

特別寄稿

松大Topics:

錠剤保存時の硬度低下に対する酸化マグネシウムの
低下抑制効果のメカニズム

松山大学 薬学部 医療薬学科 製剤学研究室 坂本 宜俊

【背景・目的】

固形製剤、特に錠剤では温度や湿度、光などの保存環境から影響を受けやすく、特に湿度は硬度低下や崩壊時間の短縮や延長といった錠剤の物理的性状に大きな変化を生じさせることがある¹⁻⁴⁾。「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報（改訂第6版）」によれば、収載の錠剤（全2189品目）の約49%が湿度により影響を受けて硬度低下を生じ、その半分以上（全体の約30%）が初期硬度の70%未満になると掲載されている。このため、製剤はアルミニウムピローなど防湿性の高い材料を用いて最終包装を施すことを必要とするが、薬物治療の確実性や服薬アドヒアランスの向上を目指した一包化調剤のために、製剤が無包装状態で扱われることも少なくない。また、一包化に使用される包装材料は防湿性が高いとはいいがたく、分包された錠剤が硬度低下を起こすことも報告されている^{4,5)}。このような背景と日本での高温多湿な環境を考えると、開封後の素錠での物理的安定性、特に保存中の錠剤硬度の低下防止は重要な課題である。

一方、「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報（改訂6版）」では、酸化マグネシウム（MgO）錠を無包装の状態で30℃、相対湿度75%の条件下で3ヶ月間保存すると、錠剤硬度が初期の1.7～2.9倍へと大きく上昇することも示されている。この点に着目し、加速試験条件下（40℃、相対湿度75%）での保存により生じる錠剤硬度の低下に対して、添加されたMgOがどのように抑制効果を発揮するのかについて検討した研究⁶⁾を紹介する。

【方法】

日本薬局方アセトアミノフェンをモデル薬物、無水リン酸水素カルシウムならびに乳糖を賦形剤、カルメロースを崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムあるいはステアリン酸カルシウムを滑沢剤として用い、MgOを0～50%含有する処方粉体を調製した。処方粉体250 mgもしくはMgO粉体200 mgを直径9 mmの平杵を用い、卓上簡易錠剤成形機により7 kNの成形圧にて製錠した。また、MgO粉体のみで製錠する時はアセトンに溶解したステアリン酸カルシウムを塗布した杵と臼を用いた。調製した錠剤は、底部にシリカゲルを敷いたデシケーターの中で1日間保管した後、恒温恒湿槽内にて加速試験条件下で最大14日間まで無包装状態にて保管した。保管後には再度、シリカゲルを敷いたデシケーターの中で種々の測定実施まで1日以上乾燥した。

【結果ならびに考察】

1. 酸化マグネシウムの含有率の影響

MgOの含有率が10～50%の錠剤を調製し、14日間保存したときの硬度（引張強度 Tensile strength, TS）、質量、ならびに体積の変化について検討した（Fig. 1）。MgOを含まない（MgO 0%）錠剤ではTSの低下が認められたが、MgOを含む錠剤、特に30%以上では1日目までにTSが顕著に増大した（Fig. 1A）。さらに、MgOの含有率が大きくなるにつれて、TSの増大（Fig. 1A）ならびに錠剤質量の増加（Fig. 1B）が大きかった。一方、すべての処方において体積が増加した（Fig. 1C）が、MgOの含有率が大きいと増加の程度は小さかった。

