(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4815575号
(P4815575)

(45)発行日　平成23年11月16日(2011.11.16)　(24)登録日　平成23年9月9日(2011.9.9)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 9/113	(2006.01)	A61K	9/113	
A61K 33/26	(2006.01)	A61K	33/26	
A61P 3/02	(2006.01)	A61P	3/02	
B01J 13/00	(2006.01)	B01J	13/00	A

請求項の数 4　(全 14 頁)

(21)出願番号　特願2001-287435(P2001-287435)
(22)出願日　平成13年9月20日(2001.9.20)
(65)公開番号　特開2003-95925(P2003-95925A)
(43)公開日　平成15年4月3日(2003.4.3)
審査請求日　平成20年9月12日(2008.9.12)

(73)特許権者　391011700
宮崎県
宮崎県宮崎市橘通東２丁目１０番１号
(74)代理人　100105821
弁理士　藤井　淳
(74)代理人　100074114
弁理士　北川　富造
(72)発明者　吉野　智明
東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内
(72)発明者　長濱　徹
東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内
(72)発明者　中島　忠夫
宮崎県宮崎市大字塩路５０１の５
最終頁に続く

(54)【発明の名称】複合エマルションの製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
水中油中水型複合エマルションを、細孔径の異なる複数の多孔質ガラス膜に、細孔孔径のより大きな多孔質ガラス膜から順次通過させて、油滴径がより小さい水中油中水型複合エマルションを製造することを特徴とする水中油中水型複合エマルションの製造方法。
【請求項２】
水中油中水型複合エマルションを最初に通過させる多孔質ガラス膜として、２μmより大きく、３０μm以下の細孔径を有する多孔質ガラス膜を使用し、この多孔質ガラス膜の細孔径に対して１から１００倍の平均油滴径を有する水中油中水型複合エマルションを最初の膜に通過させた後、さらに２μm以下の細孔径を有する１以上の多孔質ガラス膜を細孔径のより大きい多孔質ガラス膜から小さい膜へと順次通過させることを特徴とする請求項１に記載の水中油中水型複合エマルションの製造方法。
【請求項３】
０．０５から３０μmの平均細孔径を有する多孔質ガラス膜を使用することを特徴とする請求項１または２に記載の水中油中水型複合エマルションの製造方法。
【請求項４】
水中油中水型複合エマルションが、鉄を内部に封入する水中油中水型複合エマルションであることを特徴とする請求項１～３のいずれかに記載の水中油中水型複合エマルションの製造方法。
【発明の詳細な説明】

【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、水中油中水型複合エマルションの製造方法に関する。より詳細には、油相粒子の粒子径が微細でしかも内水相における封入対象物質の封入率が高い水中油中水型複合エマルションの製造方法に関するものである。
【０００２】
【従来の技術】
水中油中水型複合エマルション(以下「W/O/W型複合エマルション」という)は、水溶性薬剤を投与対象の特定部位に集中させるために油滴として投与する場合や、同一水性相に含有させることが好ましくないか不可能である2種以上の成分（配合禁忌成分）を同一の液剤に含有させる際等に有用である。特に内服用の液剤の場合、苦味や不快味を有する水溶性薬物を内水相に封入することにより、服用可能な製剤にすることができる。
【０００３】
W/O/W型複合エマルションは一般的に安定性が悪いため、その安定性が保持されやすい粘性の高いクリーム剤などでは応用されているものの、内服の液剤としての報告はされていない。
【０００４】
このW/O/W型複合エマルションを注射剤、内服剤等の液剤として使用する場合、エマルションの安定性を確保するためには含有される油滴の直径はできるだけ小さいものである必要がある。また、W/O/W型複合エマルションの効率的な製造や薬剤等の効果的な投与、摂取等のためには、封入対象物質の内水相中への封入率はできるだけ高いことが好ましい。しかし、W/O/W型複合エマルションの一般的な性質として、エマルションの粒子径が小さいほど液剤中でのエマルションの安定性は高くなるが、粒子径を小さくすると内水相へ封入した薬物の封入率が低下する。
【０００５】
従来、W/O/W型複合エマルションの製造方法として、攪拌による一段階乳化法や二段階乳化法が知られているが、いずれも複合エマルションの生成率が低いことや、エマルション粒子の破壊による内水相からの封入物質の漏出を生じる等の問題点があった。また、油滴粒子径が制御され、狭い粒度分布を有する微細な複合エマルションを得ることも困難であった。
【０００６】
小さい油滴径のW/O/W型複合エマルションの製造については、特許第２７２０１０１号ではレシチンを使用し、油滴径1μm以下の注射用W/O/W型複合エマルションを製造しているが、乳化効率、生産性が十分なものではなかった。また乳化剤（レシチン）の風味の点より内服用の液剤とすることは難しい。
【０００７】
また、W/O/W型複合エマルションの内水相に薬物を効率よく取り込ませる方法としては、特開平６２－２０１８１６号、特開平５－９７６６０号などに開示された技術があるが、これらの方法は内水相に界面活性剤を使用したり、W/O/W型複合エマルションの製造において製造される油中水型エマルションを特定の粘度に調整したりすることによりよるもので、得られるエマルションの油滴径も微細なものではない。
【０００８】
微細粒子の得られる一般的な乳化法としては、回転や衝突などの高いせん断力により粒子を微細化する手法である機械的乳化法、界面張力が非常に低くなる液晶相、界面活性剤（D）相等を利用して微細粒子を得る手法である界面化学的乳化法等があるが、粒子に与えるエネルギー及び使用する界面活性剤の量が共に少なくても微細粒子の得られる乳化法として膜乳化法が挙げられる。膜乳化法は、一旦形成されたエマルションを多孔性物質等の細孔を有する材料中を通過させ、さらに粒子径の小さいエマルションを製造する方法である。
【０００９】

