

テクネチウム^{99m}・インジウム^{113m}併用による 三成分系医薬品粉粒体の混合度測定

—物性・粒子径の異なる散剤相互の混合—

新潟大学医学部附属病院薬剤部（主任：丹野慶紀教授）

佐々木 吉 幸

Measurement of Mixing Degree of Particulate Matters Consisting
of Three Drug Components using ^{99m}Tc and ^{113m}In.

—Mixing of Medicinal Powders with Different Physical
Properties and Particle Sizes—

Yoshiyuki SASAKI

*Department of Hospital Pharmacy, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Keiki TANNO)*

Mixing degree of medicinal powders and medicinal granules consisting of three components was measured by use of double tracer method.

Experimental results are summarized as follows.

1. Almost uniform mixing was observed at any mixing ratios in the mutual mixing of medicinal powders which had different physical properties.
2. It was shown that fine medicinal granules with rough surfaces were mixed well with medicinal powders.
3. Lactoses were mixed uniformly in the mutual mixing of same size of medicinal granules.
4. The mixing of medicinal granules with different particle sizes resulted in poor mixing and repeated mixing often caused separation of the drugs. during the mixing process.
5. It was demonstrated that the addition of adhesive corn starch was very effective in improving the mixing properties of medicinal granules.
6. The satisfactory mixing property was obtain in the mixing with lactose granules with broad or narrow particle size distributions. But repeated mixing caused separation of the mixtures.

Key word: mixing of drug Particles, double tracer method, three drug components, short-lived radionuclides.

薬品混合度, ダブル・トレーサー法, 薬品三成分系, 短寿命放射性核種.

Reprint requests to: Yoshiyuki Sasaki,
Department of Pharmacy, Akita Red
Cross Hospital, Akita City, 010, JAPAN.

別刷請求先: 〒010 秋田市中通 1-4-36
秋田赤十字病院薬剤部 佐々木 吉 幸

調剤や製剤における医薬品粉粒体の混合工程は、粉末散剤相互¹⁾、粉末散剤と造粒散剤（細粒）^{2)~10)}、造粒散剤相互、あるいは倍散調製時の原薬と賦形剤の混合^{11)~12)}など、二成分のみの配合の場合もあるが、実際には三成分以上の配合で混合が行なわれる。

計量調剤における混合は、各成分が散剤中に均等に分散していることが望まれる。2種の粉末散剤相互の混合は、配合比50%の等量混和で、ほとんどの粉末散剤は変動係数1%以下ときわめて良好な混合性を示し、配合比5%に小さくしても変動係数は2%以下ときわめて良好である¹⁾。

粉末散剤と造粒製剤の一つである押し出し造粒乳糖の混合は、例外的に結晶性乳糖と造粒乳糖がすべての配合比で混和不良であるが、一般に造粒乳糖の粒子径が小さければ、すべての粉末散剤と各配合比においてほぼ良好な混合性が得られる⁷⁾。粉末散剤と噴霧造粒法によって製造した球形微粒子製剤との混合は一般に混合不良であるが、とくに結晶性乳糖と球形微粒子製剤との混合はすべての配合比で混和不良である⁸⁾。粉末散剤と流動層造粒製剤の混合は、造粒乳糖20~80%の配合比で良好な混合性を示すが、結晶性乳糖とは混合性がきわめて悪い¹⁰⁾。粉末散剤と粒子径の異なる造粒散剤の混合は、配合比50%でいずれの粒子径の細粒も混和良好であるが、これより配合比が小さく、または大きくなると混合性は悪化傾向を示し、さらに細粒の粒子径が大きくなると混合性は悪化する⁷⁾。このように、二成分系における医薬品粉粒体の各成分の均一性については今まで報告されてきたが、

三成分系を始めとする多成分系の混合における各成分の均一性については、ほとんど知られていない。

そこで前報¹³⁾で報告したように、短寿命放射性核種である ^{99m}Tc （テクネチウム 99m , t 1/2, 6時間）と ^{113m}In （インジウム 113m , t 1/2, 99.4分）をトレーサーとする三成分系医薬品粉粒体の混合度測定法を開発し、この方法をダブル・トレーサー法とした。さらに3種類の粉末散剤を用いて混合度を測定し、本法の有用性を証明した¹³⁾。

今回著者は、三成分系医薬品粉粒体の混合の実態をさらに明らかにするため、この方法を応用して物理的特性値の異なるA, B, Cの3種の粉末散剤を種々の配合比で混和し、各配合比における各成分の均一性について検討した。また、粉末散剤と造粒散剤との組み合わせについても同様の検討を行なった。さらに造粒散剤間の粒子径の差が、混合時の成分の均一性にどのような影響を及ぼすかをI, II, IIIの3種の細粒乳糖を用いて、それぞれの粒子径を変えて検討した。このように三成分からなる医薬品粉粒体の混合時の各成分の均一性について、種々の粉末散剤と造粒散剤を用いて検討し、若干の知見を得たので報告する。

実験の部

実験方法の概略を表1にまとめた。

1. 物理的特性値の異なる粉末散剤 ^{99m}Tc -A, ^{113m}In -B, 粉末製剤(C)の三成分の各配合比におけるAとBの混合度の検討

表1の実験方法1に示すように ^{99m}Tc 標識結晶乳糖

表1 実験方法

1. 物理的特性値の異なる粉末散剤相互の三成分における混合性の検討
 - a. 着目成分— ^{99m}Tc 標識結晶性乳糖（粒子径74~149 μm , ^{99m}Tc -A）
 - b. 着目成分— ^{113m}In 標識トウモロコシデンプン（粒子径74 μm 以下, ^{113m}In -B）
 - c. 希釈成分—合成ケイ酸アルミニウム（粒子径74 μm 以下, C）と乾燥酵母（粒子径74~149 μm , C）
2. 物理的特性値の異なる粉末散剤と造粒散剤（細粒）の三成分における混合性の検討
 - a. bの着目成分は1と同じ
 - c. 希釈成分—流動層造粒乳糖（粒子径149~297 μm , C'）と噴霧造粒製剤（粒子径147~297 μm , C'）
3. 粒子径が同じ造粒散剤（細粒）の三成分における混合性の検討
 - a. 着目成分— ^{99m}Tc 標識乳糖粒子（粒子径350~420 μm , ^{99m}Tc -I）
 - b. 着目成分— ^{113m}In 標識乳糖粒子（粒子径350~420 μm , ^{113m}In -II）
 - c. 希釈成分—無標識乳糖粒子（粒子径350~420 μm , III）
4. 粒子径が異なる造粒散剤（細粒）相互の三成分における混合性の検討
 - a. 着目成分— ^{99m}Tc 標識乳糖粒子（粒子径210~350 μm , ^{99m}Tc -I'）
 - b. 着目成分— ^{113m}In 標識乳糖粒子（粒子径74~149 μm , ^{113m}In -II'）
 - c. 希釈成分—無標識乳糖粒子（粒子径149~210 μm , III'）, （粒子径74~420 μm , III''）, （粒子径<74~420 μm , III'''）

(粒子径74~149 μm , $^{99\text{m}}\text{Tc-A}$)と $^{113\text{m}}\text{In}$ 標識トウモロコシデンプン (粒子径74 μm 以下, $^{113\text{m}}\text{In-B}$)を着目成分とし, C (市販の粉末散剤)を希釈成分とし, それぞれ物理的特性値の異なる粉末散剤3種を混和し, 各配合比における着目成分 $^{99\text{m}}\text{Tc-A}$, $^{113\text{m}}\text{In-B}$ の混合度を検討した. 希釈剤の粉末散剤は, 合成ケイ酸アルミニウム (粒子径74 μm 以下)と日本薬局方の乾燥酵母 (粒子径74~149 μm)を用いた.

