

はじめに、炭素含量から以下の式に従って C18 基の割合、C18 基の質量、C18 基のモル数を求め、結果を Table 17 に記す。

$$\text{C18基の割合(\%)} = \text{炭素含量(\%)} \times 310 / 240$$

$$\text{C18基の質量(g)} = \text{基材シリカゲルの質量(g)} \times \text{C18基の割合(\%)}$$

$$\text{C18基のモル数(mol)} = \text{C18基の質量} / 310$$

Table 17 Results of Calculated Values

Carbon content (%)	19.5
Formular weight of C ₁₈ H ₃₇ Si (CH ₃) ₂	310
Formular weight of C20	240
Ratio of C18 group (%)	25.1875
Mass of C18 group (g)	0.094604
Amount of C18group (mol)	0.000305

ここで、求めた C18 基の割合から C18 修飾されたシリカゲルの質量増加分が分かるので、基材シリカゲルの質量 0.30000g に対する C18 修飾されたシリカゲルの質量は、 $0.30000(\text{g}) \times 25.2(\%) / 100 = 0.3756(\text{g})$ となる。

方法③で C18 修飾されたシリカゲルを 0.3756(g)量りとしたのは、この計算に基づくものである。この補正により、基材シリカゲルと C18 修飾されたシリカゲルの元々存在したシラノール基のモル数は同じになる。

方法①と③で得られた吸光度と Table 17 で得られた C18 基のモル数を Table 18 にまとめる。

Table 18 Experimental Data and Calculated Values

Item	Value	Symbol
Mass of silica gel (g)	0.3000	
Absorbance at 1408nm	0.116171	A
Mass of monomeric ODS (g)	0.3756	
Absorbance at 1404 nm	0.0727195	A'
Amount of C18 group (mol)	0.000305	C

C18 修飾前のシラノール基のモル数を X(mol)とすると、以下の式がなりたつ。

$$\frac{\text{C18修飾前のシラノール基のモル数(mol)} - \text{C18基のモル数(mol)}}{\text{C18修飾前のシラノール基のモル数(mol)}} = \frac{\text{C18修飾されたシリカゲルの吸光度}}{\text{基材のシリカゲルの吸光度}}$$

そこで、

$$(X - C) / X = A' / A \quad \text{----- (7)}$$

(7)式をXについて解くと、

$$X = AC / (A - A') \\ = 0.000816 \text{ (mol)}$$

表面シラノール基の量(H)は比表面積と基材シリカゲルの質量を用いて以下の式で表せる。

$$\text{表面シラノール基の量}(\mu \text{ mol} / \text{m}^2) = \frac{\text{C18修飾前のシラノール基のモル数(mol)}}{\text{比表面積}(\text{m}^2 / \text{g}) \times \text{基材シリカゲルの質量(g)}} \times 10^6$$

そこで、

$$H = X / (344 \times 0.30000) \times 10^6 \\ = 7.91 (\mu \text{ mol} / \text{m}^2)$$

一般に知られている表面シラノール基の量は 8-9 ($\mu \text{ mol} / \text{m}^2$)とされるが、上記の方法で求めた表面シラノール基の量は 7.91 ($\mu \text{ mol} / \text{m}^2$)であった。従って、基材のシリカゲルの比表面積と C18 修飾されたシリカゲルの炭素含量が既知であれば、基材のシリカゲルと C18 修飾されたシリカゲルの近赤外領域(波長:1408nm と 1404nm)の吸光度を測定することにより、基材のシリカゲルの表面シラノール基の量が求まると言えるだろう。ただし、このことは、C18 シリカゲルが以下の 2 条件を満たす場合にのみ当てはまるものであり、さもなくば計算方法が変わる、計算が複雑で求まらない、未知数が多くて解が出ないなどの問題が生じる。

- ①ポリメリックでなくモノメリック方式による C18 修飾であること。
- ②エンドキャッピングされていないこと。

D. 結言

1. 乾燥シリカゲルの吸湿過程の解析

吸光度の経時変化をプロットした結果、測定開始から120分間で直線的に減少したあと平衡状態に至るピーク(1234-1238 nm,1374-1382 nm,2194-2202 nm)と、始めの120分間で直線的に増加したあと平衡状態に至るピーク(1402-1414 nm,1896-1906 nm)に明確に分類でき、前者を自由シラノール基、後者を水素結合した水分子に帰属

した。なお、重なり合いによって吸光度変化を判別し難かったピーク(1374-1382 nm と 1402-1414 nm)についても、1 次微分を施すことにより明瞭に分離できることが分かった。

2. 吸湿シリカゲルの乾燥過程の解析

多孔性シリカゲル、無孔性シリカゲルに共通して8つのピーク(1374-1382 nm と 1402-1414 nm)が検出され、それらの各吸収帯は自由シラノール基、水素結合した水分子の伸縮振動の、クラスター中の水分子の伸縮振動と変角振動の結合音、及び水素結合したシラノール基などに帰属できた。一方、平衡状態に達した後の多孔性シリカゲルにのみ出現したピーク(1958 nm)は、シラノール基に結合した 1 層の水の伸縮振動の第一倍音と考えられ、無孔性シリカゲルには認められなかったことから、細孔内シラノール基の挙動を示すものと推定された。これらの事実は、未知シリカゲルが多孔性であるか、無孔性であるかの判断基準になるものと推察され、さらに詳細な検討が期待される。

3. シリカゲルとモノメリック ODS における NIR スペクトルの比較解析

C18 修飾したシリカゲルは、CH に関するピークが現れ、一方シラノール基に由来するピークの減少が認められた。即ち、C18 シリカゲルと基材シリカゲルの 1408 nm と 1404 nm における吸光度(vicinal H-bonded H₂O)の差は、C18 化によるシラノール基の減少を意味する。シリカゲル表面のシラノール数を 8-9 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ とすると、これらの吸光度の値から C18 化されたシリカゲルの炭素含量が求まると考えられ、計算の結果、その値は 18.7 %となり、メーカーの公称値(19.5 %)とほぼ一致することが分かった。逆に、シリカゲルの比表面積と C18 修飾されたシリカゲルの炭素含量が分かっているならば、基材シリカゲル表面のシラノール数を算出することができると考えられ、実際、その計算値(7.91 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$)は、平均的なシリカゲルの値(8-9 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$)とよく一致することが分かった。これらの値は当該シリカゲルのクロマトグラフィー特性を予測する上で極めて重要なパラメーターであり、これらの推定方法は実用上意義深いものと考えられる。

以上、本研究で得られた結果は、製薬原料粉体の品質管理・プロセス工学の発展に貢献するものと期待される。

E. 参考文献

- 1) 尾崎幸洋、河田聡: *近赤外分光法*、学会出版センター (1996).
- 2) 尾崎幸洋、岩橋秀夫: *生体分子分光学入門*、共立出版 (1992).
- 3) 綿抜邦彦、務台潔、矢野良子、塚田秀行: *化学実験の基礎*、培風館 (1991).
- 4) 近藤精一、石川達雄、安部郁夫: *吸着の科学*、丸善 (1991).
- 5) 星猛、堀尾武一、大澤一爽、田中善喜: *巨大粒子のゲルパーミエーションクロマトグラフィー -生体粒子の粒径分離*、喜多見書房 (1980).

