



I. 固形材料



1 粉体の性質

粉体は固体の集合体であり、粉体の性質を考えるにあたっては、個々の粒子の特徴だけでなく、粒子の集合体としての性質を考慮する必要がある。

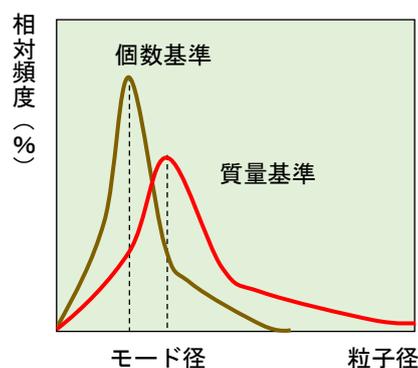
1) 粒子径分布図（粒度分布図）

粉体は様々な大きさを持った粒子より構成されている。この粒子径の分布の仕方を粒子径分布といい、その粒子径の分布を図にしたものを粒度分布図という。粒子径分布には、頻度分布曲線（粒子径と粒子の頻度との関係を表したもの）と累積分布曲線（粒子径とその粒子より小さい粒子の頻度の累積値との関係を表したもの）があり、一般にいずれも正規分布（左右対象）とはならない。

（1）頻度分布曲線

頻度分布曲線では、最も相対頻度の大きい粒子径であるモード径（最頻径）が得られる。同じ粉体でも、個数基準の粒度分布図と質量基準の粒度分布図ではずれが生じる。

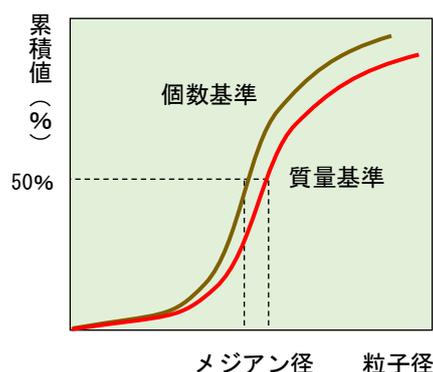
一般にモード径は「個数基準<質量基準」の関係が成立する。



（2）累積分布曲線

累積分布曲線では、メジアン径（中央値：50%累積値に相当する粒子径）が得られる。同じ粉体でも、個数基準の粒度分布図と質量基準の粒度分布図ではずれが生じる。

一般にメジアン径は「個数基準<質量基準」の関係が成立する。



2) 粒子径測定法

粒子径を測定する方法には、顕微鏡法、ふるい分け法、コールターカウンター法（電気抵抗法）、沈降法、レーザー回折法、比表面積測定法（吸着法、透過法）など様々な方法がある。

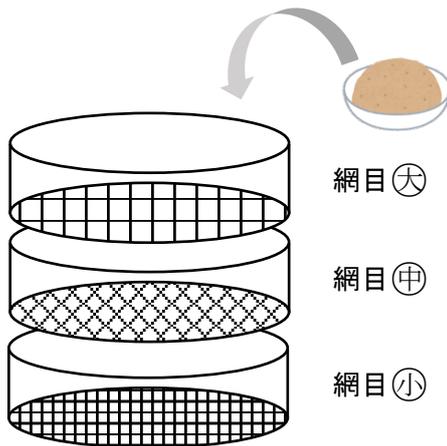
粒子径分布が得られる測定法「ふるちんレーザー健康法」

ふる：ふるい分け法、**ちん**：沈降法、**レーザー**：レーザー回折法、**健**：顕微鏡法、**康**：コールターカウンター法

粒子径測定法	概要	得られる粒子径分布
ふるい分け法	ふるいを用いて分級して求める	質量基準
沈降法	粒子が液体中を沈降する速度より求める	質量基準
レーザー回折法	レーザー光を照射して生じる散乱光や回折現象より求める	体積基準
顕微鏡法	顕微鏡を用いて個々の粒子の外観を観察し求める	個数基準
コールターカウンター法	粒子が細孔を通過した際の電気抵抗値から求める	個数基準 体積基準
空気透過法	Kozeny-Carman の式から求めた粉体の比表面積から算出する	粒子径分布は得られない
気体吸着法	Langmuir 式や BET 式から求めた比表面積より算出する	

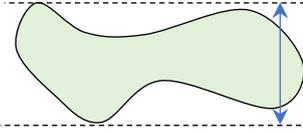
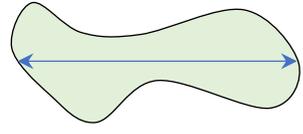
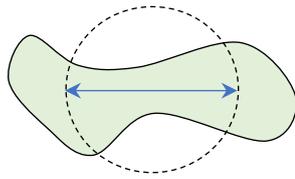
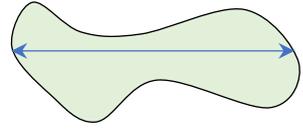
(1) ふるい分け法

ふるい分け法はふるいを用いて粒子径を測定する方法である。本法では、測定対象となる粉体を一定量 (25 g 以上) ふるいに入れ、ふるいに残った粉体の重量より**質量基準の粒度分布**を得ることができる。



