

アミノ酸の分析方法には、イオン交換クロマトグラフィーで遊離アミノ酸を分離した後に以下に示す方法 1 ~ 2 で誘導体化して検出するポストカラム法、及び遊離アミノ酸を方法 2 ~ 7 で誘導体化した後に逆相液体クロマトグラフィーで分離するプレカラム法などがある。

(i) 方法 1: ニンヒドリン

(ii) 方法 2:  $\sigma$ -フタルアルデヒド (OPA)

(iii) 方法 3: フェニルイソチオシアネート (PITC)

(iv) 方法 4: 6-アミノキノリル-N-ヒドロキシスクシンイミジルカルバメート (AQC)

(v) 方法 5: (ジメチルアミノ) アゾベンゼンスルホニルクロリド (DABS-Cl)

(vi) 方法 6: 9-フルオレニルメチルクロロギ酸 (FMOC-Cl)

(vii) 方法 7: 7-フルオロ-4-ニトロベンゾ-2-オキサ-1,3-ジアゾール (NBD-F)

これらの方法の中で、ポストカラムニンヒドリン誘導体化法は最も一般的な方法である。どの方法を選ぶかは試験に要求される感度等に依存する。これらの方法に用いる全自動化された装置及び試薬類は市販されている。他にも試液の調製法、反応の操作法、クロマトグラフィーのシステムなどが異なる多くの変法がある。また、個々のパラメータは実際に使用する装置や操作に依存する。

### 3. 01 かさ密度及びタップ密度測定法

新	備考
<p>3. 01 かさ密度及びタップ密度測定法</p> <p>3. 01 かさ密度及びタップ密度測定法を次のように改める。</p> <p>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。</p> <p>なお、三薬局方で調和されていない部分は「◆ ◆」で囲むことにより示す。</p> <p>◆かさ密度及びタップ密度測定法は、それぞれ粉末状医薬品の疎充てん時及びタップ充てん時におけるみかけの密度を測定する方法である。疎充てんとは、容器中に粉体を圧密せずにゆるやかに充てんすることであり、タップ充てんとは、粉体を充てんした容器を一定高さより一定速度で繰り返し落下させ、容器中の粉体のかさ体積がほぼ一定となるまで密に充てんすることである。◆</p> <p>かさ密度</p> <p>粉体のかさ密度は、タップしない（ゆるみ）状態での粉体試料の質量と粒子間空隙容積の因子を含んだ粉体の体積との比である。したがって、かさ密度は粉体の粒子密度と粉体層内での粒子の空間的配列に依存する。かさ密度は、国際単位系では <math>\text{kg/m}^3</math> (<math>1 \text{ g/mL} = 1000 \text{ kg/m}^3</math>) であるが、メスシリンダーを用いて測定するので <math>\text{g/mL}</math> で表される。なお、これは <math>\text{g/cm}^3</math> で表してもよい。</p>	

粉体のかさ特性は、試料の調製法、処理法や保存法、すなわち、粉体がどのように取り扱われたかに依存する。粒子は、一連のかさ密度を持つように充てんすることができ、また、粉体層をごくわずか乱すだけでもかさ密度は変化する。このように、粉体のか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が重要である。

粉体のかさ密度は、ふるいを通してメスシリンダーに入れた既知質量の粉体試料の体積を測定する（第1法）か、又はポ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）を用いることによって求める。これらの中で第1法及び第3法を用いるのが望ましい。

### 第1法（メスシリンダーを用いる方法）

#### 操作法

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 100 g の試料 ( $m$ ) を圧密せずに乾いた 250 mL メスシリンダー（最小目盛単位：2 mL）に静かに入れる。必要ならば、粉体層の上面を圧密せずに注意深くならし、ゆるみかさ体積 ( $V_0$ ) を最小目盛単位まで読み取る。 $m/V_0$  によってかさ密度 (g/mL) を計算する。この特性値を測定するためには、一般に繰り返し測定することが望ましい。

粉体の密度が小さすぎるか又は大きすぎる、すなわち、試料のゆるみかさ体積が 250 mL 以上であるか又は 150 mL 以下の場合には、試料量として 100 g を用いることはできない。したがって、このような場合には、試料のゆるみかさ体積が 150 mL から 250 mL（メスシリンダーの全容積中に占めるかさ体積が 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い。この場合、試料の質量を結果の項目中に記載しておく。

50 mL から 100 mL のかさ体積を持つ試料については、最小目盛単位が 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しておく。

### 第2法（ポリュメーターを用いる方法）

#### 装置

装置<sup>1)</sup> (図 3.01-1) は目開き 1.0 mm のふるいを取り付けた上部漏斗から構成される。この漏斗は、粉体が通過する時に、その上を滑落したり跳ね上がったたりする 4 枚のガラス製邪魔板が取り付けられたバツフル・ボックスの上部に固定されている。バツフル・ボックスの底部には、ボックスの直下に置かれた、粉体を集めてカップに注入できるような漏斗がある。このカップは円筒形（容積  $25.00 \pm 0.05$  mL, 内径  $30.00 \pm 2.00$  mm）又は正方形（容積  $16.39 \pm 2.00$  mL, 一辺の長さ  $25.4 \pm 0.076$  mm）である。

#### 操作法

正方形カップの場合には最少量 25 cm<sup>3</sup>, 円筒形カップの場合には最少量 35 cm<sup>3</sup> の粉体を用い, 装置を通して試料の受容器となるカップ内に過剰の粉体を溢れるまで流下させる. カップの上面に垂直に立てて接触させたヘラの刃を滑らかに動かし, 圧密やカップからの粉体の溢流を防ぐためにヘラを垂直にしたままで, カップの上面から過剰の粉体を注意深くすり落とす. カップの側面からも試料をすべて除去し, 粉体の質量 ( $m$ ) を 0.1% まで測定する. 式  $m/V_0$  ( $V_0$  はカップの容積) によってかさ密度 (g/mL) を計算する. 3 つの異なった試料を用いて 3 回の測定値の平均値を記録する.

