

全自動錠剤分包機ローターカセット内の 温度および湿度の予測

沼尻幸彦¹, 竹井理香¹, 木村聡一郎¹, 上田秀雄¹,
小林大介¹, 山崎眞一², 森本雅憲^{*1}
城西大学薬学部病院薬剤学講座¹
社会保険大宮総合病院薬剤部²

Prediction of Temperature and Humidity in Rotor Cassette of Fully-Automatic Tablet Packaging Machine

Sachihiko Numajiri¹, Rika Takei¹, Soichiro Kimura¹, Hideo Ueda¹, Daisuke Kobayashi¹,
Shin-ichi Yamazaki² and Yasunori Morimoto^{*1}

Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University¹
Department of Pharmacy Services, Omiya Sogo Social Insurance Hospital²

{ Received April 11, 2005
Accepted February 15, 2007 }

The temperature and humidity in our dispensary and that in the cartridge of a fully-automatic tablet packaging machine were analyzed based on the simple assumption that the humidity in the dispensary and the cartridge are about the same every morning and that the water content of the cartridge stays constant over the whole day. From the results of the analysis, an equation for predicting the temperature and the humidity in the cartridge was derived. It enables the temperature and humidity in the cartridge of the fully-automatic tablet packaging machine to be simply predicted solely on the basis of the temperature and humidity in the dispensary. Good agreement between the predicted temperature and humidity in the cartridge and actual measurements confirmed the applicability of the equation to this situation and we conclude that it is a useful means of predicting the temperature and humidity in the cartridge.

Key words prediction, temperature, humidity, fully-automatic tablet packaging machine, dispensary

緒 言

一化調剤は、処方薬剤数が多い患者の服薬忘れの防止や、PTP包装からの取り出しが困難な患者に対して有用であり、高齢化社会に伴い、錠剤・カプセル剤の一化調剤が、多くの施設で実施されている。一化調剤した錠剤・カプセル剤は、PTP包装などの包装形態に比べ、薬剤の識別がしにくくなるため、調剤薬の鑑査の負担が大きくなるなどの欠点があり、錠剤が変色などの状況を生じていても気づきにくいことも示唆されるが、一化調剤の自動化は、調剤業務が効率化され、それに伴い薬の待ち時間が短縮するなどの患者サービスが向上する。自動化で生み出された人的・時間的余裕から、新たな薬剤管理指導業務などの展開の可能性が生じる。さら

に、これまで調剤業務は経験に依存していた部分もあるが、経験年数に依存しないで正確な調剤を行うことが可能となるなどのさまざまなメリットがある。このように一化調剤は拡大の様相を示しているが、手間がかかるため、迅速な調剤を目的として全自動錠剤分包機を導入している病院や保険薬局が多い¹⁾。しかし、全自動錠剤分包機(以下、錠剤分包機と略す)の使用にあたっては、ローターカセット内に無包装状態(以下、バラ錠と略す)で薬剤を充填することから、十分な安定性が反映されているか明らかではない。また、薬剤の安定性だけでなく、湿度に関しては、高湿時に錠剤同志がくっつき合い、1錠のところ2錠が分包されてしまう、あるいは分包時に錠剤がローターカセット中をスムーズに移動せず、錠剤が欠けてしまうといったことが危惧される。しかしながら、錠剤分包機内のバラ錠の安定性に影響を及ぼすと考

* 埼玉県坂戸市けやき台 1 1 ; 1 1, Keyakidai, Sakado-shi, Saitama, 350 0295 Japan

えられるローターカセット内のリアルタイムな温度、湿度の測定に関する利用可能な情報が少ないのが現状である。そのため、錠剤分包機の薬剤の品質管理は、個々の薬剤師の感覚的な判断に委ねられる部分が多くなり、充填されてからローターカセット内に保管されている期間は、施設ごとに異なることが予想される。

そこで、ローターカセット内の薬剤が、どのような環境におかれているかを、社会保険大宮総合病院(以下、当院と略す)の業務時間帯のローターカセット内の温度、湿度を経時的に測定することで明らかにし、このデータをもとに調剤室の温度、湿度からローターカセット内温度、湿度を予測し、その情報を製剤安定性の評価に利用できることを検討した。

