

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-14128

(P2017-14128A)

(43) 公開日 平成29年1月19日(2017.1.19)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 0 8 3
A 6 1 K 8/02	(2006.01)	A 6 1 K 8/02	4 C 0 8 6
A 6 1 K 8/37	(2006.01)	A 6 1 K 8/37	
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445	
審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 15 頁)			

(21) 出願番号	特願2015-130489 (P2015-130489)	(71) 出願人	000002174
(22) 出願日	平成27年6月29日 (2015. 6. 29)		積水化学工業株式会社
			大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
		(74) 代理人	110001232
			特許業務法人 宮▲崎▼・目次特許事務所
		(74) 代理人	110000796
			特許業務法人三枝国際特許事務所
		(72) 発明者	赤峰 隆之
			大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業株式会社内
		(72) 発明者	伊藤 和志
			大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業株式会社内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 コアシェル構造体及びそれを含有する製剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】有用と考えられる粒径を有するコアシェル構造体及びそれを含有する製剤の安定的な製造法の提供。

【解決手段】コア部及びシェル部を含むコアシェル構造体であって、コア部が、界面活性作用を有しない化合物を、かつシェル部が、界面活性剤を、前記化合物1重量部に対して5～100重量部含有するコアシェル構造体。前記界面活性剤が、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油及び硬化ヒマシ油から選択される少なくとも1種以上の界面活性剤であり、そのHLB値の加重平均値が10以下であり、平均粒径50nm以上のコアシェル構造体。前記コアシェル構造体が分散している基剤を含む相を含有する製剤。前記基剤の水オクタノール分配係数が6～16である、製剤。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

コア部及びシェル部を含むコアシェル構造体であって、
コア部が、界面活性作用を有しない化合物を、かつ
シェル部が、界面活性剤を、前記化合物 1 重量部に対して 5 ～ 100 重量部
それぞれ含有するコアシェル構造体。

【請求項 2】

前記界面活性剤の HLB 値の加重平均値が 10 以下である、請求項 1 に記載のコアシェル構造体。

【請求項 3】

前記界面活性剤がアルキル鎖を有する、請求項 1 又は 2 に記載のコアシェル構造体。

【請求項 4】

前記界面活性剤が、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油及び硬化ヒマシ油からなる群より選択される少なくとも 1 種以上の界面活性剤である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載のコアシェル構造体。

【請求項 5】

前記化合物の水オクタノール分配係数が -6 ～ 6 である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載のコアシェル構造体。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載のコアシェル構造体、及び
基剤を含む相を含有し、
前記相に前記コアシェル構造体が分散している、
製剤。

【請求項 7】

前記基剤の水オクタノール分配係数が 6 ～ 16 である、請求項 6 に記載の製剤。

【請求項 8】

平均粒径 50 nm 以上の、コア部及びシェル部を含むコアシェル構造体を製造する方法であって、

(1) コア部が、界面活性作用を有しない化合物を、かつ

シェル部が、界面活性剤を、前記化合物 1 重量部に対して 5 ～ 100 重量部
それぞれ含有するように配合する工程
を含む方法。

【請求項 9】

さらに、

(2) 前記工程 (1) により得られたコアシェル構造体を、基剤を含む相に分散させる工程
を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記基剤の水オクタノール分配係数が 6 ～ 16 である、請求項 8 又は 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、コアシェル構造体及びそれを含有する製剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

コア部及びシェル部を含むコアシェル構造体、及びそれを含有する製剤が、例えば医薬、食品及び化粧品等の幅広い用途に用いられている。

【0003】

10

20

30

40

50

医薬、食品及び化粧品等の用途に用いられる例として、薬物を含むコア部をシェル部が包み込む構造となっており、シェル部の作用により薬物の体内動態が制御されるもの等が挙げられる。例えば、親水性薬剤の皮膚透過性を向上させた S / O 型外用剤等も提案されている（特許文献 1）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】国際公開第 2006 / 025583 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0005】

本発明者らは、独自の研究により、従来の製造方法では、有用と考えられる粒径を有するコアシェル構造体及びそれを含有する製剤を安定的に製造することが困難であることを見出した。

【0006】

そこで、本発明は、有用と考えられる粒径を有するコアシェル構造体及びそれを含有する製剤を安定的に製造することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記課題を解決するべく鋭意検討を重ね、コア部に含まれる薬物として界面活性作用を有さないものを用い、かつコア部の薬剤に対して特定の割合の界面活性剤をシェル部に用いることによってかかる課題を解決できることを見出した。本発明は、かかる知見に基づいてさらなる試行錯誤を経て完成されたものであり、以下の態様を含む。

20

項 1 .

