

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-527539

(P2017-527539A)

(43) 公表日 平成29年9月21日(2017.9.21)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 9/70 (2006.01)	A 61 K 9/70	4 C 076
A61L 15/16 (2006.01)	A 61 L 15/16	1 O O 4 C 081
A61Q 19/00 (2006.01)	A 61 Q 19/00	4 C 083
A61K 31/05 (2006.01)	A 61 K 31/05	4 C 086
A61K 8/34 (2006.01)	A 61 K 8/34	4 C 206

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-504675 (P2017-504675)	(71) 出願人	515227176 ホスピタル サン ホアン デ デュウ スペイン国 エ - 08950 バルセ ロナ、アスブルガス ダ リュプラガート 、ペ サン ホアン デ デュウ、2
(86) (22) 出願日	平成27年8月3日 (2015.8.3)	(71) 出願人	506173271 ユニベルシタート ポリテクニカ デ カ タルニヤ
(85) 翻訳文提出日	平成29年2月23日 (2017.2.23)	(71) 出願人	スペイン国 イー-8034 バルセロナ , 31, ホルディ ジロナ
(86) 國際出願番号	PCT/EP2015/067763	(74) 代理人	110000659 特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
(87) 國際公開番号	W02016/020306		
(87) 國際公開日	平成28年2月11日 (2016.2.11)		
(31) 優先権主張番号	P201431189		
(32) 優先日	平成26年8月4日 (2014.8.4)		
(33) 優先権主張国	スペイン(ES)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】活性剤の即時放出用システム

(57) 【要約】

【解決手段】本発明は、皮膚上の局所適用のための不織布膜であって、ポリマーナノ纖維と、不織布膜の総重量に対して25～80重量%の量で含まれる活性剤とを含む不織布膜に関し、活性剤は好適な生体適合性溶媒系中に可溶であり、活性剤が完全に可溶化される適切な量の好適な溶媒生体適合系と膜が接触すると、膜は直ちに活性剤を放出することができる。本発明は、不織布膜の調製法、化粧品または衛生用品およびそれらを含むキットならびにそれらの治療および化粧用途にも関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

皮膚上の局所適用のための不織布膜であって、ポリマーナノ纖維と、前記不織布膜の総重量に対して25～80重量%の量で含まれる活性剤とを含み、前記活性剤が好適な生体適合性溶媒系中に可溶であり、前記不織布膜は、前記活性剤が完全に可溶化される適切な量の前記好適な生体適合性溶媒系と接触すると直ちに前記活性剤を放出することができる、不織布膜。

【請求項 2】

好適な生体適合性溶媒系中に可溶である第2の活性剤をさらに含み、前記不織布膜は、前記第2活性剤が完全に可溶化される適切な量の前記好適な生体適合性溶媒系と接触すると直ちに前記第2の活性剤を放出することができる、請求項1に記載の不織布膜。

10

【請求項 3】

前記活性剤の総量が前記不織布膜の前記ポリマーナノ纖維の外側に配置されている、請求項1～2のいずれかに記載の不織布膜。

【請求項 4】

前記ポリマーナノ纖維が電界紡糸ナノ纖維である、請求項1～3のいずれかに記載の不織布膜。

【請求項 5】

前記不織布膜の該ポリマーナノ纖維が50～2000nmの平均直径を有する、請求項1～4のいずれかに記載の不織布膜。

20

【請求項 6】

前記ポリマーナノ纖維が、ポリグリコール酸、ポリ-D,L-乳酸、ポリ-D,L-ラクチド-コ-グリコリド、ポリカプロラクトン、ポリジオキサン、ポリビニルアルコール、コラーゲン、セルロース、ヒアルロン酸、ポリアミド、ポリエステル、ポリウレタン、ポリプロピレン、エラステイン、およびそれらの組み合わせから選択される1つ以上のポリマーを含む、請求項1～5のいずれかに記載の不織布膜。

【請求項 7】

前記活性剤が、前記不織布膜の総重量に対して30～70重量%の量を構成する、請求項1～6のいずれかに記載の不織布膜。

【請求項 8】

前記活性剤が治療薬および/または化粧剤である、請求項1～7のいずれかに記載の不織布膜。

30

【請求項 9】

前記活性剤がレスベラトロールまたはビタミンCである、請求項1～8のいずれかに記載の不織布膜。

【請求項 10】

前記活性剤が、完全に可溶化される適切な量の前記好適な生体適合性溶媒系と前記不織布膜とが接触する30分の期間中に、前記不織布膜中に含まれる前記活性剤の総重量の70%以上の量を放出することができる、請求項1～9のいずれかに記載の不織布膜。

【請求項 11】

請求項1～10のいずれかで定義する不織布膜の調製法であって、以下のステップ、すなわち、

a) 1つ以上の生体適合性ポリマーの好適な溶媒系での、溶液を調製するステップと、

b) 前記活性剤の好適な溶媒系での、溶液を調製するステップであって、その溶媒系ではステップa)由来の1つもしくは複数の該ポリマーが不溶である、該ステップと、

c) ステップa)由来の溶液を電界紡糸することと同時に、ステップb)由来の溶液を、ステップb)由来の溶液の流速にて適切な時間スプレーして、該不織布膜の総重量に対して25重量%～80重量%の量で前記活性剤を含む不織布膜を得る、ステップと、

d) 任意に、ステップc)から得られた該不織布膜を乾燥するステップと

40

50

を含む、方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項で定義する不織布膜と、前記不織布膜の前記活性剤を接觸時に可溶化させることができる好適な生体適合性溶媒系とを含む、キット。

【請求項 1 3】

前記生体適合性溶媒系が、水、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジエチレングリコール、テトラエチレングリコール、1, 2, 3 - プロパントリオール(グリセリン)、ベンジルアルコール、カプリン酸 / カプリル酸、植物油、鉛油、獸脂のトリグリセリド、それらのフラクションおよび混合物からなる群から選択される 1 つ以上の溶媒を含む、請求項 1 2 に記載のキット。

10

【請求項 1 4】

該生体適合性溶媒系が、1 つ以上の適切な局所賦形剤または担体をさらに含む局所組成物の一部である、請求項 1 2 ~ 1 3 のいずれかに記載のキット。

【請求項 1 5】

前記局所組成物が、液体、ゲル、ペースト、クリーム、エマルジョン、ローション、フォーム、スプレー、パッチおよびステイックからなる群から選択される、請求項 1 4 に記載のキット。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項で定義される不織布膜を含む化粧用品または衛生用品。

20

【請求項 1 7】

前記活性剤が治療薬である、皮膚の疾患、障害または異常な状態の治療で使用するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項で定義する不織布膜。

【請求項 1 8】

前記活性剤が治療薬である、皮膚の疾患、障害または異常な状態の治療で使用するための請求項 1 6 で定義する用品。

【請求項 1 9】

前記皮膚の疾患、障害または異常状態が、蜂巣炎、座瘡、皮膚の老化、色素過剰、角化症、ふけ、いぼ、光損傷を受けた皮膚、慢性皮膚病、乾燥、魚鱗癬、創傷治癒およびウイルス、真菌または細菌に起因する皮膚感染症からなる群から選択される、請求項 1 7 ~ 1 8 のいずれかに記載の使用。

30

【請求項 2 0】

前記活性剤がスキンケア用の薬剤としての化粧剤であり、前記スキンケアが、以下の症状、すなわち老化、座瘡、シワ、肌のシミ、セルライト、皮膚の欠陥、粗さ、スケーリング、脱水、歪み、ひび割れおよび弾力性の欠如の少なくとも 1 つを改善することを含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の不織布膜、または請求項 1 6 に記載の用品の化粧目的での使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は活性剤の即時放出システムに関する。特に、本発明は、皮膚上の局所使用のための、ポリマーナノ纖維と多量の少なくとも 1 つの活性剤とを含む不織布膜、および前記膜の調製法に関する。本発明はさらに、前記膜を含む化粧品または衛生用品およびキットならびにそれらの治療および化粧用途に関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

皮膚は、表皮および真皮という 2 つの異なる層から構成される、ヒトおよび動物の身体の最大の器官である。表皮は外層であり、ケラチノサイトと、その主な機能が化粧および太陽光線保護目的で重要な役割を果たすメラニンの生成である、相当量のメラノサイトとから構成される。さらに、真皮すなわち内層は、コラーゲンおよび弾性纖維の網状組織から構成され、表皮よりも厚く、肌にコシとハリを与える。

