

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年8月15日(15.08.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/155992 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/7088 (2006.01) *A61K 47/18* (2017.01)
A61K 9/127 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/003626

(22) 国際出願日: 2019年2月1日(01.02.2019)

(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 2018-020209 2018年2月7日(07.02.2018) JP

(71) 出願人: 積水化学工業株式会社 (SEKISUI
CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5308565 大
阪府大阪市北区西天満2丁目4番
4号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 赤峰 隆之 (AKAMINE, Takayuki);

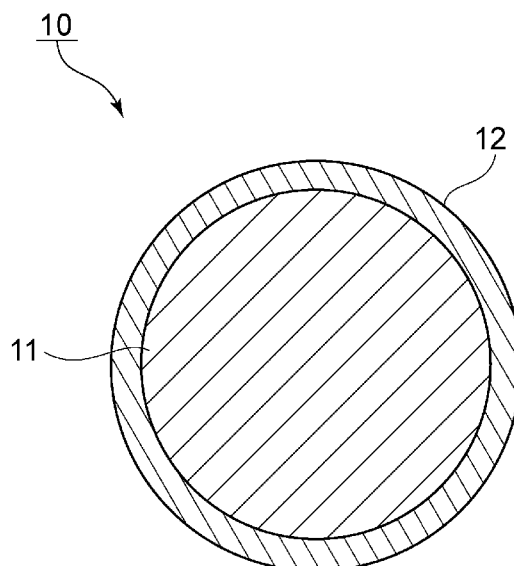
〒6180021 大阪府三島郡島本町百山2-1 積
水化学工業株式会社内 Osaka (JP). 利根 紗
織 (TONE, Saori); 〒6180021 大阪府三島郡島
本町百山2-1 積水化学工業株式会社内
Osaka (JP). 川村 大地 (KAWAMURA, Daichi);
〒6180021 大阪府三島郡島本町百山2-1 積
水化学工業株式会社内 Osaka (JP). 中村 雄太
(NAKAMURA, Yuuta); 〒6180021 大阪府三島
郡島本町百山2-1 積水化学工業株式会
社内 Osaka (JP). 松本 泉 (MATSUMOTO, Izumi);
〒6180021 大阪府三島郡島本町百山2-1 積
水化学工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 宮▲崎▼・目次特許
事務所 (MIYAZAKI & METSUGI); 〒5400028

(54) Title: CORE-SHELL STRUCTURE AND PREPARATION

(54) 発明の名称: コアシェル構造体及び製剤

[図1]



(57) Abstract: Provided is a core-shell structure that has excellent transdermal absorptivity even when a nucleic acid is used in the active ingredient. A core-shell structure furnished with a core portion containing a nucleic acid and a shell portion containing a surfactant that has hydrophilic groups, the core portion being solid and the hydrophilic groups of the surfactant consisting of an alkanolamine.

[続葉有]



WO 2019/155992 A1

大阪府大阪市中央区常盤町 1 丁目 3 番 8
号 中央大通 F N ビル Osaka (JP).

- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(57) 要約: 有効成分に核酸を用いた場合においても、経皮吸収性に優れる、コアシェル構造体を提供する。核酸を含有する、コア部と、親水基を有する界面活性剤を含有する、シェル部と、を備え、コア部が固体であり、界面活性剤の親水基が、アルカノールアミンにより構成されている、コアシェル構造体。

明 細 書

発明の名称：コアシェル構造体及び製剤

技術分野

[0001] 本発明は、コアシェル構造体及び該コアシェル構造体を用いた製剤に関する。

背景技術

[0002] 外用剤や化粧品等の製剤分野においては、薬物等の有効成分を経皮吸収させるための技術が開発されている。有効成分の経皮吸収過程では、皮膚バリア機能や代謝等の影響を受けることがあり、これらの影響は薬物によって異なることが知られている。

[0003] 有効成分の経皮吸収性を向上させるべく、各種技術が提案されている。例えば、特許文献1では、薬剤含有複合体が油相に溶解または分散しているS/O (Solid-in-Oil) 型の製剤が開示されている。上記薬剤含有複合体は、親水性薬剤が界面活性剤により被覆されている固体状のものであることが記載されている。特許文献1では、このようなS/O型の製剤が経皮吸収性に優れていることが記載されている。また、特許文献1や特許文献2では、製剤に用い得るさまざまな界面活性剤が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特許第4843494号公報

特許文献2：特許第5531230号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、特許文献1や特許文献2の製剤は、有効成分の種類によっては、経皮吸収性がなお十分でなかった。特に、有効成分に分子量の大きい核酸を用いた場合、その傾向が顕著であった。

[0006] 本発明の目的は、有効成分に核酸を用いた場合においても、経皮吸収性に

優れる、コアシェル構造体及び該コアシェル構造体を用いた製剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、核酸を含有する、コア部と、親水基を有する界面活性剤を含有する、シェル部とを備えるコアシェル構造体において、親水基がアルカノールアミンにより構成されている界面活性剤を用いることで上記課題を解決できることを見出し、本発明を成すに至った。

[0008] 本発明に係るコアシェル構造体の広い局面では、核酸を含有する、コア部と、親水基を有する界面活性剤を含有する、シェル部と、を備え、コア部が固体であり、界面活性剤の親水基が、アルカノールアミンにより構成されている。

[0009] 本発明に係るコアシェル構造体のある特定の局面では、前記界面活性剤が、脂肪酸アルカノールアミドである。

[0010] 本発明に係るコアシェル構造体の他の広い局面では、核酸を含有する、コア部と、親水基を有する界面活性剤を含有する、シェル部と、を備え、前記コア部が固体であり、前記界面活性剤が、脂肪酸アルカノールアミドである。

[0011] 本発明に係るコアシェル構造体のさらに他の特定の局面では、前記核酸の分子量が、 3000 g/mol 以上、 13000 g/mol 以下である。

[0012] 本発明に係る製剤は、本発明に従って構成されているコアシェル構造体を含む。製剤中におけるコアシェル構造体の含有量は、1重量%以上、40重量%以下であることが好ましい。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、有効成分に核酸を用いた場合においても、経皮吸収性を高めることができる、コアシェル構造体及び該コアシェル構造体を用いた製剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]図1は、本発明の一実施形態に係るコアシェル構造体を示す模式的断面図である。

[図2]図2は、試験例1で使用した薬物皮膚透過試験セルの簡略図である。

[図3]図3は、試験例1で使用した薬物皮膚透過試験セルの模式的断面図である。

発明を実施するための形態

[0015] 以下、本発明の詳細を説明する。

[0016] [コアシェル構造体]