コア部及びシェル部を含むコアシェル構造体であって、
コア部が、界面活性作用を有しない化合物を、かつ
シェル部が、界面活性剤を、前記化合物 1 重量部に対して 5 ~ 100 重量部
それぞれ含有するコアシェル構造体。

項 2 .

前記界面活性剤の HLB 値の加重平均値が 10 以下である、項 1 に記載のコアシェル構造体。

30

項 3 .

前記界面活性剤がアルキル鎖を有する、項 1 又は 2 に記載のコアシェル構造体。

項 4 .

前記界面活性剤が、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油及び硬化ヒマシ油からなる群より選択される少なくとも 1 種以上の界面活性剤である、項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のコアシェル構造体。

40

項 5 .

前記化合物の水オクタノール分配係数が -6 ~ 6 である、項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のコアシェル構造体。

項 6 .

項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のコアシェル構造体、及び
基剤を含む相を含有し、
前記相に前記コアシェル構造体が分散している、
製剤。

項 7 .

前記基剤の水オクタノール分配係数が 6 ~ 16 である、項 6 に記載の製剤。

50

項 8 .

平均粒径 50 nm 以上の、コア部及びシェル部を含むコアシェル構造体を製造する方法であって、

(1) コア部が、界面活性作用を有しない化合物を、かつ
シェル部が、界面活性剤を、前記化合物 1 重量部に対して 5 ~ 100 重量部
それぞれ含有するように配合する工程
を含む方法。

項 9 .

さらに、

(2) 前記工程 (1) により得られたコアシェル構造体を、基剤を含む相に分散させる工程
を含む、項 8 に記載の方法。

項 10 .

前記基剤の水オクタノール分配係数が 6 ~ 16 である、項 8 又は 9 に記載の方法。

【発明の効果】

【0008】

本発明によれば、有用と考えられる粒径を有するコアシェル構造体を安定的に提供できる。

【発明を実施するための形態】

【0009】

1. 本発明のコアシェル構造体

本発明のコアシェル構造体は、コア部が、界面活性作用を有しない化合物を含有し、かつ
シェル部が、界面活性剤を、前記化合物 1 重量部に対して 5 ~ 100 重量部含有する。

【0010】

本発明のコアシェル構造体は、より具体的には、シェル部の界面活性剤がコア部の一部
又は全面を被覆しているコアシェル構造を有する。コアシェル構造体の形状は、特に限定
されず、例えば粒子状であってもよいし、棒状であってもよい。

【0011】

なお、コア部とシェル部とは、互いに結びつきあって集合体を形成していればよく、コ
ア部の全表面がシェル部で覆われている必要はない。

【0012】

コアシェル構造体がこのような構成を有していることにより、外用剤として皮膚に適用
した場合、コア部の薬物を長時間に渡り徐放させることができる。

【0013】

コアシェル構造体は、その平均粒径が通常、1 nm ~ 10 μ m であり、好ましくは 1 n
m ~ 2 μ m、より好ましくは 1 nm ~ 500 nm である。

【0014】

なお、本発明において、粒子状コアシェル構造体の平均粒径とは、溶媒分散時の動的光
散乱法により、数平均径を算出したものとする。

【0015】

1. 1 コア部

コア部は、界面活性作用を有しない化合物（非界面活性化合物）を含有する。

【0016】

本発明において、ある化合物が界面活性作用を有しているか否かは、次のようにして判
定する。室温で純水 100 ml に対象の化合物を 0.5 wt% で溶解させ、500 rpm で
攪拌した際に泡立ちが観察されれば界面活性作用を有しており、泡立ちが観察されなけれ
ば界面活性作用を有していないと判定する。

【0017】

非界面活性化合物は、特に限定されず、幅広い化合物を用いることができるが、水オク
タノール分配係数が -6 ~ 6 のものであれば、本発明の効果の点で好ましい。この点で、
特に、非界面活性化合物として、水オクタノール分配係数が -3 ~ 6 のものを用いるのが

10

20

30

40

50

好ましい。

【0018】

なお、本発明において、水オクタノール分配係数は、 n -オクタノールと水とを入れたフラスコ中に非界面活性化合物を添加した後、振とうし、それぞれの相における非界面活性化合物の濃度から

式：水オクタノール分配係数 = $\log_{10}$ (オクタノール相中濃度 / 水相中濃度)

で算出したものである。

【0019】

非界面活性化合物の具体例としては、特に限定されないが、例えば、薬物である場合には、ドネベジル、バルデナフィル、フェソテロジン、オクトレオチド、ガバペンチン及びリセドロン酸又はそれらの薬理的に許容される塩等が挙げられる。これらの薬理的に許容される塩としては、特に限定されないが、例えば、ドネベジル塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、フェソテロジンフマル酸塩、オクトレオチド塩酸塩及びリセドロン酸ナトリウム水和物等が挙げられる。

