

明 細 書

発明の名称：

コアシェル構造体、製剤、外用薬、テープ剤及び化粧品

技術分野

[0001] 本発明は、コアシェル構造体、並びに該コアシェル構造体を含む製剤、外用薬、テープ剤及び化粧品に関する。

背景技術

[0002] 外用薬や化粧品等の分野においては、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。有効成分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とがあり、これらの影響は薬物によって異なることが知られている。

[0003] 下記の特許文献1では、有効成分とショ糖エルカ酸エステルとを用いた製剤により、有効成分の経皮吸収量を増加させたことが報告されている。

[0004] また、下記の特許文献2では、有効成分とテトラグリセリン縮合リシノレイン酸エステルなどの界面活性剤とを用いた製剤により、経皮吸収量を増加させたことが報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特許第4 8 4 3 4 9 4 号公報
特許文献2：特許第5 5 3 1 2 3 0 号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、特許文献1，2の製剤を、外用薬や化粧品に用いた場合、有効成分の経皮吸収性がなお十分でなかった。特に、特許文献1，2の製剤は、有効成分の経皮吸収遅延時間（ラグタイム：有効成分が皮膚を透過するまでの時間）が長く、製剤投与から薬効が得られるまでに長時間を要することがあった。すなわち、特許文献1，2の製剤は、有効成分の経皮吸収に際

し、即効性が十分でなかった。

[0007] 本発明の目的は、有効成分の経皮吸収に際し、即効性に優れる、コアシェル構造体、製剤、外用薬、テープ剤及び化粧品を提供することにある。

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た結果、有効成分を含有する、コア部と、HLB値が4～14である界面活性剤を含有する、シェル部とを備え、コア部が固体であり、界面活性剤が、炭素数が7～15である飽和炭化水素基、又は炭素数7～17である不飽和炭化水素基を有する、コアシェル構造体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。

[0009] すなわち、本発明に係るコアシェル構造体は、有効成分を含有する、コア部と、HLB値が4～14である界面活性剤を含有する、シェル部とを備え、前記コア部が固体であり、前記界面活性剤が、炭素数が7～15である飽和炭化水素基、又は炭素数7～17である不飽和炭化水素基を有する。

[0010] 本発明に係るコアシェル構造体のある特定の局面では、前記界面活性剤が、アルコールと脂肪酸とがエステル結合又はアミド結合されてなる界面活性剤であり、前記アルコールの分子量が、70g/mol～330g/molの範囲内にある。

[0011] 本発明に係るコアシェル構造体の別の特定の局面では、前記界面活性剤が、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、及び脂肪酸アルカノールアミドからなる群から選択される少なくとも1種を含む。好ましくは、前記界面活性剤が、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、及びプロピレングリコール脂肪酸エステルからなる群から選択される少なくとも1種を含む。

[0012] 本発明に係るコアシェル構造体の他の特定の局面では、前記グリセリン脂肪酸エステルが、モノグリセリン脂肪酸エステル、ジグリセリン脂肪酸エステル及びトリ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

も1種である。

[0013] 本発明に係るコアシェル構造体のさらに他の特定の局面では、前記有効成分と前記界面活性剤との質量比（有効成分：界面活性剤）が、1：0.5～1：100である。

[0014] 本発明に係るコアシェル構造体のさらに他の特定の局面では、前記有効成分と前記界面活性剤との質量比（有効成分：界面活性剤）が、1：5～1：100である。

[0015] 本発明に係るコアシェル構造体のさらに他の特定の局面では、前記有効成分と前記界面活性剤との質量比（有効成分：界面活性剤）が、1：0.5～1：5である。

[0016] 本発明に係るコアシェル構造体のさらに他の特定の局面では、前記有効成分と前記界面活性剤との質量比（有効成分：界面活性剤）が、1：0.5～1：2である。

[0017] 本発明に係る製剤は、本発明に従って構成される、コアシェル構造体を含む。

[0018] 本発明に係る外用薬は、本発明に従って構成されるコアシェル構造体を含む。

[0019] 本発明に係るテープ剤は、本発明に従って構成されるコアシェル構造体を含む。

[0020] 本発明に係る化粧品は、本発明に従って構成されるコアシェル構造体を含む。

発明の効果

[0021] 本発明によれば、有効成分の経皮吸収に際し、即効性に優れる、コアシェル構造体、製剤、外用薬、テープ剤及び化粧品を提供することができる。また、界面活性剤が、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、及びプロピレングリコール脂肪酸エステルからなる群から選択される少なくとも1種を含む場合には、経皮吸収に際し、即効性に優れるだけでなく、皮膚刺激性もより一層低減した、コアシェル構造体、製剤、外用薬、テー

プ剤及び化粧品を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0022] [図1]図1は、本発明の一実施形態に係るコアシェル構造体を示す模式的断面図である。

[図2]図2は、アルコールと脂肪酸とがエステル結合されている界面活性剤の親水部及び疎水部について説明するための図である。

[図3]図3は、アルコールと脂肪酸とがアミド結合されている界面活性剤の親水部及び疎水部について説明するための図である。

[図4]図4は、本発明の一実施形態に係るテープ剤を示す模式的断面図である。

[図5]図5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6]図6は、ラグタイムの測定方法を説明するための模式図である。

[図7]図7は、実施例21、比較例8、及び比較例9で得られたテープ剤のX線回折スペクトルを示す図である。

発明を実施するための形態

[0023] 以下、本発明の詳細を説明する。

[0024] [コアシェル構造体]

本発明に係るコアシェル構造体は、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。

[0025] 本発明においては、コア部とシェル部とが、分子間力などによって結び付きあって集合体を形成していてもよい。もっとも、有効成分の経皮吸収性をより一層高める観点から、コア部の表面の少なくとも一部がシェル部によって被覆されていることが好ましい。

[0026] より具体的には、コア部の表面の30%以上が、シェル部によって被覆されていることが好ましい。より好ましくは50%以上、さらに好ましくは70%以上、さらに好ましくは85%以上、特に好ましくは95%以上、最も好ましくは99%以上である。もっとも、コア部の表面がシェル部によって完全に被覆されていてもよい。コアシェル構造体は、上記のような構成を有

しているので、例えば、皮膚に適用した場合、コア部に含有される有効成分を体内に放出することができる。

[0027] 本発明においては、上記コア部が、固体である。コア部が固体であるので、後述する基剤中での安定性をより一層向上させることができる。また、この場合、コアシェル構造体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。

[0028] なお、後述する製造方法の欄で説明するように、本発明のコアシェル構造体は、W/Oエマルションを乾燥させ、溶媒（水性溶媒及び油性溶媒）を除去することにより得られるため、コア部が固体（上記S/O (Solid in Oil) 型のS）である。なお、W/Oエマルションを乾燥させる工程により、水分を実質的に完全に除去することが好ましい。具体的には、例えば、カールフィッシャー法による測定で、含水率が、好ましくは5重量%以下、より好ましくは2重量%以下、さらに好ましくは1重量%以下、特に好ましくは0.5重量%以下である。従って、本発明のコアシェル構造体は、W/Oエマルションとは異なる。

[0029] 本発明においては、シェル部に含まれる界面活性剤のHLB値が4～14である。また、上記界面活性剤は、炭素数が7～15である飽和炭化水素基、又は炭素数7～17である不飽和炭化水素基を有する。なお、本明細書において、「〇〇～〇〇」とは、「〇〇以上、〇〇以下」のことをいうものとする。例えば、HLB値が4～14とは、HLB値が4以上、14以下のことをいうものとする。

[0030] 本発明のコアシェル構造体は、上記のように、シェル部に含まれる界面活性剤のHLB値が特定の範囲にあり、しかも該界面活性剤の炭化水素基の炭素数が上記特定の範囲にあるため、有効成分の経皮吸収に際し、即効性に優れている。

[0031] この理由については、以下のように説明することができる。シェル部に含まれる界面活性剤のHLB値が上記特定の範囲であれば、皮膚のバリア機能

を低下させることができるため、経皮吸収に際し即効性に優れるコアシェル構造体を得ることができる。

[0032] また、界面活性剤の炭化水素基の炭素数が上記特定の範囲である場合、体内において粒子からの有効成分の放出性が向上する。このため、経皮吸収に際し即効性に優れるコアシェル構造体を得ることができる。

[0033] 本発明のコアシェル構造体は、有効成分の経皮吸収に際し、即効性に優れているので、製剤に好適に用いることができる。なかでも、外用薬、テープ剤、化粧品又は注射剤などの分野に好適に用いることができる。

[0034] 以下、本発明のコアシェル構造体の一例について図面を参照して説明する。

図1は、本発明の一実施形態に係るコアシェル構造体を示す模式的断面図である。

[0035] 図1に示すように、コアシェル構造体10は、コア部11及びシェル部12を備える。コア部11の表面は、シェル部12により被覆されている。

[0036] もっとも、本発明のコアシェル構造体の形状は、このような球状の粒子に限定されない。本発明のコアシェル構造体は、例えば、ロッド状、キュービック状、レンズ状、ミセル状、ラメラ状、ヘキサゴナル状、バイセル状、スポンジ状又はウニ状の形状を有する粒子であってもよく、不定形状であってもよい。このように、本発明のコアシェル構造体の形状は、特に限定されない。もっとも、上述したように、コア部の表面の少なくとも一部がシェル部によって被覆されていることが好ましい。

[0037] また、本発明のコアシェル構造体のサイズは、特に限定されない。有効成分の経皮吸収性をより一層高める観点から、コアシェル構造体の平均サイズは、好ましくは、1 nm～100 μmとすることができる。

[0038] 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。

[0039] 以下、コア部及びシェル部の詳細について説明する。

[0040] (コア部)

コア部は、少なくとも有効成分を含む。

[0041] 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、皮膚疾患薬又は局所麻酔薬等が挙げられる。なお、有効成分は、単独で用いてもよく、複数種を併用してもよい。

[0042] より具体的には、メマンチン、ドネペジル、ジフェンヒドラミン、バルデナフィル、オクトレオチド、リバスチグミン、ガラントミン、ニトログリセリン、リドカイン、フェンタニル、男性ホルモン類、女性ホルモン類、ニコチン、クロミプラミン、ナルフラフィン、メトプロロール、フェソテロジン、タンドスピロン、ベラプロストナトリウム、タルチレリン、ルラシドン、ネファゾドン、リファキシミン、ベニジピン、ドキサゾシン、ニカルジピン、フォルモテロール、ロメリジン、アムロジピン、テリパラチド、ブクラデシン、クロモグリク酸、リキセナチド、エキセナチド、リラグルチド、ランレオタイド、グルカゴン、オキシトシン、カルシトニン、エルカトニン、グラチラマー、リセドロン酸、ジクロフェナク、又はアスコルビン酸等や、これらの薬学上許容される塩等が挙げられる。

