

## 1. はじめに

機能性複合材料や固形製剤の製品化は、「材料設計—製造プロセス—製品評価」の各技術の有機的な発展が基盤となっている。評価の基礎は分析技術の開発や確立ならびに分析法の選択である。

筆者の主な研究テーマと製品化の関係を図1に示す。機能性複合材料および環境関係の製品化には、主に混練および分散操作が採用されている。また消費者と密接した商品に、コンパクト洗剤、特に錠剤タイプがある<sup>1)</sup>。この生産プロセスは、造粒・粉末コーティング・成形から構成されている。

製品化の品質管理においては、製品の特長・機能を熟知した上で、分析技術などを開発するとともに、効果的な分析法の選定が重要となる。

本稿では、筆者らが製品化するために取り組んだ計測・制御システム、混練・混合・分散状態などを評価するための分析方法の開発・確立、ならびにシミュレーションにより装置開発と最適操作条件などを考察した内容について概説する。

## 2. 混合・混練・分散における分析技術

### 2.1 混練プロセスの計測・制御システム<sup>2-3)</sup>

品質管理された製品を恒常的に生産するためには、生産装置の自動制御が不可欠である。計測・制御を行うことにより、生産の自動化および省力化が実現し、作業環境の安全性に寄与するとともに、GMP対策になる。つまり科学的根拠、ならびに計測・制御に基づいて生産プロセスが解析されるので、PATの精神に合致する。

筆者らが構築した連続混練プロセスの計測・制御システムの概略を図2に示す。主プロセスである連続混練機と原料粉体の供給器、混練機を加熱するヒーターなどの操作部、原料供給速度を検知する流量計、圧力計、熱伝対、および歪みゲージ式トルク変換器の自動計測システム、ならびに供給速度と混練温度の制御装置より構成されている。

本計測・制御システムを採用して、複合導電性樹脂<sup>2-4)</sup>、磁気記録媒体<sup>5-7)</sup>、電子写真用トナー<sup>8-10)</sup>および抗菌性樹脂<sup>11)</sup>などの設計に関する基礎的研究が行われた。

