

段階に到達しており、他の品目も順調に調和作業が進んでいるといえる。

添加剤の規格における FRC の意義

添加剤は原則として治療効果を持たないが、添加剤無くして医薬品製剤は成り立たない。添加剤は、製剤の持つ機能性、たとえば崩壊性、溶解性、溶出挙動、安定性、付着性、送達性、摂取利便性などを左右する働きがあり、その働きを生み出す物理的性質が添加剤の FRC である。FRC としては、分子量、分子量分布、結晶形／非晶質状態、粘度、粉体粒度、粒子径分布、粒子形、比表面積、かさ密度、タップ密度などがある。

FRC は添加剤にとっては、有効成分にとっての有効性に相当するきわめて重要な特性である。しかし、医薬品製剤のもつ特殊な機能性が製剤成分の中のどの成分から生み出されているかメカニズムの解明がまだ十分ではないために、これまで FRC が添加剤の各条規格の中に品質規格として取り上げられにくかったと考えられる。

活性成分の有効性は、それが品質規格に適合することで保証されるが、添加剤の FRC は、化学的パラメータである規格に適合するのみでは保証されない。また、同一品目の添加剤でも、FRC の異なるものはそれぞれ異なる目的で製剤の構成成分として処方されることなどを考えると、添加剤の品質規格の一部として FRC が示されていることが、製剤の処方設計の観点から見ても極めて重要かつ必要であると考えられる。以上の理由からも、添加剤各条規格への FRC 取り込みが国際的にも急がれている。

各条における FRC 記載の原則

添加剤の FRC が製剤の機能性に対して重要な働きをすることは明らかであるが、最終製剤の示す機能性と添加剤の FRC の相関関係は必ずしも明らかではない。製剤設計において添加剤の選択を行うときに、添加剤の製品に FRC が表示されていることは極めて望ましいことではあるが、FRC をある製品の規格として、一定の数値あるいは数値幅に指定することは現実に即さない。なぜなら、同一添加剤であっても配合目的により使用量に大きな差があったり、求められる FRC が大きく異なったりすることがあるからである。

これらの考察の結果、製剤設計における添加剤選択の有力な指標となる FRC は、薬局方各条においては規格値を定めるのではなく、製品に FRC の値をラベル表示することの義務付けを基原

(Definition)の部分に記載することが望ましいという結論に到達する。すなわち、FRC 値を適否判定には用いないが、製品のラベルに記載し、表示した FRC 値に許容範囲内で適合することを求めることが望ましい。

以上が添加剤各条での FRC 取り扱いの原則に関する提案であり、これまですでに国内外での議論の合意点でもある。ここで、FRC は一定の数値を示した規格としないことが望ましいとしたが、例外として数値を決めたほうが適切と考えられる場合もある。たとえば、添加剤の FRC 値の違いによって添加剤自体に安全性の差が生じる恐れのある場合には、ラベル表示にとどまらず一定の数値あるいは範囲を示した mandatory の（適否判断に使われる）規格とし、記載場所は示性値とするなど行政判断にゆだねたい。

FRC の試験法の記載について

FRC の試験法は、①各条およびラベルの両方に記載する、②各条のみに記載する、あるいは③各条には記載せず、ラベルに FRC 値とともに適用した試験法名を表示させるのいずれかが考えられる。

試験法が JP の一般試験法にある場合には、①を適用し、各条の基原あるいは示性値の部分および製品のラベルに一般試験法を引用する旨を記載すればよいと思われる。一般試験法に未だ収載されていない方法の場合には、②および③のいずれかをケースバイケースで採用すべきであると考えられる。すなわち、一般試験法に未収載であるが、広く普及している幾つかの試験法がある場合には、上記③のラベルに試験法名を FRC 値とともに表示する方法を選ぶ方が望ましい。②の、各条への試験法の記載は示性値の部分になると思われるが、目的の FRC を得るための試験法が、あまり普遍的でない場合に限るのが良いと考える。なぜなら、幾つかの良く知られた試験法がある場合に、そのうちの一つを各条で採用するのは、社会的公平を欠き、適切とはいえないからである。試験方法を各条で特定する場合には、その試験法を選定する合理的理由をはっきりと説明できることが必要である。

十分にバリデートされた方法を一般試験法として採用することができれば、上記の①が適用でき、何ら問題が無くなると思われる。この意味から、FRC 関連試験法の一般試験法への収載が増えることが望ましいと考える。FRC 値の製品間の比較のためにも、各条に一般試験法を引用できるこ

とが望ましい。

FRC のラベル表示にデメリットはあるか

FRC の表示が義務付けられることがマイナスになるという意見があると聞いている。添加剤のユーザー側はそのような意見を持つことはないと思われるので、これは添加剤の供給側の意見であり、全ての製品に実測値を表示しなければならないことに対する反対論であろうと考えられる。しかし、添加剤製品に FRC 値が示されることで不都合が生じる理由は思い当たらない。測定に余計な手数がかかることはあり得るが、これは近年の情報開示の趨勢から見て、薬局方の規定の有無に関わらず表示は行うべきであるともいえる。

元来、有効性（効能・効果）以外の記載については、書かなければならない事項が定められていることはあっても、書いてはいけないものは原則として無いと思われる。また、薬局方としてできるだけ使用者に便利な内容にするのが JP の方針でもある。したがって、FRC の表示による何らかのデメリットがあるとしても、メリットの方を優先して考えるべきものであろう。

各国の薬局方における FRC に関連する動向の調査結果

これまで述べた FRC の取り扱いに関する提案は、国外での議論の動向を参考にしているところが多い。その主なものを紹介する。

Tri-PEC: 2002 年初めに日・米・欧 3 極の IPEC（医薬品添加剤協会）から、添加剤各条の作成方針についてのポジションペーパーが公表された。これは公的な取り決めではないが考えを整理するのに良い機会であるということで、JP でも内容につき検討が行われた。ポジションペーパーの中で FRC に関しては、添加剤の特色を表す重要な項目であり、差別化、用途別選択、品質の保証にも必要であるが、いずれも最終的には製剤における機能性が求められるものであるので、添加剤のプロバイダーとユーザーとの間での確認事項にすぎない。したがって数値化した規格は各条には必要ないが、ラベルに表示することは必要であるという立場をとっている。

USP: USP の見解は、最近の USP 各条改訂ガイドラインの第 3 章「添加剤」の中に上記 Tri-PEC のポジションペーパーの最終版を引用してかなり詳しく示されている (www.usp.org/pdf/

standards/revisionGuide/chapter3.pdf)。

すなわち、添加剤の FRC は最終製剤に特定の機能性を付与するものだが、それは、有効成分とその物理化学的性質、製剤の投与経路、製造方法、製剤中の配合比、製剤中の他の添加剤、製造工程で成分を加える順序、などにより影響を受ける。製剤の機能評価についての知識がもっと蓄積されない限り、添加剤の FRC によって最終製剤の機能を保証することは難しい。このような状況から FRC は規格として第 2 義的に見られがちだが、添加剤の各条作成においては重要な情報をもたらす項目であることは確かである。FRC の測定値は単純明瞭だが、製剤の示す機能性ははるかに複雑である。それぞれの製剤の処方と製造方法が明らかになれば、製剤の機能についてある程度確かな予測ができるが、そのような場合には添加剤の FRC がその決定因子であることは間違いない。したがって、FRC は、各条中の non-mandatory（適否判定に使わない非強制）項目とし情報供与の目的で表示項目とすべきである。そして一般試験法にある試験法を使用することが望ましい、という立場である。

