

学位論文（博士）

イブプロフェンの流動性と圧縮成形性の改善に
有効な流動化剤の特性解析と選択基準の設定

Characteristic analysis and selection criteria of glidant
effective in improving the flowability and compactability
of ibuprofen

2021 年 3 月

星薬科大学大学院 薬学研究科
総合薬科学専攻
薬品物理化学研究室

小野 哲央
Tetsuo Ono

目次

目次	I
論文リスト	III
略語リスト	IV
序論	1
第 1 章 各種流動化剤の粉体物性の比較	4
1.1 序文	4
1.2 原料および評価方法	4
1.2.1 原料	4
1.2.2 水分含量測定	5
1.2.3 帯電量測定	5
1.2.4 流動性評価	6
1.2.5 粒子形状観察	8
1.3 結果および考察	8
1.3.1 各種流動化剤を構成する粒子の比較	8
1.3.2 含水量と流動性の関係	10
1.3.3 帯電量とかさ高さの関係	11
1.4 結論	13
第 2 章 IB の流動性改善メカニズムの解析と選定指標の設定	14
2.1 序文	14
2.2 原料および製造・評価方法	14
2.2.1 原料	14
2.2.2 混合粉体の調製方法	15
2.2.3 流動性評価	15
2.2.4 粒子形状観察	16
2.3 結果および考察	17
2.3.1 混合粉体の粒子形状観察	17
2.3.2 流動化剤の物性改善メカニズムの解析	17
2.3.3 流動性改善に適した流動化剤の簡便な評価方法	23
2.4 結論	27
第 3 章 IB の圧縮成形性改善メカニズムの解析と選定指標の設定	28
3.1 序文	28
3.2 原料および製造・評価方法	28
3.2.1 原料	28
3.2.2 混合粉体の調製方法	29
3.2.3 錠剤の調製方法	29
3.2.4 流動性評価	29
3.2.5 粉体せん断力の測定	30
3.2.6 圧縮挙動並びに錠剤物性の評価	30
3.2.7 粒子形状観察	31
3.2.8 流動化剤クラスターサイズの計測	31

3.2.9 帯電量の測定	31
3.2.10 予測モデルの作成	31
3.3 結果および考察	34
3.3.1 引張強度に影響度の高い因子の抽出	34
3.3.2 引張強度に及ぼす各種粉体パラメータの影響	36
3.3.3 引張強度の向上に必要な流動化剤の特性	42
3.4 結論	45
総括	47
謝辞	48
参考文献	49

論文リスト

Evaluation of the physical properties of dry surface-modified ibuprofen using a powder rheometer (FT4) and analysis of the influence of pharmaceutical additives on improvement of the powder flowability
International Journal of Pharmaceutics 579 (2020) 119165

Selection of glidant that can improve tensile strength of ibuprofen tablets with the addition of just 1%
Chemical and Pharmaceutical Bulletin (2021/1/12 Accepted)

略語リスト

Nomenclature

ρ	: true density of the materials	(g/mL)
S	: specific surface area of the materials	(m ² /g)
D _{nv}	: mean particle diameter (nominal vlue)	(μ m)
D _{pp}	: diameter of the primary particles (calculated)	(nm)
LOD	: loss on drying of the materials	(%)
ERH	: equilibrium relative humidity of the materials	(%)
LOD/S	: Adsorbed water amount per relative surface area	(mg/m ²)
CBD	: conditioned bulk density	(g/mL)
BFE	: basic flow energy	(mJ)
SE	: specific energy	(mJ/g)
ϕ	: packing fraction	(-)
Z	: coordination number	(-)
FE _{cp}	: flow energy per contact point	(mJ/g)
C	: charge amount	(μ C/g)
D _c	: diameter of glidant cluster on API particle	(μ m)
Lu	: maximum load of upper punch	(kN)
Ll	: maximum load of lower punch	(kN)
L _w	: maximum load of die wall force	(kN)
L _e	: maximum load of ejection force	(kN)
w	: weight of tablet	(mg)
d	: diameter of tablet	(mm)
h	: height of tablet	(mm)
H	: hardness of tablet	(kP)
Pr	: pressure transmission ratio	(kN)
T	: tensile strength of tablet	(MPa)
θ_{csl}	: angle of critical state line	(deg)
ff	: flow factor	(-)
C _i	: compressibility index of mixed powder	(%)
If	: feature impact	(%)
I _p	: impact of parameter	(%)

Subscripts

g	: glidant
m	: mixed powder
0	: ibuprofen only

序論

セルフメディケーションは「自分自身の健康に責任を持ち、軽度な体の不調は自分で手当てすること。」と WHO で提起されており、生活者の自発的な健康管理・疾病予防の取り組みを促進し、医療費の適正化にもつながる重要な取り組みである。その中でも OTC 医薬品は軽度の不調に生活者自ら対処することができる基本となるソリューションである。¹⁾ OTC 医薬品は自ら選択して購入するため、効果、品質のみならず服用性や利便性という付加価値が差別化要素として重要となる。

OTC 医薬品は様々な生活者の悩みに応えるため、数種の医薬有効成分（以下、API）を組み合わせた配合剤が一般的である。例えば解熱鎮痛薬では複数の消炎鎮痛成分の組合せや、効果を高めるカフェインや副作用を軽減する制酸剤等の佐薬が配合される。^{2,3)} またかぜ薬では、風邪の諸症状に対応するため、解熱鎮痛成分、鎮咳成分、去痰成分、抗ヒスタミン成分などが組み合わされており、多いものでは 10 種以上の API が配合されているものもある。^{4,5)}

配合成分の数が多くなると、おのずと API の総量も増えることになるので製剤の大型化に繋がりやすい。しかし製剤が大きくなると服用しにくくなるため、生活者の服薬コンプライアンスを考えると製剤の大型化は避けたい。⁶⁾ そのため API の処方量が増える一方で製剤の大型化を避けるには、API 以外に含まれる賦形剤の配合量を削減する必要がある。^{7,8)}

錠剤は苦味のマスキング、計量性、ハンドリング性に優れるため生活者から支持される一般的な剤形の一つである。しかし錠剤設計には成形性や崩壊性の付与、含量均一性の確保、成分同士の密着による相互作用の防止といった特有の配慮が必要となる。様々な機能が要求される錠剤の設計において、賦形剤は錠剤の成形性や崩壊性、保存安定性、含量均一性や API の溶出性を確保するために重要な役割を担っている。このため安易な賦形剤の削減は品質不良や製造トラブルの原因となるため慎重な検討が必要になる。⁹⁻¹¹⁾

OTC 医薬品に汎用される API の一つとしてイブプロフェンが挙げられる。イブプロフェン

ンは優れた効果を有する消炎鎮痛成分として、解熱鎮痛薬のみならずかぜ薬にも用いられる。¹²⁾ 一方でイブプロフェンは比較的用量が多い、低融点、凝集性、昇華性、他の API や賦形剤との相互作用を示すなど製剤化の難しい薬物としても知られている。¹³⁻¹⁵⁾

薬物の凝集性や流動性を少量の添加剤で改善する手法として、表面改質法が知られている。¹⁶⁾ 表面改質法は API 粒子表面に微粒子賦形剤や水溶性高分子を被覆することで問題となる特性を改善する手法である。特に乾式表面改質法は薬物と賦形剤を混合するだけで物性の改善を行う簡便な手法であり、混合器や High shear granulator といった一般的な機器を用いる方法やハイブリダイザー等の専用の装置を用いる手法など多数の検討が報告されている。^{17,18)} 乾式表面改質ではコア粒子の表面に別の API もしくは賦形剤からなるゲスト粒子を付着させる手法のため、ゲスト粒子はコア粒子よりも十分に小さいことが望まれる。¹⁹⁾ さらに噴霧乾燥法や流動層コーティング法といった、湿式による表面改質法も多数報告されている。また近年では逆に賦形剤からなる単体に薬物微粒子を被覆、複合化させる DPI (dry powder inhaler) 製剤の開発に関する報告も多い。²⁰⁻²²⁾

流動化剤は主に無機成分からなる賦形剤であり、成分や物性の異なる様々なバリエーションが上市されている。またシリカを主成分とする流動化剤はナノサイズの一次粒子径や高比表面積を有するといった他の賦形剤に無い特徴を有する。この流動化剤は粉体に数%加えて混合することで、粉体の流動性や凝集性、付着性の改善が可能となるため固形製剤の設計で欠かせない賦形剤の一つである。²³⁻²⁵⁾ しかし流動化剤の選定においては明確な指標がなく、経験により成分の選定、添加量の設定が行われているのが実状である。

これらの状況を踏まえ、本研究ではイブプロフェン含有錠剤の小型化を図るべく、製剤設計上課題となるイブプロフェンの流動性、成形性を出来るだけ少ない添加量で改善するための賦形剤の選定を目的とした。そこで乾式表面改質に着目し、流動化剤によるイブプロフェンの流動性、圧縮成形性の改善に有効な粉体物性の解明、流動化剤選定の指標設定を試みた。

本知見によりイブプロフェンを配合する製剤を開発する上で課題となる物性の確保を、最小限の賦形剤添加で対応することが可能となる。よって本知見によりイブプロフェン配合製剤の効果と錠剤の小型化の両立が可能となり、生活者の服薬コンプライアンス向上が期待される。

第 1 章 各種流動化剤の粉体物性の比較

1.1 序文

固形製剤の処方設計において、薬物の流動性や混合性、圧縮成形性の改善、凝集防止を目的に無機賦形剤を微量添加して用いられることが多い。^{24,26)} 無機賦形剤は種々の組成違いに加え、同一組成でも粒度や粒子形状、比表面積が異なるもの、細孔構造をもつものなど、多数の製品が上市されている。

このように物性改善に効果の高い無機賦形剤であるが、組成や物性など非常にバラエティーが多い一方で薬物や造粒粉体の物性改善に適した組成や物性、添加量の設定方法について明確な判断基準がなく、多くはこれまでの経験に基づき選定されている。^{27,28)} これにより本来の目的に適した組成、物性、添加量を設定するために多数の試験を実施することとなり、開発コストの増加に影響する一因となっていた。

粉体の流動特性評価機器として、近年パウダーレオメータを活用した検討が多数報告されている。パウダーレオメータは粉体中をブレード（回転翼）がらせん状に回転することで得られる回転トルクと垂直荷重を同時に測定することで、再現性の高い流動性情報を得ることができる粉体流動性分析装置である。²⁹⁾ 本装置では粉体が強制的に動かされる場合や拘束されない場合の流動性を分けて評価でき、また一定のコンディショニングプロセスを経ることで安定した流動性評価が可能となっている。³⁰⁾ これにより、従来評価法ではばらつきが出やすかった凝集性の高い薬物や非常に軽質な賦形剤でも安定した評価が可能となった。^{31,32)}

そこで種々の流動化剤について物性を評価し、各流動化剤が持つ特性を明らかにした。

1.2 原料および評価方法

1.2.1 原料

流動化剤のモデル成分として、以下の組成、粒子物性の異なる計 14 種類の無機粒子を用いた (Table1).

- シリカ : Aerosil 380, Aerosil 200, Aerosil 50 (日本アエロジル, 日本) 及び Adsolider 101, Adsolider 102 (フロント産業, 日本)
- メタケイ酸アルミン酸マグネシウム : Neusilin UFL2, Neusilin FL1, Neusilin FH1 (富士化学工業, 日本)
- 酸化チタン : Aeroxide P25 (Evonik, 日本), 酸化チタン A100 (石原産業, 日本)
- ケイ酸カルシウム : Florite RE (富田製薬, 日本)
- 合成ヒドロタルサイト : Alcamac (協和化学工業, 日本)
- 乾燥水酸化アルミニウムゲル : 乾燥水酸化アルミニウムゲル S-100 (協和化学工業, 日本)
- 無水リン酸水素カルシウム : 無水リン酸水素カルシウム 軽質 (協和化学工業, 日本)

なお各ゲスト粒子 (流動化剤粒子) の真比重 ρ , 比表面積 S , 平均粒子径 D_{nv} はメーカー公称値を用いた. また一次粒子を球形と仮定し, 比表面積 S 及び真比重 ρ の値から次式により流動化剤の一次粒子径 D_{pp} を算出した. ²⁶⁾

$$D_{pp} = 6/(\rho \cdot S) \quad (1)$$

1.2.2 水分含量測定

ゲスト粒子の水分含量測定には加熱乾燥式水分計 (MX-50, エーアンドデイ, 日本) による乾燥減量 LOD 測定及び水分活性測定装置 (LabMaster-aw, Novasina, スイス) による平衡相対湿度 ERH 測定を実施した. 乾燥減量測定はサンプル質量約 5g, 105°C-30 分の条件にて実施した. なお, かさ高く規定質量を充填できないサンプルについてはサンプル皿摺り切り一杯となるようにサンプルを充填し測定を行った. 水分活性測定はサンプル質量約 1g, 25°C,

平衡化時間 5 分の条件にて測定した。本測定でも、かさ高く規定質量充填できないサンプルについては、サンプル皿の 8 割を目安に充填し測定を行った。また乾燥減量 LOD を比表面積 S で除することで単位表面積当たりの吸着水分量 LOD/S を算出した。

1.2.3 帯電量測定

各種粉体の帯電量 C は電荷量測定装置 (EA02, ユーイング, 日本) を用いた。³³⁾ 測定サンプルは予めガラス瓶に 1g 取り, ボルテックスミキサーで 90 秒間混合した。混合したサンプルを試料皿に取り, 約 10 秒間吸引しサンプルの帯電量を測定した。なお測定は各サンプルにつき 3 回実施した。

1.2.4 流動性評価

粉体の流動特性評価にはパウダーレオメータ (FT-4, Freeman Technology, UK) を用いた。測定には 50×160mL セルを用い, stability and variable flow rate method にて実施した。²⁹⁾

Conditioned Bulk Density (CBD) : コンディショニングプロセス後にサンプルセルに充填された粉体の質量をサンプルセルの体積で除した値 (g/mL) である。コンディショニングプロセスとは, サンプルセルに充填された粉体層中を自動的にブレードが既定のスピードで攪拌し, 余分な空気を取り除き均一に充填された粉体層を形成する工程である。

Basic Flow Energy (BFE) : コンディショニング後の粉体層を, ブレードが回転しながら下方へと移動する際に測定される流動抵抗を計測することによって評価される流動エネルギー (mJ) である。なお流動抵抗はブレードの回転トルクおよび垂直荷重の二つの力からなる複合値であり, ブレードの移動の際にミリメートル単位で計測される抵抗値を積分して得られるエネルギー値である。粉体は, 密閉された容器の底部によって動きを制限されており, スクリューフィーダや動作中のフィードフレーム内など, 粉体が強制的に動かされる際の流動性の指標となる。

Specific Energy (SE) : コンディショニング後の粉体層を、ブレードが回転しながら容器の底部から上部へと移動する際の、粉体層を流動させるのに必要なエネルギー値を粉体質量で除した値 (mJ/g) である。ブレードが容器上方へと移動する際には、粉体の上方への移動を阻害する要因が存在しないため粉体の動きが制限されず、低圧充填時や低速度混合時など、粉体が拘束されない場合の流動性の指標となる。

FT-4 により得られた CBD の値から各粉体の充填率を下記の式により求めた。

$$\phi_g = CBD_g / \rho \quad (2)$$

算出した各粉体の充填率より、さらに Ridgway-Tarbutck 式により配位数 Z を算出した。^{34,35)}

$$Z_g = 13.8 - \sqrt{(175 - 232 \cdot \phi_g)} \quad (3)$$

Table 1. Properties of glidants

(*Nominal value provided by manufacturer, +Calculated from ρ and S)

