

1 粉体の流動性

2 次のように改める。

3 本試験法は、三業局方での調和合意に基づき規定した試験法である。

4 製薬工業における粉体の広範囲な利用によって、粉体の流動
5 性を評価するための種々の方法が考案されてきた。製剤に関す
6 る文献中には、粉体の流動性に関する種々の測定値を製造特性
7 と関係づけようとする多数の論文が出されている。このような
8 種々の試験法が開発されているのは当然である。なぜならば、
9 粉体の挙動は多面的であるので、これが粉体の流動性を評価し
10 ようとする努力を面倒にしているからである。本項では、文献
11 中で最も多く報告されている粉体の流動性の評価法について概
12 説する。医薬品粉体の流動性を適切に評価できる単純で簡便な
13 測定法はないが、本項では製剤開発の過程で有用であると思わ
14 れる幾つかの試験法の標準化について述べる。

15 粉体の流動性を評価するために、一般には四つの測定法又は
16 試験法、すなわち、「1.安息角測定法」、「2.圧縮度(Carr指
17 数)又はHausner比測定法」、「3.オリフィスからの流出試験
18 法」、及び「4.せん断セル法」が汎用されている。また、これ
19 らの基本的測定法の各々について多数の変法が用いられている
20 ので、これらの試験法や変法の標準化が可能であれば好都合で
21 ある。

22 この目標を意識しながら、以下に最もよく用いられている方
23 法について述べる。実験的に考慮すべき重要な事項は同じであ
24 るので、測定法の標準化を推奨する。一般に、いかなる粉体の
25 流動性測定法であっても、実用的かつ有用であり、更に再現性
26 があって感度が良く、意味のある結果が得られなければならない。
27 しかしながら、ある一つの簡便な流動性測定法が広範囲な
28 流動性を適切に又は完全に評価できるというものではない。製
29 剤研究者や技術者の必要性に応じて、種々の見地から粉体の流
30 動性を評価するために、多数の標準化された試験法をうまく利
31 用することが適切な評価につながる。

32 1. 安息角測定法

33 安息角は、粉体の流動性を評価するために幾つかの科学分野
34 で用いられてきている。安息角は、粒子間摩擦、又は粒子間の
35 運動に対する抵抗性に関係する特性値である。安息角の試験結
36 果は、測定法に大きく依存する。本測定法では円錐形成時の試
37 料の分離・偏析や、粉体の圧密又はエアレーションのために、
38 実験上に困難を生じる。これらの難点があるにもかかわらず、
39 本測定法は製薬工業において利用され続けており、製造面での
40 諸問題を予測する際の価値を示す多数の例が文献中に見られる。
41 安息角は、次項で述べる方法のいかににかかわらず、形成さ
42 れる堆積体が円錐状であると仮定した際の水平面に対する三次
43 元的角度である。

44 1.1. 基本的測定法

45 多数の安息角測定法が提案されているが、静的安息角を測定
46 するための最も一般的な方法は、二つの重要な実験的変数の扱
47 いにより次のように分類される。

- 48 (i) 粉体を流下させる漏斗の高さを基底板に対して固定して
49 おくか、又は堆積体が形成されるにつれて漏斗の高さを変える。
50 (ii) 堆積体が形成される基底板の直径を一定とする(すなわち、
51 堆積体の直径は既知である)か、又は堆積体の形成に応じて基
52 底板の直径を変える。

53 1.2. 基本的測定法の変法

54 前項の基本的測定法に加えて、以下のような変法が用いられ
55 ている。

56 (i) 排出安息角：一定の直径を持つ円板上にある過剰量の試
57 料を容器から排出させることによって測定する。円板上に形成
58 された円錐から、排出安息角を測定する。

59 (ii) 動的安息角：片面が透明で平らな面を持つ円筒内に粉体
60 を入れ、これを一定速度で回転させる。動的安息角は円筒内で
61 流動している粉体層の斜面が水平面との間で形成する角度とし
62 て測定される。内部運動摩擦角は粉体の最上層を流下する粒子
63 と粗い表面仕上げとされている円筒と一緒に回転している粒子
64 を分離している面によって定義される。

65 1.3. 安息角に関する流動性の一般的尺度

66 安息角を用いて粉体の流動性を定性的に説明する際に多少の
67 違いはあるが、Carr¹⁾による分類(表1)は有用である。処方設計
68 において40 ~ 50°の安息角を持つ試料であっても良好な結果
69 が得られることもあるが、安息角が50°を超えると、製造に適
70 さないことが多い。

