

Fig. 1 全自動水分自動吸脱着測定装置（重量法）の全体構成図

Table 1 5種類の試料測定条件

測定条件	乾燥温度	乾燥速度	最大乾燥時間	測定温度(設定)	最大平衡時間	計測相対湿度範囲	相対湿度ステップ
塩化ナトリウム	25℃	5℃/分	15分	25℃	60分	73~77%	1%
結晶セルロース	60℃	5℃/分	15分	25℃	150分	10~90%	10%
ポリビニルピロリドン K90	60℃	5℃/分	15分	25℃	150分	10~80%	10%
安息香酸ナトリウム	60℃	5℃/分	15分	25℃	150分	10~90%	10%
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	60℃	5℃/分	15分	25℃	150分	10~90%	10%

3.1 塩化ナトリウムの測定条件

水溶性物質が潮解する湿度は臨界相対湿度と呼ばれるが、固体が溶けて固体表面の蒸気圧が空気中の蒸気圧と等しくなる相対湿度である。塩化ナトリウムは、相対湿度の上昇に伴って空気中の水蒸気により水溶性物質が潮解を示す典型的な物質であり、相対湿度75%付近で吸湿が急激に起こって潮解を示すことが知られている。装置の校正状態を確認するために、塩化ナトリウムを用いて相対湿度変化に対する重量変化（潮解湿度）を下記の測定条件で測定した。

- ・乾燥温度 25℃
- ・平衡時間 0.0000 wt%/5分
- ・乾燥速度 5℃/分

- ・最大乾燥時間 15分
- ・平衡時間 0.0000 wt%/5分
- ・試料温度 25℃
- ・最大平衡時間 60分
- ・RH (%) 測定ステップ 73, 74, 75, 76, 77

3.2 結晶セルロースの測定条件

- ・乾燥温度 60℃
- ・平衡時間 0.0000 wt%/5分
- ・乾燥速度 5℃/分
- ・最大乾燥時間 60分
- ・平衡時間 0.0200 wt%/5分
- ・試料温度 25℃
- ・最大平衡時間 150分
- ・測定範囲とRH (%) ステップ 10~90~10

水分の吸脱着測定には、様々な方法があるが重量法^{6,7)}と容量法^{8,9)}が広く用いられている。重量法は、測定原理と実験方法が比較的簡単なため吸着等温線測定法として広く用いられているが、従来は高感度の微量天秤を安定作動させることは非常に難度が高いことから、微量な水分の吸脱着の重量変化を精度よく計測することは困難であった。一方、容量法は、測定系の容積を精密に計測し、次に測定試料に対する水蒸気吸着により測定系の気体圧力の変化量から吸着量を求める方法であり、基準容積中の水蒸気を試料管に導入した際に、吸着前後の圧力差から吸着量を算出する方法である。水蒸気の吸着測定は、試料の前処理、死容積（試料管の空間容積）の測定、吸着測定、脱着測定の手順で実施する。

容量法は、従来の重量法に比べて試料の取り扱いが比較的簡単に行えるために、簡単な操作で再現性の高いデータが得られたが、最近では、粉体試料のキャラクタリゼーションを少量で迅速に実施することを目的に、マイクロバランスを使用した重量法による全自動水分吸着脱着測定装置が開発され、熟練した経験がなくても定められた操作方法により、誰でも正確に水分の吸脱着測定を行うことが可能となり、製薬関連の物性試験法として広く使われるようになってきている⁵⁻⁷⁾。

このように、全自動水分吸着脱着測定装置が開発されたことから、重量法と容量法はいずれも簡単な操作により再現性の高いデータが得られる状況となっている。容量法と重量法の代表的な装置例としては、下記のような3種の装置が日米欧で広く使用されている。

- 1) BELSORP 自動蒸気吸着測定装置（容量法）：日本国内企業
- 2) VTI 社全自動水分自動吸脱着測定装置（重量法）：米国企業
- 3) DVS 社全自動水分自動吸脱着測定装置（重量法）：欧州（英国）企業

本調査においては、EP から国際調和が提案されているマイクロバランス式の重量法について検討することとした。異なる製薬企業が保有する同一製造会社の異なる機種の装置を用いて施設間差も考慮に入れ、5種類の試験試料についての計測値の差異などについての検討を行った。

実験の部

試験試料としては、装置校正を確認するための標準物質として、相対湿度（RH: Relative Humidity）75.3%（25℃）で潮解する塩化ナトリウムを使用した¹⁰⁾。また医薬品添加剤の中から、結晶セルロース^{11,12)}、ポリビニルピロリドン K90（水溶性物質として）、安息香酸ナトリウム（水溶性防腐剤として）、*p*-ヒドロキシ安息香酸エチル（脂溶性防腐剤として）の4種類を使用して水分吸脱着測定を実施した。また水分吸脱着試験を実施する際に、水分吸着状態時の微生物汚染による重量変化への影響なども考慮に入れて、測定試料選定の際に2種類の防腐剤（水溶性及び脂溶性）を含めて試験計画を立てた。

1. 測定試料

- 1.1 塩化ナトリウム：Lot. No. TSQ1073, 和光純薬工業製
- 1.2 結晶セルロース：Lot. No. 10121605, Alfa-Aesar 製
- 1.3 ポリビニルピロリドン K90：Lot. No. SDH 7362, 和光純薬工業製
- 1.4 安息香酸ナトリウム：Lot. No. WKR2803, 和光純薬工業製
- 1.5 *p*-ヒドロキシ安息香酸エチル：Lot. No. LTG6719, 和光純薬工業製

2. 測定装置

水分吸脱着測定は、Fig. 1 に示す米 VTI 社のマイクロバランス式的全自動水分吸着脱着測定装置を使用した。

- A 社：VTI 社全自動水分自動吸脱着測定装置（モデル SGA-100）
B 社：VTI 社全自動水分自動吸脱着測定装置（モデル MB-300W）

3. 水分吸脱着量測定

最初に試料を全自動水分吸着脱着測定装置のマイクロバランスにて計量し、次に測定試料の前処理として乾燥を行った、その後試料雰囲気中の相対湿度をあらかじめ設定したプログラム条件（各測定試料の測定装置操作パラメータ（Table 1）参照）で行わせ、水の吸着及び脱着量を計測した。

平成 18 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告*
 水分吸脱着装置を用いた水分吸脱着量の機種間差などに関する研究

芦澤 一英*¹, 小野 誠*², 石原比呂之*³, 柘植 英哉*⁴,
 勅使河原正文*⁵, 山本 恵司*⁶, 松田 芳久*⁷

緒 言

水は、医薬品製造における結晶化、凍結乾燥、スプレードライや湿式造粒などの様々な製造工程で広く使われている。また、日米欧の薬局方には、水和物を形成する多くの医薬品が記載されている^{1,2)}。水分子は医薬品粉末に吸着することによって、水和物形成や、結晶構造の転移などの物理化学的变化に影響及ぼすため、粉末に対する水分子の吸脱着挙動を把握することは極めて重要である。吸着及び脱着量を定量的に測定することによって水の吸脱着現象を解析することが可能である。また、粉末(固体)に対する水の吸脱着は固体表面と水分子との相互作用に基づいており、通常化学反応は含まれていない。

局方の国際調和における一般試験法の物性試験法案(Stage 4 Draft)として、欧州局方委員会(EP)から「Water solid interactions(水分の吸脱着試験法)を国際調和試験法とすることの提案」がなされており³⁾、国際調和に向けた当該試験法の審議が日本薬局方委員会において開始されている。従前の水分吸脱着の一般的な測定は、飽和塩水溶液を使って相対湿度雰囲気を調製することにより、粉末(固体)試料に吸脱着した水分量を計測することにより吸脱着前後の重量変化から水の吸脱着量を算出する

方法であった⁴⁾。

しかし、最近では、マイクログラムレベルを計測する高感度仕様の電子天秤(マイクロバランス)を用いて、少量の粉末試料を天秤に載せたまま、試料周囲の相対湿度をプログラムに沿って自動的に変化させながら、水分の吸脱着を計測することが可能な装置が開発され医薬品開発の中でも使用されている。また、水分吸脱着測定データの物性データとしての精度や製造施設間で相互にデータを利用する際の信頼性の観点から、当該測定機器の再現性、機種間差並びに施設間データ差などを把握しておくことが必要である。本稿では、マイクロバランスを用いた全自動水分吸脱着装置を用いて予備的に施設間での再現性の測定試験並びに使用実施例についての調査を行ったので以下に報告する。

目的と背景

同一製造会社の異なる機種のマイクロバランス式全自動水分吸脱着装置で5種類の試験試料を用いて、2施設間(製薬企業A社及びB社)における測定データ差異などを調査すること。また、得られた結果から、汎用的な試験法として使用する際の課題や今後検討すべき問題点について考察すること及び応用事例などについて調査することを目的とした。

*1 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部 世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

*2 第一三共(株) 江戸川区北葛西 1-16-13 (〒134-8630)

*3 エーザイ(株) つくば市東光台 5-1-3 (〒300-2635)

*4 第一三共(株) 中央区日本橋本町 3-5-1 (〒103-8426)

*5 キリンビール(株) 群馬県高崎市萩原町 100-1 (〒370-0013)

