

(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
2019年1月31日(31.01.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/022249 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/506 (2006.01) *A61K 47/14* (2006.01)
A61K 36/899 (2006.01) *A61K 47/34* (2017.01)
A61K 47/06 (2006.01) *A61P 9/08* (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01) *A61P 17/14* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) *C07D 239/50* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/028335

(22) 国際出願日: 2018年7月27日(27.07.2018)

(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 2017-147147 2017年7月28日(28.07.2017) JP

(71) 出願人: 国立大学法人九州大学(KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION) [JP/JP]; 〒8128581 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 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); 〒8128581 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP). 後藤 雅宏(GOTO Masahiro); 〒8128581 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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))

(54) Title: TRANSDERMAL ABSORPTION COMPOSITION WITH CONTROLLED RELEASE OF MINOXIDIL

(54) 発明の名称: ミノキシジルの放出が制御された経皮吸収組成物

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a method for easily raising the transdermal absorption properties of minoxidil without forming a prodrug by organic synthesis. The present invention pertains to: a complex formed from minoxidil and a liposoluble compound having an aldehyde group by an interaction that can be dissociated in water; a transdermal absorption composition that includes the complex, a transdermal absorption control agent, and a liposoluble medium; and a method for controlling the release of minoxidil from the complex 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ミノキシジル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、ミノキシジルとアルデヒド基を有する脂溶性化合物とにより、水中で解離し得る相互作用を介して形成された、複合体; 前記複合体、経皮吸収制御剤、及び脂溶性媒体を含む、経皮吸収組成物; ならびに前記複合体からの前記ミノキシジルの皮膚中での放出を制御する方法に関する。

WO 2019/022249 A1

明 細 書

発明の名称：ミノキシジル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、ミノキシジルの皮膚中での放出が制御された経皮吸収組成物、及びミノキシジル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ミノキシジル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、ミノキシジルが、水中で解離し得る可逆的な相互作用を介して、アルデヒド基を有する脂溶性化合物と複合体を形成することで、簡便に、当該ミノキシジルに脂溶性を付与してその経皮吸収性が高められる一方、皮膚中では容易にミノキシジル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) ミノキシジルとアルデヒド基を有する脂溶性化合物とにより、水中で解離し得る相互作用を介して形成された、複合体；
 - (2) 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)記載の複合体；
 - (3) 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(2)記載の複合体；
 - (4) 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(2)記載の複合体；

(5) 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(2)記載の複合体；

(6) 前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物が、ドデカナール又は4-ブトキシベンズアルデヒドである、前記(1)記載の複合体；

(7) 前記(1)～(6)のいずれか一つ記載の複合体、経皮吸収制御剤、及び脂溶性媒体を含む、経皮吸収組成物；

(8) 前記複合体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(7)記載の経皮吸収組成物；

(9) 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(7)又は(8)記載の組成物；

(10) 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(9)記載の組成物；

(11) ミノキシジル、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；

(12) さらに脂溶性媒体を含む、前記(11)記載の組成物；

(13) 前記経皮吸収制御剤がアルコールである、前記(7)～(12)記載の組成物；

(14) 前記アルコールがエタノール、ゲラニオール、シトロネロール、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(13)記載の組成物；

(15) 前記(1)～(6)のいずれか一つ記載の複合体を、経皮吸収制御剤に溶解させる工程を含む、前記複合体からの前記ミノキシジルの皮膚中での放出を制御する方法；

(16) 前記(1)～(6)のいずれか一つ記載の複合体を、経皮吸収制御剤に溶解させる工程を含む、前記複合体からの前記ミノキシジルを皮膚中で放出させる方法；

- (17) ミノキシジル、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、前記ミノキシジルを皮膚中で放出させる方法；
- (18) ミノキシジル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、前記ミノキシジルと前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物とにより水中で解離し得る相互作用を介して形成された複合体の製造方法；
- (19) ミノキシジル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、前記ミノキシジル、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の製造方法；
- (20) 精油中に、前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物を含む、前記(1)記載の複合体；
- (21) 前記精油が、レモングラス又はシトロネラである、前記(20)記載の複合体；
- に関する。

発明の効果

[0010] 本発明の複合体は、ミノキシジルと、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、当該ミノキシジル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ミノキシジルを放出して薬効を奏することもできる。

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ミノキシジル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]脂溶性媒体を変えた時のブタ皮膚中のミノキシジル量を示す図である。
- [図2]脂溶性媒体を変えた時のレシーバー液中のミノキシジル量を示す図である。
- [図3]シトラール量を変えた時のブタ皮膚中のミノキシジル量を示す図である。
- 。
- [図4]シトラール量を変えた時のレシーバー液中のミノキシジル量を示す図で

ある。

[図5]ミノキシジル量を変えた時のブタ皮膚中のミノキシジル量を示す図である。

[図6]ミノキシジル量を変えた時のレシーバー液中のミノキシジル量を示す図である。

[図7]テープ1枚当たりのブタ皮膚中のミノキシジル量を示す図である。

[図8]ブタ皮膚中およびレシーバー液中のミノキシジル量を示す図である。

[図9]テープ1枚当たりのブタ皮膚中の各種アルデヒド量を示す図である。

[図10]ブタ皮膚中およびレシーバー液中の各種アルデヒド量を示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の複合体では、ミノキシジルと、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、本発明の複合体は、ミノキシジル及び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ミノキシジルを放出するので薬効を発揮させ得る。

[0013] 本発明では、ミノキシジルを単独で使用してもよいが、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。

このような本発明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得る、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。

このような本発明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得る。

[0014] 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。

[0015] 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 12などが挙げられる。

[0016] 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。

[0017] 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。

[0018] 前記親水性薬剤として、例えば、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。

[0019] 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。

[0020] 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、ミノキシジル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、ミノキシジル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。

[0021] 前記アルデヒド基を有するリグノイドとして、ミノキシジル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。

[0022] 前記アルデヒド基を有するバニロイドとして、ミノキシジルを良好に脂溶化させる点から、バニリンが好ましい。

[0023] 前記脂肪族アルデヒドや芳香族アルデヒドとしては、ミノキシジルを良好に脂溶化させる点から、ドデカナール又は4-tert-ブトキシベンズアルデヒドも好ましい。

