

けが欠けている。また「軽質流動パラフィン」に関しては、逆に物質や量までも各条に直接規定しており、他のよりよい方法をとりたい場合には不便である。しかし、各条規格の中に、添加物の添加を許容する文言を記載することに関しては立派に前例が存在することとなる。そして、このことは、このような記載がない限り、添加物の添加は許容されていないという意味にも解釈できることから、わが国のマクロゴールには安定化剤が含まれていないはずであるという主張が生まれている。しかし、もしそうであれば、添加物の添加を許容する旨が各条に記載されていない場合には、添加物の添加は一切許容されないという原則を通則に明記しておくべきであり、両者が相俟って正確な解釈がなされることとなると思われる。

2.6. 添加剤への不可欠な添加物使用の例

歴史的にあいまいな解釈のもとで、添加剤への微量の添加物の使用がなされてきたことは USP や EP においても同様であった。最近の国際調和の推進により、製品の国際的な流通と、添加剤品質の明確化が進むにつれて、これまで表面化していなかった添加物の使用が正式に認知される必要が生じてきたといえる。特に、「各条に記載された成分以外は含有してはならない」と明記した通則を持つ USP でいち早く表面化したといえる。

例として挙げたマクロゴールをはじめ、次のような添加剤に関して当面の問題が提起されている。

- ①マクロゴール：抗酸化剤および製造工程での助剤としての BHT
- ②ヒドロキシプロピルセルロース：固着防止と流動性向上のためのシリカ添加物
- ③エチルセルロース：製造時と保存中の酸化分解防止のための抗酸化剤（BHT）
- ④二酸化チタン：分散性と成形性向上のためのアルミナやシリカ添加物

これらについて、添加剤のメーカーおよびユーザーの企業団体より、USP に対して、各条規格の中に添加物の使用を認める記載を加えるよう要望がなされ、USP も基本的にはその要望に応じる姿勢を示している。

2.7. 国際調和の原則から見た JP の対応策

これまでの調査結果と考察をもとに、国際調和という最終目標を念頭に置きながら、今後の

JP の対応を考察し若干の提案をしたい。

①通則の追加が必須

薬局方各条の品質規格では、含量規格は主成分について設定され、純度試験の限度値は製造原料や製造工程に起因する不純物、有害物、副産物を対象として設定されるから、何が入るか分からないものの限度規格を予め設定することなど不可能である。その上、含量規格は、製造、サンプリング、定量分析等の誤差を念頭に入れば 100% とすることはできない。したがって、純度試験の対象になっていない微量の添加物や夾雑物の存在を許容することとなる。それを防ぐためには、予測できない不都合な成分は「含んではならない」とはっきりと規定すべきであり、意図的に加えるものについては、各条にそれを認める記載が必要である。この点についての規定を通則に加えることが第一に必要となる。

記載は、USP に倣って「医薬品各条に示す品目には、別に規定するもののほか、いかなる添加物質も含んではならない」とし、それに続いて、「各条で添加物の添加を認める規定がある場合には、添加された物質名と量をラベル表示しなければならない」とすることを提案したい。

②各条には必要な添加物の添加を認める方向へ

通則で原則を規定した上で、添加剤の国際的流通を考慮すれば、添加剤の品質保持あるいは機能性向上に不可欠な添加物の添加は許容し、それを添加剤各条に明確に記載する必要がある。その際、添加される物質の名称および量を、各条に直接に規定するのではなく、製品のラベル表示として明示することを義務付ける必要がある。

わが国の製品は添加剤を使用していないとしても、国際調和の原則が、世界における既存の流通品はなるべくすべてを含むような調和案とする原則であることから考えて、添加物の添加を認める記載が望ましい。

③添加物の添加を認める利害得失の判断

現状のまま、添加剤に抗酸化剤等の添加物が含まれていた場合、これを局方不適として流通を禁止することはおそらく現通則の解釈上不可能と思われる。それであれば、添加物の存否をはっきりと表示させるほうがあらゆる点で利益がある。

添加剤は多くの種類の有効成分の製剤に処方されるので、含有する添加物が有効成分と相互作用などを起こす恐れがあるという理由で、添加剤への他成分の添加を嫌う考え方もあった。しかし、その場合も添加物の種類と量が明示されていれば相互作用について十分検討ができるから、記載がなくて含まれる恐れのある状態よりははるかに便利であることは明らかである。

添加剤の品質保持あるいは機能性確保のために添加物を加えるのは、質の低い添加物を許容することとなるという意見もある。しかし、添加物の含有を必要としないような高品質の添加剤であれば、その旨を広告することにより高品質品として差別化を行なうこともできる。またそのような技術開発によって、添加剤製造技術の発展を促す効果も期待される。

④現行の製剤総則中の添加剤に関する記述の取り扱い

①に述べたような通則を新たに設けた場合、現在製剤総則中にある製剤通則(2)の記述内容をそのまま残すと、添加物に関する規定が通則と製剤通則とに分かれることとなる。それでも特に問題はないと思われるが、USPのように一箇所にまとめるかどうか、しかるべき委員会において十分に検討すべきであると考えられる。

3. 水分関連の物性について

性状に記載される「吸湿性/潮解性/風解性」等の水分関連物性情報と水分規格/乾燥減量規格とは、互いに関連性を有している。すなわち、水分規格/乾燥減量規格は、品質を保証するために必要な水分の限度を規定しているのに対して、吸湿性等の性状記載は、主として実験室や製剤工程での試験や製剤操作中に、水分をさらに吸着して規格を外れる恐れのある品目に対する取扱い上の注意のための情報であると漠然と考えられてきた。

今回それらの解釈を明確にし、それを前提とした上で、性状記載の判断根拠とそれに必要なデータ等について考察して、今後のJPにおける医薬品添加剤の規格設定と国際調和の方向の提案を試みた。

3.1. 吸湿性について

3.1.1. 「吸湿性」の定義について

JPとEPには性状(character)の項に、吸湿性

(hygroscopic)や風解性(efflorescent)などの記載によって、水に対する物理的性質の情報を示している。USPにはこの種の記載がない。JPやEPにおいても判定基準項目ではないために国際調和においても非調和項目とされているが、物理化学的性質としては重要である。

「吸湿性」を文字通り解釈すれば、乾燥状態からの水分吸着能と定義される。しかし、JP収載品目については、流通している規格適合品を出発点として、試験操作や製剤工程でさらに水分を吸着して規格を外れる恐れのあるものについて、取扱い上の注意事項として、性状に「吸湿性」という表現を用いることが自然である。

すなわち、薬局方で言う「吸湿性」は、物質本来の水分吸着能を意味するのではなく、薬局方適合品について、各種の操作中の水分吸着を念頭に置いた記載であることを、通則あるいは原案作成要領の中で明らかにしておくべきであろう。

このことは、有効成分の各条規格では特に解釈上の問題を起こさないが、医薬品添加剤、特に高分子添加剤についてははっきりと確認しておく必要がある。

たとえば、トウモロコシデンプンは元来水分吸着能が高い。乾燥状態のトウモロコシデンプンを40~60%相対湿度(RH)条件におけばほぼ11~14%まで吸湿性を示すが、80%RHにおいても19%程度の吸湿でありRHが高くなってもそれ以上著しく吸湿するという事は無い。規格値は乾燥減量が15%以下であり、15%までは局方適合品であるからこのようなものを「吸湿性」とは言わない。仮にトウモロコシデンプンに「吸湿性」と記載した場合には、実際には操作中に目立って水分が増えないので事実上反する記載となる。逆にカルメロースナトリウムは規格値として乾燥減量が10%以下であるが、25%RHでほぼ10%、40%RHで13%、60%RHで20%、80%RHで37%と水分吸着が進む。ポビドンは、規格値が水分5%以下であり、40%RHで15%、60%RHで25%、80%RHで40%の水分吸着を示す。このような物質は明らかに「吸湿性」である。