Glidant ID	Product	Material	Molecular formula	True density*	Specific surface area*	Mean particle diameter*	Primary particle diameter†	Equilibrium relative humidity	Loss on drying	Adsorbed water amount	Charge Value (mean \pm S.D.)
				ρ (g/mL)	S (m ² /g)	D_w (μ m)	D_p (nm)	ERH (%)	LOD (%)	LOD/S (mg/mm ²)	C_r (μ C/g)
S-1	Aerosil 380	Silica	SiO ₂	2.2	380	0.007	7	34.9	2.61	0.07	-95.54 \pm 5.40
S-2	Aerosil 200			2.2	200	0.012	14	38.4	1.32	0.07	-55.68 \pm 5.32
S-3	Aerosil 50			2.2	50	0.03	55	35.1	0.78	0.16	-63.92 \pm 2.90
S-4	Adsolider 101			2.2	300	3.2	9	44.3	4.33	0.14	-25.15 \pm 1.13
S-5	Adsolider 102			2.2	700	5	4	36.8	14.52	0.21	-2.72 \pm 0.18
N-1	Neusilin UFL2	Magnesium aluminometasilicate	Al ₂ O ₃ ·MgO·2SiO ₂ ·xH ₂ O	2.2	300	9	9	2.7	2.23	0.07	-6.75 \pm 1.17
N-2	Neusilin FL1			2	150	7	20	71.2	13.09	0.87	3.36 \pm 1.02
N-3	Neusilin FH1			2	110	17	27	72.1	14.58	1.33	15.95 \pm 1.19
T-1	Aeroxide P25	Titanium dioxide	TiO ₂	4.1	50	0.021	29	41.0	1.45	0.29	-2.87 \pm 0.18
T-2	Titanium dioxide A100			3.9	11	0.15	140	33.6	0.36	0.33	-2.45 \pm 0.08
F-1	Florite RE	Calcium Silicate	CaSiO ₃	2.5	120	26.1	20	35.7	5.98	0.50	-43.74 \pm 13.62
H-1	Alcamac VF	Synthetic hydrocalcite	Mg ₃ Al ₂ (OH) ₁₀ CO ₃ ·4H ₂ O	2.1	15	1.33	190	41.8	1.68	1.12	19.55 \pm 9.71
A-1	Dried Aluminum Hydroxide Gel S100	Aluminum Hydroxide	Al(OH) ₃	2	-	-	-	35.7	11.74	-	23.97 \pm 3.19
P-1	Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate light type	Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate	CaHPO ₄	2.8	1	-	2143	42.2	0.15	1.50	-2.05 \pm 0.32

1.2.5 粒子形状観察

粒子形状および処理粉体表面の被覆状態の確認には走査型電子顕微鏡 SEM (S-4300, 日立ハイテクノロジーズ, 日本) を用いた。なお測定サンプルは導電性付与のため, 予め白金による蒸着処理を行った。

1.3 結果および考察

1.3.1 各種流動化剤を構成する粒子の比較

本検討でゲスト粒子として用いた各流動化剤はかさ高いものが多いが, 無機物を主成分とするため真密度はホスト粒子 (薬物粒子) である有機物からなるイブプロフェン (真密度 1.1 g/mL) よりも高い値を有する (Table1)。また各流動化剤の比表面積は 15~700 m²/g, 公称粒子径 D_{nv} は 7 nm~17 μ m と大きく異なる。そこでこれらの流動化剤について SEM 観察を行った。代表的な添加剤の SEM 像を Fig.1 に示した。SEM 像より, nm オーダーの微細な粒子からなる凝集物が確認された。この結果は S-4 や N-1 の公称粒子径 D_{nv} と大きく異なった。そこで比表面積から算出した一次粒子相当径 D_{pp} との比較を行ったところ, SEM 観察結果と一致することが確認された。よってこれらの添加剤における公称粒子径 D_{nv} は二次凝集物の粒子径を表していることがわかる。また各流動化剤は高い比表面積を有するものが多いが, これらは nm オーダーの微細な一次粒子径によるものであることが確認された。

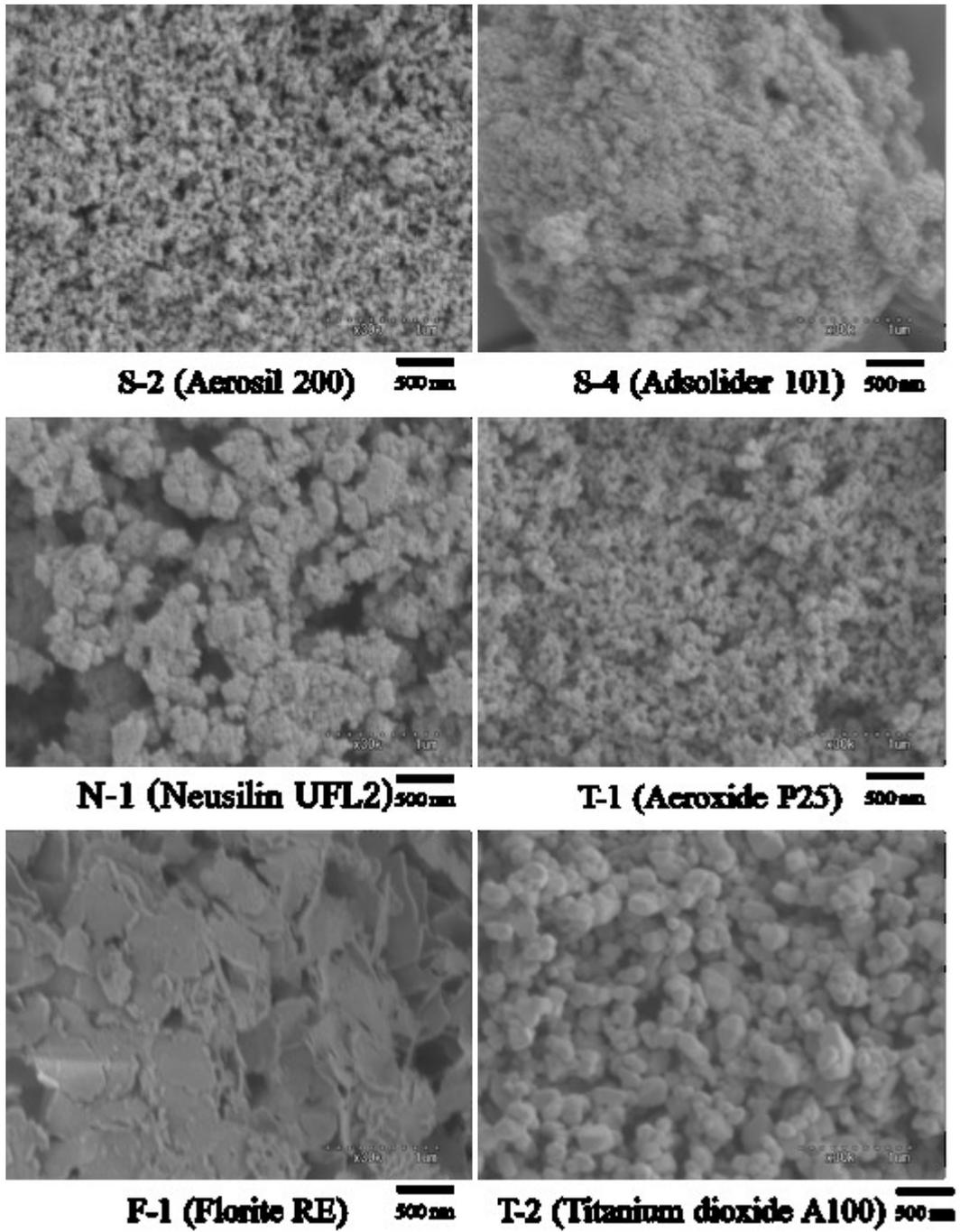


Fig. 1. SEM images of glidants

1.3.2 含水量と流動性の関係

各流動化剤の含水量について確認を行った結果, LOD が 5%以下の低水分グループと 10%以上の高水分グループに分類できた (Fig. 2). また LOD と CBD_g の関係を確認すると, CBD_g 0.2g/mL を境として, 低水分グループは軽質側, 高水分グループは重質側に多く存在し, CBD_g が 0.1 以下のかさ高いゲスト粒子は LOD が 5%以下の低水分グループに含まれた (Fig.2). なお T-2 および H-1 は低水分に関わらず重質側にプロットされたが, これは他よりも一桁大きい一次粒子径によると考えられる.

更に LOD と ERH の関係を確認した結果 (Table1), シリカでは 5 種類とも ERH が室内環境と同等の 40%前後であったのに対し, LOD の値は 1%未満~15%と大きく異なった. これは比表面積の違いにより表面に吸着できる水分量が異なったことによると考えられる. 一方でノイシリンは LOD と ERH の値が相関しており, 低水分グレードは室内環境よりも乾燥, 高水分グレードは湿潤した状態であることが確認された.

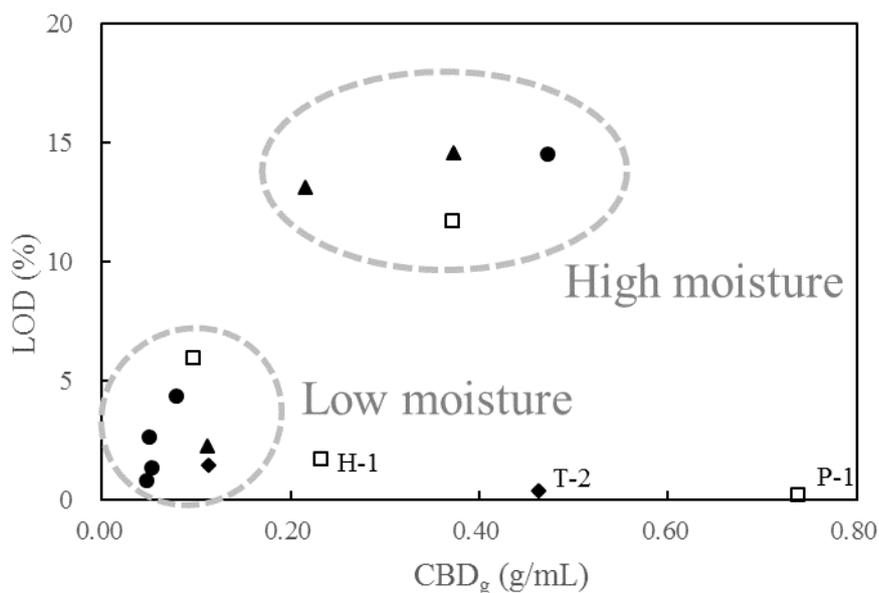


Fig. 2. CBD_g – LOD phase map

(● Silica, ▲ Neusilin, ◆ Titanium dioxide, □ Others)

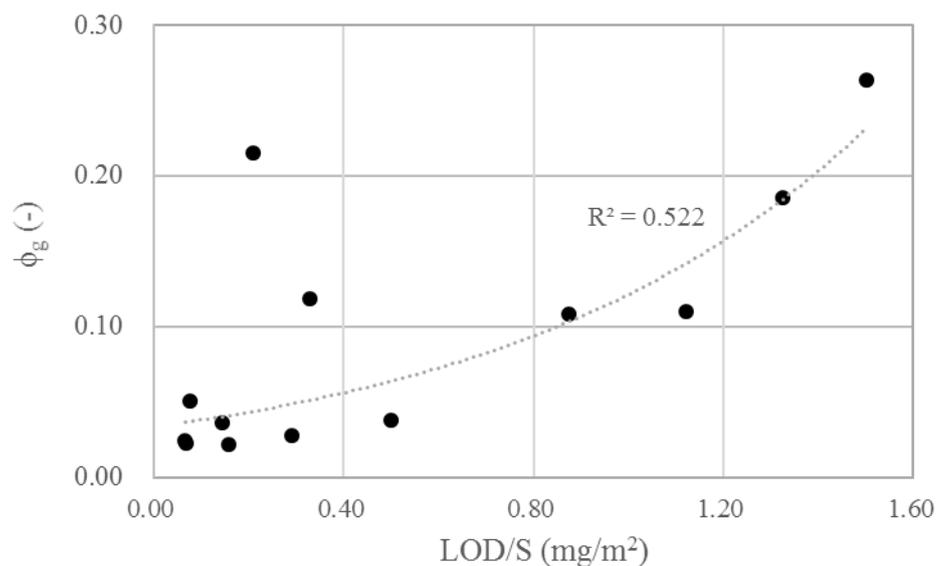
Table 2. Powder rheological parameters of glidants

Product ID	Product	Conditioned bulk density	Basic flow energy	Specific energy	Packing fraction	Coordination number
		CBD_g (g/mL)	BFE_g (mJ)	SE_g (mJ/g)	ϕ_g (-)	Z_g (-)
S-1	Aerocell 380	0.050	38	8.61	0.023	0.77
S-2	Aerocell 200	0.053	42	9.14	0.024	0.78
S-3	Aerocell 50	0.047	54	11.20	0.022	0.76
S-4	Airsolider 101	0.079	81	9.02	0.036	0.89
S-5	Airsolider 102	0.472	334	6.59	0.215	2.61
N-1	Nucoslin UFL2	0.112	142	10.60	0.051	1.03
N-2	Nucoslin FL1	0.215	173	7.54	0.108	1.55
N-3	Nucoslin FE1	0.372	288	7.74	0.186	2.32
T-1	Aeroxide P25	0.113	170	12.30	0.028	0.82
T-2	Titanium dioxide A100	0.463	2629	19.80	0.119	1.66
F-1	Flocite RE	0.096	61	5.50	0.038	0.91
H-1	Alcamac VF	0.232	1237	19.40	0.110	1.58
A-1	Dried Aluminum Hydroxide Gel S100	0.371	344	8.60	0.186	2.31
P-1	Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate 1glt type	0.738	1174	11.10	0.264	3.13

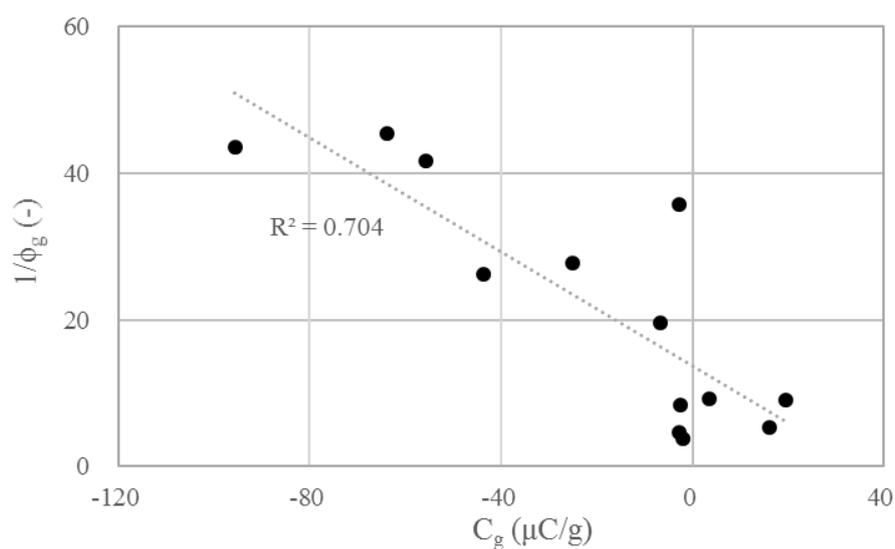
1.3.3 帯電量とかさ高さの関係

帯電量の違いについても確認を行った (Fig. 3). なお流動化剤の CBD_g について, 成分に因らず比較するためには真密度の影響を排除する必要がある. そこで CBD_g の代わりに充填率 ϕ_g を指標として用いることとした (Table 2). その結果, 充填率が低いものは単位表面積当たりの水分吸着量が低く (Fig. 3a), また充填率が低いほど帯電量が多い (Fig. 3b) という充填率と吸着水分量, 帯電量の関連性が認められた. つまり, 一次粒子径が小さく比表面積が大きい, かつ吸着水分量が少ないものほどかさ高くなり, 帯電しやすいという流動化剤の特性が明らかになった. 流動化剤の低水分タイプ, 高水分タイプともに同様の一次粒子径

を有するが、高水分グレードでは吸着水分により帯電反発の低減、液体架橋に因る凝集が生じ、かさ密度が高くなったと考えられる。



(a) Packing fraction ϕ_g vs adsorbed water amount per relative surface area LOD/S



(b) Packing fraction ϕ_g vs charge amount of glidant C_g

Fig.3. Relationship between properties of glidant and packing fraction ϕ_g

1.4 結論

薬物の流動性改善に有効な流動化剤を簡便に選定するために、影響度の高い流動化剤の特性を抽出した。高い比表面積を有する流動化剤は、メーカー公称の平均粒子径とは異なり nm オーダーの微細な粒子からなる凝集物であった。また同じ組成、同様の一次粒子径からなる流動化剤であっても、含水量によってかさ高さ、流動特性は異なることが確認された。軽質な流動化剤ほど帯電量が多いが、これは比表面積の大きさ、吸着水分の低さによるものである。

