オンライン粒子測定装置を用いた流動層造粒機構の検討

林 健太郎^{1,2*}, 綿野 哲²

Investigation of Fluidized Bed Granulation Mechanism by Using an Online Particle Size Monitoring Device

Kentaro Hayashi^{1,2*} and Satoru Watano²

Received 30 October 2017; Accepted 16 January 2018

Fluidized bed granulation by spraying purified water as a binder liquid was carried out to prepare granule consisting mainly of insoluble inorganic compounds. The effect of changes in moisture content on granule growth was investigated experimentally by using an online particle imaging processor. It was found that granule growth mechanism in fluidized bed granulation can be explained by relationship between moisture content and plastic limit of the powder. Increase of mass median diameter after forming nuclear particle was observed when the moisture content exceeded the threshold of moisture content and its value was almost the same as the plastic limit. It was also indicated that the free water on the particle surface caused secondary granulation and pores in the particle caused breakage of the secondary granule in drying stage. The mass median diameter could be controlled by determining the water spraying endpoint.

Keywords: Process analytical technology, Quality by design, Process control, Fluidized bed granulation, Moisture content.

1. 緒 言

近年の医薬品製剤開発において、「品質は製品になってから検証するものではなく、設計によって製品に組み込まれるべきもの」という Quality by Design (QbD) の概念が浸透してきている[1]。規制当局は製薬会社に対し、QbD 実現のために、これまでの経験に基づく運用だけでなく、プロセス解析工学 (PAT) を活用した製剤工程の科学的な理解推進を期待している。アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) から PAT に関するガイダンスが出ている[2]。医薬品製造におけるリスク軽減を PAT 推進の動機としているようにも受け取ることができるが、その背景には、低い工程能力、それに由来する低生産性、供給不安、過大なマンパワーなど、陳腐化した製造技術と経験に頼り科学的でない GMP が根底にあると認識されているようである[3]。製薬会社としても、製剤工程の科学的理解を深めて、プロセス最適化、

ならびに、プロセスの変動状況を即座に把握して品質リスクを軽減することにより、安定生産・生産性向上につなげたいと考えている。最近では、PAT ツールの普及により、従来のオフライン分析だけでなく、オンラインモニタリング装置を活用した制御機構も充実してきた[4-5]。しかし、単に高精度の測定機器を用いて工程をモニタリングするだけでは、製剤工程の科学的な理解を深めることは不十分であり、PAT ツールを活用する手法の開発が求められている。

医薬品製剤の製造における造粒の目的は、顆粒剤と錠剤では異なり、前者が付着性、飛散性の防止、含量均一性の向上、服用性のしやすさなどを主な目的とするのに対し、後者は流動性の向上、圧縮性の向上を主な目的としている[6]。特に顆粒剤の場合、造粒物の粒子径は、直接、大きさや形状などの外観を決定するだけでなく、その後工程の充填・包装工程での製造性や服用性にも大きな影響を与えるため、その粒子径推移を理解し制御することはきわめて重要である。

流動層造粒法は、原料の混合、造粒、乾燥などの工程を同一の密閉容器内で行えるため、ほかの造粒法と比較して、工程数削減と交叉汚染防止の観点から優れている。流動層造粒では、結合剤を水に溶解した水溶液を結合液として用いることが一般的であるが、この場合、造粒物の組成を変えずに、加液量を任意に変更することはできない。一方、結合剤などほかの添加剤を含まない精製水を結合液として用いた場合、最終製品の組成を変える

1 塩野義製薬株式会社 生産本部 生産技術部 製剤部門
(〒 660-0813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島 2-1-3)
Formulation Development, Production Technology Department,
Manufacturing Division, SHIONOGI & CO., LTD.
(1-3 Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan)
2 大阪府立大学大学院 工学研究科
(〒 599-8531 大阪府堺市中区学園町 1-1)
Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University
(1-1 Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai, Osaka 599-8531, Japan)
* Corresponding Author kentaro.hayashi@shionogi.co.jp

ことなく、造粒の進行状況に合わせて加水量を任意に調整できるため、医薬品製造のレギュレーションの観点から好都合であるだけでなく、原料特性やプロセスの変動に対応できる柔軟なプロセスとなり得る。そのため、水を結合液として用いる系は、オンラインモニタリングによるプロセス制御との相性もよいといえる。つまり、流動層造粒工程における PAT を活用したリスク軽減の戦略として、粒子径推移に影響を与える要因を理解することが出発点となり、オンラインモニタリングは非常に有用である。