*6 千葉大学大学院薬学研究院 千葉市稲毛区弥生町 1-33 (〒263-8522)

*7 神戸薬科大学薬学部 神戸市東灘区本山北町 4-19-1 (〒658-8558)

*8 本研究は、平成 18 年度日本公定書協会の「日本薬局方の試験法に関する研究」により実施したものである。

試料の子圧密を全自動で行い、一定圧密応力条件下で完全に圧密終点に達したことを検知した後で測定を開始するため、すべての試料を同一の圧密状態にすることができ、測定に際して個人差がほとんど出ないことである。更に、従来法では1測定当たり1データ点であったのに対して、本装置では一定圧密応力下における破壊包絡線を最大300点まで連続的に全自動で測定できるので、測定値から破壊包絡線の作成や、凝集力及び粉体の内部摩擦角までが高精度で測定でき、流動性の微小な変化を評価することも可能である。このように、米国製の新しい装置は、従来型測定装置に関わる問題点の多くを解決しており、測定法の信頼性を高めるものとして確かに評価に値するものではあるが、国際的に広く利用できるほど安価なものではない。このような種々の問題点を考慮すると、せん断セル法を日局の一般試験法として規定するには無理があり、冒頭で述べたように日局15では[参考情報]としての取扱いに留められたのは妥当であったといえる。

謝 辞

本研究の一部は平成15年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)によった。ここに記して謝意を表します。また、測定に際して便宜を図っていただきました三協バイオテック㈱に深謝いたします。

文 献

- 1) 松田芳久, 加藤史恵: 医薬品研究, **35**(7), 374-380 (2004).
- 2) 綱川 浩: 粉体工学会誌, **17**, 61-66 (1980).
- 3) 綱川 浩: 粉体工学会誌, **19**, 516-521 (1982).
- 4) 洪 公弘: 粉体と工業, **24**, 61-74 (1992).
- 5) Hersey, J. A.: *Powder Technol.*, **11**, 41-48 (1975).
- 6) Farley, R., Valentin, F. H. H.: *Trans. Instn. Chem. Engrs.*, **43**, 193-198 (1965).
- 7) Carr, R. L.: *Chem. Eng.*, **72**, 163-168 (1965).

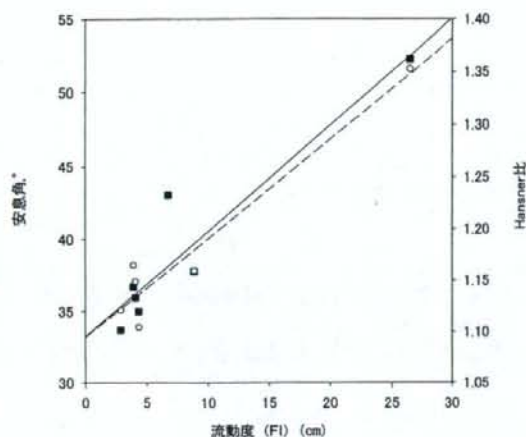


Fig. 11 流動度 (FI) と安息角及び Hausner 比の関係

■, 安息角 ○, Hausner 比

得られた流動度 (FI) と他の測定原理に基づく 2 つの流動性評価パラメータ (安息角及び Hausner 比) の関係を Fig. 11 にまとめた。FI と安息角及び Hausner 比の間には、いずれも直線で表される良好な相関関係が成立しており、3 者の間には密接な関係が認められた。以上の結果から、これら 3 種のパラメータは流動性を評価するにあたって十分に有用であると結論づけることができる。

考 察

調和文書でも指摘されているように、冒頭に述べたせん断セル法 (円筒型せん断セル法、環状型せん断セル法、平板型せん断セル法) の基本的測定法に関わる問題点としては、これらすべてのせん断セル法は利点と欠点をもっていることである。すなわち、前述のように、せん断セル法の大きな利点として実験的に制御しやすいことが挙げられている。しかし、一方では、本法は一般に多くの時間を要し、かつ多量の試料と熟練が必要であることも指摘されている。本研究でも確認されたように、本法は確かに豊富なデータを提供しており、粉体の流動性を特性化するのに極めて効果的に利用することができる。しかし、その反面では、利用される装置や実験操作は多種多様であるので、本法によって評価された流動性の結果には、用いた装置と方法を十分詳細に記載しておくことがぜひ必要であろう。

以上のような状況を踏まえて、今回確認された問題点は以下のとおりである。

①引張試験：前項で述べたように、試料粉体の充てん方法や器具をセットする際 (セル押さえを外す時、セルに蓋をする時、スプリングをセットする時) に下部の可動セルが動くことがあるので、細心の注意が必要である。

②せん断試験：試料の充てん時及び予圧密時における錘の載せ方と除去の仕方に十分に注意する必要がある。すなわち、予圧密はセル上部に錘を載せて行うが、錘を除去する際に可動板が動くことと予圧密の意味がなくなるので、セルが動かないようにして除去することが重要である。このためには、かなりの熟練を要する。

③前記両試験法に共通する事項：流動性の乏しい試料については充てん方法によって充てん状態が毎回異なりやすく、測定値において個人差を生じる可能性が高い。したがって、充てんには十分な熟練が必要である。

以上のように、国内で従来、主として研究用として利用されてきた市販装置は有用性は認められたものの、試験機器としての汎用性や簡便性にはやや欠けるという難点が認められた。特に、実験条件や操作条件を十分にバリデートできないという難点は、薬局方の性格上、利用性において不利であるということとは否めない。

なお、今回用いた装置のセルは調和文書の中で紹介されている円筒型せん断セルを用いているが、第 2 のタイプとして紹介されている環状 (リング) 型せん断セルに基づくせん断試験装置が最近、米国で開発され、既に国内でも市販されている。環状型せん断セル法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、せん断力はカバーに装着したブラケットとローディングピンを介してせん断リングを押し、一定速度でリングが動くように設計されている。この方式の特徴は、せん断面においてすべりが生じた後もせん断面積が一定であるので試料量が少なく済むなど、円筒型せん断セルを上回るいくつかの利点を著者らも認めている。すなわち、本装置の特徴は、国内メーカーの従来機種のように手動で行われていた

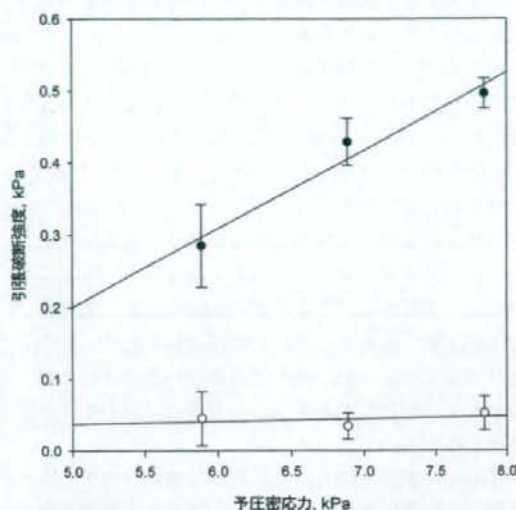


Fig. 8 引張破断強度 (σ_T) に及ぼす予圧密応力の影響

- , パレイショテンブン
- , 混合試料 (酸化マグネシウム添加濃度: 0.5 wt%)

定値にばらつきが大きく、応力が増大するほどばらつきは減少する傾向が認められた。したがって、流動性に乏しい粉体では、試料をセル内に均一に充てんすることが正確かつ再現性のある測定を行う上で極めて重要であると考えられる。

3. Hausner 比

「粉体の流動性」に関する調和文書の中では、2007年5月に同様に国際調和された「かさ密度及びタップ密度測定法」に関して、粉体のタップ試験によって得られる Hausner 比 ($=V_0/V_f$, ここで V_0 及び V_f は、それぞれタップ前の初期かさ体積及びタップ後の最終かさ体積) が粉体の流動性を推測するための簡便で、迅速かつ一般的な方法であるとして推奨されている。この Hausner 比と流動性の間には、粉体ハンドリングの際に利用できる実用的な一定の対応関係があることが既に報告されている²⁾。そこでこの関係を検証するために、2成分粉体がオーダー・ミックスチャーを形成しこれらの複合粒子が流動性を変化させた6種類の試料 (酸化マグネシウムの添加濃度: 0~2.0 wt%) についてタップ試験を行った (Fig. 9)。タップ回数によるか

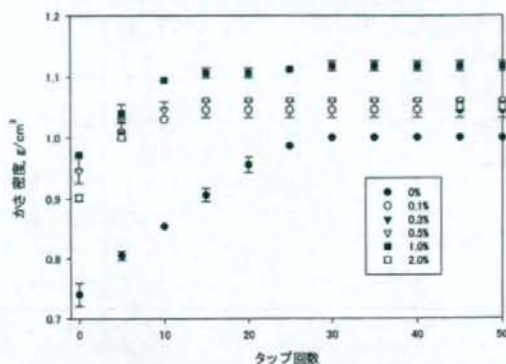


Fig. 9 混合試料のタップによるかさ密度の変化

さ密度 (タップ密度) 変化の傾向は試料の流動性によって著しく異なり、流動性が乏しい試料ほど最終かさ密度に到達するまでのタップ回数が多く、また初期かさ密度と最終かさ密度の差が大きいことが明白に示されている。同一粉体については粒子密度は一定であり、また $\rho = m/V$ の関係があるので、Fig. 9 の結果に基づいて各試料の Hausner 比 ($=\rho_f/\rho_0$) を算出し、この値を混合試料中の酸化マグネシウムの添加濃度に対してプロットした (Fig. 10)。Hausner 比に及ぼす添加濃度の影響のしかたは Fig. 2 における安息角の結果と極めてよく対応しており、Hausner 比によって流動性が的確に評価できることが証明されたといえる。

