

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 1 月 14 日(14.01.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/006630 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/26 (2006.01) A61K 31/13 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/069649
- (22) 国際出願日: 2015 年 7 月 8 日(08.07.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-142455 2014 年 7 月 10 日(10.07.2014) JP
特願 2015-061770 2015 年 3 月 24 日(24.03.2015) JP
- (71) 出願人: 積水化学工業株式会社(SEKISUI CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5308565 大阪府大阪市北区西天満 2 丁目 4 番 4 号 Osaka (JP). 積水メディカル株式会社(SEKISUI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1030027 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 3 番 5 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 伊藤 和志(ITU, Kazushi); 〒6180021 大阪府三島郡島本町百山 2-1 積水化学工業株式会社内 Osaka (JP). 赤峰 隆之(AKAMINE, Takayuki); 〒6180021 大阪府三島郡島本町百山 2-1 積水化学工業株式会社内 Osaka (JP). 利根紗織(TONE, Saori); 〒6180021 大阪府三島郡島本町百山 2-1 積水化学工業株式会社内 Osaka (JP). 阿部 佳子(ABE, Yoshiko); 〒1030027 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 3 番 5 号 積水メディカル株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所(SAE-GUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: SUSTAINED SYSTEMICALLY ACTING EXTERNAL PREPARATION

(54) 発明の名称: 持続性全身作用型外用剤

(57) Abstract: To address the problem of providing a sustained systemically acting external preparation having an easily absorbable drug as the principal agent thereof, the present invention provides, as a means of solving the problem, a sustained systemically acting external preparation containing a core-shell structure in which the core section thereof contains an easily absorbable drug, and the shell section thereof contains a surfactant.

(57) 要約: 易吸収性薬物を主薬とする持続性全身作用型外用剤を提供することを課題とする。コア部が易吸収性薬物を、かつシェル部が界面活性剤をそれぞれ含有するコアシェル構造体を含有する持続性全身作用型外用剤を、その解決手段とする。



WO 2016/006630 A1

明 細 書

発明の名称：持続性全身作用型外用剤

技術分野

[0001] 本発明は、持続性全身作用型外用剤に関する。

背景技術

[0002] 皮膚から吸収された薬物が体循環に移行することで全身作用を示す外用剤（全身作用型外用剤）が用いられている。

[0003] 薬物の経皮吸収過程では、皮膚バリア機能や代謝等の影響を受ける。これらの影響は薬物によって異なる。

[0004] 比較的に経皮吸収されやすい薬物（易吸収性薬物）を製剤化して用いる場合、投薬開始直後まもなく高い薬効が得られる反面、早期に吸収される結果、製剤中の主薬が枯渇し、薬効が持続しないという問題がある。また、血中濃度が薬効の発現するレベルを超えて副作用の発現するレベルにまで到達してしまうという問題もある。

[0005] このため、易吸収性薬物を主薬とする、持続性の全身作用型外用剤の開発が求められていた。しかしながら、そのような従来の全身作用型外用剤は、効果等の面で改善すべき点があった（特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：米国特許出願公開第2006／0142398号明細書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、易吸収性薬物を主薬とする持続性全身作用型外用剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決するべく鋭意検討を重ね、コア部が易吸収性薬物を、かつシェル部が界面活性剤をそれぞれ含有するコアシェル構造体

を利用することにより、上記課題を解決できることを見出した。本発明は、かかる知見に基づいてさらなる試行錯誤を経て完成されたものであり、以下の態様を含む。

項 1.

コア部が易吸収性薬物を、かつ
シェル部が界面活性剤を
それぞれ含有するコアシェル構造体
を含有する、持続性全身作用型外用剤。

項 2.

さらに基剤相を含有し、
前記基剤相が前記コアシェル構造体を含有する、
項 1 に記載の持続性全身作用型外用剤。

項 3.

前記易吸収性薬物と前記界面活性剤の重量比が、 $1 : 3 \sim 1 : 100$ である
、項 1 又は 2 に記載の持続性全身作用型外用剤。

項 4.

前記界面活性剤がアルキル鎖を含有する、項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の
持続性全身作用型外用剤。

項 5.

前記易吸収性薬物と前記アルキル鎖の重量比が、 $1 : 1 \sim 1 : 70$ である、
項 4 に記載の持続性全身作用型外用剤。

項 6.

前記易吸収性薬物が以下の特性を有する薬物である、項 1 ～ 5 のいずれか一
項に記載の持続性全身作用型外用剤：

分子量が 400 未満であり、かつ
オクタノール水分配係数が $-6 \sim 6$ である。

項 7.

基剤相を含有しない場合はコアシェル構造体の粘度が、又は

基剤相を含有する場合はコアシェル構造体を含有した状態の基剤相の粘度が、

500 mPa・s 以上である、項 1～6 のいずれか一項に記載の持続性全身作用型外用剤。

項 8.

前記基剤相自体の粘度が、1000 mPa・s 以上である、項 2～7 のいずれか一項に記載の持続性全身作用型外用剤。

項 9.

1 日～1 週間持続性である、項 1～8 のいずれか一項に記載の持続性全身作用型外用剤。

項 10.

前記易吸収性薬物が、メマンチン及び／又はその塩である、項 1～9 のいずれか一項に記載の持続性全身作用型外用剤。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、易吸収性薬物を主薬とする、持続性かつ副作用が低減された全身作用型外用剤を提供できる。特に好ましい態様においては、投与開始から 24 時間後～48 時間後の間の、最小血中薬物濃度に対する最大血中薬物濃度の比が 2 以下である。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]実施例 1～7 及び比較例 1 及び 2 の結果を示すグラフである。

[図2]実施例 8～14 及び比較例 1 及び 2 の結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0011] 1. 持続性全身作用型外用剤の構成

本発明の持続性全身作用型外用剤は、少なくとも下記のコアシェル構造体を含有する。

1. 1 コアシェル構造体

コアシェル構造体は、コア部が易吸収性薬物を、かつシェル部が界面活性剤をそれぞれ含有する。

[0012] コアシェル構造体は、易吸収性薬物を含有するコア部を、シェル部の界面活性剤が一部もしくは全面を被覆しているコアシェル構造を有する。なお、コア部とシェル部とは、互いに結びつきあって集合体を形成していればよく、コア部の全表面がシェル部で覆われている必要はない。コアシェル構造体がこのような構成を有していることにより、皮膚に適用した場合、本発明の持続性全身作用型外用剤は、コア部の易吸収性薬物を長時間に渡り、副作用を発現しない程度の放出量で徐放させることができる。

