

(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
2017 年 1 月 26 日(26.01.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/014306 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) A61K 47/44 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/071593
- (22) 国際出願日: 2016 年 7 月 22 日(22.07.2016)
- (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 2015-145127 2015 年 7 月 22 日(22.07.2015) JP
特願 2015-152913 2015 年 7 月 31 日(31.07.2015) JP
特願 2016-080106 2016 年 4 月 13 日(13.04.2016) JP
- (71) 出願人: 積水化学工業株式会社(SEKISUI CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5308565 大阪府大阪市北区西天満 2 丁目 4 番 4 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 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). 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). 川村 大地(KAWAMURA, Daichi); 〒6180021 大阪府三島郡島本町百山 2-1 積水化学工業株式会社内 Osaka (JP). 阿部 佳子(ABE, Yoshiko); 〒1030027 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 3-5 積水メディカル株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人 宮▲崎▼・目次特許事務所(MIYAZAKI & METSUGI); 〒5400028 大阪府大阪市中央区常盤町 1 丁目 3 番 8 号 中央大通 F Nビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, 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), ユーロピア (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: FORMULATION

(54) 発明の名称: 製剤

(57) Abstract: Provided is a formulation having excellent percutaneous absorptivity of an active ingredient. The formulation includes a core-shell structure, provided with a core portion containing an active ingredient and a shell portion covering at least part of the surface of the core portion and containing a surfactant, and at least one polymer selected from the group consisting of styrene elastomers having a styrene content of 10-50% by weight, polymers having aminoalkyl groups, and polymers having structural units based on a monomer with an SP value of 8.7-12.

(57) 要約: 有効成分の経皮吸収性に優れた、製剤を提供する。有効成分を含有する、コア部と、前記コア部の表面の少なくとも一部を覆っており、かつ界面活性剤を含有する、シェル部とを備える、コアシェル構造体と、スチレン含有量が 10 重量%~50 重量%であるスチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及び SP 値 8.7~12 のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも 1 種のポリマーと、を含む、製剤。



WO 2017/014306 A1

明 細 書

発明の名称：製剤

技術分野

[0001] 本発明は、製剤に関し、特に外用剤や化粧品に用いられる製剤に関する。

背景技術

[0002] 外用剤や化粧品等の分野において、薬物等の有効成分を経皮吸収させるための技術が開発されている。

[0003] これら薬物等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] 薬物等と界面活性剤とを含む粒子を用いた製剤により経皮吸収量を増加させたという報告がなされている（特許文献1）。

[0005] 下記の特許文献2には、S/O型サスペンションと、スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体と、流動パラフィンとが混合された外用剤が記載されている。上記S/O型サスペンションは、親水性薬剤が界面活性剤に被覆されてなる薬剤含有複合体を含んでいる。

[0006] 下記の特許文献3には、薬剤を含む粘着性基剤層を備える外用剤が開示されている。上記粘着性基剤層は、アミノアルキルメタクリレートコポリマーや、スチレン-イソプレレンブロック共重合体などにより構成されている。

[0007] また、下記の特許文献4には、抗認知症治療薬物、アミノ基を有する高分子化合物、脂肪酸アルキルエステル、及びスチレン系高分子化合物を含む経皮吸収製剤が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特許第4843494号公報

特許文献2：国際公開2006/025583号

特許文献3：特開2015-145429号公報

特許文献4：国際公開2011/074635号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] しかしながら、特許文献 1 ～ 4 の製剤を、例えばプラスター剤等の外用剤に用いた場合、薬物等の有効成分の経皮吸収性がなお十分でなかった。

[0010] 本発明の目的は、有効成分の経皮吸収性に優れた製剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、上記課題を解決するべく鋭意検討を重ね、（A）有効成分と界面活性剤とを含むコアシェル構造体、及び（B）スチレン含有量が 10 重量％～50 重量％であるスチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及び S P 値 8.7 ～ 12 のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも 1 種のポリマーを用いることにより、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。

[0012] 項 1. 有効成分を含有する、コア部と、前記コア部の表面の少なくとも一部を覆っており、かつ界面活性剤を含有する、シェル部とを備える、コアシェル構造体と、

スチレン含有量が 10 重量％～50 重量％であるスチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及び S P 値 8.7 ～ 12 のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも 1 種のポリマーと、

を含む、製剤。

[0013] 項 2. 前記ポリマーを含む粘着剤中に前記コアシェル構造体が分散された、S/O 型の構造を有している、項 1 に記載の製剤。

[0014] 項 3. 前記スチレン系エラストマーが、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体（S I S）、スチレンーブタジエネースチレンブロック共重合体（S B S）及びスチレンーエチレン・ブチレンースチレンブロック共

重合体（SEBS）からなる群から選択される少なくとも一種である、項1又は2に記載の製剤。

[0015] 項4．前記スチレン系エラストマーが、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体（SIS）であり、

前記スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体（SIS）の含有量が、前記コアシェル構造体1重量部に対して、0.1重量部～4重量部の範囲内にある、項3に記載の製剤。

[0016] 項5．粘着付与樹脂をさらに含み、

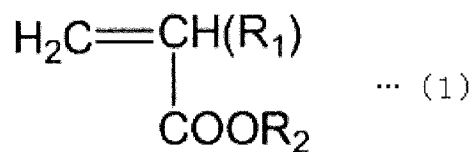
前記粘着付与樹脂の軟化点が、60℃以上、150℃以下である、項1～4のいずれか1項に記載の製剤。

[0017] 項6．前記スチレン系エラストマー100重量部に対する前記粘着付与樹脂の含有量が、160重量部以下の範囲にある、項1～5のいずれか1項に記載の製剤。

[0018] 項7．前記アミノアルキル基を有するポリマーが、アミノアルキルメタクリレートコポリマーである、項1～6のいずれか1項に記載の製剤。

[0019] 項8．前記SP値8.7～12のモノマーが、下記一般式（1）及び（2）でそれぞれ表わされる化合物並びにビニルピロリドン系化合物からなる群より選択される少なくとも一種のモノマーである、項1～6のいずれか1項に記載の製剤。

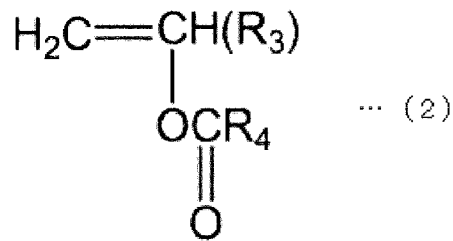
[0020] [化1]



[0021] （式中において、R1は、水素原子又はメチル基を、R2は、炭素数5以下のアルキル基を表わす）

[0022]

[化2]



[0023] (式中において、R₃は、水素原子又はメチル基を、R₄は、炭素数5以下のアルキル基を表わす)

[0024] 項9. 前記モノマーのSP値が、9～11である、項1～6及び8のいずれか1項に記載の製剤。

[0025] 項10. 前記SP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーが、アミノアルキルメタクリレートコポリマーである、項1～6、8及び9のいずれか1項に記載の製剤。

[0026] 項11. 有効成分を含有する、コア部と、前記コア部の表面の少なくとも一部を覆っており、かつ界面活性剤を含有する、シェル部とを備える、コアシェル構造体と、スチレン含有量が10重量%～50重量%であるスチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも1種のポリマーと、を含む、層を有し、

前記層が、前記コアシェル構造体1重量部に対して、0.2～5重量部の前記スチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも1種のポリマーを含む、項1～10のいずれか1項に記載の製剤。

[0027] 項12. 液剤をさらに含有する、項1～11のいずれか1項に記載の製剤。

[0028] 項13. ゲル化剤をさらに含有する、項1～12のいずれか1項に記載の製剤。

[0029] 項14. 前記液剤が、ゲル化されている、請求項12又は13に記載の製

剤。

発明の効果

[0030] 本発明によれば、有効成分の経皮吸収性に優れた製剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0031] [図1]図1は、試験例1で使用した薬物皮膚透過試験セルの簡略図である。

[図2]図2は、実施例1～4並びに比較例1及び2の結果を示すグラフである。

[図3]図3は、実施例5並びに比較例3及び4の結果を示すグラフである。

[図4]図4は、実施例14～16並びに比較例1及び2の結果を示すグラフである。

[図5]図5は、S I S及びオイドラギッドの総質量に対するS I S割合（％）と、48時間累積皮膚透過量の関係を示す図である。

発明を実施するための形態

[0032] 1. 本発明の製剤

本発明の製剤は、少なくとも

(A) 有効成分と界面活性剤とを含むコアシェル構造体と、

(B) スチレン含有量が10重量％～50重量％であるスチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも1種のポリマーと、

を含む。

[0033] 1. 1. (A) 有効成分と界面活性剤とを含むコアシェル構造体

(A) 有効成分と界面活性剤とを含むコアシェル構造体（以下、コアシェル構造体（A）と称する場合があるものとする）は、有効成分を含有する、コア部と、界面活性剤を含有する、シェル部とを備えるコアシェル構造体である。上記シェル部は、上記コア部の表面の少なくとも一部を覆っている。上記シェル部は、上記コア部の表面の一部を覆っていてもよいし、全部を覆

っていてもよい。上記コア部は、固体であることが好ましい。コア部が固体である場合、後述する基剤中での安定性がより一層向上する。そのため、この場合、コアシェル構造体（A）を油相である基剤相中に分散させることで、S/O（Solid in Oil）型の構造を有する製剤を形成することができる。

[0034] なお、上記基剤相は、上記ポリマー（B）を含む粘着剤基剤相であることが好ましい。その場合、コアシェル構造体（A）を粘着剤基剤相中に分散させることで、S/O（Solid in Oil）型の貼付剤を形成することができる。

[0035] このような構成を有するコアシェル構造体（A）を皮膚に適用した場合、有効成分を長時間に渡り徐放させ、経皮吸収させることができる。

[0036] コアシェル構造体（A）の形状やサイズは、特に限定されないが、個数平均粒子径が、1～500nmであれば好ましく、1～100nmであればより好ましく、1～20nmであればさらに好ましい。

[0037] なお、本発明において、コアシェル構造体（A）の個数平均粒子径とは、溶媒（例えば、スクワラン等）分散時の動的光散乱法により、個数平均粒子径を算出したものとする。

[0038] 1. 1. 1. 有効成分

有効成分は、特に限定されず、本発明の製剤の使用目的に応じて適宜選択される。

[0039] 有効成分の具体例としては、特に限定されないが、例えば、認知症治療薬、抗てんかん薬、抗鬱薬、抗パーキンソン病薬、抗アレルギー薬、抗癌剤、糖尿病治療薬、降圧剤、呼吸器疾患薬、ED治療薬、皮膚疾患薬、局所麻酔薬、ADHD薬、抗リウマチ薬、腎疾患薬、統合失調症薬又は過食性障害薬等が挙げられる。

[0040] 有効成分としては、好ましくは、分子量300以上、より好ましくは分子量400以上、さらに好ましくは分子量500以上の親水性薬物が挙げられる。親水性薬物としては、特に限定されず、通常、全身作用又は局所作用が

