[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
技術報告
20(5) 466-473 (1994)

錠剤粉碎による β -メチルジゴキシン散剤の付着性

長廻貞雄, 石村明彦, 平野栄作, 岩本喜久生*

島根医科大学医学部附属病院薬剤部†

Adhesion Properties of β -Methyldigoxin Powder Prepared by Pulverized Tablets

SADAO NAGASAKO, AKIHIKO ISHIMURA,
HIDENARI HIRANO and KIKUO IWAMOTO*

Department of Pharmacy, Shimane
Medical University Hospital†

(Received May 9, 1994)
(Accepted June 20, 1994)

Beta-methyldigoxin (MD), a new semi-synthesized cardiac glycoside, has been widely used for treatment of congestive heart failure. Since any dosage form other than tablet form is not commercially available for MD, it has been necessary to prepare powder by pulverizing the tablet when dose adjustment is required. It has recently been suggested that the loss of content in digoxin powder is caused by adhesion to the wrapping papers. In the present study, we examined the content-uniformity and adhesiveness of MD in powder by pulverizing. In addition, we investigated the effect of magnesium stearate, a lubricant, on the adhesion of MD to wrapping paper.

The content and content-uniformity of MD in powders were influenced by the numbers of tablet, namely, the amount of preparation. The extent of lost content and the variation in content-uniformity of MD increased with a decrease in the number of tablets. There was large adhesion of MD to wrapping papers. The percentage of MD lost by adhesion became exceedingly greater when the amount of powder per package became smaller. Furthermore, the percentage of MD lost in powder increased after dividing and packing by automatic machine, ranging from 17.1 to 37.3% of the initial value. When one package contained a small amount of powder, there was no remarkable effect of the lubricant on loss of MD after dividing and packing. This study confirms that attention should be given to prevent the possibility of MD content being lost in practical use.

Keywords— β -Methyldigoxin, pulverizing tablet, content uniformity, content loss, adhesion, powder

緒 言

強心配糖体 β -メチルジゴキシン (MD) はジゴ

キシんに比較して腸管からの吸収が良好で排泄が速く蓄積性の少ない薬剤であるため、鬱血性心不全治療薬として汎用されている。また、それらの利点から小児科領域においてもその有用性が報告されている^{1,2)}。しかし、MD は、有効血中濃度

† 島根県出雲市塩冶町 89-1; 89-1, Enya-cho,
Izumo-shi, Shimane, 693 Japan

域が0.8~2.0ng/mlと狭く、また overlapping range が存在すること、患者の病態や併用薬物によりその効果が影響を受けることなどから、腎機能障害・電解質異常時や高齢者・小児などへの用量決定に際しては十分な注意が必要であることが知られている³⁾。MD は、市販製剤が錠剤に限定されているため用量調節が必要な場合には粉碎し、賦形剤を添加した粉碎散として投与されている。

ジゴキシン1000倍散は、乳鉢・乳棒、分包紙および分割分包機などへの付着によって含量低下をきたし、処方量の約30%が損失することが知られており^{4,5)}、損失を防止する目的で造粒などによる付着性の改善が試みられている⁵⁾。MD錠粉碎散においても同様な要因によって含量低下を生じる可能性が考えられるが、MD錠粉碎散における付着性に関する報告はない。

そこで著者らは、MD錠粉碎散の調製時における損失および分包紙・分包機に対する付着による損失、更に付着性の改善を目的として滑沢剤添加の影響について検討したので報告する。

実験方法

1. 試料および試薬

MD錠はラニラピッド®錠(0.1)(ペーリンガー・マンハイム)を、賦形剤としてEFC倍散用結晶乳糖(藤沢アストラ)を使用した。MD標準品はペーリンガー・マンハイムから提供を受けた。デキサメタゾンおよびステアリン酸マグネシウム(St-Mg)はナカライテスク社製、移動相溶媒は高速液体クロマトグラフ用試薬(和光純薬)、その他の試薬は市販特級品をそのまま用いた。

2. MD錠粉碎散の調製

MD錠20, 100, 300錠を錠剤粉碎機(トーショ- TS-10M型)で2分間粉碎し、100メッシュのふるいで篩過した後、賦形剤としてEFC乳糖を添加し自動混和機(トーショ- MW-2型)で30分間混合、各々MD 0.1mg/g相当量の散剤を調製し粉碎散とした。