【0020】

コアシェル構造体に含まれる、非界面活性化合物の量は、その特性にもよるが、例えば、0.1～30重量%とすることができる。

【0021】

コア部は、必要に応じて、非界面活性化合物を二種以上含有していてもよい。

【0022】

特に限定されないが、コア部は、典型的には、非界面活性化合物を有効成分として含むものである。この場合において、コア部は、本発明の効果を妨げない範囲内において、必要に応じて、非界面活性化合物には該当しない化合物を、別の有効成分としてさらに含有していてもよい。

【0023】

コア部は、本発明の効果を妨げない範囲内において、さらに他の非有効成分を少なくとも一種さらに含有していてもよい。非有効成分としては、特に限定されないが、使用目的に応じて、例えば、安定化剤、防腐剤、経皮吸収促進剤、皮膚刺激低減剤、分散剤及び粘度調製剤等が挙げられる。

【0024】

安定化剤は、コアシェル構造を安定化させる作用を有し、コアシェル構造の意図せぬ早期の崩壊を防止し、有効成分の徐放効果を担保する役割を有する。

【0025】

安定化剤としては、特に限定されないが、具体的には、多糖類、タンパク質、及び親水性高分子材料等が挙げられる。安定化剤のコア部における含有量は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、有効成分と安定化剤の重量比が、1:0.1～1:10となるように配合することもできる。

【0026】

防腐剤としては、特に限定されないが、具体的には、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、フェノキシエタノール及びチモール等が挙げられる。防腐剤のコア部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、0.01%～10%となるように配合することもできる。防腐剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。

【0027】

経皮吸収促進剤としては、特に限定されないが、具体的には、高級アルコール、 N -アシルサルコシン及びその塩、高級モノカルボン酸、高級モノカルボン酸エステル、芳香族モノテルペン脂肪酸エステル、炭素数2～10の2価カルボン酸及びその塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル及びその塩、乳酸、乳酸エステル、並びにクエン酸等が挙げられる。経皮吸収促進剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。経皮吸収促進剤のコア部における含有量は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、有効

10

20

30

40

50

成分と経皮吸収促進剤の重量比が、1 : 0.01 ~ 1 : 50 となるように配合することもできる。

【0028】

皮膚刺激低減剤としては、特に限定されないが、具体的には、ハイドロキノン配糖体、パンテチン、トラネキサム酸、レシチン、酸化チタン、水酸化アルミニウム、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸水素ナトリウム、大豆レシチン、メチオニン、グリチルレチン酸、BHT、BHA、ビタミンE及びその誘導体、ビタミンC及びその誘導体、ベンゾトリアゾール、没食子酸プロピル、並びにメルカプトベンズイミダゾール等が挙げられる。皮膚刺激低減剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。皮膚刺激低減剤のコア部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、0.1% ~ 50% となるように配合することもできる。

10

【0029】

分散剤としては、特に限定されないが、具体的には、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カチオン化澱粉、ポリアクリル酸及びそのナトリウム塩、メラミンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、並びにポリカルボン酸塩等が挙げられる。分散剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。分散剤のコア部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定でき、特に限定されないが、例えば、0.01% ~ 1% となるように配合することもできる。

【0030】

粘度調製剤としては、特に限定されないが、具体的には、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム及びキサンタンガム等が挙げられる。分散剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。分散剤のコア部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定でき、特に限定されないが、例えば、0.01 ~ 10% となるように配合することもできる。

20

【0031】

1.2 シェル部

シェル部は、界面活性剤を、前記非界面活性化合物1重量部に対して5 ~ 100重量部含有する。このことにより、有用と考えられる粒径を有するコアシェル構造体を安定的に製造することができる。

30

【0032】

上記界面活性剤は、コアシェル構造のシェル部を形成できるものであればよく、特に限定されない。

【0033】

界面活性剤は、HLB値の加重平均値が10以下、好ましくは5以下、より好ましくは3以下のものを用いることができる。

【0034】

本発明におけるHLB (Hydrophilic Lipophile Balance の略) 値は、乳化剤が親水性か親油性かを知る指標となるもので、0 ~ 20の値をとる。HLB値が小さい程、親油性が強いことを示す。本発明においては下記Griffin式より算出される。

40

【0035】

$HLB \text{ 値} = 20 \times \{ (\text{親水部分の分子量}) / (\text{全分子量}) \}$

HLB値の加重平均値は、以下のようにして算出する。

【0036】

例えば、HLB値A、B、Cの界面活性剤原料があり、それぞれの粒子合成時の仕込み重量がx、y、zであったときの加重平均値の算出式は、以下の通りとなる。

【0037】

$(x A + y B + z C) \div (x + y + z)$

シェル部は、複数種の界面活性剤を併用してもよい。

50

【0038】

界面活性剤としては、特に限定されないが、具体例として脂肪酸エステル、より具体的には、ショ糖脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