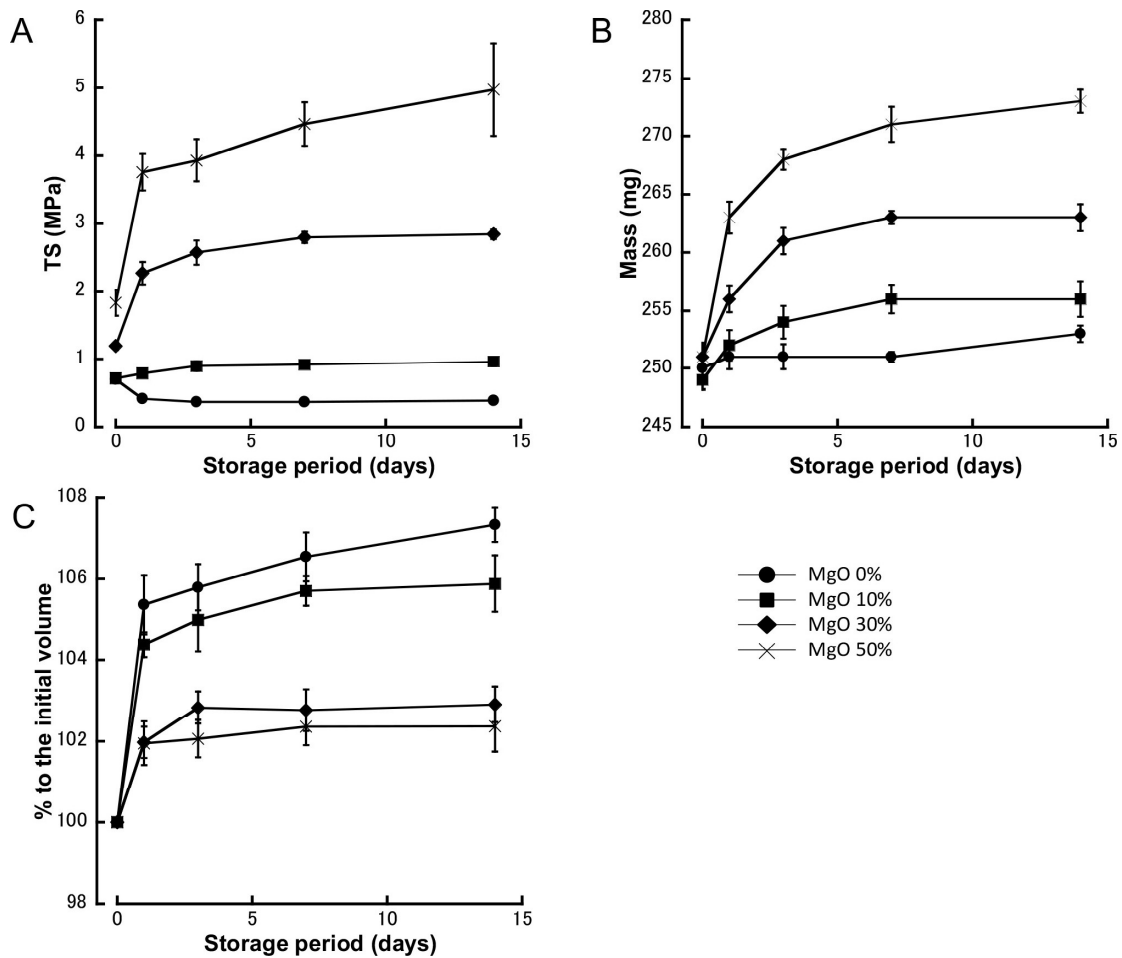


Fig. 1 14 日間の保存中で生じる錠剤の硬度 TS (A), 質量 Mass (B), ならびに体積 volume (C) の変化に対する錠剤中の MgO 含有率の影響

保存中に錠剤質量が増加することが明らかとなったため、処方成分 4 種類について吸湿の有無を検討した (Fig. 2)。カルメロースは相対湿度の増減に伴って質量が変化した。一方、MgO は相対湿度を上昇させると 80% 付近から急激な質量増加を生じ、相対湿度を低下させても質量はわずかに低下するのみであった。本研究では保存期間終了後に 1 日間乾燥させることに加え、Fig. 1B の結果から、保存による錠剤質量の増加は主に MgO が吸湿した結果であると考えられた。