表1 流動特性と対応する安息角¹⁾

流動性の程度	架橋防止対策	安息角(°)
極めて良好		25 ~ 30
良好		31 ~ 35
やや良好	不要	36 ~ 40
普通	限界点架橋あり	41 ~ 45
やや不良	攪拌や振とうが必要	46 ~ 55
不良		56 ~ 65
極めて不良		>66

71 1.4. 測定に関して留意すべき点

72 安息角は個々の粉体に固有な物性値ではない。すなわち、粉
73 体の円錐を形成させるために用いた方法に大きく依存する。こ
74 の点に関して、次のような重要な点が挙げられている。

75 (i) 上方から落下してくる粉体の衝撃によって円錐の頂点が
76 ゆがむ。円錐を注意深く形成させることによって、衝撃による
77 ゆがみは軽減される。

78 (ii) 円錐が形成される円板の性質が安息角に影響する。粉体
79 層の上に円錐を形成させることができる“共通の基底部”を用
80 いて円錐を形成させるとよい。これは、円錐を形成させる粉体
81 層を保持するための外縁部を用いることによって可能となる。

82 1.5. 推奨される測定手順

83 粉体層を保持するための保持縁を持つ、固定された円板上に
84 安息角を形成させる。円板は振動しないようにする。対称性の
85 ある円錐を注意深く形成させるために、円錐の高さに応じて漏
86 斗の高さを変えると良い。この場合、漏斗が動くので、振動し
87 ないように注意する。円錐の先端部に落下する粉体の衝撃を最
88 小限にするために、漏斗脚部下端の高さは堆積体の頂点から約
89 2 ~ 4 cmの位置に保つ。対称性のある円錐を首尾よく又は再
90 現性よく形成させることができない場合には、本法は適切では
91 ない。円錐の高さを測定することによって、次式から安息角
92 α を求める。

$$93 \tan \alpha = \text{高さ} / (0.5 \times \text{円板の直径})$$

94 2. 圧縮度及びHausner比測定法

95 最近、圧縮度(Compressibility Index)とこれに密接に関係す
96 るHausner比の測定法が、粉体の流動特性を予測するための

97 簡便で、迅速かつ一般的な方法となってきた。粉体のかさ
98 密度、粒子径や粒子形状、表面積、含水率、付着性の全てが、
99 測定した圧縮度に影響するので、圧縮度はこれらの粉体物性の
100 総合的な尺度とされてきた。圧縮度及びHausner比は、粉体
101 の疎充填体積とタップ充填体積を測定することによって求めら
102 れる。詳細はかさ密度測定法〈3.01〉を参照すること。

103 2.1. 基本的測定法

104 圧縮度とHausner比の測定法には幾つかの方法があるが、
105 基本的な手順は、粉体の(1)疎充填体積 V_0 及び(2)これ以上の体
106 積変化が生じなくなるまで試料をタップした後の最終タップ充
107 填体積 V_t を測定することである。圧縮度(%)とHausner比は、
108 次式によって求められる。

$$109 \text{ 圧縮度} = (V_0 - V_t) / V_0 \times 100$$

$$110 \text{ Hausner比} = V_0 / V_t$$

111 圧縮度(%)とHausner比は、疎充填かさ密度(ρ_{untapped})とタ
112 ップ充填かさ密度(ρ_{tapped})の測定値を用いて、次式により求め
113 ることもできる。

$$114 \text{ 圧縮度} = (\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{untapped}}) / \rho_{\text{tapped}} \times 100$$

$$115 \text{ Hausner比} = \rho_{\text{tapped}} / \rho_{\text{untapped}}$$

116 これらの変法として、タップ中に生じるかさ体積変化に代わ
117 って、圧密率が測定されることもある。圧縮度(%)とHausner
118 比を用いて、表2に示された流動性の尺度が一般的に認められ
119 ている。

表2 流動性の尺度¹⁾

圧縮度(%)	流動性の程度	Hausner 比
≤10	極めて良好	1.00 ~ 1.11
11 ~ 15	良好	1.12 ~ 1.18
16 ~ 20	やや良好	1.19 ~ 1.25
21 ~ 25	普通	1.26 ~ 1.34
26 ~ 31	やや不良	1.35 ~ 1.45
32 ~ 37	不良	1.46 ~ 1.59
>38	極めて不良	>1.60

