

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
分担研究報告書

物性試験法及の改正と国際調和に関する研究
—粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討—

分担研究者 松田芳久 神戸薬科大学教授

物性試験法の改正と国際調和に関する研究
－粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討－

分担研究者 松田芳久 神戸薬科大学製剤学 教授

研究要旨 粉末状原薬及び添加剤の粉体物性の評価方法を確立するために、各種の試験法がUSP 及び EP から提案されている。日本薬局方でもこれらの動向を踏まえて国際調和のための新しい試験法を可及的速やかに収載すべく検討を重ねてきた。多岐にわたるこれらの物性の中で、2次物性である流動性は固形製剤の製剤工程の円滑性と製剤の均質性に密接に関係するため、これらの物性をあらかじめ的確に把握しておくことは、製剤開発過程の原点において必須の要件である。

ところで、粉体の流動性測定法としては、原理の異なるいくつかの測定法が提案されているが、これらのうちの一つに剪断セル法がある。しかし、本法は粉体工学分野で基礎的研究はなされているものの、大多数の報告は研究者が試製した装置を用いたものである。したがって、測定法の実用性・汎用性やデータの互換性等の面において、本測定法を薬局方の中で収載する場合には、種々の難点が予想される。また、測定法が簡便で、かつ流動性をもっとも直接的に評価できる安息角法と本法との関係についても十分に明らかにされていない。

そこで本研究では、剪断セル法の局方収載への可否を検討するに先立って、基礎情報を収集するために、まず、国内で専用機器として市販されている剪断試験測定装置を用いて、流動性評価法としての妥当性及び再現性の検討と、さらに測定に際しての問題点を明らかにすることを目的とした。

A. 研究の背景と目的

医薬品原薬や製剤用添加剤の大多数は粉末状であるが、種々の粉体物性（粒子径、粒度分布、比表面積、粒子密度、流動性、充てん性、圧縮性など）が最終剤形の製剤特性に密接に関係し、その結果、製剤のバイオアベイラビリティにも少なからぬ影響を及ぼす可能性があることはよく知られている。これらの事実を踏まえて、USP やEPにおいては既にいくつかの粉体物性測定法が収載されている。また、これらと共に合理的で科学的妥当性に基づいた一般試験法の国際調和を図るために、

PDG（薬局方検討会議）においても活発な調和作業が進められている。

このような状況の中で、日局においても緊要な検討項目として、粒度分布測定法^{1, 2)}、比表面積測定法³⁾、かさ密度及びタップ密度測定法⁴⁾と固体の密度を取り上げ、順次一般試験法として収載してきた（固体の密度は収載予定）。一方、流動性についてはUSP から国際調和案が提案されており、現在Stage 4の段階まで進展している。日本薬局方調査会においても理化学試験法（物性関係）委員会でこれらの内容を予備的に審議・検討しており、近々、局方中での〔参考情報〕案を策定する

ための本格的作業に入る予定である。

ところで、粉体物性は個々の粒子に関係する1次物性（粒子径、粒度分布、比表面積、粒子密度）と、これらの粒子集合体が示す2次物性（流動性、充てん性、圧縮性など）に分けられる。これらの2次物性の中で、流動性は錠剤やカプセル剤の製造における製剤工程の円滑性、製剤の質量・含量均一性、さらには散剤や顆粒剤の取扱い性及び服用性等に直接に著しい影響を及ぼす。したがって、処方粉体の流動性の確保は製剤技術者にとっては極めて重要な課題である。ところが、粉体は液体のように均一系として扱えないため、液体の流動性の指標である「粘度」のように、普遍的かつ一義的に規定することは不可能である。すなわち、粉体の流動性は測定法によって定義や得られる結果がすべて異なる。このため、流動性を比較する場合には、測定法によって当然、得られた結果の評価が異なることもあり得る。流動性はこれまでに種々の測定法が提案され、また、多岐にわたる工業分野においても、その分野内で対象となる粉体にもっとも適した測定法や条件が個々に適用されてきた。これらの測定法の中で、広範囲の分野にわたって用いられている物性値又は測定法は、①安息角、②オリフィスからの流出速度、及び③剪断セル法である。先述した流動性に関するUSP 原案中では上記①～②のすべてが包含されているが、その内容はこれらの物性値の測定に影響を及ぼす因子や注意点に関して述べられているのみであり、具体的な測定法や条件については言及されていない。

本研究ではUSP 案の内容と上記③の粉体力学的理論に基づく剪断セル法の日局への収載の可否を審議・検討するにあたって、本法の実用的価値の確認及び問題点を明らかにしておくことが必要と考え、以下のような研究を行うこととした。なお、本測定法に関する

標準化された測定装置は、国内では1機種しか市販されておらず、大多数の研究論文はすべて自作の装置を用いて測定されている。このような状況に鑑みて、本研究では市販装置を使用した。

B. 研究方法

1. 関連資料の検索と内容の調査

剪断セル法による粉体の流動性の評価については、綱川^{5, 6)}及び洪⁷⁾の論文を有用な参考資料として利用した。また、USP 案については国際調和案 (Powder Flow)⁸⁾を参照した。

2. 測定原理

＜引張試験；水平引張2分割式粉体層付着測定器＞

一定の垂直荷重のもとで圧縮・成形された粉体層を、モーターにより水平方向に一定速度で引っ張り、粉体層を破断させた際の付着強度を引張破断強度として測定する。

＜剪断試験；平行平板型剪断試験器＞

固定板上に粉体層を平らになるように充填し、その上に可動板を載せ、モーターでロードセルと可動板を引張り、その時にロードセルにかかる剪断力を測定する。このセルの特徴は、充填セルに壁面がないので垂直荷重はすべて粉体層にかかり、壁面摩擦の影響がないように設計されている。

3. 試料

日局バレイショデンプン (lot; 2724, 丸石製薬 (株)) と軽質酸化マグネシウム (lot; MAP2025, 和光純薬 (株)) を種々の混合比 (酸化マグネシウムの添加濃度: 0, 0.1, 0.3, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 w/w%) でV型混合機により15分間混合し、オーダード・ミックスチュアを形成させて表面改質した流動性の異なる2成分系混合試料7種を調製した。

4. 流動性の測定

1) 安息角の測定

前項の試料をロートを通して直径6 cmの円盤上に流下させ、形成された円錐状堆積体の高さが一定となった時点で流下を止めて高さを測定し、この値と円盤の半径から自由形成斜面と水平面のなす角度(安息角)を求めた。なお、各試料とも5回ずつ測定し、その平均値を用いた。

2) タップ密度の測定

みかけ比容積減少度測定器(RHK型、小西医療器(株))を用いて、試料7 gを25 mLメスシリンダーに静かに入れ、かさ体積が一定になるまで所定のタップ回数毎にかさ体積を測定し、かさ密度(ρ_b)を算出した。測定はすべて3回ずつ行った。

