

ナノ構造制御による医薬用マイクロ粒子製造プロセスの実用化

Manufacturing Process of Pharmaceutical Microparticles Assisted with Nano-structure Construction

福森 義信

Yoshinobu FUKUMORI, Ph.D.

神戸学院大学薬学部 教授

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University, Professor

1. はじめに

医薬品製剤の粒子は、10 μ m の錠剤、がん治療用のナノ粒子、さらにはサブナノ粒子である分子にいたるまで広く分布している。それぞれの粒子径は、生体の固有な構造的・生理的特性を利用すべく最適化され、治療目的を達成するように設計されている¹⁻³⁾。錠剤の大きさが10 μ m であること、がん治療用の粒子が10-100nm であることは、それぞれに意味のあることである。一方、それらの製法については、当然ながら万能な方法はなく、目的の粒子径と構造に応じて多様な方法が開発されてきている。

医薬品製剤におけるナノパーティクルテクノロジーの展開は、ナノ粒子自体を利用するための技術とナノ粒子を用いてマイクロ・マクロ粒子のナノ構造を構築する技術からなっている⁴⁾。それらの多くは、現在試行錯誤の状況にあり、実用化技術として確立するにはいまだ多くの技術的課題を残している。本稿では、ナノ粒子を用いてマイクロ・マクロ粒子のナノ構造を構築するプロセスに話題を絞り、現状を概説する³⁾。

2. ミクロ粒子のナノ構造制御のための流動層微粒子コーティング技術

最近、ミクロ製剤においても、従来にはなかった新しい機能が求められ、複合化等による機能性粒子の設計や製造技術の開発が盛んである⁵⁾。医薬品で最も古くから、そして現在もおなじみのナノパーティクルテクノロジーが応用されてきたのは流動層湿式スプレーコーテ

ィング法である。

コーティング剤には、ナノ粒子やその水系分散剤が用いられる。乳化重合法や乳化プロセスなどで調製した高分子ナノ粒子の水系分散剤が最も広く用いられているが、最近では材料開発やナノ粒子生成法についても新しい試みがなされている。一方で、最近の医薬品候補化合物は難溶性のものが多くなり、溶解を促進するためにナノ粒子化を行い、その製剤化のためにコーティングプロセスが応用されようとしている³⁾。

2.1 コーティング法の適用粒子径範囲

図1は代表的なコーティング・表面処理技術の適用範囲の粒子径別分類を示す。現在、流動層による機能化が最も威力を発揮しているのは、顆粒剤や細粒のコーティング技術である。湿式スプレーコーティング法の微粒子への適用拡張のため、著者らは、ドラフトチューブ付噴流層を用いて検討を行ってきた⁶⁻⁹⁾。一方、Watanoらの回転遠心流動層法^{10, 11)}、まったく異なる原理によるコーティング法である Nagare らのレーザアプレッション法^{12, 13)}、さらに、超臨界流体を溶媒としたコーティング法^{14, 15)}が、適用を微粒子へ拡張するべく検討されている³⁾。

2.2 粒子設計

コーティングプロセスが作り出す粒子構造は、多層構造である。適当な芯粒子を出発物質として、その上に適当な被膜を作っていく。必要な層を作った後、スプレー液を切り替えてゆけば何層にでも被膜をつけることができる。芯粒子も含めて各層の構造は必ずしも