### 第 3 法 (容器を用いる方法)

#### 装置

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

#### 操作法

保存中に形成された凝集体を解砕し, 得られた試料を測定用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. 式  $m_0/100$  によってかさ密度 (g/mL) を計算し, 3 つの異なった試料を用いて 3 回の測定値の平均値を記録する.

### タップ密度

タップ密度は, 粉体試料を入れた容器を機械的にタップした後に得られる, 増大したかさ密度である.

タップ密度は粉体試料を入れた測定用メスシリンダー又は容器を機械的にタップすることにより得られる. 粉体の初期体積又は質量を測定した後, 測定用メスシ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, 自重下で以下に述べる 3 つの方法のいずれかによって所定の距離を落下させることにより行われる. タッピング中に生じる塊の分離をでき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は容器を回転させることができるような装置がよい.

### 第 1 法

#### 装置

装置 (図 3.01-3) は, 次の部品から構成される.

- 質量  $220 \pm 44$  g の 250 mL メスシリンダー (最小目盛単位: 2 mL)
- $3 \pm 0.2$  mm の高さから公称  $250 \pm 15$  回/分, 又は  $14 \pm 2$  mm の高さから公称  $300 \pm 15$  回/分のタップ速度を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 の質量を持つ支持台.

#### 操作法

かさ体積 ( $V_0$ ) の測定について先に述べたようにして行う. 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 10 回、500 回及び 1250 回タップし、対応するかさ体積  $V_{10}$ 、 $V_{500}$  及び  $V_{1250}$  を最小目盛単位まで読み取る。 $V_{500}$  と  $V_{1250}$  の差が 2 mL 未満であれば、 $V_{1250}$  をタップ体積とする。 $V_{500}$  と  $V_{1250}$  の差が 2 mL を超える場合には、連続した測定値間の差が 2 mL 未満となるまで 1250 回ずつタップを繰り返す。なお、バリデートされていれば、粉体によってはタップ回数はより少なくてもよい。式  $m/V_f$  ( $V_f$  は最終タップ体積) を用いてタップ密度 (g/mL) を計算する。この特性値を測定するためには、一般に測定は繰り返し行うことが望ましい。結果と共に、落下高さも記載しておく。

100 g の試料を用いることができない場合には、試料量を減じ、 $240 \pm 12$  g の質量を持つ支持台の上に固定された  $130 \pm 16$  g の適切な 100 mL メスシリンダー (最少目盛単位 1 mL) を用いる。試験条件の変更については、結果の項目中に記載しておく。

## 第 2 法

### 操作法

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

## 第 3 法

### 操作法

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、かさ密度の測定法に従って行う。適切なタップ密度試験器を用いて補助円筒付きの測定用容器を 50 ~ 60 回/分でタップする。200 回タップして補助円筒を取り外し、かさ密度測定における第 3 法で示した測定用容器の上面から過剰の粉体を注意深くすり落とす。タップ操作を更に 400 回繰り返す。200 回及び 400 回タップ後に得られた 2 つの質量の差が 2% を超えた場合には、2 つの連続した測定値間の差が 2% 未満となるまで更に 200 回ずつタップして、試験を行う。式  $m_f/100$  ( $m_f$  は測定用容器中の粉体質量) を用いてタップ密度 (g/mL) を計算し、3 つの異なった試料を用いて 3 回の測定値の平均値を記録する。

## 粉体の圧縮性の尺度

粉体のかさ特性に影響する粒子間相互作用は、粉体の流動を妨げる相互作用でもあるので、かさ密度とタップ密度を比較することは、ある特定の粉体におけるこれらの相互作用の相対的重要性を示す一つの尺度となり得る。このような比較は、例えば、圧縮性指数又は Hausner 比のように、粉体の流れやすさの指標としてしばしば用いられる。

圧縮性指数と Hausner 比は、先に述べたように粉体の圧縮傾向の尺度となる。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、このような相互作用はあまり重要ではなく、かさ密度とタップ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粒子間相互作用はしばしば大きくなり、かさ密度とタップ密度の