2. 物理的特性値の異なる粉末散剤 $^{99\text{m}}\text{Tc-A}$, $^{113\text{m}}\text{In-B}$ と造粒散剤(C')の三成分におけるAとBの混合度検討

実験方法1の $^{99\text{m}}\text{Tc-A}$, $^{113\text{m}}\text{In-B}$ を着目成分とし, 希釈剤としてそれぞれ物理的特性値の異なる造粒散剤(C')の3種を混和し, 各配合比における着目成分 $^{99\text{m}}\text{Tc-A}$, $^{113\text{m}}\text{In-B}$ の混合度を検討した. 希釈剤の造粒散剤としては, 流動層造粒法で製造された製剤 (粒子径149~297 μm), 球形微粒子の噴霧造粒製剤 (粒子径149~297 μm), 球形微粒子に付着性をもたせて転逃性を小さくした噴霧造粒製剤 (粒子径149~297 μm)を用いた.

3. 粒子径が同じ造粒散剤 $^{99\text{m}}\text{Tc-I}$, $^{113\text{m}}\text{In-II}$ およびⅢの三成分におけるIとIIの混合度の検討

青色に着色した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識乳糖粒子 (粒子径350~420 μm , $^{99\text{m}}\text{Tc-I}$)と赤色に着色した $^{113\text{m}}\text{In}$ 標識乳糖粒子 (粒子径350~420 μm , $^{113\text{m}}\text{In-II}$)を着目成分とし, 無標識乳糖粒子 (粒子径350~420 μm , Ⅲ)を希釈成分とし, 粒子径の同じ造粒散剤を用いて三成分における着目成分 $^{99\text{m}}\text{Tc-I}$ と $^{113\text{m}}\text{In-II}$ の混合度を検討した.

4. 粒子径の異なる造粒散剤 $^{99\text{m}}\text{Tc-I'}$, $^{113\text{m}}\text{In-II}$, II'と造粒散剤Ⅲ', Ⅲ'', Ⅲ'''の三成分におけるI'とII, II'の混合度の検討

実験方法3では粒子径が同じ造粒散剤相互間の混合度について検討したが, 実験方法4では粒子径がそれぞれ異なる造粒散剤3種の混合度について検討した. 着目成分は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識乳糖粒子 (粒子径210~350 μm , $^{99\text{m}}\text{Tc-I'}$)と $^{113\text{m}}\text{In}$ 標識乳糖粒子 (粒子径350~420 μm ・ $^{113\text{m}}\text{In-II}$, 74~149 μm ・ $^{113\text{m}}\text{In-II'}$)を用い, 希釈成分として無標識乳糖粒子 (粒子径149~210 μm ・Ⅲ', 149~350 μm ・Ⅲ'', <149~350 μm ・Ⅲ''')を用いて, 粒子径がそれぞれ異なる造粒散剤3種の三成分における着目成分 $^{99\text{m}}\text{Tc-I'}$, $^{113\text{m}}\text{In-II-II'}$ の混合度を検討した.

5. 粒子径に差のある造粒散剤3種の三成分における混合度改善法

造粒散剤の粒子径に差のある三成分の混合工程は, 各成分が混合と分離をくり返し混和不良である. この状態

を改善する目的で, 付着性を有するトウモロコシデンプンを10%添加して混合度を検討した.

6. $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ と $^{113\text{m}}\text{In} \cdot \text{Fe-EDTA}$ の調製

前報同様とした¹³⁾.

7. 着目成分 $^{99\text{m}}\text{Tc-A}$ および $^{99\text{m}}\text{Tc-I}$ の標識法と調整

粒子径74~149 μm の結晶性乳糖100gに $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 液100~200 μCi を加え, さらにエタノール20~50mlを加えて湿潤混和し, 赤外線ランプで急速に乾燥された後, 着目成分である $^{99\text{m}}\text{Tc-A}$ の標識粒子100gを作成した.

$^{99\text{m}}\text{Tc-I}$ は同様の方法により, 粉末乳糖100gに $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 液を含む5%デンプン糊液を結合剤 (約30ml)として網目から押し出し, 35/42 (350~420 μm), 42/65 (210~350 μm) meshの2種の押し出し造粒乳糖の粒子群を作成し, 青色に着色した.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ の添加放射線量は, $^{99\text{m}}\text{Tc-A}$ の希釈倍率と造粒乳糖の調整開始から混合度測定時間までの所要時間に合わせて決定した.

8. 着目成分 $^{113\text{m}}\text{In-B}$ 及び $^{113\text{m}}\text{In-II}$ の標識法と調整

粒子径74 μm 以下のトウモロコシデンプン100gに $^{113\text{m}}\text{In} \cdot \text{Fe-EDTA}$ 液10~35 μCi を加え, さらにエタノール20~35mlを加えて湿潤混和した後, $^{99\text{m}}\text{Tc-A}$ と同様の方法により, 着目成分 $^{113\text{m}}\text{In-B}$ の標識粒子100gを作成した.

$^{113\text{m}}\text{In-II}$ は同様の方法により, 粉末乳糖100gに $^{113\text{m}}\text{In} \cdot \text{Fe-EDTA}$ 液を含む5%デンプン糊液を結合剤として, Iと同様の方法で整粒し, 35/42 (350~420 μm), 65/100 (149~210 μm)の2種の押し出し造粒乳糖の粒子群を作成し, 赤色に着色した.

$^{113\text{m}}\text{In-B}$, $^{113\text{m}}\text{In-II}$ の粒子群中の $^{113\text{m}}\text{In}$ の分布は, 変動係数 (C. V., %)で0.37と小さく, 粒子に均等に $^{113\text{m}}\text{In}$ が標識されている.

9. 希釈成分C, C'およびⅢ, Ⅲ', Ⅲ''の調整

表1の実験方法1では, 希釈成分(C)として合成ケイ酸アルミニウム, 日本薬局方の乾燥酵母の2種の粉末散剤を用い, 実験方法2では希釈成分(C')として市販の流動層造粒製剤と噴霧造粒製剤の2種の計3種の造粒製剤を用いた.

実験方法3, 4で用いた希釈成分(Ⅲ)は, 粉末乳糖に5%デンプン糊液を混合剤として網目から押し出し, 乾燥させた後に標準ふるいでふるい分け, 35/42 (350~420 μm), 65/100 (149~210 μm), 35/65 (149~350 μm)の3種の押し出し造粒乳糖の粒子群を作成した.

