コンプライアンス向上と打錠障害防止を目的とした酸化 マグネシウム錠の開発 – 製法のスケールアップと錠剤特性 –

Development of Magnesium Oxide Tablet for Improvement of Compliance and without Tablet Trouble – Scale up of Manufacturing and Tablet Properties –

祖父江 光広, 安倍 洋子, 猪熊 博文, 上田 幸則

Mitsuhiro Sofue, Yoko Abe, Hirofumi Inokuma, Yoshinori Ueda,

祖父江 久恵, 堀江 史朗

Hisae Sofue, Shiro Horie

Keywords : Magnesium oxide tablet, Compliance, Dissolution, Disintegration, Laxatives

1. はじめに

前報では¹⁾, 打錠障害, 錠剤の黒ずみおよび打錠斑が実質的に存在せず, 崩壊時間が極めて短く, 経時的变化を受けない酸化マグネシウムの錠剤の作製方法について, 比較的少量スケールでの検討成績を記載した。本資料では, 一日1ロット150万錠以上を実生産することを想定した場合の, 製法のスケールアップと製した錠剤の特性について記述する。

2. 実験材料と方法

2.1 製剤原料

主薬酸化マグネシウムとして粉末状酸化マグネシウム(協和化学工業), 結合剤として結晶セルロース(アビスル PH101, 旭化成工業), 崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol, 旭化成工業), 賦形剤としてトウモロコシデンプン(精製乾燥殺菌コーンスターチ, 松谷化学工業), 滑沢剤としてステアリン酸カルシウム(日本油脂)を製剤原料に用いた。

2.2 製剤機械等

混合機はコンパクトブレンダー(1400L 角型および1200L 角型, 日本アルミ), 乾式造粒機はローラーコンパクト(RC-3012, フロイント産業), 打錠機はロータリー式打錠機(LIBRA2, 臼杵36本装着, 菊水

製作所)を用い, PTPシート(VSL-4603, 構成PVC/PVDC/PE/PVC, 透湿度 $0.85\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24\text{h}$, 厚さ 0.25mm , 住友ベークライト)に錠剤を充填後, アルミ箔を半自動式PTP成形機(K200KS, 大和化成工業)で接着させて作製し, これをアルミ袋に入れ電子式インパルスシーラー(FA-200-10W, 富士インパルス)を用いピローを作製した。

2.3 製剤化方法

2.3.1 処方設計

前報では¹⁾, 1錠中に酸化マグネシウムとして300mg含有する錠剤を作製した。酸化マグネシウムは $1 \sim 2\text{g}/\text{日}$ を3回に分けて服用することが多いため, 一回の最小服用量が1製剤単位となるよう, 1錠中に酸化マグネシウムを330mg含有する錠剤の作製を試み, 処方設計の予備検討を重ねた結果, 表1に示す処方とした。崩壊剤は経時的变化を受けなかったクロスカルメロースナトリウムを用い, 賦形剤としてトウモロコシデンプンを配合した以外は前報と同じ添加

表1 実生産スケールアップ処方

配合剤	配合量 (mg)
酸化マグネシウム	330
結晶セルロース	23
クロスカルメロースナトリウム	11
トウモロコシデンプン	7
ステアリン酸カルシウム	4
1錠	375

2002年1月8日受付
協和化学工業株式会社製剤事業部

(〒761-0013 香川県高松市屋島西町305) TEL 087-844-2156

表2 仕込量

配 合 剤	配合量 (kg)
酸化マグネシウム	178.20
結晶セルロース	12.42
クロスカルメロースナトリウム	5.94
トウモロコシデンプン	3.78
計	200.34