求められるものが用いられる。

- [0041] 親水性薬物は、皮膚透過性をより一層向上させる観点から、分子量が、6,000以下であれば好ましく、3,000以下であればより好ましく、1,500以下であればさらに好ましい。
- [0042] 有効成分は、経皮吸収されやすい薬物であれば好ましい。有効成分は、特に限定されないが、オクタノール水分配係数が $-6 \sim 6$ を示す化合物であることが好ましい。そのため、皮膚透過性が高められている。皮膚透過性をより一層向上させる観点から、水オクタノール分配係数が、 -1 以上であれば好ましく、 0 以上であればより好ましい。また、親水性薬物の水オクタノール分配係数は、 4 以下であることが好ましく、 1 以下であることがより好ましい。親水性薬物の水オクタノール分配係数が、上記上限以下である場合、皮膚透過性がより一層向上する。
- [0043] なお、本発明において、オクタノール水分配係数は、オクタノールと pH 7 の水系緩衝液を入れたフラスコ中に薬物を添加後、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 $=\text{Log}_{10}$ （オクタノール相中濃度／水相中濃度）により算出して求めることができる。
- [0044] 親水性化合物の例として、塩基性薬物又は酸性薬物が挙げられる。
- [0045] 塩基性薬物の具体例としては、薬物の薬理学上許容される塩であれば、特に限定されず、塩酸ドネペジル（分子量416）やバルデナフィル塩酸塩水和物（分子量579）若しくはメマンチン塩酸塩（分子量216）等の塩酸塩、酒石酸リバスチグミン（分子量400）等の酒石酸塩、又はオクトレオチド酢酸塩（分子量1139）若しくはテリパラチド酢酸塩（分子量4418）等の酢酸塩が挙げられる。塩基性薬物としては、特に塩酸塩又は酢酸塩が好ましい。
- [0046] 薬物の酸性薬物の具体例としては、薬理学上許容される塩であれば特に限定されず、ブクラデシンナトリウム（分子量491）又はクロモグリク酸ナトリウム（分子量512）等のナトリウム塩が挙げられる。
- [0047] コアシェル構造体（A）に含まれる有効成分の量は、有効成分の種類にも

よるが、例えば、原料仕込み重量として、0.1～45重量%（コアシェル構造体（A）に含まれる全原料の総重量を基準とする）、好ましくは20～40重量%である。

[0048] コアシェル構造体（A）は、必要に応じて、二種以上の有効成分を含有していてもよい。この場合、コアシェル構造体（A）を含有する本発明における高透過性の製剤は、配合剤として使用できる。

[0049] 1. 1. 2. 界面活性剤

界面活性剤は、有効成分と結びつきあってコアシェル構造体（A）を形成できるものであればよく、特に限定されない。

[0050] また、複数種の界面活性剤を併用してもよい。

[0051] 界面活性剤は、HLB値の加重平均値が好ましくは10以下、より好ましくは5以下、さらに好ましくは3以下のものを用いることができる。

[0052] 本発明におけるHLB（Hydrophile Lypophile 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、例えば、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Griffin式よりHLB値が算出される。

[0053]
$$HLB \text{ 値} = 20 \times \{ (\text{親水部分の分子量}) / (\text{全分子量}) \}$$

[0054] 界面活性剤は、特に限定されず、外用剤などの製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。

[0055] 界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤又は両性界面活性剤のいずれであってもよい。

[0056] 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又は脂肪酸アルカノールアミド等が挙げられる。

[0057] 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、ステアリン酸又は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。

- [0058] 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。
- [0059] 陰イオン性界面活性剤としては、アルキル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸エステル塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、脂肪酸塩又はリン酸エステル塩等が挙げられる。
- [0060] 陽イオン性界面活性剤としては、アルキルトリメチルアンモニウム塩、ジアルキルジメチルアンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩又はアミン塩類等が挙げられる。
- [0061] 両性界面活性剤としては、アルキルアミノ脂肪酸塩、アルキルベタイン又はアルキルアミノオキシド等が挙げられる。
- [0062] 界面活性剤は、アルキル鎖、アルケニル基及びアルキニル基からなる群より選択される少なくとも一種を含有するものであれば好ましい。
- [0063] 界面活性剤は、最長直鎖部分の炭素数が5以上のアルキル基、アルケニル基及びアルキニル基からなる群より選択される少なくとも一種を含有するものであればより好ましい。
- [0064] 界面活性剤は、最長直鎖部分の炭素数が、より好ましくは8～30、さらに好ましくは10～24のアルキル基又はアルケニル基を有している。そのため、親水性薬物の皮膚透過性が高められている。また、界面活性剤は、炭素数が10～15のアルキル基又はアルケニル基と、炭素数16～20のアルケニル基とのうち少なくとも一方を有していることが好ましい。界面活性剤が、炭素数が10～15のアルキル基又はアルケニル基を有していることがより好ましい。この場合、親水性薬物の皮膚透過性をより一層高めることができる。
- [0065] 炭素数が10～20のアルキル基又はアルケニル基を有している界面活性剤としては、例えば、ショ糖オレイン酸エステル、ショ糖라우リン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ステアリン酸エステル、グリセリ

ンラウリン酸エステル、グリセリンオレイン酸エステル、グリセリンステアリン酸エステル、ラウリン酸ソルビタン、オレイン酸ソルビタン、パルミチン酸ソルビタン、ステアリン酸ソルビタンなどが挙げられる。なかでも、炭素数が10～15のアルキル基又はアルケニル基を有している界面活性剤としては、ショ糖ラウリン酸エステル、グリセリンラウリン酸エステル、ラウリン酸ソルビタンなどが挙げられる。また、炭素数16～20のアルケニル基を有している界面活性剤としては、ショ糖オレイン酸エステルなどが挙げられる。

[0066] 界面活性剤は、好ましくは、ショ糖脂肪酸エステルである。なかでも、親水性薬物の皮膚透過性をより一層高める観点より、ショ糖ラウリン酸エステル及び／又はショ糖オレイン酸エステルが好ましく、ショ糖ラウリン酸エステルがより好ましい。

[0067] 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、有効成分との質量比（有効成分：界面活性剤）を1：3～1：100とすることができる。このとき、本発明の製剤は、経皮吸収の持続性がより一層優れている。この点では、有効成分との重量比（有効成分：界面活性剤）を、1：3～1：50とすることがより好ましく、1：5～1：30とすることがさらに好ましい。

[0068] 1. 1. 3. その他の成分

コアシェル構造体（A）は、有効成分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、防腐剤又は鎮痛剤等が挙げられる。

[0069] 安定化剤は、粒子構造を安定化させる作用を有し、粒子構造の意図せぬ早期の崩壊を防止し、有効成分の徐放効果を担保する役割を有する。

[0070] 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、又は親水性高分子材料等が挙げられる。安定化剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。安定化剤の含有量は、その種類にもより、適宜設定でき

るが、例えば、有効成分と安定化剤の重量比（有効成分：安定化剤）が、 $1 : 0.1 \sim 1 : 10$ となるように配合することができる。

[0071] 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-アシルサルコシン若しくはその塩、高級モノカルボン酸、高級モノカルボン酸エステル、芳香族モノテルペン脂肪酸エステル、炭素数2～10の2価カルボン酸若しくはその塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル若しくはその塩、乳酸、乳酸エステル、又はクエン酸等が挙げられる。経皮吸収促進剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。経皮吸収促進剤の含有量は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、有効成分と経皮吸収促進剤の重量比（有効成分：経皮吸収促進剤）が、 $1 : 0.01 \sim 1 : 50$ となるように配合することもできる。

[0072] 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若しくはその誘導体、ビタミンC若しくはその誘導体、ベンゾトリアゾール、没食子酸プロピル、又はメルカプトベンズイミダゾール等が挙げられる。皮膚刺激低減剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。皮膚刺激低減剤の含有割合は、その種類にもより、適宜設定できるが、例えば、コアシェル構造体（A）全体に対して $0.1 \text{重量}\% \sim 50 \text{重量}\%$ となるように配合することもできる。

[0073] 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又は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、コアシェル構造体（A）全体に対して $0.01 \text{重量}\% \sim 10 \text{重量}\%$ 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。

[0074] 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、ジブカイン若しくはプリロカイン等の局所麻酔薬又は

その塩等が挙げられる。鎮痛剤は、1種又は2種以上を含有してもよい。鎮痛剤のコアシェル構造体（A）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、コアシェル構造体（A）全体に対して0.1重量%～30重量%となるように配合することもできる。

[0075] 上述したように、コア部が固体である場合は、コアシェル構造体（A）を油相である基剤相中に分散させることで、S/O（Solid in Oil）型の構造を有する製剤を形成することができる。

[0076] なお、上記基剤相は、上記ポリマー（B）を含む粘着剤基剤相であることが好ましい。その場合、コアシェル構造体（A）を粘着剤基剤相中に分散させることで、S/O（Solid in Oil）型の貼付剤を形成することができる。

[0077] このような構造を有するコアシェル構造体（A）は、例えば水相に有効成分を含有するW/Oエマルジョンを乾燥する工程を備える方法によって、製造することができる。

[0078] W/Oエマルジョンは、いわゆる油中水滴エマルジョン、具体的には水性溶媒の液滴が油性溶媒中に分散した状態のエマルジョンである限り特に制限されない。

[0079] 水相に有効成分を含有するW/Oエマルジョンは、有効成分を含有する例えば水や緩衝水溶液等の水性溶媒と、界面活性剤を含有する例えばシクロヘキサン、ヘキサン若しくはトルエン等の油性溶媒とを混合することによって得ることができる。有効成分を含有する水性溶媒は、有効成分の他に、必要に応じて安定化剤、吸収促進剤又は刺激低減剤等の添加成分を含有していてもよい。また、界面活性剤を含有する油性溶媒も、界面活性剤の他に、必要に応じて、刺激低減剤、鎮痛剤、吸収促進剤又は安定化剤等の添加成分を含有していてもよい。混合の方法としては、W/Oエマルジョンを形成できる方法である限り特に限定されず、例えばホモジナイザー等による攪拌が挙げられる。

[0080] ホモジナイザー攪拌時の条件は、例えば、5000～50000rpm程

度、より好ましくは、10000～30000 rpm程度である。

[0081] 上記W/Oエマルションにおける有効成分に対する界面活性剤の重量比（界面活性剤／有効成分）は、特に限定されないが、例えば2～100、好ましくは3～50、より好ましくは5～30である。

[0082] 水相に有効成分を含有するW/Oエマルションの乾燥の方法としては、該エマルション中の溶媒（水性溶媒及び油性溶媒）を除去できる方法である限り特に限定されず、例えば凍結乾燥又は減圧乾燥等が挙げられ、好ましくは凍結乾燥が挙げられる。

[0083] また、得られるコアシェル構造体（A）の個数平均粒子径をより一層小さくする観点から、水相に有効成分を含有するW/Oエマルション又は該W/Oエマルションの乾燥物を加熱処理する工程をさらに備えることが好ましい。加熱処理温度は、例えば30～60℃、好ましくは35～50℃、より好ましくは35～45℃である。

[0084] 加熱処理時間は、加熱処理温度に応じて適宜調整されるものであるが、例えば1～30日間、好ましくは2～15日間、より好ましくは3～7日間である。なお、該W/Oエマルションを加熱処理した場合は、処理後、上記乾燥を行うことによって、本発明のコアシェル構造体（A）を得ることができる。

[0085] また、得られるコアシェル構造体（A）の個数平均粒子径をより一層小さくする別の方法としては、水相に有効成分を含有するW/Oエマルション又は該W/Oエマルションの乾燥物を必要に応じて溶媒等に分散後、フィルタ等で濾過する方法や、遠心処理分離を行う方法が挙げられる。フィルタ濾過の場合のフィルタ孔径は、例えば1 μm以下、好ましくは0.2 μm以下、より好ましくは0.1 μm以下である。

[0086] 1. 2. 基剤

本発明においては、（B）スチレン含有量が10重量％～50重量％であるスチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群か

ら選択された少なくとも1種のポリマーにより基剤を構成することができる。この基剤にコアシェル構造体（A）を分散又は溶解（一部溶解させることを含む）させて使用することにより、有効成分の経皮吸収量をより一層効果的に向上させることができる。

[0087] 上記基剤の形態としては、例えば、粘着剤を挙げることができる。上記粘着剤は、（B）スチレン含有量が10重量%～50重量%であるスチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも1種のポリマーにより構成することができる。また、粘着剤中には、コアシェル構造体（A）を分散又は溶解（一部溶解させることを含む）させて用いることができる。