本発明に係るコアシェル構造体は、核酸を含有するコア部と、界面活性剤を含有するシェル部とを備える。上記界面活性剤は、親水基を有する。また、上記界面活性剤の親水基は、アルカノールアミンにより構成されている。

[0017] 本発明においては、コアシェル構造体のシェル部に含有される界面活性剤が、アルカノールアミンにより構成されている親水基を有しているので、有効成分として分子量が高くかつ親水性の高い薬剤、特に核酸を用いた場合においても経皮吸収性を効果的に高めることができる。

[0018] 本発明においては、コア部とシェル部とが分子間力などにより結び付きあって集合体を形成していてもよい。もっとも、核酸の経皮吸収性をより一層高める観点から、コア部の表面の少なくとも一部がシェル部によって被覆されていることが好ましい。

[0019] より具体的には、コア部の表面の30%以上が、シェル部によって被覆されていることが好ましい。より好ましくは50%以上、さらに好ましくは70%以上、さらに好ましくは85%以上、特に好ましくは95%以上、最も好ましくは99%以上である。もっとも、コア部の表面がシェル部によって完全に被覆されていてもよい。コアシェル構造体は、上記のような構成を有しているので、例えば、皮膚に適用した場合、コア部に含有される核酸を体内に放出することができる。

[0020] 本発明においては、コア部が、固体である。コア部が固体であるので、後述する基剤中での安定性をより一層高めることができる。また、この場合、

コアシェル構造体を油相である基剤相中に分散させることで、S/O (Solid in Oil) 型の構造を有する製剤を形成することができる。

[0021] なお、後述する製造方法の欄で説明するように、本発明のコアシェル構造体は、W/Oエマルジョンを乾燥させ、溶媒（水性溶媒及び油性溶媒）を除去することにより得られるので、コア部が固体（上記S/O (Solid in Oil) 型のS）を構成している。

[0022] 本発明のコアシェル構造体は、有効成分に核酸を用いた場合においても、経皮吸収性に優れるので、製剤に好適に用いることができる。なかでも、外用薬、化粧品又は注射剤などの分野に好適に用いることができる。

[0023] 以下、本発明のコアシェル構造体の一例について図面を参照して説明する。

図1は、本発明の一実施形態に係るコアシェル構造体を示す模式的断面図である。

[0024] 図1に示すように、コアシェル構造体10は、コア部11及びシェル部12を備える。コア部11の表面は、シェル部12により被覆されている。

[0025] なお、本発明のコアシェル構造体の形状は、特に限定されない。コアシェル構造体は、例えば、球状、ロッド状、キュービック状、レンズ状又はウニ状の形状を有する粒子である。

[0026] また、本発明のコアシェル構造体のサイズは、特に限定されない。核酸の経皮吸収性をより一層高める観点から、コアシェル構造体の平均サイズは、例えば、1nm～100μmとすることができる。

[0027] なお、本発明において、コアシェル構造体の平均サイズとは、溶媒（例えば、スクワラン等）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。

[0028] 以下、コア部及びシェル部の詳細について説明する。

[0029] （コア部）

コア部は、有効成分として核酸を含有する。

[0030] 核酸としては、特に限定されないが、例えば、siRNA、CpGオリゴ

、miRNA、アプタマー、デコイ、リボザイム等を用いることができる。

[0031] 具体的には、Miravirsen（配列名称：antimir 122、ジーンデザイン社製、分子量：4967 g/mol）、K3 Et-Free（B-クラス TLR9 リガンド、ジーンデザイン社製、分子量：6349 g/mol）、Vitravene（一般名：fomivirsen、分子量：7122 g/mol）、Kynamro（一般名：mipomersen、分子量：7595 g/mol）、Exondys（一般名：eteplirsen、分子量：10306 g/mol）、Spinraza（一般名：nusinersen、分子量：7501 g/mol）などを用いることができる。

[0032] 核酸のオクタノール水分配係数は、特に限定されないが、 $-20 \sim -2$ であることが好ましい。この場合、核酸の経皮吸収性をより一層高めることができる。核酸の経皮吸収性をさらに一層向上させる観点から、オクタノール水分配係数は、好ましくは -18 以上、より好ましくは -15 以上、好ましくは -5 以下、より好ましくは -8 以下である。

[0033] なお、本発明において、オクタノール水分配係数は、オクタノールとpH 7の水系緩衝液を入れたフラスコ中に核酸を添加後、振とうし、それぞれの相の核酸濃度から求められる。具体的には、式：オクタノール水分配係数 $= \log_{10}$ （オクタノール相中濃度／水相中濃度）により算出して求めることができる。

[0034] 核酸の分子量は、特に限定されない。核酸の分子量は、好ましくは3000 g/mol以上、より好ましくは4000 g/mol以上、好ましくは15000 g/mol以下、より好ましくは13000 g/mol以下である。本発明においては、分子量が上記のように大きい核酸を用いた場合においても、経皮吸収性を高めることができる。

[0035] コアシェル構造体100重量%中における核酸の含有量は、好ましくは1重量%以上、より好ましくは5重量%以上、好ましくは40重量%以下、より好ましくは30重量%以下である。

[0036] なお、コア部は、必要に応じて、2種以上の核酸を含んでいてもよい。

[0037] (シェル部)

シェル部は、親水基を有する界面活性剤を含む。上記親水基は、アルカノールアミンにより構成されている。より具体的には、上記親水基は、アルカノールアミンに由来する親水性基である。

[0038] このような界面活性剤としては、例えば、脂肪酸アルカノールアミドが挙げられる。

[0039] 脂肪酸アルカノールアミドは、アミド結合のNを中心として、1つの脂肪酸と1つ又は2つのアルコールが結合したものである。

[0040] 具体的に脂肪酸アルカノールアミドとしては、オレイン酸ジエタノールアミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウリン酸モノイソプロパノールアミド、ステアリン酸ジエタノールアミド、ステアリン酸モノエタノールアミド、ステアリン酸モノイソプロパノールアミド、ラウリン酸ミリスチン酸ジエタノールアミド、パルミチン酸モノエタノールアミド、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、ヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミド、ヤシ油脂肪酸N-メチルエタノールアミド、ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミド、又はパーム核油脂肪酸ジエタノールアミド等が挙げられる。これらは、単独で用いてもよく、複数を併用してもよい。

[0041] 核酸の経皮吸収性をより一層高める観点から、脂肪酸アルカノールアミドは、オレイン酸ジエタノールアミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドなどのジエタノールアミドであることが好ましい。