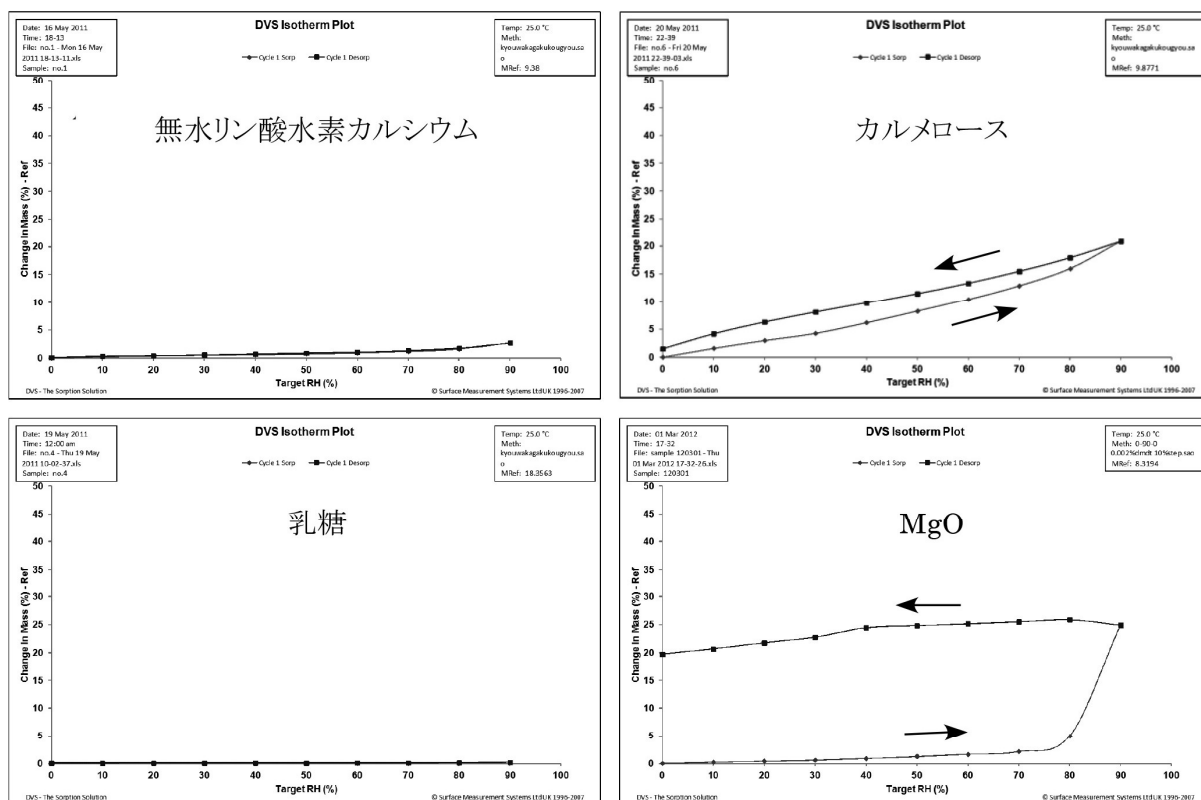


Fig. 2 処方成分の動的水蒸気吸着等温線

また, Fig. 1 と Fig. 2 の結果から, (1) 保存中に MgO とカルメロースによる吸湿が生じ, 錠剤の TS に影響を与えている, (2) カルメロースの吸湿は錠剤の TS 低下に, 一方, MgO の吸湿が錠剤の TS 増大と質量増加に関与している, (3) 吸湿した MgO は錠剤の体積変化を抑制する作用を有する, の三点が示唆された。

2. 酸化マグネシウムが錠剤硬度を上昇させるメカニズム

MgO が錠剤の TS に対して増大効果を示すメカニズムを明らかにするため, MgO のみで錠剤 (MgO 錠剤) を調製して検討した (Fig. 3)。TS は保存開始 1 時間から大きく増大し, 1 日後で開始時の約 2.5 倍に到達し (Fig. 3A), 保存 2 日目以降は測定限界を超えてしまった。質量は 2 日後まで徐々に上昇した (Fig. 3B)。一方, 体積は保存期間を通じて, ほぼ一定であった (Fig. 3C)。これらの結果から, 処方粉体で調製した錠剤の体積増加 (Fig. 1C) はカルメロースの吸湿による膨潤によるものと考えられた。