[0088] また、基剤の他の形態としては、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、エアゾール剤、プラスター剤、テープ剤、パッチ剤、パップ剤、ゲル剤及びマイクロニードル等からなる群から選択される少なくとも1種の外用剤に通常使用される基剤等であってもよい。このような基剤は、（B）スチレン含有量が10重量%～50重量%であるスチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも1種のポリマーにより構成することができる。また、基剤中には、コアシェル構造体（A）を分散又は溶解（一部溶解させることを含む）させて用いることができる。

[0089] 1. 2. 1. スチレン系エラストマー

上記エラストマーは、特に限定されない。医薬や化粧品等の具体的用途に応じて通常使用されるもののなかから適宜選択することができる。

[0090] 上記エラストマーは、一種を単独で用いてもよいし、複数種を組み合わせ用いてもよい。

[0091] スチレン系エラストマーとしては、スチレン含有量が10～50重量%の範囲内にある限り特に限定されず、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体（S I S）、スチレンーブタジエネースチレンブロック共重合体

(S B S)等の未水素添加型であっても、スチレンーエチレン・ブチレンー
スチレンブロック共重合体 (S E B S)、スチレンーエチレンープロピレン
ー
スチレンブロック共重合体 (S E P S)等の水素添加物であってもよいが
、経皮吸収性を高める観点より、未水素添加型が好ましく、スチレンーイソ
ブレンー
スチレンブロック共重合体 (S I S)がより好ましい。

[0092] 上述したように、スチレン系エラストマーのスチレン含有量は、10～50重量%である。そのため、経皮吸収性が高められている。

[0093] 経皮吸収性をより一層高める観点から、スチレン含有量は15～35重量%であることが好ましく、15～25重量%であることがより好ましく、10～20重量%であることがさらに好ましい。なお、スチレン含有量は、例えばNMR（核磁気共鳴スペクトル法）等の従来公知の測定方法により測定することができる。

[0094] スチレン系エラストマーは、経皮吸収性を高める観点より、ジブロック共重合体とトリブロック共重合体の両方を含むことが好ましく、ジブロック共重合体とトリブロック共重合体との合計の質量に対する、ジブロック共重合体の質量（ジブロック量）は、10～90%であることが好ましく、20～80%であることがより好ましく、30～80%であることがさらに好ましい。

[0095] なお、スチレン系エラストマーのジブロック共重合体及びトリブロック共重合体の定量分析は、GPC等の公知の手段によって行うことが可能である。GPCカラムとしては論理段数14000段以上で粒径5～7 μ mの有機溶媒系カラムを使用し、ジブロック共重合体とトリブロック共重合体の各保持時間が良好に分離する条件で、有機溶媒系溶離液、流速（0.5～3mL／分）、温度（25～50℃）を選択することが好ましい。検出方法としてはRIを、分子量換算はポリスチレンを用いることができる。

[0096] 上記スチレン系エラストマーの含有量は、特に限定されず、適宜設定することができる。例えば、コアシェル構造体（A）1重量部に対して、0.1～4重量部とすることができる。好ましくは、コアシェル構造体（A）1重

量部に対して0.3～3重量部であり、より好ましくは、コアシェル構造体（A）1重量部に対して0.5～1量部である。

[0097] 上記スチレン系エラストマーは、特に限定されないが、例えば、Okitsuの式により算出される溶解度パラメーター（SP値）が8.7以下のものを用いることができる。経皮吸収性をより一層高める観点から、SP値が7～8.7のスチレン系熱可塑性エラストマーを用いることが好ましい。

[0098] なお、Okitsuの式により算出されるSP値とは、親水性を表す指標であり、Okitsuの式とは、下記式（3）で表される溶解度パラメータにおいて、 ΔF を算出する手法である（参考：沖津 俊直、日本接着学会誌、vol. 29, No. 5, 204-211（1993））。

[0099] $\Delta\delta = \Delta F / \Delta V$ （3）

式（3）中、 δ は溶解度パラメータを表し、 F はモル引力定数を表し、 V はモル容積を表す。

[0100] 上記スチレン系エラストマーは、例えば、流動パラフィンなどの液体に分散してから粘着剤に用いることができる。上記スチレン系エラストマーには、吸収促進効果のある液剤を添加してもよい。上記スチレン系エラストマーの溶剤には、例えば、シクロヘキサンなどを用いることができる。また、上記スチレン系エラストマーには、例えば、タッキファイヤ（粘着付与樹脂）や可塑剤を添加することにより粘着力の微調整を図ることができる。

[0101] 粘着付与樹脂としては、脂環族飽和炭化水素樹脂、ロジン誘導体（ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジングリセリンエステル、ロジンペンタエリスリトールエステル、水添ロジンペンタエリスリトールエステル等）、テルペン樹脂、石油樹脂又はマレイン酸樹脂等が挙げられる。これらの中でも特に、脂環族飽和炭化水素樹脂、水添ロジングリセリンエステルが好適である。これらの粘着付与剤は、1種類を単独で用いても2種類以上を組み合わせ用いてもよい。

[0102] 上記粘着付与樹脂の軟化点としては、特に限定されないが、好ましくは、60℃～150℃の範囲内であり、より好ましくは、70℃～120℃の範

囲内である。粘着付与樹脂の軟化点が上記範囲内にある場合、粘着力をより一層高めることができる。

[0103] 上記粘着付与樹脂の含有量は、特に限定されず、適宜設定することができる。例えば、スチレン系エラストマー 100 重量部に対して 0～160 重量部とすることができる。好ましくは、スチレン系エラストマー 100 重量部に対して 0～130 重量部であり、より好ましくは、スチレン系エラストマー 100 重量部に対して 0～100 重量部である。粘着付与樹脂の含有量が上記範囲内にある場合、有効成分の経皮吸収性や製剤の安定性をより一層高めることができる。

[0104] 1. 2. 2. アミノアルキル基を有するポリマー

上記アミノアルキル基を有するポリマーは、特に限定されない。医薬や化粧品等の具体的用途に応じて通常使用されるもののなかから適宜選択することができる。

[0105] 上記アミノアルキル基を有するポリマーは、一種を単独で用いてもよいし、複数種を組み合わせ用いてもよい。

[0106] 上記アミノアルキル基を有するポリマーの具体例としては、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、アミノアルキルアクリレートコポリマー、アミノアルキルメタクリレートポリマー、アミノアクリルアクリレートポリマー、アミノアルキル基含有ポリシロキサン、アミノアルキル基含有ポリウレタン又は、それらの誘導体等が挙げられる。

[0107] 上記アミノアルキル基を有するポリマーの使用量は、特に限定されず、適宜設定することができる。例えば、コアシェル構造体 (A) 1 重量部に対して 0.1～10 重量部とすることができる。好ましくは、コアシェル構造体 (A) 1 重量部に対して 0.2～5 重量部とすることができ、より好ましくは、コアシェル構造体 (A) 1 重量部に対して 0.3～3 重量部とすることができる。

[0108] アミノアルキル基を有するポリマーは、上記スチレン系エラストマー（以下、エラストマーという場合があるものとする）と併用してもよい。その場

合、有効成分の種類にもよるが、エラストマー及びアミノアルキル基を有するポリマーの質量の和に対するエラストマーの質量比（エラストマーの質量／エラストマー及びアミノアルキル基を有するポリマーの質量の和）は、0.2以上、0.9以下であることが好ましい。上記質量比が、上記範囲内にある場合、経皮吸収性をより一層効果的に高めることができる。経皮吸収性をさらに一層効果的に高める観点から、上記質量比（エラストマーの質量／エラストマー及びアミノアルキル基を有するポリマーの質量の和）は、好ましくは0.3以上、より好ましくは0.4以上、好ましくは0.8以下、より好ましくは0.7以下である。

[0109] 1. 2. 3. SP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマー

SP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーは、SP値が上記範囲にある限り、特に限定されない。医薬や化粧品等の具体的な用途に応じて通常使用されるもののなかから適宜選択することができる。SP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーは、粘着剤中に含まれていてもよく、SP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーそのものが粘着剤であってもよい。このようなポリマーにコアシェル構造体（A）を分散させて使用することにより、有効成分の経皮吸収性を高めることができる。なお、SP値とは、Okitsuの式により算出される溶解度パラメータのことをいう。

[0110] 本発明において、SP値は、Okitsuの式により算出される。SP値とは、親水性を表す指標であり、Okitsuの式とは、下記式（3）で表される溶解度パラメータにおいて、 ΔF を算出する手法である（参考：沖津俊直、日本接着学会誌、vol. 29, No. 5, 204-211（1993））。

[0111] $\Delta \delta = \Delta F / \Delta V \quad \dots (3)$

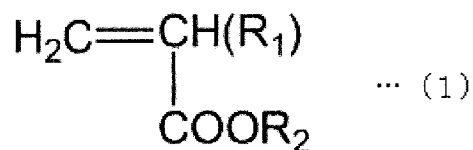
（式（3）中、 δ は溶解度パラメータを表し、 F はモル引力定数を表し、 V はモル容積を表す。）

[0112] SP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーは、特に限定されない。医薬や化粧品等の具体的用途に応じて通常使用されるもののなかから適宜選択することができる。

[0113] SP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーは、一種を単独で用いてもよいし、複数種を組み合わせ用いてもよい。

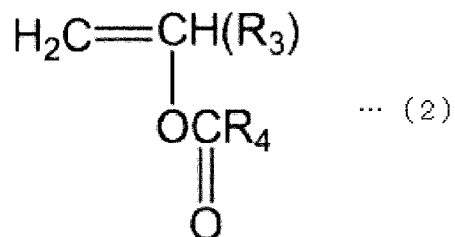
[0114] SP値8.7～12のモノマーは、下記一般式（1）及び（2）でそれぞれ表わされる化合物、並びにビニルピロリドン系化合物からなる群より選択された少なくとも1種のモノマー等が挙げられる。

[0115] [化3]



[0116] （式中において、R1は、水素原子又はメチル基を、R2は、炭素数5以下のアルキル基を表わす。）

[0117] [化4]



[0118] （式中において、R3は、水素原子又はメチル基を、R4は、炭素数5以下のアルキル基を表わす。）

[0119] 上記一般式（1）で表わされる化合物の具体例としては、アクリル酸メチル（〈SP値〉=9.0）、アクリル酸エチル（〈SP値〉=8.9）、メタクリル酸メチル（〈SP値〉=9.3）、又はメタクリル酸エチル（〈SP値〉=8.7）等が挙げられる。

[0120] 上記一般式（2）で表わされる化合物の具体例としては、酢酸ビニル（〈SP値〉=9.0）、プロピオン酸ビニル（〈SP値〉=8.9）、又は酪酸ビニル（〈SP値〉=8.8）等が挙げられる。

- [0121] ビニルピロリドン系化合物の具体例としては、N-ビニルピロリドン（〈SP値〉= 11.1）、又はN-ビニルピペリドン（〈SP値〉= 10.6）等が挙げられる。
- [0122] SP値8.7～12のモノマーのSP値は、9～11であることが好ましい。この場合、有効成分の経皮吸収性をより一層高めることができる。SP値が9～11のモノマーとしては、例えば、アクリル酸メチル（〈SP値〉= 9.0）、酢酸ビニル（〈SP値〉= 9.0）、N-ビニルピペリドン（〈SP値〉= 10.6）、メタクリル酸メチル（〈SP値〉= 9.3）、メタクリル酸ジメチルアミノエチル（〈SP値〉= 9.0）、ビニルエチルケトン（〈SP値〉= 9.4）、塩化ビニリデン（〈SP値〉= 9.9）、塩化アリル（〈SP値〉= 10.4）、アリルグリシジルエーテル（〈SP値〉= 10.0）、プロピオン酸ビニル（〈SP値〉= 10.2）、酪酸ビニル（〈SP値〉= 10.0）、N,N-ジブチルアクリルアミド（〈SP値〉= 10.4）、マレイン酸ジエチル（〈SP値〉= 10.6）又はマレイン酸ジオクチル（〈SP値〉= 9.4）などが挙げられる。
- [0123] なお、SP値8.7～12のモノマーが、アミノアルキル基を有するポリマーであってもよい。なお、アミノアルキル基を有するポリマーとしては、上述のポリマーを用いることができる。
- [0124] SP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーの使用量は、特に限定されず、適宜設定することができる。例えば、コアシェル構造体（A）1重量部に対して0.1～10重量部とすることができる。好ましくは、コアシェル構造体（A）1重量部に対して0.2～5重量部とすることができ、より好ましくは、コアシェル構造体（A）1重量部に対して0.3～3重量部とすることができる。
- [0125] SP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーにより構成される粘着剤としては、例えば、医薬品添加剤用途の市販品を好適に使用することができる。医薬品添加剤用途の市販品としては、DURO-TAK 387-2287、DUROTAK 387-2510、又はDURO