- 6) 竹内雅人、安保正一：*触媒*、46, 94-96 (2004).
- 7) 堤大祐、堀武司 他：*北海道立工業試験場報告*、No.297, 131-135 (1998).
- 8) 川満芳信、木永泰山 他：*琉球大学農学部学術報告*、No.50, 1-6 (2003).
- 9) 安田正明：*FRAGRANCE JOURNAL*, 30, 42-48 (2002).
- 10) BELLETTI, FEFERMAN：*JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE*, 54, 527-535 (2003).
- 11) CHANDRA M. PANDE, BRIAN YANG：*JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE*, 51, 183-192(2000).
- 12) KATHLEEN MARTIN：*APPLIED SPECTROSCOPY*, 52, 1001-1007 (1998).
- 13) Miner, Hosticka：*Journal of Non-Crystalline Solids*, 350, 285-289 (2004).
- 14) Alfred A. Christy, Per K. Egeberg：*Analyst*, 130, 738-744 (2005).
- 15) D.L.WOOD, E.M.RABINOVICH：*Journal of the American Ceramic Society*, 66, 693-699 (1983).

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の制定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。

本研究者らは一昨年度及び昨年度にわたって、国際調和のために提案されていた「粉体の流動性」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と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、本測定法の有用性について比較・検討した。この結果、これらの装置を用いた剪断セル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、同時に装置によっては測定法に種々の問題点や難点も含んでいることを指摘した。

今年度は過去2カ年の成果を踏まえ、滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムを種々の濃度で乳糖に添加した混合試料を対象として、剪断セル法が錠剤機の臼中での粉体の成形性（圧縮流動性）についても評価できるかどうかを検討した。この結果、得られた種々の粉体力学特性に関する測定値は相互に密接な関係を有することが判明し、剪断セル法の応用性が確認された。

A. 研究の背景と目的

医療現場で現在最も繁用されている製剤は、錠剤、顆粒剤、カプセル剤などを中心とした固形製剤であるが、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。したがって、日本薬局方においては、

固形製剤を対象として製剤均一性試験法、崩壊試験法、溶出試験法などの各種試験法が適用され、製剤特性の確保が図られている。このため、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規格化して適切な品質管理のもとに製剤化を行うことは、最終剤形のいかんに関わらず、工程の円滑化や製品の品質確保・保証を的確に行う上において不可欠の検討事項である。

このような状況を踏まえて、日・米・EPのいずれの薬局方においても粉体物性の規格化の重要性に対する認識がますます深まっており、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⁾、かさ密度及びタック密度測定法⁴⁾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粉体の流動性についても物性試験法委員会において審議・検討が重ねられた結果、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た。

ところで先述したように、粉体の流動性は固形製剤の製造工程における操作の円滑性や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。

流動性測定法はこれまで多数提案されており、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別に適用されてきた。これらの測定法の中で、広範囲な分野にわたって利用されている測定法は、①安息角測定法⁵⁾、②オリフィスからの流出速度測定法及び、③剪断セル法であり、国際調和文書においてもこれら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、大多数の研究報告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、平成15年度の本研究では、国内で唯一市販されている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、剪断セル法の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ため、測定に際して人為的誤差が全く関与しないという、画期的な利点を有することが強調されている。また、本装置では壁面摩擦セルを取り付けることができるため、これを医薬品粉体に応用すれば、錠剤機の臼内での粉体の圧縮流動性の評価を行うこともできる。

そこで、本年度研究では昨年度の研究結果に基づき、滑沢性を変化させた種々の混合粉体試料を対象として、本装置の適用性拡大の可否について評価・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15参考情報案⁹⁾についても参考資料とした。

2. 流動性の測定原理

剪断試験における環状型剪断セル法では剪断セルが円形のリングとなっており、セルベースとカバーの内面を粗面にするこゝによって、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が試料量が少なくて済むなど、円筒型剪断セルを上回るいくつかの利点がある⁹⁾。

また、壁面摩擦セル法による測定の場合には、錠剤機の臼と同一の材質及び表面仕上げを行った金属板を可動平面板として用い、この面と測定試料との摩擦力を測定することによって、種々の力学的特性値を求めることができる。

3. 試料

賦形剤として汎用されている乳糖(Pharmatose 200M; Lot 10237622, DMV)及び滑沢剤であるステアリン酸マグネシウム(Lot 31104M, 日本油脂)を用いた。100号ふるいを通じた乳糖にはステアリン酸マグネシウム(StMg)を種々の濃度(0, 0.1, 0.3, 0.5, 1.0, 2.0w/w%)となるように添加し、V型混合機でいずれも10分間混合して試料を調製した。

4. 壁面摩擦力の測定

装置としてShearScan(Tic-Tee Inc., USA)を使用した。本装置の特徴は、国内メーカーの従来機種のように、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で測定を開始するため、すべての試料を同一の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、試料80±5gを測定セルに充填し、垂直荷重6kPaで予圧密した後、壁面摩擦力を測定した。なお、全測定時間は1試料につき約10分間である。また、測定条件は以下の通りである。

<測定条件>

*測定セル

Cell: Linear cell large unit

* Analysis

Shear loads: 6, 5, 4, 3, 2, 1 kPa

Shear speed: 1.50 mm/min

* Consolidation

Slop: 0.3 kPa/t Decreasing the slope increase the consolidation amount

Range: 0.3 kPa/t Decreasing the slope increase the consolidation amount

Rate: 90 degrees/min Lower head rotation rates have more power

Repeat: 5 Repeat the number of points in the slope calculation

Minimum number of twists: 45

When finished: Start steady point

* Steady state

Friction slope: 0.1 kPa/min

Friction range: 0.2 kPa/

Points in slope: 15

<測定手順>

- 1) 試料80g をセルに充填する。
- 2) 垂直荷重6kPaで予圧密する(最大ツイスト45回・自動)
- 3) 圧密過程が終了すると、ベースユニットが1.5 mm/minで前進し始め、剪断力が加えられる。

