

神戸学院大学大学院薬学研究科学位論文

低加速度振動場を利用した
乾式微粒子コーティングプロセスにおける
材料設計と被覆モデル構築に関する研究

2020年01月

安 永 峻 也

目次

略語一覧

序論	1
本論	9
第1章	コーティング剤粒子の乾燥方法とガラス転移温度が薬物含有微粒子の被覆特性に及ぼす影響	9
1-1	緒言.....	9
1-2	実験方法.....	11
1-2.1	薬物封入母粒子の調製と評価	
1-2.2	塩析/凍結乾燥粒子と噴霧乾燥粒子の調製と評価	
1-2.3	低加速度振動場を利用した乾式微粒子コーティング	
1-2.4	被覆率と被覆効率の評価	
1-2.5	粒子形態の観察	
1-2.6	粒子径分布の測定	
1-2.7	コーティング剤粒子のガラス転移温度の測定	
1-2.8	キュアリング（成膜工程）	
1-2.9	溶出特性の評価	
1-3	結果と考察.....	21
1-3.1	塩析/凍結乾燥（FD）粒子と噴霧乾燥（SD）粒子の粒子特性評価	
1-3.2	塩析/凍結乾燥（FD）粒子と噴霧乾燥（SD）粒子の被覆特性評価	
1-3.3	FD粒子のガラス転移温度が被覆特性に及ぼす影響	
1-4	結言.....	40

第 2 章	複合型コーティング剤粒子の開発.....	41
2-1	緒言.....	41
2-2	実験方法.....	43
2-2.1	複合型コーティング剤粒子の調製	
2-2.2	コーティング剤粒子の物性評価	
2-2.3	コーティングプロセス	
2-2.4	被覆粒子の特性評価	
2-3	結果と考察.....	46
2-3.1	複合型 FD 粒子の物性評価	
2-3.2	複合型 FD 粒子の被覆特性評価	
2-3.3	コーティング膜の緻密化の評価	
2-3.4	理論被覆効率について	
2-4	結言.....	60
第 3 章	離散要素法 (DEM) を用いた数理モデルの構築.....	61
3-1	緒言.....	61
3-2	実験方法.....	63
3-2.1	コーティングプロセス	
3-2.2	被覆粒子の特性評価	
3-2.3	DEM シミュレーションの設定	
3-2.4	シミュレーションの妥当性の検証	
3-2.5	数理モデルの構築	
3-2.6	数理モデルに含まれる変数 ($W_{50}, n_s, \theta_i, T_c$) の導出	
3-2.7	数理モデルの妥当性の検証	
3-2.8	数理モデルの感度分析	
3-3	結果と考察.....	73
3-3.1	シミュレーションの妥当性の検証	
3-3.2	数理モデルに含まれる変数 ($W_{50}, n_s, \theta_i, T_c$) の導出	
3-3.3	数理モデルの妥当性の検証	
3-3.4	数理モデルの感度分析	

3-4	結言.....	81
第 4 章	総括.....	82
謝辞	84
引用文献	85
主論文	93

略語一覧

T_g	: Glass transition temperature
SD	: Spray drying
FD	: Freeze drying
DS	: Diclofenac sodium
IER-DS	: Diclofenac loaded ion-exchange-resin
SEM	: Scanning electron microscope
LDSA	: Laser diffraction spray analyzer
EA	: Ethyl acrylate
MMA	: Methyl methacrylate
HEMA	: 2-hydroxyethyl methacrylate
APS	: Ammonium Peroxodisulfate
A_{p-p}	: Amplitude (peak to peak)
f	: Frequency
C_L	: Coating level, 被覆率 (母粒子に対して固定化された子粒子の重量百分率)
E	: Coating efficiency, 被覆効率 (仕込み子粒子に対して母粒子に固定化された子粒子の重量百分率)
DSC	: Differential Scanning Calorimetry
S_l	: Total surface area of core particle, 全母粒子の合計表面積
S_v	: Surface area of vesicle, ベッセルの表面積
S_b	: Total surface area of zirconia beads ジルコニアビーズの合計表面積
S_t	: Total surface area of system, S_l , S_v , S_b の合計表面積
E_{theory}	: 理論被覆効率, 系の全表面積のうち母粒子の合計表面積が占める割合
η_{theory}	: 理論被覆比率, 系の全表面積に対する母粒子の合計表面積の比
DEM	: Discrete Element Method, 離散要素法
η_e	: 実験で求められる被覆比率 (子粒子仕込み重量に対して固定化された子粒子重量の比)
W_{50}	: 母粒子の表面に予めゆるく付着している子粒子 1 個の平均重量
η_s	: 数理モデルで求められる被覆比率

C_t	: Total number of collisions, DEM で得られる仮想粒子の全衝突回数
C_e	: Number of effective collisions, 仮想粒子の全衝突回数から被覆に寄与しない微弱な衝突を差し引いた衝突回数
T_c	: Threshold of force for fixing of coating particle, 子粒子の固定化に必要な力のしきい値
A_c	: 子粒子の固定が SEM で観察され始める振幅
C_c	: Number of collisions contributable to coating, 被覆比率の上昇に寄与する衝突
k_t	: 単位時間あたりの全衝突回数
k_e	: 単位時間あたりの有効衝突回数
γ_c	: 被覆比率の上昇に寄与する衝突に関する確率係数
γ_z	: ビーズと容器底の衝突に関する確率係数
γ_i	: 母粒子と容器底の衝突に関する確率係数
γ_f	: 固定化された子粒子と容器底の衝突に関する確率係数
θ_z	: ジルコニアビーズに対する母粒子の表面被覆比率
θ_i	: 母粒子に対する子粒子の表面被覆比率
n_l	: 系の母粒子の個数
n_s	: 母粒子 1 個あたりに付着している平均化された子粒子の個数
t_{theory}	: 理論被覆比率 (η_{theory}) に達する時間
$S(x, r)$: 変数 x に対する変数 r の感度

序 論

医薬品のコーティングの歴史は古く、1700年代半ばにフランスの菓子会社が回転パン上で菓子を転動させて糖の溶液に浸したことに端を発する。1800年半ばには、錠剤の高分子フィルムコーティングによる放出制御がなされ、装置も非通気式から通気式になることで有機溶媒から水系溶媒へ変遷した。1987年には錠剤の投入から排出まで完全に自動化されている[1]。この間に、1959年の Dale E. Wurster の気中懸濁被覆法に関する報告[2]を経て、Fig. 0-1 [3]に示すようにコーティングの対象となる粒子のハンドリング方法として、回転パンを用いた転動に加えて流動層装置を用いた気流による流動が用いられるようになった。流動層によりミリサイズの顆粒剤に代表される多単位製剤へのコーティングが可能となり、薬物放出制御の安定性の向上や複数製剤の混合による処方個別化が進んだ。福森らはさらに気中懸濁被覆法における粒子の凝集現象[4,5]とその防止策[5-7]、被膜の形成過程[7,8]を詳細に検討することで、コーティングの対象を数十 μm の微粒子の領域へと劇的に押し広げた[7]。その結果、この技術はがん塞栓療法や機能性注射剤などの多様なアプリケーションを実現しうる微粒子コーティング技術へと昇華しつつある[9]。また、最近では、200 μm 以下の微粒子が口腔内で滑らかな口当たりとなること[10]から、口腔内崩壊錠 (OD 錠) やドライシロップ (例: クラリス®ドライシロップ) に代表される易服用性経口製剤の放出制御ユニットの製造法として市場を形成している[11]。しかし、微粒子コーティングは錠剤のコーティングのように汎用的な単位操作にはなっておらず、実用的には絶えず困難さがつきまとい、単位操作として多くの課題が残されているのが現状である。特に微粒子化による比表面積の増大に伴い、コーティング剤の必要量が飛躍的に多くなる。結果としてコーティング操作に長時間を要することになり、製造コストが嵩むことが課題となっている。

微粒子化とコーティング剤の必要量の関係に関して、例えば、次のような試算が市川らによってなされている[12]。いま、同一密度 (1.5 g/cm^3) で粒子直径が 1 mm, 100 μm , 50 μm または 10 μm の球形の母粒子に、それぞれ膜厚が 10 μm (一般に放出制御に必要なとされる最小厚) となるようにスプレーコーティングすることを考える。コーティング剤によって形成されるフィルムの密度が 1.2 g/cm^3 であるとすると、母粒子に対するコーティング剤の量は 1 mm の粒子の

場合、4.9 wt% である。これに対し、100 μm の粒子では 58.2 wt%, 50 μm では 139.5 wt%, 10 μm の粒子に至っては 2080 wt% と、母粒子に対して実に 20 倍という膨大な量のコーティング剤が必要になる。50 μm の母粒子を用いて 100 kg の生産バッチを想定すると、仮に固形分濃度が 10% のスプレー液を調製でき、流速 100 g/min でコーティングを実施できるとしても、作業所要時間は 232.5 時間、ほぼ丸 10 日かかる計算になる。スプレー液の乾燥を伴う湿式プロセスは大量のエネルギー消費を伴うことが知られており、上述の試算のように長時間操作を余儀なくされる微粒子コーティングでは生産性に難が生じるのは明らかである[12-14]。また、当然ながら湿式法ゆえに、溶剤に対する安定性に乏しい薬物には適用が困難である。

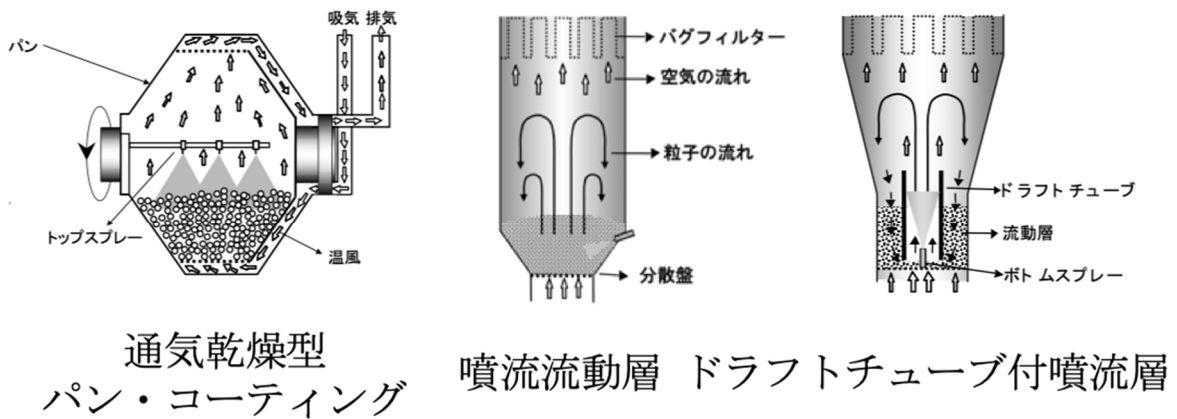


Fig. 0-1. Representative spray-coating apparatus for coating of pharmaceutical tablets and granules ³⁾

このような背景から微粒子コーティングの低コスト化や短時間化が望まれており、それに叶う次世代の微粒子コーティング技術として、溶媒を使用することなく粉体を被覆するプロセス、すなわち、乾式微粒子コーティング技術に注目が集まっている。乾式微粒子コーティングは、混合操作の延長上にあり、1975年に Hersey が見出した特殊な混合状態である“ordered mixture”を利用している[15]。Ordered mixture は異種粒子間に付着力のある場合に、子粒子が母粒子表面に規則正しく付着した状態であり、混合粉体のどこをサンプリングしても子粒子と母粒子の濃度比が仕込み比と同一になる規則混合状態を自発的に生み出さる画期的な発見であった。

Ordered mixture は、母粒子と子粒子の粒子径比が 10 以上離れている場合に生じやすいとされる[16]。小石らは、これを子粒子による母粒子の表面改質・複合化ととらえ、“乾式粒子複合法”の概念を提唱した[16]。すなわち、Fig. 0-2a 左に示すように ordered mixture を形成させた後に、高速回転するパドル（ブレード）により生じる高速気流中で、粒子群を分散させながら、そこへ衝撃力を主体とする力を作用させ（Fig. 0-2b）、子粒子を母粒子表面へ強固に接着・固定化（Fig. 0-2a 中央・右）させる方法である。なお、付着と接着の用語については明確な使い分けはされていないため[17-20]、主観的ではあるが、本論文では便宜上、機械的な外力によって容易に剥離する可逆的な結合を付着、剥離が生じにくい不可逆的な結合を接着や固定化と称することとする。

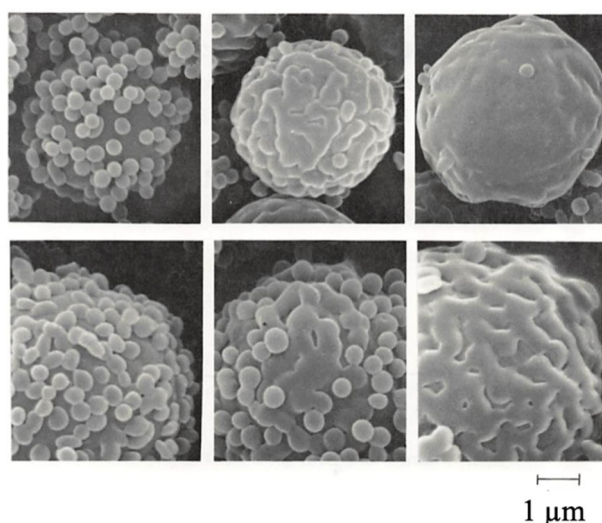


Fig. 0-2a SEM images of coating process of nylon particles (host) modified with poly(methyl methacrylate) particles (guest) in hybridizer¹⁶⁾

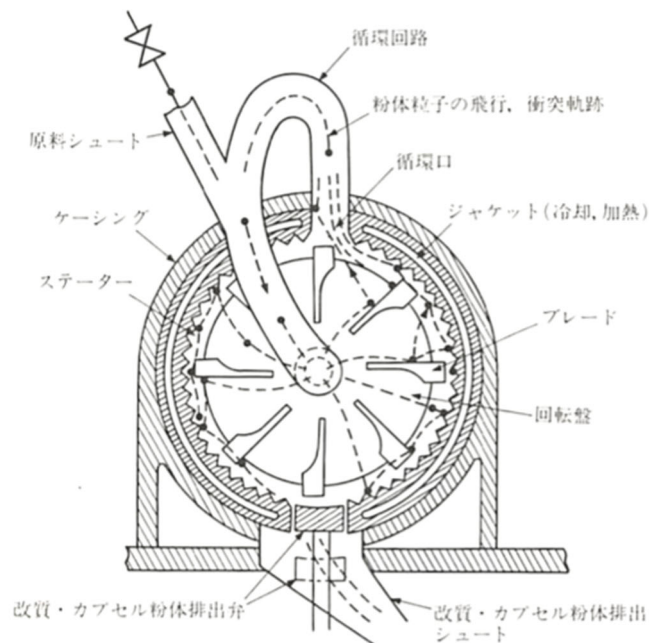

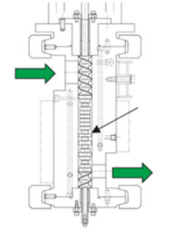
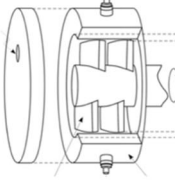
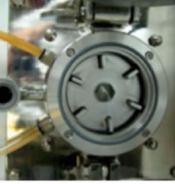

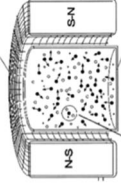
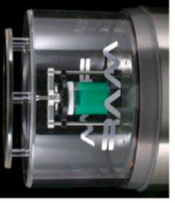


Fig. 0-2b. Schematic diagram of hybridizer ¹⁶⁾

乾式粒子複合化法は、セメントの球形化[21]や電極材料の表面処理[22]など多様な産業で応用が検討されており、医薬品製剤においても難水溶性薬物の溶出性改善[23,24]や薬物粉体の流動性改善への応用[25-27]など多数の研究報告がなされている。一方で、先行研究における複合化の目的は、その多くが子粒子を数層被覆する表面改質である。医薬品の放出制御には、医薬品分子の拡散制御に必要な多層被覆が必須であるが、固体粒子の付着力の制御が困難であるため、現在までに湿式微粒子コーティングの代替として製造現場で採用されるには至っていない。医薬品の乾式コーティングに関する研究は、錠剤のコーティング[28-30]、有機溶媒や液体可塑剤を適用するもの[31-38]、表面改質を目的としたプロセス[39-44]など多岐にわたり、Review も多数あるが[45-49]、放出制御を目的とした微粒子コーティングプロセスに関する報告は相対的に少ないのが現状である。**Table 0-1** に放出制御性微粒子を調製しうる報告を材料と装置についてまとめ、既往の研究として代表的なプロセスとその課題について、以下に概説する。

Table 0-1. Summary of current research on dry coating process for controlled release

Coating apparatus	Theta-Composer®	KRC-SI ⁵⁰⁾	Fascinate ^{®56)}	Hybridizer ⁵¹⁾	Nobilta™ ⁵²⁾	MAIC ⁶¹⁾	LabRAM ⁵³⁾
							
Source of applied force acting on particles		Rotating paddle				Magnetic field	Vibration field
Binder	Wax	Wax	Wax	Free	Free	Free	Wax
Force intensity	Weak	Weak	Strong	Strong	Strong	Strong	Strong
Release mode	Zero-order	Zero-order	Zero-order	Sustained	Sustained	Surface modification	Zero-order
Reference	54	55	56	57	58	59	60

[既往の研究]

福森らはコーティング剤粒子の多層構造を形成する方法としてワックスを結合剤とするプロセスを提案した[54]. このプロセスは, 高速回転するパドルが融点 100 °C 以下の脂肪酸 (ラウリン酸, ステアリン酸) 粉体をせん断や圧密時に発生する熱によって微視的に融解させることで生じる液体-固体間の結合力を利用するものである. 不活性な母粒子にワックス粒子を固定化させてプラットフォームとし, ここへ薬物結晶粉末を埋包した後, 引き続きコーティング剤粒子を固定化することによって多層構造を形成させる. この構造によって長時間の徐放性が達成されている. 藤本らはこのワックスプロセスを二軸混練機に適用し, プロセスの連続化が可能なことを示した[55]. しかし, ワックスの利用にはデメリットも存在する. ひとつは保存安定性の問題である. ワックスと配合変化を起こす薬物は適応が難しく, また, ワックスは融点も低いため, 通常の高分子皮膜と比較して, 熱による粒子の固結が起こりやすい. もうひとつは精密な放出制御の障害となりうる点である. 胃での薬物放出を抑制し, 小腸で放出を促進するような pH 依存性の放出制御, あるいは口腔内の数十秒のみ薬物放出を抑制して苦味をマスクするような短時間遅延放出にはセルロース系やアクリル系の高分子が頻繁に用いられる. ワックスの介在は, そうした高分子の熱的物性を変化させうるため, 放出制御性を損なう可能性がある.

こうした背景から近藤らはワックスのデメリットを解決すべく, 市販アクリル系高分子ナノ粒子を利用した結合剤フリーのプロセスを報告している[61,62]. 湿式用の高分子ラテックス (ナノ粒子分散液) を液体窒素中に噴霧して凍結乾燥することで *ordered mixture* の形成に望ましい微細なコーティング剤粉末を調製している. 高速回転するパドルを有する乾式粒子複合化装置を用いて球形化した薬物結晶 (粒子径約 60 μm) に対して乾式コーティングを実施しているが, その放出制御期間は 1 時間程度に留まっている. 小石らも同様の機械的負荷の大きい装置で工業用のアクリル系高分子ナノ粒子を用いて検討を行っているが, その溶出は初期に素早く約 30% の薬物が放出され, 残りの 70% が長時間放出されないといったプロファイルとなっており, 母粒子の粉砕が示唆される[57]. いずれも材料物性の改変が容易ではない市販高分子材料を用いているため, 子粒子の母粒子への付着力の制御が課題となっている. 以上のことから, 乾式コーティング用の材料に求められる要件は, 第一にワックスフリーであることと, 第二

に付着性の高い高分子の開発といえる。

また、上述の研究で採用されているプロセスは、いずれも回転パドルによって粒子へ衝撃力などを作用させる原理を利用して子粒子を母粒子表面へ固定化する方式であるが、高速回転するパドルの場合、母粒子の粉碎が生じる。反対に、低速回転の場合、100 μm 以下の微細な母粒子は帯電によってパドルの届かない領域（デッドスペース）へ付着し、力の作用が及ばない。パドル型ではなく、ビーズ媒体の衝突を利用したプロセスとして、磁場中での磁気ビーズの運動[59]や100G もの高加速度振動場中でのビーズの運動[63]を利用したプロセスも報告されている。これらは原理的にデッドスペースを持たないが、大掛かりな設備を要し、ワックスフリーかつ長時間の徐放性は達成されておらず、詳細な検討は行われていない。したがって、装置については、第一にデッドスペースを持たないことと、第二に母粒子を粉碎しないことが要件として求められよう。材料と装置における上記の要件全てを満たすプロセスは現在のところ報告されていない。

[本研究の目的]

上述の課題を踏まえると、乾式微粒子コーティングを固形医薬品製剤の製造プロセスに実装するには、材料の見地から接着性の高い高分子コーティング剤粒子、装置の面から母粒子を粉碎しない程度の機械的負荷を継続的に与える装置の開発が不可欠であり、また、それらを用いた被覆メカニズムの理解も必要であると考えられる。したがって、本研究では、コーティング剤として独自に合成したアクリル系高分子ナノ粒子を新たに考案した低加速度振動場とビーズ媒体を用いる乾式コーティング装置に適用し、被覆特性や溶出挙動を評価することで乾式微粒子コーティングに最適な材料物性を調査した。さらに被覆比率（子粒子仕込み重量に対して固定化された子粒子重量の比）の経時的推移を表現する数理モデルを構築することで被覆メカニズムの解明を試みた。

第1章では、接着性に関する高分子物性としてガラス転移温度 (T_g) に着目し、噴霧乾燥法または塩析/凍結乾燥法によって異なる粒子径のコーティング剤粒子（子粒子）を調製した。それらをモデル母粒子とともに低加速度振動場を用いた乾式微粒子コーティングに適用し、被覆効率や溶出挙動を評価することで乾式微粒子コーティングの子粒子として最適な高分子物性を探索した。

第2章では、第1章で得られた知見をもとにコーティング剤粒子を T_g の異なる

る高分子で複合化することで、被覆効率と放出制御の向上を検討した。また、本プロセスにおける材料設計の指針を得るべく、被覆粒子の断面観察や被覆効率の理論値の算出に基づいて、考察を加えた。

第3章では、被覆メカニズムの解明ならびに効率的なプロセス設計指針を提案すべく、粒子の衝突回数と被覆比率（子粒子仕込み重量に対して固定化された子粒子重量の比）の経時的推移を微視的に関連づけた新規数理モデルを構築した。数理モデルに必要な変数は離散要素法（DEM: Discrete Element Method）と呼ばれる粒子の運動シミュレーションと実験から算出し、感度分析を行うことで各変数が被覆比率の経時的推移に及ぼす影響を定量的に評価した。

本論

第1章 コーティング剤粒子の乾燥方法とガラス転移温度が薬物含有微粒子の被覆特性に及ぼす影響

1-1 緒言

序論に述べた通り，回転パドル型の装置ではパドル回転数の多寡が微粒子のデッドスペースでの滞留あるいは母粒子の粉碎を招きやすいため，製品特性の均一性の低下が課題になる．本研究では，卓上の振動篩を流用した比較的マイルドな低加速度振動場（約 10 G）中でビーズ媒体を運動させ，ビーズの衝突によって子粒子を母粒子表面へ固定化する装置を提案した．また，薬物含有母粒子としてイオン交換樹脂粒子を用いた．イオン交換樹脂を用いたレジネート製剤は医薬品での使用実績があり [64]，薬物の高含有化と放出制御の薄膜化に有用であることを市川らが報告している [65]．イオン交換樹脂粒子の球形かつ滑らかな表面は乾式コーティングに適していると考えられたために母粒子として選択した．

コーティング剤粒子の設計にあたって，乾式プロセスにおける子粒子の固定化に求められる要件を考えるために，コーティング過程における湿式プロセスと乾式プロセスを比較した (Fig. 1-1)．

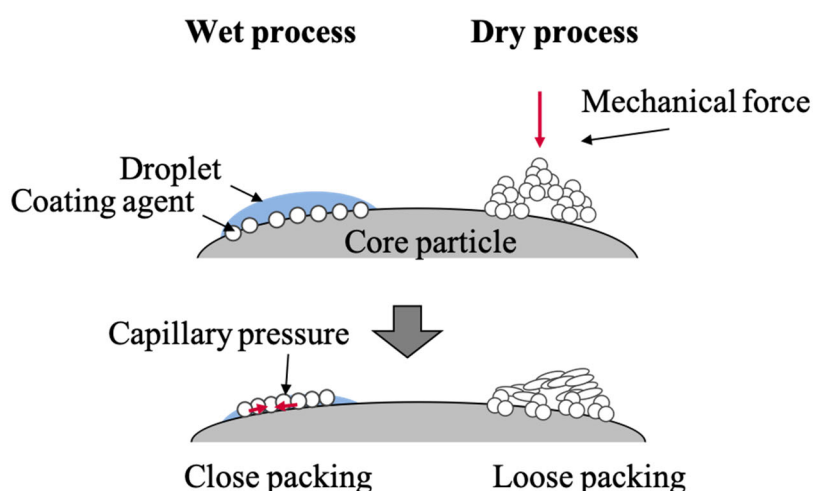


Fig. 1-1. Comparison of coating behaviors in wet- and dry-processes

湿式プロセスでは、スプレー液滴の中にナノサイズの高分子子粒子が分散しており、母粒子へ接触すると同時に液体-固体間の界面自由エネルギーに従って、母粒子表面へスプレー液滴が広がり、接着する。一般的に固体-液体間の界面張力は固体-固体間と比較にならないほど大きく、容易に液滴が広がる。その後、液滴を構成する水分が蒸発する過程で子粒子は濃縮され、毛細管圧力によって緻密にパッキングされる。原理上、ナノサイズの子粒子全てが隣接するナノ粒子や母粒子表面と引き合った後、変形し、接着することになる。その際に高分子のガラス転移温度 (T_g) が低いほど柔らかくて変形しやすく、 T_g 以上の温度では、個々のナノ粒子が融着し、成膜が生じる。一方、乾式プロセスでは、ナノ粒子分散液を予め粉末化した固体粒子を接着させるが、ナノ粒子を全く凝集させずに分散液を乾燥させることは一般的に非常に困難である (第2章緒言参照)。凝集状態の如何によっては *ordered mixture* を形成する際に緻密なパッキングは得られない。また、なんらかの機械的負荷による凝集粒子の固定化が必須となるが、凝集粒子を構成するナノサイズの一次粒子全てに固定化に必要な力を伝えるのは困難である。さらに、水を介在しないため毛細管圧が働かないことから、付着した凝集粒子同士の緻密化も困難であると考えられる。

したがって、子粒子として柔らかいナノ粒子を凝集させずに調製する方法が必要となる。これまでに福森らは高分子ナノ粒子分散液を塩析によって凝集させた後に凍結乾燥することでナノ粒子の緩やかな凝集体を調製し、乾式微粒子コーティングへの有用性を見出している[66]。この知見を足がかりにして、本研究では、高分子のガラス転移温度 (T_g) に着目し、30°C から 80°C まで 10°C 毎に T_g の異なる 6 種類の高分子ラテックス (高分子ナノ粒子の水分散液) を調製し、それぞれ噴霧乾燥法 (SD) と塩析/凍結乾燥法 (FD) の 2 種の乾燥方法を検討し、計 12 種の子粒子を調製した。これらとモデル母粒子を本プロセスに適用し、被覆特性や薬物溶出挙動を系統的に評価することで乾式コーティングに最適な乾燥方法と粒子物性を探索した。

1-2 実験方法

1-2.1 薬物封入母粒子の調製と評価

市川らの方法に準じ，陰イオン交換樹脂（Dowex[®] 1 x 2, 200–400 mesh, Sigma–Aldrich）にモデル薬物として採用したジクロフェナクナトリウム（DS, 和光純薬）を封入したものを母粒子とした[65]．調製手順を以下に記す．

[イオン交換樹脂の前処理]

市販時のイオン交換樹脂は化学合成で製造されることもあり，外部から混入した有機物や夾雑物を含むため，洗浄を行う必要がある．そこで，樹脂の洗浄と前処理を以下の手順で行った．はじめにイオン交換樹脂約 250 g を 500 mL 容量のガラス製ビーカーに入れ，そこへ蒸留水 360 mL を加えてイオン交換樹脂を 12 時間膨潤させた後，上清が透明になるまで蒸留水でイオン交換樹脂を洗浄した（500 mL×3 回）．次に，この膨潤樹脂を内径 55 mm，管長 860 mm のガラス製カラムに充填し，イオン交換樹脂に対して約 10 倍量のメタノールを樹脂充填層に流入通過させて洗浄を行った．引き続き，約 50 倍量の 2N 水酸化ナトリウムを樹脂充填層に流入通過させることによって，トリメチルベンジルアンモニウム基（4 級アンモニウム塩基）の対イオンを Cl 型から OH 型へ置換した．交換反応の完了は，流出液の pH を測定することによって確認し，pH が 14 に到達した時点を終点とした．最後に，流出液がアルカリ性を呈しなくなるまで純水（MILLI-Q Labo, MILLIPORE, 比抵抗値：18.2 M Ω·cm）で洗浄した．孔径約 4 μm の濾紙（桐山製作所，60 φ mm）を用い，吸引濾過にてイオン交換樹脂を回収した．回収したイオン交換樹脂を硫酸紙上に薄く広げ，50°C で通気式乾燥機（MINI JET OVEN TYPE MO-921, 富山産業（株））にて 24–72 時間加熱乾燥を行った．その後，250 μm の篩を用いて篩過し，重量変化がなくなるまで再び室温で減圧乾燥した．

[DS 含有母粒子の調製（バッチ法）]

