

機能性複合粒子の設計と微粒子プロセッシング Design of Tailored Composite Fine Particles and Its Processing

綿野 哲
Satoru WATANO

大阪府立大学大学院工学研究科 物質・化学系専攻 教授
Professor, Department of Chemical Engineering, Osaka Prefecture University, Japan

Abstract

Tailored composite materials have attracted much attention recently. Most of the cases, starting particulate materials produced by polymerization reaction or crystallization are processed via milling, dispersion, mixing, granulation and surface modification to create novel tailored composite materials. However, sizes of the materials have become much smaller, leading to increase difficulty in the handling. Also, method of the design has not been well established yet, although the novel composite material require complicated and high level of processing.

In this presentation, a novel design and handling method of fine particulate materials which have been developed by us will be discussed. Also, design of the equipment and the process by using computer simulations will also be introduced.

1. はじめに

身の回りの日用品から高度な先端技術を支える機能性複合材料に至るまで、ほとんどの場合、その原材料、中間体、最終製品に粉体材料が使用されている。したがって、この粉体材料をいかに効率良くハンドリングするかが最終製品の品質を左右すると言っても過言ではない。

近年、重合反応や晶析などの操作によって製造した粉粒体状の原材料を出発原料とし、それらを粉砕、分散、混合、造粒、表面改質などの操作によって新たな機能性複合材料を創製する試みが注目されている。しかしながら、取り扱う粉体材料が微細化される傾向にあり、そのハンドリングがますます困難になってきている。さらに、高性能な機能性の付与には複雑な粉体処理が必要であるにも関わらず、その設計手法が十分に確立されていないことから、新たな機能性複合材料の設計は容易ではないのが現状である。

これらの背景を鑑み、本講演では、微粒子の新たな設計およびハンドリング手法と、コンピュータ・シミュレーションを用いた装置設計手法に関して概説する。

2. 高遠心力場を利用した微粒子のハンドリング¹⁻⁶⁾

物質は、気体、液体、固体の三相から成り立っている（物質の三態）。連続相である気体および液体のハンドリングは比較的容易であるのに対し、不連続相である固体のハンドリングは困難な場合が多い。現在のところ、粉粒体（固体）を大量かつ効率良くハンドリングする技術は発展途上にあり、特に、ナノ、サブミクロンオーダーの微粒子ハンドリングは21世紀の基盤技術のひとつとなっている。

これまで、粉粒体を連続的にハンドリングできるプロセスとしては、移動層、気流層、流動層などが用い

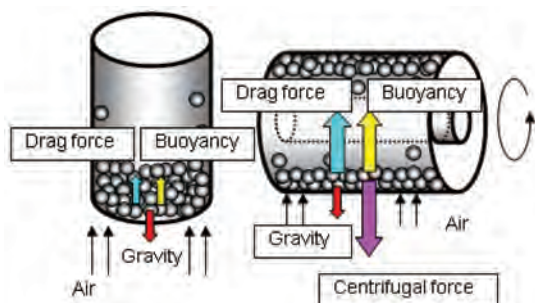


図1 流動化のメカニズム

Fig. 1 Mechanism of particle fluidization

られており、なかでも流動層は、(i) 固気接触効率が良好である、(ii) 滞留時間が長い、(iii) 混合・均一性に優れるなどの理由から、反応装置をはじめとして各種の粉粒体処理装置に利用されてきた¹⁾。しかしながら、Geldart²⁾のC領域に属する微小な付着性粒子は、粒子間の付着力が極めて強いので均一な流動化が困難であることから、微粒子のプロセッシングは事実上不可能であった。我々は、容器を回転させ、粒子に強い遠心力を作用させる回転式流動層を開発し、微粒子のハンドリングに使用することを試みた。