### 2.2 画像解析システム<sup>12-13)</sup>

機能性複合材料中のフィラーの混練・分散状態を定量的に評価し、かつ機能と分散状態の関係を明らかにするためには、分析技術(評価法)の開発ならびに選択が重要となる。

フィラーの混練・分散状態を評価するために確立した画像解析システムを図3示す。混練操作により製造された混練物の断面を落

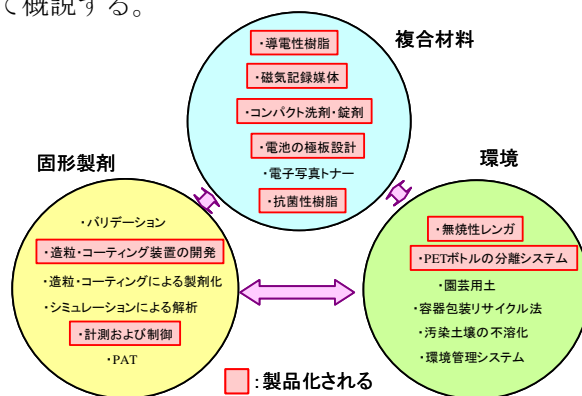


図1 主な研究テーマと製品化

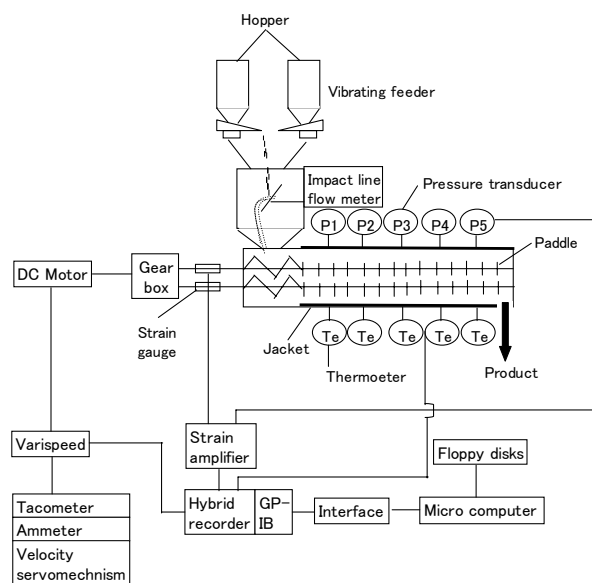


図2 混練プロセスの計測・制御システム

射式顕微鏡で観察し、顕微鏡上部に取り付けた CCD カメラにて撮影する。ここで画像のコントラストを補正するために、調色用干渉フィルターを採用している。画像信号は画像インターフェースボードで 256 階調のデジタル信号に変換されてコンピュータに取り込まれ、平滑処理後、二値化され CRT に表示される。さらに取り込まれた信号は C 言語によるソフトウェア（自作）により解析した。

複合材料としての導電性樹脂の機能（導電性）は、フィラーの分散状態に依存すると考えられる。そこで先述の画像解析システムを用いて、フラクタル<sup>14)</sup>の考えに基づき、分散度 D（フラクタル次元）を求めた。その結果の一例を図 4 に示す。ここで D が大きいほど分散状態に優れていることになる。図 4 から、視覚的に判断される分散状態の良否と分散度の大小関係は一致している。つまり、分散度 D は混練分散状態の評価に採用できることを確認した。

図 5 に体積固有抵抗値  $\rho_v$  と分散度 D の関係を示す。同図の結果は混練操作の重要因子である原料の供給速度および混練温度の結果がまとめて示されている。体積固有抵抗値が小さくて導電性に優れているのは、分散度 D が大きい場合であることがわかる。したがって、フィラーの分散状態が良好であれば、導電性に優れた材料が設計されると考えて問題がない。つまり、分散度が導電性樹脂の品質管理に採用できる。

### 2.3 元素分析による着目粒子の変動係数

絶縁体の PMMA 粒子（ $50\mu\text{m}$ 、 $8\mu\text{m}$ ）に各種の導電性微粉体（例えば Cu、Ni、Ag、 $\text{TiO}_2$ ）を高速剪断ミルで乾式コーティングを行うことにより、導電性粒子を設計することにした。核粒子 1 個の PMMA 粒子表面に被覆された導電性微粉体の分散状態を評価するために、以下の分析法を提案した<sup>15)</sup>。

1) エネルギー分散型 X 線分光器（EDX）により複合粒子 1 個に注目して元素分析を行い、その結果を写真に撮る。2) 面分析像を区分（例えば 19 箇所）し、その区分された箇所の明度を色彩色差計により測定する。3) 各区分での明度を求めて、その結果に基づいて変動係数を算出する。この手法により、複合化された 1 個の粒子表面上における微粒子の分散状態が定量的に評価できる。本研究では 2 層コーティングを行い、各微粒子の分散状態が評価されている。さらに分散状態の良好な複合粒子を用いて成形体を形成した場合、機能としての交流電気特性に優れていることも確認された<sup>16)</sup>。この分析（評価）方法をアルミナ-ジルコニア系成形体<sup>17)</sup>に応用すれば、各粒子の分散状態もわかることが提案されている。

