

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-105808

(P2017-105808A)

(43) 公開日 平成29年6月15日(2017.6.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/34 (2006.01)	A 6 1 K 8/34	4 C 0 7 6
A 6 1 K 8/06 (2006.01)	A 6 1 K 8/06	4 C 0 8 3
A 6 1 K 8/31 (2006.01)	A 6 1 K 8/31	4 C 0 8 4
A 6 1 K 8/36 (2006.01)	A 6 1 K 8/36	
A 6 1 K 8/39 (2006.01)	A 6 1 K 8/39	

審査請求 有 請求項の数 22 O L 外国語出願 (全 111 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-17187 (P2017-17187)	(71) 出願人	507393311
(22) 出願日	平成29年2月2日(2017.2.2)		マルベルン コスメセウチクス リミテッド
(62) 分割の表示	特願2014-245027 (P2014-245027) の分割		英国 ダブリュアール14 3エスゼット
原出願日	平成19年11月29日(2007.11.29)		ウォルセステルシレ マルベルン ゲラルディネ ロード マルベルン ヒルルス
(31) 優先権主張番号	0623838.0		スシエンセ パルク
(32) 優先日	平成18年11月29日(2006.11.29)	(74) 代理人	100097456
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 石川 徹
(31) 優先権主張番号	0624290.3	(72) 発明者	ステブヘン トンゲ
(32) 優先日	平成18年12月5日(2006.12.5)		英国 ダブリュアール14 3エスゼット
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		ウォルセステルシレ マルベルン ゲラルディネ ロード マルベルン ヒルルス
(31) 優先権主張番号	60/873,560		スシエンセ パルク マルベルン コスメセウチクス リミテッド
(32) 優先日	平成18年12月8日(2006.12.8)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

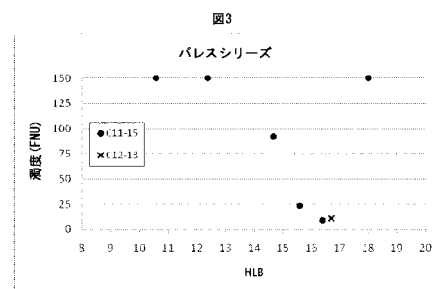
(54) 【発明の名称】 脂質及び界面活性剤の高分子集合体を含む組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 脂質及び界面活性剤を含む組成物の提供。

【解決手段】 該脂質及び界面活性剤は直径100nm未満の高分子集合体の形態であるという点で特徴づけられる。該界面活性剤は20未満、好ましくは、約10.5～約17.5のHLB数を有し得るか、又はエーテル若しくはエステル界面活性剤であり得るか、又はイオン性である。

【選択図】 図3



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

界面活性剤が20未満のHLB数を有するという点で、並びに脂質及び界面活性剤が直径100nm未満の高分子集合体の形態であるという点で特徴づけられる、脂質及び界面活性剤を含む組成物。

【請求項 2】

界面活性剤が約10.5～約17.5の範囲のHLB数を有するという点で、並びに脂質及び界面活性剤が直径100nm未満の高分子集合体の形態であるという点で特徴づけられる、脂質及び界面活性剤を含む請求項1記載の組成物。

【請求項 3】

界面活性剤がエーテル界面活性剤であるという点で、並びに脂質及び界面活性剤が直径100nm未満の高分子集合体の形態であるという点で特徴づけられる、脂質及び界面活性剤を含む組成物。

【請求項 4】

界面活性剤がエステル界面活性剤であるという点で、並びに脂質及び界面活性剤が直径100nm未満の高分子集合体の形態であるという点で特徴づけられる、脂質及び界面活性剤を含む組成物。

【請求項 5】

界面活性剤がイオン性界面活性剤であるという点で、並びに脂質及び界面活性剤が直径100nm未満の高分子集合体の形態であるという点で特徴づけられる、脂質及び界面活性剤を含む組成物。

【請求項 6】

前記界面活性剤が、エトキシシ化アルコール界面活性剤であるエーテル界面活性剤である、請求項1～3のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 7】

前記エトキシシ化アルコールが、エトキシシ化芳香族アルコール界面活性剤である、請求項6記載の組成物。

【請求項 8】

前記エトキシシ化芳香族アルコール界面活性剤が、オクトキシノール-12、ノノキシノール-15、オクトキシノール-16、ノノキシノール-20及びそれらの混合物から選択される、請求項7記載の組成物。

【請求項 9】

前記エトキシシ化アルコールが、エトキシシ化非芳香族アルコール界面活性剤である、請求項6記載の組成物。

【請求項 10】

前記エトキシシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、ラウレスシリーズのメンバーである、請求項9記載の組成物。

【請求項 11】

前記エトキシシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、ラウレス-8、ラウレス-10、ラウレス-23及びそれらの混合物から選択される、請求項10記載の組成物。

【請求項 12】

前記エトキシシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、セテスシリーズのメンバーである、請求項9記載の組成物。

【請求項 13】

前記エトキシシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、セテス-10、セテス-15、セテス-20及びそれらの混合物から選択される、請求項12記載の組成物。

【請求項 14】

前記エトキシシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、オレスシリーズのメンバーである、請求項9記載の組成物。

【請求項 15】

前記エトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、オレス-15、オレス-20、オレス-30及びそれらの混合物から選択される、請求項14記載の組成物。

【請求項16】

前記エトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、パレスシリーズのメンバーである、請求項9記載の組成物。

【請求項17】

前記エトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、C11-15パレス-12、C11-15パレス-15、C11-15パレス-20、C12-C13パレス-23及びそれらの混合物から選択される、請求項16記載の組成物。

【請求項18】

前記エトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、セテアレスシリーズのメンバーである、請求項9記載の組成物。

【請求項19】

前記エトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、セテアレス-20、セテアレス-25、セテアレス-30及びそれらの混合物から選択される、請求項18記載の組成物。

【請求項20】

前記エトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、イソステアレスシリーズのメンバーである、請求項9記載の組成物。

【請求項21】

前記エトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、イソステアレス-20である、請求項20記載の組成物。

【請求項22】

前記エトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、コセスシリーズのメンバーである、請求項9記載の組成物。

【請求項23】

前記エトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤が、コセス-10、コセス-20及びそれらの混合物から選択される、請求項20記載の組成物。

【請求項24】

前記界面活性剤が、エトキシ化カルボン酸界面活性剤であるエステル界面活性剤である、請求項1、2及び4のいずれか1項記載の組成物。

【請求項25】

前記エトキシ化カルボン酸は、ステアラートシリーズのメンバーである、請求項24記載の組成物。

【請求項26】

前記エトキシ化芳香族アルコール界面活性剤が、PEG-20ステアラート、PEG-40ステアラート及びそれらの混合物から選択される、請求項25記載の組成物。

【請求項27】

前記界面活性剤が、糖エステル界面活性剤であるエステル界面活性剤である、請求項1、2及び4のいずれか1項記載の組成物。

【請求項28】

前記糖エステルが、PEGソルビタンエステル界面活性剤である、請求項27記載の組成物。

【請求項29】

前記PEGソルビタンエステル界面活性剤が、ポリソルベート20である、請求項28記載の組成物。

【請求項30】

前記糖エステルが、非ソルビタン糖エステル界面活性剤である、請求項27記載の組成物。

【請求項31】

前記非ソルビタン糖エステル界面活性剤が、スクロースラウラート、スクロースミリス

10

20

30

40

50

タート、デシルグルコシド又はそれらの混合物から選択される、請求項30記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記界面活性剤が、陽イオン界面活性剤であるイオン性界面活性剤である、請求項1、2及び5のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記陽イオン界面活性剤が、PEGアルキルアミン界面活性剤である、請求項32記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記PEGアルキルアミン界面活性剤が、PEG-5コカミン、PEG-15コカミン及びそれらの混合物から選択される、請求項33記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記界面活性剤が、陰イオン界面活性剤であるイオン性界面活性剤である、請求項1、2及び5のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記陽イオン界面活性剤が、アミノ酸アミド界面活性剤である、請求項35記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記アミノ酸アミド界面活性剤が、ラウロイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグリシン酸ナトリウム、ココイルメチルタウリン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸二ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸カリウム、ラウリルカラスムギアミノ酸ナトリウム、ココイルリンゴアミノ酸ナトリウム及びそれらの混合物から選択される、請求項36記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記陰イオン界面活性剤が、サーファクチンである、請求項35記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記界面活性剤のHLBが、約12～約17の範囲である、請求項1～38のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記界面活性剤のHLBが、約13.5～約17の範囲である、請求項39記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記界面活性剤のHLBが、12～13未満までの範囲である、請求項39記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記界面活性剤のHLBが、13～14未満までの範囲である、請求項39記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記界面活性剤のHLBが、14～15未満までの範囲である、請求項39記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記界面活性剤のHLBが、15～16未満までの範囲である、請求項39記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記界面活性剤のHLBが、16～17未満までの範囲である、請求項39記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記界面活性剤が、約10000Da未満の分子量を有する、請求項1～45のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記界面活性剤が、約8000Da未満の分子量を有する、請求項46記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記界面活性剤が、約5000Da未満の分子量を有する、請求項47記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記界面活性剤が、約3000Da未満の分子量を有する、請求項48記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記界面活性剤が、約2500Da未満の分子量を有する、請求項49記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 5 1】

前記界面活性剤が、約1800Da未満の分子量を有する、請求項50記載の組成物。

【請求項 5 2】

前記界面活性剤が、3000～8000Daの分子量を有する、請求項46記載の組成物。

【請求項 5 3】

前記界面活性剤が、オクトキシノール-12、ノノキシノール-15、オクトキシノール-16、ノノキシノール-20、ラウレス-8、ラウレス-10、ラウレス 23、セテス-10、セテス-15、セテス-20、オレス-15、オレス-20、C11-15パレス-12、C11-15パレス-15、C11-15パレス-20、C12-C13パレス-23、セテアレス-20、セテアレス-25、セテアレス-30、イソセテス-20、イソステアレス-20、PEG-20ステアラート、PEG-40ステアラート、ポリソルベート20、スクロースラウラート、スクロースミリスタート、デシルグルコシド、PEG-5コカミン、PEG-15コカミン、ラウロイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグリシン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸二ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸カリウム、ラウリルカラスムギアミノ酸ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸ナトリウム、ココイルリンゴアミノ酸ナトリウム、ココイルメチルタウリン酸ナトリウム及びサーファクチンからなるリストから選択される、請求項1～52のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記界面活性剤が、オクトキシノール-12、ノノキシノール-15、オクトキシノール-16、ノノキシノール-20、ラウレス-10、ラウレス 23、セテス-10、セテス-15、セテス-20、オレス-15、オレス-20、C11-15パレス-12、C11-15パレス-15、C11-15パレス-20、C12-C13パレス-23、セテアレス-20、セテアレス-25、イソセテス-20、イソステアレス-20、PEG-20ステアラート、ポリソルベート20、スクロースラウラート、スクロースミリスタート、デシルグルコシド、PEG-5コカミン、PEG-15コカミン、ラウロイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグリシン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸二ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸カリウム、ラウリルカラスムギアミノ酸ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸ナトリウム、ココイルリンゴアミノ酸ナトリウム、ココイルメチルタウリン酸ナトリウム及びサーファクチンからなるリストから選択される、請求項53記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記界面活性剤が、オクトキシノール-12、ノノキシノール-15、オクトキシノール-16、ノノキシノール-20、ラウレス-10、ラウレス 23、セテス-10、セテス-15、セテス-20、オレス-15、オレス-20、C11-15パレス-15、C11-15パレス-20、C12-C13パレス-23、セテアレス-25、イソセテス-20、ポリソルベート20、スクロースラウラート、スクロースミリスタート、デシルグルコシド、PEG-5コカミン、PEG-15コカミン、ラウロイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグリシン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸カリウム、ラウリルコムギアミノ酸ナトリウム、ラウリルカラスムギアミノ酸ナトリウム及びサーファクチンからなるリストから選択される、請求項54記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記脂質が、単一の純粋な成分である、請求項1～55のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記単一の純粋な成分が、ホスファチジルコリンである、請求項56記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記ホスファチジルコリンが、DMPC、DLPC、DPPC又はDSPCである、請求項57記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記ホスファチジルコリンが、DPPCである、請求項58記載の組成物。

【請求項 6 0】

前記ホスファチジルコリンが、DLPCである、請求項58記載の組成物。

【請求項 6 1】

前記脂質が、成分の混合物である、請求項1～55のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 6 2】

前記脂質が、保存されたアシル鎖長を有する脂質混合物である、請求項61記載の組成物。

【請求項 6 3】

前記保存されたアシル鎖長が、12、14、16、又は18炭素原子の長さである、請求項62記載の組成物。

【請求項 6 4】

前記保存されたアシル鎖長が、12～16炭素原子の長さである、請求項63記載の組成物。

10

【請求項 6 5】

前記脂質が、重量に対し単一の頭部基型を有する少なくとも50%のリン脂質の脂質混合物である、請求項61記載の組成物。

【請求項 6 6】

前記脂質が、重量に対し単一の頭部基型を有する少なくとも75%のリン脂質の脂質混合物である、請求項65記載の組成物。

【請求項 6 7】

前記脂質が、重量に対し単一の頭部基型を有する少なくとも90%のリン脂質の脂質混合物である、請求項66記載の組成物。

【請求項 6 8】

前記単一の頭部基型が、ホスファチジルコリンである、請求項65～67のいずれか1項記載の組成物。

20

【請求項 6 9】

前記脂質が、天然起源の脂質抽出物である、請求項61～68のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 7 0】

前記脂質抽出物が、卵から誘導される、請求項69記載の組成物。

【請求項 7 1】

前記脂質抽出物が、ダイズから誘導される、請求項69記載の組成物。

【請求項 7 2】

前記脂質抽出物が、少なくとも92%のホスファチジルコリン、最大3%のリゾホスファチジルコリン及び最大2%の油を含み；その中で、重量に対して、アシル鎖の14～20%がパルミチルであり、3～5%がステアシルであり、8～12%がオレイックであり、62～66%がリノレックであり、及び6-8%がリノレニックである、請求項71記載の組成物。

30

【請求項 7 3】

前記脂質抽出物が、少なくとも90%の水素化したホスファチジルコリン、最大4%の水素化したリゾホスファチジルコリン及び最大2%の油及びトリグリセリドを含み；その中で、重量に対して、アシル鎖の少なくとも80%がステアシルであり、かつ少なくとも10%がパルミチルである、請求項71記載の組成物。

【請求項 7 4】

水溶液の形態である、請求項1～73のいずれか1項記載の組成物。

40

【請求項 7 5】

乾燥している、請求項1～73のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 7 6】

前記界面活性剤の脂質に対する比が、重量基準で少なくとも0.5：1である、請求項1～75のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 7 7】

前記界面活性剤の脂質に対する比が、重量基準で少なくとも0.75：1である、請求項76記載の組成物。

【請求項 7 8】

50

前記界面活性剤の脂質に対する比が、重量基準で少なくとも1:1である、請求項77記載の組成物。

【請求項79】

前記界面活性剤の脂質に対する比が、重量基準で少なくとも1.25:1である、請求項78記載の組成物。

【請求項80】

前記界面活性剤の脂質に対する比が、重量基準で少なくとも1.5:1である、請求項79記載の組成物。

【請求項81】

前記界面活性剤の脂質に対する比が、重量基準で少なくとも2.0:1である、請求項80記載の組成物。

10

【請求項82】

前記界面活性剤の脂質に対する比が、重量基準で10:1以下である、請求項1~81のいずれか1項記載の組成物。

【請求項83】

前記界面活性剤の脂質に対する比が、重量基準で7:1以下である、請求項82記載の組成物。

【請求項84】

前記界面活性剤の脂質に対する比が、重量基準で5:1以下である、請求項83記載の組成物。

20

【請求項85】

前記界面活性剤の脂質に対する比が、重量基準で3.5:1以下である、請求項84記載の組成物。

【請求項86】

前記界面活性剤の脂質に対する比が、重量基準で3.0:1以下である、請求項85記載の組成物。

【請求項87】

加えて、共界面活性剤を含む、請求1~86のいずれか1項記載の組成物。

【請求項88】

前記共前記界面活性剤が、18~20の範囲のHLBを有する、請求項87記載の組成物。

30

【請求項89】

共界面活性剤としてリゾ-PCを含む、請求項87記載の組成物。

【請求項90】

前記組成物の脂質の重量の0.1~5%に等しい量で共界面活性剤としてリゾ-PCを含む、請求項89記載の組成物。

【請求項91】

前記組成物の脂質の重量の0.75~1.5%に等しい量で共界面活性剤としてリゾ-PCを含む、請求項90記載の組成物。

【請求項92】

請求項1~91のいずれか1項記載の組成物及び活性薬剤を含む製剤。

40

【請求項93】

前記活性薬剤が、高分子集合体内にある、請求項92記載の製剤。

【請求項94】

前記活性薬剤が油性ビタミンであるか又は水溶性ビタミンの油性誘導体である、請求項92又は93記載の製剤。

【請求項95】

前記油性ビタミン又は水溶性ビタミンの油性誘導体がビタミンAファミリーのメンバーである、請求項94記載の製剤。

【請求項96】

前記油性ビタミン又は水溶性ビタミンの油性誘導体が、ビタミンCの油性誘導体

50

である、請求項94記載の製剤。

【請求項 97】

前記油溶性ビタミン又は水溶性ビタミンの油溶性誘導体が、ビタミンDファミリーのメンバーである、請求項94記載の製剤。

【請求項 98】

前記油溶性ビタミン又は水溶性ビタミンの油溶性誘導体が、ビタミンEファミリーのメンバーである、請求項94記載の製剤。

【請求項 99】

前記油溶性ビタミン又は水溶性ビタミンの油溶性誘導体が、ビタミンKファミリーのメンバーである、請求項94記載の製剤。

10

【請求項 100】

前記活性薬剤が、トリテルペノイド構造に基づく、請求項92又は93記載の製剤。

【請求項 101】

前記活性薬剤が、ステロイド構造に基づく、請求項92又は93記載の製剤。

【請求項 102】

前記活性薬剤が、抗微生物剤である、請求項92又は93記載の製剤。

【請求項 103】

前記活性薬剤が、ペプチド構造を有する、請求項92又は93記載の製剤。

【請求項 104】

前記活性薬剤が、日焼け止めである、請求項92又は93記載の製剤。

20

【請求項 105】

前記活性薬剤が、香料又は香料である、請求項92又は93記載の製剤。

【請求項 106】

前記活性薬剤が、界面活性剤及び脂質の重量の0.001～50%の量で存在する、請求項92～105のいずれか1項記載の製剤。

【請求項 107】

前記活性薬剤が、界面活性剤及び脂質の重量の0.001～30%の量で存在する、請求項106記載の製剤。

【請求項 108】

前記活性薬剤が、界面活性剤及び脂質の重量の1.1～25%の量で存在する、請求項107記載の製剤。

30

【請求項 109】

前記活性薬剤が、界面活性剤及び脂質の重量の1.1%～5%未満の量で存在する、請求項108記載の製剤。

【請求項 110】

前記活性薬剤が、界面活性剤及び脂質の重量の5%～10%未満の量で存在する、請求項108記載の製剤。

【請求項 111】

前記活性薬剤が、界面活性剤及び脂質の重量の10%～20%未満の量で存在する、請求項108記載の製剤。

40

【請求項 112】

前記活性薬剤が、界面活性剤及び脂質の重量の20%以上の量で存在する、請求項106又は107記載の製剤。

【請求項 113】

前記活性薬剤が、TECA、L-ピロリドンのミリスチルエステル、L-ピロリドンカルボン酸のラウリン酸エステル、シクロピロックスオラミン、硝酸エコナゾール、レッドクローバ抽出物、センテラ抽出物、ブッチャーズブルーム抽出物、ニコチン酸ベンジル、ピロクトンオラミン、アセチルヘキサペプチド-3、イチョウ抽出物、セイヨウトチノキ抽出物、ネトル抽出物、トチノキ属抽出物、ヨヒンバイン遊離塩基、ヒドロコルチゾン、キシナホ酸サルメテロール、プロゲステロン、デビルズクロー抽出物、Gatuline（登録商標） Expre

50

ssion、ピケア・アビエス抽出物、D-カンファー、トタラ-8,11,13-トリエン-13-オール、スピランセス・アクメラ抽出物、ウンデシルエノイルフェニルアラニン、シミシフガ・ラセモサ抽出物、ボスベリア・セラタ抽出物、四川コショウ抽出物及びアメリカサンショウ抽出物から選択される、請求項92～112のいずれか1項記載の製剤。

【請求項 1 1 4】

前記活性薬剤が、7-デヒドロコレステロール、アプリコサル、アスコルビン酸パルミテート、アボベンゼン、17-吉草酸ベタメサゾン、ボスベリア (Boswellia)、カンファ、カプサイシン、Cha-Plu抽出物、硫酸コレステロール、コレステロール、プロピオン酸クロバタゾール、クロトリマゾール、コスモペリン、ジクロフェナク、エキナセア・アングスタフォリア、エキナセア・パープレア、エデミン、硫酸エリスロマイシン、エゼリン、Eusolex 4360、フォーゲア、ガランガ、ギンクゴ、ヘリオプシス抽出物、ホップチンキ、17-酪酸ヒドロコルチゾン、山椒抽出物、ケタコナゾール、ケトプロフェン、マカ、メラロイコール、ミノキシジル、ナプロキセン、NDGA、硫酸ネオマイシン、ナイスタチン、サリチル酸オクチル、PABA、PT-40、P-U、Questice CQ U/A、ローズマリ抽出物CG、ローズマリー酸 (90%)、ダイズイソフラボンCG (50%)、スピランセス超臨界CO₂抽出物、ステアリルグリクレッチナート、タラゴン抽出物、タスマニアンペッパー抽出物、THC CG、THCウルトラピュア、ユニセックスブーケ、Unisol S-22、ビタミンCパルミテート、ビタミンD₃、ビタミンEから選択される、請求項92～112のいずれか1項記載の製剤。

10

【請求項 1 1 5】

乾燥している、請求項92～114のいずれか1項記載の製剤。

20

【請求項 1 1 6】

水溶液の形態である、請求項92～114のいずれか1項記載の製剤。

【請求項 1 1 7】

前記活性薬剤の量が、該総重量の0.001%～20%の範囲である、請求項116記載の製剤。

【請求項 1 1 8】

前記活性薬剤の量が、該総重量の0.001%～15%の範囲である、請求項117記載の製剤。

【請求項 1 1 9】

前記活性薬剤の量が、該総重量の0.05%-0.1%未満の範囲である、請求項118記載の製剤。

。

【請求項 1 2 0】

前記活性薬剤の量が、該総重量の0.1%～10%の範囲である、請求項117記載の製剤。

30

【請求項 1 2 1】

前記活性薬剤の量が、該総重量の0.1%～5%未満の範囲である、請求項120記載の製剤。

【請求項 1 2 2】

前記活性薬剤の量が、該総重量の5%～10%未満の範囲である、請求項120記載の製剤。

【請求項 1 2 3】

前記活性薬剤の量が、該総重量の10%以上である、請求項117又は118記載の製剤。

【請求項 1 2 4】

前記活性薬剤が、単独で同量の界面活性剤を有する水溶液における該活性薬剤の溶解性レベルを超える量で存在する、請求項116～123のいずれか1項記載の水性製剤。

40

【請求項 1 2 5】

前記高分子集合体が、直径75nm未満である、請求項1～124のいずれか1項記載の組成物又は製剤。

【請求項 1 2 6】

前記高分子集合体が、直径50nm未満である、請求項125記載の組成物又は製剤。

【請求項 1 2 7】

前記高分子集合体が、直径30nm未満である、請求項126記載の組成物又は製剤。

【請求項 1 2 8】

前記高分子集合体が、直径20nm未満である、請求項127記載の組成物又は製剤。

【請求項 1 2 9】

50

前記高分子集合体が、少なくとも直径5nmである、請求項1～128のいずれか1項記載の組成物又は製剤。

【請求項 1 3 0】

前記高分子集合体が、少なくとも直径6nmである、請求項129記載の組成物又は製剤。

【請求項 1 3 1】

前記高分子集合体が、少なくとも直径7nmである、請求項130記載の組成物又は製剤。

【請求項 1 3 2】

前記高分子集合体が、少なくとも直径8nmである、請求項131記載の組成物又は製剤。

【請求項 1 3 3】

前記高分子集合体が、少なくとも直径9nmである、請求項132記載の組成物又は製剤。

10

【請求項 1 3 4】

前記高分子集合体が、少なくとも直径10nmである、請求項133記載の組成物又は製剤。

【請求項 1 3 5】

実質的に透明である、請求項74若しくは76～91記載の水性組成物、又は請求項116～134のいずれか1項記載の水性製剤。

【請求項 1 3 6】

実質的に透明で、かつ安定である、請求項135記載の水性組成物又は製剤。

【請求項 1 3 7】

150 FNU未満の濁度を有する、請求項135若しくは136記載の水性組成物又は製剤。

【請求項 1 3 8】

20

100 FNU未満の濁度を有する、請求項137記載の水性組成物又は製剤。

【請求項 1 3 9】

50 FNU未満の濁度を有する、請求項138記載の水性組成物又は製剤。

【請求項 1 4 0】

25 FNU未満の濁度を有する、請求項139記載の水性組成物又は製剤。

【請求項 1 4 1】

10 FNU未満の濁度を有する、請求項140記載の水性組成物又は製剤。

【請求項 1 4 2】

水中に再構成されたときに実質的に透明な溶液を形成する、請求項75記載の乾燥組成物又は請求項115記載の乾燥製剤。

30

【請求項 1 4 3】

水中に再構成されたときに実質的に透明かつ安定な溶液を形成する、請求項142記載の乾燥組成物又は製剤。

【請求項 1 4 4】

水中に再構成されたときに150 FNU未満の濁度を有する、請求項142若しくは143記載の乾燥組成物又は製剤。

【請求項 1 4 5】

水中に再構成されたときに100 FNU未満の濁度を有する、請求項144記載の乾燥組成物又は製剤。

【請求項 1 4 6】

40

水中に再構成されたときに50 FNU未満の濁度を有する、請求項145記載の乾燥組成物又は製剤。

【請求項 1 4 7】

水中に再構成されたときに25 FNU未満の濁度を有する、請求項146記載の乾燥組成物又は製剤。

【請求項 1 4 8】

水中に再構成されたときに10 FNU未満の濁度を有する、請求項147記載の乾燥組成物又は製剤。

【請求項 1 4 9】

重量に対して少なくとも60%の水を含む、請求項1～148のいずれか1項記載の水性組成物

50

又は水性製剤。

【請求項 1 5 0】

重量に対して少なくとも70%の水を含む、請求項149記載の水性組成物又は水性製剤。

【請求項 1 5 1】

重量に対して少なくとも80%の水を含む、請求項150記載の水性組成物又は水性製剤。

【請求項 1 5 2】

重量に対して少なくとも90%の水を含む、請求項151記載の水性組成物又は水性製剤。

【請求項 1 5 3】

請求項92～152のいずれか1項記載の製剤及び美容的に許容し得る担体又は賦形剤を含む美容調製品。

10

【請求項 1 5 4】

請求項92～152のいずれか1項記載の製剤及び医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含む医薬調製品。

【請求項 1 5 5】

実質的に短鎖アルコールが存在しない請求項1～154のいずれか1項記載の組成物、製剤又は調製品。

【請求項 1 5 6】

10重量%未満の短鎖アルコールを含む、請求項155記載の組成物、製剤又は調製品。

【請求項 1 5 7】

実質的にステロールが存在しない、請求項1～156のいずれか1項記載の組成物、製剤又は調製品。

20

【請求項 1 5 8】

10重量%未満のステロールを含む、請求項157記載の組成物、製剤又は調製品。

【請求項 1 5 9】

実質的にプロピレングリコール又はポリエチレングリコールが存在しない、請求項1～158のいずれか1項記載の組成物、製剤又は調製品。

【請求項 1 6 0】

10重量%未満のプロピレングリコール又はポリエチレングリコールを含む、請求項159記載の組成物、製剤又は調製品。

【請求項 1 6 1】

実質的にトリグリセリドが存在しない、請求項1～160のいずれか1項記載の組成物、製剤又は調製品。

30

【請求項 1 6 2】

10重量%未満のトリグリセリドを含む、請求項161記載の組成物、製剤又は調製品。

【請求項 1 6 3】

実質的にポリペチドが存在しない、請求項1～162のいずれか1項記載の組成物、製剤又は調製品。

【請求項 1 6 4】

10重量%未満のポリペチドを含む、請求項163記載の組成物。

【請求項 1 6 5】

乾燥重量に対して20%未満のコレステロールを含む、請求項1～164のいずれか1項記載の組成物、製剤又は調製品。

40

【請求項 1 6 6】

プロピレングリコール又はポリエチレングリコールが実質的に存在しない、請求項1～166のいずれか1項記載の組成物、製剤又は調製品。

【請求項 1 6 7】

可溶化剤としての請求項1～91、125～152又は155～166のいずれか1項記載の組成物の使用。

【請求項 1 6 8】

活性薬剤の可溶化における、請求項167記載の使用。

50

【請求項 169】

膜タンパク質又はペプチドの可溶化における、請求項167記載の使用。

【請求項 170】

膜タンパク質又はペプチドとの相互作用についての候補薬剤のスクリーニング方法であって：

(i) 膜タンパク質又はペプチドを、請求項1～91、125～152又は155～166のいずれか1項記載の組成物に可溶化するステップ；

(ii) 候補薬剤を試験して、それが可溶化した膜タンパク質又はペプチドと相互作用するかどうか決定するステップ；

を含む、前記方法。

10

【請求項 171】

膜タンパク質又はペプチドの構造調査のための方法であって：

(i) 膜タンパク質又はペプチドを、請求1～91、125～152又は155～166のいずれか1項記載の組成物に可溶化するステップ；

(ii) 前記膜タンパク質又はペプチドの構造を調査するステップ；

を含む、前記方法。

【請求項 172】

請求項1～166のいずれか1項記載の組成物の製造方法であって：

(i) 界面活性剤の水溶液を調製するステップ；

(ii) 水性脂質エマルジョンを調製するステップ；及び、

(iii) 該水性脂質エマルジョンと界面活性剤の水溶液とを混合するステップ；

を含み、このようにして高分子集合体が形成される、前記方法。

20

【請求項 173】

請求項1～166のいずれか1項記載の組成物の生産のための方法であって：

(i) 界面活性剤の水溶液を調製するステップ；

(ii) 脂質の水性エマルジョンを調製するステップ；

(iii) 活性薬剤の水性エマルジョンを調製するステップ；及び、

(iv) 該界面活性剤の水性水溶液、該脂質の水性エマルジョン及び該活性薬剤の水性エマルジョンを混合するステップ；

を含み、このようにして高分子集合体が形成される、前記方法。

30

【請求項 174】

請求項のいずれか1項記載の製剤又は調製品の局所投与を含む、活性薬剤の送達のための方法。

【請求項 175】

請求1～166のいずれか1項記載の組成物、製剤又は調製品を含むヒドロゲルパッチ。

【請求項 176】

脂質及び界面活性剤を含む、請求項1～75のいずれか1項記載の組成物の調製のためのキット。

【請求項 177】

請求項1～75のいずれか1項記載の組成物の生産のための方法であって：

(i) 前記界面活性剤及び脂質を短鎖アルコールに加えるステップ；

(ii) 該アルコールを取り除くステップ；

を含み、このようにして高分子集合体が形成される、前記方法。

40

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、とりわけ、疎水性物質の可溶化、特に化粧品又は医薬品の分野の使用である疎水性活性薬剤の可溶化、並びにそれらの構造及び他の物質との相互作用の調査のためのペプチド及びタンパク質の可溶化における使用の組成物に関する。

【背景技術】

50

【0002】

(背景)

劣った水溶性は、体内の部位に、又は身体の局所的部位に油溶性活性物質を送達する際の基本的な課題を提示する。多数の製剤補助はこの限定を克服するために採用され、より機能的に及び／又は審美的に受け入れられる水性製剤を生産することを目的とする。アプローチには、なかでも、界面活性剤システム、リポソーム、ニオソーム (niosome) 及びシクロデキストリンの使用を含む。しかしながら、これらのシステムの全てには、特定の欠点がある。例えば：リポソーム及びシクロデキストリンは、低い積載能力を有し得る；リポソーム製剤は、静脈内投与の後、体循環から急速に取り除かれることができる；リポソーム及びニオソームの両方は、透明化の欠如を被ることもある；かつ特定の界面活性剤の使用は、刺激組成物の形成に結果としてなる場合がある。

10

油に溶解する活性物質は、典型的にはクリーム又はローション剤の形態で、油中水型又は水中油型エマルジョンの一部として皮膚にしばしば適用される。これらは通常、触ると油じみていて、見た目も悪くなり得、消費者へのアピールが低くなる。さらにまた、それらは、物理的に不安定であり得、立てていと分離する又は「クリーム状になる」傾向があり、いずれも品質保持期限を制限し、かつ活性薬剤の用途の予測不能性に至り得る組成物の異質性を潜在的にもたらす。

【0003】

(HLBシステム)

界面活性剤として機能するために、化合物は、少なくとも一つの親水性部分（極性であるか荷電している）及び少なくとも一つの疎水性/親油性部分（非極性の）を必然的に含まなければならない。HLBシステムは、しばしば、その親水性/疎水性バランスを特徴づけるために界面活性剤に割り当てられる経験的パラメータを提供する (Griffin, WC Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1949: 1:311-326; Griffin WC Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1954 5:249-256; Florence ATらの論文 Physiochemical Principles of Pharmacy, Chapman & Hall, London, England, 1982 (特に234-235頁); Aulton ME 薬剤学—剤形デザインの科学, Churchill Livingstone, 2002 (特に、第6章 96-97頁, 第23章 345-347頁)を参照されたい)。より高いHLB値を有する界面活性剤は一般的により親水性であり、より低いHLB値を有する界面活性剤は一般的により疎水性である。

20

30

【0004】

グリセロールモノステアレートなどの多価アルコール脂肪酸エステルは、方程式から得られることが可能である：

$$HLB = 20 [1 - (S/A)]$$

式中、Sはエステルの鹼化価であり、かつAは脂肪酸の酸価である。この関係に基づいて、ポリオキシエチレン-20ソルビタンモノラウレートのHLBは、16.7 (Sが45.5、Aが276) であると決定される。

鹼化価を決定することが可能でない材料の場合、HLBは、以下から算出される：

$$HLB = (E+P)/5$$

式中、Eはオキシエチレン鎖の重量百分率であり、かつPは多価アルコール基（グリセロール又はソルビトール）の重量百分率である。該親水性がオキシエチレン基のみから構成されている場合、HLB方程式は以下に単純化されることができる：

$$HLB = (E)/5$$

【0005】

分子内に存在するさまざまな官能基によってなされる寄与の算出は、下記の式を用いて可能である：

$$HLB = [(親水基数の合計) - (親油基数の合計)] + 7$$

式中、特定の部分と関連している基の数は、量的に決定されている (Davies JTらの文献 界面現象 (Interfacial Phenomena), Academic Press, New York, 1961を参照されたい)。

40

50

HLBシステムは非イオン性活性剤への適用のために開発されたにもかかわらず、所与の条件でイオン基の親水的寄与を考慮することによって、イオン性界面活性剤のための等価数を推定することが可能である。ラウリル硫酸ナトリウム（SDSとして周知でもある）は、一般の界面活性剤で最も強力なものの中の1つであると考えられている（McCutcheonの第1巻：乳化剤及び界面活性剤、国際版、MC Publishing Company, Glen Rock, NJ, USA, 2005）。

【0006】

成分Aの分数 f 、及び成分Bの分数 $(1-f)$ を含んでいる2つの界面活性剤の混合物のHLBは、2つのHLB数の代数平均である：

$$HLB_{\text{混合物}} = f[HLB_A] + (1-f)[HLB_B]$$

10

加えて、多くの市販界面活性剤製品が、純粋な化合物ではなくむしろ化合物の複雑な混合物であること、及び特定の界面活性剤のための文献において報告されるHLB値が、より正確には、該化合物が主成分である商品の特徴であり得ることは留意すべきである。その結果として、異なる不純物及びその量の存在をもたらし製造変動のため、同じ主要な界面活性剤成分を有する商品は、異なる供給元から供給されるときに、わずかに異なるHLB値を有し得る。変動は、ある程度は、同じ供給元から得られる異なるバッチの間に発生することもあり得る（特に、界面活性剤が天然物、例えば、ヒマシ油又はラノリンに基づく界面活性剤の混合物由来の場合）。

【0007】

HLB理論は、以下により定義される重要なパッキング・パラメータの理論を使用して、Israelachvili JNの文献「分子間力及び表面力（Intermolecular and Surface Forces）」、（第2版、Academic Press, London, 1991）によって量的に説明される：

20

$$P = v/(a_0 l_c)$$

式中、 P は必須なパッキングパラメータ（界面活性剤組立品の「形状」—円錐、円錐台、シリンダ又は逆円錐台を規定する）であり、 v は疎水性鎖の量であり、 a_0 は極性ヘッドグループの表面積であり、かつ、 l_c は界面活性剤の疎水性尾部の必須鎖長である。

界面活性剤の範囲のためのHLB値は、実施例において提供されている。

【0008】

（従来の担体系）

固体脂質ナノ粒子（SLN）（ナノ構造脂質担体（NLC）としても公知）は、PharmaSol社により開発され、Muller RHらの文献Advanced Drug Delivery Reviews 2002 54（Suppl 1）：S131-S155、及びUS6,770,299により記載されている。SLNは、選択される脂質が体温で固体（例えば、50度を上回る融解）である水エマルジョンにおける脂質から構成されている。活性化合物は、溶解する脂質において、最初に溶かされて、可溶化されるか、又は分散される。この混合物をそれから、(i)溶解すると共に熱い界面活性剤溶液に分散させ、冷却させる前に均質化して固体脂質ナノ粒子を形成する、又は、(ii)冷却し、それから冷たい界面活性剤溶液に分散する微小粒子に製粉加工し、均質化して、固体脂質ナノ粒子を形成することができる。固体脂質ナノ粒子は、典型的には200～600nmの範囲である。SLNは、組み込まれた活性化合物を化学分解から保護することができて、かつ化合物の放出を調整する際の柔軟性を示すこともできる。しかしながら、SLNは水性製剤に不溶性であり、かつそれらのかなりのサイズの結果、効果的に皮膚に透過するSLNの能力は制限されると予測できる。

30

40

【0009】

US5,853,755及びUS6,656,499（PharmaDerm Laboratories Ltd）は0.1～100umの大きい二相脂質小胞を記載し、これは乳状の溶液を形成する。この系において、リン脂質二重層は、疎水性活性薬剤を含んでいる界面活性剤安定エマルジョンが存在する多重膜の小胞として存在する。

リポソームは、閉じたリン脂質二分子層系であり、2つの主形態の中に存在し、それらは単層小胞（ULV）、又は二重層が『タマネギ様』の配向で同心状に配置される多層小胞（MLV）である。二層構造の両親媒性特性は、二重層の脂肪族アシル鎖間での疎水性薬剤