[0024] 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、ミノキシジルを良好に脂溶化させる点から、とりわけシトラール及びシトロネラールが好ましい。

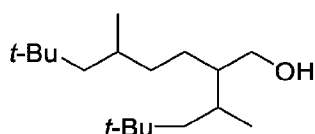
[0025] 本発明の経皮吸収制御剤は、医薬や化粧品、特に皮膚外用剤の分野で、水溶性医薬又は化粧品の活性成分の経皮吸収の制御に慣用されるものであれば、特に制限されない。本発明の複合体を脂溶性媒体中で良好に安定化し得る点から、ヒドロキシル基を有する経皮吸収制御剤が好ましく、特に 1 価又は多価アルコールが好ましく使用される。

本発明の複合体は、ミノキシジルと、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、皮膚中でのミノキシジルの放出がより良好に制御される。

[0026] 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、シトロネロール、及びゲラニオールが挙げられる。

[0027] 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、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、及びフィンオキシコール 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

、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、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が挙げられる。

[0028] 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、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、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、プロピ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。

[0029] 本発明の複合体は、前記ミノキシジルと、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。複合体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、得られた複合体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、得られた複合体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。

ミノキシジルが固体（好ましくは結晶）の場合、本発明の複合体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、ミノキシジル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、粉碎されるミノキシジルの硬さに応じて、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。

前記ミノキシジル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 : 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、前記ミノキシジル、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 : 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。

本発明の複合体を構成する、前記ミノキシジル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。

[0030] 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複合体からのミノキシジル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）、本発明のミノキシジル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）、本発明のミノキシジルの放出を促進させることができる。本発明は、本発明の複合体を、経皮吸収制御剤に溶解させる工程を含む、当該複合体からのミノキシジル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、本発明の複合体からのミノキシジル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。

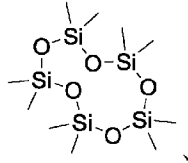
[0031] 本発明では、前記の経皮吸収制御剤を、単独で使用してもよいし、2 種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0032] 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（IPM）、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、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（IPM）、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）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。

[0033] 本発明の経皮吸収組成物は、前記で得られた複合体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。

[0034] 本発明の複合体は、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IPM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KF995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。

[0035] 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、前記ミノキシジルを経皮投与するための方法にも関する。また、本発明は、前記ミノキシジル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。

[0036] また、本発明の組成物は、前記ミノキシジル、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、前記ミノキシジルを経皮投与するための方法にも関する。また、本発明は、前記ミノキシジル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

[0037] 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。

[0038] 1. 試薬及び装置

実施例で使用した試薬を以下に示す。

スクアラン（一級）、シトロネロール（一級）、エタノール（特級）、ミリスチン酸イソプロピル（IPM）（特級）、1×PBS、1-ドデカナール、シンナムアルデヒド（特級）、(R) - (+) - リモネン（一級）、ギ酸アンモニウム（特級）は和光純薬工業（株）より入手した。ミノキシジル、バニリン、(-) - シトロネラル、シトラール (c i s - a n d t r

ans-mixture)、ゲラニオール、4-ブトキシベンズアルデヒド、ミノキシジルは東京化成工業（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）、メタノール（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。KF995は信越シリコーン（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

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

装置：1200シリーズ、アジレント・テクノロジー（株）製

[0039] 2. 芳香族アルデヒド又は脂肪族アルデヒドにより油溶化したミノキシジルを含む経皮収収組成物の調製例

4 mLのねじ口サンプル管に、ミノキシジル50 mg、表1に示す各種アルデヒド200 mg、及びエタノール2 mLを加え、80℃で加熱させた。加熱後、得られた均一になったエタノール溶液0.5 mLを別に用意した4 mLのねじ口サンプル管に加え、そこにミリスチン酸イソプロピル（IPM）を0.5 mL加え、比較例1ならびに実施例1～6の経皮収収組成物を調製した。

これら実施例及び比較例のIPM添加1時間後の分散状態を観察して油溶化の有無を確認した。結果を表1に示す。

[表1]

表1 ミノキシジルの油溶化溶液の調製におけるアルデヒド基を有する脂溶性化合物の添加効果

	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
アルデヒド基を有する脂溶性化合物	無添加	シトラール	シトロネラール	バニリン	シナムアルデヒド	ドデカナール	4-ブトキシベンズアルデヒド
加熱時間	3 時間	1 時間	2 時間	1 時間	1 時間	2 時間	1 時間
I P M 添加 1 時間後の沈殿物の有無*	—**	無 (淡黄色)	無 (無色)	無 (無色)	無 (淡黄色)	無 (無色)	無 (無色)

*括弧内は観察された溶液の色を示す。

**エタノール溶液調製後、析出が見られたため I P M への溶解試験は行っていない。

[0040] 表 1 の結果より、各種アルデヒドを添加することにより、ミノキシジルの均一エタノール溶液を調製する時間が短縮できることが分かった。また、アルデヒド無添加の比較例 1 はエタノール溶液調製後に析出が見られたのに対して、各種アルデヒドを添加した実施例 1 ～ 6 は析出物が見られることもなく、I P M との混合に際しても均一な溶液を調製することができた。

[0041] 3. 室温攪拌により調製したミノキシジルのエタノール溶液の各種脂溶性媒体に対する溶解性試験

4 mL のねじ口サンプル管に、ミノキシジル 40 mg、バニリン 200 mg、及びエタノール 2 mL を加え、室温下で 2 時間攪拌させた。攪拌後、得られた均一になったミノキシジルのエタノール溶液 0.5 mL を別に用意した 4 mL のねじ口サンプル管 4 本にそれぞれ加え、同じねじ口サンプル管に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 (K F 995)、(R) - (+) - リモネンをそれぞれ 0.5 mL ずつ加えボルテックスミキサーで混合して、実施例 7 ～ 9 の経皮吸収組成物を調製した。

これら実施例の混合 1 時間後の分散状態を観察して油溶化の有無を確認した。結果を表 2 に示す。

[表2]