方 法

1. 測定機器

錠剤分包機：TOSHO Assist 114 TOPRA SERIES(株式会社トーショー)

ローターカセット：Rotor Cassette(株式会社トーショー)

温湿度計：THERMO-HYGROMETER(THG-9312, アズワン株式会社)

ローターカセットは、図1に示す形状で、錠剤を排出するローター部分と錠剤を蓄える部分からなり、幅70 mm、奥行き100 mm、高さ110 mmである。温湿度計のセンサーは、(シリカゲル乾燥剤付)空ローターカセットの錠剤を蓄える部分の中央、上部のふたより深さ30 mmにセットした。

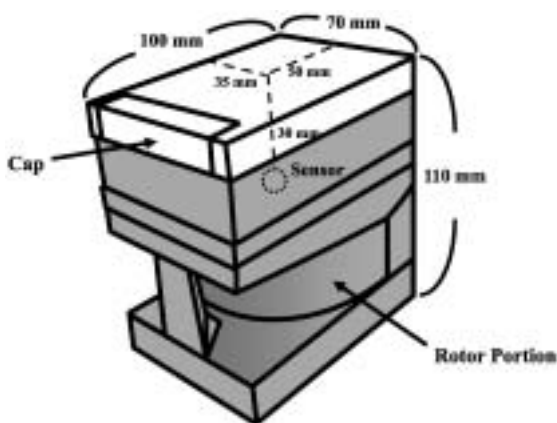


図1. ローターカセットの形状と温湿度計のセンサー設置位置

2. 測定期間

測定期間：平成16年6月1日～平成16年7月9日(土・日、祝日除く21日間)および平成16年9月8日～平成16年10月1日(土日、祝日除く16日間)

3. 温度・湿度の測定

当院は午前8時30分に錠剤分包機のスイッチを入れ、午前9時より調剤を開始し、錠剤分包機を作動させる。午後5時15分にスイッチを切り、夜間はスイッチが切れた状態となっている。スイッチを入れる前の午前8時30分に温度、湿度を測定し、9時より1時間毎に計9回測定した^{**}。スイッチを入れた時の時間を t_0 とおき、スイッチを入れてからの時間を t_h ($h=0.5, 1.5, 2.5, \dots, 8.5$)とした。なお、温湿度計をセットした空のローターカセットを、錠剤分包機のローターカセット収納部位、中段にセットした。

結果および考察

1. 調剤室とローターカセット内の温度・湿度の測定期間内日間変動

全自動分包機近辺の調剤室(*dispensary*)の環境は、測定期間内では調剤室温度(T_{dis})21～28℃、調剤室湿度(H_{dis})26～68%で変動した。ローターカセット内(*Rotor Cassette*)の環境は、ローターカセット内温度(T_{rotor})25.1～32.5℃、ローターカセット内湿度(H_{rotor})24～70%で変動した。なお、調剤室の温度、湿度は、調剤室の環境基準としてすでに定められており²⁾、温度は19～26℃(年間)相対湿度40～70%である。今回の測定結果は、温度および湿度ともほぼ定められた範囲に近いものであった。しかし、この基準は20数年前に作成されたものであり、病院薬局を取り巻く環境の変化に対応した新しい基準が望まれている³⁾。

2. t_0 におけるローターカセット内の温度・湿度

曜日別に調剤室温度(T_{dis}, t_0)からローターカセット内温度(T_{rotor}, t_0)を引いた温度差 $T_{rotor-dis}, t_0 (= T_{rotor}, t_0 - T_{dis}, t_0)$ と調剤室湿度(H_{dis}, t_0)からローターカセット内湿度(H_{rotor}, t_0)を引いた湿度差 $H_{rotor-dis}, t_0 (= H_{rotor}, t_0 - H_{dis}, t_0)$ を図2に示す。火曜日の朝は当直者がおり、他の曜日とはスイッチを入れた時間が異なったため、データからは除いた。それゆえ、火曜日を除いた $\Delta T_{rotor-dis}, t_0$ 、 $H_{rotor-dis}, t_0$ の平均値は、それぞれ0.44℃、9.02%であった。

