

固体自発的乳化製剤を用いた難水溶性薬物の粘液透過促進のための ナノエマルジョン形成

吉高 京華¹, 通阪 栄一^{1,2,3*}

Nanoemulsion Formation for Mucus Permeation Enhancement of Poorly Soluble Drugs Using the Solid Spontaneous Emulsifying Formulation

Kyoka Yoshitaka¹ and Eiichi Toorisaka^{1,2,3*}

Received 18 November 2024; Accepted 10 February 2025

Nanoemulsions have been employed as one of the methods for nano-dispersing poorly water-soluble drugs in mucus. However, most liquid suspension such as the emulsions is washed by the clearance effect on the mucus surface. This study examined the spontaneous emulsification formulation using porous polymer microparticles with mucosal adhesion as the technology for drug permeation enhancement. The nanoemulsion formation expected in this technology could be realized using medium-chain fatty acid triglyceride as the oil component. Moreover, the spontaneous emulsification and the diffusion of the nanoemulsion in mucus proceeded smoothly by using porous particles composed of anionic polymers that have little interaction with mucus components, because mucus is composed of anionic polymer, mucin. It was anticipated that the fine emulsions prepared by this method would enhance drug transport in mucus.

Keywords: Spray Freeze Drying, Porous particles, Spontaneous emulsification, Powder formulation.

1. 緒 言

薬物は、水への溶解性と生体膜の透過性から4つに分類される。薬物の溶解性が低いと生体膜の透過性も低くなり、溶解性が高い薬物でも生体膜の透過性が低ければ、結果としてバイオアベイラビリティが低くなる[1]。すなわち、水への溶解性と生体膜の透過性はバイオアベイラビリティに影響する。現在使用されている薬剤や開発中の薬物の多くが難水溶性であるため[2]、薬物溶解性を改善する技術の開発が進められてきた[3]。たとえば、機械的粉碎により薬物粒子そのものを微細化することで粘液と接触可能な有効表面積を増加させる方法、噴霧・凍結

乾燥することで薬物を非晶質化させることにより溶解性を向上させる方法などがある[2,4,5]。また、キャリアを用いる方法として、親水性の外表面と疎水性の空間を利用し分子内部に薬物を封入する包接体により見かけ上の溶解性を向上させる方法やミセルや脂質粒子、エマルジョンなどの粒子内疎水部に溶解させ分散させる方法がある[6,7]。このように微粒子キャリアの分散性を利用することで薬物を水中に分散することが可能となる[7,8]。

これまでに薬物キャリアとしてエマルジョンを利用した例は数多く報告されており、特に、難水溶性薬物の封入においては水中に油滴が分散した Oil-in-Water (O/W) エマルジョンが一般的に用いられる。しかし、エマルジョンは熱力学的に不安定であり、製剤利用の大きな課題になるため、これを克服する方法が検討されてきた。その1つに、粉体とエマルジョンの特性を併せもつドライエマルジョンがある。ドライエマルジョンは消化管内で自発的にエマルジョン形成する経口投与製剤として開発されたものである。この製剤は、一般的に水相に可溶性または不溶性の固体物質を含む O/W エマルジョンを噴霧乾燥することによって調製され、形成される固体粒子は吸収部位に至る過程の液体中で崩壊し O/W エマルジョンが放出されるよう設計されている[9,10]。しかし再構成されたエマルジョンの油滴径はドライエマルジョン調製時よりも大きくなりやすいという課題がある。また同様に、

1 山口大学大学院創成科学研究科
(〒 755-8611 山口県宇部市常盤台 2-16-1)
Graduate School of Science and Technology for Innovation,
Yamaguchi University
(2-16-1 Tokiwadai, Ube, Yamaguchi 755-8611, Japan)
2 山口大学ブルーエナジーセンター (BEST)
(〒 755-8611 山口県宇部市常盤台 2-16-1)
Blue Energy Center for SGE Technology, Yamaguchi University
(2-16-1 Tokiwadai, Ube, Yamaguchi 755-8611, Japan)
3 山口大学生命医工学研究センター (YUBEC)
(〒 755-8611 山口県宇部市常盤台 2-16-1)
Yamaguchi University Biomedical Engineering Center, Yamaguchi
University
(2-16-1 Tokiwadai, Ube, Yamaguchi 755-8611, Japan)
* Corresponding Author torisaka@yamaguchi-u.ac.jp

