自動分割分包機による散剤・顆粒剤混合物の分割後の均一性の検討^{*1}

島川治巳, 小野 彪, 蓑内徳蔵, 坪田 芳, 林 幸男

滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部^{*2}Uniformity of Powder-Granule Mixture after Divided by
Automatic Dividing and Packing Machine^{*1}

HARUMI SHIMAKAWA, TAKESHI ONO, TOKUZO MINOUCHI,

KAORU TSUBOTA, and YUKIO HAYASHI

Hospital Pharmacy, Shiga University of Medical Science^{*2}

(Received July 20, 1981)

Components of a powder-granule mixture are liable to be separated by vibration. For this reason, in order to evaluate a practicability of the machine (L-2) equipped with a linear vibrating feeder, comparative examinations were made on the uniformity of the mixtures after the division by each of 3 machines (L-2, B and R). The machines used were the same as that which had been used in the previous work. The samples used were the powder-granule mixtures in 8 grades of mixture ratio (powder/granule) ranging from 1/15 to 15/1, and powder and granule were prepared in our pharmacy. 10 g of the sample was divided into 15 parts by each of these machines, and dividing was repeated 5 times.

As for variation of percent powder content after the division, the difference between the machine L-2 and B was not significant. However, as for mixture weight and powder weight after division, the machine L-2 showed smaller variations than the machine B. When the machine L-2 is used, the mixture shows a separation tendency because of vibration, which is one of two main functions of the feeder. However, each of the components is considered to be divided accurately by alternating motion, which is the other function of the feeder. The machine R caused larger variations of mixture weight, powder weight and percent powder content after the division than any other machine tested.

Keywords—automatic dividing and packing machine; powder-granule mixture; mixture ratio; weight variation; content uniformity; dividing; dispensing; linear vibrating feeder

緒 言

製剤技術の進歩により各種の造粒が可能となり、調剤や服用に便利で、かつ有用な調剤用の造粒剤が増加している。その結果、処方には散剤と造粒剤の組み合わせ例が多くみられる。配合される医薬品の粒子径差が大きい場合、特に血中薬物濃度や安全域を問題にする薬物が配

合されている場合には、分割後においても精度の高い成分の均一性が必要である。今日多数の自動分割分包機が普及したが、これらの自動機器は操作性のみならず、分割後の混合成分の均一性をある一定限度以上に保証するものであることが望ましい。

著者らは、直進振動フィーダーを供給機に応用した自動分割分包機を使用するに際し、その機構上の特徴である振動が混合された散剤と顆粒剤を分離させることが知られている¹⁾ため、本機種と従来用いられてきた機種とを比較して、分割後の散剤・顆粒剤混合成分の均一性について検討した。

^{*1} 本報を「粉粒体の機器分割に関する研究」第2報とする。日本薬学会第100年会(東京, 1980年4月)で発表。

^{*2} 大津市瀬田月輪町; Tsukinowa-cho, Seta, Otsu-shi, 520-21 Japan

実験の部

1. 実験材料

1) 試料

a) 散剤：日本薬局方乳糖に定量用着色剤としてカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムを一定重量比率で加えて混合後、日本精機社製遠心粉碎機により 100 メッシュで 2 回粉碎し、これを散剤として実験に用いた。

b) 顆粒剤：ヒドロキシプロピルセルローズ（以下 HPC と略す）の含有量が 3% となるように日本薬局方乳糖に HPC-エタノール溶液を加え、練合後、20 メッシュのふるいにて押し出し造粒した。乾燥後 12~32 メッシュの部分を取り、これを顆粒剤として実験に用いた。

2) 分割分包機

前報²⁾と同様に、供給機として直進振動フィーダーを有する小西製作所製 KC-787-K 15 改良型（以下 L-2 型と略す）、ベルトコンベアーを有する小西製作所製 KC-747-K 12 型（以下 B 型と略す）、および V 型受器を有する東京商会製 TOWA VS-42 型（以下 R 型と略す）を分割分包機として実験に用いた。

2. 実験方法

1) 試料の物性測定

試料の物性測定は、小西製作所製安息角測定器 FK 型、みかけ密度測定器、みかけ比容積減少度測定器 RHK 型、逃飛率測定器 HK 型、および萱垣医理工科工業製粒度試験器を用いて行った。

2) 分割分包方法

散剤および顆粒剤計 10 g を秤取し、小西製作所製混合機 KC-SW 型で 8 秒間混合後、自動分割分包機を用いて 15 分割分包した。秤取重量比は分子を散剤、分母を顆粒剤とする分数で表示し、これを配合比とした。L-2 型と B 型の場合は一回の 15 分割に要する時間が約 38 秒の一

定となるように条件を設定し、R 型の場合はヘラを用いて手動で慎重にならし操作を行った。また、いずれも第 1 包目から第 15 包目まで分割分包の順番に番号をつけ、これを分包番号とした。分割分包は各群 5 回繰り返して行い、その前後に風袋のみを 15 包ずつ計 30 包作製した。

