

# 博士論文

## セルラーオートマトン法による 製剤の崩壊および溶出挙動の予測手法

令和3年

横山 怜示

# 目次

略語一覧	1
序論	2
理論	5
第1章 Noyes-Whitney 式およびセルラーオートマタアルゴリズムによるメフェナム酸錠の崩壊および溶出挙動の新規予測手法	8
1.1. 背景	8
1.2. 方法	9
1.2.1. 試料	9
1.2.2. メフェナム酸錠の調製	9
1.2.3. 錠剤の空隙率と引っ張り強度の算出	10
1.2.4. 顆粒の粒度分布測定	11
1.2.5. 崩壊試験	11
1.2.6. 溶出試験	11
1.2.7. 薬物溶出の数値解析における Noyes-Whitney 式の適用	11
1.2.8. 分子動力的シミュレーションによる拡散係数の数値解析	12
1.2.9. メフェナム酸錠のマトリクス作製	14
1.2.10. X 線マイクロトモグラフィーと溶出予測モデルの作製	14
1.2.11. F-CAD ソフトウェアに基づく溶出予測モデルの作製	15
1.2.12. 崩壊挙動のモデリング	17
1.2.13. 予測モデルのシミュレーションマトリクス	18
1.2.14. 溶出プロファイルの比較	20
1.3. 結果	21
1.3.1. 薬物溶出の <i>in vitro</i> 解析	21
1.3.2. 顆粒の粒度分布（実験測定およびシミュレーションマトリクスでの設計）	22
1.3.3. <i>In vitro</i> および <i>in silico</i> 薬物溶出の比較	23
1.3.4. 薬物溶出の <i>in silico</i> 解析	26
1.4. 考察	29
1.5. 小括	31
第2章 多層錠における不溶性隔離層が薬物の溶出性に与える影響の予測手法の検討	32
2.1. 背景	32
2.2. 方法	33
2.2.1. 試料	33

2.2.2. 錠剤の調製 .....	33
2.2.3. 錠剤空隙率, 打錠圧および表面積の算出.....	36
2.2.4. 崩壊試験 .....	36
2.2.5. 溶出試験 .....	37
2.2.6. 吸水性解析 .....	37
2.2.7. セルラーオートマタによる薬物溶出シミュレーション .....	37
2.2.8. 実験値および予測値の溶出プロファイルの比較.....	37
2.2.9. Noyes-Whitney 式単純モデルによる実験値のフィッティング .....	38
2.3. 結果 .....	40
2.3.1. 薬物溶出の in vitro 解析.....	40
2.3.2. 薬物溶出の in silico 解析 (2 層錠および 3 層錠の比較) .....	43
2.4. 考察 .....	46
2.5. 小括 .....	48
結論 .....	49
発表論文リスト .....	51
謝辞 .....	52
参考文献 .....	53

## 略語一覧

ASA	Acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸
CA	Cellular Automata	セルラーオートマタ
CTAB	Cetyl Trimethyl Ammonium Bromide	臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム
DEM	Discrete Element Method	離散要素法
FDC	Fixed Dose Combination	配合剤
FEM	Finite Element Method	有限要素法
HPMCAS	Hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル
MA	mefenamic acid	メフェナム酸
PCL	Polycaprolactone	ポリカプロラクトン
RMSD	Root Mean Square Deviations	二乗平均平方根偏差
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方

## 序論

医薬品は、有効成分である薬物だけで構成されるわけではなく、薬物と配合性に優れ、かつ適切な機能を有する添加剤と適切な製造プロセスおよび厳格な製造管理を経て、ヒトへ投与できる剤形へと加工されて完成する。現在市場に流通している医薬品の約 80%、また日米欧で近年に承認された医薬品の過半数以上は、錠剤やカプセルなどの経口固形製剤である<sup>1</sup>。こうした経口固形製剤がヒトの生体内で期待される薬効を示すためには、服用された製剤がヒトの消化管内で適切な速度および量で溶解し、ヒトの消化管から吸収されることが重要である。したがって、製剤中の薬物の溶解挙動を適切に設計することは製剤設計において非常に重要であると言える。生体内や溶出試験液下での製剤中の薬物の溶出挙動は、例えば、薬物の溶解度<sup>2,3</sup>や粒子径<sup>4</sup>、比表面積<sup>5</sup>、結晶形<sup>6</sup>などの物理化学的特性によって影響を受けることが知られている。また、直接打錠法や湿式造粒法、乾式造粒法などの種々の製造法やそれら製造条件の違いによって顆粒の細孔分布<sup>7</sup>や顆粒径、錠剤内部での配置状態<sup>8-10</sup>が異なり、それが即放性製剤の溶出挙動に大きく影響することも知られている。その他にも、錠剤中の固形成分比率、つまり錠剤空隙率が低下すると錠剤内部への水の浸透速度が低下し、錠剤の崩壊時間が延長することで薬物の溶出性が低下する報告もある<sup>11,12</sup>。以上のように、製剤の溶出性は薬物や添加剤の物理化学的特性のみならず、製造法や製造条件の差異によっても変動しうる。そのため、医薬品生産の現場では、一定の品質を有する医薬品を恒常的に生産、供給していることを確認するため、工程内試験や出荷試験で製剤の崩壊性や溶出性を評価している。

近年では、新薬開発の成功率の低下や医薬品の特許満了に伴い、複数の有効成分を 1 つの剤形に製剤化した配合剤 (fixed dose combination; FDC) が多く開発、上市されている<sup>13</sup>。配合剤には液剤や顆粒剤、カプセル剤など様々な剤型が存在しているが、その中でも複数の粉体を積層させて圧縮成形する多層錠は、従来の単層錠に比べて数多くのメリットを有している。例えば、配合する有効成分同士または他の処方中成分と化学的な安定性や配合性が悪い場合においても、多層錠の中間に有効成分を隔離する層を導入することで配合性不良を回避できる可能性がある。その他、製品ライフサイクルマネジメントの延長や配合剤に含む複数の薬物の溶出挙動の個別設計<sup>14,15</sup>に貢献することが期待される<sup>16</sup>。単層錠に複数の薬物を配合する場合、水が錠剤内部に浸透し、錠剤が崩壊するタイミングはいずれの薬物でも同じタイミングとなるため、崩壊プロセスはいずれの薬物でも類似した挙動となる。一方、多層錠の場合には、複数の薬物層それぞれの処方について、例えば賦形剤や結合剤、崩壊剤の種類および量を調節できるため、各薬物層の崩壊～溶出のプロセスを個別に設計できる可能性が考えられる。その他にも、薬物の溶出速度を制御、調節するアプローチとして、即放性の薬物層とバリアー性または膨潤性/浸食性を有する粉体層を組み合わせた多層錠の研究が報告されている<sup>17-19</sup>。また、多層にコーティングされたペレット顆粒処方では、コーティング層の設計においてヒドロキシプロピルセルロース・アセテート スクシネート (hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate ; HPMCAS) といったハイドロゲルポリマーの配合量を調節し、薬物の溶出速度をコントロ

ールできることが報告されている<sup>20,21</sup>。このように、原薬物性や添加剤の種類および量、剤形、製造法や製造条件などの多くの因子が製剤品質に影響を与える可能性があり、製剤品質への影響を理解しながら製剤設計を進めることが医薬品開発において重要である<sup>22</sup>。しかし、一般的に、研究開発段階における開発化合物は非常に高価で、製剤化検討に使用可能な原薬量は限られ、それ故に製剤品質に影響を与える潜在的因子について十分に検証を行うことは難しい。

そこで、近年、製剤品質に影響する重要因子を理解するために、粒子や顆粒、錠剤の機械的特性や溶出挙動をモデル化するシミュレーション手法が多く開発されている<sup>23,24</sup>。例えば、シミュレーション対象物である粒子を連続体として取り扱う有限要素法 (finite-element method ; FEM) は打錠における錠剤内部の応力分布や密度分布といった機械的特性のシミュレーション<sup>25</sup>やハイドロゲルマトリックス型の徐放性製剤の溶出シミュレーション<sup>26</sup>などに適用されている。離散要素法 (discrete-element method ; DEM) は異なる錠剤形状や錠剤中薬物比率を有する親水性ポリマー型徐放錠の膨潤特性および溶出特性のシミュレーション<sup>27-30</sup>、凝集物や錠剤の破砕<sup>31,32</sup>などのシミュレーションに適用されている。さらに、DEM および FEM のハイブリッドモデルを用いた粒子の破砕および圧縮シミュレーションに関する研究事例<sup>33,34</sup>も報告されている。DEM 法では、錠剤中の微小構造や添加剤に由来する異質性をシミュレーションに考慮するため、理想的にはシミュレーションマトリクス上に多大な数の仮想粒子を必要とする。しかしながら、それはシステム上における全ての粒子に対して物理的および化学的な相互作用を計算することを意味し、計算上の負荷が大きくなる<sup>35</sup>。したがって、DEM 法では、シミュレーション対象物より少ない粒子数や大きい粒子径を設定し、空間的に粗大なセグメント化アプローチを選択することが多い<sup>36</sup>。加えて、各粒子に適用する物理および化学的法則を計算するために、数多くの入力因子が必要となるが、これらの入力因子やシミュレーションモデルの妥当性を実験的に検証すること自体が難しいケースもあり得る<sup>35</sup>。

セルラーオートマトンまたはセルラーオートマタ (cellular automata ; CA)<sup>37,38</sup> は、CA ルールに基づいて変化する周囲のセルの状態に従って、自分のセルの次の状態を決定し、自他のセルがお互いに影響を与え合うモデル系である。CA アルゴリズムは、そのルールの単純性から DEM 法に比べて計算負荷が低いため、多粒子/多成分から構成されるモデルにおいて速やかな計算処理が可能である<sup>35,37,38</sup>。このように 3 次元 CA アルゴリズムを用いて、即放性の錠剤の崩壊挙動<sup>39</sup>や胃内浮遊製剤の浮力および溶出挙動<sup>40,41</sup>に関する研究が報告されている。

そこで本研究では、錠剤の崩壊挙動を再現するアルゴリズムを 3 次元 CA に適用することで、錠剤の崩壊過程における薬物粒子近傍の状態やその薬物粒子の溶解に寄与する表面積の変化をシミュレーションし、その表面積変化および Noyes-Whitney 式の薬物溶解理論に基づいて、錠剤の崩壊および溶出挙動を予測した。また、処方成分の特性や空隙率、錠剤形状など複合的な要因が溶出性に与える影響について考察し、製剤設計における留意点を明らかにした。第 1 章では、難溶性のモデル薬物としてメフェナム酸 (mefenamic acid ; MA) を選定し、MA 錠の内部構造を X 線マイクロトモ

グラフィーにより解析し、断層画像に基づき、錠剤の内部構造を反映する溶出予測モデルを構築した。さらに、F-CAD ソフトウェアの新規アルゴリズムに基づき溶出予測モデルを構築し、適用したアルゴリズムによる崩壊モデルおよび錠剤配置の近似化手法の妥当性を検証した。なお、分子動力学アプローチを用いて、MA の拡散係数およびシミュレーションに用いる薬物の溶解性パラメータを算出した。第 2 章では、第 1 章で検証した新規の 3 次元 CA アルゴリズムを用いて、モデル薬物として難溶性の MA および易溶性のアセチルサリチル酸 (acetylsalicylic acid ; ASA) を含有する 2 層錠および 3 層錠の溶出性を予測し、多層錠の溶出挙動に与える不溶性の隔離層の影響を解明した。以上の解析から、3 次元 CA アルゴリズムに基づく新規シミュレーション手法が、薬物や添加剤などの物質特性や製造パラメータなどの溶出性に影響を与える重要因子を理解し、効率的で頑健性を有する処方/プロセス設計や薬物の生物学的利能の向上、品質保証を支援するツールとして有用であることを明らかにした。

## 理論

オートマトンの概念は、計算科学の研究において Alan M Turing によって 1936 年に提唱<sup>42</sup>され、その基本的な計算オートマタは次のように表現される<sup>43</sup>。

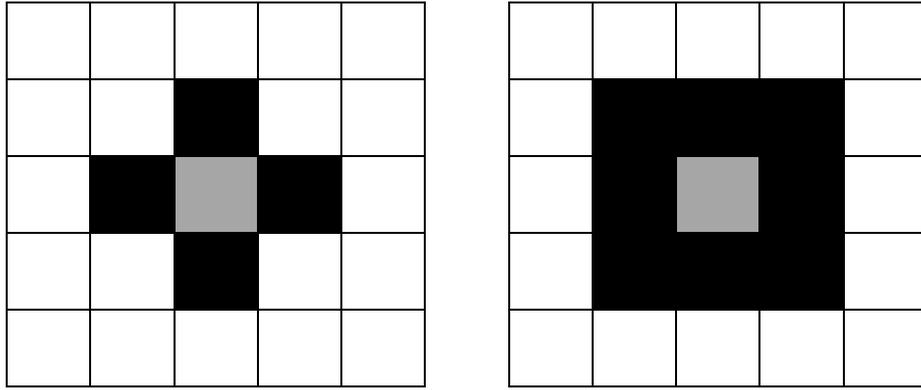
$$A \sim (S, R); S = \{S^1, S^2, \dots, S^k\}; \quad R(S_t, l_t) \rightarrow S_{t+1}$$

$A$  はオートマトン、 $S$  は状態、 $R$  は変遷のルールを示す。オートマトンは、時間  $t$  において外側のオートマトンから次の状態に関する情報が与えられ、規定されたルールに従い、時間  $t$  から  $t+1$  の状態  $S$  へと変化する。

この Turing オートマトンの概念を基に、離散化されたセルラーユニットによってオートマトンを構成させたのが CA であり、1940 年代に Stanislaw Ulam および John von Neumann により提唱された<sup>38</sup>。Ulam および von Neumann の CA において、セルはオートマトンの空間的な境界を規定しており、格子配置に隣接するセルの存在が地理的な空間配置を意味づけている。また、オートマトンの隣接配置は局所的に存在しているオートマトン周辺を核として局所的に構成される。セルラーユニットの概念を追加したオートマトンは次のように表現される<sup>43</sup>。

$$CA \sim (S, R, N); S = \{S^1, S^2, \dots, S^k\}; \quad R(S_t, l_t) \rightarrow S_{t+1}$$

CA により、人や物体、微小组織や社会的なシステムなど多くのモデルを取り扱うことが可能となる<sup>44,45</sup>。セルによって構成される境界によって、空間的な端っこや微小组織の外壁といった空間的な限界を表現し、与えるべき特性の限界点を規定している。隣接配置  $N$  は、モデルに影響を与えるプロセス中の一時的で空間的な境界を表現している。例えば、1960 年代、John H. Conway は “Game of Life” と呼ばれる 2 次元 CA ゲームを開発している<sup>46</sup>。Conway の “Game of Life” は、von Neumann の概念を簡素化して、2 次元格子における Moore 近傍の概念 (Scheme. 1) を前提に、それぞれの格子のセルが “生” または “死” の二つの状態を持ち、4 つのオートマタルール (孤独、混雑、幸福感、再生) に従い、セルの状態が変化させた。



**Scheme. 1.** Von Neumann (left) and Moore (right) neighborhood

以上のように、これまで CA を用いて多くの自然現象がモデル化されており、従来の数理的計算モデルでは描写が困難で複雑な構造やシステム、挙動についても、CA によるモデル化が可能である。一般に、時間変化を伴うモデルは、式 1 の微分方程式 (Malthusian 成長モデル) によって表現できる。

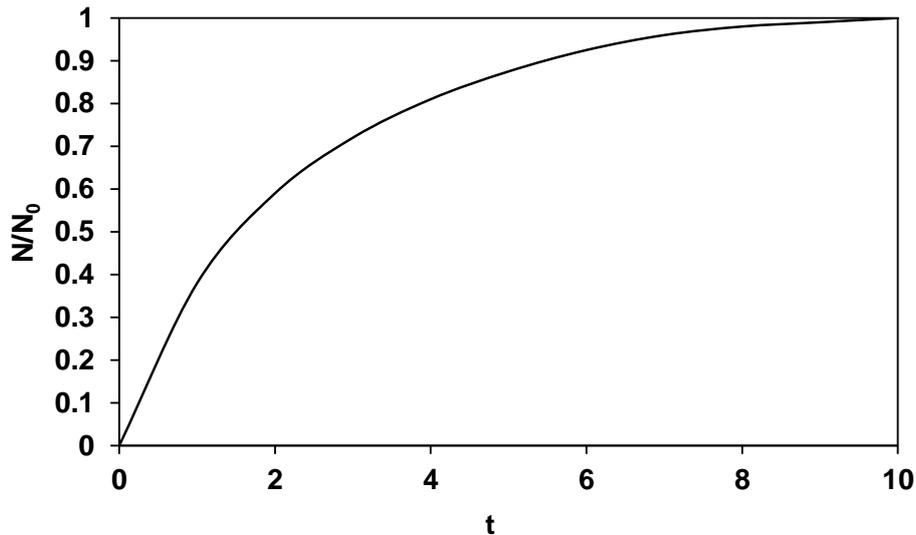
$$\frac{dN}{dt} = -kN \quad (1)$$

ここで  $t$  は時間、 $k$  は速度定数、 $N$  は目的変数を示し、さらに式 2 に再変換できる。

$$\frac{dN}{N} = -kdt \quad (2)$$

さらに、積分により両辺を統合して変換すると式 3 となり、1 次の薬物溶出速度式と類似した方程式となる (Figure 1)。

$$N = N_0 * e^{-kt} \quad (3)$$



**Figure 1.** Genralized plot of equation in a form  $N/N_0 = (1-e^{-kt})$

固体の溶出は、式 4 の Noyes-Whitney 式により数理的に表すことができる。

$$\frac{dC}{dt} = KS(C_s - C) \quad (4)$$

ここで  $C$  は時間  $t$  における溶質の濃度、 $C_s$  は実験における温度での平衡溶解度、 $K$  は 1 次比例定数、 $S$  は表面積を示す。式 4 の微分方程式は Fick の拡散の第 2 法則であり、3 次元ドメインにおいて式 5 のように表すことができる。

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = D \nabla^2 \varphi \quad (5)$$

ここで  $\nabla^2$  は  $(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2})$ 、 $\varphi$  は濃度、 $t$  は時間、 $D$  は拡散係数を示す。Fick の拡散の第 2 法則に基づく式 5 は、溶出シミュレーションのために、離散時間のステップごとに変化していく状態について、規定の格子上の各点で有限差分法<sup>47</sup>を利用して、CA ルールへと変換される<sup>48</sup>。また、CA においては、全てのセルはそれぞれ固有のセルタイプに分類され、そのセルタイプが有する CA ルールおよび隣接するセルの環境に依存して、離散時間ステップごとに状態が変化する。

以上のように、CA に基づくアルゴリズムは物理化学的現象に対して高い柔軟性を有しており、溶解性や膨潤性といった異質な添加剤や機能性粒子を多く含む固形製剤の処方設計やモデリングを行う基本的なモデル系として非常に優れていると考えられる。

# 第 1 章 Noyes-Whitney 式およびセルラーオートマタアルゴリズムによるメフエナム酸錠の崩壊および溶出挙動の新規予測手法

## 1.1. 背景

即放性の錠剤において、薬物の溶出性は薬物の溶解度<sup>2,3</sup>や粒度分布<sup>4</sup>、顆粒径や顆粒の錠剤内での配置状態<sup>8-10</sup>に影響を受ける。また、錠剤空隙率が減少すると錠剤内部への液体の浸透速度が低下することで、錠剤の崩壊挙動が変化、その結果、溶出挙動にも影響を及ぼすことが知られている<sup>11,12</sup>。その他にも、一般に、粒子や顆粒の圧縮成形性は商用生産などの高速打錠時においてバッチーバッチ間で異なるために、錠剤空隙率も変動しうる。したがって、医薬品の処方設計、プロセス開発および品質保証の観点から、薬物溶出に影響を与える物質特性や製造パラメータ、またそれらの影響度を解明することは非常に重要である。