[0042] 界面活性剤は、HLB値、又は複数の界面活性剤を含む場合はHLB値の加重平均値が、好ましくは4以上、より好ましくは5以上、好ましくは14以下、より好ましくは12以下である。

[0043] 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。

- [0044] 本発明において、HLB値は、下記Griffin式より算出される。
- [0045]
$$\text{HLB値} = 20 \times \{ (\text{親水部分の分子量}) / (\text{全分子量}) \}$$
- [0046] HLB値の加重平均値は、例えば以下の算出式を用いて算出することができる。
- [0047] HLB値A、B、Cの界面活性剤原料があり、それぞれのコアシェル構造体の重量がx、y、zであったときの加重平均値の算出式は、 $(x A + y B + z C) \div (x + y + z)$ である。
- [0048] 界面活性剤の親水部分における分子量は、好ましくは100g/mol以上、好ましくは350g/mol以下、より好ましくは300g/mol以下、さらに好ましくは200g/mol以下である。界面活性剤の親水部分における分子量が、上記下限以上である場合、シェル部によるコア部の被覆性がより一層向上し、核酸の経皮吸収性をより一層高めることができる。界面活性剤の親水部分における分子量が、上記上限以下である場合、体内における粒子からの核酸の放出性がより一層向上し、核酸の経皮吸収性をより一層高めることができる。
- [0049] なお、界面活性剤の親水部分とは、界面活性剤分子全体から、構成脂肪酸の炭化水素鎖を除いた部分をいう。
- [0050] また、アルカノールアミンの分子量は、好ましくは70g/mol以上、より好ましくは80g/mol以上、好ましくは330g/mol以下、より好ましくは300g/mol以下、さらに好ましくは250g/mol以下、特に好ましくは200g/mol以下である。
- [0051] アルカノールアミンの分子量が上記下限以上である場合、シェル部によるコア部の被覆性がより一層向上し、経皮吸収性をより一層高めることができる。また、アルカノールアミンの分子量が、上記上限以下である場合、体内における粒子からの核酸の放出性がより一層向上し、経皮吸収性をより一層高めることができる。
- [0052] なお、脂肪酸アルカノールアミドは、アルカノールアミンと脂肪酸とがアミド結合されてなり、アルカノールアミンの分子量は、アミド結合前のアル

カノールアミンの分子量をいうものとする。

[0053] 本発明の界面活性剤は、脂肪酸アルカノールアミド以外の界面活性剤をさらに含んでいてもよく、これらは用途に応じて適宜選択できる。例えば、医薬品や化粧品として使用可能なもののなかから幅広く選択することができる。また、複数種の界面活性剤を併用してもよい。

[0054] 脂肪酸アルカノールアミド以外の界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤又は両性界面活性剤のいずれであってもよい。

[0055] 非イオン性界面活性剤としては、特に限定されないが、脂肪酸エステル、脂肪アルコールエトキシレート、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、アルキルグリコシド、ポリオキシエチレンヒマシ油、又は硬化ヒマシ油等が挙げられる。

[0056] 脂肪酸エステルとしては、特に限定されないが、グリセリン、ポリグリセリン、ポリオキシエチレングリセリン、ポリオキシエチレン、ソルビタン、プロピレングリコール及びポリオキシエチレンソルビット等のうち少なくとも1種と、脂肪酸とのエステル等が挙げられる。脂肪酸としては、例えば、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸、ウンデシレン酸、リシノレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、リシノレン酸、エルカ酸、牛脂、豚脂、ヤシ油、パーム油、パーム核油、オリーブ油、菜種油、米ぬか油、大豆油、ヒマシ油等の脂肪酸とのエステル等が挙げられる。

[0057] 陰イオン性界面活性剤としては、アルキル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸エステル塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、脂肪酸塩、又はリン酸エステル塩等が挙げられる。

[0058] 陽イオン性界面活性剤としては、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、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、又はアミン塩類等が挙げられる。

[0059] 両性界面活性剤としては、アルキルアミノ脂肪酸塩、アルキルベタイン、

又はアルキルアミンオキシド等が挙げられる。

[0060] 脂肪酸アルカノールアミド以外の界面活性剤としては、特に、ショ糖脂肪酸エステル、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、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、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、又は硬化ヒマシ油が好ましい。

[0061] 界面活性剤の含有量は、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。核酸と界面活性剤との質量比（核酸：界面活性剤）は、好ましくは1：0.5～1：30、より好ましくは1：1～1：20、さらに好ましくは1：1～1：10である。

[0062] （その他の添加成分）

コアシェル構造体は、核酸及び界面活性剤に加えて、さらに少なくとも1種の他の成分を含有していてもよい。他の成分としては、特に限定されないが、例えば、安定化剤、経皮吸収促進剤、皮膚刺激低減剤、防腐剤、又は鎮痛剤等が挙げられる。

[0063] 安定化剤は、粒子構造を安定化させる作用を有する。また、安定化剤は、粒子構造の意図せぬ早期の崩壊を防止し、核酸の徐放効果をより一層高める役割を有する。

[0064] 安定化剤としては、特に限定されないが、例えば、多糖類、タンパク質、又は親水性高分子材料等が挙げられる。安定化剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。安定化剤の含有量は、その種類にもより、適宜設定できる。例えば、核酸と安定化剤の重量比（核酸：安定化剤）が、1：0.1～1：10となるように配合することができる。

[0065] 経皮吸収促進剤としては、特に限定されないが、例えば、高級アルコール、N-アシルサルコシン若しくはその塩、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価カルボン酸若しくはその塩が挙げられる。また、経皮吸収促進剤として、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル若しくはその塩、乳

酸、乳酸エステル、又はクエン酸等を用いてもよい。

[0066] 経皮吸収促進剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。経皮吸収促進剤の含有量は、その種類にもより、適宜設定できる。例えば、核酸と経皮吸収促進剤の重量比（核酸：経皮吸収促進剤）が、1：0.01～1：50となるように配合することができる。

[0067] 皮膚刺激低減剤としては、特に限定されないが、例えば、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が挙げられる。また、皮膚刺激低減剤として、ビタミンE若しくはその誘導体、ビタミンC若しくはその誘導体、ベンゾトリアゾール、没食子酸プロピル、又はメルカプトベンズイミダゾール等を用いてもよい。

[0068] 皮膚刺激低減剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。皮膚刺激低減剤の含有割合は、その種類にもより、適宜設定できる。皮膚刺激低減剤は、例えば、コアシェル構造体全体に対して0.1重量%～50重量%となるように配合することができる。

