薬剤粉末の混合に関する研究 (第1報)

岡田寿太郎, 松田芳久, 森田修之, 和田泰享, 大西治夫
京都大学薬学部¹⁾

Studies on the Mixing of Pharmaceutical Powders. I

JUTARO OKADA, YOSHIHISA MATSUDA, SHUSHI MORITA,
YASUTAKA WADA, and HARUO OHNISHI
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University¹⁾

(Received July 6, 1967)

The mixing degree of pharmaceutical powders was evaluated on the mixture of salicylic acid sieved into 5 classes and the diluent, potato starch. The mixers employed were Cube- and V-type, and the mixing ratios were varied from 1:10 to 1:5000.

The coefficient of variation was used as a mixing index and the results were compared with the theoretical value by Stange's equation. Furthermore, considering from the coefficient of variation, dilution ratio and the size of active ingredient, following experimental equation was derived obtained.

$$\sigma/c_0 = 2.08 \times 10^{-4} (1/c_0)^{0.394} (\bar{d})^{0.485}$$

where, σ/c_0 : coefficient of variation [%]

$1/c_0$: dilution ratio [-]

$\bar{d}$: mean particle diameter of active ingredient [μ]

薬剤粉末の混合操作は、医薬品工業において散剤の製造あるいは打錠、製粒などの際の重要な中間工程であるにもかかわらず、これまで経験則に頼ってきた感がある。今回著者は、サリチル酸とバレイショデンプンとの混合を行ない、従来の経験則に対して検討を加え、若干の知見を得た。

実 験 の 部

I 実験方法

(1) 混合材料および使用混合機 局方サリチル酸は、標準篩で篩別し -100/+150 mesh のものを用い、バレイショデンプンは 200 mesh の標準篩を通したものを用いた。また、使用した混合機は、頻用されている立方体型と V 型の 2 種で、いずれもステンレス製、内容積は約 2 liter である。なお、実験は 20°、関係湿度 67 ± 3% の恒温恒湿室内で行なった。

(2) 仕込方法 立方体型混合機では、まずデンプンを仕込み、その上の一点へサリチル酸を置いた。V 型混合機では逆にサリチル酸を混合機の底に入れ、その上へデンプンを仕込んだ。材料の装入率 (F/V) は、30% である。

(3) 試料採取とサリチル酸の定量 混合した材料を、なるべく機外で混合作用が加わらないように注意して、スポット・ナンバーをつけた板上へ移し、この中からランダムに約 1 g のサンプル 10 個を採取する。このサンプルサイズは、材料の仕込量 500 g に比べるとかなり大きいものであるが、後述の高希釈度の場合にサンプリングの際に紛れ込む種々の誤差項をできるだけ消去できるように考慮したものである。各サンプルに一定濃度のカセイソーダ水溶液 10 ml を加え振盪し、遠心分離後、上澄液に含まれるサリチル酸ソーダを 297 m μ における吸光度により定量した。

II 混合度の表示および混合目標 粉体の混合度の表示法は、種々提唱されている。²⁻⁴⁾ 著者の実験では、医薬品製剤の混合操作について検討を加える目的から希釈率が非常に大きく、粒子径も小さいので、上述の表示法は適当でないため、変動係数 σ/c_0 で混合度を表示した。ただし c_0 は仕込量で定まるサリチル酸の混合濃度、10 個

1) Location: Yoshida-Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

2) J.M. Coulson, N.K. Maitra, *Ind. Chem.*, **26**, 55 (1950).

3) P.M.C. Lacey, *J. Appl. Chem.*, **4**, 257 (1954).

4) S.S. Weidenbaum, C.F. Bonilla, *Chem. Eng. Prog.*, **51**, 27J (1955).

のサンプル中のサリチル酸濃度を c_i とすると $\sigma = \sqrt{\frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} (c_i - c_0)^2}$ である。

さて局方の含量規定を通観すると、表示量の 95—105% とされている例が多いのでこれを混合目標とした。そこで含量の分布が正規分布をなすものとして、製品中の少なくとも 95% が前述の範囲内の含量であるためには、変動係数は約 2.5% 以下でなければならない。

Fig. 1. Effect of Rotatory Speed on Mixing

V-type mixer
F/V=30%
mix ratio 1:10

III 実験結果と考察

(1) 回転速度の影響と最適回転速度 Fig. 1 に V 型混合機を用いた場合の結果を示す。なお混合比 1:10 とは、混合粉体全量に対するサリチル酸の重量比の意味である。回転速度を 10, 30, 50, 60, 80 rpm の 5 段階に変化した。10 rpm では三次元的なたたみ返し運動による混合が十分に行なわれず、逆に 80 rpm では粉体が混合機の内壁に固着しやすく、いずれも良好な混合状態が得られない。Fig. 1 より最適回転速度は 50—60 rpm であることが分る。それで以後の実験はすべて 50 rpm で行なった。

(2) 混合比と混合度の関係 矢野、蟹瀬等⁵⁾によれば、混合比 1:10—1:20 の範囲では Table I に示すように、 σ は混合比と共に減少するが、 σ/c_0 はあまり変わらない。著者は混合比を 3:10 から 1:5000 という極端な場合まで変化して、混合比と混合度の関係を検討した。Fig. 2, 3 にその結