これまでも攪拌造粒におけるトルクや消費電力のモニタリング[7-10]、赤外分光分析装置を用いた流動層造粒における含水率モニタリングおよび制御[11]、画像解析装置やレーザー分光装置を用いた粒子径モニタリング[12-13]など、湿式造粒におけるモニタリングおよびその終点管理に関する研究は多数報告されている。しかしながら、湿式造粒においては、乾燥が必須であるため、造粒だけでなく乾燥までを一連の工程として粒子径推移を理解すべきであるが、乾燥工程における粒子径変化を無視していることがほとんどであり、流動層溶融造粒などの報告が数例あるだけで[13-15]、造粒から乾燥終点までを対象とした粒子径推移は十分に解明されているとはいえない。

そこで本研究では、水を結合液として用いる流動層造粒工程において、粒子径をオンラインモニタリングして加水終点を制御するとともに、造粒から乾燥までの含水率の時間変化が粒子径に与える影響を明らかにし、工程理解を推進することを目指して、生産スケールでの検討を実施した。

2. 実験方法

2.1 試料

本実験に用いた試料は、胃潰瘍などに処方される無機化合物を主成分とする制酸剤[16]を模して調合した。その組成を **Table 1** に示す。工程を理解しやすい系として、水にはほとんど溶けない無機化合物を主成分とし、かつ、剤形が顆粒剤である制酸剤をモデル製剤に選択した。この制酸剤に含まれる乾燥水酸化アルミニウムゲルと酸化マグネシウムに加えて、医薬品製剤において汎用されるヒドロキシプロピルセルロースを結合剤として粉末添加し、その他を賦形剤として試料を調製した。物理混合物としての試料の物性を **Table 2** に示す。レーザー回折式乾式粒度分布測定装置（HELOS & RODOS, Sympatec GmbH）を用いて測定レンジ R4 で粒度分布を測定し、質量中位径およびザウター平均粒子径を求めた。粒子密度は乾式自動密度計（AccuPyc II 1340, Shimadzu Corp.）を用いて測定した。かさ密度は、試料を JIS 標準篩 10 号を通して 100 mL の円筒型容器内に溢れるまで流下させた後、注意深くすり落として測定した試料質量から求めた。なお、試料は Geldart の分類[17]によると Group C に該当した。

固・液・気の充填状態をトルクの推移として測定でき

Table 1 Formulation of powder samples

	Content [mass%]	Function
Dried Aluminum hydroxide gel	41	Active ingredient
Magnesium oxide	21	Active ingredient
Hydroxypropylcellulose	10	Binder
Others	28	Filler

Table 2 Properties of powder samples as physical mixture

Mass median diameter [μm]	11
Sauter mean diameter [μm]	3.5
Particle density [g/cm^3]	2.3
Bulk density [g/cm^3]	0.50

Fig. 1 Granulation torque of powder samples

るミキサートルクレオメータ（MTR-2, Caleva Process Solutions Ltd.）を用いて、最大のトルク値を示すときの湿量基準の含水率を可塑限界値として求めた[18-19]。試料 40 g に対し、0.8 g または 1.6 g の精製水を順次添加し、multiple addition mode で各時点におけるトルクを測定した。その結果を **Fig. 1** に示す。本実験に用いた試料は、含水率 28% の時点でトルクは最大値を示した。すなわち、含水率 28% において、粒子群内の空間に占める液体の体積比で定義される飽和度が 1 となり、これ以上の含水率では、一般に固体粒が液体中に懸濁するか、またはその充填物から湧出する[20]。

