

## はじめに

化学工学的単位操作には常に目的が存在する。「造粒操作」は、粒径と形態を物理化学的に設計することによって、粒子を創生・形成し目的機能を発揮させることに尽きる。造粒の分野では最も引用の多い日本粉体工業技術協会編「造粒ハンドブック」の冒頭に記載されている東畑平一郎先生の造粒の定義は、「粉状、塊状、溶液あるいは熔融液等の原料から、ほぼ均一な大きさを持つ粒を作る操作」とされている<sup>1)</sup>。

本書の主題である「難局打開」を実践するためには、造粒操作によって「粒という形態」をとることで、直面した問題解決が図られる場合が少なくないということである。すなわち「粉状」「塊状」「液状」という形態では、工学的プロセスにおいて安定運転を継続することに関して不都合な場面が生じることがある、あるいは、要求した機能が現状の形態では発揮することができないときに、「粒」にすることで求めていた機能を発揮することができるという場面は少なくない<sup>2)</sup>。この意味で、関口勲先生の表現によれば「粒度のそつた特定形状の単一粒の集合系は、その集合体として特徴的な特性を示す。これらは形態制御の結果である」としている。一粒の粒子の形態を設計・造粒することによって、集合体としての機能を制御することが可能である、という考え方である。日本粉体工業技術協会の下部組織である造粒分科会では、さまざまな分野を横断する考え方で、基礎技術として造粒技術のあり方を「粒を造り、粒を制御する技術」というキーワードで表し、異業種間の相互交流活動を啓蒙している<sup>10)</sup>。

## 1. 造粒の目的

### 1.1 目的の多様性

この章では、一般的にいわれている工学的扱いにおける「造粒目的」とその目的に応じた「造粒原理」を前半に、その原理を応用した「造粒装置」の概要を後半で示す。目的機能を発揮するためには、正しい造粒原理を有効に利用した造粒装置を用いなくてはならない。最近よくいわれている「機能発揮要求部位/環境条件に到達した後、造粒構造が崩壊して内部有効成分微粒子が拡散し求められた機能を発揮する」といった、マテリアル・ハンドリングのための分散を条件とした造粒も着目されている(この考え方はDDS; ドラッグ・デリバリー・システムといわれ、薬品のロスを少なくし、有効成分をいかに目的部位に届け効果を発揮させるか、という

## 第2節 流動造粒におけるトラブル事例，及びその対策

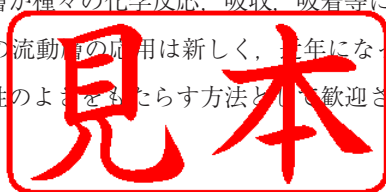
吉田技術士事務所 吉田 照男

### 1. 流動造粒機の基礎

流動層造粒は気体(主として空気)で粉体を流動させて安定な流動状態を保ちながら結合剤を噴霧して造粒する方法である。流動層は乾燥機としても使われ同じ方法でコーティングも行える。

この流動化法は19世紀初め頃にすでに穀類や泥炭等の乾燥に利用されていた。この時代のものは今日の気流乾燥法に近く厳密な意味では流動層ではなかった。一方、粉粒体を流体中に浮遊させて輸送することは1818年頃に試みられていた。また、その輸送媒体に空気を用いたのは19世紀半ばであった。

化学工業ではこの流動層が種々の化学反応、吸収、吸着等に以前から利用されていた。しかし医薬分野や食品分野での流動層の応用は新しく、近年になってからである。これはGMPの要求を満たし、かつ溶解性のよき粉末をもちやす方法として歓迎され発展した。



### 2. 最小流動化速度と流動状態

図1(a)のような装置で下部より空気を吹き込み粒子層の上下に生ずる圧力損失 $\Delta p$ と風速 $u$ の関係を図にすると図1(b)のようになる。 $\Delta p$ は点Cで最高になり以降いくらか減少して点Dからはほぼ一定になる。

$\Delta p$ の小さい点A～Bは静止した粒子層を空気が流れるだけであるが点Cからは粒子層は全体がお湯が沸騰するように粒子層が動く流動状態が続く。しかし点Fからは $\Delta p$ が急激に低下していることがわかる。この状態では粒子層は流動層上部に吹き上げられ装置外に吹き出される。

