精密微細混合技術の最近の動向と今後の展開

混合・混練・撹拌機

素材へのニーズが高度化するにつれ、新素材や機能性複合材料の生成に対する期待は大きい。この生成には粉体プロセスが重要な位置を占めているが、なかでも混合・混練・撹拌操作が深く関わっている。混合・混練・撹拌の一般的な目的は組成の均質化にあるが、これらの操作を経ることで新たな機能を付与させたり、特定の機能を強調できることも大きな要因といえる。一方、粒子スケールの微小化にともない、より均質な粒子の分散状態を得るとともに、混合によって発揮される新たな機能を得るための精密微細混合など、微細化・ファイン化への対応も注目されるようになってきている。

精密微細混合の範ちゅうに分類されると思われる技術を、表にまとめてみた。粉体粒子の領域ではマイクロカプセルやコーティング技術、サブミクロンの微粒子領域ではヘテロ凝集、ミル混合、規則混合、超微粒子領域ではCVD、アルコキシド法、噴霧熱分解などの超微粒子合成技術、分子線エピタキシーやイオン打ち込み技術などである。

いずれの技術も先端機能材料の合成プロセスとして開発されたものであり、同じ混合とはかなり異なる技術である。以下に粉体混合との相違点を概観し、今後の方向を展望してみたい。

分子レベルの混合技術

超伝導材料に代表されるような高機能セラミックスにおいては、ppmのオーダーで第三成分を添加することが多いが、粉体混合によってマクロなスケールでppmオーダーの均質化は達成されるものの、機能発現単位である結晶粒子の単位では大きなばらつきを生じてしまう。

結晶粒子単位でppmオーダーの均質性を実現するためには、分子レベルでの混合が不可欠で、そのための技術がCVDや金属アルコキシド法などの超微粒子合成技術である。精密微細混合は、混合の単位が分子・原子の大きさから始まることが、粉体混合とまず異なるところである。

組成を制御する精密微細混合

混合操作の目的は、一般に「組成について一様均質な状態を得る」ということであるが、精密微細混合においては、これに加えて「制御された均質」、さらに「制御された不均質」な状態の実現が目的として加わる。

たとえばマイクロカプセルは、一個の粒子でみると表面と内部では組成が異なり不均質な状態になっているが、マイクロカプセルの集合体としてマクロにみると、周期性を持った均質な状態になっている。これが「制御された均質」の一例で、マイクロカプセル技術とともに粉砕機を用いた規則混合技術が代表的な技術であり、いくつかの装置が市販され、化粧品の分野などで実用化されている。

高機能複合材料として傾斜機能材料が注目されているが、その発端は一ケタ以の厚さで千度Cの温度差に耐える材料の開発であった。この材料は片面はセラミックスで、もう一方の面は金属で、組成が次第にセラミックスから金属に変化している均質・材料である。このような材料は、「制御された不均質」材料である。図に傾斜機能材料創製で用いられる組成制御技術の概念図を示した。

組織も制御する精密微細混合

組成の傾斜だけでなく、組織の傾斜も高度な機能を発現する。たとえば、最も高度な複合材料である人体では、皮膚から骨まで組成も組織も傾斜している。図に示した技術はまだ、組織の不均質さを制御する技術でもあり、精密微細混合技術とみなすことができる。

精密微細混合技術は粉体工学と材料プロセス工学の接点

以上、精密微細混合と粉体混合の類似点と相違点を概観してきたので、今後の展開について私見を述べてみたい。

精密微細混合技術は先端材料の製造プロセスとして開発されてきたため、普遍的な組成および組織の制御技術としての体系づけは、CVDや規則混合などにおいてはかなり進んできているものの、まだまだ不十分な状況にある。精密微細混合技術の体系化は、粉体工学と材料プロセス工学の大きな接点であり、粉体工学の新たな活躍の場として、おおいに期待が寄せられるところである。

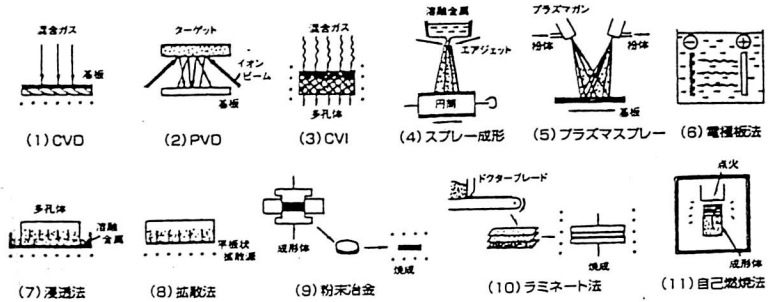
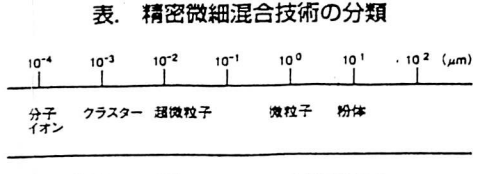