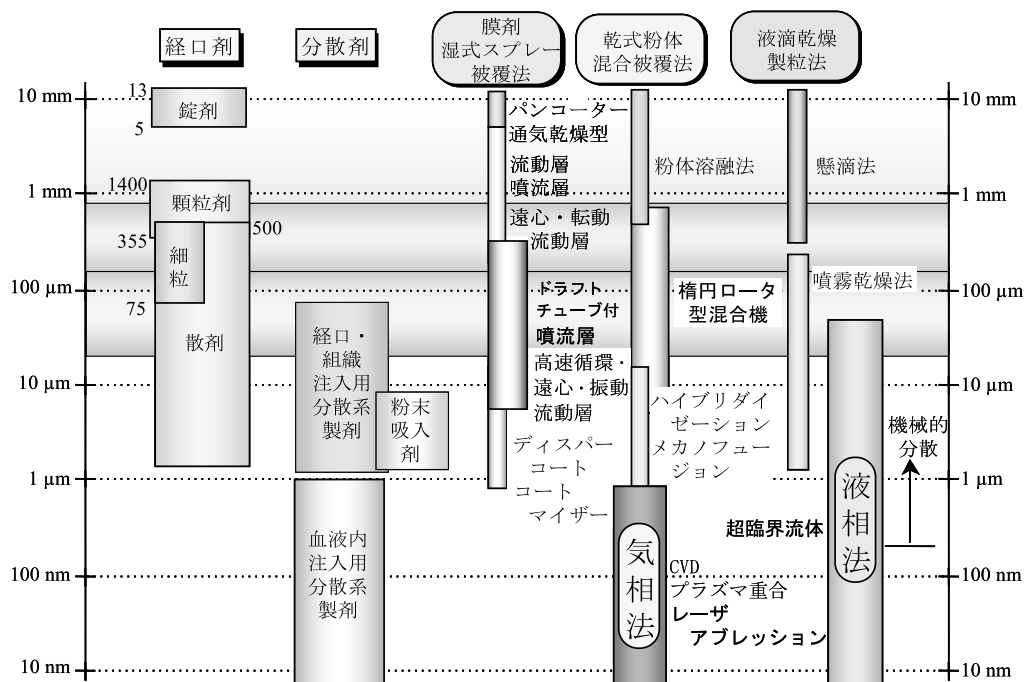


図1 医薬品の剤形とそのコーティング法の粒子径別分類

単一成分・均一構造ではなく、複数相のランダム混合系や規則混合系にすることも多い。

2.3 コーティング基材と成膜機構

コーティング剤は、有機溶剤系、水溶液系、水系分散剤、乾式用粉体に大別される⁶⁾。その中で、1970年代以来開発が行われてきた水系高分子ラテックスや擬ラテックスが今日では主に用いられている。

表1に市販の医薬用コーティング材料の例を示す⁶⁻⁹⁾。乳化重合法で合成されるアクリル系高分子ラテックスやエチルセルロース擬ラテックスは汎用され、多くの実施例が報告されている¹⁶⁻²³⁾。最近、シリコンエラストマーである TEOS で架橋した poly(dimethylsiloxane) のナノ粒子水系懸濁液も、ガラス転移温度が室温以下であることから可塑剤が不要であること、低価格で品質が安定していることからコーティング剤としての用途開発が検討されている²⁴⁾。また、Kim らは²⁵⁾ 腸溶性コーティング剤として汎用されているヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP) の粉末を60℃の水中で分散し、水酸化アンモニウムで中和してナノ粒子化する中和乳化法を改良して HPMC 水系ナノ粒子分散剤をコーティング剤として開発することに成功している。

2.4 湿式スプレーコーティングにおける微粒子化と凝集

種々の処方のスプレー液を用いて調製したコーティング製品の凝集傾向が比較されている⁶⁾。53-63 μ m の乳糖を HPC 水溶液でコーティングすると80% 以上は凝集する。ここに凝集防止剤を添加しても凝集抑制に限界があるが、高分子のナノ粒子水系分散剤でコーティングすると凝集を顕著に抑制できる。これは、溶液系のように乾燥と成膜が同時に起こると微粒子の凝集が避けられず、高分子ナノ粒子の付着・積層をコーティングで行った後、別途加熱により成膜させるという方法を採用すれば凝集と溶出を共に抑制できることを示している。

市販のナノ粒子は均一構造粒子からなるが、コアシェル型にしたり表面をグラフト化して複合構造化する、例えば、低膜透過性で Ts の低い12 : 6 : 4 Poly(アクリル酸エチル (EA)/メタクリル酸メチル (MMA)/メタクリル酸2-ヒドロキシエチル (HEMA)) をコアにして、膜透過性は高いが Ts が高いため凝集傾向が低い6 : 12 : 8 Poly(EA/MMA/HEMA) をシェルにすることによって、コーティングの良操作性と低膜透過性を両立させることができる²⁶⁾。このナノ粒子を用いると平均粒子径12 μ m のコンスターチの単核カプセル化操作が可能であった。

