

# 汎用製剤機械を用いた単位操作による 次世代型機能性粉体の設計

## Design of Next-Generation Functional Powders Using General Purpose Equipment by Unit Operations

門田 和紀<sup>1), 2)</sup>

Kazunori KADOTA<sup>1), 2)</sup>

<sup>1)</sup> 大阪医科薬科大学 薬学部

<sup>2)</sup> 和歌山県立医科大学 薬学部

<sup>1)</sup> Department of Formulation Design and Pharmaceutical Technology, Osaka Medical and Pharmaceutical University.

<sup>2)</sup> Department of Physical Pharmaceutics, Wakayama Medical University

### ■ 要旨

機能性微粒子に関する粒子設計という概念は、最終製剤が固形製剤であることが多い医薬品産業のみならず、健康食品あるいは保健機能食品の製品化においても大きな関心が寄せられている。国民の平均寿命の飛躍的延長に伴う医療費問題は喫緊の課題となっており、医療費削減の一つとして、軽度な身体の不調は自分で手当てする、セルフメディケーション政策を推進している。そのため、機能性を謳った食品開発市場は活発化し、新規の機能性表示食品やその他の健康食品サプリメントの開発需要はますます増大することが予想される。本稿では、噴霧乾燥法や湿式粉碎法など従来から汎用され、すでに技術が確立された装置を如何にして有効活用して、次世代に要求される機能性粉末を調製するのかについて、筆者らが行ってきたいくつかの事例について紹介する。

### ■ Abstract

The concept of particle design for functional microparticles is of great interest not only in the pharmaceutical industry, where the final formulations are often solid dosage forms, but also in the product development of nutraceuticals and functional foods. The issue of rising healthcare costs due to the significant increase in the average life expectancy of the population has become a pressing concern. As a measure to reduce healthcare costs, the policy of self-medication is being promoted, where individuals manage minor health issues on their own. Consequently, the market for developing functional foods is becoming more active, and the demand for new functional foods is expected to grow increasingly. This article introduces several examples of how we have effectively utilized established techniques, such as spray-drying and wet milling, to prepare functional powders that meet next-generation requirements.

■ Keywords ■ composite particles, nanoparticles, porous particles, spray-drying, wet beads milling

## 1 はじめに

医薬品の投与形態において、約 50% 近くが経口投与であることから、薬物が薬効を発揮するには、消化管液への溶解および消化管膜を透過し生体内に吸収される必要がある。しかし、低分子医薬品開発における 80% 以上の候補化合物は水への溶解性が低い、難溶性化合物であるといわれている<sup>1)</sup>。そうした背景のもと、低分子医薬品開発のみで、アンメットメディカルニーズを充足させることは困難となり、医薬品開発はペプチド等の中分子、抗体等の高分子医薬、遺伝子治療薬および細胞医薬から mRNA ワクチンに至るまで多様な候補からの最適選択が重要となる、創薬モダリティが近年のトレンドである。その一方で、このような医薬品の開発では医療費が高騰し続けるため、これまで通り低分子化合物を開発し続けることも重要である。低分子化合物を利用した医薬品の最終投与形態は固形製剤であることが多く、医薬品粉体を製剤用添加剤などと混合した状態で調製され利用されることが多い。一方で、低分子以外のモダリティを利用した製剤開発では、経口剤としての開発が困難であるため、様々な投与形態を選択する必要がある。そのような製剤化を機能性という言葉で用いることが正しいかどうかは定かではないが、吸入粉末剤においては、その製剤の特徴を考えると、空気力学的粒子径を小さくするために、幾何学的粒子径を小さくしたり、密度を小さくするために中空粒子にしたりする粒子形態制御が重要となってくる。また、医薬品に限らず食品分野においても機能性粉体の調製に対するニーズは高まっている。これは、従来の特定保健用食品や栄養機能食品とは異なる消費者庁の主導によって進められた機能性表示制度によるところが大きい。これに伴い、多くの企業が機能性表示制度を得るために機能性粉体を開発する機会が多くなっている。このような機能性粉体を作製するための方法として、粉碎によって粒子を小さくするブレイクダウン法と原子・分子レベルから粒子合成あるいは成長させていくビルドアップ法とに分類される。本稿では、その中の湿式粉碎法や噴霧乾燥法といった従来から汎用され、すでに技術が確立された装置を有効活用して、次世代に要求される機能性粉末を調製した例について紹介する。

## 2 湿式粉碎法を利用した葉酸ナノ粒子分散型機能性粉体の作製<sup>2)</sup>

薬物を微細化してナノ粒子を作製する技術は、薬物

の溶出性改善及びバイオアベイラビリティ向上に対して簡便で効果的な方法として広く使用されている<sup>3)</sup>。一方で、薬物は有機物であるため、結晶子サイズの限界径が無機物に比べて大きく、薬物の構造にもよるが数百 nm 以下に粉碎することは極めて困難である。また、粉碎された微粒子は比表面積や表面エネルギーの増大により、凝集が生じるため、粒子を分散させたまま安定した状態を保つのが難しい。一般的に、湿式粉碎におけるナノ粒子調製では、粉碎助剤あるいは分散安定剤として水溶性高分子や界面活性剤が用いられる<sup>4)</sup>。本研究では、酵素処理により糖転移させた化合物を粉碎助剤として使用し、溶解性及び分散性を改善した葉酸 (FA) ナノ粒子の作製を目指した。酵素処理した化合物の中でも酵素処理ナリンジン ( $\alpha$ -glucosyl naringin : Nrg-G) を粉碎助剤として使用し、一般的に汎用されている高分子化合物の Polyvinylpyrrolidone (PVP K30 : PVP) と比較した<sup>5)</sup>。

精製水 500 mL 中に FA 0.1 % となるように分散させ、FA/Nrg-G あるいは FA/PVP の重量比がそれぞれ 1/10、1/5、1/1 になるように、Nar-G および PVP を添加し懸濁液を調製した。Fig. 1 に示すような湿式ビーズミル粉碎機 (Ultra Apex Mill、広島メタル&マシナリー製) を使用して<sup>6)</sup>、調製した懸濁液について、ジルコニアビーズ ( $\phi$  0.1 mm) を充てん率が約 63 % になるように投入し、ローターピン周速 8 m/s、スラリー供給速度 150 mL/min の条件下で 300 分間粉碎した。湿式粉碎後の懸濁液については、凍結乾燥により粉末化した<sup>7)</sup>。Fig. 2 に湿式ビーズミル粉碎時間に対する FA の粒子径変化を示す。PVP を使用した懸濁