ーTAK 387-2516（いずれもヘンケル社製）などを挙げることができる。

[0126] また、本発明の製剤は、SP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマー以外の他のモノマーをさらに含んでもよい。その場合、有効成分の経皮吸収量をより一層高める観点から、全モノマー中におけるSP値8.7～12のモノマーの割合が、好ましくは5重量%以上、より好ましくは10重量%以上、さらに好ましくは20重量%以上、好ましくは100重量%以下、より好ましくは90%以下、さらに好ましくは75%以下である。

[0127] 1. 2. 4. その他の基剤成分

本発明の製剤は、さらにその他の基剤成分を含有し、当該基剤成分が上記コアシェル構造体（A）及び（B）スチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーを含有するものであってもよい。

[0128] その他の基剤成分は、特に限定されず、例えば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。その他の基剤成分としては、粘着剤、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、エアゾール剤、プラスター剤、テープ剤、パッチ剤、パップ剤、ゲル剤又はマイクロニードル等の外用剤に使用される基剤成分等が挙げられる。

[0129] その他の基剤成分は、コアシェル構造体（A）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。

[0130] また、複数種の基剤成分を併用してもよい。

[0131] その他の基剤成分としては、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、高級アルコールや多価アルコールなどのアルコール類、高級脂肪酸類又はフッ素系油剤類等が挙げられる。

- [0132] 植物油としては、特に限定されないが、例えば、大豆油、ゴマ油、オリーブ油、やし油、パーム油、こめ油、綿実油、ひまわり油、コメヌカ油、カカオ脂、コーン油、べに花油又はなたね油等が挙げられる。
- [0133] 動物油としては、特に限定されないが、例えば、ミンク油、タートル油、魚油、牛油、馬油、豚油又は鮫スクワラン等が挙げられる。
- [0134] 中性脂質としては、特に限定されないが、例えば、トリオレイン、トリリノレイン、トリミリスチン、トリステアリン又はトリアラキドニン等が挙げられる。
- [0135] 合成油脂としては、特に限定されないが、例えば、リン脂質又はアゾン等が挙げられる。
- [0136] ステロール誘導体としては、特に限定されないが、例えば、ジヒドロコレステロール、ラノステロール、ジヒドロラノステロール、フィトステロール、コール酸又はコレステリルリノレート等が挙げられる。
- [0137] ワックス類としては、キャンデリラワックス、カルナウバワックス、ライスワックス、木ろう、みつろう、モンタンワックス、オゾケライト、セレシン、パラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス、ペトロラタム、フィッシュアトロプシュワックス、ポリエチレンワックス又はエチレン・プロピレンコポリマー等が挙げられる。
- [0138] 炭化水素類としては、流動パラフィン（ミネラルオイル）、重質流動イソパラフィン、軽質流動イソパラフィン、 α -オレフィンオリゴマー、ポリイソブテン、水添ポリイソブテン、ポリブテン、スクワラン、オリーブ由来スクワラン、スクワレン、ワセリン又は固形パラフィン等が挙げられる。
- [0139] 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、イソノナン酸イソデシル、ネオペンタン酸イソデシル、ネオペンタン酸イソトリデシル、ネオペンタン酸イソステ

アリル、ネオデカン酸オクチルドデシル、オレイン酸オレイル、オレイン酸オクチルドデシル、リシノレイン酸オクチルドデシル、ラノリン脂肪酸オクチルドデシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、エルカ酸オクチルドデシル、イソステアリン酸硬化ヒマシ油、オレイン酸エチル、アボカド油脂肪酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸オクチル、イソステアリン酸イソプロピル、ラノリン脂肪酸イソプロピル、セバチン酸ジエチル、セバチン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジオクチル、アジピン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジブチルオクチル、アジピン酸ジイソブチル、コハク酸ジオクチル又はクエン酸トリエチル等が挙げられる。

[0140] オキシ酸エステル類としては、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル又はモノイソステアリン酸水添ヒマシ油等が挙げられる。

[0141] 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、セバシン酸ジエチル、トリエチルヘキサン酸ペンタエリスリチル、（ヒドロキシステアリン酸／ステアリン酸／ロジン酸）ジペンタエリスリチル、ジイソステアリン酸ジグリセリル、テトライソステアリン酸ポリグリセリル、ノナイソステアリン酸ポリグリセリル-10、デカ（エルカ酸／イソステアリン

酸／リシノレイン酸) ポリグリセリル-8、(ヘキシルデカン酸／セバシン酸) ジグリセリルオリゴエステル、ジステアリン酸グリコール(ジステアリン酸エチレングリコール)、ジネオペンタン酸3-メチル-1,5-ペンタンジオール又はジネオペンタン酸2,4-ジエチル-1,5-ペンタンジオール等が挙げられる。

[0142] 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ーン、ポリグリセリン変性シリコーン、糖変性シリコーン、カルボン酸変性シリコーン、リン酸変性シリコーン、硫酸変性シリコーン、アルキル変性シリコーン、脂肪酸変性シリコーン、アルキルエーテル変性シリコーン、アミノ酸変性シリコーン、ペプチド変性シリコーン、フッ素変性シリコーン、カチオン変性若しくはポリエーテル変性シリコーン、アミノ変性若しくはポリエーテル変性シリコーン、アルキル変性若しくはポリエーテル変性シリコーン又はポリシロキサン・オキシアルキレン共重合体等が挙げられる。

[0143] アルコール類としては、グリセリン、エチレングリコール、セタノール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、ラウリルアルコール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、アラキルアルコール、ベヘニルアルコール、ホホバアルコール、キミルアルコール、セラキルアルコール、バチルアルコール、ヘキシルデカノール、イソステアリルアルコール、2-オクチルドデカノール又はダイマージオール等が挙げられる。

[0144] 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、アンテイスヘンイコサン酸、長鎖分岐脂肪酸、ダイマー酸又は水素添加ダイマー酸等が挙げられる。

[0145] フッ素系油剤類としては、パーフルオロデカン、パーフルオロオクタン又はパーフルオロポリエーテル等が挙げられる。

[0146] 1. 3. 液剤及びゲル化剤

本発明の製剤は、液剤が添加されていてもよい。液剤を添加することで可塑性がより一層向上する。上記基剤に添加される場合は、基剤に添加する前に室温（例えば15℃～35℃の範囲内）において液体の状態で存在する成分を液剤という。

[0147] 上記液剤としては、特に限定されないが、例えば、炭化水素（流動パラフィン、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、スクワラン、オリーブ由来スクワラン、又はスクワレン等）、アルコールカルボン酸エステル類（ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、イソステアリン酸イソプロピル、イソノナン酸イソノニル、イソノナン酸イソトリデシル、セバシン酸ジエチル等）、多価アルコール脂肪酸エステル類（トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリル、トリオクタン酸グリセリル、ジオクタン酸ネオペンチルグリコール等）、又はオキシ酸エステル類（モノイソステアリン酸水添ひまし油等）が挙げられる。好ましくは、流動パラフィン、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、セバシン酸ジエチルが挙げられる。これらの液剤は、単独で使用してもよく、複数を併用してもよい。

[0148] 上記液剤の含有量は、製剤の種類に応じて適宜設定することができる。好ましくは、50～80重量%、より好ましくは10～60重量%である。

[0149] 上記液剤は、ゲル化されていることが好ましい。その場合、粒子形状をより一層安定化させることができ、製剤の安定性をより一層高めることができ

る。

[0150] ゲル化とは、低分子若しくは高分子を含む、又は低分子若しくは高分子からなる液体中で分子同士が部分的に架橋し、三次元網目構造を形成することをいう。ゲル化は、物理的架橋によって行われてもよく、化学的架橋によって行われてもよいが、有効成分の経皮吸収性をより一層高めるためには、架橋が強固で半永久的な化学的架橋よりも、架橋が可逆的である物理的架橋によって行うことが好ましい。

[0151] 物理的架橋の方法は、特に限定されず、ゲル化剤等を添加し、液体中の分子に水素結合等を生じさせて架橋する方法、分子を含む液体を加熱して分子の疎水性相互作用による疎水性凝集を生じさせて架橋する方法、又は微結晶架橋などを挙げることができる。好ましくはゲル化剤による物理的架橋又は加熱などによる物理的架橋であり、より好ましくはゲル化剤による物理的架橋である。また、複数の物理的架橋法を組み合わせてもよい。一方、化学的架橋の方法としては、重縮合法やラジカル重合法を挙げることができる。

[0152] 上記ゲル化剤としては、基剤又は液剤をゲル化できる限り特に限定されないが、例えば1種以上の脂肪酸と1種の多糖類のエステルを挙げることができる。脂肪酸としては、好ましくは炭素数が5～26である脂肪酸、より好ましくは炭素数が6～18である脂肪酸を用いることができる。多糖類としては、デキストリン、イヌリン、又はスクロースなどが挙げられる。多糖類のエステルとしては、パルミチン酸デキストリン、パルミチン酸／ヘキサ酸デキストリン、ミリスチン酸デキストリン、又はステアリン酸イヌリンが挙げられる。これらのエステルは、単独で用いてもよく、複数を併用してもよい。

[0153] 基剤を100重量%とした場合の基剤に対するゲル化剤の含有量は、好ましくは0.1～10重量%、より好ましくは0.2～8重量%である。また、液剤を100重量%とした場合の液剤に対するゲル化剤の含有量は、好ましくは1～30重量%、より好ましくは2～20重量%、さらに好ましくは2.5～10重量%である。

[0154] 1. 4. その他の添加成分

本発明の製剤は、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。

[0155] また、本発明の製剤は、粘着剤として、(B) スチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーに該当しないものをさらに含んでもよく、その場合、有効成分の経皮吸収量をより一層高める観点から、粘着剤の全体に占める(B) スチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも1種の割合が10重量%以上であれば好ましく、20重量%以上であればより好ましく、25重量%以上であればさらに好ましい。

[0156] 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、粘着付与剤、酸化防止剤、経皮吸収促進剤、刺激緩和剤、防腐剤、キレート剤又は分散剤等が挙げられる。

[0157] 2. 本発明の製剤の特性

本発明の製剤は、特に限定されないが、有効成分の経皮吸収量をより一層高める観点から、水分含有率が、好ましくは20重量%以下、より好ましくは5重量%以下、さらに好ましくは1重量%以下である。

[0158] 3. 本発明の製剤の製造方法

本発明の外用剤は、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。

[0159] まず、特に限定されないが、本発明のコアシェル構造体(A)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、経皮吸収促進剤又は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、経皮吸収促進剤又は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。その後に凍結乾燥することによって本発明のコアシェル構造体（A）を調製できる。

[0160] コアシェル構造体（A）を用いて、例えば、溶液塗工法より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（A）及び（B）スチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも1種に加えてさらに所望によりその他の基剤成分、粘着付与剤、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。

[0161] 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、該薬剤含有層層の上に支持体をラミネートする。それによって、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よい。