[0069] 防腐剤としては、特に限定されないが、例えば、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、又は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。防腐剤の含有割合は、その種類にもより、適宜設定できる。防腐剤は、例えば、コアシェル構造体全体に対して0.01重量%～10重量%となるように配合することもできる。

[0070] 鎮痛剤としては、特に限定されないが、例えば、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、ジブカイン若しくはプリロカイン等の局所麻酔薬又は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。鎮痛剤の含有割合は、その種類にもより、適宜設定できる。鎮痛剤は、例えば、コアシェル構造体全体に対して0.1重量%～30重量%となるように配合することができる。

[0071] 〔製剤〕

本発明の製剤は、少なくとも上記コアシェル構造体を含む。本発明の製剤は、少なくとも上記コアシェル構造体を含むので、有効成分に核酸を用いた場合においても、経皮吸収性を効果的に高めることができる。

[0072] 製剤全体 100 重量％に対するコアシェル構造体の含有量は、特に制限されないが、好ましくは 1 質量％以上、より好ましくは 5 質量％以上、好ましくは 40 質量％以下、より好ましくは 30 質量％以下である。コアシェル構造体の含有量が上記下限以上である場合、核酸の経皮吸収性をより一層高めることができる。コアシェル構造体の含有量が上記上限以下である場合、皮膚刺激性をより一層低減することができる。

[0073] 製剤における核酸と界面活性剤との質量比（核酸：界面活性剤）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。核酸と界面活性剤との質量比（核酸：界面活性剤）は、好ましくは 1 : 0.5 ~ 1 : 30、より好ましくは 1 : 1 ~ 1 : 20、さらに好ましくは 1 : 1 ~ 1 : 10 である。

[0074] 本発明の製剤は、例えば、皮膚外用薬、点眼薬、点鼻薬、座薬又は口腔薬などの外用薬や、化粧品または注射剤など、経皮吸収や経粘膜吸収を意図した幅広い用途に用いることができる。

[0075] 本発明の製剤は、特に限定されないが、通常、1 日 ~ 1 週間持続性であり、好ましい態様では 1 日 ~ 1 週間あたり 1 回適用されるように用いられる。

[0076] 本発明の製剤が外用剤である場合、対象疾患は、核酸の種類によって異なる。

[0077] 本発明の製剤は、特に限定されず、プラスター剤若しくは硬膏剤等のテープ剤（リザーバー型、マトリックス型等）、パップ剤、パッチ剤、又はマイクロニードル等の貼付剤、軟膏剤、リニメント剤若しくはローション剤等の外用液剤、外用エアゾール剤若しくはポンプスプレー剤等のスプレー剤、クリーム剤、ゲル剤、点眼剤、眼軟膏剤、点鼻剤、坐剤、直腸用半固形剤、注腸剤、経口剤又は注射剤等として使用できる。

[0078] 本発明の製剤は、好ましくは、水分含有率が20質量%以下であり、より好ましくは実質的に水を含有しない。これにより、コアシェル構造体の形状保持性をより一層高めることができる。また、コアシェル構造体が本来有する形状保持性と相まって、コアシェル構造体からの核酸の漏出をより一層抑制することができ、結果としてより一層高い経皮吸収性を発揮することが可能である。この観点から、本発明の製剤は、水分含有率が20質量%以下に調整される剤として使用されることが好ましい。より好ましくは実質的に水を含有しない剤として使用されることがより好ましい。本発明の製剤は、例えば、プラスター剤、パッチ剤、軟膏剤又はゲル剤等として使用されることが好ましい。

[0079] (基剤相)

本発明の製剤は、基剤相を含有し、該基剤相がコアシェル構造体を含有するものであってもよい。このとき、コアシェル構造体は、基剤相中に分散又は溶解されていることが好ましい。

[0080] 基剤は、特に限定されず、特に外用薬などの医薬品や化粧品として使用可能なもののなかから幅広く選択することができる。

[0081] 上述したように、本発明のコアシェル構造体は、コア部が固体である。そのため、基剤相が油相である場合、コアシェル構造体を油相である基剤相中に分散させることで、S/O (Solid in Oil) 型の製剤を形成することができる。S/O型の製剤は、例えば、後述する製造方法により得られた粒子(コアシェル構造体)を、油相中に分散させることにより得ることができる。

[0082] 基剤は、コアシェル構造体を分散又は溶解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。

[0083] また、複数種の基剤を併用してもよい。

[0084] 基剤としては、特に限定されず、油性基剤や、水性基剤等が挙げられる。なかでも、油性基剤であることが好ましい。基剤が油性基剤である場合、油性基剤中にコアシェル構造体を分散させることで、S/O (Solid i

n Oil) 型構造を有する製剤を形成することができる。S/O (Solid in Oil) 型構造を有する製剤は、後述するように例えば水相に核酸を含有するW/Oエマルジョンを乾燥する工程を備える方法によって、製造することができる。

- [0085] 油性基剤としては、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、シリコーン類、高級アルコール類、高級脂肪酸類又はフッ素系油剤類等が挙げられる。水性基剤としては、水や、(多価)アルコール等が挙げられる。
- [0086] 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、ベニ花油、ヒマシ油、又はなたね油等が挙げられる。
- [0087] 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、又は鮫スクワラン等が挙げられる。
- [0088] 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、又はトリアラキドニン等が挙げられる。
- [0089] 合成油脂としては、特に限定されないが、例えば、リン脂質又はアゾン等が挙げられる。
- [0090] ステロール誘導体としては、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、コール酸又はコレステリルリノレート等が挙げられる。
- [0091] 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、フィッシュアトロプシュワックス、ポリエチレンワックス、又はエチレン・プロピレンコポリマー等が挙げられる。
- [0092] 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、又は固形パラフィン等が挙げられる。

[0093] 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、又はクエン酸トリエチル等が挙げられる。

[0094] 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、又はモノイソステアリン酸水添ヒマシ油等が挙げられる。

[0095] 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、トリエチルヘキサン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、トリエチルヘキサン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、又はジネオペンタン酸2,4-ジエチル-1,5-ペンタンジオール等が挙げられる。

[0096] 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若しく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、カチオン変性若しくはポリエーテル変性シリコーン、アミノ変性若しくはポリエーテル変性シリコーン、アルキル変性若し

くはポリエーテル変性シリコン、又はポリシロキサン・オキシアルキレン共重合体等が挙げられる。

[0097] 高級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、バチルアルコール、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、又はダイマージオール等が挙げられる。

[0098] 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、又は水素添加ダイマー酸等が挙げられる。

[0099] 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、又はパーフルオロポリエーテル等が挙げられる。