1 バッチ当たり上記の仕込量とし、
3 バッチの仕込量を1 ロットとした

表3 滑沢剤混合の仕込量

配 合 剤	配合量 (kg)
造粒物	563.92
ステアリン酸カルシウム	6.08
計	570.00

剤を採用した。

2. 3. 2 混 合

一日1 ロットの製造量を150 万錠以上とするため、混合物で約 600kg (約160 万錠相当) 作製することとし、表 2 に示すように1 バッチ約 200kg の仕込みを3 回行い、コンパクトブレンダー 1400L 角型を用い、回転数 5min^{-1} で5 分間混合した。混合物の見掛け密度は $0.26 \times 10^3 \text{kg/m}^3$ であるため、本条件では仕込率約 55 % である。結果には示していないが、本条件で混合後、各バッチ7 点のサンプリングを行い、酸化マグネシウムの定量により、含量均一性試験に適合していることを確認した。

2. 3. 3 乾式造粒

混合物をローラーコンパクター RC-3012 を用い、ロール圧力 7MPa、ロール回転数 14min^{-1} 、スクリーン回転数 35min^{-1} の条件で乾式造粒し、得られたフレークを 0.813mm のスクリーンを取り付けたオシレーターで整粒した。造粒物は見掛け密度、粒度分布および安息角を測定した。

2. 3. 4 滑沢剤混合

表 3 に示す造粒物とステアリン酸カルシウムをコンパクトブレンダー 1200L 角型を用い、回転数 5min^{-1} で5 分間混合した。造粒物の見掛け密度は $0.60 \times 10^3 \text{kg/m}^3$ であるため、本条件では仕込率約 80 % である。結果には示していないが、本条件で混合終了後、7 点のサンプリングを行い、酸化マグネシウムの定量により、含量均一性試験に適合していることを確認した。

2. 3. 5 打 錠

滑沢剤混合物を直径 9mm、13R 杵を用い、打錠圧 9kN、回転盤回転数 35min^{-1} で、表 1 に示す処方 of 酸化マグネシウムの錠剤を製した。

2. 4 試験方法

2. 4. 1 造粒物特性

粒度分布は電磁式篩い振動機 (オクタゴン、エンデコッツ) を用い、0.710、0.500、0.355、0.180、0.150 および 0.106mm の篩いで、試料約 30g を振動強度 5、篩い時間 5 分、持続 10 秒、停止 2 秒の条件で測定した。見掛け密度は内容積 100cm^3 のステンレス製容器に試料を充填して測定した。安息角は電磁振動式安息角測定器 (AOR-57 形、筒井理化学器械) を用いて測定した。

2. 4. 2 錠剤特性

錠剤硬度は Schleuniger-6D (フロイント産業)、錠厚はデジタルゲージ、摩損度は摩損度試験器 (萱垣医理科)、崩壊時間は崩壊試験器 (HM-4E、宮本理研工業) を用いて測定した。錠剤は 10 錠について錠厚および硬度、6 錠について崩壊時間を測定した。摩損度は 6.5g 以上となる最小錠数で 100 回転後の摩損の割合を測定した。

2. 4. 3 錠剤外観

錠剤の外観として、黒ずみ、打錠障害および打錠斑の有無を観察した。ここで、「黒ずみ」とは、酸化マグネシウムの摩耗性に起因する機械接粉部もしくは接錠部との摩耗により生じる錠剤の黒味を帯びる変色をいう。「打錠障害」とは、酸化マグネシウムの付着性による杵への sticking、および酸化マグネシウムの摩耗性による臼杵の劣化もしくは酸化マグネシウム粒子の結合力が弱いことで生じる capping をいう。「打錠斑」とは、錠剤表面に斑点状の粒子が観察されることで、粒子が硬いために圧縮されないことに起因する現象をいう。

2. 4. 4 安定性試験

錠剤の崩壊性についての経時的变化の有無を調べるため、PTP シートに錠剤を充填後、アルミ袋でピロー包装し、加速試験を実施した。加速試験はピローを恒温恒湿槽 (LH20-14M、ナガノ科学機械) に入れ、 40°C 、相対湿度 75 % 下にて行行った。加速試験前、加速試験後、2 ヶ月、4 ヶ月、6 ヶ月の崩壊時間を測定した。