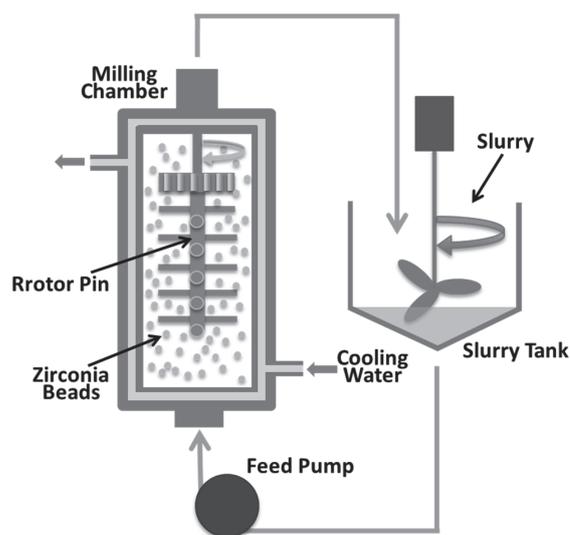


Fig. 1 Schematic representation of the bead-milling process

Copyright (2016) American Chemical Society

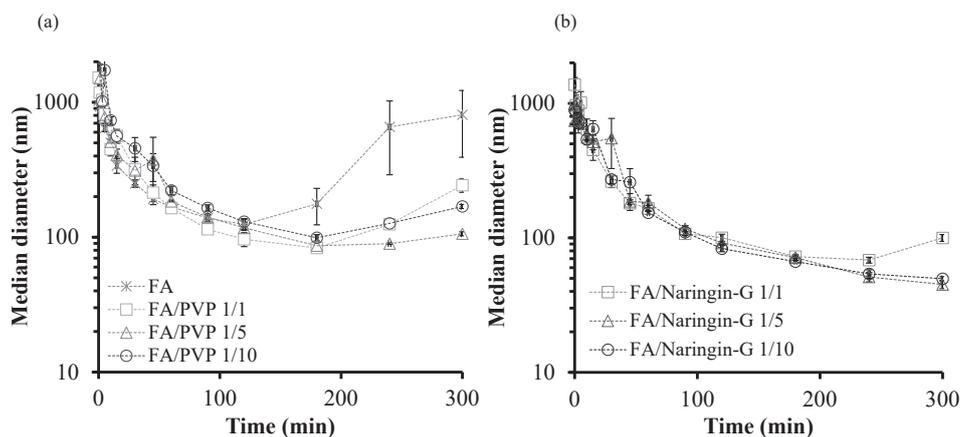


Fig. 2 Effect of type and concentration of grinding aids on the mean particle diameter of folic acid as a function of milling time : (a) FA (x), FA/PVP 1/1 (□), FA/PVP 1/5 (△), and FA/PVP 1/10 (○) ; (b) FA/Naringin-G 1/1 (□), FA/Naringin-G 1/5 (△), and FA/Naringin-G 1/10 (○).

Copyright (2019) Elsevier

液ではいずれの PVP 添加比率においても粉碎時間約 120 分まで粒子径の減少を認めたが、その後粉碎時間の経過に従って粒子径が増大した。それに対し、Nrg-G を使用した懸濁液では、FA/Nrg-G 1/5、1/10 の比率で添加した場合、粉碎時間の経過に従って粒子径の低下が認められ、300 分粉碎後では約 50 nm のメジアン粒子径となった。Nrg-G を FA/Nrg-G 1/1 の比率で添加した懸濁液では粒子径を維持できず 300 分粉碎後メジアン粒子径のわずかな増大が認められた。さらに、粉碎後の懸濁液について 25℃で 24 時間保存後、PVP を粉碎助剤として含む懸濁液は FA の粒子径増大が認められ、FA ナノ粒子の凝集を抑制出来なかったのに対し、Nrg-G を含む懸濁液は保存前の FA 粒子径を維持し分散性が維持された。

ビーズミル粉碎後の FA の結晶性について、粉碎後凍結乾燥して得られた粉末について粉末 X 線回折 (PXRD) および小角 X 線散乱 (SAXS) を用いて評価した。対象として FA と各添加剤の物理的混合物を湿式ビーズミルに使用した試料と同じ比率で調製した。物理的混合物では FA の結晶ピークと粉碎助剤に起因するハローパターンが認められた (Fig. 3)。ビーズミル粉碎した後凍結乾燥した粉末においても FA の結晶ピークが認められたが、ピーク強度の減少に伴うブロードなピークパターンとなった。そこで、Nrg-G 及び PVP を 1/10 の比率で添加した粉末について、ビーズミル粉碎時間に対する PXRD ピーク強度の変化を  $2\theta=11^\circ$  付近のピークに着目して解析した (Fig. 4)。PVP および Nrg-G いずれを使用した試料についても粉碎時間に応じて Bragg peak 強度の減少が観察され

た。これは粉碎により FA のナノ結晶化、歪の蓄積及び非晶質化が進行していることを示している。さらに、物理的混合物と比較して相対面積強度比を算出したところ、PVP を粉碎助剤として作製した FA の結晶化度の低下率は Nrg-G を粉碎助剤としたものと比較して大きかった。いずれの添加剤を使用した場合においても 300 分粉碎後の結晶残存率は初期体積の 10 分の 1 であった。Nrg-G を使用して作製した試料では、ビーズミル粉碎後 SAXS 強度に大きな変化はなく、粉碎による構造変化は認められず、ナノスケールの集合体を FA ナノ粒子と Nrg-G 間で形成していることが示唆された (Fig. 5)。一方、PVP を粉碎助剤として使用した場合、ビーズミル粉碎後に SAXS 強度が大幅に減少し、粒子内の不均質化に伴う PVP の凝集が示唆された。

PVP を使用した凍結乾燥粉末を再分散させたところ、1/10 の比率においても FA 粒子の凝集が生じ、PVP の分散剤としての効果は認められなかった。一方、FA/Nrg-G について 1/5、1/10 の比率でビーズミル粉碎し凍結乾燥処理した粉末について再分散させた溶液では、FA 粒子は凝集することなく 100 nm 以下の粒子径を維持した。FA/Nrg-G 1/1 の比率においては FA の凝集のため粒子径が増大した。ナノ粒子の粒子径を維持させるために添加剤の適切な濃度設定は重要である。これまでにも、粉碎によって生成したナノ粒子表面に対して添加剤量が少なく粒子表面を添加剤が覆うのに不十分であるために、粒子同士が凝集を引き起こすことが報告されている<sup>8)</sup>。本検討では、約 50 nm のメジアン粒子径を持つ FA ナノ粒子の凝集を

