

(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
2016 年 10 月 20 日(20.10.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/167327 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 9/14 (2006.01) A61K 33/44 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01) B82Y 5/00 (2011.01)
A61K 31/728 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/062036
- (22) 国際出願日: 2016 年 4 月 14 日(14.04.2016)
- (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 2015-082853 2015 年 4 月 14 日(14.04.2015) JP
特願 2015-239684 2015 年 12 月 8 日(08.12.2015) JP
- (71) 出願人: 日産化学工業株式会社(NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 井本 鷹行(IMOTO, Takayuki); 〒2740052 千葉県船橋市鈴身町 4 8 8 番地 6 日産化学工業株式会社材料科学研究所内 Chiba (JP). 畑中大輔(HATANAKA, Daisuke); 〒2740052 千葉県船橋市鈴身町 4 8 8 番地 6 日産化学工業株式会社材料科学研究所内 Chiba (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, 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, 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: FUNCTIONAL NANOPARTICLES

(54) 発明の名称: ナノ機能性粒子

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide an easily obtained formulation having exceptional functionality such as solvent dispersibility and percutaneous absorptivity of an active ingredient. The present invention pertains to functional nanoparticles including an active substance, the functional nanoparticles being dispersed in microparticles that include a readily water-soluble solute, and/or being present on the surface of the microparticles. The functional nanoparticles can be obtained by mixing immediately before spraying a liquid in which a readily water-soluble solute is dissolved in water and a liquid in which the active substance is dissolved in a solvent via separate flow paths, subsequently spraying the mixed liquid while the same is in a liquid-fine-particle state by using a pressurized gas, and removing the water and solvent through vaporization.

(57) 要約: 本発明は、簡便に得られる活性成分の経皮吸収性や溶媒分散性などの機能性に優れている製剤を提供することを目的とする。本発明は、良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することにより得られる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、前記活性物質を含むナノ機能性粒子に関する。



WO 2016/167327 A1

明 細 書

発明の名称： ナノ機能性粒子

技術分野

[0001] 本発明は、簡便な製法で得られる経皮吸収性、溶媒分散性及び水分散性などの機能性を有するナノ機能性粒子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。

例えば、BCSでClass 2及びClass 4に分類される水難溶性薬物を含む難溶性薬物を、S/W、あるいはS/O、更にS/O/W製剤に製造することで、溶解度を高め、吸収性の向上を図った難溶性薬物－界面活性剤複合体製剤が報告がされている（特許文献1）。

[0003] ところで、ダイヤモンド、グラフェン、黒鉛、カーボンナノチューブと並ぶ炭素の同素体の一種であるフラーレンは、多数の炭素原子がカゴ状に結合した中空構造を有する化合物である。また、フラーレン（C_n、n；炭素原子数）は、分子量を持つ分子性の化学種であり、代表とされるC₆₀の他にも、炭素原子の数の違いからC₇₀、C₇₄、C₇₆、C₇₈等の高次フラーレンがこれまでに報告されている。

フラーレンはそのユニークな化学的構造及び電子的物性により電子材料、医療、化粧品、食品分野において注目を集めている。中でも医療・化粧品分野において、フラーレンは活性酸素除去能力、さらに紫外線照射による活性酸素発生能力を有しており、各種組織疾患の予防もしくは、治療への応用も報告されている。

[0004] しかしながら、フラーレンの媒体に対する溶解度は非常に低く、良溶媒とされる限られた有機溶媒に対してもその溶解度は高いとはいえず（例えば、トルエン；2.9 mg/mL、ベンゼン；1.5 mg/mL、四塩化炭素；0.32 mg/mL、N-メチル-2-ピロリドン；0.89 mg/mL

、ポリエチレングリコール；0.004 mg/mL、ジメチルスルホキシド；0.001 mg/mL、エタノール；0.001 mg/mL）、水に対する溶解度は極めて低い（＜0.00001 mg/mL）（特許文献2、非特許文献1）。このフラーレンの媒体に対する溶解度の低さは用途開発において大きな課題となっているのが現状である。

[0005] このように、フラーレンは新しい機能性化合物として幅広い分野での応用が図られているが、フラーレン自体は水に不溶であるため、フラーレンを水に溶解又は安定に分散させる方法が種々検討されている。

例えば、これまでに、有機溶剤ではなく水中にフラーレンを分散する技術としては、水に対して溶解性を付与する官能基を化学的に修飾させる手法が数多く報告されている（特許文献3～5）。

フラーレンを化学修飾することなく、水中に分散させる技術としては特許文献6や非特許文献2などが挙げられる。これらの文献では、摩擦を伴う機械的な粉碎処理を施したフラーレンがナノ粒子化し、水分散できることが報告されている。

また、フラーレンの粉末と分散剤の粉末を混合し、機械的な粉碎処理を施し水分散液を調製する方法が開示されている。特許文献7は、シクロデキストリンとフラーレンの水分散液、そしてカリックスアレーン水溶液と置換調製される水分散液の調製法である。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開番号WO2009/057808号公報

特許文献2：特開2005-60380号公報

特許文献3：特開2000-290278号公報

特許文献4：特開2005-263795号公報

特許文献5：特開2005-270804号公報

特許文献6：特許第5646505号公報

特許文献7：特開2006-69812号公報

特許文献8：特開2009-113169号公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1：フロンティアカーボン株式会社ホームページ、http://www.f-carbon.com/product_purple04.html

非特許文献2：Advanced Materials, 18, 729 (2006)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] しかしながら、特許文献1などの従来の方法では、活性成分の経皮吸収性を向上させる製剤が得られるにしても、その製造方法は、二つ以上の工程が必要であるなど、非常に煩雑であった。そのため、簡便に得られる、活性成分の経皮吸収性を向上させる製剤が求められてきた。

また、特許文献3～5の手法ではフラーレン特有の π -共役に由来する電子的物性を下げると、好ましい手法とは言い難い。特許文献6や非特許文献2などの手法では、その粉碎したフラーレンの水への分散工程において、数時間の超音波処理や攪拌工程、さらにはサイズや比重の大きな粒子をフィルター処理や遠心分離を用いて除去するという煩雑な精製工程が含まれており、好ましい手法とは言い難い。特許文献7の手法もまた、前述したフィルター処理や遠心分離など煩雑な精製工程が含まれており、好ましい手法とは言い難い。このように、従来報告されている方法では、フラーレンの水分散液を得るためには煩雑な精製工程を含むなどの問題があった。そのため、簡便に得られるフラーレンの水分散液が求められてきた。

ところで、マイクロ粒子中に分散したナノ粒子の製造方法及びナノ粒子製造用ノズルは知られていたが（特許文献8）、このナノ粒子が活性成分の皮膚への浸透性や溶媒分散性などの機能性を向上させ得ることは知られていなかった。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者は、特定の噴霧乾燥法により、特に特定のノズルを使用して、製

造されたナノ粒子が活性成分の皮膚への浸透性や溶媒分散性を向上させることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- (1) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含むナノ機能性粒子；
- (2) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、前記活性物質を含むナノ機能性粒子；
- (3) 前記活性物質を溶解した溶媒が良水混和性溶媒である、上記(1)又は(2)記載のナノ機能性粒子；
- (4) 前記活性物質を溶解した溶媒が難水混和性溶媒と良水混和性溶媒との混合溶媒である、上記(1)又は(2)記載のナノ機能性粒子；
- (5) マイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、活性物質を含むナノ機能性粒子。
- (6) 前記活性物質が化粧品用成分、医薬品成分、及びフラーレンから選択される少なくとも一つを含む、上記(1)～(5)のいずれか一つ記載のナノ機能性粒子；
- (7) さらに界面活性剤を含む、上記(1)～(6)のいずれか一つ記載のナノ機能性粒子；
- (8) 前記活性物質を溶媒に溶解した液体が界面活性剤を含有する、上記(1)～(7)のいずれか一つ記載のナノ機能性粒子；
- (9) 前記界面活性剤がシヨ糖脂肪酸エステル類若しくはリン脂質又はそれら

の組み合わせである、上記(7)又は(8)記載のナノ機能性粒子；

(10) 2以上の液体導入口、加圧気体導入口、及び噴霧口を備えたノズル本体と、そのノズル本体の中で前記2以上の液体導入口にそれぞれ通じて設けられる2以上の導入液体流路と、前記ノズル本体の中で前記噴霧口に通じて設けられる1の噴霧液体流路と、を備え、

前記噴霧口の上流側において、前記2以上の導入液体流路が、前記1の噴霧液体流路に接続をされてなるノズル

を使用することにより得られうる、上記(1)～(9)のいずれか一つ記載のナノ機能性粒子；

(11) 前記2以上の導入液体流路の全てが、前記1の噴霧液体流路に、当該噴霧液体流路に比して相対的に小さな流路で前記接続をされてなる上記(10)に記載されたノズル

を使用することにより得られうる、上記(1)～(9)のいずれか一つ記載のナノ機能性粒子；

(12) 上記(1)～(11)のいずれか一つ記載のナノ機能性粒子を含有する皮膚外用剤；

(13) 化粧品である上記(12)記載の皮膚外用剤；

(14) 医薬品である上記(12)記載の皮膚外用剤；

(15) 上記(1)～(11)のいずれか一つ記載のナノ機能性粒子が溶媒中に分散している分散液；

(16) 化粧品である上記(15)記載の分散液；

(17) 医薬品である上記(15)記載の分散液；

(18) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することを含む、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含むナノ機能性粒子の製造方法；

(19) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体

とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することを含む、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散する、及び又は前記マイクロ粒子の表面に存在する、前記活性物質を含むナノ機能性粒子の製造方法；

(20) 前記活性物質を溶解した溶媒が良水混和性溶媒である、上記(18)又は(19)記載のナノ機能性粒子の製造方法；

(21) 前記活性物質を溶解した溶媒が難水混和性溶媒と良水混和性溶媒との混合溶媒である、上記(18)又は(19)記載のナノ機能性粒子の製造方法；

(22) 前記活性物質が化粧品用成分、医薬品成分、及びフラーレンから選択される少なくとも一つを含む、上記(18)～(21)のいずれか一つ記載のナノ機能性粒子の製造方法；

(23) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含むナノ機能性粒子を使用して、活性物質の経皮吸収性を高める方法；

(24) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、前記活性物質を含むナノ機能性粒子を使用して、活性物質の経皮吸収性を高める方法；

(25) 上記(1)～(11)のいずれか一つ記載のナノ機能性粒子を使用して、活性物質の経皮吸収性を高める方法；

(26) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によ

って、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含むナノ機能性粒子を使用して、活性物質の溶媒分散性を高める方法；

(27) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、前記活性物質を含むナノ機能性粒子を使用して、活性物質の溶媒分散性を高める方法；

(28) 上記(1)～(11)のいずれか一つ記載のナノ機能性粒子を使用して、活性物質の経皮吸収性を高める方法

(29) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を良水混和性溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記良水混和性溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含む経皮吸収性粒子；

(30) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を良水混和性溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記良水混和性溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、前記活性物質を含む経皮吸収性粒子；

