

テクネチウム ^{99m}Tc ・インジウム ^{113m}In 併用による

三成分系医薬品粉粒体の混合度測定

—測定法の開発と散剤への応用—

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 Degree of Mixing on Particulate Matters of Three Components
using Radionuclides of ^{99m}Tc and ^{113m}In in Pharmaceutical Dispensing
—Studies of Measurement Methods and Applications on Powders—

Yoshiyuki SASAKI

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

Mixing properties of the pharmaceutical powders were examined by the use of radionuclides of indium-113m and technetium-99m which have short-lives, as double tracer to three components.

1. From the result of experiments, it was shown that the mixing properties of three component preparations were easily estimated by measuring the radioactivity of two components only.

2. Experimental results indicated that the mixing behavior was greatly affected by the physical properties of medicinal powders and granules in the mixed preparations.

3. Experimental results indicated that the mixing properties were greatly affected the physical properties of medicinal excipients and the mixing time in the preparation of mixed drugs with ^{99m}Tc -phenobarbital and ^{113m}In -phenytoin.

Key word: particulate matter, double tracer, indium-113m, technetium-99m, mixing properties.

粉粒体, ダブルトレーサー, インジウム ^{113m}In , テクネチウム ^{99m}Tc , 混合性.

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

調剤あるいは製剤における医薬品粉粒体の混合工程では、含有する各成分が製品中に均等に分散していることが望まれる。とくに散剤の調剤における含量均一性は、混合散剤中の各成分の分離定量がきわめて困難なことから、混合散剤の色調の変化による肉眼的観察による判定か、色素希釈法によるモデル実験から推定されていた。色素希釈法は、食用色素のタートラジンなどをインジケータとして分光光度計で吸光度を測定して混合度を算出する方法である¹¹⁻¹⁴⁾。しかし色素をインジケータとする方法は有色の薬剤には利用できず、調剤された散剤の主成分の含量均一性は、色素法によるモデル実験から推測するという困難にして不正確な方法によらなければならなかった。

そこで、この欠点を補ない、固形剤(粉粒体制剤)のほとんどすべてに適用できる方法として、丹野らは物理的半減期($t_{1/2}$)が99.4分と短かく、核種の純度も高く⁵⁾、使用する器具類の汚染も短時間で消失し、かつ $10^{-2}\mu\text{Ci}$ のオーダーで測定可能な放射性インジウム ^{113m}In を利用した ^{113m}In 希釈法を開発した⁶⁾。本法は色素希釈法よりも測定精度、適用範囲ならびに迅速性などの点できわめて有用であることが明らかとなり、医薬品粉粒体の調剤における散剤相互の混合⁷⁾、散剤と細粒剤(造粒製剤)の混合⁸⁾⁻¹¹⁾、あるいは倍散調製時の原薬と賦形剤の混合¹²⁾などの二成分間の混合度測定法として用いられる。

しかし調剤や製剤における混合工程は、二成分の配合の場合もあるが、多くは三成分以上の配合で行われ、その実態を解明するにはダブルトレーサー法による多種混合薬剤の混合度測定が有用と考えられる。

そこで著者は、結晶性乳糖、乾燥酵母、フェノバルビタール、フェニトインに短寿命放射性核種である ^{99m}Tc ($t_{1/2}$, 6時間)、 ^{113m}In ($t_{1/2}$, 99.4分)の両者をそれぞれに標識し、着目成分の分離測定が可能であるかどうかを検討した。また三成分系粉粒体における混合度測定の有用性について、3種の混合散剤の各成分の均一性につ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. ^{99m}Tc 標識結晶性乳糖と ^{113m}In 標識乾燥酵母の2種混合粉体中での ^{99m}Tc と ^{113m}In の分離測定法の検討

^{99m}Tc 標識結晶性乳糖 ($^{99m}\text{Tc-A}$) と ^{113m}In 標識乾燥酵母 ($^{113m}\text{In-B}$) において、 $^{99m}\text{Tc-A}$ 1g, $^{113m}\text{In-B}$ 1g

