

## 医薬品製剤開発における粒子設計研究の役割

The Role of Particle Design Studies in Developing Pharmaceutical Dosage Forms

竹内 洋文

TAKEUCHI Hirofumi

岐阜薬科大学  
先進製薬プロセス工学  
特任教授

Emeritus Professor

Laboratory of Advanced Pharmaceutical Process Engineering  
Gifu Pharmaceutical University



患者中心の医療 (patient centric therapy) の実現のために、薬物投与に関しても、その方法、剤形を中心に検討が続けられている。有効性、安全性の確保はもちろん、服用のしやすさを考慮した新しい剤形の開発、より効率よく薬物送達することを目的としたDDS (Drug Delivery System) の開発など様々な研究が進んでいる。いずれの研究においても、剤形を形作るための粒子設計研究が重要な役割を果たすことが多い。最近の製剤開発の動向を紹介すると共に、そのもとなる粒子設計研究のいくつかを紹介する。

In order to realize patient centric therapy, studies on drug administration is progressed focusing on its route and type of dosage forms. In addition to guaranteeing efficacy and safety in drug administration, there are development of new dosage forms that take into consideration ease of administration, and development of DDS for the purpose of more effective drug delivery. In either study, particle design research in developing the dosage forms is important. Recent trends in dosage form design development and the particle design researchs to support them will be introduced.

### はじめに

医薬品をヒトに投与する際に、薬物は必要量に分割されるだけでなく、有効性、安全性を確保するように最適な剤形として設計される。具体的な剤形名としては、錠剤、カプセル剤、注射剤、点眼剤、貼付剤などがよく知られている。例示した剤形だけでもわかるように、様々な投与ルートがあり、薬物によって最適な投与ルートが選択される。また、同一薬物でも複数の投与ルートが選択される場合もある。投与ルート決定には様々な理由、事情があるが、近年では患者中心の医療 (patient centric therapy : PCT) も理由の一つとしてクローズアップされている。

剤形、投与ルートを基準としてPCTを考えると、経口投与が患者にとっては負担が少なく、好ましい投与ルートと言える。アドヒアランスと表現するが、確実に投与を実行されるという観点でも望ましい投与ルートと認識されている。経口投与する剤形として、公定書である現行の第17改正日本薬局方 (JP17) には錠剤の他、カプセル剤、顆粒剤、散剤 (粉薬)、経口服液剤、シロップ剤、経口ゼリー剤、フィルム剤の8種の剤形名が規定されている。また、錠剤の中の小項目として、口腔内崩壊錠 (orally disintegrating tablet :

ODT) も正式な剤形名として規定されている。また、フィルム製剤はJP17になってから追記された剤形であり、またその小項目として口腔内崩壊フィルム (orally disintegrating film : ODF) が規定されている。このように多くの剤形名が投与経路別に整理され局方に規定されたのは10年程前の第16改正からであるが、ODTを中心とした服用のしやすさを考慮した多くの製品が開発され、PCTが定着しつつあった時期と一致する。

一方、体内に入った薬を目的の部位に効率よく届けることも製剤研究の重要な課題である。いわゆるドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発研究である。初期のDDS研究には、経口投与製剤の徐放性製剤、さらには投与経路を注射から経皮に投与経路変更などの検討が含まれる。これらの製剤は早くから製品化もされてきた。DDS製剤としては、血流中に投与される薬物を微粒子担体に封入し、目的部位への送達効率を高める研究は活発に行われ、制癌剤を中心として製品化されている。微粒子担体としては、リン脂質からなるリポソーム、リピッドエマルジョン、アルブミン等がある。腫瘍組織等の目的の部位に100%送達するような理想的なターゲティング製剤は未だ開発されていないが、微粒子担体の活用によってそのターゲティング効率は

高まっている。

著者らは、所属していた岐阜薬科大学製剤学研究室の伝統であった粒子設計研究を基盤として、2000年初頭からは「人に優しい製剤設計」<sup>[1]</sup>を目標として掲げた製剤研究を行ってきた。本稿では、目的とする製剤設計に対して粒子に着目した粒子設計研究が有益であることを示す事例に焦点を当て、我々の研究を中心に紹介したい。

## 服用しやすい固形製剤と粒子設計研究

### 口腔内崩壊錠

前述の口腔内崩壊錠(ODT)の最初の製品は、海外製品である。Zydisの名称で知られる製品は凍結乾燥法を活用して、鋳型に入れた溶液、懸濁液から調製される<sup>[2]</sup>。多孔性の構造から、水に触れたとき極めて速やかな崩壊が起こり、代表的なODTとして知られている。国内でもこの手法によるODTの製品化は何製品か知られているが、通常の錠剤と同様な硬度を有する、そして可能であれば通常の錠剤と同様な打錠機(圧縮成形機)を用いて生産が可能なODT開発が進み、多くの製品が利用されている。

