

一包装調剤後の酸化マグネシウム錠の保管に対する乾燥剤の有無が安定性に与える影響

里 加代子,* 稲岡奈津子, 兒玉幸修, 室 高広,
中村忠博, 佐々木 均, 北原隆志

**Influence of Storage Conditions after One-dose Packaging on
Stability of Magnesium Oxide Tablets**

Kayoko Sato,* Natsuko Inaoka, Yukinobu Kodama, Takahiro Muro,
Tadahiro Nakamura, Hitoshi Sasaki, and Takashi Kitahara

Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital; 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan.

(Received March 6, 2018; Accepted July 19, 2018)

The intestinal motor function declines in the elderly. Many patients have constipation and ingest magnesium oxide for a prolonged period. One-dose packaging of drugs is adopted for many elderly patients to help them to avoid forgetting to take an increase in the number of oral drugs to be taken and improve convenience. Several studies on differences in stability among magnesium oxide preparations including generic drugs have been reported, but no study on the influence of the storage conditions after one-dose packaging on the properties of magnesium oxide tablets has been reported. Three types of magnesium oxide tablet were one-dose-packaged and stored for 12 weeks with and without a desiccant. The difference in hardness and weight significantly increased in all tablets stored without a desiccant. The disintegration time significantly extended in the tablets stored without a desiccant from 2 weeks after the initiation of storage and that of the B tablet markedly extended. However, all tablets passed the disintegration criteria of the disintegration test. The pH-area under the concentration-time curve significantly decreased in the tablets stored without a desiccant. It was suggested that when the one-dose-packaged magnesium oxide preparation is stored, it should be placed in a bag containing a desiccant.

Key words—magnesium oxide tablet; one-dose packaging; stability

緒 言

酸化マグネシウムは制酸剤、緩下剤として古くから安全性と有効性が確立され汎用されてきた。特に高齢者においては消化管の運動機能が低下し、便秘症状を有する患者が多く、酸化マグネシウムが処方されることも多い。一方、高齢者では服用薬剤増加に伴う薬剤の飲み忘れや介護の利便性を図るために長期の一包装調剤を行うことも少なくない。現在、酸化マグネシウム製剤は数種類上市されており、製剤間の安定性や服用感等に関する違いについて、いくつか報告がされている。¹⁻⁷⁾しかし、一包装調剤後の保管条件が酸化マグネシウム錠の吸湿、含量の低下、崩壊性及び溶出性などといった安定性、制酸力の変化に対して、どのような影響を与えるか調査

した報告はない。そこで今回、長期投与されることが多い酸化マグネシウム錠を自動錠剤分包機により一包装調剤を行い、長期保管時における乾燥剤の有無が安定性、制酸力に与える影響について検討を行った。

方 法

1. 試料 酸化マグネシウム錠として3種類の錠剤(錠剤A, 錠剤B, 錠剤C), 各3ロットを使用した。使用した各錠剤をTable 1に示す。各錠剤はバラ錠容器から全自動錠剤分包機(Xana-5001, TOSHO, 東京)を用いて1包あたり2錠に分包した。

2. 試験方法 以下の5項目の試験を行った。分包した錠剤は試験時点毎に乾燥剤(ドライヤーンビード, 10g包装品, 山仁産業株式会社, 大阪)を入れたチャック付ポリ袋(保管法1, ポリエチレン, 240mm×170mm, 厚さ0.04mm, 生産日本

長崎大学病院薬剤部

*e-mail: satokayo@nagasaki-u.ac.jp

Table 1. Information of Each Magnesium Oxide Tablet

	Product name	Lot No.	Expiration date	Inactive ingredients	Package description
A Tablet	Magnesium Oxide	5C11	2018.11	Calcium stearate, Microcrystalline cellulose, Croscarmellose sodium, Fragrance ingredient	500 in 1 Bottle
	Tablets 330 mg	5D12	2018.12		
	「Kenei」	5D13	2018.12		
B Tablet	Magmitt	152079	2018.04	Microcrystalline cellulose, Croscarmellose sodium, Corn starch, Calcium stearate	1000 in 1 Bottle
	Tab. 330 mg	152105	2018.06		
		152000	2018.06		
C Tablet	Maglax	815501	2018.07	Carmellose calcium, Crospovidone, Calcium stearate, Light anhydrous silicic acid, Microcrystalline cellulose	500 in 1 Bottle
	Tab. 330 mg	815505	2018.07		
		815509	2018.07		

