

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 三薬局方の調和合意に関する情報については、独立行政法人医薬品医
7 療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。

8 ◆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
9 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、
10 容器中に粉体を圧密せずに緩やかに充填することであり、タッ
11 プ充填とは、粉体を充填した容器を一定高さより一定速度で繰
12 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
13 で密に充填することである。◆

14 1. かさ密度

15 粉体のかさ密度は、粉体試料の質量と粒子間空隙容積の因子
16 を含んだ粉体の体積との比である。したがって、かさ密度は試
17 料の真密度と粉体層内の粒子の空間的配列に依存する。かさ
18 密度は、通常、 g/mL で表される($1 \text{ g/mL} = 1 \text{ g/cm}^3 = 1000$
19 kg/m^3)。

20 粉体のかさ特性は、試料の調製法、処理法や保存法、すなわ
21 ち、粉体がどのように取り扱われてきたに依存する。粒子は、
22 一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、
23 疎充填かさ密度及びタップ充填かさ密度は区別する必要がある。

24 タップ充填かさ密度と疎充填かさ密度は、粉体の流動性の評
25 価に使用される。タップ充填かさ密度と疎充填かさ密度の比較
26 により、粉体のバルク特性に影響を与える粒子間相互作用の相
27 対的な重要度を間接的に測定できる。

28 2. 疎充填かさ密度

29 粉体の疎充填かさ密度は、ふるいを通してメスシリンダーに
30 入れた既知質量の粉体試料の体積を測定する(第1法)か、又は
31 ボリュメーターを通して容器内に入れた既知体積の粉体試料の
32 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
33 ることによって求める。

34 疎充填かさ密度は特に凝集性のある粉体では粉体層をごく僅
35 か乱すだけでも変化し得る。このような場合、粉体の疎充填か
36 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
37 録する際には、どのように測定したかを明記しておくことが重
38 要である。

39 2.1. 第1法 (メスシリンダーを用いる方法)

40 2.1.1. 操作法

41 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
42 要ならば、試験を行うのに十分な量の粉体を1.0 mm以上の目
43 開きを持つふるいを通す。この操作は粉体の性質を変化させな
44 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
45 100 gの試料(M)を乾いた250 mLメスシリンダー(最小目盛単
46 位: 2 mL)に静かに入れる。圧密ストレスを与えないように、
47 例えば漏斗を使用したりメスシリンダーを傾けたりして注入す
48 る。必要ならば、粉体層の上面を圧密せずに注意深くならし、
49 疎充填体積(V_0)を最小目盛単位まで読み取る。 M/V_0 によって
50 疎充填かさ密度(g/mL)を計算する。異なる粉体試料を用いて

51 繰り返し測定することが望ましい。

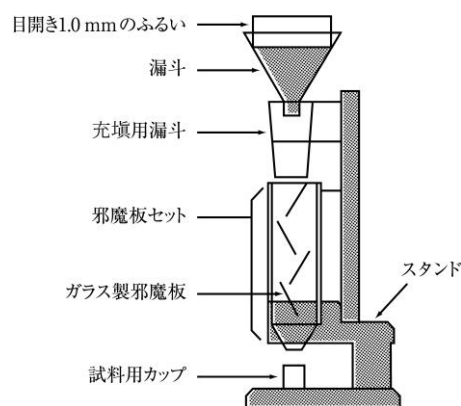
52 粉体の密度が小さすぎるか又は大きすぎる、すなわち、試料
53 の疎充填体積が250 mL以上であるか又は150 mL以下の場合に
54 は、試料量として100 gを用いることはできない。したがって、
55 このような場合には、試料の疎充填体積が150 mLから250 mL
56 (メスシリンダーの全容積中に占める疎充填体積が60%以上)と
57 なるような、別の試料量を選択しなければならない。この場合、
58 試料の質量を結果の項目中に記載しておく。

59 50 mLから100 mLの疎充填体積を持つ試料については、最
60 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
61 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
62 しておく。

63 2.2. 第2法 (ボリュメーターを用いる方法)

64 2.2.1. 装置

65 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
66 漏斗から構成される。この漏斗は、粉体が通過するときに、そ
67 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
68 取り付けられたバッフル・ボックスの上部に固定されている。
69 バッフル・ボックスの底部には、ボックスの直下に置かれた、
70 粉体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
71 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
72 立方体(容積 $16.39 \pm 0.05 \text{ mL}$)である。



73

74 図3.01-1 ボリュメーター

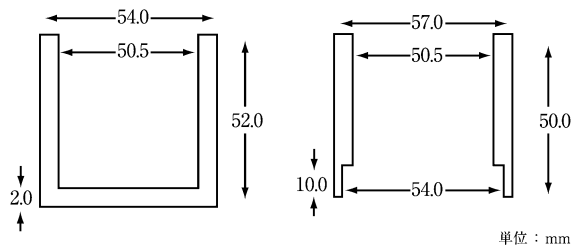
75 2.2.2. 操作法

76 立方体カップの場合には最少量 25 cm^3 、円筒形カップの場
77 合には最少量 35 cm^3 の粉体を用い、装置を通して試料の受器
78 となるカップ内に過剰の粉体を溢れるまで流下させる。傾斜さ
79 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
80 からの粉体の溢流を防ぐためにヘラを後傾させた状態で、カッ
81 プの上面から過剰の粉体を注意深くすり落とす。カップの側面
82 からも試料を全て除去し、粉体の質量(M)を0.1%まで測定する。
83 式 M/V_0 (V_0 はカップの容積)によって疎充填かさ密度(g/mL)を
84 計算する。異なる粉体試料を用いて繰り返し測定することが望
85 ましい。

