

Fig. 9に示す。ただし、ここでは虚数部を $0.01i$ に固定している。なお、粒子径分布の再計算に使用したデータは、溶解の影響を少なくするために、Fig. 5で用いたものを採用している。JFCCの方法^{15,16)}によれば、この中での最適粒子屈折率パラメータは積算ふるい下10%粒子径が最大となる $1.75-0.10i$ ということになる。実際には、虚数部を0としたときの方が10%粒子径はより大きくなるが、一般的な傾向として虚数部が0の場合には、わずかな外乱による光強度分布の微小な差異でも大きく拡大されてしまうことがあるので、ここでは虚数部を $0.01i$ とした。なお、ここで述べた外乱とは、例えば試料注入量のブレによる試料濃度のわずかな変化であったり、分散処理のわずかな違いや溶解によるわずかな粒子径分布の変化などを指している。

Fig. 3に示した沈降炭酸カルシウムの溶解に伴う粒子径分布の変化のデータについて、粒子屈折率パラメータを $1.75-0.01i$ に変更して再計算した(Fig. 10)。この結果、粒子屈折率を変更することによって粒子径分布の数値そのものは変化したものの、分布曲線のうち微粒子領域の積算分布率が徐々に減少していく傾向に変化はなく、同様の現象を示す光強度分布との整合性も保持されている。すなわち、屈折率の変更によるデータ解析上の致命的な問題は起こっていないといえる。

5.2 タルク

タルクについて、粒子屈折率パラメータを種々変化させた場合の粒子径分布の計算結果をFig. 11に示す。ただし、ここでは沈降炭酸カルシウムと同様に虚数部を $0.01i$ に固定している。JFCCの方法に

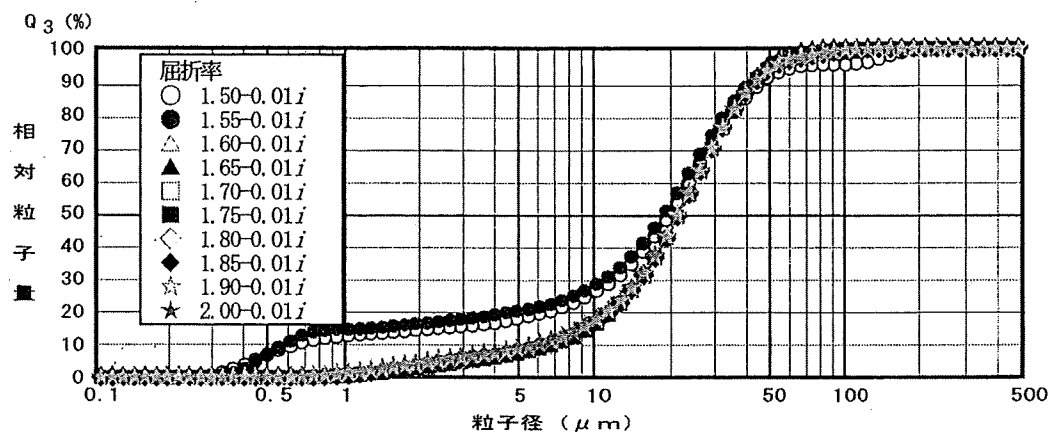


Fig. 9 沈降炭酸カルシウムの粒子径分布に及ぼす粒子屈折率の影響

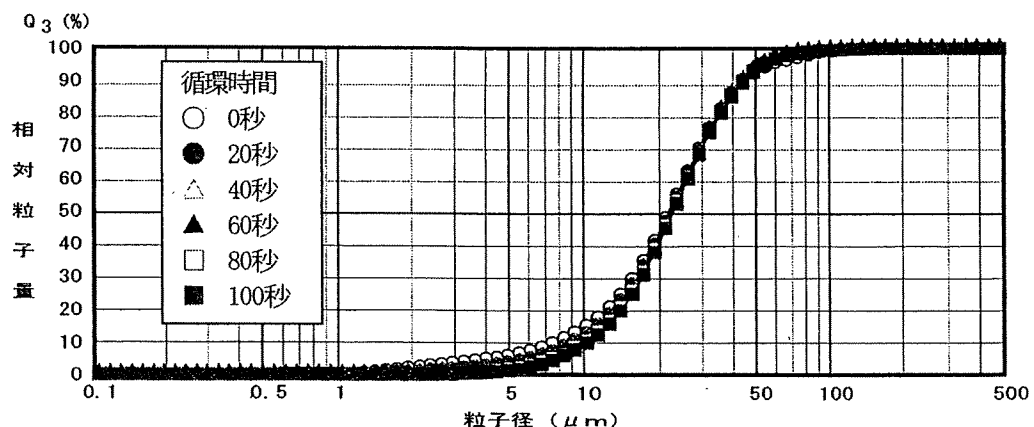


Fig. 10 粒子屈折率を $1.75-0.10i$ に設定した時の沈降炭酸カルシウムの粒子径分布の経時変化

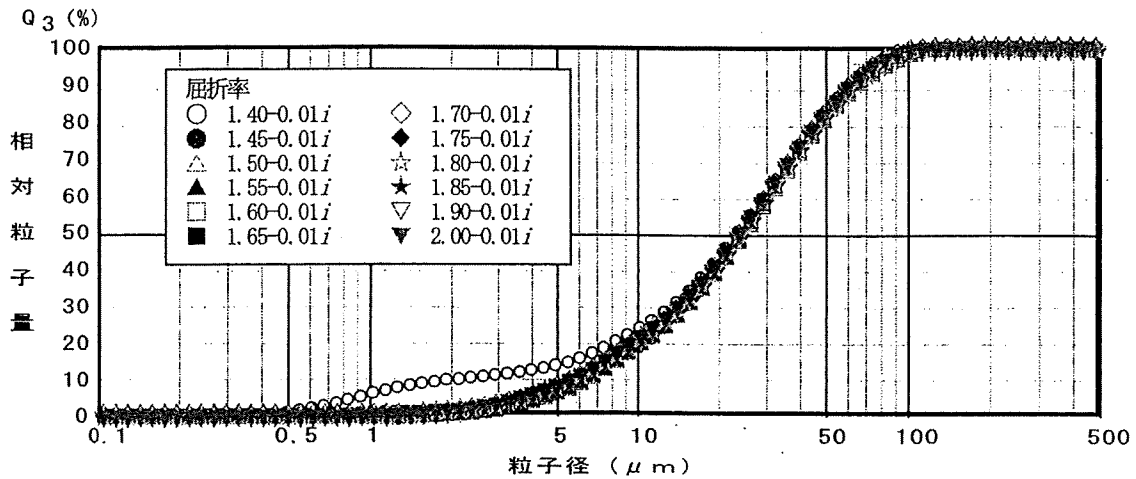


Fig. 11 タルクの粒子径分布に及ぼす粒子屈折率の影響

よれば、この中での最適粒子屈折率パラメータは10%粒子径が最大となる1.45-0.01*i*ということになる。Fig. 12には屈折率を1.45-0.01*i*に設定し、測定の繰り返し測定と再現性測定を行った結果を、Fig. 13には屈折率を1.50-0.01*i*に設定し、測定の繰り返し測定と再現性測定を行った結果を示す。

ここで、繰り返し測定とは、一度測定部に投入した試料について、測定系内を循環させたまま複数回の測定を行うことで、測定系内での試料懸濁液の経時変化を調べるためのものである。通常、繰り返し測定の結果の安定度を、分散媒と分散剤の組合せの測定対象試料に対する適正度の一つの評価基準としている。また再現性測定とは、一度測定した試料懸濁液を測定系内より排出し、系内を洗浄した後、新

たに試料懸濁液を投入して測定を行うことである。その結果によって、サンプリングの手法や試料調製方法の適正度を評価できる。

更に、屈折率パラメータとして適正でない数値が選択されている状況では、繰り返しや再現性測定の中での、わずかなデータの変動が必要以上に強調された結果として、本来存在すべきでない分布量（ゴーストピーク）が、分布曲線状に現われたり消えたりすることがある。

Fig. 12では、繰り返しと再現性測定した結果の中で、1 μm 近辺にゴーストピークが存在しているものがある。これは上で述べたように、屈折率が不適正であるために生じているものと考えられるので、このピークが現われない1.50-0.01*i*の方がより適