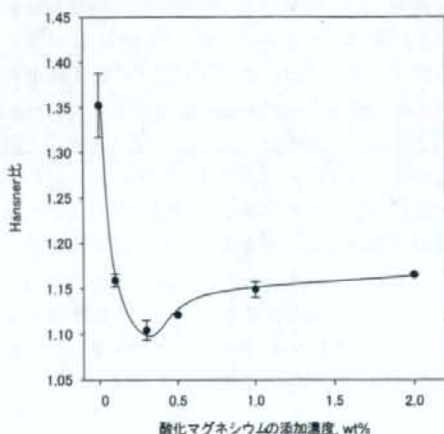


Fig. 10 Hausner 比に及ぼす酸化マグネシウム添加濃度の影響

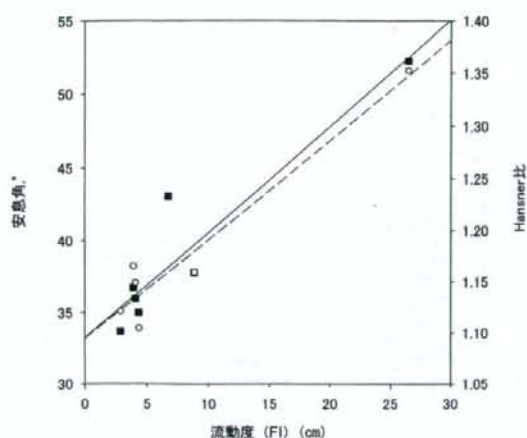


Fig. 11 流動度 (FI) と安息角及び Hausner 比の関係

■, 安息角 ○, Hausner 比

得られた流動度 (FI) と他の測定原理に基づく 2 つの流動性評価パラメータ (安息角及び Hausner 比) の関係を Fig. 11 にまとめた。FI と安息角及び Hausner 比の間には、いずれも直線で表される良好な相関関係が成立しており、3 者の間には密接な関係が認められた。以上の結果から、これら 3 種のパラメータは流動性を評価するにあたって十分に有用であると結論づけることができる。

考 察

調和文書でも指摘されているように、冒頭に述べたせん断セル法 (円筒型せん断セル法、環状型せん断セル法、平板型せん断セル法) の基本的測定法に関わる問題点としては、これらすべてのせん断セル法は利点と欠点をもっていることである。すなわち、前述のように、せん断セル法の大きな利点として実験的に制御しやすいことが挙げられている。しかし、一方では、本法は一般に多くの時間を要し、かつ多量の試料と熟練が必要であることも指摘されている。本研究でも確認されたように、本法は確かに豊富なデータを提供しており、粉体の流動性を特性化するのに極めて効果的に利用することができる。しかし、その反面では、利用される装置や実験操作は多種多様であるので、本法によって評価された流動性の結果には、用いた装置と方法を十分詳細に記載しておくことがぜひ必要であろう。

以上のような状況を踏まえて、今回確認された問題点は以下のとおりである。

①引張試験：前項で述べたように、試料粉体の充てん方法や器具をセットする際 (セル押さえを外す時、セルに蓋をする時、スプリングをセットする時) に下部の可動セルが動くことがあるので、細心の注意が必要である。

②せん断試験：試料の充てん時及び予圧密時における錘の載せ方と除去の仕方に十分に注意する必要がある。すなわち、予圧密はセル上部に錘を載せて行うが、錘を除去する際に可動板が動くことと予圧密の意味がなくなるので、セルが動かないようにして除去することが重要である。このためには、かなりの熟練を要する。

③前記両試験法に共通する事項：流動性の乏しい試料については充てん方法によって充てん状態が毎回異なりやすく、測定値において個人差を生じる可能性が高い。したがって、充てんには十分な熟練が必要である。

以上のように、国内で従来、主として研究用として利用されてきた市販装置は有用性は認められたものの、試験機器としての汎用性や簡便性にはやや欠けるという難点が認められた。特に、実験条件や操作条件を十分にバリデートできないという難点は、薬局方の性格上、利用性において不利であるということは否めない。

なお、今回用いた装置のセルは調和文書の中で紹介されている円筒型せん断セルを用いているが、第 2 のタイプとして紹介されている環状 (リング) 型せん断セルに基づくせん断試験装置が最近、米国で開発され、既に国内でも市販されている。環状型せん断セル法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、せん断力はカバーに装着したブラケットとローディングピンを介してせん断リングを押し、一定速度でリングが動くように設計されている。この方式の特徴は、せん断面においてすべりが生じた後もせん断面積が一定であるので試料量が少なくて済むなど、円筒型せん断セルを上回るいくつかの利点を著者らも認めている。すなわち、本装置の特徴は、国内メーカーの従来機種のように手動で行われていた

Table 1 混合試料の粉体力学的特性値

力学的特性	酸化マグネシウムの添加濃度, wt%						
	0	0.1	0.3	0.5	1.0	2.0	5.0
空隙率 (ϵ) ^{a)}	0.484	0.412	0.410	0.405	0.406	0.416	0.463
せん断指数 (n) ^{b)}	1.303	1.694	1.354	1.336	1.469	1.428	1.670
付着強度 (C) ^{c)}	0.477	0.135	0.076	0.051	0.07	0.065	0.091
引張破断強度 (σ_T) ^{d)}	0.429	0.051	0.051	0.034	0.039	0.037	0.033
単軸崩壊応力 (f_c) ^{e)}	1.966	0.752	0.368	0.250	0.350	0.332	0.527
最大主応力 (σ_1) ^{f)}	19.17	5.386	6.657	5.141	3.763	4.084	3.309
フローファンクション (FF) ^{g)}	9.755	7.163	18.10	20.55	10.76	12.31	6.283
流動度 (FI) ^{h)} [cm]	26.44	8.857	4.346	2.892	4.074	3.912	6.765

- a) 試料粉体を測定セル内に充てんした時、全容積中に占める空隙部の割合
- b) (1) 式中における指数
- c) (1) 式で定義される特性値
- d) (1) 式で定義される特性値
- e) 原点を通り破壊包絡線に接するモール円の σ 軸との交点
- f) 破壊包絡線と CSL の交点を通り、この包絡線に接するモール円と σ 軸との交点
- g) σ_1/f_c で定義される特性値
- h) f_c/ρ_b で定義される特性値

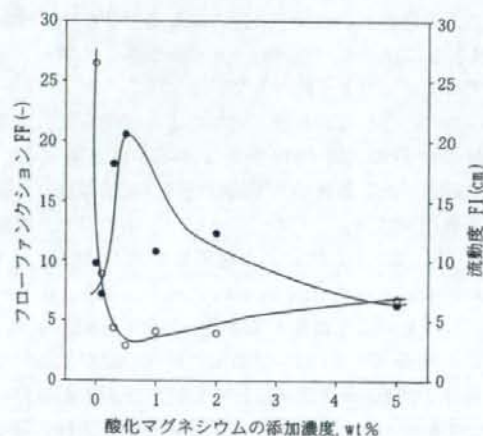


Fig. 7 フロー・ファンクション FF 及び流動度 FI に及ぼす酸化マグネシウムの添加濃度の影響
●, FF ○, FI

いずれの場合も 0.5 wt% において極大又は極小値を示した。特に FI の変化は安息角の結果 (Fig. 2) と極めてよく対応しており、このことから FI は流動性を評価するための有用かつ重要なパラメータとして取り扱えることが立証された。

一方、引張試験においても、引張破断強度の値はせん断セル内の予圧密応力によって影響を受けるこ

とが予想される。そこで、流動性の良否に顕著な差異が認められたバレイショデンプン単独試料と混合試料 (酸化マグネシウム添加濃度: 0.5 wt%) について、予圧密応力を変化させて引張強度を測定した (Fig. 8)。この結果、流動性が乏しいバレイショデンプンでは引張破断強度は予圧密応力に著しく影響され、応力が増大するにつれて直線的に増加した。これに対して、流動性の良好な混合試料の場合は粒子間付着力が低下しているため、引張破断強度の値は極めて低く、かつ予圧密応力の影響をほとんど受けずにはば一定の値を示した。両者の挙動における顕著な差異は、以下のように説明できる。すなわち、前者においては粒子間付着力が大きいので低い予圧密応力では圧密が不十分であり、このためセル内の粉体層の空隙率は大きい。予圧密応力が増加するにつれて圧密の進行に伴う粒子間の空隙が減少し、逆に粒子間の接触点数が増加して引張破断強度が増加する。これに対して、流動性の良い混合試料では粒子間付着力が小さく、充てん性も良好なために低い予圧密応力においても粉体層の空隙率は既に小さく、応力を増大させてももはや空隙率の有意な減少を示さなかったために引張破断強度の増加が認められなかったものと思われる。なお、いずれの試料についても予圧密応力が低い場合は引張破断強度の測