間にはより大きな差違が認められる。これらの差違は圧縮性指数と Hausner 比に反映する。

圧縮性指数：次式によって計算する。

$$100 (V_0 - V_f) / V_0$$

$V_0$  : みかけゆるみ体積

$V_f$  : 最終タップ体積

Hausner 比：次式によって計算する。

$$V_0 / V_f$$

試料によっては、圧縮性指数は  $V_0$  の代わりに  $V_{10}$  を用いて測定することができる。

1) 装置 (Scott Volumeter) は、ASTM 32990に準拠している。

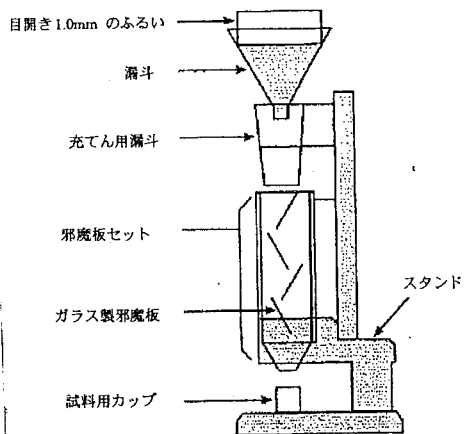


図 3.01-1 ポリユメーター

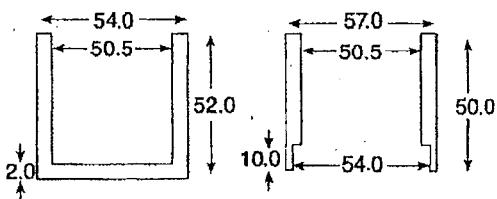
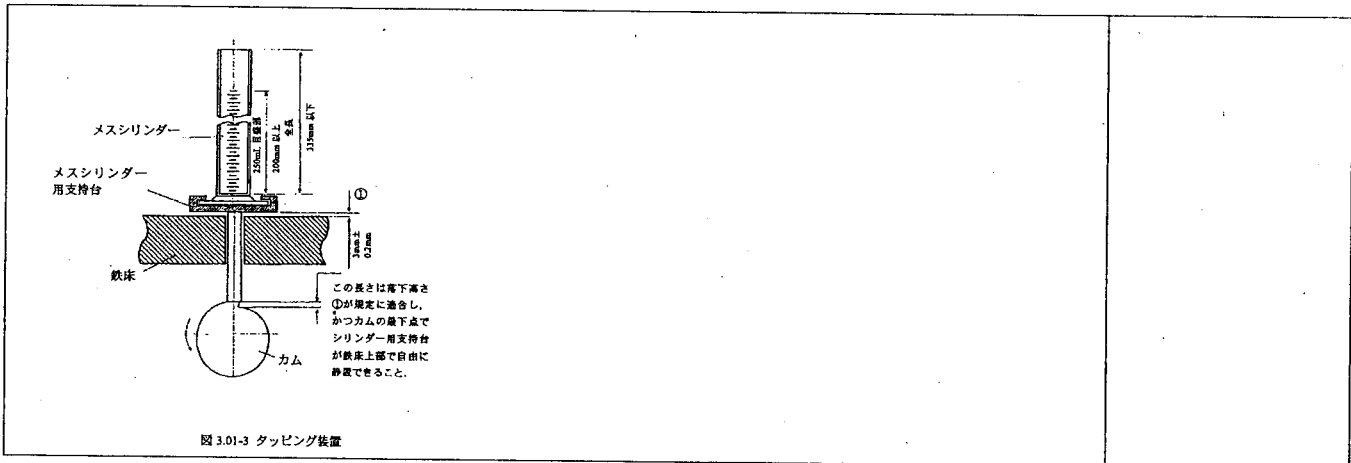


図 3.01-2 測定用容器 (左) と補助円筒 (右)  
 単位: mm



### 3. 02 比表面積測定法

新	旧	備考
<p>3. 02 比表面積測定法</p> <p>次のように改める。</p> <p>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。</p> <p>なお、三薬局方で調和されていない部分は「◆ ◆」で囲むことにより示す。</p> <p>◆比表面積測定法は、気体吸着法により粉末医薬品の比表面積(単位質量当たりの粉体の全表面積)を算出する方法である。◆試料の比表面積は、固体表面での気体の物理吸着により測定され、表面上の単分子層に相当する吸着気体の量を求めることにより算出される。物理吸着は、吸着気体分子と粉末試料表面の間の比較的弱い力(van der Waals 力)に起因している。通例、測定は液体窒素の沸点で行われ、吸着した気体量は、動的流動法又は容量法により測定される。</p>	<p>3. 02 比表面積測定法</p> <p>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。</p> <p>なお、三薬局方で調和されていない部分は「◆ ◆」で囲むことにより示す。</p> <p>◆比表面積測定法は、気体吸着法により粉末状医薬品の比表面積(単位質量当たりの粉体の全表面積)を算出する方法である。◆試料の比表面積は、固体表面での気体の物理吸着により測定され、表面上の単分子層に相当する吸着気体の量を求めることにより算出される。物理吸着は、吸着気体分子と粉末試料表面の間の比較的弱い力(van der Waals 力)に起因している。通例、測定は液体窒素の沸点で行われ、吸着した気体量は、動的流動法又は容量法により測定される。</p>	

### 1. 1 多点法

粉末試料に気体を物理吸着させたとき、吸着した気体量  $V_a$  と吸着平衡にある吸着気体の圧力  $P$  との間には、相対圧 ( $P/P_0$ ) の値が 0.05~0.30 の範囲内で、次式の関係 (Brunauer, Emmett, Teller (BET) の吸着等温式) がある。

$$\frac{1}{V_a \left( \frac{P_0}{P} - 1 \right)} = \frac{(C-1)}{V_m C} \times \frac{P}{P_0} + \frac{1}{V_m C} \quad (1)$$

$P$ : -195.8°C (液体窒素の沸点) で試料表面と平衡状態にある吸着気体の分圧 (Pa)

$P_0$ : 吸着気体の蒸気圧 (Pa)

$V_a$ : 標準状態 (0°C,  $1.013 \times 10^5$  Pa) における吸着気体の体積 (mL)

$V_m$ : 試料表面でみかけの単分子層を形成する標準状態における吸着気体の体積 (mL)

$C$ : 試料表面における吸着気体の吸着エンタルピーに関する定数

多点法では、 $V_a$  は 3 つ以上の  $P/P_0$  において測定される。このとき、 $1/[V_a \{(P_0/P) - 1\}]$  を、式 (1) に従って  $P/P_0$  に対してプロットすると、通例、相対圧が 0.05 ~ 0.30 の範囲内で直線となる。直線回帰の相関係数  $r$  が 0.9975 以上、すなわち、 $r^2$  が 0.995 以上であることが必要である。直線プロットから、 $(C-1)/(V_m C)$  である傾きと、 $1/(V_m C)$  である切片を直線回帰分析から求める。これらの値から、 $V_m = 1/(\text{傾き} + \text{切片})$ 、 $C = (\text{傾き}/\text{切片}) + 1$  が計算される。得られた  $V_m$  の値から、比表面積  $S$  ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) が次式によって計算される。

$$S = (V_m N a) / (m \times 22400) \quad (2)$$

$N$ : アボガドロ数  $6.022 \times 10^{23}/\text{mol}$

$a$ : 吸着気体分子 1 個の有効断面積 ( $\text{m}^2$ )

### 多点法

粉末試料に気体を物理吸着させたとき、吸着した気体量  $V_a$  と吸着平衡にある吸着気体の圧力  $P$  との間には、相対圧 ( $P/P_0$ ) の値が 0.05~0.30 の範囲内で、次式の関係 (Brunauer, Emmett, Teller (BET) の吸着等温式) がある。

$$\frac{1}{V_a \left( \frac{P_0}{P} - 1 \right)} = \frac{(C-1)}{V_m C} \times \frac{P}{P_0} + \frac{1}{V_m C} \quad (1)$$