EP: EP の FRC に対する見解は、2002 年の 4 月にブラッセルで開催された EP 主催の FRC 問題その他に関する国際会議での討議内容 (www.pheur.org/site/download.php) を踏まえて、最近公表された。

すなわち、100 に及ぶ添加剤各条 FRC が採用されるであろう。FRC の収載のために、各条の中に新しいセクションを作る予定であり、それは non-mandatory 部分となるという。FRC の許容基準はラベル表示され供給者はそれを守らねばならない。現在 mandatory になっているいくつかの規格が Pharmeuropa のパブリックコメントを経た上で FRC 項目になるであろうとのことである。

JP: JP の対外的な見解としては、上記の 2002 年 4 月のブラッセル会議のプロシーディング (www.pheur.org/site/download.php, [Proceedings of international conference, Excipients, proceedings.pdf](http://Proceedings%20of%20international%20conference,%20Excipients,%20proceedings.pdf)) に、当時の内山部会長の考えとして公表されている。

すなわち、FRC は特色ある物性と添加剤の利点を示すために必須であり、差別化の助けにもなる。添加剤の FRC が最終製剤の機能性に及ぼす影響については良く知られていないが、FRC は添加剤

の有用性を示す上で重要である。これらの有用な性質は企業秘密としてマスターファイルに登録することのほうが適当と思われるので、FRCは添加剤各条の中では一定の数値を規格とする項目にするのは不適當である。本来 FRC は、添加剤のユーザーが、所期の目的に基づき評価すべきものであるから、各条では許容範囲を示したラベル表示とすべきであるとし、Tri-PEC のポジションペーパーの主旨に賛同すると述べている。さらに、FRC の違いにより、添加剤に安全性あるいは安定性から見て有意な影響がでる恐れがある場合には、FRC を一定の値、あるいは幅に規定しなければならない、と提案している。

上記のように、これまでの USP、EP、JP の見解の間には基本的に矛盾はなく、ほぼ同様の考え方が示されている。

D. 考察

添加剤の物理的特性のうち、製剤機能をコントロールする特性が FRC となるが、ほとんどの添加剤について、製剤に使用された時にどの FRC が製剤のどの機能の働きを行うのかについて詳しくは解明されていない。したがって、各条規格で添加剤の機能性についてどこまで規格を決められるか、決めるべきかということが問題となる。あまり詳しく決めれば添加剤の製造経費が嵩み供給に支障をきたすことになるし、また新しい添加剤の開発も妨げられるであろう。かといってあまり手ぬるい規格では添加剤使用者が標準として参考にできなくなることが考えられる。

ケースバイケースを原則とすべきであるが、添加剤の FRC は他の規格項目の試験によっては保証できないことを考慮すると、添加剤各条の中にはできるだけ FRC を取り込む必要がある。しかし、各条に取り込むとしてもそれはラベル表示として要求し、規格値として数値では表現しないのが適切な判断といえる。

試験法については、添加剤 FRC に関連した一般試験法の充実が緊要であると考えられる。JP には従来、FRC に関連した物性試験法の収載が不足していたが、国際調和の進行に伴い、最近では徐々に充足されつつある。今後も国際調和を介して、FRC 関連の一般試験法が増加することを望みたい。

E. 結論

日本薬局方医薬品添加剤の各条規格における

FRC の考え方を確立することを目的として、EP 及び USP における FRC に関する動向を調査し、それに基づき JP としての FRC の取り扱いに関する提言を以下のようにまとめた。

- ①局方をよりユーザーフレンドリーにするために、JP の添加剤各条にはできるだけ多く FRC を取り込むことが望ましい。
- ②原則として各条中の規格項目とは別の、適否判定に用いない non-mandatory の部分において、製品のラベルに実測値と試験法名の表示を義務付ける。
- ③FRC の測定に適用される試験法は一般試験法に収載されるのが望ましい。
- ④FRC 値の違いによって添加剤自体の安全性に差が生じる恐れのある場合には、一定の規格値を定めた FRC を示性値として設定する必要がある。
- ⑤各条中に試験法を記載する場合には、その試験法を選定した合理的な理由を説明できることが必要である。
- ⑥各条に FRC に関する項目を置くことのデメリットはほとんどないと思われるが、もしあったとしてもメリットの大きいことを考慮すべきである。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

理化学試験法の改正と国際調和に関する研究—近赤外分光法を用いる充填剤の解析—

分担研究者 中村 洋 東京理科大学薬学部教授

研究要旨 近赤外分光法（NIRS）を粒子解析に応用する研究の一環として、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）用充填剤の特性解析を試みた。HPLC 用充填剤には多種多様な製品が存在するが、本研究では最も汎用されている逆相分離用充填剤に着目し、NIRS がシリカゲルマトリックスに導入された化学結合基の識別にどの程度有効かどうかを評価した。すなわち、同一粒子径（5 μm ）で化学結合基がないもの（シリカゲル）をベースに、C1基、C8基、C18基、C30基、CN基、及びフェニル基が導入された7種類の充填剤の NIRS スペクトルを測定し、それぞれ1次微分を施した。その結果、シラノール基は1300~1450 nm 及び 1850~1950nm に吸収帯を示し、メチレン鎖は1210~1250nm に吸収帯を有することが判明した。そこで、シラノール基の吸収帯である1394nm における各種充填剤の1次微分スペクトルの吸収強度を比較したところ、C30>C18>C8>フェニル>CN>C1 の順に小さくなっていることが分かった。この序列は残存シラノール基の密度を示すと考えられることから、NIRS が逆相充填剤上の残存シラノール基の存在密度を推定するツールとなり得ることが示唆された。

A. 研究目的

代表的な HPLC 用充填剤である ODS は、シリカゲル表面に存在するシラノール基にオクタデシル基が導入されたものである。しかし、すべてのシラノール基に化学結合基を導入することは困難であり、未反応のシラノール基が残ってしまう。その数が分離結果に少なからず影響を及ぼしている。したがって、残存シラノール数を非侵襲的に測定できれば、その分離特性を推定する上で、極めて有用な情報となる。そこで本研究では、非侵襲的分析が可能な近赤外分光法を用いて充填剤の測定を行い残存シラノール基の比率の推定を試みた。

B. 研究方法

1. 近赤外分光法の原理¹⁾

NIRS は、物質による近赤外光の吸収あるいは発光に基づく分光法で、近赤外域は領域Ⅰ(800~1100 nm)、領域Ⅱ(1100~1800 nm)、領域Ⅲ(1800~2500 nm)に分けることができる。近赤外吸収バンドは次のような特徴を持つ。

- ① 赤外吸収に比べるとはるかに微弱である。
- ② 多数の倍音や結合音によるバンドが重なったり、フェルミ共鳴によるバンドが多く観測されるので、バンドの帰属は一般に容易ではない。
- ③ 水素を含む官能基(OH、CH、NH など)や、赤外で比較的高波数域に吸収を与える官能基(C=O など)と関係があるバンドが多い。
- ④ 赤外スペクトルとの場合と同様に、水素結合や分子間の相互作用によって特定のバンドにシフトが起こるが、そのシフトの大きさは、赤外バンドの場合に比べるとはるかに大きい。