50

の閉じ込め、並びに二重層間の水性の領域内、及びコア内での親水性薬剤の閉じ込めを可能にする。小胞は、約20nmから約3 μ mのサイズにわたることができる(20~50nm、Jamil Hらの文献Modern Drug Discovery 2004 7:37-39; 40-180nm Zumbuehl O及びWeder H Biochem. Biophys. ACTA 1981 640:252-262; 100-500nm(第5章)、5.2.1節-「リポソーム、経皮薬剤送達(Liposomes, Transdermal Drug Delivery)」Williams A(編)、Pharmaceutical Press(London)2003)。リポソームの原理不利点は安定性の不足及び貯蔵課題であり、それはそれらの運用を制限している。リポソームは、例えばUS4,508,703などにおいて美容的使用について示唆されており、その中で、この種の粒子が3 μ m未満の粒子サイズを有する乳白色の懸濁液を形成することが記載されている。バイセル(bicelles)などのさらにより大きいリン脂質二重層粒子構造も、記載されている。

10

【0010】

US6,165,500(Idea AG)は、コラート又はポリオキシエチレンエーテルなどのアルコール及び界面活性剤を含む端アクティベータと結合されるリン脂質を含む、適合性二重層小胞を記載する。これらの超変形可能な粒子は、Transfersomes(登録商標)と称され、皮膚の親水性孔を介する親水性及び親油性薬剤を送達することに適している。サイズにおいて200から600nmにわたっているTransfersomes(登録商標)が例証されており、乳状のエマルジョンの形態で物理的に現れる。真皮送達用途のために、100~200nmの範囲の粒子サイズが選択される。

US6,165,500の発明者によって書かれた、Cevc Gの文献Advanced Drug Delivery Reviews 2004 56:675-711は、皮膚に対する適用のための薬剤担体としての脂質小胞及び他の膠質の概説を提供し、これが有効なデリバリーシステムに課す皮膚構造及び要件についていくらか詳細に考察している。著者は、大部分の脂質/界面活性剤/油性混合物などの十分に変形可能でない系は、高いエネルギー入力が、それらを小さい粒子に変えることを必要とすると述べ、これは該系が長期保存にあまり安定でないことを意味する。さらにまた、相対的であるか絶対の界面活性剤/リン脂質/水/油濃度のバリエーションはしばしば相転移を引き起こし、これは系の崩壊を伴い得る。著者の意見において、水中の脂質/界面活性剤混合物の小胞の形態だけは、混合脂質ミセル及びそのようなものは皮膚表面に限定されるので、膠質により媒介される経真皮薬剤送達のために実際に意味がある。

20

【0011】

W000/50007(Lipocine社)は、親水性界面活性剤、疎水性の界面活性剤、及び疎水性の治療薬を含んでいる医薬組成物を開示し、これは水性媒体で希釈されたときに透明な分散剤を形成する。該組成物は、主に経口送達用途を志向する。粒子サイズ分析は、希釈した場合に、典型的な組成物が直径約6~15nmの粒子を含むことを示す。発明者は、粒子を準安定性として記載し、該粒子が吸収(6時間に渡ってテストされる)に相当する時間枠での沈殿の課題を被らないと述べている。系の可溶化能力は活性薬剤としてプロゲステロンを用いて示されており、水性分散液は198mgの担体を用いて1.76mg/mlの最大濃度でプロゲステロンにより調合された(すなわち乾燥重量による約1.0%の能動的な積載)。広範囲の潜在的組成物が記載されているが、リン脂質を含む組成物は例証されていない。

30

【0012】

US6,267,985(Lipocine社)は、トリグリセリド、親水性界面活性剤、疎水性界面活性剤及びこれに可溶性の治療薬を含む、局所施用のトリグリセリドに基づく系の使用を記載している。該系は、明らかに、更なる希釈剤に安定なままである水性溶媒の希釈に応じて透明な分散剤を形成する。

40

異なるホスファチジルコリン(PC)含量を有するリン脂質小胞を有する研究(Hofland HEJらの文献British Journal of Dermatology 1995 132:853-856)は、高含量のホスファチジルコリン及び高含量のリゾホスファチジルコリン(lysoPC)を有するものが角質層に浸透し得ることを示唆し、これはおそらく端アクティベータとして作用し、かつ小胞の弾性を増加させるlysoPCの作用に起因する。それゆえ、液態弾性小胞は、ゲル態小胞より容易に皮膚に浸透することが可能であり、これが薬剤浸透を強化し得る。van den Bergh BAIらの文献Biochemica et Biophysica Acta 1999 1461:155-173により記載されている

50

ように、直径100～150nmの弾性小胞は、ポリオキシエチレンラウリン酸エステルPEG-8ラウレート（HLBナンバー7）及び卵ホスファチジルコリンから作り出された。

【0013】

du Plessis Jらの文献International Journal of Pharmaceutics 1994 103:277-282を引用する、Bouwstra JAらの文献Advanced Drug Delivery Reviews 2002 54 (Suppl 1) : S41-S55は、真皮送達用途における皮膚構造及び小胞の作用様式上の総説を提供し、小胞サイズは、小胞が無傷の皮膚に透過しないにつれて薬剤析出を発効しないと解説される。さらにまた、剛性小胞及びミセルが表面的な角質層に浸透するだけであることが指摘された。

ニオソーム又は非イオン性活性剤系リボソームは、リボソームで見出された二層構造に類似しており、非イオン性活性剤とコレステロールなどの他の膜添加剤とのリン脂質不含混合物から成る。ニオソームの利点は、改良された安定性及びより安価な原材料の使用である。ニオソームは、直径100～1000nmの小胞の使用を示唆したUS4,217,344 (L'Oreal) に、最初に記載された。実施例は、「乳状分散剤」を形成するグリセロールと共に、オレス (oleth) -10及びオレス-2の混合物の使用を含む。その後、4～8のHLBを有するより容易に利用できるソルビタン脂肪酸エステルが、ニオソーム小胞形成と互換性を持つとわかった—これらの材料は生物分解性で、安価でかつ無毒性であり、化粧品及び薬品分野において広範囲に適用されている (Uchegbu IFらの文献「コロイド及び表面科学における進歩 (Advances in Colloid and Interface Science)」Science 1995 58:1-55; Uchegbu IFらの文献 International Journal of Pharmaceutics 1998 172:33-70)。二重層膜を形成する界面活性剤混合物の能力は、コレステロールと組み合わせて使われるときに、ニオソーム、例えばポリソルベート20の形成にとって重要であるようであり、16.7というその比較的高いHLBにもかかわらずニオソームを形成することも可能である (Santucci Eらの文献 STP Pharma Sciences 1996 6:29-32)。ディスコーム (discomes) (およそ15～100 μm) などの大きなディスク形非イオン性活性剤構造も記載されている。

【0014】

マイクロエマルジョンは、水系での油の別の形態を表す (Krielgaard Mの文献 Advanced Drug Delivery Reviews 2002 54 (Suppl 1) : S41-S55)。マイクロエマルジョンは、油性の活性薬剤を可溶性にして皮膚に送達するために、美容用途において使用されている (国際化粧品技術者会連盟モノグラフナンバー7、Microemulsions in Cosmetics, Micelle Press, Dorset, England, 2001 - ISBN 1-870228-20-0)。

マイクロエマルジョンは、存在する成分の間に熱力学的平衡を示し、従って、通常、不安定である。リン脂質/アルコール/水から形成されるマイクロエマルジョンは双連続系とみなすことができ、これは濃度の正確な条件で作動するだけであり (Cevc Gの文献 Advanced Drug Delivery Reviews 2004 56:675-711)、希釈に影響される。この種のマイクロエマルジョンは、通常、高粘性有機ゲルとして存在する。二連続 (Bicontinuous) マイクロエマルジョン系は、ナノスケールの水エマルジョン中の油であると考慮されることができ、マイクロエマルジョンとは別である (Krielgaard M Advanced Drug Delivery Reviews 2002 54 (Suppl 1) : S41-S55)。マイクロエマルジョン粒子は、通常、サイズにおいて、10～100nmの間であると考えられる (Gattefosse Technical Brochure、第1版1998)。

【0015】

US6,004,580 (Leiras Oy) は、医薬品の送達のためのマイクロエマルジョンの使用を記載し、マイクロエマルジョンは親水性成分、親油性成分、界面活性剤及び薬剤を含む。リン脂質は、界面活性剤の実施例として言及されている。特に、著者は、レシチンはあまりに疎水性な界面活性剤であるので単独で水中の安定マイクロエマルジョンの形成を促進しないことを示し、低級アルコール (エタノールなど) が共溶媒として使われることを示唆する。界面活性剤としてレシチンを使用するすべての実施例組成物は、少なくとも18%のエタノールを含んだ。

マイクロエマルジョンを安定させるために必要とされる多量の界面活性剤は刺激性であ

ることが立証でき、水相の共溶媒の存在は、皮膚の乾燥を引き起こし得る (Krielgaard M Advanced Drug Delivery Reviews 2002 54 (Suppl 1) : S41-S55)。

注射可能薬物としての使用に適しているマイクロエマルジョンは、US6,245,349 (Elan) に記載されている。これらの組成物は、リン脂質、プロピレングリコール及び界面活性剤 (少なくとも12、好ましくは少なくとも15のHLBを有する)、及び任意の成分である水を含む。これらの成分がない場合において、該組成物は透明なエマルジョン及び分相を形成しなかったため、プロピレングリコール又はPEGの存在が必要であるとわかった。

【0016】

US20020146375A1に対応するW000/37042 (ベイヤスドルフ社) は、リン脂質と界面活性剤とを含む透明なマイクロエマルジョンを開示し、例証された組成物の全ては少なくとも5%のグリセロール及び2.5%の油を含み、該油は存在するリン脂質の量の少なくとも1.25倍の量で存在する。US20050124705A1に対応するW003/082222 (ベイヤスドルフ社) は、リン脂質と界面活性剤とを含む低粘性エマルジョン類を開示し、例証された組成物の全ては最小値で5%のグリセロール及び7%の油を含み、該油は存在するリン脂質の量の少なくとも1.75倍の量で存在する。

マイクロエマルジョンと異なり、ナノカプセル (US20030152635A1) は動力学的に安定で、かつ例えばトリペントン (tripentone) 細胞障害性薬剤を放出する、医薬品の送達のための担体として記載されている (Malzert-Freon Aらの文献 International Journal of Pharmaceutics 2006 320(1-2):157-164)。ナノカプセル材料は直径25~100nm (平均50nm未満) で、希釈に安定で、かつ液脂質核から構成されており、室温で固体である脂質コートによって囲まれている。これらのナノカプセルは、重合ナノカプセルとリポソームとの間のハイブリッドであるともみなすことができる。他の著者は、ドセタキセルを送達する類似の系を使用した (Gaucher Gらの文献「自己会合ナノ構造による疎水性薬剤の送達 (Delivery of Hydrophobic Drugs through Self-Assembling Nanostructures)」において、MEMSでの2004年の国際会議の会議録、NANO and Smart Systems)。

W02006/013369 (Camurus AB) は、モノアシル脂質、ジアシルグリセロール及び断片化薬剤を含む非層状分散剤を形成している粒子組成物を提供する。例証された組成物の粒子サイズは約100nm以上であり、これは溶液が透明でないことを意味する。W02006/077362 (Camurus AB) は、ホスファチジルコリン、ジアシルグリセロール成分及び非イオン性安定化両親媒性物質を含む粒子組成物を提供する。また、例証された組成物は約100nm以上であり、これは溶液が透明でないことを意味する。

【0017】

(従来の膜可溶化及び二重層ディスク)

特に生体膜タンパク質の研究のために、リン脂質を可溶性にする非イオン性活性剤などの界面活性剤の使用を記載している広範な文献がある。

Egan RWらの文献 Journal of Biological Chemistry 1976 251:4442-4447は、膜の破裂に影響している要因として親水性親油性比及び臨界ミセル濃度を調査し、それらの保護疎水性環境から取り除かれるときに、その膜結合酵素がしばしば不活化されることを記載している。リン脂質抽出レベルがタンパク質抽出レベルを模倣したので、著者は少なくとも一部の可溶化膜タンパク質は、脂質-タンパク質複合体、小さい膜断片又は再封止された小胞の形態でありえると結論づけた。タンパク質及び脂質抽出のための最適HLBが、12.5~13.5であるとわかった。

Triton (商標) X-100 (13.4のHLB数) を有する多層小胞の形態で膜を形成しているリン脂質の相互作用は、Goni FMらの文献 European Journal of Biochemistry 1986 160:659-665により考察されている。著者は多層小胞とミセル溶液との間の移行を調査するいくつかの実験法を適用し、状態間の明白な移行を指摘している。

【0018】

Walterらの文献 Biophysics Journal 1991 60:1315-1325は、増加した量のコール酸ナトリウム界面活性剤の存在から生じている小胞-ミセル移行の中間構造の存在について考察する。著者によって、二重層円板状の中間体が当該領域で以前に提案されていたが、この

種の構造は具体的には観察されていなかったことが指摘されている。Cryo-EM研究は、小胞とミセルとの中間位相として、サンプルが透明であるときに該形態が存在する従来のミセル（およそ5~7nm）を有する、拡張可撓性ミセル管様構造の存在を示した（およそ長さ100~300nm及び直径3~5nmであり、小角中性子散乱によって以前に観察された16nmによく匹敵している『有効粒径』を有する）。

Almgren Mの文献 *Biochemica et Biophysica Acta* 2000 1508:146-163は、ミセル及び膜可溶化の領域の総説を提供し、時々観察されたミセル/小胞移行間の中間状態として、平面及び円形のディスクの存在に言及している。

【0019】

Funari SSらの文献「国立科学院会議録(Proceeding of the National Academy of Sciences)」2001 98(16):8938-8943は、非イオン性界面活性剤オクタエチレングリコール-モノ-n-ドデシルエーテル及びDMPC又はDPPCを含む混合ミセルを開示する。オクタエチレングリコール-モノ-n-ドデシルエーテル（別名C₁₂E₈又はlaureth-8）は、13.1のHLB数を有する。混合ミセルは成分混合の迅速な冷却後に形成され、この前処理が、混合ミセルを含んでいるDPPCの場合に特に重要であると述べられた。動的な光散乱による粒子サイズの分析は、DMPCを含んでいる混合ミセルが20℃未満で約7nmの平均粒径、及び30℃を上回って200nmを超える平均粒径を有することを示した。NMR分析のために著者により利用されるサンプルは、半透明であったと言われている。混合ミセルは不安定であるとわかった：DPPCを含んでいる混合ミセルは24時間後に凝集及び沈殿しており；DMPCを含んでいる混合ミセルは1週後に目に見えて凝集及び沈殿している。著者は、混合ミセルが動力学的に補足された状態を表し、その安定性はリン脂質のゲル状態自由エネルギーに依存すると述べている。環状体の界面活性剤輪によって囲まれた円板状のリン脂質凝集体からなる、混合ミセルのモデルが提案されている。混合ミセルは、生体膜の半順序微小ドメインの界面活性剤可溶化の文脈においてのみ考察される。

【0020】

Partearroyo MAらの文献 *Journal of Colloid and Interface Science* 1996 178:156-159は、Triton X連続界面活性剤によるリン脂質二重層の可溶化について述べる。Triton（商標）X-102（14.6のHLB数）は、その溶解性及び半溶解性効果に関して、シリーズで最も効率的なメンバーと確認された。

PEG脂質はリポソームを立体配置的に安定させるために用いるが、高濃度はそれらの可溶化を結果として生じる。小さい二重層ディスクの存在は、Edwards Kらの文献 *Biophysical Journal* 1997 73:258-266のcryo-EMによって、ジステアリルホスファチジルコリンリポソーム及びジバルミチルホスファチジルコリンリポソーム構造を含むコレステロール上のPEG（2000）-ジステアリルホスファチジルエタノールアミンの影響の調査の間に示された（この場合の2000は、界面活性剤領域で通常使われる従来型ではないPEG分子量を示す）。コレステロールの非存在下で、PEG（2000）-DSPEは、ディスクよりもむしろ糸様構造の形成を誘導した。著者はPEG（2000）-DSPEの存在が中間構造を安定させるが、その一方で、コレステロールは糸様中間体よりも円板状中間体の優先傾向に必要とされると結論した。

【0021】

Elisabet Boijaによる博士論文（Uppsalla大学 2006、ISBN 91-554-6628-1として刊行）は、PEG-脂質安定化二重層ディスクの領域での仕事の概要を提供し、DSPC及びコレステロールを用いるディスク構造の形成におけるPEG（5000）-DSPE又はPEG（5000）-セラミド界面活性剤の使用を議論する。Johnsson Mらの文献 *Biophysics Journal* 2003 85:3839-3847は、DSPC及びDPPC含有ディスクを調合するためにPEG-脂質を使用し、該脂質組成物の微妙な違いが系の挙動に大きなインパクトを有し得ることを指摘する。Johansson Eらの文献 *Biophysical Chemistry* 2005 113:183-192は、DSPC、コレステロール及びPEG（5000）-DSPEの混成の慎重な最適化が、タンパク質構造の研究、並びにタンパク質/ペプチド及び親水性薬剤の送達に使用できる平坦な二重層ディスクの安定した拡散を提供できることを示す。

10

20

30

40

50

疎水的に会合するポリマー（それらの両親媒性特性のため、アンフィポル（amphipols）又はハイパーコイル化ポリマーとして周知でもある）は、平らにされたディスク様分子集合体を形成するために、リン脂質と会合できる。例えば、エタクリル酸のホモポリマー（すなわちポリ〔2-エタクリル酸〕、PEAAとしても公知）は、純粋なDLPC、DMPC、DPPC、DSPC（それぞれ、ジラウリル、ジミリスチル、ジパルミチル及びジステアリルホスファチジルコリン）及びDPPG（ジパルミチルホスファチジルグリセロール）と相互作用すること、及びDPPC/DPPA（ジパルミチルホスファチジン酸）の混合物が光学的に透明な水性溶液の形成をもたらすことも示されている（Seki, K及びTirrell, Dの文献 *Macromolecules* 1983 17:1692-1698; Tirrell, D, Takigawa, D及びSeki, Kの文献 *Ann. New York Acad. Sci.* 1985 446:237-248; Thomas, JL, Devlin BP及びTirrellの文献, *DA Biochimica et Biophysica Acta* 1996 1278:73-78）。この影響は、多価電解質の典型的伸長鎖から、ランダムコイルとしての中間状態を介して、低いpHのコンパクトなハイパーコイル状の状態への配座転移の結果である。

【0022】

他の疎水性ポリマーもリン脂質と相互作用し、親水性及び疎水性モノマー成分を含むコポリマーなどの高分子集合体を形成することが公知である。国際特許出願W099/009955（付与された特許EP1007002及びUS6426905に等しい）は、無水マレイン酸（陰イオン性、その加水分解されたマレイン酸形態において親水性）及びスチレン又はアルキルビニルエーテル（疎水性）の加水分解された交互共重合体の使用を開示する。直径10～40nmの領域の構造を、純粋なDLPC又はDPPCと併せて、無水マレイン酸及びスチレンの加水分解された交代性ポリマーを用いて調製した（詳細は、総説を参照—Tonge, SR及びTighe, BJの文献 *Advanced Drug Delivery Reviews* 2001 53:109-122）。

この種のポリマー/脂質高分子複合体は、難水溶性を有する活性薬剤の可溶化のための手段として提案された。しかしながら、これらのポリマー系の両方とも、いくつかの不利な点を受ける。PEAAは市販でなく、かつ化粧品及び医薬に用いられるその適合性はまだ決定されていなかった。さらにまた、これらの合成ポリマーはリン脂質とのみ相互作用して、それらのそれぞれの pK_a 値付近又はそれ未満のpHレベル（PEAAの場合、これは6.5である）で高分子集合体を形成する。（Fichtner, F及びSchonert, Hの文献 *Colloid & Polymer Sci.* 1977 255:230-232; Thomas, JL, Devlin BP及びTirrell DAの文献 *Biochimica et Biophysica Acta* 1996 1278:73-78）。

【0023】

スチレン及びマレイン酸の交互共重合体（すなわち加水分解されたスチレン/無水マレイン酸ポリマー）は、3.75～4.0の領域に pK_a 値を有し（Sugai, S及びOhno, Nの論文 *Biophys. Chem.* 1980 11:387-395）、個々の酸度関数のための pK_a は約1.97及び6.24である。透明溶液及びそれ故、高分子集合体の調製は、pHを3～5に低下させることを必要とする。このようなpHレベルは、通常、身体の高感受性が高い表面に適用される組成物に適していない。これらの交互共重合体制剤のpHはポリマー/脂質複合体の形成後に上がることができるにもかかわらず、この種の調整は不安定性につながり、これは高分子集合体が分解するにつれての経時的失透として観察されることができる。

結果として生じる溶液を通る光の通過を阻害しない、すなわち実質的に透明なままであるほど十分小さい高分子複合体を形成すると同時に、油性薬剤を高濃度で水溶媒質に組み込むことを可能にする代替的製剤補助の必要が残っている。

【0024】

当業者の予想に反して、及びW099/009955の教示とは対照的に、スチレン/無水マレイン酸の加水分解されたブロックコポリマー（すなわちスチレン/マレイン酸のブロックコポリマー）を高分子ポリマー/脂質複合体の調製において使うことができ、この種のポリマー/脂質複合体は例えば油性活性薬剤及び膜タンパク質の可溶化に有用である。国際特許出願番号PCT/GB2006/050134（公開番号W02006129127）は、脂質並びにスチレン及びマレイン酸のコポリマーを含む組成物を開示し、スチレンとマレイン酸モノマー単位の比は1:1より大きく、かつポリマー及び脂質は高分子集合体の形態である。

本発明の発明者は、驚くべきことに、特定の他の界面活性剤が脂質と結合して高分子集合体を形成することができることを見出した。

【0025】

本発明の組成物は、従来技術の可溶化アプローチと比較して、以下の一つ以上の利点を有し得る：

- (i) より安定であり、かつ及び／又は制御された安定性を有する；
- (ii) 製薬/美容用途において、使われるときに、より少ない刺激を結果として生じる；
- (iii) 活性薬剤のより高い積載を許容する（乾燥重量又は絶対重量によるいずれか）；
- (iv) 油性活性薬剤が実質的に透明な水溶液として調製されることを可能にする；
- (v) 皮膚を介する浸透の強化を促進する；
- (vi) pH非感受性である；
- (vii) より容易に又は経済的に生産できる（例えば、より少ない成分及び／又はより高価でない成分を利用する）；
- (viii) 美容的に/薬学的に受け入れられる成分だけを含む；
- (ix) 天然及び／又は非動物起源の成分だけを含む；
- (x) 特定の用途のために所望され得るように、低分子量界面活性剤成分又は高分子量界面活性剤成分を利用する；かつ、
- (xi) 膜タンパク質及び／又はペプチドが密接に天然の膜を擬態する環境において、可溶化されることを可能にする。

10

疎水性活性薬剤を可溶化する界面活性剤の能力が脂質の添加によって増加し得ることは、当業者の予想と反対である。

20

【発明の概要】

【0026】

（本発明の要旨）

本発明によると、界面活性剤が20未満のHLB数を有するということで、並びに脂質及び界面活性剤が直径100nm未満の高分子集合体の形態であるということで特徴づけられる、脂質及び界面活性剤を含む組成物が提供される。

また、界面活性剤が約10.5～約17.5の範囲のHLB数を有するということで、並びに脂質及び界面活性剤が直径100nm未満の高分子集合体の形態であるということで特徴づけられる、脂質及び界面活性剤を含む組成物が提供される。

30

更に、界面活性剤がエーテル界面活性剤であるということで、並びに脂質及び界面活性剤が直径100nm未満の高分子集合体の形態であるということで特徴づけられる、脂質及び界面活性剤を含む組成物が提供される。

加えて、界面活性剤がエステル界面活性剤であるということで、並びに脂質及び界面活性剤が直径100nm未満の高分子集合体の形態であるということで特徴づけられる、脂質及び界面活性剤を含む組成物が提供される。

また、界面活性剤がイオン性界面活性剤であることで、並びに脂質及び界面活性剤が直径100nm未満の高分子集合体の形態であることで特徴づけられる、脂質及び界面活性剤を含む組成物も提供する。

【0027】

40

この種の組成物は、本明細書において、本発明の組成物と称されてもよい。

本発明によれば、本発明の組成物及び活性薬剤を含む製剤が提供される。特に、活性薬剤が高分子集合体内にある、本発明の組成物及び活性薬剤を含む製剤が提供される。

本発明の製剤及び美容的に許容し得る担体又は賦形剤を含む美容製剤が提供される。

本発明の製剤及び医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含む製剤も提供する。

本発明の更なる態様において、可溶化剤としての本発明の組成物の使用が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】20までのHLB値を有する界面活性剤を用いて実施例1において調製されるサンプルの濁度の説明図を提供する。

50

【図2】エトキシアルキル化された芳香族アルコールエーテル界面活性剤を用いて実施例1において調製されるサンプルの濁度の説明図を提供する。

【図3】エトキシアルキル化されたPEGパレスエーテル界面活性剤を用いて実施例1において調製されるサンプルの濁度の説明図を提供する。

【図4】エトキシアルキル化されたPEG オレスエーテル界面活性剤を用いて実施例1において調製されるサンプルの濁度の説明図を提供する。

【図5】界面活性剤ポリソルベート20 (2.5% w/w)、脂質90H (0.45% w/w) 及び共界面活性剤リゾ-PC (およそ0.01%w/w、0.05% w/wでSL80-3の形態で提供される) を含んでいる本発明の水性組成物の粒子サイズ分析である—主要な粒子サイズ16.98nm、多分散0.363。

【0029】

【図6】界面活性剤イソセテス-20 (2.5% w/w)、脂質90H (0.45% w/w) 及び共界面活性剤リゾ-PC (およそ0.01%w/w、0.05% w/wでSL80-3の形態で提供される) を含んでいる本発明の水性組成物の粒子サイズ分析である—主要な粒子サイズ13.44nm、多分散0.211。

【図7】界面活性剤ポリソルベート80 (2.5% w/w)、脂質90H (0.45% w/w) 及び共界面活性剤リゾ-PC (およそ0.01%w/w、0.05% w/wでSL80-3の形態で提供される) を含んでいる水性制御組成物のための粒子サイズ分析である—主要な粒子サイズ1107nm、多分散0.853。

【図8】界面活性剤laureth-23 (2.5% w/w)、脂質90H (0.45% w/w)、共界面活性剤リゾ-PC (0.05% w/wのSL80-3の形態で) 及び活性薬剤TECA (0.5 % w/w) を含んでいる本発明の水性組成物のための粒子サイズ分析である—主要な粒子サイズ46.76nm、多分散0.216。

【発明を実施するための形態】

【0030】

(発明の詳細な説明)

本発明は、脂質及び界面活性剤が高分子集合体の形態である、脂質及び界面活性剤を含む組成物に関する。

(界面活性剤)

本明細書中に使用される場合、用語界面活性剤は、脂質成分と相互作用して本発明の高分子集合体を形成することができる界面活性成分を意味する。

しばしば(必ずしも典型的ではないが、類似の化学構造の)成分の混成であるにもかかわらず、界面活性剤は単一成分から構成され得る。

典型的には、本発明における界面活性剤の使用は、約10.5～約17.5、適切には約12～約17、より適切には約13.5～約17の範囲のHLB数を有する。本発明の一実施態様において、界面活性剤は、12～13未満のHLBを有する。本発明の第2の実施態様において、界面活性剤は、13～14未満のHLBを有する。本発明の第3の実施態様において、界面活性剤は、14～15未満のHLBを有する。本発明の第4の実施態様において、界面活性剤は、15～16未満のHLBを有する。本発明の第5の実施態様において、界面活性剤は、16～17未満のHLBを有する。本発明の第6の実施態様において、界面活性剤は、17～18未満のHLBを有する。

【0031】

典型的には、界面活性剤は、約2500未満(例えば約1800Da未満)などの、約10000Da未満、適切には約8000Da未満、特に約5000Da未満、特に約3000Da未満の分子量を有する。特定の実施態様において、界面活性剤は、3000～8000Daの分子量を有する。

製薬及び美容用途のために、選択される界面活性剤は、それぞれ製薬的又は美容的使用に適していること(例えば、それは、適切な当局によって、製薬的又は美容的使用のために承認されている)が望ましい。特定の用途のために、界面活性剤は生物分解性であることが望ましい(例えば注射可能な製剤のために)。いくつかの用途において、界面活性剤が天然起源及び/又は非動物源由来(例えば天然起源、及び植物由来などの非動物源由来)であることが望ましい。

本発明の使用の界面活性剤は、イオン性であり得(例えば、後述する陰イオン性、陽イオン性及び両性界面活性剤クラス)、又は非イオン性であり得る(例えば、後述するエーテル及びエステル界面活性剤クラス)。

【0032】

10

20

30

40

50

より一般の型の界面活性剤の詳細な概要を提供する多くの標準テキストが利用できる：McCutcheonの第1巻：「乳化剤及び界面活性剤 (Emulsifiers & Detergents)」、国際版、MC Publishing Company, Glen Rock, NJ, USA, 2005；「工業界面活性剤ハンドブック (Handbook of Industrial Surfactants)」、M Ash及びI Ash、Gower Publishing Company, Aldershot, England, 1993；「界面活性剤百科全書、化粧品及び洗浄用品資源シリーズ (Surfactant Encyclopaedia, Cosmetics & Toiletries Resource Series)」、第2版、MM Rieger, Allured Publishing Corporation, Carol Stream, USA, 1996。

界面活性剤は、典型的にはシリコンベースでない。

【0033】

(エーテル)

本発明の一実施態様において、界面活性剤は、エーテル界面活性剤である。

幅広いクラスのエーテル界面活性剤を、以下を含む多数のサブクラスに分けることができる：

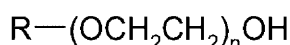
- ・エトキシ化アルコール
- ・プロポキシ化/エトキシ化エーテル
- ・ポリグリセリルエーテル
- ・糖エーテル

【0034】

特に関心がある本発明の実施態様において、エーテル界面活性剤は、エトキシ化アルコールである。本発明の第2の実施態様において、エーテル界面活性剤は、プロポキシ化/エトキシ化エーテルである。本発明の第3の実施態様において、エーテル界面活性剤は、ポリグリセリルエーテルである。本発明の第4の実施態様において、エーテル界面活性剤は、糖エーテルである。

エトキシ化アルコール界面活性剤は、アルコール、通常は単官能第一級アルコール又は芳香族アルコール（それは、しばしばアルキル置換基を有する）のエチレンオキサイド誘導体であるが、他のアルコール誘導体も利用できる（例えばステロール誘導体）。エトキシ化アルコール界面活性剤は、一般式を有する：

【化1】



式中、基Rは、元のアルコールからの部分である。便宜のために本明細書では、エトキシ化アルコール界面活性剤は、芳香族アルコールを有しているもの（エトキシ化芳香族アルコール界面活性剤）及び芳香族アルコールを有しないもの（エトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤）に分けられる。

【0035】

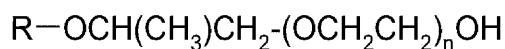
エトキシ化芳香族アルコール界面活性剤に関して、適切には、界面活性剤HLBは、約14.0～約17.0、特に約14.5～約16.5（例えば14.5～15.5未満、又は15.5～16.5）の範囲である。特に関心があるエトキシ化芳香族アルコール界面活性剤は、6～12の炭素原子を有するアルキル置換基を有するフェノールから誘導されるもの（置換基は典型的には非分枝状である）、例えばオクチルフェノール及びノニルフェノール（特にノニルフェノール）から誘導されるものである。本発明における使用のエトキシ化芳香族アルコール界面活性剤は、典型的には5～150のPEGユニット、適切には5～40のPEGユニット、特に10～25のPEGユニット、特に12～20のPEGユニットを含む。関心がある典型的なオクトキシノール界面活性剤は、11～29のPEGユニット、例えば12～25のPEGユニット、特に15～20のPEGユニットを有するものである。関心がある典型的なノノキシノール界面活性剤は、10～29のPEGユニット、例えば10～25のPEGユニット、特に12～20のPEGユニット（例えば12～16のPEGユニット）を有するものである。本発明の使用のエトキシ化芳香族アルコール界面活性剤の具体例は、オクトキシノール-12、ノノキシノール-15、オクトキシノール-16及びノノキシノール-20である。

【0036】

エトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤に関して、適切には、界面活性剤HLBは、約12.5～約17.5、特に約13.0～約17.0の範囲である。

エトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤は、一般式のプロピレングリコールPOEエーテル（例えばアルキル又はアルケニルエーテル、特にアルキル）として公知の界面活性剤の基を含む：

【化2】



【0037】

10

特に関心があるエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤は、10～24の炭素原子（典型的には非分枝状で、かつ、1つの二重結合などの、1つの又は2つの二重結合を任意に含むことができる）を有するアルキル又はアルケニルアルコール（典型的には単官能アルコール、例えば第一級アルコール）、例えばラウレス（laureth）、トリデセス（trideceth）、ミリステス（myristeth）、セテス（ceteth）、イソセテス、ステアレス（steareth）、イソステアレス、オレス及びベヘネス（beheneth）又はパレス及びセテアレス（ceteareth）などの混合物（特に、ラウレス、セテス、イソセテス、イソステアレス、オレス、C11-15パレス、C12-13パレス及びセテアレス）から誘導されるものである。

特に関心があるエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の更なる群は、コセス（coceth）から誘導されるものである。本発明の使用のエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤は、典型的には5～150のPEGユニット、適切には5～50のPEGユニット、特に5～40のPEGユニット、特に8～30のPEGユニットを含む。

20

【0038】

本発明における使用のエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の1つの基は、8～50のPEGユニット、例えば8～23のPEGユニット（13.5以上などの13.1以上のHLBを有するもの、例えば13.1～17.5、特に13.5～17.0のHLBを有するものに特定の関心がある）などの、5～150のPEGユニットを有するラウレスのシリーズである。関心がある典型的なラウレスシリーズのエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤は、10～40のPEGユニット、特に10～25のPEGユニットを有するものである。本発明の使用におけるラウレスシリーズのエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の具体例は、ラウレス-8、ラウレス-10及びラウレス-23（特にラウレス-10及びラウレス-23）である。

30

本発明における使用のエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の別の特定の群は、10～50のPEGユニット、例えば15～20のPEGユニット（15.5以上などの13.0以上のHLBを有するもの、例えば14.0～17.5のHLB、特に15.0～16.0を有するものに特定の関心がある）などの、5～150のPEGユニットを有するセテスシリーズである。関心がある典型的なセテスシリーズのエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤は、10～24のPEGユニット、特に10～20のPEGユニットなどの、10～40 PEGユニットを有するものである。本発明における使用のセテスシリーズのエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の具体例は、セテス-10、セテス-15、及びセテス-20（特にセテス-15及びセテス-20）である。

【0039】

40

本発明における使用のエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の更に特定の基は、10～50のPEGユニット、例えば15～20のPEGユニット（14.2以上などの12.5以上のHLBを有するもの、例えば13.0～17.0のHLB、特に14.2～16.0を有するものに特定の関心がある）などの、5～150のPEGユニットを有するオレスシリーズである。関心がある典型的なオレスシリーズのエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤は、12～40のPEGユニット、特に15～30のPEGユニットなどの、12～50のPEGユニットを有するものである。本発明における使用のオレスシリーズのエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の具体例は、オレス-15、オレス-20及びオレス-30（特にオレス-15及びオレス-20）である。

10～35のPEGユニット、例えば12～23のPEGユニット（14.0～17.5のHLBを有するもの例えば、14.7～16.7のHLBに特に関心がある）などの、5～150のPEGユニットを有するものな

50

どの、パレスシリーズのエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤（例えばC11-15パレス又は代替的にC12-13パレス）も、関心がある。関心がある典型的なパレスシリーズのエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤は、12～30 PEGユニットのものである。本発明における使用のパレスシリーズのエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の具体例は、C11-15パレス-12、C11-15パレス-15、C11-15パレス-20、及びC12-C13パレス-23（特にC11-15パレス-15、C11-15パレス-20及びC12-C13パレス-23）である。

【0040】

本発明における使用のエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の別の特定の群は、10～50のPEGユニット、例えば20～30のPEGユニット、特に22～28のPEGユニット（15.7～16.7のものなどの15.5～17.0のHLBを有するものは、特に関心がある）などの、5～150のPEGユニットを有するセテアレスシリーズである。本発明における使用のセテアレスシリーズのエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の具体例は、セテアレス-20、セテアレス-25、及びセテアレス-30（特にセテアレス-25）である。

本発明における使用の他のエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤は、10～50のPEGユニット、例えば15～25のPEGユニット（15.2～16.2のものなどの14.0～17.0のHLBを有するものは、特に関心がある）などの、5～150のPEGユニットを有するイソセテスシリーズを含む。本発明における使用のイソセテスシリーズエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の具体例は、イソセテス-20である。

本発明における使用の更なるエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤は、10～50のPEGユニット、例えば15～25のPEGユニット（14.5～15.5のものなどの14.0～17.0のHLBを有するものは、特に関心がある）などの、5～150のPEGユニットを有するイソステアレスシリーズを含む。本発明における使用のイソステアレスシリーズエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の具体例は、イソステアレス-20である。

【0041】

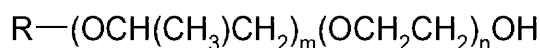
本発明における使用のエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の別の特定の群は、5～50のPEGユニット、特に8～30のPEGユニット、例えば10及び20のPEGユニット（13.5～16.5、特に14～16のものなどの13.0～17.0のHLBを有するものは、特に関心がある）などの、5～150のPEGユニットを有するコセスシリーズである。本発明における使用のコセスシリーズエトキシ化非芳香族アルコール界面活性剤の具体例は、コセス-10及びコセス-20である。

プロポキシ化/エトキシ化エーテル類は、エトキシ化PPGアルキルエーテル、エトキシ化PPGエーテル及びプロポキシ化POEエーテルを含む界面活性剤の多くの基を含む。

【0042】

エトキシ化PPGアルキルエーテルは、一般式を有する：

【化3】

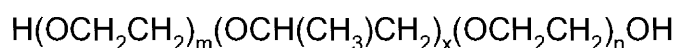


式中、Rは、アルキル又はアルケニル鎖を表す。典型的には、R基は、10～22の長さの炭素原子の非分枝状アルキルである。

【0043】

エトキシ化PPGエーテルは、一般式を有する：

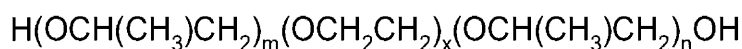
【化4】



【0044】

プロポキシ化POEエーテルは、一般式を有する：

【化5】



【0045】

ポリグリセリルエーテルは、アルコール（例えば単官能性）のポリグリセロールとの反応により調製できる。適切には、ポリグリセリル鎖は、2から50ユニットの長さである。適切には、アルコールは、10～24の炭素原子（これは典型的に非分枝状で、かつ1つの二重結合などの、1つの又は2つの二重結合を任意に含むことができる）を有するアルキル又はアルケニルアルコール（例えば第一級アルコール）であり、例えば、ラウレス、トリデセス（trideceth）、ミリステス（myristeth）、セテス、イソセテス、ステアレス（steareth）、イソステアレス、オレス及びベヘネス（beheneth）、又はパレス及びセテアレスなどの混合物（特に、ラウレス、セテス、イソセテス、イソステアレス、オレス、C11-15パレス、C12-13パレス及びセテアレス）である。更なる例は、コセスから誘導されるものである。ポリグリセリルエーテルは、モノ又はポリエーテルでもよい。

