

# 令和2年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告

## 参考情報案「せん断セル法<sup>\*3</sup>」測定データの変動要因の検証と校正用粉体の選定<sup>\*4</sup>

米持 悦生<sup>\*1,#</sup>, 宮崎 玉樹<sup>\*2</sup>

Verification of Variable Factors of the Data Measured by “Shear Cell Method” and Selection of Standard Powder for Calibration

Etsuo YONEMOCHI<sup>\*1,#</sup> and Tamaki MIYAZAKI<sup>\*2</sup>

### 1 はじめに

医薬品の製造においては粉体の搬送及び供給を伴う工程が多く、流速等が制御された条件下で粉体が表示流動性は、製剤の品質に大きな影響を与える。例えば、錠剤重量のばらつきや含量均一性は、粉体の流動性によるところが大きい。せん断セル法は、粉体の流動性を評価するのに重要な試験法の一つで、この試験法で得られる破壊包絡線 (powder yield locus, PYL) や内部摩擦角、圧縮強度等のデータは、医薬品の製造工程における様々な粉体の挙動を予測するのに役立つ。

2019年、日本薬局方原案検討委員会物性試験法委員会では、国際調和項目G-05 Powder Flow (日局参考情報「粉体の流動性」)の改正案を検討した。その際、米国薬局方 (USP) がG-05の詳細参照各条として USP <1063> Shear Cell Methodology for Powder Flow Testing<sup>1)</sup>を提案してきたが、日局には該当する項目が記載されていないことから、対応の必要が生じた。そこで、日局も参照項目として参考情報「せん断セル法による粉体の流動性測定法」

を新規収載することとし、物性試験法委員会における検討の結果、第十八改正日本薬局方第一追補に収載予定となった<sup>2)</sup>。

せん断セル法は、粉体試料を圧密しながら水平方向に横滑りさせたとき、非流動状態から流動状態に移行する際の粉体の抵抗、つまり横滑りし始める直前のせん断応力を計測する試験法である。日局18参考情報「粉体の流動性」<G2-3-171>に記載されている比較的簡易な試験法 (安息角測定法、圧縮度及びHausner比測定法、オリフィスからの流出速度測定) に比べ、せん断セル法は粉体特性を把握する上でより多くの利点を有するが、測定操作が複雑なため、正確で再現性の良い結果を得るには、様々な変動要因に注意を払う必要がある。

物性試験法委員会ではこれまで、参考情報案として本試験法を検討し、日局18第一追補に収載される段階に到達した。しかし、本試験法に用いる測定装置は構造に多様性があり、装置構造に応じて測定形式の異なるものが、複数のメーカーから販売されている。測定方法については、せん断が直線方向か回転方向か、せん断時の圧密条件が定荷重か定容積

\*1 星薬科大学薬学部 東京都品川区荏原2-4-41 (〒142-8501)

School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Hoshi University, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

\*2 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26 (〒210-9501)

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan

\*3 「せん断セル法」は令和2年3月のパブコメ意見を受けて「せん断セル法による粉体の流動性測定法」に名称変更された。

\*4 本研究は令和2年度一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団の「日本薬局方の試験法等に関する研究」事業により行ったものである。

# 責任著者 Corresponding author

か等、選択肢が多岐にわたるため、異なる装置で測定されたデータ間の整合性に欠ける等の問題が存在し、標準的な測定方法の提案が急務となっている。本研究では、測定データの変動要因の検証を行い、校正用粉体の選定について検討したので、その結果を報告する。

## 2 実験の目的と方法

### 2.1 現状の課題と検討目的

- 現在国内では主に、筒井理化学器械、ナノシーズ、Jenike & Johanson (米国)、Mercury Scientific (米国)、Freeman Technology (英国)、AMETEK Brookfield (米国) の装置が流通している。測定形式は、前3社の製品が並進せん断セルを用いた「セル直動法」で、後3社の製品が回転せん断セルを用いた「回転セル法」(Fig. 1) である。これらは、測定に使用するセルの形状が異なるだけでなく、測定操作にも違いがある。
- 個々の医薬品添加物の流動性データについては、それぞれのサプライヤーにおいて自社製品の測定が行われていると考えられるが、サプライヤー間のデータを比較する際に参考となる標準的な試料及び測定方法はない。日本産業規格 (JIS) Z8835<sup>3)</sup> の原案作成時の前駆となった「日本粉体工業技術協会規格 SAP 15-13: 2013 粉体の一面せん断試験方法」<sup>4)</sup> では、共通試料としてケイ砂、炭酸カルシウム、絹雲母が使用されているが、製剤で広く用いられる糖類、セルロース類とは粉体物性が顕著に異なるため、日局における標準的な試料に

