

Fig. 7. PXRD patterns of tamoxifen citrate forms A and B, their suspended samples and sesquihydrate.

no transformation was observed. These results suggested that the transformation to the sesquihydrate would be a water-mediated one.

To the best of our knowledge, few studies on changes of stoichiometry from the viewpoint of the pharmaceutical manufacturing process have been reported (Alejska and Wiewiorowska, 1994; Trask et al., 2005). The solvent-drop grinding of an ingoing 2:1 caffeine/maleic acid ratio with methanol addition produces cocrystal product with a stoichiometry of 1:1 with excess caffeine. Whereas, the solvent-drop grinding of an ingoing 1:1 material with toluene provides cocrystal product with a stoichiometry of 2:1 with excess maleic acid and some unreacted residual caffeine as a minor component (Trask et al., 2005). We have described one of the few cases where tamoxifen citrate was transformed into tamoxifen hemicitrate sesquihydrate with a change of stoichiometry of salt in water.

Recently, the transformation of polymorphs and hydrate during the manufacturing of drug products has attracted attention (Airaksinen et al., 2003; Morris et al., 2001; Otsuka et al., 1995). Notably, careful attention should be paid to the wet granulation and subsequent drying processes, since wet granulation could induce transformation from the metastable form to the hydrate or the stable form and conversely drying could induce transformation from the hydrate to anhydrous form. To assure stability during these manufacturing pro-

Table 2
Effects of kneading and drying processes on the crystalline form of tamoxifen citrate

Amount of water added to dry mixture ^a (g/g)	After kneading	After drying
0	Form A	Form A
0.25	Form A	Form A
0.50	Form A	Form A
1.00	Form A	Form A

^a Tamoxifen citrate form A: microcrystalline cellulose (1:19).

cesses, kneading of the mixed powder of tamoxifen citrate form A and microcrystalline cellulose (1:19), the adding of different amounts of purified water, storage, and then drying were performed (Table 2). The PXRD patterns of the sample kneaded for 5 min suggested no transformation to the hydrate and that form A was quite stable during kneading (wet granulation). During the storage and drying process, the crystalline form change was also not observed. These results indicated that the amount of water used for kneading could not induce the water-mediated transformation to the hydrate.

Water is an acceptable solvent for the pharmaceutical manufacturing of drug substances. In the pharmaceutical manufacturing process, pure water or a binary mixture of some organic solvent and water could be available for salt formation and crystallization as the final step in the synthesis of a drug substance. Notably, water has been often used for wet granulation. From the results described above, tamoxifen citrate would not be transformed into tamoxifen hemicitrate hydrate during pharmaceutical manufacturing processes such as wet granulation, however it could change to the hydrate during manufacturing processes of drug substance such as salt formation and crystallization. These results suggested that the solvent for salt formation and crystallization should be selected with attention to transformation to tamoxifen hemicitrate sesquihydrate having a different stoichiometry from the active ingredient, tamoxifen citrate.

4. Conclusion

We have provided novel insight into tamoxifen citrate modification, tamoxifen hemicitrate sesquihydrate. The results of the elemental analysis, single crystal X-ray analysis, and TGA revealed that the molar ratio of tamoxifen: citric acid: water was 2:1:3 and indicated that the new modification would be tamoxifen hemicitrate sesquihydrate. Simultaneous XRD–DSC measurements also indicated that two hydrates, sesquihydrate and hemihydrate, and an anhydrous form would exist during heating.

We have also demonstrated the physicochemical stability of tamoxifen citrate forms A and B suspended in water and the physicochemical stability of form A during kneading and drying. Tamoxifen citrate suspended in water was transformed into a hydrate within 24 h, whereas tamoxifen citrate in a mixture with microcrystalline cellulose was quite stable during kneading.

Tamoxifen citrate could be transformed into tamoxifen hemicitrate sesquihydrate with the change of the stoichiometry of salt during manufacturing processes such as salt formation and crystallization. To the best of our knowledge, very few studies on changes of stoichiometry have been reported and discussed from the viewpoint of the manufacturing process. Therefore, a thorough understanding of the physicochemical properties of modifications of drug substances is necessary for rational pharmaceutical development, since unexpected changes in the potency of the active ingredient could be caused by a change of stoichiometry during the manufacturing process.

Acknowledgements

We wish to thank Motoo Shiro and Akira Kishi, Rigaku corporation for the single crystal X-ray analysis and simultaneous XRD–DSC measurement.

References

- Airaksinen, S., Luukkonen, P., Jorgensen, A., Karjalainen, M., Rantanen, J., Yliruusi, J., 2003. Effects of excipients on hydrate formation in wet masses containing theophylline. *J. Pharm. Sci.* 92, 516–528.
- Alejska, M., Wiewiorowska, M.D.B., 1994. The crystal engineering of cytidine (Cyd), 2'-deoxycytidine (dCyd) and their phosphate salts Part 3. The main stages of the transcrystallization processes of the solid-state mixture in which dCyd mono(dihydrogenphosphate) salt is transformed into dCyd hemi(dihydrogenphosphate) salt and vice versa. *J. Mol. Struct.* 325, 137–148.
- Bhatia, A., Kumar, R., Katare, O.P., 2004. Tamoxifen in topical liposomes: development, characterization and in-vitro evaluation. *J. Pharm. Sci.* 7, 252–259.
- Brigger, I., Chaminade, P., Marsaud, V., Appel, M., Besnard, M., Gurny, R., Renoir, M., Couvreur, P., 2001. Tamoxifen encapsulation within polyethylene glycol-coated nanospheres. A new antiestrogen formulation. *Int. J. Pharm.* 214, 37–42.
- Ghan, G.A., Lalla, J.K., 1992. Effect of compressional forces on piroxicam polymorphs. *J. Pharm. Pharmacol.* 44, 678–681.
- Goldberg, I., Becker, Y., 1987. Polymorphs of tamoxifen citrate: detailed structural characterization of the stable form. *J. Pharm. Sci.* 76, 259–264.
- Ho, S., Calder, R.J., Thomas, C.P., Heard, C.M., 2004. In-vitro transcutaneous delivery of tamoxifen and gamma-linolenic acid from borage oil containing ethanol and 1,8-cineole. *J. Pharm. Pharmacol.* 56, 1357–1364.
- Hoelgaard, A., Moeller, N., 1983. Hydrate formation of metronidazole benzoate in aqueous suspensions. *Int. J. Pharm.* 15, 213–221.
- Jorgensen, A., Rantanen, J., Karjalainen, M., Khriachtchev, L., Rasanen, E., Yliruusi, J., 2002. Hydrate formation during wet granulation studied by spectroscopic methods and multivariate analysis. *Pharm. Res.* 19, 1285–1291.
- Khankari, R., Chen, L., Grant, D.J., 1998. Physical characterization of nedocromil sodium hydrates. *J. Pharm. Sci.* 87, 1052–1061.
- Kojima, T., Onoue, S., Murase, N., Katoh, F., Mano, T., Matsuda, Y., 2006. Crystalline form information from multi-well plate salt screening by use of Raman microscopy. *Pharm. Res.* 23, 806–812.
- Kojima, T., Kato, F., Teraoka, R., Matsuda, Y., Kitagawa, S., Tshako, M., 2007a. Physicochemical characterization of tamoxifen citrate pseudopolymorphs, ethanolate and methanolate. *Chem. Pharm. Bull.* 55, 407–411.
- Kojima, T., Onoue, S., Katoh, F., Teraoka, R., Matsuda, Y., Kitagawa, S., Tshako, M., 2007b. Effect of spectroscopic properties on photostability of tamoxifen citrate polymorphs. *Int. J. Pharm.* 336, 346–351.
- Morris, K.R., Griesser, U.J., Eckhardt, C.J., Stowell, J.G., 2001. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 91–114.
- Otsuka, M., Teraoka, R., Matsuda, Y., 1991. Physicochemical stability of nitrofurantoin anhydrate and monohydrate under various temperature and humidity conditions. *Pharm. Res.* 8, 1066–1068.
- Otsuka, M., Matsumoto, T., Higuchi, S., Otsuka, K., Kaneniwa, N., 1995. Effect of compression temperature on the consolidation mechanism of chlorpropamide polymorphs. *J. Pharm. Sci.* 84, 614–618.
- Poole, J.W., Owen, G., Silverio, J., Freyhof, J.N., Rosenman, S.B., 1968. Physicochemical factors influencing the absorption of the anhydrous and trihydrate forms of ampicillin. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 10, 292–303.
- Shenoy, D.B., Amiji, M.M., 2005. Poly(ethylene oxide)-modified poly(epsilon-caprolactone) nanoparticles for targeted delivery of tamoxifen in breast cancer. *Int. J. Pharm.* 293, 261–270.
- Trask, A.V., Motherwell, W.D., Jones, W., 2005. Pharmaceutical cocrystallization: engineering a remedy for caffeine hydration. *Cryst. Growth Des.* 5, 1013–1021.
- van Tonder, E.C., Maleka, T.S., Liebenberg, W., Song, M., Wurster, D.E., de Villiers, M.M., 2004. Preparation and physicochemical properties of niclosamide anhydrate and two monohydrates. *Int. J. Pharm.* 269, 417–432.
- Zeisig, R., Ruckerl, D., Fichtner, I., 2004. Reduction of tamoxifen resistance in human breast carcinomas by tamoxifen-containing liposomes in vivo. *Anticancer Drugs* 15, 707–714.
- Zhu, H., Yuen, C., Grant, D.J.W., 1996. Influence of water activity in organic solvent + water mixtures on the nature of the crystallizing drug phase. I Theophylline. *Int. J. Pharm.* 135, 151–160.