TABLE I. Relation between Standard Deviation σ and Coefficient of Variation σ/c_0

c_A/c_B (vol % ratio)	5/95	10/90	20/80	30/70	40/60	50/50
Mix ratio of A	1 : 20	1 : 10	1 : 5	3 : 10	2 : 5	1 : 2
σ (vol %)	0.8	1.4	3.4	4.5	5.0	5.7
$\frac{\sigma}{c_0} \times 10^2$ (%)	16.0	14.5	17.0	15.0	12.5	11.4

A: anhydrous Na_2CO_3 (−100/+200 mesh)
B: P.V.C. (−100/+200 mesh)

Fig. 2. Relation between Mixing Time and Coefficient of Variation in Various Mix Ratios

Cube-type mixer
F/V=30%
N=50 rpm

Fig. 3. Relation between Mixing Time and Coefficient of Variation in Various Mix Ratios

V-type mixer
F/V=30%
N=10 rpm

果を示す。予想されるように、どの混合比においても σ/c_0 は最初の 50 回転位までに急速に減少し、それより後は平衡値 $(\sigma/c_0)_\infty$ の付近で振動する。両混合機とも同様の傾向をたどり、 $(\sigma/c_0)_\infty$ は両者の間に顕著な差は認められないが、これに到達する時間は立方体型の方がやや早い。そして $(\sigma/c_0)_\infty$ は、混合比の逆数 (希釈率) が大となるほど増大することが認められる。そこで各混合比において積算 100 回転で $(\sigma/c_0)_\infty$ に達したものとみなし、

5) 矢野武夫, 蟹瀬 巖, 田中邦雄, 化工, 20, 156 (1956).

それより後の 6 個のデータを希釈率に対し両対数プロットしたのが Fig. 4, 5 である。図中の直線は、最小二乗法による回帰直線である。両混合機について回帰直線はほとんど一致する。

Fig. 4. Relation between Dilution Ratio and Coefficient of Variation under Equilibrium Mixed State

Cube-type mixer
F/V=30%
N=50 rpm

Fig. 5. Relation between Dilution Ratio and Coefficient of Variation under Equilibrium Mixed State

V-type mixer
F/V=30%
N=50 rpm

(3) 希釈方法による平衡混合度の比較 一般に主薬を高倍率に希釈する場合、最初から多量の賦形剤を用いて一挙に希釈せず、低倍率の希釈を繰返して目的の希釈を行なう方法が行なわれている。たとえば k 倍に希釈したい場合、 $\sqrt{k}$ 倍希釈を 2 回行なう 2 回式、あるいは $\sqrt[3]{k}$ 倍希釈を 3 回繰返す 3 回式、さらには最初 10 倍に希釈し、2 回目からは仕込全量の $1/2$ を抜きとり、新たに同量の賦形剤を加えて、希釈していくという多回式 (n 回希釈したときの倍率は $10 \times 2^{n-1}$ 倍) などがある。これらの三つの方法と、前項までに用いた 1 回式の 4 方法について、各混合比における $(\sigma/c_0)_\infty$ を比較したのが Fig. 6 である。図の直線は 1 回式の回帰直線であるが、他の 3 方法によるデータは、この直線のまわりに分布しており、4 者の間に著しい差は認められない。

Fig. 6. Comparison of the Methods of Dilution

Cube-type mixer
F/V=30%
N=50 rpm
Nθ=400
● 2 steps dilution
○ 3 steps dilution
□ Multi-steps dilution

Fig. 7. Effect of Particle Size on Coefficient of Variation of Variation

Cube-type mixer
F/V=30%
N=50 rpm
Nθ=400

(4) 粒子径の影響 サリチル酸を標準篩で $-42/+100$, $-100/+150$, $-150/+200$, $-200/+250$, -250 mesh の 5 クラスに篩分し、各クラスのスリチル酸を -200 mesh のデンプンと混合した。その結果を Fig. 7 に示す。同一粒子径では $(\sigma/c_0)_\infty$ と希釈率との関係は Fig. 4, 5 の場合と同様であるが、粒子径の減少とともに、より良好な混合度を得る。この結果を $(\sigma/c_0)_\infty \leq 0.025$ という混合目標にあてはめて考察すると、スリチル酸が 250 mesh 以下であれば 2000 倍希釈まで許されるが、 $42-100$ mesh の場合には、たかだか 100 倍希釈に制限されることがわかる。以上の結果を総合して、つぎのような実験式を得た。

$$(\sigma/c_0)_\infty = 2.08 \times 10^{-4} (1/c_0)^{0.394} (\bar{d})^{0.485}$$

ここに $(\sigma/c_0)_\infty$: [%]

$\bar{d}$: 篩の目開きの算術平均 [μ]

IV 完全混合状態における変動係数 $(\sigma/c_0)_\infty$ の理論的考察

K. Stange⁶⁾ は二成分系の粉体混合における完

6) K. Stange, *Chemie. Ing. Tech.*, 26, 331 (1954).