[0043] 薬学上許容される塩としては、特に限定されるものではなく、酸性塩及び塩基性塩のいずれも採用することができる。酸性塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はパラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。また、塩基性塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、又はカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。具体的な有効成分の塩としては、例えば、メマンチン塩酸塩、塩酸ドネペジル、酒石酸リバスチグミン、臭化水素酸ガラントミン、クロミプラミン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ナルフ

ラフィン塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、フェソテロジンフマル酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、ナルフラフィン塩酸塩、タンドスピロンクエン酸塩、ベラプロストナトリウム、ルラシドン塩酸塩、ネファゾドン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩、ドキサゾシンメシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩、フォルモテロールフマル酸塩、ロメリジン塩酸塩、又はアムロジピンベシル酸塩等が挙げられる。

[0044] 化粧品に配合される有効成分としては、皮膚透過が求められるものであれば特に限定されず、例えば、ビタミンC、ビタミンE等のビタミン成分、ヒアルロン酸、セラミド、コラーゲン等の保湿成分、トラネキサム酸、アルブチン等の美白成分、ミノキシジル等の発毛成分、FGF（線維芽細胞増殖因子）、EGF（表皮細胞増殖因子）等の美容成分、又はそれらの塩や誘導体等が挙げられる。

[0045] 本発明における有効成分は、低皮膚刺激性であることが好ましい。低皮膚刺激性とは、一次刺激インデックス（primary irritation index；P. I. I.）が5以下のものをいう。なお、一次刺激インデックスは、以下の方法により測定することができる。

[0046] 1. 製剤の調製

有効成分を、全体重量に対して4重量%となるように軟膏基剤プラスチベース（大正製薬社製）に加え、混合、分散して製剤を製造する。

[0047] 2. 皮膚刺激性評価（一次刺激インデックスの評価）

電気バリカンでウサギの背部皮膚を剪毛する（必要に応じて電気シェーバーで剃毛する）。背部皮膚の正中線を中心とした背部の片側2ヵ所、計4ヵ所の健常皮膚を投与部位とする。次に、製造した製剤をスパーテルで取り出し、2cm×2cm大のリント布に均一に広げ、それを投与部位に貼付する。その上から不織布粘着包帯（ニチバン社製、メッシュポア、No. 50）で固定する。その後、ガーゼで投与部位全体を巻き、粘着性布伸縮包帯（ニチバン社製、エラストポア、No. 100）で覆って閉塞する。投与開始後24時間で、閉塞を解除し、投与検体を除去する。

[0048] 投与後 24 時間（閉塞解除し、投与検体除去後 30 分）における皮膚反応を肉眼で観察する。その後、さらに同様に投与後 48 時間及び 72 時間（閉塞解除し、投与検体除去後 30 分）における皮膚反応を肉眼で観察する。なお、皮膚反応の評価は、下記の表 1 に示す *D r a i z e* の基準に従って行うものとする。

[0049] [表1]

皮膚反応の程度	評点
紅斑・痂皮形成	
紅斑なし	0
ごく軽度の紅斑（やっとな認められる程度）	1
明らかな紅斑	2
中等度から強い紅斑	3
深紅色の強い紅斑に軽い痂皮形成（傷害は深部に）	4
浮腫形成	
浮腫なし	0
ごく軽度の浮腫（やっとな認められる程度）	1
明らかな浮腫（周囲と明らかに区分可能）	2
中等度の浮腫（1mm程盛り上がっている）	3
強い浮腫（1mm以上盛り上がり、周囲にも広がる）	4

[0050] 具体的には、観察時毎に各投与検体について、各ウサギの投与部位の皮膚反応の個別評点（紅斑・痂皮形成と浮腫形成の合計）を算出する。その後、投与後 24 時間及び 72 時間の個別評点（投与後 48 時間の評点は加算しない）から一次刺激インデックス（*p r i m a r y i r r i t a t i o n i n d e x ; P . I . I .*）を算出する。具体的には、下記の式（1）及び式（2）を用いて算出する。

[0051] 各投与部位の平均評点＝（投与後 24 時間及び 72 時間の個別評点の合計）／2…式（1）

[0052] 一次刺激インデックス（*P . I . I .*）＝（各投与部位の平均評点の合計）／（3（匹））…式（2）

[0053] 上記の方法で測定された一次刺激インデックスは、2 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。

[0054] 低皮膚刺激性の有効成分としては、例えば、ロキソプロフェンナトリウム二水和物 ($P. I. I. = 0.3$)、リバスチグミン ($P. I. I. = 0.5$)、ドネベジル ($P. I. I. = 0.5$)、メマンチン塩酸塩 ($P. I. I. = 2.5$) 等が挙げられる。

[0055] 有効成分は、親水性であることが好ましい。有効成分が親水性薬物である場合、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。

[0056] 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、オクタノール水分分配係数が $-2 \sim 6$ を示す化合物であることが好ましい。この場合、有効成分の皮膚透過性がより一層向上される。有効成分の皮膚透過性をさらに一層向上させる観点から、オクタノール水分分配係数が、 -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、有効成分のオクタノール水分分配係数は、 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。有効成分のオクタノール水分分配係数が、上記上限以下である場合、有効成分の皮膚透過性がより一層向上する。

[0057] なお、本発明において、オクタノール水分分配係数は、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有効成分を添加後、振とうし、それぞれの相の有効成分濃度から求められる。具体的には、式：オクタノール水分分配係数 $= L \log_{10} (\text{オクタノール相中濃度} / \text{水相中濃度})$ により算出して求めることができる。

[0058] コアシェル構造体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、原料重量として、好ましくは 1 重量%～ 70 重量%、より好ましくは 5 重量%～ 70 重量%である。原料重量は、コアシェル構造体に含まれる全原料の総重量を基準とした値である。

[0059] なお、コア部は、有効成分として、必要に応じて、 2 種以上の有効成分を含有していてもよい。

[0060] 有効成分の分子量は、特に限定されない。有効成分の分子量は、好ましくは 250 g/mol 以上、より好ましくは 300 g/mol 以上、好ましく

は7500g/mol以下、より好ましくは6500g/mol以下、さらに好ましくは1500g/mol以下である。

[0061] (シエル部)

シエル部は、少なくともHLB値が4～14である界面活性剤を含む。また、上記界面活性剤の炭化水素基が、炭素数7～15の飽和炭化水素、又は、炭素数7～17の不飽和炭化水素である界面活性剤を含む。好ましくは、界面活性剤の親水部分における分子量が100g/mol～350g/molである界面活性剤を含む。もっとも、界面活性剤の親水部分における分子量は、特に限定されない。

[0062] 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。

[0063] 本発明において、HLB値は、下記Griffin式より算出される。

[0064] $HLB \text{ 値} = 20 \times \{ (\text{親水部分の分子量}) / (\text{全分子量}) \}$

[0065] HLB値の加重平均値は、例えば以下の算出式を用いて算出することができる。

[0066] HLB値A、B、Cの界面活性剤があり、それぞれの界面活性剤の重量がx、y、zであったときの加重平均値の算出式は、 $(x A + y B + z C) \div (x + y + z)$ である。

[0067] 界面活性剤が複数の炭化水素基を含有する場合、該界面活性剤が含有する割合が最も多い炭化水素基を、本発明における界面活性剤の炭化水素基とする。

[0068] 特に、界面活性剤が炭素数の異なる複数の炭化水素基を含有する場合、該界面活性剤が含有する割合が最も多い炭化水素基の炭素数を、本発明における界面活性剤の炭化水素基の炭素数とする。

[0069] 例えば、具体的には、界面活性剤がヤシ油脂肪酸エステルである場合、該界面活性剤において炭素数11の飽和炭化水素基を最も多く含むことから、ヤシ油脂肪酸エステルの炭化水素基は飽和炭化水素基であり、炭化水素基に

おける炭素数は 11 である。

[0070] また、複数の界面活性剤を含有する場合には、複数の界面活性剤が含有する割合が最も多い炭化水素基の炭素数を、本発明の界面活性剤における炭化水素基の炭素数とする。

[0071] 界面活性剤は、HLB 値、又は複数の界面活性剤を含む場合は HLB 値の加重平均値が、4 以上、14 以下、より好ましくは 5 以上、12 以下である。

[0072] 界面活性剤は、アルキル基等の飽和炭化水素基と、アルケニル基やアルキニル基等の不飽和炭化水素基との少なくとも一方を有するものであればよい。

[0073] 飽和炭化水素基における炭素数は、7 以上、15 以下であり、好ましくは 7 以上、11 以下である。飽和炭化水素基における炭素数が、上記下限以上である場合、シェル部によるコア部表面の被覆性がより一層向上する。このため、経皮吸収に際し即効性により一層優れるコアシェル構造体を得ることができる。飽和炭化水素基における炭素数が、上記上限以下である場合、体内においてコアシェル構造体からの有効成分の放出性がより一層向上するため、経皮吸収に際し即効性により一層優れるコアシェル構造体を得ることができる。

[0074] 不飽和炭化水素基における炭素数は、7 以上、17 以下であり、好ましくは 7 以上、13 以下であり、より好ましくは 7 以上、11 以下である。不飽和炭化水素基における炭素数が、上記下限以上である場合、シェル部によるコア部表面の被覆性がより一層向上する。このため、経皮吸収に際し即効性により一層優れるコアシェル構造体を得ることができる。不飽和炭化水素基における炭素数が、上記上限以下である場合、体内においてコアシェル構造体からの有効成分の放出性がより一層向上するため、経皮吸収に際し即効性により一層優れるコアシェル構造体を得ることができる。

[0075] 界面活性剤の親水部分における分子量は、好ましくは 100 g/mol 以上、350 g/mol 以下であり、より好ましくは 100 g/mol 以上、

300 g/mol 以下、さらに好ましくは 100 g/mol 以上、200 g/mol 以下である。界面活性剤の親水部分における分子量が、上記下限以上である場合、シェル部によるコア部の被覆性がより一層向上する。このため、経皮吸収に際しより一層即効性のあるコアシェル構造体を得ることができる。界面活性剤の親水部分における分子量が、上記上限以下である場合、体内における粒子からの有効成分の放出性がより一層向上する。このため、経皮吸収に際しより一層即効性のあるコアシェル構造体を得ることができる。