- 4) 剪断力が定常状態に達すると、設定した荷重(6kPa)での剪断測定を始める。
- 5) 設定した荷重に段階的に垂直荷重が加工していき(5, 4, 3, 2, 1 kPa)、その辞典での剪断応力を測定する(最大6条件の設定が可能)。
- 6) 測定が終了すると、平均垂直荷重に対する平均剪断力のグラフ(Fig. 1)を自動的に作成し、内部摩擦角(Fig. 2)が計算される。
- なお、上記1)～6)の手順は全て自動化されている。

5. 錠剤の圧縮性の評価

混合試料 250mgを引張圧縮試験機 TG-50kN (ミネベア) を使用して圧縮圧力 10kN/cm²、圧縮速度10 mm/min の条件で、直径9 mmの錠剤に圧縮成形した。また、最大圧縮力に達した後の応力緩和過程を2分間測定した。

6. データ解析

<圧縮過程>

引張圧縮試験機に付属しているロードセルにより上杵及び下杵の応力(それぞれ P_U 及び P_L)を検出し、次式を用いて圧力伝達率を計算した。

$$u = P_L / P_U \quad (1)$$

<Heckel式による圧縮過程の解析>

次式で示されるHeckel式を用いて粉体の圧縮過程を解析した。

$$\ln(1/1 - D) = aP + b \quad (2)$$

ここで、D は粒子(乳糖)の相対密度、a 及びb は定数である。

<応力緩和過程の解析>

次式で示される指数関数式により整理した。

$$P = A \exp(-k_1 t) + B \exp(-k_2 t) \quad (3)$$

<錠剤の放出過程>

最大圧縮力に達した後の錠剤の白からの

最大放出力は、放出過程を記録した放出曲線における最大値を用い、また放出エネルギーは放出曲線下の面積を用いた。

<硬度の測定>

圧縮によって調製した錠剤の硬度は、ポータブル錠剤硬度計(PC-30, 岡田精工)を使用して測定した。

C. 研究結果

1) 壁面摩擦に関係する力学特性

Fig. 1に一例として乳糖単独の場合の破壊包絡線を示す。すなわち、垂直荷重を変化させて、これらに対する剪断摩擦力を測定したところ、両者の間には極めて良好な直線関係が成立した。この結果、自動計算によって記録された回帰直線もデータと良く一致した。そこで、この回帰直線の傾きから壁面との内部摩擦角を計算し、これをステアリン酸マグネシウムの添加濃度に対してプロットしたところ、Fig. 2のような結果が得られた。すなわち、内部摩擦角は滑沢剤の添加濃度が増加するにつれて急激に減少したが、添加濃度1%で極小値を示し、それより高い濃度では再び内部摩擦角が増加した。このような結果は、用いた混合粉体の組成及び実験系は異なるが、昨年度の研究結果においても観察されており、流動性に及ぼす滑沢剤の添加には最適濃度が存在するという一般的事実とよく符合している。また、内部摩擦角の測定値から得られた静止摩擦係数(Fig. 3)についても、当然、Fig. 2と同様に極小現象を示した。

一方、Fig. 1の破壊包絡線と垂直荷重0に対応する縦軸との交点(切片)から得られる付着力(Fig. 4)は滑沢剤の添加に伴って減少し、添加濃度が1%以上ではほぼ一定の平衡値を示した。これは、ステアリン酸マグネシウムが疎水性の表面特性をもっており、このため壁面との摩擦時に展延性によって付着力が添加濃度の増加に応じて減

少ししたものと思われる。また、定常状態における剪断応力 (Fig. 5) も流動性の指標となるが、このグラフにおいてステアリン酸マグネシウムの添加濃度の増加に伴って剪断応力も減少し、Fig. 2と同様に添加濃度1%で極小値を示した。

以上の結果から、ステアリン酸マグネシウムの添加濃度が1%で壁面摩擦力や付着力が最低となり、この添加濃度が最適であるといえる。

2) 圧縮過程の解析

Fig. 6は一定の圧縮条件下で各種の混合粉体試料を圧縮した時の上杵応力曲線を示す。左図は全測定時間（圧縮過程+応力緩和過程）における上杵応力の変化、また右図は圧縮過程（測定開始後40~54秒まで）における上杵応力変化を拡大して図示したものである。右図において、わずかではあるが滑沢剤の添加濃度による圧縮曲線の相違が認められた。そこで、(1)式を用いて圧縮過程における下杵への上杵応力伝達率の時間推移を算出し、この結果をFig. 7に示した。圧縮力が低い段階（圧縮開始40秒まで）では圧密による臼内での粒子の再配列が進行しているために圧力伝達率は極めて低かったが、圧縮力の増加に伴って粒子間の接触面積と頻度が増大するために応力伝達率は急速に増大し、42秒以降はいずれの添加濃度についてもほぼ平衡値を示した。また、応力伝達率は乳糖のみの場合には約0.7であったのに対して、滑沢剤の添加濃度の増加に応じて応力伝達率も増大し、添加濃度が2%では約0.9まで増大した。これは高い圧力範囲においては、臼内で粒子の破壊に伴う微小な粒子の再配列によって圧密化が進行する際に、乳糖粒子の表面に付着している滑沢剤粒子の展延効果が添加濃度の増加によって十分に発揮されていることを示唆している。

そこで、一例として乳糖単独の場合と滑沢剤を2%添加した混合試料につき圧縮過程をHeckel式（(2)式）を用いて整理し、Fig. 8にその結果を示した。いずれの試料についても $\ln(1/1-D)$ と圧縮力は極めて良好な直線関係を示し、滑沢剤の添加濃度の相違により回帰直線の傾きが大きく異なることが確認された（上図）。そこで、これらの直線回帰式の傾きとy軸切片から得られる定数a値とb値を求め、これらを滑沢剤の添加濃度に対してプロットした（下図）。ここで、a値は、粒子の降伏応力の逆数であり、b値は粒子の初期充填容積の関数である。a、bいずれも滑沢剤の添加濃度が増加するに従って増加する傾向が認められたが、添加濃度が0.5~1%以上では有意な際は認められず、一定の値を示した。これらの結果は、Fig. 7における応力伝達率の傾向とよく対応している。すなわち、粉体の圧縮流動性は、応力伝達率に加えてHeckel式における2つの定数a及びb値によっても評価できることが確認された。