はなりがたい。

- 本試験法で得られるデータは、試料の状態 (具体的には、粒子径、粒子径分布、粒子の表面形状、水分吸着量等) により、同種類の試料においても変化する可能性がある。
- 以上の課題に対し、製剤で多用される4種類5製品の医薬品添加物を選択し、セル直動法で得られる流動性データに及ぼす粒子形状と水分吸着量の影響について検討を行った。

### 2.2 試料

試料には、トウモロコシデンプン (日食コーンスターチ W: 日本食品化工 (株))、結晶セルロース (セオラス PH-101: 旭化成 (株))、D-マンニトール (マンニット P: 三菱商事フードテック (株))、乳糖水和物 (Pharmatose 200M (粉碎乳糖) 及び Supertab11SD (造粒乳糖): DFE ファーマ (株)) を選択した。各試料は測定前に 25℃、相対湿度 11.3%、43.2%、75.3% で保存し、吸着水分量を一定とした。

### 2.3 粒子径測定

試料の粒子径を、MT3000II (マイクロトラック・ベル (株)) を用いたレーザー回折法により、乾式条件 (分散圧: 0.2MPa) で測定した。

### 2.4 水分吸着量測定

規定の湿度条件下で保存した試料の乾燥減量を、熱重量測定装置 Thermo plus evo TG8120 ((株) リガク) により測定した。加熱温度の上限は、吸着水の評価では 50℃、総水分含量の評価では 115℃ (結