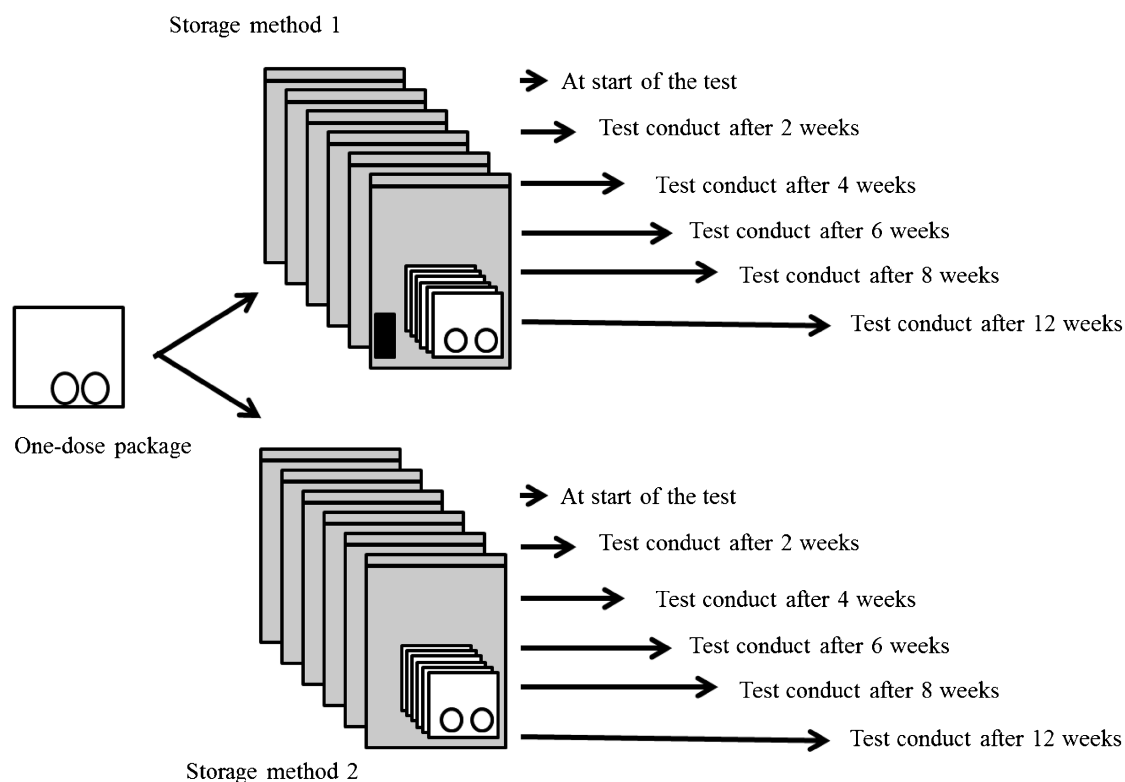


Fig. 1. Sampling Method

Stored with desiccant: Storage method 1, stored without desiccant: Storage method 2. Desiccant: ■. We put one-dose packaging tablets in 6 plastic bags. One-dose packaging tablets were taken out from each bag once for each test execution period and used as a test sample.

社、東京) と乾燥剤を入れないチャック付ポリ薬袋 (保管法 2) にそれぞれ入れ、恒温恒湿器 (LH21-W14M, ナガノ化学機械製作所, 高槻) を用いて $25 \pm 2^\circ\text{C}$, $75 \pm 5\% \text{RH}$ の条件下で 12 週間保管した。保管条件は日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準における湿度に対する安定性を確認する条件を参考にした。また、乾燥剤に含まれる着色シリカゲルが水分を吸収した 6 週間経過時点で乾燥剤は新品に交換した。