表 1 代表的な市販の分散系コーティング用材料と芯粒子

種類	商品名	供給先	溶状	適用形態	主成分
分散系膜剤	EC N-10F	信越化学	水不溶	水系分散剤	エチルセルロース (EC)
	Aquacoat	大日本製薬	水不溶	擬ラテックス	エチルセルロース (EC)
	セリオスコート	旭化成	水不溶	擬ラテックス	エチルセルロース (EC)
	Surerease	日本カラコン	水不溶	擬ラテックス	エチルセルロース (EC)
	Eudragit RS30D	デグサジャパン	水不溶	擬ラテックス	1:2:0.1 Poly (EA/MMA/TAMCl)
	Eudragit RL30D	デグサジャパン	水不溶	擬ラテックス	1:2:0.2 Poly (EA/MMA/TAMCl)
	Eudragit NE30D	デグサジャパン	水不溶	ラテックス	2:1 Poly (EA/MMA)
	Eudragit L30D	デグサジャパン	腸溶性	ラテックス	1:1 Poly (MAA/EA)
	Eudragit FS30D	デグサジャパン	腸溶性	ラテックス	7:3:1 Poly (MA/MMA/MAA)
	Acoat	信越化学	腸溶性	水系分散剤	ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート
	Aquateric	FMC	腸溶性	水系分散剤	セルロースアセテートフタレート (CAP)
	Kollocoat MAE30D/DP	BASFジャパン	腸溶性	水系分散剤	1:1 Poly (EA/MAA)
	Kollocoat EMM30D	BASFジャパン	水不溶	水系分散剤	2:1 Poly (EA/MMA)
	Kollocoat SR30D	BASFジャパン	水不溶	水系分散剤	Polyvinyl acetate
芯粒子	ノンパレル 101/103/105	フロイント産業		造粒物	ショ糖-デンプン/ショ糖/乳糖- 結晶セルロース造粒物
	セルフィア 102/203/305/507/ SCP100	旭化成		造粒物	結晶セルロース造粒物

MAA: メタクリル酸, MMA: メタクリル酸メチル, EA: アクリル酸エチル, MA: アクリル酸メチル, TAMCl: trimethylammonioethylmethacrylate chloride.

3. 乾式粉体複合化プロセスは微粒子コーティング技術の実用化を可能にするか？

3.1 微粒子の徐放性コーティング

図2にリュウマチなどの消炎鎮痛剤として汎用されているジクロフェナクナトリウムの徐放化製剤の設計例を示す²⁷⁾。流動層湿式スプレーコーティング法で、32-44 μ mの微粒子上に、薬物含量を上げるために大量の薬物層を形成させるべく、結合力の低いHPC-SSLを用い、さらにその結合力を下げるためにPEG6000を添加する。この薬物は中性pHでは著しく溶解度が高いため、膜内壁を酸性にするべく酸性高分子のナノ粒子水系分散剤であるEudragit L30D(表1)で予めコーティングしてからセバシン酸ジブチルで可塑化したEudragit RS30D(表1)で徐放性コーティングしてある。

このような緻密な粒子設計を行っても、十分な徐放化を達成するには、芯粒子に対して25-50%の被覆量を必要とし、実用化は困難なレベルにある。しか

し、興味あることに、薬物をイオン交換樹脂粒子に保持させてからコーティングすると数%の被覆量で強い徐放化が達成されることがわかった²⁸⁾。

この結果は、薬物を保持する芯粒子の構造・特性制御によって、極めて少量のコーティング剤の被覆で徐放化が可能になることを示している。この場合、いわゆる膜形成が起こる被膜量ではないことから、薬物を保持した多孔性の芯粒子表面の穴開口部を、適切な粒

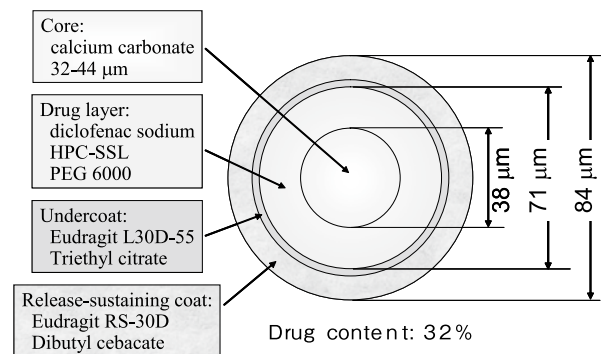


図2 ジクロフェナクナトリウムの徐放性製剤の例

子径を持つナノ粒子で閉塞させるような構造形成が起こっているものと推察される。比表面積の大きな微粒子のコーティング技術を実用化するには、少量のコーティング剤で機能を発揮させる技術の開発が必須であり、上記のナノ構造を構築するプロセスの開発が期待される。