10

【0046】

糖エーテルは、アルコール（例えば単官能アルコール）の単糖又は多糖での誘導体化から調製される界面活性剤の種類である。適切には、アルコールは、10～24の炭素原子（それは、典型的に非分枝状で、かつ1つの二重結合などの、1つの又は2つの二重結合を任意に含むことができる）を有する第一級アルコール類であり、例えばラウレス、トリデセス、ミリステス、セテス、イソセテス、ステアレス、イソステアレス、オレス及びベヘネス、又はパレス及びセテアレスなどの混合物（特に、ラウレス、セテス、イソセテス、イソステアレス、オレス、C11-15パレス、C12-13パレス及びセテアレス）である。更なる例は、コセスから誘導されるものである。適切には、糖残基の数は、1から10（例えば1つの糖残基）である。適切には、単糖又は多糖は、グリコシドである。

20

【0047】

（エステル）

本発明の一実施態様において、界面活性剤は、エステル界面活性剤である。

広い種類のエステル界面活性剤を、以下を含むいくつかのサブクラスに分けることが可能である：

- ・エトキシ化カルボン酸
- ・エトキシ化グリセリド
- ・ポリグリセリルエステル
- ・糖エステル

30

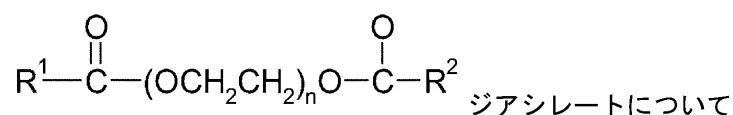
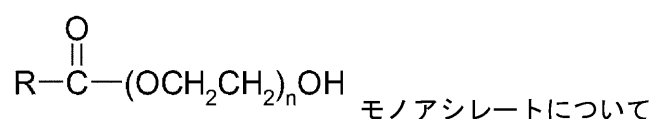
本発明の一実施態様において、エステル界面活性剤は、エトキシ化カルボン酸である。本発明の第2の実施態様において、エステル界面活性剤は、エトキシ化グリセリドである。本発明の第3の実施態様において、エステル界面活性剤は、ポリグリセリルエステルである。本発明の第4の実施態様において、エステル界面活性剤は、糖エステルである。

【0048】

エトキシ化カルボン酸界面活性剤は、カルボン酸、通常、単官能第一級アルキル又はアルケニル酸のエチレンオキサイド誘導体である。エトキシ化カルボン酸界面活性剤は、一般式を有する：

【化6】

40



式中、基Rは、元の酸（ジアシレートにおいて、R¹及びR²は、両方とも典型的には同じ部

50

分を表す)からの部分である。

【0049】

エトキシ化カルボン酸界面活性剤に関して、適切には、界面活性剤HLBは、約12.5～約17.5、特に約13.0～約17.0の範囲である。特に関心があるエトキシ化カルボン酸界面活性剤は、10～24の炭素原子（それは、典型的に非分枝状で、かつ1つの二重結合などの、1つの又は2つの二重結合を任意に含むことができる）を有するアルキル又はアルケニル酸から誘導されるもの（典型的には単官能酸、例えば第一級酸）であって、例えばラウラート、ミリスタート、パルミタート、ステアラート及びオレアート（特にステアラート）、又はそれらの混合物である。本発明における使用のエトキシ化カルボン酸界面活性剤は、典型的には、5～150のPEGユニット、適切には5～50のPEGユニット、特に10～45のPEGユニット、特に20～40のPEGユニットを含む。

10

【0050】

本発明の一実施態様において、エトキシ化カルボン酸界面活性剤は、実質的にモノアシル化される。本発明の第2の実施態様において、エトキシ化カルボン酸界面活性剤は、実質的にジアシル化される。本発明の第3の実施態様において、エトキシ化カルボン酸界面活性剤は、様々な程度のアシル化（例えば、平均で1.5のアシルユニット）を有するエトキシ化カルボン酸界面活性剤の混合物である。

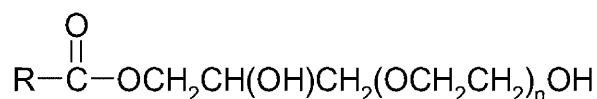
本発明における使用のエトキシ化カルボン酸界面活性剤の1つの基は、10～50のPEGユニット、例えば20～40のPEGユニット（16.0～16.9のものなどの15.5～17.5のHLBを有するものは、特に関心がある）などの、5～150のPEGユニットを有するステアラートシリーズである。本発明における使用のステアラートシリーズのエトキシ化カルボン酸界面活性剤の具体例はPEG-20ステアラート、及びPEG-40ステアラートである。

20

【0051】

エトキシ化グリセリドは、下記の一般式である：

【化7】



式中、Rは、カルボン酸からの部分である。特に関心があるエトキシ化グリセリド界面活性剤は、10～24の炭素原子（それは、典型的に非分枝状で、かつ1つの二重結合などの、1つの又は2つの二重結合を任意に含むことができる）を有するアルキル又はアルケニル酸（典型的には単官能酸、例えば第一級酸）から誘導されるものであり、例えばラウラート、ミリスタート、パルミタート、ステアラート及びオレアート又はそれらの混合物である。本発明における使用のエトキシ化グリセリド界面活性剤は、典型的には5～150のPEGユニット、適切には5～50のPEGユニット、特に10～45のPEGユニットを含む。

30

【0052】

ポリグリセリルエステルは、カルボン酸のポリグリセロールとの反応により調製できる。適切には、ポリグリセリル鎖は、2から50ユニットの長さである。適切には、カルボン酸は、10～24の炭素原子（それは、典型的に非分枝状で、かつ1つの二重結合などの、1つの又は2つの二重結合を任意に含むことができる）を有するアルキル又はアルケニル酸（典型的には単官能酸、例えば第一級酸）であり、例えばラウラート、ミリスタート、パルミタート、ステアラート及びオレアート又はそれらの混合物である。ポリグリセリルエステルは、モノ又はポリエステルでもよい。

40

糖エステルは、2つの主要なグループ、ソルビタンエステル及び非ソルビタンエステルに分けることが可能である。

【0053】

ソルビタン/ソルビトールエステルは、カルボン酸との反応によって誘導体化されるソルビタン/ソルビトールコア周辺に基づく。最も単純なソルビタンエステル界面活性剤はアシル化され、通常、平均してモノアシル化され、アルキル又はアルケニル酸から親水性

50

ソルビタン環及び疎水性部分だけを含む。典型的には、アルキル又はアルケニル酸（典型的には単官能酸、例えば第一級酸）は、10～24の炭素原子（それは、典型的に非分枝状で、かつ1つの二重結合などの、1つの又は2つの二重結合を任意に含むことができる）を有し、例えばラウラート、ミリスタート、パルミタート、ステアラート及びオレアート又はそれらの混合物（特にラウラート及びオレアート、特にラウラート）である。この種のアシル化されたソルビタンエステルは、一般に、それらを本発明における使用から妨げる超低HLBを有する。しかしながら、アシル化されたソルビタンエステルは、エトキシ化によって更に誘導体化され、より親水性で、かつより高いHLB数を有するPEGソルビタンエステルを提供することができる。

【0054】

PEGソルビタンエステルは、典型的に、10～50のPEGユニット、特に10～30のPEGユニット、特に、20のPEGユニットなどの、15～25のPEGユニットなどの、5～150のPEGユニットを含む（16.2～17.2のものなどの15.7～17.5のHLBを有するものは、特に関心がある）。関心がある典型的なオレアート及びラウラートシリーズPEGソルビタンエステルは、15～25のPEGユニットなどの、10～30のPEGユニットを有するものである。本発明における使用のPEGソルビタンエステルの具体例は、ポリソルベート20である。

非ソルビタン糖エステルは、ソルビタンエステルに類似した基を形成し、カルボン酸との反応によって誘導体化される糖コア（例えばスクロース、グルコース又はメチルグルコース、特にスクロース又はグルコース、特にスクロース）を有する。典型的には、カルボン酸は、6～22の炭素原子（それは、典型的に非分枝状で、かつ1つの二重結合などの、1つの又は2つの二重結合を任意に含むことができる）を有するアルキル又はアルケニル酸（典型的には単官能酸、例えば第一級酸）であり、例えばオクタノアート、デカノアート、ラウラート、ミリスタート、パルミタート、ステアラート及びオレアート（特に、デカノアート、ラウラート及びミリスタート）又はそれらの混合物である。糖エステル界面活性剤は、モノ又はポリアシル化（又はそのようなものの混合物）されていてよく、典型的には、平均してモノアシル化されているか又はジアシル化されているもの、特にモノアシル化されているものに特定の関心がある。本発明における使用の糖エステル界面活性剤の具体例は、スクロースラウラート、スクロースミリスタート及びデシルグルコシドを含む。

非ソルビタン糖エステルは、10～50のPEGユニットなどの5～150のPEGユニットを典型的に含む、PEG非ソルビタン糖エステル界面活性剤を提供するために更に誘導体化できる。

適切には、界面活性剤が糖エステルであるときに、糖エステルはPEGソルビタンエステル又は非ソルビタン糖エステルである。

【0055】

（イオン性界面活性剤）

イオン性界面活性剤は、本発明において使うことができる更に広い種類の表面活性剤である。

イオン性界面活性剤は、以下を含む：

- ・陽イオン界面活性剤
- ・陰イオン界面活性剤
- ・両性界面活性剤

陽イオン界面活性剤は、中性pHで水溶液の正電荷を有するものである。特に関心がある陽イオン界面活性剤の1つのシリーズは、PEGアルキルアミンである。

【0056】

PEGアルキルアミンは、以下の一般構造を有する：

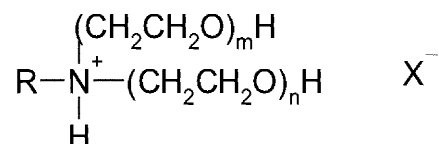
10

20

30

40

【化 8】



式中、Rは典型的にはアルキル又はアルケニル基である（X⁻は、カウンターアニオン（典型的にはクロライドなどのハロゲン化物）である）。特に関心があるPEGアルキルアミンは、6～22の炭素原子（それは、典型的に非分枝状で、かつ1つの二重結合などの、1つの又は2つの二重結合を任意に含むことができる）を有し、例えば、デシルアミン、ラウリルアミン、ミリスチルアミン、セチルアミン、ステアシルアミン及びオレイルアミン、又はココミン（cocamine）などの混合物に由来する。PEGユニットの総数（すなわちm+n）は、典型的には2から50までであり、例えば2～30、特に2～15である。関心がある典型的なココミンシリーズのPEGアルキルアミンは、2～25のPEGユニット、例えば5～10のPEGユニットなどの、2～30のPEGユニットを有するものである。本発明における使用のPEGアルキルアミンの具体例は、PEG-5ココミン及びPEG-15ココミンを含む。

10

陰イオン界面活性剤は、中性pHで水溶液の陰電荷を有するものである。陰イオン界面活性剤は、例えば、アルキル及びアルケニル酸を含む、アミノ酸アミド、α-ヒドロキシカルボン酸のエステル、及び硫酸又はリン酸に基づく界面活性剤などの他の材料の範囲を含む。アルキル及びアルケニル酸は、本発明での使用のために不十分な親水性を有すると典型的には予測することができる。アミノ酸アミド基の陰イオン界面活性剤は、特に関心がある。

20

【0057】

陰イオン性アミノ酸アミド界面活性剤は、カルボン酸との反応によってアシル化されたアミノ酸（すなわち非塩基性アミノ酸）である。適切には、アミノ酸はグルタミン酸又はグリシンであるが、アミノ酸の植物由来混合物（例えばコムギ及びオート麦）に基づく多くの市販の界面活性剤が利用できる。典型的には、カルボン酸は、6～22の炭素原子（それは、典型的に非分枝状で、かつ1つの二重結合などの、1つの又は2つの二重結合を任意に含むことができる）を有するアルキル又はアルケニル酸（典型的には単官能酸、例えば第一級酸）であり、例えばラウロイル及びステアロイル、又はココイル（cocoyl）などの混合物（特に、ラウロイル及びココイル）である。本発明における使用のアミノ酸アミド界面活性剤の具体例は、ラウロイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグリシン酸ナトリウム、ココイルメチルタウリン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸二ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸ナトリウム（sodium lauryl wheat amino acids）、ラウリルコムギアミノ酸カリウム（potassium lauryl wheat amino acids）、ラウリルカラスムギアミノ酸ナトリウム（sodium lauryl oat amino acids）及びココイルリンゴアミノ酸ナトリウム（sodium cocoyl apple amino acids）（特にラウロイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグリシン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸カリウム及びラウリルカラスムギアミノ酸ナトリウム）を含む。

30

40

別の陰イオン性アミノ酸由来界面活性剤は、サーファクチン（surfactin）（Aminofect）である。

【0058】

α-ヒドロキシカルボン酸のエステルは、α-ヒドロキシカルボン酸（例えば乳酸）のヒドロキシル官能基が、カルボン酸でエステル化されている物質であり、典型的には、該カルボン酸は6～22の炭素原子（それは、典型的に非分枝状で、かつ1つの二重結合などの、1つの又は2つの二重結合を任意に含むことができる）（例えばラウリル）を有するアルキル又はアルケニル酸（典型的には単官能酸、例えば第一級酸）である。この種の材料は、一般に、比較的低いHLB値を有し、従って、典型的には本発明の使用には期待されないであろう。

50

ホスフェート系界面活性剤は、アルキル及びアルケニルホスフェート（例えばセチルホスフェート及びこの種の同類）などの基を含む。他のホスフェート系界面活性剤は、PPGエトキシ化アルキルホスフェート（例えばPPG-5セテス-10ホスフェート）であり、PPGユニットの数は典型的には2から20まで変化し、PEGユニットの数は典型的には5から50まで変化し、及び脂肪族エーテルは、セテスなどの10～24の炭素原子（それは、典型的に非分枝状で、かつ1つの二重結合などの、1つの又は2つの二重結合を任意に含むことができる）を有するアルキル又はアルケニルアルコール（典型的には単官能アルコール、例えば第一級アルコール）から誘導される。

【0059】

サルフェート系界面活性剤は、コール酸ナトリウム及びデオキシコール酸ナトリウムを含む。別のサルフェート系界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウムである。コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウムなどのサルフェート系界面活性剤は、非常に強力な界面活性剤で、刺激物と認められる。

両性（zwiterionic）又は両性（amphoteric）界面活性剤は、中性pHの水溶液で陽電荷及び陰電荷を有するものである。両性界面活性剤は、アミノ酸が塩基性アミノ酸であり、かつカルボン酸との反応によってアシル化されたアミノ酸アミド界面活性剤を含む。典型的には、カルボン酸は、6～22の炭素原子（それは、典型的に非分枝状で、かつ1つの二重結合などの、1つの又は2つの二重結合を任意に含むことができる）を有するアルキル又はアルケニル酸（典型的には単官能酸、例えば第一級酸）である。

他の両性界面活性剤は、親水ペプチンがアミド結合を組み込む疎水性鎖に付いている、ココミドプロピルペプチンなどの物質を含む。

両性重合界面活性剤は、amphipol A8-35を含む（Gohon Yらの文献Analytical Biochemistry 2004 334:318-334；Pocanschi CLらの文献Biochemistry 2006 45:13954-13961を参照されたい）。

【0060】

（他の界面活性剤）

上記で概説される界面活性剤に加えて、適切な親水性/親油性ブロックのバランス（すなわち、適切なHLB値を有する）を有するポリマー又はコポリマーも、本発明の界面活性剤としての用途に適しているであろうことが予想できることは当業者に明らかである。

本発明に使用してもよい非生物分解性重合界面活性剤は、加水分解された無水マレイン酸とアルキルビニルエーテルとの非交代性コポリマーを含み、該モノマー単位の比率は、該ポリマーが、使用条件（例えばpH 5.5～8.5）の下でカルボン酸基の電荷によって正しいHLB値を有し、かつ存在する疎水基の割合（例えば、疎水基の過剰に基づき、約2：1、3：1又は4：1）及び型（例えばプロピル又はブチル）を有するものである。

生物分解性の重合界面活性剤は、マンデル酸とリンゴ酸とのポリエステルコポリマーを含み、モノマー単位の比率は、該ポリマーが、使用条件（例えばpH 5.5～8.5）の下でリンゴ酸上のカルボン酸基上の電荷によって正しいHLB値を有し、かつマンデル酸単位により提供される疎水基の比率（例えば、疎水基の過剰に基づき約2：1、3：1又は4：1）を有するものである。

【0061】

（特に適切な界面活性剤）

適切には、界面活性剤は、エトキシ化アルコールエーテル界面活性剤、エトキシ化カルボン酸界面活性剤、糖エステル界面活性剤、PEGアルキルアミン界面活性剤、陰イオン性アミノ酸アミド界面活性剤又はサーファクチンである。

本発明における使用の界面活性剤の具体例には、オクトキシノール-12、ノノキシノール-15、オクトキシノール-16、ノノキシノール-20、ラウレス-8、ラウレス-10、ラウレス-23、セテス-10、セテス-15、セテス-20、オレス-15、オレス-20、C11-15パレス-12、C11-15パレス-15、C11-15パレス-20、C11-15パレス-20、C12-C13パレス-23、セテアレス-20、セテアレス-25、セテアレス-30、イソセテス-20、イソステアレス-20、PEG-20ステアラート、PEG-40ステアラート、ポリソルベート20、スクロースラウラート、スクロースミリ

スタート、デシルグルコシド、PEG-5コカミン、PEG-15コカミン、ラウロイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグリシン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸二ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸カリウム、ラウリルカラスムギアミノ酸ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸ナトリウム、ココイルリンゴアミノ酸ナトリウム、ココイルメチルタウリン酸ナトリウム及びサーファクチン；特に、オクトキシノール-12、ノノキシノール-15、オクトキシノール-16、ノノキシノール-20、ラウレス-10、ラウレス 23、セテス-10、セテス-15、セテス-20、オレス-15、オレス-20、C11-15パレス-12、C11-15パレス-15、C11-15パレス-20、C11-15パレス-20、C12-C13パレス-23、セテアレス-20、セテアレス-25、イソセテス-20、イソステアレス-20、PEG-20ステアラート、ポリソルベート20、スクロースラウラート、スクロースミリスタート、デシルグルコシド、PEG-5コカミン、PEG-15コカミン、ラウロイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグリシン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸二ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸カリウム、ラウリルカラスムギアミノ酸ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸ナトリウム、ココイルリンゴアミノ酸ナトリウム、ココイルメチルタウリン酸ナトリウム及びサーファクチン；特に、オクトキシノール-12、ノノキシノール-15、オクトキシノール-16、ノノキシノール-20、ラウレス-10、ラウレス 23、セテス-10、セテス-15、セテス-20、オレス-15、オレス-20、C11-15パレス-15、C11-15パレス-20、C11-15パレス-20、C12-C13パレス-23、セテアレス-25、イソセテス-20、ポリソルベート20、スクロースラウラート、スクロースミリスタート、デシルグルコシド、PEG-5コカミン、PEG-15コカミン、ラウロイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグリシン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸二ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸カリウム、ラウリルカラスムギアミノ酸ナトリウム、ラウリルコムギアミノ酸ナトリウム、ラウリルカラスムギアミノ酸ナトリウム及びサーファクチン；を含む。さらなる例には、コセス-10及びコセス-20を含む。

本発明に用いられる特定の界面活性剤又は界面活性剤混合物の適合性は、本明細書に提供されている指針に基づくルーチン試験によって、当業者により決定されることができる。

【0062】

(脂質)

用語脂質は、当業界で公知である。本発明における使用の脂質は、典型的には、リン脂質、セラミド、スフィンゴミエリン (sphingomyelin)、ホスファチジン酸、カルジオリピン、リゾリン脂質、プラズマローゲン、リンスフィンゴ脂質及びそれらの混合物から選択される。

リン脂質 (例えばホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン及びそれらの混合物) は、極性頭部基 (膜において、水相の方へ整列する)、及び2つの疎水性尾部基 (二重層膜において会合して、疎水性コアを形成する) を有する。疎水性尾部基は典型的にはアシルエステルの形態であり、それはそれらの長さ (例えば8から26の炭素原子、特に10~20の炭素原子) 及びそれらの不飽和度 (例えば1、2つの又は3つの二重結合、特に1つの二重結合) において、変化できる。通常、それらがそのように必要でないにもかかわらず、2つの疎水性尾部基は同一である。

【0063】

本発明における使用の脂質は、天然又は合成起源であってよく、及び：単一の純粋な成分 (例えば少なくとも80%純粋な、特に少なくとも90%純粋な、特に少なくとも95%純粋な、及び重量基準に適切には少なくとも99%純粋な) ；単一の脂質成分 (例えばホスファチジルコリンの混合物又は、あるいは、脂質と保存されたアシル鎖型との混合物) であってよく、又は多くの異なる脂質型の混合物でもよい。

本発明の一実施態様において、脂質は、単一の純粋な成分である。

純粋な脂質は、通常、合成であるか半合成起源である。本発明における使用の純粋な脂質の例は、純粋なホスファチジルコリン (例えば、DMPC、DLPC、DPPC及びDSPC、特にDLPC及びDPPC、特にDLPC) 及びホスファチジルグリセロール (例えばDPPG)、適切にはホスフ

ァチジルコリンを含む。純粋な脂質の使用は、それらの明らかに規定される組成物のために望ましいが、しかしながら、それらは通常、多くの商業的用途のために極端に高価である。

【0064】

本発明の第2の実施態様において、脂質は、成分の混合物である。

本発明における使用の脂質の混合物は天然起源でよく、当業者に公知の手段による抽出及び精製によって得られる。天然起源の混合脂質は、通常、純粋な合成脂質より著しく安価である。天然由来脂質は卵又はダイズから脂質抽出物を含み、その抽出物は通常、アシル鎖長、不飽和の程度及び頭部基型の混合物を有する脂質を含む。植物起源の脂質抽出物は、典型的には、動物の起源のものより高い不飽和のレベルを示すと予測できる。供給源の変動のため、脂質抽出物の組成物がバッチからバッチで変化し得る点に留意する必要がある。水素化された脂質は、不飽和の欠如のためより過酸化の傾向がより少なく、典型的にはより少ない呈色反応及びより少ない臭気を有する。

混合脂質は、純粋な脂質の組合せによって、又は、1つの脂質抽出物の、他の脂質抽出物若しくは純粋な脂質との組合せにより調製されることもできる。脂質抽出物及び／又は純粋な脂質の組合せによる混合脂質の調製は、膜タンパク質/ペプチド及び他の薬剤とのそれらの相互作用の分析に用いられる組成物に特定の関連があり、自然環境が密接に模倣されるように、脂質構成要素を制御することはたいへん望ましい。

適切には、本発明における使用の脂質抽出物は、重量（例えば、ホスファチジルコリン及びホスファチジルエタノールアミン）に対し少なくとも50%のリン脂質、特に重量に対し少なくとも55%のリン脂質、特に重量に対し少なくとも60%（例えば75%又は90%）のリン脂質を含む。

【0065】

本発明の一実施態様において、混合脂質は、少なくとも60%、特に少なくとも75%及び適切には少なくとも90重量%の単一頭部基型のリン脂質（例えばホスファチジルコリン）などの、少なくとも50%を含んでいる脂質抽出物である。本発明の第2の実施態様において、特定の脂質抽出物は、それらの比較的安価な費用のため特に興味があってもよい。本発明の第3の実施態様において、特に関心がある脂質抽出物は、最も高い透明度の溶液を結果として生じるものである。本発明の第4の実施態様において、脂質は、保存されたアシル鎖長（例えば少なくとも60%、特に少なくとも75%及び適切には少なくとも90重量%などの少なくとも50%）、例えば12（例えばラウリル）、14（例えばミリスチル）、16（例えばパルミチル）又は18（例えばステアリル又はあるいはオレイル）の長さの炭素原子、特に12~16の炭素原子（任意に1つの、2つの又は3つの二重結合を有しているこの種のアシル鎖であるが、適切には完全に飽和している）を有する脂質混合物である。本発明の別の実施態様において、脂質は、水素化された（すなわち、アシル鎖は完全に飽和されている）脂質混合物である。本発明の別の実施例において、脂質混合物は、植物起源（例えばダイズ）の脂質抽出物である。本発明の別の実施態様において、脂質混合物は、動物の起源（例えば卵）の脂質抽出物である。

【0066】

本発明における使用の典型的な脂質抽出物は、以下を含む：Degussa Texturant Systems UK Ltdから入手可能なEpikuron 200、Epikuron 145V、Epikuron 130P、Emulmetik 950、Emulmetik 900及びEmulmetik 300；Lipoid社から入手可能なS 75、S 100、S PC及びSL 80；Phospholipid社から入手可能なPhospholipon（登録商標）90H、Phospholipon（登録商標）80H及びPhospholipon（登録商標）90 NG；Lucas Meyer（Degussa Texturant Systems UK Ltd）から入手可能なEMULTOP（登録商標）IP及びEMULPUR（登録商標）IP。

1つの適切な脂質抽出物は、ダイズから誘導されたものであり、以下を含む：少なくとも92%のホスファチジルコリン、最大3%のリゾホスファチジルコリン及び最大2%の油；そのアシル鎖の14~20%はパルミチルで、3~5%はステアリル、8~12%はオレイック、62~66%はリノレイック及び6~8%はリノレニックである。第2の適切な脂質抽出物は、ダイズから誘導されたものであり、以下を含む：少なくとも90%の水素化されたホスファチジルコ

リン、最大4%の水素化されたリゾホスファチジルコリン、及び2%の油及びトリグリセリド；そのアシル鎖の少なくとも80%はステアシルであり及び少なくとも10%はパルミチルである。

【0067】

本発明における使用の脂質又は脂質混合物は、典型的には膜形成性である。

当業者は、本発明における使用の脂質混合物が非膜形成性脂質成分（例えばコレステロール）を含むことができることを認識するであろう。いくつかの状況において、本発明における使用の脂質混合物は、組み合わせて膜形成能力を示す非膜形成性脂質だけの混合物でもよい。

美容及び製薬用途のために、典型的には、脂質（例えば純粋な脂質又は脂質混合物）は、適切に美容及び／又は製薬用途用に承認されたものである。

適切には、脂質は、純粋な脂質、植物由来脂質抽出物又は卵由来脂質抽出物（特に純粋な脂質又は植物由来脂質抽出物）である。

本発明に用いられる特定の純粋な脂質又は脂質混合物の適合性は、本明細書に提供されている指針に基づくルーチン試験によって当業者により決定されることができる。

【0068】

（高分子集合体）

高分子集合体の存在（共有結合により維持されない高分子構造内の個々の界面活性剤と脂質分子との会合）も、本明細書において高分子複合体といい、粒子サイズ測定サイズのための当業者が利用できるいくつかの手段、例えば、電子顕微鏡法（例えば、交代性スチレン/マレイン酸コポリマーを組み込んでいる高分子集合体について、Tonge、SR及びTighte, BJ Advanced Drug Delivery Reviews 2001 53:109-122において使用される）、レーザー回折技術その他により確認することができる。粒子サイズサイズの測定のための特に適切な方法は、Malvern Instruments, UKから入手可能な測定機器（例えばMalvern Zetasizer Nano ZS）を用いての動的光散乱である。

実施例に示すように、本発明による組成物は、従来技術においてすでに記載されたものに、代替りの可溶化系を提供する。理論により制限されることなく、本発明の高分子集合体が二重層は、小胞と混合ミセルとの間で安定中間状態である二重層ディスク（糸/管様ミセル又は従来の混合ミセルと対照的に）であると考えられる。本発明における使用の界面活性剤は『脂質シャペロン』として作用すると考えられ、脂質二重層を定義済みのサイズのナノ構造化集合体に配置する。

【0069】

本発明の高分子集合体の正確な構造が学究的関心であるにもかかわらず、それはより多くの一般的関心（例えば、界面活性剤と脂質成分との相乗的相互作用から生じる、疎水性薬剤の高い可溶性化能が存在する）である本発明の組成物により呈される驚くべき有益な特性である。予想外に、高い可溶化レベルは、マイルドな界面活性剤（例えばエトキシ化アルコール界面活性剤、糖エステル界面活性剤、陰イオン性アミノ酸アミド界面活性剤など）を有する本発明の組成物を用いて達成可能であり、これは、SDSなどの強力な刺激する界面活性剤（例えば、17.6を上回るHLBを有する界面活性剤、特に18以上のHLBを有するもの、特に20以上のHLBを有するものは、本明細書中において、一般に刺激物であるとみなされる）を用いて達成可能なレベルに匹敵する。不十分に水溶性である活性薬剤を可溶性にする界面活性剤の能力が、脂質の添加によって増加できることは、当業者の予想と反対である。

本発明の高分子集合体は、典型的には直径100nm未満であり、例えば直径75nm未満、特に直径50nm未満、例えば直径30nm未満（例えば20nm未満）である。本発明の高分子集合体の直径は、当業者に公知の手段によって、容易に決定されることができる。適切には、少なくとも50%、少なくとも60%などの、特に少なくとも70%、特に少なくとも80%及び最も適切には少なくとも90%（少なくとも95%など）の高分子集合体は、特定の直径を有する。適切には、本発明の高分子集合体は、少なくとも直径5nm、例えば少なくとも直径6nm、特に少なくとも直径7nm、特に少なくとも直径8nm（例えば少なくとも9nm又は少なくとも10nm

）である。適切には、本発明の高分子集合体発明は、直径6～75nm、特に直径7～60nm、例えば直径8～50nmである。

上記の典型的寸法は、活性薬剤の有無（すなわち、高分子集合体は、それらの範囲内で活性薬剤を有するかどうか）における高分子集合体に関することが理解されよう。

【0070】

当業者は、用語直径が、非球状の粒子に適用され得ることを理解するであろう。二重層ディスクについて、用語直径は、ディスク直径に関する。糸/管様ミセルについて、用語直径は、適用されるサイジング技術が異なる形態間で区別することができないときに、『有効直径』に適用する（例えばWalterらの文献Biophysics Journal 1991 60:1315-1325を参照されたいされたく、そこで、およそ長さ100～300nm、及び直径3～5nmの管様ミセルは、約16nmの『有効粒径』によく匹敵すると言われている）。本発明の一実施態様において、粒子サイズは、レーザー回折により決定される。本発明の第2の実施態様において、粒子サイズは、電子顕微鏡法により決定される。本発明の第3の実施態様において、粒子サイズは、中性子散乱により決定される。

高分子集合体粒子サイズがレーザー回折（例えば動的光散乱によって、）により決定されるときに、適切には、それはMalvern Zetasizerを用いて実行される。そのような場合、本発明の組成物において検出される主要な粒子サイズは、典型的には直径100nm未満、例えば直径75nm未満、特に直径50nm未満、例えば直径30nm未満（例えば20nm未満）である。適切には、主要な粒子サイズは、少なくとも直径5nm、例えば少なくとも直径6nm、特に少なくとも直径7nm、特に少なくとも直径8nm（例えば少なくとも9nm又は少なくとも10nm）である。適切には、主要な粒子サイズの強度は、少なくとも50%、例えば少なくとも60%、特に少なくとも70%、特に少なくとも80%及び最も適切には少なくとも90%（少なくとも95%など）である。多分散指数は、適切には0.7未満、特に0.6未満、特に0.5未満、例えば0.4未満である。適切には主要な粒子サイズは、直径6～75nm、特に直径7～60nm、例えば直径8～50nmである。

【0071】

（透明性及び安定性）

透明性は、通常、溶液が小型及び低いサイズ分散を有している粒子を含むことを決定するための便利でかつ手早い手段を提供する。時間にわたる透明性の変化は、粒子サイズ不安定性の指標を提供できる。

溶液の透明性は、周知の方法、例えば、Orbeco-Helling又はHach- Langeにより提供されたものなどの濁度計の使用を介して決定できる。濁度は、比濁分析濁度ユニット（NTU）などのいくつかの標準単位に基づくことができ、それはホルマジン（formazin）比濁分析ユニット（FNU）で直接交換可能である。

溶液に関して本明細書中に使われるときに、「透明である」という用語により、150未満のFNU、特に100未満のFNU、特に75未満のFNU、適切には50未満のFNU、より適切には25未満のFNU（例えば、5未満のFNUなどの、15未満のFNU）の濁度読み値を有する溶液が意味される。75未満のFNUの透明性は、典型的には100nm未満の粒子サイズを表す。

無色の溶液は、任意の特定の可視波長の吸収なく光を透過するものである。透明溶液は、それらが可視領域の光を吸収する成分を含むときに着色され得る（例えば特定の活性薬剤又は着色剤）。

【0072】

溶液において本明細書中に使われるときに、用語「安定な」及び必要に応じて「安定性」とは、特定の使用のために要求され得る一定の透明性を維持する又は選ばれた透明性制限の範囲内に維持する溶液の能力をいう。

本発明の一実施態様において、安定溶液の透明性は、一定温度（例えば、4℃で、適切には25℃で）で保存されるときに、時間にわたって（例えば、少なくとも1時間、例えば少なくとも1日、特に少なくとも1週、特に少なくとも1ヵ月及び最適には少なくとも6ヵ月）実質的に不変（例えば、100未満のFNU、特に50未満のFNU、特に25未満のFNU及び適切には5未満のFNUによって変化する）のままである。

本発明の第2の実施態様において、所与の時間に渡っていくらか変動を示すにもかかわらず、安定溶液の透明性は所望の濁度制限の範囲内のままである。この場合、典型的には、溶液は、一定温度（例えば、4℃で、適切には25℃で）で保存されるときに、時間にわたって（例えば、少なくとも1時間、例えば少なくとも1日、特に少なくとも1週、特に少なくとも1ヶ月及び適切には少なくとも6ヵ月）、150未満のFNU、特に100未満のFNU、特に75未満のFNU、適切には50未満のFNU、より適切には25未満のFNU（例えば、5未満のFNUなどの15未満のFNUの）の濁度読み値を維持する。

【0073】

水が不在である本発明の組成物に関しては、適切には、これらは、約4%などの約0.1~10%の乾燥重量（界面活性剤、脂質及び活性成分に基づいて）で透明かつ安定な溶液を形成するために、水に再構成できる。

安定性が粒子サイズの整合性に関しても決定され得ることを当業者は認めるであろう。このように、安定溶液は以下のものである：粒子サイズが特定の使用のために必要とされ得る定義済みのサイズ制限の範囲内：例えば、検出された主要な粒子サイズが直径100nm未満、例えば直径75nm未満、特に直径50nm未満、例えば直径30nm未満（例えば20nm未満）のまま残る；主要な粒子サイズの強度が少なくとも50%、例えば少なくとも60%、特に少なくとも70%、特に少なくとも80%及び最も適切には少なくとも90%（少なくとも95%など）で一貫している；及び、多分散性指数が一定温度（例えば、4℃で、適切には25℃で）で格納される場合、時間にわたって（例えば、少なくとも1時間、例えば少なくとも1日、特に少なくとも1週、特に少なくとも1ヶ月及び適切には少なくとも6ヵ月）0.7未満、特に0.6

【0074】

（界面活性剤/脂質比）

光の通過を阻害するより大きな粒子の存在のため、不十分な量の界面活性剤は、最適以下の透明性を有する溶液を結果として生じる場合がある。典型的には、本発明の組成物の脂質の界面活性剤の比は、重量基準で少なくとも0.5：1（例えば少なくとも0.75：1）、特に少なくとも1：1、適切には少なくとも1.25：1、より適切には少なくとも1.5：1（例えば、約2.5：1などの少なくとも2.0：1）である。

過剰量の界面活性剤は実質的な利点（例えば透明性に関して）を提供できず、従って、それらの使用は、医薬（又は美容）用途において不必要に浪費的かつ望ましくないものであり得、大量の界面活性剤は刺激性であり得る。適切には、本発明の組成物の界面活性剤の脂質に対する比は、重量に基づき10:1以下、特に7:1以下、特に5:1以下、例えば3.5:1以下（例えば3:1以下）である。

適切には、界面活性剤対脂質比は、10:1~1:1、特に範囲10:1~1.25:1、特に10:1~1.5:1（例えば10:1~2:1）の範囲である。

所望の透明性レベルの溶液を提供する界面活性剤の脂質との正確な最小限の比は、異なる界面活性剤/脂質の組合せの間である程度変化し得る。適切には、界面活性剤と脂質との比は、150未満のFNU、特に100未満のFNU、特に50未満のFNU（例えば25未満のFNU）の溶液を提供するのに十分である。

共界面活性剤及び／又は活性薬剤の存在（その独自性及びその実際の量も存在する）も、所望の透明性レベルを得るのに必要な界面活性剤の脂質に対する比に影響を与えることもできる。

【0075】

（共界面活性剤）

少量の共界面活性剤材料の存在は、脂質（特に、脂質混合物）を可溶性にする主界面活性剤の能力を強化できる。この共界面活性剤は、リゾ（すなわちモノアシル化された）リン脂質などの低分子量材料の形態をとることができ、Lipoid社から商品名S LPCの下で利用できる天然存在型リゾ-ホスファチジル（phosphatidyl）コリン（リゾ-PC）を含む。あるいは、共界面活性剤は、poloxamerとして公知で、かつBASF社により供給される合成ブロックコポリマーポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレン（例えば、商品名Lutrol（

登録商標) F127の下で公知の特定の等級) などの、重合界面活性剤材料の形態でありえる。共界面活性剤は、複数の界面活性剤の組合せでもよい。共界面活性剤は、典型的には、主界面活性剤と関連して高いHLB (例えば18~20) を有する。

適切には、共界面活性剤は、組成物の脂質の重量の0.1~5%に等しい量、特に0.5~2.5%及び特に0.75~1.5% (例えば約1%) で加えられる。

【0076】

本発明の一実施態様において、共界面活性剤は、ポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレンのブロックコポリマーである (例えば、Lutrol (登録商標) F127において見出される、5000~15000Da、特に10000~13000Da、例えば約12700Daの分子量を有する)。本発明の第2の実施態様において、共界面活性剤は、リゾ-PCである。

特定の脂質抽出物がリゾ-PCを既に含むことができるが、しかしこれは (高いリゾ-PC脂質が、低いリゾ-PC脂質と同程度に共界面活性剤の添加から利益を得ることができないにもかかわらず) 共界面活性剤の添加を排除しない点を指摘できる。

共界面活性剤としてのリゾ-PCは、その純粋形態 (例えばLipoid社からのS LPC) で、又は、脂質混合物の1つの成分 (例えば、重量に対し少なくとも10%のリゾ-PC含量、特に重量に対し少なくとも15%のリゾ-PCを有するものなどの高いリゾ-PC含量レシチン) としてのいずれかで加えることもできる。典型的な高いリゾ-PC含量レシチンは、Lipoid社からのSL 80-3である。高いリゾ-PC含量脂質混合物の成分としてのリゾ-PC共界面活性剤の添加は、純粋な材料の費用が比較的高いために望ましい。

【0077】

(物理的形態)

本発明の組成物は、水溶液、特に透明な水溶液 (例えば安定な透明水溶液)、適切には無色透明の水溶液 (例えば安定な無色透明の水溶液) の形態であり得る。しかしながら、輸送及び取扱いを容易にするために、一旦調製されたら、組成物を乾燥させて (例えば凍結乾燥、回転蒸発又はこの種の同類によって)、体積及び重量の両方がより低いという利点を有する固体を形成できる。

本発明の一実施態様では、組成物は、水溶液の形態である。水溶液は、ゲル類などの水性半固体を含む。本発明の更なる実施態様において、組成物は、乾燥形態 (例えば粉、樹脂又は剥片として) である。適切には、乾燥形態の本発明の組成物は、水溶液に再構成して水溶液を提供することができる。

