^{113m}In の混合度測定への応用 (第 4 報¹⁾) 調剤用造粒製剤の混合性評価法

丹野慶紀, 田上恵美子, 宇都宮和子,^{2a)} 今井明子^{2b)}

秋田県立脳血管研究センター,^{2a)} 秋田地方貯金局医務室^{2b)}

Application of Indium-113m for Measurement of Degree of Mixing. IV.¹⁾ Method for Evaluation of Mixing Properties of Medicinal Granules

KEIKI TANNO, EMIKO TAGAMI, KAZUKO UTZUNOMIYA,^{2a)}

and AKIKO IMAI^{2b)}

Akita Prefecture Research Institute for Brain and Blood Vessels^{2a)} and
Akita Local Postal Savings Office, Medical Room^{2b)}

(Received March 17, 1972)

Some experiments were carried out on the method for evaluation of mixing properties of some medicinal granule preparations, using lactose, crystalline lactose, corn starch, and synthetic aluminium silicate. These medicinal powders (A) were labeled with radionuclide, indium-113 m. Medicinal granule preparations (B) were lactose granules of 100—200, 65—100, and 42—65 mesh, and commercial pharmaceutical granular preparations of 42—50 (I), 48—100 (II), 20—35 (III), and 28—36 (IV) mesh. Mixing of A and B was carried out with a YMQ-type dispensing mixer, three times for 5 sec each. Mixing ratio was 1:4, 1:2, 1:1, 2:1, and 4:1 for A to B. Permitted limit of good mixing properties was decided to be 6.18% of the coefficient of variation of A and B in 10 samples. Experimental results indicated that lactose granules of 100—200 and 65—100 meshes, and I showed good mixing with A in various mixing ratios. Other medicinal granules showed poor mixing with crystalline lactose and synthetic aluminium silicate among A, and showed different mixing ability according to physical properties of B.

This method of evaluation is effective for predicting the mixing ability of medicinal granules and general medicinal powders in dispensing.

一般に計量調剤に使用される粒状の医薬品には、日本薬局方³⁾で散剤に規定される 350 μ 以下の製剤、顆粒剤に該当する製剤およびその両方に広い粒度分布をもつ製剤がある。調剤における混合工程では配合された各薬品が均等に混和されることが絶対の条件である。しかし、200—300 μ の粒径をもつ押し出し造粒乳糖は、粉末乳糖やトウモロコシデンプンとは良好な混合性を示すが、ミノ・アレビアチンや結晶乳糖とはきわめて混合性が悪い。¹⁾このような現象は粉末薬品の物性の影響によるばかりではなく、造粒製剤の側の物性にも大きな原因があるので、計量調剤に使用される個々の造粒製剤の混合性を評価する一定の方法を確立し、他剤との混合の適否および混合度を知ることが重要であると考えられる。

この評価のための着目成分としての散剤試料は、その物性が一般に使用されている散剤のほとんどの性質を表現し得るような数種類の異なった物性をもつ薬品を使用する必要がある。今回、この条件を満足させる薬品として、散剤 (A) にそれぞれみかけの物性の大きく異なる結晶乳糖、粉末乳糖、トウモロコシデンプンおよび合成ケイ酸アルミニウムに ^{113m}In をラベルした粉末を選定し、造粒製剤 (B) に日局³⁾では散剤に規定される粒径 350 μ 以下の造粒乳糖 3 種類および粒径と物性の異なる市販造粒品 4 種類を対象に混合比 20—80% で検討した。この結果、計量調剤に使用される個々の造粒製剤は、^{113m}In をラベルした A との混合性を調べることにより、一般散剤との混合性を予測し、また製剤改良の設計上でもきわめて有効な混合性評価法となることが判明したので報告する。

1) 第 3 報: 丹野慶紀, 田上恵美子, 二木敬一郎, 佐々木吉幸, 薬誌, 92, 644 (1972).

2) Location: a) 6-10, Senshu-kubotamachi, Akita-shi; b) 2-15, Nakadori, Akita-shi.

3) 第八改正日本薬局方.

実 験 の 部

A の調製 粒径 74 μ 以下の粉末乳糖, トウモロコシデンプン, 合成ケイ酸アルミニウムおよび粒径 74—149 μ の結晶乳糖にそれぞれ ^{113}mIn をラベルした. ラベル法および A の物性は前報¹⁾ 同様である.

B の調製と物性 造粒乳糖は前報¹⁾ 同様, 常法により製し, 100—200, 65—100 および 42—65 メッシュの 3 種類を作成した. 市販造粒品は 42—50 メッシュの粒子を約 70% 含む破砕造粒製品 (I), 48—100 メッシュの噴霧造粒製品 (II), 20—35 メッシュの押し出し造粒製品 (III) および 28—36 メッシュの破砕造粒製品 (IV) を選んだ. B のそれぞれの物性は Table I の通りである.