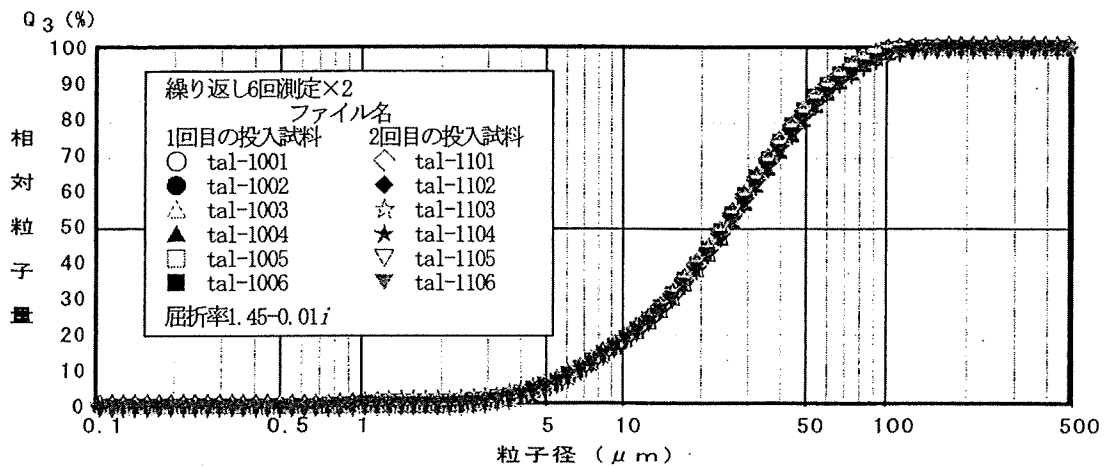


Fig. 12 粒子屈折率を1.45-0.01*i*に設定した時のタルクの粒子径分布（繰り返し6回測定×2）

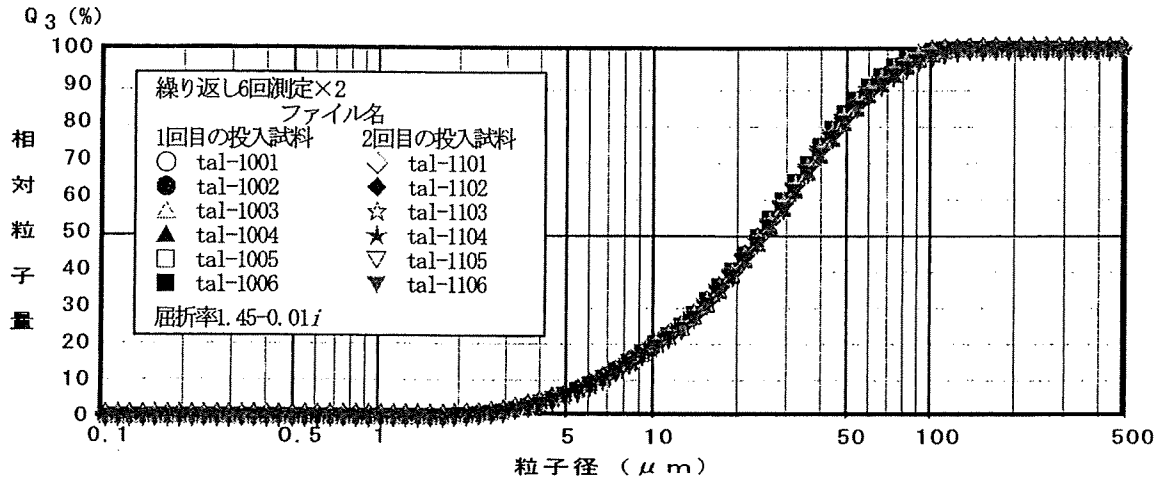


Fig. 13 粒子屈折率を 1.50~0.01*i* に設定した時のタルクの粒子径分布 (繰返し 6 回測定×2)

正な数値と考えられる (Fig. 13).

なお、沈降炭酸カルシウムについても同様のことがいえるが、JFCC の方法のみで完全に適正とみなされる粒子屈折率に到達することは困難である場合も多い。この方法は概略の適正值に到達するためには多くのケースで極めて有効であるが、最終の微調整部分では物質的な影響なども考慮して、測定の再現性や繰返し測定における安定性などの視点から決定していく必要があると思われる。

6. まとめ

8 種類の装置を用いて共通試料 (タルク及び沈降炭酸カルシウム) の粒子径分布測定を行った後、更にこれらのうちの 1 機種を用いて沈降炭酸カルシウムを対象として測定条件及び粒子屈折率が粒子径分布に及ぼす影響を検討した結果、以下の結論を得た。

1. いずれの試料についても、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く、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った。

2. 分散媒への粒子の溶解による粒子径分布曲線の経時的変化が認められた。したがって、再現性の良いデータを得るためには、予備実験等によって試料粒子の溶解現象が起こらないような測定条件 (分散剤濃度、分散時間等) を十分に注意して設定しておく必要がある。

3. 測定中に試料の溶解現象が抑制されるような分散媒を用いた場合には、試料濃度は粒子径分布曲

線には有意な影響を与えなかった。

4. 粒子屈折率を JFCC の方法により最適化する場合、最終の微調整のためには、試料の物性や測定時の再現性、繰返し測定時のデータの安定性などを考慮して適正值を選択する必要がある。

謝 辞

本研究の一部は平成 18 年度厚生労働科学研究補助金 (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) による。ここに記して謝意を表します。また、本研究に際して測定にご協力いただきましたシスメックス(株)、(株)島津製作所、(株)セイシン企業、日機装(株)、(株)日本レーザー、(株)ニューメタル エンド ケミカル コーポレーション、ベックマン・コールター(株)、(株)堀場製作所の各社に深謝いたします。

文 献

- 1) 松田芳久：医薬品研究, 29(6), 486-494 (1998).
- 2) 松田芳久, 綿野 哲：医薬品研究, 33(3), 231-238 (2002).
- 3) 松田芳久：薬局, 52, 1567-1569 (2001).
- 4) 山本恵司：医薬品研究, 32(1), 23-26 (2001).
- 5) 松田芳久：医薬品研究, 30(11), 559-562 (1999).
- 6) 稲葉敬三, 松本幹治：粉体工学会誌, 32, 722-729 (1995).
- 7) 木下 健：粉体工学会誌, 37, 354-361 (2000).
- 8) 木下 健：PHARM TECH JAPAN, 19, 1377-1388 (2003).

- 9) 稲葉敬三, 松本幹治: 粉体工学会誌, 34, 490-498 (1997).
- 10) 山下憲一, 河田憲男: 粉体工学会誌, 34, 528-535 (1997).
- 11) 早川 修, 椿 淳一郎: 粉体工学会誌, 35, 866-875 (1998).
- 12) 木下 健: 粉体工学会誌, 45, 104-109 (2008).
- 13) 芦澤一英, 外岡弘道, 板井 茂, 寺田勝英, 平野隆義, 伊藤裕二, 堀内幸生, 奥田秀毅, 清水直樹, 田村文造: 医薬品研究, 27(2), 68-76 (1996).
- 14) Kibbe A. H. Ed., "Handbook of Pharmaceutical Excipients 3rd Ed.", Pharmaceutical Press, 2000, pp. 56, 555.
- 15) 早川 修, 中平謙司, 椿 淳一郎: 粉体工学会誌, 30, 652-659 (1993).
- 16) 早川 修, 安田佳弘, 内藤牧男, 椿 淳一郎: 粉体工学会誌, 35, 796-803 (1998).

医薬品粉体の流動性測定における力学的試験法 (せん断セル法)の有用性評価

松田 芳久, 加藤 史恵, 寺岡 麗子*

(受付:平成19年11月16日, 受理:平成20年6月23日)

緒 言

固形製剤の製剤特性に関係する粉体物性のなかで、原薬や添加剤の流動性は製剤工程の円滑性、製錠時やカプセル充填時における臼やカプセル内への充填量のばらつきに伴う製剤の質量偏差や有効成分の含量均一性などに直接に影響を及ぼすため、これらの流動性をあらかじめ適切に把握しておくことは、製剤技術者にとっては必須の検討事項である。このような状況を背景として、薬局方の国際調和の流れの中で、2004年6月に「粉体の流動性」の調和が完了し、これに基づいて調和文書は日局15で新たに[参考情報]として取り込まれた。

ところで、粉体は不連続体であるため、液体の流動性の指標となる粘度のように、粉体の流動性を普遍のかつ一義的な物性値によって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、得られた結果の評価も当然異なる可能性がある。従来、流動性を表現するのに便宜的な基準として、①安息角¹⁾、②オリフィスからの流出速度及び③せん断試験が用いられている。国際調和文書においても、これら①～③の測定法が包含されている。しかし、これらの便宜的尺度は目的によってはそのまま利用することは可能であるが、他の場合には矛盾を生じ、一般性に欠けるとともに、適用範囲が限定されることがある。また、これらの測定法のうちで①と②は簡便に測定できるという利点を有している反面、関係する因子が多岐にわたるため、規格化は極めて困難である。これら2法に対して、③は調和文書中では“粉体の流動性をより完全かつ

正確に定義した評価法”として位置づけられている。本法は、せん断応力-せん断ひずみの関係を表す破壊包絡線、内部摩擦角、フローファンクション、流動度などを含む広範囲なパラメータが得られるときされており、更に本法では実験上のパラメータをより正確に制御できるので、流動特性を圧密荷重、時間、その他の環境条件の関数として測定することもできる。しかし、[参考情報]における3種の測定法(円筒型せん断セル法、環状型せん断セル法、平板型せん断セル法)の記述については、いずれも測定に影響を及ぼす因子や注意点が簡潔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ほとんど触れられていない。更に、せん断セル法による粉体の流動性評価法はこれまでに種々提案されている²⁻⁴⁾が、文献中にみられる大多数の例ではすべて自作の装置を用いての測定結果であり、国内で市販されている装置はごく少数である。

そこで、著者らはこれらの市販装置のうち1機種を用い、流動性を变化させた7種類の混合粉体を試料として、流動性評価におけるせん断セル法の有用性について検討した。

実験方法

1. 測定原理

1) 引張試験

水平引張2分割式粉体層付着測定器(後述)を用いて、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張り、粉体層を破断させた際の付着強度を引張破断強度(σ_T)として測定する。

* 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) セン断試験

平行平板型セン断試験器を用いて、固定板上に粉体層を平らになるように充てんし、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セン断力を測定する。このセルの特徴は、充てん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ことである。