$P$ : -195.8°C (液体窒素の沸点) で試料表面と平衡状態にある吸着気体の分圧 (Pa)

$P_0$ : 吸着気体の蒸気圧 (Pa)

$V_a$ : 標準状態 (0°C,  $1.013 \times 10^5$  Pa) における吸着気体の体積 (mL)

$V_m$ : 試料表面でみかけの単分子層を形成する標準状態における吸着気体の体積 (mL)

$C$ : 試料表面における吸着気体の吸着エンタルピーに関する定数

多点法では、 $V_a$  は 3 つ以上の  $P/P_0$  において測定される。このとき、 $1/[V_a \{(P_0/P) - 1\}]$  を、式 (1) に従って  $P/P_0$  に対してプロットすると、通例、相対圧が 0.05~0.30 の範囲内で直線となる。直線回帰の相関係数  $r$  が 0.9975 以上、すなわち、 $r^2$  が 0.995 以上であることが必要である。直線プロットから、 $(C-1)/(V_m C)$  である傾きと、 $1/(V_m C)$  である切片を直線回帰分析から求める。これらの値から、 $V_m = 1/(\text{傾き} + \text{切片})$ 、 $C = (\text{傾き}/\text{切片}) + 1$  が計算される。得られた  $V_m$  の値から、比表面積  $S$  ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) が次式によって計算される。

$$S = (V_m N a) / (m \times 22400) \quad (2)$$

$N$ : アボガドロ数  $6.022 \times 10^{23}/\text{mol}$

$a$ : 吸着気体分子 1 個の有効断面積 ( $\text{m}^2$ )

$(N_2: 0.162 \times 10^{-18}, Kr: 0.195 \times 10^{-18})$

$m$ : 粉末試料の質量 (g)

22400: 標準状態における吸着気体 1 モルの体積 (mL)

少なくとも 3 つの測定点を必要とする。0.3 付近の  $P/P_0$  値で非直線性が認められる場合は、追加の測定を行う。 $P/P_0$  値が 0.05 以下では非直線性が認められることがあるので、この範囲での測定は推奨されない。直線性の検証、データ処理、試料の比表面積の算出は上記のように行う。

### 1. 2 一点法

動的流動法 (第 1 法) 又は容量法 (第 2 法) による比表面積の測定については、通例、少なくとも 3 つの異なる  $P/P_0$  における  $V_a$  の測定が必要である。しかし、ある条件下では 0.300 付近の  $P/P_0$  (窒素では 0.300, クリプトンでは 0.001038 モル分率に相当する。) で測定された  $V_a$  の値から次式を用いて  $V_m$  を求め、比表面積を計算することができる。

$$V_m = V_a \{ 1 - (P/P_0) \} \quad (3)$$

一点法は、物質に関係する定数  $C$  が 1 よりはるかに大きい物質の粉末試料について用いることができる。一点法が有効な条件については、一連の粉体試料について一点法で測定された比表面積の値を多点法で測定された値と比較することによって確認することができる。一点法により求めた比表面積と多点法により求めた値が近似していれば、 $1/C$  がほぼ 0 であることを示している。 $C$  の値が極めて大きい試験物質の一連の類似の試料に対して、一点法は間接的に用いることができる。このような場合、一点法による誤差を減少させることは、定数

~~$N_2: 0.162 \times 10^{-18}$~~

~~$Kr: 0.195 \times 10^{-18}$~~

$m$ : 粉末試料の質量 (g)

比表面積の単位は、通例、 $m^2/g$  の単位を用いて示す。

### 一点法

動的流動法 (第 1 法) 又は容量法 (第 2 法) による比表面積の測定については、通例、少なくとも 3 つの異なる  $P/P_0$  における  $V_a$  の測定が必要である。しかし、0.30 付近の  $P/P_0$  で測定された  $V_a$  の値から次式を用いて  $V_m$  を求め、比表面積を計算することができる。

$$V_m = V_a \{ 1 - (P/P_0) \} \quad (3)$$

一点法は、物質に関係する定数  $C$  が 1 よりはるかに大きい物質の粉末試料について用いることができる。

一点法により求めた比表面積と多点法により求めた値が近似していれば、 $1/C$  がほぼ 0 であることを示している。定数  $C$  が大きな値を示すと予想される一連の粉末試料については、その試料の 1 つについて多点法により  $C$  を求め、その値を用いることにより  $V_m$  に関する誤差を減少させることができる。このと



$C$ をいずれかの試料の多点法のBETプロットから、 $C = 1 + (\text{傾き/切片})$ として求めることにより可能となる。このとき、次式によって $P/P_0$ において測定された $V_a$ の値から $V_m$ が計算される。

$$V_m = V_a \left( \frac{P_0}{P} - 1 \right) \left[ \frac{1}{C} + \frac{C-1}{C} \times \left( \frac{P}{P_0} \right) \right] \quad (4)$$

## 2. 試料の調製

比表面積を測定する前に、保存又は取扱い中に粉体試料の表面に物理的に吸着した気体を除去しておく必要がある。脱気操作が不十分な場合には、試料表面の一部に吸着している気体の影響により比表面積が低下又は変動することがある。物質の表面は反応性を持つので、粉末医薬品の比表面積測定について必要な精度と正確さを得るためには、脱気条件の設定は重要である。脱気条件の設定に当たっては、BETプロットに再現性があること、試料の質量が一定であること、及び試料の物理的又は化学的変化がないことを保証しなければならない。温度、圧力及び時間によって決められる脱気条件は、粉末試料の元の表面ができるだけ再現されるように選択しなければならない。脱気は、真空とするか、非反応性の乾燥した気体の流れの中に試料をさらすか、又は脱着—吸着繰り返し法を用いる。いずれの場合においても、不純物が試料から脱離する速度を増加させるために、加熱することがある。粉末試料を加熱する場合には、表面の性質や試料状態への影響を避けるような注意が必要であり、比表面積測定の再現性を保証するために、できるだけ低い温度と短い脱気時間を用いる。加熱に敏感な試料の場合には、脱着—吸着繰り返し法のような他の脱気法を用いることができ

