薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (5) 560-564 (1980)

細粒と粉末の混合に関する研究 (第 1 報¹⁾) 混合性改善の試み

福田友昭, 福森義信, 池田照子, 木下田鶴, 谷口朱実,^{2a)} 服部順一^{2b)}

神戸学院大学薬学部,^{2a)} 公立学校共済組合近畿中央病院薬剤部^{2b)}

Mixing of Pharmaceutical Powders with Small-sized Granules. I.¹⁾

Attempts to improve the Degree of Mixing

TOMOAKI FUKUDA, YOSHINOBU FUKUMORI, TERUKO IKEDA, TAZU KINOSHITA,
AKEMI TANIGUCHI^{2a)} and JUNICHI HATTORI^{2b)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University^{2a)} and Pharmacy, Kinki
Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers^{2b)}

(Received December 1, 1979)

A mixture of lactose powders and small-sized lactose granules (32—80 mesh) was shaken in a cylindrical metal vessel and the degree of mixing was examined. The miscibility of the micronized powder with small-sized granules was good. The micronized powder contained as much as 27.8% small particles with diameters less than 10 μm , and it is thought that its cohesive and adhesive property brought about such an improvement in the degree of mixing. The eosine-coated powder exhibited a low degree of mixing, possibly because the adhesive force of these powder particles to the surface of lactose granules, as measured by a modified centrifugal method, was small (0.021 dyn), and cohesion among the particles was large (0.214 dyn). The eosine-coated powder and the powder containing 1% talc were rather free-flowing. However, no improvement on the degree of mixing was obtained by the increase in flowability of the powders.

Keywords—mixing of powders; lactose powder; degree of mixing; adhesive force between solid particles; particle size distribution; granules

局方の細粒剤は、顆粒剤にみられる計量調剤原料としての扱いにくさや、散剤との混合性の悪さを改良するために生まれてきたものである。しかし、細粒剤と散剤を混合する場合にも粒子径に差があるため、散剤の配合量や一包量が少ないときには混合性が悪く、服用量に過不足を生ずる危険がある。³⁾ そこで一包量と散剤の配合量を変えて混合実験を行ない、混合性を高める方法を検討した。なお、本実験は細粒剤、散剤のモデルとして以下に記述したものを使用し、それぞれを細粒、粉末と表現することにした。

実 験 の 部

細粒の調製 乳糖粉末に hydroxypropyl cellulose (HPC) の 5% エタノール溶液を加え、混練後解砕造粒 (Speed mill, 岡田精工) し、32—80 メッシュ (目びらき平均径 339 μm) に分級した。

粉末の調製 市販の乳糖を原料として次の 3 種の粉末試料を調製した。

P₁: 市販乳糖にトレーサーであるエオシンのアルコール溶液を加え、混練、乾燥後、250 メッシュのふるいで篩過し、エオシンが 0.2% 含まれるようにしたもの。

P₂: P₁ を市販乳糖粉末で 10 倍に希釈したもの。

P₃: サンプルミル (不二パウダル) で微粉碎した乳糖粉末で P₁ を 10 倍に希釈したもの。

混合方法 混合は青木ら^{3b)} の方法に準じて行なった。所定量の細粒と粉末を高さ 70 mm, 直径 65 mm の金属製円筒容器に入れて、30 秒間に 50 回、振幅 30 cm で上下に振とうし、全量を 9 包に手分割した。手分割の際の重量偏差は C.V. 10% 以下である。その各々を 10 ml の水に溶かし 515 nm でエオシンの吸光度を測定した。エオシン濃度の変動係数 (C.V.) をもって混合度の指標とした。

1) 第 29 回 日本薬学会近畿支部大会で発表, 京都, 1979 年 11 月。

2) Location: a) Arise, Igawadani-machi, Tarumi-ku, Kobe; b) 3-1, Kurumazuka, Itami, Hyogo.

3) a) 福田友昭, 医薬ジャーナル, 14, 603 (1978); b) 青木 大, 福田友昭, 上田尚三, 望月明子, 薬剤学, 27, 106 (1967); c) 青木 大, 福田友昭, 伊勢村陽子, 春名悦子, *ibid.*, 28, 39 (1968).

