



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 9/107, 47/34</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/47486</p> <p>(43) 国際公開日 1998年10月29日(29.10.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01763</p> <p>(22) 国際出願日 1998年4月17日(17.04.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/101113 1997年4月18日(18.04.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 長濱 徹(NAGAHAMA, Tohru)[JP/JP] 長谷川和夫(HASEGAWA, Kazuo)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 北川富造(KITAGAWA, Tomizo) 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: MICROEMULSION</p> <p>(54)発明の名称 マイクロエマルション</p> <p>(57) Abstract A microemulsion characterized by comprising (A) a highly polar, liposoluble medicament, a highly polar oil, and a lowly polar oil; (B) a monoester of polyglycerin with a fatty acid; and (C) a water-soluble polyhydric alcohol, the amount of the component (B) incorporated being 0.3 to 3 parts by weight based on one part by weight of the component (A), the amount of the component (C) incorporated being 0.1 to 3 parts by weight based on one part of the total amount of the components (A) and (B). The microemulsion is a highly stable microemulsion containing a highly polar, liposoluble medicament.</p>		

(57)要約

(A) 高極性脂溶性薬物、高極性油および低極性油、(B) ポリグリセリンモノ脂肪酸エステル、ならびに(C) 水溶性多価アルコールを含み、(A) 1重量部に対する(B)の配合量が0.3~3重量部であり、かつ、(A)および(B)の合計量1重量部に対する(C)の配合量が0.1~3重量部であることを特徴とするマイクロエマルジョン。

本発明により高極性の脂溶性薬物を含有する安定性の高いマイクロエマルジョンを得ることが可能になった。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和国	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	NE	ニジェール	VN	ヴィエトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CM	カメルーン	JP	日本	PL	ポーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
CZ	チェッコ	KR	韓国	SD	スーダン		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SI	スロヴェニア		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ				

明細書

マイクロエマルション

技術分野

本発明は、高極性脂溶性薬物を含有したマイクロエマルションに関し、さらに詳しくは微細な粒子径を有し、かつ、水溶液中での薬物の安定性が向上したマイクロエマルションに関する。

背景技術

従来、脂溶性薬物を液剤とするためには、アルコールや界面活性剤などの溶解補助剤により可溶化し、水溶液とする方法が採用されてきた。特に界面活性剤としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類やポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステル類を用いて、脂溶性薬物を可溶化する方法が一般的である。しかし、それらの方法により溶解できる脂溶性薬物の量は十分ではなく、また、内服液剤としたときの風味の点でも好ましいものではなかった。

一方、水性液剤に脂溶性薬物を配合するために、脂溶性薬物を油類に溶解し、乳化剤と共に攪拌することによりエマルションとして、水相と油相を完全に隔離してしまう方法も汎用されている。

一般にエマルションの安定性は、エマルション粒子の粒子径が小さいほど向上することが知られている。微粒子のエマルション（マイクロエマルション）を得るための技術として、特公昭63-61050号公報、特公平6-57316号公報などが開示されている。しかしながら、極性が高い脂溶性薬物についてそれらの技術を適用すると、エマルションの粒子径が大きくなってしまい、熱、酸、イオン性物質などによりエマルションが不安定になるという欠点があった。

また、特公平7-23303号公報には水に難溶の薬物を含有するマイクロエマルション製剤が開示されているが、同公報記載のマイクロエマルシ

ンは製造時に強い攪拌力が必要であり、また、高極性の脂溶性薬物については、適用が困難であった。

発明の開示

本発明者らは鋭意検討した結果、高極性脂溶性薬物を溶解する油類として、高極性油および低極性油の混合油を用い、その油類と一定の割合の量のポリグリセリンモノ脂肪酸エステルを乳化剤とし、攪拌下、一定割合の水溶性多価アルコールを配合することによりゲル状物が得られ、そのゲル状物を水で希釈すると、微粒子のO/W型エマルジョンが得られることを見出し本発明を完成した。