すなわち空気輸送の領域に入る。図1(a)では装置から吹き出された粒子を捕集するためのサイクロンが取り付けられている。点Cに対応する風速を最小流動化速度 $U_{mf}$ と呼び、この風速から流動が始まる。

次に点Eから逆に風速を減少させていくと今度は点Cを通らずにE→D→I→Jの経路をたどり流動は停止する。この経路が変わる原因は粒子層に空気が吹き込まれたため粒子層の空隙率 $\varepsilon_{mf}$ が初めの静止層より大きくなるためである。以降、風速は増減しても常にJ→I→D→Eのように同じ経路をたどるようになる。

## 第4節 圧縮造粒におけるトラブル事例，及びその対策

新東工業(株) 小田木 克明

### はじめに

粉体原料の圧縮造粒法は、表1に示すように、タブレットティング式(シリンダー・ピストン式)、ロールプレス式の二つに分類される<sup>1)</sup>。更に、ロールプレス式は、ブリケッティングとコンパクトティングに分類される。いずれの場合も、機械的に発生させる圧縮力が主要な造粒機構として働くことが特徴である。これらは乾式造粒法として分類されることも多いが、実際には完全な乾式(圧縮力のみ)で造粒できる原料ばかりではなく、バインダー(結合剤)を適宜添加して造粒されている。

タブレットティング式は医薬、食品、粉末冶金、電子部品等の分野で、主に錠剤形状の造粒物を製造するために用いられており、寸法・重量精度が高い造粒物が得られる。一方、ロールプレス式は、その原理上、タブレットティング式ほどの寸法・重量精度は望めず、化学、窯業、医薬、鉄鋼等の分野で、中間原料の製造に使用される場合が多い。なお、圧縮力で粉体原料を造粒(成形)する装置には各分野でさまざまな形式があるが、圧縮する部分に関しては、タブレットティング式、またはロールプレス式のどちらかの機構を使っているものがほとんどである。

タブレットティング式、ロールプレス式とも、それぞれ歴史が古く、非常にさまざまな技術的蓄積がある造粒法・造粒装置であるが、ここでは、ロールプレス式を対象にトラブル事例とその対策を紹介する。

表1 圧縮造粒法の分類<sup>1)</sup>

型式	機器	造粒物	
タブレットティング	打錠機	形・大きさが一定 数mm～30 mm程度	
ロールプレス	ブリケッティング	ブリケッティングマシン	形・大きさが一定 数mm～100 mm程度
	コンパクトティング	コンパクトティングマシン 解砕機	形は不定形 0.1 mm～5 mm程度

により外側に飛ばされ回収容器に落ちる(図5)。溶媒を含んだガスは放出される。

以上が基本的な動きになる。

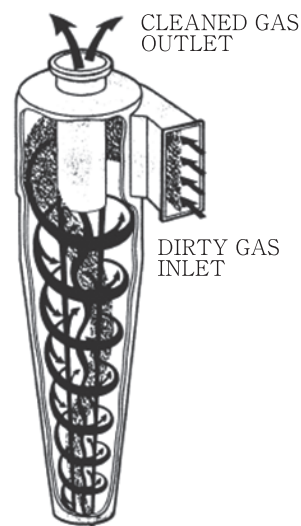


図5 サイクロンの構造

### 2.3 有機溶媒使用時

2.2は水溶液サンプルを噴霧する場合の基本構造であるが、有機溶媒使用時にはこの手法では噴霧できない。熱源がある状態で、空气中に噴霧を行うと引火を起し危険である。

有機溶媒を噴霧するときには、引火を防ぐために装置を気密化し内部を窒素置換して循環運転する必要がある。しかし、単純に循環運

転をすると噴霧後の溶媒を含んだガスが再び乾燥チャンバーに送り込まれるため、乾燥が不十分になる。その解決のためにスプレードライヤー本体の後に

溶媒を取り除く『溶媒回収装置』を設置する必要がある(図6)。溶媒回収装置でガスは冷却され、溶媒を液化させて取り除き、乾燥ガスとして再びスプレードライヤーに送り込む仕組みとなっている。

