流動層造粒装置による主薬をベースとした コーティング用核粒子の調製

Preparation of Core Particles with High Drug Content from Slurry Materials using a Direct Granulation Method with a Fluidized Bed Granulator

辻 本 広 行^a, 長 田 和 憲^a, 横 山 豊 和^a, 鎌 田 貴 行^b
寺 下 敬 次 郎^b, 宮 南 啓^b

Hiroyuki TSUJIMOTO, Kazunori NAGATA, Toyokazu YOKOYAMA, Takayuki KAMATA

Keijirou TERASHITA, Kei MIYANAMI

The authors propose a new granulation technique employing a spray fluidized bed granulator that produces core particles with high drug content suitable for the film coating directly from slurry materials of poorly water-soluble drugs. Ethenzamide (ETZ) particles dispersed in a binder (hydroxypropyl-cellulose) solution were used as the model slurry material. In order to elucidate the granulation mechanisms of slurry materials in the granulator, the physical properties such as particle size distribution, compressive strength, circularity, specific surface area and bulk density of the granules produced under various binder concentrations and different fluidizing air velocities were measured. Coating of the granules produced from the slurry material was successively performed by using ethylcellulose-based Aquacoat in the granulator and the dissolution test was carried out to evaluate the granules as core particles. Experimental results showed that the granule growth mechanism was characterized by the following three processes: 1) generation of fine particles by spray drying, 2) agglomeration of fine particles, and 3) layering of fine particles onto the surface of individual agglomerates. It was found that spherical granule products with a high bulk density were obtained by the layering granulation and can be applied to core particles. The dissolution of ETZ from the coated core particles was well controlled by changing the amount of coating agent. The granulation technique to produce core particles with a high drug content of ETZ from its slurry was established using the direct granulation method with fluidized bed granulator.

Key Words : Fluidized Bed Granulator, Granulation, Layering, Coating, Core Particle

1. 緒 言

医薬品の固形製剤化において、賦形剤を用いずに主薬と結合剤のみを用いて造粒を行い、高含量の主薬からなる剤形を小型化できれば、剤形の大型化や多数個

といった服用上の問題が低減される。この目的で、ここ数年、転動流動層造粒装置や流動層造粒装置を用いて高濃度の主薬を含有したコーティング用核粒子（顆粒）の調製^{1~4)}が検討されるようになった。一般に、核粒子に対するコーティング操作では、コーティング剤の使用量が最小で済み、核粒子の崩壊や凝集の生成が最小限に抑制されることが望まれる。したがって、コーティング用核粒子として用いる顆粒は、コーティング操作時に崩壊しない程度の顆粒強度を持ち、粒度分布がシャープであって、顆粒表面の平滑度の高い、球形状で重質なものに適していると言える。

著者等は、流動層造粒装置内へ液体原料を直接噴霧供給して顆粒を調製する新しい造粒法を提案⁵⁾した。そして、本造粒法によって水溶液原料から球形状で、かさ密度の高い顆粒が得られることを報告⁵⁾した。こ

1999年10月13日受付

粉体工学会第16回製剤と粒子設計シンポジウム（1999年10月、浜松）にて発表および粉体工学会秋期研究発表会（1999年11月、東京）にて発表

a ホソカワミクロン(株)粉体工学研究所

(〒573-1132 大阪府枚方市招提田近1-9) TEL 0722-55-2231

Hosokawa Micron Corporation

(1-9, Shoudai, Tajika, Hirakata-shi, Osaka 573-1132)

b 大阪府立大学工学部化学工学科

(〒599-8531 大阪府堺市学園町1-1) TEL 0722-54-9305

Department of Chemical Engineering, University of Osaka Prefecture

(1-1, Gakuen-cho, Sakai-shi Osaka 599-8511)

のような球形状重質顆粒の製法に適した本造粒法は、コーティング用核粒子の新しい製法として固形製剤プロセスへの応用が期待できる。

そこで本報では、この新しい造粒法を用いて、高含量の主薬から構成されるコーティング用核粒子の調製を検討する。モデル粒子は転動流動層造粒法によって検討³⁾が行われている難溶性薬物を選定し、これを懸濁液に調製して使用する。