き、次式によって $P/P_0$ において測定された $V_a$ の値から $V_m$ が計算される。

$$V_m = V_a \left( \frac{P_0}{P} - 1 \right) \left( \frac{1}{C} + \frac{C-1}{C} \times \frac{P}{P_0} \right) \quad (4)$$

## 試料の調製

比表面積を測定する前に、保存又は取扱い中に粉体試料の表面に物理的に吸着した気体を除去しておく必要がある。脱気操作が不十分な場合には、試料表面の一部に吸着している気体の影響により比表面積が低下又は変動することがある。物質の表面は反応性を持つので、粉末医薬品の比表面積測定について必要な精度と正確さを得るためには、脱気条件の設定は重要である。脱気条件の設定に当たっては、BETプロットに再現性があること、試料の質量が一定であること、及び試料の物理的又は化学的変化がないことを保証しなければならない。温度、圧力及び時間によって決められる脱気条件は、粉末試料の元の表面ができるだけ再現されるように選択しなければならない。脱気は、真空とするか、非反応性の乾燥した気体の流れの中に試料をさらすか、又は脱着—吸着繰り返し法を用いる。いずれの場合においても、不純物が試料から脱離する速度を増加させるために、加熱することがある。粉末試料を加熱する場合には、表面の性質や試料状態への影響を避けるような注意が必要であり、比表面積測定の再現性を保証するために、できるだけ低い温度と短い脱気時間を用いる。加熱に敏感な試料の場合には、脱着—吸着繰り返し法のような他の脱気法を用いることができ

る。物理吸着の標準的な方法は、液体窒素の沸点における窒素の吸着である。比表面積の小さい試料 ( $<0.2 \text{ m}^2/\text{g}$ ) では低い蒸気圧を持つクリプトンの吸着を利用する。用いるすべての気体は水分を含んではならない。吸着気体が窒素の場合には試料の全表面積が少なくとも  $1 \text{ m}^2$ 、またクリプトンの場合には少なくとも  $0.5 \text{ m}^2$  となるように、粉末試料の質量を正確に量る。適切なバリデーションにより、少ない試料量も使用できる。一定の圧力下で吸着する気体量は、温度が低下するにつれて増加する傾向にあるので、吸着測定は、通常、低温で行われる。測定は、液体窒素の沸点である  $-195.8^\circ\text{C}$ で行われる。気体吸着は、次に記載する方法のいずれかにより測定する。

### 3. 1 第1法：動的流動法

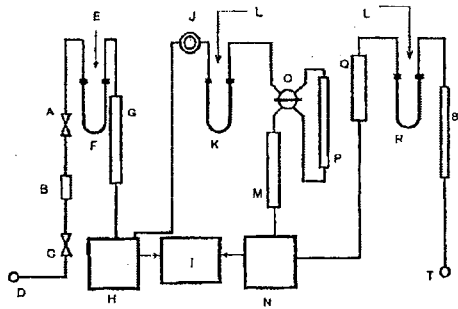
動的流動法 (図 3.02-1) では、吸着気体として乾燥した窒素又はクリプトンを使用する。ヘリウムは吸着されないため希釈用気体として用いる。 $P/P_0$  が  $0.05 \sim 0.30$  の範囲内で吸着気体とヘリウムの混合比を変えた、少なくとも3種類の混合気体を調製する。所定の温度及び圧力条件下で気体濃度検出器は通過する気体の体積にほぼ比例する信号を出力し、通例、検出器として電子式積分計を内蔵した熱伝導度検出器が用いられる。 $P/P_0$  が  $0.05 \sim 0.30$  の範囲内で、少なくとも3つのデータを測定しなければならない。

る。物理吸着の標準的な方法は、液体窒素の沸点における窒素の吸着である。比表面積の小さい試料 ( $<0.2 \text{ m}^2/\text{g}$ ) では低い蒸気圧を持つクリプトンの吸着を利用する。用いるすべての気体は水分を含んではならない。吸着気体が窒素の場合には試料の全表面積が少なくとも  $1 \text{ m}^2$ 、またクリプトンの場合には少なくとも  $0.5 \text{ m}^2$  となるように、粉末試料の質量を正確に量る。適切なバリデーションにより、少ない試料量も使用できる。

気体吸着は、次に記載する方法のいずれかにより測定する。

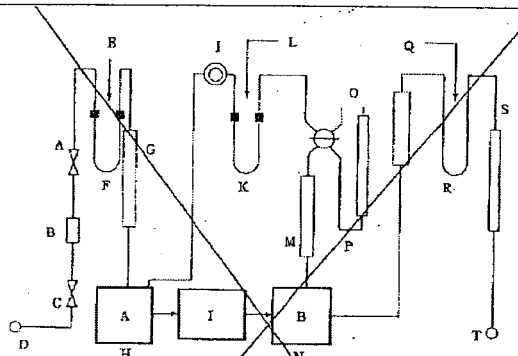
### 第1法 動的流動法

動的流動法 (図 3.02-1) では、吸着気体として乾燥した窒素又はクリプトンを使用する。ヘリウムは吸着されないため希釈用気体として用いる。 $P/P_0$  が  $0.05 \sim 0.30$  の範囲内で吸着気体とヘリウムの混合比を変えた、少なくとも3種類の混合気体を調製する。所定の温度及び圧力条件下で気体濃度検出器は通過する気体の体積にほぼ比例する信号を出力し、通例、検出器として電子式積分計を内蔵した熱伝導度検出器が用いられる。 $P/P_0$  が  $0.05 \sim 0.30$  の範囲内で、少なくとも3つのデータを測定しなければならない。