86 2.3. 第3法 (容器を用いる方法)

87 2.3.1. 装置

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



90
91 図3.01-2 測定用容器(左)と補助円筒(右)

92 2.3.2. 操作法

93 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
94 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
95 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
96 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
97 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
98 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。
99 式 $M_0/100$ によって疎充填かさ密度(g/mL)を計算する。異なる
100 粉体試料を用いて繰り返し測定することが望ましい。

101 3. タップ充填かさ密度

102 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
103 ップした後に得られる、増大したかさ密度である。

104 タップ充填かさ密度は粉体試料を入れたメスシリンダー又は
105 容器を機械的にタップすることにより得られる。粉体の質量
106 (M_0)及び初期疎充填体積(V_0)を記録した後、各手法の項に記し
107 たように、メスシリンダー又は容器を機械的にタップし、体積
108 又は質量変化がほとんど認められなくなるまで体積又は質量を
109 読み取る。機械的タッピングは、メスシリンダー又は容器を持
110 ち上げ、以下に述べる三つの方法のいずれかにより、自重下で
111 所定の距離を落下させることにより行う。タップ後の表面がよ
112 り均されるように、タッピング中にメスシリンダー又は容器を
113 回転させることができるような装置がよい。

114 3.1. 第1法 (メスシリンダーを用いる方法)

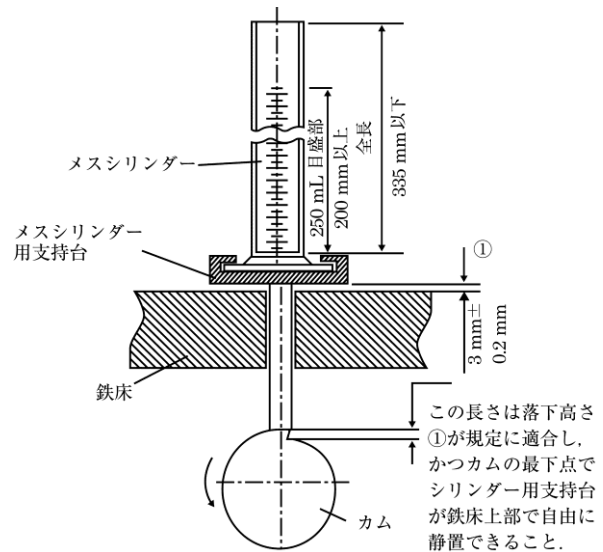
115 3.1.1. 装置

116 装置(図3.01-3)は、次の部品から構成される。

- 117 (i) 質量 220 ± 44 gの250 mLメスシリンダー(最小目盛単位：
118 2 mL)
119 (ii) 14 ± 2 mmの高さから公称300 \pm 15回/分のタップ速度を
120 与えることができる落下装置。メスシリンダー用の 450 ± 10 g
121 の質量を持つ支持台。

122 3.1.2. 操作法

123 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。
124 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
125 10回、500回及び1250回タップし、対応する体積 V_{10} 、 V_{500} 及
126 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
127 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
128 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
129 となるまで1250回ずつタップを繰り返す。なお、バリデート
130 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
131 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
132 さ密度(g/mL)を計算する。この特性値を測定するためには、
133 測定は繰り返し行うことが望ましい。結果と共に、落下高さも
134 記載しておく。



135
136 図3.01-3 タッピング装置

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

146 3.2. 第2法 (ボリュメーターを用いる方法)

147 3.2.1. 操作法

148 250 ± 15 回/分の公称速度で 3 ± 0.2 mmの固定した落下高さが
149 得られるタップ密度測定器を用いるほかは、第1法で指示され
150 たように行う。

151 3.3. 第3法 (容器を用いる方法)

152 3.3.1. 操作法

153 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、
154 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
155 器を用いて補助円筒付きの測定用容器を50～60回/分でタップ
156 する。200回タップして補助円筒を取り外し、傾斜させたヘラ
157 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粉
158 体の溢流を防ぐためにヘラを後傾させた状態で、測定用容器の
159 上面から過剰の粉体を注意深くすり落とす。あらかじめ測定し
160 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、粉体
161 の質量(M)を0.1%まで測定する。タップ操作を更に400回繰り
162 返す。200回及び400回タップ後に得られた二つの質量の差が
163 2%を超えた場合には、二つの連続した測定値間の差が2%未
164 満となるまで更に200回ずつタップして、試験を行う。式 $M_f/$
165 100 (M_f は測定用容器中の粉体の最終かさ質量)を用いてタップ
166 充填かさ密度(g/mL)を計算する。異なる粉体試料を用いて繰
167 り返し測定することが望ましい。タップ高さも含めた試験条件
168 を結果の項目中に記載しておく。

169 4. 粉体の圧縮性の尺度

170 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
171 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
172 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

173 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、
174 例えば、圧縮度又はHausner比のように、粉体の流れやすさ
175 の指標としてしばしば用いられる。

176 圧縮度とHausner比は、先に述べたように粉体の圧縮性の
177 尺度となる。

178 次式により圧縮度及びHausner比を計算する。

179 $\text{圧縮度} = (V_0 - V_f) / V_0 \times 100$

180 V_0 : 疎充填体積

181 V_f : 最終タップ充填体積

182 Hausner比 = V_0 / V_f

183 試料によっては、圧縮度は V_0 の代わりに V_{10} を用いて求める
184 ことができる。 V_0 の代わりに V_{10} を用いた場合は、試験結果に
185 明記する。

186