2. 試料

日局バレイショテンブン (Lot: 2724 丸石製薬株) と軽質酸化マグネシウム (Lot: MAP 2025 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 wt%) でV型混合機により15分間混合することによって表面改質し、流動性の異なる2成分系混合試料を調製した。

3. 流動性の評価

1) 安息角の測定

前項の試料をロートを通して直径6cm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) を用いた。試料7gを25mL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ごとに沈下後のかさ体積を測定し、試料質量とかさ体積からかさ密度 (ρ_B) を算出した。測定はすべて3回ずつ行った。

3) セン断セル法

セン断試験装置 (パウダーベッドテスター PTHN-13BACW型 三協バイオテック株) を使用した。まず、前述の引張試験については水平2分割式引張強度測定用セルを用い、セル内に所定量の試料粉体を均一に充てんし、予圧密応力 70.3 g/cm^2 (6.889 kPa) で5分間予圧密した。なお、圧密とは、比較的小さい加圧力下における粒子の破壊を伴わない粉体のかさ体積減少挙動であるが、凝集性のない粒子を容器に充てんした場合には充てんした時

点においてほぼ最密充てん状態に達するのに対して、本研究で用いた2種類の試料のように付着・凝集性の強い粉体の場合には、容器への注入条件のわずかな変化によって充てん状態 (空隙率) が変化することがあり、かさ高い粉体層を形成するので加圧により圧密されやすく、充てん構造が変化しやすい。このため、本測定におけるように比較的大きい垂直応力をかける前に予め小さい加圧力で粉体層をある程度充てんしておくことによって充てん状態の平準化をはかる必要がある (予圧密)。圧密後、セル上部にある過剰分の粉体層をすり切り、過剰分の粉体質量からセル内に充てんされた粉体質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器の間に取付け、引張破断を行った。また、予圧密応力を3段階 ($5.891, 6.889, 7.842 \text{ kPa}$) に変化させて、予圧密応力が引張応力に及ぼす影響についても検討した。

一方、セン断試験ではセン断強度測定用セルに充てん用リングを載せ、粉体層の厚みが3mmとなるように試料粉体を充てんした後、リングを外し、可動板をセン断方向に沿って粉体層の上に静かに載せた。更にこの可動板上に錘を載せ、引張試験時と同じ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3段階 ($0.119, 0.399, 0.679 \text{ kPa}$) 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セン断応力を測定した。3回の測定値の平均値から破壊包絡線とモール円 (後述) を作成し、このデータから空隙率、セン断指数 (n)、付着強度 (C)、引張破断強度 (σ_T)、単軸崩壊応力 (f_c)、最大主応力 (σ_1) 及び流動度 (FI) を算出した (後述)。

結 果

1. 安息角

Fig. 1に混合試料の走査型電子顕微鏡写真の結果を示す。バレイショテンブンは平滑な表面をもつ概ね球形に近い粒子 (平均粒子径: $34.2 \mu\text{m}$) 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 (空気透過法によって求めた平均粒子径: $0.14 \mu\text{m}$) 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ダー

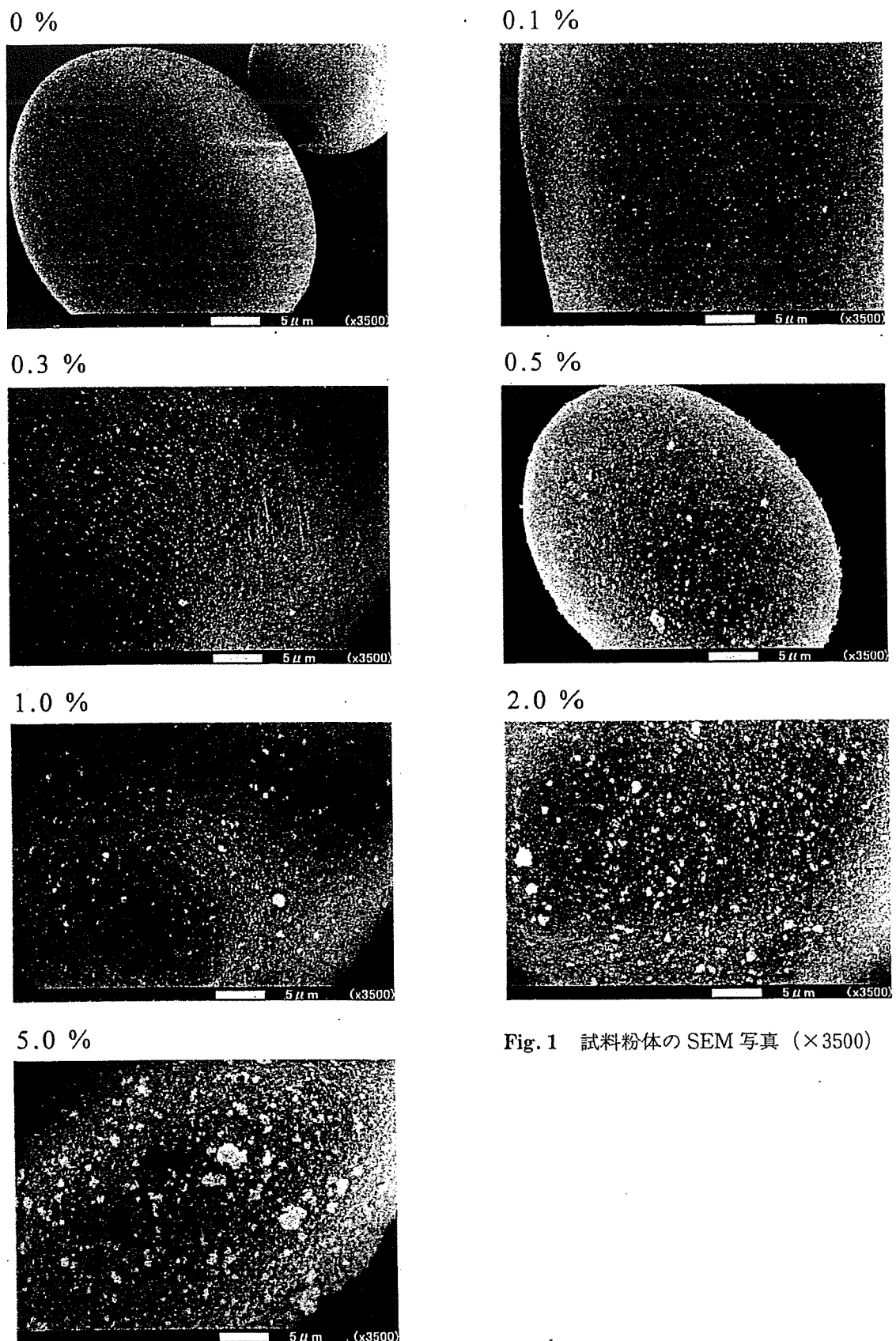


Fig. 1 試料粉体の SEM 写真 (×3500)

ド・ミックスチャー (ordered mixture) を形成した。ここでオーダド・ミックスチャー⁵⁾ (規則混合物) とは、異種粒子間で付着などの相互作用が強く、かつ粒子径が成分間で著しく異なる場合に、両者を混合することによって得られる混合物であり、凝集性のある微粒子が大粒子の表面上に均一に付着することによって表面状態が変化したものである。すなわち、Fig. 1において添加濃度が增大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加し、0.5~1.0%で表面全体が小粒子によってほぼ均一にコーティングされていることが確認された。しかし、この添加濃度以上では、コーティング層の上に凝集した酸化マグネシウムの2次粒子が新たに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%添加で極小値を示して流動性は最も良好となった。その後、添加濃度が增大するにつれて安息角は再び増加し、流動性が乏しくなった。これらの結果より、バレイショデンプンの流動性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。

2. せん断特性

Fig. 3に流動性が最も乏しかったバレイショデンプン

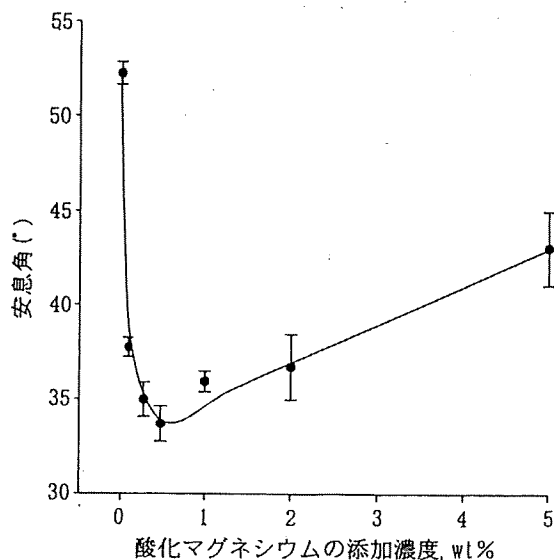


Fig. 2 混合試料の安息角

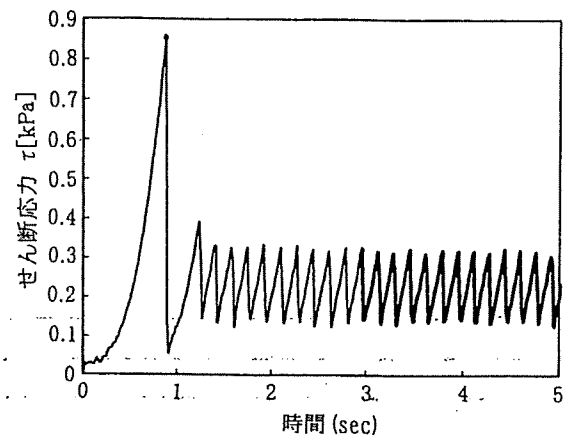


Fig. 3 バレイショデンプンのせん断特性

ン単独の場合のせん断試験の結果を示す。流動性に乏しい試料の場合には、この図にみられるように比較的大きい初期せん断応力 (最大せん断応力) に達してせん断された後は、せん断応力が急激に低下し、一定の増加-減少 (flip-flop) 現象を規則的に繰り返しながら定常せん断応力を示すという、せん断に対する特徴的な抵抗性を示した。そこでこの試料について3水準 (0.119, 0.399, 0.679 kPa) の垂直荷重下において粉体層の破壊包絡線 (PYL) を記録した (Fig. 4)。なお、PYLとは、所定の空隙率まで圧密された粉体層が、せん断崩壊するときの崩壊面に働く垂直応力 σ とせん断応力 τ の関係を σ - τ 座標面上にプロットしたものである。このPYLは、付着性が強く流動性に乏しい粉体の場合には Fig. 4のように上に凸の曲線を描き、多くの

