

## 流動層造粒法にて製した細粒剤および造粒散剤の粉末製剤との混合性

幸保文治<sup>\*1</sup>, 井上滋子<sup>\*2</sup>

日本大学板橋病院薬剤部<sup>\*1</sup>, 都立荏原病院薬剤科<sup>\*2</sup>

### Mixing of Powders and Fine Granules Made by Fluidized Bed Granulation

BUNJI KOBO<sup>\*1</sup> and SHIGEKO INOUE<sup>\*2</sup>

Pharmacy, Nihon University Itabashi Hospital<sup>\*1</sup>, and Pharmacy, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital<sup>\*2</sup>

Mixing of powders and fine granules made by fluidized bed granulation that were different in particle size distribution was examined. It is prescribed in the Pharmacopoeia of Japan that more than 75% of total fine granules pass through No. 32 (500  $\mu$ ) sieve and remain on No. 150 (105  $\mu$ ) sieve, and not more than 10% of total fine granules pass through No. 200 (74  $\mu$ ) sieve. Using lactose containing pigment as a raw material 2 sorts of fine granules, one having its peak at 42-65 meshes and the other at 65-100 meshes, were made with a fluidized bed granulator by modifying the granulating condition. Mixing experiment with the fine granules using lactose that is different in particle as a model of powder was performed. As a result, in case the mixture ratio was 1:1 the difference in mixing due to the difference in the particle diameter was scarcely observed. In case of the mixture with lactose of a fine particle size the granule having its peak at 65-100 meshes was the best of all in mixing, and in case of the mixture with lactose of a larger particle size the powders made by a fluidized bed granulation which indicated almost the same particle size distribution as the lactose showed the best mixing. In this way, it was found that the granules of a fine particle size were better in mixing with powder drugs on the conditions that they were without dispersiveness and adhesiveness.

第九改正日本薬局方製剤総則に細粒剤が新設され、市販の細粒剤も徐々に多くなった。細粒剤の粒度規定は散剤、顆粒剤の粒度とオーバーラップしている。一方、造粒技術の進歩にともない、市販の細粒剤の中には流動層造粒によって作られるものが多くなってきた。

細粒剤は散剤より飛散性が少なく、混合性がよいことが特長となっている。しかし、その粒度の範囲が大であることから、粒径の大なる方に分布を示す細粒剤と、散剤・細粒剤いずれの規格にも適合する粒度分布を示すものでは散剤との混合性に差があるのではないか、さらに流動層造粒法にて製造した造粒剤で、細粒剤の規定に

は適合せず散剤の粒度に相当するものもあるので、これら3種の造粒剤の混合性を散剤のモデルとして乳糖（粒径の小さいものと市販の結晶乳糖と称する粒径のやや大なるものの2種）を用いて検討した。細粒剤と粉末製剤との混合性についてはすでに青木ら<sup>1,2)</sup>、高取ら<sup>3,4)</sup>、古座谷ら<sup>5)</sup>、幸保ら<sup>6)</sup>の報文のほか、粒形についての坂本ら<sup>7)</sup>の報告など多くの報告がある。青木らは造粒方法として押し出し造粒品、高取らおよび古座谷らは転動造粒品を用いて実験している。

散剤はその定義にみられるごとく、1種の医薬品または2種以上の医薬品を均質に混合したものであるが、單に混合しただけのものと、これに一度造粒操作を加えて製した粒径 350  $\mu$  以下の粉末状の医薬品とでは物性が異なる。ここで造粒して製した散剤を造粒散剤と仮称する。散剤の飛散性を少くする方法の一つにみかけの比重

\*1 東京都板橋区大谷口上町 30-1; 30-1, Oyaguchi, Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo, 173 Japan

\*2 東京都大田区東雪谷4丁目5-10; 5-10, Higashiyukigaya 4-chome, Ota-ku, Tokyo, 145 Japan

を大とする、すなわち重質とすることが考えられる。幸保ら<sup>8)</sup>は造粒して得たみかけの比重が0.5以上の粉末製剤を重質と称することを提案している。