(2) 顕微鏡法

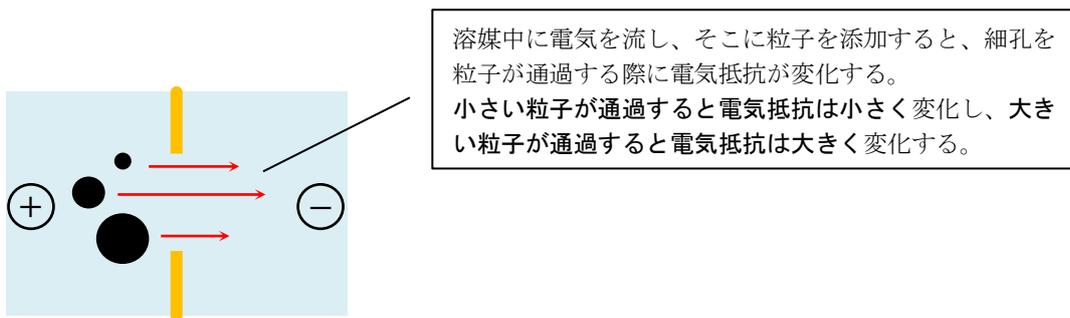
顕微鏡法とは、顕微鏡を用いて肉眼または顕微鏡写真によって直接個々の粒子の外観および形状を観察し、その大きさを測定する方法である。顕微鏡法では、粒子径に関する様々な定義が存在する。

フェレー径	マーチン径
 <p>一定方向の平行線の間の長さ</p>	 <p>投影面積を二等分する線分の長さ</p>
ヘイウッド径	クルムバイン径
 <p>粒子と同じ面積を持つ円の直径</p>	 <p>一定方向の粒子の最大幅</p>

顕微鏡法では、粒子1つ1つの粒子径を確認することができるため、**個数基準の粒度分布**を得ることができる。また、顕微鏡法では、**粒子の形状に関する情報**を得ることができる。

(3) コールターカウンター法

コールターカウンター法は、粒子が細孔を通過した際の電気抵抗値が変化することを利用した粒子径の測定法である。



コールターカウンター法では、粒子の個数、体積を調べることができるため、**個数基準、体積基準の粒度分布**が得られるが、粒子の形状に関する情報を得ることはできない。

(4) レーザー回折法

レーザー回折法では、粒子を液体または気体にある一定の濃度で分散させ、レーザー光を照射し、その際、生じる回折パターンを測定する。得られたデータから体積基準の粒子径の分布が得られる。

(5) 沈降法

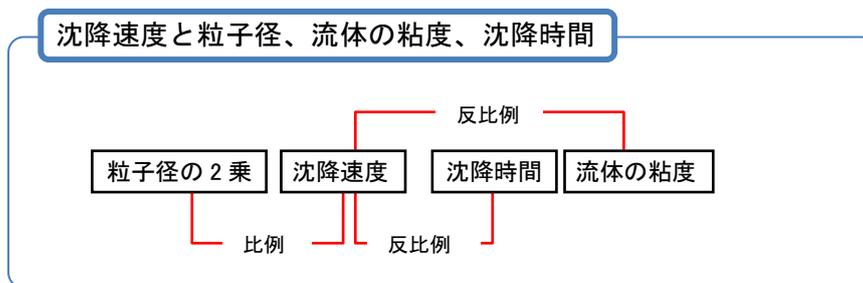
沈降法とは、粒子を液体（粒子を溶かさな液体）に添加し、重力及び遠心力による沈降速度から粒子径を測定する方法である。測定した沈降速度よりストークス式を用いて、粉体が球形であると仮定した場合の粒子径を算出する。

粒子径の算出に用いられるストークス式を以下に示す。

$$\text{沈降速度 } v = \frac{(\rho - \rho_0) D^2 g}{18\eta}$$

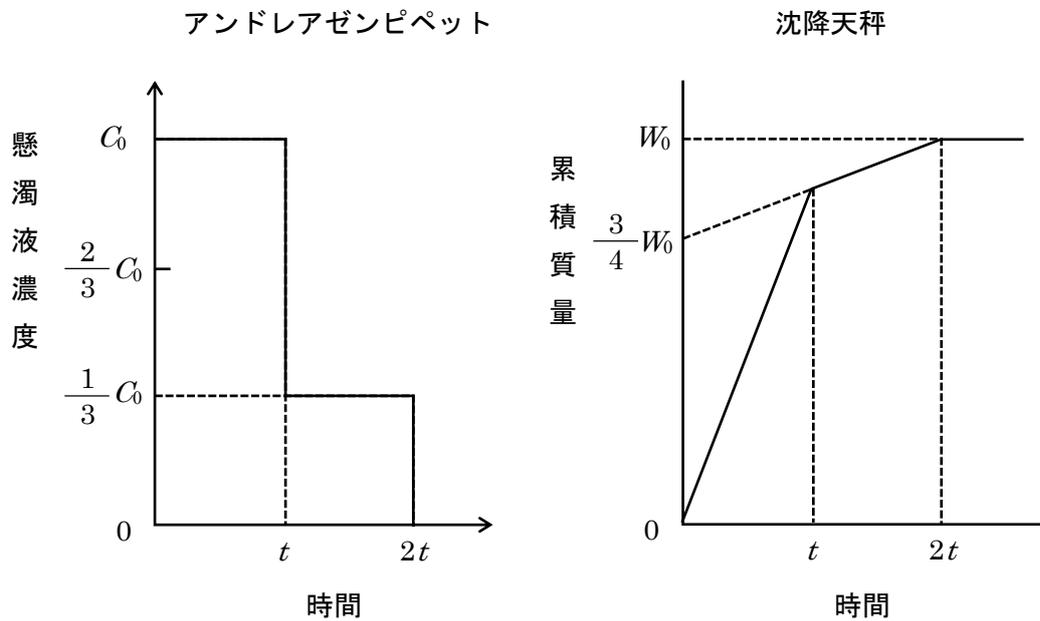
ここで ρ は粒子密度、 ρ_0 は流体（液体）の密度、 D は粒子径、 η は流体の粘度、 g は重力加速度である。（ストークス式は、粒子が等速運動している時に成立する）

