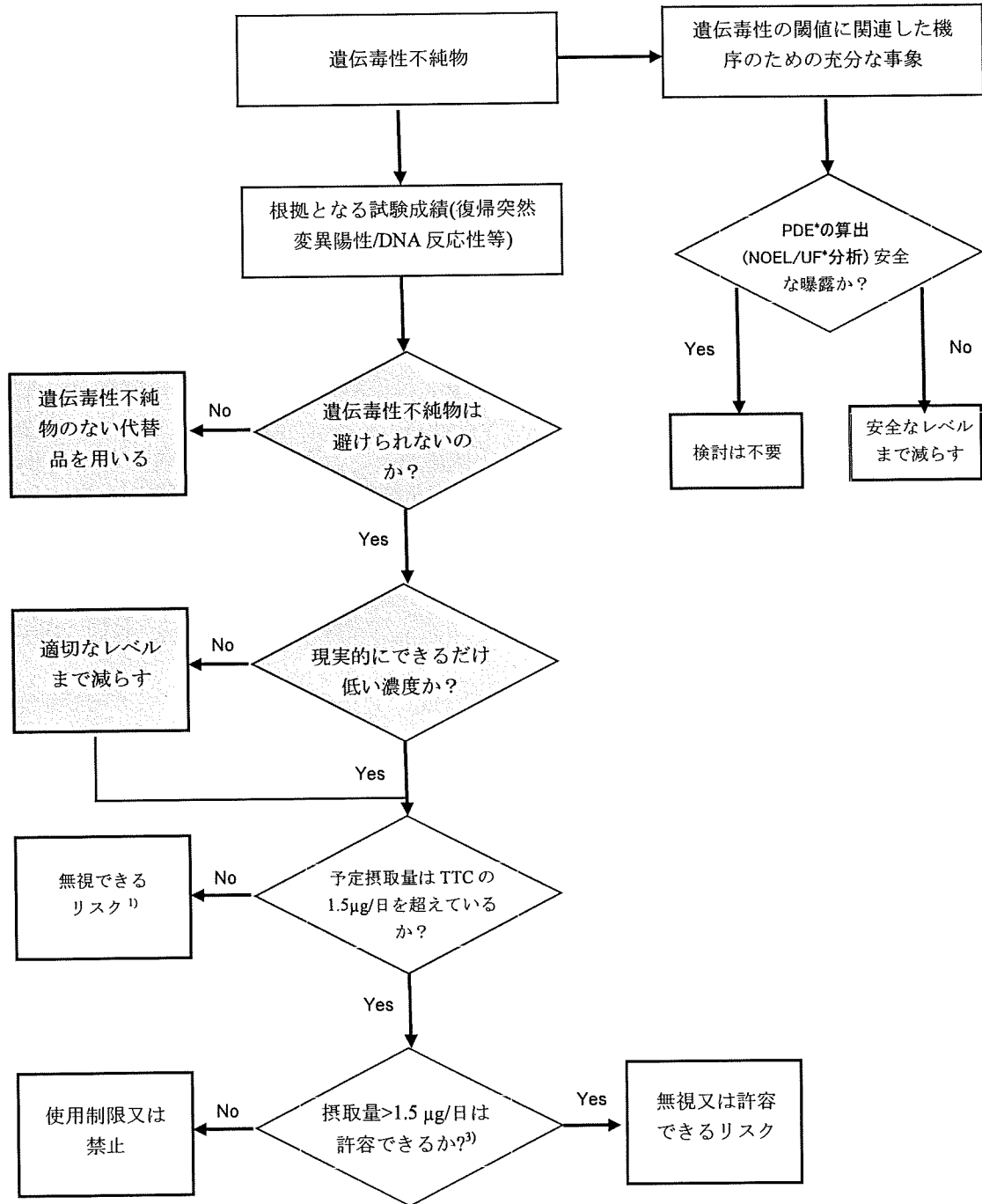


5.3 5.3 遺伝毒性不純物の許容範囲の評価のための決定樹

(斜線枠内は製剤学的評価、空白枠内は毒性学的評価)



- 1) 強力な発がん物質と関連する構造の不純物 (本文参照) はTTCの試算から除外すること。
- 2) がん原性試験成績が得られる場合: 摂取量は算定された発がん生涯リスク $10^{-5}$ を超えるか?
- 3) Case-by-caseの評価に治療期間、適応症、患者数等 (本文参照) を含めること。
- \*) 略語 NOEL/UF – No Observed Effect Level(無影響量)/Uncertainty Factor(不確実係数積)、PDE – Permitted Daily Exposure(許容曝露日量), TTC – Threshold of Toxicological Concern(毒性学的閾値)

## 参考文献

Cheeseman MA, Machuga EJ, Bailey AB, A tiered approach to threshold of regulation, *Food Chem Toxicol*, 1999; 37: 387-412

Dobo KL, Greene N, Cyr MO, Caron S, Ku WW, The application of structure-based assessment to support safety and chemistry diligence to manage genotoxic impurities in active pharmaceutical ingredients during drug development, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 2006 ; 44: 282-293

Gold LS, Sawyer CB, Magaw R, Backman GM, de Veciana M, Levinson R, et al., A carcinogenic potency database of the standardized results of animal bioassays, *Environ. Health Perspect.*, 1984; 58: 9-319

Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, et al., Structure-based threshold of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet, *Food Chem. Toxicol.*, 2004; 42: 65-83

Kroes R, Kozianowski G, Threshold of toxicological concern (TTC) in food safety assessment, *Toxicol. Letters* 127, 43-46, 2002.

Müller L, Mauthe RJ, Riley CM, Andino MM, De Antonis D, Beels C, et al., A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity, *Reg. Tox. Pharm.*, 2006; 44: 198-211

Munro IC, Safety assessment procedures for indirect food additives: an overview. Report of a workshop, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 1990; 12: 2-12

Munro IC, Kennepohl E, Kroes R, A procedure for the safety evaluation of flavouring substances, *Food Chem. Toxicol.*, 1999; 37: 207-232

Rulis AM, Establishing a threshold of regulation. In *Risk Assessment in Setting National Priorities* (J.J. Bonin and D.E. Stevenson, Eds.) Plenum, New York, 271-278, 1989.

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Food additives: Threshold of regulation for substances used in food-contact articles (final rule), *Fed. Regist.*, 1995; 60: 36582-36596

© 2009 USPC, Inc. 35(5) In-Process Revision: 1059 EXCIPIENT PERFORMANCE

1059 添加物の特性 (案)

## 目次

概要報告 .....	3
<1059>添加物の特性 .....	3
緒言 .....	3
錠剤及びカプセル .....	4
用途：賦形剤 .....	4
用途：結合剤 .....	5
用途：崩壊剤 .....	5
用途：滑沢剤 .....	6
用途：流動化剤・固化防止剤 .....	7
用途：着色剤 .....	7
用途：カプセル皮膜 .....	8
用途：コーティング剤 .....	9
用途：可塑剤 .....	10
内用液剤 .....	11
用途：pH調節剤（酸性化剤・アルカリ化剤・緩衝剤） .....	11
用途：湿潤剤・可溶化剤 .....	12
用途：抗菌性保存剤 .....	12
用途：キレート剤・錯化剤 .....	13
用途：抗酸化剤 .....	14
用途：甘味剤 .....	15
半固形剤・外用剤・坐剤 .....	16
用途：坐剤基剤 .....	16
用途：懸濁（化）剤・粘着剤 .....	16
用途：軟膏基剤 .....	17
用途：硬化剤 .....	17
用途：軟化剤 .....	18
非経口剤 .....	18
用途：医療用水 .....	18
用途：賦形剤 .....	19
用途：等張化剤 .....	20
吸入剤 .....	21
用途：噴射剤 .....	21

## 概要報告

<1059>添加物の特性：次の一般情報の項（general information chapter）は、添加物の一般事項（Excipient General Chapters）、添加物モノグラフ（各条）1及び添加物モノグラフ2の専門家委員会の合同諮問機関で添加物の特性についてまとめたものである。一般的には医薬品製剤は有効成分と添加物との両方からなる。後者は製造、安定性及び特性と重要な関わり合いをもつ。一定の満足のいく特性を担保できる添加物の性状は剤型、製剤、製造工程及び特性の条件に依存する。米国国民医薬品集（NF）の添加物モノグラフでは、添加物の特定、品質、純度を確立するための方法及び規格が示されている。NFにおける一般試験法、手順及び許容基準を添加物の物質特性の評価に用いる。

製剤の特性に重要な添加物の性状は公定書モノグラフで特定して定められていない。この章の改正案では、米国薬局方-国民医薬品集（USP-NP）で特定される多くの用途別分類に注釈を加えることで、この不足分を解消する。この情報には、添加物の用途の概要のみならず、一定の好まれる添加物の特性を確保するために有用な添加物の物理化学的性状についての情報を盛り込む。必要に応じて項目を追加する。

この改正案にまとめた試験、手順及び許容基準は公定書の要件ではないが、供給者と購入者間の暗黙の了解、必要に応じて規制上の要求である添加物及び製剤の規格のために有用な情報提供の助けとなる。専門家委員会はこの章の型式や内容について薬局方フォーラム及びUSP-NFの読者から意見を求めます。

(EGC: K. Moore.)