3) 応力緩和過程の解析

一般に弾性変形によって圧縮される粉体は応力緩和現象を示す。すなわち、Fig. 9上図（乳糖のみの場合）に示すように、最大圧縮力に達した際の上杵の位置を保持した状態で上杵残留応力の経時的変化を記録すると、初期の急激な過程と後期の緩やかな過程から成る2相性の減衰現象が観察される。そこで、これらの過程を上図右側に示した指数関数式で整理し、式中の4つの定数A、B、 k_1 、 k_2 を求め、これらの値を滑沢剤の添加濃度に対してプロットした（下図）。4つの図から明らかなように、いずれのパラメータも添加濃度には依存せずほぼ一定の値を示しており、圧縮後のレオロジー特性には滑沢剤の添加濃度は全く影響を及ぼさないことが明白に示されて

いる。これらの結果から、粉体の圧縮流動性に関係する特性値は、臼内での粒子の運動性が確保されている過程においてのみ得られるといえる。

4) 放出過程の解析

臼内で成形された錠剤を下杵によって上方へ放出させる際の放出力曲線をFig. 10に示す。放出開始直後に放出力は最大値を示し、下杵の移動に伴って放出力は滑沢剤による滑沢特性の変化に応じて急激に低下した。そこで、これらの曲線から最大放出力と放出エネルギーを算出し、Fig. 11に示した。最大放出力(左図)は滑沢剤の添加濃度の増加に伴って大きく減少し、添加濃度が2%の場合には、乳糖単独の場合の約1/6まで低下した。また、放出エネルギー(右図)もほぼ同様の傾向を示し、添加濃度が2%の場合には、乳糖単独の場合の約1/6であった。これらの結果は分担研究者が以前に報告した実施系¹⁰⁾と同様に、滑沢剤の添加効果は放出過程においても極めて効果的かつ顕著に発揮されていることを示唆している。

5) 錠剤硬度

Fig. 12に製錠された錠剤の硬度を示す。乳糖単独で圧縮した錠剤は脆く、極めて低い硬度値を示したが、滑沢剤の添加により硬度は増加し、添加濃度が0.5%以上ではほぼ一定となった。

D. 考察

以上の結果から、壁面摩擦試験においては滑沢剤の添加濃度が1.0%最適な濃度であることが確認された。また、圧縮過程では圧力伝達率は2%の添加濃度で良好な結果を示した。さらにHeckel式による解析においても1%以上では、試料間にほとんど差異は認められなかった。これらに対して、放出過程においては最大放出力は2%で著しい減

少が認められたが、放出エネルギーは1%以上ではほぼ同じ程度であった。

これらの結果から、今回の実験範囲内では、添加濃度が1%以上では圧縮特性に大きな差異はないと考えられる。したがって、壁面摩擦試験と圧縮試験から得られた結果はほぼ一致しており、両者の間には良好な相関があると考えられる。

これらを総括すると、壁面摩擦試験の大きな利点として、(1)装置が予圧密の最適状態を自動的に認識して次の測定過程に移行するため、人為的誤差が完全に解消される、(2)測定が全自動で、かつ短時間でできるため、従来型の装置と比較して極めて信頼性の高い結果をえることができる、などが挙げられる。

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難点は、薬局方の性格上、利用性において不利であるということは否めない。

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の中で制定するには無理があり、先述したように日局15においては[参考情報]としての取扱いに留めたのは妥当な判断であったといえる。

F. 健康危険情報

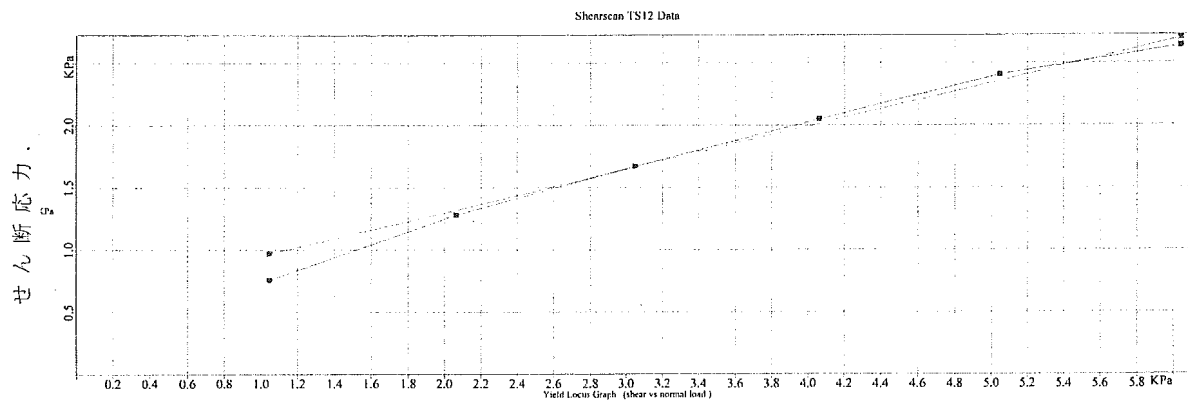
該当事項なし。

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, 188-191(2005)。
- 10) Matsuda, Y., Minamida, Y., Hayashi, S. : J. Pharm. Sci., 65, 1155-1170(1976)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし。



Sample Name: Lactose-100-2
 Test Method: WF-6
 Kinematic Friction Angle: 19.10 deg
 Intercept: 0.61 KPa
 Fit Quality: 1.00
 Steady State Point: 2.69 KPa
 Initial Density: 0.334 g/cc
 Density Under Load: 0.39 g/cc
 Date: 01/18/06
 User: NA

# Twists : 22 End Slope : 0.06 KPa/Twists End Range : 0.27 KPa Manual Stop : No File Name : C:\Program Files\Sci-Tech\ShearScan\Wall Friction Data\Lactose-100-2\011806-071053.wfd Comments : Pharmaze 200M	Consolidation : End Slope : 0.000 KPa/mm End Range : 0.00 KPa Manual Stop : No Refilled : No	Steady State : End Slope : 0.000 KPa/mm End Range : 0.00 KPa Manual Stop : No Refilled : No	Analysis : Shear Speed : 1.50 mm/min Analysis Pts : 6 Rec'd : No	Hardware Settings : Cell Set : Linear cell large unit-2.caf Normal Cell : Normal/Cell unit-2.nlc Shear Cell : Shear/Cell unit-2.slc Travel : 4.9 mm
--	--	---	---	---

