

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
 (26/5) 532 — 541(2000)

錠剤粉碎物中の医薬品の物理化学的性質の検討 および粉碎物の調剤性の評価

花輪剛久*†¹, 河田圭司†¹, 植田理恵†², 伊東明彦†², 大熊盛之†³, 中島新一郎†¹

山梨医科大学医学部附属病院薬剤部†¹

東京女子医科大学病院薬剤部†²

科研製薬株式会社†³

Investigation of the Physicochemical Properties of Medicine in the Ground Tablets and the Evaluation for Dispensing Characteristics of Ground Tablets

TAKEHISA HANAWA*†¹, KEISHI KAWATA†¹, RIE UEDA†², AKIHIKO ITO†²,

MORIYUKI OHKUMA†³ and SHIN'ICHIRO NAKAJIMA†¹

Department of Pharmacy, Yamanashi Medical University†¹

Pharmaceutical Department, Tokyo Women's Medical University†²

Department of Drug Formulation, Development Research Laboratories, Kaken Pharmaceutical Co. Ltd.†³

(Received October 24, 1999)
 (Accepted June 19, 2000)

The effect of grinding of the carbamazepine (CBZ) tablets (Tegretol[®] tablet; Teg-tab.) on the physicochemical properties of carbamazepine was investigated using X-ray diffraction, differential scanning calorimetric and fourier transform infrared spectrophotometric measurements. The ground samples were prepared by grinding Teg-tab. using an electrical tablet grinder or an agate mortar and pestle. There were no changes in the crystallinity of CBZ before and after grinding. In the infrared spectra of the ground sample prepared by the electrical tablet grinder, a peak shift suggesting a molecular interaction between CBZ and its excipients were observed. The dissolution rates of CBZ from the ground samples prepared by using an electrical tablet grinder were faster than those of Tegretol[®] fine granules or the ground samples prepared using the agate mortar and pestle. According to the measurements of the mean diameters of the ground samples, the differences in the dissolution behavior of the ground samples were due to the mean diameter of the ground samples, namely, the smaller the mean diameter by the elongation of the grinding time, the faster the CBZ dissolved. Furthermore, the dispensing characteristics of the ground samples were evaluated. As a result, the dispensing characteristics of the ground samples were observed to possibly greatly depend upon the micromeritical properties of the ground samples, such as the bulk density, compressibility and uniformity.

Key words — grinding, tablet, carbamazepine, physicochemical property, micromeritical property, dispensing

緒 言

小児や高齢者など、錠剤の服用が困難あるいは微妙な用量調節が必要な患者に対して調剤を行う際、剤形として散剤、顆粒剤を有さない医薬品は、錠剤粉碎などの加工を施している^{1,4)}。錠剤の粉碎法としては、錠剤粉碎機もしくは乳鉢、乳棒を用いた粉碎が一般的であり^{1,5)}、このような粉碎方法の違いにより発生する問題点としては、粉碎物の吸湿、粉碎物中の主薬の安定性変化および溶出挙動の変化などが考えられる⁶⁾。しかし、粉碎方法、時間の違いにより生じ得る製剤中の医薬品結晶の状態、分子状態に着目し、検討した文献は少ない。そこで本実験ではてんかん治療剤として汎用されているカルバマゼピン (CBZ) 錠 (テグレート®(200) 錠: Teg-tab.) をモデル錠剤とし、粉碎方法、時間を種々変化させ調製した粉碎物の粉体物性、粉碎物中の CBZ の結晶性、分子状態、熱的挙動、溶出挙動などの変化を検討した。さらに、粉碎物を実際に調剤する場合を想定し、調剤性の検討を行い、市販の細粒 (テグレート®細粒: Teg-FG) と比較検討した。

方 法

1. 使用薬剤および試料

テグレート® (200mg) 錠 (Teg-tab)、テグレート®細粒 (Teg-FG)、カルバマゼピン (CBZ) はノバルティスファーマ株式会社製の製品を用いた。各試料とも使用直前まで $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、 $65 \pm 2\%$ RH 環境下に保存した。

2. 粉碎試料の調製

Teg-tab, 50錠を錠剤粉碎器 (小西製作所製 KC-HUK 型) またはメノウ乳鉢中 (内径150mm) に

それぞれ投入し、種々の時間で粉碎した。メノウ乳鉢中の粉碎では、試料の飛散、跳避を避けるため、ポリ塩化ビニル製の袋中で粉碎を行った。さらに粉碎物を60meshのふるいで篩過し、粉碎試料とした。なお、本文中では粉碎して得られた試料を粉碎物、錠剤粉碎機で粉碎 (機械粉碎) して得た試料を機械粉碎物、メノウ乳鉢中で粉碎 (乳鉢粉碎) して得た試料を乳鉢粉碎物と略す。

3. 粉末 X 線回折測定

理学電機2027型 X 線回折装置を用いた。X 線は Ni フィルター、CuK α 線を用い、30kV, 15 mA, スリット幅0.15mm, スキャン速度 $4^\circ/\text{min}$, 時定数0.5s, カウントレンジ2000cps の条件で測定した。