50

【0003】

皮膚には複数の機能がある。これらには、外部物質または生物の侵入および内部成分の喪失を防ぎ、また紫外線放射のフィルターとしての役割も果たすバリア機能が含まれる。

皮膚の他の機能は、

真菌、細菌、ウイルス感染、自己免疫および腫瘍性疾患を予防する免疫機能；

創傷治癒、紫外線放射に起因する皮膚潰瘍および細胞損傷における修復機能；

栄養の吸収、代謝廃棄物の除去を可能にし、体温の調節に介入する血管機能；

外部環境との知覚および伝達機能ならびに他の個体 (other individuals) に対する関係またはケアする機能である。

【0004】

10

皮膚創傷の治癒は、皮膚が損傷後に自ら修復する複雑な過程である。正常な皮膚では、表皮および真皮が定常状態でバランスがとれた状態 (equilibrium) で存在し、外部環境に対する保護バリアを形成する。一旦バリアが壊れると、創傷治癒の生物学的過程が直ちに始まる。

【0005】

20

さらに、我々の皮膚に対する太陽放射の悪影響を回避するためにメラニンが果たす重要な保護機能にもかかわらず、この色素の異常蓄積および異常に着色した部分の形成は、美的問題だけでなく、皮膚の健康問題も引き起こす可能性がある。人種差以外に、太陽の紫外線放射 (UVR) が皮膚色素沈着における変化の主原因であることが証明されている。皮膚の異常な黒ずみまたは色素過剰 (hyperpigmentation) がある部分の出現によって特徴づけられる多くの色素過剰障害は、合成メラニンレベルの増加または表皮中のメラノサイトの増加のいずれかに起因する。メラニン産生のこのような増加は、サンスポット、すなわちシミなどの非常に一般的な障害の原因であり、さらにはアジソン病、すなわち炎症後色素過剰の原因でもある。

【0006】

30

治療分野、例えば創傷治癒と、化粧品分野で、例えば皮膚の外観を改善するためのどちらにおいても、皮膚への活性剤の局所適用は非常に重要である。局所投与には、活性剤の非経口投与または経口投与と比べて全身性副作用の低減を可能にする利点がある。局所投与では、第1肝臓段階 (first hepatic step) と、急速に排泄される活性剤を繰り返し経口投与することに起因する血漿レベルの変動とが回避される。

【0007】

40

伝統的に、活性剤を皮膚に局所適用するための方法は、好適な溶媒中に活性剤を溶解させ、その溶液を皮膚に塗布するか、または活性剤を含むエマルジョンを塗布し、それによって皮膚からの吸収を増加させることに基づく。しかしながら、これらの方には、炎症を起こさず、良好な触感を有する活性剤と適合性のある溶媒の選択など、様々な困難がある。さらに、エマルジョンは、物理的および化学的に不安定であり、有機または無機汚染物質によって壊れやすく、光に対して感受性であることが多く、したがってそれらの長期保存は費用がかかり、かつ困難である。さらに、多くの場合、充分な量の活性剤を含むために多量の乳化剤が必要とされ、このことは皮膚炎を引き起こし得る。最後に、ビタミンCなどの、溶液中で不安定な活性剤の場合、活性剤が水と連続的に接触すると活性剤の酸化および分解が引き起こされるので、これらの方法は適切ではない。

【0008】

50

ポリマーナノ纖維は活性剤の投与用局所担体であり、低毒性および高い生体適合性などの利点をもたらす。特許文献1には、溶媒の添加によって膜からゆっくりと徐々に放出される、ビタミンCなどの化粧品活性剤を含むポリマーナノ纖維の網状組織が記載されている。本明細書中で記載するポリマーナノ纖維は、電界紡糸処理によって、化粧品活性剤と、ナノ纖維を形成するポリマー溶液とを含む混合物から得られる。この処理にはいくつかの欠点がある。まず、用いる溶媒はナノ纖維を形成するポリマーと活性剤との両方に適したものでなければならない。両製品に最適な溶媒を見出すことはできないので、ナノ纖維は規則性を失い、この事実は肉眼で見られる。加えて、溶液は完全に均一ではないので、

膜中の活性成分の均一な用量は保証できない。一方、ナノ纖維中に含まれる活性剤を放出するために、前記ナノ纖維は少なくとも部分的に分解される必要があるので、前記放出システムが活性剤の即時放出させないように、ナノ纖維のポリマーで活性剤の粒子をコーティングする。発明者らは、本明細書中で記載するナノ纖維シートがその適用後120分で、その中に含まれる活性剤の約12重量%しか放出できないことを見出した。

【0009】

活性剤の即時放出は活性剤の迅速な吸収を可能にし、結果として活性剤の化粧または治療効果の迅速な出現を可能にする。さらに、この放出形態は、創傷治癒においてなど急性状態に特に適している可能性がある。

【0010】

したがって、当該技術分野の問題、特に、活性剤の低い吸収もしくは不充分な放出、皮膚炎および/または活性剤の安定性の問題を克服する、速効性のある皮膚上の局所活性剤の即時放出システムを開発することが必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】特開第2008-179629号公報

【発明の概要】

【0012】

発明者らは、皮膚上での治療または化粧品活性剤の局所放出の安定的な新規システムであって、その適用まで膜に付着したままである多量の少なくとも1つの活性剤を含み、好ましくは不活性雰囲気下および水の非存在下での保存を可能にする前記システムを開発した。膜が、膜の総重量に対して25重量%以上の多量の活性剤を含むという事実により、皮膚上での治療または化粧品活性を増加させることができる。

【0013】

加えて、本発明の活性剤の放出のためのシステムは、活性剤が完全に可溶化されている好適な生体適合性溶媒系と前記不織布膜が接触した後、膜中に含まれる活性剤の総量の即時放出を実質的に可能にする。したがって、本発明の不織布膜には、迅速な効果をもたらすという利点があり、これは必要に応じて実施することができ、その適用が必要とされない間は化学的および物理的に安定なままである。

【0014】

一方、本発明の放出システムによって、皮膚の表面積あたりの活性剤の投与量を制御することが可能であり、このことは、不十分であるかまたは多すぎるかのいずれかである活性剤の不適当な投与量となる可能性がある局所エマルジョンなどの他の処方よりも優れた利点である。さらに、それは閉鎖型システムではなく、生体適合性成分を含むだけであるので、皮膚に対して悪影響を及ぼさない。さらに、本発明の放出システムは肌触りが良く、かつ適用後にはがした場合、望ましくない残留物が残らない。

【0015】

さらに、本発明のシステムには、活性剤が溶液中で不安定である場合に活性剤が膜中で安定なままであることを可能にし、膜中の活性剤の安定性が固体状態の乾燥活性剤の安定性に匹敵するという利点がある。さらに、最終的な膜は活性剤にとって保護的雰囲気中（例えば酸素および/または水分がない）で保存することができる。

【0016】

したがって、本発明の第1の態様は、皮膚上に局所使用するための不織布膜であって、ポリマーナノ纖維と不織布膜の総重量に対して25~80重量%の量の活性剤とを含み、活性剤が好適な生体適合性溶媒系中に可溶性であり、活性剤が完全に可溶化されている、適切な量の好適な生体適合性溶媒系と膜が接触した場合、膜が活性剤を直ちに放出することができる、前記不織布膜に関する。

【0017】

本発明に関連して、「不織布膜」という語は、固体表面（コレクタ）上の任意に堆積さ

10

20

30

40

50

せ、任意に以下の1つ以上的方法によって絡み合わせてもよい、ポリマーナノ纖維の多孔質シート（フィルム）に関する。すなわち、生体適合性のりを用いた接着、溶融または溶媒過剰などの物理的方法、ならびにニードルパンチおよび水または圧気注入器によるインターレースなどの機械的方法である。膜纖維は相互接続していても、していなくてもよく、膜纖維は切断纖維であってもよいし、または連続纖維であってもよく、1つだけの材料を含んでもよいし、または異なる纖維の組み合わせとして、もしくは異なる材料の類似した纖維の組み合わせのいずれかとして異なる材料を含んでもよい。これらの異なる構成は、製造処理中に異なる層中の同じ膜中に配置することができる。

【0018】

任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい特定の実施形態において、本発明の膜は、0.1mm～3mm、さらに詳細には0.3mm～1mmの厚さを有する。