[0162] また、別の方法としては、例えば、コアシェル構造体（A）及び（B）スチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも1種に、必要に応じてその他の基剤成分や経皮吸収促進剤、安定剤、増粘剤又はゲル化剤等の添加成分を加えて混合し、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。

[0163] 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、又は長方形などの形状に適宜裁断する。また、必要に応じて周辺に粘着剤相等を設けてもよい。

[0164] 4. 本発明の製剤の用途

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

[0165] 使用用途は、有効成分の種類によって異なる。

[0166] 本発明の製剤は、特に限定されないが、例えば、本発明の製剤を含有する粘着層を有する貼付剤等として使用できる。

[0167] この場合、粘着層には、本発明の製剤に加えて、さらに、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、粘着付与剤、酸化防止剤、経皮吸収促進剤、刺激緩和剤、防腐剤、キレート剤又は分散剤等を配合することができる。

実施例

[0168] 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。

[0169] (実施例1)

ドネペジル塩酸塩（東京化成工業社製、分子量416、水オクタノール分配係数4.3）0.2gを40gの純水に溶解し、これに、ショ糖エルカ酸エステル（三菱化学フーズ社製、商品名「ER-290」；HLB値2.3）0g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（25,000rpm）した。この後に2日間凍結乾燥し、有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コア部に有効成分を含有し、シェル部に界面活性剤を含有するコアシェル構造を有するコアシェル構造体）を得た。また、得られた粒子をオリーブスクワラン（日光ケミカルズ社製）に分散後、動的光散乱装置（スペクトリス株式会社製、品名「ゼータサイザーナノS」）を用いて動的光散乱法により算出した個数平均粒子径は、4nmであった。得られた

粒子30重量部に、スチレンーイソプレンスチレン・ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社製、商品名「Q u i n t a c 3 5 2 0」、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）20重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂（荒川化学社製、商品名「アルコンP100」）10重量部、及び流動パラフィン（和光純薬社製、密度0.800~0.835 g/mL）40重量部を配合し、固形分の濃度が30重量%になるようにシクロヘキサンを加えた後、均一になるまで混合して、粘着層溶液を調製した。

[0170] 次に、厚さ38 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムからなる剥離基材の一面にシリコンが塗布されることにより離型処理が施された剥離シートを用意した。この剥離シートの離型処理面に粘着層溶液を塗布し、60℃で30分間乾燥させることにより、剥離シートの離型処理面に粘着層が形成された積層体を作製した。そして、厚さ38 μ mの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用意した。この支持体の一面と、上記積層体の粘着層とが対向するように重ね合わせて、積層体の粘着層を支持体に転写させて積層一体化させることによって貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表1に示した。

[0171] （実施例2）

有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）30重量部にスチレンーイソプレンスチレン・ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社製、商品名「Q u i n t a c 3 5 2 0」、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）30重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂10重量部、及び流動パラフィン30重量部を配合しこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表1に示した。

[0172] （実施例3）

実施例1で用いたショ糖エルカ酸エステルの代わりに、ショ糖ラウリル酸エステル（三菱化学フーズ社製、商品名「L-195」；HLB値1）を用いたこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を調製した。また、有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）をオリーブスクワラン（日光

ケミカルズ社製）に分散後、動的光散乱装置（スペクトリス株式会社製、品名「ゼータサイザーナノS」）を用いて動的光散乱法により算出した個数平均粒子径は、220nmであった。

[0173] （実施例4）

実施例3のドネペジル塩酸塩の量を0.1gにしたこと以外は実施例3と同様にして貼付剤を調製した。また、有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）をオリーブスクワラン（日光ケミカルズ社製）に分散後、動的光散乱装置（スペクトリス株式会社製、品名「ゼータサイザーナノS」）を用いて動的光散乱法により算出した個数平均粒子径は、3nmであった。

[0174] （実施例5）

実施例1で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、バルデナフィル塩酸塩三水和物（Atomax Chemicals社製、分子量579、水オクタノール分配係数3.2）を用いたこと以外は、実施例1と同様にして貼付剤を調製した。また、有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）をオリーブスクワラン（日光ケミカルズ社製）に分散後、動的光散乱装置（スペクトリス株式会社製、品名「ゼータサイザーナノS」）を用いて動的光散乱法により算出した個数平均粒子径は、9nmであった。

[0175] （実施例6）

有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）30重量部にスチレン-イソプレネ-スチレン-ブロック共重合体（SIS、日本ゼオン社製、商品名「Quintac3520」、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）28重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂21重量部、及び流動パラフィン21重量部を配合しこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表1に示した。

[0176] （実施例7）

有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）30重量部にスチレン-イソプレネ-スチレン-ブロック共重合体（SIS、日本ゼオン社

製、商品名「Q u i n t a c 3 2 8 0」、スチレン含有量：25%、ジブロック量：17%）28重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂21重量部、及び流動パラフィン21重量部を配合しこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表1に示した。

[0177] （実施例8）

有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）30重量部にスチレンーイソプレンースチレン・ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社製、商品名「Q u i n t a c 3 5 2 0」、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）24.5重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂24.5重量部、及び流動パラフィン21重量部を配合しこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表1に示した。

[0178] （実施例9）

有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）30重量部にスチレンーイソプレンースチレン・ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社製、商品名「Q u i n t a c 3 5 2 0」、スチレン量：15%、ジブロック量：78%）19.0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂30重量部、及び流動パラフィン21重量部を配合しこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表1に示した。

[0179] （実施例10）

有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）30重量部にスチレンーイソプレンースチレン・ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社製、商品名「Q u i n t a c 3 5 2 0」、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）16.0重量部、及び流動パラフィン54重量部を配合しこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表1に示した。

[0180] （実施例11）

有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）40重量部にスチレンーイソプレンースチレン・ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社

製、商品名「Q u i n t a c 3 5 2 0」、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）24.0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂18重量部、及び流動パラフィン18重量部を配合しこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表1に示した。

[0181] (実施例12)

有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）45重量部にスチレンーイソプレンースチレン・ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社製、商品名「Q u i n t a c 3 5 2 0」、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）22重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂16.5重量部、及び流動パラフィン16.5重量部を配合しこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表1に示した。

[0182] (実施例13)

有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）30重量部にスチレンーイソプレンースチレン・ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社製、商品名「Q u i n t a c 3 5 2 0」、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）18重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂32重量部、及び流動パラフィン20重量部を配合しこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表1に示した。

[0183] (実施例14)

(アクリル系粘着剤Aの調製)

アクリル系粘着剤Aの調製を下記の要領で行なった。アクリル酸エチル（〈SP値〉=8.9）150重量部及びNービニルピロリドン（〈SP値〉=11.1）50重量部を含む単量体、並びに、酢酸エチル200重量部からなる反応液をセパラブルフラスコに供給した後、このセパラブルフラスコ内を80℃の窒素雰囲気とした。そして、この反応液にベンゾイルパーオキサイド1重量部を酢酸エチル100重量部に溶解させてなる重合開始剤溶液を27時間かけて加えながら上記単量体を重合させ、重合完了後に上記反応液に更に酢酸エチルを加えて、アクリル系粘着剤Aの含有量が25重量%のアクリ

ル系粘着剤溶液 A を得た。

[0184] 有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）30重量部に、アクリル系粘着剤 A を 70 重量部配合し、固形分の濃度が 30 重量%になるように酢酸エチルを加えた後、均一になるまで混合して、粘着層溶液を調整したこと以外は実施例 1 と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表 2 に示した。

[0185] （実施例 15）

アクリル系粘着剤 B の調製；

アクリル粘着剤 B の調製を下記の要領で行なった。アクリル酸-2-エチルヘキシル（〈SP 値〉= 8.5）60 重量部及び酢酸ビニル（〈SP 値〉= 9.0）40 重量部を含む単量体、並びに、酢酸エチル 50 重量部からなる反応液を 40 リットルの重合機に供給した。その後、重合機内を 80℃の窒素雰囲気とした。そして、上記反応液に、ベンゾイルパーオキサイド 0.5 重量部をシクロヘキサン 50 重量部に溶解させてなる重合開始剤溶液を、24 時間かけて加えながら上記単量体を共重合させた。重合完了後に上記反応液に更に酢酸エチルを加えて、共重合体からなるアクリル系粘着剤 B の含有量が 51 重量%であるアクリル系粘着剤溶液 B を得た。

[0186] 有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）30重量部に、アクリル系粘着剤 B を 70 重量部配合し、固形分の濃度が 30 重量%になるように酢酸エチルを加えた後、均一になるまで混合して、粘着層溶液を調整したこと以外は実施例 1 と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表 2 に示した。

[0187] （実施例 16）

アクリル系粘着剤 C の調製；

アクリル系粘着剤 C の調製を下記の要領で行なった。アクリル酸-2-エチルヘキシル 60 重量部及びアクリル酸メチル（〈SP 値〉= 9.0）5 重量部を含む単量体、並びに、酢酸エチル 50 重量部からなる反応液を 40 リットルの重合機に供給した。その後、重合機内を 80℃の窒素雰囲気とした。

そして、上記反応液に、ベンゾイルパーオキサイド 0.5 重量部をシクロヘキサン 50 重量部に溶解させてなる重合開始剤溶液を、24 時間かけて加えながら上記単量体を共重合させた。重合完了後に上記反応液に更に酢酸エチルを加えて、共重合体からなるアクリル粘着剤 C の含有量が 40 重量%であるアクリル系粘着剤溶液 C を得た。

[0188] 有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）30 重量部に、アクリル粘着剤 C を 70 重量部配合し、固形分の濃度が 30 重量%になるように酢酸エチルを加えた後、均一になるまで混合して、粘着層溶液を調整したこと以外は実施例 1 と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表 2 に示した。

[0189] （実施例 17）

有効成分と界面活性剤とを含む粒子（コアシェル構造体）20 重量部にスチレン-イソプレン-スチレン・ブロック共重合体（SIS、日本ゼオン社製、商品名「Quintac 3520」、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）32.0 重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂 24 重量部、及び流動パラフィン 24 重量部を配合しこと以外は実施例 1 と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表 3 に示した。

[0190] 製例；ゲル化流動パラフィンの調製

以下の方法により、ゲル化流動パラフィン成分を調製した。

流動パラフィン（和光純薬社製、密度 0.800～0.835 g/mL）92.5 重量部とパルミチン酸デキストリン（千葉製粉社製、商品名「レオパール KL2」）7.5 重量部とを混合した。混合の際、流動パラフィンにスターラーで攪拌しながら所定量のパルミチン酸デキストリンを徐々に加えた。この後、90℃で 2 時間攪拌し、パルミチン酸デキストリンを溶解させた後、40℃で 16 時間静置してゲル状の流動パラフィン（ゲル化流動パラフィン）を調製した。

[0191] （実施例 18）

ドネペジル塩酸塩の量を 1.3 重量部としたこと以外は実施例 1 と同様に

して得られた粒子（コアシェル構造体）20重量部、スチレンーイソプレネースチレン・ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社製、商品名「Q u i n t a c 3 5 2 0」、スチレン量：15%、ジブロック量：78%）32重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂24重量部及び上記製例で作製したゲル化流動パラフィン24重量部を配合したこと以外は、実施例1と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表3に示した。

[0192] （実施例19）

ドネペジル塩酸塩の量を1.3重量部としたこと以外は実施例1と同様にして得られた粒子（コアシェル構造体）20重量部、スチレンーイソプレネースチレン・ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社製、商品名「Q u i n t a c 3 5 2 0」、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）24重量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー（オイドラギッド、エボニック・ジャパン社製、商品名「E U D R A G I T E 1 0 0」）8重量部（エラストマー及びアミノアルキル基を有するポリマーの質量の和に対するエラストマーの質量の比0.75）、脂環族飽和炭化水素樹脂18重量部、上記製例で作製したゲル化流動パラフィン18重量部、セバシン酸ジエチル（和光純薬工業社製）6重量部、及びグリセリン（和光純薬工業社製）6重量部を配合したこと以外は、実施例1と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表3に示した。

