

粒子設計，特に乾式処理について

Particle Design, on Dry Process

井上 義之

Yoshiyuki INOUE, Dr.

ホソカワミクロン(株) 大阪本社営業本部 営業統括部 営業部 営業支援室
Sales Planning Sec., Sales Dept., Osaka Division, Hosokawa Micron Corporation

1. はじめに

近年，製品競争力強化のため，粒子に機能性を持たせる（ワックスコーティングによる溶出速度の制御など），球形化処理あるいはナノ粒子が凝集する問題を解消するため，粒子を（主として）マイクロメートルサイズの粒子上に分散・固定化することが望まれている。これを実現するために，粒子設計と呼ばれる単位操作を用いることがある。実際に粒子設計技術が利用されている系として，以下のような事例が挙げられる。

- ・粒子の流動性や充填性を向上（食品，医薬品，トナー，電池材料など）
- ・熱的・機械的強度・電気特性を改善（二次電池材料，プラスチック用フィラーなどによる改善など）
- ・溶解性の向上（医薬品など）
- ・溶出速度を制御（医薬品など）
- ・化学反応速度を向上（燃料電池など）
- ・化学反応速度を抑制（水酸化反応の防止など）
- ・粒子1個ずつに複数種類の粒子の持つ機能を持たせる（サーメット，電子材料など）

さて，粒子設計という用語は1984年，製剤と粒子設計シンポジウムの中から使われるようになったと言われている¹⁾。その意味するところは，「粉体の化学的性質を変えることなく，粉体の性質を望ましい性質に改変したり，新しい粉体物性を創製すること」である。すなわち，粒子の物理的な性質（粒径，形状，存

在状態＝分散⇔凝集など）を制御することにより，新たな機能を引き出すことである。したがって広義には粉碎や分級，造粒といった単位操作もこの定義にあてはまる。しかし一般にこの用語は，従来の単位操作には当てはまりにくい単位操作（球形化など）や，従来の単位操作では対応できない，または困難な対象物，すなわちナノ粒子を含む微粒子を上記のような目的で処理する単位操作を呼ぶ際に使われることが多い。

2. 乾式粒子設計技術の特長

粒子設計技術の中でも，乾式処理法は最近特に注目を浴びている。これにはいくつかの理由が挙げられる。

- 1) 乾式処理であるため，溶液によって変化・変質してしまうような材料でも処理可能である。
- 2) 廃液の処理が不要または極めて少ない。
- 3) 残留溶媒が無いため，後工程または使用中に残留溶媒が品質に影響を及ぼすことがない。
- 4) 製品として乾燥粒子が必要な場合，乾燥コストが不要であるため，消費エネルギー的にもCO₂排出量低減についても有効である。

1) については，溶剤が水系である場合に問題になることが多い。例えば粒子が溶解してしまう，水と反応し水酸化物になってしまうなどの問題が挙げられる。この場合は有機溶剤を使用することもあるが，溶剤の使用には問題が多い。例えばISO14000シリーズへ対応するためには有機溶剤の使用量や処理等が大きな問題となるが，乾式処理ではそれを考える必要性が

ほとんど無い。また、溶媒として有機溶剤を用いる場合は防爆設備が必要となることが多く、初期コスト、ランニングコスト及び安全性に関するコストが高くなってしまいう問題があるが、乾式処理ではこのような問題がほとんど無い。

2) については、溶液中での吸着や反応を用いる系とは異なり、溶媒を使用しないため廃液が無い。清掃時に装置の洗浄液が廃液となるが、その量は湿式工程で用いる溶媒量に比べれば微々たる物である。

3) については特に医薬品などで問題になることが知られている。例えば残留溶媒は人体に悪影響を及ぼすことがある、保管中に残留溶媒により化学的に変質してしまう、あるいは凝固してしまうといった問題が発生することがある。乾式処理では粒子設計処理において溶液を使用しないため、このような問題が生じない。