錠剤の調製は、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等種々の添加剤を処方することによって達成される。これらの種類、処方量を決定することを製剤では処方検討と言うが、ODTの場合は、口腔内で30秒以内という崩壊特性、さらに通常の錠剤硬度と言う特性をクリアーするために通常の処方設計検討だけでは解決に至るのは難しい。例えば、賦形剤としては、溶解性により優れたマンニトール、エリスリトールなどが好ましいが、これらの賦形剤は圧縮成形性に劣る。そのため、成形性を向上する必要がある、検討が進んでいる。ODTを直接打錠で製するためのマンニトールの製品もあり、乳糖の場合と同様に噴霧乾燥造粒法を基本とした粒子加工が行われている。また、崩壊特性の確保のためには、賦形剤だけでなく、他の添加剤の検討も併せ、総合的な処方検討が必要である。

ODTのための粒子設計研究に関して、我々が取り組んできたいくつかを紹介したい。賦形剤に関しては、成形性をほとんど示さないエリスリトールの一部を多孔性シリカと噴霧乾燥法によりコンポジット粒子化し、混合して成形すると通常の錠剤と同様な硬度を示すことを明らかにした<sup>[3]</sup>。多孔性シリカ粒子を少量処方することにより、錠剤硬度が若干向上する場合は経験的に知られていたが、劇的な成形性向上はシリカ添加の効果では説明がつかない。粉末X線回折では非晶質化は検出されず、糖類の非晶質化はその理由ではないことは明らかとなっていたが、その後、糖類、シリカの比率を変えて、熱分析等での解析を総合的に評価して、糖類が高エネルギー状態にあることが寄与していることが明らかとなった<sup>[4]</sup>。粉末X線では同一

ピークであることからいわゆる結晶多形ではなく、また、多孔性シリカがその高エネルギー状態の安定化に寄与していることが固体分散体に関する研究から推定された<sup>[5]</sup>。Figure 1にはコンポジット粒子を用いたモデル処方適切な崩壊剤を処方することにより目的の崩壊特性(30秒以内が目標)が得られた例を示す。

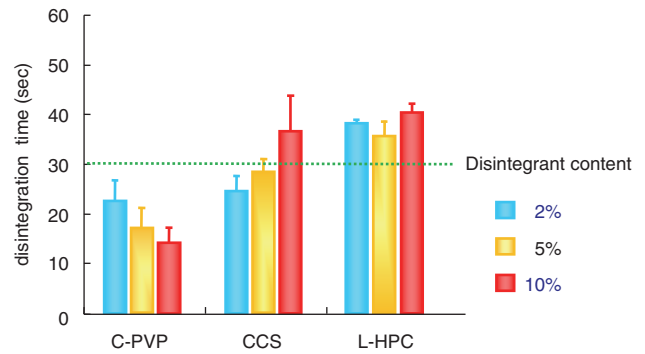


Figure 1 Disintegration time of erythritol tablet containing composite particle prepared by spray-drying with silica and disintegrant  
Formulation of tablets: Erythritol + 10% composite particle + 2-10% disintegrant + 0.2% lubricant  
Disintegrant: C-PVP: cross povidone, CCS: croscarmellose sodium, L-HPC: low substituted hydroxy propyl cellulose

結合剤を利用して圧縮成形性を高めることは通常の錠剤設計の手法であるが、ODTの場合は、崩壊時に結合剤が溶解して錠剤内のへの水の浸入を遅延させ、結果として崩壊時間が目的に適わなくなることが確認された。できるだけ効率よく、少量の添加で崩壊時間を遅延させることなく成形性を確保する処方検討の過程で、代表的な結合剤ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)の粒子径を小さくして混合することで目的を達成できることを見出し、さらに、HPCのグレードも考慮してHPC-SSL微粉によりODTモデル処方を例示できた<sup>[5]</sup>。HPC-SSL微粉はメーカーにより生産プロセスも確立し市販されており、現在は、ODT以外にも錠剤硬度調整等に広く使用されている。滑沢剤に関しては、ステアリン酸マグネシウム(StMg)が以前より圧倒的に多く利用されているが、一部の医薬、健康食品では他の素材も利用されている。その一つ、シヨ糖脂肪酸エステル(SE)に関してStMgと比較して疎水度を大きく低下できる製品もあることから、その効果を検討した。Figure 2には、錠剤の代表的な賦形剤乳糖に各種SE(S-370F, S-770, S-1170, S-1570;この順に親水性が向上)を処方して製した錠剤の崩壊時間を調べたところ、予想されたように滑沢剤の親水性の向上は崩壊時間の短縮につながる事が明らかとなった(Figure 2)<sup>[6]</sup>。一方、ODTに汎用される各種マンニトールを賦形剤とした錠剤に関して同様な検討をしたところ、Figure 2に示すように、StMgあるいは相対的に疎水性の高いSEの方が崩壊時間が顕著に短縮できる場合もあることが明らかとなった。この逆転現象に関しては、極めて速やかな崩壊の場合は、錠剤内部では疎水部が適度に存在する方が賦形剤マンニトールの溶解に水が消費されることなく速やかに内部まで浸透するためと考えている。