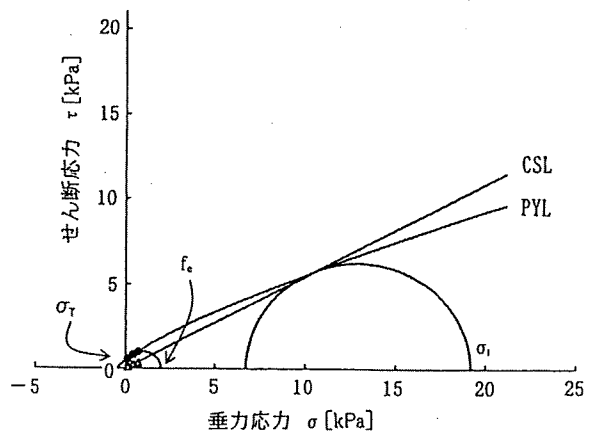


Fig. 4 バレイショデンプンの破壊包絡線

●, 破壊包絡線 (PYL), △, 定常せん断値と原点を結んだ直線

(正) Fig. 4のPYLにおいて、原点を通り、かつの軸(横軸)上に中心をもつモール円がPYLに接する際の円との交点が最大主応力であり、これを単軸崩壊応力(f_c)、予圧密時の最大

粉体のせん断特性は (1) 式⁹⁾で特性づけられるとされている。

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

ここで、 τ ：せん断応力、 σ ：垂直応力、 C ：付着強度、 σ_T ：粉体層の引張破断強度で横軸上の負の点であり、Fig. 4のPYLと σ 軸との交点の値に相当する。また、 n ：せん断指数。

Fig. 4のPYLにおいて、原点を通り、かつ σ 軸(横軸)上に中心をもつモール円がPYLに接する際の円と σ 軸との交点が最大主応力であり、これを単軸崩壊応力(f_c)であり、PYLと、Fig. 3で得られた定常せん断応力と原点とを結ぶ直線として表される限界状態線CSLの交点を通り、PYLに接するモール円の σ 軸との交点を最大主応力 σ_1 とする。これらの測定値からフローファンクションFF(= σ_1/f_c)及び流動度FI(cm)(= f_c/ρ_B 、 ρ_B ：粉体層のかさ密度)が求められる。

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 wt%)の場合のせん断特性は、Fig. 5に示すように初期せん断応力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と比較して極めて小さく、かつせん断が進行した定常せん断過程におけるせん断応力変化の振幅も極めて狭かった。Fig. 6にこの混合試料のPYLの結果を示す。Fig. 4の結果と比較すると流動性の良好な試料の場合には極めて低い垂直応力のもとでモール円が形成されているのが明白に示されている。なお、(1)式を用いてPYLを求める場合にはせん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

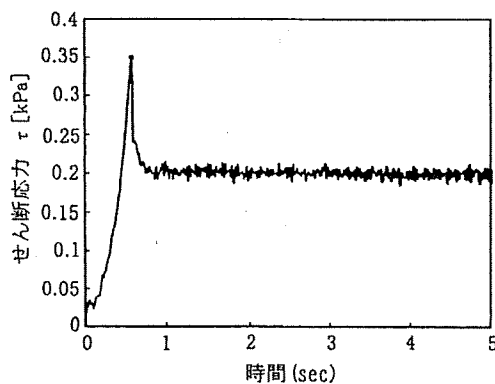


Fig. 5 混合試料(酸化マグネシウム添加濃度：0.5 wt%)のせん断特性

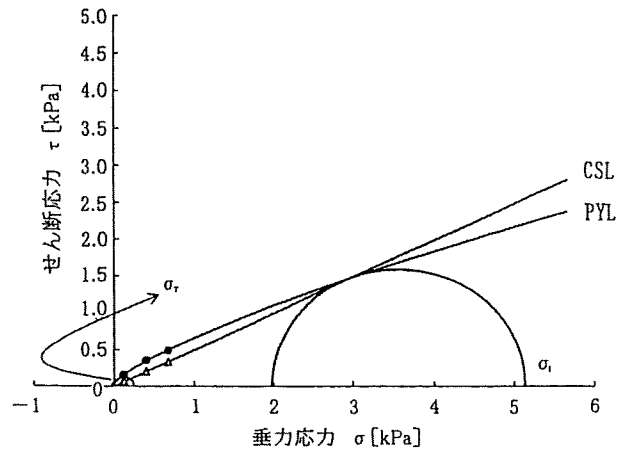


Fig. 6 混合試料(酸化マグネシウム添加濃度：0.5 wt%)の破壊包絡線
●、破壊包絡線(PYL)、△、定常せん断値と原点を結んだ直線

出る可能性もあるので、本研究ではせん断及び付着強度の両方を同一の試験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がなく、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・計算によって得られた7種類の試料の力学的特性をTable 1にまとめた。Table 1から各種の力学的特性値(付着強度C、引張破断強度 σ_T 、フローファンクションFF、流動度FI)は、安息角による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 wt%)において概ね最大又は最小値を示した。なお、ここで n 、 C 、 σ_T はいずれもこれらの値が大きい試料ほど付着・凝集性又は付着力が大きく、また f_c はせん断応力を加えなくても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ため、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、せん断セル法から得られた情報は、測定原理の異なる安息角測定によって評価された流動性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はフローファンクション(FF)及び流動度(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、別々の力学的特性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、両者の数値の増減は互いに逆の傾向を示しているが、

Table 1 混合試料の粉体力学的特性値

力学的特性	酸化マグネシウムの添加濃度, wt%						
	0	0.1	0.3	0.5	1.0	2.0	5.0
空隙率 (ϵ) ^{a)}	0.484	0.412	0.410	0.405	0.406	0.416	0.463
せん断指数 (n) ^{b)}	1.303	1.694	1.354	1.336	1.469	1.428	1.670
付着強度 (C) ^{c)}	0.477	0.135	0.076	0.051	0.07	0.065	0.091
引張破断強度 (σ_T) ^{d)}	0.429	0.051	0.051	0.034	0.039	0.037	0.033
単軸崩壊応力 (f_c) ^{e)}	1.966	0.752	0.368	0.250	0.350	0.332	0.527
最大主応力 (σ_1) ^{f)}	19.17	5.386	6.657	5.141	3.763	4.084	3.309
フローファンクション (FF) ^{g)}	9.755	7.163	18.10	20.55	10.76	12.31	6.283
流動度 (FI) ^{h)} [cm]	26.44	8.857	4.346	2.892	4.074	3.912	6.765

- a) 試料粉体を測定セル内に充てんした時、全容積中に占める空隙部の割合
b) (1) 式中における指数
c) (1) 式で定義される特性値
d) (1) 式で定義される特性値
e) 原点を通り破壊包絡線に接するモール円の σ 軸との交点
f) 破壊包絡線と CSL の交点を通り、この包絡線に接するモール円と σ 軸との交点
g) σ_1/f_c で定義される特性値
h) f_c/ρ_B で定義される特性値

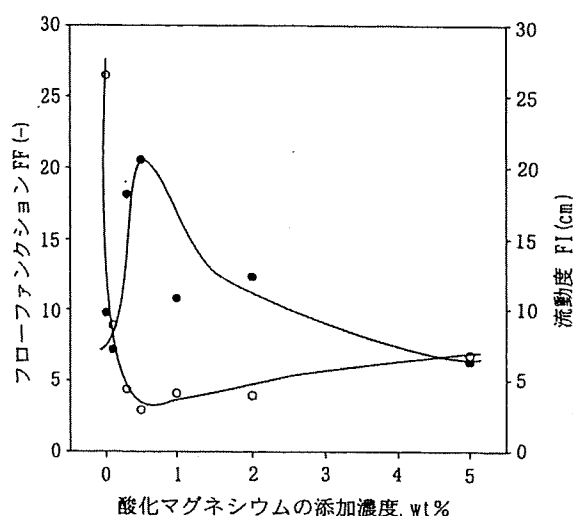


Fig. 7 フロー・ファンクション FF 及び流動度 FI に及ぼす酸化マグネシウムの添加濃度の影響

●, FF ○, FI

いずれの場合も 0.5 wt% において極大又は極小値を示した。特に FI の変化は安息角の結果 (Fig. 2) と極めてよく対応しており、このことから FI は流動性を評価するための有用かつ重要なパラメータとして取り扱えることが立証された。