Fig. 1 乳糖(100 mesh pass)の破壊包絡線

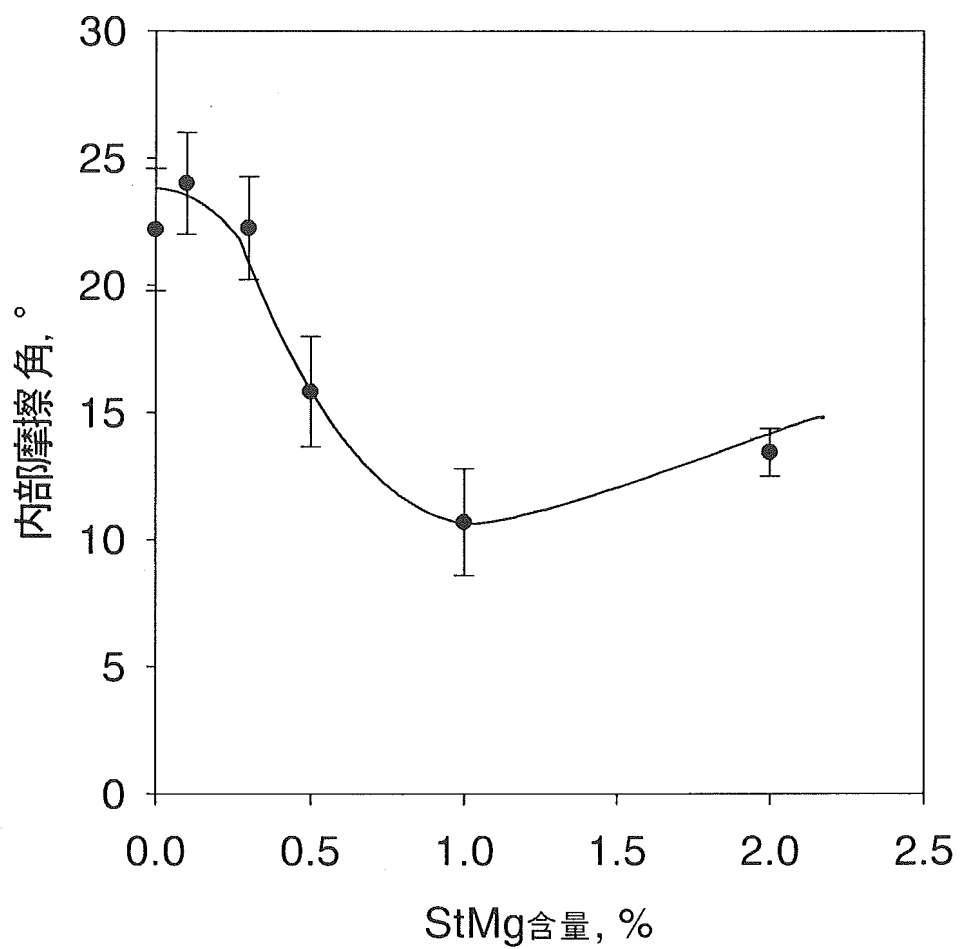


Fig. 2 Fig. 1のkinematic friction angleから得られる内部摩擦角に及ぼす滑沢剤添加濃度の影響

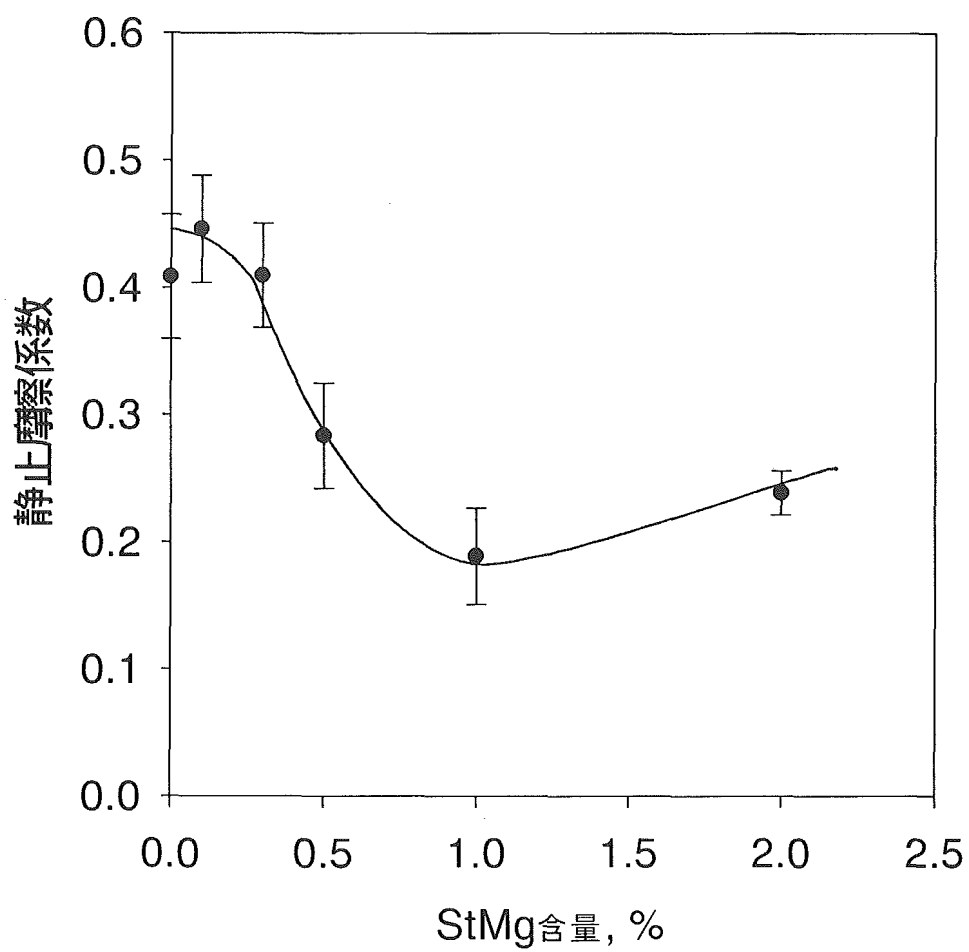