2.2 小スケールでの実験方法

生産スケールでの実験に先立ち、流動層造粒機（FS-230, Dalton Corp.）による小スケールでの予備検討を実施した。この流動層造粒機の缶体下部空気分散板部の内径は 0.23 m である。この流動層造粒機に試料 4 kg を入れ、精製水を粉体層の上方より噴霧した。その造粒条件を **Table 3** に示す。使用した粉体は粒子径が細かいためバグフィルタに付着しやすいので、造粒初期にすみやかに含水率を増大させることにより、付着抑制を図った。さらに、含水率の増大に伴って吸気風速を徐々に増大させ（初期風速 0.4 m/sec, 最大風速 1.8 m/sec）、流動層高が低下しないよう適宜調整した。造粒工程中の顆粒の含水率は適時、赤外線水分計（FD-720, Kett Electric Laboratory, 80°C）で測定した。画像解析装置（Image Eye, Dalton Corp.）を用いて、流動層造粒工程中の粒子径をオンライン測定し、各時点における質量中位径を算出した[21]。

Table 3 Operating conditions at lab-scale

Step	Inlet air temperature [K]	Inlet air velocity [m/sec]	Water feed rate per powder mass [(kg/min)/kg]	Step transfer condition
Blend	298	0.4	NA	For 1 min
Spray-1	298	0.4 to 1.2	0.02	For 18 min
Spray-2	298	1.2 to 1.8	0.01	For 21 min
Drying	298 to 353	1.8 to 1.4	NA	For 30 min
Spraying condition				
The number of spray nozzles [-]				1
Nozzle insert (i.d.) [mm]				1.0
Spray air pressure [Pa]				4×10^5
Water feed rate per nozzle [kg/min]				0.02–0.08

Fig. 2 Schematic diagram of the experimental apparatus employed

1, water; 2, pump; 3, spray gun; 4, heater; 5, distributor plate; 6, bag filter; 7, compressed air; 8, blower; 9, particle image probe; 10, stroboscope; 11, light source; 12, CCD camera; 13, purge air unit; 14, A/D converter; 15, frame memory; 16, image processor; 17, D/A converter; 18, microprocessor; 19, image processing unit; 20, CRT; 21, host computer

2.3 生産スケールでの実験装置および実験方法

生産スケールの実験として、本研究で用いた流動層造粒機 (NFLO-300, Freund Corp.) の概略図を Fig. 2 に示す。この流動層造粒機の缶体下部空気分散板部の内径は 1.15 m である。この流動層造粒機に試料 195 kg を入れ、精製水を粉体層の上方より噴霧した。小スケールでの予備検討を参考に決めた生産スケールでの造粒条件を Table 4 に示す。小スケールから生産スケールへのスケールアップにあたり、吸気風速 (初期風速 0.6 m/sec, 最大風速 1.8 m/sec) および粉体質量に対する加水速度がほぼ一定となるように条件を設定した。含水率の時間変化が粒子径に与える影響を調べるために、流動層造粒機の缶体温度などを変えることにより、Fig. 3 に示す加水速度条件 (i; 標準条件, ii; 緩徐条件, iii; 急速条件) にて造粒を実施した。小スケール実験同様、造粒工程中の顆粒の含水率は適時、赤外線水分計 (FD-720, Kett Electric Laboratory, 80°C) で測定し、流動層造粒工程中の粒子径は画像解析装置 (Image Eye, Dalton Corp.) を用いてオンライン測定した。CCD カメラへの粉付着による測定精度

低下を避けるために、造粒開始約 25 分後から、流動層造粒機に画像解析装置のプロブを取り付け、粒子径を測定し、各時点における質量中位径を算出した。また、指数移動平均で平滑化した質量中位径 MMDS により、加水終点の制御を行った。時点 t における $MMDS_t$ を Eq. (1) に示す。

$$MMDS_t = \alpha \times MMD_t + (1 - \alpha) \times MMDS_{t-1} \quad (1)$$

なお本実験においては、指数移動平均の重みの半減期が約 1 分となるよう、測定時間間隔を 10 秒、平滑化係数 $\alpha = 0.1$ として MMDS を算出した。

2.4 造粒物の物性評価方法

得られた造粒物の物性として、かさ密度および粒度分布を評価した。かさ密度は、試料を JIS 標準篩 10 号を通して 100 mL の円筒型容器内に溢れるまで流下させた後、注意深くすり落として測定した試料質量から求めた。粒度分布は、ロータップ型篩振盪機 (RS-2, TANAKA TEC Corp.) を用いた篩分け法により、各篩を通過した試料質量を測定して求めた。