3.1.2. 「吸湿性」記載の国際比較

性状は国際調和では非調和項目であり、「吸湿性」の記載はJP、EP間で多くの差異がみられる。JPとEPに共通して吸湿性の記載がある品目には、カルメロースカルシウム、カルメロ

一スナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、グリセリン、プロピレングリコール、ポピドン、クロスポピドン、コポピドン、マクロゴール 400、乾燥炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどがある。ここで、グリセリンは JP では濃グリセリンに相当し、「吸湿性」とされているが、EP では「very hygroscopic」とされている。また、マクロゴール 400 は EP の「hygroscopic」に対し、JP では「やや吸湿性」となっている。

「吸湿性」が JP に記載されているが、EP には記載がない品目には、カルメロース、デキストラン 40、デキストラン 70、果糖、D-ソルビトールなどがある。反対に EP に記載されているが、JP には記載がない品目には、ヒプロメロース、セラセフェートがある。これらの相違は「吸湿性」の判断基準が EP と JP で異なることに起因すると思われる。

国際調和後のヒプロメロース、セラセフェートの EP 各条では、吸湿性の記載に「乾燥物は吸湿性である」という表現をとっているが、単なる「吸湿性」との差異が明確ではない。

3.1.3. 「吸湿性」の記載基準

JP では「本品は吸湿性である」と記載するか否かの基準は公式には明確にはされていないが、「乾燥減量あるいは水分の規格に適合する検体を、25℃、75%RH の条件に 7 日間保存したときに観察される水分の増加量が 3.0%以上かそれ未満か」を判定基準とすることが、企業から研究報告として提案されている。

一方、EP では、25±1℃、80±2%RH の条件に 24 時間保存したときに観察される水分増加量が、①0.2%以上、2.0%未満であれば「slightly hygroscopic」、② 2%以上、15%未満であれば、「hygroscopic」、③ 15%以上であれば

「very hygroscopic」と記載される。JP および EP 間で湿度条件が異なり、判断基準の数値も異なるが、いずれも一条件下での重量変化測定に基づく判定である。

このように温度/湿度の一条件で行なわれる JP、EP の判定基準による「吸湿性」の評価は、ほとんどの有効成分各条については大きな問題なく適用できると考えられるが、医薬品添加剤の中には多様な水分吸着等温線を示す品目があり、安易には適用が難しい。

たとえば、先に述べたように、トウモロコシデンプンは、低湿度条件で比較的高い吸着量を示すが湿度上昇による吸湿量の増加が小さく、

Brunauer-Emmett-Teller (BET) の分類による II 型に近い吸着等温線を示す。それに対して、ポピドンやヒプロメロースは、低湿度条件で比較的低い吸着量を示すが湿度上昇とともに吸湿量が急激に増加する III 型に近い吸着等温線を示す。III 型のように、0%RH~60%RH の湿度領域で、RH によって吸着量が大きく変化する品目では、一湿度条件における重量変化のデータのみに基づく評価では正しい吸湿性を判断できない。すなわち、試験に用いた検体の容器包装形態や試験前におかれていた湿度条件など、検体の履歴によって、見かけ上の吸湿能が大きく変わり、誤った評価結果を得ることとなるという問題がある。

3.1.4. 「吸湿性」の判定方法

上記の点を考慮して、医薬品添加剤の中の特定の品目についての「吸湿性」の判定方法として、次のような基準を提案したい。

① 先ず品質保証の観点から、望ましい乾燥減量または水分の規格値を定め、次いで、実験室あるいは製剤製造工程の湿度条件は高くても 60%RH 程度であると考えて、60%RH における水分吸着量を測定し、それが品質規格値（乾燥減量や水分）より大きいときに「本品は吸湿性である」と記載するのが合理的である。

② あるいは、吸着等温線の 60%RH における勾配（湿度が 10%上昇するときの水分増加量）がある一定値以上のときには、実験室湿度の影響を受けやすいことを意味するので「本品は吸湿性である」の記載を行うことも考えられる。ここで、勾配を測定するには複数の湿度条件における吸着量を測定し、吸着等温線を得ることが必要であるが、真空水分吸脱着装置を用いれば簡便に測定することができる。吸着等温線が得られれば、先に「吸湿性の定義」において述べたように、「物質自体が有する水分吸着能」と、操作中の水分吸着性とを明らかに区別して「吸湿性」の評価を行うことができる。

①あるいは②のいずれの判定方法も、基準の具体的な数値（試験すべき湿度条件、重量変化の基準値、吸着等温線勾配の基準値）についてはさらに多くの実験的考察を要する。

3.2. 水分規格か乾燥減量規格か

水分を含有する品目には通常、水分規格か乾燥減量規格、あるいは両規格が設定されるが、どの規格にするかの判断が曖昧な場合もあり、

国際調和においても時々、議論になっている。

「原案作成要領」には、結晶水などとして水を本来含有すべき品目や、乾燥条件で分解する恐れのある品目では水分規格が設定されるとの記載がある。水以外の溶媒等も含有する可能性のある品目や水分測定が難しい品目では乾燥減量規格が適用される。その他、歴史的には、水分に比べて乾燥減量の方が測定が簡便であることから、JP では乾燥減量を第一選択とすることが多いと思われる。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セラセフェート、ポビドンなどの品目では水分が規定されているが、加熱による分解の可能性や、乾燥に長時間要する等が理由と考えられる。グリセリン、プロピレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンセスキオレイン酸エステル、マクロゴールなどでは、液体で加熱に適さないために、乾燥減量ではなく、水分が規定されている。さらに、サッカリンナトリウム水和物、クエン酸水和物、無水クエン酸など結晶水を含有する品目およびそれに対応する無水物については、水分が規定されている。

水分規格か乾燥減量規格かについて日米欧 3局で対応が異なる品目としては、果糖、D-マンニトール、D-ソルビトールなどがある。果糖とD-マンニトールは、JP と USP が乾燥減量規格であるのに対して、EP は水分規格（滴定法）である。一方、D-ソルビトールは、JP が乾燥減量であるが、USP と EP は水分規格を採用している。これらの差異は歴史的な考え方の差によるのではないかとと思われる。

炭酸ナトリウム水和物および乾燥炭酸ナトリウムは、JP では乾燥減量規格であるのに対し、USP では同様に乾燥量を測定する方法で試験されるが、水分の規格値として規定されている。ブドウ糖については、EP および USP では無水物と水和物が記載されており、水分（滴定法）が規定されているのに対して、JP では水和物は記載されていない関係から乾燥減量規格になっている。また、マルトース水和物は、USP では水分規格であるが、JP では乾燥減量規格である。これらのように、水和物としても存在できる品目については、水分として規定する方が適切ではないかと考える。

無水乳糖は完全に調和されており、Table 2

に示すように、3局とも水分含量と乾燥減量が規定されている。乾燥減量では結晶水の測定はできないため、水分の規定も必要であると考えられた。一方、乳糖水和物では国際調和案が水分規格のみであるのに対して、JP では乾燥減量も規定されている。乳糖水和物は非晶質状態になって結晶水を失う可能性もあり、特に JP のみが収載している造粒物では水分の変動が大きいことから、水分の規定は必要であり、さらに、結晶水と付着水を区別するためには乾燥減量規格も必要であると考えられる。現在、USP も水分規格を加える方向で考察されている。