2. 4. 5 溶出試験

第 14 改正日本薬局方収載の溶出試験法第 2 法のパドル法にて溶出試験を実施した (溶出試験器 (NTR-

表4 造粒顆粒の物性

粒度分布	
0.710mm on (%)	1.4
0.500mm on (%)	27.3
0.355mm on (%)	20.6
0.180mm on (%)	32.3
0.150mm on (%)	7.8
0.106mm on (%)	7.1
0.106mm pass (%)	3.4
見掛け密度 ($\times 10^3 \text{ kg/m}^3$)	0.60
安息角 ($^\circ$)	38

表5 錠剤特性

物 性	
硬度 (N)	70
錠厚 (mm)	4.70
崩壊時間 (s)	9
摩損度 (%)	0.3

硬度および錠厚は10錠、崩壊時間は6錠の平均値を示す

表6 錠剤の安定性

	加速期間 (月)			
	0	2	4	6
崩壊時間 (s)	9	9	8	9

6錠の平均値を示す

図1 錠剤の溶出試験

表7 口中での崩壊性

時間 (s)	人数
7	1
8	6
9	5

3000, 富山産業))。試験液は日本薬局方崩壊試験法の第1液、液温度 37°C 、回転数 50min^{-1} 、測定時間 60分とした。溶出したマグネシウムは、原子吸光分光光度計 (Z-8000 形, 日立製作所) を用いて測定した。

2. 4. 6 口中での崩壊性

錠剤を12名の健常人(男性9名, 女性3名, 年齢25~54)を対象に, 口中での崩壊試験を実施した。一口の水を口に含み, 錠剤1錠を口に入れ, 錠剤感がなくなる時間を測定した。

3. 結 果

3. 1 造粒物特性

造粒物特性を表4に示す。乾式造粒時の成形能力は約 160kg h^{-1} であり, 造粒に約3.5時間を要した。造粒中1時間ごとにサンプリングし, 造粒物特性を調べたが, 表4に示す結果(平均値)とほぼ同一であった。また, 結果には示していないが, サンプリング試料ごとに酸化マグネシウムの定量を行い, 含量均一性試験に適合していることを確認した。

3. 2 錠剤特性

錠剤物性を表5に示す。実生産を想定して150万錠

作製するには打錠に約16時間を要した。1時間ごとにサンプリングし, 錠剤特性を調べたが, 表5に示す結果(平均値)とほぼ同一であった。また, 結果には示していないが, サンプリング試料ごとに酸化マグネシウムの定量を行い, 含量均一性試験に適合していることを確認した。

3. 3 錠剤外觀

錠剤特性測定用にサンプリングした錠剤について外觀検査をしたが, 黒ずみ, 打錠斑の発生は見られず, また錠剤および杵を観察した結果, 打錠障害も見られなかった。海水を原料としているために, 天然物由来の黒点の夾雑物がわずかに見られたが, 機械との接粉部, 接錠部との摩擦や摩耗による錠剤の変色は見られなかった。

3. 4 錠剤の安定性

ピロー包装した状態での錠剤の加速試験の結果を表6に示す。6ヶ月間の加速試験中, 崩壊性に関して経時変化は見られなかった。

3. 5 溶出試験

錠剤の溶出試験結果を図1に示す。85および100%溶出時間はそれぞれ15, 30分であり, 溶出が速かった。

3. 6 口中での崩壊性

口中での崩壊試験結果を表7に示す。口中で錠剤感がなくなる時間は8～9秒であり、崩壊試験法の崩壊時間とほぼ同一であった。本錠剤は水と共に服用すると非常に短い時間で錠剤感がなくなるため、飲みやすく、嚥下困難な患者でも服用しやすい特徴を有する。

