

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年8月6日(06.08.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/158831 A1

(51) 国際特許分類:

A61P 9/00 (2006.01)	A61K 47/08 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)	A61K 47/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)	A61K 47/14 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 47/34 (2017.01)
A61P 17/10 (2006.01)	A61K 31/138 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)	A61K 31/221 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)	A61K 31/445 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/003282

(22) 国際出願日: 2020年1月29日(29.01.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2019-014193 2019年1月30日(30.01.2019) JP

(71) 出願人: 国立大学法人九州大学 (KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION) [JP/JP]; 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡 7 4 4 Fukuoka (JP). 日産化学株式会社 (NISSAN CHEMICAL CORPORATION) [JP/JP]; 〒1036119 東京都中央区日本橋二丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).

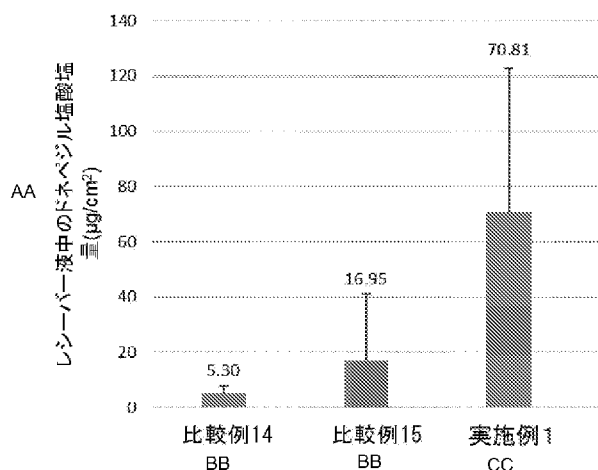
(72) 発明者: 小野 文靖 (ONO Fumiyasu); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡 7 4 4 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP). 後藤 雅宏 (GOTO Masahiro); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡 7 4 4 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 津国, 外 (TSUKUNI & ASSOCIATES et al.); 〒1020083 東京都千

(54) Title: TRANSDERMAL ABSORPTION COMPOSITION WITH CONTROLLED RELEASE OF WATER-SOLUBLE HYDROCHLORIDE

(54) 発明の名称: 水溶性塩酸塩の放出が制御された経皮吸収組成物

[図2]



AA Amount of donepezil chloride in receiver solution
BB Comparative example
CC Example

(57) Abstract: The objective of the present invention is to provide a method for simply raising the transdermal absorption properties of a water-soluble hydrochloride without forming a prodrug by organic synthesis. The present invention relates to: a composition containing a water-soluble hydrochloride and a liposoluble compound having an aldehyde group; a transdermal absorption composition containing said composition, a transdermal absorption control agent, and a liposoluble medium; and a method for controlling the release of the water-soluble hydrochloride from the composition into the skin.

(57) 要約: 本発明は、有機合成によるプロドラッグ化によらずに水溶性塩酸塩の経皮吸収性を簡便に高めるための方法を提供することを目的とする。本発明は、水溶性塩酸塩及びアルデヒド基を有する脂溶性化合物を含む組成物; 前記組成物、経皮吸収制御剤、及び脂溶性媒体を含む、経皮吸収組成物; ならびに前記組成物からの前記水溶性塩酸塩の皮膚中での放出を制御する方法に関する。

[続葉有]



代田区麹町 5 - 3 - 1 麹町ビジネスセンター Tokyo (JP).

- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：水溶性塩酸塩の放出が制御された経皮吸収組成物 技術分野

[0001] 本発明は、水溶性塩酸塩の皮膚中での放出が制御された経皮吸収組成物、及び水溶性塩酸塩の皮膚中での制御方法に関するものであり、特に、プロプラノロール塩酸塩、アミノレブリン酸塩酸塩、及びドネペジル塩酸塩から選択される水溶性塩酸塩の皮膚中での放出が制御された経皮吸収組成物、及びプロプラノロール塩酸塩、アミノレブリン酸塩酸塩（「5-アミノレブリン酸塩酸塩」ともいう）、及びドネペジル塩酸塩から選択される水溶性塩酸塩の皮膚中での制御方法に関するものである。

背景技術

[0002] 近年、皮膚から活性成分を吸収させて皮膚に直接的に作用するように誘導する経皮吸収技術に関する研究が進んでいる。

特に、水溶性薬剤については、脂溶性が高い角質層に浸透しにくいのが問題で、その経皮吸収性を高めるための方法の一つとして、水溶性薬剤の脂溶化（油溶化）が挙げられている。例えば、水溶性薬剤に対して脂溶化部位を有機合成により導入し（プロドラッグ化）、油脂性基材に溶解・分散させ皮膚に塗布する。角質層透過後、皮膚内部で酵素等により水溶性薬剤と脂溶性部位の結合が切断され、水溶性薬剤が放出される。あるいは、水溶性薬剤の水溶液をリポソーム内に封入し、油脂性基材に溶解・分散させ皮膚に塗布する。角質層透過後、皮膚内部で酵素等によりリポソームの界面が崩壊し、水溶性薬剤が放出される。

[0003] 最近では、薬物の経皮吸収性を高めるため、テルペンや高級アルコールなどの透過性増強剤（経皮吸収促進剤）を使用することも報告されている（特許文献1～5）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2013-241459号公報

特許文献2：国際公開番号WO2012/043701号公報

特許文献3：特開2010-100650号公報

特許文献4：特許第5680197号公報

特許文献5：特開2010-6771号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] プロドラッグ化は水溶性薬剤に親油性を付与し経皮吸収性を高める優れた方法であるが、有機合成の製造プロセスや、医薬品・医薬部外品の製造販売承認を得るための煩雑な手続きが必要となる。

[0006] 一方、プロドラッグ化又はリポソームに内包させる薬剤として、例えば、人工アミノ酸であるトラネキサム酸は、表皮中において、タンパク質分解酵素であるプラスミンに結合して活性化を阻害することにより、メラニンの産生を抑制することが知られている。この作用を利用して、近年、美白効果が謳われるようになり、化粧料の原料として注目を集めている。しかしながら、トラネキサム酸の皮膚浸透性は低いという問題があった。

[0007] 本発明は、有機合成によるプロドラッグ化によらずに、水溶性塩酸塩の経皮吸収性を簡便に高めるための方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、鋭意研究の結果、水溶性塩酸塩及びアルデヒド基を有する脂溶性化合物を組み合わせることで、簡便に、当該水溶性塩酸塩に脂溶性を付与してその経皮吸収性が高められる一方、皮膚中では容易に当該水溶性塩酸塩が放出され得ることを見出し、本発明を完成させた。

[0009] すなわち、本発明は、

- (1) 水溶性塩酸塩及びアルデヒド基を有する脂溶性化合物を含む組成物；
- (2) 前記水溶性塩酸塩が、プロプラノロール塩酸塩、アミノレブリン酸塩、及びドネペジル塩酸塩からなる群より一つ以上選ばれる、前記(1)記載の組成物；