- |            |            |
|------------|------------|
| A: 流量制御バルブ | K: 試験用セル   |
| B: 微分流量制御計 | L: すり合せ連結管 |
| C: 閉閉バルブ   | M: 短流路安定管  |
| D: 気体流入口   | N: 検出器     |
| E: Oリングシール | O: 流路選択バルブ |
| F: 冷却トラップ  | P: 長流路安定管  |
| G: 熱平衡管    | Q: 流量計     |
| H: 検出器     | R: 脱気用部位   |
| I: デジタル画面  | S: 拡散調節装置  |
| J: 校正用隔膜   | T: 排気口     |

図 3.02-1 動的流動法装置の概略図



- |            |            |
|------------|------------|
| A: 流量制御バルブ | K: 試験用セル   |
| B: 微分流量制御計 | L: すり合せ連結管 |
| C: 閉閉バルブ   | M: 短流路安定管  |
| D: 気体流入口   | N: 検出器     |
| E: Oリングシール | O: 流路選択バルブ |
| F: 冷却トラップ  | P: 長流路安定管  |
| G: 熱平衡管    | Q: 流量計     |
| H: 検出器     | R: 脱気用部位   |
| I: デジタル画面  | S: 拡散調節装置  |
| J: 校正用隔膜   | T: 排気口     |

図 3.02-1 動的流動法装置の概略図

窒素及びヘリウムの混合気体は検出器を通過した後、試験用セルへ導かれ、再び検出器を通過させる。試験用セルを液体窒素中に浸すと、試料は移動相から窒素を吸着し、熱伝導率検出器を通じて記録計上にパルスとして記録される。次いで、試験用セルを冷却剤から除去する。これによって吸着ピークの反対側にこれと等しい面積を持つ脱着ピークが発生する。この脱着ピークは吸着ピークより明確であるので、測定のために用いられる。校正には、脱着ピークと同様の大きさのピークを与える量の気体を注入し、単位ピーク面積と気体体積との比例関係を求める。一点法では窒素/ヘリウムの混合物を用い、多点法ではいくつかの同様な混合物を用いるか、又は2種類の気体の混合により行う。計算は、基本的には容量法と同じである。

### 3. 2 第2法：容量法

容量法 (図 3.02-2) で汎用される吸着気体は窒素であり、これをあらかじめ脱気した粉末試料上の空間に一定の

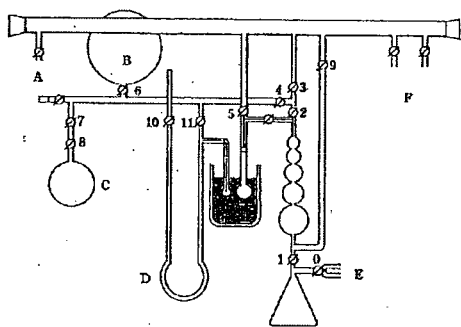
窒素及びヘリウムの混合気体は検出器を通過した後、試験用セルへ導かれ、再び検出器を通過させる。試験用セルを液体窒素中に浸すと、試料は移動相から窒素を吸着し、熱伝導率検出器を通じて記録計上にパルスとして記録される。次いで、試験用セルを冷却剤から除去する。これによって吸着ピークの反対側にこれと等しい面積を持つ脱着ピークが発生する。この脱着ピークは吸着ピークより明確であるので、測定のために用いられる。校正には、脱着ピークと同様の大きさのピークを与える量の気体を注入し、単位ピーク面積と気体体積との比例関係を求める。

### 第2法 容量法

容量法 (図 3.02-2) で汎用される吸着気体は窒素であり、これをあらかじめ脱気した粉末試料上の空間に一定の

平衡圧  $P$  になるように導入する。ヘリウムは、死容積を測定する目的で用いられる。

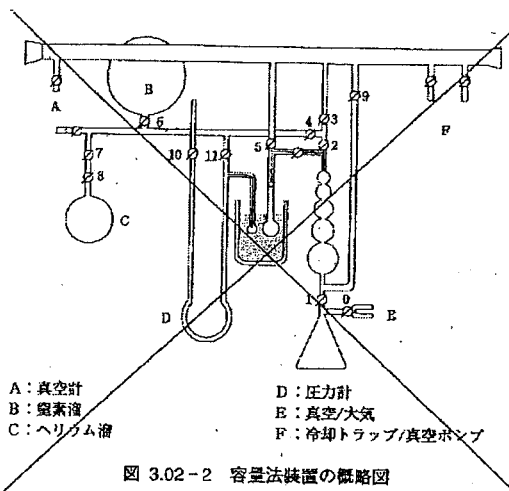
本法では混合ガスではなく、純粋な吸着ガスのみを用いるので、熱拡散の干渉効果は避けられる。



A: 真空計      D: 圧力計  
B: 窒素溜      E: 真空/大気  
C: ヘリウム溜      F: 冷却トラップ/真空ポンプ

図 3.02-2 容量法装置の概略図

平衡圧  $P$  になるように導入する。ヘリウムは、死容積を測定する目的で用いられる。



A: 真空計      D: 圧力計  
B: 窒素溜      E: 真空/大気  
C: ヘリウム溜      F: 冷却トラップ/真空ポンプ

図 3.02-2 容量法装置の概略図

試料表面の汚染を防ぐため、試料管内に乾燥した少量の窒素を入れ、試料管を外し、ストッパーを挿入する。その質量を量り、試料の質量を求める。試料管を測定装置に取り付け、試料管内を注意深く所定の圧力 ( $2 \sim 10 \text{ Pa}$ ) まで減圧する。いくつかの装置では所定の圧力変化速度 (例えば、 $13 \text{ Pa}/30 \text{ s}$  以下) で減圧し、次のステップを開始するまで所定時間これを維持するようになっている。

必要な場合は試料管内の死容積の測定を非吸着性気体であるヘリウムを用いて行う。死容積の測定は差分測定、すなわち、差圧トランスデューサーに接続した対照管と試料管を用いる方法によっても行うことができる。  $-195.8^\circ\text{C}$  の液体窒素を入れたデュア一瓶を試料管上