膜乳化法としては、多孔質ガラス膜を用いたW/O/W型複合エマルションの製造方法が知られている（特許第２１０６９５８号、特許第２７３３７２９号、特許第２７７２８６０号等）。このような多孔質ガラス膜を用いた膜乳化法によれば、粒子に与えるエネルギーが少なくてすみ、均一なエマルションを作ることができ、多孔質ガラス膜の細孔径を小さいものとすれば油滴粒径の小さいW/O/W型複合エマルションを製造することができる。しかし、膜乳化により油滴粒径の小さいW/O/W型複合エマルションを製造すると十分な封入率が得られないという問題があった。また、油を連続相（水）に押し出す従来の膜乳化法では、油（W/O型エマルション）の粘性が水（W/O/W型エマルション）よりも格段に大きいため、通過速度が遅く、高圧が必要となり危険性が大きくなることや膜表面が油（分散相）に濡れやすいため、均一の粒子生成条件設定が難しくなり、生産性が劣り、長時間の使用に耐えられないなど、エマルションを製造する際の乳化効率・生産性等に問題があった。この乳化効率・生産性を改善する方法（特許第２７６８２０５号）があるが、微細なW/O/W型複合エマルションの製造に適用しようとした場合、ホモジナイザー等で予備乳化したW/O/W型複合エマルションを微細孔径を有する多孔質ガラス膜を通過させようとすると、膜表面で乳化破壊が起こり、微細なW/O/W型複合エマルションが得られない。また、より強力なせん断力により予備乳化物を微細化し、微細孔径を有する多孔質ガラス膜を通過させると、微細なW/O/W型複合エマルションは得られるが、封入率が低くなってしまう問題があった。

【００１０】

上記のように、W/O/W型複合エマルションの製造において、複合エマルションの粒子径を微細化し、かつ内水相に薬物を封入した際の封入率の低下を防ぐ製造法は知られていない。また、エマルションを製造する際の乳化効率・生産性などを考慮した製造法も知られていない。

【００１１】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、膜乳化の技術を利用し、油滴径が微細で、かつ封入対象物質の封入率が高いW/O/W型複合エマルションを製造する方法を提供することを目的とする。

【００１２】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記目的を達成するため種々検討した結果、油滴径の比較的大きいW/O/W型複合エマルションを公知の方法により形成し、これを細孔径の異なる複数の多孔質ガラス膜に、細孔径の大きいものから順次通すことにより油滴径を段階的に小さくすると、油滴径が小さく、しかも内水相の封入対象物質の封入率が高い安定なW/O/W型複合エマルションが得られることを見出し、本発明を完成した。

【００１３】

すなわち本発明は、W/O/W型複合エマルションを、細孔径の異なる複数の多孔質ガラス膜に、細孔孔径のより大きな多孔質ガラス膜から順次通過させて、油滴径がより小さいW/O/W型複合エマルションを製造することを特徴とするW/O/W型複合エマルションの製造方法を提供する。

【００１４】

上記本発明の好ましい態様においては、W/O/W型複合エマルションを最初に通過させる多孔質ガラス膜として、２μmより大きく、３０μm以下の細孔径を有する多孔質ガラス膜を使用し、この多孔質ガラス膜の細孔径に対して１から１００倍の平均油滴径を有するW/O/W型複合エマルションを最初の膜に通過させた後、さらに２μm以下の細孔径を有する１以上の多孔質ガラス膜を細孔径のより大きい多孔質ガラス膜から小さい膜へと順次通過させる。

【００１５】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

【００１６】

本発明のW/O/W型複合エマルションの製造方法においては、まず目的とする油滴径よりも大きい油滴径を有するW/O/W型複合エマルションを製造する（一次乳化）。このような目的とする油滴径よりも大きい油滴径を有するW/O/W型複合エマルションは、公知のW/O/W型複合エマルション製造法により製造することができる。