【0019】

任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい別の特定の実施形態において、不織布膜中に含まれる活性剤の総量は、活性剤がポリマーナノ纖維中の内部に配置されている、ポリマーおよび活性剤の両方の混合物の電界紡糸によって得られる膜（図4で示す）とは異なり、図2および図3で示すように、膜のポリマーナノ纖維に対して外側に配置されている。したがって、本発明の不織布膜は好適な溶媒系の存在下で活性剤を放出し、すなわち放出の機序は、ポリマーナノ纖維の分解によってではなく、活性剤の可溶化によって起こる。加えて、ポリマーナノ纖維の外側をコーティングする活性剤は、膜に一貫性および凝集性を提供し、かくして膜の取扱耐性を改善する（図2および図3を参照）。

【0020】

任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい別の特定の実施形態において、膜のポリマーナノ纖維は電界紡糸ナノ纖維、すなわち電界紡糸処理によって得られるナノ纖維である。

【0021】

任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい別の特定の実施形態において、膜のポリマーナノ纖維は、50～2000nmの平均直径、さらに詳細には200～1200nm、400～800nmおよび500nmの平均直径を有する。本発明に関連して、「平均直径」という語は、走査電子顕微鏡によって得られる画像に関する異なる測定結果、特に50の測定結果の算術平均によって得られる直径に関する。

【0022】

本発明の不織布膜のポリマーナノ纖維は1つ以上の生体適合性ポリマーから構成される。ナノ纖維を形成するのに適したポリマーの例は、ポリエステル、ポリ無水物ポリホスフアゼン、ポリエーテルなどであり得る。任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい特定の実施形態において、本発明のナノ纖維は、他の電界紡糸ポリマーおよびそれらの組み合わせのうち、ポリグリコール酸（PGA）、ポリ-D,L-乳酸（PLA、ポリ乳酸）、ポリ-D,L-ラクチド-コ-グリコリド（poly-D,L-lactide-co-glycolide、PLGA）、ポリカプロラクトン（PCL）、ポリジオキサン、ポリビニルアルコール、コラーゲン、セルロース、ヒアルロン酸、ポリアミド、ポリエステル、ポリウレタン、ポリプロピレン、エラステイン（elastane）からなる群から選択される1つ以上のポリマーを含む。さらに好適には、本発明のナノ纖維はポリ-D,L-乳酸（PLA、ポリ乳酸）を含む。

【0023】

前述のとおり、本発明の膜は、ポリマーナノ纖維以外に、少なくとも1つの活性剤を不織布膜の総重量に関して25～80重量%の量で含む。任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい特定の実施形態において、活性剤は、不織布膜の総重量に関して30～70%、さらに詳細には30%～55%の量で膜中に含まれ

10

20

30

40

50

る。

【0024】

膜の活性剤は、纖維の間に配置され、この場合は結晶（結晶性もしくは非晶質構造を有する）を形成することができる固体状態であり得るか、または纖維の表面に埋め込まれた液体形態であり得る。任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい特定の実施形態において、本発明の不織布膜は、製剤分野および獣医学分野の両方で用いることができる治療活性剤を含む。任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい別の特定の実施形態において、本発明の不織布膜は化粧剤を含む。任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい別の特定の実施形態において、本発明の不織布膜は複数の活性剤を含み、さらに詳細には、膜は、好適な生体適合性溶媒系中に可溶性である第2の活性剤を含み、膜は、第2の活性剤が完全に可溶化されている適切な量の好適な生体適合性溶媒系と接触した場合に、前記第2の活性剤を直ちに放出することができる。

【0025】

本発明に関連して、「治療的」という語は、例えば病状、生理学的状態、もしくはそれらの症状の治療、寛解もしくは減弱において、またはその評価もしくは診断のために、治療上有用であることを意味する。「化粧剤」という語は、主に、審美的および/または慰安効果を提供すること、特に、皮膚の外観、および具体的には皮膚の特性を改善することを目的とする使用に関する。

【0026】

活性剤の例としては、L-アスコルビン酸（ビタミンC）、レスベラトロール、ケルセチン、ボスウェリア・セラータ（*Boswellia serrata*）の抽出物、クルクミン、ラクトフェリン、ハイドロキノン、コウジ酸、コラーゲン、桂皮酸、過酸化ベンゾイル、トロポロン、カテコール、メルカプタミン、ナイアシンアミド、トコフェロール、フェルラ酸、アゼライン酸、ボツリヌス毒素、尿素、ならびにキサンチン、レチノイド、-ヒドロキシ酸、-ヒドロキシ酸、抗生素質、抗炎症薬、治癒薬、2-アドレナリン阻害薬、-アドレナリン作動薬、アロマターゼ阻害薬、抗エストロゲン、コルチコステロイド、ムコ多糖、エストロゲン、イソフラボンまたはそれらの誘導体もしくは塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0027】

任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい特定の実施形態において、本発明の不織布膜は、L-アスコルビン酸（ビタミンC）またはレスベラトロールを活性剤として含む。

【0028】

上述のように、本発明の不織布膜は、活性剤が完全に可溶化されている適切な量の好適な生体適合性溶媒系と膜が接触した場合に、活性剤が皮膚上で吸収されるように、それらの活性剤を即時放出することができる。活性剤は前記溶媒系中に可溶性でなければならず、溶媒系は、膜の活性剤の総量を完全に溶解するために充分な適量で提供されなければならない。前記量は活性剤の種類および使用する溶媒系の種類によって変わるであろう。膜が複数の活性剤を含む場合、活性剤の各々は、好適な生体適合性溶媒系中に可溶性でなければならず、不織布膜がその適切な量と接触した場合に、同溶媒系中に可溶化され得るものでなければならぬ。この場合、好適な溶媒系は活性剤の各々について同じであり得るか、または異なり得る。

【0029】

活性剤を可溶化する溶媒系は、水、親水性溶媒、親油性溶媒およびそれらの混合物からなる群から選択される1つ以上の溶媒を含み得る。「親水性」溶媒という語は、水と親和性を有し、水素結合を形成でき、したがって水および他の極性溶媒と混和性である溶媒に関する。「親油性」溶媒という語は、水と親和性を有さず、水素結合を形成する能力をほとんどまたは全く有さない非極性溶媒に関する。したがって、親油性溶媒は、脂肪（fat）、油（oil）、脂質（lipid）、および他の非極性溶媒中に混和性である。

10

20

30

40

50

【0030】

膜活性剤の放出に適した溶媒の例としては、水、(C₂ ~ C₁₂)アルコール、(C₂ ~ C₁₂)グリコール、(C₂ ~ C₆) - グリコール(C₂ C₆)エーテル、カプリン酸 / カブリル酸、植物油、鉱油、獸脂などのトリグリセリド、それらのフラクション(fraction、断片)および混合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0031】

(C₂ ~ C₁₂)アルコールという語は、2 ~ 12個の炭素原子および1つ以上のヒドロキシル基(OH)を含む炭化水素化合物に関する。(C₂ ~ C₁₂)グリコールという語は、2 ~ 12個の炭素原子および隣接する炭素原子と結合した2個のヒドロキシル(OH)基を含むアルコールに関する。(C₄ ~ C₁₂)グリコールエーテルという語は、4 ~ 12個の炭素原子および少なくとも2つのヒドロキシル(OH)および少なくとも1つのエーテル基(O)を含む炭化水素化合物であって、ヒドロキシル基(OH)およびエーテル基(O)の各々が、独立して隣接する炭素原子と結合している炭化水素化合物に関する。アルコール、グリコールおよびグリコールエーテルの非限定例としては、例えば、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジエチレングリコール、テトラエチレングリコール、1,2,3-プロパントリオール(グリセリン)またはベンジルアルコールが挙げられる。

10

【0032】

本明細書中の「生体適合性溶媒系」という語は、皮膚と接触して、有毒もしくは有害な免疫応答または過度の免疫応答を引き起こさない溶媒系に関する。

20

【0033】

不織布膜がその中に含まれる活性剤を放出するためには、活性剤は生体適合性溶媒系中で完全に可溶化されなければならない。任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい特定の実施形態において、可溶化は25 ~ 36の温度で起こる。