RTS—C76303

以下を追加：

### <1059>添加物の特性

#### 緒言

添加物は実質的に全ての医薬品製剤に用いられ、製剤の特性に不可欠なものである。従って、頑強な製剤の製造を成功させるためには、性状の明らかな添加物の使用と製剤の一定の歩留まりの両方が求められる。一般的には、添加物は公定書基準に適合するように製造、供給される。医薬品製剤の開発、製造及び特性には、米国医薬品集（NF）モノグラフに記載されていない添加物の物理化学的性状に依存することがしばしば見受けられる。また、NFモノグラフでは、官能性試験は一般に提供されていない。

添加物は様々な用途で、製剤処方や製造工程に依存した種々の特性（粒度、粒度分布、又は表面積等）が求められている。用途毎に分類された添加物の一覧では、医薬品製剤に供給される添加物の最も一般的な特定の目的をまとめたものである。各分類における添加物の一覧は広範囲なものではなく、添加物の選択や使用方法をいずれかに限定するためのものでもない。完全な一覧は、USP-NF添加物の目次の米国医薬品集の分類一覧を参照すること。

添加物の用途は広く、質的で、その目的や役割を記述用語で示すと、添加物は製剤で役割を担うとなる。しかしながら、より重要なことは添加物の定量的な達成基準（重要な物質特性等）であり、製剤のライフサイクルを通して一定の特性を確保するために評価や管

理を行わなければならない。全てではないが、添加物の重要な物質特性はNFモノグラフにおける試験法、操作手順、判定基準で評価、確認できる。添加物供給業者及び使用者はモノグラフ規格を超える重要な添加物特性を維持・管理することを折にふれて望んでいる。これには処方設計、製造工程、各成分の物理化学的性状を完全に理解することが必要となる。製造業者は添加物の特性についてロットからロット、供給業者から供給業者まで関与しなければならない。一定の添加物特性を維持する必要がある場合には、その場で適切な管理をしなければならない。この一般事項では、添加物の重要な機能別分類の概略、添加物の用途の評価試験、公定書モノグラフには掲載されていない試験手順を提供する。各用途の特異性を大局的に見極めるため一般的な医薬品製剤（錠剤、カプセル、内用液剤、半固形、外用及び坐剤）で通常の使用法における用途を生理した。数種の用途（抗酸化剤等）の添加物を複数の剤型に用いることができる。この章における特定の製剤の用途との関連性は絶対的なものではなく、単純な製剤での添加物の使用を制限するものではない。製剤成分の相互作用及び複合組成、工程、製剤特性基準から、この章で提供する情報は決定的なこと、又は完全に網羅したものとみなすことはできない。個別の用途は一般事項に含め、添加物の機能の機序、添加物の一般的な物理的性状、化学的性状、薬局方収載の一般事項一覧で、特定の試験の開発、操作手順、判定基準に役立ち、重要な物質特性を適切にモニター管理する助けとなる。

## 錠剤及びカプセル

### 用途：賦形剤

**概要：**賦形剤は製剤に容量や重量を増す目的で錠剤やカプセル製剤に加えられる成分である。時として、増量目的に注目すると、賦形剤は製剤のかなりの部分を占める場合があり、製剤の物理化学的性状は賦形剤の量と種類への依存が見受けられる。賦形剤は製剤の多くの部分を占めるものであり、優秀で頑健な製造、剤形は、これら原料の特性の管理と測定が重要になる。

**用途と機序：**賦形剤の最も重要な用途としての役割は、製造上の良好な性状（粉体流、錠剤圧縮強度、湿潤・乾燥顆粒形成、均一性）及び特性（含量均一性、粉末化、溶解、錠剤の完全性、もろさ、物理的・化学的安定性）を得ることにある。一部の賦形剤（微結晶セルロース）では、最終圧縮錠剤のために錠剤の強度を増すドライバインダーとして時々用いられる。

**物理的性状：**錠剤/カプセルの賦形剤に関係した一次物理的性状は、賦形剤及び製剤特性に直接関わるものである。これらには、(1) 粒径及び粒度分布、(2) 粒子形状、(3) バルク/タップ/真密度、(4) 比表面積、(5) 結晶化度、(6) 含水量、(7) 粉体流、(8) 溶解度、(9) 錠剤型の圧縮性が含まれる。

**化学的性状：**錠剤の賦形剤は多様で、無機物（リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム）、単一の有機物質（乳糖水和物、マニトール）及び多成分、又は複合有機物質（微結晶セルロース、デンプン）を含む構成成分となっている。これらは水溶性、あるいは不溶性で、中性、酸性、又はアルカリ性を示す。これらの賦形剤の化学的性状は原薬の物理的又は化学的安定性並びにポジティブ又はネガティブ効果を与える。良好な物理及び化学的性状の添加物を適切に選択することは、原薬及び剤型の効果のみならず物理・化学的安定性を高めることになる。添加物の不可欠な特性が微量の含有成分によって影響を受ける可能性があることから、添加物の詳細な組成は重要な情報となる。製剤に関わる研究者は製剤の良好な安定性及び特性を確保するために、好ましくない成分（重金属、過酸化物等）

を管理することが必要となる。

**一般事項：**次の一般事項は賦形剤の特性を一定に確保するために有益となる：かさ密度・タップ密度<616>、結晶化度<695>、溶液熱量測定法による結晶化度分布<696>、乾燥減量<731>、水分測定<921>、光学顕微鏡法<776>、ふるい分け法による粒度分布の推定<786>、粒度の光回折測定<429>、粉末度<811>、比表面積<846>及び粉体流<1174>

#### 用途：結合剤

**概要：**錠剤/カプセル用結合剤は水、水性アルコール混液、他の溶媒等の造粒形成液と混合中にてできる顆粒に粉末塊を加えて、製剤の結合促進をさせる。結合剤は造粒形成液に溶解、又は分散、あるいは他の成分との乾式粉末に混合し、造粒液は別途に攪拌中に加える。造粒液が蒸発後、結合剤は粒子径、粒度分布、型、含有量、塊、有効成分量における良好な性状をもった乾式顆粒を形成する。湿式造粒法は流量、取扱、強度、分離抵抗性、粉化、外観、溶解度、圧縮度、薬物放出性における1つ、又は複数の造粒性状を改善して顆粒の工程をさらに簡便化する。

**用途と機序：**結合剤は溶けやすく、顆粒化溶媒にやや溶けやすい、あるいは天然デンプンには溶けやすい。また、結合剤濃縮液には接着性がみられる。結合剤は液体を追加することにより、粒子間付着力に変化が起こり、通常は湿潤顆粒（アグロメレート）の形成を促進する。また、それらは界面特性、粘度、その他の性状に変化させる可能性がある。乾燥中、有意な残余乾燥顆粒強度となる固体架橋を形成する可能性がある。

**物理的性状：**造粒液中の結合剤の分散、溶解度はその物理的性状に依存し、界面張力、粒子径、粒度分布、溶解度、粘度は用途により重要な性状である。また、結合剤の乾式混合物への均一な混合状態にするには粒子径、形状、粒度分布のような物理的性状に依存する。結合剤の検討をする場合、粘度はしばしば重要な性状となり、高分子化合物では、高分子構造の特性、分子量、分子量分布により影響を受ける。高分子結合剤はゲルを形成する可能性がある。

**化学的性状：**錠剤/カプセル用結合剤は、(1)天然高分子、(2)合成高分子、(3)糖に分類される。高分子構造、単量体の性状及び配列、用途別群、置換の程度、架橋結合を含めた高分子化合物の化学的性状は造粒中におこる複合体相互作用に影響を与える。天然の高分子化合物は、特にその供給源のバラツキにより、その性状に大きなバラツキが生じることから、組成を示すことがある。

