

院内製剤硫酸アトロピン散の含量均一性*¹

鈴木一市, 鈴木時紀, 石川安信, 川影逸郎, 藤井喜一郎
 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部*²

Content Uniformity of Atropine Sulfate Powders
 Prepared in Hospital Pharmacy*¹

KAZUICHI SUZUKI, TOKINORI SUZUKI, YASUNOBU ISHIKAWA,
 ITSURO KAWAKAGE, KIICHIRO FUJII
 Pharmacy of Hamamatsu University School of Medicine Hospital*²

(Received December 21, 1981)

In the preparation of 0.1% atropine sulfate powder, the effect of the method of preparation on mixing degree, distribution of particle size and component in different particle size was studied by three different methods using tartrazin as a model. Solution mixing method (SMM) as compared with powder dilution method (PDM) and combined method of SMM and PDM, though the component in different particle size was different, gave a good mixing degree which showed small variance at various sampling weight. Distribution of the component in SMM was affected by material or volume of binder. All the particles in granules which passed through 42-mesh sieve and remained on 200-mesh sieve maintained the 90-110% content when 10% water was used as binder in SMM. Furthermore, packaging procedure had little effect on content uniformity of the powder prepared by SMM and PDM. SMM, if the component in the different size fraction was checked, proved to be a very good method in the preparation of the powders with very low content of active ingredient in hospital pharmacy. Thus 0.1% atropine sulfate powder with good content uniformity was obtained by SMM.

Keywords—atropine sulfate powder; granulation; degree of mixing; content uniformity; distribution of component in different size fraction

はじめに

硫酸アトロピン (以下 At と略) の経口剤は、一般に 100倍あるいは 1000 倍の散剤として調剤に用いられる。At のように非常に少量の主薬を大量の薬品に分散させた散剤を院内で調製する場合、調剤のしやすさよりも主薬の混合度に注意し、主薬の混合法、賦形剤の種類、主薬を溶液状態で混合する溶媒法での溶液の種類および量等の要因が品質にどう影響するかを把握した上で調製することが望ましい。

ジゴキシン錠の製法の検討結果から,¹⁾ 溶媒法の散剤は主薬を段階的に希釈する倍散希釈法の散剤より混合度が良好であり、造粒されて細粒状になるため取り扱いが容易になると思われる。しかし、この造粒された散剤は種々の大きさの粒子が混合された状態であるから、打錠用造粒品と同じように、乾燥時の薬品の移動等により各大きさの粒子中の薬品の含量すなわち粒子径別含量が異なる場合がある。²⁾ このような散剤は調剤時に分級が起ると服用量に過不足を生じる。

著者らはモデル薬品としてタートラジンを選り、製法と品質の関係を混合度や粒度ばかりでなく造粒法で調製した散剤では粒子径別含量からも調査し、その結果に基づいて良好な 1000 倍の At 散を製剤化できたので報告する。

*¹ 第13回日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会(名古屋, 1980年)で発表。

*² 浜松市半田町 3600; 3600, Handa-cho, Hamamatsu-shi, 431-31 Japan

実験の部

1. 試料

着目成分としてタートラジン（以下 Y-4 と略，和光純薬）および At (J.P.)，希釈成分として結晶乳糖（以下 CL と略），粉末乳糖（以下 PL と略），結合剤として水およびバレイショデンプン (J.P.) の 5% 水溶液を用いた。各成分の物性を Table 1 に示す。

2. 1000 倍散の調製 (仕込量 1 kg)

1) 倍散希釈法 (以下 TT と略) : PL に 60 メッシュで篩過した Y-4 を加え，万能混合攪拌機 (以下混合機と略，品川工業製，5DMr) で混合 (63 rpm, 10 分間) して 500 倍散とし次に CL を加えてさらに 10 分間混合し 1000 倍散とする。

2) 溶媒法 : Y-4 を仕込量の 10 および 20% の水に溶解した液を結合剤として CL に加え混合機で捏和 (63 rpm, 5 分間) し，篩過 (12 メッシュ) → 乾燥 (60°C) → 篩過 (32 メッシュ) → 乾燥 (60°C) した GW-10 および GW-20 と 1% の水に溶解した Y-4 を CL に加え混合 (63 rpm, 1 分間) した後，5% デンプン水溶液を 20% 加え捏和 (63 rpm, 5 分間) し以下 GW と同様に操作した GS-20 の 2 法により調製した。

