

(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
2020年10月8日(08.10.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/203809 A1

(51) 国際特許分類:

A23J 7/00 (2006.01) *A61K 8/55* (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01) *A61K 47/24* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) *A61K 31/196* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/014115

(22) 国際出願日: 2020年3月27日(27.03.2020)

(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 2019-066522 2019年3月29日(29.03.2019) JP

(71) 出願人: 日産化学株式会社(NISSAN CHEMICAL CORPORATION) [JP/JP]; 〒1036119 東京都中央区日本橋二丁目5番1号 Tokyo (JP). 国立大学法人九州大学(KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION) [JP/JP]; 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡7 4 4 Fukuoka (JP).

(72) 発明者: 門馬 壮一(MONMA Souichi); 〒2740052 千葉県船橋市鈴身町4 8 8 番地6 日産化学株式会社 材料科学研究所内 Chiba (JP). 畑中 大輔(HATANAKA Daisuke); 〒2740052 千葉県船橋市鈴身町4 8 8 番地6 日産化学株式会社 材料科学研究所内 Chiba (JP). 後藤 雅宏(GOTO

Masahiro); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡7 4 4 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 津国, 外 (TSUKUNI & ASSOCIATES et al.); 〒1020083 東京都千代田区麹町5-3-1 麹町ビジネスセンター Tokyo (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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,

(54) Title: NOVEL METHOD FOR PRODUCING LECITHIN S/O FORMULATION, AND FORMULATION THEREFROM

(54) 発明の名称: レシチンS/O製剤の新規製造方法及びその製剤

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of finding technology for enabling the production of an S/O formulation containing a lecithin that is a biocompatible surfactant at a low cost and without the use of organic solvents. As a result of diligent research, the present inventors found a method for producing a lecithin-containing S/O formulation comprising the three steps described below, and thereby solved the abovementioned problem. As a first step, a combination of an aqueous solution of a water-soluble active component and either a lecithin or a lecithin and another surfactant is kneaded, and a gel emulsion is formed. As a second step, the emulsion obtained in the previous step is lyophilized and S/O nanoparticles are obtained. As a third step, an oily base material is added to the S/O nanoparticles obtained in the previous step and an S/O formulation is obtained.

(57) 要約: 本発明は、生体適合性界面活性剤であるレシチンを含有するS/O製剤を、有機溶媒を使用せず低コストで、製造可能な技術を見出すことを課題とする。本発明者らは、鋭意研究の結果、以下の3つの工程からなるレシチン含有S/O製剤の製造方法を見出し、上記課題を解決した。第1工程として水溶性有効成分の水溶液とレシチン若しくはレシチンと他の界面活性剤の組合せを混練し、ゲルエマルションを形成する工程。第2工程として前工程で得られたゲルエマルションを凍結乾燥しS/Oナノ粒子とする工程。第3工程として前工程で得られたS/Oナノ粒子に油性基材を加え、S/O製剤とする工程。

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：

一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称： レシチン S / O 製剤の新規製造方法及びその製剤 技術分野

[0001] 本発明は、レシチン S / O 製剤の新規製造方法及びそれらの方法を用いて製造された製剤に関する。

背景技術

[0002] S / O (solid-in-oil) 製剤とは、水溶性有効成分を油中にナノ分散化した製剤である。水溶性有効成分の油中分散化技術として W / O エマルション製剤などは存在したが、粒子径の大きさや、安定性の悪さなどの問題が存在した。このような W / O エマルションに比べて、S / O 製剤は内水相が存在しないため、W / O エマルションよりもはるかに小さい粒子径（数 nm ～ 数百 nm）で、数ヶ月以上の安定性をもつ製剤を得ることができる。

[0003] S / O 製剤の製造方法は以下の 3 工程からなる。第 1 工程として水溶性有効成分の水溶液を界面活性剤を含む有機溶媒に加え、ホモジナイザー等を用いて W / O エマルションを形成する工程；第 2 工程として得られた W / O エマルションに対し、有機溶媒と内水相の同時凍結乾燥を行う工程；最終工程として、得られた S / O ナノ粒子に油性基材を加え S / O 製剤とする工程である（例えば、特許文献 1 乃至 3 参照）。

[0004] 上記製法の特徴は W / O エマルションに対し、有機溶媒と内水相の同時凍結乾燥を行う工程であるが、この工程に対する設備投資が製造コストを上げる原因と考えられる。さらに、有機溶媒を用いることから残留溶媒の規格設定及び制御も問題となる。