^{**}予備調査として、全自動分包機中段の左右のローターカセット内の温度、湿度の測定および左右の全自動分包機の開け閉め回数をカウントした。(測定日：平成15年5月12日、5月13日、5月17日；測定時間：8時30分～17時の間で、8時30分から30分毎に計18回測定)測定結果より、錠剤分包機中段の左右ローターカセット内の温度、湿度で差はなく、開け閉め回数にも影響されないため、上記のような時間で測定した。

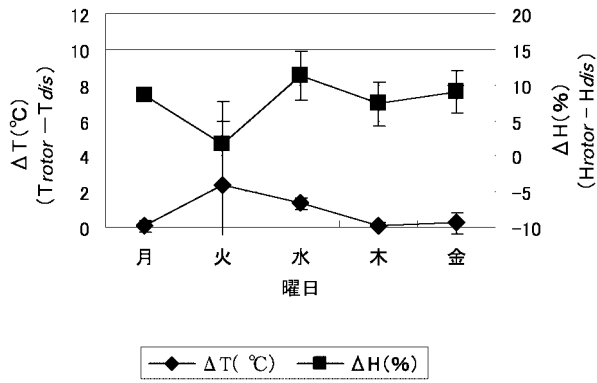


図2. t_0 における曜日別, 調剤室とローターカセット内の温度差および湿度差

3. ローターカセット内の温度・湿度の日内経時変化 ($t_{0.5} \sim t_{8.5}$)

$t_{0.5} \sim t_{8.5}$ までの $T_{dis,t}$ と $T_{rotor,t}$ の経時的変化を図3 a に示す. すべての測定点において $T_{rotor,t}$ が $T_{dis,t}$ よりも高い値となった. また, $T_{rotor,t}$ から $T_{dis,t}$ を引いた差 $T_{rotor-dis,t}$ ($= T_{rotor,t} - T_{dis,t}$) を図3 b に示す. 時間の経過とともに, $\Delta T_{rotor-dis,t}$ は増大する結果となった. 錠剤分包機の作動時のラミネートによって, 熱が発生するためローターカセット内温度が上昇するものと考えられる.

次に, $H_{dis,t}$ と $H_{rotor,t}$ の経時変化を図2 c に示す. $H_{dis,t}$ と $H_{rotor,t}$ で大きな差はみられなかったが, $\Delta H_{rotor-dis,t}$ ($= H_{rotor-dis,t} - H_{dis,t}$) は, 時間の経過とともに, 減少する結果