表1 実験方法

1. ^{99m}Tc ・ ^{113m}In 併用によるダブルトレーサー法の検討
2. 配合比と混合度の関係
 - a. 着目成分— ^{99m}Tc 標識散剤: ^{99m}Tc 標識結晶性乳糖(粒子径 74~149 μm) ($^{99m}\text{Tc-A}$)
 - b. 着目成分— ^{113m}In 標識散剤: ^{113m}In 標識乾燥酵母(粒子径 74~210 μm) ($^{113m}\text{In-B}$)
 - c. 希釈成分—希釈剤: 細粒剤(粒子径 400~590 μm) (C)
3. 混合時間と混合度の関係
 - a. 着目成分— ^{99m}Tc 標識フェノバルビタール(4%) ($^{99m}\text{Tc-I}$)
 - b. 着目成分— ^{113m}In 標識フェニトイン(8%) ($^{113m}\text{In-II}$)
 - c. 希釈成分—賦形剤: 粉末乳糖ならびに20%粉末乳糖加結晶性乳糖(III)

および $^{99m}\text{Tc-A}$ と $^{113m}\text{In-B}$ の混合粉体 1g のそれぞれについて、同一条件により γ 線エネルギースペクトルを検討した。

2. $^{99m}\text{Tc-A}$, $^{113m}\text{In-B}$, 細粒剤(C)の三成分の各配合比におけるAとBの混合度の検討

1. の実験の有用性を確認する意味で $^{99m}\text{Tc-A}$ (粒子径, 74~149 μm) と $^{113m}\text{In-B}$ (粒子径, 74~210 μm) を着目成分とし、C(市販の細粒剤, 400~590 μm) を希釈成分として、各配合比における着目成分 $^{99m}\text{Tc-A}$, $^{113m}\text{In-B}$ の混合度を検討した。

3. 倍散調製時における三成分系の混合度と混合時間の検討

^{99m}Tc 標識フェノバルビタール ($^{99m}\text{Tc-I}$) と ^{113m}In 標識フェニトイン ($^{113m}\text{In-II}$) に賦形剤として粉末乳糖を用いたとき、ならびに20%粉末乳糖加結晶性乳糖を用いたときの両方について、 $^{99m}\text{Tc-I}$ の装入率4%, $^{113m}\text{In-II}$ の装入率8%で混合度と混合時間の関係を検討した。

4. $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の調製

^{99m}Tc は 140keV の γ 線を放出し、B線はなく $t_{1/2}$ は6時間で、アルミナカラムに放射性モリブデン酸アンモニウム ($\text{NH}_4)_2^{99}\text{MoO}_4$ を吸着させた $^{99m}\text{Tc-Generator}$ に生理食塩液を加えて、ミルキングによって親核種の ^{99}Mo ($t_{1/2}$, 66時間) より過テクネチウム酸ナトリウム $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 液の化学形で溶離する¹³⁾。本実験ではこの $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を使用した。

5. $^{113m}\text{In}\cdot\text{Fe}\cdot\text{EDTA}$ の調製

$^{113m}\text{In}\cdot\text{Generator}$ は、親核種の ^{113}Sn ($t\ 1/2$, 115日) を酸化ジルコニウムに吸着させてあり、0.04N 塩酸溶液 (pH 1.5) を注入して $^{113m}\text{InCl}_3$ 水溶液として分離する^{5) 14)~16)}。本実験では $^{113m}\text{In}^{3+}$ ($t\ 1/2$, 99.4分) にキャリアーとして微量の Fe^{3+} を添加し、さらに EDTA-2Na (エチレンジアミン四酢酸2ナトリウム) によってキレート化合物をつくり、 $^{113m}\text{In}\cdot\text{Fe}\cdot\text{EDTA}$ の化学形で使用した⁵⁾。

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

粒子径 74~149 μm の結晶性乳糖に $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 液の 100~200 μCi を加え、さらにエタノール液 20~50ml を加えて湿潤混和し、赤外線ランプで急速に乾燥させた後、着目成分 $^{99m}\text{Tc}\cdot\text{A}$ の標識粒子 100g を作成した。同様の方法によりフェノバルビタール微末を標識し、着目成分 $^{99m}\text{Tc}\cdot\text{I}$ を作成した。ここで得られた着目成分の ^{99m}Tc 標識の均一性と結合性については十分に検討された^{17) 18)}。

7. 着目成分 $^{113m}\text{In}\cdot\text{B}$ および $^{113m}\text{In}\cdot\text{II}$ の標識法と調整