本造粒法によって得られた顆粒は、顆粒強度、球形状度、嵩密度、比表面積測定ならびに走査型電子顕微鏡観察を行って、造粒条件の違いが顆粒の形成機構ならびに顆粒の性状に及ぼす影響について調べた。また、顆粒にコーティングを行い、溶出試験により核粒子としての特性評価を行った。その結果、本造粒法によって、コーティングに適した顆粒を調製できることが明らかとなったので、以下に報告する。

2. 実験装置および方法

2.1 試 料

主薬は、水に対して難溶性で濡れにくい特性を持つエテンザミド（エテンザミドA，吉富ファインケミカル(株)）を採用した。Fig. 2 (a) に電子顕微鏡（SIGMA-I，トプコン製）観察結果の一例を示す。この粒子の真密度は 1240kg/m^3 であり、レーザー回折散乱法（マイクロトラック HRA，Honeywell 製）によって測

Table 1 Coating conditions and composition of coating agent

Operating condition for coating		
Flow rate of inlet air	(m^3/s)	1.38×10^{-1}
Inlet air temperature	(K)	348.2
Exhaust air temperature	(K)	311.2~313.2
Feed rate of coating agent	(kg/s)	1.67×10^{-3}
Flow rate of spray air	(m^3/s)	2.00×10^{-3}
Composition of coating agent		
Ethyl cellulose	(%)	9.5
Cetanol	(%)	1.0
Sodium lauryl sulfate	(%)	0.4
Triethyl citrate	(%)	2.7
Hydroxypropylmethylcellulose	(%)	1.4
Water	(%)	85.0

定した体積基準の平均径は $7.0\mu\text{m}$ であった。また、流動特性評価装置（パウダテスタ PT-R，ホソカワミクロン製）で測定したかさ密度と安息角は、それぞれ 470kg/m^3 と 53.8deg. であった。結合剤には、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L，日本曹達製）の粉末を用いた。液体原料の調製は、まず、結合剤粉末を水溶液に調製後、この水溶液中に主薬粒子を小型プロペラ攪拌機を用いて懸濁させた。核粒子の性状に及ぼす結合剤濃度の影響を調べる目的として、結合剤の主薬粒子に対する添加割合（重量基準） C_b は4～

Fig. 2 Granule growth mechanism in this granulation

Table 2 Granulation conditions to produce granules from ethenzamide slurry

Operating conditions for granulation		R-1	R-2	R-3	R-4	R-5	R-6
Flow rate of inlet air	(m ³ /s)	1.40×10^{-1}	1.40×10^{-1}	1.40×10^{-1}	1.72×10^{-1}	1.72×10^{-1}	1.72×10^{-1}
Inlet air temperature	(K)	353.2	353.2	353.2	353.2	353.2	353.2
Feed weight of slurry	(kg)	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3
Solid concentration in slurry	(%)	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
Ethenzamide concentration in solid	(%)	96.0	94.0	92.0	96.0	94.0	92.0
HPC concentration in solid	(%)	4.0	6.0	8.0	4.0	6.0	8.0

Fig. 1 Schematic diagram of the experimental apparatus

8 % の範囲で調製した。懸濁液中における結合剤と主薬粒子からなる固形分の重量割合は 30 % の一定条件とした。この懸濁液から調製した顆粒のコーティングには、エチルセルロースを基剤とした水系フィルムコーティング剤（アクアコート、旭化成工業製）に可塑剤（クエン酸トリエチル、東京化成工業製）と細孔形成剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース HPMC、信越化学製）を、**Table 1** に示す条件で配合したものを使用した。

2.2 実験装置、造粒およびコーティング操作

Fig. 1 に流動層造粒装置（アグロスタ AGM-35 SD、ホソカワミクロン製）を示す。流動層本体は、造粒部（内径 $\phi 0.350\text{m} \times \text{H} 0.340\text{m}$ の円筒形）、フリーボード部（内径 $\phi 0.850\text{m} \times \text{H} 0.890\text{m} \times \phi 0.350\text{m}$ の円錐形）、ならびにバグフィルタ部（内径 $\phi 0.850\text{m} \times \text{H} 0.950\text{m}$ の円筒形）の各チャンバ（材質：SUS304 製）から構成される。

Table 2 には造粒操作条件を示す。流動化空気は、

除湿器により温度と湿度を調整後、電気ヒーターで昇温し、一定の流量で流動層内に供給した。排気温度はバグフィルタ部に設置した測温抵抗体で測定し、これが定常状態に到達後、33.3kg の原料懸濁液はギヤードポンプを介して空気分散板に取付けた 2 流体式のスプレーノズルより $2.0 \times 10^{-3} \text{kg/s}$ の一定流量で噴霧した。