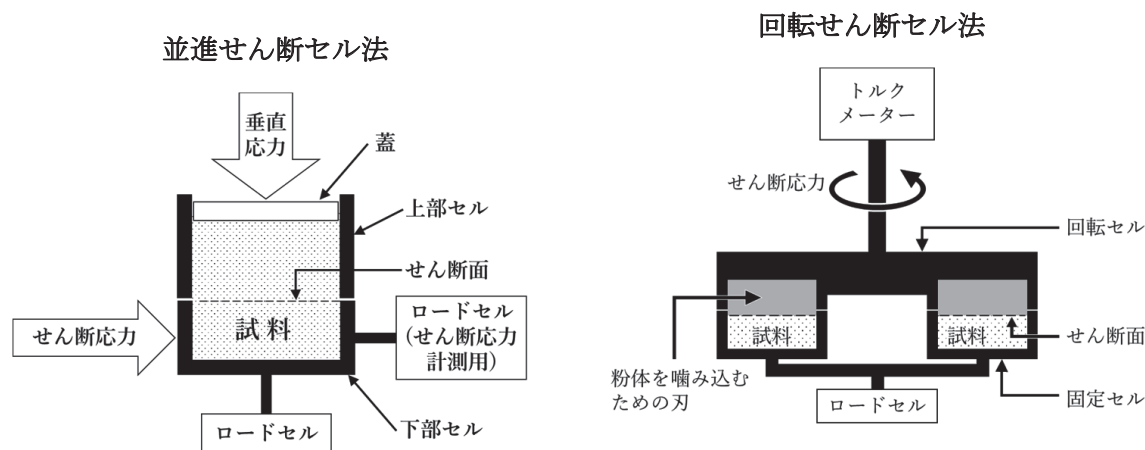


Fig. 1 測定形式

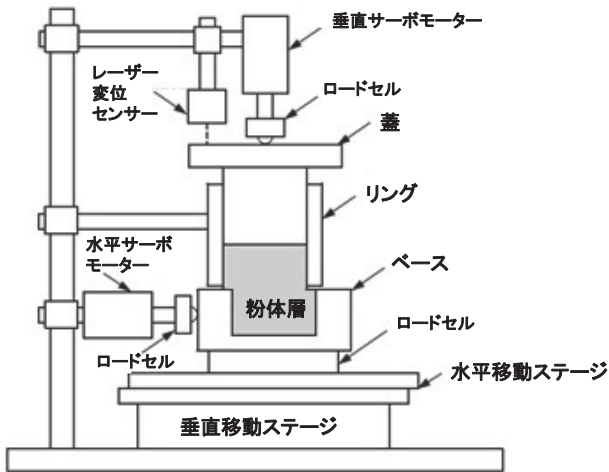


Fig. 2 定容積せん断力測定装置

晶水を含まない試料)あるいは168℃(結晶水を含む試料)とした。

## 2.5 せん断セル測定方法

せん断セル法には、Fig. 1に示すように並進せん断セル法と回転せん断セル法がある。本研究では、粉体層せん断力測定装置(NS-S, (株)ナノシーズ, Fig. 2<sup>5)</sup>)を用い、定容積で行う並進せん断セル法で行った。

圧密後の粉体層がせん断面(下部セル粉体充填深さ:5mm)よりも高くなるように、試料の最大粒子径より大きい目開きのふるい等を用いて、試料約10gを上下分割式の円筒セル(内径30mm)に静かに充填した。その後、垂直方向のサーボモーターで上蓋を押し下げて、粉体層に所定の予圧密応力(10~70N)を加えた。測定は、押し込み隙間を0.2mm、押し込み速度を0.2mm/s、下部セルの水平移動速度を10 μm/sとして行った<sup>5,6)</sup>。測定は5回ずつ行い、各パラメータは平均と標準偏差で評価した。

## 2.6 流動性の評価パラメータ

せん断セル測定で得られたPYL (powder yield locus) から、下記の流動性パラメータ値を求めた。

- 内部摩擦角 ( $\phi_i$ ) : PYLと垂直応力軸がなす角度 (Fig. 3)。PYLの勾配 ( $\tan \phi_i$ ) は、測定を行った圧密条件下での、粉体粒子同士の摩擦係数を表す。
- フローファクター ( $ff_c$ ) : Fig. 3中の大きい方のモール円の最大主応力 ( $\sigma_1$ ) と、小さい方のモール円の最大主応力(単軸崩壊応力: $f_c$ )の比 ( $\sigma_1/f_c$ )。

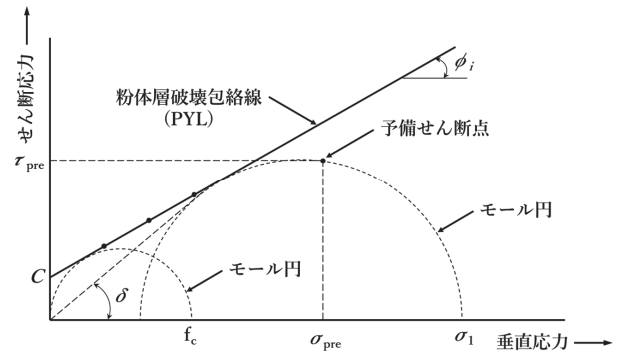


Fig. 3 粉体層破壊包絡線からの各種パラメータの求め方

Table 1 流動性 ( $ff_c = \sigma_1/f_c$ ) の一般的な分類

$ff_c$	流動性
<1	流動しない
1~2	付着性が高く、流動しにくい
2~4	付着性があり、やや流動しにくい
4~10	流動しやすい
10<	極めて流動しやすい

$ff_c$ は、粉体の流動性を定性的に分類する際の指標として用いられる (Table 1)。

また、所定の空間率を有する試料を調製した後、空間率は一定のまま垂直応力を連続的に変化させてせん断応力を測定した。この測定を複数の空間率において行い、Fig. 4に示す限界状態線 (critical state line, CSL) から動摩擦角 ( $\phi_{CSL}$ ) を求めた。