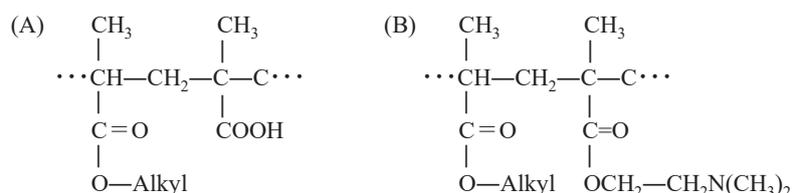


Fig. 1 Chemical structure of polymers used in this study. (A) EL, (B) EE

薬物吸収部位の粘膜近傍で微細エマルションを形成するよう設計された製剤として自己乳化製剤 (Self-emulsifying Drug Delivery System (SEDDS)) がある。これは、油状製剤が経口投与後に消化管液との接触および胃・腸の蠕動運動によりエマルションを形成するものである[2]。油相に難水溶性薬物を溶解させることができ、吸収部位で数十～数百 nm 程度のエマルションとして得られるため、内封した薬物の粘膜吸収を向上させることが可能である。

難水溶性薬物の投与方法の主流は経口投与や注射投与であるが[11]、鼻粘膜が腸粘膜よりも優れた薬物吸収性を有することから[12]、投与方法として経鼻投与も検討されている。経鼻投与では液状製剤を噴霧することが多いが、鼻腔内が狭いため投与できる薬剤の量に限りがあること、粘液中での薬物の溶解性が低いこと、異物を排除する粘膜纖毛クリアランス作用が存在することは、薬物の粘膜透過において課題となる[12,13]。これらを克服するための方法としても、エマルションは利用されており、微細な O/W エマルションは薬物の溶解性を高め粘膜吸収性を改善することができる。また、油滴表面を粘膜付着性高分子で修飾することで粘膜面での滞留性と吸収性を向上できることも確認されている[14,15]。近年では、製剤の鼻粘膜滞留性の向上を目的に粉体の利用も注目されている[16]。

そこで筆者らは、粘液でエマルションを形成する粉体製剤を調製することで経鼻投与型の粘膜吸収促進製剤へ応用できると考えた。これまでに多孔質粒子内に自己乳化製剤を内封した製剤の開発が行われており、見かけ上固体として扱うことができ、安定性も向上するという利点があった。親水性多孔質シリカ粒子を用いた乳化では、静置条件下でも乳化を起こすことが確認されており、消化管内の蠕動運動のように攪拌力を必要としなかった。このような製剤は、鼻粘膜でも十分に乳化が可能であるため、本論文では自己乳化製剤と区別し自発的乳化製剤と記述する。しかし、シリカ粒子を用いた自発的乳化製剤を使用した場合には水に不溶性の粉体が残存するため利用法が限定されると考えられる[17]。これを克服するために、水溶性高分子 Pluronic® F-127 で形成した多孔質粒子による自発的乳化製剤の開発も検討されており、静置条件下で 1 μm 程度のエマルションが得られることが報告されている[18]。しかし、機械的強度が弱く経鼻投与のための噴霧製剤としての利用が困難である上、エマルションの微細化に必要な界面活性剤の共存により粒子形態が崩壊することが確認された。そのため、それらを改善するために強固な多孔質粒子を形成できる Eudragit®

L100 (メタクリル酸コポリマー L: EL) を用いた自発的乳化製剤の開発が進められた。

本研究では、この Eudragit の特性を活かし、難水溶性薬物の鼻粘膜吸収促進のための自発的乳化製剤の開発を検討した。鼻粘膜吸収には粘液層の透過と上皮細胞層の透過の 2 つのバリアが存在する。このうち、粘液層におけるエマルションの透過は粘液の構成成分であるムチンの網目構造のメッシュサイズとシアル酸由来の電荷の影響を受けるため、自発的乳化後のエマルションのサイズと表面電荷の制御が必要不可欠である[19]。そこで本研究では、自己乳化製剤においてエマルションの微細化が報告されている中鎖脂肪酸トリグリセリドを油相として用いることで自発的乳化製剤の調製を行った。また、多孔質粒子調製に用いるイオン性高分子によるエマルションの表面電荷の制御を試みた。そして、この最適化された自発的乳化製剤で形成されたエマルションの粘液層の透過促進効果を検証した。

2. 実験方法

2.1 材料

ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート (Tween 80) およびナイルレッドは東京化成工業株式会社 (日本) から購入した。ブタ胃ムチン、D-マンニトール、および大豆油は富士フィルム和光純薬株式会社 (日本) から購入した。Eudragit® L100 (メタクリル酸コポリマー L: EL) および Eudragit® E100 (アミノアルキルメタクリレートコポリマー: EE) はエポニックジャパン株式会社 (日本) から提供を受けた。構造式を Fig. 1 に示す。トリエスター F-810 は日光ケミカルズ株式会社 (日本) から提供を受けた。