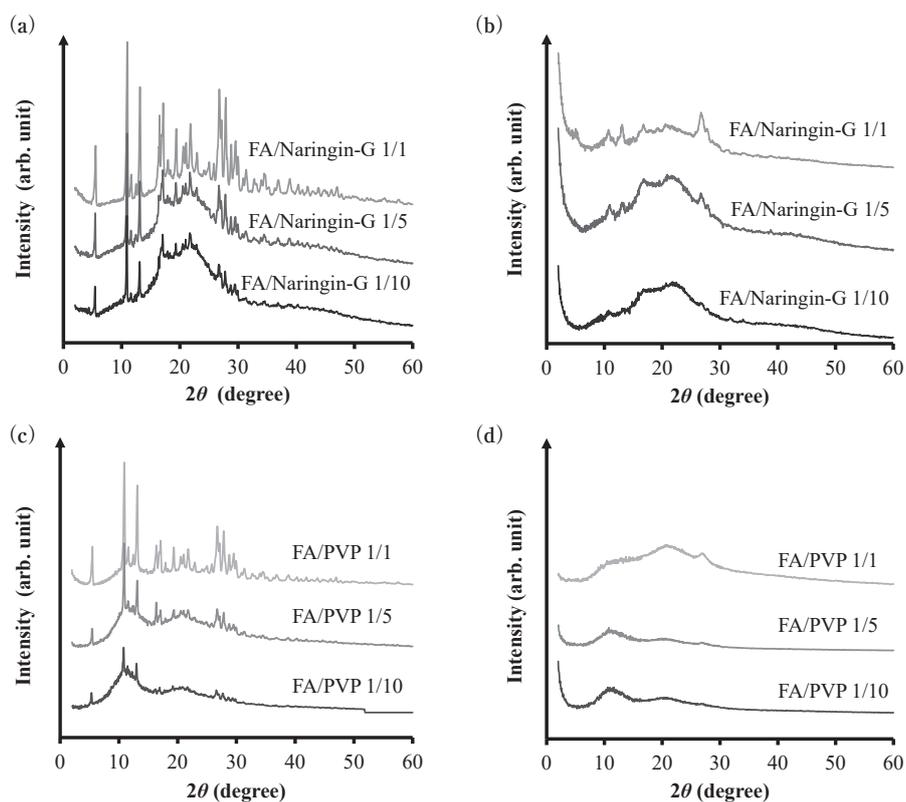


Fig. 3 Powder X-ray diffraction patterns of physical mixtures and freeze-dried particles following wet bead milling for 5 h, as a fraction of the concentration of Naringin-G and PVP : (a) physical mixtures of FA/Naringin-G, (b) physical mixtures of FA/PVP, (c) bead milled FA/Naringin-G, and (d) bead milled FA/PVP.

Copyright (2019) Elsevier

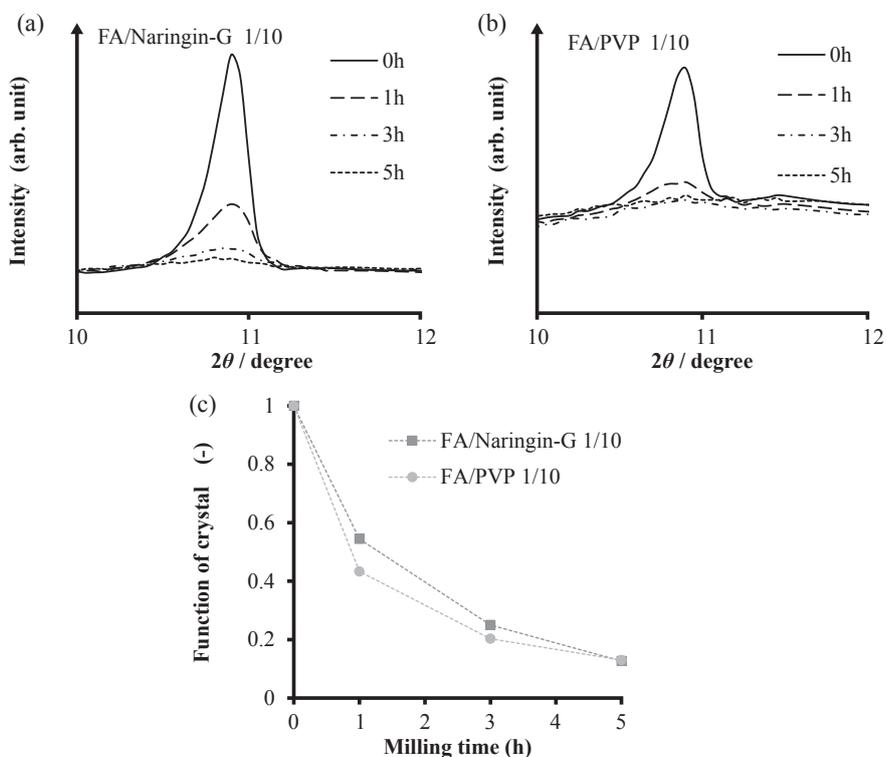


Fig. 4 PXRD peak around  $2\theta$  of  $11^\circ$  of freeze-dried particles as a function of the wet bead milling time : (a) FA/Naringin-G, (b) FA/PVP, and (c) relative proportion of crystal phase derived from the ratio of the diffraction peak area to physical mixture.

Copyright (2019) Elsevier

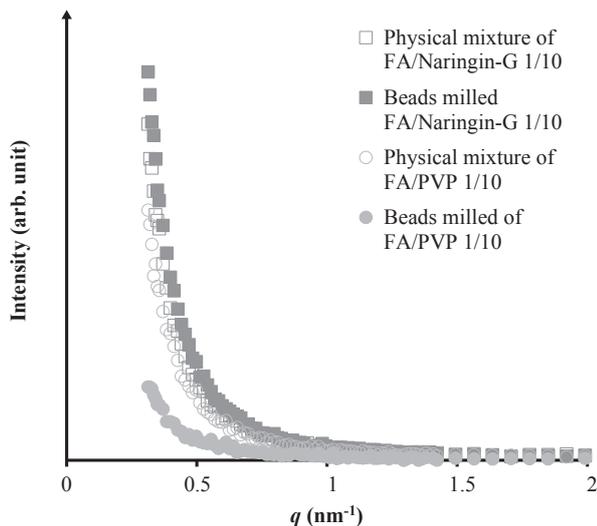


Fig. 5 Small angle X-ray scattering of physical mixtures and freeze-dried particles after bead milling for 5 h. Copyright (2019) Elsevier

抑制して安定性を維持するにはFA/Nrg-G 1/5以上の添加が必要であった。

良好な再分散性を有するFAナノ粒子作製による溶出性への寄与を評価するため、酸性溶液中(pH 1.2)での溶出試験を行った。Fig. 6に示されるようにFA原末は180分時点で約20%の溶出率であったのに対し、ビーズミル粉碎した凍結乾燥粉末はいずれも溶出率が上昇した。特に、Nrg-Gを使用した粉末では、30分時点で90%を超える溶出率を示し、原末と比較して約5倍であった。これまでも粒子径と結晶化度の低