4. 赤外吸収スペクトル測定

ニコレ社製5-ZDX型フーリエ変換赤外 (FTIR) 分光光度計を用いた。スキャン回数は10回、ヌジョール法により行った。

5. 示差走査熱量 (DSC) 測定

DuPont 社製 TA9900型 DSC を用い、液体用密封パンを用い、試料重量約2 mg, 窒素ガス気流 (60mL/min) 下、昇温速度 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ で行った。

6. 溶出試験

第十三改正日本薬局方、溶出試験法第2法パドル法に従った。なお、試験液は精製水500mLを用い、温度 37°C 、パドル回転数100rpmとした。CBZ200mg 相当量の試料を投入後、一定時間毎に試験液5 mLを採取し、フィルター (エキクロディスク; $0.45 \mu\text{m}$) を用いてろ過し、島津製作所製 UV-240型分光光度計にて286nmにおける紫外吸収を測定し、あらかじめ求めた検量線より溶出した CBZ 量を決定した。

7. 粉体特性の測定

1) 粒子の形状観察

(株)トプコン製 ABT-55走査型電子顕微鏡を用い、粒子形状および表面観察を行った。

2) 試料の粉体特性値

粉碎物および Teg-FG の粉体特性 (均一性、ゆるみ見掛け比重、固め見掛け比重、安息角、スバ

^{†1} 山梨県玉穂町下河東1110; 1110, Shimokato, Tamaho-cho, Yamanashi, 409-3898 Japan

^{†2} 新宿区河田町8-1; 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8666 Japan

^{†3} 静岡県藤枝市源助301; 301, Gensuke, Fujieda-shi, Shizuoka, 426-0054 Japan

チュラ角)をホソカワミクロン(株)製パウダーテスターを用いて測定した。また、各粉体特性値から Carr の流動性指数を求めた。

3) 粒子径の測定

試料を東日コンピュータ(株)製 PD-10S 乾式分散装置にて $1.0\text{kg}/\text{cm}^2$ の分散圧で分散させ、同社製 LDSA-1400A レーザー光散乱装置により測定した。

8. 調剤性の評価

河野らの方法⁷⁾に従い評価した。自動分包機として東京商会(株)製 TOSHO・OMP-90を用いた。フィーダーの間隔は一定(同機の設定で25)とし、振動強度は通常調剤において使用されている振動強度を「弱(weak)」、「中(middle)」、「強(strong)」(同機の振動設定でそれぞれ65, 70, 75)の3段階に変化させ、試料21gを実際に分包した。分包後、全体または1包毎に重量測定を行い、「平均重量」、「変動係数」、「重量減少」、「分割時間」を測定した。分割時間は、試料がフィー

ダーから分割マスに落下し始めた時点から、分割が終了した時間とした。

結果および考察

1. 粉碎による CBZ の結晶性、分子状態、熱的挙動の検討

CBZ には5種の多形が存在し、吸湿、加熱等により相転移することが知られている⁸⁾。そこで、粉碎機およびメノウ乳鉢中における粉碎時における CBZ の多形転移の有無を検討した。

1) 粉末 X 線回折測定による検討

粉碎による Teg-tab. 中の CBZ 結晶への影響を検討するため、粉末 X 線回折測定を行った。

Fig. 1 に機械粉碎物および乳鉢粉碎物の粉末 X 線回折パターンを示す。Fig. 1 (a) に示した CBZ 結晶の粉末 X 線回折パターンには $2\theta = 12.5, 15.0, 15.5, 18.0, 19.0, 20.0, 27.4^\circ$ などに特徴的な回折ピークが認められた。金庭らは、CBZ の結晶性粉末について結晶多形、溶媒

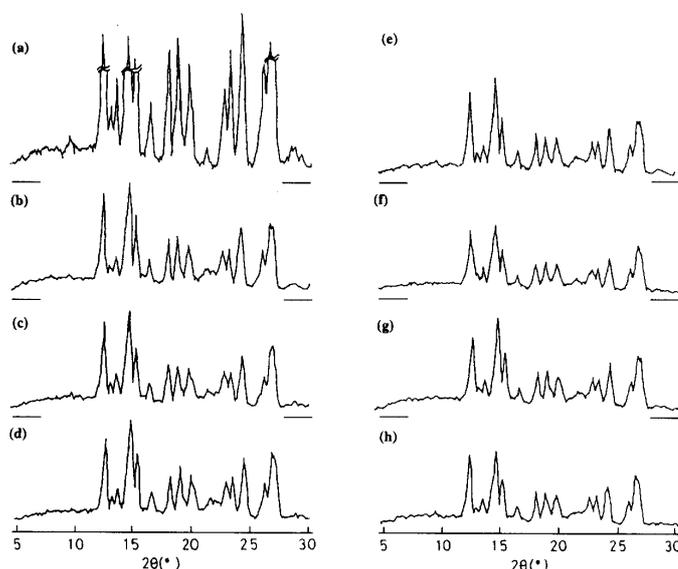


Fig. 1. X-ray Diffraction Patterns of CBZ Crystals and the Ground Samples Prepared by Grinding the Teg-tab. with Various Methods and Grinding Time (a) CBZ Crystals

Teg-tab. were ground with using the agate mortar and pestle for ; (b) 2 min, (c) 3 min, (d) 5 min

Teg-tab. were ground with using the electrical tablet grinder for ; (e) 30 s, (f) 2 min, (g) 3 min, (h) 5 min.