そこでブリリアントブルー・FCF(青色1号)と乳糖を用い流動層造粒を行い、細粒剤粒度適合のもの、細粒剤・散剤両粒度適合のもの、散剤の粒度規定にのみ適合するものの3種を製し、これらと粒度の異なる2種の乳糖との混合性を比較し、細粒剤、造粒散剤の評価への資料とすべく実験し結果を得たので報告する。

### 実験の部

#### 1. 試料

本実験に供した造粒着色乳糖および乳糖は次のとぎものである。

##### A: 造粒着色乳糖

賦形剤: 乳糖 (JP), 結合剤: HPC-L (JP, 日曹)

着色剤: 青色一号

調製法: 流動層造粒装置 (Glatt 社 WSG-5型, 大川原製作所) により乳糖に5% (w/w) HPC-L 水溶液

を噴霧して造粒した。着色剤として用いた青色一号は結合剤中に溶解して添加した。種々の造粒条件により3種の造粒製剤を得た。

B: 乳糖

乳糖 (JP, 吉田製薬) (LSと略す。)

結晶乳糖 (JP, 吉田製薬) (LS-Kと略す。)

以上各造粒着色乳糖、乳糖、結晶乳糖の物性ならびに形態を表1及び写真1~5に示す。

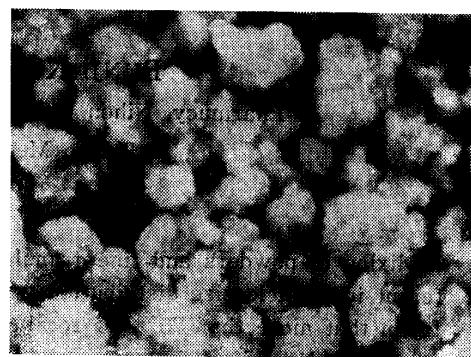


写真1. G (×16)

表1. 各造粒製剤および乳糖・結晶乳糖の物性

測定項目	符 号	G	G P	P	L S	L S-K
比容積 静的 (ml/g) n=5		1.97(1.96~1.98) 1.66(1.62~1.68)	2.07(2.05~2.08) 1.74(1.71~1.78)	1.81(1.80~1.82) 1.54(1.50~1.56)	1.89(1.87~1.91) 1.29(1.28~1.30)	1.45(1.41~1.43) 1.13(1.13~1.14)
粒度分布	28M	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
	32	0.1	0	0	0	0
	42	8.6	0	0	0.8	0
	65	42.2	11.0	4.4	2.3	4.7
	100	18.7	39.5	24.5	1.7	21.1
	150	13.7	27.7	27.0	5.5	27.7
	200	9.8	15.1	21.0	14.0	26.3
	~200	6.9	6.7	23.1	75.5	20.2
落下角 n=5		36.1°	34.6°	34.4°	54°	39°
逃飛率 n=5		% 21.7(20.2~23.0)	% 17.9(16.5~19.0)	% 14.7(14.5~15.5)	5.2(4.5~6.0)	8.5(8.0~9.0)
乾燥減量 %		0.2% 0.3%	0.3% 0.3%	0.2% 0.3%	0.2% 0.2%	0.1% 0.2%
含量 n=10 (500mg/100ml) の吸光度	平均値 標準偏差 変動係数	575.6 1.35 0.23%	737.2 0.87 0.12%	668.07 1.15 0.17%		

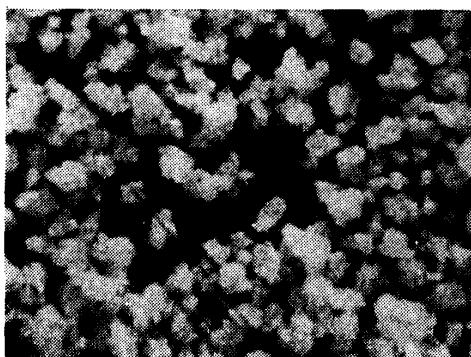
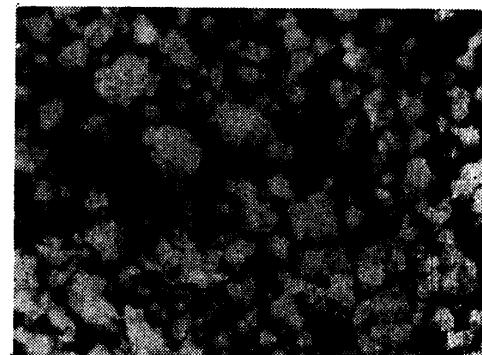
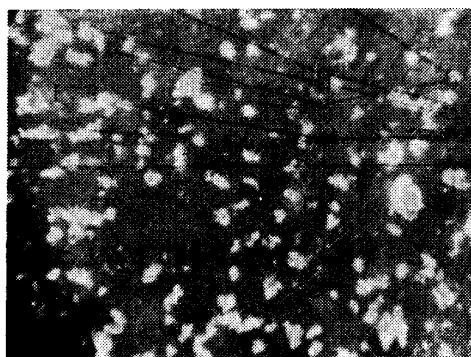
注) G: JP 9 細粒剤粒度規格適合製剤