10. 粉末散剤と造粒散剤の物理的特性値の測定

実験に用いた粉末散剤および造粒散剤の物理的特性値として、それぞれの安息角、逃避率、みかけ密度、集合率を測定した¹⁾。安息角と逃避率はコニシ FK 型安息角測定器、コニシ逃避率測定器を用い、みかけ密度と集合率はコニシみかけ密度測定器、コニシ集合率測定器を用いた。

11. 配合比

表 1 の実験方法 1, 2 では全量を 100g とし、着目成分の ^{99m}Tc -A, ^{113m}In -B, 希釈成分 C の配合比を 3 : 3 : 14 から 9 : 9 : 2 まで変化させて混合した。実験方法 3, 4 では着目成分と希釈成分の全量を 100g とし、着目成分の ^{99m}Tc -I, I', ^{113m}In -II, II', 希釈成分の III, III', III'' の配合比を 1 : 1 : 8 にして混合した。

12. 混合器

表 1 の実験方法 1, 2 ではダルトン YMQ 型調剤用ミキサー (回転速度 238r.p.m) を用いた。実験方法 3, 4 ではマイクロ二重円錐形混合器 (筒井理化学), 管体 WC 型, 口径 24mm, 硬質ガラス製 (回転速度 60r.p.m) を用いた。

13. 混合方法と試料採取法

表 1 の実験方法 1, 2 では全量 100g とし、ダルトン YMQ 型調剤用ミキサーで 5 秒間混和し、台紙に移して再び混和する操作を 3 回、計 15 秒間行なった。実験方法 3, 4 ではマイクロ二重円錐形混合器を用いた。すなわち、管体への挿入順序は混合器の一番下に ^{113m}In 標識乳糖粒子を入れ、その上に無標識乳糖粒子、さらにその上に ^{99m}Tc 標識乳糖を入れ、実験方法 1, 2 と同様の方法で混和を行なった。

混和後実験方法 1, 2 では約 1g を 3, 4 では約 0.5g をランダムに 10 箇所より採取し、精密に重量を測定したホリエチレン製試験管に入れ、再び全重量を精密に測定して試料の重量を求めた。

14. 混合度の表示と測定法

試験管に採取した試料は、そのままウェル型シンチレーション・カウンターにより、着目成分の放射能強度を c.p.m で求め、重量補正・減衰補正・着目成分の変動補正を行なった後、その標準偏差 (Standard Deviation, S.D.) を求め、変動係数 (Coefficient Variation, C.V., S.D./ \bar{x} ×100%) で混合度を表示した。混合度の表示方法にはいろいろあるが¹⁴⁾、著者は変動係数による方法を用いた。

15. 混合性の評価方法

混合性の評価は、前報同様¹³⁾ すべての配合比におけ

る混合において、着目成分の変動係数 6.1%¹⁴⁾ を許容限界値とし、この値より変動係数が小さい場合を混合性良好、大きい場合を混合性不良とした。また、変動係数 2.5% を調剤における完全混合の指標とした。

16. ウェル型シンチレーション・カウンターの測定条件

前報同様¹³⁾、測定台 Aloka PS-9 型、測定器 Aloka Universal Scaler Model TDC-5 を使用し、 ^{99m}Tc と ^{113m}In の放射エネルギーを測定した。 ^{99m}Tc の測定条件は、H.V. 850V., gain 1/2, base line 3.3V., channel width 1.8V., 1 試料について 1 分ずつ測定した。 ^{113m}In の測定条件は、H.V. 780V., gain 1/2, base line 3.3V., channel width 1.0V., 1 試料について 1 分ずつ測定した。なお、 ^{99m}Tc の放射エネルギーの測定は、 ^{113m}In の放射エネルギー測定後の 20~30 時間後に行なった。

17. ^{113m}In の減衰補正

前報同様¹³⁾ に行なった。

実験結果

1. 粉末散剤および造粒散剤の物理的特性値

実験に用いた粉末散剤と造粒散剤の物理的特性値を表 2 に示した。

2. 物理的特性値の異なる三成分系の粉末散剤相互の各配合比における混合性

物理的特性値の異なる粉末散剤として、結晶性乳糖、トウモロコシデンプン、合成ケイ酸アルミニウム、乾燥酵母を選んだ。結晶性乳糖は単斜様の結晶性粉末で、75~150 μm の粒子径をもち、流動性があり使用性に富んでいることから、最近倍散の賦形剤として繁用されている。トウモロコシデンプンは粒子径が 10 μm 前後の微粒子で、付着性が大きい特徴を有する。合成ケイ酸アルミニウムは、みかけ密度のきわめて小さい散剤である。乾燥酵母は安息角が小さく流動性がよい反面、集合率が大きいという一般の散剤にはみられない性質を有する散剤である。

これらの物理的特性値の大きく異なる散剤相互の配合における混合性は、図 1 の通りである。

^{99m}Tc 標識結晶性乳糖 (A), ^{113m}In 標識トウモロコシデンプン (B), 合成ケイ酸アルミニウム (C) の三成分の配合において、その配合比を 3 : 3 : 14 から 9 : 9 : 2 まで変化させても、その混合度は A および B の変動係数でいずれも 2.5% 以下と良好である。また、 ^{99m}Tc 標識結晶性乳糖, ^{113m}In 標識トウモロコシデンプン, 乾燥酵母 (C) の三成分の配合においても、同様に A および B の変動係数は 2.5% 以下と良好な混合性を示した。

表2 粉末散剤・造粒散剤の物理的特性値

散 剤 名	粒子径 (μm)	安息角 ($^{\circ}$)	逃飛率 (%)	みかけ密度 (g/cm^3)	集合率 (%)
合成ケイ酸アルミニウム	<74	39.9 ± 1.0	12.5 ± 2.1	0.19 ± 0.00	1.7 ± 0.2
粉末乳糖	<74	60.1 ± 1.4	2.6 ± 0.3	0.34 ± 0.00	46.9 ± 2.3
トウモロコシデンプン	<74	50.8 ± 0.8	26.6 ± 3.6	0.62 ± 0.00	10.3 ± 3.9
結晶性乳糖	74—149	38.0 ± 0.7	5.5 ± 0.5	0.71 ± 0.00	—
造粒乳糖	74—149	41.8 ± 0.2	11.3 ± 0.3	0.51 ± 0.00	—
〃	149—210	39.5 ± 0.3	20.3 ± 0.5	0.52 ± 0.00	—
〃	210—350	38.9 ± 0.3	22.4 ± 0.6	0.52 ± 0.00	—
〃	350—420	38.2 ± 0.2	25.0 ± 0.7	0.52 ± 0.00	—
噴霧造粒乳糖 I	149—297	27.9 ± 1.0	35.3 ± 1.8	0.51 ± 0.00	—
〃 II	149—297	30.6 ± 0.4	18.2 ± 1.7	0.48 ± 0.00	—
流動層造粒乳糖	74—297	40.5 ± 1.1	10.9 ± 2.0	0.43 ± 0.01	—
乾燥酵母	<149	44.1 ± 0.8	8.5 ± 0.6	0.49 ± 0.00	32.9 ± 2.1