4) については乾燥コストには多くの電力あるいは燃焼剤が必要となることが多く、乾式処理にコスト面で軍配が上がる。

3. ホソカワミクロンの乾式粒子設計装置

当社が開発、販売している乾式粒子設計が可能な装置として、以下の5種類があげられる。精密混合：サイクロミックス (図1) 精密混合・複合化・コーティング：メカノフュージョン (図2)、ノビルタ (図3)、ナノキュラ (図4) 球形化：メカノフュージョン、ファカルティ (図5) (微粉カットを含む)

これらの最大機においては数百 kg を一度に処理す



図2 メカノフュージョン AMS-Lab



図3 ノビルタ NOB-300



図1 サイクロミックス CLX-5



図4 ナノキュラ NC-LAB-P

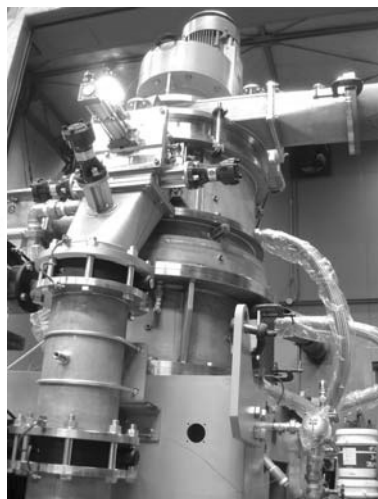


図5 ファカルティ F-600

ることも可能である。また少量用途としては、メカノフュージョン、ナノキュラでは100mlから（メカノフュージョンではオプションにより40～50mlが可能）、ノビルタでは20～40ml程度（負荷状態により変動）で処理が可能である。このように、卓上レベルから大型生産機まで、様々なスケールでの装置を販売しているため、幅広いニーズに対応することが可能である。

3.1 各装置の概略

サイクロミックスは衝撃混合とせん断混合を組み合わせることによって、優れた性能を実現した混合機である（最近の構造変更と、その詳細については文献2を参照）。乾式処理だけでなくスラリーやペーストの混合、液添混合、攪拌造粒などを行うことも可能な装置である。

メカノフュージョン、ノビルタ、ナノキュラは精密混合の究極の形として、微粒子をそれより大きなサイズの粒子上に分散、固定化する装置である。すなわち処理された粒子を一粒サンプリングすると、その一粒に母粒子と子粒子が両方とも含まれる状態になっている。一般的にはナノ粒子を核となる母粒子（粒子サイズは通常100 μm 程度～サブミクロン）上に固定化する目的で使用されることが多い。

また、メカノフュージョンやナノキュラは粒子に力を作用させる部分の構造上、粒子を球形化させることも可能である。一方、ファカルティは上記のいずれの装置とも異なり、粒子に機械的なエネルギーを与えつつ微粉を高性能分級機により機外へと除去することにより、粒子の球形化と、かさ密度を高くする（重質に