(正) Fig. 4のPYLにおいて、原点を通り、かつ σ 軸(横軸)上に中心をもつモール円がPYLに接する際の円と σ 軸との交点が最大主応力であり、これを単軸崩壊応力(f_c)、予圧密時の最大

粉体のせん断特性は(1)式⁹⁾で特性づけられるとされている。

$$(\tau/C)^n = 1 + (\sigma/\sigma_T) \quad (1)$$

ここで、 τ :せん断応力、 σ :垂直応力、 C :付着強度、 σ_T :粉体層の引張破断強度で横軸上の負の点であり、Fig. 4のPYLと σ 軸との交点の値に相当する。また、 n :せん断指数。

Fig. 4のPYLにおいて、原点を通り、かつ σ 軸(横軸)上に中心をもつモール円がPYLに接する際の円と σ 軸との交点が最大主応力であり、これを単軸崩壊応力(f_c)であり、PYLと、Fig. 3で得られた定常せん断応力と原点とを結ぶ直線として表される限界状態線CSLの交点を通り、PYLに接するモール円の σ 軸との交点を最大主応力 σ_1 とする。これらの測定値からフローファンクションFF($=\sigma_1/f_c$)及び流動度FI(cm)($=f_c/\rho_B$ 、 ρ_B :粉体層のかさ密度)が求められる。

これに対して、流動性が最も良好であった混合試料(酸化マグネシウム添加濃度:0.5 wt%)の場合のせん断特性は、Fig. 5に示すように初期せん断応力を示すことはバレイショテンブンの場合と同様であるが、その値はバレイショテンブンと比較して極めて小さく、かつせん断が進行した定常せん断過程におけるせん断応力変化の振幅も極めて狭かった。Fig. 6にこの混合試料のPYLの結果を示す、Fig. 4の結果と比較すると流動性の良好な試料の場合には極めて低い垂直応力のもとでモール円が形成されているのが明白に示されている。なお、(1)式を用いてPYLを求める場合にはせん断試験から外挿によって σ_T を求めることができるが、誤差が大き

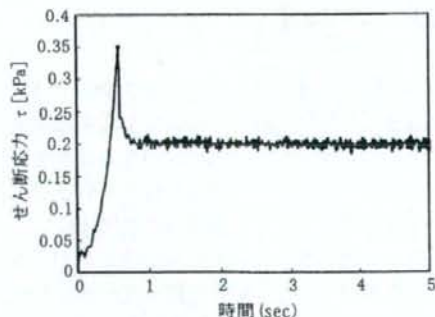


Fig. 5 混合試料(酸化マグネシウム添加濃度:0.5 wt%)のせん断特性

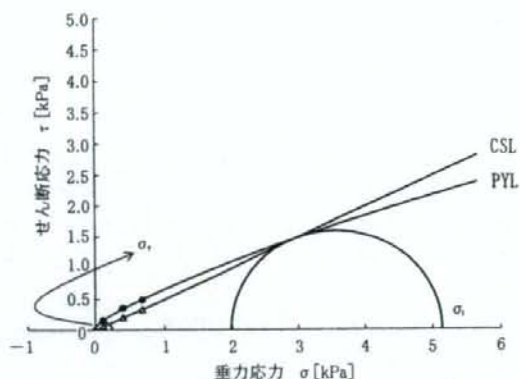


Fig. 6 混合試料(酸化マグネシウム添加濃度:0.5 wt%)の破壊包絡線

●, 破壊包絡線(PYL), △, 定常せん断値と原点を結んだ直線

出る可能性もあるので、本研究ではせん断及び付着強度の両方を同一の試験で測定できる装置を使用している。この装置はコンピュータを搭載しているので、測定値を記録計から読み取る必要がなく、流動性評価に関するパラメータを自動演算してプリントアウトできるようになっている。

このような自動測定・計算によって得られた7種類の試料の力学的特性をTable 1にまとめた。Table 1から各種の力学的特性値(付着強度C、引張破断強度 σ_T 、フローファンクションFF、流動度FI)は、安息角による流動性が最も良好であった混合試料(酸化マグネシウム添加濃度:0.5 wt%)において概ね最大又は最小値を示した。なお、ここで n 、 C 、 σ_T はいずれもこれらの値が大きい試料ほど付着・凝集性又は付着力が大きく、また f_c はせん断応力を加えなくても垂直応力のみで粉体層が崩壊する際の応力を示しているの、この値が増大するほど流動性が悪化することになる。以上の結果より、せん断セル法から得られた情報は、測定原理の異なる安息角測定によって評価された流動性のデータと極めてよく対応していることが確認できた。

Fig. 7はフローファンクション(FF)及び流動度(FI)に及ぼす酸化マグネシウムの添加濃度の影響を示す。この図から、別々の力学的特性値から算出されたこれらのパラメータについても極めて良好な対応関係を示すことが確認できた。すなわち、両者の数値の増減は互いに逆の傾向を示しているが、

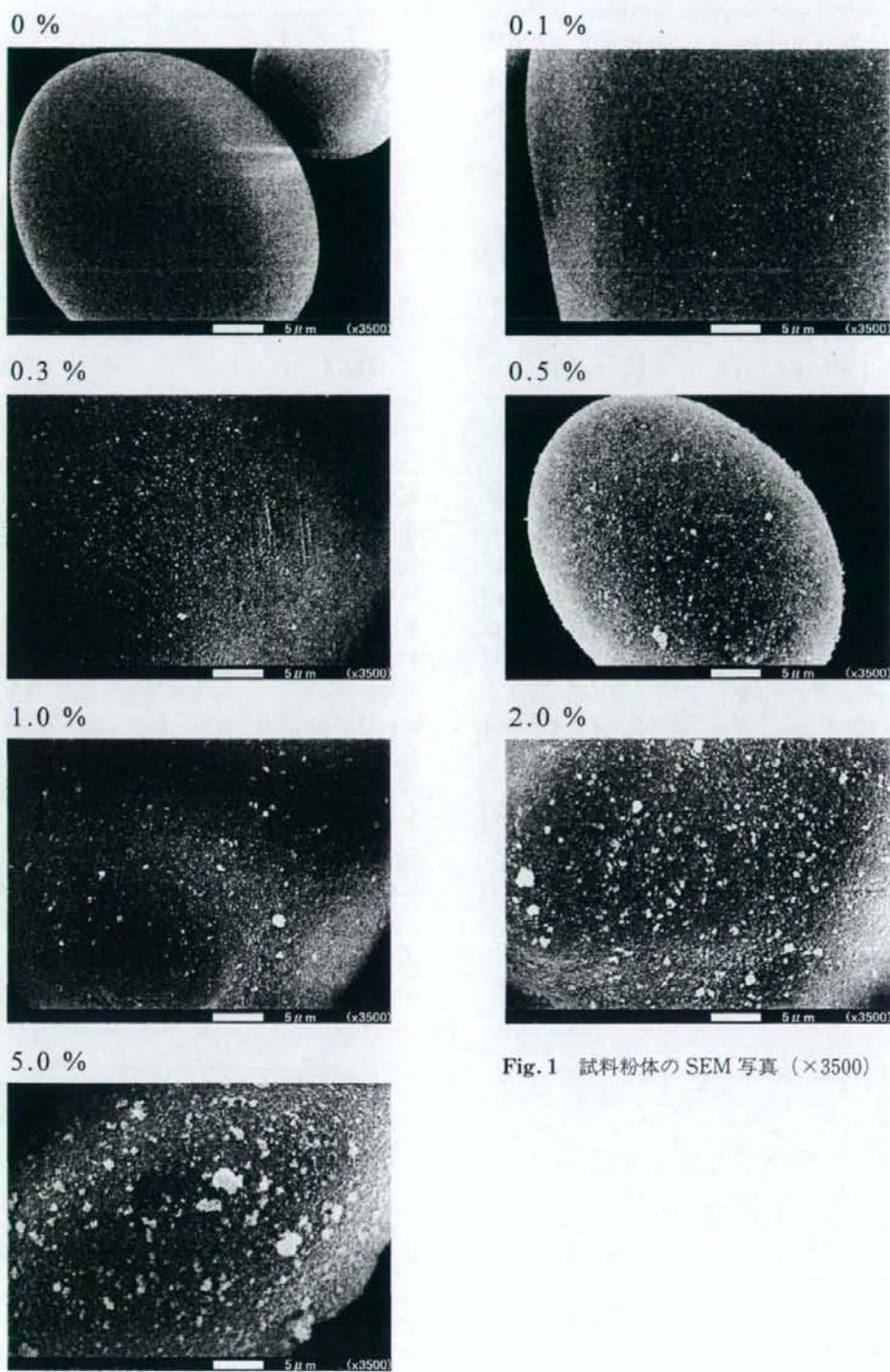


Fig. 1 試料粉体の SEM 写真 (×3500)