LS: JP 9

GP: JP 9 細粒剤・散剤両粒度規格適合製剤

LS-K: JP 9

P: JP 9 散剤・粒度規格適合製剤

写真 2. GP ( $\times 16$ )写真 3. P ( $\times 16$ )写真 4. LS ( $\times 16$ )写真 5. LS-K ( $\times 16$ )

## 2. 実験方法

### 2-1. 青色1号の定量法

試量の規定量 (0.1~1.0 g) を精密に秤取し、精製水 100ml をホールピペットで加えて溶解した。この液を試料とし、分光光度計 (日立 Model 100-10) を用い、波長  $633 \text{ m}\mu$  にて吸光度を測定し、予め作成した検量線から含量を計算した。本例では 1~9 mg/ml で直線を示す。

### 2-2. 混合実験

本実験に用いた混合機は調剤用ミキサー・Dulton YM-Q 型 (三英製作所製) である。

まずはじめに混合時間の影響をみた。上記造粒着色乳糖 2 種 (G, P) 20 g にそれぞれ乳糖 (LS) 20 g を加え攪拌し、30秒、60秒、90秒、120秒後に混合容器の中の周囲 4 カ所と中央の計 5 カ所から試料 1 g ずつを採取し、正確に秤量したのち含有色素量を測定した。ついで各造粒製剤とその配合比の影響をしらべた。造粒着色乳糖 3 種 (G, GP, P) と乳糖 (LS, LS-K) 2 種について、それぞれ配合比が 1:9, 3:7, 5:5, 7:3, 9:1 となるよう組合せを作り、造粒製剤と乳糖との和が 20 g となるよう試料を秤取し、攪拌時間を 60秒として混合実験を行った。含量測定については前記と同じであり、混合性は変動係数 CV 値として示した。

## 3. 実験結果

### 3-1. 混合時間の影響

混合時間の影響についての結果は図 1 に示すとおりで、G, P いずれも 60秒間混合した時にもっとも CV 値が低く、混合性がよくなっていることがわかった。

### 3-2. 各造粒製剤と配合比の影響

各造粒製剤と乳糖 (LS) との混合実験の成績を図 2 および図 4 に、各造粒製剤と結晶乳糖 (LS-K) との混合実験の成績を図 3 および図 5 に示した。

図 2, 3 は実験に供した造粒製剤の平均粒径と混合性

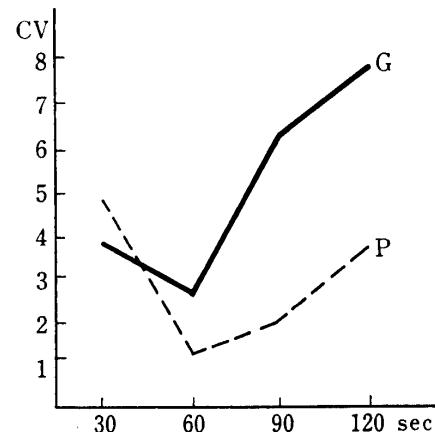


図 1. 混合時間の影響 (乳糖 LS との混合)