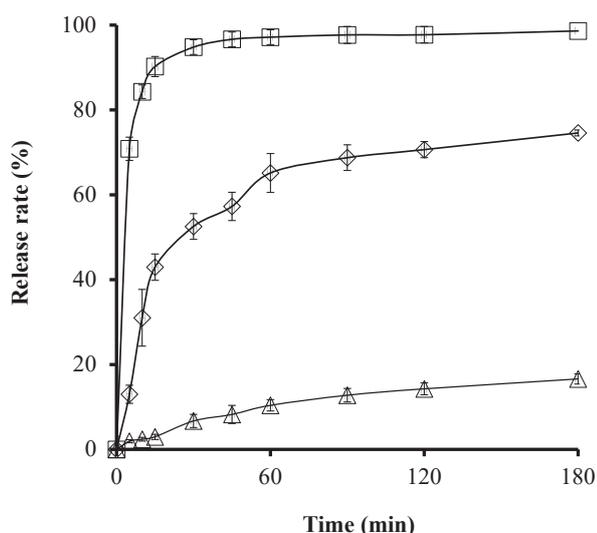


Fig. 6 Release profiles of freeze-dried formulations and physical mixtures in JP first fluid (pH 1.2, 37°C). (△) untreated FA, (□) beads milled FA/Naringin-G 1/10, (◇) beads milled FA/PVP1/10. Copyright (2019) Elsevier

下が溶出速度に影響することは報告されており、ビーズミル粉碎後凍結乾燥処理した試料ではFA結晶化度の低下に起因する高い溶出率を示したと考えられる<sup>9,10</sup>。また、Nrg-Gを使用した試料の溶出率はPVPより大幅に向上し、粒子径の減少によって溶出速度が速くなったためだと説明できる。

本研究により、湿式ビーズミル粉碎機にNrg-Gを使用することで約50 nmのメジアン粒子径を示すFAナノ懸濁液の調製に成功した。さらに、凍結乾燥により粉末化させても、高い再分散性・溶出性を有するFAナノ粒子含有凍結乾燥粉末の作製に成功した。このように、汎用的な湿式粉碎機や凍結乾燥機に対して、適切な添加剤の種類や濃度を選択することで、高機能性を付与する機能性素材としての葉酸ナノ粒子含有粉末の作製に成功した。

### 3 凍結噴霧乾燥法による湿式粉碎により作製したナノ粒子分散型粉体の作製<sup>11)</sup>

凍結噴霧乾燥法(SFD)は従来の凍結乾燥と噴霧乾燥を組み合わせた粒子作製方法であり、噴霧前の溶液についての物性や噴霧液滴径を制御することで様々な粒子形態を作製することが可能である<sup>12)</sup>。したがって、近年SFDは医薬品や食品といった分野で利用されてきている。SFDによって作製される粒子は、細孔性と高い比表面積を備えた形態を有するため、薬物ナノ粒子をSFD粒子中に分散させることで、ナノ粒子の凝集といった物理的、あるいは加水分解などの化学的安定性が期待できる。本稿では、湿式粉碎によってフェノフィブラート(FNF)を微細化し、媒体としてマンニトール、スクロース、デキストラン等の糖を添加した溶液を凍結噴霧乾燥により作製した粒子特性を評価した例について報告する。

0.6%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)および0.1%ラウリル硫酸ナトリウム(SDS)を粉碎助剤として含む500 mLの溶液にFNFを1%となるように添加し、湿式ビーズミル粉碎によってFNF懸濁液を調製した。粉碎時間の経過とともに粒子径の減少を認め、60分粉碎後メジアン粒子径約160 nmのFNFナノ粒子が得られたが、その後粉碎時間による大幅なFNF粒子径の減少は認められなかった。各時間におけるビーズミル粉碎後のFNF懸濁液の短期分散安定性を評価したところ、60、120、180分いずれの粉碎時間においても粒子径の増大が認められた(Fig. 7)。FNF懸濁液を凍結乾燥して得た粉末について粉碎時間による結晶性への影響を確認したところ、ビー

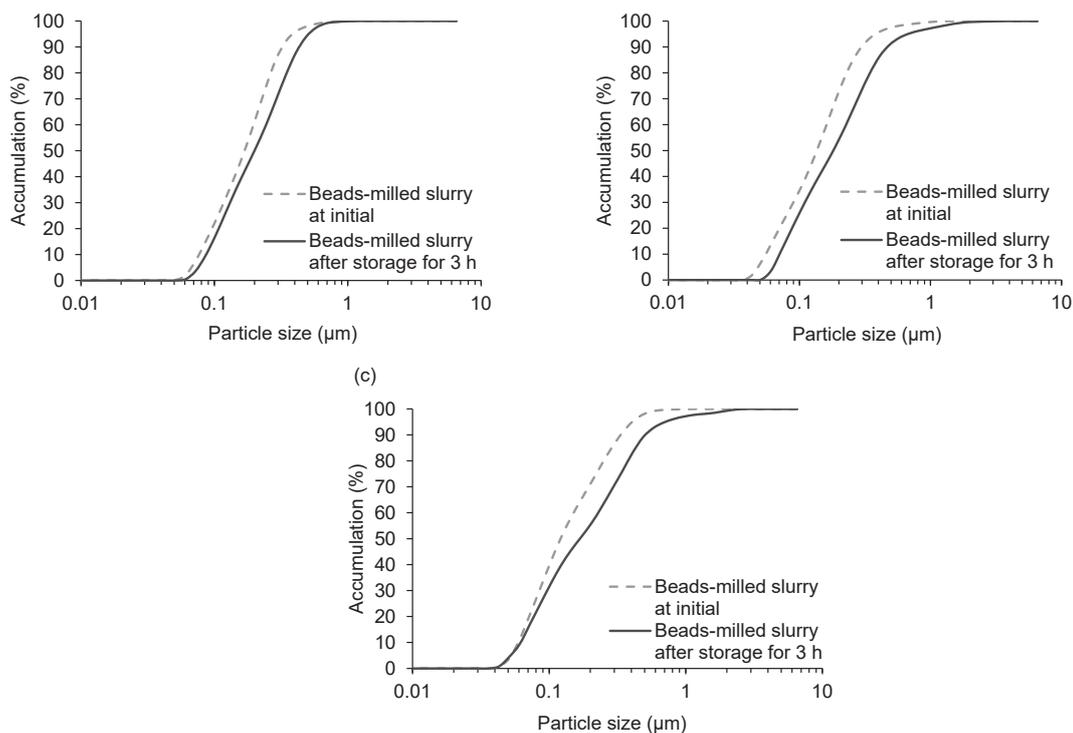


Fig. 7 Cumulative particle size of bead-milled suspension at the beginning and after storage for 3 h : bead-milling for (a) 60 min, (b) 120 min, and (c) 180 min.