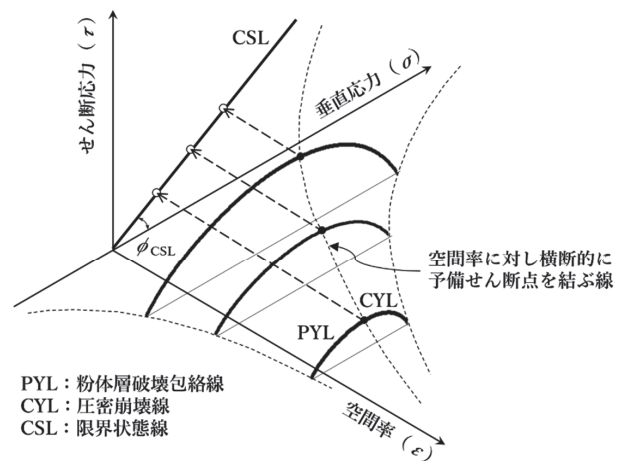


Fig. 4 ロスコウ状態図

### 3 結果と考察

#### 3.1 粉体の流動性

空調が整備された実験施設内の環境に近いと考えられる、25℃/相対湿度43.2%に保存しておいた試料を用い、予圧密応力10~70Nの範囲におけるPYLを測定し、内部摩擦角を求めた (Fig. 5)。今回検討を行った4種類5製品については最大垂直応力の増加、すなわち空間率の低下に伴い、内部摩擦角が増大する傾向が認められた。

トウモロコシデンプン、結晶セルロース、D-マンニトールの内部摩擦角はいずれも約20~35°の範囲であることが分った (Fig. 5A)。一方、乳糖水和物については予圧密応力が30~70Nの範囲において、粉碎品と造粒品で内部摩擦角に差異が認められた。粉碎品では、最大垂直応力の増加に伴い内部摩擦角がやや増大したもの、他の試料よりも約5°低い値が得られた。一方、造粒品では、予圧密応力の増加に伴い内部摩擦角が顕著に増大したが、垂直応力60kPa以上において頭打ちになる傾向が見られた (Fig. 5B)。製剤に使用される乳糖には、粒子サイズ、粒子径分布、結晶性、水和水の有無、製造法

(粉碎あるいは造粒)等の異なる種々なグレードの製品がある。それら添加物特性の違いは、粉体の流動性に大きな変化をもたらすことが明示された。

また、各試料の $ffc$ を比較したところ (Fig. 6)、コーンスターチは他の粉体よりも $ffc$ が大きく、今回検討を行った試料の中では、比較的流動性に富む粉体であると考えられた (Fig. 6A)。ただし、測定データの標準偏差が他の粉体よりも大きく、今回の測定条件は適切でなかった可能性が示唆されることから、精査が必要である。結晶セルロースと乳糖水和物の造粒品については、 $ffc$ に及ぼす予圧密応力の影響がほとんど認められなかったが、D-マンニトールと乳糖水和物の粉碎品は、予圧密応力の増加に伴い $ffc$ が上昇しており、加圧下で流動性が変化する傾向が認められた。

#### 3.2 流動性に及ぼす水分吸着量の影響

次に、流動性に及ぼす粉体の水分吸着量の影響について検討を行った。Table 2に、異なる相対湿度条件下で保存した試料の乾燥減量を示す。結晶セルロースとコーンスターチは高い相対湿度で保存したもののほど乾燥減量、すなわち吸着水量が増加してい