120 2.2. 測定に関して留意すべき点

121 圧縮度とHausner比は個々の粉体に固有な特性値ではない。
122 すなわち、これらは用いた測定法に依存する。(1)疎充填体積
123 V_0 、(2)最終タップ充填体積 V_t 、(3)疎充填かさ密度 ρ_{untapped} 、
124 及び(4)タップ充填かさ密度 ρ_{tapped} の測定に影響する、次のよ
125 うな幾つかの重要な点が指摘されている。

126 (i) 用いたメスシリンダーとホルダーの直径と質量

127 (ii) タップ充填かさ密度を得るための粉体のタップ回数

128 (iii) タップの高さ

129 (iv) 試験に用いた粉体の質量

130 (v) タップ中のメスシリンダー内における粉体試料の回転

131 2.3. 推奨される測定手順

132 100 gの試料を用いて250 mLのメスシリンダーによって行う。
133 これより少量であってもよいが、用いた試料量及びメスシリ
134 ンダーの容積を結果と共に記載しておく。3回の測定値の平均を
135 用いることが望ましい。

136 3. オリフィスからの流出試験法

137 粉体の流出速度は多くの因子に依存するが、そのうちの幾つ
138 かは粒子自体の特性に関係しており、また他の幾つかは測定法
139 に関係する。粉体の流動度の測定には、(粉体がアーチングを
140 生じ、それ以上流出することができなくなるオリフィス径であ

141 る“アーチング径”を評価することにより)オリフィスからの
142 粉体の流出能とその流出速度を観測する方法が使用されてきた。
143 ここで特に重要なことは、自由流動性のある試料であっても脈
144 動型の流動パターンが観察されるので、流出を連続的にモニタ
145 ーすることが有用であるということである。また、容器が空に
146 なる際も流出速度の変化が見られる。これまでにオリフィス径、
147 粒子径及び粒子密度に対する流出速度に関係する幾つかの実験
148 式が提案されている。その一方、凝集性や自由流動性を有する
149 試料においては粉体のアーチング径の評価が用いられることか
150 ら、オリフィスからの流出速度の測定は、自由流動性のある粉
151 体に関してのみ有用である。

152 オリフィスからの流出速度は、一般には多種類の容器(円筒
153 状容器、ファネル、ホッパー)のいずれにおいても、これらか
154 ら流出する試料の単位時間当たりの質量として測定される。流
155 出速度の測定は間接的又は連続的に行うことができる。

156 3.1. 基本的測定法

157 オリフィスからの流出速度を測定する際に最も共通する問題
158 点は、三つの重要な実験的変数に基づいて次のように分類でき
159 る。

160 (1) 粉体を入れた容器の種類 一般的な容器は円筒状容器、
161 ファネル又はホッパーである。

162 (2) 用いたオリフィスの大きさと形状 オリフィス径とその
163 形状は、粉体の流出速度を測定する際の重要な因子である。

164 (3) 流出速度の測定法 流出速度は、ある種の記録装置が付
165 属した電子天秤を用いて連続的に測定することができる。また、
166 流出速度は、不連続な試料についても個別的に測定することが
167 できる(例えば、100 gの粉体がオリフィスを通過するのに要す
168 る0.1秒単位までの時間、又は10秒間にオリフィスを通過する
169 0.1 g単位までの粉体の質量)。

170 3.2. 基本的測定法の変法

171 質量基準又はかさ体積基準のいずれの流出速度も測定するこ
172 とができる。質量基準速度の方が測定しやすいが、高密度の試
173 料では大きな測定値が得られる。錠剤機の臼中への粉体の充填
174 はかさ体積基準であるので、この場合にはかさ体積基準の流出
175 速度を測定することが望ましい。容器から粉体が流出しやすく
176 するためにパイプレーターを取り付けることもあるが、これは
177 結果の解析を複雑にする。ロータリー錠剤機の運転条件をより
178 精密に再現するための振動式オリフィス装置が提案されてい
179 る。粉体が流出する最小オリフィス径も確認することができ
180 る。