[0005] また、S / O 製剤は使用する界面活性剤の種類により高い経皮吸収性が認められ、機能性化粧品として現在商品化されている。しかしながら、今後本技術を医薬品等の医療分野に展開するには、医薬品として使用実績があり、安全性の担保されたレシチンのような生体適合性界面活性剤を用いることが望ましい。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開2005/094789号

特許文献2：国際公開2006/025583号

特許文献3：特許第4426749号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、生体適合性界面活性剤であるレシチンを含有するS/O製剤を、有機溶媒を使用せず低コストで、製造可能な技術を見出すことを課題とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、鋭意研究の結果、以下の3つの工程からなるレシチン含有S/O製剤の製造方法を見出した。

第1工程として水溶性有効成分の水溶液とレシチンを含む界面活性剤を混練し、ゲルエマルションを形成する工程；第2工程として前工程で得られたゲルエマルションを凍結乾燥しS/Oナノ粒子とする工程；第3工程として前工程で得られたS/Oナノ粒子に油性基材を加え、S/O製剤とする工程からなる。

[0009] 本発明の製造方法で作製したレシチン含有S/O製剤と従来の製造方法で作製したレシチン含有S/O製剤の物性は同等であり、有機溶媒や特殊なせん断装置、有機溶媒と水との同時凍結乾燥工程を経由しないことから、より低コストでレシチン含有S/O製剤を製造することが可能となる。

[0010] 本発明は、以下のとおりである。

[1] 水溶性有効成分を内包したレシチン含有ゲルエマルションを作製する工程、レシチン含有ゲルエマルションを凍結乾燥しS/Oナノ粒子を作製する工程、S/Oナノ粒子に油性基材を加えS/O製剤とする工程を含む、レシチン含有S/O製剤の製造方法。

〔2〕 レシチン含有ゲルエマルションの作製工程が、レシチン単独若しくはレシチンと界面活性剤の組合せと、水溶性有効成分の水溶液とを混練させることで実施される、〔1〕に記載の製造方法。

〔3〕 レシチン含有ゲルエマルションの作製工程が、有機溶媒を使用しない、〔1〕または〔2〕に記載の製造方法。

〔4〕 レシチン単独若しくはレシチンと界面活性剤の組合せと、水溶性有効成分の水溶液の重量比が、1：1～1：5である、〔2〕または〔3〕に記載の製造方法。

〔5〕 水溶性有効成分が、ジクロフェナクナトリウム塩、パロノセトロン塩酸塩、L-アスコルビン酸、リン酸L-アスコルビン酸マグネシウム、リン酸L-アスコルビン酸ナトリウム、及びFITCラベル化オボアルブミンから選ばれる、〔1〕乃至〔4〕のいずれかに記載の製造方法によって得られるレシチン含有S／O製剤。

発明の効果

〔0011〕 本発明のレシチン含有S／O製剤の製造方法は、従来の製造方法とは異なり、W／Oエマルションを経由せず、ゲルエマルションを経由するため、有機溶媒や特殊なせん断装置等を使用せずに製造することができる。また、同理由により有機溶媒と水相の同時凍結乾燥工程を必要とせず、一般的な水のみ凍結乾燥工程で製造できることから、幅広い製造サイトでの供給が可能となる。

以上のように本発明の製造方法は従来の方法よりも低コストでS／O製剤を製造することが可能であり、有機溶媒を使用せず、界面活性剤として安全性に実績のあるレシチンを使用することから、今後本技術の医療分野での利用が期待できる。

図面の簡単な説明

〔0012〕 〔図1〕実施例1で作製したジクロフェナク含有レシチンS／O製剤の粒子径の、動的光散乱法により得られた散乱強度別粒度分布パターンである。

〔図2〕実施例9で作製したジクロフェナク含有レシチンS／O製剤の粒子径の

、動的光散乱法により得られた散乱強度別粒度分布パターンである。

発明を実施するための形態

[0013] 本明細書において「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値及び最大値として含む範囲を示す。