[0013] コアシェル構造体の形状やサイズは、特に限定されないが、平均サイズが通常、1～10000nmであり、適度な経皮吸収性を得やすい点では、好ましくは2～5000nm、より好ましくは、3～700nm、さらに好ましくは、5～300nmである。

[0014] なお、本発明において、コアシェル構造体の平均サイズとは、溶媒（例えば、スクワラン等）分散時の動的光散乱法により、数平均径を算出したものとする。

[0015] 1. 1. 1 コア部

易吸収性薬物は、比較的経皮吸収されやすい薬物であれば特に限定されないが、典型的には、以下の特性を有する薬物である：

分子量が400未満であり、かつ

オクタノール水分配係数が－6～6である。

[0016] 上記において、分子量は、好ましくは、350以下であり、より好ましくは300以下であり、さらに好ましくは250以下である。分子量の下限は特に限定されないが、通常、50以上である。

[0017] 上記において、オクタノール水分配係数は、好ましくは、－2～5又は－3～5であり、より好ましくは－2～4、さらにより好ましくは－1～4である。

[0018] なお、本発明において、オクタノール水分配係数は、オクタノールとpH7の水系緩衝液を入れたフラスコ中に薬物を添加後、振とうし、それぞれの相の薬物濃度から式：オクタノール水分配係数＝ Log_{10} （オクタノール相

中濃度／水相中濃度）により算出して求める。

- [0019] 易吸収性薬物としては、全身作用が求められるものが用いられる。
- [0020] 易吸収性薬物の具体例としては、特に限定されないが、メマンチン、ニトログリセリン、リドカイン、男性ホルモン類、女性ホルモン、ニコチン、スコポラミン、硝酸イソソルビド、クロニジン、ツロブテロール及びオキシブチニン塩酸塩等が挙げられる。なお、易吸収性薬物として、上記の薬理学的に許容される塩や中和物又は水和物等も用いることができる。
- [0021] コアシェル構造体に含まれる易吸収性薬物の量は、易吸収性薬物の種類にもよるが、例えば、原料仕込み重量として、0.1～30重量%（コアシェル構造体に含まれる全原料の総重量を基準とする）とすることができる。
- [0022] コア部は、必要に応じて、二種以上の易吸収性薬物を含有していてもよい。この場合、本発明の持続性全身作用型外用剤は、配合剤として使用できる。
- [0023] コア部は、易吸収性薬物に加えてさらに他の成分を少なくとも一種さらに含有していてもよい。他の成分としては、特に限定されないが、例えば、安定化剤、経皮吸収促進剤、皮膚刺激低減剤及び防腐剤等が挙げられる。
- [0024] 安定化剤は、コアシェル構造を安定化させる作用を有し、コアシェル構造の意図せぬ早期の崩壊を防止し、易吸収性薬物の徐放効果を担保する役割を有する。
- [0025] 安定化剤としては、特に限定されないが、具体的には、多糖類、タンパク質、及び親水性高分子材料等が挙げられる。安定化剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。安定化剤のコア部における含有量は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、易吸収性薬物と安定化剤の重量比が、1：0.1～1：10となるように配合することもできる。
- [0026] 経皮吸収促進剤としては、特に限定されないが、具体的には、高級アルコール、N-アシルサルコシン及びその塩、高級モノカルボン酸、高級モノカルボン酸エステル、芳香族モノテルペン脂肪酸エステル、炭素数2～10の2価カルボン酸及びその塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エ

ステル及びその塩、乳酸、乳酸エステル、並びにクエン酸等が挙げられる。経皮吸収促進剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。経皮吸収促進剤のコア部における含有量は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、易吸収性薬物と経皮吸収促進剤の重量比が、1 : 0.01 ~ 1 : 50となるように配合することもできる。

[0027] 皮膚刺激低減剤としては、特に限定されないが、具体的には、ハイドロキノン配糖体、パンテチン、トラネキサム酸、レシチン、酸化チタン、水酸化アルミニウム、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸水素ナトリウム、大豆レシチン、メチオニン、グリチルレチン酸、BHT、BHA、ビタミンE及びその誘導体、ビタミンC及びその誘導体、ベンゾトリアゾール、没食子酸プロピル、並びにメルカプトベンズイミダゾール等が挙げられる。皮膚刺激低減剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。皮膚刺激低減剤のコア部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、0.1重量% ~ 50重量%となるように配合することもできる。

[0028] 防腐剤としては、特に限定されないが、具体的には、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、フェノキシエタノール及びチモール等が挙げられる。防腐剤のコア部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、0.01重量% ~ 10重量%となるように配合することもできる。防腐剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。

[0029] 1. 1. 2 シェル部

界面活性剤は、コアシェル構造のシェル部を形成できるものであればよく、特に限定されない。

[0030] また、複数種の界面活性剤を併用してもよい。

[0031] 界面活性剤は、HLB値が7以下、好ましくは5以下のものを用いることができる。

本発明におけるHLB (Hydrophilic Lipophile Balanceの略) 値は、乳化剤が親水性か親油性かを知る指標となるもので、0 ~ 20の値をとる。HLB値が小さい程、親油性が強いことを示す。本

発明においては下記 G r i f f i n 式より算出される。

[0032] $H L B 値 = 20 \times \{ (親水部分の分子量) / (全分子量) \}$

界面活性剤は、特に限定されず、外用剤として使用可能なもののなかから幅広く選択することができる。

[0033] 界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤及び両性界面活性剤のいずれであってもよい。

[0034] 非イオン性界面活性剤としては、特に限定されないが、脂肪酸エステル、脂肪アルコールエトキシレート、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、アルキルグリコシド及び脂肪酸アルカノールアミド等が挙げられる。

[0035] 脂肪酸エステルとしては、特に限定されないが、糖脂肪酸エステルが好ましい。具体的には、エルカ酸、オレイン酸、ラウリン酸、ステアリン酸及びベヘニン酸等の脂肪酸とショ糖とのエステル等が挙げられる。

[0036] その他の脂肪酸エステルとしては、特に限定されないが、グリセリン、ポリグリセリン、ポリオキシエチレングリセリン、ソルビタン、及びポリオキシエチレンソルビット等のうち少なくとも一種と脂肪酸とのエステル等が挙げられる。

[0037] 陰イオン性界面活性剤としては、アルキル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸エステル塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、脂肪酸塩及びリン酸エステル塩等が挙げられる。

[0038] 陽イオン性界面活性剤としては、アルキルトリメチルアンモニウム塩、ジアルキルジメチルアンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩及びアミン塩類等が挙げられる。