- (3) 前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物が、アルデヒド基を有するテルペン、アルデヒド基を有するリグノイド、及びアルデヒド基を有するバニロイドからなる群より一つ以上選ばれる、前記(1)又は(2)記載の組成物；
- (4) 前記アルデヒド基を有するテルペンがシトラール又はシトロネラールである、前記(1)又は(2)記載の組成物；
- (5) 前記アルデヒド基を有するリグノイドがシンナムアルデヒドである、前記(1)又は(2)記載の組成物；
- (6) 前記アルデヒド基を有するバニロイドがバニリンである、前記(1)又は(2)記載の組成物；
- (7) 前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物が、ドデカナル又は4-ブトキシベンズアルデヒドである、前記(1)又は(2)記載の組成物；
- (8) 前記(1)～(7)のいずれか一つ記載の組成物、経皮吸収制御剤、及び脂溶性媒体を含む、経皮吸収組成物；
- (9) 前記(1)～(7)のいずれか一つ記載の組成物が前記脂溶性媒体に溶解していることを特徴とする、前記(8)記載の経皮吸収組成物；
- (10) 前記脂溶性媒体が経皮吸収促進性脂溶性媒体である、前記(8)又は(9)記載の経皮吸収組成物；
- (11) 前記経皮吸収促進性脂溶性媒体が、ミリスチン酸イソプロピル、シクロペンタシロキサン、スクアラン、及びリモネンからなる群より一つ以上選ばれる、前記(10)記載の経皮吸収組成物；
- (12) 水溶性塩酸塩、アルデヒド基を有する脂溶性化合物、及び経皮吸収制御剤を含む組成物；
- (13) 水溶性塩酸塩が、プロプラノロール塩酸塩、アミノレブリン酸塩酸塩、及びドネペジル塩酸塩からなる群より一つ以上選ばれる、前記(12)記載の組成物；
- (14) さらに脂溶性媒体を含む、前記(12)又は(13)記載の組成物；
- (15) 前記経皮吸収制御剤がアルコールである、前記(8)～(14)のいずれか一つ記載の組成物；

(16) 前記アルコールがメタノール、エタノール、2-プロパノール、ゲラニオール、シトロネロール、グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、オレイルアルコール、セタノール、ラウリルアルコール、ステアリルアルコール、2-ヘキシルデカノール、及び1, 2-ヘキサンジオールからなる群より一つ以上選ばれる、前記(15)記載の組成物；

(17) 前記(1)～(7)のいずれか一つ記載の組成物を、経皮吸収制御剤に溶解させる工程を含む、前記組成物からの前記水溶性塩酸塩の皮膚中での放出を制御する方法；

(18) 前記(1)～(7)のいずれか一つ記載の組成物を、経皮吸収制御剤に溶解させる工程を含む、前記組成物からの前記水溶性塩酸塩を皮膚中で放出させる方法；

(19) 水溶性塩酸塩、アルデヒド基を有する脂溶性化合物、及び経皮吸収制御剤を含む組成物から、前記水溶性塩酸塩を皮膚中で放出させる方法；

(20) 水溶性塩酸塩の粉末とアルデヒド基を有する脂溶性化合物とを混合する工程を含む、前記水溶性塩酸塩及び前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物を含む組成物の製造方法；

(21) 水溶性塩酸塩の粉末とアルデヒド基を有する脂溶性化合物と経皮吸収制御剤とを混合する工程を含む、前記水溶性塩酸塩、前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物、ならびに前記経皮吸収制御剤を含む組成物の製造方法；

に関する。

発明の効果

[0010] 本発明の水溶性塩酸塩及びアルデヒド基を有する脂溶性化合物を含む組成物は、当該水溶性塩酸塩及び当該アルデヒド基を有する脂溶性化合物が脂溶性媒体に均一に溶解（脂溶化、もしくは油溶化）することができ、また、当該水溶性塩酸塩の経皮吸収性を向上させることもでき、さらに、角質層透過後、皮膚内部で、当該水溶性塩酸塩を放出して薬効を奏することもできる。

また、上記組成物中において、当該水溶性塩酸塩及び当該アルデヒド基を

有する脂溶性化合物は、水中で解離し得る可逆的な相互作用を介して、複合体を形成していてもよい。このように形成された複合体は、当該水溶性塩酸塩と、当該アルデヒド基を有する脂溶性化合物とが、水中で解離し得る相互作用を介して複合化しているので、脂溶性媒体に均一に溶解（脂溶化、もしくは油溶化）することができ、その結果、当該水溶性塩酸塩の経皮吸収性を向上させることができ、また、角質層透過後、皮膚内部の水により当該水溶性塩酸塩を放出して薬効を奏し得ることが期待できる。

また、本発明では、経皮吸収制御剤を適宜使用することにより、皮膚中での上記複合体からの当該水溶性塩酸塩の放出を制御することもできる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]ブタ（Yucatan Micro Pig;YMP）の皮膚中のドネペジル塩酸塩量を示す図である。

[図2]レシーバー液中のドネペジル塩酸塩量を示す図である。

[図3]ヘアレスマウスの皮膚中の5-アミノレブリン酸塩酸塩量を示す図である。

[図4]レシーバー液中の5-アミノレブリン酸塩酸塩量を示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の水溶性塩酸塩及びアルデヒド基を有する脂溶性化合物を含む組成物（以下「本発明の組成物(1)」ともいう）中では、当該水溶性塩酸塩と当該アルデヒド基を有する脂溶性化合物とが複合体を形成していてもよい。当該複合体では、当該水溶性塩酸塩と、当該アルデヒド基を有する脂溶性化合物とが、水中で解離し得る相互作用を介して複合化している。そのため、当該複合体は、当該水溶性塩酸塩及び当該アルデヒド基を有する脂溶性化合物と化学平衡の関係にあることができ、その結果、脂溶性媒体中では、溶媒和やクラスター生成などにより脂溶化して安定に存在し得る一方、皮膚内部では、そこに含まれる水分で容易に解離して当該水溶性塩酸塩を放出するので薬効を発揮させ得ることが期待できる。

[0013] 本発明の水溶性塩酸塩は、アルデヒド基を有する脂溶性化合物と、水中で

解離し得る相互作用を介して複合体を形成してもよいし又は形成しなくてもよく、医薬又は化粧品などの有効成分として使用することができるものであれば特に制限されず、任意の医薬又は化粧品の有効成分の水溶性塩酸塩を使用することができる。好ましくは、プロプラノロール塩酸塩、アミノレブリン酸塩酸塩、及びドネペジル塩酸塩、より好ましくは、アミノレブリン酸塩酸塩及びドネペジル塩酸塩が挙げられる。

[0014] 本発明では、水溶性塩酸塩を1種又は2種以上使用してもよいが、他の任意の水溶性有効成分1種以上と組み合わせて使用してもよい。

このような他の水溶性有効成分は、アルデヒド基を有する脂溶性化合物と、水中で解離し得る相互作用を介して複合体を形成してもよいし又は形成しなくてもよく、水溶性の医薬又は化粧品などの有効成分であれば特に制限されず、任意の水溶性の医薬又は化粧品の有効成分、例えば、アミノ酸、親水性ビタミン、糖、ペプチドその他の親水性薬剤などを使用することができる。

