

## 1 次のように改める。

### 2 3.01 かさ密度測定法

3 本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である。

4 なお、三薬局方で調和されていない部分は「◆」で囲むことによ  
5 り示す。

6 ◆かさ密度測定法は、粉末状医薬品の疎充填時及びタップ充  
7 填時におけるみかけの密度を測定する方法である。疎充填とは、  
8 容器中に粉末を圧密せずに緩やかに充填することであり、タッ  
9 プ充填とは、粉末を充填した容器を一定高さより一定速度で繰  
10 り返し落下させ、容器中の粉末のかさ体積がほぼ一定となるま  
11 で密に充填することである。◆

#### 12 1. かさ密度

13 粉末のかさ密度は、粉末試料の質量と粒子間空隙容積の因子  
14 を含んだ粉末の体積との比である。したがって、かさ密度は粉  
15 体の粒子密度と特に粉末層内での粒子の空間的配列中の空隙に  
16 依存する。かさ密度は、通常メスシリンダーを用いて測定し、  
17 得られる体積はmL単位で示されることから、g/mLで表される  
18 ( $1 \text{ g/mL} = 1 \text{ g/cm}^3 = 1000 \text{ kg/m}^3$ )。

19 粉末のかさ特性は、試料の調製法、処理法や保存法、すなわ  
20 ち、粉末がどのように取り扱われたかに依存する。粒子は、一  
21 連のかさ密度を持つように充填することができる。それゆえ、  
22 疎充填かさ密度及びタップ充填かさ密度は区別される。

#### 23 2. 疎充填かさ密度

24 粉末の疎充填かさ密度は、ふるいを通してメスシリンダーに  
25 入れた既知質量の粉末試料の体積を測定する(第1法)か、又は  
26 ポリユメーターを通して容器内に入れた既知体積の粉末試料の  
27 質量を測定する(第2法)か、若しくは測定用容器(第3法)を用い  
28 ることによって求める。

29 疎充填かさ密度は特に凝集性のある粉末では粉末層をごく僅  
30 か乱すだけでも変化し得る。このような場合、粉末の疎充填か  
31 さ密度を再現性よく測定するのは極めて難しいので、結果を記  
32 録する際には、どのようにして測定したかを明記しておくこと  
33 が重要である。

#### 34 2.1. 第1法 (メスシリンダーを用いる方法)

##### 35 2.1.1. 操作法

36 保存中に形成するかも知れない凝集体を解砕するために、必  
37 要ならば、試験を行うのに十分な量の粉末を1.0 mm以上の目  
38 開きを持つふるいを通す。この操作は試料の性質を変化させな  
39 いよう静かに行わねばならない。0.1%の精度で秤量した約  
40 100 gの試料(M)を乾いた250 mLメスシリンダー(最小目盛単  
41 位: 2 mL)に静かに入れる。圧密ストレスを与えないように、  
42 例えば漏斗を使用したりシリンダーを傾けたりして注入する。  
43 必要ならば、粉末層の上面を圧密せずに注意深くならし、疎充  
44 填体積( $V_0$ )を最小目盛単位まで読み取る。 $M/V_0$ によって疎充  
45 填かさ密度(g/mL)を計算する。この特性値を測定するため  
46 は、一般に繰り返し測定することが望ましい。

47 粉末の密度が小さすぎるか又は大きすぎる、すなわち、試料  
48 の疎充填体積が250 mL以上であるか又は150 mL以下の場合  
49 には、試料量として100 gを用いることはできない。したがっ  
50 て、このような場合には、試料の疎充填体積が150 mLから