【００１７】

例えば、攪拌等をしながら油相に水相を連続的に添加して油中水型エマルション（以下「W/O型エマルション」という）の形成を経てその後の相転移によりW/O/W型複合エマルションとする一段階乳化法、及び油相に内水相となる水相を添加して攪拌等することにより一旦W/O型エマルションを形成し、このW/O型エマルションを外水相に分散させW/O/W型複合エマルションとする二段階乳化法のいずれも使用できるが、エマルションが効率良く得られること、内水相と外水相を別の組成にすることができること、分散油滴の比率を調節することができること等から、本発明においては二段階乳化法が好ましい。

【００１８】

乳化手段としての攪拌は、ホモミキサー、スターラー等公知の手段により行うことができるが、これらに限定されるものではなく、超音波処理等により乳化を行ってもよい。

【００１９】

エマルションの形成温度は特に制限されないが、通常、W/O型エマルションの形成については５０～９０℃程度、W/O/W型複合エマルションの形成については必要に応じて熱を加えることができる。

【００２０】

内水相に含有させる封入対象物質としては水溶性の物質であれば特に限定されず、各種薬剤、栄養物質等、エマルションの目的に応じて適宜選択することができる。薬剤の例としては例えば、水溶性ビタミン類（アスコルビン酸等）や水溶性ミネラル類（鉄等）等が挙げられる。

【００２１】

これらの封入対象物質の量は特に制限されるものではなく、目的とするエマルションの形成を妨げることなく内水相に溶解され得る量であればよい。

【００２２】

油相として用いられる油は特に制限されず、エマルション製造用に従来から用いられている天然または合成の油を用いることができる。例えば動植物油、硬化動食物油、分別動食物油等の油性成分を適宜用いることができる。これらの油性成分は、目的とするエマルションに望まれる特性により、硬化あるいは分別して用いることができ、また２種以上の成分を配合して用いることもできる。また、本発明では油相に油溶性の薬剤を配合することもできる。これにより油溶性薬剤と水溶性薬剤を同時に摂取することができる製剤とすることができる。

【００２３】

油相に添加する乳化剤としては、公知の親油性乳化剤を使用することができる。例えば、一般的に使用されるグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル、レシチン等を使用することができる。特に、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステルが好ましい。さらに、これらは単独で、または２種以上を混合して用いることができる。

【００２４】

これらの親油性乳化剤の添加量は、十分な乳化効果が得られる限り特に制限されないが、通常エマルション全体に対し０．０１～４５重量％程度である。

【００２５】

また、外水相に添加する乳化剤についても、公知の親水性乳化剤を使用することができる。例えば、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、レシチン、高分子乳化剤等が挙げられる。特に、

ポリグリセリン脂肪酸エステルが好ましい。

【００２６】

これらの親水性乳化剤のＨＬＢ（Hydrophlic Lipophilic Balance）は８．０以上であることが好ましく、１０．０以上であることがより好ましい。これらの親水性乳化剤は、所望の乳化特性に応じて単独で、または２種以上混合して用いることができる。

【００２７】

これらの親水性乳化剤の添加量についても、十分な乳化効果が得られる限り特に制限されないが、通常エマルション全体に対し０．００１～１０重量％程度である。

【００２８】

また、必要があれば外水相に本発明の効果を損なわない成分、防腐剤、ｐH調整剤、矯味剤、香料などを配合できる。

【００２９】

上記W/O型エマルション及びW/O/W型複合エマルションにおける水相と油相との比率(体積比率)は特に制限されるものではないが、通常はW/O型エマルションの場合、水相：油相の体積比率が０．５：９９．５～６０：４０程度であり、W/O/W型複合エマルションの場合は、W/O型エマルション：外水相の体積比率が０．１：９９～９：５０：５０程度である。

【００３０】

上記のようなW/O/W型複合エマルションは具体的には例えば以下のように製造することができる。最初に、乳化剤、その他の添加剤等を添加した油相を容器に入れ、これを例えばホモミキサーのような攪拌機にセットし、攪拌しながら５０～９０℃程度の温度で加熱溶解する。次に封入対象物質及び任意の添加物を含む所定量の水相を徐々に添加し、液温を５０～９０℃程度で一定に維持しながら攪拌乳化し、その後２０～４０℃まで冷却しながら一定時間攪拌し、W/O型エマルションを調製する。このW/O型エマルションは０．０１～０．５μm程度の平均油滴径を有するように製造されることが好ましい。さらに、任意の添加物を含む所定の外水相を上記と同様にホモミキサーのような攪拌機にセットし、５０～８０℃程度の温度で攪拌しながらW/O型エマルションを徐々に添加し外水相に分散させることによりW/O/W型エマルションを調製する（一次乳化）。

【００３１】

このW/O/W型エマルションは後述する多孔質ガラス膜の最初に通過させるものの細孔系の約１～１００倍程度の油滴粒子径を有するように製造されることが好ましい。またこのW/O/W型エマルションの油滴の粒径分布については、後述の多孔質ガラス膜の通過により均一なものとすることができるので比較的広い粒径分布を有していてもよい。