[0076] なお、界面活性剤の親水部分とは、界面活性剤分子全体から、構成脂肪酸の炭化水素基を除いた部分をいう。例えば、モノオレイン酸ソルビタンの場合には、界面活性剤分子全体の分子量が 428.6 g/mol、構成脂肪酸であるモノオレイン酸の炭化水素基の分子量が 237.4 g/mol であるから、界面活性剤分子全体の分子量から構成脂肪酸の炭化水素基の分子量を引き、191.2 g/mol と計算される。

[0077] また、界面活性剤は、アルコールと脂肪酸とがエステル結合又はアミド結合されてなる界面活性剤であることが望ましい。この場合、アルコールの分子量は、好ましくは 70 g/mol 以上、より好ましくは 80 g/mol 以上、好ましくは 330 g/mol 以下、より好ましくは 300 g/mol 以下、さらに好ましくは 250 g/mol 以下、特に好ましくは 200 g/mol 以下である。

[0078] アルコールの分子量が上記下限以上である場合、シェル部によるコア部の被覆性がより一層向上する。このため、経皮吸収に際しより一層即効性のあるコアシェル構造体を得ることができる。アルコールの分子量が、上記上限以下である場合、体内における粒子からの有効成分の放出性がより一層向上する。このため、経皮吸収に際しより一層即効性のあるコアシェル構造体を得ることができる。なお、アルコールと脂肪酸とがアミド結合されている場合は、アルカノールアミンと脂肪酸とがアミド結合されているものとする。従って、その場合、アルコールの分子量は、アルカノールアミンの分子量を

意味するものとする。

[0079] 以下、図2を参照して、アルコールと脂肪酸とがエステル結合されている界面活性剤の親水部及び疎水部について説明する。図2に示すように、アルコールと脂肪酸とがエステル結合している場合、図2中の破線部で囲む部分が疎水部である。炭化水素基の炭素数は、疎水部のRに含まれる炭素数である。従って、疎水部のRが、エーテル結合などを含んでいる場合も、単に、疎水部のRに含まれる炭素数の合計を求めるものとする。また、図2中の一点鎖線で囲む部分が親水部である。なお、アルコール部は、親水部のR' Oである。そのため、元のアルコールは、R' OHで表される。従って、この場合、上記アルコールの分子量は、R' OHの分子量である。

[0080] 以下、図3を参照して、アルコールと脂肪酸とがアミド結合されている界面活性剤の親水部及び疎水部について説明する。図3に示すように、アルコールと脂肪酸とがアミド結合している場合、図3中の破線で囲む部分が疎水部である。炭化水素基の炭素数は、疎水部のRに含まれる炭素数である。従って、疎水部のRが、エーテル結合などを含んでいる場合も、単に、疎水部のRに含まれる炭素数の合計を求めるものとする。また、図3中の一点鎖線で囲む部分が親水部である。なお、アルコール部は、親水部のR' R" Nである。そのため、元のアルコールは、R' R" NHで表される。従って、この場合、上記アルコールの分子量は、R' R" NHの分子量である。

[0081] 界面活性剤は、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、及び脂肪酸アルカノールアミドからなる群から選択される少なくとも1種を含んでいることが好ましい。なかでも、経皮吸収性と、皮膚低刺激性とをより一層高いレベルで両立する観点から、界面活性剤は、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、及びプロピレングリコール脂肪酸エステルからなる群から選択される少なくとも1種を含んでいることが好ましい。

[0082] 本発明におけるソルビタン脂肪酸エステルとしては、特に限定されないが、ソルビタンと、脂肪酸とのエステル等が挙げられる。

- [0083] 脂肪酸としては、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸、ウンデシレン酸、リシノレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、リシノレン酸、エルカ酸、牛脂、豚脂、ヤシ油、パーム油、パーム核油、オリーブ油、菜種油、米ぬか油、大豆油、又はヒマシ油等が挙げられる。
- [0084] 具体的には、ソルビタン脂肪酸エステルとしては、有効成分の即効性及び吸収性をより一層高める観点から、好ましくは、モノステアリン酸ソルビタン（N I K K O L S O - 1 0 M V、日本サーファクタント工業社製）、トリオレイン酸ソルビタン（N I K K O L S O - 3 0 V、日本サーファクタント工業社製）、セスキオレイン酸ソルビタン（N I K K O L S O - 1 5 M V、日本サーファクタント工業社製）、モノオレイン酸ソルビタン（N I K K O L S O - 1 0 V、日本サーファクタント工業社製）、モノラウリン酸ソルビタン（N I K K O L S L - 1 0、日本サーファクタント工業社製）、ヤシ油脂肪酸ソルビタン（E M A L E X S P C - 1 0、日本エマルジョン社製）、又はソルビタンラウレート（リケマール L - 2 5 0 A、理研ビタミン社製）等が挙げられる。
- [0085] 本発明におけるグリセリン脂肪酸エステルとしては、特に限定されないが、グリセリンと、脂肪酸とのエステル等が挙げられる。
- [0086] グリセリンは、ポリグリセリンであってもよい。ポリグリセリンの重合度 n は、特に限定されないが、好ましくは5以下、より好ましくは4以下、さらに好ましくは3以下である。なかでも、グリセリンとしては、モノグリセリン、ジグリセリン、又はトリグリセリンが好ましい。具体的に、グリセリン脂肪酸エステルとしては、モノグリセリン脂肪酸エステル、ジグリセリン脂肪酸エステル、又はトリグリセリン脂肪酸エステルであることが好ましい。この場合、有効成分の経皮吸収に際し、即効性をより一層高めることができる。
- [0087] 脂肪酸としては、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸、ウンデシレン酸、

リシノレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、リシノレン酸、エルカ酸、牛脂、豚脂、ヤシ油、パーム油、パーム核油、オリーブ油、菜種油、米ぬか油、大豆油、又はヒマシ油等が挙げられる。

[0088] 具体的にグリセリン脂肪酸エステルとしては、有効成分の即効性及び経皮吸収性をより一層高める観点から、好ましくは、モノステアリン酸ジグリセリル (N I K K O L D G M S、日本サーファクタント工業社製)、モノステアリン酸グリセリル (N I K K O L M G S - B M V、日本サーファクタント工業社製)、モノステアリン酸グリセリル (N I K K O L M G S - A M V、日本サーファクタント工業社製)、モノステアリン酸グリセリル (N I K K O L M G S - D E X V、日本サーファクタント工業社製)、モノステアリン酸グリセリル (N I K K O L M G S - A S E V、日本サーファクタント工業社製)、モノステアリン酸グリセリル (N I K K O L M G S - B S E V、日本サーファクタント工業社製)、ミリスチン酸グリセリル (M G M、日本サーファクタント工業社製)、トリ (カプリル・カプリン酸) グリセリル (N I K K O L トリエスター F - 8 1 0、日本サーファクタント工業社製)、モノオレイン酸グリセリル (N I K K O L M G O、日本サーファクタント工業社製)、モノオレイン酸グリセリル (C a p m u l G M O - 5 0、A B I T E C 社製)、モノオリーブ油脂肪酸グリセリル (N I K K O L M G O L - 7 0、日本サーファクタント工業社製)、モノオレイン酸ジグリセリル (N I K K O L D G M O - C V、日本サーファクタント工業社製)、モノオレイン酸ジグリセリル (N I K K O L D G M O - 9 0 V、日本サーファクタント工業社製)、モノカプリル酸グリセリル (サンソフト No. 7 0 0 P - 2 - C、太陽化学社製)、モノカプリル酸グリセリル (C a p m u l 8 0 8 G、A B I T E C 社製)、モノカプリル酸グリセリル (C a p m u l M C M C 8、A B I T E C 社製)、モノカプリン酸グリセリル (サンソフト No. 7 6 0 - C、太陽化学社製)、カプリン酸グリセリル (C a p m u l M C M C 1 0、A B I T E C 社製)、カプリル酸／カプリン酸グリセリル (C a p m u l M C M、A B I T E C 社製)、カ

プリル酸／カプリン酸グリセリル (Capmul 471、ABITEC社製)、カプリン酸モノ・ジグリセリド (サンソフトNo. 707-C、太陽化学社製)、カプリン酸ジグリセリド (サンファットGDC-S、太陽化学社製)、モノラウリン酸グリセリル (サンソフトNo. 750-C、太陽化学社製)、又はモノウンデシレン酸グリセリル (NIKKOL MGU、日本サーファクタント工業社製) 等が挙げられる。

[0089] グリセリン脂肪酸エステルとしては、より好ましくは、モノオレイン酸グリセリル (NIKKOL MGO、モノオレイン酸グリセリル (Capmul GMO-50、ABITEC社製)、日本サーファクタント工業社製)、モノオリーブ油脂酸グリセリル (NIKKOL MGOL-70、日本サーファクタント工業社製)、モノオレイン酸ジグリセリル (NIKKOL DGMO-CV、日本サーファクタント工業社製)、モノオレイン酸ジグリセリル (NIKKOL DGMO-90V、日本サーファクタント工業社製)、モノカプリル酸グリセリル (サンソフトNo. 700P-2-C、太陽化学社製)、モノカプリル酸グリセリル (Capmul 808G、ABITEC社製)、モノカプリル酸グリセリル (Capmul MCM C8、ABITEC社製) モノカプリン酸グリセリル (サンソフトNo. 760-C、太陽化学社製)、カプリン酸グリセリル (Capmul MCM C10、ABITEC社製)、カプリル酸／カプリン酸グリセリル (Capmul MCM、ABITEC社製)、カプリル酸／カプリン酸グリセリル (Capmul 471、ABITEC社製)、カプリン酸モノ・ジグリセリド (サンソフトNo. 707-C、太陽化学社製)、カプリン酸ジグリセリド (サンファットGDC-S、太陽化学社製)、モノラウリン酸グリセリル (サンソフトNo. 750-C、太陽化学社製)、又はモノウンデシレン酸グリセリル (NIKKOL MGU、日本サーファクタント工業社製) である。