このように、乾燥減量規格か水分規格かの選択に関しては、ほぼ判断基準が確立されてきているといえる。

3.3. 水分（乾燥減量）の規格値

水分あるいは乾燥減量の規格が日米欧 3局で異なっている品目もある。グリセリンの水分規格値は、JP および EP では 2.0%以下、USP では 5.0%以下であり、大きく異なっている。また、プロピレングリコールでも、USP と EP では 0.2%、JP では 0.5%であり、水分規格値に差異がある。これらの品目は、3局間の国際調和品目としてリストされており、今後調和の議論が続けられることになっている。それぞれ局方品目として許容される水分含量をどの程度の限度にすべきか、各局の考え方を調整する必要がある。

3.4. 容器

吸湿性や潮解性、風解性などが高い品目については、通常、気密容器(EP: airtight, USP: tight container)が指定されているが、容器は現段階では非調和の取扱いとなっており、3局で異なる場合が多い。

JP のみ気密容器になっている品目には、クロスカルメロースナトリウム、果糖、D-ソルビトール、マルトース水和物などがある。反対に、EP あるいは USP が気密容器なのに JP では密閉容器になっている品目として、コメデンプン、乳糖水和物がある。これらの相違は、吸湿性とみなす判断基準が異なるためと考えられる。

3.5. 乾燥試料による試験か乾燥物換算評価か

定量などの試験を行うときに、まず試料を乾燥し、乾燥試料を用いて試験を行う場合と、水分を含有した試料をそのまま用いて試験を行

い、水分量を換算して試験結果を評価する場合がある。品目によっていずれかの方法が規定されているが、3局間で対応が異なることがある。マンニトールおよびソルビトールでは、EP および USP が乾燥物換算評価であるのに対して、JP は乾燥試料を用いて含量試験が行われる。また、マルトース水和物では、USP が乾燥物換算評価であるのに対して、JP は乾燥試料を用いることになっている。湿度が比較的高い日本においては、乾燥減量（水分含量）試験と定量試験を別々に行った場合に生じる誤差を考慮して、乾燥試料を用いる方が有利だと考えられたのかもしれないが、医薬品添加剤については水分含量を同時に別途試験して乾燥物換算で定量値等を得れば問題はないと考えられる。有効成分の品目では、厳密な定量値が要求されることから乾燥試料を用いるべきである場合もあるが、添加剤については乾燥物換算の方が合理的であると考えられる。

D 結論

1. 機能性関連の物性について

日本薬局方医薬品添加剤の各条規格における FRC の考え方を確立することを目的として、EP 及び USP における FRC に関する動向を調査し、それに基づき JP としての FRC の取り扱いに関する提言を以下のようにまとめた。

- ①局方をよりユーザーフレンドリーにするために、JP の添加剤各条にはできるだけ多く FRC を取り込むことが望ましい。
- ②原則として各条中の規格項目とは別の、適否判定に用いない non-mandatory の部分におき、製品のラベルに実測値と試験法名の表示を義務付ける。
- ③FRC の測定に適用される試験法は一般試験法に収載されるのが望ましい。
- ④FRC 値の違いによって添加剤自体の安全性に差が生じる恐れのある場合には、一定の規格値を定めた FRC を示性値として設定する必要がある。
- ⑤各条中に試験法を記載する場合には、その試験法を選定した合理的な理由を説明できることが必要である。
- ⑥各条に FRC に関する項目を置くことのデメリットはほとんどないと思われるが、もしあ

ったとしてもメリットの大きいことを考慮するべきである。

2. 添加剤中に添加される添加物について

JP の現状は、医薬品添加剤の品質保持や機能性保全のために不可避な抗酸化剤、保存剤、分散剤等の微量に添加される添加物の存在が許されるかどうかの解釈が極めてあいまいのままになっている。各条に添加物の共存を認めるとい記載のない限り許されていないという解釈が一般的であるが、そのことは通則をはじめどこにも規定されていない。そのために、国際調和の上で支障を来すことが考えられる。国際調和を推進するという観点、および JP の記載をより合理的に改定するという方針に沿いこの点を解析検討した結果次のように提言したい。

添加剤に限らず製剤を除く各条規格の中に特に規定するもののほか、「各条品目には添加物を含んではならない」ということを、通則ではっきりと示すべきであり、その旨の通則の追加を急ぐべきである。その上で、添加剤の品質保持に必要な安定化剤等の添加物の添加を各条で認めるべきである。添加物の添加を認めた場合には、添加される物質の名称および量を、各条に直接に規定するのではなく、製品のラベル表示として明示することを義務付ける必要がある。

これらによって、製剤処方において添加剤と有効成分との相互作用による不都合の生じることを予め防止することができる。また、製造技術によって品質を高めることにより、抗酸化剤や分散剤のような添加物を使用せずに必要な安定性や機能性を有する優れた添加剤を他のものと差別化することができる。さらに、添加物の必要性を減らすための技術改革を通じて、医薬品添加剤の製造技術の進歩を促すことにもなると期待される。

現行の製剤通則（2）にある製剤中の添加剤についての記載を、通則に移行させて原薬・添加剤とまとめて記載するか、現行のまま別に記載するかについて専門委員会での検討が必要である。

3. 水分関連の物性について

日本薬局方各条規格において、吸湿性等の水分関連の物理的性状は、医薬品添加剤にとっては重要な意味のある記載事項であり、国際調和

の上でも論議の焦点になることが多いが、これまでその定義や記載要領に関して公式な見解が示されていない。本研究では、各種高分子添加剤について相対湿度と水分吸着能の関連を調べ、吸湿性の定義づけとそれを判定するための最適な試験法を検討し、水分関連の物性表示に必要な記載内容についての考え方を確立した。同時に、EP 及び USP における関連事項を調査し、それに基づき JP としての今後の局方原案の取り扱いに関して合理的な提言を行った。すなわち、

- ①「吸湿性」は、物質が本来有している水分吸着能を示すものではなく、規格適合品を用いて通常の室内条件で、試験あるいは製剤化操作を行なったときの吸湿傾向であり、それにより規格を外れる恐れのある場合に注意を喚起するために性状として記載するもの、と定義すべきである。
- ②この定義に基づけば、「吸湿性」の判定方法としては、従来慣用されている一つの温度/湿度条件下における重量変化測定法ではなく、規定された乾燥減量規格あるいは水分規格適合品を、標準の室内環境(たとえば 25°C、60%RH)においたときの重量変化に加えて、その条件における吸着等温線の勾配を利用

して判断する方法が有用である。

- ③容器の選択に関する国際的不適合を避けるためにも、「吸湿性」の定義を国際調和すべきであろう。
- ④乾燥減量を第一選択とし、それが適切でない場合に水分規格とする原則はこのまま踏襲すべきである。
- ⑤乾燥試料を用いる試験に比べ、乾燥物換算評価による試験法の方がより合理的と考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

理化学試験法の改正と国際調和に関する研究—近赤外分光法を用いる医薬品分析の基礎研究—

分担研究者 中村 洋 東京理科大学薬学部教授

研究要旨

近赤外分光法（NIRS）は非破壊分析法であり、ヒドロキシル基の状態に関する情報が得られるため、医薬品の吸湿・加水分解などに関する様々な分野に応用が可能であると期待される。そこで、近赤外分光法を日本薬局方の一般試験法に収載するための基礎研究を3年間行った。