2.2 親水性高分子を用いた噴霧乾燥粒子および噴霧凍結乾燥粒子の調製

0.4 mol/L NaOH 水溶液に EL を添加し、100 g/L の高分子水溶液を調製した。続いて、この水溶液を噴霧乾燥器 (SD-1010 型、東京理化工機株式会社) で処理し、中空粒子を得た[20]。噴霧条件はノズル孔径 0.71 mm、液体流量 5 mL/min、噴霧圧力は 120 kPa とした。EE を用いた場合は 0.4 mol/L HCl 水溶液に溶解させ、同様の操作を行った。

噴霧凍結乾燥粒子の調製には、同様のノズルを使用し、液体窒素表面に噴霧し急速凍結させ、その後凍結乾燥して多孔質粒子を得た。また、滴下法でミリサイズの粒子も調製した。針内径 27G (内径 0.19 mm) のシリンジを設置したマイクロシリンジポンプ (KDS-100, kdScientific, 米国) で、高分子溶液を 15 mL/hr で液体窒素に滴下し、

固化した微小滴を凍結乾燥させた後に回収した。

2.3 多孔質高分子粒子の観察と分析

調製した多孔質粒子、油成分としてトリエスター F-810 を含む粒子、そして油成分と界面活性剤 Tween80 の混合液を含む粒子を観察するために、オートファインコーター (JFC-1600, 日本電子株式会社) で白金コーティングした後、集束イオンビーム (FIB) 装置 (JIB-4000, 日本電子株式会社) で粒子を加工し観察した。

粒子のサイズは 50 個以上の粒子を含む写真または 50 個以上の滴下粒子の画像を、画像処理ソフトウェア ImageJ を使用して解析することにより、粒子径を求め粒子径測定に使用した粒子の質量から粒子密度を取得した [21]。

2.4 噴霧乾燥粒子および噴霧凍結乾燥粒子の溶解性評価

2.2 で調製した各種粒子の溶解性を評価するために、10 mM の緩衝液を使用した。pH 3 はグリシン緩衝液、pH 5, 7, 9 はリン酸緩衝液を使用した。2.2 で調製した粒子 10 mg を、800 rpm で攪拌下の緩衝液 10 mL に加え、5 秒間の攪拌後に静置し、粒子の溶解に要する時間を測定した。粒子の溶解は、緩衝液中に添加した各種粒子が消失するまで、すなわち懸濁分がない状態を溶解終了と判断した。

2.5 自発的乳化製剤の調製

油相として大豆油またはトリエスター F-810、親水性界面活性剤として Tween80 を用い、これらを溶媒に溶解させたものを含浸溶液とした。溶媒は、含浸させる多孔質粒子の種類により使い分け、EL 粒子含浸時はアセトンを用い、EE 粒子含浸時はシクロヘキサンを使用した。含浸溶液 20 μ L を 20 mg の多孔質粒子に含浸させ、一晚乾燥させることで溶媒を除去し、自発的乳化製剤を調製した。

また、含浸溶液 (ナイルレッドを 0.1 mass% 含有) 10 μ L を滴下法で調製した粒子 1 個 (EL 粒子平均質量: 0.54 mg, EE 粒子平均質量: 0.89 mg) に含浸させ、一晚乾燥させ、溶媒を除去した。ナイルレッドを油相の染色試薬および難水溶性薬物モデルとして使用した。

2.6 自発的乳化製剤の特性評価

2.5 で調製した油相含浸粉体制剤 20 mg を 3 mL のリン酸緩衝液 (pH 5.5) に添加し、25°C の静置条件下で乳化させた。乳化が完了した後のエマルジョンの粒子径および表面電位を動的光散乱法粒子径・ゼータ電位測定装置 (ZETASIZER, Malvern Panalytical, 英国) を使用して測定した。

2.7 自発的乳化製剤による人工鼻粘液中における乳化および分散性の評価

ムチンを pH 5.5 のリン酸緩衝液に 30 g/L で溶解させ、一晚攪拌 (1,000 rpm) した。懸濁液を遠心分離 (4°C, 10,000 rpm) することで不溶性物質を除去し、その後の上清を人工鼻粘液として使用した。1.5 mL の人工鼻粘液を 30 mm ガラスシャーレに加えた。2.5 で調製した滴下法により調製した粒子をシャーレ中心に 1 個添加し、形成したエマルジョンの濁り部分の面積を画像解析するこ