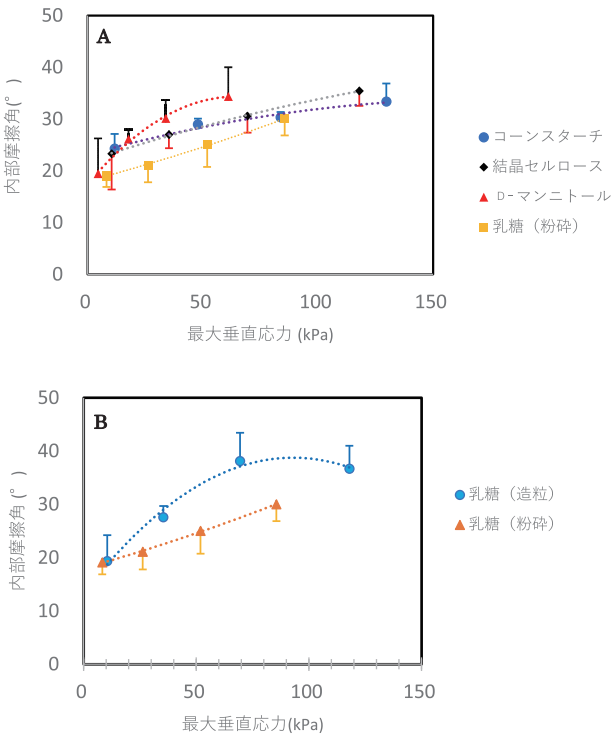


Fig. 5 定容積せん断試験による各試料の垂直応力と内部摩擦角の関係

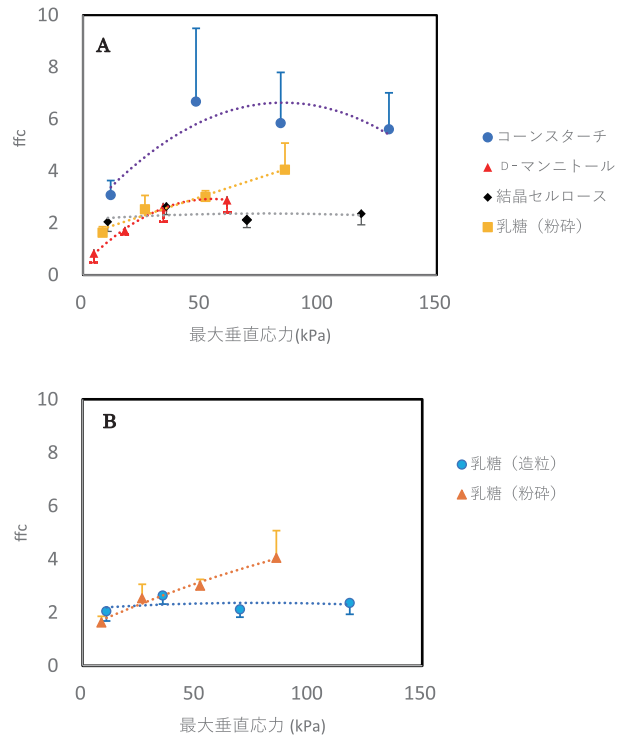


Fig. 6 定容積せん断試験による各試料の垂直応力とフローファクターの関係

Table 2 相対湿度下保存後の各試料の各温度まで加熱後の乾燥減量

試料	保存相対湿度 25°C (%)	乾燥減量 50°C (%)	乾燥減量 115°C (%)
結晶セルロース	11.3	0.79	2.75
	43.2	1.67	4.00
	75.3	2.65	5.29
コーンスターチ	11.3	0.01	7.38
	43.2	2.57	10.8
	75.3	4.31	11.3
D-マンニトール	11.3	0.03	0.04
	43.2	0.01	0.04
	75.3	0.06	0.11
乳糖 (粉碎)	11.3	0.02	5.01*
	43.2	0.04	4.77*
	75.3	0.01	4.42*
乳糖 (造粒)	11.3	0.03	4.61*
	43.2	0.01	4.33*
	75.3	0.02	4.99*

\*乳糖は水和物のため168°Cまで加熱

た。他方、D-マンニトールは115°Cまで加熱した場合でも質量がほとんど減少しなかった。また、乳糖水和物は115°Cまで加熱した場合に4.3~5.0%の減量が認められたが、50°Cまでの加熱では質量が減少しなかった。115°Cの加熱により減少した質量は、水和水に相当する。つまり、乳糖水和物とD-マンニトールは相対湿度75%以下において、ほとんど水分を吸着しないと考えられた。そこで、保存相対湿度によって吸着水量が変動する可能性のある結晶セルロースとコーンスターチを用い、流動性に及ぼす水分吸着量の影響を検討した。

結晶セルロースの内部摩擦角は、保存相対湿度が11.3~75.3%と変化した場合でも、予圧密応力が30~70Nの範囲においては顕著な差が認められなかった (Fig. 7A)。垂直応力を10N程度とした測定では標準偏差が大きく、再現性の高い測定を行うには不適切な予圧密条件であったと推察された。また、 $ff_c$ については、今回の測定条件では保存相対湿度に依存せずほぼ一定の値が示された (Fig. 7B)。すなわち、3%以下の吸着水量は、結晶セルロースの流動性にほとんど影響を及ぼさないことが明らか

となった。

コーンスターチの内部摩擦角の測定値は、垂直応力80kPa以上において偏差が拡大する傾向が認められたが (Fig. 8A)、保存相対湿度との関係は不明瞭であった。更に、流動性の指標である $ff_c$ は、検討した測定条件内で1~7と大きく変動し、RH 11.3, 43.2%保存よりも高湿度のRH 75.3%保存試料の方が、標準偏差が低下する傾向が認められた。(Fig. 8B)。これは、試料の帯電性に関係していることが推察された。これらの結果から、帯電性の粉体のせん断セル測定を行う場合は、試料の表面状態に影響を及ぼす測定前の保存相対湿度、適切な予備せん断力の範囲の設定など、測定に細心の注意が必要であることが明らかとなり、せん断セル法の測定結果を記録するにあたっては、試料の水分含量の併記が必須と考えられた。