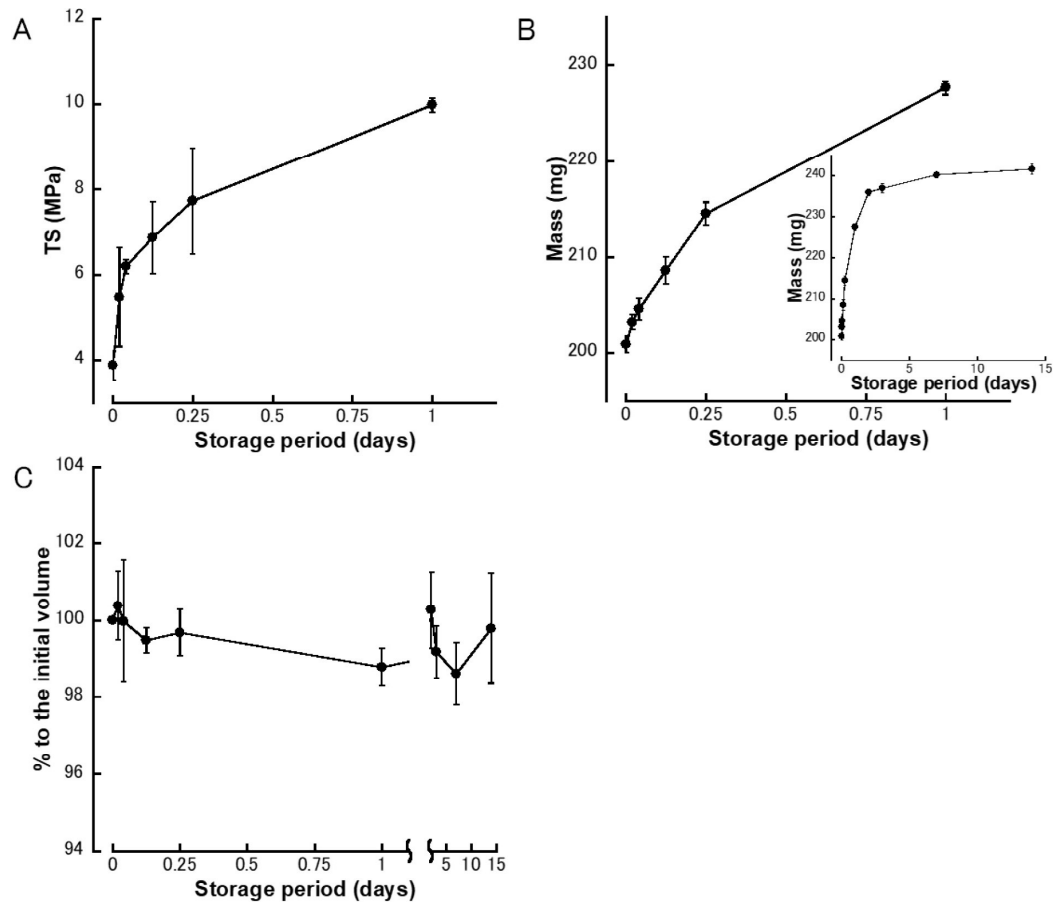


Fig. 3 14 日間の保存中に生じる MgO 錠剤の硬度 TS (A), 質量 Mass (B), ならびに体積 volume (C) の経時変化

つぎに、電界放出型走査電子顕微鏡 (SEM) で観察することで MgO 錠剤の硬度増大のメカニズムを形態変化の観点から検討した (Fig. 4)。保存開始 3 日後ならびに 7 日後では MgO 錠剤表面に MgO とは異なる花卉状あるいは平板状の物質が認められた (Fig. 4, Surface, 3d and 7d)。一方、錠剤の中心部では、7 日目で板状の結晶が観察された (Fig. 4, Cross section, 7d)。しかしながら、MgO 錠剤の TS ならびに質量の増大 (Fig. 3) と形態変化が観察されたタイミングが異なったため、保存初期におけるより微細な変化が TS 増大に寄与していると考えられた。