2. NIRS の特徴¹⁾

NIRS の特徴は以下のようなものがある。

- ① エネルギーの低い電磁波を用いるので、試料を損傷することがほとんどない。
- ② 固体、粉体、線維、フィルム、ペースト、液体、溶液、気体などいろいろな状態にある試料に適用することができる。
- ③ 近赤外吸収だけでなく、拡散反射、発光、光音響分光法なども利用できる。
- ④ 赤外に比べ近赤外では水の吸収強度がかなり弱くなるので、水溶液での研究や分析がはるかに容易である。

上記のような特徴を生かして近赤外分光分析を行うと次のような特色のある分析法となる。

- ① 非破壊分析、*in situ*(あるがままの状態)分析ができる。
- ② 非接触分析、あるいは光ファイバーによる分析も可能(危険な環境にプローブ光を置き、遠隔操作を行うことも可能)オンライン分析に向いている。
- ③ 絶対定量分析法よりも相対定量分析法が用いられる場合が多い。
- ④ 多成分の同時分析が可能
- ⑤ 化学量のみならず物理量(粉体の粒度、密度、結晶化度など)も測定できる
- ⑥ 化学薬品を必要としない。すなわち、無公害分析である。

3. スペクトル解析法

NIRS のスペクトル解析法には、古典的なスペクトル解析法と統計的手法があるが、本研究では、古典的手法に属する微分処理法を用いた。

微分スペクトルは重なり合ったバンドを分離したり、ベースライン補正を行うのに有効な方法である。微分スペクトルとは吸光度 E の波長 λ による微分値 ($d^n E/d\lambda^n$ ($n=1,2,3,\dots$)) を波長の関数として表わしたものである。微分スペクトルは、①重なり合ったピークを別々のピークとしてはっきり表わすことができる、②ベースラインを一定になる、というメリットがある。微分スペクトルを計算することで問題となるのは微分をとるたびにノイズが増大するため、SN 比が悪くなるということである。

4. 分析機器と測定条件

分析装置には UV/VIS/NIR Spectrophotometer (JASCO) を使用し、データ解析ソフトには Spectromanager (JASCO) を用いた。なお、測定波長域は 1000~2500 nm、波長間隔は 2 nm であった。

5. 使用した各種充填剤

下記充填剤を野村化学㈱より購入し、そのまま用いた。Develosil C30-UG (5 μ m)、Develosil ODS-UG (5 μ m)、Develosil C8-UG (5 μ m)、Develosil TMS-UG (5 μ m)、Develosil CN-UG (5 μ m)、Develosil Ph-UG (5 μ m)、Develosil Si-UG (5 μ m)。

C. 結果及び考察

1. 吸収帯の特定

各種充填剤 (C30、ODS、C8、TMS、CN、Ph、Si) をそれぞれ 100、150、200、250、300 mg 秤量し直接サンプルセルに封入してスペクトルを測定した。測定したスペクトルに 1 次微分を施した。1 次微分スペクトルを Fig.1~Fig.7 に示す。

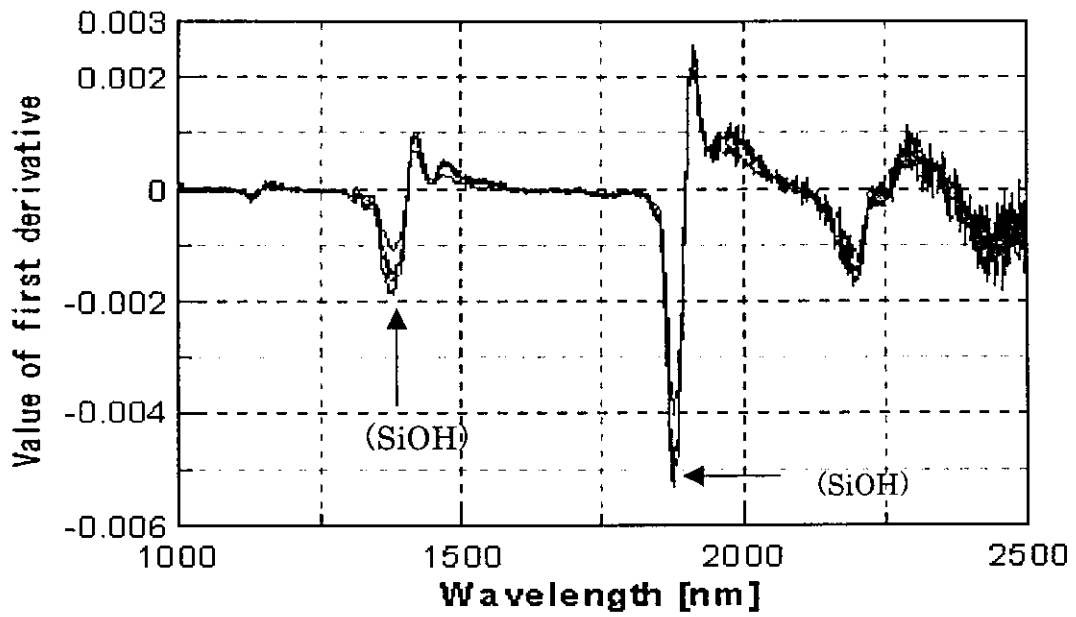


Fig.1 First derivative of NIR spectra of Si in various amounts (100~300 mg)

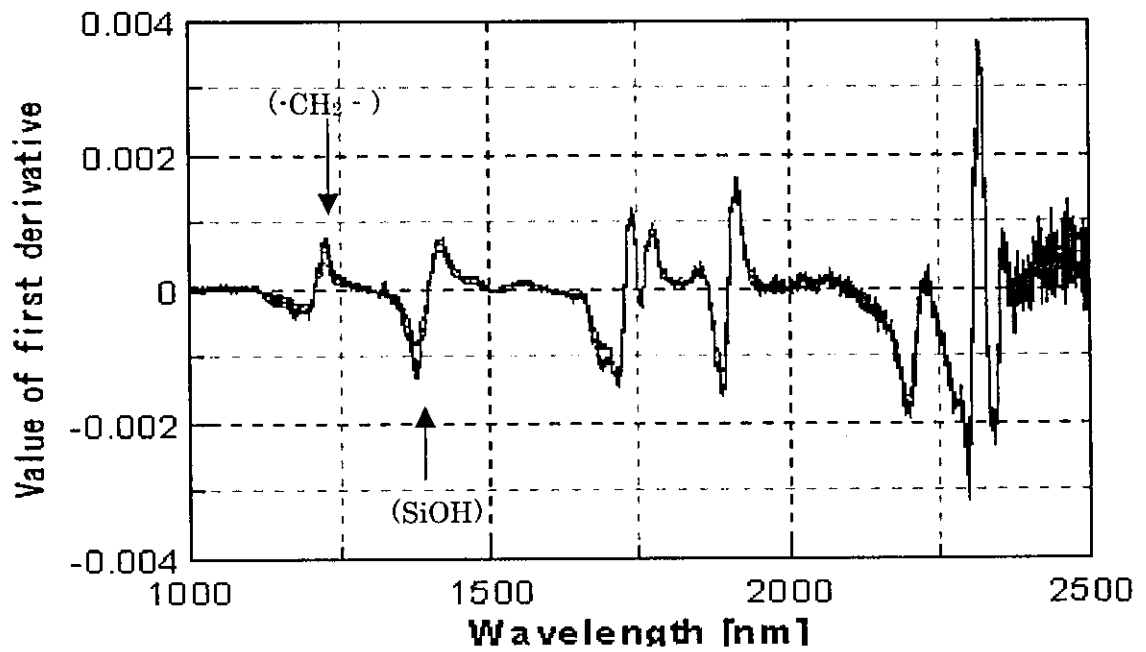


Fig.2 First derivative of NIR spectra of C30 in various amounts (100~300 mg)