1050 g の DS 4% 水溶液へ前処理したイオン交換樹脂 35 g を懸濁させ，60°C の恒温水浴中にてマグネティックスターラーで 24 時間攪拌して DS をイオン交換樹脂に封入した．懸濁液を攪拌しながら室温に戻るまで放冷した後，孔径約 4 μm の濾紙（桐山製作所，60 φ mm）を用い，吸引濾過にてイオン交換樹脂を

回収した。未封入の薬物を除去するため、この樹脂複合体を再度、純水 1000 mL に懸濁させ、室温にてマグネティックスターラーで 30 分間攪拌した後、上清をデカントし、この一連の操作を 10 回繰り返した。その後、濾紙を用い、吸引濾過にて薬物-イオン交換樹脂複合体を回収した。この樹脂複合体を硫酸紙上に薄く広げ、通気式乾燥機にて 50°C で 24-72 時間加熱乾燥を行った。その後、250 μm の篩を用いて篩過し、重量変化がなくなるまで再び室温で減圧乾燥し、DS 含有母粒子を得た。このようにして得た母粒子は粗大凝集物を全く含まず、そのため回収品をふるい分けすることなくそのままコーティング用母粒子として供した。

Fig. 1-2a より DS 含有母粒子には SEM 画像にて滑らかな表面が観察され、レーザー回折式粒子径分布測定装置 (LDSA-SPR 3500A, マイクロトラック・ベル) で測定した粒子径分布は **Fig. 1-2b** に示す通りとなり、メジアン径 (d_{50}) は 103 μm であった。DS の樹脂への封入過程とリン酸緩衝液中への放出過程は下記のイオン交換反応で示される。



ここで R はイオン交換樹脂の高分子主鎖、D はジクロフェナク分子を示す。

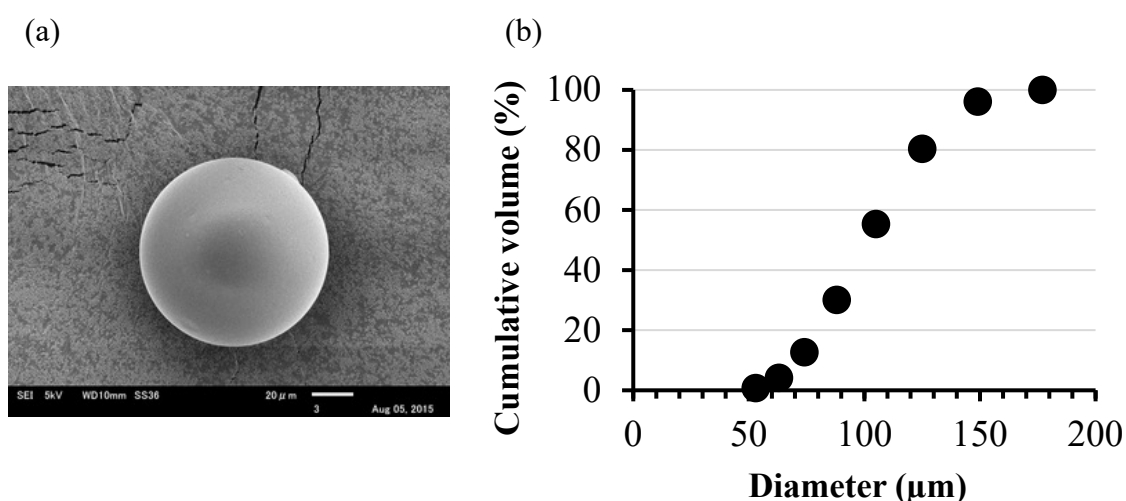


Fig. 1-2. SEM image (a) and particle size distribution (b) of DS-loaded ion-exchange resin used as core particles in the present study

[DS の含量測定]

日局第 2 液へ塩化カリウム溶液を 2 mol/L となるように加え、薬物抽出液とした。母粒子をメノウ鉢でマニュアル粉碎した後、その 10 mg を精秤し、300 mL 容量のガラス製ビーカーにとり、薬物抽出液 300 mL を加え、6 時間攪拌した。メンブランフィルター (DISMIC-13HP, PTTE, 0.45 μm , ADVANTEC) にて濾過し、得られたろ液中の DS 濃度を分光光度計 (UV 190, 島津製作所) により波長 276 nm で測定した。DS 含有率は、DS 濃度に薬物抽出液容量 (300 mL) を乗じ、これを母粒子の秤量値で除して算出した。なお、コーティング前の母粒子の DS 含有率は 49.3%であった。

1-2.2 塩析/凍結乾燥粒子と噴霧乾燥粒子の調製と評価

子粒子には、高分子ラテックスを塩析/凍結乾燥法 (FD) と噴霧乾燥法 (SD) の 2 つの方法で粉末化したものを用いた。ラテックスの調製は、アクリル系高分子コーティング剤の合成の一手法として利用されている乳化重合法[67]を用いて行い、高分子のガラス転移温度 (T_g) を制御すべく Liu らの方法を参考にした[68]。Liu らの式 (Eq. 1-1) を参考に、アクリル酸エチル (EA), メタクリル酸メチル (MMA), メタクリル酸 2-ヒドロキシエチル (HEMA) (ナカライテスク) の 3 種のモノマーのモル分率を Table 1-1 に示す通り決定した。Eq. 1-1 の Y はガラス転移温度 ($^{\circ}\text{C}$), X_1 は EA, X_2 は MMA, X_3 は HEMA のモル分率である。親水性モノマーである HEMA はコーティング膜の水透過性に影響を与えることが分かっていることから、各ポリマー間での水透過性の差をできる限り小さくするために HEMA のモル分率は 0.182 に揃えた。

$$Y = -52.00X_1 + 108.12X_2 + 122.69X_3 \quad (1-1)$$

Table 1-1. Characteristics of coating agents prepared by the SD and FD methods.

	Molar fraction of monomers			Size of primary particle (nm)	Measured T_g by DSC (°C)	Size of secondary particle (μm) ^{*1}
	EA	MMA	HEMA			
SD 30	0.504	0.314	0.182	70	29.8	28
FD 30						21
SD 40	0.441	0.377	0.182	55	40.5	18
FD 40						17
SD 50	0.379	0.439	0.182	57	50.5	10
FD 50						17
SD 60	0.317	0.501	0.182	59	59.6	11
FD 60						19
SD 70	0.255	0.563	0.182	52	70.6	9
FD 70						16
SD 80	0.192	0.626	0.182	51	78.4	10
FD 80						18

*1: The particle size was measured by LDSA at dispersing air pressure of 1.0 kgf/cm².

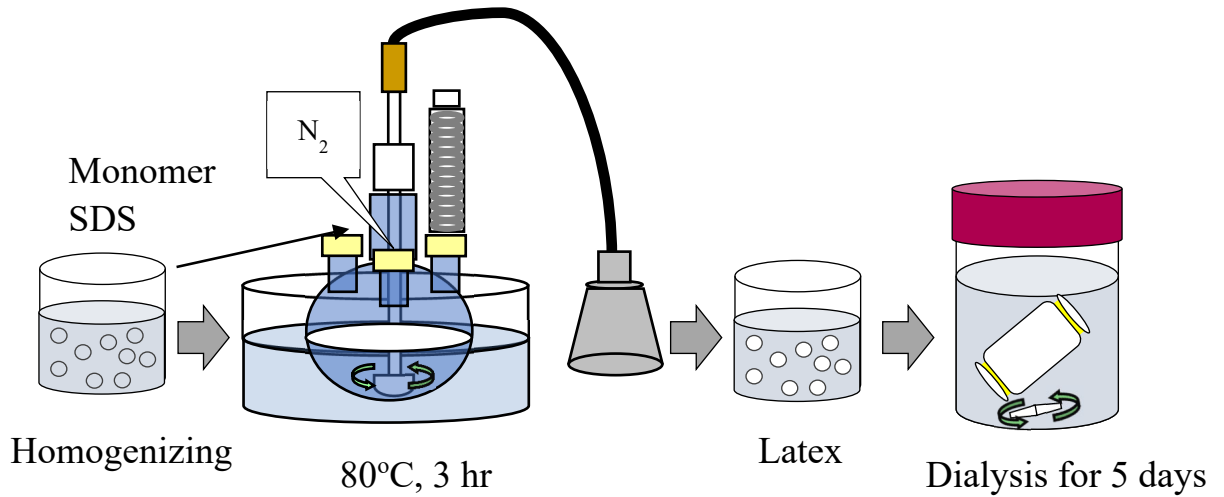
重合反応と粒子調製の概略図を Fig. 1-3 に示す。予め ドデシル硫酸ナトリウム (SDS, 0.46 g) を溶かした蒸留水 (300 mL) にモノマー (34.6 g) を加え、ホモキサー (4C, 特殊機化工業 (株)) を使用して 5 分間乳化を行い、これを 500 mL 容量のガラス製四頸フラスコに移した。80°C にて窒素ガス流通下、攪拌しながら反応開始剤であるペルオキシ二硫酸アンモニウム (APS) の 4 w/v% 水溶液の 0.5 mL を上記フラスコに滴下し、反応を開始した。反応は 3 時間行い、15 分置きに 0.5 mL の APS 水溶液を滴下した。得られた $p(\text{EA/MMA/HEMA})$ ラテックスは、セルロースチューブ (UC1-7/8, 三光純薬 (株)) を用いて精製水中で透析し、半日毎に新鮮な精製水に入れ替えて、合計 5 日間の洗浄操作を行った。透析後の $p(\text{EA/MMA/HEMA})$ ラテックスの粒子径は、動的光散乱式粒度分布測定装置 (LB-500, HORIBA) にて測定した。いずれのサンプルも装置の測定パラメータ (サンプル濃度) の指示値が 1.000 v 前後になるように精製水で希釈した後に測定した。

$p(\text{EA/MMA/HEMA})$ の噴霧乾燥はスプレードライヤー (Mini Spray Dryer B-191, BUCHI) により行った。噴霧乾燥は、 $p(\text{EA/MMA/HEMA})$ ラテックスを固形濃度として 2% に精製水で希釈後、吸気温度 100°C、排気温度 55-71°C、スプレー送液速度 90 g/h、導入空気量 35 m³/h、スプレー空気圧 103 L/min の操作条件で実施した。サイクロンから排出された SD 粒子を回収し、これを次節のコーティングに供した。

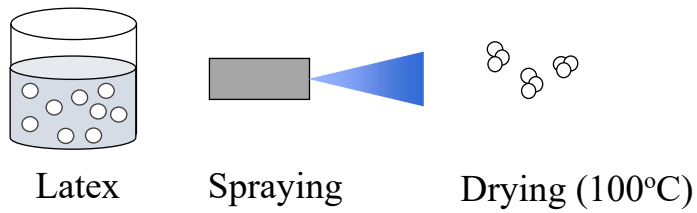
塩析/凍結乾燥法では $p(\text{EA/MMA/HEMA})$ ラテックスを塩析によって予め緩やかに凝集させた後に凍結乾燥を行う。 $p(\text{EA/MMA/HEMA})$ ラテックスを精製水で希釈 (高分子固形濃度 5%) して 100 mL とし、攪拌下 1 分毎に、5 M の塩化ナトリウムを 2 mL、精製水を 40 mL 交互に加える塩析操作を 4 回繰り返した。自然ろ過後の凝集物を精製水 100 mL 中に回収した後、ホモジナイズし、-46°C にて凍結させた。凍結サンプルを -54°C、約 10 Pa にて凍結乾燥することで、FD 粒子を得た。

噴霧乾燥および塩析/凍結乾燥によって得られた子粒子は高分子のガラス転移温度に応じてそれぞれ SD T_g および FD T_g (例えば、SD 80 は T_g 80°C のラテックスから得られた SD 粒子)、それらを用いて乾式コーティングを行なった被覆粒子は SD または FD T_g -子粒子の添加回数 (例えば、FD 80-3) と表記する。また、便宜上、 $T_g=30-50^\circ\text{C}$ を低 T_g 、 $T_g=60-80^\circ\text{C}$ を高 T_g と称することとする。

Emulsion polymerization



SD method



FD method

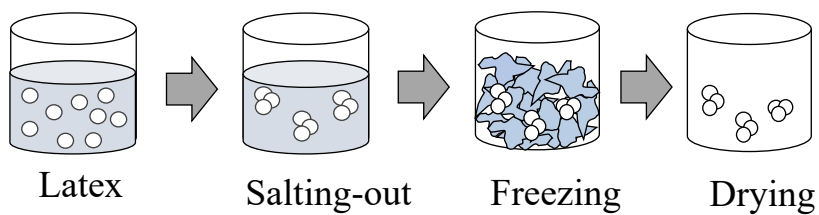


Fig. 1–3. Schematic diagram of the procedure of preparation of coating particles (Upper), Emulsion polymerization; (middle), SD method; (lower), FD method.

1-2.3 低加速度振動場を利用した乾式微粒子コーティング

Fig. 1-4 に本プロセスの概略図を示す。加振装置として卓上型のマイクロ形電磁振動ふるい器 M-2 形（筒井理化学器械）を流用した。JIS 試験用のステンレス皿（内径 75 mm×深さ 24 mm）に母粒子を 2 g，子粒子を 0.06 g（母粒子に対して 3 wt%）仕込み，ステンレス蓋をして加振装置にセットし，所定の振動条件（全振幅 $A_{p-p}=0.55$ mm，振動数 $f=90$ Hz）にて 10 分間混合した。その後，直径 1.5 mm のジルコニアビーズを 30 g 仕込み，10 分間，同条件下で振動させることで，ビーズとの衝突により，母粒子表面に子粒子を固定化した。ビーズを 855 μm の篩にて除去し，再度，子粒子を添加して混合した後にビーズを加える一連の操作を 3-20 回繰り返すことによって，多層被覆の形成を試みた。

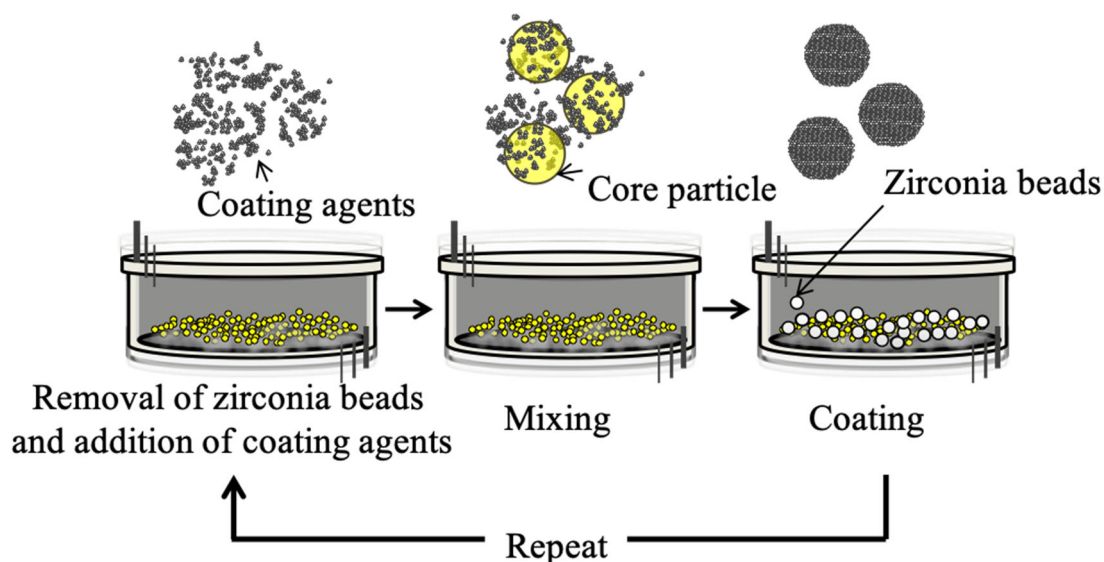


Fig. 1-4. Schematic diagram of the procedure for dry particulate coating using vibration field and beads media

1-2.4 被覆率と被覆効率の評価

目開き 32 μm の篩をセットしたエアジェットシーブ (Alpine 200LS) を用い、得られた被覆粒子を 1 分間処理して未付着の子粒子を除去した後、被覆粒子の回収重量を測定し、収率 Y を求めた。母粒子に付着した子粒子の重量 (W_p) は、エアジェットシーブ処理後の被覆粒子を約 50 mg (W_{cp}) 精秤し、そこから 12 mL のアセトンで高分子を抽出し、抽出液の乾燥重量を測定することで求め、被覆率 (C_L : 母粒子に対して固定化された子粒子の重量百分率) と被覆効率 (E : 仕込み子粒子に対する母粒子に固定化された子粒子の重量百分率) をそれぞれ Eq.1-2 および Eq.1-3 にて算出した。

$$C_L(\%) = \frac{W_p}{(W_{cp} - W_p)} \times 100 \quad (1-2)$$

$$E(\%) = \frac{\left(Y \times \frac{W_p}{W_{cp}}\right)}{W_{charged}} \times 100 \quad (1-3)$$

ここで $W_{charged}$ は子粒子の総仕込み重量である。

1-2.5 粒子形態の観察

子粒子と母粒子ならびに被覆粒子を白金蒸着装置 (JEC-3000FC, JEOL) にて白金コーティングし、走査型電子顕微鏡 (SEM, JSM-6010PLUS/LA, JEOL) により粒子形態を観察した。

1-2.6 粒子径分布の測定

FD 粒子と SD 粒子、母粒子の粒子径分布はレーザー回折式粒子径分布測定装置 (LDSA, LDSA-SPR 3500A, マイクロトラック・ベル) にて測定した。子粒子の解砕性を評価するために、乾式分散機 (PD-10S, Tonichi Computer Applications) を用いて分散空気圧が 1.0 kgf/cm² と 3.5 kgf/cm² の 2 つの条件で測定した。

1-2.7 コーティング剤粒子のガラス転移温度の測定

$p(\text{EA/MMA/HEMA})$ のガラス転移温度 (T_g) の測定は、FD 粒子について示差

走査熱量計 (DSC-50, 島津製作所) により行った。測定条件は, サンプル皿: アルミニウムパン, 試料仕込み量: 5 mg, 昇温速度: 20°C/min とした。 T_g は DSC サーモグラムにおけるガラス転移前の基線の直線部分と転移領域の変曲点の接線とを外挿して得られる交点の温度として定義した。

1-2.8 キュアリング (成膜工程)

被覆されたラテックス一次粒子は, 高分子の軟化温度よりも高い温度で加熱することで融着し, 粒子間隙が埋まることが放出制御に必須である。そのため, 被覆粒子は 1wt% の軽質無水ケイ酸 (Aerosil #200, 日本アエロジル) とボルテックスミキサーにて混合し, $T_g + 20^\circ\text{C}$ の温度で 12 時間加熱することでコーティングの成膜 (加熱キュアリング) を行なった後に溶出試験に用いた。軽質無水ケイ酸は被覆粒子同士の固着を防止する目的で添加した。このコーティング後に行われるキュアリング工程は湿式微粒子コーティングでも行われている方法である。

1-2.9 溶出特性の評価

被覆粒子からの DS の溶出特性の評価は, 第 17 改正日本薬局方溶出試験法第 2 法 (パドル法) に準じ, 試験液には日局第 2 液 (900 mL), 37°C, パドル回転数 200 rpm の条件にて行った。パドル回転数については, 被覆粒子が微細なために低いパドル回転数では試験液中で完全に粒子が沈まず正確に溶出を評価できないことから 200 rpm とした。試験液に DS として 5 mg 相当量の被覆粒子を投入し, 所定時間ごとに溶出液 5 mL をサンプリングした後, 等量の日局第 2 液を試験液に補充した。溶出液中の DS 濃度は分光光度計により波長 276 nm で測定した。

薬物放出特性は Boyd らの報告[69]に基づき, $Bt-t$ plot にて評価した。イオン交換樹脂からの薬物放出における律速段階は, 樹脂粒子内部での薬物拡散過程 (particle diffusion) もしくは粒子表面近傍の溶媒の固有静止膜中の薬物拡散過程 (film diffusion) のどちらかとなることが示されている[69]。Particle diffusion が薬物放出の律速段階の場合, その放出率 F と時間の関係は Eq. 1-4 によって与えられる。

$$F = \frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{e^{-n^2 Bt}}{n^2} \quad (1-4)$$

ここで、 Q_t と Q_∞ はそれぞれ時間 t および無限大における薬物の放出量、 n は summation variable である。 B は $4\pi D/d^2$ で定義される速度定数、 D は薬物のイオン交換樹脂内部での拡散係数、 d はイオン交換樹脂の直径である。Eq. 1-4 をフーリエ変換し、積分すると、Eq. 1-5 および Eq. 1-6 を得る。

$$Bt = 2\pi - \frac{\pi^2 F}{3} - 2\pi \left(1 - \frac{\pi F}{3}\right)^{\frac{1}{2}} \quad (1-5)$$

$$Bt = -\log_e \frac{\pi^2}{6} (1 - F) \quad (1-6)$$

Eq. 1-5 は F 値が 0.85 以下、Eq. 1-6 は F 値が 0.85 以上の領域に適用される。ある時間 t における F に相当する Bt の値と当該時間 t との間に直線関係が成立するとき、薬物のイオン交換樹脂内部での拡散が薬物放出の律速段階とみなされる。

1-3 結果と考察

1-3.1 塩析/凍結乾燥 (FD) 粒子と噴霧乾燥 (SD) 粒子の粒子特性評価

子粒子の乾燥前, すなわち原料ラテックス中の一次粒子の d_{50} は Table 1-1 に示す通り, 50–70 nm の範囲となり, ほぼ同程度の粒子径に揃えられた.

ラテックスの乾燥粉末 (FD) の DSC サーモグラムを Fig. 1-5 に示す. Liu らの式 (Eq. 1-1) に基づいて各モノマー組成を設定した結果, 本式から予想される温度付近でガラス転移に由来する吸熱イベントが認められ, 10°C 毎に T_g の異なる子粒子が調製されたことを確認した.

乾燥方法による粒子径の違いを見るために, 乾燥後の凝集粒子の d_{50} を比較した結果を Fig. 1-6 に示す. $T_g = 50^\circ\text{C}$ 以上の SD 粒子は 約 $10\ \mu\text{m}$ で FD 粒子と比較して小さくなっており, T_g が高くなるほど粒子径が減少する傾向にあることが示された. また, SD 粒子と比較して, 分散エアを $1.0\ \text{kgf/cm}^2$ から $3.5\ \text{kgf/cm}^2$ に上昇させると FD 粒子は粒子径が小さくなり, 高 T_g の粒子ほど細かく解砕されることが示された.

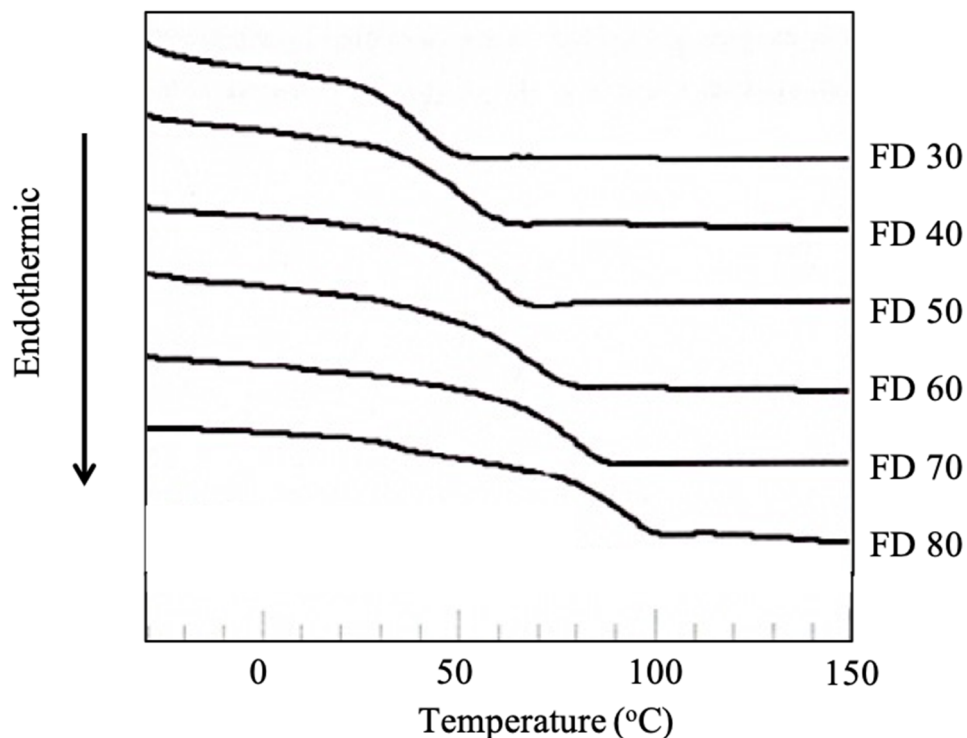


Fig. 1-5. DSC thermograms of $p(\text{EA/MMA/HEMA})$ powdered by FD

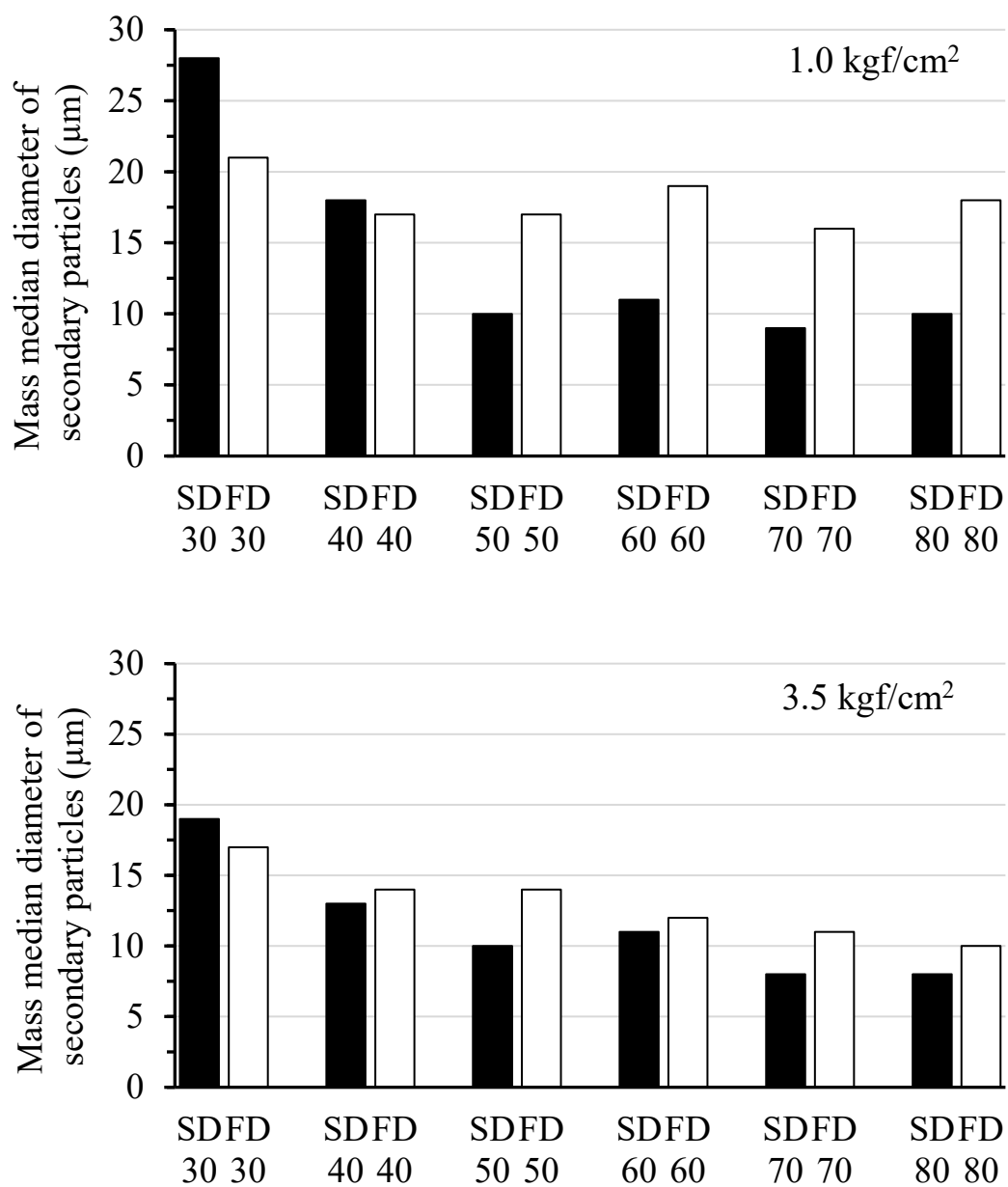


Fig. 1-6. Volume median diameters of secondary particles of p(EA/MMA/HEMA) powdered by SD and FD

The diameters were measured under two different dispersing air pressures using LDSA-SPR 3500A.

気流で解砕される前の粒子を観察するために SEM を用いて粒子形態を観察した結果を Fig. 1-7 に示す. Fig. 1-7a より, SD 粒子は球形で, LDSA で測定した粒子径 (Fig. 1-6) と同程度の粒子が観察された. Fig. 1-7b より, FD 粒子は SD 粒子と比較して扁平な形状を有することが分かった. LDSA の粒子径測定結果より大きな粒子が観察されたが, これは非球形で扁平な粒子が投影された状態で観察されるためと考えられる.