配合比 5:5

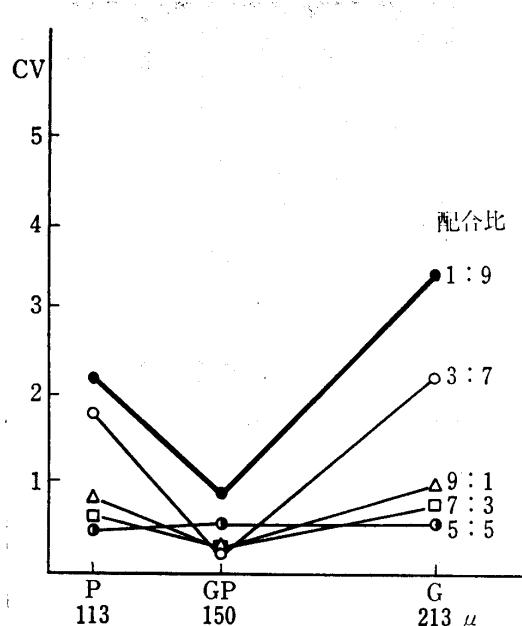


図2. 各造粒製剤と乳糖 (LS) との混合

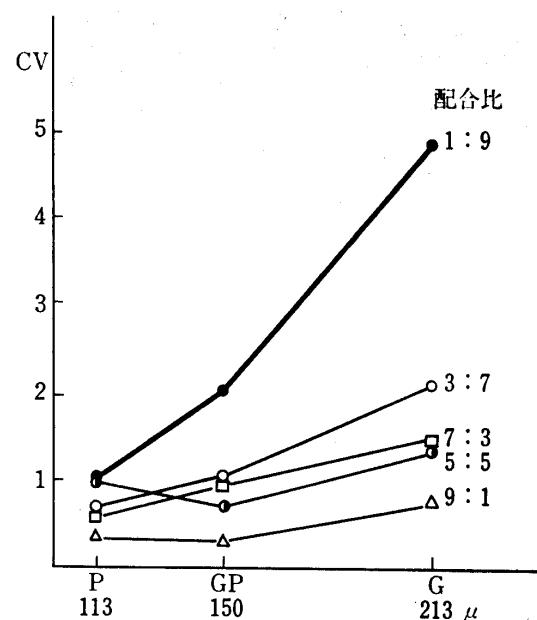


図3. 各造粒製剤と結晶乳糖 (LS-K) との混合

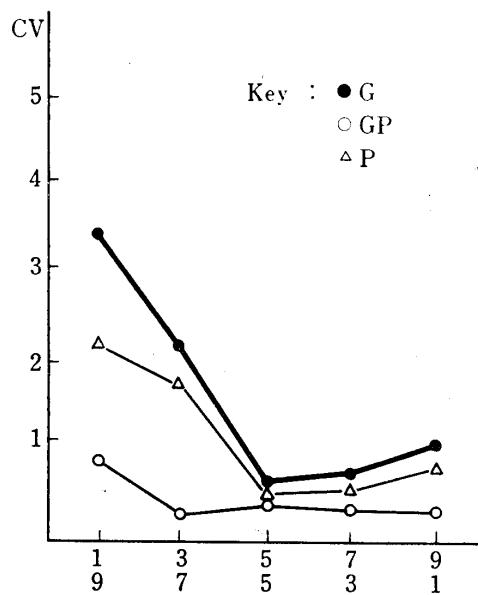


図4. 各造粒製剤と乳糖 (LS) との混合

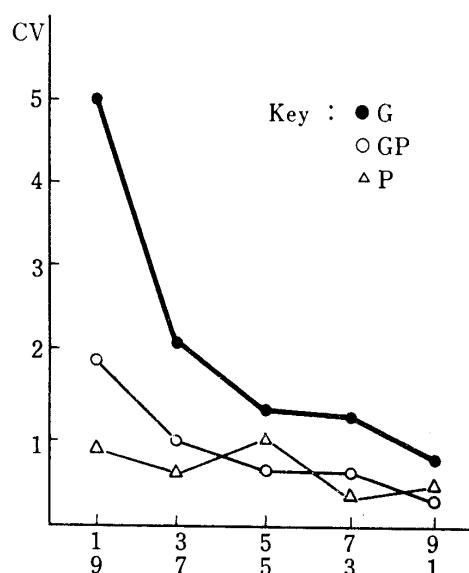


図5. 各造粒製剤と結晶乳糖 (LS-K) との混合

の関係を示している。図2から造粒製剤と微細な粒子の乳糖 (LS) を混合した場合にはいずれの配合比においてもG Pがもっとも良好な混合性が得られることがわかる。そしてGが3種の中ではもっとも劣る結果が得られている。図3からは結晶乳糖を用いた場合造粒製剤の粒径が小さくなるほど混合性が良い傾向がみられることが示されている。