表2 バニリン添加ミノキシジル含有エタノール溶液の各種脂溶性媒体に対する溶解性

	実施例 7	実施例 8	実施例 9
脂溶性媒体	I P M	K F 9 9 5	リモネン
混合 1 時間後の溶液状態	無色透明	無色透明	無色透明

[0042] 表2の結果より、ミノキシジルの均一エタノール溶液は、室温下、攪拌することにより調製できることが分かった。また、調製したバニリン添加ミノキシジル含有エタノール溶液は、各種脂溶性媒体と混合させることで無色透明溶液を調製できることが分かった。

[0043] 4. ミノキシジル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、ミノキシジルの油溶化溶液を用いて、皮膚バリアを突破した後、P B S水溶液中でミノキシジルを放出するか否かの経皮吸収試験を行った。

本実験で用いる経皮吸収組成物は、ミノキシジル（40 mg）にエタノール（2 mL）と水（2 mL）を加えたミノキシジルの50%エタノール水溶液（比較例2）をコントロールとして、ミノキシジル（40 mg）にシトラール（200 mg）、エタノール（2 mL）、及びI P M（2 mL）からなる油溶化溶液（実施例10）、ならびにミノキシジル（40 mg）にバニリン（200 mg）、エタノール（2 mL）、及びI P M（2 mL）からなる油溶化溶液（実施例11）を調製して、それらの経皮吸収性を以下の経皮吸収試験で評価した。

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豚皮膚（Yucatan Micro Pig（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P B S水溶液を5 mL加え、豚皮膚をP B S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。ミノキシジルの50%エタノール水溶液（比較例2）又はミノキシジルにシトラールもしくはバニリンを添加したエタノール・I P M溶液（実施例10及び11）200 μ Lを豚皮膚の上に載せ、レシーバー相を攪拌した。24

時間後に豚皮膚のメタノール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によりミノキシジル量を定量した。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10 mMギ酸アンモニウム/アセトニトリル (10/90、vol/vol) を使用し、流速を0.2 mL/minに設定した。検出質量数は210とした。結果を表3に示す。

[表3]

表3 豚皮膚中およびレシーバー液中のミノキシジルの量

	比較例2	実施例10	実施例11
豚皮膚中のミノキシジル量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	51.8	1148.6	982.6
レシーバー液中のミノキシジル量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	7.43	377.6	397.3

[0044] 結果として、ミノキシジルの50%エタノール水溶液（比較例2）と比較して、豚皮膚中のミノキシジル量は、シトラール添加（実施例10）では約22倍、バニリン添加（実施例11）では約19倍となり、レシーバー液中では、シトラール添加（実施例10）では約51倍、バニリン添加（実施例11）では約53倍となった。

これらの結果から、アルデヒドを添加したミノキシジル油溶化溶液は、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。

[0045] 5. 各種脂溶性媒体が経皮吸収性に及ぼす影響

脂溶性媒体の種類が経皮吸収性にどの程度影響を及ぼすのかについて検討した。

本実験で用いる経皮吸収組成物は以下の通りに調製した。サンプル管に、ミノキシジル40mg、シトラール200mgおよびエタノール2mLを加え、室温下で1時間攪拌した。1時間後、調製したエタノール溶液に、表4に示す溶媒を2mL添加し、ボルテックスミキサーで振とうすることで、比較例3および実施例12～14の経皮吸収組成物を調製した。

[表4]

表 4 添加溶媒

	比較例 3	実施例 1 2	実施例 1 3	実施例 1 4
溶媒種	エタノール	I P M	K F 9 9 5	(R) - (+) ーリモネン

[0046] 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皮膚（Yucatan Micro Pig（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 P B S 水溶液を 5 m L 加え、豚皮膚を P B S 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 3 7 ° C の水を流した。表 4 に示した比較例 3 および実施例 1 2 ~ 1 4 （ 2 0 0 μ L ） をブタ皮膚の上に載せ、レシーバー相を攪拌した。2 4 時間後に豚皮膚のメタノール抽出液およびレシーバー相の P B S 水溶液をサンプリングし、L C / M S によりミノキシジル量を定量した。L C / M S 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 3 0 ° C に設定した。溶離液に 1 0 m M ギ酸アンモニウム / アセトニトリル (1 0 / 9 0 、 v o l / v o l) を使用し、流速を 0 . 2 m L / m i n に設定した。検出質量数は 2 1 0 とした。結果を図 1 および 2 に示す。

[0047] 結果として、脂溶性媒体が含まれていない比較例 3 と比較すると、脂溶性媒体である I P M （実施例 1 2 ） 、 K F 9 9 5 （実施例 1 3 ） 、 およびリモネン（実施例 1 4 ） を添加した溶液は、ブタ皮膚中、およびレシーバー液中とも経皮吸収性が向上した。このことから、脂溶性媒体を用いた溶液は経皮吸収性を向上させることが分かった。

[0048] 6. シトラール量を変えた時の経皮吸収性の評価

アルデヒド基を有する脂溶性化合物として用いているシトラールの量を変えた時の経皮吸収性について評価した。

本実験で用いる経皮吸収組成物は以下の通りに調製した。サンプル管に、ミノキシジル 4 0 m g 、 表 5 に示す量のシトラール、およびエタノール 2 m L を加え、室温下で 1 時間攪拌した。1 時間後、調製したエタノール溶液に

、I P Mを2 m L添加し、ボルテックスミキサーで振とうすることで、実施例1 5および1 6の経皮吸収組成物を調製した。

[表5]

表5 シトラール量

	比較例 4	実施例 1 5	実施例 1 6
シトラール量 (m g)	—*	2 0 0	1 0 0 0

*実施例1 5および1 6と同様に調製した（但し、シトラールの代わりにE t O Hを2 0 0 m g添加し、室温下の代わりに8 0 °Cで1時間加熱後、I P Mの代わりにE t O Hを2 m L添加した）。