沈降法による粒度分布測定では、ふるい分け法と同様に質量基準の粒度分布が得られる。

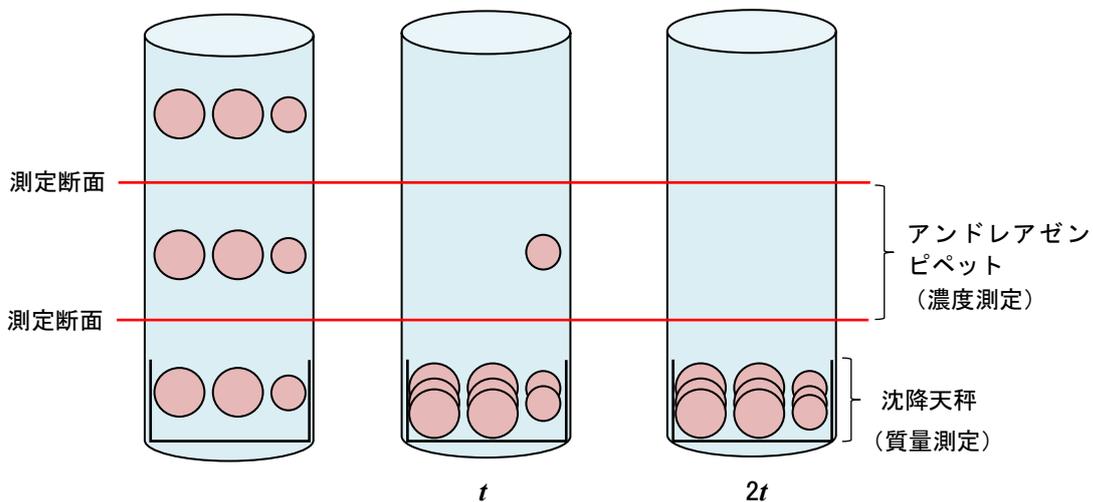


沈降法による粒子径分布の測定には、一斉沈降法と分散沈降法がある。測定にはアンドレアゼンピペット（濃度測定）と沈降天秤（質量測定）を用いる。

・ 大小2種類の粒子径を有する同一物質の混合粒子を分散沈降法で測定した結果



<イメージ図>



(6) 比表面積測定法

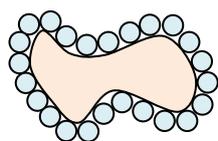
比表面積測定法は、平均粒子径と比表面積が反比例することから比表面積より粒子径を求める方法である。比表面積測定法では、個々の粒子に関する情報を得ることができないため、**粒度分布を得ることはできない**。

$$d = \frac{k}{\rho S_w}$$

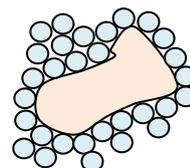
ただし、 d は平均粒子径、 k は形状係数（球形の場合：6）、 ρ は試料の密度、 S_w は粉体の単位重量当たりの表面積（比表面積）とする。

① 気体吸着法

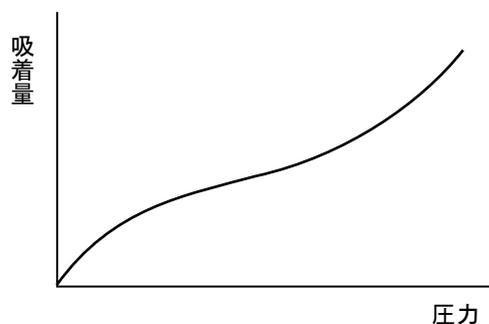
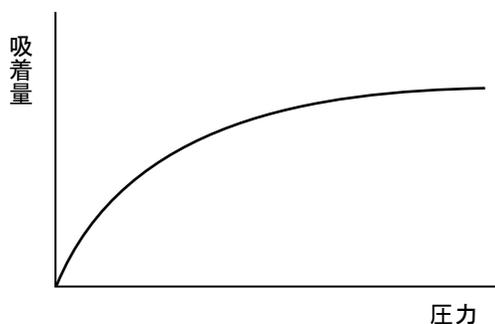
吸着法は、粒子に気体分子（窒素、クリプトンガス）を吸着させ、吸着した気体の量より試料の比表面積を求める方法である。粒子の比表面積を求めるためには、粒子表面に吸着したガスの量（**単分子飽和吸着量 V_m** ）を求める必要があり、その算出には、ガスが**単分子吸着する場合、ラングミュア (Langmuir) 式**が用いられ、ガスが**多分子吸着**する場合には **BET 式**が用いられる。ガスの吸着は、**吸着平衡（吸着速度と脱離速度が等しくなる）**まで進行し、**単分子吸着には飽和現象が観察される**。



単分子層吸着



多分子層吸着



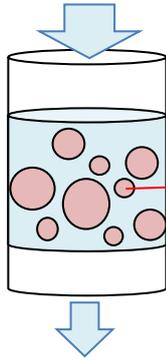
単分子飽和吸着量を求めることができれば、下記の式より比表面積を求めることができる。