平均粒子径 島津粉体比表面積測定装置 SS-100 型を用い、空気透過法による比表面積径を測定した。

粒度分布 Alpine 社製エアージェットシーブ A 200 LS 型によった。

粒子間付着力 遠心法により測定した。⁴⁾ ただし、錠剤面上の分散粒子はエアージェットシーブにより 32—37 μm に分級した。分離力の計算にはその定方向径 46.5 μm を用いた。

安息角 コニシ FK 型安息角測定器を用いた。

結 果 と 考 察

標準乳糖粉末 P_2 の混合性

結果を Fig. 1 に示す。一包量が少ないほど、また粉末含量が低いほど混合性は悪くなる。C.V. 値が 10% 以下であれば実用的には混合していると仮定して考察すると、小児一包量に相当する 0.2, 0.3 g の場合、粉末含量が 25% 以下では一包毎の含量変動が大きく混合が不充分であることがわかる。粉末含量が 10% になると、いずれの場合にも不十分な混合状態となる。

添加剤による混合性改良

一包量 0.2 g、粉末含量 10% の場合の改良実験の結果を Table I に示す。粉末含量を増すために市販乳糖を添加すると顕著に混合性は良くなる。これは Fig. 1 の結果から当然予想されることである。また、粉末と細粒の粒子径のギャップをなくするために、中間粒度の細粒 80—150 メッシュを加えた場合も、不十分ながら改善がみられる。しかし、この両方法は増量を伴う欠点がある。実用的には少量の添加で効果のあるものが望ましいので、この目的のために talc を 1% 加えてみた。結果は、混合性は良くなり、逆にレンジ 35.1% が示すとおり不安定な混合状態になることがわかった。

微粉碎粉末 P_3 及びエオシンコーティング粉末 P_1 の混合性

結果を Fig. 2 に示す。微粉碎乳糖 P_3 が明らかに混合性が良いのに対して、エオシンでコーティングされた粉末 P_1 は著しく混合性が悪くなっている。しかし P_3 も一包量が 0.3 g と少なくなると、低粉末含量において混合性が悪く C.V. 値の標準偏差も大きくなっている。

Fig. 3 は P_1 , P_3 と細粒とを混合した場合の振とう回数による C.V. 値の変化を示したものである。 P_1 とは逆に P_3 は振とう回数の増加とともに C.V. 値は大きくなり、100 回以上では再偏析が起っていることがわかる。

混合状態についての検討

従来からの固体混合の研究では、混合モデルは random mixing と ordered mixing に大別されている。⁵⁾ Random mixture となり得るためには二成分粒子間に密度差、粒径差が少ないこと、また ordered mixture では二成分粒子間の粒径差が大きく微粒子が粗粒子に強く付着することが必要である。しかし、ordered mixture が期待できるのは微粒子含量が 1—2% 程度までであるので、本研究における粉末含量では、両方のモデルを考慮しなければならない。粒子間の付着力、粒度特性、流動性の測定結果をもとに混合状態について検討した。

遠心法における粒子残留率曲線を Fig 4 に示す。多分

Fig. 1. Degree of Mixing of a Commercial Lactose Powder P_2 with Small-sized Lactose Granules

a) increment size (g):
○: 0.2; ●: 0.3; ◐: 0.5; ○: 1.0.
b) percentage of powder (%):
○: 10; ●: 25; ◐: 50.

4) 岡田寿太郎, 松田芳久, 福森義信, 薬誌, 89, 1539 (1969).

5) J.A. Hersey, *Powder Technology*, 11, 41 (1975)

TABLE I. Effects of Additives on the Degree of Mixing in the Case of Increment Size of 0.2 g and Powder Content of 10%

Additives	C.V. (%)	
	Mean	Range (Repetition)
None	28.1	12.0 (3)
Powder ^{a)} : 0.1 g ^{b)}	13.9	2.5 (3)
Powder: 0.3 g	5.0	2.2 (2)
Granules ^{c)} : 0.1 g	22.4	31.1 (4)
Granules: 0.3 g	16.8	9.5 (2)
Talc: 1%	31.9	35.1 (4)

a) Commercial powder. b) Per one increment. c) 80—150 mesh.

Fig. 2. Degree of Mixing of a Eosine-coated Lactose Powder P_1 and a Micronized Lactose Powder P_3 with Small-sized Lactose Granules

Increment size (g):
a) 1.0; b) 0.5; c) 0.3.
Kinds of powder:
●: P_1 ; ■: P_2 ; ○: P_3 .
C.V. is plotted with the standard error.

散粒子 (15—75 μm) による場合に比して単分散粒子 (46.5 μm) による方が著しく測定が容易であり, f_{50} 値にも大差が生じない. Fig. 5 は粒子残留率を対数正規確率紙上にプロットしたものである. いずれも良好な直線性が認められる. Table II に平均的粒子間付着力である f_{50} 値を示す.