一方、引張試験においても、引張破断強度の値はせん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単独試料と混合試料 (酸化マグネシウム添加濃度: 0.5 wt%) 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破断強度は予圧密応力に着しく影響され、応力が增大するにつれて直線的に増加した。これに対して、流動性の良好な混合試料の場合は粒子間付着力が低下しているため、引張破断強度の値は極めて低く、かつ予圧密応力の影響をほとんど受けずにほぼ一定の値を示した。両者の挙動における顕著な差異は、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ため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う粒子間の空隙が減少し、逆に粒子間の接触点数が増加して引張破断強度が増加する。これに対して、流動性の良い混合試料では粒子間付着力が小さく、充てん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小さく、応力を増大させてももはや空隙率の有意な減少を示さなかったために引張破断強度の増加が認められなかったものと思われる。なお、いずれの試料についても予圧密応力が低い場合は引張破断強度の測

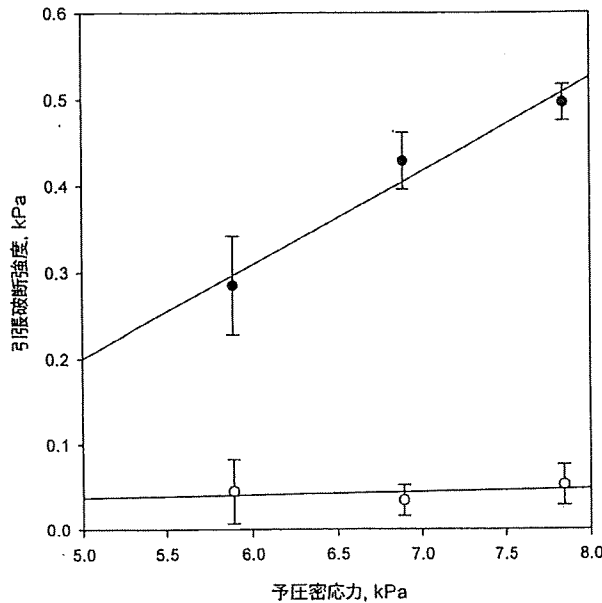


Fig. 8 引張破断強度 (σ_T) に及ぼす予圧密応力の影響

- , バレイショデンプン
- , 混合試料 (酸化マグネシウム添加濃度: 0.5 wt%)

定値にばらつきが大きく、応力が増大するほどばらつきは減少する傾向が認められた。したがって、流動性に乏しい粉体では、試料をセル内に均一に充てんすることが正確かつ再現性のある測定を行う上で極めて重要であると考えられる。

3. Hausner 比

「粉体の流動性」に関する調和文書の中では、2007年5月に同様に国際調和された「かさ密度及びタップ密度測定法」に関して、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タップ後の最終かさ体積) が粉体の流動性を推測するための簡便で、迅速かつ一般的な方法であるとして推奨されている。この Hausner 比と流動性の間には、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⁷⁾。そこでこの関係を検証するために、2成分粉体がオーダー・ミックスチャーを形成しこれらの複合粒子が流動性を变化させた6種類の試料 (酸化マグネシウムの添加濃度: 0~2.0 wt%) 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

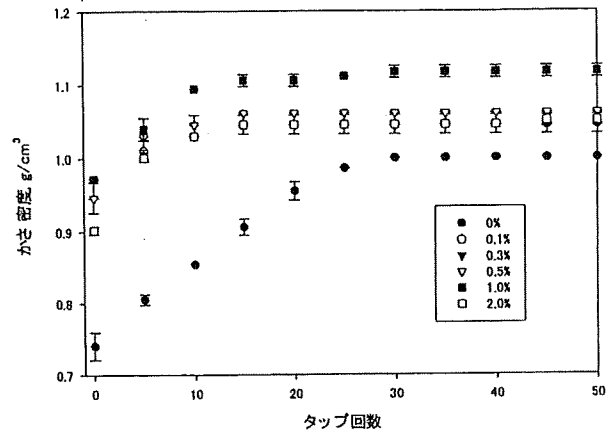


Fig. 9 混合試料のタッピングによるかさ密度の変化

かさ密度 (タップ密度) 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最終かさ密度に到達するまでのタップ回数が多く、また初期かさ密度と最終かさ密度の差が大きいことが明白に示されている。同一粉体については粒子密度は一定であり、また $\rho = m/V$ の関係があるので、Fig. 9の結果に基づいて各試料の Hausner 比 ($=\rho_f/\rho_0$) 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)。Hausner 比に及ぼす添加濃度の影響のしかたは 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。

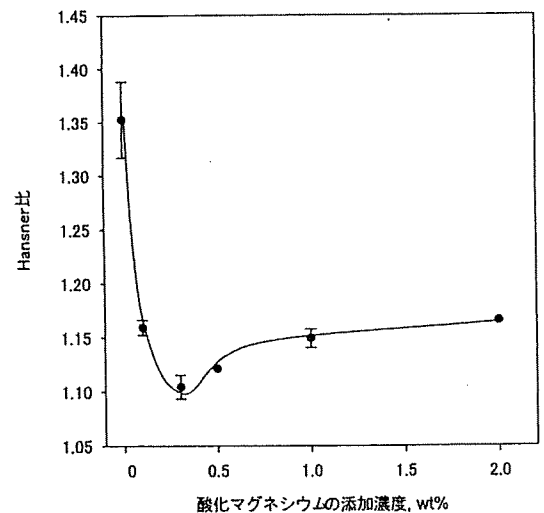


Fig. 10 Hausner 比に及ぼす酸化マグネシウム添加濃度の影響

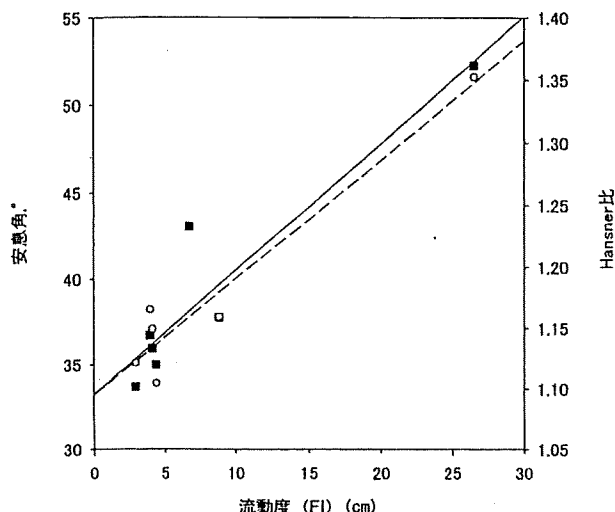


Fig. 11 流動度 (FI) と安息角及び Hausner 比の関係

■, 安息角 ○, Hausner 比

得られた流動度 (FI) と他の測定原理に基づく 2 つの流動性評価パラメータ (安息角及び Hausner 比) の関係を Fig. 11 にまとめた。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。以上の結果から、これら 3 種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。

考 察

調和文書でも指摘されているように、冒頭に述べたせん断セル法 (円筒型せん断セル法、環状型せん断セル法、平板型せん断セル法) の基本的測定法に関わる問題点としては、これらすべてのせん断セル法は利点と欠点をもっていることである。すなわち、前述のように、せん断セル法の大きな利点として実験的に制御しやすいことが挙げられている。しかし、一方では、本法は一般に多くの時間を要し、かつ多量の試料と熟練が必要であることも指摘されている。本研究でも確認されたように、本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極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様であるので、本法によって評価された流動性の結果には、用いた装置と方法を十分に詳細に記載しておくことがぜひ必要であろう。

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とおりである。

①引張試験：前項で述べたように、試料粉体の充てん方法や器具をセットする際 (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ので、細心の注意が必要である。

②せん断試験：試料の充てん時及び予圧密時における錘の載せ方と除去の仕方に十分に注意する必要がある。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こと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重要である。このためには、かなりの熟練を要する。

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てん方法によって充てん状態が毎回異なりやすく、測定値において個人差を生じる可能性が高い。したがって、充てんには十分な熟練が必要である。

以上のように、国内で従来、主として研究用として利用されてきた市販装置は有用性は認められたものの、試験機器としての汎用性や簡便性には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とは否めない。

なお、今回用いた装置のセルは調和文書の中で紹介されている円筒型せん断セルを用いているが、第 2 のタイプとして紹介されている環状 (リング) 型せん断セルに基づくせん断試験装置が最近、米国で開発され、既に国内でも市販されている。環状型せん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とによって、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、せん断力はカバーに装着したブラケットとローディングピンを介してせん断リングを押し、一定速度でリングが動くように設計されている。この方式の特徴は、せん断面においてすべりが生じた後もせん断面積が一定であるので試料量が少なく済むなど、円筒型せん断セルを上回るいくつかの利点を著者らも認めている。すなわち、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

試料の予圧密を全自動で行い、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出ないことである。更に、従来法では1測定当たり1データ点であったのに対して、本装置では一定圧密応力下における破壊包絡線を最大300点まで連続的に全自動で測定できるので、測定値から破壊包絡線の作成や、凝集力及び粉体の内部摩擦角まで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。このように、米国製の新しい装置は、従来型測定装置に関わる問題点の多くを解決しており、測定法の信頼性を高めるものとして確かに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、せん断セル法を日局の一般試験法として規定するには無理があり、冒頭で述べたように日局15では[参考情報]としての取扱いに留められたのは妥当であったといえる。

謝 辞

本研究の一部は平成15年度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）によった。ここに記して謝意を表します。また、測定に際して便宜を図っていただきました三協バイオテック㈱に深謝いたします。

文 献

- 1) 松田芳久, 加藤史恵: 医薬品研究, 35(7), 374-380 (2004).
- 2) 綱川 浩: 粉体工学会誌, 17, 61-66 (1980).
- 3) 綱川 浩: 粉体工学会誌, 19, 516-521 (1982).
- 4) 洪 公弘: 粉体と工業, 24, 61-74 (1992).
- 5) Hersey, J. A.: *Powder Technol.*, 11, 41-48 (1975).
- 6) Farley, R., Valentin, F. H. H.: *Trans. Instn. Chem. Engrs.*, 43, 193-198 (1965).
- 7) Carr, R. L.: *Chem. Eng.*, 72, 163-168 (1965).