[0090] 本発明におけるプロピレングリコール脂肪酸エステルは、特に限定されないが、プロピレングリコールと、脂肪酸とのエステル等が挙げられる。

- [0091] 脂肪酸としては、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸、ウンデシレン酸、リシノレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、リシノレン酸、エルカ酸、牛脂、豚脂、ヤシ油、パーム油、パーム核油、オリーブ油、菜種油、米ぬか油、大豆油、又はヒマシ油等が挙げられる。
- [0092] 具体的にプロピレングリコール脂肪酸エステルとしては、有効成分の即効性及び経皮吸収性をより一層高める観点から、好ましくはモノステアリン酸プロピレングリコール（リケマール PS-100、理研ビタミン社製）、モノステアリン酸プロピレングリコール（NIKKOL PMS-1CV、日本サーファクタント工業社製）、ジイソステアリン酸プロピレングリコール（EMALEX PG-di-IS、日本エマルジョン社製）、ジステアリン酸プロピレングリコール（EMALEX PG-di-S、日本エマルジョン社製）、好ましくはモノラウリン酸プロピレングリコール（リケマール PL-100、理研ビタミン社製）、モノオレイン酸プロピレングリコール（リケマール PO-100、理研ビタミン社製）、ジオレイン酸プロピレングリコール（EMALEX PG-di-O、日本エマルジョン社製）、ジカプリル酸プロピレングリコール（NIKKOL SEFSOL-228、日本サーファクタント工業社製）、又はジラウリン酸プロピレングリコール（EMALEX PG-M-L、日本エマルジョン社製）等が挙げられる。
- [0093] 本発明における脂肪酸アルカノールアミドは、Nを中心として、 $R-CO$ と、2つの $-CH_2CH_2OH$ とが結合した構造を有し、 $R-CON(CH_2CH_2OH)_2$ の化学式で表されるものをいう。
- [0094] 具体的に脂肪酸アルカノールアミドとしては、オレイン酸ジエタノールアミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウリン酸モノイソプロパノールアミド、ステアリン酸ジエタノールアミド、ステアリン酸モノエタノールアミド、ステアリン酸モノイソプロパノールアミド、ラウリン酸ミリスチン酸ジエタノールアミド、パルミチン酸モノエタノールアミド、ヤシ油脂肪酸ジエ

タノールアミド、ヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミド、ヤシ油脂肪酸
N-メチルエタノールアミド、ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミド、又はパ
ーム核油脂肪酸ジエタノールアミド等が挙げられる。皮膚透過性をより一層
高める観点から、脂肪酸アルカノールアミドは、オレイン酸ジエタノールア
ミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドな
どのジエタノールアミドであることが好ましい。

[0095] 本発明の界面活性剤は、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エ
ステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、又は脂肪酸アルカノールア
ミド以外の界面活性剤をさらに含んでいてもよく、これらは用途に応じて適
宜選択できる。例えば、医薬品や化粧品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。また、複数種の界面活性剤を併用してもよい。

[0096] ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリ
コール脂肪酸エステル、又は脂肪酸アルカノールアミド以外の界面活性剤は
、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。

[0097] 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、ポリオキシエチレンヒマシ油、又は硬化ヒマシ
油等が挙げられる。

[0098] 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、ポリオキシエチレン、ソルビタン、
プロピレングリコール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1種と、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン
酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸、ウンデシレン酸、リシノレ
イン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、リシノレン酸、エルカ酸、
牛脂、豚脂、ヤシ油、パーム油、パーム核油、オリーブ油、菜種油、米ぬか
油、大豆油、ヒマシ油等の脂肪酸とのエステル等が挙げられる。

[0099] 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。

[0100] 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。

[0101] 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。

[0102] ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、又は脂肪酸アルカノールアミド以外の界面活性剤としては、特に、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、又は硬化ヒマシ油が好ましい。

[0103] ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、又は脂肪酸アルカノールアミド以外の界面活性剤は、アルキル鎖、アルケニル鎖、又はアルキニル鎖等の炭化水素鎖を有するものであってもよい。

[0104] 界面活性剤の含有量は、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、有効成分との質量比（有効成分：界面活性剤）を、1：0.5～1：100とすることが好ましく、1：5～1：100とすることがより好ましい。この場合、コアシェル構造体及びコアシェル構造体を含む製剤における有効成分の即効性をより一層高めることができる。有効成分の即効性をさらに一層高める観点からは、有効成分と界面活性剤との質量比（有効成分：界面活性剤）を、1：0.5～1：50とすることがさらに好ましく、1：0.5～1：30とすることが特に好ましい。有効成分の即効性をさらに一層高める観点からは、有効成分と界面活性剤との質量比（有効成分：界面活性剤）を、1：5～1：50とすることがさらに好ましく、1：5～1：30とすることが特に好ましい。

[0105] また、本発明においては、有効成分と界面活性剤との質量比（有効成分：界面活性剤）が、1：0.5～1：2であってもよい。通常、テープ剤においては、有効成分の含有量が多くなると、テープ剤への有効成分の分散性が悪くなる傾向にある。しかしながら、本発明においては、上記のHLB値や飽和炭化水素基又は不飽和炭化水素基を有する界面活性剤を用いているので、有効成分の含有量が多くとも、テープ剤への分散性をより一層向上させることができる。

[0106] （その他の添加成分）

コアシェル構造体は、有効成分及び界面活性剤に加えて、さらに少なくとも1種の他の成分を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。

[0107] 安定化剤は、粒子構造を安定化させる作用を有する。また、安定化剤は、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より一層高める役割を有する。

[0108] 安定化剤としては、特に限定されないが、例えば、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。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、1：0.1～1：10となるように配合することができる。

[0109] 経皮吸収促進剤としては、特に限定されないが、例えば、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。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～

1 : 50となるように配合することができる。

[0110] 皮膚刺激低減剤としては、特に限定されないが、例えば、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。皮膚刺激低減剤は、例えば、コアシェル構造体全体に対して0.1重量%~50重量%となるように配合することができる。

[0111] 防腐剤としては、特に限定されないが、例えば、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。防腐剤は、例えば、コアシェル構造体全体に対して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。

[0112] 鎮痛剤としては、特に限定されないが、例えば、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における含有割合は、その種類にもより、適宜設定できる。鎮痛剤は、例えば、コアシェル構造体全体に対して0.1重量%~30重量%となるように配合することができる。

[0113] [製剤]

本発明の製剤は、少なくとも上記コアシェル構造体を含有する。本発明の製剤は、少なくとも上記コアシェル構造体を含むので、有効成分の経皮吸収に際し、即効性に優れている。

[0114] 製剤における上記コアシェル構造体の含有割合は、特に制限されないが、

貼付剤、軟膏剤、クリーム剤又はゲル剤の場合は、好ましくは10質量%以上、70質量%以下、より好ましくは20質量%以上、50質量%以下である。

[0115] 製剤における有効成分と界面活性剤との質量比（有効成分：界面活性剤）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、1：0.5～1：100とすることが好ましく、1：5～1：100とすることがより好ましい。この場合、コアシェル構造体及びコアシェル構造体を含む製剤における有効成分の即効性をより一層高めることができる。有効成分の即効性をさらに一層高める観点からは、有効成分と界面活性剤との質量比（有効成分：界面活性剤）を、1：0.5～1：50とすることがさらに好ましく、1：0.5～1：30とすることが特に好ましい。有効成分の即効性をさらに一層高める観点からは、有効成分と界面活性剤との質量比（有効成分：界面活性剤）を、1：5～1：50とすることがさらに好ましく、1：5～1：30とすることが特に好ましい。

[0116] また、本発明においては、有効成分と界面活性剤との質量比（有効成分：界面活性剤）が、1：0.5～1：5が好ましく、1：0.5～1：2.5がより好ましく、1：0.5～1：2がさらにより好ましい。通常、テープ剤などの貼付剤においては、有効成分の含有量が多くなると、テープ剤などの貼付剤への有効成分の分散性が悪くなる傾向にある。しかしながら、本発明においては、上記のHLB値や飽和炭化水素基又は不飽和炭化水素基を有する界面活性剤を用いているので、有効成分の含有量が多くとも、テープ剤などの貼付剤への分散性をより一層向上させることができるため、有効成分の皮膚透過性をより一層向上させることができる。

[0117] 本発明の製剤は、有効成分の種類に応じて、例えば、皮膚外用薬、点眼薬、点鼻薬、座薬又は口腔薬などの外用薬や、化粧品または注射剤など、経皮吸収や経粘膜吸収を意図した幅広い用途に用いることができる。

[0118] 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。

- [0119] 本発明の製剤が外用剤である場合、対象疾患は、有効成分の種類によって異なる。
- [0120] 本発明の製剤は、特に限定されず、プラスター剤等のテープ剤又は硬膏剤等のテープ剤（リザーバー型、マトリックス型等）、パップ剤、パッチ剤、又はマイクロニードル等の貼付剤、軟膏剤、リニメント剤若しくはローション剤等の外用液剤、外用エアゾール剤若しくはポンプスプレー剤等のスプレー剤、クリーム剤、ゲル剤、点眼剤、眼軟膏剤、点鼻剤、坐剤、直腸用半固形剤、注腸剤、経口剤又は注射剤等として使用できる。
- [0121] 本発明の製剤は、好ましくは、水分含有率が20質量%以下であり、より好ましくは実質的に水を含有しない。これにより、コアシェル構造体の形状保持性をより一層高めることができる。また、コアシェル構造体が本来有する形状保持性と相まって、コアシェル構造体からの有効成分の漏出、ひいては有効成分の結晶化をより一層抑制することができ、結果としてより一層高い経皮吸収性を発揮することが可能である。この観点から、本発明の製剤は、水分含有率が20質量%以下に調整される剤として使用されることが好ましい。より好ましくは実質的に水を含有しない剤として使用されることがより好ましい。本発明の製剤は、例えば、プラスター剤、パッチ剤、軟膏剤又はゲル剤等として使用されることが好ましい。
- [0122] （基剤相）
- 本発明の製剤は、基剤相を含有し、該基剤相が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、コアシェル構造体は、基剤相中に分散又は溶解されていることが好ましい。
- [0123] 基剤は、特に限定されず、特に外用薬などの医薬品や化粧品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。
- [0124] 上述したように、本発明のコアシェル構造体は、コア部が固体である。そのため、基剤相が油相である場合、コアシェル構造体を油相である基剤相中に分散させることで、S/O（Solid in Oil）型の製剤を形成することができる。S/O型の製剤は、例えば、後述する製造方法により得

られた粒子を、油相中に分散させることにより得ることができる。

[0125] なお、S/O (Solid in Oil) 型の製剤が形成されると、例えば、基材に塗工した場合に塗工シートの透明性が向上する。また、S/O (Solid in Oil) 型の製剤が形成されると、例えば、X線回折測定をしたときに有効成分の回折パターンが、もとの有効成分のみの回折パターンと異なることとなる。有効成分のみを塗工した塗工シートと比べると、S/O型の製剤の塗工シートの回折パターンでは、ピーク位置の変化、形状の変化、ピーク強度の減少のうち少なくとも一つが見られる。特に、ピーク強度の減少では、X線回折スペクトルにおいて、有効成分のピーク強度がもとの有効成分のみのピーク強度よりも減少することとなる。なお、この場合、有効成分のピークは減少により消失していてもよい。