3) 剪断セル法

市販剪断試験装置(パウダーベッドテスター PTHN-13BACW型、三協パイオテク(株))を使用した。

まず、引張試験は水平2分割式引張強度測定セルを用い、セル内に所定量の試料粉体を均一に充填し、予圧密応力 70.3 g/cm^2 (6.889 kPa)で5分間予圧密した。圧密後、セル上部にある過剰分の粉体層を擦り切り、過剰分の粉体重量からセル内に充填された粉体量を算出して空隙率を求めた。その後、セルに蓋を載せて密着させ、引張試験用スプリングを可動セルと荷重変換機の間に取り付け、引張破断を行った。また、予圧密応力を変化(5.891 , 6.889 , 7.842 kPa)させて、予圧密応力が引張強度に及ぼす影響についても検討した。

一方、剪断試験では、剪断強度測定セルに充填用リングを載せ、粉体層の形成厚みが3 mmとなるように試料粉体を充填した後、リングを外し、可動板を剪断方向に沿って粉体層の上に静かに載せた。さらにこの可動板上に錘を載せ、引張試験時と同様の空隙率になる

ように予圧密を5分間かけた。その後、可動板上に質量の異なる錘を載せて垂直応力を 0.119 , 0.399 , 0.679 kPa と3段階に変化させ、モーターで可動板を移動させてそれぞれの垂直応力に対応した粉体層の剪断応力を測定した。3回の測定値の平均値から破壊包絡線(モール円)を作成し、このデータから空隙率、剪断指数、粘着粘度、引張強度、単軸崩壊応力、Flow indexを算出した。

C. 研究結果

Fig. 1に混合試料の走査型電子顕微鏡写真を示す。バレイショデンプンは表面の滑らかなほぼ球形に近い粒子(平均粒子径: $34.2 \cdot \mu\text{m}$)であるのに対して、酸化マグネシウムは極めて微細な小粒子(平均粒子径: $0.14 \cdot \mu\text{m}$)であり、このため、混合過程で小粒子が大粒子の表面に付着することによって両者はオーガード・ミックスチュアを形成した。すなわち、Fig. 1において添加濃度が増加するにつれてバレイショデンプン粒子の表面における酸化マグネシウム粒子の付着量が増大し、 0.5 - 1% で表面全体がほぼ均一に小粒子でコーティングされていることが確認された。しかし、この濃度以上になると、コーティング層の上に凝集した酸化マグネシウム粒子の2次粒子が増加していくのが観察された。

これらの混合試料の安息角の変化(Fig. 2)はFig. 1の結果とよく対応しており、安息角は酸化マグネシウムの添加により急激に低下し 0.5% で極小値を示した後、添加濃度が増大するにつれて再び増加した。これらの結果より、流動性に乏しいバレイショデンプンは、ごく少量の酸化マグネシウムの添加によって急激に改善されることが確認された。

Fig. 3は、流動性が最も乏しかったバレイショデンプンの剪断試験の結果を示す。流動性に乏しい試料の場合にはこの図に見られるように比較的大きい初期剪断点(最大剪断応

力) に達して剪断された後は、剪断応力が急激に低下し、一定の増加-減少傾向を規則的に繰り返しながら定常剪断点を示すという、特徴的な流動に対する抵抗性を示した。そこで、この試料について3水準の垂直荷重下において粉体層の破壊包絡線を記録した (Fig. 4)。この破壊包絡線は付着性の強い粉体の場合には上に凸の曲線を描き、Warren-Spring式 (1) によく適合するとされている。

$$(\tau/C)^n = 1 + (\sigma/\sigma_T) \quad (1)$$

ここで、 σ_T は付着強度で横軸上の負の点であり、 C は粘着強度で Fig. 4 の破壊包絡線と縦軸との交点の値に相当する。また、 n は剪断指数である。したがって、粉体層の剪断特性は (1) 式で特性づけられる。

これに対して、流動性が最も良好であった混合試料 (酸化マグネシウム添加濃度 0.5%) の場合の剪断特性は、Fig. 5 に示すように初期剪断点を示すことはバレイショデンプンの場合と同様であるが、その値はバレイショデンプンに比較して極めて小さく、かつ剪断が進行した定常剪断過程における剪断応力変化の振幅も極めて狭かった。なお、(1) 式を用いて破壊包絡線を求める場合には剪断試験から外挿によって σ_T を求めることができるが、誤差が大きく出る可能性もあるので、本研究では剪断及び付着強度の両方を同一の試験器で測定できる装置を使用している。この装置はコンピュータを搭載しているので、測定値を記録計から読み取る必要性はなく、流動性評価に関するパラメータを自動演算してプリントアウトできるようになっている。

このような自動測定によって算出された7種類の試料の力学的特性を表1にまとめた。表1から各種の力学的特性値 (C , σ_T , $FF (= \sigma_T/f_c)$, $FI (= f_c/\rho_B)$) は、流動性 (安息角) が最も良好であった混合試料 (酸化マグネシウム添加濃度 0.5%) において概ね最大又は最小値を示した。なお、こ

で、 n , C , σ_T はいずれもこれらの値が大きい試料ほど付着性又は付着力が大きく、 f_c は剪断応力なしに垂直応力のみで粉体層が崩壊する際の応力を示しているの、この値が増大するほど流動性が悪化することになる。

以上の結果より、剪断セル法から得られた情報は、測定原理の異なる安息角のデータと極めてよく対応していることが確認できた。

Fig. 7 はFF及びFIに及ぼす酸化マグネシウムの添加濃度の影響を示す。この図から別々の力学的測定値から算出されたこれらのパラメータについても極めて良好な対応関係を示すことが確認できた。すなわち、両者の数値の増減傾向は互いに逆転しているが、いずれの場合も添加濃度 0.5% において極大又は極小値を示した。特にFIの変化は安息角 (Fig. 2) の結果と極めてよく一致しており、このことからFIは流動性を評価するための有用なパラメータとなり得ることが立証された。

一方、引張試験においても、引張強度の値は剪断セル内の予圧密応力によって影響を受けることが予想される。そこで、流動性の良否に顕著な差異が認められたバレイショデンプンと混合試料 (酸化マグネシウム添加濃度 0.5%) について、予圧密応力を変化させて引張強度を測定した (Fig. 8)。この結果、流動性が乏しいバレイショデンプンでは引張強度は予圧密応力に著しく影響され、応力が増大するにつれて直線的に増加した。これに対して、混合試料の場合は粒子間付着力が低下しているの、引張強度の値は極めて低く、予圧密応力の影響を殆ど受けずにほぼ一定の値を示した。両者の挙動における差異は、以下のように説明できる。すなわち、前者においては粒子間付着力が大きいので、低い予圧密応力では圧密が不十分であり、このため、セル内の粉体層の空隙率は大きい、予圧密応力が増加するにつれて圧密の進行に伴って粒子間の空隙が減少し、粒子間接触点数も増加し

