粗粒子添加による炭酸水素ナトリウムの粉体物性と混合性*

The Uniformity and Physical Properties of Sodium Bicarbonate by the Addition of Coarser Particles

林 弘 祐** Hirotsuke HAYASHI
笠 野 俊 彦** Toshihiko KASANO

須 原 清 治** Kiyoharu SUHARA

1. 緒 言

病院薬局の散剤調剤において、その粉体物性、特に流動性、付着性、飛散性が混合器、分包機などに適さないため、粉体物性の改善が種々試みられている。われわれも前報^{1,2)}において微量の滑沢剤の添加による粉体物性の改善について報告したが、一方、散剤薬品に何らかの方法によりその医薬品の粒子径を大きくしたもの（以後これを粗粒子と記す）を添加混合して粉体物性を改善し、調剤に適した製剤も多く市販されている。また、日本薬局方においても第9改正より細粒剤が収載され、「本剤は、32号（500 μm ）、150号（105 μm ）および200号（74 μm ）ふるいを用いて次の粒度試験を行なうとき、32号（500 μm ）ふるいを通過して150号（105 μm ）ふるいに残留するものは全量の75%以上である。また32号（500 μm ）ふるいに残留するものは全量の5%以下であり、200号（74 μm ）ふるいを通過するものは全量の10%以下である」と規定している³⁾。このように粗粒子の添加により付着・凝集性を押え、調剤に便利な製剤が病院薬局において多く使用されているが、しかし粗粒子の粒子径、添加量と粉体物性の変化についての報告はほとんどなく、また粗粒子を添加することにより他の散剤との混合性が悪くなることはさけられない。散剤薬品の調剤においてその混合性の良し悪しは最も重要なことであるので、今回われわれは散剤薬品に添加された粗粒子の粒子径とその添加率による粉体物性の変化とこの混合物と他の散剤薬品との混合性について検討し、若干の知見を得たので報告する。

2. 実験の部

2.1 実験材料

市販結晶炭酸水素ナトリウム（吉田製薬株式会社製）を各種フルイを用いて篩過分級し、250~350、350~500 μm 以上（以下C-1、C-2、C-3と略す）とし、また77 μm 以下のものを散剤薬品（以下Pと略す）として用いた。なお、さらに大きい粒子を添加するため、攪拌造粒により調製した乳糖顆粒を藤沢薬品工業株式会社より提供を受け、これをフルイを用いて500~840、840~1410 μm （以下G-1、G-2と略す）に分級し用いた。

混合度の指標として着色剤にタートラジン（和光純薬株式会社製）の試薬を用いた。

2.2 実験方法

炭酸水素ナトリウムの結晶、造粒による乳糖顆粒を表1のごとく分級し、散剤のモデルとした77 μm 以下の炭酸水素ナトリウム末にこれらの粗粒子を各々15、30、50、75%の割合に添加混合し、その混合物の粉体物性を測定した。

粉体物性は前報⁴⁾同様青木らの逃飛性⁵⁾、安息角⁶⁾、見かけの比容積減少率（小西医療器株式会社製の各測定器）を測定した。小西医療器の安息角測定器は注入法によるため、落下点において大粒子と小粒子が分離するので排出角法による安息角も同時に測定した。見かけの比容積減少率（ ΔV ）は20 mlのガラス製メスシリンダー中に静かに充てんしたゆるみ見かけ比容積と、これをタッピング装置に固定して300回（減量しなくなるまで）タッピングを行なったかため見かけ比容積から、次式より減少率を求めた。

$$\Delta V = \frac{V_0 - V_t}{V_0} \times 100 (\%) \quad \dots\dots(1)$$

V_0 : タッピング前の見かけの比容積

V_t : タッピング後の見かけの比容積

昭和57年2月24日受付

*本報を「粉末医薬品の粉体物性に関する研究第8報」とする

**名古屋大学医学部附属病院薬剤部（〒466 名古屋市昭和区鶴舞65）

TEL 052-741-2111

表1 実験材料

薬品名	炭酸水素ナトリウム				乳糖	
粒子形態	末	結晶			顆粒	
略号	P	C-1	C-2	C-3	G-1	G-2
粒径(μm)	<77	250~350	350~500	>500	500~840	840~1410
安息角注入角法(度)	75	40	40	42	44	45
安息角排出角法(度)	62	40	38	39	40	39
見かけの比容積減少率(%)	38	9.4	16.4	17.0	23.5	22.1
逃飛性(%)	3.6	20.5	18.5	19.3	35.7	46.4