【0039】

ショ糖脂肪酸エステルとしては、特に限定されないが、ショ糖と、炭素数8～30の飽和又は不飽和の一価の脂肪酸とのエステルを使用できる。

【0040】

ショ糖脂肪酸エステルの具体例として、特に限定されないが、ショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖オレイン酸エステル及びショ糖エルカ酸エステル等が挙げられる。

【0041】

ショ糖脂肪酸エステルとして、複数種のショ糖脂肪酸エステルを併用してもよい。

【0042】

ポリグリセリン脂肪酸エステルの具体例として、特に限定されないが、ポリグリセリンラウリン酸エステル、ポリグリセリンオレイン酸エステル及びポリグリセリンエルカ酸エステル等が挙げられる。

【0043】

界面活性剤総量の配合量は、本発明の効果が奏される範囲内において適宜設定することができるが、例えば、コア部に含まれる、非界面活性化合物との重量比を1：5～1：100、より好ましくは1：10～1：70、さらに好ましくは1：10～1：30とすることができる。

【0044】

シェル部は、界面活性剤に加えてさらに他の成分を少なくとも一種さらに含有してもよい。他の成分としては、特に限定されないが、使用目的に応じて、例えば、安定化剤、防腐剤、皮膚刺激低減剤、鎮痛剤、経皮吸収促進剤、分散剤及び粘度調製剤等が挙げられる。

【0045】

安定化剤は、コアシェル構造を安定化させる作用を有し、コアシェル構造の意図せぬ早期の崩壊を防止し、さらに必要に応じて、コア部に含まれる成分の徐放効果を担保する役割を有する。

【0046】

安定化剤としては、特に限定されないが、具体的には、脂肪酸及びその塩、メチルパラベン、プロピルパラベン等のパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ペンジルアルコール、フェニルエチルアルコール等のアルコール類、チメロサル、無水酢酸、ソルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、L-アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、酢酸トコフェロール、dl- α -トコフェロール、タンパク質及び多糖類等が挙げられる。安定化剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。安定化剤のシェル部における含有量は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、界面活性剤の総量と安定化剤の重量比が、1：0.01～1：50となるように配合することもできる。

【0047】

防腐剤としては、特に限定されないが、具体的には、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、フェノキシエタノール及びチモール等が挙げられる。防腐剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。防腐剤のシェル部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、0.01%～10%となるように配合することもできる。

【0048】

皮膚刺激低減剤としては、特に限定されないが、具体的には、ハイドロキノン配糖体、パンテチン、トラネキサム酸、レシチン、酸化チタン、水酸化アルミニウム、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸水素ナトリウム、大豆レシチン、メチオニン、グリチルレチン酸、BHT、BHA、ビタミンE及びその誘導体、ビタミンC及びその誘導体、ベンゾトリアゾール

10

20

30

40

50

、没食子酸プロピル、並びにメルカプトベンズイミダゾール等が挙げられる。皮膚刺激低減剤は、１種又は２種以上を含有してもよい。皮膚刺激低減剤のシェル部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、０．１％～５０％となるように配合することもできる。

【００４９】

鎮痛剤としては、特に限定されないが、具体的には、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、ジブカイン及びプリロカイン等の局所麻酔薬及びその塩等が挙げられる。鎮痛剤は、１種又は２種以上を含有してもよい。鎮痛剤のシェル部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、０．１％～３０％となるように配合することもできる。

10

【００５０】

経皮吸収促進剤としては、特に限定されないが、具体的には、高級アルコール、Ｎ－アシルサルコシン及びその塩、高級モノカルボン酸、高級モノカルボン酸エステル、芳香族モノテルペン脂肪酸エステル、炭素数２～１０の２価カルボン酸及びその塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル及びその塩、乳酸、乳酸エステル、並びにクエン酸等が挙げられる。経皮吸収促進剤は、１種又は２種以上を含有してもよい。経皮吸収促進剤のシェル部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、０．１％～３０％となるように配合することもできる。

【００５１】

２． 本発明の製剤

20

本発明の製剤は、基剤相を含有し、該基剤相に前記コアシェル構造体が分散している、製剤である。

【００５２】

２．１ 基剤相

基剤相とは、基剤を含有する相であり、該製剤において、前記コアシェル構造体は、前記基剤相中に分散している。

【００５３】

基剤は、コアシェル構造体を分散させるのに適切なものの中から使用目的等に応じて適宜選択することができ、特に限定されない。

【００５４】

30

また、複数種の基剤を併用してもよい。

【００５５】

基剤としては、特に限定されないが、例えば、植物油、動物油、中性脂質、合成油脂、ステロール誘導体、ワックス類、炭化水素類、モノアルコールカルボン酸エステル類、オキシ酸エステル類、多価アルコール脂肪酸エステル類、シリコン類、高級（多価）アルコール類、高級脂肪酸類及びフッ素系油剤類等が挙げられる。