[0039] 両性界面活性剤としては、アルキルアミノ脂肪酸塩、アルキルベタイン及びアルキルアミノオキシド等が挙げられる。

[0040] 界面活性剤の配合量は、本発明の効果が奏される範囲内において適宜設定することができるが、例えば、易吸収性薬物との重量比を 1 : 3 ~ 1 : 100 とすることができる。このとき、本発明の持続性全身作用型外用剤は、経皮吸収性の持続性が優れている。この点では、易吸収性薬物との重量比を 1

: 5 ~ 1 : 100 とすることが好ましく、1 : 10 ~ 1 : 50 又は 1 : 15 ~ 1 : 50 とすることがより好ましい。

[0041] 界面活性剤は、特に限定されないが、アルキル鎖を有するものであってもよい。アルキル鎖長は、特に限定されないが、8 ~ 30 の中から幅広く選択でき、特に 10 ~ 24 であれば好ましい。

[0042] アルキル鎖を有する界面活性剤のみを用いる場合、あるいはアルキル鎖を有する界面活性剤をその他の界面活性剤と組み合わせて用いる場合、易吸収性薬物と界面活性剤に含まれるアルキル鎖の合計の重量比が、1 : 1 ~ 1 : 70 であれば、本発明の持続性全身作用型外用剤は、経皮吸収性の持続性が優れている。この点では、同重量比を 1 : 2 ~ 1 : 70 又は 1 : 2 ~ 1 : 50 とすることが好ましく、1 : 3 ~ 1 : 30 がより好ましく、1 : 5 ~ 1 : 20 とすることが更により好ましい。

[0043] シェル部は、界面活性剤に加えてさらに他の成分を少なくとも一種さらに含有していてもよい。他の成分としては、特に限定されないが、例えば、皮膚刺激低減剤、鎮痛剤、経皮吸収促進剤、安定化剤及び防腐剤等が挙げられる。

[0044] 皮膚刺激低減剤としては、特に限定されないが、具体的には、ハイドロキノン配糖体、パンテチン、トラネキサム酸、レシチン、酸化チタン、水酸化アルミニウム、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸水素ナトリウム、大豆レシチン、メチオニン、グリチルレチン酸、BHT、BHA、ビタミンE 及びその誘導体、ビタミンC 及びその誘導体、ベンゾトリアゾール、没食子酸プロピル、並びにメルカプトベンズイミダゾール等が挙げられる。皮膚刺激低減剤は、1 種又は 2 種以上を含有してもよい。皮膚刺激低減剤のシェル部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、0.1 重量% ~ 50 重量% となるように配合することもできる。

[0045] 鎮痛剤としては、特に限定されないが、具体的には、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、ジブカイン及びプリロカイン等の局所麻酔薬及びその塩等が挙げられる。鎮痛剤は、1 種又は 2 種以上を含有してもよい。鎮痛剤

のシェル部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、0.1重量%～30重量%となるように配合することもできる。

[0046] 経皮吸収促進剤としては、特に限定されないが、具体的には、高級アルコール、N-アシルサルコシン及びその塩、高級モノカルボン酸、高級モノカルボン酸エステル、芳香族モノテルペン脂肪酸エステル、炭素数2～10の2価カルボン酸及びその塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル及びその塩、乳酸、乳酸エステル、並びにクエン酸等が挙げられる。経皮吸収促進剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。経皮吸収促進剤のシェル部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、0.1重量%～30重量%となるように配合することもできる。

[0047] 安定化剤は、コアシェル構造を安定化させる作用を有し、コアシェル構造の意図せぬ早期の崩壊を防止し、易吸収性薬物の徐放効果を担保する役割を有する。

[0048] 安定化剤としては、特に限定されないが、具体的には、脂肪酸及びその塩、メチルパラベン、プロピルパラベン等のパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ペンジルアルコール、フェニルエチルアルコール等のアルコール類、チメロサール、無水酢酸、ソルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、L-アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、プチルヒドロキシルエン、没食子酸プロピル、酢酸トコフェロール、d- α -トコフェロール、タンパク質及び多糖類等が挙げられる。安定化剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。安定化剤のシェル部における含有量は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、界面活性剤と安定化剤の重量比が、1:0.01～1:50となるように配合することもできる。

[0049] 防腐剤としては、特に限定されないが、具体的には、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、フェノキシエタノール及びチモール等が挙げられる。防腐剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。防腐剤のシェル部における含有割合は、その種類にもより、適宜設定できるが、例え

ば、0.01重量%～10重量%となるように配合することもできる。

[0050] 1. 1. 3 基剤相

本発明の持続性全身作用型外用剤は、さらに基剤を含有する相（基剤相）を含有し、前記基剤相が前記コアシェル構造体を含有するものであってもよい。このとき、前記コアシェル構造体は、前記基剤相中に分散（一部が溶解していてもよい）している。

[0051] 基剤は、特に限定されず、外用剤として使用可能なもののなかから幅広く選択することができる。

[0052] 基剤は、コアシェル構造体を分散させるのに適切なものの中から使用目的等に応じて適宜選択することができ、特に限定されない。

[0053] また、複数種の基剤を併用してもよい。

[0054] 基剤としては、特に限定されないが、例えば、植物油、動物油、中性脂質、合成油脂、ステロール誘導体、ワックス類、炭化水素類、モノアルコールカルボン酸エステル類、オキシ酸エステル類、多価アルコール脂肪酸エステル類、シリコーン類、高級（多価）アルコール類、高級脂肪酸類及びフッ素系油剤類等が挙げられる。

[0055] 植物油としては、特に限定されないが、例えば、大豆油、ゴマ油、オリーブ油、やし油、バーム油、こめ油、綿実油、ひまわり油、コメヌカ油、カカオ脂、コーン油、べに花油及びなたね油等が挙げられる。

[0056] 動物油としては、特に限定されないが、例えば、ミンク油、タートル油、魚油、牛油、馬油、豚油及び鮫スクワラン等が挙げられる。

[0057] 中性脂質としては、特に限定されないが、例えば、トリオレイン、トリリノレイン、トリミリスチン、トリステアリン及びトリアラキドニン等が挙げられる。

[0058] 合成油脂としては、特に限定されないが、例えば、リン脂質及びアゾン等が挙げられる。

[0059] ステロール誘導体としては、としては、特に限定されないが、例えば、ジヒドロコレステロール、ラノステロール、ジヒドロラノステロール、フィト

ステロール、コール酸及びコレステリルリノレート等が挙げられる。

[0060] ワックス類としては、キャンデリラワックス、カルナウバワックス、ライスワックス、木ろう、みつろう、モンタンワックス、オゾケライト、セレシン、パラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス、ペトロラタム、フィッシュートロプシュワックス、ポリエチレンワックス及びエチレン・プロピレンコポリマー等が挙げられる。