Fig. 3 Fig. 1のデータの $\tan\theta$ から得られる静止摩擦係数に及ぼす滑沢剤添加濃度の影響

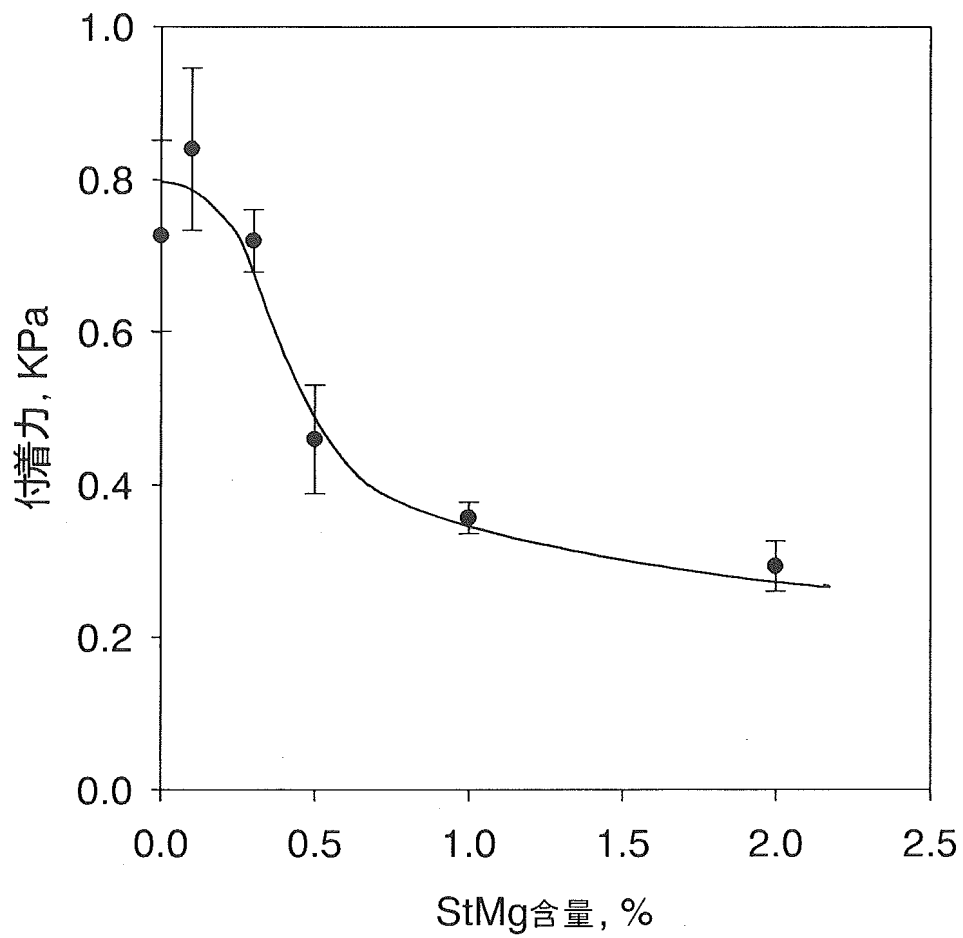


Fig. 4 Fig. 1のY軸交点から求められる付着力に及ぼす滑沢剤添加濃度の影響

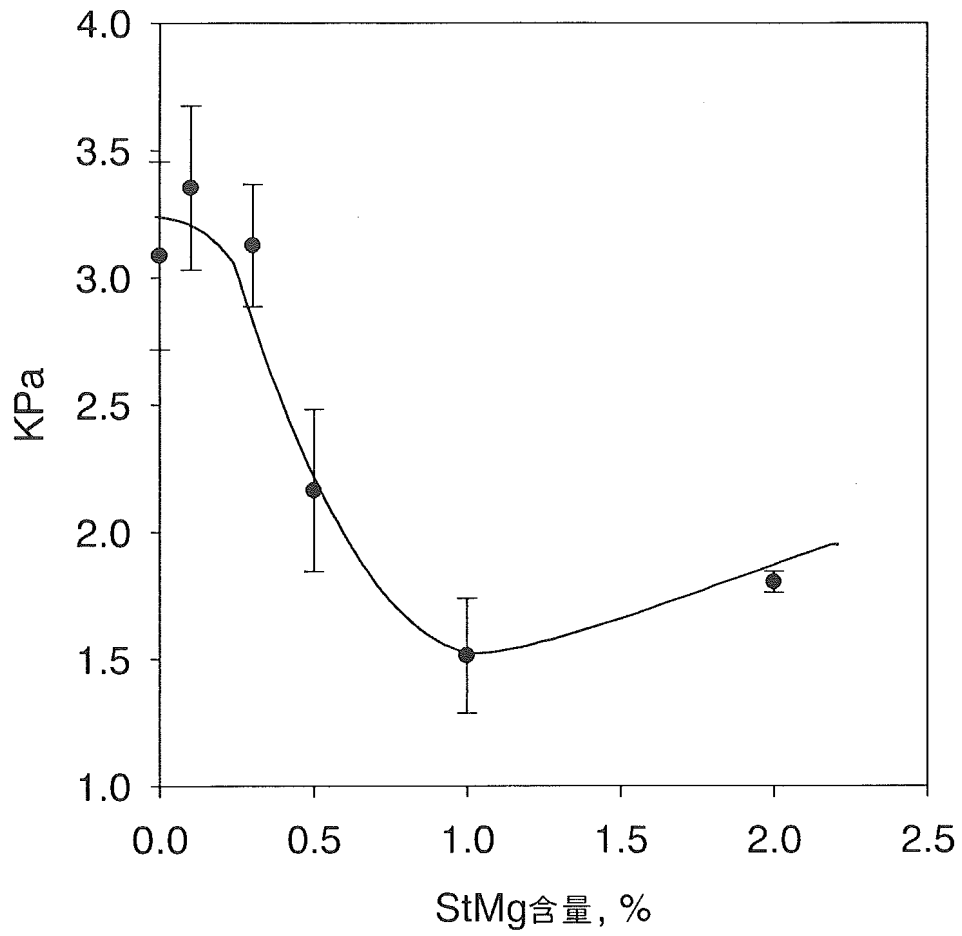