適切には、本発明の組成物の水溶液は、重量に対して少なくとも60%、例えば少なくとも70%、特に少なくとも80%、特に少なくとも90% (例えば少なくとも95%又は少なくとも99%) の水を含む。

適切には、本発明の乾燥組成物は、実質的に水を含まない、例えば重量に対し5%未満、特に2.5%未満、特に1.0%未満、例えば0.25%未満の水を含む。

【0078】

本発明による組成物の水溶液は、比較的高濃度で調製でき、例えば総重量に対して30%を上回る濃度が、活性薬剤TECAを含んでいる再構成された凍結乾燥組成物から調製される。高濃度水性組成物は、増加した粘度を示すことができる。本発明の一実施態様において、0.001~10重量%の本発明の組成物、例えば5%未満又は2.5%未満 (パーセンテージは、水を有する組成物の総重量に比較して、本発明の組成物の乾燥重量によって決定した) を含む水溶液が提供される。本発明の第2の実施態様において、10~20重量%の本発明の組成物を含む水溶液が提供される。本発明の第3の実施態様において、20重量%を超え、例えば30重量%までの本発明の組成物を含む水溶液が提供される。

本発明の組成物の典型的な水溶液は、本発明の組成物の重量 (すなわち、界面活性剤、脂質、共界面活性剤及び活性薬剤の総重量) に対して0.001~1%、1~15% (例えば1~2.5%、2.5~5%、5~10%又は10~15%) 又は15~25% (例えば15~20%又は20~25%) の活性を含むことができる。

【0079】

(製造)

本発明による組成物の生産のための方法は、実施例に記載されている。

本発明の組成物は、適切には、界面活性剤の水溶液を脂質を含んでいる水性エマルジョンと混合することによって（適切には高い温度（例えば約50℃）で）調製できる。

界面活性剤溶液は、任意に攪拌及び加熱して（例えば約50℃まで）界面活性剤を水に溶かすことにより調製できる。脂質エマルジョンは、適切には攪拌及び加熱して（適切には脂質成分の相転移温度より上の温度、例えば約50℃に）乾燥脂質を水と混合した後に均質化することにより調製できる。適切には、界面活性剤溶液及び脂質エマルジョンは、界面活性剤溶液への脂質エマルジョンの添加（例えば遅い添加）により混合される。

界面活性剤の特性がpH依存的であるならば、溶液のpHは酸又は塩基を用いて適切に調整できる。化粧品又は医薬品の分野に用いられる組成物は、典型的には、生理的に許容し得る酸及び／又は塩基を利用する。生理的に許容し得る酸は、塩酸を含む。生理的に許容し得る塩基は、水酸化ナトリウム又はカリウムを含む。

共界面活性剤は、特に高いリゾ-PC脂質抽出物の成分として存在するときに、典型的には、混合されて脂質成分の添加の前に微細水性エマルジョンを形成するために混合される。結果として生じるエマルジョンは、それから水性界面活性剤溶液に加えられる。純粋な共界面活性剤として加えられるときに、それは典型的には、その水溶液の形成の前に界面活性剤と混合される。

【0080】

本発明の更なる態様において、脂質及び界面活性剤を含んでいる組成物の製造方法が提供され、該界面活性剤及び脂質は高分子集合体の形態であり、次のステップを含み：

- (i) 界面活性剤の水溶液を調製すること；
 - (ii) 該水性脂質エマルジョンを調製すること；及び、
 - (iii) 水性脂質エマルジョンと界面活性剤の水溶液とを混合すること；
- このようにして高分子集合体が形成される。

任意に、共界面活性剤は、(i) の水溶液又は水性エマルジョン(ii)に含まれる。

望ましい場合、水を取り出す更に任意のステップを実行して、本発明の乾燥組成物を形成することができる。

水溶液の形態での本発明の組成物を乾燥させて、乾燥形態の本発明の組成物を生産することができる（例えば凍結乾燥によって、あるいは、回転蒸発によって）。本発明の乾燥組成物は、攪拌及び適切には加温を伴う加水によって、水溶液に容易に再構成できる。

脂質と界面活性剤とを含んでいる組成物の製造方法も提供し、該界面活性剤及び脂質は高分子集合体の形態であり、界面活性剤及び脂質を短鎖アルコール（例えばエタノール又はイソプロパノール、特にイソプロパノール）中で、適切には高い温度（約50℃）で混合する工程、それに続いてアルコールを（例えば回転蒸発によって）取り除く工程を含み、これにより乾燥高分子集合体が形成される。組成物の水溶液は、それから、適切には加温を伴う水における可溶化により調製できる。共界面活性剤は、存在する場合、組成物が乾燥する前に、アルコール中で界面活性剤及び脂質と混ぜ合わせられる。

【0081】

（製剤）

本発明の組成物の1つの使用は、可溶化剤としてである。

可溶化剤は、製剤補助として有用であり得、劣った水溶解度（例えば、1% w/w未満、適切には0.1%w/w未満、例えば0.01% w/w未満、又はpH 7及び室温、例えば22℃で0.001% w/wの水溶解性）を有する活性薬剤を可溶化する。

『活性薬剤』という用語により、望ましい美容的又は治療的な活性を有する材料が意味される。本発明の一実施態様において、活性薬剤は、美容用薬剤である。本発明の第2の実施態様において、活性薬剤は、医薬品である。あるいは、活性薬剤は、感覚刺激活性を有するもの（例えば香味料又は香料）である。

劣った水溶解度を有する活性薬剤は、油性ビタミン（ビタミンA、D、E及びKを含む）及び水溶性ビタミン（ビタミンCを含む）の油性誘導体を含み、これらの材料は、抗酸化剤、脱色剤、保湿剤、コラーゲン刺激因子、抗老化剤、抗しわ剤、抗炎症薬、抗乾癬剤

10

20

30

40

50

及び抗脆性薬剤として油中水型又は水中油型エマルジョンの一部として皮膚にしばしば適用される。

【0082】

ビタミンAファミリーは、レチノール、パルミチン酸レチノール、酢酸レチノール、及び関連するレチノイド、更にはプロビタミンA、例えばβ-カロチンを含む。ビタミンCの油溶性誘導体は、アスコルビン酸パルミテート、アスコルビン酸ジパルミテート及びアスコルビン酸テトライソパルミテート（特に、アスコルビン酸パルミテート及びアスコルビン酸ジパルミテート）を含む。ビタミンD及びその誘導体は、コレカルシフェロール/カルシトリオール（ビタミンD₃）、カルシポトリオール（calcipotriol）及びタカルシトール（tacalcitol）（特に、コレカルシフェロール）を含み、これらは乾癬の治療において使うことができる。K₁（フィトナジオン）を含むビタミンKシリーズは、打撲傷を負う皮膚の治療において、及び毛管の破損の修復において使うことができる。7-デヒドロコレステロールは、ビタミンDの前駆体である。別の脂溶性ビタミンは、ビタミンEである。

劣った水溶解度を示している多数の活性薬剤は、トリテルペノイド又はステロイド核周辺に基づく。これらの薬剤の多数は、強力な生物学的活性を有し、化粧品及び医薬において広く使われている。

【0083】

トリテルペノイド構造に基づく油溶性活性物質は、コラーゲン合成を制御帯び活性化させる際に使用される、TECA、アジチコシド、アジア酸及びマデカシク酸（madecassic acid）（特にTECA、代替的にアジチコシド）などの天然抽出物（例えば、センテラ・アジアティカ（*Centella asiatica*）（ヒドロコチル（*Hydrocotyl*））由来）；又は、抗チロシナーゼ及び抗菌物質として使用される、グラブリジンなどのカンゾウ（グリシリーザ・グラブラ（*Glycyrrhiza glabra*））抽出物（例えばPT-40）、並びに5-α-レダクターゼ阻害剤として及び抗菌物質として使用されるリコカルコン（*licochalcone*）A；を含む。さらなるトリテルペノイド活性物質はトチノキ属（*Asculus*）（トチノキ（*Horse chestnut*））からの抽出物を含み、エスシン、更にはクマリンエスクロシド（*cumarin esculoside*）（エスクリン）を含む。更なるトリテルペノイド活性物質は、ラスカス（*Ruscus*）（ブッチャーズブルーム）からの抽出物を含み、ラスコゲニン（*ruscogenin*）及びニューロラスコゲニン（*neuroruscogenin*）を含む。Sabinsa社米国からBoswellin CG（登録商標）などのボスベリア（*Boswellia*）（乳香）の抽出物は、このクラスの活性物質の例でもある。ステアリルグリクレッチナート（*glycrrhetinate*）は抗炎症薬として使用される。リコカルコンAなどのグリシリーザ・インフラータ（*Glycyrrhiza inflata*）抽出物は（例えばP-Uとして）、5-α-レダクターゼ阻害剤として、及び抗菌物質として有用である。ウコンから誘導されるポリフェノール含有抽出物は、テトラヒドロ・クルクミノイドを含み、抗炎症薬として使用される。

【0084】

油溶性のルブレファシエント（*rubrefacient*）、冷却活性物質及び静脈保護剤は、本発明の複合体に組み込まれることもできる。皮膚血流を増加させる例示的薬剤は、以下を含む：ニコチン酸ベンジル及びヘキシル、並びにカプサイシン；皮膚冷却を誘導する活性物質は、メンチルPCA（Questice CQ U/A、Questインターナショナル（UK））を含み；一方、エスシン/レシチン（Edemine、Vama FarmaCosmetica Srl（イタリア））の組合せは静脈保護剤及びクモ静脈を治療するために作用するように使用できる。

ステロイド構造に基づく他の油溶性活性物質は、炎症状態を治療するために用いるもの（例えばヒドロコルチゾン、酪酸クロベタゾン、吉草酸ベタメタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸フルチカゾン及びデキサメタゾン）及びホルモン類（例えばテストステロン、プロゲステロン及びエストロゲン）を含む。さらなるステロイド化合物は、酢酸デキサメタゾン無水物、酢酸ヒドロコルチゾン及び酢酸コルチゾンを含む。ステロイド様化合物は、例えば、加湿する（存在するときに、コレステロールは脂質成分の一部として存在すると考慮される）際に用いられることが可能であるコレステロール及びコレステロール硫酸塩を含む。特に関心があるステロイド構造に基づ

く活性物質は、ヒドロコルチゾン、吉草酸ベタメタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸クロベタゾールである。また、プロゲステロンに関心がある。

【0085】

非ステロイド性抗炎症薬の例は、ケトプロフェン、ジクロフェナカンド (diclofenacand) ナプロキセンを含む。

他の活性薬剤は、ダイズイソフラボン；Sabinsa Corporation USA からのLicorice CG (登録商標) などのカンゾウ抽出物、P-U及びMaruzen Pharmaceuticals Co. Ltd. Japan からのPT-40；を含む。

セラミド (例えばセラミドIIIa) を含む内因性皮膚脂質は、難水溶性を有し、皮膚保湿剤及び白化薬剤として使用される。他のセラミドは、Sederma (フランス) からセラミドH 03などの、セラミドIIIb及び合成セラミドを含む。セラミドは、存在するときには、脂質成分の一部として存在すると考慮される。

他の比較的油性活性物質は、ローソン (lawsone) (2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン)、ローソニア・アルバ (Lawsonia alba) 及びミノキシジルの天然ヘンナ抽出物を含み、該薬剤は毛髪に作用できる。

抗菌活性薬剤は、以下を含む：エリスロマイシン、ネオマイシン (例えば硫酸塩として) などの抗細菌剤；シクロピロックスオラミン、ピロクトンオラミン (piroctone olamine)、クロトリマゾール、エコナゾール (硝酸塩として)、ケタコナゾール及びナイスタチン (例えばクロトリマゾール、ケタコナゾール及びナイスタチン) などの抗菌剤。

【0086】

ペプチド構造を有する活性薬剤の油性誘導体は、Matrixyl (商標) (パルミトイル-K TTKS、これはコラゲナーゼを下方制御して、したがってコラーゲン産生を増加させる) 及びArgireline (登録商標) (アセチルコリン結合を阻害し、神経筋信号の強さを減少させ、このようにして筋収縮を減少させているアセチルヘキサペプチド-3を含む)。

更に油性活性植物抽出物は、例えばSabinsa Corporation USAからのローズマリー酸 (rosmarinic acid) 及び緑茶抽出物を含み、これらは抗酸化剤として使うことができる。油性抗酸化剤は、例えばWhyte Chemicals UKからのNDGA (ノルジヒドログアイアレチン酸) である。

Sabinsa社米国からのCosmoperine (登録商標) は、油性浸透エンハンサである。

活性薬剤の別の種類は、日焼け止めを含む。典型的な日焼け止めは、オクチル-メチルシンニメート (methylcinnimate)、ベンゾフェノン3、3-ベンジリデンカンファ、アボベンゼン、パラアミノ安息香酸 (PABA) 及びガランガ (galanga) (パラメトキシケイ皮酸エチルヘキシル、これはカンフェリア・ガランガ (Kaempferia Galanga) から抽出できる) を含む。

皮膚のためになる他の植物性活性薬剤は、以下を含む：油性植物抽出物；メラルーカ・アルターニフォリア (Melaleuca alternifolia) からのメラロイコール (melaleucol) (テルピネン-4-オール、SNP Natural Products Pty Ltd. (オーストラリア)) 抽出物；ローズマリナス・オフィシナリス (Rosmarinus officinalis) からのローズマリ抽出物、メリッサ・オフィシナリス (Melissa officinalis) からのローズマリー酸抽出物、ダイズイソフラボンCG (Glycine soja, Sabinsa Corp (USA)からの50%の抽出物)、及び油性浸透エンハンサとしてのパイパー・ニグラム (Piper nigrum) (Sabinsa Corporation (USA)) からのCosmoperine (登録商標) テトラヒドロピペリン含有抽出物；を含む。

【0087】

香料及び香料活性物質は、感覚刺激の影響を加えるために、複合体内で含ませることができる。香料は、アプリコサル (Apricosal)、フォーゲア (Fougere) 及びユニセックスブーケ (Unisex Bouquet) (Arriva Fragrances (UK))を含む。

香料は、口内に疼痛麻痺又は痺れ又は麻痺効果をもたらす疼痛化合物などの剤を含み、Ley P.の論文 2005. 11th Weurmann Flavour Research Symposium, Roskilde, Denmarkに概説されているように、典型的にはアルカミドが口内に辛味をもたらしかつ痺れの感覚を生じさせるそのような特性を有する。この種の影響は、口及び鼻、特に三叉神経系の求

10

20

30

40

50

心性神経を活性化する受容体、例えばTRVPの刺激の結果であり、カプサイシン及びイソブチルアミド；スピラントール及びサンショールス (sanshools) で起こることが報告されている。

多くの天然に存在するアルカミドは、記載されている複合体の送達のための役立つ活性物質でもよい：なぜなら、これらの材料は通常、水性の条件において不安定であるが、長期間（本発明の組成物が経験するのと同様であると予測できる環境）に渡って炭化水素溶媒において安定であるからである。

化学分類学の総説は、アルカミドが主に以下において配給されることを示す：スピランセス (Spilanthos) 属、特に歯痛プラントとして公知のS.オレラセア (S. oleracea) (アクメリア・オレラセア (Acmella oleracea) 又はS.アクメラ (S. acmella)) も、歯痛植物、アカルカラ (akarkara)、ジャンプ (jambu)、パラクレス (paracress)、マファン (mafane)；エチナセア (Echinacea) 属、特にE.アンガスティフォリア (E. angustifolia) 及びE.パープレア (E. purpurea)；特に、H.ヘリアントイドス変型スカブラ (H. helianthoides var. scabra.) などのヘリオプシス属；として既知である。 10

【0088】

スピラントール、(2E,6Z,8E)-デカ-2,6,8-トリエン酸N-イソブチルアミド)は、加えて、合成的に生産することができるが、その低収率においては、植物からの抽出が好ましい選択肢である。活性な鎮痛剤又は抗炎症薬スピラントール (アフィニンとして周知でもある)は、スピランセス・オレラセア (Spilanthos oleracea) の花から抽出できる。スピランセスの抽出物は、Robertet, Grasse (France)から名称Jambu Oleoresineで市販され、又はGattefosse, Saint-Priest (France)により名称Gatuline (登録商標) Expressionで供給されている。スピランセスアルコール抽出物は、A.Vogel (Switzerland)により供給されるものを含む。抽出物は、典型的には溶媒、例えばヘキサン、石油エーテル、エタノールを用いて、又は抽出手順がStashenko Eらの文献J. Chromatog. A. 1996 752: 22 3-232により記載されるものなどの超臨界CO₂抽出手順の手段によって生産できる。典型的な手順は、30MPa及び60℃で超臨界CO₂を、60KgのCO₂を使用して6 kg.h⁻¹の移動比で用いることにより、約200gの乾燥スピランセスの花頭を抽出することを含む。痛みを軽減する (鎮痛) 及び抗炎症特性に加えて、スピランセスの抽出物は、抗真菌特性、抗原虫特性、殺虫特性及び軟体動物駆除特性も有する。 20

更なる活性薬剤ヘリオプシン及びスカブリンは、ヘリオプシス・ヘリアントイデス変型スカブラ (Heliopsis helianthoides var. scabra) の根から抽出できる。 30

【0089】

なお更なるアルカミドは、ピペラセア (Piperaceae) 科の植物に存在し、本発明の複合体に組み込むのに適しており、特にP.サメントサム (P. samentosum) (Cha Pluとして周知でもある)を含むパイパー属からものを含み、アルカミドサルメンチンを含む。

さらなる鎮痛性アルカミドは、カプシカム属、例えばカプシカム・アナム (Capsicum annum) から抽出されたカプサイシン (8-メチル-N-パニリル-6-ノネナミド)、及び関連するカプサイシノイド、例えば55%を上回るカプサイシン (Sabinsa Europe GmbH) 又は100%のカプサイシノイド (Sigma Co. Ltd.) 又はその合成由来版などの物質を含む。

カンファ、クスノキ (Cinnamomum camphora) から抽出されるテルペノイド、又は代替的にその合成版、例えばD(+)-カンファ Ph Eur、BP、USP (Merck KGaA.) は、活性薬剤の他の例である。 40

抗侵害受容セスキテルペン及びセスキテルペンラクトンは、本明細書中に記載される複合体において送達することができ、例えばタスマニアアンペッパー (タスマニア・ラセオラタ (Tasmania laceolata)) 並びにフムラス・ラブラス (Humulus lupulus) (ホップ) からの及びフムレン及びルプロンである。

【0090】

本発明の組成物と結合されることができ、かつ可溶化される活性薬剤の量は、典型的には、界面活性剤及び脂質の重量の0.001~50%の範囲、適切には0.001~30%の範囲、特に1.1~25%、例えば2~20% (例えば1.1%~5%未満；5%~10%未満；又は10%~20%未満) である 50

。

水性製剤に関しては、活性薬剤の量は、典型的には、総重量の0.01~20%、適切には0.01~15%の範囲、例えば、0.01~10%の範囲、特に0.1~10%（例えば0.05%~0.1%未満；0.1%~5%未満；又は5%~10%未満）である。

本発明の更なる態様において、本発明の組成物及び活性薬剤を含む製剤が提供される。特に、本発明の組成物及び活性薬剤を含み、該活性薬剤が高分子集合体内にある製剤が提供される。

本発明の一実施態様において、活性薬剤は、脂溶性ビタミン又は脂溶性ビタミン誘導体（例えばアスコルビン酸パルミテート、アスコルビン酸ジパルミテート及びアスコルビン酸テトライソパルミテート）である。本発明の第2の実施態様において、活性薬剤は、トリテルペノイド（例えばTECA）又はステロイド核（例えばヒドロコルチゾン又はプロゲステロン）を有する。本発明の第3の実施態様において、活性薬剤は、油溶性のペプチド（例えばパルミチル-KTTKS又はアセチルヘキサペプチド-3）である。本発明の第4の実施態様において、活性薬剤は、日焼け止めである。本発明の第5の実施態様において、活性薬剤は、抗微生物性である。関心がある特定の活性薬剤は、実施例に個々に一覧化されているものである。

【0091】

関連するイソブチルアミド又はアルキルアミドは、（サンショウ（*Zanthoxylum*）、例えば山椒（*Xanthoxylum piperitum*）、四川コショウ（*Xanthoxylum bungeanum*）又はアメリカサンショウ（サザン）（*Xanthoxylum clavia-herculis*）とも呼ばれる）の種に存在する、サンショウ属（*Xanthoxylum*）の種に存在するサンショールスである。これらのサンショールスは、 α -、 β -、 γ -及び δ -サンショールス、並びにヘルキュリン及びネオヘルキュリンと共に、 α -及び β -ヒドロキシルサンショールスを含む。

適切には、本発明における使用の活性薬剤は、1500Da未満、例えば1000Da未満、特に500Da未満の分子量を有する。

ある種の実施態様において、活性薬剤は、ポリペプチドでない（特に、該活性は、膜ペプチド又はタンパク質でない）。

活性薬剤は、水性脂質エマルジョンの調製の前に、及び水性エマルジョン及び水性界面活性剤溶液が混合される前に、活性薬剤の脂質への（及び必要に応じて脂質及び共界面活性剤への）添加によって、本発明の組成物に都合よく組み込まれることができる。このようにして調製されるときに、活性薬剤は高分子集合体に組み込まれる。

【0092】

アルコールにおいて調製される製剤の場合、活性薬剤は、アルコールの除去の前に、該混合物に都合よく加えられる。

本発明の組成物に対する類似した様式において、本発明の水性製剤は、通常、乾燥させ、かつ必要に応じて再構成できる。

本発明の製剤は、水溶液、特に透明な水溶液（例えば安定な透明水溶液）、適切には無色透明の水溶液（例えば安定な無色透明の水溶液）の形態であり得る。しかしながら、輸送及び取扱いを容易にするために、一旦調製したならば、製剤を乾燥させ（例えば凍結乾燥、回転蒸発又はこの種の同類によって）、体積及び重量の両方がより低いという利点を有する固体を形成することができる。

本発明の一実施例では、製剤は、水溶液の形態である。水溶液は、ゲルなどの水性半固体を含む。本発明の更なる実施態様において、製剤は、乾燥形態（例えば粉、樹脂又は剥片として）である。適切には、乾燥形態の本発明の製剤は、水溶液に再構成して水溶液を提供することができる。

適切には、本発明の製剤の水溶液は、重量に対して少なくとも60%、例えば少なくとも70%、特に少なくとも80%、特に少なくとも90%（例えば少なくとも95%又は少なくとも99%）の水を含む。

【0093】

適切には、本発明の乾燥製剤は、実質的に水を含まず、例えば重量に対し5%未満の水、特に2.5%未満、特に1.0%未満、例えば0.25%未満を含む。

適切には、水性製剤は、同量の界面活性剤単独を有する水溶液中の活性薬剤の溶解性レベル（例えば少なくとも1.25倍の水溶性、特に少なくとも1.5倍、例えば少なくとも2倍）にまさる量の活性薬剤を含む。適切には、本発明の乾燥製剤は、該製剤が、約0.1~10%（界面活性剤、脂質及び活性成分の重量に基づいて）例えば約4%の範囲の乾燥重量での濃度等価物の水に再構成される場合、同量の界面活性剤単独を有する水溶液中の活性薬剤の溶解性レベル（例えば少なくとも1.25倍の水溶性、特に少なくとも1.5倍、例えば少なくとも2倍）にまさる量の活性薬剤を含む。

本発明の更なる態様において、脂質、界面活性剤及び活性薬剤を含む組成物の生産のための方法を提供し、該界面活性剤及び脂質は高分子集合体の形態であり、次のステップを含み：

- (i) 界面活性剤の水溶液を調製すること；
- (ii) 脂質及び活性薬剤の水性エマルジョンを調製すること；及び、
- (iii) 該脂質及び活性薬剤の水性エマルジョン並びに界面活性剤の水溶液を混合すること；

このようにして高分子集合体が形成される。

任意に、共界面活性剤は、(i) の水溶液又は水性エマルジョン(ii)に含まれる。

望ましい場合、水を除く更なる任意のステップを実行して、本発明の乾燥製剤を提供することができる。

【0094】

あるいは、脂質、界面活性剤及び活性薬剤を含む組成物の生産のための方法が提供され、該脂質、界面活性剤及び活性薬剤は高分子集合体の形態であり、次のステップを含み：

- (i) 界面活性剤の水溶液を調製すること；
- (ii) 脂質の水性エマルジョンを調製すること；
- (iii) 活性薬剤の水性エマルジョンを調製すること；及び、
- (iv) 界面活性剤の水性水溶液、脂質の水性エマルジョン及び活性薬剤の水性エマルジョンを混合すること；

このようにして高分子集合体が形成される。

適切には、ステップ (iv) は、(ii) 及び(iii)由来のエマルジョンの混合とそれに続く該混合物の(i)由来の溶液への添加を含む。任意に、ステップ (iv) は、(ii)由来のエマルジョンの、(iii)由来のエマルジョンと(i)由来の溶液との混合物への添加を含む。また、任意に、共界面活性剤は、(i)の水溶液、又は(ii)若しくは(iii) の水性エマルジョンに含まれる。望ましい場合、水を除く更なる任意のステップを実行して、本発明の乾燥製剤を提供することができる。

【0095】

また、脂質、界面活性剤及び活性薬剤を含む組成物の生産のための方法も提供し、該界面活性剤、脂質及び活性薬剤が高分子集合体の形態であり、界面活性剤、脂質及び活性薬剤を短鎖アルコール中（例えばエタノール又はイソプロパノール、特にイソプロパノール）適切には高温（約50℃）で混合するステップ、並びにその後乾燥高分子集合体が形成されるようにアルコールを（例えば回転蒸発によって）取り除くステップを含む。製剤の水溶液はそれから、適切には加温を伴う水への可溶化により調製できる。共界面活性剤は、存在する場合、組成物が乾燥する前に、アルコール中で界面活性剤、脂質及び活性薬剤と共に混合される。

関心がある特定の活性薬剤は、以下を含む：TECA、L-ピロリドンのミリスチルエステル、L-ピロリドンカルボン酸ラウリン酸のエステル、シクロピロックスオラミン、硝酸エコナゾール、レッドクローバ抽出物、センテラ抽出物、ブッチャーズブルーム抽出物、ニコチン酸ベンジル、ピロクトンオラミン、アセチルヘキサペプチド-3、イチョウ抽出物、セイヨウトチノキ抽出物、ネトル抽出物、トチノキ属抽出物、ヨヒンバイン遊離塩基、ヒド

10

20

30

40

50

ロコルチゾン、キシナホ酸サルメテロール、プロゲステロン、デビルズクロー抽出物、Gatuline（登録商標）Expression、ピケア・アビエス（*Picea abies*）抽出物、D-カンファー、トタラ-8,11,13-トリエン-13-オール、スピランセス・アクメラ抽出物、ウンデシルエノイルフェニルアラニン、シミシフガ・ラセモサ（*Cimicifuga racemosa*）抽出物、ボスベリア・セラタ（*Boswellia serrata*）抽出物、四川コショウ抽出物及びアメリカサンショウ抽出物。

【0096】

関心のある他の活性薬剤には7-デヒドロコレステロール、アプリコサル、アスコルビン酸パルミテート、アボベンゼン、17-吉草酸ベタメサゾン、ボスベリア（*Boswellia*）、カンファ、カプサイシン、Cha-Plu抽出物、硫酸コレステロール、コレステロール、プロピオン酸クロベタゾール、クロトリマゾール、コスモペリン、ジクロフェナク、エキナセア・アングスタフォリア（*Echinacea angustifolia*）、エキナセア・パープレア（*Echinacea purpurea*）、エデミン、硫酸エリスロマイシン、エゼリン、Eusolex 4360、フォーゲア、ガランガ、ギンクゴ（*Ginkgo*）、ヘリオプシス（*Heliopsis*）抽出物、ホップチンキ、17-酪酸ヒドロコルチゾン、山椒抽出物、ケタコナゾール、ケトプロフェン、マカ、メラロイコール、ミノキシジル、ナプロキセン、NDGA、硫酸ネオマイシン、ナイスタチン、サリチル酸オクチル、PABA、PT-40、P-U、Questice CQ U/A、ローズマリ抽出物CG、ローズマリー酸（90%）、ダイズイソフラボンCG（50%）、スピランセス超臨界CO₂抽出物、ステアリルグリクレッチナート、タラゴン抽出物、タスマニアアンペッパー抽出物、THC CG、THCウルトラピュア、ユニセックスブーケ、Unisol S-22、ビタミンCパルミテート、ビタミンD₃、ビタミンEを含む。

当業者は、天然抽出物の活性薬剤が更に抽出できるか又は分離することができる、又は合成手段によって代替的に調製できることを認めるであろう。

適切には、本発明による製剤は、任意に界面活性剤と共に、基本的に界面活性剤、脂質及び活性薬剤から構成されている（すなわち、乾燥製剤は、界面活性剤の混合重量に対して他の成分の10%未満、適切には5%未満、特に2重量%未満、脂質及び活性薬剤を含み；水性製剤は、水、界面活性剤、脂質及び活性薬剤の総合重量に対し、水ではない他の成分の10%未満、適切には5%未満、特に2%未満を含む）。

【0097】

（調製）

一般に、本発明の製剤は、特定の目的、使用様式及び投与方法に合うように調製された化粧品又は製剤に組み込まれる。

製剤（又は所望の組成物）は、一種以上の美容的に又は医薬として許容し得る担体又は賦形剤（抗酸化剤、防腐剤、粘度調整剤、着色剤、香味料、香料、緩衝剤、酸性度調節剤、キレート剤又は他の賦形剤）、及び所望の場合には任意に他の治療成分と混合できる。この種の製剤は、従来技術において、公知の方法のいずれかにより調製でき、かつ例えば吸入、局所、非経口（静脈、関節内、筋肉内、皮内及び皮下を含む）投与又は経口投与のために設計できる。

全身送達のための調製品は、医薬として許容し得る成分、特に生物分解性成分を用いて適切になされる。本出願に記載されているリン脂質のいくつかが非経口栄養のために使われて、従って、深刻な問題を引き起こすことなく身体でかなり容易に分解されそうである。本明細書中に記載されているいくつかの界面活性剤は、製薬等級において利用できる。非経口送達のための調製品は、適切には無菌である。

本発明の組成物は、活性薬剤の局所送達（例えば、局所効果のために局所的に、又は代替的に全身効果のために局所的に）、特に哺乳類（例えばヒト）に対する局所送達を促進するのに適していると考えられている。局所送達は、例えば、粘膜表面を経ることができ。局所送達は、典型的には真皮表面を経る。本発明の組成物は、皮膚に（又は皮膚を介して）、特に人間の皮膚（又は皮膚を介して）に対する活性薬剤の送達に適していると考えられている。

【0098】

皮膚に活性薬剤を送達する場合、物質が角質層に適切に吸収されるために、粒子サイズは皮膚の外部層の中での角質細胞間で見出される脂質間隔のサイズ未満であることが一般的に重要である。角質細胞間の間隔は比較的小厚みを有し、それゆえ、粒子は効率的に吸収されるために望ましくサイズ設定されるべきである。本出願に記載されている高分子集合体は、角質細胞間脂質層に浸透することによく適していることができ、従って、既に記載されている活性薬剤などの油性材料を送達するために用いることができる。高分子集合体が角質層の中に捕捉されることが可能であるので、それらは活性薬剤が皮膚のより深い層への徐放を可能にして、このことにより異なった治療プロフィールを提供する貯蔵部として作用できる。好都合には、これは、製品効力を高め、必要とされる活性薬剤の用途数及び量を減らすことができ、かつ消費者又は患者により都合がよいであろう。

10

皮膚に対する反復適用のための製剤は弱酸性でもよいにもかかわらず、典型的にはpH 5.0~7.5の範囲、特にpH 5.5~7.5であり、他の部位に対する適用のための、又は内部投与のための製剤は、典型的にはpH 6.5~7.5周辺で維持されるべきである。特に眼への適用のための製剤は、理想的にはpH 7.1~7.8、より具体的にはpH 7.3~7.6である (Carney, LG及びHillの論文, RM Arch. Ophthalmol. 1976 94(5):821~824)。

【0099】

局所施用に対する調製品には、例えば、抗酸化剤（例えば α -トコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール (BHA) 又はブチル化オキシトルエン (BHT)）、防腐剤（例えば2-フェノキシエタノール、ソルビン酸又はパラベン）、粘度調整剤（例えば水溶性ゴム及び樹脂、例えばキサントガム、カルボキシメチルセルロース又は軽架橋合成ポリマー、例えばカルボマー、例えばCarbopols）、着色剤、香味料、香料、緩衝剤、酸性度調節剤、キレート剤（例えばEDTA、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム又はエデト酸二ナトリウムカルシウムなど）、浸透エンハンサ及び粘着防止剤を含むことができる。適切なカルボマーは、Carbopol（登録商標）980及びUltrez（登録商標）20を含む。他の適切なゲル化剤は、カルボマー：Carbopol（登録商標）Ultrez 10、Carbopol（登録商標）Ultrez 21、Carbopol（登録商標）アクアSF1、Stabileze（登録商標）QM、Natrasol（登録商標）250及びBlanose（登録商標）7HF；を含む。他の適切な防腐剤は、Nipaguard PDU（例えば0.5重量%程度で）、Nipaguard DMDMH（例えば0.2重量%程度で）、Germaben（登録商標）II-E（例えば1重量%程度で）、Suttocide（登録商標）A（例えば0.5重量%程度で）及びEuxyl（登録商標）K500（例えば1.5重量%程度で）を含む。

20

30

局所施用のための調製品は、ヒドロゲルパッチ（すなわち、固定構造の三次元ゲル、例えばTelic社（スペイン）から入手可能なもの）に組み込まれることができる。他の生物学的適合性のヒドロゲルパッチは、Allmi-Care社（Nottingham, 英国）により供給されるものである。ヒドロゲルを利用する適用は、以下において、有利であり得る：(i)ヒドロゲルパッチは、延長投与のための都合よい貯蔵所として作用できる、及び／又は(ii)ヒドロゲルパッチは定量化可能な剤形を提供でき、それゆえ投与される活性薬剤の量を効果的に制御できる。加えて、ヒドロゲルパッチは、皮が完全に水和することを保証することによる吸収を補助できる。

【0100】

ヒドロゲルパッチを用いる活性薬剤の送達は、経皮性の電気神経刺激 (TENS) などの、電気刺激技術の使用により強化できる。代替りの電気刺激技術は、干渉 (Interferential) TENSである。

40

ヒドロゲルパッチ内に存在する本発明の組成物が（適切には、活性薬剤を含む製剤として、又は活性薬剤及び担体又は賦形剤を含む調製品として）提供される。ヒドロゲルパッチは、電極（例えば、TENS又は干渉TENSの使用に適する）として、任意に適用できる。

従って、本発明の製剤及び美容的に許容し得る担体又は賦形剤を含む美容調製品が提供される。

本発明の製剤及び医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含む医薬調製品も提供される。

。

したがって、療法に用いられる本発明の製剤も提供される。

50

本発明の更なる態様において、可溶化剤（例えば非刺激性可溶化剤）、例えば（以前に記載されているものなどの）活性薬剤の可溶化における本発明の組成物の使用が提供される。

【0101】

不十分な水溶性の活性薬剤の胃腸管を介する劣った生体吸収は、製剤担当者の一般的課題である。本発明の組成物はそれゆえ、乾燥状態から再可溶化されるそれらの準備能力のため、疎水性活性薬剤の経口投与から結果としてなる吸収（例えば取り込み又は絶対的生体利用性の速度）を有益に改善できる。本発明の乾燥調製品は、従って、経口投与のための医薬組成物の製造に利用できる。

従って、前記活性薬剤を含む本発明の調製品を調製することを含む、経口投与活性薬剤の吸収を改善する方法が提供される。適切には、本発明の調製品は、乾燥形態である。適切には、乾燥製剤は、単位投与量プレゼンテーション（例えば錠剤、カプセル又はこの種の同類）である。

【0102】

（膜タンパク質/ペプチド可溶化）

上記したように、本発明の高分子集合体は形状において円板状であり、これは生体膜の円形の断片を擬態すると考えられる。本発明の組成物の他の潜在的使用は、それらの構造及び／若しくは他の種との相互作用の調査のために膜ペプチド又はタンパク質を可溶化する手段としての使用を含む。

実質的にそれらの固有立体配座（例えば、それらの自然な活性を維持する）を保持し、それによりその構造を調査できる（例えば、NMR分光法、しかし、X線結晶学、赤外分光学及び円二色性を含む当業者に周知である他の適切な技術によっても）ことを可能にするような方法で、リン脂質膜内の膜ペプチド及びタンパク質（貫通型の膜に係留されているタンパク質又は膜相互作用タンパク質、例えば薬剤受容体タンパク質を含む）を可溶性にするために使用できる可溶化剤を同定する必要性がある。

構造調査に加えて、膜タンパク質及びペプチドと他の種との相互作用を調査することも望ましい。そのような他の種は、ペプチド及びタンパク質（例えば他の膜ペプチド及びタンパク質）でもよい。膜受容体の場合、そのような他の種は、リガンド及びリガンド断片（例えばアゴニスト及びアンタゴニスト）を含む。酵素の場合、そのような他の種は、リガンド及びリガンド断片（例えば基質及び阻害剤）でもよい。

【0103】

国際特許出願番号PCT/GB2006/050134（公開番号W02006129127）は、脂質とスチレン及びマレイン酸とのコポリマーを含む組成物の使用を例証し、該スチレンのマレイン酸モノマー単位に対する比は1:1より大きく、かつ、構造研究の目的のためのバクテリオロドプシンなどの例示的な膜タンパク質の可溶化において、該ポリマー及び脂質は高分子集合体の形態である。

本発明の組成物が膜タンパク質を含む場合、この種の組成物は、(i) 膜タンパク質が不在である本発明の高分子複合体、及び(ii) 膜タンパク質が本発明の高分子複合体を仕切るように、界面活性剤で可溶性された膜タンパク質を含む溶液の透析によって適切に調製される。

あるいは、膜タンパク質を含む本発明の組成物は、生体膜の直接の可溶化によって、高分子集合体を形成するように調製され、その後他の材料が存在するものから所望のタンパク質を含んでいる高分子集合体を単離（例えば、ニッケルキレートカラムの使用などの、アフィニティークロマトグラフィによって）することができる。

したがって、膜ペプチド又はタンパク質の可溶化のための本発明の組成物の使用が提供される。また、膜ペプチド又はタンパク質を更に含む本発明の組成物（例えば乾燥形態又は水性形態において）が提供される。

【0104】

膜ペプチド又はタンパク質の可溶化の方法も提供され、これは前記膜ペプチド又はタンパク質を含む本発明の組成物（すなわち、膜ペプチド又はタンパク質は、高分子集合体の

範囲内である)を形成することを含む。

更に、膜タンパク質又はペプチドとの相互作用についての候補薬剤のスクリーニングのための方法が提供され、これは次のステップを含む：

- (i) 膜タンパク質又はペプチドを本発明の組成物に可溶化すること；
- (ii) 候補薬剤をテストして、それが可溶化された膜タンパク又はペプチドと相互作用するかどうか測定すること。

標的タンパク質又はペプチドと候補薬剤との間の相互作用の測定は、当業者に公知の任意の適切な技術、例えば候補薬剤の環境又は位置をモニターすることによって（例えばNMR分光法、放射線標識によって）、又は、あるいは該標的の環境/活性をモニターすることによって（例えば標的の構造変化を観測すること、又はアッセイを介する酵素活性若しくは受容体の活性化状態を測定すること）を用いて実行できる。

