

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3681776号
(P3681776)

(45) 発行日 平成17年8月10日(2005.8.10)

(24) 登録日 平成17年5月27日(2005.5.27)

(51) Int.Cl.⁷B 0 2 C 17/00
A 6 1 K 9/127

F I

B 0 2 C 17/00
A 6 1 K 9/127

D

請求項の数 7 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平7-5362
 (22) 出願日 平成7年1月18日(1995.1.18)
 (65) 公開番号 特開平7-241487
 (43) 公開日 平成7年9月19日(1995.9.19)
 審査請求日 平成14年1月17日(2002.1.17)
 (31) 優先権主張番号 00174/94-2
 (32) 優先日 平成6年1月20日(1994.1.20)
 (33) 優先権主張国 スイス(CH)

(73) 特許権者 503220392
 ディーエスエム アイビー アセツ ビー、ブイ、
 オランダ国、 6 4 1 1 ティーイー ヘーレン、ヘット オーバールーン 1
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (72) 発明者 ザビナ・ガンター
 ドイツ連邦共和国、デー79540 レールラハーシュテッテン、ハウプトシュトラッセ 47
 (72) 発明者 カール・マンフレッド・フェルカー
 ドイツ連邦共和国、デー79100 フライブルク、ビルケンヴェーク 25

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロリポソーム及びリポソームの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プロリポソーム又はリポソームを製造する方法であって、プロリポソーム又はリポソームの製造に適した混合物を、攪拌ボールミル中で処理することを特徴とする方法。

【請求項 2】

プロリポソームからリポソームを製造する方法であって、プロリポソーム組成物に水を加えて攪拌ボールミル中で処理することを特徴とする方法。

【請求項 3】

プロリポソームの製造に適した混合物が、10重量%未満の水を含有する、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

攪拌ボールミルの回転子の円周速が、5～15m/sである請求項1ないし3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 5】

攪拌ボールミル中に、直径0.3～1.5mmのガラスビーズを入れる請求項1ないし4のいずれか1項記載の方法。

【請求項 6】

請求項1ないし5のいずれか1項記載のリポソーム又はプロリポソームの製造のための攪拌ボールミルの使用方法。

【請求項 7】

請求項 2、4 又は 5 記載のプロリポソームからリポソームを製造するための攪拌ボールミルの使用方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、リポソーム又はプロリポソームの製造方法に関し、それらの製造に適した混合物を攪拌ボールミル中で処理する製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

リポソームは、皮膚に浸透する能力のために、特に化粧品又は皮膚科治療に用いることが出来る。これらは、水分又は広範囲にわたる活性物質、特にビタミンが付加されていてもよい。リポソームの両親媒性のおかげで、それらの活性物質は皮膚深部まで輸送され、それゆえにこれら活性物質の所望の部位への到達が保証される。

10

【0003】

リポソーム及びプロリポソームの製造のための様々な方法が公知である。しかし、これらの方法の多くは、実験室規模のみ、例えば膜方法に適切である。そのような方法は、当業者に公知であって、例えば、Liposome Technology, Gregoriadis G., (ed.), Vol. 1-III (1993) に記載されている。例えば、ローター・ステーター・ホモジナイズ法又は液体高圧ホモジナイズ法は、例えば、リポソームのより大規模な製造に適切である。例えば液体ジェット高圧ホモジナイザー（マイクロフルイダイザー）又は液体スロットノズル高圧ホモジナイザーを含む液体高圧ホモジナイザーは、リポソームの製造に非常に適しているが、これらは液体材料のみしか処理できないという欠点を有している。これらは非常に濃縮された配合物や粘稠な配合物には不適切である。加えて、粒径の再現性が、特に液体スロットノズル高圧ホモジナイザーを用いてリポソームを製造した場合には、常に満足できるものとは限らない。上述の製造方法のその他の欠点は、粒子に高いエネルギーが作用するという事実である。

20

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

したがって、緩和な条件下で、かつ大きく希釈しないで操作することのできるリポソーム及びプロリポソームの製造方法が必要とされている。その方法は、添加されていてもよい活性物質がそのなかで均一に分散している、通常の構造を有するリポソーム又はプロリポソームを、緩和な条件下で製造することを許容すべき方法である。加えて、製法が工業的規模で容易に実施できるものであるべきである。