このような他の水溶性有効成分として、例えば、アミノ基、ヒドロキシル基、又はチオール基を有するものが挙げられる。これらの基は、それぞれ、アルデヒド基を有する脂溶性化合物の当該アルデヒド基と、水中で解離し得る相互作用、例えば、イオン結合、水素結合、双極子相互作用、ファンデルワールス力、電荷移動相互作用、 $\pi-\pi$ 相互作用、疎水相互作用や溶媒和、可逆的な化学結合などを形成してもよい。

[0015] 前記アミノ酸として、例えば、トラネキサム酸などの人工アミノ酸；ならびにアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリンなどの天然アミノ酸などが挙げられる。

[0016] 前記親水性ビタミンとして、例えば、アスコルビン酸、リン酸アスコルビルナトリウム、リン酸アスコルビルマグネシウム、アスコルビルグルコシド

、エチルアスコルビン酸、ならびにビタミンB 1、B 2、B 4、B 5、B 6、B 7、及びB 1 2などが挙げられる。

[0017] 前記糖として、例えば、グルコース、トレハロース、デキストラン、プルラン、シクロデキストリン、マンニトール、グルコサミン、ガラクトサミン、ラフィノース、マンナン、及びペクチンなどが挙げられる。

[0018] 前記ペプチドとしては、公知のペプチドの他、特定の効能（例えば、人のT細胞に認識されるため、花粉症治療効果が期待される等）を有するペプチドが挙げられる。具体例としては、ペプチドA（アミノ酸配列：Q F A K L T G F T L M G）、及びペプチドB（アミノ酸配列：S M K V T V A F N Q F G P）である。

[0019] 前記親水性薬剤として、例えば、ミノキシジル、ザナミビル（リレンザ）、アシクロビル、シタラビンオクホスファート、及びリン酸フルダラビンなどが挙げられる。

[0020] 本発明のアルデヒド基を有する脂溶性化合物は、アルデヒド基を少なくとも1個含む脂溶性の化合物であれば、特に制限されず、脂肪族アルデヒドや芳香族アルデヒドを含む任意の化合物が使用することができる。中でも、天然由来かつ安全性の観点から、アルデヒド基を有するテルペン、アルデヒド基を有するリグノイド、及びアルデヒド基を有するバニロイドなどが好ましい。

[0021] 前記アルデヒド基を有するテルペンとして、例えば、シトラール、シトロネラール、シクロシトラール、サフラナール、フェランドラール、ペリルアルデヒド、タゲトン、及びレチナールなどが挙げられ、水溶性塩酸塩を良好に脂溶化させる点から、シトラール及びシトロネラール、特にシトラールが好ましく、また、上記化合物を含む精油（エッセンシャルオイル）等の天然物を使用してもよい。好ましくは、水溶性塩酸塩を良好に脂溶化させる点から、レモングラス又はシトロネラである。

精油とは、植物が産出する揮発性の有機物の総称であり、一般的に多くの化合物の混合物である。特に限定されるわけではなく、本発明のアルデヒド

基を有するテルペンが含まれていれば実施可能である。

レモングラスは、一例としては、シトラール(50~80%)が主な成分であり、ゲラニオール(3~10%)、ファルネソール、ネロール、シトロネロール及びミルセン等の混合物である。

シトロネラは、一例としては、ゲラニオールが主な成分(10~60%)であり、シトロネロール(3~10%)、シトロネラール(1~30%)等の混合物である。

[0022] 前記アルデヒド基を有するリグノイドとして、水溶性塩酸塩を良好に脂溶化させる点から、シンナムアルデヒドが好ましい。

[0023] 前記アルデヒド基を有するバニロイドとして、水溶性塩酸塩を良好に脂溶化させる点から、バニリンが好ましい。

[0024] 前記脂肪族アルデヒドや芳香族アルデヒドとしては、水溶性塩酸塩を良好に脂溶化させる点から、ドデカナール又は4-ブトキシベンズアルデヒドも好ましい。

[0025] 本発明では、前記のアルデヒド基を有する脂溶性化合物を、単独で使用してもよいし、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

本発明のアルデヒド基を有する脂溶性化合物は、水溶性塩酸塩を良好に脂溶化させたり、経皮吸収性を高めたりする点から、とりわけシトラール、シトロネラール、及びバニリンが好ましく、特にシトラールが好ましい。

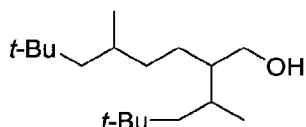
[0026] 本発明の経皮吸収制御剤は、医薬や化粧品、特に皮膚外用剤の分野で、水溶性医薬又は化粧品の活性成分の経皮吸収の制御に慣用されるものであれば、特に制限されない。本発明の組成物(1)を脂溶性媒体中で良好に安定化したり、皮膚中での水溶性塩酸塩の放出がより良好に制御されたりし得る点から、ヒドロキシル基を有する経皮吸収制御剤が好ましく、特に1価又は多価アルコールが好ましく使用される。

なお、本発明の複合体は、水溶性塩酸塩と、アルデヒド基を有する脂溶性化合物に加え、さらに経皮吸収制御剤とが、水中で解離し得る相互作用を介して複合化していてもよい。そのような複合体では、皮膚中での当該水溶性塩酸塩の放出がより良好に制御される。

[0027] 前記の1価のアルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、及び2-プロパノールなどの低級アルコール；高級アルコール；ならびにネロリドール、ゲラニオール、メントール、ボルネオール、イソボルネオール、ネロール、シトロネロール、フェンチルアルコール、カルベオール、及びネオメントールなどのヒドロキシル基を有するテルペンなどが挙げられ、好ましくはメタノール、エタノール、2-プロパノール、シトロネロール、及びゲラニオールが挙げられ、より好ましくはエタノール及び2-プロパノールが挙げられる。

[0028] 前記の高級アルコールとして、例えば、オクタノール、ノナノール、デカノール、ウンデシルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール（セタノール）、2-ヘキシルデカノール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、及びファインオキソコール180（FO180）：

[化1]



などの炭素数8～18の飽和アルコール；ならびにオレイルアルコール、リノレイルアルコール、及びリノレニルアルコールなどの炭素数8～18の不飽和アルコールなどが挙げられる。好ましくは、オクタノール、デカノール、セタノール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアリルアルコール、2-ヘキシルデカノール、及びオレイルアルコールが挙げられ、より好ましくは、オレイルアルコール、セタノール、ラウリルアルコール、ステアリルアルコール、及び2-ヘキシルデカノールが挙げられる。

[0029] 前記の多価アルコールとして、例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-プロパンジオール、ブチレングリコール（例えば、1,2-ブタンジオール、1,3-ブタンジオール、1,4-ブタンジオール、又は2,3-ブタンジオール）、1,5-ペンタンジオール、1,2-ヘ

キサンジオール、グリセリン、ジプロピレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、及びポリエチレングリコール400などが挙げられ、好ましくは、グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、及び1, 2-ヘキサンジオールが挙げられる。

[0030] 本発明の組成物(1)は、水溶性塩酸塩と、前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物とを混合させ、必要に応じて一定時間加熱し冷却することで、簡便に調製することができる。本発明の組成物(1)が良好に得られる点で、本発明の経皮吸収制御剤、特に液状の経皮吸収制御剤も加えて混合させるのが好ましい。また、得られた組成物(1)が安定に溶解し得る点でも本発明の経皮吸収制御剤は液状であることが好ましい。この場合、得られた組成物(1)が溶解した経皮吸収制御剤の溶液は、本発明の経皮吸収組成物の調製に供することができる。