サンプリング手法を Fig. 1 に示す。

2-1. 硬度試験 木屋式デジタル硬度計 (KHT-40N, 藤原製作所, 東京) により硬度を測定した。

2-2. 重量変化 電子天秤 (AUX220, 島津製作所, 京都) により質量を測定した。

2-3. 崩壊試験 第 17 改正日本薬局方の崩壊試験に準じて行った。崩壊度試験器 (NT-2T, 富山産業, 大阪) を用いて、水を試験液とし、温度 37

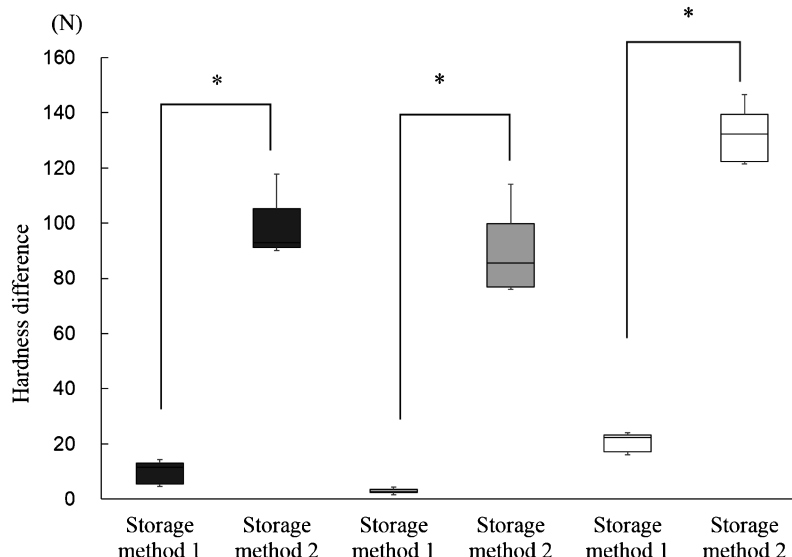


Fig. 2. Difference in Preservation Based on Hardness Test

A tablet: ■, B tablet: ▣, C tablet: □. Stored with desiccant: Storage method 1, stored without desiccant: Storage method 2. The median hardness before the start of the test (N): A tablet was 117.7, B tablet was 105.8, and C tablet was 102.6. * $p < 0.05$, Comparison between with/without desiccant under same conditions.

$\pm 2^{\circ}\text{C}$ の条件で各錠剤の崩壊時間を測定した。

2-4. 溶出試験 日局一般試験法 溶出試験法パドル法に準じて試験を行った。溶出試験器 (NTR-6100A, 富山産業, 大阪) を用いて, 試験液は溶出試験第 1 液 (pH 1.2) を用い, 試験液の温度は $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, パドル回数は 50 rpm, 試験液 900 mL, 試験時間 2 時間の試験条件で実施した。

2-5. 制酸力試験 0.1 mol/L 塩酸 50 mL を正確に量り, 100 mL のビーカーに入れ, マグネチックスターラー及びマグネチックスターラー回転子を用い, 1 分間に約 300 回転で攪拌しながら錠剤を 1 錠投入し, 10 分後まで 2 分毎の pH と pH が 3.0 以上となる時間を測定した。投入 10 分後の pH を測定後, 直ちに 1 mol/L 塩酸を 2 分毎に 0.4 mL ずつ加えた。1 mol/L 塩酸を 0.4 mL 加える毎にその滴加量と pH を測定し, pH が 3.0 になる時点で滴下を終了した。電位差自動測定装置にて試験を実施し, 操作中は液温を $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ に保った。pH が 3.0 (滴下終点) となるまでの面積値を台形法により算出した。

3. 統計解析 重量変化, 崩壊時間に関しては t 検定を行った。硬度変化, 制酸力試験に関しては Man-Whitney's U 検定を行った。溶出試験に関しては Dunnett 法による検定を行った。いずれも $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 硬度変化 錠剤毎に試験開始直前の硬度と試験開始 12 週間後の硬度の差が保管法により変化するか比較した。保管法 2 で保管した錠剤は保管法 1 で保管した錠剤と比較して全錠剤とも硬度の差が有意に高かった (Fig. 2)。

2. 重量変化 錠剤毎に錠剤の重量を比較したところ, 保管法 2 で保管した錠剤は全錠剤とも 2 週目以降から有意差を認め, 12 週間後では 10% 以上重くなった (Fig. 3)。

3. 崩壊時間の変化 崩壊時間を錠剤毎に比較したところ, 保管法 2 で保管した錠剤は全錠剤とも 2 週間後から有意差を認めた。特に錠剤 B においては 12 週後の崩壊時間が試験開始時と比較して 106 倍延長した (Fig. 4)。しかし, すべての錠剤において崩壊試験の素錠の崩壊基準には適合していた。

4. 溶出率の変化 溶出率は錠剤 A, B では 15 分, 錠剤 C では 10 分まで, 保管法 2 で 12 週間保管した錠剤が一包装保管前の錠剤と比較して有意に低かった (Figs. 5-7)。