とで、エマルジョンの形成と拡散挙動を評価した。

3. 実験結果および考察

3.1 親水性高分子による多孔質粒子形成

噴霧凍結乾燥で調製された粒子の形態観察結果を Fig. 2 に示す。Fig. 2 (a)(d) に示すように、噴霧凍結乾燥で調製した多孔質粒子はすべて球形で、その表面は多孔質であった。粒子の断面像からは内部には貫通孔が見られ、多孔質粒子であることが確認できた。貫通孔であるため内部に油と界面活性剤の混合液を含浸させた場合、内部空孔は全体的に充填されていた。親水性界面活性剤を含む場合においても、EL 粒子では粒子同士の凝集や溶解は見られず、球形を維持できることが判明した。一方、EE 粒子では親水性界面活性剤を含むことで多孔質形態が崩れており、粒子同士の凝集や融合なども観察された。このことから、親水性高分子 EE のもつイオン性官能基のアミノ基は界面活性剤 Tween80 との親和性が高いことが予想された。Table 1 に多孔質粒子の粒子特性を示す。EL, EE のどちらの粒子も幾何学的直径は 12~14 μ m であった。一般的には 10~45 μ m の幾何学的直径を有する粒子は、噴霧器で経鼻投与すると鼻腔内粘膜に効果的に沈着できることが報告されている [16]。そのため、調製した粒子は鼻腔内への噴霧に適した粒子サイズに制御できていると考えられる。

3.2 多孔質粒子の溶解性評価

親水性高分子から調製した多孔質粒子の鼻腔粘液表面での挙動を評価するために、噴霧乾燥 (Spray Drying: SD) 法で得た中実粒子と噴霧凍結乾燥 (Spray Freeze Drying: SFD) 法で得た多孔質粒子の溶解性の比較を行った。Table 2 に粒子の溶解時間を示す。SD 法で調製した場合、EL 粒子は pH によらず溶解速度にほぼ差は見られなかったが、EE 粒子は pH 依存性が確認された。EE は中性より低い pH で溶解しやすい特性を有するため pH が向上するにつれて溶解に時間を要した。また、SD 法で調製された粒子は表面と繋がっていない空孔を有するため粒子内部に油相を担持させることはできず自発的乳化には適していないと考えられる。一方、SFD 法で調製した場合、どちらの粒子においても溶解時間が短縮され、特に EE 粒子においては溶解時間の大幅な短縮確認された。溶解時間の短縮は、Fig. 1 に示すように内部が多孔質構造であり水相との接触面積が大きいことに起因すると考えられる。pH 9 を除いては pH 依存性の消失がみられ、内部構造の違いにかかわらず pH 9 の環境では 1 日後においても未溶解物が確認された。このことから、SFD 法で調製された粒子は粒子内部に油相を担持させることが可能であり、すみやかな自発的乳化が可能であると考えられる。EE 粒子を用いた pH 9 条件下での自発的乳化は可能であるが、エマルジョンと同時に粒子の未溶解物も存在することが予想される。

以上より、噴霧凍結乾燥法により調製された多孔質粒子を用いることで、多孔質内部に油相を保持でき、特に鼻腔内 pH (5.0~6.5) の環境下においてもすみやかな溶