【００５６】

植物油としては、特に限定されないが、例えば、大豆油、ゴマ油、オリーブ油、やし油、パーム油、こめ油、綿実油、ひまわり油、コメヌカ油、カカオ脂、コーン油、ペニタ油及びなたね油等が挙げられる。

40

【００５７】

動物油としては、特に限定されないが、例えば、ミンク油、タートル油、魚油、牛油、馬油、豚油及び鯨スクワラン等が挙げられる。

【００５８】

中性脂質としては、特に限定されないが、例えば、トリオレイン、トリリノレイン、トリミリスチン、トリステアリン及びトリアラキドニン等が挙げられる。

【００５９】

合成油脂としては、特に限定されないが、例えば、リン脂質及びアゾン等が挙げられる。

【００６０】

50

ステロール誘導体としては、としては、特に限定されないが、例えば、ジヒドロコレステロール、ラノステロール、ジヒドロラノステロール、フィトステロール、コール酸及びコレステリルリノレート等が挙げられる。

【0061】

ワックス類としては、キャンデリラワックス、カルナウバワックス、ライスワックス、木ろう、みつろう、モンタンワックス、オゾケライト、セレシン、パラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス、ペトロラタム、フィッシュアトロブシュワックス、ポリエチレンワックス及びエチレン・プロピレンコポリマー等が挙げられる。

【0062】

炭化水素類としては、流動パラフィン（ミネラルオイル）、重質流動イソパラフィン、軽質流動イソパラフィン、 α -オレフィンオリゴマー、ポリイソブテン、水添ポリイソブテン、ポリブテン、スクワラン、オリーブ由来スクワラン、スクワレン、ワセリン及び固形パラフィン等が挙げられる。

【0063】

モノアルコールカルボン酸エステル類としては、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸ヘキシルデシル、イソステアリン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、パルミチン酸オクチルドデシル、オクタン酸セチル、オクタン酸ヘキシルデシル、イソノナン酸イソトリデシル、イソノナン酸イソノニル、イソノナン酸オクチル、イソノナン酸イソトリデシル、ネオペンタン酸イソデシル、ネオペンタン酸イソトリデシル、ネオペンタン酸イソステアリル、ネオデカン酸オクチルドデシル、オレイン酸オレイル、オレイン酸オクチルドデシル、リシノレイン酸オクチルドデシル、ラノリン脂肪酸オクチルドデシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、エルカ酸オクチルドデシル、イソステアリン酸硬化ヒマシ油、オレイン酸エチル、アボカド油脂肪酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸オクチル、イソステアリン酸イソプロピル、ラノリン脂肪酸イソプロピル、セバチン酸ジエチル、セバチン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジオクチル、アジピン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジブチルオクチル、アジピン酸ジイソブチル、コハク酸ジオクチル及びクエン酸トリエチル等が挙げられる。

【0064】

オキシ酸エステル類としては、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル及びモノイソステアリン酸水添ヒマシ油等が挙げられる。

【0065】

多価アルコール脂肪酸エステル類としては、トリオクタン酸グリセリル、トリオレイン酸グリセリル、トリイソステアリン酸グリセリル、ジイソステアリン酸グリセリル、トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリル、トリ（カプリル酸／カプリン酸／ミリスチン酸／ステアリン酸）グリセリル、水添ロジントリグリセリド（水素添加エステルガム）、ロジントリグリセリド（エステルガム）、ベヘン酸エイコサン二酸グリセリル、トリオクタン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、ジオクタン酸ネオペンチルグリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジオクタン酸2-ブチル-2-エチル-1,3-プロパンジオール、ジオレイン酸プロピレングリコール、テトラオクタン酸ペンタエリスリチル、水素添加ロジンペンタエリスリチル、トリエチルヘキサ酸ジトリメチロールプロパン、（イソステアリン酸／セバシン酸）ジトリメチロールプロパン、トリエチルヘキサ酸ペンタエリスリチル、（ヒドロキシステアリン酸／ステアリン酸／ロジン酸）ジペンタエリスリチル、ジイソステアリン酸ジグリセリル、テトライソステアリン酸ポリグリセリル、ノナイソステアリン酸ポリグリセリル-10、デカ（エルカ酸／イソステアリン酸／リシノレイン酸）ポリグリセリル-8、（ヘキシルデカン酸／セバシン酸）ジグリセリルオリゴエステル、ジステアリン酸グリコール（ジステアリン酸エチレングリコール）、ジネオペンタン酸3-メチル-1,5-ペンタンジオール及びジネオペンタン酸2,4-ジエチル-1,5-ペンタンジオール等が挙げられる。