和物など5種の存在を確認している⁸⁾。本実験で用いたCBZ結晶の回折ピークは $2\theta = 27.4^\circ$ に特徴的な回折ピークを持ち、金庭らの分類⁸⁾において湿気に対して安定なForm Iに相当するものであると考えられる。Form I由来の回折ピークは機械粉碎物、乳鉢粉碎物のいずれの粉末X線回折パターンにも認められた。機械粉碎物の回折パターンでは、回折強度に若干の低下が認められたものの、CBZ結晶由来の回折ピーク位置に変化は認められなかった。このことから、本実験における粉碎条件はTeg-tab.中のCBZの結晶性に影響しないと考えられる。

2) 赤外吸収スペクトル測定

粉碎によるCBZの分子状態の変化をFTIR測定により検討した。Fig. 2に機械粉碎物および乳鉢粉碎物の赤外吸収スペクトルを示す。Fig. 2(a)に示すCBZ結晶の赤外吸収スペクトルには $1594, 1619\text{cm}^{-1}$ に第Iアミドのアミンの変角振動の吸収帯(アミドII吸収帯)が認められた⁸⁾。

また、 1677cm^{-1} には第Iアミドのカルボニル基の伸縮振動の吸収帯(アミドI吸収帯)が認められ、それぞれ、Form Iに特徴的な吸収スペクトルを示した。これらの吸収ピークは乳鉢粉碎物[Fig. 2(b)-(d)]においても認められた。一方、機械粉碎物[Fig. 2(e)-(h)]では、第Iアミドのアミンの変角振動由来の吸収ピークがそれぞれ $1597, 1623\text{cm}^{-1}$ へとシフトした。仲井らは結晶セルロースと医薬品結晶とを混合粉碎すると、医薬品分子が結晶セルロースにより形成される分子間水素結合網中に単分子的に分散し、医薬品の結晶状態、分子状態が変化することを報告している⁹⁾。本実験においても、Teg-tab.はCBZの賦形剤として結晶セルロースを含有していることから、粉碎によりCBZ分子が他の成分と水素結合など、何らかの相互作用をしたものと考えられる。

3) 粉碎物の熱的挙動の検討

粉碎によるCBZの状態変化をさらに検討する

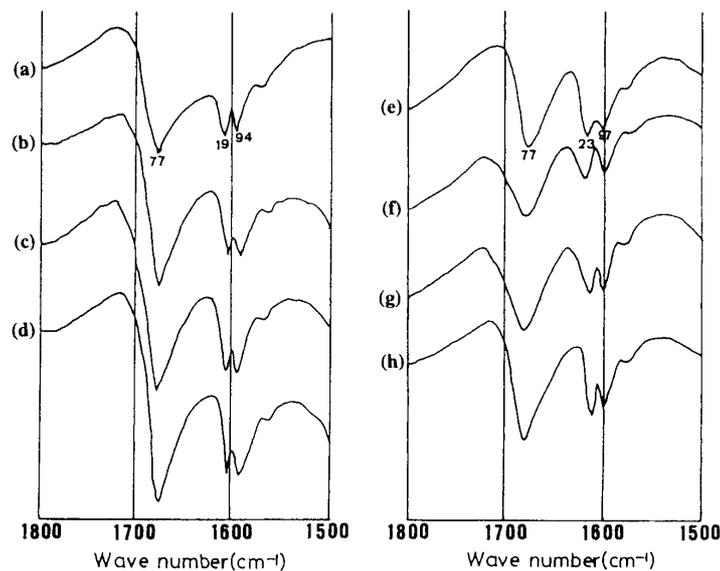


Fig. 2. FTIR Spectra of CBZ Crystals and the Ground Samples Prepared by Grinding the Teg-tab with Various Methods and Grinding Time (a) CBZ Crystals

Teg-tab were ground with using the agate mortar and pestle for ; (b) 2 min, (c) 3 min, (d) 5 min

Teg-tab were ground with using the electrical tablet grinder for ; (e) 30 s, (f) 2 min, (g) 3 min, (h) 5 min.

ため、DSC測定を行った。Fig. 3には種々の粉碎時間で調製した試料のDSC曲線を示す。Fig. 3 (a)に示すCBZ結晶のDSC曲線には170°Cを開始温度とするCBZ結晶のForm Iの融解由来の吸熱ピークが認められた⁸⁾。その後、Form IIIへの転移に基づく発熱ピークが認められ、その融解が188°Cを開始温度とする吸熱ピークとして現れている⁸⁾。これらの熱的挙動はいずれの粉碎物にも認められ、Form Iと同様の熱的挙動を示した。このことから、粉碎によりCBZ結晶の熱的挙動への影響はないものと考えられる。