(31) マイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、活性物質を含む経皮吸収性粒子。

(32) 前記活性物質が化粧品用成分、医薬品成分、及びフラーレンから選択される少なくとも一つを含む、上記(29)～(31)のいずれか一つ記載の経皮吸収性粒子；

- (33) 前記活性物質が化粧品用成分又は医薬品成分から選択される少なくとも一つを含む、上記(29)～(31)のいずれか一つ記載の経皮吸収性粒子；
- (34) 前記活性物質が、インドメタシン又はヒアルロン酸である、上記(29)～(31)のいずれか一つ記載の経皮吸収性粒子；
- (35) さらに界面活性剤を含む、上記(29)～(34)のいずれか一つ記載の経皮吸収性粒子；
- (36) 上記(29)～(35)のいずれか一つの経皮吸収性粒子が溶媒中に分散している分散液；
- (37) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を良水混和性溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記良水混和性溶媒とを気化し除去することを含む、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含む経皮吸収性粒子の製造方法；
- (38) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を良水混和性溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記良水混和性溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含む経皮吸収性粒子を使用して、活性物質の経皮吸収性を高める方法；
- (39) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を良水混和性溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記良水混和性溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含む溶媒分散性粒子；
- (40) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を良水混和性溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記良水混和性溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイク

ロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、前記活性物質を含む溶媒分散性粒子；

(41) マイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、活性物質を含む溶媒分散性粒子；

(42) 前記活性物質が化粧品用成分、医薬品成分、及びフラーレンから選択される少なくとも一つを含む、上記(39)～(41)のいずれか一つ記載の溶媒分散性粒子；

(43) 前記活性物質がフラーレンである、上記(39)～(41)のいずれか一つ記載の溶媒分散性粒子；

(44) 前記活性物質が、フラーレンC60、フラーレンC70、フラーレンC74、フラーレンC76、フラーレンC78、フラーレンC82、フラーレンC84、フラーレンC90、フラーレンC94、フラーレンC96から選択される少なくとも一つを含む、上記(39)～(41)のいずれか一つ記載の溶媒分散性粒子；

(45) さらに界面活性剤を含む、上記(39)～(44)のいずれか一つ記載の溶媒分散性粒子；

(46) 上記(39)～(45)のいずれか一つの溶媒分散性粒子が溶媒中に分散している分散液；

(47) 上記(39)～(45)のいずれか一つの溶媒分散性粒子が水中に分散している分散液；

(48) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を良水混和性溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記良水混和性溶媒とを気化し除去することを含む、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含む溶媒分散性粒子の製造方法；

(49) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を良水混和性溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記良水混和性溶媒

とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含む溶媒分散性粒子を使用して、活性物質の経皮吸収性を高める方法；

(50) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を良水混和性溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記良水混和性溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含む水分散性粒子；

(51) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を良水混和性溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記良水混和性溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、前記活性物質を含む水分散性粒子；

(52) マイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、活性物質を含む水分散性粒子；

(53) 前記活性物質が化粧品用成分、医薬品成分、及びフラーレンから選択される少なくとも一つを含む、上記(50)～(52)のいずれか一つ記載の水分散性粒子；

(54) 前記活性物質がフラーレンである、上記(50)～(52)のいずれか一つ記載の水分散性粒子；

(55) 前記活性物質が、フラーレンC60、フラーレンC70、フラーレンC74、フラーレンC76、フラーレンC78、フラーレンC82、フラーレンC84、フラーレンC90、フラーレンC94、フラーレンC96から選択される少なくとも一つを含む、上記(50)～(52)のいずれか一つ記載の水分散性粒子；

(56) さらに界面活性剤を含む、上記(50)～(55)のいずれか一つ記載の水分散性粒子；

(57) 上記(50)～(56)のいずれか一つの水分散性粒子が水中に分散している分散液；

(58) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を良水混和性溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記良水混和性溶媒とを気化し除去することを含む、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含む水分散性粒子の製造方法；

(59) 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を良水混和性溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記良水混和性溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含む水分散性粒子を使用して、活性物質の経皮吸収性を高める方法；

に関する。

発明の効果

[0010] 本発明のナノ機能性粒子は、活性物質の経皮吸収性や溶媒分散性などの機能性を向上させることができ、その上、簡便に製造することもできる。例えば、本発明のナノ機能性粒子は、良好な経皮吸収性粒子として、活性物質の皮膚への浸透性を向上させ、活性物質の皮膚中の含量を増大させることができ、このような粒子を用いることで、活性物質の経皮吸収性を向上させた皮膚外用剤を簡便に製造することもできる。また、本発明のナノ機能性粒子は、良好な溶媒分散性粒子として、活性物質、特にフラーレンの溶媒中での、とりわけ水中での分散性を向上させることができ、このような粒子を用いることで、従来煩雑であった、フラーレンなどの活性物質の溶媒分散液、特に水分散液を簡便に製造することもできる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]実施例8のフラーレン粒子の個数別粒度分布を示す図である。

[図2]実施例9のフラーレン粒子の個数別粒度分布を示す図である。

[図3]実施例8のフラーレン粒子を走査型電子顕微鏡で撮影した写真である。

[図4]実施例8のフラーレン粒子を透過型電子顕微鏡で撮影した写真である。

[図5]実施例1、2、及び5の粉末を水に懸濁させて、一晩放置後の外観を示す写真である。

[図6]Strat-M（登録商標）中のインドメタシン含量を示す図である。縦軸の「成分量」はインドメタシン含量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）を意味する。

[図7]Strat-M（登録商標）中のヒアルロン酸浸透量を示す図である。

[図8]ブタ皮膚中のヒアルロン酸浸透量を示す図である。

[図9]実施例8の試験片の切断面を、走査型電子顕微鏡観察（倍率：10000倍）で撮影した写真である（白点線で囲った部分の白い物質が、活性物質（フラーレン）及び界面活性剤（0-1570）を含むナノ機能性粒子であり、矢印が、図10のBで示している部分を示す）。

[図10]実施例8の試験片の切断面を、走査型電子顕微鏡観察（倍率：500000倍）で撮影した写真である（白線で囲った部分の白い部分A～Cが、活性物質（フラーレン）及び界面活性剤（0-1570）を含むナノ機能性粒子である）。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明のナノ機能性粒子は、良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した前記活性物質を含むナノ機能性粒子である。

特に、本発明のナノ機能性粒子は、良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、前記活性物質を含むナノ機能性粒子である。

また、本発明のナノ機能性粒子は、マイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、活性物質を含むナノ機能性粒子である。

具体的には、本発明のナノ機能性粒子は、特許文献 8 に開示されたナノ粒子の製造方法を用いて製造することができる。

[0013] 前記の「噴霧直前に混合をした」とは、噴霧する直前までは混合しておらず、それぞれ別の流路を流れていた良水溶性溶質を水に溶解した液体と活性物質を溶媒に溶解した液体とを、噴霧する直前に混合したことを意味する。ノズルを用いる場合、良水溶性溶質を水に溶解した液体と活性物質を溶媒に溶解した液体とは、それぞれ独立して、ノズルに入り、ノズルの噴霧口の直前で、両液体は混合し、混合した液体がノズルの噴霧口から噴霧される。本発明で使用されるノズルは、このような混合、噴霧を実現し得るものである。具体的には、特許文献 8 に開示されたナノ粒子製造用ノズルを使用することができる。

また、液体の混合をしてから噴霧をされるまでの時間は、通常、数秒以内であり、例えば 1 秒以内、又は 0.5 秒以内、更には 0.2 秒以内とすることができる。

また、加圧気体の圧力は、0.01～0.5 MPa であることが好ましく、0.03～0.3 MPa であることがより好ましく、0.05～0.2 MPa であることが特に好ましい。

[0014] 本発明では、活性物質を溶媒に溶解した液体が、活性物質が異なる複数の液体で構成され、3 以上の液体を別の流路を経て噴霧直前に混合をして、良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した 2 種以上の活性物質を含むナノ機能性粒子を得ることも可能である。

[0015] 本発明のナノ機能性粒子は、粒子径がナノサイズオーダー（1～999 nm）であり、またマイクロ粒子は、粒子径がマイクロサイズオーダー（1～999 μ m）である。本発明のナノ機能性粒子は、マイクロ粒子の内部に分散している、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在、例えば、分散し

て存在しており、マイクロ粒子中に分散する及び／又は前記マイクロ粒子の表面に存在するナノ機能性粒子を含んだマイクロ粒子を複合粉末ともいう。

[0016] 本発明のナノ機能性粒子は、その粒子径が10～500nm、好ましくは20～450nm、さらに好ましくは30～400nmのものが、マイクロ粒子に対し0.1～15重量%、好ましくは0.2～13重量%、さらに好ましくは0.3～10重量%を占めるものであることが好ましい。

本発明のナノ機能性粒子は、その粒子径が30～400nmのものが、マイクロ粒子に対し0.3～10重量%を占めるものであることが最も好ましい。

本発明のマイクロ粒子は、その粒子径が1～10 μ mであることが好ましい。

本発明のナノ機能性粒子及びマイクロ粒子の粒子径は、実施例に記載の方法に準じたDLS測定により求められる。

[0017] 本発明のナノ機能性粒子の製造方法では、混合をするまでの良水溶性溶質を水に溶解した液体の流速が、混合をするまでの活性物質を溶媒に溶解した液体の流速に比して、相対的に大きい（速い）ことが好ましい。

[0018] 本発明のナノ機能性粒子の製造方法では、良水溶性溶質を水に溶解した液体が、活性物質を溶媒に溶解した液体の流路に対して、旋回するように流入して混合をする態様を採ることができる。また、本発明のナノ機能性粒子の製造方法では、活性物質を溶媒に溶解した液体が、良水溶性溶質を水に溶解した液体の流路に対して、旋回するように流入して混合をする態様を採ることができる。そして、本発明に係るナノ機能性粒子の製造方法では、活性物質を溶媒に溶解した液体と、良水溶性溶質を水に溶解した液体とが、噴霧がなされる噴霧口の側の流路に対して、互いに旋回するように流入して、混合をする態様を採ることが可能である。

[0019] 本発明のナノ機能性粒子の製造方法では、良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とが、（旋回するように流入するのではなく）対向衝突をして混合をする態様を採ることもできる。

[0020] 本発明のナノ機能性粒子の製造方法では、活性物質の皮膚への浸透性を向上させたり、活性物質の溶媒中での分散性を向上させたりするナノ機能性粒子が得られる点から、活性物質を溶媒に溶解した液体が、良水溶性溶質を水に溶解した液体の流路に対して、旋回するように流入して混合をする態様を採るのが好ましい。

[0021] 本発明の製造方法で得られたマイクロ粒子は、ナノ機能性粒子を、当該マイクロ粒子の内部に分散している状態で、及び／又は、当該マイクロ粒子の表面に存在している状態で含んでもよい。特にマイクロ粒子の表面で、ナノ機能性粒子が分散して存在している状態が好ましい。ナノ機能性粒子の粒子径は、通常10～500nmである。

マイクロ粒子の粒子径が、1～10μmの場合、ナノ機能性粒子の粒子径は、通常10～500nmの範囲である。

[0022] 本発明で使用される良水溶性溶質は、水に可溶な物質であり、本発明で使用する活性物質に比して、相対的に、速やかに水に溶けるものであればよく、特に制限されない。良水溶性溶質は、水に溶解して液体を構成し、溶媒が蒸発することによって凝固して固体となり、マイクロ粒子となり得る。良水溶性溶質を水に溶解した液体における良水溶性溶質（物質）の濃度は、0.5～10質量%であることが好ましく、1～5質量%であることがより好ましく、2～4質量%であることが特に好ましい。