本実験では、流動化空気量が造粒機構に及ぼす影響を明らかにするために、他の装置条件一定のもとで 2 条件の流動化空気量を設定した。

つぎに、造粒操作によって調製した顆粒のコーティングを行う場合、原料懸濁液の供給後、スプレーノズルからコーティング液を一定速度で噴霧供給した。この操作によって調製されたコーティング顆粒は、キュアリングのために、棚式乾燥機で 313.2K、1800 秒の予備乾燥と、353.2K、1800 秒の仕上げ乾燥を行った。その他の実験方法については、実験結果の部分において記述する。

3. 結果および考察

3.1 本造粒法による流動層の造粒過程

Fig. 2 は、原料懸濁液の供給開始から顆粒の形成に至る造粒過程を観察し、それを模式的に表したものである。同図には、一例として R-2 の条件において、それぞれの過程で採取した顆粒の電顕写真結果を示し、それらの粒度分布を **Fig. 3** に示す。これらの顆粒の粒度分布は、JIS 標準篩を用いた手篩い法により質量基準で篩累積通過率を算出して求めたが、目開き $32\mu\text{m}$ 以下の篩分けでは、付着が認められたので、粒度測定器エアージェットシーブ（200L-S、ホソカワミクロン製）を用いた。

先述のように、はじめ何もない流動層内へ懸濁液を直接噴霧供給すると、前報⁵⁾で水溶液原料を用いて報告したように、(I) 層内では新粒子の生成期 (**Fig. 2** (1)、写真 (a) ~ (b))、(II) 粒子間の凝集による成長期 (**Fig. 2** (2)、写真 (b) ~ (d)) を経て、(III) 粒子へのレイヤーリングによる成長期 (**Fig. 2** (3)、写

Fig. 3 Diachronic change in granule size distributions in R-2

真 (d)～(e)) とみなせるような造粒プロセスとなつて、顆粒が形成されることを確認した。すなわち、Fig. 3で示されているように、本造粒プロセスの前半では、微粒子の生成とともに、微粒子同士の凝集によって顆粒の形成が促進されて粒度分布は大きく推移する。そして造粒の後半部分では、層内の微粒子が、より大きく成長した顆粒表面へ付着するようになるとともに、スプレーノズルより供給された液体原料が顆粒表面へ直接付着して微粒子の析出が生じるレイヤーリング造粒が支配的となる。そのため、微粒子の生成率の減少が認められるようになって、顆粒の粒度分布の傾きは、ほぼ一定で推移するようになる。

3. 2 顆粒の諸特性

Table 3には本実験で調製した顆粒の平均粒子径、標準偏差、かさ密度ならびに安息角の物性値を示す。また、Fig. 4に顆粒の粒度分布を示す。いずれの粒度分布も対数正規確率紙上でほぼ直線近似できたので、それらより顆粒の平均粒子径 D_{50} と幾何標準偏差 σ_g を求めた。

Fig. 4 Granule size distributions

まず、同一の流動化空気量のもとでは、結合剤の添加割合を高めて造粒すると D_{50} の増大とともに、顆粒製品中の微粒子の生成割合の減少に伴う σ_g の減少傾向が認められた。また、流動化空気量を抑えて操作すれば、顆粒の粒度は全体的に大きくなった。これらの結果は、以下に記すように考察される。本造粒法ではFig. 2で示したように、三つの造粒プロセスを経て顆粒が形成される。本実験における1バッチ当たりの造粒時間は、各バッチともほぼ同一である。しかし、各バッチにおける三つの造粒プロセスにおける造粒時間は、造粒条件によって異なる。すなわち、結合剤の添加割合を高めたり、流動化空気量を小さくして操作すると、新粒子の生成期で生成された微粒子群の凝集の傾向が強くなって、より早い段階で、粒子間の凝集による成長期に移行する。そして、この成長期での微粒子群の凝集による成長が促進されるため、顆粒の粒度が大きくなるものと推察される。