[0100] (多価) アルコールとしては、エタノール、イソプロパノール、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、又はポリエチレングリコール等が挙げられる。

[0101] また、その他の基剤としては、特に限定されないが、プラスター剤若しくは硬膏剤等のテープ剤(リザーバー型、マトリックス型等)、パップ剤、パッチ剤、マイクロニードル等の貼付剤、軟膏剤、外用液剤(リニメント剤、ローション剤等)、スプレー剤(外用エアゾール剤、ポンプスプレー剤等)、クリーム剤、ゲル剤、点眼剤、眼軟膏剤、点鼻剤、坐剤、直腸用半固形剤、注腸剤、経口剤、又は注射剤等に使用される基剤等が挙げられる。

[0102] [製造方法]

本発明のコアシェル構造体は、特に限定されないが、例えば、水相に核酸を含有するW/Oエマルジョンを乾燥する工程を備える方法によって、製造

することができる。

[0103] W/Oエマルションは、いわゆる油中水滴エマルション、具体的には水性溶媒の液滴が油性溶媒中に分散した状態のエマルションである限り、特に制限されない。

[0104] 水相に核酸を含有するW/Oエマルションは、例えば、核酸を含有する水や緩衝水溶液等の水性溶媒と、界面活性剤を含有するシクロヘキサン、ヘキサン、又はトルエン等の油性溶媒とを混合することによって得ることができる。核酸を含有する水性溶媒は、核酸の他に、必要に応じて安定化剤、吸収促進剤又は刺激低減剤等の添加成分を含有していてもよい。また、界面活性剤を含有する油性溶媒は、界面活性剤の他に、必要に応じて、刺激低減剤、鎮痛剤、吸収促進剤又は安定化剤等の添加成分を含有していてもよい。混合の方法としては、W/Oエマルションを形成できる方法である限り特に限定されず、例えばホモジナイザー等による攪拌が挙げられる。

[0105] ホモジナイザー攪拌時の条件は、例えば、5000rpm～50000rpm程度、好ましくは、10000rpm～30000rpm程度である。

[0106] W/Oエマルションにおける核酸と界面活性剤との質量比（核酸：界面活性剤）は、好ましくは1：0.5～1：30、より好ましくは1：1～1：20、さらに好ましくは1：1～1：10である。

[0107] 水相に核酸を含有するW/Oエマルションの乾燥の方法としては、該W/Oエマルション中の溶媒（水性溶媒及び油性溶媒）を除去できる方法である限り特に限定されない。W/Oエマルションの乾燥の方法としては、例えば凍結乾燥又は減圧乾燥等が挙げられ、好ましくは凍結乾燥が挙げられる。

[0108] また、得られるコアシェル構造体の個数平均粒子径をより一層小さくする観点から、W/Oエマルション又は該W/Oエマルションの乾燥物を加熱処理する工程をさらに備えることが好ましい。加熱処理温度は、例えば30℃～60℃、好ましくは35℃～50℃、より好ましくは35℃～45℃である。

[0109] 加熱処理時間は、加熱処理温度に応じて適宜調整されるものであるが、例

例えば1日間～30日間、好ましくは2日間～15日間、より好ましくは3～7日間である。

[0110] また、得られるコアシェル構造体の個数平均粒子径をより一層小さくする別の方法としては、W/Oエマルション又は該W/Oエマルションの乾燥物を必要に応じて溶媒等に分散後、フィルタ等で濾過する方法や、遠心処理分離を行う方法が挙げられる。フィルタ濾過の場合のフィルタ孔径は、例えば1 μm 以下、好ましくは0.2 μm 以下、より好ましくは0.1 μm 以下である。

[0111] 本発明のコアシェル構造体は、そのまま用いてもよいが、上記基剤等に分散して用いてもよい。

[0112] また、本発明のコアシェル構造体を用いて、例えば、溶液塗工法に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の添加成分を所定の割合になるように溶剤に添加する。その後、攪拌して均一な溶液を調製する。上記添加成分としては、吸収促進剤、増粘剤又はゲル化剤等が挙げられる。上記溶剤としては、ヘキサン、トルエン又は酢酸エチル等が挙げられる。溶液中の固形分濃度は、好ましくは10質量%～80質量%、より好ましくは20質量%～60質量%である。

[0113] 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、シリコーン処理したポリエステルフィルム等の剥離ライナー上に均一に塗布する。塗布後、乾燥して薬剤含有層を完成させ、該薬剤含有層の上に支持体をラミネートすることにより、製剤を得ることができる。支持体の種類によっては、支持体に薬剤含有層を形成した後、薬剤含有層の表面に剥離ライナーをラミネートしてもよい。

[0114] また、別の方法としては、例えば、まず、本発明のコアシェル構造体に必要に応じて基剤や吸収促進剤、安定剤、増粘剤又はゲル化剤等の添加成分を加えて混合する。混合後、用途に応じて、ガーゼ若しくは脱脂綿等の天然繊維物部材、ポリエステル若しくはポリエチレン等の合成繊維物部材、又はこ

れらを適宜組み合わせせて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する。さらに粘着カバー材等で覆って使用することもできる。

[0115] このようにして得られた製剤は、使用用途に応じて、楕円形、円形、正方形又は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層等を設けてもよい。

[0116] 次に、本発明の具体的な実施例及び比較例を挙げることにより本発明を明らかにする。なお、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0117] (実施例1)

Miravirsen (配列名称: antimir 122、ジーンデザイン社製、分子量: 4967 g/mol 、オクタノール水分配係数: -12.2) 0.1 g を 40 g の純水に溶解し、これに、ラウリン酸ジエタノールアミド (日油社製、製品名「スタホームDL」、HLB値: 9.2 、飽和炭化水素鎖の炭素数: 11) 0.6 g をシクロヘキサン 80 g に溶解した溶液を加え、ホモジナイザーにて攪拌 (25000 rpm 、2分間) 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。なお、コアシェル比は、 $1:6$ とした。得られたコアシェル構造体に流動パラフィン (和光純薬工業社製、密度 (20°C): $0.800 \sim 0.835 \text{ g/ml}$) を加え、混合、分散して製剤を製造した。なお、流動パラフィンは、コアシェル構造体が、製剤の全体重量に対して 20 重量%となるように加えた。

[0118] (実施例2)

実施例1で用いたラウリン酸ジエタノールアミドの代わりに、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド (日油社製、製品名「スタホームDFC」、HLB値: 9.2 、飽和炭化水素鎖の炭素数: 11) を用いたこと以外は、実施例1と同様にして、コアシェル構造体及び製剤を調製した。