すなわち本発明は（A）高極性脂溶性薬物、高極性油および低極性油、（B）ポリグリセリンモノ脂肪酸エステル、ならびに（C）水溶性多価アルコールを含み、（A）1重量部に対する（B）の配合量が0.3～3重量部であり、かつ、（A）および（B）の合計量1重量部に対する（C）の配合量が0.1～3重量部であることを特徴とするマイクロエマルジョンである。

本発明に用いられる高極性油とは、無機性の値が115～500の範囲であり、かつ、炭素原子数が9～19の範囲である油性物質のことである。そのような条件を満たす高極性油の好ましいものとして、クエン酸トリエチル、トリアセチン、ピペロニルブトキシド、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジオクチルなどがあげられる。

高極性油の配合量は高極性脂溶性薬物1重量部に対して1～50重量部であり、好ましくは1～20重量部である。1重量部未満であると高極性脂溶性薬物が溶解しにくくなり、50重量部を越えて配合すると微粒子のエマルジョンが得にくいからである。

本発明は乳化を行うために低極性油を配合する必要がある。そのときに用いられる低極性油は、無機性の値が200以下で、かつ、炭素数が20以上の油性物質である。好ましい低極性油としては、流動パラフィン、スクワラ

ン、スクワレン、トコフェロール、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、アボガド油、ツバキ油、タートル油、マカデミアナッツ油、トウモロコシ油、ミンク油、オリーブ油、ナタネ油、卵黄油、ゴマ油、小麦胚芽油、サザンカ油、ヒマシ油、サフラワー油、綿実油、大豆油、落花生油、トリカプリリンなどの中鎖脂肪酸トリグリセリドなどがあげられる。低極性油の配合量は、高極性脂溶性薬物 1 重量部に対して 1 ~ 200 重量部であり、好ましくは 10 ~ 50 重量部である。1 重量部未満であると乳化しにくくなり、200 重量部を越えて配合すると高極性脂溶性薬物の溶解性が悪くなるからである。

本発明で無機性の値とは「化学の領域」第 11 巻、第 10 号、719 ~ 725 頁（1957 年）に示されている藤田による方法により算出した数値である。

本発明では、乳化剤としてポリグリセリンモノ脂肪酸エステルを使用する必要がある。他の乳化剤では微粒子のエマルジョンが得られないからである。

ポリグリセリンモノ脂肪酸エステルとしては、グリセリン重合度が 5 以上、脂肪酸炭素数が 10 ~ 22 の範囲で、かつ、HLB が 12 以上のポリグリセリンモノ脂肪酸エステルが好ましい。そのようなポリグリセリンモノ脂肪酸エステルの中で、デカグリセリンモノステアリン酸エステル、デカグリセリンモノオレイン酸エステル、デカグリセリンモノパルミチン酸エステル、デカグリセリンモノミリスチン酸エステル、デカグリセリンモノラウリン酸エステル、ヘキサグリセリンモノミリスチン酸エステルおよびヘキサグリセリンモノラウリン酸エステルが特に好ましい。

ポリグリセリンモノ脂肪酸エステルの配合量は、油相（高極性脂溶性薬物、高極性油および低極性油）の合計量 1 重量部に対して 0.3 ~ 3 重量部、好ましくは 0.4 ~ 2 重量部の範囲である。0.3 重量部未満であると粒子径が大きくなってしまい、3 重量部を越えて配合すると内服剤としたときの風味が悪くなるからである。

本発明ではマイクロエマルジョンを得るために水溶性多価アルコールの配合が必須である。

本発明で用いる水溶性多価アルコールとしては、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、1, 4-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン、ポリエチレングリコール、エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、ラクチトール、マンニトール、トレハロース、澱粉分解糖還元アルコールなどがあげられる。これらの水溶性多価アルコールの中で、特にグリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリンおよびソルビトールが好ましい。これらの水溶性多価アルコールは通常含水物として用いられ、その場合の水溶性多価アルコールと水の重量比は、95 : 5 ~ 50 : 50が好ましく、90 : 10 ~ 55 : 45の範囲が特に好ましい。