【００３２】

本発明のW/O/W型複合エマルションの製造方法においては、上記の一次乳化により得た油滴が所望の径よりも大きいW/O/W型複合エマルションをさらに孔径の異なる複数の多孔質ガラス膜を通過させることにより膜乳化を行い、油滴径を段階的に小さくすることを特徴とする（膜乳化）。

【００３３】

本発明において「孔径の異なる複数の多孔質ガラス膜を通過させる」とは、孔径の異なる少なくとも２種の多孔質ガラス膜を通過させることをいう。通過させる多孔質ガラス膜の数は２以上であれば特に限定されるものではなく、例えば３種あるいは４種の多孔質ガラス膜を用いて、膜乳化において３次膜乳化あるいは４次膜乳化まで行ってもよく、さらに多種類の多孔質ガラス膜を使用してさらに多段の膜乳化を行ってもよい。但し、製造方法の経済性、膜乳化を多段化することの効果などの点を考慮すると、好ましくは２～５種類、さらに好ましくは２～３種類の多孔質ガラス膜を用いて膜乳化を行う。

【００３４】

複数の多孔質ガラス膜を用いて膜乳化を行う際、前記一次乳化により得られたW/O/W型複合エマルションを使用する多孔質ガラス膜の細孔径の大きい膜から小さい膜へ順次通過させる。これによりW/O/W型複合エマルション中の油滴径は段階的に小径化され、封入対象

物質の高い封入率を維持したまま油滴径の小さい安定なW/O/W型複合エマルションを得ることができる。

【００３５】

多孔質ガラスとは、一般にガラスからなる多孔体をいい、限定するものではないが、原料となるSiO_2（ケイ砂）、H_3BO_3（硼酸）、Na_2CO_3（ソーダ灰）から通常の溶融プロセスによりNa_2O-B_2O_3-SiO_2系ガラスを作製し、これを成形した後に数百℃で熱処理を行い、ガラス内部でSiO_2リッチ相とNa_2O-B_2O_3リッチ相に数nmのスケールでスピノーダル分解による分相を生じさせ、この分相ガラスを酸溶液に浸漬し、Na_2O-B_2O_3相のみを酸で溶出させることにより得られる、SiO_2骨格を持つガラス多孔体が挙げられる。

【００３６】

特に好適な多孔質ガラス膜としては、シラス多孔質ガラス（略称SPG、宮崎県工業技術センター製造）あるいはシラス多孔質ガラスをアミノシラン化、オクタデシルシリル化、トリメチルシリル化等により疎水修飾した誘導体からなるシラス多孔質ガラス膜（以下「SPG膜」という）が挙げられる。

【００３７】

上記SPG膜の具体例としては、特許第１５０４００２号に開示されたＣａＯ－B_2O_3－SiO_2－Al_2O_3系多孔質ガラス、特許第１５１８９８９号及び米国特許第４６５７８７５号に開示されたＣａＯ－B_2O_3－SiO_2－Al_2O_3－NaO_2系多孔質ガラス、ＣａＯ－B_2O_3－SiO_2－Al_2O_3－NaO_2－ＭｇＯ系多孔質ガラス、ＣａＯ－B_2O_3－SiO_2－ZrO_2系多孔質ガラス等からなる膜が挙げられる。また、ＳＰＧ膜の平均細孔径は０．０５から３０μｍのものが使用できる。

【００３８】

これらの多孔質ガラス膜に上記で得られたW/O/W型複合エマルションを通すことにより膜乳化を行うが、この膜乳化は通常使用される膜乳化装置を用いて行うことができ、例えばエマルション容器、多孔質ガラス膜モジュール、分散相容器等で構成される膜乳化装置を用いて行うことができる。

【００３９】

膜乳化における温度は特に制限されないが、必要に応じて熱を加えることができる。例えば０～８０℃程度でも可能である。このような膜乳化温度を得るための温度調節の方法も特に制限されず、例えば上記のような膜乳化装置の全体を恒温状態に保持するか、あるいはジャケット式の温度調節装置等を用いて上記温度範囲にコントロールすることができる。

【００４０】

本発明においては上記のような多孔質ガラス膜を複数使用し、上記W/O/W型複合エマルションを細孔径のより大きい多孔質ガラス膜からより小さいものに順次通すことにより膜乳化を行う。この場合、各多孔質ガラス膜の細孔径は平均細孔径により比較する。