図1に回転式流動層と通常の流動層における粒子の流動メカニズムの違いを示す。通常の流動層では、粉体層の重力に対して流体からの抗力を作用させて流動層を形成させる。一方、回転式流動層では回転する横型あるいは縦型容器の中に充填された粉体層に容器の回転運動により生じる遠心力が作用し、この遠心力に釣り合うように流体の抗力が作用する。高い遠心力場(数十～百G程度)で流動層を形成させると、遠心力と流体抗力の大きさに比較して微粒子間の付着力が無視小となり、通常の流動層では不可能な微粒子(GeldartのC粒子)のハンドリングが可能となる。ここで、回転式流動層の特徴をまとめると以下のようなになる：1) 微粒子のハンドリングが可能、2) 遠心力の調節により操作条件を任意に設定できる、3) 回転する円筒状の容器を用いるので、システムのコンパクト化・大量処理が可能、4) 最小流動化開始速度付近での運転が可能となるので、気泡径が小さくなり、気泡による吹き抜けを低減し、高い固気接触効率を実現できる、5) 連続運転も可能である。

ここでは、回転式流動層の湿式微細造粒^{7, 8)}および微粒子コーティングへの適応例⁹⁻¹¹⁾を主に紹介するが、乾式法による表面改質や触媒反応など、広範囲な微粒子のハンドリング操作にも適用可能である。

2.1 微細造粒^{7, 8)}

粉体材料の微細化は、溶解性の改善や混合・分散性の改善など、その用途は多岐にわたっている。しかしながら、微細化によって粉体材料の流動性が低下し、また、付着・凝集性が著しく増加するなど、そのハンドリングが困難になる場合が多い。微細化によって得られる特長を生かした上で、良好なハンドリング性を維持することが重要であるが、現状では両者の両立は困難である。

我々は、微粒子の特性(粒子径、比表面積)をできるだけ維持した状態で流動性を改善することを、微粒子の凝集体を作る操作、すなわち、微細造粒によって実現することを試みた。まず、微粒子を単独でハンドリングするためには、微粒子間の強い凝集力に勝る強大な分離力が必要であることから、高遠心力場で粒子を流動化させる回転式流動層の適用を着想した。

試作した回転式流動層の概略を図2に示す。装置の内部には、円筒状の焼結金網(空気分散板、孔径 $20\mu\text{m}$)とその内側に粒子捕捉用のメタルフィルター(孔径 $40\mu\text{m}$)が取り付けられている。空気分散板とメタルフィルターの直径はそれぞれ 0.40m 、 0.14m であり、各々の高さはともに 0.10m である。メタルフィルターは固定され、流動化空気はメタルフィルターを通過して系外に排出される。

造粒時には、メタルフィルターに設置した二流体ノズルにより、空気分散板上で流動している粉体試料に結合液を噴霧する構造になっている。なお、実験中の

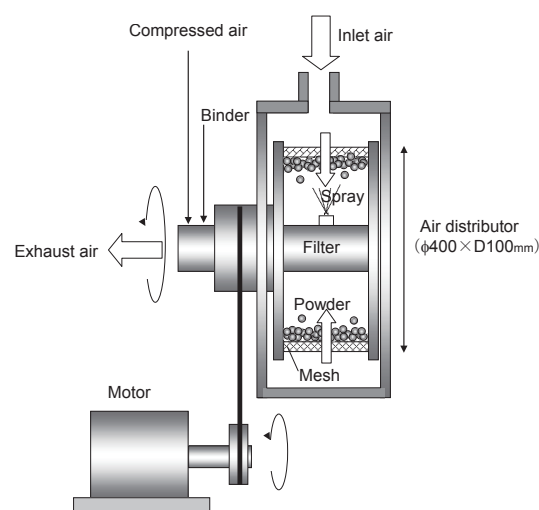


図2 回転式流動層の概略図

Fig. 2 Schematic diagram of rotating fluidized bed

空気温・湿度，粉体層の圧力損失などは，コンピュータで連続計測されている。

実験には，付着・凝集性が極めて強いコーンスターチ粒子（質量基準の幾何平均径： $15\mu\text{m}$ ，仕込み量： 0.66kg ）を用いた。また，結合液には，HPC-Lの5%水溶液を用いた。造粒時の運転条件は，流動化空気速度 0.596m/s ($u/u_{mf}=3.0$)，流動化空気温度 333K ，遠心力 25G ，および結合液添加速度 10g/min である。

図3に得られた造粒物の幾何平均径（質量基準） D_{50} と幾何標準偏差 σ_g の経時変化を示す。造粒時間の経過とともに，造粒物の幾何平均径はわずかではあるが増加する傾向を示した。これは，粒子間の凝集が進行しているためであると考えられる。一方，幾何標準偏差は，造粒初期でいったん増加した後，時間の経過とともに減少した（粒度分布はシャープになった）。粒度分布から見る限り，粗大粒子の発生は全く見られず，コーンスターチ粒子同士の規則的な凝集が進行しているものと推察される。なお，これからの結果は，