水溶性塩酸塩が固体（好ましくは結晶）の場合、本発明の組成物(1)を良好に得るために、粉末にて混合することが好ましい。粉末にする方法としては、乾式粉碎による方法が挙げられる。乾式粉碎の条件としては、水溶性塩酸塩を小片に粉碎できる条件であれば特に制限されないが、乳鉢、ボールミル、ホモジナイザー、カッターミル、ハンマーミルなどの粉碎機を用いることが望ましい。また、粉碎時間や処理圧などは、粉碎される水溶性塩酸塩の硬さに応じて、適宜調整される。

上記方法にて得られた粉末は、粒径を均一にするためにさらにふるいにかけることが望ましい。ふるいとしては500 μm 以下が好ましく、200 μm 以下がより好ましく、100 μm 以下が特に好ましい。

前記水溶性塩酸塩と前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物との混合比は、使用するこれら物質の種類に応じて異なるが、1 : 0.1 ~ 100、好ましくは1 : 10 ~ 50である。

前記経皮吸収制御剤も混合する場合は、前記水溶性塩酸塩、前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物、前記経皮吸収制御剤の混合比は、使用するこれら物質の種類に応じて異なるが、1 : 0.1 ~ 100 : 1 ~ 100、好まし

くは1 : 1 ~ 100 : 10 ~ 50、より好ましくは1 : 10 ~ 50 : 10 ~ 50である。

本発明の組成物(1)を構成する、前記水溶性塩酸塩及び前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物の構成比（モル比）は、1 ~ 100 : 100 ~ 1であり、より好ましくは1 ~ 10 : 10 ~ 1である。

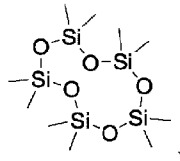
[0031] 本発明では、前述の経皮吸収制御剤、特に1価又は多価アルコールを適宜使用することで、例えば、これら経皮吸収制御剤の種類や使用量によって、経皮吸収後の皮膚中での本発明の組成物(1)からの水溶性塩酸塩の放出を制御することができる。例えば、経皮吸収制御剤の脂溶性を上昇させることにより（例えば、炭素数を増加させることにより）、当該水溶性塩酸塩の放出を遅延させることができ、経皮吸収制御剤の脂溶性を低下させることにより（例えば、炭素数を減少させることにより）、当該水溶性塩酸塩の放出を促進させることができる。本発明は、本発明の組成物(1)を、経皮吸収制御剤に溶解させる工程を含む、当該組成物(1)からのプロプラノロール塩酸塩、アミノレブリン酸塩酸塩、及びドネペジル塩酸塩から選択される水溶性塩酸塩の皮膚中での放出を制御する方法にも関する。本発明は、また、本発明の組成物(1)からの水溶性塩酸塩の皮膚中での放出を制御するための経皮吸収制御剤の使用にも関する。

[0032] 本発明では、前記の経皮吸収制御剤を、単独で使用してもよいし、2種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0033] 本発明の脂溶性媒体は、医薬や化粧品、特に皮膚外用剤の分野で基材などとして慣用される脂溶性の媒体であれば、特に制限されず、好ましくは経皮吸収促進性脂溶性媒体を使用することができる。

前記の経皮吸収促進性脂溶性媒体は、医薬や化粧品、特に皮膚外用剤の分野で、水溶性医薬又は化粧品の活性成分の経皮吸収の促進に慣用されるものであれば、特に制限されず、例えば、リモネン（例えば、d-リモネン（（+）-リモネン）、特にR-（+）-リモネン）、シクロペンタシロキサン（KF995）：

[化2]



ミリスチン酸イソプロピル（I P M）、スクアラン、スクワラン、スクワレン、シリコンオイル、ホホバオイル、アーモンドオイル、オリーブオイル、馬油、セバシン酸ジエチル、及びミネラルオイルなどを使用することができ、好ましくはミリスチン酸イソプロピル（I P M）、シクロペンタシロキサン、スクアラン、リモネン（特にR-（+）-リモネン）、及びセバシン酸ジエチルを使用することができ、より好ましくはミリスチン酸イソプロピル（I P M）を使用することができる。

本発明では、前記の脂溶性媒体を、単独で使用してもよいし、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0034] 本発明の経皮吸収組成物は、前記で得られた本発明の組成物(1)が溶解した経皮吸収制御剤の溶液と、前記脂溶性媒体とを混合することで調製することができる。

[0035] 本発明の組成物(1)は、適切な経皮吸収制御剤を用いることにより、脂溶性媒体に対して良好な溶解性を示し得る。この観点から、例えば、脂溶性媒体がスクアランの場合、経皮吸収制御剤としてゲラニオール又はシトロネロールが好ましく、脂溶性媒体がI P Mの場合、経皮吸収制御剤としてエタノール又は1, 2-ヘキサンジオールが好ましく、脂溶性媒体がK F 9 9 5の場合、経皮吸収制御剤としてゲラニオール又はシトロネロールが好ましい。

[0036] 本発明の経皮吸収組成物は、医薬又は化粧品として使用する場合には、それ自体使用してもよいが、慣用の医薬製剤、特に皮膚外用剤、又は化粧品として使用してもよい。当該医薬製剤又は化粧品は、本発明の効果を損なわない限り、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤等の医薬品や化粧品の分野で許容される添加剤を含んでもよい。

本発明の皮膚外用剤は、本発明の効果を損なわない限り、皮膚外用剤に通

常配合され得る成分を含有することができる。そのような成分としては、グリセリン、プロピレングリコールなどの多価アルコール、流動パラフィン、スクワラン、高級脂肪酸、高級アルコールなどの油分、クエン酸、乳酸などの有機酸類、苛性ソーダ、トリエタノールアミンなどのアルカリ類、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、粉末、顔料、染料、防腐防黴剤、樹脂、pH調整剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、キレート剤、増粘剤、保湿剤、アルコール、水、香料などが例示される。

本発明は、本発明の経皮吸収組成物を皮膚に適用することを含む、水溶性塩酸塩を経皮投与するための方法にも関する。また、本発明は、プロプラノロール塩酸塩、アミノレブリン酸塩酸塩、及びドネペジル塩酸塩から選択される水溶性塩酸塩を経皮投与するための本発明の経皮吸収組成物の使用にも関する。

[0037] また、本発明の組成物は、水溶性塩酸塩、前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物、及び前記経皮吸収制御剤を含む、組成物であってもよく、好ましくは経皮吸収組成物である。

本発明の組成物は、さらに前記脂溶性媒体を含んでもよい。

本発明は、本発明の組成物を皮膚に適用することを含む、水溶性塩酸塩を経皮投与するための方法にも関する。また、本発明は、水溶性塩酸塩を経皮投与するための本発明の組成物の使用にも関する。

実施例

[0038] 以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0039] 1. 試薬及び装置

実施例で使用した試薬を以下に示す。

エタノール（特級）、2-プロパノール（特級）、ミリスチン酸イソプロピル（IPM）（特級）、1×PBS、ギ酸アンモニウム（特級）、1mol/Lギ酸アンモニウム溶液は和光純薬工業（株）より入手した。ドネペジル塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩、5-アミノレブリン酸塩酸塩、シトラ

