

高速混合造粒法によるニコチン酸 dl- α -トコフェロール細粒の調剤のしやすさ

水野政直, 岸本英機, 川島浩正,*¹ 内藤俊一*²

京都府立医科大学附属病院薬剤部*¹

京都薬科大学薬剤学教室*²

Sensory Profiling of dl- α -Tocopherol Nicotinate Fine Granules Manufactured by High-speed Mixing Granulation

MASANAO MIZUNO, HIDEKI KISHIMOTO, HIROMASA KAWASHIMA,*¹
and SHUNICHI NAITO*²

Department of Pharmacy, Kyoto Prefectural University of Medicine, Attached Hospital*¹
Department of Pharmacy, Kyoto College of Pharmacy*²

(Received November 10, 1982)

The effect of high speed mixing granulation method, instead of fluidized bed granulation method, on dispensing drugs was studied by sensory profiling using dl- α -tocopherol nicotinate. Kolantyl granules (KL), Pantosin powder ($\times 5$, PTN), and bismuth subnitrate (JP, BIS) were used as controls.

The results of sensory evaluation showed no relation to a jet (stream) or fluidity coefficient. The results of the evaluation by the sensory test were given in the following order: KL > NJN (dl- α -tocopherol nicotinate fine granules prepared by high speed mixing granulation) > PTN > JN (dl- α -tocopherol nicotinate fine granules prepared by fluidized bed granulation) > BIS.

Keywords—high-speed mixing granulation; fine granules; dl- α -tocopherol nicotinate; sensory evaluation; jet stream coefficient; fluidity coefficient

散剤は飛散性・付着性・集合性等の物性面から、調剤のしやすさあるいは薬剤アレルギー等に問題が多く、一方粒子の大きい顆粒剤にも散剤との混合性等に難点がある。これらの相反するトラブルを解消するために細粒製剤が近年注目され増加の傾向を示している。

著者らはこのたびニコチン酸 dl- α -トコフェロール細粒 (以下 JN と略す) およびその改良品 (以下 NJN と略す) を入手した。本品の主成分ニコチン酸 dl- α -トコフェロールは高粘性油性物質であり、また室温に放置すると固化するため、その製剤化は難しく特に分包時に分包機に sticking が発生することや、容器内で製品が集団化する等のトラブルが発生しやすい。このため、その製剤化については種々の

工夫がなされているが、JN と NJN の相違は前者の流動層造粒法に対して後者が高速混合造粒法を採用している点である。流動層造粒法による細粒剤の混合性の良好なことについては丹野ら¹⁾、幸保ら²⁾ が既に報告しているが、著者らはこの2種の細粒試作品の造粒法の相違が、調剤業務上の充填・秤量・分割・分包および服用等の難易にどの程度影響するかを、コランテル顆粒 (以下 KL と略す)、パントシン5倍散 (以下 PTN と略す)、および次硝酸ビスマス (以下 BIS と略す) を比較対照薬として官能試験手法を用いて検討した。

また同時に、(1)流動性および噴流性指数と官能試験結果との相関、(2)アスピリン (以下 ASP と略す)、合成ケイ酸アルミニウム (以下 ASS と略す)、バレイショデンプン (以下 AMS と略す) および乳糖 (以下 LAS と略す) と調剤し (混合比 1対2 および 2対1)、その混合性についても官能試験手法により検討した。

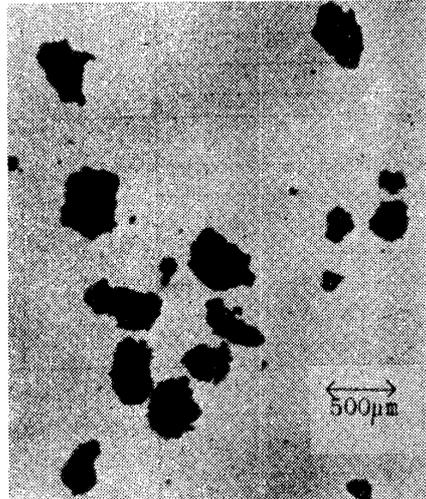
*¹ 京都市上京区河原町通り広小路上ル梶井町 465 ; 465, Hirokoji, Kawaramachi, Kamikyo-ku, Kyoto, 602 Japan