本発明で用いる水溶性多価アルコールの配合量は、油相およびポリグリセリンモノ脂肪酸エステル合計量1重量部に対して0.1~3重量部となる量であり、0.2~2重量部となる量が好ましい。

本発明は、油相、ポリグリセリンモノ脂肪酸エステルおよび水溶性多価アルコールの配合比が重要であり、配合比が本発明の領域から外れると、同じ成分であってもマイクロエマルジョンが得られない。

本発明における高極性脂溶性薬物とは化合物の無機性を化合物分子中に含まれる炭素原子数で除した数値が11以上の薬剤のことである。これは、薬物の極性は無機性の値だけでは特定できないが、炭素数で割り算することにより極性値が一般性を持つことによる。

そのような高極性脂溶性薬物としては、リボフラビン（無機性/炭素原子数=58.8）、酪酸リボフラビン（28.5）、ビスイブチアミン（0-0'-diisobutyrylthiamine disulfide）（25.0）などの脂溶性ビタミン類、アルジオキサ（276.3）、プログルミド（31.4）、スルピリド（3

6. 3)、シメチジン(44. 2)、ベルゲニン(50. 4)、ソファルコン(11. 5)、酢酸ピソキサチン(16. 0)、フルフェナム酸アルミニウム(28. 5)、サリチロサリチル酸(サザピリン)(24. 3)、ケトフェニルブタゾン(26. 1)、グラフェン(25. 5)、ブコローム(34. 6)、フェプラゾン(22. 1)、トルフェナム酸(18. 6)、アセメタシン(24. 5)、ジフルニサル(22. 3)、チミペロン(17. 0)、エチゾラム(20. 9)、オキサプロジン(15. 8)、ジメンヒドリナート(28. 3)、チエチルペラジン(16. 2)、クロルゾキサゾン(36. 4)、フェンプロバメート(23. 5)、カリソプロドール(36. 7)、カルバミン酸クロルフェネシン(36. 5)、クロルメザノン(36. 8)、メキタジン(14. 3)、ナバジシル酸メブヒドロリン(22. 5)、塩酸クレミゾール(16. 1)、フマル酸クレマスチン(21. 0)、ジイソブチルアミノベンゾイルオキシプロピルテオフィリン(29. 8)、ヒドロクロチアジド(83. 6)、ベンドロフルメチアジド(40. 0)、ヒドロフルメチアジド(73. 8)、ポリチアジド(56. 4)、メチクロチアジド(66. 1)、トリクロルメチアジド(75. 6)、チクロペンチアジド(45. 8)、チクロチアジド(43. 2)、ベンツチアジド(41. 3)、ベンジルヒドロクロチアジド(42. 9)、エチアジド(65. 0)、ペンフルチアジド(45. 4)、スピロノラクトン(15. 9)、トリアムテレン(47. 1)、エタクリン酸(20. 9)、クロルタリドン(42. 1)、メフルシド(41. 2)、クロレキソロン(34. 6)、トリバミド(31. 6)、メトラゾン(35. 0)、レシナミン(14. 3)、メトセルピジン(15. 2)、シロシゴピン(16. 0)、メブタメート(44. 0)、メチ克蘭(43. 5)、塩酸プラゾシン(29. 5)、ニフェジピン(17. 1)、塩酸エタフェノン(24. 5)、エフロキサート(12. 6)、ヘプロニカート(15. 5)、シンフィブラート(11. 3)、ニコモール(17. 9)、ピリジノールカルバメート(47. 7)、アルプロスタジル

(19.0)、ルチン(51.9)、塩酸ニカルジピン(14.4)、ノスカピン(12.7)、硫酸ヘキサプロナリン(35.0)、メシル酸ヒドロール(12.0)などをあげることができる。本発明はそれらの中でも、リポフラビンおよび酪酸リポフラビンに適用すると、薬物の安定性の点から特に有効である。