[0061] 炭化水素類としては、流動パラフィン（ミネラルオイル）、重質流動イソパラフィン、軽質流動イソパラフィン、 α -オレフィンオリゴマー、ポリイソブテン、水添ポリイソブテン、ポリブテン、スクワラン、オリーブ由来スクワラン、スクワレン、ワセリン及び固形パラフィン等が挙げられる。

[0062] モノアルコールカルボン酸エステル類としては、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸ヘキシルデシル、イソステアリン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、パルミチン酸オクチルドデシル、オクタン酸セチル、オクタン酸ヘキシルデシル、イソノナン酸イソトリデシル、イソノナン酸イソノニル、イソノナン酸オクチル、イソノナン酸イソトリデシル、ネオペンタン酸イソデシル、ネオペンタン酸イソトリデシル、ネオペンタン酸イソステアリル、ネオデカン酸オクチルドデシル、オレイン酸オレイル、オレイン酸オクチルドデシル、リシノレイン酸オクチルドデシル、ラノリン脂肪酸オクチルドデシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、エルカ酸オクチルドデシル、イソステアリン酸硬化ヒマシ油、オレイン酸エチル、アボカド油脂肪酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸オクチル、イソステアリン酸イソプロピル、ラノリン脂肪酸イソプロピル、セバチン酸ジエチル、セバチン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジオクチル、アジピン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジブチルオクチル、アジピン酸ジイソブチル、コハク酸ジオクチル及びクエン酸トリエチル等が挙げられる。

[0063] オキシ酸エステル類としては、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル及びモノイソステアリン酸水添ヒマシ油等が挙げられる。

[0064] 多価アルコール脂肪酸エステル類としては、トリオクタン酸グリセリル、トリオレイン酸グリセリル、トリイソステアリン酸グリセリル、ジイソステアリン酸グリセリル、トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリル、トリ（カプリル酸／カプリン酸／ミリスチン酸／ステアリン酸）グリセリル、水添ロジントリグリセリド（水素添加エステルガム）、ロジントリグリセリド（エステルガム）、ベヘン酸エイコサン二酸グリセリル、トリオクタン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、ジオクタン酸ネオペンチルグリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジオクタン酸2-ブチル-2-エチル-1,3-プロパンジオール、ジオレイン酸プロピレングリコール、テトラオクタン酸ペンタエリスリチル、水素添加ロジンペンタエリスリチル、トリエチルヘキサン酸ジトリメチロールプロパン、（イソステアリン酸／セバシン酸）ジトリメチロールプロパン、トリエチルヘキサン酸ペンタエリスリチル、（ヒドロキシステアリン酸／ステアリン酸／ロジン酸）ジペンタエリスリチル、ジイソステアリン酸ジグリセリル、テトライソステアリン酸ポリグリセリル、ノナイソステアリン酸ポリグリセリル-10、デカ（エルカ酸／イソステアリン酸／リシノレイン酸）ポリグリセリル-8、（ヘキシルデカン酸／セバシン酸）ジグリセリルオリゴエステル、ジステアリン酸グリコール（ジステアリン酸エチレングリコール）、ジネオペンタン酸3-メチル-1,5-ペンタンジオール及びジネオペンタン酸2,4-ジエチル-1,5-ペンタンジオール等が挙げられる。

[0065] シリコーン類としては、ジメチコン（ジメチルポリシロキサン）、高重合ジメチコン（高重合ジメチルポリシロキサン）、シクロメチコン（環状ジメチルシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン）、フェニルトリメチコン、ジフェニルジメチコン、フェニルジメチコン、ステアロキシプロピルジメチルアミン、（アミノエチルアミノプロピルメチコン／ジメチコン）コポリマー、ジメチコノール、ジメチコノールクロスポリマー、シリコーン樹脂、シリコーンゴム、アミノプロピルジメチコン又はアモジメチコン等のアミノ変性シリコーン、カチオン変性シリコーン、ジメチコンコポリオール等

のポリエーテル変性シリコン、ポリグリセリン変性シリコン、糖変性シリコン、カルボン酸変性シリコン、リン酸変性シリコン、硫酸変性シリコン、アルキル変性シリコン、脂肪酸変性シリコン、アルキルエーテル変性シリコン、アミノ酸変性シリコン、ペプチド変性シリコン、フッ素変性シリコン、カチオン変性又はポリエーテル変性シリコン、アミノ変性又はポリエーテル変性シリコン、アルキル変性又はポリエーテル変性シリコン及びポリシロキサン・オキシアルキレン共重合体等が挙げられる。

[0066] 高級（多価）アルコール類としては、セタノール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、ラウリルアルコール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、アラキルアルコール、ベヘニルアルコール、ホホバアルコール、キミルアルコール、セラキルアルコール、バチルアルコール、ヘキシルデカノール、イソステアリルアルコール、2-オクチルドデカノール及びダイマージオール等が挙げられる。

[0067] 高級脂肪酸類としては、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ベヘン酸、ウンデシレン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレイン酸、エルカ酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、イソヘキサデカン酸、アンテイソヘンイコサン酸、長鎖分岐脂肪酸、ダイマー酸及び水素添加ダイマー酸等が挙げられる。

[0068] フッ素系油剤類としては、パーフルオロデカン、パーフルオロオクタン及びパーフルオロポリエーテル等が挙げられる。

[0069] 1. 1. 4 その他の添加成分

本発明の持続性全身作用型外用剤は、その剤形や使用目的等に応じて、その他の添加成分を含有していてもよい。

[0070] 添加成分としては、特に限定されないが、賦形剤、着色剤、滑沢剤、結合剤、乳化剤、増粘剤、湿潤剤、安定剤、保存剤、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、pH調整剤、ゲル化剤、粘着剤、酸化防止剤、経皮吸収促進剤

、刺激緩和剤、防腐剤、キレート剤及び分散剤等が挙げられる。

[0071] また、本発明の持続性全身作用型外用剤は、基剤相を含有しない場合はコアシェル構造体が、又は基剤相を含有する場合はコアシェル構造体を含有した状態の基剤相が（以下、これらを総称して「コアシェル構造体含有基本成分」ということがある。）、さらに他の成分に分散されているものであってもよい。この場合、本発明の持続性全身作用型外用剤は、コアシェル構造体含有基本成分が完全溶解しない成分に、コアシェル構造体含有基本成分を混合分散又はエマルション化等させることにより提供される。剤型により適宜選択することができ、特に限定されないが、例えば、軟膏剤、クリーム剤、エアゾール剤、テープ剤（リザーバ型又はマトリックス型等）、パッチ剤、パップ剤、ゲル剤又はマイクロニードル等として提供するため、それぞれの剤型に使用される基剤等に、コアシェル構造体含有基本成分を混合分散又はエマルション化等させることができる。