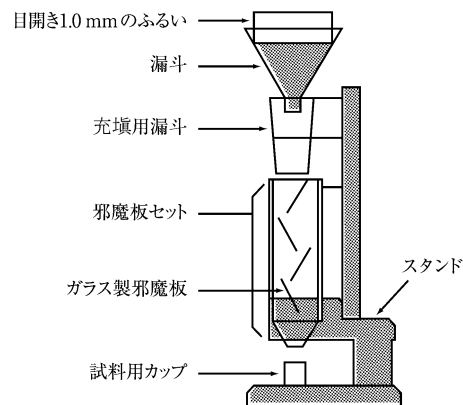
51 250 mL (メスシリンダーの全容積中に占める疎充填体積が  
52 60%以上)となるような、別の試料量を選択しなければならな  
53 い。この場合、試料の質量を結果の項目中に記載しておく。

54 50 mLから100 mLの疎充填体積を持つ試料については、最  
55 小目盛単位が1 mLの100 mLメスシリンダーを用いることがで  
56 きる。この場合、メスシリンダーの容積を結果の項目中に記載  
57 しておく。

#### 58 2.2. 第2法 (ポリユメーターを用いる方法)

##### 59 2.2.1. 装置

60 装置(図3.01-1)は目開き1.0 mmのふるいを取り付けた上部  
61 漏斗から構成される。この漏斗は、粉末が通過するときに、そ  
62 の上を滑落したり跳ね上がったりする4枚のガラス製邪魔板が  
63 取り付けられたバフフル・ボックスの上部に固定されている。  
64 バフフル・ボックスの底部には、ボックスの直下に置かれた、  
65 粉末を集めてカップに注入できるような漏斗がある。このカッ  
66 プは円筒形(容積 $25.00 \pm 0.05 \text{ mL}$ 、内径 $29.50 \pm 2.50 \text{ mm}$ )又は  
67 立方体(容積 $16.39 \pm 0.05 \text{ mL}$ )である。



68

69 図3.01-1 ポリユメーター

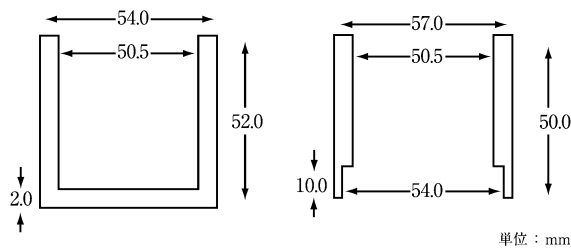
##### 70 2.2.2. 操作法

71 立方体カップの場合には最少量 $25 \text{ cm}^3$ 、円筒形カップの場  
72 合には最少量 $35 \text{ cm}^3$ の粉末を用い、装置を通して試料の受器  
73 となるカップ内に過剰の粉末を溢れるまで流下させる。傾斜さ  
74 せたヘラの刃をカップ上端面で滑らかに動かし、圧密やカップ  
75 からの粉末の溢流を防ぐためにヘラを後傾させた状態で、カッ  
76 プの上面から過剰の粉末を注意深くすり落とす。カップの側面  
77 からも試料を全て除去し、粉末の質量(M)を0.1%まで測定す  
78 る。式 $M/V_0$  ( $V_0$ はカップの容積)によって疎充填かさ密度  
79 (g/mL)を計算する。三つの異なった試料を用いて、3回の測定  
80 値の平均値を記録する。

#### 81 2.3. 第3法 (容器を用いる方法)

##### 82 2.3.1. 装置

83 装置は図3.01-2に示すようなステンレス製の100 mL円筒  
84 形容器から構成される。



85  
86 図3.01-2 測定用容器(左)と補助円筒(右)

### 87 2.3.2. 操作法

88 保存中に形成された凝集体を解碎し、得られた試料を測定用  
89 容器に溢れるまで自由に流入させるために、必要ならば、試験  
90 を行うのに十分な量の試料を1.0 mmのふるいを通して調製す  
91 る。第2法と同様に容器の上面から過剰の粉体を注意深くすり  
92 落とす。あらかじめ測定しておいた空の測定用容器の質量を差  
93 し引くことによって、粉体の質量( $M_0$ )を0.1%まで測定する。  
94 式 $M_0/100$ によって疎充填かさ密度(g/mL)を計算し、三つの異  
95 なった試料を用いて、3回の測定値の平均値を記録する。