5. 制酸力の変化 試験開始直前と試験開始 12 週間後の制酸力の差を錠剤毎に比較したところ, 保管法 2 で保管した錠剤の 12 週後の pH-area under concentration (pH-AUC) は, 保管法 1 と比較し全錠剤とも有意に低かった (Fig. 8)。

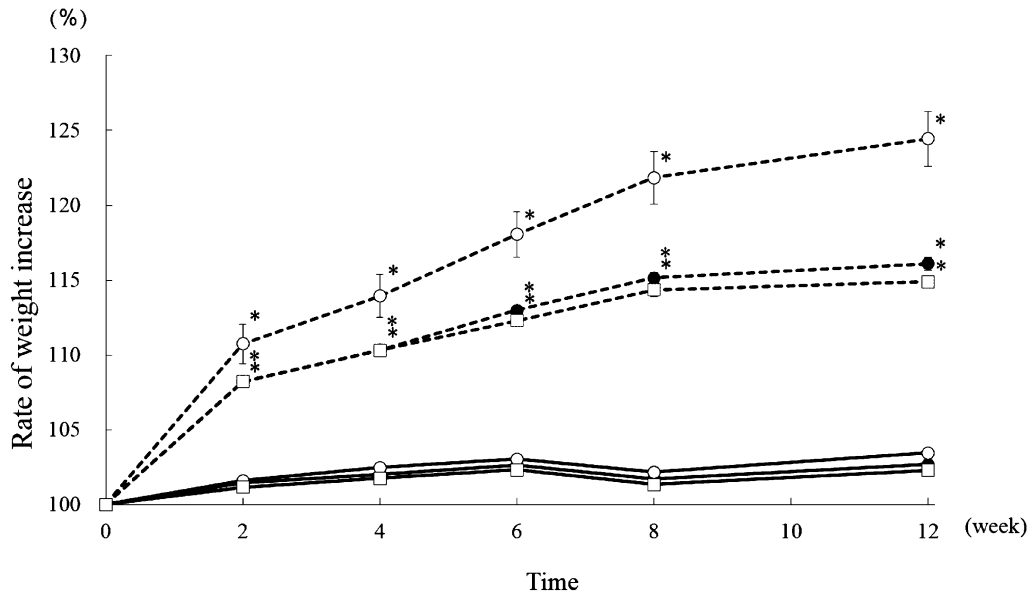


Fig. 3. Difference in Preservation Based on Quantification Test for 12 Weeks

A tablet: ●, B tablet: ○, C tablet: □, Solid line: storage method 1, Broken line: storage method 2, mean ± S.D. * $p < 0.05$, Comparison between with/without desiccant under same conditions.