[0072] 2. 持続性全身作用型外用剤の特性

本発明の持続性全身作用型外用剤は、特に限定されないが、コアシェル構造体含有基本成分の粘度が $500\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以上であれば、投与後の血中濃度を高く維持できるという点で好ましい。この点で、コアシェル構造体含有基本成分の粘度は、 $1000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以上であればより好ましく、 $2000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以上であればさらに好ましい。なお、コアシェル構造体含有基本成分は、取扱性の観点から、粘度は通常 $1000000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下である。

[0073] なお、本発明において、粘度は、 $1000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以上の場合は規格 JIS Z 8803:2011「液体の粘度測定方法」に準拠し、円すい—平板形（コーンプレート形）回転粘度計にて 25°C 、 20 rpm で測定した値を意味し、 $1000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 未満の場合は球回転式粘度計により 25°C 、 1000 rpm で測定した値を意味する。

[0074] 特に限定されないが、上記のように比較的高い粘度を持続性全身作用型外用剤に付与するために、それ自体の粘度が比較的高い基剤相を用いることが

できる。なお、本発明において、「基剤相自体の粘度」とは、コアシェル構造体を除いた基剤相の粘度（基剤相が基剤のみからなる場合は基剤が示す粘度）をいう。本発明の効果が得られるように比較的高い粘度を持続性全身作用型外用剤に付与するためには、基剤相自体の粘度は、 $1000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以上であればよく、 $2000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以上であれば好ましく、 $5000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以上であればさらに好ましい。外用剤として使用可能であれば特に上限はないが、基剤相の粘度は、製剤のしやすさの観点から、典型例として $1000000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下である。

[0075] 上のような特定範囲の粘度を有する基剤相は、特に限定されないが、上記に例示したものに加えて、適宜他の成分を含有するものを用いて得られるものであってもよい。特に、本発明の持続性全身作用型外用剤の粘度を所定範囲内とすることができるように、ゲル化作用を有する添加剤（ゲル化剤）等をさらに含有するものであってもよい。

[0076] そのような添加剤としては、特に限定されないが、例えば、樹脂及びシリコン等の炭化水素、アミノ酸、環状ペプチド、エポキシ、ロジン、メラミン、及び多糖類、界面活性剤等のペクチン、アルギン酸、カラギーナン、ローカストビーンガム、グアーガム、キサンタンガム、デキストリン脂肪酸エステル、イヌリン脂肪酸エステル及びグリセリン脂肪酸エステルからなる群より選択される少なくとも一種等を使用できる。樹脂としては、特に限定されないが、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリスチレン及びポリウレタンからなる群より選択される少なくとも一種等が挙げられる。

[0077] このような樹脂を含有する基剤として、特に限定されないが、例えば、これらの添加剤を0.1～50%、好ましくは1～30%含む基剤を使用できる。このような基剤としては、特に限定されないが、例えば、流動パラフィン、シクロヘキサン、*n*-オクタン、トルエン及びキシレン等の炭化水素系基剤；並びにミリスチン酸イソプロピル、イソノナン酸イソノニル、イソノナン酸イソトリデシル及びトリエチルヘキサノイン等のエステル系基剤等が

好ましく用いられる。特に限定されないが、このような基剤の具体例として、例えば、流動パラフィン95%、ゲル化剤としてポリエチレン樹脂5%を含む、プラスチベース（Plastibase）（登録商標）（Bristol Myers Squibb）等の炭化水素ゲル軟膏基剤等を使用できる。

[0078] 3. 持続性全身作用型外用剤の製造方法

本発明の持続性全身作用型外用剤は、特に限定されないが、例えば以下のようにして製造することができる。

[0079] まず、特に限定されないが、本発明のコアシェル構造体を、例えば以下のようにして製造することができる。薬物並びに所望により安定化剤、経皮吸収促進剤及び皮膚刺激低減剤等の添加成分を純水又はリン酸緩衝液等の溶媒に溶解する。これに、界面活性剤並びに所望により皮膚刺激低減剤、鎮痛剤、経皮吸収促進剤及び安定化剤等の添加成分を、シクロヘキサン、ヘキサン又はトルエン等の溶剤に溶解した溶液を加え、ホモジナイザー攪拌する。その後、凍結乾燥することによって本発明のコアシェル構造体を調製できる。

[0080] コアシェル構造体を用いて、例えば、溶液塗工法より持続性全身作用型外用剤を製造できる。溶液塗工法では、本発明のコアシェル構造体及び基剤に加えてさらに所望により経皮吸収促進剤、増粘剤及びゲル化剤等の添加成分を所定の割合になるようにヘキサン、トルエン又は酢酸エチル等の溶剤に添加し、攪拌して均一な溶液を調製する。溶液中の固形分濃度は、好ましくは10～80重量%、より好ましくは20～60重量%である。

[0081] 次に、各成分を含有する上記溶液を、例えばナイフコーター、コンマコーター又はリバースコーターなどの塗工機を用いて、剥離ライナー（シリコーン処理したポリエステルフィルム等）上に均一に塗布し、乾燥して薬剤含有層を完成させ、該層の上に支持体をラミネートすることにより、経皮吸収型製剤を得ることができる。支持体の種類によっては、支持体に上記層を形成した後、上記層の表面に剥離ライナーをラミネートしても良い。

[0082] また、別の方法としては、例えば、コアシェル構造体に必要に応じて基剤

や経皮吸収促進剤、安定剤、増粘剤及びゲル化剤等の添加成分を加えて混合し、用途に応じて、ガーゼ若しくは脱脂綿等の天然繊維物部材、ポリエステル若しくはポリエチレン等の合成繊維物部材、又はこれらを適宜組み合わせて織布若しくは不織布等に加工したもの、又は透過性膜等に積層や含浸等して保持させた状態とし、さらに粘着カバー材等で覆って使用することもできる。

[0083] このようにして得られた経皮吸収型製剤は、使用用途に応じて楕円形、円形、正方形、長方形などの形状に適宜裁断する。また、必要に応じて周辺に粘着剤相等を設けてもよい。