[0023] 良水溶性溶質として、例えば、水に可溶な化合物を挙げることができる。具体的には、マンニトール、デキストラン、乳糖、デンプン、キシリトール、ソルビトール、デキストリン、白糖、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プルラン、ゼラチン、コラーゲン、カンテン、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、ポリエチレングリコール、アラビアゴムなどである。これら良水溶性溶質は、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。

[0024] 本発明のナノ機能性粒子の製造方法においては、良水溶性溶質が、薬効若

しくは化粧品成分であってもよく、又は医薬品若しくは化粧品添加物であってもよい。また、マイクロ粒子の中で分散したナノ機能性粒子のサイクロン回収が容易に行える点で、良水溶性溶質としてマンニトール又はデキストランが好ましく、マンニトールが最も好ましい。

[0025] 本発明で使用される活性物質は、疎水性及び親水性のいずれであってもよいが、本発明で使用される溶媒、例えば、良水混和性溶媒や難水混和性溶媒などへの良好な溶解性を示す点で、疎水性活性物質が好ましい。

疎水性活性物質として、例えば、溶媒を水とした場合に、第14改正日本薬局方通則の性状の項の溶解性において、「溶け難い」「極めて溶け難い」「殆ど溶けない」に相当する薬物に相当する物質が挙げられる。具体的には、固形の粉末1gを水中に入れ、 $20 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で5分毎に強く30秒間振り混ぜるとき、30分以内に溶かすのに必要な水の量が100ミリリットル以上のものをいう。疎水性活性物質は、溶媒に溶解されて液体となり、更に凝固して固体となり、ナノ機能性粒子となり得る。

親水性活性物質、例えばヒアルロン酸は、水を適当量混合させた溶媒に溶解させてもよい。あるいは、後述の疎水性界面活性剤を使用すると、水中で分散可能な疎水性界面活性剤と親水性活性物質を含む本発明のナノ機能性粒子が得られうる。

[0026] 前記の活性物質は、例えば、化粧品用成分及び／又は医薬品成分から選ぶことができる。化粧品用成分としては、例えば、保湿剤、美白剤、育毛剤、養毛剤、発毛剤、抗白髪剤、アンチエイジング剤、抗酸化剤、コラーゲン合成促進剤、抗しわ剤、抗にきび剤、ビタミン剤、紫外線吸収剤、香料、色素剤、制汗剤、冷感剤、温感剤、メラニン生成抑制剤、メラノサイト活性化剤、クレンジング剤、痩身剤などを挙げることができる。機能性食品用成分としては、例えば、ビタミン、ミネラル、抗酸化剤、抗ストレス剤、栄養補助剤、アミノ酸類、カロテノイド、果実及び植物の抽出物を挙げることができる。また、医薬品成分としては、例えば、育毛剤、養毛剤、発毛剤、抗生剤、制癌剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、ホルモン剤、抗血栓剤、免疫抑制剤

、皮膚疾患治療薬、抗真菌薬、核酸医薬、麻酔薬、解熱剤、鎮痛剤、鎮痒剤、抗浮腫剤、鎮咳祛痰剤、抗てんかん剤、抗パーキンソン剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、興奮剤、精神神経用剤、筋弛緩剤、抗鬱剤、総合感冒薬剤、自律神経系剤、鎮けい剤、発汗剤、止汗剤、強心剤、不整脈用剤、抗不整脈剤、血管収縮剤、血管拡張剤、抗不整脈剤、血圧降下剤、糖尿治療剤、高脂血漿剤、呼吸促進剤、鎮咳剤、ビタミン剤、寄生性皮膚疾患用剤、恒常性剤、ポリペプチド、ホルモン、不全角化抑制剤、ワクチン、又は皮膚軟化剤などを挙げることができる。これら活性物質は、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。

[0027] 本発明で使用される保湿剤として、例えば、ヒアルロン酸、セラミド、リピジュア、イソフラボン、アミノ酸、コラーゲンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらの保湿剤は、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。

[0028] 本発明で使用される美白剤として、例えば、ビタミンC及びその誘導体、ハイドロキノン類、アルブチン、ルシノール、エラグ酸などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらの美白成分は、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。

[0029] 本発明で使用されるアンチエイジング剤・抗酸化剤として、例えば、カロテン類、レチノイン酸、レチノール、ビタミンC及びその誘導体、カイネチン、アスタキサンチン、トレチノイン、ビタミンE及びその誘導体、セサミン、 α -リポ酸、コエンザイムQ10、フラボノイド類などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらのアンチエイジング剤・抗酸化剤は、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。

[0030] 本発明に用いられる抗にきび剤として、例えば、サリチル酸、レゾルシン、レチノイン酸、ナジフロキサシン、アミノグリコシド系の抗生物質、テトラサイクリン系の抗生物質、リンコマイシン系の抗生物質などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらの抗にきび剤は、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。

[0031] 本発明で使用される制癌剤として、例えば、フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬（５－フルオロウラシル（5FU）やテガフル、ドキシフルリジン、カペシタビンなど）；抗生物質（マイトマイシン（MMC）やアドリアシン（DXR）など）；プリン代謝拮抗薬（メソトレキサートなどの葉酸代謝拮抗薬、メルカプトプリンなど）；ビタミンAの活性代謝物（ヒドロキシカルバミドなどの代謝拮抗薬、トレチノインやタミバロテンなど）；分子標的薬（ハーセプチンやメシル酸イマチニブなど）；白金製剤（ブリプラチンやランダ（CDDP）、パラプラチン（CBDC）、エルプラット（Oxa）、アクプラなど）；植物アルカロイド薬（トポテシンやカンプト（CPT）、タキソール（PTX）、タキソテール（DTX）、エトポシドなど）；アルキル化剤（ブスルファンやシクロホスファミド、イホマイドなど）；抗男性ホルモン薬（ビカルタミドやフルタミドなど）；女性ホルモン薬（ホスフェストロールや酢酸クロルマジノン、リン酸エストラムスチンなど）；LH-RH薬（リュープリンやゾラデックスなど）；抗エストロゲン薬（クエン酸タモキシフェンやクエン酸トレミフェンなど）；アロマターゼ阻害薬（塩酸ファドロゾールやアナストロゾール、エキセメスタンなど）；黄体ホルモン薬（酢酸メドロキシプロゲステロンなど）；BCGなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらの制癌剤は、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。

[0032] 本発明で使用される抗アレルギー剤として、例えば、クロモグリク酸ナトリウムやトラニラストなどのメディエーター遊離抑制薬、フマル酸ケトチフェンや塩酸アゼラスチンなどのヒスタミンH1-拮抗薬、塩酸オザグレルなどのトロンボキサン阻害薬、プランルカストなどのロイコトリエン拮抗薬、トシル酸スプラタストなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらの抗アレルギー剤は、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] 本発明で使用される免疫抑制剤として、例えば、ラパマイシン、タクロリムス、シクロスポリン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、ミゾリビンなどが挙げられるが、こ

れらに限定されるものではない。これらの免疫抑制剤は、単独で使用してもよいし、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0034] 本発明で使用される育毛成分の種類は、特に限定されないが、例えば、化粧品用成分又は医薬品成分から選ぶことができる。本発明において、育毛成分の具体例としては、グリチルレチン酸又はその誘導体、グリチルリチン酸又はその誘導体、ヒノキチオール、ビタミンE又はその誘導体、ビタミンC及びその誘導体、6-ベンジルアミノプリン、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸トコフェロール、ニコチン酸 β -ブトキシエステル、イソプロピルメチルフェノール、ペンタデカン酸又はその誘導体、セファラチン、フィナステリド、*t*-フラバノン、カロテノイドやキネチンなどの抗酸化剤、エチニルエストラジオール、パントテニルアルコール、パントテニルエチルエーテル、ミノキシジル又はその類縁体、塩化カルプロニウム、アデノシンなどを挙げることができる。これらの育毛成分は、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。

[0035] 本発明では、活性物質として、皮膚に外用されるもの、例えば、抗炎症剤、特にインドメタシン；美白剤、アンチエイジング剤・抗酸化剤、及び育毛成分、特にビタミンC及びその誘導体；ならびに保湿剤、特にヒアルロン酸などが好適に使用されるが、特にインドメタシン、ヒアルロン酸が好ましい。

[0036] また、本発明の活性物質として、フラーレンを使用してもよい。フラーレンとして、例えば、60以上の炭素数により構成されているC₆₀、C₇₀、C₇₄、C₇₆、C₇₈、C₈₂、C₈₄、C₉₀、C₉₄、C₉₆、及びより高次の炭素クラスター、ならびにナノチューブフラーレンなどが挙げられる。本発明のフラーレンは、例えば、ニトロ基、カルボキシル基、シアノ基、アミノ基などの各種の官能基や、これらの官能基を有していてもよい炭化水素基などの有機基を有していてもよい。

本発明では、これらフラーレンは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。

本発明の活性物質として、フラーレンを使用する場合、２種以上のフラーレンのみから成ることが好ましく、単独のフラーレンのみから成ることがより好ましい。

[0037] また、本発明の活性物質として、１種以上のフラーレンと、上記１種以上の化粧品用成分及び／又は１種以上の医薬品成分とを組み合わせ使用してもよい。

[0038] 本発明のナノ機能性粒子の製造方法は、良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散した、活性物質を含むナノ機能性粒子を得る方法であることから、液体の混合時における良水溶性溶質と活性物質との質量比は、良水溶性溶質／活性物質とした場合に、２０００以下であることが好ましく、２００以下であればより好ましく、２０以下であればさらに好ましく、１０以下であれば特に好ましい。

[0039] 本発明で活性物質の溶解に使用される溶媒として、例えば、良水混和性溶媒、難水混和性溶媒、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

前記良水混和性溶媒は、本発明で使用される活性物質との関係において、それを溶かす溶媒であり、且つ、水に混和する物質であれば、特に制限されない。良水混和性溶媒として、例えば、メタノール及びエタノールなどのアルコール；アセトン；ならびにこれらの混合溶媒、例えば、メタノール・アセトン混液などを挙げることができる。良水混和性溶媒として、良好な経皮吸収性を有するナノ機能性粒子が得られる点で、２－プロパノール、エタノール、及びこれらの混合溶媒が好ましい。

[0040] 前記難水混和性溶媒は、本発明で使用される活性物質との関係において、それを溶かす溶媒であり、且つ、水に混和しないか又はほとんど混和しない物質であれば、特に制限されない。難水混和性溶媒として、例えば、トルエン、ベンゼン及び四塩化炭素ならびにこれらの混合溶媒などを挙げることができる。難水混和性溶媒として、良好な溶媒分散性を有するナノ機能性粒子が得られる点で、トルエンが好ましい。

[0041] 本発明では、活性物質を溶解するための溶媒として、前記良水混和性溶媒

と前記難水混和性溶媒を適宜組み合わせた混合溶媒を使用してもよい。このような混合溶媒として、例えば、トルエンとエタノール、2-プロパノールとトルエンとの混合溶媒などを挙げることができる。良好な溶媒分散性を有するナノ機能性粒子、特にフラーレンを含むナノ機能性粒子が得られる点で、トルエンとエタノールの混合溶媒が好ましい。

[0042] 溶媒中で良好に分散できる点や活性物質の皮膚への浸透性を向上させる点で、本発明のナノ機能性粒子は界面活性剤を含有するのが好ましい。本発明のナノ機能性粒子は、活性物質に加え、さらに界面活性剤を含むことが好ましい。