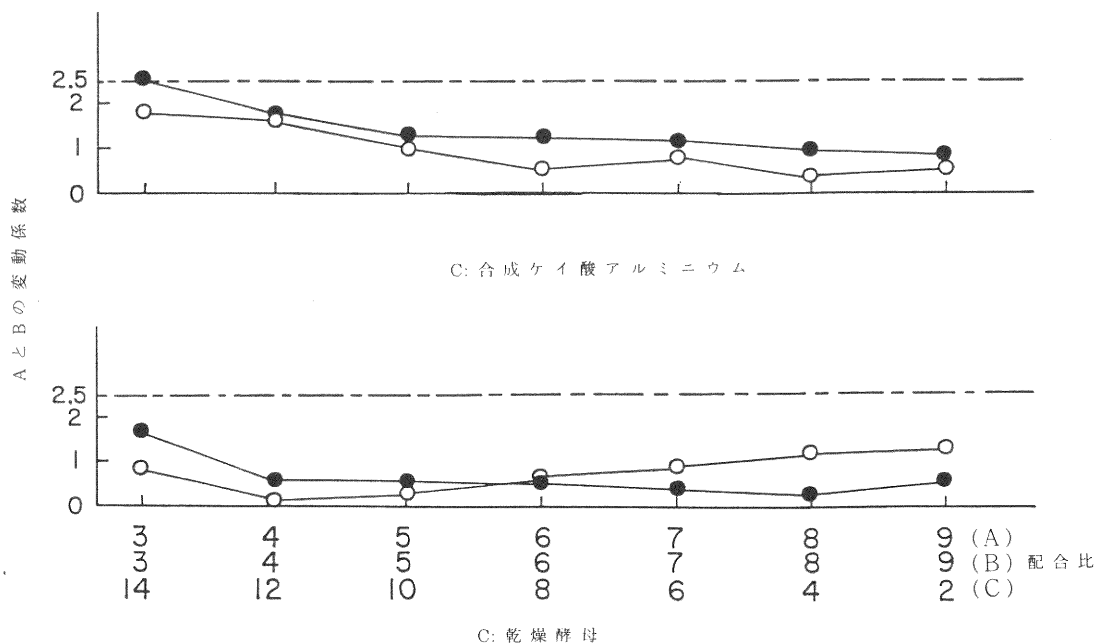


図1 結晶性乳糖 (A), トウモロコシデンプン (B), 散剤 (C) の混合性

- : 99m Tc ラベル結晶性乳糖 (A)
- : 113m In ラベルトウモロコシデンプン (B)
- : 混合性の許容限界値

さらに、これらの配合実験において、A、B間に有意の差はみられず、また、希釈成分である合成ケイ酸アルミニウムと乾燥酵母間にも差はほとんどみられない、このことから多成分系の粉末散剤相互の配合においては、散

剤の物理的特性値や配合比に影響を受けることなく、ほぼ完全混合を示すことが示唆される。

3. 物理的特性値の異なる三成分系の粉末散剤と造粒散剤の各配合比における混合性

1) 着目成分に ^{99m}Tc 標識結晶性乳糖 (A), ^{113m}In 標識トウモロコシデンプン (B), 希釈成分に粒子径149~297 μm の流動層造粒乳糖 (C') を用いた三成分系の混合では, AおよびBの配合比の小さいところで, AとB

の変動係数が2.5%を超えて大きくなる傾向を示すが, 一般的に良好な混合性を示す (図 2). このような組み合わせの配合では, 多成分系の粉末散剤相互の配合について, 完全混合に近い混合性を示すものと思われる.