Table 4 Operating conditions at commercial scale

Step	Inlet air temperature [K]	Inlet air velocity [m/sec]	Water feed rate per powder mass [(kg/min)/kg]	Step transfer condition
Blend	298	0.6	NA	For 1 min
Spray-1	298	0.6 to 0.9	0.02	For 25 min
Spray-2	298	0.9 to 1.6	0.01	When MMDS reached at 610 μm or more
Drying	298 to 368	1.8 to 1.3	NA	When outlet air temperature reached at or below 321 K
Note: Fluidized bed granulator was used after warmed to i) 319 K, ii) 337 K, iii) 314 K				
Spraying condition				
The number of spray nozzles [-]				9
Nozzle insert (i.d.) [mm]				2.2
Spray air pressure [Pa]				5×10^5
Water feed rate per nozzle [kg/min]				0.1–0.4

3. 実験結果および考察

3.1 小スケールでの予備検討結果

小スケールでの予備検討における粒子径と含水率の時間変化を **Fig. 4** に示す。本実験に用いた試料の物理混合物は、質量中位径が 11 μm であり (Table 2)、造粒開始初期において粒子径画像装置による測定値との間に大きな差がみられた。さらに、加水を継続することで、粒子径画像装置による粒子径は減少するという結果が得られた。これは、本実験に用いた粒子径画像装置では特に 50 μm 以下の粒子を測定範囲として設定しているため、微粉が多数存在する造粒初期では、微粉の集合体を大きな粒と認識したこと起因すると考えられる。加水を継続して、ある程度造粒が進行し粒が形成された後は、画像解析装置および篩分け法により造粒進行とともに増大する粒子径を確認することができた。

3.2 含水率の時間変化が粒子径に与える影響

生産スケールにて異なる加水速度で造粒操作を行った際の総加水量を **Table 5** に示す。加水速度が急速なほど、総加水量、すなわち、所定の質量中位径に到達するために要する加水量は少なかった。**Fig. 5**～**Fig. 7** に各造粒条件における質量中位径と含水率の時間変化をそれぞれ示す。加水停止時点を図中に矢印で示した。造粒工程中の含水率を変化させた各条件において、質量中位径の変化と造粒工程中の含水率との間に以下の特徴的な共通点が認められた。まず、粒子径測定を開始して以降、試料の可塑限界値相当の含水率約 28% を閾値として、これを超えるまで質量中位径の変化がほとんどない、または緩やかであった (段階 I)。そして、含水率が閾値を上回った時点で質量中位径は顕著に増大した (段階 II)。この質量中位径の増加は加水を停止しても継続した。さらに、乾燥が進行し、含水率が閾値を下回ったとき、質量中位径が最大値に達した。その後、質量中位径の減少が進んだ (段階 III)。このように、可塑限界値相当の閾値と加水速度に基づき、造粒工程を (I) ～ (III) の三段階に分類することができた。

3.3 顆粒物性評価

各造粒条件で得られた造粒物の粒度分布およびかさ密

Fig. 3 Changes in moisture content in granulation process

Fig. 4 Change in (A) mass median diameter and (B) moisture content in preliminary study at lab-scale

度を **Fig. 8** および **Table 6** に示す。Table 5 に示した総加水量および造粒工程中の含水率最大値によらず、加水速度を変化させたいずれの条件においても、粒子径をオンラインモニタリングして加水終点を制御することにより、同等の物性を有する顆粒が得られた。

Table 5 Experimental results about total amount of feed water and maximum of moisture content in each granulation process

	i) Standard	ii) Slow	iii) Fast
Total amount of feed water [kg]	97.4	107.5	94.0
Maximum of moisture content in granulation process [%]	30.2	30.3	31.0

Fig. 5 Change in (A) mass median diameter and (B) moisture content in Standard condition at commercial scale (the threshold of moisture content is 27.3%)

Fig. 6 Change in (A) mass median diameter and (B) moisture content in Slow condition at commercial scale (the threshold of moisture content is 27.7%)

Fig. 7 Change in (A) mass median diameter and (B) moisture content in Fast condition at commercial scale (the threshold of moisture content is 27.9%)

Fig. 8 Cumulative particle size distribution of granules

Table 6 Physical properties of granules

	i) Standard	ii) Slow	iii) Fast
Mass median diameter [μm]	498	518	504
Bulk density [g/cm^3]	0.68	0.68	0.68