平成 18 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告*⁸
 水分吸脱着装置を用いた水分吸脱着量の機種間差などに関する研究

芦澤 一英*¹, 小野 誠*², 石原比呂之*³, 柘植 英哉*⁴,
 勅使河原正文*⁵, 山本 恵司*⁶, 松田 芳久*⁷

緒 言

水は、医薬品製造における結晶化、凍結乾燥、スプレードライや湿式造粒などの様々な製造工程で広く使われている。また、日米欧の薬局方には、水和物を形成する多くの医薬品が収載されている^{1,2)}。水分子は医薬粉体に吸着することによって、水和物形成や、結晶構造の転移などの物理化学的变化に影響及ぼすため、粉体に対する水分子の吸脱着挙動を把握することは極めて重要である。吸着及び脱着量を定量的に測定することによって水の吸脱着現象を解析することが可能である。また、粉体（固体）に対する水の吸脱着は固体表面と水分子との相互作用に基づいており、通常化学反応は含まれていない。

局方の国際調和における一般試験法の物性試験法案 (Stage 4 Draft) として、欧州局方委員会 (EP) から「Water solid interactions (水分の吸脱着試験法) を国際調和試験法とすることの提案」がなされており³⁾、国際調和に向けた当該試験法の審議が日本薬局方委員会において開始されている。従前の水分吸脱着の一般的な測定は、飽和塩水溶液を使って相対湿度雰囲気をつくり調製することにより、粉体（固体）試料に吸脱着した水分量を計測することにより吸脱着前後の重量変化から水の吸脱着量を算出する

方法であった⁴⁾。

しかし、最近では、マイクログラムレベルを計測する高感度仕様の電子天秤（マイクロバラン）を用いて、少量の粉体試料を天秤に載せたままで、試料周囲の相対湿度をプログラムに沿って自動的に変化させながら、水分の吸脱着を計測することが可能な装置が開発され医薬開発の中でも使用されている。また、水分吸脱着測定データの物性データとしての精度や製造施設間で相互にデータを利用する際の信頼性の観点から、当該測定機器の再現性、機種間差並びに施設間データ差などを把握しておくことが必要である。本稿では、マイクロバランを用いた全自動水分吸着脱着装置を用いて予備的に施設間での再現性の測定試験並びに使用実施例についての調査を行ったので以下に報告する。

目的と背景

同一製造会社の異なる機種のマイクロバラン式全自動水分吸着脱着装置で5種類の試験試料を用いて、2施設間（製薬企業 A 社及び B 社）における測定データ差異などを調査すること。また、得られた結果から、汎用的な試験法として使用する際の課題や今後検討すべき問題点について考察すること及び応用事例などについて調査することを目的とした。

*¹ 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部 世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

*² 第一三共(株) 江戸川区北葛西 1-16-13 (〒134-8630)

*³ エーザイ(株) つくば市東光台 5-1-3 (〒300-2635)

*⁴ 第一三共(株) 中央区日本橋本町 3-5-1 (〒103-8426)

*⁵ キリンビール(株) 群馬県高崎市萩原町 100-1 (〒370-0013)

*⁶ 千葉大学大学院薬学研究院 千葉市稲毛区弥生町 1-33 (〒263-8522)

*⁷ 神戸薬科大学薬学部 神戸市東灘区本山北町 4-19-1 (〒658-8558)

*⁸ 本研究は、平成 18 年度日本公定書協会の「日本薬局方の試験法に関する研究」により実施したものである。

水分の吸脱着測定には、様々な方法があるが重量法^{6,7)}と容量法^{8,9)}が広く用いられている。重量法は、測定原理と実験方法が比較的簡単なため吸着等温線測定法として広く用いられているが、従来は高感度の微量天秤を安定作動させることは非常に難度が高いことから、微量な水分の吸脱着の重量変化を精度よく計測することは困難であった。一方、容量法は、測定系の容積を精密に計測し、次に測定試料に対する水蒸気吸着により測定系の気体圧力の変化量から吸着量を求める方法であり、基準容積中の水蒸気を試料管に導入した際に、吸着前後の圧力差から吸着量を算出する方法である。水蒸気の吸着測定は、試料の前処理、死容積（試料管の空間容積）の測定、吸着測定、脱着測定の手順で実施する。

容量法は、従来の重量法に比べて試料の取り扱いが比較的簡単に行えるために、簡単な操作で再現性の高いデータが得られたが、最近では、粉体試料のキャラクタリゼーションを少量で迅速に実施することを目的に、マイクロバランスを使用した重量法による全自動水分吸着脱着測定装置が開発され、熟練した経験がなくても定められた操作方法により、誰でも正確に水分の吸脱着測定を行うことが可能となり、製薬関連の物性試験法として広く使われるようになってきている⁵⁻⁷⁾。

このように、全自動水分吸着脱着測定装置が開発されたことから、重量法と容量法はいずれも簡単な操作により再現性の高いデータが得られる状況となっている。容量法と重量法の代表的な装置例としては、下記のような3種の装置が日米欧で広く使用されている。

- 1) BELSORP 自動蒸気吸着測定装置（容量法）：日本国内企業
- 2) VTI 社全自動水分自動吸脱着測定装置（重量法）：米国企業
- 3) DVS 社全自動水分自動吸脱着測定装置（重量法）：欧州（英国）企業

本調査においては、EP から国際調和が提案されているマイクロバランス式の重量法について検討することとした。異なる製薬企業が保有する同一製造会社の異なる機種の装置を用いて施設間差も考慮に入れ、5種類の試験試料についての計測値の差異などについての検討を行った。

実験の部

試験試料としては、装置校正を確認するための標準物質として、相対湿度 (RH: Relative Humidity) 75.3% (25℃) で潮解する塩化ナトリウムを使用した¹⁰⁾。また医薬品添加剤の中から、結晶セルロース^{11,12)}、ポリビニルピロリドン K90 (水溶性物質として)、安息香酸ナトリウム (水溶性防腐剤として)、*p*-ヒドロキシ安息香酸エチル (脂溶性防腐剤として) の4種類を使用して水分吸脱着測定を実施した。また水分吸脱着試験を実施する際に、水分吸着状態時の微生物汚染による重量変化への影響なども考慮に入れて、測定試料選定の際に2種類の防腐剤 (水溶性及び脂溶性) を含めて試験計画を立てた。

1. 測定試料

- 1.1 塩化ナトリウム：Lot. No. TSQ1073, 和光純薬工業製
- 1.2 結晶セルロース：Lot. No. 10121605, Alfa-Aesar 製
- 1.3 ポリビニルピロリドン K90：Lot. No. SDH 7362, 和光純薬工業製
- 1.4 安息香酸ナトリウム：Lot. No. WKR2803, 和光純薬工業製
- 1.5 *p*-ヒドロキシ安息香酸エチル：Lot. No. LTG6719, 和光純薬工業製

2. 測定装置

水分吸脱着測定は、Fig.1に示す米 VTI 社のマイクロバランス式的全自動水分吸着脱着測定装置を使用した。

- A 社：VTI 社全自動水分自動吸脱着測定装置 (モデル SGA-100)
 B 社：VTI 社全自動水分自動吸脱着測定装置 (モデル MB-300W)

3. 水分吸脱着量測定

最初に試料を全自動水分吸着脱着測定装置のマイクロバランスにて計量し、次に測定試料の前処理として乾燥を行った、その後試料雰囲気中の相対湿度をあらかじめ設定したプログラム条件 (各測定試料の測定装置操作パラメータ (Table 1) 参照) で進行させ、水の吸着及び脱着量を計測した。

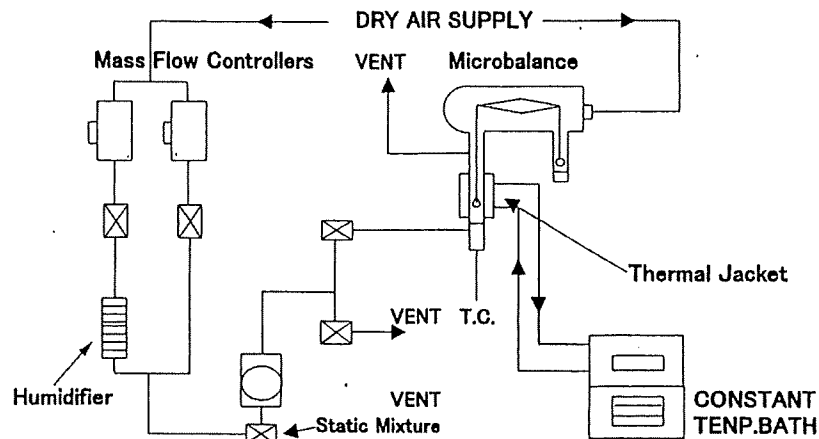


Fig. 1 全自動水分自動吸脱着測定装置（重量法）の全体構成図

Table 1 5種類の試料測定条件

測定条件	乾燥温度	乾燥速度	最大乾燥時間	測定温度(設定)	最大平衡時間	計測相対湿度範囲	相対湿度ステップ
塩化ナトリウム	25℃	5℃/分	15分	25℃	60分	73~77%	1%
結晶セルロース	60℃	5℃/分	15分	25℃	150分	10~90%	10%
ポリビニルピロリドン K90	60℃	5℃/分	15分	25℃	150分	10~80%	10%
安息香酸ナトリウム	60℃	5℃/分	15分	25℃	150分	10~90%	10%
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	60℃	5℃/分	15分	25℃	150分	10~90%	10%

3.1 塩化ナトリウムの測定条件

水溶性物質が潮解する湿度は臨界相対湿度と呼ばれるが、固体が溶けて固体表面の蒸気圧が空気中の蒸気圧と等しくなる相対湿度である。塩化ナトリウムは、相対湿度の上昇に伴って空気中の水蒸気により水溶性物質が潮解を示す典型的な物質であり、相対湿度75%付近で吸湿が急激に起こって潮解を示すことが知られている。装置の校正状態を確認するために、塩化ナトリウムを用いて相対湿度変化に対する重量変化（潮解湿度）を下記の測定条件で測定した。

- ・乾燥温度 25℃
- ・平衡時間 0.0000 wt%/5分
- ・乾燥速度 5℃/分

- ・最大乾燥時間 15分

平衡時間 0.0000 wt%/5分

- ・試料温度 25℃
- ・最大平衡時間 60分

- ・RH (%) 測定ステップ 73, 74, 75, 76, 77

3.2 結晶セルロースの測定条件

- ・乾燥温度 60℃
- ・平衡時間 0.0000 wt%/5分

- ・乾燥速度 5℃/分
- ・最大乾燥時間 60分

平衡時間 0.0200 wt%/5分

- ・試料温度 25℃
- ・最大平衡時間 150分

- ・測定範囲とRH (%) ステップ 10~90~10

3.3 ポリビニルピロリドン K90 の測定条件

- ・乾燥温度 60℃
- 平衡時間 0.0000 wt%/5分
- ・乾燥速度 5℃/分
- ・最大乾燥時間 60分
- 平衡時間 0.0010 wt%/5分
- ・試料温度 25℃
- ・最大平衡時間 150分
- ・測定範囲とRH (%) ステップ 10~80~10

3.4 安息香酸ナトリウムの測定条件

- ・乾燥温度 60℃
- 平衡時間 0.0000 wt%/5分
- ・乾燥速度 5℃/分
- ・最大乾燥時間 60分
- 平衡時間 0.0200 wt%/5分
- ・試料温度 25℃
- ・最大平衡時間 150分
- ・測定範囲とRH (%) ステップ 10~90~10