このようなナノ機能性粒子は、本発明において、活性物質を溶媒に溶解した液体に界面活性剤を加えることなどによって製造することができる。例えば、活性物質を溶媒に溶解した液体として、難水混和性溶媒又は良水混和性溶媒のいずれが一方の溶媒に活性物質を溶解した液体と、残りの一方の溶媒に界面活性剤を溶解した液体との混合液体を使用することによって、本発明のナノ機能性粒子を製造することができる。良好な溶媒分散性を有するナノ機能性粒子、特にフラーレンを含むナノ機能性粒子が得られる点から、フラーレンなどの活性物質を難水混和性溶媒に溶解した液体と、界面活性剤を良水混和性溶媒に溶解した液体との混合液体を使用するのが好ましい。

[0043] 本発明の界面活性剤として、疎水性界面活性剤及び親水性界面活性剤が例示される。

[0044] 前記の疎水性界面活性剤として、HLBが0から8未満のものを使用することができ、疎水性界面活性剤としては、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖オレイン酸エステル、ショ糖라우リン酸エステル、ショ糖ベヘニン酸エステル、ショ糖エルカ酸エステルなどのショ糖脂肪酸エステル類、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリスステアレート、ソルビタンモノオレート、ソルビタントリオレート、ソルビタンセスキオレートなどのソルビタン脂肪酸エステル類、グリセロールモノステアレート、グリセロールモノオレートなどのグリセリン脂肪酸エステル類、テ

トライソステアリン酸ジグリセリル、ジイソステアリン酸ジグリセリル、モノイソステアリン酸ジグリセリルなどのポリグリセリン脂肪酸エステル類などが例示される。これらの疎水性界面活性剤は、単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0045] 前記の親水性界面活性剤として、HLBが8以上のものを使用することができ、例えば、アニオン性、カチオン性、両性、及び非イオン性の界面活性剤が挙げられる。これらの親水性界面活性剤は、単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0046] 前記のアニオン性界面活性剤としては、脂肪酸石けん、ナフテン酸石けん、長鎖アルコール硫酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル硫酸エステル塩、脂肪酸モノグリセリド硫酸エステル、脂肪酸モノアルカノールアミド硫酸エステル、アルカリスルホン酸塩、 α -スルホ脂肪酸塩、ジアルキルスルホコハク酸塩、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテルスルホン酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルフェノールエーテルリン酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル塩、ラウリル硫酸ナトリウムなどが例示される。これらのアニオン性界面活性剤は、単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0047] 前記のカチオン性界面活性剤としては、長鎖第1級アミン塩、アルキルトリメチルアンモニウム塩、ジアルキルジメチルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、ポリオキシエチレンアルキルアミン、アルキルイミダゾリンなどが例示される。これらのカチオン性界面活性剤は、単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0048] 前記の両性界面活性剤としては、N-アルキル β -アミノプロピオン酸塩、N-アルキル β -イミノジプロピオン酸塩などが例示される。これらの両性界面活性剤は、単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0049] 前記の非イオン性界面活性剤としては、高級アルコールエチレンオキシド

付加物、アルキルフェノールエチレンオキサイド付加物、脂肪酸エチレンオキサイド付加物、多価アルコール脂肪酸エステルエチレンオキサイド付加物、高級アルキルアミンエチレンオキサイド付加物、脂肪酸アミドエチレンオキサイド付加物、油脂のエチレンオキサイド付加物、グリセリン脂肪酸エステル、ペンタエリスリトールの脂肪酸エステル、多価アルコールのアルキルエーテル、アルカノールアミン類の脂肪酸アミドなどが例示される。

非イオン性界面活性剤の中でも、例えば、ソルビトール及びソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油 (polyethoxylated castor oil)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (polyethoxylated hydrogenated castor oil)、ポリオキシエチレンポリプロピレングリコール共重合体、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルなどが好ましく使用される。

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、特に、ポリソルベート20、40、60、80などが好適である。ポリエチレングリコール脂肪酸エステルとしては、特に、モノラウリン酸ポリエチレングリコールなどが好適である。ショ糖脂肪酸エステルとしては、特に、ショ糖パルミチン酸エステル類（例えば商品名：P-1670、三菱化学フーズ（株））、ショ糖ステアリン酸エステル類（例えば商品名：S-1670、三菱化学フーズ（株））、ショ糖ラウリン酸エステル類（例えば商品名：L-1695、三菱化学フーズ（株））、ショ糖エルカ酸エステル及びショ糖オレイン酸エステル（例えば商品名：O-1570、三菱化学フーズ（株））などが好適である。ポリオキシエチレンヒマシ油 (polyethoxylated castor oil) としては、特に、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレート35 (Polyoxy35 Castor Oil、商品名クレモホールELもしくはEL-P、ビーエーエスエフジャパン（株））などが好適である。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (polyethoxylated hydrogenated castor oil) としては、特に、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50 (Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil50)、ポリオキシエチレン硬化

ヒマシ油 60 (Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 60) などが好適である。ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール共重合体としては、特に、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール (商品名: アデカプルロニック F-68、旭電化工業 (株)) などが好適である。ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、デカグリセリンモノラウリン酸 (Decaglyn1-L、日光ケミカルズ (株)) などが好適である。

これらの非イオン性界面活性剤は、単独で使用してもよく、2 種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0050] 本発明では、界面活性剤としてリン脂質を使用することができる。リン脂質は、一般的に、分子内に長鎖アルキル基より構成される疎水性基と、リン酸基より構成される親水性基とをもつ両親媒性物質である。本発明で使用されるリン脂質としては、ホスファチジルコリン (=レシチン)、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール; スフィンゴミエリン (SM) などのスフィンゴリン脂質; カルジオリピンなどの天然又は合成のジホスファチジルリン脂質及びこれらの誘導体; これらの水素添加物、例えば、水素添加大豆ホスファチジルコリン (HSPC) などを挙げることができるが、これらに限定されない。これらのリン脂質は、単独で使用してもよいし、二種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0051] 本発明においては、前記の界面活性剤は、単独で使用してもよく、2 種以上を組み合わせて使用してもよい。前記疎水性界面活性剤、前記親水性界面活性剤、及び前記リン脂質から選択される 2 種以上を組み合わせて使用してもよい。例えば、疎水性界面活性剤の半量以下、好ましくは 10% 以下の親水性界面活性剤を添加してもよい。また、親水性界面活性剤の半量以下、好ましくは 10% 以下の疎水性界面活性剤を添加してもよい。

[0052] 本発明のナノ機能性粒子が溶媒中で良好に分散し得る点で、シヨ糖脂肪酸エステル類若しくはリン脂質又はそれらの組み合わせが好ましいが、シヨ糖脂肪酸エステル類とリン脂質の組み合わせがさらに好ましい。1 種のシヨ糖

脂肪酸エステル類と1種のリン脂質の組み合わせがさらに好ましい。

[0053] 本発明のナノ機能性粒子が溶媒中で良好に分散し得る点で、界面活性剤として、シヨ糖脂肪酸エステル類、特にシヨ糖エルカ酸エステル及びシヨ糖オレイン酸エステル、リン脂質、特にホスファチジルコリン、シヨ糖脂肪酸エステル類とリン脂質との組み合わせ、特にシヨ糖エルカ酸エステルとホスファチジルコリンとの組み合わせが、好ましい。活性物質がフラーレンの場合、本発明のナノ機能性粒子が溶媒中で良好に分散し得る点で、界面活性剤として、シヨ糖脂肪酸エステル類、特にシヨ糖オレイン酸エステルが好ましい。

また、本発明のナノ機能性粒子が溶媒中で良好に分散し得る点に加えて、活性物質の皮膚への浸透性を向上させる点で、界面活性剤として、シヨ糖脂肪酸エステル類、特にシヨ糖エルカ酸エステル及びシヨ糖オレイン酸エステル、又はシヨ糖脂肪酸エステル類とリン脂質との組み合わせ、特にシヨ糖エルカ酸エステルとホスファチジルコリンとの組み合わせが好ましい。

[0054] 本発明によれば、活性物質を含むナノ機能性粒子が良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散して含まれる、複合粉末が提供され得る。この複合粉末は、前述のナノ機能性粒子の製造方法により、特許文献8に開示されるナノ粒子製造用ノズル又はナノ粒子製造装置を用いて製造可能である。好ましい複合粉末は、粒子径が10～500nm、好ましくは20～450nm、さらに好ましくは30～400nmの活性物質を含むナノ機能性粒子が、良水溶性物質を含むマイクロ粒子の中で分散して、0.1～15重量%、好ましくは0.2～13重量%、さらに好ましくは0.3～10重量%含まれるものである。

最も好ましい複合粉末は、粒子径が30～400nmの活性物質を含むナノ機能性粒子が、良水溶性物質を含むマイクロ粒子の中で分散して、0.3～10重量%含まれるものである。

[0055] 本発明の複合粉末においては、マイクロ粒子に含まれる良水溶性溶質が、1種以上の薬効成分、1種以上の化粧品成分、1種以上の医薬品添加物、又

は 1 種以上の化粧品添加物で構成され、ナノ機能性粒子に含まれる活性物質が、1 種以上の薬効成分、1 種以上の化粧品成分、1 種以上の医薬品添加物、又は 1 種以上の化粧品添加物で構成されることが好ましい。また、本発明に係る複合粉末においては、（マイクロ粒子に含まれる良水溶性溶質が、薬効若しくは化粧品成分又は医薬品若しくは化粧品添加物で構成されるか否かによらず）、ナノ機能性粒子に含まれる活性物質が、2 種以上の薬効成分、2 種以上の化粧品成分、2 種以上の医薬品添加物、又は 2 種以上の化粧品添加物で構成されることが好ましい。これらの場合、複合粉末は、医薬品又は化粧品そのものであってもよい。

[0056] 本発明のナノ機能性粒子は、

(a) 2 以上の液体導入口、加圧気体導入口、及び噴霧口を備えたノズル本体と、そのノズル本体の中で前記 2 以上の液体導入口にそれぞれ通じて設けられる 2 以上の導入液体流路と、前記ノズル本体の中で前記噴霧口に通じて設けられる 1 の噴霧液体流路と、を備え、

前記噴霧口の上流側において、前記 2 以上の導入液体流路が、前記 1 の噴霧液体流路に接続をされてなるノズル；又は

(b) 前記 2 以上の導入液体流路の全てが、前記 1 の噴霧液体流路に、当該噴霧液体流路に比して相対的に小さな流路で前記接続をされてなる上記 (a) のノズル

を使用することにより得ることができる。

例えば、上記ノズルを使用して、前記良水溶性溶質を水に溶解した液体と、前記活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の液体導入口から導入液体流路を経て、噴霧液体流路にて噴霧直前に混合をした後に、加圧気体導入口からの加圧気体によって、噴霧口から液状微粒子の状態で噴霧させることができる。具体的には、特許文献 8 に開示されたナノ粒子製造用ノズルを使用することができる。

[0057] 特許文献 8 に開示されたナノ粒子製造用ノズルは市販されており、当該ノズルを備えた市販のスプレードライ装置を使用して、前述の製造方法に従っ

て、本発明のナノ機能性粒子を得ることができる。例えば、当該ノズルとして大川原化工機社製ツインジェットノズル（RJ-10-TLM）、当該ノズルへの送液ポンプとしてイワキ社製EHN-B11SH9R、スプレードライ本体として大川原化工機社製モデルL-8を使用して、本発明のナノ機能性粒子を製造することができる。

