

氏名	松田芳久 まつだよしひさ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第98号
学位授与の日付	昭和47年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文種目	医薬品粉末の混合に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 岡田寿太郎 教授 中垣正幸 教授 宇野豊三

論文内容の要旨

固体混合は粉体プロセスの中でも重要な位置を占めるものであり、多岐にわたる薬品工業の製造工程で広く用いられている単位操作である。その取扱いや実操作は各分野において多少異なるが、医薬品工業においては混合製剤が体内に投与された場合に疾病あるいは生命に直接関与するため、製品中の主薬の均一性が特に厳密に確保されねばならない。また製剤面での混合は単に2種以上の医薬品粉末を均等に混和するに留まらず、微量成分の希釈という重要な目的をも課せられており、この点で他の分野における混合とは際立った特異点となっている。そしてこの方面で用いられている粉体は微粉末であるが故にその取扱いが難しく、企業の機密ともからんで混合に関する報告は極めて少ない。

著者は実際の混合に即した高倍率希釈領域での基礎研究が未だ見あたらないのに鑑み、この分野における新しい情報・知見を得べく本研究に着手した。基本的態度としては粉体の付着性と混合の関係および微量混合の妥当性の限界の追求に主眼をおき、サルチル酸、アンチピリン、炭酸水素ナトリウム、バレイショ・デンプンなどの医薬品粉末を用いて実験を行ない、以下の結果を得た。

(1) 低いし中程度の希釈倍率領域でV型および立方体型混合機によるサルチル酸—デンプン系の混合を行ない、混合度に関与する主要な因子について考察した。両混合機の性能を比較すると、微粉系混合では平衡混合状態に達するまでの時間は立方体型の方がやや早い、平衡混合度に関してはその差は認められなかった。許容混合度を設定し、主薬の粒度による最大許容希釈倍率を検定した。また Stange の式による理論平衡混合度をこの系について求め、実際に得られた平衡混合度との比較から希釈倍率が中程度に高まると、いずれの混合機の場合も両混合度はかなり近似することが確かめられた。

(2) 本研究で用いた混合試料粉末ならびに数種の医薬品粉末について、錠剤面を利用した遠心力法により同種粒子間又は異種粒子間の付着力を測定し、粉体工学的な観点から考察を行なった。付着力の主因を粒子接触点に介在する水膜と考へて、付着液の表面張力および毛管力などから結果の裏付けを行なった。更にこの測定法に関係の深い因子(錠剤面の粗さ)をとり上げ、同種粒子間付着力の測定結果について検

討した。この結果本測定法では、代表付着力 f_{50} の値は同一圧縮条件のもとでは錠剤面の粗さには依存せず、極めて再現性のあることが確認されたが、分離—残留率曲線の形状には粗さが関与することが判明したので、顕微鏡観察により粒子—錠剤面の幾何学的接触状態を推定し、これらの相関を論じた。

(3) サリチル酸—炭酸水素ナトリウム系の混合において、両成分の粒度の組みあわせを考慮することにより、付着性の著しい微量成分と流動性の良好な希積成分の混合の際に遭遇する不良混合の原因と対策について考察した。すなわち前項での粒子間付着力の測定結果と機内の粒子群の流動パターン¹⁾の推察により死空間の発現・消滅を説明した。

(4) V型混合機について微量成分の仕込位置による混合の進行状態を知り、併せて機内の粒子群の流動様式を解明するために着目成分に流動性の良好なアンチピリンを、希積成分に流動性の不良な乳糖粉末を用いて機内の21ヶ所での定点サンプリングにより各回転数毎に各スポットにおける微量成分の濃度変化を追求した。2種の仕込位置の採用により、下部仕込の場合粉体混合では粒体の場合のような両筒部での独立な循環流れは認められず、仕込位置から拡散的に濃度分布が広がることが判明した。また上部仕込の場合には粒子群の運動空間が大きいために微弱ながら循環流れの存在を推定した。

(5) 放射性同位元素 ^{125}I で処理したデンプン粒子をトレーサーとして高倍率希積下での混合を行ない、平衡混合状態の安定性を統計的検定によって確認した。更に希積成分の粒度が平衡混合度に及ぼす影響を検討し、Stange の式から得られた近似式による推定を裏付ける結果を得た。また微量混合の妥当性の限界を粒子特性の等しい2成分系の混合について検討し、最小投与単位に基づいて許容基準値以下のバラツキが得られる最大希積倍率を明らかにした。

以上の結果を総合すると、付着性のある微粉末を対象とする医薬品混合の実操作について若干の指針を与え、混合製剤の品質管理に対する認識を新たにする上でいささかの貢献をなし得たものとする。

論文審査の結果の要旨

本論文は、製剤工程の重要な単位操作である医薬品粉末混合に関するものであって、その主眼は高倍率希積時の混合度を調査し、錠剤中の微小含有成分濃度の保証を企図している。

混合機には、V型混合機と立方体型混合機を用い、混合過程を追跡した。そして平衡混合度を Stange の理論式と照合して、その妥当性を確かめた。微量成分の仕込位置による混合速度の相異について、混合機内の粉末の流動形式の解明と粉体間付着分の測定とを行なう必要を認め、V型混合機を用い、数回転毎に定位置でサンプリングして流動形式を明らかにするとともに、一方粉体間付着力の測定のため、直接打錠した錠剤面に同種または異種粉体を散布し、遠心力を作用した後の残留率曲線から付着力を算出した。

混合度を定めるため、微量着目成分の定量を必要とするが、数千倍希積までは、吸収スペクトル法による。数万倍希積における定量には、微量成分を放射性同位元素でマークし、そのカウント数を利用した。

以上の結果を総合して、製剤上の局方規定などに適合するための混合操作について、使用限界を明確にすることができた。

これらの成果は、一般粉体工学に寄与するとともに、薬学においては、特に製剤学領域において、大いに貢献するところがある。よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。