3.5 p-ヒドロキシ安息香酸エチルの測定条件

- ・乾燥温度 60℃
- 平衡時間 0.0000 wt%/5分
- ・乾燥速度 5℃/分
- ・最大乾燥時間 60分
- 平衡時間 0.0200 wt%/5分
- ・試料温度 25℃
- ・最大平衡時間 150分
- ・測定範囲とRH (%) ステップ 10~90~10

結果及び考察

同一製造装置会社の異なる機種を用いて、異なる

2つの施設で5種類の試料を用いて同一の実験条件で、試料雰囲気中の相対湿度変化に対する水分吸着脱着による重量変化のプロファイルを測定した結果を下記に示した。

1) 塩化ナトリウムの相対湿度変化に対する重量変化 (潮解湿度)

下記の試験条件で測定を実施した。

秤取量：A社 23.98 mg, B社 20.22 mg

試料温度：A社 25.06℃, B社 25.23℃

試験時間：A社 271.1分, B社 228.6分

塩化ナトリウムを20mg程秤取し、相対湿度を73%から1%ステップで増加させていったところ、74%までは重量増加が認められなかったが、相対湿度の上昇に伴ってTable 2及びFig. 2に示すように、75%から重量増加が認められた (潮解パターン)。

両社ともに、RH 74%までは重量変化が認められず、75%から水分の吸着に基づく重量増加が確認され、いずれの装置も正確に校正されていることが確認された。

Table 2 塩化ナトリウムの相対湿度変化に対する重量変化推移

設定相対湿度 (RH%)	実測相対湿度 (RH%)		重量変化 (%)	
	A社	B社	A社	B社
73	72.85	72.79	0.020	0.003
74	73.67	74.03	0.020	0.005
75	74.86	74.55	0.023	0.019
76	75.64	75.68	0.468	0.676
77	76.82	77.46	1.863	2.100

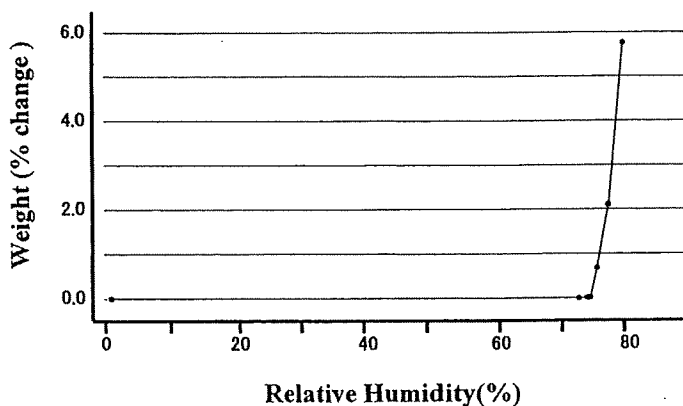


Fig. 2 塩化ナトリウムの相対湿度変化に対する重量変化推移

2) 結晶セルロースの相対湿度変化に対する重量変化

下記の試験条件で測定を実施した。

秤取量：A社 11.25 mg, B社 11.36 mg

試料温度：A社 25.06℃, B社 25.23℃

試験時間：A社 271.1分, B社 228.6分

結晶セルロースを約 10 mg 秤取し、相対湿度を 10% から 90% まで 10% ステップで増加させた。相対湿度の上昇に伴って徐々に吸湿し、90% にて約 13% 強の重量増加を示した。その後、相対湿度 10% まで 10% ステップで減少させた。結果を Table 3 及び Fig. 3 に示した。相対湿度を増加させた場合

と減少させた場合で、吸湿による固体表面状態の変化により、水分の吸・脱着量が異なりヒステリシスが認められた。

結晶セルロースは相対湿度の上昇にしたがって、水分吸着による重量増加が徐々に認められ相対湿度 90% にて初期重量に対し 13% 以上の重量増加を示した。また相対湿度の減少にしたがい水分の脱着によるゆっくりとした重量減少が確認され相対湿度 10% では初期重量に対し 2% 台まで減量した。吸着過程と脱着過程において若干のヒステリシスが認められたが、両社の測定値は非常に良い一致を示した。試験総時間は、A社 271.1分でB社 228.6分となったが結果に相違は認められなかった。

3) ポリビニルピロリドン K90 の測定条件

下記の試験条件で測定を実施した

秤取量：A社 4.15 mg, B社 3.77 mg

試料温度：A社 25.06℃, B社 25.23℃

試験時間：A社 2085.9分, B社 2204.5分

ポリビニルピロリドン K90 を 4 mg 程秤取し、相対湿度を 10% から 80% までを 10% ステップで増加させた。相対湿度の上昇に伴って徐々に吸湿し、80% にて約 40% 強の重量増加を示した。その後、相対湿度 10% までを 10% ステップで減少させた。結果を Table 4 と Fig. 4 に示した。相対湿度を増加させた場合と減少させた場合で、吸湿による固体表面状態の変化により、水分の吸・脱着量が異なりヒステリシスが認められた。吸着過程における相対湿度 10% (設定値) で、B社の実測の相対湿度は 14.6% となっており、低湿度の相対湿度制御の差が

Table 3 結晶セルロースの相対湿度変化に対する重量変化推移

設定相対湿度 (RH%)	実測相対湿度 (RH%)		重量変化 (%)	
	A社	B社	A社	B社
10	10.13	9.93	1.823	1.893
20	19.72	19.76	2.995	2.973
30	30.25	30.09	3.954	3.917
40	39.79	39.83	4.733	4.718
50	49.86	49.91	5.601	5.561
60	60.02	59.91	6.682	6.645
70	69.86	69.91	8.115	8.058
80	79.85	79.78	10.032	9.919
90	89.87	89.88	13.341	13.184
80	79.77	80.10	11.510	11.541
70	70.21	70.03	9.787	9.721
60	60.22	60.12	8.271	8.300
50	50.05	49.93	7.001	7.049
40	40.04	40.15	5.913	5.998
30	30.09	29.92	4.873	4.930
20	20.25	19.72	3.840	3.849
10	10.26	9.83	2.646	2.644

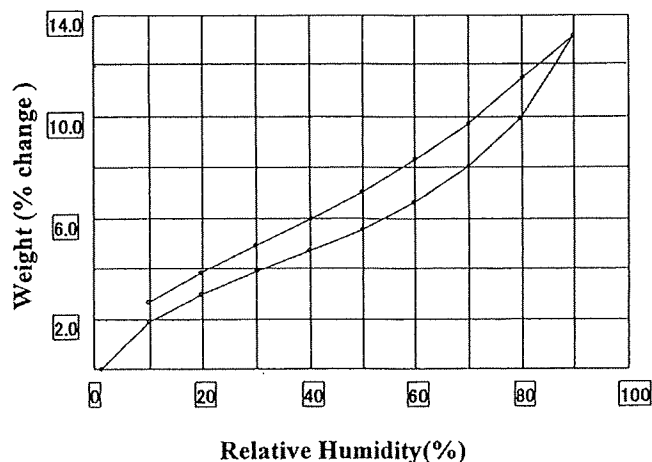


Fig. 3 結晶セルロースの相対湿度変化に対する重量変化推移

Table 4 ポリビニルピロリドン K90 の相対湿度変化に対する重量変化推移

設定相対湿度 (RH%)	実側相対湿度 (RH%)		重量変化(%)	
	A社	B社	A社	B社
10	9.90	14.60	3.419	0.433
20	20.22	20.11	6.813	4.212
30	29.98	30.10	10.740	8.596
40	39.76	40.00	15.294	13.104
50	50.26	49.90	20.321	19.190
60	59.81	60.03	25.610	24.299
70	70.07	69.86	33.165	31.280
80	79.67	79.75	44.680	42.380
70	70.13	69.87	33.069	31.303
60	60.24	59.97	25.841	24.403
50	50.24	49.87	22.502	21.139
40	40.22	39.96	18.629	17.419
30	30.21	29.91	14.250	13.355
20	20.33	19.97	10.210	9.290
10	10.12	9.87	5.725	4.949

影響して、ヒステリシスが生じたと考えられた。両社の測定値は各相対湿度で若干の差が認められ、B社における総吸着量が2%程度（全体42%）少なめではあったが概ねに良い一致を示した。試験総時間については、A社2085.9分でB社2204.5分であり、全般的な結果についても大きな相違は認められなかった。

4) 安息香酸ナトリウムの測定条件

下記の試験条件で測定を実施した

秤取量：A社14.53 mg, B社15.48 mg

試料温度：A社25.06°C, B社25.26°C

試験時間：A社736.6分, B社1423.4分

安息香酸ナトリウムを15 mg程秤取し、相対湿度を10%から90%までを10%ステップで増加させ

た。相対湿度の上昇に伴って徐々に吸湿し、90%にて約13%強の重量増加を示した。その後、相対湿度10%までを10%ステップで減少させた、結果をTable 5とFig. 5に示した。相対湿度を増加させた場合と減少させた場合で、吸湿による固体表面状態の変化により、水分の吸・脱着量が異なりヒステリシスが認められた。吸着過程と脱着過程において若干のヒステリシスが認められたが、両社の測定値は非常に良い一致を示した。試験総時間は、A社736.6分でB社1423.4分となり、B社の測定時間はA社測定の2倍になった。試験総時間が増加した理由は、水分の吸着及び脱着の平衡時間に差があったことも考えられるが、機種と施設間以外違いは

Table 5 安息香酸ナトリウムの相対湿度変化に対する重量変化推移

設定相対湿度 (RH%)	実側相対湿度 (RH%)		重量変化(%)	
	A社	B社	A社	B社
10	9.79	10.05	0.004	-0.012
20	19.75	19.77	0.030	0.005
30	29.86	29.94	0.060	0.029
40	39.84	40.90	0.140	0.052
50	49.81	50.01	0.466	0.317
60	59.90	60.03	0.896	0.899
70	69.81	70.10	1.416	1.484
80	79.53	79.75	1.970	2.008
90	89.81	89.91	13.354	13.338
80	80.13	80.04	4.116	4.196
70	70.07	69.89	3.726	3.806
60	59.91	60.16	3.663	3.744
50	49.95	50.10	3.630	3.709
40	40.14	40.18	3.596	3.672
30	30.03	30.08	3.465	3.568
20	20.10	19.87	0.817	0.787
10	10.18	9.91	0.103	0.120