### 3.3 定容積法により得られた各粉体の動摩擦角

3.1と3.2で示した内部摩擦角及び $ff_c$ は、所定の予圧密条件下 (空間率) で測定された垂直応力とせん断応力の関係を表すPYLから求められる流動性のパラメータである (Fig. 3)。つまり、同一の試料で

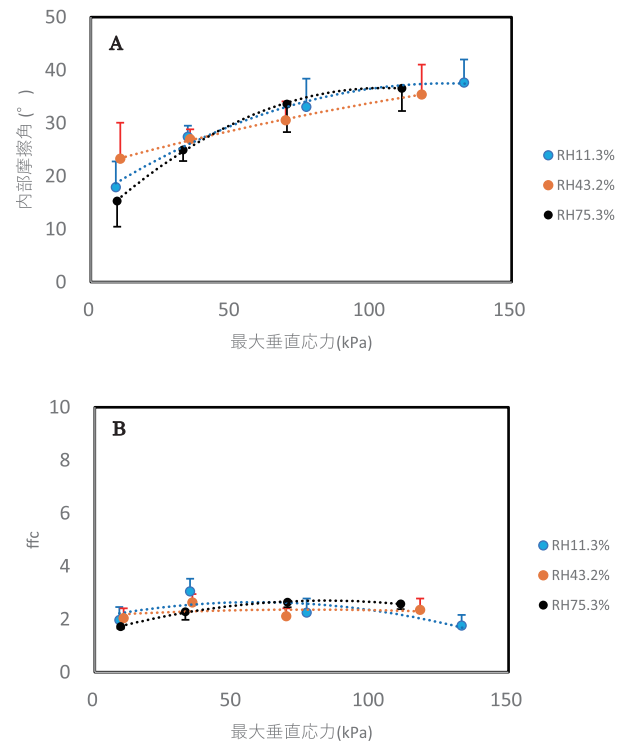


Fig. 7 結晶セルロースの内部摩擦角 (A) とフローファクター (B) に及ぼす保存相対湿度の影響

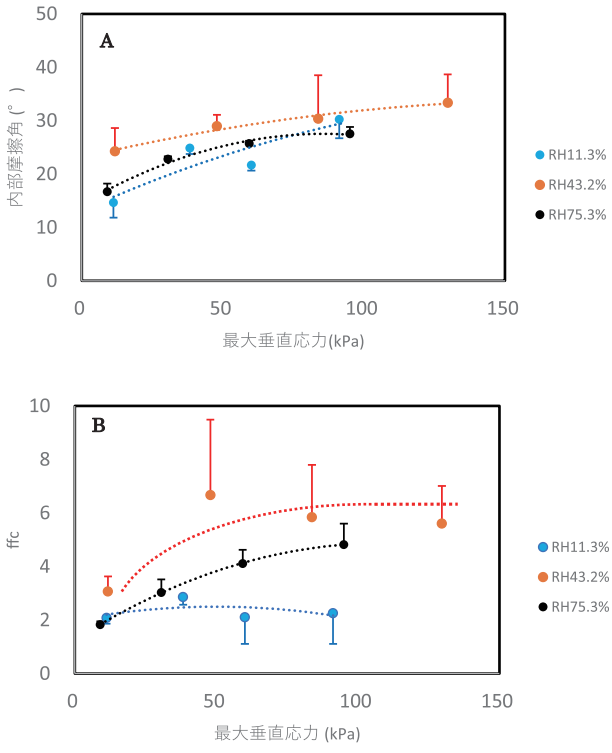


Fig. 8 コーンスターチの内部摩擦角 (A) とフローファクター (B) に及ぼす保存相対湿度の影響

あっても、予圧密条件が異なれば、Fig. 5~8に示したように値が変動する。他方、Fig. 4のCSLは、複数の予圧密条件下で測定された予備せん断点を垂直応力 $\sigma$  - せん断応力 $\tau$ 面に投影することで得られ、原点を通る直線になる。CSLは、言わば全ての空間率における流動性を代表する状態線であり、CSLと垂直応力軸がなす角度、すなわち動摩擦角( $\phi_{CSL}$ )は試料に固有の特性値である。Fig. 9に、乳糖水和物(粉碎)のロスコー状態図を示す。更に、図中にCSL及び $\phi_{CSL}$ を示す。この試料は、PYLとCYL (consolidation yield locus) がスムーズにつながったお椀を伏せたような曲線を示した。