初年度の平成16年度は、結合水や水素結合を粒子解析に応用する研究の一環として、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）用充填剤の特性解析を試みた。HPLC用充填剤には多種多様な製品が存在するが、本研究では最も汎用されている逆相分離用充填剤に着目し、NIRSがシリカゲルマトリックスに導入された化学結合基の識別にどの程度有効かどうかを評価した。すなわち、同一粒子径（5 μm）で化学結合基がないもの（シリカゲル）をベースに、C1基、C8基、C18基、C30基、CN基、及びフェニル基が導入された7種類の充填剤のNIRSスペクトルを測定し、それぞれ1次微分を施した。その結果、シラノール基は1300~1450 nm及び1850~1950nmに吸収帯を示し、メチレン鎖は1210~1250nmに吸収帯を有することが判明した。そこで、シラノール基の吸収帯である1394nmにおける各種充填剤の1次微分スペクトルの吸収強度を比較したところ、C30>C18>C8>フェニル>CN>C1の順に小さくなっていることが分かった。この序列は残存シラノール基の密度を示すと考えられることから、NIRSが逆相充填剤上の残存シラノール基の存在密度を推定するツールとなり得ることが示唆された。

平成17年度は近赤外分光法（NIRS）による製薬原料粉体の品質管理のモデルとして、シリカゲル（多孔性シリカゲル、無孔性シリカゲル）とモノメリックODSのNIRスペクトルを解析した。その結果、乾燥シリカゲルの吸湿過程をシリカゲル表面に存在するシラノール基への水分子の水素結合の過程として捉えることができた。次に、多孔性シリカゲルと無孔性シリカゲルをそれぞれ吸湿させ、それらの乾燥過程をNIRSで解析することにより、表面シラノール基と細孔内シラノール基を識別することができた。最後に、シリカゲルとそれを基材に合成したモノメリックODSのNIRスペクトルを詳細に検討した結果、シリカゲルの比表面積とC18化学修飾されたモノメリックODSの炭素含量から、基材シリカゲル表面のシラノール基の密度を推定することが可能であった。

最近の一般用医薬品には、医薬品添加物としての糖（アルコール）類に加えて、味の改善を目的にアスパルテームが繁用されている。アスパルテームは、極性の高い官能基を

有し、水素結合能が高いので、混合した場合の糖(アルコール)類の吸湿性を変化させることが考えられる。そこで、最終年度の平成18年度は、アスパルテームが糖(アルコール)類に及ぼす影響について近赤外分光法による水素結合状態の変化より解析することを試みた。湿度40~50%では、アスパルテームの存在がキシリトール、ソルビトール、フルクトースにおいて、遊離-OH基に基づく2050~2200nmのスペクトル及び、会合性-OH基に基づく1450~1600nmで各々ピーク強度に変化を与え、アスパルテームとの水素結合により、吸湿性が低下することが考えられた。湿度76%の環境で保存した試料について、同様の実験を行った結果、アスパルテーム自体も吸湿性を示し、それぞれの吸湿様式は、吸着等温線に帰属できることが分かった。吸着等温線に帰属した結果、アスパルテームとの混合で、それぞれの糖(アルコール)類の吸湿様式は4タイプに分類できた。さらに、4タイプの吸湿様式に基づいて、糖(アルコール)類とアスパルテーム混合物の吸湿性を

検討した結果、1)アスパルテームとの混合により、キシリトール、ソルビトールの吸湿性を低下させることができる、2)水和水を含む糖類(マルトース、ラクトース、トレハロース)との混合では、糖類によりアスパルテームの吸湿性を抑えることができる、3)吸湿性をほとんど示さない糖(アルコール)類(スクロース、グルコースエリスリトール、マンニトール)はアスパルテームと相互作用を示さなかった、4)フルクトースはアスパルテームと混合しても、吸湿性を低下させることはできない、などの知見が得られた。このように、近赤外分光法により、糖(アルコール)類の吸湿性の時間変化は、吸着等温線に帰属でき、そこから、水分子の吸着様式を解析することができる。こうした知見は、他の医薬品添加剤や、主薬との相互作用の解析にも応用できるのではないかと期待される。

A. 研究目的

(平成16年度)

代表的なHPLC用充填剤であるODSは、シリカゲル表面に存在するシラノール基にオクタデシル基が導入されたものである。しかし、すべてのシラノール基に化学結合基を導入することは困難であり、未反応のシラノール基が残ってしまう。その数が分離結果に少なからず影響を及ぼしている。したがって、残存シラノール数を非侵襲的に測定できれば、その分離特性を推定する上で、極めて有用な情報となる。そこで本研究では、非侵襲的分析が可能な近赤外分光法を用いて充填剤の測定を行い残存シラノール基の比率の推定を試みた。

(平成17年度)

シリカゲルの吸湿は表面シラノール基と水との水素結合によるものと考えられ、シリカゲルの吸着活性を著しく低下させることから、その解析は重要な課題である。本研究では水素結合状態がスペクトルに反映される近赤外分光法を用い、シリカゲル表面に存

在するシラノール基と水との相互作用について解析を行った。即ち、乾燥シリカゲルの吸湿過程と吸湿シリカゲルの乾燥過程を NIRS で詳細に解析し、NIR ピークの帰属を行った。また、シリカゲルとモノメリック ODS のスペクトルの比較に基づき、表面シラノール基密度や炭素含量の推定法について考察した。

(平成 18 年度)

医薬品添加物は薬に不可欠であり、添加剤の性質が薬の有効性を大きく変える。一般に添加剤は、以下のような条件を満たさなければならない。

①添加剤それ自身薬理作用をもたないこと。さらにまた吸収等の薬の有効性に与える影響があきらかにされる必要がある。添加剤の存在によって、製剤工程中で薬品の分子状態が変化し、安定性あるいは膜透過に影響することがありうるのでその予測が検討されなければならない。

②物理的・化学的に安定であること。物理的安定性は固形剤で特に重要である。たとえば、局方乳糖は α 型の1水和物であるが、これを乾燥し、非結晶とすると圧縮特性は著しく向上する。しかし、この非晶質乳糖は吸湿すると再び結晶に戻るため非容積変化をおこし錠剤は非常にもろくなる。

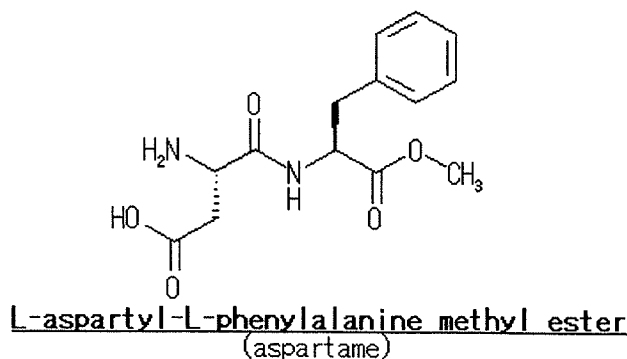
③主薬との相互作用がないか、あるいは相互作用がある場合には、それが明確にされていること。

④品質が保証されること。添加剤の内容は多岐にわたるであろうが、とくに水分含量の調節が高分子物質などで大切である。

今回、注目したいのは②の物理化学的安定性である。添加剤、特に賦形剤の含水量あるいは吸湿性が共存する薬品の安定性に強く影響する。一般に固体薬品は、光学反応を除いて、溶解すると反応の大きさは数十倍あるいは数百倍の大きさになる。したがって製剤中の固形薬品はその表面に存在する水の量が安定性と密接な関係をもつ。吸湿性の添加剤が共存するときは、高湿度下では全体として含水量が大きくなり、不安定となる。

以上のことから、吸湿性のある医薬品添加物の測定・定量は、錠剤の安定性を考える上で、重要になってくると思われる。

ところで、最近の一般用医薬品には、医薬品添加物としての糖(アルコール)類に加えて、味の改善を目的に、アスパルテーム (Fig. 1) が繁用されている。アスパルテームは、極性の高い官能基を有し、水素結合能が高いので、混合した場合の糖(アルコール)類の吸湿性を変化させることが考えられる。本研究では、アスパルテームが糖(アルコール)類に及ぼす影響について近赤外分光法による水素結合状態の変化より解析することを試みた。