ド・ミックスチャー (ordered mixture) を形成した。ここでオーダード・ミックスチャー⁶⁾ (規則混合物) とは、異種粒子間で付着などの相互作用が強く、かつ粒子径が成分間で著しく異なる場合に、両者を混合することによって得られる混合物であり、凝集性のある微粒子が大粒子の表面上に均一に付着することによって表面状態が変化したものである。すなわち、Fig. 1において添加濃度が增大するにつれてバレイショデンプン粒子の表面における酸化マグネシウム粒子の付着量が増加し、0.5~1.0%で表面全体が小粒子によってほぼ均一にコーティングされていることが確認された。しかし、この添加濃度以上では、コーティング層の上に凝集した酸化マグネシウムの2次粒子が新たに増加していくのが観察された。

これらの混合試料の安息角の変化 (Fig. 2) は Fig. 1の結果とよく対応しており、安息角は酸化マグネシウムの添加により急激に低下し、0.5%添加で極小値を示して流動性は最も良好となった。その後、添加濃度が增大するにつれて安息角は再び増加し、流動性が乏しくなった。これらの結果より、バレイショデンプンの流動性はごく少量の酸化マグネシウムの添加によって急激に改善されることが確認された。

2. セン断特性

Fig. 3に流動性が最も乏しかったバレイショデンプン

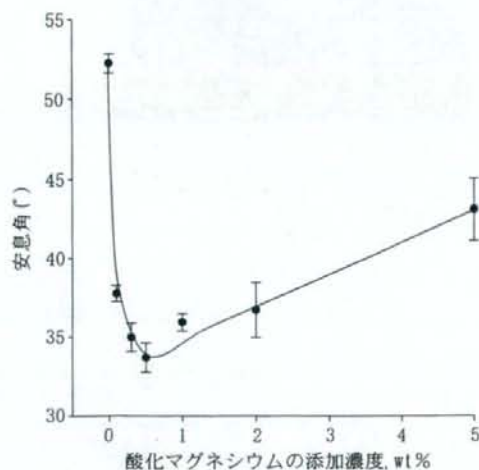


Fig. 2 混合試料の安息角

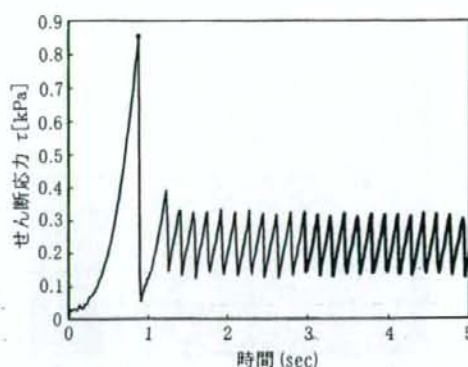


Fig. 3 バレイショデンプンのせん断特性

単独の場合のせん断試験の結果を示す。流動性に乏しい試料の場合には、この図にみられるように比較的大きい初期せん断応力 (最大せん断応力) に達してせん断された後は、せん断応力が急激に低下し、一定の増加-減少 (flip-flop) 現象を規則的に繰り返しながら定常せん断応力を示すという、せん断に対する特徴的な低抵抗性を示した。そこでこの試料について3水準 (0.119, 0.399, 0.679 kPa) の垂直荷重下において粉体層の破壊包絡線 (PYL) を記録した (Fig. 4)。なお、PYLとは、所定の空隙率まで圧密された粉体層が、せん断崩壊するときの崩壊面に働く垂直応力 σ とせん断応力 τ の関係を σ - τ 座標面上にプロットしたものである。このPYLは、付着性が強く流動性に乏しい粉体の場合には Fig. 4のように上に凸の曲線を描き、多くの

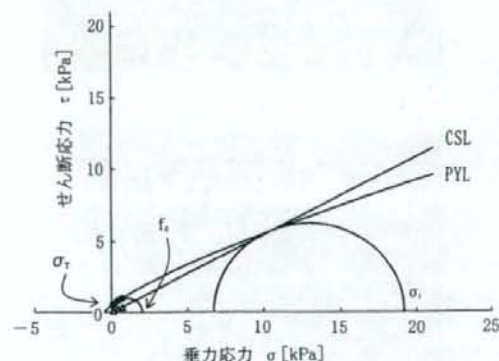


Fig. 4 バレイショデンプンの破壊包絡線
●、破壊包絡線 (PYL), △、定常せん断値と原点を結んだ直線

2) セン断試験

平行平板型セン断試験器を用いて、固定板上に粉体層を平らになるように充てんし、その上に可動板を載せ、モーターでロードセルと可動板を引張り、その時にロードセルにかかるセン断力を測定する。このセルの特徴は、充てんセルに壁面がないので垂直荷重はすべて粉体層にかかり、壁面摩擦の影響がないように設計されていることである。

2. 試料

日局バレイショテンブン (Lot: 2724 丸石製薬株) と軽質酸化マグネシウム (Lot: MAP 2025 和光純薬株) を種々の混合比 (酸化マグネシウムの添加濃度: 0, 0.1, 0.3, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 wt%) でV型混合機により15分間混合することによって表面改質し、流動性の異なる2成分系混合試料を調製した。

3. 流動性の評価

1) 安息角の測定

前項の試料をロートを通して直径6cmの円盤上に流下させ、形成された円錐状堆積体の高さが一定となった時点で流下を止めて高さを測定し、この値と円盤の半径から自由形成斜面と水平面のなす角度 (安息角) を求めた。なお、各試料とも5回ずつ測定し、その平均値を用いた。

2) タップ密度の測定

みかけ比容積減少度測定器 (RHK型, 小西医療器株) を用いた。試料7gを25mLメスシリンダーに静かに入れ、かさ体積が一定になるまで所定のタップ回数ごとに沈下後のかさ体積を測定し、試料質量とかさ体積からかさ密度 (ρ_B) を算出した。測定はすべて3回ずつ行った。

3) セン断セル法

セン断試験装置 (パウダーベッドテスター PTHN-13BACW型 三協バイオテック株) を使用した。まず、前述の引張試験については水平2分割式引張強度測定用セルを用い、セル内に所定量の試料粉体を均一に充てんし、予圧密応力 70.3 g/cm^2 (6.889 kPa) で5分間予圧密した。なお、圧密とは、比較的小さい加圧力下における粒子の破壊を伴わない粉体のかさ体積減少挙動であるが、凝集性のない粒子を容器に充てんした場合には充てんした時

点においてはほぼ最密充てん状態に達するのに対して、本研究で用いた2種類の試料のように付着・凝集性の強い粉体の場合には、容器への注入条件のおずかな変化によって充てん状態 (空隙率) が変化することがあり、かさ高い粉体層を形成するので加圧により圧密されやすく、充てん構造が変化しやすい。このため、本測定におけるように比較的大きい垂直応力を与える前に予め小さい加圧力で粉体層をある程度充てんしておくことによって充てん状態の平準化をはかる必要がある (予圧密)。圧密後、セル上部にある過剰分の粉体層をすり切り、過剰分の粉体質量からセル内に充てんされた粉体質量を算出して空隙率を求めた。その後、セルに蓋を載せて密着させ、引張試験用スプリングを可動セルと荷重変換器の間に取付け、引張破断を行った。また、予圧密応力を3段階 ($5.891, 6.889, 7.842 \text{ kPa}$) に変化させて、予圧密応力が引張応力に及ぼす影響についても検討した。

一方、セン断試験ではセン断強度測定用セルに充てん用リングを載せ、粉体層の厚みが3mmとなるように試料粉体を充てんした後、リングを外し、可動板をセン断方向に沿って粉体層の上に静かに載せた。更にこの可動板上に錘を載せ、引張試験時と同じ空隙率になるように予圧密を5分間かけた。その後、可動板上に質量の異なる錘を載せて垂直応力を3段階 ($0.119, 0.399, 0.679 \text{ kPa}$) に変化させ、モーターで可動板を移動させてそれぞれの垂直応力に対応した粉体層のセン断応力を測定した。3回の測定値の平均値から破壊包絡線とモール円 (後述) を作成し、このデータから空隙率、セン断指数 (n)、付着強度 (C)、引張破断強度 (σ_T)、単軸崩壊応力 (f_c)、最大主応力 (σ_1) 及び流動度 (FI) を算出した (後述)。

結 果

1. 安息角

Fig. 1に混合試料の走査型電子顕微鏡写真の結果を示す。バレイショテンブンは平滑な表面をもつ概ね球形に近い粒子 (平均粒子径: $34.2 \mu\text{m}$) であるのに対して、酸化マグネシウムは極めて微細な小粒子 (空気透過法によって求めた平均粒子径: $0.14 \mu\text{m}$) であり、このため、混合過程で小粒子が大粒子の表面に付着することによって両者はオーダー

2) セン断試験

平行平板型セン断試験器を用いて、固定板上に粉体層を平らになるように充てんし、その上に可動板を載せ、モーターでロードセルと可動板を引張り、その時にロードセルにかかるセン断力を測定する。このセルの特徴は、充てんセルに壁面がないので垂直荷重はすべて粉体層にかかり、壁面摩擦の影響がないように設計されていることである。

2. 試料

日局バレイショデンプン (Lot: 2724 丸石製薬株) と軽質酸化マグネシウム (Lot: MAP 2025 和光純薬株) を種々の混合比 (酸化マグネシウムの添加濃度: 0, 0.1, 0.3, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 wt%) でV型混合機により15分間混合することによって表面改質し、流動性の異なる2成分系混合試料を調製した。