[0014] 本発明は、水溶性有効成分の水溶液と、レシチン若しくはレシチンとその他の界面活性剤の組合せとを混練し、水溶性有効成分を内包したレシチン含有ゲルエマルションを作製する工程、ゲルエマルションを凍結乾燥しS/Oナノ粒子を作製する工程、S/Oナノ粒子に油性基材を加えS/O製剤とする工程を含む、レシチン含有S/O製剤の製造方法に関する。なお、本発明におけるゲルエマルションとは、レシチンを含む界面活性剤と水溶性有効成分の水溶液のみで構成されたものであり、レシチンを含む界面活性剤中に水溶性有効成分が内包されたゲル～固体状態のものを指す。界面活性剤を含む有機溶媒と、水溶性有効成分の水溶液から構成されるW/Oエマルションとは異なるものである。

[0015] 本発明においてレシチン含有S/O製剤に内包することのできる水溶性有効成分は、医薬品、医薬部外品、化粧品、栄養補助食品または農薬の有効成分として公知の物質であって、かつ水に溶解する物質であれば特に限定はない。水に溶解するとは、例えば、 $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で5分ごとに強く30秒間振り混ぜるとき、30分以内に溶ける度合で、水溶性有効成分1gまたは1mLを溶かすのに要する水の量が100mL未満であることを意味する。そのような水溶性有効成分として、例えば、日本薬局方に規定される「やや溶けにくい」、「やや溶けやすい」、「溶けやすい」または「極めて溶けやすい」薬剤が挙げられる。

[0016] 水溶性有効成分の例としては、ジクロフェナク、パロノセトロンまたはその塩などの低分子医薬化合物、ビタミンB類、アスコルビン酸（ビタミンC類）またはその誘導体などの水溶性ビタミン類、オボアルブミンまたはその標識化誘導体などの水溶性タンパク質、ヒアルロン酸またはその誘導体などの糖類が挙げられる。本発明では、前記の水溶性有効成分を、単独で使用し

てもよいし、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0017] 本発明のレシチン含有S/O製剤で用いられる油性基剤は、医薬品、医薬部外品、化粧品、栄養補助食品または農薬の基剤として公知の物質であって、かつ常温（ $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ）で液体である脂溶性物質であれば特に限定はない。また、例えば白色ワセリンのように、常温（ $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ）で半固体状態である脂溶性物質も使用できる。

[0018] 油性基剤の例としては、2-エチルヘキサン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル（IPM）、パルミチン酸イソプロピル（IPP）などの炭素原子数8乃至20の脂肪酸のアルコールエステル類、スクワラン、スクワレンなどのテルペン類、ホホバオイル、アーモンドオイル、オリーブオイルなどの植物性油脂、馬油などの動物性油脂、シリコンオイルなどの合成油、及び流動パラフィン、白色ワセリンなどの鉱物油が挙げられる。油性基剤の好ましい例は、炭素原子数8乃至20の脂肪酸のアルコールエステル類、植物性油脂、動物性油脂または鉱物油であり、より好ましい例は、炭素原子数10乃至16の脂肪酸のアルコールエステル類または鉱物油であり、特に好ましい例は、ミリスチン酸イソプロピル（IPM）である。本発明では、前記の油性基剤を、単独で使用してもよいし、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

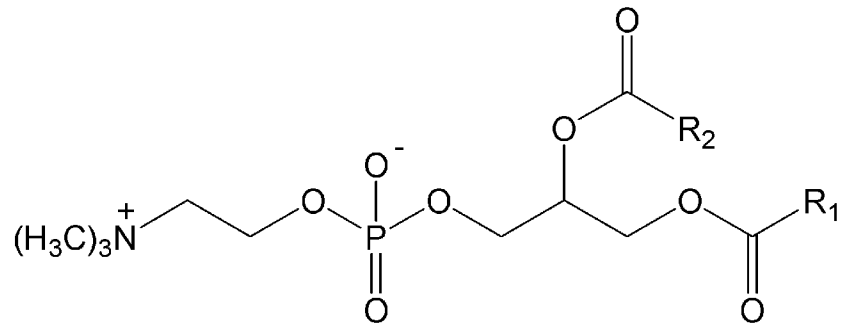
[0019] 上記水溶性有効成分は、レシチン含有S/O製剤に内包され、かつそれらが油性基剤中に均一に分散して分散液を形成している。レシチン含有S/O製剤を分散させる油性基材の量により有効成分濃度や製剤の増粘性に影響を与え、油性基材の量が少ないといずれも高くなる。