この有機溶媒仕様は循環運転のため『閉鎖系』、2.2の水仕様は室内から空気を取り込み・放出させるため『開放系』とも呼ばれる。

見本

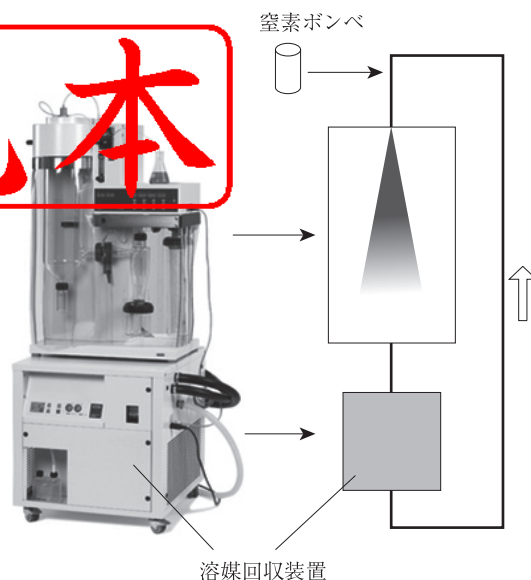


図6 スプレードライヤー 有機溶媒使用時の流れ

## はじめに

バインダーの検討に当たっては造粒のメカニズムについて知る必要がある。造粒の現象の中でバインダーの役割を理解しておくことバインダーの適確な選定ができる。

押出造粒のようにスケールの差や運転条件の違いで品温が上昇すると、バインダーの結着力以外に造粒物母体の原料の一部が溶解してバインダーの働きをするので、加えたバインダーの量や質だけでは判断できない現象が起こることがあるので要注意である。

## 1. バインダー

### 1.1 バインダーの機能

バインダーの機能は造粒ハントラックによれば次の3種類が紹介されている。

#### 1.1.1 マトリックス型バインダー

これは成形物の空隙を充填し粒子間を強く結合させる。一般に成形物の空隙は5～10%前後なのでバインダーの量はこの空隙を満たす量である。例えば石炭のブリケットングでは重量で約8%のピッチを必要とするが比重の大きい鉱石では約3%の添加で済む。

#### 1.1.2 フィルム型バインダー

この形のバインダーは液体である。成形後の乾燥で成形物の強度を増す。成形物の空隙率よりむしろ粒子の比表面積に依存する。一般には粒状物の表面を十分濡らすためには2% (体積比) 前後の溶液が必要である。微粒子や見かけ密度が低く比表面積が大きい木炭等では10～20%のバインダーが必要になる。水等がその代表例である。

ここでマトリックス型バインダーとフィルム型バインダーを図で確認すると図1のようになる。この中でもマトリックス型は図1のように原料の粒と粒の隙間をバインダーで埋め尽くす状態で廃棄物の造粒等では良く見られる。その他の一般的造粒は図1のフィルム型が多い。原料の粒の表面をバインダーのフィルムが覆い、このフィルム同士の結合で造粒が進行するメカニズムになっている。

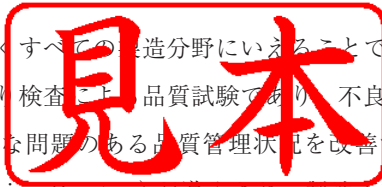


## はじめに

造粒は医薬品、食品、日用品等、さまざまな分野で製造に必要とされる技術である。造粒は最終的な製品の品質の向上を主な目的として行われるため、製品の品質に影響を与える重要な工程となる。そのため造粒工程において産出される造粒物について、その品質を評価、管理する必要があり、また何らかの不具合が生じた場合はその原因を分析し、それを改善しなければならない。製造する製品に要求される性能によって評価すべき造粒物の品質特性は変わってくるが、どんな分野でも基本的なものは共通している。しかしながら医薬品においては人の健康、時には人命に関わることもあるため、その評価は厳しくあるべきとされている。そこで本章では造粒物の評価・分析について、特に医薬品製造分野の状況を中心に記述する。