図1 使用した混合器

ΔV : 見かけの比容積減少率

混合には結晶、顆粒をつぶさないため、前報⁷⁾においてその混合性を検討し用いた図1に示したように樹脂性のカップに医薬品を入れて、これを下から樹脂性のカップごと突き上げて混合する方式の二葉式混合器を用いた。

このように粗粒子を混合し、調剤のために粉体物性を改良した混合物に対し、他の散剤を混合調剤した時の混合性を検討するため、前報⁸⁾で最も混合性の悪かった散剤の配合率10%における混合性を検討した。散剤としては、77 μm 以下の乳糖末にタートラジンを0.5%添加したタートラジン添加着色乳糖（タートラジンのパラツキが変動係数として0.1%以下であることを確認）を調製して用いた。タートラジン添加着色乳糖を前記混合物に10%の配合率で混合した後、秤量ビンに10分割し、その各々を精秤してから精製水 100 ml に全量を正確に溶解し、溶液中のタートラジンの量を分光光度計（日立 EPU 2 型）420 nm の吸光度より求め、この10個の測定値の変動係数（CV 値）を着色乳糖の混合度とした。

なお、本実験は温度 23~27°、湿度 50~70%にて行ない、3回測定しその平均値を求めた。

3. 実験結果と考察

3.1 結晶粗粒子の添加率と粉体物性

表1に示したC-1、C-2、C-3の炭酸水素ナトリウムの結晶粗粒子を、炭酸水素ナトリウム粉末Pに15、30、50、75%の添加率で混合し、その混合物の粉体物性の変化を図2~4に示した。

図2は、PにC-1を混合した時の粉体物性の変化である。炭酸水素ナトリウム末の安息角は排出角法で測定すると約75°、注入角法では約62°であるが、これにC-1の結晶を混合していくと、添加量が多くなると安息角は低くなった。C-1の結晶のみでは排出角法、注入角

○—○排出角法安息角 ●—●注入角法安息角
×—×逃飛性 △—△ ΔV
図2 250~350 μm の結晶混合による炭酸水素ナトリウム末の粉体物性の変化

○—○排出角法安息角 ●—●注入角法安息角
×—×逃飛性 △—△ ΔV
図3 350~500 μm の結晶混合による炭酸水素ナトリウム末の粉体物性の変化

○—○排出角法安息角 ●—●注入角法安息角
×—×逃飛性 △—△ ΔV
図4 500 μm 以上の結晶混合による炭酸水素ナトリウム末の粉体物性の変化

法とも安息角は 40° で、どちらの測定法にても同じ値となった。

比容積減少率も P のみの場合は 38% であるが、C-1 の混合により小さくなった。

青木らの逃飛性は、P のみでは 3.6% と非常に小さく測定円板上からほとんど逃飛しないが、C-1 の添加混合によりやや大となった。特に 50% 添加率の等量混合までは、わずかに大きくなるのみであったが、75% C-1 となると 12% と逃飛性は大となった。

結晶の粒子径をさらに大きくした C-2、C-3 を P に添加混合した時の粉体物性の変化を示したものが図 3、4 である。このように添加粗粒子の粒子径を大きくしても、粗粒子の添加率が同じであれば粉体物性の変化に大きな差はなかった。

3.2 顆粒粗粒子の添加率と粉体物性

C-1 から C-3 までの粒子径によって大きな変化がなかったで、さらに大きい粒子径を混合するべく、乳糖を撹拌造粒により調製した顆粒 G-1、G-2 を P に添加混合した時の粉体物性の変化を図 5、6 に示した。

造粒により粒子径を増大したものを P に添加混合した場合、前の結晶の場合に比し見かけの比容積減少率がやや高くなったが、他の物性は 50% 添加率以下では結晶の場合とあまり変わらなかった。また顆粒の両粒子径間にも大きな差はなかった。

○—○排出角法安息角 ●—●注入角法安息角
×—×逃飛性 △—△ ΔV
図5 500~840 μm の顆粒混合による炭酸水素ナトリウム末の粉体物性の変化

図6 840~1410 μm の顆粒混合による炭酸水素ナトリウム末の粉体物性の変化

以上のごとく、77 μm 以下の炭酸水素ナトリウム末に結晶の粗粒子を添加混合した場合も、さらに大きい造粒粗粒子を添加混合した場合も粉体物性の変化のパターンはほとんど差はなく、しかも50%以下の添加率では添加粒子の添加率による粉体物性の変化も比較的少なかったが、粗粒子が75%以上と多くなると粉体物性の変化は大きくなった。このことは、われわれ薬剤師が実際の調剤の場で安息角、逃飛性、流動性などの改善を粗粒子の添加により求める時、その添加粒子の粒子径にはほとんど関係なく、その添加率のみによって決まると考えられる。