*² 京都市山科区御陵中内町 5 ; 5, Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto, 607 Japan

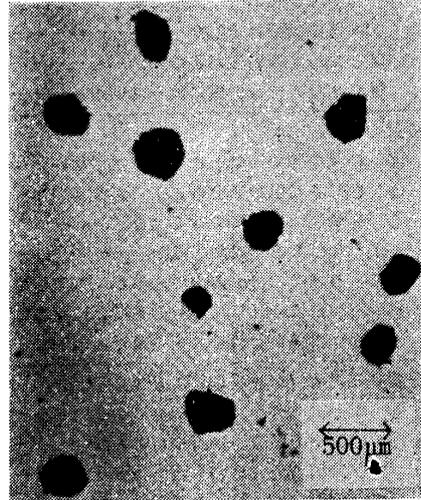
実験の部

1. 試料

使用した試料は表1のとおりである。また、被検試料である JN と NJN の物性を表2に示し、それぞれの粒



JN (流動層造粒製剤)



NJN (高速混合造粒製剤)

図1. 粒子形態顕微鏡写真(倍率20倍)

表1. 試料

試料	略号	会社名
ユベラN細粒(試作品)	JN	エーザイ
ユベラN細粒(改良試作品)	NJN	エーザイ
コランテル顆粒	KL	塩野義
パントシン5倍散	PTN	第一製薬
次硝酸ビスマス	BIS	エビス薬品
アスピリン	ASP	丸石製薬
合成ケイ酸アルミニウム	ASS	住友化学工業
パレイショデンプン	AMS	丸石製薬
乳糖	LAS	丸石製薬

を用いて高速混合造粒法 (granulation by high-speed mixer) により製造した。

3. 官能試験手法⁴⁻⁶⁾

1) パネル

3~10年の調剤業務経験者の中から男女各5名を選びパネルとした。通常の調剤業務のなかでの被検薬の評価を知るために、あえてパネルの訓練を行わずに3年以上の経験者をパネルとした。

2) 試験の項目と判定基準

試験の項目は青木ら⁷⁾のものを一部修正して用いた(表3)。なお“混合性”については、混合する薬品の物

子の顕微鏡写真を図1に示した。

2. ユベラN細粒および同改良細粒の製造

JN は Glatt WSG-15 (Glatt 社, 西独) を用いて、流動層造粒法 (fluidized bed granulation) により、また NJN は Super mixer SMG-100 (川田製作所, 大阪)

表2. JNとNJNの物性等の比較

製造法	JN	NJN
	流動層造粒法	高速混合造粒法
粒度分布 (%)		
32mesh篩上	3.0	0.6
32/48	49.6	61.5
48/80	29.7	26.5
80/150	11.0	7.3
150/200	3.8	2.2
200mesh篩下	2.9	1.9
飛散性 (%)*	33.6	8.6
安息角 (°)*	34	42
みかけ比容積 (ml/g)*	3.2	1.8
粒子表面の形態**	かなり粗	かなり滑らか

* パウダーテスターによる

** 顕微鏡写真(図1)参照

性により評価が大きく変わると考えられるため、別試験として取扱った。

3) 混合性試験の項目と判定基準

A群 (JN, NJN, KL, PTN) およびB群 (ASP, ASS, AMS, LAS) を1対2および2対1の配合比率で混合し、それぞれの試料について1日3g×7日分の調剤を行い、東和式自動調剤分機 (東和 VS21, 株式会社東京商会, 東京) を用いて21分包とした。このとき