$$S_w = \frac{V_m \cdot N \cdot \sigma}{M}$$

ただし、 N はアボガドロ定数、 σ は吸着分子 1 個の断面積、 M は吸着分子の分子量とする。

② 空気透過法

流体が粉体層（粉体が敷き詰まった層）を流れる際の抵抗の大きさからコゼニーカーマン（Kozeny-Carman）式を用いて、比表面積を求める方法である。



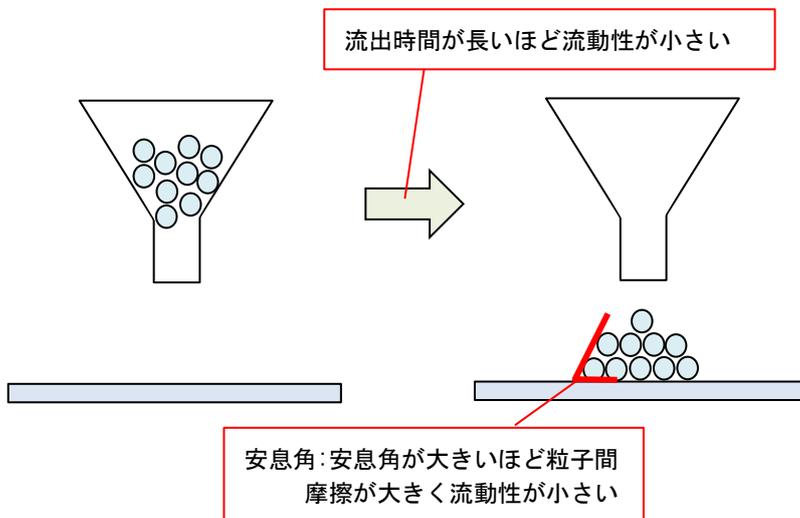
粉体層に空気を通過させ、空気の通りにくさ（空気抵抗）を測定する。空気抵抗からコゼニーカーマン式を用いて比表面積を求める。
空気抵抗が大きい：比表面積が大きい
空気抵抗が小さい：比表面積が小さい

3) 流動性

粉体は固形粒子の集合体であり、液体や気体と同様に流動性を示す。粉体の流動性を評価には安息角やオリフィスからの流出速度、内部摩擦係数などが用いられている。

(1) 安息角、オリフィスからの流出速度

安息角とは、静止した粉体層の表面が水平面となす角度のことであり、安息角が小さいほど流動性が良い。また、オリフィス（流出口）からの流出速度が大きいほど流動性が良い。



一般に、平均粒子径が小さいほど、付着凝集性が大きくなり、流動性は悪くなる。

粒子径	流動性	付着凝集性	安息角	オリフィスからの流出速度	内部摩擦係数
大	良い	小さい	小さい	大きい	小さい
小	悪い	大きい	大きい	小さい	大きい

(2) 流動性を改善する方法

流動性は、散剤や顆粒剤の分包、錠剤の製造、粉体のカプセルへの充填に影響する。そのため、粉体を製造する際には、造粒による粒子径の増大、乾燥、滑沢剤の添加などにより流動性の改善を行う。なお、滑沢剤については、添加量に比例して流動性が改善されるわけではなく最適な添加量が存在する。

4) 充填性

粉体の充填性の評価には、見かけ（かさ）密度や見かけ（かさ）比容積、空隙率、充填率などが用いられている。

(1) 見かけ（かさ）密度

見かけ密度とは、単位見かけ体積(粒子間の空隙を含んだ粉体層の体積)に対する粉体質量のことであり、同一の真密度を有する粉体間では、見かけ密度が大きい粉体の方が充填性が高い。

$$\text{見かけ密度} = \frac{\text{粉体の質量}}{\text{見かけの体積}} = \frac{W}{V_{\text{見}}}$$

(2) 見かけ（かさ）比容積

見かけ比容積とは、単位粉体質量に対する見かけ体積のことであり、同一の真密度を有する粉体間では、見かけ比容積が小さい粉体の方が充填性が高い。

$$\text{見かけ比容積} = \frac{\text{見かけの体積}}{\text{粉体の質量}} = \frac{V_{\text{見}}}{W}$$

(3) 空隙率

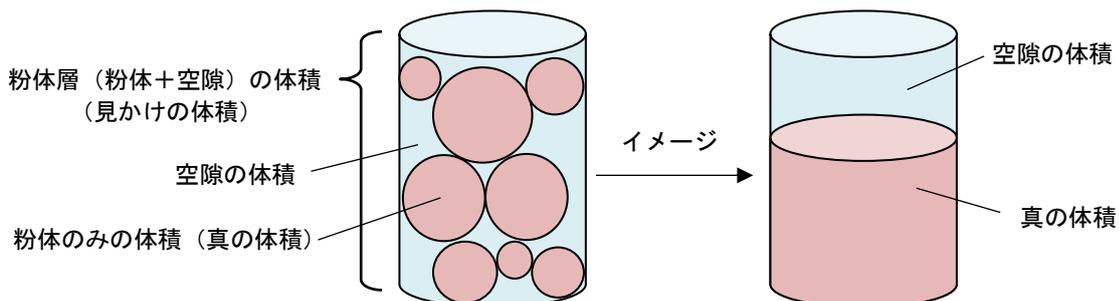
空隙率とは、見かけ体積に対する空隙の体積であり、空隙率が小さいほど充填性が高い。

$$\text{空隙率} = \frac{\text{空隙の体積}}{\text{見かけの体積}} = \frac{\text{見かけの体積} - \text{真の体積}}{\text{見かけの体積}} = 1 - \frac{V_{\text{真}}}{V_{\text{見}}}$$

(4) 充填率

充填率とは、見かけ体積に対する粉体の実体積（真の体積）である。

$$\text{充填率} = \frac{\text{真の体積}}{\text{見かけの体積}} = \frac{V_{\text{真}}}{V_{\text{見}}}$$