3.3 粗粒子添加による混合性

病院薬局において粉体物性改善のため粗粒子を添加した医薬品製剤に対して他の散剤薬品を混合することが多く、またその混合性は重要である。この混合性を検討するため表1に示したC-1からC-3、G-1、G-2の粗粒子をPに30、50、70%添加混合した混合物に対する着色乳糖の混合度を図7、8に示した。

混合度の評価については古座谷ら⁹⁾は着目成分の含量分布が正規分布をなし、このうち90%が $100 \pm 10\%$ の範囲におさまるものとするときCV値は6.08%となり、医薬品調剤における混合性としては良好であるとしている。われわれも前報⁹⁾においてCV値6.08%を調剤にお

図7 粗粒子の添加率と混合度

図8 添加粗粒子の粒子径と混合度

ける混合度の目安として混合性を評価したが、今回もこれにしたがうと、70%のPに結晶、顆粒の粗粒子を30%混合した混合物は、他の散剤10%の配合率でほとんどCV値6.08%以下で混合性は良かった。Pが50%となると造粒粒子のG-2を混合した混合物はCV値9%以上となったが、その他の粗粒子ではCV値6.08%以下であった。Pが30%と粗粒子の方が多くなると当然混合性は悪くなり、C-1の結晶以外はCV値6.08%以上となった。このように粗粒子の添加率が50%以下の時は、G-2の顆粒以外は粒子径による混合性にあまり大きな差はないがG-2のみは混合性が悪くなった。粗粒子の添加率が70%と多くなると粉体物性の変化も大きくなったが、混合性においてもこの場合は、C-1よりG-2まで粒子径が大きくなるにしたがい混合度が悪くなった。

以上のごとく、散剤薬品に結晶、顆粒などの粗粒子を添加混合して調剤をしやすくするために粉体物性の改善を試みる場合、その粉体物性の変化は添加した粒子の大きさにはほとんど関係なく、添加率によって大きく変化した。しかし、このように粗粒子添加により粉体物性を

変えた薬品は、他の散剤との混合性では粗粒子の添効率が同じであれば粗粒子の粒子径に影響され、粒子径が大きくなると混合性は悪くなったので、粉体物性の変化と混合性を考えた時、粗粒子が70%の場合は本実験で用いた最も小さい粗粒子C-1より大きい粒子径のものは用いるべきでなく、粗粒子が50%以下であれば同様G-2のような粒子径の大きい粗粒子以外は用いてもさしつかえないといえることができる。

このように、散剤薬品の粉体物性改善と混合性という調剤の立場からは、小粒子径のものをを用いた方が有効であると考えられる。

4. 結 言

散剤薬品を調剤に適するように、その粉体物性を改善する目的で粒子径を増大したものを混合した場合の添加率と、粉体物性の変化とそれによる混合性への影響について検討し次のような結果を得た。

- 1) 炭酸水素ナトリウム末の $77\ \mu\text{m}$ 以下のものに対

し、粒子径を増大した結晶、顆粒を添加した場合、安息角、見かけの比容積減少率は粗粒子の添加率が多くなると減少し、逃飛性は大きくなった。

- 2) この粉体物性の変化は粗粒子の粒子径の大きさにほとんど関係なく、粗粒子の添加率により大きく左右された。

- 3) 粗粒子を添加した炭酸水素ナトリウム末の混合物と他の散剤との混合性については、粗粒子の添加率が同じであればその粗粒子の粒子径の大きい程混合性は悪いが、粗粒子の添加率50%以下の時は、 $250\ \mu\text{m}$ から $840\ \mu\text{m}$ 位までの粒子径では混合性はあまり大きな変化はなく、 $[840\sim 1410\ \mu\text{m}]$ となると混合性は非常に悪くなったが、添加率が70%の時は粗粒子の粒子径が大きくなるにしたがい混合性が悪くなった。