各流動化剤のかさ高さを比較するためには、組成の影響を受けない充填率の値が有用である。

第2章 IBの流動性改善メカニズムの解析と選定指標の設定

2.1 序文

第1章では、医薬品固形製剤の処方設計で汎用される各種流動化剤が持つ特性について評価した。

医薬品 API の多くは有機化合物からなる微細な粉体であるため、凝集性や流動性、帯電性に難を抱えるものが多い。³⁶⁾ このため、流動性や API の均一性を確保する目的で造粒操作がよく用いられている。³⁴⁾ しかし攪拌造粒や流動層造粒といったバッチ生産プロセスでは工業化のため各スケールでの検証作業が必要となり、開発期間やコストの増大につながっている。³⁷⁾ そこでこのようなスケールアップ工程を不要とする連続生産システムの導入が近年盛んに検討されている。^{11,38)} 従来のバッチ生産プロセスと異なり、連続生産では定常流速のもと混合、造粒操作が進行する。このため、凝集性や流動性の悪い薬物が含まれると製剤の均一性確保に影響が生じる懸念がある。^{39,40)}

第2章では、イブプロフェンをモデル薬物に、これらの流動化剤を用いて混合処理を行い、物性改善効果について評価した。表面改質による薬物の流動性改善について、処理粉体の流動特性をパウダーレオメータにより評価した。また流動化剤の特性と処理粉体の流動性の関係を調査した。これにより物性改善に影響度の高い流動化剤のパラメータを抽出し、加えて表面改質に適した流動化剤の効果的な選定方法を設定することを目的とした。

2.2 原料および製造・評価方法

2.2.1 原料

ホスト粒子となるモデル薬物として、流動性や凝集性に難があり、表面改質による多数の物性改善事例が報告されているイブプロフェン（Strides Shasun 社製，S250 grade）を選択した。^{27,41,42)} なお流動化剤には Section 1.2.1 に示したものを使用した。

2.2.2 混合粉体の調製方法

表面改質の手法には、汎用の造粒機を用いて簡便に調製できる乾式混合法を選択した。

^{28,43)} 混合処理装置には攪拌造粒機 (VG-5L, パウレック社製) を用いた。混合粉体の調製には予めポリエチレン袋にてホスト粒子とゲスト粒子計 500g を手振り混合した後、攪拌造粒機に投入した。なおゲスト粒子の添加量は全量の 0.1~10% の範囲で設定した。その後、ローター回転数 500rpm, チョッパー回転数 1500rpm の条件にて 15 分間乾式混合しサンプルを得た。

2.2.3 流動性評価

Section 1.2.3 で記したものと同様の方法で行った。

FT-4 により得られた CBD の値から各粉体の充填率を下記の式により求めた (n は流動化剤の添加量(%)). ⁴⁴⁾

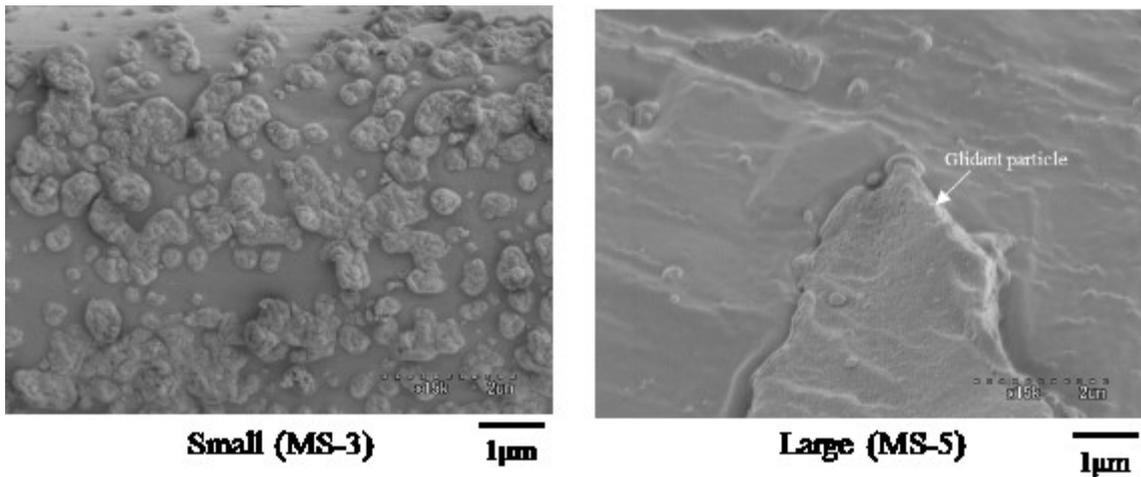
$$\phi_m = CBD_m / \left(\rho_0 \cdot \frac{(100-n)}{100} + \rho \cdot \frac{n}{100} \right) \quad (4)$$

また混合粉体における粒子接点当たりの流動エネルギー FEcp を下記の式により求めた。

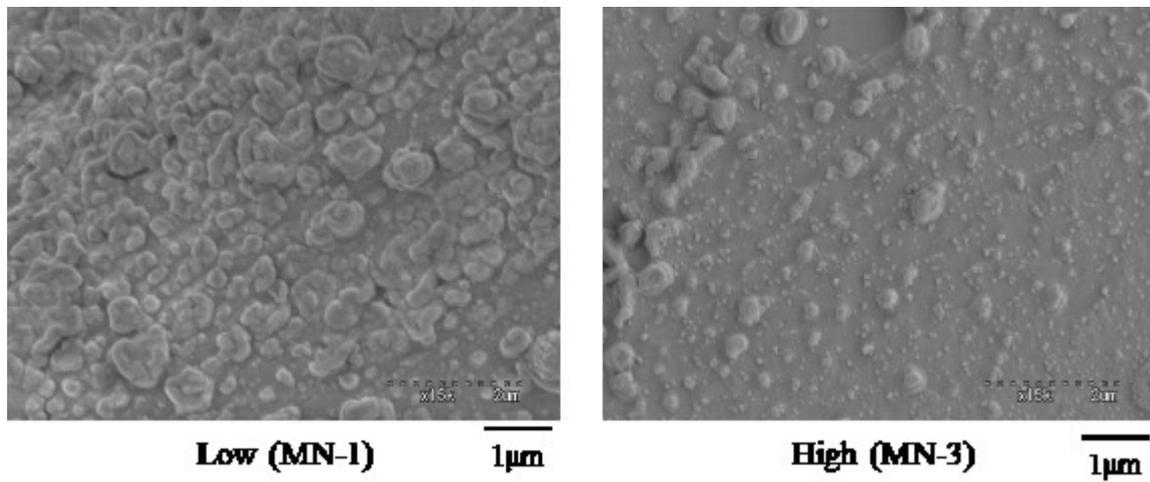
$$FEcp = SE_m / (\phi_m \cdot Z_m) \quad (5)$$

2.2.4 粒子形状観察

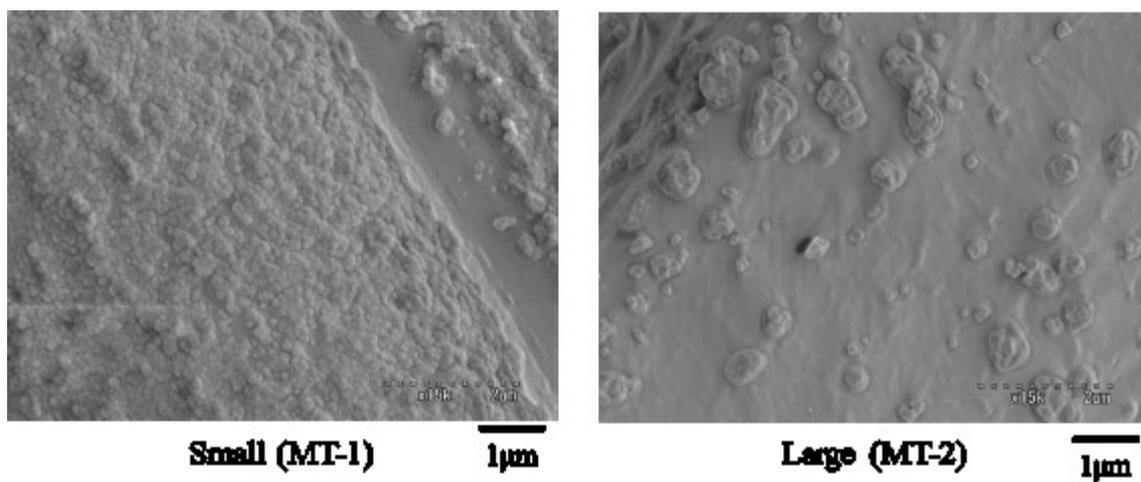
Section 1.2.4 で記したものと同様の方法で行った。。



a) Specific surface area (Silica)



b) LOD (Neusilin)



c) Primary particle diameter (Titania)

Fig. 4. SEM images of mixed components (addition ratio 1%)

2.3 結果および考察

2.3.1 混合粉体の粒子形状観察

各流動化剤を1%添加した処方にて改質処理を行い、表面状態を比較したところ流動化剤によって被覆状態に違いが認められた (Fig.4).

まず比表面積の異なるシリカを用いた場合の被覆状態を比較した。S-3 では1 μm 以下の凝集物が宿主粒子表面を広く覆っているのに対し、最も比表面積の高いS-5は宿主粒子の平滑な表面にS-3よりも大きな数 μm の粒子がわずかに付着している様子が確認された (Fig.4.a).

次に水分含量の異なるノイシリンにて比較を行った。その結果、低水分タイプのN-1では宿主粒子表面が見えないほど1 μm 以下の凝集物が広く覆っているのに対し、高水分タイプのN-3では宿主粒子表面を疎らに覆っている様子が観察された (Fig.4.b).

さらに一次粒子径が異なる酸化チタンについても比較を行った。より微細なT-1では粒子が宿主粒子表面を均一に被覆する一方、T-2では宿主粒子表面に疎らに粒子が付着しており、流動化剤の粒度によって被覆状態が大きく異なる様子が確認された (Fig.4.c).

これらの結果により、流動化剤が有する特性により被覆状態に差が生じることが確認された。一方で、組成に因らずかさ高い流動化剤は被覆力が高いという共通要素が認められた。よってかさ密度という観点から各流動化剤の特性を総合的に評価できる可能性が示唆された。

2.3.2 流動化剤の物性改善メカニズムの解析

表面被覆能力への影響が確認された流動化剤のかさ密度であるが、成分に因らず比較に用いるためには成分毎の真密度の影響を排除する必要がある。そこで第1章と同様に、かさ密度の代わりに充填率を指標として用いた。

各流動化剤を全量の0.1~10%の濃度で添加した混合物の粉体物性をFT-4を用いて評価し

Table 3. Powder rheological parameters of mixed powder

Glidant	CDP _m (g/mL)					BFE _m (mJ)					SFE _m (mJ/g)				
	Addition ratio (%)					Addition ratio (%)					Addition ratio (%)				
	0.1	0.3	1	3	10	0.1	0.3	1	3	10	0.1	0.3	1	3	10
S-1	0.442	0.449	0.479	0.497	0.346	925	1049	1422	1433	598	8.9	9.5	8.7	8.7	9.9
S-2	0.427	0.456	0.491	0.488	0.335	994	1109	1491	1328	635	11.3	8.6	8.7	8.8	11.5
S-3	0.477	0.490	0.493	0.495	0.440	788	1059	1321	1457	1231	7.2	7.4	8.4	9.0	13.8
S-4	0.421	0.461	0.515	0.505	0.415	992	1024	1313	665	259	11.5	11.1	8.1	6.9	6.0
S-5	0.413	0.425	0.445	0.475	0.478	920	840	776	704	599	10.3	10.6	9.8	7.3	6.7
N-1	0.408	0.450	0.513	0.508	0.457	1021	1069	1677	1005	294	11.0	10.1	8.7	8.0	6.4
N-2	0.449	0.470	0.487	0.506	0.504	921	879	867	931	669	9.7	8.4	7.3	6.8	7.2
N-3	0.427	0.438	0.465	0.479	0.497	932	968	794	909	938	10.1	9.7	7.9	7.5	7.1
T-1	0.478	0.518	0.531	0.534	0.570	1009	1445	2236	2234	2372	7.5	8.5	9.6	9.9	10.3
T-2	0.451	0.477	0.513	0.499	0.513	775	778	996	1104	1414	8.0	7.2	7.3	7.9	9.9

た結果 (Table 3), 流動化剤の充填率によって挙動が異なることが確認された (Fig.5). 充填率 $\phi_g < 0.1$ の軽質グループに属する流動化剤を使用すると添加濃度 1%付近で CBD_m , BFE_m ともに極大を示し, さらに高濃度側では値が大きく低下した (Fig.5 A, B). 一方, 充填率 $\phi_g > 0.1$ 以上の重質グループに属する流動化剤では添加量に応じて CBD_m は上昇したが, BFE_m の変化は小さかった (Fig.5 C, D).

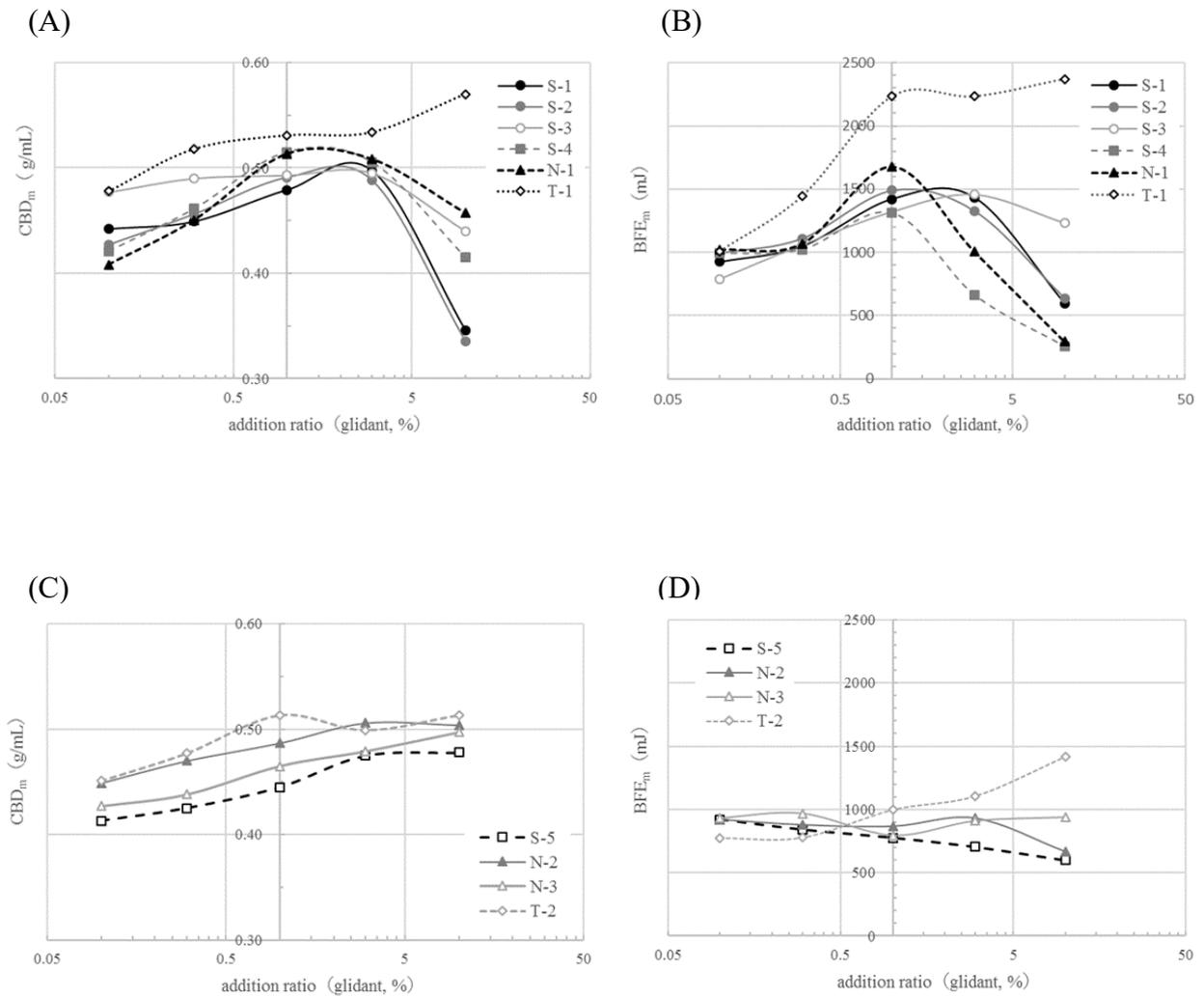


Fig. 5. Effect of addition ratio on CBD and BFE of mixed components

(A,B: $\phi_g < 0.1$, C,D: $\phi_g > 0.1$)