3. 含量均一性および調製時の損失率

粉碎散の含量均一性についてはMD含量を10回

測定し、その変動係数(C.V.値)を求めた。更に、別に錠剤1錠中のMD含量を測定して調製時におけるMDの損失率を算出した。

4. 分包紙への付着性

粉碎散(300錠/300g)0.3g, 0.5gおよび1.0gの各々を精秤、散剤分包機用分包紙、トーショ-製ポリエチレンセロファンラミネート紙(PC)およびトーショ-製ポリエチレングラシンラミネート紙(PG)を用いて包装し、1分間手で軽く振とうした後、MD含量を測定した。また、同様にして分包後の回収重量を測定した。分包後のMD含量は分包前の含量を重量は理論値を各々100%として各々損失率を求めた。

5. 分割分包後のMD含量

粉碎散(300錠/300g)8.4g, 14.0gおよび28.0gの各々を分包紙PC, PGを用いて自動分割分包機(トーショ-OMP-90-A)で28包(理論値0.3g/包, 0.5g/包, 1.0g/包)に分包した。所定の4包(1, 7, 14および28包目)のMD含量を測定した。この試験を5回行った。分割分包後のMD含量は分包前の含量を100%として損失率を求めた。

6. 滑沢剤添加の影響

1) 滑沢剤の濃度の影響

St-Mgを各々0.01, 0.05, 0.5, 1.0%含有するMD粉碎散(300錠/300g)を調製し、500mgを精秤、分包紙PCを用いて包装し、軽く振とうした後MD含量を測定し、分包前の含量を100%として損失率を求めた。

2) 分包紙および分包機への付着に対する滑沢剤添加の影響

St-Mgを0.05%含有する粉碎散(300錠/300g)0.3g, 0.5gおよび1.0gの各々を精秤、上記の方法に従って分包紙PCに対する付着性を検討した。また、分包紙PCでの分割分包後のMD含量についても同様に検討した。

7. 錠剤および粉碎散中のMDの定量法

1) 装置および条件

ポンプ; 島津 LC-4A型高速液体クロマトグラフ, カラム; Wakosil 3C18 (4.6mm i.d.×150mm), 検出器; 島津紫外分光光度計SPD-6A, 島

Fig. 1 HPLC Chromatograms of MD from Tablet (A) and Powder of Pulverized Tablet (B)
Peaks; 1. Dexamethazone, 2. MD

津高速液体クロマトグラフ用自動試料導入装置；SIL-2A，波長；220nm，移動相； $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (35:65)，流速；1.0ml/min，カラム温度；40°C。

2) 抽出方法および定量操作

錠剤および粉砕散中のMDの定量法は，Fujiiら⁶⁾の方法に準じて行った。

A) 錠剤：1錠をとり H_2O 0.3mlを添加し20秒間振とうした後，内部標準物質デキサメサゾン50 μg を含有するアセトン：エタノール混液(9:1) 5mlを添加，20分間振とう，遠心分離(3000rpm, 10min)後，上清2mlをとり40°C窒素気流下で蒸発乾固， CH_3OH 1.0 mlを加えその5 μl をHPLCに注入した。

B) 粉砕散：粉砕散200mgを精秤しデキサメサゾン6.25 μg を含有するアセトン：エタノール混液(9:1) 5mlを添加，20分間振とう後，遠心分離(3000rpm, 10min)後，上清2mlをとり40°C窒素気流下で蒸発乾固， CH_3OH 0.5mlを加え，

その5 μl をHPLCに注入した。

3) MDの定量：MDの標準品を0.0125, 0.025, 0.05, 0.075, 0.1, 0.125, 0.15 $\mu\text{g}/\text{mg}$ の濃度になるように賦形剤で調製し，上述の操作を行いピーク高さ比による検量線を作成して，得られたクロマトグラム (Fig. 1) のピーク高さ比よりMD含量を算出した。