【0105】

加えて、膜タンパク質又はペプチドの構造調査のための方法が提供され、これは次のステップを含む：

- (i) 本発明の組成物中の膜タンパク質又はペプチドを可溶化すること；
- (ii) 前記膜タンパク質又はペプチドの構造を調査すること。

構造調査は、当業者に知られている任意の、例えばNMR分光法、X線結晶学、赤外分光学及び円二色性による適切な技術を利用できる。

候補薬剤は、推定上のリガンド又はリガンド断片（例えばアゴニスト、アンタゴニスト、阻害剤その他）でもよい。

用語膜ペプチドは、50残基未満（例えば40残基未満又は30残基未満）のポリペプチドを意味し、通常、部分的に又は完全に生体膜内に存在する。用語膜タンパク質は、少なくとも50残基、例えば少なくとも100残基のポリペプチドを意味し、これは通常、部分的に又は完全に生体膜内に存在する。

【0106】

（他の使用）

本発明の組成物が、事実上免疫原であり（例えば抗原）、かつそれからワクチンに使用できる膜ペプチド又はタンパク質を可溶性にするために使用することも想定できる。あるいは、本発明の組成物は、免疫原性を強化する、及びワクチンの抗原の免疫応答を改良するための粒子のワクチンのアジュバントとして使用できる。疎水性薬剤を可溶性にする本発明の組成物の能力のため、該組成物は、非特異性免疫応答エンハンサである活性薬剤（例えばリポポリサッカリド、例えばモノホスホリルリピドA及び3-デ-O-アシル化モノホスホリルリピドA；サポニン、例えばQS-21）を可溶性にするために用いることもできる。

さらにまた、粘膜表面に影響を及ぼしている医学的状態の治療、例えば「ドライアイ」症候群として公知の状態の治療における眼科的使用のための、及び生体膜（例えば滑膜）を円滑にするための必要がある。涙液膜はリン脂質のコーティングを有し、それは安定な涙液膜の形成のために必要である。涙液膜が不十分である疾患は、本発明の組成物の水溶液などの水性リン脂質溶液の添加によって、潜在的に治療できる。本発明の組成物はこの点に関しては有利であり、なぜならそれらは、不透明であり得るリン脂質の従来の水性製剤とは異なり無色透明であるからである。

本発明の組成物は、水性不溶性薬剤、例えばステロイドのより眼科学的に許容し得る製剤を調製するための手段を提供する。

【0107】

また、関節炎状態に関連して関節の表面を治療する、又は身体内に又は身体上に適合する医療器具及び人工器官、例えば人工関節及びコンタクトレンズの表面を円滑にする、又は外科手順の間に起こりうるような組織間の接着斑を予防するために、リン脂質を円滑化する必要性もある。本発明の組成物は、この点に関しては有用であり得る（例えば関節内注射によって）。円滑化する可能性に加えて、組成物は、炎症を低減するか又は痛覚欠如を誘発するための薬剤を同時に送達することができる。

本発明の組成物は、肺局所的に、又は深肺の内側を覆っている浸透性が高い膜を経て、体循環に活性薬剤を送達する能力を有することもできる。

本発明のリン脂質組成物と、肺の内肺胞及び気管支表面を裏打ちする界面活性剤流体との間の類似性は、本発明の組成物が、活性薬剤の肺、特に深肺への送達、又は新生児若しくは成人呼吸窮迫症候群、すなわち不十分なレベルの天然の肺界面活性剤若しくはリン脂質によって特徴づけられる状態の治療のためにリン脂質を肺に送達する手段として作用することに適していることを保証し得る。肺に対する送達は、エアゾールによって、又は、噴霧療法によることができる。

【0108】

(二量体化)

機能的な二量体の形態で存在しているいくつかの受容体、特にGPCRs、例えばアドレナリン受容体の結果として、薬剤リガンドは、2つの分子が同時に受容体二量体に結合する場合に、又は2つの薬剤分子の活性部位が、該活性部位間の距離が二量体化受容体との相互作用を最適化するようにスパーサ基によって切り離された二価リガンド類似体として結合する場合に、より大きな有効性を有することを示した（例えば、Angers Sらの文献 *Proceedings of the National Academy of Science USA* 2000 97(7):3684-3689のアドレナリン受容体：Portoghese PS et al *Journal of Medicinal Chemistry* 2001 44 (14):2259-2269のオピオイド受容体）。

強力な新薬の開発へのこのアプローチの不利な点は、関連する毒性及び調節性のハードルと共に新しい化学実在物を合成する必要性である。しかしながら、本明細書中に記載されている高分子集合体は、薬剤分子、特にその活性部位を、露出させると同時に、二重層膜に係留するために使用できる分子の疎水性部分から分離されるそれらの薬剤を運搬するプラットフォームとして作用する潜在的利点を提供する。薬剤分子の濃度を調整することによって、各二重層に含まれる脂質及び界面活性剤の分子数は変化でき、このことにより、活性部位の間の平均距離は変化して二量体薬物受容体の結合部に正確に適合する。このようにして、刺激的な薬物受容体に存在する薬剤の効力及び／又は選択性は、新しい化学存在物の開発を必要とすることなく非常に強化されることができ、毒物学的な危険度及び開発の費用を非常に減らす。

【0109】

適切な二量体化した標的受容体には、アドレナリン受容体（AR）、具体的には β_2 -AR（Angers 2000）、及び α_2 -AR（Lalchandani SHらの文献 *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002 303(3):979-984）、及びそれらの適切なりガンド；それぞれ、Natco Pharma Ltd. (India) により供給されているサルメテロール（キシナホ酸サルメテロール）Ph.Eur微粒化等級、及びInternational Lab Inc. (India) により供給される yohimbine HCl USP、パウシニスタリア・ヨヒンベ（*Pausinystalia yohimbe*）抽出物；を含む。これらの2種類の薬剤の実施例製剤は、本明細書中に記載されている粒子の一部として実施例において与えられる。選択的 α_2 -ARアンタゴニストは、特にレーナード病（Raynaud's disease）の治療に適していると予想され得る。この種の製剤は、単に、二量体化された受容体リガンドを介して作用する他の両親媒性薬剤分子と同等に良好に適用できるこの技術の適用を例証することを意味する。そのような高い効力及び／又は選択的薬剤脂質/界面活性剤集合体は、会合しない薬剤よりも低容量で適用でき、特に肺を介して適用される場合に、身体内で従来の効力又は選択性の個々の薬剤分子へと分解され、それにより薬剤集合体の副作用が非常に減少することが予測できる。他の潜在的薬剤は、二量体化オピオイド受容体を介して作用する両親媒性物質（Portoghese PSらの文献 *Journal of Medicinal Chemistry* 2001 44 (14):2259-2269）、例えばフェンタニル（並びにスフェンタニル及びレミフェンタニルなどの誘導体）、ロフェンタニル、及びジフェノキシラートを含む。薬剤が会合した脂質：界面活性剤粒子と同様の様式で標的化できるさらに他の受容体亜型は、ドーパミン、メラトニン及びセロトニンを含む。

【0110】

(雑則)

特定の実施態様において、界面活性剤は、モノラウリルリジンでない。

界面活性剤がラウレス-23（例えばBrij 35）であるとき、適切には、本発明の組成物は重量に対して60:1の界面活性剤でホスファチジルエタノールアミン-N-フルオレセイン対ホスファチジルエタノールアミン（phosphatidylethanolamine）-N-フルオレセイン比率を含まない。界面活性剤がラウレス-23（例えばBrij 35）であるときに、適切には、本発明の組成物は、1mgの界面活性剤の1kBqへの、界面活性剤で3H標識ギベレリン（giberellin）A4対ホスファチジルエタノールアミン（phosphatidylethanolamine）-N-フルオレセイン比を含まない。適切には、界面活性剤は、ラウレス-23でない。

適切には、活性薬剤は、ホスファチジルエタノールアミン（phosphatidylethanolamine）-N-フルオレセインでない。適切には、活性薬剤は、3H標識ギベレリンA4（任意のギベレリンなど）でない。適切には、活性薬剤は、界面活性剤及び脂質の重量の1%を上回って存在する。

適切には、界面活性剤は、オレス-10でない。適切には、界面活性剤は、セテス-10でない。適切には、界面活性剤は、セテス-20でない。適切には、界面活性剤は、デカノールのPEG-7エーテルでない。適切には、界面活性剤は、PEG-20ステアラートでない。

適切には、界面活性剤は、オクトキシノール-9でない。適切には、界面活性剤は、ポリソルベート80でない。適切には、界面活性剤は、コール酸ナトリウム又はデオキシコール酸ナトリウムでない。適切には、界面活性剤は、オクチルグルコシドでない。適切には、界面活性剤は、SDSでない。

【0111】

適切には、本発明の組成物の水性溶液は、短鎖アルコール（エタノール、プロパノール又はグリセロールなど、特に、エタノール）が実質的になく、10重量%未満、特に5%未満、特に1%未満（例えば0.5%未満又は0.25%未満）を含む。

適切には、本発明の組成物の水性溶液は、プロピレングリコール又はポリエチレングリコールを実質的に含まず、10重量%未満、特に5%未満、特に3%未満（例えば1%未満又は0.25%未満）を含む。

適切には、膜タンパク質を含む本発明の水性組成物は、界面活性剤を用いて生体膜の直接の可溶化により調製されない。

適切には、本発明の組成物が膜タンパク質を含む場合、当該組成物は、(i) 膜タンパク質が不在である本発明の中で高分子複合体、及び(ii)従来の界面活性剤によって、可溶性にされた膜タンパク質、を含む溶液の透析により調製され、このようにして膜タンパク質は本発明の高分子複合体に仕切られる。あるいは、膜タンパク質を含む本発明の組成物は、生体膜の直接の可溶化によって、高分子集合体を形成させ、それに続けて他の材料が存在しているものからの所望のタンパク質を含む高分子集合体の単離することにより（例えば、ニッケルキレートカラムの使用などのアフィニティークロマトグラフィによって）調製できる。

適切には、本発明の水性組成物は、膜タンパク質を含まない（すなわち、典型的には生体膜内に存在し、かつ少なくとも2000Daの分子量、例えば少なくとも5000Da又は少なくとも25000Daを有するポリペプチド）。

【0112】

適切には、水溶液中の界面活性剤濃度は、本発明の組成物が、ヘプテトキシエチレン化オクトキシフェノール、オクトキシノール-9、オクトキシノール-9.5、オクトキシノール-12、オクトキシノール-12.5、オクトキシノール-16、オクトキシノール-30、セテス-10又はセテス-20を含む場合に、少なくとも0.7重量%である。

適切には、本発明の組成物が膜タンパク質を含むときに、界面活性剤は、ヘプテトキシエチレン化オクトキシフェノールでない。適切には本発明の組成物が膜タンパク質を含むときに、界面活性剤はオクトキシノール-9でない。適切には本発明の組成物が膜タンパク質を含むときに、界面活性剤はオクトキシノール-9.5でない。適切には本発明の組成物が膜タンパク質を含むときに、界面活性剤はオクトキシノール-12でない。適切には本発明の組成物が膜タンパク質を含むときに、界面活性剤はオクトキシノール-12.5でない。適

切には本発明の組成物が膜タンパク質を含むときに、界面活性剤はオクトキシノール-16でない。適切には本発明の組成物が膜タンパク質を含むときに、界面活性剤はオクトキシノール-30でない。適切には本発明の組成物が膜タンパク質を含むときに、界面活性剤はセテス-10でない。適切には本発明の組成物が膜タンパク質を含むときに、界面活性剤はセテス-20でない。

適切には、界面活性剤は、7.5の、9.5の、12.5の、15の又は、30のPEGユニットを有するポリオキシエチレン化オクトキシフェノールエーテルでない。

【0113】

適切には、膜タンパク質が本発明の組成物において可溶化されるとき、膜タンパク質はラットシトクロムオキシダーゼ、ラットグリセロールホスフェートデヒドロゲナーゼ、ラットリンゴ酸デヒドロゲナーゼ、ラットモノアミンオキシダーゼ、ラットコハク酸デヒドロゲナーゼ、又はラットミトコンドリアタンパク質の混合物でない。

特定の実施態様において、本発明の組成物は、ポリペプチド材料を実質的に含まず、例えば、乾燥重量に対して10 %未満、特に5%未満、特に1%未満（例えば0.25%未満、0.1%未満又は0.01%未満、例えば0.001%未満）を含む。本発明の組成物がポリペプチド材料を含むときに、適切には、組成物は、自然の膜の直接の可溶化により調製されない。

適切には、本発明の組成物は、実質的にトリグリセリドを含まず、乾燥重量に対して10 %未満、特に5%未満、特に1%未満（例えば0.5%未満又は0.25%未満）を含む。適切には、本発明の水性組成物は、トリグリセリドを実質的に含まず、10重量%未満、特に5%未満、特に1%未満（例えば0.5%未満又は0.25%未満）を含む。

適切には、界面活性剤は、スクロースラウラートエステルでない。適切には、界面活性剤は、PEG-8ラウラートでない。

適切には、本発明の水性組成物は、水中油又は油中水型エマルジョンを含まない。

【0114】

適切には、本発明の組成物は、以下の典型的油相：例えば、エーテル（ジカプリリル（dicaprylyl）エーテル）、トリグリセリド（カプリル酸カプリン酸トリグリセリド）、アルコール（オクチルドデカノール）、エステル油（イソノナン酸セテアリル）、炭化水素（ジオクチルシクロヘキサン）、パラフィン、シリコンオイル（シクロメチコン）及びこれらの油相の混合物などの、化粧品及び医薬品のエマルジョン油相として慣習的な油脂を実質的に含まない。適切には、本発明の組成物は、この種の材料の5%未満、特に2.5%未満、特に1.0%未満（例えば0.25%未満又は0.01%未満）を含む。

適切には、組成物は、ステロールが実質的になく（特にコレステロールが実質的にない）、乾燥重量に対して20%未満のステロール、例えば10%未満、例えば5%未満のステロール（例えば、乾燥重量に対して2%未満のステロール）を含む。

適切には、界面活性剤は、特に本発明の組成物がコレステロールを含む場合（例えば組成物が、乾燥重量に対して少なくとも20%、例えば少なくとも10%、例えば少なくとも5%のコレステロールを含む場合）、ポリエトキシエチル化された脂質でない。適切には、界面活性剤は、PEG（2000）-DSPE、PEG（5000）-DSPE、PEG（2000）-DPPE、PEG（5000）-DPPE、PEG（2000）-DPOE、PEG（5000）-DPOE、PEG（2000）-セラミド又はPEG（5000）-セラミドでない（特に、組成物が、乾燥重量に対して少なくとも20%、例えば少なくとも10%、例えば少なくとも5%のコレステロールを含む場合）。

適切には、界面活性剤は、ラウレス-8でない。

適切には、界面活性剤は、アンフィボル（amphipol）A8-35でない。

【0115】

適切には、界面活性剤は、エタクリル酸のホモポリマーでない。適切には、界面活性剤は、無水マレイン酸と、スチレン又はアルキルビニルエーテルのいずれかとの加水分解された交互共重合体でない。適切には、界面活性剤は、無水マレイン酸及びスチレンの加水分解されたコポリマーでない。適切には、界面活性剤は、スチレン/マレイン酸（すなわちスチレン/無水マレイン酸の完全に及び部分的に加水分解されたコポリマーを含む）又はコポリマー又はスチレン/マレイン酸のエステル若しくは部分エステル化コポリマーで

ない。

適切には、界面活性剤は、エトキシ化PPGアシルエーテルでない。適切には、界面活性剤は、エトキシ化PPGエーテルでない。適切には、界面活性剤は、プロポキシ化POEエーテルでない。適切には、界面活性剤は、エトキシ化グリセリドでない。適切には、界面活性剤は、ポリグリセロールエステルでない。適切には、界面活性剤は、アシル化されたソルビタンエステルでない。適切には、界面活性剤は、PEG非ソルビタン糖エステルでない。適切には、界面活性剤は、合成リン脂質でない。適切には、界面活性剤は、脂肪酸でない。適切には、界面活性剤は、 α -ヒドロキシカルボン酸のエステルでない。適切には、界面活性剤は、陰イオン性ホスフェート系界面活性剤でない。適切には、界面活性剤は、ココミドプロピルベタインでない。適切には、界面活性剤は、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム又はラウリル硫酸ナトリウムでない。

10

【0116】

商業の製品で、それ故、構造及び対応するHLB値のバリエーションを有することができる本明細書で強調される界面活性剤に加えて、本発明における使用の単分散界面活性剤を適用することもでき、これはタンパク質構造を定めるためにリン脂質膜の中で膜タンパク質を維持することに関連した用途に最も適している。この例を挙げると、商品名Anapoe（登録商標）-35、Anapoe（登録商標）-20及びAnapoe（登録商標）-X-100の下でAnatrace Inc. (Maumee, OH, USA)から入手可能なものなどの非常に精製された界面活性剤である。

以下の実施例は非限定的であり、かつ当業者がより容易に本発明の性質を認めることができ、かつ本発明が実際に発効できるように、本発明による組成物の調製及び使用を例示するために提供される。

20

【実施例】

【0117】

（比較例）

（比較実施例1－脂質を可溶化する一般的界面活性剤の能力）

数々の脂質混合物を可溶化する4つの一般的に用いられる界面活性剤の能力は、本発明の可溶化組成物との比較の目的で試験された。

（方法）

脂質及び界面活性剤の適切な量を水に加え、それから約50℃まで暖め、均一なエマルジョンが形成されるまで攪拌した。混合物は、それから10分間均質化された。

30

この実験で指定されているパーセンテージ値とは、組成物の総重量の比率としての問題の成分の重量をいう。

一旦混合物が調製されると、それらは界面活性剤成分が水溶媒質中の脂質成分を可溶化したかどうかを決定するために視覚的に検討された。顕著な可視混濁が肉眼的にない場合、混合物の透明性は透明として分類され、顕著な可視破壊が光の通過にある場合、混合物は濁りに分類された。

【0118】

（界面活性剤）

ラウリル硫酸ナトリウムとして公知で、しばしば頭字語SDSとも称されるドデシル硫酸ナトリウム（CAS Ref 151-21-3）は、最も広く使われている陰イオン界面活性剤のうちの1つであり、例えば、多くの汎用性清浄剤において使われる。SDSは、研究室試薬用粉として利用された。

40

マッカナート（Mackanate）DC30はMcIntyre Group Ltd（米国）（CAS Ref 68784-08-7）によって製造され、一般名ジメチコンコポリオールスルホコハク酸二ナトリウムによって公知である。マッカナートは、個人看護清浄剤において使用される軽度の陰イオン性界面活性剤である。マッカナートは、30%の濃度の透明な液体として利用された。

一般名poloxamer 407によって公知のLutrol（登録商標）F127（CAS Ref 9003-11-6）はBASFにより製造され、これはポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレンブロックコポリマー界面活性剤である。F127は、非イオン性重合界面活性剤で、70%のポリエチレンオ

50

キシド成分を含有し、12,700の平均分子量で粉として供給される。低い真皮及び眼への刺激を有しているので、F127は、個人看護用途の広範囲にわたって使用されている。

リゾホスファチジルコリン（CAS Ref 9008-30-4）は、Lipoid社から商品名S LPCの下で利用できる。構造的にホスファチジルコリンに関連し、それが1つの脂肪酸鎖だけを含むという点で異なり、非常により高い界面活性を結果として生じる。S LPCは、個人看護用途の穏やかな乳化剤として使われる。本願明細書において用いられるS LPCは、93.9%の純度で、粉として供給された。

【0119】

（脂質）

本明細書で省略形90Hにより称されるPhospholipon（登録商標）90Hは、Phospholipid社（ドイツ）から入手可能で、少なくとも90%のホスファチジルコリン成分の水素化されたダイズレシチン抽出物であり、医薬品及び化粧品の使用のために承認されている。それは、通常、乳化剤として使われて、リポソームを形成することは公知である。

（結果）

下記の表1は、実験の結果を要約する。

【表1】

表1－脂質を可溶化させる一般的界面活性剤の能力

界面活性剤	界面活性剤 % w/w	脂質	脂質 % w/w	透明度
SDS	5.0	90H	1.0	透明
	2.5	90H	1.0	濁
Mackanate	5.0	90H	1.0	濁
	2.5	90H	1.0	濁
F127	5.0	90H	1.0	濁
	2.5	90H	1.0	濁
S LPC	5.0	90H	1.0	濁
	2.5	90H	1.0	濁

表1のデータから分かるように、2.5% w/wの濃度の従来の界面活性剤は、1.0% w/wの濃度で脂質を可溶化して無色透明の溶液を形成することができない。5.0%w/wの界面活性剤でさえ、一般に脂質を可溶化することができず、その例外がSDSであり、これは界面活性剤としてのその能力及びその刺激物特性の両方がよく認識されている。

【0120】

（比較実施例2－活性薬剤を可溶化する一般的界面活性剤の能力）

劣った水溶性を有する典型的な活性薬剤を可溶化する5つの一般的に用いられる界面活性剤の能力は、本発明の可溶化組成物との比較の目的で試験された。

（方法）

界面活性剤及び活性薬剤の適切な量は水に加えた後、約50℃まで暖め、攪拌した。混合物は、それから10分間均質化された。

この実験で指定されているパーセンテージ値とは、組成物の総重量の比率として、問題の成分の重量をいう。

一旦混合物が調製されると、それらは、界面活性剤成分が水溶媒質の活性薬剤を可溶性にしたかどうか決定するために視覚的に検討された。顕著な可視混濁が肉眼的にない場合、混合物の透明性は透明であると分類されたが、顕著な可視破壊が光の通過にある場合、混合物は濁りとして分類された。

界面活性剤及び活性剤の水溶液の透明性の定量分析について、特定のサンプルは濁度計（Hach-LangeからのNephla）を用いて検討された。濁度計は、2つの周知の標準（0の及び40のFNU）を用いて使用前に調整された。

【0121】

（界面活性剤）

4種の界面活性剤SDS、マッカナート、F127及びS LPCは、比較実施例1で先に記載した通りだった。

Brij 35P（ラウレス-23）は、Uniqema/ICI（CAS Ref 9002-92-0）により供給された。Brij 35Pはポリオキシエチレングリコール（polyoxethyleneglycol）-23ラウリルエーテルの製薬等級であり、これは可溶化剤として主に販売されている。

10

（活性薬剤）

センテラ・アジアティカ（*Centella asiatica*）の滴定された抽出物（本明細書において、TECAと称される）は、Bayer Sante Familialeから入手可能である。TECAは、60%の遊離ゲニン（アジア酸及びマデカシク酸）及び40%のアジアチコシドの混合物であり、コラーゲン合成、創傷治癒、抗しわ、調色及び抗セリュライト治療を調整する際に使用される。粉として供給されている製薬等級（95%の純度）が利用された。

【0122】

（結果）

下記の表2は、実験の結果を要約する。

【表2】

20

表2—一般的な界面活性剤の可溶化活性剤に対する能力

界面活性剤	界面活性剤 % w/w	活性剤	活性剤 % w/w	透明度	濁度 (FNU)
SDS	5	TECA	0.5	濁	-
MACKANATE	5	TECA	0.5	濁	-
F127	5	TECA	0.5	濁	-
S LPC	5	TECA	0.5	濁	-
Brij 35P	2.5	TECA	0.5	濁	>150
	3.5	TECA	0.5	濁	>150

30

典型的な従来の界面活性剤は、テストされた濃度で、劣った水溶性を有する典型的な活性薬剤を可溶化できなかった。

【0123】

（比較実施例3—活性薬剤を可溶化する脂質の能力）

劣った水溶性を有する典型的な活性薬剤を可溶化する脂質組成物の能力は、本発明の可溶化組成物との比較の目的で試験された。

40

（方法）

脂質及び活性薬剤の適切な量を水に加えた後、約50℃まで暖め、均一なエマルジョンが形成されるまで攪拌した。エマルジョンは、それから10分間均質化された。

この実験で指定されているパーセンテージ値とは、組成物の総重量の比率として、問題の成分の重量をいう。

一旦混合物が調製されると、それらは、脂質成分が水溶媒質中の活性薬剤を可溶性にしたかどうか決定するために視覚的に検討された。顕著な可視混濁が肉眼的にない場合、混合物の透明性は透明であることに分類されたが、顕著な可視破壊が光の通過にある場合、混合物は濁りとして分類された。

脂質及び活性剤の水溶液の透明性の定量分析について、特定のサンプルは、濁度計（Ha

50

ch-LangeからのNephla)を用いて検討された。濁度計は、2つの周知の標準(0の及び40のFNU)を用いて使用前に調整された。

【0124】

(脂質)

90Hは、比較実施例1で先に記載した通りだった。

Emulmetik 930 (Em930)は、美容産業のためのダイズマメ起源の精製されたホスファチジルコリンである(少なくとも92%のホスファチジルコリンを含む)。Em930は、Lucas Meyer Cosmetics SAから入手可能である。

(活性薬剤)

典型的な活性薬剤(TECA)は、比較実施例2にて記載したとおりであった。

10

(結果)

下記の表3は、実験の結果を要約する。

【表3】

表3-脂質の可溶化活性剤に対する能力

脂質	脂質 % w/w	活性剤	活性剤 % w/w	透明度	濁度 (FNU)
90H	1.0	TECA	0.5	濁	>150
90H	2.0	TECA	0.5	濁	-
90H	3.5	TECA	0.5	濁	>150
Em930	1.0	TECA	0.5	濁	-

20

予想されるように、典型的な脂質組成は、無色透明の水溶液を形成するために試験された濃度でTECAと相互作用しなかった。

【0125】

(本発明の実施例)

(実施例1-本発明の高分子複合体の形成における界面活性剤及び脂質の使用)

界面活性剤の範囲は、高分子複合体の形成を介して脂質混合物を可溶化するそれらの能力により示されるように、本発明において使われるそれらの適合用について試験した。

30

(方法)

各界面活性剤は、1%の90Hとおおよそ0.01%のS LPC共界面活性剤(0.05%のSL 80-3の形態で組み込まれている)を含んでいる標準的な脂質エマルジョンを用いてテストされた。

脂質のストックエマルジョンは、所望の終濃度の倍(すなわち、2% 90H及び0.1%のSL 80-3を含む)で調製された。手短にいうと、温水(おおよそ60℃)の適切な量に、SL 80-3を加えた。約15分間、加熱及び攪拌を維持した後、混合物を13,000RPM(POLYTRON PT 3100 Homogeniser)で約1分間均質化した。90Hをそれから段階的に加え、その間及び完成後のさらなる45分間、加熱及び攪拌を維持した。混合物は、それから、15,000RPMで約3分間、その後26,000RPMで1分間均質化された。

40

各界面活性剤のストック溶液は、界面活性剤と適切な水量を混ぜ合わせることによって、所望の終濃度の倍(すなわち、2.5%の終濃度について5%ストック)で調製した。混合後、溶液を攪拌し、約60~70℃まで加熱した。

温度を維持して攪拌すると共に、暖かい脂質エマルジョンの所望の量を、暖かい界面活性剤溶液にゆっくり加えた。

サンプルは、それから、分析前に室温に冷却できる。界面活性剤及び脂質の水溶液の透明性の定量分析のために、サンプルは、濁度計(Hach-LangeからのNephla)を用いて検討された。濁度計は、2つの周知の標準(0の及び40のFNU)を用いて使用前に調整された。

【0126】

(界面活性剤)

50

下記の表のHLB値は、商品の製造業者により報告される値、及び文献において与えられるものの組合せに基づく（例えば、McCutcheonの文献「1章：乳化剤及び界面活性剤」、国際版、MC Publishing Company, Glen Rock, NJ, USA, 2005; 「工業界面活性剤ハンドブック (Handbook of Industrial Surfactants)」, M Ash & I Ash, Gower Publishing Company, Aldershot, England, 1993）。報告された値の大まかな平均が与えられる。場合によっては、HLBの詳細は、利用できない。

この実験において、利用される界面活性剤は、以下の通りである：

- ・435473（ポリ(プロピレングリコール)-ブロック-ポリ(エチレングリコール)-ブロック-ポリ(プロピレングリコール)）は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS：9003-11-6により供給された。
- ・460141（ポリエチレングリコール400モノラウレート）は、シグマアルドリッチ社(英国)9004-81-3により供給された。
- ・460176（ポリエチレングリコールモノオレアート）は、シグマアルドリッチ社(英国)9004-96-0により供給された。
- ・74680（ラウレス-8）は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS：3055-98-9により供給された。
- ・Akyporox CO 400（PEG-40 水素化ヒマシ油）は、Kao Chemicals社(ドイツ) CAS: 61788-85-0により供給された。

【0127】

- ・Amilite(登録商標)GCS-11(ココイルグリシン酸ナトリウム)は、Ajinamto社(日本)により供給された。
- ・Aminofect（登録商標）(サーファクチンペプチド-アミド/エステル)は、昭和電工社(日本)により供給された。
- ・Aminofoam WOR(ラウリルコムギアミノ酸カリウム)は、Croda Chemicals社(英国)CAS：162353-60-8により供給された。
- ・Amisoft(登録商標)CS-11(F)(ココイルグルタミン酸ナトリウム)は、Ajinamto社(日本)により供給された。
- ・Amisoft(登録商標)GS-11P(F)、ステアロイルグルタミン酸ナトリウム/ココイルグルタミン酸ナトリウム（混合物）は、Ajinamto社(日本)により供給された。
- ・Amisoft(登録商標)HS-11P(F)(ステアロイルグルタミン酸ナトリウム)は、Ajinamto社(日本)により供給された。
- ・Amisoft(登録商標)LS-11(F)(ラウロイルグルタミン酸ナトリウム)は、Ajinamto社(日本)により供給された。
- ・Amisoft(登録商標)MS-11(F)(ミリストイルグルタミン酸ナトリウム)は、Ajinamto社(日本)により供給された。
- ・Arlasilk（商標）EFA(リン脂質EFA)は、Uniqema/ICI(インペリアル・ケミカル・インダストリーズ社)により供給された。
- ・Arlasilk（商標）PTC（リン脂質PTC）は、Uniqema/ICI(インペリアル・ケミカル・インダストリーズ社)により供給された。
- ・Arlasolve（商標）200N(イソセテス-20)は、Uniqema/ICI(インペリアル・ケミカル・インダストリーズ社)を供給された。

【0128】

- ・BB-20(ベヘネス-20)は、Nikko Chemicals社(日本)CAS：26636-40-8から供給された。
- ・B-30(ベヘネス-30)は、Nikko Chemicals社(日本)CAS：26636-40-8から供給された。
- ・BC-15TX(セテス-15)は、日光化学薬品社(日本) CAS：9004-95-9から供給された。
- ・BC-20TX(セテス-20)は、日光化学薬品社(日本) CAS：9004-95-9から供給された。
- ・安息香酸は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS：65-85-0により供給された。
- ・BO-15V(オレス-15)は、Nikko Chemicals社(日本)CAS：9004-98-2から供給された。
- ・Brij 35(ラウレス-23)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS：9002-92-0により供給された。

10

20

30

40

50

・Brij 35P(ラウレス-23)は、Uniqema/ICI(インペリアル・ケミカル・インダストリーズ社)CAS:9002-92-0により供給された。

・Brij 56(セテス-10)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS:9004-95-9により供給された。

・Brij 58(セテス-20)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS:9004-95-9により供給された。

・Brij 58P(セテス-20)は、Uniqema/ICI(インペリアル・ケミカル・インダストリーズ社)CAS:9002-95-9により供給された。

・Brij 76(ステアレス-10)は、Uniqema/ICI(インペリアル・ケミカル・インダストリーズ社)により供給された。

・カプリン酸(デカン酸)は、A&E Connock (Perfumery & Cosmetics) Ltd. (英国)CAS:334-48-5により供給された。

【0129】

・カプロン酸(ヘキサノ酸)は、A&E Connock (Perfumery & Cosmetics) Ltd. (英国) CAS:142-62-1により供給された。

・カプリル酸(オクタン酸)は、A&E Connock (Perfumery & Cosmetics) Ltd. (英国) CAS:124-07-2により供給された。

・Cithrol 10MS(PEG-20ステアラート)は、Croda Chemicals社(英国)CAS:9004-99-3により供給された。

・Crodafos MCA(セチルホスフェート)は、Croda Chemicals社(英国)CAS:3539-43-3から供給された。

・Crodafos SG(PPG-5 セテス-10)は、Croda Chemicals社(英国)CAS:73361-29-2により供給された。

・Crodet S40LD(PEG-40ステアラート)は、Croda Chemicals社(英国)CAS:9004-99-3により供給された。

・Cromul EM1207(ステアレス-21)は、Croda Chemicals社(英国)CAS:9005-00-9により供給された。

・Decaglyn 1-L(ポリグリセリル-10ラウラート)は、Nikko Chemicals社(日本)から供給された。

【0130】

・デカン酸(カプリン酸)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS:334-48-5により供給された。

・Dermofeel G 10L(ポリグリセリル-10ラウラート)は、Gemro Products Ltd(英国)により供給された。

・Dermofeel G 6CY(ポリグリセリル-6カプリル酸塩)は、Gemro Products Ltd(英国)により供給された。

・DHC-30(ジヒドロコレス-30)は、Nikko Chemicals社(日本)から供給された。

・ドデカン酸(ラウリン酸)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS:143-07-7により供給された。

・Empilan(登録商標)NP20(ノノキシノール-20)は、Uniqema/ICI(インペリアル・ケミカル・インダストリーズ社)により供給された。

・Empilan(登録商標)NP30(ノノキシノール-30)は、Uniqema/ICI(インペリアル・ケミカル・インダストリーズ社)により供給された。

・Emulgin BA 25(ベヘネス-25)は、Cognis Iberia s.l.(スペイン)により供給された。

・Emulgin CS-50(セテアレス-50)は、Cognis Iberia s.l. (スペイン) CAS: 68439-49-6により供給された。

・Genapol C100(コセス-10)は、クラリアント・インターナショナル社CAS: 61791-13-7から供給された。

【0131】

・Genapol C200(コセス-20)は、クラリアント・インターナショナル社CAS: 61791-13-7か

10

20

30

40

50

ら供給された。

・Genapol LA030(ラウレス-3)は、クラリアント・インターナショナル社CAS:68551-12-2から供給された。

・Genapol LA070(ラウレス-7)は、クラリアント・インターナショナル社CAS: 68551-12-2から供給された。

・Genapol T800(セテアレス-80) は、クラリアント・インターナショナル社CAS: 68439-49-6から供給された。

・Glucamate (商標) DOE-120(PEG-120メチルグルコースジオレアート)は、Chemron社(ベルギー)により供給された。

・Glucamate (商標) SSE-20(PEG-20メチルグルコースセスキステアレート)は、Chemron社(ベルギー)CAS: 68389-70-8により供給された。

・ヘキサン酸(カプロン酸)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS: 142-62-1により供給された。

・Hostacerin DGMS(ポリグリセリル-2-ステアレート)は、クラリアント・インターナショナル社CAS: 12694-22-3から供給された。

・Igepal CA-720(オクトキシノール-12)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS: 9002-93-1により供給された。

【0132】

・Igepal CO-890(オクトキシノール-40)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS: 9002-93-1により供給された。

・Incronam 30(コカミドプロピルベタイン)は、Croda Chemicals社(英国)により供給された。

・L.A.S. (PEG-8カプリル酸/カプリン酸グリセリド)は、Gattefosse SAS(フランス)により供給された。

・Lincol ORH 40/S(PEG-40 水素化ヒマシ油)は、アイゲンマン及びベロネッリSPA(イタリア)により供給された。

・Lutrol(登録商標)F127(Poloxamer 407)は、BASF(ドイツ)CAS: 106392-12-5により供給された。

・マッカナートDC-50(ジメチコンコポリオールスルホサクシネート)は、マッキンタイア・グループ社(米国)により供給された。

・マンデル酸は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS: 90-64-2により供給された。

・Marilpal 1618/11(セテアレス-11)は、Sasol英国社CAS: 68439-49-6により供給された。

。

・Monasil PCA(ポリシロキシカルボン酸)は、Mona Industries(米国)により供給された。

・Monasil PLN(ポリシロキシリノレイルリン脂質)は、Mona Industries(米国)により供給された。

【0133】

・Myrj 52S(PEG-40ステアレート)は、Uniqema/ICI(インペリアル・ケミカル・インダストリーズ社)CAS: 9004-99-3により供給された。

・オクタン酸(カプリル酸)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS: 124-07-2により供給された。

・オレイン酸(オクタデセン酸)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS: 112-80-1により供給された。

・Oramix CG 110(カプリリル/カプリルグルコシド)は、Seppic社(フランス)により供給された。

・Oramix NS-10(デシルグルコシド)は、Seppic社(フランス)により供給された。

・P2393(トリデセス-10)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS: 24938-91-8により供給された。

・P9641(ラウレス-9)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS: 3055-99-0により供給された。

。

10

20

30

40

50

・P9769(ラウレス-10)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS: 6540-99-4により供給された。

・パルミチン酸(ヘキサデカン酸)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS: 57-10-3により供給された。

・Pationic 138C(ラウリルラクチル酸ナトリウム)は、リタ社(米国)CAS: 13557-75-0により供給された。

【0134】

・PBC-34(PPG-4セテス-20)は、Nikko Chemicals社(日本)CAS: 9087-53-0から供給された。

・Pecosil(登録商標)PS-100(ジメチコンPEG-7ホスフェート)は、Phoenix Chemical社(米国)CAS: 132207-31-9により供給された。 10

・Plantacare(登録商標)1200UP(C8-16主にC12グルコシド/ラウリルグルコシド)は、Cognis Iberia s.l. (Spain) CAS: 110615-47-9により供給された。

・Plantacare(登録商標)2000UP(C8-16主にC8グルコシド/デシルグルコシド)は、Cognis Iberia s.l. (Spain) CAS: 68515-73-1により供給された。

・Plantacare(登録商標)810UP(C8-16主にC8グルコシド/カプリルグルコシド)は、Cognis Iberia s.l. (Spain) CAS: 68515-73-1により供給された。

・Plantacare(登録商標)818UP(C8-16主にC12グルコシド/ココグルコシド)は、Cognis Iberia s.l. (Spain) CAS: 141464-42-8により供給された。 20

・Plantapon(登録商標)ACG 35(ココイルグルタミン酸二ナトリウム)は、Cognis Iberia s.l. (Spain) CAS: 68187-30-4により供給された。

・Plantapon(登録商標)ACG 50(ココイルグルタミン酸ナトリウム)は、Cognis Iberia s.l. (Spain) CAS: 68187-32-6により供給された。

【0135】

・Plantapon(登録商標)S(ココイル加水分解コムギタンパク質グルタミン酸ナトリウム)は、Cognis Iberia s.l. (Spain) CAS: 68188-38-5により供給された。

・オレイン酸カリウムは、A&E Connock(英国)CAS: 143-18-0から供給された。

・Procol CS-20(セテアレス-20)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS: 68439-49-6により供給された。

・Procol CS-30(セテアレス-30)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS: 9004-95-9により供給された。 30

・Procol IS-20(イソステアレス-20)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS: 52292-17-8により供給された。

・Procol LA-4(ラウレス-4)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS: 5274-68-0により供給された。

・Procol OA-20(オレス-20)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS: 9004-98-2により供給された。

・Procol OA-20SP(オレス-20 Special)は、Protameen化学薬品社(米国)CAS: 9004-98-2により供給された。

・Procol OA-5(オレス-5)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS: 9004-98-2により供給された。 40