なお、複合粒子表面を分析した特性 X 線スペ

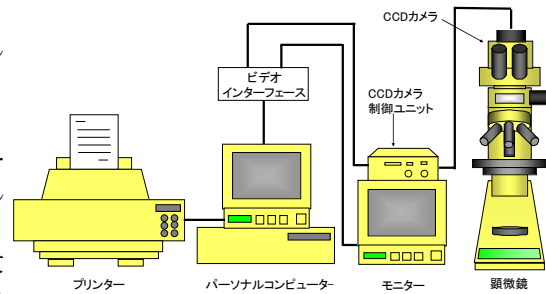


図3 画像解析システムの概略

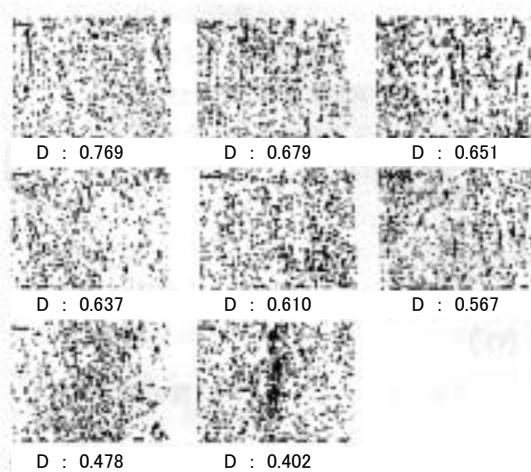


図4 分散度 D の測定結果

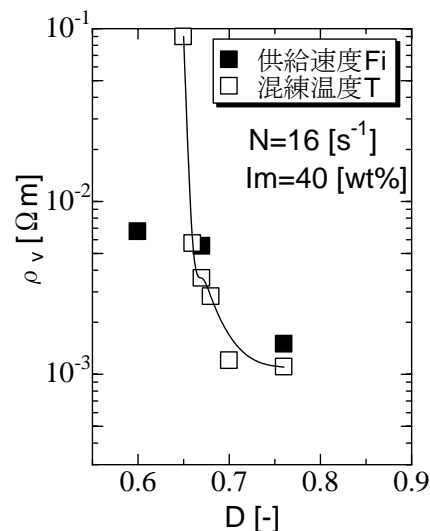


図5 体積固有抵抗値  $\rho_v$  と分散度 D の関係

クトルに基づいて、その変動係数を求めることにより、粒子表面上の微粒子の分散状態も評価されている。この分析方法の結果は分散度 D とも良好に一致した。また微粒子（酸化チタン）の分散状態が良好であれば、コピーが鮮明に写ることが示唆されている<sup>18)</sup>。

なお、粒径 20  $\mu\text{m}$  以下の「多成分系」の混合状態、あるいはコーティング状態を評価するには、マイクロ波誘導プラズマ発光分析法も適していると考えられる<sup>19)</sup>。

#### 2.4 湿式分散プロセスおよび操作法

最近の塗布型磁気記録媒体の特長は高画質化および高密度である<sup>5-7, 20-21)</sup>。このためには磁気記録用微粒子を均一分散させて、塗膜へ高密度充填するとともに、塗膜の平滑化を行うことが重要である。ここでは、分散プロセスに注目する。

攪拌時における消費電力を測定できるようにした媒体攪拌ミルの概略を図6に示す<sup>20)</sup>。磁気記録用微粒子には金属粉（長軸 0.2  $\mu\text{m}$ 、軸比 10）およびカーボンブラック（0.05  $\mu\text{m}$ ）が採用された。

分散プロセスを知るために、アジテータの消費電力 P、塗料粘度  $\mu$  および塗膜の光沢度 G を調べた結果の一例が図7に示されている<sup>20)</sup>。ここで光沢度 G が大きい値を示すほど、磁気記録用微粒子の分散状態は良好である。図7から、消費電力および粘度は、分散時間 t の経過とともに減少し、分散時間 t 3600 秒以上において定常値を示していることがわかる。さらに光沢度も 3600 秒で定常となっている。つまりメディアの剪断力・衝撃力などにより、微粒子の分散は促進されるが、定常消費電力を示す付近になれば、分散状態に大差が見られない。これらの結果より、微粒子の凝集体が一次粒子状に分散されて行くプロセスを、消費電力および光沢度が評価していると解釈される。

消費電力の測定結果から、分散に要するエネルギーを求め、最適なメディアの充填率およびアジテータの周速が求められている<sup>20)</sup>。また、塗膜上の微粒子の分散状態に対して、走査型トンネル顕微鏡の測定結果より考察が加えられた<sup>20-22)</sup>。さらに X 線マイクロアナライザにより<sup>5-6)</sup>、磁気記録媒体を構成する 3 成分それぞれの標準偏差・変動係数を求め、磁気テープの性能が評価されている。

### 3. 近赤外分光法による分析技術

#### 3.1 廃プラスチックの自動識別・分別システム<sup>23-24)</sup>

塩素成分を低減し、ダイオキシンの発生を抑制するには、廃棄された混合プラスチックから、ポリ塩化ビニル（塩ビ）を除去しなければならない。また容器包装リサイクル法の施行により、PET ボトルの識別・分離は極めて重要となっている。つまり、マテリアルリサイクルの成功のキーは、いかにして不純物を分離するかである。

筆者らは、近赤外分光法と X 線法を併用して、廃プラスチックボトルならびに廃プラスチックの識別・分別装置を開発した。図8に廃プラスチックボトルの計測部の概略を示す。材質検知用の近赤外