一般に粒子径が大きく、球形のものは充填性が良い。形状が球形から離れるにつれて充填性は悪くなり、また、粒子径が小さくなると自重が小さくなるため、充填性が悪くなる。

粒子径	充填性	空隙率	見かけ密度	見かけ比容積
大	良い	小さい	大きい	小さい
小	悪い	大きい	小さい	大きい

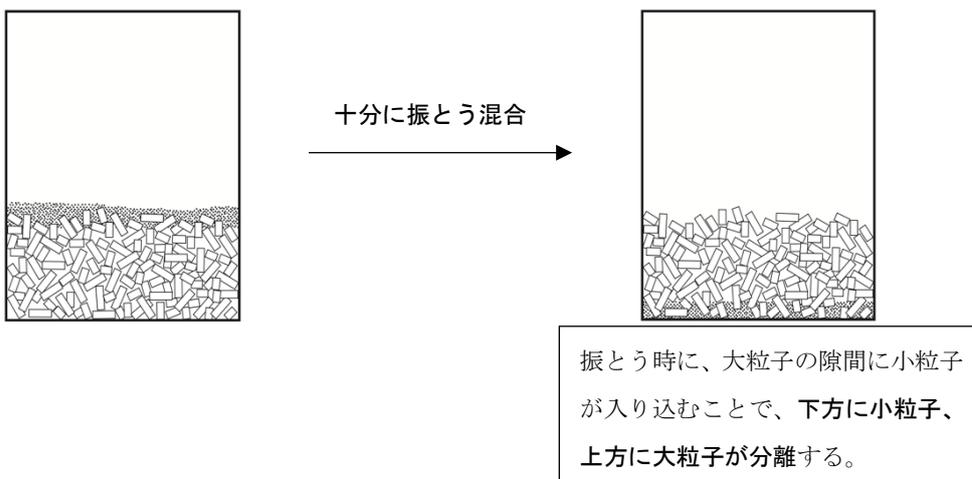
・粉体の性質まとめ

	粒子径が大きい	粒子径が小さい
比表面積	小さい	大きい
付着凝集性	小さい	大きい
飛散性	小さい	大きい
流動性	良い	悪い
安息角	小さい	大きい
オリフィスからの流出速度	大きい	小さい
内部摩擦係数	小さい	大きい
充填性	良い	悪い
空隙率	小さい	大きい
見かけ密度	大きい	小さい
見かけ比容積	小さい	大きい

5) 混合性

混合性に影響する因子には、粒子径、粒子の形状、密度、粉体の混合比、混合速度などがあり、粒子の平均粒子径の差や密度差が小さいと混合性は良くなる。

・粒子径の異なる粒子を容器に充填して振とう混合した場合の混合性



6) 吸湿性

粉体に水蒸気が吸着することを吸湿という。吸湿により粉体の流動性が低下したり、薬物の化学的安定性が低下することがある。吸湿性は大気相対湿度の影響を受ける。

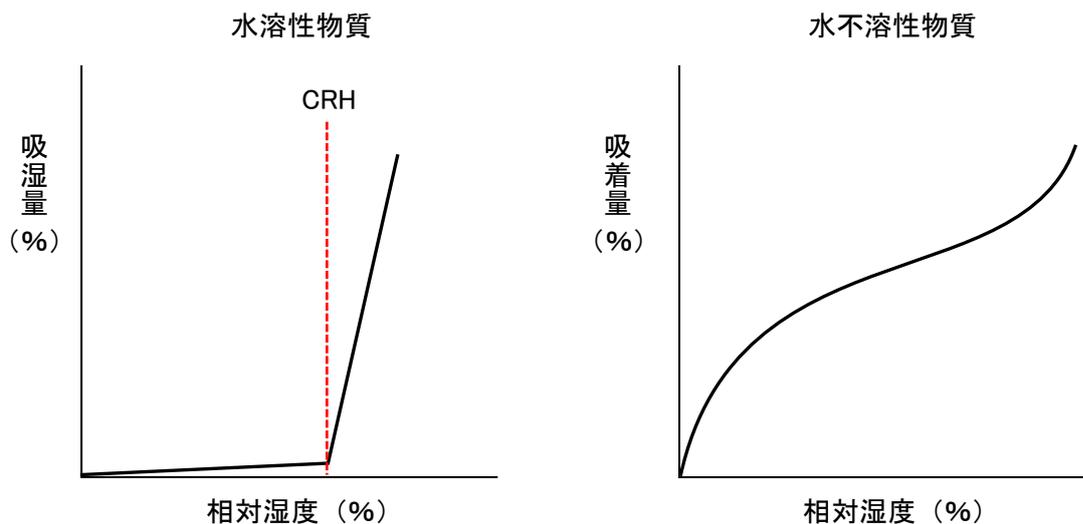
$$\text{相対湿度 (\%)} = \frac{i^{\circ}\text{Cにおける大気中の水蒸気圧}}{i^{\circ}\text{Cにおける飽和水蒸気圧}} \times 100$$

大気の水蒸気圧が変わらなくても、温度を上げるとその温度での空気中の飽和水蒸気圧が大きくなるので相対湿度は低下する。

(1) 臨界相対湿度

水溶性物質の吸湿は一定温度の条件下で相対湿度がある値に達すると急激に吸湿量が増大する。この吸湿量が急激に増加する相対湿度を臨界相対湿度 (CRH) といい、薬物固有の値である。臨界相対湿度は、粉体粒子表面を覆う薬物の飽和水溶液の水蒸気圧と、空気中の水蒸気圧が等しい湿度である。