表 3. 官能試験調査用紙

分類	項目番号	試験項目	判定				
			BIS	PTN	KL	JN	NJN
1 充填		装置びんへの充填のとき					
	No. 1	④ 原料薬品 100g が入ったポリエチレン袋から、装置びんに入れるとき					
	No. 2	① うまく流れ込むか-----					
	No. 3	② 微粉がまい上がらないか-----					
	No. 3	③ ポリエチレン袋に残らないか-----					
2 秤量		秤量のとき (21g)					
	No. 4	④ びんを傾斜したとき、飛びださないか-----					
	No. 5	⑤ 匙ですくいとるとき、すくいやすいか-----					
		⑥ 秤量用 film にのせるとき					
	No. 6	① 匙からうまくおちるか-----					
	No. 7	② うまく film の上に乗るか (飛散しないか) -----					
	No. 8	④ film にのせすぎたものをびんに戻すため匙でとるとき、とりやすいか-----					
	No. 9	⑤ 乳鉢に移すとき、外へ飛びださないか-----					
3 分割		分割する場合 (21g を 1g に分割するとき)					
	No. 10	③ 薬包紙へ分割するとき、しやすいか-----					
		④ 包装機の場合、分割しやすいか					
	No. 11	① 東和 VS-21 の場合-----					
	No. 12	② 小西 727-K10 の場合-----					
	No. 13	③ 分割変動 (分包の重量変動) の程度は問題にならないか					
	No. 14	① 東和 VS-21 の場合-----					
	No. 14	② 小西 727-K10 の場合-----					
4 包装		包装 (1 包中 1g 包装した場合)					
	No. 15	④ 手分包の場合、包みやすいか-----					
		⑤ 包装機の場合					
	No. 16	① 包装機に付着することはないか 東和 VS-21 の場合-----					
	No. 17	② シール面での付着はないか 小西 727-K10 の場合-----					
	No. 18	③ 掃除はしやすいか 東和 VS-21 の場合-----					
	No. 19	④ 包装紙に残らないか 小西 727-K10 の場合-----					
	No. 20	⑤ 掃除はしやすいか 東和 VS-21 の場合-----					
	No. 21	⑥ 掃除はしやすいか 小西 727-K10 の場合-----					
5 服用		服用するとき					
	No. 22	④ 口に入りやすいか-----					
	No. 23	⑤ 服用時飛散しないか-----					
	No. 24	⑥ 口の中で粘着しないか-----					
		④ 包装紙に残らないか					
	No. 25	① 紙-----					
	No. 26	② ポリエチレン-----					
	No. 27	③ グラシンポリラミネート-----					
6	No. 28	総合的にみて、日常の調剤業務 (調剤操作) はし易いか-----					

判定基準: まったく良い; 2, 良い; 1, 普通; 0, 悪い; -1, ひどく悪い; -2

の混合性について混合性試験調査用紙(表4)を用いて判定した。なお試験の項目および判定基準は青木ら⁷⁾のものに準じた。

4. 流動性指数および噴流性指数の測定

流動性および噴流性指数はパウダーテスター(P T-D型, 株式会社細川鉄工所, 大阪)を用いて Carr の方

表4. 混合性試験調査用紙

A : B = 2 : 1 の場合

項目*	A		PTN				KL				JN				NJN			
	B		ASS	AMS	LAS	ASP												
1																		
2																		
3																		
4																		

A : B = 1 : 2 の場合

項目*	A		PTN				KL				JN				NJN			
	B		ASS	AMS	LAS	ASP												
1																		
2																		
3																		
4																		

判定基準: まったく良い; 2, 良い; 1, 普通; 0, 悪い; -1, ひどく悪い; -2

- * 試験項目: 1; 均一に混合できたと思うか
- 2; 飛散して困らないか
- 3; 集合体を作っていて乳鉢中で混合のとき, 団粒が逃げて混合できないおそれがないか
- 4; 乳鉢に固着して混合できないおそれがないか

表5. 項目1(装置びんにうまく流れ込むか)の官能値とその集計

薬品	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	合計	平均
BIS	0	-1	-2	-1	-1	1	-1	-2	-1	-2	-10	-1.00
PTN	1	0	1	2	1	1	2	1	0	1	10	1.00
KL	1	2	1	2	2	2	2	2	-1	1	14	1.40
JN	1	0	1	0	1	-1	2	1	1	1	7	0.70
NJN	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9	0.90
合計	4	1	2	4	4	4	6	3	0	2	30	
平均	0.80	0.20	0.40	0.80	0.80	0.80	1.20	0.60	0.00	0.40		0.60

法⁸⁾により測定した。

結果と考察

1. 官能試験の結果と考察

1) 試験項目別の分散分析

官能試験調査用紙(表3)における項目番号1(装置びんにうまく流れ込むか)についての各パネルの判定結果を表5に示した。散剤でみかけ比容積が小さく流動性が悪い BIS の評価は当然ながら低く, 流動性の良い顆粒剤である KL は高い評価が得られた。これらのデータを二元配置の手段により統計処理した結果は表6のとおりで, パネル間に有意差はなく薬品間に有意差を認めた ($p < 0.05$)。