B. 研究方法

分析機器と測定条件

分析装置には UV/VIS/NIR Spectrophotometer (JASCO) を使用し、データ解析ソフトには Spectromanager (JASCO) を用いた。なお、測定波長域は 1000~2500 nm、波長間隔は 2 nm であった。

(平成 16 年度)

使用した各種充填剤

下記充填剤を野村化学(株)より購入し、そのまま用いた。Develosil C30-UG (5 μ m)、Develosil ODS-UG (5 μ m)、Develosil C8-UG (5 μ m)、Develosil TMS-UG (5 μ m)、Develosil CN-UG (5 μ m)、Develosil Ph-UG (5 μ m)、Develosil Si-UG (5 μ m)。

(平成 17 年度)

試薬類

シリカゲル 60(球状)は関東化学株式会社から、また多孔性シリカゲル (Develosil 60-15/30) と無孔性シリカゲル (NP-200) はそれぞれ野村化学株式会社より購入した。それぞれの性状は Table 1 と Table 2 に示す通りである。また、シリカゲルとこれを基材として合成したモノメリック ODS の比較実験においては、前者に Develosil 100-15/30 silica gel、後者に Develosil ODS-15/30-NE を使用した(何れも野村化学株式会社製)。両者の物性値を Table 3 に示す。

Table 1 Properties of Silica Gel 60 (spherical, Kanto)

Parameter	Value
Particle size	
less than 40 μ m	max. 8 %
40~100 μ m	min. 82 %
more than 100 μ m	
Specific surface area	650-750 m ² /g
Pore size	5.5-7.5 nm
Pore volume	1.05-1.25 ml/g
Resistivity	min. 50000 Ω · cm

Bulk density	0.35-0.45 g/ml
Water	max. 15.0%
pH (10% aq. suspension)	5.0-7.0

Table 2 Properties of Porous and Non-Porous Silica Gels

Parameter	Porous silica gel (Develosil 60-15/30)	Non-porous silica gel (NP-200)
Particle size	15-30 μm	-
mean particle size	20.2 μm	21.9 μm
Specific surface area	359 m^2/g	109 m^2/g
Pore size	5.11 nm	-
Pore volume	0.59 ml/g	0.2 ml/g

Table 3 Characteristics of Develosil 100-15/30 silica gel and Develosil ODS-15/30-NE

Parameter	Develosil 100-15/30	Develosil ODS-15/30-NE
Particle size	15-30 μm	15-30 μm
Mean particle size	19.9 μm	19.9 μm
Specific surface area	344 m^2/g	344 m^2/g
Pore size	11.8 nm	11.8 nm
Pore volume	1.13 ml/g	1.13 ml/g
Carbon contents	-	19.5 %

装置

乾燥機には TS-TYPE OVEN (東洋製作所)、湿度計には ASSMANN 通風湿度計 (いすゞ製作所) をそれぞれ使用した。

(平成 18 年度)

試料の保存環境

室温 22 °C、湿度 40~50 %の恒温室。乾燥した糖アルコール、糖類及びアスパルテ

ーム各 1 mmol についてスペクトルの経時変化を測定した。同時に、糖類 1mmol とアスパルテーム 1 mmol を、シャーレ内でよく混合したのち、スペクトルの経時変化を測定した。

質量の保存環境

室温 22 °C、湿度 76 % のデシケーター内で保存し、同様にスペクトルの経時変化を測定した

C. 結果及び考察

(平成 16 年度)

1. 吸収帯の特定

各種充填剤 (C30、ODS、C8、TMS、CN、Ph、Si) をそれぞれ 100、150、200、250、300 mg 秤量し直接サンプルセルに封入してスペクトルを測定した。測定したスペクトルに 1 次微分を施した。代表例として、Si (シリカゲル) と C8 の 1 次微分スペクトルを Fig. 1 と Fig. 2 に示す。

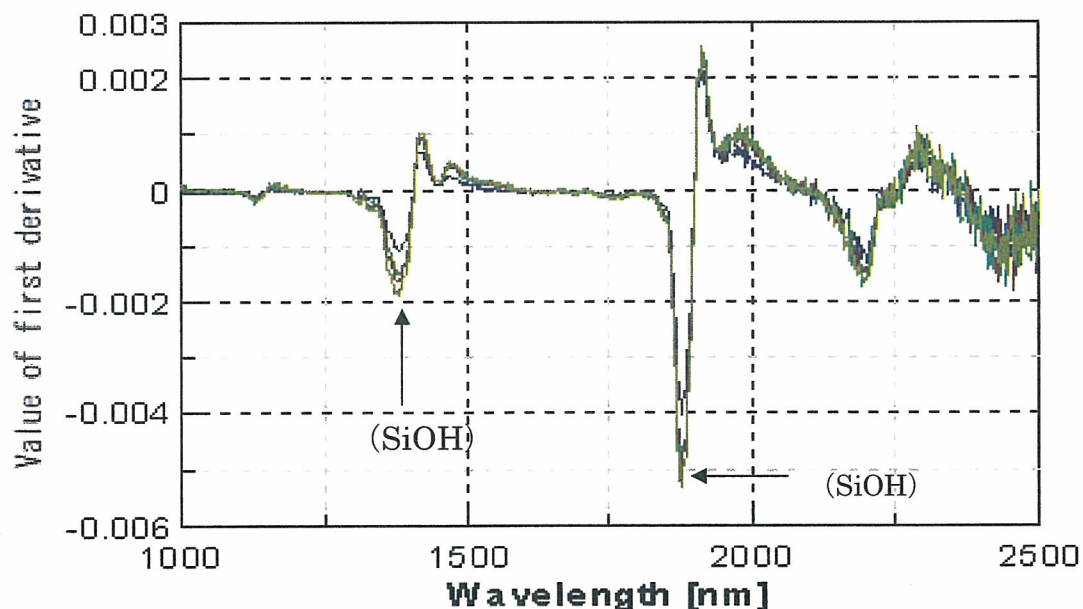


Fig. 1 First derivative of NIR spectra of Si (silica gel) in various amounts (100 ~300 mg)

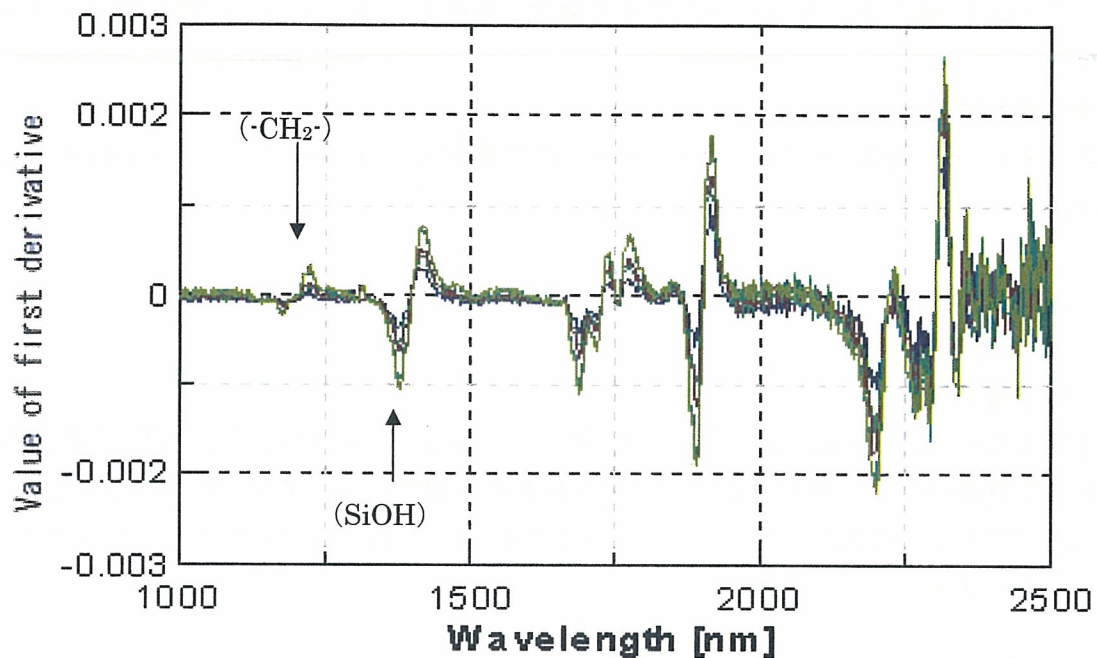


Fig.2 First derivative of NIR spectra of C8 in various amounts (100~300 mg)