[0084] 4. 持続性全身作用型外用剤の用途

本発明の持続性全身作用型外用剤は、特に限定されないが、通常、1日～1週間持続性であり、好ましい態様では1日～1週間あたり1回適用されるように用いられる。

[0085] 対象疾患は、易吸収性薬物の種類によって異なる。

[0086] 本発明の持続性全身作用型外用剤は、特に限定されないが、テープ剤（リザーバ型又はマトリックス型等）、軟膏剤、ローション剤、エアゾール剤、硬膏剤、水性バップ剤、クリーム剤、ゲル剤、エアゾール剤、パッチ剤及びマイクロニードル等として使用できる。

実施例

[0087] 以下、本発明を実施例及び試験例を例に挙げて詳しく説明するが、本発明がこれらの例に限定されるものではない。

[0088] なお、以下において示す薬物とアルキル鎖重量比は、シエル部に用いる界面活性剤が複数成分の混合物であり成分の完全な特定が困難であることに鑑みた概算値である。

[0089] 実施例 1

塩酸メマンチン0.1gを40gの純水に溶解し、これに、ショ糖ラウリン酸エステル（三菱化学フーズ社製、L-195、主成分はジエステル及びトリエステル）5gをシクロヘキサン80gに溶解した溶液を加え、ホモジ

ナイザー攪拌（10,000 rpm）した。この後に2日間凍結乾燥することによって、コアシェル構造体を調製した（薬物：アルキル鎖重量比＝1：25）。当該生成物2.85 gを11.4 gのミリスチン酸イソプロピルに加え、スターラー攪拌して分散した。回収物0.4 gを4 cm²にカットした医療用ガーゼ（スズラン株式会社製）に浸して外用剤を製造した。

[0090] 実施例2

ショ糖ラウリン酸エステルの代わりに、ショ糖エルカ酸エステル（三菱化学フーズ社製、ER-290、主成分はジエステル及びトリエステル、）を用いたこと以外は実施例1と同様にして外用剤を製造した（薬物：アルキル鎖重量比＝1：30）。

[0091] 実施例3

ショ糖エルカ酸エステルの量を3 gにしたこと以外は実施例2と同様にして外用剤を製造した（薬物：アルキル鎖重量比＝1：20）。

[0092] 実施例4

回収物0.8 gを8 cm²にカットした医療用ガーゼ（スズラン株式会社製）に浸したこと以外は実施例1と同様にして外用剤を製造した。

[0093] 実施例5

ミリスチン酸イソプロピルの代わりに、流動パラフィン（和光純薬工業株式会社製、128-04375）を用いたこと以外は実施例3と同様にして外用剤を製造した（薬物：アルキル鎖重量比＝1：20）。

[0094] 実施例6

ミリスチン酸イソプロピルの代わりに、流動パラフィンとプラスチベース（大正製薬社製、日本薬局方）を重量比で2：8の割合で混合したものをを用いたことと、医療用ガーゼのかわりにポリエチレンテレフタレートフィルム（3M社製）を用いたこと以外は実施例3と同様にして外用剤を製造した（薬物：アルキル鎖重量比＝1：20）。

[0095] 実施例7

ミリスチン酸イソプロピルの代わりに、プラスチベースを用いたことと、

医療用ガーゼのかわりにポリエチレンテレフタレートフィルム（３Ｍ社製）を用いたこと以外は実施例３と同様にして外用剤を製造した（薬物：アルキル鎖重量比＝１：２０）。

[0096] 実施例 8

シヨ糖エルカ酸エステルの量を１ｇにしたこと以外は実施例７と同様にして外用剤を製造した（薬物：アルキル鎖重量比＝１：６）。

[0097] 実施例 9

シヨ糖エルカ酸エステルの量を０．５ｇにしたこと以外は実施例７と同様にして外用剤を製造した（薬物：アルキル鎖重量比＝１：３）。

[0098] 実施例 10

シヨ糖エルカ酸エステルの代わりに、シヨ糖ラウリン酸エステルを用いたこと以外は実施例７と同様にして外用剤を製造した（薬物：アルキル鎖重量比＝１：１５）。

[0099] 実施例 11

シヨ糖ラウリン酸エステルの量を１ｇにしたこと以外は実施例１０と同様にして外用剤を製造した（薬物：アルキル鎖重量比＝１：５）。

[0100] 実施例 12

ミリスチン酸イソプロピルの代わりに、白色ワセリン（健栄製薬社製、日本薬局方）を用いたことと、医療用ガーゼのかわりにポリエチレンテレフタレートフィルム（３Ｍ社製）を用いたこと以外は実施例３と同様にして外用剤を製造した（薬物：アルキル鎖重量比＝１：２０）。

[0101] 実施例 13

ミリスチン酸イソプロピルの代わりに、オリーブ油（和光純薬工業社製）を用いたこと以外は実施例３と同様にして外用剤を製造した（薬物：アルキル鎖重量比＝１：２０）。

[0102] 実施例 14

ミリスチン酸イソプロピルにパルミチン酸デキストリン（千葉製粉社製、レオパールＫＬ２）を２５重量％加え、１２０℃で溶解させた後、室温で一

晩静置させて得られたゲルを、ミリスチン酸イソプロピルの代わりに用いたことと、医療用ガーゼのかわりにポリエチレンテレフタレートフィルム（3M社製）を用いたこと以外は実施例3と同様にして外用剤を製造した（薬物：アルキル鎖重量比＝1：20）。

[0103] 比較例1

塩酸メマンチン0.06g及びショ糖ラウリン酸エステル2.79gをミリスチン酸イソプロピル11.4gに加え、スターラー攪拌して分散した。回収物0.4gを4cm²にカットした医療用ガーゼ（スズラン株式会社製）に浸して比較用外用剤を製造した。

[0104] 比較例2

メマンチン8.3部とアクリル粘着剤（Duro-Tak 87-2510）91.7部に、不揮発分が30%になるように酢酸エチルを加え、均一になるまで混合し膏体液を調製した。離型紙上に、得られた膏体液を均一に展開し、80℃で乾燥後、ポリエチレンテレフタレートフィルムからなる支持体を積層し、3cm²に打ち抜いて比較用外用剤を得た。

[0105] （粘度測定）

コーンローター式粘度計（東機産業社製、TV-22型）を用いて、20℃、20rpmの条件で実施例7～12及び実施例14で得られた外用剤及び実施例6～12及び実施例14に用いた基剤の粘度を測定した。また、球回転式粘度計（京都電子工業社製、EMS-1000）により25℃、1000rpmの条件で実施例1～6、13及び比較例1で得られた外用剤及び実施例1～5、13及び比較例1に用いた基剤の粘度を測定した。