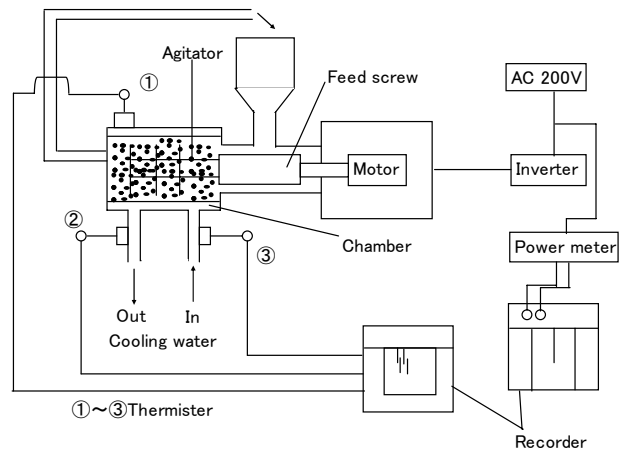


図6 媒体攪拌ミルの概略と計測

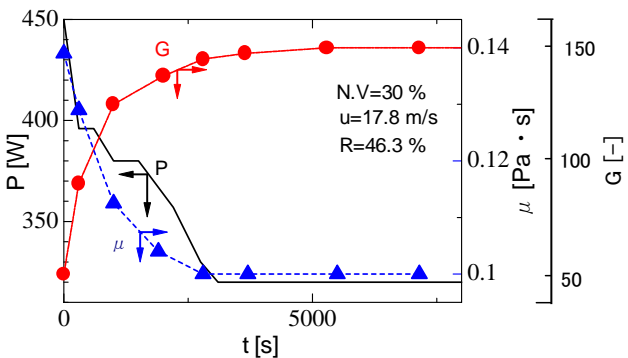


図7 消費電力 P、塗料粘度  $\mu$ 、塗膜の光沢度 G と分散時間 t の関係

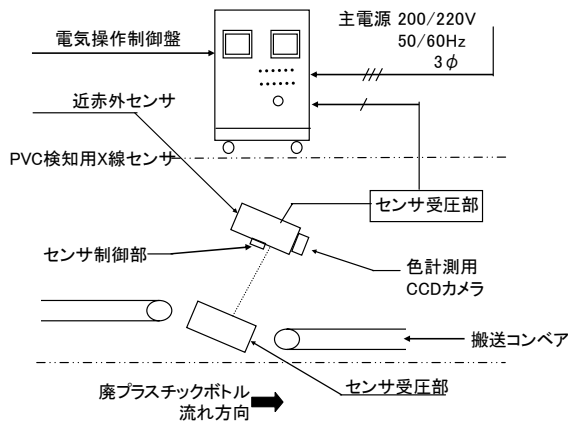


図8 廃プラスチックボトルの計測システム

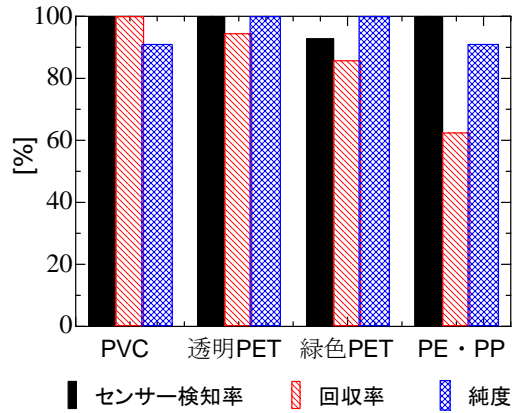


図9 測定結果

センサ、PVC 検知用 X 線センサ、ボトル色検知用の CCD カメラ、および受信部/制御部から構成されている。検知可能な材質は PVC、PET、PE、PP であり、選別基準色として 7 色まで登録可能である。このシステムによる処理速度は 7000 から 8000 本/時間（約 2.1 秒/本）である。

各種のボトルに対するセンサの精度を検討するために、自動識別・分別実験を行い、その結果の一例を図9に示した。PVC および透明 PET は、100%近い検知率を示すとともに、回収率も優れていることがわかる。