3. 流動性の評価

1) 安息角の測定

前項の試料をロートを通して直径6cmの円盤上に流下させ、形成された円錐状堆積体の高さが一定となった時点で流下を止めて高さを測定し、この値と円盤の半径から自由形成斜面と水平面のなす角度 (安息角) を求めた。なお、各試料とも5回ずつ測定し、その平均値を用いた。

2) タップ密度の測定

みかけ比容積減少度測定器 (RHK型、小西医療器株) を用いた。試料7gを25mLメスシリンダーに静かに入れ、かさ体積が一定になるまで所定のタップ回数ごとに沈下後のかさ体積を測定し、試料質量とかさ体積からかさ密度 (ρ_B) を算出した。測定はすべて3回ずつ行った。

3) セン断セル法

セン断試験装置 (パウダーベッドテスター PTHN-13BACW型 三協バイオテック株) を使用した。まず、前述の引張試験については水平2分割式引張強度測定用セルを用い、セル内に所定量の試料粉体を均一に充てんし、予圧密応力 70.3 g/cm^2 (6.889 kPa) で5分間予圧密した。なお、圧密とは、比較的小さい加圧力下における粒子の破壊を伴わない粉体のかさ体積減少挙動であるが、凝集性のない粒子を容器に充てんした場合には充てんした時

点においてほぼ最密充てん状態に達するのに対して、本研究で用いた2種類の試料のように付着・凝集性の強い粉体場合には、容器への注入条件のわずかな変化によって充てん状態 (空隙率) が変化することがあり、かさ高い粉体層を形成するので加圧により圧密されやすく、充てん構造が変化しやすい。このため、本測定におけるように比較的大きい垂直応力をかける前に予め小さい加圧力で粉体層をある程度充てんしておくことによって充てん状態の平準化をはかる必要がある (予圧密)。圧密後、セル上部にある過剰分の粉体層をすり切り、過剰分の粉体質量からセル内に充てんされた粉体質量を算出して空隙率を求めた。その後、セルに蓋を載せて密着させ、引張試験用スプリングを可動セルと荷重変換器の間に取付け、引張破断を行った。また、予圧密応力を3段階 ($5.891, 6.889, 7.842 \text{ kPa}$) に変化させて、予圧密応力が引張応力に及ぼす影響についても検討した。

一方、セン断試験ではセン断強度測定用セルに充てん用リングを載せ、粉体層の厚みが3mmとなるように試料粉体を充てんした後、リングを外し、可動板をセン断方向に沿って粉体層の上に静かに載せた。更にこの可動板上に錘を載せ、引張試験時と同じ空隙率になるように予圧密を5分間かけた。その後、可動板上に質量の異なる錘を載せて垂直応力を3段階 ($0.119, 0.399, 0.679 \text{ kPa}$) に変化させ、モーターで可動板を移動させてそれぞれの垂直応力に対応した粉体層のセン断応力を測定した。3回の測定値の平均値から破壊包絡線とモール円 (後述) を作成し、このデータから空隙率、セン断指数 (n)、付着強度 (C)、引張破断強度 (σ_T)、単軸崩壊応力 (f_c)、最大主応力 (σ_1) 及び流動度 (FI) を算出した (後述)。

結 果

1. 安息角

Fig. 1に混合試料の走査型電子顕微鏡写真の結果を示す。バレイショデンプンは平滑な表面をもつ概ね球形に近い粒子 (平均粒子径: $34.2 \mu\text{m}$) であるのに対して、酸化マグネシウムは極めて微細な小粒子 (空気透過法によって求めた平均粒子径: $0.14 \mu\text{m}$) であり、このため、混合過程で小粒子が大粒子の表面に付着することによって両者はオーダー

医薬品粉体の流動性測定における力学的試験法

(せん断セル法)の有用性評価

松田 芳久, 加藤 史恵, 寺岡 麗子*

(受付:平成19年11月16日, 受理:平成20年6月23日)

緒 言

固形製剤の製剤特性に関係する粉体物性のなかで、原薬や添加剤の流動性は製剤工程の円滑性、製錠時やカプセル充填時における白やカプセル内への充填量のばらつきに伴う製剤の質量偏差や有効成分の含量均一性などに直接に影響を及ぼすため、これらの流動性をあらかじめ適切に把握しておくことは、製剤技術者にとっては必須の検討事項である。このような状況を背景として、薬局方の国際調和の流れの中で、2004年6月に「粉体の流動性」の調和が完了し、これに基づいて調和文書は日局15で新たに[参考情報]として取り込まれた。

ところで、粉体は不連続体であるため、液体の流動性の指標となる粘度のように、粉体の流動性を普遍的かつ一義的な物性値によって規定することは不可能である。すなわち、粉体の流動性は測定法や定義が異なると、得られた結果の評価も当然異なる可能性がある。従来、流動性を表現するのに便宜的な基準として、①安息角¹⁾、②オリフィスからの流出速度及び③せん断試験が用いられている。国際調和文書においても、これら①～③の測定法が包含されている。しかし、これらの便宜的尺度は目的によってはそのまま利用することは可能であるが、他の場合には矛盾を生じ、一般性に欠けるとともに、適用範囲が限定されることがある。また、これらの測定法のうちで①と②は簡便に測定できるという利点を有している反面、関係する因子が多岐にわたるため、規格化は極めて困難である。これら2法に対して、③は調和文書中では“粉体の流動性をより完全かつ

正確に定義した評価法”として位置づけられている。本法は、せん断応力-せん断ひずみの関係を表す破壊包絡線、内部摩擦角、フローファンクション、流動度などを含む広範囲なパラメータが得られるとされており、更に本法では実験上のパラメータをより正確に制御できるので、流動特性を圧密荷重、時間、その他の環境条件の関数として測定することもできる。しかし、[参考情報]における3種の測定法(円筒型せん断セル法、環状型せん断セル法、平板型せん断セル法)の記述については、いずれも測定に影響を及ぼす因子や注意点が簡潔に述べられているのみであり、具体的な測定法や条件についてはほとんど触れられていない。更に、せん断セル法による粉体の流動性評価法はこれまでに種々提案されている²⁻⁴⁾が、文献中にみられる大多数の例ではすべて自作の装置を用いての測定結果であり、国内で市販されている装置はごく少数である。

そこで、著者らはこれらの市販装置のうち1機種を用い、流動性を変化させた7種類の混合粉体を試料として、流動性評価におけるせん断セル法の有用性について検討した。

実験方法

1. 測定原理

1) 引張試験

水平引張2分割式粉体層付着測定器(後述)を用いて、一定の垂直荷重のもとで圧縮成形された粉体層を、モーターにより水平方向に一定速度で引張り、粉体層を破断させた際の付着強度を引張破断強度(σ_T)として測定する。

* 神戸薬科大学製剤学研究室 神戸市東灘区本山北町4-19-1 (〒658-8558)

- 9) 稲葉敬三, 松本幹治: 粉体工学会誌, **34**, 490-498 (1997).
- 10) 山下憲一, 河田憲男: 粉体工学会誌, **34**, 528-535 (1997).
- 11) 早川 修, 椿 淳一郎: 粉体工学会誌, **35**, 866-875 (1998).
- 12) 木下 健: 粉体工学会誌, **45**, 104-109 (2008).
- 13) 芦澤一英, 外岡弘道, 板井 茂, 寺田勝英, 平野隆義, 伊藤裕二, 堀内幸生, 奥田秀毅, 清水直樹, 田村文造: 医薬品研究, **27**(2), 68-76(1996).
- 14) Kibbe A. H. Ed., "Handbook of Pharmaceutical Excipients 3rd Ed.", Pharmaceutical Press, 2000, pp. 56, 555.
- 15) 早川 修, 中平謙司, 椿 淳一郎: 粉体工学会誌, **30**, 652-659 (1993).
- 16) 早川 修, 安田佳弘, 内藤牧男, 椿 淳一郎: 粉体工学会誌, **35**, 796-803 (1998).

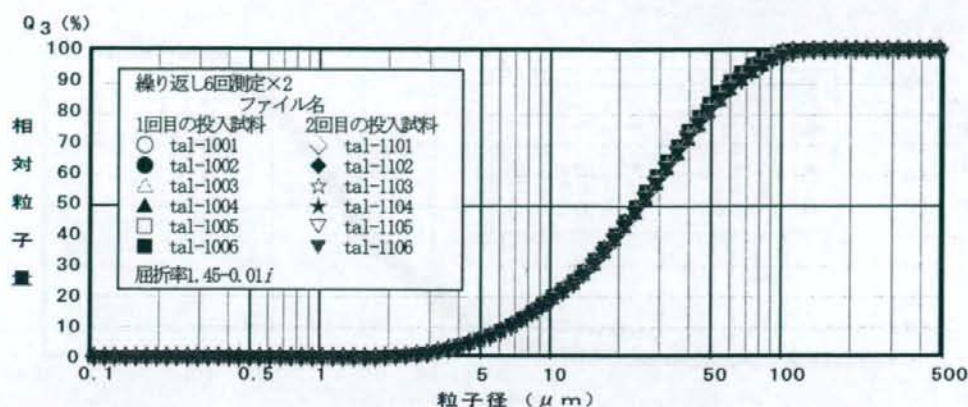


Fig. 13 粒子屈折率を1.50~0.01*i*に設定した時のタルクの粒子径分布 (繰返し6回測定×2)