粒子径 74~210 μm の日本薬局方乾燥酵母に $^{113m}\text{In}\cdot\text{Fe}\cdot\text{EDTA}$ 液の 10~35 μCi を加え、さらにエタノール液 20~35ml を加えて湿潤混和した後、 $^{99m}\text{Tc}\cdot\text{A}$ と同様の方法により着目成分 $^{113m}\text{In}\cdot\text{B}$ の標識粒子 100g を作成した。また同様の方法によりフェニトイン微末を標識し、着目成分 $^{113m}\text{In}\cdot\text{II}$ を作成した。ここで得られた着目成分の ^{113m}In 標識の均一性と結合性については十分に検討された⁶⁾。

8. 希釈成分 C および III

表1の実験方法2では粒子径が 400~590 μm の市販の細粒剤を希釈成分 (C) とした。また表1の実験方法3では粉末乳糖ならびに20%粉末乳糖加結晶性乳糖をそれぞれ希釈成分 (III) とした。

9. 配合比

表1の実験方法2では着目成分の $^{99m}\text{Tc}\cdot\text{A}$, $^{113m}\text{In}\cdot\text{B}$, 希釈成分 C の混合比を 3: 3: 14 から 9: 9: 2 まで変化させた。表1の実験方法3では $^{99m}\text{Tc}\cdot\text{I}$ の装入率 4%, $^{113m}\text{In}\cdot\text{II}$ の装入率を 8% とした。

10. 混合方法と試料採取法

表1の実験方法2では、全量を 20g, 実験方法3では全量を 100g とし、ダルトン YMQ 型調剤用ミキサー (238r.p.m.) で5秒間混和し、台紙に移し、再び混和す

る操作を3回、計15秒間行った。混和後、約 1g をランダムに10箇所より採取し、精密に重量を測定したポ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⁶⁾。

11. 混合度の表示と測定法

試験管に採取した試料は、そのままウエ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った後、その標準偏差 (Standard Deviation, S.D.) を求め、さらに変動係数 (Coefficient of Variation, C.V.) % ($\text{S.D.}/\bar{X} \times 100$) で混合度を表示した⁶⁾。

12. 混合性の評価法

混合性の良・不良の判定は、調剤工程においては混合薬剤の分割重量誤差をも考慮して基準をつくる必要がある¹⁹⁾ が、本報では一応の目安として着目成分の C.V. 6.1%⁹⁾ を混合の許容限界値とし、この値より C.V. が低いときは混合性良好、高いときは不良とした。また製剤における完全混合の指標を C.V. 2.5% とした²⁰⁾。

13. ウエル型シンチレーション・カウンターの測定条件

測定台 Aloka PS-9 型、測定器 Aloka Universal Scaler Model TDC-5。本器は γ 線のエネルギー分布と特定のエネルギー分布および特定のエネルギー帯を選ぶことによって、その放射能の強度変化を分析測定することができる。本実験では後者を利用して ^{113m}In の放射能と ^{99m}Tc の放射能を測定した。

測定条件は ^{99m}Tc の場合は、H.V. 850V., gain 1/2, base line 3.3V., channel width 1.8V. に、 ^{113m}In の場合は H.V. 780V., gain 1/2, base line 3.3V., channel width 1.0V. の条件で行った。

14. ^{113m}In の減衰補正

^{113m}In は $t\ 1/2$ が 99.4分と短かいので、あとで各実験ごとに試料測定中の放射活性の減衰を精密に補正した⁶⁾。

実験結果

1. $^{99m}\text{Tc}\cdot\text{A}$ と $^{113m}\text{In}\cdot\text{B}$ の混合粉体の γ 線スペクトル

^{99m}Tc を標識した結晶性乳糖 ($^{99m}\text{Tc}\cdot\text{A}$) と ^{113m}In を標識した乾燥酵母 ($^{113m}\text{In}\cdot\text{B}$) との混合粉体の γ 線エネルギー・スペクトルを図1に示した。白丸実線が最初のスペクトルであり、白丸点線が16時間後のスペクトルである。最初のスペクトルでは 141keV と 393keV に