試料表面の汚染を防ぐため、試料管内に乾燥した少量の窒素を入れ、試料管を外し、ストッパーを挿入する。その質量を量り、試料の質量を求める。試料管を測定装置に取り付け、試料管内を注意深く所定の圧力 ( $2 \sim 10 \text{ Pa}$ ) まで減圧する。

必要な場合は試料管内の死容積の測定を行う。液体窒素を入れたデュア一瓶を試料管上の所定の位置まで上げ、必要な  $P/P_0$  となるように十分な量の窒素を導入し、吸着した気体の体積  $V_0$  を測定する。多点法では連続的により高い  $P/P_0$  で  $V_0$  の測定を繰り返し行う。吸着気体

<p>の所定の位置まで上げ、必要な <math>P/P_0</math> となるように十分な量の窒素を導入し、吸着した気体の体積 <math>V_a</math> を測定する。多点法では連続的により高い <math>P/P_0</math> で <math>V_a</math> の測定を繰り返し行う。吸着気体として窒素を用いるときは、0.10、0.20、0.30 の <math>P/P_0</math> が適切である。</p> <p><b>4. 標準物質</b></p> <p>試験すべき試料と近似した比表面積値を持つ比表面積測定用 <math>\alpha</math>-アルミナ等を用いて、装置の稼働を定期的に確かめる。</p>	<p>として窒素を用いるときは、0.10、0.20、0.30 の <math>P/P_0</math> が適切である。</p> <p><b>標準物質</b></p> <p>試験すべき試料と近似した比表面積値を持つ比表面積測定用 <math>\alpha</math>-アルミナ等を用いて、装置の稼働を定期的に確かめる。</p>	
--	---	--

### 3. 03 粉体の粒子密度測定法

新	旧	備考
<p><b>3. 03 粉体の粒子密度測定法</b></p> <p>3.03 粉体の粒子密度測定法を次のように改める。</p> <p><u>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。</u></p> <p><u>なお、三薬局方で調和されていない部分は「◆◆」で囲むことにより示す。</u></p> <p>粉体の粒子密度測定法は、◆粉末状医薬品又は医薬品原料の粒子密度を測定する方法であり、◆通例、気体置換型ピクノメータを用いて測定する。この方法は、粉体により置換される気体の体積が、質量既知のその粉体の体積に等しいとみなすことにより求められる。ピクノメータ法による密度測定においては、<u>気体の浸入が可能な開孔部のある空隙は、粉体の体積としないが、閉じた空隙又は気体が浸入できないような空隙は、粉体の体積として評価される。試験用気</u></p>	<p><b>3. 03 粉体の粒子密度測定法</b></p> <p>粉体の粒子密度測定法は、粉末状医薬品又は医薬品原料の粒子密度を測定する方法であり、通例、気体置換型ピクノメータを用いて測定する。この方法による粉体の密度は、密閉された系の中で粉体によって置換される気体の体積が、粉体の体積に等しいとみなすことにより求められる。疎充てん時のかさ密度又はタップ充てん時のタップ密度は、粒子間の空隙体積を含めて粉体の体積とみなすことから、粉体のみかけの密度を表すのに対し、ピクノメータ法による粒子密</p>	

体としては、通例、開孔部のある微小な空隙への拡散性が高いヘリウムが用いられる。ヘリウム以外の気体を用いられる場合、粉体中への気体の浸入性は、開孔径と気体の分子断面積に依存することから、ヘリウムを用いて得られた密度とは異なる粒子密度が得られることになる。

ピクノメーター法により測定される密度は、個々の粉体粒子の密度の体積加重平均密度である。通例、粒子密度と呼ばれ、固体の真密度 (true density) 又は粉体のかさ密度 (bulk density) と区別される。

固体の密度は、国際単位では単位体積当たりの質量 ( $1 \text{ g/cm}^3 = 1000 \text{ kg/m}^3$ ) で表されるが、通例、 $\text{g/cm}^3$  で表す。

#### 1. 装置

ピクノメーター法による粒子密度測定装置の模式図を図 3.03-1 に示す。装置は、試料が入れられる試験用セル、対照セル及び圧力計 M から構成される。容積  $V_0$  の試験用セルは、バルブ A を通して容積  $V_1$  の対照セルに接続する。

通例、測定用気体としてヘリウムが用いられるが、圧力計を介して所定の圧力 ( $P$ ) まで試験用セルを加圧できるシステムを備えておく必要がある。

**装置の校正** 試験用セル及び対照セルの容積  $V_0$ ,  $V_1$  は、小数第3位 ( $0.001 \text{ cm}^3$ ) まで正確に求められている必要があり、体積測定に求められる正確さを保証するために、通例、体積既知の粒子密度測定用校正球を用いて、装置の校正を次のように行う。

最初に空の試験用セルについて、次に粒子密度測定用校正球が置かれた試験

度は、気体の浸入が可能な開孔部のある空隙体積を除いて粉体の体積を評価するため、結晶密度にほぼ等しい粉体の粒子密度を表す。

粉体の粒子密度は、単位体積当たりの質量 ( $\text{kg/m}^3$ ) で表されるが、通例、 $\text{g/cm}^3$  で表す。

#### 装置

ピクノメーター法による粒子密度測定装置の模式図を図 3.03-1 に示す。装置は、試料が入れられる試験用セル、対照セル及び圧力計から構成される。

通例、測定用気体としてヘリウムが用いられるが、圧力計を介して所定の圧力まで試験用セルを加圧できるシステムを備えておく必要がある。

**装置の校正** 試験用セル及び対照セルの容積  $V_0$ ,  $V_1$  は、小数第3位 ( $0.001 \text{ cm}^3$ ) まで正確に求められている必要があり、体積測定に求められる正確さを保証するために、通例、体積既知の粒子密度測定用校正球を用いて、装置の校正を次のように行う。最初に空の試験用セルについて、次に粒子密度測定用校正球が置かれた試験用セルについて、操作法に基づ