Copyright (2024) American Chemical Society

ズミル粉碎することで、FNF の結晶性ピークがブロードとなった (Fig. 8)。これは粉碎に伴い、FNF 粒子径が減少しさらに非晶質化が進行したためであると考えられる。ビーズミル粉碎による粒子径の減少及び結晶性の低下により、表面エネルギーの増大した粒子表面が増加することで反応性が上がり、粒子凝集が生じる<sup>13)</sup>。懸濁液では粉碎後のナノ粒子分散性を維持できないことから、SFD を利用し粉体中での FNF のナ

ノ粒子分散安定性について検討した。

60分ビーズミル粉碎後の FNF 懸濁液、さらに FNF 懸濁液にマンニトール、スクロース、デキストランを FNF に対して重量比 1/5 となるようにそれぞれ添加し、液速 8 mL/min、流速 12 L/min の条件で液体窒素の入った容器に噴霧して得た凍結粒子を 1 次乾燥、2 次乾燥し、SFD 粒子を作製した。対象として FNF 懸濁液を含まない各糖の SFD 粒子についても作製し

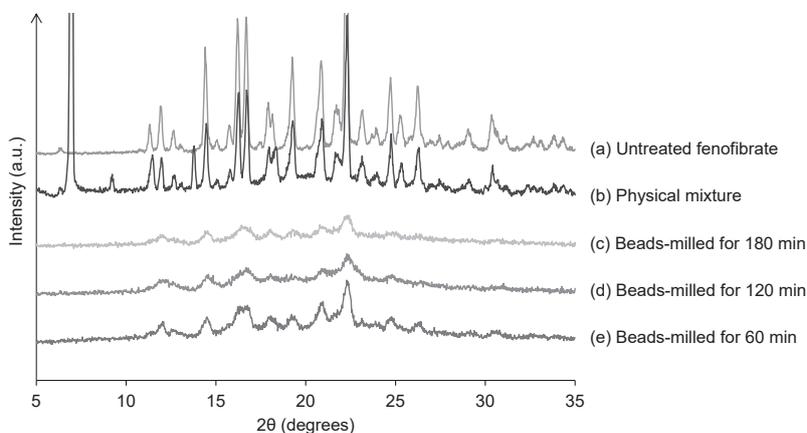


Fig. 8 Powder X-ray diffraction of FD particles in a bead-milled suspension.

Copyright (2024) American Chemical Society

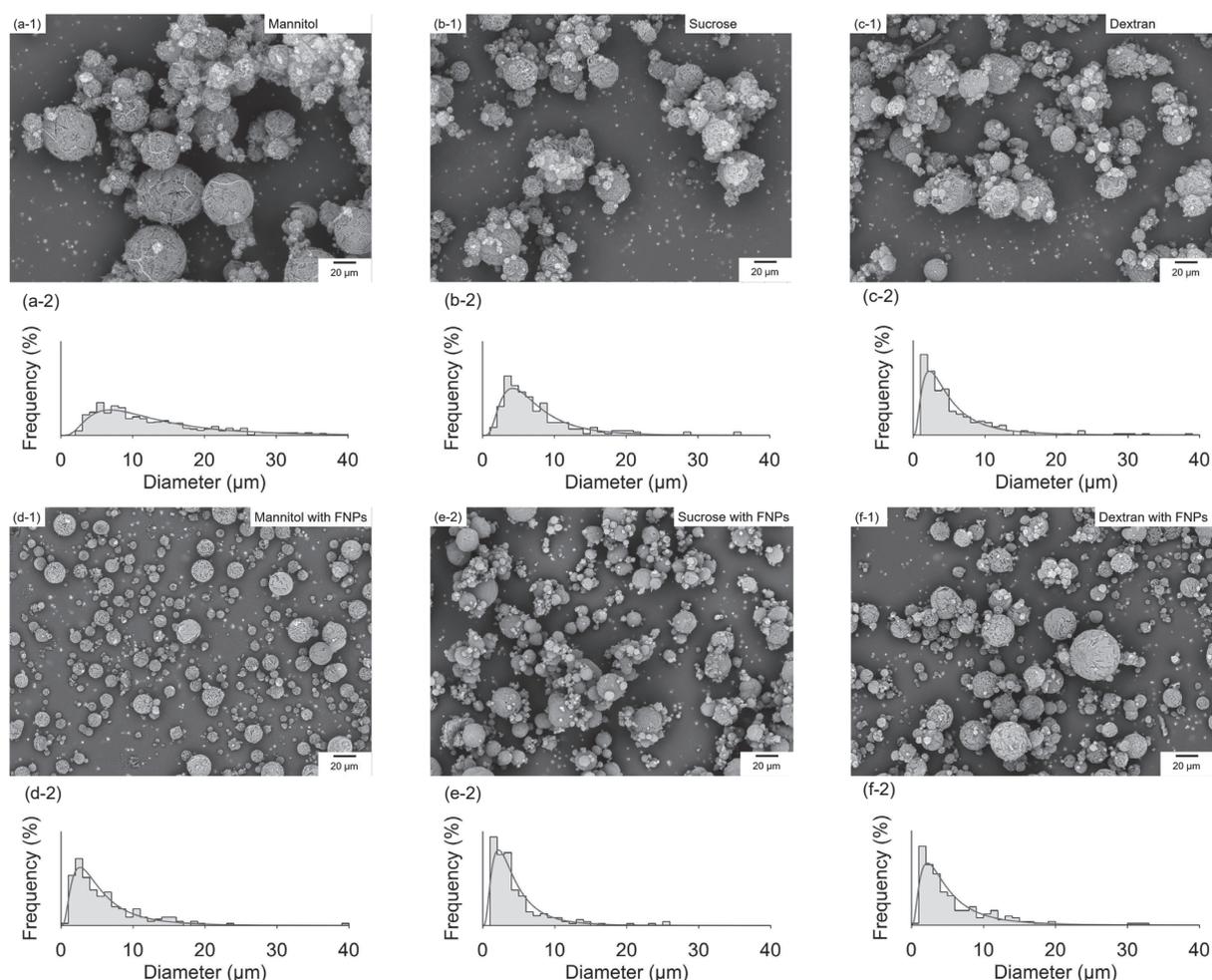


Fig. 9 SEM images and particle size distribution of SFD particles : (a) mannitol, (b) sucrose, (c) dextran, (d) mannitol with FNFs, (e) sucrose with FNFs, and (f) dextran with FNFs.

Copyright (2024) American Chemical Society

た。作製した SFD 粒子の特性を走査型電子顕微鏡 (Miniscope TM3030、日立ハイテック)、比表面積 / 細孔分布測定装置 (Nova 800、アントンパール) を使用して評価した。作製した SFD 粒子は、糖の種類にかかわらず多孔質な球状粒子であった (Fig. 9)。デキストランを使用して作製した SFD 粒子は、FNF 懸濁液を添加して作製した粒子径分布とほとんど変化が認められず、マンニトール及びスクロースで作製した SFD の粒子径に比べ小さく、シャープな分布を示した。一方、マンニトール及びスクロースを使用して作製した SFD 粒子については、粒子径の大きい粒子が多数認められたが、FNF 懸濁液を添加して作製することで、いずれの SFD 粒子についてもシャープな粒子径分布となった。Fig. 10 に SFD 粒子の  $N_2$  吸脱着等温線、細孔容積及び細孔容積分布を示す。デキストランを基剤として作製した SFD 粒子は約 20 ~ 100 nm 細孔径を持つ細孔容積の大きい粒子であり、FNF 懸濁液