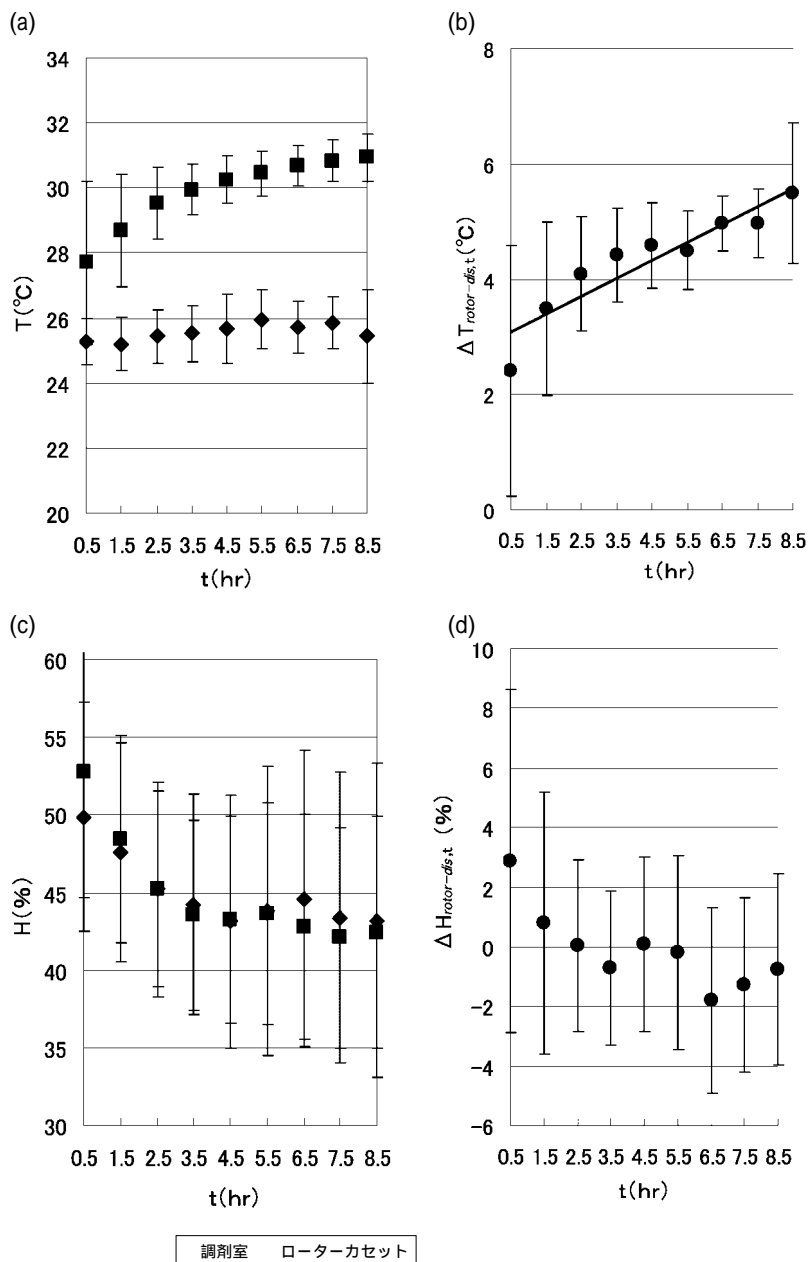


図3. 調剤室およびローターカセット内の温度および湿度 点は平均値 ± S.E. (n = 21)
 a: T_{dis} および T_{rotor} b: H_{dis} および H_{rotor} c: $\Delta T_{(rotor-dis)}$ d: $\Delta H_{(rotor-dis)}$

となった(図3 d)。 $\Delta H_{rotor-dis, t}$ が経時的に下がったのは、ローターカセット内水分量が一定であると考えた時、ローターカセット内の温度上昇に伴って相対湿度が下がるという当然の結果を示しているものと推測される。

4. ローターカセット内の温度・湿度の予測

1)温度予測

(1)スイッチを入れるのみで上昇する温度： $\Delta T_{rotor, 0.5 \sim 10}$
錠剤分包機のスイッチを入れ、調剤をしない状態でのローターカセット内と調剤室の温度差 $\Delta T_{rotor, 0.5 \sim 10}$ を図4に示す。スイッチを入れた後の30分間で0.9の温度上昇が認められるが、それ以後は変化しないことが明らかとなった。この時の温度上昇を計算値として算出した。当院では、 $t_0 \sim t_{0.5}$ は、調剤をしていないため、全自動錠剤分包機のスイッチを入れたことだけで、以下に示す温度上昇が生じることになる。

$$T_{rotor, 0.5 \sim 10} = T_{rotor, 0.5} - T_{rotor, 0} = 27.7 - 26.6 = 1.1() \dots\dots(1)$$

(2)調剤時のラミネートによって発生する熱により上昇する温度

業務時間帯の午前9時以降($t_0 \sim t_{8.5}$)の経時的温度上昇は、ラミネート時の熱の発生により温度が上昇すると考えられる(1パックのラミネート時の温度は130~150である)。そのため、ラミネーティングの回数が増すにつれて、経時的にローターカセット内の温度が上昇し、業務時間帯の最終時刻17時において、調剤室とローター