181 3.3. オリフィスからの流出速度に関する流動性の一般的尺度

182 流出速度は用いた測定法に極めて大きく依存するので、一般
183 的な尺度はない。また文献の結果を比較することも困難である。

184 3.4. 測定に関して留意すべき点

185 オリフィスからの流出速度は、個々の粉体に固有な物性値で
186 はない。これは用いた方法に極めて大きく依存する。これらの
187 方法に影響する、次のような幾つかの重要な点が指摘されてい
188 る。

189 (i) オリフィス径と形状

190 (ii) 容器の材質(金属、ガラス、プラスチック)

191 (iii) 容器内での粉体層の直径と高さ

192 3.5. 推奨される測定手順

193 オリフィスからの流出速度測定は、ある程度の流動性を持つ
194 粉体のみに用いることができる。したがって、付着性粉体には

用いることができない。粉体層の高さがオリフィス径より十分に大きければ、流出速度は実質的には粉体層の高さには関係しない。円筒状容器は流出にほとんど影響しないので、容器としてこれを用いる。この形状では容器の壁面に沿った粉体ではなく、粉体層内での粉体の運動による流速を測定していることになる。粉体層の高さが円筒状容器の直径の2倍未満の場合には、粉体の流出速度はしばしば増加する。オリフィスの形状は円形とし、円筒状容器は防振状態とする。円筒状容器の寸法に関する一般的な指標は次のとおりである。

(i) オリフィス径>粒子径の6倍

(ii) 円筒状容器の直径>オリフィス径の2倍

容器としてホッパーを用いるのは適切であり、製造に際しての流出をよく表している。また、ファネル、特に軸管を持つものについては、流出速度は軸管と粉体間の摩擦と同様に、軸管の直径と長さによって決まるので、これを用いるのは得策ではない。円錐の先端を切断したものも良いが、流出は粉体一壁面間の摩擦係数に影響されるので、適切な材質を選択することが重要である。

円筒状容器内のオリフィスについては、粉体層内での流動パターンをより確実にするために、口径を変えられるような機能を持つ平面状の底板を用いる。流出速度は間歇的又は連続的に測定できる。電子天秤を用いた連続測定は、瞬間的な流出速度の変動をより効果的に検出することができる。

4. せん断セル法

より基本的な原理に基づいた粉体の流動性研究やホッパーの設計を進めようとする際、粉体の流動性をより完全かつ正確に定義した評価ができる、種々の粉体せん断試験装置や方法が開発されている。せん断セル法は、医薬品粉体の研究において広範囲に用いられている。本法によれば、粉体層が横滑りし始める直前のせん断応力と垂直応力の関係を表す破壊包絡線、内部摩擦角、非限界降伏力、粉体の凝集、フローファンクションのような種々の関連するパラメーターを含む広範囲なパラメーターが得られる。また、本法では実験上のパラメーターをより正確に制御することができるので、流動特性は圧密荷重、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。これらの方法を用いることにより、ホッパーや貯槽用容器の限界寸法を適切に求めることができる。

4.1. 基本的測定法

せん断セルの第一のタイプは、上下に二分割できる固定セルと可動セルとの境にせん断面を形成させる並進せん断セルに相当する。この方法では、所定の手順に従ってせん断セル内の粉体層を圧密した後、粉体層をせん断するのに要する力を測定する。並進せん断セルは円筒型又は矩形状の箱型である。第二のタイプのせん断セルは、回転せん断セルに相当する。これには、円筒型のものと環状型のものがある。これらは、試料量が少なくて済むなど、並進せん断セルを上回る幾つかの利点がある。しかし、設計上、回転せん断セルの周囲に近い試料の方が、より内側にある試料より多くせん断されるので、粉体層が均一にせん断されないという欠点がある。

いずれのせん断セル法も利点と欠点を持っているが、詳細については本項では触れない。粉体の流動性を評価する他の方法については、文献中で多くの変法が述べられている。一般にせん断セル法の大きな利点は、実験的により制御しやすいことである。

4.2. 推奨される事項

多種類のせん断セル装置や試験法からは豊富なデータが得られ、粉体の流動性を評価するのに極めて効果的に利用することができる。これらはホッパーや貯槽用容器のような装置を設計する際にも有用である。本法では利用できる装置や実験操作は多種多様であるので、特に標準的な方法はない。せん断セル法を用いた流動性の評価の結果には、用いた装置と方法を全て記載しておく。

5. 参考資料

1) Carr, R.L. Chem. Eng. 72, 163-168 (1965).