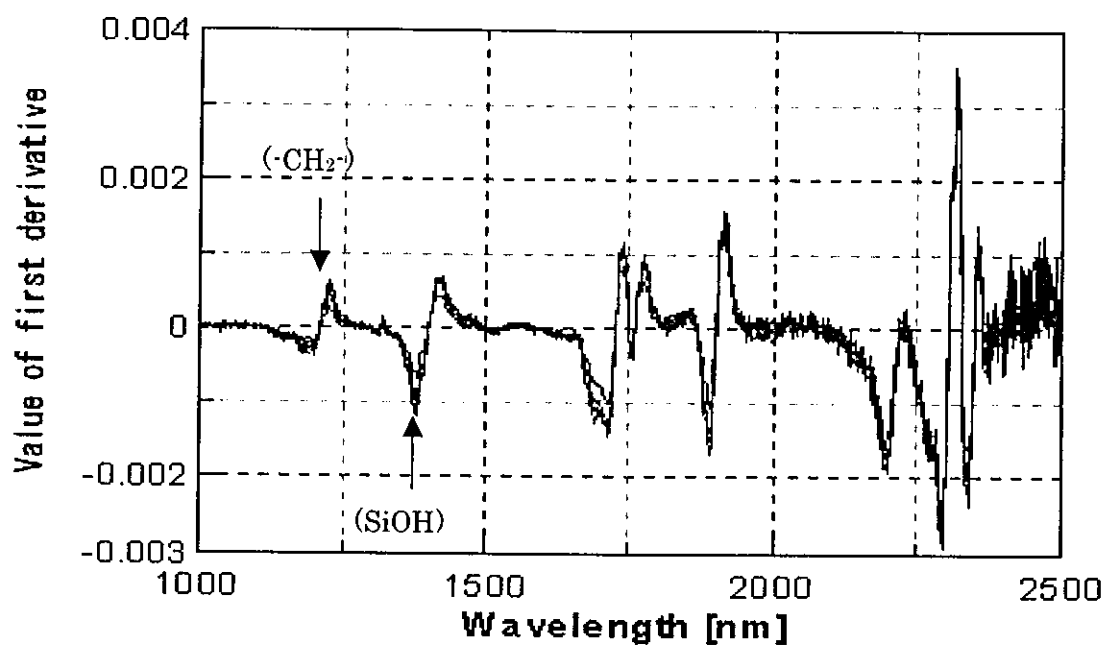


Fig.3 First derivative of NIR spectra of ODS in various amounts (100~300 mg)

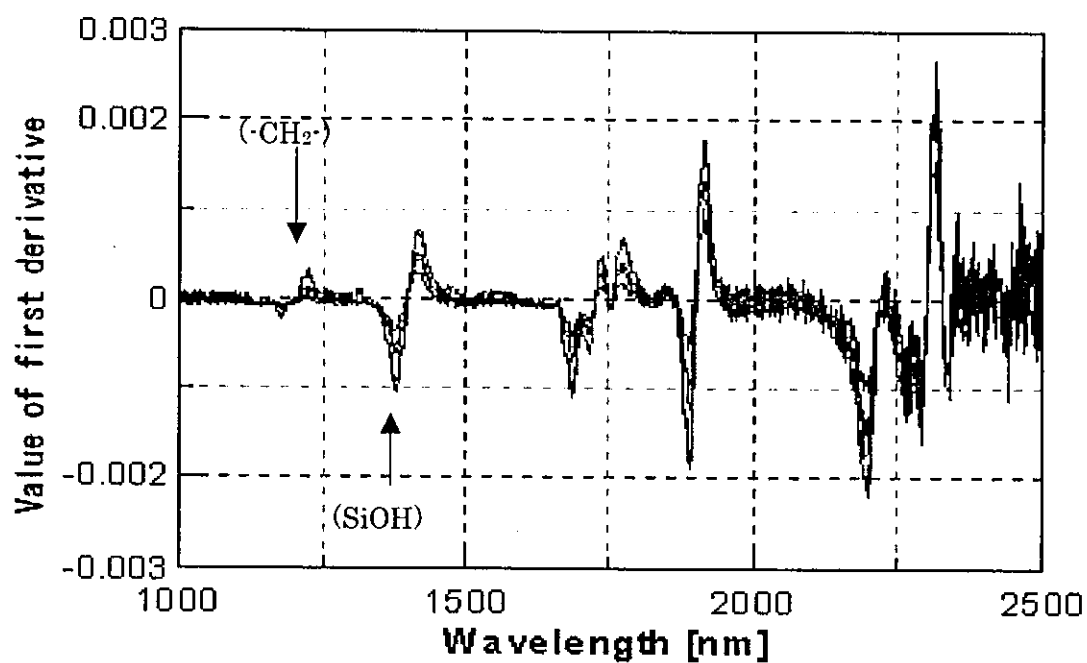


Fig.4 First derivative of NIR spectra of C8 in various amounts (100~300 mg)

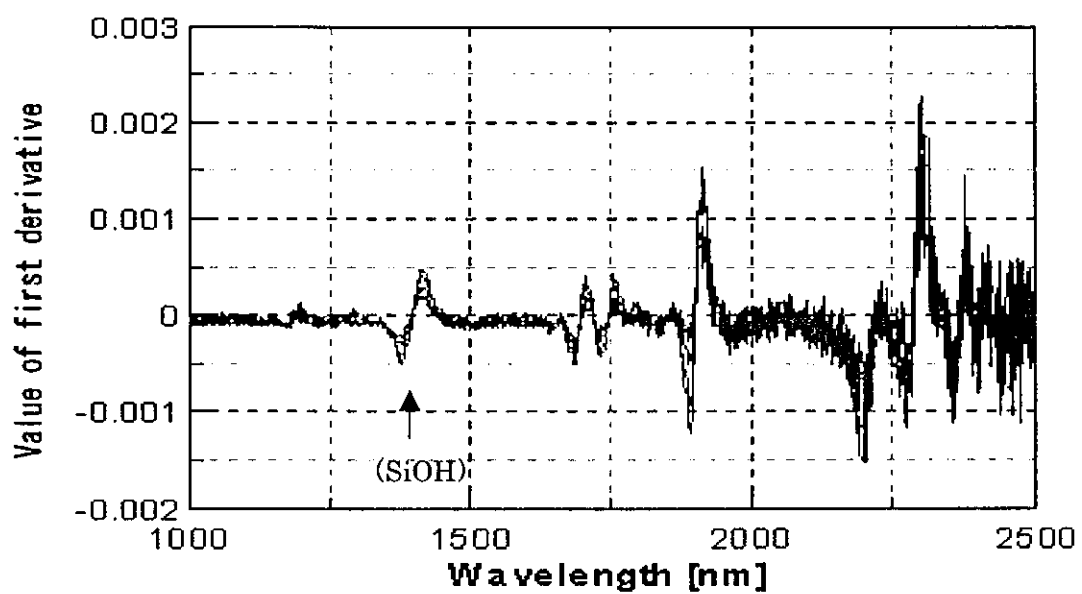


Fig.5 First derivative of NIR spectra of TMS in various amounts (100~300 mg)