[0058] 本発明の皮膚外用剤は、本発明のナノ機能性粒子を含有し、慣用の方法で製造することができる。

本発明のナノ機能性粒子や皮膚外用剤は、本発明の効果を損なわない限り、活性物質の皮膚への浸透性を向上させる物質を添加してもよい。

また、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。

[0059] 本発明の分散液は、慣用の方法で、本発明のナノ機能性粒子を溶媒中に分散させることで製造することができる。本発明の分散液の製造に使用される溶媒は、本発明のナノ機能性粒子を分散させ得るものであれば、特に制限されず、例えば、水、エタノールなどのアルコール、及びこれらの混合溶媒が挙げられる。好ましくは水である。本発明の分散液は、医薬品や化粧品、特に前記の皮膚外用剤、とりわけ水性皮膚外用剤として使用することができる。

実施例

[0060] 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。

[0061] 1. 蛍光標識したヒアルロン酸の合成

1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド 28mg を水 10mL に溶解させ、加水分解ヒアルロン酸（キューピー株式会社、ヒアロオリゴ）4g を水 180mL に溶解させた水溶液へと添加した。この水溶液を氷浴に浸した後、ジメチルホルムアミド 10mL に 5 - アミノフルオレセイン 40mg を溶かした溶液を添加し、得られた混合液を、氷浴中で 1 時間攪拌し、次いで室温にて 1 晩攪拌してから、3k の限外ろ過（Thermo Science 社製）を用いて精製して、表題の蛍光標識したヒアルロン酸を得た。

[0062] 2. 粒子の調製

実施例で粒子の調製に使用した試薬及び装置を以下に示す。

インドメタシン：東京化成社製

フラーレン C₆₀：シグマアルドリッチ社製

ホスファチジルコリン（以下 NC-50 と略す）：日油社製 製品名 NC-50

ショ糖エルカ酸エステル（以下 ER-290 と略す）：三菱化学フーズ社製
製品名 ER-290

デキストラン 分子量 7 万：東京化成社製

ショ糖オレイン酸エステル（以下「O-1570」と略す）：三菱化学フーズ
社製 製品名 O-1570

マンニトール：東京化成社製品

スプレードライノズル：大川原化工機社製 ツインジェットノズル RJ-1
O-TLM

スプレードライノズルへの送液ポンプ：イワキ社製 EHN-B11SH9R

スプレードライ本体：大川原化工機社製 モデル L-8

[0063] 実施例 1 インドメタシン粒子の調製

有機相は、エタノール、2 - プロパノール及びインドメタシンを 97 : 97 : 2 w/w/w の比率で混合して調製した。水相は、マンニトール 25g を水 975g に溶解させることで調製した。これら有機相と水相が約 1 : 5 w/w の比率となるように送液ポンプを用いてスプレードライノズルへと送液して、標記の粒子（複合粉末）を得た。スプレードライ本体の入口温度 170℃、サイクロン差圧は 0.

40kPaとした。また、ノズルに供給する圧縮空気は0.15MPaとした。

[0064] 実施例2 NC-50/インドメタシン粒子の調製

有機相は、エタノール、2-プロパノール、NC-50及びインドメタシンを90 : 98 : 10 : 2 w/w/w/wの比率で混合して調製した。水相は、マンニトール25gを水975gに溶解させることで調製した。これら有機相と水相が約1:5 w/wの比率となるように送液ポンプを用いてスプレードライノズルへと送液して、標記の粒子（複合粉末）を得た。スプレードライ本体の入口温度170℃、サイクロン差圧は0.375kPaとした。また、ノズルに供給する圧縮空気は0.15MPaとした。

[0065] 実施例3 ER-290/インドメタシン粒子の調製

有機相は、2-プロパノール、ER-290及びインドメタシンを188 : 10 : 2 w/w/w/wの比率で混合して調製した。水相は、マンニトール25gを水975gに溶解させることで調製した。これら有機相と水相が約1:5 w/wの比率となるように送液ポンプを用いてスプレードライノズルへと送液して、標記の粒子（複合粉末）を得た。スプレードライ本体の入口温度170℃、サイクロン差圧は0.50 kPaとした。また、ノズルに供給する圧縮空気は0.15MPaとした。

[0066] 実施例4 NC-50/ER-290/インドメタシン粒子の調製

有機相は、2-プロパノール、ER-290、NC-50及びインドメタシンを188 : 5 : 5 : 2 w/w/w/wの比率で混合して調製した。水相は、マンニトール25gを水975gに溶解させることで調製した。これら有機相と水相が約1:5 w/wの比率となるように送液ポンプを用いてスプレードライノズルへと送液して、標記の粒子（複合粉末）を得た。スプレードライ本体の入口温度170℃、サイクロン差圧は0.50kPaとした。また、ノズルに供給する圧縮空気は0.15MPaとした。

[0067] 実施例5 外層デキストランのNC-50/インドメタシン粒子の調製

有機相は、エタノール、NC-50及びインドメタシンを188 : 10 : 2 w/w/w/wの比率で混合して調製した。水相は、デキストラン（分子量7万）20gを水980gに溶解させることで調製した。これら有機相と水相が約1:4 w/wの比率となるように送液ポンプを用いてスプレードライノズルへと送液して、標記の粒子

(複合粉末)を得た。スプレードライ本体の入口温度170℃、サイクロン差圧は0.375kPaとした。また、ノズルに供給する圧縮空気は0.15MPaとした。

[0068] 実施例 6 NC-50/蛍光標識したヒアルロン酸粒子の調製

蛍光標識したヒアルロン酸0.45gを水29.55gに溶解させ、そこへ2-プロパノール30gを加えた。このヒアルロン酸溶液にNC-50 1.35gをエタノール28.65gに溶解させたものを加えることで有機相を得た。他方の水相は、マンニトール25gを水975gに溶解し、調製した。これら有機相と水相が約1:4 w/wの比率となるように送液ポンプを用いてスプレードライノズルへと送液して、標記の粒子(複合粉末)を得た。スプレードライ本体の入口温度170℃、サイクロン差圧は0.5kPaとした。また、ノズルに供給する圧縮空気は0.15MPaとした。

[0069] 実施例 7 O-1570/蛍光標識したヒアルロン酸粒子の調製

蛍光標識したヒアルロン酸0.3gを水19.7gに溶解させ、そこへ2-プロパノール 20gを加えた。O-1570 0.9gをエタノール19.1gへと溶解させたものを、ヒアルロン酸溶液に加えることで有機相とした。他方の水相はマンニトール25gを水975gに溶解し、調製した。これら有機相と水相が約1:4 w/wの比率となるように送液ポンプを用いてスプレードライノズルへと送液して、標記の粒子(複合粉末)を得た。スプレードライ本体の入口温度170℃、サイクロン差圧は0.5kPaとした。また、ノズルに供給する圧縮空気は0.15MPaとした。

[0070] 実施例 8 O-1570/フラーレン粒子の調製

有機相は、トルエン及びエタノールの1:1 w/wの溶液に、フラーレンC₆₀を0.1mg/gになるように、またO-1570を100mg/gとなるように、それぞれ溶解させて調製した。一方、水相は、マンニトール25gを水975gに溶解させることで調製した。これら有機相と水相が約1:4 w/wの比率となるように送液ポンプを用いてスプレードライノズルへと送液して、標記の粒子(複合粉末)を得た。スプレードライ本体の入口温度170℃、サイクロン差圧は0.40kPaとした。また、ノズルに供給する圧縮空気は0.15MPaとした。

[0071] 実施例 9 O-1570/フラーレン粒子の調製

有機相は、トルエン及びエタノールの3:1 w/wの溶液に、フラーレンC₆₀

を1mg/gとなるように、また0-1570を10mg/mLとなるように、それぞれ溶解させて調製した。一方、水相は、マンニトール25gを水975gに溶解させることで調製した。これら有機相と水相が約1 : 4 w/wの比率となるように送液ポンプを用いてスプレードライノズルへと送液して、標記の粒子（複合粉末）を得た。スプレードライ本体の入口温度170℃、サイクロン差圧は0.40kPaとした。

[0072] 3. インドメタシン量の定量及び粒子径測定

前記実施例1～5にて得られた粉末中のインドメタシン濃度及び水中での粒子径を、HPLC及びDLS測定により評価した。使用した装置及び条件は以下のとおりである。

[0073] (1) HPLC測定

実施例1～4の粉末0.10gを水10mLに加えた後、メタノールにて100mLへとメスアップして、試料を作製した。実施例5の粉末0.10gを水20mLに加えた後、メタノールにて100mLへとメスアップして、試料を作製した。得られた試料を以下の条件のHPLCにかけ、分析した。

<HPLC条件>

カラム : ZORBAX Eclipse XDB-C18(5 μ m, 4.6 $\times$ 150mm)

温度 : 25℃

検出 : UV 300nm

流速 1.0mL/min

注入量 10 μ L

溶離液 : アセトニトリル/水/酢酸 500/500/1 v/v/v (プレミックス)

[0074] (2) DLS測定

実施例1～5で得られた複合粉末を水に溶解させて試料を作製した。その試料中のインドメタシンの粒子径をマルバーン社製ZETASIZER Nano series Nano-ZSを用いて測定した。得られた結果を表1に示す。表1には、個数分布のメインピークを記載した。

[0075]

[表1]

実施例	試料中のインドメタシン濃度	水中での粒子径
1	1.8wt%	267nm
2	1.9wt%	181nm
3	5.2wt%	125nm
4	4.1wt%	84nm
5	8.3wt%	75nm

[0076] 表1から、実施例1～5で得られたナノ機能性粒子は、粒子径がナノサイズオーダーのナノ粒子であることが認められた。

[0077] 4. ヒアルロン酸及びショ糖オレイン酸エステル量の定量

実施例6で得られた粉末を水に溶解させて試料を作製した。また、実施例7で得られた粉末をリン酸緩衝液 (pH=7.4) : アセトニトリル : メタノール 2 : 1 : 1の混合溶液に溶解させて試料を作製した。得られた試料を以下の条件の蛍光分析又はUV測定にかけ、分析した。

<蛍光分析>

装置 : Perkin Elmer instrument, LS55 Luminescence Specrometer、

測定温度 : 20℃、励起光 : 490nm、検出蛍光波長500nmから600nm、

励起および蛍光のスリット : 10nm、走引速度 : 150nm/min、

セル : スタルナ石英セル Q/10/M-dode

<UV測定>

装置 : JASCO V-670 Spectrophotometer、

測定温度 : 25℃、

セル : スタルナ石英セル Q/10/M-dode

[0078] その結果、実施例6の複合粉末の蛍光強度から、当該粉末中の蛍光標識したヒアルロン酸を定量したところ、2.4wt%であった。

また、実施例7の複合粉末の蛍光強度から、当該粉末中の蛍光標識したヒアルロン酸を定量したところ、2.50wt%であった。また、実施例7の粉末のUV測定から、当該粉末中のショ糖オレイン酸エステル量は8.7wt%であった。

[0079] 5. フラーレン粒子の粒子径測定、及びその粉末の顕微鏡観察

実施例 8 及び 9 で得られた粉末を水に 10mg/mL となるように溶解させて試料を作製した。その試料中のフラーレンの粒子径を前述と同様に DLS 測定に付した。その結果得られた個数別粒度分布を図 1 及び 2 に示す。実施例 8 及び 9 のナノ機能性粒子の粒子径は 60nm 程度であることが分かった。