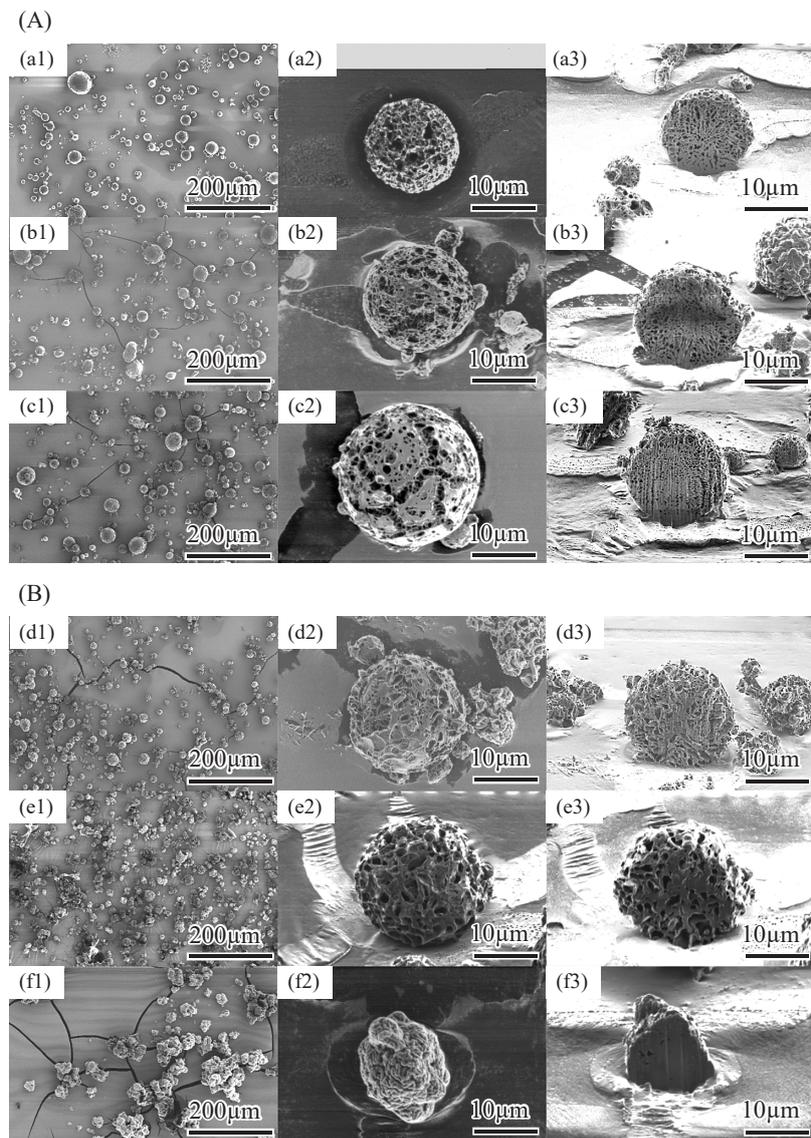


Fig. 2 Scanning ion microscopy images of porous particles prepared with (A) EL, (B) EE. (1) Low magnification, (2) High magnification, (3) Cross-section. (a, d) Particles prepared using SFD, (b, e) Particles containing oil, (c, f) Particles containing oil and surfactant

Table 1 Particle properties of porous particles

Polymer	Particle density [g/cm ³]	Geometric diameter [μm]
EL	0.187	12.33
EE	0.182	13.96

解が可能となるため、粒子の残存がない自発的乳化剤が調製可能であると考えられる。

3.3 自発的乳化で形成したエマルションの特性

外部環境と作用する臓器の表面を覆う粘膜は、粘液層と上皮細胞層からなる。粘液の主成分は糖タンパク質であるムチン（1～5%）であり、シアル酸などの糖鎖が結合しているため負電荷を帯びている。また、粘液中のムチンは網目構造をとるため、薬物の粘液層の透過にはキャ

リアとして用いられる微粒子の大きさと電位が影響すると報告されている。そこで、自発的乳化剤で微細なエマルションを形成するために分散相である油成分の影響を検討した。油として大豆油とトリエステル F-810 を比較した。**Fig. 3** に自発的乳化後のエマルションの粒子径分布を、**Fig. 4** に平均粒子径を示す。大豆油よりもトリエステル F-810 を用いたほうがより微細になることが判明した。これは、大豆油が長鎖脂肪酸のトリグリセリドであるのに対しトリエステル F-810 は中鎖脂肪酸のトリグリセリドであり、粘度が低いためであると考えられる [22,23]。EL を用いた多孔質粒子で形成されたエマルションは幅広い粒子径分布がみられ、EE を用いた多孔質粒子では比較的狭い分布が確認された。平均径を比較すると、それほど差はなく、内部構造によるエマルションの油滴サイズへの影響は見られなかった。

Table 2 Solubility characteristics of the porous particles in different pH solutions

Polymer/Preparation method	pH 3	pH 5	pH 7	pH 9
EL/SD	3.72±0.08	3.39±0.08	3.50±0.24	3.00±0.24
EL/SFD	1.72±0.08	1.67±0.14	1.83±0.14	1.78±0.08
EE/SD	4.61±0.20	5.39±0.28	6.28±0.08	a
EE/SFD	0.22±0.08	0.39±0.16	0.39±0.08	a

Each value represents the mean of dissolution time [min]±S.D., n = 3.

^aA portion of the particles remained after 24 hours.