て引張強度が増加する。これに対して、流動性の良い混合試料は粒子間付着力が小さく、充填性も良好なために、低い予圧密応力においても粉体層の空隙率は既に低く、応力を増加させてももはやあまり空隙率の添加を示さなかったために、引張強度の増加が認められなかったものと思われる。なお、いずれの試料においても、予圧密応力が低い場合は、引張強度の測定値にバラツキが大きく、応力が増加するほどバラツキが減少する傾向が認められた。したがって、特に、流動性に乏しい粉体では、試料粉体をセル内に均一に充填することが正確な測定を行う上で極めて重要であると考えられる。

ところで、USP 原案では粉体のタッピング試験によって得られるHausner 比 ($=V_0/V_f$ 、ここで、 V_0 及び V_f は、それぞれ、タップ前の初期かさ体積及び最終かさ体積) が粉体の流動特性を推測するための簡単で、迅速かつ一般的な方法として推奨されている。また Hausner 比と流動特性の間には粉体ハンドリングの際に利用できる実用的な一定の対応関係があることが既に報告されている⁹⁾。そこで、この点を検証するために7種類の試料についてタッピング実験を行った (Fig. 9)。タップ回数によるかさ密度変化の傾向は試料の流動性によって著しく異なり、流動性が乏しい試料ほど平衡かさ密度に到達するためのタップ回数が多く、また初期かさ密度と平衡かさ密度の差が大きいことが明白に示されている。Fig. 9の結果に基づいて各試料のHausner 比を算出し、この値を混合試料中の酸化マグネシウムの添加濃度に対してプロットした (Fig. 10)。この図の傾向はFig. 2における安息角の結果と極めてよく対応しており、Hausner 比によって流動性が的確に評価できることが証明されたといえる。

Fig. 11 に本測定法から得られたFIと、他の原理に基づく2つの流動性評価パラメータ

(安息角及びHausner 比) の関係をまとめた。FIと安息角及びHausner 比の間には、いずれも直線で表される良好な相関関係が成立しており、3者の間には密接な関係が認められた。

以上の検討の結果、これら3つのパラメータは流動性を評価するにあたって十分に有用であると結論づけることができる。

D. 考察

剪断セル法の基本的測定法に係わる問題点としては、USP 原案においても、すべての剪断セル法は利点と欠点をもっており、文献中では多数の別法が述べられている、としている。また、一般に、剪断セル法の大きな利点としては実験的にコントロールしやすいことを挙げている。しかし、一方では、この方法は一般に多くの時間を要し、多量の試料と熟練が必要であることも指摘している。今回の研究でも確認されたように、本測定法は確かに豊富なデータを提供しており、粉体の流動性を特性化するのにきわめて効果的に利用することができる。しかし、その反面では、利用される装置や実験操作は多種多用であるので、本測定法によって評価された流動特性の結果には、用いた装置と方法を完全に記載しておくことはぜひ必要であろう。

以上のような状況を踏まえて、今回確認された問題点は以下の通りである。

1. 引張試験

前項において述べたように、試料粉体の充填方法やセットの仕方において、細心の注意が必要である。すなわち、試料充填中 (セル押さえを外す時、セルに蓋をする時、スプリングをセットする時) に、下部の可動セルが動くことがある。

2. 剪断試験

試料の充填及び予圧密時における錘の載せ方と取り除き方に十分な注意が必要である。すなわち、予圧密はセル上部に錘を載せて行

うが、錘を除去する際に可動板が動くと予圧密の意味がなくなるので、セルが動かないようにして除去することが必須である。このためには、かなりの熟練を要することを実感した。

3. 前記両試験法に共通する事項

流動性の乏しい試料については充填法によって毎回充填状態が異なりやすく、測定値においても個人差が生じる可能性が高い。したがって、充填には十分な熟練が必要である。

E. 結論

粉体力学的原理に基づく剪断セル法を日本薬局方の中で流動性測定法の一つとして推奨できるか否かについて検討した結果、市販装置を用いた場合には十分に信頼性と有用性のあるデータを収集できることが判明した。しかし、この装置を用いる場合でも測定にあたっては熟練を要することも確認された。

F. 研究発表及び引用文献

- 1) 松田芳久：第十三改正日本薬局方第一追補について－物性試験法委員会に関連する薬局方改正について－，医薬品研究，29，486-494 (1998)。
- 2) 松田芳久，綿野 哲：平成12年度「日本

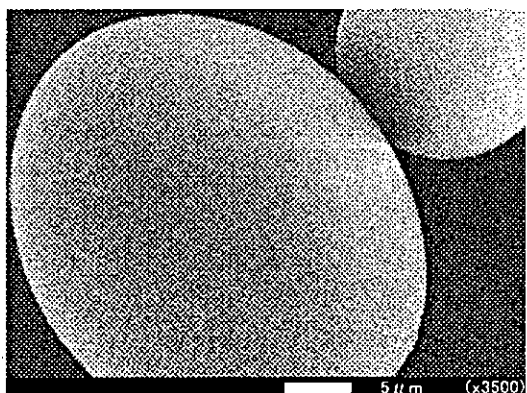
薬局方の試験法に関する研究」研究報告－粉体粒度測定法 第1法 光学顕微鏡法におけるデータ処理に関する研究－，医薬品研究，33，231-238 (2002)。

- 3) 松田芳久：第十四改正日本薬局方特集，粉体物性に関連する試験法の改正点，薬局，52，1567-1569(2001)。
- 4) 松田芳久：平成10年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告－かさ密度及びタップ密度測定法の規格化に向けての予備的検討－，医薬品研究，30，559-562 (1999)。
- 5) 綱川 浩：付着性粉体の崩壊包絡線におよぼす圧密応力の影響，粉体工学会誌，17，61-66 (1980)。
- 6) 綱川 浩：粉体の流動性の評価，粉体工学会誌，19，516-521 (1982)。
- 7) 洪 公弘：粉体の力学的物性測定法とその利用，粉体と工業，24(10)，61-74(1992)。
- 8) JP Forum，11，363-371(2002)。
- 9) Carr, R.L. Evaluating flow properties of solids. Chem. Eng., 72, 163-168(196