[0193] （実施例20）

スチレンーイソプレネースチレン・ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社製、商品名「Q u i n t a c 3 5 2 0」、スチレン量：15%、ジブロック量：78%）21.4重量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー（オイドラギッド、エボニック・ジャパン社製、商品名「E U D R A G I T E 1 0 0」）10.6重量部（エラストマー及びアミノアルキル基を有するポリマーの質量の和に対するエラストマーの質量の比0.67）、脂環族飽和炭化水素樹脂16重量部、上記製例で作製したゲル化流動パラフィン16重量部、セバシン酸ジエチル（和光純薬工業社製）8重量部、及びグリ

セリン（和光純薬工業社製）8重量部を配合したこと以外は、実施例19と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表3に示した。

[0194] （実施例21）

スチレンーイソプレネースチレン・ブロック共重合体（SIS、日本ゼオン社製、商品名「Quintac3520」、スチレン量：15%、ジブロック量：78%）16重量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー（オイドラギッド、エボニック・ジャパン社製、商品名「EUDRAGIT E100」）16重量部（エラストマー及びアミノアルキル基を有するポリマーの質量の和に対するエラストマーの質量の比0.50）、脂環族飽和炭化水素樹脂12重量部、上記製例で作製したゲル化流動パラフィン12重量部、セバシン酸ジエチル（和光純薬工業社製）12重量部、及びグリセリン（和光純薬工業社製）12重量部を配合したこと以外は、実施例19と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表3に示した。

[0195] （実施例22）

スチレンーイソプレネースチレン・ブロック共重合体（SIS、日本ゼオン社製、商品名「Quintac3520」、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）10.6重量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー（オイドラギッド、エボニック・ジャパン社製、商品名「EUDRAGIT E100」）21.4重量部（エラストマー及びアミノアルキル基を有するポリマーの質量の和に対するエラストマーの質量の比0.33）、脂環族飽和炭化水素樹脂8重量部、上記製例で作製したゲル化流動パラフィン8重量部、セバシン酸ジエチル（和光純薬工業社製）16重量部、及びグリセリン（和光純薬工業社製）16重量部を配合したこと以外は、実施例19と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表3に示した。

[0196] （実施例23）

スチレン-イソプレネ-スチレン・ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社製、商品名「Q u i n t a c 3 5 2 0」、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）8重量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー（オイドラギッド、エボニック・ジャパン社製、商品名「E U D R A G I T E 1 0 0」）24重量部（エラストマー及びアミノアルキル基を有するポリマーの質量の和に対するエラストマーの質量の比0.25）、脂環族飽和炭化水素樹脂6重量部、上記製例で作製したゲル化流動パラフィン6重量部、セバシン酸ジエチル（和光純薬工業社製）18重量部、及びグリセリン（和光純薬工業社製）18重量部を配合したこと以外は、実施例19と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表3に示した。

[0197] （実施例24）

ドネペジル塩酸塩の量を1.3重量部としたこと以外は実施例1と同様にして得られた粒子（コアシェル構造体）20重量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー（オイドラギッド、エボニック・ジャパン社製、商品名「E U D R A G I T E 1 0 0」、モノマーの構成比率；メタクリル酸メチル（〈SP値〉=9.3）：メタクリル酸ブチル（〈SP値〉=8.8）：メタクリル酸ジメチルアミノエチル（〈SP値〉=9.0）=1：1：2）32重量部、セバシン酸ジエチル（和光純薬工業社製）24重量部、及びグリセリン（和光純薬工業社製）24重量部を配合したこと以外は、実施例1と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成及び粘着層厚みを表3に示した。

[0198] （実施例25）

ゲル化流動パラフィンの代わりに、イソノナン酸イソノニルを用いたこと以外は、実施例21と同様にして貼付剤を製造した（エラストマー及びアミノアルキル基を有するポリマーの質量の和に対するエラストマーの質量の比0.50）。なお、粘着層中における粘着層組成を表3に示した。

[0199] （実施例26）

イソノナン酸イソノニルを、上記ゲル化流動パラフィンの調製において流動パラフィンの代わりにイソノナン酸イソノニルを用いたこと以外は同様にしてゲル化させたこと以外は、実施例 2 1 と同様にして貼付剤を製造した（エラストマー及びアミノアルキル基を有するポリマーの質量の和に対するエラストマーの質量の比 0.50）。なお、粘着層中における粘着層組成を表 3 に示した。

[0200] （実施例 2 7）

ゲル化流動パラフィンの代わりに、ミリスチン酸イソプロピルを用いたこと以外は、実施例 2 1 と同様にして貼付剤を製造した（エラストマー及びアミノアルキル基を有するポリマーの質量の和に対するエラストマーの質量の比 0.50）。なお、粘着層中における粘着層組成を表 3 に示した。

[0201] （実施例 2 8）

ミリスチン酸イソプロピルを、上記ゲル化流動パラフィンの調製において流動パラフィンの代わりにミリスチン酸イソプロピルを用いたこと以外は同様にしてゲル化させたこと以外は、実施例 2 1 と同様にして貼付剤を製造した（エラストマー及びアミノアルキル基を有するポリマーの質量の和に対するエラストマーの質量の比 0.50）。なお、粘着層中における粘着層組成を表 3 に示した。

[0202] （比較例 1）

ドネペジル塩酸塩 1.9 重量部、スチレンーイソプレンスチレン・ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社製、商品名「Quintac 3520」スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）20 重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂 10 重量部、及び流動パラフィン 40 重量部を配合し、固形分の濃度が 30 重量%になるようにシクロヘキサンを加えた後、均一になるまで混合して、粘着層溶液を調製した。この後は、実施例 1 と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表 4 に示した。

[0203] （比較例 2）

アクリル系粘着剤 D の調製；

アクリル系粘着剤Dの調製を下記の要領で行なった。ドデシルメタクリレート（〈S P値〉＝8.3）13重量部、2-エチルヘキシルメタクリレート（〈S P値〉＝8.4）78重量部及び2-エチルヘキシルアクリレート（〈S P値〉＝8.5）9重量部を含む単量体、並びに、酢酸エチル50重量部からなる反応液を40リットルの重合機に供給した。その後、重合機内を80℃の窒素雰囲気とした。そして、上記反応液に、ベンゾイルパーオキサイド0.5重量部をシクロヘキサン50重量部に溶解させてなる重合開始剤溶液を、24時間かけて加えながら上記単量体を共重合させた。重合完了後に上記反応液に更に酢酸エチルを加えて、ドデシルメタクリレート-2-エチルヘキシルメタクリレート-2-エチルヘキシルアクリレート共重合体からなるアクリル粘着剤Dの含有量が35重量％であるアクリル系粘着剤溶液Dを得た。

[0204] 実施例1と同様にして得られた、有効成分と界面活性剤とを含む粒子30重量部にアクリル系粘着剤Dを70重量部配合し、固形分の濃度が30重量％になるように酢酸エチルを加えた後、均一になるまで混合して、粘着層溶液を調整したこと以外は実施例14と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表2に示した。

[0205] （比較例3）

比較例1で用いたドネペジル塩酸塩の代わりに、バルデナフィル塩酸塩三水合物を用いたこと以外は比較例1と同様にして貼付剤を調製した。なお、粘着層中における粘着層組成を表4に示した。

[0206] （比較例4）

実施例5と同様にして得られた、有効成分と界面活性剤とを含む粒子を用いたこと以外は、比較例2と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表2に示した。

[0207] （比較例5）

粒子の代わりにドネペジル塩酸塩1.3重量部を用い、スチレン-イソプレネ-スチレン-ブロック共重合体（S I S、日本ゼオン社製、商品名「Q

uintac 3520」、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%）39.5重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂29.6重量部、及び上記製例で作製したゲル化流動パラフィン29.6重量部を配合したこと以外は、実施例18と同様にして貼付剤を製造した。なお、粘着層中における粘着層組成を表4に示した。

[0208] 試験例1 ヘアレスラット皮膚透過性試験

薬物皮膚透過試験セル（図1）にヘアレスラット皮膚（日本エスエルシー社、HWY/S1c8週齢より摘出）をセットした。この装置の上部に実施例1～28及び比較例1～5で製造した各種貼付剤より直径が2cmの試験片を切り出して剥離シートを剥離後、皮膚の上端部に試験片をその粘着層によって貼付した。下部のレセプター層においては、蒸留水中に、 NaH_2PO_4 を $5 \times 10^{-4}\text{M}$ 、 Na_2HPO_4 を $2 \times 10^{-4}\text{M}$ 、 NaCl を $1.5 \times 10^{-4}\text{M}$ 、及び硫酸ゲンタマイシン（和光純薬社製、G1658）を10ppm含有させた液を NaOH でpH7.2に調整した緩衝液をいれ、試験開始後より32℃に保たれた恒温槽中に装置を設置した。試験開始後、所定時間後に下部のレセプター層より槽中の液のうち1mlを採取し直後に、同じ組成の液を1ml補充した。回収した各々のレセプター液試料にメタノールを添加して溶出脂質等を抽出し遠心分離した後に、上清中の各薬物濃度を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により定量した（装置：システムコントローラー；島津製作所社製、品番「CBM-20A」、送液ユニット；島津製作所社製、品番「LC-20AD」、カラムオーブン；島津製作所社製、品番「CTO-20A」、検出器；島津製作所社製、品番「SPD-20A」、検出波長；271nm、使用カラム：Thermoscientific社製、品番「Hypersil GOLD」150×4.6mm、3μm）。

[0209] 図2は、実施例1～4並びに比較例1及び2の結果を示すグラフである。

図3は、実施例5並びに比較例3及び4の結果を示すグラフである。図4は、実施例14～16並びに比較例1及び2の結果を示すグラフである。また

、表 1～表 4 に 48 時間後の累積皮膚透過量（48 時間累積皮膚透過量）を示す。

[0210] 図 2、図 3 及び図 4 の結果より、実施例の貼付剤は比較例の貼付剤に対して、48 時間累積皮膚透過量が大幅に向上されていることが判った。

[0211] 図 5 は、S I S 及びオイドラギッドの総質量に対する S I S 割合（％）と、累積透過量の関係を示す図である。

[0212] また、図 5 の結果より、実施例の貼付剤は、S I S 割合（S I S 及びオイドラギッドの総質量に対する S I S の割合（％））が、20％以上、90％以下のとき 48 時間累積皮膚透過量がさらに向上されていることがわかった。

[0213] 試験例 2 粒子形状安定性試験

実施例 1～13、17～28 の貼付剤を室温で 7 日間及び 14 日間保管した後、光学顕微鏡で観察した。

[0214] 実施例 13 及び 27 では 7 日後に、実施例 1～12、17、25 及び 28 は 14 日後に結晶析出が観察された。これは、粒子の形状変化により有効成分が漏出して析出したためと考えられる。一方、実施例 18～24 及び 26 では、14 日後も結晶析出等の変化が観察されなかったことから、粒子の形状がより安定であることが確認できた。

[0215] 判定基準

◎… 14 日後結晶析出なし

○… 14 日後結晶析出

△… 7 日後結晶析出

[0216] 結果を下記の表 1 及び表 3 に示す。

[0217]

[表1]

[illegible]

[0218] [表2]

(A)有効成分と界面活性剤とを含む粒子		実施例14	実施例15	実施例16	比較例2	比較例4
粘着層組成	(重量部)	30	30	30	30	30
	(B)エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも1種	—	—	—	—	—
	SIS	—	—	—	—	—
	オイドラギッド	—	—	—	—	—
	エラストマー及び前記アミノアルキル基を有するポリマーの質量の比	—	—	—	—	—
	ストマーの質量の比	—	—	—	—	—
脂環族飽和放化水素樹脂		70.0	70.0	70.0	70.0	70.0
流動パラフィン		8.9, 11.1	8.5, 9.0	8.5, 9.0	8.3, 8.4, 8.5	8.3, 8.4, 8.5
モノマー-SP値		—	—	—	—	—
(重量部)		—	—	—	—	—
流動パラフィン		—	—	—	—	—
粘着層厚み(μm)		160	180	170	190	160
48時間累積皮膚透過量(mg/cm ²)		0.03	0.04	0.04	0.016	0.00