用セルについて、操作法に基づく最終圧力  $P_f$  の測定を行い、試験用セルの容積  $V_e$  及び対照セルの容積  $V_r$  を操作法の項に示した式より求める。なお、最初の操作においては、試料体積  $V_s = 0$  とみなして計算することができる。

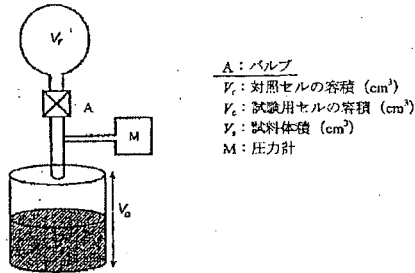


図 3.03-1 気体置換型ピクノメータ(粒子密度測定装置)の模式図

## 2. 操作法

気体置換型ピクノメータ法による粒子密度の測定は、15 ~ 30°Cの温度範囲において行うこととし、測定中、2°C以上の温度変化があつてはならない。

測定に先立って、粉体試料中にある揮発性混在物はヘリウムガスを流すことで除去する。揮発性混在物の除去は、時には、減圧下で行う。また、揮発性物質は測定中に発生することもあり得ることから、試料の最終的な質量測定は、試料体積の測定後に行う。

最初に試験用セルの質量を量り、記録しておく。医薬品各条中で規定された量の試料を量り、試験用セルに入れた後、セルを密閉する。

く最終圧力  $P_f$  の測定を行い、試験用セルの容積及  $V_e$  び対照セルの容積  $V_r$  を操作法の項に示した式より求める。なお、最初の操作においては、試料体積  $V_s = 0$  とみなして計算することができる。

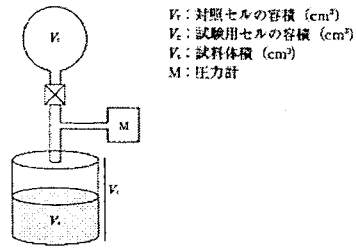


図 3.03-1 気体置換型ピクノメータ(粒子密度測定装置)の模式図

## 操作法

粒子密度の測定は、15~30°Cにおいて行うこととし、測定中、2°C以上の温度変化があつてはならない。

最初に試験用セルの質量を量り、記録しておく。医薬品各条中で規定された量の試料を量り、試験用セルに入れた後、セルを密閉する。次に、試験用セルに測定用気体(ヘリウム)を通気し、粉体中の揮発性不純物を除去する。必要ならば、あらかじめ試料粉体を減圧下に置き、揮発性不純物を除いた後、測定用試料とする。

試験用セルと対照セルを接続しているバルブ A を開き、系の圧力が一定であることを圧力計 M により確認した後、対照圧力  $P_r$  を読み取る。次に、2つのセルを接続するバルブを閉じた後、測定用気体を試験用セルに導入して加圧状態とし、圧力計の指示が一定であることを確認した後、初期圧力  $P_i$  を読み取る。次に、バルブを開いて対照セルを試験用セルと接続し、圧力計の指示が一定であることを確認した後、最終圧力  $P_f$  を読み取り、次式により試料体積  $V_s$  を求める。

$$V_s = V_c - \frac{V_r}{\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r} - 1}$$

$V_r$ : 対照セルの容積 (cm<sup>3</sup>)  
 $V_c$ : 試験用セルの容積 (cm<sup>3</sup>)  
 $V_s$ : 試料体積 (cm<sup>3</sup>)  
 $P_i$ : 初期圧力 (kPa)  
 $P_f$ : 最終圧力 (kPa)  
 $P_r$ : 対照圧力 (kPa)

同一試料について上記の測定を繰り返し、連続して測定した試料体積が0.2%以内で互いに一致することを確認し、その平均値を試料体積  $V_s$  とする。最後に、試験用セルを外して秤量し、空のセル質量との差より、最終試料質量  $m$  を求め、次式により粉体の粒子密度  $\rho$  を計算する。

$$\rho = m / V_s$$

$\rho$ : 粉体の粒子密度 (g/cm<sup>3</sup>)

$m$ : 最終試料質量 (g)

$V_s$ : 試料体積 (cm<sup>3</sup>)

なお、ピクノメーターの操作法又は構成が図 3.03-1 に示したものと異なる場合、各ピクノメーターの製造者の指示

試験用セルと対照セルを接続しているバルブを開き、系の圧力が一定であることを圧力計により確認した後、対照圧力  $P_r$  を読み取る。次に、2つのセルを接続するバルブを閉じた後、測定用気体を試験用セルに導入して加圧状態とし、圧力計の指示が一定であることを確認した後、初期圧力  $P_i$  を読み取る。次に、バルブを開いて対照セルを試験用セルと接続し、圧力計の指示が一定であることを確認した後、最終圧力  $P_f$  を読み取り、次式により試料体積  $V_s$  を求める。

$$V_s = V_c - \frac{V_r}{\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r} - 1}$$

$V_r$ : 対照セルの容積 (cm<sup>3</sup>)  
 $V_c$ : 試験用セルの容積 (cm<sup>3</sup>)  
 $V_s$ : 試料体積 (cm<sup>3</sup>)  
 $P_i$ : 初期圧力 (kPa)  
 $P_f$ : 最終圧力 (kPa)  
 $P_r$ : 対照圧力 (kPa)

同一試料について上記の測定を繰り返し、連続して測定した試料体積が0.5%以内で互いに一致することを確認し、その平均値を試料体積  $V_s$  とする。最後に、試験用セルを外して秤量し、空のセル質量との差より、最終試料質量  $m$  を求め、次式により粉体の粒子密度  $\rho$  を計算する。

$$\rho = m / V_s$$

$\rho$ : 粉体の粒子密度 (g/cm<sup>3</sup>)

$m$ : 最終試料質量 (g)

$V_s$ : 試料体積 (cm<sup>3</sup>)