**一般事項：**次の一般事項は結合剤の特性を一定に確保するために有益となる：かさ密度・タップ密度<616>、結晶化度<695>、固体密度<699>、乾燥減量<731>、ふるい分け法による粒度分布の推定<786>、比表面積<846>、粘度<911>、粉体流<1174>及びクロマトグラフィー<621>

#### 用途：崩壊剤

**概要：**崩壊剤は製剤を迅速に崩壊して小さくし、原薬を迅速に溶解を促進させるため添加する機能性成分である。崩壊剤は天然、合成、又は化学修飾を施した天然の重合物質である。崩壊剤は水、胃、又は腸液に接触して液体を吸収して機能を発揮し、膨潤、溶解、又はゲルを形成する。これは錠剤構造を破壊・崩壊し、原薬の溶解促進のために表面積を増加させる。

**用途と機序：**強力に水と作用する能力が崩壊剤の機能に不可欠である。種々の崩壊剤

の機能の主な4つの機序は膨潤による容量の増加、変形、毛管現象（湿潤性）及び反発作用である。錠剤処方では、崩壊剤の機能はこれらの2つ以上の作用を組み合わせる最も良いものとする。局所における作用の発現や程度は、その化学的性質、粒度分布、粒子の形のような崩壊剤の種々のパラメータばかりでなく、硬度や多孔性のような重要な錠剤パラメータによって決まる。

**物理的性状：**崩壊剤に関連する一次的な物理的性状は、乾燥粉末としての製剤の粒子構造、又は水と接触する時の構造である。これらの性状には、(1)粒度分布、(2)吸水率、(3)膨潤比又は膨潤指数、(4)結果としてそれが微粒子を維持しているか、ゲル状になるかの特性が含まれる。

**化学的性状：**崩壊剤として用いる重合体（ポリマー）は非イオン系、又はナトリウム、カルシウムやカリウムのような対イオンのイオン系である。非イオン系重合体はデンプン（スターチ）、セルロース、プルラン、架橋型ポリビニルピロリドンのような天然物、又は物理的な修飾を施した多糖類である。イオン系重合体は主に化学的に修飾したセルロース又は低架橋型ポリアクリル酸塩である。これらの化学的性状はイオン系重合体の場合に検討しなければならない。崩壊剤の特性は胃腸管のpHの変化、又はイオン系医薬品有効成分（APIs）によって影響を受ける。

**一般事項：**次の一般事項は崩壊剤の特性を一定に確保するために有益となる：粒度の光回折測定<429>、ふるい分け法による粒度分布の推定<786>、光学顕微鏡法<776>及び粉体流<1174>

#### 用途：滑沢剤

**概要：**固体製剤の製造に用いられる型や打錠のような製造装置の金属接触表面、粒子間の摩擦力を減少させるために滑沢剤は通常使われる。液状滑沢剤は圧縮前に顆粒基質内に吸収されることもある。また、液状滑沢剤は製造装置の金属と金属の摩擦力を低減するために用いられる。

**用途と機序：**境界滑沢剤は固体表面（顆粒と機械部分）に付着して機能を発揮し、粒子と粒子の摩擦力、又は粒子と金属の摩擦を低減する。接着性滑沢剤粒子の位置は物質の表面の性状により異なる。最適なパフォーマンスをえるために境界滑沢剤粒子は小さく、板状結晶、又は板状結晶の集積からならねばならない。液状フィルム滑沢剤は加圧下で融解し、打錠機の型や穿孔器の表面及び粒子の周囲に薄い液状フィルムを作り、摩擦力の低減を助ける。加圧後、再固化した液状フィルム滑沢剤は除去する。液状滑沢剤は加圧下で顆粒から放出され、液状フィルムを形成する。それらは加圧を解除しても再固化しないが、時間の経過とともに錠剤基質を通して再吸収、又は再分布する。

**物理的性状：**境界滑沢剤で重要となる一次物理的性状は、粒子径、表面積、水和状態、多形相となる。また、純度（ステアリン酸塩/パルミチン酸比等）及び含水量も重要となる。液状フィルム滑沢剤にとって予想される重要な一次物理的性状は粒子径及び固相/熱挙動となる。また、純度も重要となる。

**化学的性状：**滑沢剤は境界滑沢剤、液状フィルム滑沢剤、液状滑沢剤に分類される。境界滑沢剤は長鎖脂肪酸塩（ステアリン酸マグネシウム）、又は極性頭部と脂肪酸尾部を持つ脂肪酸エステル（フマル酸ステアリルナトリウム）である。液状フィルム滑沢剤は固形脂肪（水素添加植物油タイプI：タイプ1等）グリセリド（グリセリルベヘネート、ジステアリン酸グリセリン）、又は加圧時融解する脂肪酸（ステアリン酸等）である。液状滑沢剤は加圧下で顆粒から液状物質となる。



**一般事項：** 次の一般事項は滑沢剤の特性を一定に確保するために有益となる： 粒度の光回折測定<429>、ふるい分け法による粒度分布の推定<786>、比表面積<846>、X線回折<941>、乾燥減量<731>、水分測定<921>、結晶化度<695>、溶液熱量測定法による結晶化度分布<696>、光学顕微鏡法<776>及び熱分析<891>

**その他：** 特に、発泡剤型に用いられるある種の滑沢剤は上記の化学分類に当てはまらない。これらの物質は専門的な環境では用いられるが、一般的な応用には適切ではない。タルクは無機物で、ある種の滑沢剤の性状をもつ。打錠と金型との粘着を少なくするために液状フィルム滑沢剤と組み合わせて一般に用いられる。

#### 用途：流動化剤・固化防止剤

**概要：** 流動化剤、固化防止剤は粉体流を亢進し、粉体をバルクで貯蔵するときにおこる固化や塊を減少させるために用いる。さらに、流動化剤及び固化防止剤は粉体ホッパー排出時や粉体工程中に架橋頻度を減少させる。

**用途と機序：** 流動化剤は比較的大きな粒子の表面に吸着して複合体を形成して作用すると考えられ、粒子が容易に関連粒子に移動し、粒子間の付着力及び他との凝集力を減少させる。さらに、流動化剤は比較的大きな粒子間に分散する可能性があることから、比較的大きな粒子間の摩擦力を減少させると考えられる。固化防止剤は自由水を吸収すると考えられ、そうでなければ固化状態に関与する粒子間架橋の発達を許すことになる。

**物理的性状：** 流動化剤及び固化防止剤にとって潜在的に重要な主要物理的性状は粒度、粒度分布及び表面積である。それらは軽度な吸湿性がある。

**化学的性状：** 流動化剤及び固化防止剤は一般的に微粉化した無機物質である。それらは水に溶けにくい、疎水性ではない。これらの一部は複合性水和物である。

**一般事項：** 次の一般事項は流動化剤・固化防止剤の特性を一定に確保するために有益となる： 粒度の光回折測定<429>、ふるい分け法による粒度分布の推定<786>、比表面積<846>、乾燥減量<731>及び水分測定<921>

#### 用途：着色剤

**概要：** 着色剤は物理的性状が同様な他の剤型と違いが明確で特徴のある外観にするために製剤剤型に組み込まれる。これらの物質は染料（水溶性物質）、レーキ（金属水和酸化物に不可逆的な吸着を惹起した染料の不溶性）、無機顔料（酸化チタンや酸化鉄のような物質）及び天然色素（リボフラビンのようにそれ自体染料ではない着色化合物）に細分できる。着色剤は米国連邦規定に従い、予定の物質について現在の規制状況を使用前に確認しなければならない。

連邦食品医薬品化粧品法（FFDCA）は着色剤を3つに分類定義している。

- ・ FD&C colors：食品、医薬品、化粧品における着色剤の使用が認められている。
- ・ D&C colors：医薬品、化粧品において、内服あるいは粘膜と接触しても安全と考えられる染料及び顔料。
- ・ Ext. D&C colors：経口毒性のために内服での使用が認可されなかったが、外用における製剤としての使用が安全と考えられる着色剤。

**用途と機序：** 水溶性染料は水性溶液、アルコール溶液としてデンプン、乳糖、糖のような担体にも吸着されるが、一般に使用時に造粒液で溶解する。これら後者はしばしば乾燥状態で製剤成分として用いられる。レーキは、不溶性のため製剤中の他の乾燥添加物と常