水不溶性物質の場合、水溶性物質のような吸湿はなく、固体表面に水分子の吸着現象が見られる。CRH をもたない。



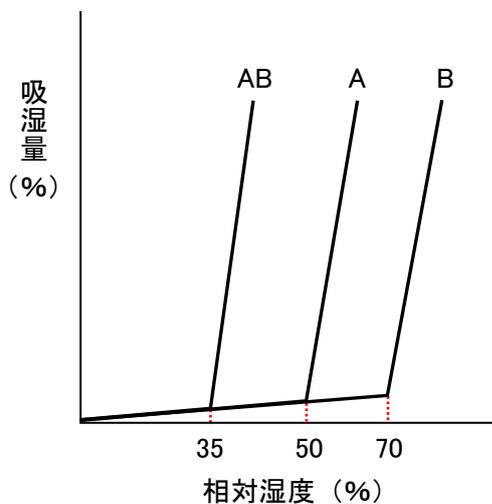
(2) 水溶性粉体混合時の吸湿性の変化

2種類以上の水溶性物質を混合すると、混合物の CRH は個々の粉体の CRH よりも減少し、吸湿しやすくなる。このとき、エルダーの仮説（混合物の CRH は個々の成分の CRH の積に等しい）が成立する。なお、混合物の CRH は混合比は無関係であり、水溶性物質と水不溶性物質の混合では、水溶性物質の CRH は変化しない。

$$CRH_{AB} = CRH_A \times CRH_B$$

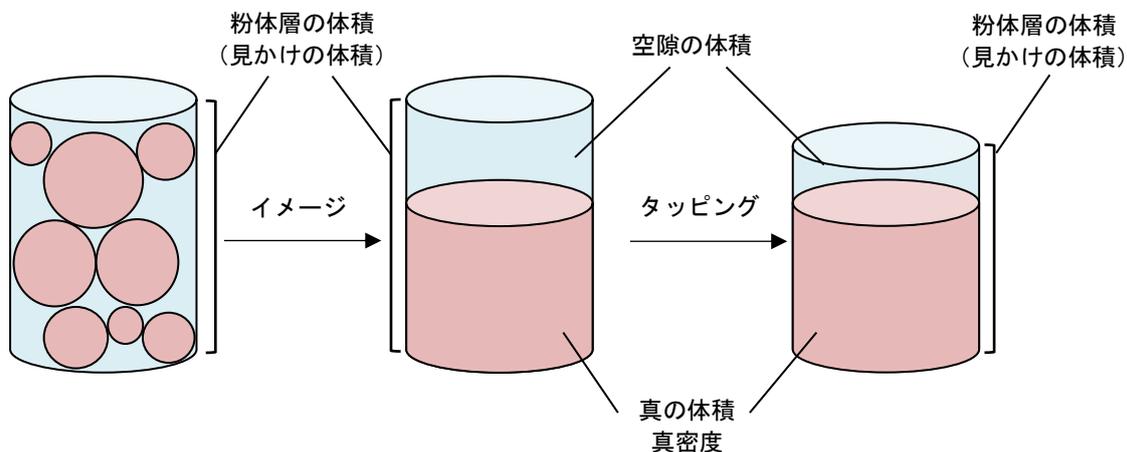
臨界相対湿度 50%の粉体 A と臨界相対湿度 70%の粉体 B を質量比 2 : 3 で混合した混合物 AB の臨界相対湿度は、下記のように求めることができる。

$$CRH_{AB} = CRH_A \times CRH_B = 0.5 \times 0.7 = 0.35$$



7) 粉体の計算

見かけ密度 ($\rho_{見}$)	$\rho_{見} = \frac{\text{粉体の質量}}{\text{見かけの体積}} = \frac{W}{V_{見}}$
見かけ比容積 (V_s)	$V_s = \frac{\text{見かけの体積}}{\text{粉体の質量}} = \frac{V_{見}}{W}$
空隙率 (ε)	$\varepsilon = \frac{\text{空隙の体積}}{\text{見かけの体積}} = \frac{\text{見かけの体積} - \text{真の体積}}{\text{見かけの体積}}$ $= 1 - \frac{V_{真}}{V_{見}} = 1 - \frac{\rho_{見}}{\rho_{真}}$
充填率 (F)	$F = \frac{\text{真の体積}}{\text{見かけの体積}} = \frac{V_{真}}{V_{見}} = \frac{\rho_{見}}{\rho_{真}}$



例題①

一定量の粉体試料を底面積 5 cm^2 の円筒容器に静かに充てんしたところ、高さは 8 cm となり、その空隙率は 60% であった。次にその粉体の入った容器を一定の高さから一定速度で繰り返し落下させてタップ充てんしたところ、粉体層の高さは 4 cm となった。このときの空隙率 (%) はいくらか。

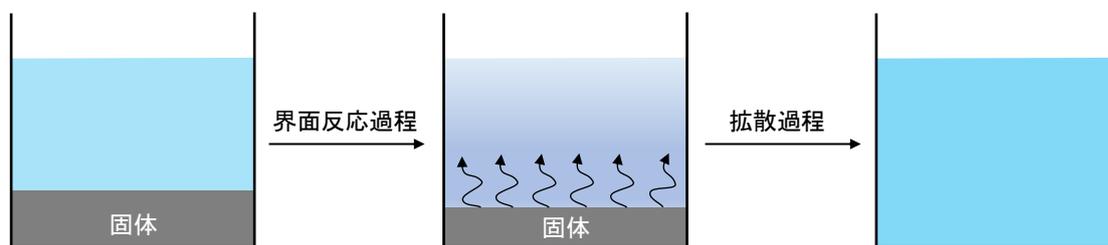
例題②

真密度が 2.0 g/cm^3 の粉体を 1000 mL の容器にすり切り充てんしたところ、粉体層の空隙率は 36% であった。この容器をタッピングしたところ、粉体層の空隙率は 20% となった。タッピング後の粉体層のかさ密度 (g/cm^3) はいくらか。