TABLE I. Physical Properties of Medicinal Granules

Physical properties Materials	Particle size (μ)	Angle of repose (degree)	Escapability (%)	Apparent density (g/cm ³)	Degree of decrease in apparent specific volume ^{a)}
Lactose granules	74—149	41.8 $\pm$ 0.2	11.3 $\pm$ 0.3	0.51 $\pm$ 0.00	0.20 $\pm$ 0.00
Lactose granules	149—210	39.5 $\pm$ 0.2	20.3 $\pm$ 0.5	0.52 $\pm$ 0.00	0.15 $\pm$ 0.01
Lactose granules	210—350	39.6 $\pm$ 0.3	22.4 $\pm$ 0.6	0.52 $\pm$ 0.00	0.10 $\pm$ 0.02
I	250—350	36.5 $\pm$ 0.6	12.1 $\pm$ 0.2	0.55 $\pm$ 0.00	0.22 $\pm$ 0.00
II	149—297	27.9 $\pm$ 1.0	35.3 $\pm$ 1.8	0.51 $\pm$ 0.00	0.09 $\pm$ 0.01
III	420—840	41.7 $\pm$ 0.9	24.6 $\pm$ 1.3	0.62 $\pm$ 0.05	0.07 $\pm$ 0.01
IV	400—590	47.3 $\pm$ 0.3	15.0 $\pm$ 0.8	0.60 $\pm$ 0.00	0.08 $\pm$ 0.00

Each value represents mean of 10 samples and same standard deviations.

a) $\Delta V = 1 - V_t/V_o$; V_t apparent specific volume after tapping,

V_o before tapping

混合および試料採集法 A と B の 2 成分を全量 20 g として, 1: 4, 1: 2, 1: 1, 2: 1, 4: 1, の混合比で Dalton YMQ 型調剤用ミキサー (238 rpm) にて 5 秒間混和し, 台紙に移し再び混和する操作を 3 回, 計 15 秒間行なった. 試料は前報¹⁾ 同様, 1 g ずつランダムに 10 か所から採集した.

混合性の評価方法 混合度の表示は, 前報⁴⁾ 同様, 試料中の ^{113}mIn の放射能強度を cpm で求め, その変動係数 (C.V.) を A 成分の混合度とした. B 成分の混合度は計算によって次のように求めた. すなわち, 混合薬剤より 1 g ずつ n 個を抽出した試料中の A 成分の量を x とし, B 成分の量を y とすると, 両者には次の式が成立し B の C.V. を求めることができる. ただし, S.D. は標準偏差である.

$$S.D._A = \sqrt{\frac{\sum(\bar{x} - x_i)^2}{n-1}} \quad C.V._A = \frac{S.D._A}{\bar{x}} \times 100$$

$$y_i = 1 - x_i \quad \bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$S.D._B = \sqrt{\frac{\sum(\bar{y} - y_i)^2}{n-1}} \quad C.V._B = \frac{S.D._B}{\bar{y}} \times 100$$

この場合, 着目成分である A 成分中の ^{113}mIn の誤差は C.V. で 0.3—1.0% であるので, その補正は行なわなかった.

混合性の評価は, すべての混合比において C.V. 6.18%⁵⁾ を許容限界値とし, A および B 成分の C.V. がこれより低い場合を良好, 高い場合を不良とした.

放射能の測定および ^{113}mIn の減衰補正 前報¹⁾ 同様に行なった.

A および B の物性測定 前報⁶⁾ 同様に行なった.

結 果 と 考 察

粒径の小さい押し出し造粒乳糖の混合性

100—200 メッシュにおいてはきわめて良好な混合性を示した (Fig. 1). B 成分の C.V. が A 成分の C.V. に比べて大きいのは, A 成分中の ^{113}mIn の吸着誤差を無視したために生じた現象で, 実際にはこの値より C.V.

4) 丹野慶紀, 渡辺勝宏, 森川恵美子, 薬剤学, 31, 112 (1971).

5) 古座谷醇, 北浦敏行, 芦田和雄, 薬剤学, 29, 53 (1969).

6) 丹野慶紀, 森川恵美子, 田口富紀子, 薬剤学, 31, 280 (1971).