また、実施例 8 の複合粉末の走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察を行ったところ、マイクロサイズの粒子が観察された (図 3)。また、実施例 8 の粉末の 10mg/mL 水溶液を TEM グリッド上で乾燥させ、透過型電子顕微鏡 (TEM) 観察も行ったところ、60nm 程度の粒子が観察された (図 4)。

これらの結果から、実施例 8 及び 9 で得られたナノ機能性粒子は、粒子径がナノサイズオーダーのナノ粒子であることが認められた。

[0080] 6. 水に対する分散性の比較

実施例 1、2、及び 5 の複合粉末をインドメタシン濃度が 1mg/mL になるように水に溶解させて、懸濁液を作製した。得られた懸濁液を 1 晩放置した後、その外観を撮影した。撮影した写真を図 5 に示す。

[0081] 図 5 から、界面活性剤を使用していない実施例 1 の粒子と比較して、界面活性剤を使用した実施例 2 及び 5 の粒子は、水中でより良好な分散安定性が認められた。

[0082] 7. 人工皮膚を用いた粒子浸透試験

コスメディ製薬社製 TransView C12 付属のセルに、人工皮膚の Strat-M (登録商標) メンブレン (メルクミリポワ社) を取り付けた。セルリザーバー液には、リン酸緩衝液 (和光社) を用いた。実施例 1 ~ 4、6、及び 7 の粉末を水に溶解させて試料を作製した。このとき、試料中のインドメタシン濃度又は蛍光標識したヒアルロン酸濃度が 1mg/mL となるように、各粉末量を調整した。また、比較例 1 及び 2 として、市販のインドメタシン粉末及び蛍光標識したヒアルロン酸をそれぞれ 1mg/mL となるように水に分散させて試料を作製した。これらの試料 2mL を Strat-M (登録商標) メンブレン上に塗布した。塗布後 24 時間経過した所で、試料を取り除き、次いで水 2mL で Strat-M (登録商標) メンブレンを洗浄した。洗浄した後、Strat-M (登録商標) メンブレン

を細かく裁断し、実施例 1 ～ 4 についてはエタノール 2mL にて Strat-M（登録商標）メンブレン中のインドメタシンを抽出し、実施例 6 及び 7 についてはリン酸緩衝液 (pH=7.4) : アセトニトリル : メタノール 2:1:1 の混合溶液にて Strat-M（登録商標）メンブレン中の蛍光標識したヒアルロン酸を抽出して、その含量を測定した。各試料は N=3 で測定した。得られた結果を図 6 及び 7 に示す。

[0083] 図 6 及び 7 から、実施例 1 ～ 4、6、及び 7 のナノ機能性粒子では、活性物質の Strat-M（登録商標）メンブレン中の含量が増加していることが認められた。特に、界面活性剤を使用していない実施例 1 と比較して、界面活性剤を使用した実施例 2 ではそれほど含量の増加は認められなかったものの、界面活性剤を使用した実施例 3 及び 4 では含量の増加が認められた。人工皮膚である Strat-M（登録商標）メンブレンは、実際の皮膚と高い相関性あり、図 6 及び 7 の結果は、本発明のナノ機能性粒子は、活性物質の皮膚浸透性が優れ、良好な経皮吸収性を有していることを示すものといえる。

[0084] 8. ブタ皮膚を用いた蛍光標識したヒアルロン酸の浸透試験

フランツセル（キーストンサイエンティフィック社製）にユカタンマイクロピッグの皮膚を取り付けた。セルリザーバー液には、リン酸緩衝液（和光社）を用いた。実施例 7 の粉末を水に溶解させて試料を作製した。このとき、試料中の蛍光標識したヒアルロン酸濃度が 1mg/mL となるように、各粉末量を調整した。また、比較例 3 として、蛍光標識したヒアルロン酸を 1mg/mL となるように水に分散させた試料、比較例 4 として、実施例 7 に含まれる組成物を単純に混合した試料（蛍光標識したヒアルロン酸 1mg/mL、ショ糖オレイン酸エステル 3.5mg/mL、マンニトール 35.5mg/mL の混合溶液）を、それぞれ作製した。

これらの試料 200 μ L をユカタンマイクロピッグの皮膚に塗布した。塗布後 24 時間経過した所で、試料を取り除き、次いで水 30mL でユカタンマイクロピッグの皮膚を 2 回浸漬洗浄した。洗浄した後、ユカタンマイクロピッグの皮膚を細かく裁断し、リン酸緩衝液 (pH=7.4) : アセトニトリル : メタノール 2:1:1

の混合溶液にてユカタンマイクロピッグの皮膚の蛍光標識したヒアルロン酸を抽出して、その含量を蛍光強度より測定した。各試料はN=3で測定した。得られた結果を図8に示す。

[0085] 図8から、実施例7のナノ機能性粒子では活性物質のブタ皮膚中の含量が増加しており、実際の皮膚に対する浸透性にも優れていることが確認することができた。

また、実施例7の方が、単に組成が同一であるだけで、粒子となっていない比較例4よりも高い含量を示したことから、経皮吸収性の増加には粒子化が係わっていることが伺える。

[0086] 9. マイクロ粒子の表面に存在するナノ機能性粒子の確認

実施例8のマイクロ粒子（複合粉末）をボンドエポクリヤー（登録商標）（コニシ株式会社製）で固定化することで試験片を作製した。リトラトームREM-710（YAMATO）を用いて、試験片の断面を切り出し、走査型電子顕微鏡観察を実施した（図9及び10）。リトラトームにて処理した際に、処理の衝撃にて最表層のフラーレンおよび界面活性剤からなる粒子以外のマイクロ粒子部分は剥離し、固定化されたフラーレンおよび界面活性剤からなる粒子が残ったため、その結果として図9の様なマイクロ粒子が存在していた、ボンドエポクリヤー（エポキシ樹脂）中の一部分が凹んだ観察結果が得られた。ボンドエポクリヤーの、マイクロ粒子が存在していた部分（凹みの表面）を観察すると、ナノサイズのフラーレンおよび界面活性剤からなる粒子（ナノ機能性粒子）の存在が確認できた（図10、白線の丸で囲まれた部分A～C）。結果として、粒子径が約4 μm のマイクロ粒子の最表層に、ナノサイズのフラーレンおよび界面活性剤からなる粒子が分散していることを確認した。本観察条件下では、最表面のフラーレンおよび界面活性剤からなるナノ機能性粒子は分散状態により数珠状につながっている粒子も観察されるが（図10のB）、その凝集を形成している一次粒子は30 nm～120 nmであった。このフラーレンおよび界面活性剤からなる粒子径は、ナノ機能性粒子粉末を水に溶かした際のDLS測定（図1）で得られる粒度分布（30 nm～120 nm

m)と一致する事から、ナノ機能性粒子中に存在するフラーレンおよび界面活性剤からなる粒子と考えられる。

産業上の利用可能性

[0087] 本発明のナノ機能性粒子は、良好な経皮吸収性を有し、活性物質の皮膚に対する浸透性を向上させ、活性物質の皮膚中の含量を増大させるので、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、本発明のナノ機能性粒子、特に界面活性剤を含有する本発明のナノ機能性粒子は、水などの溶媒中で優れた分散安定性を示すので、水性皮膚外用剤に利用することができる。

請求の範囲

- [請求項1] 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、前記活性物質を含むナノ機能性粒子。
- [請求項2] マイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、活性物質を含むナノ機能性粒子。
- [請求項3] 前記活性物質が化粧品用成分、医薬品成分、及びフラーレンから選択される少なくとも一つを含む、請求項1又は2記載のナノ機能性粒子。
- [請求項4] さらに界面活性剤を含む、請求項1～3のいずれか1項記載のナノ機能性粒子。
- [請求項5] 前記界面活性剤がシヨ糖脂肪酸エステル類若しくはリン脂質又はそれらの組み合わせである、請求項4記載のナノ機能性粒子。
- [請求項6] 請求項1～5のいずれか1項記載のナノ機能性粒子を含有する皮膚外用剤。
- [請求項7] 化粧品である請求項6記載の皮膚外用剤。
- [請求項8] 医薬品である請求項6記載の皮膚外用剤。
- [請求項9] 請求項1～5のいずれか1項記載のナノ機能性粒子が溶媒中に分散している分散液。
- [請求項10] 化粧品である請求項9記載の分散液。
- [請求項11] 医薬品である請求項9記載の分散液。
- [請求項12] 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することを含む、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中

で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子表面に存在する、前記活性物質を含むナノ機能性粒子の製造方法。

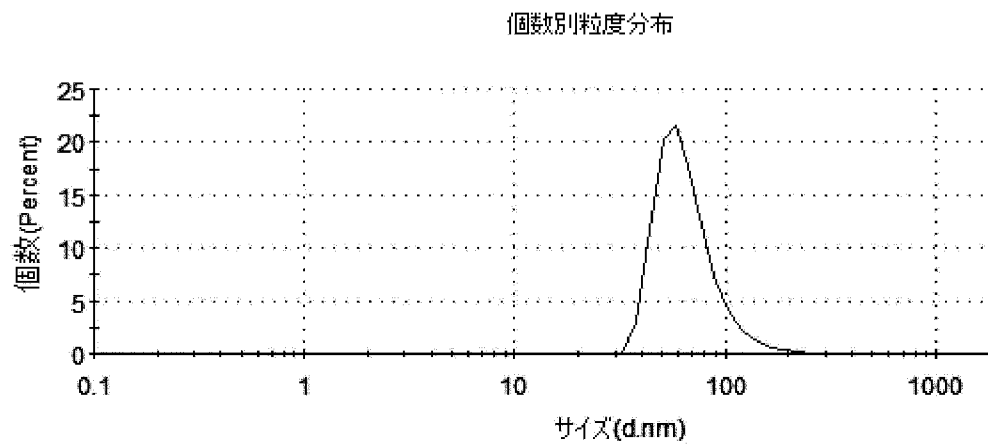
[請求項13] 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、前記活性物質を含むナノ機能性粒子を使用して、活性物質の経皮吸収性を高める方法。

[請求項14] 請求項2～5のいずれか一項記載のナノ機能性粒子を使用して、活性物質の経皮吸収性を高める方法。

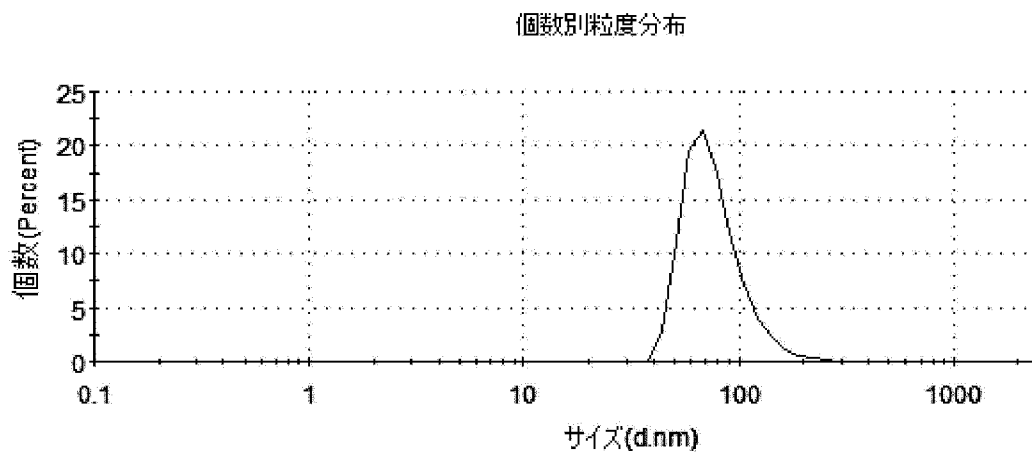
[請求項15] 良水溶性溶質を水に溶解した液体と、活性物質を溶媒に溶解した液体とを、それぞれ別の流路を経て、噴霧直前に混合をした後に、加圧気体によって、液状微粒子の状態で噴霧し、前記水と前記溶媒とを気化し除去することにより得られうる、前記良水溶性溶質を含むマイクロ粒子の中で分散する、及び／又は、前記マイクロ粒子の表面に存在する、前記活性物質を含むナノ機能性粒子を使用して、活性物質の溶媒分散性を高める方法。

