

250mg「ケンエー」 酸化マグネシウム錠 330mg「ケンエー」の生物学的同等性について 500mg「ケンエー」

——制酸作用——

健栄製薬株式会社
研究開発部

酸化マグネシウム錠250mg・330mg・500mg「ケンエー」（以下、酸化マグネシウム錠「ケンエー」と略す。）は、有効成分として酸化マグネシウムをそれぞれ250mg、330mg及び500mg含有した錠剤である。

今回、酸化マグネシウム錠「ケンエー」の制酸作用が新医薬品として承認を与えられた医薬品（またはそれに準ずる医薬品）と生物学的に同等であることを確認するため、日局一般試験法 制酸力試験法及びFuchs変法による制酸力試験法について比較検討を行った。

[1] 供試製剤

| | 販売名 | 添加物 | 製造番号 | | |
|------|-----------------|--|-------------------|--------|---------|
| | | | 酸化マグネシウム含量(対表示量%) | | |
| | | | 250mg錠 | 330mg錠 | 500mg錠 |
| 試験製剤 | 酸化マグネシウム錠「ケンエー」 | ステアリン酸カルシウム、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、香料 | SS-02 | SS-05 | SS-09 |
| | | | 99.48% | 99.58% | 100.04% |
| 標準製剤 | 酸化マグネシウム錠A | 結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、トウモロコシデンプン(500mg錠を除く)、ステアリン酸カルシウム | 111525 | 121015 | 12B822 |
| | | | 98.56% | 98.36% | 99.94% |

[2] 日局一般試験法 制酸力試験法

【試験方法】

供試製剤20錠以上をとり、その質量を精密に量り、1日の最小服用量(250mg錠・330mg錠:2錠, 500mg錠:1錠)当たりの平均質量を算出した後、42号ふるい(355μm)を通過する粉末とし、試料とした。試料約0.12gを精密に量り、200mLの共栓フラスコに入れ、0.1mol/L塩酸100mLを正確に加え、密栓して37±2℃で1時間振り混ぜた後、ろ過した。ろ液50mLを正確に量り、過量の塩酸を0.1mol/L水酸化ナトリウム液で滴定した(pH測定法、終点pH3.5)。同様の方法で空試験を行った。

【評価方法】

制酸剤として使用する場合の1日最小服用量に対応する0.1mol/L塩酸の消費量(制酸力)を算出した。試験製剤と標準製剤間において、0.1mol/L塩酸の消費量に対してt検定を用い、有意水準5%で有意差検定を行った。

$$0.1\text{mol/L 塩酸の消費量(mL)} = (b - a) \times f \times 2 \times t / s$$

a : 0.1mol/L水酸化ナトリウム液の消費量(mL)

b : 空試験における0.1mol/L水酸化ナトリウム液の消費量(mL)

f : 0.1mol/L水酸化ナトリウム液のファクター

t : 1日最小服用量(g) [250mg錠・330mg錠:2錠の平均質量, 500mg錠:1錠の平均質量]

s : 試料の量(g)