3.4 流動層造粒機構の考察

今回実験した各条件において、総加水量はあまり重要でなく、かつ、加水終点と造粒成長の停止は必ずしも一致しなかった。この時間差は、プロセスの遅延ではなく、含水率が可塑限界値を下回る時間に一致しており、含水率と可塑限界値の大小関係が粒子径推移に大きく影響を与えていることが明らかとなった。質量中位径の増加が始まるときの含水率と、質量中位径が最大値を示すときの含水率が一致することは大変興味深い。前節の小スケール予備検討においても、造粒工程中の含水率を十分な頻度で評価することはできなかったものの、同様の傾向が確認された。

これまで攪拌造粒工程での粒子成長機構に関して Wauters らは、試料の飽和度に注目して、核形成段階、誘導段階、粒子成長段階の三段階に分類し、粒子成長過程を解析している[22]。今回得られた結果は、Wauters らが攪拌造粒工程での粒子成長に関して提案している粒子成長機構を、流動層造粒工程においても適用できることを示唆する結果となった。Wauters らの試料が、本実験と同様に、70%以上無機塩を含む試料であった点も、類似した結果をもたらした一因であると考えられる。流動層造粒は攪拌造粒と異なり、乾燥まで一つのプロセスで遂行することができる特徴をふまえ、Wauters らの粒子成長機構を前節で分類した各段階は、(I) 核形成および誘導段階、(II) 粒子成長段階、(III) 解砕段階と名付けて以下のとおり説明することができる。

(I) 核形成および誘導段階：はじめに、あらかじめ試料粉体に混合しておいた結合剤が水に濡れて結合性を発現することにより、顆粒の核となる粒子が形成される。今回の試料については、この段階で質量中位径は約 $440\text{ }\mu\text{m}$ まで到達すると考えられ、これは実験条件によって変化しなかった。

つづいて閾値を上回るまでの間、噴霧にともない粉体は吸水を継続し、含水率が増加する。この期間、ほとんど粒子径推移はみられない。これは、流動層造粒では攪拌造粒などと比較して圧密がかかりにくいいため、粉体の体積変化が無視できる範囲であると推察される。

(II) 粒子成長段階：加水により含水率が増加し、可塑限界値を上回った場合、系全体の粉体表面に自由水が存在する。この自由水を結合剤として利用して、核形成および誘導段階において形成された粒子同士の凝集成長が進行すると考えられる。全体の含水率が閾値を上回らない時間帯であっても、局所的には、粉体表面に自由水が存在する状況が考えられるが、粉体表面の水が十分量ではなく、粒子成長よりも繰り返し衝突を通じて、粉体全体への水の再分配が起こっている可能性が考えられる。

粒子成長段階における、各時点の質量中位径 MMD_t と粒子成長段階の開始時点の質量中位径 MMD_1 の比 MMD_t/MMD_1 を、含水率と閾値の差 ($W_t - W_{thr}$) の時間積分に対して片対数プロットした図を Fig. 9 に示す。粒子成長段階の初期質量中位径 MMD_1 は $440\text{ }\mu\text{m}$ とした。含水率と閾値の差は、粉体表面に存在する自由水を模式的に表している。当該段階において、質量中位径は含水率と閾値の差の時間積分の増大に伴い、指数関数的に増大する傾向を認めた。さらに、加水速度によらず、同一曲線上のプロットが得られたことから、この含水率と閾値の差の時間積分は、凝集現象の支配的要因の一つであると考えられる。すなわち、粉体表面に存在する自由水により、急激な凝集が進行していることが示唆される。なお、核形成および誘導段階の限られた時間においては粉末添加した結合剤の全量が溶解せず、粒子成長段階においてもその溶解が進行しうるため、前段階にて未作用の結合剤に起因する凝集成長の可能性も考慮されるべきであるが、Fig. 9 の関係から、粒子成長段階における凝集

Fig. 9 Relation between MMD_t/MMD_1 and time integral of difference between moisture content at each time point and the threshold of moisture content

Fig. 10 Relation between MMD_t/MMD_2 and time integral of difference between the threshold of moisture content and moisture content at each time point