[請求項16] 請求項2～5のいずれか一項記載のナノ機能性粒子を使用して、活性物質の溶媒分散性を高める方法。

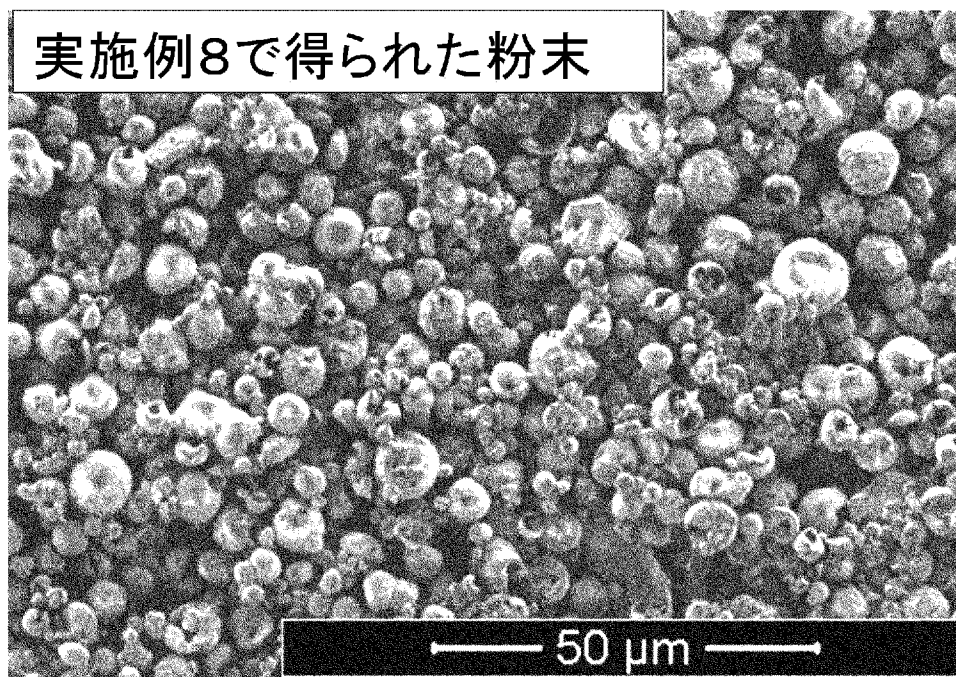
[図1]



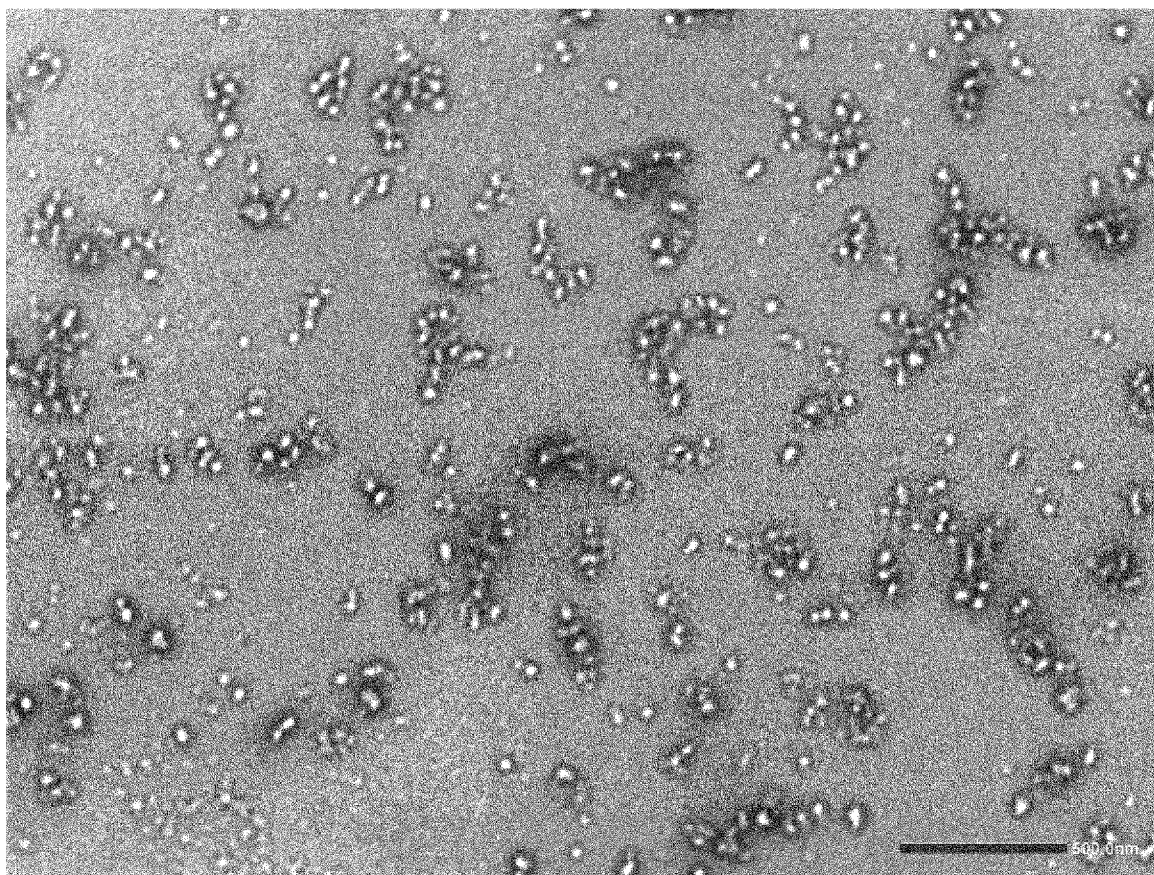
[図2]



[図3]



[図4]



[図5]

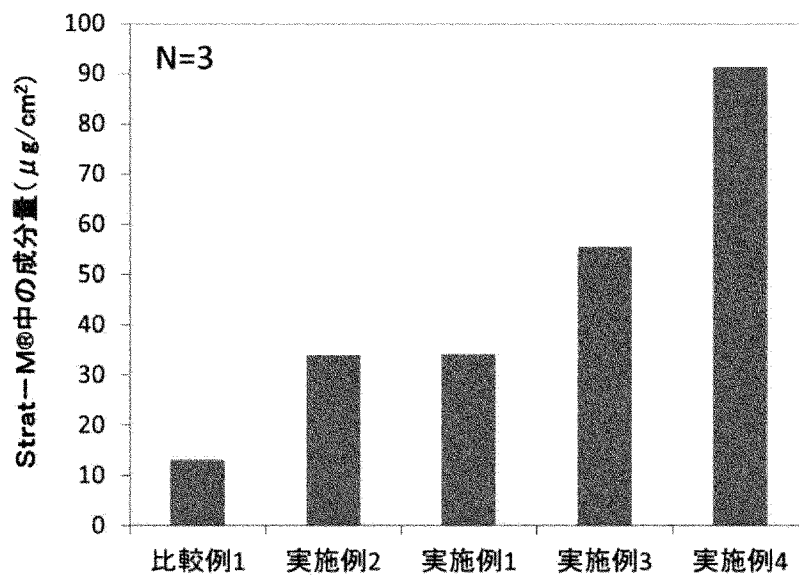


実施例 1

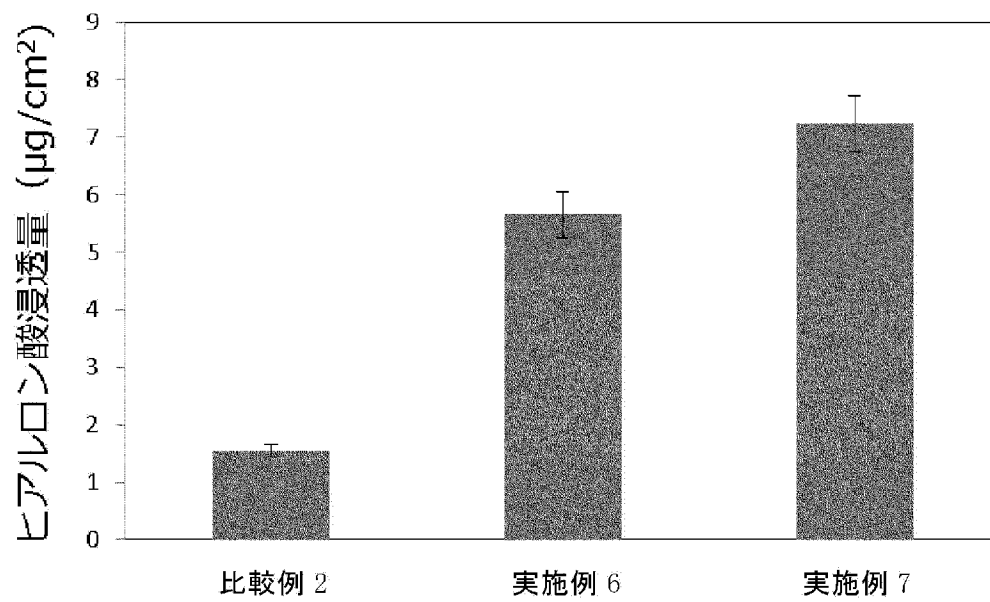
実施例 2

実施例 5

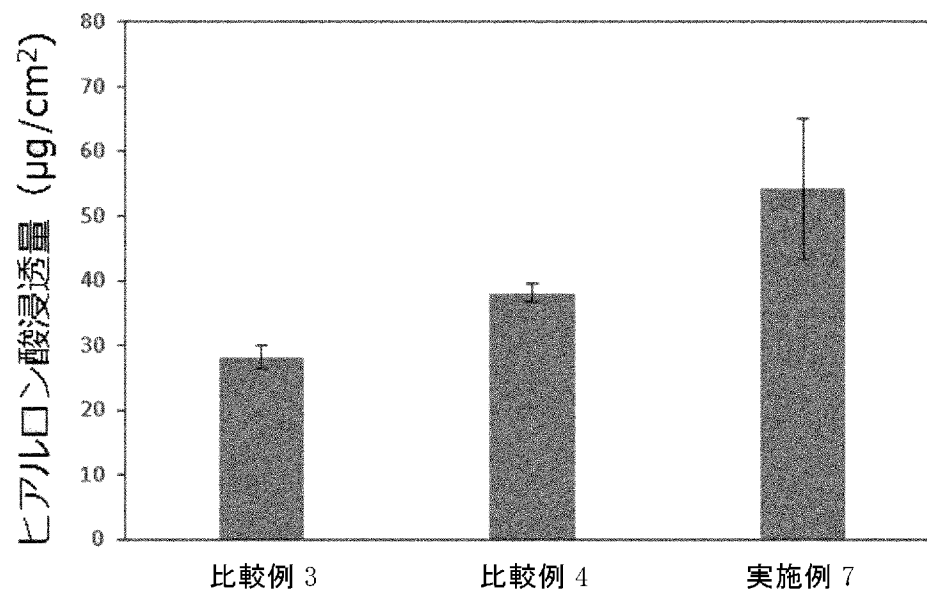
[図6]