【0066】

シリコーン類としては、ジメチコン（ジメチルポリシロキサン）、高重合ジメチコン（

高重合ジメチルポリシロキサン)、シクロメチコン(環状ジメチルシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン)、フェニルトリメチコン、ジフェニルジメチコン、フェニルジメチコン、ステアロキシプロピルジメチルアミン、(アミノエチルアミノプロピルメチコン/ジメチコン)コポリマー、ジメチコノール、ジメチコノールクロスポリマー、シリコーン樹脂、シリコーンゴム、アミノプロピルジメチコン又はアモジメチコン等のアミノ変性シリコーン、カチオン変性シリコーン、ジメチコンコポリオール等のポリエーテル変性シリコーン、ポリグリセリン変性シリコーン、糖変性シリコーン、カルボン酸変性シリコーン、リン酸変性シリコーン、硫酸変性シリコーン、アルキル変性シリコーン、脂肪酸変性シリコーン、アルキルエーテル変性シリコーン、アミノ酸変性シリコーン、ペプチド変性シリコーン、フッ素変性シリコーン、カチオン変性又はポリエーテル変性シリコーン、アミノ変性又はポリエーテル変性シリコーン、アルキル変性又はポリエーテル変性シリコーン及びポリシロキサン・オキシアルキレン共重合体等が挙げられる。

10

【0067】

高級(多価)アルコール類としては、セタノール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、ラウリルアルコール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、アラキルアルコール、ベヘニルアルコール、ホホバアルコール、キミルアルコール、セラキルアルコール、パチルアルコール、ヘキシルデカノール、イソステアリルアルコール、2-オクチルドデカノール及びダイマージオール等が挙げられる。

【0068】

高級脂肪酸類としては、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ベヘン酸、ウンデシレン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレイン酸、エルカ酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、イソヘキサデカン酸、アンテイソヘンイコサン酸、長鎖分岐脂肪酸、ダイマー酸及び水素添加ダイマー酸等が挙げられる。

20

【0069】

フッ素系油剤類としては、パーフルオロデカン、パーフルオロオクタン及びパーフルオロポリエーテル等が挙げられる。

【0070】

また、その他の基剤としては、特に限定されないが、軟膏剤、クリーム剤、エアゾール剤、テープ剤、パッチ剤、パップ剤、ゲル剤又はマイクロニードル等に使用される基剤等が挙げられる。

30

【0071】

本発明において、基剤として水オクタノール分配係数が6~16であるものを用いると効果の点で好ましい。この点では、基剤として水オクタノール分配係数が8~16であるものを用いるとより好ましい。水オクタノール分配係数が6~16である基剤の具体例としては、特に限定されないが、例えば、2-エチルヘキサン酸セチル(水オクタノール分配係数=10.7)、ミリスチン酸オクチルドデシル(水オクタノール分配係数=16.0)、スクアラン(水オクタノール分配係数=14.7)及びイソノナン酸イソノニル(水オクタノール分配係数=6.5)等が挙げられる。

【0072】

40

2.2 その他の添加成分

本発明の製剤は、その剤形や使用目的等に応じて、その他の添加成分を含有していてもよい。

【0073】

添加成分としては、特に限定されないが、使用目的に応じて、賦形剤、着色剤、滑沢剤、結合剤、乳化剤、増粘剤、湿潤剤、安定剤、保存剤、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、pH調整剤、ゲル化剤、粘着剤、酸化防止剤、経皮吸収促進剤、刺激緩和剤、防腐剤、表面調整剤、キレート剤及び分散剤等の中から適宜選択することができる。

【0074】

2. 本発明のコアシェル構造及び本発明の製剤の製造方法

50

本発明のコアシェル構造及び本発明の製剤は、特に限定されないが、例えば以下のようにして製造することができる。

【0075】

まず、特に限定されないが、本発明のコアシェル構造体を、例えば以下のようにして製造することができる。非界面活性化合物並びに所望により添加成分を純水又はリン酸緩衝液等の溶媒に溶解する。これに、界面活性剤並びに所望により添加成分を、シクロヘキサン、ヘキサン又はトルエン等の溶剤に溶解した溶液を加え、ホモジナイザー攪拌する。その後、凍結乾燥することによって本発明のコアシェル構造体を調製できる。