結 果

1. 含量均一性および調製時における損失

錠剤および各々の粉砕散について含量測定した結果をTable 1に示した。1錠中のMD含量は0.0977mgと表示値にほぼ近い値を示し，C.V.値も2.0%であり均一性は良好であった。粉砕散の各々の平均MD含量は20錠では0.0835mg/g，100錠では0.0890mg/g，300錠では0.0962mg/gであり，調製時の錠剤数量によって含量が異なり錠剤数量の小さいものほどMD含量が低かった。また，均一性の指標であるC.V.値は20錠(8.7

Table 1. Content of MD in Tablet and Powder of Pulverized Tablet

Dosage form	MD Content ^{a)} (mg/tab. or g)	Label claim (%)	C.V. (%)	Loss of MD ^{b)} (%)
Tablet	0.0977 ± 0.0020	97.7	2.0	—
Powder(20tab/20g)	0.0835 ± 0.0073	83.5	8.7	14.5
Powder(100tab/100g)	0.0890 ± 0.0052	89.0	5.8	8.9
Powder(300tab/300g)	0.0962 ± 0.0013	96.2	1.4	1.5
Powder(300tab/300g) containing 0.05% magnesium stearate	0.0980 ± 0.0026	98.0	2.7	-0.3

a) Each value represents the mean ± S.D. of 10 determinations.

b) Each value represents the percentage of the tablet value.

%), 100錠 (5.8%), 300錠 (1.5%) と錠剤数が小さいものほど大きく均一性に問題があることが認められた。更に、錠剤含量を 100 % として算出した MD 含量の損失率は 20錠 (14.5%) > 100錠 (8.9%) > 300錠 (1.5%) の順に小さくなり、均一性と同様、300錠で調製した場合が最も小さかった。以後、付着性についての試験は 300錠で調製した粉砕散を用いて行った。

2. 分包紙に対する付着性

Table 2 に粉砕散の分包紙 PC, PG に対する

付着性についての結果を示した。重量損失率は PC で 1.4~4.5%, PG 1.5~5.3% の範囲であり、いずれの分包紙においてもわずかであったが、1包量が少ないものほどその損失率の大きいことが認められた。また、分包紙間でいずれの1包量においても損失率には大きな差は認められなかった。一方、含量損失率は PC で 15.8~34.4%, PG で 8.9~28.1% の範囲であり重量損失率と比較して大きく、MD の分包紙に対する特異的な付着が認められた。また含量損失率は、いずれ

Table 2. Effect of Packing Weight on Adhesion of Powder of Pulverized Tablet to Wrapping Papers

Packing weight (g)	Polyethylene cellophane laminate		Polyethylene glassine laminate	
	Loss (%)		Loss (%)	
	Weight ^{a)}	MD Content ^{b)}	Weight ^{a)}	MD Content ^{b)}
0.3	4.5 ± 0.3 ^{c)}	34.4 ± 2.8 ^{c)}	5.3 ± 0.5	28.1 ± 2.1
0.5	2.6 ± 0.3 ^{c,d)}	19.3 ± 2.6 ^{e)}	3.2 ± 0.3 ^{d)}	18.5 ± 1.4 ^{d)}
1.0	1.4 ± 0.1 ^{f)}	15.8 ± 1.9 ^{c,f)}	1.5 ± 0.1 ^{f)}	8.9 ± 2.8 ^{f)}

a) Each value represents the percentage of the theoretical value, as the mean ± S.D. of 10 determinations.

b) Each value represents the percentage of the initial value, as the mean ± S.D. of 10 determinations.

c) Significantly different from the value of polyethylene glassine laminate ($p < 0.001$).

d) Significantly different from the value of 0.3 or 1.0 ($p < 0.001$).

e) Significantly different from the value of 0.3 or 1.0 ($p < 0.001$ or 0.005).

f) Significantly different from the value of 0.3 or 0.5 ($p < 0.001$).

Table 3. Content Loss of MD in Powder of Pulverized Tablet after Dividing and Packing

Dividing and packing weight (g)	Loss of MD (%)	
	Polyethylene cellophane laminate	Polyethylene glassine laminate
0.3	37.3 ± 1.4 ^{a)}	28.5 ± 1.2
0.5	30.0 ± 2.5 ^{b,c)}	25.3 ± 1.5 ^{d)}
1.0	21.9 ± 2.3 ^{e,f)}	17.1 ± 0.5 ^{e)}

The data is based on 4 divisions out of 28 divisions.