図. 種々な傾斜機能材料の作成技術

表. 精密微細混合技術の分類



名古屋大学大学院工学研究科
教授 椿 淳一郎

機能性複合材料の生成に貢献する

医薬品製造工程での混合・混練・撹拌機をめぐる最近の動向

医薬品の製造に関しては薬事法CMP(医薬品の製造管理及び品質管理規則)などで厳しく規制されている。それでも痛ましい薬害や回収の不祥事は後を絶たない。これらを防止するため最近は研究、治験、発売後のフォローなどの各段階での規制が施行されつつある。なかでも医薬品製造に影響の大きい規制としては、昨年施行された「医薬品製造管理及び品質管理規則におけるバリデーション基準」がある。

バリデーションは、製造所の構造設備・手順・工程、その他の製造管理・品質管理の方法が、期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって目的とする医薬品を恒常的に製造できるようにすることが目的である。

ここでは、品質は設計段階から計画的に盛り込むものとされ、DQ(設計適格性)、IQ(据え付け時の適格性)、OQ(運転時の適格性)、PQ(稼働時の適格性)、生産移行後の同時的、回顧的バリデーションなどが規定されている。

また、これらの業務をオーディットする体制なども必要である。このような医薬品製造の特殊性のなかで、混合・混練・撹拌機の使われ方、メーカーへの要望、将来展望についてまとめてみた。

(1)粉体混合の主な目的

①含量均一性

薬事法で決められ、主薬成分が一服用量中に規定量含まれることが必要。

②滑沢剤混合

打錠機の杵(きね)や臼(うす)に付着する現象(スティッキング)を防止するために滑沢剤を添加する。これは、混合しすぎると滑沢剤が分散し、造粒凝集粒子中の結合剤にまとわりつき、錠剤成形が難しくなるので注意を要する。

③被覆形成

コアになる大粒子の回りに微粉末粒子を被覆させる一種の微細混合。主薬成分は微粉形状が多いので、取り扱いやすくしたり、被覆粒子で徐放性を図る製剤(DDS製剤)などに利用される。

(2)混練

主に湿式造粒の混練機として使用する。この場合、練り具合は経験に頼っているのが実情である。

撹拌で問題になるのは高粘度液中のエア巻き込み、懸濁液の分離現象、ミクロな部分まで均一にならないこと、晶析機での結晶形のコントロールなどである。

(3)液かくはんの主な目的

①液中に粉体を投入し、溶解したりスラリーを造る

②反応機で液を均一にする

③晶析機で結晶を生成する

④液中に気体を吹き込み、液と効率よく接触させ、溶媒を気中放散させる。

撹拌で問題になるのは高粘度液中のエア巻き込み、懸濁液の分離現象、ミクロな部分まで均一にならないこと、晶析機での結晶形のコントロールなどである。

(4)装置メーカーへの要望

①混合・混練・撹拌状態モニタリングシステムの開発

どのような状態を混ぜるかが、その評価方法の開発も急がれる。とくに混合状態の評価は多岐にわたるため、ユーザーと共同で取り組む必要がある。この一つの試みとして、社団法人日本粉体工業技術協会混合・撹拌分科会では共通試料を作成し、混合状態をワークインデックスnで評価することが提案されている。

②異物混入防止対策

異物は原料仕込み・取り出し時に加え、機械自体からの混入もある。この対策として仕込み・取り出しを密閉状態で行う周辺技術や洗浄性の考慮も必要。

③取り出し時の偏析防止

せっかく混合しても別容器に取り出したり、別の設備に仕込む時に偏析する場合がある。後々まで考えた処理への配慮が欲しい。

④洗浄性の考慮

医薬品の場合、同一機械で異品種を生産することが多く、また同一品種でも経時変化やロットの区切りを明確にするために必ず機器を洗浄する。小型機では分解洗浄するが、大型機械はCIP(定置)洗浄する。これら機器の分解・洗浄性への気配りが欲しい。

⑤無デッドスペース化

医薬品は微量の主薬を混合するので、わずかなデッドスペースでも問題となる。

⑥スケールアップ法の確立

通常、少量の治験薬製造から始め、これに成功すれば大量生産に移行する。この時、小型実験機と大型生産機とのデータの同等性が要求される。これには単なる幾何学的相似則でなく、科学的根拠に基づいた方法が望ましい。例えば粒子にかかる力、時間を同じにするなどの方法がある。

(5)将来への展望

①数値シミュレーションによる装置開発、運転最適化

コンピューターの発達を背景として、最近では粉粒体の数値シミュレーションが盛んに行われている。これによれば、実験装置を製作しなくても大方の目安が付けられる。また、混合状況の確認や運転条件の最適化の模索に利用できる。シミュレーションによれば、通常では見えない内部の粒子の動きも容易に調べることができる。

②精密微細混合

新素材開発の可能性があり、今後さらに発展するものと思われる。

③複合化技術

偏析や異物混入防止のため、一つの装置内で他の操作もできるような装置が今後重宝されるようになるだろう。

塩野義製薬
製造本部エンジニアリング部
次長　井上　速男

'97.9.11(木)
日刊工業新聞
12.13面