成長は粉体表面に存在する自由水に起因する可能性が高いと考えた。また、今回実験した各条件において、造粒工程中の最大質量中位径がほぼ同じ値であったのは、この含水率と閾値の差の時間積分がいずれの条件においてもほぼ同じ値であったことが影響している可能性が高いと考えられる。

(III) 解砕段階：加水を停止しても今回のような粒子表面に存在する水の結合力に起因する凝集現象は、すぐには停止しない。乾燥が進行し、再び閾値を下回った時点で、凝集は停止する。さらに、乾燥が進行すると造粒物内部が多孔質になるため、壊れやすい顆粒になる。しかし、流動層造粒においては、粉碎機のように大きな外力を与えて積極的に粉碎しているわけではないので、一次粒子以下、すなわち、粒子成長段階の開始時点の質量中位径 MMD_1 以下にはならないと考えられる。

解砕段階における、各時点の質量中位径 MMD_t と解砕段階の開始時点の質量中位径 MMD_2 の比 MMD_t/MMD_2 を、閾値と含水率の差 ($W_{thr} - W_t$) の時間積分に対して片対数プロットした図を Fig. 10 に示す。解砕段階の初期質量中位径 MMD_2 は各条件における造粒工程中の最大質量中位径とした。閾値と含水率の差は、乾燥により粒子内部に生じた空隙を模式的に表している。当該段階において、質量中位径は閾値と含水率の差の時間積分の増大に伴い、指数関数的に減少する傾向を認めた。さらに、

加水速度によらず、同一曲線上のプロットが得られたことから、この閾値と含水率の差の時間積分は、解砕現象の支配的要因の一つであると考えられる。すなわち、粒子内部に生じた空隙を起点として解砕が進行していることが示唆される。ある程度乾燥が進むと、質量中位径の減少は鈍化し、ほぼ平衡状態に達した。今回実験した各条件において、得られた造粒物の質量中位径がほぼ同じ値であったのは、平衡に達した状態まで乾燥したことによると考えられる。

なお、実験条件により閾値がわずかに変動する理由としては、含水率の測定精度がそれほど高くないこと、含水率は実測値の直線内挿により求めていること、測定機器間の同期ずれ、原料差などが挙げられる。

今回実験に用いた系は、結合剤などほかの添加剤を含まない精製水を結合液としており、最終製品の組成に影響を与えずに総加水量を任意に調整できるため、医薬品製剤製造のレギュレーション上、柔軟性が高く好都合である。今回のように、PATを活用して粒子径をオンラインモニタリングしながら、加水量を制御することにより、粒度を一定範囲に管理し品質を確保することに貢献することが示された。さらに、可塑限界値と造粒機構の関係を解明でき、これまで以上に詳細な工程理解を実現することができた。現時点ではまだ半経験則的ではあるが、今後、上述の三分類に基づいて新規数理モデルの開発や安定生産のための工程管理手法などを通じて、さら

なる工程理解の推進が期待される。

4. 結 言

流動層造粒工程中における含水率の時間変化が粒子径に与える影響を調べるために、PATとして粒子径推移をオンラインモニタリングすることにより以下の示す知見を得た。

- (1) 造粒が急激に成長する開始点は、含水率が可塑限界値を上回った時点と一致することが判明した。
- (2) 造粒成長の終点は加水停止と一致せず、含水率が可塑限界値を下回った時点で停止することが明らかとなった。
- (3) 結合液として水を用いて流動層造粒する場合、粉体表面に存在する自由水により凝集が急激に進行し、乾燥により生じた粉体内部の空隙を起点として解砕が進行することが示唆された。
- (4) オンラインモニタリングした粒子径に基づいて、加水終点を制御することで、造粒物の粒子径を一定範囲に管理可能であることが示唆される。

[謝辞] ミキサートルクレオメータ測定にご協力いただきました(有)ファーマポリテック・植村俊信氏に深謝いたします。生産スケールでの実験データを提供いただきました塩野義製薬株式会社・田中良介氏、高橋摩帆氏、鈴木拓麻氏に深謝いたします。

Nomenclature

MMD : mass median diameter	[μm]	Subscript
MMDS: mass median diameter smoothed	[μm]	t : time point of measurement by image processing system
W : moisture content	[%]	thr : threshold
α : weight parameter in Eq. (1)	[-]	1 : initial time point in coalescence growth stage
		2 : initial time point in breakage stage