これまで、製剤品質に与える重要因子を理解するため、固形製剤における粒子や錠剤の機械的特性や溶出挙動をモデル化し予測するシミュレーションモデルが多く研究、開発されている<sup>23,24</sup>。例えば、シミュレーション対象物である粒子を連続体として取り扱う FEM は、打錠における錠剤内部の応力分布や密度分布といった機械的特性のシミュレーション<sup>25</sup>やハイドロゲルマトリックス型の徐放性製剤の溶出シミュレーション<sup>26</sup>などに適用され、DEM は異なる錠剤形状や薬物比率を有する親水性ポリマー型徐放錠の膨潤特性および溶出特性のシミュレーション<sup>27-30</sup>、凝集物や錠剤の破碎<sup>31,32</sup>などのシミュレーションに適用されている。DEM 法は錠剤中の微小構造や添加剤に由来する異質性をシミュレーションに考慮するため、理想的にはシミュレーションマトリクス上に多大な数の仮想粒子を必要とし、その結果、シミュレーションにおける計算負荷が大きい<sup>35</sup>。

一方、CA アルゴリズム<sup>37,38</sup>は、CA ルールに基づいて変化する周囲のセルの状態に従って、自分のセルの次の状態を決定し、自他のセルがお互いに影響を与え合うモデル系である。CA アルゴリズムは、そのルールの単純性から DEM 法に比べて計算負荷が低いため、多粒子/多成分から構成されるモデルにおいて速やかな計算処理が可能である<sup>35,37,38</sup>ことから、固形製剤の溶出シミュレーションにさらに応用されることが期待される。

予測モデルの構築においては、モデルの妥当性およびシミュレーション結果を検証することは大切であるが、モデル化に用いる錠剤内部の構造情報などをシミュレーションに必要な解像度で正確に取得することは難しく、モデルの妥当性およびシミュレーション結果の検証がこれまで課題であった。そこで本研究では、錠剤構造に関する 3 次元情報を取得する手法としてシンクロトロン X 線コンピュータトモグラフィーに着目し、錠剤内部の空隙構造を可視化し、密度分布を定量化することを試みた<sup>49,50</sup>。また、錠剤の内部構造と溶出挙動の相関関係<sup>5,51,52</sup>について解明することを試みた。

したがって、第1章の研究では、難溶性薬物であるMAをモデル薬物に選定し、錠剤空隙率の異なるMA錠の崩壊挙動および溶出挙動を、CAアルゴリズムおよびNoyes-Whitney式に基づく数理的アプローチを適用したシミュレーションモデルにより予測した。錠剤の崩壊過程における薬物粒子近傍の状態や薬物粒子の溶解に寄与する表面積の変化を再現するため、CAアルゴリズムに新たに崩壊モデルを構築して適用した。さらに、X線コンピュータトモグラフィーから得た3次元の錠剤構造に基づきシミュレーションモデルを構築するとともに、3次元CAアルゴリズムに基づくシミュレーションモデルにより、薬物および添加剤成分の粒子配置および錠剤空隙率が錠剤の溶出挙動に与える影響について解析した。以上の解析を踏まえ、崩壊-溶出といった複雑な多段階のプロセスを解明するモデル化手法として、CAおよびNoyes-Whitney式を複合させた新規の予測モデルの有用性を明らかにした。

## 1.2. 方法

### 1.2.1. 試料

即崩壊性の錠剤を調製するため、モデル薬物としてMA (SIGMA, St. Louis, MO, USA) を選択した。また、賦形剤としてD-マンニトール (Pearlitol 25C, Roquette, Lestrem, France)、結晶セルロース (Avicel PH-101, FMC bioPolymer, Philadelphia, PA, USA)、崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol, FMC bioPolymer, Philadelphia, PA, USA)、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース (HPC SL, 日本曹達, 東京, 日本)、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム (Peter Greven GmbH & Co, Bad Münstereifel, Germany) を用いた。錠剤の崩壊試験および溶出試験に用いる界面活性剤に臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム (cetyl trimethyl ammonium bromide ; CTAB) (Merck, Kenilworth, NJ, USA) を使用した。

### 1.2.2. メフェナム酸錠の調製

MA錠250mgの処方方をTable 1に示す。MA、D-マンニトール、結晶セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを秤量し、高速攪拌造粒機 (MYCROMIX, OYSTAR Hüttlin, Schopfheim, Germany) を用いて造粒した。調合末をインペラー回転速度250rpmで1分間プレ混合した後、インペラー回転速度250rpmおよびチョッパー回転速度2000rpmで造粒工程を実施した。造粒液として、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 (固形分濃度10% w/w) を造粒液注加速度5g/minにより添加した。造粒液を添加した後、送液ラインを洗浄するため、精製水を同じ速度で添加した後、1分間練合した。得られた湿式造粒物を乾燥し、スクリーンミル (Fitz mill model L1A, Fitz Patrick, Waterloo, ON, Canada) を用いて整粒した。その後、整粒顆粒、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠用顆粒を調製した。錠剤は圧縮シミュレータ (StylOne, Medel pharma, Beynost, France) を用いて圧縮成形され、その予備圧縮および本圧縮における目標圧縮保持時間は25

ミリ秒に設定した。打錠における製造パラメータを Table 1 に示す。打錠用の杵臼には、 $\phi$  11.28 mm の円形平面杵を使用した。

**Table 1.** Formulation compositions and tablet compaction parameters (A1–A4).

Formulation Composition	True Density (g/cm <sup>3</sup> )	Formulation			
		mg		%, w/w	
Granular composition					
Mefenamic acid	1.2554	250.0		50.0	
D-mannitol	1.4888	165.0		33.0	
Microcrystalline cellulose	1.5701	50.0		10.0	
Croscarmellose sodium	1.5757	10.0		2.0	
Hydroxypropyl cellulose	1.2334	15.0		3.0	
Granulate	-	490.0		98.0	
External phase composition					
Croscarmellose sodium	1.5757	5.0		1.0	
Magnesium stearate	1.0539	5.0		1.0	
Tablet weight	-	500.0		-	
Tablet Parameters ( $N=9$ )	-	A1	A2	A3	A4
Tablet porosity (% $v/v$ )	-	6	9	14	23
Compressive stress (MPa)	-	210	150	99	45

### 1.2.3. 錠剤の空隙率と引っ張り強度の算出

錠剤の平均質量は電気式秤 (AX204 Delta Range, Mettler Toledo, Greifensee, Switzerland) を用いて解析した。加えて、錠剤径および錠剤厚みはデジタルキャリパー (CD-15CPX, ミツトヨ、神奈川、日本) を用いて測定した。測定したすべての錠剤について、質量、錠剤径および厚みは 1% 以内の偏差であった。すべての原料の真密度はヘリウムピクノメーター (AccuPyc 1330, Micrometrics, Norcross, GA, USA) を用いて測定した (Table 1)。錠剤の真密度は式 6 に従って算出した。

$$\rho_{\text{tablet}} = \frac{1}{\sum_{i=1}^n \frac{X_i}{\rho_i}} \quad (6)$$

ここで、 $\rho_{\text{tablet}}$  および  $\rho_i$  は錠剤および錠剤中のそれぞれ原料の真密度 (g/cm<sup>3</sup>)、 $X_i$  はそれぞれ原料の質量分率を示す。錠剤の空隙率  $\varepsilon$  は式 7 に従って算出した。

$$\varepsilon = 1 - \frac{m}{\pi r^2 h \rho_{\text{tablet}}} \quad (7)$$

$r$  は錠剤半径 (mm)、 $h$  は錠剤厚み (mm) を示す。

錠剤硬度は、錠剤硬度計 (Tablet Tester 8M, Dr. Schleuniger Pharmatron, Allschwil, Switzerland) を用いて測定した。また、錠剤硬度は式 8 に従って、引っ張り強度  $\sigma_t$  (MPa) に変換した。

$$\sigma_t = \frac{2F}{\pi dh} \quad (8)$$

$F$ は直径方向の錠剤の破壊力 ( $N$ )、 $d$ は錠剤直径 (mm) を示す。

#### 1.2.4. 顆粒の粒度分布測定

顆粒の粒度分布は、振動篩 (Vibro, Retsch, Haan, Germany) を用いて篩分け法により測定した。使用した篩の目開きは 1000  $\mu\text{m}$ 、710  $\mu\text{m}$ 、500  $\mu\text{m}$ 、355  $\mu\text{m}$ 、250  $\mu\text{m}$ 、180  $\mu\text{m}$ 、125  $\mu\text{m}$  および 90  $\mu\text{m}$  である。

#### 1.2.5. 崩壊試験

錠剤の崩壊時間は、米国薬局方 (United States Pharmacopeia ; USP) 43 に従い、崩壊試験機 (Sotax DT3, Sotax AG, Allschwil, Switzerland) を用いて測定した。試験液は 1% CTAB を含む 50 mM リン酸緩衝液 (pH6.8)、試験液量は 900mL、試験液の温度は 37°C $\pm$ 0.5 とした。

#### 1.2.6. 溶出試験

錠剤および打錠用顆粒の溶出試験は、USP apparatus II (AT7smart, Sotax, Allschwil, Switzerland) を用い、1% CTAB を含む 50 mM リン酸緩衝液 (pH6.8)、試験液量 900 mL、試験液温度 37°C $\pm$ 0.5、パドル回転数 75 rpm の条件で実施した ( $n=6$ )。試験液中の薬物濃度は、紫外可視吸光光度計 Lambda 25 (Perkin Elmer, Waltham, MA, USA) を用い、測定波長 294 nm で 5 分毎に測定した。打錠用顆粒は、溶出試験開始 5 秒以内に、全量を注意深く溶出ベッセル内に投入した。

#### 1.2.7. 薬物溶出の数値解析における Noyes-Whitney 式の適用

薬物溶出の計算モデルは、錠剤形状に従って 3 次元空間に定義された離散化モデルを用いて、多粒子システムでの数値解析により行う。錠剤形状は、立方体状のメッシュに近似化され、すべての voxel (3 次元空間での正規格子単位の値) の質量の中心は、すべての立方体のメッシュ要素の中心に位置する。Sink 条件下、溶媒に囲まれた固体薬物粒子の voxel 要素における薬物溶出速度  $dm/dt$  は、全 voxel における薬物溶出を拡散係数などまで考慮して統合計算する場合は、Nernst-Noyes-Whitney 式 (式 9) により記述される。

$$dm/dt = (S \times D)/\lambda \times (C_s - C), C \rightarrow 0 \text{ (sink condition)}, \quad (9)$$

Voxel の接触表面積  $S$  ( $\text{cm}^2$ ) =  $(1/N)\pi\lambda^2$ 、 $\lambda$  は非拡散層の厚さおよび voxel の長さ (cm)、 $N$  は 3

次元における近傍セルの数 ( $N=26$ )、拡散係数  $D$  ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) は式 10 の Stokes–Einstein 相関<sup>52</sup>に従う。 $C_s$  は実験条件の温度における平衡溶解度、 $C$  は時間  $t$  における溶出試験液での固体濃度を示す。

$$D = \frac{1}{f} \times K_b \times T \quad (10)$$

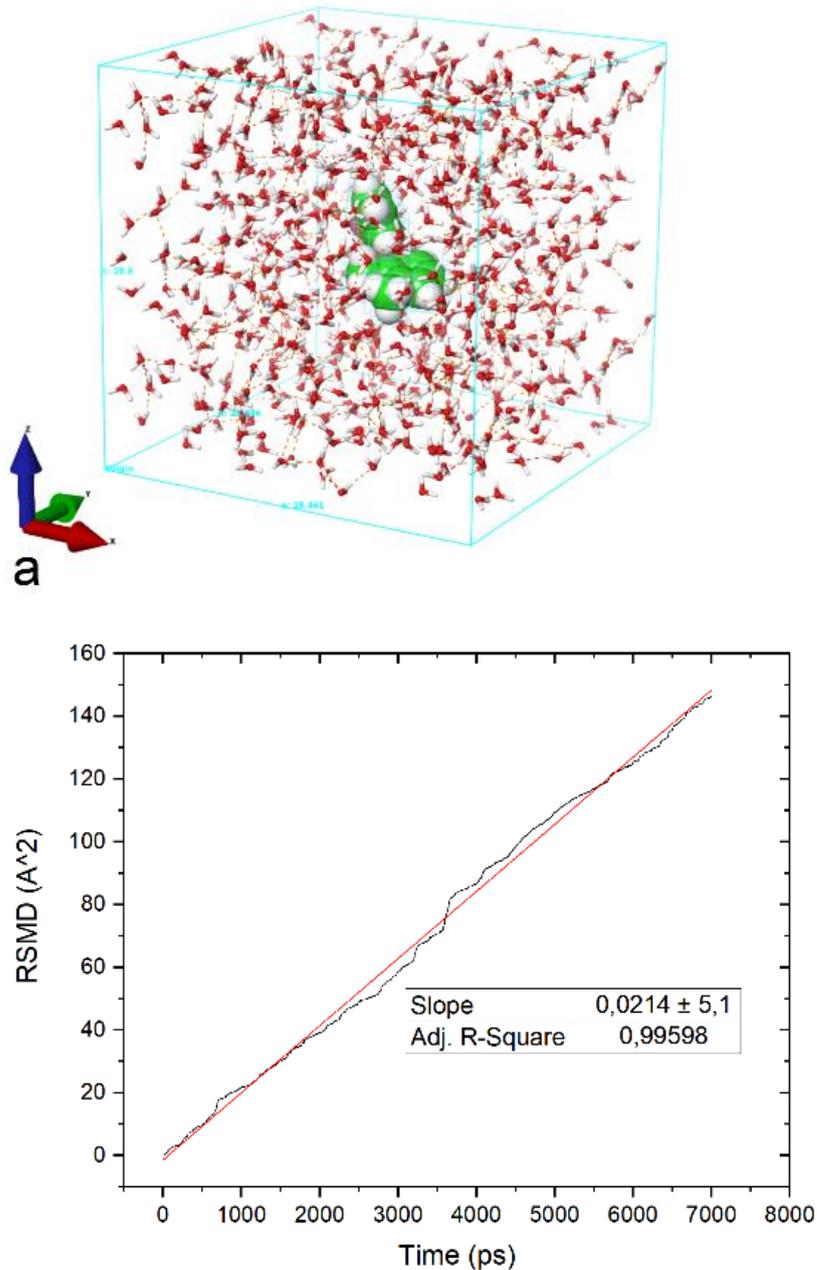
Stokes の法則による球体の摩擦係数  $f = 6\pi\eta R$ <sup>53</sup>、水の粘度  $\eta$  ( $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ) =  $2.414 \cdot 10^{-5} \times 10^{247.8/(T-140)}$ 、ボルツマン定数  $k_b = 1.3806488 \times 10^{-16}$  ( $\text{cm}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{K}^{-1}$ )、 $T$  ( $^\circ\text{C}$ ) は温度、 $R$  ( $\text{\AA}$ ) は Stokes 半径を示す。

### 1.2.8. 分子動力的シミュレーションによる拡散係数の数値解析

拡散係数  $D$  に関する Stokes-Einstein 相関 (式 10) は限定された条件において検証されており、当初は理想気体に適用されていた。そこで本研究では、溶出試験液での現実的な分子の拡散を計算するため、分子動力的シミュレーションを使用した。水分子存在下での MA 単分子の分子動力的シミュレーションには Desmond 4.8 ソフトウェア (D. E. Shaw Research, New York, NY, USA) を使用し、シミュレーションにおける溶出試験液の温度は 310 K に設定した。また、OPLS\_2005 force field を用いて、ensemble class NPT (すなわち、定温定圧) の条件とした。計算システムは中性電荷の単純点電荷水モデル (Simple point charge; SPC) により構築した。システムの最小化はカットオフ値 9.0  $\text{\AA}$  を有するクーロン相互作用によって制御され、その最小化手法は勾配閾値 25 kcal/mol/ $\text{\AA}$  および収束閾値 1.0 kcal/mol/ $\text{\AA}$  の勾配降下を選択した。分子の拡散係数は、分子の全二乗平均平方根偏差 (root mean square deviations; RMSD) を記録し、その二乗変位の和の傾き (Figure 2) から計算した (式 11)<sup>54</sup>。

$$D_s = \frac{1}{6} \frac{d}{dt} \sum \langle |r(t) - r(0)|^2 \rangle \quad (11)$$

$r(t)$  は実際の分子変位 ( $\text{\AA}^2$ )、 $D_s$  は自己の拡散係数を示す。



**Figure 2.** (a) The molecular dynamics set-up is shown for simulating the diffusion process of a single molecule of the mefenamic acid in aqueous media; (b) the root-mean-squared deviations of the target molecule within 7 ns of simulation time. The slope is the first derivative by time and was used to estimate the diffusion coefficient.

水における MA の拡散係数として得られた値は  $3.57 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ 、また式 9 および式 10 から 1 つの薬物の voxel の質量  $C_1$  値は 22,082 と算出された (Table 2)。 $C_1$  値とは、溶解性を表すパラメータであり、時間 0 における voxel 質量を 3 次元で取り囲む 26 個の voxel 表面から質量転移する速度で除した値である。つまり、固体粒子の  $C_1$  値が大きいほど、その固体粒子の完全溶解 (voxel 質量が 0) までの計算ステップを多く必要とし、溶解速度が遅いことを意味する。

Voxel の接触表面積は、メッシュ要素に球体表面として認識されるすべての voxel 面積の 1/26 として計算された。数値計算する 26 個の voxel の個々の境界面を Moore 近傍 (Scheme. 1) に従いセグ

メント化し、境界面の質量転移を偏微分方程式の解によって求めた。

シミュレーションにおいては、薬物溶出による質量の移動速度を式 9 により計算し、すべての voxel 質量を計算回数毎に更新した。そして誤差を最小化するために十分に小さい  $\Delta t$  を仮定した上で、関連する 26 個の voxel 質量をオイラー式により統合した。

### 1.2.9. メフェナム酸錠のマトリクス作製

シミュレーションソフト上で仮想の錠剤を設計し、その溶出予測を行う上で、実際の錠剤内部の空隙分布や原薬および添加剤、顆粒の分布状態を予測モデルに反映することは重要である。そこで本研究では、MA 錠について、X 線マイクロトモグラフィーの断層画像に基づき錠剤内部の配置状態を再現した X 線マイクロトモグラフィー再構築モデルと F-CAD ソフトウェアのアルゴリズムに基づき錠剤内部の配置状態を近似化した F-CAD ソフトウェア構築モデルの 2 つシミュレーションマトリクスを作製した。マトリクスの作成にはモデリングソフトウェア F-CAD v.2.0 を使用した。後述の X 線マイクロトモグラフィーでは錠剤全ての断層画像を獲得することが技術的にできないため、X 線マイクロトモグラフィー断層図と一致する大きさとして仮想錠剤の大きさを直径 2.0 mm に設定し、直径 2.0 mm の平面形状の仮想錠剤を作製した。X 線マイクロトモグラフィー再構築モデルおよび F-CAD ソフトウェア構築モデルともに、仮想錠剤の voxel サイズはマイクロトモグラフィーの voxel 解像度と同じ 6.5  $\mu\text{m}$  に、voxel 数は  $330^3$  個の立方体状の格子に離散化した。