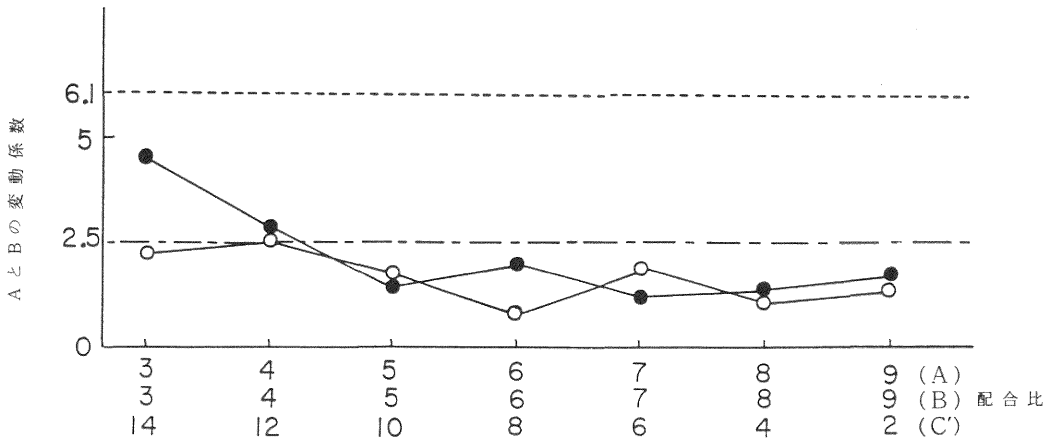


図 2 結晶性乳糖 (A), トウモロコシデンプン (B), 流動層造粒乳糖 (C') の混合性

—○—: ^{99m}Tc ラベル結晶性乳糖 (A)
—●—: ^{113m}In ラベルトウモロコシデンプン (B)
-----: 混合性の許容限界値

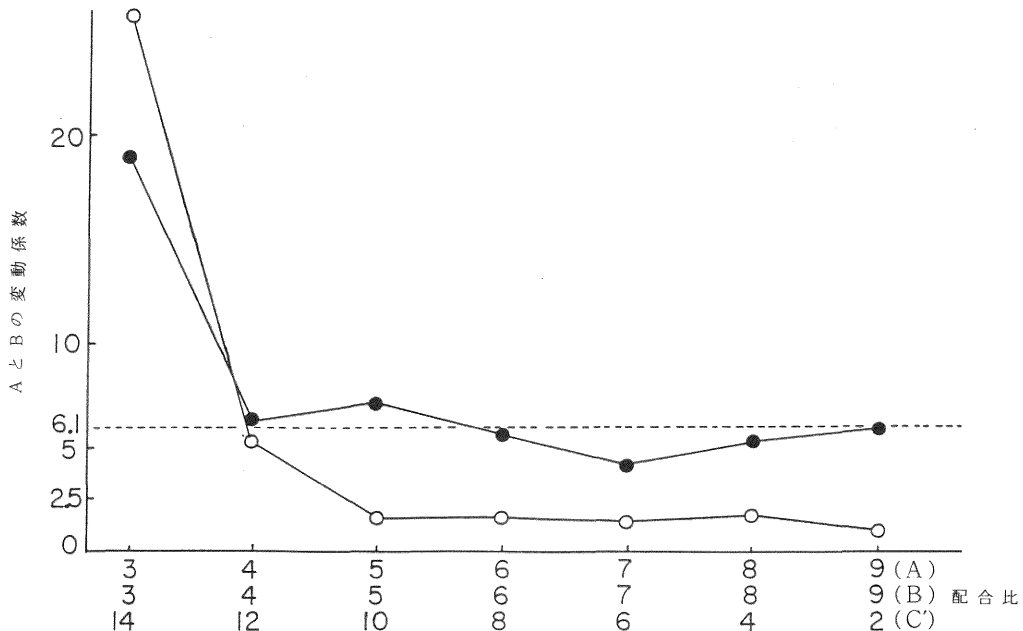


図 3 結晶性乳糖 (A), トウモロコシデンプン (B), 噴霧造粒製剤 I (C') の混合性

—○—: ^{99m}Tc ラベル結晶性乳糖 (A)
—●—: ^{113m}In ラベルトウモロコシデンプン (B)
-----: 混合性の許容限界値

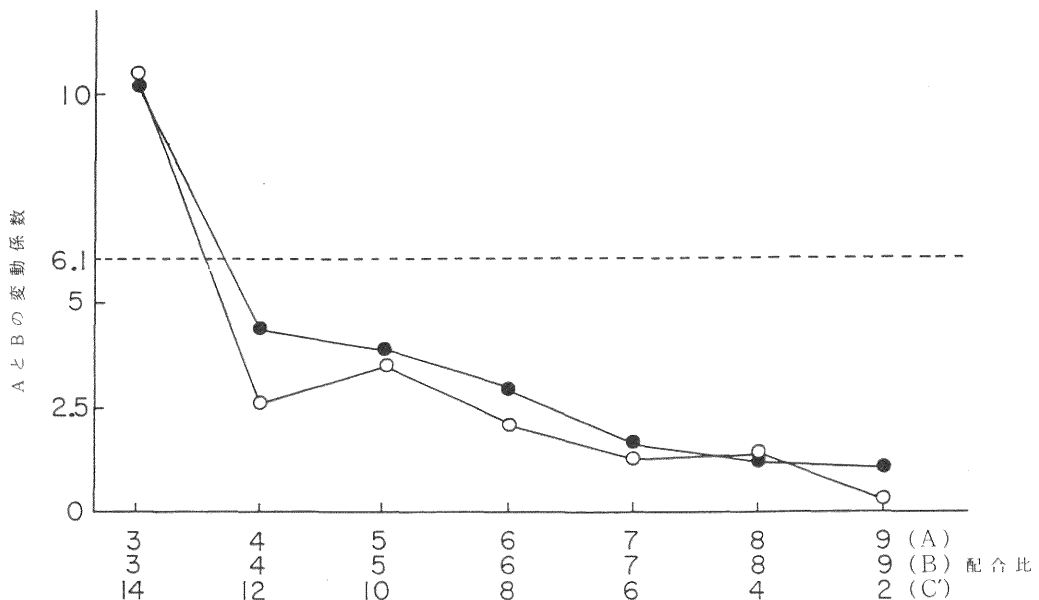


図4 結晶性乳糖(A), トウモロコシデンプン(B), 噴霧造粒製剤Ⅱ(C')の混合性

—○—: 99m Tc ラベル結晶性乳糖(A)
 —●—: 113m In ラベルトウモロコシデンプン(B)
 -----: 混合性の許容限界値

2) 着目成分は1)と同じで、希釈成分に球形微粒子である粒子径は149~297 μ mの噴霧造粒製剤Ⅰ(C')を用いた三成分系の混合では、A:B:C'の配合比が3:3:14でAとBの変動係数が著しく大きくなる。また、各配合比においてAの変動係数はBに比して大きく、混合散剤中でのAとBの挙動が大きく異なっている(図3)。

3) 着目成分は1)と同じで、希釈成分に2)と同じ粒子径149~297 μ mの付着性を有する噴霧造粒製剤Ⅱ(C')を用いた。A:B:C'の配合比が3:3:14でAとBの変動係数が約10%と大きくなるが、その他の配合比においては比較的良好な混合性を示し、AとBの混合散剤中での挙動もほとんど同じである(図4)。

4. 粒子径が同じ造粒散剤(細粒)相互の三成分における混合性

着目成分に青色に着色した^{99m}Tcラベル乳糖粒子(Ⅰ)と赤色に着色した^{113m}Inラベル乳糖粒子(Ⅱ)を用い、希釈成分に無ラベル乳糖粒子(Ⅲ)を用いた。これらの造粒乳糖の粒子径は、まったく同じ350~420 μ mの粒子である。Ⅰ:Ⅱ:Ⅲの配合比は1:1:8で、縦軸にⅠとⅡの変動係数を取り、横軸に回転数をとって混合散剤中のⅠとⅡの挙動を検討した(図5)。粒子径が同じ場合のAとBの混合性は、混合器の回転数が小さいところでは

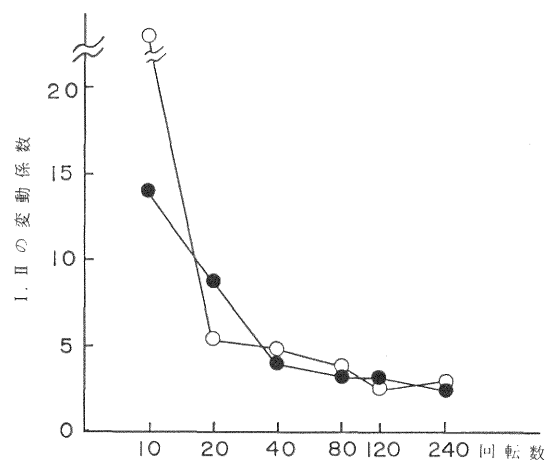


図5 粒度分布が同じ場合の混合性

—●—: Ⅰ(粒子径, 350~420 μ m)
 —○—: Ⅱ(粒子径, 350~420 μ m)
 Ⅲ(粒子径, 350~420 μ m)
 配合比 Ⅰ:Ⅱ:Ⅲ(1:1:8)

混合不良であるが、回転数が大きくなるにつれて混合性は良好となり、120回転以上ではAとBの変動係数は約2.5%でプラトー状態になる。また、混合散剤中でのAと

Bの挙動はほとんど同じである。

5. 粒子径が異なる造粒散剤（細粒）相互の三成分における混合性

1) 着目成分に青色に着色した粒子径 $210\sim 350\mu\text{m}$ の ^{99m}Tc 標識乳糖粒子（I'）と赤色に着色した粒子径 $350\sim 420\mu\text{m}$ の ^{113m}In 標識乳糖粒子（II）を用い、希釈成分に粒子径 $149\sim 210\mu\text{m}$ の無標識乳糖粒子（III'）を用いた。これらの粒子径がそれぞれ異なる三成分の造粒散剤の配合におけるI'とIIの混合工程中の挙動を、縦軸にI'とIIの変動係数を対数でとり、横軸に回転数をとって検討した（図6）。I'、II、III'の粒度分布の異なる造粒散剤の配合における混合性は、いずれの回転数においてもI'とIIの変動係数が大きく、混合性は著しく悪化している。また、回転数が大きくなっても混合と分離が起こっているように思われる。

2) 着目成分に粒子径 $210\sim 350\mu\text{m}$ の ^{99m}Tc 標識乳糖粒子（I'）と粒子径 $74\sim 149\mu\text{m}$ の ^{113m}In 標識乳糖粒子（II'）を用い、希釈成分に粒子径 $149\sim 210\mu\text{m}$ の無標識乳糖粒子（III'）を用いて、1)と同様に検討した（図7）。この配合ではII'の粒子径とIII'の粒子径の差が比較的接近していることから、II'の変動係数がI'より小さい。しかし、I'とII'の変動係数は、回転数が大きく

なっても混合と分離を繰り返している。

3) 着目成分は2)と同じで、希釈成分の粒度分布幅を広くし $74\sim 420\mu\text{m}$ の無標識乳糖粒子（III''）を用いて混合性を検討した（図8）。I'とII'の変動係数は、図7におけるよりも小さくなってはいる。しかし、混合器の回転数を大きくするとやはり混合と分離を繰り返す。

4) 着目成分は2)と同じで、希釈成分の粒度分布をさらに広くし、 $<74\sim 420\mu\text{m}$ の無標識乳糖（III'''）を用いて混合性を検討した（図9）。希釈成分の粒度分布幅を広くし、さらに $74\mu\text{m}$ 以下の微粉末を10%含むことにより、I'とII'の変動係数はきわめて小さくなり混合性は良好になった。しかし、粒子径の異なる造粒散剤相互の配合に見られる混合と分離の現象は、この場合においても観察された。

6. 粒子径の異なる造粒散剤相互の三成分における混合性改善法

図6～9に見られるように混合器の回転数を大きくすると、粒子径の異なる造粒散剤相互の混合においては、混合と分離を繰り返すようになる。また、粒子径の差が大きいほど混合性は悪化する。これを改善する目的で付着性の大きいトウモロコシデンプンを混合散剤に対して10%添加した。その結果、図6～9に示すようにはば完