物性試験法に係わる 薬局方の国際調和における最近の動向

Recent Trend in International Harmonization of Pharmacopoeias concerning with Physical Test Methods

神戸薬科大学
松田芳久

YOSHIIHISA MATSUDA

Kobe Pharmaceutical University

はじめに

日米欧3極薬局方の国際調和を目指した薬局方調和検討会議(Pharmacopoeia Discussion Group Meeting, PDG)が1989年に初めて開催されて以来、今日に至るまでほぼ20年が経過した。この間に多岐にわたる多数の既存および新規一般試験法が審議され、調和が完了した試験法から順次各極の薬局方に取り込まれている。これらの動きの中で特記すべきものの1つが、固体状の医薬品原体および添加剤を対象とした物性試験法である。すなわち、日局では物性試験法が新たに審議の俎上に載せられるまでは、これらの物理的性質を評価するための公的な試験法はまったくなく、原薬や添加剤メーカーおよびこれらのユーザーは必要に応じて種々の方法を設定して対応してきたのが実情であった。しかしながら、これらの体制の不備が指摘されるとともに物理的試験法の整備・確立と国際調和が重要であることが認識されるようになってきたため、1996年6月に当時の中央薬事審議会日本薬局方調査会総合委員会において、本調査会にそれまで設置されていた一般試験法委員会から独立して、医薬品製剤の機能的均一性を保証するために、粉体物性を専門的に審議する「物性試験法委員会」を新たに設けるべきであるとの方針が確認された。この方針を踏まえて、同年9月には早速に物性試験法委員会(準備会)が開催され、日局でも粉体物性の測定法と評価法の制定に向けた本格的審議がスタートすることとなった。その後、現在に至るまで本委員会が所管する多数の調和項目について

審議は順調に進展している(後述)が、委員会が設立されて以来、筆者は継続して審議に携わってきたので、最近の物性試験法の国際調和の現状について主な試験法を中心に概説したい。なお、委員会の設立に至るまでの経緯については、小嶋による報告¹⁾があるのでご参照いただきたい。

1. 薬局方における物性試験法の役割

(1) 粉体物性に関する試験法や規格がなぜ必要なのか

液状の医薬品や添加剤の物性については、これらは連続体であるのでその規格化および管理は比較的容易であり、これまでの薬局方においても普遍的かつ合理的な試験法が確立されている。ところが、医薬品原体や添加剤の大多数は、最終剤形のいかんを問わず結晶または粉末状態で製造されているのが実情である。これらの製品が固体状態であるということは、安定性の確保という点だけに限定すれば液状の医薬品や添加剤の場合よりはるかに有利であるが、その反面では、粉末状医薬品や添加剤は不規則な粒子形状と粒子径分布をもつ不均一系集合体であるので、これらの物理化学的特性や処理法のいかんが製剤工程における取扱い性や円滑性(流動性、充てん性など)および、最終製剤の品質(質量偏差、含量均一性、溶出性など)、さらには投与後のバイオアベイラビリティや生物学的同等性にも深く影響を及ぼす場合がある。一方、最近の医療用医薬品製剤は小型化が望まれているが、この場合には必然的に有効成分の含量が増大するこ

物性試験法に係わる薬局方の国際調和における
最近の動向

表1 固形製剤のプレフォーミュレーションにおける原薬および添加剤のキャラクタリゼーション

吟味のスケール	関係する物性
分子	1) 分子特性 2) 固体の状態 3) 結晶学的特性
↓	<ul style="list-style-type: none"> ● 分子構造 ● 相解析 ● 結晶性 ● 機械的特性 結晶多形, 結晶化度, 溶媒和 破砕強度, 応力緩和など
微細結晶	粉体物性(1次)
↓	<ul style="list-style-type: none"> ● 粒子径(粒度分布) ● 粒子形状 ● 粒子密度 ● 比表面積 ● 表面特性(親・疎水性) 吸湿性, 吸着性, 溶解速度
粒子	粉体物性(2次)
↓	<ul style="list-style-type: none"> ● 充填性 ● 流動性 ● 圧縮成形性
粒子集合体	
↓	
バルク粉体	

とになり、原薬物性の影響を受けやすくなる。例えば、同一条件で製造した製剤であっても、ロットによって性状や製剤特性に著しい差異を生じることがあるが、これは原薬や添加剤の製造条件のわずかな違いに基づく結晶特性や粉体物性の変化が影響しているためである。これらの状況を踏まえると、粉末状の医薬品および添加剤については、科学的妥当性を踏まえた適切な物性評価法を確立することによってこれらの粉体物性を的確に把握するとともに、物性を一定の規格範囲内に管理しておくことが極めて重要であり、効率的な製剤開発と製剤の品質確保・保証のために不可欠である。

(2)プレフォーミュレーション段階における原薬および添加剤のキャラクタリゼーション

製剤設計の初期段階におけるプレフォーミュレーションの重要性に対する認識がますます深まっているが、これは“分子レベルから結晶、粉体レベルに至るまでのあらゆる品質パラメータを定性的かつ定量的に特性評価して解明しておくこと”とされている。これらの定義に基づいて、固形製剤のプレフォーミュレーション過程における原薬および添加剤のキャラクタリゼーションに係わる物理化学的特性をまとめると表1のようになる。これらの中で、粉体物性は粒子の最小単位(1次粒子)に関係する1次物性と、これら個々の粒子の集合状態に関係する2次物性に分けられるが、2次物性は1次物性が複雑に集積したものであるため、1次物性をできるだけ詳細に測定・管理しておくことが重要である。また、表2は

表2 吟味のスケールからみた粉体物性試験法の分類

1. 結晶レベルでの測定法
 - ・粉末X線回折測定法
 - ・熱分析法
2. 粒子レベルでの測定法
 - ・比表面積測定法
 - ・粒度測定法(第1法 光学顕微鏡法, 第2法 ふるい分け)
 - ・レーザー回折法による粉体粒度測定 [参考情報]
 - ・粉体の粒子密度測定法
 - ・固体又は粉体の密度 [参考情報]
 - ・粉体の細かさの表示法 [参考情報]
3. 粉体レベルでの測定法
 - ・粉体の流動性 [参考情報]
 - ・かさ密度及びカップ密度測定法
 - ・吸着等温線及び水分活性の測定 [参考情報]

表1の吟味のスケールに基づいて、後述する国際調和または現在審議中の物性試験法を整理したものである

(3)薬局方における結晶および粉体物性の意義

欧米の薬局方(EPおよびUSP)においては以前から結晶および粉体物性の重要性が認識されており、この物性についてモノグラフ(医薬品各条)中で記載され、または一般試験法として収載されてきている。この物性について以下に述べる。

①結晶性

新規に開発された医薬品の分子量の増大や化学構造の複雑化に伴って、多形現象を示したり非品質状態に陥る医薬品が増加しているが、局方においてもこのような状況を背景として、結晶性を検討することが明記されて

物性試験法に係わる薬局方の国際調和における最近の動向

表3 粉体物性が関係する医薬品(USP 31)

結晶性(粉末X線回折測定法)

- ・ Amifostine
- ・ Carbamazepine
- ・ Chloramphenicol Palmitate Oral Suspension (Limit of Polymorph A : 10%)
- ・ Erythromycin Ethylsuccinate
- ・ Indomethacin
- ・ Magaldrate
- ・ Protriptyline Hydrochloride
- ・ Ranitidine Hydrochloride

表4 粉体物性が関係する医薬品(EP 6.0)

結晶性(粉末X線回折測定法)


- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| ・ Carbamazepine | ・ Mefenamic Acid |
| ・ Chloramphenicol Palmitate | ・ Piretanide |
| ・ Cimetidine | ・ Piroxicam |
| ・ Estradiol Benzoate | ・ Prednisolone |
| ・ Famotidine | ・ Ranitidine Hydrochloride |
| ・ Hydrocortisone | ・ Ritonavir |
| ・ Lansoprazole | ・ Sulindac |
| ・ Lorazepam | |
| ・ Omeprazole | その他76品目 |

る医薬品が多数あげられている。USP(表3)では8品目、またEP(表4)には表中の16品目を含めて合計92品目が収載されているが、これらについてはいずれも粉末X線