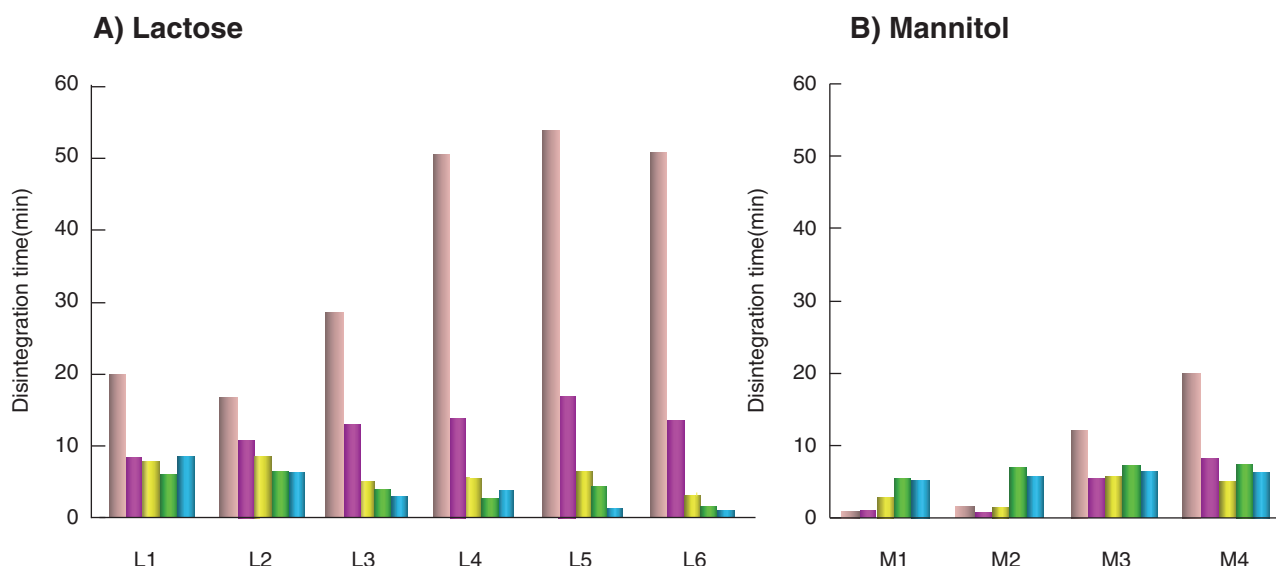


Figure 2 Disintegration time of tablets formulating magnesium stearate (Mg-st) or different type of sugar alcohol (SE) as a lubricant  
Formulation of tablet: Mannitol or lactose + magnesium stearate (1%) or sugar alcohol  
■ Mg-st ■ S-370F ■ S-770 ■ S-1170 ■ S-1570  
L1: Dilactose S, L2: Super Tab 21AN, L3: Fast-Flo Lactose, L4: Tablettose 100, L5: Flow lac 100, L6: Super Tab 11SD  
M1: Pardeck M200, M2: Fine mannitol, M3: PEARITOL 200SD, M4: Mannitol (crystal)

Table 1 Premixed or co-processed excipients with mannitol for direct tableting of ODT

Trade name	Formulation
F-MELT	Mannitol, xylitol, microcrystalline cellulose, cross povidone, Metasilicate aluminic acid magnesium or Anhydrous calcium hydrogen phosphate
SmartEx	Mannitol, L-HPC, PVA
Ludiflash	Mannitol, Collidone CL-SF, Collicoat SR30D
Pearitol FLASH	Mannitol, corn starch
Granfiller D	Mannitol, carmelose, cross-povidone

L-HPC: Low-substituted hydroxy propyl cellulose  
PVA: poly vinyl alcohol

各医薬品添加剤メーカーも、口腔内崩壊錠の直接打錠用の賦形剤の開発にとどまらず、崩壊性等の機能も併せ持つように、複数の添加剤の最適な混合(プレミックス製品)、あるいは複合粒子化(コンポジット化)により製品化を行っている。Table 1にはそのいくつかをリストアップし、その成分と共に示す。ODTの開発の盛んな日本のメーカーだけでなく、海外メーカーの製品も複数あることから、ODTへの注目度、今後の進展が期待される。

### 口腔内崩壊フィルム

口腔内崩壊フィルム製剤(ODF)は口腔内崩壊錠と同様な特性を有する製剤であり、その形態からさらなる活用も期待される剤形である。すでに、局方剤形名としても追加されたことは先に述べた。海外では2004年にChloraseptic Relief Strips (Prestigre社)で初めて医薬品として開発、承認されたのを皮切りに、製品開発が続いた。国内では2006年に“ボグリボースODフィルム”が医薬品ODFとして初めて上市された。それ以降、欧米同様にOTC医薬品製剤も進んでいる。