以上、粉末X線回折測定、赤外吸収スペクトル測定、DSC測定によりCBZの結晶および分子状態の変化を検討した結果、機械粉碎物のIRスペクトルに錠剤中の賦形剤との相互作用を示唆するピークシフトが観察された。しかし、いずれの粉碎方法においても粉末X線回折パターン、DSC曲線には変化が認められなかったことか

ら、メノウ乳鉢による粉碎をはじめ、錠剤粉碎機においても回転刃による剪断力、および粉碎時に発生する熱によるTeg-tab.中のCBZの多形転移はないものと考えられる。

2. 粉碎物からのCBZの溶出挙動

乳鉢粉碎物からのCBZの溶出挙動

Fig. 4 (a)に乳鉢粉碎物からのCBZの溶出挙動を示す。本実験系においても比較のためCBZ結晶、Teg-FGの溶出挙動を示した。Teg-FGは試験開始直後よりCBZの溶出が認められ、図には示さなかったが、試験開始120min後には全量溶出した。乳鉢粉碎物は、粉碎時間の延長に伴い溶出率も増加し、5min粉碎物はTeg-FGよりも高い溶出率を示した。

一方、機械粉碎物では[Fig. 4 (b)], 30sの粉碎ですでにTeg-FGより高い溶出率を示し、粉碎時間の延長に伴いさらに溶出率の増加が認められ、5min粉碎物の場合、試験開始30minで100%

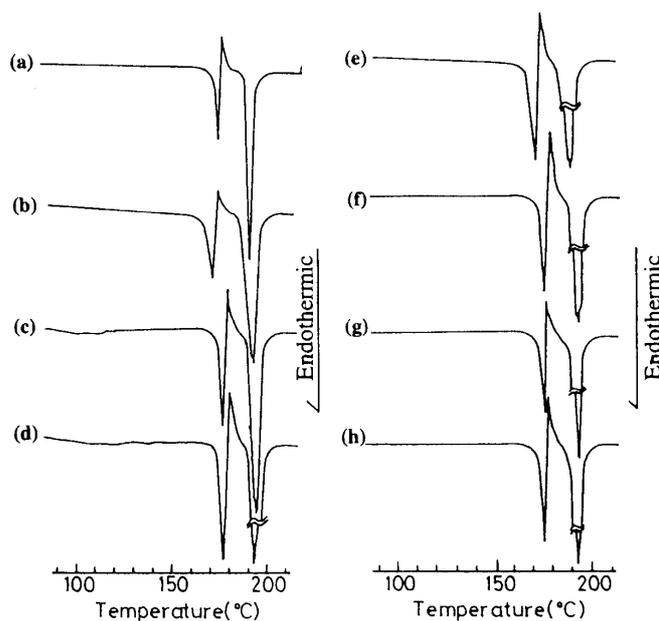


Fig. 3. DSC Curves of CBZ Crystals and the Ground Samples Prepared by Grinding the Teg-tab with Various Methods and Grinding Time (a) CBZ Crystals Teg-tab. were ground with using the agate mortar and pestle for ; (b) 2 min, (c) 3 min, (d) 5 min Teg-tab. were ground with using the electrical tablet grinder for ; (e) 30 s, (f) 2 min, (g) 3 min, (h) 5 min.

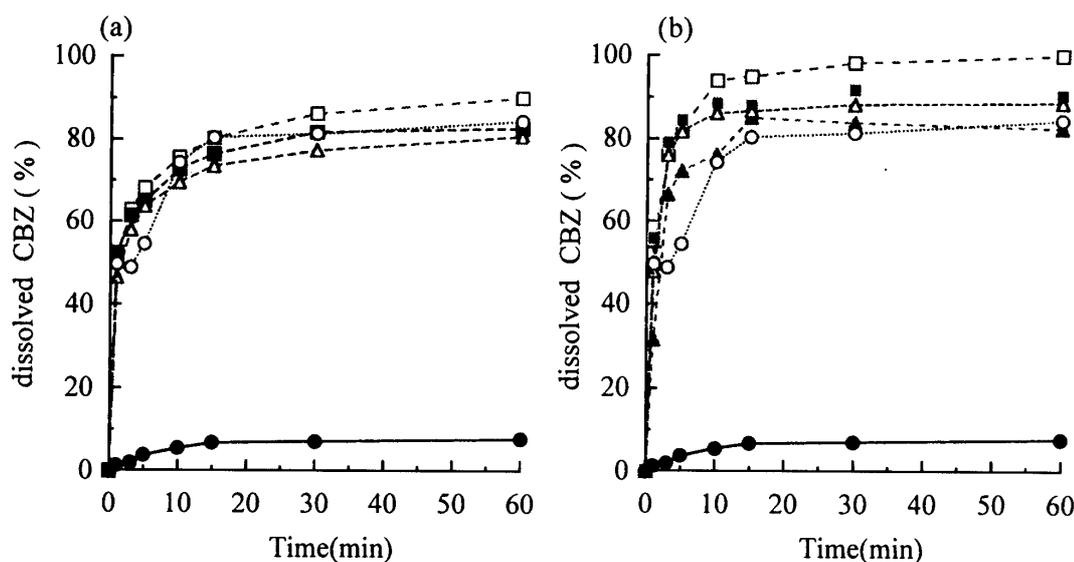


Fig. 4. Dissolution Profiles of CBZ from the Ground Samples Prepared by Grinding the Teg-tab with Various Methods and Grinding Time