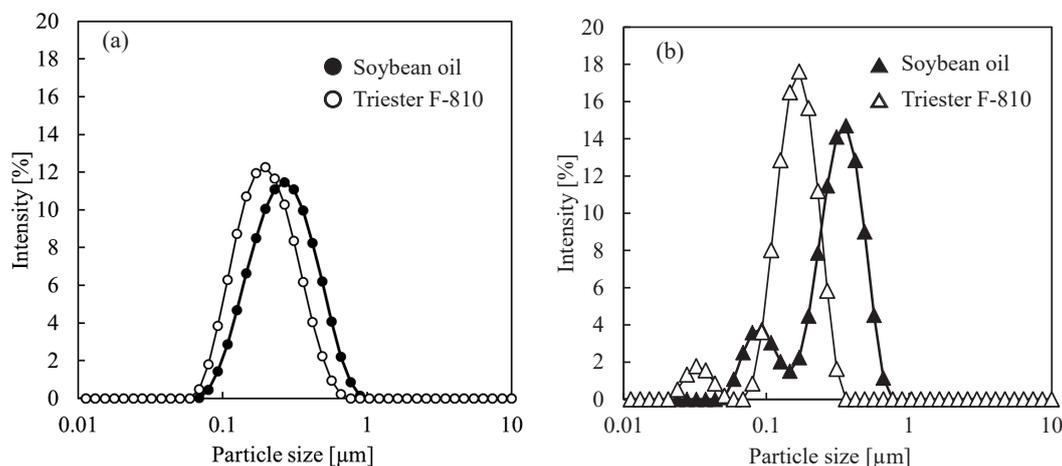


Fig. 3 Particle size distribution of the emulsions prepared using porous particles. (a) EL particles, (b) EE particles

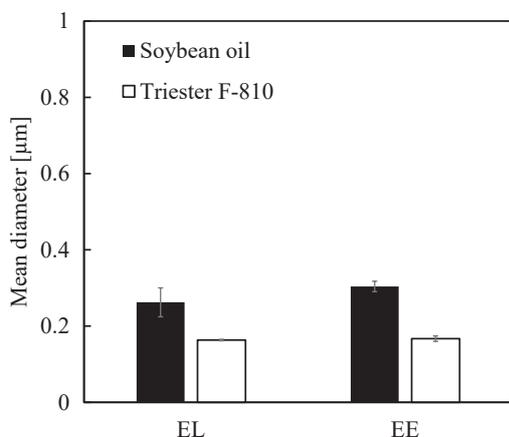


Fig. 4 Mean diameter of the emulsions prepared using porous particles

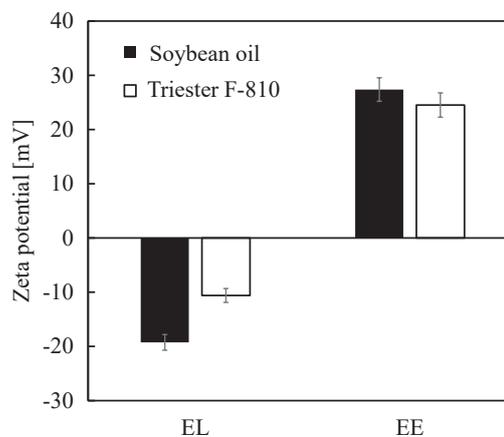


Fig. 5 Zeta potential of the emulsions prepared using porous particles

また、**Fig. 5**にエマルション油滴のゼータ電位を示す。油滴のゼータ電位は、ELを使用した場合に負電位を有し、EEを使用した場合には正電位を有することが確認された。これまでに親水性高分子がエマルションの安定化にはたらくことがわかっており、表面に配向、または付着することでエマルションの表面電位を変化させているのだと考えられる。このことから、多孔質粒子に使用する高分子の電荷で、エマルション油滴表面の表面電位が制御できることが判明した。

3.4 粘液中でのエマルションの拡散特性

人工鼻粘液中におけるエマルションの拡散性を評価す

るため、滴下法で調製した粒子1個(平均径EL:1.7 mm, EE:2.1 mm)を用いて自発的乳化からエマルションの拡散までを観察した。**Fig. 6**にエマルションの拡散面積の経時変化を示す。EL粒子による自発的乳化の場合、大豆油よりトリエステールF-810で乳化した場合に粘液中の拡散性が向上することが確認された。これは形成されるエマルションの粒子径がトリエステールF-810を用いた方が微細化されるためだと考えられる。一方で、EE粒子の場合、エマルションの微細化の効果は低いことが判明した。以前の検討で高分子の溶解速度が拡散に影響していることも確認されており、Table 2からもわかるように噴霧凍