3.2 ナノ粒子による乾式コーティング

流動層湿式スプレー法による粒子調製は、 $100\mu\text{m}$ 以下の微粒子に対しては著しく時間を要するプロセスになるため、短時間で効率の良い新たなプロセスの導入が望まれる。著者らは、その一つとして、乾式複合化プロセスを検討してきた。

乾式法では強い粒子運動や応力を与えるため、数十 μm 以下の微粒子の操作に適するが²⁹⁻³³、結晶性粒子は粉碎されてしまうため医薬品では実用化を見ていない。これに対して、最近、広範囲な機械力を作用させて比較的緩和な乾式コーティングが可能と思われる高速楕円ロータ型複合化装置が開発され³³、医薬品への応用研究が始められている³⁴。この乾式プロセスは短時間プロセスであるが、粉体の付着力を利用した積層プロセスであるため、生成物の構造の制御が容易でないことが大きな課題である。

乳化重合法により Poly(EA/MMA/HEMA) を調製し、得られたナノ粒子懸濁液を凍結乾燥 (FD) して乾式コーティング用粉末 ($63\mu\text{m}$ 以下) とした。乾式コーティングは高速楕円型混合機 (シーターコンポザー; 徳寿工作所) を用いて実施した。

まず、結晶セルロースからなる核粒子 ($177-210\mu\text{m}$, セルフィア, 旭化成, 表 1) に結合剤としてラウリン酸 (LA, 融点; 44°C) を用いて水溶性モデル薬物のカルバゾクロム硫酸ナトリウム (CCSS) を固定した。この薬物被覆粒子に、モノマー組成比の異なる各種ナノ粒子の乾燥粉末のコーティングを繰り返し行い、コーティング効率を検討した。

6:12:9 Poly(EA/MMA/HEMA) からなるナノ粒子の凍結乾燥粉末 (FD 粉体) の場合のコーティング効率は、初回は75%であったが、2回目は17%、3回目は13%とコーティングバッチ処理2回目以降急激に減少した。FD 粉体の一次粒子径は 94.7nm であるが、高拡大観察からナノ粒子の一次粒子は癒着していることが判った。一方、このような強固な凝集粒子とせず、ナノ粒子をゆるく二次凝集させるようにして得られた嵩高い粉末を、FD 粉末ではコーティングが13

%に留まっていた芯粒子に適用したところ、コーティング効率著しく改善された。

このように、同一の一次粒子からなるナノ粒子を用いても、乾式用コーティング粉末を調製する際の条件が乾式コーティングの効率に著しく影響を与えることが分かっている。

乾式コーティングプロセスでは、被膜用粉末は積層されているのみで成膜していない。これは、この段階での薬物の溶出が瞬時であったことから明らかであった。そのため、 60°C 、12時間の熱処理を行った。この熱処理によって徐放性マイクロカプセルが乾式法によって製造できること、膜厚や膜剤のモノマー組成を変えることにより溶出速度が制御できることが示された。

上記のような乾式マイクロカプセル化がどの程度小さな粒子にまで適用可能なのかは、今後の課題である。

4. 微粒子コーティングプロセスの注射剤への適用は可能になるか?

上述のように、流動層コーティング法は単純な機械的操作で多機能な粒子を製造できる優れた方法であるが、その適用は経口剤に限定されてきた。注射剤の製造でこの機能化に優れたプロセスが用いられたことは無かった。著者等は、注射剤の機能化においても、流動層プロセスが有用であることを示してきた。ここでその顛末を紹介する。

4.1 短時間遅延放出

医薬品経口剤の患者による服用率の向上のためには苦みマスクは重要であり、各社はそれぞれ独特の技術でこれを試みている。苦みはごく少量の薬物溶出で感じられるため、溶出は強く抑制する必要があるが、強すぎる抑制は吸収率の低下をもたらすことが多く、容易でない技術である。苦みマスクは短時間遅延放出の代表的な応用例である⁶⁾。口中に粒子がある0.5-3分程度は薬物が溶出せず、胃内に入ると速やかに溶出するよう設計される。