正な数値と考えられる (Fig. 13)。

なお、沈降炭酸カルシウムについても同様のことがいえるが、JFCCの方法のみで完全に適正とみなされる粒子屈折率に到達することは困難である場合も多い。この方法は概略の適正值に到達するためには多くのケースで極めて有効であるが、最終の微調整部分では物質的な影響なども考慮して、測定の再現性や繰返し測定における安定性などの視点から決定していく必要があると思われる。

6. まとめ

8種類の装置を用いて共通試料 (タルク及び沈降炭酸カルシウム) の粒子径分布測定を行った後、更にこれらのうちの1機種を用いて沈降炭酸カルシウムを対象として測定条件及び粒子屈折率が粒子径分布に及ぼす影響を検討した結果、以下の結論を得た。

1. いずれの試料についても、熟練者が測定すると機種間のばらつきは予想以上に小さく、今回得られた機種間のデータの差異は、これら装置の通常の使用状態で認められる許容範囲内であった。
2. 分散媒への粒子の溶解による粒子径分布曲線の経時変化が認められた。したがって、再現性の良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現象が起こらないような測定条件 (分散剤濃度、分散時間等) を十分に注意して設定しておく必要がある。
3. 測定中に試料の溶解現象が抑制されるような分散媒を用いた場合には、試料濃度は粒子径分布曲

線には有意な影響を与えなかった。

4. 粒子屈折率をJFCCの方法により最適化する場合、最終の微調整のためには、試料の物性や測定時の再現性、繰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。

謝 辞

本研究の一部は平成18年度厚生労働科学研究補助金 (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) による。ここに記して謝意を表します。また、本研究に際して測定にご協力いただきましたシスメックス(株)、(株)島津製作所、(株)セイシン企業、日機装(株)、(株)日本レーザー、(株)ニューメタル エンドケミカル コーポレーション、ベックマン・コールター(株)、(株)堀場製作所の各社に深謝いたします。

文 献

- 1) 松田芳久：医薬品研究，29(6)，486-494 (1998)。
- 2) 松田芳久，綿野 哲：医薬品研究，33(3)，231-238 (2002)。
- 3) 松田芳久：薬局，52，1567-1569 (2001)。
- 4) 山本恵司：医薬品研究，32(1)，23-26 (2001)。
- 5) 松田芳久：医薬品研究，30(11)，559-562 (1999)。
- 6) 稲葉敬三，松本幹治：粉体工学会誌，32，722-729 (1995)。
- 7) 木下 健：粉体工学会誌，37，354-361 (2000)。
- 8) 木下 健：PHARM TECH JAPAN，19，1377-1388 (2003)。

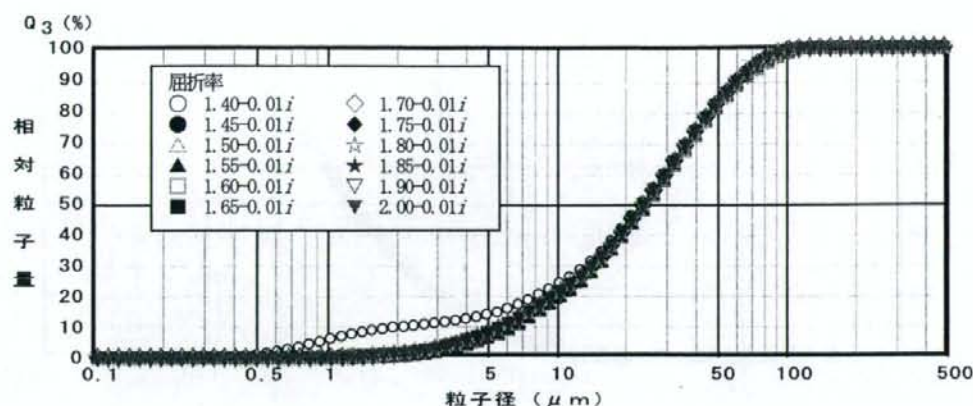


Fig. 11 タルクの粒子径分布に及ぼす粒子屈折率の影響

よれば、この中で最適粒子屈折率パラメータは10%粒子径が最大となる1.45-0.01*i*ということになる。Fig. 12には屈折率を1.45-0.01*i*に設定し、測定の繰り返し測定と再現性測定を行った結果を、Fig. 13には屈折率を1.50-0.01*i*に設定し、測定の繰り返し測定と再現性測定を行った結果を示す。

ここで、繰り返し測定とは、一度測定部に投入した試料について、測定系内を循環させたまま複数回の測定を行うことで、測定系内での試料懸濁液の経時変化を調べるためのものである。通常、繰り返し測定の結果の安定度を、分散媒と分散剤の組合せの測定対象試料に対する適正度の一つの評価基準としている。また再現性測定とは、一度測定した試料懸濁液を測定系内より排出し、系内を洗浄した後、新

たに試料懸濁液を投入して測定を行うことである。その結果によって、サンプリングの手法や試料調製方法の適正度を評価できる。

更に、屈折率パラメータとして適正でない数値が選択されている状況では、繰り返しや再現性測定の中での、わずかなデータの変動が必要以上に強調された結果として、本来存在すべきでない分布量（ゴーストピーク）が、分布曲線状に現われたり消えたりすることがある。

Fig. 12では、繰り返しと再現性測定した結果の中で、1μm近辺にゴーストピークが存在しているものがある。これは上で述べたように、屈折率が不適正であるために生じているものと考えられるので、このピークが現われない1.50-0.01*i*の方がより適

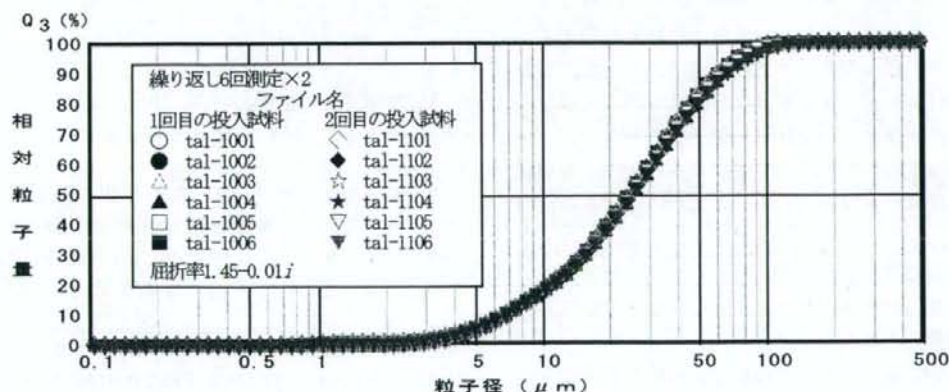
Fig. 12 粒子屈折率を1.45-0.01*i*に設定した時のタルクの粒子径分布（繰り返し6回測定×2）

Fig. 9に示す。ただし、ここでは虚数部を $0.01i$ に固定している。なお、粒子径分布の再計算に使用したデータは、溶解の影響を少なくするために、Fig. 5で用いたものを採用している。JFCCの方法^{15,16)}によれば、この中での最適粒子屈折率パラメータは積算ふるい下10%粒子径が最大となる $1.75-0.10i$ ということになる。実際には、虚数部を0としたときの方が10%粒子径はより大きくなるが、一般的な傾向として虚数部が0の場合には、わずかな外乱による光強度分布の微小な差異でも大きく拡大されてしまうことがあるので、ここでは虚数部を $0.01i$ とした。なお、ここで述べた外乱とは、例えば試料注入量のブレによる試料濃度のわずかな変化であったり、分散処理のわずかな違いや溶解によるわずかな粒子径分布の変化などを指している。

Fig. 3に示した沈降炭酸カルシウムの溶解に伴う粒子径分布の変化のデータについて、粒子屈折率パラメータを $1.75-0.01i$ に変更して再計算した(Fig. 10)。この結果、粒子屈折率を変更することによって粒子径分布の数値そのものは変化したものの、分布曲線のうち微粒子領域の積算分布率が徐々に減少していく傾向に変化はなく、同様の現象を示す光強度分布との整合性も保持されている。すなわち、屈折率の変更によるデータ解析上の致命的な問題は起こっていないといえる。

5.2 タルク

タルクについて、粒子屈折率パラメータを種々変化した場合の粒子径分布の計算結果をFig. 11に示す。ただし、ここでは沈降炭酸カルシウムと同様に虚数部を $0.01i$ に固定している。JFCCの方法に