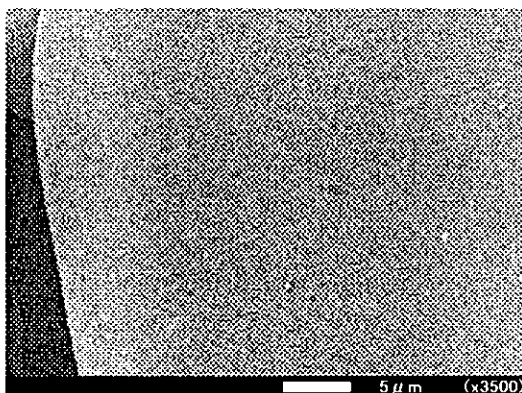
G. 知的所有権の取得状況

なし

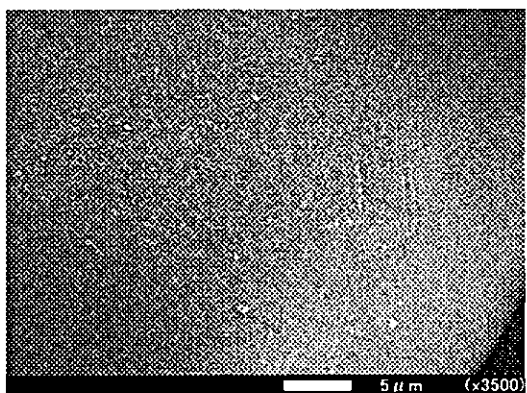
0 %



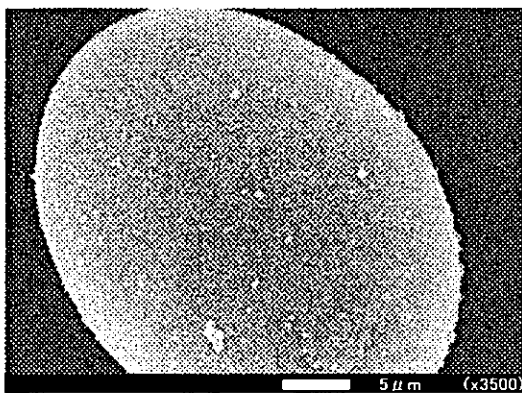
0.1 %



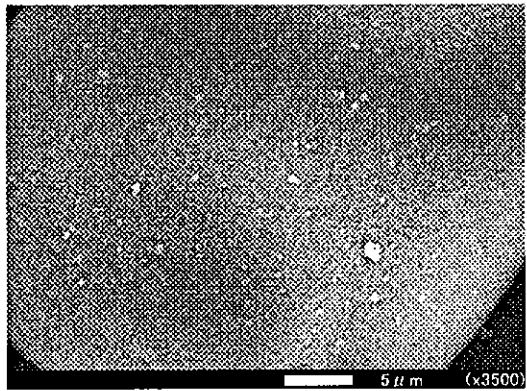
0.3 %



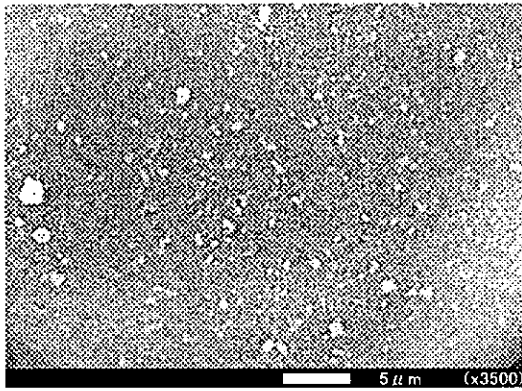
0.5 %



1.0 %



2.0 %



5.0 %

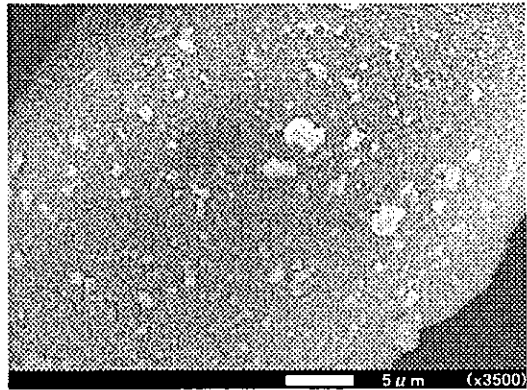


Fig. 1 試料粉体の SEM 写真 (×3500)