【試験結果】

①250mg 錠

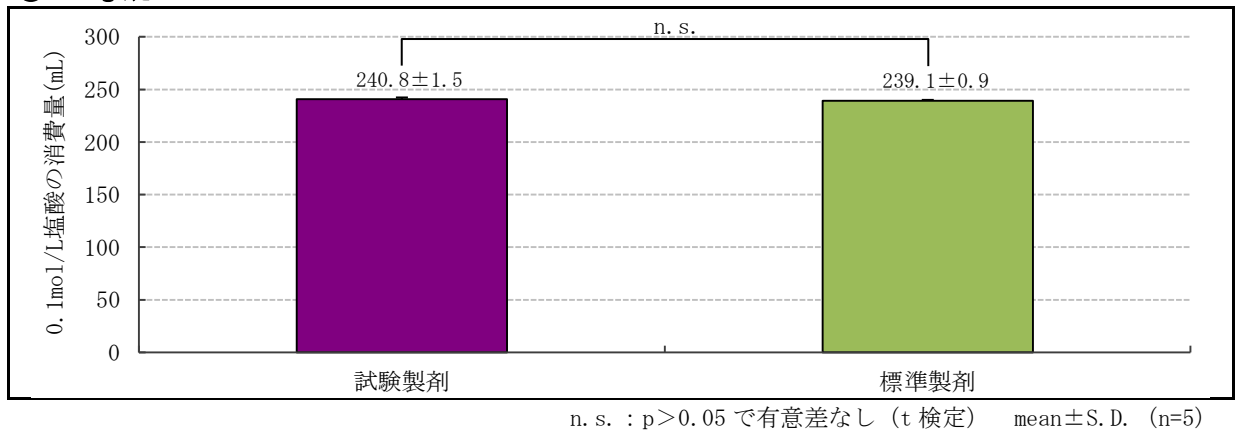


図 1. 日局一般試験法 制酸力試験法の試験結果

②330mg 錠

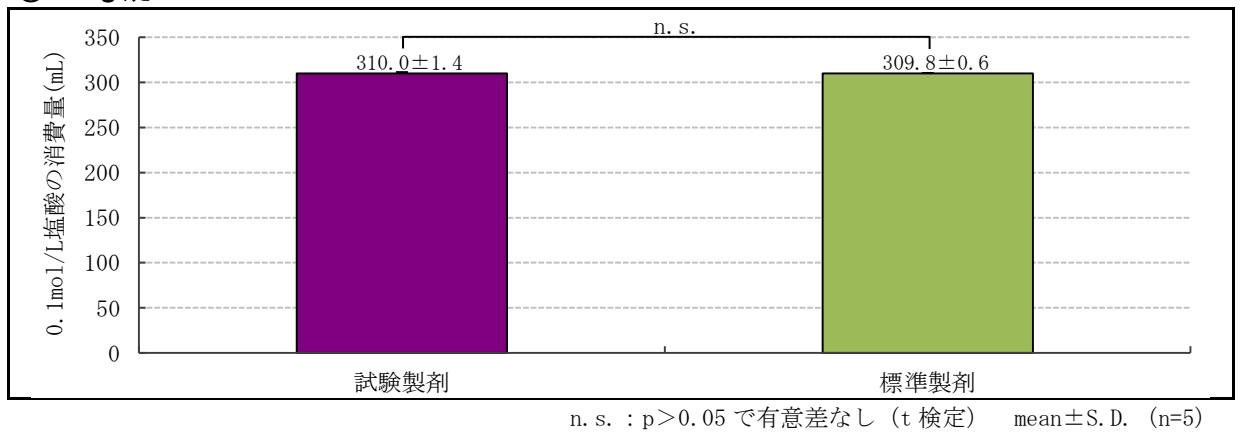


図 2. 日局一般試験法 制酸力試験法の試験結果

③500mg 錠

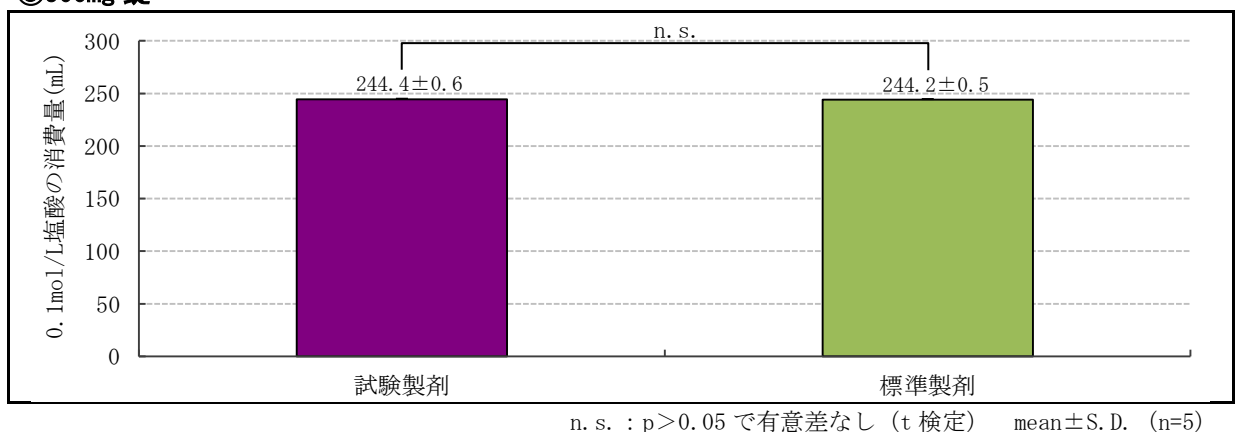


図 3. 日局一般試験法 制酸力試験法の試験結果

【考 察】

酸化マグネシウム錠「ケンエー」及び標準製剤である酸化マグネシウム錠Aの日局一般試験法 制酸力試験法における 0.1mol/L 塩酸の消費量は、全ての規格においてほぼ同等の値を示し、有意差は確認されなかった (図 1～3)。

[3] Fuchs 変法による制酸力試験法

【試験方法】

0.1mol/L 塩酸 50mL を正確に量り、200mL のビーカーに入れ、攪拌しながら供試製剤を 1 錠投入し、10 分後まで 1 分毎に pH を測定した。また、供試製剤投入後、pH が 3.0 以上となる時間（反応時間）についても測定した。供試製剤投入 10 分後の pH を測定後、直ちに 1mol/L 塩酸の滴加を毎分 0.2mL の割合で開始した。1mol/L 塩酸を 0.2mL 滴加する毎にその滴加量と pH を測定し、pH が 3.00 になる時点で滴加を終了した。ただし、操作中、液温を $37 \pm 2^\circ\text{C}$ に保った。

【評価方法】

以下の評価項目の①～④の値を求めた。試験製剤と標準製剤間において、①～④の値に対して t 検定を用い、それぞれ有意水準 5% で有意差検定を行った。また、pH 曲線をプロットし、pH 挙動を確認した。