本実験で得られた顆粒のかさ密度と安息角、ならびに画像解析装置（ルーゼックスF、ニレコ製）による顆粒の円形度の測定結果は、いずれの造粒条件においても、650～710kg/m³のかさ密度、36～37deg.の安息角および0.95程度の円形度を示した。これらの結果から、本実験範囲においては、球形状の重質な顆

Table 3 Physical properties of granules

Granulation conditions		R-1	R-2	R-3	R-4	R-5	R-6
Mean granule size	(μm)	223	284	355	163	181	205
Standard deviation of granule size	(-)	1.56	1.48	1.42	1.70	1.66	1.63
Tapped bulk density	(kg/m ³)	654	653	659	715	711	712
Angle of repose	(deg.)	36.2	36.2	37.1	36.2	36	36.8
Circularity	(-)	0.951	0.954	0.953	0.948	0.953	0.951
Product yield	(%)	93.5	94.5	95.0	93.0	93.5	94.0

粒が調製されたといえる。このような顆粒の球形重質化は、Fig. 2の写真(d)～(e)で観察されているように、レイヤーリング造粒によって促進される。すなわち、この成長期に移行すると、原料懸濁液の噴霧液滴は、層内で成長し、流動化状態にある顆粒の表面に直接付着するようになる。そこで液滴は、その表面張力によって顆粒表面の凹凸部を減少させるように展延する。そして、水分の蒸発に伴って、ヒドロキシプロピルセルロースの析出とエテンザミド粒子の固定化が生じ、その結果、顆粒の球形化が進展する。また、これと同時に活発な流動化現象に起因した顆粒に対する圧密作用が、顆粒の重質化に寄与しているものと考えられる。

つぎに、本造粒法によって調製された顆粒のかさ密度は流動化空気量を抑えることによって減少の傾向を示した。これは、三つの造粒プロセスにおける造粒時間が、流動化空気量の設定によって異なってくるためと推察される。すなわち、流動化空気量を抑えて操作すると、本造粒法では粒子間の凝集による成長期が早めに現れるようになって、より大きな顆粒に凝集し、その後、レイヤーリング造粒に移行するようになる。このように成長し形成された顆粒の内部では、凝集造粒に起因したポーラスな凝集構造の占める割合が大きくなり、その結果、顆粒密度は小さくなるものと考えられる。これとは逆に、流動化空気量を高めて操作すると、新粒子群の生成期が長めに継続され、その後の粒子間の凝集による成長は相対的に緩慢となる。そのため、比較的小きな顆粒の状態でレイヤーリング造粒に移行し、この成長期が長めに継続されるようになる。また、高い流動化空気量によって、顆粒に対するより大きな圧密作用が加わることになる。このように形成した顆粒の内部では、ポーラスな凝集構造の占める割合は相対的に小さくなるとともに、微粒子の顆粒表面へのレイヤーリングによる緻密な層状構造の形成が促進されて、顆粒密度が増大するものと考えられた。

3.3 コーティング顆粒の諸特性

つぎに、コーティング過程における顆粒の粒度分布と顆粒の表面性状の経時変化の一例を示す。Figs. 5, 6は、R-2の条件で調製した顆粒に対し、コーティング処理を施した結果である。これらの結果は、コーティング操作中にサンプリング口より顆粒を採取し、キュアリング後に評価したものである。コーティング剤の添加割合の増大にしたがって、粒度分布は大きい側に移行する。しかし、この時の粒度分布はほぼ一定の

Fig. 5 Time change in granule size distributions during coating process

σ_g を示すように、顆粒同士の凝集の発生や顆粒の崩壊はほとんど観察されなかった。また、顆粒の電顕写真観察結果は、コーティング剤の添加割合 C_c を高めていくにしたがって、顆粒表面でのコーティング剤の積層がより大きく観察される。粒度分布の増大は、主にコーティング膜の成長によるものと考えられた。

Fig. 6の顆粒表面には、エテンザミドの針状結晶の付着が部分的に認められている。本実験では、液体原料から顆粒を調製後、同一装置内で顆粒にコーティングを行ったことから、顆粒の調製後に、流動層上部のフィルターバッグ表面に残存していた微細なエテンザミド粒子が、コーティングの初期に被膜中へ抱き込まれた結果と考えられ、耐摩損性の評価試験結果*より、コーティング過程での顆粒の摩損によるものではないと推察される。