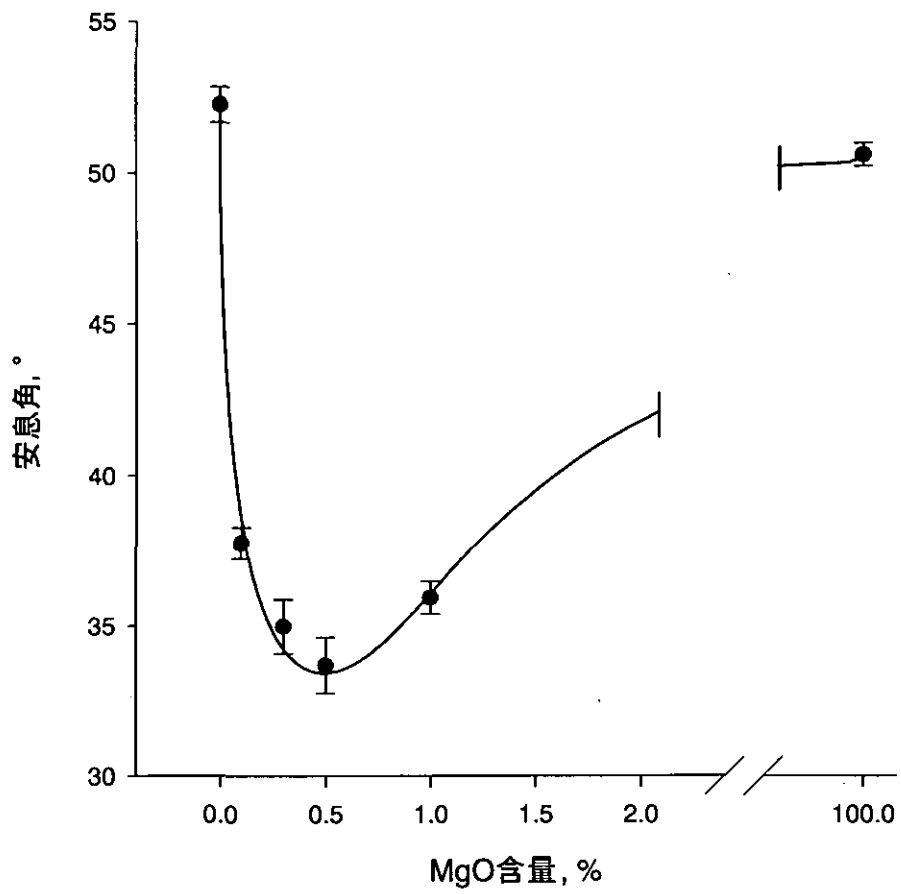


Fig. 2 混合試料の安息角

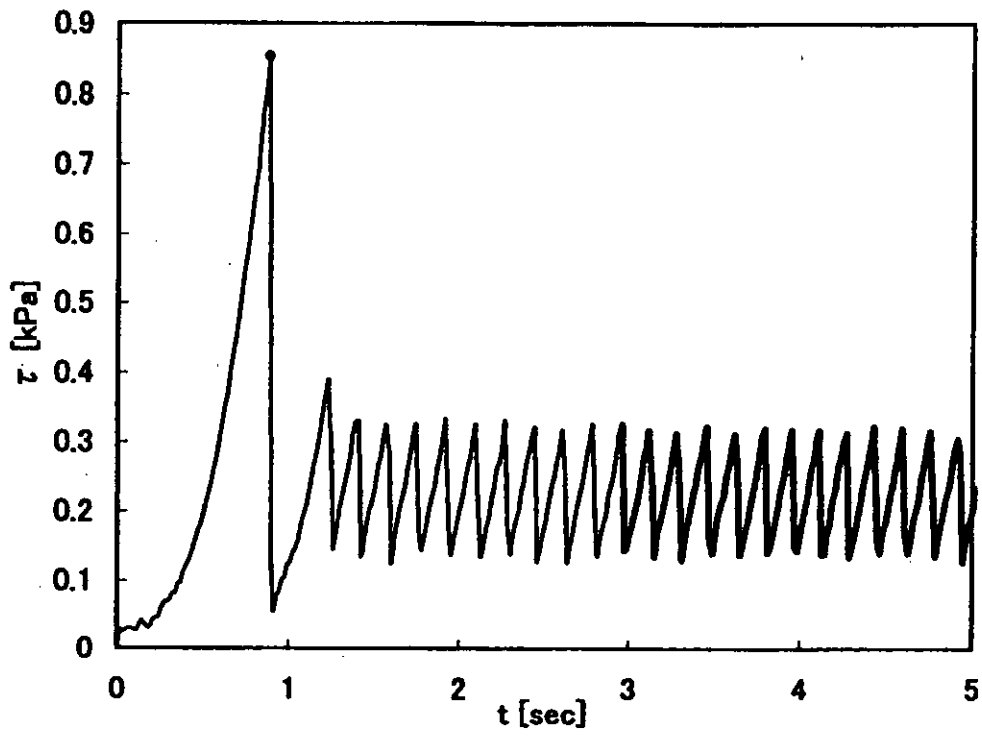


Fig. 3 バレイショデンプンの剪断特性

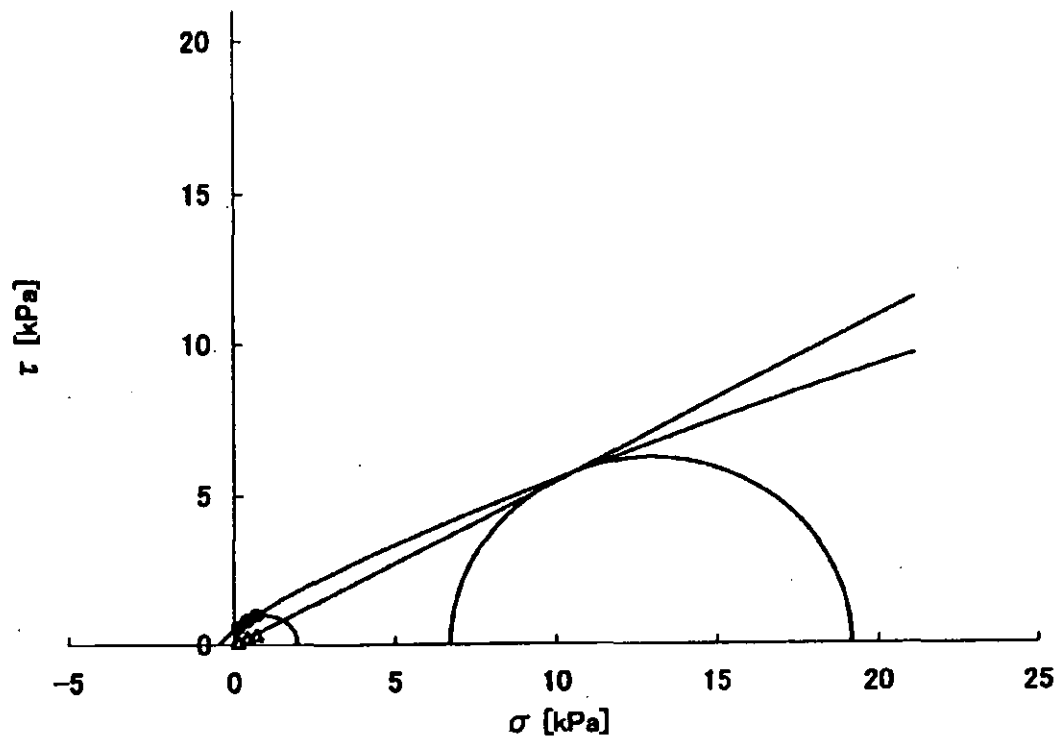


Fig. 4 バレイショデンプンの破壊包絡線

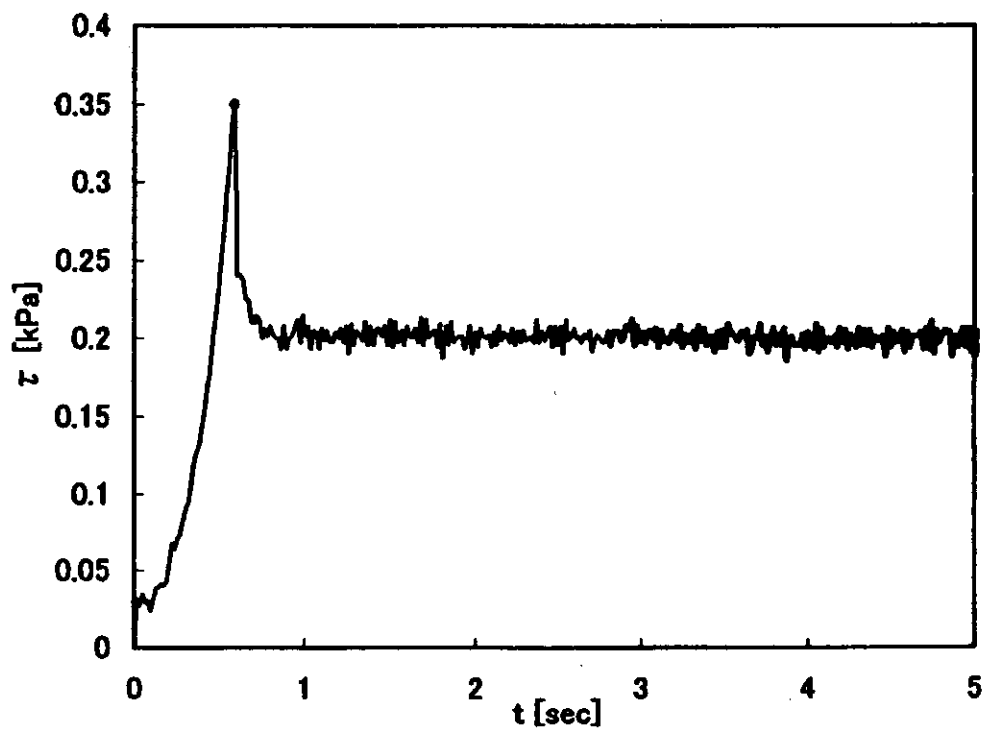