本発明のマイクロエマルションは以下のような方法によって得ることができる。すなわち、高極性脂溶性薬物を高極性油性物質に溶解した後、低極性油性物質中に均一に混合溶解して油相を調製する。油相とポリグリセリンモノ脂肪酸エステルを常温または加熱して混合したものを均一に溶解させ、室温に戻したものに、水溶性多価アルコールを攪拌下少量ずつ加えることによって、ゲル状物を得ることができる。得られたゲル状物を水で希釈すると、微粒子のO/W型の高極性脂溶性薬物含有マイクロエマルションを得ることができる。

このようにして得られる本発明のマイクロエマルションは、高極性の脂溶性薬物を配合していても平均粒子径が50~300nmと小さく、通常の乳化系では安定性が悪いpH2.5~5あるいはイオン性物質濃度が0.1~5重量%という条件の水溶液中であっても極めて長期間安定である。ここでいうイオン性物質とは、水溶液中でイオンを形成する物質であり、無機塩類、有機酸のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属との塩などである。

ここで、一般的にエマルションの粒子径が小さいと、エマルション粒子が水相と接触する面積が大きくなるため、エマルション内部の薬物の安定性に影響を及ぼすことが知られているが、本発明のマイクロエマルションにおいては粒子径が小さいにも拘わらずエマルション内部の薬物の安定性は確保されている。

本発明のマイクロエマルションは、他の薬物、甘味剤、pH調整剤、保存剤、香料、着色剤、増粘剤、キレート剤、エタノールなどの液剤に通常配合する成分を必要に応じて添加して液剤とすることができる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例、製造例および試験例によって、本発明を詳細に説明する。なお、記載した粒子径は全て動的光散乱法により測定された平均粒子径であり、具体的には、NICOMP Model 370 (HIAC/ROYCO社製) によって測定したものである。

実施例 1

酪酸リポフラビン 1.25 g をクエン酸トリエチル 6.25 g に溶解させた後、酢酸トコフェロール 50 g を加え均一に混合した。この混合物にデカグリセリンモノミリスチン酸エステル (HLB 14) 20 g とデカグリセリンモノステアリン酸エステル (HLB 15) 20 g を添加し、全体を 60~70℃ で混合溶解した。室温に戻し、攪拌しながら 85% グリセリン水溶液 20 ml を加え、ゲル状物を得た。ここに、精製水を加え全量を 500 ml とし、粒子径が 100 nm の均一なマイクロエマルジョン溶液を得た。

製造例 1

実施例 1 で得られたマイクロエマルジョン溶液 1 ml とタウリン 1 g、塩酸ピリドキシン 0.01 g、ニコチン酸アミド 0.02 g、パンテノール 0.01 g、クエン酸 0.1 g、リンゴ酸 0.1 g、白糖 6 g、安息香酸ナトリウム 0.03 g 及び微量の香料を加え、10% 水酸化ナトリウム溶液で pH 4.5 に調整後、精製水を加えて全量を 50 ml とし液剤を得た。

実施例 2

リポフラビン 1.25 g をトリアセチン 9.75 g に溶解させた後、酢酸トコフェロール 50 g を加え均一に混合した。この混合物にデカグリセリンモノパルミチン酸エステル (HLB 14) 15 g とデカグリセリンモノステアリン酸エステル (HLB 15) 20 g を添加し、全体を 60~70℃ で混合溶解した。室温に戻した後に攪拌しながら、85% グリセリン水溶液 30 m

1を加え、ゲル状物を得た。ここに、精製水を加え全量を500mlとし、粒子径が120nmの均一なマイクロエマルジョン溶液を得た。

製造例2

実施例2で得られたマイクロエマルジョン溶液1mlとタウリン1g、塩酸ピリドキシン0.01g、ニコチン酸アミド0.02g、イノシトール0.1g、無水カフェイン0.05g、クエン酸0.2g、白糖6.5g、安息香酸ナトリウム0.03gおよび微量の香料を加え、10%水酸化ナトリウム溶液でpH4.0に調整後、精製水を加えて全量を50mlとし液剤を得た。