3) 1) および 2) の併用による調製法 (以下 GT と略) : 2) の溶媒法の GS-20 に準じて 100 倍散 (以下 G-100 と略) を調製した後，CL を加えて混合 (63 rpm, 5 分間) し 1000 倍散とする。

3. 測定方法

1) 安息角 : コニシ FK 型安息角測定器を用いた。2) 粒度分布 : 各散剤 20 g を電磁式マイクロふるい振とう器 (筒井理化器) で 32, 40, 60, 80, 100, 150, 200 メッシュのふるいを用い，各粒度毎に分級 (この時 a メッシュを通過し b メッシュにとまる粒度を a/b と略) し，重量

を測定した。3) 粒子径別含量 : 2) で分級した各粒子径の粒子約 0.5 g を精秤し，Y-4 は水に溶解して 428 nm の吸光度を測定した。At は J.P.IX の注射液に準じてフタル酸水素カリウム緩衝液 (pH 5.6) に溶解し，ブロムクレゾールグリーン・NaOH 試液，水およびクロロホルムを加え振とう後，クロロホルム層をとり 416 nm で吸光度を測定した。4) 1 包中の含量 : 各散剤を 15 g 秤量し，コニシ式自動分包機 (727-K10 型でスリット幅を 1/2 および 1/4 にして 30 包に分割分包 (0.5 g/包) した後 No. 1, 8, 16, 24, 30 の 5 ホールの分包品について重量および含量を求め，これらの分包品の含量の変動係数 (以下 CV と略) で分包時のバラツキを評価した。

結果と考察

1. 着目成分として Y-4 を用いた場合

1) 安息角および粒度

Table 1 に示すように TT は安息角が 58°C と大きく流動性が悪いが，他の散剤は 38—47°C であり取り扱い上余り支障はない。TT の粒度分布は PL と CL の粒度分布および混合割合から得られる値とほぼ同じである。GW および GS はいずれも 32/80 メッシュの粒子径の粒度が CL より多くなり造粒されたことを示している。特に GS は GW に比較して粒子が大きく 32/42 メッシュの間に 37% も含まれている。GW と GS の粒度分布の差は結合剤に用いた水とデンプン溶液のちがいであり，デンプン溶液の方が結合力が大きく造粒されやすい。GT は CL より大きな粒子を含む G-100 と CL の 2 つの粒度分布の異なる散剤の混合された系である。以上の結果から製法により種々の粒度の散剤が得られ溶媒法では造粒されて取り扱い易い細粒剤となる。

2) 含量

調剤時に秤量する可能性のある 1 日常用量まで含量を

Table 1. Particle Size Distribution of Materials and Granules

Sample	Distribution of particle size (%)							Angle of response (°)	
	>32	32/42	42/60	60/80 (mesh)	80/100	100/150	150/200		<200
Y-4, PL, At							0	100	—
CL			0	8.7	33.2	35.0	13.2	9.9	41
TT			0	4.6	17.0	20.2	12.7	45.4	58
GW-10	0	9.3	21.6	24.3	18.6	15.6	7.1	3.5	47
GW-20	0	5.7	16.2	26.1	21.5	17.5	8.8	4.1	47
GS-20	0	36.6	27.5	14.4	8.5	7.0	3.3	2.7	42
G-100	0	11.9	26.2	23.5	16.4	14.9	4.8	2.1	—
GT	0	0.8	2.3	15.0	31.6	29.5	13.7	7.1	38

保障する必要があるとの観点から、Atの常用量の1.5mgの1日および14日分に相当するサンプリング量をもって各散剤のY-4含量のバラツキを調査した結果をFig. 1に示した。20gの秤量時にはどの散剤でも含量のCVが1%程度で製法間に差が認められない。しかし、1.5gの時にはTTおよびGTはCVがそれぞれ3.3, 7.5%であるのにGWおよびGSは0.5—1.9%であり、明らかに溶媒法で調製した散剤の方が含量のバラツキが小さい。溶媒法の三者間ではCVは変わらない。溶媒法を併用したGTにおいてCVが特に大きな原因は、少量のサンプリングで100倍の散剤とCLとに分級した結果、極端に混合度が悪化したためと考えられる。