ール (cis- and trans- mixture)、バニリンは東京化成工業 (株) より入手した。アセトニトリル (高速液体クロマトグラフィー用) は関東化学 (株) より入手した。

分析に用いた装置を以下に示す。

液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS)

装置 : e2695 (LC部)、2489 (UV-Vis検出器)、3100MassDetector、日本ウォーターズ (株) 製

[0040] 2. シトラールもしくはバニリンによるドネペジル塩酸塩の油溶化

ねじ口サンプル管に、表1に示す量のドネペジル塩酸塩、アルデヒド基を有する脂溶性化合物100mg、およびエタノール1mLを加え、80℃で1時間加熱した。加熱後、ミリスチン酸イソプロピル (IPM) を1mL加え、ボルテックスミキサーで混合して室温下、16時間後の溶液の様子を確認した。結果を表1に示す。

[表1]

表1 シトラールもしくはバニリンによるドネペジル塩酸塩の油溶化

	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
ドネペジル塩酸塩量 (m g)	1 0	2 0	3 0	4 0
アルデヒド基を有する 脂溶性化合物	—	—	—	—
溶液の様子	解け残りあり	解け残りあり	解け残りあり	解け残りあり

	実施例 1	実施例 2
ドネペジル塩酸塩量 (m g)	1 0	2 0
アルデヒド基を有する 脂溶性化合物	シトラール	シトラール
溶液の様子	淡黄色溶液	淡黄色溶液* ¹

	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
ドネペジル塩酸塩量 (m g)	1 0	2 0	3 0	4 0
アルデヒド基を有する 脂溶性化合物	バニリン	バニリン	バニリン	バニリン
溶液の様子	淡黄色溶液	淡黄色溶液	淡黄色溶液	淡黄色溶液

	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10
ドネペジル塩酸塩量 (m g)	5 0	6 0	7 0	8 0
アルデヒド基を有する 脂溶性化合物	バニリン	バニリン	バニリン	バニリン
溶液の様子	淡黄色溶液	淡黄色溶液	淡黄色溶液	淡黄色溶液

*¹エタノール（1 mL）とともに I P M（1 mL）を添加して加熱

[0041] 結果として、アルデヒド基を有する脂溶性化合物を加えないときはごくわずかに解け残りが見られたものの、シトラール及びバニリンを添加するとドネペジル塩酸塩の均一溶液が調製することができた。

[0042] 3. シトラールもしくはバニリンによるプロプラノロール塩酸塩の油溶化

ねじ口サンプル管に、表 1 に示す量のプロプラノロール塩酸塩、アルデヒド基を有する脂溶性化合物 1 0 0 m g（表 1 で特記する場合を除く）、および経皮吸収制御剤 1 m L（表 1 で特記する場合を除く）を加え、8 0℃で 1 時間加熱した。加熱後、ミリスチン酸イソプロピル（I P M）を 1 m L（表 1 で特記する場合を除く）加え、ボルテックスミキサーで混合して室温下、1 時間後の溶液の様子を確認した。結果を表 2 に示す。

[表2-1]

表2 シトラールもしくはバニリンによるプロプラノロール塩酸塩の油溶化

	比較例 5	比較例 6	比較例 7	比較例 8
プロプラノロール塩酸塩量 (mg)	10	20	30	40
アルデヒド基を有する脂溶性化合物	—	—	—	—
経皮吸収制御剤	EtOH	EtOH	EtOH	EtOH
溶液の様子	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明

	比較例 9	比較例 10	比較例 11	比較例 12
プロプラノロール塩酸塩量 (mg)	10	20	30	40
アルデヒド基を有する脂溶性化合物	—	—	—	—
経皮吸収制御剤	i-PrOH	i-PrOH	i-PrOH	i-PrOH
溶液の様子	白濁	白濁	白濁	—*1

	比較例 13
プロプラノロール塩酸塩量 (mg)	60
アルデヒド基を有する脂溶性化合物	—
経皮吸収制御剤	EtOH*2
溶液の様子	白濁

	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14
プロプラノロール塩酸塩量 (mg)	10	20	30	40
アルデヒド基を有する脂溶性化合物	シトラール	シトラール	シトラール	シトラール
経皮吸収制御剤	i-PrOH	i-PrOH	i-PrOH	i-PrOH
溶液の様子	淡褐色溶液	淡褐色溶液	淡褐色溶液	淡褐色溶液

	実施例 15	実施例 16	実施例 17	実施例 18
プロプラノロール塩酸塩量 (mg)	60	10	20	30
アルデヒド基を有する脂溶性化合物	シトラール*3	バニリン	バニリン	バニリン
経皮吸収制御剤	EtOH*3	i-PrOH	i-PrOH	i-PrOH
溶液の様子	淡褐色溶液	無色透明	無色透明	無色透明

[表2-2]

	実施例 1 9	実施例 2 0	実施例 2 1
プロプラノロール塩 酸塩量 (m g)	4 0	6 0	6 0
アルデヒド基を有す る脂溶性化合物	バニリン	バニリン* ⁴	バニリン* ⁵
経皮吸収制御剤	i—P r OH	E t OH* ⁴	i—P r OH* ⁵
溶液の様子	無色透明	無色透明	無色透明

*¹ i—P r OH溶液調製時に解け残りあった。

*² E t OHを0. 6 m L、I P Mを2. 4 m L、それぞれ使用した。

*³ シトラールを3 0 0 m g、E t OHを0. 6 m L、I P Mを2. 4 m L、それぞれ使用した。

*⁴ バニリンを3 0 0 m g、E t OHを0. 6 m L、I P Mを2. 4 m L、それぞれ使用した。

*⁵ バニリンを3 0 0 m g、i—P r OHを0. 6 m L、I P Mを2. 4 m L、それぞれ使用した。

[0043] 結果として、シトラールやバニリンを添加することにより、添加剤未添加溶液では達成しなかったプロプラノロール塩酸塩量の油溶化を達成することができた。

[0044] 4. シトラールによる5-アミノレブリン酸塩酸塩の油溶化

ねじ口サンプル管に、5-アミノレブリン酸塩酸塩8 m g、シトラール8 0 m g、エタノール2 m Lを加え、室温下、3 0分攪拌した。攪拌後、ミリスチン酸イソプロピル (I P M) を2 m L加え、ボルテックスミキサーで混合したところ、黄色均一溶液を得た (実施例 2 2)。

[0045] 5. ドネペジル塩酸塩油溶化溶液の経皮吸収性試験

角質層は疎水的であり、深部に行くに従い親水的になる。すなわち、角質層のバリアを突破するために、油溶化は有効な手段となる。そこで、ドネペジル塩酸塩の油溶化溶液を用いて、皮膚バリアを突破した後、ブタ皮膚中およびレシーバー液中でドネペジル塩酸塩を放出するか否かの経皮吸収試験を行った。

本実験で用いた経皮吸収組成物は、ドネペジル塩酸塩1 0 m gに、純水2. 1 m Lを加えたドネペジル塩酸塩水溶液 (比較例 1 4)、およびドネペジル塩酸塩1 0 m gに、エタノール1 m L、I P M1 m L、エタノール/I P M