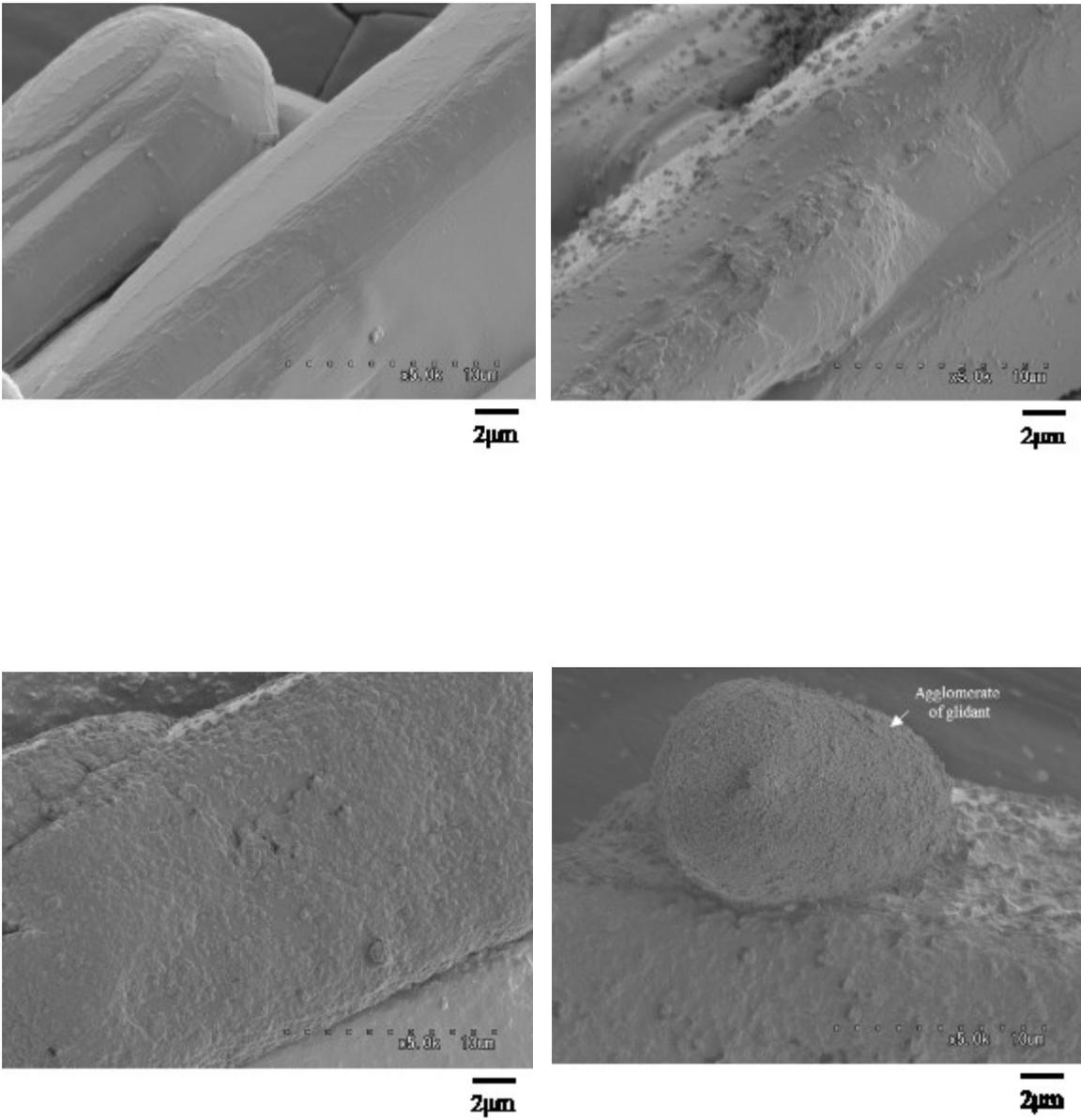


Fig. 6. SEM images of mixed components at multiple addition amounts

(Glidant : S-1)

これら流動化剤の充填率による挙動の違いを明らかにするために、各添加濃度における混合粉体の SEM 観察を行った。軽質グループに属する S-1 を例に添加濃度による被覆状態を比較すると、以下のような違いが認められた (Fig.6)。添加濃度 0.1%では薬物粒子表面に疎らに付着していた。添加濃度 1%では薬物粒子表面を全面的に流動化剤が被覆している様子が確認された。更に高濃度の 10%では、薬物粒子表面の状態は 1%と同様であるが、薬物表面に被覆しきれなかったと思われる流動化剤の凝集物が確認された。

Table 4. Properties of mixed powder (addition ratio 1%)

Mixed powder		Conditioned bulk density	Basic flow energy	Specific energy	Packing fraction	Coordination number	Flow energy per contact point	Charge Value (mean \pm S.D.)
ID	Glidant	CBD_m (g/mL)	BFE_m (mJ)	SE_m (mJ/g)	ϕ_m (-)	Z_m (-)	FEC_p (mJ/g)	C_m (μ C/g)
MIb	None	0.365	812	9.16	0.332	3.90	7.07	-0.86 \pm 0.19
MS-1	Aerosil 380	0.479	1422	8.73	0.431	5.14	3.94	-4.05 \pm 0.18
MS-2	Aerosil 200	0.491	1491	8.70	0.442	5.29	3.72	-3.35 \pm 0.69
MS-3	Aerosil 50	0.493	1321	8.37	0.444	5.31	3.55	-2.92 \pm 0.16
MS-4	Adsolider 101	0.515	1313	8.06	0.464	5.59	3.11	-4.47 \pm 0.88
MS-5	Adsolider 102	0.445	776	9.78	0.401	4.74	5.15	-2.39 \pm 0.30
MN-1	Neusilin UFL2	0.513	1677	8.72	0.462	5.56	3.39	-1.80 \pm 0.14
MN-2	Neusilin FL1	0.487	867	7.26	0.439	5.25	3.15	2.64 \pm 0.43
MN-3	Neusilin FH1	0.465	794	7.93	0.419	4.98	3.80	2.60 \pm 0.08
MT-1	Aerioxide TiO2 P25	0.531	2236	9.56	0.470	5.68	3.58	-0.88 \pm 0.17
MT-2	Titanium dioxide A100	0.513	996	7.26	0.455	5.46	2.92	0.53 \pm 0.08
MF-1	Florite-RE	0.377	844	10.70	0.338	3.98	7.95	-1.62 \pm 0.07
MH-1	Alcamac VF	0.490	1054	8.65	0.441	5.28	3.71	3.75 \pm 0.32
MA-1	Dried Aluminum Hydroxide Gel S100	0.371	344	8.60	0.451	5.41	3.05	2.74 \pm 0.85
MP-1	Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate	0.377	793	8.81	0.338	3.97	6.57	-0.52 \pm 0.11

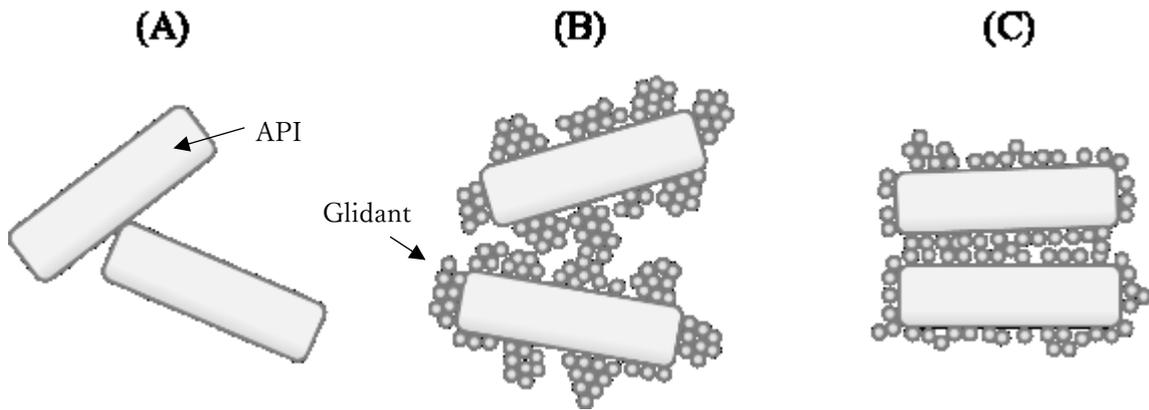


Fig. 7. Scheme of Surface coating mechanism.

(A) with no addition, (B) with glidant $\phi_g > 0.1$, (C) with glidant $\phi_g < 0.1$

FT-4 測定結果 (Fig. 5) 並びに SEM 画像 (Fig. 6) を合わせて添加量の影響を考察した (Fig. 7). 薬物粒子表面に流動化剤粒子が付着することで、薬物粒子同士の凝集が緩和され粒子の流動性が向上した。流動性の改善に伴い測定容器内に密に充填されるようになり CBD_m の上昇をもたらした。さらに粒子密度が上昇することで攪拌時の粒子同士の摩擦が増え BFE_m が上昇したと考えられた。軽質グループの流動化剤では添加量の増加に応じて表面付着が増加し CBD_m , BFE_m の値も上昇する。添加量 1%付近で粒子表面の凡そ全面が被覆された状態となり CBD_m , BFE_m の値も最大値を示す。更に添加量を増やすと薬物粒子表面に被覆されない流動化剤の凝集物が薬物粒子間に存在するようになる。軽質グループの流動化剤の場合、 CBD_g , BFE_g の値は薬物単体の値よりも小さい (Table 2, Table 4)。よってかさ高い流動化剤の凝集物が薬物粒子間に充填されることで CBD_m の低下, BFE_m の低下につながったと考えられる。

一方で、重質グループの流動化剤では添加量に応じて直線的な変化を示したが、軽質グループとの挙動の違いにはいくつか要因が挙げられる。ノイシリンの様に類似した一次粒子

径を持つのも関わらず充填率が高い場合には、配位数が示す通り粒子同士の接触頻度が高い状態にある (Table 2, Table 4)。このため軽質グループに比べて分散性が劣り、比較的サイズが大きい凝集物が薬物粒子表面を疎らに被覆したと考えられる。また、酸化チタンの様に一次粒子径が異なる場合には、粒子層の厚みが増し粒子層の体積が増えるため、IB 粒子表面全体を被覆するにはより多くの添加が必要になる。^{45,46)}

さらに、重質グループの流動化剤は宿主粒子のイブプロフェンと CBD_g の値に近い。このため、余剰となった流動化剤が宿主粒子間に存在しても軽質グループのような CBD_m の低下に至らなかったと考えられる。

2.3.3 流動性改善に適した流動化剤の簡便な評価方法

流動化剤の充填率 ϕ_g が混合粉体の流動性に及ぼす影響をより詳細に調査するため、各流動化剤を 1% 添加したサンプルについて物性の比較を行った (Table 4)。まず流動化剤の充填率 ϕ_g を横軸、処理前後での充填率 ϕ_m の変化率を縦軸にプロットすると (Fig.8)、すべての流動化剤について充填率が原薬のみよりも向上していることがわかる。また流動化剤の充填率 ϕ_g が小さいほど混合粉体の充填率 ϕ_m が大きくなる傾向が認められた。さらに処理前後での BFE の変化率を同様にプロットすると (Fig.9)、こちらも ϕ_g が小さいほど BFE 変化率が高くなるという相関を示した。

流動化剤との混合により薬物の充填率が向上した要因を考察するために、薬物粒子の接点当たりの流動エネルギー FE_{cp} を算出し、粒子接点での結合力の変化を推測した (Table 4)。混合粉体の充填率 ϕ_m を横軸に、混合前後での FE_{cp} の変化率を縦軸にプロットすると、充填率 ϕ_m が高いものほど接点での流動エネルギーが低くなった (Fig.10)。この結果より、流動化剤により薬物粒子接点での付着力が軽減されたことによって密に充填できるようになったとわかる。一方で、 FE_{cp} の値は MS-5 を除き、流動化剤の種類に因らず一定の範囲に収まっている。これは、流動化剤が被覆した薬物粒子同士の接点では流動化剤同士の接触と

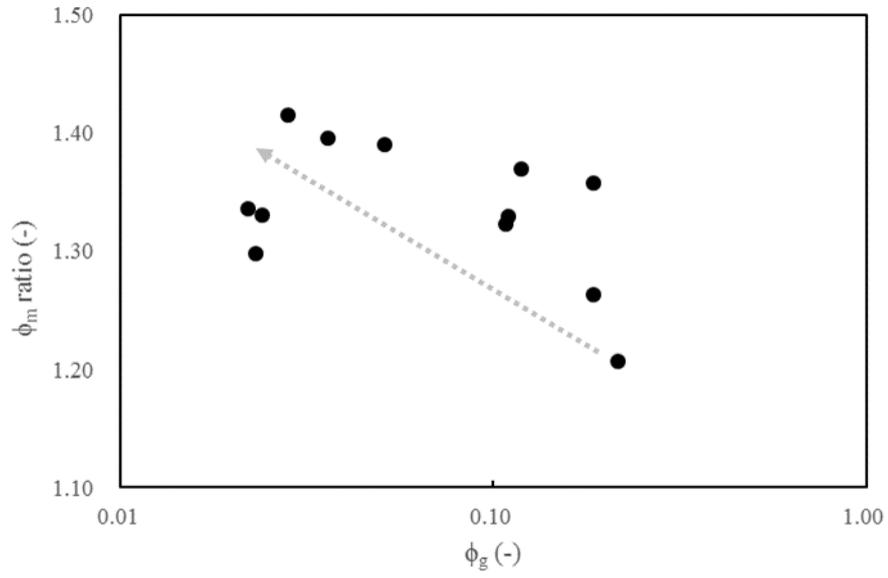


Fig. 8. $\phi_g - \phi_m$ phase map of 1% addition ratio

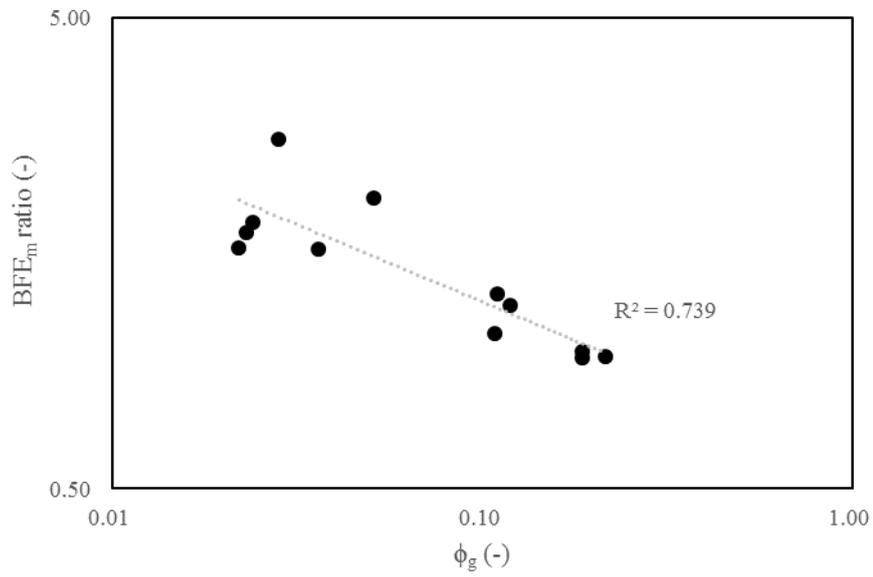


Fig. 9. Correlation of $\phi_g - \phi_m$ ratio at 1% addition ratio

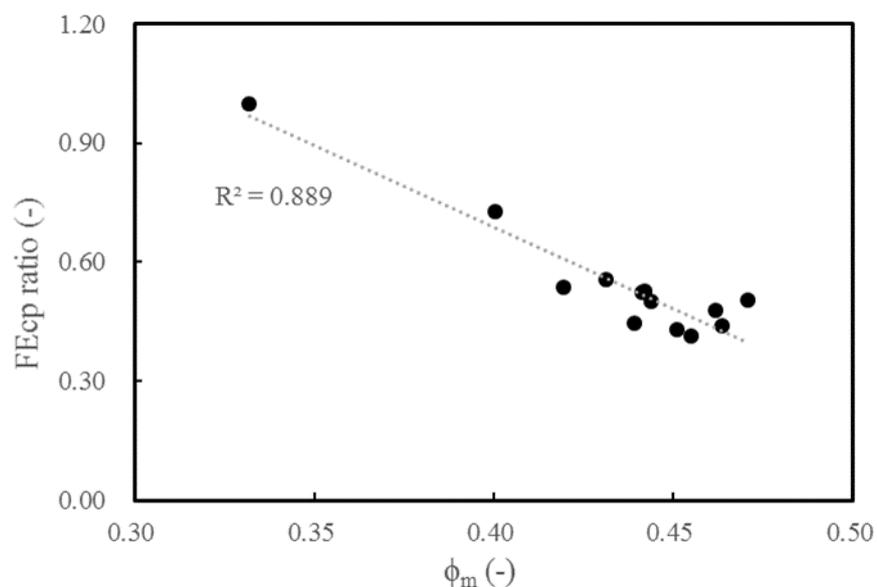


Fig. 10. Correlation of ϕ_m – FEcp ratio at 1% addition ratio

なるために、無機物という組成の影響が強く出たものと考えられる。なおMS-5は他の流動化剤よりも大きな値を示したが、これはTable 3, Fig. 4aからもわかる通り、他の流動化剤に比べて被覆頻度が低く、薬物粒子同士の接触の影響が出たためと考えられる。これらの結果より、FEcpの低下は薬物粒子表面における流動化剤の存在頻度を反映しており、流動化剤の充填率 ϕ_g が小さく分散しやすい流動化剤ほど被覆能力が高いため混合粉体の充填率 ϕ_m が高くなったと考えられる。粒子間の付着力についてはAFM (Atomic force microscope) を用いた手法など種々報告されているが、特殊な装置が必要となり簡便に評価できるとはいいがたかった。^{47,48)} 本手法では混合粉体の流動性を評価するのみで、粒子接点での付着力を相対的に比較可能であることが示唆された。