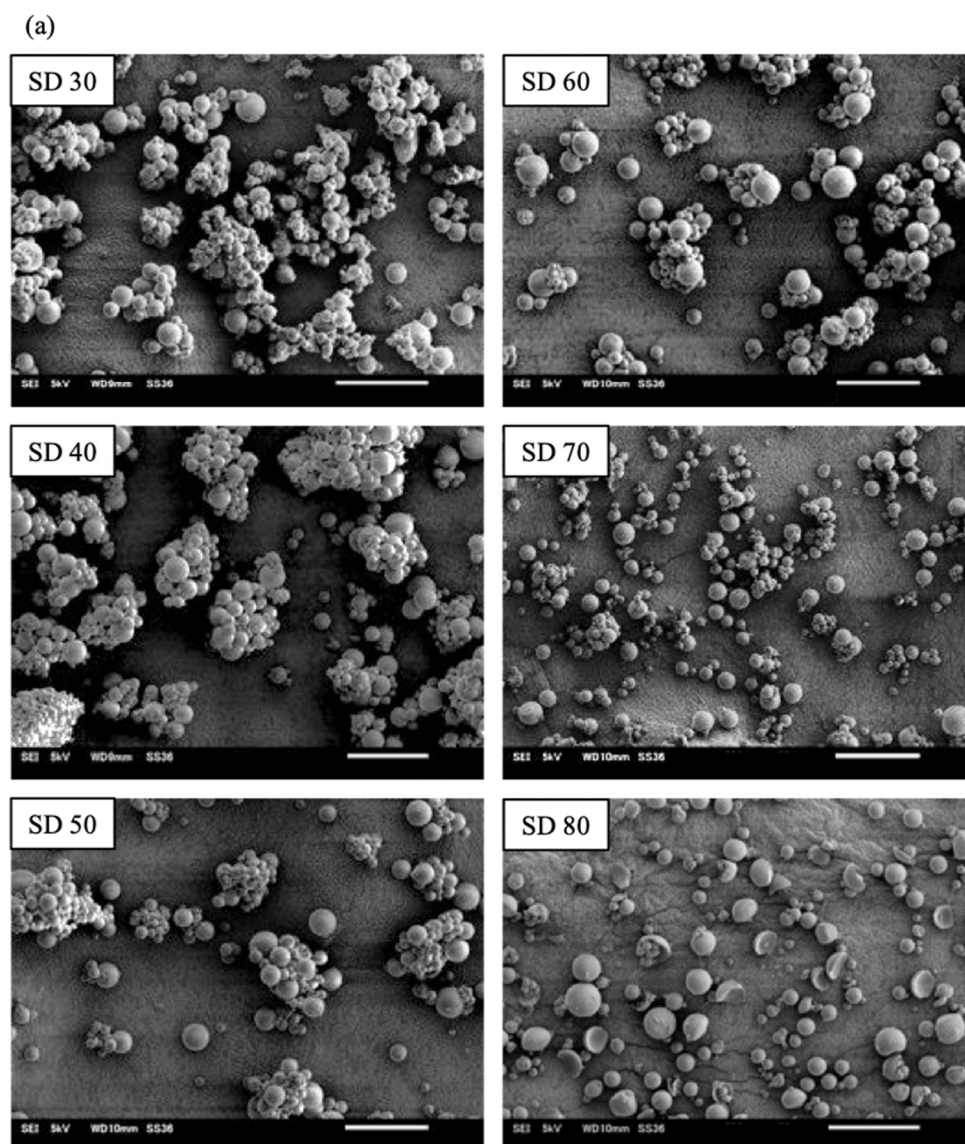


Fig. 1-7a. Scanning electron micrographs of $p(\text{EA/MMA/HEMA})$ powdered by SD observed at low magnification

Scale bar = 50 μm .

(b)

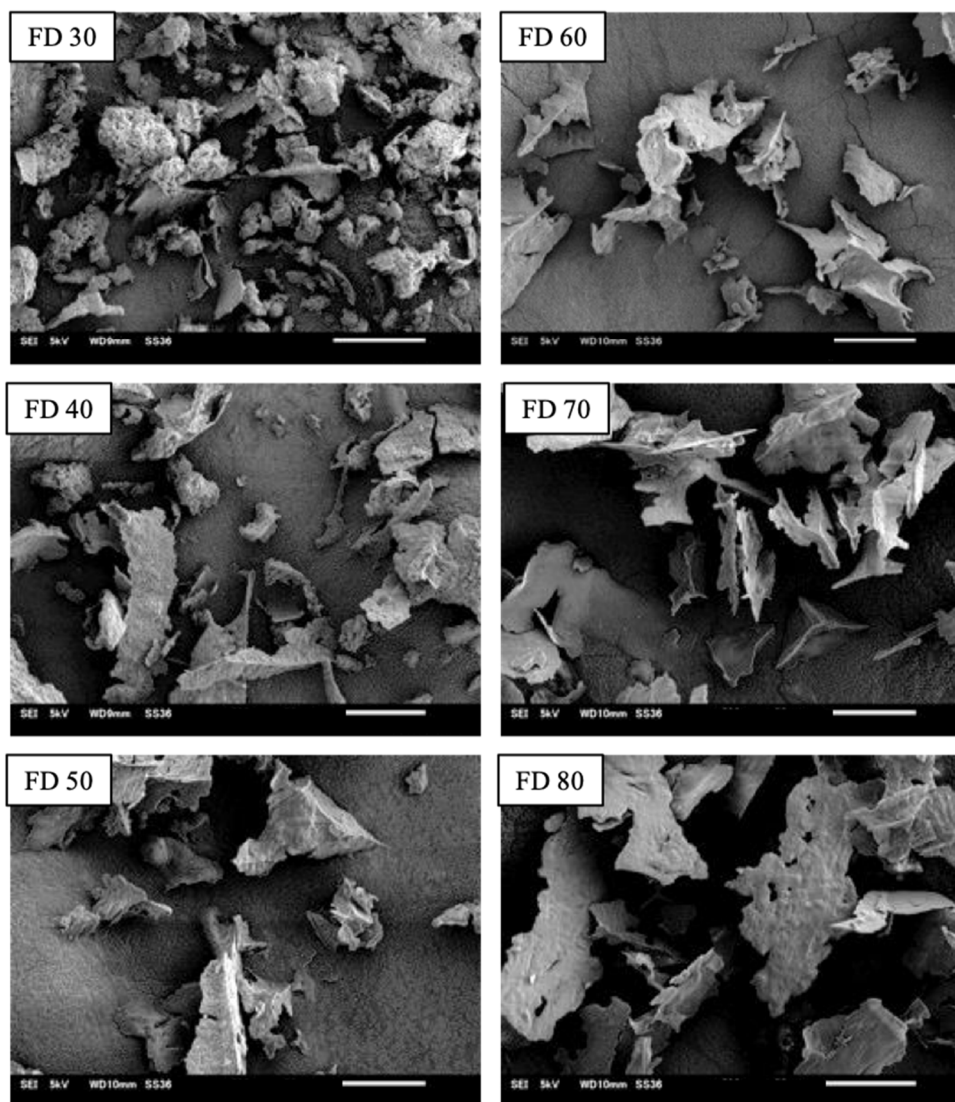


Fig. 1–7b. Scanning electron micrographs of $p(\text{EA/MMA/HEMA})$ powdered by FD observed at low magnification

Scale bar = 50 μm .

続いて、それぞれの粒子を拡大した SEM 画像を Fig. 1-8 に示す. Fig. 1-8a より, SD 粒子では, ナノサイズの一次粒子はほとんど観察されず滑らかな表面となっている. SD 粒子では, 噴霧乾燥時の吸気温度 (100°C) が T_g を大きく上回っていることから一次粒子同士が融着したと考えられる. 一方, 加熱操作を伴わない塩析/凍結乾燥法では, Fig. 1-8b の通り, 全ての T_g においてナノサイズの粒子が観察され, 凝集粒子が解砕されやすい構造であることが示唆された.

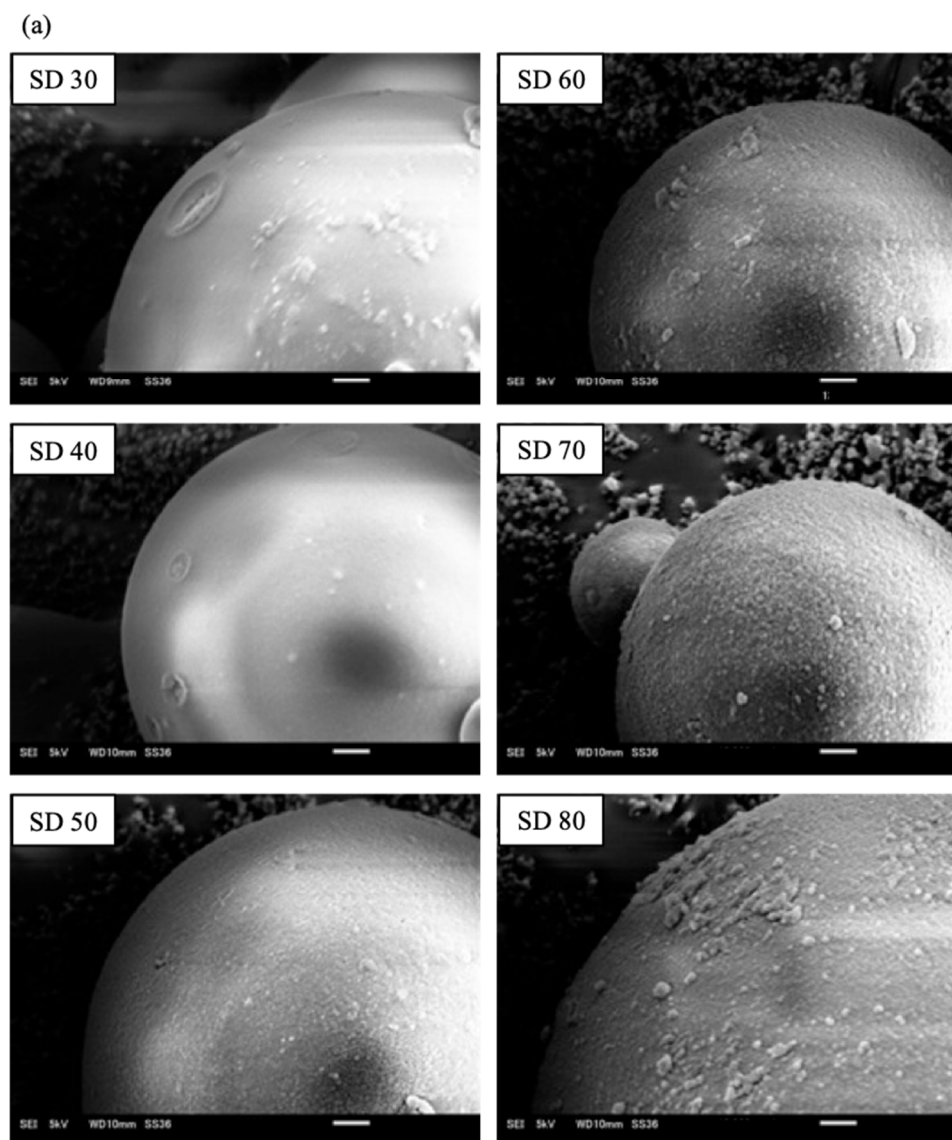


Fig. 1-8a. Scanning electron micrographs of $p(\text{EA/MMA/HEMA})$ powdered by SD observed at high magnification

Scale bar = 1 μm .

(b)

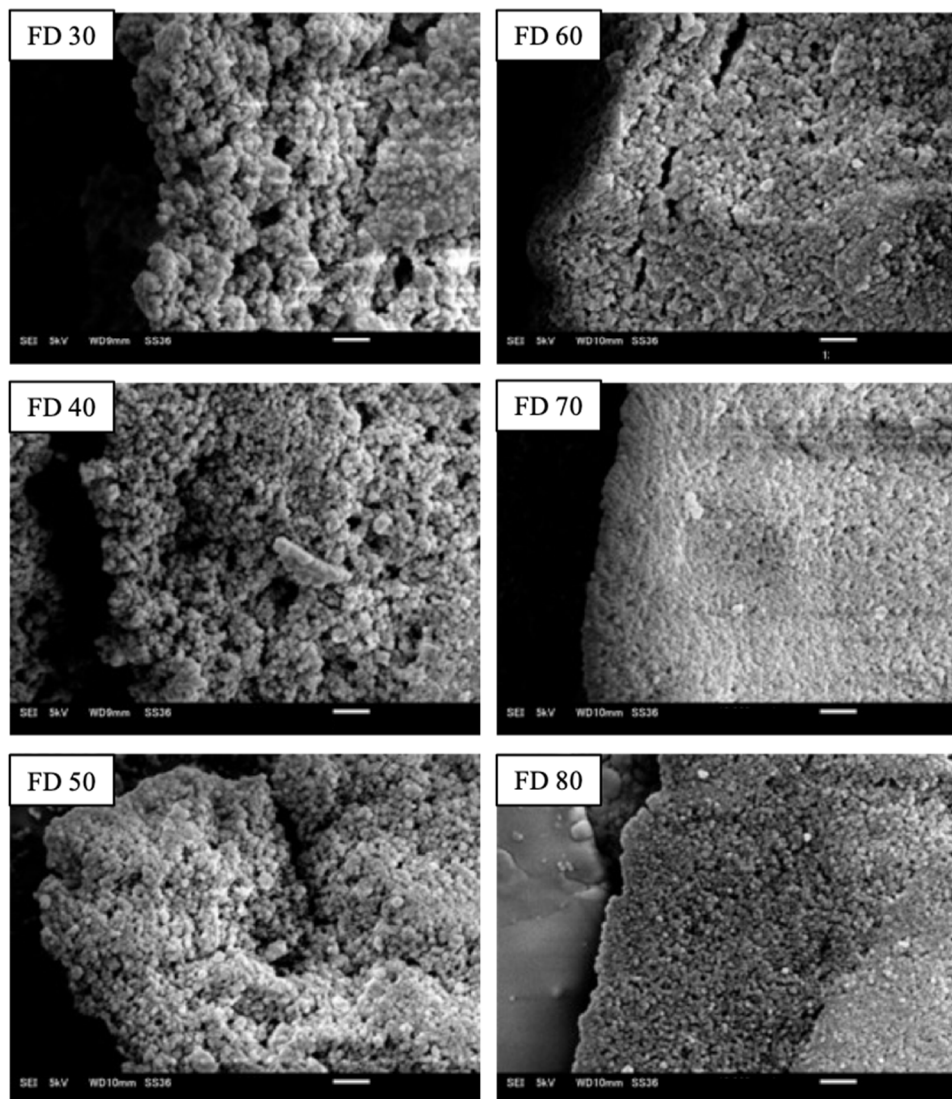


Fig. 1–8b. Scanning electron micrographs of *p*(EA/MMA/HEMA) powdered by FD observed at high magnification

Scale bar = 1 μm.

1-3.2 塩析/凍結乾燥 (FD) 粒子と噴霧乾燥 (SD) 粒子の被覆特性評価

12 種のコーティング剤粒子 (子粒子) を用いて振動場を利用した本プロセスにて乾式微粒子コーティングを行い, 被覆率と被覆効率を比較した結果を **Table 1-2** に示す. 子粒子の添加回数は 3 回とした. 全ての群において, 母粒子の粉砕は観察されなかった. FD 粒子の被覆効率は全ての T_g において 70-80% と SD 粒子と比較して高い値を示し, 乾式コーティングに適した粒子であると考えられた.

Table 1-2. Effect of T_g values of coating agents powdered by SD or FD on coating performance

Applied number of coating agent	Samples	Theoretical coating level (%)	Coating level (%)	Coating efficiency (%)
3 applications	SD 30-3	9	0.3	2.5
	SD 40-3		0.3	3.5
	SD 50-3		1.9	14.7
	SD 60-3		1.5	15.3
	SD 70-3		1.5	16.0
	SD 80-3		2.3	20.1
	FD 30-3		6.9	72.4
	FD 40-3		8.0	79.5
	FD 50-3		7.5	78.6
	FD 60-3		7.1	70.3
	FD 70-3		7.3	74.8
	FD 80-3		6.9	79.0

Fig. 1-9 にキュアリング前の被覆粒子の SEM 画像を示す。Fig. 1-9a より、未処理の母粒子が滑らかな表面を呈するのに対し、低 T_g の SD 粒子はマイクロサイズの粒子が母粒子表面へ付着しており、高 T_g の粒子であるほど微細な粒子が母粒子表面を覆っている様子が観察された。一方、FD 粒子は全ての T_g においてナノサイズの微細な粒子が母粒子表面を覆っている様子が観察され、被覆効率の向上には微細な子粒子の調製が重要であることが示唆された (Fig.1-9b)。

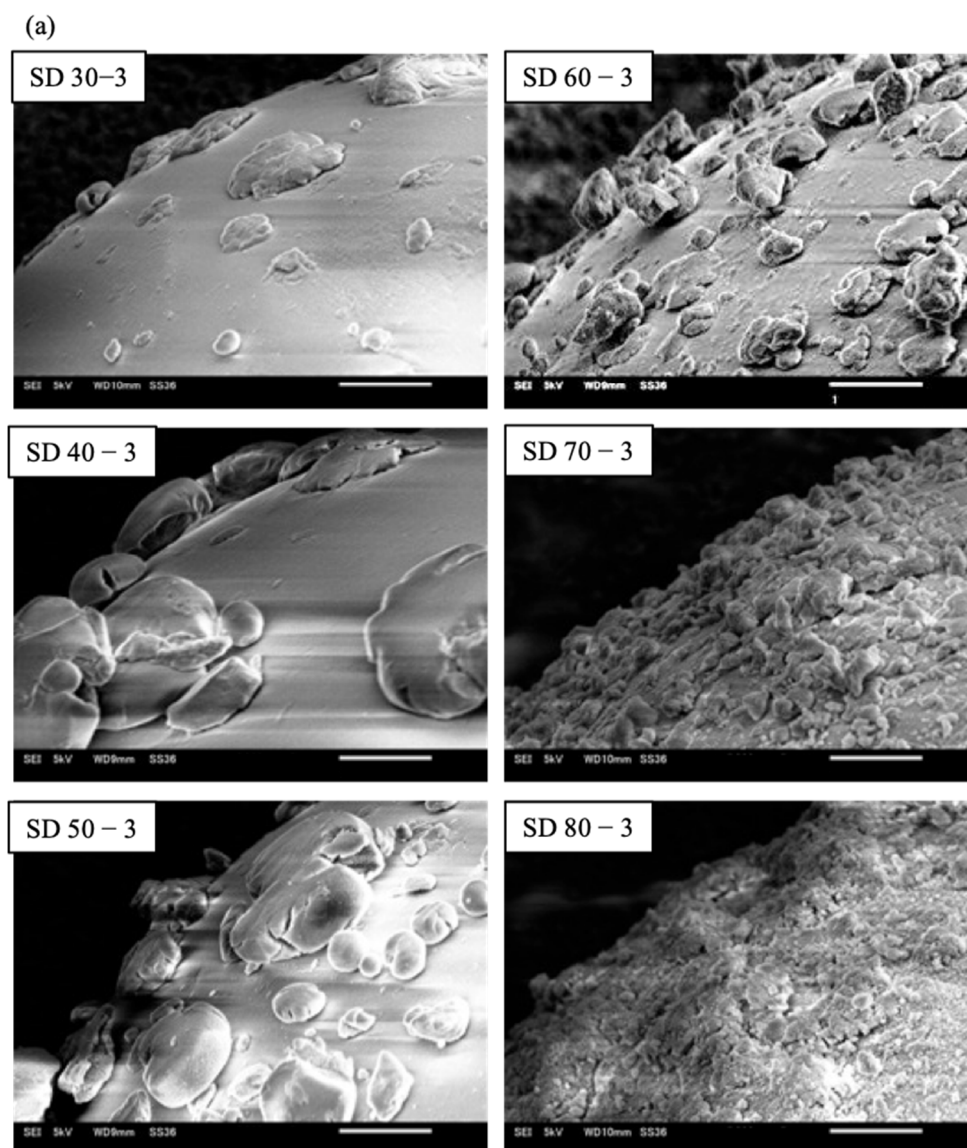


Fig. 1-9a. Scanning electron micrographs of SD-coated particles

Scale bar = 5 μm .

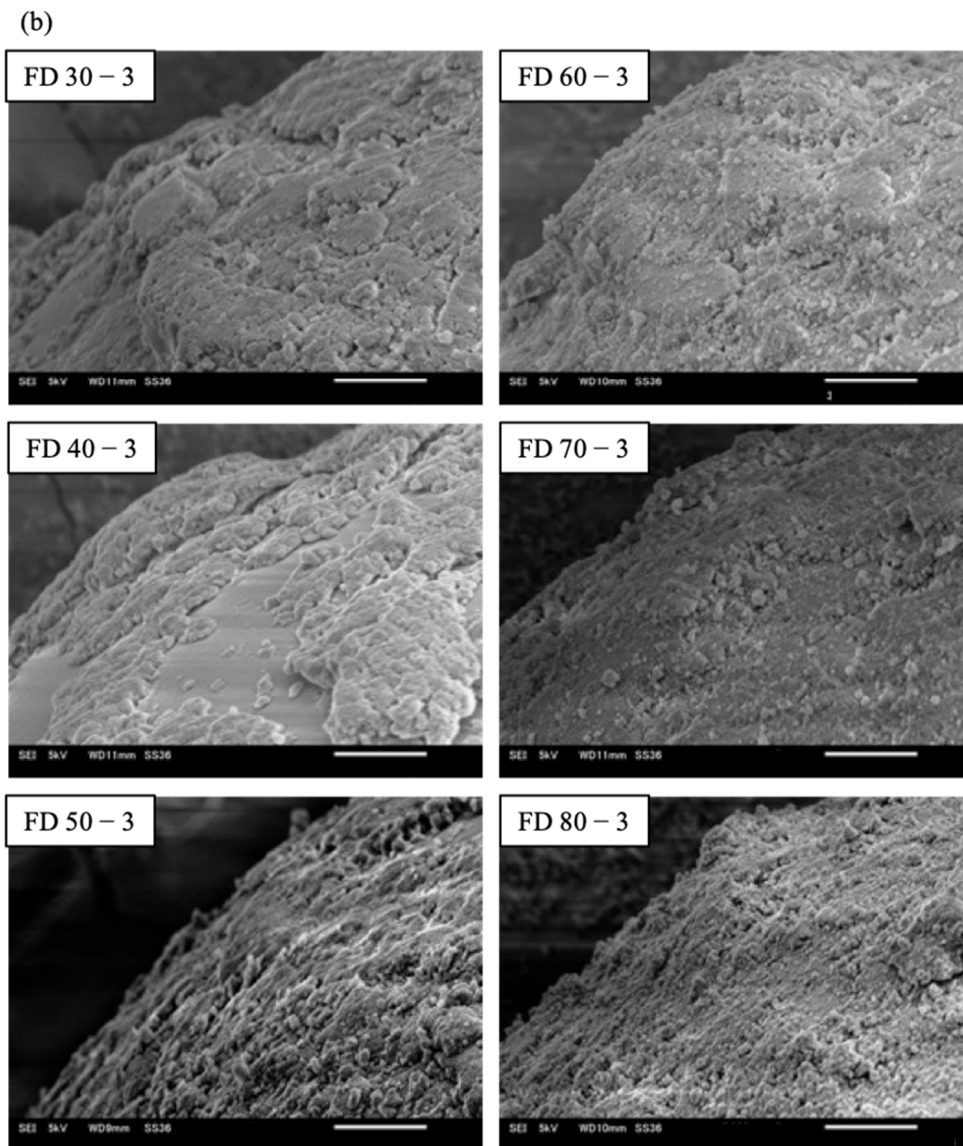


Fig. 1–9b. Scanning electron micrographs of FD-coated particles

Scale bar = 5 μm .

Fig. 1-10 に各子粒子で被覆された母粒子（キュアリング後）の溶出試験の結果を示す。Fig. 1-10a に示す SD 群では、未処理の母粒子と比較して全ての T_g において DS の溶出抑制は見られなかったのに対し、Fig. 1-10b に示す FD 群は、全ての T_g において DS の溶出を抑制した。特に $T_g = 60^\circ\text{C}$ において 1 時間後の DS 溶出率が未処理粒子のその約半分と最も強い抑制効果を示した。

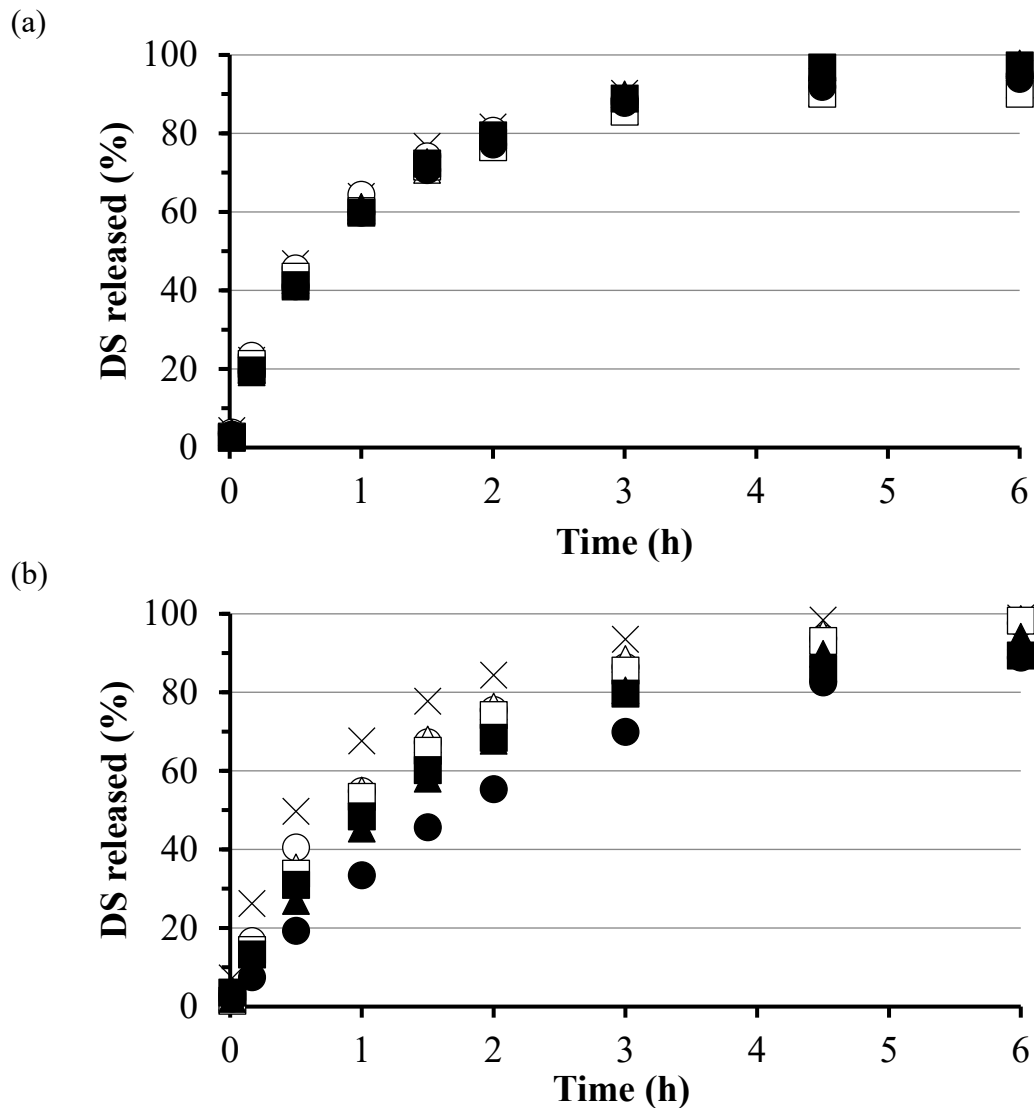


Fig. 1-10. Release of DS from SD- (a) and FD-coated particles (b) in JP17 disintegration second fluid (pH 6.8) at paddle rotation speed of 200 rpm and 37°C
 ×: intact core particles (uncoated); ○: T_g 30; △: T_g 40; □: T_g 50; ●: T_g 60; ▲: T_g 70; ■: T_g 80. Each sample was cured by heating before release study.