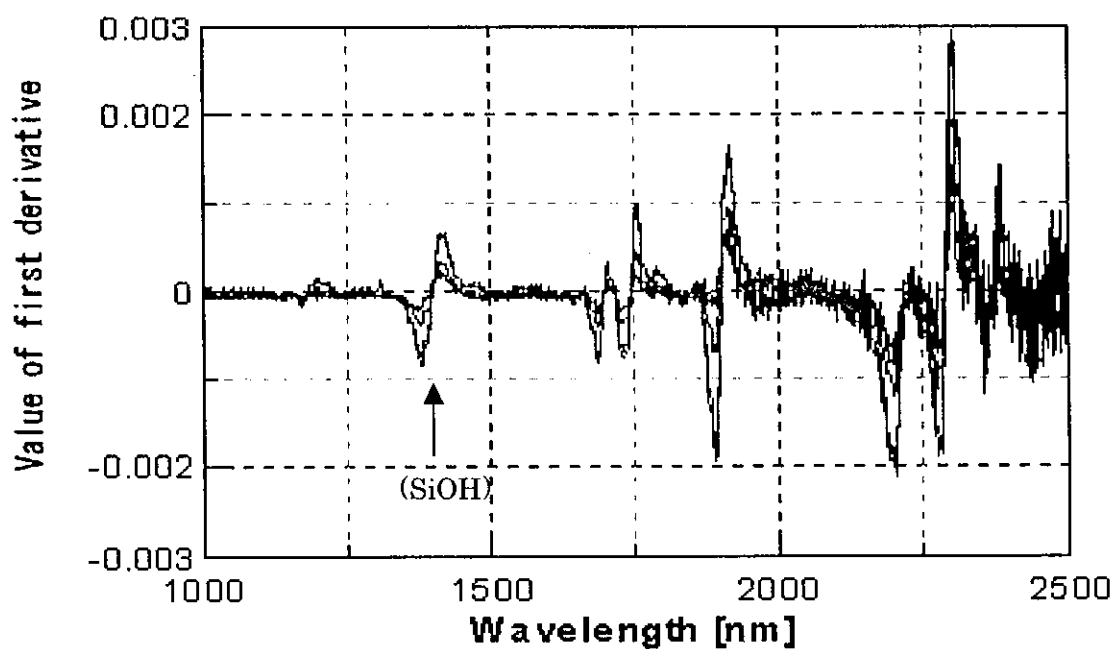


Fig.6 First derivative of NIR spectra of CN in various amounts (100~300 mg)

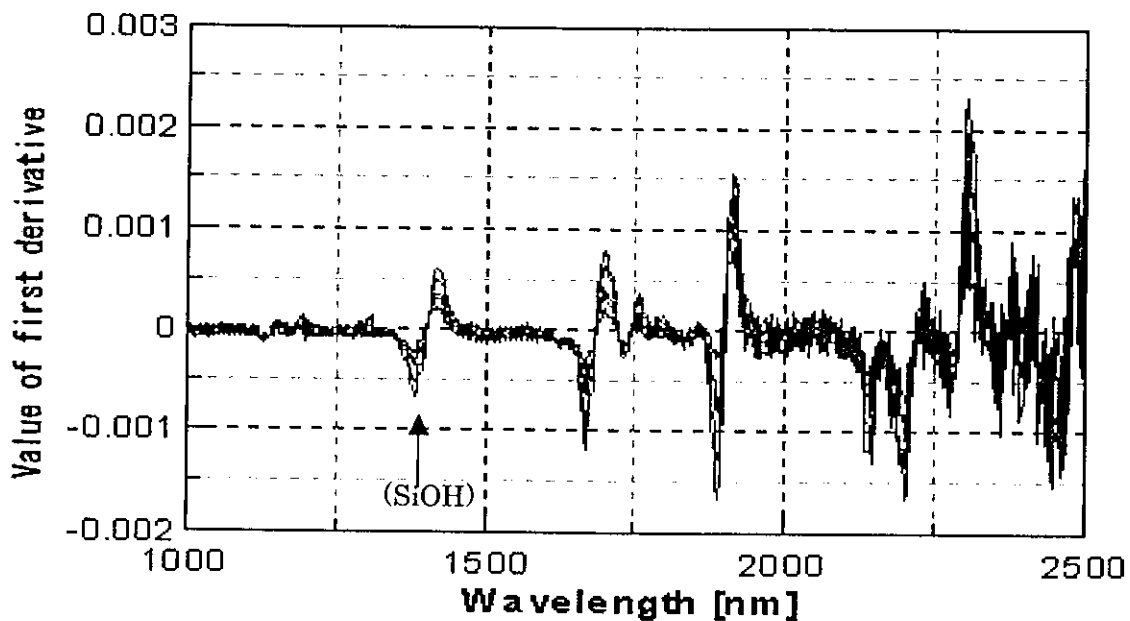


Fig.7 First derivative of NIR spectra of Ph in various amounts (100~300 mg)

Fig.1~Fig.7を比較するとすべてに共通し、シリカゲルにおいて最も大きい吸光度を示すことから1300 nm~1450 nm及び1850 nm~1950 nmの吸収帯はシラノール基である可能性が高い。また、C30、ODS、C8では、1210 nm~1250 nmにおいて吸収帯が確認できるのでメチレン鎖の吸収帯であることがわかる。

2. シラノール基の残存比率の推定

上記1で特定したシラノール基の吸収帯の波長1394 nmに注目し、シリカゲルの1次微分値を1としたとき、その他の充填剤の1次微分値の大きさから残存シラノール基の推定を試みた。結果をFig.8に示す。