(1/1) 100 mg を加えたドネペジル塩酸塩のエタノール/1 PM 溶液（比較例 15）を経皮吸収性の基準として、前記の調製した実施例 1 のブタ皮膚に対する経皮吸収性を以下の経皮吸収性試験で評価した。

経皮吸収試験は次のとおりに行った。経皮吸収試験としてはブタ（Yucatan Micro Pig）の皮膚（日本チャールスリバー社製）を用いた。フランチセルのレシーバー相に攪拌子と PBS 水溶液を 5 mL 加え、ブタ皮膚を PBS 水溶液上部に挟み、フランチセルのウォータージャケット部に 37℃の水を流した。比較例 14 及び 15 ならびに実施例 1 の溶液 500 µL をブタ皮膚の上に載せ、レシーバー相を攪拌した。24 時間後、ブタ皮膚を 80% エタノール中で洗浄し、メンディングテープで表皮を 1 枚剥がした後、ブタ皮膚を約 8 等分に切断しマイクロチューブに入れ、PBS/MeOH/CH₃CN = 2/1/1 (vol/vol/vol) 1 mL を加え、1 時間振とうさせた。振とう後のブタ皮膚抽出液およびレシーバー相の PBS 水溶液をサンプリングし、LC/MS によりドネペジル塩酸塩量を定量した。LC/MS の測定条件は、以下の通りである。カラムに Shodex Asahipak NH2P-40 2D (2.0 mm I.D. x 150 mm) を用い、カラム温度を 30℃ に設定した。溶離液に 20 mM ギ酸アンモニウム/アセトニトリル (15/85、vol/vol) を使用し、流速を 0.2 mL/min に設定した。検出質量数は 380 とした。結果を図 1 及び 2 に示す。

[0046] 結果として、シトラール添加時において、経皮吸収性が向上した。

[0047] 6. 5-アミノレブリン酸塩酸塩油溶化溶液の経皮吸収性試験

ドネペジル塩酸塩と同様に、5-アミノレブリン酸塩酸塩についても経皮吸収性試験を行った。

経皮吸収性試験としてはヘアレスマウス皮膚（株式会社星野試験動物飼育所製）を用いた。フランチセルのレシーバー相に攪拌子と PBS 水溶液を 5 mL 加え、ヘアレスマウス皮膚を PBS 水溶液上部に挟み、フランチセルのウォータージャケット部に 32℃の水を流した。レシーバー相を攪拌し、濃度を 2 mg/mL に調製した 5-アミノレブリン酸塩酸塩 PBS 溶液（比較例 16）、及び前記項目「4.」で調製した 5-アミノレブリン酸塩酸塩溶液

(実施例22)の200 μ Lをヘアレスマウス皮膚の上に載せた。24時間後にヘアレスマウス皮膚のPBS抽出液及びレシーバーのPBS水溶液をサンプリングし、LC-MSにより5-アミノレブリン酸塩酸塩量を定量した。LC-MSの条件は以下のとおりである。

カラム温度：30℃、使用カラム：Shodex Asahipak NH₂P-40 2D (2.0 mm I.D. x 150 mm)、検出質量(m/z)：132、溶離液：20 mMギ酸アンモニウム／アセトニトリル(30/70, vol/vol)、流速：0.2 mL

結果を図3及び4に示す。

[0048] 結果として、シトラール添加による油溶化を行うことで、経皮吸収性が向上した。

[0049] これらの結果から、シトラールを添加したドネペジル塩酸塩油溶化溶液、及びシトラールを添加した5-アミノレブリン酸塩酸塩油溶化溶液は、経皮吸収性を促進し、経皮薬物送達システム(DDS)材料として有望であることが示された。

産業上の利用可能性

[0050] 本発明の組成物(1)は、水溶性塩酸塩の経皮吸収性を向上させて、皮膚中の含量を増大させ、また、皮膚内部で水溶性塩酸塩を放出して、薬効を奏することができるので、本発明の組成物(1)を含む本発明の経皮吸収組成物は、皮膚外用剤、例えば、皮膚外用療法に使用される医薬品や化粧品などに利用することができる。

また、経皮吸収制御剤を適宜使用することで、皮膚内部での本発明の組成物(1)からの水溶性塩酸塩の放出が制御されるので、薬物送達システムに利用することができる。

すなわち、本発明の組成物(1)は、皮膚外用剤、例えば、皮膚外用療法に使用される医薬品、化粧品、又は薬物送達システムなどの製造のための原料として使用することができる。

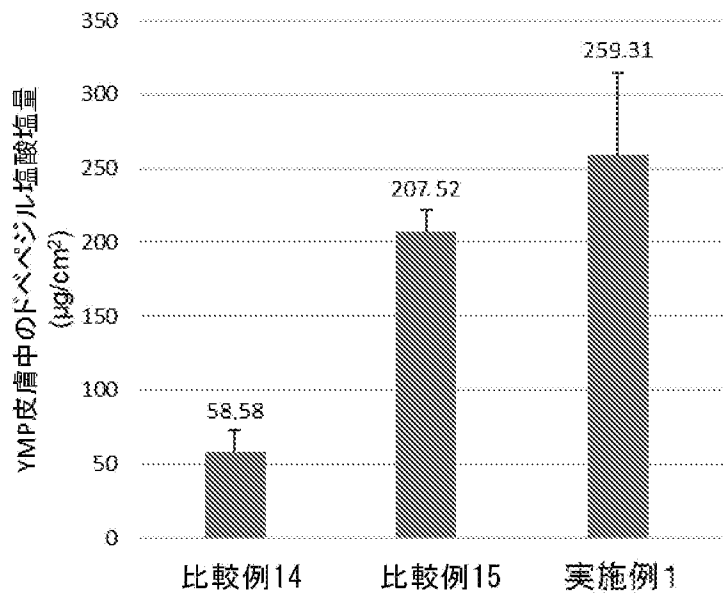
請求の範囲

- [請求項1] 水溶性塩酸塩及びアルデヒド基を有する脂溶性化合物を含む組成物。
- [請求項2] 前記水溶性塩酸塩がプロプラノロール塩酸塩、アミノレブリン酸塩、及びドネペジル塩酸塩からなる群より一つ以上選ばれる、請求項1記載の組成物。
- [請求項3] 前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物が、アルデヒド基を有するテルペン、アルデヒド基を有するリグノイド、及びアルデヒド基を有するバニロイドからなる群より一つ以上選ばれる、請求項1又は2記載の組成物。
- [請求項4] 前記アルデヒド基を有するテルペンがシトラール又はシトロネラルである、請求項1又は2記載の組成物。
- [請求項5] 前記アルデヒド基を有するリグノイドがシンナムアルデヒドである、請求項1又は2記載の組成物。
- [請求項6] 前記アルデヒド基を有するバニロイドがバニリンである、請求項1又は2記載の組成物。
- [請求項7] 前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物が、ドデカナル又は4-ブトキシベンズアルデヒドである、請求項1又は2記載の組成物。
- [請求項8] 請求項1～7のいずれか一つ記載の組成物、経皮吸収制御剤、及び脂溶性媒体を含む、経皮吸収組成物。
- [請求項9] 請求項1～7のいずれか一つ記載の組成物が前記脂溶性媒体に溶解していることを特徴とする、請求項8記載の経皮吸収組成物。
- [請求項10] 前記脂溶性媒体が経皮吸収促進性脂溶性媒体である、請求項8又は9記載の経皮吸収組成物。
- [請求項11] 前記経皮吸収促進性脂溶性媒体が、ミリスチン酸イソプロピル、シクロペンタシロキサン、スクアラン、セバシン酸ジエチル、及びリモネンからなる群より一つ以上選ばれる、請求項10記載の経皮吸収組成物。