実施例3

酪酸リポフラビン1.25gをクエン酸トリエチル5gとフタル酸ジブチル5gに溶解させた後、酢酸トコフェロール25gと大豆油20gを加え均一に混合した。この混合物にデカグリセリンモノミリスチン酸エステル(HLB14)20gとデカグリセリンモノステアリン酸エステル(HLB15)25gを添加し、全体を60~70℃で混合溶解し、室温に戻した後に攪拌しながら、85%グリセリン水溶液25mlを加え、ゲル状物を得た。ここに、精製水を加え全量を500mlとし、粒子径が150nmの均一なマイクロエマルジョン溶液を得た。

製造例3

実施例3で得られたマイクロエマルジョン溶液1mlとタウリン1g、塩酸ピリドキシン0.01g、ニコチン酸アミド0.02g、イノシトール0.1g、無水カフェイン0.05g、クエン酸0.3g、白糖6.5g、安息香酸ナトリウム0.03g及び微量の香料を加え、10%水酸化ナトリウム溶液でpH3.5に調整後、精製水を加えて全量を50mlとし液剤を得た。

実施例4

酪酸リポフラビン2.5gをクエン酸トリエチル12.5gに溶解させた

後、トコフェロール1gと酢酸トコフェロール50gを加え均一に混合した。この混合物にデカグリセリンモノラウリン酸エステル(HLB15.5)5g、デカグリセリンモノミリスチン酸エステル(HLB14)20gとデカグリセリンモノステアリン酸エステル(HLB15)20gを添加し、全体を60~70℃で混合溶解した。室温に戻した後に攪拌しながら、85%グリセリン水溶液25mlを加え、ゲル状物を得た。ここに、精製水を加え全量を500mlとし、粒子径が130nmの均一なマイクロエマルジョンを得た。

製造例4

実施例4で得られたマイクロエマルジョン1ml、タウリン1.5g、硝酸チアミン0.005g、塩酸ピリドキシン0.005g、ニコチン酸アミド0.02g、イノシトール0.1g、無水カフェイン0.05g、ニンジンエキス0.05g、ローヤルゼリー0.2g、ロクジョウチンキ0.05ml、クエン酸0.4g、白糖7.5g、安息香酸ナトリウム0.03gおよび微量の香料を混合し、10%水酸化ナトリウム溶液でpH3.0に調整後、精製水を加えて全量を50mlとし液剤を得た。

実施例5

ビスイブチアミン20gをクエン酸トリエチル25gに溶解させた後、酢酸トコフェロール50gを加え均一に混合した。この混合物にデカグリセリンモノミリスチン酸エステル(HLB14)20gとデカグリセリンモノステアリン酸エステル(HLB15)20gを添加し、全体を60~70℃で混合溶解した。室温に戻した後に攪拌しながら、85%グリセリン水溶液20mlを加え、ゲル状物を得た。ここに、精製水を加え全量を500mlとし、粒子径が150nmの均一なマイクロエマルジョン溶液を得た。

製造例5

実施例5で得られたマイクロエマルジョン溶液1ml、タウリン1.5g、塩酸ピリドキシン0.005g、ニコチン酸アミド0.02g、イノシトール

ル 0.1 g、無水カフェイン 0.05 g、ニンジンエキス 0.05 g、ローヤルゼリー 0.2 g、ロクジョウチンキ 0.05 ml、クエン酸 0.4 g、白糖 7.5 g、安息香酸ナトリウム 0.03 g および微量の香料を加え、10%水酸化ナトリウム溶液で pH 3.0 に調整後、精製水を加えて全量を 50 ml とし液剤を得た。