### 1.2.10. X 線マイクロトモグラフィーと溶出予測モデルの作製

本項では、実際の錠剤の内部構造を仮想錠剤に反映させ、溶出予測モデルを構築するために X 線マイクロコンピュータトモグラフィー測定を実施した。錠剤のシンクロトロン X 線マイクロコンピュータトモグラフィー測定は、ポール・シェラー研究所 (Villigen, Switzerland) の TOMCAT X02DA beamline を使用した。超電動電磁石により発生させた X 線源は大型帯域幅 ( $\Delta E/E \sim 2\%$ ) の Ru/C 多層モノクロメーターを用いて 19.9 keV のビームエネルギーに収束させた。試料は X 線源から 25 m 離して並行に設置した。試料への放射線投影は、10 倍率の光学顕微鏡 (Optique Peter, Lentilly, France) を装備した 20  $\mu\text{m}$  厚みの LuAG:Ce シンチレーターを使用して可視光に変換された。増幅された画像は、ピクセルサイズ 6.5  $\mu\text{m}/\text{pixel}$ 、 $2560 \times 2160$  pixels (h  $\times$  v) の大きさと、pco.Edge 5.5 sCMOS カメラを用いて記録した。その結果、ピクセルサイズ 0.65  $\mu\text{m}$  で視野範囲 (FOV) 1.66 mm  $\times$  1.40 mm (h  $\times$  v) の画像データを取得した。

試料の錠剤直径は、放射線を投影する視野範囲に比べて極めて大きいため、錠剤の中心部分のみに放射線を投影し、2.0 mm 相当の断層画像データを取得することとした。

断層画像の再構築は、単距離伝搬ベースのコントラストフィルター ( $\delta/\beta$  ratio of 50) を適用した後、標準光源を備えた格子再構築アルゴリズムを用いて計算した。その結果、十分に強いコントラスト

が得られ、各成分の判別が可能となった。体積データは、再構築過程において 3701 × 3701 pixel へと切り落とされ、水平方向の再構築範囲は 2.0 mm に制限した。

再構築データの前処理は、Image J 1.51j8 ソフトウェア (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) を使用した。錠剤中の各成分のセグメント化は、SLIC superpixel<sup>55</sup> クラスタ分析に従って行い、計算に必要な有効メモリー領域を低減させるためにすべての次元についてファクター4を用いてデータを蓄積した。

蓄積したタグ付き画像データフォーマット (TIFF) について、錠剤中の原薬および各添加剤成分の局在や空隙の分布状態をセグメント化した pixel 毎にマップ分類 (例えば、MA に数値 1 を適用する) し、それらの情報を後述の F-CAD ソフトウェアの Particle Arrangement and Compaction モジュールへと直接インポートすることで、X 線マイクロトモグラフィーで取得した内部構造を反映する仮想錠剤に基づく溶出予測モデルを構築した。

#### 1.2.11. F-CAD ソフトウェアに基づく溶出予測モデルの作製

X 線マイクロトモグラフィー再構築モデルでは、X 線マイクロトモグラフィーで取得した実際の錠剤内部構造に基づきシミュレーションマトリクスを構築したのに対して、F-CAD ソフトウェア構築モデルでは、錠剤内の顆粒や原薬、添加剤および空隙の分布状態を F-CAD ソフトウェアのアルゴリズムに基づき近似化させて溶出予測モデルを構築した。本溶出予測モデルと X 線マイクロトモグラフィー再構築モデルの予測結果を比較することで錠剤内部の近似化手法が妥当であるかを検証することとした。

F-CAD ソフトウェアのアルゴリズムに基づくシミュレーションマトリクスの作製においては、錠剤内部の顆粒の配置状態を実際の錠剤と類似させるため、“スイスチーズ”配置法を用いた<sup>56</sup>。本手法では、最初に代替的に配置した顆粒が連続的な CA ルール [001011101111111111111111] の適用によって増幅され、その桁位置は対象のタイプを含む近傍セルの数と一致する。言い換えると、この記号表記は 26 個の voxel がセットとなった産出ルールに変換できる。例えば、

ルール：もしあるセルの近傍に 3 個の活性セルがいる場合、次の状態でこのセルは活性になる。

ルール：もしあるセルの近傍に 2 個の活性セルがいる場合、次の状態でもこのセルは変化しない。

このように、3 次元の計算空間にランダムに分散したセルの Moore 近傍に位置する複数のセルが上述の連続的な CA ルールの変化を繰り返すことで、球体のような物体の挙動をシミュレーションマトリクス上で再現可能となる。これらの複数の個別のセルから構成される物体はシミュレーション空間を競合し、最終的に不均一な大きさを有する分布を形成する。本シミュレーションでは、実際の高速攪拌造粒法で得られた整粒顆粒の粒子径を目標値に設定し、その目標値に到達した時点で“スイスチーズ”法に基づく顆粒の代替配置を終了した。また、シミュレーションマトリクスにおける顆粒の粒子径は実際の平均顆粒径に対して ±10% の大きさになるように設定した。

シミュレーションマトリクス上に仮想顆粒を形成した後、残る顆粒外の体積を補足成分によって充てんした。そして、仮想顆粒の成分を取り除くことで、シミュレーションマトリクス内に仮想顆粒が有する大きさおよび形状をそのまま保持する空隙を残した。残された空隙内に、顆粒内の成分である MA、D-マンニトール、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースをランダムに分布させた。顆粒内の成分および分量は実験で調製した顆粒と同一に設定した。次のステップとして、上記で充てんした補足成分をシミュレーションマトリクスから取り除き、残る顆粒間の空隙を顆粒外成分であるステアリン酸マグネシウムおよびクロスカルメロースナトリウムで充てんした。

F-CAD ソフトウェア構築モデルおよび X 線マイクロトモグラフィ再構築モデルにおいて、MA およびその他の添加剤成分の溶出速度を計算するために使用した数値を Table 2 に示す。F-CAD ソフトウェアにおいて錠剤中の各成分は、それぞれの特性に応じて、“薬物”や“非膨潤性の溶解性賦形剤”、“非または弱膨潤性の不溶性賦形剤”、“繊維状の崩壊剤”、“親水性の膨潤性基剤”および“疎水性添加剤”などの異なる CA ルールを有するセルタイプに割り当てられた。なお、各薬物および添加剤の  $C_1$  値および  $C_2$  値は、同じ voxel サイズのシミュレーションマトリクスや同等の拡散係数を与える実験条件（溶出試験液の組成および量、温度、溶出試験機のパドル回転数など）において汎用性を有する。

**Table 2.** Summary of the parameters used for the in silico dissolution simulation.

Component	True Density (g/cm <sup>3</sup> )	Type Identifier	Component Code	$C_1$ Constant *	$C_2$ Constant
Mefenamic acid	1.2554	1	API	22,082	Not used in simulation algorithm for types 1–9
D-Mannitol	1.4888	10	Non swelling, soluble filler	200	Not used in simulation algorithm for types 10–19
Microcrystalline cellulose	1.5701	31	Non-swelling or negligible swelling, insoluble fillers	insoluble	Not used in simulation algorithm for types 30–39
Croscarmellose sodium	1.5757	61	Fibrous disintegrant	insoluble	2 **
Hydroxypropyl cellulose	1.2334	41	Hydrophilic swelling matrix	$1 \times 10^8$	Swelling of hydrophilic matrix components (types 40–49) was not included into this simulation algorithm
Magnesium stearate	1.0539	71	Hydrophobic ingredient	insoluble	Not used in simulation algorithm for types 70–79

\*  $C_1$  reflects the reciprocal dissolution rate of the solid in contact with the simulated dissolution medium (refer to Equations (9)-(11)); \*\*  $C_2$  indicates the range of disintegration (refer to stage 2 of the disintegration simulation algorithm).

### 1.2.12. 崩壊挙動のモデリング

通常、製剤処方中には、拡散係数や溶解度が異なる複数の添加剤が含まれる。そのため、シミュレーションマトリクス内の各 voxel には、質量移動速度（式 9 および式 10）の計算に必要な溶解度などの物理化学的特性と紐づけてセルのタイプを割り当てる。Voxel のセルタイプの情報は、他 voxel が近傍を横断するときや全 voxel の境界面での質量移動速度を計算するときに用いられ、時間  $t$  において各 voxel に異なる質量移動の数値が算出されることで、計算システム上に異質性を反映することが可能となる。一見して簡易的な上述の方法は、規定された時間間隔において溶解または未溶解の異質な物質の分布変化など、物質の質量分布を解決する上で非常に有用である。しかしながら、本手法はのど飴<sup>56</sup>のように非崩壊性、非膨潤性の固形製剤にしか適していない。

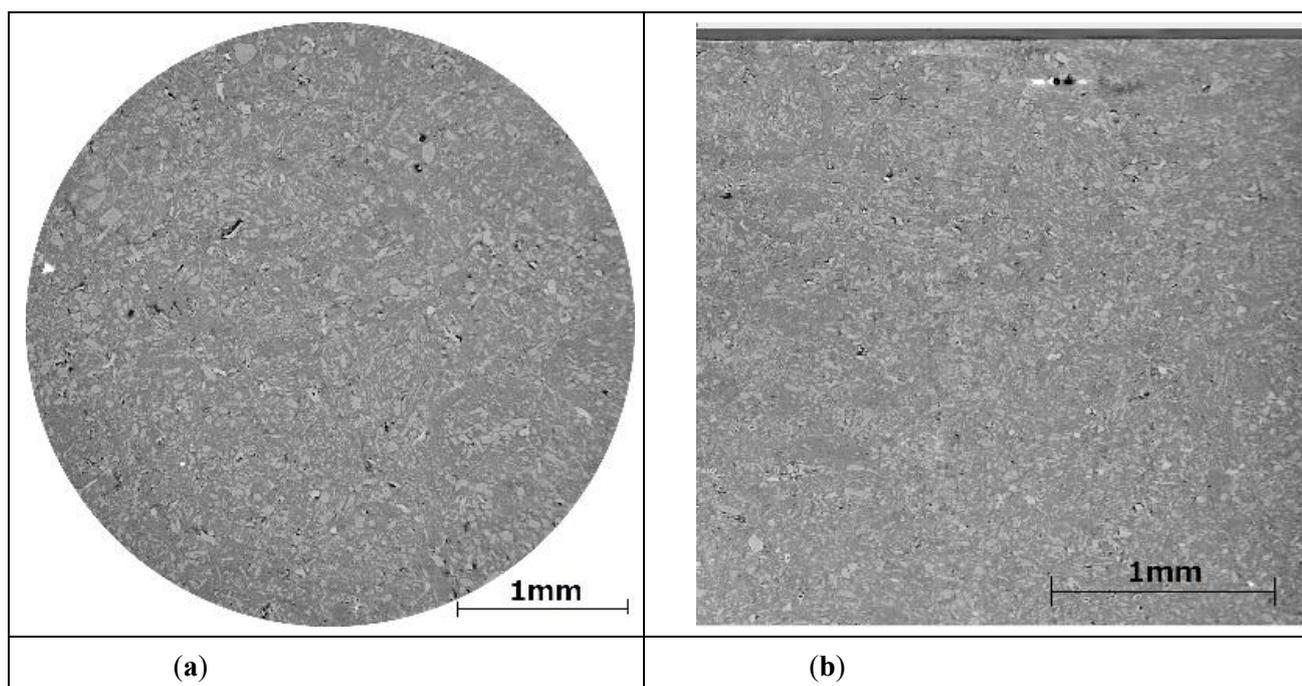
そこで、錠剤の崩壊挙動の影響をシミュレーションアルゴリズムに考慮するため、各セルの状態変化の概念を溶出速度の計算後に各 voxel に適用することとした。崩壊挙動のモデリングのアルゴリズムは後述の 4 つのステージから構成される。

1. 崩壊剤タイプのセルが溶液タイプの voxel と接触して合図を受けるとすぐに、崩壊剤の状態は“Active”へと変換される。
2. 全ての“Active”な崩壊剤タイプのセルは、シミュレーションマトリクス上でランダムに分散し、近傍のセルにラベリングを行う。ラベリングの範囲は、Active な崩壊剤粒子周辺の半径として定義され、シミュレーションパラメータ ( $C_2$ ) で設定される。
3. 全てのラベル化されたセルは、液体への接触表面を最大化させるため、周辺の溶液セルにランダムに分布される。
4. 崩壊剤セルが一度“Activated”な状態になるとすぐ、近傍セルへとランダムに分散する機能は消失する。

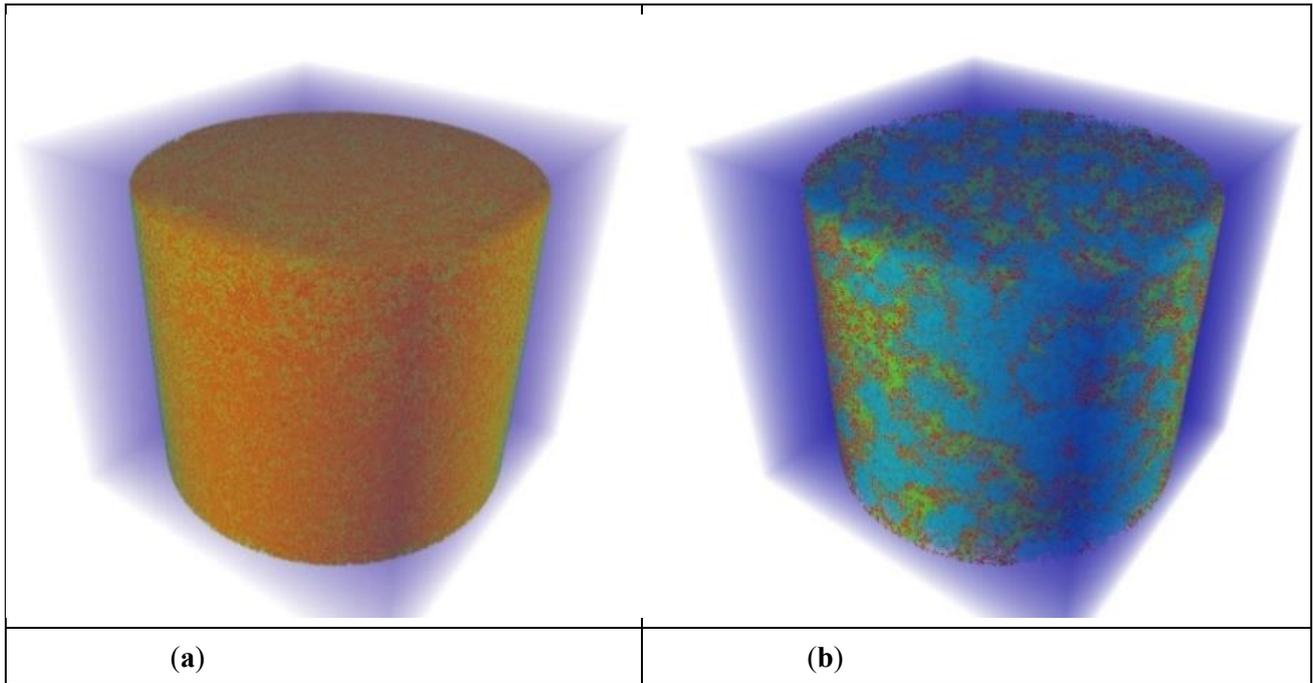
上述の溶出および崩壊のアルゴリズムを適用させるため、モデリングソフトウェア F-CAD v.2.0, Linux Edition (CINCAP GmbH, Allschwil, Switzerland) を使用した。また、本ソフトウェアは数値解析時間を低減するため、パラレルグラフィックスプロセッシングユニット (Kepler architecture) および Nvidia 社 (Palo Alto, Santa Clara, CA, USA) の CUDA 9.1 を使用した。シミュレーションにおける voxel 数は薬物および添加剤の固体および溶液タイプの voxel を含み計  $330^3$  個とした。本シミュレーションマトリクスの大きさは、X 線マイクロトモグラフィーおよび F-CAD ソフトウェアのアルゴリズムに基づき構築した 2 つのモデルについても同じ値を使用した。

### 1.2.13. 予測モデルのシミュレーションマトリクス

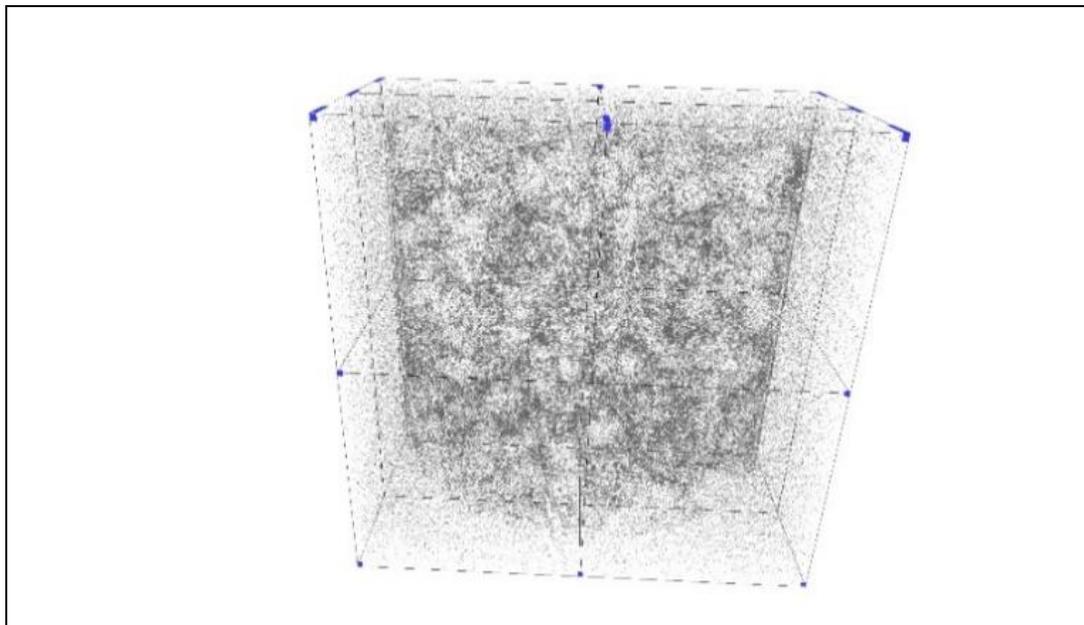
実験で調製した錠剤の X 線マイクロトモグラフィーの断層図を Figure 3 (a, b) に示す。また、X 線マイクロトモグラフィーおよび F-CAD ソフトウェアのアルゴリズムに基づき構築した予測モデルのシミュレーションマトリクスを Figure 4 (a, b)、F-CAD ソフトウェア構築モデルにおけるシミュレーション画像を Figure 5 に示す。Figure 5 においては、錠剤中の MA を白色で、浸透してきた水を黒色で表現しているが、シミュレーション開始 10 秒時点では MA 顆粒の内部より、主に顆粒の間隙に水が浸透しており、顆粒（白色）はそのまま形状を維持している様子が確認できる。



**Figure 3.** (a) The horizontal cross-sectional image of formulation A2 analyzed by microtomography. (b) The vertical cross-sectional image of formulation A2 analyzed by microtomography.



**Figure 4.** (a) The results of the volume rendering from microtomographic reconstruction for formulation A2, a diameter of 2 mm (red voxel color corresponds to mefenamic acid), and (b) algorithmically created component arrangement, a diameter of 2 mm (blue voxels correspond to virtual mefenamic acid particles).



**Figure 5.** The skeletonized drawing of the particle distribution (only drug component) is shown after 10 s of simulated dissolution.