【0076】

本発明のコアシェル構造体はそのまま用いても良いが、上記基剤等に分散して用いてもよい。

【0077】

また、本発明のコアシェル構造体を用いて、例えば、溶液塗工法より製剤を製造できる。溶液塗工法では、本発明のコアシェル構造体及び基剤に加えてさらに所望により経皮吸収促進剤、増粘剤及びゲル化剤等の添加成分を所定の割合になるようにヘキサン、トルエン又は酢酸エチル等の溶剤に添加し、攪拌して均一な溶液を調製する。溶液中の固形分濃度は、好ましくは10～80重量%、より好ましくは20～60重量%である。

【0078】

次に、各成分を含有する上記溶液を、例えばナイフコーター、コンマコーター又はリバースコーターなどの塗工機を用いて、剥離ライナー（シリコーン処理したポリエステルフィルム等）上に均一に塗布し、乾燥して薬剤含有層を完成させ、該層の上に支持体をラミネートすることにより、経皮吸収型製剤を得ることができる。支持体の種類によっては、支持体に上記層を形成した後、上記層の表面に剥離ライナーをラミネートしても良い。

【0079】

また、別の方法としては、例えば、本発明のコアシェル構造体に必要に応じて基剤や経皮吸収促進剤、安定剤、増粘剤及びゲル化剤等の添加成分を加えて混合し、用途に応じて、ガーゼ若しくは脱脂綿等の天然織物部材、ポリエステル若しくはポリエチレン等の合成繊維織物部材、又はこれらを適宜組み合わせる織布若しくは不織布等に加工したもの、又は透過性膜等に積層や含浸等して保持させた状態とし、さらに粘着カバー材等で覆って使用することもできる。

【0080】

このようにして得られた経皮吸収型製剤は、使用用途に応じて楕円形、円形、正方形、長方形などの形状に適宜裁断する。また、必要に応じて周辺に粘着剤相等を設けてもよい

【0081】

2.3 本発明の製剤の用途

本発明の製剤は、特に限定されないが、例えば、外用剤、化粧品及び香料等の用途に使用できる。

【0082】

外用剤としては、特に限定されないが、例えば、テープ剤、軟膏剤、ローション剤、エアゾール剤、硬膏剤、水性パップ剤、クリーム剤、ゲル剤、エアゾール剤、パッチ剤及びマイクロニードル等として使用できる。

【実施例】

【0083】

以下、本発明を実施例及び試験例を例に挙げて詳しく説明するが、本発明がこれらの例に限定されるものではない。

【0084】

実施例 1

ドネペジル塩酸塩（東京化成工業社製、分子量416、水オクタノール分配係数4.3）0.6gを40gの純水に溶解し、これに、ショ糖エルカ酸エステル（三菱化学フーズ社製、ER-290；HLB値2）3.0gをシクロヘキサン80gに溶解した溶液を加

10

20

30

40

50

え、ホモジナイザー攪拌（25,000rpm）した。この後に2日間凍結乾燥し、コアシェル構造体を得た。得られたコアシェル構造体0.4gに9.6gのネオペンタン酸イソデシル（ネオライト100P、高級アルコール工業株式会社製、水オクタノール分配係数5.9）に加え、混合して分散して外用剤を調製した。

【0085】

実施例 2

実施例1で用いたネオペンタン酸イソデシルの代わりに、スクアラン（NIKKOLオリブスクワラン、日光ケミカルズ株式会社製、水オクタノール分配係数14.7）を用いたこと以外は実施例1と同様にして外用剤を調製した。

【0086】

10

実施例 3

実施例1で用いたネオペンタン酸イソデシルの代わりに、ミリスチン酸オクチルドデシル（エキセパールOD-M、花王株式会社製、水オクタノール分配係数16.0）を用いたこと以外は実施例1と同様にして外用剤を調製した。

【0087】

実施例 4

実施例1のドネペジル塩酸塩の量を0.1gにしたこと以外は実施例1と同様にして外用剤を調製した。

【0088】

実施例 5

実施例2のドネペジル塩酸塩の量を0.1gにしたこと以外は実施例2と同様にして外用剤を調製した。

20

【0089】

実施例 6

実施例3のドネペジル塩酸塩の量を0.1gにしたこと以外は実施例3と同様にして外用剤を調製した。

【0090】

実施例 7

実施例2のドネペジル塩酸塩の量を0.03gにしたこと以外は実施例2と同様にして外用剤を調製した。

30

【0091】

実施例 8

実施例3のドネペジル塩酸塩の量を0.03gにしたこと以外は実施例3と同様にして外用剤を調製した。

【0092】

実施例 9

実施例1で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、リセドロン酸一ナトリウム2.5水和物（東京化成工業社製、分子量306、水オクタノール分配係数-5.0）を用いたこと以外は実施例1と同様にして外用剤を調製した。

【0093】

40

実施例 10

実施例2で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、リセドロン酸一ナトリウム2.5水和物を用いたこと以外は実施例2と同様にして外用剤を調製した。