化学塞栓療法 (図 3) のために動脈に注入することを目的とした、膜剤にレシチン、コレステロール、ステアリン酸、PVP を用いた短時間遅延放出特性を持つコーティング製剤の例を図 3 に示す³⁵⁻³⁷⁾。この粒子は、懸濁剤を調製して粒子が血管を塞栓する2-10分

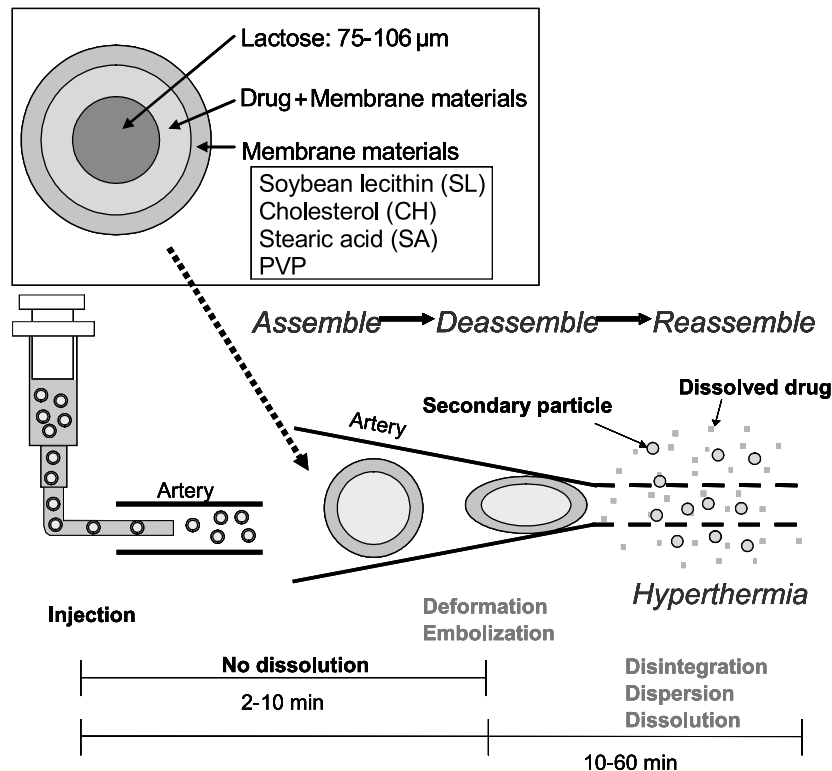


図3 癌の化学塞栓療法と粒子設計

の間は薬物を溶出せず、塞栓後に薬物が徐放化され、血流遮断により下流域が温熱状態になるまでの適当な時間後には粒子が再分散して、それらががん組織に浸透することを期待して設計されたものである。ここでは、レシチンの水和特性と水中での自己分散特性を利用している。膜中には成分間の相互作用による、おそらくナノスケールの種々のドメインが形成されていたものと考えられる。最近、このような温熱効果により腫瘍組織の血管透過性が選択的に昂進することが報告されたが、化学塞栓療法の有効性を高めるのに利用できる可能性がある^{38, 39)}。この製剤は、粒子径、薬物含量、遅延時間、溶出速度、粒子の変形能、崩壊・消失速度などを柔軟に変化させることが可能であり、流動層コーティング以外でこれを達成することは困難である。

先にも述べたように、流動層は経口・外用製剤に限って用いられてきている。上記の研究は、注射剤を流動層で製造しようとする最初の試みであった。それは流動層プロセスの持つ高い機能化能力でしか、求められた製剤特性を付与することができなかつたためである。最近、噴霧流動法による粉末注射剤の製造が、従来の凍結乾燥法に変わるものとして可能になりつつある⁴⁰⁾。このことは、流動層の持つ高い生産性と機能化

能力が、無菌・無塵が要求される注射剤の製造に、現実発揮されようとしていることを意味する。一方で、数十μmの粒子を高圧で皮膚に打ち込み皮下に浸透させる針なし注射（Needle-free injection）の技術が実用化されようとしている。ここでも粒子は注射剤規格を満たす必要があり、流動層微粒子コーティング技術の注射剤への適用が試みられている⁴¹⁾。