カセット内の温度差 $T_{rotor-dis, 0.5 \sim 8.5}$ が最大になる。この経時的温度差の増大は、 T と時間 t_h との関係を示した図3 bにおける測定結果を用いた最小二乗法による回帰直線によって以下のように表すことができる(図3 b)。

$$T_{rotor-dis, 0.5 \sim 8.5} = 0.31 \times t_h \dots\dots(2)$$

式(1)と(2)より、 t_h における $\Delta T_{rotor-dis, t}$ 次式で表すことが出来る(図5)。

$$\Delta T_{rotor-dis, t} = 0.31 \times t_h + 1.1 \dots\dots(3)$$

したがって、 t_h における $T_{rotor, t}$ は

$$T_{rotor, t} = 0.31 \times t_h + 1.1 + T_{dis, t} \dots\dots(4)$$

2)湿度予測

測定データより t_0 における $T_{rotor-dis, 0}$ と $H_{rotor-dis, 0}$ は先に示したが0.44, 9.02%であり、 $\Delta T_{rotor-dis, 0}$ は0.44で小さいことから、ここでは無視できる値とみなした。よって、同温度において、常に H_{rotor} の方が、 H_{dis} よりも9.02%高い環境であると仮定した。通常、このような状態においては、調剤室とローターカセット内の水蒸気量に差が生じるため、2相間で平衡状態到達へ向けての水の移動が起こることとなる。しかし、一定の密閉状態にあるとみなされ、平衡速度が極めて小さいと思われるので、調剤室とローターカセット内の水の移動は起こらないものと仮定し、(すなわち、ローターカセット内の水蒸気量は一定であるとみなした) H_{rotor} を算出した(図6)。