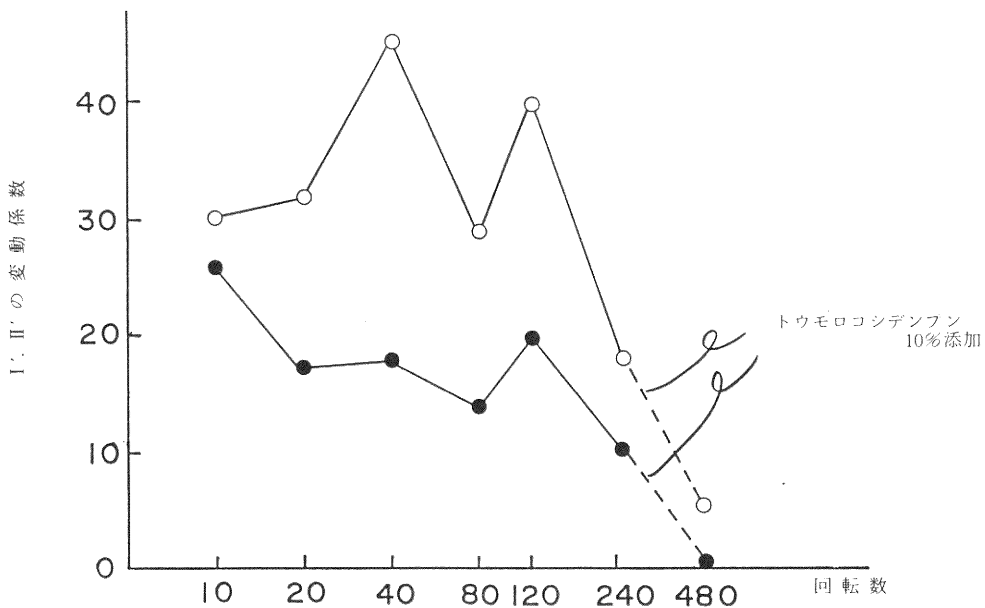


図6 粒度分布の異なる場合の混合性（1）

—●— : I' (粒子径, $210\sim 350\mu\text{m}$)
 -○- : II (粒子径, $350\sim 420\mu\text{m}$)
 III' (粒子径, $149\sim 210\mu\text{m}$)

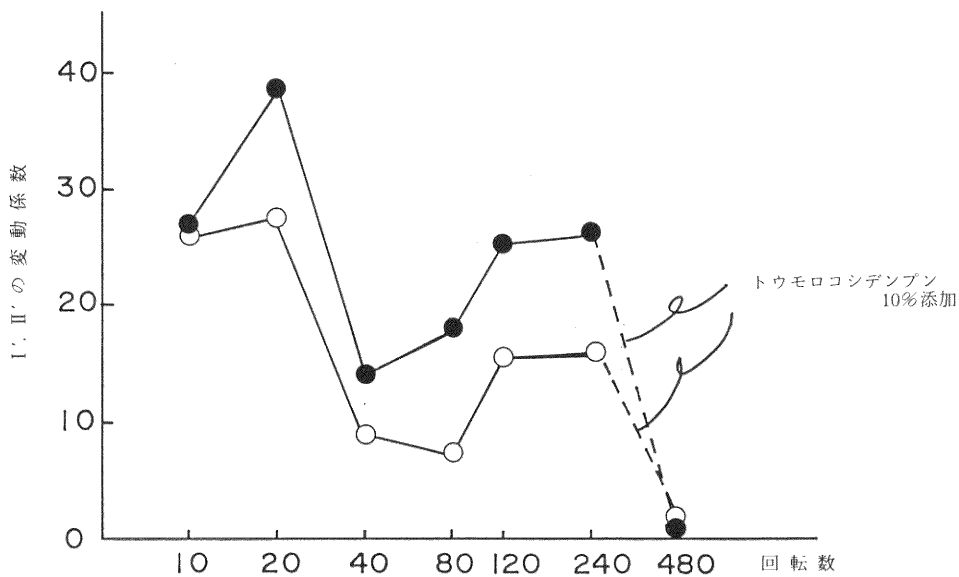


図7 粒度分布の異なる場合の混合性(2)

- : I' (粒子径, 210~350 μ m)
 ○ : II' (粒子径, 74~149 μ m)
 III' (粒子径, 149~210 μ m)

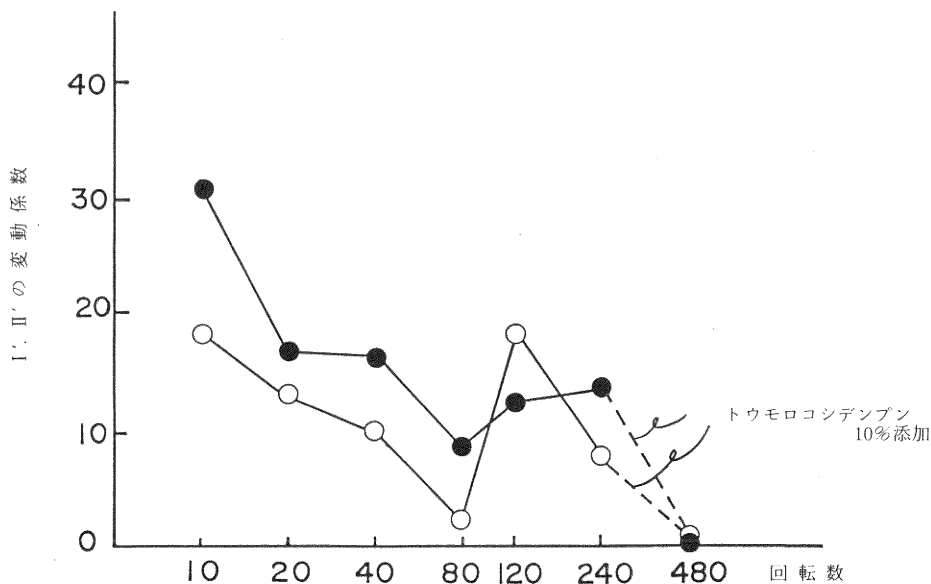


図8 希釈成分の粒度分布幅が広い場合の混合性(1)

- : I' (粒子径, 210~350 μ m)
 ○ : II' (粒子径, 74~149 μ m)
 III' { 350~420 μ m 10%, 149~210 μ m 40%
 210~350 μ m 30%, 74~149 μ m 20%

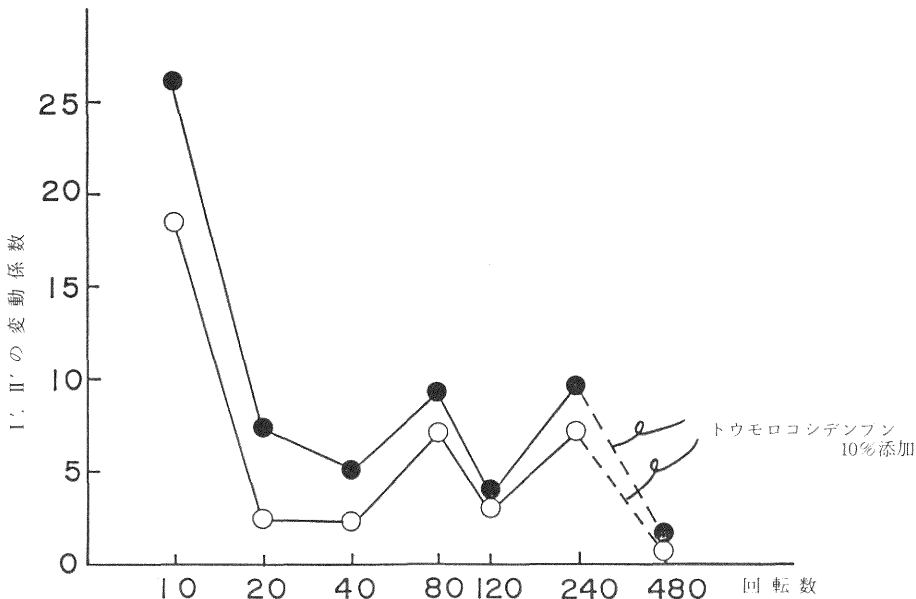


図 9 希釈成分の粒度分布幅が広い場合の混合性 (2)