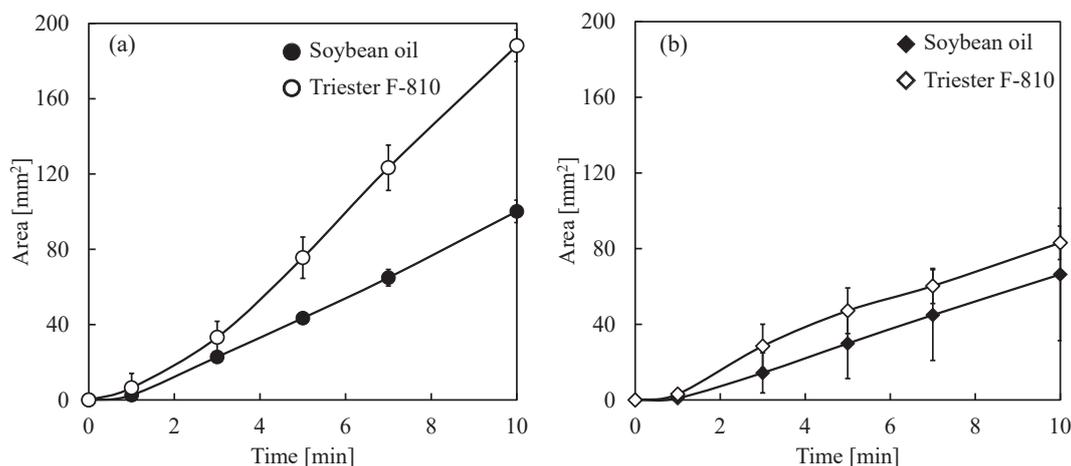


Fig. 6 Diffusion property of the emulsions formed by spontaneous emulsification in artificial mucus. (a) EL particles, (b) EE particles. Each value represents the mean of the area [mm²] \pm SD, n = 3

結乾燥法により得られたEE粒子の溶解時間はELよりも短縮されていた。それにもかかわらずEE粒子から得られたエマルションの拡散性は低かった。これは、Fig. 5で示したように形成されたエマルションが正に帯電しているため、負に帯電しているムチン分子との静電的相互作用による捕捉の影響が強いことが要因であると考えられる。

このことから、鼻粘膜で自発的乳化を誘導した場合に、粒子の溶解性、エマルション油滴のサイズ以上に、油滴の電荷が粘液中の拡散に影響することが推察された。

4. 結 言

本研究では多孔質粒子を用いた乳化技術を利用して、油相組成によるエマルションサイズの制御とイオン性高分子による表面電位の制御を行い、粘液層の透過促進効果を検証した。自発的乳化製剤調製のために噴霧凍結乾燥法で調製した粒子は10~45 μ m程度であり、鼻腔内噴

霧投与が可能であるサイズであった。粒子は多孔質であり、内部には貫通孔があることが確認された。調製された多孔質粒子は水中で溶解しやすく、鼻腔内pH(5.0~6.5)の環境下においてもすみやかな溶解が可能であることが確認された。高分子多孔質粒子の内部に油相を含浸させた粉体制剤は粘液との接触ですみやかにエマルション形成が可能であり、油相内の油の種類によるエマルションの油滴サイズの制御、多孔質粒子に使用する高分子の電荷でエマルション油滴表面の表面電位が制御できることが判明した。粘液層透過には、アニオン性エマルションの微細化は効果的であるが、カチオン性エマルションにおいては粘液成分との相互作用が大きいことにより粒子径によらず透過が妨げられることが確認された。