3) 粒子径別含量

流動性が良く、粒度分布に幅のある散剤では詰替や調剤中に分級を生ずることがある。もしこの分級した種々の粒子径の粒子毎に含量が異なれば正確な投与を行うことができない。そこで粒子径別含量を測定した。なおTTは分級しにくいのでこの測定をする必要がなく除外した。

Fig. 2に示すように造粒操作を行った散剤は、各粒子

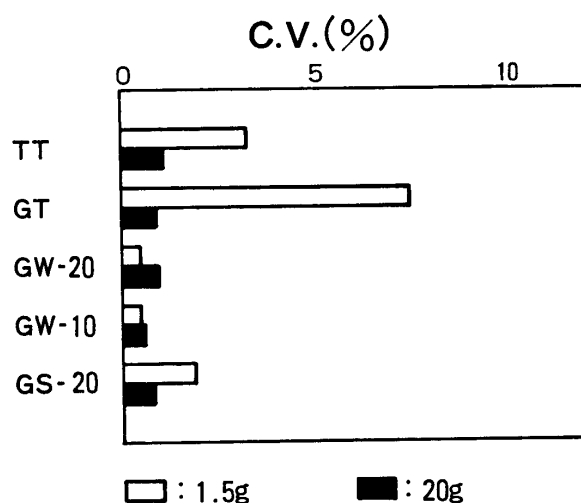


Fig. 1. Variation of Content by Weight of Granule for Dispensing

4) 分包品の含量

1)~3)の特性を有する散剤を分包した時に1包中の含量がどのように変動するかを調査し、その結果をTable 2に示す。どの散剤も1包中の含量のCVは8%以上を示し、スリット幅が $\frac{1}{2}$ の時は $\frac{1}{2}$ の時に比較して3—7%低い値を示している。この値は丹野らの報告³⁾と同様でありかなり大きい。このCVは1包中の散剤の重量が大きく影響しているため、分包された重量に対する含量を算

径の粒子が同一含量を示すとはかぎらない。GSは60/200メッシュの粒子中のY-4の含量は60—80%と低く、32/42メッシュの粒子では112%と高い含量を示している。GWはGSに比較して極端に低含量の粒子は見られず、むしろGW-20のように130—150%と含量の高い粒子が多い。GW-10は200メッシュより大きな粒子はすべて90—110%の間にあり、粒子径別含量のバラツキが最も小さく、たとえ分級しても正確な投与を行える。粒子径別含量の変動には、この結果のように微粒子側で高含量を示す場合と西村らのように低含量を示す²⁾場合がある。GTでは32/60メッシュの間の粒子はほとんどCLで希釈する前のG-100のため含量が10倍にも達し80メッシュより小さい粒子は50%以下と含量が低い。この散剤はG-100とCLの2剤の混合物と考えられG-100の粒度がCLとあまりにも異なるため粒子径別含量が最も悪い散剤になったと思われる。したがってGTは分級により含量の均一性が最も変化する危険性があり、GT法では100倍散と賦形剤の粒度をそろえることが望ましい。以上の結果から同じ散剤でありながら粒子径別含量の挙動が製法によって異なり本測定の重要性を示唆している。

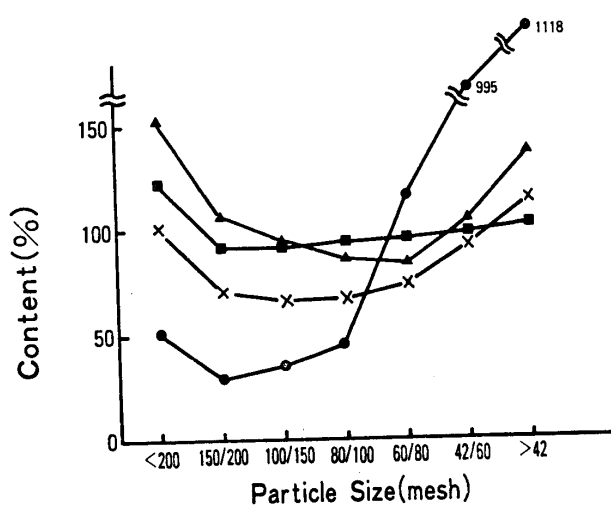


Fig. 2. Effect of Preparation Methods on Distribution of Tartrazine in Different Size Fractions of Granules