[0049] 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皮膚（Yucatan Micro Pig（日本チャールスリバー社製））を用いた。フランツセルのレシーバー相に攪拌子とP B S水溶液を5 m L加え、ブタ皮膚をP B S水溶液上部に挟み、フランツセルのウォータージャケット部に3 7 °Cの水を流した。表5に示した比較例4ならびに実施例1 5および1 6（2 0 0 μ L）をブタ皮膚の上に載せ、レシーバー相を攪拌した。2 4時間後にブタ皮膚のメタノール抽出液およびレシーバー相のP B S水溶液をサンプリングし、L C / M Sによりミノキシジル量を定量した。L C / M S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3 0 °Cに設定した。溶離液に1 0 m Mギ酸アンモニウム／アセトニトリル（1 0 / 9 0、v o l / v o l）を使用し、流速を0. 2 m L / m i nに設定した。検出質量数は2 1 0とした。結果を図3および4に示す。

[0050] 結果として、添加剤量の脂溶性媒体が含まれていない比較例4と比較すると、シトラール添加量が2 0 0 m gのとき（実施例1 5）、およびシトラール添加量が1 0 0 0 m gのとき（実施例1 6）のいずれも経皮吸収性は向上した。実施例1 5と実施例1 6を比較すると、溶液濃度の減少に伴い、実施例1 6のブタ皮膚中におけるミノキシジルのリリース能は低いが、一方で、レシーバー液中のミノキシジル量は実施例1 6が高い結果となった。このことは、シトラールの添加が、皮膚深部への透過を促していると考えられる。

[0051] 7. ミノキシジル量を変えた時の経皮吸収性の評価

ミノキシジル量を変えた時の経皮吸収性について評価した。

本実験で用いる経皮吸収組成物は以下の通りに調製した。サンプル管に、表6に示す量のミノキシジル、シトラール200mg、およびエタノール2mLを加え、室温下で1時間攪拌した。1時間後、調製したエタノール溶液に、IPMを2mL添加し、ボルテックスミキサーで振とうすることで、実施例17～19の経皮吸収組成物を調製した。

[表6]

表6 ミノキシジル量

	実施例17	実施例18	実施例19
ミノキシジル量 (mg)	4	20	40

[0052] 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皮膚 (Yucatan Micro Pig (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5mL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。表6に示した実施例17～19 (200μL) をブタ皮膚の上に載せ、レシーバー相を攪拌した。24時間後にブタ皮膚のメタノール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によりミノキシジル量を定量した。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10mMギ酸アンモニウム/アセトニトリル (10/90、vol/vol) を使用し、流速を0.2mL/minに設定した。検出質量数は210とした。結果を図5および6に示す。

[0053] 結果として、ブタ皮膚中およびレシーバー液中において、ミノキシジル量に比例して、経皮吸収性も向上することが分かった。

[0054] 8. テープストリッピング法試験

ミノキシジルおよびアルデヒド基を有する脂溶性化合物として用いている各種アルデヒドがどこに点在しているかをテープストリッピング法により評

価した。

本実験で用いる経皮吸収組成物は以下の通りに調製した。サンプル管に、ミノキシジル40mg、表7に示す各種アルデヒド200mg、およびエタノール2mLを加え、室温下で1時間攪拌した。1時間後、調製したエタノール溶液に、IPMを2mL添加し、ボルテックスミキサーで振とうすることで、実施例20および21の経皮吸収組成物を調製した。

[表7]

表7 各種油溶化溶液

	比較例5	実施例20	実施例21
各種アルデヒド	—*	シトラール	バニリン

*実施例20および21と同様に調製した（但し、アルデヒドの代わりにEtOHを200mg添加し、室温下の代わりに80℃で1時間加熱後、IPMの代わりにEtOHを2mL添加した）。

[0055] 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皮膚（Yucatan Micro Pig（日本チャールスリバー社製））を用いた。フランツセルのレシーバー相に攪拌子とPBS水溶液を5mL加え、ブタ皮膚をPBS水溶液上部に挟み、フランツセルのウォータージャケット部に37℃の水を流した。表7に示した比較例5ならびに実施例20および21（200μL）をブタ皮膚の上に載せ、レシーバー相を攪拌した。24時間後にブタ皮膚の表面を80%エタノールで洗浄した後、皮膚表面からテープストリッピングを行った（テープはニチバン株式会社製植物系セロテープ（登録商標）（18mm×35mm）を使用）。表8に示す区分でサンプルをマイクロチューブに入れ、メタノールを添加して各成分を抽出した。メタノール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によりミノキシジル量を、HPLCにより各種アルデヒドを定量した。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10mMギ酸アンモニウム/アセトニトリル（10/90、vol/vol）を使用し、流速を0.2mL/minに設定した。検出質量数は210とした。HPLC測

定条件は、以下の通りである。カラムにGL Sciences Intersil ODS-4 5 mm (4.6 x 250 mm)を用い、カラム温度を40℃に設定した。溶離液にメタノール／水(60／40、vol／vol)を使用し、流速を1 mL／minに設定した。検出波長はシトラールが240 nm、バニリンが310 nmとした。結果を図7～10に示す。

[表8]

表8 テープストリッピングによるブタ皮膚区分

	A	B	C	D
区分	1枚目	2～10枚目	11～20枚目	残りのブタ皮膚

[0056] ミノキシジルの透過量に関して、図7および8より、シトラール添加時(実施例20)では角層下部でより多くミノキシジルが検出された。一方、バニリン添加時(実施例21)では角層上部からミノキシジルが検出された。また、アルデヒドの透過量に関して、図9および10より、シトラール(実施例20)は角層中やレシーバー液中では検出されず、角層より下層で検出された。一方、バニリン(実施例21)は角層下のみならず、角層中やレシーバー液中でも検出された。

[0057] 以上の結果より、シトラール添加時ではシトラールが角層下部で検出されたことから、ミノキシジル・シトラール複合体は角層下部で構造が崩壊し、ミノキシジルをリリースしていると考えることができる。他方、バニリン添加時では、バニリンが角層からレシーバーまで広い範囲で検出されたことから、ミノキシジル・バニリン複合体は角層上部から崩壊し、ミノキシジルをリリースしていると考えることができる。本実験により、シトラールとバニリンのミノキシジルに対する皮膚透過能に差異があることが明らかとなった。

産業上の利用可能性

[0058] 本発明の複合体は、ミノキシジル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、皮膚内部の水及び酸性条件によりミノキシジルを放出して、薬効を奏することができるので、このような複合体を含む本発明の経