【0034】

「完全に可溶化される」という語は、本明細書中では、その中に可溶性である溶媒系と接触した場合に、溶媒系と溶液を形成する膜の一部としての活性剤に関する。

【0035】

各活性剤の溶解度は溶媒によって異なる。さらに、具体的な溶媒系について、各活性剤の溶解度は異なる。当業者は、活性剤がその中に完全に可溶化されるように、放出される活性剤の各々に適した生体適合性溶媒系およびその適切な量を容易かつ規定どおりに決定することができるであろう。

30

【0036】

あるいは、活性剤の放出は、既に定義した不織布膜を、活性剤が1つ以上の賦形剤または好適な局所担体とともに完全に可溶化される好適な生体適合性溶媒系を含む局所組成物と接触させた後に起こり得る。概して、いかなる局所組成物も本発明の目的に好適であり得る。ただし、好適な粘度を有し、比較的短時間、例えば30分間、さらに詳細には15分間で膜を透過するものとする。

【0037】

膜の活性剤を放出させるために適した局所組成物の例としては、液体、固体および半固体組成物、例えば水溶液または懸濁液、無水組成物、水中油エマルジョン、油中水エマルジョンであって、マクロエマルジョン、マイクロエマルジョンまたはナノエマルジョンのいずれかであるもの、溶液中の油滴、ミセル、リポソーム、エトソーム(またはエソソーム、ethosomes)などが挙げられる。前記組成物は、液体、ゲル、ペースト、クリーム、エマルジョン、ローション、フォーム、スプレー、パッチ、スティックの形態、または当該技術分野で公知の任意の他の形態であり得る。加えて、前記組成物は当該技術分野で周知である方法にしたがって調製することができる。好適な賦形剤および/または担体、ならびにそれらの量は、調製される処方の種類にしたがって当業者が容易に決定できる。

40

【0038】

50

任意に、膜の活性剤を放出するために適した生体適合性溶媒系を含む局所組成物はさらに、膜について既に定義したものなどの1つ以上の活性剤も含み得る。

【0039】

したがって、そのような局所組成物は、好適な溶媒系以外に、皮膚調色剤または皮膚にとって有益な他の薬剤を含み得る。

【0040】

「局所賦形剤または担体」という語は、皮膚に使用するために許容される材料に関する。成分の各々は、局所組成物の他の成分と適合性があるという意味で許容されなければならない。とりわけ、過度の毒性、不適合性、不安定性、アレルギー反応がなく、ヒトまたは動物の皮膚と接触する使用にも適していなければならない。

10

【0041】

「即時」放出という語は、その中に含まれる活性剤の総量を、活性剤が完全に可溶化されている好適な溶媒系と膜が接触した後すぐに、特に25～36の温度で実質的に放出する本発明の不織布膜に関する。特定の実施形態において、本発明の不織布膜は、その中に含まれる活性剤の総重量の70%以上、80%以上、90%以上の量を、膜を好適な溶媒系と接触させた後30分間で放出することができる。特定の実施形態において、本発明の不織布膜は、その中に含まれる活性剤の総重量の50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上の量を、膜を好適な溶媒系と接触させた後10分間で放出することができる。

20

【0042】

図6は、本発明の不織布膜をヒトの皮膚上に適用する特定の実施形態を示し、前記膜は、15mmの直径を有し、膜湿润の異なる段階、つまり膜をゲルと接触させた後、5分(A)、15分(B)および25分(C)でカーボポール(Carbopol)のゲル上に10mgのビタミンCが装填される。

30

【0043】

任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい特定の実施形態において、本発明は、PLA、ポリエステル、ポリプロピレンおよびポリエチレンからなる群から選択される1つ以上のポリマーで構成されるポリマーナノ纖維、特に、PLAで構成されるナノ纖維、およびL-アスコルビン酸を、不織布膜の総重量に対して25～80%、さらに詳細には30～70%、さらに詳細には40～60重量%の量で含み、好適な生体適合性溶媒系は水であり、さらに詳細には親水性ゲル、例えば0.5～2%重量/体積カーボポールの水性ゲルの形態の局所組成物の一部として、またはクリーム、エマルジョンもしくはローションなどの水中油(O/W)などの局所組成物の一部としての水であり、生体適合性溶媒系の適切な量は0.05～0.5mL/cm²である、前記不織布膜に関する。

30

【0044】

任意に本明細書中で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい特定の実施形態において、本発明は、PLA、ポリエステル、ポリプロピレンおよびポリエチレンからなる群から選択される1つ以上のポリマーから構成されるポリマーナノ纖維、特にPLAナノ纖維から構成されるポリマーナノ纖維、およびレスベラトロールを不織布膜の総重量に関して25～80%、さらに詳細には25～60%、さらに詳細には25～50重量%の量で含む不織布膜に関し、好適な生体適合性溶媒系は、水、(C₂～C₁₂)アルコール、(C₂～C₁₂)グリコールおよびそれらの混合物から選択され、さらに詳細には、生体適合性溶媒系は、水、(C₂～C₁₂)アルコール、含水アルコールゲルの一部である(C₂～C₁₂)グリコールの混合物であり、例えば、含水アルコールゲルは水、1～2%重量/体積のカーボポール、10～25%重量/体積のエタノールまたはプロピレングリコールを含み、および、生体適合性溶媒系の適切な量は0.05～0.5mL/cm²である。

40

【0045】

既に定義したものなどの不織布膜を含む化粧品または衛生用品も本発明の一部である。

50

任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい特定の実施形態において、化粧品または衛生用品は、本発明の不織布膜をその上に結合させても、させなくてもよい支持体を含む。化粧品または衛生用品の例としては、ガーゼ、ばんそうこう、包帯剤、救急絆、スポンジ、ワイプ、マスクなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0046】

既に定義した不織布膜と、膜が活性剤と接触した場合に活性剤を可溶化することができる好適な生体適合性溶媒系とを含むキットも本発明の一部である。任意に、前記溶媒系は局所組成物の一部であってもよい。

【0047】

上記生体適合性溶媒系に関する特定の実施形態も本発明のキットの特定の実施形態である。

【0048】

本発明の不織布膜は、電界紡糸／エレクトロスプレー処理によって調製される。用いられる装置は、同時に動作する電界紡糸システムおよびエレクトロスプレーシステムから構成される。電界紡糸は、コレクタ（回転シリンドラまたは電界紡糸およびエレクトロスプレーの堆積ゾーン間で振動する任意の他のコレクタであってよい）上に堆積する1つ以上のポリマーの溶液からポリマーナノ纖維を生成する。エレクトロスプレーなどのスプレー処理エレクトロスプレーシステムは、活性剤を含む溶液の微液滴を生成する。前記液滴を、コレクタコーティングするナノ纖維上に堆積させる。液滴の溶媒が蒸発したら、活性剤は固体形態になり、生成物の性質の根本的な傾向、その粘度および結晶を形成する能力に応じて、結晶性または非晶質構造を有し得る纖維または固体粒子に対するコーティングを形成する。図1中、本発明の不織布膜を調製するためのシステムの特定の実施形態の図（A：側面図；B：正面図）を示し、図中、a）は活性剤のエレクトロスプレーシステムであり、b）は得られた不織布膜であり、c）はロータリコレクタであり、d）はポリマーナノ纖維の電界紡糸システムである。

10

20

30

40

50

【0049】

活性剤を堆積させるためのスプレーシステムは、活性剤自体によって決まる流速および粘度で動作し、例えば、エレクトロスプレーシステム、空気圧式スプレー、超音波スプレーまたは空気圧式／超音波複合スプレーであり得る。任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい特定の実施形態において、用いられるスプレーシステムはエレクトロスプレーである。

【0050】

したがって、本発明の別の態様は、前記定義の所定の不織布膜の調製法であって、以下のステップ、すなわち、

a) 1つ以上の生体適合性ポリマーの好適な溶媒系中の溶液を調製するステップと、
b) ステップa)の1つもしくは複数のポリマーが不溶性である好適な溶媒系中の活性剤の溶液を調製するステップと、

c) ステップa)の溶液の電界紡糸を実施し、同時に、ステップb)の溶液を、ステップb)の溶液の適切な流速で適切な時間スプレーして、不織布膜の総重量に関して25～80重量%の量で活性剤を含む不織布膜を得るステップと、

d) 任意に、ステップc)で得られる不織布膜を乾燥するステップを含む調製法に関する。この乾燥ステップは、使用した残留している溶媒を蒸発させることによって実施できる。