● : GT ▲ : GW-20
× : GS-20 ■ : GW-10

出しそのCVを求めた結果、いずれのスリット幅でも1.5gサンプリングした時と同様にGWおよびGSがTTあるいはGTよりCVが小さく1—2%である。GTは他の散剤よりスリット幅の影響を受けやすく $\frac{1}{2}$ から $\frac{1}{2}$ に変えるとCVが3.5から6.1%に上昇する。この現象には分級による不均一化が関与していると思われる。溶媒法の散

剤で粒子径別含量の最も悪かった GS-20 は GT ほどこの現象は起こっていない。もちろんこの現象には分級のしやすさと異常な含量を示す粒子の散剤中の含有率に関係しているため、粒子径別含量だけで分包品の含量の変動を予測することはできない。

2. 着目成分として At を用いた場合

Y-4 を着目成分として検討した結果、倍散希釈法は混合度や取り扱いが溶媒法に比較して悪いため、At 散の調製には GW-10 に準じた溶媒法を採用した。

1000倍 At 散の製法 (1kg仕込)

At 1.0g を 100ml の水に溶解した液を CL 中に添加し混合機 (スクリービーター翼, 63 rpm) で 5 分間混合する。0.1% ブリリアントブルー・FCF 1.0g を加えてさらに 5 分間混合し、12 メッシュ篩過して 50°C で通風乾

Table 2. Variation of Content in Package by Preparation Methods of Tartrazine Granule

Granule	C.V. ¹⁾ Slit gap	Content		Converted content	
		1/4	1/2	1/4	1/2
TT		14.4	18.2	4.6	5.5
GT		8.0	11.2	3.5	6.1
GW-20		10.4	16.5	1.4	1.8
GW-10		10.2	17.6	1.6	1.1
GS-20		11.3	16.4	1.4	1.3

¹⁾ Content of package at No 1,8,16,24,30 hole

Packing method: 0.5g granule in 1 package at 30 divisions with Konishi automatic packing machine (type 727-K10)

燥する。次に 32 メッシュで整粒した後恒量になるまで乾燥して散剤とする。

Table 3. Quality of Atropine Sulfate Powder Prepared in Hospital Pharmacy
1) Distribution

Particle size (mesh)	Frequency (%)	Content (%)
>42	1.8	96.6
42/60	9.6	101.1
60/80	25.4	105.2
80/100	27.4	96.9
100/150	25.1	93.6
150/200	8.5	95.3
<200	2.3	115.8

2) Content : 98.8 %

3) Angle of response : 47°

この At 散は、Table 3 に示したように粒度の規格からは細粒剤であり取り扱いやすい。また、粒度別含量は 32/200 メッシュまでの粒子の含量はいずれも 90-110% にあり各粒子中に At が均一に付着している。以上の結果から、着目成分としてタートラジンをを用いた時と同様に溶媒法の GW-10 に準じた製法を用いると良好な品質の散剤を調製できることがわかった。

まとめ

1. 混合度は、倍散希釈法より溶媒法で調製した散剤の方が優れている。
2. 溶媒法の散剤は、粒度毎に含量が異なり、粒子径別含量の挙動は製法に左右される。しかし、著者らが調

製したどの散剤でも分包時の分級による含量変化はほとんど起こらなかった。

3. 造粒された散、細粒剤については、常用量での含量試験ばかりでなく、粒子径別含量をチェックすることが望ましく、混合度だけから安易に溶媒法を用いて院内製剤を調製することは慎まなければならない。

文 献

- 1) 園部 尚, 蓮見俊士, 吉野 節, 小林洋式, 川田裕溢: 薬剤学, 37, 216 (1977).
- 2) 西村憲治, 武田隆久, 油井悦子, 池田 勝: 薬剤学, 38, 117 (1978).
- 3) 丹野慶紀, 長岡英世, 吉田慎一, 菅原博道, 池田實: 病院薬学, 6, 78 (1980).