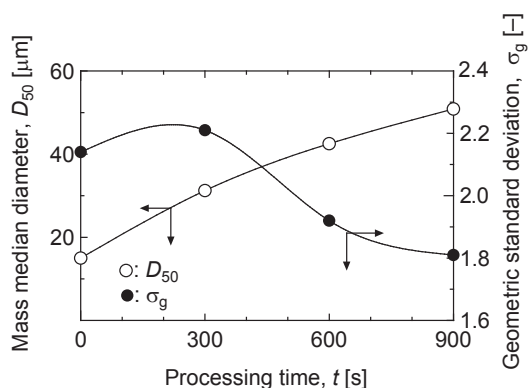


図3 粒度分布の経時変化

Fig. 3 Temporal change in granule size distribution

強い遠心力場における均一な流動に起因しているものと考えられる。

図4にガラス製漏斗からの造粒物の排出時間（流動性の指標）の経時変化を示す。造粒時間の増加とともに，粉体の排出時間 F_t は著しく減少し， $t=600\text{s}$ で $F_t=7$ 秒となった後は緩やかに減少する傾向を示した。安息角がほぼ0の流動性に優れた球形ガラスビーズの F_t が約5秒程度であることを勘案すると，付着性の強いコーンスターチ粒子の流動性が著しく向上していることが理解できる。

図5に造粒物のSEM写真を示す。造粒時間の経過とともに，造粒物が成長していることが確認できる。また，時間とともに造粒物の表面は滑らかになり，形状も球形に近づいていることがわかる。滑らかな表面と，球形に近い外形，さらに，造粒によって増加した密度などがコーンスターチの付着性の低減に寄与したものと考えられる。

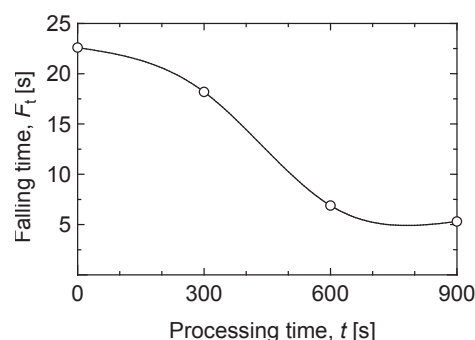


図4 粒子落下時間の経時変化

Fig. 4 Temporal change in granule falling time

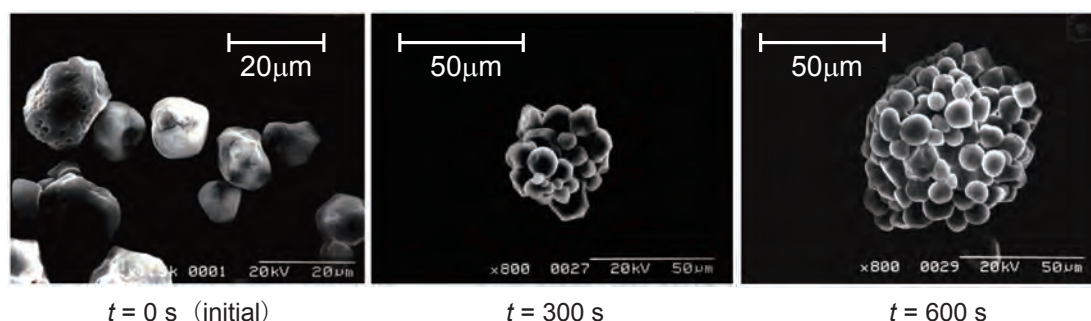


図5 調製した造粒物の電子顕微鏡写真

Fig. 5 SEM photographs of granules obtained

2.2 微粒子コーティング⁹⁻¹¹⁾

医薬品工業や食品、化粧品業界を中心として、微粒子の表面を機能性膜で被覆し新たな機能を付与する微粒子コーティングが注目されている。特に、医薬品工業では、50ミクロン以下の機能性微粒子に、薬物送達システムとしての期待が寄せられている。癌治療用粒子のみならず、高齢者・小児を対象とした経口除放射性製剤、口腔内速崩壊錠、粉末吸入製剤（DPI）や医薬微粉末の直接打錠など、ニーズは急速に増加している。ここでは、モデル薬物（水溶性色素）を含有するコーンスターチ粉末の表面に薬物の放出制御を目的とした機能性膜を形成させることを試みた。