今回、飽和水蒸気量 $D^{(T)}$ は飽和水蒸気量の推移表から

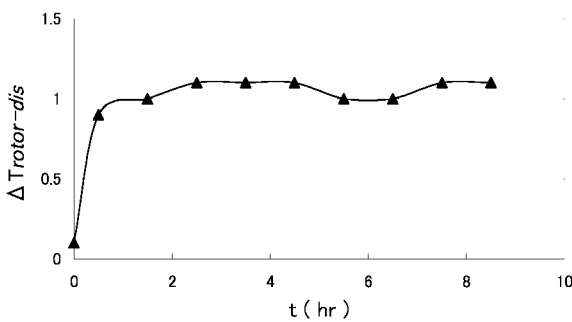


図4. スイッチを入れたのみで上昇する温度

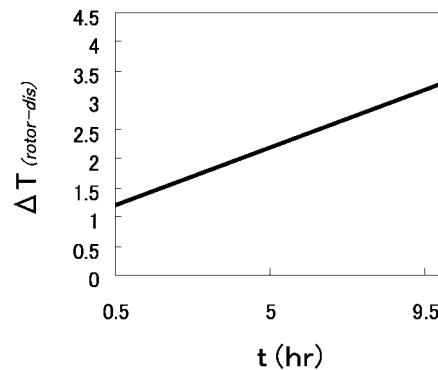


図5. ローターカセット内温度予測式回帰直線

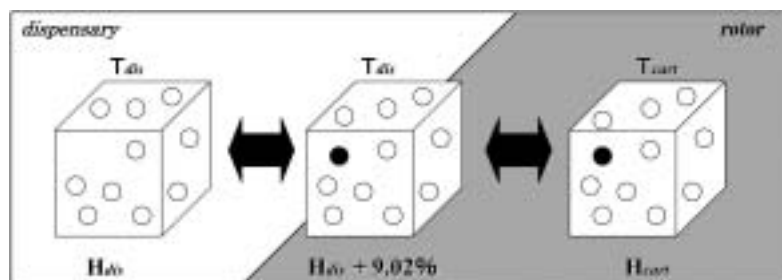


図6. ローターカセット内水蒸気量の予測

表 1. 測定値と計算値の比較

t_h (hr)	$T_{dis,t}$ (°C)	$H_{dis,t}$ (%)	$D^{(T)}$ (g/m ³)	d (g/m ³)	$H_{rotor,t_0}^{T_{dis}}$ (%) *1	$d_{rotor,t_0}^{T_{dis}}$ (g/m ³) *2	$T_{rotor,t}$ (°C) 計算値	$D^{(T)}$ (g/m ³)	$d_{rotor,t}^{T_{rotor}}$ (g/m ³) *3	$H_{rotor,t}^{T_{rotor}}$ (%) 計算値	$T_{rotor,t}$ (°C) 測定値	$H_{rotor,t}^{T_{rotor}}$ (%) 測定値
0	24	44	21.1	9.27	53.02	11.2	25.0	22.5	11.2	49.7	24	44
0.5	26	42	22.3	9.35	-	-	26.2	23.8		47.1	25.8	53
1.5	26	39	23.5	9.18	-	-	27.5	25.6		43.7	28.0	47
2.5	28	38	23.5	8.95	-	-	27.8	26.1		42.9	30.0	43
3.5	26	36	26.3	9.48	-	-	30.1	29.6		37.8	31.0	40
4.5	26	36	23.5	8.48	-	-	28.5	27.0		41.5	31.3	40
5.5	26	38	23.5	8.95	-	-	28.8	27.5		40.7	31.4	40
6.5	26	40	23.5	9.42	-	-	29.1	27.9		40.1	31.5	40
7.5	26	40	23.5	9.42	-	-	29.4	28.4		39.5	31.5	40
8.5	26	40	23.5	9.42	-	-	29.7	28.9		38.8	31.5	40

*1 $H_{rotor,t_0}^{T_{dis}}$ (%) : t_0 時における調剤室温度と同温度時のローターカセット内の湿度 ($H_{rotor,t_0}^{T_{dis}} = H_{dis,t_0} + 9.02$)
 *2 $d_{rotor,t_0}^{T_{dis}}$ (g/m³) : t_0 時における調剤室温度と同温度時のローターカセット内水蒸気量($H_{rotor,t_0}^{T_{dis}}$ 時の水蒸気量)
 *3 $d_{rotor,t}^{T_{rotor}}$ (g/m³) : ローターカセット内温度時のローターカセット内水蒸気量(ローターカセット内を密閉系とし、ローターカセット内温度が変化しても、常にローターカセット内水蒸気量は一定)

最小二乗法により算出した次式で求めた⁴⁾ .

$$D^{(T)} = 5.5329 e^{0.0557T} \quad (T: \text{温度}) \quad \dots\dots(5)$$

t_0 における T_{dis,t_0} での H_{dis,t_0} と調剤室水蒸気量(d_{dis})の関係は以下ようになる .

$$d_{dis} = H_{dis,t_0}^{(T_{dis})} / 100 \times D^{(T_{dis})} \quad \dots\dots(6)$$

$T_{dis,t}$ における $H_{rotor}^{(T_{dis})}$ とローターカセット水蒸気量 d_{rotor} の関係は ,

$$H_{rotor}^{(T_{dis})} = H_{dis,t_0}^{(T_{dis})} + 9.02(\%) \text{であるから,}$$

$$d_{rotor} = H_{rotor}^{(T_{dis})} / 100 \times D^{(T_{dis})} \quad \dots\dots(7)$$

ローターカセット内は密閉系であるため、 t_0 における d_{rotor} は不変である .

よって、 $T_{rotor,t}$ における $H_{rotor,t}^{(T_{rotor})}$ は、

$$H_{rotor,t}^{(T_{rotor})} = d_{rotor} / D^{(T_{rotor})} \times 100 \quad \dots\dots(8)$$

すなわち、 $H_{rotor,t}^{(T_{rotor})}$ は、 T_{dis} と H_{dis} の関数によって表される .

$$H_{rotor,t}^{(T_{rotor})} = (H_{dis,t_0}^{(T_{dis})} + 9.02) \times D^{(T_{dis})} / D^{(0.31 \times t + 1.1 + t_{dis})} \quad \dots\dots(9)$$

式(9)は、ローターカセット内湿度が、調剤室温度ならびに調剤室湿度から予測可能であることを示している .

3)測定値と計算値の比較

上で得られたローターカセット内の温度および湿度の予測に関する式(4)および(8)の妥当性について、実測値と予測式を用いた計算値との比較を行った . 計算値と測定値の間にはかなりよい一致が認められたため(表 1, 図 7), 先に得られた式(4)および(8)は、今回、検討を行った当院において、高い実用性を有しているものと考えられる . しかし、急激な天候変化があった日は、一致しない場合もあった(結果は示していない)ので、その点については、今後の検討が必要であると思われる . また、本検討は、当院での一般的な分包回数をもとに、いくつかの仮定を立てて、予測式を導いているので、何らかの事情により、分包回数が平均分包回数を大きく上回った場