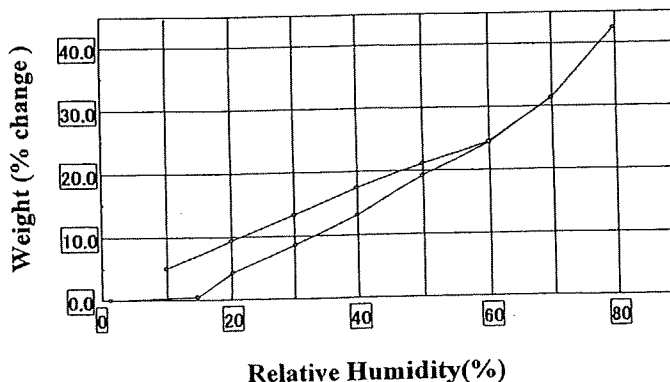


Fig. 4 ポリビニルピロリドン K90 の相対湿度変化に対する重量変化推移

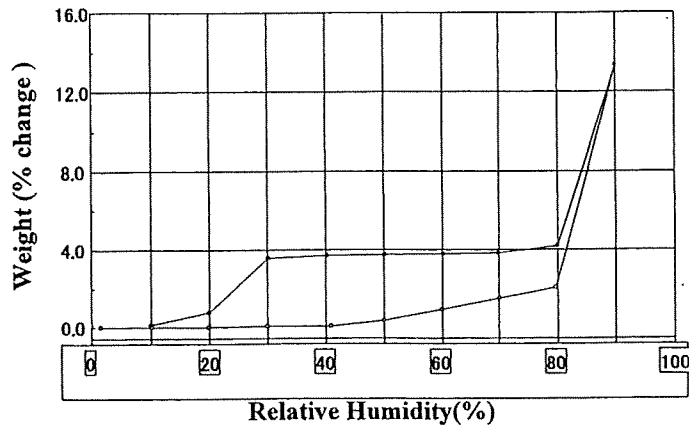


Fig. 5 安息香酸ナトリウムの相対湿度変化に対する重量変化推移

ないので差異の原因を明らかにすることはできなかった。しかし測定時間が異なる以外の結果については、大きな相違は認められなかった。

5) *l*-ヒドロキシ安息香酸エチルの測定条件

下記の試験条件で測定を実施した

秤取量：A社 13.89 mg, B社 12.28 mg

試料温度：A社 25.10℃, B社 25.20℃

試験時間：A社 387.0分, B社 966.0分

l-ヒドロキシ安息香酸エチルを 10 mg 程秤取し、相対湿度を 10% から 90% まで 10% ステップで増加させ、その後、相対湿度 10% まで 10% ステップで減少させた、結果を Table 6 に示した。相対湿度を変化させても重量増減は観測されなかった。

試験総時間は、試験時間：A社 387.0分 で B社 966.0分 となり、B社の測定時間はA社測定の2倍以上になった。試験総時間が増加した理由は、水分の吸着及び脱着が起こらなかつたために平衡時間計測に差生じた可能性もあるが、機種と施設間以外違いはないので差異の原因を明らかにすることはできなかった。また、B社の結果については天秤部のドリフトと思われる重量変化幅が若干高めではあったが、測定時間が長めだつたことが原因であった可能性もある。しかし測定時間が異なる以外、結果についての相違は認められなかった。

考 察

本試験では、マイクロバランス式の全自動水分吸着脱着装置を使用した水分吸脱着量の機種間差などについて検討した。調査に関連し、試料選択の際には、あらゆる全ての水分吸着脱着パターンを試料に

Table 6 *l*-ヒドロキシ安息香酸エチルの相対湿度変化に対する重量変化推移

設定相対湿度 (RH%)	実測相対湿度 (RH%)		重量変化 (%)	
	A社	B社	A社	B社
10	10.17	9.84	0.007	-0.013
20	19.96	19.85	0.012	-0.008
30	29.82	29.76	0.019	-0.005
40	39.88	39.78	0.024	-0.005
50	49.81	49.95	0.031	-0.004
60	59.90	61.21	0.037	0.005
70	69.87	69.87	0.040	0.136
80	79.62	79.61	0.013	0.164
90	89.51	89.81	0.019	0.202
80	80.25	80.04	0.020	0.184
70	70.13	70.12	0.019	0.183
60	60.02	60.11	0.013	0.182
50	50.15	50.15	0.015	0.173
40	40.07	40.05	0.014	0.170
30	29.74	30.06	0.009	0.170
20	20.13	20.17	0.009	0.170
10	10.22	9.87	0.012	0.169

よる試験を行うことはできなかった。水分の吸着脱着パターンの種類や若干の応用事例を示し、本試験についての考察とした。

(1) 吸湿性について

空気中に存在する水分が粉体に吸着する現象は吸湿と呼ばれるが、吸湿の程度は吸湿性によって評価される¹¹⁾。すなわち、一般的に吸湿性が高いとは、粉体に対する吸湿量が多くて吸湿速度が速いことを意味し、吸湿性が低いとはこの逆を意味している。従前は、飽和塩溶液をデシケータ内に入れ一定温度にて各種の相対湿度雰囲気を作り出し、保存中の粉体の安定性試験が行われている¹²⁾。Fig. 6 に、医薬粉体などに空気中の水蒸気が各種の相対湿度におい

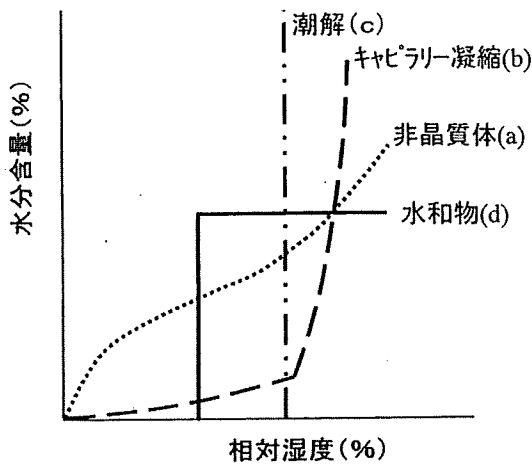


Fig. 6 4種の水分吸着等温線 (a) 非結晶体, (b) キャピラリー凝縮, (c) 潮解, (d) 水和物の例

て吸着する4つのタイプの吸着等温線を示した。

Fig. 6-aは、有機化合物や高分子の非結晶体において相対湿度変化に伴って、空気中の水蒸気が固相内部へ浸透しながら吸着して行く例である。Fig. 6-bは、キャピラリー状の細孔構造を有する粉体試料に、相対湿度の上昇にしたがって空気中の水蒸気がキャピラリー状の細孔中に凝集し水の吸着量が急激に増加する例である。Fig. 6-dは、無水物が相対湿度の増加にしたがって階段状に水蒸気吸着量が増加することによって、水和物結晶を生成する例である。Fig. 6-cは、無機塩のような水溶性物質が相対湿度の上昇に伴って空気中の水蒸気により潮解を示す例である。医薬粉体の吸湿性は、粉体表面の親水性によって異なっており、水溶性物質の場合には、Fig. 6の潮解パターンが示すように、一定温度において特定の相対湿度以上になると急激に吸湿が進行して最終的には潮解する。吸湿が急激に起こって潮解する湿度を臨界相対湿度と呼び、固体が溶けて固体表面の蒸気圧が空気中の蒸気圧と等しくなる。蛇足であるが、飽和塩溶液によって作り出される各種の相対湿度雰囲気は、このような飽和塩表面の水蒸気圧と空気中の蒸気圧が等しくなることを利用して作り出された方法である。したがって、デシケータ中の水量を多くしすぎて飽和塩になっていない場合には、相対湿度は純水の相対湿度に近づく方向に変化し、所望する一定の相対湿度得ることができなくなる場合もある。一方、水不溶性の物質、すなわち医薬品粉体のような有機化合物においては、Fig. 6の潮解

以外のパターンを示し、粉体の固体表面に対する水分子の吸着は、相対湿度変化にしたがって、吸湿し吸着等温線が得られる。この吸着等温線は、吸湿平衡曲線と呼ばれている。また、相対湿度を増加させた場合と減少させた場合で、吸湿による固体表面状態の変化により、水分の吸・脱着量が異なりヒステリシスを示すような場合もある¹³⁾。

(2) 結晶水を持つ試料についての水分吸着脱着測定の事例^{7,16-22)}

本稿の緒言で、薬局方に収載されている、水和物について言及しながら試料選択の際に水和物の試料は選択しなかった。水和物結晶試料は、水分子が結晶構造中に規則正しく存在し、結晶格子エネルギーにより、結合力がある程度高いエネルギー状態で結合しているため、水和物結晶試料は、大気圧下での相対湿度変化においては、水分の吸着脱着を示さない例も多い。Fig. 7は、 γ -CDについて、大気圧下で全自動水分吸着脱着を測定した例である。

γ -CDは、RH 10%以下の低湿度下では、保有している水分を脱着する。この乾燥している状態から、自動吸着測定装置において相対湿度を上昇させていくと、相対湿度の上昇にしたがって、約4%の水分量が増加し、RH 10からRH 65%においては低水和度の水和物を形成する。更に相対湿度を上げていくと、RH 80%においては更に高水和度の水和物が形成されている。このように形成された高水和型の水和物結晶は、RH 40%まで湿度が下がっても高水和度の水和物は物理的に安定化しており、もはや水和水の脱離は起こらない。しかし、RH 35%まで相対湿度が下がった場合には、低水和度の水和物に移行し、RH 10%までは低水和度の水和物構造を保持す

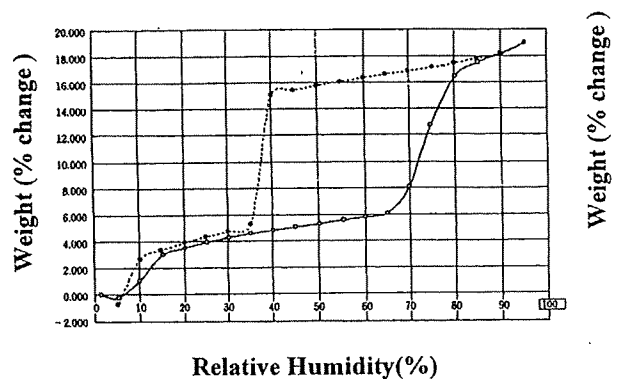


Fig. 7 γ -CD 大気圧下での測定

ることになる。このように、 γ -CDの水和物形成においては、水の吸着過程と脱着過程についてはヒステリシスが存在する。このことは、 γ -CDの水和結晶においては、低水和度の水和物（低水和度型）と高水和度の水和物（高水和度型）の水和結晶間において、水和水の吸着より、水和水の脱着の方がより高いエネルギーを必要とするものと考えられた。