図6および7に、調製したコーティング物の粒度分布と薬物放出挙動をそれぞれ示す。なお、図6には、凝集がなく膜厚の増加のみを考慮した理論的な粒子径増加の理論線も併記した。コーティング率が増加しても、粒子の平均径は理論線と良く合致し、粒子間の凝集がほぼ抑制されていることがわかる。また、薬物の

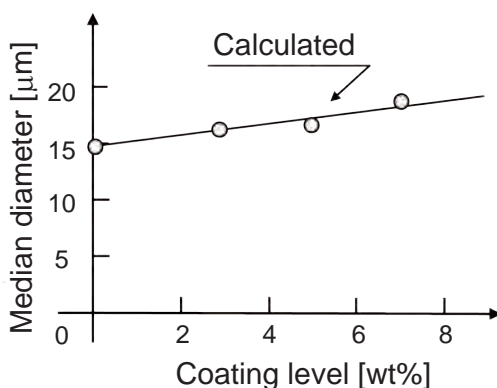


図6 コーティング物の粒子径とコーティング率の関係
Fig. 6 Median diameter as a function of coating levels

溶出速度も、コーティング率の増加に伴い抑制されている。特に、コーティング率が9 wt %の場合、600秒で約70 %の溶出率を示し、徐放性製剤としては十分な性能を示した。また、図8に示すSEM写真から、9 wt %のコーティングによって、連続的な徐放性被膜が形成されていることを確認した。

3. 超臨界二酸化炭素による微粒子製造¹²⁾

超臨界流体とは、気体と液体が共存できる限界の温度・圧力（臨界点）を超えた状態にあり、通常の気体・液体とは異なる特異的な性質を示す流体である。超臨界流体は、気体の拡散性と液体の溶解性を兼ね備え、また、わずかな圧力・温度変化によっても溶解度が著しく変化するため、効率の良い分離が可能である。特に、二酸化炭素は臨界点が低いため（31.1℃ / 7.38 MPa）容易に超臨界状態が得られ、また、取り扱いが容易で、環境への負荷も少ないことから、抽

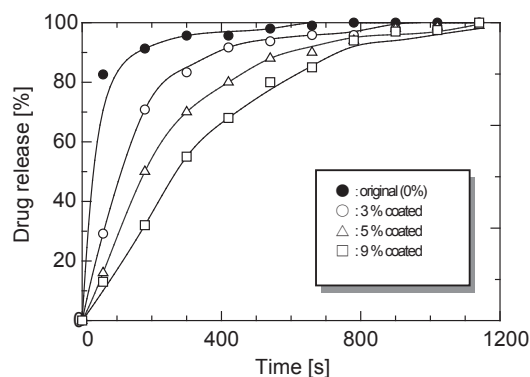
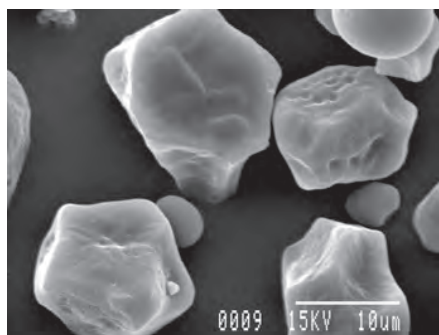


図7 薬物の溶出挙動
Fig. 7 Drug release profiles

(A) Initial



(B) 9% coating

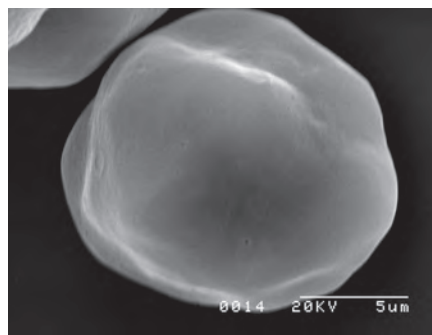


図8 コーンスターチ粒子の電子顕微鏡写真
Fig. 8 SEM photographs of cornstarch particles

出、化学合成、分離生成、濃縮などのプロセスで研究・開発が盛んに行われている。

医薬品工業ではこれまで、晶析後の残留溶媒除去や反応溶媒への適用以外に、微粒子生成やコーティングなどへの適応が検討されてきた。しかしながら、超臨界状態から大気へ開放する際の温度降下 (Joule-Thomson Effect) や、生成した微粒子の凝集を防止する具体的な方法などについては検討がなされておらず、実用面で多くの課題が残されている。