4.2 湿式スプレーコーティング用生体内分解性ナノ粒子の開発

注射剤として用いるコーティング微粒子製剤を開発するには、膜剤として用いる材料は、高分子であれば生体内分解性であることが必要になるが、現在までにそのような高分子性コーティング剤は開発されていない。前節のように、疎水性の材料を組み合わせた処方でもある程度の放出制御は可能であろうが、限界がある。高分子であっても水溶性である場合には微粒化に限界があり、水系懸濁液とするのが望ましく、その高分子粒子は成膜する必要があることから、非架橋型のナノ粒子でなければならない。

フィンランドのKuopio大学と国立技術研究センター（VTT）のグループは、でんぷんをアセチル化して水に分散させたコーティング剤を開発し、錠剤のコー

ティング剤としての適用を検討している⁴²⁾。現在のところ、粒子径は $1.7\mu\text{m}$ と大きく、ガラス転移温度は分岐したアミロペクチン含量が多いことから 163°C と高いため、大量の可塑剤を必要とするが、今後の改良によっては有望な生体内分解性コーティング剤になり得る。

Masuiらは⁴³⁾、高分子ナノ粒子水分散液の微粒子コーティング剤として、新たに生分解性高分子であるキトサンを用いた水系分散剤の開発を試み、その微粒子コーティング特性について評価した。非架橋型キトサンナノ粒子(CNPs)水分散液は新規に開発した水系中和析出法により調製した。噴流層コーティング装置を用いて、炭酸カルシウム核粒子($63\text{-}75\mu\text{m}$)へモデル薬物として牛血清アルブミン(BSA)を噴霧被覆した後、CNPs水分散液または放出促進剤としてアスパラギン酸(Asp)を添加したAsp-CNPs水分散液を噴霧してマイクロカプセル(MC)化した。粒子径は $100\mu\text{m}$ 以下であり、BSAの溶出はよく制御され、CNPsが微粒子用生分解型徐放性被覆剤として有用であることを報告している。

一方市川らは⁴⁴⁾、埋め込み型製剤などの非経口製剤への応用を目的として、できる限り薄膜で徐放化を達成するため、疎水性で生体内半減期が比較的長いポリ(ϵ -カプロラクトン)(PCL)ナノ粒子のエマルジョン溶媒蒸発法による調製を試みている。乳化剤にプルロニック-F68、分散剤にPVAを用いた系で、 $200\text{-}350\text{nm}$ のPCLナノ粒子が得られ、その粒子径は用いるPCLの分子量および乳化剤・分散剤の添加量を変化させることで調節可能であること、また、 50°C の静的条件下で膜形成性が認められ、キャスト膜は比較的柔軟で耐水性を有していることを報告している。

5. おわりに

ここでは、主に流動層湿式スプレーコーティング法でマイクロ粒子を設計・調製するための技術の概略を述べた。この方法で実用化されている「マイクロカプセル」の粒子径は小さくても $500\mu\text{m}$ 程度であろう。未だ「ミリカプセル」の域を出ないのが実状である。「マイクロカプセル」と言える $100\mu\text{m}$ 以下の粒子径のカプセルを現在の流動層コーティング技術で作る困難さは、付着凝集性ゆえの粉体の取扱い難くさと本質的に同根であるところが多い。近年、引き続き微粒子

コーティング技術に関して新しい試みがなされている。ここでは、流動層湿式スプレーコーティング法の欠点を補う技術として乾式コーティング技術について簡単に紹介した。医薬品製剤への応用にはいまだ時間が必要であるが、これからの展開に期待したい。

ナノ粒子と流動層法が作り出す多層・多相ナノ構造は、粉体の機能化には非常に魅力的である。それを微粒子で実現することは、注射剤を含む新しい製品開発につながるが大いに期待される。