結 論

異なる2つの施設において、同一製造装置会社の異なる機種の測定装置を用いて、5種類の試料について同一の実験条件で、水分吸着脱着による重量変化について、試料雰囲気としての相対湿度変化に対するプロファイルを測定した。2社の施設の測定結果は、試験総時間について若干の違いはあるものの概ね良い一致を示した。また、試験総時間については目的とした水分吸着脱着試験において、全く問題とならない結果となった。

今回の試験においては、異なる施設間で、同一装置メーカーの異なる機種間での測定データの差異について評価することができた。予備的な調査の位置付けではあるが、少なくとも上記のような測定条件を取り決めて試験を行えば、異なる施設間で、同一装置メーカーの異なる機種の全自動水分吸着脱着装置においてもほぼ同一の結果が得られることが確認された。また、結果は、異なる試験施設間でのサイトバリデーションなどを実施する際に参考となる試験データだと思われた。

今後、同一試料を用いて、異なる製造装置会社の異なる機種の測定装置を用いて、可能な限り試験条件などを合わせることで、機種間、施設間及び製造装置会社の異なる装置間でも同一の結果が得られることを調査検討することが必要であると考えられた。また、DVS社のマイクロバランス式の全自動水分吸着脱着装置も、重量法のほぼ同一の方法であり、同一の結果が得られるものと推察された。また、測定原理の異なる容量法との比較についても今後の課題と思われた。

文 献

- 1) 第15改正日本薬局方, 厚生労働省 (2006).
- 2) USP31, The United States Pharmacopeia, The United States Pharmacopeial Convention (2007).
- 3) EP 提案ドラフト-Stage 3 (2005), EP 提案ドラフト-Stage 4 (2007).
- 4) Ashizawa, K., Uchikawa, K., Hattori, T., Ishibashi, Y., Sato, T. and Miyake, Y.: *J. Pharm. Sci.*, 78, 893-899 (1989).
- 5) 米持悦生, 山本恵司: *Pharm Tech Japan*, 12, 1235-1241 (1996).
- 6) 芦澤一英: *Pharm Tech Japan*, 13, 2165-2178 (2002).
- 7) 芦澤一英: 結晶多形現象と晶析の科学, 丸善 (2002).
- 8) 直野博光, 白曼雅子, 塩野忠利: *Pharm Tech Japan*, 12, 235-244 (1996).
- 9) 直野博光: 粉体工学会誌, 28, 34-39 (1991).
- 10) Nyqvist, H.: *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, 4(2), 47-48 (1983).
- 11) Jowitt, R. and Wagstaffe, P. J.: Community Bureau of Reference, EUR 12429EN.
- 12) Stokes, R. H. and Robinson, R. A.: *Ind. Eng. Chem.*, 41(1949), 2013.
- 13) 材料と水分ハンドブック, 高分子学会, 共立出版, p. 240-258 (1968).
- 14) 芦澤一英: *Pharm Tech Japan*, 18, 716 (2002).
- 15) 芦澤一英: 第10回固形製剤処方研究会シンポジウム講演要旨集, 東京, 千代田区公会堂, 11月28日, p. 17-50 (2000).
- 16) Brittain, H. G. editor, Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Marcel Dekker: New York (1999).
- 17) Braimer, D. D., editor, Towards Better Safety of Drugs and Pharmaceutical Products.
- 18) Elsevier/North-Holland Biomedical Press (1980).
- 19) Office of the Federal Register. Q6A-Specifications. Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and drug products: Chemical substances. Federal Register, Vol. 62. Washington, DC: Office of the Federal Register (1997), 62889-62910.
- 20) Khankari, R. K., Chen, L., Grant, D. J. W.: *J. Pharm. Sci.* 87(1998), 1052-1071.
- 21) Saleki-Gerhardt, A., Zografi, G.: *Pharm. Res.* 11(1994), 1166-1173.
- 22) Buckton, G., Darcy, P.: *International Journal of Pharmaceutics*, 179(1999), 265-275.

レーザー回折・散乱法を用いた粒子径測定に関する基礎的検討
—湿式分散法における測定条件及び粒子特性が粒子径分布に及ぼす影響—

松田 芳久*¹, 木下 健*², 森 康維*³,
芦澤 一英*⁴, 柘植 英哉*⁵, 寺岡 麗子*¹

(受付：平成19年11月15日，受理：平成20年6月23日)

緒 言

医薬品原薬や製剤用添加剤の大多数は固体状であるが、これらの粉体物性（粒子径、粒子径分布、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、製剤のバイオアベイラビリティにも影響を及ぼす場合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、薬局方においても合理的かつ科学的妥当性に基づいた粉体物性評価法の確立を目指した国際調和の必要性が認識され、JP、USP及びEPの三極間で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、日局でも調和原案について審議が重ねられてきた結果、緊要な測定法として、粒子径測定法のうち光学顕微鏡法及びふるい分け法^{1,2)}、比表面積測定法^{3,4)}、かさ密度及びタップ密度測定法⁵⁾、粒子密度測定法、粉体の流動性について調和が順次完了し、薬局方に取り込まれるか、又は予定されている。

ところで、粉体物性は個々の粒子に関係する1次物性と、これらの粒子集合体が示す2次物性に分けられるが、前者に関係する物性の中で最も基本的で重要なものは、粒子径と粒子径分布である。なぜならば、これらの物性のいかに2次物性である流動性や充てん性に直接に関係し、最終的には固形製剤の質量偏差や製剤中の有効成分の含量均一性にも影響を及ぼすことがあるからである。粉体工学の分野

ではこれまで多数の粒子径測定法が利用されており、これらの中で光学顕微鏡法は粒子の形状や表面状態を直接に観察できるので、工業分野を問わず広範囲に利用されている。しかし、この方法は個々の粒子の観察には適していても、本法によって粒子径分布を測定する場合には凝集粒子の取扱いや測定粒子数とデータの信頼性の関係等、多くの難点を有していることは否めない。最近では画像処理装置を利用した測定法が用いられているが、一般的な粒子径分布測定法としては限界があると考えられる。一方、ふるい分け法は比較的大きい粒子又は粒剤の粒子径分布を簡便に測定する方法として製薬企業においても汎用されているが、本法についても凝集性粒子の取扱いや測定法としての正確さにおいていくつかの問題点がある。

これらの測定法に対して、最近ではレーザー回折・散乱法を利用した粒子径測定法が汎用されており、局方の国際調和の場においてもEPから「レーザー回折法による粒子径測定法」が提案され、2007年10月に調和が完了した。本法は単色性と干渉性に優れたレーザー光源を利用した粒子の光散乱現象に基づく測定法であるが、高性能なパーソナルコンピュータや最適に設計された高感度センサーの利用と相まって、操作が容易で、極めて迅速かつ再現性の高い粒子径測定が行える種々の装置が各メーカーから市販されている。本法に関しては、これまでに

*¹ 神戸薬科大学製剤学研究室 神戸市東灘区本山北町4-19-1 (〒658-8558)

*² ㈱島津製作所分析計測事業部応用技術部 京都市中京区西ノ京桑原町1 (〒604-8511)

*³ 同志社大学工学部物質化学工学科 京田辺市多々羅都谷1-3 (〒610-0394)

*⁴ 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部 世田谷区上用賀1-18-1 (〒158-0098)

*⁵ 第一三共㈱信頼性保証本部 中央区日本橋本町3-5-1 (〒108-8426)

粒子形状^{6,11)}、粒子屈折率^{7,11)}などの粉体物性や測定時の粒子濃度^{8,9,11)}が測定結果に及ぼす影響、適正屈折率パラメータ決定用評価関数の検討¹²⁾、更には他の測定法との比較¹⁰⁾等が検討されている。しかし、本法は測定原理面では確かにほぼ確立されているものの、装置構成や内部演算アルゴリズムが異なると、同一試料であっても測定結果が異なることがある。また、ハードウェアについては各メーカー独自の設計に基づいたブラックボックスの状態にあるため、装置を正しく使用し、測定結果を正確に判断するにあたっては、必要な注意事項を確認しておかねばならないことも指摘されている。

このような状況の中で、医薬品分野では同一の粉体試料を対象として異なった機種を用いて得られた結果の比較については、著者らの知る限り過去に1例¹³⁾があるのみであり、未だ十分な検討がなされているとはいえない。また、この調査時点から既に10年以上が経過した現在では、各社の製品にはかなりの改善と性能向上がみられている。このような現状を鑑みて、著者らは最近の装置による測定結果に関する問題点を改めて明らかにしておく必要があると考え、湿式分散法により2種類の共通試料の粒子径分布を測定し、機種間の結果を比較・検討した。なお、前記の文献¹³⁾では、測定は装置のユーザーである製薬メーカーの担当者によるものであったが、今回は一層の厳密さを求めるために、装置の特性を十分に把握している各々の装置メーカーの技術者による測定結果を期待した。

一方、レーザー回折・散乱法は粉体の種々の物性の影響を受けにくい測定法ではあるが、粒子によるレーザー光の散乱現象には特に粒子屈折率が深く関係しているため、適正でない屈折率の数値を用いて測定(計算)すると、粒子径の測定結果に重大な誤りを招くことになる。したがって、その誤差の度合いを明確にしておく必要があると思われる。そこで本報では前半部における機種間の測定結果の比較に加えて、後半部では試料の前処理条件が結果に及ぼす影響、更に適正な屈折率を選択するための指針を得るために、粒子屈折率の影響についても検討した。

実験方法

1. 試料

試料として、以下の2種類の試料を測定用試料と

して用いた。

a. 日本薬局方タルク(日興製薬株, Lot No. 532, 260)

b. 日本薬局方沈降炭酸カルシウム(株小西利七商店, Lot No. 120, 205)

なお、日局15によれば、いずれの試料も微細な結晶性の粉末で、かつ水にほとんど溶けないが、後者は二酸化炭素が存在すると溶解性が増すとされている。また、粒子屈折率及び粒子密度は、文献¹⁴⁾に基づけば、それぞれ1.54~1.59(ナトリウムD線)及び2.7~2.8 g/cm³(いずれもタルク)、1.59及び2.7 g/cm³(いずれも沈降炭酸カルシウム)である。

2. 試料の前処理法

前項の共通試料を測定する際には、(株)日本粉体工業技術協会計装測定分科会 検定用粒子検討小委員会との共同研究により、測定時における以下の標準的な試料前処理法を設定した。

1) 分散媒

分散剤としてヘキサメタリン酸ナトリウムを用い、これを蒸留水に0.2 wt%濃度となるように溶解させた水溶液を分散媒として使用した。

2) 試料母液の調製法

沈降炭酸カルシウムについては、50~100 mLビーカーに約1.5 gの試料を入れ、上記の分散媒を約50 mL加えた後、100 Wの超音波バス中でスパチュラ又はガラス棒で常に攪拌しながら、3分間超音波を照射したものを試料母液とした。