前述のとおり、流動化剤の充填率 ϕ_g を評価することで、流動化剤の組成や粒子径、含水

量を含めた総合的な流動性改善能力の指標になると考えられる。しかし、充填率の算出には流動化剤のかさ密度に加え真密度の値が必要となる。よって混合物など真密度が不明な場合は双方の測定が必要となり、検討作業の増加要因となる。このため充填率を簡便に評価することができれば流動化剤のスクリーニングや効果予測が可能となり、処方検討の効率化に寄与すると考えられる。筆者らはパウダーレオメータで取得した結果をもとに種々検討した結果、 $(SE_g/CBD_g)^{-1}$ の値が充填率 ϕ_g と相関することを見出した(Fig.11)。この知見より、流動化剤をパウダーレオメータで評価するのみで充填率の推定が可能になり、簡便で優れた評価法となりうるといえる。

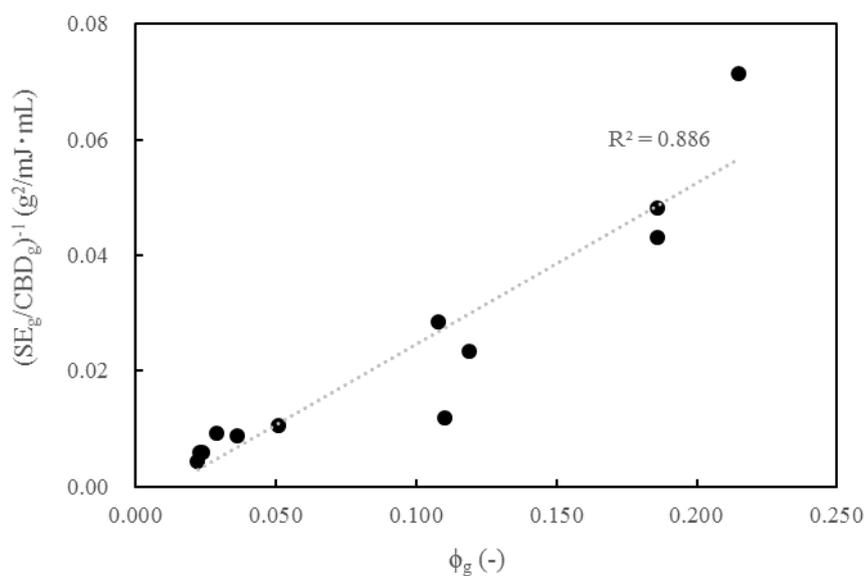


Fig. 11. Correlation of $\phi_g - (SE_g / CBD_g)^{-1}$

2.4 結論

種々特性の異なる 12 種の無機粒子を流動化剤に用いて乾式表面改質によるイブプロフェンの流動性改善を試みた結果、かさ高い流動化剤であるほど薬物表面の被覆能力が高いことが確認された。

成分に因らずかさ高さを評価するために、流動化剤の充填率 ϕ_g と混合粉体の物性を比較した結果、流動化剤の充填率 ϕ_g が低いほど混合粉体の充填率 ϕ_m 及び BFE_m が高くなることが確認された。本結果より流動化剤の充填率 ϕ_g が流動性改善効果の指標となりうることが明らかとなった。

また流動化剤のパウダーレオメータ測定結果より算出した値が充填率と高い精度で相関することが明らかとなった。この知見より、任意の成分をパウダーレオメータで測定するのみで、流動化剤として用いた際の物性改善効果を推測することが可能となった。

以上の結果より、薬物の流動特性改善に適した賦形剤の選定や改善効果の推測が可能となり、処方設計作業の効率化が期待される。

第3章 IBの圧縮成形性改善メカニズムの解析と選定指標の設定

3.1 序文

第2章より、乾式表面改質によるイブプロフェンの流動性改善を目的に、流動化剤として種々の無機賦形剤を様々な添加量で混合し流動性への影響を調査した。その結果、充填率 $\phi_g < 0.1$ の流動化剤を1%程度添加することで最も高い流動性改善効果が得られることが明らかとなった。また無機賦形剤のかさ密度より算出される充填率という簡便な指標を用いることで、成分や物性に因らず流動性改善効果を推定できることも明らかとなった。

本章では流動化剤によるイブプロフェンの圧縮成形の改善に着目し、API濃度90%以上のイブプロフェン含有錠剤を開発すべく、種々の無機賦形剤をAPI比1%添加して調製した錠剤の引張強度への影響を調査した。錠剤の引張強度と流動化剤を混合した粉体の物性、流動化剤の物性を総合的に解析することで圧縮成形性に及ぼす流動化剤の物性改善メカニズムを解析した。またイブプロフェンの圧縮成形性改善に効果的な流動化剤に共通する特性を抽出し、イブプロフェンの引張強度向上に有効な流動化剤の指標設定を試みた。

3.2 原料および製造・評価方法

3.2.1 原料

以下の原料を用いた。

API：イブプロフェン（Strides Shasun社製，S250 grade）

流動化剤：組成や粒子物性の異なる下記13種類の無機粒子を用いた。

- シリカ：Aerosil 380, Aerosil 200, Aerosil 50（日本アエロジル，日本）及び Adsolider 101, Adsolider 102（フロント産業，日本）
- メタケイ酸アルミン酸マグネシウム：Neusilin UFL2, Neusilin FL1, Neusilin FH1（富士化学工業，日本）

- 酸化チタン：Aeroxide P25 (Evonik, 日本), 酸化チタン A100 (石原産業, 日本)
- ケイ酸カルシウム：Florite RE (富田製薬, 日本)
- 合成ヒドロタルサイト：Alcamac VF (協和化学工業, 日本)
- 無水リン酸水素カルシウム：無水リン酸水素カルシウム 軽質 (協和化学工業, 日本)

各原料の物性は Table 1, Table 2 参照。

3.2.2 混合粉体の調製方法

Section 2.2.2 で記したものと同様の方法で行った。

なお打錠用粉体の調製について、イブプロフェンは滑沢剤のステアリン酸マグネシウムと融点降下を起こすことが知られている。⁴⁹⁾ また滑沢剤を添加することなく打錠可能であることから、本検討ではイブプロフェン及び流動化剤のみからなる混合粉体を圧縮成形に供した。

3.2.3 錠剤の調製方法

錠剤の調製にはタブフレックス (岡田精工, 日本) を用いた。イブプロフェン原薬、並びに各種処理粉体について、各サンプルにつき 5 回、1 錠 200mg となるように秤量し 8mm 径の臼に手動で充てんした。その後平面の杵で打錠圧 9.8kN, 圧縮スピード 10mm/s, 保持時間無しの条件で圧縮成形を行った。なお臼杵は表面処理の施されていない SKD 鋼製を用いた。

3.2.4 流動性評価

Section 1.2.3 で記したものと同様の方法で行った。

3.2.5 粉体せん断力の測定

混合粉体のせん断力試験を行い、圧縮率 C_i 、有効内部摩擦角に相当する粉体動摩擦角 θ_{csl} 及び各予圧密応力におけるフローファクター ff を計測した。計測には粉体層せん断力測定装置 (NS-S, Nanoseeds, 日本) を用いた。⁵⁰⁾ 測定においては上下分割式円筒セルに、圧密後の粉体層がせん断面 (下部セル粉体充填深さ: 5 mm) より高くなることを考慮して処理粉体を充填した。その後、サーボモーターで上蓋を下げて粉体層に所定の予圧密応力を加えた。測定条件は円筒型セル直径: 30 mm、予圧密応力: 50 N, 100 N, 150 N、下部セル水平移動速度: 10 $\mu\text{m/s}$ 、押し込み隙間: 0.2 mm、押し込み速度: 0.2 mm/s にて実施した。

なお粉体動摩擦角 θ_{csl} の比較、作用検証においては、 θ_{csl} の正規化のため Sin 値 ($0 \leq \text{Sin}\theta_{csl} \leq 1$) を用いた。

得られたフローファクターの値より、予圧密応力によるフローファクターの変化率を下記の式より算出した (Subscripts: preconsolidation stress(N))。

$$ff \text{ ratio} = ff_{50} / ff_{150} \quad (6)$$

3.2.6 圧縮挙動並びに錠剤物性の評価

圧縮成型時の圧力伝達挙動については打錠圧力収録システム (DAATSU III, 岡田精工, 日本) を用いて各サンプルにつき 5 回、各打錠ごとに圧縮から排出にかけての上杵荷重 L_u 、下杵荷重 L_l 、臼壁面荷重 L_w 並びに排出荷重 L_e のピーク値を計測した。⁵¹⁾

得られた錠剤の物性について、錠剤重量 w の他、錠径 d 及び錠厚 h はマイクロメータ (MDQ-30M, ミツトヨ, 日本) を、硬度 H は錠剤硬度計 (MultiTest50, Dr Schleuniger, スイス) を用いて測定した。測定した各圧力より、圧力伝達率比 Pr は下記の式により算出した。

$$Pr = L_u / L_l \quad (7)$$

錠剤の引張強度 T は(8)式より算出した。⁵²⁾

$$T = 2H / \pi \cdot d \cdot h \quad (8)$$

$$T \text{ ratio} = T / T_0 \quad (9)$$

3.2.7 粒子形状観察

Section 1.2.4 で記したものと同様の方法で行った。

3.2.8 流動化剤クラスターサイズの計測

混合によりイブプロフェン粒子表面に付着した流動化剤クラスターのサイズ D_c を画像解析により求めた。各混合粉体の SEM 像 (倍率 15,000 倍) を用い、API 粒子上に付着した流動化剤クラスターの Feret 径を計測 ($n=20$) し平均を算出した。なお流動化剤が皮膜状に付着し 20 個分の計測が難しい場合は、 $0.5\mu\text{m}$ 以上の間隔をあけ 20 ヶ所計測を行った。なお画像解析ソフトには ImageJ (Ver.1.52a, NIH, USA) を使用した。

3.2.9 帯電量の測定

Section 1.2.5 で記したものと同様の方法で行った。

なお混合粉体の帯電量 C_m とイブプロフェン単体の帯電量 C_{m0} の差分を ΔC_m として算出した。

3.2.10 予測モデルの作成

各打錠サンプル 1 錠毎の引張強度並びに対応する粉体物性、錠剤物性 (Fig.12, Table1,2,4-6) を一覧表にまとめ、DataRobot (Ver.cfc767e, DataRobot, Inc., USA) を用いて錠剤の引張強

度 T を目的変数に設定し予測モデルの作成を行った。生成した予測モデルのうち、ブレンダーモデルを除き二乗平均平方根誤差 (RMSE) を指標に精度の高かった上位 3 モデルについて特徴量のインパクト If を算出した。算出された特徴量は各モデル中で最もインパクトの大きいパラメータを 100% とし、他の変数はインパクトに応じて相対的な割合が示されている。このため全特徴量のインパクトの総計に対する各特徴量の影響度 Ip を下記の式により算出した。⁵³⁾

$$I_p = I_f / \sum I_f \times 100 \quad (10)$$

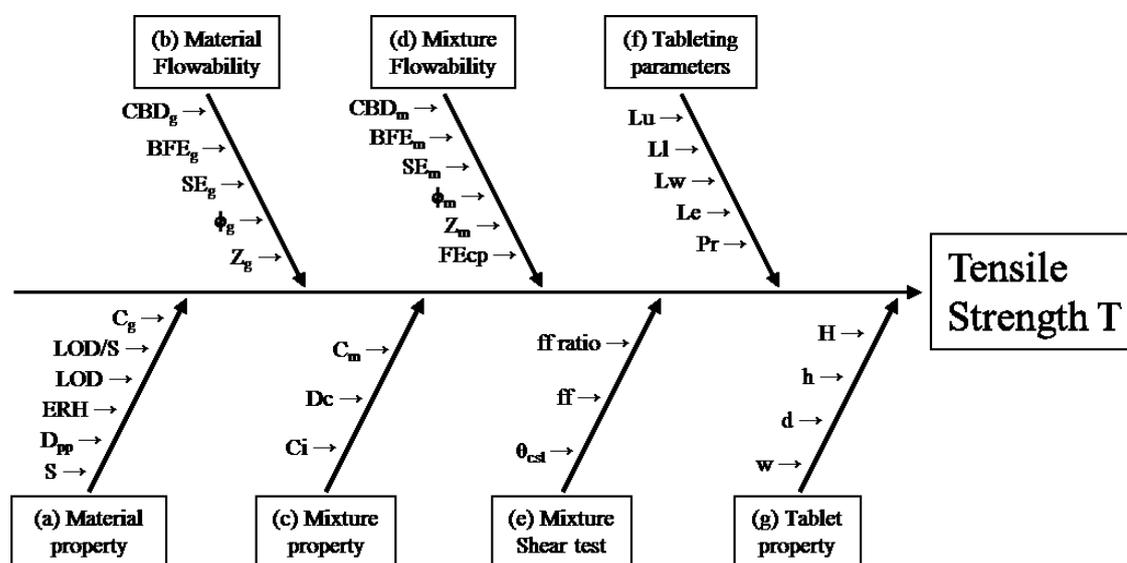


Fig.12. Fishbone diagram for tensile strength of tablet

Table 5. Results of shear force measurement of mixed powder

Mixed powder	angle of critical state line	compressibility index	flow factor			
	θ_{c1}		ff_{50}	ff_{100}	ff_{150}	ff ratio
ID	(deg)	(%)	(-)	(-)	(-)	(-)
M1b	25.79	26.81	3.7	8.5	12.8	3.5
MS-1	40.87	12.45	2.0	2.2	3.6	1.8
MS-2	41.64	10.79	2.6	4.5	6.3	2.4
MS-3	32.13	9.97	3.2	6.6	7.0	2.2
MS-4	37.64	8.98	3.3	4.2	6.3	1.9
MS-5	28.27	21.00	3.7	4.6	5.1	1.4
MN-1	29.32	11.82	6.8	8.4	7.8	1.1
MN-2	26.1	13.02	5.7	5.3	6.0	1.1
MN-3	25.25	20.11	4.9	5.9	6.9	1.4
MT-1	47.09	9.24	4.6	2.4	2.3	0.5
MT-2	32.98	9.96	5.9	6.6	4.2	0.7
MF-1	25.57	22.37	20.2	1.6	1.3	0.1
MH-1	25.74	15.89	2.9	6.4	6.4	2.2
MP-1	26.22	25.26	9.9	8.1	8.7	0.9