ODFは、ODTと比較して服用のしやすさは同等以上であることに加え、用量調節を錠剤と比較して容易にできる点で、新しい小児用製剤としての期待も大きい。欧米では子供用用量の製品も承認されている。国内でも、承認例はないが小児向けの剤形としての注目も高まりつつある。医療の現場では、小児は体重、年齢群に合わせて投与量を決定することも多い。海外では、投与量の調整が容易であるフィルム製剤の開発として、テープ状に長いODFを調製して、投与量から算出された必要なフィルムの長さをカットして投与する手法も提案されている。Weinigら<sup>[7]</sup>は、フィルム自体に目盛を入れる手法、フィルム剤をカットするための各種デバイスを示している。Nieseら<sup>[8]</sup>は、随時投与量調節が必要な薬物warfarinを例として、テープ・ディスペンサーなどの調整用のデバイスの開発、それに適した処方調製、例えば柔軟性の維持等を検討している。また、小児に限らず、個別化処方のための剤形としての有用性も報告されている。Visserら<sup>[9]</sup>は、solvent casting法にて、HPMC基剤に各種モデル薬物を含有させて、小スケールでの調製を検討し、その可能性を見いだせた結論している。我々も、院内処方を目的として、フラコナゾールODFを高含量を維持しながら、十分な引張強度、実用上充分短い崩壊時間を示すODFの調製を報告している<sup>[10]</sup>。

錠剤の賦形剤に相当するフィルムを形成する素材は、フィルム基剤と呼び、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ポリビニルアルコール(PVA)、プルランなどが使用されている。この中では、HPMCが最も一般的に利用されている。HPMCは錠剤のフィルムコーティング剤として製膜性等の検討が蓄積されていることが理由の一つと考えられる。



我々は、種々の基剤の特徴を明確にしODT同様に今後のODF製剤開発に寄与することを目的として種々の検討を行った。HPMCを用いてフィルム調製を試み、当時用途開発をしていた湿式粉碎で微細化した崩壊剤低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)をフィルムに処方することで劇的な崩壊時間の短縮が可能であることを報告した<sup>[11]</sup>。HPCは、他の基剤では処方必須となる可塑剤を添加することなく、機械的強度に優れたODFが調製できること<sup>[12]</sup>、適切な親水性微粒子の処方によって崩壊時間をコントロール可能なこと<sup>[13]</sup>、等も明らかにした。新しい剤形では特にその評価法の確立は重要である。ODFに処方された薬物の苦みを検出する味センサーによる評価<sup>[14]</sup>、崩壊時間終点を自動取得できるODFのための崩壊試験システムの開発<sup>[15]</sup>等も検討し報告した。

## 薬物送達のための粒子設計

### 薬物担体としてのリポソーム

細胞膜の構成成分であるリン脂質は水中で閉鎖小胞を形成することが報告され、リポソームと呼ばれている。二重膜からなるリポソームは、生体膜モデルとしての実験での利用と共に、生体適合性に優れた微粒子薬物担体としての活用が期待された。実際、制癌剤ドキシソルビシンの担体として注射剤として製品化(ドキシル<sup>®</sup>等)もなされている。一方、リポソームを利用してインスリンの消化管吸収を目指す研究も早くから始まった研究であるが、こちらは実用化されるには至っていない。

薬物担体微粒子は、通常サブミクロンサイズである。最も一般的な手法である薄膜水合法で調製したリポソームは数 $\mu\text{m}$ のサイズのものが含まれるが、比較的簡単に100-200 nm程度にサイズ調整することが可能である。また、リポソームは調製時に、リン脂質と共に少量の荷電物質を処方すれば、正電荷、負電荷いずれにも帯電した粒子を作ることができ、コレステロールを適量処方すれば、その処方量により表面膜の流動性は変化し、疎水化度もコントロール可能である。リポソーム粒子の表面は高分子、界面活性物質などで修飾することも可能であり、投与経路に応じた粒子設計が可能と考えられた。

### 粘膜付着性リポソームによるペプチド経口投与

リポソームを利用したDDS研究はリン脂質がリポソームを形成することが報告されて間もない1970年代ころから活発に行われていた。筆者がリポソームの製剤研究を本格的にスタートした1990年頃は、製剤研究では錠剤、顆粒の粘膜付着による滞留時間制御がトピックスの一つとなっていた。リポソーム粒子の表面修飾、小さい粒子の消化管粘膜への付着に関する興味から、粘膜付着特性が知られていたキトサン(CS)でリポソーム表面を修飾したキトサンコーティングリポソーム(CS-Lip)を調製し、その効果を検討し