1-3.3 FD 粒子のガラス転移温度が被覆特性に及ぼす影響

FD 粒子のガラス転移温度が被覆特性に及ぼす影響を詳細に調べるために、FD 粒子の添加回数を 20 回に増加させ、多層被覆形成時の被覆効率を評価した結果を **Table 1-3** に示す。添加回数 3 回の結果 (**Table 1-1**) と比較して被覆率は上昇しているため、コーティング膜厚は増加していると考えられるが、被覆効率は減少していることが確認された。

このような添加回数増大時の被覆効率の減少は、**Fig. 1-11** に示すような未付着の FD 粒子の残留が原因であると考えられる。粗大な凝集物は乾式コーティングに必須の *ordered mixture* を形成しにくく、粗大なために母粒子のようにふるまい、望まない凝集物への FD 粒子の付着が増大すると考えられる。

Table 1 – 3. Effect of T_g of coating agents powdered by FD on coating performance at the increased number of applications of coating agents

Applied number of coating agent	Samples	Theoretical coating level (%)	Coating level (%)	Coating efficiency (%)
20 applications	FD 30–20	60	20.8	30.5
	FD 40–20		26.0	40.9
	FD 50–20		40.2	67.1
	FD 60–20		37.0	60.5
	FD 70–20		22.2	39.9
	FD 80–20		17.2	25.8

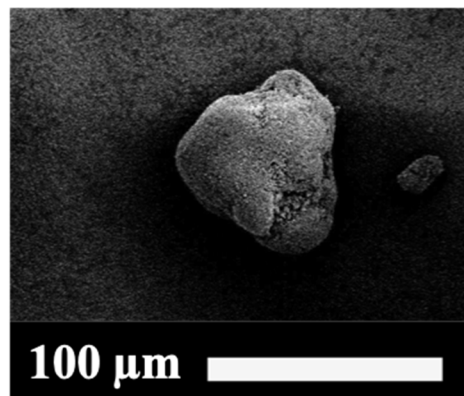


Fig. 1-11. An agglomerate of coating agents obtained by FD (FD 70-20) before air-jet sieving

また、被覆効率は $T_g = 30^\circ\text{C}$ から T_g の上昇とともに増大し、 $T_g = 50^\circ\text{C}$ において 67.1% とピークを迎え、その後、 T_g の上昇とともに低下した。したがって、被覆効率の観点においては、本乾式プロセスに適したコーティング剤の T_g は 50°C ということになる。

FD 粒子の添加回数を 20 回として得た被覆粒子の溶出試験結果を Fig. 1-12 に示す。キュアリング前の溶出プロファイル (Fig. 1-12a) はキュアリング後 (Fig. 1-12b) と比較して素早く溶出していることから、成膜を完了させるためには本プロセスにおいても湿式同様にキュアリング工程が必要であることが示された。

溶出抑制効果を示したキュアリング後の被覆粒子について、溶出に対する T_g の影響をみてみると、被覆効率と T_g の関係でみられた傾向と異なり、 $T_g = 60^\circ\text{C}$ において 6 時間の DS 溶出率が 50% と最も DS の溶出を抑制することが分かった。10 分後の溶出率も 3% 以下を示したことから本プロセスにおいて母粒子の粉砕を生じることなく、比較的長時間の徐放性を達成したことが示唆される。

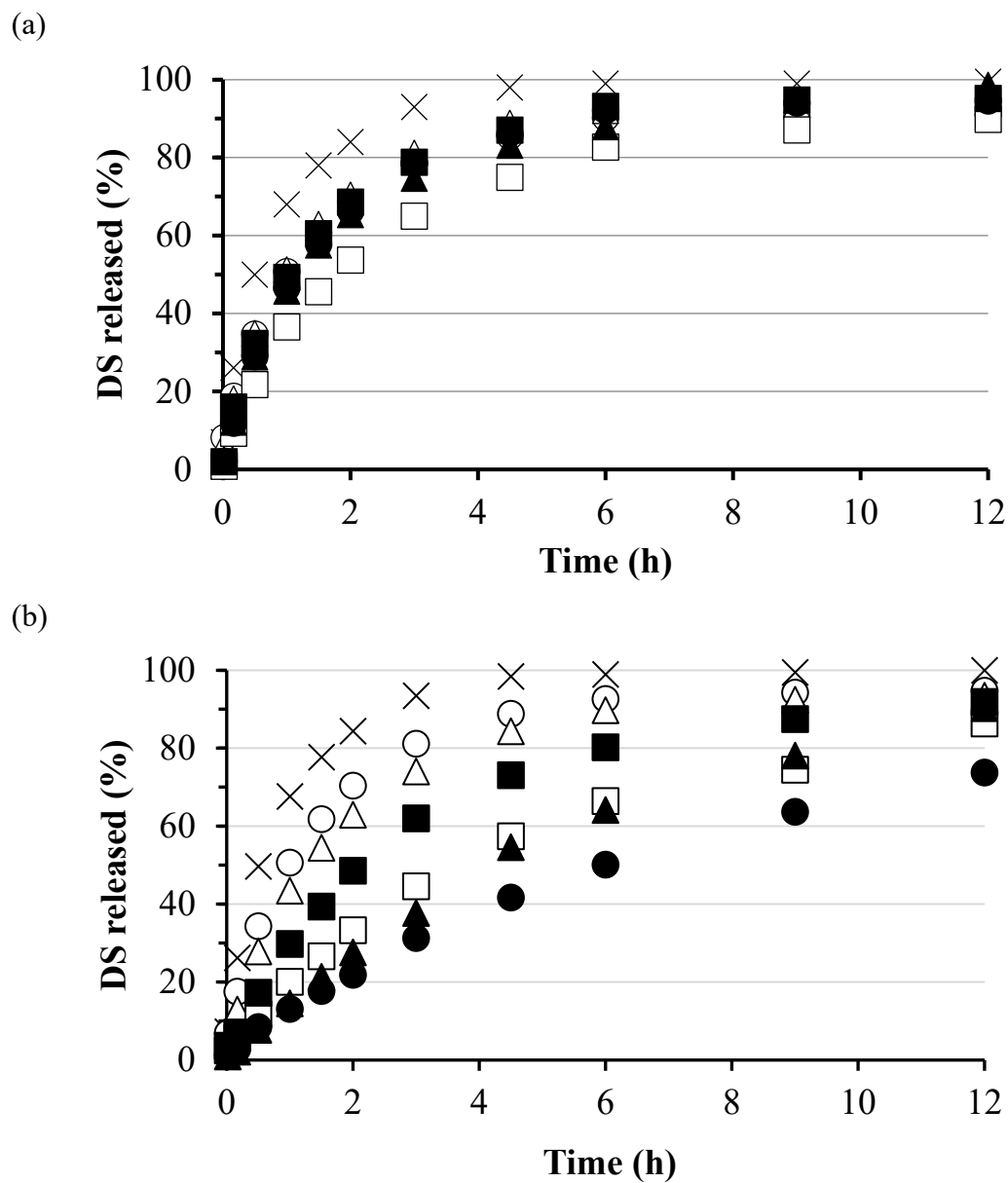


Fig. 1–12. Release of DS from FD-coated particles without (a) and with (b) thermal-curing in JP17 disintegration 2nd fluid (pH 6.8) at paddle rotation speed of 200 rpm and 37°C

×: intact core particles; ○: FD 30–20; Δ: FD 40–20; □: FD 50–20; ●: FD 60–20; ▲: FD 70–20; ■: FD 80–20.

薬物放出機構を詳細に解析するために、溶出試験の結果 (Fig. 1-12b) から、 $Bt-t$ プロットを作成した。Fig. 1-13 に示されるように、未処理の母粒子および全ての被覆粒子において良好な直線関係が成立しており、これは先に報告された湿式スプレーコーティングにおける結果 [65] と同様であった。従って、乾式コーティングによって調製された被覆粒子からの薬物放出においても母粒子単独にみられる *particle diffusion* のメカニズムを本質的に変えずに、被膜厚みの相違によって制御されているものと推察される。

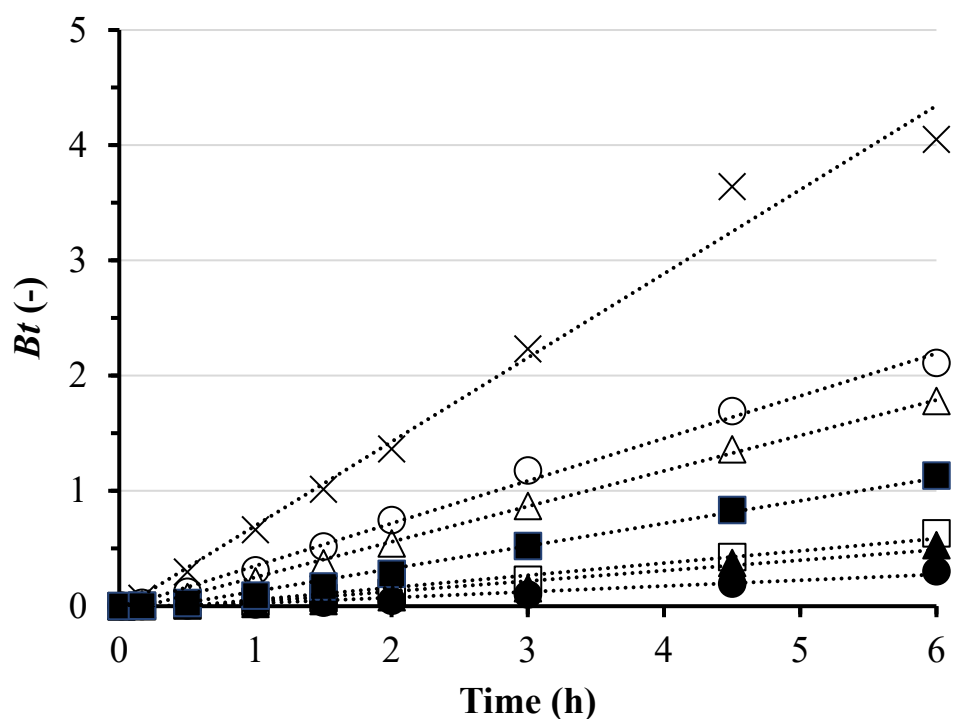


Fig. 1-13. Plots of Bt versus t for release data presented in Fig. 1-12

Symbols are the same as those in Fig. 1-12.

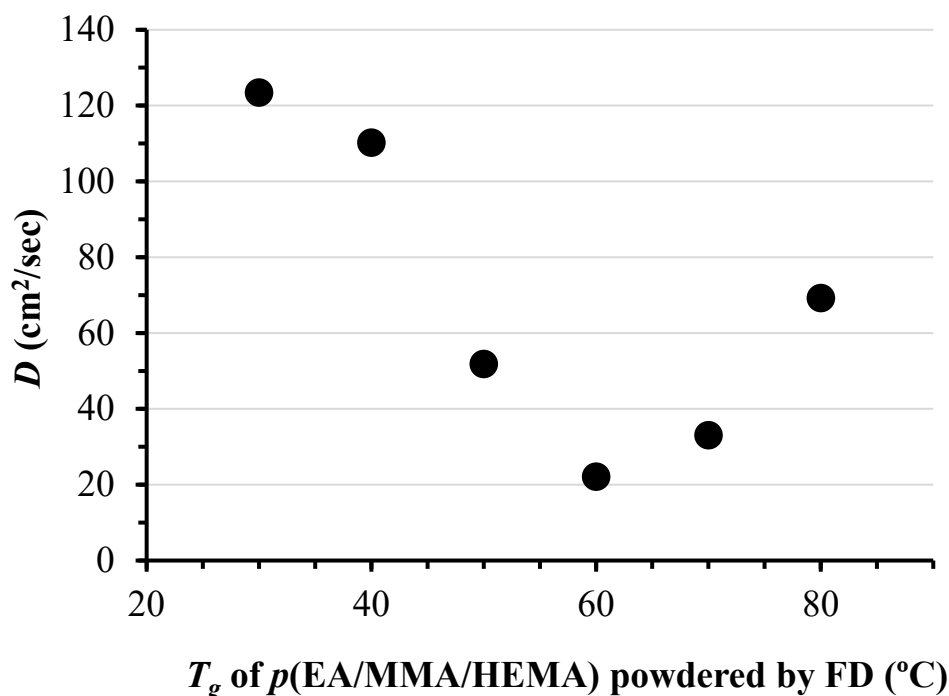


Fig. 1-14. Plots of D calculated from data shown in Fig. 1-13 as a function of T_g of coating agents

次に、 $Bt-t$ プロットの傾きである B 値をもとに拡散係数 D を求め、FD 粒子の T_g に対してプロットして T_g の効果を比較した。結果を Fig. 1-14 に示す。 D 値は $T_g = 60^{\circ}\text{C}$ において $22.2 \text{ cm}^2/\text{sec}$ となり、最も低い値を示した。

Table 1-3 と Fig. 1-14 の結果を合わせみると、最も高い被覆効率とは $T_g = 50^{\circ}\text{C}$ の時に得られるのに対し、最も強い DS 溶出抑制効果は $T_g = 60^{\circ}\text{C}$ の時にみられ、 T_g の最適値が必ずしも一致しない結果となった。この原因を Fig. 1-15 に示す被覆粒子の SEM 画像から考察した。低 T_g の FD で被覆された群には一定の厚みのある被覆層の形成が見られるものの、母粒子表面が露出している様子が見られ、不均一な被覆となっており、粗大な FD 粒子の剥離が示唆される。母粒子表面の露出は Fig. 1-16 に示すようにキュアリング後でも観察され、このことが溶出抑制効果の低下につながったものと推察される。一方、高 T_g では、母粒子表面の露出は観察されず、粒子全体にわたって均一な被覆となっている様子が観察された。高 T_g の FD ほど微細な粒子に解砕され、母粒子を均一に被覆可能であると考えられる。

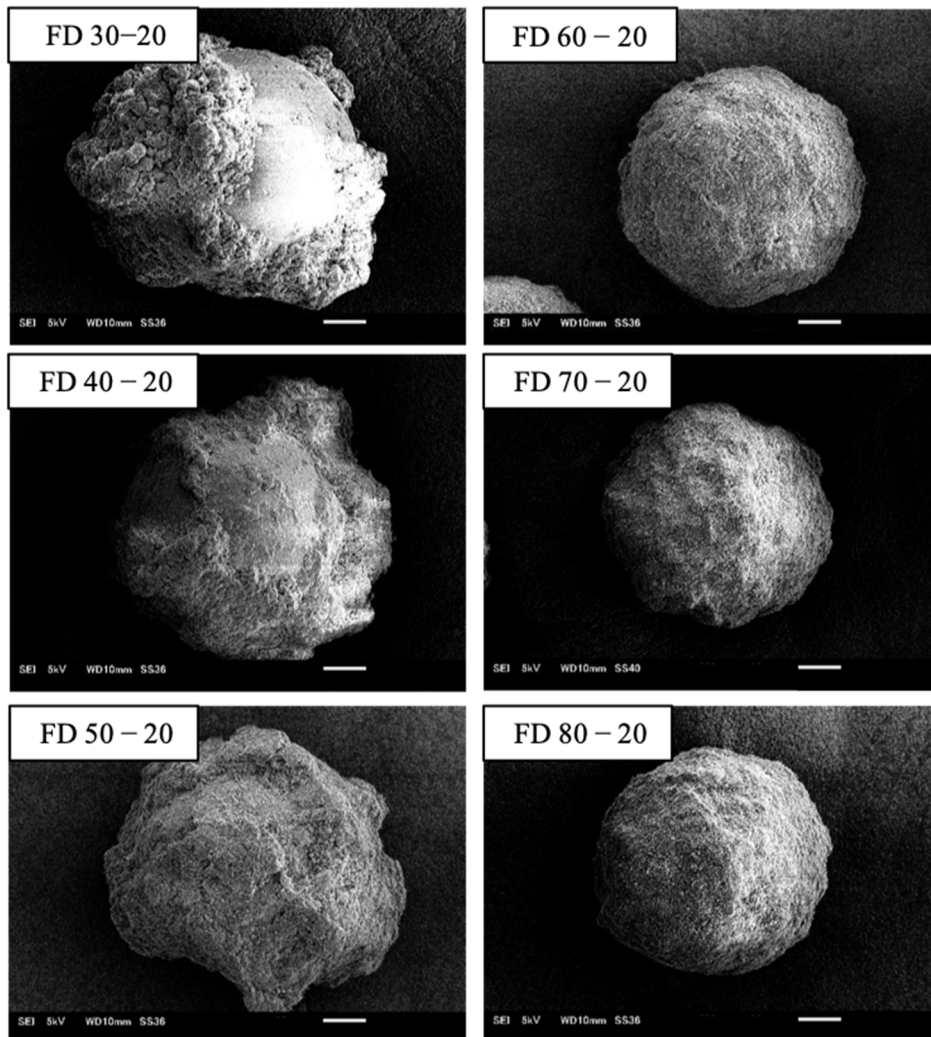


Fig. 1–15. SEM images of FD-coated particles obtained after 20 applications of coating agents

Scale bar = 20 μm . Each sample was observed without thermal curing.

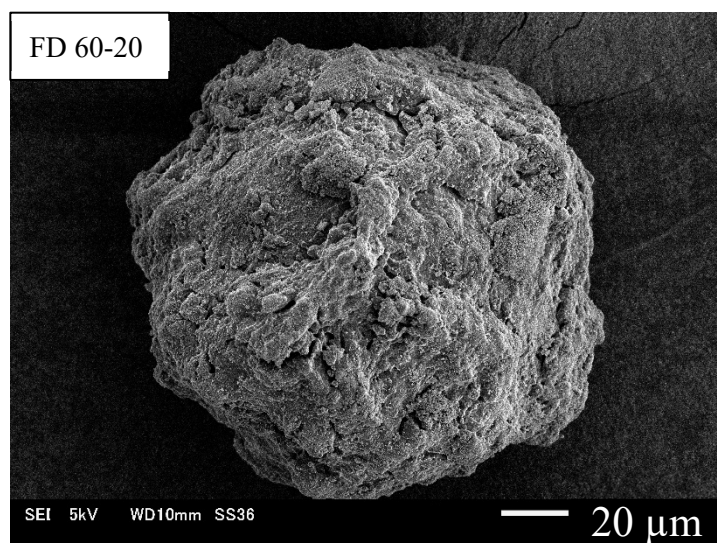
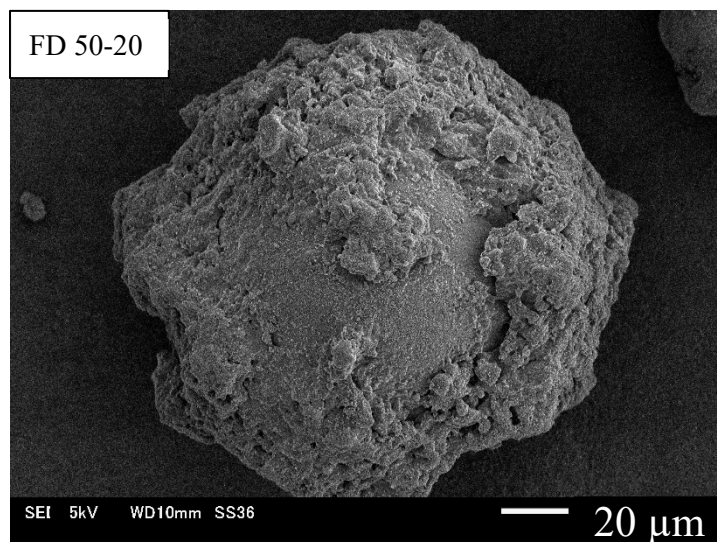


Fig. 1–16. Representative SEM images of FD-coated particles followed by thermal curing

(Upper), FD 50-20; (lower), FD 60-20.

以上の結果から、乾式微粒子コーティングにおける子粒子の調製条件ならびに T_g が被覆特性に及ぼす影響は Fig. 1-17 のようにまとめられる。

SD 粒子では、噴霧乾燥操作時の温度がいずれの T_g よりも高く、そのため ordered mixture の形成に好ましいナノサイズの一次粒子はその大半が互いに融着したと考えられる。従って、これらの SD 粒子は高 T_g であってもコーティング中に十分には解砕・分散されず、良好な ordered mixing 状態が得られにくい結果として低い被覆効率を示したと考えられる。反対に FD 粒子では、全ての T_g においてナノサイズの一次粒子が観察された。一次粒子は高 T_g では、容易に解砕され、母粒子表面に接着して均一な被覆層を形成するため、溶出制御へ効率的に寄与すると考えられるが、粒子の変形性に乏しいために母粒子へ固定化されにくく、被覆効率は増大しない。一方で低 T_g 粒子の柔らかく変形しやすい性質は、被覆効率の増大へ有利に働く反面、子粒子同士の凝集性が強く粗大な粒子としてふるまうため、ordered mixture を形成しにくい。また、固定化された場合も不均一な被覆層を形成し、剥離しやすい被覆層となる。

以上のことから、乾式微粒子コーティングにおいては、調製時の温度をはじめとした子粒子の乾燥条件ならびに子粒子のガラス転移温度の制御が重要であると考えられる。特にガラス転移温度については、低 T_g 粒子の易変形性と高 T_g 粒子の易解砕性の両方の性質が必要であり、本プロセスでは、 $T_g = 60^\circ\text{C}$ の FD 粒子がそれらの相反する性質の両立に最適であったと考えられる。

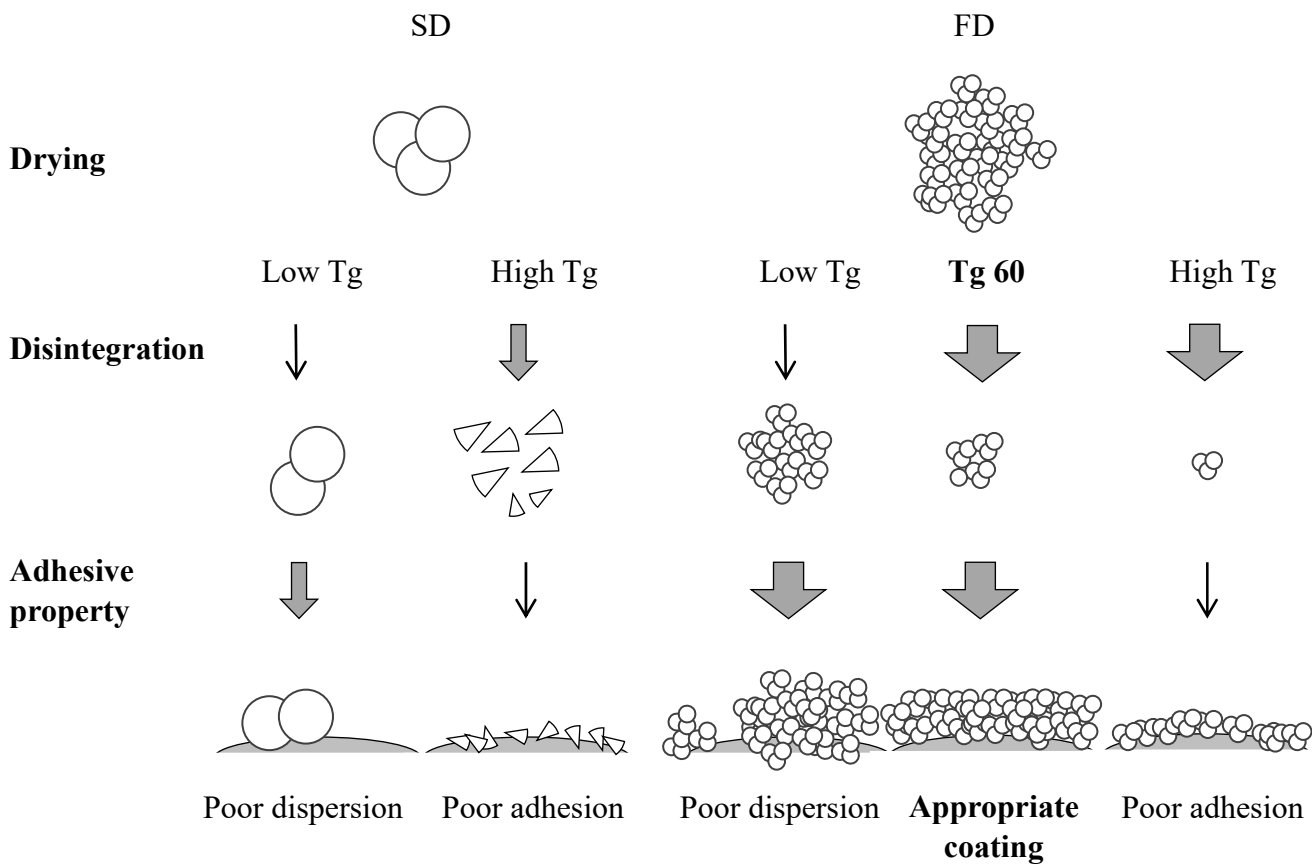


Fig. 1–17. Schematic diagram of T_g -dependent differences in disintegration, adhesion and deformation behaviors of coating agents powdered by SD or FD

1-4 結言

第1章では、序論で述べた課題を解決すべく、 T_g の制御された子粒子を調製し、低加速度振動場を用いた新規乾式微粒子コーティングプロセスへ適用した。FD粒子は凝集粒子径が同程度のSD粒子と比較して、微細な粒子へ解砕・分散された結果、高い被覆効率を示した。母粒子の粉砕もみられず、低加速度振動場とビーズ媒体を用いた本プロセスの有用性が示された。

FD粒子の T_g を制御することによって、従来のワックスフリーの先行研究と比較して長時間の薬物の放出制御（6時間で薬物溶出率50%）を達成した。この薬物溶出メカニズムについて $Bt-t$ プロットを用いて解析した結果、湿式のスプレーコーティングと同様、被覆粒子からの薬物放出はparticle diffusionが支配的となって制御されているものと推察された。

また、FD粒子の高分子組成を制御して合成することで、乾式コーティングにおいて子粒子の T_g が被覆特性へもたらす影響を被覆効率と溶出特性ならびに被覆表面の観察から考察した。結果として、低 T_g 粒子の易変形性に起因する接着性と高 T_g 粒子の易解砕性を両立することが乾式コーティングにおいて重要であることが明らかとなり、本プロセスでは、 $T_g = 60^\circ\text{C}$ のFD粒子が被覆特性と溶出制御特性の観点から最適であることが示された。

第2章 複合型コーティング剤粒子の開発

2-1 緒言

第1章の結果より、ワックスフリーの乾式微粒子コーティングにおいて、粒子の T_g を制御することによって母粒子への接着性と操作中の凝集粒子の解砕性を両立し、薬物の放出制御を達成した。一方、被覆効率の観点では、20回添加時に60.5%と実用レベル（少なくとも80%）には達しておらず、被覆効率の向上が課題として残った。

柔らかいナノ粒子をいかに凝集させずに調製するかが乾式コーティング成功の鍵となるが、FD粒子においても低 T_g ではナノ粒子の凝集を完全に防ぐことはできないと考えられる。一般に、凍結過程で、氷晶の成長により、高分子ナノ粒子が逃げ場を失い、濃縮・圧密され、最終的に凝集・融着することが知られている[70]。凍結乾燥時のナノ粒子の凝集を防止する手法として糖アルコールを添加する手法が報告されているが[71,72]、水溶性である糖の添加はコーティング膜中への pore forming agent の添加を意味し、薬物の溶出を早めるため、本プロセスでの使用は望ましくない。一方、凍結速度をナノ粒子のブラウン運動よりも早い速度とすることで、凝集する前に凍結させることが可能との報告がある[73]。液体窒素中にナノ粒子分散液をスプレーすることで瞬時に凍結させた後に凍結乾燥して調製した粒子を乾式微粒子コーティングに用いる検討[61]もなされているが、液体窒素の利用は製造コストの高騰が避けられない。

したがって、本章では、コーティング剤の粒子構造の設計によって凍結乾燥時のナノ粒子の凝集を防止する方法を検討した。粒子構造を制御した複合型コーティング剤粒子（複合型FD粒子）の概念を Fig. 2-1 に示す。S/H型では、凍結時の氷晶の成長による粒子の凝集を防止することを意図して、高 T_g の高分子を shell として低 T_g の core 粒子の外側に複合化した。この複合型FD粒子はコーティング操作時のビーズとの衝突によって shell が破壊され、内部の低 T_g 高分子が母粒子に達して接着性を発揮することを想定している。また、core と shell の T_g が反転した H/S 型と前章の単一組成のFD粒子、さらには shell 成分の重量割合についても合わせて検討を行い、低加速度振動場を用いた乾式微粒子コーティングへ適用し、被覆効率と溶出抑制効果ならびに被覆粒子の断面を評価した。

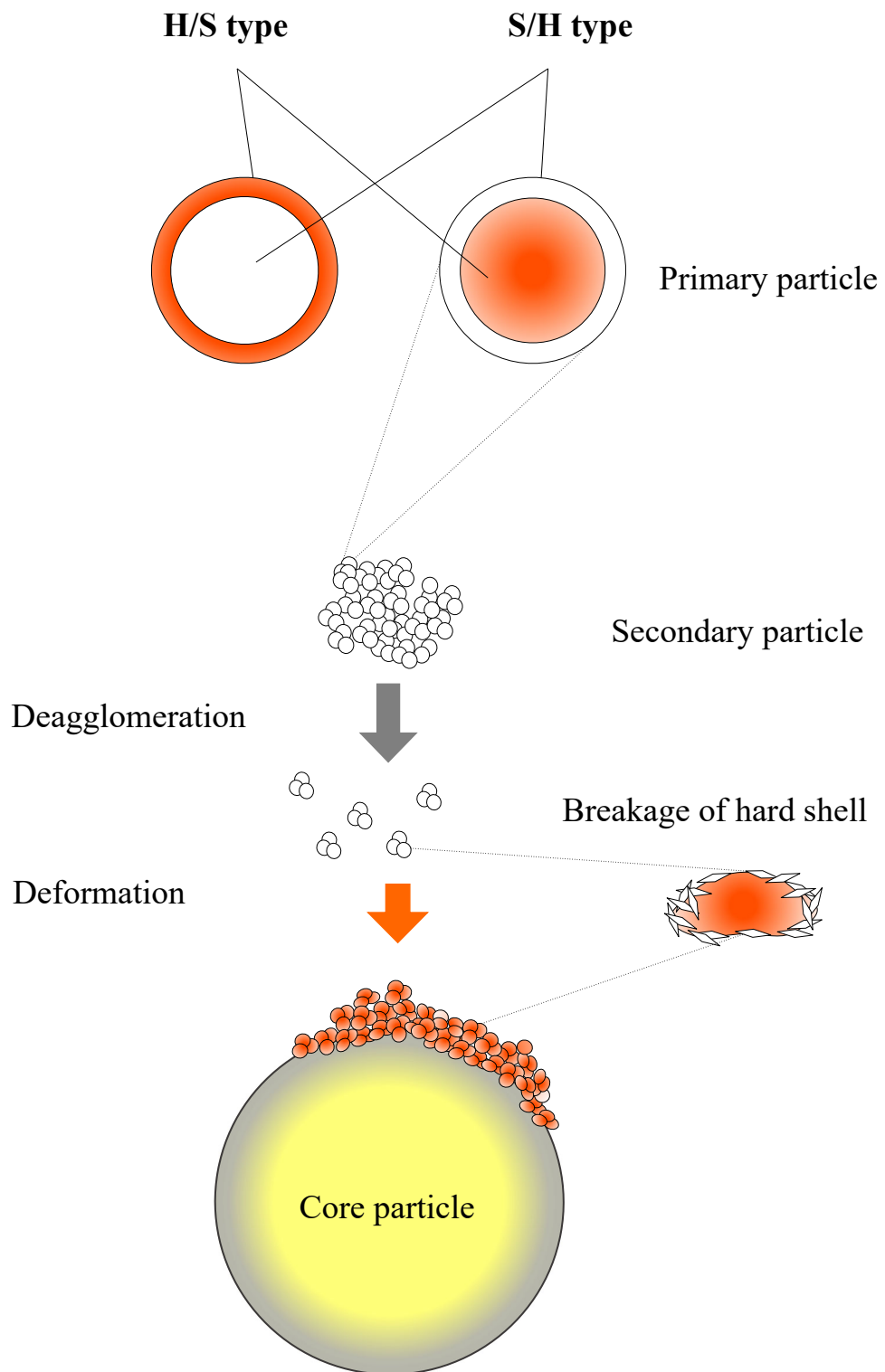


Fig. 2-1. Proposed concept of dry particulate coating with the use of composite coating agent