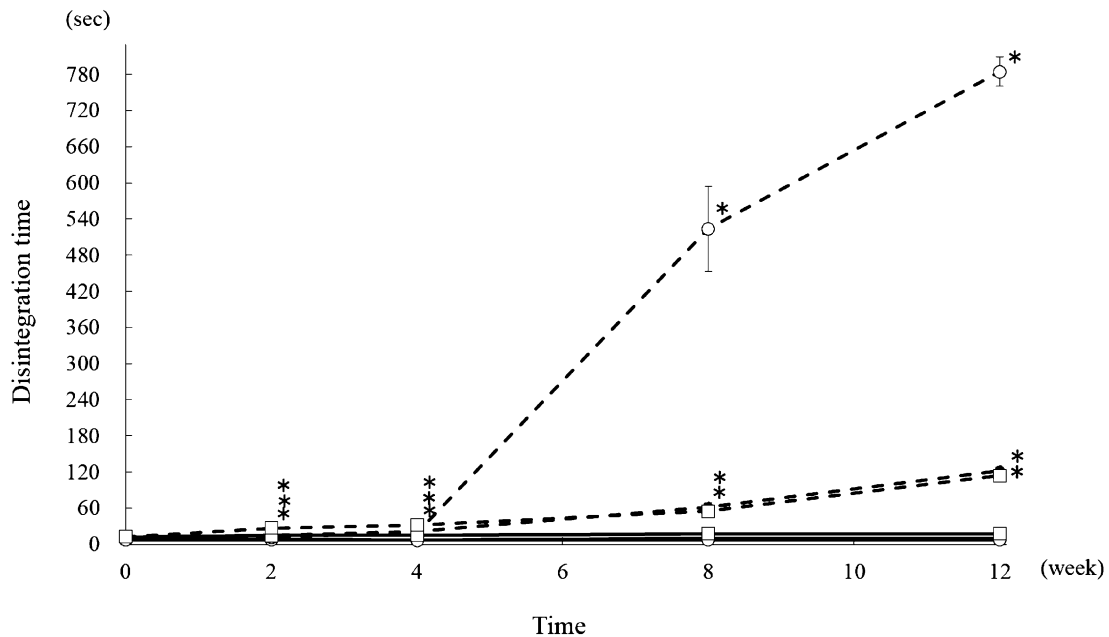


Fig. 4. Difference in Preservation Based on Disintegration

A tablet: ●, B tablet: ○, C tablet: □, Solid line: storage method 1, Broken line: storage method 2, mean ± S.D. * $p < 0.05$, Comparison between with/without desiccant under same conditions.

考 察

今回、バラ製品の酸化マグネシウム錠を一包装調剤し、長期保管時の保管状況が安定性に与える影響を調査した。乾燥剤なしの保管法2では酸化マグネシウム錠の硬度は上昇、重量は増加、崩壊時間は全錠剤とも崩壊試験規格内であったが延長し、pH-

AUCは低下した。また、マグミット®錠において、重量変化と崩壊時間変化が顕著であった。マグミット®錠において添加物が他と異なるものはトウモロコシデンプンである。デンプンは結合剤、賦形剤、崩壊剤等、主に経口投与固形製剤の添加剤として多くの医薬品に使用されるが、吸湿性があり、空気中の水分を速やかに吸収するといった特徴を持

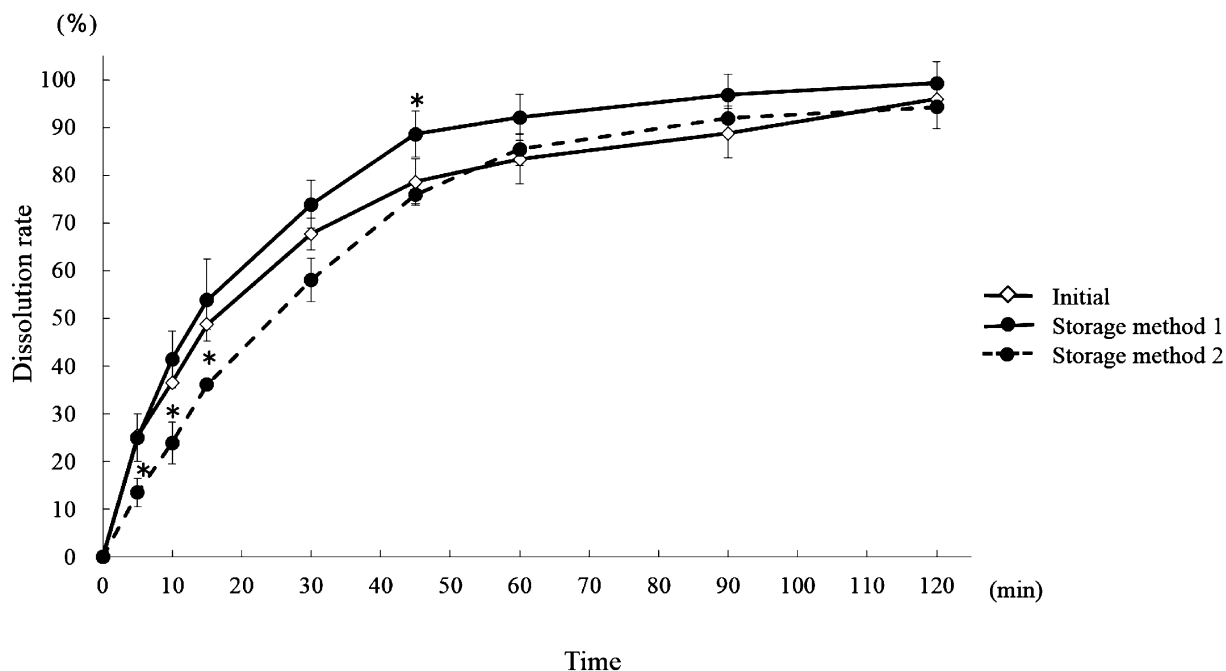


Fig. 5. Difference in Preservation of A Tablets Based on Dissolution Rate
Mean \pm S.D. * $p < 0.05$, Comparison with initial.