する）装置である。

4. 適用例

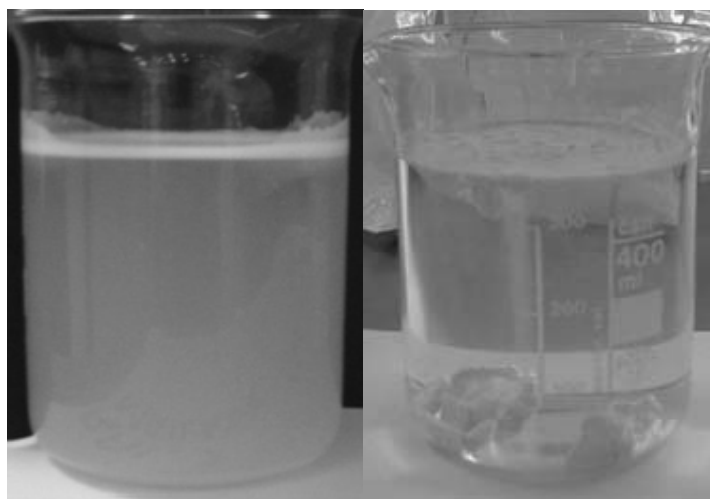
4.1 サイクロミックスによる精密混合

文献2で述べたように、本装置では複合化（トナー粒子へナノサイズシリカを外添）も可能であるが、ここでは強力なせん断力と、きめ細かな温度制御により可能となった消火剤（リン酸アンモニウム）への粉体混合と油分のコーティング例を紹介する。なお、このコーティングにより長期保管時の水分による凝集・固化の問題を改善することができている。本装置で低速混合しつつ100 $^{\circ}\text{C}$ まで昇温後、凝集塊の発生を防ぐために高速で混合しながら液添を行い、コーティングを実現する。処理前の粉体と処理後の粉体を水中に分散させると、処理前の粉体は分散するが、処理後の粉体は分散しない（図6）。なお1000L処理できる装置においても、この全工程にかかる時間は30分程度である。

4.2 乾式粒子複合化装置による精密混合・複合化・コーティング

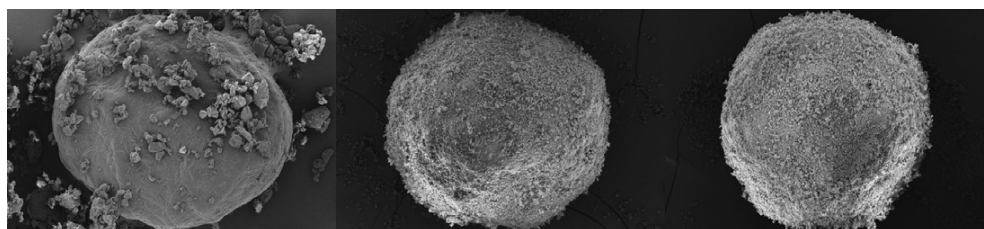
例えばコバルト酸リチウム粒子へのカーボンブラックの分散固定化、固体酸化物形燃料電池の電極材料の複合化（NiO-YSZ）、低温合成（ La_2O_3 、 SrCO_3 及び Mn_3O_4 からの $\text{La}(\text{Sr})\text{MnO}_3$ の合成）、トナーへのシリカの外添については、福井によってレビュー³⁾されている。ここでは他の材料系として医薬品への適用例を紹介する。

装置としてノビルタを用い、難溶性薬物であるニフェジピン微粒子（和光純薬、 $D_{50}=21\mu\text{m}$ 、水への溶解度5～6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $\text{pH}4\sim 13$ ）をキャリア粒子（旭化成製、セルフィアCP-203、 $D_{50}=285\mu\text{m}$ ）に複合化（重量比8：92）することを試みた。処理の時間は5分、60分（共に負荷動力1kW）とした。処理により粉立ちも抑えられ、流動性も向上した。粒子の状態を確認するため、粒子のSEM観察を行った結果を図7に示す。単純混合品ではキャリア粒子と薬物の凝集粒子が存在しているだけであるが、ノビルタ処理品では薬物が一部粉碎されながら、キャリア粒子表面に複合化している様子が観察できる。これらの粒子の溶出試験結果を図8に示すが、本結果は東邦大学薬物学教室の米持准教授の御好意により、日本薬局方溶出試験法第3法に則って測定していただいたものである。複合化粒



(a) 処理前 (b) 処理後

図6 水への分散状態



(a) 単純混合 (b) 5分処理 (c) 60分処理

図7 薬物のセルロースキャリア粒子への複合化

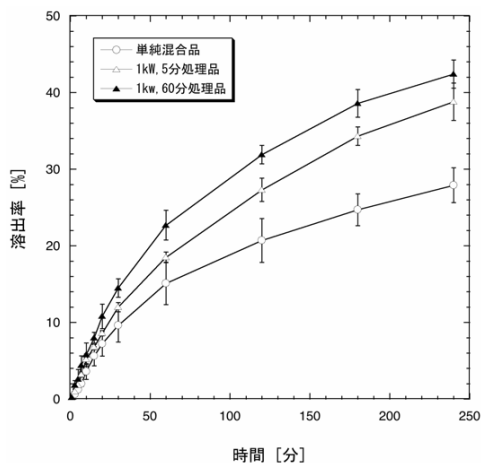


図8 溶出速度

子からの薬物の溶出速度は、単純混合品よりも10ポイント程度上昇している。また、SEM 観察では顕著な差が見られなかった5分処理品と60分処理品であるが、長時間処理のほうが約5ポイント程度ながら溶解度（最終時点における溶出率。今回の系ではまだ平衡