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複合体からのミノキシジル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。

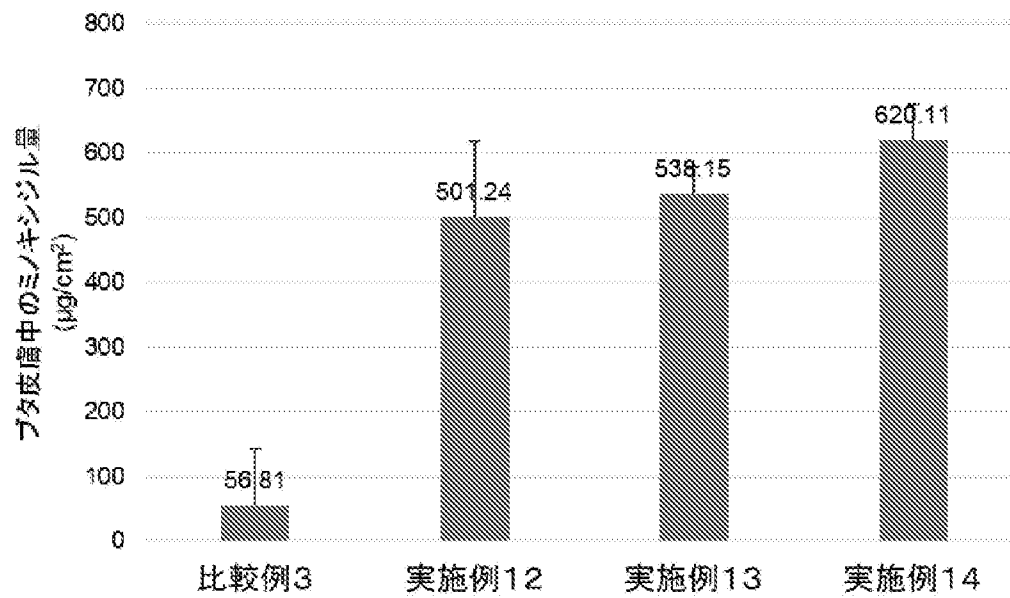
請求の範囲

- [請求項1] ミノキシジルとアルデヒド基を有する脂溶性化合物とにより、水中で解離し得る相互作用を介して形成された、複合体。
- [請求項2] 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記載の複合体。
- [請求項3] 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2記載の複合体。
- [請求項4] 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2記載の複合体。
- [請求項5] 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2記載の複合体。
- [請求項6] 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記載の複合体。
- [請求項7] 請求項1～6のいずれか一つ記載の複合体、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8] 前記複合体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7記載の経皮吸収組成物。
- [請求項9] 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7又は8記載の組成物。
- [請求項10] 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、請求項9記載の組成物。
- [請求項11] ミノキシジル、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12] さらに脂溶性媒体を含む、請求項11記載の組成物。
- [請求項13] 前記経皮吸収制御剤がアルコールである、請求項7～12記載の組

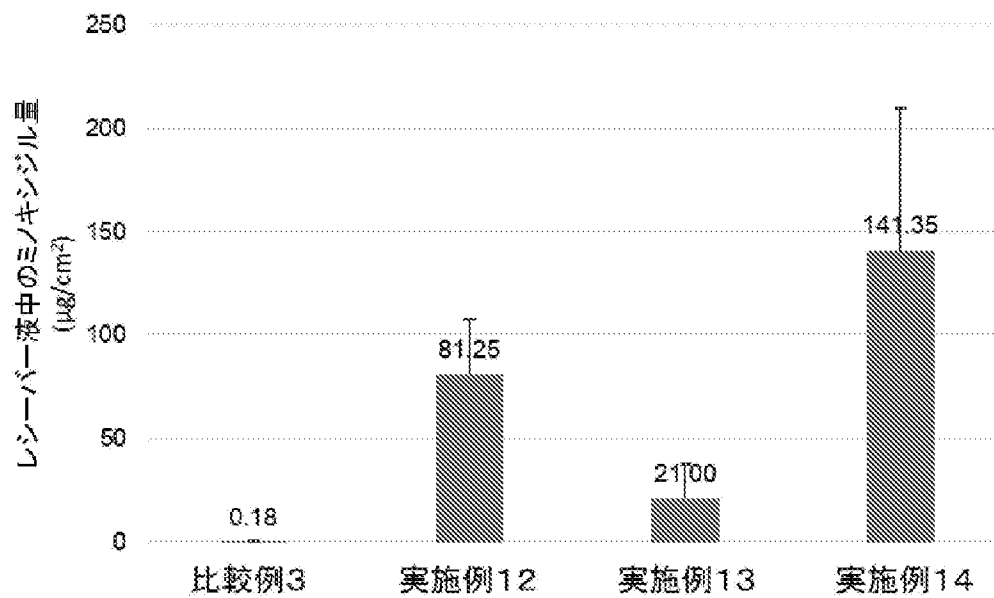
成物。

- [請求項14] 前記アルコールがエタノール、ゲラニオール、シトロネロール、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13記載の組成物。
- [請求項15] 請求項1～6のいずれか一つ記載の複合体を、経皮吸収制御剤に溶解させる工程を含む、前記複合体からの前記ミノキシジルの皮膚中での放出を制御する方法。
- [請求項16] 請求項1～6のいずれか一つ記載の複合体を、経皮吸収制御剤に溶解させる工程を含む、前記複合体からの前記ミノキシジルを皮膚中で放出させる方法。
- [請求項17] ミノキシジル、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、前記ミノキシジルを皮膚中で放出させる方法。
- [請求項18] ミノキシジル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、前記ミノキシジルと前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物とにより水中で解離し得る相互作用を介して形成された複合体の製造方法。
- [請求項19] ミノキシジル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、前記ミノキシジル、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の製造方法。
- [請求項20] 精油中に、前記アルデヒド基を有する脂溶性化合物を含む、請求項1記載の複合体。
- [請求項21] 前記精油が、レモングラス又はシトロネラである、請求項20記載の複合体。