参考文献

- 1) 福森義信, 市川秀喜: “ナノ粒子によるがんの治療と診断”, *粉体工学会誌*, 41(12), 881-892 (2004).
- 2) Fukumori Y., Ichikawa H.: “Nanoparticles for cancer therapy and diagnosis”, *Adv. Powder Technol.*, 17(1), 1-28 (2006).
- 3) 細川益男 (監修): “ナノパーティクルテクノロジーハンドブック”, 2006年, 日刊工業新聞社, pp. 49-53.
- 4) 福森義信, 市川秀喜: “ナノ粒子コーティングによる放出制御製剤の設計”, *粉体工学会誌*, 42(8), 573-581 (2005).
- 5) 川島嘉明 (編): “粒子設計と製剤技術”, 薬業時報社, 東京, 1993.
- 6) 福森義信, 市川秀喜: *粉体工学会誌*, 34, 536 (1997).
- 7) 福森義信: *化学工学*, 59, 174 (1995).
- 8) 福森義信: “粒子設計と製剤技術”, 川島嘉明 (編), p.47, 薬業時報社, 東京, 1993.
- 9) Fukumori Y.: “Multiparticulate Oral Drug Delivery”, ed. by I.Ghebre-Sellassie, p.79, Marcel Dekker.
- 10) Watano S., Nakamura H., Hamada K., Wakamatsu Y., Tanabe Y., Dave R. N., Pfeffer R.: “Fine particle coating by a novel rotating fluidized bed coater”, *Powder Technol.*, 141, 172-176 (2004).
- 11) Watano S., Imada Y., Hamada K., Wakamatsu Y., Tanabe Y., Dave R. N., Pfeffer R.: “Microgranulation of fine powders by a novel rotating fluidized bed granulator”, *Powder Technol.*, 131, 250-255 (2003).
- 12) Nagare S., Senna M.: “Reagglomeration mechanism of drug nanoparticles by pulsed laser deposition”, *Solid State Ionics*, 172, 243-247 (2004).

- 13) Nagare S., Senna M.: "Indomethacin nanoparticles directly deposited on the fluidized particulate excipient by pulsed laser deposition", *J. Nanoparticle Res.*, 6, 589-593 (2004).
- 14) Wang T. J., Tsutsumi A., Hasegawa H., Mineo T.: "Mechanism of particle coating granulation with RESS process in a fluidized bed", *Powder Technol.*, 118, 229-235 (2001).
- 15) Shiki N., Ikeda M., Chen W., Tsutsumi A.: "Nanocoating by using supercritical fluid technology", Proceedings of The 2nd Asian Particle Technology Symposium 2003, Vol. I, Dec. 17-19, 2003, Penang, Malaysia, pp.207-211.
- 16) Dashevsky A., Kolter K., Bodmeier R.: "Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions", *Int. J. Pharm.*, 279, 19-26 (2004).
- 17) Lin A.Y., Muhammad N. A., Pope D., Augsburger L. L.: "A study of the effects of curing and storage conditions on controlled release diphenhydramine HCl pellets coated with Eudragit NE30D", *Pharm. Dev. Technol.*, 8(3), 277-287 (2003).
- 18) Lin A. Y., Muhammad N. A., Pope D., Augsburger L. L.: "Study of crystallization of endogenous surfactant in Eudragit NE30D-free films and its influence on drug-release properties of controlled-release diphenhydramine HCl pellets coated with Eudragit NE30D", *AAPS PharmSci.*, 3(2), E14 (2001).
- 19) AlKhatib H. S., Sakr A.: "Optimization of methacrylic acid ester copolymers blends as controlled release coatings using response surface methodology", *Pharm. Dev. Technol.*, 8(1), 87-96 (2003).
- 20) Liu Y., Schwartz J. B., Schnaare R. L.: "A multimechanistic drug release approach in a bead dosage form and in vitro predictions", *Pharm. Dev. Technol.*, 8(2), 163-173 (2003).
- 21) Sadeghi F., Ford J. L., Rubinstein M. H., Rajabi-Siahboomi A. R.: "Comparative study of drug release from pellets coated with HPMC or Surelease", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 26(6), 651-660 (2000).
- 22) Lippold B. C., Monells Pages R.: "Control and stability of drug release from diffusion pellets coated with the aqueous quaternary polymethacrylate dispersion Eudragit RS 30 D", *Pharmazie*, 56(6), 477-483 (2001).
- 23) Larsen C. C., Sonnergaard J. M., Bertelsen P., Holm P.: "A new process control strategy for aqueous film coating of pellets in fluidised bed", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 20(3), 273-283 (2003).
- 24) Schulze Nahrup J., Gao Z. M., Mark J. E., Sakr A.: "Poly(dimethylsiloxane) coatings for controlled drug release - polymer modifications", *Int. J. Pharm.*, 270(1-2), 199-208 (2004).
- 25) Kim I. K., Park J. H., Cheong I. W., Kim J. H.: "Swelling and drug release behavior of tablets coated with aqueous hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP) nanoparticles", *J. Controlled Release*, 89, 225-233 (2003).
- 26) Ichikawa H., Tokumitsu H., Jono K., Fukuda T., Osako Y. and Fukumori Y., *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 1308 (1994).
- 27) Ichikawa H., Fukumori Y. and Adeyeye C. M., *Int. J. Pharm.*, 156, 39 (1997).
- 28) Ichikawa H., Fujioka K., Adeyeye C. M., Fukumori Y.: "Use of ion-exchange resins to prepare 100 μ m-sized microcapsules with prolonged drug-release by the Wurster process", *Int. J. Pharm.*, 216, 67-76 (2001).
- 29) 内藤牧男, 吉川雅浩, 田中俊成, 近藤 光: 粉体工学会誌, 29(6), 434 (1992).
- 30) 石坂隆史, 菊池雄二: 粉体工学会技術討論会講演要旨集, 東京, 1992, p.52.
- 31) 石坂隆史ら: "粒子設計と製剤技術", 川島嘉明(編), 薬業時報社, 東京, 1992, p.53.
- 32) Ishizaka, T. et al.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 41, 361 (1989).
- 33) 佐藤宗武ら: 粉体工学会秋期研究発表会講演要旨集, 東京, p.142, 1993.
- 34) Fukumori Y., Ichikawa H., Uemura T., Sato K., Abe H., Naito M.: "Process performance of dry powder coating for preparing controlled release microcapsules by a high speed mixer", Proceedings of 8th International Symposium on Agglomeration, Bangkok, Thailand, March 16-18, 2005, pp. 31-38.