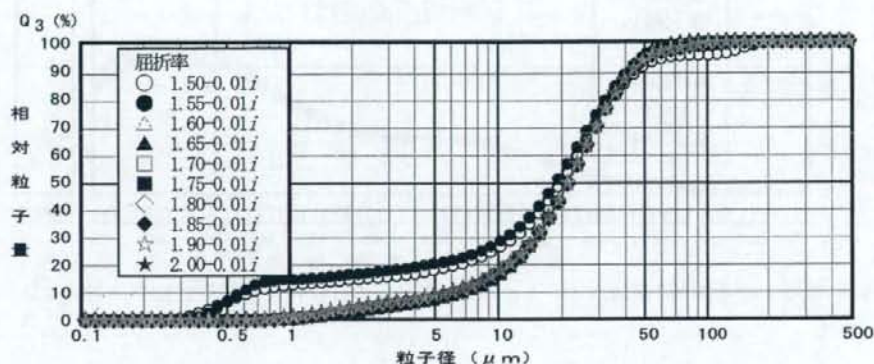


Fig. 9 沈降炭酸カルシウムの粒子径分布に及ぼす粒子屈折率の影響

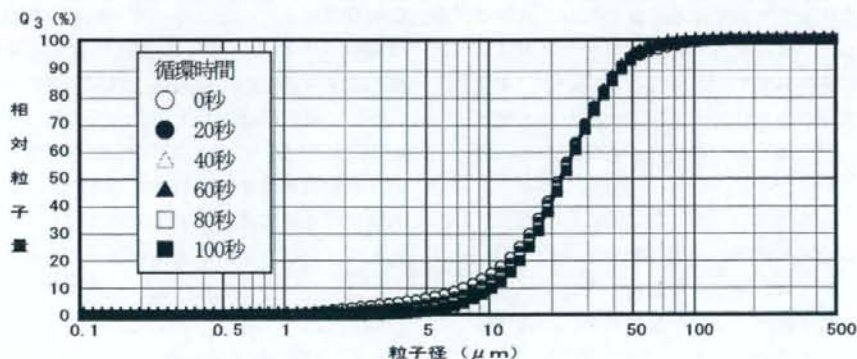


Fig. 10 粒子屈折率を $1.75-0.10i$ に設定した時の沈降炭酸カルシウムの粒子径分布の経時変化

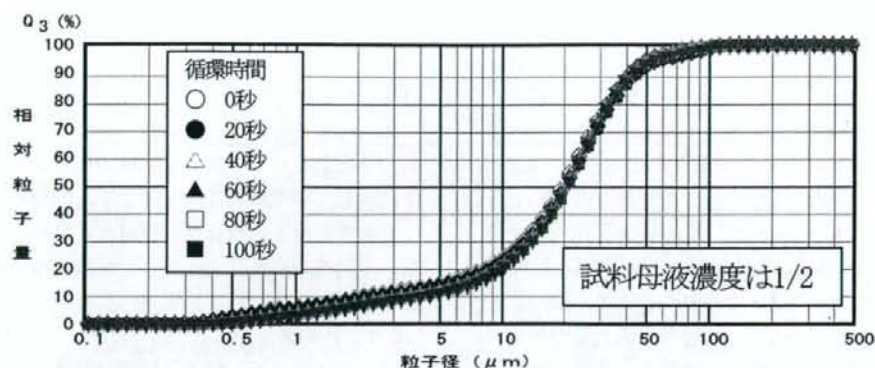


Fig. 7 蒸留水中での沈降炭酸カルシウムの粒子径分布の経時変化（試料濃度を半量に減量した場合）

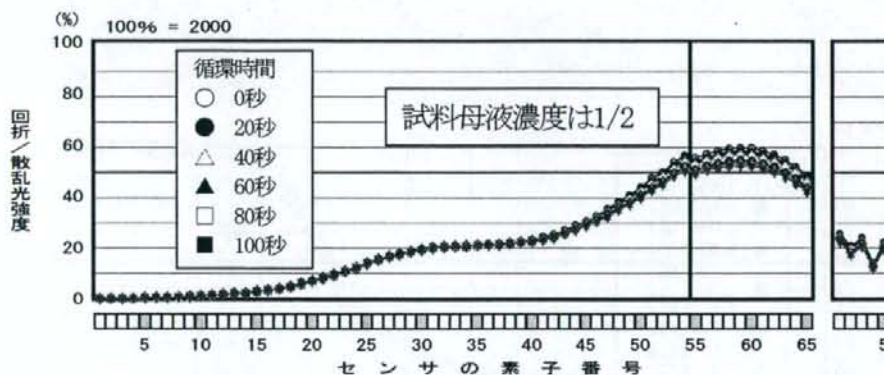


Fig. 8 蒸留水中での沈降炭酸カルシウムの光強度分布の経時変化（試料濃度を半量に減量した場合）

5の結果も Fig. 7の結果もほぼ同様となっていた。以上の結果から、測定時の分散液として0.2 wt%ヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液の代わりに蒸留水を用いた場合には、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分かる。すなわち、前処理時のヘキサメタリン酸ナトリウム濃度と試料濃度の間には、ある程度の許容範囲があるといえる。

5. 適正な粒子屈折率の選択に関する検討

レーザー回折・散乱法は、粉体粒子群にレーザー光を照射し、粒子群によって散乱された光の角度に対する強度分布を計測し、これが粒子径分布によって変化することを利用して粒子径分布を測定する方法である。しかし、散乱光の強度分布に影響を与え

るパラメータは粒子径だけではなく、もう一つのパラメータとして周囲の媒体に対する粒子の相対屈折率が存在する。これはレーザー回折・散乱法の基礎理論の一つである Mie の散乱理論式の中に屈折率がパラメータとして組み込まれていることによる。しかし、現実問題としては、粒子の屈折率は不明であることが多く、更に Mie の散乱理論中で取り扱われる屈折率は複素屈折率であるため、この点からも適正な屈折率値を探索するのは容易ではない。けれども、適正な屈折率値を探索するための経験的なものはいくつか知られており、その代表的なものとして JFCC の方法^{15,16)}がある。

5.1 沈降炭酸カルシウム

沈降炭酸カルシウムについて、屈折率パラメータを種々変更した場合の粒子径分布の計算結果を

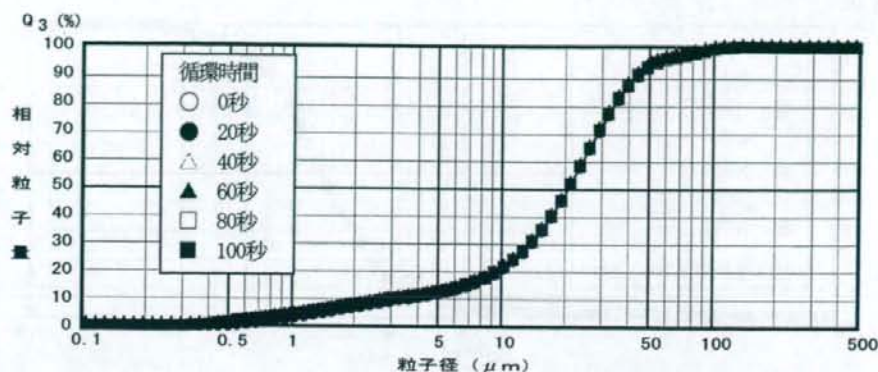


Fig. 5 蒸留水中での沈降炭酸カルシウムの粒子径分布の経時変化

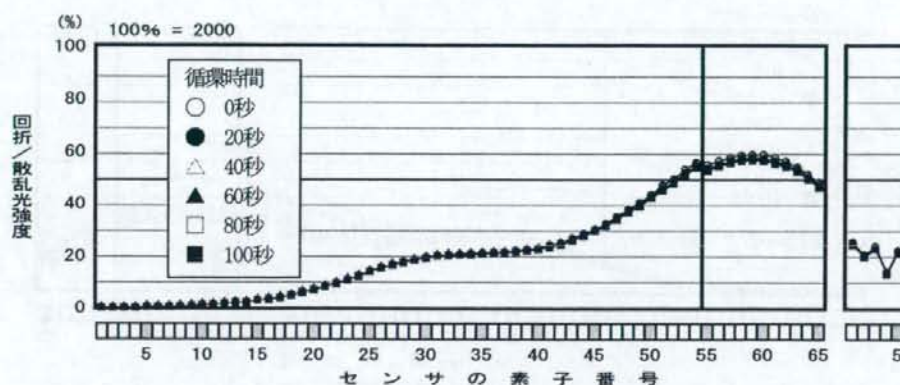


Fig. 6 蒸留水中での沈降炭酸カルシウムの光強度分布の経時変化

下し、このために粒子径分布の経時変化がほぼ完全に抑制されたためであると考えられる。すなわち、0.2 wt%ヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液は弱アルカリ性 (pH 7.25) であったので、沈降炭酸カルシウムの若干の溶解がみられたのに対して、蒸留水 (pH 7.0) を用いた場合には液性が酸性側へシフトすることによって溶解度が低下したものと考えられる。したがって、分散媒に対する試料の溶解を防止して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ることが有効であると考えられる。

4. 前処理時の試料濃度の影響

実験項における試料の前処理法 2. 3) の①において、沈降炭酸カルシウム量を 0.5 g (試料濃度と

して 1/2) とし、他の手順は全く同じにして試料分散液を調製した。この液を用いて、その他の操作手順は全く同じにして粒子径分布を測定した。ただし、装置内における試料分散液注入時の初期濃度をそろえるために、注入量は 8 mL とした。Fig. 5 の結果と併せて Fig. 7 に粒子径分布の経時変化を、また Fig. 8 に粒子の光強度分布の経時変化を示す。Fig. 5 と同様に、0.2 wt%ヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液を分散液とした場合のような、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なかったが、それでも若干の変化は認められた。これは Fig. 5 の場合と対比して考えると、分散剤濃度が 2 倍になっていたことが主な原因と考えられる。ただし、6 回目 (試料分散液注入 2 分 30 秒後) の測定結果は、Fig.