の添加によって約 100 nm 付近の細孔分布が低下し、全細孔容積の低下が生じた。一方、マンニトール及びスクロースを基剤として作製した SFD 粒子は FNF 懸濁液の添加により細孔容積が増大し、特にマンニトールで細孔容積が約 2 倍以上に増大した。SFD 粒子中の球状の多孔質構造は主に噴霧中の液滴の中での凍結に起因する<sup>14)</sup>。液滴が急速に凍結すると、液滴内に氷結晶が形成され、乾燥中にこれらの凍結した液滴は昇華し乾燥した粒子内に空隙または細孔が残存する。デキストランはマンニトール及びスクロースと比較すると、分子量が大きく粘性の高い噴霧溶液を作製することから、液滴内に大きな氷結晶が形成されやすく細孔容積の大きい粒子が形成されたと考えられる。また、FNF 懸濁液に粉碎助剤として含まれる HPMC 及び SDS は噴霧液の粘度を増加させる一方で表面張力を低下させる。これに伴い、より小さな液滴の形成が促進され、比較的粒子径分布幅の狭い粒子が生成されたと

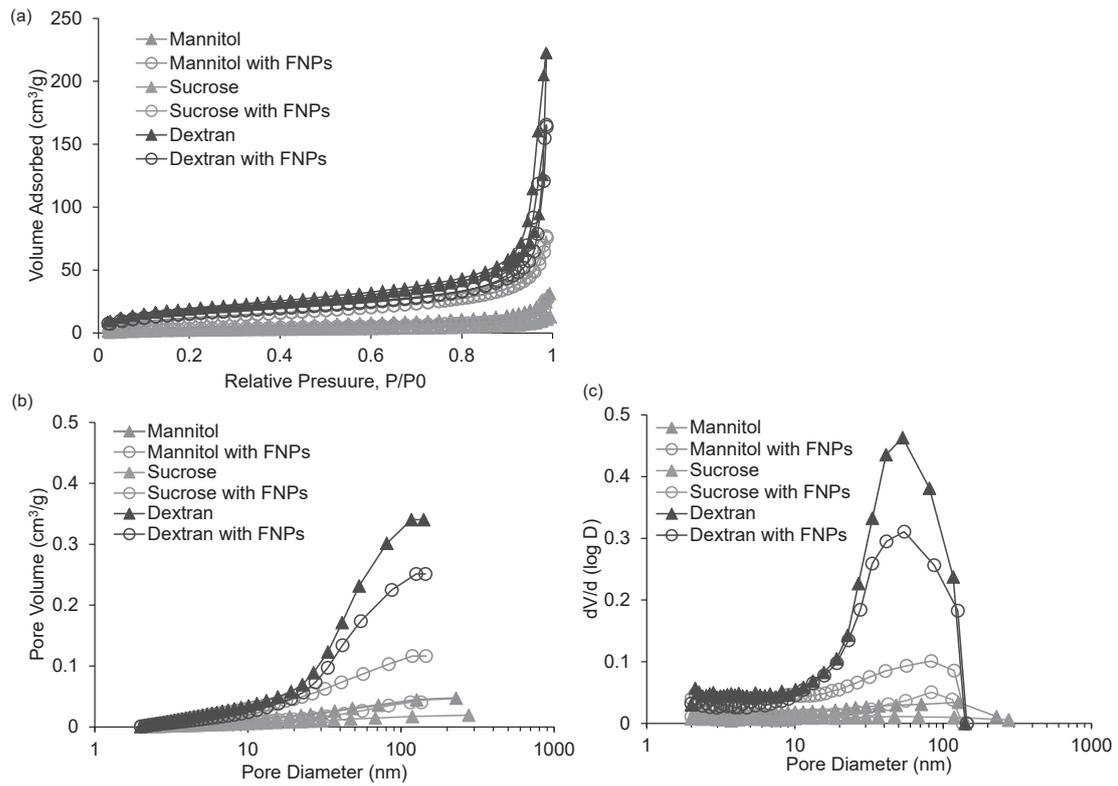


Fig. 10 (a) N<sub>2</sub> adsorption – desorption isotherm of SFD particles, (b) pore volume of SFD particles using the BJH method, and (c) pore volume distribution of SFD particles as determined using the BJH method

Copyright (2024) American Chemical Society

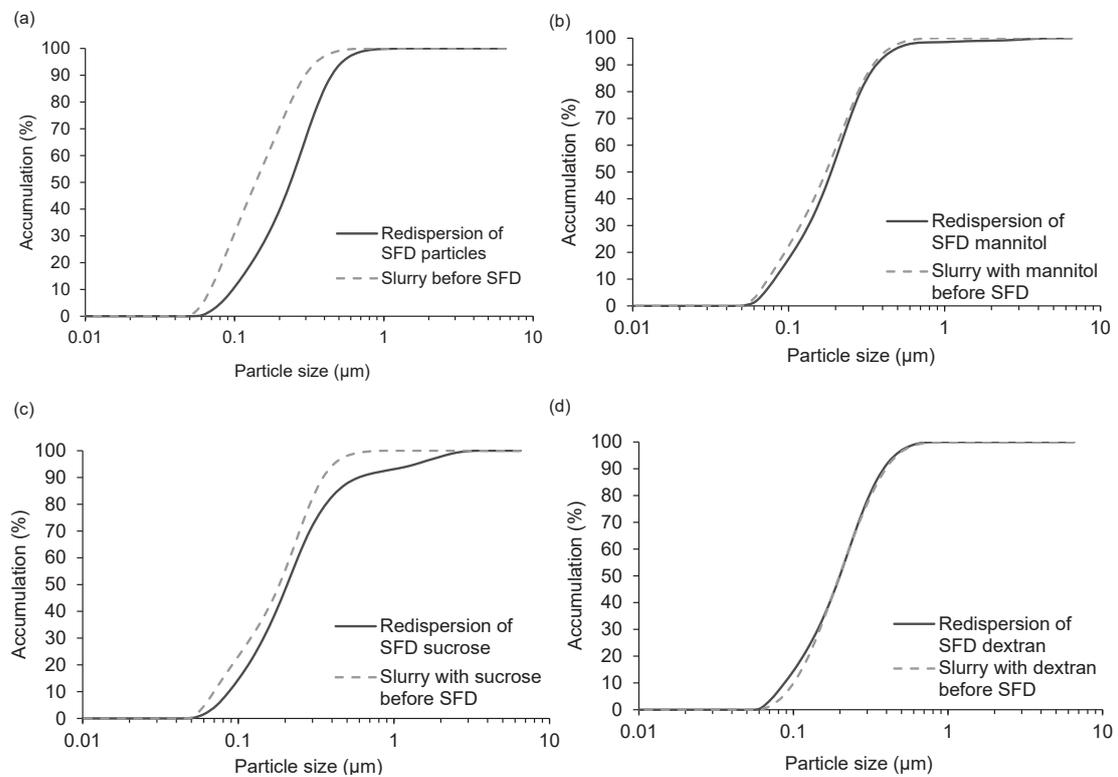


Fig. 11 Cumulative particle size distribution with redispersion of SFD particles of FNP : (a) SFD particles without cryoprotectant, (b) SFD mannitol, (c) SFD sucrose, and (d) SFD dextran

