

1 粉体の流動性〈G2-3-182〉

2 次のように改める。

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 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
5 療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。

6 医薬品では幅広く粉体を利用されることから、粉体の流動性
7 を評価するための種々の方法が考案されてきた。製剤に関する
8 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と
9 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
10 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、
11 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
12 ようとする努力を面倒にしているからである。本項では、医薬
13 品に最も多く用いられる粉体の流動性の評価法について記述す
14 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測定
15 法はないが、本項では、幾つかの試験法の標準化を提案してい
16 る。粉体の流動性評価に広く用いられている四つの試験項目及
17 び測定法、すなわち、「1.安息角」、「2.圧縮度又はHausner
18 比」、「3.オリフィスからの流出」、及び「4.せん断セル法」
19 である。

20 一般に、いかなる粉体の流動性測定法であっても、実用的か
21 つ有用であり、更に再現性がある程度が良く、意味のある結
22 果が得られなければならない。これらいずれの手法を用いた測
23 定でも、複数回の測定が望ましい。繰返しになるが、ある一つ
24 の流動性測定法では、製薬用途で遭遇する広範囲な流動性を適
25 切に又は完全に評価できない。製剤研究者や技術者の必要性に
26 応じて、種々の見地から粉体の流動性を評価するために、多数
27 の標準化された試験法をうまく利用することが適切な評価につ
28 ながる。

29 1. 安息角

30 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
31 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
32 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
33 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粉
34 体の分離・偏析や圧密又はエアレーションのために、実験上に
35 困難を生じる。これらの難点があるにもかかわらず、本測定法
36 は製薬工業において利用され続けており、製造面での諸問題を
37 予測する際の価値を示す多数の例が文献中に見られる。

38 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
39 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
40 元的角度である。

41 1.1. 安息角測定法

42 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
43 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
44 いにより次のように分類される。

45 (i) 粉体を流下させる漏斗の高さを基板に対して固定して
46 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。

47 (ii) 堆積体が形成される基板の直径を一定とする(すなわち、
48 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
49 底板の直径を変える。

50 上記の基本的な測定法に加えて、以下のような変法も用いら
51 れている。

52 (i) 排出安息角：一定の直径を持つ円板上にある過剰量の粉
53 体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
54 された円錐から、排出安息角を測定する。

55 (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
56 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
57 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
58 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
59 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
60 を分離している面によって定義される。

61 1.2. 安息角に関する流動性の程度

62 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
63 違いはあるが、Carr¹⁾による分類(表1)は有用である。処方設計
64 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
65 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
66 さないことが多い。

67 表1 流動性の程度と対応する安息角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

68 1.3. 測定に関して留意すべき点

69 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
70 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
71 の点に関して、次のような重要な点が挙げられている。

72 (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
73 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
74 ゆがみは軽減される。

75 (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
76 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
77 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
78 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。

79 1.4. 推奨される測定手順

80 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
81 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
82 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
83 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
84 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
85 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
86 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
87 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
88 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 α
89 を求める。

$$90 \tan \alpha = \text{高さ} / (0.5 \times \text{円板の直径})$$

91 2. 圧縮度及びHausner比

92 圧縮度とこれに密接に関係するHausner比は、粉体の粒子
93 サイズや粒子形状、真密度、表面積、含水率、付着性などに影
94 響されるため、粉体の流動特性を予測することができる。圧縮
95 度及びHausner比は、粉体の疎充填体積とタップ充填体積か

96 ら算出される。詳細はかさ密度測定法 (3.01) を参照すること。

97 2.1. 圧縮度及びHausner比測定法

98 圧縮度とHausner比の測定法はやや異なるが、基本的な手
99 順は、同一の粉体試料について疎充填体積 V_0 と、これ以上の
100 体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
101 充填体積 V_f を測定することである。次式により圧縮度と
102 Hausner比を計算する。

$$103 \text{ 圧縮度} = (V_0 - V_f) / V_0 \times 100$$

$$104 \text{ Hausner比} = V_0 / V_f$$

105 圧縮度とHausner比は、疎充填かさ密度 (ρ_{untapped}) とタップ充
106 填かさ密度 (ρ_{tapped}) の測定値を用いて、次式により求めること
107 もできる。

$$108 \text{ 圧縮度} = (\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{untapped}}) / \rho_{\text{tapped}} \times 100$$

$$109 \text{ Hausner比} = \rho_{\text{tapped}} / \rho_{\text{untapped}}$$

110 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
111 って、圧密率が測定されることもある。圧縮度とHausner比
112 について、広く報告されている流動性の程度を表2に示す。