Table 6. Compaction behavior and tablet properties

Mixed powder	Load of upper punch	Load of lower punch	Ejection force	Die wall force	Pressure transmission ratio	Weight	Diameter	Thickness	Hardness	Tensile strength
ID	L_u	L_l	L_e	L_w	Pr	w	d	h	H	T
	(kN)	(kN)	(kN)	(kN)	(-)	(mg)	(mm)	(mm)	(kP)	(MPa)
M1b	11.42 ± 0.18	12.60 ± 0.20	0.31 ± 0.01	6.51 ± 0.12	0.906 ± 0.001	200.2 ± 1.8	8.061 ± 0.013	3.676 ± 0.045	8.08 ± 0.43	1.70 ± 0.09
MS-1	11.32 ± 0.12	12.45 ± 0.12	0.36 ± 0.00	6.25 ± 0.02	0.910 ± 0.001	200.2 ± 0.4	8.055 ± 0.018	3.628 ± 0.039	8.08 ± 0.65	1.72 ± 0.13
MS-2	11.25 ± 0.10	12.35 ± 0.12	0.34 ± 0.02	6.19 ± 0.11	0.911 ± 0.000	200.0 ± 1.3	8.041 ± 0.007	3.575 ± 0.022	8.10 ± 0.88	1.76 ± 0.19
MS-3	11.46 ± 0.12	12.55 ± 0.16	0.32 ± 0.01	6.33 ± 0.17	0.913 ± 0.002	199.6 ± 1.4	8.066 ± 0.011	3.658 ± 0.064	7.52 ± 0.72	1.59 ± 0.17
MS-4	11.27 ± 0.18	12.33 ± 0.20	0.34 ± 0.01	6.27 ± 0.13	0.914 ± 0.001	199.4 ± 1.4	8.061 ± 0.012	3.613 ± 0.030	8.34 ± 1.23	1.79 ± 0.26
MS-5	11.42 ± 0.18	12.61 ± 0.20	0.32 ± 0.01	6.31 ± 0.14	0.906 ± 0.001	199.8 ± 1.2	8.046 ± 0.007	3.597 ± 0.015	6.88 ± 1.00	1.48 ± 0.22
MN-1	11.38 ± 0.22	12.64 ± 0.25	0.31 ± 0.01	6.31 ± 0.16	0.901 ± 0.002	200.0 ± 1.3	8.057 ± 0.006	3.607 ± 0.036	7.32 ± 0.32	1.57 ± 0.06
MN-2	11.43 ± 0.18	12.59 ± 0.21	0.32 ± 0.01	6.46 ± 0.09	0.908 ± 0.001	201.6 ± 0.5	8.048 ± 0.010	3.668 ± 0.027	6.88 ± 1.07	1.45 ± 0.22
MN-3	11.35 ± 0.13	12.51 ± 0.16	0.29 ± 0.01	6.37 ± 0.09	0.907 ± 0.002	200.8 ± 1.0	8.058 ± 0.007	3.664 ± 0.040	6.86 ± 0.94	1.45 ± 0.19
MT-1	11.54 ± 0.09	12.60 ± 0.10	0.32 ± 0.00	6.41 ± 0.10	0.916 ± 0.001	200.2 ± 1.5	8.042 ± 0.010	3.633 ± 0.030	8.56 ± 1.29	1.83 ± 0.27
MT-2	11.45 ± 0.23	12.60 ± 0.27	0.33 ± 0.01	6.34 ± 0.16	0.909 ± 0.001	200.8 ± 1.5	8.050 ± 0.005	3.605 ± 0.029	7.20 ± 1.12	1.55 ± 0.24
MF-1	11.29 ± 0.10	12.52 ± 0.12	0.29 ± 0.01	6.29 ± 0.08	0.901 ± 0.000	200.8 ± 0.7	8.067 ± 0.006	3.627 ± 0.017	7.86 ± 0.64	1.68 ± 0.13
MH-1	11.57 ± 0.09	12.71 ± 0.11	0.31 ± 0.01	6.42 ± 0.12	0.911 ± 0.001	199.6 ± 1.2	8.054 ± 0.015	3.626 ± 0.056	6.54 ± 1.04	1.40 ± 0.22
MP-1	11.54 ± 0.14	12.70 ± 0.15	0.32 ± 0.04	6.45 ± 0.10	0.909 ± 0.002	198.6 ± 0.5	8.061 ± 0.005	3.619 ± 0.035	6.90 ± 0.90	1.48 ± 0.19

3.3 結果および考察

3.3.1 引張強度に影響度の高い因子の抽出

各種流動化剤を1%添加した混合粉体より調製した錠剤について引張強度を比較した(Fig. 13). その結果, イブプロフェン単独よりも高い引張強度を示したものは13種の流動化剤中, 4種に留まった. また引張強度が向上した流動化剤は成分や比表面積に因らないことがわかった. この結果より, イブプロフェンの引張強度確保のために流動化剤を選定する際には, 改善に適した品目を選択しないと意図しない結果が表れることが明らかとなった. よってイブプロフェンの引張強度確保に寄与する特性に配慮した流動化剤の選定が重要となる.

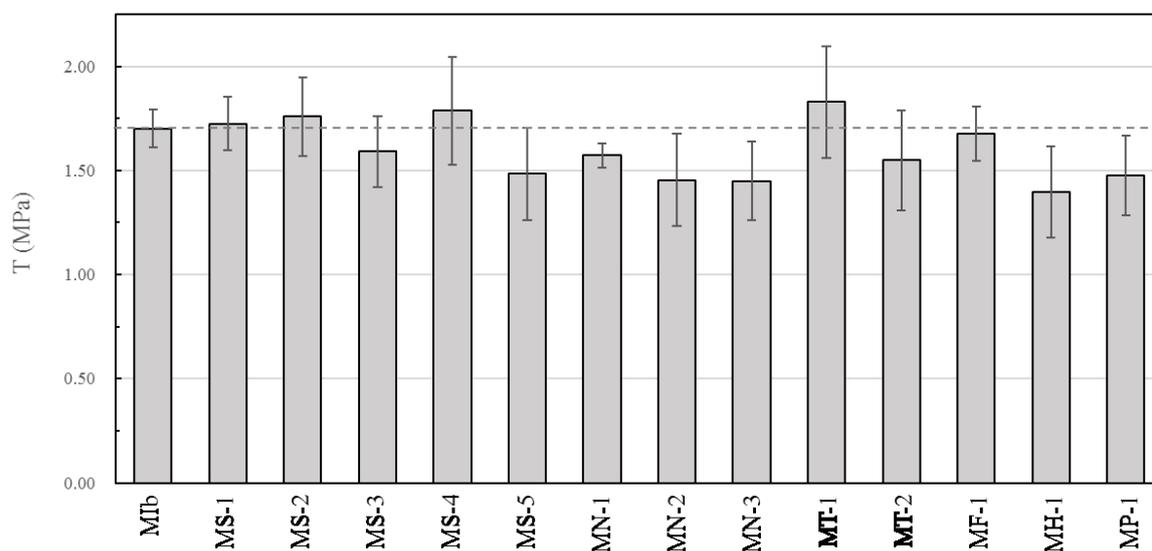


Fig.13. Comparison of tensile strength T of tablets which was added each glidant
(dash line: level of MIb (no addition))

イブプロフェン含有錠剤の原料や混合粉体の各種パラメータを説明変数とし引張強度を目的変数とした予測モデルの作成を行い、引張強度確保に影響度の高い粉体物性の抽出を行った (Fig. 12)。高い精度が得られた予測モデル 3 種の特徴量のインパクトを平均し、引張強度に影響度の高い 10 種のパラメータを特定した (Table 7)。

抽出されたパラメータの中で、打錠工程から錠剤物性に関するものは排出荷重のみであったのに対し、混合粉体に関するパラメータは 6 種と過半を占めた。特に上位 2 因子はせん断試験結果のフローファクター ff_{100} 及び粉体動摩擦角 θ_{csl} であった。これにより、混合粉体の物性、特に加圧下における流動特性が引張強度 T に強く影響していることが示唆された。

Table 7. Extraction of factors that have a high influence on tensile strength

No.	Category	Parameter	Impact of parameters (%)			
			Average	Model1	Model2	Model3
1	e	ff_{100}	24.86	47.97	14.26	12.35
2	e	$\sin\theta_{csl}$	15.16	14.95	9.39	21.13
3	c	Dc	11.89	20.04	6.37	9.26
4	a	LOD/S	5.95	0.41	2.85	14.61
5	c	ΔC_m	4.80	2.54	7.36	4.51
6	b	ϕ_g	4.57	5.44	5.26	3.01
7	f	Le	3.78	1.75	7.18	2.42
8	c	Ci	3.42	0.32	4.94	4.99
9	d	ϕ_m	3.38	0.14	5.55	4.46
10	a	C_g	3.36	2.93	5.24	1.92
Model type				Random Forest	Gradient Boosted	Extra Tree
RMSE (-)				0.204	0.209	0.209
MAPE (%)				10.77	10.81	10.92

混合粉体はイブプロフェンと API 比 1%の流動化剤のみからなるため、混合粉体の物性の差は添加した流動化剤の特性に起因されるものである。ここで抽出された流動化剤特性は流動エネルギー等ではなく、充填率 ϕ_g や帯電量 C_g 、吸着水分 LOD/S であった。よってこれら流動化剤の特性が、加圧下における混合粉体の流動特性に作用したメカニズムを解析することで、引張強度 T の向上に有効な流動化剤の特性を明らかにできると考えた。

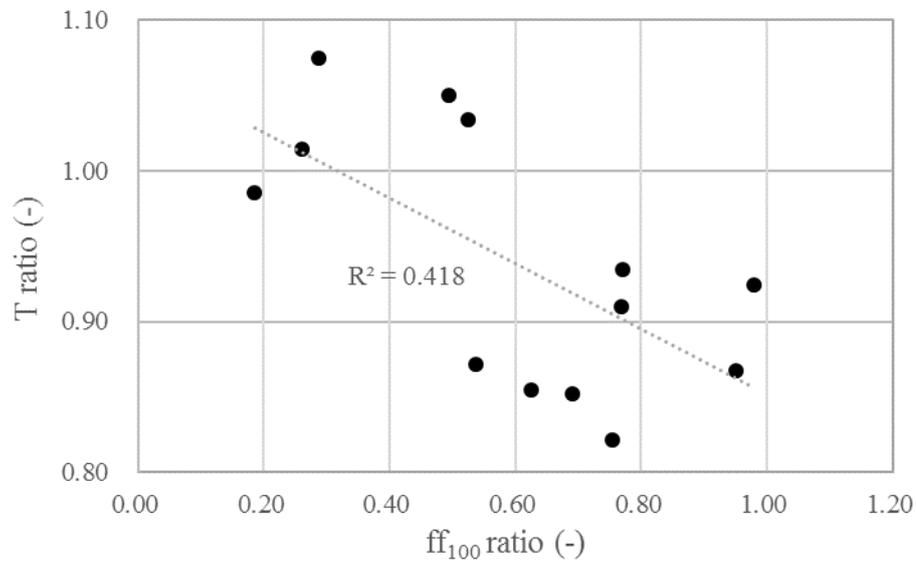
3.3.2 引張強度に及ぼす各種粉体パラメータの影響

①引張強度と粉体のせん断力の関係

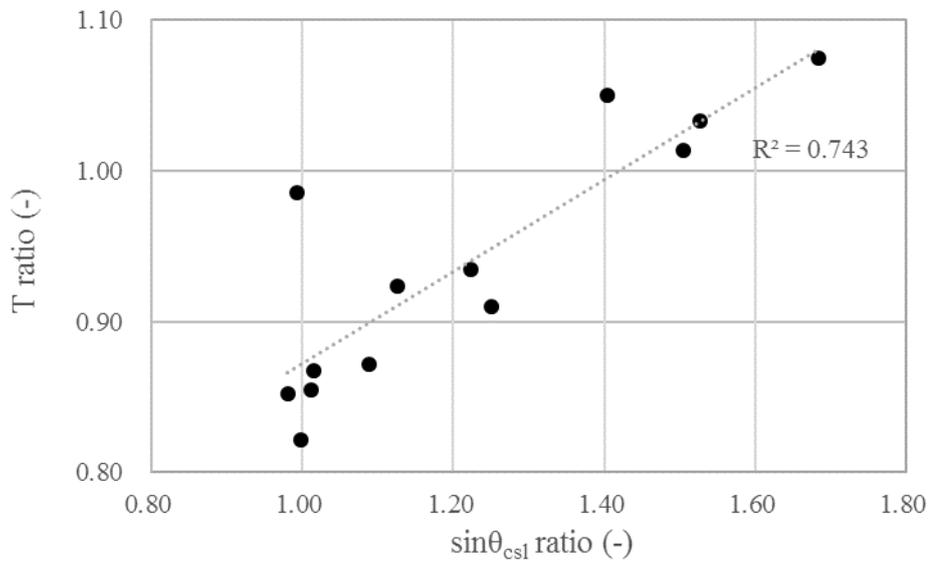
まず引張強度への影響が高かった混合粉体のせん断力試験結果と引張強度との関係を検証した (Fig.14)。その結果、最も影響度の大きかった予圧密応力 100N におけるフローファクター ff_{100} が小さいほど引張強度 T が高まることがわかった (Fig.14 a)。つまり圧縮条件下において流動性が悪いものほど高い引張強度が得られることになる。

次に、粉体動摩擦角 θ_{csi} と引張強度 T は良好な相関を示し、有効内部摩擦角が大きいほど高い引張強度 T が得られることがわかった (Fig.14 b)。なお流動化剤の混合によりイブプロフェン単独に比べ有効内部摩擦角が上昇したものの、1.2 倍程度までは引張強度がイブプロフェン単独よりも低下し、1.4 倍以上まで高まることで単独以上の引張強度が得られることが分かった。

これらフローファクター ff_{100} 、粉体動摩擦角 θ_{csi} の結果を踏まえて考えると、圧縮条件下において、流動化剤の添加により粒子同士の摩擦（粉体動摩擦角）が増加し流動性（フローファクター）は悪くなる。一方、引張強度は大部分では低下し、一定水準以上の摩擦力が生じた場合に引張強度 T の向上が望めることが明らかとなった。



(a) Tensile strength T vs Flow factor ff₁₀₀



(b) Tensile strength T vs Angle of critical state line θ_{csl}

Fig.14. Relationship between tensile strength T of tablet and flow factor ff or angle of critical state line θ_{csl}

②混合粉体のせん断力と流動特性の関係

混合粉体の粉体動摩擦角 θ_{csl} が引張強度 T に大きく影響していることが明らかとなったことから、粉体動摩擦角 θ_{csl} に影響する混合粉体の流動特性を評価した。その結果、混合粉体の圧縮率 C_i が小さいほど粉体動摩擦角 θ_{csl} は高くなることが分かった (Fig.15)。この圧縮率はせん断試験における予備圧縮前後での体積変化から求めた値である。圧縮率 C_i が低いということは打錠時に粉体を臼に充填した際に、混合粉体粒子がより密に充填されていることを意味する。また圧縮率 C_i は混合粉体の粒子接点での流動エネルギー FE_{cp} と相関し、 FE_{cp} が低く凝集力が抑えられていると圧縮率 C_i も下がることが判明した (Fig.16)。

これらの結果より粉体動摩擦角 θ_{csl} と粉体の流動特性の関係を以下のように考察した。まず流動化剤の混合により混合粉体の粒子間の凝集力が低下 (FE_{cp} 減) することでセル内へより密に混合粉体が充填される (圧縮率減)。⁵⁴⁾ セル内に密に充填されたことにより粒子間の接触点が増え、摩擦力の総量が増加する。この摩擦力の総量の増加に伴い内部摩擦力が増大したものと考えた。