また水溶性有効成分が、油性基剤中に均一に分散して分散液を形成しているとは、水溶性有効成分が、レシチン含有S/O製剤中に内包され、油性基剤中に凝集することなく分散した状態を指す。

[0020] 本発明のレシチン含有S/O製剤で用いられるレシチンは、下記式：

[0021]

[化1]



[0022] [式中、 $R_1C(=O)-$ 及び $R_2C(=O)-$ 基は、互いに独立して、炭素原子数2乃至22の飽和または不飽和脂肪酸の残基（アシル基）であり、好ましくは、炭素原子数12乃至20の飽和または不飽和脂肪酸の残基であり、より好ましくは炭素原子数16乃至18の飽和または不飽和脂肪酸の残基であり、特に好ましくは、互いに独立して、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、オレオイル基またはリノレオイル基である]で表される少なくとも1種のホスファチジルコリンを約80%以上、好ましくは約90%以上、特に好ましくは94%含有するものがよい。

[0023] 本発明のレシチン含有S/O製剤で用いられるレシチンは、上記式で表される少なくとも1種のホスファチジルコリンを約94%以上含むものであれば特に限定はないが、例えば、大豆レシチン、卵黄レシチン、合成レシチン、酵素処理レシチン、酵素分解レシチンが挙げられる。レシチンの好ましい例は、大豆レシチン、卵黄レシチンまたは合成レシチンである。これらのレシチンは、LIP0ID AG及び日油株式会社などの試薬供給会社より適宜入手することができる。レシチンの配合量は、レシチン含有S/O製剤の総量に対して約0.1～約50質量%であり、好ましくは約0.5～約10質量%であり、より好ましくは約1～約2質量%である。また、レシチンの配合量は、水溶性有効成分の総量に対して約1～約200倍量であり、好ましくは約1～約100倍量であり、より好ましくは約1～約10倍量である。

[0024] 本発明では、レシチンを単独で使用してもよいし、レシチンと他の界面活性剤を組み合わせ使用することもできる。他の界面活性剤は、医薬品、医

薬部外品、化粧品、栄養補助食品または農薬の添加剤として公知の物質であれば特に限定はない。界面活性剤の例としては、他の界面活性剤の例としては、アニオン性、カチオン性、非イオン性または両性界面活性剤が挙げられるが、非イオン性界面活性剤が好ましい。非イオン性界面活性剤の例としては、ショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、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、ショ糖オレイン酸エステル、ショ糖ベヘニン酸エステル、ショ糖エルカ酸エステルなどのショ糖C 8～22脂肪酸エステル類；ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタントリステアレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタントリオレエートなどのソルビタンモノ、ジ若しくはトリC 8～22脂肪酸エステル類；モノラウリル酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどのソルビタンモノC 8～22脂肪酸エステルのアルキレングリコール付加物；モノラウリン酸グリセリル、モノミリスチン酸グリセリル、モノパルミチン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、モノエルカ酸グリセリルなどのグリセリンモノC 8～22脂肪酸エステル及びそのアルキレングリコール付加物が挙げられ、好ましくはショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖エルカ酸エステルなどのショ糖C 8～22脂肪酸エステル類であり、より好ましくはショ糖ラウリン酸エステルである。本発明では、界面活性剤は、レシチンと共に他の界面活性剤として、単独で使用してもよいし、2種以上を組み合わせ使用してもよい。これらの界面活性剤は、日光ケミカルズ（株）及び三菱ケミカルフーズ（株）などの試薬供給会社より適宜入手することができる。この際、レシチンと他の界面活性剤の混合割合（重量基準）は9：1～5：5程度までを許容する。

[0025] 本発明のレシチン含有S/O製剤は、（a）レシチン若しくはレシチンと界面活性剤の組合せとを混練し、水溶性有効成分を内包したレシチン含有ゲル

エマルションを作製する工程、(b) 前工程で得られたゲルエマルションを凍結乾燥しS/Oナノ粒子を作製する工程、(c) 前工程で得られたS/Oナノ粒子に油性基材を加えS/O製剤とする工程、の3つの工程を経て得られる。

[0026] 水溶性有効成分の水溶液は、公知の方法により調製される。水溶液における有効成分の濃度は、特に限定はなく、溶解度や最終製剤中の所望の濃度・含有量などに応じて適宜調整されるが、例えば、約0.01質量%以上、約30質量%以下であり、約0.5～約20質量%である。