113 表2 流動性の程度と対応する圧縮度及びHausner比

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

114 圧縮度とHausner比は粉体に固有な特性値ではなく、用い
115 た測定法に依存する。疎充填体積 V_0 、最終タップ充填体積 V_f 、
116 疎充填かさ密度 ρ_{untapped} 、及びタップ密度 ρ_{tapped} の測定に影響
117 するため考慮すべき重要な点は以下のとおりである。

- 118 (i) 用いたメスシリンダーとホルダーの直径と質量
- 119 (ii) タップ充填かさ密度を得るための粉体のタップ回数
- 120 (iii) タップの高さ
- 121 (iv) 試験に用いた粉体の質量
- 122 (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

123 3. オリフィスからの流出

124 粉体の流出は多くの因子に依存するが、そのうちの幾つかは
125 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に関
126 係する。粉体の流動度の測定には、(粉体がアーチングを生じ、
127 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る“アー
128 チング径”を評価することにより)オリフィスからの粉体の流
129 出性とその流出速度を観測する方法が使用されてきた。ここで
130 特に重要なことは、自由流動性のある粉体であっても脈動型の
131 流動パターンが観察されるので、流出を連続的にモニターする
132 ことが有用であるということである。また、容器が空になる際
133 も流出速度の変化が見られる。これまでにオリフィス径、粒子
134 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式が
135 提案されている。粉体のアーチング径の評価は、粉体が凝集性
136 を有する場合も自由流動性を有する場合も適用できるが、オリ
137 フィスからの流出速度の測定は、自由流動性を有する粉体への
138 み適用可能である。

139 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
140 状容器、ファネル、ホッパー)のいずれにおいても、これらか
141 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
142 出速度の測定は間接的又は連続的に行うことができる。

143 3.1. オリフィスからの流出試験法

144 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
145 点は、三つの重要な実験の変数に基づいて次のように分類でき
146 る。

- 147 (1) 粉体を入れた容器の種類 一般的な容器は円筒状容器、
148 ファネル又はホッパーである。
- 149 (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
150 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。
- 151 (3) 流出速度の測定法 流出速度は、ある種の記録装置が付
152 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、
153 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
154 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
155 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
156 0.1 g単位までの粉体の質量)。

157 3.2. オリフィスからの流出試験法の変法

158 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
159 とができる。質量基準速度の方が測定しやすいが、高密度の粉
160 体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
161 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
162 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
163 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
164 結果の解析を複雑にする。ロータリー式錠剤機の運転条件をよ
165 り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
166 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る。
167 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
168 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。

169 3.3. 測定に関して留意すべき点

170 オリフィスからの流出は、個々の粉体に固有な物性値ではな
171 い。これは用いた方法に極めて大きく依存する。これらの方法
172 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る。

- 173 (i) オリフィス径と形状
- 174 (ii) 容器の材質(金属、ガラス、プラスチック)
- 175 (iii) 容器内での粉体層の直径と高さ

176 3.4. 推奨される測定手順

177 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
178 粉体のみに行うことができる。したがって、付着性粉体には
179 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
180 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
181 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
182 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
183 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
184 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、
185 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
186 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
187 る一般的な指標は次のとおりである。

- 188 (i) オリフィス径 > 粒子径の6倍
- 189 (ii) 円筒状容器の直径 > オリフィス径の2倍

190 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
191 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
192 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

193 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
194 ない。円錐の先端を切断したものも良いが、流出は粉体-壁面
195 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
196 重要である。

197 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
198 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
199 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
200 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
201 度の変動をより効果的に検出することができる。

202 4. せん断セル法

203 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
204 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
205 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
206 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
207 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
208 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
209 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
210 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
211 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
212 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、
213 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
214 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
215 を適切に求めることができる。

216 4.1. 測定法

217 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
218 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
219 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
220 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
221 る。並進せん断セルは円筒型又は矩形の箱型である。

222 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。
223 これには、円筒型のもので環状型のものがある。これらは、試
224 料量が少なく済むなど、並進せん断セルを上回る幾つかの利
225 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
226 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
227 層が均一にせん断されないという欠点がある。

228 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
229 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
230 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
231 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
232 ある。

233 4.2. 推奨される事項

234 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
235 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
236 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
237 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
238 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
239 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
240 載しておく。

241 5. 参考資料

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

243