### 3.2 混合状態のオンライン測定

近赤外分光法（NIR 法）を採用すれば、原料の受入試験、中間品（混合・造粒）、製品（錠剤・コーティング錠）を、品質管理できることを述べた<sup>25-26</sup>。ここでは、混合操作に注目する。

製剤装置内の混合状態をオンライン測定するための基礎実験に、高速攪拌（造粒）機を採用した。高速型攪拌機内に近赤外分光装置の光ファイバプローブ（照射面積範囲：5mm）を取り付けた（図10）。プローブの先端はアジテータに当たらない程度の深さまで挿入している。ここでアジテータの回転速度は 1.5rps である。チョッパーは回転させていない。

混合状態（含量均一性）をリアルタイムで測定した。その結果の一例を図11に示す<sup>25</sup>）。NIR 法では多成分系の含量が求められるのが特長であることから、主薬（アセトアミノフェン）、賦形剤（コーンスターチ、乳糖）および結合剤（HPC-L）の結果が併せて示されている。同図における 4 本の破線は、仕込み量から求められるそれぞれの理論値である。

図 11 から各成分の含量は、混合初期に注目した場合、理論値から大きく離れている。つまり含



図10 混合状態のオンライン測定

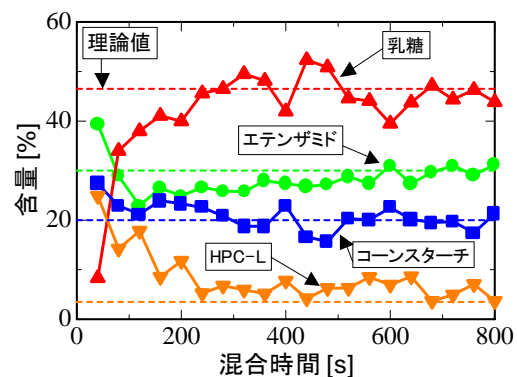


図11 オンライン測定による混合状態



量均一性は極端に悪い。しかし、混合操作時間の経過に伴い、各成分の含量が理論値へ漸近している。さらに混合操作時間 700 秒付近では、各成分の含量が理論値に収束し、含量均一性に優れていることがわかる。この結果より、混合操作の終点は 700 秒付近であると言える。つまり混合プロセスをリアルタイムで測定することにより、4 成分が均一に混合された「終点決定」が可能となる。終点決定することは PAT の一つの目的である。

なお、これまでの含量均一性は主薬に注目されていると考えられる。しかし、よりよい製剤を設計するには、賦形剤などの均一性も検討すべきである。

#### 4. シミュレーションによる分析技術

PAT の科学分析法として、シミュレーションを提案する。実験により、品質管理における変動要因の明確化、ならびに最適操作条件を決定するには、多大なコスト、時間、労力を必要とする。この問題はシミュレーションを行うことにより、ある程度解決できる。またシミュレーション結果に基づいて、効率的な装置設計が可能<sup>27-29)</sup>となる。

筆者らは、固形製剤製造プロセスで採用されている高速攪拌（造粒）機、流動層（ワースター、転動流動層）、および錠剤コーティング機に注目して、装置内における粒子群の運動を可視化するとともに最適操作条件などをシミュレーションにより考察している。また、シミュレーション結果を実験により検証している。これらの内容は、「固形製剤の製造バリデーショナルおよび製剤装置設計への DEM シミュレーションの応用」（PHARM TECH JAPAN、2003 年 5 月～2004 年 4 月）に連載されているので、参照されたい。以下にその一端を紹介する。

##### 4.1 高速攪拌機の最適操作条件の考察<sup>30-32)</sup>

高速攪拌（造粒）機の最適操作条件を明らかにするために、原料の仕込み量に注目して、離散要素法（DEM、ソフトスフィヤモデル）により、シミュレーションを行った。また、シミュレーション結果を検証するために、攪拌造粒実験も実施している。シミュレーションおよび造粒実験に用いた装置の容器直径は 0.16m であり、有効内容積は  $1.5 \times 10^{-3} \text{m}^3$  である。勿論、シミュレーションは三次元で行っている。