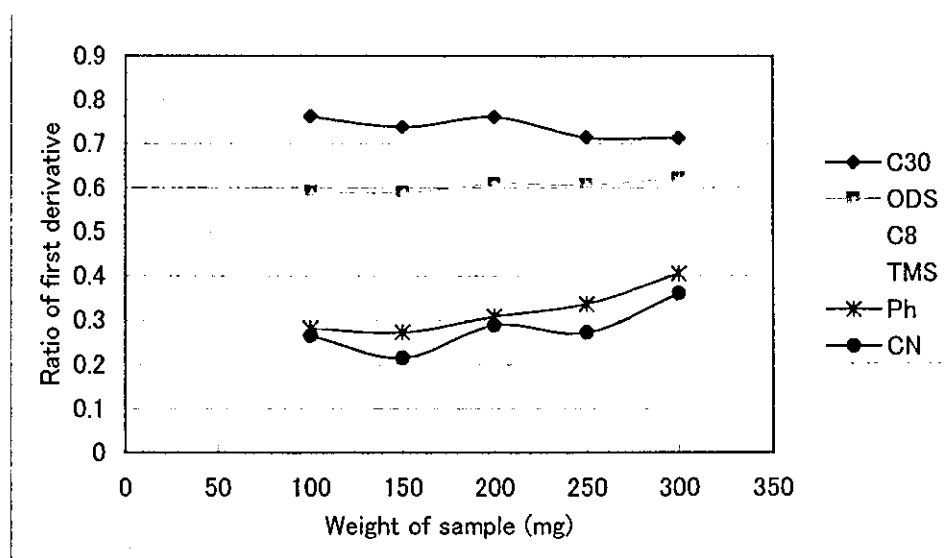


Fig.8 Ratio of first derivative in 1394 nm

Fig.8 から残存シラノール基は、C30、ODS、C8、Ph、CN、TMS の順で少なくなっていることが分かった。同一試料間でも比率にばらつきがあるのは、シリカゲルと他の充填剤のシリカゲルの吸収帯で比較したために試料をサンプルセルに封入する際、厚さなどに差が生じたためである。一般にシリカゲル表面のシラノール基数は、 $8\sim 9\ \mu\text{mol}/\text{m}^2$ であるのに対し、化学結合相の導入量は ODS では最大 $3.5\ \mu\text{mol}/\text{m}^2$ 、TMS では最大 $5\ \mu\text{mol}/\text{m}^2$ とされている。²⁾つまり ODS では残存シラノールが 56.3~61.1%、TMS では 37.4~44.4%となる。したがって Fig.8 に示す結果は、ほぼこれらの値と矛盾しない結果となった。

D. 結言

近赤外分光法を用いて残存シラノール基を測定することが可能であると考えられる。近赤外領域にシロキサン結合に相当する吸収帯を確認できれば、1 サンプル内でシラノール基とシロキサン結合の比率を取るとより正確な残存比率が求まると考えられる。

E. 参考文献

- 1) 尾崎幸洋、河田 聡編, 近赤外分光法, 学会出版センター(1996).
- 2) 中川照眞、牧野圭祐編, ライフサイエンスのための高速液体クロマトグラフィー, 基礎と実験, P97~100, 廣川書店(1988).

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

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を評価するための各種の試験法に関する国際調和作業が進行している。多岐にわたる粉体物性の中で、2次物性である流動性は固形製剤の製造工程の円滑性や製剤の均質性などに密接に関係するため、これを的確に把握しかつ管理しておくことは、製剤開発の原点における必須の検討項目である。

これまで我々は、国際調和のために提案されていた粉体の流動性測定法の項目中、剪断セル法について、国内で専用機器として市販されている装置を用いて、本法の一般試験法としての有用性について検討を進めてきた。その結果、本法が流動性評価法の一つとして十分に妥当性をもつことが確認されたが、同時に本装置及び測定法において種々の問題点も認められた。そこで、今回はこれらの問題点のいくつかを解決するために最近米国で新しい原理に基づいて開発された装置を用いて、これまでの研究で用いたものと同じ試料を測定し、国内メーカーの装置による測定結果の妥当性を再検証した。両装置による測定結果の間には良好な対応が認められたが、実験条件の厳密なコントロールやバリデーションの面において、後者の優位性が確認された。

A. 研究の背景と目的

医療の現場で現在最も繁用されている製剤は、錠剤、顆粒剤、カプセル剤などの固形製剤であるが、これらの製剤の構成成分は全て粉末状の原薬や製剤添加剤である。このように、固形製剤は本質的には不均一系製剤であるので、処方成分に関する種々の粉体一次物性（粒子径、粒子径分布、比表面積、粒子密度など）が、集合体としての二次物性（流動性、充てん性、圧縮性など）に影響を及ぼし、これらの物性が製剤特性にも密接に関係する。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ことが報告されている。このため、日本薬局方においては、固形製剤を対象として質量偏差試験法、含量均

一性試験法、崩壊試験法、溶出試験法などの各種試験法が適用され、製剤特性の確保を図っている。したがって、製剤化に際して原薬や添加剤の粉体物性をあらかじめ的確に把握しこれらを管理しておくことは、固形製剤の品質を保証するための不可欠の検討事項である。

このような状況を踏まえて、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かつ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。これらの流れの中で、日局においても粉体粒度測定法^{1) 2)}、比表面積測定法³⁾、かさ密度及びタツプ密度測定法⁴⁾、及び固体の密

度が収載項目として取り上げられ、一般試験法として順次収載してきた。これらに加えて、USP から提案されていた流動性についても物性試験法委員会において審議が重ねられた結果、平成16年6月に原案の国際調和が完了し、これに基づいて平成18年4月公布予定の日局15において新たに「参考情報」として収載されることになっている。

ところで、粉体の流動性は、先述したように錠剤やカプセル剤の製造工程における操作の円滑性、製剤の質量及び含量均一性、さらには散剤や顆粒剤の取扱い性や服用性等に著しい影響を及ぼす。したがって、処方成分の流動性の確保は製剤技術者にとっては極めて重要な検討課題である。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、普遍的かつ一義的な物性値によって粉体の流動性を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や定義が異なると、得られた結果も異なることが当然起こる。

流動性の測定法はこれまで多数提案されており、また、多岐にわたる工業分野においても、その分野で対象となる粉体に最も適した測定法や測定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利用されている物性値又は測定法は、①安息角⁶⁾、②オリフィスからの流出速度、及び③剪断セル法であり、国際調和文書においても上記①～③の全てが包含されている。しかし、その内容については、これらの物性値の測定に影響を及ぼす因子や注意点が簡単に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全く言及されていない。また、国内においても本測定法に関係する、測定装置は1機種しか市販されておらず、大多数の研究論文ではすべて自作の装置を用いて測定されているのが現状である。このような状況に鑑みて、これまでの研究で、この市

販測定装置を用いて粉体力学的理論に基づく上記③の測定法の実用的価値の確認と問題点を明らかにするとともに、日局への取り込みの可否を検討した。しかし、その後、最近になって米国で種々の粉体流動特性を高精度で測定できる装置が開発され、日本においても市販され始めたという資料を入手した。すなわち、本装置は国内メーカーによる装置とは異なり、試料の予圧密が全自動で行われ、圧密終点が自動的に検知できるという画期的な利点をもつことが強調されている。一方、剪断セル法とは別に、新たな原理に基づく流動性評価のための装置が米国メーカーによって開発され、これを用いた研究論文が学術誌に掲載されている。

そこで、本研究ではこれまでの研究成果を参考にして、これまでの実験と同一の試料についてこれら2種類の新しい装置を用いて流動性を評価し、本装置と国内メーカーの装置の有用性を比較・検討した。

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^{6, 7)}、及び洪⁸⁾の論文を有用な参考資料として利用した。また、国際調和文書に基づいて物性試験法委員会が策定した日局15「参考情報：粉体の流動性」案⁹⁾についても参考資料とした。さらに流動性解析装置(AERO-FLOWTM)についてはメーカーの技術資料及びLavoieら¹⁰⁾の論文を参考にした。

2. 流動性の測定原理

<剪断試験：環状型剪断セル法>

これまでの研究で用いた円筒型直接剪断試験装置とは異なり、剪断セルが円形のリングとなっている。セルベースとカバーの内面は粗面にし、この部分ですべりが起こらないよ

うに設計されている。セルベースはフレームによって固定され、剪断力はカバーに装着したブラケット、ローディングピンを介して剪断リングを押し、一定速度でリングが動くようにされている。この方式の特徴は、剪断面においてすべりが生じた後も剪断面積の試料量が少なく済むなど、円筒型剪断セルを上回るいくつかの利点がある⁹⁾。