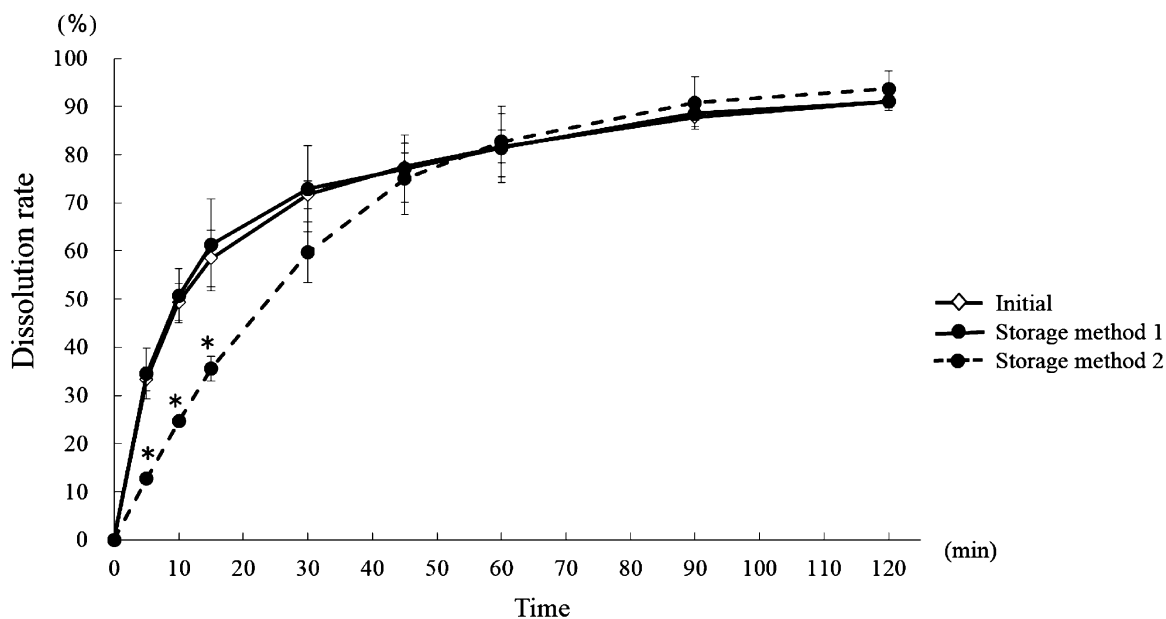


Fig. 6. Difference in Preservation of B Tablets Based on Dissolution Rate
Mean \pm S.D. * $p < 0.05$, Comparison with initial.

つ.⁸⁾ 賦形剤がデンプン単独の場合では多量のデンプンの影響で粘稠な液を形成し浸透速度が抑制され、崩壊時間が延長する傾向がみられたとの報告がある。⁹⁾ 錠剤 B も賦形剤はデンプン単独であることから、酸化マグネシウム自体の吸湿性の高さ以外に、錠剤 B のみに使用されていた添加物のデンプンが吸湿し、膨潤することで重量が増加するととも

に、崩壊時間が延長した可能性が推察される。さらに、添加剤にデンプンが使用されているマグミット[®]錠において、無包装状態で 40°C 75RH において 3 日間放置すると崩壊時間の規格に適合しないという報告もある。¹¹⁾ 今回の実験では、崩壊時間の規格に適合していたが、より過酷な保管状況では適合しなくなる可能性も考えられる。薬剤の溶出率は試