タルクについては、50~100 mLビーカーに約1 gの試料を入れ、これに家庭用中性洗剤3滴と極少量(試料全体がぬれる程度)の分散媒を加えて全体をよくなじませ、更に分散媒を約50 mL加えた後、100 Wの超音波バス中でスパチュラ又はガラス棒で常に攪拌しながら、3分間超音波を照射したものを試料母液とした。

3) 装置への試料母液の投入

あらかじめ装置の暖気運転を行っておき、測定系内に分散媒を循環させた状態でブランク測定を行った。ブランク測定の後、装置の試料分散槽にその装置の適正濃度になるまで試料母液を注入した。注入操作に当たっては、試料母液を常に攪拌しながら操作し、試料母液中で粒子の偏析が起こらないように

注意した。なお、測定操作はそれぞれの装置で定められた方法による。

また、沈降炭酸カルシウムについて、試料の前処理法と粒子屈折率の影響を検討した際には、試料母液は前記共通試料の場合に準じて調製したが、操作手順は以下の方法による。

- ① 50 mL ビーカー内に試料約 1 g をとり、分散媒約 50 mL を加える。
- ② このビーカーを超音波槽に入れ、3 分間超音波照射する。
- ③ 装置本体に蒸留水を 250 mL 注入し、測定部本体のフローセルとの間で循環させ、ブランク測定を行う。
- ④ 超音波処理済みの試料母液をマグネチック・スターラーで攪拌しながらピペットで 5 mL 採取し、装置の試料投入部に注入する。
- ⑤ 循環系内の試料濃度が均一になった時点で測定を開始し、以後、30 秒ごとに 6 回測定を行い、データを保存する。

3. 測定装置

今回使用した 8 種類の測定装置のメーカー名と機種名は、以下のとおりである (50 音順)。

- ・シスメックス(株) マスターサイザー 2000
- ・(株)島津製作所 SALD-2100
- ・(株)セイシン企業 LMS-3000
- ・日機装(株) MICROTRAC MT3300
- ・(株)日本レーザー HELOS & RODOS
(分散ユニット: QUIXEL)
- ・(株)ニューメタル エンド ケミカル
コーポレーション CILAS1064 Liquid
- ・ベックマン・コールター(株)
LS1 3320
- ・(株)堀場製作所 LA-920

なお、沈降炭酸カルシウムを用いて試料の前処理法と粒子屈折率の影響を検討する場合には、測定機種はレーザー回折式粒度分布測定装置 (SALD-2200, (株)島津製作所) のみを用いた。本装置の基本的な仕様は、以下のとおりである。

- ・測定原理: レーザー回折・散乱法
- ・測定範囲: 0.03~1000 μm
- ・使用光源: 半導体レーザー (680 nm)

4. 測定

前述の試料を装置メーカー 8 社に送付し、同一の前処理法による測定を依頼した。本法に基づく装置メーカーは上記の 8 社以外にも 2, 3 社があるが、国内で使用されている装置の 90% 以上はこれら 8 社で占められている。Table 1 に各社の測定条件を示す。なお、表中において複素数の形で表された粒子屈折率の中で、実数部は通常の意味 (スネルの法則で定義される幾何学的な意味) での屈折率であり、虚数部は物質内部での光の減衰の程度を表す項である。また、次項での測定結果の比較においては、公正を期するためにメーカー名は付さずに A 社~H 社とした。なお、今回の測定は湿式分散法によって行ったが、この方法はレーザー回折・散乱法による粒子径測定法としては最も一般的な方法である。

結果と考察

1. 粒子径分布曲線の形状

1.1 タルク

Fig. 1 にタルクに関して得られた粒度分布曲線 (以後、粒子径分布に関係する図は全て粒子径範囲を 1~100 μm としている) を示す。また、この曲線から得られた積算ふるい下 10%, 50% 及び 90% 径とこれらの平均値及び標準偏差, 変動係数の値を Table 2 に示す。D 社 (最上の曲線) 及び E 社 (最下の曲線) の結果を除けば、残りの 6 曲線は互いによく近接しており、機種間のばらつきは少ないといえる。特に積算ふるい下 30% 以上ではこの傾向は顕著であり、変動係数は 9% 程度であった。このことは 100 μm 付近の粒子も滞留することなく検出部に送られていることを示唆しており、検出系及び懸濁液循環系を含めたシステム全体が良好に作動しているといえる。ただし、今回の粒子密度は 3.0 g/cm³ 以下であり、比較的輸送しやすい条件であったことも結果に影響したものと思われる。一方、積算ふるい下 30% 以下の微粒子側で、特に粒子屈折率の影響を考慮しなければならない 10 μm 以下の領域ではばらつきがやや大きくなったが、これは機種による粒子屈折率の取扱いの違いによるものと思われる。なお、D 社についてはいずれの試料も他機種より小粒子側に偏った粒子径分布を示した。この原因としては、試料の分散法や循環法によるのではなく、測定条件の設定の誤り、あるいは装置の設計バ

Table 1 各社の測定条件

会社 記号	タルク			沈降炭酸カルシウム		
	分散媒 (特記事項)	分散方法	粒子屈折率	分散媒 (特記事項)	分散方法	粒子屈折率
A		超音波バス 150W/3分	1.67 - 0 <i>i</i>		超音波バス 150W/3分	1.67 - 0 <i>i</i>
B		超音波バス90W/3分, 内蔵超音波40W/1分	1.56 - 0 <i>i</i>		超音波バス90W/3分, 内蔵超音波40W/1分	1.59 - 0 <i>i</i>
C		超音波バス170W/3分	1.59 - 0 <i>i</i>		超音波バス170W/3分	1.59 - 0 <i>i</i>
D	注1	超音波バス 100W/3分	1.59 - 0 <i>i</i>		超音波バス 100W/3分	1.59 - 0 <i>i</i>
E		超音波バス80W/3分	1.54 - 0.1 <i>i</i>	注4	内蔵超音波バス80W/1分	1.59 - 0.1 <i>i</i>
F	注2	超音波バス100W/3分, スプーンによる手攪拌	1.70 - 0.05 <i>i</i>		超音波バス100W/3分, スプーンによる手攪拌	1.70 - 0.01 <i>i</i>
G	注3	内蔵超音波40W/3分	1.54 - 0 <i>i</i>		内蔵超音波40W/3分	1.59 - 0 <i>i</i>
H		超音波バス 100W/3分	1.60 - 0 <i>i</i>		超音波バス 100W/3分	1.60 - 0 <i>i</i>

* 分散媒は、蒸留水にヘキサメタリン酸ナトリウムを 0.2wt%の濃度で溶解させた水溶液とした。

注1) 分散媒+家庭用中性洗剤3滴/50mL

注2) 分散媒+家庭用中性洗剤

注3) 分散媒+極微量の界面活性剤

注4) 分散媒+界面活性剤1滴

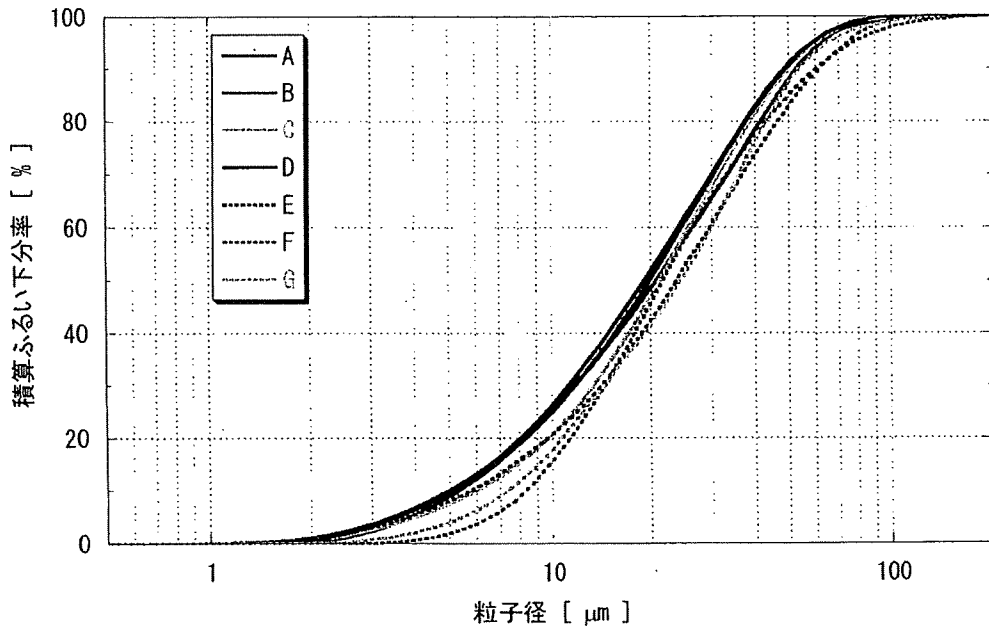


Fig. 1 タルクの積算ふるい下分布曲線 (A~G: 会社記号)

Table 2 沈降炭酸カルシウムの積算ふるい下 10%, 50%, 90%径

会社 記号	タルク			沈降炭酸カルシウム		
	10%径 [μm]	50%径 [μm]	90%径 [μm]	10%径 [μm]	50%径 [μm]	90%径 [μm]
A	5.3	20.7	52.8	4.4	17.9	37.2
B	5.0	19.9	48.7	2.7	17.2	34.4
C	6.1	21.1	50.2	6.5	17.8	37.0
D	5.1	19.1	48.7	7.4	18.0	34.4
E	8.3	22.1	60.7	9.7	19.6	34.7
F	5.8	23.8	61.7	6.2	20.7	40.1
G	7.3	25.0	53.5	5.2	20.5	37.8
H	4.8	22.0	52.9	1.5	17.5	40.2
平均値± 標準偏差	6.0±1.2	21.7±2.0	53.7±5.0	5.5±2.6	18.7±1.4	37.0±2.4
変動係数(%)	20.0	9.2	9.3	47.3	7.5	6.5

ラメータと試料物性が合っていないことも考えられる。また E 社のデータについては、粒子屈折率の取扱いの問題とデータ処理にも原因があったのではないかと思われる。

1.2 沈降炭酸カルシウム

Fig. 2 に沈降炭酸カルシウムに関して得られた粒度分布曲線を示す。積算ふるい下 30%以上の領域では、D 社（下から 2 番目の曲線）の結果を除けば機種間のばらつきは少なく（変動係数は約 7%）、