全混合時の分散を式 (1) で提示している.

$$\sigma_R^2 = \frac{xy}{\left\{ \frac{M}{yG_x + xG_y} \right\}} \quad (1)$$

ただし $G = \bar{w} \left(1 + \frac{\bar{s}^2}{\bar{w}^2} \right)$

ここに

x : X 成分の濃度

y : Y 成分の濃度

M : サンプル量

$\bar{w}, \bar{w}_x, \bar{w}_y$: それぞれ混合物, X 成分, Y 成分の平均粒子重量

$\bar{s}, \bar{s}_x, \bar{s}_y$: それぞれ混合物, X 成分, Y 成分の粒子重量の標準偏差

そして K. R. Poole 等⁷⁾ は沈降法により粒子の粒度分布を求めて G を算出した. サリチル酸では沈降法を用いることができないので, G をつぎのとおり算出した. Mg のサンプル中に見出される 1 成分をその粒子重量により n クラスにわけ, 各クラスに属する粒子数を f_i , 各クラスの平均粒子重量を w_i とすると,

$$\bar{w} = \frac{\sum_{i=1}^n f_i w_i}{\sum_{i=1}^n f_i} \quad (2)$$

$$\bar{s}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n f_i (w_i - \bar{w})^2}{\sum_{i=1}^n f_i} = \frac{\sum_{i=1}^n f_i w_i^2 - \bar{w}^2 \sum_{i=1}^n f_i}{\sum_{i=1}^n f_i} \quad (3)$$

(2), (3) を用いて

$$G = \bar{w} \left(1 + \frac{\sum f_i w_i^2 - \bar{w}^2 \sum f_i}{\bar{w}^2 \sum f_i} \right) = \frac{\sum f_i w_i^2}{\bar{w} \sum f_i} = \frac{\sum f_i w_i^2}{\sum f_i w_i} \quad (4)$$

そこでデンプン粒子 1008 個, サリチル酸粒子 1176 個の顕微鏡写真を投影機で拡大し, 定方向径 (d_p) を測定して近似重量 $\frac{\pi}{6} \rho d_p^3$ (ρ は密度) を算出し, 重量粒度分布を求めた. これを用いて式 (4), (1) により G, σ_R を計算した結果が Table II である.

TABLE II. Theoretical Coefficients of Variation of Fully Randomised Mix

Dilution ratio $1/c_0$		10	50	100	500	1000	2000	5000
Component	x	10^{-1}	2×10^{-2}	10^{-2}	2×10^{-3}	10^{-3}	5×10^{-4}	2×10^{-4}
	y	0.9	0.98	0.99	0.998	0.999	0.9995	0.9998
Size range (mesh)								
-42/+100	G_x		—	$1.182 \times 10^{-5} \text{ g}$	—			
	G_y		—	$5.559 \times 10^{-8} \text{ g}$	—			
	σ_R	9.788×10^{-4}	4.764×10^{-4}	3.406×10^{-4}	1.533×10^{-4}	1.086×10^{-4}	7.688×10^{-5}	4.858×10^{-5}
	σ_R/c_0	0.98	2.38	3.41	7.67	10.9	15.4	24.3
-100/+150	G_x		—	$1.466 \times 10^{-6} \text{ g}$	—			
	G_y		—	$5.559 \times 10^{-8} \text{ g}$	—			
	σ_R	3.449×10^{-4}	1.679×10^{-4}	1.200×10^{-4}	5.404×10^{-5}	3.821×10^{-5}	2.706×10^{-5}	1.712×10^{-5}
	σ_R/c_0	0.34	0.83	1.20	2.70	3.82	5.41	8.56
-250	G_x		—	$7.577 \times 10^{-7} \text{ g}$	—			
	G_y		—	$5.559 \times 10^{-8} \text{ g}$	—			
	σ_R	2.488×10^{-4}	1.207×10^{-4}	8.620×10^{-5}	3.886×10^{-5}	2.750×10^{-5}	1.945×10^{-5}	1.230×10^{-5}
	σ_R/c_0	0.25	0.60	0.86	1.94	2.75	3.89	6.15

x : salicylic acid

y : potato starch

7) K.R. Poole, R. F. Taylor, G. P. Wall *Trans. Instn. Chem. Engrs.*, **42**, T305 (1964).

(σ_R/c_0) が同一粒度においては希釈率とともに増大する傾向と、また同一希釈率では粒子径とともに増大する傾向とは著者の実験結果と一致する。そして実験値 $(\sigma/c_0)_\infty$ と (σ_R/c_0) を比較すると Fig. 8 のとおりであって、低希釈率では一致しないが、500 倍を越える希釈率ではおおむね良好な一致をみた。かかる差異は、式 (1) が球形粒子についての理論式であるのに対して、サリチル酸は針状晶であるため、定方向径により粒子重量を推定したことに起因するものと考ええる。

Fig. 8. Comparison of Coefficient of Variation under Equilibrium State $(\sigma/c_0)_\infty$ with the Estimated Value (σ_R/c_0) by Stange's Equation

●—● Cube-type mixer
○—○ V-type mixer