4. 結 び

実生産時に1ロット150万錠以上を製造することを想定した酸化マグネシウムの錠剤の処方、製造方法ならびに錠剤特性について記載した。打錠障害、錠剤の黒ずみおよび打錠斑が実質的に存在しないことを確認した。また、崩壊時間が極めて速く、経時の変化を受けない、溶出が速い錠剤と成し得た。

口中での崩壊性は8～9秒と速く、崩壊試験法の崩壊時間と一致し、水と共に服用すると速やかに崩壊し、嚥下困難な患者でも服用しやすい錠剤と成し得た。このことはコンプライアンスの向上に繋がるものと思われる。酸化マグネシウムは1～2 g/日を3回または2回に分けて服用するか、もしくは就寝前1回で服用することが多く、1回の服用量としては比較的多い。また、緩下剤という性質上、常用することも多い。したがって、製剤品とする場合、できるだけ添加剤を少なくし、主薬含有率を高めることが重要であり、同時に飲みやすくすることがより重要である。砂田らは、コンプライアンスの向上には崩壊時間が短いことが必要であると考え、速崩壊型錠剤の研究を行っている²⁾。本酸化マグネシウムの錠剤は速崩壊錠を目

指した訳ではないが、結果的に崩壊が極めて速い錠剤となった。速崩壊錠の作製方法は種々考案されているが、主薬の表面改質²⁾、打錠方法の検討³⁾、添加剤の使用例⁴⁾等、各検討が行われている。本錠剤は特殊な添加剤を必要とせず、乾式造粒法により顆粒を製するだけで、崩壊時間が極めて速い錠剤となった。溶出試験において、85および100%溶出率がそれぞれ15、30分であり、崩壊時間が速いことと相応した。

酸化マグネシウムの緩下作用発現機序は次のように考えられている⁵⁻⁷⁾。胃中の酸性下、酸化マグネシウムが塩化マグネシウムとなり、腸内で可溶性、非吸収性の重炭酸マグネシウムに変換し、これが腸管内に水分を保持し、その水分によって便を軟化し、自然な排便作用をする。胃内の滞留時間は0.5～2時間と言われており、この時間内で酸化マグネシウムが塩化マグネシウムに変換されなければ、効果は減弱すると考えられる。図1に示すように、溶出時間が30分で100%であるため、本剤は効果が十分発揮されると考えられる。

酸化マグネシウムの適用（用法）は、緩下その他、制酸、尿路尿酸カルシウム結石の発生予防があり、緩下を含め、これらの薬効を裏付ける試験成績については他稿で報告する。

〔謝辞〕スケールアップ試験に際し、終始ご協力を賜りました生見栄養薬品株式会社若狭工場、山口隆弘工場長、磯崎雅之工場次長、濱田康之主任に感謝致します。

引用文献

- 1) 祖父江光広, 安倍洋子, 川村 勇, 祖父江久恵, 馬場秀明, 堀江史朗: 粉体工学会誌, **39**, 503-508 (2002)
- 2) 加藤保富, 松本恵子, 大熊盛之, 砂田久一: “表面改質法を用いた速崩壊型錠剤の研究”, 薬剤学, **61**, 109-118 (2001)
- 3) 畢雲霞, 砂田久一: “直接打錠法による口腔内速崩壊錠の試作およびその評価”, ファームテックジャパン, **14**, 1723-1733 (1998)
- 4) 伊東明彦: “高齢者向け製剤の開発6, 口腔内溶解型製剤”, 製剤と機械, No. 239, 9-10 (1998)
- 5) 中村孝司: “緩下剤”, 日本医事新報, No. 3482, 30-34 (1991)
- 6) 三浦総一郎: “便秘”, からだの科学, **215**, 106-111 (2000)
- 7) 佐仲雅樹, 久山 泰: “便秘と下痢(その2)”, 日薬医薬品情報, **3**, 31 (2000)