1300 nm~1450 nm 及び 1850 nm~1950 nm の吸収帯は試みた全ての充填剤に共通し、シリカゲルにおいて最も大きい吸光度を示すことからシラノール基である可能性が高い。また、C30、ODS、C8 では、1210 nm~1250 nm において吸収帯が確認できるのでメチレン鎖の吸収帯であることがわかる。

2. シラノール基の残存比率の推定

上記で特定したシラノール基の吸収帯の波長 1394 nm に注目し、シリカゲルの 1 次微分値を 1 としたとき、その他の充填剤の 1 次微分値の大きさから残存シラノール基の推定を試みた。結果を Fig. 3 に示す。

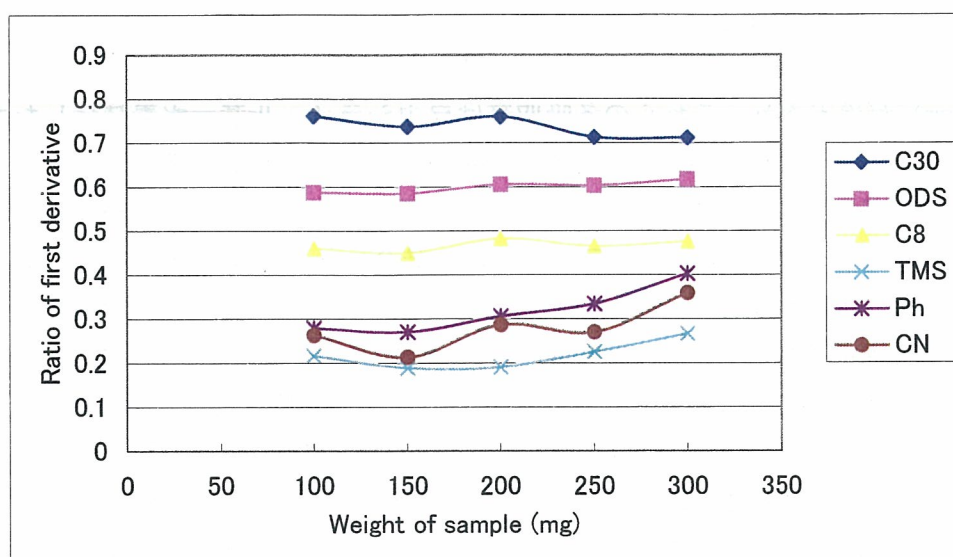


Fig. 3 Ratio of first derivative at 1394 nm

Fig. 3 から残存シラノール基は、C30、ODS、C8、Ph、CN、TMS の順で少なくなっていることが分かった。同一試料間でも比率にばらつきがあるのは、シリカゲルと他の充填剤のシリカゲルの吸収帯で比較したために試料をサンプルセルに封入する際、厚さなどに差が生じたためである。一般にシリカゲル表面のシラノール基数は、 $8\sim 9\ \mu\text{mol}/\text{m}^2$ であるのに対し、化学結合相の導入量は ODS では最大 $3.5\ \mu\text{mol}/\text{m}^2$ 、TMS では最大 $5\ \mu\text{mol}/\text{m}^2$ とされている。つまり ODS では残存シラノールが 56.3~61.1%、TMS では 37.4~44.4% となる。したがって Fig. 3 に示す結果は、ほぼこれらの値と矛盾しない結果となった。

このように、近赤外分光法を用いて残存シラノール基を測定することが可能であると考えられる。近赤外領域にシロキサン結合に相当する吸収帯を確認できれば、1 サンプル内でシラノール基とシロキサン結合の比率を取るとより正確な残存比率が求まると考えられる。

(平成 17 年度)

1. 乾燥シリカゲルの吸湿過程の解析

吸光度の経時変化をプロットした結果、測定開始から 120 分間で直線的に減少したあと平衡状態に至るピーク (1234-1238 nm, 1374-1382 nm, 2194-2202 nm) と、始めの 120 分間で直線的に増加したあと平衡状態に至るピーク (1402-1414 nm, 1896-1906 nm) に明確に分類でき、前者を自由シラノール基、後者を水素結合した水分子に帰属した。なお、重なり合いによって吸光度変化を判別し難かったピーク (1374-1382 nm と 1402-1414 nm) についても、1 次微分を施すことにより明瞭に分離できることが分かった。

2. 吸湿シリカゲルの乾燥過程の解析

多孔性シリカゲル、無孔性シリカゲルに共通して8つのピーク（1374-1382 nm と 1402-1414 nm）が検出され、それらの各吸収帯は自由シラノール基、水素結合した水分子の伸縮振動の、クラスター中の水分子の伸縮振動と変角振動の結合音、及び水素結合したシラノール基などに帰属できた。一方、平衡状態に達した後の多孔性シリカゲルにのみ出現したピーク（1958 nm）は、シラノール基に結合した1層の水の伸縮振動の第一倍音と考えられ、無孔性シリカゲルには認められなかったことから、細孔内シラノール基の挙動を示すものと推定された。これらの事実は、未知シリカゲルが多孔性であるか、無孔性であるかの判断基準になるものと推察され、さらに詳細な検討が期待される。

3. シリカゲルとモノメリック ODS における NIR スペクトルの比較解析

C18 修飾したシリカゲルは、OH に関するピークが現れ、一方シラノール基に由来するピークの減少が認められた。即ち、C18 シリカゲルと基材シリカゲルの 1408 nm と 1404 nm における吸光度（vicinal H-bonded H₂O）の差は、C18 化によるシラノール基の減少を意味する。シリカゲル表面のシラノール数を 8-9 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ とすると、これらの吸光度の値から C18 化されたシリカゲルの炭素含量が求まると考えられ、計算の結果、その値は 18.7 % となり、メーカーの公称値（19.5 %）とほぼ一致することが分かった。逆に、シリカゲルの比表面積と C18 修飾されたシリカゲルの炭素含量が分かっていたら、基材シリカゲル表面のシラノール数を算出することができると考えられ、実際、その計算値（7.91 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ ）は、平均的なシリカゲルの値（8-9 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ ）とよく一致することが分かった。これらの値は当該シリカゲルのクロマトグラフィー特性を予測する上で極めて重要なパラメーターであり、これらの推定方法は実用上意義深いものと考えられる。

（平成 18 年度）

種々の糖（アルコール）類とアスパルテームとの相互作用を NIRS で解析した結果、以下に示す4つの吸着様式があることが判明した。

①フルクトース型

標品は多分子吸着のⅢ型で、混合物は多分子吸着のⅤ型になる。フルクトースは吸湿性が高く、アスパルテームとの混合によっても、吸湿性を低下させることができなかった。測定開始後4時間までは、アスパルテーム自体の吸湿性もあるので、アスパルテームとの混合物の方が、高い吸湿性を示した。