[0027] 水溶性有効成分の水溶液とレシチン若しくはレシチンと界面活性剤の組合せとを混練する工程は、公知の方法により実施され、均一なゲルエマルションを形成するまで行われる。混練に用いられる器具・機器は、特に限定はなく、当業者が通常実施する方法であればよい。例えば、混練に用いられる器具・機械として、スパーテル、乳鉢、スターラー、メカニカルスターラー、ミキサー、自転公転ミキサー、マルチビーズショッカー等がある。

混練の際、レシチン若しくはレシチンと他の界面活性剤の組合せと水溶性有効成分の水溶液の重量比は、約1:1～1:5であり、好ましくは約1:2～1:3である。

混練は、例えば、水溶性有効成分の水溶液をレシチン若しくはレシチンと他の界面活性剤の組合せへ添加後、あるいはレシチン若しくはレシチンと他の界面活性剤の組合せを水溶性有効成分の水溶液に添加後、外観上均一なゲルエマルションが得られるまで、室温にて実施される。

[0028] このようにして得られたゲルエマルションは、次いで凍結乾燥工程に付される。ゲルエマルションを凍結させる際は、当業者が通常実施する方法であればよい。例えば、液体窒素、もしくはメタノールなどの溶媒にドライアイスを加えて作製したドライバスを用いることができる。凍結させたゲルエマルションを約12時間から約24時間減圧乾燥に付すことで本工程を完了することができる。得られたS/Oナノ粒子は油溶性を示す。

[0029] 得られたS/Oナノ粒子に油性基材を加え、レシチン含有S/O製剤とす

る工程において、加える油性基材の量は、使用したレシチンを含む界面活性剤量の、例えば、1～100倍量、好ましくは5～50倍量である。油性基材を添加後、S/Oナノ粒子が完全に分散するまで攪拌することでレシチン含有S/O製剤を得ることができる。

[0030] 本発明のレシチン含有S/O製剤は、医薬品、医薬部外品、化粧品、栄養補助食品または農薬として、あるいはそれらの原料もしくはストックとして使用することができる。またその目的に応じて、本発明の分散液の分散性を損なわない範囲で、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤等の医薬品や化粧品の分野で許容される添加剤を含んでもよい。

実施例

[0031] 次に実施例を挙げ本発明の内容を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0032] [透明性の評価]

本製法を用いて作製したレシチン含有S/O製剤の透明性は、39℃の恒温槽に1時間静置後、目視により観察したもので、以下のように評価した。

◎：透明、○：半透明、△：白濁、×：二相分離もしくは沈殿が認められる

[0033] [粒子径の評価]

本製法を用いて作製したレシチン含有S/Oナノ粒子の粒子径は、動的光散乱法(DLS)を用いて測定するMalvern Panalytical社製ゼータサイザーナノZSを用いて測定した。測定にはガラス製セルを用い、平均粒子径は散乱強度別粒度分布の平均値(nm)を示した。

[0034] 試薬は以下のものを使用した。

- ・大豆レシチン（ホスファチジルコリン94%以上含有）：商品名「ホスホリポン90G (Phospholipon^(R) 90G)」、Lipoid AG製
- ・ミリスチン酸イソプロピル (Isopropyl Myristate : IPM)：東京化成工業(株)製
- ・ジクロフェナクナトリウム塩：東京化成工業(株)製

- ・パロノセトロン塩酸塩：東京化成工業（株）製
- ・L-アスコルビン酸：東京化成工業（株）製
- ・リン酸L-アスコルビン酸マグネシウム：富士フィルム和光純薬（株）製
- ・リン酸L-アスコルビン酸ナトリウム：昭和電工（株）製
- ・FITCラベル化オボアルブミン（アルブミン [Albumin from Dried Egg White, crude：東京化成工業（株）製] を定法により化学修飾して作製した。）
- ・ショ糖エルカ酸エステル（ER-190）：三菱ケミカルフーズ（株）製
- ・ショ糖エルカ酸エステル（ER-290）：三菱ケミカルフーズ（株）製
- ・トリオレイン酸ソルビタン（S0-30V）：日光ケミカルズ（株）製
- ・ステアリン酸P0E（6）ソルビタン（TS-106V）：日光ケミカルズ（株）製
- ・モノオレイン酸ソルビタン（Span 80）：東京化成工業（株）製

[0035] [実施例1～3：ジクロフェナクナトリウム塩含有レシチンS／O製剤の作製]