攪拌槽内の粒子群の平均運動エネルギーと仕込み量の関係を図 12 に示す<sup>32)</sup>。また、各仕込み量において、アジテータ（攪拌翼）の各回転速度も変化させて運動エネルギーを算出している。その結果も図 12 に併せて示めされている。運動エネルギーは、仕込み量とともに増加して約 50-60% で最大値を示していることがわかる。さらに仕込み量が増加すれば運動エネルギーは減少するという結果が得られている。この傾向は高回転速度になるほど顕著であることがわかる。つまり、高回転速度になれば粒子群の運動状態は、仕込み量の影響を受けやすい。したがって、高回転速度での過剰仕込みは、粒子群の運動が緩慢になることから、円滑な粒子運動ができなくなるので、十分に注意しなければならない。

さらに、造粒実験と比較検討したアジテータ回転速度 8 rps の条件では、仕込み量 55-60% 付近で平均の運動エネルギーが最大値を示している。この仕込み量が最適操作条件と考察される。最

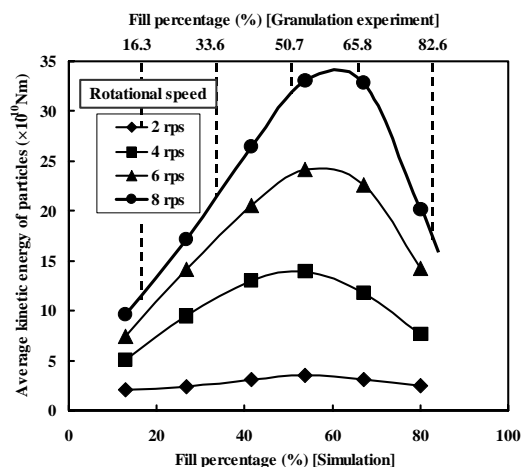


図12 平均運動エネルギーと仕込み量の関係

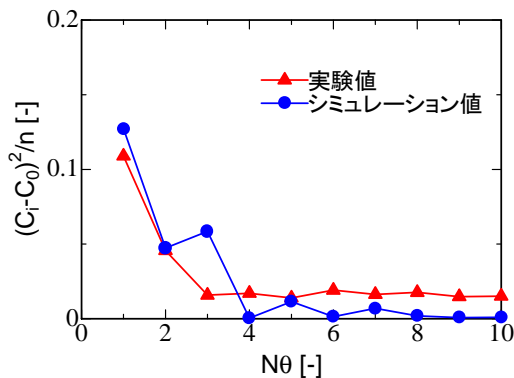


図13 シミュレーションと実験結果の比較

適仕込み量付近では、1) 攪拌槽内で粒子群が自由空間を有して、かつ多くの粒子群が十分な粒子速度を保持して粒子運動を行っていることが認められた。2) 攪拌槽内で粒子群は壁面に沿って上昇し、その後、下降する円滑な循環流を形成していることもわかっている<sup>3 2)</sup>。

### 3.2 錠剤コーティング内の混合状態<sup>3 3-3 5)</sup>

九角形の錠剤コーティング装置を用い、赤と緑に色分けした 2 成分の錠剤(直径=8mm)を約 21000 仕込み、シミュレーションを実施した。また、混合実験もシミュレーションと同様な条件で行っている。シミュレーション結果と実験結果を併せて図13に示す<sup>3 5)</sup>。両結果が良好に一致していることがわかる。つまり、離散要素法シミュレーションは、錠剤コーティング操作の解析に有効であることが確認された。

なおシミュレーションにより、ドラム内の錠剤群の運動状態を可視化するとともに、フローパターン<sup>3 3)</sup>および混合状態を良好とするバップル翼のパターン<sup>3 4)</sup>が明らかにされている。

## 5. おわりに

PAT (Process Analytical Technology) は、経験ではなく科学的根拠に基づいて製造プロセスを解析し、その結果を生産工程にフィードバックすることにより、品質に優れた医薬品を恒常的に生産する工程分析技術であると解釈される。その分析法の開発や確立ならびに選択においては、医薬品分野は勿論であるが、他分野(異業種)の情報を収集することが重要であると考えられる。本稿が PAT の解析の一助になれば幸いである。