#### 1.2.14. 溶出プロファイルの比較

標準製剤および試験製剤など、2つの製剤の溶出プロファイルを比較するため、式12により  $f_2$  関数 ( $f_2$ ) を算出した<sup>57)</sup>。

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}, \quad (12)$$

$n$  は溶出試験時間のポイント数、 $R_t$  は時間  $t$  における錠剤（標準製剤）の溶出率、 $T_t$  は時間  $t$  における錠剤（試験製剤）の溶出率を示す。 $f_2$  関数 ( $f_2$ ) が 50 以上を示す場合、比較した両製剤の溶出プロファイルは近い相関を示す。

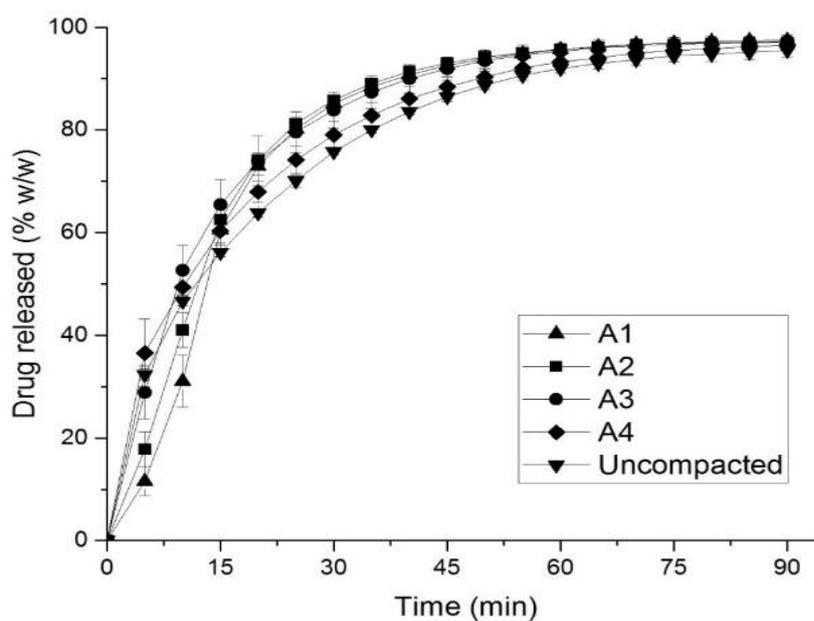
### 1.3. 結果

#### 1.3.1. 薬物溶出の in vitro 解析

実験で調製した錠剤の物性およびその打錠条件を Table 3 に示す。錠剤空隙率は、打錠圧の変化に伴い、5.6% v/v、9.5% v/v、13.7% v/v および 23.1% v/v に変化した。また、空隙率の低下に伴い、崩壊時間は遅延した。空隙率の異なる錠剤および圧縮していない打錠用顆粒の in vitro 溶出性を解析し、その結果を Figure 6 に示す。5 処方間の差異を解析するため、これら処方間の溶出率について一元配置分散分析を実施した (Table 4)。その結果、空隙率の異なる錠剤の溶出率は統計的に優位な差があることが示唆された (F-Value は tabulated F-value より大きく、p 値<0.05)。

**Table 3.** Tablet properties and compaction condition.

Formulation	Resultant			
	Compressive Stress (MPa)	Tensile Strength (MPa) ( <i>n</i> = 3)	Disintegration Time (s) ( <i>n</i> = 6)	Porosity (% v/v)
A1	210	4.72 ± 0.01	543 ± 37	5.6
A2	150	3.31 ± 0.13	311 ± 16	9.5
A3	99	2.53 ± 0.06	160 ± 4	13.7
A4	45	1.48 ± 0.04	53 ± 2	23.1



**Figure 6.** Experimental drug release from mefenamic acid formulations.

**Table 4.** Results of statistical analysis of dissolution rates at 10 min, 15 min, and 30 min for the formulations.

Source of Variance	F-Value	p-Value	Tabulated F-Value
Dissolution rates at 10 min	31.19322	$2.18 \times 10^{-09} *$	2.75871
Dissolution rates at 15 min	7.89681	$2.93 \times 10^{-04} *$	2.75871
Dissolution rates at 30 min	26.35112	$1.20 \times 10^{-08} *$	2.75871

\* Statistical significance.

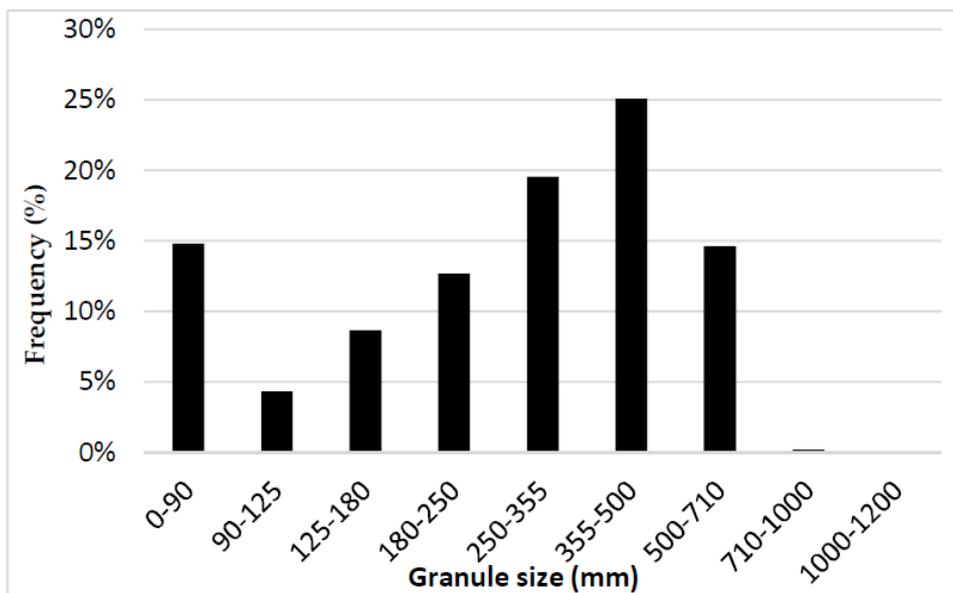
処方間の薬物溶出の  $f_2$  関数 ( $f_2$ ) を Table 5 に示す。Figure 6 および Table 5 に示す通り、 $f_2$  関数 ( $f_2$ ) は空隙率の差が大きいほど低下し (処方 A1 から A2、A3 へ)、溶出率が空隙率によって影響を受けていることが示唆された。しかし、これは全ての処方に当てはまる訳ではなく、圧縮していない打錠用顆粒は錠剤とは異なる独特な溶出プロファイルを示した。

**Table 5.** Summary of similarity factors ( $f_2$ ) of the drug release among formulations.

Formulation	A1	A2	A3	A4	Uncompacted Granules
A1	-	61	45	48	48
A2	61	-	57	60	56
A3	45	57	-	67	55
A4	48	60	67	-	73
Uncompacted granules	48	56	55	73	-

### 1.3.2. 顆粒の粒度分布 (実験測定およびシミュレーションマトリクスでの設計)

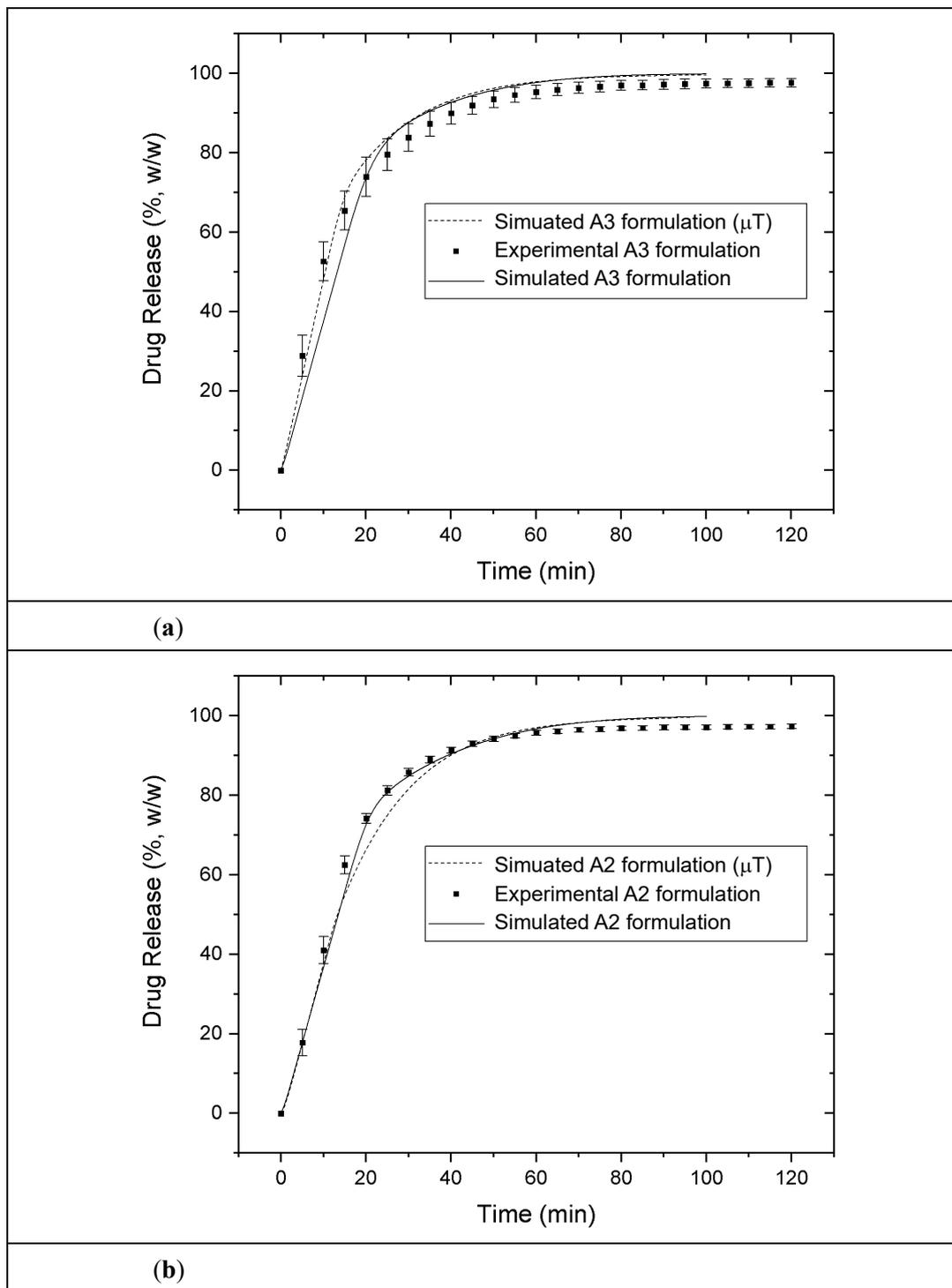
整粒顆粒の粒度分布を Figure 7 に示す。顆粒の粒度分布は 1 つ目のピークを 355-500  $\mu\text{m}$  に、2 つ目のピークを 0-90  $\mu\text{m}$  に有する 2 峰性であり、355-500  $\mu\text{m}$  の分画が他の分画に比べて多かった。そのため、処方 A1 から A4 のシミュレーションマトリクスについてアルゴリズムで設計する仮想顆粒径は 300-400  $\mu\text{m}$  の領域に及ぶように設計した。



**Figure 7.** Granule size distribution of mefenamic acid formulation.

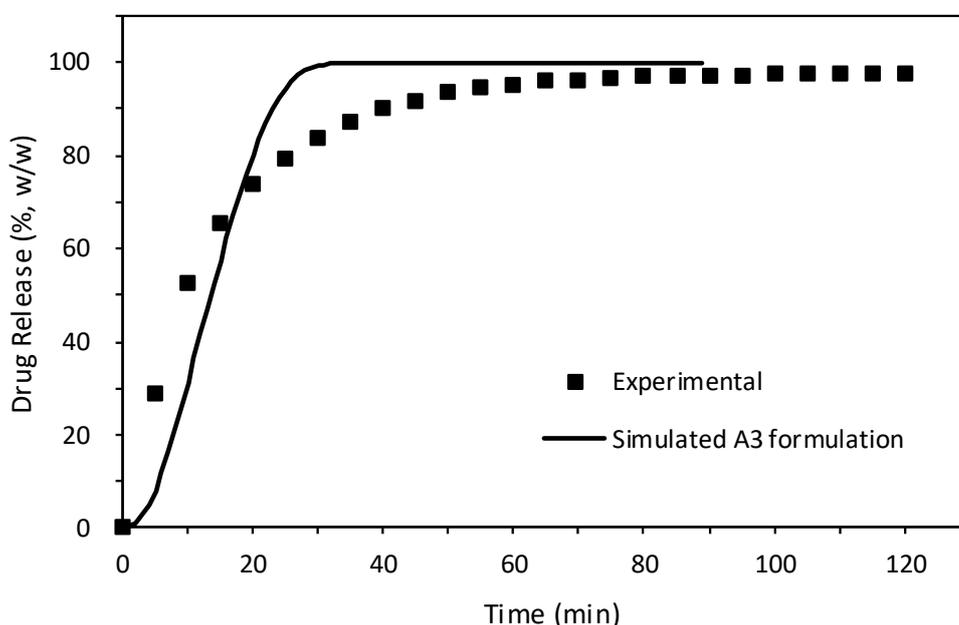
### 1.3.3. In vitro および in silico 薬物溶出の比較

In vitro の溶出プロファイル、X線マイクロトモグラフィー再構築モデルおよび F-CAD ソフトウェア構築モデルで予測した in silico 溶出プロファイルを Figure 8 に示す。X線マイクロトモグラフィー再構築モデルによる予測解析においては、処方 A1 および処方 A4 の X線マイクロトモグラフィー断層画像から錠剤成分を識別して予測モデルを構築することが困難であったため、X線マイクロトモグラフィー再構築モデルには処方 A2 および A3 を選択した。



**Figure 8.** Comparison between in silico and in vitro release profiles obtained from simulations with algorithmically created tablet component arrangements (solid line) and the reconstructed matrices with the help of microtomography (dotted line) for formulations A3 (a) and A2 (b).

X線マイクロトモグラフィー再構築モデルによる予測値と実験結果の  $f_2$  関数 ( $f_2$ ) は、処方 A2 および A3 それぞれについて 54 および 72 であった。また、F-CAD アルゴリズムによる予測値および実験結果の  $f_2$  関数 ( $f_2$ ) は 68 および 73 であった。 $f_2$  関数で示されるように、X線マイクロトモグラフィー再構築モデルおよび F-CAD アルゴリズムモデルから予測した薬物溶出プロファイルはともに実験で得た錠剤の溶出プロファイルと高い相関を示した。一方、F-CAD ソフトウェアのアルゴリズムに基づき錠剤内部の配置状態を近似化せず、錠剤成分をランダムに配置した *in silico* 予測結果は実験結果に対する同等性が低かった (Figure 9)。以上から、X線マイクロトモグラフィーを用いた計算マトリクスに基づく錠剤の崩壊および溶出挙動のシミュレーションは実際の実験結果と高い相関を得ることが示唆された。また、F-CAD ソフトウェアのアルゴリズムに基づき錠剤内部の配置状態を近似化する手法が妥当であることが示唆された。

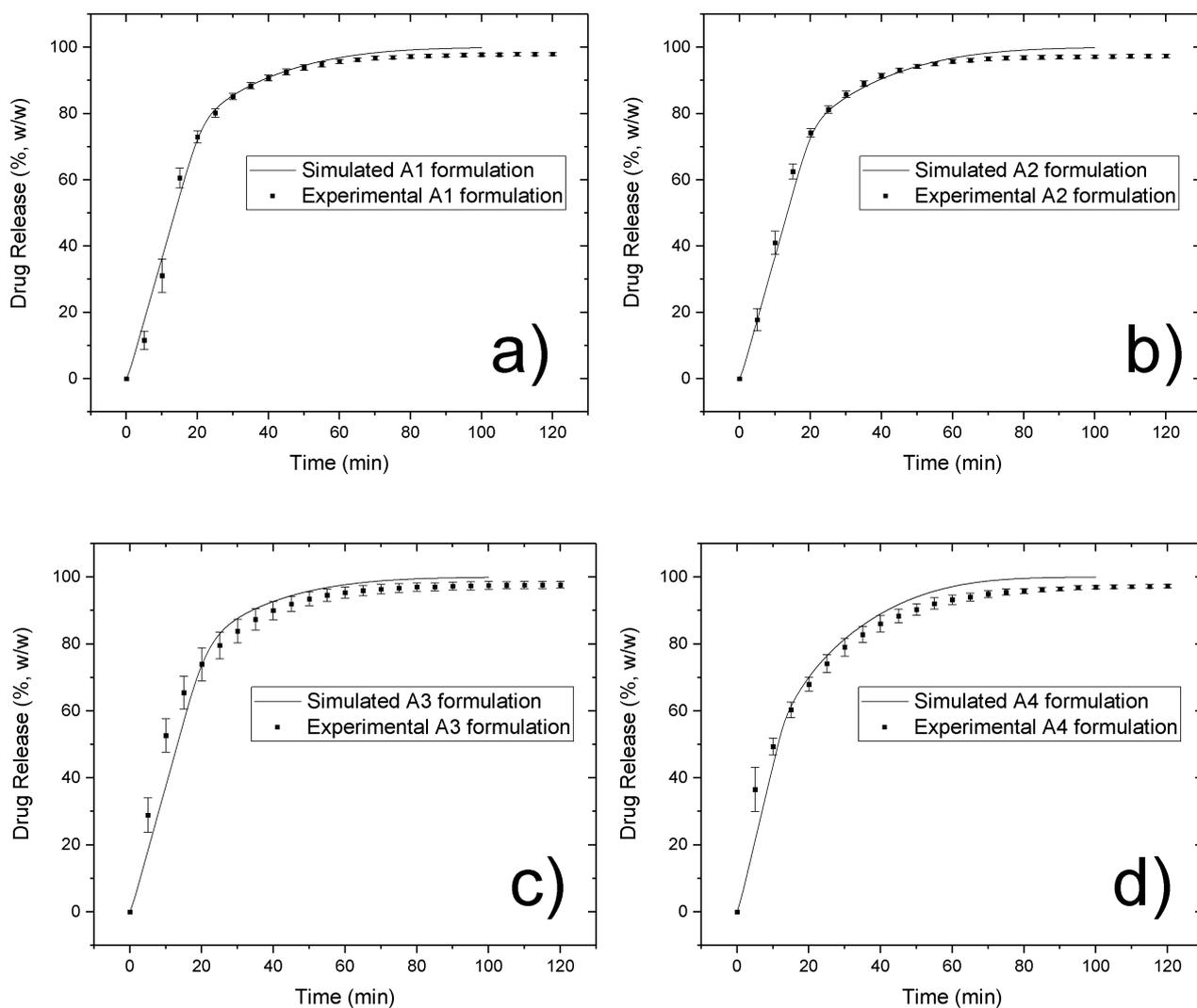


**Figure 9.** In silico drug release profiles obtained from simulations with the random arrangements of the tablet component for formulations A3.