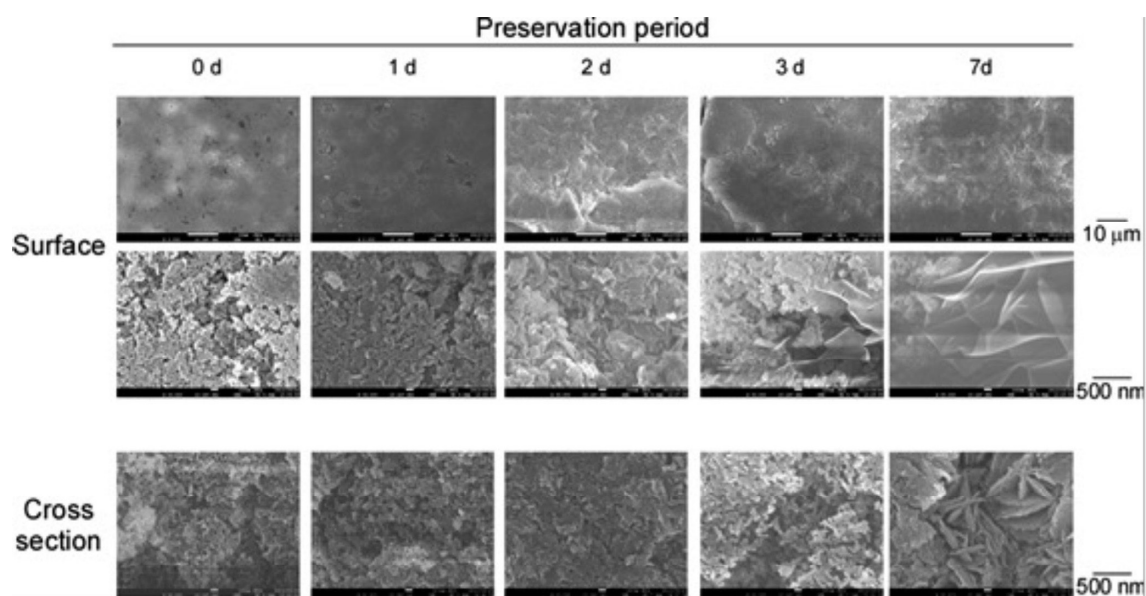


Fig. 4 保存前後における MgO 錠剤の SEM 写真

そこで、1, 6, ならびに 24 時間保存した錠剤を表面から厚み方向に 0.4 mm ずつサンドペーパーで削り、それぞれ表面からの深さが異なる位置で試料を取得し、フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR) で評価した (Fig. 5)。いずれの試料においても、 $1400 \sim 1500 \text{ cm}^{-1}$ 付近ならびに $3000 \sim 3600 \text{ cm}^{-1}$ 付近に特徴的な吸収が認められ、その程度は保存期間に伴って増加した。