【0051】

ステップ(a)の1つ以上の生体適合性ポリマーの溶液に適した溶媒の数例には、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ジメチルスルホキシド(DMSO)またはそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されるものではない。溶媒は、界面活性剤または塩などの、電界紡糸処理を改善するため

の添加剤を含んでもよい。

【0052】

任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい特定の実施形態において、ステップa)のポリマー溶液中のポリマー濃度は、溶液の総重量に対して7~18%重量/重量(w/w)である。

【0053】

本発明に関連して、ステップb)において、活性剤を溶解させることができるが、ステップa)で用いる1つ以上のポリマーを可溶化することができない溶媒系を使用する。したがって、ステップb)の溶媒系はステップa)の溶媒系とは異なる。さらに、ステップb)の溶媒は、所望の活性剤の分解を引き起こさないように所望の活性剤と適合しなければならない。活性剤の溶液の調製に適した溶媒の数例には、エタノール、水など、またはそれらの混合物が含まれるが、それらに限定されるものではない。

10

【0054】

概して、電界紡糸/エレクトロスプレー処理は、不織布膜の総重量に関して25~80重量%の量で含まれる活性剤を含む不織布膜を得るために、必要な時間、流動ポリマー溶液および活性剤溶液の流速で実施する。

20

【0055】

さらに、異なる活性剤濃度を有する膜の連続層が生じる異なるステップで処理を実施することができる。

【0056】

当業者は、活性剤溶液などのポリマー溶液を調製するために適した溶媒、ならびに所望の用途に適した特性を有する不織布膜を得るために適した電界紡糸処理のパラメータを規定通りに調節することができる。

20

【0057】

溶媒が膜から蒸発した後、前記膜を皮膚に直接適用することができる。特定の実施形態において、本発明の処理は、電界紡糸/エレクトロスプレー処理後に得られる不織布膜を乾燥することを含み、さらに詳細には、乾燥ステップは、電界紡糸およびエレクトロスプレーの処理で用いる溶媒を乾燥させたままにすることによって実施する。

【0058】

本発明の別の態様は、皮膚上で局所使用するための不織布膜であって、ポリマーナノ纖維と不織布膜の総重量に関して25~80重量%の量の活性剤とを含み、活性剤は、以下のステップ、すなわち、

30

a) 1つ以上の生体適合性ポリマーの好適な溶媒系での溶液を調製するステップと、

b) 前記活性剤の好適な溶媒系での、溶液を調製するステップであって、その溶媒系ではステップa)由来の1つもしくは複数の該ポリマーが不溶である、該ステップと、

c) ステップa)由来の溶液を電界紡糸することと同時に、ステップb)由来の溶液を、ステップb)由来の溶液の流速にて適切な時間スプレーして、該不織布膜の総重量に対して25重量%~80重量%の量で前記活性剤を含む不織布膜を得る、ステップと、

40

d) 任意にステップc)で得られる不織布膜を乾燥するステップとを含む処理によって得ることができる生体適合性溶媒系中に完全に可溶化されている場合に、それ自身を即時に放出することができる。

【0059】

前記定義の本発明の処理「によって得ることができる」不織布膜とは、その調製処理によって膜を定義するために本明細書中では使用され、前記定義のステップa)、b)、c)およびd)を含む調製処理によって得ることができる膜に関する。本発明に関連して、「得ることができる」、「得られた」という表現および同等の表現は、交換可能に使用され、いずれの場合も、「得ることができる」という表現は「得られた」という表現を包含する。

【0060】

50

本発明の不織布膜は異なる皮膚処置および化粧法で有用である。

【0061】

本発明の不織布膜が治療薬を含む場合、それは皮膚障害の疾患治療で有用である。したがって、本発明の別の態様は、皮膚の疾患、障害 (disorder) または異常な状態の治療で使用するための、活性剤が治療薬である既に定義したような不織布膜に関する。本発明のこの態様は、皮膚の疾患、障害または異常状態の治療のために、ポリマーナノ纖維と不織布膜の総重量に関して 25 ~ 80 重量 % の量の活性剤とを含む、皮膚上で局所使用するための不織布膜を調製するための活性剤の使用として処方することができ、活性剤は好適な生体適合性溶媒系中に可溶性である治療薬であり、不織布膜は、活性剤が完全に可溶化されている適切な量の好適な溶媒生体適合性系と接触した場合に活性剤を即時放出することができる。

10

【0062】

本発明の別の態様は、皮膚の疾患、障害または異常な状態の治療において使用するための、活性剤が治療薬である既に定義した不織布膜を含む製品に関する。本発明のこの態様は、皮膚の疾患、障害または異常状態の治療のために、ポリマーナノ纖維と不織布膜の総重量に関して 25 ~ 80 重量 % の量の活性剤とを含む皮膚上の局所使用のための不織布膜を含む衛生用品または化粧用品の調製のための活性剤の使用として処方することができ、活性剤は、好適な生体適合性溶媒系中に可溶性である治療活性剤であり、不織布膜は、活性剤が完全に可溶化されている適切な量の好適な溶媒生体適合性系と接触した場合に活性剤を直ちに放出することができる。

20

【0063】

本発明はさらに、皮膚の疾患、障害または異常な状態に苦しんでいるヒトをはじめとするほ乳類の治療のための方法にも関し、前記方法は、ヒトをはじめとする前記ほ乳類の皮膚上に、活性剤が治療薬である不織布膜または既に定義した製品を局所適用することを含む。

【0064】

本発明の別の態様は、皮膚の疾患、障害または異常状態の治療で使用するための前記定義のキットであって、活性剤が治療薬であるキットに関する。

【0065】

任意に本明細書中で記載する様々な実施形態の 1 つ以上の特徴と組み合わせてもよい特定の実施形態において、疾患、障害または異常な皮膚状態は、蜂巣炎 (cellulitis)、座瘡 (尋常性座瘡および囊腫性座瘡を含む)、皮膚の老化、色素過剰 (離散または斑状色素過剰を含む)、角化症 (keratosis。光線性角化症、日光性角化症、および脂漏性角化症を含む)、ふけ (dandruff)、いぼ (warts)、光損傷を受けた皮膚、慢性皮膚疾患 (例えば、乾癬、皮膚炎、アトピー性および脂漏性皮膚炎をはじめとする皮膚炎)、乾燥、魚鱗癬 (ichthyosis)、創傷治癒およびウイルス、真菌または細菌に起因する皮膚感染症からなる群から選択される。本明細書に関連して、「治療」という語は、生理学的機能不全の補償を意味し、さらに一般的には、その兆候が特にこのような機能不全の結果である望ましくない障害の軽減または除去を意味する。

30

【0066】

加えて、上述のように、本発明の不織布膜はさらに、活性剤が化粧剤である場合は化粧目的で使用することもできる。したがって、本発明はさらに、スキンケア剤としての、活性剤が化粧剤である、既に定義した不織布膜、または既に定義した膜を含む製品の化粧用途での使用にも関する。

40

【0067】

ヒトをはじめとするほ乳類のスキンケアのための化粧法も本発明の一部であり、前記方法は、ヒトをはじめとする前記ほ乳類の皮膚に、活性剤が化粧剤である不織布膜または前記定義の製品を局所適用することを含む。

【0068】

任意に本明細書中で記載する様々な実施形態の 1 つ以上の特徴と組み合わせてもよい特

50

定の実施形態において、スキンケアは、なかでも以下の症状の少なくとも1つを、すなわち老化、座瘡（acne）、シワ、肌のシミ、蜂巣炎、皮膚の欠陥、粗さ、スケーリング、脱水、歪み、ひび割れおよび弾力性の欠如を改善することを含む。

【0069】

さらに、本発明の不織布膜または前記定義の化粧品もしくは衛生用品は、肌の美白または入れ墨の除去でも有用であり得る。

【0070】

したがって、本発明はさらに、肌の美白剤としての、活性剤が化粧剤である不織布膜または既に定義した製品の化粧使用にも関する。本発明はさらに、ヒトをはじめとするほ乳類の肌の美白のため化粧法にも関し、前記方法は、活性剤が化粧剤である不織布膜または前記定義の製品の、ヒトをはじめとする前記ほ乳類の皮膚上の局所適用を含む。10

【0071】

本発明はさらに、入れ墨除去のための、活性剤が化粧剤である不織布膜または既に定義した製品の化粧使用にも関する。本発明はさらに、ヒトをはじめとするほ乳類の皮膚から入れ墨を除去するための化粧法にも関し、前記方法は、活性剤が化粧剤である不織布膜または前記定義の製品の、ヒトをはじめとする前記ほ乳類の皮膚上の局所適用を含む。