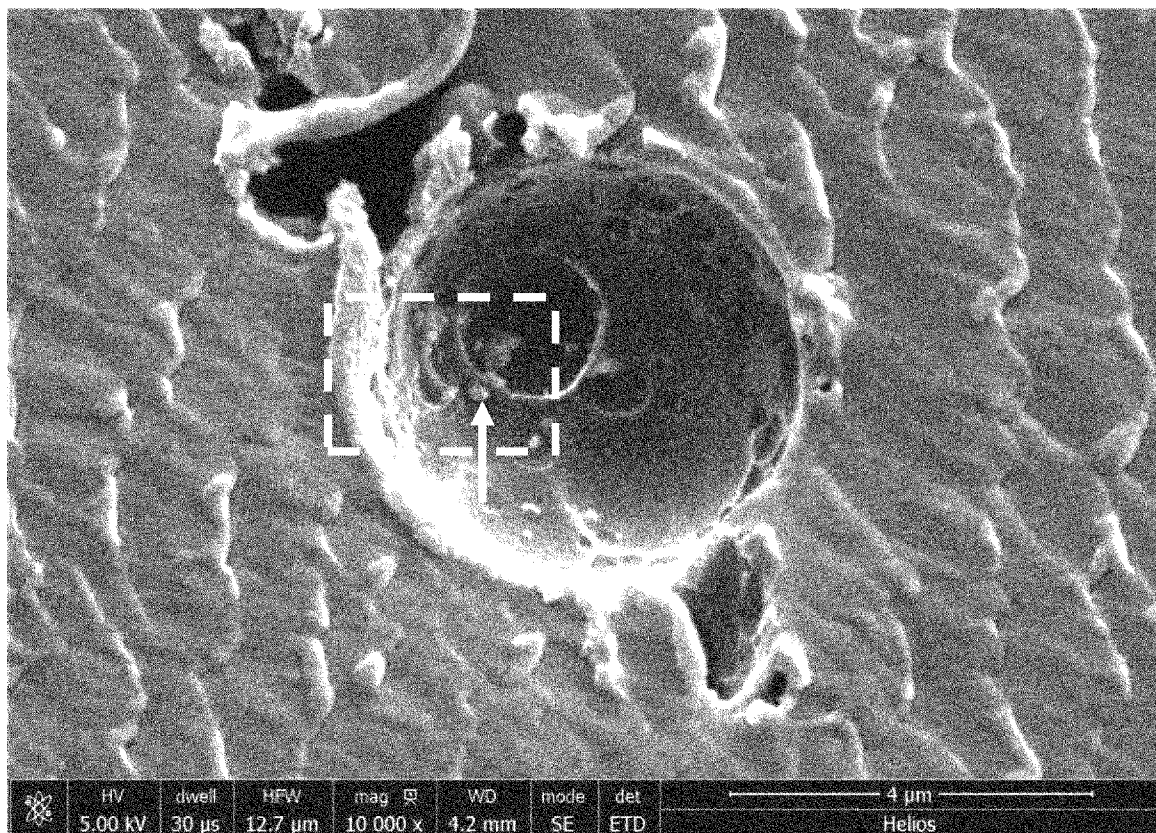
[図7]



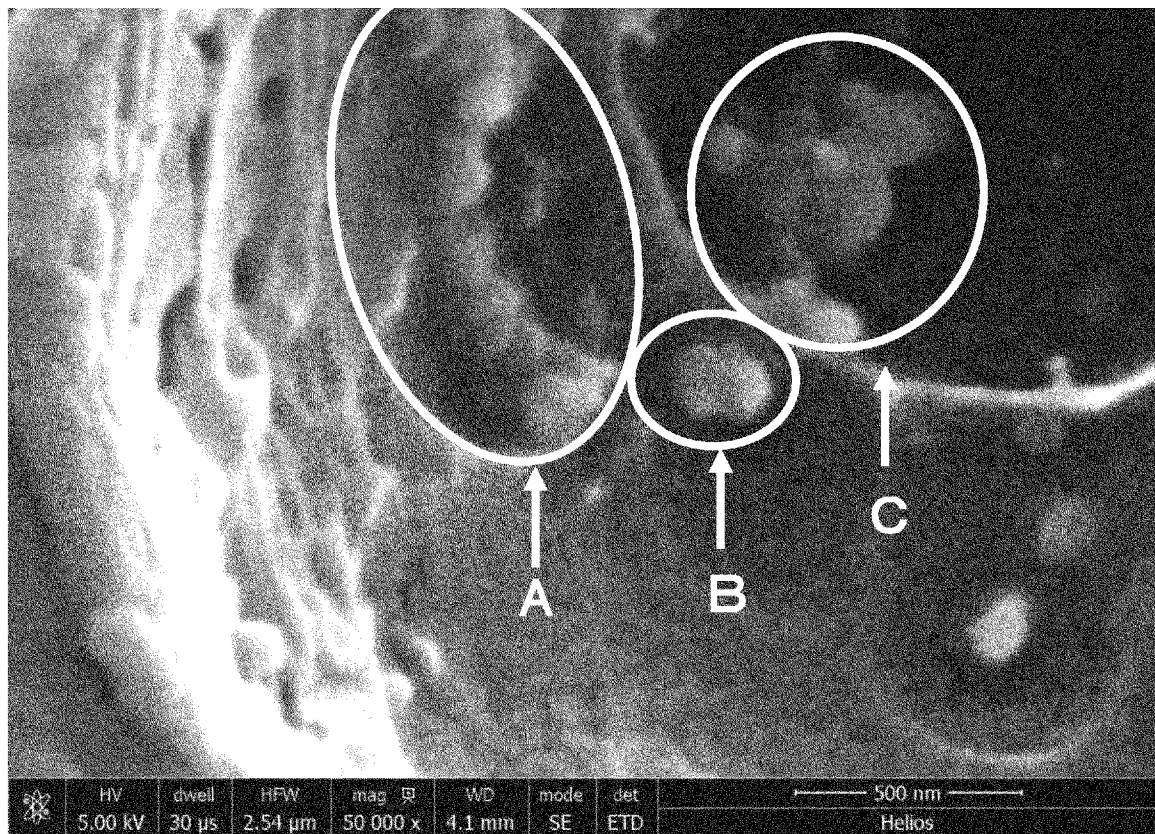
[図8]



[図9]



[図10]



	HV	dwell	HFWD	mag 只	WD	mode	det	500 nm
	5.00 kV	30 μ s	2.54 μ m	50 000 x	4.1 mm	SE	ETD	Helios

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/062036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/14(2006.01)i, A61K8/02(2006.01)i, A61K8/19(2006.01)i, A61K8/34(2006.01)i, A61K8/73(2006.01)i, A61K31/405(2006.01)i, A61K31/728(2006.01)i, A61K33/44(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i,
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)

A61K9/14, A61K8/02, A61K8/19, A61K8/34, A61K8/73, A61K31/405, A61K31/728, A61K33/44, A61K47/10, A61K47/36, A61P17/00, A61Q19/00, B82Y5/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(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	JP 2009-113169 A (Ohkawara Kakohki Co., Ltd.), 28 May 2009 (28.05.2009), claims; paragraphs [0021], [0024], [0027], [0038] to [0043], [0082] to [0084]; examples (Family: none)	1-3, 6-16 3-5
Y	JP 2006-524238 A (Baxter International Inc.), 26 October 2006 (26.10.2006), claims; paragraphs [0002], [0051] to [0058]; examples & WO 2004/082659 A1 claims; page 1, lines 13 to 20; page 17, line 3 to page 19, line 1; examples & US 2004/0022862 A1 & EP 1605914 A1 & CN 1761454 A & KR 10-2003-0067713 A	4-5

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 June 2016 (09.06.16)

Date of mailing of the international search report
21 June 2016 (21.06.16)

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/JP2016/062036

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 2002-308728 A (Pacific Corp.), 23 October 2002 (23.10.2002), claims; paragraphs [0023], [0024]; test example 3 & US 2009/0232855 A1 claims; paragraphs [0032], [0033]; test example 3 & EP 1249232 A1 & KR 10-2002-0079150 A	4-5
Y	Ami OMATA et al., "Hyaluronic acid Nano Ryushi no Chosei to Hifu Shintosei", Japanese Society for Biomaterials Symposium 2012 Yokoshu, 26 November 2012 (26.11.2012), PI33	4-5
Y	JP 2010-116358 A (Mitsubishi Corp.), 27 May 2010 (27.05.2010), claims; paragraphs [0001] to [0006] (Family: none)	3
A	JP 2004-292398 A (Fujisaki Electric Co., Ltd.), 21 October 2004 (21.10.2004), entire text (Family: none)	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/062036

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61P17/00(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i, B82Y5/00(2011.01)i

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K9/14(2006.01)i, A61K8/02(2006.01)i, A61K8/19(2006.01)i, A61K8/34(2006.01)i, A61K8/73(2006.01)i, A61K31/405(2006.01)i, A61K31/728(2006.01)i, A61K33/44(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i, B82Y5/00(2011.01)i

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（I P C））

Int.Cl. A61K9/14, A61K8/02, A61K8/19, A61K8/34, A61K8/73, A61K31/405, A61K31/728, A61K33/44, A61K47/10, A61K47/36, A61P17/00, A61Q19/00, B82Y5/00

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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 6 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)
CAplus/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	JP 2009-113169 A（大川原化工機株式会社）2009.05.28, 特許請求の範囲, 段落[0021], [0024], [0027], [0038]-[0043], [0082]-[0084], 実施例（ファミリーなし）	1-3, 6-16 3-5
Y	JP 2006-524238 A（バクスター・インターナショナル・インコーポ レイテッド）2006.10.26, 特許請求の範囲, 段落[0002], [0051]-[0058], 実施例 & WO 2004/082659 A1, 請求の範囲,	4-5

☑ 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

0 9 . 0 6 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 6 . 2 0 1 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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）

今村 明子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

3 8 4 7

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
	第 1 頁第 13-20 行, 第 17 頁第 3 行-第 19 頁第 1 行, 実施例 & US 2004/0022862 A1 & EP 1605914 A1 & CN 1761454 A & KR 10-2003-0067713 A	
Y	JP 2002-308728 A (株式会社太平洋) 2002. 10. 23, 特許請求の範囲, 段落[0023], [0024], 試験例 3 & US 2009/0232855 A1, 特許請求の範囲, 段落[0032], [0033], Test Example 3 & EP 1249232 A1 & KR 10-2002-0079150 A	4-5
Y	尾股亜美 ほか, ヒアルロン酸ナノ粒子の調製と皮膚浸透性, 日本 バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 予稿集, 2012. 11. 26, PI33	4-5
Y	JP 2010-116358 A (三菱商事株式会社) 2010. 05. 27, 特許請求の範囲, 段落[0001]-[0006] (ファミリーなし)	3
A	JP 2004-292398 A (藤崎電機株式会社) 2004. 10. 21, 全文 (ファミリーなし)	1-16