- : I' (粒子径, 210~350 μ m)
- : II' (粒子径, 74~149 μ m)
- III' { 350~420 μ m 10%, 74~149 μ m 20%
210~350 μ m 30%, 74 μ m 以下 10%
149~210 μ m

全混合といえる混合性が得られた。

考 察

物理的特性値の異なる数種類の粉粒体を混合する操作は、医薬品の散剤や錠剤の製造上で不可欠の工程である。粉粒体である散剤の物理的特性は、それぞれに微妙に異なっており、同一の特性値を示すものはほとんどない。しかし、粉粒体の有する粒子径、安息角、みかけ密度、逃飛率などの特性値を調べ、さらに配合実験により各成分の均質性を究明することによって、配合される散剤の物理的特性値と混合散剤中の各成分の均質性の間に相関性を見出せるものと考えられる。

散剤の物理的特性値と混合散剤中の成分の均質性については、安息角の大きい粉末散剤、すなわち流動性の悪い散剤相互の配合は、混合時間を十分に大きくすればほぼ完全な混合度を得られる。逆に安息角の小さい流動性の大きい散剤間の配合では、混合時間に関係なく成分の分離を生じ混合性が悪化することがある⁷⁾⁹⁾。逃飛率の大きい散剤は、みかけ密度の異なる散剤および粒度分布の異なる散剤との配合で均質に混和されにくい⁷⁾。みか

け密度に大きい差のある結晶性または粒子状の散剤相互の配合は、混合散剤中でみかけ密度の大きい成分が沈降して混合性が悪化する⁷⁾。集合率の大きい散剤は、一般に安息角が大きく流動性も悪いので、安息角の大きい散剤との配合は、十分な混和時間が必要である⁹⁾。また、集合率の大きい散剤と逃飛率の大きい散剤との配合は、比較的良好な混合性を示すことが多い。しかし、混合工程中で安息角や集合率の大きい散剤を取り扱う場合は、混合散剤中で凝塊をつくって混合性を悪化させないように、あらかじめ適切なふるいを通してから混和する²⁴⁾。

粉末散剤の結晶性乳糖やトウモロコシデンプンは、医薬品の調剤または製剤に際して賦形剤として繁用されている⁹⁾。結晶性乳糖は、粒子径が比較的大きく流動性に富んだ結晶性粉末である。トウモロコシデンプンは、7~18 μ mの粒子径を有する球形の微粒子で付着・集合性があり、造粒散剤相互の配合において、その付着性が混合性を改善する効果を有するものと考えられる。合成ケイ酸アルミニウムは、みかけ密度が非常に小さく、みかけ密度の大きい結晶性あるいは粒子状の散剤との配合では、配合比の大きいところで混合不良になる場合がある¹⁾。

しかし、実験1における三成分系の配合では、図1に示したように変動係数2.5%以下ときわめて良好な混合性を示した。これはコウモロコシデンプンの付着性が、混合性に良い結果を与えたものと思われる。また、同じ実験に用いた乾燥酵母を含む三成分系の配合においても、各配合比において完全混合といえる良好な混合性が得られた。

調剤における混合工程は、数種の粉末散剤相互の配合に限らず、粉末散剤と造粒散剤の配合も数多く見受けられる^{15)~24)}。造粒散剤は従来の粉末散剤の欠点である飛散性、付着性、集合性などを改善し、調剤操作を容易にする目的でつくられた製剤である。

これらの造粒散剤の造粒法には種々の方法がある^{25)~27)}が、そのなかで代表的なものをいくつかあげると、1) 医薬品の湿潤混和物を金網から押し出して造粒する押出造粒法、2) 医薬品の混和物を圧縮し塊状としたものを破碎して造粒する破碎造粒法、3) 医薬品混和物の粉粒体を流動化させ、これに結合剤を噴霧して凝集させ二次粒子を造粒する流動層造粒法、4) 噴霧乾燥器を用いて医薬品の液体あるいはスリラーを微粒の液滴とし、これを乾燥して粒状とする噴霧造粒法、などがある。

実験2で希釈成分に用いた流動層造粒乳糖は、流動層造粒法によって製したものである。この製剤は二次粒子のため、みかけ密度が他の造粒製剤よりも小さくなる傾向にあるが、粒子表面が粗く、他の造粒法によって得られる粒子表面の滑らかな製剤よりも無晶形の粉末散剤との混合性は良好である。しかし、流動性の大きい結晶性乳糖との配合では、流動層造粒乳糖のみかけ密度が 0.59 g/cm^3 で良好な混合性を示すが、 0.43 g/cm^3 では混合性が悪化する¹⁰⁾。これは両者の密度差によって成分の分離が起こるためと考えられる。しかし、図2に示したように三成分の配合では流動層造粒乳糖の配合比の大きいところで、変動係数がわずかに大きくなっているもののはほぼ完全混合に近い混合性を示している。このことは配合されているトウモロコシデンプンの付着性にもよるが、粒子表面の粗い造粒製剤と粉末散剤の多成分系の混合では、比較的良好な混合性が得られるものと推測される。また、希釈成分に用いた噴霧造粒製剤は、粒子径が約 $200 \mu\text{m}$ の表面が滑らかな球形微粒子で、流動性と逃飛性がきわめて大きい。この球形微粒子とトウモロコシデンプンの二成分の配合では、すべての配合比では良好な混合性が得られるが、結晶性乳糖との配合では、わずかの粒径差、密度差により分離が起こり、すべての配合比で混和不良である¹⁸⁾。ところが図3に示したように、

二種の粉末散剤と噴霧造粒製剤の三成分の配合においては、トウモロコシデンプンの混合性が結晶性乳糖の混合性よりも悪くなっている。また、粉末散剤の配合比の小さいところで混合性が得られないことが示された。これは球形微粒子の転移性の大きいことが主な原因であろうと考えられるが、トウモロコシデンプンの変動係数が大きくなった理由は明らかでない。この球形微粒子に付着性をもたせた製剤では、図4に示したように混合性は改善され、球形微粒子の配合比の大きい場合を除いて、調剤可能な範囲の混合性を示している。このことは球形微粒子に付着性を付与することにより、他の散剤との混合性を改善できることを示唆している。

実験3は比較的大きな同一粒度分布を有する三成分の混合であるが、図5のように混合器の回転数の小さいところで混合性は悪化しているが、40回転以上では良好な混合性を示している。このようにみかけ密度がほぼ同じで、粒度分布の同じ多成分系の配合では、粒子の大きさに関係なく均質に混和するものと推定される。

実験4の粒子径の異なる造粒散剤の三成分における混合では、図6~9に示したように粒子径の差が大きければ大きいほど混合性は悪化する。また、混合散剤中の各成分の変動係数も粒子径差の大きいものほど大きくなる。さらに混合器の回転数が大きくなると混合と分離を繰り返すようになる。二成分系の配合においても造粒散剤の粒子径が $210 \mu\text{m}$ を超えるとは、結晶性の散剤や他の造粒散剤との混合性が悪化することが知られている。しかし、希釈成分の粒度分布幅を広くすると図8・9のように、分布幅が狭い場合よりも混合性が良くなる。また、トウモロコシデンプンの添加により混合性が大幅に改善される。これらのことより、造粒散剤の製剤設計にあたっては、調剤された薬剤の各成分均質性を高めるため、粒子径が $<74 \mu\text{m} \sim 420 \mu\text{m}$ 程度までの広い粒度分布幅を有するようにすべきである。現実には粒子径の異なる数多くの造粒散剤が使用されているので、これらの混合散剤中の各成分の均質性を高める手段として、付着性を有するトウモロコシデンプンの添加が有効である。