- 35) Fukumori Y., Ichikawa H., Jono K., Tokumitsu H., Shinizu T., Kanamori R., Tsutsumi Y., Nakamura K., Murata K., Morimoto A., Tsubakimoto M., Nakatsuka H., Minakuchi K., Onoyama Y., *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 2604 (1994).
- 36) 村田佳津子, 福森義信ら, *日本医学放射線学会誌*, 51, 94 (1991).
- 37) Jono K., Ichikawa H., Fukumori Y., Fujioka K., Akine Y. and Tokuyue K., *Chem. Pharm. Bull.*, 47, 54-63 (1999).
- 38) Kong G., Braun R. D., Dewhirst M. W., *Cancer Res.*, 61(7), 3027-3032 (2001).
- 39) Kong G., Braun R. D., Dewhirst M. W., *Cancer Res.*, 60(16), 4440-4445 (2000).
- 40) 山本正治, 井上速男, 六車嘉貢, 竹島和男, 山口浩, 田井秀昭, 辻本広行, 横山豊和, *粉体工学会 2004年度春期研究発表会講演論文集*, 京都, 2004年5月18-19日, pp.53-54.
- 41) Maa Y. F., Ameri M., Rigney R., Payne L. G., Chen D., *Pharm. Res.*, 21(3), 515-523 (2004).
- 42) Tarvainen M, Peltonen S, Mikkonen H, Elovaara M, Tuunainen M, Paronen P, Ketolainen J, Sutinen R.: "Aqueous starch acetate dispersion as a novel coating material for controlled release products", *J. Controlled Release*, 96(1), 179-191 (2004).
- 43) Masui S., Ichikawa H., Fukumori Y.: "Development of non-covalently cross-linked chitosan nanoparticles and their coating performance in spouted bed spray-coating process", *Proceedings of 8th International Symposium on Agglomeration*, March 16-18, 2005, Bangkok, Thailand, pp. 321-325.
- 44) 市川秀喜, 竹中宏美, 福森義信: "生体内分解型徐放性コーティング剤としてのポリ(ε-カプロラク톤)ナノ粒子の調製", *粉体工学会 2003年度秋期研究発表会論文集*, 2003年10月21-22日, 大阪.

Caption

Fig. 1 Size of dosage forms and applied coating techniques.

Fig. 2 Controlled release microcapsules of diclofenac sodium.

Fig. 3 Particulate design for cancer chemoembolization therapy.

Table 1 Commercially available coating materials.