・Procol OA-5SP(オレス-5 Special)は、Protameen Chemicals Inc.(米国)CAS: 9004-98-2により供給された。

【0136】

・Procol SA-20(ステアレス-20)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS: 9005-00-9により供給された。

・Protachem AWS-100(PPG-5セテス-20)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS: 9087-53-0により供給された。

・Protachem DGS(PEG-2ステアラート)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS: 111-60-4により供給された。 50

・Protachem SMO(ソルビタンオレアート)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：1338-43-8により供給された。

・Protachem SMP(ソルビタンパルミテート)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：26266-57-9により供給された。

・Protachem SMS(ソルビタンステアレート)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：1338-41-6により供給された。

・Protamate 1000 DPS(PEG-20ステアレート)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：9004-99-3により供給された。

・Protamate 1540-DPS(PEG-40ステアレート)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：9004-99-3により供給された。

10

【0137】

・Protamate 200 DPS(PEG-4ステアレート)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：9004-99-3により供給された。

・Protamate 200-OC(PEG-4オレアート)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：9004-96-0により供給された。

・Protamate 300 DPS(PEG-6ステアレート)は、Protameen Chemicals社(米国)により供給された。

・Protamate 400-DO(PEG-8ジオレアート)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：9005-07-6により供給された。

・Protamate 4400-DPS(PEG-100ステアレート)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：9004-97-3により供給された。

20

・Protamate 6000-DS(PEG-150ジステアレート)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：9005-08-7により供給された。

・Protasorb L-20(ポリソルベート-20)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：68154-33-6により供給された。

・Protasorb O-20(ポリソルベート-80)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：9005-65-6により供給された。

・Protasorb P-20(ポリソルベート-40)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：9005-66-7により供給された。

【0138】

30

・Protasorb S-20(ポリソルベート60)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：9005-67-8により供給された。

・Proteol (商標) LW30(ラウリルコムギアミノ酸ナトリウム)は、Seppic社(フランス)により供給された。

・Proteol (商標) O.A.T. (ラウリルカラスムギアミノ酸ナトリウム)は、Seppic社(フランス)により供給された。

・Proteol (商標) APL(ココイルリンゴアミノ酸ナトリウム)は、Seppic社(フランス)により供給された。

・Protox C-15(PEG-15コカミン)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：61791-14-8により供給された。

40

・Protox C-5(PEG-5コカミン)は、Protameen Chemicals社(米国)CAS：68439-72-5により供給された。

・サリチル酸は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS：69-72-7により供給された。

・Sisterna SP01-C(スクロースジステアリン酸)は、Sisterna C.V(Netherlands) CAS：27195-16-0により供給された。

【0139】

・Sisterna SP30-C(スクロースジステアリン酸)は、Sisterna C.V(Netherlands) CAS：27195-16-0により供給された。

・Sisterna SP50-C(スクロースステアレート)は、Sisterna C.V(Netherlands) CAS：25168-73-4により供給された。

50

・Sisterna SP70-C(スクロースステアラート)は、Sisterna C.V(Netherlands) CAS: 2516 8-73-4により供給された。

・コール酸ナトリウムは、シグマアルドリッチ社(英国)により供給された。

・デオキシコール酸ナトリウムは、シグマアルドリッチ社(英国)により供給された。

・ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)は、比較実施例1にて説明した通りであった。

・ラウレス硫酸ナトリウム(EMAL(登録商標)228 D/JM)は、Kao Chemicals GmbH, Emmerich (Germany)により供給された。

・Solan E50(PEG-75ラノリン)は、Croda Chemicals社(英国)CAS: 61790-81-6により供給された。

・Somepan T25(ココイルメチルタウリン酸ナトリウム)は、Seppic社(フランス)により供給された。

・Surfac OP5(オクトキシノール-5)は、Surfachem社(英国)CAS: 9002-93-1により供給された。

・Surfac OP30(オクトキシノール-30)は、Surfachem社(英国)CAS: 9002-93-1により供給された。

【0140】

・Surfhope C-1215L(スクロースラウラート)は、Mitsubishi Corporation(日本)CAS: 372 66-93-6により供給された。

・Surfhope C-1216(スクロースミリスタート)は、Mitsubishi Corporation(日本)CAS: 37 266-93-6により供給された。

・Surfhope C-1416(スクロースミリスタート)は、Mitsubishi Corporation(日本)CAS: 90 42-71-1により供給された。

・Surfhope C-1615(スクロースパルミタート)は、Mitsubishi Corporation(日本)CAS: 39 300-95-3により供給された。

・Surfhope C-1616(スクロースパルミタート)は、Mitsubishi Corporation(日本)CAS: 39 300-95-3により供給された。

・Surfhope C-1715(スクロースオレアート)は、Mitsubishi Corporation(日本)CAS: 5268 3-61-1により供給された。

・Surfhope C-1715L(スクロースオレアート)は、Mitsubishi Corporation(日本)CAS: 526 83-61-1により供給された。

・Surfhope C-1815(スクロースステアラート)は、Mitsubishi Corporation(日本)CAS: 37 318-31-3により供給された。

【0141】

・Surfhope C-1816(スクロースステアラート)は、Mitsubishi Corporation(日本)CAS: 37 318-31-3により供給された。

・Sympatens-AIC/200(イソセテス-20)は、Kolb Distribution社(スイス)CAS: 9004-95-9 により供給された。

・Sympatens-AS/1000G(ステアレス-100)は、Kolb Distribution社(スイス)CAS: 9005-00- 9により供給された。

・Sympatens-BS/300G(PEG-30ステアラート)は、Kolb Distribution社(スイス)CAS: 9004- 99-3により供給された。

・Sympatens-BS/500G(PEG-50ステアラート)は、Kolb Distribution社(スイス)CAS: 9004- 99-3により供給された。

・Sympatens-NP/090(ノノキシノール9)は、Kolb Distribution社(スイス)CAS: 9016-45- 9により供給された。

・Sympatens-NP/150(ノノキシノール-15)は、Kolb Distribution社(Switzerland)CAS: 90 16-45-9により供給された。

・Symperonic PE/L44(Poloxamer 124)は、Uniqema/ICI(インペリアル・ケミカル・インダ ストリーズ社)により供給された。

・Synperonic PE/F68(Poloxamer 188)は、Uniqema/ICI(インペリアル・ケミカル・インダ

10

20

30

40

50

ストリーズ社)により供給された。

【0142】

・Synperonic PE/F87(Poloxamer 237)は、Uniqema/ICI(インペリアル・ケミカル・インダストリーズ社)により供給された。

・Synperonic PE/L64(Poloxamer 184)は、Uniqema/ICI(インペリアル・ケミカル・インダストリーズ社)により供給された。

・Tergitol(登録商標)15-S-5(C11-15パレス-5)は、Surfachem社(英国)CAS:068131-40-8により供給された。

・Tergitol(登録商標)15-S-7(C11-15パレス-7)は、Surfachem社(英国)CAS:068131-40-8により供給された。

・Tergitol(登録商標)15-S-12(C11-15パレス-12)は、ダウ・ケミカル会社(US)CAS:84133-50-6により供給された。

・Tergitol(登録商標)15-S-15(C11-15パレス-15)は、ダウ・ケミカル会社(US)CAS:84133-50-6により供給された。

・Tergitol(登録商標)15-S-20(C11-15パレス-20)は、ダウ・ケミカル会社(US)CAS:84133-50-6により供給された。

・Tergitol(登録商標)15S20(80%)(C11-15パレス-20)は、ダウ・ケミカル会社(US)CAS:84133-50-6により供給された。

【0143】

・Tergitol(登録商標)15-S-40(C11-15パレス-40)は、ダウ・ケミカル会社(US)CAS:68131-40-8により供給された。

・Tergitol(登録商標)NP-10(ノノキシノール-10)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS:127087-87-0により供給された。

・Triton X-100(オクトキシノール-9)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS:9002-93-1により供給された。

・Triton X-165(オクトキシノール-16)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS:9002-93-1により供給された。

・Triton X-405(オクトキシノール-40)は、シグマアルドリッチ社(英国)CAS:9002-93-1により供給された。

・Volpo CS20(セテアレス-20)は、Croda Chemicals社(英国)CAS:68439-49-6により供給された。

・Volpo CS25(セテアレス-25)は、Croda Chemicals社(英国)CAS:68439-49-6により供給された。

・Volpo L23(C12-13パレス-23)は、Croda Chemicals社(英国)CAS:66455-14-9により供給された。

Volpo N10(オレス-10)は、Croda Chemicals社(英国)CAS:9004-98-2により供給された。

【0144】

(脂質)

90Hは、比較実施例1にて説明した通りであった。

リゾホスファチジルコリン(S LPC)のその比較的高い含量を記載しているにもかかわらず、SL 80-3は54%のホスファチジルコリンを含んでいる精製されたダイズ抽出物である。それは、Lipoid社から入手可能である。

(結果)

下記の表4a~4vは、実験の結果を要約する。

10

20

30

40

【表 4】

表4aー巨大分子複合体の形成におけるエーテル界面活性剤（エトキシ化非芳香族アルコール）の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
ラウレス-4	Procol LA4	Protameen	9.4	3	>150
オレス-5	Procol OA-5	Protameen	12.0	3	>150
	Procol OA-5SP	Protameen	12.0	3	>150
ステアレス-10	Brij 76	Uniqema	12.4	3	>150
オレス-10	Volpo N10	Croda	12.4	3	>150
セテス-10	Brij 56	Sigma	12.9	3	>150
ラウレス-8	74680	Sigma	13.1	2	131
ラウレス-9	P9641	Sigma	13.3	2	>150
ラウレス-10	P9769	Sigma	13.5	3	14.02
トリデセス-10	P2393	Sigma	13.7	3	>150
オレス-15	BO-15V	Nikko	14.2	3	41.07
C11-15 パレス-12	Tergitol 15-S-12	Dow	14.7	2	91.9
イソステアレス-20	Procol IS-20	Protameen	15.0	3	88.7
ステアレス-20	Procol SA-20	Protameen	15.2	3	>150
オレス-20	Procol OA-20	Protameen	15.3	2	>150
	Procol OA-20SP	Protameen	15.3	3	37.77*
セテス-15	BC-15TX	Nikko	15.5	2	101.9
ステアレス-21	Cromul EM1207	Croda	15.5	3	>150
C11-15 パレス-15	Tergitol 15-S-15	Dow	15.6	1	23.6
セテアレス-20	Volpo CS20	Croda	15.7	2	>150
	Procol CS-20	Protameen	15.7	1	76.8
セテス-20	BC-20TX	Nikko	15.7	3	36.75
	Brij 58	Sigma	15.7	2	47.25
	Brij 58P	Uniqema	15.7	3	17.87

10

20

30

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
イソセテス-20	Sympatens-AIC/200	Kolb	15.7	3	9.63
	Arlasolve 200N	Uniqema	15.7	3	8.06
セテアレス-25	Volpo CS25	Croda	16.2	3	48.5
C11-15 パレス-20	Tergitol 15-S-20	Dow	16.4	1	8.19
	Tergitol 15-S-20 (80%)	Dow	16.4	1	13.42
ベヘネス-20	BB-20	Nikko	16.5	3	>150
C12-C13 パレス-23	Volpo L23	Croda	16.7	3	10.8
セテアレス-30	Procol CS-30	Protameen	16.7	3	141
ラウレス-23	Brij 35	Sigma	16.9	3	4.39
	Brij 35P	Uniqema	16.9	3	8.92
ベヘネス-25	Eumulgin BA 25	Cognis	17.0	3	>150
ジヒドロコレス-30	DHC-30	Nikko	17.0	1	>150
ベヘネス-30	BB-30	Nikko	18.0	3	>150
C11-15 パレス-40	Tergitol 15-S-40	Dow	18.0	3	>150
ステアレス-100	Sympatens-AS/1000G	Kolb	18.8	2	>150

* Procol OA-20SPIは、Procol OA-20よりも大量の不飽和物質を含み、それゆえオレス-20のより純粋な形態であることが期待できる。

【 0 1 4 5 】

【 表 5 】

表4a（補足）－巨大分子複合体の形成におけるエーテル界面活性剤
（エトキシ化非芳香族アルコール）の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
ラウレス-3	Genapol LA030	Clariant	8.1	1	>150
C11-15 パレス-5	Tergitol 15-S-5	Surfachem	10.6	1	>150
ラウレス-7	Genapol LA070	Clariant	12.3	1	>150
C11-15 パレス-7	Tergitol 15-S-7	Surfachem	12.4	1	>150
セテアレス-11	Marilpal 1618/11	Sasol	13.1	1	>150
コセス-10	Genapol C100	Clariant	14	1	14.40
コセス-20	Genapol C200	Clariant	16	1	7.50
セテアレス-80	Genapol T800	Clariant	17.5	1	>150
セテアレス-50	Emulgin CS-50	Cognis	17.9	1	>150

【 0 1 4 6 】

【表 6】

表4b－巨大分子複合体の形成におけるエーテル界面活性剤
(エトキシ化芳香族アルコール) の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
ノノキシノール-9	Sympatens NP/090	Kolb	12.9	3	>150
オクトキシノール-9	Triton X-100	Sigma	13.5	3	>150
ノノキシノール-10	Tergitol NP-10	Sigma	13.6	3	>150
オクトキシノール-12	Igepal CA-720	Sigma	14.5	1	21.50
ノノキシノール-15	Sympatens NP/150	Kolb	15.0	3	6.46
オクトキシノール-16	Triton X-165	Sigma	15.8	3	13.73
ノノキシノール-20	Empilan NP20	Uniqema	16.0	1	21.50
ノノキシノール-30	Empilan NP30	Uniqema	17.1	1	>150
ノノキシノール-40	Igepal CO-890	Sigma	17.8	3	>150
オクトキシノール-40	Triton X-405	Sigma	17.9	3	>150

10

20

【0147】

【表 7】

表4b (補足)－巨大分子複合体の形成におけるエーテル界面活性剤
(エトキシ化芳香族アルコール) の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
オクトキシノール-5	Surfac OP5	Surfachem	10.4	1	>150
オクトキシノール-30	Surfac OP30	Surfachem	17.3	1	>150

30

【0148】

【表 8】

表4c－巨大分子複合体の形成におけるエーテル界面活性剤
(エトキシ化PPGアシルエーテル) の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
PPG-5セテス-20	Protachem AWS-100	Protameen	14.4	3	>150
PPG-4セテス-20	PBC-34	Nikko	16.5	3	>150

40

【0149】

【表 9】

表4d－巨大分子複合体の形成におけるエーテル界面活性剤
(エトキシ化PPGアシルエーテル) の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
ポロクサマー124	Synperonic PE/L44	Uniqema	15	1	>150
ポロクサマー184	Synperonic PE/L64	Uniqema	20	1	>150
ポロクサマー407	Lutrol(登録商標)F127	BASF	20	1	>150
ポロクサマー188	Synperonic PE/F68	Uniqema	24	1	>150
ポロクサマー237	Synperonic PE/F87	Uniqema	24	1	>150

10

【0150】

【表 10】

表4e－巨大分子複合体の形成におけるエーテル界面活性剤
(プロポキシ化POEエーテル) の使用

20

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
PO-EO-PO	435473	Sigma	15	1	>150

【0151】

30

【表 1 1】

表4fー巨大分子複合体の形成におけるエステル界面活性剤（エトキシ化カルボン酸）の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
PEG-2 ステアラート	Protachem DGS	Protameen	4.5	1	>150
PEG-4 ステアラート	Protamate 200 DPS	Protameen	7.5	1	>150
PEG-4 オレアート	Protamate 200-OC	Protameen	8.0	1	>150
PEG-8 ジオレアート	Protamate 400-DO	Protameen	8.3	1	>150
PEG-6ステアラート	Protamate 300 DPS	Protameen	10.0	3	>150
PEG-9 ラウアート	P460141	Sigma	13.1	3	>150
PEG-14 オレアート	P460176	Sigma	13.5	3	>150
PEG-20 ステアラート	Protamate 1000 DPS	Protameen	16.0	1	>150
	Cithrol 10MS	Croda	16.0	3	75.06
PEG-75 ラノリン	Solan E50	Croda	16.2	1	>150
PEG-150 ジステアラート	Protamate 6000-DS	Protameen	16.5	3	>150
PEG-30ステアラート	Sympatens-BS/300G	Kolb	16.5	1	>150
PEG-40ステアラート	Crodet S40LD	Croda	16.9	3	118.93
	Protamate 1540-DPS	Protameen	16.9	3	>150
	Myrj 52S	Uniqema	16.9	1	>150
PEG-50ステアラート	Sympatens-BS/500G	Kolb	18.8	1	>150
PEG-100ステアラート	Protamate 4400-DPS	Protameen	18.8	1	>150

【 0 1 5 2 】

【表 1 2】

表4gー巨大分子複合体の形成におけるエステル界面活性剤（エトキシ化グリセリド）の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
PEG-40 水素化ヒマシ油	Lincol ORH 40/S	Eigenmann & V	12.9	1	>150
PEG-40 水素化ヒマシ油	Akyporox CO400	Kao	12.9	1	>150
PEG-8 グリセリル-カブリラート/カプラート	L.A.S.	Gattefosse	14.0	1	>150

【 0 1 5 3 】

【表 1 3】

表4hー巨大分子複合体の形成におけるエステル界面活性剤（ポリグリセロールエステル）の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
ポリグリセリル-6- カプリラート	Dermofeel G 6CY	Gemro/Dr Streat	15.0	1	>150
ポリグリセリル-10- ラウラート	Dermofeel G 10L	Gemro/Dr Streat	16.0	1	>150
ポリグリセリル-10- ラウラート	Decaglyn 1-L	Nikko	16.0	1	>150

10

【 0 1 5 4】

【表 1 4】

表4h（補足）ー巨大分子複合体の形成におけるエステル界面活性剤（ポリグリセロールエステル）の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
ポリグリセリル-2-ステアラート	Hostacerin DGMS	Clariant	5**	1	>150

20

**関連する界面活性剤の他のHLB値に基づいて概算された利用可能な公表HLBデータは存在しない

【 0 1 5 5】

【表 1 5】

表4iー巨大分子複合体の形成におけるソルビタンエステル界面活性剤
（アシル化ソルビタンエステル）の使用

30

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
ソルビタンオレアート	Protachem SMO	Protameen	4.3	1	>150
ソルビタンステアラート	Protachem SMS	Protameen	4.7	1	>150
ソルビタンパルミタート	Protachem SMP	Protameen	6.7	1	>150

40

【 0 1 5 6】

【表 1 6】

表4jー巨大分子複合体の形成におけるソルビタンエステル界面活性剤
(PEGソルビタンエステル)の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
ポリソルベート60	Protasorb S-20	Protameen	14.9	1	>150
ポリソルベート80	Protasorb O-20	Protameen	15.0	1	>150
ポリソルベート40	Protasorb P-20	Protameen	15.6	1	>150
ポリソルベート20	Protasorb L-20	Protameen	16.7	1	3.25

10

【 0 1 5 7 】

【表 17】

表4k－巨大分子複合体の形成における糖エステル界面活性剤（非ソルビタン糖エステル）の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
スクロースジステアラート	Sistema SP01-C	Sistema	1.0	1	>150
スクロースジステアラート	Sistema SP30-C	Sistema	6.0	1	>150
スクロースステアラート	Sistema SP50-C	Sistema	11.0	1	>150
スクロースラウラート	Surfhope C-1215L	Mitsubishi	15.0	1	14.5
スクロースパルミタート	Surfhope C-1615	Mitsubishi	15.0	1	>150
スクロースオレアート	Surfhope C-1715	Mitsubishi	15.0	1	>150
スクロースオレアート	Surfhope C-1715L	Mitsubishi	15.0	1	>150
スクロースステアラート	Surfhope C-1815	Mitsubishi	15.0	1	>150
スクロースステアラート	Sistema SP70-C	Sistema	15.0	1	>150
スクロースミリスタート	Surfhope C-1216	Mitsubishi	16.0	1	35.0
スクロースミリスタート	Surfhope C-1416	Mitsubishi	16.0	1	45.2
スクロースパルミタート	Surfhope C-1616	Mitsubishi	16.0	1	>150
スクロースステアラート	Surfhope C-1816	Mitsubishi	16.0	1	>150
ラウリルグルコシド (C8-C16、主にC12)	Plantacare (登録商標) 1200UP	Cognis	-	1	>150
デシルグルコシド (C8-C16、主にC8)	Plantacare (登録商標) 2000UP	Cognis	-	1	100.6
デシルグルコシド	Oramix NS-10	Seppic	-	1	26.4
カプリリル/カプリルグルコシド (C8-C16)	Plantacare (登録商標) 810UP	Cognis	-	1	>150
カプリリル/カプリルグルコシド	Oramix CG 110	Seppic	-	1	>150
ココ-グルコシド (C8-C16、主にC12)	Plantacare (登録商標) 818UP	Cognis	-	1	>150

10

20

30

【0158】

【表 18】

表4lー巨大分子複合体の形成における糖エステル界面活性剤（PEG非ソルビタン糖エステル）の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
PEG-20メチルグルコース セスキステアラート	Glucamate SSE- 20	Uniqema	15.0	3	>150
PEG-120メチルグルコース ジオレアート	Glucamate(商標) DOE-120	Uniqema	-	1	>150

10

【0159】

【表 19】

表4mー巨大分子複合体の形成における陽イオン界面活性剤（合成リン脂質）の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
リノールアミドプロピルPG- ジモニウムクロリドホスフェート	Arlasilk(商標) EFA	Uniqema	18.0	1	>150
ココミドプロピルPG- ジモニウムクロリドホスフェート	Arlasilk(商標) PTC	Uniqema	18.0	1	>150

20

【0160】

【表 20】

表4nー巨大分子複合体の形成における陽イオン界面活性剤（PEGアルキルアミン）の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
PEG-5ココミン	Protox C-5	Protameen	11.0	3	5.26
PEG-15ココミン	Protox C-15	Protameen	15.4	1	4.42

40

【0161】

【表 2 1】

表4oー巨大分子複合体の形成における陰イオン界面活性剤（脂肪酸）の使用

界面活性剤	一般名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
デカン酸	デカン酸	Sigma	-	1	>150
ヘキサン酸	ヘキサン酸	Sigma	-	1	>150
ドデカン酸	ラウリン酸	Sigma	-	1	>150
オクタン酸	オクタン酸	Sigma	-	1	>150
2-ヒドロキシ安息香酸	サリチル酸	Sigma	-	1	>150
オクタデカン酸	オレイン酸	Breckland	-	1	>150
ヘキサデカン酸	パルミチン酸	Sigma	-	1	>150
DL-マンデル酸	マンデル酸	Sigma	-	1	>150
安息香酸	安息香酸	Sigma	-	1	>150
デカン酸	カプリン酸	A&E Connock	-	1	>150
オクタン酸	カプリル酸	A&E Connock	-	1	>150
ヘキサン酸	カプロン酸	A&E Connock	-	1	>150
オレイン酸カリウム	オレイン酸カリウム	A&E Connock	-	1	>150

10

20

【0 1 6 2】

【表 2 2】

表4pー巨大分子複合体の形成における陰イオン界面活性剤（アミノ酸アミド）の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
ステアロイルグルタミン酸 ナトリウム/ココイル グルタミン酸ナトリウム（混合）	Amisoft (登録商標) GS-11P(F)	Ajinamoto	-	2	>150
ステアロイルグルタミン酸 ナトリウム	Amisoft (登録商標) HS-11P(F)	Ajinamoto	-	2	>150
ラウロイルグルタミン酸 ナトリウム	Amisoft (登録商標) LS-11(F)	Ajinamoto	-	2	26.10
ミリストイルグルタミン酸 ナトリウム	Amisoft (登録商標) MS-11(F)	Ajinamoto	-	2	>150
ココイルグリシン酸ナトリウム	Amilite (登録商標) GCS-11	Ajinamoto	-	2	40.50
ココイルグルタミン酸 ナトリウム	Amisoft (登録商標) CS-11(F)	Ajinamoto	-	2	28.50
ココイルメチルタウリン酸 ナトリウム	Somepan T25	Seppic	-	1	50.9
ラウリルコムギアミノ酸 カリウム	Aminofoam (登録商標) WOR	Croda	-	3	11.45
ラウリルコムギアミノ酸 ナトリウム	Proteol (登録商標) LW 30	Seppic	-	1	49.1
ラウリルカラスコムギアミノ酸 ナトリウム	Proteol (登録商標) OAT	Seppic	-	3	15.48
ココイルグルタミン酸 ジナトリウム	Plantapon (登録商標) ACG 35	Cognis	-	1	54.50
ココイルグルタミン酸 ナトリウム	Plantapon (登録商標) ACG 50	Cognis	-	1	16.63
ココイル加水分解コムギタンパク質 グルタミン酸ナトリウム	Plantapon (登録商標) S	Cognis	-	1	>150
ココイルリンゴアミノ酸ナトリウム	Proteol(商標) APL	Seppic	-	1	82.3

【0 1 6 3】

【表 2 3】

表4qー巨大分子複合体の形成における陰イオン界面活性剤（サーファクチン）の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
サーファクチン	Aminofect	Showa Denko	-	1	13.16

10

20

30

40

50

【 0 1 6 4 】

【 表 2 4 】

表4rー巨大分子複合体の形成における陰イオン界面活性剤
(α -ヒドロキシカルボン酸のエステル)の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
ラウリル乳酸ナトリウム	Pationic 138C	Rita	14.4	1	>150

10

【 0 1 6 5 】

【 表 2 5 】

表4sー巨大分子複合体の形成における陰イオン界面活性剤（リン酸ベース）の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
リン酸セチル	Crodafos MCA	Croda	-	1	>150
リン酸PPG-5-セテス-10	Crodafos SG	Croda	-	1	>150

20

【 0 1 6 6 】

【 表 2 6 】

表4tー巨大分子複合体の形成における両性界面活性剤の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
コカミドプロピルベタイン	Incronam 30	Croda	-	1	>150

30

【 0 1 6 7 】

【表 2 7】

表4uー巨大分子複合体の形成におけるシリコン界面活性剤の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
ポリシロキシ リノレイルリン脂質	Monasil PLN	Mona	-	1	>150
ポリシロキシ カルボン酸	Monasil PCA	Mona	-	1	>150
ジメチコン コポリオール ホスフェート	Pecosil PS- 100	Phoenix	-	1	>150
ジメチコン コポリオール スルホスクシナート	Mackanate DC-50	McIntyre	-	1	>150

10

20

【表 2 8】

表4vー巨大分子複合体の形成における非アミノ酸ベースの陰イオン界面活性剤の使用

界面活性剤	商品名	供給元	平均HLB	サンプル数	平均濁度 (FNU)
コール酸ナトリウム	-	Sigma	-	1	23.3
デオキシコール酸ナトリウム	-	Sigma	24	1	32.6
ラウレス硫酸ナトリウム	EMAL(登録商標) 228 D/JM	Kao	18	1	>150
ラウリル硫酸ナトリウム	-	Sigma	40	1	26.2

30

【0168】

(考察)

低い濁度を有する組成物は、光（すなわち、サイズにおいて、100nm未満である）の通過を阻害しないほど十分に小さい高分子集合体を形成したことを推定できる。

40

図1は、サンプル透明性に対して20未満のHLB数のプロット線を示す。プロットから分かるように、約12.5～約17.5のHLB数を有する界面活性剤の異なったバンドは、本発明の高分子複合体の生産における使用である。

約12.5～約17.5のHLB範囲の外側の1つの界面活性剤のみが、高分子集合体（PEG-5ココミン、11.0として報告されるHLB）を形成するとわかった。しかしながら、これが陽イオン成分の混合物で、かつ一般的でない構造（第三級アミンに取り付けられる2つの基間で分けられているPEGユニット）を有する点に留意すべきであり、それは従って、HLB系により分類されることに理想的に適しておらず、かつこの界面活性剤について報告されるHLB数は実際の疎水性/親油性バランスより低くてもよい。PEG-5ココミンの主要なアシル鎖成分はPEG-5ラウリルアミンであり、これは約12.4のHLBを有するであろう（Aulton MEの文

50

献「薬学－剤形設計の科学 (harmaceutics The Science of Dosage Form Design)」, Churchill Livingstone, 2002に記載されているHLBの決定方法に従う)。PEG-15ココミンに同じ算出方法を適用することは、15.7のHLB値 (HLB 15.4を報告した) を提供する。

【0169】

約12.5～約17.5のHLB範囲内のある割合の界面活性剤は、試験される条件で、高分子複合体を形成しなかった。第1に、この実験の各界面活性剤は単一の脂質成分で試験されるだけだったので、これらの材料は、他の脂質と共に高分子複合体を形成することが可能であり得る。第2に、HLB系によって割り当てられる数は、界面活性剤の特性で評価でき、かつ該系は、類似の構造の界面活性剤の間の比較のために最適である。本発明の背後の原理は、界面活性剤の個々の基 (すなわち類似の化学構造を有するもの) を参照することで、最も例示される。この点に関して、図2は、サンプル透明性に対してアルキルフェノールエトキシレート界面活性剤のHLBをプロットし、図3は、サンプル透明性に対してPEGパレスエーテル界面活性剤のHLBをプロットする。図4は、エトキシアルキル化されたPEG オレスエーテル界面活性剤を用いて調製されるサンプルの濁度の具体例を提供する。図2～4は、高分子複合体が調製できる特定の界面活性剤クラスごとに、はっきり定められたHLB範囲の存在を実証する。

要約すると、当業者の予想に反して、コレステロールなどの添加された安定化成分がない場合、多様な型の界面活性剤を有する高分子複合体を作ることが原則として可能であると結論できる。所与の適切なクラス内の適切な界面活性剤は、多くの異なるHLB値を有するそのクラスから典型的な界面活性剤を試験することによって容易に同定できる。

【0170】

(実施例2－本発明の高分子複合体の形成における天然脂質混合物の範囲での典型的な界面活性剤の使用)

実施例1の結果及び特定の界面活性剤が本発明の高分子複合体を形成できるという知識に照らし、本発明に用いられる天然脂質抽出物の範囲の適合性を試験した。ダイズマメから誘導される多くの市販の脂質組成を分析した。

(方法)

サンプルは、実施例1に記載されているものに類似した手順によって、水において調製した。2.5%の界面活性剤及び1%の脂質を含んでいる水溶液の範囲を調製した (この場合、共界面活性剤の欠如を強調する)。更なるサンプルは、1%の脂質と共に2つの界面活性剤の各々の1.25%の混合物 (すなわち総界面活性剤2.5%) を用いて調製した。

界面活性剤及び脂質混合物の水溶液の透明性の定量分析のために、サンプルは、濁度計 (Hach-LangeからのNephla) を用いて検討した。濁度計は、2つの周知の標準 (0の及び40のFNU) を用いて使用前に調整した。

(界面活性剤)

界面活性剤は、先の実施例1に記載した通りであった。

(脂質)

90Hは、実施例1にて記載した通りであった。

省略形80Hにより称されるPhospholipon (登録商標) 80Hは、Phospholipid社 (ドイツ) から入手可能で、少なくとも60%のホスファチジルコリン成分の水素化したダイズレシチン抽出物であり、乳化剤として使用され、リボソームを形成する。それは、化粧品用に販売される。

SL 80は、69%のホスファチジルコリンを含んでいる精製したダイズ抽出物である。それは、Lipoid社から入手可能である。

【0171】

Emulmetik 900 (Em900) は、少なくとも45%の純度にホスファチジルコリンで富化された脱油精製ダイズ抽出物である。それは、乳化剤として使われ、リボソームを形成する。Em900は、Lucas Meyer Cosmetics SAから入手可能である。

Emulmetik 300 (Em300) は、少なくとも97%のリン脂質及びグリコリピドを含んでいる脱油精製ダイズ抽出物である。それは、共乳化剤として使われる。Em300は、Lucas Meyer

Cosmetics SAから入手可能である。

Epikuron 130P (Ep130P) は、少なくとも30%の純度にホスファチジルコリンで富化された非油脂加工したダイズレシチン画分である。それは、乳化剤として使われ、製薬使用のために承認されている。Ep130Pは、Degussa Texturant Systems UK Ltdから入手可能である。

Emulmetik 950 (Em950) は、少なくとも94%のホスファチジルコリンを含んでいる精製した、水素化したダイズ抽出物である。それは、乳化剤として使用され、リボソームを形成する。Em950は、Lucas Meyer Cosmetics SAから入手可能である。

EMULTOP (登録商標) IP (EMT IP) は、食品産業用にリゾリン脂質で富化された、非油脂加工した、酵素で加水分解したダイズレシチンである。それは、Lucas Meyer (Degussa Texturant Systems UK Ltd) から入手可能である。脂質混合物は、95%を上回るアセトン不溶物、3%未満の油、5%未満のリゾ-PC及び12%を超えるホスファチジルコリンを含む。 10

【0172】

EMULPUR (登録商標) IP (EMP IP) は、食品産業に用いられる非油脂加工した、粉末状のダイズレシチンである。それは、Lucas Meyer (Degussa Texturant Systems UK Ltd) から入手可能である。脂質混合物は、>96.5%のアセトン不溶物、2%未満の油、及び主にリン脂質及びグリコリピドを含む。

本明細書において省略形90NGといわれるPhospholipon (登録商標) 90 NGは、Phospholipid社 (ドイツ) から入手可能で、少なくとも90%のホスファチジルコリン成分のダイズレシチン抽出物である。それは、乳化剤として使用され、リボソームを形成し、医薬及び化粧品用に販売されている。 20

S 75は、68~73%のホスファチジルコリンを含んでいる精製したダイズ抽出物である。それは、Lipoid社から入手可能である。

S 100は、少なくとも94%のホスファチジルコリンを含んでいる精製したダイズ抽出物である。それは、Lipoid社から入手可能である。

S PCは、98%のホスファチジルコリンを含んでいる精製したダイズ抽出物である。それは、Lipoid社から入手可能である。

Epikuron 145V (Ep145V) は、少なくとも45%の純度にホスファチジルコリンで富化された非油脂加工したダイズレシチン画分である。Ep145Vは、Degussa Texturant Systems UK Ltdから入手可能である。 30

【0173】

(結果)

下記の表5は、乾燥重量基準 (利用できる場合) での脂質抽出物の組成物を要約する。

【表 2 9】

表5ー典型的なソーヤ脂質抽出物の組成

脂質成分	脂質成分 %				
	PC	LPC	PE	他のPL	遊離脂肪酸
Ep145V	>45	<4	>10	PI <3	未知
Em950 †	>94	<1	未知	<3	未知
Em930	>92	<3	未知	<2	未知
Em900	>45	未知	<10	PA <3.0	未知
Em300	PL + GL >97				
Ep130P	30-33	未知	16-19	PI 9-12	未知
S 75	68-73	<3.0	7-10	未知	
S 100	>94	<3.0	<0.1	PI <0.1	NON-PLR <3.0
S PC	98	0.20	<0.1	<0.1	<0.05
SL 80	69	15.60	未知		
SL 80-3	54	21.70	未知		
90H †	>90	<4.0	未知		
80H †	>60	<10	未知		
90 NG	>90%	<6.0	未知		

記： PC=ホスファチジルコリン

LPC=リゾホスファチジルコリン

PE=ホスファチジリエタノールアミン

PI=ホスファチジルイノシトール

PL=リン脂質

PA=ホスファチジン酸

GL=糖脂質

PLR=極性脂質

†=水素化

【 0 1 7 4 】

下記の表6は、実験の結果を要約する。

【表 3 0】

表6—巨大分子複合体の形成における種々の脂質抽出物の使用

行	脂質	界面活性剤			
		Brij 56 (HLB=12.9)	Symp. AIC 200 (HLB=15.7)	Triton X-165 (HLB=16)	Brij 35P (HLB=16.9)
1	90H	>150	9.63	14.37	9.36
2	80H	30.85	10.02	10.59	50.55
3	SL 80	139.70	13.59	10.63	18.38
4	Em900	>150	78.30	34.75	118.20
5	Em300	>150	10.67	10.47	76.08
6	Ep130P	>150	13.05	3.67	108.10
7	Em950	>150	38.90	92.00	>150
8	EMT IP	>150	21.40	13.88	>150
9	EMP IP	>150	74.10	93.00	>150
10	90 NG	>150	>150	3.48	6.04
11	S 75	>150	>150	5.76	65.40
12	S 100	>150	>150	9.00	17.13
13	S PC	>150	>150	3.63	42.30
14	Ep200	>150	>150	4.60	15.92
15	Ep145V	>150	>150	88.45	125.2
16	S 75	-	4.37		-

【0 1 7 5】

(考察)

実施例2の結果は、高分子集合体を脂質90H（すなわちSympatens-AIC/200、Triton X-165及びBrij 35P）により形成するために前もって決定した界面活性剤が、本発明の高分子集合体を形成するために他の脂質抽出物の範囲で使われることもできることを確認する。

表6の行1～6において使用する脂質は、Sympatens-AIC/200、Triton X-165及びBrij 35P界面活性剤（HLB 15.7、16.0及び16.9）の全3つによって適切であるために決定した。表6の行7～9において使用する脂質は、Sympatens-AIC/200及びTriton X-165（HLB 15.7及び16.0）での使用に適していた。表6の行10～15において使用する脂質が、Triton X-165及びBrij 35P（HLB 16.0及び16.9）での使用に適しているとわかった。このように、各脂質組成は、それが本発明の高分子複合体を形成する界面活性剤HLB値の特定の範囲を有すると結論できる。

また、高分子複合体を90H脂質と形成しなかったBrij 56が、高分子複合体を他の脂質抽出物と形成するとわかったという事実は注目に値する。

界面活性剤の混合物（1.25%のSympatens-AIC/200及び1.25%のTriton X-165）は、1%のS 75脂質を可溶化することが可能であったが、これらの2種類界面活性剤のうち、Triton X-165だけは単独で1%のS 75脂質に可溶化できた。

上記の脂質抽出物は、成分が頭部基が示すリン脂質の性質において、及びそれらの関連するアシル鎖（鎖長及び不飽和度）において異なる、極めて複雑な天然物である。この実

験は、従って、実質的に無色透明の水溶液を形成する、広範囲の脂質混合物の可溶化における本発明の多用途性を示す。

【0176】

(実施例3—本発明の組成物における共界面活性剤の使用)

上記に示したように、界面活性剤は、脂質と相互作用して高分子界面活性剤/脂質複合体を形成することができる。通常、破壊の実体のないレベルが本発明の組成物の光の通過にあるにもかかわらず、共界面活性剤の添加を、溶液が完全に透明であったことを保証する手段として試験した。

(方法)

共界面活性剤を含んでいるサンプルは、実施例1に記載されている一般的手順に従って調製した。

脂質のストックエマルジョンは、倍の所望の終濃度（すなわち、2% 90H及び0.1%のSL 80-3を含む）で調製した。手短にいうと、適切な量の温水（およそ60℃）に、SL 80-3を加えた。約15分間加熱及び攪拌を維持した後、混合物を13,000RPM（POLYTRON PT 3100 Homogeniser）で約1分間均質化した。90Hをそれから段階的に加え、完成後の更に45分間、加熱及び攪拌を維持した。混合をそれから、15,000RPMで約3分間、それに続けて26,000RPMで1分間均質化した。

界面活性剤のストック溶液は、界面活性剤と適切な水量を混ぜ合わせることによって、倍の所望の終濃度（すなわち、2.5%の終濃度について5%ストック）で調製した。混合した後、溶液を攪拌し、約60～70℃まで加熱した。