【００４１】

上記一次乳化により得られたW/O/W型複合エマルションを最初に通す多多孔質ガラス膜の細孔径は、W/O/W型複合エマルションの平均油滴径の１/１～１/１００程度であることが好ましく、１/１～１/５０程度であることがより好ましい。具体的には、初段の多孔質ガラス膜の平均細孔径が２μｍより大きく、３０μm以下であることが好ましい。２段目以降の多孔質ガラス膜の細孔径は、通常は平均細孔径２μｍ以下、好ましくは０．０５～２μｍの多孔質ガラス膜を使用し、具体的な平均細孔径は目的とするW/O/W型エマルションの粒径により適宜選択することができる。特に、微細かつ封入率の高いエマルションを得るには、多孔質ガラス膜を複数使用することが有効であり、これらの複数の多孔質ガラス膜は０．０５～３０μｍの平均細孔径を有することが好ましい。

【００４２】

上記のようにして膜乳化することにより製造されたW/O/W型複合エマルションは、平均油滴径が２μm以下のW/O/W型エマルションにおいても、内水相へ封入した薬物の封入率が高く維持されている。具体的には、平均油滴径が好ましくは２μm以下、より好ましくは１

μm以下であり、内水相中の封入対象物質の封入率が好ましくは７０％以上、より好ましくは９０％以上である。即ち、本発明の複合エマルションの製造方法は、W/O/W型複合エマルション油滴径の微細化と内水相に薬物を封入した際の高い封入率を両立し得る製造方法である。また、エマルションを製造する際の乳化効率・生産性等においても優れた製造方法でもある。

【００４３】

本発明のW/O/W型複合エマルションの用途は特に限定されないが、医薬品、医薬部外品、化粧品、食品等の用途に好ましく使用できる。製品の形態としては、例えば、液剤、乳液、クリーム等とすることができる。

【００４４】

【実施例】

以下に実施例をあげて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。数値の単位は特に断らない限りｍｇである。

【００４５】

製造例１

[W/O型エマルションの調製]

組成

ａ：内水相	**クエン酸鉄アンモニウム**	**２ｇ**
	水	**１８ｇ**
ｂ：油相	**酢酸トコフェロール**	**７０ｇ**
ｃ：乳化剤	**ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル（阪本薬品工業、CRS-75）**	**１０ｇ**

【００４６】

ｂ、ｃを７０～８０℃に加温し、混合溶解した後、攪拌しながらａを徐々に添加し、液温を７０～８０℃程度で一定に維持しながら攪拌乳化し、その後、２０～４０℃まで冷却しながら一定時間攪拌し、W/O型エマルションを得た。レーザ回折・散乱式粒度分布測定装置（HORIBA LA-920）によりこのW/O型エマルションの平均水滴径を測定した結果、０．２５μｍであった。

【００４７】

[W/O/W型複合エマルションの調製]

０．５w/w%デカグリセリンモノミリステート、２０w/w%砂糖を含む水溶液 １８０ｇに、マグネチックスターラーあるいはホモジナイザーで撹拌しながら上記で得られたW/O型エマルション ２０ｇを添加し、先ず粒子径が大きく粒度分布の広い油滴径の大きいW/O/W型複合エマルションを得た。このW/O/W型複合エマルションの平均油滴径を島津レーザ回折式粒度分布測定装置（SALD-2000）により測定したところ、９３．１μｍであり、油滴径の分布の標準偏差は０．４２５であった。

【００４８】

実施例１

製造例１で得たW/O/W型複合エマルションを、平均細孔径９．１μｍの多孔質ガラス膜で乳化（１次膜乳化）し、次に平均細孔径０．５μｍの多孔質ガラス膜で乳化（２次膜乳化）させることにより、W/O/W型複合エマルションを得た。多孔質ガラス膜としてはＳＰＧ膜を使用し、膜乳化は清本鐵工社製膜乳化装置を使用して５ＭＰａ以下の圧力で室温において行った。得られたエマルションの平均油滴径を島津レーザ回折式粒度分布測定装置（SALD-2000）により測定した結果、０．５５μｍであり、油滴径の分布の標準偏差は０．０８７であった。

【００４９】
＜薬物封入率の測定＞
封入対象物質のW/O/W型複合エマルション中への封入率は次式により算出した。
封入率（％）＝（Ｗｉ－Ｗｏ×Ａ）／Ｗｉ×１００
Ｗｉ：W/O/W型複合エマルション中の封入対象物質量
Ｗｏ：外水相中の封入対象物質量
Ａ：外水相重量／W/O/W型複合エマルション重量
【００５０】
W/O/W型複合エマルション中の封入対象物質量はエマルションについて湿式灰化法等の前処理操作を行い、また外水相に含まれる封入対象物質量は複合エマルションを遠心分離によりエマルション粒子と外水相を分離する操作を行った後に、原子吸光法により測定した。その結果、封入対象物質として測定した鉄の封入率は、７８．９％であった。
【００５１】
実施例２
製造例１で得たW/O/W型複合エマルションを、実施例１と同様の条件で、平均細孔径が９．１μｍ（１次膜乳化）、１．１μｍ（２次膜乳化）、０．７μｍ（３次膜乳化）、０．５μｍ（４次膜乳化）のＳＰＧ膜の順（大きい膜から小さい膜）に順次通すことにより段階的に乳化させ、W/O/W型複合エマルションを得た。このエマルションの平均油滴径及び薬物封入率を実施例１と同様に測定した結果、平均油滴径は０．５３μｍ、油滴径の分布の標準偏差は０．０９０、鉄の封入率は８４．３％であった。
【００５２】
比較例１
製造例１で得たW/O/W型複合エマルションを、実施例１と同様の条件で、平均細孔径が０．５μｍのＳＰＧ膜を通して乳化（１次膜乳化）させることにより、W/O/W型複合エマルションを得た。このエマルションの平均油滴径及び薬物封入率を実施例１と同様に測定した結果、平均油滴径は７．６０μｍ、油滴径の分布の標準偏差は０．５９３、鉄の封入率は３５．５％であった。
【００５３】
油滴径が膜孔径に対して非常に大きくなったのは、W/O/W型複合エマルションが膜表面で壊れる解乳化が起こっているためである。
実施例１及び２、比較例１の結果を表１にまとめる。
【００５４】
【表１】