ジクロフェナクナトリウム塩（10mg）に水（2.0mL）を加え、完全に溶解した。得られた水溶液とレシチン（1.0g）を室温で均一になるまで約30分間混練し、得られたレシチンゲルエマルションを液体窒素で凍結させ、凍結乾燥機で2日間乾燥した。得られたS／Oナノ粒子にミリスチン酸イソプロピル（9.0g）を加え攪拌し、完全に油中分散させ目的物を得た。同様の方法でジクロフェナクナトリウム塩の内包量を変化させた製剤を作製した。平均粒子径及び透明性の評価結果を以下の表1に示す。また、作製したジクロフェナク含有レシチンS／O製剤の粒子径の、動的光散乱法により得られた散乱強度別粒度分布パターンを図1に示す。

[表1]

実施例	水溶性有効成分	含有量	平均粒子径	透明性
1	ジクロフェナクナトリウム塩	10 mg	11.93 nm	◎
2	ジクロフェナクナトリウム塩	25 mg	12.85 nm	◎
3	ジクロフェナクナトリウム塩	50 mg	14.92 nm	◎

[0036] [実施例4～8：製造方法の一般性の確認]

以下の表 2 に示す水溶性有効成分及び含有量を使用した以外は、実質的に実施例 1 と同様の方法でレシチン S / O 製剤を作製した。その際、使用した水溶性有効成分及びその使用量、レシチン量、並びに透明性の評価結果を以下の表 2 に示す。

[0037] [表2]

実施例	水溶性有効成分（使用量）	レシチン (g)	透明性
4	パロノセトロン塩酸塩（100mg）	0.5	◎
5	L-アスコルビン酸（165mg）	1.0	◎
6	リン酸 L-アスコルビン酸マグネシウム（10mg）	1.0	◎
7	リン酸 L-アスコルビン酸ナトリウム（10mg）	1.0	○
8	FITC ラベル化オボアルブミン（10mg）	1.0	○

[0038] [実施例 9 ～ 13：レシチンと他の界面活性剤の組合せ]

ジクロフェナクナトリウム塩（50mg）に水（2.0mL）を加え、完全に溶解した。得られた水溶液にレシチン及び各種界面活性剤を下記表 3 に示す量で加え、室温で均一になるまで約 30 分間混練し、ゲルエマルジョンとした。得られたゲルエマルジョンを液体窒素で凍結させ、凍結乾燥機で 2 日間乾燥した。得られた S / O ナノ粒子にミリスチン酸イソプロピル（9.0g）を加え攪拌し、完全に油中分散させ目的物を得た。その際、使用したレシチンの量、界面活性剤の種類及び量、平均粒子径及び透明性の評価結果を以下の表 3 に示す。また、実施例 9 で作製したジクロフェナク含有レシチン S / O 製剤の粒子径の、動的光散乱法により得られた散乱強度別粒度分布パターンを図 2 に示す。

[0039] [表3]

実施例	レシチン (g)	界面活性剤 (g)	平均粒子径	透明性
9	0.7	ER-190 / 0.3	6.970	◎
10	0.7	ER-290 / 0.3	8.517	◎
11	0.7	S0-30V / 0.3	7.896	◎
12	0.7	TS-106V / 0.3	12.16	◎
13	0.7	Span80 / 0.3	8.597	◎

