 (2005).
- 5) Inoue S., Nakagawa M., Baba T., Chonan R., Ojima M., Kurusu T., Hamatake K., Hiruta C., Hotta S., Ejiri N., *Nichiyoubiyakushi*, **41**(7), 867-871 (2005).