に混合される。この理由から、直接法による圧縮錠剤はレーキでしばしば着色される。

**物理的性状：**染料及びレーキの粒子径及び分布は製剤の処理時間（混合、溶解）、色彩の強度、外観の均一性に影響を及ぼす。

**化学的性状：**着色剤における最も重要な性状は、色彩の深度、経時退色耐性である。着色剤毎に特徴的な吸光度波長のモル吸光係数と同様に可視光下で希望の色彩の反射効率を格付けできる。着色剤は原薬及び他の添加物と物理的及び化学的に反応してはならない。着色剤の品質は通常、その強度、パフォーマンス、分析の基準で測定される。不純物のプロファイルは不溶性成分、無機塩含量、金属含量、有機不純物の測定により成立する。

**一般事項：**2つの一般事項は選択した着色剤の特性を一定に確保にするため有益である。色の計器測定<1061>及び粒度の光回折測定<429>計器測定法は着色剤の絶対色感を決めるために使うべきである。

**その他：**着色剤は米国連邦規定に従い、予定の物質について現在の規制状況を使用前に確認しなければならない。着色剤の一覧及び米国連邦規制コード（CFR）を以下に示す。

着色剤	CFR（米国連邦規制基準）
酸化鉄類（Ferric Oxides）	21 CFR 73.1200
酸化チタン	21 CFR 73.575 & 21 CFR 73.1575
食用青色1号（FD&C Blue #1/Brilliant Blue FCF Aluminum Lake）	21 CFR 82.51 & 21 CFR 82.101
食用青色2号（FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake）	21 CFR 82.51 & 21 CFR
食用赤色40号（FD&C Red #40/Allura Red AC Aluminum Lake）	21 CFR 74.340 & 21 CFR
食用黄色4号（FD&C Yellow #5/Tartrazine Aluminum Lake）	21 CFR 82.51 & 21 CFR 82.705
食用黄色5号（FD&C Yellow #6/Sun Set Yellow FCF Aluminum Lake）	21 CFR 82.51 & 21 CFR 82.706
黄色203号（D&C Yellow #10 Aluminum Lake）	21 CFR 82.1051 & 21 CFR 82.1710
赤色226号（D&C Red #30/Helendon Pink Aluminum Lake）	21 CFR 82.1051 & 21 CFR 82.1330
赤色202号（D&C Red #7/Lithol Rubin B Calcium Lake）	21 CFR 82.1051 & 21 CFR 82.1307
赤色218号（D&C Red #27/Phloxine, Aluminum Lake）	21 CFR 82.1051 & 21 CFR 82.1327

### 用途：カプセル皮膜

**概要：**カプセルという言葉は小さな容器を意味するラテン語のCapsulaからきている。その他の利点として、カプセルは医薬品粉末及び液体を正確な用量で投与できるばかりでなく、容易に輸送することを可能にしている。カプセルの材料は製剤における全ての他の成分と適合性が良好でなければならない。ハードカプセルは一般に2つの部分からなり、両方とも円筒状で、1つは他方より本体と呼ばれる部分がわずかに長い。そのキャップはカプセルを取り囲むように本体にしっかりと噛み合う。対照的にソフトカプセルはワンピースとなっており、長軸に沿って縫い目があるか、縫い目がない。カプセル原料は豚、牛、魚由来のコラーゲンの加水分解物、又は動物以外の起原（セルロースや多糖類の化学物質等）からできている。カプセル皮膜には可塑剤、着色剤、防腐剤のような他の添加物も含まれる。ある例では、カプセル皮膜は微生物の成育を防ぐため滅菌する。カプセル皮膜は製剤の欠くことができない部分であり、従って、頑強な製造及び製剤を得るには重要な特性の管理と測定に依存する。

**用途と機序：**カプセルは固体ばかりではなく、半固体、液体処方も封入できる。カプセルには、好ましくない味のマスク、治験におけるブラインドの簡略化、容易な嚥下の実現、ユニークな外観のように種々の利点がある。伝統的なカプセル皮膜は胃や腸の体液の37°Cで迅速に溶解しなければならない。しかしながら、皮膜の溶解特性はカプセル内容の放出を調節するために腸内や制御放出性重合体等で改良できる。

**物理的性状：**カプセル皮膜に関係した一次物理的性状は1) 含水量、2) ガス透過性、3) 保存における安定性、4) 崩壊性、5) 緊密性、6) 脆弱性で、製剤特性に直接関わる。含水量はカプセルの種類により異なる。一般的な硬ゼラチンカプセルは通常の含水量4-7%のヒプロメロース（ヒドロキシメチルセルロース：HPMC）カプセルと比べて13-16%の水分を含んでいる。軟ゼラチンカプセルの水分含量は6-8%である。含水量はカプセルの脆弱性に重大な影響を与える。また、平衡含水量は、剤型の安定性に不可欠であり、水分移動は皮膜とカプセル内容との間で起こるためである。ガス透過率は重要で、一般的なゼラチンカプセルよりHPMCカプセルは解放構造のために透過率は大きい。ゼラチンカプセルは温度や湿度（40°C/75%相対湿度等）が上がる倉庫で架橋結合を保つが、これらの条件でHPMCカプセルは架橋しない。粉末充填におけるアルデヒド含量は配慮しなければならない。なぜなら、それはゼラチン皮膜原料の架橋結合を促進するためである。ゼラチンカプセルは30°Cから36-38°Cで0.5%塩酸に曝露すると15分以内で分解しなければならない。また、HPMCカプセルは30°C未満でも分解することができる。

**化学的性状：**ゼラチンは天然のたんぱく質コラーゲンに由来する市販のたんぱく質である。ゼラチンは皮膚、白色の結合組織、動物の骨に由来するコラーゲンの部分加水分解によって作られる。ゼラチンAタイプは酸処理により生成され、ゼラチンBタイプは塩基処理で生じる。市販のゼラチンの一般的な供給源は豚の皮、牛皮革、牛の骨、タラの皮及びテラピアの皮である。ゼラチンカプセル皮膜には着色剤、多価アルコールのような可塑剤、天然ガム及び糖、ピロ亜硫酸ナトリウム（メタ重亜硫酸ナトリウム）やパラヒドロキシ安息香酸のような防腐剤も一般に含まれる。今日では、さらに一般的に非ゼラチンカプセルがHPMCより作られている。種々のタイプのカプセルはそれぞれの水分含量をもち、医薬品製剤の安定性に影響を与える可能性がある。添加物の詳細な成分は重要となり、カプセルと架橋結合する添加物の不純物（油脂中の過酸化物質、ラクトース及びスターチ中のアルデヒド等）は少量でも皮膜の機能に影響を及ぼすためである。カプセル皮膜に金属、着臭剤、不溶性物質、二酸化硫黄のような好ましくない物質が含まれていないか、安定性及び特性を確保するために検討しなければならない。

**一般事項：**次の一般事項は選択したカプセル皮膜の特性を一定に確保するために有益となる：微生物計数試験<61>、特定有機物の試験<62>、強熱残留物<281>、ヒ素<211>、重金属<231>、水分測定<921>、色の計器測定<1061>、崩壊<701>、溶解<711>及びゼラチンのゲル強度<1081>

#### 用途：コーティング剤

**概要：**医薬品製剤のコーティングは好ましくない味覚又は臭いのマスキング、嚥下及び外観の改善、有効成分の外界からの保護、有効成分の放出調節（制御放出率又は胃腸管の標的部位等）のために行われる。コーティングに用いる原材料には天然物、合成物、半合成物が含まれる。これらは粉末又はコロイド分散（ラテックス又は偽ラテックス）で一般に水性又は非水性システムにおける溶液又は分散に用いられる。ワックス及び脂質は溶媒を使用せずに熔融状態でコーティングを行う。

**用途と機序：**コーティング剤は外観、患者の嗜好、容易な嚥下のような医薬品の好ましい性状とするために被膜形成剤で作成する。また、コーティング剤は他の目的として好ましくない化学反応や薬剤の成分の予期せぬ放出の防御を行う。摂取後、コーティング剤は使用した材料の性状により、水和、可溶化、崩壊の過程を経て溶解する。腸溶コーティングは酸性（低いpH）媒体中では不溶性で、中性pH状態で容易に溶解する。しかしながら、ほとんどの一般的なコーティングはpH依存の溶解性を示さない。コーティングの