	多孔質ガラス膜の細孔径（μｍ）	鉄封入率（%）	平均油滴径（μｍ）（S.D.）
実施例１	9.1 → 0.5	７８．９	０．５５（0.087）
実施例２	9.1 → 1.1 → 0.7 → 0.5	８４．３	０．５３（0.090）
比較例１	0.5	３５．５	７．６０（0.593）

【００５５】
上記の通り、油滴径の大きいW/O/W型複合エマルションをまず比較的細孔径の大きい膜で乳化（一次膜乳化）することにより大きい粒子をなくし、その後さらに細孔径の小さい膜を用いて段階的に乳化させることにより、微細で薬物封入率の良好な単分散のW/O/W型複合エマルションを得ることができる（実施例１、２）。一方、油滴径の大きいW/O/W型複合エマルションを小さい細孔径の多孔質ガラス膜のみで膜乳化すると解乳化が起こり、油滴径がさらに大きくなり、封入率も低下し、良好なW/O/W型複合エマルションを得ることができない（比較例１）。

【００５６】
実施例３
製造例１で得たW/O/W型複合エマルションを、実施例１と同様の条件で、平均細孔径９．１μmのＳＰＧ膜で乳化（１次膜乳化）し、次に平均細孔径０．７μmのＳＰＧ膜で乳化（２次膜乳化）させることにより、W/O/W型複合エマルションを得た。このエマルションの平均油滴径及び薬物封入率を実施例１と同様に測定した結果、平均油滴径は０．９３μm、油滴径の分布の標準偏差は０．１２３、鉄の封入率は９７．７％であった。
【００５７】
実施例４
製造例１で得たW/O/W型複合エマルションを、実施例１と同様の条件で、平均細孔径が９．１μm（１次膜乳化）、１．１μm（２次膜乳化）、０．７μm（３次膜乳化）のＳＰＧ膜の順（大きい膜から小さい膜）に段階的に乳化させることにより、W/O/W型複合エマルションを得た。このエマルションの平均油滴径及び薬物封入率を実施例１と同様に測定した結果、平均油滴径は０．９４μm、油滴径の分布の標準偏差は０．０９３、鉄の封入率は９８．１％であった。
【００５８】
比較例２
製造例１で得たW/O/W型複合エマルションを、実施例１と同様の条件で、平均細孔径が０．７μmのＳＰＧ膜で乳化（１次膜乳化）させることにより、W/O/W型複合エマルションを得た。このエマルションの平均油滴径及び薬物封入率を実施例１と同様に測定した結果、平均油滴径は１２．１２μm、油滴径の分布の標準偏差は０．５１１、鉄の封入率は３５．９％であった。
【００５９】
油滴径が膜孔径に対して非常に大きくなったのは、W/O/W型複合エマルションが膜表面で壊れる解乳化が起こっているためである。
実施例３及び４、比較例２の結果を表２にまとめる。
【００６０】
【表２】

	多孔質ガラス膜の細孔径（μm）	鉄封入率（%）	平均油滴径(μm)（S.D.）
実施例３	9.1 → 0.7	９７．７	０．９３（0.123）
実施例４	9.1 → 1.1 → 0.7	９８．１	０．９４（0.093）
比較例２	0.7	３５．９	１２．１２（0.511）

【００６１】
上記の通り、油滴径の大きいW/O/W型複合エマルションをまず比較的細孔径の大きい膜で乳化（一次膜乳化）することにより大きい粒子をなくし、その後さらに細孔径の小さい膜を用いて段階的に乳化させることにより、微細で薬物封入率の良好な単分散のW/O/W型複合エマルションを得ることができる。（実施例３、４）。一方、油滴径の大きいW/O/W型複合エマルションを小さい細孔径の多孔質ガラス膜のみで膜乳化すると解乳化が起こり、油滴径がさらに大きくなり、封入率も低下し、良好なW/O/W型複合エマルションを得ることができない（比較例２）。
【００６２】
実施例５
製造例１で得たW/O/W型複合エマルションを、実施例１と同様の条件で、平均細孔径９．１μmのＳＰＧ膜で乳化（１次膜乳化）し、次に平均細孔径１．３μmのＳＰＧ膜で乳化（２次膜乳化）させることにより、W/O/W型複合エマルションを得た。このエマルションの