た<sup>[16]</sup>。期待通りの粘膜付着リポソームが設計できたことから、インスリンを封入して、ラットに経口投与し、薬理効果である血糖値の変化を測定した。その結果、CSでコーティングされていないリポソームに封入した場合と比較して、初期の血糖値低下作用は大きいだけでなく、その効果が、少なくとも12時間まで持続していることが確認され、in vitroで確認した粘膜付着作用が実際にin vivoでも効果を発揮していることが確信された<sup>[17]</sup>。

その結果を受け、粘膜付着リポソームの有用性、あるいはその機能の最大化を目的とした検討を種々の観点で行ったが、粒子設計の観点で最も注目した結果は、リポソームのサイズによってその滞留性が大きく異なったことである<sup>[18]</sup>。消化管内の粒子の挙動は直接確認する手法しかなかったため、リポソーム粒子に脂溶性の蛍光物質を封入し、投与後一定時間後の消化管を輪切りにした切片を共焦点レーザー顕微鏡で観察した。Figure 3に示す写真はいずれも投与2時間後のものであるが、リポソームの粒子径によって確認できるリポソーム量(赤い部分)が大きく異なる。さらに、CSコーティングによってその傾向は強くなることがわかる。腸管での粒子状物質の吸収はパイエル氏板が作用していると一般に言われているが、リポソーム粒子の場合は、そのような傾向は認められず、さらに一部のリポソーム粒子が消化管上皮細胞を透過している様子が示された<sup>[19]</sup>。最近までの検討で、同様の実験系で実際の高分子モデル物質(FITC-Dextrane)が血流中に確認できたことから、CS-Lipによる高分子物質の吸収を確信するに至っている。薬理効果、吸収量いずれの評価においても吸収促進剤をリポソームに同時封入することによって、効果が増大したことより、封入された高分子薬物の一部は粘膜近傍で放出され吸収されていることも推定している<sup>[20]</sup>。

### 経肺投与におけるリポソームの滞留

吸入による肺内投与は、ペプチド等の高分子薬物の吸収を目指した投与ルートとして期待されてきた。消化管と比較して分解酵素が少なく、また、上皮細胞の厚みも薄く薬物吸収には好ましい条件がそろっているためである。実際、I型糖尿病では頻回の投与が必要なインスリンの粉末吸入剤も開発、上市された。残念ながら、現時点では注射に代わる剤形としては広くは受け入れられず、発売中止となっている。

リポソームを経肺投与に適用するための目標としては、薬物の徐放、消化管同様の滞留性の増大等が考えられた。呼吸器系は肺内で閉塞しているため肺胞内での粘膜付着特性がどのような効果を示すかに関しては興味があった。また、肺胞内には肺胞マクロファージが存在し、異物である微粒子は肺胞内では貪食されることも知られている。肺内投与後の表面修飾リポソーム粒子の挙動を明らかにするため、肺内投与一定時間後に組織側と気管支肺泡洗浄液(BALF)