[0219]

[表3]

	実施例17	実施例18	実施例19	実施例20	実施例21	実施例22	実施例23	実施例24	実施例25	実施例26	実施例27	実施例28
(A)有効成分と界面活性剤とを含む粗子	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)
SIS	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
(B)エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びS	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)
オイドラギッド	32.0	32.0	24.0	21.4	16.0	10.6	8.0	0.0	16.0	16.0	16.0	16.0
エラストマー及び前記アミノアルキル基を有するポリマー、に基づき構成単位を有するポリマーの質量の和に対するエラストマーの質量の比	0.0	0.0	8.0	10.6	16.0	21.4	24.0	32.0	16.0	16.0	16.0	16.0
少なくとも1種から選択された少	1.00	1.00	0.75	0.67	0.50	0.33	0.25	0.00	0.50	0.50	0.50	0.50
なくとも1種	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
アクリル系粘着剤	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)
モノマーSP値	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脂環族飽和炭化水素樹脂	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)
流動パラフィン	24.0	24.0	18.0	16.0	12.0	8.0	6.0	—	12.0	12.0	12.0	12.0
ガル化流動パラフィン	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)
イソナフテン酸イソノニル	24.0	24.0	18.0	16.0	12.0	8.0	6.0	—	12.0	12.0	12.0	12.0
ガル化イソナフテン酸イソノニル	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)
ミリスチン酸イソプロピル	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)
ガル化ミリスチン酸イソプロピル	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)	(重量部)
粘着層厚み(μm)	180	180	160	150	170	160	160	190	160	150	160	170
48時間累積皮膚透過量(mg/cm ²)	0.07	0.08	0.29	0.35	0.37	0.29	0.22	0.16	0.45	0.43	0.51	0.45
分子形状安定性試験	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	◎	△	○

[0220] [表4]

		比較例1	比較例3	比較例5
有効成分	(重量部)	1.9	1.9	1.3
	(重量部)	20.0	20.0	39.5
	SIS	-	-	-
	オイドラギッド	-	-	-
	エラストマー及び前記アミノアルキル基を有するポリマーの質量の和に対するエラストマーの質量の比	1.00	1.00	1.00
	アクリル系粘着剤	-	-	-
	アクリル系粘着剤	-	-	-
	モノマーSP値	-	-	-
	(重量部)	10.0	10.0	29.6
	(重量部)	40.0	40.0	29.6
粘着層組成より	(重量部)	170	160	170
	48時間累積皮膚透過量(mg/cm ²)	0.00	0.00	0.00

符号の説明

- [0221] 1 …パラフィルム
- 2 …皮膚
- 3 …製剤
- 4 …レセプター液（pH＝7. 2リン酸緩衝液）
- 5 …撈拌子

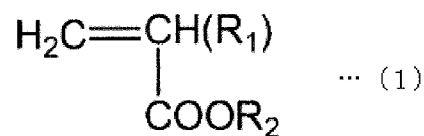
請求の範囲

- [請求項1] 有効成分を含有する、コア部と、前記コア部の表面の少なくとも一部を覆っており、かつ界面活性剤を含有する、シェル部とを備える、コアシェル構造体と、
- スチレン含有量が10重量%～50重量%であるスチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも1種のポリマーと、
- を含む、製剤。
- [請求項2] 前記ポリマーを含む粘着剤中に前記コアシェル構造体が分散された、S/O型の構造を有している、請求項1に記載の製剤。
- [請求項3] 前記スチレン系エラストマーが、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体(SIS)、スチレンーブタジエネースチレンブロック共重合体(SBS)及びスチレンーエチレン・ブチレンースチレンブロック共重合体(SEBS)からなる群から選択される少なくとも一種である、請求項1又は2に記載の製剤。
- [請求項4] 前記スチレン系エラストマーが、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体(SIS)であり、
- 前記スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体(SIS)の含有量が、前記コアシェル構造体1重量部に対して、0.1重量部～4重量部の範囲内にある、請求項3に記載の製剤。
- [請求項5] 粘着付与樹脂をさらに含み、
- 前記粘着付与樹脂の軟化点が、60℃以上、150℃以下である、請求項1～4のいずれか1項に記載の製剤。
- [請求項6] 前記スチレン系エラストマー100重量部に対する前記粘着付与樹脂の含有量が、160重量部以下の範囲にある、請求項1～5のいずれか1項に記載の製剤。
- [請求項7] 前記アミノアルキル基を有するポリマーが、アミノアルキルメタク

リレートコポリマーである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の製剤。

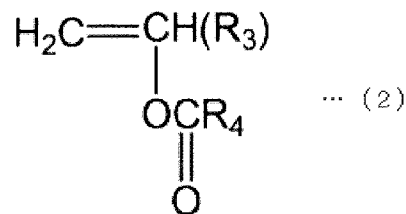
[請求項 8] 前記 S P 値 8. 7 ～ 1 2 のモノマーが、下記一般式 (1) 及び (2) でそれぞれ表わされる化合物並びにビニルピロリドン系化合物からなる群より選択される少なくとも一種のモノマーである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の製剤。

[化 1]



(式中において、R 1 は、水素原子又はメチル基を、R 2 は、炭素数 5 以下のアルキル基を表わす)

[化 2]



(式中において、R 3 は、水素原子又はメチル基を、R 4 は、炭素数 5 以下のアルキル基を表わす)

[請求項 9] 前記モノマーの S P 値が、9 ～ 1 1 である、請求項 1 ～ 6 及び 8 のいずれか 1 項に記載の製剤。

[請求項 10] 前記 S P 値 8. 7 ～ 1 2 のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーが、アミノアルキルメタクリレートコポリマーである、請求項 1 ～ 6、8 及び 9 のいずれか 1 項に記載の製剤。

[請求項 11] 有効成分を含有する、コア部と、前記コア部の表面の少なくとも一部を覆っており、かつ界面活性剤を含有する、シェル部とを備える、コアシェル構造体と、スチレン含有量が 1 0 重量% ～ 5 0 重量% であるスチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及

びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも1種のポリマーと、を含む、層を有し、

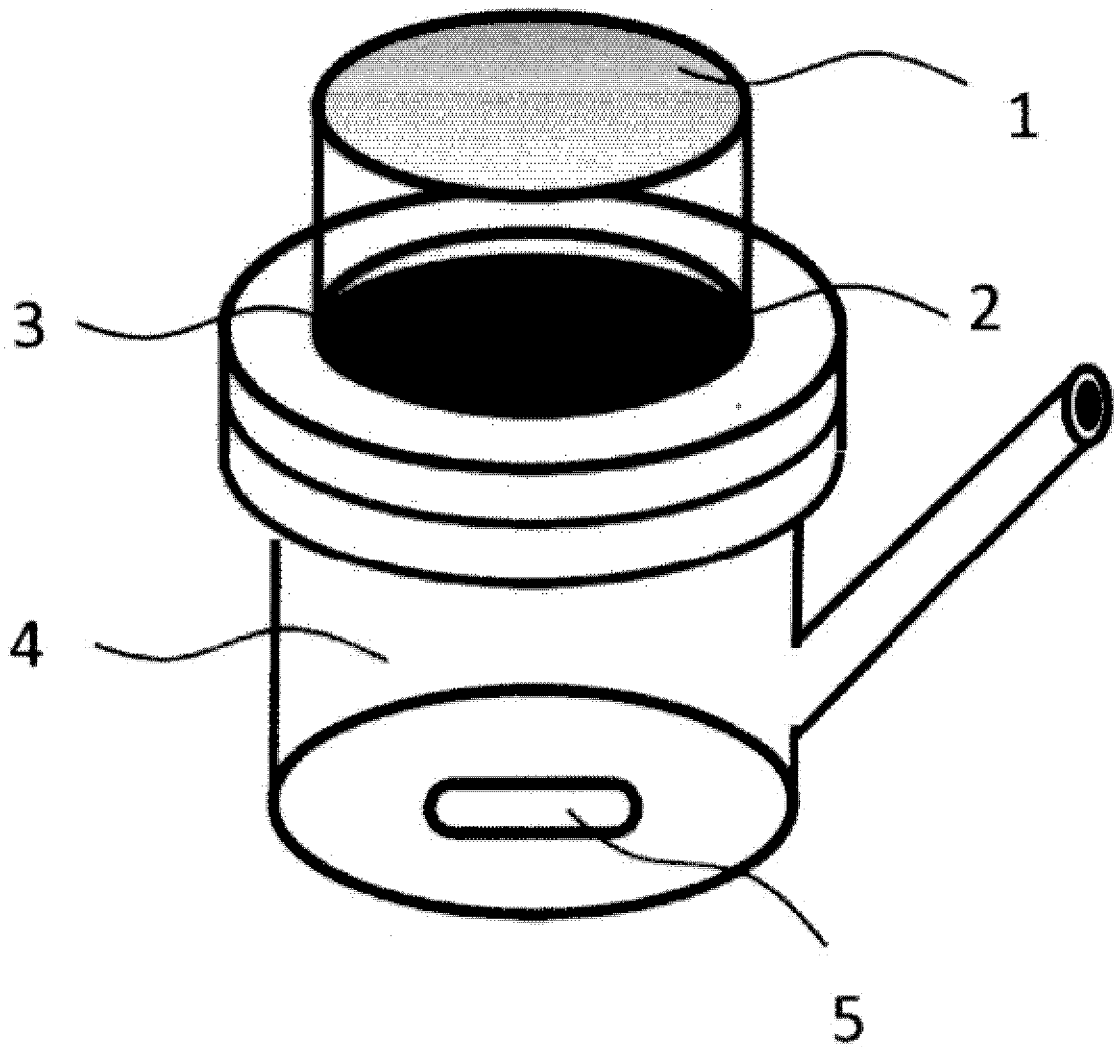
前記層が、前記コアシェル構造体1重量部に対して、0.2～5重量部の前記スチレン系エラストマー、アミノアルキル基を有するポリマー、及びSP値8.7～12のモノマーに基づく構成単位を有するポリマーからなる群から選択された少なくとも1種のポリマーを含む、請求項1～10のいずれか1項に記載の製剤。

[請求項12] 液剤をさらに含有する、請求項1～11のいずれか1項に記載の製剤。

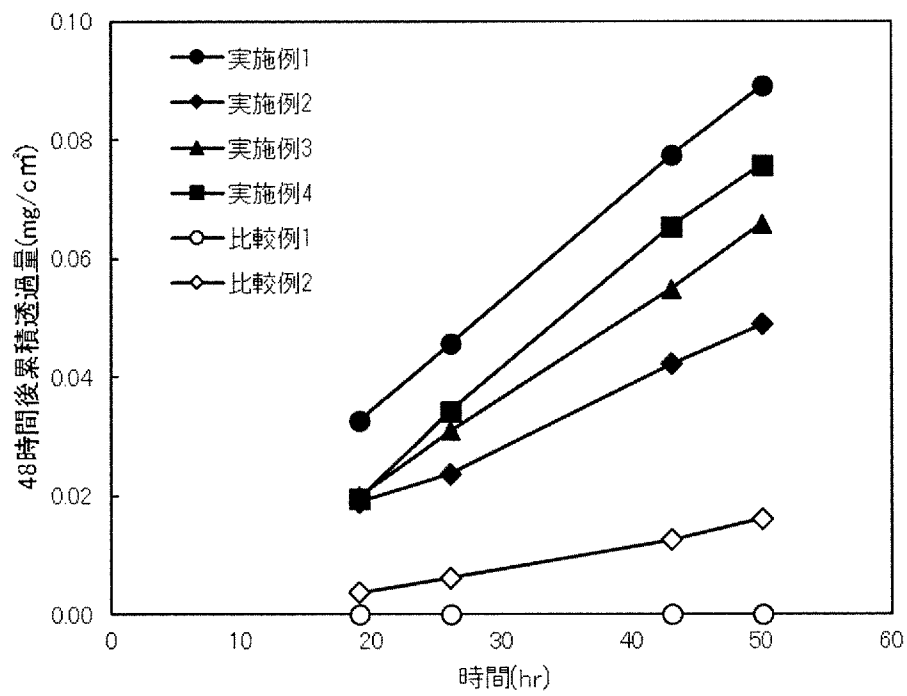
[請求項13] ゲル化剤をさらに含有する、請求項1～12のいずれか1項に記載の製剤。