許容範囲内であると考えられた。このことから、タルクの場合と同様にシステム全体は良好に作動しているとみなしてよい。しかし、積算ふるい下 30%以下では、ばらつきはタルクの場合より大きくなり、変動係数もタルクの場合の 2 倍を超えるものであった。本試料の場合、タルクに比べて微粒子が多かったことが測定時に観察されており、各社の前処理条件の微妙な差異や屈折率取扱いの際の差異がより顕著に現れたものと思われる。

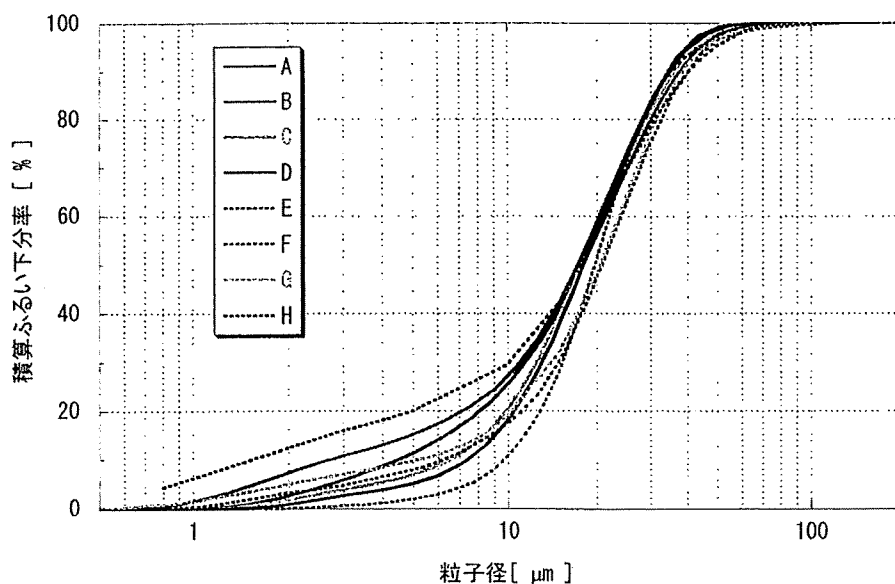


Fig. 2 沈降炭酸カルシウムの積算ふるい下分布曲線 (A~H: 会社記号)

このように上記D社及びE社の結果を除くと、いずれの試料についても積算ふるい下30%以上では機種間のばらつきは少なかったといえるが、その反面では分布曲線の形状は機種間で微妙な相違が認められた。これは回折・散乱光から粒子径分布を計算する際のソフトウェアの違い、使用したレーザー光線の波長、回折・散乱光センサーの数、感度、配置及び形状などのハードウェアの違いに起因しているものと考えられる。機種間やメーカー間でこれらを統一することは難しいので、得られた粒子径分布曲線の形状の差異、すなわち粒子径分布の相違は避けがたく、ある程度のばらつきは許容しなければならないと思われる。

2. 粒子屈折率の取扱い

粒子屈折率の取扱いについては、メーカー間で大きな違いが認められた。今回の共通試料については、前述のようにあらかじめ各メーカーに参考値として文献¹⁴⁾に記載されている数値(2.1 試料の項参照)を提示した。結果的にはこの値をそのまま使用したメーカーと、独自に適正屈折率を設定したメーカーがあった(Table 1)。なお、この参考値はあくまでも純粋に屈折率を測定したものであり、粒子形状や使用したレーザー光の波長は考慮されていない。したがって、本来この屈折率を使用することには問題があるはずであるが、試験結果では8社間に大きな相違はなかった。この理由の一つとして、今回の試料は粒子屈折率の影響を比較的受けにくい領域($>10\mu\text{m}$)の粒子を多く含んでいたことが挙げられる。更に参考値をそのまま使用した機種のデータは屈折率にあまり敏感に反応しなかったことも考えられる。逆にいえば、独自の屈折率を使用した機種は、データに屈折率の影響が出やすいことも考えられる。このことは、前者は安定したデータが得られるものの、粒子径分布の微妙な差異は検出できない恐れがあることを示唆している。一方、後者は屈折率の影響を受けやすいので、測定条件の設定等においてある程度の知識や熟練が必要であることを示している。

以上の結果から、今回の共通試料を用いた測定結果では、一部において試料の前処理法の違いによる差異が出ている可能性もあるが、熟練者が測定すると機種間のばらつきは予想以上に小さかった。した

がって、今回得られた機種間のデータの差異は、これら装置の通常の使用状態で認められる許容範囲内であるといつてよい。

ところで、緒言の項で既に述べたように、本測定法は日局では一般試験法としてではなく[参考情報]として収載されている。芦澤ら¹³⁾は本法による測定者間のデータのばらつきを縮小するためには、試料の分散法をできるだけ統一することが望ましいと指摘しているが、試料量、分散装置(超音波槽など)の種類や分散時間により分散状態は異なり、分散条件の規格・統一化は困難である。このように、レーザー回折・散乱法は測定結果に影響を及ぼす因子が極めて多く、試験条件を厳密に設定しにくいことが、本測定法を日局一般試験法として取り込みにくいものにしていていると考えている。

3. 分散媒の違いによる沈降炭酸カルシウムの粒子径分布の経時変化

3.1 分散媒にヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液を用いた場合]

Fig. 3に沈降炭酸カルシウムの粒子径分布曲線の経時変化を示す。なお、粒子屈折率は $1.70-0.20i$ に設定した。Fig. 3よりメジアン径は測定回数が増加する(すなわち、分散液の循環時間が延長する)につれて粗粒子側へシフトした。また粒子径分布を全体的に見ると微粒子領域の分布量が減少したことが顕著に示されている。このような現象は、循環中に試料粒子が分散媒に徐々に溶解し、微粒子の粒子量が減少したことを示唆している。また、試料中に存在する粒子は、通常は微粒子から先に溶解していくので、結果的に粒子径分布は時間の経過と共に粗粒子側へシフトしていったものと思われる。このような傾向を確認するために、循環による試料粒子の経時変化を、光強度分布の変化として見てみると、循環時間の経過に伴って散乱光強度と吸光度の顕著な低下が起こっていることが分かる(Fig.4)。これは粒子量の減少、すなわち、溶解による試料粒子の一部消失を端的に示している。もし、微粒子の溶解ではなく凝集が起こっているとすると、光強度分布のうち、光軸の中心に近い順に付したセンサ素子番号の大きい領域では強度低下(微粒子の減少)が起こり、センサ素子番号の小さい領域で強度上昇(粗粒子の増加又は生成)が起こる。このケースで

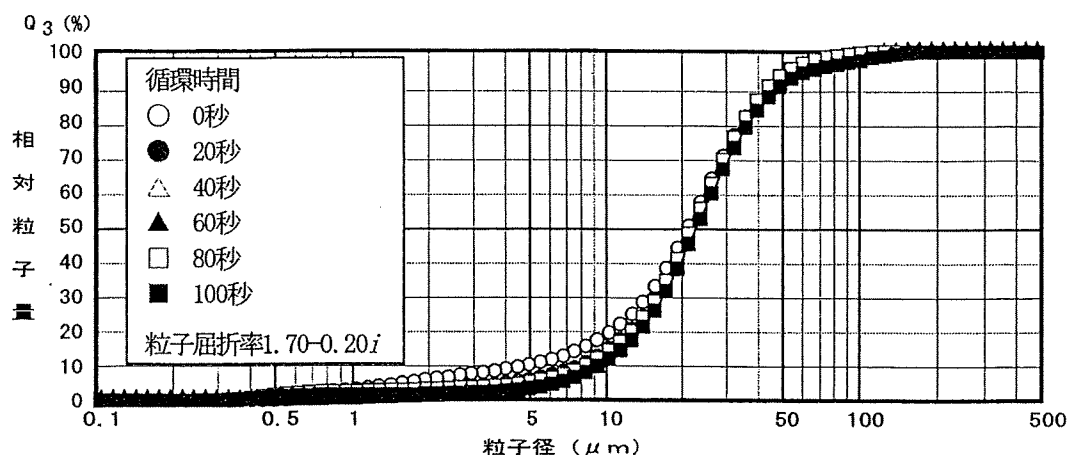


Fig. 3 ヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液中での沈降炭酸カルシウムの粒子径分布の経時変化

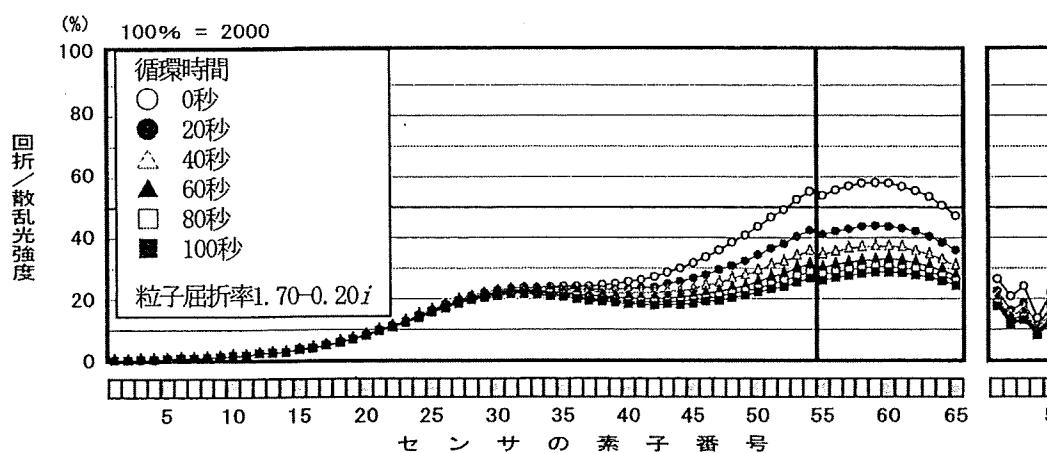


Fig. 4 ヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液中での沈降炭酸カルシウムの光強度分布の経時変化

は、センサ素子番号の小さい領域で強度上昇は見られないので、粒子径分布の変化は、微粒子の凝集ではなく溶解によるものであることがわかる。これらの結果から、難溶性医薬品であっても沈降炭酸カルシウムと同程度の溶解度を示す場合には、有機、無機医薬品のいかなを問わず、測定中に粒子径分布が変化することを強く示唆している。したがって、このような医薬品の粒子径測定にあたっては、試料の前処理条件や装置内での循環時間の設定には十分に注意する必要がある。