〈なだれの測定〉

測定する粉体をゆっくり回転する透明な円筒容器に入れて回転させた時、粉体は徐々に不安定状態になり、やがてなだれ現象が起きる。このなだれ現象を光学的、機械的に検出し、解析するものである。一連のなだれ現象は、それぞれのなだれ間隔 T_n 及び T_{n+1} 軸にプロットされ、Phase Space Attractor Map (相空間引力図)としてまとめられる。このグラフにおいて Mean avalanches(sec)が短く、また Scatter avalanches(sec)が小さい時、すなわち、プロットが原点にまとまって集まっている試料ほど、流動性が良いことを示す。

3. 試料

剪断セル法の研究で用いたものと同様に、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: MAP2075, 和光純薬(株))を種々の混合比(なだれの測定では酸化マグネシウムの添加濃度: 0, 0.3, 0.5, 1.0, 2.0%, 剪断試験では0, 0.5, 1.0, 2.0%)でV型混合機で混合し、両成分をオーダード・ミックスチュア状態にして表面改質した流動性の異なる5種類の2成分系混合試料を調製した。

4. 流動性の測定

1) 剪断セル法

装置としてShearScan(Tic-Tee Inc., USA)を使用した。本装置の特徴は、従来機種のように手動で行われていた試料の予圧密が全自動で行われ、一定圧密応力条件下で完全に圧

密終点に達したことを検知した後、測定を開始するため、すべての試料を同じ圧密状態にすることができ、測定に際して個人差がほとんどないとされている。また、従来法では1測定あたり1データ点であったのに対して、本装置では1回の測定で複数点(50~500)測定するので、測定値から破壊崩壊線の作成や、凝集力及び粉体の内部摩擦角が高精度で測定でき、流動性の微小な変化を評価することも可能であるとされている。

本実験では、垂直荷重をあらかじめプログラムされた3水準(5, 10, 15 kPa)に変化させ、同一の充てん試料につき、連続して剪断応力を測定した。

2) なだれの測定

装置としてAERO-FLOW(TSI Inc., USA)を使用した。粉体の流動性は、粒子径や粒子径分布、密度、粒子形状などにより影響を受けるため、流動状態であるなだれ現象を利用した流動性の測定は、より現実に即した評価方法であると考えられる。本装置では、カオス終結理論に基づいて連続的に起こるなだれ崩壊現象の間隔を種々の円筒回転数で測定することにより、流動性指数Flowability indexや凝集性指数Cohesivity indexを求めることができ、動力的な流動性の指標を得ることができる。

試料量: 60cm³, 円筒回転速度: 120rpm,
温度: 22℃, 相対湿度: 37%

C. 研究結果

1) 混合粉体の安息角

Fig. 1に混合試料の走査型電子顕微鏡写真を示す。また、これらの混合試料について測定した安息角の変化をFig. 2に示した。Fig. 2の変化はFig. 1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、酸化マグネシウムをごく少量添加することによって流動性が著しく改善されることが確認された。

2) 剪断セル法による流動性の評価

Fig. 3に、一例としてFig. 2において安息角が最も小さかった試料（酸化マグネシウム添加濃度0.5%）の破壊崩絡線の実測データを示す。なお、3本の曲線の予圧密応力は、下から順に5、10、15 kPaである。予圧密応力が増大するにつれて試験を行った際に同一の垂直応力に対する剪断応力が増加する傾向を示した。これらの測定データから計算されたFlow function (FF) 値に及ぼす酸化マグネシウム濃度の影響をFig. 4にまとめた。なお、FF値が大きい粉体ほど流動性が良いことを示す。Fig. 4から酸化マグネシウム濃度が1.0%の時に流動性が最も良いことが確認された。この結果は、安息角による流動性の評価結果 (Fig. 2) とほぼ対応しており、今回検討した回転セル法によって得られた力学的特性値であるFFが、以前の研究において使用した平行平板型剪断試験装置によって得られた結果 (Fig. 5) と良好な対応を示すことが確認された。

3) なだれ測定

Fig. 6に、AERO-FLOWによって測定した混合試料の分散フローパターンの一例（酸化マグネシウム添加濃度0.5%）を示す。流動性が最も乏しいバレイショデンプン単独の場合（図は省略）には、測定温度下（22℃）では試料は容器内の側壁に付着したままで、なだれ現象が起こらなかったため、これを60℃に加温して測定したところ、この分散パターンの中心（アトラクターポイント）は原点からかなり隔たり、かつこのポイント周辺に分散するプロットの変動幅も大きかったが、酸化マグネシウム0.5%添加試料では流動性が良好なため、アトラクターポイントは原点の

近傍に存在し、かつ分散するプロットの変動幅も極めて小さくなった。表1にまとめたmean avalanches とscatter avalanchesの結果から、なだれ現象の面においては、流動性は添加濃度の増加に対応して高まることになり、添加濃度2%の試料が最も流動性に優れているという、安息角や剪断試験とは異なる評価が示された。

D. 考察

これまでの研究において、混合試料の流動性は酸化マグネシウム0.5 - 1.0%の添加濃度範囲において、最も良好となることが確認されていた。今回の実験においても剪断試験から得られた結果はこれらとほぼ一致したが、AERO-FLOWによる測定では同様の対応を示さなかった。これは、安息角や剪断試験の測定では測定前や測定中に粉体層が圧密されることによって粒子間に外力が加えられるのに対して、AERO-FLOWでは粒子は常に運動状態にあるため、個々の粒子は圧密による影響をほとんど受けず、粒子間相互作用が変化しなかったことによると考えられる。また、本実験で用いた混合試料では、酸化マグネシウムの添加濃度が一定値を超えて増大すると、バレイショデンプンの粒子表面に付着しきれなくなった過剰量の微細な1次粒子が回転円筒内で転動する過程で凝集して、流動性の良好なより大きい粒子径をもつ2次粒子を形成し、これらが表面改質されたバレイショデンプン粒子とともに運動する結果、みかけ上流動性が良好となったものと考えられる。したがって、なだれ現象のように特殊な運動条件下で測定されたデータは、安息角や剪断試験のように平衡状態又は臨界状態で測定された結果とは必ずしも良好な対応関係を示さないことが確認された。

一方、剪断セル法に関しては調和文書中にも指摘されているように、実験条件をコント

ロールしやすいという利点をもつ反面、一般には測定に長時間を要し、かつ多量の試料と熟練が必要である。実際、これまでの実験においては後者の問題点を痛感した。また、試料の充てん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ことについても指摘した。すなわち、流動性の乏しい試料については充てん法によって充てん状態が毎回変化することになり、これが個人差による測定値のばらつきの原因となる。したがって、従来法による剪断試験は信頼性にやや欠けることは否めない。剪断前の圧密状態のいかに流動性測定における決定的な因子となることに鑑みると、先述した自動圧密制御機構による新しい装置は測定値に及ぼす個人差がほとんどなく、測定時間も大幅に短縮されるので、流動性測定のための機種としてはより優れていると考えられる。しかし、圧密の際における手動と自動制御の相違、及び測定原理に若干の相違はあるにしても、両者の結果については有意な差異は認められず、安息角の結果とあわせて総合すると、剪断セル法は流動性評価のための有用な方法であるといえる。