PYLが静的な(粉体が流動していない)状態で測定されるのに対し、予備せん断点は動的な(粉体が流動している)状態で測定される。定荷重法による測定では、予備せん断点を越える垂直応力が負荷されると粉体層は崩壊し、容積が変化してしまう。Fig. 4に示したCYLを得るには、定容積法による測定を行う必要がある。

Fig. 10に、各試料の $\phi_{CSL}$ を示した。 $\phi_{CSL}$ は、乳糖水和物(造粒) > D-マンニトール = 結晶セルロース > トウモロコシデンプン > 乳糖水和物(粉碎)の

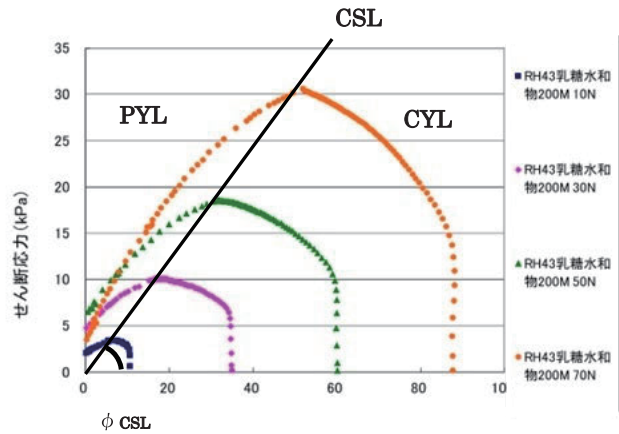


Fig. 9 乳糖水和物(粉碎)のロスコー状態図

予備せん断点(一連のプロットの頂点)から左がPYL, 右がCYL, 各測定の予備せん断を結ぶ線がCSL, CSLと垂直応力軸がなす角が $\phi_{CSL}$ , 凡例の末尾の数値(N)は予圧密応力

順であった。 $\phi_{CSL}$ が小さいほど、流動性が高い粉体である。流動性には粉体の粒子径(Table 3)が影響するのではないかと考えられたため、各試料の粒子径と $\phi_{CSL}$ の関係を検討した(Fig. 11)。粉碎品の乳糖水和物以外では、粒子径が大きくなるほど

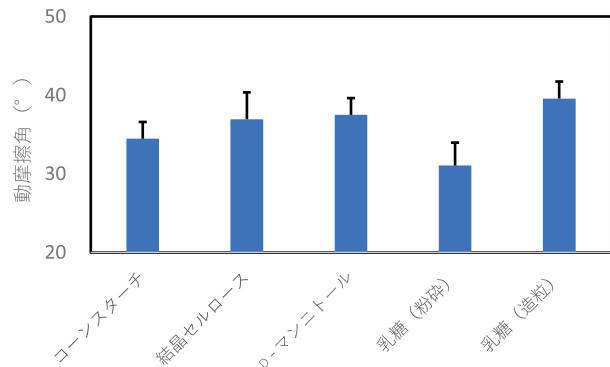


Fig. 10 各試料の動摩擦角

Table 3 各試料の粒子径

試料	D50 ( $\mu\text{m}$ )
コーンスターチ	18.0
結晶セルロース	38.2
D-マンニトール	48.0
乳糖(粉碎)	40.0
乳糖(造粒)	120

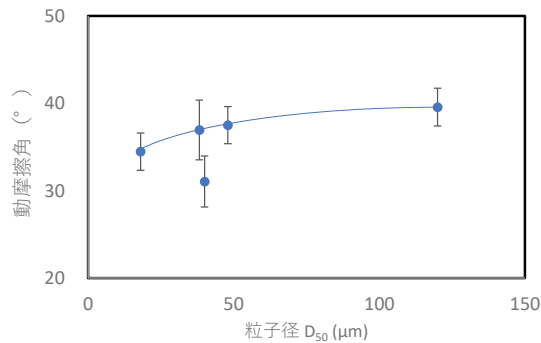


Fig. 11 各試料の粒子径と動摩擦角の関係

$\phi_{CSL}$ が増大しているように見える。しかし、 $\phi_{CSL}$ はいずれも35~40°の範囲内であったことから、違いはわずかと考えられた。一般的に使用される医薬品添加物は、製造過程における混合性や充填性を考慮し、ほぼ同等の流動性を示すように製造されていることが、せん断試験から推測された。