項目番号2~28についても同様に分散分析を行い, 各

項目別不偏分散比を求め表7に示した。

著者らは, あえてパネルの訓練を行わずに試験を実施したが, 表7から, ①服用のしやすさではパネル間の判断に一致した傾向がみられる, ②包装についてはパネル間の判断がまちまちで判定の難しい項目である, ③充填・秤量・分割についてはパネルに多少の訓練を行っておけば適切な判断が得られるであろう。という結果を得た。

次に表7において, パネル間に有意差がなくしかも薬品間に有意差の認められた14項目を選び出し, これらについて薬品ごとにパネルの評価の総和を求め図2に示した。この図から, ①総合的に KL の評価が高い, ②NJN はほとんどの項目について JN よりすぐれている, ③BIS は一般的に評価が低い, ④JN の評価は一般的に

表 6. 項目 1 の官能値の分散分析表

要因	平方和	自由度	不偏分散	不偏分散比
パネル	5.60	9	0.62	1.03
薬品	34.60	4	8.65	14.28*
誤差	21.80	36	0.61	
計	62.00	49		

* 有意差あり (P < 0.05)

表 7. 項目別不偏分散比

分類	項目番号*	パネル間	薬品間	分類	項目番号*	パネル間	薬品間	
① 充填	No. 1	1.03	14.28*	④ 包装	No.15	7.34**	8.41**	
	No. 2	2.47**	10.03*		No.16	2.28**	17.78**	
	No. 3	1.28	4.54*		No.17	1.55	13.72**	
② 秤量	No. 4	2.04	0.44		No.18	2.66**	5.68**	
	No. 5	2.17**	2.14		No.19	7.09**	6.59**	
	No. 6	0.97	9.39**		No.20	2.44**	13.79**	
	No. 7	1.52	8.58**		No.21	5.49**	19.34**	
	No. 8	2.45**	7.67**		⑤ 服用	No.22	1.56	5.64**
	No. 9	1.80	1.79			No.23	1.01	8.49**
③ 分割	No.10	1.98	6.94**	No.24		1.80	4.49**	
	No.11	2.32**	40.94**	No.25	2.09	4.54**		
	No.12	1.41	13.26**	No.26	1.90	7.21**		
	No.13	0.95	14.31**	No.27	1.95	7.48**		
	No.14	2.63	5.34**	⑥総合	No.28	3.20**	27.96**	

× 表3参照

* 有意差あり (P < 0.05)

**

PTN に近似していることがわかる。

2) 分類別の結果と考察および総合順位

表7においてパネル間に有意差がなく、しかも薬品間に有意差を認める14項目について充填・秤量・分割・包装・服用の各分類別に評価を集計し順位を求めた。まず充填については項目番号1と3が対象となり、パネルの合計点から評価順位は、KL>NJN>PTN>JN>BISの結果が得られた。同様に秤量についてはKL>NJN>PTN=BIS>JN, 分割についてはKL>PTN>NJN>JN>BIS, 包装についてはKL>NJN>JN>PTN>BIS, さらに服用についてはKL>NJN>JN>PTN>BISの結果を得た。