回折法によって結晶形を同定・確認することが規定されている。表中でも明らかなように、粉末X線回折法によって結晶形の確認を必要とする原薬が次第に増加しているのは、FDAがNDAの申請の際における指導力を強化しているのとあわせて今後の動向を探るうえで興味深い。これらのほかに、USPではすべての抗生物質を対象として、一般試験法であるCrystallinity(結晶性)を適用し、偏光顕微鏡下での複屈折による干渉色の有無によって原薬が非晶質であるか否かを視認することが規定されている。さらにEPでは、モノグラフ中の【性状】の項において、“非晶質である”または“結晶性又は非晶質である”と記述されている原薬および添加剤は30品目に上る。なお、USPでは【性状】の項は設定されていないので、条文だけでは非晶質であるか否かは不明である。

②比表面積

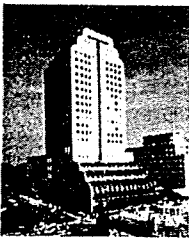
比表面積は単位質量の粉体をもつ全表面積として定義されるが、疎水的表面をもつ医薬品や難溶性で体内での吸収速度の律速段階が溶解過程にある医薬品については、比表面積が吸収特性と密接に関係することが知られており、本物性値は原薬や一部の添加剤においては重要な管理項目である。これらの事実を踏まえて、USPでは20版(1980)において初めてGriseofulvinの比表面積の規格範



Stability Testing Center

安定性試験リスクマネジメントのナガノサイエンスです。

トータルサポートで品質システム構築を支援します。



千里ライフサイエンスセンター17F

検体管理システム Part11対応

▶ RiBS Manager
検体管理における残留リスク低減策の切り札
「検体管理における“ミステイクプルーフ”」の追求

モニタリングシステム Part11対応

▶ Naster System
安定性試験を支える確かな実績

恒温恒湿槽 恒温槽

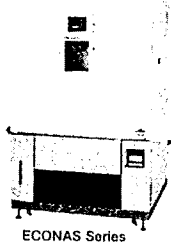
▶ ECONAS series [エコナスシリーズ]
IQ・OQ・PQフルサポート

医薬品光安定性試験装置

▶ LT series
20年に及ぶ国内トップシェア商品

医薬品検体保存サービス


▶ 社内に専用施設を完備



ECONAS Series

見積り即答サイト!
www.chamberdesign.com

- ◎エコナスシリーズ
- ◎10万通り以上の見取り提示
- ◎カスタマイズ対応
- ◎ベストチャンバーをデザイン



ナガノサイエンス株式会社
医薬品安定性試験技術開発センター (STC)

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2 千里ライフサイエンスセンタービル17F
TEL:06-6836-2650 FAX:06-6836-2654
URL:http://www.naganoscience.co.jp

表5 粉体物性が関係する医薬品(USP 31)

比表面積(比表面積測定法)

- ・ Fexofenadine Hydrochloride(2.5--5.0m²/g)
- ・ Griseofulvin(Permeability diameter: 1.3-1.7m²/g)
- ・ Nitrofurantoin(0.045-0.20m²/g)
- ・ Zileuton(0.9-3.1m²/g)
- ・ Magnesium Stearate

表6 粉体物性が関係する医薬品(USP 31)

粉体の細かさ(Powder fineness)

- ・ Activated Attapulgite
- ・ Colloidal Attapulgite
- ・ Narasin Granular
- ・ Sulfamethazine Granulated
- ・ Tylosin Granulated
- ・ Bentonite

間が規定され、21版から測定法の詳細が記載されるようになった³⁾。USP 32(2009)では5品目が対象となっている(表5)が、測定はGriseofulvinのみモノグラフ中で空気力学的原理に基づく空気透過法(一般試験法としては収載されていないが、EPでは収載されている)によって測定することが記載されており、その他の品目は比表面積測定法の中で規定されているガス吸着法に基づいて測定することとされている。

③粒子径

粒子径または粒子径分布として数値的に直接明記されているわけではないが、微細な添加剤や一部の造粒医薬品(表6)を対象として湿式または乾式によるふるい分けを行い、日局における「製剤の粒度の試験法」に類似した方法で所定のふるいを全通または残留する質量基準百分率により、ふるいの目開きに基づく大まかな粒子径範囲の上限および下限を規定している。なお、表中におけるAttapulgiteでは粒度が吸着能や吸湿性に直接に関係する。一方、EPにおける結晶セルロースについては、本品を結合剤、賦形剤または崩壊剤として用いる際の機能性に関する粉体物性として、Crystallinity(前述)のほかに粒子径分布と流動性(後述)があげられている。またUSPにおいても、本品に粒子径分布の表示がなされている場合には、ふるい分け法による粒子径分布を測定することとされている。

④かさ比容積

かさ比容積とは、単位質量の粉体が示すかさ体積と定義されており、この数値は粉体を取り扱う際のかさ高さを評価する際に極めて有用である。EPでは軽質および重質炭酸マグネシウムのモノグラフ中で、両者の区別・確認法の1つとして記載されている。また日局において

も軽質無水ケイ酸において同様の容積試験が規定されている。

⑤かさ密度

かさ密度はかさ比容積の逆数であり、後述する一般試験法中の「かさ密度及びタッピング密度測定法」において詳細に記述されているが、日局およびUSPにおける結晶セルロースについては、各条またはモノグラフ中で別途かさ密度の測定法が記載されている。

2. 一般試験法に係わる国際調和の現況

物性試験法委員会でも審議してきた調和項目(11項目)のうち、2008年12月現在での調和と日局への取込み状況は表7のとおりであるが、今後の取込みについては15局第二追補および16局が予定されている。以下に主な試験法について概略を述べる。

(1)一般試験法

①比表面積測定法

本試験法は日局では13局第二追補において初めて収載されたが、その後、EPによって提案された国際調和案が3極間で審議された結果、2003年11月に合意に達し、3者によって調和文書に調印された。これに基づいて、日局15では本試験法は調和文書の内容がそのまま収載されている。測定法として、第1法：動的流動法と第2法：容量法がある。調和文書の取込みによる主な変更点は、

表7 一般試験法の国際調和と日局への取込み状況

Harmonization Item	Sign-off	Regional Implementation (JP)
Specific Surface Area	2003.11	2006.4
Optical Microscopy	2001.6	2006.4
Analytical Sieving (Rev. 1)	2004.6 2007.5	2006.4 2009.10
Powder Flow	2004.6	2006.4
Gas Pycnometric Density of Solids	2007.5	2009.10
Bulk and Tapped Density of Solids (Rev. 1)	2007.5 2008.6	2009.10
Powder Fineness	2007.5	2009.10
X-ray Powder diffraction	2007.10	2011.4
Laser Diffraction Measurement of Particle Size	2008.11	2011.4
Thermal Analysis	(3'2)	
Gravimetric Water Sorption of Powders	(5A)	

()内は審議ステージ

以下のとおりである。

- ・BET吸着等温式中の吸着平衡圧および測定温度における吸着気体の蒸気圧の単位が、国際調和により、いずれもkPaからPaに改められた。
- ・液体窒素の沸点(-196℃)が-195.8℃に改められた。
- ・BET多点法と一点法について詳細な記述がなされ、多点法では直線回帰における統計的厳密性が要求されている。

②ふるい分け法

本試験法は2006年4月に調和文書が日局15に取り込まれ、粉体物性測定法中で「3.04 粒度測定法第2法 ふるい分け法」として規定されたが、その後、調和文書の表中で標準ふるいの目開き寸法に関する記載ミスが判明したため、Rev.1として再度調和が行われた。

③粉体の粒子密度測定法

本試験法は、気体置換型ピクノメーター法を用いて粉体により置換される気体の体積を測定することによって質量既知のその粉体の体積を測定するもので、質量と体積から粒子密度を正確に求めることができる。なお、試験用気体としてヘリウムを用いる。本試験法では、測定原理上、気体の侵入が可能な開孔部のある空隙は粉体の体積に含まれないが、閉じた空隙または気体が侵入できないような空隙は粉体の体積として評価される。

④かさ密度及びタップ密度測定法

本試験法は、粉体の充てん性に関する物性値として最も重要なものである。かさ密度及びタップ密度測定法は、それぞれ粉末状医薬品の疎充てん時およびタップ充てん時におけるみかけの密度を測定する方法である。これらのかさ密度は、粉体層内に形成される空隙部分も固体または粉体の体積として評価した場合のみかけ密度である。ここで疎充てんとは、容器中に粉体を圧密せずにゆるやかに充てんすることであり、タップ充てんとは、粉体を充てんした容器を一定高さより一定速度で機械的に繰り返し落下させ、容器中の粉体のかさ体積がほぼ一定となるまで密に充てんすることと定義されている。

本試験法は調和に至るまで長時間の審議を要し、紆余曲折の結果、最終的には日米欧の3薬局方でこれまでに収載(ただし、日局では収載の実績はない)されてきた測定法を第1法(メスシリンダーを用いる方法:EP)、第2法(ポリュメーターを用いる方法:USP)、第3法(容器を用いる方法:日局提案)として併記することで調和されたが、文書中では第1法および第3法を用いるのが望ましいと記載されている。以下に概略を示す。

[かさ密度]

- ・第1法 ふるいを通してメスシリンダーに注入した既知質量の粉体試料のかさ体積を測定する(定質量法)。
- ・第2法 ポリュメーター(ASTM 32990)を通して一定容積の容器内に注入した粉体の質量を測定する(定容積法)。
- ・第3法 ふるいを通して補助円筒を装着した一定容積の容器内に注入した粉体の質量を測定する(定容積法)。

[タップ密度]

- ・第1法
タップ速度および高さ:250±15回/分, 3±0.2mm
または300±15回/分, 14±2mm
タップ回数:10, 500, 1250, (2500), (3750), ...
- ・第2法
タップ速度および高さ:250回/分, 3±0.2mm(固定)
タップ回数:第1法と同じ。
- ・第3法
タップ速度および高さ:50~60回/分
タップ回数:200, 400, (600), (800), ...