②キシリトール型

この分類には他にソルビトールが含まれる。標品は多分子吸着のⅣ型になり、混合物はアスパルテームと同様の単分子吸着型になる。よって、キシリトール、ソルビトールは、アスパルテームがキシリトールを覆うことにより、キシリトールの OH 基が表面に出なくなり、吸湿は抑えられることが分かった。

③ラクトース型

この分類には他にマルトース、トレハロースが含まれる。標品と混合物は共に吸湿性を示さない。これらは、標品がすべて水和水を持っているので、アスパルテームと混合した場合、アスパルテーム極性基の反応性が水和水との水素結合に使われるため、吸湿性を示さなかったと考えられる。言い換えると、水和型の糖類との混合により、アスパルテームの吸湿性を低下させることが出来ることが分った。

④スクロース型

この分類には他にマンニトール、エリスリトール、グルコースが含まれる。標品は吸湿性を示さないが、混合物は、アスパルテームと同様の単分子吸着型になる。これら標品は、分子同士の結合力が強く、空気中の水分子が入り込めない上に、その結合力ゆえにアスパルテームとも混合され難く、相互作用がないと考えられる。従って、混合物はアスパルテームのみの吸湿性が示される。

以上を総括すると、水分子の状態を詳しく解析できる近赤外分光法により、糖(アルコール)類の吸湿性の時間変化は、吸着等温線に帰属でき、そこから、水分子の吸着様式を解析することができる。こうした知見は、他の医薬品添加剤や、主薬との相互作用の解析にも応用できるのではないかと期待される。

さらに、以上のことに基づいて、糖(アルコール)類とアスパルテーム混合物の吸湿様式を解析した結果、

- ①アスパルテームと混合することにより、キシリトール、ソルビトールの吸湿性を低下させることができる。
- ②水和水を含む糖類(マルトース、ラクトース、トレハロース)との混合では、糖類によりアスパルテームの吸湿性を抑えることができる。
- ③吸湿性をほとんど示さない糖(アルコール)類(スクロース、グルコースエリスリトール、マンニトール)はアスパルテームと相互作用を示さなかった。
- ④フルクトースはアスパルテームと混合しても、吸湿性を低下させることはできない。ということが分かった。

以上、本研究で得られた成果は、製薬原料粉体の品質管理・プロセス工学の発展に貢献するものと期待される。

D. 健康危険情報

E. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総合研究報告書

物性試験法の改正と国際調和に関する研究

分担研究者 神戸薬科大学教授 松田 芳久

平成16年度からの3年間で、平成16年に国際調和が完了し平成18年公布の第15改正日本薬局方において参考情報として収載された粉体の流動性測定法、および、第15改正日本薬局方において参考情報として収載され、現在も国際調和に向けた審議が進められているレーザー回折法を用いた粉体粒度測定法に関する検討を行った。

平成16年度は、粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討として、新しく開発された2種類の測定装置（環状型剪断セル法、および、なだれ測定法）について、粉体の流動性測定法としての有用性を検討した。環状型剪断セル法では、従来の剪断セル法で問題となっていた信頼性の問題が工程の自動化によって改善され、実験条件の厳密なコントロールやバリデーションの面において優れていることが明らかにした。

平成17年度は、前年度に続く粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討として、剪断セル法を測定原理とする米国製の新装置を用いた壁面摩擦試験、および引張圧縮試験機による圧縮試験を行った。両試験から得られた結果はほぼ一致しており、剪断セル法を用いて粉体の流動性を適切に評価できることが判明した。また、用いた新装置は操作性に優れており、従来型の装置と比較して極めて信頼性の高い結果を得ることができることを確認した。

平成18年度は、レーザー回折法による粉体粒度測定に関する基礎的検討として、レーザー回折法による粉体粒度測定法について、試料の前処理条件および粒子屈折率の設定法に関する検討を行い、再現性のよいデータを得るためには、予備実験等によって試料粒子の溶解が起こらない実験条件（分散剤濃度、分散時間等）を設定しておく必要があること、粒子屈折率を最適化する場合、最終の微調整のためには、試料の物性や測定の再現性、繰り返し測定時のデータの安定性などを考慮して適正值を選択する必要があることを明らかにした。

A. 研究の背景と目的

A-1. 粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討(1)

医療現場で繁用されている固形製剤の処方成分は全て粉末状の原薬や製剤添加物であるが、処方成分に関する種々の粉体一次物性（粒子径、粒子径分布、比表面積、粒子密度など）が集合体としての二次物性（流動性、充てん性、圧縮性など）に影響を及ぼすため、これらの物性が製剤特性にも密接に関係することが報告されている。このため、日本薬局方においては、固形

製剤を対象として製剤均一性試験法、崩壊試験法、溶出試験法などの各種試験法が適用され、製剤特性の確保が図られている。

このような状況を踏まえて、現在、日・米・EU 3極の薬局方において粉末状原薬及び添加剤の粉体物性を評価するための各種の試験法の制定に関する国際調和作業が進行している。多岐にわたる粉体物性の中で、USP から提案されていた粉体の流動性については平成16年6月に原案の国際調和が完了し、これに基づいて平成18年4月公布予定の日局15において[参考

情報]として新たに収載されることになった。調和文書の中で挙げられている流動性測定法は、①安息角測定法、②オリフィスからの流出速度測定法及び③剪断セル法であるが、その内容については、これらの物性値の測定に影響を及ぼす因子や注意点が簡単に記述されているのみであり、具体的な測定法や条件については全く言及されていない。

平成16年度研究では③の測定法に着目した。すなわち、国内においては本測定法に関する測定装置は1機種しか市販されておらず、これまで大多数の研究論文はすべて自作の装置を用いて報告されている。しかし、最近になって米国で種々の粉体流動特性を高精度で測定できる装置が開発され、国内において市販され始めている。このような現状に鑑みて、本研究ではこれまでの研究成果を参考にして、これまでの研究と同一の試料を用いて本装置と既存の国内機種の有用性を比較・検討した。

A-2. 粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討(2)

本分担研究者らは平成15年度及び16年度に引き続き、国際調和のために提案されていた「粉体の流動性」の項目中、剪断セル法について、国内で専用機器として市販されている装置と最近米国で新しい原理に基づいて開発された装置を用いて、本測定法の有用性について比較・検討した。この結果、これらの装置を用いた剪断セル法が流動性評価法の一つとして十分に妥当性をもつことが確認されたが、同時に装置によっては測定法に種々の問題点や難点も含んでいることを指摘した。

そこで、平成17年度は平成15年度及び16年度の成果を踏まえ、流動性及び滑沢性の異なる数種の混合試料を対象として、剪断セル法が錠剤機の臼中での壁面摩擦に関連する粉体の成形性(圧縮流動性)に関する評価についても拡大適用できるかどうかを検討した。

A-3. レーザー回折法による粉体粒度測定に関する基礎的検討(補遺)