### 1. 医薬品品質評価と造粒物の評価についての最近の考え方

医薬品製造だけではなくすべての製造分野にいえることであると思われるが、遠い過去における品質評価は抜き取り検査による品質試験であり、不良品が試験をすり抜けてしまう確率が高かった。このような問題のある品質管理状況を改善するため、医薬品製造の分野ではGMP(Good Manufacturing Practice)が導入され、製造工程を管理し、安定化させることにより一定(均一)の品質を持つ製品を作り、品質試験と組み合わせで一貫したシステムを作ることによって、抜き取り検査による品質試験の問題点を改善させた。そして現代では、日米EU医薬品規制調和国際会議ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)から出されたQ8ガイドライン(製剤開発に関するガイドライン)<sup>1)</sup>において、製剤開発時にQbD(Quality by Design)アプローチを採用することで、一定の品質を持つ製品を作ることができるよう製剤設計を頑健にしておくことを奨励するようになり、大きなパラダイムシフトを迎えようとしている。QbDとはQ8ガイドラインにおいて「事前の目標設定に始まり、製品および工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、確立された科学および品質リスクマネジメントに基づく体系的なアプローチ」と定義されており、そのアプローチの概略については図1<sup>2)</sup>に示している。最初にどのような製品を作るかという目標製品品質プロファイルの設定、そしてそれに適した処方、製造方法を決めることから始まる。続いて、これまでの経験、知識やこれらを生かしたリスクマネジメ



### 1. 医薬品固形製剤プロセス中での造粒

まず、一般的な固形製剤プロセスを図1に示す。

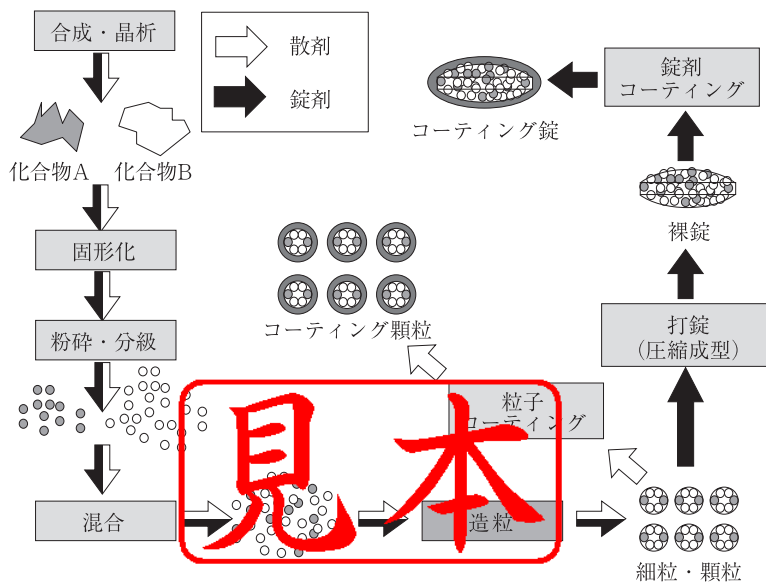


図1 固形製剤プロセス

図1に示すように造粒後の固形製剤プロセスには、次の種類がある。

- ① 打錠し錠剤として製品化する
- ② 打錠せず散剤として製品化する

①の場合、造粒の次工程である打錠工程では、偏析による錠剤品質の均一性、打錠障害の原因となり得る打錠末の付着、流動性等のハンドリング性への対策として造粒する。

②の場合、造粒物がほぼそのまま製品となるので、付着、流動性、粉立ち等のハンドリング性や含量均一性、溶解性への対策として造粒する。

近年、先発医薬品の特許が切れ、後発医薬品の研究・生産が活発化している。後発医薬品企業は、飲みやすい・使いやすい等の付加価値向上により後発医薬品の差別化を図る傾向にある。そのうちのひとつとして口腔内崩壊錠があり、口腔内でのざらつき防止のため微粒子原料が用いられる。原料が微細化するほど、造粒物のハンドリング性や含量均一性、溶解性の制御は困難である。付加価値の向上が求められるのに比例し制御が困難になる中で、造粒工程には崩壊性・溶出性・含量均一性の一層の向上が求められている。

メーカーの処方開発者にとっての関心事は、特殊な粉体という呼称に相応しい新規な粉体を世界中から探索し、新規性のある製品づくりをすることでブランドイメージを高める方法である。