Copyright (2024) American Chemical Society

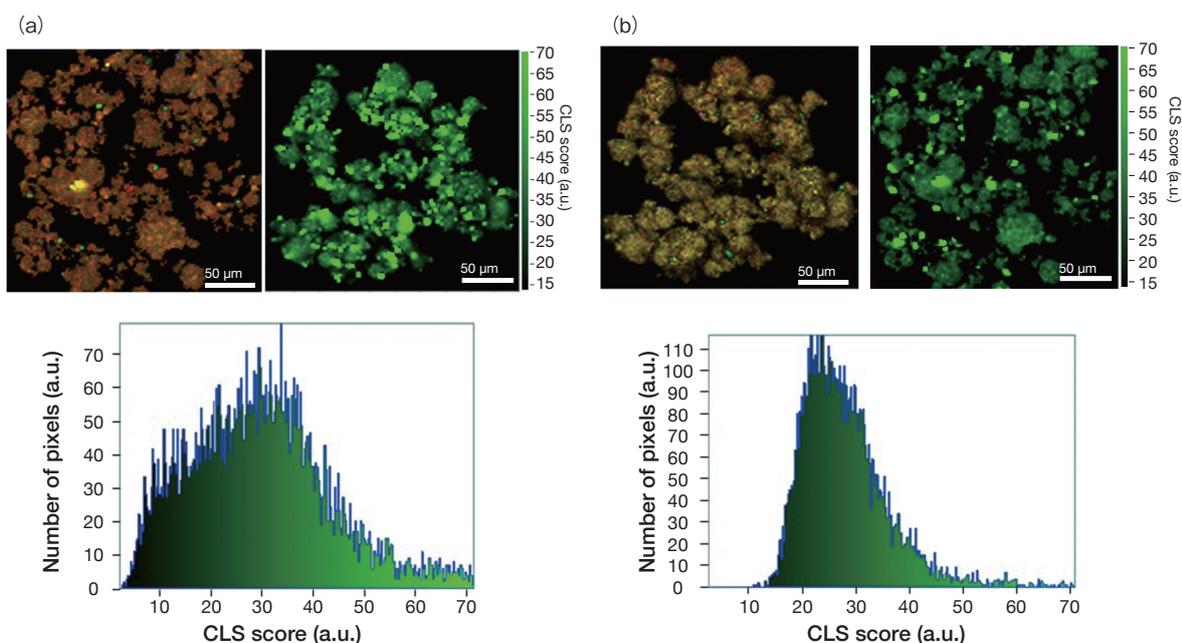


Fig. 12 Raman mapping images and histograms of of fenofibrate in (a) SFD mannitol with FNFs and (a) SFD dextran with FNFs

Copyright (2024) American Chemical Society

考えられる。さらに、粘度が上昇することによって液滴内に大きな氷結晶が形成され、結果として大きな細孔容積を示したと考えられる<sup>15, 16)</sup>。

作製した SFD 粒子を水に分散させた後の懸濁液中における粒子径分布を測定し再分散性を評価した結果を Fig. 11 に示す。糖を含まない FNF 懸濁液の SFD 粒子は SFD 前に比べると、全体的に粒子径が増大した。スクロースで作製した SFD 粒子は粗大粒子が存在していることが確認された。これは、スクロースが凍結乾燥されることで非晶質化し、水の吸湿が促進され粒子内の水分活性が上昇したためだと考えられる<sup>17)</sup>。結果として、スクロース SFD 粒子に含まれる FNF ナノ粒子は不安定化し凝集を引き起こした。一方、マンニトール及びデキストランを基剤として作製された SFD 粒子は、SFD 前の粒子径分布を維持し高い再分散性を示した。

作製した SFD 粒子内での FNF の分散性についてラマン (LabRAM HR Evolution instrument、堀場製作所) を用いて評価した。SFD 粒子に含まれる各成分のラマンスペクトルを取得し、参照ライブラリとして使用した。ラマンマッピング画像及び FNF の CLS スコアに基づいたマッピング画像を Fig. 12 に示す。デキストランを使用した SFD 粒子では FNF は約 20 ~ 30 の CLS スコアを示す領域に多く占めており、CLS スコア分布幅は狭く FNF が SFD 粒子内に均一に

分散していることが分かる。一方、マンニトールを使用した SFD 粒子では FNF の CLS スコア分布は広く、40 を超える CLS スコアも多数観察された。これは FNF の豊富な領域が存在することを示唆している。本研究により、SFD はナノ粒子の分散性を高める大きな細孔容積をもつ球形粒子を作製できた。この粒子特性は使用する糖の種類に応じて調整可能であり、例えば、デキストランはナノ粒子分散につながる高度の多孔性のネットワーク構造を作製するのに対し、マンニトールはナノ粒子の組成に基づいて粒子特性を変えることが期待できる。

#### 4 おわりに

汎用的な装置として利用されている、湿式粉碎法やさらに今後汎用が期待される凍結噴霧乾燥法を例に、機能性粉体作製法について紹介した。湿式粉碎法については、使用する添加剤や装置条件を選択することで、医薬品に限らず機能性食品等への応用が期待できる。さらにその物性を把握すれば、セルフメディケーションが促進される中で様々な需要が広がるであろう。また、汎用されている噴霧乾燥法に比べると、まだまだ一般的ではない凍結噴霧乾燥法であるが、すでに小型装置や生産スケールの装置が開発されており、様々な分野への応用が期待できる。特に凍結噴霧乾燥

法では、凍結乾燥と噴霧乾燥を組み合わせたプロセスであり、このように汎用されているプロセスを融合させることで、新たな技術が生み出され、その技術を利用することでこれまでにない機能性粉体を作製することが期待される。

## 5 謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を頂きました大阪医科薬科大学 薬学部 製剤設計学研究室 戸塚 裕一 教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究を遂行していく上でご協力いただきました、大阪医科薬科大学薬学部 製剤設計学研究室 内山 博雅 講師にも御礼申し上げます。さらに研究を進めるにあたり、ご支援いただきました多くの先生方、機器装置メーカー及び添加剤メーカーの方々に深く感謝申し上げます。最後に、本研究を遂行頂いた製剤設計学研究室の卒業生・在校生の皆様へ感謝の意を表します。