Fig. 5 Fig. 1のSteady State Pointとして得られる定常状態点に及ぼす滑沢剤添加濃度の影響

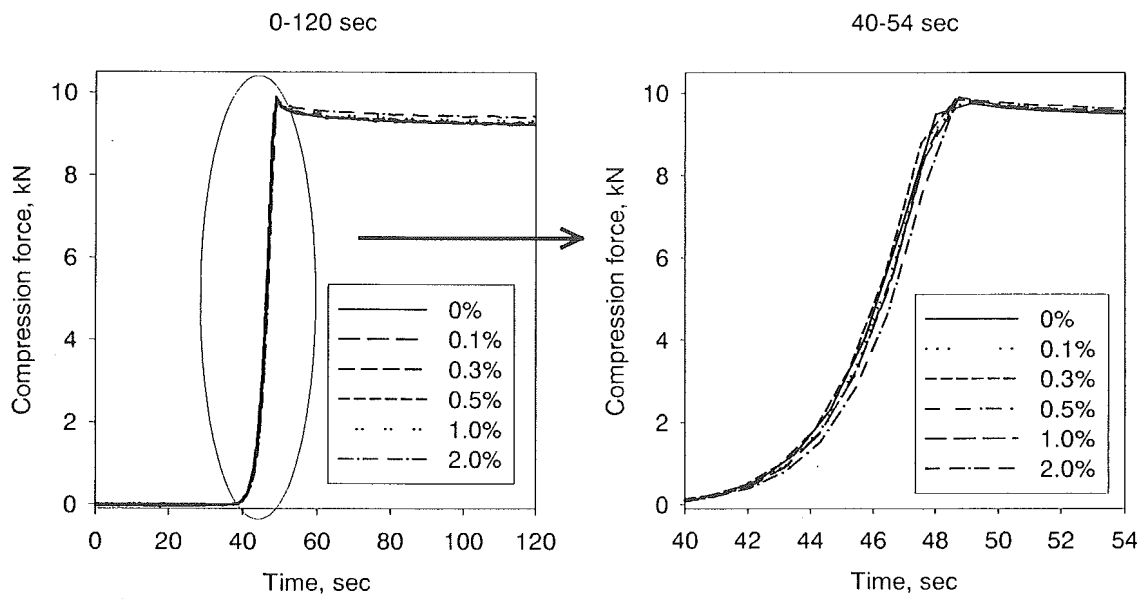


Fig. 6 圧縮曲線に及ぼす滑沢剤添加濃度の影響

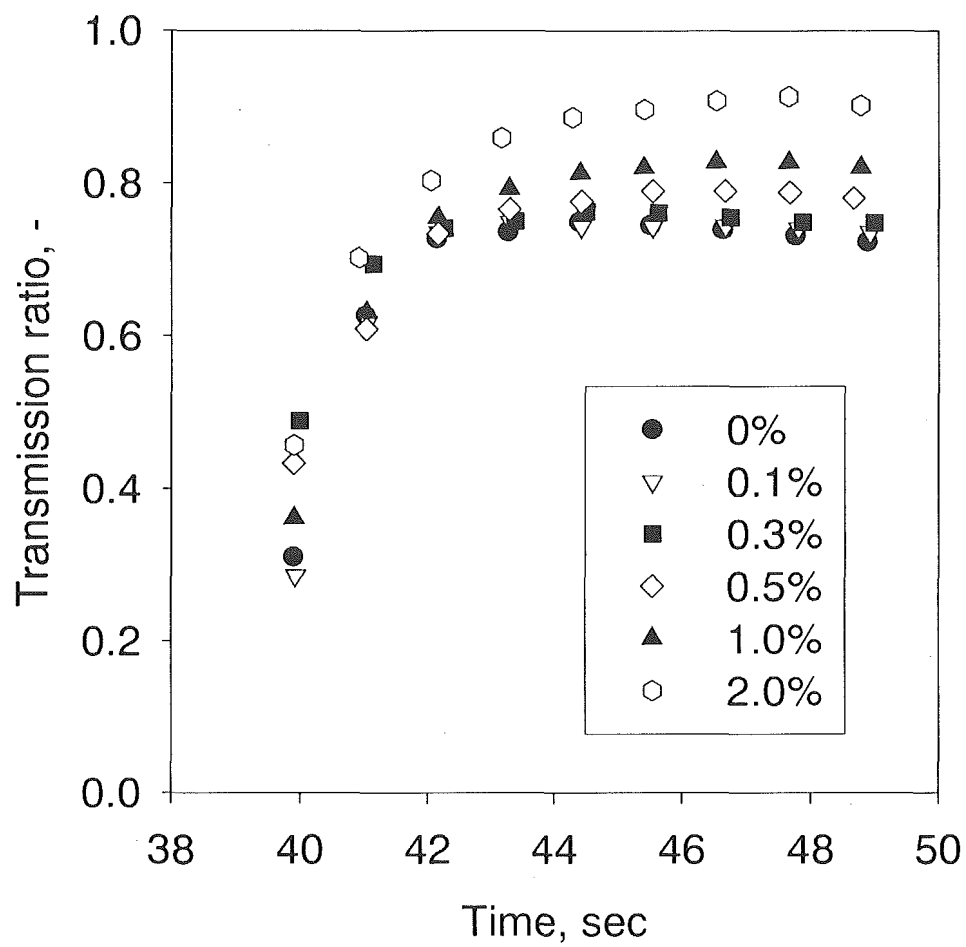