【0177】

温度を維持して攪拌すると共に、暖かい脂質エマルジョンの所望の量を暖かい界面活性剤溶液にゆっくり加えた。

サンプルはそれから、分析前に室温に冷却することができた。

1% 90Hを含んでいる標準脂質エマルジョンに基づき、任意の共界面活性剤を含まなかったサンプルを類似した手順により調製した。脂質のストックエマルジョンは、倍の所望の終濃度（すなわち、2% 90Hを含む）で調製した。手短にいうと、温水（およそ60℃）の適切な量に90Hを段階的に加え、完成後更に45分間、加熱及び攪拌を維持した。混合物をそれから、15,000RPMで約3分間、それに続けて26,000RPMで1分間均質化した。

界面活性剤のストック溶液は、界面活性剤と適切な水量を混ぜ合わせるによって、倍の所望の終濃度（すなわち2.5%の終濃度について5%ストック）で調製した。混合した後、溶液を攪拌し、約60～70℃まで加熱した。

温度を維持して攪拌すると共に、暖かい脂質エマルジョンの所望の量を暖かい界面活性剤溶液にゆっくり加えた。

サンプルはそれから、分析前に室温に冷却することができた。

界面活性剤、脂質及び共界面活性剤の水溶液の透明性の定量分析のために、サンプルは、濁度計（Hach-LangeからのNephla）を用いて検討した。濁度計は、2つの周知の標準（0の及び40のFNU）を用いて使用前に調整した。

(界面活性剤)

Brij 35Pは、実施例1にて説明した通りであった。

(脂質)

90Hは、実施例1にて説明した通りであった。

S 75は、実施例2にて説明した通りであった。

(共界面活性剤)

S LPCは、SL 80-3（それは、実施例2に記載されている）の成分として加えられた。

【0178】

(結果)

下記の表7は、実験の結果を要約する。

10

20

30

40

【表 3 1】

表7ー本発明の組成物における共界面活性剤の使用

界面活性剤	界面活性剤 % w/w	脂質	脂質 % w/w	共界面活性剤	共界面活性剤 % w/w	透明度	濁度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1.0	-	-	透明	17.36
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05%)	透明	9.36
Brij 35P	2.5	S 75	1.0	-	-	透明	65.40
Brij 35P	2.5	S 75	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05%)	透明	13.64

(考察)

少量の共界面活性剤（全脂質成分のわずか約1%に等しい）の使用は、溶液の透明性の顕著な改良を提供する。

【0179】

(実施例4ー典型的な活性薬剤を可溶化する本発明の組成物の使用)

上記を示したように、特定の界面活性剤は、ある範囲の脂質と相互作用して高分子複合体を形成できる。この種の高分子複合体は、劣った水溶解度を有する活性薬剤の可溶化における使用であると予測できる。本発明による組成物は、従って、化粧品及び医薬品の分野における該組成物の可能な用途を実証するために、劣った水溶解度を有する典型的な活性薬剤の範囲で試験した。

(方法)

共界面活性剤、脂質及び活性薬剤のストックエマルジョンは、倍の所望の終濃度で調製した。共界面活性剤を加熱（約60℃）及び攪拌しながら水に溶かし、混合物を均質化する前に（13,000RPMで約1分、POLYTRON PT 3100 Homogeniser）、更に約15分間該条件を維持した。脂質をそれから段階的に加えた後、均一なエマルジョンが形成されるまで、攪拌及び加熱し続けた。約45分後に、混合物をそれから均質化した（15,000RPMで約3分）。温度はそれから約50℃に上げた後、均一なエマルジョンが現れるまで、活性成分を攪拌下でゆっくり加えた。最終的なエマルジョンをそれから均質化した（約1分、ULTRA-TURRAX（登録商標）ーJanke & Kunkel）。

【0180】

界面活性剤と適切な水量を混ぜ合わせることによって、界面活性剤のストック溶液を、2.5%の所望の終濃度の倍（すなわち5%）で用意した。

50℃で攪拌及び加熱すると共に、活性薬剤を組み込んでいる高分子複合体をそれから、等量の界面活性剤溶液に、脂質を含んでいる暖かいエマルジョンの滴状添加により調製した。

サンプルはそれから、分析前に室温に冷却することができた。

界面活性剤、脂質及び活性剤の水溶液の透明性の定量分析のために、サンプルを濁度計（Hach-LangeからのNephla）を用いて検討した。濁度計は、2つの周知の標準（0の及び40のFNU）を用いて使用前に調整した。

(界面活性剤)

Tergitol 15-S-20は、実施例1にて説明した通りであった。

Aminofoam WORは、実施例1にて説明した通りであった。

Protasorb L-20は、実施例1にて説明した通りであった。

Amisoft MS11-Fは、実施例1にて説明した通りであった。

Amisoft CS11-Fは、実施例1にて説明した通りであった。

Amisoft LS11-Fは、実施例1にて説明した通りであった。

Surfhope C-1216は、実施例1にて説明した通りであった。

Volpo L23は、実施例1にて説明した通りであった。

Brij 35Pは、実施例1にて説明した通りであった。

Proteol OATは、実施例1にて説明した通りであった。

コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムの制御混合物は、実施例1にて説明した通りであった。

【0181】

(脂質)

脂質90Hは、実施例1にて説明した通りであった。

10

脂質80Hは、実施例2にて説明した通りであった。

脂質S75は、実施例2にて説明した通りであった。

脂質SL 80-3は、実施例1にて説明した通りであった。

(活性薬剤)

・Bayer Sante Familiale (フランス) CAS: 84696-21-9により供給されるTECA (セントラ
・アジアティカ) (Centella asiatica) の滴定された抽出物

・サン・ケミカル社 (米国) により供給されるD&C Red No.27 CAS: 84473-86-9

・UCIB, Solabia Group (フランス) CAS: 37673-27-1により供給されるMyristidone (登録商標) (L-ピロリドンのミリスチルエステル)

・UCIB, Solabia Group (フランス) CAS:22794-26-9により供給されるLaurydone (登録商標) (L-ピロリドンカルボン酸のラウリン酸エステル)

20

・シグマアルドリッチ社 (英国) CAS: 41621-49-2により供給されるシクロピロックスオ
ラミン

・シグマアルドリッチ社 (英国) CAS: 24169-02-6により供給される硝酸エコナゾール

・Merck KGaA (ドイツ) CAS: 76-60-8により供給されるBromocresol Green (テトラブロモ
-m-クレゾールスルホンフタレインスルホン)。

・Herbalia (登録商標) Red Cloverは、Cognis Iberia s.l. (スペイン) により供給され
るトリホリウムプリセンス (Trifolium pretense) の抽出物である。

抽出物である。

・Herbalia (登録商標) センテラは、Cognis Iberia s.l. (スペイン) により供給される
10%の活性構成要素 (マデカシク酸、アジア酸、アジチコシド) を含んでいるセンテラ

30

・アジアティカ抽出物である。

【0182】

・Herbailia (登録商標) ブッチャーズブルームは、Cognis Iberia s.l. (スペイン) に
より供給されるラスカス・アクレアタス (Ruscus aculeatus) 抽出物である。

・Fluka Chemie社 (ドイツ) CAS: 94-44-0により供給されるベンジルニコチン酸。

・Clariant UK Ltd. (UK) CAS: 68890-66-4により供給されるOctopirox (登録商標) (ピ
ロクトンオラミン)

・Plantactiv (登録商標) センテラは、Cognis Iberia s.l. (スペイン) により供給され
る100%の活性構成要素 (マデカシク酸、アジア酸、アジチコシド) を含んでいるセンテ
ラ・アジアティカ抽出物である。

40

・Lipotec社 (スペイン) により供給されるArgireline (登録商標) (アセチルヘキサペ
プチド-3)

・ギンクゴ (Herbalia Ginkgo CG) は、Cognis Iberia s.l. (スペイン) により供給され
るイチョウ (Ginkgo biloba) 抽出物である。

・ギンクゴG38 (GinkgoBiloba Extract G328) は、リネア社 (スイス) により供給される
イチョウ抽出物である。

・ギンクゴ GSF (Ginkgo Biloba Extract G320) は、リネア社 (スイス) により供給され
るイチョウ抽出物である。

【0183】

50

・Herbalia（登録商標）Horse Chestnutは、Cognis Iberia s.l.（スペイン）により供給されるアエスキュラス・ヒッポカスタナム（*Aesculus hippocastanum*）抽出物である。

・Herbalia（登録商標）Nettleは、Cognis Iberia s.l.（スペイン）により供給されるセイヨウイラクサ（*Urtica dioica*）抽出物である。

・Plantactiv（登録商標）Aesculusは、Cognis Iberia s.l.（スペイン）により供給される98%の活性構成要素（ β -エスシン）を含んでいるアエスキュラス・ヒッポカスタナム抽出物である。

・Yohimbine HCl Crystallineは、International Laboratory Inc. (USA)により供給されるパウシニスタリア・ヨヒンベ抽出物であり、それは遊離塩基形態で使用された。

・Yohimbine HCl USPは、Chemical Resources社（インド）により供給されるパウシニスタリア・ヨヒンベ抽出物であり、それは、遊離塩基形態で使用された。

・Yohimbine 10% Extractは、Chemical Resources社（インド）により供給されるパウシニスタリア・ヨヒンベ抽出物である。

・Yohimbine HCl USP H.O.#031は、Alchem International（インド）により供給されるパウシニスタリア・ヨヒンベ抽出物であり、それは、遊離塩基形態で使用された。

・Sanofi Aventis Pharma S.A.（フランス）CAS: 50-23-7によって供給されたヒドロコルチゾンPh.Eur. /USP/JP等級

【0184】

・Natco Pharma Ltd.（インド）により供給されるサルメテロール（キシナホ酸サルメテロールとして）Ph.Eur微粒化等級

・シグマアルドリッチ社（英国）により供給されるプロゲステロンUSP等級

・Devil's Claw Extractは、Advanced Phyto-Trading（南アフリカ）により供給されるハーパゴフィツム・プロカンペンス（*Harpagophytum procumbens*）抽出物である。

・Gatuline（登録商標）Expressionは、Gattefosse SAS（フランス）により供給されるオクメラ・オレラセア（*Acmella oleracea*）抽出物を含み、該薬剤は、それが供給されるアルコールビヒクルの除去後に用いた。

・ピケア・アビエス（*Picea abies*）抽出物

・Merck KGaA.（ドイツ）により供給されるカンファ（D-カンファ）Ph Eur/BP/USP等級

・Totarol（登録商標）（トタラ-8,11,13-トリエン-13-オール）は、Mende-Biotech Ltd.（ニュージーランド）により供給されるポドカルパス・トタラ（*Podocarpus totara*）抽出物である。

・Jambu-Robertet社（フランス）により供給される30%のスピラントールを含んでいるスピランセス・アクメリア（*Spilanthus acmella*）のジャンプ・オレオレザイン（Jambu oleoresine）抽出物

・Seppic社（フランス）により供給されるSepiWhite（商標）MSH（ウンデシルエノイルフェニルアラニン）

【0185】

・Phyto-Age（商標）は、Seppic社（フランス）によって供給されるシミシフーガ・ラセモサ（*Cimicifuga racemosa*）抽出物である。

・Boswellin（登録商標）CGは、Sabinsa社（米国）CAS: 97952-72-2により供給されるボスベリア・セラタ（*Boswellia serrata*）（ β -ボスベリン酸）抽出物である。

・四川胡椒抽出物-Incense Magic社（英国）により供給される四川胡椒から調製される。

・Prickly Ash Tinctureは、G.Baldwin社（英国）により供給されるザントキシラム・クラバ・ハーキュリ（*Zanthoxylum clava herculi*）抽出物である。

・7-デヒドロコレステロール、プロビタミンD3は、MMP社（米国）CAS 000434-16-2により供給される。

・Arriva Fragrances（英国）により供給されるアプリコサール（AFL-3607/E）。

・Ascorbyl Palmitateは、DSM社（オランダ）CAS 137-66-6により供給されるビタミンCモノパルミタート誘導体である。

10

20

30

40

50

- ・Unifect（英国）CAS 70356-09-1により供給されるアボベンゼン
- ・Sabinsa社（米国）CAS 97952-72-2により供給されるボスベリア・セラタ（ β -ボスベリン酸）のBoswellin CG抽出物
- ・コレステロールは、>95%のPh Eurで使われ、BP等級がMerck KGaA（ドイツ）CAS 57-88-5により供給した。

【0186】

- ・MMP社（米国）CAS 6614-96-6により供給される硫酸コレステロール
- ・Farmabios SpA（イタリア）CAS 25122-46-7により供給されるプロピオン酸クロベタゾール微粒状BP/USP等級
- ・Farchemia Srl（イタリア）CAS 23593-75-1により供給されるクロトリマゾールUSP/Ph. Eur等級 10
- ・Sabinsa社（米国）により供給されるコショウ（Piper nigrum）（テトラヒドロピペリン）のコスモベリン（登録商標）抽出物
- ・SM Biomed Sdn Bhd. (Malaysia) CAS 114-07-8により供給される硫酸エリスロマイシン
- ・Merck KGaA（ドイツ）CAS 131-57-7により供給されるEusolex 4360（ベンゾフェノン-3）。
- ・Arriva Fragrances（英国）により供給されるフォーゲア（AFL-3607/D）。
- ・Sabinsa社（米国）CAS 99880-64-5により供給されるケンプフェリア・ガランガ（Kaempferia galanga）（98% p-メトキシケイ皮酸エチル）のガランガ抽出物
- ・シグマアルドリッチ社（英国）CAS 13609-67-1により供給されるヒドロコルチゾン17-ブチラート 20
- ・Nicholas Piramal India Ltd.（インド）CAS 65277-42-1により供給されるケタコナゾール ph. Eur等級
- ・SNP Natural Products Pty Ltd.（オーストラリア）CAS 562-74-3により供給されるメラロイコール（テルピネン-4-オール）

【0187】

- ・Flamma SpA（イタリア）CAS 38304-91-5により供給されるミノキシジル
- ・Whyte Chemicals Ltd. (UK)CAS 500-38-9により供給されるNDGA（ノルジヒドログアイアレチン酸）
- ・硫酸ネオマイシンは、Leshan Sanjiu-LongMarch Pharmarceuticals社（中国）CAS 1405-10-3により供給した。 30
- ・ナイスタチンEur.Ph. BP等級は、Antibiotice SA（ルーマニア）CAS 1400-61-9により供給した。
- ・PABA（4-アミノ安息香酸エクストラピュア）USPは、Merck KGaA（ドイツ）CAS 150-13-0により供給した。
- ・グルシリザ・グラブラ（Glycyrrhiza glabra）のPT-40 ポリオール溶解カンゾウ抽出物は、Maruzen Pharmaceuticals社（日本）CAS 84775-66-6により供給した。
- ・グルシリザ・インフラタ（Glycyrrhiza inflata）のP-Uポリオール溶解カンゾウ抽出物は、Maruzen Pharmaceuticals社（日本）により供給した。
- ・Questice CQ U/A（メンチルPCA）は、Quest International（英国）CAS 68127-22-0により供給した。 40
- ・コウスイハッカ（Melissa officinal）のローズマリー酸（90%）抽出物は、Sabinsa社（米国）CAS 84604-14-8により供給した。

【0188】

- ・グリシン・ソヤ（Glycine soja）のダイズイソフラボンCG（50%）抽出物は、Sabinsa社（米国）により供給した。
- ・ユニセックスブーケ（AFL-3607/A）は、Arriva Fragrances（英国）により供給した。
- ・Unisol S-22（3-ベンジリデンカンファ）は、Induchem AG（スイス）CAS 15087-24-8により供給した。
- ・ビタミンD3（コレカルシフェロール）cryst. Ph. Eur., BP, USPは、Merck KGaA（ドイ 50

ツ) CAS 67-97-0により供給した。

・V-CPビタミンCジパルミタート誘導体は、Nikko Chemicals社（日本）CAS 28474-90-0により供給した。

・ケトプロフェンは、シグマアルドリッチ社（英国）CAS 22071-15-4により供給した。

・ジクロフェナクは、シグマアルドリッチ社（英国）CAS 15307-79-6により供給した。

・ナプロキセンは、シグマアルドリッチ社（英国）CAS 22204-53-1により供給した。

・17-吉草酸ベタメサゾンPh.Eur.USPは、Farmabios Spa（イタリア）CAS 2152-44-5により供給した。

【0189】

・Rosemary Extract CG（ロスマリナス・オフィシナリス・ロンガ（*Rosmarinus Officinalis longa*）抽出物）は、Sabinsa社（米国）により供給した。 10

・グルシリザ・グラブラのステアリルグリクレッチナート抽出物は、Maruzen Pharmaceuticals社（日本）により供給した。

・ウコン（*Curcuma longa*）のTHC CG（テトラヒドロカークミノイド（*Tetrahydrocurcuminoid*））抽出物は、Sabinsa社（米国）CAS 36062-04-1により供給した。

・Sabinsa社（米国）CAS 36062-04-1により供給されるウコンのTHCウルトラピュア（テトラヒドロカークミノイド）抽出物。

・エデミン（レシチン及びエスシン（アエスキュラス・ヒッポカスタナムからのテルペン系サポニン））は、Vama FarmaCosmetica Srl（イタリア）CAS 6805-41-0により供給した。

。 20

・シグマアルドリッチ社（英国）CAS 404-86-4により供給されるトウガラシのカプサイシン（Sigma）8-メチル-N-バニリル-トランス-6-ノネナミド（最小65%のカプサイシン）抽出物。

・Sabinsa社（米国）CAS 404-86-4により供給されるカプシカム・アンナム（*capsicum annum*）のカプサイシン（Sabinsa）カプサイシノイド USP（最小55%のカプサイシン）抽出物

・カンファD(+)-カンファPh.Eur.（BP）USPは、Merck KGaA CAS 464-49-3により供給した。

。 30

・スピランセスCO2エクストラクト（スピランセス・オレラセアの超臨界CO2抽出物）原材料は、Aayurmed Biotech Pvt Ltd.（インド）により供給した。

【0190】

・ビタミンE（DL- α トコフェロールPh.Eur.BP,USP,E307）は、Merck KGaA（ドイツ）CAS 10191-41-0により供給した。

・Cha-Plu MeOH Extract（パイパー・サルメントサム（*Piper sarmentosum*）葉のメタノールソックスレット抽出物）Leavesは、Mr.Green会社（タイ）により供給した。

・マカIPA抽出物（マカ（*Lepidium meyenii*）のイソプロピルアルコールソックスレット抽出物）マカは、Plant Spirit Ltd.（UK）により供給した。

・コショウ（Oshadhi）タスマニアン・ペッパー（*Tasmanian lanceolata*）は、Oshadhi Ltd.（UK）により供給した。

・ホップチンキ（フムルス・ラパス（*Humulus lupulus*）のチンキ）は、Hambleton Herbs（英国）により供給した。 40

・サリチル酸オクチルは、Surfachem社（英国）CAS 118-60-5により供給した。

・ギンクゴ（EUK）（イチョウの乾燥抽出物剤）は、E.U.K社（英国）CAS 90045-36-6により供給した。

・エキナセア・プブレア（*Echinacea purpurea*）ハーブ及び根のエキナセア（A.Vogel）チンキは、Bioforce AG（スイス）により供給した。

・エキナセア・パーブレア IPA抽出物。（エキナセア・パーブレアのイソプロピルアルコールソックスレット抽出物）原材料は、G. Baldwin & Co.（UK）により供給した。

【0191】

・タラゴン抽出物。アルテミシア・ドラクンクルス（*Artemisia dracunculus*）のエタノ 50

ール：水（50:50）ソックスレット抽出物。原材料は、マコーミック（英国）社により供給した。

・エキナセア・アングスト（*Echinacea Angust*）。エキナセア・アングスタフォリア（*Echinacea angustifolia*）のIPA ソックスレット抽出物。原材料は、Naturally Green Ltd. (UK)により供給した。

・ボスベリア・セラタのボスベリア（EUK）乾燥抽出物は、E.U.K社（英国）CAS 97952-72-2により供給した。

・山椒抽出物。山椒（*Zanthoxylum piperitum*）のヘキサソックスレット抽出物。原材料は、S&B Foods社（日本）により供給した。

・ヘリオプシス抽出物。ヘリオプシス・ヘリアントイデス変種スカブラ（*Heliopsis helianthoides* var. *scabra*）の根のヘキサソックスレット抽出物 10

・エゼリン。(-)-フィトスチグミンは、シグマアルドリッチ社（英国）CAS 57-47-6により供給した。

【0192】

（結果）

下記の表8は、実験の結果を要約する。

【表 3 2】

表 8—活性剤を可溶化する本発明の組成物の性能

界面活性剤	界面 活性剤 %	脂質	脂 質 %	共界面活性剤	共界面 活性剤 %	活性剤	活性剤 %	活性剤 乾燥 重量%	濁度 (FNU)
Tergitol 15-S-20	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.40	10.1	14.17
Aminofoam WOR	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.80	18.4	10.53
Protasorb L-20	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.80	18.4	19.71
Amisoft MS11-F	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.80	18.4	40.50
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	D&C Red No. 27	0.10	2.7	21.85
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	Myristidone (登録商標)	0.25	6.6	58.60
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	Laurydone (登録商標)	0.25	6.6	61.70
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	シクロピロックスオラミン (Ciclopirox olamine)	0.25	6.6	10.85
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	硝酸エコナゾール	0.25	6.6	71.50
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ブロモクレゾールグリーン (Bromocresol Green)	0.25	6.6	19.40
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	レッドクローバー (Red Clover)	0.25	6.6	21.80
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.50	12.3	12.56

10

20

30

40

界面活性剤	界面 活性剤 %	脂質	脂 質 %	共界面活性剤	共界面 活性剤 %	活性剤	活性剤 %	活性剤 乾燥 重量%	濁度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.80	18.4	26.16#
Brij 35P	2.5	S75	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.5	12.3	12.56
Brij 35P	2.5	80H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.5	12.3	34.10
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	D&C Red No. 27	0.10	2.7	16.44
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	センテラ (Centella) (ハーバリア(Herballia))	0.25	6.6	44.40
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ハーバリアブッチャーズ ブルーム (Herballia Butchers Broom)	0.25	6.6	78.60
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ニコチン酸ベンジル	0.25	6.6	18.84
Brij 35P	2.50	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	Octopirox (登録商標)	0.25	6.6	9.10
Brij 35P	2.50	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	Octopirox (登録商標)	0.80	18.4	6.91
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	センテラ (プランタクティブ (Plantactiv))	0.50	12.3	33.60
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	Argireline (登録商標)	0.10	2.7	7.82
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ギンクゴ (Ginkgo)	0.25	6.6	33.80

10

20

30

40

界面活性剤	界面 活性剤 %	脂質	脂 質 %	共界面活性剤	共界面 活性剤 %	活性剤	活性剤 %	活性剤 乾燥 重量%	濁度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1.0	SLPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ギンクゴ G38	0.25	6.6	47.40
Brij 35P	2.5	90H	1.0	SLPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ギンクゴ GSF	0.25	6.6	59.60
Brij 35P	2.5	90H	1.0	SLPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	トチノキ (Horse Chestnut)	0.25	6.6	31.40
Brij 35P	2.5	90H	1.0	SLPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ハーバリアネットル (Herballia Nettle)	0.25	6.6	18.54
Brij 35P	2.5	90H	1.0	SLPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	プランタクティブ アエスクルス (Plantactiv Aesculus)	0.25	6.6	26.80
Brij 35P	2.5	90H	1.0	SLPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ヨヒンバイン HCl クリスタリン (Yohimbine HCl Crystalline)	0.25	6.6	9.85
Brij 35P	2.5	90H	1.0	SLPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ヨヒンバイン HCl USP (Yohimbine HCl USP)	0.25	6.6	13.42
Brij 35P	2.5	90H	1.0	SLPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ヨヒンバイン 10%抽出物 (Yohimbine 10% Extract)	0.25	6.6	68.90
Brij 35P	2.5	90H	1.0	SLPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ヨヒンバイン HCl USP HO (Yohimbine HCl USP HO)	0.20	5.3	22.78
Brij 35P	2.5	90H	1.0	SLPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ヒドロコルチゾン	0.25	6.6	10.00
Brij 35P	2.5	90H	1.0	SLPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	キシナホ酸サルメテロール	0.25	6.6	5.49
Brij 35P	2.5	90H	1.0	SLPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	プロゲステロン	0.10	2.7	34.20†

10

20

30

40

界面活性剤	界面 活性剤 %	脂質	脂 質 %	共界面活性剤	共界面 活性剤 %	活性剤	活性剤 %	活性剤 乾燥 重量%	濁度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	デビルズクロー抽出物 (Devils Claw Extract)	0.25	6.6	10.49
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	Gatuline (登録商標) エクスプレッション	0.25	6.6	15.11
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ビケア・アビエス (<i>Picea abies</i>) 抽出物	0.80	*	*
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	レッドクローバー	0.40	10.1	59.20
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	カンファー (Camphor)	0.25	6.6	26.80
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	Totalol (登録商標)	0.25	6.6	12.89
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ジャンプ抽出物 (Jambu Extract)	0.25	6.6	45.00
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	セピホホワイト (SepiWhite) MSH	0.25	6.6	10.43
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	ファイト-エイジ (Phyto-Age)	0.25	6.6	15.48
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	アメリカサンショウチンキ (Prickly Ash Tincture)	0.25	6.6	15.46
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	アメリカサンショウチンキ	1.00	22.0	60.95
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	Boswellin (登録商標) CG	0.20	5.3	54.00

10

20

30

40

界面活性剤	界面 活性剤 %	脂質	脂 質 %	共界面活性剤	共界面 活性剤 %	活性剤	活性剤 %	活性剤 乾燥 重量%	濁度 (FNU)
Proteol OAT	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	四川コショウ抽出物 (Sichuan Pepper Extract)	0.25	6.6	21.65
Proteol OAT	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	アメリカサンショウチンキ	0.25	6.6	18.76
ラウリル硫 酸ナトリウ ム	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.2	5.3	18.07
ラウリル硫 酸ナトリウ ム	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.5	12.3	24.2
ラウリル硫 酸ナトリウ ム	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.8	18.4	84.9
コール酸ナ トリウム	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.2	5.3	49.9
コール酸ナ トリウム	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.5	12.3	47.8
コール酸ナ トリウム	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.8	18.4	>150
デオキシコ ール酸ナト リウム	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.2	5.3	49.8
デオキシコ ール酸ナト リウム	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.5	12.3	>150
デオキシコ ール酸ナト リウム	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 とし て)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.8	18.4	>150

この組成物はその後凍結乾燥させた。

† この組成物はその後ロータリーエバポレーションにより乾燥させた。

* 非開示

【 0 1 9 3 】

【表 3 3】

表 8 (補足) — 活性剤を可溶化する本発明の組成物の性能

界面活性剤	界面活性剤 %	脂質	脂質 %	共界面活性剤	共界面活性剤 %	活性剤	活性剤 %	活性 剤 乾 燥 重 量 %	濁度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	カプサイシン (Sigma)	0.1	2.7	14.55
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	カプサイシン (Sabinsa)	0.1	2.7	8.41
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	7-デヒドロ コレステロール	0.10	2.7	58.4
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	アプリコサル (Apricosal)	0.25	6.6	11.49
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	アスコルビル パルミタート (Ascorbyl palmitate)	0.10	2.7	72.4
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	アボベンゼン (Avobenzene)	0.10	2.7	52.9
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ボスベリン (Boswellin) CG	0.10	2.7	54.0
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	カフェイン	0.25	6.6	14.96
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	コレステロール	0.10	2.7	10.91
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	硫酸コレステロール	0.10	2.7	9.48
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	プロピオン酸 クロベタゾール	0.10	2.7	23.3
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	クロトリマゾール	0.10	2.7	10.4
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	コスモベリン (Cosmoperine)	0.10	2.7	6.38
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	硫酸エリスロマイシン	0.10	2.7	8.56
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ユーソレックス (Eusolex) 4360	0.10	2.7	10.02
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	フォーギア (Fougere)	0.25	6.6	5.44
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ガランガ抽出物 (Galanga extract)	0.10	2.7	8.18

10

20

30

界面活性剤	界面活性剤 %	脂質	脂質 %	共界面活性剤	共界面活性剤 %	活性剤	活性剤 %	活性 剤 乾 燥 重 量%	濁度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ヒドロコルチゾン- 17 ブチレート	0.10	2.7	55.9
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ケタコナゾール (Ketaconazole)	0.40	10.1	11.12
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	メラロイコール (Melaleucol)	0.10	2.7	19.4
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ミノキシジル (Minoxidil)	0.10	2.7	13.67
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	NDGA	0.10	2.7	40.5
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	硫酸ネオマイシン	0.10	2.7	19.76
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ニスタチン	0.10	2.7	21.3
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	PABA	0.10	2.7	8.81
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	PT-40	0.25	6.6	21.5
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	P-U	0.10	2.7	18.45
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	クエステイス (Questice) CQ U/A	0.25	6.6	46.81
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ローズマリー酸 (90%)	0.10	2.7	31.5
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ダイズイソフラボン (50%) CG	0.10	2.7	7.01
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ユニセックスブーケ (Unisex Bouquet)	0.10	2.7	56.6
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ユニゾール (Unisol) S-22	0.15	4.05	14.59
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ビタミン D ₃	0.25	6.6	11.62
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	V-CP	0.10	2.7	29.8
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ケトプロフェン	0.10	2.7	8.05
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ジクロフェナク	0.10	2.7	14.39
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ナプロキセン	0.10	2.7	14.99
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ベタメタゾン 17- バレレート	0.10	2.7	19.24

10

20

30

界面活性剤	界面活性剤 %	脂質	脂質 %	共界面活性剤	共界面活性剤 %	活性剤	活性剤 %	活性 剤 乾燥 重 量%	濁度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ローズマリー抽出物 CG	0.10	2.7	29.1
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ステアリル グリクレチナート (Stearyl glycerphosphate)	0.10	2.7	88.9
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	THC CG	0.10	2.7	16.42
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	THC ウルトラピュア	0.10	2.7	14.89
Brij 35P	2.5	-	-	-	-	エデミン (Edemine) ◇	2.0	44.44	10.30
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	カプサイシン (Sigma)	0.10	2.7	14.55
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	カプサイシン (Sabinsa)	0.10	2.7	8.41
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	カンファー (S-Black)	0.10	2.7	29.70
Protasorb L-20	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	スピランセス (Spilanthes) CO ₂ 抽出物	0.25	6.6	27.1
Protasorb L-20	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	スピランセス CO ₂ 抽出物	0.50	12.3	49.3
Amisoft LS-11F	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	スピランセス CO ₂ 抽出物	0.25	6.6	16.77
Surfhope C-1216	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	スピランセス CO ₂ 抽出物	0.25	6.6	66.7
Protasorb L-20	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ビタミン E	0.10	2.7	29.60
Amisoft CS-11F	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	Cha-Plu MeOH 抽出物	0.20	5.3	>150*
Amisoft CS-11F	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	マカ IPA 抽出物	0.25	6.6	58.2
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	Tas.ペツパー (Oshandi)	0.25	6.6	107.1
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ホップスチンキ (Hops Tincture)	(0.60) eqv 0.30	8.1	23.5
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	サリチル酸オクチル	0.10	2.7	65.6

10

20

30

40

界面活性剤	界面活性剤 %	脂質	脂質 %	共界面活性剤	共界面活性剤 %	活性剤	活性剤 %	活性 剤 乾 燥 重 量%	濁度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ギンクゴ (EUK)	0.25	6.6	10.79
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	エキナセア (A.フォーゲル (A.Vogel))	0.25	6.6	9.53
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	エキナセア・パープレア (<i>Echinacea purpurea</i>) IPA 抽出物	0.25	6.6	32.4
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	タラゴン抽出物 (Tarragon Extract) (EtOH:H ₂ O)	0.25	6.6	18.65
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	エキナセア・アングスト (<i>Echinacea angust.</i>) IPA 抽出物	0.25	6.6	75.0
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ボスベリア (<i>Boswellia</i>) (EUK)	0.10	2.7	17.66
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	山椒 抽出物	0.25	6.6	59.9
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ヘロプシス・ ヘリアンソイデス 異型スカブラ (<i>Heliopsis helianthoides</i> var. <i>scabra</i>)	0.20	5.3	37.4
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	エゼリン (Eserine) *	0.10	2.7	120.54**

◇ エデミンは混合したレシチン及びエスチン製品であって、最低濃度 12%のエスチンを含む。

* Cha-Plu サンプルは、当該透明度レベルに通常伴い得るよりも高い強力な緑色の溶液濁度測定登録のため、目視検査によって高い透明度であるとして記述された。

** エゼリンサンプルは、当該透明度レベルに通常伴い得るよりも高い強力な赤色の溶液濁度測定登録のため、目視検査によって超高透明度であった。

【 0 1 9 4 】

界面活性剤及び脂質成分の範囲に基づき、本発明の組成物は、周知の劣った水溶性を有する活性薬剤を可溶化し、無色透明の水溶液を形成する強い能力を明示する。例えば、典型的な活性薬剤TECAは0.8%で可溶化され、これは総乾燥重量（脂質重量の80%）の約18.5%に等しかった。比較実施例2は、4種の一般的界面活性剤SDS、マッカナート、F127、S LPCのいずれも、これらの界面活性剤が有し得る任意の他の潜在的課題にかかわらず総乾燥重量の9.1%でTECAを可溶化できなかったこと示した。

比較実施例2もBrij 35P（3.5%）が12.5%の乾燥重量でTECAを可溶化することができないことを示し、その一方で、比較実施例3は脂質90H（3.5%）が12.5%の乾燥重量でTECAを可溶化することができないことを示す。このように、界面活性剤と脂質成分の間の相乗的相互作用が、単離における個々の成分のいずれかの等価量のそれとかなり上回る可溶化能を有する高分子複合体の形成を結果として生じることは明白である。劣った水溶性を有する

活性薬剤の水溶解度が、実際には、劣った水溶性（すなわち脂質）を有する更なる材料の添加によって増加できることは、極めて驚くべきことである。

乾燥したそれらのサンプルのうち、全ては、乾燥の前と同じ濃度で、水に容易に再構成した。処理上のこの安定性は、市販アプリケーションで価値があり、乾燥製剤の移送は、輸送及び取扱い費用を著しく減らすことができる。

上記の可溶化レベルは、制限しなくてもよく、かつ望ましくない賦形剤を必要とすることなく水性媒体の疎水性薬剤の可溶化における本発明の驚くべき効力を単に図示するだけである。従って、活性薬剤が、本発明の組成物によって、それが示したより高いレベルで可溶化できるという可能性が存在する。

【0195】

凍結乾燥組成物を含んでいるBrij 35P (2.5%)、90H (1%)、SL 80-3 (0.05%) 及びTECA (0.8%) の再構成は、#によって上の表に示され、乾燥重量に対し32.4%の濃度（すなわち最終的な水溶液において、6%活性の全体濃度）で成功していた。この発見は、様々な濃度の製剤が、単一の冷凍乾燥させたストックから調製できることを示し、かつ溶液に存在してもよい本発明の高含量の組成物を示す。

Brij 35P (2.5%)、90H (1%)、SL 80-3 (0.05%) 及びプロゲステロン (0.1%) を含んでいる回転蒸発させた組成物は、†によって上の表に示され、無色透明の溶液に0.25%のプロゲステロン濃度（すなわち2500ug/ml、乾燥重量に対し2.7%のプロゲステロン）を提供するために、水において再構成した。これは、例えば、W000/50007 (Lipocine社) に記載されている送達系と対比でき、その中で、1760ug/mlの最大プロゲステロン濃度は、特

により高い担体濃度 (W000/50007の実施例47を参照) で得られた。

本発明の組成物が、強力かつ刺激的な界面活性剤ラウリル硫酸ナトリウムを含む相当する組成物に匹敵する可溶化可能性を提供する点を指摘できる。本発明の組成物は、強力かつ刺激的な界面活性剤コール酸ナトリウム及びデオキシコール酸ナトリウムを含む対応する組成物の可溶化可能性を超えており、該界面活性剤のいずれも、18.4%の乾燥重量でTECAの透明溶液を生産できなかった（デオキシコール酸ナトリウムも12.3%の乾燥重量で可溶化できなかった）。

【0196】

（実施例5－最適な界面活性剤/脂質比）

本発明の組成物に存在する界面活性剤の相対量の変動の影響を調査した。

（方法）

脂質 (90H)、界面活性剤 (Brij 35P)、共界面活性剤 (間接的に、SL 80-3の形態で) 及び活性薬剤 (TECA) を含んでいる本発明の組成物の水溶液の範囲は、先に記載した方法に類似して水において調製した。

界面活性剤及び脂質の水溶液の透明性の定量分析のために、サンプルは、濁度計 (Hach-LangeからのNephla) を用いて検討した。濁度計は、2つの周知の標準 (0の及び40のFNU) を用いて使用前に調整した。

（結果）

実験の結果は、表9に要約される。

10

20

30

【表 3 4】

表 9—濁度における界面活性剤/脂質比の変更の効果

活性(TECA) % w/w	界面活性剤 (Brij 35P) % w/w	脂質			界面活性剤/脂質 比	濁度 FNU
		90H % w/w	SL 80-3 % w/w	合計 % w/w		
0.8	2.5	0	0	0	-	>150
0.8	7.5	0.95	0.05	1.0	7.5:1.0	30.7
0.8	5.0	0.95	0.05	1.0	5.0:1.0	35.8
0.8	3.0	0.95	0.05	1.0	3.0:1.0	38.9
0.8	2.5	0.95	0.05	1.0	2.5:1.0	32.0
0.8	2.0	0.95	0.05	1.0	2.0:1.0	40.0
0.8	1.8	0.95	0.05	1.0	1.8:1.0	47.8
0.8	1.5	0.95	0.05	1.0	1.5:1.0	42.3
0.8	1.25	0.95	0.05	1.0	1.25:1.0	88.1
0.8	1.0	0.95	0.05	1.0	1.0:1.0	88.6
0.8	0.75	0.95	0.05	1.0	0.75:1.0	>150
0.8	2.5	0.570	0.030	0.6	2.5:0.6	38.0
0.8	2.5	0.665	0.035	0.7	2.5:0.7	38.6
0.8	2.5	0.760	0.040	0.8	2.5:0.8	32.4
0.8	2.5	0.855	0.045	0.9	2.5:0.9	41.4
0.8	2.5	0.95	0.050	1.0	2.5:1.0	32.0
0.8	2.5	1.045	0.055	1.1	2.5:1.1	40.9
0.8	2.5	1.140	0.060	1.2	2.5:1.2	38.0
0.8	2.5	1.425	0.075	1.2	2.5:1.5	38.5
0.8	2.5	2.85	0.15	1.2	2.5:3.0	>150
0.9	2.5	0.57	0.03	0.6	2.5:0.6	36.2
0.9	2.0	0.57	0.03	0.6	2:0.6	41.0
0.9	1.875	0.57	0.03	0.6	1.875:0.6	105.2
0.9	1.75	0.57	0.03	0.6	1.75:0.6	>150

【0197】

(考察)

表9のデータから分かるように、本発明の組成物を含んでいる溶液の透明性は、存在する脂質の量と関連して界面活性剤の量を増加させることにより改良される。

0.8%のTECA及び1.0%の脂質で固定された溶液の場合、良好な透明性レベル（すなわち<100のFNU）を有する溶液は1:1の界面活性剤/脂質比によって得られ、高い透明性レベル（すなわち、<50のFNU）は1.5:1の界面活性剤/脂質比について得られている。レベル1.5:1レベルを越えての追加的な界面活性剤の存在から顕著な向上は生じない。