[0126] 基剤は、コアシェル構造体を分散又は溶解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。

[0127] また、複数種の基剤を併用してもよい。

[0128] 基剤としては、特に限定されず、油性基剤や、水性基剤等が挙げられる。なかでも、油性基剤であることが好ましい。基剤が油性基剤である場合、油性基剤中にコアシェル構造体を分散させることで、S/O (Solid in Oil) 型構造を有する製剤を形成することができる。S/O (Solid in Oil) 型構造を有する製剤は、後述するように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。

[0129] 油性基剤としては、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、高級アルコール類、高級脂肪酸類又はフッ素系油剤類等が挙げられる。水性基剤としては、水や、(多価) アルコール等が挙げられる。

[0130] 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、ヒマシ油、又はなたね油等が挙げられる。

[0131] 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。

[0132] 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。

[0133] 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。

[0134] 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。

[0135] 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。

[0136] 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。

[0137] 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、パリミチン酸セチル、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、又はクエン酸トリエチル等が挙げられる。

[0138] 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。

[0139] 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、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。

[0140] 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若しく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。

[0141] 高級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、又はダイマージオール等が挙げられる。

[0142] 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。

[0143] 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。

[0144] (多価) アルコールとしては、エタノール、イソプロパノール、グリセリン、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、又はポリエチレングリコール等が挙げられる。

[0145] また、その他の基剤としては、特に限定されないが、プラスター剤若しくは硬膏剤等のテープ剤(リザーバー型、マトリックス型等)、パップ剤、パッチ剤、マイクロニードル等の貼付剤、軟膏剤、外用液剤(リニメント剤、ローション剤等)、スプレー剤(外用エアゾール剤、ポンプスプレー剤等)、クリーム剤、ゲル剤、点眼剤、眼軟膏剤、点鼻剤、坐剤、直腸用半固形剤、注腸剤、経口剤、又は注射剤等に使用される基剤等が挙げられる。

[0146] 以下、図4を参照して、本発明のテープ剤の一例について説明する。

[0147] 図4は、本発明の一実施形態に係るテープ剤を示す模式的断面図である。

[0148] 図4に示すように、テープ剤20は、基材層21と粘着剤層22とを備える。基材層21の表面21a上に粘着剤層22が積層されている。粘着剤層22の表面22a上には、ライナー23が積層されている。

[0149] なお、粘着剤層22は、本実施形態のように基材層21の一方側の表面21a上にのみ積層されていてもよいし、両面に積層されていてもよい。なお、テープ剤20の粘着剤層22には上述の本発明のコアシェル構造体が含まれている。もっとも、リザーバータイプ等では、コアシェル構造体が、粘着剤層22でなくともよく、例えば、貯留相に含まれていてもよい。

[0150] 基材層21は、粘着剤層22を支持するものであれば、特に限定はなく、樹脂フィルム、繊維、不織布等が挙げられる。樹脂フィルムとしては、ポリエステル、ポリオレフィン等のフィルムが挙げられる。樹脂フィルムは、好ましくはポリエステルのフィルムである。ポリエステルとしては、ポリエチ

レンテレフタレート、ポリブチレンフタレート等が挙げられ、ポリエチレンテレフタレートが好ましい。

[0151] 粘着剤層 22 を構成する粘着剤としては、特に限定されず、ゴム系粘着剤、アクリル系粘着剤、シリコン系粘着剤等が挙げられる。粘着剤層 22 を構成する粘着剤は、好ましくはゴム系粘着剤、アクリル系粘着剤であり、より好ましくはアクリル系粘着剤である。

[0152] ライナー 23 は、テープ剤 20 を皮膚に適用するまで、粘着剤層 22 を保護するもので、かつ、容易に剥離できるように例えばシリコン等をコートしたものであれば、特に限定されない。ライナー 23 としては、例えば、ポリエチレンテレフタレートやポリプロピレンに、シリコンをコートされたものなどが挙げられる。ライナー 23 は、設けられていなくてもよい。また、粘着剤層 22 の形成時において、粘着剤は基材 21 側に塗布してもよく、ライナー 23 側に塗布してもよい。

[0153] [製造方法]

本発明のコアシェル構造体は、特に限定されないが、例えば水相に有効成分を含有する W/O エマルシ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。

[0154] W/O エマルションは、いわゆる油中水滴エマルション、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ションである限り、特に制限されない。

[0155] 水相に有効成分を含有する W/O エマルションは、例えば、有効成分を含有する水や緩衝水溶液等の水性溶媒と、界面活性剤を含有するシクロヘキサン、ヘキサン、又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は、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 エマルシ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。

- [0156] ホモジナイザー攪拌時の条件は、例えば、5000rpm～50000rpm程度、好ましくは、10000rpm～30000rpm程度である。
- [0157] 上記W/Oエマルションにおける有効成分と界面活性剤との質量比（有効成分：界面活性剤）は、1：0.5～1：100の範囲内にあることが好ましく、1：5～1：100の範囲内にあることがより好ましい。上記質量比（有効成分：界面活性剤）は、1：0.5～1：50の範囲内にあることがさらに好ましく、1：5～1：50の範囲にあることが特に好ましい。また、上記質量比（有効成分：界面活性剤）は、1：0.5～1：30の範囲内にあることがさらに好ましく、1：5～1：30の範囲にあることが特に好ましい。有効成分と界面活性剤との質量比（有効成分：界面活性剤）は、1：0.5～1：2であってもよい。
- [0158] 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ない。W/Oエマルションの乾燥の方法としては、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。
- [0159] また、得られるコアシェル構造体の個数平均粒子径をより一層小さくする観点から、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。
- [0160] 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日間～30日間、好ましくは2日間～15日間、より好ましくは3～7日間である。
- [0161] また、得られるコアシェル構造体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、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 $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $0.2\text{ }\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 以下である。

[0162] 本発明のコアシェル構造体は、そのまま用いてもよいが、上記基剤等に分散して用いてもよい。

[0163] また、本発明のコアシェル構造体を用いて、例えば、溶液塗工法により製剤を製造できる。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の添加成分を所定の割合になるように溶剤に添加する。その後、攪拌して均一な溶液を調製する。上記添加成分としては、吸収促進剤、増粘剤又はゲル化剤等が挙げられる。上記溶剤としては、ヘキサン、トルエン又は酢酸エチル等が挙げられる。溶液中の固形分濃度は、好ましくは $10\text{ 質量}\%$ ～ $80\text{ 質量}\%$ 、より好ましくは $20\text{ 質量}\%$ ～ $60\text{ 質量}\%$ である。

[0164] 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、シリコーン処理したポリエステルフィルム等の剥離ライナー上に均一に塗布する。塗布後、乾燥して薬剤含有層を完成させ、該薬剤含有層の上に支持体をラミネートすることにより、製剤を得ることができる。支持体の種類によっては、支持体に薬剤含有層を形成した後、薬剤含有層の表面に剥離ライナーをラミネートしてもよい。

[0165] また、別の方法としては、例えば、まず、本発明のコアシェル構造体に必要に応じて基剤や吸収促進剤、安定剤、増粘剤又はゲル化剤等の添加成分を加えて混合する。混合後、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する。さらに粘着カバー材等で覆って使用することもできる。

[0166] このようにして得られた製剤は、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

層等を設けてもよい。

[0167] 次に、本発明の具体的な実施例及び比較例を挙げることにより本発明を明らかにする。なお、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0168] (実施例1)

バルデナフィル塩酸塩水和物 (Atomax Chemicals 社製、オクタノール水分分配係数：0.0、分子量：579 g/mol) 0.2 g を 40 g の純水に溶解し、これに、モノオレイン酸ソルビタン (日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL SO-10V」、HLB値：8.9、不飽和炭化水素基の炭素数：17) 2.0 g をシクロヘキサン 80 g に溶解した溶液を加え、ホモジナイザーにて攪拌 (25000 rpm、2 分間) した。この後に 2 日間凍結乾燥し、コアシェル構造体を得た。

[0169] (実施例2)

実施例1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノオレイン酸グリセリル (日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL MGO」、HLB値：6.7、不飽和炭化水素基の炭素数：17) を用いたこと以外は、実施例1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0170] (実施例3)

実施例1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、トリオレイン酸ソルビタン (日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL SO-30V」、HLB値：5.1、不飽和炭化水素基の炭素数：17) を用いたこと以外は、実施例1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0171] (実施例4)

実施例1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノラウリン酸ソルビタン (日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL SL-10」、HLB値：11.0、飽和炭化水素基の炭素数：11) を用いたこと以外は、実施例1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0172] (実施例5)

実施例1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノカプリル酸

グリセリル（太陽化学社製、製品名「サンソフトNo. 700P-2-C」、HLB値10.9、飽和炭化水素基の炭素数：7）を用いたこと以外は、実施例1と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0173] （実施例6）

実施例1で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノカプリン酸グリセリル（太陽化学社製、製品名「サンソフトNo. 760-C」、HLB値：9.7、飽和炭化水素基の炭素数：9）を用いたこと以外は、実施例1と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0174] （実施例7）

実施例1で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノウンデシレン酸グリセリル（日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL MG U」、HLB値：9.1、不飽和炭化水素基の炭素数：10）を用いたこと以外は、実施例1と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0175] （実施例8）

実施例1で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド（日油社製、製品名「スタホームDFC」、HLB値：9.2、飽和炭化水素基の炭素数：11）を用いたこと以外は、実施例1と同様にして、コアシェル構造体を調製した。

[0176] （実施例9）

実施例1で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、ラウリン酸ジエタノールアミド（日油社製、製品名「スタホームDL」、HLB値：9.2、飽和炭化水素基の炭素数：11）を用いたこと以外は、実施例1と同様にして、コアシェル構造体を調製した。

[0177] （比較例1）

実施例1で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、ショ糖エルカ酸エステル（三菱化学フーズ社製、製品名「ER-290」、HLB値：2.0、不飽和炭化水素基の炭素数：21）を用いたこと以外は、実施例1と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0178] (比較例 2)

実施例 1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、ショ糖ラウリン酸エステル（三菱化学フーズ社製、製品名「L-195」、HLB 値：1.0、飽和炭化水素基の炭素数：11）を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0179] (比較例 3)

実施例 1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、ショ糖オレイン酸エステル（三菱化学フーズ社製、製品名「O-170」、HLB 値：1.0、不飽和炭化水素基の炭素数：17）を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0180] (比較例 4)