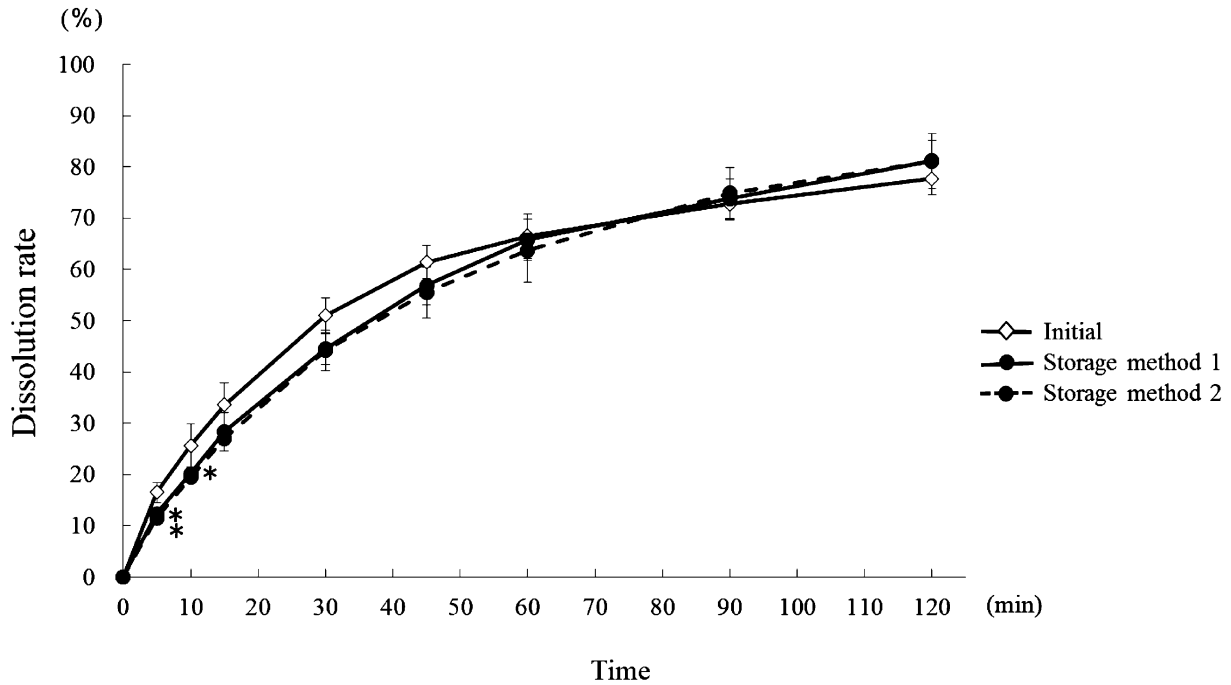


Fig. 7. Difference in Preservation of C Tablets Based on Dissolution Rate
Mean \pm S.D. * $p < 0.05$, Comparison with initial.

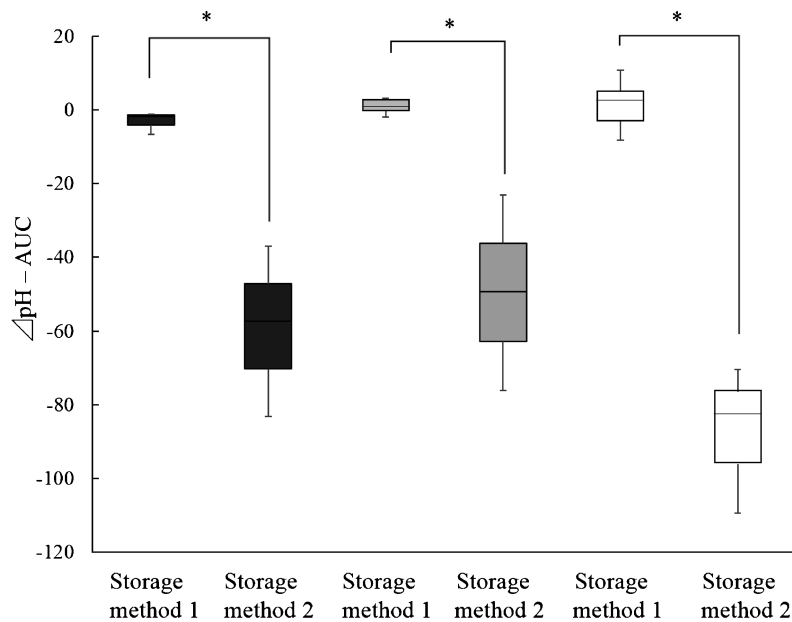


Fig. 8. Effect of Difference in Preservation on the pH-area under the Concentration-time Curve
A tablet: ■, B tablet: ■, C tablet: □. * $p < 0.05$, Comparison of each medicine under desiccants condition.

験開始時と比較し、試験開始後 10 分後まではすべての錠剤において乾燥剤なしの保管法 2 で有意に低かった。酸化マグネシウムは胃内酸性化で MgCl_2 となり、制酸作用を呈する。その後、腸管内で $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ となり腸内の浸透圧を高めて腸内腔へ水分を引き寄せ、腸内容を軟化させるとともに腸管