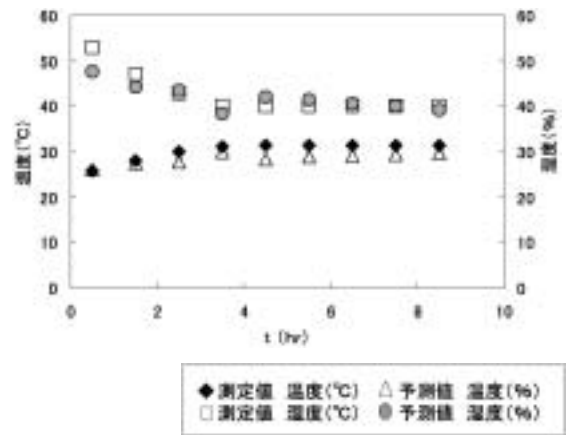


図 7. ローターカセット内温度、湿度の測定値および予測値

合など、分包機からの熱の発生が増大することは明らかであり、予測の精度を高めるためには、分包回数による補正など、より一層厳密な展開が必要であると思われる .

5. 総括的考察

今回の調査で、当院における調剤室の環境とローターカセット内の環境が明らかとなった . 当院における業務時間帯の錠剤分包機ローターカセット内は、調剤室の温度、湿度に影響されて変化し、業務時間帯は湿度よりも温度の方がより苛酷の条件になった . しかし、業務時間帯外では、ローターカセット内湿度が調剤室湿度に比べ、平均 9.02% と高い値を示し、夏季夜間のローターカセット内湿度は高くなることが予想された .

測定結果の検討より、業務時間帯において調剤室の温度と湿度から、ローターカセット内の温度と湿度は計算により予測することが可能となり、ローターカセット内の製剤安定性を含めた医薬品の品質管理は、調剤室の通

常の環境を熟知して、対策を講じることで、かなりの製剤安定性を保障できると思われる。臨床現場の薬剤師が、パラ錠を全自動錠剤分包機に充填する際の一つの目安を提供できるものと考えられる。

また近年、医薬品は、製造過程に「医薬品の製造及品質感知に関する基準」(GMP)が制定(薬事法第13条)され、流通過程には「医薬品の供給と品質管理に関する基準」(Japanese Good Supplying Practice : JGSP)が実践され、医療機関へ搬入までの品質保証の基盤が整備されている。調剤においても「医薬品の調剤および品質管理に関する基準」が提唱されているが^{5, 6)}、個々の医療機関において医薬品購入から最終使用段階に至るまでの品質保持への環境整備が必要であると考えられる。このような背景からも、今回の検討は、錠剤分包機内での製剤安定性に関して有用な情報を与えられることになるとと思われる。

引用文献

- 1) 西岡豊 “錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報 改訂版” 社団法人日本病院薬剤師会編, 医薬ジャーナル社, 東京, 2003, pp.1 330.
- 2) 朝長文彌, 病院薬局の環境衛生のあり方, 病院薬学, 9, 79 88 (1983).
- 3) 西岡豊, 大坪健司, 小口敏夫, 門林宗男, 木平健治, 水口和生, 京谷庄二郎, 病院薬剤部・薬局の整備, 構造, 機能基準の改定に関する研究, 日本病院薬剤師会誌, 41, 75 92 (2005).
- 4) 宮部宏 “材料と水分ハンドブック - 吸湿・防湿・調湿・乾燥 - ” 高分子学会編, 共立出版, 東京, 1968, pp.141 145.
- 5) 西岡豊, 京谷庄二郎, 増井寿, 吉岡三郎, 宮野望, 戸梶志保, 尾木恭子, 濱田賢邦, 一包化調剤実施による錠剤カプセル剤の安定性, 病院薬学, 25, 385 392 (1999).
- 6) 久道周彦, 後藤希久子, 白取美幸, 鎌田佐知子, 菊池宏明, 高橋将喜, 一包化調剤の落とし穴 ~ 患者保管想定時における薬剤安定性試験の必要性 ~ , 医薬ジャーナル, 35, 175 178 (1999).