《評価項目》

①持続時間(分)：pH が 3.00 以上を継続する時間

$$\text{持続時間(分)} = A - B$$

A : 1mol/L 塩酸滴加後、pH が 3.00 (滴加終点) に低下するまでの時間(分)
 $= 1\text{mol/L 塩酸滴加量(mL)} \times 1 / 0.2 + 10(\text{分})$
 B : 試料投入後、pH が 3.00 に上昇するまでの時間(分)

②最高 pH

③0.1mol/L 塩酸の消費量(mL)：①の滴加終点までに要した 0.1mol/L 塩酸及び 1mol/L 塩酸の全量

$$0.1\text{mol/L 塩酸の消費量(mL)} = 50(\text{mL}) + 1\text{mol/L 塩酸滴加量(mL)} \times 1 / 0.1$$

④pH-時間変動曲線下面積：pH が 3.00 (滴加終点) となるまでの面積値を台形法(下式)により算出した。なお、計算には Microsoft Excel を使用した。

$$\text{pH - 時間変動曲線下面積} = \sum_{i=0}^{N-1} Y_i - \frac{(Y_0 + Y_{N-1})}{2} + \frac{(Y_{N-1} + 3.00)}{2} \times (X_N - X_{N-1})$$

Y : pH Y_i : 経過時間 i 分における pH X : 経過時間(分) X_N : pH3.00 に達するまでの時間
 Y_0 : 経過時間 0 分における pH X_{N-1} : pH3.00 に達する直前の測定時点の時間
 Y_{N-1} : pH3.00 に達する直前の測定時点の pH