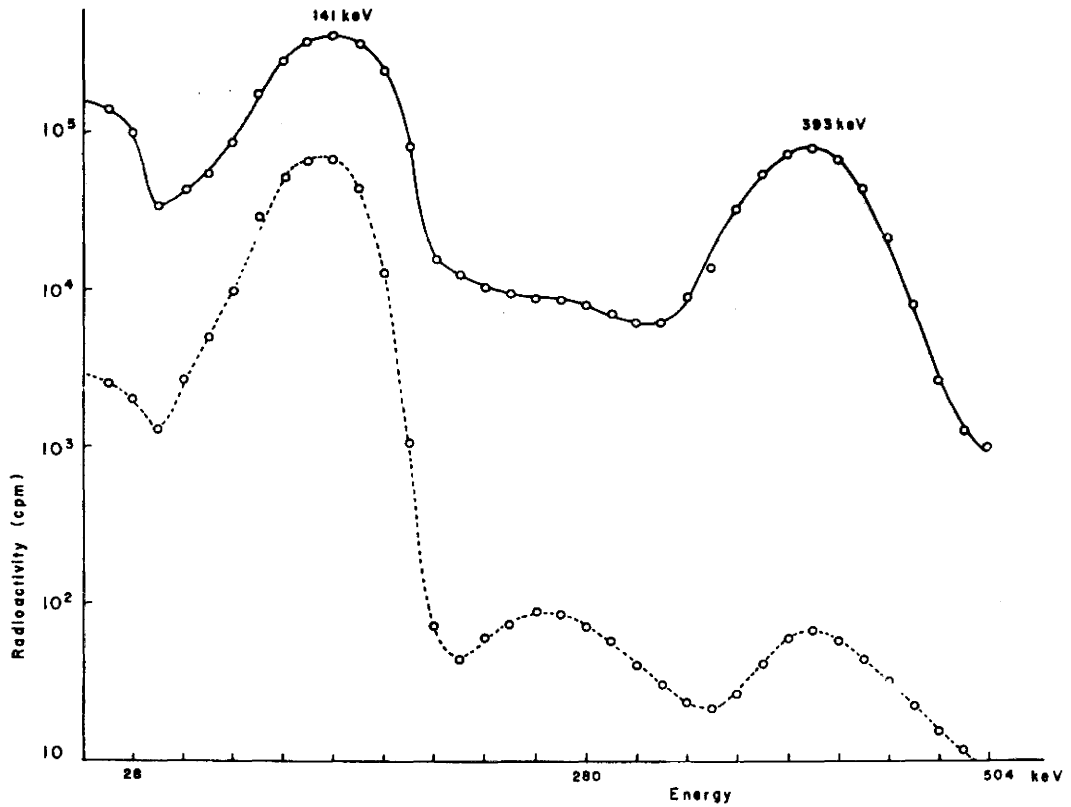


図 1 $^{99m}\text{Tc-A}$ と $^{113m}\text{In-B}$ 混合物の Gamma Rays Energy Spectra

—○— 最初のスペクトル
- - ○ - - 16時間後のスペクトル

光電ピークがあり、141keV は ^{99m}Tc の光電ピーク、393keV は ^{113m}In の光電ピークで、いずれも 10^5c.p.m. 以上の放射活性を示している。しかし16時間後の第2のスペクトルでは ^{99m}Tc が 10^4c.p.m. 以上の放射活性を示しているが、 ^{113m}In の 393keV の放射活性は 100c.p.m. 以下とほとんど消滅している。このことより $^{99m}\text{Tc-A}$ と $^{113m}\text{In-B}$ を光電ピークの違いから同時測定が可能であると考えられるが、 ^{99m}Tc と ^{113m}In の $t_{1/2}$ の違いから、最初に ^{113m}In の放射活性を測定し、16時間後に ^{99m}Tc の放射活性を測定することにより、さらに精度よく非破壊的に結晶性乳糖と乾燥酵母を定量することができることが示唆された。

2. $^{99m}\text{Tc-A}$ と $^{113m}\text{In-B}$ を単独で測定した ときの γ 線エネルギースペクトル

$^{99m}\text{Tc-A}$ と $^{113m}\text{In-B}$ をそれぞれ単独で測定したときの γ 線エネルギースペクトルを図2に示した。白丸

実線が $^{99m}\text{Tc-A}$ の最初のスペクトル、白丸点線が16時間後のスペクトルである。また黒丸実線が $^{113m}\text{In-B}$ の最初のスペクトル、黒丸点線が16時間後のスペクトルである。