実施例 1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノステアリン酸プロピレングリコール（日本サーファクタント工業社製、製品名「NKKOL PMS-1CV」、HLB 値：6.0、飽和炭化水素基の炭素数 17）を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0181] (比較例 5)

実施例 1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノステアリン酸グリセリン（日本サーファクタント工業社製、製品名「NKKOL MGS-AMV」、HLB 値：6.6、飽和炭化水素基の炭素数：17）を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0182] (比較例 6)

実施例 1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノステアリン酸ソルビタン（日本サーファクタント工業社製、製品名「NKKOL SS-10MV」、HLB 値：8.9、飽和炭化水素基の炭素数：17）を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0183] (評価)

実施例 1 ～ 9 及び比較例 1 ～ 6 で得られたコアシェル構造体について、以

下の試験により、ヘアレスラット皮膚透過性を評価した。

[0184] ヘアレスラット皮膚透過性試験；

実施例及び比較例のコアシェル構造体を、製剤の全体重量に対して20重量%となるように流動パラフィン（和光純薬工業社製、密度（20℃）：0.800～0.835 g/ml）に加え、混合、分散して製剤を製造した。

[0185] また、薬物皮膚透過試験セル（図5参照）にヘアレスラット皮膚（日本エスエルシー社、HWY/S1c 8週齢より摘出）をセットした。この装置の上部に、上記の方法で製造した製剤を1.0 g（約7.07 cm²）適用した。また、蒸留水中にNaH₂PO₄を5×10⁻⁴ M、Na₂HPO₄を2×10⁻⁴ M、NaClを1.5×10⁻⁴ M、硫酸ゲンタマイシン（和光純薬社製、G1658）を10 ppm含有させた液をNaOHでpH 7.2に調整して緩衝液を調製し、これを下部のレセプター層に投入した。また、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1 mlを採取した直後に、同じ組成の液を1 ml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。遠心分離後、上清中の有効成分濃度を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により定量した。定量した有効成分量に基づき、ラグタイム及び24時間累積皮膚透過量を算出した。

[0186] なお、ラグタイムは、図6に示すように、縦軸を累積皮膚透過量、横軸を時間としたグラフにおいて、定常状態の直線部分を補外して、横軸と接する時間のことである。

[0187] 結果を下記の表2に示す。なお、表2には、実施例1～9及び比較例1～6で用いた界面活性剤における、親水部分の分子量（親水部分分子量）、アルコールの分子量、HLB値、炭化水素基の炭素数及び炭化水素基の二重結合数をそれぞれ示している。

[0188]

[表2]

	有効成分		界面活性剤				乳化水素基の二重結合数				ラゲタイム (時間)	24時間露光 透過率(%)
	名称	分子重 (g/mol)	濃水銀 配合数	時間分 子重	親水部分分子重 (g/mol)	アルコールの分子重 (g/mol)	全分子重 (g/mol)	HLB値 (グリフェン法)	乳化水素基の 炭素数	コアセル比		
実施例1	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1	282.5	191.2	164.2	428.6	8.9	17	1:10	10	88
実施例2	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1	282.5	191.2	92.1	356.5	8.7	17	1:10	10	129
実施例3	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	3	282.5	245.2	164.2	857.5	5.1	17	1:10	6	30
実施例4	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1	200.3	191.2	164.2	342.3	11.0	11	0	<3	594
実施例5	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1	144.2	119.1	92.1	215.3	10.9	7	0	<3	658
実施例6	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1	172.3	119.1	92.1	245.3	9.7	9	0	<3	847
実施例7	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1	168.3	119.1	92.1	280.4	9.1	10	1	<3	1027
実施例8	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1	200.3	121.1	105.1	287.4	9.2	11	0	<3	249
実施例9	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1	200.3	121.1	105.1	287.4	9.2	11	0	<3	247
比較例1	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1-8	338.6	389-558	342.3	662-2607	2.0	21	1	42	0
比較例2	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1-8	200.3	389-558	342.3	525-1601	1.0	11	0	18	3
比較例3	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1	282.5	103.1	76.1	607-2458	1.0	17	1	17	18
比較例4	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1	284.5	119.1	92.1	356.6	6.6	17	0	ND	0
比較例5	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1	284.5	119.1	92.1	356.6	6.6	17	0	ND	0
比較例6	バルデナフィル塩酸塩水和物	579	1	284.5	191.2	164.2	430.7	8.9	17	1:10	ND	0

[0189] 表2に示されるように、比較例1～3のコアシェル構造体は、薬物のラグタイム（経皮吸収遅延時間）が17時間以上であった。また比較例4～6のコアシェル構造体は、薬物が経皮吸収されなかった。これに対して、実施例のコアシェル構造体は、ラグタイムが10時間以内であり、即効性に優れ、かつ高い皮膚透過性を有する粒子であった。

[0190] （実施例10）

ロキソプロフェンナトリウム二水和物（東京化成社製、オクタノール水分係数：0.8、分子量：304 g/mol）0.2 gを40 gの純水に溶解し、これに、モノオレイン酸ソルビタン（日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL SO-10V」、HLB値：8.9、不飽和炭化水素基の炭素数：17）1.0 gをシクロヘキサン80 gに溶解した溶液を加え、ホモジナイザーにて攪拌（2500 rpm、2分間）した。この後に2日間凍結乾燥し、コアシェル構造体を得た。

[0191] （実施例11）

実施例10で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノオレイン酸グリセリル（日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL MGO」、HLB値：6.7、不飽和炭化水素基の炭素数：17）を用いたこと以外は、実施例10と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0192] （実施例12）

実施例10で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、トリオレイン酸ソルビタン（日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL SO-30V」、HLB値：5.1、不飽和炭化水素基の炭素数：17）を用いたこと以外は、実施例10と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0193] （実施例13）

実施例10で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノラウリン酸ソルビタン（日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL SL-10」、HLB値：11.0、飽和炭化水素基の炭素数：11）を用いたこと以外は、実施例10と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0194] (実施例 14)

実施例 10 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノカプリル酸グリセリル（太陽化学社製、製品名「サンソフト No. 700P-2-C」、HLB 値 10.9、飽和炭化水素基の炭素数：7）を用いたこと以外は、実施例 10 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0195] (実施例 15)

実施例 10 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノカプリン酸グリセリル（太陽化学社製、製品名「サンソフト No. 760-C」、HLB 値：9.7、飽和炭化水素基の炭素数：9）を用いたこと以外は、実施例 10 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0196] (実施例 16)

実施例 10 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノウンデシレン酸グリセリル（日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL MG U」、HLB 値：9.2、不飽和炭化水素基の炭素数：10）を用いたこと以外は、実施例 10 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0197] (実施例 17)

実施例 10 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド（日油社製、製品名「スタホーム DFC」、HLB 値：9.2、飽和炭化水素基の炭素数：11）を用いたこと以外は、実施例 10 と同様にして、コアシェル構造体を調製した。

[0198] (実施例 18)

実施例 10 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、ラウリン酸ジエタノールアミド（日油社製、製品名「スタホーム DL」、HLB 値：9.2、飽和炭化水素基の炭素数：11）を用いたこと以外は、実施例 10 と同様にして、コアシェル構造体を調製した。

[0199] (評価)

実施例 10～18 で得られたコアシェル構造体について、以下の試験により、ヘアレスラット皮膚透過性及びウサギ皮膚一次刺激性を評価した。結果

を下記の表3に示す。

[0200] ヘアレスラット皮膚透過性試験；

実施例10～18のコアシェル構造体を、製剤の全体重量に対して20重量%となるように軟膏基剤プラスチベース（大正製薬社製）に加え、混合、分散して製剤を製造した。

[0201] 薬物皮膚透過試験セル（図5参照）にヘアレスラット皮膚（日本エスエルシー社製、HWY/S1c 8週齢より摘出）をセットした。この装置の上部に、上記の方法で製造した製剤を1.0g（7.07cm²）適用した。下部のレセプター層においては、蒸留水中にNaH₂PO₄を5×10⁻⁴M、Na₂HPO₄を2×10⁻⁴M、NaClを1.5×10⁻⁴M、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入れた。また、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を採取した直後に、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。遠心分離後、上清中の有効成分濃度を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により定量した。定量した有効成分量に基づき、上記と同様の方法でラグタイム及び24時間累積皮膚透過量を算出した。

[0202] ウサギ皮膚一次刺激性試験；

電気バリカンでウサギの背部皮膚を剪毛した（必要に応じて電気シェーバーで剃毛した）。背部皮膚の正中線を中心とした背部の片側2ヵ所、計4ヵ所の健常皮膚を投与部位とした。ヘアレスラット皮膚透過性試験と同様の方法で製造した製剤をスパーテルで取り出し、2cm×2cm大のリント布に均一に広げ、それを投与部位に貼付した。その上に不織布粘着包帯（ニチバン社製、メッシュポア、No. 50）で固定した。その後、ガーゼで投与部位全体を巻き、粘着性布伸縮包帯（ニチバン社製、エラストポア、No. 100）で覆って閉塞した。投与開始後24時間で、閉塞を解除し、投与検体

を除去した。

[0203] 投与後24時間（閉塞解除し、投与検体除去後30分）における皮膚反応を肉眼で観察した。その後、さらに同様に投与後48時間及び72時間（閉塞解除し、投与検体除去後30分）における皮膚反応を肉眼で観察した。なお、皮膚反応の評価は、下記の表4に示すD r a i z eの基準に従って行った。

[0204] 具体的には、観察時毎に各投与検体について、各ウサギの投与部位の皮膚反応の個別評点（紅斑・痂皮形成と浮腫形成の合計）を算出した。その後、投与後24時間及び72時間の個別評点（投与後48時間の評点は加算しない）から一次刺激インデックス（p r i m a r y i r r i t a t i o n i n d e x ; P . I . I . ）を算出した。具体的には、下記の式（1）及び式（2）を用いて算出した。

[0205] 各投与部位の平均評点＝（投与後24時間及び72時間の個別評点の合計）／2…式（1）

[0206] 一次刺激インデックス（P . I . I . ）＝（各投与部位の平均評点の合計）／（3（匹））…式（2）

[0207] 得られた一次刺激インデックス（P . I . I . ）から、各投与検体の刺激度を下記の表5の区分表により区分した。

[0208]

[表3]