粉体の粒子径測定法のうち、最近、レーザー回折法を利用した方法が広範囲にわたる工業分野で汎用されているが、薬局方の国際調和の場においてもEPから提案された原案が審議中で、現在 STAGE 4の段階にある。本法は操作が容易で、再現性の高い粒子径測定が迅速に行えるなど、多くの利点を有しているが、その反面ではともすれば測定結果を十分に吟味せずに受け入れてしまうことがあり、時には誤った判断に陥ってしまうということも指摘されている。現在、多くの製造メーカーから異なったハードウェアによって設計された種々の装置が市販されているが、異なる機種の間での測定結果の比較・評価に関する報告は皆無に近く、未だ十分な検討がなされていない。本分担研究者は国際調和原案を審議・検討するにあたってこれらの問題点を明らかにしておく必要があると考え、平成14年度厚生科学研究補助金(医薬安全総合研究)分担研究において、共通試料を用いた測定結果の比較・評価を行った。これらの比較実験の結果、粗粒子側の粒子径範囲においては機種間の相違は予想以上に小さかったが、微粒子側の粒子径範囲において試料の前処理に基づくと思われる大きなばらつきが各社の装置間で認められた。一方、粒子によるレーザー回折現象には粒子の屈折率が関係しているため、適正でない屈折率の数値を用いて測定すると粒子径の測定結果に重大な誤りを招くことも指摘されている。

そこで、平成18年度の分担研究では平成14年度に用いた共通試料(炭酸カルシウム)を対象として、前回の研究において検討できなかった、①試料の前処理条件の影響及び②粒子屈折率の影響について追加検討した。

B. 研究方法

B-1. 粉体の流動性測定法策定のための基礎

的検討（1）

1. 流動性の測定

装置として、新たに開発された環状型剪断セル法による試験装置ShearScan (Tic-Tee Inc., USA)を用いた。本装置では剪断セルが円形のリングとなっており、セルベースとカバーの内面を粗面にすることによって、この部分ですべりが起こらないように設計されている。セルベースはフレームによって固定され、剪断力はカバーに装着したブラケット、ローディングピンを介して剪断リングを押し、一定速度でリングが動くようにされている。

2. 試料

平成16年度に用いたのと同じバレイショデンプンと軽質酸化マグネシウムの2成分混合試料（添加濃度5水準）を用いて流動性を変化させた。

B-2. 粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討（2）

1. 壁面摩擦力の測定

前年度で用いたのと同じ試験装置を用いた。ただし、壁面摩擦セル法による測定の場合には、錠剤機の臼と同一の材質及び表面仕上げを行った金属板を可動平面板として用い、この面と測定試料との摩擦力を測定することによって、種々の力学的特性値を求めることができる。一定量の試料を測定セルに充填し、所定の垂直荷重で予圧密した後、壁面摩擦力を測定した。

2. 試料

賦形剤として汎用されている乳糖に滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムを6水準の濃度で添加した混合試料を用いた。

3. 圧縮性及び臼中からの放出性の評価

圧縮性については一定量の試料を引張圧縮試験機の臼中に充填し、所定の圧縮圧力と圧縮速度で圧縮成形した際の圧縮力曲線を記録した。また、最大圧縮力に到達した後の応力緩和曲線も記録した。成形後の錠剤の放出性は放出曲線における最大値を用い、放出エネルギーは放出曲線下の面積を用いた。

B-3. レーザー回折法による粉体粒度測定に関する基礎的検討（補遺）

1. 装置 レーザー回折式粒度分布測定装置 (SALD-2200)

2. 試料 日本薬局方沈降炭酸カルシウム及びタルク

3. 試料の前処理条件

分散媒として、①0.2%ヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液及び②蒸留水

4. 測定条件

試料分散液を装置の試料投入部へ投入後、30秒ごとに6回ずつ測定し、データを保存した。

C. 研究結果と考察

C-1. 粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討（1）

1) 混合粉体の安息角

流動性の指標の一つである安息角は酸化マグネシウムの添加により急激に低下し、一定の濃度で極小値を示した後、添加濃度が増大するにつれて再び増加した。これらの結果から、ごく微量の微小粉体を添加することにより、流動性が著しく改善されることが確認された。

2) 剪断セル法による流動性の評価

本装置を用いて記録された破壊包絡線において、予圧密応力が増大するにつれて試験を行った際に同一の垂直応力に対する剪断応力が増加する傾向を示したので、これらの測定データからflow function (FF)値を計算した。なお、ff値は流動性が良い粉体ほど大きい値を示す。FF値に及ぼす酸化マグネシウムの添加濃度の影響を示すグラフの増減傾向は、安息角の場合と極めて良好に対応するような状態で逆の増減傾向を示した。

C-2. 粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討（2）

1) 壁面摩擦に関係する力学特性

装置によって記録された試料粉体の破壊包絡線において垂直荷重と剪断摩擦力の間には極めて良好な直線関係が成立した。この回帰直線の傾きから計算された壁面と粉体との間の内部摩擦係数は試料の流動性とよく対応しており、流動性が増加するにつれて急激に減少した。また、滑沢剤の添加濃度に対応して極小値を示し、それより高い濃度では再び内部摩擦係数は増加した。用いた混合粉体の組成及び実験系は異なるが、このような結果は平成15年度の研究結果においても観察されており、流動性に及ぼす滑沢剤の添加には最適濃度が存在するという一般的事実とよく符合した。一方、定常状態における剪断応力も流動性の指標となるが、この値も滑沢剤の添加濃度の増加に伴って減少し、内部摩擦係数の場合と同じ添加濃度で極小値を示した。

2) 圧縮過程の解析

圧縮過程での上杵応力の下杵への応力伝達率は滑沢剤の添加濃度の増加に応じて増大した。また、この圧縮過程をHeckel式を用いて整理したところ、粒子の降伏応力の逆数及び粒子の初期充填容積の関数として表される2つのパラメータは、いずれも滑沢剤の添加濃度が増加するに従って増加する傾向が認められ、粉体の圧縮流動性は応力伝達率に加えてHeckel式における2つの定数a及びb値によっても評価できることが確認された。

4) 放出過程の解析

放出力曲線から得られた最大放出力は滑沢剤の添加濃度の増加に伴って大きく減少し、また、放出エネルギーもほぼ同様の傾向を示した。これらの結果は分担研究者が以前に報告した実験系と同様に、滑沢剤の添加効果が放出過程においても極めて効果的かつ顕著に発揮されていることを本測定装置によっても確認できたことを示している。

C-3. レーザー回折法による粉体粒度測定に

関する基礎的検討(補遺)

[分散媒にヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液を用いた場合の粒子径分布の経時変化]

粒子径分布曲線から得られたメディアン径は測定回数を重ねるごとに粗粒子側へシフトし、粒子径が増大する傾向を示した。一方、分布曲線の微粒子領域の分布量が減少したことが顕著に認められた。このような現象が起こったことの原因として、試料粒子が装置内での循環過程で分散媒に経時的に溶解するが、この場合、試料粉体中に存在する粒子のうち、微粒子から先に溶解していくので、結果的に粒子径分布は粗粒子側へシフトしたものと推察された。また、これと対応するように、循環時間の経過に伴って粒子による散乱光強度と吸光度の顕著な低下も認められた。

[分散媒に蒸留水を用いた場合の粒子径分布の経時変化]

粒子径分布曲線はヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液を用いた場合のような有意な経時変化は認められず、メディアン径も変化しなかった。これは試料分散液を装置の投入部へ投入した時点で測定時の分散剤濃度が低下したことによって分散媒に対する炭酸カルシウムの溶解度が低下し、このために粒子径分布の経時変化が抑制されたことによると考えられた。これらのことから、粒子径分布の経時変化を抑制するためには、分散剤濃度をできるだけ低下させて試料の溶解を防ぐ必要があることが示唆された。

[前処理時の試料濃度の影響]

分散媒に蒸留水を用いて試料濃度を半減させた場合には、ヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液を分散媒として用いた場合のような、試料粒子の溶解に起因する粒子径分布と光強度分布における明白な経時変化は認められず、前処理時の試料濃度は測定結果に有意な影響を与えていないことが判明した。

[適正な粒子屈折率の選択に関する検討]

粒子屈折率パラメータを種々変更した場合の