## 2. 原料メーカーと製品メーカーの粉体技術の壁

化粧品メーカーは、製品開発プロセスの効率化のために簡略化とマニュアル化を図る。事業規模拡大が進むと作業の分業制が確立され、コストの削減も厳しくなる。製造工場では低賃金のパートさんが加工技術の主役となる。こうして化粧品の原料から製品開発まで、すべてのプロセスを網羅する研究を企てることは不可能となり、原料調達部門や処方開発部門、プラント部門等に分かれて、作業の効率化が進む。その結果、技術者がこだわりの技術開発に頭脳を役立てる機会は、さらに失われてゆく。すなわち、製品メーカーにおいて造粒技術を研究する機会は、ほとんどないのである。

常に目新しさの創出を要求される化粧品の研究所は、基礎研究部門や先端研究部門等の看板を掲げることを好む。研究所の看板も、ブランドイメージを支える要素の一つである。このような研究所内部の主な職務は、ハイテク技術や先端技術に関する情報を各方面から収集し、化粧品に応用する方法を探索する仕事であり、やはり一流シェフがよい食材を探索する作業とよく似ている。情報収集網が生命線である。ところが、ハイテクブランドの研究者の多くはプライドが高く、工場で大きな装置や機械を動かすプラント部門等研究ではないと勘違いするため、基礎研究部門の労働者とプラントエンジニアの間には情報交換も交流もなくなる。新技術開発の生命線の一つである現場の情報網が絶たれるのである。異なる部門の労働者たちは、互いに同じ会社の社員だと認知していても、技術相談や情報交換することはほとんどない。

大手製品メーカーの研究所は、たいていどこもこのような状況に陥る。事業規模拡大は、既存のブランド買収により達成されるが、市場が飽和状態の日本での拡販をあきらめ中国市場に移るように、成長が見込めない市場からは撤退する。次の成長市場を開拓するために発展途上国へと進出し、先進国の化粧品文化と化粧品市場を導入しようと企むのである。このような事業戦略に頼る製品メーカーでは、造粒技術に限らず原料の加工技術が脚光を浴びることはほとんどなく、原料と製造工程の低コスト化が主な研究課題となる。

とはいえ、国内で人気のコンパクトケーキ型のファンデーションの配合成分には、スプレードライヤーを用いた造粒粉体や、板状体質顔料に光学微粒子を結合した複合粉体等、造粒技術を用いた機能性粉体が多数配合されている。これらの粉体が重要な機能をもつことを示唆する一つの事例がある。