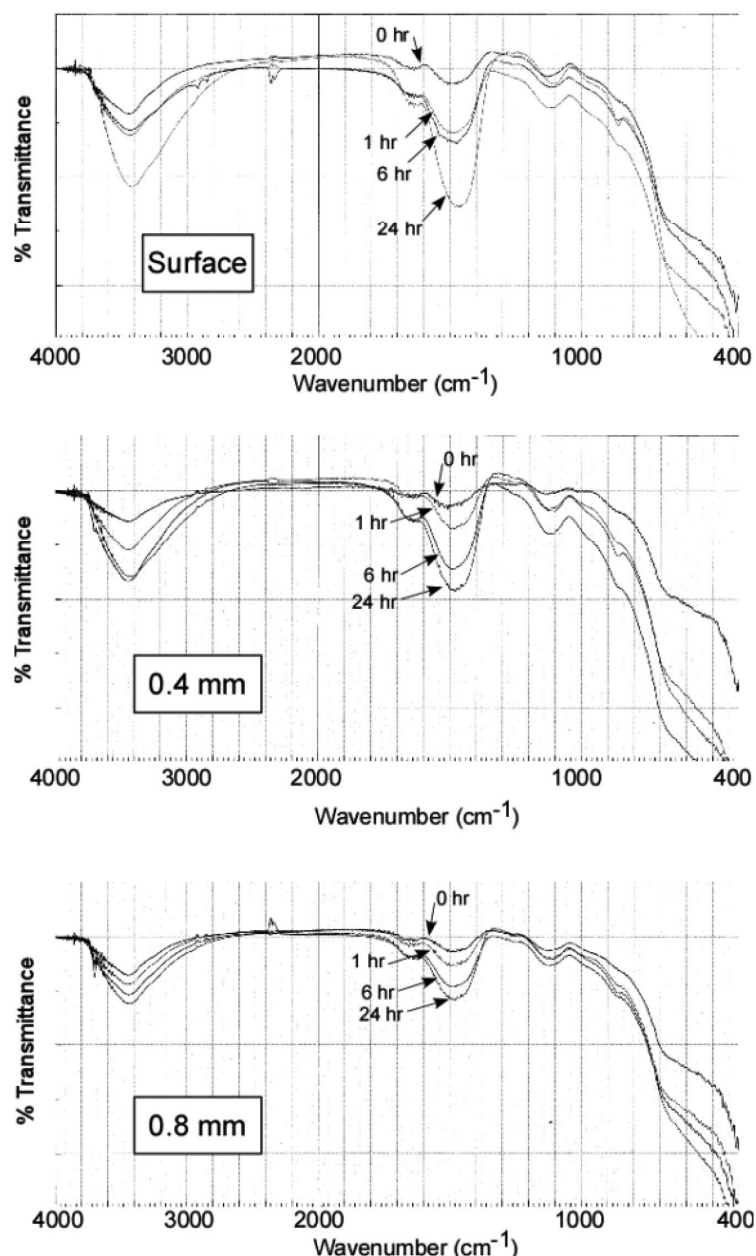


Fig. 5 保存前後の MgO 錠剤の異なる深さから得た試料の FT-IR スペクトル

また、同じ保存時間では表面に近いほど吸収が大きかった。Z. Zhang らは炭酸マグネシウム水和物類のうち、高い pH の条件では板状構造の hydromagnesite が主に生成し、FT-IR による検討では $1400 \sim 1500 \text{ cm}^{-1}$ 付近に CO_3^{2-} , $3400 \sim 3600 \text{ cm}^{-1}$ 付近に OH ならびに結晶水に由来する吸収を示すことを報告している⁷⁾。これらの結果から、保存中に生じる錠剤の質量変化は MgO の吸湿のみではなく炭酸ガスの吸収も関与し、保存開始の早い時期から主に hydromagnesite が生成されていることが強く示唆された。これは、Fig. 4 の観察結果とも一致する。すなわち、錠剤の表面に近い MgO 粉体粒子は保存開始の早い段階で H_2O ならびに CO_2 にさらされることで、その接点で hydromagnesite の固体架橋が生成していると考えられる。このことが崩壊剤の処方された錠剤において、吸湿による膨潤に基づく体積増加を抑制し、TS 低下を抑制、さらには TS 増大を引き起こしている (Fig. 1) と結論付けることが可能であろう。さらには、保存期間が長くなるにつれて錠剤内部でも hydromagnesite の生成が進行し、新たな固体架橋の形成あるいは既成の固体架橋の増大による粒子間結合力の増大と、より真密度の小さい hydromagnesite による空隙の充填が生じることで、更なる TS 増加につながったと推察できる。

【最後に】

この研究では、MgO の添加が加速試験条件下の保存中に錠剤硬度の増大を引き起こすことを明らかとした。このことは、無包装状態で保存される際に生じる錠剤の硬度低下に対して、MgO が抑制効果を有する添加剤として利用可能であることを示唆している。この現象を利用して、MgO の添加により、崩壊や薬物溶出を遅延させることなく、無包装状態の保存中に生じる口腔内崩壊錠の硬度低下を抑制できることも明らかとしている⁸⁾。お時間のあるときに合わせてご一読ください。

【引用文献】

- 1) Ahmad, I., Shaikh, R.H., Pak. *J. Pharm. Sci.*, **7**, 69-78 (1994) .
- 2) Hori, K., Yoshida, N., Okumura, T., Okamura, Y., Kawakami, J., *Yakugaku Zasshi*, **130**, 1029-1040 (2010) .
- 3) Waterman, K.C., MacDonald, B.C., *J. Pharm. Sci.*, **99**, 4437-4452 (2010) .
- 4) Yamazaki, N., Taya, K., Shimokawa, K., Ishii, F., *Int. J. Pharm.*, **396**, 105-110 (2010) .
- 5) Yang, Y., Gupta, A., Carlin, A.S., Faustino, P.J., Lyon, R.C., Ellison, C.D., Rothman, B., Khan, M.A., *Int. J. Pharm.*, **385**, 92-97 (2010) .
- 6) Sakamoto, T., Kachi, S., Nakamura, S., Miki, S., Kitajima, H., Yuasa, H., Mechanism by Which Magnesium Oxide Suppresses Tablet Hardness Reduction during Storage, *Chem. Pharm. Bull.*, **64**, 1256-1261 (2016) .
- 7) Zhang, Z., Zheng, Y., Ni, Y., Liu, Z., Chen, J., Liang, X., *J. Phys. Chem. B.*, **110**, 12969-12973 (2006) .
- 8) Sakamoto, T., Kachi, S., Nakamura, S., Yuasa, H., Potential Use of Magnesium Oxide as an Excipient to Maintain the Hardness of Orally Disintegrating Tablets during Unpackaged Storage, *Chem. Pharm. Bull.*, **67**, 284-288 (2019) .