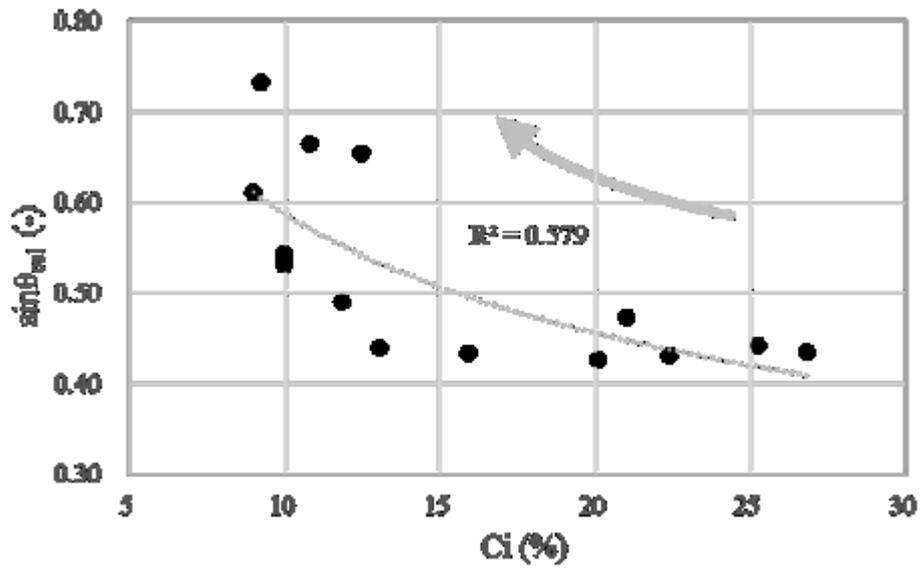


Fig.15. Relationship between angle of critical state line θ_{csl} and compressibility index C_i of mixed powder

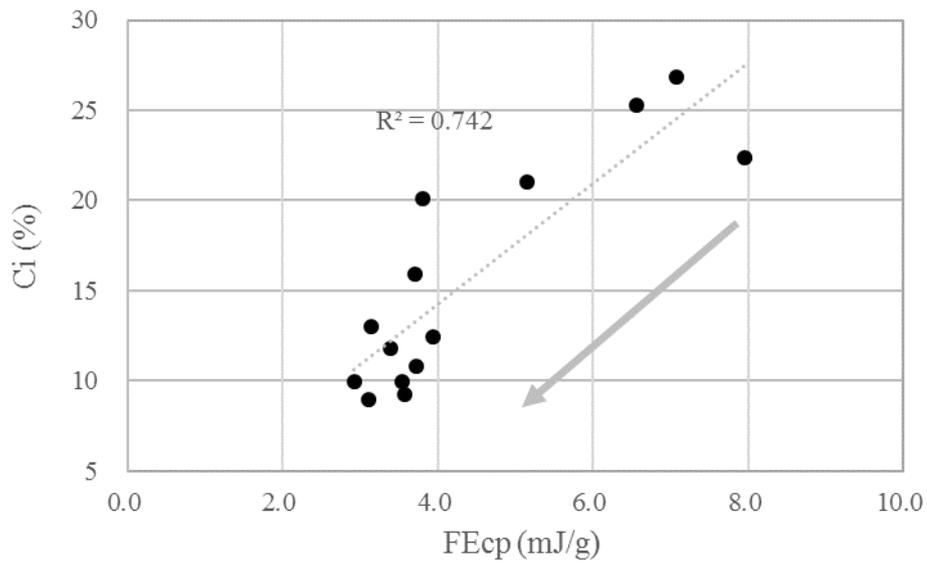


Fig.16. Relationship between compressibility index C_i and flow energy FE_{cp} of mixed powder

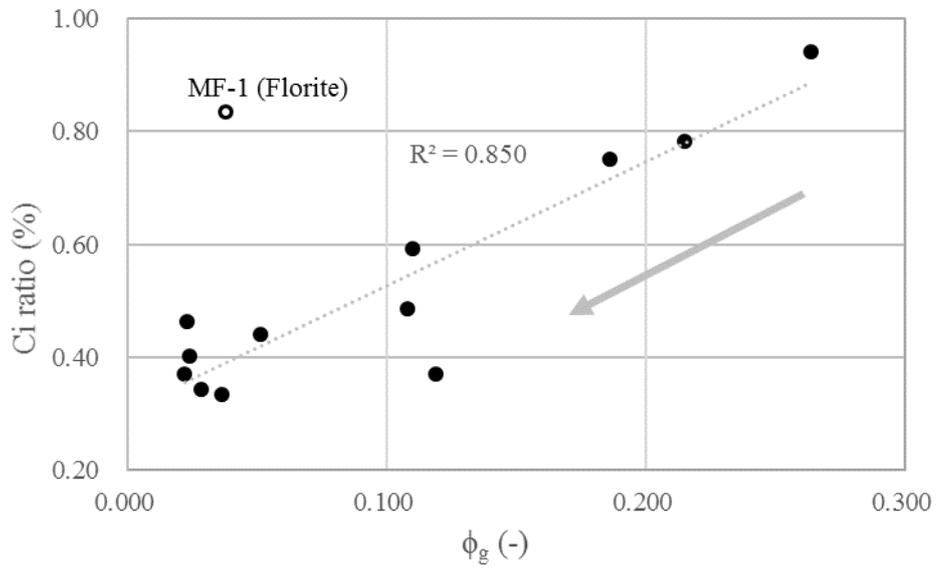
③混合粉体の流動特性と流動化剤物性の関係

混合粉体の圧縮率に影響する流動化剤特性を検証した。フローライトを除き、混合粉体の圧縮率、FEcpともに流動化剤の充填率 ϕ_g が小さくなるとそれぞれの値も小さくなる傾向が認められた (Fig.17)。FEcpについては充填率 $\phi_g < 0.1$ では下げ止まりとなった。この変化はイブプロフェン粒子接点での流動化剤粒子の介在頻度を表していると考えられる。粒子接点に流動化剤粒子が介在することで徐々にFEcpが減少し、一定以上の接点が流動化剤粒子で覆われることで流動化剤の特性が強くと表れたものと考えた。

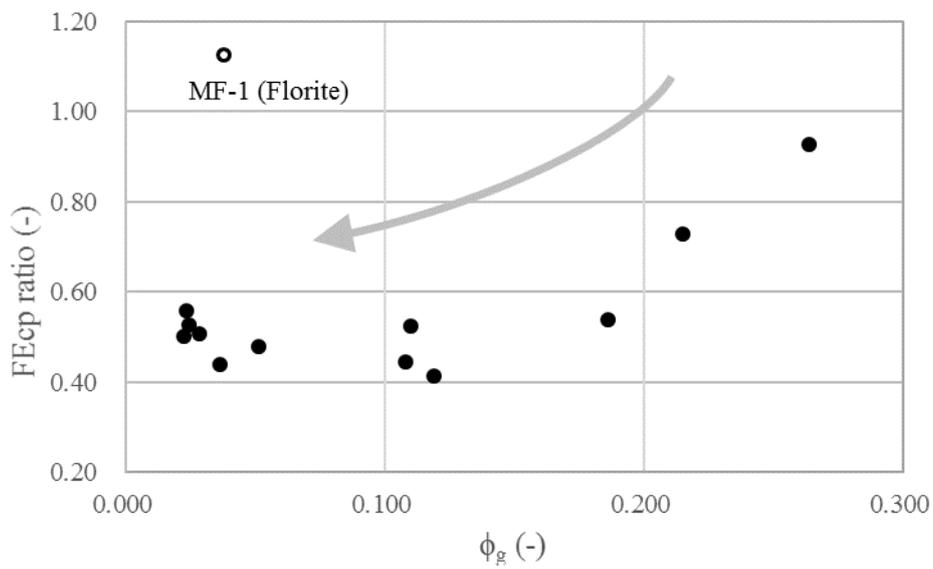
フローライトは他の流動化剤と異なる挙動を示したが、これは板状構造を有し他よりも粒子サイズが大きく、さらに混合操作で粒子が微細化されるという他と異なる特性によるものと考えられる。⁵⁵⁾

この様に、流動化剤の充填率 ϕ_g が混合粉体の圧縮率やFEcpに作用し、軽質な流動化剤(ϕ_g 小)ほど圧縮率、FEcpが下がるため、混合粉体の粉体動摩擦角 $\sin\theta_{csl}$ の向上に有利であるといえる。

充填率 ϕ_g の他に帯電量 C_g や吸着水分LOD/Sも影響する因子として挙がっていた。これらのパラメータは充填率 ϕ_g とよく相関した (Fig.3) 一方、混合粉体の他のパラメータとの関連性は充填率ほど明確でなかった。よって流動化剤の特性は充填率 ϕ_g が代表して評価可能と判断した。



(a) Compressibility index C_i vs packing fraction ϕ_g



(b) Flow energy FE_{cp} vs packing fraction ϕ_g

Fig.17. Relationship between flow properties of mixed powder and packing fraction ϕ_g of glidant

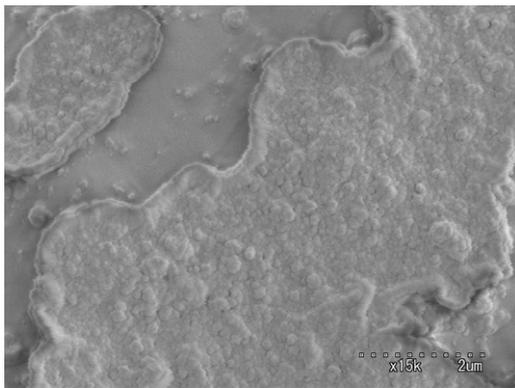
3.3.3 引張強度の向上に必要な流動化剤の特性

今回の検討では錠剤の引張強度には混合粉体の粉体動摩擦角 θ_{cs1} が大きく作用し、流動化剤の充填率 ϕ_g が小さいものほど高い有効内部摩擦角が得られることが分かった。しかし API よりも引張強度が向上した流動化剤は僅か 4 種に限られたため、これらに共通する特徴から、引張強度の向上に共通する物性の抽出を行った。

各流動化剤を添加した混合粉体の SEM 像を比較したところ (Fig.18), 引張強度が向上した流動化剤では広く平滑な流動化剤皮膜 ($D_c > 1\mu\text{m}$) が認められた。一方、引張強度が低下した流動化剤では点状の付着 ($D_c < 1\mu\text{m}$) が散在しており、粗い表面が観察された。

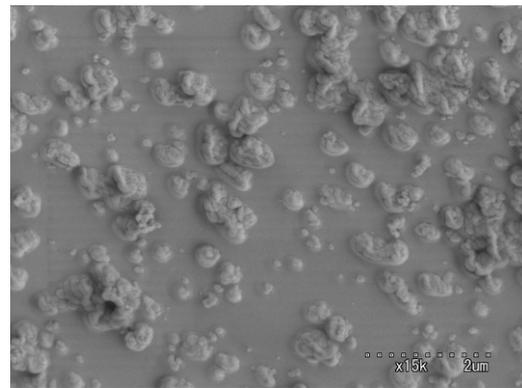
一般的に、錠剤の引張強度は錠剤内部の粒子接点での分子間力の集合体であり、接点数が多いほど高い引張強度が得られる。^{56,57)} つまり流動化剤が平滑な皮膜を形成すると低負荷状態における粒子同士の引っ掛かり、凝集が生じにくく (FEcp 小)、臼内に粒子が密に充填 (圧縮率小) され、接点数の増加により粒子間摩擦が増大 (θ_{cs1} 大) し、引張強度の向上につながったと考えられる。Fig.14b の通り、混合により多くの流動化剤で粉体動摩擦角 $\sin\theta_{cs1}$ が上昇したにもかかわらず引張強度 T が低下したのは、流動化剤粒子の被覆により FEcp が低下し密に充填された混合粉体粒子により粉体動摩擦角 θ_{cs1} は上昇するが、比較的大きな流動化剤粒子がイブプロフェン粒子間に存在することでイブプロフェン粒子同士の密接を妨げるため引張強度 T の低下に繋がったと考えられる。よってモデル図 (Fig.19) に示すように、薬物表面を薄く平滑に被覆できる流動化剤が引張強度向上に有効であるといえる。

流動化剤による粒子の被覆に必要な添加量は膜厚に依存する。⁴⁵⁾ この膜厚は構成する粒子クラスターサイズに依存するため、粒子クラスターサイズが小さいほど少ない添加量で薬物表面を被覆できることになる。粒子クラスターのサイズは流動化剤を構成する無機粒子凝集物の分散されやすさに依存する。この分散されやすさの指標として配位数 Z_g が挙げられる。これは流動化剤粒子の周りに粒子が少ないほど各粒子に働く凝集力 (分子間力、静



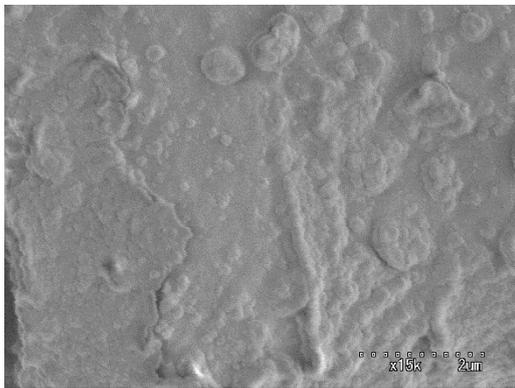
1 μm

(a) MS-2 (Aerosil 200)



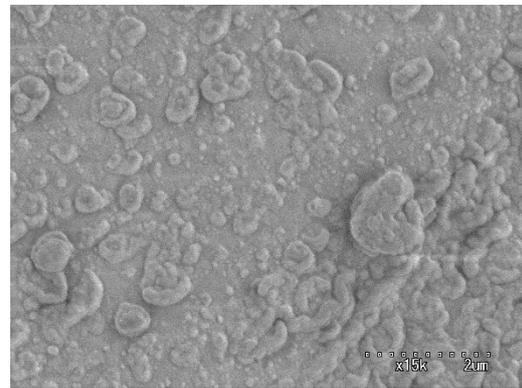
1 μm

(b) MS-3 (Aerosil 50)



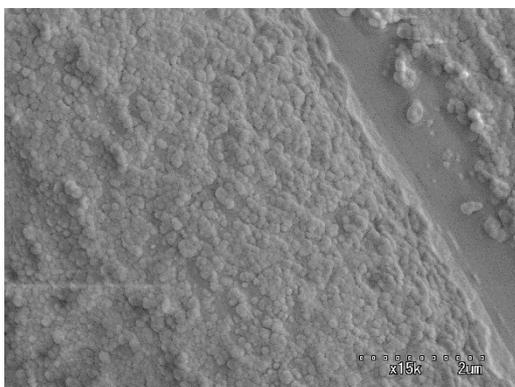
1 μm

(c) MS-4 (Adsolider 101)



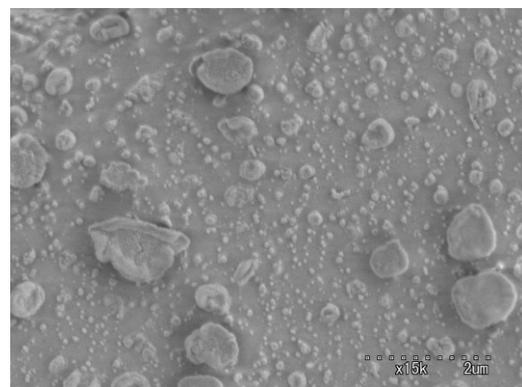
1 μm

(d) MN-1 (Neusilin UFL2)



1 μm

(e) MT-1 (Aeroxide P25)



1 μm

(f) MF-1 (Florite RE)