[0119] (実施例3)

K3 Etfree (Bクラス TLR9 リガンド、ジーンデザイン社製、分子量: 6349 g/mol 、オクタノール水分配係数: -12 以

下) 0.1 g を 40 g の純水に溶解し、これに、ラウリン酸ジエタノールアミド (日油社製、製品名「スタホームDL」、HLB 値: 9.2、飽和炭化水素鎖の炭素数: 11) 0.6 g をシクロヘキサン 80 g に溶解した溶液を加え、ホモジナイザーにて攪拌 (25000 rpm、2 分間) 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。なお、コアシェル比は、1:6 とした。得られたコアシェル構造体に流動パラフィン (和光純薬工業社製、密度 (20℃): 0.800~0.835 g/ml) を加え、混合、分散して製剤を製造した。なお、流動パラフィンは、コアシェル構造体が、製剤の全体重量に対して 20 重量%となるように加えた。

[0120] (実施例 4)

実施例 3 で用いたラウリン酸ジエタノールアミドの代わりに、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド (日油社製、製品名「スタホームDFC」、HLB 値: 9.2、飽和炭化水素鎖の炭素数: 11) を用いたこと以外は、実施例 3 と同様にして、コアシェル構造体及び製剤を調製した。

[0121] (実施例 5)

実施例 1 で得られたコアシェル構造体に流動パラフィン (和光純薬工業社製、密度 (20℃): 0.800~0.835 g/ml) を加え、混合、分散して製剤を製造した。なお、流動パラフィンは、コアシェル構造体が、製剤の全体重量に対して 35 重量%となるように加えた。

[0122] (実施例 6)

実施例 2 で得られたコアシェル構造体に流動パラフィン (和光純薬工業社製、密度 (20℃): 0.800~0.835 g/ml) を加え、混合、分散して製剤を製造した。なお、流動パラフィンは、コアシェル構造体が、製剤の全体重量に対して 35 重量%となるように加えた。

[0123] (比較例 1)

実施例 1 で用いたラウリン酸ジエタノールアミドの代わりに、ショ糖エルカ酸エステル (三菱化学フーズ社製、製品名「ER-290」、HLB 値: 2.0、不飽和炭化水素鎖の炭素数: 21) を用いたこと以外は、実施例 1

と同様にして、コアシェル構造体及び製剤を調製した。

[0124] (比較例 2)

実施例 3 で用いたラウリン酸ジエタノールアミドの代わりに、ショ糖エルカ酸エステル（三菱化学フーズ社製、製品名「ER-290」、HLB 値：2.0、不飽和炭化水素鎖の炭素数：21）を用いたこと以外は、実施例 3 と同様にして、コアシェル構造体及び製剤を調製した。

[0125] (評価)

実施例 1～6 及び比較例 1～2 で得られた製剤について、以下の試験により、ヘアレスマウス皮膚透過性及びウサギ皮膚一次刺激性を評価した。結果を下記の表 1 に示す。

[0126] ヘアレスマウス皮膚透過性試験；

薬物皮膚透過試験セル（図 2 及び図 3 参照）にヘアレスマウス皮膚（日本エスエルシー社製、Hos：HR-1 7 週齢より摘出）をセットした。この装置の上部に、上記の方法で製造した製剤を 1.0 g (7.07 cm^2) 適用した。下部のレセプター層においては、蒸留水中に NaH_2PO_4 を $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ 、 Na_2HPO_4 を $2 \times 10^{-4} \text{ M}$ 、 NaCl を $1.5 \times 10^{-4} \text{ M}$ 、硫酸ゲンタマイシン（和光純薬工業社製、G1658）を 10 ppm 含有させた液を NaOH で pH 7.2 に調整した緩衝液を入れた。また、試験開始後より 32°C に保たれた恒温槽中に装置を設置した。試験開始後、所定時間後に下部のレセプター層より槽中の液のうち 1 ml を採取した直後に、同じ組成の液を 1 ml 補充した。回収した各々のレセプター液試料にメタノールを添加して溶出脂質等を抽出し遠心分離した。遠心分離後、上清中の核酸濃度を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により定量した。定量した核酸量に基づき、上記と同様の方法で 24 時間累積皮膚透過量を算出した。

[0127] ウサギ皮膚一次刺激性試験；

電気バリカンでウサギの背部皮膚を剪毛した（必要に応じて電気シェーバーで剃毛した）。背部皮膚の正中線を中心とした背部の片側 2 カ所、計 4 カ所の健常皮膚を投与部位とした。ヘアレスラット皮膚透過性試験と同様の方

法で製造した製剤をスパーテルで取り出し、2 cm×2 cm大のリント布に均一に広げ、それを投与部位に貼付した。その上に不織布粘着包帯（ニチバン社製、メッシュポア、No. 50）で固定した。その後、ガーゼで投与部位全体を巻き、粘着性布伸縮包帯（ニチバン社製、エラストポア、No. 100）で覆って閉塞した。投与開始後24時間で、閉塞を解除し、投与検体を除去した。

[0128] 投与後24時間（閉塞解除し、投与検体除去後30分）における皮膚反応を肉眼で観察した。その後、さらに同様にして投与後48時間及び72時間（閉塞解除し、投与検体除去後30分）における皮膚反応を肉眼で観察した。なお、皮膚反応の評価は、下記の表2に示すD r a i z eの基準に従って行った。

[0129] 具体的には、観察時毎に各投与検体について、各ウサギの投与部位の皮膚反応の個別評点（紅斑・痂皮形成と浮腫形成の合計）を算出した。その後、投与後24時間及び72時間の個別評点（投与後48時間の評点は加算しない）から一次刺激インデックス（p r i m a r y i r r i t a t i o n i n d e x ; P . I . I . ）を算出した。具体的には、下記の式（1）及び式（2）を用いて算出した。

[0130] 各投与部位の平均評点＝（投与後24時間及び72時間の個別評点の合計）／2…式（1）

[0131] 一次刺激インデックス（P . I . I . ）＝（各投与部位の平均評点の合計）／（3（匹））…式（2）

[0132]

[表1]