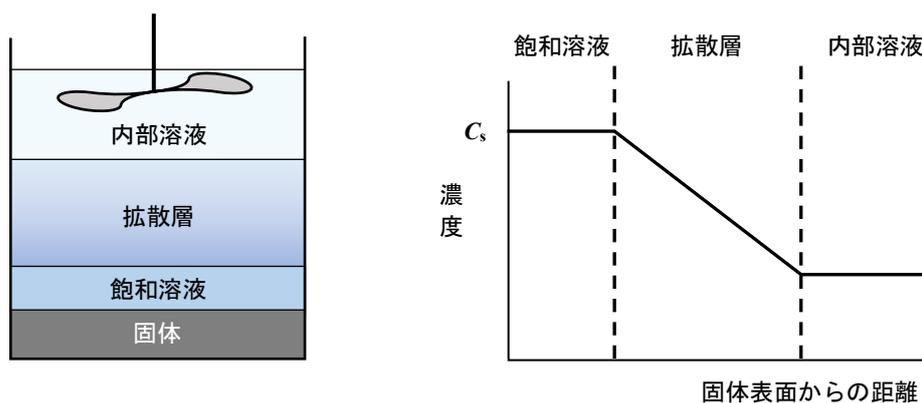
2 溶質の拡散と溶解速度

1) 溶解現象

薬物の溶解現象は、固体から溶液中への移動現象と考えることができ、移動現象には界面反応過程と拡散過程から成り立っている。



固体の溶解過程は、飽和溶液→拡散層（濃度が不均一）→内部溶液（濃度が均一）と移っていき、拡散速度を増大させると、内部溶液の割合が大きくなり、拡散層が小さくなる。



2) 拡散係数

拡散係数とは、拡散のしやすさの指標であり、以下の式で表される。また、拡散係数は、溶解速度と比例関係である。

$$D = \frac{\kappa \cdot T}{6\pi \cdot r \cdot \eta} = \frac{\kappa \cdot T}{6\pi \cdot \eta} \sqrt[3]{\frac{4\pi \cdot N}{3M \cdot v}}$$

D : 拡散係数

r : 拡散分子の半径

M : 分子量

κ : ボルツマン定数

η : 粘度

v : 比容積

T : 絶対温度

N : アボガドロ定数

3) Nernst-Noyes-Whitney 式

Nernst-Noyes-Whitney 式は、溶解現象が拡散律速の場合の溶解速度式であり、以下の式で表される。

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot S}{V \cdot h} \cdot (C_s - C)$$

S : 固形薬物の有効面積 V : 溶液の容積 h : 拡散層の厚さ
 C_s : 薬物の溶解度 C : 時間 t における溶液中の薬物濃度

D 、 V 、 h を一定として、 $D/V \cdot h = k$ (見かけの溶解速度定数) としてまとめた式が、Noyes-Whitney 式により表される。

$$\frac{dC}{dt} = k \cdot S \cdot (C_s - C)$$

上記式より、溶解速度は以下の条件で増大することがわかる。

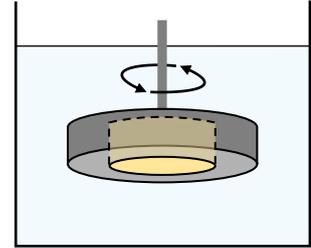
- ① 粒子径が小さい (表面積が大きい) 場合
- ② 温度が大きい場合
- ③ 攪拌速度が大きい場合
- ④ 粘度が小さい場合
- ⑤ 溶解度が大きい場合

溶解度は、温度、pH、固体の性質により変化する

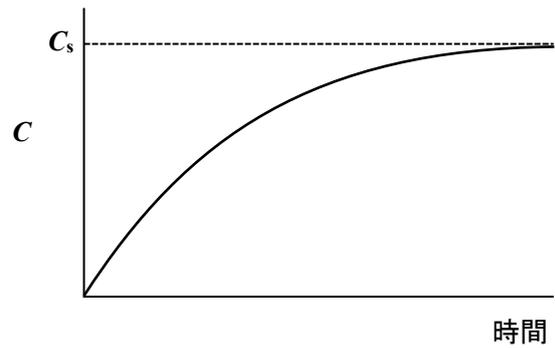
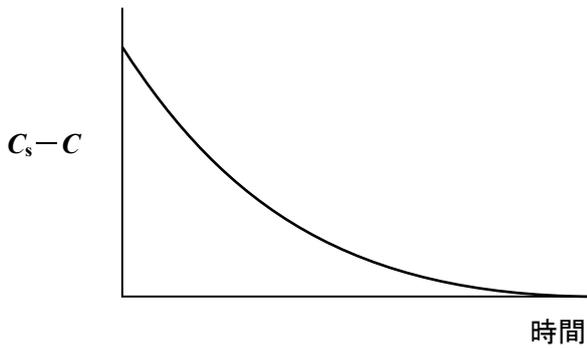
温度	・ 吸熱溶解の場合 温度が大きいほど溶解度は増大	・ 発熱溶解の場合 温度が小さいほど溶解度は増大
pH	・ 酸性薬物の場合 pH が高いほど溶解度は増大	・ 塩基性薬物の場合 pH が低いほど溶解度は増大
固体の性質	溶解度の関係は以下の通り 無晶形 > 結晶 準安定形 > 安定形 無水物 > 水和物	

4) 溶解速度の測定

回転円盤法は、薬物を一平面のみ水と接するようにすることで、溶解が進行しても S を一定にすることができる溶解速度の測定法である。 S が変化しない場合、時間とともに濃度勾配が減少するため、溶解速度は溶解初期が最も早く、徐々に遅くなっていく。