厚さはコーティング剤の性状や適用により異なる。コーティング工程中に、高分子鎖は中心表面に広がり、溶剤の気化により連続薄膜と融合する。プラスチック高分子化合物、ワックス、脂質ベースのコーティングは溶媒を用いず、融解や噴霧により実施する。その融解液滴を液状にした薬物粒子の表面に拡散、再凝固させて塗膜層（フィルム層）を形成する。従って、コーティング剤は一般に基質周囲に安定した強固なフィルムを形成し、コーティングするものでなければならない。コーティングの調合は一般的に均一に行い、一定の製剤を作るために注意深く乾燥する。適切な可塑剤は重合体のフィルム層形成最低温度を下げるために必要で、その薬物放出の潜在的な作用も検討しなければならない。

**物理的性状：**フィルムコーティングは複合工程となり、フィルム形成重合体の特性は重要な役割を演じ、原材料（ラテックス、偽ラテックス又は再分散粉末）に伴うコロイド分散の粒度、フィルム形成機序に及ぼす影響が大きい。重合体の溶液や低粘度で高い色素結合能の分散液は、コーティング時間を短縮し、比較的単純で費用対効果の高い製造を可能にする。フィルムコーティング剤の粘度と濃度との関連は工程の最適化のために検討しなければならない。コーティング調合液の表面張力は製造工程の噴霧パターンに影響を及ぼす。コーティングの適用にはコーティング又は包装操作時の機械的ストレスに耐えるものでなければならない。従って、そのフィルムは高弾性で適切な機械的強度がなければならない。分離したフィルムの引張特性を分析することが有用となる。溶媒を用いない溶融状態（プラスチック重合体、ワックス、脂質ベースのコーティング）で行うコーティングでは、融解範囲及び溶融粘度は最初に検討する特性である。

**化学的性状：**フィルム形成剤は天然、半合成又は合成起源であり、種々の化学的なグレードが利用できる。NFモノグラフでは、組成、構造又は分子量の条件範囲についての高分子材料のクラスがしばしば記載されている。これらの要因を製剤研究者は一定の特性を確保するため重要な原料の特性を確認、測定して検討しなければならない。

**一般事項：**次の一般事項は選択した添加物の特性を一定に確保するために有益となる：粘度<911>、引張強度<881>、粒度の光回折測定<429>、脂肪・揮発性油<401>、熱分析<891>及び溶解<711>

**追加情報：**添加物はコーティング処方にしばしば含まれている。賦形剤（糖アルコール、微結晶性セルロース等）は粘度を増加させることなくコーティング剤の固体分を増量するために添加される。ステアリン酸はコーティングの保護機能や防湿層を改善するために用いられる。徐放性製剤の放出パターンを調整するフィルムの微細孔を作成するために水溶性、又は水不溶性成分を添加する。着色剤（二酸化チタン、カオリン等）を外観の修飾のために添加する。

#### 用途：可塑剤

**概要：**可塑剤は低分子量の物質で、他の物質（一般には高分子化合物）に添加すると、柔らかくなり、弾力的で、扱いが楽になる。最近の可塑剤は合成有機化合物で、クエン酸、フタル酸のようなエステルが主流である。これらは、錠剤のフィルム、コーティングやカプセル殻のような医薬品重合体システムの物理的性状を決定する重要な要素でもある。

**用途と機序：**可塑剤は重合体からなる高分子の分子内及び分子間の移動度を増加させる。これらは通常分子間、分子内結合の機序を妨害するシステムと言える。最も効力の高い可塑剤は低濃度から作用し、一般的には5%w/w以下となる。通常は可塑剤をフィルムコーティング（水性及び非水性システム）、カプセル皮膜（硬質及び軟質）に加えて加工性や機械的耐久性の改善を行う。可塑剤の無添加では、このような物質は予想より早く分離や破砕することになる。可塑剤はクリーム、軟膏のような半固形の医薬品製剤にも流動学的

性状を亢進するために添加される。

**物理的性状：**最も一般的な可塑剤は低分子量 (<500ダルトン) の固体または液体である。それらは典型的に低融点 (<100°C) で、常温で揮発性 (かなりの気圧で惹起) を示す。可塑剤を添加するとシステムのガラス転移温度を有意に低下する。

**化学的性状：**既に記載のとおり、多くの最近の可塑剤はクエン酸やフタル酸のような成エステルである。伝統的な医薬品可塑剤には、油、糖及びこれらの誘導体が含まれる。

**一般事項：**次の一般事項は選択した添加物の特性を一定に確保するために有益となる：融解範囲又は温度<741>、水分測定<921>、有機揮発不純物<467>、比重<841>、屈折指数<831>及び熱分析<891>

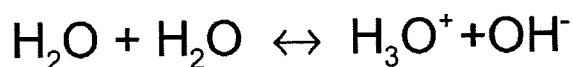
**その他：**適切な可塑剤の選択には、その凝集エネルギー密度と関連する「溶解度パラメータ」を参照する。多くの一般的な物質の溶解度のパラメータ値は標準的な文献教科書に掲載されている。効果を最大にするために可塑剤の溶解度パラメータ及び可塑化するポリマーシステムを出来るだけしっかり最適化しなければならない。

## 内用液剤

用途： pH調節剤 (酸性化剤・アルカリ化剤・緩衝剤)

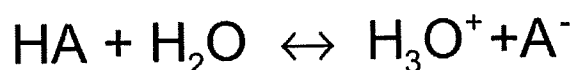
**概要：**水性液中の水素イオン濃度  $H^+$  は  $pH = -\log(H^+)$  で示される。純水の pH は 25°C で 7 である。水性液は  $pH < 7$  で酸性、 $pH > 7$  でアルカリ性となる。酸は溶液を酸性化にするために添加する。同様に、塩基は溶液をアルカリ性化するために用いる。緩衝液は弱酸又は弱塩基及びその塩である。緩衝液は溶液に含まれると、強酸や強塩基の少量添加では溶液の pH は少ない変化になる。緩衝能は塩/酸 (塩基/塩) 比及び酸 (又は塩基) と塩の濃度により影響される。薬剤溶液の pH は一般に酸性化剤/アルカリ性化剤及び緩衝剤を用いて 1) 刺激性を避けるため体液に近い pH の維持、2) pH に依存する薬物安定性の改善、3) 弱酸又は弱塩基の平衡溶解度の管理、4) 化学分析中に一定の微粒子の電離状態を維持されている。

**用途と機序：**弱塩基、弱酸、水の電離平衡には酸性化剤、アルカリ化剤及び緩衝剤の役割が重要となる。水の自己分解反応は次のように示すことができる。



水の自動プロトン解離 (イオン積) 定数は 25°C で  $K_w = 1 \times 10^{-14}$  であり、温度で有意に変動する。なぜなら、純水の水素と水酸基イオンの濃度は等しく、各々は 25°C で pH 7 の中性となる約  $1 \times 10^{-7}$  mole/L の値を示す。酸、塩基、又は弱酸 (又は弱塩基) の塩を添加したとき、水のイオン化平衡は移動するため  $[H^+][OH^-]$  イオンは依然と変わらないままであるので pH は 7 と異なる溶液となる。

**物理的性状：**弱酸のイオン化平衡 HA は次のように記すことができる。



弱酸 (塩基の共役酸) のイオン化定数は一般に  $K_a = [H_3O^+][A^-]/[HA]$  では  $pK_a = -\log(K_a)$  と示される。  $pK_a$  の低い値は強酸に相当する。同様に、弱酸 (塩基の共役酸) のイオン化定数は  $pK_b = -\log(K_b)$  で示される。水のイオン化定数 ( $pK_a + pK_b = pK_w$ ) は 25°C で 14 に相当する。緩衝剤及び pH 調節剤は溶液のモル浸透圧、浸透圧及び水の伝導度に影響を及ぼす。

**化学的性状：**化学分析を行ったとき、緩衝剤は試薬や被験物質と化学的に適合性が良く

なければならない。緩衝剤を生理系システムで用いたとき、薬剤の薬理学的活性又は生体の正常機能を阻害してはならない。

**一般事項：** 次の一般事項は選択したpH調節剤・緩衝剤の特性を一定に確保するために有益となる：水の伝導度<645>、pH<791>及びモル浸透圧・浸透圧<785>

#### 用途：湿潤剤・可溶化剤

**概要：** 可溶化剤は不溶性分子を溶解して使用することができる。それらは熱力学的に安定な溶液を得るように自然な相関移動を容易にして機能する。多くの可溶化剤は市販で入手が可能である。薬剤に使用可能な可溶化剤は動物で安全性と毒性を完全に評価されたものである。