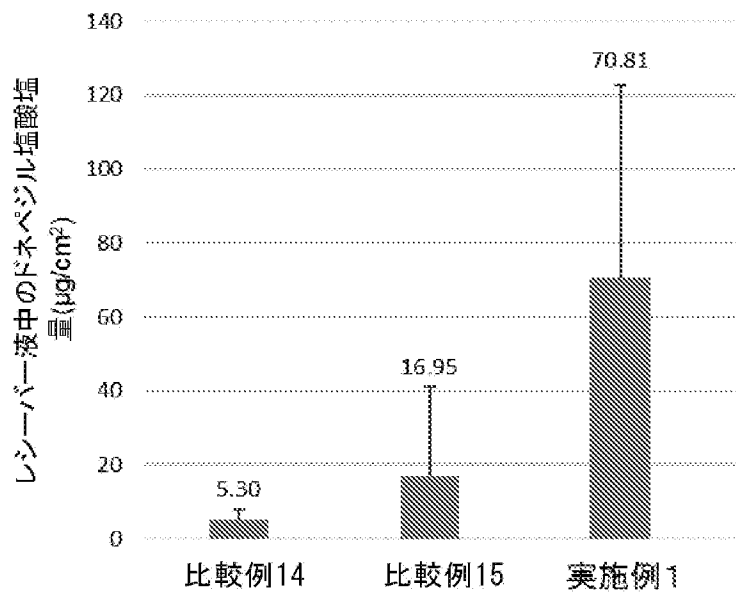
- [請求項12] 水溶性塩酸塩、アルデヒド基を有する脂溶性化合物、及び経皮吸収制御剤を含む、組成物。
- [請求項13] 水溶性塩酸塩が、プロプラノロール塩酸塩、アミノレブリン酸塩酸塩、及びドネペジル塩酸塩からなる群より一つ以上選ばれる、請求項12記載の組成物。
- [請求項14] さらに脂溶性媒体を含む、請求項12又は13記載の組成物。
- [請求項15] 前記経皮吸収制御剤がアルコールである、請求項8～14のいずれか一つ記載の組成物。
- [請求項16] 前記アルコールがメタノール、エタノール、2-プロパノール、ゲラニオール、シトロネロール、グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、オレイルアルコール、セタノール、ラウリルアルコール、ステアリルアルコール、2-ヘキシルデカノール、及び1, 2-ヘキサンジオールからなる群より一つ以上選ばれる、請求項15記載の組成物。
- [請求項17] 請求項1～7のいずれか一つ記載の組成物を、経皮吸収制御剤に溶解させる工程を含む、前記組成物からの前記水溶性塩酸塩の皮膚中での放出を制御する方法。
- [請求項18] 請求項1～7のいずれか一つ記載の組成物を、経皮吸収制御剤に溶解させる工程を含む、前記組成物からの前記水溶性塩酸塩を皮膚中で放出させる方法。
- [請求項19] 水溶性塩酸塩、アルデヒド基を有する脂溶性化合物、及び経皮吸収制御剤を含む組成物から、前記水溶性塩酸塩を皮膚中で放出させる方法。
- [請求項20] 水溶性塩酸塩の粉末とアルデヒド基を有する脂溶性化合物とを混合する工程を含む、前記水溶性塩酸塩及び前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物を含む組成物の製造方法。
- [請求項21] 水溶性塩酸塩の粉末とアルデヒド基を有する脂溶性化合物と経皮吸収制御剤とを混合する工程を含む、前記水溶性塩酸塩、前記アルデヒ

ド基を有する脂溶性化合物、ならびに前記経皮吸収制御剤を含む組成物の製造方法。

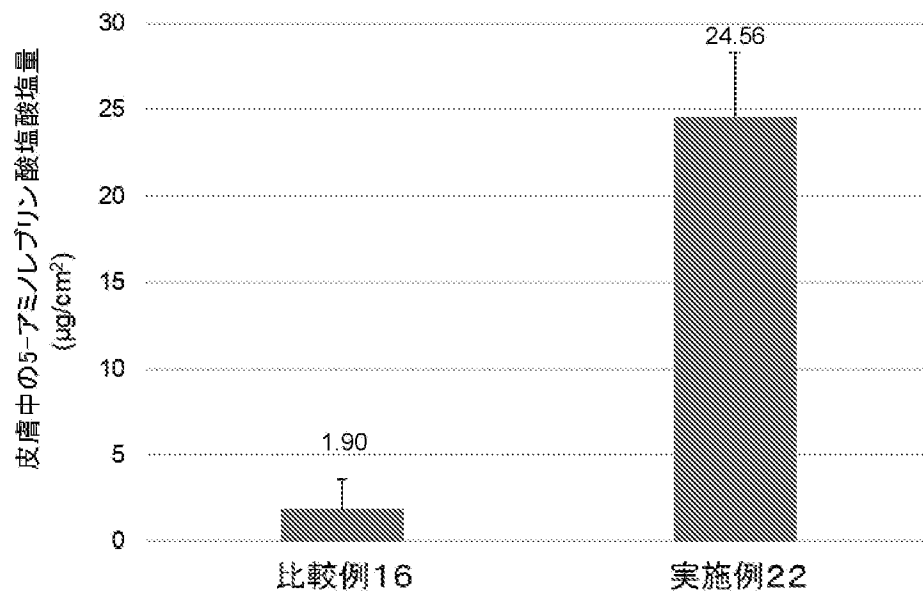
[図1]



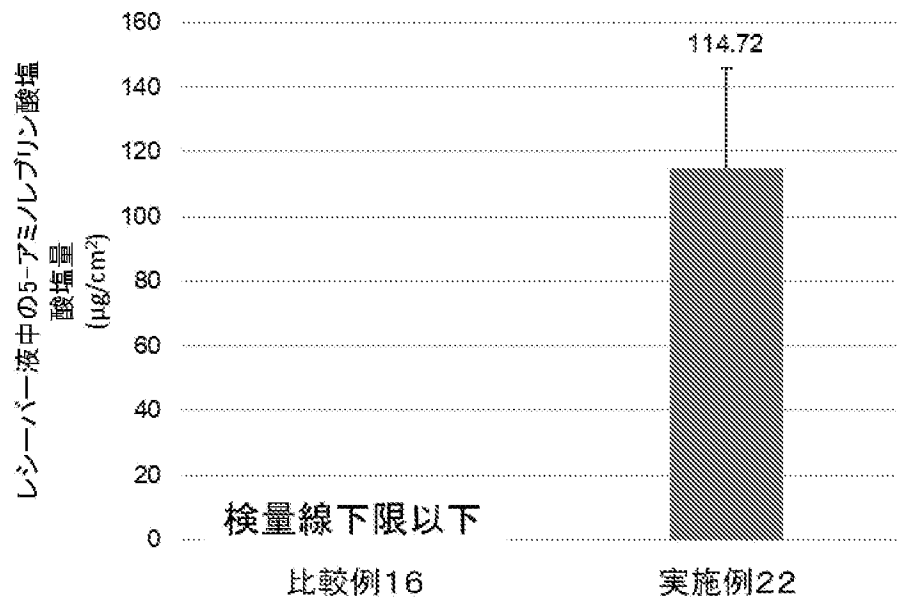
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/003282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61P 9/00(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61P 17/10(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 47/06(2006.01)i; A61K 47/08(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/14(2006.01)i; A61K 47/34(2017.01)i; A61K 31/138(2006.01)i; A61K 31/221(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i