比較例 1 (低極性油不使用系)

実施例 1 の処方から酢酸トコフェロールを除きクエン酸トリエチルを 10 g に増量した処方では実施例 1 と同様にして、粒子径が 950 nm のエマルションを得た。

得られたエマルションを製造例 1 と同様にして比較用液剤とした。

比較例 2 (高極性油不使用系)

酪酸リポフラビン 1.25 g をエタノール 10 ml に溶解し、トリカプリリン 60 g および大豆油 50 g を加え均一に混合した。この混合物にデカグリセリンモノミリスチン酸エステル (HLB 14) 10 g とデカグリセリンモノステアリン酸エステル (HLB 15) 10 g を添加し、全体を 60~70℃ で混合溶解した。室温に戻した後に攪拌しながら、85%グリセリン水溶液 45 ml を加えて乳化物を得た。ここに、精製水を加え全量を 500 ml とし、粒子径が 1100 nm のエマルションを得た。

得られたエマルション 1 ml を用い、製造例 1 と同様にして比較用液剤とした。

比較例 3 (界面活性剤による溶解法)

酪酸リポフラビン 0.025 g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (HC O-60) 2.0 g を約 80℃ の水浴上で攪拌溶解し、これに約 80℃ の精製水を加え溶解確認後冷却し酪酸リポフラビンの溶液を得た。これにタウリ

ン1g、塩酸ピリドキシン0.01g、ニコチン酸アミド0.02g、パンテノール0.01g、クエン酸0.1g、リンゴ酸0.1g、白糖6g、安息香酸ナトリウム0.03g及び微量の香料を加え、10%水酸化ナトリウム溶液でpH4.5に調整後、精製水を加えて全量を50mlとし比較用液剤とした。

試験例 1

製造例1～5の液剤および比較例1～3の液剤を50ml着色ガラス瓶に充填し、施栓後加熱滅菌した。性状を肉眼観察したところ、製造例1～5および比較例3については変化が認められなかったが、比較例1および2については加熱滅菌により油水分離した。

試験例 2

製造例1～5の液剤について40℃で3ヶ月間保存した後の乳化物の性状を肉眼で観察したが、いずれの液剤も製造直後のものと変化が認められなかった。

試験例 3

実施例1と比較例3の製剤を40℃の暗所に3ヶ月間保存した後、製剤中に残存する酪酸リボフラビンを高速液体クロマトグラフィーにより定量した。その結果、実施例1の酪酸リボフラミンの残存率は95.7%であったが、比較例3の酪酸リボフラビンの残存率は75.6%であった。

産業上の利用可能性

本発明により極性の高い脂溶性薬剤を配合しても、酸性領域またはイオン性物質濃度が高い水溶液中で極めて安定なマイクロエマルジョンを得ることが可能になった。このことから本発明のマイクロエマルジョンは、医薬品、食品、化粧品分野などの水性製剤への利用が可能である。

請求の範囲

1. (A) 高極性脂溶性薬物、高極性油および低極性油、(B) ポリグリセリンモノ脂肪酸エステル、ならびに(C) 水溶性多価アルコールを含み、
(A) 1重量部に対する(B)の配合量が0.3~3重量部であり、かつ、
(A) および(B)の合計量1重量部に対する(C)の配合量が0.1~3重量部であることを特徴とするマイクロエマルジョン。
2. 高極性油が、無機性の値が115~500の範囲で、かつ、炭素原子数が9~19の範囲の油性物質である請求項1に記載のマイクロエマルジョン。
3. 高極性油がクエン酸トリエチル、トリアセチン、ピペロニルブトキシド、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチルおよびフタル酸ジオクチルから選ばれる1種または2種以上である請求項1に記載のマイクロエマルジョン。
4. ポリグリセリンモノ脂肪酸エステルが、グリセリン重合度が5以上のポリグリセリンと炭素原子数が10~22の脂肪酸とのエステルであり、かつ、HLBが12以上のものである請求項1~3のいずれかに記載のマイクロエマルジョン。
5. ポリグリセリンモノ脂肪酸エステルが、デカグリセリンモノステアリン酸エステル、デカグリセリンモノオレイン酸エステル、デカグリセリンモノパルミチン酸エステル、デカグリセリンモノミリスチン酸エステル、デカグリセリンモノラウリン酸エステル、ヘキサグリセリンモノミリスチン酸エステルおよびヘキサグリセリンモノラウリン酸エステルから選ばれる1種または2種以上である請求項1~3のいずれかに記載のマイクロエマルジョン。
6. 水溶性多価アルコールがグリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリンおよびソルビトールから選ばれる1種または2種以上である請求項1~5のいずれかに記載のマイクロエマルジョン。
7. 低極性油が、無機性の値が200以下であり、かつ、炭素原子数が20