もし最初のスペクトルで、141keV の $^{99m}\text{Tc-A}$ と 393keV の $^{113m}\text{In-B}$ を分離測定するとした場合は、141keV の $^{99m}\text{Tc-A}$ は $^{113m}\text{In-B}$ のスペクトルの 24keV にある ^{113m}In の KX 線のピークの妨害により、 $^{99m}\text{Tc-A}$ の真の計数値を得ることは困難であると思われる。しかし16時間後の $^{99m}\text{Tc-A}$ のスペクトルでは ^{99m}Tc の放射活性が十分に保持され、しかも ^{113m}In の放射活性は著しく減衰して、 ^{113m}In KX 線の妨害が起らないことが判明した。

3. $^{99m}\text{Tc-A}$ 、 $^{113m}\text{In-B}$ および C の3種混合粉体 中での ^{99m}Tc と ^{113m}In の分離測定法の確立 1 および 2 の実験より、 $^{99m}\text{Tc-A}$ と $^{113m}\text{In-B}$ の混

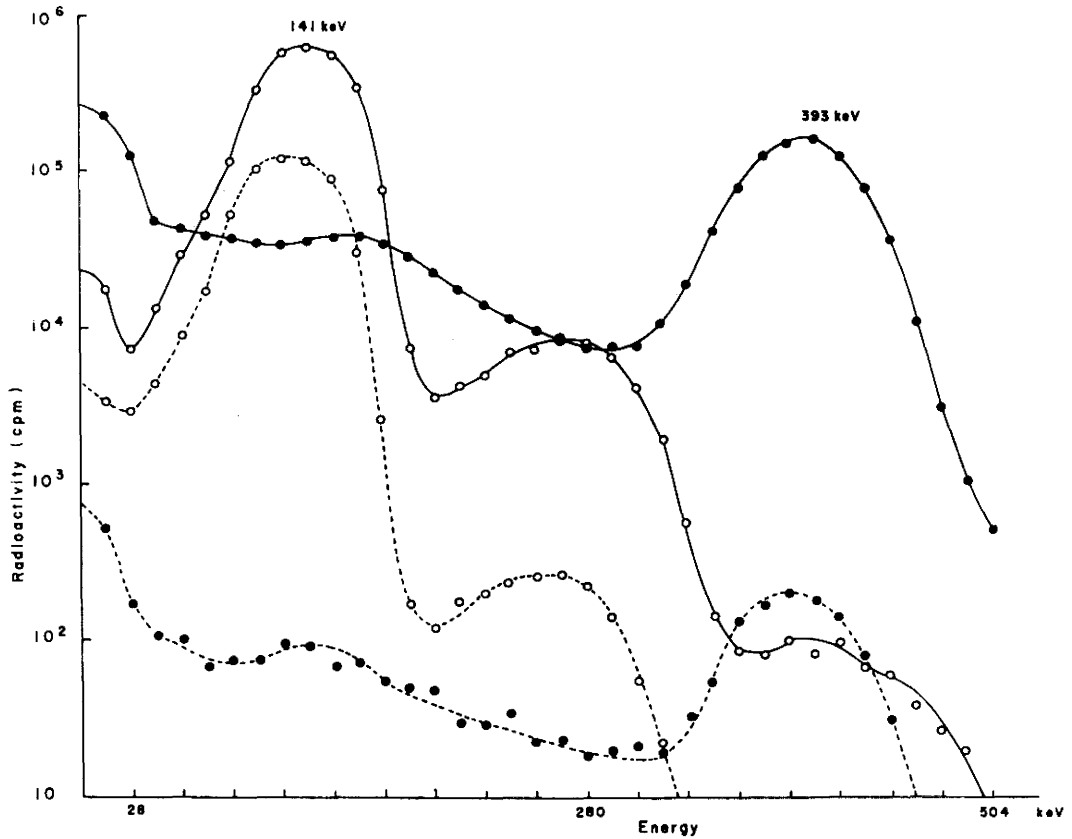


図2 $^{99m}\text{Tc-A}$ および $^{113m}\text{In B}$ の Gamma Rays Energy Spectra

—○— $^{99m}\text{Tc-A}$ の最初のスペクトル —●— $^{113m}\text{In-B}$ の最初のスペクトル
 - - -○- - - $^{99m}\text{Tc-A}$ の16時間後のスペクトル - - -●- - - $^{113m}\text{In-B}$ の16時間後のスペクトル