Fig. 5 混合試料の剪断特性
酸化マグネシウム添加濃度：0.5%

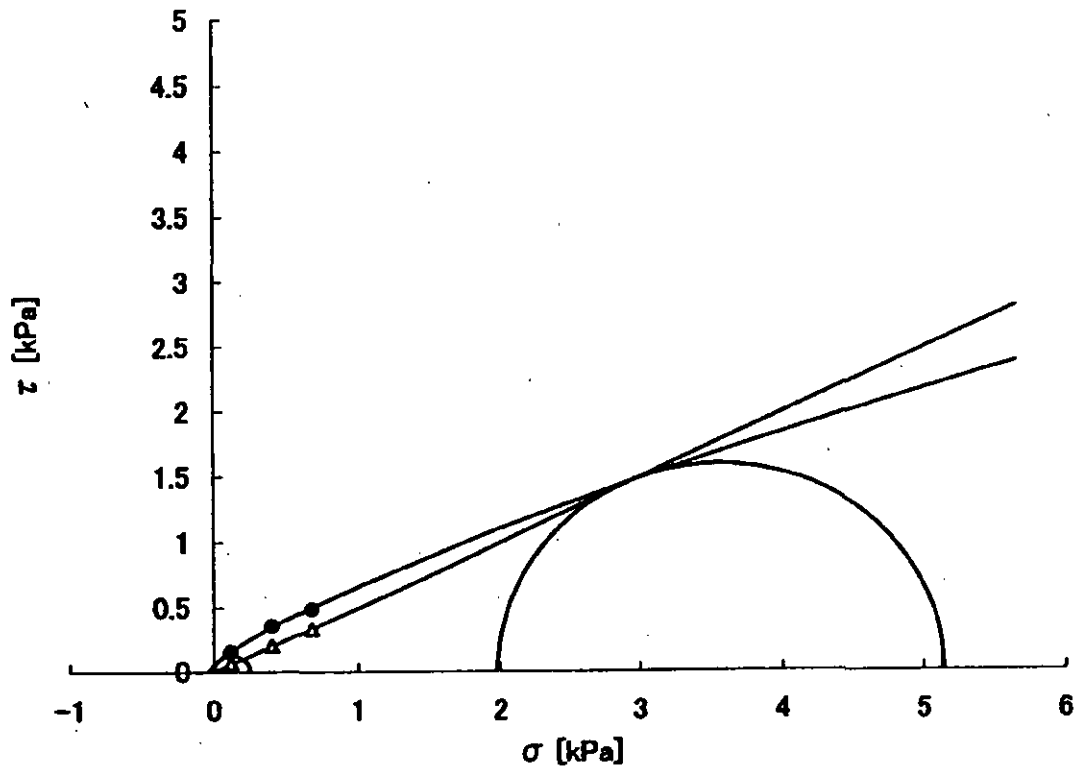


Fig. 6 混合試料の破壊包絡線
酸化マグネシウム添加濃度：0.5%

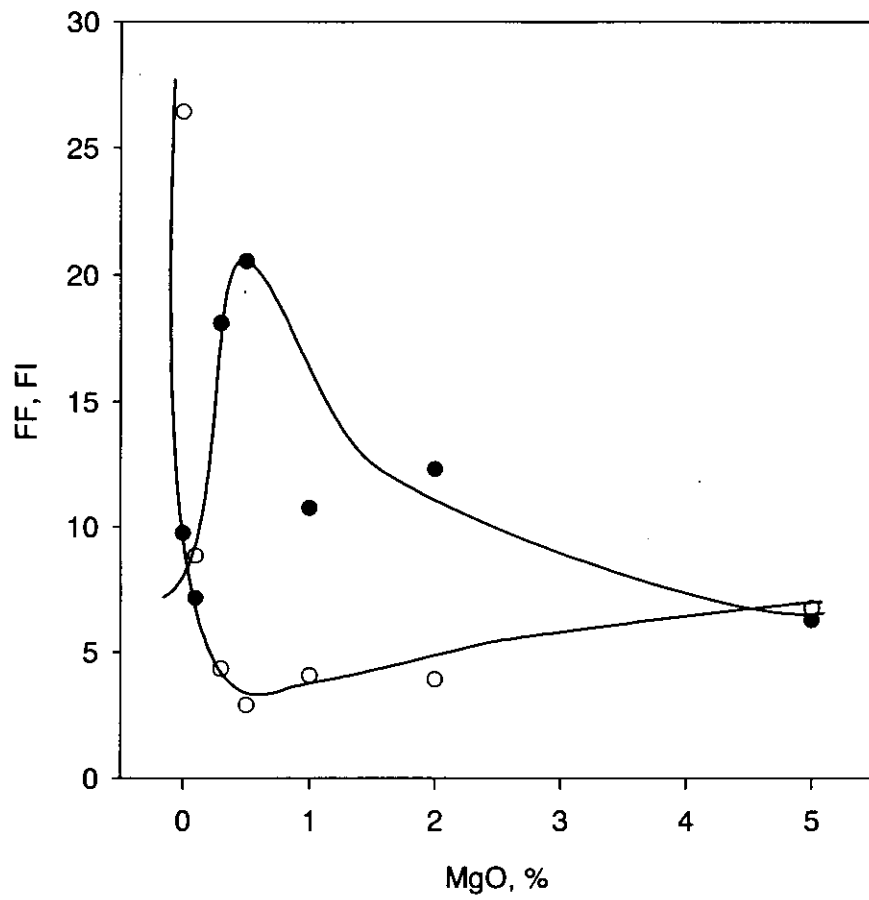


Fig. 7 FF 及び FI に及ぼす酸化マグネシウムの添加濃度の影響

- , Flow function (FF)
- , Flow index (FI)