	界面活性剤名称	製品名	ラグタイム (時間)	24時間累積皮膚透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	皮膚刺激性 (P.II.)	
実施例10	モノオレイン酸ソルビタン	NIKKOL SO-10V	<2.0	230	1.9	弱い刺激
実施例11	モノオレイン酸グリセリル	NIKKOL MGO	<2.0	473	1.8	弱い刺激
実施例12	トリオレイン酸ソルビタン	NIKKOL SO-30V	2.2	300	1.0	弱い刺激
実施例13	モノラウリン酸ソルビタン	NIKKOL SL-10	3.2	505	1.0	弱い刺激
実施例14	モノカプリル酸グリセリル	サンソフトNo. 700P-2-C	<2.0	881	0.5	弱い刺激
実施例15	モノカプリン酸グリセリル	サンソフトNo. 760-C	<2.0	1079	2.0	弱い刺激
実施例16	モノウンデシレン酸グリセリル	NIKKOL MGU	2.6	548	1.0	弱い刺激
実施例17	ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	スタホームDFC	2.6	1123	4.5	中等度の刺激
実施例18	ラウリン酸ジエタノールアミド	スタホームDL	<2.0	548	4.5	中等度の刺激

[0209]

[表4]

皮膚反応の程度	評点
紅斑・痂皮形成	
紅斑なし	0
ごく軽度の紅斑(やっと認められる程度)	1
明らかな紅斑	2
中等度から強い紅斑	3
深紅色の強い紅斑に軽い痂皮形成(傷害は深部に)	4
浮腫形成	
浮腫なし	0
ごく軽度の浮腫(やっと認められる程度)	1
明らかな浮腫(周囲と明らかに区分可能)	2
中等度の浮腫(1mm程盛り上がっている)	3
強い浮腫(1mm以上盛り上がり、周囲にも広がる)	4

[0210] [表5]

一次刺激インデックス(P. I. I.)	安全性区分
0	刺激性なし
$0 < \text{P. I. I.} \leq 2$	弱い刺激
$2 < \text{P. I. I.} \leq 5$	中等度の刺激
$5 < \text{P. I. I.}$	強い刺激

[0211] 表3から明らかなように、実施例10～16では、経皮吸収に際し、即効性に優れるだけでなく、皮膚刺激性もより一層低減できていることを確認できた。

[0212] (実施例19)

リバスチグミンL-酒石酸塩(東京化成工業社製、オクタノール水分配係数:2.3、分子量:400g/mol)0.2gを10gの純水に溶解し、これに、モノオレイン酸グリセリル(日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL MGO」、HLB値:6.7、不飽和炭化水素基の炭素数:17)0.4gをシクロヘキサン20gに溶解した溶液を加え、ホモジナイザー攪拌(25000rpm、2分間)した。この後に2日間凍結乾燥し、コアシェル構造体を得た。

[0213] 得られたコアシェル構造体60重量部にアクリル粘着剤（コスメディ製薬社製、製品名「MAS683」）40重量部を配合し、固形分の濃度が30重量%になるようにトルエンを加えた後、均一になるまで混合して、粘着剤層溶液を調製した。

[0214] 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剤層溶液を塗布し、90℃で20分間乾燥させることにより、剥離シートの離型処理面に、厚さ110 μ mの粘着剤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、上記積層体の粘着剤層とが対向するように重ね合わせて、積層体の粘着剤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テープ剤を製造した。

[0215] （実施例20）

実施例19で用いたモノオレイン酸グリセリルの代わりに、モノラウリン酸ソルビタン（日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL SL-10」、HLB値：11.0、飽和炭化水素基の炭素数：11）を用いたこと以外は、実施例19と同様にして、テープ剤を得た。

[0216] （実施例21）

実施例19で用いたモノオレイン酸グリセリルの代わりに、モノカプリル酸グリセリル（太陽化学社製、製品名「サンソフトNo. 700P-2-C」、HLB値10.9、飽和炭化水素基の炭素数：7）0.2gを用いたこと以外は、実施例19と同様にして、テープ剤を得た。

[0217] （比較例7）

実施例19で用いたモノオレイン酸グリセリルの代わりに、ショ糖エルカ酸エステル（三菱化学フーズ社製、製品名「ER-290」、HLB値：2.0、不飽和炭化水素基の炭素数：21）を用いたこと以外は、実施例19と同様にして、テープ剤を得た。

[0218] (比較例 8)

リバスチグミンＬ－酒石酸塩 40 重量部と、モノカプリル酸グリセリル 20 重量部に、アクリル粘着剤（コスメディ製薬社製、製品名「MAS683」）40 重量部をそのまま配合し、固形分の濃度が 40 重量%になるようにトルエンを加えた後、均一になるまで混合して、粘着剤層溶液を調製したこと以外は、実施例 19 と同様にして、テープ剤を得た。

[0219] (比較例 9)

リバスチグミンＬ－酒石酸塩 40 重量部をそのままアクリル粘着剤（コスメディ製薬社製、製品名「MAS683」）60 重量部に配合したこと以外は、実施例 19 と同様にして、テープ剤を得た。

[0220] (評価)

実施例 19 ～ 21 及び比較例 7 で得られたテープ剤について、以下の試験により、ヘアレスラット皮膚透過性の評価を行なった。また、実施例 21 及び比較例 8, 9 で得られたテープ剤について、以下の試験により、X線回折測定の評価を行なった。

[0221] 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 5）にヘアレスラット皮膚（日本エスエルシー社、HWY/S1c 8 週齢より摘出）をセットした。この装置の上部に、実施例及び比較例で製造したテープ剤を 1.33 cm²適用した。また、蒸留水中に NaH₂PO₄を 5 × 10⁻⁴M、Na₂HPO₄を 2 × 10⁻⁴M、NaCl を 1.5 × 10⁻⁴M、硫酸ゲンタマイシン（和光純薬社製、G1658）を 10 ppm 含有させた液を NaOH で pH 7.2 に調整して緩衝液を調製し、これを下部のレセプター層に投入した。また、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 1 ml を採取した直後に、同じ組成の液を 1 ml 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。遠心分離後、上清中の有効成分濃度を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により定量した。定量した有効成分量

に基づき、上記と同様の方法でラグタイム及び24時間累積皮膚透過量を算出した。結果を下記の表6に示す。

[0222] なお、実施例19～21においては、有効成分の含有量が多くなっているにもかかわらず、テープ剤としたときの塗工性や分散性が向上していることを確認した。

[0223] X線回折測定；

X線回折法により、実施例21、比較例8、及び比較例9のテープ剤を測定した。

[0224] 有効成分の結晶状態の測定には、X線回折装置（リガク社製、「Smart Lab」）を使用した。集中法光学配置を用い、光源にはCuK α 線（波長：1.54 Å）を45 kV、200 mAのパワーで用いた。入射側スリットにはソーラスリット5.0°、受光側スリットにはソーラスリット5.0°を用いた。5～40°のスキャン範囲において、0.02°のステップで測定を行った。計数時間は5°／分とした。結果を図7に示す。

図7に示すように、比較例8のX線回折パターンを確認したところ、比較例9で見られた回折ピークの位置が一致した。実施例21のX線回折パターンを確認したところ、比較例8で見られた回折ピークが消失しており、テープ剤の粘着剤層においても有効成分がコアシェル構造体を形成していることを確認した。

[0225]

[表6]

	名称	製品名	親水部分子量 (g/mol)	HLB値 (グリフィン法)	炭化水素基の炭素数	炭化水素基の二重結合数	コア/シェル比	ラグタイム (時間)	24時間黒濁度透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例19	モノオレイン酸グリセリル	NIKKOL MGO	119.1	6.7	17	1	1:2	4	80
実施例20	モノラウリン酸ソルビタン	NIKKOL SL-10	191.2	11.0	11	0	1:2	8	27
実施例21	モノカプリル酸グリセリル	サンゾフHNg, 700P-2-C	119.1	10.9	7	0	1:1	10	20
比較例7	シヨ糖エルカ酸エステル	ER-290	369-558	2.0	21	1	1:2	ND	0

[0226] (実施例22)

実施例1で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、カプリル酸ジグ

リセリド（太陽化学社製、製品名「サンファットGDC-S」、HLB値：13.2、飽和炭化水素基の炭素数：7）を用いたこと以外は、実施例1と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0227] （実施例23）

実施例1で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノオレイン酸ジグリセリル（日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL DGMO-CV」、HLB値：9.0、不飽和炭化水素基の炭素数：17）を用いたこと以外は、実施例1と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0228] （実施例24）

実施例1で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、ジオレイン酸プロピレングリコール（日本エマルジョン社製、製品名「EMALEX PG-di-O」、HLB値：4.3、不飽和炭化水素基の炭素数：17）を用いたこと以外は、実施例1と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0229] （実施例25）

実施例1で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノラウリン酸プロピレングリコール（理研ビタミン社製、製品名「リケマール PL-100」、HLB値：8.0、飽和炭化水素基の炭素数：11）を用いたこと以外は、実施例1と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0230] （実施例26）

バルデナフィル塩酸塩水和物（Atomax Chemicals社製、オクタノール水分配係数：0.0、分子量：579g/mol）0.2gを40gの純水に溶解し、これに、モノカプリル酸グリセリル（太陽化学社製、製品名「サンソフトNo. 700P-2-C」、HLB値10.9、飽和炭化水素基の炭素数：7）0.1gをシクロヘキサン80gに溶解した溶液を加え、ホモジナイザーにて攪拌（25000rpm、2分間）した。この後に2日間凍結乾燥し、コアシェル構造体を得た。それによって、有効成分（バルデナフィル塩酸塩水和物）と界面活性剤（モノカプリル酸グリセリル）との質量比（コアシェル比）を、1：0.5とした。

[0231] (実施例 27)

バルデナフィル塩酸塩水和物 (Atomax Chemicals 社製、オクタノール水分配係数：0.0、分子量：579 g/mol) 0.2 g を 40 g の純水に溶解し、これに、モノカプリル酸グリセリル (太陽化学社製、製品名「サンソフト No. 700P-2-C」、HLB 値 10.9、飽和炭化水素基の炭素数：7) 4.0 g をシクロヘキサン 80 g に溶解した溶液を加え、ホモジナイザーにて攪拌 (25000 rpm、2 分間) した。この後に 2 日間凍結乾燥し、コアシェル構造体を得た。それによって、有効成分 (バルデナフィル塩酸塩水和物) と界面活性剤 (モノカプリル酸グリセリル) との質量比 (コアシェル比) を、1 : 20 とした。

[0232] (実施例 28)

実施例 1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、グリセリンパルミチン酸エステル (東京化成工業社製、製品名「モノパルミチン」、HLB 値：7.2、飽和炭化水素基の炭素数：15) を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0233] (実施例 29)