以上、個々の分類別評価順位結果から順位和を算出し総合順位を求めると、KL>NJN>PTN>JN>BISの結果を得た。

3) 混合性試験の結果

混合性試験の結果を分散分析表8に示した。混合性については薬品間・パネル間共に評価判定が不能であった。

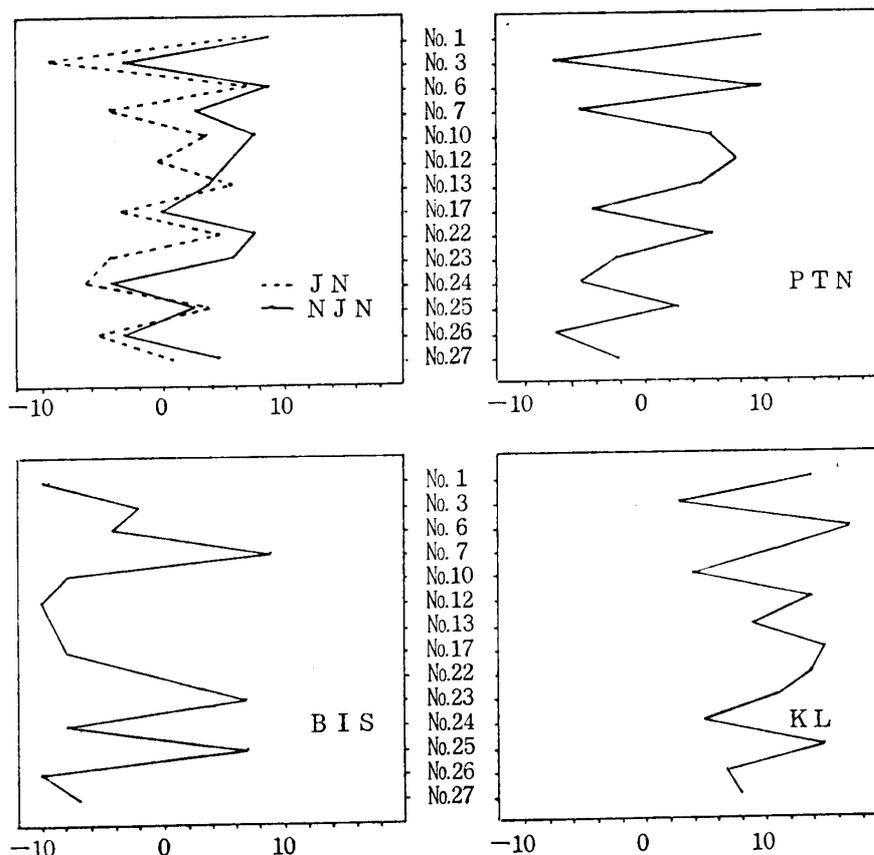
2. 指数と官能試験結果との相関性

1) 流動性および噴流性指数

KL, PTN, JN および NJN の流動性および噴流性指数を表9に示した。

2) 官能試験結果との相関性

流動性および噴流性指数と官能試験総合順位とは一致しなかった。また項目13および14について分割品の1包当りの重量測定を行い、実測値と官能値、実測値と指数および官能値と指数についても有意の相関を認めなかった。



縦軸は試験項目番号 (表3参照), 横軸は官能値の集計値を示す。

図2. 薬品別の官能値集計図

表8. 混合性試験項目別不偏分散比

項目*	組合せ	パネル間	薬品間	項目*	組合せ	パネル間	薬品間
1	ASS : Drug= 1 : 2	2.94**	1.59	3	ASS : Drug= 1 : 2	5.72**	6.28**
	AMS : Drug= 1 : 2	4.31**	9.76**		AMS : Drug= 1 : 2	4.60**	1.69
	LAS : Drug= 1 : 2	1.81	1.46		LAS : Drug= 1 : 2	2.67**	2.67
	ASP : Drug= 1 : 2	1.63	28.99**		ASP : Drug= 1 : 2	1.98	2.42
	ASS : Drug= 2 : 1	1.90	0.31		ASS : Drug= 2 : 1	5.40**	0.82
	AMS : Drug= 2 : 1	4.64**	0.78		AMS : Drug= 2 : 1	6.15**	1.99
	LAS : Drug= 2 : 1	3.29**	0.55		LAS : Drug= 2 : 1	2.63**	1.15
	ASP : Drug= 2 : 1	1.29	7.21**		ASP : Drug= 2 : 1	3.20**	1.74
2	ASS : Drug= 1 : 2	2.55**	0.52	4	ASS : Drug= 1 : 2	3.47**	2.50
	AMS : Drug= 1 : 2	3.58**	0.22		AMS : Drug= 1 : 2	2.13	2.74
	LAS : Drug= 1 : 2	4.48**	2.78		LAS : Drug= 1 : 2	2.40**	1.18
	ASP : Drug= 1 : 2	2.41**	1.76		ASP : Drug= 1 : 2	2.18	2.52
	ASS : Drug= 2 : 1	7.37**	0.90		ASS : Drug= 2 : 1	6.69**	1.38
	AMS : Drug= 2 : 1	7.87**	0.78		AMS : Drug= 2 : 1	1.54	0.23
	LAS : Drug= 2 : 1	1.81	1.56		LAS : Drug= 2 : 1	2.98**	5.31**
	ASP : Drug= 2 : 1	2.98**	0.44		ASP : Drug= 2 : 1	2.92**	3.53**