表1にその結果を示した。

[0106]

[表1]

試料	製剤粘度 (mPa・s)	基剤粘度 (mPa・s)
実施例 1	39	5
実施例 2	27	5
実施例 3	12	5
実施例 4	39	5
実施例 5	230	150
実施例 6	530	1400
実施例 7	3100	12000
実施例 8	2200	12000
実施例 9	1800	12000
実施例 1 0	3200	12000
実施例 1 1	2500	12000
実施例 1 2	4500	15000
実施例 1 3	92	70
実施例 1 4	1200	2200
比較例 1	15	9

[0107] 試験例 1 ヘアレスラット経皮吸収性試験

実施例1～14及び比較例1～2で製造した各種外用剤を、ヘアレスラット（HWY/S lc、約250g）の背部に貼付した。比較例2については、離形紙を剥離した後に背部に貼付した。この後に粘着性包帯（シルキーテックス、ALCAR社製）を用いて投与部位を保護した。この後、尾静脈から、3、6、24及び48時間目に約0.7mL採血し、遠心分離して血漿を得た。この血漿に内部標準物質を添加し、OasisMCX（Waters社製）で固層抽出した後、LC-MS/MS（使用カラム：Phenomenex社製Kinetex PFP 2.6μm、3.0×50mm）によりメマンチンの血漿中濃度を定量した。

[0108] 図1～2にその結果を示した。材料を混合しただけの比較例1では、実施

例に比べて経皮吸収性が著しく低いことが示された。また、比較例 2 では一過的な血中濃度の急上昇が発生した。

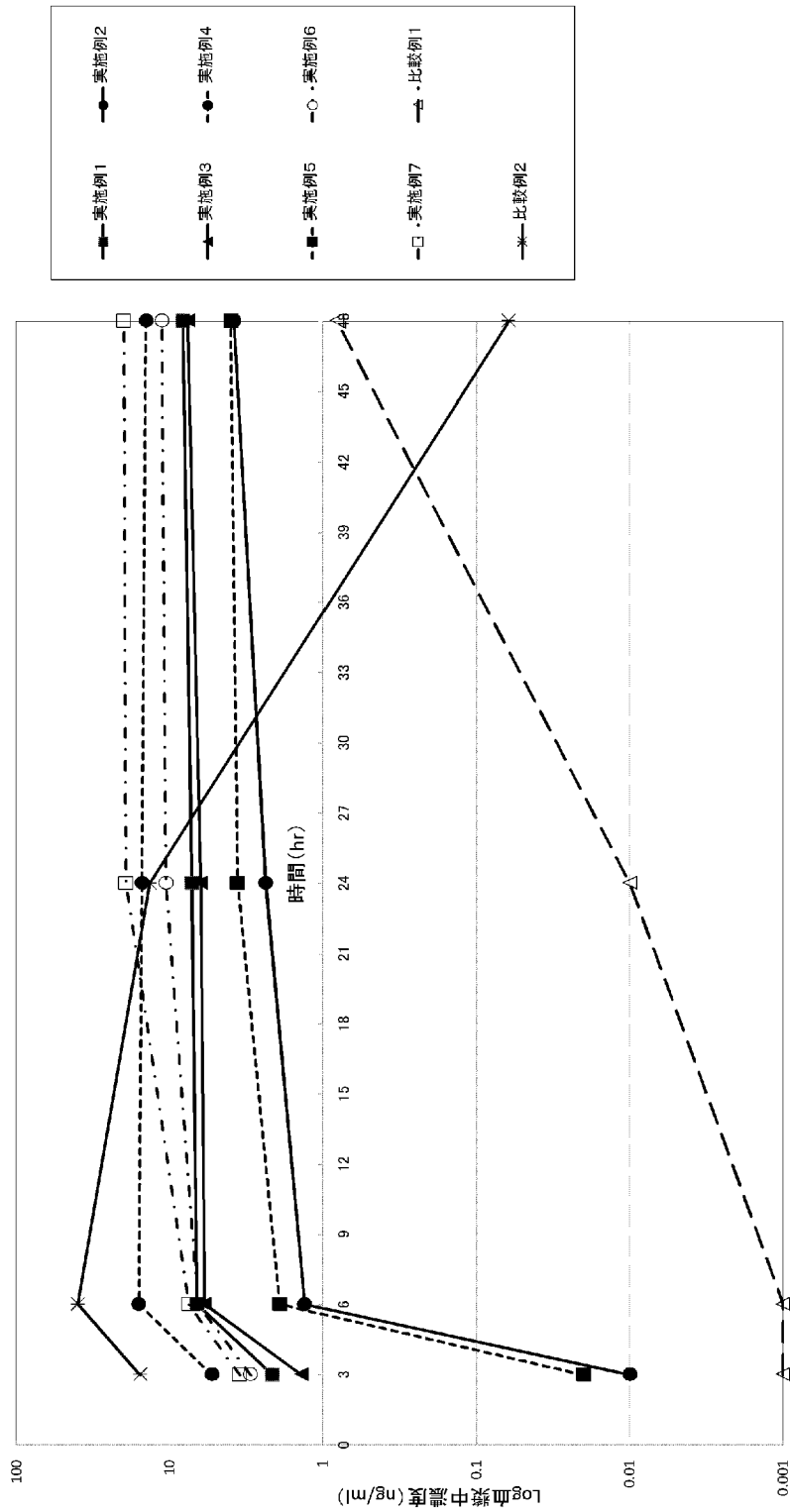
[0109] これらに対して実施例の外用剤では、一過的な血中濃度の急上昇が発生することなく、持続的に血中濃度を維持できることが判った。