0.8%のTECA及び2.5%の界面活性剤で固定した溶液の場合、高い透明性レベル（すなわち

<50のFNU)は、1.25:1の界面活性剤/脂質比について得られ、このレベルを越えての付加的な界面活性剤の存在から顕著な改良は生じない。

0.9%のTECA及び0.6%の脂質で固定した溶液について、高い透明性レベルは、3.3:1の界面活性剤/脂質比について得られ、このレベルを越えての追加的な界面活性剤の存在からはわずかな向上が生じる。この種の組成物が、本発明の組成物のTECAの溶解限度に近い乾燥重量に対しておよそ25%のTECAを含むことを指摘でき、これは、増加した一部の界面活性剤がなぜより少ない量のTECAを含んでいるサンプルと比較して高分子集合体を形成することを必要とするかについて説明できる。

【0198】

(実施例6—アルコールにおける本発明の高分子複合体の形成)

大量の乾燥組成物を調製することが望ましい商業的な用途のために、便利な輸送又は貯蔵のために、水より容易に除去できる溶媒を利用することが望ましい。

(方法)

SL 80-3 (0.05g)の形態で共界面活性剤をエタノール (30g)に加え、攪拌しながら約30°Cに約5分間加熱した。脂質 (90H、1.0g)をそれから加え、更に5分間、加熱及び攪拌を維持した。その後、典型的な活性薬剤TECA (0.5g)を加え、加熱及び攪拌しながらさらに5分間維持した。最後に、界面活性剤 (Brij 35P、2.5g)をLipid/TECAアルコール溶液に加え、該溶液を更に5分間、加熱中しながら攪拌した。

エタノールは、回転蒸発 (BUCHI Rotavapor RE111)を経て、サンプルから取り除かれた。

(結果)

乾燥材料は、所望の濃度で水に再可溶化した。

(考察)

改変製造プロセスは、乾燥試料の生産のために有益である。さらにまた、すべての成分は、必要に応じて一緒に溶媒に加えられることが可能である。

水において再構成されるときに、高分子複合体が安定なことを確保するために、選ばれた溶媒系において可溶化できる成分比よりもむしろ、本発明の高分子集合体の水溶液の調製に適している成分比を使用することが必要である。

【0199】

(実施例7—Octopirox (登録商標) (ピロクトンオラミン)の可溶化)

疎水性活性薬剤の水溶液の調製の本発明の組成物の可能性を実証するために、ピロクトンオラミンを用いて調製をした。

(方法)

回転蒸発によって乾燥する前に、ピロクトンオラミンを組み込んだ本発明の高分子集合体は、実施例6 (その場合エタノール溶媒を用いて)に記載されているものに類似した方法を用いて、イソプロパノールにおいて調製した。

組成物を有する乾燥材料:

界面活性剤—15gのBrij 35P

脂質—6gの90H

共界面活性剤 (間接的)—0.3gのSL 80-3

活性薬剤—4.8gのピロクトンオラミン

すなわち、重量に対する総ピロクトンオラミン=18.4%

乾燥材料をそれから50gの水に再可溶化し、濃縮溶液を提供した (すなわち、本発明を使用することは、調製される重量に対して、少なくとも9.6%のピロクトンオラミンを含んでいる水性製剤を可能にする)。

濃縮溶液をその後希釈し、重量に対して15%の界面活性剤を含んでいる最終溶液 (すなわち重量に対し4.8%のピロクトンオラミン)を提供した。

【0200】

(考察)

ピロクトンオラミンは、クラリアントから商品名Octopirox (登録商標)の下で利用で

きる。2005年に発表された『あなたの顧客の髪の手入れをしている』プロモーションのパンフレットにおいて、製造業者は、多くの溶媒系におけるピロクトンオラミンの溶解性を要約している：

【表 3 5】

水	0.05%
グリセロール	1.7%
PEG-400	1.9%
イソプロパノール	5.0%
エタノール	10.0%
1,2-プロピレングリコール	16.0%

10

本発明により可能になった溶解性と発表された溶解性との比較は、本発明の組成物の可能性を実証する。ピロクトンオラミンの同程度の濃度は、溶媒として純粋なエタノールを用いて得られているように、本発明の系を用いて水溶液において得ることが可能である。

Octopirox（登録商標）製造業者のパンフレットも、多数の界面活性剤を用いるピロクトンオラミンの水溶解度を記載する。例えば、15%のSDSの濃度で、pH 7及び室温で、ピロクトンオラミンは、約2.8%で可溶性である。15%の等しい界面活性剤濃度で、本発明の組成物は、重量に対して、少なくとも4.8%のピロクトンオラミンを有する透明な水溶液の調製を可能にする。

20

【0 2 0 1】

（実施例8－本発明の組成物の長期安定性）

従来技術に記載されている二重層ディスクは、不安定性を受けるか、又は安定性を確保するために特定の材料の存在を必要とする。本発明の水性組成物の長期安定性を、比較の目的のために測定した。

（方法）

この実験において利用されるサンプルは、先の実施例に記載されている実験の間に調製した。はじめの濁度試験の後、サンプルを、最終的な濁度試験まで暗がり室温で格納した。

30

サンプルは、濁度計（Hach-LangeからのNephla）を用いて検討した。濁度計は、2つの周知の標準（0の及び40のFNU）を用いて使用前に調整した。

（結果）

長期安定性データは、下記の表10に示される。

【表 3 6】

表 10－本発明の巨大分子会合体の水溶液の長期安定性

界面活性剤	界面活性剤 %	脂質	脂質 %	共界面活性剤	共界面活性剤 %	活性剤	活性剤 %	初期 濁度 (FNU)	最終 濁度 (FNU)	保存時間
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	シクロピ ロックス オラミン	0.25	10.86	11.58	>8ヶ月

40

【0 2 0 2】

（考察）

驚くべきことに、及び当業者の予想と対照的に、本発明の組成物の水性製剤は、少なくとも8ヶ月にわたるサンプル濁度の顕著な変化なしに、良好な長期安定性を実証する。

50

ここでは図示されていないが、広範囲の他の活性薬剤を含んでいるサンプルも、格納した。他のサンプルはいかなる防腐剤薬剤も含まず、長期濁度結果の重要性を変えることができるこれらの他のサンプル内に著しい延びがあった。シクロピロックスオラミンは、抗真菌性/抗微生物性であり、かつこのサンプルにおいて延びは観察されなかった。

美容用であるか製薬製品は、望ましくは、長い品質保持期間を有するので、この発見は多くの実際的な用途のために重大である。

【0203】

(実施例9—粒子サイズ分析)

ある範囲の本発明の水性組成物を試験して、存在する高分子集合体のサイズを決定した。

10

(方法)

すべての試験サンプルは、実施例1-5にて説明したように、水において調製した。

粒子サイジング測定は、10mmの使い捨て可能なサイジングキュベット及びMalvern Zeta sizer Nano ZSを用いて行った。

機器は、最適アテニュエータ及び測定位を探すために組み立てた。測定期間は自動でセットし、25℃で5回の繰り返し測定を行った。

使用したサンプル粘性は、0.8896cP（水に等しい）であり；使用した分散剤の屈折率は、1.330（水に等しい）であった。

(主要な粒子サイズ)

主要な粒子サイズは、検出される優勢な粒子サイズに対応しているピークでの平均強度である。

20

(多分散性指数)

多分散性指数(PDI)は、ISO13321にて記載されているように、累積分析から算出される。それは分布の幅の無次元概算値であり、0.05未満の値がラテックス標準以外でほとんど見られないように増減させる。0.7を超える値は、サンプルが非常に広い粒子サイズ分布を有し、かつおそらくは該技術に適していないだろうことを示す。最高値は、任意に、1.0に制限される。

【0204】

(結果)

粒子サイズ実験の結果は、以下の表に示される。

30

【表 3 7】

表 11a—界面活性剤、脂質及び共界面活性剤を含み、該界面活性剤及び脂質の同一性を変更した典型的な水性組成物

界面活性剤	界面活性剤 %	脂質	脂質 %	共界面活性剤	共界面活性剤 %	HLB	濁度 (FNU)	粒子 サイズ (nm)	PDI
Brij 58	2.5	90H	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	15.7	19.45	10.59	0.359
Symp. AIC 200N	2.5	90H	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	15.7	6.58	13.44	0.211
Brij 35P	2.5	90H	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	16.9	14.74	11.0	0.452
Protasorb O-20	2.5	90H	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	15.0	>150	1107	0.853
Protasorb L-20	2.5	90H	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	16.7	21.2	16.98*1	0.363
Triton X-165	2.5	90H	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	15.8	15.15	12.23	0.301
Protachem DGS	2.5	90H	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	4.5	115	471.9	1.0
Symp. AIC 200N	2.5	S-75	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	15.7	>150	644.6	0.616
Protasorb L-20	2.5	S-75	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	16.7	>150	804.8	0.809
Brij 35P	2.5	S-75	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	16.9	6.47	54.38	0.319
Protasorb L-20	2.5	SL80	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	16.7	>150	90.26	0.808
Brij 35P	2.5	SL80	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	16.9	10.37	7.86	0.533
Symp. AIC 200N	2.5	EM 970	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	15.7	>150	195.7	0.466

10

20

30

界面活性剤	界面活性剤 %	脂質	脂質 %	共界面活性剤	共界面活性剤 %	HLB	濁度 (FNU)	粒子 サイズ (nm)	PDI
Triton X-165	2.5	EM 970	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	15.8	>150	150.3	0.387
Protasorb L-20	2.5	EM 970	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	16.7	>150	349	0.333
Brij 35P	2.5	EM 970	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	16.9	>150	279	0.606
Symp. AIC 200N	2.5	EP 145V	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	15.7	79.5	9.105	0.718
Triton X-165	2.5	EP 145V	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	15.8	71.4	31.01	0.557
Protasorb L-20	2.5	EP 145V	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	16.7	>150	307	0.677
Brij 35P	2.5	EP 145V	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	16.9	88.1	813.1	0.713

*

【 0 2 0 5 】

【 表 3 8 】

表 11b—界面活性剤、脂質及び共界面活性剤を含み、界面活性剤対脂質の比を変更した典型的
水性組成物

界面活性剤	界面活性剤 %	脂質	脂質 %	共界面活性剤	共界面活性剤 %	比	濁度 (FNU)	粒子 サイズ (nm)	PDI
Brij 35P	3.5	90H	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	3.5	7.08	9.99	0.320
Brij 35P	2.5	90H	0.76	S LPC (SL 80-3 として)	約0.008 (0.04)	3.125	7.15	10.62	0.261
Brij 35P	2.5	90H	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	2.5	14.74	11.0	0.452
Brij 35P	1.0	90H	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	1	42.2	20.53	0.324
Brij 35P	0.5	90H	0.95	S LPC (SL 80-3 として)	約0.01 (0.05)	0.5	>150	1734	0.876

【 0 2 0 6 】

【表 3 9】

表 11c—界面活性剤、脂質、共界面活性剤及びある範囲の活性剤を含む典型的な水性組成物

界面活性剤	界面活性剤 %	脂質	脂質 %	共界面活性剤	共界面活性剤 %	活性	活性 %	濁度 (FNU)	Particle Size (nm)	PDI
Brij 35P	2.5	90H	0.85	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.1	62.0	57.11	0.337
Brij 35P	2.5	90H	0.65	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	TECA	0.3	32.4	49.47	0.260
Brij 35P	2.5	90H	0.45	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	TECA	1.0	42.4	46.76	0.216
Brij 35P	2.5	90H	0.7	S LPC (SL 80-3 として)	約 0.01 (0.05)	ヒドロコルチ ゾン	0.5	8.41	10.36	0.356

10

(考察)

近似の境界の指標として、濁度対粒子サイズデータの分析は、75未満のFNUの濁度値が通常、50nm未満の粒子サイズにより特徴づけられ、一方、25未満のFNUの濁度値は通常、17nm未満の粒子サイズにより特徴づけられることを示唆する。

【0207】

20

(実施例10-コラーゲン刺激に対する水性ゲル調製)

(方法)

溶液A:

界面活性剤、共界面活性剤、脂質及び活性薬剤のストック溶液は、最初に、倍の所望の終濃度で水において調製した。簡潔には、共界面活性剤、脂質及び活性薬剤をエタノールに溶解すると同時に、加熱（約30℃）及び攪拌した。界面活性剤材料をそれから加えると同時に、熱及び攪拌条件を維持した。エタノールをその後回転蒸発を経て取り除き、結果として生じた乾燥材料をそれから倍の所望の終濃度で加温（およそ50℃）しながら水に再可溶化した。結果として生じる溶液は溶液Aといい、その組成を表12を要約する。

【表 4 0】

30

表 12—溶液 A の組成

成分	質量 g	濃度 %
Brij 35P	1.5625	6.25
90H	0.59375	2.375
SL 80-3	0.03125	0.1325
TECA	0.5	2
水	22.3125	89.25

40

【0208】

溶液B:

防腐剤を含んでいるゲル溶液は、倍の所望の終濃度で調製した。加熱（約30℃）及び攪拌すると共に、Nipaguard PDUを水に溶解した。均一なゲルが形成されるまで、Blanose（登録商標）7HFをそれから加えた。結果として生じる溶液は溶液Bといい、その組成を表13に要約する。

【表 4 1】

表 13—溶液 B の組成

成分	質量 g	濃度 %
Blanose（登録商標） 7HF	1.0	4
ニパガード （Nipaguard） PDU	0.5	2
水	23.5	94

10

溶液A及び溶液Bをそれから等量混合し、最終的な製剤を生産した。

【0 2 0 9】

（界面活性剤）

Brij 35Pは、実施例1にて説明したようであった。

（脂質）

90Hは、比較実施例1にて説明したようであった。

20

（共界面活性剤）

SL 80-3は、実施例1にて説明したようであった。

（活性薬剤）

TECAは、比較実施例2にて説明したようであった。

（防腐剤）

NIPA Biocides, Clariant UK Ltd. Leeds (UK)により供給されるNipaguard PDU（ジアゾリジニル尿素、メチルパラベン、プロピルパラベン）。

（粘度調整剤）

Aqualon（米国）により供給されるBlanose（登録商標）7HF。

（結果）

30

劣った水溶性を有する活性薬剤TECAの美容製剤は、無色透明の水性ゲルでうまく調製された。

【0 2 1 0】

（実施例11—コラーゲン刺激及び抗酸化剤/皮膚増白剤のための水性ゲル調製）

（方法）

溶液A：

界面活性剤、共界面活性剤、脂質及び活性薬剤のストック溶液を最初に調製した。簡潔には、共界面活性剤、脂質及び活性薬剤をエタノールに溶解すると同時に、加熱（約30℃）及び攪拌した。熱及び攪拌条件を維持すると同時に、界面活性剤材料をそれから加えた。エタノールをその後回転蒸発を経て取り除き、結果として生じた乾燥材料をそれから所望の終濃度の4倍で加温（およそ50℃）しながら水に再可溶化した。結果として生じる溶液は溶液Aといい、その組成を表14に要約する。

40

【表 4 2】

表 14－溶液 A の組成、最終重量 12.5g

成分	質量 g	濃度 %
Brij 35P	1.5625	12.5
90H	0.59375	4.75
SL80-3	0.03125	0.25
TECA	0.5	4
水	9.8125	78.5

10

【0 2 1 1】

溶液B：

界面活性剤、共界面活性剤、脂質及び活性薬剤のストック溶液を最初に調製した。簡潔には、共界面活性剤、脂質及び活性薬剤をエタノールに溶解すると同時に、加熱（約30℃）及び攪拌した。熱及び攪拌条件を維持しながら、界面活性剤材料をそれから加えた。エタノールをその後回転蒸発を経て取り除き、結果として生じた乾燥材料をそれから4倍の所望の終濃度で加温（およそ50℃）しながら水に再可溶化した。結果として生じる溶液は溶液Bといい、その組成を表15に要約する。

20

【表 4 3】

表 15－溶液 B の組成、最終重量 12.5g

成分	質量 g	濃度 %
Brij 35P	1.5625	12.5
90H	0.59375	4.75
SL 80-3	0.03125	0.25
VC-P	0.3125	2.5
水	10.0	80

30

【0 2 1 2】

溶液C：

防腐剤を含んでいるゲル溶液を、倍の所望の終濃度で調製した。加熱（約30℃）及び攪拌すると共に、Nipaguard DMDMHを水に溶解した。同一のゲルが形成されるまで、Blanose（登録商標）7HFをそれから加えた。結果として生じる溶液は溶液Cといい、その組成を表16に要約する。

40

【表 4 4】

表 16—溶液 C の組成、最終重量 25g

成分	質量 g	濃度 %
Blanose（登録商標） 7HF	1.0	4
ニパガード DMDMH	0.2	0.8
水	23.8	95.2

10

溶液A（12.5g）、溶液B（12.5g）及び溶液C（25g）をそれから混合した。

【0 2 1 3】

（界面活性剤）

Brij 35Pは、実施例1にて説明したようであった。

（脂質）

90Hは、比較実施例1にて説明したようであった。

（共界面活性剤）

SL 80-3は、実施例1にて説明したようであった。

20

（活性薬剤）

TECAは、比較実施例2にて説明したようであった。

VC-PはビタミンCジパルミタートであり、Nikko Chemicals Co. Ltd. (Japan), CAS 284 74-90-0から入手可能である。

（防腐剤）

NIPA Biocides, Clariant UK Ltd. Leeds (UK)により供給されるNipaguard DMDMH（DMD Mヒダントイン）。

（粘度調整剤）

Aqualon（米国）により供給されるBlanose（登録商標） 7HF

30

（結果）

劣った水溶性を有する活性薬剤TECA（コラーゲン刺激因子）及びVC-P（抗酸化剤/皮膚増白剤）の美容製剤は、無色透明の水性ゲルにおいてうまく調製された。

【0 2 1 4】

（実施例12—皮膚浸透の定量化）

界面活性剤（Brij 35P、2.5%）、脂質（90H、1%）、共界面活性剤（SL 80-30、0.05%）、及び劣った水溶性を有する染料（D&C Red 27、0.25%）を含んでいる1mlの本発明の溶液を、25×25mmのクロスリンク粘着性ヒドロゲルパッチで投与した後、1時間吸収させた。

ゲルを、前腕皮膚と30分間接触させた。皮膚表面をそれから短時間洗浄した。

洗浄後、角質層の層を、2cm幅のScotch（商標）Pressure Sensitive接着テープの断片を試験域に確実に適用することによって取り除き、その後該テープ断片を皮膚から取り除いた。

40

テープ断片をそれから透明な酢酸塩シート上に配置し、染料浸透から生じている色動作の存在を評価するために、白色光光ボックスを用いて検討した。テープ断面の適用はそれから、更なる染料浸透が示されなくなるまで繰り返した。

【0 2 1 5】

（実施例13—TENSを使用する皮膚浸透の定量化）

界面活性剤（Brij 35P、2.5%）、脂質（90H、1%）、共界面活性剤（SL 80-30、0.05%）、及び劣った水溶性を有する染料（D&C Red 27、0.25%）を含んでいる1mlの本発明の溶液を、25×25mmのクロスリンク粘着性のヒドロゲル電極パッチで投与した後、1時間吸収さ

50

せた。

ゲルを前腕皮膚と30分間接触させ、その間に、ゲルを10mA、35Hz及び300usのパルス幅で設定したTENSスティミュレータに連結した。皮膚表面をそれから短時間洗浄した。

洗浄後、角質層の層を、2cm幅のScotch（商標）Pressure Sensitive接着テープの断片を試験域に確実に適用することによって取り除き、その後該テープ断片を皮膚から取り除いた。

テープ断片をそれから透明な酢酸塩シート上に配置し、染料浸透から生じている色動作の存在を評価するために、白色光ボックス又はMexameter MX18（Courage+Khazaka Electronic UK Ltd.）を用いて検討した。テープ断面の適用はそれから、更なる染料浸透が示されなくなるまで繰り返した。

10

【0216】

（実施例14－活性薬剤を有するヒドロゲルパッチ製剤）

界面活性剤（Protasorb L20、w/w2.5%）、脂質（90H、w/w1%）、共界面活性剤（lysoPC 0.01%、0.05% w/wでSL 80-3の形態で提供される）及び活性薬剤（スピランセス CO₂抽出物、0.25% w/w）を含んでいる1mlの本発明の組成物の水溶液をヒドロゲルパッチの表面上にピペットで取り（Allmi-Care社、製品参照：S0242）、それを約40mm×90mmのサイズに整えた。溶液をそれから1時間にわたりゲルに吸収させた。

パッチを、ボランティアの目に近接する顔の皮膚に30分間つけた。

パッチの除去と同時に、治療領域における麻痺の感覚が報告された。

【0217】

20

この出願に記載のすべての文献は、特許及び特許出願を含み、最も完全な可能な範囲を参照することで本明細書中に組み込まれる。

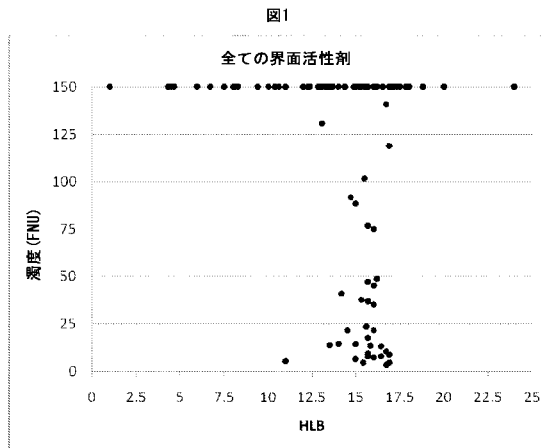
明細書及び添付する特許請求の範囲の全てを通して、文脈が別途要求しない限り、用語「含む(comprise)」並びに「含む(comprises)」及び「含んでいる(comprising)」などの変形体は、述べられた整数、ステップ、整数の群又はステップの群を包含するだけではなく、任意のその他の整数、ステップ、整数の群又はステップの群を除外しないことを意味すると解される。

もし特に確定していなければ、すべての比率及び割合は、重量基準に対する重量で与えられる。

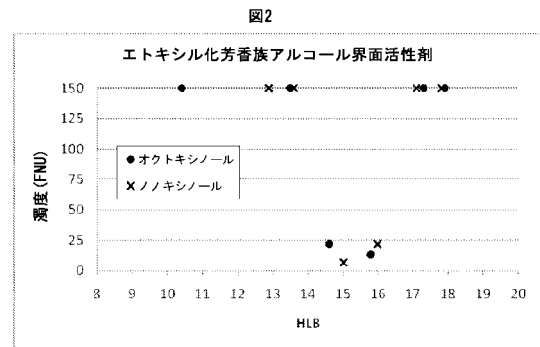
本記載及び特許請求の範囲が部分を形成する出願書類は、任意の後願に関する優先権の基礎として使うことができる。そのような後願の特許請求の範囲は、本明細書に記載した任意の特徴又は特徴の組合せに向けられてよい。これらは、生成物クレーム、組成物クレーム、プロセスクレーム又は使用クレームの形をとることができ、かつ限定を伴わない例として、以下の特許請求の範囲を含んでよい。

30

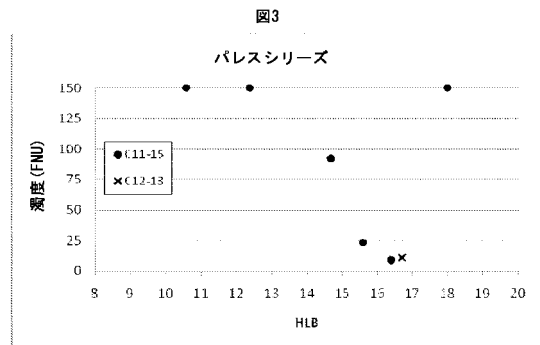
【図 1】



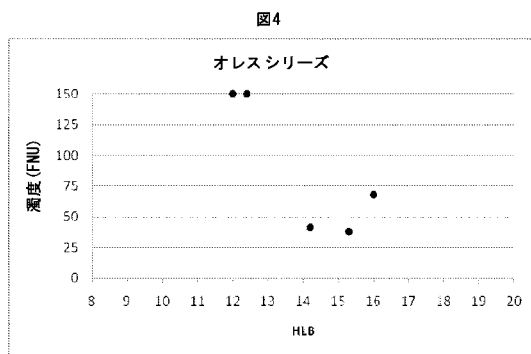
【図 2】



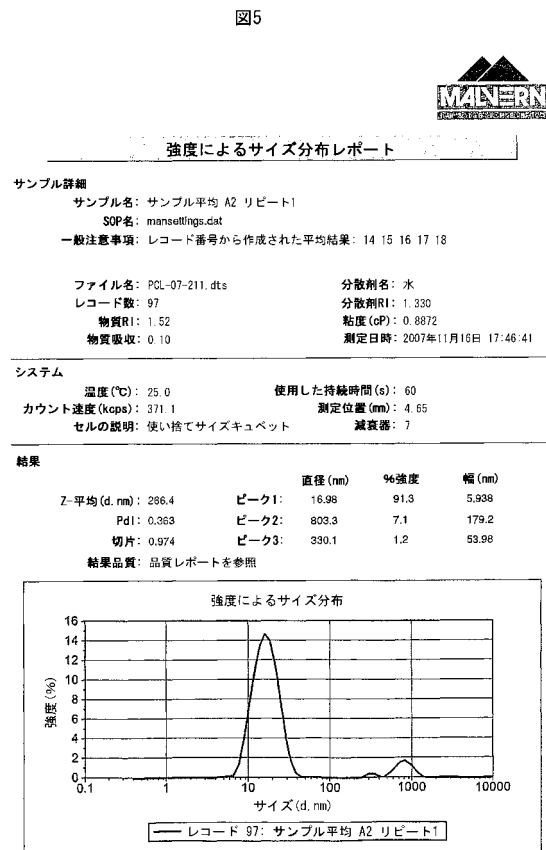
【図 3】



【図 4】

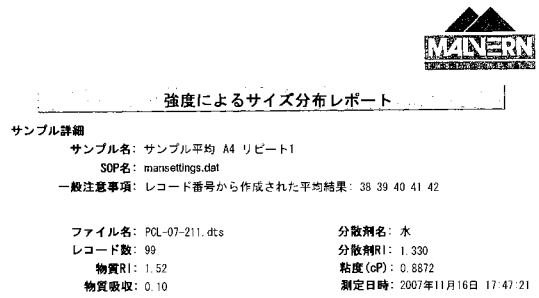


【図 5】



【図 6】

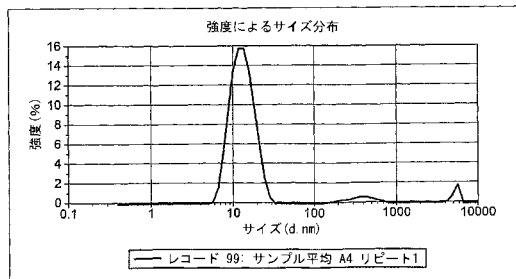
図6



システム
 温度(°C): 25.0 使用した持続時間(s): 50
 カウント速度(kcps): 471.8 測定位置(mm): 4.65
 セルの説明: 使い捨てサイズキュベット 減衰器: 8

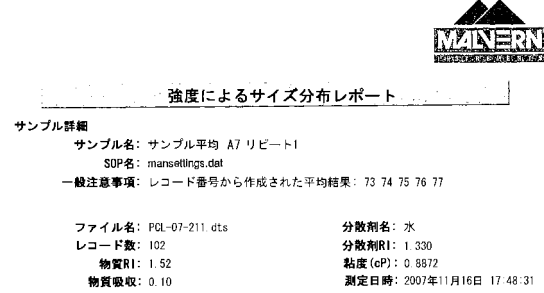
結果	直径 (nm)	%強度	幅 (nm)
Z-平均 (d. nm): 47.35	ピーク1: 13.44	93.1	4.290
PdI: 0.211	ピーク2: 371.5	4.1	132.7
切片: 0.917	ピーク3: 5268	2.8	441.1

結果品質: 品質レポートを参照



【図 7】

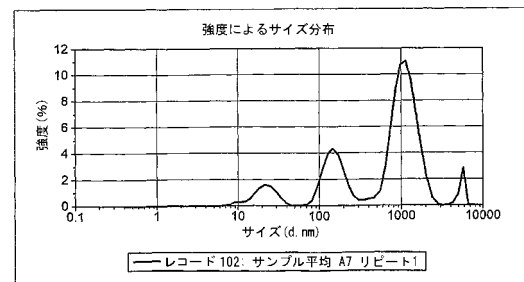
図7



システム
 温度(°C): 25.0 使用した持続時間(s): 50
 カウント速度(kcps): 293.3 測定位置(mm): 4.65
 セルの説明: 使い捨てサイズキュベット 減衰器: 6

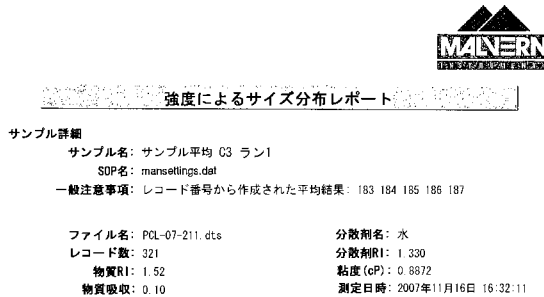
結果	直径 (nm)	%強度	幅 (nm)
Z-平均 (d. nm): 581.4	ピーク1: 1107	65.0	381.8
PdI: 0.953	ピーク2: 151.4	22.2	45.42
切片: 0.990	ピーク3: 20.99	8.9	6.834

結果品質: 品質レポートを参照



【図 8】

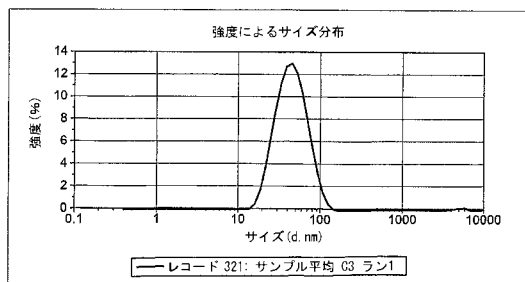
図8



システム
 温度(°C): 25.0 使用した持続時間(s): 50
 カウント速度(kcps): 296.5 測定位置(mm): 4.65
 セルの説明: 使い捨てサイズキュベット 減衰器: 6

結果	直径 (nm)	%強度	幅 (nm)
Z-平均 (d. nm): 38.82	ピーク1: 46.76	99.5	19.92
PdI: 0.216	ピーク2: 4743	0.5	761.3
切片: 0.953	ピーク3: 0.000	0.0	0.000

結果品質: 良好



【配列表】

2017105808000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月2日(2017.3.2)

【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】

活性薬剤、リン脂質及び界面活性剤を含む組成物であって、該界面活性剤はポリソルベート20であり、界面活性剤のリン脂質に対する比は重量基準で少なくとも1:1であり、該組成物は、5重量%未満の短鎖アルコール及び0.5重量%未満のトリグリセリドを含み、該リン脂質及び界面活性剤は、直径100nm未満の高分子集合体の形態である、前記組成物。

【請求項2】

活性薬剤、リン脂質及び界面活性剤を含む組成物であって、該活性薬剤はビタミンAファミリーのメンバーであり、該界面活性剤はポリソルベート20であり、界面活性剤のリン脂質に対する比は重量基準で少なくとも1:1であり、該リン脂質及び界面活性剤は、直径100nm未満の高分子集合体の形態である、前記組成物。

【請求項3】

水溶液の形態である、請求項1又は2記載の組成物。

【請求項4】

少なくとも60重量%の水を含む、請求項3記載の組成物。

【請求項5】

少なくとも90重量%の水を含む、請求項4記載の組成物。

【請求項6】

乾燥している、請求項1又は2記載の組成物。

【請求項7】

活性薬剤、リン脂質及び界面活性剤を含む組成物であって、該界面活性剤はポリソルベート20であり、界面活性剤のリン脂質に対する比は重量基準で少なくとも1:1であり、該組成物は、0.5重量%未満のトリグリセリドを含み、該組成物は少なくとも90重量%の水を含み、該リン脂質及び界面活性剤は、直径100nm未満の高分子集合体の形態である、前記組成物。

【請求項8】

前記リン脂質が、成分の混合物である、請求項1～7のいずれか1項記載の組成物。

【請求項9】

前記リン脂質が、保存されたアシル鎖長を有するリン脂質混合物である、請求項8記載の組成物。

【請求項10】

前記保存されたアシル鎖長が、12、14、16又は18炭素原子の長さである、請求項9記載の組成物。

【請求項11】

前記リン脂質が、重量に対しホスファチジルコリン頭部基型を有する少なくとも50%のリン脂質のリン脂質混合物である、請求項8記載の組成物。

【請求項12】

界面活性剤のリン脂質に対する比が重量基準で少なくとも1.25:1である、請求項1～11のいずれか1項記載の組成物。

【請求項13】

前記界面活性剤のリン脂質に対する比が、重量基準で少なくとも1.5:1である、請求項1

2記載の組成物。

【請求項14】

前記界面活性剤のリン脂質に対する比が、重量基準で少なくとも2.0:1である、請求項1記載の組成物。

【請求項15】

前記高分子集合体が直径50nm未満である、請求項1～14のいずれか1項記載の組成物。

【請求項16】

請求項1～15のいずれか1項記載の組成物及び美容的に許容し得る担体又は賦形剤を含む、美容調製品。

【請求項17】

10重量%未満の短鎖アルコールを含む、請求項2～16のいずれか1項記載の組成物又は調製品。

【請求項18】

10重量%未満のステロールを含む、請求項1～17のいずれか1項記載の組成物又は調製品。

【請求項19】

10重量%未満のプロピレングリコール又はポリエチレングリコールを含む、請求項1～18のいずれか1項記載の組成物又は調製品。

【請求項20】

10重量%未満のトリグリセリドを含む、請求項2～6又は8～19のいずれか1項記載の組成物又は調製品。

【請求項21】

前記活性薬剤がビタミンAファミリーのメンバーである、請求項1又は3～20のいずれか1項記載の組成物又は調製品。

【請求項22】

前記ビタミンAファミリーのメンバーがレチノールである、請求項2又は21記載の組成物又は調製品。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0086

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0086】

ペプチド構造を有する活性薬剤の油性誘導体は、Matrixyl（商標）（パルミトイル-K TTKS（配列番号1）、これはコラゲナーゼを下方制御して、したがってコラーゲン産生を増加させる）及びArgireline（登録商標）（アセチルコリン結合を阻害し、神経筋信号の強さを減少させ、このようにして筋収縮を減少させているアセチルヘキサペプチド-3を含む）。

更に油性活性植物抽出物は、例えばSabinsa Corporation USAからのローズマリー酸（rosmarinic acid）及び緑茶抽出物を含み、これらは抗酸化剤として使うことができる。油性抗酸化剤は、例えばWhyte Chemicals UKからのNDGA（ノルジヒドログアイアレチン酸）である。

Sabinsa社米国からのCosmoperine（登録商標）は、油性浸透エンハンサである。

活性薬剤の別の種類は、日焼け止めを含む。典型的な日焼け止めは、オクチル-メチルシンニメート（methylcinnimate）、ベンゾフェノン3、3-ベンジリデンカンファ、アボベンゼン、パラアミノ安息香酸（PABA）及びガランガ（galanga）（パラメトキシケイ皮酸エチルヘキシル、これはカンフェリア・ガランガ（Kaempferia Galanga）から抽出できる）を含む。

皮膚のためになる他の植物性活性薬剤は、以下を含む：油性植物抽出物；メラルーカ・アルターニフォリア（Melaleuca alternifolia）からのメラロイコール（melaleucol）

(テルピネン-4-オール、SNP Natural Products Pty Ltd. (オーストラリア)) 抽出物；ローズマリナス・オフィシナリス (*Rosmarinus officinalis*) からのローズマリ抽出物、メリッサ・オフィシナリス (*Melissa officinalis*) からのローズマリー酸抽出物、ダイズイソフラボンCG (*Glycine soja*, Sabinsa Corp (USA)からの50%の抽出物)、及び油溶性浸透エンハンサとしてのパイパー・ニグラム (*Piper nigrum*) (Sabinsa Corporation ((USA)) からのCosmoperine (登録商標) テトラヒドロピペリン含有抽出物；を含む。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0090

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0090】

本発明の組成物と結合されることができ、かつ可溶化される活性薬剤の量は、典型的には、界面活性剤及び脂質の重量の0.001~50%の範囲、適切には0.001~30%の範囲、特に1.1~25%、例えば2~20% (例えば1.1%~5%未満；5%~10%未満；又は10%~20%未満) である。

水性製剤に関しては、活性薬剤の量は、典型的には、総重量の0.01~20%、適切には0.01~15%の範囲、例えば、0.01~10%の範囲、特に0.1~10% (例えば0.05%~0.1%未満；0.1%~5%未満；又は5%~10%未満) である。

本発明の更なる態様において、本発明の組成物及び活性薬剤を含む製剤が提供される。特に、本発明の組成物及び活性薬剤を含み、該活性薬剤が高分子集合体内にある製剤が提供される。

本発明の一実施態様において、活性薬剤は、脂溶性ビタミン又は脂溶性ビタミン誘導体 (例えばアスコルビン酸パルミテート、アスコルビン酸ジパルミテート及びアスコルビン酸テトライソパルミテート) である。本発明の第2の実施態様において、活性薬剤は、トリテルペノイド (例えばTECA) 又はステロイド核 (例えばヒドロコルチゾン又はプロゲステロン) を有する。本発明の第3の実施態様において、活性薬剤は、油溶性のペプチド (例えばパルミチル-KTTKS (配列番号1) 又はアセチルヘキサペプチド-3) である。本発明の第4の実施態様において、活性薬剤は、日焼け止めである。本発明の第5の実施態様において、活性薬剤は、抗微生物性である。関心がある特定の活性薬剤は、実施例に個々に一覧化されているものである。

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	8/45	(2006.01)	A 6 1 K 8/45	
A 6 1 K	8/55	(2006.01)	A 6 1 K 8/55	
A 6 1 K	8/60	(2006.01)	A 6 1 K 8/60	
A 6 1 K	8/63	(2006.01)	A 6 1 K 8/63	
A 6 1 K	8/64	(2006.01)	A 6 1 K 8/64	
A 6 1 K	8/67	(2006.01)	A 6 1 K 8/67	
A 6 1 K	8/97	(2017.01)	A 6 1 K 8/97	
A 6 1 K	8/98	(2006.01)	A 6 1 K 8/98	
A 6 1 Q	19/00	(2006.01)	A 6 1 Q 19/00	
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K	47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K	47/44	(2017.01)	A 6 1 K 47/44	

(72)発明者 アンドレウ ハルベル

英国 ダブリュアール 1 4 3 エスゼット ウォルセステルシレ マルベルン ゲラルディネ ロ
ード マルベルン ヒルルス スシエンセ パルク マルベルン コスメセウチクス リミテッド

F ターム(参考) 4C076 BB31 CC32 DD39 DD45 DD51 DD63 DD70 EE52 EE53 EE54
FF15
4C083 AA081 AA121 AC181 AC241 AC391 AC441 AC661 AD391 AD411 AD491
AD531 AD571 AD611 CC02 CC05 DD01 DD21 DD31 EE12
4C084 AA17 MA28 MA63 NA02 ZB321

【外国語明細書】
2017105808000001.pdf