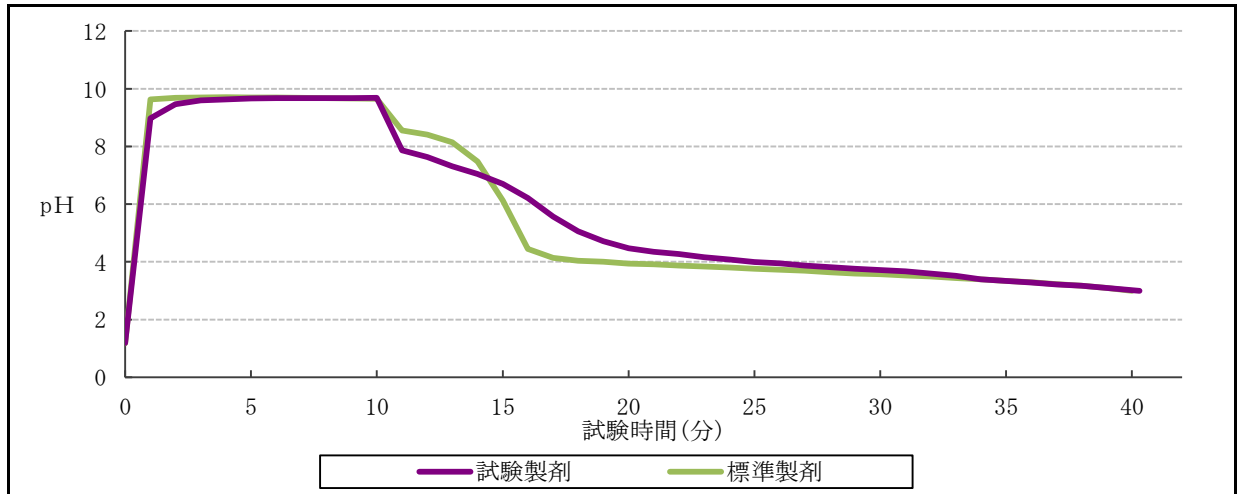
【試験結果】

①250mg 錠

表 1. Fuchs 変法による制酸力試験法の判定項目

| 供試製剤 | 持続時間 (分) | 最高 pH | 0.1mol/L 塩酸の 消費量(mL) | pH-時間 変動曲線下面積 |
|------|-------------|-------|-------------------------|------------------|
| 試験製剤 | 39.9 | 9.69 | 110.6 | 231.6 |
| 標準製剤 | 39.8 | 9.71 | 110.0 | 225.5 |

n. s. : $p > 0.05$ で有意差なし (t 検定) mean (n=5)



mean (n=5)

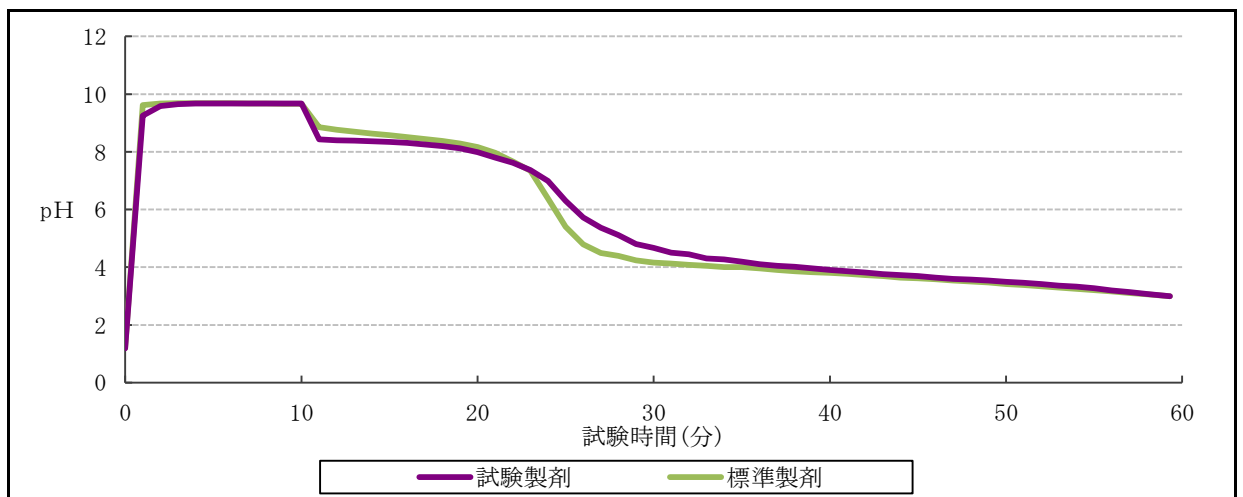
図 4. Fuchs 変法による制酸力試験法の pH 曲線

②330mg 錠

表 2. Fuchs 変法による制酸力試験法の判定項目

| 供試製剤 | 持続時間 (分) | 最高 pH | 0.1mol/L 塩酸の 消費量(mL) | pH-時間 変動曲線下面積 |
|------|-------------|-------|-------------------------|------------------|
| 試験製剤 | 58.9 | 9.68 | 148.6 | 348.5 |
| 標準製剤 | 59.1 | 9.69 | 148.7 | 343.4 |

n. s. : $p > 0.05$ で有意差なし (t 検定) mean (n=5)



mean (n=5)