本造粒法において、 C_c 値で 25% を超えると、流動層の圧力損失の低下や顆粒同士の凝集が発生するとともに、流動化状態はチャネリングの傾向が強くなり、28% で流動化の停止に至った。すなわち、本造粒法を用いたコーティング処理に適する C_c 値は、20～25% であった。

一般に、このような流動層の不安定性は、スプレー液が形成する粒子間架橋によって生じるものと考えられる。すなわち、コーティングの安定操作のための C_c 値に影響する因子としては、顆粒に作用する分離

*）コーティング前の乾燥した顆粒を 200cm³ の容積を持つガラス瓶に 70cm³ 投入し、ガラス瓶を手動で激しくシェイキング（360 回/3min、振幅 200～300mm）したが、顆粒の摩損等によって生じるような、微細な剥離粉のガラス内壁面への付着現象は、全く観察されなかった。

Fig. 6 Change in granules prepared at R-2 during coating process

力と、これに相対的な架橋強度である。ここで架橋強度を高めるものとしては、細孔形成剤として用いたヒドロキシプロピルメチルセルロースの顆粒表面での水分蒸発に伴う粘度増大の影響や、可塑剤として一般にタック性が強いことが知られているクエン酸トリエチルを処方したことなどが影響しているものと考えられる。さらに、顆粒が水を吸収することによって、流動状態が緩慢になることも一因である。 C_c 値で 25% を超えるようになると、以上のような影響因子の作用によって架橋強度が、顆粒に作用する分離力に対して相対的に強くなるためと推察される。

そこで、コーティング用核粒子としての評価は、R-4 ($C_b = 4\%$) と R-6 ($C_b = 8\%$) の条件で調製した顆粒に対し、コーティング剤を固形分添加割合で 20% になるまでコーティングし、以下の方法で溶出特性を比較することにした。

溶出試験は、顆粒とコーティング処理した顆粒 40mg について、溶出試験機 (NTR-3000, 富山産業製) を用い、日本薬局方Ⅷ収載の溶出試験のパドル法に準じて実施した。この溶出液には蒸留水 900ml を使用し、温度 $31.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$, パドル回転数 100rpm の条件下で行った。溶出薬物量の定量には吸光度測定機 (UV-1200, 島津製作所製) を用い、測定波長 291.0 nm の条件下で行った。溶出試験結果を Fig. 7 に示す。まず、コーティング処理を施していない顆粒では、 C_b の値に関わらず、いずれも 120 秒で溶出率がほぼ 100% に達した。つぎに、コーティングを施した顆

Fig. 7 Dissolution profiles of ethenzamide from granules and coated granules. Each point represents the mean $\pm$ S.D. ($n=6$)

粒の場合では、コーティング剤の添加量を増大させて調製した顆粒の方が、溶出が抑制されるようになる。これは、Fig. 6 の電顕写真観察で考察したように、 C_c 値の増大に伴うコーティング膜の成長によって、顆粒の溶出がより抑制されるようになるためである。また、結合剤濃度 C_b の異なる顆粒同士の比較では、8% で調製した顆粒を用いるの方が、溶出がより効果的に抑制される結果となった。これは、8% の結合剤濃

Granules from 150 to 250 μm

Granules from 350 to 500 μm

Fig. 8 Granules prepared at various binder content C_b , and those specific surface area

度で調製した顆粒は 4 % の顆粒に比べ、全体的に顆粒の粒度が大きいため、コーティングを施す顆粒群の総表面積（コーティング面積）が小さくなって、個々の顆粒のコーティング層がより厚くなっているためと推定される。この結果に関連して、本実験では **Fig. 8** に例示するように、顆粒表面の平滑性の指標を得ることを目的として、BET 法（Macsorb HN model-1201, マウンテック製）により篩分した顆粒の比表面積 S_w を測定するとともに、電顕写真観察を行った。いずれの粒度域の比較においても、結合剤濃度を高めて調製した顆粒の方が小さい比表面積値を示しているように、顆粒表面層の平滑化が進行している様子が観察された。これは、高い結合剤濃度で顆粒を調製すると、顆粒表面でのエテンザミド粒子の固定化がより強固に安定した状態でなされ、その結果、顆粒表面の平滑性が向上するものと考えられる。すなわち、8 % の結合剤濃度で調製した顆粒をコーティングに用いた場合に溶出の効果的な抑制が認められるのは、先述した顆粒粒度の増大の影響とともに、顆粒表面の平滑性の向上に伴う個々の顆粒の表面積の減少が寄与しているものと考えられた。