産業上の利用可能性

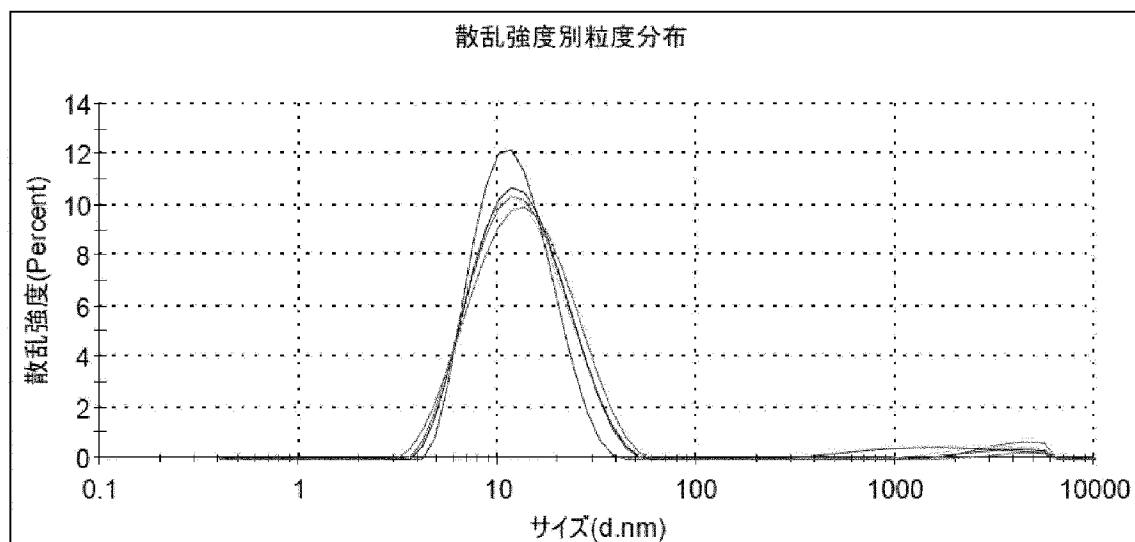
[0040] 本発明のレシチン含有S／O製剤の製造方法は、水溶性有効成分の水溶液とレシチン若しくはレシチンと界面活性剤の組合せを均一になるまで混練しゲルエマルジョンとした後、凍結乾燥により水分を除去することで得られるS／Oナノ粒子を油性基剤中に均一に分散させる技術である。

従来法とは異なり、W／Oエマルジョンを経由しないため、有機溶媒や特殊なせん断装置を使用しない。特に有機溶媒と内水相の同時凍結乾燥を行う防爆設備を必要とせず、一般的な水のための凍結乾燥で製造可能な点が最大の利点である。このことからS／O製剤の製造において課題となっていた製造コストを大幅に低減できる可能性があり、幅広い製造サイトでの供給が可能になるものと考えられる。さらに本製法で製造される製剤は有機溶媒を使用せず、界面活性剤として安全性に実績のあるレシチンを使用することから、今後本技術の医療分野での利用が期待できる。

請求の範囲

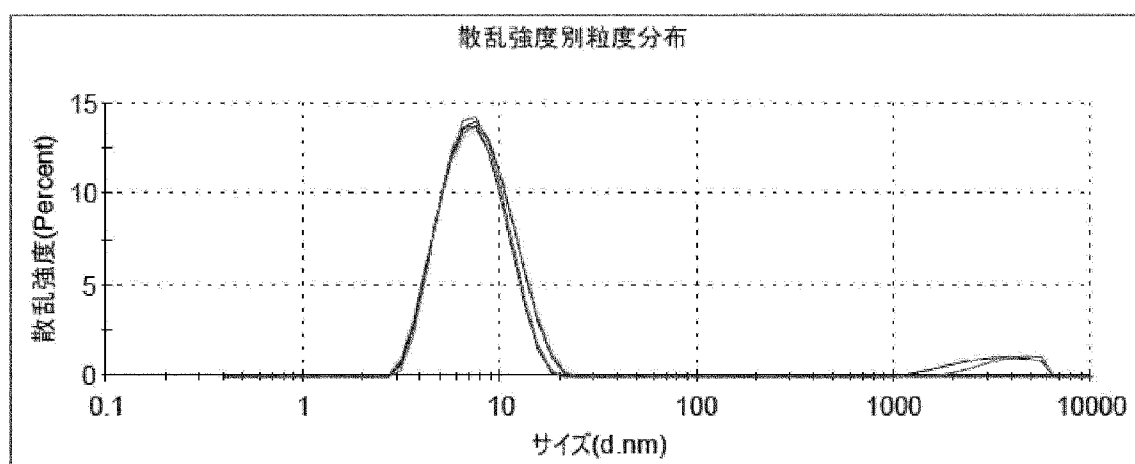
- [請求項1] 水溶性有効成分を内包したレシチン含有ゲルエマルションを作製する工程、ゲルエマルションを凍結乾燥しS/Oナノ粒子を作製する工程、S/Oナノ粒子に油性基材を加えS/O製剤とする工程を含む、レシチン含有S/O製剤の製造方法。
- [請求項2] レシチン含有ゲルエマルションの作製工程が、レシチン単独若しくはレシチンと界面活性剤の組合せと、水溶性有効成分の水溶液とを混練することで実施される請求項1に記載の製造方法。
- [請求項3] レシチン含有ゲルエマルションの作製工程が、有機溶媒を使用しない、請求項1または請求項2に記載の製造方法。
- [請求項4] レシチン単独若しくはレシチンと界面活性剤の組合せと、水溶性有効成分の水溶液の重量比が、1 : 1 ~ 1 : 5である、請求項2または請求項3に記載の製造方法。
- [請求項5] 水溶性有効成分が、ジクロフェナクナトリウム塩、パロノセトロン塩酸塩、L-アスコルビン酸、リン酸L-アスコルビン酸マグネシウム、リン酸L-アスコルビン酸ナトリウム、及びFITCラベル化オボアルブミンから選ばれる、請求項1乃至請求項4のいずれかに記載の製造方法によって得られるレシチン含有S/O製剤。