平均油滴径及び薬物封入率を実施例１に従い測定した結果、平均油滴径は１．３９μm、油滴径の分布の標準偏差は０．０８３、鉄の封入率は９７．４％であった。

【００６３】

比較例３

製造例１で得たW/O/W型複合エマルションを、実施例１と同様の条件で、平均細孔径１．３μmのＳＰＧ膜で乳化（１次膜乳化）させることにより、W/O/W型複合エマルションを得た。このエマルションの平均油滴径及び薬物封入率を実施例１と同様に測定した結果、平均油滴径は２．０２μm、油滴径の分布の標準偏差は０．４９１、鉄の封入率は４４．９％であった。油滴径が膜孔径に対して大きくなったのは、W/O/W型複合エマルションが膜表面で壊れる解乳化が起ったためである。

【００６４】

比較例４

製造例１で得たW/O/W型複合エマルションを、実施例１と同様の条件で、平均細孔径３．０μmのＳＰＧ膜で乳化（１次膜乳化）させることにより、W/O/W型複合エマルションを得た。このエマルションの平均油滴径及び薬物封入率を実施例１と同様に測定した結果、平均油滴径は３．３１μm、油滴径の分布の標準偏差は０．１３１、鉄封入率は９５．１％であった。

実施例５、比較例３及び４の結果を表３にまとめる。

【００６５】

【表３】

	多孔質ガラス膜の細孔径（μm）	鉄封入率（%）	平均油滴径(μm)（S.D.）
実施例５	9.1 → 1.3	９７．４	１．３９（0.083）
比較例３	1.3	４４．９	２．０２（0.491）
比較例４	3.0	９５．１	３．３１（0.131）

【００６６】

上記の通り、油滴径の大きいW/O/W型複合エマルションをまず比較的細孔径の大きい膜で乳化（一次膜乳化）することにより大きい粒子をなくし、その後さらに細孔径の小さい膜を用いて段階的に乳化させることにより、微細で薬物封入率の良好な単分散のW/O/W型複合エマルションを得ることができた（実施例５）。一方、油滴径の大きいW/O/W型複合エマルションを小さい細孔径の多孔質ガラス膜のみで膜乳化すると、小さい油滴径と高い封入率を両立した良好なW/O/W型複合エマルションを得ることができなかった（比較例３）。また、最初の膜として平均細孔径が２μmより大きく３０μm以下の細孔径を有する膜、すなわち平均細孔径３μmの膜を使用しても、封入率が維持されたW/O/W型複合エマルションを得ることができた（比較例４）。さらに小さい粒子径で封入率が高いW/O/W型複合エマルションを得るには、この封入率の高いエマルションを平均細孔径２μm以下の膜を順次通過させていけば良い。

【００６７】

本発明の製造方法及び単一の膜を使用する従来の膜乳化での製造方法による薬物封入率を比較した結果を図１に示す（実施例１、３、５、比較例１、２、３）。膜乳化の際に本発明の段階乳化法を用いることにより封入対象物の封入率が劇的によくなることが明らかである。

【００６８】

実施例６

［W/O型エマルションの調製］

組成

a：内水相	クエン酸鉄アンモニウム	３．４ｇ
	水	３０．６ｇ
b：油性成分	酢酸トコフェロール	１５．０ｇ
c：親油性乳化剤		
	ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル（阪本薬品工業、CRS-75）	５１．０ｇ

上記組成を使用して、製造例１と同様の製造法により調製した。
得られたW/O型エマルションの平均油滴径を製造例１と同様に測定した結果、０．０９μｍであった。

【００６９】

［W/O型エマルションの調製］
製造例１と同様にして、まず粒子径の比較的大きいW/O/W型エマルションを得た。このエマルションを、実施例１と同様の条件で、平均細孔径８．０μｍのＳＰＧ膜で乳化（一次膜乳化）し、次に平均細孔径０．７μｍのＳＰＧ膜で乳化（二次膜乳化）させることにより、W/O/W型複合エマルションを得た。このエマルションの平均油滴径及び薬物封入率を実施例１と同様に測定した結果、平均油滴径は０．８１μｍ、油滴径の分布の標準偏差は０．１１４、鉄の封入率は９９．９％であり、微細で薬物封入率の高い単分散のW/O/W型複合エマルションであった。