30

【0005】

【課題を解決するための手段】

ここに、リポソーム及び／又はプロリポソームの製造に適切な混合物を攪拌ボールミル中で処理することによって、緩和な条件下でリポソーム及び／又はプロリポソームが製造できるということが発見された。

【0006】

攪拌ボールミルは、特殊なタイプのボールミルである。このミル中でのホモジナイズ及び寸法縮小は、自由に動きうる、好ましくはガラスからなるボールに攪拌機から伝えられ、そしてそこから処理される材料へと伝わる力によってなされる。

40

【0007】

本発明の方法は、非常に緩和であり、かつ工業的規模で適用することができる。この方法は、また、プロリポソームの製造、プロリポソームからリポソームの製造及びリポソームの直接的製造にも同様に適している。プロリポソームの大きさ及びラメラ性、並びにリポソームの大きさは、所望により、ホモジナイズの条件（例えば、回転子の円周速、処理時間、ボールのサイズ、充填レベル、温度）を選択することにより変えることができる。

【0008】

本発明の方法により、非負荷であるか、あるいは親脂性及び／又は親水性の物質を負荷さ

50

せた、リポソーム又はプロリポソームを製造することが出来る。

【 0 0 0 9 】

種々のものに由来するレシチン、例えば卵黄レシチン又は大豆レシチンが、リポソーム又はプロリポソームを製造するのに用いる混合物中に用いられる。このようなレシチンは、市場で入手出来るものである。

【 0 0 1 0 】

用いる溶解化剤は、極性有機溶媒、例えばエタノール、イソ - プロパノールなどのアルコール類である。

【 0 0 1 1 】

包含されうる適切な化合物は、親油性又は親水性の物質、例えば親油性又は親水性のビタミン、医薬、並びに芳香剤及び賦香剤などである。これらの例は、脂溶性のビタミン及びビタミン誘導体（A、K及びE）、それらの前駆体（β - カロチン）、カロチノイド、又はジアゼパム、アムホテリシンB、エコナゾール、コルチコイドなどのような脂溶性医薬である。適切な親水性化合物は、水溶性ビタミン（B複合体又はビタミンC）、あるいはヘパリン、シスプラチンなどのような親水性の医薬である。脂溶性の芳香剤及び賦香剤の例は、シトラス油、ペパーミント油などである。包含しうる親水性の芳香剤及び賦香剤は、バニラ抽出物、ココア風味、タバコ風味のものなどである。

10

【 0 0 1 2 】

加えられた親油性または親水性化合物は、非常に緩和な条件下で本発明による方法によって、リポソームまたはプロリポソームに包含される。この加えられた化合物の非常に十分な混合、及びそれによる二分子層における均質な分散が、保証される。

20

【 0 0 1 3 】

プロリポソームの製造のために、本発明による方法においては従来の方法とは対照的に、非常に濃縮され、かつ粘稠なレシチン混合物を使用することが可能である。

【 0 0 1 4 】

攪拌ボールミルを用いるプロリポソームの製造に適した混合物は、次のものを含有する。

【 0 0 1 5 】

レシチン	5 0 - 9 0 %
溶解化剤	1 5 - 5 0 %
水	0 - 1 0 %
包含すべき親水性及び / 又は親脂性化合物	0 - 2 0 %

30

【 0 0 1 6 】

本発明の方法によるプロリポソームの製造は、通常、上述の配合にしたがって調製した混合物を、攪拌ボールミル中で処理して実施される。この際、所望の構造により、攪拌ボールミルの50及び90%の容量を、直径0.2から6mmの市販のビーズ、好ましくは直径0.3から1.5mmのガラスビーズで充填することが可能である。生成物の構造は、処理速度、処理時間及び温度に影響されうる。回転子の円周速は、好ましくは5 ~ 15 m/s である。

【 0 0 1 7 】

該方法により製造されるプロリポソームの配合物は、きわめて整然とした、長いラメラ構造によって区別される。これらは非常に高いレシチン濃度を有し、添加できる活性物質は非常に均質に分散している。

40

【 0 0 1 8 】

本発明の方法により製造されるプロリポソームは、濃度が高いことと比較的アルコール濃度が高いためにきわめて貯蔵しやすい。

【 0 0 1 9 】

上述のプロリポソームは、水を加えた後に、公知の方法、例えば、液体ジェット高圧ホモジナイザーを用いた均質化などにより、リポソームに転換できる。これに関し、本発明にしたがってプロリポソーム組成物から製造されたりポソームが、一般に、直接法により製造されたりポソームよりも小さいことは特記すべきことである。