FI: A61K31/445; A61K31/138; A61K31/221; A61K47/08; A61K47/14;
A61K47/34; A61K47/06; A61K47/10; A61K9/08; A61P9/00; A61P9/12;
A61P43/00 111; A61P25/28; A61P17/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/138; A61K31/221; A61K31/445; A61P9/00; A61P9/12; A61P25/28;
A61P43/00; A61P17/10; A61K9/08; A61K47/06; A61K47/08; A61K47/10;
A61K47/14; A61K47/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII);
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 4-217926 A (MORIMOTO, Kazutoshi) 07.08.1992 (1992-08-07) paragraphs [0008], [0010], [0014]-[0016]	1, 3-4, 12, 15-21
X	JP 2006-151927 A (TOIN GAKUEN) 15.06.2006 (2006-06-15) paragraphs [0013], [0029]	1-4, 12-13, 15-21
Y	paragraphs [0013], [0029]	1-21
Y	WO 2017/131214 A1 (NISSAN CHEMICAL CORPORATION) 03.08.2017 (2017-08-03) claims 1-19, paragraphs [0007], [0012], [0020], [0026]-[0028], [0035]-[0065]	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 March 2020 (13.03.2020)

Date of mailing of the international search report
31 March 2020 (31.03.2020)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/003282

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2-152921 A (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 12.06.1990 (1990-06-12) examples 1-10	1-21
Y	JP 2009-22730 A (KYORITSU PHARMACEUTICAL INDUSTRIES CO., LTD.) 05.02.2009 (2009-02-05) paragraphs [0015], [0104]	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/003282

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 4-217926 A	07 Aug. 1992	(Family: none)	
JP 2006-151927 A	15 Jun. 2006	(Family: none)	
WO 2017/131214 A1	03 Aug. 2017	EP 3409291 A1 claims 1-19, paragraphs [0008], [0014], [0024], [0034]-[0036], [0055]-[0120] US 2019/0030166 A1	
JP 2-152921 A	12 Jun. 1990	(Family: none)	
JP 2009-22730 A	05 Feb. 2009	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61P 9/00(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61P 17/10(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 47/06(2006.01)i; A61K 47/08(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/14(2006.01)i; A61K 47/34(2017.01)i; A61K 31/138(2006.01)i; A61K 31/221(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i FI: A61K31/445; A61K31/138; A61K31/221; A61K47/08; A61K47/14; A61K47/34; A61K47/06; A61K47/10; A61K9/08; A61P9/00; A61P9/12; A61P43/00 111; A61P25/28; A61P17/10																							
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K31/138; A61K31/221; A61K31/445; A61P9/00; A61P9/12; A61P25/28; A61P43/00; A61P17/10; A61K9/08; A61K47/06; A61K47/08; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/34 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年													
日本国実用新案公報	1922-1996年																						
日本国公開実用新案公報	1971-2020年																						
日本国実用新案登録公報	1996-2020年																						
日本国登録実用新案公報	1994-2020年																						
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 4-217926 A (森本 雍憲) 07.08.1992 (1992-08-07) 段落 [0008]、[0010]、[0014] - [0016]</td> <td>1, 3-4, 12, 15-21</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2006-151927 A (学校法人桐蔭学園) 15.06.2006 (2006-06-15) 段落 [0013]、[0029]</td> <td>1-4, 12-13, 15-21</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>段落 [0013]、[0029]</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2017/131214 A1 (日産化学株式会社) 03.08.2017 (2017-08-03) 請求項 1-19、段落 [0007]、[0012]、[0020]、[0026] - [0028]、[0035] - [0065]</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2-152921 A (日産化学工業株式会社) 12.06.1990 (1990-06-12) 実施例 1-10</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2009-22730 A (共立薬品工業株式会社) 05.02.2009 (2009-02-05) 段落 [0015]、[0104]</td> <td>1-21</td> </tr> </tbody> </table> ☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。 * 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	JP 4-217926 A (森本 雍憲) 07.08.1992 (1992-08-07) 段落 [0008]、[0010]、[0014] - [0016]	1, 3-4, 12, 15-21	X	JP 2006-151927 A (学校法人桐蔭学園) 15.06.2006 (2006-06-15) 段落 [0013]、[0029]	1-4, 12-13, 15-21	Y	段落 [0013]、[0029]	1-21	Y	WO 2017/131214 A1 (日産化学株式会社) 03.08.2017 (2017-08-03) 請求項 1-19、段落 [0007]、[0012]、[0020]、[0026] - [0028]、[0035] - [0065]	1-21	Y	JP 2-152921 A (日産化学工業株式会社) 12.06.1990 (1990-06-12) 実施例 1-10	1-21	Y	JP 2009-22730 A (共立薬品工業株式会社) 05.02.2009 (2009-02-05) 段落 [0015]、[0104]	1-21
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																					
X	JP 4-217926 A (森本 雍憲) 07.08.1992 (1992-08-07) 段落 [0008]、[0010]、[0014] - [0016]	1, 3-4, 12, 15-21																					
X	JP 2006-151927 A (学校法人桐蔭学園) 15.06.2006 (2006-06-15) 段落 [0013]、[0029]	1-4, 12-13, 15-21																					
Y	段落 [0013]、[0029]	1-21																					
Y	WO 2017/131214 A1 (日産化学株式会社) 03.08.2017 (2017-08-03) 請求項 1-19、段落 [0007]、[0012]、[0020]、[0026] - [0028]、[0035] - [0065]	1-21																					
Y	JP 2-152921 A (日産化学工業株式会社) 12.06.1990 (1990-06-12) 実施例 1-10	1-21																					
Y	JP 2009-22730 A (共立薬品工業株式会社) 05.02.2009 (2009-02-05) 段落 [0015]、[0104]	1-21																					
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日																						
13.03.2020	31.03.2020																						
名称及びあて先	権限のある職員（特許庁審査官）																						
日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	金子 亜希 4C 3956 電話番号 03-3581-1101 内線 3452																						

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/003282

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	4-217926	A	07.08.1992	(ファミリーなし)	
JP	2006-151927	A	15.06.2006	(ファミリーなし)	
WO	2017/131214	A1	03.08.2017	EP 3409291 A1 Claims 1-19, [0008] , [0014] , [0024] , [0034] - [0036] , [0055] - [0120] US 2019/0030166 A1	
JP	2-152921	A	12.06.1990	(ファミリーなし)	
JP	2009-22730	A	05.02.2009	(ファミリーなし)	