【0072】

任意に本発明で記載する様々な実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせてもよい特定の実施形態では、皮膚上に適用した後に膜を皮膚から除去する。

【0073】

明細書および特許請求の範囲全体にわたって、「含む（comprise）」という語およびその変化形は、他の技術特性、添加剤、成分またはステップを除外することを意図しない。さらに、「含む（comprise）」という語は、「からなる（consists of）」の場合を含む。発明の他の目的、利点および特徴は、発明の記載および発明の実施から当業者には部分的にわかるであろう。以下の実施例および図面は例示として提供し、本発明を制限することを意図しない。さらに、本発明は本明細書中で特定した特定の実施形態および好ましい実施形態の可能な組み合わせをすべて対象とする。20

【図面の簡単な説明】

【0074】

【図1】本発明の不織布膜の調製のためのシステムの特定の実施形態の図（A：側面図、B：正面図）を示し、図中、a）は活性剤のエレクトロスプレーシステムであり、b）は得られた不織布膜であり、c）ロータリコレクタであり、d）はポリマーナノ纖維の電界紡糸システムである。30

【図2】異なる倍率で実施例1の本発明の膜の走査電子顕微鏡法（SEM）によって得られる画像を示す。

【図3】異なる倍率で実施例2の本発明の膜の走査電子顕微鏡法（SEM）によって得られる画像を示す。

【図4】異なる倍率で、当該技術分野の方法にしたがって調製した比較例1の膜の走査電子顕微鏡法（SEM）によって得られた画像を示す。

【図5】実施例1にしたがって調製したナノ纖維膜の理論的総量（A）および比較例1にしたがって調製したナノ纖維膜の理論的総量（B）に関する割合（%）として、放出されたL-アスコルビン酸の量を経時的に示す。40

【図6】本発明の不織布膜のヒトの皮膚上の適用の特定の実施形態を示し、前記膜は15mmの直径を有し、膜潤湿の異なる段階、つまり膜をゲルと接触させた後5分（A）、15分（B）および25分（C）でカーボポールのゲル上に10mgのビタミンCが装填される。

【発明を実施するための形態】

【0075】

<実施例>

<L-アスコルビン酸の定量化のための高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）の

10

20

30

40

50

技術 >

L - アスコルビン酸の検出の H P L C 技術のために選択された条件は次のものであった。

すなわち、

・ アイソクラチックポンプ L C 2 0 A D 、 S I L H T 2 0 A オートインジェクタ、 2 0 A S P D U V 検出器から構成される H P L C S h i m a d z u 装置。

・ H P L C C o l u m n T r a c e r E x c e l 1 2 0 O D S A 、 粒子サイズ 5 μ m 、 1 5 \times 0 . 4 c m 。

・ 移動相： 6 5 % メタノール、 3 5 % 水、 流れ 0 . 7 5 m L / m i n 。

・ サンプル体積： 1 0 μ L 。

・ 標準濃度： 5 0 、 1 0 0 、 2 5 0 および 5 0 0 μ g / m L (リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) 中で調製) 。

・ 品質管理濃度： 1 5 0 n g / m L (P B S 中で調製) 。

【 0 0 7 6 】

これらの条件下で、 L - アスコルビン酸のピークは保持時間 = 2 . 1 分で出現する。較正線は試験した濃度の範囲内では直線である。

【 0 0 7 7 】

< 実施例 1 : L - アスコルビン酸を含む不織布膜の調製 >

1 7 % (質量基準) の P L A の溶液を 4 0 % ジオキサンおよび 6 0 % アセトンの混合物中で調製した。溶液を 2 4 時間攪拌して、その規則性 (または均一性、 regularity) を保証した。この溶液を、 1 0 0 m m の距離および 1 5 k V の電圧差 (針側が正電圧) にて円筒形ロータリコレクタで電界紡糸 (繊維の作製) するために使用した。ポリマー溶液の注入流速は 1 5 . 5 m L / h であった。同時に、同じ円筒上および 1 8 0 $^{\circ}$ の配置 (図 1 で示すとおり) で、活性剤溶液のエレクトロスプレーを実施した。この溶液は、 2 . 6 % (質量基準) のビタミン C をエタノール中に溶解させ、 6 時間攪拌することによって調製した。エレクトロスプレーは、コレクタから 2 5 m m の距離、および 1 0 k V の電圧 (針側が正電圧) で実施した。直径 8 0 m m のシリンドラは 1 6 m i n $^{-1}$ の角速度で回転した。電界紡糸およびエレクトロスプレーの同時処理を 5 6 分間維持して、 0 . 3 5 2 m m の平均厚さを有し、膜中の活性剤の割合が 5 1 % (w / w) である膜を得た。図 2 は、異なる倍率で得られた膜の走査電子顕微鏡法 (S E M) によって得られた画像を示す。

【 0 0 7 8 】

< 実施例 2 : レスベラトロールを含む不織布膜の調製 >

1 5 . 8 % (質量基準) の P L A の溶液を 4 0 % ジオキサンおよび 6 0 % アセトンの混合物中で調製した。溶液を 2 4 時間攪拌して、その規則性を保証した。この溶液を 1 0 0 m m の距離および 1 5 k V の電圧差 (針側が正電圧) にて円筒形ロータリコレクタでの電界紡糸 (繊維の作製) のために使用した。ポリマー溶液の注入流速は 1 5 . 5 m L / h であった。同時に、同じ円筒上および 1 8 0 $^{\circ}$ の配置 (図 1 で示すとおり) で、活性剤溶液のエレクトロスプレーを実施した。この溶液は、 1 . 4 7 % (質量基準) のレスベラトロールをエタノール中に溶解させ、 6 時間攪拌することによって調製した。エレクトロスプレーは、コレクタから 2 5 m m の距離、および 1 0 k V の電圧 (針側が正電圧) で実施した。直径 8 0 m m のシリンドラは 1 6 m i n $^{-1}$ の角速度で回転した。電界紡糸およびエレクトロスプレーの同時処理を 6 0 分間維持して、 0 . 3 2 6 m m の平均厚さを有し、膜中の活性剤の割合が 3 0 % (w / w) である膜を得た。図 3 は、異なる倍率で得られた、膜の走査電子顕微鏡法 (S E M) によって得られた画像を示す。

【 0 0 7 9 】

< 比較例 1 : 従来技術 (特開第 2 0 0 8 - 1 7 9 6 2 9 号) で記載されているものに対応する方法にしたがった L - アスコルビン酸を含む不織膜の調製 >

1 1 . 3 % (質量基準) の P L A の溶液を 4 0 % のジオキサンと 6 0 % のアセトンとの混合物中で調製した。 5 . 7 % (質量基準) のビタミン C を溶液に添加した。溶液を 2 4 時間攪拌して、その規則性を保証した。この溶液を、 1 0 0 m m の距離および 1 5 k V の

10

20

30

40

50

電圧差（針側が正電圧）にて円筒形ロータリコレクタで電界紡糸（その中にビタミンCを含む纖維の作製）するために使用した。ポリマー溶液の注入流速は15.5mL/hであった。直径80mmのシリンドは16min⁻¹の角速度で回転した。電界紡糸の処理を117分間維持し、0.306mmの平均厚さを有し、膜中の活性剤の割合が33%（w/w）である膜を得た。図4は、異なる倍率で比較例1の膜の走査電子顕微鏡法（SEM）によって得られる画像を示す。