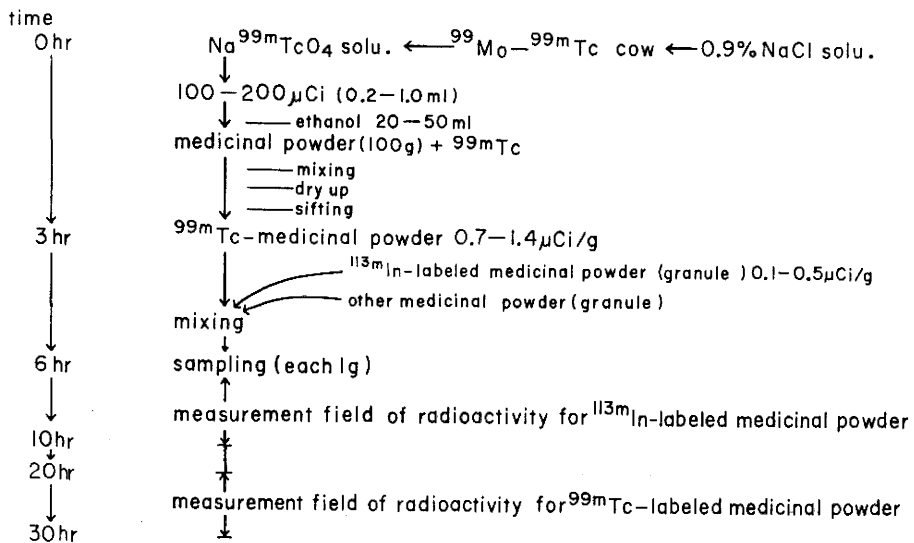


チャート1 ^{99m}Tc 標識散剤と ^{113m}In 標識散剤の調整法とこれらを含む3種混合粉粒体の分離測定法

合粉粒体中での ^{99m}Tc と ^{113m}In の分離測定法は、最初に ^{113m}In の 393keV のピークで放射活性を測定し、その16~30時間後に ^{99m}Tc の 141keV の放射活性を測定することによって可能であることが判明した。

チャート1に $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ の溶出から放射能量、標識法、 ^{113m}In 標識散剤の混和および ^{99m}Tc と ^{113m}In の放射活性の測定時間帯を示した。これによって3種混合粉粒体中の ^{99m}Tc 標識粉粒体と ^{113m}In 標識粉粒体の含量分布を知ることができる。すなわちダブルトレーサー法による粉粒体の混合度測定が可能である。

4. 三成分系の混合における配合比と混合度の関係

本法の有用性を確認するため、 $^{99m}\text{Tc-A}$ (A) と

$^{113m}\text{In-B}$ (B) を着目成分とし、市販の細粒剤 C を希釈成分とする三成分系の混合において、各配合比における着目成分 A・B の混合度を検討した (図3)。

A は配合比の小さいところで混合性が悪く、B はすべての配合比で良好な混合性を示した。

5. 製剤時における三成分系の混合時間と混合度の関係

図4は $^{99m}\text{Tc-I}$ (I) と $^{113m}\text{In-II}$ (II) に賦形剤 (III) を加えて 100g に調製するときの混合時間と混合度をみたものである。III に20% 粉末乳糖加結晶性乳糖を用いたときは、約20秒の混合で I および II は均一に混和するが、II に粉末乳糖を用いたときは均一に混和するまでに30秒を必要とする。また I および II はほとんど同じパターンで混和する。

考 察

調剤工程のなかで、秤量した数種の薬品が粉末散剤のみの場合は、28号 ($590\mu\text{m}$) 程度のふるいを通して粉塊を寛解してから、混和器で均質に混和した後に分割・包装を行う²¹⁾。しかし、粉末散剤は一般に付着・凝集性や飛散性が大きく²¹⁾、調剤中に薬じんを発生したり、分包機への適合性が悪いことなどから、粒子状の製剤、すなわち細粒剤が第九改正日本薬局方から収載され²²⁾、他剤と混合して用いられている。このことによって調剤上の取り扱い、分包機への適合性、薬じん発生防止に改善がみられたことは事実である。

しかし、粉末散剤を粒子状にすることによって、薬品の物理的特性値、すなわち粒子径、安息角、みかけ密度、逃飛率などが大きく異なるに至り、調剤された薬剤中の個々の成分の含量均一性が問題となるに至った⁹⁾。細粒剤は粒子径 $500\mu\text{m}$ 以下の粒子製剤で、この根拠になった実験は、すべて色素法による粒子径の異なる乳糖粒子の二成分間のモデル実験によって行なわれており^{1) 2) 4) 23)}、真の混合粉粒体制剤中の成分の挙動を再現しているとはいえない。