【0094】

実施例 11

実施例3で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、リセドロン酸一ナトリウム2.5水和物を用いたこと以外は実施例3と同様にして外用剤を調製した。

【0095】

実施例 12

実施例4で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、リセドロン酸一ナトリウム2.5水和

50

物を用いたこと以外は実施例 4 と同様にして外用剤を調製した。

【0096】

実施例 1 3

実施例 5 で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、リセドロン酸ナトリウム 2 . 5 水和物を用いたこと以外は実施例 5 と同様にして外用剤を調製した。

【0097】

実施例 1 4

実施例 6 で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、リセドロン酸ナトリウム 2 . 5 水和物を用いたこと以外は実施例 6 と同様にして外用剤を調製した。

【0098】

実施例 1 5

実施例 7 で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、リセドロン酸ナトリウム 2 . 5 水和物を用いたこと以外は実施例 7 と同様にして外用剤を調製した。

【0099】

実施例 1 6

実施例 8 で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、リセドロン酸ナトリウム 2 . 5 水和物を用いたこと以外は実施例 8 と同様にして外用剤を調製した。

【0100】

比較例 1

実施例 1 のドネペジル塩酸塩の量を 0 . 0 2 g にしたこと以外は実施例 1 と同様にして外用剤を調製した。

【0101】

比較例 2

比較例 1 で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、リセドロン酸ナトリウム 2 . 5 水和物を用いたこと以外は比較例 1 と同様にして外用剤を調製した。

【0102】

比較例 3

実施例 1 のドネペジル塩酸塩の量を 1 . 0 g にしたこと以外は実施例 1 と同様にして外用剤を調製した。

【0103】

比較例 4

実施例 3 のドネペジル塩酸塩の量を 1 . 0 g にしたこと以外は実施例 3 と同様にして外用剤を調製した。

【0104】

比較例 5

実施例 1 のドネペジル塩酸塩の量を 0 . 0 0 6 g にしたこと以外は実施例 1 と同様にして外用剤を調製した。

【0105】

比較例 6

実施例 3 のドネペジル塩酸塩の量を 0 . 0 0 6 g にしたこと以外は実施例 3 と同様にして外用剤を調製した。

【0106】

比較例 7

実施例 1 で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、モンテルカストナトリウム（分子量 608、水オクタノール分配係数 2 . 3 ; 界面活性作用を有しているとされる）を用いたこと以外は実施例 1 と同様にして外用剤を調製した。

【0107】

比較例 8

実施例 3 で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、モンテルカストナトリウムを用いたこと以外は実施例 3 と同様にして外用剤を調製した。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 8 】

比較例 9

実施例 4 で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、モンテルカストナトリウムを用いたこと以外は実施例 4 と同様にして外用剤を調製した。

【 0 1 0 9 】

比較例 1 0

実施例 6 で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、モンテルカストナトリウムを用いたこと以外は実施例 6 と同様にして外用剤を調製した。

【 0 1 1 0 】

試験例 1 形状安定性試験

実施例 1 ～ 1 6 及び比較例 1 ～ 1 0 で調製した外用剤について、動的光散乱法(スペクトリス株式会社製、ゼータサイザ - ナノ S)により個数平均粒子径を算出した。

【 0 1 1 1 】

種々の評価サンプルの個数平均粒子径について検討した結果を表 1 に示す。

【 0 1 1 2 】

実施例については全て個数平均粒子径が 1 ～ 5 0 0 n m となり、粒子形成が確認された。一方、比較例は全て、粒子が溶解したためか個数平均粒子径が 1 n m 未満となり、あるいは、薬物結晶が析出したため、測定できなかった(「○」は個数平均粒子径 1 n m ～ 5 0 0 n m を、「×」は測定不可をそれぞれ表わす)。

【 0 1 1 3 】

【表 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	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 1 0
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
実施例 1 1	実施例 1 2	実施例 1 3	実施例 1 4	実施例 1 5	実施例 1 6	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
○	○	○	○	○	○	×	×	×	×
比較例 5	比較例 6	比較例 7	比較例 8	比較例 9	比較例 1 0				
×	×	×	×	×	×				

10

20

30

フロントページの続き

(72)発明者 利根 紗織

大阪府三島郡島本町百山 2 - 1 積水化学工業株式会社内

(72)発明者 阿部 佳子

東京都中央区日本橋 3 - 1 3 - 5 積水メディカル株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA32 DD08 DD09 DD46 DD68 EE23 EE53 FF31 FF36 GG07
4C083 AC021 AC022 AC401 AC421 AC431 AC441 AC442 BB01 CC01 FF04
4C086 AA10 BC21 MA03 MA05 NA20