【0080】

<実施例3：放出アッセイ>

6ウェルのプラスチック材料の培養プレート中、各ウェルにつき0.50グラムのカーボポールゲル（カーボポールゲル940を蒸留水中1%w/vにする）を堆積させ、次いでゲル上に、実施例1にしたがって調製して10mgのL-アスコルビン酸（理論的装填量）を装填したナノ纖維膜（15mm直径）または比較例1のように調製して12mgのL-アスコルビン酸（理論的装填量）を装填したナノ纖維膜（15mm直径）を堆積させた。本発明の膜の場合、理論的装入量および実際の総装填量（放出されたL-アスコルビン酸の量と膜中に残留するL-アスコルビン酸の量との合計として算出）は等しいことをHPLC技術によって試験した。37でプレートをインキュベートし、その時点から被覆した。放出されたL-アスコルビン酸の量を設定時間（実施例1にしたがって調製した膜の場合は30分）、比較例1にしたがって調製した膜の場合は30、60、90および120分）で測定するために、膜を取り出し、9.5mLのリン酸緩衝生理食塩水（PBS）を各ウェルに添加し、ゲルを同じウェル中にピッティングすることによって混合した。そこから、1mLのサンプルを取り、12mLの褐色バイアル中で1mLのPBSで希釈した。1mLの使い捨てシリングで、バイアル内容物の一部を吸引し、その内容物を0.45μmの使い捨てフィルターでHPLCバイアルにろ過して、不溶性化合物を除去した。バイアル中のサンプルをHPLC装置中に既に記載した条件下で注入した。各時点で放出されたアスコルビン酸の量を総量（製造法の理論的装填量）に対する割合（%）として表した。試験は3回実施した。

【0081】

図5は、理論的総量に対する割合（%）として表した、各時間で放出されたアスコルビン酸の量を示す。L-アスコルビン酸の本発明のナノ纖維膜（実施例1にしたがって調製）からの放出は30分後で87±24%であることが観察された。さらに、活性剤は非変化形態で放出されたことがHPLCによって証明された。さらに、当該技術分野のナノ纖維膜（比較例1にしたがって調製）からのL-アスコルビン酸の放出は、30分後で5%、60分後で10.2±0.7%、90分後で11.0±0.7%、120分後で12.7±7.0%よりも劣っていた。

【0082】

<結果の分析>

本発明の膜は、ゲル基剤と接触すると、特に膜中に含まれる活性剤の総量を放出することができるが、同等の活性剤を装入した従来技術の膜は、少量（5%未満）しか即時放出することができず、長時間インキュベーション（120分）しても、13%の非常に抑制された放出しか達成されない。

10

20

30

40

【図1】

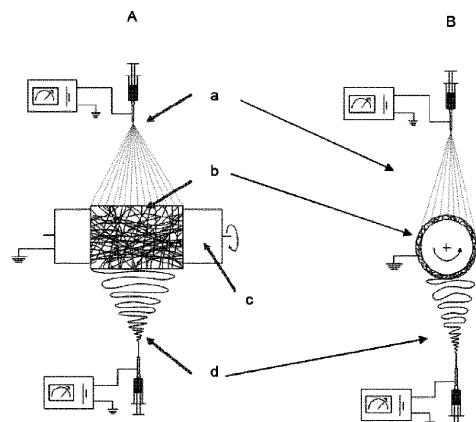


FIG. 1

【図3】

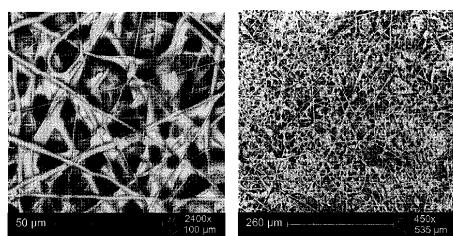


FIG. 3

【図4】

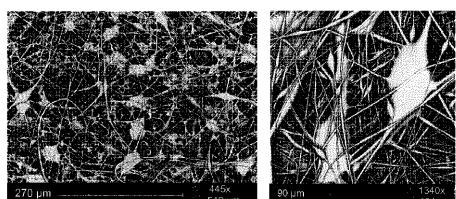


FIG. 4

【図2】

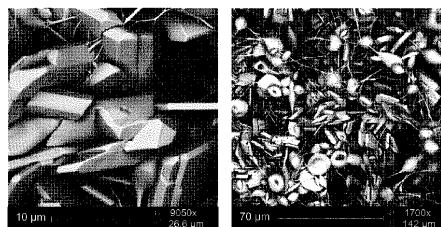
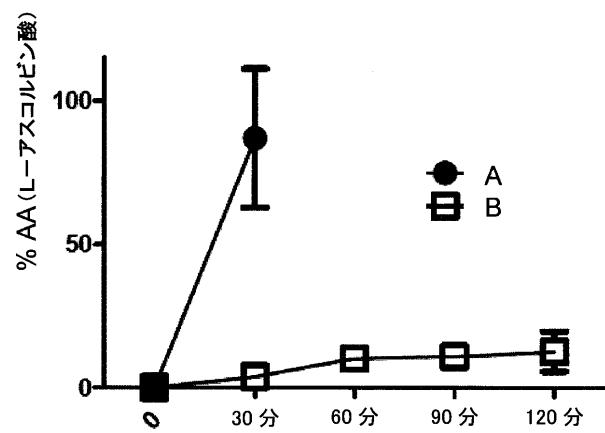
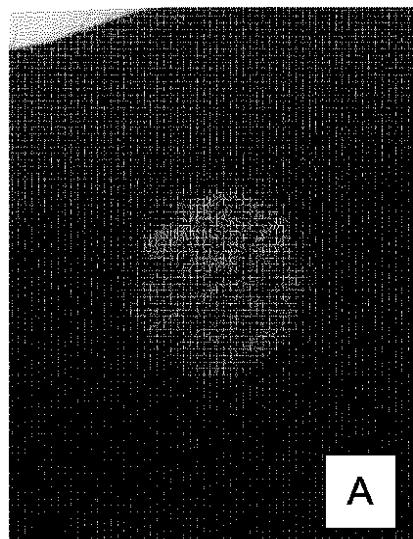


FIG. 2

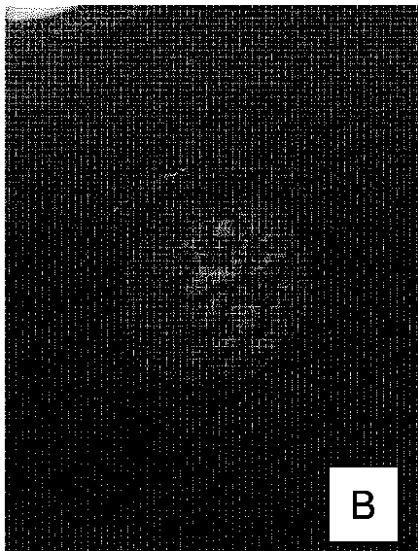
【図5】



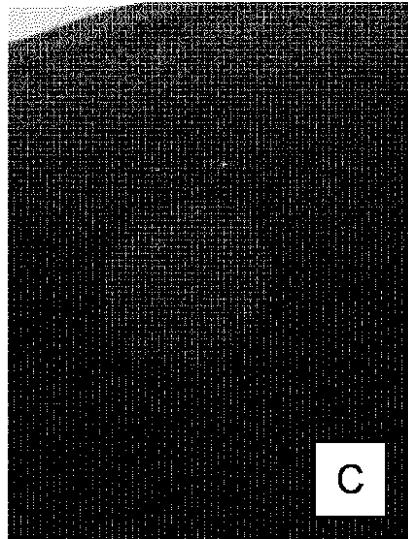
【図6 A】



【図 6 B】



【図 6 C】



【手続補正書】

【提出日】平成28年3月22日(2016.3.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

皮膚上の局所適用のための不織布膜であって、ポリマーナノ纖維と、前記不織布膜の総重量に対して25～80重量%の量で含まれる活性剤とを含み、

a) 前記活性剤が好適な生体適合性溶媒系に可溶であり、

b) 前記不織布膜は、前記活性剤が完全に可溶化される適切な量の前記好適な生体適合性溶媒系と前記不織布膜とが接触した後30分間で、前記不織布膜中に含まれる前記活性剤の総重量の70%以上の量を放出することができ、

c) 前記活性剤の総量が前記不織布膜の前記ポリマーナノ纖維の外側に配置されている、不織布膜。

【請求項2】

好適な生体適合性溶媒系中に可溶である第2の活性剤をさらに含み、前記不織布膜は、前記第2活性剤が完全に可溶化される適切な量の前記好適な生体適合性溶媒系と接触すると直ちに前記第2の活性剤を放出することができる、請求項1に記載の不織布膜。

【請求項3】

前記ポリマーナノ纖維が電界紡糸ナノ纖維である、請求項1又は2に記載の不織布膜。

【請求項4】

前記不織布膜の該ポリマーナノ纖維が 50 ~ 2000 nm の平均直径を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の不織布膜。