図 5. Fuchs 変法による制酸力試験法の pH 曲線

③500mg 錠

表 3. Fuchs 変法による制酸力試験法の判定項目

| 供試製剤 | 持続時間 (分) | 最高 pH | 0.1mol/L 塩酸の 消費量(mL) | pH-時間 変動曲線下面積 |
|------|-------------|-------|-------------------------|------------------|
| 試験製剤 | 102.9 | 9.69 | 236.2 | 737.9 |
| 標準製剤 | 104.0 | 9.69 | 238.5 | 748.6 |

n. s. : $p > 0.05$ で有意差なし (t 検定) mean (n=5)

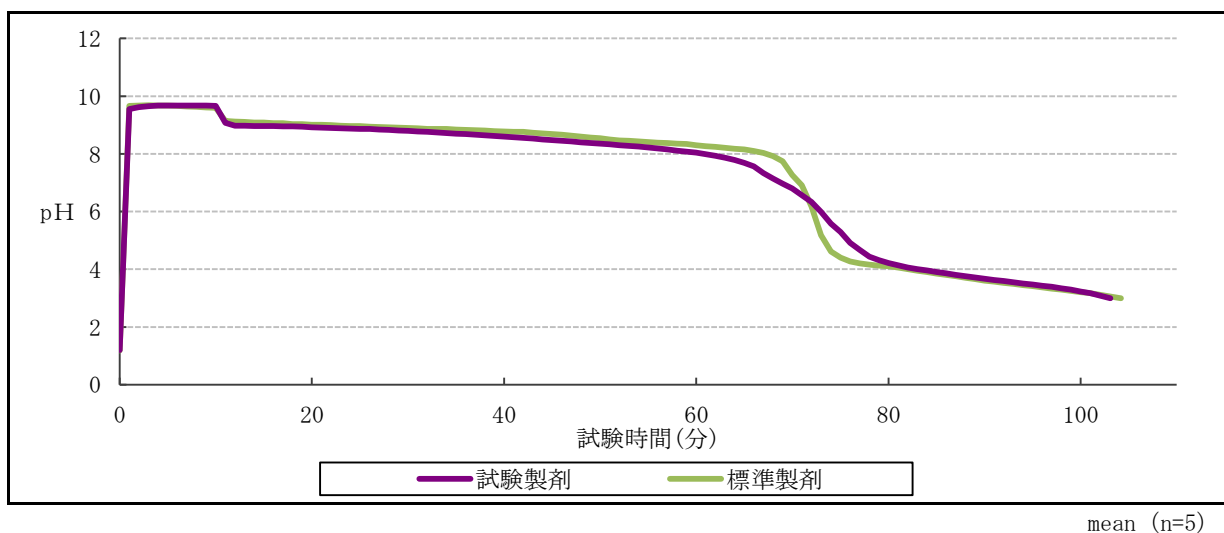


図 6. Fuchs 変法による制酸力試験法の pH 曲線

【考 察】

酸化マグネシウム錠「ケンエー」及び標準製剤である酸化マグネシウム錠 A の Fuchs 変法による制酸力試験法における持続時間、最高 pH、0.1mol/L 塩酸の消費量及び pH-時間変動曲線下面積は、全ての規格においてほぼ同等の値を示し、有意差は確認されなかった (表 1～3)。また、ほぼ同様の pH 挙動を示した (図 4～6)。

[4] まとめ

以上の結果より、酸化マグネシウム錠「ケンエー」は標準製剤である酸化マグネシウム錠 A と生物学的にほぼ同等の制酸力を有していることが確認された。

(2014 年 8 月作成)