2-2 実験方法

2-2.1 複合型コーティング剤粒子の調製

市川らの方法[7]に準じ、まず半連続二段階乳化重合法によって複合型ラテックスを合成した。前章の操作と異なるのは、乳化重合の初期に core を構成するモノマー混合液を滴下し、3時間の反応後 shell を構成するモノマー混合液を滴下して、さらに1時間の反応を行う点のみである。次に、得られた複合型ラテックスを前章（1-2.2 節参照）と同様に FD 法により粉末化して複合型 FD 粒子を調製した。

モノマーの組成と前章と同様の方法で測定したラテックス粒子径、FD 粒子の T_g および凝集粒子径を **Table 2-1** に示す。サンプル名は core T_g / shell T_g -core に対する shell の重量百分率（例えば、 $T_g=30^\circ\text{C}$ の高分子を core, $T_g=80^\circ\text{C}$ の高分子を core に対して 1 wt% 導入した shell を形成させた場合、30/80-1）として表記する。Core に対する shell の重量百分率が 0 の粒子は、前章で検討した単一組成の粒子を意味する。

Table 2-1. Characteristics of composite coating agents and monolithic ones

Type	Code	Molar fraction of core component			Molar fraction of shell component			Primary particle size (nm)	T_g (°C)	Secondary particle size (μm)
		EA	MMA	HEMA	EA	MMA	HEMA			
Soft monolithic	FD 30/80-0				-	-	-	70	27	21
S/H	FD 30/80-1	0.504	0.314	0.182	0.192	0.626	0.182	58	28	28
S/H	FD 30/80-10							76	28	21
Soft monolithic	FD 40/80-0				-	-	-	55	39	17
S/H	FD 40/80-1	0.441	0.377	0.182	0.192	0.626	0.182	70	39	18
S/H	FD 40/80-10							71	39	17
Soft monolithic	FD 50/80-0				-	-	-	57	46	17
S/H	FD 50/80-1	0.379	0.439	0.182	0.192	0.626	0.182	59	52	10
S/H	FD 50/80-10							70	47	17
Hard monolithic	FD 60/30-0				-	-	-	59	59	19
H/S	FD 60/30-1	0.317	0.501	0.182	0.504	0.314	0.182	67	59	11
H/S	FD 60/30-10							74	58	19
Hard monolithic	FD 70/30-0				-	-	-	52	67	16
H/S	FD 70/30-1	0.255	0.563	0.182	0.504	0.314	0.182	69	69	9
H/S	FD 70/30-10							72	67	16
Hard monolithic	FD 80/30-0				-	-	-	51	78	18
H/S	FD 80/30-1	0.192	0.626	0.182	0.504	0.314	0.182	60	79	10
H/S	FD 80/30-10							65	79	18

2-2.2 コーティング剤粒子の物性評価

本章でのコーティング剤粒子（子粒子）の物性（SEM 観察，粒子径測定）評価方法は前章（1-2.5, 6 節参照）と同じである。 T_g の測定は，示差走査熱量計（DSC-60，島津製作所）により行った。

2-2.3 コーティングプロセス

本章でのコーティングプロセスはベッセルの高さを 20 mm に変更した以外は前章（1-2.3 節参照）と同じである。なお，ベッセル高さの変更は実験結果に影響しないことを事前に確認した。また，コーティング剤子粒子の添加回数は 20 回とした。

2-2.4 被覆粒子の特性評価

本章での被覆粒子の特性（SEM 観察，粒子径測定，薬物溶出試験）の評価方法は前章（1-2.5, 6, 9 節参照）と同じである。被覆効率の測定方法と加熱キュアリングの温度設定の変更点ならびに本章から追加したコーティング膜の緻密化の評価について以下に記載する。

[被覆効率の測定方法]

被覆量が多くなると高分子のアセトンによる抽出が困難になるため，本章では，被覆粒子の薬物含量を第 1 章（1.2.1 節参照）と同様の方法で求め，未処理の母粒子の薬物含量から逆算して被覆量を推定した。

[キュアリングの温度設定]

S/H 型の被覆粒子では，core の $T_g + 20^\circ\text{C}$ ，H/S 型では，shell の $T_g + 20^\circ\text{C}$ とした。H/S 型において設定温度を core の $T_g + 20^\circ\text{C}$ とした場合，外側の低 T_g の高分子が過剰に軟化し，被覆粒子同士の固着・凝集を生じ，溶出特性を正確に評価できないため，設定温度を S/H 型と H/S 型で異なるものとした。

[コーティング膜の緻密化の評価]

コーティング膜の緻密化の評価は SEM によるコーティング膜の断面観察により行った。断面観察用のサンプルは約 50 mg の被覆粒子を専用のプラスチック

ケースに撒き，その上から固定用コンパウンド（Tissue-Tek[®] O.C.T. Compound, サクラファインテックジャパン株式会社）を加えて家庭用冷凍庫にて数時間凍結させ，凍結ブロックをマイクロトーム（LEICA CM3050 S, Leica biosystems）にて切断して調製した．薄片を速やかに SEM の観察ステージに付着させ，白金蒸着装置（JEC-3000FC, JEOL）にて白金コーティングし，走査型電子顕微鏡（SEM, JSM-6010PLUS/LA, JEOL）により粒子形態を観察した．

2-3 結果と考察

2-3.1 複合型 FD 粒子の物性評価

Fig. 2-2 に各 FD 粒子の DSC サーマグラムの結果を示す．全ての T_g において，単一組成と比較して T_g の明確な差は確認されず，複合化後の T_g は core の T_g に概ね支配され，shell の導入は粒子全体の T_g へ明らかな影響を及ぼさないことが示された．これは複合化における shell の導入率が 10% 以下と比較的低いレベルとしたためと考えられる．**Table 2-1** に示したように粒子径も 10-30 μm の間で複合化による顕著な差は見られなかった．

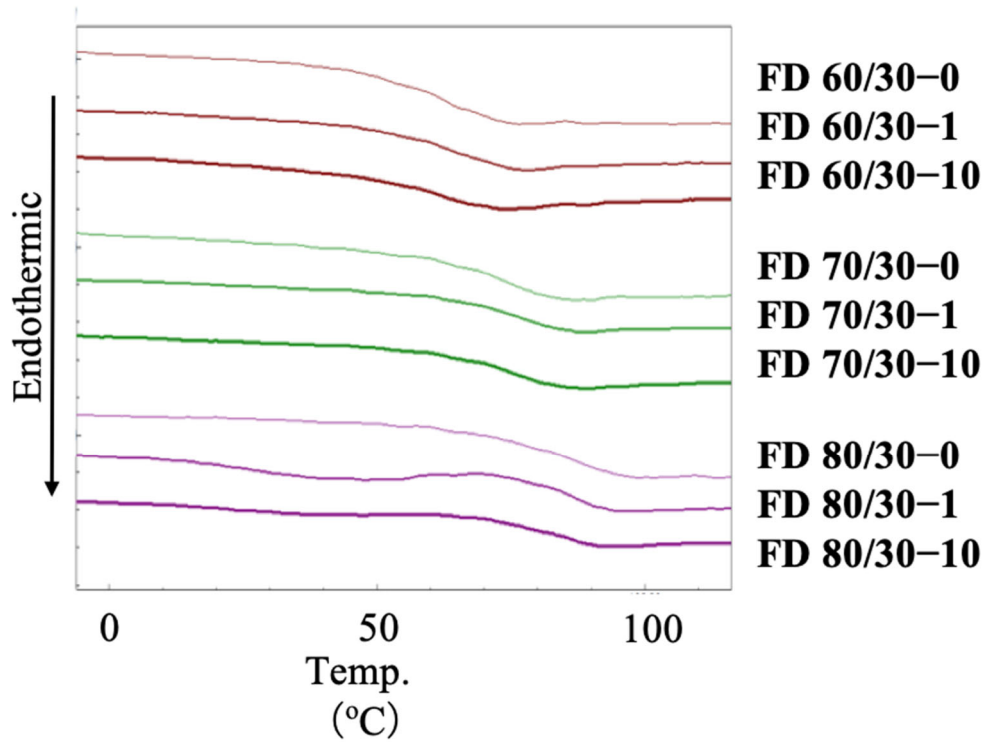
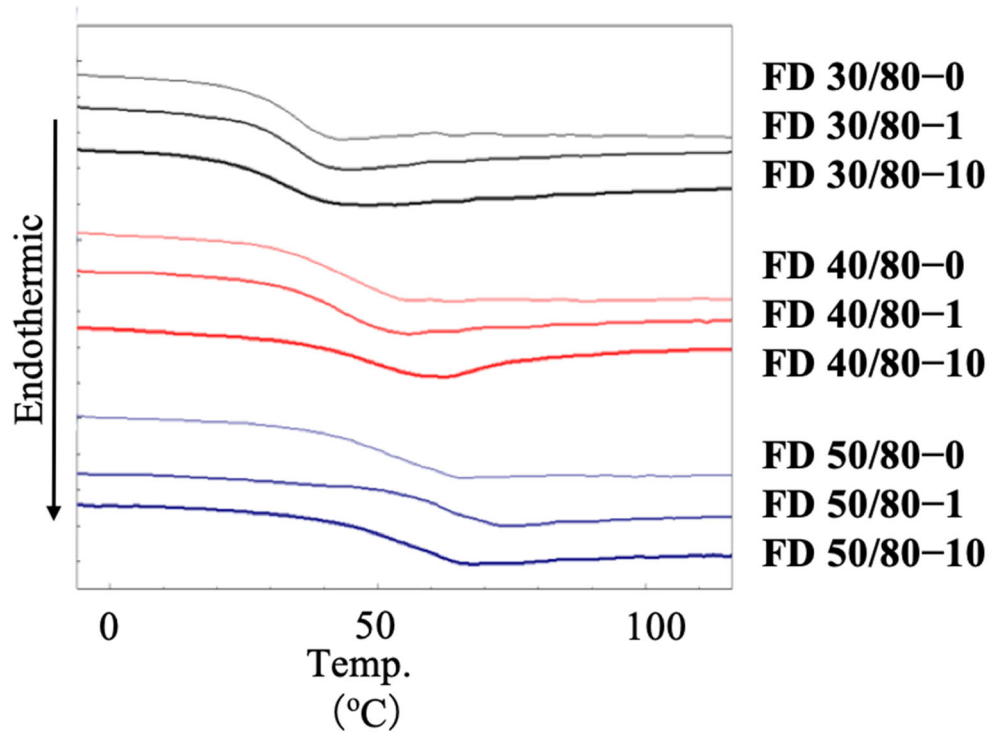


Fig. 2-2. DSC thermograms of S/H type FD (upper) and H/S type FD (lower)

Fig. 2-3 に代表的な複合型 FD 粒子の SEM 画像を示す。 $T_g = 30^\circ\text{C}$ において、単一組成の FD 粒子 (FD 30/80-0) は凝集傾向にあり、角が丸みを帯びた形状をしている。これに対し、 $T_g = 30^\circ\text{C}$ の複合化群 (FD 30/80-1, 同-10) は厚みがシングルミクロン程度で扁平な形状となっていることが観察された。 $T_g = 80^\circ\text{C}$ のような高 T_g 粒子 (FD 80/30-0) に類似した形態であることから、shell 成分が一次粒子同士の凝集に抑制的に働くことが示唆され、粒子全体としては低 T_g でありながら、高い解砕性を示すことを期待させる。

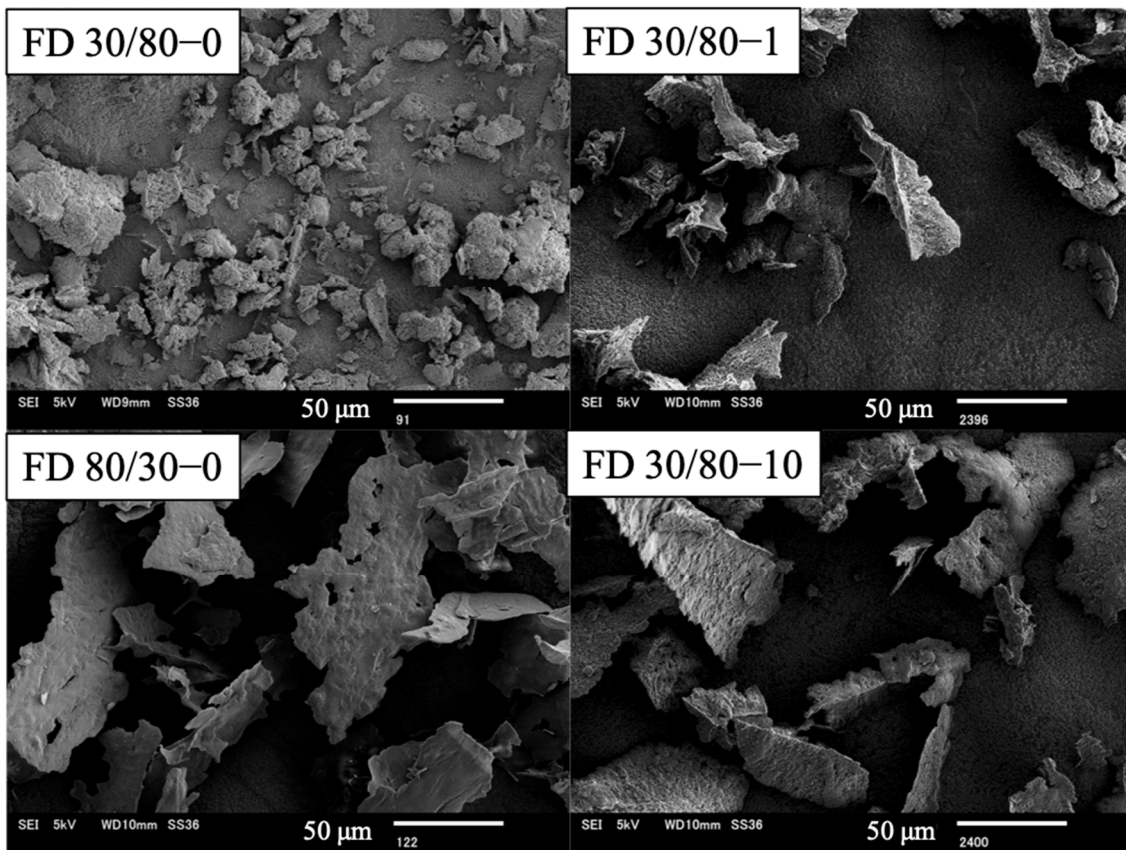


Fig. 2-3. Representative SEM images of several coating agents

2-3.2 複合型 FD 粒子の被覆特性評価

Fig. 2-4 に複合型 FD 粒子と単一組成の FD 粒子を乾式コーティングに適用した際の被覆効率を示す。オープンカラムで示す単一組成群では、 $T_g = 50^\circ\text{C}$ において被覆効率 67.1% で最大となったが、複合化群、特に S/H 型では FD 30/80-1 と FD 30/80-10 において、各々 69.5% と 74.5% になり、単一組成を上回る高い被覆効率を示した。Core が $T_g = 30^\circ\text{C}$ の複合化群では、shell の導入率の増加とともに被覆効率はやや上昇したが、 $T_g = 40^\circ\text{C}$ では shell の導入率が 10% の場合に被覆効率が減少し、 $T_g = 50^\circ\text{C}$ では shell の導入率の多寡に関係なく被覆効率の上昇は見られなかった。これは core の T_g の上昇と shell の厚みの増加によって、core の柔らかい高分子がコーティング時のビーズとの衝突の際に変形・露出しにくくなった結果と考えられる。一方、H/S 型では、本検討範囲の全てにおいて複合化による被覆効率の上昇は見られなかった。

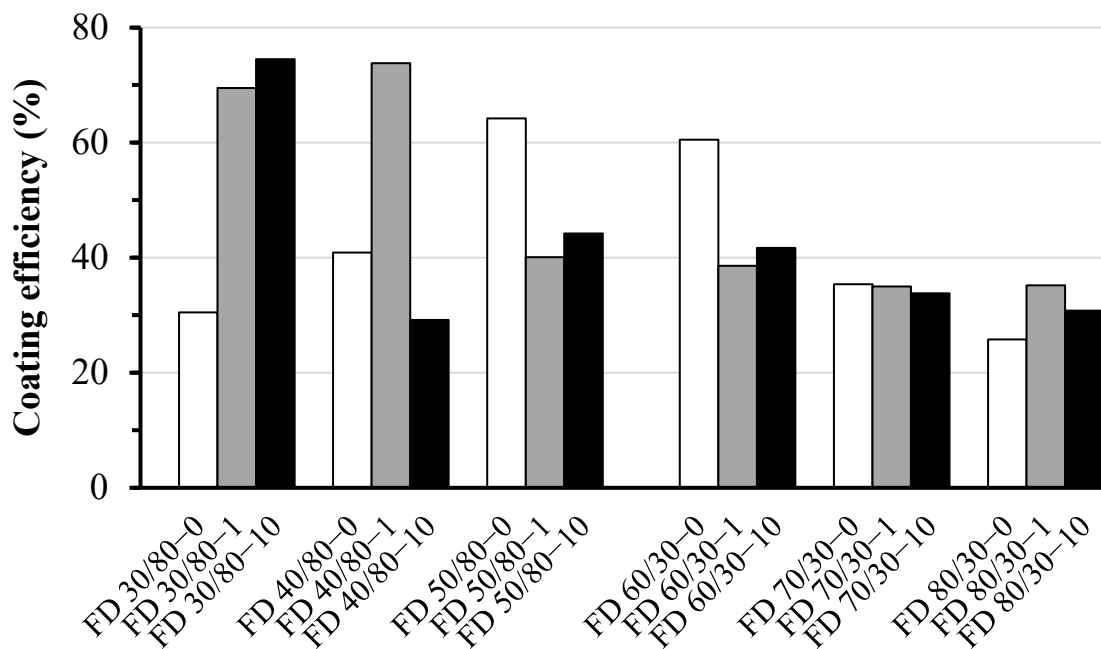


Fig. 2-4. Effect of three different types (monolithic, S/H and H/S) of coating agents on coating efficiency

Fig. 2-5 にキュアリング前の被覆粒子の SEM 写真とメジアン径を示す. 第 1 章の検討でも示されたように, $T_g = 30^\circ\text{C}$ のような低 T_g の FD は, 凍結乾燥時にラテックス一次粒子が強く凝集すると考えられる. そのため, 単一組成では凝集粒子の状態でも母粒子に固定化される結果, 不均一な被覆が観察され, コーティング層の剥離が見られた (Fig. 2-5a). これに対して $T_g = 80^\circ\text{C}$ のような高 T_g の shell を core に導入して複合化した群では, 均一な被覆がみられた (Fig. 2-5a) ことから, 高 T_g の shell が凍結乾燥時の一次粒子の凝集抑制をもたらしているものと推察される. 高 T_g の shell を複合化したにもかかわらず, 被覆効率が低いことからコーティング操作の際には, ビーズとの衝突により低 T_g の core が変形・露出し, 母粒子への高い接着性を示した可能性が示唆された. FD 30/80-1 (Fig. 2-5a) では, 単一組成において高被覆効率かつ均一な被覆を達成した FD 60/30-0 (Fig. 2-5b) の被覆粒子と比較的にメジアン径が小さいことから緻密なコーティング層が形成していると考えられる.

一方, H/S 型では, いずれの core と shell の組合せおよび shell 導入率においても被覆粒子の表面形態に大きな違いは見られなかった (Fig. 2-5b).

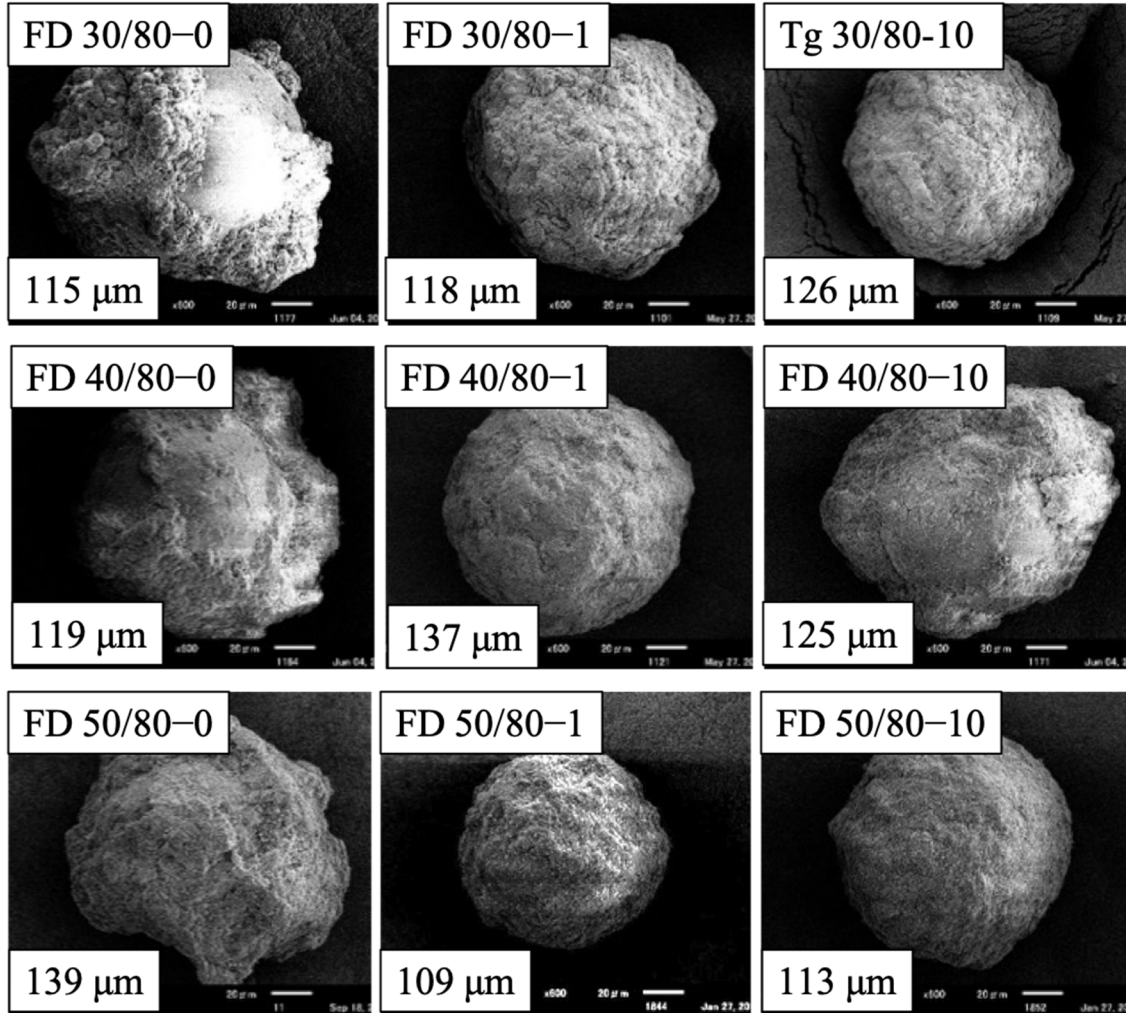


Fig. 2-5a. SEM images of S/H type-coated particles before curing

Scale bar = 20 μm . Each numerical value indicates mass median diameter (D_{50}) of the coated particle.

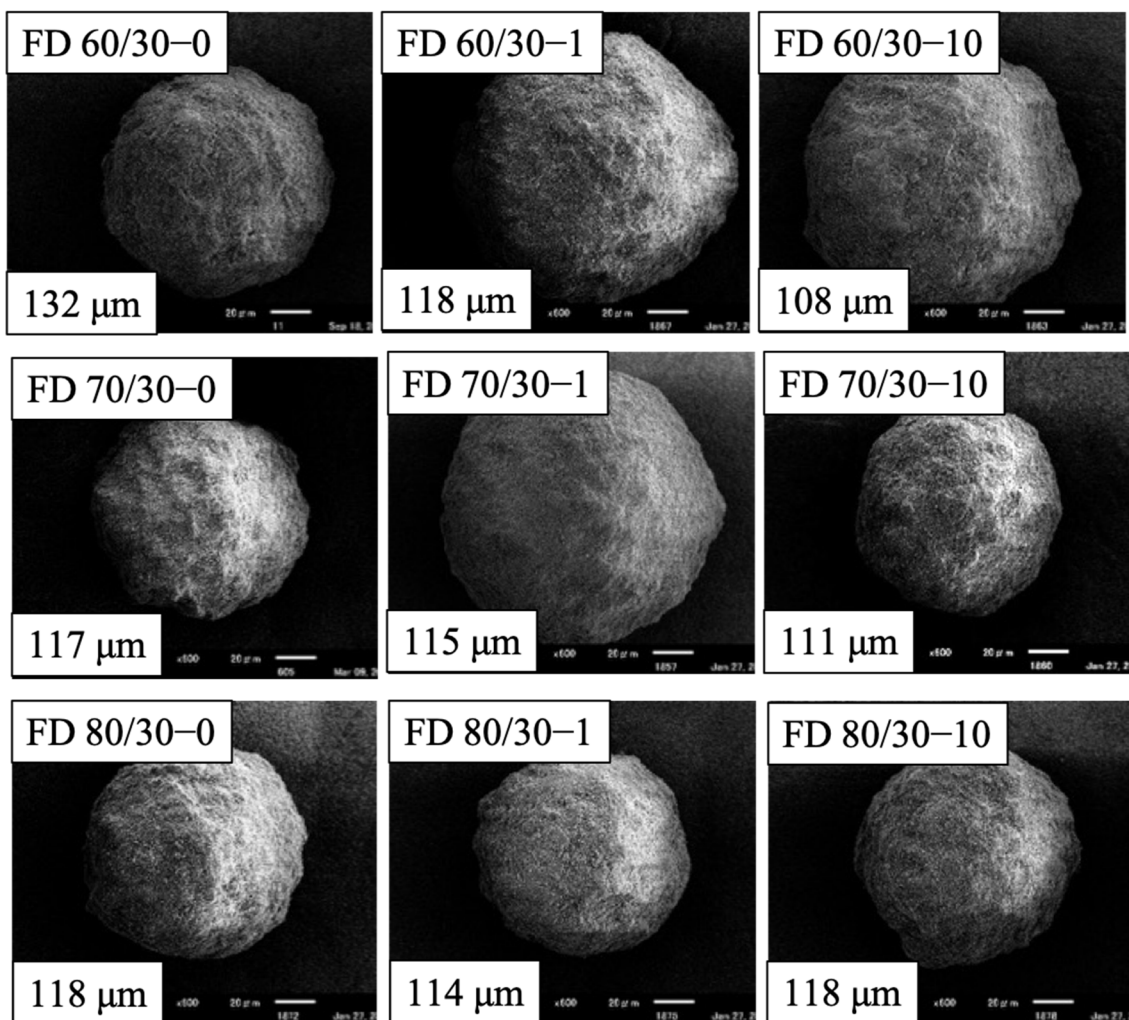


Fig. 2-5b. SEM images of H/S type-coated particles before curing

Scale bar = 20 μm. Each numerical value indicates mass median diameter (D_{50}) of the coated particle.

Fig. 2-6 にキュアリングした被覆粒子の溶出試験の結果を示す。単一組成のコーティング剤粒子では、 $T_g=60^\circ\text{C}$ において DS の溶出を最も抑制したが、S/H 型の複合化群 (Fig. 2-6a) では、FD 30/80-1 および FD30/80-10 において 12 時間での溶出率が 50% 以下と単一組成を上回る顕著な徐放性を示した。一方、Fig. 2-6b に示す通り、H/S 型においては単一組成群を凌ぐ薬物の徐放化は見られなかった。H/S 型では、キュアリング温度を低く設定せざるを得ないため、成膜が十分に進行していないことがその主な要因と考えられる。したがって、乾式コーティングにおける複合型 FD 粒子の設計では Fig. 2-1 に示した戦略の通り、S/H 型とすることが有用であろう。

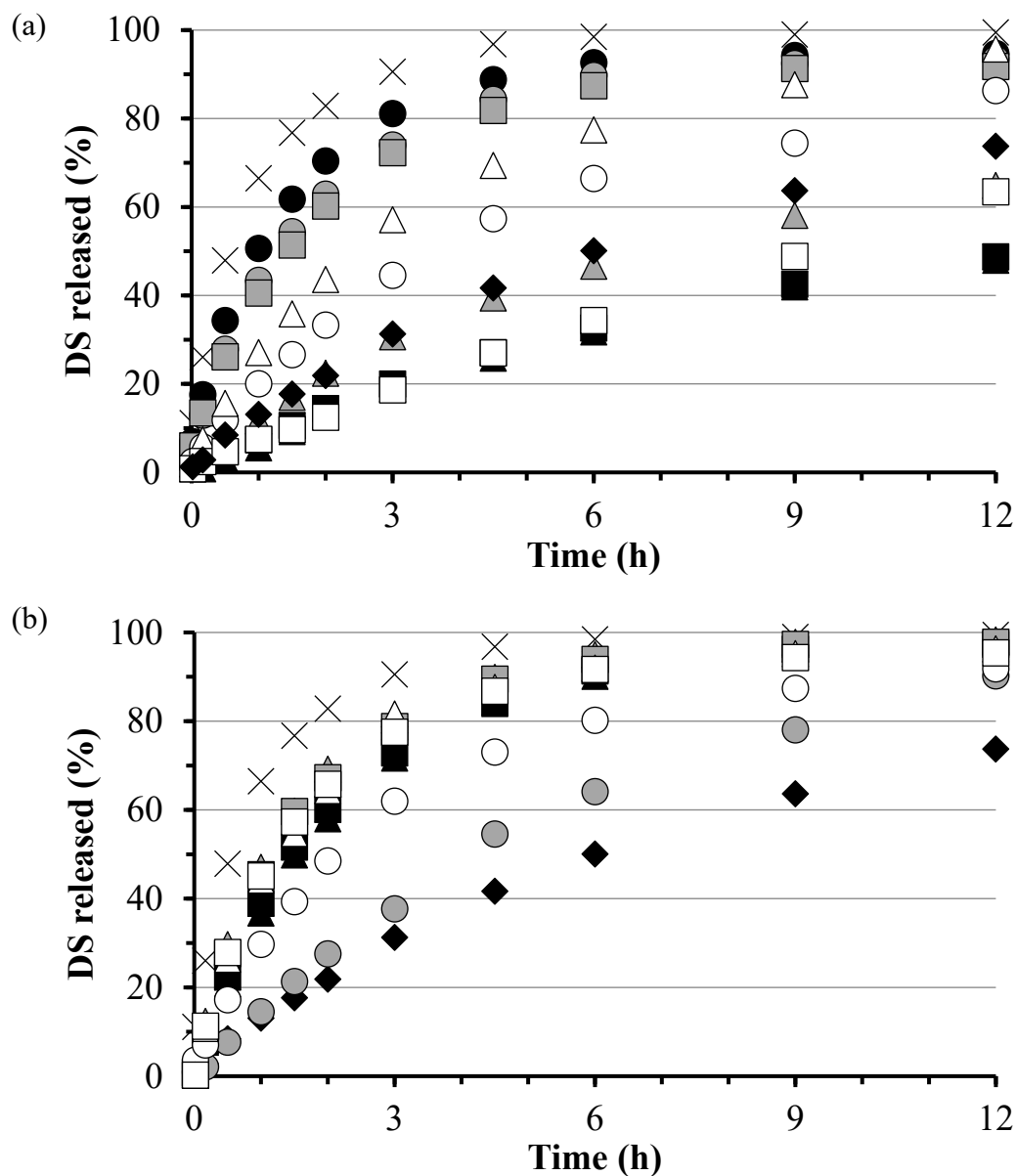


Fig. 2-6. Release of DS from S/H type- (a) and H/S type-coated particles (b) in JP17 disintegration 2nd fluid (pH 6.8) at paddle rotation speed of 200 rpm and 37°C

×: intact core particles. (a) ●: FD 30/80-0, ▲: FD 30/80-1, ■: FD 30/80-10, ○: FD 50/80-0, △: FD 50/80-1, □: FD 50/80-10, ●: FD 40/80-0, ▲: FD 40/80-1, ■: FD 40/80-10, ◆: FD 60/30-0. (b) ●: FD 70/30-0, ▲: FD 70/30-1, ■: FD 70/30-10, ○: FD 80/30-0, △: FD 80/30-1, □: FD 80/30-10, ◆: FD 60/30-0, ▲: FD 60/30-1, ■: FD 60/30-10. Each sample was cured by heating before release study.