(a) Teg-tab were ground with using the agate mortar

●; CBZ crystals, ○; Teg-FG, △; ground for 2 min, ■; ground for 3 min, □; ground for 5 min

(b) Teg-tab were ground with using the electrical tablet grinder

●; CBZ crystals, ○; Teg-FG, ▲; ground for 30 s, △; ground for 2 min, ■; ground for 3 min, □; ground for 5 min

溶出した。

3. 粉碎試料の粉体特性

本実験の粉碎条件では Teg-tab 中の CBZ の分子状態、結晶状態にはほとんど影響しなかったが、粉碎時間による溶出挙動には違いが認められた。その原因を追及するため、粉碎試料の表面観察および粉体特性値の検討を行った。

1) 粒子の形状観察

Fig. 5 に Teg-FG および種々の条件により調製した Teg-tab 粉碎試料の走査電子顕微鏡写真を示す。Teg-FG はほぼ均一な球状を呈したのに対し、乳鉢粉碎物は塊状または圭角状を呈し、十分粉碎されている部分とされていない部分が混在している。また、繊維状の粒子が混在しており、十分微細化されていないものと考えられる。さらに本論文には示さなかったが高倍率の観察では、いずれの粉碎試料においても大粒子表面に小粒子が付着した様相を呈した。一方、機械粉碎物は不均

一ではあるが乳鉢粉碎物よりも細かい粒子にまで粉碎されている。

2) 粉碎試料の粉体特性

Table 1 に Teg-FG および粉碎試料の粉体特性値を示す。平均粒子径は Teg-FG が $172.4 \mu\text{m}$ であったのに対し、乳鉢粉碎物の平均粒子径は粉碎時間の延長に伴い減少し、5 min 粉碎物では $37.6 \mu\text{m}$ と、Teg-FG の平均粒子径の約 22% であった。また、機械粉碎物においては乳鉢粉碎物よりもさらに低値を示し、粉碎 10 min の試料は $14.7 \mu\text{m}$ と、Teg-FG の平均粒子径の約 9% であった。

安息角は粉碎時間の延長に伴い増加し乳鉢粉碎物では 3 min 以降、 $43.0-43.5^\circ$ 、機械粉碎物では粉碎 15 s で、5 min 乳鉢粉碎物の安息角よりも高値を示し、3 min 以降は $50.0-51.0^\circ$ で推移した。また、同時にスパチュラ角の観察においても同様の傾向が認められ、粉碎時間の延長に伴い流動性が悪くなる傾向を示した。