以上二成分系と三成分系の混合性について考察を行ったが、各製剤の物理的特性値が混合性に大きく影響を及ぼしていることが判明した。このことは造粒散剤相互あるいは造粒散剤と粉末散剤の混合においては、配合する各散剤の物理的特性値が近似していない限りは、基本的に良好な混合性が得られないことを示唆している。しかし、散剤調剤の機械化と精密化を進める上で、造粒散剤の大幅な導入は必要不可欠であると考えられる。このことが

ら混合性の向上を目指した造粒散剤の開発が期待されるとともに、どのような造粒散剤の組み合わせで配合しても、混合散剤中に成分が均等に分布するような製剤であることが望まれる。

また、散剤の調剤工程では数種類の散剤を混和後、混合散剤を分包機で分割・包装を行なう。分割された各包中の成分の均質性を保持するためには、適正な混合と分割が要求される^{24), 25)}。これらの分割・包装された薬剤の90%が成分誤差 $\pm 10\%$ に入る変動係数は6.1%であることから計算すると、適正な混合と分割・包装工程は、分包による重量の偏りが変動係数で4%以下、混合度の変動係数が2.5%以下ということになる。現在の調剤ではこれ以上の誤差を常に生じているが、混合性を改善することにより均質な調剤薬や製剤を調製できると考える。

結 論

短寿命放射性核種を用いたダブル・トレーサー法により、医薬品の粉末散剤と造粒散剤の三成分配合における混合度を測定し、以下の結果を得た。

1. 物理的特性値の異なる粉末散剤相互の配合は、すべての配合比で完全混合といえる混合性が得られる。
2. 物理的特性値の異なる粉末散剤と造粒散剤の配合は、造粒散剤の粒子表面が粗い場合に粉末散剤と比較的良好に混和した。
3. 粒子径の同じ造粒乳糖相互の配合では、完全混合に近い混合性が得られた。
4. 粒子径の異なる造粒乳糖相互の配合は、粒子径に差のある場合に混合不良となり、かつ混合工程において混合と分離を繰り返すことが判明した。
5. 造粒散剤相互の配合における混合性改善法として、トウモロコンデンプンの添加がきわめて有効であることを明らかにした。
6. 造粒散剤相互の配合において、粒度分布幅の広い造粒乳糖と狭い造粒乳糖の配合は、比較的良好な混合性を示すが、混合と分離を繰り返すことが判明した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始適切など指導とご校閲を頂きました新潟大学丹野慶紀教授に心から感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 丹野慶紀, 森川恵美子, 他: 113m In の混合度測定への応用 (第2報) 調剤用散剤の物理的特性とその混合性. 薬剤学, 31: 280, 1971.
- 2) 青木 大, 福田友昭, 他: 散剤の研究 (3) 粉末製品と調剤用細粒の混合性. 薬剤学, 27: 106, 1967.
- 3) 高取吉太郎, 須原清治, 他: 調剤における顆粒剤の研究. 薬剤学, 28: 237, 1968.
- 4) 幸保文治, 岩崎由雄, 他: 散剤と細粒剤の混合性. 薬剤学, 29: 22, 1969.
- 5) 古座谷 醇, 北浦敏行, 他: 調剤用細粒の粒子径と混合性について. 薬剤学, 29: 53, 1969.
- 6) 丹野慶紀, 佐々木吉幸, 他: シクランデレート製剤の調剤学的検討 (2) 10 倍散の調剤性の評価. 薬局, 22: 1409, 1971.
- 7) 丹野慶紀, 佐々木吉幸, 他: 113m In の混合度測定への応用 (3報) 散剤と造粒乳糖の混合性について. 薬学雑誌, 92: 644, 1972.
- 8) 丹野慶紀, 田上恵美子, 他: 113m In の混合度測定への応用 (4報) 調剤用造粒製剤の混合性評価法. 薬学雑誌, 92: 901, 1972.
- 9) 丹野慶紀, 佐々木吉幸, 他: 113m In の混合度測定への応用 (5報) 造粒製剤の混合性改善について. 薬学雑誌, 93: 435, 1973.
- 10) 丹野慶紀, 佐々木吉幸, 池田 実: 流動層造粒乳糖の混合性の評価. 病院薬学, 5: 73, 1979.
- 11) 丹野慶紀, 佐々木吉幸: 113m In の混合度測定への応用 (7報) 倍散調製における成分の均一性に及ぼす賦形剤の影響. 薬学雑誌, 94: 221, 1974.
- 12) 重松 誠, 堀 幸二, 他: アレビアチン細粒の混合性に関する検討. Jpn. Soc. Hosp. Pharm., 21: 261, 1985.
- 13) 佐々木吉幸: テクネチウム 99m ・インジウム 113m 併用による三成分系医薬品粉粒体の混合度測定一測定法の開発と散剤への応用一. 新潟医学会雑誌, 100: 204, 1986.
- 14) 金久保好男, 丹野慶紀, 他: カプセル剤中の粉末と顆粒あるいは数種の顆粒の混合度. 薬剤学, 35: 159, 1975.
- 15) 坂元照男, 小倉敏弘, 他: 粉体の混合と分離に関する研究 (第4報) 成分粒子の粒子径, みかけ密度の混合度に及ぼす影響. 薬剤学, 29: 66, 1968.

- 16) 山名月中, 水上勇三, 他: 調剤における薬剤の混合に関する研究(1) 顆粒剤と粉末薬品の混合に関する研究. 薬剤学, **32**: 21, 1972.
- 17) 丹野慶紀: 調剤における混合. 医薬ジャーナル, **6**: 109, 1974.
- 18) 丹野慶紀, 佐々木吉幸, 他: 調剤における粉粒体の混合の研究(第1報) 粒子表面の粗い細粒の混合性(1). JNHPA., **10**: 231, 1974.
- 19) 丹野慶紀, 佐々木吉幸, 他: 調剤における粉粒体の混合の研究(第2報) 球形微粒子の混合性(1). JNHPA. **10**: 369, 1974.
- 20) 幸保文治, 井上滋子: 散剤と造粒品の混合性について. 病院薬学. **3**: 215, 1798.
- 21) 土師久幸, 東 敏夫, 他: 市販細粒剤の検討. 病院薬学. **5**: 46, 1979.
- 22) 佐々木吉幸, 他: 細粒剤の物理的特性値と混合性 日赤薬剤師会誌, **47**: 61, 1980.
- 23) Fujiwara, H., Kawashima, S. and Omura, S.: Mixing of pharmaceutical powders and granules. II. Mixing degree of granules and variuos kinds of powders. Chem. Pharm. Bull., **30**: 666, 1982.
- 24) 丹野慶紀: 実践調剤学, pp. 100~108, 南山堂(東京), 1984.
- 25) 津田恭介, 野上 寿: 「医薬品開発基礎講座, 薬剤製造法(上)」, pp. 50~55, 地人書院(東京), 1971.
- 26) 大塚昭信, 林 信一: 粉体を中心とした製剤学, pp. 151~155, 広川書院(東京), 1972.
- 27) 久保輝一郎, 水渡英二, 他: 粉体理論と応用, p. 476, 丸善(東京), 1962.
- 28) 丹野慶紀, 佐々木吉幸, 他: 調剤における分割成分誤差に及ぼす混合度と分割重量誤差. 病院薬学, **6**: 78, 1980.
- 29) 丹野慶紀, 長岡英世, 他: 自動分割包装機の分割重量誤差. 病院薬学, **6**: 78, 1980.

(昭和63年1月20日受付)