世界最大手の化粧品メーカーは、日本市場では10位前後の売上げだが、日本に置いた研究



乾燥する仕組みになっている。子豚や子牛の人工乳製品は溶解性のよさが要求されるが原料成分や造粒品の粒度により調整して問題解決している。

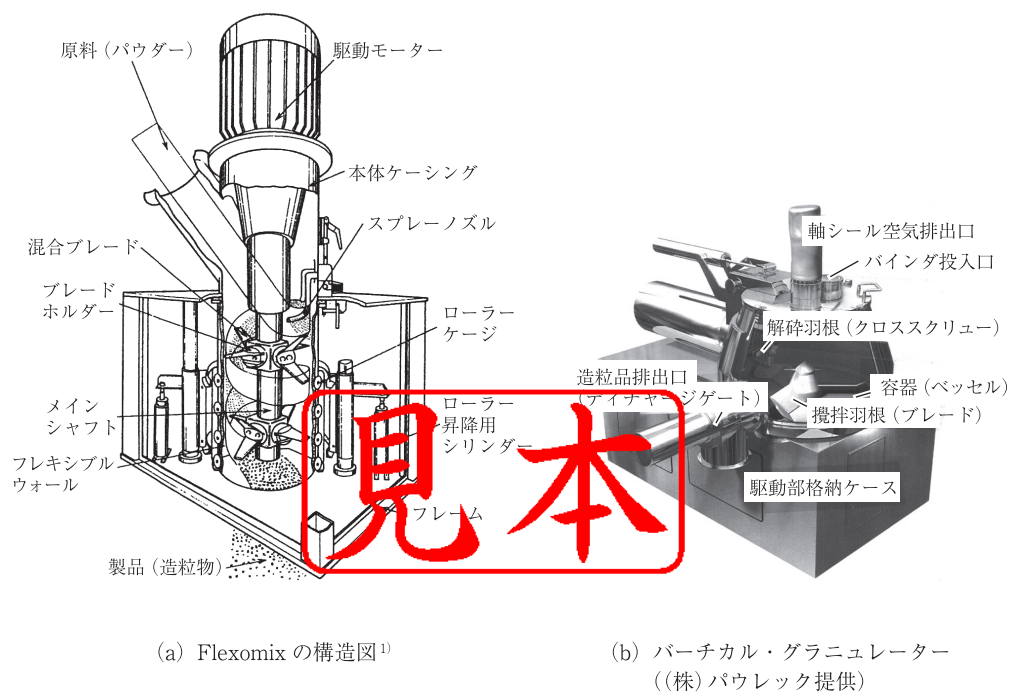


図9 攪拌造粒機(連続式と回分式)

## 2.4 エクストルーダー

飼料の顆粒製造によく使われている造粒機である。代表例である二軸エクストルーダーの概要を図10に示した。原理はトウモロコシや米の粉碎品等に水を数～二十数%加えて混練、加熱し高圧で丸や特殊な形(楕円、骨の形状等)の孔が開いたダイスから押し出すことによりポラスな成形品が得られる。

この成形品をダイス出口のカッターで切断しカッターの回転速度を変えることで、カッターの回転がゆっくりのときは長細いポラスな顆粒ができカッターの速度が速いと平たい円板または特殊形状の小さなビスケット状の顆粒が得られる。

加熱は蒸気や電熱で行うが、蒸気は $5 \text{ kg/cm}^2$ の圧力では $158.1^\circ\text{C}$ であるから品温 $100\sim 150^\circ\text{C}$ の加熱に用いられ、 $150\sim 300^\circ\text{C}$ の高温の加熱には電熱が使われる。スクリーでの押し出し最高圧力は $300 \text{ kg/cm}^2$ に達する。押し出された成形品は水分を蒸発しながらポラスな成形品となる。

## 第5節 電池材料への粒子界面制御，コーティング技術

(株)パウレック 内田 和宏

### はじめに

造粒・コーティング技術は、流動性の向上、溶解・分散・崩壊性の制御、付着・凝集の防止、放出の制御、偏析の防止、表面改質等を目的とし、古くから粉体を取扱う分野で使用されており、方法としては、攪拌型、流動層、押し出し型、圧縮型等に分類される。粉体業界における近年の動向として、粉体の微小化が進み、原料そのものに付加価値をつける研究が各分野で活発に行われるようになった。医薬品固形剤製造では服用しやすさや薬効を考慮した錠剤を造るために、原薬粉体への機能性付与、さらには錠剤を微小化する製法が検討されるようになった。電池分野では、正極活物質の開発においてその出力密度・エネルギー密度の向上、サイクル特性向上、安全性向上といったさまざまな技術革新がなされる中、正極活物質の表面界面制御が注目されている。特に現在のリチウム二次電池では、有機電解質の分解の抑制が大きな課題の一つである。また次世代リチウム二次電池の筆頭候補といわれる全固体型リチウム二次電池においては、固体電解質と電極間での抵抗値を低減させる必要があり、それらの解決策として正極活物質粉体への表面コーティングが検討されるようになってきた。ここでは流動層微粒子コーティング装置を利用した電池粉体材料の界面制御の手法となるコーティング技術について紹介する。また、さまざまな機能を有するコーティング剤を用いて、流動層微粒子コーティング装置で得た機能性粉体が電池性能向上の可能性を示した複数の事例研究についてもここに紹介する。

### 1. 流動層微粒子コーティング装置の解説

粉体の造粒・コーティングに用いられる装置は、流動層が広く知られている。図1(a)に示す標準流動層は、整流板を底板とする容器に粉体を入れ、底板下方から空気を送りこむことにより粉体を流動させる。そして、バインダー溶液やコーティング液をスプレーノズルから噴霧することで、粉体の造粒及び粒子コーティングすることが可能である。このように標準流動層は粉体の流動による分散効果により、数百ミクロン以上の粒子径への単一粒子にコーティングすることが可能である。流動層を用いることによる電池製造の利点としては①ディッピング法に比べ、非常に均一にコーティングできる、②ディッピング法に比べ凝集を防止できる(歩留