### 96 3. タップ充填かさ密度

97 タップ充填かさ密度は、粉体試料を入れた容器を機械的にタ  
98 ップした後に得られる、増大したかさ密度である。

99 タップ充填かさ密度は粉体試料を入れた測定用メスシリンダ  
100 ー又は容器を機械的にタップすることにより得られる。粉体の  
101 質量( $M$ )及び初期疎充填体積( $V_0$ )を測定した後、測定用メスシ  
102 リンダー又は容器を機械的にタップし、体積又は質量変化がほ  
103 とんど認められなくなるまで体積又は質量を読み取る。機械的  
104 タッピングは、メスシリンダー又は容器を持ち上げ、自重下で  
105 以下に述べる三つの方法のいずれかによって所定の距離を落下  
106 させることにより行う。タッピング中に生じる不均一性をでき  
107 るだけ最小限にするために、タッピング中にメスシリンダー又  
108 は容器を回転させることができるような装置がよい。

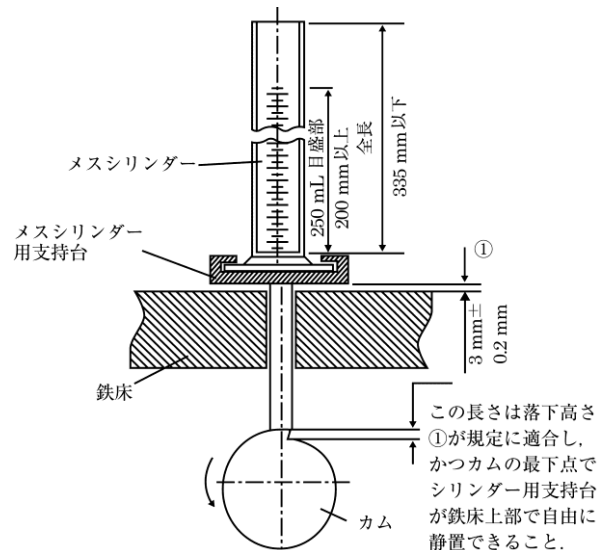
#### 109 3.1. 第1法

##### 110 3.1.1. 装置

111 装置(図3.01-3)は、次の部品から構成される。  
112 (i) 質量 $220 \pm 44$  gの250 mLメスシリンダー(最小目盛単  
113 位: 2 mL)  
114 (ii)  $14 \pm 2$  mmの高さから公称 $300 \pm 15$ 回/分のタップ速度を  
115 与えることができる落下装置。メスシリンダー用の $450 \pm 10$  g  
116 の質量を持つ支持台。

##### 117 3.1.2. 操作法

118 疎充填体積( $V_0$ )の測定について先に述べたようにして行う。  
119 メスシリンダーを支持台に装着する。同じ粉体試料について  
120 10回、500回及び1250回タップし、対応する体積 $V_{10}$ 、 $V_{500}$ 及  
121 び $V_{1250}$ を最小目盛単位まで読み取る。 $V_{500}$ と $V_{1250}$ の差が2 mL  
122 以下であれば、 $V_{1250}$ をタップ充填体積とする。 $V_{500}$ と $V_{1250}$ の差  
123 が2 mLを超える場合には、連続した測定値間の差が2 mL以下  
124 となるまで1250回ずつタップを繰り返す。なお、バリデート  
125 されていれば、粉体によってはタップ回数はより少なくてもよ  
126 い。式 $M/V_f$  ( $V_f$ は最終タップ充填体積)を用いてタップ充填か  
127 さ密度(g/mL)を計算する。この特性値を測定するためには、  
128 一般に測定は繰り返し行うことが望ましい。結果と共に、落下  
129 高さも記載しておく。