乳糖細粒に対する乳糖粒子およびエオシンコーティングした粒子の付着力は同程度である. 岡田ら⁶⁾によれば, 乳糖粒子間の凝集力は 0.022 dyne であり, 乳糖粒子は細粒に対しても他の乳糖粒子に対しても同程度の付着力を有することがわかる. 一方エオシンコーティングした粒子は, 凝集力は 0.214 dyne と極めて大きい乳糖細粒に対しては 0.021 dyne の付着力しか有していない. このことが P_1 粉末の混合性の悪さ (Fig. 2) に反映していると考えられる. 乳糖粉末粒子の細粒に対する付着性は特に強いものではなく, Fig. 3 に示した結果は激しい混合操作により細粒に付着した粒子がふり落された結果と見なすことができる. より緩和な混合方法による方が低粉末含量での混合性改良が期待できる.

エアージェットシープによるふるい下積算量を Rosin-Rammler 線図にプロットしたのが Fig. 6 である. 粉末試料の粒度特性を Table III に示す. P_1 粉末は 10 μm 以下の微粒子量が少なく見かけの流動性が良い. P_2 と P_3 粉末を比較すると, P_3 の混合性改良が 10 μm 以下の微粒子量 27.8% によることは明らかである. f_{50} 値は両者で本質的に同じであるが, 粒子径の小さい P_3 の方が凝集性も付着性も大きいことは当然である. P_3 粉末は容器中で軽く振とうするだけで容易に軟凝集体を形成し, この二次粒子と細粒の random mixture を予想することができる.

粉末の流動性を細粒のそれに近づける方法は, random mixing を想定したものである. P_2 に talc を 1% 添加することにより安息角は, 58° から 43° に下がり流動性は良くなるが, Table I に示したように混合性は良くならない. 粉末 P_1 の安息角は 43° で流動性は良いが混合性は悪い. また P_3 粉末の安息角は 54° であり P_2 粉末の 58° と比較すると, 付着性の大きな軟凝集体の形成を裏付けている.

Fig. 4. Plots of Percentage of Adhering Particles to Separation Force (Measurement of Interparticle Adhesive Force by the Centrifugal Method⁴⁾)

(dispersed particle)-(tabletted powder):
 ○: (eosine-coated particles: 46.5 μm)-(eosine-coated powder);
 ●: (lactose: 46.5 μm)-(small-sized lactose granules);
 ⊙: (lactose: 15-75 μm)-(small-sized lactose granules);
 ⊙: (eosine-coated particles: 46.5 μm)-(small-sized lactose granules).

Fig. 3. Variation of the Degree of Mixing with the Number of Times shaken

Kinds of powder: ○: P_1 ; ●: P_3 .
 Increment size (g): 0.3; percentage of powder (%): 2

6) 岡田寿太郎, 松田芳久, 福森義信, 薬誌, 91, 1207 (1971).

TABLE II. Adhesive Force of Powder Particles against Tablet measured by the Centrifugal Method

Dispersed particles ^{a)}	Tabletted power	Adhesive force: $f_{50}^{b)}$ (dyn)
P ₁	{ P ₁ Granules ^{c)}	0.214 0.021
P ₂	{ P ₂ Granules	0.022 ^{d)} 0.026
P ₃	{ P ₃ Granules	0.022 ^{d)} 0.026

a) Diameter of 32 to 37 μm (sieve opening); Feret diameter: 46.5 μm .

b) Force required to separate 50% of particles adhering to tablet.

c) Small-size granules of 32 to 80 mesh.

d) By J. Okada *et al.*⁶⁾

Fig. 5. Plots of Percentage of Adhering Particles to Separation Force on log-normal Scale

For details and symbols, see Fig. 4.

Fig. 6. Size Distribution of Powders on Rosin-Rammler Scale

Kinds of powder:
 ●: P₁; ○: P₂; ◐: P₃.
 Parallel lines through Pol. P:
 —: P₁; - - - : P₂; — · — : P₃.

TABLE III. Characteristics of Particles Size Distribution of Powders

Powders	Mean diameter (μm)			$n^c)$	Percent of particles less than 10 μm
	Permeability	$D_{50}^{a)}$	$D_e^{b)}$		
P ₁	21.5	40	48	1.52	5.5
P ₂	14.8	40	56	1.08	15.3
P ₃	5.8	17	23	1.68	27.8

a) 50% diameter. b) Absolute size constant. c) Distribution constant.

結 論

粉末を微粉碎することにより細粒との混合性改善が認められた。これは、微粉碎粉末の付着・凝集性によると考えることができる。微粉末の細粒への付着 (oredred mixing) と、微粉末が形成する軟凝集体と細粒の random-mixing とがともに生じている状態が考えられる。

粉末粒子どうしの凝集力が細粒への付着力に比して著しく大きい場合、粉末の流動性が良い場合には混合性は悪くなることが示唆された。