続いて、Fig. 2-6 の溶出データから、 $Bt-t$ プロット (Fig. 2-7) を作成した。全ての被覆粒子において直線関係が成立していることから、前章と同様に particle diffusion の機構を本質的に変えずに薬物放出が制御されているものと推察される。

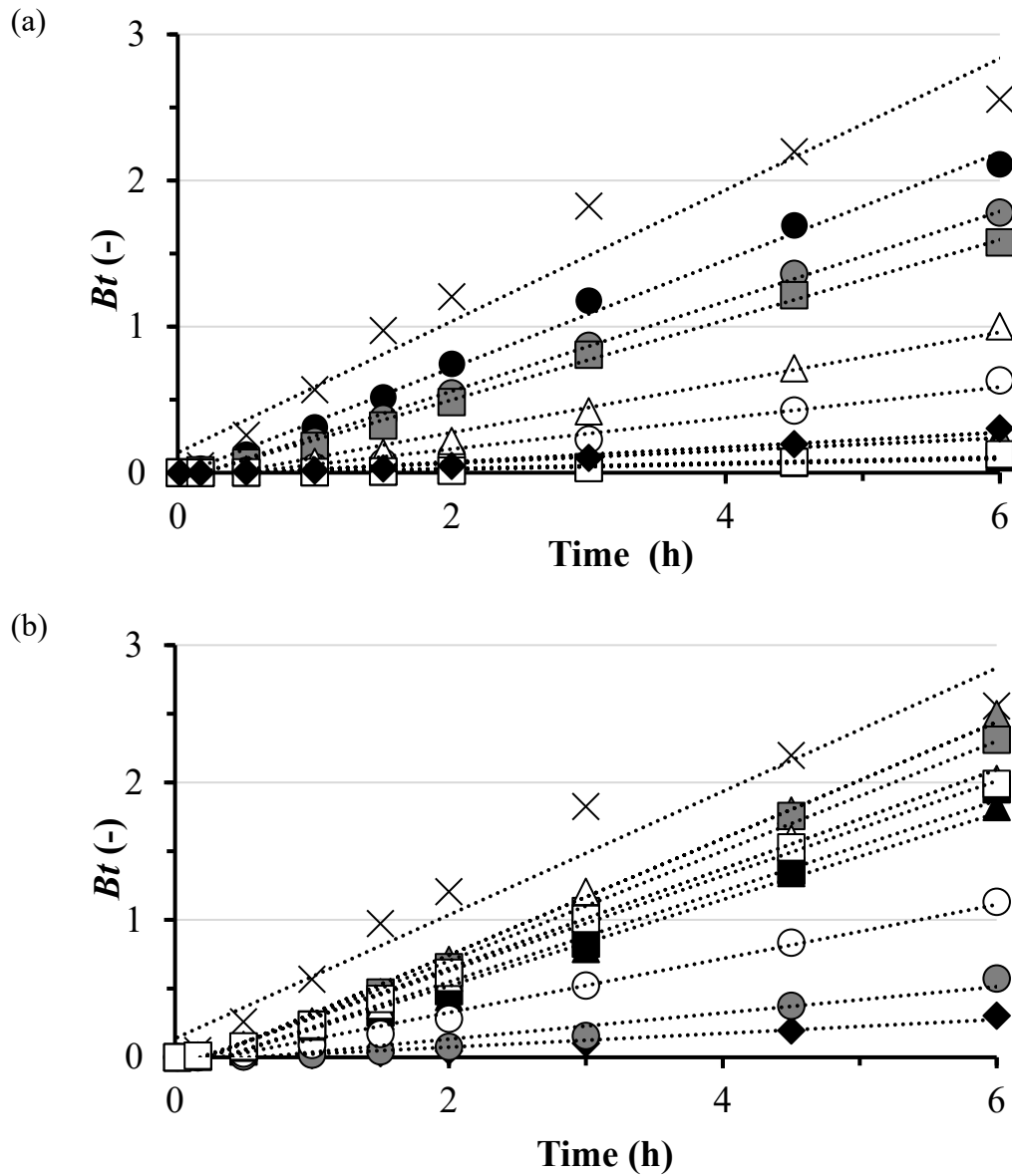


Fig. 2-7. Plots of Bt versus t for release data presented in Fig. 2-6
 Symbols are the same as those in Fig. 2-6. (a), S/H type; (b), H/S type.

$Bt-t$ プロットを利用して拡散係数 D を求めた結果を Fig. 2-8 に示す。H/S 型では、単一組成と比較して D が高い値を示し、放出抑制効果が低いことが分かる (Fig. 2-8b)。一方、S/H 型では shell の量にも依存するが、 D の値は単一組成と比較して総じて低い。特に FD 30/80-1 において $6.2 \text{ cm}^2/\text{sec}$ と最も低い値を示し、乾式微粒子コーティングにおける有用性が定量的に示された。

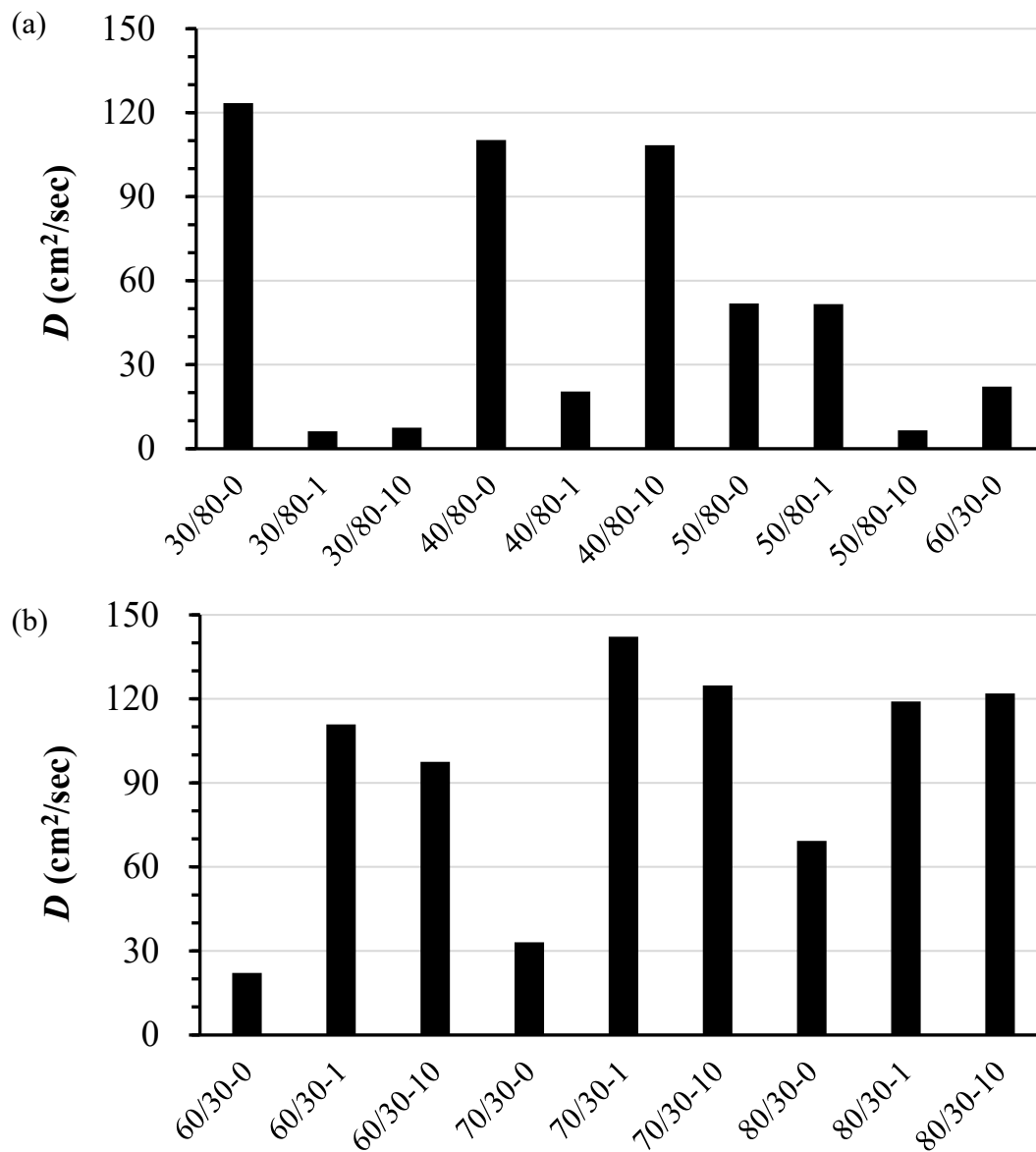


Fig. 2-8. Plots of D calculated from data shown in Fig. 2-7 as a function of composite coating agents

(a), S/H type; (b), H/S type.

2-3.3 コーティング膜の緻密化の評価

複合型 FD 粒子によって被覆された粒子の粒子径は、最も高い薬物放出抑制効果を示した単一組成の FD 粒子 (FD 60/30-0) を用いた場合に比べて小さかった (Fig. 2-5) ことから、コーティング膜の緻密化が生じていると考え、キュアリング前後の被覆粒子の断面観察を試みた。

Fig. 2-9 に FD 30/80-1 と FD 60/30-0 における被覆粒子の断面を SEM にて観察した結果を示す。単一組成の FD 60/30-0 ではコーティング剤粒子がやや粗に積層されていることが分かる。これに比べて、FD 30/80-1 においては、空隙が少なく比較的緻密なコーティング層が形成していることが観察された。また、キュアリングによってコーティング膜の空隙がほぼ消失している様子が視覚的に窺える。このように、本観察により定性的ではあるがキュアリングの効果も評価可能であることが示された。

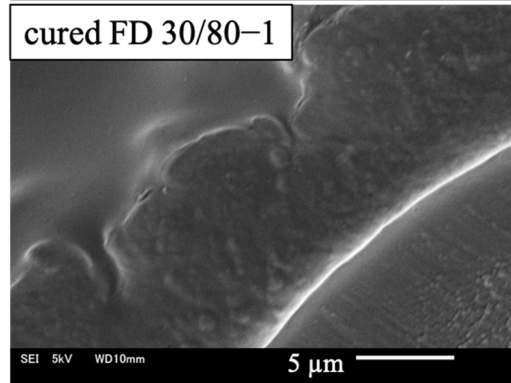
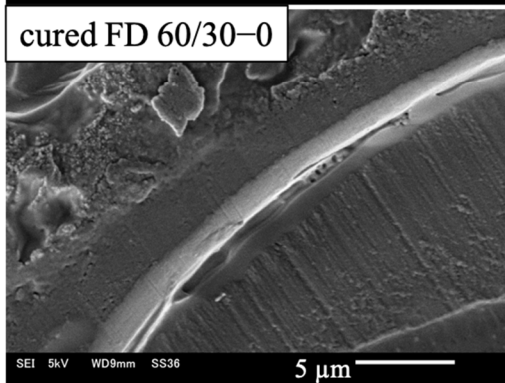
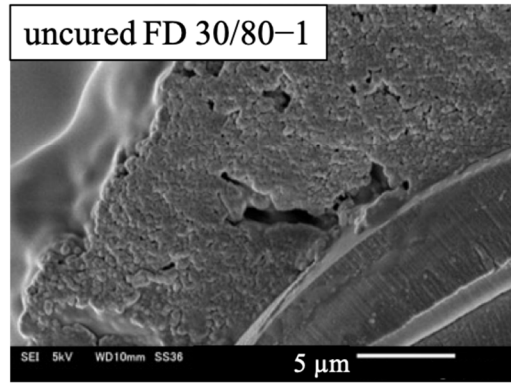
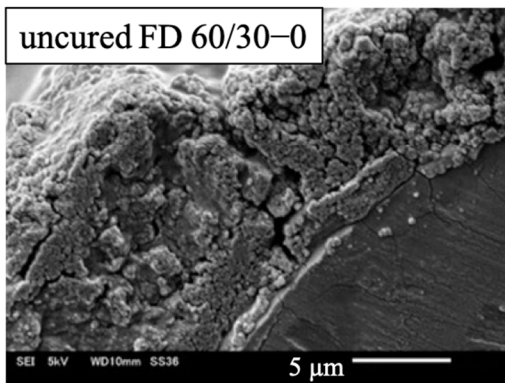
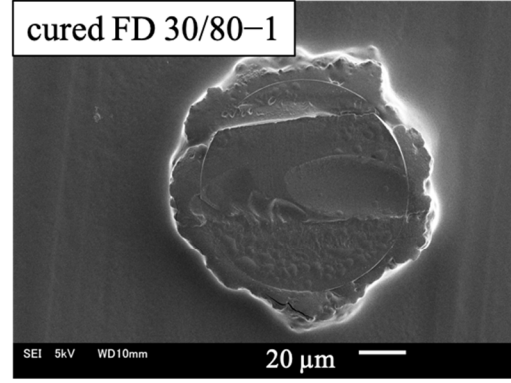
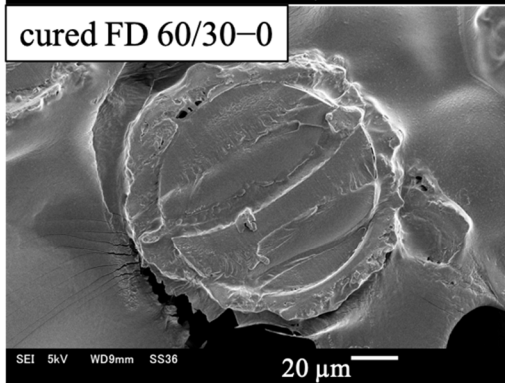
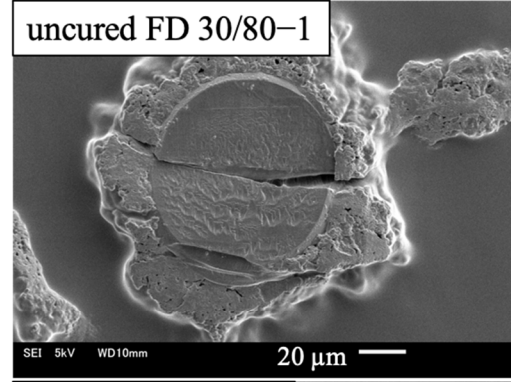
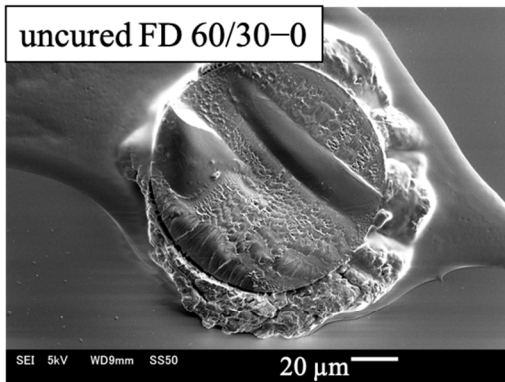


Fig. 2-9. SEM images of cross-sectional view of representative coated particles

2-3.4 理論被覆効率について

本論文で考案したコーティングプロセスにおいて、コーティング剤子粒子の固定化に与る表面としては、母粒子以外にベッセルとジルコニアビーズが挙げられる。いま、子粒子の接着性に選択性がなく均等に各表面へ子粒子が固定化されると仮定すると、母粒子表面へ固定化される子粒子の割合の上限、すなわち理論被覆効率 (E_{theory}) は Eq. 2-1 で決まる。

$$E_{theory} = \frac{S_l}{S_t} \times 100 \quad (2-1)$$

ここで、(S_l) は全母粒子の総表面積、 S_v はベッセルの内表面積、 S_b はジルコニアビーズの総表面積、 S_t は S_l , S_v , S_b の総和である。また、被覆効率とは別に次章のモデル化で数式を簡便にするために単純な比として理論被覆比率 (η_{theory}) を Eq. 2-2 のように定義しておく。

$$\eta_{theory} = \frac{S_l}{S_t} \quad (2-2)$$

Table 2-2 に各表面の表面積の値とそれらが全表面積に占める割合を示す。被覆の進行にしたがって、母粒子の表面積は増加するため、**Table 2-2** には、20 回添加時の被覆粒子 (FD 30/80-10) の粒子径 (126 μm) から求めた値も括弧内に示している。**Table 2-2** より、本検討では母粒子表面へ選択的な固定化が生じない限り、被覆効率は 72.5%-79.8% の間にとどまることが分かる。本章の検討で被覆効率が最も高かった複合型 FD 粒子である FD 30/80-10 の被覆効率は 74.5% (**Fig. 2-4**) であり、理論被覆効率に近い値となっていることが分かる。このことから、FD 30/80-10 においては、その材料物性もしくは操作因子を制御して子粒子の固定化になんらかの選択性を付与しない限り、その被覆効率は増加の余地がないレベルに達していることが分かる。

Table 2-2. Estimated proportion of each surface area in total surface area

	Surface area (cm ³)	Surface area (%)
Core particle, S_c	908 [1359]	72.5 [79.8]
Vessel, S_v	145 [-]	11.6 [8.5]
Beads, S_b	200 [-]	15.9 [11.7]
Total, S_t	1253 [1704]	

The values in parenthesis were calculated by the basis of surface area of coated particles with mass median diameter of 126 μm after 20 applications of FD 30/80-10.

2-4 結言

本章では、コーティング剤粒子の接着性と解砕性をともに向上させるべく、ナノサイズの一次粒子を内部と外部で異なる T_g をもつ高分子で複合化した FD 粒子の設計について検討した。その結果、特に S/H 型は、単一組成ナノ粒子の T_g 制御では成し得ない母粒子への固定化と二次粒子の解砕をバランスさせ、74.5% と比較的高い被覆効率を示した。被覆層の断面観察から FD 30/80-1 においてコーティング膜は緻密化しており、薬物の溶出率も 12 時間で 50% 以下と顕著な徐放性を示した。さらに、被覆効率 74.5% という値は、本プロセスにおいて子粒子が固定化する全表面積のうち母粒子表面が占める割合とほぼ一致し、選択的に母粒子表面への固定化が生じない限り、上昇の余地がない理論被覆効率に達していることが示された。この理論被覆効率は、本研究で考案した乾式コーティングのプロセス設計において常に考慮されるべきパラメータであるといえる。

第3章 離散要素法 (DEM) を用いた数理モデルの構築

3-1 緒言

第1章ならびに第2章で子粒子のガラス転移温度や粒子構造を制御することにより被覆効率の増大に望ましい粒子特性を明らかにし、理論被覆効率に比肩する高い被覆効率での徐放性粒子の調製を達成した。しかし、プロセスの実用化には、操作時間の短縮や汎用性のある薬物含有母粒子への適応など未だ課題は多く残されており、それらの解決には被覆メカニズムの解明が必要である。一方、被覆効率に影響を及ぼす操作因子（3種の粒子の付着力・充填量・粒子径・密度や振動条件など）は膨大に存在するため、これらを個々の条件ごとに実験的に最適化するのには非効率である上に、被覆メカニズムの解明につながりにくい。乾式粒子複合化の被覆メカニズムについては、内藤らが無機粒子の複合化を目的として巨視的に検討しており、単位粉体に与える衝突エネルギーによって被覆比率の経時的推移を説明できることが報告されている[74]。しかし、機械的負荷の回数と被覆比率との関係を微視的に関連づけた検討はなされていない。

したがって、本章では、粒子物性や操作条件から被覆比率の経時的推移を予測すべく、機械的負荷の回数と被覆比率との関係を表現する数理モデルの構築を試みた。乾式粒子複合化のモデル化については、Singhらの報告がある[75]。彼らのモデルでは、磁場中で振動する磁性ビーズや母粒子、子粒子の速度分布がMaxwell-Boltzmann分布に従うと仮定し、子粒子と母粒子が半永久的に固定化する相対衝突速度（しきい値）をJKR理論[76]より決定することでしきい値以上の衝突の経時的推移より被覆比率の経時的推移の予測を可能にしている。これに対して、本研究で考案した低加速度振動場を利用するプロセスでは、ビーズが自立して振動することはないため、その速度分布がMaxwell-Boltzmann分布に従うとは考えにくい。

そこで、粒子の衝突を離散要素法（DEM：Discrete Element Method）を用いてシミュレートする方法を試みた。DEMは最初に土木工学の分野で個別要素法（Distinct Element Method）として1979年にCundallとStrackにより提案された粒子の運動シミュレーション手法[77]である。Fig. 3-1に示すようにDEMでは粉体を構成する個々の粒子の運動（回転と並進）を運動方程式に基づいて追跡するとともに粒子同士の接触を判定し、接触力をバネとダッシュポットで表現す

る[78]. ヤング率や反発係数などの粒子の物理特性と相互作用力を入力し、経時的な 3 次元の位置変化を短いタイムステップで追跡することで、粒子が接触した際には衝突によって受ける接触力を反映して、次の位置と回転を運動方程式に基づいて計算する. 粉砕[79]や造粒[80]などの粉体プロセスで分野を問わず幅広く用いられている優れた方法であり、薬学領域でも混合[81]やコーティング[82]などの単位操作に応用する例も散見される.

しかし、上記の計算を系に存在する全ての粒子について実施するため、DEM には現状のコンピュータの計算能力で扱える粒子数に限りがあるという課題がある. 高性能なコンピュータを 1 台用意しても粒子 100 万個程度、有機粉体であればせいぜい大きめのスプーン 1 杯分に相当する量しか扱えないと言われている[83]. 大規模並列計算や複数の粒子を 1 つにまとめる粗視化モデルの検討[84-86]も進んでいるが、実生産スケールの描出には程遠いとの指摘もある. また、DEM ではその名称が示す通り、粒子を離散的な要素、不連続体として扱うために流体のような連続体の挙動すなわち流動はもちろん子粒子の変形挙動を表現できない. 連続体の表現には有限要素法 (FEM: Finite Element Method) が汎用されており[87], DEM と FEM を組み合わせた FEM-DEM[88]と呼ばれる手法も提案されているが、こちらも計算負荷が大きくなる.

したがって、本研究では数理モデルを構築にするにあたって、1 回の機械的負荷により子粒子 1 個が固定化され、固定化を生じる衝突の確率は母粒子表面の子粒子の存在確率に依存すると仮定した. この仮定が成立すれば、系に数億個以上存在する子粒子の計算を省略できるようになり、子粒子の変形挙動のような複雑な連続体モデルは不要となり、DEM の適用のみで検討することが可能となる.

本章では、上記の仮定に基づいて数理モデルを構築し、数理モデルに含まれる変数の感度分析を行うことで各操作因子が被覆比率の経時的推移に及ぼす影響を定量化するとともに、本プロセスにおける被覆メカニズムの解明ならびに効率的なプロセス設計指針の提案を企図した.

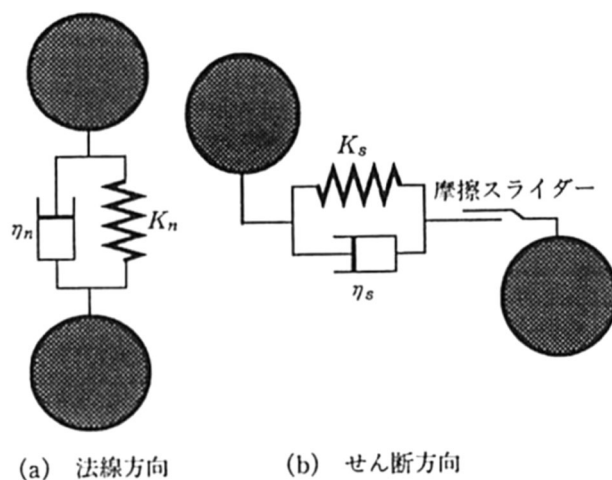


Fig.3-1. Voigt model describing interparticle force⁷⁸⁾

3-2 実験方法

3-2.1 コーティングプロセス

本章でのコーティングプロセスは前章（2-2.3 節参照）と同じであるが，振動条件を変更する実験については加振装置として振動試験システム（VS-120-06, IMV 株式会社）を用いて行った．FD 粒子の添加回数は 1 回とした．

3-2.2 被覆粒子の特性評価

本章での被覆粒子の特性評価（粒子の表面観察）は第 1 章（1-2.5 と 1-2.8 節参照）と同じである．未付着の子粒子除去方法についての変更点と新たに定義した被覆比率（ η_e ）を以下に記載する．

[子粒子除去方法の変更点]

添加回数が 1 回の条件では，母粒子への子粒子の付着が強固であり，1-2.4 節と同様の方法で未付着の粒子を除去できなかつたため，方法を変更した．コーティング処理後の粒子を 15 mL の遠心用チューブ中へ投入し，水へ分散させて 10 回転倒混和させた後，被覆粒子が沈殿するまで静置し，上清を除去した．一連の操作を 5 回繰り返す，被覆粒子を吸引濾過して減圧乾燥にて十分に乾燥させた後，アセトンを用いて超音波を照射しながら高分子の抽出を行い，固定化された子

粒子重量 ($W_{adhered}$) を求めた。実験で得られる被覆比率 (η_e) は **Eq. 3-1** で表される。 W_t は子粒子の仕込み重量である。

$$\eta_e = \frac{W_{adhered}}{W_t} \quad (3-1)$$

3-2.3 DEM シミュレーションの設定

本研究における DEM のコード入力 は市販ソフト EDEM 2018 (DEM Solutions Ltd) を利用した。 **Table 3-1** に DEM の設定パラメータを示した。反発係数とベッセルの角度は 3-2.4 節に示される実験と一致するように決定した。その他の物性値はジルコニアとステンレスの文献値を参考に平均的な値を入力した。

Table 3–1. Physical properties adopted in the DEM simulation

<i>Zirconia beads with layer of coated particles</i>		
Density	6.0	[g/cm ³]
Young's modulus	276	[MPa]
Poisson's ratio	0.38	[-]
 <i>Stainless Vessel</i>		
Height of cylindrical vessel	20	[mm]
Diameter of cylindrical vessel	75	[mm]
Angle of vessel	1	[°]
Density	7.7	[g/cm ³]
Young's modulus	260	[MPa]
Poisson's ratio	0.3	[-]
 <i>Interactions between particle to particle</i>		
Coefficient of restitution	0.3	[-]
Coefficient of static friction	0.62	[-]
Coefficient of rolling friction	0.1	[-]
 <i>Interactions between particle to vessel</i>		
Coefficient of restitution	0.3	[-]
Coefficient of static friction	0.45	[-]
Coefficient of rolling friction	0.1	[-]
 <i>Calculation</i>		
Number of particles	2829	[-]
Time step	0.01	[s]

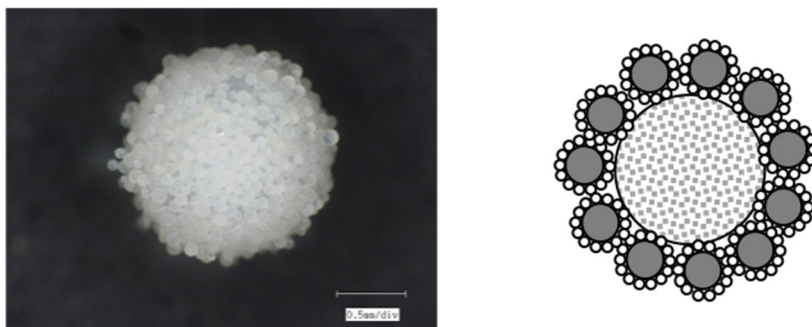


Fig. 3-2. Microscope image (left) and schematic diagram (right) of a zirconia bead with single-layer of core particles adhering coating agents

Fig. 3-2 に示すように、本条件では、ビーズの表面を母粒子がほぼ 100% 覆っていることから、被覆された粒子を直径 1.7 mm の 1 つの仮想粒子（1.5 mm のジルコニアビーズと 0.1 mm の母粒子 2 個分）とみなして DEM に入力することで計算負荷の軽減を図った。

3-2.4 シミュレーションの妥当性の検証

実験上のビーズの衝突回数を見積もるためにはシミュレーションと実験におけるビーズの挙動を一致させなければならない。そこで実験上のジルコニアビーズの運動を追跡すべく、トレーサービーズとしてジルコニアビーズ 1 つに蛍光塗料を塗布し、UV ライトを照射下、上部から携帯端末（iPhone 6s Apple Inc）を用いてスローモーション撮影（1/8 倍速）を実時間で 40 秒間実施した。トレーサービーズの平均移動速度をフリーソフト kinovea (<https://www.kinovea.org/>) を用いて測定することで実験とシミュレーションにおけるビーズの運動を比較した。

3-2.5 数理モデルの構築

緒言で述べた通り、DEM では子粒子の変形を伴う固定化現象はシミュレーションできない。したがって、DEM で得られる衝突回数と固定化による被覆比率の上昇を対応させる必要がある。すなわち被覆比率の経時的推移と被覆比率の上昇に寄与する衝突回数の経時的推移が変換可能であれば、DEM によって被覆

比率の上昇に寄与する衝突回数を推定し、被覆比率の経時的推移を予測することが可能となる。そこで本研究では、子粒子は1回の衝突により、粉砕されることなく母粒子の表面に完全に固定化され、一旦、固定化された子粒子が剥離することはないと仮定した。この仮定が成立する場合、ordered mixture 形成後に母粒子の表面に予めゆるく付着している子粒子1個の平均質量 (W_{50}) から被覆比率の上昇に寄与する衝突 (C_c) がもたらす被覆比率の上昇を Eq. 3-2 によって計算することが可能となる。この被覆比率は DEM を利用して求めるため、実験で求められる被覆比率 (η_e) とは区別して数理モデルで求められる被覆比率 η_s と定義した。

$$\eta_s = \frac{C_c \times W_{50}}{W_t} \quad (3-2)$$

W_{50} については次節の実験で求めることとする。一方、被覆比率の上昇に寄与する衝突 (C_c) のみを直接 DEM から計算することは難しいため、DEM で得られる全衝突回数 (C_t) から被覆に寄与しない衝突を差し引く必要がある。まず、全衝突回数 (C_t) から子粒子の固定化に必要な力 (T_c) より弱い衝突を差し引いた有効衝突回数 (C_e) を定義した。 T_c については次節で求めることとする。有効衝突であっても、例えば、子粒子が固定化された表面への再衝突は被覆比率の上昇には寄与せず、被覆の進行とともに再衝突の確率は上昇する。したがって、被覆比率の上昇に寄与する衝突 (C_c) の確率は経時的に減少することとなる。これら3種類の衝突の経時的推移は Fig. 3-3 のようになると考えられる。

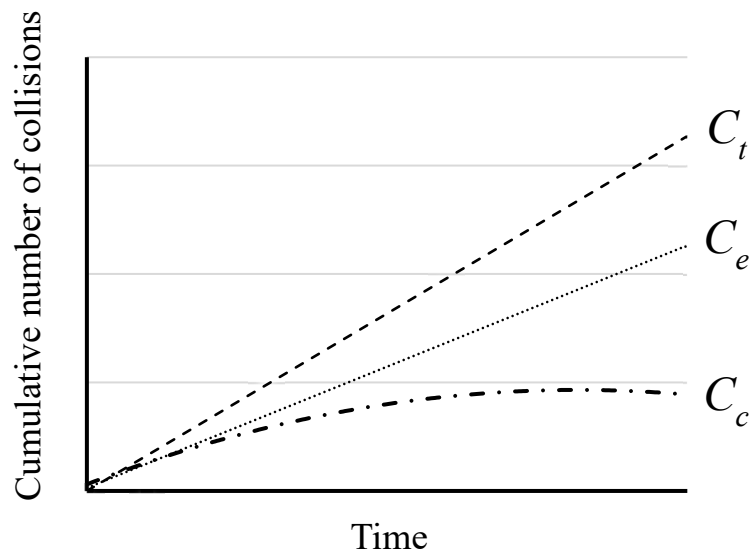


Fig. 3–3. Expected number of collisions over time

C_t ; total number of collisions, C_e ; number of effective collisions, C_c ; number of collisions contributable to coating.