Each value represents the percentage of the initial value, as the mean ± S.D. of 5 determinations.

a) Significantly different from the value of polyethylene glassine laminate ($p < 0.001$).

b) Significantly different from the value of 0.3 or 1.0 ($p < 0.001$).

c) Significantly different from the value of polyethylene glassine laminate ($p < 0.01$).

d) Significantly different from the value of 0.3 or 1.0 ($p < 0.01$ or 0.001).

e) Significantly different from the value of 0.3 or 0.5 ($p < 0.001$).

f) Significantly different from the value of polyethylene glassine laminate ($p < 0.05$).

の分包紙においても1包量が少ないものほど大きく、0.3g/包ではおよそ30%が損失することが認められた。更に、含量損失率はPGよりもPCで大きい傾向がみられた。

3. 分割分包後のMD含量

自動分割分包機を用いて分割分包した後のMD含量損失率をTable 3に示した。いずれの分包紙においても1包量が少ないものほど含量損失が大きく、0.3g/包での損失率はPC 37.3%, PG 28.5%であった。また、分包紙に対する付着性の場合と同様、PCでの損失がPGのそれよりも大きいことが認められた。更に、いずれの場合においても分包紙のみに対する損失率よりも分割分包後の損失率が大きいことが認められた。

4. 滑沢剤濃度の分包紙に対する付着性に及ぼす影響

分包紙PCに対するMDの付着性に対するSt-Mg濃度の影響を検討した結果をTable 4に示した。St-Mg濃度0.01%での損失率は16.9%。0.05%では10.1%、0.5%では14.0%、1.0%では23.1%であり、0.05%St-Mg含有の粉碎散の損失率が最も低値を示した。そこで、分包紙・分割分包後の検討には0.05%St-Mgを含有する粉碎散を用いた。0.05%St-Mgを含有する粉碎散のMD含量は0.0980mg/gでありC.V.値も2.7%と均一性も良好であり、更に調製時の損失率もは

Table 4. Effect of Concentration of Lubricant on Adhesion of Powder of Pulverized Tablet to Wrapping Paper

Conc. of magnesium stearate(%)	Loss of MD (%)
0.01	16.9 ± 1.1
0.05	10.1 ± 3.0
0.5	14.0 ± 1.2
1.0	23.1 ± 6.0

Wrapping paper: Polyethylene cellophane laminate.

Packing weight: 0.5g.

Each value represents the percentage of the initial value, as the mean ± S.D. of 4 determinations.

とんど認められなかった。(Table 1)

5. 滑沢剤含有粉碎散の分包紙および分包機への付着

分包紙に対する付着性および分割分包後のMD含量をTable 5に示した。分包紙に対する重量損失率は0.3g/包で4.5%、0.5g/包では3.4%、1.0g/包では1.9%とわずかであり、無添加粉碎散のそれと大きな差は認められなかった。一方、含量損失率はいずれの1包量においても無添加粉碎散のそれに比して、St-Mgを含有する粉碎散が低値を示し、特に1.0g/包での損失率は1.0%とほとんどみられなかった。しかし、無添加の場合と同様に含量損失率は1包量が少ないものほど高値を示した。

Table 5. Loss of MD in Powder of Pulverized Tablet Containing 0.05% Magnesium Stearate

weight (g)	Packing		Dividing and packing
	Loss(%)		Loss (%)
	Weight ^{a)}	MD Content ^{b)}	MD Content ^{c)}
0.3	4.5 ± 0.6	27.5 ± 1.6	32.9 ± 3.0
0.5	3.4 ± 0.3 ^{d)}	13.9 ± 3.3 ^{d)}	17.5 ± 1.6 ^{d)}
1.0	1.9 ± 0.2 ^{e)}	1.0 ± 7.5 ^{e)}	12.4 ± 2.1 ^{e)}

Wrapping paper: Polyethylene cellophane laminate.

a) Each value represents the percentage of theoretical value, as the mean ± S.D. of 10 determinations.

b) Each value represents the percentage of the initial value, as the mean ± S.D. of 10 determinations.

c) The data is based on 4 divisions out of 28 divisions. Each value represents the percentage of the initial value, as the mean ± S.D. of 5 determinations.

d) Significantly different from the value of 0.3 or 1.0 ($p < 0.001$).e) Significantly different from the value of 0.3 or 0.5 ($p < 0.001$).