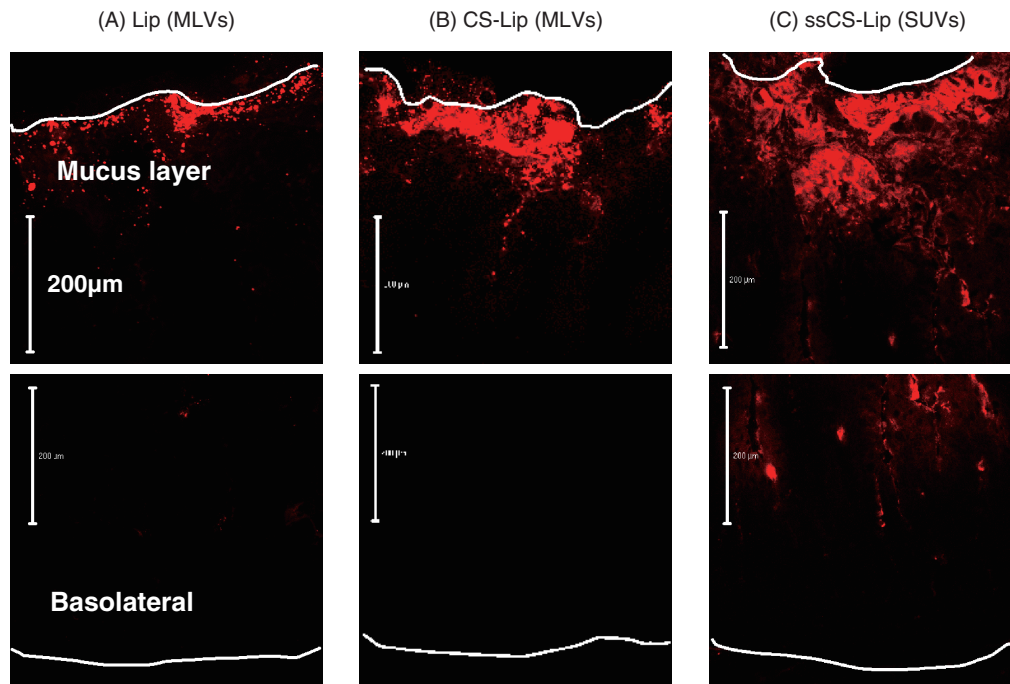


Figure 3 Confocal laser scanning micrographs of slice samples of upper part of the intestinal tract at 2hr after intragastrical administration of (A) Lip (MLVs), (B) CS-Lip, (C) ssCS-Lip in rats  
Lip: liposome, CS-Lip: chitosan coated liposome, ssCS-Lip: submicron sized CS-Lip  
The mean particle size of liposomes: (A) 7.56  $\mu\text{m}$  (B) 3.58  $\mu\text{m}$  (C) 0.28  $\mu\text{m}$ . Lipid formulation of liposomes: DSPC: DCP: Chol.=8: 2: 1. Red parts means presence of corresponding liposomes.

のリポソムの量を実測したところ、CS-Lipは組織側に多く存在し、表面にくし形の親水ポリマーPVAが形成されたPVA-Rコーティングリポソーム(PVA-R-Lip)は肺内洗浄液側に多く滞留していることが明らかとなった。ペプチド薬物を封入して投与した場合、CS-LipよりPVA-R-Lipの方がより長時間に亘って薬理効果が確認され、肺内組織への移行より肺胞内での滞留持続がDDSとしてより効果的であると判断された<sup>[21]</sup>。

PVA-R-Lip に関しては、PEGリポソーム同様に静脈注射後の血中滞留性に優れること、そのために腫瘍組織への移行性が高いことを実験動物を用いてすでに明らかにしている。この場合は、血液採取、分離、定量により評価が可能であるが、組織内での長期の滞留性評価にはより非侵襲の評価が有効である。IVIS Imaging Systemは、このようなDDS微粒子の滞留性評価するために有効な機器である。このPVA-R-Lipの肺内滞留性に関して、測定に適したマーカーとしてindocyanine greenを封入し、表面未修飾リポソームと滞留性の比較を行ったところ、測定の際にはあるもののPVA-R-Lipに関しては有意に高い残存が確認された<sup>[22]</sup>。PVA-R-Lip表面のPVA層は、静脈注射時の肝臓のマクロファージの貪食を低減させたのと同様に、肺胞内でのマクロファージによる貪食を有効に低減させていると推定できる。

### リポソーム点眼投与製剤による後眼部送達

眼科治療の薬物投与には点眼剤が最も一般的な剤形である。主として眼の前面、結膜等の部位に作用する薬物の剤

形である。これに対して、後眼部には視覚にとって極めて重要な組織である網膜があるが、これに適応する点眼製剤は存在しない。近年、超高齢化が進むにつれて、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症(AMD)等の重篤な後眼部疾患が増大している。これらの疾患は治療しないと失明に至ることもある点が特に問題点として挙げられる。幸い、治療すべき症状の一つである黄斑近傍に出現する浮腫に起因する新生血管の発生を高確率で抑制する有力な薬物は開発されている。ただ、その送達は現時点では、侵襲的な硝子体内注射に限られているため、点眼での送達が可能になれば薬物治療の進展に大きく貢献できる。

リポソーム粒子の点眼後の眼内移行の評価を目的として、マウスを用いて蛍光マーカー(クマリン-6)を封入したリポソーム懸濁液を点眼し、網膜を観察してその送達特性を評価したところ、ナノサイズのリポソーム粒子は後眼部に届いていることを明らかにした(Figure 4)。送達に影響を及ぼす要因を調査したところ、粒子径が小さいほど送達効率が向上すること及びリポソーム粒子の硬さも効率に影響を及ぼすことが明らかとなった<sup>[23]</sup>。ナノサイズの粒子の硬さを定量的に表す手法が確立されていなかったため、動的光散乱法(DLS)により測定される平均粒子径( $d_{50}$ 値)と原子間力顕微鏡(AFM)を用いて測定される粒子の径(高さ方向の距離)の比( $R_d$ )を用いて数値化することを提案した。予想されたようにポリスチレンのような極めてリジッドなポリマー粒子は、両者の値はほぼ同じで $R_d$ はほぼ1.0となり、リポソーム粒子も、構成リン脂質の種類から推定されるrigidityを反映した値を示した<sup>[24]</sup>。なお、点眼リポソーム