特に途中で操作条件を変更しない限り，全衝突回数 (C_t) と有効衝突回数 (C_e) の経時的推移は 1 次関数になると考えられ，その傾きをそれぞれ k_t および k_e とした．この時，仮想粒子 1 回の衝突は母粒子へ 2 箇所の機械的負荷を与えるため，DEM で求められる単位時間あたりの衝突を 2 倍した．有効衝突の経時的推移は Eq. 3–3 となり，被覆比率の上昇に寄与する衝突 (C_c) の経時的推移は経時的に減少する係数 (γ_c) を乗じて Eq. 3–4 のように表すことができる．

$$C_e = k_e t \quad (3-3)$$

$$C_c = \gamma_c k_e t \quad (3-4)$$

すなわち， γ_c を実験やシミュレーションで推定可能な値で表すことが可能であれば，Eq. 3–2 および Eq. 3–4 を用いて被覆比率の経時的推移が推定可能となる． γ_c ，つまり被覆比率の上昇に寄与する衝突は系のそれぞれの粒子（ビーズや母粒子，子粒子）が特定の位置関係になった際に起こると考えられる．そこで，有効衝突を粒子の位置関係から Fig. 3–4 に示される 4 つに分類した．

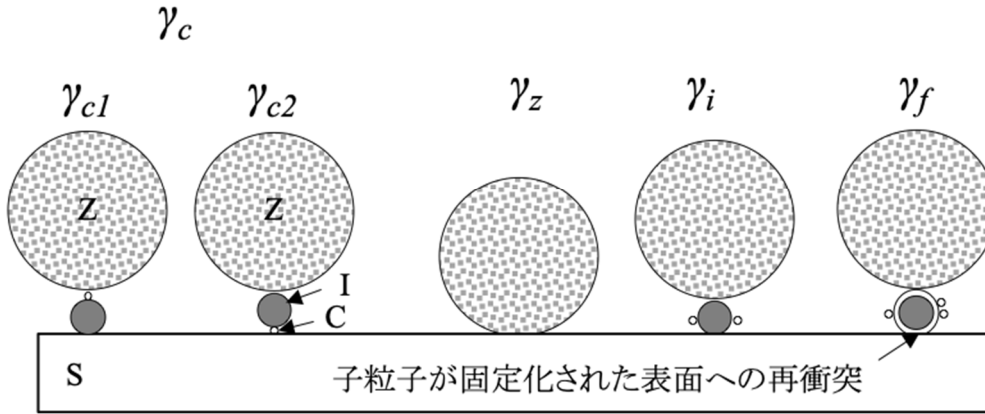


Fig. 3-4. Four different classes of collision mode and their stochastic coefficients

Z, zirconia beads; I, core-particle; C, coating particle; S, stainless vessel.

分類された4つの衝突のうち確率係数 γ_c で表現される衝突，すなわち母粒子とベッセル底面の間もしくは母粒子とビーズの間に子粒子が配置された場合にのみ被覆比率が上昇すると考えられる．有効衝突を前述の4つのグループに分類することで γ_c は Eq. 3-5 のように記述できる．

$$\gamma_c = 1 - (\gamma_z + \gamma_i + \gamma_f) \quad (3-5)$$

次にジルコニアビーズに対する母粒子の表面被覆比率 (θ_z : ジルコニアビーズ表面積に対して付着している母粒子投影面積の比率) と母粒子に対する子粒子の表面被覆比率 (θ_i : 母粒子投影面積に対して付着している子粒子投影面積の比率) を定義することで， γ_z や γ_i ， γ_f は下記のように表される． θ_i については，次節で求めることとする． θ_z が1である場合，ビーズより先に母粒子がベッセルに接触するため， γ_z は0となる．すなわち γ_z は Eq. 3-6 で表される．

$$\gamma_z = 1 - \theta_z \quad (3-6)$$

γ_z と同様に， γ_i は Eq. 3-7 で表される．しかし， γ_i で表される衝突の確率は θ_z が0であれば生じる可能性のない衝突であり，その確率は θ_z に比例するため， θ_z を乗じた．

$$\gamma_i = (1 - \theta_i) \times \theta_z \quad (3-7)$$

γ_f は Eq. 3-8 で表される.

$$\gamma_f = \frac{\gamma_c k_e t}{n_l \times n_s} \times \theta_i \times \theta_z \quad (3-8)$$

n_l は系の母粒子の個数, n_s は母粒子 1 個あたりに付着している子粒子の個数に関する値であり, Eq. 3-9 で表される. n_s の詳細な測定方法は, 次節で説明する.

$$n_s = \frac{(W_t/W_{50})}{n_l} \quad (3-9)$$

Eq. 3-8 の分母は全ての子粒子を母粒子に固定するために必要な衝突回数を意味する. コーティングの進行に伴って, γ_f が増加することから, 分子はコーティングの進行を表す Eq. 3-4 によって記述することができる. さらに, γ_z と γ_i の場合と同様に, γ_f については 2 つの表面被覆率を考慮する必要があるため, θ_i と θ_z を乗じた. Eqs. 3-6, 3-7, 3-8 をそれぞれ Eq. 3-5 に代入し, γ_c について解くと C_c は Eq. 3-10 となる.

$$C_c = \frac{n_l n_s \theta_i \theta_z}{n_l n_s + \theta_i \theta_z k_e t} \times k_e t \quad (3-10)$$

本研究の条件では, Fig. 3-2 に示すように表面被覆率 θ_z を 1 とみなし, Eq. 3-2, 3-9, 3-10 をもとに被覆比率について解くと, 被覆比率の経時的推移は式 Eq. 3-11 のように単純な分数関数で表現されることになる.

$$\eta_s = \frac{\theta_i k_e t}{n_l n_s + \theta_i k_e t} \quad (3-11)$$

この分数関数は η_s を y , t を x , 残りを定数項として基本形に直すと Eq. 3-12 となることから, $y=1$ の漸近線をもつことが分かり, 被覆比率を表現しうるこ

とが示唆される。

$$y - 1 = -\frac{n_l n_s}{n_l n_s + \theta_i k_e x} \quad (3-12)$$

3-2.6 数理モデルに含まれる変数 (W_{50} , n_s , θ_i , T_c) の導出

本節では、数理モデルに必要な変数 (W_{50} , n_s , θ_i , T_c) を実験と DEM から求める方法を記す。

まず、 W_{50} と n_s は混合操作後 (Fig. 1-4) の母粒子と子粒子から成る ordered mixture の SEM 写真から定義した。固定されていない子粒子は粒子径分布を有するため、フリーソフト ImageJ v1.8.0 (<https://imagej.nih.gov/ij/index.html>) を使用して個々の子粒子の Heywood 径を測定し、その測定値からメジアン径を算出した。子粒子が球形であると仮定して、体積の中央値を計算し、子粒子の密度より質量の中央値 W_{50} を算出した。 W_{50} は混合操作後に予め母粒子に付着している子粒子の平均質量を表している。平均質量の子粒子をもとに母粒子 1 個あたりに付着している母粒子の平均個数 n_s を計算すると、これは前節の通り Eq. 3-9 で表すことができる。

θ_i は SEM 画像より、母粒子の投影面積に対して子粒子が占める面積の比率で定義した。この際、計測した子粒子が占める面積のうち母粒子の外側の粒子の面積は除外した。

子粒子の固定化に必要な力 (T_c) は異なる振動条件における一連のコーティング実験から定義される。コーティング実験において振幅を 0.05 mm 毎に増加させ、子粒子の固定が SEM で観察され始める振幅 (A_c) を定義した。一連の衝突回数のシミュレーションデータは 0.5 秒間で十分得られることを確認した上で A_c および $A_c - 0.05$ mm, 所定の実験条件における衝突回数を EDEM で計算し、それぞれの条件について垂直抗力のヒストグラムを得た。 A_c のヒストグラムのピークとなる値をしきい値 (T_c) として定義した。所定の実験条件におけるヒストグラムの合計を 0.5 で除した値がその実験条件における k_i となる。また、このヒストグラムにおいて T_c より右側の合計を 0.5 で除することで所定の実験条件における k_e を得た。

3-2.7 数理モデルの妥当性の検証

構築された数理モデルが実験系における被覆比率の経時的推移を正確に表現するか確認するために、実験結果と比較する必要がある。各条件における前節の変数 (θ_i , n_s , k_e) と母粒子仕込み個数を数理モデル式 (Eq. 3-11) に代入して得た被覆比率 (η_s) を経時的にプロットし、実験における被覆比率 (η_e) の経時的推移と比較することで評価した。

3-2.8 数理モデルの感度分析

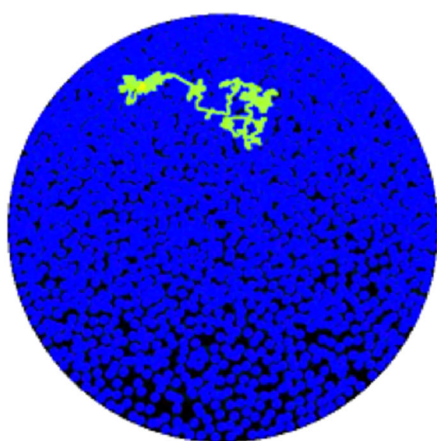
操作時間の短縮を試みる場合、被覆比率が前章の理論値 (0.798) に達した段階で速やかに次の子粒子の添加を行う必要がある。すなわち理論被覆比率 (η_{theory}) に達する時間 (t_{theory}) がプロセス設計上重要であり、 t_{theory} の短縮に大きく寄与する操作因子 (θ_i , n_s , k_e) を把握する必要がある。そこで、3-2.5 で得られた数理モデル式 (Eq. 3-11) のうち、 θ_i や n_s , k_e などの変数が t_{theory} に及ぼす影響を考察するために、各変数の感度分析を行った。感度分析とは数理モデリングにおいて、ある変数 r の相対的な変化に対する別の変数 x の相対的な変化 ($\Delta x/x/\Delta r/r$) を評価する一手法である[89]。 $\Delta x/x/\Delta r/r$ に対して $\Delta r \rightarrow 0$ として導関数をとると Eq. 3-13 となる。この極限值を x に対する r の感度と呼び $S(x, r)$ で表す。ここで x を t_{theory} , r_1 を n_s , r_2 を θ_i , r_3 を k_e と置くことでそれぞれの変数の t_{theory} に及ぼす影響を評価した。

$$\frac{\Delta x/x}{\Delta r/r} \rightarrow \frac{dx}{dr} \times \frac{r}{x} = S(x, r) \quad (3-13)$$

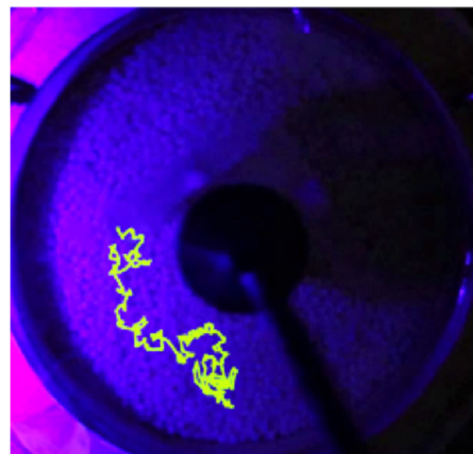
3-3 結果と考察

3-3.1 シミュレーションの妥当性の検証

シミュレーションと対応する実験条件（代表として $A_{p-p}=0.55$ mm, $f=90$ Hz）におけるトレーサービーズのキャプチャー画像とトレーサービーズの平均移動速度を Fig. 3-5 に示した。ビーズ-ビーズ間とビーズ-ベッセル間の反発係数がいずれも 0.3 であった場合に DEM におけるトレーサービーズの平均移動速度とその軌跡は実験結果とよく一致した。ビーズの落下距離と反発距離から測定した実際の反発係数はビーズ-ビーズ間で 0.94, ビーズ-ベッセル間で 0.55 であることから、母粒子がクッションとなり、ビーズの運動を制限したと考えられる。本検討により、Fig. 3-2 に示すような特定の条件に限って、実験中でのビーズの衝突回数を DEM で推測することが可能となった。



Velocity : 20.1 mm/sec



Velocity : 19.0 mm/sec

Fig. 3-5. Captured images of the tracking video showing motion of tracer bead and its average velocity in the DEM simulation (left) and the corresponding experiment (right)

The experimental conditions: $A_{p-p}=0.55$ mm and $f=90$ Hz.

3-3.2 数理モデルに含まれる変数 (W_{50} , n_s , θ_i , T_c) の導出

本モデルの仮定条件を考慮すると、固定化されていない子粒子の質量および個数は被覆比率に影響を及ぼし得る。Fig. 3-6 に混合工程終了時 (Fig. 1-4 参照) の SEM 画像を示す。SEM 画像を imageJ で解析した結果、 n_s は 4.7 ± 2.0 、 θ_i は 0.468 と計算された。すなわち、本条件では、初期の混合を終えた後に、平均して 2.7-6.7 個の球状子粒子 (直径 $17.3-23.4 \mu\text{m}$) が母粒子表面の 46.8% を覆っていると見積っていることになる。

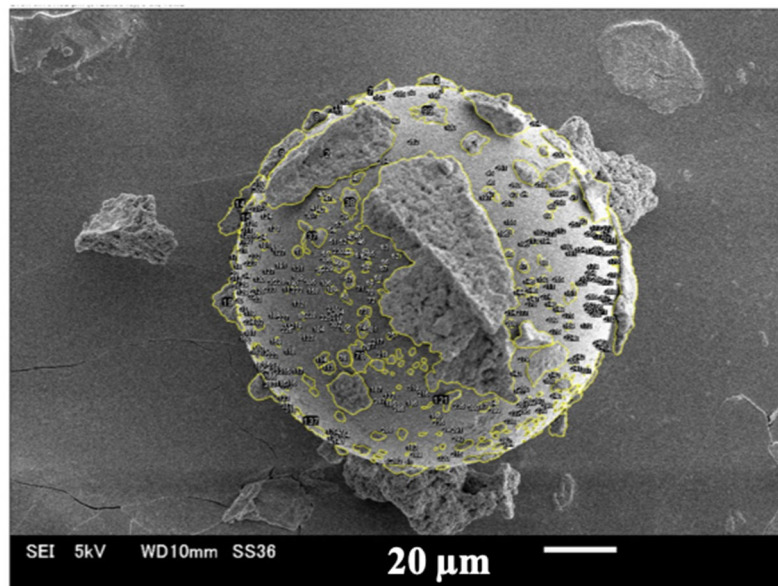


Fig. 3-6. A representative SEM image of ordered mixture composed of core particle and coating agents used for determination of n_s and θ_i

子粒子の固定化に必要な力 (T_c) を分析した結果を Fig. 3-7 にまとめた. 母粒子表面への子粒子の固定は, Fig. 3-7a の SEM 画像で示されるように 0.20 mm の振幅 (A_c) で観察され始めた. 各振幅における垂直抗力のヒストグラムとしきい値 (T_c) を Fig. 3-7b に示した. 振幅が増大するにつれてヒストグラム全体が右側に広がるとともにピークがシフトし, 母粒子が強い力を受けることが示唆された. T_c は振幅 0.20 mm のピーク値である 16.45 mN と定義した. 子粒子の固定化が生じない条件 (振幅 0.15 mm) では T_c 以上の衝突は全衝突回数と比べて無視できる値となっていることが分かる. 尚, 接線方向の力は本実験系では無視できるほど小さいことを確認している. また, T_c はあくまでシミュレーション上の計算であるため, 絶対値に意味はない. T_c は厳密には子粒子の粒子径分布に起因する一定の幅をもつと考えられるが, 本研究では n_s と同様に平均的な値として取り扱うことにする. シミュレーションから計算した振幅 0.55 mm の条件における k_t 及び k_e は, それぞれ 119,801,542 及び 13,007,866 であった. この結果から, 本条件では, 仮想粒子の総衝突回数は約 6 億回に達し, 有効衝突は総衝突回数の 10.9% を占めることが明らかとなった. また, 有効衝突の 69% がビーズ-ベッセル間で生じていることも DEM 計算により推定された. このことから, 本プロセスをスケールアップする際はベッセル底面積の増加が有効であることが示唆される.

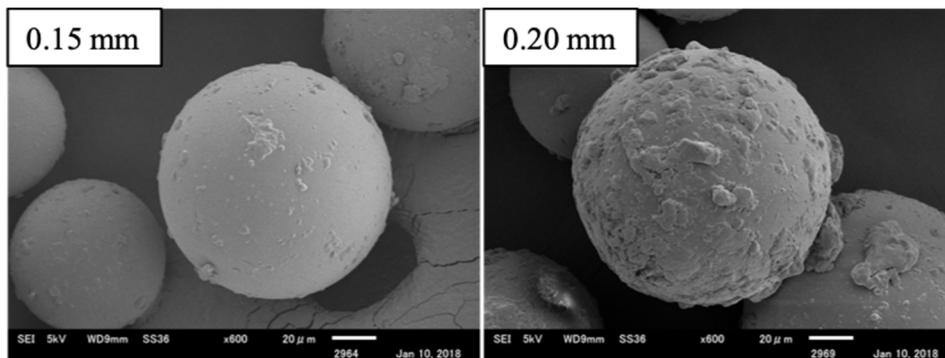


Fig. 3–7a. SEM images of core particles after coating operation in two different magnitudes of amplitudes

(left), $A_{p-p} = 0.15$ mm; (right), $A_{p-p} = 0.20$ mm.

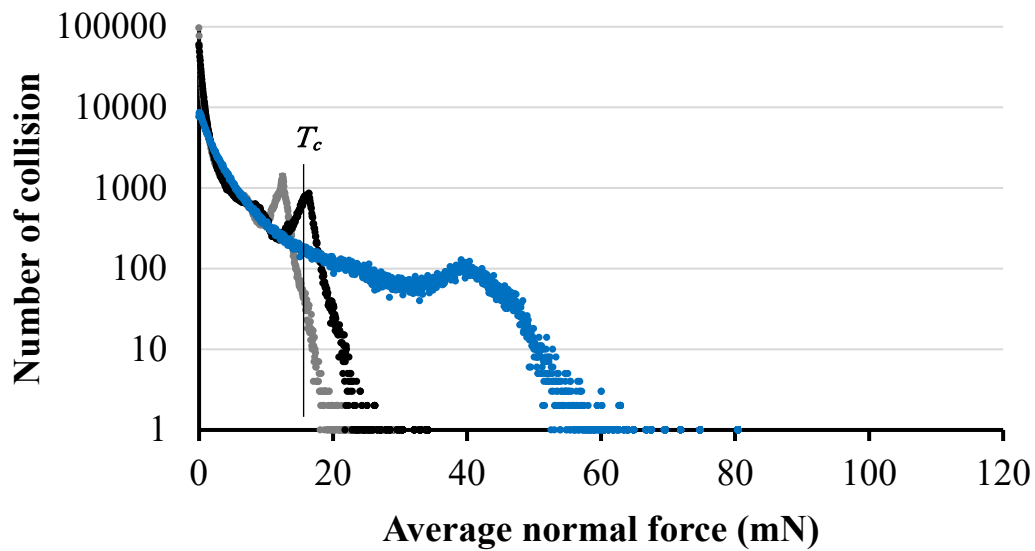


Fig. 3–7b. Typical histograms of average normal force in different amplitudes for 0.5 second and a defined force threshold (T_c)

●, $A_{p-p} = 0.15$ mm; ●, $A_{p-p} = 0.20$ mm; ●, $A_{p-p} = 0.55$ mm.

3-3.3 数理モデルの妥当性の検証

前節で得られた変数 ($k_e = 13,007,866$, $n_i = 2,724,539$, $n_s = 4.70$) を数理モデル式 (Eq. 3-11) に代入して得られるプロファイルと実験的に得られた被覆比率の経時的推移の比較を Fig. 3-8 に示した. 数理モデルによって計算された被覆比率の経時的推移は, 実験結果と定量的にほぼ一致し, 構築したモデルが乾式微粒子コーティングにおける被覆過程を表現できることが示された.

また, 本モデル式 (Eq. 3-11) は, 酵素の反応速度を表す Michaelis–Menten 式 (Eq. 3-14) [90] に酷似している.

$$v = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]} \quad (3-14)$$

上式において v は反応速度, K_m は Michaelis–Menten 定数, V_{max} は最大反応速度, $[S]$ は基質濃度である. Michaelis–Menten 式では, ある酵素に対する阻害剤 1 分子が基質の結合を制限し, やがて飽和する現象が表現されている. 本プロセスでも子粒子 1 つの固定化が新たな子粒子の固定化の確率を減少させることから本質的に同じ飽和現象であることを示している. したがって, 本モデル式も Lineweaver–Burk plot [91] と同様のグラフ的手法が適用できる. 両辺の逆数を取り, 時間の逆数について解くと Eq. 3-15 となり, Fig. 3-9 のように両逆数プロットが作成される. このプロットの傾きを比較するとモデルで 60.7, 実験で 54.7 となり, 定量的にほぼ一致していることが示された. さらに, 傾きが $\theta_i k_e / n_i n_s$ となることから, 乾式微粒子コーティングにおける被覆の進行は被覆に必要な衝突回数 ($n_i n_s$) と装置が与える有効衝突の回数 ($\theta_i k_e$) の比のみで一義的に決定されることが分かる.

$$\frac{1}{t} = \frac{\theta_i k_e}{n_i n_s} \times \frac{1}{\eta} - \frac{\theta_i k_e}{n_i n_s} \quad (3-15)$$

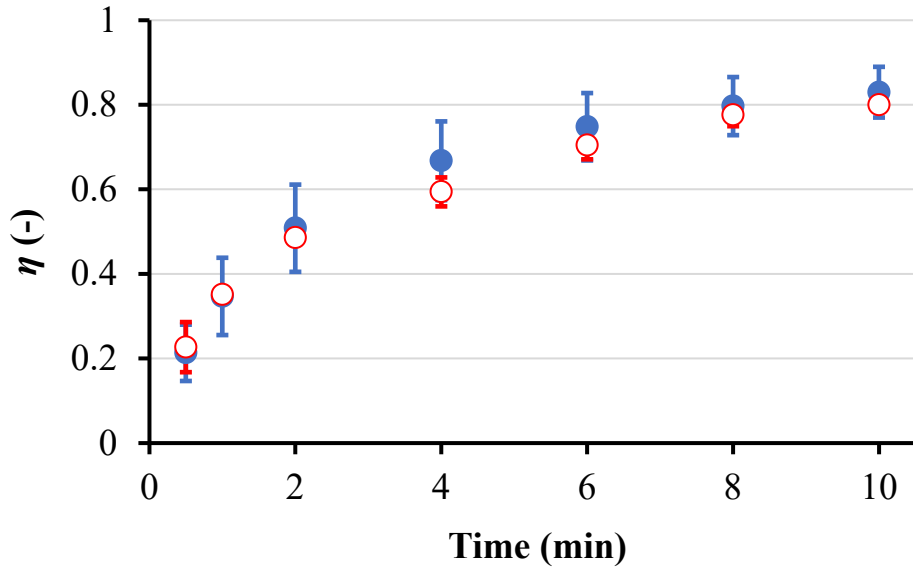


Fig. 3–8. Time-course changes of coating efficiency calculated by the model equation and that obtained by the corresponding experiment.

●, η_s ; ○, η_e . Each symbol represents the mean \pm S.D. of three separate trials.

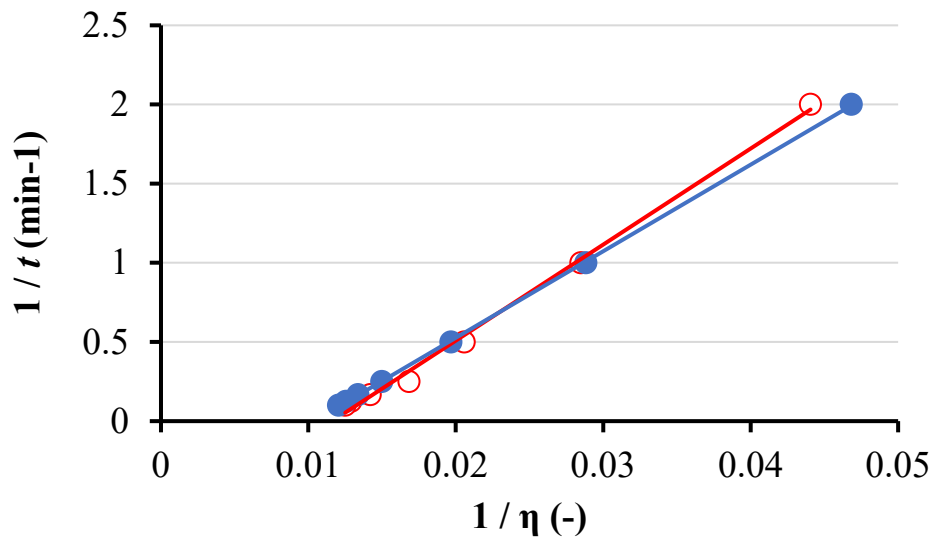


Fig.3–9. Comparison of double inverse plot calculated by the model equation and that obtained by the corresponding experiment

●, η_s ; ○, η_e .