ここでは、超臨界二酸化炭素を用いた新たな医薬品原薬の粒子設計法 (微粒化、微粒子コーティングおよび微細造粒法) に関して紹介する。

図9に超臨界二酸化炭素を用いた粒子設計システムの概略を示す。本システムは、超臨界二酸化炭素の定量供給装置、攪拌容器 (反応槽)、三流体ノズル、噴流層、および回収容器から構成される。二酸化炭素はボンベから供給され、冷却器で冷却・液化された後、その流量を制御される。

加熱・加圧器において、所定の温度・圧力で超臨界状態に達した二酸化炭素は、攪拌容器内に連続供給される。ノズル先端部には、200℃の高温熱風を流入させ、超臨界二酸化炭素を大気へ開放させる際の温度降下を防ぐことができる。また、ノズル外部はヒーターにより加熱し、高温熱風の効果を高める工夫がなされている。さらに、ノズルより噴出された微粒子は、高温熱風が形成する高速旋回流により噴流層内を上昇し、この間に十分な乾燥を施されたのち、バグフィルターに回収される。なお、攪拌容器の内容積は770 mlであり、サブ〜ミクロンオーダーの微粒子を0.6 kg/h (14.4 kg/d) で定常生産することが可能である。

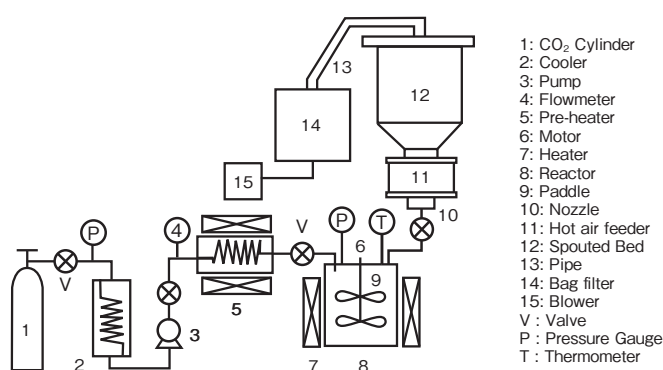


図9 実験装置の概略図

Fig. 9 Schematic diagram of experimental set-up

図10には鎮痛解熱剤として多用されるイブプロフェンの微粒化を行った結果を示す。圧力と温度を制御することにより薬物の微粒化が可能であり、イブプロフェン粒子の場合、最小で44 nmまで微粒化することに成功した。また、微粒化した薬物粒子を使用すると、その溶出特性が劇的に改善できることを確認した。

なお、我々は超臨界二酸化炭素を用いた微粒化に加え、ナノ粒子のコーティング、粉末吸入製剤に適した微粒子の凝集体^{13,14)}、ならびに、微粒子の表面改質などにも成功している。

4. 粉体プロセスの数値シミュレーション

近年、高度な機能性を有する複合材料の開発などを目的として、新しい粒子設計の概念と、それを実現するための高度な加工技術が要求されている。また、材料特性の高度化と同時に、材料開発のスピードアップも要求されている。しかしながら、従来の実験をベースにした研究開発のアプローチでは、すでに対応できない状況にきているのが現状である。このような背景のもと、効率的な粒子加工技術の開発や装置設計さらにはスケールアップ検討を可能とする手法として計算機を用いた数値シミュレーションが注目されている。ここでは、粉体プロセスの中で、幾つかの重要な単位操作に着目し、それぞれの単位操作における粒子挙動を数値計算により詳細に解析するとともに、それらの結果に基づく装置設計法などについて概説する。さらに、大規模数値計算による高速攪拌造粒プロセスのスケールアップ法についても言及する。