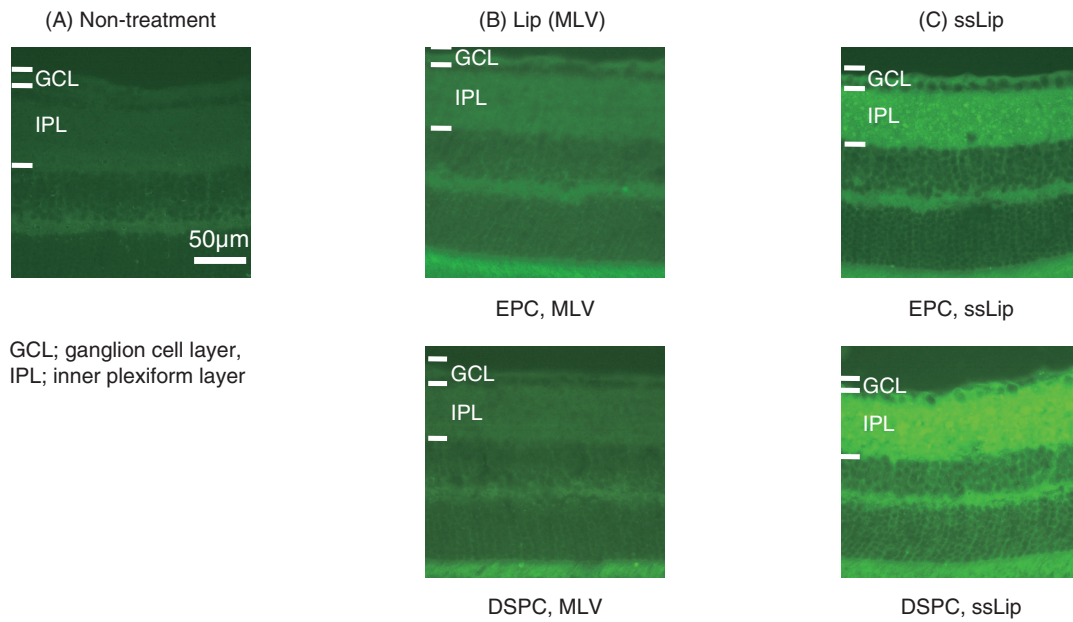


Figure 4 Delivery of coumarin-6 (fluorescence marker for liposomes) with liposome to posterior part of eye observed with fluorescence microscopy 30 min after instillation to the eye in mice  
Lip: liposome, ssLip: submicron sized Lip, EPC: egg phosphatidyl choline, DSPC: di-stearoyl phosphatidyl choline  
EPC liposomes are relatively softer compared with DSPC liposomes.

の薬効評価に関しては、抗酸化あるいは抗炎症薬物をリポソーム化してモデル動物に投与し、光照射によって誘発される網膜障害の抑制<sup>[25]</sup>あるいは脈絡膜血管新生を抑制などを確認している<sup>[26]</sup>。

## おわりに

人に優しい製剤設計を考える上で、その構成要素である粒子の設計が重要であることを示す事例をいくつか紹介した。固形製剤のための数十µm以上の粉体粒子、DDSのためのサブミクロンサイズのリポソーム等、粒子としてはバラエティに富むが、いずれの粒子もその調製、評価がうまくかみ合っただけで目的とする製剤の設計に到達できる。どの分野においても製品の評価は分野独自のものであることが多いが、研究者は目的とする評価の本質を明確にし、他分野を含めた協力を得ることも重要であろう。長年、研究活動の場としている粉体工学会／製剤と粒子設計部会はそのような情報交換促進を目的の一つとしている。マッチングの推進により、PCTに貢献できる製剤開発を続けたいと思う。