Fig. 7 圧力伝達率に及ぼす滑沢剤添加濃度の影響

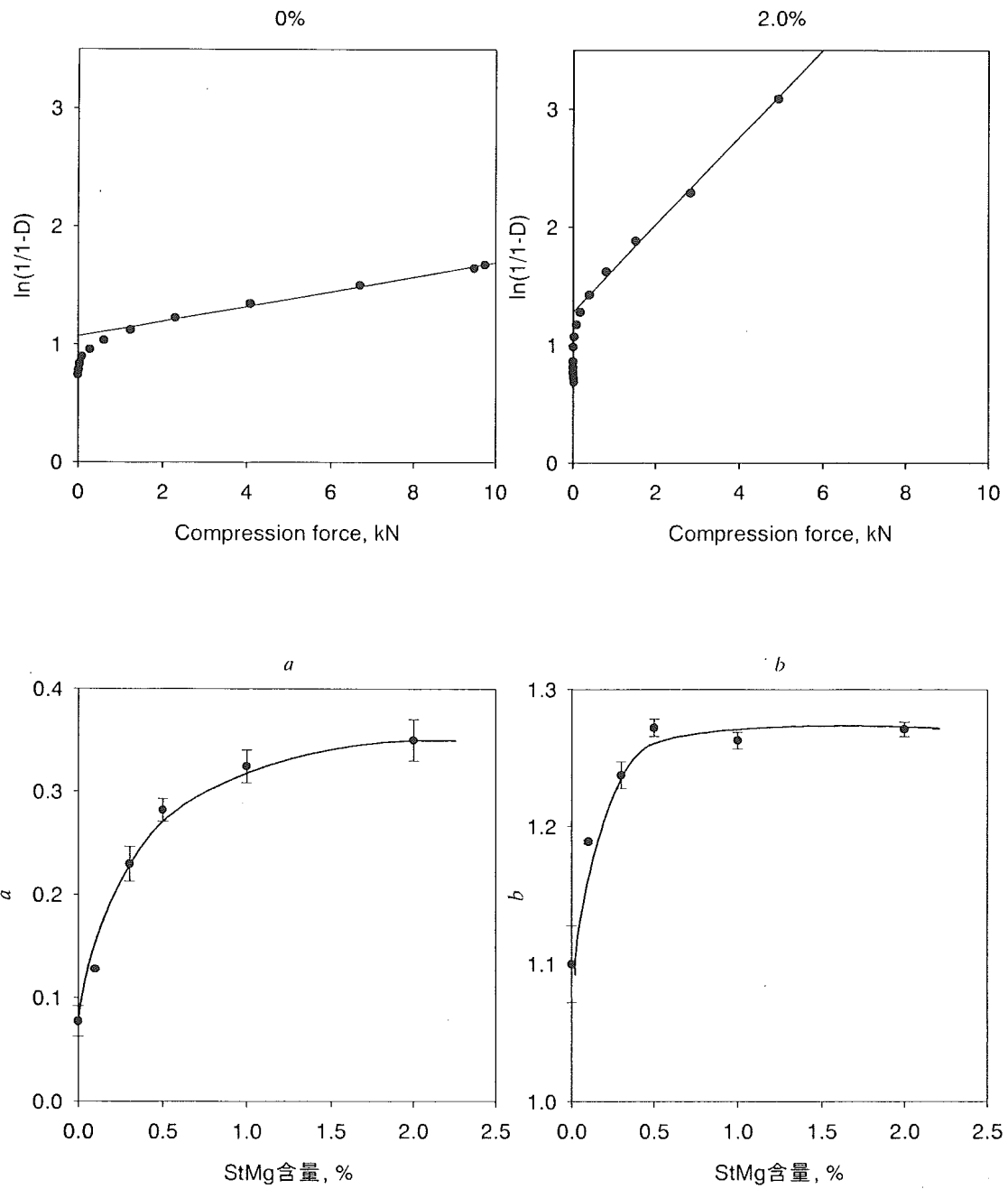


Fig. 8 Heckel plot

$$\ln(1/(1-D)) = aP + b$$

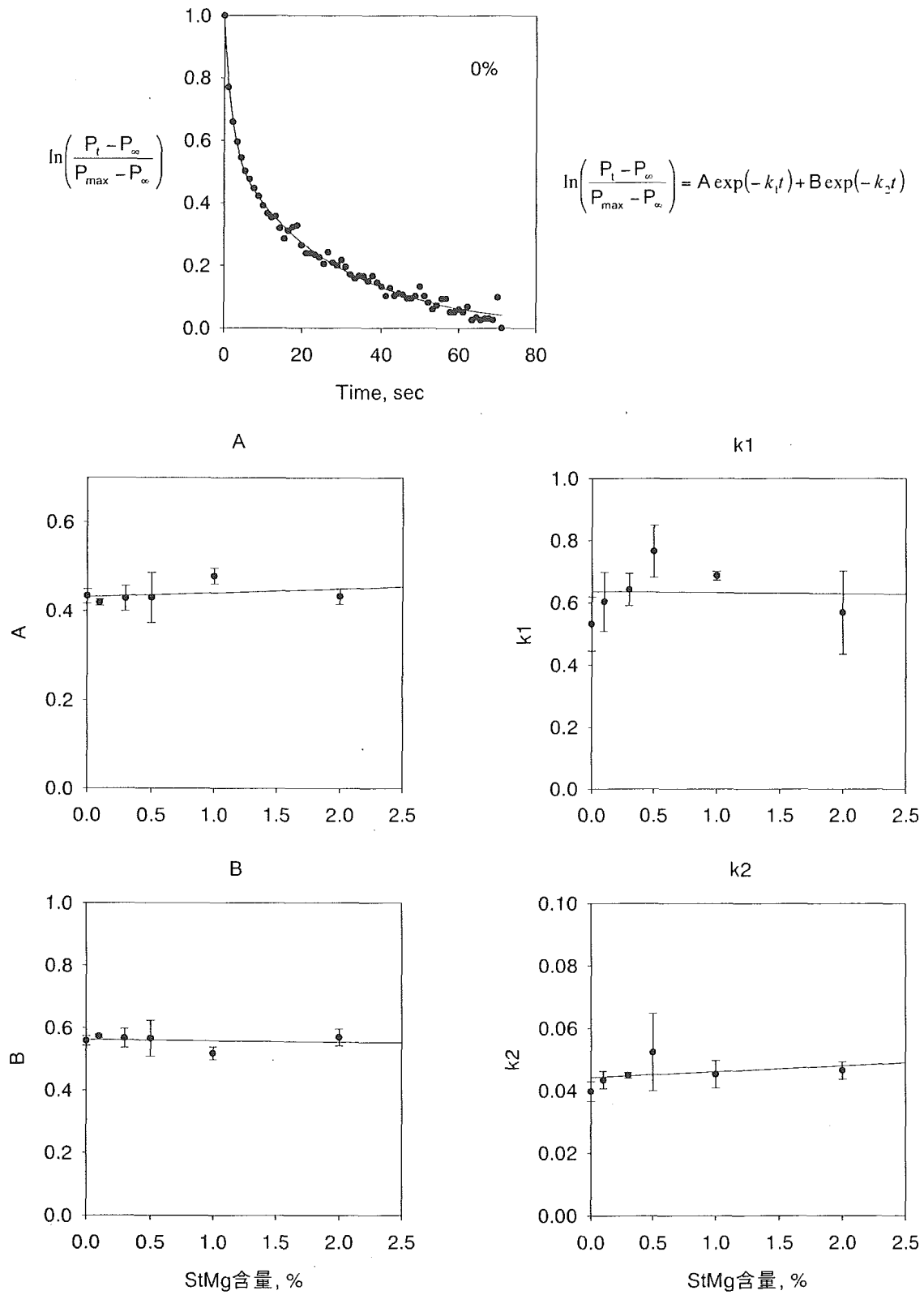


Fig. 9 応力緩和過程