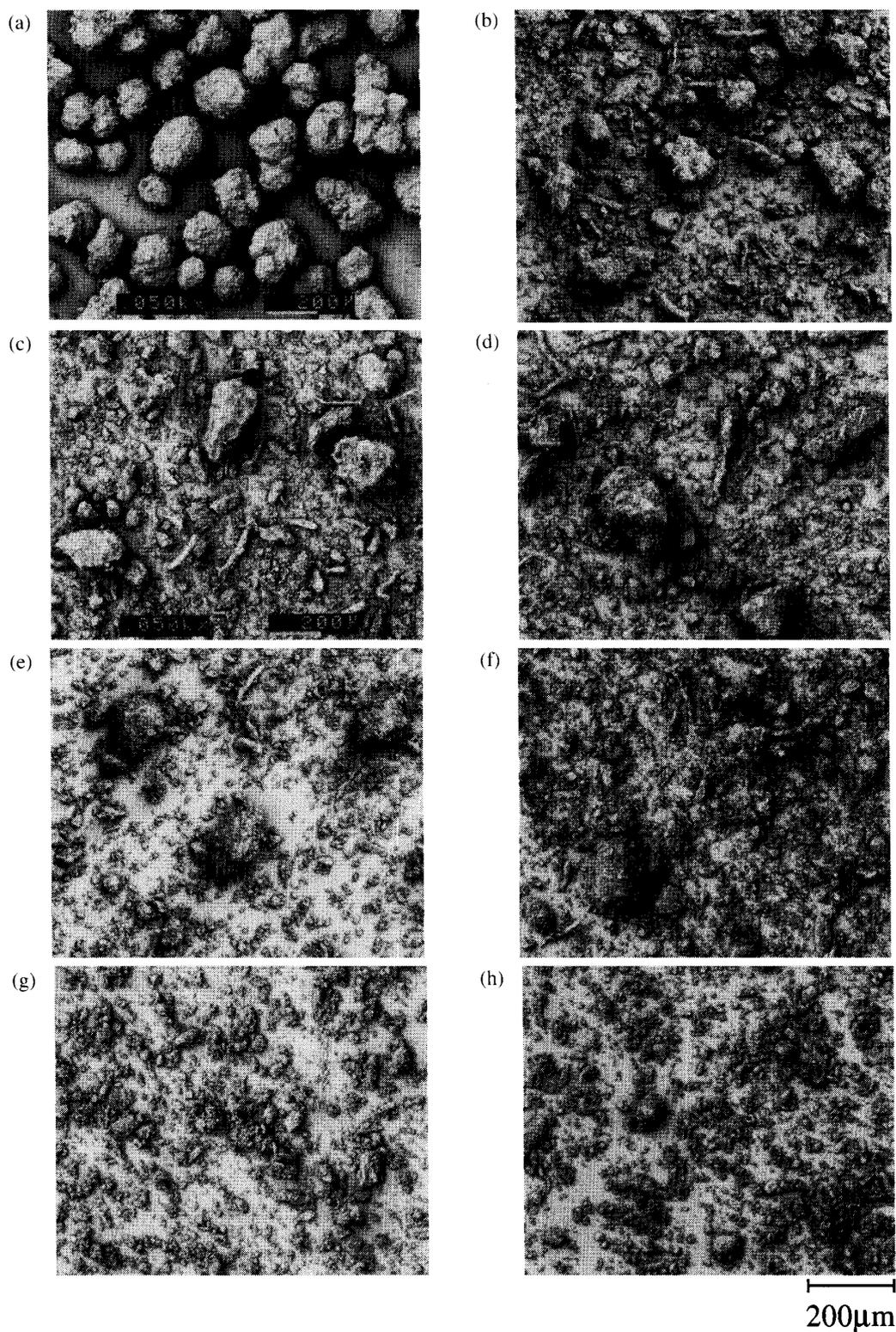


Fig. 5. Scanning Electron Micrograph of Teg-FG and Ground Samples Prepared by Grinding the Teg-tab. with Various Methods and Grinding Time

(a) Teg-FG

Teg-tab. were ground with using the agate mortar and pestle for ; (b) 1 min, (c) 3 min, (d) 5 min

Teg-tab. were ground with using the electrical tablet grinder for ; (e) 15 s, (f) 1 min, (g) 3 min, (h) 5 min.

Table 1. Micromeritcal Properties of Teg-FG and Ground Samples of Teg-tab

| Sample | Grinding time (min) | Mean diameter (μm) | Angle of repose ($^{\circ}$) | Angle of spatula ($^{\circ}$) | Aerated bulk density (g/mL) | Packed bulk density (g/mL) | Compressibility (%) | Uniformity | Carr's fluidity index |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------|------------|-----------------------|
| Teg-FG | | 172.4 | 36.5 | 34.2 | 0.56 | 0.65 | 13.3 | 2.0 | 83.0 |
| Ground with agate mortar and pestle | | | | | | | | | |
| | 1 | 44.4 | 42.0 | 65.2 | 0.52 | 0.83 | 37.6 | 11.0 | 50.5 |
| | 3 | 38.2 | 43.5 | 66.5 | 0.54 | 0.84 | 35.9 | 12.4 | 52.5 |
| | 5 | 37.6 | 43.0 | 67.7 | 0.54 | 0.86 | 37.3 | 12.8 | 50.0 |
| Ground with tablet grinding machine | | | | | | | | | |
| | 0.25 | 28.1 | 46.0 | 67.4 | 0.51 | 0.87 | 41.7 | 10.4 | 46.5 |
| | 0.5 | 20.7 | 48.0 | 67.0 | 0.45 | 0.84 | 46.2 | 10.1 | 42.0 |
| | 1 | 19.2 | 49.0 | 70.2 | 0.41 | 0.80 | 48.8 | 9.9 | 42.0 |
| | 3 | 15.3 | 51.0 | 70.5 | 0.38 | 0.75 | 49.1 | 9.0 | 43.0 |
| | 5 | 14.7 | 50.0 | 70.2 | 0.37 | 0.73 | 49.4 | 9.0 | 43.0 |
| | 10 | 14.7 | 51.0 | 68.5 | 0.34 | 0.70 | 51.8 | 9.0 | 43.0 |

ゆるみ見掛け比重, 固め見掛け比重については, とともに乳鉢粉碎物がほぼ一定の値を示したのに対し, 機械粉碎物では粉碎時間の延長に伴い減少し, 平均粒子径の変化を反映する結果となった。これらの値から圧縮度を算出したところ, 乳鉢粉碎, 機械粉碎物ともに Teg-FG (13.3%) の 2.7–3.9倍高い値を示した。一般に, 20%を超える圧縮度を示す粉体は流動性が悪く, ホッパーの架橋現象が強くなるといわれており, 特に圧縮度が40–50%の粉体では, ホッパー中で長く制止させると排出が極めて困難になるとされている¹⁰⁾。

粒度分布の中を表す均一性においても粉碎試料は9.0–12.8となり, Teg-FGとは大きく異なる値を示した。

本実験で得られた試料の流動性の程度を Carr の流動性指数により総合的に評価したところ, 42.0–52.5と, 「あまり良くない」となり, 実際の使用に際しては「何らかの架橋防止対策が必要」という結果となった。

4. 粉碎試料の調剤性

粉碎試料を散剤自動分包機を用いて実際に分包し, 調剤性の検討を行った。Fig. 6 に振動条件「中 (middle)」で分包した際の重量分布を示す。さらに分包物の平均重量, 変動係数, 重量減少, 分割時間を Table 2 に示す。本実験に用いた散剤自動分包機はフィーダーが薬剤を振動により一定量ずつ落下させながら分割マスの並んだ円盤上を