\* 編集局注：本内容は特段の記載がない限り、本誌発行年時点での自社調査に基づいて記載しています。



## 参考文献

- [1] 竹内洋文, ヒトに優しい固形製剤設計「医薬品製剤化方略と新技術」竹内洋文編, シーエムシー出版(2007)3-7.
- [2] Seager H., Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form., *J. Pharm. Pharmacol.*, 50(1998)375-382.
- [3] Takeuchi H., Fuji Sylsya Chemical Ltd., Jpn. Patent No. 5026675(2012)
- [4] Tanimura S, Tahara K, Takeuchi H. Spray-dried composite particles of erythritol and porous silica for orally disintegrating tablets prepared by direct tableting. *Powder Technol.* 286(2015)444-450.
- [5] 谷村信爾, 川添博義, 山本浩充, 竹内洋文. 噴霧乾燥HPC-Lを結合剤として用いた低成形性医薬品粉末の直接打錠. *粉体工学会誌.* 43(2006)648-652.
- [6] 林洗仁, 竹内淑子, 田原耕平, 内田実, 竹内洋文. 滑沢剤ショ糖脂肪酸エステルの乳糖錠剤における崩壊 挙動抑制とそのメカニズムに関する検討. *粉体工学会誌.* 49(2012)750-757.
- [7] Wening, K., J. Breitzkreutz J., Oral drug delivery in personalized medicine: Unmet needs and novel approaches. *Int. J. Pharm.* 404(2011)1-9.
- [8] Niese, S. Quodbach J., Development of a dosing device for individualized dosing of orodispersible warfarin films. *Int. J. Pharm.*, 561(2019)314-323.
- [9] Visser J. C., Woerdenbag H. J. Crediet S., Gerrits E., Lesschen M. A., Hinrichs W. L.J., Breitzkreutz J., Frijlink H. W., Orodispersible films inn individualized pharmacotherapy: The development of a formulation for pharmacy preparations. *Int. J. Pharm.*, 478(2015)155-163.
- [10] Matsumoto M., Arai K., Fujita A. Tsuji M., Hayakawa S., Sawakami K., Sawakami K, Shida S., Nohara Y., Sumiyaa K., Murata K., Takeuchi Y., Takeuchi H., Murata R., Characterization of Orally Disintegrating Films Containing Fluconazole, *Journal of Drug Interaction Research*, 43(2019) 55-59.
- [11] Takeuchi H., Yamakawa R., Nishimatsu T., Takeuchi Y., Hayakawa K., Maruyama N., *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 23 (2013)471-475.
- [12] Takeuchi Y., Umemura K., Tahara K., Takeuchi H., Formulation design of hydroxypropyl cellulose films for use as orally disintegrating dosage forms. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 46(2018)93-100.
- [13] Takeuchi Y., Nishimatsu T., Tahara K., Takeuchi H., Novel use of insoluble particles as disintegration enhancers for orally disintegrating films. *J. Drug. Delivery Sci. Technol.*, 54,(2019)101310.
- [14] Takeuchi Y, Usui R, Ikezaki H, Tahara K, Takeuchi H. An advanced technique using an electronic taste-sensing system to evaluate the bitterness of orally disintegrating films and the evaluation of model films. *Int J Pharm.*, 531(2017)179-190.
- [15] Takeuchi Y., Kawamoto M, Tahara K, Takeuchi H. Design of a new disintegration test system for the evaluation of orally disintegrating films. *Int J Pharm.*, 553(2018)281-289.
- [16] Takeuchi H, Yamamoto H, Niwa T, Hino T, Kawashima Y. Mucoadhesion of Polymer-Coated Liposomes to Rat Intestine in Vitro. *Chem. Pharm. Bull.*, 42(1994)1954-1956.
- [17] Takeuchi H., Yamamoto H., Niwa T., Hino T., Kawashima Y., Enteral Absorption of Insulin in Rats from Mucoadhesive Chitosan-Coated Liposomes. *Pharm. Res.*, 13,(1996)896-901.
- [18] Takeuchi H, Yamamoto H, Kawashima Y. Mucoadhesive nanoparticulate systems for peptide drug delivery. *Adv. Drug Del. Rev.*, 47(2001)39-54.
- [19] Takeuchi H, Matsui Y, Sugihara H, Yamamoto H, Kawashima Y. Effectiveness of submicron-sized, chitosan-coated liposomes in oral administration of peptide drugs. *Int. J. Pharm.*, 303(2005)160-170.
- [20] Makhlof A, Werle M, Tozuka Y, Takeuchi H. A mucoadhesive nanoparticulate system for the simultaneous delivery of macromolecules and permeation enhancers to the intestinal mucosa. *J. Cont. Rel.*, 149(2011)81-88.
- [21] Murata M, Nakano K, Tahara K, Tozuka Y, Takeuchi H. Pulmonary delivery of elcatonin using surface-modified liposomes to improve systemic absorption: Polyvinyl alcohol with a hydrophobic anchor and chitosan oligosaccharide as effective surface modifiers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 80(2012) 340-346.
- [22] Murata M, Tahara K, Takeuchi H. Real-time in vivo imaging of surface-modified liposomes to evaluate their behavior after pulmonary administration. *Eur J Pharm Biopharm.* 86 (2014)115-119.
- [23] Hironaka K, Inokuchi Y, Tozuka Y, Shimazawa M, Hara H, Takeuchi H. Design and evaluation of a liposomal delivery system targeting the posterior segment of the eye. *J Contr. Rel.*, 136(2009)247-253.
- [24] Nakano K, Tozuka Y, Yamamoto H, Kawashima Y, Takeuchi H. A novel method for measuring rigidity of submicronsize liposomes with atomic force microscopy. *Int. J. Pharm.*, 355 (2008)203-209.
- [25] Hironaka K, Inokuchi Y, Fujisawa T, Shimazaki H, Akane M, Tozuka Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Hara H, Takeuchi H. Edaravone-loaded liposomes for retinal protection against oxidative stress-induced retinal damage. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 79(2011)119-125.
- [26] Shimazawa M, Inoue Y, Masuda T, Onodera R, Tahara K, Shimizu Y, Mibe Y, Tsuruma K, Takeuchi H, Hara H. Topical diclofenac-loaded liposomes ameliorate laser-induced choroidal neovascularization in mice and non-human primates. *Curr. Neurovasc Res.*, 14(2017)46-52.