さて、これまで、粉体プロセスの数値シミュレーシ

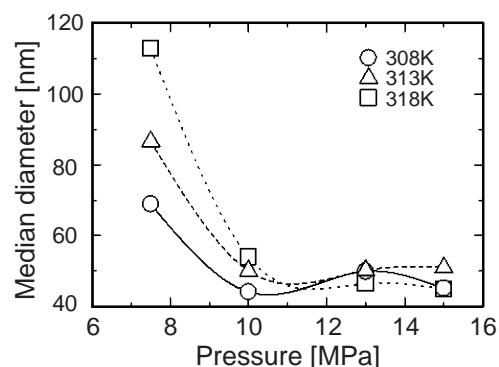


図10 イブプロフェン粒子の粒子径と圧力・温度の関係

Fig. 10 Median diameter of ibuprofen as a function of pressure and temperature

ョンとして、様々な手法が提案されてきた。古くには、モンテカルロ法による混合過程のシミュレーションや、ポピュレーションバランスを用いた造粒・コーティング操作における粒子成長シミュレーションなどが行われている。前者では、計算機で乱数を発生させ、粒子の位置を適宜交換することによって混合過程を解析するものであり、後者では、付着確率を用いて粒子の合一過程を解析するものである。いずれの手法も、粒子の運動挙動を直接解析するものではなかった。一方、1971年に英国のCundallとStrackにより提案された離散要素法（Discrete Element Method: DEM）は、粒子間の接触が支配的となる高濃度の粒子運動に対して、個々の粒子運動を全て計算し、粒子群全体の運動挙動を追跡することが可能である。また、数値流体力学（Computational Fluid Dynamics: CFD）は、流体の運動に関する方程式をコンピュータで解くことによって流れを観察する数値解析・シミュレーション手法であり、両者をカップリングしたDEM-CFDモデルは、粒子と流体が混在する複雑な系における粒子運動と流体の挙動を同時に解析可能である。したがって、現在、粉体プロセスの解析には、DEM-CFDモデルが主流となりつつある。近年、計算機の性能向上とともに、これらの数値計算も飛躍的に発展し、複雑な容器・羽根形状、異形粒子、大規模計算などが可能になってきた。

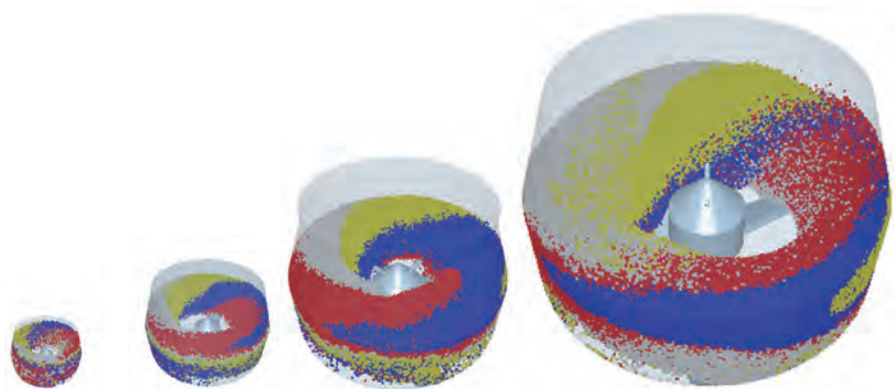
4.1 高速攪拌型混合機のスケールアップ^{15,16)}

高速攪拌型の混合機は粒子混合や湿式造粒などに多

用されている。消費電力やトルクの計測を基にしたモニタリング手法や解析に関しては、これまで多くの報告がある。しかし、容器内における粒子の運動挙動や、粒子に作用する応力などに関する数値解析はほとんど行われていない。ましてや、スケールアップに関する理論解析は皆無に等しい。我々は、容器スケールの異なる高速攪拌型混合機における粒子運動を3次元のDEMで解析し、そのスケールアップ特性を解析した（図11）。数値解析の結果、積算粒子衝突エネルギーを一定にすることで、高速攪拌型混合機のスケールアップが可能であることを見出した。また、大きさの異なる容器を用いて、乳糖およびコーンスターチから成る賦形剤処方湿式造粒したところ、容器スケールが異なっても同じ粒度分布や圧壊強度を有する造粒物を製造できることを明らかにした。