反復往復し, 分包マス中に試料を落下させる方式であるが, いずれの試料においても第1包 (最初の1包) と21包目 (最後の1包) の重量が他よりも高い値を示した。この現象は本実験に限らず, 調剤性がよいとされている顆粒剤, 細粒剤などにも頻発する現象であるが^{11,12)}, これについては各試料に最適な振動数を試行錯誤し, 決定することにより解決できるものと考え, 調剤性に関しては, 分包した散剤は重量偏差が変動係数として6.1%以下, 全量では重量減少が2%以下であることが望ましいとされている¹³⁾。また, 変動係数が10%以上の場合には問題があると考えられる¹⁴⁾。これらの事項をふまえて, 本実験試料の調剤性を評価すると, 乳鉢粉碎物および機械粉碎30sまでの試料は変動係数, 重量減少も大きく, かつ, 分割時間も長かったが, 機械粉碎で粉碎時間1min以上の試料ではホッパーの振動数を「中」または「強」にすることにより変動係数, 重量減少を低く抑えることができ, 分割時間も短縮できることが明らかになった。

調剤性の検討から得られた結果と先に示した粉体特性の検討から得られた結果は一見矛盾しているが, 機械粉碎試料の平均粒子径が3min以降はほぼ一定の値を示し, Carrの流動性指数も同様な値を示していること, 電子顕微鏡による形状観察でも不均一ながら, ほぼ同様な形状を呈していることから, 流動性の悪い散剤も振動数を微妙に

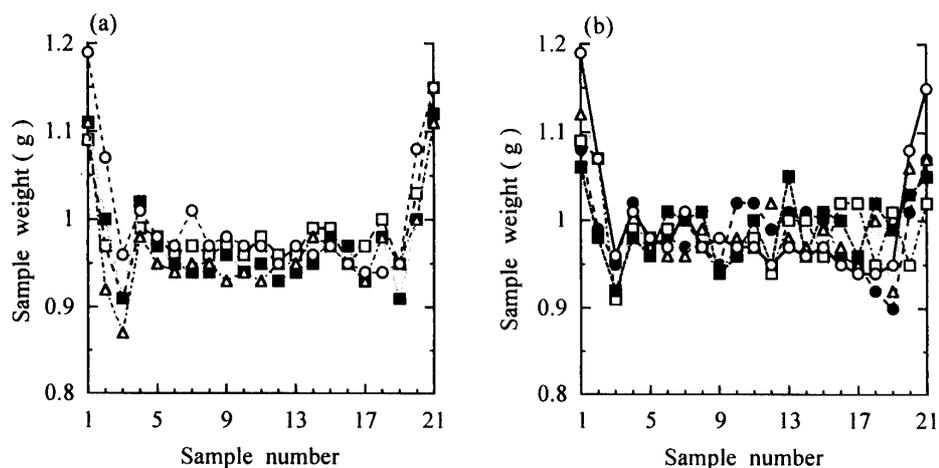


Fig. 6. Dividing Profiles of Teg-FG and the Ground Samples Prepared by Grinding the Teg-tab. with Various Methods and Time

(a) Teg-tab. were ground with using the agate mortar and pestle

○; Teg-FG, △; ground for 1 min, ■; ground for 3 min, □; ground for 5 min

(b) Teg-tab. were ground with using the electrical tablet grinder

○; Teg-FG, △; ground for 1 min, ■; ground for 3 min, □; ground for 5 min, ●; ground for 10 min

Table 2. Dispensing Characteristics of Teg-FG and Ground Samples of Teg-tab

| Sample | Grinding time (min) | Vibration | Average weight (g/pack) | Coefficient of variation (%) | Weight loss (%) | Time of dividing |
|---------------------------------------|---------------------|-----------|-------------------------|------------------------------|-----------------|------------------|
| Teg-FG | | weak | 0.99 | 8.0 | 0.9 | 0'52" |
| | | middle | 1.00 | 6.9 | 0.4 | 0'23" |
| | | strong | 0.99 | 6.7 | 1.1 | 0'15" |
| Ground with agate mortar and pestle | | | | | | |
| 1 | 1 | weak | 0.95 | 5.3 | 4.3 | 7'31" |
| | | middle | 0.96 | 5.8 | 4.0 | 3'53" |
| | | strong | 0.96 | 5.3 | 4.3 | 3'19" |
| 3 | 3 | weak | 0.95 | 4.8 | 3.5 | 5'24" |
| | | middle | 0.97 | 5.7 | 4.1 | 2'05" |
| | | strong | 0.97 | 5.1 | 3.5 | 1'42" |
| 5 | 5 | weak | 0.99 | 4.9 | 2.3 | 4'42" |
| | | middle | 0.98 | 5.2 | 2.2 | 1'56" |
| | | strong | 0.98 | 5.6 | 3.1 | 1'20" |
| Ground with electrical tablet grinder | | | | | | |
| 0.25 | 0.25 | weak | 0.98 | 5.6 | 3.0 | 4'23" |
| | | middle | 0.98 | 5.3 | 3.6 | 2'27" |
| | | strong | 0.97 | 5.1 | 3.4 | 1'24" |
| 0.5 | 0.5 | weak | 0.99 | 6.5 | 2.1 | 3'21" |
| | | middle | 1 | 6.7 | 2.0 | 1'56" |
| | | strong | 0.98 | 5.2 | 2.5 | 1'23" |
| 1 | 1 | weak | 0.99 | 4.8 | 2.1 | 2'34" |
| | | middle | 0.99 | 5 | 2.0 | 1'29" |
| | | strong | 0.99 | 4.4 | 2.3 | 1'05" |
| 3 | 3 | weak | 0.99 | 8.3 | 2.8 | 2'28" |
| | | middle | 0.99 | 3.8 | 2.5 | 1'23" |
| | | strong | 0.98 | 6.2 | 2.7 | 1'05" |
| 5 | 5 | weak | 0.98 | 5.4 | 2.7 | 1'47" |
| | | middle | 0.99 | 4.3 | 1.1 | 1'00" |
| | | strong | 1 | 4.5 | 1.5 | 0'58" |
| 10 | 10 | weak | 0.97 | 6.1 | 3.4 | 2'44" |
| | | middle | 0.99 | 4.4 | 2.0 | 1'24" |
| | | strong | 0.98 | 5.2 | 2.3 | 1'21" |