[請求項14] 前記液剤が、ゲル化されている、請求項12又は13に記載の製剤。

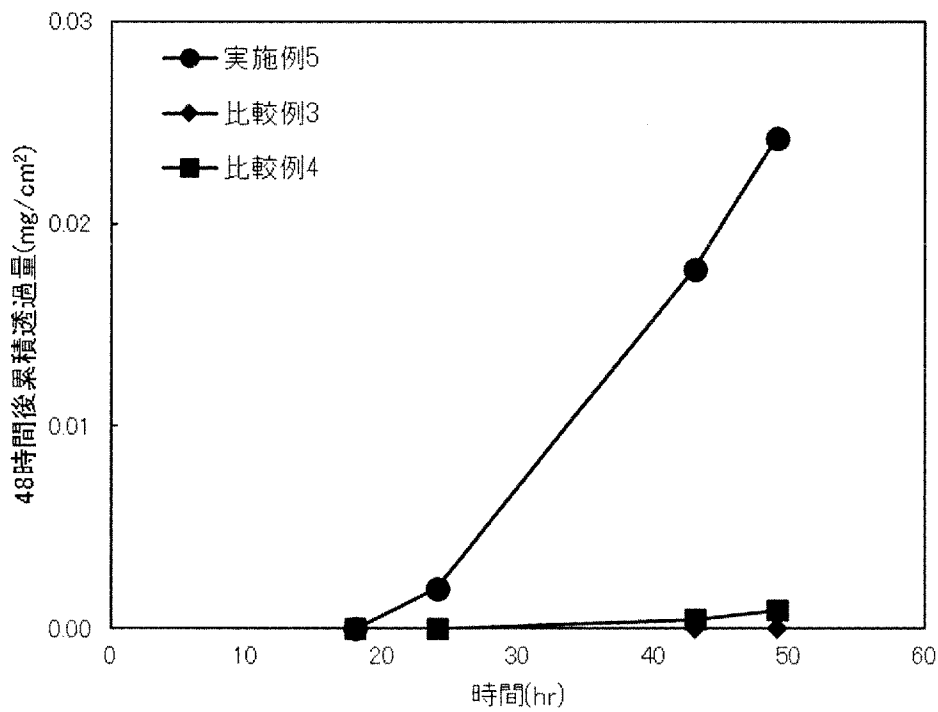
[図1]



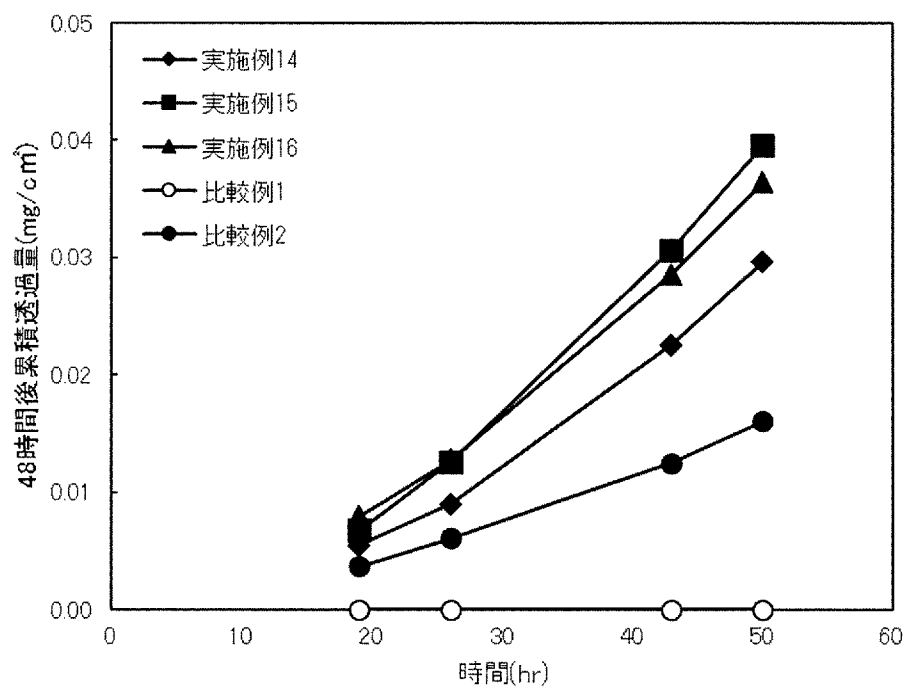
[図2]



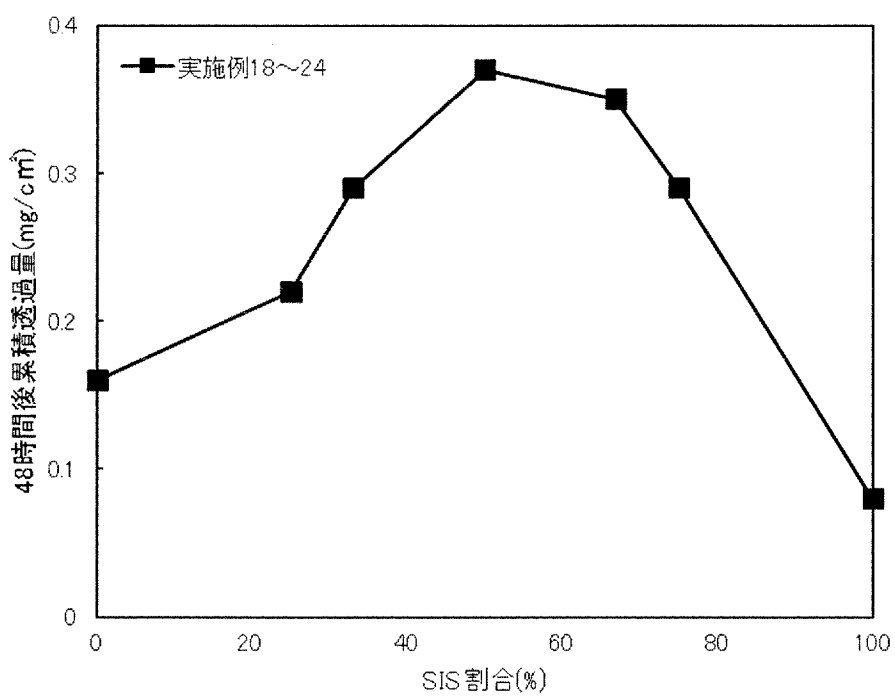
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/071593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/70(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/44(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)

A61K9/70, A61K31/445, A61K47/14, A61K47/32, A61K47/44

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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/025583 A1 (ASPION Co., Ltd.), 09 March 2006 (09.03.2006), preparation example 5 & US 2009/0238846 A1 paragraph [0061] & EP 1785131 A1	1-5, 11, 12
Y	WO 2013/084995 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 13 June 2013 (13.06.2013), paragraphs [0008], [0033] to [0035] & US 2014/0322300 A1 paragraphs [0013], [0040] to [0042] & EP 2789335 A1	1-6, 8, 9, 11, 12

☒ 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
14 October 2016 (14.10.16)

Date of mailing of the international search report
25 October 2016 (25.10.16)

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/071593

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Yoshiro TAHARA et al., "Possibility of developing a novel transdermal drug delivery system by a S/O nanodispersion technique", PHARM TECH JAPAN, 2009, 25(7), 1409 to 1414, particularly, fig. 4A, 4B, 6	1-6, 8, 9, 11, 12
Y	PIAO, Hongyu et al, A Novel Solid-in-oil Nanosuspension for Transdermal Delivery of Diclofenac Sodium, Pharmaceutical Research, 2008, 25(4), 896-901, particularly, fig. 3, 4	1-6, 8, 9, 11, 12
Y	WO 2009/057808 A1 (ASPION Co., Ltd.), 07 May 2009 (07.05.2009), examples 5, 6; pages 11 to 12 & US 2010/0298447 A1 paragraphs [0081], [0082], [0207], [0208] & EP 2216015 A1	1-14
Y	WO 2011/049038 A1 (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.), 28 April 2011 (28.04.2011), claim 4; paragraphs [0019], [0020], [0028] & US 2012/0207816 A1 claim 4; paragraphs [0037] to [0039], [0050] & EP 2491931 A1	1-12
Y	WO 2009/145177 A1 (Nitto Denko Corp.), 03 December 2009 (03.12.2009), claim 1; paragraphs [0024] to [0027], [0034], [0038], [0082] & US 2011/0056863 A1 claim 1; paragraphs [0035] to [0038], [0044], [0113] & EP 2279739 A1	1-12
Y	JP 2007-31333 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 08 February 2007 (08.02.2007), paragraphs [0050], [0060] (Family: none)	1-14
Y	JP 9-315957 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 09 December 1997 (09.12.1997), paragraphs [0009], [0010], [0012], [0018], [0028] to [0061] (Family: none)	1-14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K9/70(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/44(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K9/70, A61K31/445, A61K47/14, A61K47/32, A61K47/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

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	WO 2006/025583 A1 (ASPION株式会社) 2006.03.09, 製造例5 & US 2009/0238846 A1 [0061] & EP 1785131 A1	1-5, 11, 12
Y	WO 2013/084995 A1 (久光製薬株式会社) 2013.06.13, 段落[0008]、[0033]-[0035] & US 2014/0322300 A1 [0013]、[0040]-[0042]& EP 2789335 A1	1-6, 8, 9, 11, 12

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.10.2016

国際調査報告の発送日

25.10.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 亜希

4C

3956

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	田原義朗 他, S/O 化技術の魅力と新しい経皮薬物送達システム実現の可能性, PHARM TECH JAPAN, 2009, 25(7), 1409-1414, 特に、図 4 A、4 B、6	1-6, 8, 9, 11, 12
Y	PIAO, Hongyu et al, A Novel Solid-in-oil Nanosuspension for Transdermal Delivery of Diclofenac Sodium, Pharmaceutical Reserch, 2008, 25(4), 896-901, 特に、図 3、4	1-6, 8, 9, 11, 12
Y	WO 2009/057808 A1 (A S P I O N 株式会社) 2009.05.07, 実施例 5、6、第 11-12 頁 & US 2010/0298447 A1 [0081]、[0082]、[0207]、[0208] & EP 2216015 A1	1-14
Y	WO 2011/049038 A1 (帝國製薬株式会社) 2011.04.28, 請求項 4、段落 [0019]、[0020]、[0028] & US 2012/0207816 A1 claim 4、[0037]-[0039]、[0050] & EP 2491931 A1	1-12
Y	WO 2009/145177 A1 (日東電工株式会社) 2009.12.03, 請求項 1、段落 [0024]-[0027]、[0034]、[0038]、 [0082] & US 2011/0056863 A1 Claim 1、[0035]-[0038]、[0044]、[0113] & EP 2279739 A1	1-12
Y	JP 2007-31333 A (久光製薬株式会社) 2007.02.08, 段落 [0050]、[0060] (ファミリーなし)	1-14
Y	JP 9-315957 A (久光製薬株式会社) 1997.12.09, 段落 [0009]、[0010]、[0012]、[0018]、[0028] - [0061] (ファミリーなし)	1-14