**用途と機序：** 可溶化剤は種々の異なる化学構造/クラスからなる。一部の可溶化剤はユニークな化学構造をもつ。例えば、親水性部分は水中で独特のミセル状態・形態で疎水性部分を捕捉して、可溶化する。可溶化の機序は不溶性物質との好ましい相互作用及び可溶化剤の集合（ミセル等）内部の中心との関連をしばしば有する。その他の場合として包接錯体を形成することができるユニークな疎水性部位がある。その他の種類の可溶化剤は一連のポリマー鎖を利用して不溶性物質をポリマー鎖に溶解させて疎水性分子の溶解度を増加させることに関与する。

**物理的性状：** 可溶化剤の材質には固体、液体、又はワックスがある。これらの物理的性状は、それらの化学構造に依存する。しかしながら、可溶化剤の特性と物理的性状は、可溶化剤の界面活性特性と親水性-親油性バランス（HLB）にも依存している。HLBが低い値の可溶化剤は乳化剤として作用し、HLBの高い値のものは可溶化剤として働く。例えば、ラウリル硫酸ナトリウム（HLB 40）は親水性で水に高溶解性のため、水に分散し、自然にミセル構造を作る。

親水性と疎水性の特性をもつユニークな可溶化剤は、その集合体数又は臨界ミセル濃度（CMC）が特徴である。CMC値は親水性、親油性、疎水性鎖による個々の可溶化剤に特有のものである。CMCは界面活性分子を集合させ、外側の親水性の残基を水層に適合させ、疎水性内部に溶質を組み込むことにより可溶化する一定の濃度である。そのような不溶性分子との相互作用は、沈殿することなく継続的に完全な溶液としてさらに安定化する。

**化学的性状：** 化学的及び界面活性の特性は可溶化剤の化学構造に依存している。溶質・溶媒・可溶化剤の相互作用による複合的な性状のために製剤研究者は可溶化剤の臨界材料特性を注意深く検討、同定、管理しなければならない。

**一般事項：** 次の一般事項は選択した可溶化剤の特性を一定に確保するために有益となる：脂肪・不揮発性油<401>、比重<841>、pH<791>、比表面積<846>、熱分析<891>、光散乱分光光度法<851>、走査電子顕微鏡法<1181>、粘度<911>及び粒度の光回折測定<429>

#### 用途：抗菌性保存剤

**概要：** 抗菌性保存剤は製剤における細菌、酵母菌、カビの繁殖を阻止又は死滅させるために用いる。

**用途と機序：** 保存剤は種々の機序で作用し、微生物を管理する。主なものでは、細胞膜に作用して、膜の障害を引き起こし、細胞漏損に導く。その他の作用機序は輸送障害、たんぱく質の沈着やプロトン伝導性の脱共役である。一部の保存剤は殺滅剤（細菌、酵母菌又はカビの死滅）、一部は静菌剤（微生物の成育障害）、その他は殺孢子剤（孢子の死

滅)である。数種の保存剤では、相乗的に作用することができる(パラベンの併用等)。

**物理的性状:** 抗菌剤は一般に薬効を示す濃度範囲では、水溶性である。これらの添加剤の気化圧力は、製剤を凍結乾燥や噴霧乾燥にする場合には特に重要となる。これらの抗菌剤の一部は可燃性である。添加物の分配係数を知ることは重要で、油層内に保存剤の分割層ができると水層における保存剤の濃度がなくなり、保存剤としての価値が減少することになる。

**化学的性状:** フェノール系保存剤は酸化や着色を惹起することがある。保存剤との不適合(陽イオンと陰イオンの混合、チューブやフィルターとの接着、界面活性剤とたんぱく質の結合)は製剤開発の段階で洗い出さなければならない。

**一般事項:** 次の一般事項は選択した添加物の特性を一定に確保するために有益となる: 注射<1>、抗菌作用試験<51>、微生物限度試験<61>及び抗菌剤含量<341>

**その他:** 安全性及び表示の要領に関する留意事項として、特に塩化ベンザルコニウム(眼及び皮膚刺激性)、安息香酸及び安息香酸エステル塩(新生児における黄疸のリスク)、ベンジルアルコール(未熟児、又は新生児への禁忌、3歳未満乳幼児でアレルギー反応の可能性)、プロノポール(皮膚反応の可能性)、クロクロレゾール(アレルギー反応)、有機水銀化合物(アレルギー反応)、パラベン(アレルギー反応)、ソルビン酸と塩(皮膚反応)があげられる。有機水銀毒性のリスクのあることから、チメロサルは使用すべきではない。保存剤の使用は総量30mL以上、又は脳脊髄液に投与する非経口製剤には禁忌である。抗酸化剤及びキレート剤は抗微生物作用を促進する傾向がある。

#### 用途: キレート剤・錯化剤

**概要:** キレート剤/錯化剤は特定の金属イオン(銅、鉄、マンガン、鉛、カルシウム等)と水溶性錯体分子を形成し、原則的に他の成分と反応する金属イオンの機能を除去、又は最小化あるいは沈殿して溶液からイオンを除去する。キレート剤/錯化剤は溶液からイオンを隔離して安定な錯体を作るため医薬品(経口、非経口及び外用製剤)、化粧品及び食品で用いられている。また、キレート剤はキラント(chelants)、キレート剤(chelators)、金属イオン封鎖剤(sequestering agents)と呼ばれている。

**用途と機序:** キレート剤/錯化剤は溶液から好ましくない金属イオンを捕捉するために用いられる。これらの化学構造は複素環構造を作り、金属原子をつかむ「爪(claw)」作用をする。錯化剤も同様に作用するが、メカニズム的に2個の爪構造を(本質的には)必要としない。なぜなら、1個又はそれ以上の結合部位で作用するためである。全てのキレート剤は錯化剤であるが、全ての錯化剤がキレート剤とはならない。添加物として、キレート剤は抗酸化共力剤、抗菌共力剤、軟水剤として用いられる。溶液から金属イオンの「除去(removing)」により、キレート剤は酸化反応する傾向を減少する。また、キレート剤は微生物を増殖させる金属イオンを欠乏環境にして抗菌効果を促進する能力ももつ。

**物理的性状:** キレート剤/錯化剤は水に溶けやすい。エデト酸には各種の塩(二ナトリウム及びカルシウム二ナトリウム)及び水和物(無水、二水和物、三水和物)が存在する。エデト酸及びその誘導体は白色ないし帯白色(オフホワイト)の結晶性固体である。硫酸オキシキノロンは黄白色の結晶性粉末である。USP-NFでは、キレート剤/錯化剤は100°C未満で安定であるが、それ以上の温度では脱水や分解が起こりうると認められている。キレート剤には種々の程度の吸湿性が認められる。キレート剤の処方濃度は低い(一般的に0.2%以下)ため、固体製剤におけるバルク固体の機械的及び流動性特性に意義ある効果が期待できない。これらの添加剤は非常に低い濃度で用いることから、粒度分布が許容範囲内の剤型で成分均一性を可能にすることが重要である。

**化学的性状：**キレート剤/錯化剤は金属イオンとイオン結合及び共有結合により錯体を作る。希釈水性液は中性、酸性、又はアルカリ性を示す。エデト酸とその塩は強力な酸化剤、強力な塩基、多価金属イオン（銅、ニッケル等）とは不適合となる。特異な添加剤とは溶解度、標的金属イオンとの親和性、安定性に基づいて選択、処方する。エデト酸塩は、その遊離酸と比べて溶解性が高い。エデト酸カルシウム二ナトリウムはその他のエデト酸とその遊離酸とは異なり、カルシウムを捕捉しないことから、低カルシウム血症を防ぐことが期待される。また、カルシウムイオンを遊離して重金属をキレートすることも望まれる。代替法として、エデト酸二ナトリウムは高カルシウム血症の治療ができる。エデト酸は150°C以上でカルボキシル基を除去する。

**一般事項：**次の一般事項は選択した添加物の特性を一定に確保するために有益となる：抗菌作用試験<51>、微生物計数試験<61>、重金属<231>、鉄<241>、鉛<251>、抗菌剤含量<341>、粒度の光回折測定<429>、乾燥減量<731>、pH<791>、水分測定<921>、バイオテクノロジー応用品目<1045>、細胞及び遺伝子療法製剤<1046>、細胞療法製剤の製造