## 参考文献

- 1) たとえば寺下敬次郎, 京藤千晶, 宮南 啓: 粉体工学会誌, **38**, 169(2001)
- 2) 寺下敬次郎, 水野善久, 柳 必兆, 宮南 啓: 化学工学論文集, **16**, 715(1990)
- 3) 水野善久, 寺下敬次郎, 宮南 啓: 化学工学論文集, **19**, 13(1990)
- 4) 寺下敬次郎, 三井宗洋, 柳 必兆, 宮南 啓: 材料, **38**, 1452(1989)
- 5) 寺下敬次郎, 三井宗洋, 宮南 啓, 坂本和徳, 堀越常信: 粉体工学会誌, **25**, 344 (1988)
- 6) 寺下敬次郎, 宮南 啓, 坂本和徳, 堀越常信: 化学工学論文集, **15**, 747 (1989)
- 7) 坂本和徳, 村松小百合, 寺下敬次郎: 材料, **40**, 941 (1989)
- 8) 矢部成男, 寺下敬次郎, 泉田喜市, 宮南 啓: 材料, **37**, 1334 (1988)
- 9) 手島 孝, 寺下敬次郎, 宮南 啓: 粉体工学会誌, **30**, 403 (1988)
- 10) 手島 孝, 矢部成男, 寺下敬次郎, 宮南 啓: 粉体工学会誌, **30**, 557 (1988)
- 11) 寺下敬次郎, 夏山 晋, 宮南 啓: 粉体および粉末冶金, **44**, 740 (1997)
- 12) 水野善久, 寺下敬次郎, 宮南 啓: 化学工学論文集, **19**, 21 (1993)
- 13) 水野善久, 清水敏之, 寺下敬次郎, 宮南 啓: 材料, **42**, 836 (1993)
- 14) 高安秀樹, 高安美佐子: “フラクタルって何だろう”, ダイアモンド社(1991)
- 15) K. Terashita, K. Miyunami and M. Higashi: KONA, No. **10**, 120 (1992)
- 16) 東 幹雄, 寺下敬次郎, 宮南 啓: 材料, **40**, 417 (1991)
- 17) 高木一太郎, 寺下敬次郎, 宮南 啓: 粉体および粉末冶金, **41**, 784 (1994)
- 18) 寺下敬次郎, 西村清彦, 宮南 啓: 粉体および粉末冶金, **42**, 986 (1995)
- 19) 寺下敬次郎, 宮南 啓: 粉体および粉末冶金, **45**, 854 (1998)
- 20) 寺下敬次郎, 宮南 啓, 坂本和徳: 粉体および粉末冶金, **40**, 855 (1993)
- 21) 坂本和徳, 久保田和典, 鈴木 浩, 寺下敬次郎: 粉体および粉末冶金, **42**, 718 (1995)
- 22) 寺下敬次郎, 森西康晴, 宮南 啓, 材料, **40**, 598 (1991)
- 23) 寺下敬次郎: 第 1 回韓日廃棄物シンポジウム論文集, 173 (1997)
- 24) 寺下敬次郎, 杉本伸一, 宮南 啓: 粉体工学会誌, **37**, 435 (2000)
- 25) 寺下敬次郎, 難波信之: PHARM TECH JAPAN, **20**, 1819 (2004)
- 26) 寺下敬次郎, 難波信之: PHARM TECH JAPAN, **20**, 2057 (2004)
- 27) 寺下敬次郎, 夏山 晋, 西村健彦, 坂本 浩: 粉体および粉末冶金, **47**, 1306 (2000)
- 28) 難波信之, 寺下敬次郎: 第 20 回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集, 134 (2003)
- 29) 夏山 晋: 化学装置, **46**, (5), 53 (2004)
- 30) 寺下敬次郎, 夏山 晋, 西村健彦, 小島弘光: 粉体および粉末冶金, **47**, 1300 (2000)
- 31) K. Terashita, T. Nishimura, S. Natsuyama and M. Satoh: Powder and Powder Metallurgy, **49**, 638 (2002)
- 32) K. Terashita, T. Nishimura and S. Natsuyama: Chem. Pharm. Bull., **50**, 1550 (2002)
- 33) 夏山 晋, 長門琢也, 加納良幸, 寺下敬次郎: 粉体および粉末冶金, **50**, 220 (2003)
- 34) 寺下敬次郎, 難波信之, 夏山 晋: PHARM TECH JAPAN, **20**, 269 (2004)
- 35) 寺下敬次郎, 難波信之, 夏山 晋: PHARM TECH JAPAN, **20**, 487 (2004)