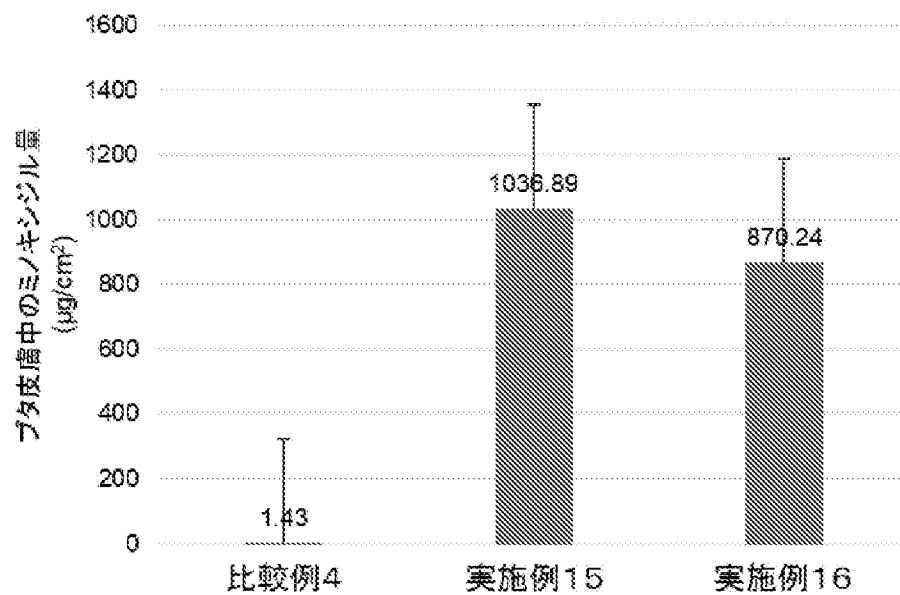
[図1]



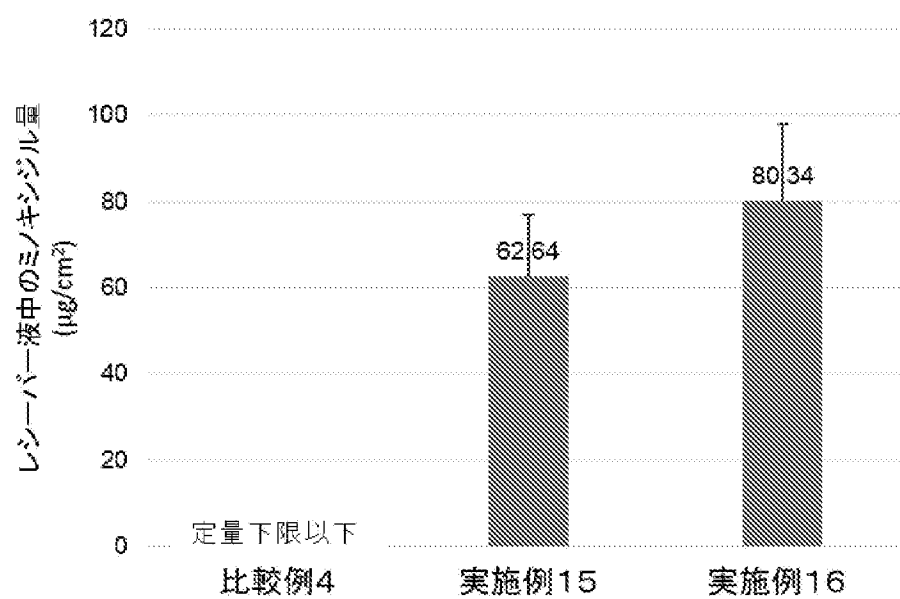
[図2]



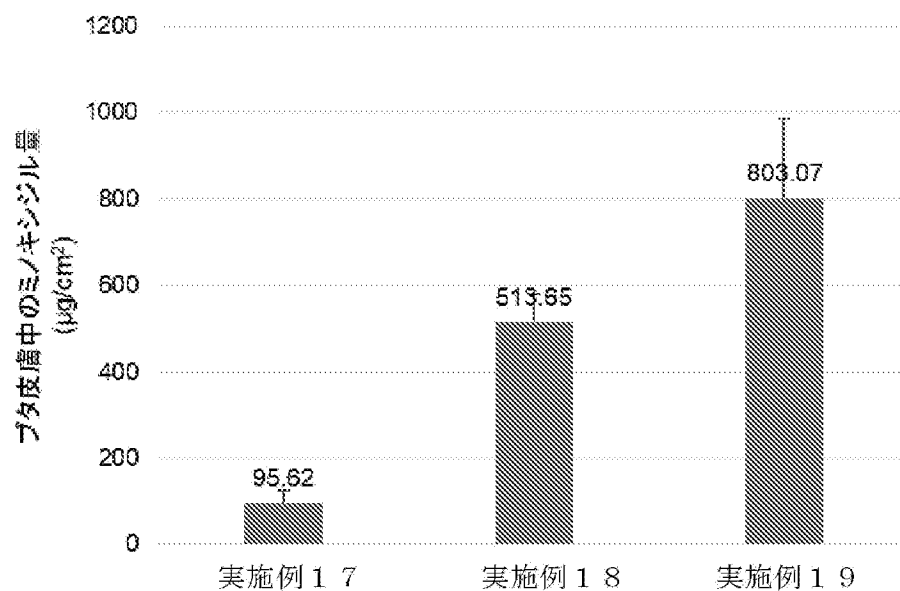
[図3]