References

- [1] ICH Expert Working Group, ICH Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8, Revision 2, 2009.
- [2] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Guidance for Industry, PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, 2004.
- [3] T. Mizuta, Seizo Risk to PAT Guidance oyobi PAT no Syuho, PDA J. GMP Val. Japan 7 (2005) 25–37.
- [4] M. Fujiwara, W. Momose, K. Kuroda, T. Inatani, K. Yamashita, K. Sako, Proportional control of moisture content of granules by adjusting inlet air temperature in fluidized bed granulation using near-infrared spectroscopy, Adv. Powder Technol. 25 (2014) 704–709.
- [5] H. Nakagawa, Y. Kikkawa, K. Matsuura, S. Tanabe, T. Watanabe, Implementation of enhanced QbD to drug product development, J. Japan Soc. Pharm. Mach. Eng. 24 (2015) 469–475.
- [6] O. Atsuo, K. Terashita, K. Miyamoto, Iyakuin Seizo niokeru Kakuhan Zoryu, J. Soc. Powder Technol., Japan 24 (1987) 535–541.
- [7] H. Leuenberger, Granulation, New techniques, Pharm. Acta Helv. 57 (1982) 72–82.
- [8] P. Holm, T. Schaefer, H. G. Kristensen, Granulation in high-speed mixers Part V. Power consumption and temperature changes during granulation, Powder Technol. 43 (1985) 213–223.
- [9] P. Holm, T. Schaefer, H. G. Kristensen, Granulation in high-speed mixers Part VI. Effects of process conditions on power consumption and granule growth, Powder Technol. 43 (1985) 225–233.
- [10] S. Schildcrout, Rheology of pharmaceutical granulations, J. Pharm. Pharmacol. 36 (1984) 502–505.
- [11] S. Watano, T. Morikawa, K. Miyamoto, Kinetics of granule growth in fluidized bed granulation with moisture control, Chem. Pharm. Bull. 43 (1995) 1764–1771.
- [12] S. Watano, Direct control of wet granulation processes by image processing system, Powder Technol. 117 (2001) 163–172.
- [13] A. Burggraef, T. Van Den Kerhof, M. Hellings, J. P.

- Remon, C. Vervaet, T. De Beer, Evaluation of in-line spatial filter velocimetry as PAT monitoring tool for particle growth during fluid bed granulation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 76 (2010) 138–146.
- [14] C. Biggs, R. Boerefijn, M. Buscan, A. Salman, M. Holunslow, Fluidised bed granulation: modelling the growth and breakage kinetics using population balances., *Proc. World Cong. Particle Technol.*, Sydney (2002) pp. 629–636.
- [15] H. Tan, A. Salman, M. Holunslow, Kinetics of fluidised bed melt granulation V: Simultaneous modelling of aggregation and breakage, *Chem. Eng. Sci.* 60 (2005) 3847–3866.
- [16] T. Tanino, Control of critical quality and performance attributes of powder in manufacturing processes of oral dosage forms and PAT application, *J. Soc. Powder Technol., Japan* 42 (2005) 638–647.
- [17] D. Geldart, Types of gas fluidization, *Powder Technol.* 7 (1973) 285–292.
- [18] T. Uemura, S. Uramatsu, M. Morizane, H. Ichikawa, Y. Fukumori, Usefulness of mixer torque rheometer for pharmaceutical design, *Pharm Tech Japan* 28 (2012) 605–611.
- [19] R. C. Rowe, G. R. Sadeghnejad, The rheology of micro-crystalline cellulose powder/water mixes — measurement using a mixer torque rheometer, *Int. J. Pharm.* 38 (1987) 227–229.
- [20] *Nihon Funtai Kogyo Gijutsu Kyokai, Zoryu Handbook*, Ohm (1991) p. 88.
- [21] S. Watano, K. Miyanami, Image processing for on-line monitoring of granule size distribution and shape in fluidized bed granulation, *Powder Technol.* 83 (1995) 55–60.
- [22] P. A. Wauters, B. Scarlett, L. X. Liu, J. D. Litster, G. M. Meesters, A population balance model for high shear granulation, *Chem. Eng. Commun.* 190 (2003) 1309–1334.