#### 用途：抗酸化剤

**概要：**この分類では、酸化プロセスを軽減するため医薬品の*in vitro*安定化剤として用いられる抗酸化剤を適用する。*In vivo*における生物活性のために利用する抗酸化剤は治療効果のある活性成分とみなされ、ここでは議論しない。抗酸化剤は原薬に有害な影響を与える酸化反応の発現を遅延させ、その合成割合を有意に減少される。また、抗酸化剤は不飽和油、PEG化脂質、香料、エッセンシャルオイルのような不活性成分の保護ができると考えられる。従って、抗酸化剤は酸化ストレスに対する剤型の完全性を総合的に維持する。連鎖反応の発現遅延や抑制又は以下に示すカスケードプロセスに関わるヒドロペルオキシド及びフリーラジカル抑制のために抗酸化剤を処方に組み込めば最も効果的なものとなる。抗酸化剤の効果的な応用及びその効果の評価には、生成される副生物の性状及び酸化機序の解明を必要とする。フリーラジカル ( $RH \rightarrow R\cdot$ ) として知られる極めて高い反応種を形成する基質と酸素が反応する場合に抗酸化剤は働く。反応の開始 (initiation) 後、酸素の存在下でフリーラジカルは連鎖反応 ( $R\cdot + ROO\cdot$  及び  $ROO\cdot + RH \rightarrow R\cdot + ROOH$ ) の引き金となり、ペルオキシラジカル、ヒドロキシペルオキシド、新アルキルラジカルを形成し、それぞれの連鎖反応が伝播する。拡大相におけるカスケード反応は熱、光、金属触媒により促進される。微量な金属触媒 ( $Cu^+$ 、 $Cu^{2+}$ 、 $Fe^{2+}$ 、及び  $Fe^{3+}$ ) の存在下で、ヒドロペルオキシド ( $ROOH$ ) は迅速に  $RO\cdot$  と  $OO\cdot$  とに分解され、次いでAPIや添加物（炭化水素等）との反応の引き金となり、ヒドロキシ酸、ケト酸、アルデヒドを形成し、さらに好ましくない結果を生む。ヒドロペルオキシドは製剤内酸化機序の唯一の反応生成物ではないことに留意する。また、ヒドロペルオキシドの残留はポリエチレングリコール (PEG)、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリソルベートのような通常用いられる添加物でも検出される。開始相では、一般に反応は遅く、最終製剤の品質への影響は限られている。拡大相では、対照的に反応は迅速で、化学種の不可逆的な劣化を引き起こす。

**用途と機序：**抗酸化剤はその機序による分類ができる。また、フリーラジカル連鎖反応を阻止するフェノール系酸化防止剤は真又は一次抗酸化物質として知られる。この群は環置換を行う一水素基又は多水素酸基フェノール化合物よりなる。これらはラジカル電子の代わりに水素原子を提供する活性化エネルギーが非常に低く、フリーラジカルにより迅速に非局在化する。そのラジカル電子を受け入れることにより、フリーラジカルを安定化する。その反応で抗酸化剤フリーラジカルを産生、脂質フリーラジカルとも反応して多くの他の安定化合物を形成する。それ故、開始相及び拡大相の両方で酸化的連鎖反応を阻害することができる。それらの溶解挙動から、フェノール系酸化防止剤は酸化ストレスに対



して油脂及び油溶性活性体を保護するには最も効果的である。還元剤は一般的に薬物や保護目的の添加物より酸化還元電位の低い水溶性酸化防止剤（L-アスコルビン酸等）である。酸素及びその他の反応種との犠牲的な反応で、酸化反応率や開始を遅らせる。還元剤の酸化除去能はpHに敏感で、微量の金属の存在下では逆の影響を与えることがある。キレート剤は製剤中の微量な遊離金属（ $\text{Cu}^+$ 、 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{2+}$ 及び $\text{Fe}^{3+}$ ）と結合する。新たに形成された錯イオンは反応性がない。従って、キレート剤は拡大相で惹起した酸化反応で金属触媒能を取り去る。

還元剤やキレート剤と一緒に1個や2個の一次抗酸化剤の相乗利用により、酸化防止剤の効用は極大化できる。併用効果は抗酸化剤の個別の作用の総和より大きくなることがしばしばみられる（相乗効果）。

**物理的性状：**原薬が極めて溶けやすい場合には、抗酸化剤の溶解度は製剤型において最大とすべきである。抗酸化剤が分解する温度は、抗酸化活性の低下が考えられるオートクレイブ滅菌で重要である。また、抗酸化剤の安定性は考えなければならず、pHの作用や製造工程の条件による。金属イオンは着色複合体を生成する没食子酸プロピルと反応する可能性がある。アルカリ性pH、特定たんぱく質とナトリウム塩が*tert*-ブチルヒドロキノン(TBHQ)の退色を引き起こす可能性がある。

**化学的性状：**活性化エネルギー、酸化還元電位、種々の処方（pH等）及び工程（熱等）条件は重要な化学的性状である。製剤の予想有効期間が抗酸化剤に依存する場合には、その濃度を考慮に入れなければならず、安全量の限界を超えないように十分な量の抗酸化剤の残存を担保するよう定期的に査定しなければならない。

**一般事項：**次の一般事項は選択した添加物の抗酸化機能を評価するために有益となる：比表面積<846>、結晶化度<695>、クロマトグラフィー<621>水分測定<921>、融解範囲又は温度<741>及び鉄<241>

#### 用途：甘味剤

**概要：**甘味剤は経口剤型に甘味を加えることと、好ましくない香味を隠すために用いられている。

**用途と機序：**甘味剤は舌の甘味を感じる味蕾受容体と結合する。甘味剤分子が受容体に付着する時間が長いほど、甘味剤の甘味をより甘く感じる。甘味の標準は白糖である。

**物理的性状：**甘味剤に関連する一次物理的性状は剤型中の他の成分（酸性成分等）との親和性、製造工程の状態（加熱等）、粒子径及び分散性、含水量、異性、甘味、味覚マスキング能と関連する。これらの性状は剤型・処方によるところが大きい。

**化学的性状：**甘味剤は主に糖（環状構造）、糖アルコール（環状構造を持たない糖）、人口甘味料の3つに分類される。すべての甘味剤は水溶性である。多くの甘味剤の安定性はpHや剤型中の他の成分によって左右される。甘味剤の一部では、特に液体や製造工程に加熱が加わる場合に、ある活性成分の分解を触媒することがある。

**一般事項：**次の一般事項は選択した添加物の特性を一定に確保するために有益となる：旋光度<781>、比旋光度、水分測定<921>、乾燥減量<731>及び融解範囲又は温度<741>

**その他：**アスパルテームを含む製剤は使用上の注意にフェニールアラニンが含まれることを明示しなければならない。糖アルコールの血糖インデックスはブドウ糖よりはるかに低い。しかしながら、ソルビトールは緩徐に果糖とブドウ糖に代謝され、血糖値を上昇

させる。液状製剤では、特に糖アルコールは浸透圧緩下剤として20 g/日以上の方が一般的に含まれる。一部の甘味剤では、ある保存料と相性が悪く、この甘味剤との相性の悪さを避けるため、防腐のためには注意深く選択しなければならない。

### 半固形剤・外用剤・坐剤

#### 用途：坐剤基剤

**概要：**坐剤基剤は坐剤（直腸内投与）、腔坐剤（腔内投与）の製造に用いる。それらは疎水性、又は親水性である。

**用途と機序：**坐剤は、薬物を基剤に懸濁させた場合、又は薬物を基剤で溶解させた場合、いずれも坐剤の浸食及び分解により薬物を放出させるためには、体温（37℃）以下で融解しなければならない。ハードファット坐剤基剤はほぼ体温で融解する。また、親水性坐剤基剤は体温で融解し、通常は水性媒体に溶解、又は分散する。したがって、薬物の放出は坐剤の浸食及び溶解の連携により起こる。

**物理的性状：**坐剤基剤の重要な物理的性状は融点の範囲にあることである。一般的に坐剤基剤は27～45℃で融解する。しかし、個々の基剤では、これらの境界温度よりはるかに狭い融解温度範囲の2-3℃が一般である。他の製剤成分により最終製剤の融解温度範囲が影響を受けることから、特定の融解温度範囲の基剤を選択する。

**化学的性状：**ハードファット坐剤基剤は長鎖脂肪酸の半合成トリグリセリドエステル混合物である。それらには、モノグリセリドとジグリセリドが種々の比率で含まれ、エトキシ化脂肪酸も含まれる。それらは融解温度範囲、ヒドロキシル価、酸価、ヨウ素価、凝固範囲、けん化価により種々のグレードに差別化された基剤が入手できる。