調剤された薬剤中の含量均一性、すなわち混合度を調べる方法としては、色素希釈法²⁴⁾、ラジオアイソトープ (RI) 希釈法^{6) 25)}、光反射を利用する方法²⁶⁾、成分定量分析、ふるい分け法²⁷⁾、色彩色差測定法などが考えられる。このなかで最も精度よく混合度を知ることのできるの成分の定量分析と RI 希釈法である。しかし混合薬剤中の各成分の分離定量による測定は、操作の複雑さから現実には混合実験に利用されない。RI 希釈

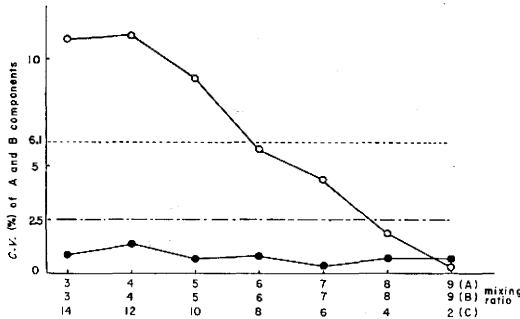


図3 物性の異なる3種の薬剤の各配合比における混合性

○: $^{99m}\text{Tc-A}$, ●: $^{113m}\text{In-B}$, 希釈剤: 市販細粒剤
-----: 混合における許容限界値, ———: 完全混合の指標

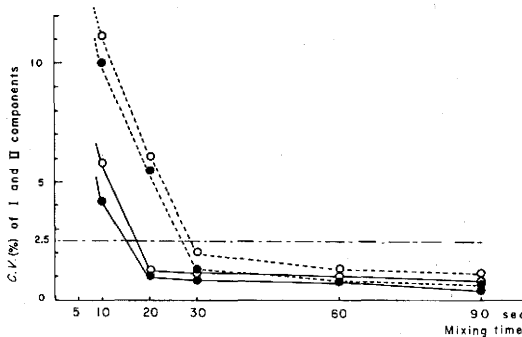


図4 三成分系における混合度及ぼす混合時間の影響

○, ●: $^{99m}\text{Tc-I}$, $^{113m}\text{In-II}$,
-----: 完全混合の指標
———: 20% 粉末乳糖加結晶性乳糖 (賦形剤 III)
.....: 粉末乳糖 (賦形剤 III)

法については ^{125}I 希釈法²⁵⁾と ^{113}mIn 希釈法⁶⁾があるが、 ^{125}I をトレーサーに用いる方法では、 ^{125}I の $t_{1/2}$ (60日) が長過ぎて使用機器類を汚染するという欠点がある。しかし、 ^{113}mIn をトレーサーに用いる方法では、 ^{113}mIn の $t_{1/2}$ が99.4分と短かいので機器類が汚染されても1~2日で消滅してしまう。同様に $t_{1/2}$ 6時間の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ も短かい日時で消滅し機器を汚染しない利点がある。

混合粉粒体制剤の混合度測定は、従来トレーサーを標識した一成分のみの動態しかみることができなかったが、著者が行った ^{113}mIn と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を併用するダブルトレーサー法では、 ^{113}mIn と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の γ 線エネルギーの光電ピーク差を利用して、混合粉粒体中の二成分の動態を同時に追跡することが可能であり、今後多成分混合系の混合メカニズムの解析にきわめて有用であると考える。

本法を用いて、実際の調剤に模した市販細粒剤と配合した結晶性乳糖と乾燥酵母の種々の配合比における混合実験で、それぞれが異なる混合パターンを示すことが明らかとなった。

また、製剤時における混合実験では、フェナルピタルとフェニトインの複合製剤の混合動態を明らかにすることができた。この場合は両薬物とも微末を使用しているので混合パターンはほぼ同じであったが、賦形剤に粉末乳糖を用いた場合と、20%粉末乳糖加結晶性乳糖を用いた場合とでは混合時間に大きな差のあることが示された。

結 論

1. ^{113}mIn と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識粉体を用いて、多成分系混合粉粒体中の二成分の混合度測定法を開発した。