調節することで散剤自動分包機により調剤可能であることが示唆された。

以上、錠剤の粉碎方法の違いにより起こり得る主薬の結晶性および分子状態の変化に着目し、検討を行った。その結果、本実験系では錠剤粉碎機およびメノウ乳鉢中における粉碎のいずれの方法においてもCBZの結晶性に変化は認められなかった。しかし、粉碎方法、粉碎時間の違いにより溶出挙動および調剤性に違いが認められた。溶出挙動に関しては粉碎過程における平均粒子径の変化が関与しているものと推察され、均一度の高い（均一度の数値としては低い値を取るような）粉体を得るために、分級などにより一定の粒子径の粉体を得る策を講じることにより同様な溶出挙動を示す粉碎物を調製できるものと考えられる。また、調剤性に関しては粉碎試料の流動性が影響しているものと考えられ、やはり均一な粒子径を有する試料を調製すること、分包機の振動数、フィーダー開閉度を適宜調節し、散剤ごとに最適な分包条件を見出すことにより調剤性が向上できるものとする。

われわれは日常業務の中で当然のごとく錠剤粉碎を行い、患者に与薬している。しかし、粉碎により生じ得る物理化学的性質、粉体特性の変化を考慮して粉碎方法、調剤方法を決定しなければ不測の事態も招きかねない。本報で述べた手段による情報提供も今後、薬剤師としての重要な責務になると考えられる。

引用文献

- 1) 長廻貞雄, 石村明彦, 平野栄作, 岩本喜久生, 病院薬学, **20**, 466-473 (1994).
- 2) 田上直美, 金子美香, 鶴田聡, 松下涼子, 岩奥玲子, 中野真汎, 病院薬学, **21**, 37-42 (1995).
- 3) 堀了平, 北澤式文, 奥村勝彦, 横山照山編著, “医療薬剤学” 第2版, 廣川書店, 東京, 1997, p.112.
- 4) 堀岡正義著, “調剤学総論” 第2版, 南山堂, 東京, 1995, p.260.
- 5) 大阪大学病院薬学研究会編, “病院薬局研修ハンドブック” 第2版, 薬業時報社, 東京, 1999, pp.64-68.
- 6) 佐川賢一, 溝口國弘, 小池美重子, 内藤史江, 赤瀬朋秀, 葛西山里子, 小林輝明, 朝長文弥, 月刊薬事, **35**, 587-601 (1993).
- 7) 河野健治, 大熊盛之, 中澤一純, 高松昭司, 河田圭司, 中島新一郎, 大槻恵子, 大谷淑郎, 石川隆康, 粉体工学会誌, **32**, 731-737 (1995).
- 8) 金庭延慶, 山口哲夫, 涉信敏, 大塚誠, 薬学雑誌, **104**, 184-190 (1984).
- 9) Y.Nakai, S.Nakajima, K.Yamamoto, K.Terada and T.Konno, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3419-3425 (1978).
- 10) 横山藤平, “粉体工学便覧”, 粉体工学会編, 日刊工業新聞社, 東京, 1986, pp.142-154.
- 11) 鈴木勝, 宮本昌二, 幸田幸直, 日病薬誌, **36**, 347-351 (2000).
- 12) 山下正秀, 広瀬丈祐, 中村博, 丹野慶紀, 病院薬学, **15**, 215-223 (1989).
- 13) 大熊盛之, 加藤保富, 石川隆康, 大谷淑郎, 河野健治, 高松昭司, 河田圭司, 中島新一郎, 粉体工学会誌, **34**, 17-26 (1997).
- 14) M.Ohkuma, Y.Kato, K.Matsumoto, T.Ishikawa, K.Kawano, S.Nakajima, M.Suzuki, S.Takamatsu and K.Kawata, *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.*, **59**, 113-120 (1999).