Fig. 7 の薬物の溶出パターンは、 $\sqrt{t}$ 型を示している。これは Fig. 6 の電顕写真観察結果で記したように、コーティング時に被膜中へ微細な薬物粉が抱き込まれ、マトリックスを形成した結果と推察される。

つぎに、**Fig. 9** は溶出試験に用いた顆粒と同一の条

Fig. 9 Granule hardness of granules and coated granules

件で調製後、100~300 μm の範囲で篩分した 50 個の顆粒について、顆粒強度測定器（グラノ、岡田精工製）により顆粒圧潰時の荷重を測定した結果である。加圧は、顆粒 1 個上に 8.4mm/min の一定速度で行った。図中には、平松らの式⁶⁾による顆粒強度 S_g を記した。コーティングをしていない顆粒の強度は、R-4 ($C_b=4\%$) では 4.55MPa, R-6 ($C_b=8\%$) の場合に 4.85MPa であり、結合剤の添加割合を高めて調製した R-6 の顆粒の方がやや高い値を示す程度であった。一方、これらの顆粒にコーティング処理を施したものの同士の比較では、R-4 では 5.59MPa, R-6 の場合には 7.80MPa になるように、先述したコーティング層の厚みの違いに起因して、より大きな差が認

められた。

4. 結 言

ボトムスプレー式の流動層造粒装置を用いた新しい造粒法の固形製剤プロセスへの応用例として、主薬を高濃度に含有するコーティング用核粒子の調製について検討を行った。

- (1) 本造粒法を採用すれば、エテンザミド粒子の懸濁液から主薬を 92～96 % の濃度で含有する球形状の重質な顆粒を調製できることを明らかにした。
- (2) 流動化空気量を高めて造粒操作を行った場合、レ

イヤーリングによる造粒過程への移行が早くなるとともに、流動層の圧密作用が加わって、より重質で小さな顆粒が形成されることが分った。また、顆粒調製のために結合剤濃度を高めて造粒操作すると、顆粒表面の平滑性が向上するとともに、より大きな顆粒が調製されることが明らかとなった。

- (3) 本造粒法で得られた顆粒を、同一の装置内でコーティング処理して調製したコーティング顆粒は、溶出試験において、顆粒の溶出が良好に抑制されることが確認され、本造粒法によって、コーティングに適した顆粒を調製できることが明らかとなった。

Nomenclature

C_b : concentration of solid binder (HPC) in feed particles by wet base (%)	S_g : compressive strength of single granule (Pa)
C_c : concentration of coating agent in coated granules by wet base (%)	S_w : specific surface area (m^2/kg)
D_{50} : 50 % particle diameter on a mass basis (μm)	σ_g : geometrical standard deviation (—)
	θ : granulation time (s)

References

- 1) Tsujimoto, H., T. Yokoyama and I. Sekiguchi : "The Characterization of Microgranules Produced by a Tumbling Fluidized Bed Granulator with an Opposed Pulsed Jet Assembly", *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **35**, 256-264 (1998)
- 2) Tsujimoto, H., T. Yokoyama and I. Sekiguchi : "The Characterization of Microgranules Produced by a Tumbling Fluidized Bed Granulator with an Opposed Pulsed Jet Assembly", *KONA*, **16**, 241-249 (1998)
- 3) Tasaka, M., H. Sunada and Y. Yonezawa : "Characterization of Core Particles for Film Coating with High Active Ingredient Content", *Yakuzaigaku*, **59**, 57-66 (1999)
- 4) Terashita, K., T. Kamata, K. Miyamoto, H. Tsujimoto and T. Yokoyama : "Chokusetsudajyou no tamenno Syuyaku no Zouryuu oyobi Kouchingu", Preprints of 119 th annual meeting. The Pharmaceutical Society of Japan **4**, 34 (1999)
- 5) Tsujimoto, H., T. Yokoyama and I. Sekiguchi : "Evaluation of Direct Granulation Method of Liquid Materials with a Fluidized Bed Granulator", *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **36**, 368-377 (1999)
- 6) Hiramatsu, Y., Y. Oka and H. Kiyama : "Rapid determination of the tensile strength of rocks with irregular test pieces", *Journal of the Mining and Metallurgical Institute of Japan*, **81**, 1024-1030 (1965)