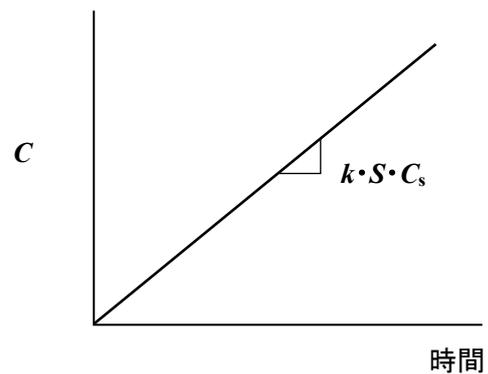
・ $C_s - C$ 及び C と時間の関係



また、シンク条件 ($C_s \gg C$: 溶解初期) のとき Noyes-Whitney 式は以下のように近似される。

$$\frac{dC}{dt} \doteq k \cdot S \cdot C_s$$

シンク条件下では、固体は一定速度で溶解する。

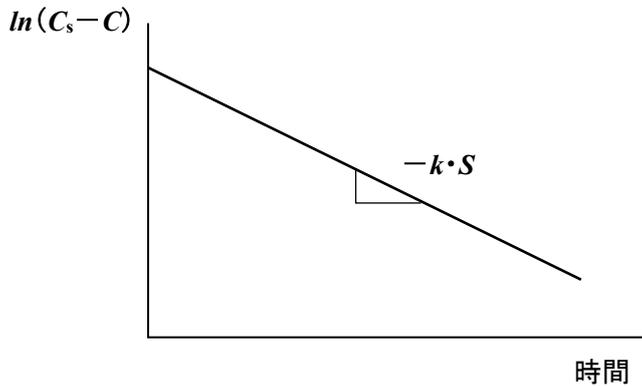


5) 溶解過程における溶液濃度変化と時間の関係

初濃度 C_0 、表面積 S を一定と仮定して、時間と濃度の関係式を導きだせる。

$$\ln(C_s - C) = -k \cdot S \cdot t + \ln(C_s - C_0)$$

$\ln(C_s - C)$ を時間に対してプロットすると直線が得られ、その傾きから見かけの溶解速度定数 k を求めることができる。



☆ 物理化学で学ぶ薬物の一次反応による消失との違い

一次反応による消失速度	一次反応による溶解速度
<ul style="list-style-type: none"> 消失速度 $-\frac{dC}{dt} = k \cdot C$	<ul style="list-style-type: none"> 溶解速度 $\frac{dC}{dt} = k \cdot S \cdot (C_s - C)$
<ul style="list-style-type: none"> 溶解速度の自然対数 $\ln C = -k \cdot t + \ln C_0$	<ul style="list-style-type: none"> 溶解速度の自然対数 $\ln(C_s - C) = -k \cdot S \cdot t + \ln(C_s - C_0)$
<ul style="list-style-type: none"> C が半分に達する時間 $t_{1/2}$ $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$	<ul style="list-style-type: none"> C が C_s の半分に達する時間 $t_{1/2}$ $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k \cdot S}$

6) Hixson-Crowell 式

Hixson-Crowell 式は、溶解による固体表面積の減少を考慮に入れて導かれたものであり、

①シンク条件であること、及び、②同一粒子径の球状粒子が球形を保って溶解することが仮定されている。

$$\sqrt[3]{w_0} - \sqrt[3]{w_t} = kt$$

w_0 : 固体粒子の初期質量

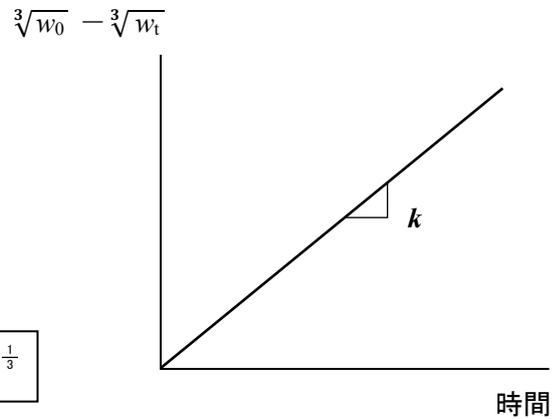
w_t : 時間 t における固体粒子の質量

k : みかけの溶解速度定数

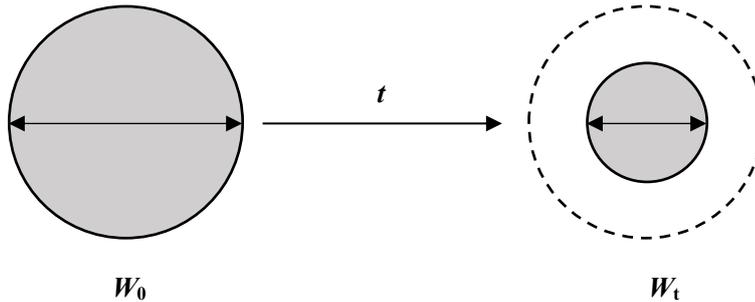
また、 k の次元は以下のように表される。

$$k = \frac{\sqrt[3]{w_0} - \sqrt[3]{w_t}}{t}$$

$$k = (\text{時間})^{-1} \times (\text{質量})^{\frac{1}{3}}$$



・ Hixson-Crowell 式の考え方



$$\text{質量 (g)} = \text{密度 (g/cm}^3\text{)} \times \text{体積 (cm}^3\text{)}$$

体積 (cm³) は長さ (cm) の 3 乗であるため、長さと (質量)^{1/3} は比例関係と考えることができる。