## 参考文献

- 1) Smita Salunke, Fiona O'Brien, David Cheng Thiam Tan, David Harris, Marie-Christine Math, Tina Ariën, Sandra Klein, Carsten Timpe, On behalf of the European Paediatric Formulation Initiative EuPFI, Oral drug delivery strategies for development of poorly water soluble drugs in paediatric patient population, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 190, 114507, (2022).
- 2) Kumi Semba, Kazunori Kadota, Hiroshi Arima, Akihito Nakanishi, Mahamadou Tandia, Hiromasa Uchiyama, Kazumasa Sugiyama, Yuichi Tozuka, Improved water dispersibility and photostability in folic acid nanoparticles with transglycosylated naringin using combined processes of wet-milling and freeze-drying, *Food Research International*, 121, 108-116 (2019)
- 3) Leena Peltonen, Hirvonen Jouni, Pharmaceutical nanocrystals by nanomilling : critical process parameters, particle fracturing and stabilization methods, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62, 11, 1569-1579 (2010).
- 4) Maria L. A. D. Lestari, Rainer H Müller, Jan P. Möschwitzer, Systematic Screening of Different Surface Modifiers for the Production of Physically Stable Nanosuspensions, *Pharmaceutical Nanotechnology*, 104, 3, 1128-1140 (2015).
- 5) Takashi Kometani, Production of novel bioactive compounds by enzymes, and their application to food, *Pure and Applied Chemistry*, 82, 269-287 (2010).
- 6) Kazunori Kadota, Kumi Semba, Ryosuke Shakudo, Hideyuki Sato, Yuto Deki, Yoshiyuki Shirakawa, Yuichi Tozuka, Inhibition of Photodegradation of Highly Dispersed Folic Acid Nanoparticles by the Antioxidant Effect of Transglycosylated Rutin, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64, 3062-3069 (2016)
- 7) Seitaro Kamiya, Hiroyuki Takamatsu, Takashi Sonobe, Kenichiro Nakashima, The physicochemical interactive mechanism between nanoparticles and raffinose during freeze-drying, *International Journal of Pharmaceutics*, 465, 1-2, 97-101 (2014).
- 8) Joanna Szafranec, Agata Antosik, Justyna Knapik-Kowalczyk, Krzysztof Chmiel, Mateusz Kurek, Karolina Gawlak, Marian Paluch, Renata Jachowicz, Enhanced dissolution of solid dispersions containing bicalutamide subjected to mechanical stress, *International Journal of Pharmaceutics*, 542, 1-2, 18-26 (2018).
- 9) Csaba Mártha, Levente Kürti, Gabriella Farkas, Orsolya Jójárt-Laczkovich, Balázs Szalontai, Eric Glässer, Mália A. Deli, Piroska Szabó-Révész, Effect of polymers on the crystallinity of nanonized meloxicam during a co-grinding process, *European Polymer Journal*, 49, 9, 2426-2432 (2013).
- 10) Manoela Klüppel Riekes, Gislaine Kuminek, Gabriela Schneider Rauber, Carlos Eduardo Maduro de Campos, Adailton João Bortoluzzi, Hellen Karine Stulzer, HPMC as a potential enhancer of nimodipine biopharmaceutical properties via ball-milled solid dispersions, *Carbohydrate Polymers*, 99, 474-482 (2014).
- 11) Kumi Semba, Kazunori Kadota, Tero Kämäräinen, Yuzuki Nakayama, Yuta Hatanaka,

- Hiromasa Uchiyama, Hiroshi Arima-Osonoi, Kazumasa Sugiyama, and Yuichi Tozuka, Tailored Sugar-Mediated Porous Particle Structures for Improved Dispersion of Drug Nanoparticles in Spray-Freeze-Drying, *Langmuir*, 40, 14440-14454 (2024)
- 12) Tero Kämäräinen, Kazunori Kadota, Jun Yee Tse, Hiromasa Uchiyama, Shinya Yamanaka, Yuichi Tozuka, Modulating the Pore Architecture of Ice-Templated Dextran Micro-particles Using Molecular Weight and Concentration, *Langmuir*, 38, 21, 6741-6751 (2022).
- 13) Atsutoshi Ito, Christoph Konnerth, Jochen Schmidt, Wolfgang Peukert, Effect of polymer species and concentration on the production of mefenamic acid nanoparticles by media milling, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 98, 98-107 (2016).
- 14) Stefan Wanning, Richard Süverkrüp, Alf Lamprecht, Impact of excipient choice on the aerodynamic performance of inhalable spray-freeze-dried powders, *Int J Pharm*, 586, 119564 (2020).
- 15) Jiaxue You, Jincheng Wang, Lilin Wang, Zhijun Wang, Junjie Li, Xin Lin, Yaochan Zhu, Interactions between Nanoparticles and Polymers in the Diffusion Boundary Layer during Freezing Colloidal Suspensions, *Langmuir*, 35, 32, 10446-10452 (2019).
- 16) Shen Yan, Shengyu Zhang, Xiao Dong Chen, Winston Duo Wu, Spray freeze dried uniform mannitol microspheres, *Powder Technol*, 434, 119312 (2024).
- 17) Adrienne L Voelker, Gianna Verbeek, Lynne S Taylor, Lisa J Mauer, Effects of emulsifiers on the moisture sorption and crystallization of amorphous sucrose lyophiles, *Food Chem X*, 3, 100050 (2019).



### 日本薬剤学会 第9回物性FGセミナー 医薬品開発におけるNMRの基礎から応用

主 催：日本薬剤学会物性FG  
日 時：2025年2月28日（金）10：00～17：05  
会 場：国際医療福祉大学 東京赤坂キャンパス（〒107-8402 港区赤坂4丁目1-26）

#### < 講演 >

- |                                |                      |
|--------------------------------|----------------------|
| ・薬剤解析のための固体NMR 基礎と応用           | 矢澤 宏次（日本電子）          |
| ・高磁場スピン超偏極（DNP）-MAS-NMR法の開発と応用 | 松木 陽（大阪大学）           |
| ・経口固形剤の物性評価における時間領域NMRの有用性     | 大貫 義則（順天堂大学）         |
| ・多核qNMRを用いた医薬品の絶対純度の測定         | 内山 奈穂子（国立医薬品食品衛生研究所） |
| ・卓上型NMR X-Pulseの医薬品分析への応用例     | 杉原 寛之（JASCO）         |
| ・製薬企業におけるNMRの活用                | 江奈 英里（エーザイ）          |
| ・CMC研究におけるNMRの活用例              | 有村 雅敏（沢井製薬）          |

参 加 費：セミナーのみ：一般7,000円，学生無料  
セミナー+情報交換会：一般12,000円，学生5,000円

支払方法：所定の銀行へ振込み

参加申込：右記QRコードもしくは<https://onl.bz/NjcZ3iK>  
より、必要事項を2024年1月19日（水）までにご入力下さい。



#### お問い合わせ・申込み先

事務局：日本薬剤学会 物性FG事務局 担当 鈴木 直人、伊藤 雅隆  
〒274-8555 千葉県船橋市習志野台7-7-1 日本大学薬学部薬剤学研究室内  
E-mail：bussei.fg.apstj@gmail.com URL：http://bussei-fg.com/