内容物が膨張することで腸管に拡張刺激を与え排便を促す。薬剤の胃内滞留時間は 30 分以上であることを考慮すると、今回の試験結果で明らかとなった試験開始後 10 分後までの溶出率に関する有意差は酸化マグネシウムの緩下作用発現に与える影響は少ないと考えられる。一方、保管法 2 で 12 週間後の

pH-AUCは低下したことから、溶出試験初期において溶出率が低下することも合わせると、胃内における制酸作用が低下する可能性が推察される。酸化マグネシウムの粒子径、添加物が溶出速度に影響するという報告や酸化マグネシウム製剤の種類によって薬効が異なるという報告がある。^{3,10)}しかし、*in vitro*での今回の結果が、臨床的にどの程度制酸効果に影響を与えるかは不明であり、今後*in vivo*での検討が必要である。

薬剤を保管する薬袋として、今回使用したポリエチレン以外にも紙やポリ塩化ビニルなどが存在し、各施設によって使用している種類も異なる。今回の実験で使用したポリエチレンはポリ塩化ビニルと比較して水蒸気透過度が高い。¹¹⁾今回の実験結果から、一包化した酸化マグネシウム製剤をポリエチレン製のチャック付袋で保管する場合には乾燥剤入りの袋に入れて保管した方がよいと考えられる。また、酸化マグネシウム製剤のバラ錠に関しては、どの製剤も容器には乾燥剤がついていない。バラ錠を保管する場合、指定がなければ通常乾燥剤なしで保管を行うため、今後、酸化マグネシウム製剤のバラ錠容器は乾燥剤付きへの変更が望まれる。患者負担の軽減や医療保険財政の改善のため、後発医薬品の使用促進が進められている。後発医薬品は先発医薬品と有効性や安全性について基本的に違いはないが、添加物が異なる。このため、先発医薬品において一包化後の安定性が得られたからといって後発医薬品に関しても同様に一包化後の安定性が得られているとは言えない。また、平成11年4月8日医薬発第481号薬務局長通知において、医療用医薬品の新有効成分含有医薬品の製造（輸入）承認申請に際して販売包装と同一包装での安定性試験が定められた。さらに、錠剤やカプセル剤の無包装状態での安定性情報をまとめた書籍も発売されている。しかし、無包装状態での薬剤の安定性情報はすべての薬剤において揃っているわけではない。長期処方の一包化が行われている現状の臨床現場において、実臨床を反映した条件下での一包化後の安定性に関する情報が必要である。本研究においては酸化マグネシウム錠について調査研究を行ったが、開封後の保管

条件の違いによる錠剤の安定性などの情報は、在宅医療が進み、後発医薬品の使用が推進されている現在の医療現場において有用な情報と考えられる。ただし、本研究では実験室レベルにおいて乾燥剤の有無という1因子だけの試験結果を述べたものであるため、今後、更なる検討が必要と考えられる。

利益相反 本研究での硬度試験、重量試験、崩壊試験、溶出性試験、制酸力試験については健栄製薬株式会社研究所において実施した。

REFERENCES

- 1) Komiya Y., Yanagihara Y., Yamazoe Y., Moriyama K., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **32**, 31–36 (2004).
- 2) Oka R., Furukawa M., Shiraishi T., Shoji T., Nakagawa Y., *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.*, **49**, 941–948 (2003).
- 3) Hamaguchi T., Kamata A., Muraoka R., Kuramoto M., Nakamoto T., Shikata T., Kadobayashi M., *Yakugaku Zasshi*, **125**, 525–530 (2005).
- 4) Oka R., Uwai K., Toyoguchi T., Shiraishi T., Nakagawa Y., Takeshita M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **33**, 1013–1019 (2007).
- 5) Hirosawa T., Tokioka K., Takada K., Takigawa A., Fujii M., Toda J., Osawa Y., Watanabe Y., Hamano K., Masuhara N., *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.*, **59**, 67–78 (2008).
- 6) Yamauchi Y., Hayashi T., Miki H., Suzuki T., Ozeki K., Yano H., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **47**, 1580–1584 (2011).
- 7) Oka R., Endo Y., Shibata K., Takasu N., Toyoguchi T., Shiraishi T., Kimura W., *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.*, **73**, 585–593 (2016).
- 8) “Handbook of Pharmaceutical Excipient,” 3rd ed., Yakuji Nippo, Limited, Tokyo, 2001.
- 9) Anjyo S., Suzuki Y., Kondo Y., *Journal of the Nippon Hospital Pharmacists Association*, **14**, 312–316 (1988).
- 10) Higashi Y., Wada N., Arai T., Fukuda I., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **41**, 993–995 (2005).
- 11) Katsura T., *POLYMERS*, **57**, 974–977 (2008).