2. 物性の異なる三種の粉粒体制剤中の二成分の混合動態を調べ、市販細粒剤に混合された二種類の散剤の混合動態がそれぞれ異なることを証明した。

3. フェナルピタルとフェニトインを含む複合製剤の製造時における混合動態は、賦形剤の物理的性質と混合時間に影響を受けることを明らかにした。

参 考 文 献

- 1) 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.
- 2) 青木 大, 福田友昭, 石田定広: 散剤の研究 (6) 調剤用細粒の評価試案. 薬剤学, 27: 293, 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, 水野謹爾: 散剤と細粒剤の混合性. 薬剤学, 29: 22, 1969.
- 5) 丹野慶紀: ^{113}mIn -EDTA 調製法の研究, Radioisotopes, 19: 458, 1970, *ibid*: ^{113}Sn - ^{113}In Cow における ^{113}mIn の収率, 純度に及ぼす酸濃度の影響. Radioisotopes, 19: 322, 1970.
- 6) 丹野慶紀, 渡辺勝宏, 森川恵美子: ^{113}mIn の混合度測定への応用 (第1報) 色素法との比較および顆粒の調整. 薬剤学, 31: 112, 1971.
- 7) 丹野慶紀, 森川恵美子, 田口富紀子: ^{113}mIn 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.
- 8) 丹野慶紀, 佐々木吉幸, 他: ^{113}mIn の混合度測定への応用 (第3報) 散剤と造粒乳糖の混合性について, 薬学雑誌, 92: 644, 1972.
- 9) 丹野慶紀, 田上恵美子, 他: ^{113}mIn の混合度測定への応用 (第4報) 調剤用造粒製剤の混合性評価法. 薬学雑誌, 92: 901, 1972.
- 10) 丹野慶紀, 佐々木吉幸, 他: ^{113}mIn の混合度測定への応用 (第5報) 造粒製剤の混合性改善について. 薬学雑誌, 93: 435, 1973.
- 11) 丹野慶紀, 池田 實, 佐々木吉幸: 流動層造粒乳糖の混合性評価. 病院薬学, 5: 73, 1979.
- 12) 丹野慶紀, 佐々木吉幸: ^{113}mIn の混合度測定への応用 (第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.
- 13) Harper, P.V., et al.: Optimization of a scanning method using $^{99\text{m}}\text{Tc}$, Nucleonics, 22: 50, 1964.
- 14) Mayer, W.J. and Anderson, R.L.: Radioactive Parent-daughter Separations, Ind. Eng. Chem., 52: 993, 1960.
- 15) Stang, L.G. and Richards, P.: Tailoring the Isotopes to Need, Nucleonics, 22: 46, 1964.
- 16) Stern, H.S., et al.: Indium-113m as a Scanning Agent, J. Nucl. Med., 7: 365, 1966.
- 17) 丹野慶紀, 今井明子: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 利用による各種坐剤基剤の薬品放出特性, 病院薬学, 3: 34, 1977.
- 18) 丹野慶紀, 今井明子, 上村和夫: ^{113}mIn の混合度測定への応用 (第6報) 坐剤その1主成分へのラベル法, 薬学雑誌, 94: 93, 1974.

- 19) 丹野慶紀, 池田 實, 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: 6, 1980.
- 20) 岡田寿太郎, 松田芳久, 他: 薬剤粉末の混合に関する研究 (第1報). 薬学雑誌, 88: 827, 1968.
- 21) 丹野慶紀: 実践調剤学, pp. 69, 94, 南山堂, 1984.
- 22) 日本公定書協会: 第九改正日本薬局方解説書, 製剤総則, p. 76, 広川書店, 1976.
- 23) 古座谷醇, 北浦敏行, 芦田和雄: 調剤用細粒の粒子径と混合性について, 薬剤学, 29: 53, 1969.
- 24) 桜井喜一, 藤井正次, 伊藤 進: 散剤調製における均質度の研究, 薬剤学, 16(2): 7, 1956.
- 25) 岡田寿太郎, 松田芳久, 福田義信: ラジオ・アイソトープによる微量混合の検討, 薬学雑誌, 92: 270, 1972.
- 26) 高取吉太郎, 酒井 清, 他: 製剤の混合度と安息角の関係についての検討, 薬剤学, 29: 294, 1969.
- 27) 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) 顆粒剤と粒末薬品の混合に関する研究, 薬剤学, 32: 21, 1972.

(昭和61年1月7日受付)