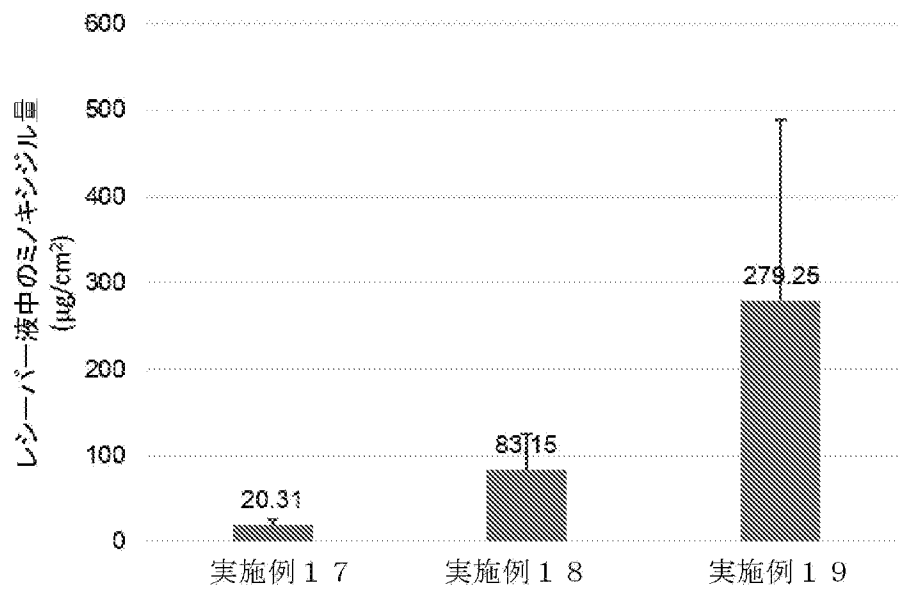
[図4]



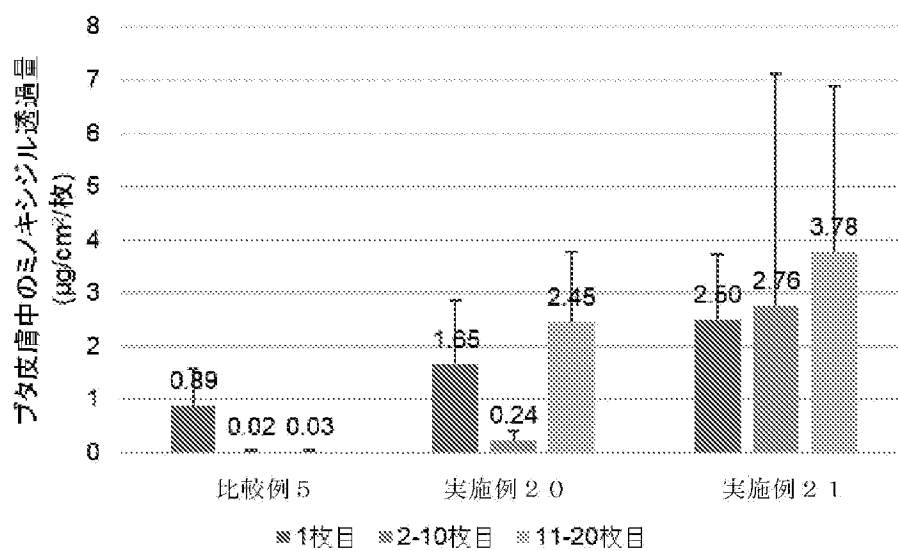
[図5]



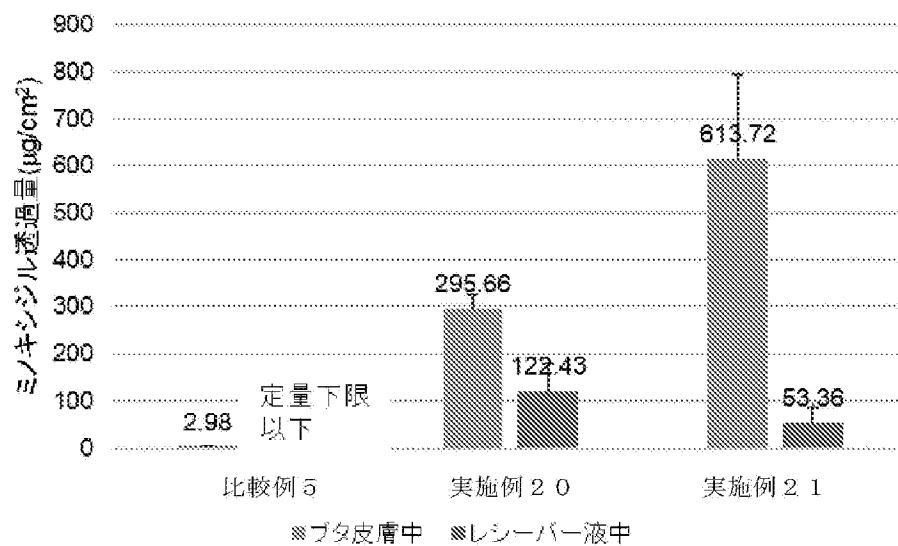
[図6]



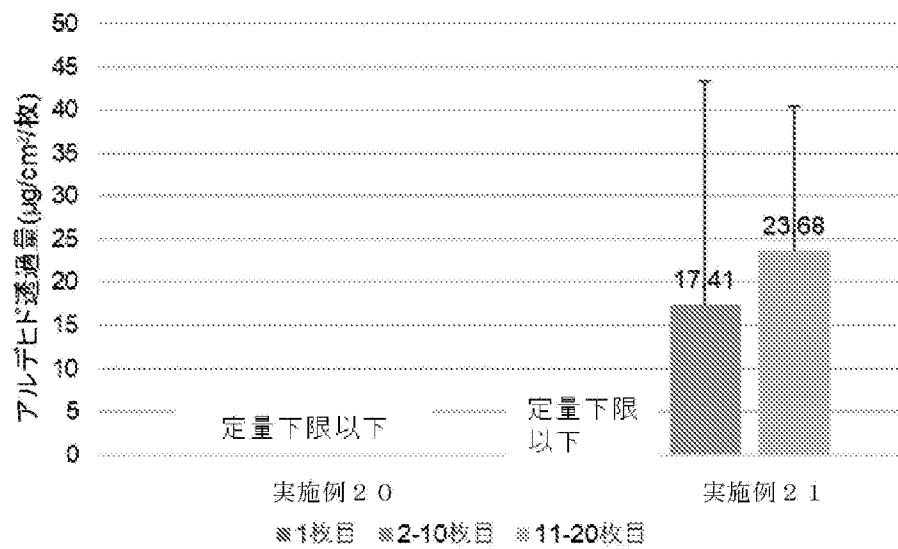
[図7]