[図1]



	直径(nm)	%散乱強度	幅 (nm):
Z平均 (d.nm): 11.93	Peak 1: 15.21	98.6	8.376
Pdl: 0.221	Peak 2: 4112	1.4	1041
インターセプト: 0.761	Peak 3: 0.000	0.0	0.000
結果品質: Good			

[図2]



	直径(nm)	%散乱強度	幅 (nm):
Z平均 (d.nm): 6.970	Peak 1: 8.110	100.0	3.260
Pdl: 0.141	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
インターセプト: 0.601	Peak 3: 0.000	0.0	0.000
結果品質: Good			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/014115

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A23J7/00 (2006.01) i, A61Q19/00 (2006.01) i, A61K9/10 (2006.01) i, A61K8/55 (2006.01) i, A61K47/24 (2006.01) i, A61K31/196 (2006.01) i
FI: A61K47/24, A23J7/00, A61K9/10, A61K31/196, A61K8/55, A61Q19/00
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)

Int. Cl. A23J7/00, A61Q19/00, A61K9/10, A61K8/55, A61K47/24, A61K31/196

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020

Registered utility model specifications of Japan 1996-2020

Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII);

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (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	5
A	2006, production example 7, entire text	1-4
A	JP 2004-8837 A (MIYAZAKI-KEN) 15 January 2004, entire text	1-5
A	船津麻美他, Solid-in-Oil (S/O) 製造技術を利用したオイルゲルシート, 膜 (MEMBRANE), 2011, vol. 36, no. 2, pp. 57-62, entire text (FUNATSU, Asami et al. Oil Gel Sheets Utilizing Solid-in-Oil Technique. Membrane.)	1-5

☐ 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
26.05.2020

Date of mailing of the international search report
16.06.2020

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

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/014115

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2006/025583 A1	09.03.2006	JP 6-25583 A1 US 2009/0238846 A1 EP 1785131 A1 CN 101022785 A IL 181618 D TW 200613004 A	
JP 2004-8837 A	15.01.2004	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A23J 7/00(2006.01)i; A61Q 19/00(2006.01)i; A61K 9/10(2006.01)i; A61K 8/55(2006.01)i; A61K 47/24(2006.01)i; A61K 31/196(2006.01)i FI: A61K47/24; A23J7/00; A61K9/10; A61K31/196; A61K8/55; A61Q19/00										
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）） A23J7/00; A61Q19/00; A61K9/10; A61K8/55; A61K47/24; A61K31/196										
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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2020年									
日本国実用新案登録公報	1996-2020年									
日本国登録実用新案公報	1994-2020年									
国際調査で利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); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (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 (A S P I O N株式会社) 09.03.2006 (2006-03-09)	5								
A	製造例 7 全文	1-4								
A	JP 2004-8837 A (宮崎県) 15.01.2004 (2004-01-15) 全文	1-5								
A	船津麻美 他, Solid-in-Oil (S/O) 製造技術を利用したオイルゲル シート, 膜 (MEMBRANE), 2011, 36(2), pp.57-62 全文	1-5								
☐ 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、一般的な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抵触するものではなく、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 26.05.2020		国際調査報告の発送日 16.06.2020								
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 伊藤 幸司 4C 9450 電話番号 03-3581-1101 内線 3452								

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/014115

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2006/025583	A1	09.03.2006	JP	6-25583	A1	
				US	2009/0238846	A1	
				EP	1785131	A1	
				CN	101022785	A	
				IL	181618	D	
				TW	200613004	A	
JP	2004-8837	A	15.01.2004	(ファミリーなし)			