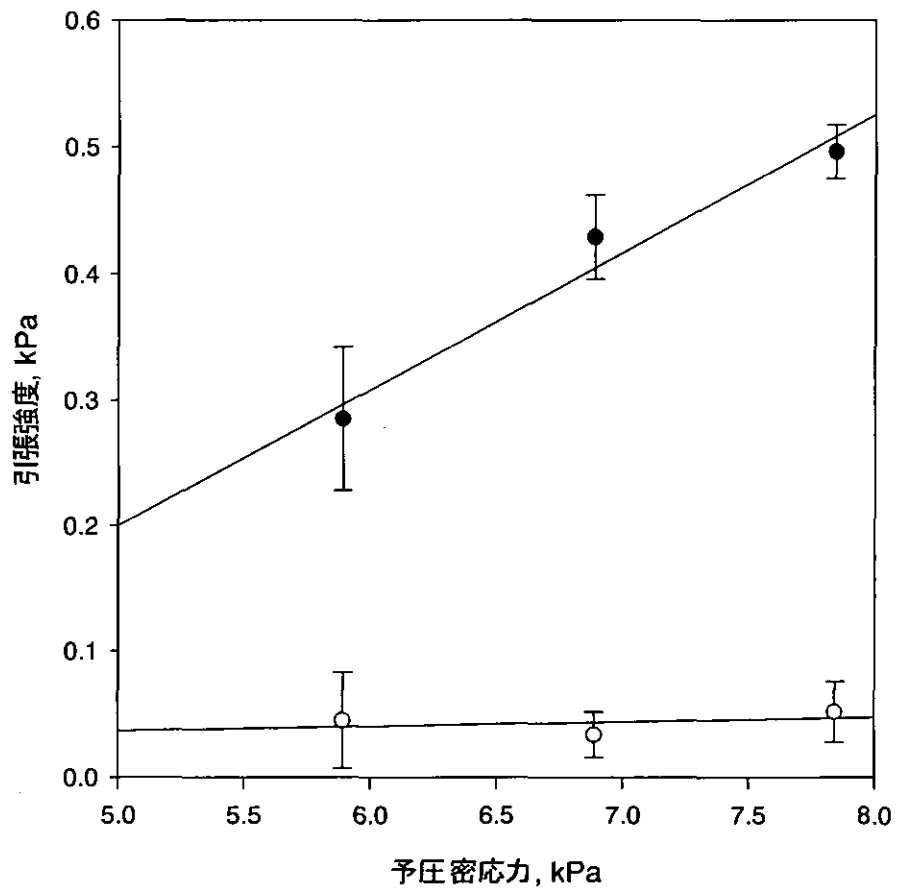


Fig. 8 引張強度(σ_T)に及ぼす予圧密応力の影響

- , MgO 0%
- , MgO 0.5%

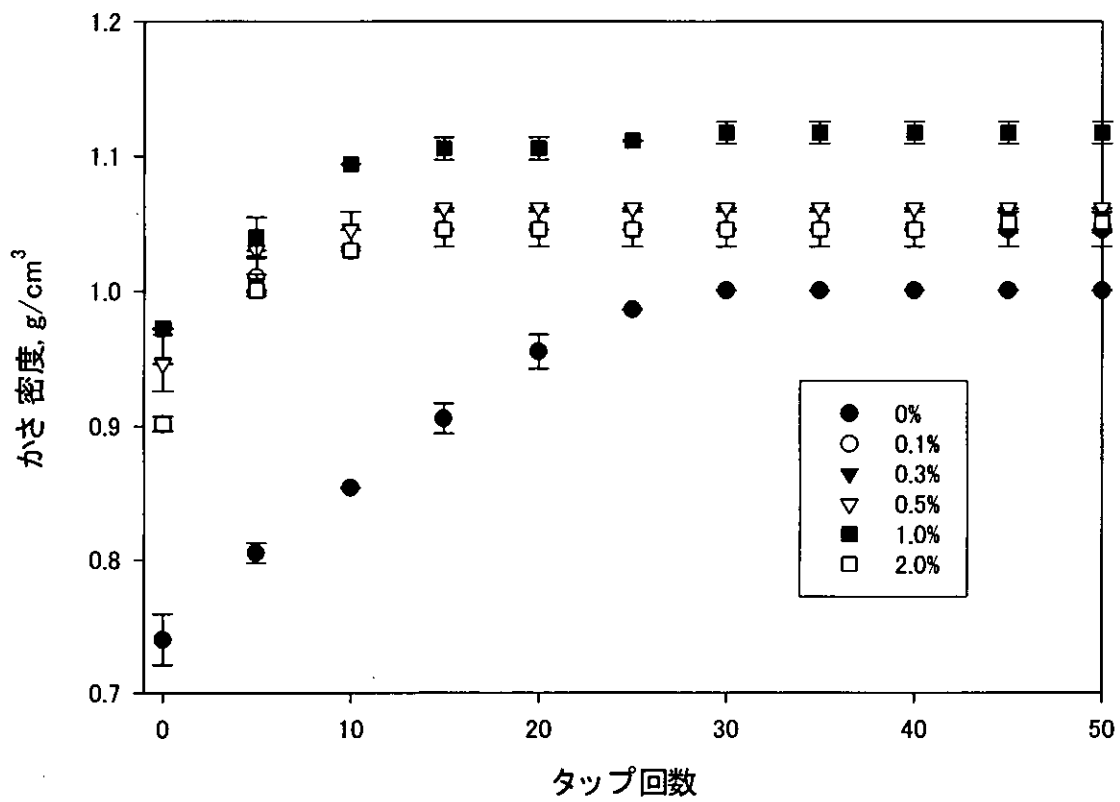


Fig. 9 混合試料のタップ密度の変化

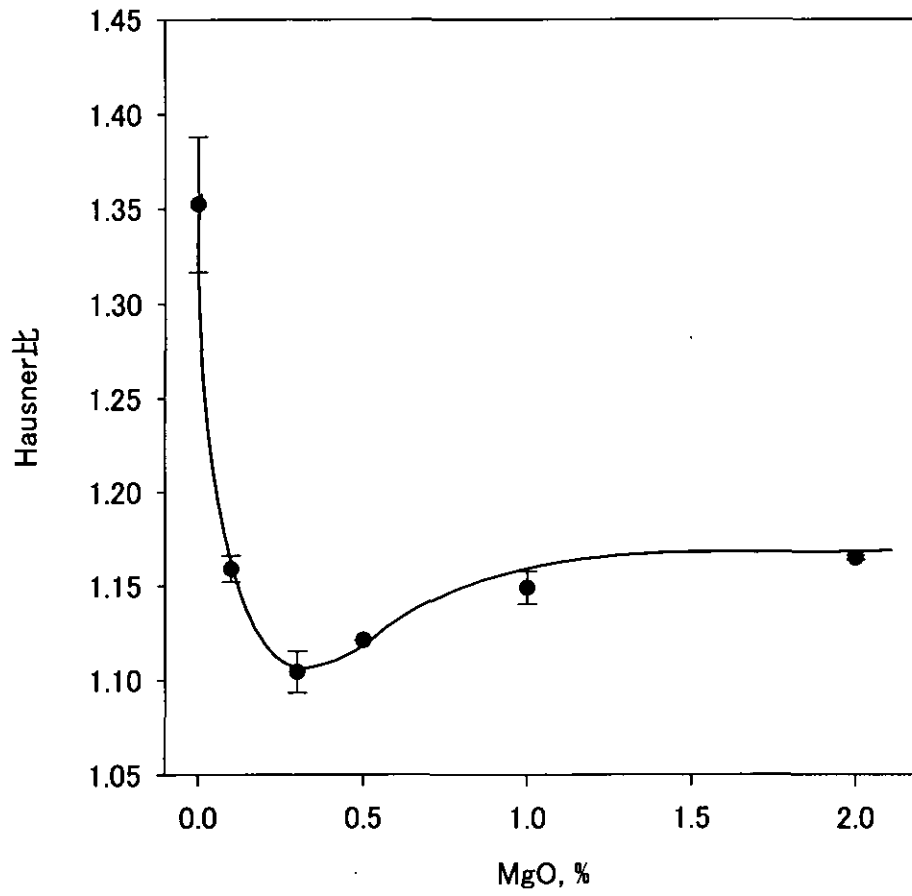


Fig. 10 Hausner 比に及ぼす酸化マグネシウム添加濃度の影響

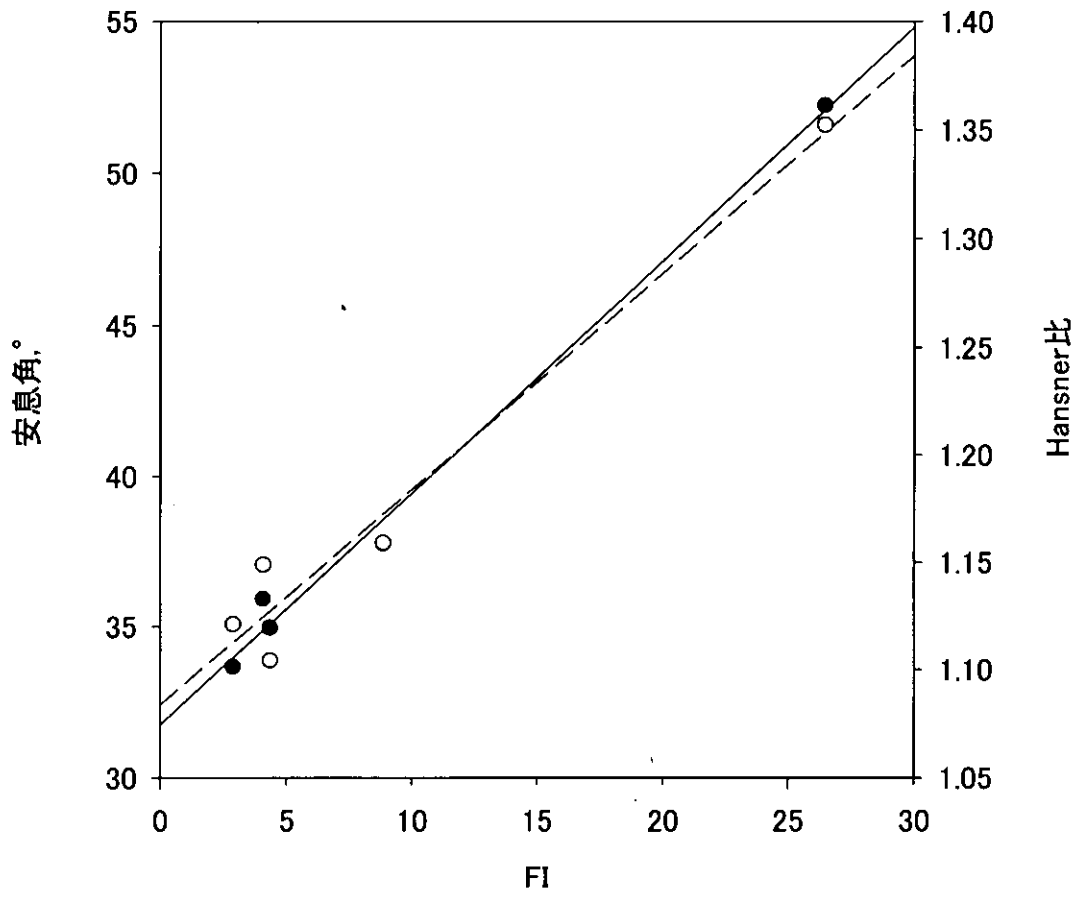


Fig. 11 FI と安息角及び Hausner 比の関係

- , 安息角
- , Hausner 比

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
分担研究報告書

製剤の分類，各条製剤の種類及び規格項目
に関する局方間の比較，検討

分担研究者 青柳伸男 国立医薬品食品衛生研究所薬品部第一室長

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

製剤の分類、各条製剤の種類及び規格項目に関する局方間の比較・検討

分担研究者 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

研究要旨 製剤試験法の国際調和が進展しつつあるが、その過程で薬局方間の製剤の種類、名称、定義の相違が問題として浮上してきている。薬局方の国際調和は、最終的に各条製剤の規格項目まで進展させることが望ましい。これを踏まえ、本研究では、欧米局方の製剤の分類体系、製剤の規定を検討すると共に、各条収載製剤の種類、規格項目を USP と比較・検討した。その結果、USP も EP と同様、製剤を適用部位、形態、機能性から分岐的に分類し、製剤を規定する方向に進んでいることが判明した。多種多様な製剤を合理的に分類し、製剤の規定の国際調和を進展させるには、日局も同様な分類体系を採用することが望ましい。各条製剤の種類、規格項目に関しては、USP の方が多種多様な製剤を収載し、形態、機能面から区別して製剤を収載していることが分かった。