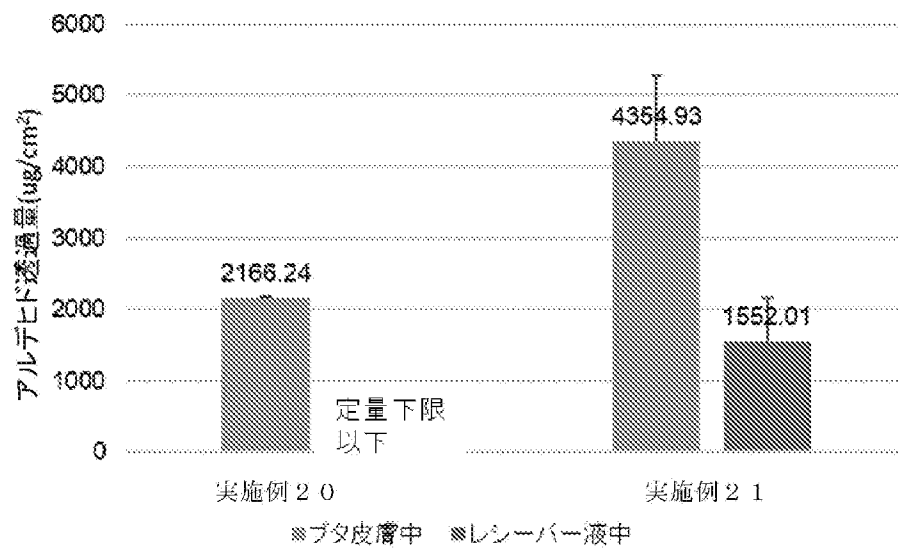
[図8]



[図9]



[図10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/028335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/506 (2006.01) i, A61K36/899 (2006.01) i, A61K47/06 (2006.01) i,
A61K47/08 (2006.01) i, A61K47/10 (2006.01) i, A61K47/14 (2006.01) i,
A61K47/34 (2017.01) i, A61P9/08 (2006.01) i, A61P17/14 (2006.01) i,
C07D239/50 (2006.01) n

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)

Int.Cl. A61K31/506, A61K36/899, A61K47/06, A61K47/08, A61K47/10, A61K47/14,
A61K47/34, A61P9/08, A61P17/14, C07D239/50

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	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	KR 10-2009-0088275 A (DONG-A PHARM. CO., LTD.) 19 August 2009, claims, paragraph [0020], examples (Family: none)	1, 11, 13-19 7-14, 20-21
Y	JP 2004-513890 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO.) 13 May 2004, paragraph [0031] & US 2002/0119187 A1, paragraph [0038] & WO 2002/026217 A2 & EP 1322299 A2 & AU 1531502 A & NO 20031165 A & CA 2423836 A & CZ 20030890 A & BR 114315 A & HU 302926 A & PL 360708 A & NZ 524767 A & CN 1466452 A & KR 10-2003-0043978 A	7-14



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

"I" 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
10 October 2018 (10.10.2018)

Date of mailing of the international search report
30 October 2018 (30.10.2018)

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/JP2018/028335

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 2010-6771 A (KOWA CO., LTD.) 14 January 2010, claims 6-7, paragraphs [0033]-[0034], [0040] (Family: none)	7-14, 20-21
Y	JP 2016-222612 A (SHOWA DENKO KABUSHIKI KAISHA) 28 December 2016, claims, examples (Family: none)	7-14, 20-21
P, X	WO 2017/131214 A1 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 03 August 2017, claims, paragraph [0054] (Family: none)	1-21
A	WO 2009/017767 A2 (ZARS PHARMA, INC.) 05 February 2009 & US 2008/0019927 A1	1-21
A	JP 2009-519940 A (ZARS, INC.) 21 May 2009 & US 2007/0189980 A1 & WO 2007/070643 A2	1-21
A	PARHI, R. et al., "Novel Penetration Enhancers for Skin Applications:A Review", Current Drug Delivery, 2012, vol. 9, no. 2, pp. 219-230	1-21

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/506(2006.01)i, A61K36/899(2006.01)i, A61K47/06(2006.01)i, A61K47/08(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)i, A61P9/08(2006.01)i, A61P17/14(2006.01)i, C07D239/50(2006.01)n

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))

Int.Cl. A61K31/506, A61K36/899, A61K47/06, A61K47/08, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/34, A61P9/08, A61P17/14, C07D239/50

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018年

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 (STN)

C. 関連すると認められる文献

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 Y	KR 10-2009-0088275 A (DONG-A PHARM. CO., LTD.) 2009.08.19, 請求の範囲, 段落 20, 実施例 (ファミリーなし)	1, 11, 13-19 7-14, 20-21
Y	JP 2004-513890 A (スリーエム イノベイティブ プロパティズ カンパニー) 2004.05.13, 段落[0031] & US 2002/0119187 A1, [0038] & WO 2002/026217 A2 & EP 1322299 A2 & AU 1531502 A & NO 20031165 A & CA 2423836 A & CZ 20030890 A & BR 114315 A & HU 302926 A & PL 360708 A & NZ 524767 A & CN 1466452 A & KR 10-2003-0043978 A	7-14

☑ 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矛盾するものではなく、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

国際調査を完了した日

10.10.2018

国際調査報告の発送日

30.10.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

茅根 文子

4 C

6 2 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
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
Y	JP 2010-6771 A (興和株式会社) 2010.01.14, 請求項 6-7, 段落 [0033]-[0034], [0040] (ファミリーなし)	7-14, 20-21
Y	JP 2016-222612 A (昭和電工株式会社) 2016.12.28, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	7-14, 20-21
P, X	WO 2017/131214 A1 (日産化学工業株式会社) 2017.08.03, 請求の範囲, 段落[0054] (ファミリーなし)	1-21
A	WO 2009/017767 A2 (ZARS PHARMA, INC.) 2009.02.05, & US 2008/0019927 A1	1-21
A	JP 2009-519940 A (ザーズ, インコーポレイテッド) 2009.05.21, & US 2007/0189980 A1 & WO 2007/070643 A2	1-21
A	PARHI, R. et al., Novel Penetration Enhancers for Skin Applications: A Review, Current Drug Delivery, 2012, Vol. 9, No. 2, pp. 219-230	1-21