#### 1.3.4. 薬物溶出の in silico 解析

処方 A1-A4 について、in vitro の溶出プロファイルおよび F-CAD アルゴリズムに基づき予測した in silico の溶出プロファイルを Figure 10 に、得られた  $f_2$  関数 ( $f_2$ ) を Table 6 に示す。In vitro および in silico 溶出プロファイル間の  $f_2$  関数 ( $f_2$ ) は、処方 A1 から A4 それぞれについて、67、68、73 および 71 であり、アルゴリズムに基づき構築した予測モデルが実際の錠剤と同等な溶出プロファイルを示すことが示唆された。式 9 により計算された予測溶出率は、非拡散水層が 2.6 mm と等しいと仮定し、単一接触表面積  $9.75 \times 10^{-8} \text{ cm}^2$  に対して  $1.39 \times 10^{-14} \text{ g/s}$  に設定した。溶出試験機のベッセル底部で物質の拡散によって質量変化が生じるが、非拡散水層にこのように大きな数値を用いる必要性は、過去の実験データ<sup>2</sup>およびベッセル底部での粉体のコーニング現象傾向によって説明できる。過去の研究におけるパドル回転速度<sup>2</sup> (50 rpm) とは異なり、本研究では薬物溶出におけるコーニング現象の影響を低減するため<sup>58</sup>、パドル回転数 75 rpm で溶出試験を実施した。

前述の in silico 予測結果と in vitro 実験結果は崩壊モデルを適用した計算によって高い同等性を示したが、一方、崩壊モデルを適用しない in silico 予測結果は非常に低い溶出プロファイルとなり、実験結果に対する同等性が低かった (Figure 11)。以上から、崩壊モデルを適用した in silico シミュレーションにより in vitro と相関の良好な溶出プロファイルが得られることが示唆された。

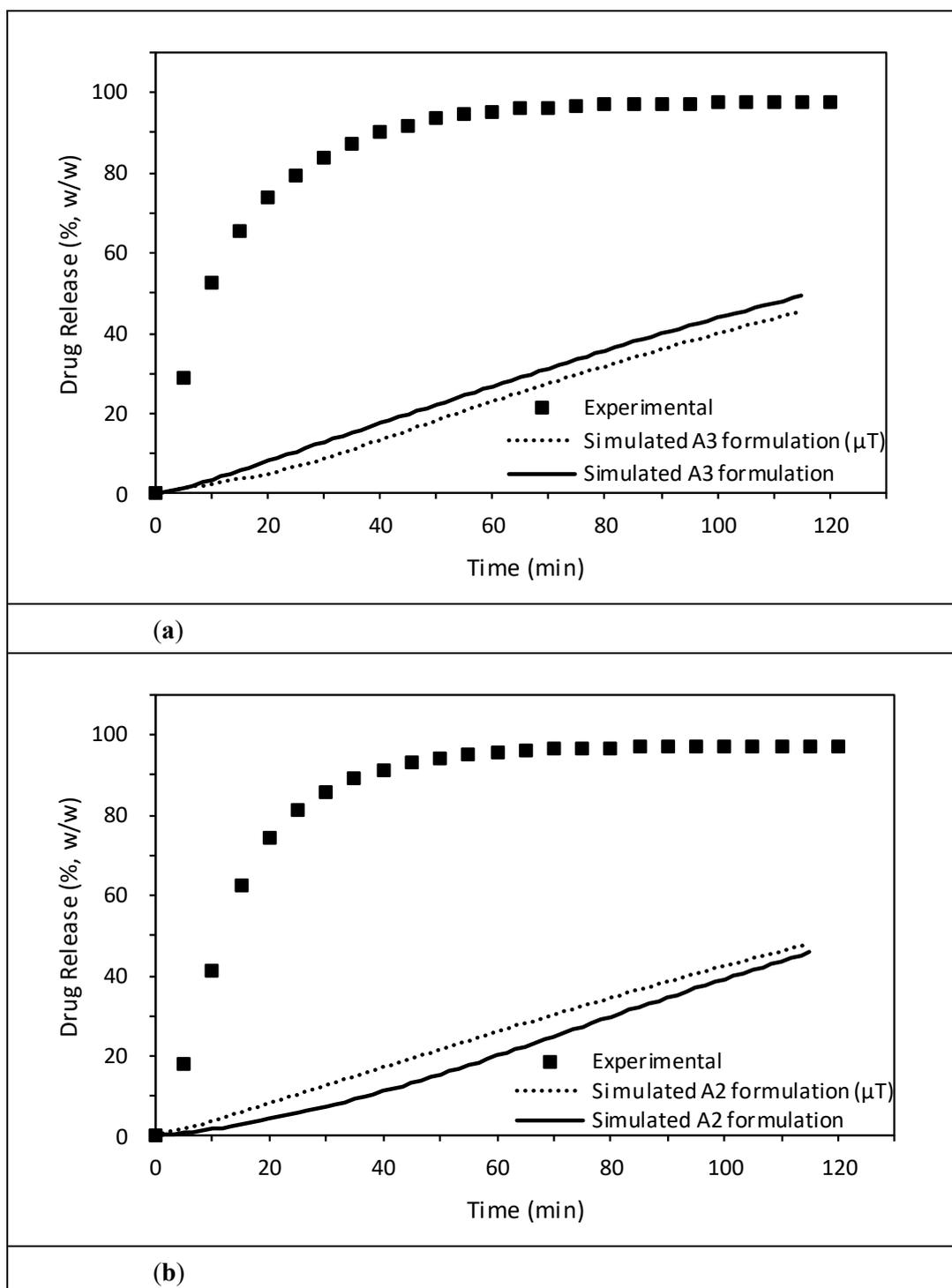


**Figure 10.** Comparison between simulated release curves obtained from algorithmically created components' arrangements and corresponding experimental data for formulations A1–A4 (a–d).

**Table 6.** Summary of similarity factors ( $f_2$ ) between in vitro and in silico drug release profiles.

Tablet	A1	A2	A3	A4	
Similarity factor ( $f_2$ )	X-ray reconstructed matrices	NA *	54	72	NA *
	Algorithmically created matrices	67	68	73	71

\* Due to difficulties to distinguish the material of the tablet components, the drug release of X-ray reconstructed matrices is not available (NA).



**Figure 11.** In silico drug release profiles obtained from simulations without the disintegration model of the algorithmically created tablet component arrangements (solid line), and the reconstructed matrices with the help of microtomography (dotted line) for formulations A3 (a) and A2 (b).

#### 1.4. 考察

In vitro 溶出試験結果 (Figure 6) に示す通り、いずれの処方においても溶出試験初期は速やかな溶出プロファイルを示したが、時間の経過と共に溶出速度が低下する傾向を示した。これは崩壊現象の理論と関連付けて説明できる。錠剤の空隙は、錠剤が膨潤し始めるために、錠剤内部に溶出試験液が浸透する送達経路として機能している<sup>59-61</sup>。圧縮していない顆粒の溶出率は錠剤に比べて遅いが、これは湿式攪拌造粒において他の添加剤と一緒に混合および練合された顆粒内の崩壊剤の機能が低下しているためと考えられる。本研究において、顆粒は水系の結合液を用いて湿式攪拌造粒法によって調製されている。このような場合、崩壊剤であるクロスカルメロースナトリウムの内部はすでに造粒工程で水と接触して膨潤しており、クロスカルメロースナトリウムの崩壊力は次工程の顆粒の乾燥によって低下する<sup>62</sup>。一方、錠剤には粉末添加によって顆粒外に水と接触していないクロスカルメロースナトリウムが存在しており、クロスカルメロースナトリウムの崩壊力が衰えていないおかげで、本来の崩壊力を維持しているものと考えられた。実際に、湿式造粒によって崩壊剤の膨潤特性が低下することを示す文献<sup>63</sup>が報告されており、これらの知見はシミュレーションアルゴリズムにおける崩壊モデルの変化の妥当性を支持している。また、崩壊モデルでは、“Activated”した仮想の崩壊剤セルは周囲の添加剤成分へと分散する機能を失う。つまり、錠剤内の崩壊剤が膨潤すると、直ちに崩壊剤近傍の粒子や顆粒が異なる溶出速度を示すようにモデル化することは合理的であり、このモデル挙動は予測値および実験結果で認める現象と一致している。

Figure 8 および Figure 11 に示す通り、崩壊モデルを適用した X 線マイクロトモグラフィー再構築モデルおよび F-CAD ソフトウェア構築モデルにより予測した溶出プロファイルは共に実験結果と高い相関を示した一方、崩壊モデルを適用していない予測モデルは実験結果との相関が低かった。したがって、本研究の崩壊および溶出モデルは現実の物理的挙動と類似しており、実験と良好な相関を示すことが示唆された。

また本研究では、X 線マイクロトモグラフィーにより取得した錠剤の断層画像に基づき、実際の錠剤内部の顆粒や原薬、添加剤および空隙の分布状態を反映させた仮想錠剤モデルを構築した。また、F-CAD ソフトウェアのアルゴリズムに基づき錠剤内部の配置状態を近似化した仮想錠剤モデルも構築し、それら溶出予測モデルから得た溶出プロファイルと比較した (Figure 8)。その結果、F-CAD ソフトウェアのアルゴリズムに基づき構築した溶出予測モデルは、X 線マイクロトモグラフィーにより実際の錠剤内部構造を反映した溶出予測モデルと同等の予測結果を示し、実際の薬物溶出をシミュレーションできる可能性が明らかとなった。シンクロトロン X 線マイクロトモグラフィー技術に関しては、製剤処方の各添加剤成分について十分なコントラストおよび解像度を確保でき、そして各添加剤成分を個別に識別できたものの、頻繁に実験で使用することは現在も容易ではない。上記の結果から、錠剤内部の配置状態をアルゴリズムにより近似化させた F-CAD ソフトウェア構築モデルは、X 線マイクロトモグラフィー再構築モデルおよび実際の薬物溶出と同等の溶出プロファイルを示すことから、F-CAD ソフトウェアに基づく溶出予測モデルの構築手法は、本溶出シミュレーションにおいて X 線マイクロトモグラフィー技術を代替する有用なモデル構築手法であると考えられた。さらに、F-CAD ソフトウェアに基づく予測モデルは、湿式造粒で部分的に膨潤力が低下した

崩壊剤によって生じる2相性の溶出挙動予測も再現している。また、本研究では錠剤の溶出速度が、顆粒外の崩壊剤の機能が終了すると直ちに、圧縮していない顆粒と同程度の薬物溶出速度まで低下する現象を認めているが、これは過去に報告された理論と相関すると考えられた<sup>62,63</sup>。

In silico 予測モデルの妥当性に関しては、Figure 10 に示す通り、シミュレーションに崩壊モデルを適用することで崩壊モデルを適用しない場合に比べて高い  $f_2$  関数 ( $f_2$ ) が得られた。しかし、in vitro と in silico の溶出プロファイルには一部乖離を認めており、これはシミュレーションに考慮していないさらに詳細な物理的挙動が関与している可能性が示唆された。例えば、打錠時の顆粒粒度分布の変化や繊維状崩壊剤の毛細管効果やパーコレーション効果である。処方 A3、A4 および圧縮していない顆粒の in vitro 溶出プロファイルを比較すると (Figure 6)、溶出試験初期の溶出プロファイルについては、錠剤の崩壊時間 (Table 3) と一致して、打錠用顆粒や打錠圧の低い錠剤 (処方 A4 ; 45 MPa) の溶出率が高いものの、溶出試験の後半以降については、打錠圧の高い錠剤 (処方 A3 ; 99 MPa) が打錠圧の低い錠剤 (処方 A4 ; 45 MPa) および打錠用顆粒に比べて速やかな溶出プロファイルを示している。この理由として、メフェナム錠においては、打錠圧の違いによる錠剤の崩壊挙動の影響以上に、打錠工程で顆粒がダメージを受けて微細な顆粒分画が生じ、それらが速やかな溶出プロファイルに寄与した可能性が考えられる。過去に報告される通り<sup>64-66</sup>、打錠圧は、錠剤内の顆粒数やパッキング状態を維持する上で重要な役割を果たしている。しかしながら、本研究においては、X 線マイクロトモグラフィーの断層画像から、打錠前後で顆粒の粒子径が大きく変化しておらず、打錠による顆粒の微細化が顕著に起こっていない様子が観察された (Figure 3)。したがって、打錠による顆粒の粒子径や配置状態の変化が崩壊および溶出挙動に与える影響をさらに解明するため、圧縮保持時間や物質の機械的特性、顆粒の破碎挙動に関するさらなる研究が必要であると考えられる。

本研究で提唱および検証した崩壊および溶出の挙動をモデル化するアルゴリズムおよび予測手法は、薬物や添加剤などの物質特性や製造パラメータが溶出性に与える影響を明らかにし、特に難溶性薬物の生物学的利用能の向上や品質保証、効率的で頑健性を有する処方研究やプロセス設計を進めるうえで有用なツールであることが示唆された。

## 1.5. 小括

本研究で提唱、検証した崩壊モデルは製剤開発に適用できる初めての近似予測手法である。錠剤の湿潤や膨潤、最終的な崩壊に至るまでの詳細な全ての挙動をモデル化しておらず、崩壊した粒子の分散様式は現実とは異なるものの、本研究の近似手法により予測モデルの精度が大幅に改善することを明らかにした。

柔軟性に富む粒子の流体力学や強度の高い粒子の衝突といった機械的応力を考慮した予測手法の研究を進めることで、より現実に忠実な錠剤の崩壊挙動に関する考察および理解を深めることができると考える。

## 第2章 多層錠における不溶性隔離層が薬物の溶出性に与える影響の予測手法の検討

### 2.1. 背景

近年、新薬開発の成功率の低下や特許満了に伴い、複数の有効成分を含む配合剤が多く開発、上市されている<sup>13</sup>。配合錠の設計アプローチには、薬物を含む1種類または数種類の粉体を単層に圧縮して錠剤を製する手法のほかに、薬物を含む複数の粉体を積層させて圧縮成形する多層錠がある。多層錠は従来の単層錠に比べて数多くのメリットを有しており、例えば、多層錠の中間に位置する隔離層によって有効成分同士または他の処方中成分との化学的な配合性不良を回避できる可能性がある。また、医薬品が期待される薬効を発揮するためには、配合剤に含まれる個々の薬物が適切な溶出速度で溶解するように、薬物の溶出挙動を制御する必要があるが、多層錠では複数の薬物の溶出挙動を個別に設計できる<sup>14,15</sup>。例えば、薬物の溶出速度を制御、調節するアプローチとして、即放性の薬物層とバリアーまたは膨潤性/浸食性を有する粉体層を組み合わせた多層錠が研究されている<sup>17-19</sup>。また、多層にコーティングされたペレット顆粒処方においては、コーティング層の HPMCAS といったハイドロゲルポリマーの配合量を調節し、薬物の溶出速度をコントロールできることが報告されている<sup>20,21</sup>。

このように多様な製剤学的な手法によって、薬物の溶出挙動を制御できる多層錠であるが、これまでに Higuchi モデルや Ritger-Peppas モデル、non-Fickian モデルといった数理的フィッティング手法を用いて実験データや速度論的解析から多層錠の薬物溶出プロファイルを解明する研究<sup>67,68</sup>が報告されている。また、放物型偏微分方程式やフラクタル幾何学を用いた Noyes-Whitney 式の拡張モデルに基づき、形状の影響をモデル化する研究<sup>19,69-73</sup>も多く実施されているものの、多層錠の溶出プロファイルを予測することは非常に困難である。それは、錠剤形状や溶出性に影響しうる錠剤および複層コーティングペレットの各添加剤成分の束一的な特性<sup>74</sup>などの重要な因子を網羅的に反映した予測モデルが存在していないためであり、その解決にはこれら重要因子と錠剤の崩壊および溶出挙動を紐づけた予測が必要であると考えられた。

そこで本研究では、第1章で検証した3次元 CA アルゴリズムおよび Noyes-Whitney 式に基づく予測手法を用いて、MA および ASA の2薬物を含む2層錠および不溶性の隔離層を含む3層錠における個々の薬物の溶出挙動を予測した。さらに、不溶性隔離層が多層錠の溶出性に与える影響を明らかにした。

## 2.2. 方法

### 2.2.1. 試料

即崩壊性の多層錠を調製するため、モデル薬物として MA (SIGMA, St. Louis, MO, USA) および ASA (Glatt GmbH, Binzen, Germany) を選択した。また、賦形剤として D-マンニトール (Pearlitol 25C, Roquette, Lestrem, France)、結晶セルロース (Avicel PH-101, FMC bioPolymer, Philadelphia, PA, USA)、崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol, FMC bioPolymer, Philadelphia, PA, USA)、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース (HPC SL, 日本曹達, 東京, 日本)、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム (Peter Greven GmbH & Co, Bad Münstereifel, Germany) を用いた。3層錠の不溶性隔離層としてポリカプロラクトン (Polycaprolactone ; PCL) (Abifor, Zurich, Switzerland) を用いた。錠剤の崩壊試験および溶出試験に用いる界面活性剤に CTAB (Merck, Kenilworth, NJ, USA) を使用した。

### 2.2.2. 錠剤の調製

本研究においては、ASA 錠および MA 錠 2 つの単剤を調製した。ASA 錠 500 mg の処方を Table 7 に示す。ASA 錠の調製において、ASA、D-マンニトール、結晶セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを秤量し、高速攪拌造粒機 (MYCROMIX, OYSTAR Hüttlin, Schopfheim, Germany) を用いて造粒した。調合末をインペラー回転速度 250 rpm で 1 分間プレ混合した後、インペラー回転速度 250 rpm およびチョッパー回転速度 2000 rpm で造粒工程を実施した。造粒液として、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 (固形分濃度 10% w/w) を造粒液注加速度 5 g/min により添加した。造粒液を添加した後、送液ラインを洗浄するため、精製水を同じ速度で添加した後、1 分間練合した。得られた湿式造粒物を乾燥し、スクリーンミル (Fitz mill model L1A, Fitz Patrick, Waterloo, ON, Canada) を用いて整粒した。その後、整粒顆粒、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠用顆粒を調製した。ASA 錠は圧縮シミュレータ (StylOne, Medel pharma, Beynost, France) を用いて圧縮成形され、その予備圧縮および本圧縮における目標圧縮保持時間は 25 ミリ秒に設定した。打錠における製造パラメータを Table 7 に示す。打錠用の杵臼には、21.5×10 mm のオーバル杵を使用した。MA 錠の調製方法は、第 1 章の 1.2.2 項に従った。

2層錠は ASA 層 (第 1 層目) および MA 層 (第 2 層目) から設計し、3層錠は ASA 層 (第 1 層目)、PCL 層 (第 2 層目) および MA 層 (第 3 層目) から設計した。2層錠および 3層錠の処方を Table 8 に示す。多層錠に用いた MA 顆粒および ASA 顆粒は各単剤と同じ顆粒を使用した。打錠用杵臼には、ASA 錠と同じ 21.5×10 mm のオーバル杵を使用し、予備圧縮および本圧縮における目標圧縮保持時間は 25 ミリ秒に設定した (Table 8)。

**Table 7.** Formulation compositions and tablet compaction parameters.

<b>Formulation Composition</b>	<b>ASA Tablet</b>	
	<b>mg</b>	<b>%, w/w</b>
Granule composition		
ASA	500.0	50.0
D-Mannitol	330.0	33.0
Microcrystalline cellulose	100.0	10.0
Croscarmellose sodium	20.0	2.0
Hydroxypropyl cellulose	30.0	3.0
Granulate	980.0	98.0
External phase composition		
Croscarmellose sodium	10.0	1.0
Magnesium stearate	10.0	1.0
Tablet weight	1000.0	-
Tablet Parameters ( <i>N</i> = 9)		
Tablet porosity (% <i>, v/v</i> )		7.1
Compressive force (kN)		26

**Table 8.** Formulation compositions and tablet compaction parameters.

Formulation Composition	Bi-Layer Tablet		Triple-Layer Tablet	
	mg	%, w/w	mg	%, w/w
Granule composition				
ASA	500.0	50.0	500.0	50.0
D-Mannitol	330.0	33.0	330.0	33.0
Microcrystalline cellulose	100.0	10.0	100.0	10.0
Croscarmellose sodium	20.0	2.0	20.0	2.0
Hydroxypropyl cellulose	30.0	3.0	30.0	3.0
Granulate	980.0	98.0	980.0	98.0
External phase composition				
Croscarmellose sodium	10.0	1.0	10.0	1.0
Magnesium stearate	10.0	1.0	10.0	1.0
ASA layer weight	1000.0	-	1000.0	-
Separation layer				
Polycaprolactone (PCL)	-	-	300.0	-
Granule composition				
MA	250.0	50.0	250.0	50.0
d-mannitol	165.0	33.0	165.0	33.0
Microcrystalline cellulose	50.0	10.0	50.0	10.0
Croscarmellose sodium	10.0	2.0	10.0	2.0
Hydroxypropyl cellulose	15.0	3.0	15.0	3.0
Granulate	490.0	98.0	490.0	98.0
External phase composition				
Croscarmellose sodium	5.0	1.0	5.0	1.0
Magnesium stearate	5.0	1.0	5.0	1.0
MA layer weight	500.0	-	500.0	-
Tablet weight	1500.0	-	1800.0	-
Tablet porosity (% <i>, v/v</i> )				
	7.4 (ASA layer)		7.4 (ASA layer)	
	11.1 (MA layer)		11.1 (MA layer)	
Compressive force (kN)				
	21		21	