謝 辞

本研究にあたり、ご指導ご校閲をいただいた名古屋大学工学部神保元二教授に深く感謝いたします。

引 用 文 献

- 1) 林弘祐, 笠野俊彦, 須原清治: 粉体工学会誌, 18, 3(1981)
- 2) 林弘祐, 川影逸郎, 高取吉太郎: 病院薬学, 3, 30(1977)
- 3) 第10改正日本薬局方解説書, A-79 (1981) 広川書店
- 4) 林弘祐, 笠野俊彦, 須原清治: 病院薬学, 7, 108(1981)
- 5) 青木大, 福田友昭, 笠原伸元, 中島秀和: 薬剤学, 27, 103(1967)
- 6) 青木大, 福田友昭, 石田定広: 薬剤学, 27, 266(1967)
- 7) 高取吉太郎, 須原清治, 酒向鈴春, 林弘祐, 奥村一忠: 薬剤学, 28, 237(1968)
- 8) 林弘祐, 笠野俊彦, 須原清治: 薬剤学, 42, 1(1982)
- 9) 古座谷醇, 北浦敏行, 芦田和雄: 薬剤学, 29, 53(1969)

Author's abstract

The Uniformity and Physical Properties of Sodium Bicarbonate by the addition of Coarser Particles

by

Hirosuke HAYASHI, Toshihiko KASANO and Kiyoharu SUHARA

(Nagoya University Hospital Pharmacy)

Coarser particles were mixed with other powders in order to make the powder suitable for dispensing and to improve its physical properties. The effect of the mixing ratio on the physical properties and on the uniformity were subsequently investigated.

The following result were obtained:

1. When crystals and granules with coarser particles were mixed with sodium bicarbonate powder (below $77\ \mu\text{m}$) the angle of repose and the ratio of loss in the apparent specific volume decreased in proportion to the amount of the coarser particles added, and the dispersibility became larger.
2. The physical properties of sodium bicarbonate were almost independent of the particle sizes and greatly varied with the mixing ratio of the large particles added.
3. If the mixing ratio of the coarser particles were the same, the larger the particle size, the poorer the uniformity. If there was less than 50% of coarser particles the uniformity was nearly independent of the particle size in the range from $250\ \mu\text{m}$ and $840\ \mu\text{m}$.

μm and became slightly poorer with the coarser particles. However, a particle size decrease to $840\sim 1410\mu\text{m}$ made the uniformity very poor. If the coarser particles comprised 70% of the mixture, the uniformity became poorer with the coarser particles.

List of Figures and Table

Fig. 1 Automatic mixer

Fig. 2 Change in physical properties of sodium bicarbonate by adding $250\sim 350\mu\text{m}$ crystals

Fig. 3 Change in physical properties of sodium bicarbonate by adding $350\sim 500\mu\text{m}$ crystals

Fig. 4 Change in physical properties of sodium bicarbonate by adding over $500\mu\text{m}$ crystals

Fig. 5 Change in physical properties of sodium

bicarbonate by adding $500\sim 840\mu\text{m}$ granules

Fig. 6 Change in physical properties of sodium bicarbonate by adding $840\sim 1410\mu\text{m}$ granules

Fig. 7 Uniformity and mixing rate by coarser particles

Fig. 8 Uniformity and particle size by coarser particles

Table 1 Materials used

<新刊紹介>

改著 基礎エアロゾル工学

高橋幹二著／養賢堂／A 5 版 233ページ／3200円

約10年前に出版された「基礎エアロゾル工学」は多くの学生、技術者、研究者のテキストとして広く利用されてきた。エアロゾルに関する広い分野にわたってその基礎からかなり高いレベルに至るまでの内容を一人の著者が一貫して記述した著書は世界にもあまり例がなくその意味で非常に貴重な著書であると同時に、その質の高さと内容の豊富さはエアロゾルに関する日本の技術および研究の発展に大いに貢献してきた。

今回、初版後10年間の新しい研究成果などもとり入れ、又大気エアロゾルなどの一部の項目を削除して内容が一新された。初版の第3章「エアロゾルの輸送現象」は改著版では下記のように第3および4章に分割再編成されたために一章分が増加となった。総ページ数は若干

減ったが1ページ当たりの字数増のために実質的な内容は大巾に増えている。

エアロゾルは液中における粉体の分散系とも共通する部分が多くまた集じんや分級などの操作ともきわめて関係が深いため、本書はエアロゾルだけでなく粉体に関する広い分野の技術者、研究者にとっても有用な参考書となるであろう。

各章の題名は次のとおりである。

1. 序論 2. エアロゾル粒子の動力学 3. エアロゾルの拡散と沈着 4. 粒子の凝集と蒸気の凝縮 5. 荷電粒子 6. エアロゾル粒子の粒度分布 7. エアロゾル粒子による光散乱 8. エアロゾルの生成 9. エアロゾル粒子の測定 (阪府大・向阪)