[謝辞] 本研究は、科研費(22H01882, 23KJ1661)、および粉体工学情報センター2022年度研究助成を受けて実施した。ここで謝意を表す。

References

- [1] Y. Kawabata, K. Wada, M. Nakatani, S. Yamada, S. Onoue, Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications, *Int. J. Pharm.* 420 (2011) 1–10.
- [2] H. Wang, P. Zhao, R. Ma, J. Jia, Q. Fu, Drug–drug co-amorphous systems: An emerging formulation strategy for poorly water-soluble drug, *Drug Discov. Today* 29 (2024) 103883.
- [3] D. V. Bhalani, B. Nutan, A. Kumar, A. K. S. Chandel, Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics, *Biomedicines* 10 (2022) 2055.
- [4] P. Khadka, J. Ro, H. Kim, I. Kim, J. T. Kim, H. Kim, J. M. Cho, G. Yun, J. Lee, Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability, *Asian J. Pharm.* 9 (2014) 304–316.
- [5] S. V. Bhujbal, B. Mitra, U. Jain, Y. Gong, A. Agrawal, S. Karki, L. S. Taylor, S. Kumar, Q. Zhou, Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies, *Acta Pharm. Sin. B* 11 (2021) 2505–2536.
- [6] P. Saokham, C. Muankaew, P. Jansook, T. Loftsson, Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes, *Molecules* 23 (2018) 1161.
- [7] K. U. Khan, M. U. Minhas, S. F. Badshah, M. Suhail, A. Ahmad, S. Ijaz, Overview of nanoparticulate strategies for solubility enhancement of poorly soluble drugs, *Life Sci.* 291 (2022) 120301.
- [8] D. Hwang, J. D. Ramsey, A. V. Kabanov, Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: From nanoformulation to clinical approval, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 156 (2020) 80–118.
- [9] E. Toorisaka, M. Hashida, N. Kamiya, H. Ono, Y. Kokazu, M. Goto, An enteric-coated dry emulsion formulation for oral insulin delivery, *J. Control. Release* 107 (2005) 91–96.
- [10] G. Dollo, P. L. Corre, A. Guérin, F. Chevanne, J. L. Burgot, R. Leverage, Spray-dried redispersible oil-in-water emulsion to improve oral bioavailability of poorly soluble drugs, *Eur. J. Pharm. Sci.* 19 (2003) 273–280.

- [11] E. Merisko-Liversidge, G. G. Liversidge, E. R. Cooper, Nanosizing: A formulation approach for poorly-water-soluble compounds, *Eur. J. Pharm. Sci.* 18 (2003) 113–120.
- [12] V. P. Chavda, G. Jogi, N. Shah, M. N. Athalye, N. Bamaniya, L. K. Vora, A. C. Paiva-Santos, Advanced particulate carrier-mediated technologies for nasal drug delivery, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 74 (2022) 103569.
- [13] P. Arora, S. Sharma, S. Garg, Permeability issues in nasal drug delivery, *Drug Discov. Today* 7 (2002) 967–975.
- [14] A. Salama, G. M. Soliman, N. Elsherbiny, M. A. Safwat, Chitosan-coated nanoemulsion for the direct nose-to-brain delivery of sildenafil: Development and in vivo evaluation in a brain oxidative stress and inflammation model, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 98 (2024) 105842.
- [15] F. Rinaldi, A. Oliva, M. Sabatino, A. Imbriano, P. N. Hanieh, S. Garzoli, C. M. Mastroianni, M. D. Angelis, M. C. Miele, M. Arnaut, F. D. Timoteo, C. Marianecchi, R. Ragno, M. Carafa, Antimicrobial essential oil formulation: Chitosan coated nanoemulsions for nose to brain delivery, *Pharmaceutics* 12 (2020) 678.
- [16] L. T. Fasiolo, M. D. Manniello, E. Tratta, F. Buttini, A. Rossi, F. Sonvico, F. Bortolotti, P. Russo, G. Colombo, Opportunity and challenges of nasal powders: Drug formulation and delivery, *Eur. J. Pharm. Sci.* 113 (2018) 2–17.
- [17] E. Toorisaka, M. Nakayama, Evaluation of the formation conditions of a spontaneous emulsification using porous silica particles, *J. Oleo. Sci.* 69 (2020) 455–460.
- [18] E. Toorisaka, D. Yamamoto, Development of a spontaneous emulsifying technique using porous microparticles with water-soluble polymers, *J. Oleo. Sci.* 70 (2021) 1103–1107.
- [19] J. Leal, H. D. C. Smyth, D. Ghosh, Physicochemical properties of mucus and their impact on transmucosal drug delivery, *Int. J. Pharm.* 532 (2017) 555–572.
- [20] A. Wang, Y. Lu, R. Sun, Recent progress on the fabrication of hollow microspheres, *Mater. Sci. Eng. A* 460–461 (2007) 1–6.
- [21] T. Niwa, D. Mizutani, K. Danjo, Design of porous microparticles by spray freeze-drying (SFD) technique and effect of particle density on dry powder inhalation behaviors, *J. Soc. Powder Technol., Japan* 49 (2012) 608–613.
- [22] K. Higaki, T. Kimura, SMEDDS (Self-microemulsifying drug delivery system), *J. Pharma. Sci. Technol. Japan* 70 (2010) 32–38.
- [23] M. Grove, A. Müllertz, J. L. Nielsen, G. P. Pedersen, Bioavailability of seocalcitol: II: Development and characterization of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral administration containing medium and long chain triglycerides, *Eur. J. Pharm. Sci.* 28 (2006) 233–242.