130  
131 図3.01-3 タッピング装置

132 試料の疎充填体積が150 mLに満たない場合は、試料量を減  
133 じ、 $240 \pm 12$  gの質量を持つ支持台の上に固定された $130 \pm 16$   
134 gの適切な100 mLメスシリンダー(最小目盛単位1 mL)を用い  
135 る。疎充填体積は、50 mLから100 mLの間であることが望ま  
136 しい。 $V_{500}$ と $V_{1250}$ の差が1 mL以下であれば、 $V_{1250}$ をタップ充  
137 填体積とする。 $V_{500}$ と $V_{1250}$ の差が1 mLを超える場合には、連  
138 続した測定値間の差が1 mL以下となるまで1250回ずつタップ  
139 を繰り返す。試験条件の変更については、結果の項目中に記載  
140 しておく。

#### 141 3.2. 第2法

##### 142 3.2.1. 操作法

143  $250 \pm 15$ 回/分の公称速度で $3 \pm 0.2$  mmの固定した落下高さ  
144 が得られるタップ密度測定器を用いるほかは、第1法で指示さ  
145 れたように行う。

#### 146 3.3. 第3法

##### 147 3.3.1. 操作法

148 図3.01-2に示した補助円筒を装着した測定用容器を用いて、  
149 疎充填かさ密度の測定法に従って行う。適切なタップ密度測定  
150 器を用いて補助円筒付きの測定用容器を50 ~ 60回/分でタッ  
151 プする。200回タップして補助円筒を取り外し、傾斜させたヘ  
152 ラの刃をカップ上端面で滑らかに動かし、圧密やカップからの  
153 粉体の溢流を防ぐためにヘラを後傾させた状態で、測定用容器  
154 の上面から過剰の粉体を注意深くすり落とす。あらかじめ測定  
155 しておいた空の測定用容器の質量を差し引くことによって、粉  
156 体の質量( $M$ )を0.1%まで測定する。タップ操作を更に400回繰  
157 り返す。200回及び400回タップ後に得られた二つの質量の差  
158 が2%を超えた場合には、二つの連続した測定値間の差が2%  
159 未満となるまで更に200回ずつタップして、試験を行う。式 $M$   
160 /100 ( $M$ は測定用容器中の粉体の最終かさ質量)を用いてタッ  
161 プ充填かさ密度(g/mL)を計算する。一般に、この特性値を測  
162 定するためには、繰り返し測定することが望ましい。タップ高  
163 さも含めた試験条件を結果の項目中に記載しておく。

#### 164 4. 粉体の圧縮性の尺度

165 粉体のかさ特性に影響する粒子間相互作用は、粉体の流動を  
166 妨げるので、疎充填かさ密度とタップ充填かさ密度を比較する  
167 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

168 要性を示す一つの間接的な尺度となり得る。このような比較は、  
169 例えば、圧縮性指数(Carr指数)又はHausner比のように、粉体  
170 の流れやすさの指標としてしばしば用いられる。

171 圧縮性指数とHausner比は、先に述べたように粉体の圧縮  
172 性の尺度となる。これらはそれ自体、粉体層の沈下能の尺度で  
173 あり、これによって粒子間相互作用の相対的重要性を評価する  
174 ことができる。自由流動性のある粉体については、このような  
175 相互作用はあまり重要ではなく、疎充填かさ密度とタップ充填  
176 かさ密度の値は比較的近接している。流動性の乏しい粉体では  
177 粒子間相互作用はしばしば大きくなり、疎充填かさ密度とタッ  
178 プ充填かさ密度の間にはより大きな差違が認められる。これら  
179 の差違は圧縮性指数とHausner比に反映する。

180 圧縮性指数：次式によって計算する。

$$181 \quad \text{圧縮性指数} = (V_0 - V_f) / V_0 \times 100$$

182  $V_0$ ：疎充填体積

183  $V_f$ ：最終タップ充填体積

184 Hausner比：次式によって計算する。

$$185 \quad \text{Hausner比} = V_0 / V_f$$

186 試料によっては、圧縮性指数は $V_0$ の代わりに $V_{10}$ を用いて求  
187 めることができる。 $V_0$ の代わりに $V_{10}$ を用いた場合は、試験結  
188 果に明記する。

189

190