3-3.4 数理モデルの感度分析

乾式粒子複合法は、複合化の成否が材料物性に強く依存するプロセスであることが知られているが、材料物性と操作因子が被覆過程に及ぼす影響の定量的な理解はまだ十分にはなされていない。本数理モデルでは、 n_s や θ_i は最初の **ordered mixture** の状態を決める材料物性に依存する変数であり、 k_e は材料物性が影響するしきい値 (T_c) や操作条件に依存する変数である。数理モデルの感度分析を行うことでそれぞれの変数 (n_s , θ_i , k_e) が理論被覆比率 0.798 に達する時間 t (t_{theory}) に及ぼす影響を定量的に評価できると考えられる。本検討では $k_e = 13,007,866$, $n_l = 2,724,539$, $n_s = 4.7$, $\theta_i = 0.468$, 理論被覆比率 (η_{theory}) を 0.798 とし、感度分析を行った。まず、**Eq. 3-11** において、 t_{theory} を x , η_s を η_{theory} , n_s を r_1 とおき、 x について解くと **Eq. 3-16** が得られる。

$$x = \frac{n_l \times r_1}{(1 - \eta_{theory})\theta_i k_e} \quad (3-16)$$

Eq. 3-16 に各値を代入すると $x = 8.3$ (min) が得られる。**Eq. 3-16** を r_1 で微分すると **Eq. 3-17** となり、 $dx/dr_1 = 1.768$ となる。したがって感度 $S(x, r_1)$ は **Eq. 3-13** より、1.00 となる。

$$\frac{dx}{dr} = -\frac{n_l \eta_{theory}}{(1 - \eta_{theory})\theta_i k_e} \quad (3-17)$$

これは n_s を 1% 減少させると t_{theory} が 1% 減少することを意味している。すなわち、理論被覆比率に達する時間を短くするためには、母粒子に予めゆるく付着している子粒子の平均的な個数 n_s を少なくする必要がある。同様に θ_i を r_2 として感度 $S(x, r_2)$ を求めると -1.00 となる。これは θ_i が 1% 増加すれば、 t_{theory} は 1% 減少することを意味しており、母粒子に予めゆるく付着している平均的な子粒子の個数は少ないが表面被覆率は高い状態、すなわち、比較的扁平で大きい粒子が予め付着していることが操作時間の短縮に有効であることが分かる。したがって、第 1 章や第 2 章で述べた通り、ある程度微細な子粒子の方が **ordered mixture** を形成しやすいが、操作時間を考慮すると過剰な微細化は逆効果に結びつく可能性も考えられる。また k_e を r_3 として同様に感度 $S(x, r_3)$ を求めると-

1.00 となる。これは θ_i と同様に有効衝突回数の 1% の上昇は t_{theory} を 1% 減少させることを意味し、それぞれの感度の絶対値は等しくなることが明らかとなった。感度は各変数の値によっても変動するが、 θ_i や k_e は全ての変数を変更しても 1.00 となることが確認された。一方で n_s については、被覆比率についてのみ感度 $S(x, r_l)$ が変化し、Fig. 3-10 のようにプロットされる。

この結果から被覆比率の低い時、すなわちコーティング処理開始直後では被覆比率の経時的推移は n_s に大きく依存することが分かる。本数理モデルでは、 k_e のように一部操作条件に依存する変数も存在するが、各変数の感度が等しいことが一連の感度分析から明らかとなり、本プロセスがコーティングに用いる材料物性に強く依存することが定量的に示された。

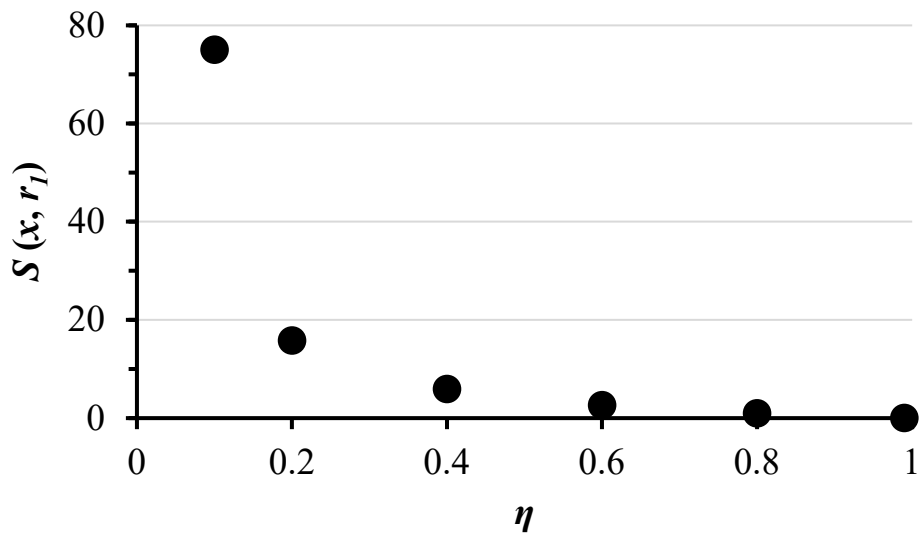


Fig. 3-10. The sensitivity of n_s to time reaching specific coating yield

3-4 結言

本章では、数理モデルの構築にあたり、1回の衝突が子粒子1個を固定化し、固定化に寄与する衝突の確率は母粒子表面の子粒子の存在確率に依存するとしたシンプルな仮定を立てた。これをもとに被覆に寄与する確率係数を抽出し、シミュレーションと実験から得られる変数 (k_e , n_s , θ_i) を用いて被覆比率の経時的推移を表現する数理モデルを構築した。

数理モデルは実験結果と良好に一致し、両逆数プロットとすることで本プロセスにおける被覆速度が被覆に必要な衝突回数 ($n n_s$) と装置が与える有効衝突の回数 ($\theta_i k_e$) の比のみで一義的に決定されることが示された。また、全衝突回数に対する有効衝突回数の割合や有効衝突がビーズ-ベッセル間で生じることなど、被覆メカニズムの一部を明らかにした。さらに、数理モデルの感度分析を行うことで本プロセスにおいて理論被覆比率に達する時間は操作条件と比較して材料物性に強く依存することが定量的に示された。今後、本モデルを利用して被覆比率の予測が成されることが期待される。

第 4 章 総括

乾式微粒子コーティングに関する先行研究は、市販高分子材料と粒子に作用する機械力が大きい装置の利用が中心であり、コーティング剤粒子（子粒子）の材料物性や装置機構に関してはほとんど検討されておらず、実用に耐えうるプロセスの実現にはまだ至っていない。このような背景から、本研究では、最初に卓上の振動篩を流用した低加速度振動場でジルコニアビーズを跳躍させる装置を新規に提案した。シンプルな構成であるが、ビーズのサイズや重量、充填量、振動条件などの豊富なパラメータによって粒子に作用する機械力を比較的広い範囲で制御可能であり、回転パドル型のようなデッドスペースも存在しない機構の装置として特徴付けられる。

第 1 章では、プロセスに最適なコーティング剤粒子（子粒子）の材料物性を検討すべく、母粒子への固定化へ関与すると考えられる高分子のガラス転移温度に着目した。30°C から 80°C まで 10°C 毎にガラス転移温度の異なる 6 種類の高分子ラテックスを塩析/凍結乾燥法と噴霧乾燥法の 2 種類の乾燥方法で粉末化し、12 種のコーティング剤粒子の薬物封入イオン交換樹脂粒子に対する被覆特性を新規装置にて評価した。その結果、塩析/凍結乾燥法によって得られた FD 粒子は凝集粒子径が同程度の噴霧乾燥粒子と比較して、微細な粒子へ解砕され、高い被覆効率を示すことが分かった。薬物溶出率についても 6 時間で 50% と従来の結合剤フリーの乾式微粒子コーティングと比較して長期間の徐放性を達成した。被覆粒子の表面観察を行うと、低 T_g 粒子では、変形性が大きく接着性が高い反面、粗大な凝集塊の固定化による不均一な被覆が見られた。一方、高 T_g 粒子では、接着性は低いが、凝集粒子の解砕により均一な被覆が得られ、本プロセスでは、良接着性と易解砕性の両立がみられた $T_g=60^\circ\text{C}$ の FD 粒子が被覆特性と薬物溶出特性の観点から最適であることが示された。

被覆効率の向上に最適な粒子物性を把握した上で、第 2 章では、被覆効率と薬物溶出制御能のさらなる向上をめざすべく、FD 粒子の複合化を検討した。この複合型 FD 粒子はコーティング操作時のビーズとの衝突によって一次粒子の外側に高 T_g 高分子で構成される shell が破壊され、粒子内部（core）に存在する低 T_g 高分子が母粒子に達して接着性を発揮することを想定して調製した。その結果、 $T_g=30^\circ\text{C}$ の core に $T_g=80^\circ\text{C}$ の shell を 1%ないし 10% 複合化した群に

において、被覆効率 74.5% と高い値を示し、12 時間溶出率は 50% 以下と、単一組成の検討と比較して顕著な徐放性を示した。放出制御能の向上は、SEM によって観察された緻密なコーティング層がその成因と考えられた。このように、子粒子の複合化は単一組成のナノ粒子の T_g 制御では成し得ない母粒子への固定化と二次粒子の解砕をバランスさせることにつながり、乾式微粒子コーティングに有用であることが示された。さらに、被覆効率 74.5% という値は、本プロセスにおいて子粒子が固定化する全表面積のうち母粒子表面が占める割合とほぼ一致した。このことから、選択的に母粒子表面への固定化が生じない限り、上昇の余地がない理論被覆効率に達していることも示された。

第 3 章では、本プロセスの被覆メカニズムの理解の一助として、操作因子が被覆比率の経時的推移に及ぼす影響を評価するために数理モデルの構築を試みた。1 回の機械的負荷により子粒子 1 個が固定化され、固定化を生じる衝突の確率は母粒子表面の子粒子の存在確率に依存すると仮定することで、DEM シミュレーションの計算負荷を軽減し、操作中に母粒子がうける機械的負荷の回数の算出を可能にした。構築した数理モデルは単位時間あたりの衝突回数 (k_e) と母粒子表面に予めゆるく付着した子粒子の平均的な個数 (n_s) と表面被覆率 (θ_i) を含む単純な分数関数となり、実験により得られた被覆比率の経時的推移と良好な一致を認めた。また、モデル式を変形することで本プロセスにおける被覆の進行は、被覆に必要な衝突回数 (n/n_s) と装置が与える有効衝突の回数 ($\theta_i k_e$) の単純な比のみで一義的に決定されることも分かった。これは当初の単純な仮定から導き出されているために当然の帰結とも考えられるが、Michaelis-Menten 式や BET の吸着等温式などの飽和現象と本プロセスにおける特定条件での被覆挙動が本質的に類似していることは興味深い点である。

以上の知見は、乾式微粒子コーティングの実用化にむけた材料と装置の設計において重要な指針を与えるものと期待される。

謝 辞

稿を終えるに臨み、博士課程の4年間とその後の2年間において、若輩者である私に対し、惜しみないご指導ご鞭撻を賜りました神戸学院大学大学院薬学研究科 市川秀喜 教授に深甚なる謝意を表します。

本稿の査読を賜り、適切な御助言を頂きました神戸学院大学大学院薬学研究科 杉岡信幸 教授ならびに福島昭二 教授に厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、有益な御助言を賜りました神戸学院大学 福森義信 名誉教授ならびに神戸学院大学薬学部製剤学研究室 安藤 徹 助手に深く御礼申し上げます。

第2章のマイクロトームによる被覆粒子の断面観察実験において多大な御助力を賜りました神戸学院大学薬学部薬理学研究室 李 英培 教授ならびに榎本理世 講師に深く御礼申し上げます。

第3章のDEM シミュレーションの利用や数理モデルの構築において多大な御助力と有益な御助言を賜りました同志社大学理工学部粉体工学研究室 白川善幸 教授、吉田幹生 准教授、下坂厚子 実験講師に深く御礼申し上げます。また、振動場を利用した粉体プロセスにおいて有益な御助言を賜りました九州工業大学大学院工学研究院 馬渡佳秀 助教に深く御礼申し上げます。

本研究の実験に際し、数々の有益な御助言と叱咤激励を賜りました日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 鎌田貴行 氏、各種実験に御協力頂いた神戸学院大学薬学部製剤学研究室の学生、研究員、卒業生の皆様に心から感謝致します。

最後に、温かく見守り、時に激励の言葉をかけてくれた家族の多大なる理解、協力と支援に心より感謝致します。

引用文献

- [1] 長谷川浩司, 全自動錠剤コーティング装置パウレックコーターの開発, 製剤機械技術学会誌, 16 (2007) 4-13.
- [2] D.E. Wurster, Air-suspension technique of coating drug particles; a preliminary report, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 48 (1959) 451-454.
- [3] 竹内洋文, 有馬英俊, 平山文俊, 山本浩充, 最新製剤学第 4 版, 廣川書店, (2016) 292-294.
- [4] Y. Fukumori, H. Ichikawa, K. Jono, Y. Takeuchi, T. Fukuda, Computer simulation of agglomeration in the Wurster process, *Chem. Pharm. Bull.*, 40 (1992) 2159-2163.
- [5] Y. Fukumori, H. Ichikawa, K. Jono, T. Fukuda, Y. Osako, Effect of additives on agglomeration in aqueous coating with hydroxypropyl cellulose, *Chem. Pharm. Bull.*, 41 (1993) 725-730.
- [6] H. Ichikawa, K. Jono, H. Tokumitsu, T. Fukuda, Y. Fukumori, Coating of pharmaceutical powders by fluidized bed process. V. Agglomeration and efficiency in the coating with aqueous latices of copoly(ethyl acrylate-methyl methacrylate-2-hydroxyethyl methacrylate), *Chem. Pharm. Bull.*, 41 (1993) 1132-1136.
- [7] H. Ichikawa, H. Tokumitsu, K. Jono, T. Fukuda, Y. Osako, Y. Fukumori, Coating of pharmaceutical powders by fluidized bed process. VI. Microencapsulation using blend and composite latices of copoly(ethyl acrylate-ethyl methacrylate-2-hydroxyethyl methacrylate), *Chem. Pharm. Bull.*, 42 (1994) 1308-1314.
- [8] H. Ichikawa, S. Kaneko, Y. Fukumori, Coating performance of aqueous composite latices with *N*-isopropylacrylamide shell and thermosensitive permeation properties of their microcapsule membranes, *Chem. Pharm. Bull.*, 44 (1996) 383-391.
- [9] 福森義信, ナノ構造制御による医薬用マイクロ粒子製造プロセスの実用化, 粉砕, 50 (2007) 3-10.
- [10] Kimura, S. Uchida, K. Kanada, N. Namiki, Effect of granule properties on rough mouth feel and palatability of orally disintegrating tablets, *Int. J. Pharm.*, 484 (2015) 156-162.
- [11] 増田義典, *PHARM TECH JAPAN*, 28 (2012) 9-13.
- [12] 市川秀喜・監, 医薬品製剤開発のための次世代微粒子コーティング技術, シ

- 一エムシー出版, (2012).
- [13] 田畑民夫, 榎野 正, *PHARM TECH JAPAN*, 26 (2010) 93–97.
- [14] M. Cerea, W. Zheng, C.R. Young, J.W. MacGinity, A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets, *Int. J. Pharm.*, 279 (2004) 127–139.
- [15] J.A. Hersey, Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice, *Powder Technol.*, 11 (1975) 41–44.
- [16] 小石眞純, 微粒子設計, 工業調査会, (1987).
- [17] J.N. Israelachvili, Intermolecular and surface forces 3rd edition, Elsevier (2011).
- [18] 三刀基郷, 接着の基礎と理論, 日刊工業新聞社, (2012).
- [19] 久保輝一郎, メカノケミストリー概論第2版, 東京化学同人, (1978).
- [20] 久保輝一郎, 有機物のメカノケミストリー, 総合技術出版, (1985).
- [21] Tanaka, M. Koishi, K. Shinohara, A study on the process for formation of spherical cement through an examination of the changes of powder properties and electrical charges of the cement and its constituent materials during surface modification, *Cement Concrete Res.*, 32 (2002) 57–64.
- [22] T. Kawaguchi, H. Nakamura, S. Watano, Dry coating of electrode particle with model particle of sulfide solid electrolytes for all-solid-state secondary battery, *Powder Technol.*, 323 (2018) 581–587.
- [23] K. Nagata, H. Okamoto, K. Danjo, Naproxen particle design using porous starch, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 27 (2001) 287–296.
- [24] R. Sonoda, M. Horibe, T. Oshima, T. Iwasaki, S. Watano, Improvement of dissolution properties of poorly water-soluble drug by novel dry coating method using planetary ball mill, *Chem. Pharm. Bull.*, 56 (2008) 1243–1247.
- [25] J. Yang, A. Sliva, A. Banerjee, R.N. Dave, R. Pfeffer, Dry particle coating for improving the flowability of cohesive powders, *Powder Technol.*, 158 (2005) 21–33.
- [26] Z. Huang, J.V. Scicolone, X. Han, R.N. Dave, Improved blend and tablet properties of fine pharmaceutical powders via dry particle coating, *Int. J. Pharm.*, 478 (2015) 447–455.
- [27] Y. Miyazaki, K. Miyawaki, T. Uchino, Y. Kagawa, Dry powder coating using

- planetary centrifugal mixer, *J. Pharm. Pharm. Sci.* 18(3) (2015) 460–473.
- [28] K. Kondo, K. Ono, A. Ueda, T. Niwa, Solventless-mixing tablet coating technique using a V-shaped blender; investigation using methyl methacrylate and diethylaminoethyl methacrylate copolymer powder, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 146 (2020) 41–54.
- [29] Y. Luo, M.Y. Zhu, H. Zhang, Dry coating, a novel coating technology for solid pharmaceutical dosage forms, *Int. J. Pharm.*, 358 (2008) 16–22.
- [30] M. Qiao, L. Zhang, Y. Ma, J. Zhu, W. Xiao, A novel electrostatic dry coating process for enteric coating of tablets with Eudragit[®] L100-55, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 83 (2013) 293–303.
- [31] S. Obara, N. Maruyama, Y. Nishiyama, H. Kokubo, Dry coating: an innovative enteric coating method using a cellulose derivative, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 47 (1999) 51–59.
- [32] Y. Taguchi, H. Tanabe, K. Fuchigami, M. Tanaka, Microencapsulation of ascorbic acid with tripalmitin by using dry coating method, *Materials Sciences and Applications*, 6 (2015) 130–139.
- [33] N. Pearnchob, R. Bodmeier, Dry polymer powder coating and comparison with conventional liquid-based coatings for Eudragit[®] RS, ethylcellulose and shellac, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 56 (2003) 363–369.
- [34] L. Bilancetti, D. Poncelet, C. Loisel, S. Mazzitelli, C. Nastruzzi, A statistical approach to optimize the spray drying of starch particles: Application to dry powder coating, *AAPS PharmSciTech.*, 11 (2010) 1257–1267.
- [35] N. Pearnchob, R. Bodmeier, Dry powder coating of pellets with micronized Eudragit[®]RS for extended drug release, *Pharm. Res.*, 20 (2003) 1970–1976.
- [36] I. Terebesi, R. Bodmeier, Optimised process and formulation conditions for extended release dry polymer powder-coated pellets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 75 (2010) 63–70.
- [37] C.D. Kablitz, N.A. Urbanetz, Characterization of the film formation of the dry coating process, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 67 (2007) 449–457.
- [38] Q. Yang, Y. Ma, J. Zhu, Applying a novel electrostatic dry powder coating technology to pellets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 97 (2015) 118–124.

- [39] M. Kumon, M. Suzuki, A. Kusai, E. Yonemochi, K. Terada, Novel approach to DPI carrier lactose with mechanofusion process with additives and evaluation by IGC, *Chem. Pharm. Bull.*, 54 (2006) 1508–1514.
- [40] K. Iida, Y. Inagaki, H. Todo, H. Okamoto, K. Danjo, Effects of surface processing of lactose carrier particles on dry powder inhalation properties of salbutamol sulfate, *Chem. Pharm. Bull.*, 52 (2004) 938–942.
- [41] M. Capece, R. Dave, Enhanced physical stability of amorphous drug formulations via dry polymer coating, *J. Pharm. Sci.*, 104 (2015) 2076–2084.
- [42] G. Wei, S. Mangal, J. Denman, T. Gengenbach, K. L. Boner, R.I. Khan, L. Qu, T. Li, Q.T. Zhou, Effects of Coating materials and processing conditions on flow enhancement of cohesive acetaminophen powders by high-shear processing with pharmaceutical lubricant, *J. Pharm. Sci.*, 106 (2017) 3022–3032.
- [43] Z. Huang, J.M. Scicolone, L. Gurumuthy, R. N. Dave, Flow and bulk density enhancements of pharmaceutical powders using a conical screen mill: A continuous dry coating device, *Chem. Eng. Sci.*, 125 (2015) 209–224.
- [44] J. Barra, F. Lescure, E. Doelker, Taste masking as a consequence of the organization of powder mixes, *Pharm. Acta Helv.*, 74 (1999) 37–42.
- [45] 市川秀喜, 福森義信, 乾式粉体コーティングによるマイクロカプセル化, *薬剤学*, 67 (2007) 288–296.
- [46] R. Pfeffer, R.N. Dave, D. Wei, M. Ramlakhan, Synthesis of engineered particulates with tailored properties using dry particle coating, *Powder Technol.*, 117 (2001) 40–67.
- [47] M. Gera, V.A. Saharan, M. Kataria, V. Kukkar, Mechanical methods for dry particle coating processes and their application in drug delivery and development, *Recent Patent on drug delivery & formulation*, 4 (2010) 58–81.
- [48] S. Bose, R.H. Bogner, Solventless pharmaceutical coating processes: a review, *Pharm. Dev. Technol.*, 12 (2007) 115–131.
- [49] D. Sauer, M. Cerea, J. DiNunzio, J. McGinity, Dry powder coating of pharmaceuticals: a review, *Int. J. Pharm.*, 457 (2013) 488–502.
- [50] 吉川隆輔, 藤本信司, 植村俊信, 福森義信, 二軸連続混練機を用いた乾式機能性粒子設計, *クリモト技報*, 56 (2007) 2–5.

- [51] A. Böhm, T. Büttner, T. Weissgaerber, B. Kieback, W. Pieper, Particle Modification and Powder Design using the NARA-Hybridizer, Proceedings of Powder Metallurgy World Congress and Exhibition Euro PM Vienna, Austria, October 17–21 Vol 1 (2004) 131–135.
- [52] Q.T. Zhou, L. Qu, I. Larson, P.J. Stewart, D.A.V. Morton, Improving aerosolization of drug powders by reducing powder intrinsic cohesion via a mechanical dry coating approach, *Int. J. Pharm.*, 394 (2010) 50–59.
- [53] Resodyn Acoustic Mixers, Inc., <http://resodynmixers.com/>
- [54] Y. Fukumori, H. Ichikawa, M. Ueda, Preparation of controlled release microcapsules by a high speed elliptical-rotor type mixer. Proceedings of the world congress on particle technology 3, Brighton, UK, July 7–9, 1998, No. 120.
- [55] S. Fujimoto, T. Uemura, Y. Fukumori, A trial of dry process coating using a twin screw continuous kneader, *Powder Sci. Eng.*, 38 (2006) 57–62.
- [56] S. Nakamura, T. Sakamoto, T. Ito, K. Kabasawa, H. Yuasa, Preparation of controlled-release fine particles using a dry coating method, *AAPS PharmSciTech.*, 17 (2016) 1393–1403.
- [57] K. Ukita, M. Kuroda, H. Honda, M. Koishi, Characterization powder-coated microsphere prepared by dry impact blending method, *Chem. Pharm. Bull.*, 36 (1989) 3367–3371.
- [58] K. Kondo, N. Ito, T. Niwa, K. Danjo, Design of sustained release fine particles using two-step mechanical powder processing: Particle shape modification of drug crystals and dry particle coating with polymer nanoparticle agglomerate, *Int. J. Pharm.*, 453 (2013) 523–532.
- [59] M. Ramlakhan, C. Y. Wu, S. Watano, R.N. Dave, R. Pfeffer, Dry particle coating using magnetically assisted impaction coating: modification of surface properties and optimization of system and operating parameters, *Powder Technol.*, 112 (2000) 137–148.
- [60] M. Capece, J. Barrows, R.N. Dave, Controlled release from drug microparticles via solventless dry-polymer coating, *J. Pharm. Sci.*, 104 (2015) 1340–1351.
- [61] K. Kondo, S. Kato, T. Niwa, Mechanical particle coating using polymethacrylate nanoparticle agglomerates for the preparation of controlled release fine particles:

- The relationship between coating performance and the characteristics of various polymethacrylates, *Int. J. Pharm.*, 532 (2017) 318-327.
- [62] K. Kondo, C. Ando, T. Niwa, Mechanical particle coating using ethylcellulose nanoparticle agglomerates for preparing controlled release fine particles; Effect of coating temperature on coating performance, *Int. J. Pharm.*, 554 (2019) 387–398.
- [63] M. Capece, R.N. Dave, Solventless polymer coating of microparticles, *Powder Technol.*, 261 (2014) 118–132.
- [64] A. Tiwari, H. K. Patra, A. P. F. Turner, *Advanced Bioelectronic Materials*, Scrivener publishing, (2015).
- [65] H. Ichikawa, K. Fujioka, M. Adeyeye, Y. Fukumori, Use of ion-exchange resins to prepare 100 μm -sized microcapsules with prolonged drug-release by the Wurster process, *Int. J. Pharm.*, 216 (2001) 67–76.
- [66] Y. Fukumori, R. Yoshikawa, T. Uemura, H. Ichikawa, K. Sato, H. Abe, M. Naito, Preparation of controlled release microparticles by a dry powder processing, The 2nd International conference on the characterization and control of Interfaces for high quality advanced materials, and joining technology for new metallic glass and inorganic materials (ICCCI2006), Kurashiki, September 6–9, 2006. Poster # PB-8, page # in abstract 142.
- [67] 室井宗一, 森野 郁夫, 高分子ラテックス, 高分子刊行会, (1988).
- [68] D. Liu, H. Ichikawa, M. Cui, Y. Fukumori, Short-term delayed-release microcapsules spraycoated with acrylic terpolymers, *Int. J. Pharm.*, 307 (2006) 300–307.
- [69] G.E. Boyd., A.W. Adamson, L.S. Myers, The exchange adsorption of ions from aqueous solutions by organic zeolites, II. *J. Am. Chem. Soc.* 69 (1947) 2836–2848.
- [70] J. Lee, Y. Cheng, Critical freezing rate in freeze drying nanocrystal dispersions, *J. Control. Release*, 111 (2006) 185–192.
- [71] L. Niu, J. Panyam, Freeze concentration-induced PLGA and polystyrene nanoparticle aggregation: imaging and rational design of lyoprotection, *J. Control. Release*, 248 (2017) 125–132.
- [72] S. Jena, R. Suryanarayanan, A. Aksan, Mutual influence of mannitol and trehalose on crystallization behavior in frozen solutions, *Pharm. Res.*, 33 (2016) 1413–1425.

- [73] W. Abdelwahed, G. Degobert, S. Stainmesse, H. Fessi, Freeze-drying of nanoparticles: formulation process and storage considerations, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58 (2006) 1688–1713.
- [74] M. Natio, A. Kondo, T. Yokoyama, Applications of comminution techniques for the surface modification of powder materials, *ISIJ journal*, 33 (1993) 915–924.
- [75] P. Singh, T.K.S. Solanky, R. Mudryy, R. Pfeffer, R.N. Dave, Estimation of coating time in the magnetically assisted impaction coating process, *Powder Technol.*, 121 (2001) 159–167.
- [76] K.L. Johnson, K. Kendall, A.D. Roberts, Surface energy and the contact of elastic solids *Proc. R. Soc. Lond., A*, 324 (1971) 301–313.
- [77] P.A. Cundall, O.D.L. Strack, A discrete numerical model for granular assemblies, *Geotechnique*, 29 (1979) 47–65.
- [78] 粉体工学会編, 粉体シミュレーション入門, 産業図書株式会社, (1998) p.30.
- [79] J. Kano, H. Mio, F. Saito, M. Tanjo, Estimation of size reduction rate of gibbsite in tumbling mills with different diameters by computer simulation, *J. Chem. Eng. Sci.*, 32 (1999) 747–751.
- [80] R. Soda, A. Sato, J. Kano, E. Kasai, F. Saito, M. Hara, T. Kawaguchi, Analysis of granules behavior in continuous drum mixer by DEM, *ISIJ international*, 49 (2009) 645–649.
- [81] 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, *Adv. Powder Technol.*, 20 (2009) 493–501.
- [82] D. Suzzi, G. Toschkoff, S. Radl, D. Machold, S.D. Fraser, B.J. Glasser, J.G. Khinast, DEM simulation of continuous tablet coating: Effects of tablet shape and fill level on inter-tablet coating variability, *Chem. Eng. Sci.*, 69 (2012) 107–121.
- [83] 酒井幹夫, 粉体の数値シミュレーション, 丸善出版株式会社, (2012), p.11
- [84] M. Sakai, H. Takahashi, C.C. Pain, J-P Latham, J. Xiang, Study on a large-scale discrete element model for fine particles in a fluidized bed, *Adv. Powder Technol.*, 23 (2012) 673–681.
- [85] 酒井幹夫, 山田祥徳, 茂渡悠介, 付着力を考慮した DEM 粗視化モデルによる流動層の数値解析, 粉体工学会誌, 47 (2010) 522–530.

- [86] M. Sakai, S. Koshizuka, Large-scale discrete element modeling in pneumatic conveying, *Chem. Eng. Sci.*, 64 (2009) 533–539.
- [87] G. Alderborn, C. Nyström, Pharmaceutical powder compaction technology, Marcel Dekker Inc, (1996) p.610.
- [88] A. Munjiza, The combined finite–discrete element method, Wiley, (2004).
- [89] M.M. Meerschaert, Mathematical modeling 4th edition, Elsevier, (2013).
- [90] L. Michaelis, M.L. Menten, Die kinetik der invertinwirkung, *Biochem Z*, 49 (1913) 333–369.
- [91] H. Lineweaver, D. Burk, The determination of enzyme dissociation constants, *J. Am. Chem. Soc.*, 56 (1934) 658–666.

主 論 文

1. Toshiya Yasunaga, Kazukiyo Nakamura, Tooru Andoh, Hideki Ichikawa, Binder-free dry particulate coating process using a mild vibration field: Effects of glass-transition temperature and powdering method of polymeric coating agents on coating performance, *Int. J. Pharm.* **561** (2019) 206–218.