### 2.2.3. 錠剤空隙率, 打錠圧および表面積の算出

錠剤の平均質量は電気式秤 (AX204 Delta Range, Mettler Toledo, Greifensee, Switzerland) を用いて解析した。加えて、錠剤径および錠剤厚みはデジタルキャリパー (CD-15CPX, ミットヨ、神奈川、日本) を用いて測定した。測定したすべての錠剤について、質量、錠剤径および厚みは 1% 以内の偏差であった。すべての原料の真密度は、ヘリウムピクノメーター (AccuPyc 1330, Micrometrics, Norcross, GA, USA) を用いて測定した。ASA および PCL の真密度は、それぞれ  $1.3928 \text{ g/cm}^3$  および  $1.1600 \text{ g/cm}^3$  であった。その他添加剤の真密度は Table 1 に示す数値を用いた。多層錠の各層の真密度は式 13 に従って算出した。

$$\rho_{layer} = \frac{1}{\sum_{i=1}^n \frac{X_i}{\rho_i}} \quad (13)$$

$\rho_{layer}$  および  $\rho_i$  はそれぞれ層および各原料の真密度 ( $\text{g/cm}^3$ )、 $X_i$  は各原料の質量比率を示す。各層の空隙率  $\varepsilon$  は、式 14 に従って算出した。

$$\varepsilon = 1 - \frac{m}{V\rho_{layer}} \quad (14)$$

$V$  は実験で得られた層厚みを用いて F-CAD ソフトウェアから計算した層の体積 ( $\text{mm}^3$ )、 $m$  は層の質量 ( $\text{mg}$ ) を示す。

錠剤の水平方向の断面積および表面積は CAD ソフトウェアの T-CAD (東京、日本) を使用して計算した。打錠圧 (MPa) は式 15 に従って算出した。

$$P_{comp} = \frac{F_{comp} \times 1000}{S_{cross\ section}} \quad (15)$$

$S_{cross\ section}$  は錠剤の水平方向の断面積 ( $\text{mm}^2$ )、 $F_{comp}$  は錠剤を調製した時の打錠圧 (kN) を示す。

### 2.2.4. 崩壊試験

錠剤の崩壊時間は、USP 43 に従い、崩壊試験機 (Sotax DT3, Sotax AG, Allschwil, Switzerland) を用いて測定した。試験液は 1% CTAB を含む 50 mM リン酸緩衝液 (pH6.8)、試験液量は 900 mL、試験液の温度は  $37^\circ\text{C} \pm 0.5$  とした。

### 2.2.5. 溶出試験

MA錠、ASA錠、2層錠および3層錠の溶出試験は、USP apparatus II (AT7smart, Sotax, Allschwil, Switzerland) を用い、1% CTAB を含む 50 mM リン酸緩衝液 (pH6.8)、試験液量 900 mL、試験液温度  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ 、パドル回転数 75 rpm の条件で実施した (n=6)。薬物濃度の測定は、HPLC システム (Agilent 1100 LC, Santa Clara, CA, United States) を用い、カラムには逆相 T3 Atlantis C18 column (3  $\mu\text{m}$ ,  $3.0 \times 20$  mm, Waters, MA, USA) を使用した。MA および ASA の UV 測定波長は、それぞれ 230 nm および 237 nm を選択した。カラム温度は  $40^{\circ}\text{C}$  に設定した。移動相はアセトニトリルおよび 10 mM ギ酸アンモニウム (pH3.5) の混液とした。溶出試験は、薬物層の上下位置の変化による溶出変動を防止するため、2層錠および3層錠の MA 層が上面を向くようにベッセル底部に投入した。

### 2.2.6. 吸水性解析

MA 層および ASA 層での吸水速度を比較するため、MA 顆粒および ASA 顆粒の吸水性を Krüss Tensiometer K100 (Krüss GmbH, Hamburg, Germany) を用いてそれぞれ 3 回測定し、附属のコンピュータ Ver. 3.2.2.3068 (Krüss GmbH, Germany) により解析した。測定には約 700 mg の顆粒を用い、内径 11.33 mm の測定セルに投入した。試験液に精製水を用い、試料の顕著な質量増加を認めないプラトー状態になるまで吸水性を解析した。質量の 2 乗および時間のプロットに対する線形解析から傾きおよび毛細管定数を算出した。

### 2.2.7. セルラーオートマタによる薬物溶出シミュレーション

F-CAD ソフトウェア v.2.0 を用いて、MA錠、ASA錠、2層錠および3層錠の溶出性を予測した。シミュレーションにおいては、実験で調製した錠剤と組成、錠剤形状 (21.5×10 mm のオーバル形状) および層の順序が同一になるようにソフトウェア上に仮想の錠剤を設計した。仮想錠剤の voxel サイズは 74  $\mu\text{m}$ 、voxel 数は  $293^3$  個とし、立方体状の格子に離散化した。第 1 章において、CA アルゴリズムに基づくシミュレーションモデルの薬物溶出速度定数  $C_1$  値を分子動力的アプローチにより算出したが、本章においても同アプローチを適用して ASA 粒子の薬物溶出速度定数 (溶解性パラメータ)  $C_1$  値 4000 を算出した。その他の添加剤成分の溶出速度の計算には、Table 2 と同じ数値を用いた。

### 2.2.8. 実験値および予測値の溶出プロファイルの比較

実験値および予測値の溶出プロファイルを比較するため、式 16 により  $f_2$  関数 ( $f_2$ ) を算出した

57。

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (16)$$

$n$  は溶出試験時間のポイント数、 $R_t$  は時間  $t$  における錠剤の溶出率（実験値）、 $T_t$  は時間  $t$  における仮想錠剤の溶出率（予測値）を示す。 $f_2$  関数 ( $f_2$ ) が 50 以上を示す場合、実験値と予測値は近い相関を示す。

#### 2.2.9. Noyes-Whitney 式単純モデルによる実験値のフィッティング

Mathematica 11.0 (Wolfram Research Inc., Champaign, IL, USA) を利用して、2 層錠および 3 層錠の ASA 溶出プロファイル（実験値）に対して Nernst-Noyes-Whitney 式（式 17）に基づくフィッティングを行った。Mathematica 11.0 におけるスクリーンショットを Figure 12 に示す。

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C) \quad (17)$$

$C$  は薬物の濃度 (% w/v)、 $C_s$  は薬物の溶解度 (% w/v)、 $D$  は拡散係数 ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )、 $h$  は非拡散層の厚さ (cm)、 $S$  は試料の表面積 ( $\text{cm}^2$ ) を示す。

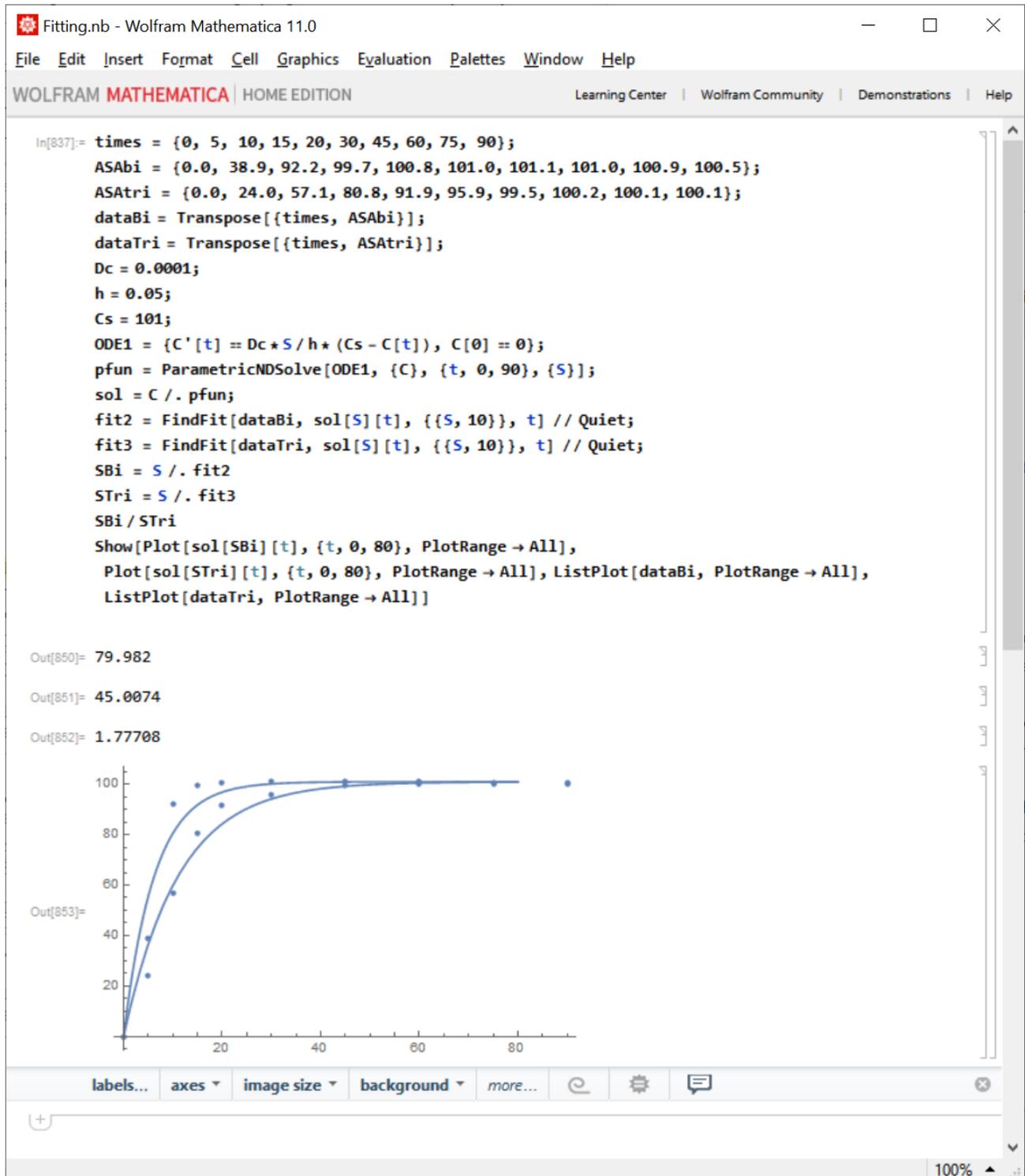


Figure 12. Screenshot of Wolfram Mathematica.

ここで適用した Noyes-Whitney 式による単純なフィッティングでは、3 次元 CA を用いた崩壊および溶出シミュレーションとは異なり、動的な崩壊および溶出挙動に影響を与える空間的な変化や物質変化を考慮していない。したがって本研究では、単純な Noyes-Whitney 式モデルを 1 変数のフィッティングモデルとして構築し、実験データと比較分析するために着目した。2 層錠および 3 層錠

における ASA 層の表面積  $S$  をフィッティングの変数として、2 層錠および 3 層錠の ASA 溶出プロファイルに対してフィッティングを行い、導かれた表面積  $S$  を溶出に寄与する表面積として解釈した。

## 2.3. 結果

### 2.3.1. 薬物溶出の in vitro 解析

実験で調製した MA 錠、ASA 錠、2 層錠および 3 層錠の物性および打錠条件を Table 9 に、各錠剤または各薬物層の表面積を Table 10 に示す。ただし、3 層錠の MA 層および ASA 層の間に位置する PCL 層は水を浸透させないため、実際には薬物の崩壊および溶出に寄与する 3 層錠の有効な表面積は減少していると考えられる。

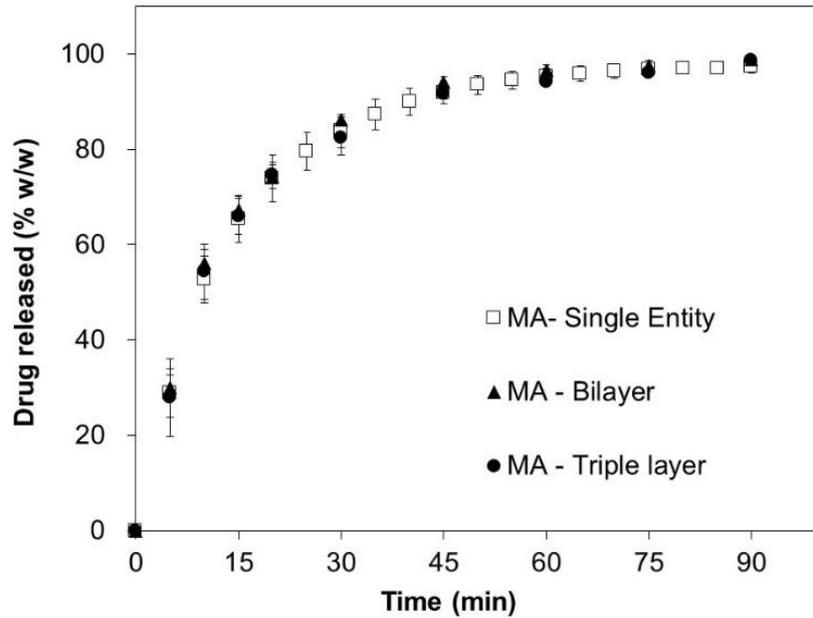
**Table 9.** Tablet properties and compaction conditions.

Formulation	Effective Compressive Stress (MPa)	Tablet Weight (mg) ( $n = 6$ )	Tablet Thickness (mm) ( $n = 6$ )	Porosity -MA (% $v/v$ )	Porosity -ASA (% $v/v$ )	Disintegration Time (s)
MA tablet	99	500.3 $\pm$ 1.1	4.22 $\pm$ 0.02	13.7	NA	160 $\pm$ 4
ASA tablet	155	1001.0 $\pm$ 2.4	6.80 $\pm$ 0.02	NA	7.1	81 $\pm$ 6
Bilayer tablet	127	1502.7 $\pm$ 1.4	9.17 $\pm$ 0.01	11.1	7.4	228 $\pm$ 18
Triple-layer tablet	126	1501.1 $\pm$ 0.8	10.75 $\pm$ 0.02	11.1	7.4	289 $\pm$ 24

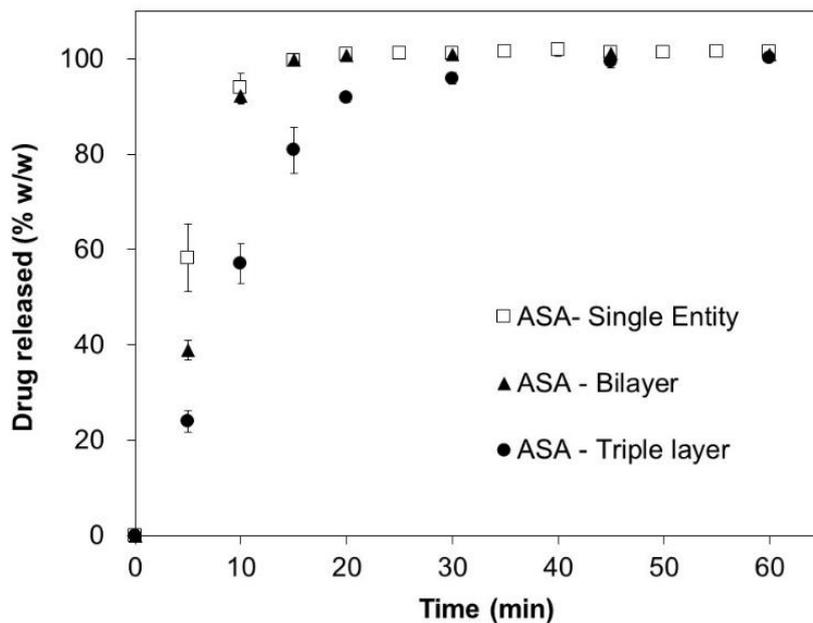
**Table 10.** Comparison of tablets' surface area and areas of individual layers.

Item	MA Tablet	ASA Tablet	Bilayer Tablet		Triple-Layer Tablet	
			MA Layer	ASA Layer	MA Layer	ASA Layer
Surface area (mm <sup>2</sup> )	350.2	484.4	289.3	318.4	289.3	318.4
% of Control	MA Control	ASA Control	83%	66%	83%	66%

MA 錠、ASA 錠、2 層錠および 3 層錠について in vitro 溶出試験を行った。MA および ASA の溶出プロファイルをそれぞれ Figure 13 および Figure 14 に示す。



**Figure 13.** Experimental drug release of mefenamic acid (MA).



**Figure 14.** Experimental drug release of acetylsalicylic acid (ASA).

Figure 13 に示す通り、MA の溶出性は単剤、2 層錠および 3 層錠のいずれにおいても同様のプロファイルを示した。一方、ASA の溶出性は、3 層錠において顕著な溶出率の低下を認め、予想しない結果となった (Figure 14)。錠剤の崩壊時間は、溶出試験結果の順列と一致して、2 層錠および 3 層錠の崩壊時間が単剤に比べて長かった (Table 9)。

In vitro 溶出データを Noyes-Whitney 式に基づく単純モデルによりフィッティングした結果、試験

液と接触する 2 層錠の ASA 層の表面積は 3 層錠に比べて 1.8 倍に相当することから、薬物溶解に寄与する 3 層錠の ASA 層の表面積は 2 層錠に比べて 44%低下していることが示唆された ( $R^2=0.99$ )。

2 層錠および 3 層錠に用いた MA 顆粒および ASA 顆粒の吸水特性を解析した。MA 顆粒および ASA 顆粒の吸水による質量変化をそれぞれ Figure 15 および Figure 16 に、これら質量変化から算出した傾きおよび毛細管係数を Table 11 に示す。MA 顆粒および ASA 顆粒の吸水した最大液量は、それぞれ  $78\% \pm 3.5$  および  $83\% \pm 5.7$  となり、顕著な差異を認めなかった。一方、質量変化の傾きはそれぞれ  $0.013 \pm 4.5 \times 10^{-3} \text{ g}^2/\text{s}$  および  $0.064 \times 10^{-2} \text{ g}^2/\text{s}$ 、毛細管係数は  $1.81 \pm 0.63$  および  $8.84 \pm 1.94$  となり、ASA 顆粒の吸水速度は MA 顆粒に比べて約 6 倍 (傾き) および 4 倍 (毛細管係数) 大きい数値を示した。

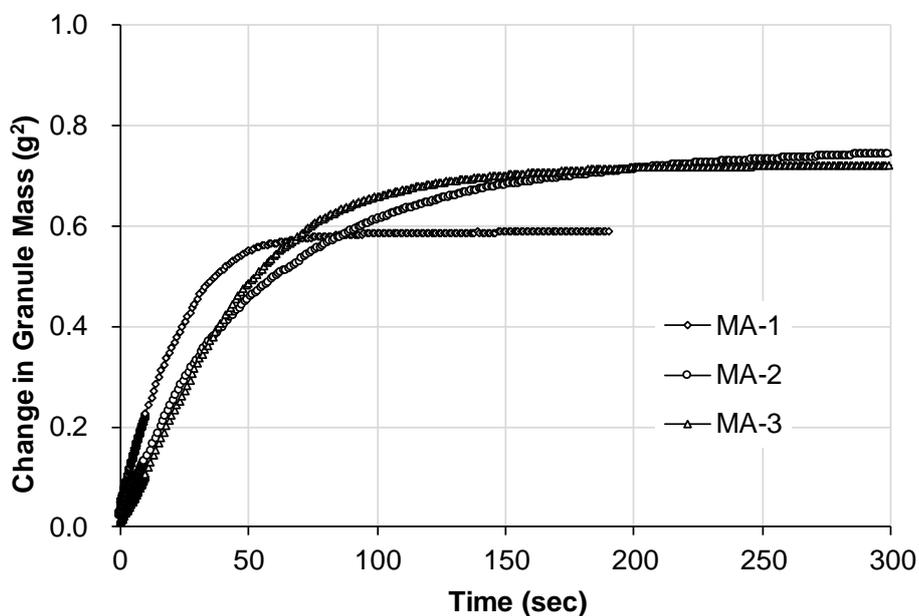
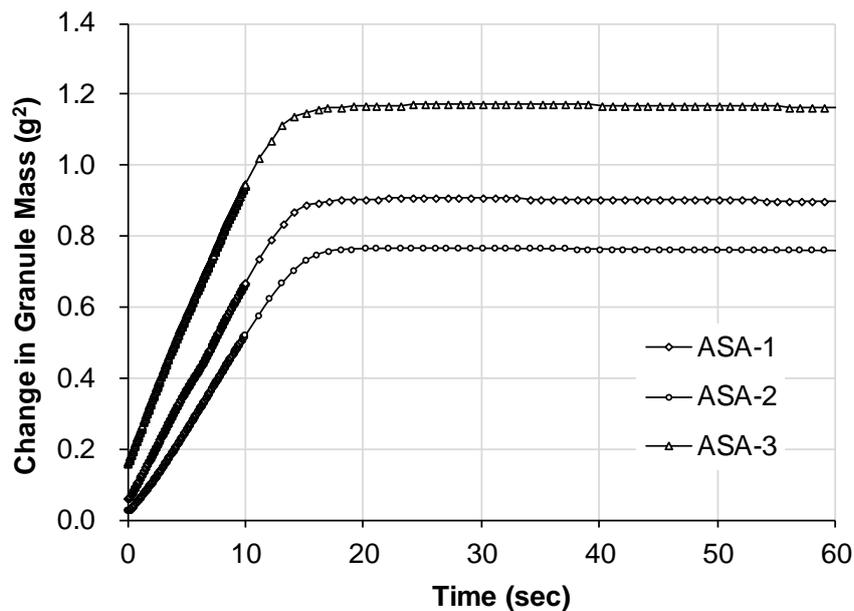


Figure 15. Plot of squared mass and time of mefenamic acid granules (MA)(n=3).