4.2 衝撃式粉砕機の数値解析と装置設計^{17,18)}

粉体プロセスでは、原料粉体の粒度調整や溶解性の改善などを目的として粉砕プロセスが多用されている。しかしながら、粉砕機内における粒子挙動や粉砕のメカニズムなどについては未だ十分に解析されていない。我々は、粒子濃度が希薄な乾式粉砕機内における粒子運動挙動をCFD-DPM（Discrete Phase Model）を用いて数値解析した（図12）。ここで、CFD-DPMとは、粒子同士の衝突を考慮せず粒子を質点として取り扱う手法である。数値計算の結果、粒子が破壊されるのは、粒子・ハンマー間の衝突ではなく、粒子とライニング（外周容器）間での衝突が支配的であること



Vessel size	20	100	260	1120
Number of particles	13,078	65,391	171,485	730,417

図11 高速攪拌機のスケールアップ
Fig. 11 Scale-up of high shear mixer

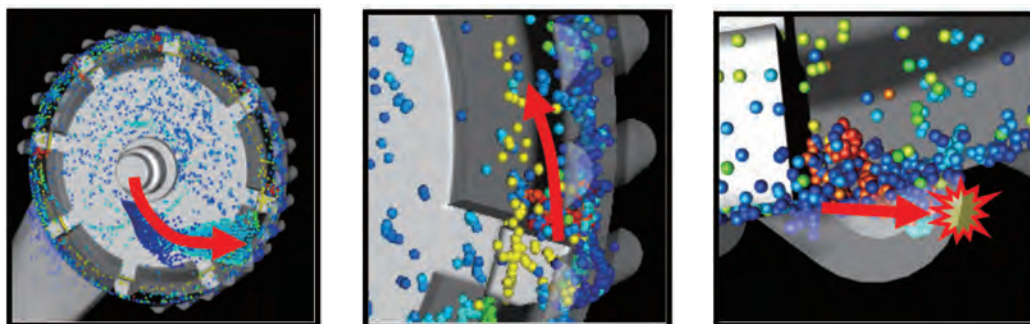


図 12 衝撃式粉砕機の粉砕メカニズム

Fig. 12 Particle grinding mechanism in dry impact milling process

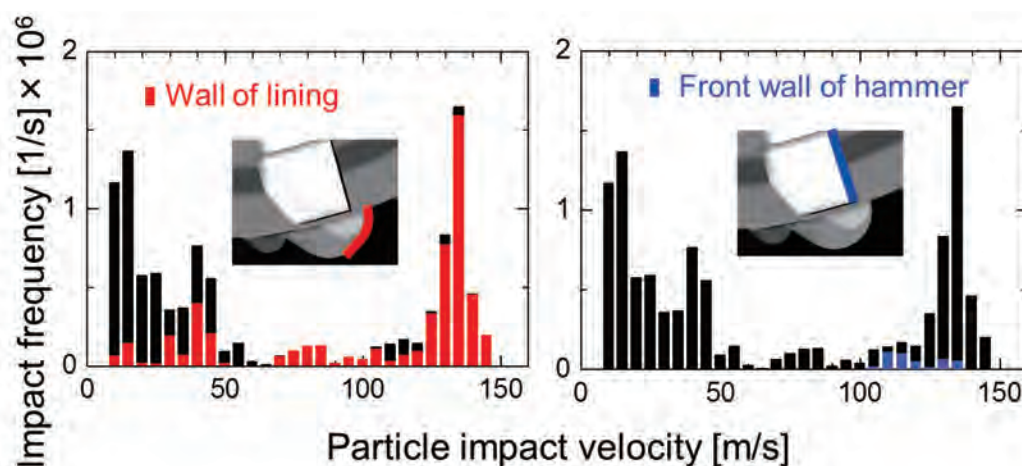


図 13 衝撃式粉砕機における粒子衝突挙動

Fig. 13 Particle impact behavior in dry impact milling process

を見出した (図 13)。このメカニズムに基づき、粉砕機の装置設計を行ったところ、粉砕効率を増加させることに成功した。

5. まとめ

本稿では、我々の研究室で開発した微粒子の新たな

設計法とハンドリングの手法、およびコンピュータ・シミュレーションを用いた装置設計手法に関して紹介した。今後も、科学技術の発展にともない、ますます高度な機能性材料が要求されることが容易に予想される。さらに高度な装置設計と解析手法の確立を目指す所存である。