50

【 0 0 2 0 】

リポソームは、上述のプロリポソームから、水を加えた後に、やはり本発明にしたがってこのプロリポソーム組成物を攪拌ボールミル中で処理することにより、製造されうる。この目的のために、プロリポソーム組成物は、典型的には、水含有量が 35 % と 95 % の間になるまで水と混合し、ついで攪拌ボールミル中で処理される。

【 0 0 2 1 】

すでに述べたように本発明にしたがって、適切な混合物を攪拌ボールミル中で処理することにより、直接的にリポソームを製造することが可能である。攪拌ボールミルを用いるリポソームの製造に適切な混合物は、次のものを含む。

【 0 0 2 2 】

レシチン	1 - 30 %
溶解化剤	1 - 15 %
水	35 - 95 %
包含すべき親水性及び / 又は親油性化合物	0 - 5 %

10

【 0 0 2 3 】

この場合、攪拌ボールミルの容量の 50 から 90 % を、直径 0.2 ~ 6 mm の市販のビーズ、好ましくは 0.3 ~ 1.5 mm のビーズで充填する。生成物の構造は、この場合もまた処理速度及び処理時間に影響される。回転子の円周速は、5 ~ 15 m/s である。このようにして、特異的に大きくかつ非常に均質なりポソーム (1 ~ 5 μm) を製造することが可能である。

20

【 0 0 2 4 】

【実施例】

以下の実施例は本発明をより詳細に説明するためのものであって、いかなる制限をも表わすものではない。

【 0 0 2 5 】

実施例 1

プロリポソーム溶液の製造

配合：レシチン	120 g (60 重量%)
酢酸トコフェロール	24 g (12 重量%)
エタノール	42 g (21 重量%)
これに全体で 200 g まで蒸留水を加えた	(7 重量%)

30

【 0 0 2 6 】

レシチン、エタノール及び d1- α -トコフェロールの混合物を攪拌ボールミル中で回転子の円周速 15 m/s で、冷却しつつ 20 分処理した。直径 1 mm のガラスビーズをこのために用いた。非常に長いラメラ構造を得た。この組成は、高い粘度を有していたが、流動は可能であった。

【 0 0 2 7 】

実施例 2

リポソームの製造

配合：大豆レシチン	20 g (10 重量%)
エタノール	7 g (3.5 重量%)
酢酸トコフェロール	2 g (1 重量%)
これに全体で 200 g まで蒸留水を加えた	(85.5 重量%)

40

【 0 0 2 8 】

混合物を、最初に 5 分間水和し、ついで攪拌ボールミル中で回転子の円周速 10 m/s で、冷却しつつ 20 分間処理した。直径 0.3 mm のビーズをこのために用いた。得られたリポソームは直径 1 ~ 2 μm であった。

【 0 0 2 9 】

実施例 3

リポソームの製造

50

配合：大豆レシチン 20 g (10 重量%)
エタノール 7 g (3.5 重量%)
酢酸トコフェロール 8 g (4 重量%)
これに全体で200 gまで蒸留水を加えた (82.5 重量%)

【0030】

混合物を最初に5分間水和し、ついで攪拌ボールミル中で回転子の円周速10 m/sで冷却しつつ60分間処理した。直径0.3 mmのガラスビーズを用いた。得られた多重ラメラリポソームは、2 ~ 5 μ mの大きさであった。

【0031】

実施例4

プロリポソームからのリポソームの製造

配合：実施例1のプロリポソーム 31 g
(レシチン60重量%、酢酸トコフェロール12重量%、エタノール21重量%及び蒸留水7重量%)

これに全体で200 gまで蒸留水を加えた。

【0032】

混合物を、最初マグネチックスターラーで5分間攪拌し、ついで0.5 mmのガラスビーズを充填した攪拌ボールミルで回転子の円周速10 m/sで15分間処理した。得られた単ラメラリポソームは、直径50 ~ 100 nmであって、以下の最終組成を有していた。

【0033】

大豆レシチン 18.6 g (9.3 重量%)
エタノール 6.51 g (3.26 重量%)
酢酸トコフェロール 3.72 g (1.86 重量%)
蒸留水 171.17 g (85.6 重量%)

10

20

フロントページの続き

審査官 黒石 孝志

(56)参考文献 特開昭60-261554(JP,A)
特表平1-502979(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
B02C 17/00 - 17/24
A61K 9/127