Fig.18. SEM images of mixed components

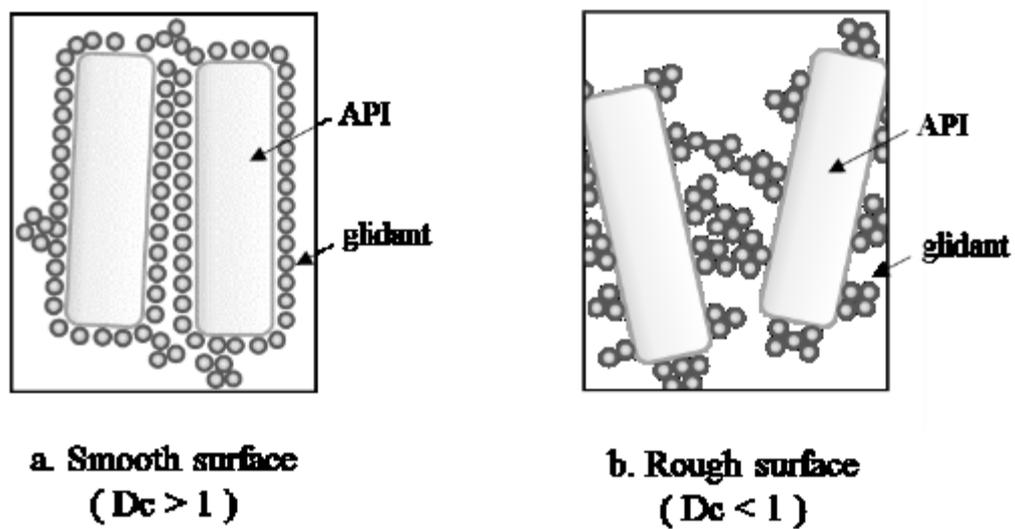


Fig.19. Surface coating model

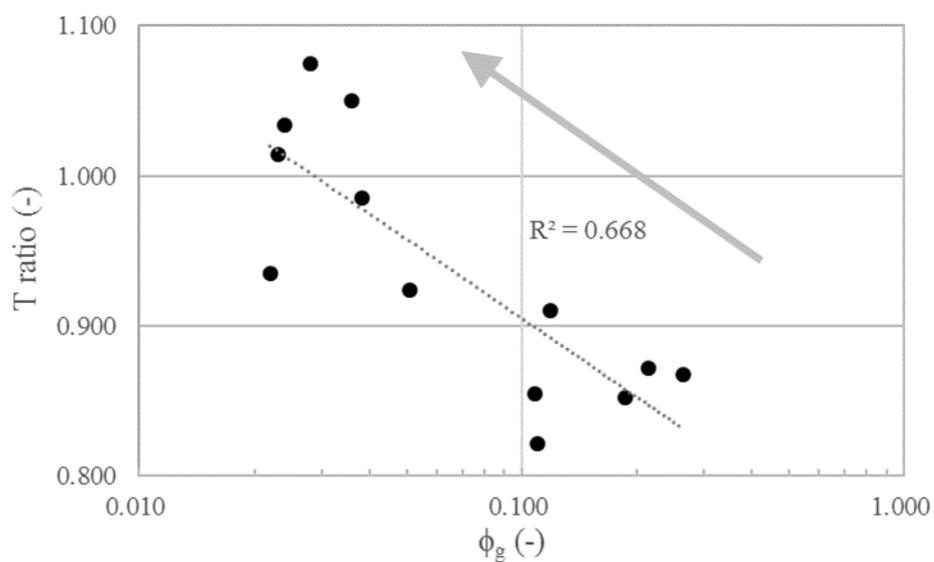


Fig.20. Relationship between packing fraction ϕ_g of glidant and tensile strength T of tablets

電気力等)は小さくなるため、混合により分散されやすくなるといえる。この配位数 Z_g は粒子の充填具合、つまり流動化剤の充填率 ϕ_g に依存する。このため、充填率 ϕ_g の低い軽質な流動化剤は配位数 Z_g が低く、流動化剤粒子が分散されやすいため、少量の添加でも薬物表面を広く被覆できたものと考えた。¹⁹⁾ なお S-3 は S-2 等に比べ一次粒子径が 4 倍程度大きく、膜厚が大きくなることから粒子表面を覆うためには S-2 よりも添加量を要することが前報の検討で明らかとなっている。今回は 1% に固定したため、S-3 の充填率 ϕ_g は低いものの、fig.18 で示したようなまばらな被覆に留まったと考えられる。

本検討結果から、特に引張強度が向上した流動化剤は充填率 $\phi_g < 0.05$ に集中しており、この充填率 $\phi_g < 0.05$ 、配位数 $Z_g < 1.0$ が圧縮成形性改善に効果を示す流動化剤選定の一つの目安となると考えられる(Fig.20)。なお配位数 Z_g が 1 以下となるのは、流動化剤のバルク中に空隙を含むためである。

3.4 結論

イブプロフェンを含有する高濃度錠剤を設計する上で課題となる圧縮成形性について、乾式表面改質により 1 % という少量の添加で改善できる流動化剤の選定を行った。

13 種の流動化剤を用いて錠剤の引張強度を比較した結果、引張強度が原薬を上回ったのは 4 品目に限られた。引張強度予測モデルの特徴量分析から、錠剤の引張強度に影響する混合粉体、流動化剤の特性として、混合粉体の加圧下における流動特性が抽出された。

流動化剤の添加により混合粉体の粉体動摩擦角 θ_{csi} は上昇し、対原薬比 1.4 倍まで高まったものは引張強度の向上が認められた。また高い粉体動摩擦角 θ_{csi} を示した混合粉体は低い圧縮率 C_i を示し、さらにこの圧縮率 C_i には流動化剤の充填率 ϕ_g との正の相関が認められた。

充填率 ϕ_g の低い流動化剤を添加し、圧縮率 C_i が減少した混合粉体の中でも、原薬よりも高い引張強度を示した混合粉体では粒子表面に流動化剤による平滑な粒子層の形成という

共通した特徴が確認された。平滑な粒子層形成により薬物粒子同士が密着し粒子間の摩擦力が上昇、引張強度が上昇したと推察した。平滑な皮膜の形成には流動化剤の分散性に影響する充填率 ϕ_g の低さが重要であり、充填率 ϕ_g の目安として $\phi_g < 0.05$ が望ましいことが明らかとなった。

以上の結果より、充填率 $\phi_g < 0.05$ である流動化剤を用いることで、API 比 1%という少量でもイブプロフェンの圧縮成形性を改善できることが明らかとなった。これにより、イブプロフェン含有錠剤を少ない賦形剤添加量で調製可能となり、錠剤の小型化による服薬コンプライアンスの向上が期待される。

総括

IB の流動性及び圧縮成形性を少量の添加で改善可能な賦形剤の選定を行った。その結果、賦形剤の充填率が重要なファクターであり、流動性については充填率 0.1 以下、圧縮成形性については 0.05 未満の賦形剤を流動化剤として 1%添加することで IB の流動性、圧縮成形性を改善できることが明らかとなった。

この結果より、賦形剤の削減による錠剤の小型化が可能となり、生活者の服薬アドヒアランス向上が期待される。

謝辞

本研究を学位論文としてまとめるにあたり、多くの方にご支援、ご指導頂きました。ここに深く感謝の意を表します。

本研究を進めるにあたり、長期間におよび、終始あたたかいご指導と激励を賜りました星薬科大学 米持 悦生 教授に心から感謝の意を表します。博士論文をまとめることができたのは、先生のお力添えのおかげです。誠にありがとうございました。

実験の実施にあたり、星薬科大学 薬品物理化学研究室の石川 我汰 様ならびに研究室の皆様のご協力に心より感謝申し上げます。

粉体及び表面改質という一筋縄ではいかない奥深い世界をご紹介いただき、私の研究者人生を方向付けていただいた東京理科大学 小石 真純 名誉教授、阿部 正彦 教授、酒井 秀樹 教授に心より感謝申し上げます。

また本研究の機会を頂きました 大正製薬株式会社 上原 茂 社長、高橋 伊津美 常務取締役執行役員、高橋 健三 本部長に深謝致します。

研究の方向性や論文の執筆に関して、ご助言を頂きました 大正製薬株式会社 佃 義洋 部長、望月 晃司 博士、阿部 晃也 博士、上原 直人 研究員に感謝致します。

長期間研究と仕事の両立を支援していただいた、大正製薬株式会社 堀江 太郎 室長および製剤第2研究室の方々に心より感謝申し上げます。

最後に、研究や論文作成に理解を示し、生活面や精神面などすべての面で支えてくれた家族に親愛と感謝の意を表します。

2021年 3月

小野 哲央

参考文献

- 1) Sirois, J., Ferreri, S., 2013. *Pharmacy today*, 19. 6. 49-53
- 2) Hersh, E. K., Moore, P. A., Ross, G. L., 2000. *Clinical Therapeutics*, 22. 5. 500-548
- 3) Straube, A., Aicher, B., Fiebich, B. L., Haag, G., 2011. *BMC Neurology*, 11. 43
- 4) Caraballo, I., Fernández-Arévalo, M., Holgado, M. A., Alvarez-Fuentes, J., Rabasco, A. M., 1995. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21. 5. 605-613
- 5) Sasaoka, S., Hatahira, H., Hasegawa, S., Motooka, Y., Fukuda, A., Naganuma, M., Umetsu, R., Satoshi Nakao, S., Shimauchi, A., Ueda, N., Hirade, K., Iguchi, K., Nakamura, M., 2018. *YAKUGAKU ZASSHI*, 138. 123-134
- 6) Yamamoto, S., Taniguchi, H., Hayashi, H., Hori, K., Tsujimura, T., Nakamura, Y., Sato, H., Inoue, M., 2013. *J. Pharm. Pharmacol.*, 66. 32-39
- 7) Lakshman, J. P., Kowalski, J., Vasanthavada, M., Tong, W. Q., Joshi, Y. M., Serajuddin, A. T. M., 2011. *J. Pharm. Sci.*, 100. 4. 1553-1565
- 8) Vasanthavada, M., Wang, Y., Haefere, T., Lakshman, J. P., Mone, M., Tong, W., Joshi, Y. M., Serajuddin, A.T.M., 2011. *J. Pharm. Sci.*, 100. 5. 1923-1934
- 9) Tanino, T., Aoki, Y., Furuya, Y., Sato, K., Takeda, T., Mizuta, T., 1995. *Chem. Pharm. Bull.*, 43. 1772-1779
- 10) Dudhat, S. M., Kettler, C. N., Dave, R. H., 2017. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 18(4). 1177-1189
- 11) Chattoraj, S., Sun, C. C., 2018. *J. Pharm. Sci.*, 107. 968-974
- 12) Rainsford, K. D., 2013. *Int. J. Clinical Practice*, 67. s178. 9-20
- 13) Aoki, S., Okamoto, A., Danjo, K., Sunada, H., Otuka, A., 1997. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23(6), 561-565
- 14) Al-Karawi, C., Lukasova, I., Sakmann, A., Leopold, C.S., 2017. *Pow. Technol.*, 317. 370-380
- 15) Basim, P., Haware, R. V., Dave, R. H., 2019. *Int. J. Pharm.*, 569 118548
- 16) Ishizaka, T., Honda, H., Kikuchi, Y., Ono, K., Katano, T., Koishi, M., 1989. *J. Pharm. Pharmacol.*, 41, 361-368
- 17) To, D., Dave, R.N., 2016. *Pow. Technol.*, 290. 102-113
- 18) Ghoroi, C., han, X., To, D., Jallo, L., Gurumurthy L., Dave, R.N. 2013. *Chem. Eng. Sci.*, 85. 11-24
- 19) Yoshida, M., Yamamoto, H., Oshitani, J., Gotoh, K., 2013. *Adv. Pow. Technol.*, 24. 560-564
- 20) Thalberg, K., Lindholm, D., Axelsson, A., 2004. *Pow. Technol.*, 146, 206-213
- 21) Karner, S., Maier, M., Littringer, E., Urbanetz, N.A., 2014. *Pow. Technol.*, 264 544-549
- 22) Ruden, J., Frenning, G., Bramer, T., Thalberg, K., Alderborn, G., 2018. *Int. J. Pharm.*, 541 143-156
- 23) Jonat, S., Hasenzahl, S., Drechsler, M., Albers, P., Wagner, K.G., Schmidt, P.C., 2004. *Pow. Technol.*, 141. 31-43
- 24) Kudo, Y., Uno, A., Yasuda, M., Matsusaka, S., 2017. *J. Soc. Pow. Technol. Jpn.*, 54. 82-89
- 25) Sunkara, D., Capece, M., 2018. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 19. 4. 1920-1930
- 26) Hayashi, H., Kasano, T., Suhara, K., 1976. *YAKUGAKUZASSHI*, 39, 187-192
- 27) Qu, L., Zhou, Q.T., Denman, J.A., Stewart, P.J., Hapgood, K.P., Morton, D.A.V., 2015. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 78. 264-272
- 28) Kato, Y., Matsumoto, K., Ohkuma, M., Sunada, H., 2001. *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.*, 61. 109-118
- 29) Freeman, R., 2007. *Pow. Technol.*, 174. 25-33
- 30) Leturia, M., Benali, M., Lagarde, S., Ronga, I., Saleh, K., 2014. *Pow. Technol.*, 253. 406-423
- 31) Nan, W., Ghardiri, M., Wang, Y., 2017. *Chem. Eng. Sci.*, 173. 374-383

- 32) Forte, G., Clark, P.J., Yan, Z., Stitt, E.H., Marigo, M., 2018. *Pow. Technol.*, 337. 25-35
- 33) Fujinuma, K., Ishii, Y., Yashihara, Y., Yonemochi, E., Sugano, K., Terada, K., 2015. *Int. J. Pharm.*, 493. 434-438
- 34) Ridgway, K., Tarback, K.J., 1967. *Brit. Chem. Eng.* 12. 384-388
- 35) Otsuka, A., 1998. *YAKUGAKUZASSHI*, 118, 127-142
- 36) Shimada, Y., Sunada, M., Mizuno, M., Yonezawa, Y., Sunada, H., Yokosuka, M., Kimura, H., Takebayashi, H., 2000. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26. 149-158
- 37) Van Snick, B., Holman, J., Cunningham, C., Kumar, A., Vercruysee, J., De Beer, T., Remon, J.P., Vervaet, C., 2017. *Int. J. Pharm.*, 519. 390-407
- 38) Van Snick, B., Holman, J., Vanhoorne, V., Kumar, A., De Beer, T., Remon, J.P., Vervaet, C., 2017. *Int. J. Pharm.*, 529. 329-346
- 39) Roth, W.J., Almaya, A., Kramer, T.T., Hofer, J.D., 2017. *J. Pharm. Sci.*, 106. 1339-1346
- 40) Vargas, J.M., Roman-Ospino, A.D., Sanchez, E., Romanach, R.J., 2017. *J. pharm. Innov.*, 12. 155-167
- 41) Han, X., Ghoroi, C., Dave, R.N., 2013. *Int. J. Pharm.*, 442. 74-85
- 42) Han, X., Jallo, L., To, D., Ghoroi, C., Dave, R., 2013. *J. Pharm. Sci.*, 102. 2282-2296
- 43) Kato, Y., Sunada, H., 2006. *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.*, 66. 67-76
- 44) Yoshida, M., Misumi, A., Oshitani, J., Gotoh, K., Shimosaka, A., Shirakawa, Y., 2017. *Adv. Pow. Technol.*, 28. 2542-2
- 45) Alonso, M., Satoh, M., Miyanami, K., 1989. *Pow. Technol.*, 59. 217-224
- 46) Das, S.C., Behara, S.R.B., Morton, D.A.V., Larson, I., Stewart, P.J., 2013. *Pow. Technol.*, 249, 297-303
- 47) Sindel, U., Zimmermann, I. 2001. *Pow. Technol.*, 117. 247-254
- 48) Ohta, K., Toyoshima, K., Fuji, M., Takei, T., Chikazawa, M., 2004. *J. Soc. Pow. Technol. Jpn.*, 41. 169-176
- 49) Roberts, M., Ford, J.L., MacLeod, G.S., Fell, J.T., Smith, G.W., Rowe, P.H., Dyas, A.M., 2004. *J. Pharm. Pharmacol.*, 56. 299-305
- 50) Shimada, Y., Kawata, T., Matsusaka, S., 2018. *Adv. Pow. Technol.*, 29. 1372-1378
- 51) Shibata, Y., Fujii, M., Okada, H., Noda, S., Kondoh, M., Watanabe, Y., 2005. *Chem. Pharm. Bull.*, 53. 759-763
- 52) Fell, J.T., Newton, J.M., 1970. *J. Pharm. Sci.*, 59. 688-691
- 53) Sakai, K., Yoshimura, S., Yamamura, T., Ohta, T., Yamanaka, Y., Koga, A., 2019. *The 33rd Annual Conference of the Japanese Society for Artificial Intelligence*. 4J2-J-13-02. Niigata. Japan.
- 54) Rumpf, H., 1972. *J. Res. Assoc. Pow. Tech. Jpn.*, 9. 3-26
- 55) Yuasa, H., Asahi, D., Takashima, Y., Kanaya, Y., Shinozawa, K., 1994 *Chem. Pharm. Bull.*, 42. 2327-2331
- 56) Luangtana-Anan, M., Fell, J. T., 1990. *Int. J. Pharm.*, 60. 3. 197-202
- 57) Nokhodchi, A., Rubinstein, M. H., Guyot, J. C., 1995. *Int. J. Pharm.*, 118. 191-197