各造粒製剤と乳糖との配合比では造粒製剤の配合比の少い場合、特に粒径の大きいGにおいて混合性が劣るが5:5以上の配合比では粒径の差の影響があまりみられ

ない。

### 結果と考察

流動層造粒法にて製造した色素乳糖の細粒剤ならびに造粒散剤と散剤のモデルとして、乳糖および結晶乳糖を用いてこれらの混合性に関するモデル実験を行った。その結果から以下の考察を行った。

#### 配合剤が乳糖 (LS) の場合

Gでは粒度分布の重なる割合が小さく、すなわち粒径の差がみられ、混合の過程で分離、偏析を生じ変動係数

CV が大きくなるものと考えられ、青木らの細粒 (297~420  $\mu$ ) と微粉末との混合に関する結果に一致する。一方配合剤の LS に粒径の小さい P との混合系では、特に LS の配合比が大きい領域では混合性に影響を及ぼす流動性、付着性等の粉体物性が改善されず CV 値が大きくなつたものと考えられる。中間の粒径の GP ではそれぞれの欠点が小さく、結果的に良好な混合性を示したものと解釈される。

#### 配合剤が結晶乳糖 (LS-K) の場合

図 3, 5 に示されるように LS-K の物性が良好であり、従って P との配合においてもその混合系は良好な粉体物性を与え、混合性は良好である。一方造粒製剤の粒度が GP, G と大きくなるにつれて偏析が大となり、大きい CV 値を示したものと推察される。

配合比の影響については、図 4, 5 に示す通り、被配合剤の造粒製剤の配合比が大きくなるに従い CV 値が小さくなる。しかし、このことは配合剤、LS または LS-K に着目すると、造粒製剤の配合比が大きくなるにつれて LS および LS-K の CV 値は大きくなることが予測される。青木らおよび高取らが混合比 50% (1:1) がもっとも小さい CV 値を与えることを報告しているように、本実験でも 1:1 の混合比がもっとも良好であるようと思われる。

以上の結果から調剤用として用いられている造粒製剤の望ましい剤形像は配合剤の種類により異なり、いちがいに結論づけることは不可能であるが、しかし倍散用賦形剤として従来の微細乳糖に代わって結晶乳糖が繁用されつつある現況からすれば、少なくとも調剤時の混合性

に関する限り、粒子の小さい造粒製剤 (P または GP) が適しているものと思われる。もちろん調剤上の合理化における散剤、細粒剤のるべき姿は混合性によるのみならず、飛散性、付着性など他の諸性質と併せ評価されるべきであろう。以上の点から、微粉発生をできるだけ抑制して製造された造粒散剤は、従来の単に混合されただけの散剤とは異なり、今後細粒剤とともに検討されるべきものと考えられる。しかし、造粒に際し、含量の均一性、GMP 上の配慮が十分考慮されてのことであることはいうまでもない。

**謝辞** 本実験に際し、流動層造粒法による試料の作成にご協力をいただいた、三共株式会社生産技術研究所に感謝する。

#### 文 献

- 1) 青木 大, 福田友昭, 上田尚三, 望月明子: 薬剤学, 27, 106 (1967).
- 2) 青木 大, 福田友昭, 伊勢村陽子, 春名悦子: 薬剤学, 28, 39 (1968).
- 3) 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).
- 4) 高取吉太郎, 酒向鈴春, 林 弘祐, 河野 誠, 川影逸郎, 須原清治: 薬剤学, 30, 116 (1970).
- 5) 古座谷醇, 北浦敏行, 芦田和雄: 薬剤学, 29, 53 (1969).
- 6) 幸保文治, 岩崎由雄, 水野謹爾: 薬剤学, 29, 21 (1969).
- 7) 坂元照男, 小倉敏弘, 前川秀幸: 薬剤学, 28, 301, 304 (1968); 29, 63, 66, 69 (1969).
- 8) 幸保文治, 岩崎由雄, 福田友昭: 薬剤学, 30 (2) 別冊, 30 (1970).