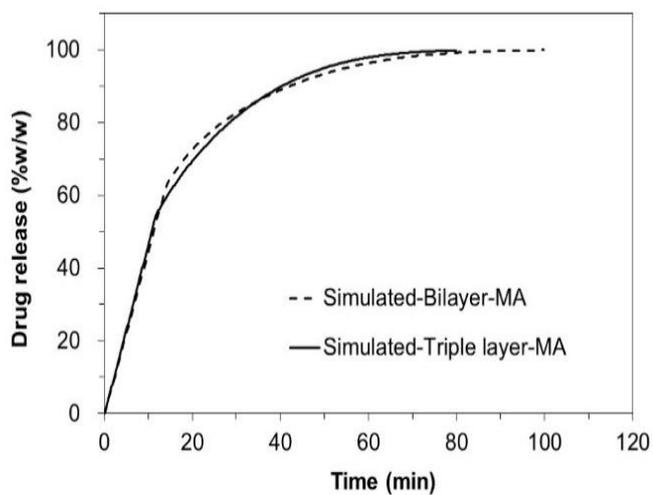
**Figure 16.** Plot of squared mass and time of acetylsalicylic acid granules (ASA) (n=3).

**Table 11.** Results of the liquid uptake measurements for MA and ASA granulates (n = 3, error range is given as standard deviation).

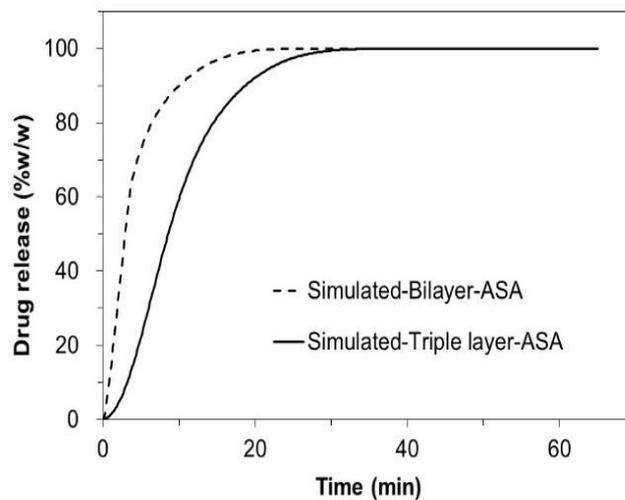
	Maximum Liquid Uptake, % (w/w)	Slope, g <sup>2</sup> /s	Capillary Constant × 10 <sup>-6</sup>
MA	78 ± 3.5	0.013 ± 4.5 × 10 <sup>-3</sup>	1.81 ± 0.63
ASA	83 ± 5.7	0.064 ± 1.4 × 10 <sup>-2</sup>	8.84 ± 1.94

### 2.3.2. 薬物溶出の in silico 解析 (2層錠および3層錠の比較)

CAに基づく予測モデルを用いて、2層錠および3層錠におけるMAおよびASAの薬物溶出を予測した (Figure 17)。また、2層錠における in silico 溶出および in vitro 溶出の比較を Figure 18 に、3層錠の in silico 溶出および in vitro 溶出の比較を Figure 19 に示す。

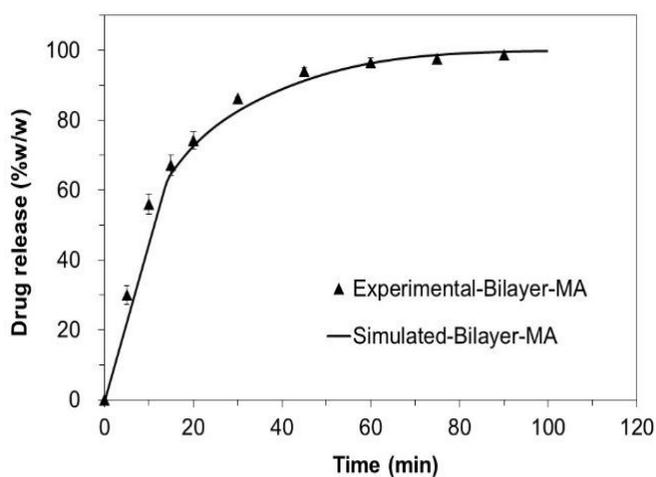


(a)

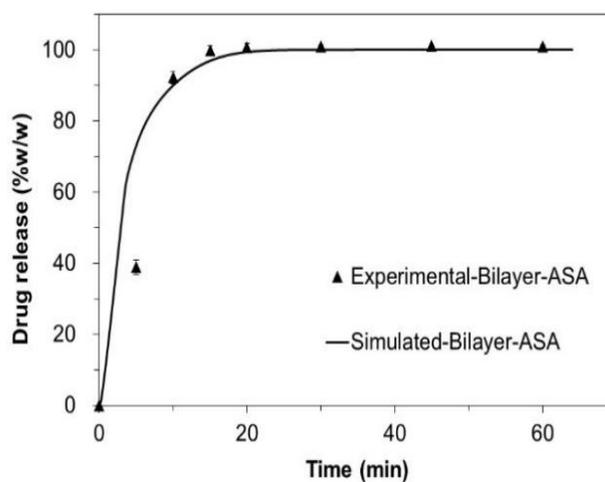


(b)

**Figure 17.** Comparison of in silico release profiles between the bilayer tablets (dotted lines) and the triple-layer tablets (solid lines) (a) MA; (b): ASA).

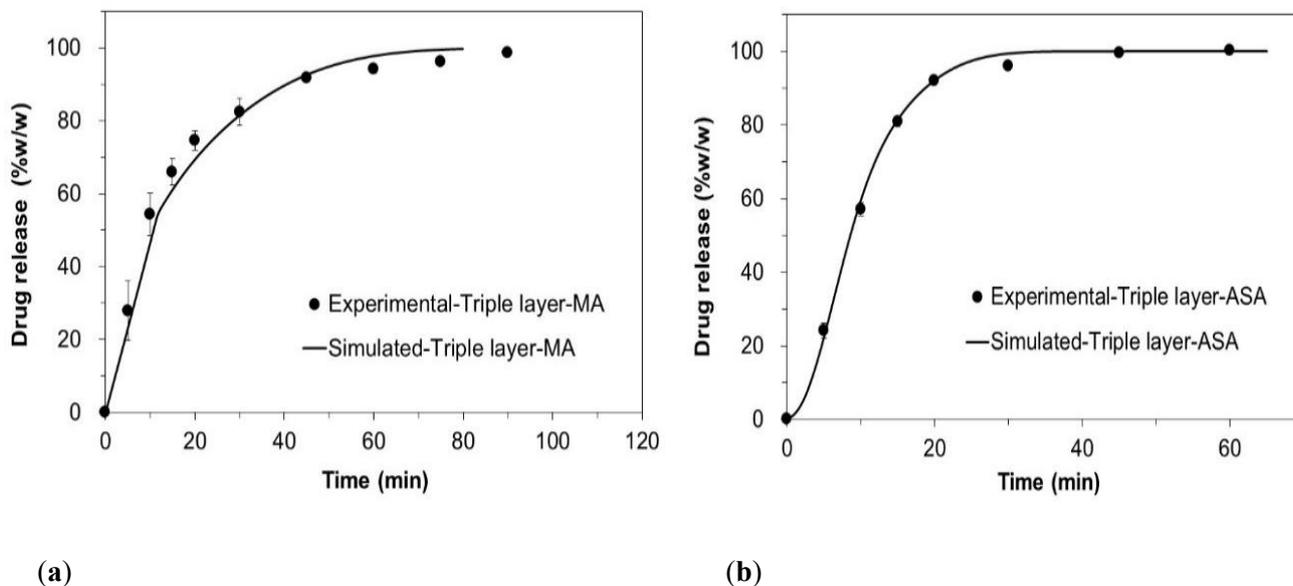


(a)



(b)

**Figure 18.** Comparison between in silico (solid lines) and in vitro (filled triangle) release profiles from the bilayer tablets (a) MA; (b) ASA).



**Figure 19.** Comparison between in silico (solid lines) and in vitro (filled circles) release profiles from the triple layer tablets (a) MA; (b) ASA).

2層錠および3層錠のMAおよびASAの薬物溶出について、in silico (CAルゴリズム) および in vitro の溶出プロファイルの  $f_2$  関数 ( $f_2$ ) を Table 12 に示す。その結果、2層錠のMAおよびASAの実験値に対する予想値の  $f_2$  関数 ( $f_2$ ) は57および86、3層錠については75および87を示した。以上、CAアルゴリズムに基づく予測値は、実験で取得した溶出プロファイルと高い相関を示すことから、実際の錠剤と予測モデルの物理挙動が相関していることが示唆された。

**Table 12.** Summary of similarity factors ( $f_2$ ) between in vitro and in silico drug release profiles.

Tablet	MA	ASA
Bilayer tablets	57	86
Triple layer tablets	75	87

## 2.4. 考察

通常、溶解度が高い即放性の錠剤において、錠剤の形状変化が溶出挙動に顕著に影響することは珍しい。しかし、*in vitro* の薬物溶出 (Figure 13 および Figure 14) では、難溶性薬物である MA の溶出プロファイルが単剤、2 層錠および 3 層錠で変化を認めない一方、易溶性薬物である ASA の溶出プロファイルは 3 層錠においてのみ顕著な低下を認めている。単剤、2 層錠および 3 層錠の 10 分値、15 分値および 30 分値における ASA 溶出率について 1 元配置分散分析を行った結果、単剤と 3 層錠の溶出率の比較においてのみ  $p$  値 $<0.05$  を示し、MA 層および ASA 層の間に導入した不溶性の PCL 層が溶出低下に関与していると考えられる。この現象に関して、単剤および 3 層錠の ASA 溶出プロファイルの変化を Noyes-Whitney 式に基づきフィッティングした結果、溶出率の変化は試験液に接触する錠剤面積  $S$  の 1.8 倍減少に相当することが明らかとなった。このように、溶出低下の原因の 1 つの可能性として、溶出試験液に対する ASA 層の接触面積の減少が考えられるが、2 層錠においても MA 層を介して ASA 層の試験液に対する接触面積は減少しており、幾何学的な接触面積の変化だけで本現象を単純に説明することは難しい。吸水性解析 (Figure 15、Figure 16 および Table 11) の結果、ASA 顆粒の液体取り込み速度は MA 顆粒に比べて約 6 倍高いことが分かった。ASA の溶解度は難溶性の MA に比べて高く、また ASA 顆粒の液体取り込みは速やかなため、2 層錠の ASA 層は試験液中に速やかに溶出しやすい。さらに、多層錠の圧縮成形の原理上、2 層錠の上側に位置する MA 層は下側に位置する ASA 層に比べて粉体層の厚みが薄く、2 層錠は 3 層錠に比べて錠剤の崩壊が速やかであるため (Table 9)、2 層錠の ASA 層は MA 層との接触によって水の浸透が阻害されなかったと考えられた。一方、3 層錠においては、MA 層が崩壊した後も、水を透過しない不溶性の PCL 層が ASA 層に長く接着し続け、ASA 層への水の浸透を阻害した結果、ASA の溶出低下を引き起こしたと考えられた。

溶出試験時の ASA 層および MA 層の崩壊の経過を目視観察した結果、ASA 層の崩壊メカニズムは Erosion (浸食) 型の様式であり、MA 層の崩壊メカニズムと異なっている。同じ処方では錠剤形状を考慮しない場合、崩壊メカニズムに差異を生じる原因として、試験液における薬物の溶解性や拡散性の違いが関与していると考えられる。興味深いことに、錠剤は十分な空隙率を有しているにも関わらず、溶出試験時、錠剤に浸透していく液体が空隙網の中を内部に移動することが抑制されているように観察され、速やかな崩壊が起こらない結果、Erosion (浸食) 型の崩壊を生じているように見受けられる。こうした空隙内で液体の浸透が停滞する理由に、ASA やマンニトールといった水溶性の高い成分が空隙間に存在する液体に溶解して、液粘度が増加することが考えられる。さらに、Table 9 に示す通り、ASA 層の空隙率 (7.4% v/v) は MA 層 (11.1% v/v) に比べて小さいため、ASA 層では液体が錠剤内部に浸透しにくいことも MA 層と ASA 層の崩壊メカニズムの違いに関係していると考えられる。したがって、錠剤への液体の浸透速度を増加させ、そして錠剤の崩壊を促進させて、錠剤からの薬物溶出を高めるためには、パーコレーション閾値と言われるクリティカルポイントより大きい空隙率で錠剤を設計することが重要である<sup>39</sup>。しかし、錠剤空隙率を高く保つと錠剤の引張強度が低下するため、錠剤の崩壊性と引張強度、両方のバランスを保つことも製剤設計において大切である。本研究では不溶性の隔離層を有する即放性の多層錠において溶出低下の現象を認めたが、こうした薬物の溶出低下を引き起こさないためには、隔離層に溶解性が高く、または崩壊性が高い成分を用いて多層錠を設計することも重要であることが示唆された。

本研究では、もう一つの重要な側面として、2つの溶出予測モデル、Noyes-Whitney モデルおよび CA アルゴリズムモデルの妥当性に着目した。Noyes-Whitney モデルは、溶質が均質であるという前提の下、拡散や溶解度などの基本的な溶質の特性を考慮して、一般的な溶解挙動を描写する。Noyes-Whitney モデルによるフィッティングでは2層錠および3層錠の ASA 溶出率（実験値）と乖離を認める一方（Figure 12）、本研究で解析した CA アルゴリズムを用いた数理学的手法は、実験値と良好な相関が得られ（Figure 19 (b))、本予測手法が単剤のみならず多層錠の溶出予測にも適用できる可能性が明らかとなった。さらに、Noyes-Whitney モデルでは溶出初期から速やかなシンプルな溶出パターンを示す一方で、CA アルゴリズムを用いた予測モデルでは溶出初期にシグモイド型の溶出パターンを示していた。これは、錠剤内部への液体の浸透やその停滞、崩壊剤の膨潤といった薬物溶出に至る多段階な物理的ステップを忠実に再現していると考えられた。

## 2.5. 小括

本研究において、難溶性薬物である MA および易溶性薬物である ASA を含む多層錠の薬物溶出を *in vitro* および *in silico* で解析した。特に、不溶性の隔離層が 2 層錠および 3 層錠の溶出挙動に与える影響を解明するため、Noyes-Whitney モデルに基づくフィッティングおよび 3 次元 CA アルゴリズムの数理的シミュレーションを解析した。その結果、3 次元 CA アルゴリズムを用いる予測モデルは実験結果と高い相関を示し、不溶性の隔離層が MA 層および ASA 層の薬物溶出に与える影響を予測できた。一方の単純な Noyes-Whitney モデルは崩壊挙動を考慮せず、モデルを比較する目的でフィッティングに用いた。以上から、CA アルゴリズムを用いる予測手法は、多成分で構成される多層錠において、組成や原薬/添加剤の物性、錠剤形状および製造パラメータなどの差異が薬物溶出に与える影響を理解する上で非常に有用であり、製剤開発を加速できるツールであると考えられた。

また、本研究の結果において、2 層錠の ASA の溶出性は単剤と変わらなかった一方、3 層錠の ASA の溶出性は不溶性の隔離層の影響によって低下した。この原因として、水不溶性の隔離層が ASA 層への液体の浸透を阻害し、錠剤層の崩壊および溶出の過程が遅延したと考えられた。この知見を踏まえ、多層錠の設計においては、隔離層に溶解性が高い、または崩壊性が高い添加剤を選択すること、十分な錠剤硬度を確保した上で崩壊性に影響しない適切な空隙率を保って圧縮成形することが重要であると考えられた。

## 結論

本研究の目的は、多成分および多粒子を取り扱う物理化学的現象に対して高い柔軟性を有する 3 次元 CA アルゴリズムおよび溶解速度式である Noyes-Whitney 式を応用して、錠剤の崩壊および溶出挙動の新規予測手法を研究し、製剤開発における本予測手法の有用性を示すことであった。製剤開発において、物質特性や製造パラメータが製剤品質に与える影響を理解した上で医薬品開発を進めることは重要であることから、処方成分の特性や空隙率、錠剤形状など複合的な要因が溶出性に与える影響について *in vitro* および *in silico* で解析を行い、モデルの妥当性を検証した。

第 1 章では、難溶性のモデル薬物として MA を選定し、錠剤空隙率の異なる MA 錠の *in vitro* 溶出を解析した。シンクロトロン X 線マイクロトモグラフィーを用いた予測モデルの構築においては、MA 錠の内部構造を X 線マイクロトモグラフィーにより解析し、断層画像データから実際の錠剤内部の構造を反映した溶出予測モデルを構築した。3 次元 CA アルゴリズムに基づく溶出予測モデルにおいては、F-CAD ソフトウェアのアルゴリズムに基づき錠剤内部の顆粒や原薬、添加剤および空隙の分布を近似化した仮想錠剤を構築し、さらに錠剤中の崩壊剤の“Active”および“Activated”の物理的挙動を考慮した崩壊モデルを新たに適用することで、薬物の溶出性を予測した。溶出シミュレーションにおける MA の拡散係数および薬物の溶解性パラメータは、分子動力学アプローチを用いて算出した。予測の結果、X 線マイクロトモグラフィー再構築モデルおよび 3 次元 CA アルゴリズムに基づく予測モデルは共に *in vitro* 溶出と高い相関性を示した。以上から、適用したアルゴリズムによる崩壊モデルおよび錠剤配置の近似化手法は、現実の物理的挙動と類似していることが明らかとなり、本予測手法を用いて実際の錠剤の溶出性をシミュレーションできる可能性が示された。

第 2 章では、難溶性薬物である MA および易溶性薬物である ASA を含む多層錠の薬物溶出を *in vitro* および *in silico* で解析した。特に、不溶性の隔離層が 2 層錠および 3 層錠の溶出挙動に与える影響を解明するため、Noyes-Whitney モデルに基づくフィッティングおよび 3 次元 CA アルゴリズムの数理的シミュレーションを解析した。その結果、MA の *in vitro* 溶出は、単剤、2 層錠および 3 層錠で変化を認めなかった一方、ASA の *in vitro* 溶出は 3 層錠においてのみ溶出低下を示した。Noyes-Whitney モデルに基づくフィッティングから、崩壊および溶出に寄与する錠剤の表面積の減少が示唆されたが、表面積の減少だけでは本現象を説明することは難しく、3 層錠の不溶性隔離層である PCL 層が ASA 層への水の浸透および崩壊挙動に影響を与えていることが考えられた。3 次元 CA アルゴリズムに基づく予測モデルの *in silico* 溶出は、実験結果と高い相関性を示し、不溶性の隔離層が MA 層および ASA 層の薬物溶出に与える影響を予測できることを明らかにした。さらに、本予測モデルは溶出初期にシグモイド型の溶出パターンを示しており、これは錠剤内部への液体の浸透やその停滞、崩壊剤の膨潤といった薬物溶出に至る多段階な物理的ステップを忠実に再現していると考えられた。

以上、第 1 章および第 2 章の研究から、崩壊および溶出挙動をモデル化する 3 次元 CA アルゴリズムおよび溶出予測手法が、現実の物理的挙動と類似しており、処方中の薬物や添加剤などの物質特性および製造パラメータが溶出性に与える影響を解明できることを明らかにした。本予測手法は、十分な検討用原薬や検討期間を確保しにくい医薬品の研究開発段階において、溶出性に影響を与え

る重要因子を迅速かつ的確に把握することを可能とし、現在の製剤開発プロセスを加速させる非常に有望なツールであると考えられた。今後、例えば、*in silico* による効率的で頑健性を有する処方設計およびプロセス設計や難溶性薬物の生物学的利用能の向上、品質保証などへの応用が期待される。

## 発表論文リスト

### 第1章

Modeling of disintegration and dissolution behavior of mefenamic acid formulation using numeric solution of noyes-whitney equation with cellular automata on microtomographic and algorithmically generated surfaces.