以上の油性物質である請求項 1～6 のいずれかに記載のマイクロエマルション。

8. 低極性油が流動パラフィン、スクワラン、スクワレン、トコフェロール、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、アボガド油、ツバキ油、タートル油、マカデミアナッツ油、トウモロコシ油、ミンク油、オリーブ油、ナタネ油、卵黄油、ゴマ油、小麦胚芽油、サザンカ油、ヒマシ油、サフラワー油、綿実油、大豆油、落花生油およびトリカプリリンから選ばれる 1 種または 2 種以上である請求項 1～6 のいずれかに記載のマイクロエマルション。

9. 高極性脂溶性薬物が、化合物の無機性を炭素数で除した数値が 11 以上の薬物である請求項 1～8 のいずれかに記載のマイクロエマルション。

10. 高極性脂溶性薬物が酪酸リポフラビンである請求項 1～9 のいずれかに記載のマイクロエマルション。

11. 高極性脂溶性薬物 1 重量部に対し、高極性油が 1～50 重量部の配合量である請求項 1～9 のいずれかに記載のマイクロエマルション。

12. エマルションの平均粒子径が 50～300 nm である請求項 1～11 のいずれかに記載のマイクロエマルション。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/01763

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61K9/107, A61K47/34

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.Cl⁶ A61K9/10, 9/107, A61K47/30, 47/34, A61K7/00, B01J13/00

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 63-126543, A (Shiseido Co., Ltd.), May 30, 1988 (30. 05. 88), Claims ; page 3, upper right column, line 14 to lower right column, line 5 ; page 5, upper right column, line 20 to lower left column, line 13, lower left column, line 20 to lower right column, line 15 (Family: none)	1, 2, 6-8, 12
A	JP, 1-288330, A (Shiseido Co., Ltd.), November 20, 1989 (20. 11. 89) (Family: none)	1-12
A	JP, 63-10717, A (Shiseido Co., Ltd.), January 18, 1988 (18. 01. 88) (Family: none)	1-12

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 document 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
August 4, 1998 (04. 08. 98)

Date of mailing of the international search report
August 11, 1998 (11. 08. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl^o A61K9/107、A61K47/34

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^o A61K9/10、9/107、A61K47/30、47/34、A61K7/00、
B01J13/00

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

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)

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 請求の範囲の番号
X	JP、63-126543、A (株式会社資生堂)、30. 5月、 1988 (30. 05. 88)、特許請求の範囲、第3頁右上欄 14行~右下欄5行、第5頁右上欄20行~左下欄13行、 第5頁左下欄20行~右下欄15行 (ファミリーなし)	1、2、 6~8、 12
A	JP、1-288330、A (株式会社資生堂)、20. 11月、 1989 (20. 11. 89) (ファミリーなし)	1~12

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」 先行文献ではあるが、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

04. 08. 98

国際調査報告の発送日

11.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
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)
後藤 圭次



4C 7329

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

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 請求の範囲の番号
A	JP、63-10717、A (株式会社資生堂)、18. 1月. 1988 (18. 01. 88) (ファミリーなし)	1~12