分割分包後のMD含量の損失率は0.3g/包, 0.5g/包, 1.0g/包でそれぞれ32.9%, 17.5%, 12.4%であり, 無添加群のそれよりも小さかった. しかし, 分包紙に対する場合と同様に1包量が少ないものほど損失率は大きかった. また, 分割分包後の損失率は分包紙に対するそれよりもいずれの1包量でも高値を示し, 特に1.0g/包で顕著であった.

考 察

錠剤粉碎に際しては, 重量損失, 安定性の低下および生体内挙動の変化などの問題点を十分に考慮した上で行うことが重要であるが, 投与量の微妙な調節が必要な場合や嚥下困難な患者においては粉碎投与が行われている. MD錠の粉碎可否については注意との指摘がなされているがその理由については明らかにされていない⁷⁾. MD錠粉碎についてもジゴキシン1000倍散と同様な含量低下などの問題が生じることが考えられるが, MDは微量投与が必要な薬剤であり, その使用頻度も高いため調剤の効率化を図る目的で予製倍散が調製されているのが現状である⁸⁾. また, 散剤においては分包紙への付着により含量低下をきたすことが数種の薬剤で報告されており^{4,9-11)}, 特にTherapeutic drug monitoringが必要な薬剤

については, 投与設計を行う上で重要な問題である.

村上ら¹²⁾は錠剤粉碎時の重量ロスとは粉碎する錠剤数が少ないほど, また錠剤重量が小さいものほど大きいことを報告している. MD粉碎散の調製時におけるMD含量の損失率は錠剤数が少ないものほど大きく, 更に含量均一性も低下した. このことは, MD錠の重量が1錠0.12gと小さいこと, 更に粉碎散調製時における粉碎機・混合機などへの付着によって生じたものと推察された. 倍散の調製に当たっては, 安全性・有効性の面からも主薬の含量および均一性が確保されなければならない. 以上の結果から, 粉碎散調製にあたっては含量損失をなるべく小さくする一つの対策として, 同一調製条件において1度に多量調製する方法が有用であると考えられる. 更に, 錠剤粉碎に伴い粉碎散自体の吸湿性の増加などの危険性も考えられ, 物性の変化, 安定性の低下など品質管理に注意を払う必要がある.

MD含量はいずれの分包紙においても付着による低下が認められ, 1包中の薬品量が少ないものほど含量低下が大きかった. 水谷ら⁴⁾は分包紙に対するジゴキシン倍散の主薬含量低下は, ジゴキシンの付着性が賦形剤のそれよりも高いため生じると報告している. また, 分包紙に対する薬

剤の付着は主として物理的付着によるもので、ポリエチレンフィルムと粉体表面との電気的性質による吸着と、ポリエチレンフィルム表面の凹部への粉体の取り込みが考えられている¹³⁾。また、錠剤粉砕および混和による静電気の影響も考えられる。MD粉砕散においてもこれらの要因によって分包紙に対する特異的なMDの付着を招いたものと推察された。更に、錠剤粉砕による静電気による影響も考えられた。青木ら¹⁴⁾はポリエチレングラシンラミネート紙に対する薬品の付着量は、1包量に関係なく、ほぼ一定量であることを報告している。著者らの結果では1包量が少ないほど重量・MD含量損失率が増加した。この要因としては、分包紙に対する粉砕散およびMDの付着量が一定でありうる可能性が考えられた。

分割分包後のMD含量の損失率は分包紙の場合と同様に1包量に影響をうけ、分包量が少ないものほど増大した。また、分割分包後の損失率は、分包紙の場合の損失率よりもいずれも1包量においても大きいという結果が得られた。この理由として、分包紙に対する損失に加え自動分割分包機のホッパー部や分割マスなどへのMDの特異的な付着が考えられた。