E. 結論

国内でこれまでに粉体工学分野での研究用として汎用されてきた市販装置は、有用性は認められるものの、試験機器としての簡便性や信頼性にやや欠けるという難点が認められた。特に、実験条件や操作条件を十分にバリデートできないという点は、薬局方の性格上、必ずしも必須の測定法であるとは言えない。

これに対して今回の研究で用いた米国製の新しい装置は、これらの問題点の多くを解決しており、測定値の信頼性を高めるものとして評価に値するものではあるが、国際的に広く利用できるほど安価なものではない。このような種々の問題点を考慮すると、日局では

本法を一般試験法として制定するには無理があり、先述したように〔参考情報〕としての扱いに留めるのが妥当であると考えられる。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

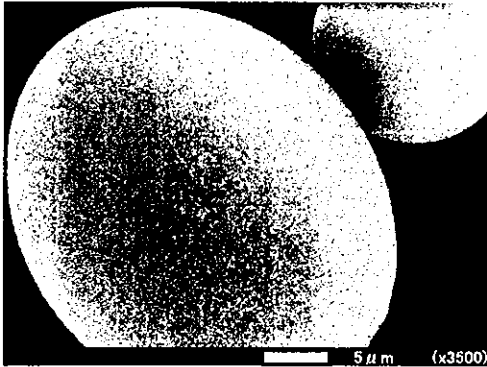
G. 参考文献

- 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) 松田芳久，加藤史恵：平成14年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告－医薬品粉体の流動性評価に関する比較研究－，医薬品研究，35，374-380(2004)。
- 6) 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)。
- 7) 綱川 浩：粉体の流動性の評価，粉体工学会誌，19，516-521(1982)。
- 8) 洪 公弘：粉体の力学的物性測定法とその利用，粉体と工業，24，61-74(1992)。
- 9) JP Forum，14，印刷中(2005)。
- 10) Lavoie, F., Cartilier, L., Thibert,

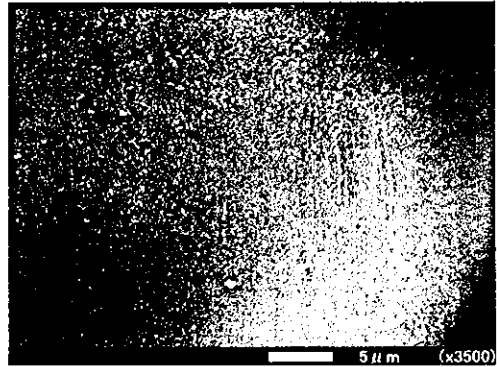
R.: New Methods Characterizing Avalanche Behavior to Determine Powder Flow, Pharm. Res., 19, 887-893(2002).

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当事項なし.

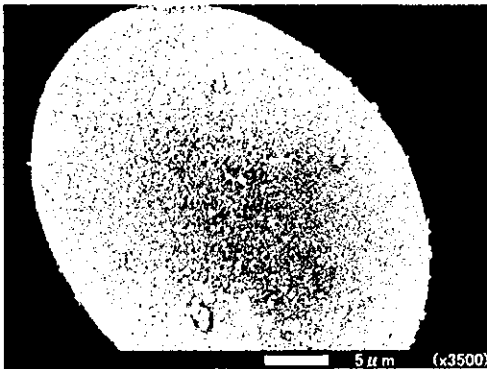
0 %



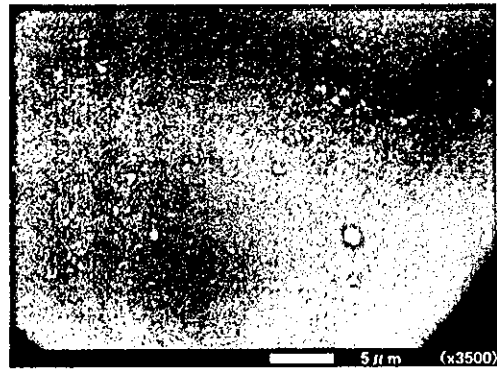
0.3 %



0.5 %



1.0 %



2.0 %

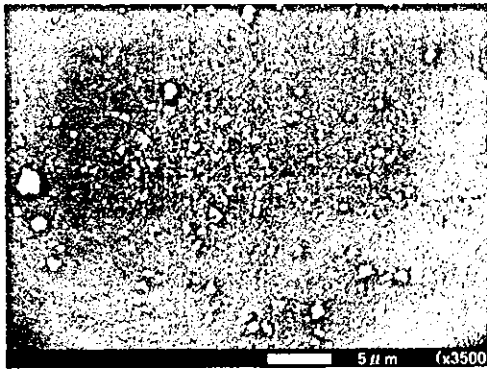


Fig. 1 試料粉体のSEM写真

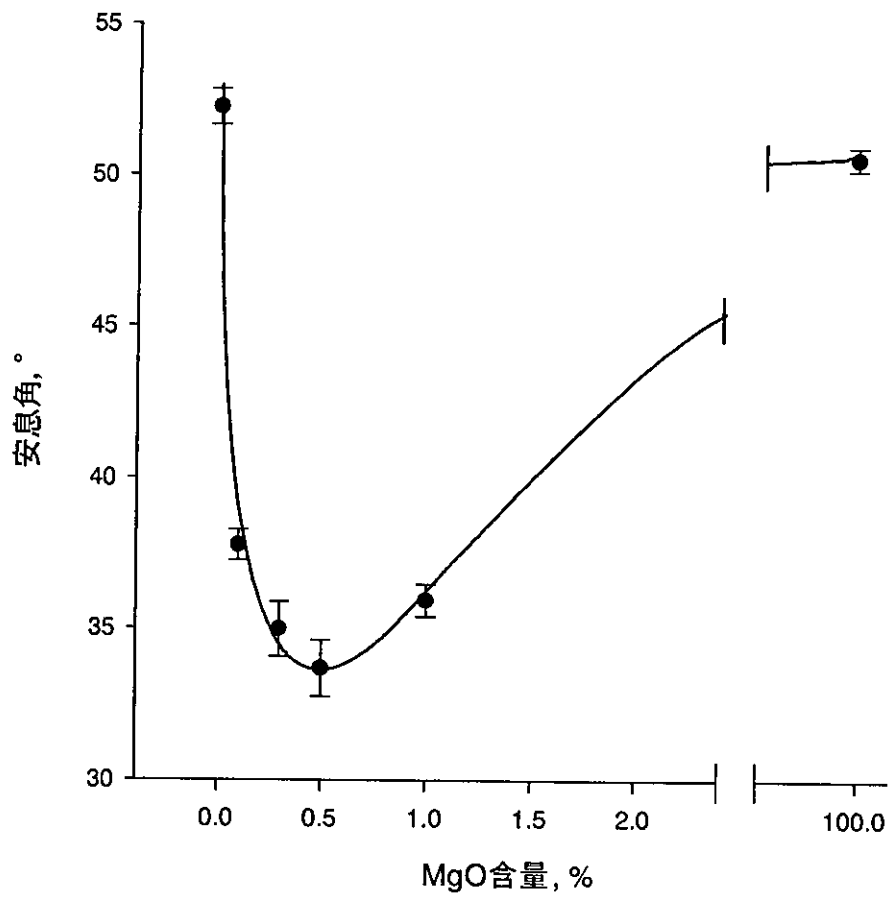


Fig. 2 混合試料の安息角