3.2 分散媒に蒸留水を用いた場合

Fig. 5 に沈降炭酸カルシウムの粒子径分布曲線の経時変化を示す。この手順変更の目的は、分散剤として用いたヘキサメタリン酸ナトリウムの添加濃度を低下させることにあり、この操作によって測定

時の分散剤濃度は最初の場合の約 1/60 に低下することになる。分散媒をヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液から蒸留水に変更することにより、試料母液を装置に注入した直後には粒子の溶解はほとんど起こらないため、散乱光強度の低下もほとんど起こらない。そのため、試料母液の注入量をそのままにしておくと散乱光強度が高くなりすぎてしまうので、注入量を 5 mL から 4 mL に変更した。Fig. 6 に Fig. 4 の場合と同様に、粒子の光強度分布曲線の経時変化を示す。Fig. 5 及び 6 のいずれの結果においても、0.2 wt%ヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液を用いた場合のような有意な経時変化は認められなかった。これは試料母液を装置の投入部に注入した時点で測定時の分散剤濃度が低下したことによって分散媒に対する沈降炭酸カルシウムの溶解度が低

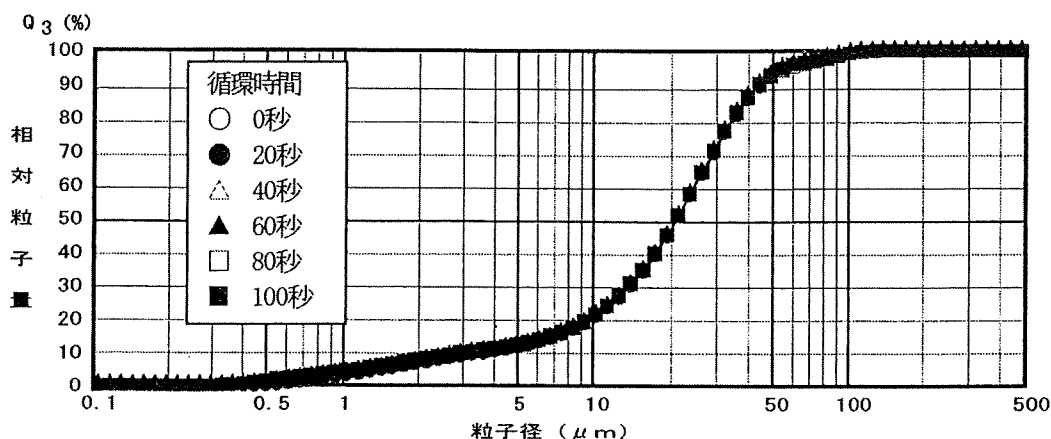


Fig. 5 蒸留水中での沈降炭酸カルシウムの粒子径分布の経時変化

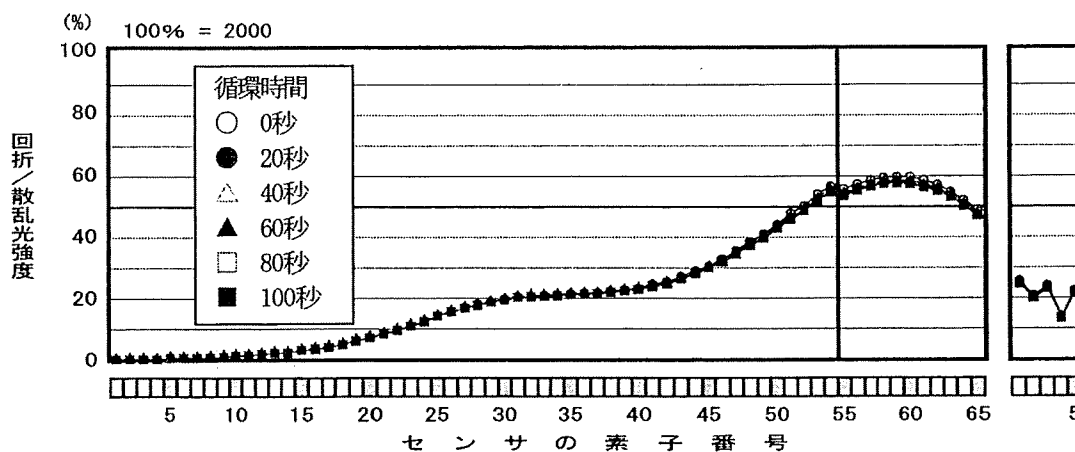


Fig. 6 蒸留水中での沈降炭酸カルシウムの光強度分布の経時変化

下し、このために粒子径分布の経時的変化がほぼ完全に抑制されたためであると考えられる。すなわち、0.2 wt%ヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液は弱アルカリ性 (pH 7.25) であったので、沈降炭酸カルシウムの若干の溶解がみられたのに対して、蒸留水 (pH 7.0) を用いた場合には液性が酸性側へシフトすることによって溶解度が低下したものと考えられる。したがって、分散媒に対する試料の溶解を防止して粒子径分布の経時的変化を抑制するためには、分散剤濃度をできるだけ低下させることが有効であると考えられる。

4. 前処理時の試料濃度の影響

実験項における試料の前処理法 2. 3) の①において、沈降炭酸カルシウム量を 0.5 g (試料濃度と

して 1/2) とし、他の手順は全く同じにして試料分散液を調製した。この液を用いて、その他の操作手順は全く同じにして粒子径分布を測定した。ただし、装置内における試料分散液注入時の初期濃度をそろえるために、注入液量は 8 mL とした。Fig. 5 の結果と併せて Fig. 7 に粒子径分布の経時的変化を、また Fig. 8 に粒子の光強度分布の経時的変化を示す。Fig. 5 と同様に、0.2 wt%ヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液を分散液とした場合のような、試料粒子の溶解に起因する粒子径分布と光強度分布における明白な経時変化は認められなかったが、それでも若干の変化は認められた。これは Fig. 5 の場合と対比して考えると、分散剤濃度が 2 倍になっていたことが主な原因と考えられる。ただし、6 回目 (試料分散液注入 2 分 30 秒後) の測定結果は、Fig.

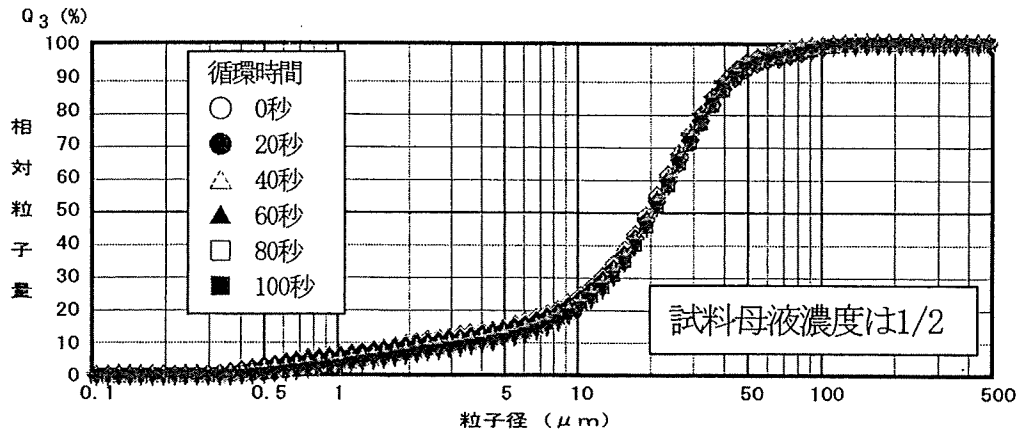


Fig. 7 蒸留水中での沈降炭酸カルシウムの粒子径分布の経時変化（試料濃度を半量に減量した場合）

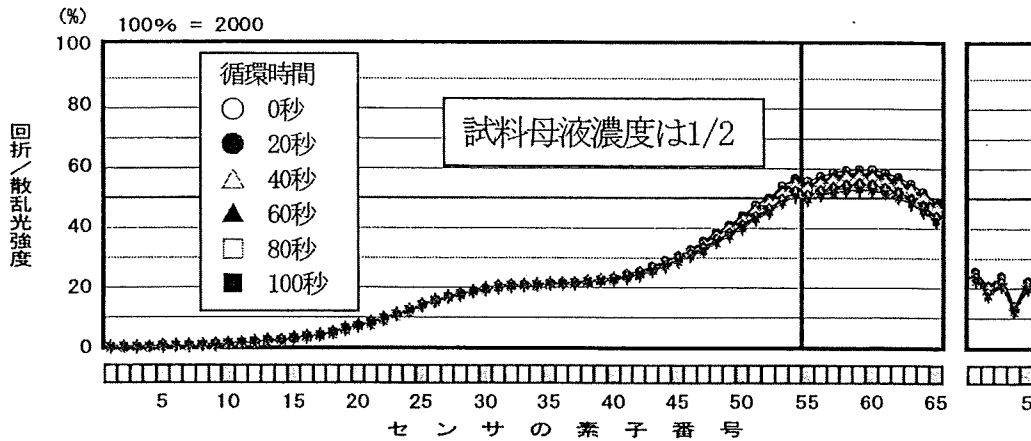


Fig. 8 蒸留水中での沈降炭酸カルシウムの光強度分布の経時変化（試料濃度を半量に減量した場合）

5の結果も Fig. 7の結果もほぼ同様となっていた。以上の結果から、測定時の分散液として0.2 wt%ヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液の代わりに蒸留水を用いた場合には、前処理時の試料濃度は測定結果に有意な影響を与えていないことが分かる。すなわち、前処理時のヘキサメタリン酸ナトリウム濃度と試料濃度の間には、ある程度の許容範囲があるといえる。

5. 適正な粒子屈折率の選択に関する検討

レーザー回折・散乱法は、粉体粒子群にレーザー光を照射し、粒子群によって散乱された光の角度に対する強度分布を計測し、これが粒子径分布によって変化することを利用して粒子径分布を測定する方法である。しかし、散乱光の強度分布に影響を与え

るパラメータは粒子径だけではなく、もう一つのパラメータとして周囲の媒体に対する粒子の相対屈折率が存在する。これはレーザー回折・散乱法の基礎理論の一つである Mie の散乱理論式の中に屈折率がパラメータとして組み込まれていることによる。しかし、現実問題としては、粒子の屈折率は不明であることが多く、更に Mie の散乱理論中で取り扱われる屈折率は複素屈折率であるため、この点からも適正な屈折率値を探索するのは容易ではない。けれども、適正な屈折率値を探索するための経験的なものはいくつか知られており、その代表的なものとして JFCC の方法^{15,16)}がある。

5.1 沈降炭酸カルシウム

沈降炭酸カルシウムについて、屈折率パラメータを種々変更した場合の粒子径分布の計算結果を