親水性坐剤基剤は親水性半固型物質の混合物であり、室温では固体で、患者への投与で融解、浸食、溶解して一気に放出する。親水性坐剤基剤はハードファット坐剤基剤より水酸基、又は他の親水基が高い水準となる。適切な融解挙動を示すポリエチレングリコールは親水性坐剤基剤の手本である。

**一般事項：**次の一般事項は選択した添加物の特性を一定に確保するために有益となる：脂肪・揮発性油<401>、凝固温度<651>、融解範囲又は温度<741>及び製剤形<1151>

**その他：**ハードファットの坐剤基剤に含まれる物質が融解温度範囲をかなり上昇させる。これらの物質は溶融懸濁製剤を安定化に役立つ一般的な微結晶ワックスである。また、坐剤はグリセリン・ゼラチンから製造する。

#### 用途：懸濁（化）剤・粘着剤

**概要：**懸濁（化）剤、粘着剤は分散系（懸濁、乳化）の安定化、溶質率の減少、微粒子の内部移動の減少、液剤の流動性の減少を目的に医薬品製剤で用いられる。

**用途と機序：**これら添加剤の分散安定化、粘度増強作用には多くの機序が関与している。最も一般的には高分子鎖、粘度小板、層流の排除による溶剤の取り込みで粘性を増強させる。その他の機序としては添加物分子、粒子の3次元ネットワークによるゲル形成であり、分散相の小滴や粒子の表面に吸着する分散媒体の高分子成分、鋳物成分において、溶媒連続体及び分子配列の固定化を行う。後者の2つの機序は分散相を固定することにより製剤の安定性を増強させる。

**物理的性状：**各々の作用機序は、粘度増加、ゲル形成の増加、分子配列の固定化の増強であり、添加物の流動学的特性の表れである。これら添加物の分子量及び粒子径のため

に、分散の流動学的特性は非ニュートンである。これらの添加物の分散は粘弾性特性を示す。このカテゴリーの高分子添加物の多分散性及び分子量分布はその性状の重要な基準となる。

**化学的性状：**懸濁（化）剤、粘着剤の主要なものは(a)親水性高分子炭水化物（アラビアゴム、カンテン、アルギニン酸、カルボキシビニル、カルメロース、カラギーナン、デキストリン、ジェランガム、グァーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）、マルトデキストリン、メチルセルロース、ペクチン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、アルギン酸プロピレングリコールエステル、デンプン、トラガント、キサンタンガム）、(b)ゼラチン、ポビドン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコールを含む親水性高分子炭水化物である。無機物（アタパルジャイト、ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、二酸化ケイ素）は懸濁（化）剤、粘着剤における2番目に大きなグループを構成する。モノステアリン酸アルミニウムはこの用途のカテゴリーにおける非高分子、非無機添加物である。それは主にモノステアリン酸アルミニウム、モノパルミチン酸アルミニウムのさまざまな比率から得られる。

**一般事項：**次の一般事項は選択した添加物の特性を一定に確保するために有益となる：粘度<911>

#### 用途：軟膏基剤

**概要：**軟膏は粘性のある半固形の製剤であり体表面の色々な場所に局所的に適用される。軟膏基剤は軟膏の主要成分で、その物理的性状を左右する。

**用途と機序：**軟膏基剤は薬剤の局所適用の媒体として提供され、皮膚の軟化・保護剤でもある。

**物理的性状：**軟膏基剤は相対的に粘度が高い液体であることから、固体は安定した混合物として浮遊することができる。

軟膏基剤は次のように分類される：油脂性軟膏基剤（ワセリン等）は無水で、直ちに水分を吸収せず、水に不溶性であり、水により洗浄できない。(b) 給水軟膏基剤（ラノリン等）は無水で、ある程度の水分は吸収するが、水に不溶性であり、水により洗浄できない。(c) 乳剤性軟膏基剤（水性クリーム、油脂、ワックス、パラフィン等）は油中水滴又は水中油滴乳濁液で、含水性、吸水性であり、水に不溶性である。(d) 水溶性軟膏基剤（ポリエチレングリコール等）は無水で吸水性があり、水に溶解性で水により洗浄できる。

**化学的性状：**軟膏基剤は化学的に安定で不活性なものが選択される。

**一般事項：**次の一般事項は選択した添加物の特性を一定に確保するために有益となる：粘度<911>及び凝固温度<651>

#### 用途：硬化剤

**概要：**硬化剤は単剤、又は混合剤で製剤、特に軟膏やクリームの粘度や硬度を増す。

**用途と機序：**一般的に、硬化剤は高い融点の固体で軟膏の融点を上げ、一貫性やクリーム本体を高める。硬化剤は疎水性（ハードファット、パラフィン等）か、親水性（高分子量のポリエチレングリコール等）である。

**物理的性状：**硬化剤に関連する一次物理的性状は、高い融点、又は融解範囲となる。硬化剤の一般的な融解範囲はセチルエステルワックスで43°C~47°C、ジステアリン酸グリ

セルリで53°C~57°C、グリセリルベヘナートで69°C~74°C、硬化油で85°C~88°Cである。

**化学的性状：**硬化剤は多様性のある物質群からなり、飽和脂肪酸グリセリド、固体脂肪族アルコール、飽和脂肪アルコール及び飽和脂肪酸エステル、飽和炭化水素、脂肪族アルコールの混合物及びソルビタン脂肪酸エステルのポリオキシエチレン誘導体、高分子エチレングリコールからなる。

**一般事項：**次の一般事項は選択した添加物の特性を一定に確保するために有益となる：**融解範囲又は温度<741>**、**凝固温度<651>**及び**粘度<911>**

**その他：**硬化剤として含まれている一部の物質は、軟膏（ワセリン）等の保水用量の増加、又はクリームにおける共乳化剤として作用する。例えば、ステアリルアルコールやセチルアルコールが含まれる。

#### 用途：軟化剤

**概要：**軟化剤は外用剤で用いられる添加物であり、滑らかに容易に拡散し、質感及び皮膚の柔らかさを高め、皮膚における界面活性剤の乾燥や刺激性作用の可能性を防ぐ。

**用途と機序：**軟化剤は保護膜の形成を助け、表皮のバリア機能を維持する。それらの効果は3つの作用機序で表せる：界面活性剤の脱脂及び乾燥に対する保護、閉鎖環境（皮膚表面を油脂相により覆われ、軟化剤によるゆっくりとした水分損失で、角質層の保湿度の増加）による保湿及び潤滑性で製剤の滑りを良くする。

**物理的性状：**軟化剤は次のような医薬品製剤に1つ以上の機能を提供する。：拡散量、好ましい触感、柔軟な皮膚、表皮からの水分損失を防いで皮膚の間接的な保湿。

**化学的性状：**軟化剤は油脂又は脂肪酸エステルとしての油脂の成分に由来するものである。その脂肪酸エステルの特性により、軟化剤は液体、半固体、室温で固体である。一般的に脂肪酸部分の分子量（炭素鎖）が高いと手触りの柔らかさ、感触が豊かになる。一般に遊離脂肪酸部分の酸素鎖が短く、不飽和度が高くなると流動性は増す。また、エステル結合の分枝の程度は軟化剤の特性に影響を及ぼす。

**一般事項：**次の一般事項は選択した添加物の特性を一定に確保するために有益となる：**脂肪・不揮発性油<401>**

#### 非経口剤

##### 用途：医療用水

**概要：**水は多くの医薬品製剤の溶剤、希釈剤、充填剤として用いられ、特に液剤として提供される。これらには、注射剤、眼科用剤、経口液、吸入液等が含まれる。水は緩衝液、抗菌剤の溶媒でもあり、点滴液の増量剤でもある。製剤調製における用途としては、固形経口製剤の造粒調製、軟膏及びジェルの調製への応用も含まれる。

米国薬局方（USP）では、医療用水に8段階のモノグラフが含まれている。これらUSPにおける水のタイプは、製剤研究者がヒト又は動物用医薬品調製時の水の実験的タイプの1つとなる。しかし、USPでは、蒸留水、脱イオン水及びその他の種類の水の基準を一般事項の医薬品用水（1231）の章にまとめ、特定使用のためとしている。

**用途と機序：**溶媒は分子間引力を分離することができ、それぞれの分子をバルクの溶媒に分散することにより物質を溶解する。水は取扱が容易で、安全で安価であることから、多くの用途で好ましい溶媒、媒体となる。