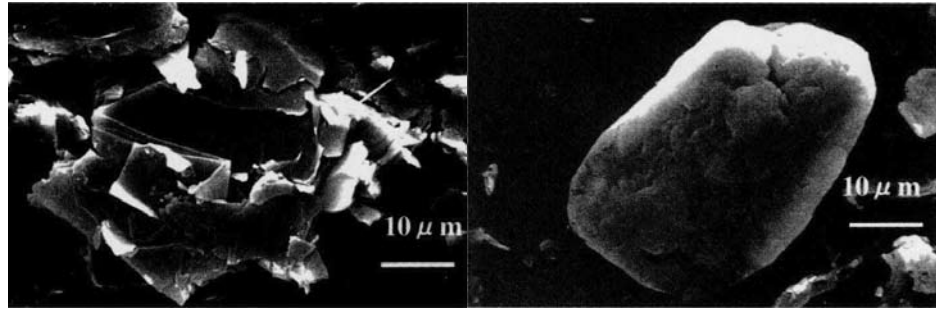
には到達していないため参考値）が上昇しており、かつ溶出速度も向上している。

4.3 メカノフュージョン、ファカルティによる球形化の例

ファカルティによる微粉カットと球形化の例は参考文献⁵⁾に記載されている。そこで本報ではメカノフュージョンを用いた場合の球形化について紹介する。メカノフュージョンでは、せん断力等により粒子の凸部がつぶされる効果、及び摩砕と再付着により面取りしたような状態の粒子が得られる。黒鉛を処理した場合の結果を図9に示す。このように粒子表面が折り畳まれたように平滑化されている様子が観察できる。

5. まとめ

本報では近年注目を浴びている、単位操作の一つである粒子設計技術の中から、特に乾式処理についての概略を説明した。本技術はエンドユーザのニーズ、環境問題対策への関心の高まりとその経済的な影響を緩



(a) 処理前

(b) 処理後

図9 黒鉛の球形化処理

和するために乾式粒子設計はますます広がっていくものと期待している。また、これらの装置は単独で用いられるだけでなく、処理すべき粒子を作るための粉碎や分級、原料や製品粒子の輸送や充填計量、物性評価など前後工程が必要になる場合も多い。当社ではこれらの粉体技術全般を取り扱っているため、粒子設計技術を含めた粉体プロセスのトータルコーディネートを行うことも可能である。なお、ここで紹介した装置はテスト等も可能であるため、当社までご相談いただければ幸いである。

参考文献

- 1) 粒子設計工学, 粉体工学会編, 産業図書 (1999).
- 2) 井上 義之, 大石 鮎太: 粉碎, 52, 60 (2008).
- 3) 福井 武久: 粉碎, 50, 52 (2006).
- 4) 医薬品製剤化方略と新技術, 竹内 洋文 編, シーエムシー出版, 271 (2007).

- 5) 粉体システムカンパニー: 粉碎, 48, 80 (2004).

Captions

- Fig. 1 Cyclomix CLX-5
- Fig. 2 Mechanofusion system AMS-Lab
- Fig. 3 Nobilta NOB-300
- Fig. 4 Nanocular NC-Lab-P
- Fig. 5 Faculty F-600
- Fig. 6 Dispesibility into water
(a) Pre-treatment (b) Post-treatment
- Fig. 7 Composing the drug onto cellulose carrier particle
(a) Physical mixing (b) 5min treated (c) 60min treated
- Fig. 8 Comparison on dissolution rate
- Fig. 9 Spheronization of graphite
(a) Pre-treatment (b) Post-treatment