一般に、少量の滑沢剤添加により粉体の物理学的性質を変化させることで付着性が改善されることが知られている。また、散剤の付着性の要因の一つとして帯電性があるが、滑沢剤は帯電性を減少させることが報告されている¹⁵⁾。そこで、滑沢剤の一つであるSt-Mgを選択しその影響を検討した。その結果、St-Mg添加量とMD損失率の間には一定の関係が認められず、分包紙PCに対する付着性が最も小さかったのは0.05%を含有するものであることが明らかとなった。滑沢剤は、きわめて少量の添加量で流動性が大きく改善されるが、加え過ぎると逆に低下し、最適量が存在することが知られている。本結果からSt-Mg濃度は0.05%が至適であると考えられた。

分包紙に対する滑沢剤含有粉砕散の付着性についてより詳細に検討を行った結果、いずれの1包量においても重量損失率は無添加の粉砕散と大きな差は認められなかったが、MD含量の損失率は

顕著に減少した。したがって、滑沢剤添加は、MDの分包紙に対する付着防止に有用であることが示唆された。しかし、1包量が少ないものはMD含量の損失率は大きい傾向にあり、完全には防止できなかった。

分割分包後のSt-Mg含有粉砕散のMD含量の損失率は、いずれの1包量においても分包紙の場合と同様に無添加群のそれよりも低値を示し滑沢剤添加の有用性が認められた。しかし、0.3g/包での損失率は32.9%であり無添加群と大きな差はなく、その効果の弱いことが考えられた。

本実験結果より、MD錠剤粉砕散の用量変更時、また小児などへの微量投与に際しては血中濃度の変動を招く危険性があること、更に、粉砕散から錠剤への剤形変更時には、過量投与を招く危険性も考えられ、臨床使用上慎重な対応が必要であることが示唆された。散剤の付着性の要因として自動分割分包機による帯電性が関与することが報告されている^{15,16)}。滑沢剤添加によるMDの付着性に対する抑制効果は自動分割分包機による帯電性により減弱したものと推察された。今後、付着性の小さい剤形の開発や分包紙の材質の改善などの対策が必要である。

引用文献

- 1) 簡 瑞祥, 浜田郎生, 加藤克治, 川崎雄一, 山本英明, 小川 潔, 的場雅子, 野中善治, 埼玉県医学雑誌, 19, 669-671 (1984).
- 2) 的場雅子, 慈恵医大誌, 105, 337-343 (1990).
- 3) 佐藤知英, 石川康郎, 臨床検査, 32, 1459-1465 (1988).
- 4) 水谷義勝, 富岡謙二, 足立 孝, 松野恒夫, 河井重明, 石津谷 修, 医薬ジャーナル, 28, 2205-2208 (1992).
- 5) 石川安信, 名倉弘明, 鈴木時紀, 鈴木吉成, 柴田悠喜, 渡辺進士, 山田喜広, 二橋純一, 藤井喜一郎, 医薬ジャーナル, 29, 312-314 (1993).
- 6) Y. Fujii, Y. Ikeda, M. Yamazaki, *J. Chromatogr.*, 448, 157-164 (1988).
- 7) 川本由加理, 結城祥充, 岩井新治, 芦崎達三, 大谷隆之, 高橋保志, 富所謙吉, JJSH, 29, 433-450 (1993).
- 8) 細谷和良, 月刊薬事, 34, 923-931 (1992).
- 9) 有森和彦, 河野ひとみ, 近見和代, 岩奥玲子, 中

- 野眞汎, 病院薬学, 13, 361-365 (1987).
- 10) 藤代とし, 金久保好男, 中井照子, JJSH, 22, 577-582 (1986).
- 11) 清水能子, 矢野朱子, 小林英文, 山本美智子, 石川雅啓, 小林 悟, 乾 賢一, JJSH, 30, 459-462 (1994).
- 12) 村上美和子, 田上直美, 中村千鶴子, 霧田 聡, 岩奥玲子, 中野眞汎, 病院薬学, 17, 381-387(1991).
- 13) “病院薬局研修マニュアル”, 阪大病院薬学研究会編, 薬業時報社, 東京, 1982, pp. 106-119.
- 14) 青木 大, 福田友昭, 伊勢村陽子, 薬剤学, 27, 7-9 (1967).
- 15) 岡 鐵雄, 西原孝子, 藤原由美子, 浜谷優行, 松本美子, 病院薬学, 10, 39-43 (1984).
- 16) 武田 豊, 中村貴子, 大森 栄, 北田光一, 小川剛史, 医薬ジャーナル, 30, 436-439 (1994).