3) 混合成分の均一性の測定

分割分包された各 1 包の風袋込みの重量をメトラー直示天秤 H 54 AR により精秤し、別に求めた風袋重量との差を求めて、これを分割混合物重量とした。風袋重量は各群の実験毎に作製した 30 包の風袋の平均重量として求めた。各 1 包中の散剤重量は、散剤中に一定重量比率で添加されたカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムを定量することにより求め、これを分割散重量とした。すなわち、各 1 包中の散・顆粒混合物の全量を水に溶解して一定容量とした後、島津分光光度計 210 A を用いてカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムの極大吸収波長 364 nm で吸光度を測定し、別に作成した検量線より散剤重量を求めた。なお、364 nm における吸光度に対する HPC および乳糖の影響はみられなかった。各 1 包中の顆粒重量は分割混合物重量と分割散重量との差として求め、これを分割顆粒重量とした。分割散重量の分割混合物重量に対する比率 (%) を求め、これを分割散含有率とした。

実験結果および考察

1. 試料の物性

実験に用いた散剤および顆粒剤の物性を Table 1 に示した。散剤については、みかけ比容積減少度が約 50%，逃飛率が小さく凝集性が大で、軽くてかさ高いことが認められた。顆粒剤については、みかけ比容積減少度が 9%，逃飛率が 42% で、一般的な顆粒剤の物性を示し、また比較的表面に凹凸があり軽いものであった。

Table 1. Physical Properties of Samples

Sample Physical property		
	Powder	Granule
Angle of repose (°)	54 ± 2	46 ± 1
Apparent density (g/cm ³)	0.36 ± 0.01	0.43 ± 0.00
Relative reduction of volume *	0.48 ± 0.01	0.09 ± 0.01
Escapability (%)	6.0 ± 1.3	42.4 ± 1.1
Particle size distribution	100mesh <	12-32 mesh

* Tapping speed is 100 times/min.

2. 各機種による分割後の混合成分の均一性の比較

配合比 1/3 の散・顆粒混合物を分割分包した場合について、第 1 包目から第 15 包目までの分包番号と分割散含有率との関係を機種別に求めて、その結果を Fig. 1 に示した。また 15 分割分包により得られた 15 包について、分割混合物重量、分割散重量および分割散含有率の変動係数（以下 C. V. と略す）を前報²⁾と同様にして求めた後、機種と C. V. の関係を Fig. 2 に示した。Fig. 1 より、B 型および L-2 型の場合は、分包番号間における分割散含有率の変動が R 型よりも小さくてほぼ一定であり、分包番号内のバラツキ、すなわち各分包番号における標準偏差も小さいことが認められた。Fig. 2 には各群 5 回繰り返しにより得られた各 5 個の C. V. をプロットし、その 5 個の C. V. の平均値を棒グラフで示した。平均 C. V. を機種間で比較すると、分割混合物重量、分割散重量および分割散含有率のいずれも R 型は他 2 機種より大きい C. V. を示し、それらは高度に有意 ($p < 0.01$) であった。

L-2 型と B 型との比較においては、L-2 型の方が分割混合物重量は高度 ($p < 0.01$) に、分割散重量は有意 ($p < 0.05$) に C. V. が小さく、分割散含有率の C. V. には有意差は認められなかった。L-2 型は、その機構上の特徴である振動のためにフィーダー板上で散・顆粒混合物

が両成分に分離し、それが原因となって各 1 包中の分割散含有率のバラツキが大きくなるのであろうと予想された。しかし L-2 型と B 型との間で分割散含有率の C. V. に有意差がなかったことから、直進振動フィーダー板上で散・顆粒混合物の分離がある程度生じていても、供給機が各分割ホール上で往復運動するために、その現象は打ち消されていると考えられる。また、L-2 型と B 型との間で、分割散含有率の C. V. には有意差はないが、分割混合物重量と分割散重量の C. V. には有意差が認められた。これは両機種間の供給機の定量的供給能に差があることによると考えられる。

3. 各種配合比による混合成分の均一性の比較

前記 2 の結果により、L-2 型は他 2 機種に比較して良好な分割性能を有することが認められた。そこでこの L-2 型を用いて、散剤と顆粒剤の配合比を種々変えて実験を行い、混合の均一性に与える配合比の影響を検討した。Fig. 3 には 8 段階の配合比における分割散含有率と分包番号との関係を示した。分包番号間のバラツキおよび分包番号内のバラツキは、いずれの配合比においても小さいことが認められた。

15 分割分包により得られた 15 包間のバラツキをさらに詳しく検討するために、分割散含有率の標準偏差（以下 S. D. と略す）および C. V. と各種配合比との関係を

Fig. 1. Relationship between Pack Number* and Powder Content after Division

*15 packs are numbered in the order of dividing and packing.