	有効成分		界面活性剤		コアシエル比	コアシエル構造体濃度(重量%)	剤型	24時間累積皮膚透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	刺激性P.II.
	名称	分子量(g/mol)	名称	製品名					
実施例1	antimir 122	4967	ラウリン酸ジエタノールアミド	スタホームDL	1:6	20	液剤	11	4.5
実施例2	antimir 122	4967	ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	スタホームDFC	1:6	20	液剤	8	4.4
実施例3	K3 Et-Free(β-クラス TLR9 リガンド)	6349	ラウリン酸ジエタノールアミド	スタホームDL	1:6	20	液剤	28	4.2
実施例4	K3 Et-Free(β-クラス TLR9 リガンド)	6349	ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	スタホームDFC	1:6	20	液剤	23	4.5
実施例5	antimir 122	4967	ラウリン酸ジエタノールアミド	スタホームDL	1:6	35	液剤	19	5.2
実施例6	antimir 122	4967	ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	スタホームDFC	1:6	35	液剤	17	5.3
比較例1	antimir 122	4967	シヨ糖エルカ酸エステル	ER-290	1:6	20	液剤	0	-
比較例2	K3 Et-Free(β-クラス TLR9 リガンド)	6349	シヨ糖エルカ酸エステル	ER-290	1:6	20	液剤	0	-

[0133] [表2]

皮膚反応の程度	評点
紅斑・痂皮形成	
紅斑なし	0
ごく軽度の紅斑(やっと認められる程度)	1
明らかな紅斑	2
中等度から強い紅斑	3
深紅色の強い紅斑に軽い痂皮形成(傷害は深部に)	4
浮腫形成	
浮腫なし	0
ごく軽度の浮腫(やっと認められる程度)	1
明らかな浮腫(周囲と明らかに区分可能)	2
中等度の浮腫(1mm程盛り上がっている)	3
強い浮腫(1mm以上盛り上がり、周囲にも広がる)	4

[0134] 表1より、本発明のコアシエル構造体を用いた実施例1～6では、比較例1、2と比較して、経皮吸収性が高められていることがわかる。また、製剤中におけるコアシエル構造体の含有量が1重量%以上、30重量%以下である実施例1～4では、経皮吸収性に加え、さらに皮膚刺激性にも優れていることがわかる。

符号の説明

[0135] 1…パラフィルム

2…皮膚

3…製剤

4…レセプター液(pH=7.2リン酸緩衝液)

5…撈拌子

10…コアシエル構造体

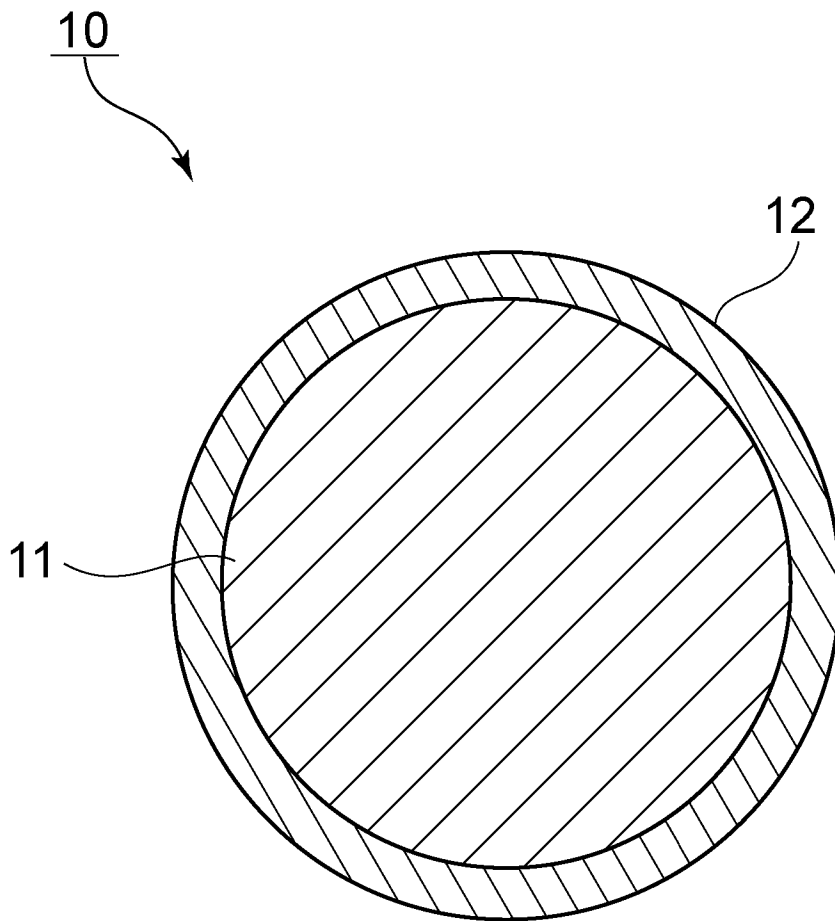
11…コア部

12…シェル部

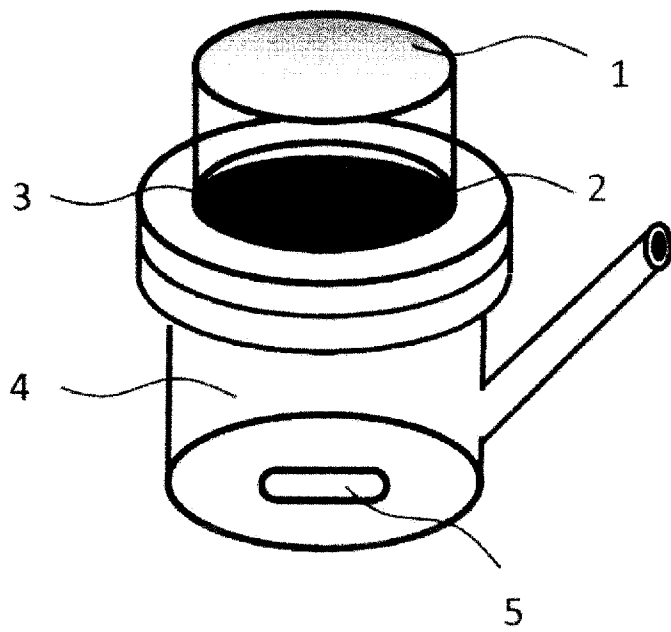
請求の範囲

- [請求項1] 核酸を含有する、コア部と、
 親水基を有する界面活性剤を含有する、シェル部と、
 を備え、
 前記コア部が固体であり、
 前記界面活性剤の前記親水基が、アルカノールアミンにより構成されている、コアシェル構造体。
- [請求項2] 前記界面活性剤が、脂肪酸アルカノールアミドである、請求項1に記載のコアシェル構造体。
- [請求項3] 核酸を含有する、コア部と、
 親水基を有する界面活性剤を含有する、シェル部と、
 を備え、
 前記コア部が固体であり、
 前記界面活性剤が、脂肪酸アルカノールアミドである、コアシェル構造体。
- [請求項4] 前記核酸の分子量が、 3000 g/mol 以上、 13000 g/mol 以下である、請求項1～3のいずれか1項に記載のコアシェル構造体。
- [請求項5] 請求項1～4のいずれか1項に記載のコアシェル構造体を含む、製剤。
- [請求項6] 前記製剤中における前記コアシェル構造体の含有量が、1重量%以上、40重量%以下である、請求項5に記載の製剤。