Yokoyama, R.; Kimura, G.; Schlepütz, C.M.; Huwylar, J.; Puchkov, M.

*Pharmaceutics* **2018**, *10*, 259

### 第2章

Impact of Insoluble Separation Layer Mechanical Properties on Disintegration and Dissolution Kinetics of Multilayer Tablets.

Yokoyama, R.; Kimura, G.; Huwylar, J.; Hosoya K.; Puchkov, M.

*Pharmaceutics* **2020**, *12*, 495

## 謝辞

本研究をまとめるにあたり、ひとかたならぬご指導、ご鞭撻を賜りました、富山大学大学院医学薬学研究部（薬学） 薬剤学研究室 教授 細谷 健一先生に深く感謝し、厚く御礼申し上げます。

本論文を査読して頂き、貴重なご意見を頂きました、富山大学大学院医学薬学研究部（薬学） 製剤設計学講座 教授 大貫 義則先生、並びに富山大学大学院医学薬学研究部（薬学） 生体界面化学研究室 教授 中野 実先生に厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、多大なる有益な御指導、御助言を賜りました、シオノギファーマ株式会社 木村 豪氏、スイス バーゼル大学 製剤学研究室 マキシム プチコブ先生、同大学 ヨルグ フービラ先生およびポール・シェラー研究所 クリスチャン シェルプツ先生に厚く御礼申し上げます。

本研究のきっかけとなったバーゼル大学留学時代に、多大なる御協力および有意義な議論を頂きましたバーゼル大学製剤学研究室の皆様にも、深く感謝致します。

また、本研究の遂行だけでなく、日々の製剤研究業務において、大変貴重なご意見や多くの刺激を下さった塩野義製薬株式会社 製剤研究所の諸氏に御礼申し上げます。

最後に、長年の本研究の実施にあたり献身的に支えてくれた妻、笑顔で励ましてくれた長女と長男に感謝します。

令和3年3月 横山 怜示

## 参考文献

1. Sedo K, Kararli T. Global report-2018 global drug delivery & formulation report: Part 1, a global review. *Drug Dev Deliv.* 2019.
2. Park S-H, Choi H-K. The effects of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acidic drugs. *Int J Pharm.* 2006;321(1-2):35-41. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.05.004
3. Razvi N, Siddiqui SA, Khan LG. The effect of surfactant on the dissolution rate of ibuprofen tablets. *Intl Chern Pharm Med J.* 2005;2(1):213-216.
4. Kitamori N, Makino T. Effect of drug content and drug particle size on the change in particle size during tablet compression. *J Pharm Pharmacol.* 1979;31(1):505-507. doi:10.1111/j.2042-7158.1979.tb13572.x
5. Westermarck S, Juppo AM, Kervinen L, Yliruusi J. Pore structure and surface area of mannitol powder, granules and tablets determined with mercury porosimetry and nitrogen adsorption. *Eur J Pharm Biopharm.* 1998. doi:10.1016/S0939-6411(97)00169-0
6. Chadha R, Gupta S, Shukla G. Crystal habit, characterization and pharmacological activity of various crystal forms of arteether. *Acta Pharm Sin B.* 2011;1(2):129-135. doi:10.1016/j.apsb.2011.06.010
7. Ohno I, Hasegawa S, Yada S, Kusai A, Moribe K, Yamamoto K. Importance of evaluating the consolidation of granules manufactured by high shear mixer. *Int J Pharm.* 2007;338(1-2):79-86. doi:10.1016/j.ijpharm.2007.01.030
8. Yekpe K, Abatzoglou N, Bataille B, et al. Predicting the dissolution behavior of pharmaceutical tablets with NIR chemical imaging. *Int J Pharm.* 2015;486(1-2):242-251. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.03.060
9. Ghayas S, Sheraz MA, Anjum F, Baig MT. Factors influencing the dissolution testing of drugs. *Pak J Heal Res.* 2013;1(1):1-11.
10. Yen JK. The dissolution rate principle in practical tablet formulation. *Can Pharm J.* 1964;97:493-499.
11. Desai PM, Liew CV, Heng PWS. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *J Pharm Sci.* 2016. doi:10.1016/j.xphs.2015.12.019
12. Steendam R, Frijlink HW, Lerk CF. Plasticisation of amylopectin by moisture. Consequences for compaction behaviour and tablet properties. *Eur J Pharm Sci.* 2001;14(3):245-254. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11576830>.
13. Desai D, Wang J, Wen H, Li X, Timmins P. Formulation design, challenges, and development considerations for fixed dose combination (FDC) of oral solid dosage forms. *Pharm Dev Technol.* 2013;18(6):1265-1276. doi:10.3109/10837450.2012.660699
14. Nirmal J, Saisivam S, Peddanna C, Muralidharan S, Godwinkumar S, Nagarajan M. Bilayer tablets of atorvastatin calcium and nicotinic acid: Formulation and evaluation. *Chem Pharm Bull.* 2008. doi:10.1248/cpb.56.1455
15. Shiyani B, Gattani S, Surana S. Formulation and Evaluation of Bi-layer Tablet of Metoclopramide Hydrochloride and Ibuprofen. 2008;9(3):818-827. doi:10.1208/s12249-008-9116-y
16. Qiu Y, Chen Y, Zhang G, Liu L, Porter W. *Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical*

- Theory and Practice. Libro.*; 2009. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53242-8.00009-6>
17. Efentakis M, Peponaki C. Formulation study and evaluation of matrix and three-layer tablet sustained drug delivery systems based on carbopols with isosorbite mononitrate. *AAPS PharmSciTech*. 2008. doi:10.1208/s12249-008-9084-2
  18. Phaechamud T. Variables influencing drug release from layered matrix system comprising hydroxypropyl methylcellulose. *AAPS PharmSciTech*. 2008. doi:10.1208/s12249-008-9085-1
  19. Abdul S, Poddar S. A flexible technology for modified release of drugs: multi layered tablets. *J Control Release*. 2004;97(3):393-405. doi:10.1016/j.jconrel.2004.03.034
  20. Kállai-Szabó N, Luhn O, Bernard J, Kállai-Szabó B, Zelkó R, Antal I. Comparative dissolution study of drug and inert isomalt based core material from layered pellets. *J Pharm Biomed Anal*. 2014. doi:10.1016/j.jpba.2014.06.005
  21. Wei HE, An LF, Qing DU, et al. Design and in Vitro / in Vivo Evaluation of Multi-layer Film Coated Pellets for Omeprazole. 2009;57(2):122-128.
  22. ICH Expert Working Group. *Pharmaceutical Development Q8*. Vol 8.; 2009.
  23. Siepmann J, Siepmann F. Mathematical modeling of drug dissolution. *Int J Pharm*. 2013;453(1):12-24. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.04.044
  24. Macheras P, Iliadis A. *Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics*. Vol 30. New York: Springer-Verlag; 2006. doi:10.1007/0-387-31910-7
  25. Wu C-Y, Ruddy OM, Bentham AC, Hancock BC, Best SM, Elliott JA. Modelling the mechanical behaviour of pharmaceutical powders during compaction. *Powder Technol*. 2005;152(1-3):107-117. doi:10.1016/j.powtec.2005.01.010
  26. Lamberti G, Galdi I, Barba AA. Controlled release from hydrogel-based solid matrices. A model accounting for water up-take, swelling and erosion. *Int J Pharm*. 2011;407(1-2):78-86. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.01.023
  27. Kimber JA, Kazarian SG, Štěpánek F. DEM simulation of drug release from structurally heterogeneous swelling tablets. *Powder Technol*. 2013;248:68-76. doi:10.1016/j.powtec.2012.12.039
  28. Kimber JA, Kazarian SG, Štěpánek F. Modelling of pharmaceutical tablet swelling and dissolution using discrete element method. *Chem Eng Sci*. 2012;69(1):394-403. doi:10.1016/j.ces.2011.10.066
  29. Kimber JA, Kazarian SG, Štěpánek F. Formulation design space analysis for drug release from swelling polymer tablets. *Powder Technol*. 2013;236:179-187. doi:10.1016/j.powtec.2012.02.027
  30. Kimber JA, Kazarian SG, Štěpánek F. Microstructure-based mathematical modelling and spectroscopic imaging of tablet dissolution. *Comput Chem Eng*. 2011;35(7):1328-1339. doi:10.1016/j.compchemeng.2010.07.008
  31. Thornton C, Ciomocos MT, Adams MJ. Numerical simulations of agglomerate impact breakage. *Powder Technol*. 1999;105(1-3):74-82. doi:10.1016/S0032-5910(99)00120-5
  32. Mishra BK, Thornton C. Impact breakage of particle agglomerates. *Int J Miner Process*. 2001;61(4):225-239. doi:10.1016/S0301-7516(00)00065-X
  33. Bagherzadeh-Khalkhali A, Mirghasemi AA, Mohammadi S. Micromechanics of breakage in sharp-

- edge particles using combined DEM and FEM. *Particuology*. 2008;6(5):347-361.  
doi:10.1016/j.partic.2008.07.002
34. Frenning G. An efficient finite/discrete element procedure for simulating compression of 3D particle assemblies. *Comput Methods Appl Mech Eng*. 2008;197(49-50):4266-4272.  
doi:10.1016/j.cma.2008.05.002
  35. Ketterhagen WR, AM Ende MT, Hancock BC. Process modeling in the pharmaceutical industry using the discrete element method. *J Pharm Sci*. 2009;98(2):442-470. doi:10.1002/jps.21466
  36. Kodam M, Curtis J, Hancock B, Wassgren C. Discrete element method modeling of bi-convex pharmaceutical tablets: Contact detection algorithms and validation. *Chem Eng Sci*. 2012;69(1):587-601. doi:10.1016/j.ces.2011.11.011
  37. Rybacki S, Himmelspach J, Uhrmacher AM. Experiments with Single Core, Multi-core, and GPU Based Computation of Cellular Automata. *2009 First Int Conf Adv Syst Simul*. 2009:62-67.  
doi:10.1109/SIMUL.2009.36
  38. Harvey A. *A New Kind of Science*. Vol 30.; 2002. doi:10.1176/appi.ajp.159.12.2131
  39. Kimura G, Puchkov M, Leuenberger H. An attempt to calculate in silico disintegration time of tablets containing mefenamic acid, a low water-soluble drug. *J Pharm Sci*. 2013;102(7):2166-2178.  
doi:10.1002/jps.23541
  40. Eberle VA, Schoelkopf J, Gane PAC, Alles R, Huwyler J, Puchkov M. Floating gastroretentive drug delivery systems: Comparison of experimental and simulated dissolution profiles and floatation behavior. *Eur J Pharm Sci*. 2014;58(1):34-43. doi:10.1016/j.ejps.2014.03.001
  41. Eberle VA, Häring A, Schoelkopf J, Gane PAC, Huwyler J, Puchkov M. In silico and in vitro methods to optimize the performance of experimental gastroretentive floating mini-tablets. 2015;9045(October).  
doi:10.3109/03639045.2015.1078350
  42. Huws CF, Finnis JC. On computable numbers with an application to the Alan Turing problem. *Artif Intell Law*. 2017;25(2):181-203. doi:10.1007/s10506-017-9200-2
  43. Kitchen R, Thrift N. *International Encyclopedia of Human Geography*.; 2009. doi:10.1016/c2016-1-03785-9
  44. Chen Y, Yu F, Cheng Z, Jin Q, Pei Z, Yi W. Academic Insights and Perspectives: Cellular Automata and Production Scheduling. *Math Probl Eng*. 2020;2020:1-15. doi:10.1155/2020/6327314
  45. Leydesdorff L. The operation of the social system in a model based on cellular automata. *Soc Sci Inf*. 1995;34(3):413-441. doi:10.1177/053901895034003003
  46. Gardner M. Mathematical Games. *Sci Am*. 1969;220(1):116-120. doi:10.1038/scientificamerican0169-116
  47. Young Y, Yang X-S. Cellular Automata, PDEs, and Pattern Formation. In: ; 2005.  
doi:10.1201/9781420035063.ch18
  48. Iserles A, Smith GD. Numerical Solution of Partial Differential Equations: Finite Difference Methods. *Math Gaz*. 1986. doi:10.2307/3616228
  49. Sinka IC, Burch SF, Tweed JH, Cunningham JC. Measurement of density variations in tablets using X-

- ray computed tomography. *Int J Pharm.* 2004;271(1-2):215-224. doi:10.1016/j.ijpharm.2003.11.022
50. Busignies V, Leclerc B, Porion P, Evesque P, Couarraze G, Tchoreloff P. Quantitative measurements of localized density variations in cylindrical tablets using X-ray microtomography. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006;64(1):38-50. doi:10.1016/j.ejpb.2006.02.007
  51. Pajander J, van Veen B, Korhonen O, Lappalainen R, Ketolainen J. Liquid boundary movements in cylindrical and convex hydrophobic matrix tablets: Effects on tablet cracking and drug release. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006. doi:10.1016/j.ejpb.2006.05.011
  52. Smrčka D, Dohnal J, Štěpánek F. Dissolution and disintegration kinetics of high-active pharmaceutical granules produced at laboratory and manufacturing scale. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016. doi:10.1016/j.ejpb.2016.04.005
  53. Hansen S. Translational friction coefficients for cylinders of arbitrary axial ratios estimated by Monte Carlo simulation. *J Chem Phys.* 2004;121(18):9111-9115. doi:10.1063/1.1803533
  54. Amirjalayer S, Tafipolsky M, Schmid R. Molecular Dynamics Simulation of Benzene Diffusion in MOF-5: Importance of Lattice Dynamics. *Angew Chemie Int Ed.* 2007;46(3):463-466. doi:10.1002/anie.200601746
  55. Shah-hosseini H. SLIC Superpixels Compared to State-of-the-Art Superpixel Methods. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.* 2002;24(10):1388-1393. doi:10.1109/TPAMI.2012.125
  56. Puchkov M, Tschirky D, Leuenberger H. 3-D cellular automata in computer-aided design of pharmaceutical formulations: Mathematical concept and F-CAD software. In: *Formulation Tools for Pharmaceutical Development.* Elsevier B.V.; 2013:155-201. doi:10.1533/9781908818508.155
  57. Food and Drug Administration (FDA) Centre for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate. 1997;4(August):15–22. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070246.pdf>.
  58. Nurhikmah W, Sumirtapura YC, Pamudji JS. Dissolution profile of mefenamic acid solid dosage forms in two compendial and biorelevant (FaSSIF) media. *Sci Pharm.* 2016. doi:10.3797/scipharm.ISP.2015.09
  59. Yassin S, Goodwin DJ, Anderson A, et al. The Disintegration Process in Microcrystalline Cellulose Based Tablets, Part 1: Influence of Temperature, Porosity and Superdisintegrants. *J Pharm Sci.* 2015;104(10):3440-3450. doi:10.1002/jps.24544
  60. Bi YX, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K. Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method. *Drug Dev Ind Pharm.* 1999. doi:10.1081/DDC-100102211
  61. Zhao N, Augsburger LL. The influence of swelling capacity of superdisintegrants in different pH media on the dissolution of hydrochlorothiazide from directly compressed tablets. *AAPS pharmscitech.* 2005;6(1):120–126. doi:10.1208/pt060119
  62. Zhao N, Augsburger LL. The influence of granulation on super disintegrant performance. *Pharm Dev Technol.* 2006;11(1):47-53. doi:10.1080/10837450500463828
  63. Gould PL, Tan S Bin. The effect of recompression on the dissolution of wet massed tablets containing “super” disintegrants. *Drug Dev Ind Pharm.* 1986. doi:10.3109/03639048609042618

64. García-Armenta E, Téllez-Medina DI, Alamilla-Beltrán L, Arana-Errasquín R, Hernández-Sánchez H, Gutiérrez-López GF. Multifractal breakage patterns of thick maltodextrin agglomerates. *Powder Technol.* 2014;266:440-446. doi:10.1016/j.powtec.2014.06.047
65. Yap SF, Adams MJ, Seville JPK, Zhang Z. Single and bulk compression of pharmaceutical excipients: Evaluation of mechanical properties. *Powder Technol.* 2008;185(1):1-10. doi:10.1016/j.powtec.2007.09.005
66. Duberg M, Nyström C. Studies on direct compression of tablets XVII. Porosity—pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. *Powder Technol.* 1986;46(1):67-75. doi:10.1016/0032-5910(86)80100-0
67. Van Nguyen H, Nguyen VH, Lee BJ. Dual release and molecular mechanism of bilayered aceclofenac tablet using polymer mixture. *Int J Pharm.* 2016;515(1-2):233-244. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.10.021
68. Fu Q, Su X, Hou Y, et al. Once-daily amoxicillin immediate- and extended-release bilayer tablets. *Powder Technol.* 2016;301:405-411. doi:10.1016/j.powtec.2016.06.030
69. Mikac U, Demsar A, Demsar F, Serša I. A study of tablet dissolution by magnetic resonance electric current density imaging. *J Magn Reson.* 2007. doi:10.1016/j.jmr.2006.12.002
70. Reynolds TD, Mitchell SA, Balwinski KM. Investigation of the effect of tablet surface area/volume on drug release from hydroxypropylmethylcellulose controlled-release matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002. doi:10.1081/DDC-120003007
71. Farin D, Avnir D. Use of fractal geometry to determine effects of surface morphology on drug dissolution. *J Pharm Sci.* 1992. doi:10.1002/jps.2600810111
72. Cooney DO. Effect of geometry on the dissolution of pharmaceutical tablets and other solids: Surface detachment kinetics controlling. *AIChE J.* 1972. doi:10.1002/aic.690180234
73. Rippie EG, Johnson JR. Regulation of dissolution rate by pellet geometry. *J Pharm Sci.* 1969. doi:10.1002/jps.2600580408
74. Kállai N, Luhn O, Dredán J, Kovács K, Lengyel M, Antal I. Evaluation of Drug Release From Coated Pellets Based on Isomalt , Sugar , and Microcrystalline Cellulose Inert Cores. 2010;11(1). doi:10.1208/s12249-010-9396-x