実施例 1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、ソルビタンパルミチン酸エステル (日本サーファクタント工業社製、製品名「NIKKOL SP-10V」、HLB 値：9.5、飽和炭化水素基の炭素数：15) を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0234] (実施例 30)

実施例 1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノラウリン酸グリセリル (太陽化学社製、製品名「サンソフト No. 750-C」、HLB 値：8.7、飽和炭化水素基の炭素数：11) を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0235] (実施例 31)

[Arg-8]-Vasopressin (Heat-biochem 社製、オクタノール水分配係数：-4.8、分子量：1084 g/mol) 0

、 1 g を 40 g の純水に溶解し、これに、モノカプリン酸グリセリル（太陽化学社製、製品名「サンソフト No. 760-C」、HLB 値：9.7、飽和炭化水素基の炭素数：9）0.6 g をシクロヘキサン 80 g に溶解した溶液を加え、ホモジナイザーにて攪拌（25000 rpm、2 分間）した。この後に 2 日間凍結乾燥し、コアシェル構造体を得た。なお、コアシェル比は、1：6 とした。

[0236] （実施例 32）

Miravirsen（配列名称：antimir 122、ジーンデザイン社製、分子量：4967 g/mol）0.1 g を 40 g の純水に溶解し、これに、ラウリン酸ジエタノールアミド（日油社製、製品名「スタホーム DL」、HLB 値：9.2、飽和炭化水素基の炭素数：11）0.6 g をシクロヘキサン 80 g に溶解した溶液を加え、ホモジナイザーにて攪拌（25000 rpm、2 分間）した。この後に 2 日間凍結乾燥し、コアシェル構造体を得た。なお、コアシェル比は、1：6 とした。

[0237] （実施例 33）

K3 E t - F r e e（B-クラス TLR9 リガンド）（ジーンデザイン社製、分子量：6349 g/mol）0.1 g を 40 g の純水に溶解し、これに、ラウリン酸ジエタノールアミド（日油社製、製品名「スタホーム DL」、HLB 値：9.2、飽和炭化水素基の炭素数：11）0.6 g をシクロヘキサン 80 g に溶解した溶液を加え、ホモジナイザーにて攪拌（25000 rpm、2 分間）した。この後に 2 日間凍結乾燥し、コアシェル構造体を得た。なお、コアシェル比は、1：6 とした。

[0238] （比較例 10）

実施例 1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、モノオレイン酸テトラグリセリル（日本サーファクタント工業社製、製品名「N I K K O L T e t r a g l y n 1-O V」、HLB 値：11.8、飽和炭化水素基の炭素数：17）を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0239] (比較例 1 1)

実施例 1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、ヘキサグリセリン縮合リシノレイン酸エステル（日本サーファクタント工業社製、製品名「N I K K O L H e x a g l y n P R - 1 5」、HLB 値：7. 5、不飽和炭化水素基の炭素数：5 3）を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0240] (比較例 1 2)

実施例 1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、テトラグリセリン縮合リシノレイン酸エステル（阪本薬品工業社製、製品名「C R - 3 1 0」、HLB 値：7. 8 以下、不飽和炭化水素基の炭素数：3 5 以上）を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0241] (比較例 1 3)

実施例 1 で用いたモノオレイン酸ソルビタンの代わりに、グリセリンエルカ酸エステル（東京化成工業社製、製品名「モノエルシン」、HLB 値：5. 8、不飽和炭化水素基の炭素数：2 1）を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして、コアシェル構造体を得た。

[0242] 実施例 2 2～3 1 及び比較例 1 0～1 3 で得られたコアシェル構造体について、実施例 1 と同様の方法で、ヘアレスラット皮膚透過性試験を行ない、ラグタイム及び 2 4 時間累積皮膚透過量を得た。また、結果を下記の表 7 に示す。

[0243] 実施例 3 2～3 3 で得られたコアシェル構造体について、以下の試験により、ヘアレスマウス皮膚透過性を評価した。結果を下記の表 7 に示す。

[0244] ヘアレスマウス皮膚透過性試験；

実施例 3 2～3 3 のコアシェル構造体を、製剤の全体重量に対して 2 0 重量%となるように流動パラフィン（和光純薬工業社製、密度（2 0℃）：0. 8 0 0～0. 8 3 5 g / m l）に加え、混合、分散して製剤を製造した。

[0245] 薬物皮膚透過試験セル（図 5 参照）にヘアレスマウス皮膚（日本エスエルシー社製、H o s : H R - 1 7 週齢より摘出）をセットした。この装置の上

部に、上記の方法で製造した製剤を1.0g (7.07cm²)適用した。また、蒸留水中にNaH₂PO₄を5×10⁻⁴M、Na₂HPO₄を2×10⁻⁴M、NaClを1.5×10⁻⁴M、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に調整して緩衝液を調製し、これを下部のレセプター層に投入した。また、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を採取した直後に、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。遠心分離後、上清中の有効成分濃度を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により定量した。定量した有効成分量に基づき、上記と同様の方法でラグタイム及び24時間累積皮膚透過量を算出した。

[0246] （実施例34）

実施例5で得られたコアシェル構造体について、実施例10と同様の方法で、軟膏基剤プラスチベースを用いたヘアレスラット皮膚透過性試験を行ない、ラグタイム及び24時間累積皮膚透過量を得た。結果を下記の表7に示す。

[0247] （比較例14）

比較例1で得られたコアシェル構造体について、実施例10と同様の方法で、軟膏基剤プラスチベースを用いたヘアレスラット皮膚透過性試験を行ない、ラグタイム及び24時間累積皮膚透過量を得た。結果を下記の表7に示す。

[0248] （実施例35）

実施例5で得られたコアシェル構造体について、実施例19と同様の方法で、テープ剤を製造し、実施例19と同様の方法でヘアレスラット皮膚透過性試験を行ない、ラグタイム及び24時間累積皮膚透過量を得た。結果を下記の表7に示す。

[0249]

[表7]

	有効成分		界面活性剤				配合割合	コアセル比	剤型	ラゲタイム (時間)	24時間経過後 皮膚透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)					
	名称	分子重量 ($\mu\text{g}/\text{mol}$)	名称	商品名	純度 純度 純度	分子重量 ($\mu\text{g}/\text{mol}$)										
実施例22	バルチアフルヒドリン水和物	579	カプリル酸ジグリセリド	サンファクトDC-S	1	144.2	193.0	168.0	282.2	13.2	7	0	1:10	液剤	<3	101
実施例23	バルチアフルヒドリン水和物	579	モノオレイン酸ジグリセリド	NIKKOL DQMO-CV	1	282.5	193.0	166.0	430.4	9.0	17	1	1:10	液剤	8	4
実施例24	バルチアフルヒドリン水和物	579	ジオレイン酸ジグリセリド	EMULEX PG-100	2	282.5	130.1	76.1	605.0	4.3	17	1	1:10	液剤	8	6
実施例25	バルチアフルヒドリン水和物	579	モノオレイン酸ジグリセリド	リアマー PL-100	1	200.3	103.1	76.1	288.4	8.0	11	0	1:10	液剤	4	131
実施例26	バルチアフルヒドリン水和物	579	モノオレイン酸ジグリセリド	サンファクトNo. 700P-2-C	1	144.2	193.0	92.1	218.3	10.3	7	0	1:0.5	液剤	<3	1893
実施例27	バルチアフルヒドリン水和物	579	モノオレイン酸ジグリセリド	サンファクトNo. 700P-2-C	1	144.2	193.0	92.1	218.3	10.3	7	0	1:20	液剤	<3	400
実施例28	バルチアフルヒドリン水和物	579	トリセリルモノステアレート	モルタール	1	295.4	193.1	92.1	330.5	7.2	15	0	1:10	液剤	12	4
実施例29	バルチアフルヒドリン水和物	579	ソルビタンモノステアレート	NIKKOL SP-10V	1	250.4	191.2	164.2	402.6	9.5	15	0	1:10	液剤	8	4
実施例30	バルチアフルヒドリン水和物	579	モノオレイン酸ジグリセリド	サンファクトNo. 750-C	1	200.3	193.1	92.1	274.1	8.7	11	0	1:10	液剤	<3	1947
実施例31	バルチアフルヒドリン水和物	1084	モノオレイン酸ジグリセリド	サンファクトNo. 750-C	1	172.3	119.1	92.1	246.3	9.7	9	0	1:6	液剤	<3	68
実施例32	ミカドリン(配位体: 鉄、antiviral 122)	4349	ラウリン酸ジグリセリド	スターボームDL	1	200.3	132.1	105.1	287.4	9.2	11	0	1:6	液剤	12	11
実施例33	K3-E1-Free (B-クラス、TLR9 リグンド)	4349	ラウリン酸ジグリセリド	スターボームDL	1	200.3	132.1	105.1	287.4	9.2	11	0	1:6	液剤	12	26
実施例34	バルチアフルヒドリン水和物	579	モノオレイン酸ジグリセリド	サンファクトNo. 700P-2-C	1	144.2	193.1	92.1	218.3	10.3	7	0	1:10	液剤	6	271
実施例35	バルチアフルヒドリン水和物	579	モノオレイン酸ジグリセリド	サンファクトNo. 700P-2-C	1	144.2	193.1	92.1	218.3	10.3	7	0	1:10	液剤	6	316
比較例10	バルチアフルヒドリン水和物	579	モノオレイン酸ジグリセリド	NIKKOL Teradon 1-0V	1	282.5	341.0	314.0	578.4	11.8	17	0	1:10	液剤	17	1
比較例11	バルチアフルヒドリン水和物	579	ヘキサグリセリンモノステアレート	NIKKOL Hexadon 1-0V	1	899.4	469.9	461.9	1303.3	7.5	53	3	1:10	液剤	17	2
比較例12	バルチアフルヒドリン水和物	579	トリグリセリンモノステアレート	CR-310	1	338.6	341.0	341.0	674.6	7.8以上	35以上	2以上	1:10	液剤	20	1
比較例13	バルチアフルヒドリン水和物	579	トリグリセリンモノステアレート	ER-310	1	338.6	119.1	92.1	412.7	5.8	21	1	1:10	液剤	18	4
比較例14	バルチアフルヒドリン水和物	579	トリグリセリンモノステアレート	ER-290	1-8	338.6	389-558	342.3	862-2907	2.0	21	1	1:10	液剤	18	1

符号の説明

- [0250] 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…攪拌子
10…コアシェル構造体
11…コア部
12…シェル部
20…テープ剤
21…基材層
21a, 22a…表面
22…粘着剤層
23…ライナー