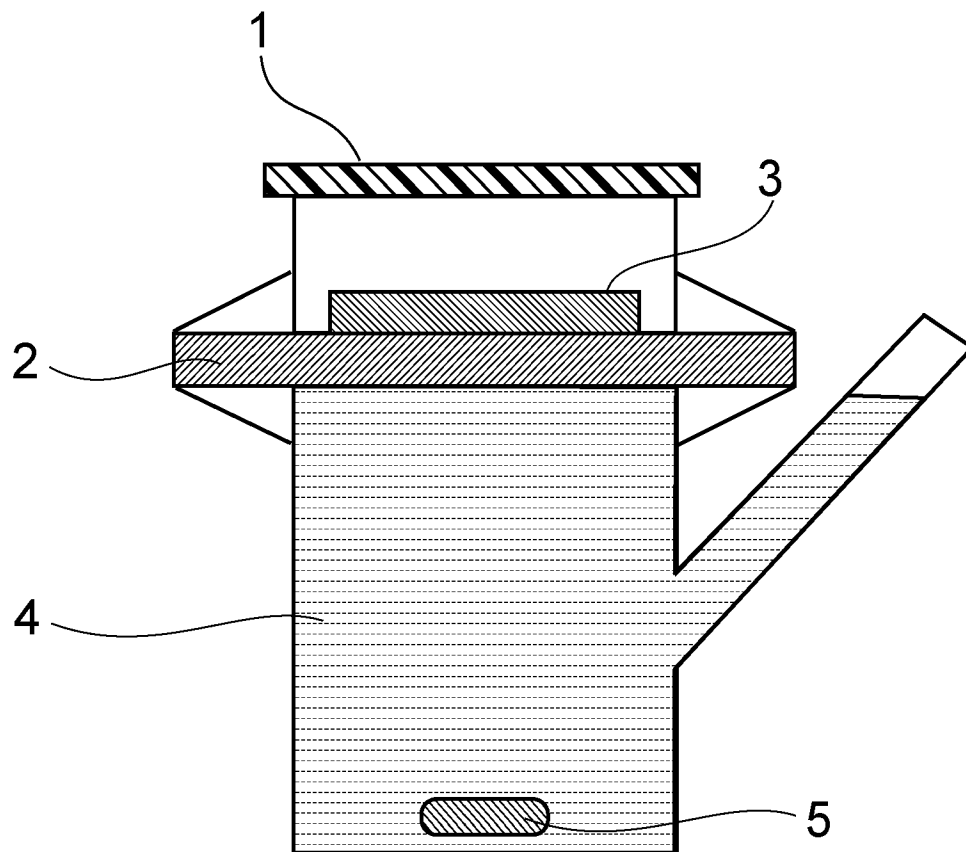
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/003626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/7088 (2006.01) i, A61K9/127 (2006.01) i,
A61K47/18 (2006.01) i, A61P43/00 (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)

Int.Cl. A61K31/7088, A61K9/127, A61K47/18, A61P43/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580
(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/139506 A1 (ASPION CO., LTD.) 19 November 2009, claims 4, 6, page 9, section "2. Drug", page 9, section "4. Surfactant", page 15, 5-1. Drug-Surfactant complex(S), example 2, production example 5, fig. 7 & EP 2298282 A1, claims 4, 6, paragraphs [0039], [0063], [0073], example 2, fig. 7	1-6
A	WO 2009/057808 A1 (ASPION CO., LTD.) 07 May 2009, claim 1, page 8, lines 14-20, page 17, lines 13-18, example 6, fig. 8 & US 2010/0298447 A1, claim 27, paragraphs [0061], [0091], example 7, fig. 8 & EP 2216015 A1	1-6

☒ 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
08 April 2019 (08.04.2019)

Date of mailing of the international search report
16 April 2019 (16.04.2019)

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/JP2019/003626

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2017-154989 A (KANEKA CORP.) 07 September 2017, claim 1, paragraphs [0014], [0022], test example 1, table 6 (Family: none)	1-6
A	WO 2017/119506 A1 (SEKISUI CHEMICAL CO., LTD.) 13 July 2017, claim 1, paragraph [0062], table 3, example 22, comparative example 10 (Family: none)	1-6
A	JP 2015-526510 A (CHUNG-ANG UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 10 September 2015, claims 1, 10, 17, paragraphs [0002], [0003] & US 2015/0224221 A1, claims 1, 10, 17, paragraphs [0002], [0003] & EP 2891485 A2 & KR 10-2014-0031462 A	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/7088(2006.01)i, A61K9/127(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)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 (IPC))

Int.Cl. A61K31/7088, A61K9/127, A61K47/18, A61P43/00

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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019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)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)

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
A	W0 2009/139506 A1 (ASPION株式会社) 2009.11.19, 請求項4、6、9頁の2.薬物の項、9頁の4.界面活性剤の項、15頁の5-1.薬物-界面活性剤複合体(S)、実施例2、製造例5、図7 & EP 2298282 A1, Claims 4,6, Paragraphs 0039, 0063, 0073, Example 2, Fig. 7	1-6
A	W0 2009/057808 A1 (ASPION株式会社) 2009.05.07, 請求項1、8頁14-20行、17頁13-18行、実施例6、図8 & US 2010/0298447 A1, Claim 27, Paragraphs 0061, 0091, Example 7, Fig. 8, & EP 2216015 A1	1-6

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

08.04.2019

国際調査報告の発送日

16.04.2019

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

古閑 一実

4 C

1193

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2017-154989 A (株式会社カネカ) 2017.09.07, 請求項 1、段落 0014、0022、試験例 1、表 6 (ファミリーなし)	1-6
A	WO 2017/119506 A1 (積水化学工業株式会社) 2017.07.13, 請求項 1、段落 0062、表 3、実施例 2 2、比較例 1 0 (ファミリーなし)	1-6
A	JP 2015-526510 A (チュンアン ユニバーシティー インダストリー アカデミー コオペレーション ファウンデーション) 2015.09.10, 請求項 1、1 0、1 7、段落 0002、0003 & US 2015/0224221 A1, Claim 1, 10, 17, Paragraphs 0002, 0003, & EP 2891485 A2 & KR 10-2014-0031462 A	1-6