ところで、粉体のかさ特性に影響する粒子間相互作用は粉体の流動性を妨げる相互作用でもあるので、かさ密度とタップ密度を比較することは、ある特定の粉体におけるこれらの相互作用の相対的重要性を示す1つの尺度となり得る。一般に、粉体の流動性と充てん性の間には密接な関係が成立することが認められている。このような観点から粉体の流動性の指標として、次式によって計算される圧縮性指数とHausner比が紹介されているが、これらの実用的意義は高い。なお、これらのパラメータは「粉体の流動性」(参考情報)においても測定項目としてあげられている(後述)。

$$\text{圧縮性指数} = 100(V_0 - V_1)/V_0$$

$$\text{Hausner比} = V_0/V_1$$

V_0 : みかけゆるみ体積

V_1 : 最終タップ体積

(2) 参考情報

①粉体の流動性

本測定法は15局から取り込まれたものであるが、内容的に日局の一般試験法にはなじまないとの判断から、局方中では[参考情報]として取り扱うこととされた。冒頭でも述べたように、固形製剤の製造工程の円滑化を図

り適切な製品特性を保証するためには、粉末状の医薬品や添加剤の流動性および充てん性を的確に評価し、これらの物性を所定の管理範囲内に収めておくことが極めて重要である。しかし、前述のかさ密度及びタップ密度は測定条件を比較的規格化しやすいのに対して、流動性は関係する因子が多岐に及ぶため、規格の設定は極めて困難であり、得られた測定値の評価についても信頼性・有用性や再現性の面においてかなりの問題点が残る。また、前述のように、粉体は多数の粒子からなる離散的集合体であるため、液体や気体のように、粘性係数のような物理量で一義的に流動性を評価することはできない。したがって、国内でもJISにおける流動性測定法の規格化は一部の工業用粉体に限られているのが実情である。

本測定法では、異なった原理または粉体の流動現象に関係する、①安息角測定法、②圧縮度およびHausner比測定法、③トリフィスからの流出速度測定法、④せん断セル法が流動性の評価パラメータとしてあげられている。これら4種類の測定法について、基本的測定法、推奨される測定手順、測定に関して留意すべき注意点などが述べられているが、いずれもガイドライン的な内容にとどまっており、当然、数値的な測定条件や判定基準などは明示されていない。これらの測定法のうちで、②はかさ密度及びタップ密度測定法中でも触れられており、簡便な測定により流動性に関する信頼性のかなり高い情報が得られることを筆者らも確認している⁹⁾。一方、④は粉体力学理論に基づいた測定法であり、基本的測定法として、①円筒型せん断セル、②環状型せん断セル、③平板型せん断セルがあげられている。

測定法の利点として、①粉体の流動性をより完全かつ正確に評価できる、②広範囲な粉体に適用できる、③せん断応力-せん断ひずみの関係を表す破壊包絡線から種々の粉体力学的特性値(内部摩擦角、引っ張り強度、フローファクター、流動性指数など)が得られる、④実験的に条件を制御しやすいなどがある。なお、本法の有用性評価については、筆者らの報告⁹⁾を参照されたい。

②粉体の細かさの表示法

溶解性を示す用語はこれまで3極薬局方の通則中でいずれも共通的な取扱いで7つのカテゴリーに分類して規定されてきたが、粉体の細かさの表示については国際的に統一された用語が用いられていなかったため、今回の調和に至ったものである。したがって、物性試験法という意味をもつものではない。定量的表示法と定性的表示法からなり、前者は図1のように、3つの代表的粒子径

1. 定量的表示法

- x_{90} : 積算ふるい下分布90%に相当する粒子径
- x_{50} : メジアン径(50%の粒子がこの値より小さく、50%の粒子がこの値より大きい。)
- x_{10} : ふるい下分布10%に相当する粒子径

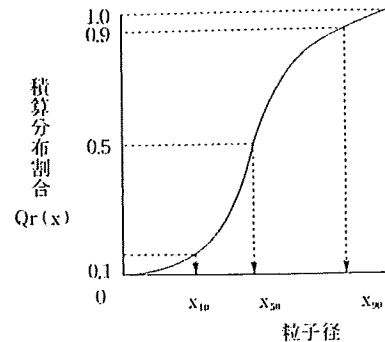


図1 粉体の細かさの表示法(1)

表8 粉体の細かさの表示法(2)

2. 定性的表示法

細かさによる粉体の分類		
用語	x_{50} (μm)	体積基準積算分布割合 $Q_v(x)$
粗い	>355	$Q_v(355) < 0.5$
やや細かい	$180 \sim 355$	$Q_v(180) < 0.50, Q_v(355) \geq 0.50$
細かい	$125 \sim 180$	$Q_v(125) < 0.50, Q_v(180) \geq 0.50$
極めて細かい	≤ 125	$Q_v(125) \geq 0.50$

(x_{10} , x_{50} , x_{90})を提示すれば、これらの数値に基づいて描かれる積算ふるい下分布曲線の全体的パターンからおおよその粒子径分布範囲と分布のシャープさを確認することができる。これに対して、後者(表8)ではレーザー回折法等により得られる体積基準積算分布割合と x_{50} 値によって、細かさを4つのカテゴリーに分類して表示するものである。

③レーザー回折法による粉体粒度測定

本試験法はISO standards 13320-1(1999)および9276-1(1998)に準拠したものである。

レーザー回折法による粉体粒度測定はEPによって調和原案が作成されたが、調和作業の進行を睨みながら日局でも審議・検討した結果、本法も「粉体の流動性」と同様に内容的には日局の一般試験法スタイルにはなじまないとの判断から、ひとまず15局において「参考情報」として新収載された。その後、2008年11月に調和に達したので、今後、調和文書が16局に取り込まれる予定である。標題中では粉体粒度測定とされているが、粉体粒度測定用標準粒子を用いて装置の校正が適切に行われていれば、エマルションの粒子径測定も可能である。

構成は、1. 序文、2. 原理、3. 装置、4. 測定法の展開、5. 測定、6. 結果の記録、7. 装置性能の管理からなり、4. では、サンプリング、試料分散法の評価、湿式法および気相法における試料分散の最適化、濃度範囲および測定時間の決定、適切な光学モデルの選択、バリデーションについて簡潔に解説されており、また5. においては、注意事項、分散試料の光散乱の測定、散乱パターンからの粒子径分布への変換、繰り返し測定について述べられている。なお、装置の応答性については、少なくとも3回の独立した測定から得られた x_{50} の平均値が保証された参照物質の値の保証範囲から3%以上逸脱しないという条件に適合するものとされる。また、 x_{10} および x_{90} の平均値は保証範囲からの逸脱が5%以下である。ただし $10\mu\text{m}$ 以下の粒子については、これらの値は2倍となる。

本法は測定原理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、同一の試料であっても測定結果が異なることがある。筆者ら⁶⁾は現在国内で汎用されている8社の装置を用いて共通試料について粒子径分布を測定し、データを機種間で比較した結果、熟練者が測定すると機種間のばらつきは予想以

上に小さく、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許容される範囲内であったことを確認している。したがって、適切な試料分散が行われていれば、本測定法の信頼性は今後より一層高まることが期待される。

おわりに

粉末状の原薬や添加剤は、複雑かつ多岐にわたる1次物性をもつ個々の粒子の不均一系集合体であるので、一般試験法によってこれらの品質特性を評価する場合には、再現性を十分に確認するとともに、測定条件を明記することによってデータの信頼性を明らかにしておくことが重要である。

参考文献

- 1) 小嶋茂雄：JP Forum, 3(4), 48-51(1994)
- 2) 松田芳久：JP Forum, 2(4), 38-53(1993)
- 3) 松田芳久：JP Forum, 3(1), 61-68(1994)
- 4) 松田芳久：PHARM TECH JAPAN, 13(10), 1479-1486(1997)
- 5) 松田芳久, 加藤史恵, 寺岡麗子：医薬品研究, 39(8), 488-496(2008)
- 6) 松田芳久, 木下健, 森康維, 芦澤一英, 拓植英哉, 寺岡麗子：医薬品研究, 39(8), 475-487(2008)



最新の製造設備で
開発から製造まで

注射剤のことなら富士薬品におまかせ下さい!!

Medical Innovator
一人ひとりの健康を守るために
最先端の技術と知識を駆使して

注射剤(液剤・凍結乾燥製剤)
医薬品・治験薬

受託製造

- 小量スケールから実生産規模大量スケールまで対応可能
- 治験薬製造 EU-GMPに対応!
- 製剤設計から安定性試験受託

医薬品製造業・無菌医薬品区分



お問い合わせは…



株式会社 富士薬品
富山第二工場

〒939-2721 富山県富山市婦中町板倉750番地
TEL: 076-465-3242 FAX: 076-465-5450
E-mail: jyutaku-info@fujiyakuhin.co.jp