参考文献

- 1) 流動層ハンドブック：日本粉体工業技術協会編，培風館（1999）。
- 2) D. Geldart: *Powder Technology*, 7, 285 (1973).
- 3) J. Quevedo, R. Pfeffer, Y. Shen, R. Dave, H. Nakamura and S. Watano: "Fluidization of Nanoagglomerates in a Rotating Fluidized Bed" *AIChE Journal*, 52, 2401-2412 (2006).
- 4) H. Nakamura and S. Watano: "Numerical Modeling of Particle Fluidization Behavior in a Rotating Fluidized Bed", *Powder Technology*, 171, 106-117 (2007).
- 5) H. Nakamura, S. Watano: "Fundamental Particle Fluidization Behavior and Handling of Nano-Particles in a rotating fluidized bed", *Powder*

- Technology*, **183** (3), 324-332 (2008).
- 6) H. Nakamura, T. Iwasaki, S. Watano: "Experimental Analysis of Bubble Velocity in a Rotating Fluidized Bed", *Chem. Eng. Process*, **48**, 178-186 (2009).
 - 7) S. Watano, Y. Imada, K. Hamada, Y. Wakamatsu, Y. Tanabe, R. N. Dave and R. Pfeffer: "Microgranulation of Fine Powders by a Novel Rotating Fluidized Bed Granulator", *Powder Technology*, **131**, 250-255 (2003).
 - 8) S. Watano, T. Tokuda and H. Nakamura: "Wet Granulation of Nano-Particles in a Rotating Fluidized Bed", *Studies in Surface Science and Catalysis*, **159**, 485-488 (2006).
 - 9) S. Watano, H. Nakamura, K. Hamada, Y. Wakamatsu, Y. Tanabe, R.N. Dave and R. Pfeffer: "Fine Particle Coating by a Novel Rotating Fluidized Bed Coater", *Powder Technology*, **141** (3), 172-176 (2004).
 - 10) S. Watano, H. Nakamura, Y. Tanabe, D. Iwamoto, K. Hamada: "Wet Coating onto Fine Cohesive Pharmaceutical Powders by an Innovative Rotating Fluidized Bed", *Powder Handling and Processing*, **15** (6), 390-394 (2004).
 - 11) H. Nakamura, T. Iwasaki and S. Watano: "Numerical Simulation of Film Coating Process in a Novel Rotating Fluidized Bed" *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **54**, 839-846 (2006).
 - 12) S. Watano: "Design of nano-drug by a novel supercritical fluid processing", Proc. The Fourth Asian Particle Technology Symposium (APT2009), Manuscript # APT2009/188, New Delhi, India (2009).
 - 13) 有枝悠樹, 岩崎智宏, 綿野 哲, 岩本大輔, 濱田憲二: "新規な超臨界凍結造粒法による粉末吸入製剤の設計", 粉体工学会誌, **43**, 434-439 (2006).
 - 14) 坂本 陽平, 仲村 英也, 綿野 哲: "改良型超臨界凍結造粒法の開発と粉末吸入製剤への応用", 粉体工学会誌, **52**, 330-336 (2015).
 - 15) H. Nakamura, H. Fujii, and S. Watano: "Scale-Up of High Shear Mixer-Granulator based on Discrete Element Analysis" *Powder Technology*, **236** 149-156 (2013).
 - 16) H. Nakamura, Y. Miyazaki, Y. Sato, T. Iwasaki, S. Watano: "Numerical Analysis of Similarities of Particle Behavior in High Shear Mixer Granulators with Different Vessel Sizes", *Advanced Powder Technology*, **20**, 493-501 (2009).
 - 17) H. Takeuchi, H. Nakamura, T. Iwasaki, and S. Watano: "Numerical modeling of fluid and particle behaviors in impact pulverizer", *Powder Technology*, **217**, 148-156 (2012).
 - 18) 竹内寛久, 仲村英也, 綿野 哲: "衝撃式粉碎機における粒子挙動のコンピュータシミュレーションと装置設計" 粉体工学会誌, **49**, 191-200 (2012).