* 表4参照
** 有意差あり (P < 0.05)

表 9. 流動性および噴流性指数

	流動性指数*	噴流性指数**
KL	91.5	62.5
PTN	85.0	74.5
JN	80.0	81.5
NJN	74.0	64.0

* 流動性： 0～19 非常に悪い， 20～39 不良，
40～59 あまり良くない， 60～69 普通，
70～79 かなり良好， 80～89 良好，
90～100 最も良好

** 噴流性： 0～24 なし， 25～39 するかも知れない，
40～59 傾向がある， 60～79 かなり強い，
80～100 非常に強い

結 論

1. 充填・分割・包装および服用の4項目について NJN が JN にすぐれる評価を得た。既に調剤に日常よく使用されている KL, PTN, BIS と比較して, JN および NJN の官能試験法に基づいた総合評価(混合を除く)の位置づけは KL>NJN>PTN>JN>BIS となり, NJN は KL に次ぐ評価を得た。

2. 混合性については薬品間・パネル間共に評価判定が不能であった。混合性の評価を目的とした官能試験手法には問題点も多く, 今後の検討が必要であろう。

3. 流動性および噴流性指数と官能試験総合順位とは一致しなかった。

調剤のしやすさに関する官能試験結果を総合的に評価すれば, NJN が JN にすぐれる結果を得た。一般的には流動層造粒法による製剤の調剤のしやすさに関する評価は高いと考えられるが, 主薬の物性によっては高速混合造粒法による製剤の方がすぐれる場合もあることがわかった。

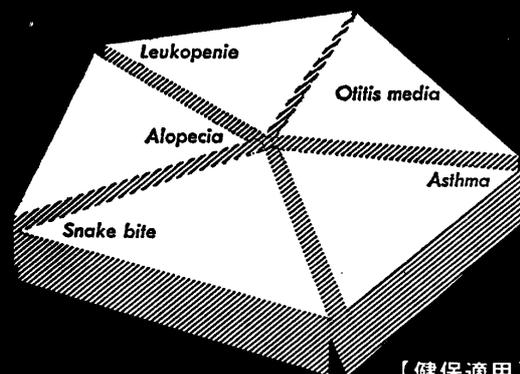
謝辞 本研究に際して試料を提供していただいたエーザイ株式会社, ならびに物性の測定にご協力をいただいた同社製剤研究室水野保彦氏に深謝いたします。また, 試験にご協力いただいた当院薬剤部の各氏に厚くお礼申しあげます。

文 献

- 1) 丹野慶紀, 浄山恭子, 佐々木吉幸: JNHPA, 10, 231 (1974).
- 2) 丹野慶紀, 池田實, 佐々木吉幸: 病院薬学, 5, 73 (1979).
- 3) 幸保文治, 井上滋子: 病院薬学, 3, 215 (1978).
- 4) 日科技連官能検査委員会編: 新版官能検査ハンドブック, 日科技連, 1973.
- 5) 野呂影勇: 工場技術者のための官能検査入門, 日本規格協会, 1976.
- 6) 幸保文治, 奥田政亮, 吉田善一, 井上滋子, 梅沢修, 川上かつみ, 浅海博子, 小沢浩一, 藤野隆子, 小笠原利近: 昭和55年度厚生科学研究報告(造粒医薬品の製剤学的有用性に関する研究), 73, 1981.
- 7) 青木大, 福田友昭, 笠原伸元, 石田定広: 薬剤学, 27, 264 (1967).
- 8) Carr: Chemical Engineering Jan., 18, 166 (1965).

植物性アルカロイド製剤

セファランチン



《作用》 生体膜の安定化
肥満細胞からのヒスタミン遊離の抑制
脂質過酸化反応の抑制
免疫機能の促進

《適応症》 白血球減少症
円形脱毛症/枇糠性脱毛症
滲出性中耳カタル
気管支喘息
胃炎/胃酸過多症/胃・十二指腸潰瘍
糖尿病
蝮咬傷



化研生薬株式会社

本社 東京都三鷹市下連雀3-37-10 電話 0422(44)0106
東京営業所 東京都三鷹市下連雀3-32-4 (グリーンビル) 電話 0422(48)4961
大阪営業所 大阪市東区瓦町2-55三和ビル 電話 06(231)3916