【請求項 5】

前記ポリマーナノ纖維が、ポリグリコール酸、ポリ-D,L-乳酸、ポリ-D,L-ラクチド-コ-グリコリド、ポリカプロラクトン、ポリジオキサン、ポリビニルアルコール、コラーゲン、セルロース、ヒアルロン酸、ポリアミド、ポリエステル、ポリウレタン、ポリプロピレン、エラステイン、およびそれらの組み合わせから選択される 1 つ以上のポリマーを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の不織布膜。

【請求項 6】

前記活性剤が、前記不織布膜の総重量に対して 30 ~ 70 重量 % の量を構成する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の不織布膜。

【請求項 7】

前記活性剤が治療薬および / または化粧剤である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の不織布膜。

【請求項 8】

前記活性剤がレスベラトロールまたはビタミン C である、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の不織布膜。

【請求項 9】

前記活性剤が、完全に可溶化される適切な量の前記好適な生体適合性溶媒系と前記不織布膜とが接触する 30 分の期間中に、前記不織布膜中に含まれる前記活性剤の総重量の 70 % 以上の量を放出することができる、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の不織布膜。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれかで定義する不織布膜の調製法であって、以下のステップ、すなわち、

a) 1 つ以上の生体適合性ポリマーの好適な溶媒系での溶液を調製するステップと、

b) 前記活性剤の好適な溶媒系での溶液を調製するステップであって、その溶媒系ではステップ a) 由来の 1 つもしくは複数の該ポリマーが不溶である、該ステップと、

c) ステップ a) 由来の溶液を電界紡糸することと同時に、ステップ b) 由来の溶液を、ステップ b) 由来の溶液の流速にて適切な時間スプレーして、該不織布膜の総重量に対して 25 重量 % ~ 80 重量 % の量で前記活性剤を含む不織布膜を得る、ステップと、

d) 任意に、ステップ c) から得られた該不織布膜を乾燥するステップとを含む、方法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項で定義する不織布膜と、前記不織布膜の前記活性剤を接触時に可溶化させることができる好適な生体適合性溶媒系とを含む、キット。

【請求項 12】

前記生体適合性溶媒系が、水、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジエチレングリコール、テトラエチレングリコール、1,2,3-プロパントリオール(グリセリン)、ベンジルアルコール、カプリン酸 / カプリル酸、植物油、鉱油、獸脂のトリグリセリド、それらのフラクションおよび混合物からなる群から選択される 1 つ以上の溶媒を含む、請求項 11 に記載のキット。

【請求項 13】

該生体適合性溶媒系が、1 つ以上の適切な局所賦形剤または担体をさらに含む局所組成物の一部である、請求項 11 又は 12 に記載のキット。

【請求項 14】

前記局所組成物が、液体、ゲル、ペースト、クリーム、エマルジョン、ローション、フォーム、スプレー、パッチおよびスティックからなる群から選択される、請求項 13 に記載のキット。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項で定義される不織布膜を含む化粧用品または衛生用品。

【請求項 1 6】

前記活性剤が治療薬である、皮膚の疾患、障害または異常な状態の治療で使用するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項で定義する不織布膜。

【請求項 1 7】

前記活性剤が治療薬である、皮膚の疾患、障害または異常な状態の治療で使用するための請求項 1 5 で定義する用品。

【請求項 1 8】

前記皮膚の疾患、障害または異常状態が、蜂巣炎、座瘡、皮膚の老化、色素過剰、角化症、ふけ、いぼ、光損傷を受けた皮膚、慢性皮膚病、乾燥、魚鱗癬、創傷治癒およびウイルス、真菌または細菌に起因する皮膚感染症からなる群から選択される、請求項 1 6 又は 1 7 に記載の使用。

【請求項 1 9】

前記活性剤がスキンケア用の薬剤としての化粧剤であり、前記スキンケアが、以下の症状、すなわち老化、シワ、肌のシミ、セルライト、皮膚の欠陥、粗さ、スケーリング、脱水、歪み、ひび割れおよび弾力性の欠如の少なくとも 1 つを改善することを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の不織布膜、または請求項 1 6 に記載の用品の化粧目的での使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2015/067763									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L15/44 ADD.											
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) A61L											
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) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">DATABASE WPI Week 200934 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-G92551 XP002744999, & CN 101 390 814 A (UNIV SOUTHEAST) 25 March 2009 (2009-03-25) abstract ----- EP 2 644 191 A1 (UNIV CATALUNYA POLITECNICA [ES]; HOSPITAL SANT JOAN DE DEU [ES]) 2 October 2013 (2013-10-02) paragraph [0020] paragraph [0040] paragraph [0044] - paragraph [0045] ----- -/-</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-20</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-10, 12-20</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	DATABASE WPI Week 200934 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-G92551 XP002744999, & CN 101 390 814 A (UNIV SOUTHEAST) 25 March 2009 (2009-03-25) abstract ----- EP 2 644 191 A1 (UNIV CATALUNYA POLITECNICA [ES]; HOSPITAL SANT JOAN DE DEU [ES]) 2 October 2013 (2013-10-02) paragraph [0020] paragraph [0040] paragraph [0044] - paragraph [0045] ----- -/-	1-20	X		1-10, 12-20
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	DATABASE WPI Week 200934 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-G92551 XP002744999, & CN 101 390 814 A (UNIV SOUTHEAST) 25 March 2009 (2009-03-25) abstract ----- EP 2 644 191 A1 (UNIV CATALUNYA POLITECNICA [ES]; HOSPITAL SANT JOAN DE DEU [ES]) 2 October 2013 (2013-10-02) paragraph [0020] paragraph [0040] paragraph [0044] - paragraph [0045] ----- -/-	1-20									
X		1-10, 12-20									
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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 24 September 2015		Date of mailing of the international search report 02/10/2015									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fort, Marianne									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/067763

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/096246 A1 (SENNET MICHAEL S [US] ET AL) 25 July 2002 (2002-07-25) paragraph [0031] paragraph [0034] - paragraph [0035] -----	1-20
X	WO 02/00149 A1 (UNIV DREXEL [US]; WHEATLEY MARGARET A [US]; KO FRANK K [US]; EL SHERIF) 3 January 2002 (2002-01-03) page 3, line 23 - page 4, line 16 page 5, line 9 - line 32 page 6, line 15 - line 31 page 7, line 6 - line 10 page 9, line 3 - line 18 -----	1-10, 12-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2015/067763

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
CN 101390814	A	25-03-2009	NONE		
EP 2644191	A1	02-10-2013	CN 104321051 A	28-01-2015	
			EP 2644191 A1	02-10-2013	
			US 2015072008 A1	12-03-2015	
			WO 2013144206 A1	03-10-2013	
US 2002096246	A1	25-07-2002	US 2002096246 A1	25-07-2002	
			US 2002124953 A1	12-09-2002	
WO 0200149	A1	03-01-2002	AU 7363201 A	08-01-2002	
			US 2003021821 A1	30-01-2003	
			US 2005158362 A1	21-07-2005	
			WO 0200149 A1	03-01-2002	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 8/67 (2006.01)	A 6 1 K 8/67	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 L 15/20 (2006.01)	A 6 1 L 15/20	1 0 0
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/12 (2006.01)	A 6 1 P 17/12	
A 6 1 P 17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/16	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 Q 19/08 (2006.01)	A 6 1 Q 19/08	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T J, TM), EP(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, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, H N, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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

(72)発明者 トルネロ ガルシア, ホセ アントニオ
スペイン国, ヴィラデカヴァルス イー- 0 8 2 3 2, カレル ピント カザス, 1 8
(72)発明者 モンテロ カルカボソ, アンヘル
スペイン国, バルセロナ イー- 0 8 0 0 6, カレル デ バルメス, 2 3 9, プラル. 2 エー
(72)発明者 カノ カサス, フランセスク
スペイン国, テラサ イー- 0 8 2 2 3, カレル デ ラ セルバ, 2 0, 2 エヌ.
(72)発明者 ベルトラン アイ ラヴィーナ, ホアン
スペイン国, アレニス デ マル イー- 0 8 3 5 0, カレル デ ラ トレ 9 2 3 - ディー
F ターム(参考) 4C076 AA77 BB31 CC18 CC32 CC35 FF70
4C081 AA02 CA052 CA152 CA162 CA182 CA212 CA232 CD022 CD082 CD112
CD122 DA02
4C083 AC471 AD641 EE11 EE12
4C086 AA01 BA18 MA01 MA04 MA63 NA02
4C206 AA01 CA20 MA01 MA04 MA83 NA02