Mixture ratio: Powder/Granule=1/3

Fig. 2. Comparison of 3 Types of Machines on Coefficients of Variation of Mixture Weight, Powder Weight and Percent Powder Content after Division
Mixture ratio: Powder/Granule=1/3

Fig. 3. Relationship between Pack Number* and Powder Content after Division

*15 packs are numbered in the order of dividing and packing.

Type of feeder: L-2, **: Powder/Granule

Fig. 4 に示し、さらに分割散重量および分割顆粒重量の C. V. と各種配合比との関係を Fig. 5 に示した。いずれも各群 5 回繰り返しによる各 5 個の S. D. または C. V.

を丸印で示し、その 5 個の S. D. または C. V. の平均値を棒グラフで示した。Fig. 4 より、分割散含有率の S. D. は散剤の配合比率が大きくなるにつれて増大する傾向が

Fig. 4. Effect of Mixture Ratio on Standard Deviation and Coefficient of Variation of Percent Powder Content after Division
Type of feeder : L-2

Fig. 5. Effect of Mixture Ratio on Coefficients of Variation of Powder Weight and Granule Weight after Division
Type of feeder : L-2

認められたが、配合比 1/3 以上においてはほぼ同程度であった。一方、C.V. は散剤の配合比率が大きくなるにつれて減少する傾向がみられた。Fig. 5 より、分割散重量は配合比 1/15 における 1 例を除いてすべて 10% 以下の C.V. であることが認められ、散剤の分割重量の均一性は、極端に散剤の配合比率が小さい場合を除き良好であ

ると考えられる。分割顆粒重量の C.V. は、顆粒剤の配合比率が大きくなるにつれて減少する傾向が認められ、特に配合比 3/1 以上で顆粒剤が配合される場合は、C.V. はすべて 10% 以下で平均 C.V. は 5% 以下となり、特に問題はみられなかった。また、配合比 1/3 ~ 3/1 においては分割散重量と分割顆粒重量の C.V. がほぼ等しくな

り、この範囲外では配合量の小さい方の成分の C. V. がより大きくなることが認められた。

一般に散・顆粒配合剤を分割分包する際に、両者の配合量に大きな差がある場合は、配合量の小さい方の成分の分割重量の C. V. が大きくなるため問題となることが多い。そこで配合比 1/15 における分割散重量の C. V. と 15/1 における分割顆粒重量の C. V. を比較すると、前者の方が小さいことが認められ、配合比 1/8 と 8/1 の場合においても同様であった。すなわち、多量の顆粒剤に少量の散剤を配合した場合の分割散重量の C. V. の方が、その逆の場合の分割顆粒重量の C. V. よりも小さくなることが認められた。これは散剤の配合量が顆粒剤に比べて非常に少ない場合には、顆粒剤の表面に散剤が付着する現象が生じて、その状態で分割されることが考えられ、これが分割散重量の C. V. を小さくする原因であろうと考えられる。この顆粒剤に散剤が付着する現象とその効果等については、さらに詳細な検討が必要であるととも

に、散剤と顆粒剤が同時に処方されている時に調剤指針³⁾の推奨する各々別々に分割するいわゆる二度まき法も、機械分割に適用するにあたって再検討する必要があると考えられる。

今回実験に用いた散剤および顆粒剤は、物性の異なる多数の製剤を完全に代表するものではないため、種々の物性を有する試料を用いた検討も必要であろうと思われるが、以上の実験結果から、往復運動機能のある直進振動フィーダーを供給機とした自動分割分包機は、散・顆粒配合剤についても十分使用可能であると考えられる。

文 献

- 1) 七條伊作, 谷古宇秀, 杉原正泰: 病院薬学, 6, 59 (1980).
- 2) 島川治巳, 小野 彪, 坪田 芳, 養内徳藏, 中西真基子, 林 幸男: 病院薬学, 8, 138 (1982).
- 3) 日本薬剤師会編: 第六改訂調剤指針, 薬事日報社, 東京, 1977, pp. 64~65.

劇 胆汁分泌促進剤

スルファレム[®]錠

アネートルトリチオン 12.5mg/錠 含有

〔適応症〕 下記疾患における利胆
胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患

〔用法用量〕 アネートルトリチオンとして通常成人 1回25mgを 1日3回経口投与
年令・症状により適宜増減

〔薬理作用〕 (1) 催胆作用
(2) 肝機能賦活作用（血中 GSH 値上昇 / 色素排泄能促進 / 尿素合成能促進 / 肝コレステロール量調整）

薬理作用の詳細及び使用上の注意については製品添付文書をご参照下さい。

〔包装〕 1,200錠 6,000錠
(PTP) 10錠×120 10錠×600

◇同一成分製剤にスルファレム丸(12.5mg/丸)があります。

規制区分: 劇 薬

薬価基準収載品

製 造 東菱薬品工業株式会社

東京都千代田区有楽町1-10-1

提 携 ラ テ マ 社 (フランス)

販 売 元

扶桑薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目50番地