請求の範囲

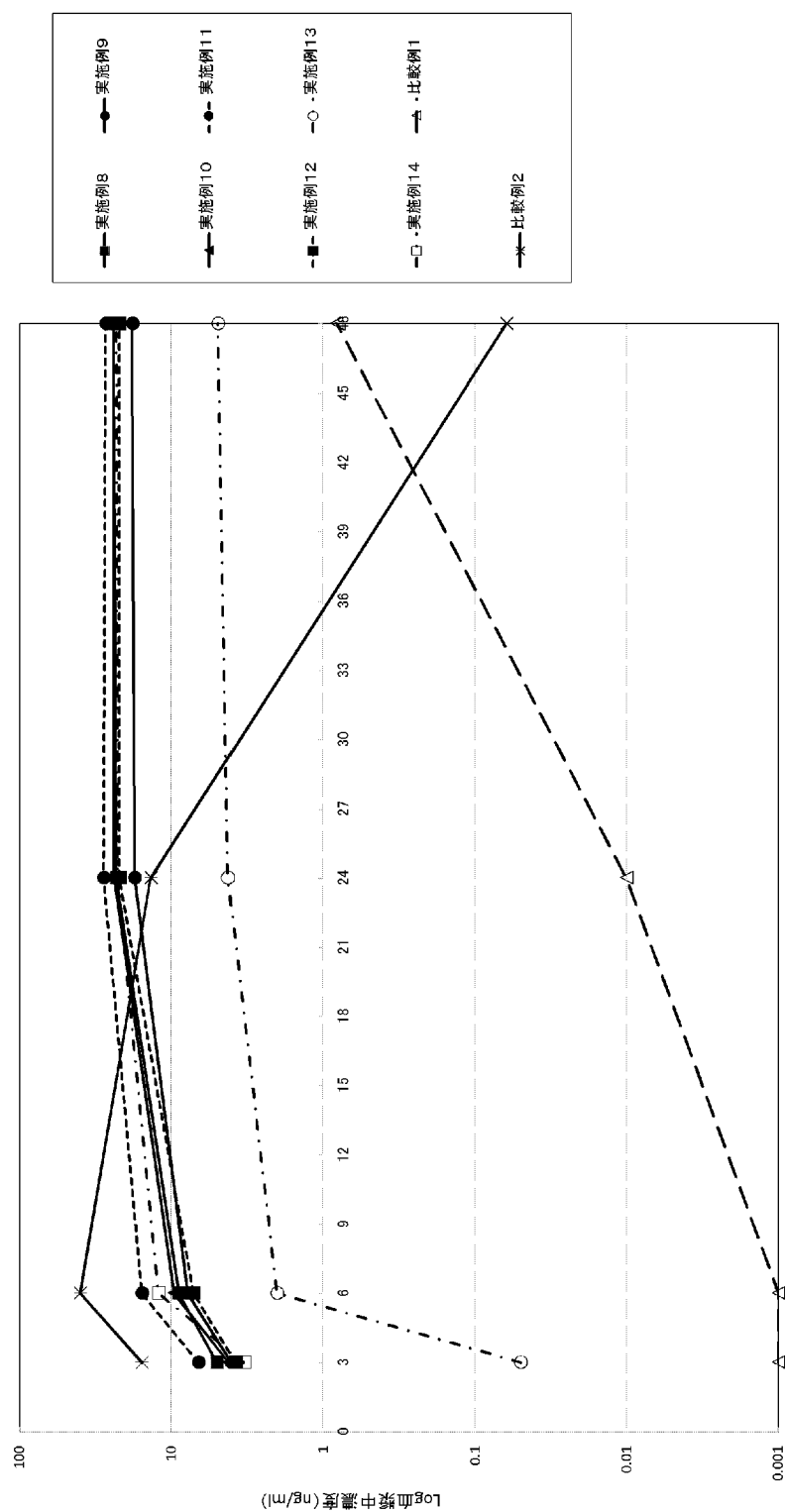
- [請求項1] コア部が易吸収性薬物を、かつ
シェル部が界面活性剤を
それぞれ含有するコアシェル構造体
を含有する、持続性全身作用型外用剤。
- [請求項2] さらに基剤相を含有し、
前記基剤相が前記コアシェル構造体を含有する、
請求項1に記載の持続性全身作用型外用剤。
- [請求項3] 前記易吸収性薬物と前記界面活性剤の重量比が、1 : 3 ~ 1 : 100
である、請求項1又は2に記載の持続性全身作用型外用剤。
- [請求項4] 前記界面活性剤がアルキル鎖を含有する、請求項1 ~ 3のいずれか一
項に記載の持続性全身作用型外用剤。
- [請求項5] 前記易吸収性薬物と前記アルキル鎖の重量比が、1 : 1 ~ 1 : 70で
ある、請求項4に記載の持続性全身作用型外用剤。
- [請求項6] 前記易吸収性薬物が以下の特性を有する薬物である、請求項1 ~ 5の
いずれか一項に記載の持続性全身作用型外用剤：
分子量が400未満であり、かつ
オクタノール水分配係数が-6 ~ 6である。
- [請求項7] 基剤相を含有しない場合はコアシェル構造体の粘度が、又は
基剤相を含有する場合はコアシェル構造体を含有した状態の基剤相の
粘度が、
500 mPa · s以上である、請求項1 ~ 6のいずれか一項に記載の
持続性全身作用型外用剤。
- [請求項8] 前記基剤相自体の粘度が、1000 mPa · s以上である、請求項2
~ 7のいずれか一項に記載の持続性全身作用型外用剤。
- [請求項9] 1日 ~ 1週間持続性である、請求項1 ~ 8のいずれか一項に記載の持
続性全身作用型外用剤。
- [請求項10] 前記易吸収性薬物が、メマンチン及び／又はその塩である、請求項1

～ 9 のいずれか一項に記載の持続性全身作用型外用剤。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/069649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/26(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K31/13(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K47/26, A61K9/70, A61K31/13, A61K47/14

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2006/025583 A1 (ASPION Co., Ltd.), 09 March 2006 (09.03.2006), claims; page 4, lines 11 to 24 & JP 4843494 B2 & US 2009/0238846 A1 & EP 1785131 A1	1-9 10
X Y	CHOI et al.Elastic vesicles as topical/ transdermal drug delivery systems, International Journal of Cosmetic Science,2005, 27(4),p.211-221	1-9 10
Y	JP 2009-13171 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 22 January 2009 (22.01.2009), claims (Family: none)	10

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 August 2015 (27.08.15)

Date of mailing of the international search report
08 September 2015 (08.09.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. A61K47/26(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K31/13(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. A61K47/26, A61K9/70, A61K31/13, A61K47/14			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 1 5 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 1 5 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 1 5 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X Y	W0 2006/025583 A1 (A S P I O N株式会社) 2006.03.09, 特許請求の 範囲, 第4頁第11 - 24行&JP 4843494 B2&US 2009/0238846 A1&EP 1785131 A1	1-9 10	
X Y	CHOI et al. Elastic vesicles as topical/transdermal drug delivery systems, International Journal of Cosmetic Science, 2005, 27(4), p. 211-221	1-9 10	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 2 7 . 0 8 . 2 0 1 5		国際調査報告の発送日 0 8 . 0 9 . 2 0 1 5	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 近藤 政克 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2	4 C 9 7 3 4

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2009-13171 A(久光製薬株式会社) 2009. 01. 22, 特許請求の範囲(ファミリーなし)	10