【００７０】

実施例７
下記に示す成分と配合量でｐＨ５．０の液剤を調製した。

実施例６のW/O/W型複合エマルション	２０６１８ｍｇ（鉄１２ｍｇに相当）
アスコルビン酸ナトリウム	３３７．４ｍｇ
砂糖	６２８９ｍｇ
安息香酸ナトリウム	３３ｍｇ
プロピルパラベン	３．３ｍｇ
ブチルパラベン	３．３ｍｇ
クエン酸	１０５ｍｇ
１ mol/L 水酸化ナトリウム	適量
精製水	全量を５０mLとする量

【００７１】

比較例５
下記に示す成分と配合量でｐＨ５．０の液剤を調製した。

クエン酸鉄アンモニウム	７０．１ｍｇ
アスコルビン酸ナトリウム	３３７．４ｍｇ
砂糖	１００００ｍｇ
安息香酸ナトリウム	３３ｍｇ
プロピルパラベン	３．３ｍｇ
ブチルパラベン	３．３ｍｇ

クエン酸　１０５ｍｇ
1 mol/L　水酸化ナトリウム　適量
精製水　全量を５０mLとする量

【００７２】
試験例
鉄とアスコルビン酸を配合した内服液剤について、鉄を内封したW/O/W型複合エマルションを用いたもの（実施例７の液剤）と鉄をそのまま溶解させたもの（比較例５の液剤）を使用し、9人の専門パネルにより鉄錆味と収斂味の程度について官能評価した。

【００７３】
鉄錆味及び収斂味の官能評価は、以下の５段階評価で行った。
１）感じない
２）やや感じる
３）感じる
４）やや強く感じる
５）強く感じる
結果を表４及び表５に示す。表４が鉄錆味、表５が収斂味についての結果を示す。表４及び表５に示した結果から明らかなように、本発明により金属味を著しく低減できることが証明された。

【００７４】
【表４】
鉄錆味

	感じない	やや感じる	感じる	やや強く感じる	強く感じる
実施例７	０人	６人	２人	１人	０人
比較例５	０人	０人	１人	４人	４人

【００７５】
【表５】
収斂味

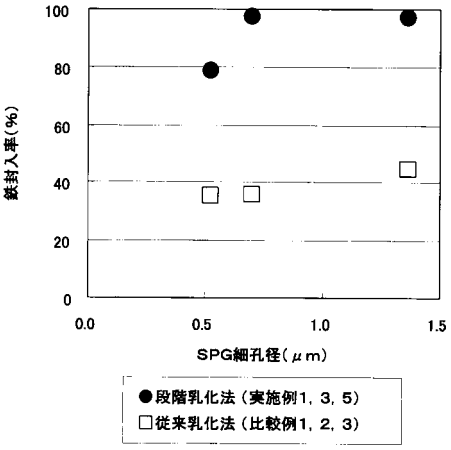
	感じない	やや感じる	感じる	やや強く感じる	強く感じる
実施例７	３人	４人	１人	１人	０人
比較例５	０人	２人	５人	２人	０人

【００７６】
【発明の効果】
本発明の方法によれば、油滴径が微細化され、かつ封入対象物の封入率が高いW/O/W複合型エマルションを製造することができる。該方法により製造されたW/O/W複合型複合エマルションは、水溶性薬剤を投与対象の特定部位に集中させるために油滴として投与する場合や、同一水性相に含有させることが好ましくないか不可能である2種以上の成分を同一の液剤に含有させる際等に特に有用である。

【００７７】
本発明によれば、W/O型エマルション中の水に苦味や不快味を有する薬物、他の成分によって不安定化されやすい薬物を配合し、W/O/W複合型エマルションを製造して液剤とすることにより、内服用の場合には服用性の著しく改善された内服液剤を提供することが可能となり、それ以外の用途においても、内水相と外水相を隔離することができるので、従来は同時配合が困難であった配合禁忌を生じる成分を同時配合することも可能となり、不安定な薬物を安定に配合できるため、有効期間の長い液剤を提供できるようになる。

【図面の簡単な説明】
【図１】　本発明方法及び従来の方法によりW/O/W複合型エマルションを製造した場合の、封入対象物質の封入率を示す図である。

【図１】


100
80
60
40
20
0
0.0
0.5
1.0
1.5
封入率(%)
SPG細孔径(μm)
●段階乳化法（実施例1，3，5）
□従来乳化法（比較例1，2，3）

フロントページの続き

(72)発明者　清水　正高
宮崎県宮崎市大字島ノ内１１０７４

審査官　辰己　雅夫

(56)参考文献　国際公開第０２／４３６９７（WO，Ａ１）
特開２００２－２９２２６３（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－０３９２５９（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－０９５４３３（ＪＰ，Ａ）
T.Nakashima et.al., Particle control of emulsion by membrane emulsification and its ap
pplications, Advanced Drug Delivery Reviews, ２０００年, Vol.45, p.47-56

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K 9/00- 9/72
A61K47/00-47/48
B01J13/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)