Fig. 1. Mixing of Lactose Granule (100—200 mesh) and Dispensing Powders (A)

- — : mixing of crystal lactose and lactose granules
- — : mixing of lactose and lactose granules
- — : mixing of corn starch and lactose granules
- — : mixing of Alumin. Silic. Synth. and lactose granules

で 0.6—2.0% 程度低くなると推測される。この補正は A 成分中の ^{113m}In の吸着誤差の C.V. の 2 および 4 倍の数値を混合比 1:2, 1:4 (B:A) における B 成分の C.V. から減ずるとかなり真の値に近づくと考えられるが、今回はそのまま表示した。

65—100 メッシュにおいても混合性は良好であるが (Fig. 2) 100—200 メッシュよりも混合性の低下がみられ、結晶乳糖との配合においては他の散剤との場合よりも A, B ともに C.V. が大きく、混合性は悪化の傾向を示した。また、合成ケイ酸アルミニウムの場合は 2:1, 4:1 (A:B) において A, B 成分ともに他の散剤よりも悪かった。

42—65 メッシュでは結晶乳糖はすべての混合比で混合性が不良であり混合不適と考えられる。合成ケイ酸アルミニウムは 1:4, 1:2 (B:A) において不良であることが示され、粉末乳糖、トウモロコシデンプンでは、1:4 (A:B) で不良であった。

以上のことより 4 種類の A 成分は、それぞれの物性の特徴を B との混合性において表現しており、B の混合性評価に十分役立つことが示された。

I および II の混合性

I は粒径が 42—50 メッシュであるにもかかわらず造粒乳糖の 65—100 メッシュの粒子よりも良好な混合性

Fig. 2. Mixing of Lactose Granule (65—100 mesh) and Dispensing Powders (A)

Fig. 3. Mixing of Lactose Granule (42—65 mesh) and Dispensing Powders (A)

Fig. 4. Mixing of I and Dispensing Powders (A)

- — : mixing of crystal lactose and I
- — : mixing of lactose and I
- — : mixing of corn starch and I
- — : mixing of Alumin. Silic. Synth. and I

Fig. 5. Mixing of II and Dispensing Powders (A)

Fig. 6. Mixing of III and Dispensing Powders (A)

Fig. 7. Mixing of IV and Dispensing Powders (A)

を示した (Fig. 4). I は破碎造粒品または結晶性粉末に直接特殊加工を施したと考えられ、粒子は三方晶系で付着性をもっている。このような粒子の性質が混合性を良くしているものと推測される。

II の場合は粒径が 48—100 メッシュと小さく、日局⁹⁾の散剤に該当するが混合性はきわめて悪かった (Fig. 5)。とくに結晶乳糖とは全く混合不可能であり、粉末乳糖との混合も 1: 4, 1: 2 (A: B) において著しい混合性の悪化が示され、1: 1 (A: B) の配合比は混合不適と考えられる。トウモロコシデンプンでは 1: 4 (A: B) 以外は良好な混合性を示した。合成ケイ酸アルミニウムでは 1: 2, 1: 1 (A: B) は良好であるがそれ以外は混合不適であることが示された。このような現象は、II が流動性の大きい球形の微粒子からなる噴霧造粒品であることに主な原因があると推測される。

I および II の混合性が示すように 350 μ 以下の散剤同士の混合においても、いまだ、かなり大きな疑問点があり、計量調剤における散剤の取り扱いの容易性も大事であるが、さらに混合薬剤の均一性を保つための改良が重要であると考えられた。

III および IV の混合性

III は比較的粒径の大きい顆粒剤であるが Fig. 6 に示すように、合成ケイ酸アルミニウムとの配合で混合性が最も悪く、結晶乳糖とともに混合不適であることが示された。粉末乳糖およびトウモロコシデンプンとは 1: 2, 1: 1, 2: 1 (A: B) において良好な混合性を示した。III は円柱状の粒子であるため、みかけ密度の小さい合成ケイ酸アルミニウム中では沈降が大きく、とくに 1: 4, 1: 2 (B: A) における B 成分の C.V. は大きく、結晶乳糖とは粒径、形態およびみかけ密度差が混合性不良の主な原因と考えられる。

IV は結晶乳糖とはすべての混合比で混合不適であったが、粉末乳糖、トウモロコシデンプンとは良好な混合性を示した (Fig. 7)。合成ケイ酸アルミニウムでは 1: 4, 1: 2 (B: A) で混合性不良であったが 1: 4, 1: 2, 1: 1 (A: B) では良好であった。IV は顆粒剤に規定される粒子であるにもかかわらず結晶乳糖以外の散剤との混合性が良好であるのは、その粒子が正六面体で表面が非常に粗であるためと考えられる。結晶乳糖との混合性の悪いのは形態差および密度の差が主な原因と考えられる。

以上の通り、物性の異なる 4 種類の散剤に ^{113m}In をラベルした着目成分 (A) を用いて造粒製剤の混合性評価を行なう本法は、計量調剤において、一般の散剤との混合性を予測する上にきわめて有効な方法である。