また、 $\phi_{CSL}$ に対する試料の水分含量の影響について、吸湿性を有する結晶セルロースとコーンスターチを用いて検討した (Fig. 12)。どちらの試料も保存相対湿度により、 $\phi_{CSL}$ が低下する傾向が認められ、粒子の帯電状態、表面状態等が変化していることが示唆されるが、結果の標準偏差がやや大きく、水分含量と $\phi_{CSL}$ の関係を考察するには、追加検討が必要と考えられた。

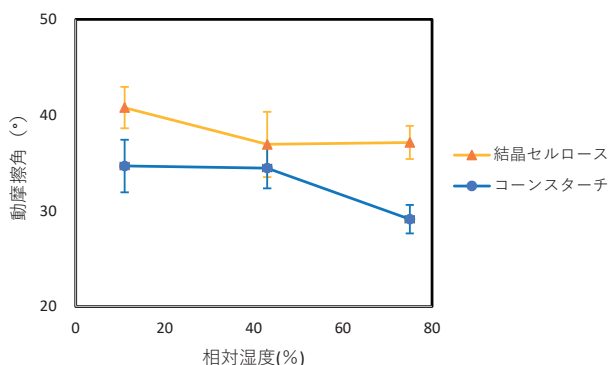


Fig. 12 結晶セルロース及びコーンスターチの動摩擦角に及ぼす保存相対湿度の影響

## 4 終わりに

本試験法で得られるデータは、試料の状態（粒子径、水分含量）により、同一試料でも変化する場合

があることが確認された。しかし、今回の結果からは、測定値に含まれる系統誤差、偶然誤差、過失誤差等の発生要因や頻度、測定の再現性が明らかにできなかった。これらの点について、今後更に検討が必要と考えられる。

また、製造工程における取り扱いやすさを考慮して造粒された粉体や、吸湿性を有する有機高分子が主体の医薬品添加物においては、測定中の粒子変形や水分含量の変動にも考慮して、標準的な試料を選定すべきと考えられた。広く用いられる医薬品添加物の中から比較的利用しやすい試料を探索するため、今後の継続検討を予定している。更に、医薬品添加物の粉体物性の管理に利用できるよう、測定結果の標準的な記載例の提供も今後の課題である。

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、実験にご協力いただいた嶋根京子氏に感謝する。

## 文献

- 1) United States Pharmacopeial Convention. "The United States Pharmacopeia and The National Formulary 42<sup>nd</sup> ed." (USP42-NF37). (1063) Shear Cell Methodology for Powder Flow Testing. Rockville, United States Pharmacopeia, 2019, p.7452-7464.
- 2) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構パブリックコメント (令和2年3月分 その1). <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/pub-comments/jp/0173.html>, 日局参考情報「せん断セル法」(002-2003-1.pdf), (accessed 2021-11-04).
- 3) 日本産業標準調査会, JIS Z8835:2016, 一面せん断試験による限界状態線 (CSL) 及び壁面崩壊線 (WYL) の測定方法. 東京, 一般財団法人日本規格協会, 2016.
- 4) 日本粉体工業技術協会, SAP 15-13: 2013 粉体の一面せん断試験方法. [http://appie.or.jp/wordpress/wp-content/uploads/2018/10/sap15-13\\_2013.pdf](http://appie.or.jp/wordpress/wp-content/uploads/2018/10/sap15-13_2013.pdf), (accessed 2021-11-04).
- 5) Shimada, Y.; Kawata, T.; Matsusaka, S. Analysis of constant-volume shear tests based on precise measurement of stresses in powder beds. *Advanced Powder Technology*. 2018, **29** (6), p.1372-1378.
- 6) Shimada, Y.; Hatano, S.; Matsusaka, S. A New method for evaluating powder flowability using constant-volume shear tester. *Advanced Powder Technology*. 2018, **29** (12), p.3577-3583.