また、各製剤に対する規格項目も USP の方が多く、溶出試験、微生物限度試験等、各製剤に対して適切な規格項目が設けられていることが分かった。JP も収載する製剤の種類を増やすと同時に、各製剤に対し適切な規格項目を設定していく必要がある。USP では、徐放性製剤で複数の製品がある場合、複数の放出試験規格を設けており、配合剤では原則的に全成分の試験を求め、作用緩和なビタミン剤では指標成分の試験だけでよしとしている。JP も製品毎の規格、指標成分を指標とした溶出試験を取り入れるのが望ましいと思われる。また、USP では、含量の異なる製剤に対して別規格を設定することはしていないが、溶解度が溶出性に著しい影響を及ぼし得るときは、別の規格を設けるべきであろう。製剤に関する国際調和を進展させるには、欧米の局方の長所を取り入れ、日局製剤の分類及び規定、各条収載製剤の種類、規格項目の改善を図っていく必要がある。

A. 研究目的

現在、含量均一性試験、溶出試験等の製剤試験法の国際調和が進展しつつあるが、その過程で薬局方間の製剤の種類、名称、定義の相違が問題として浮上してきている。薬局方製剤試験の国際調和を進展させ、意義あるものとするには、製剤の分類、規定を統一し、最終的に各条製剤の規格まで調和させることが望ましい。日局は、製剤総則に収載されている製剤の種類が少ないだけでなく、各条収載の製剤数も USP よりはるかに少ない。日局を国際水準の公定書とし、製剤の品質の確保、向上を図るには、収載製剤数を増やし、各製剤に対する規格を充実していく必要がある。そのためには USP、EP と比較の上で、日局の製剤の種類、定義、各条製剤の規格、試験法の得失を明らかにする必要がある。本研究では、欧米局方の製剤の分類体

系、定義を検討するとともに、各条製剤の種類、規格項目について、JP と USP との間で比較した。

B. 研究方法

欧米の局方と日局の製剤の分類体系、製剤の定義について比較し、日局の製剤の分類、定義の改正の方向性について検討を行った。また、日局の各条製剤の規格、試験法の問題点を明らかにし、適切な改正を図るべく、各条製剤の種類と規格試験に関して、日局と USP との間で比較・検討を行った。

（倫理面への配慮）

特になし