

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7227144号
(P7227144)

(45)発行日 令和5年2月21日(2023.2.21)

(24)登録日 令和5年2月13日(2023.2.13)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 0 1
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/14 (2017.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 9 (全29頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-546423(P2019-546423)	(73)特許権者 000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(86)(22)出願日 令和1年7月10日(2019.7.10)	
(86)国際出願番号 PCT/JP2019/027375	(74)代理人 110001232 弁理士法人大阪フロント特許事務所
(87)国際公開番号 WO2020/013241	(72)発明者 川村 大地 大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業株式会社内
(87)国際公開日 令和2年1月16日(2020.1.16)	
審査請求日 令和3年3月8日(2021.3.8)	(72)発明者 緒方 雄大 大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業株式会社内
(31)優先権主張番号 特願2018-132158(P2018-132158)	(72)発明者 赤峰 隆之 大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業株式会社内
(32)優先日 平成30年7月12日(2018.7.12)	
(33)優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)	(72)発明者 戸田 智基
(31)優先権主張番号 特願2018-132159(P2018-132159)	
(32)優先日 平成30年7月12日(2018.7.12)	
(33)優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)	

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 粘着剤組成物及び貼付剤

(57)【特許請求の範囲】

【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、

第1のエラストマーと、

前記第1のエラストマーとは異なる第2のエラストマーと、

を含み、

前記界面活性剤のHLB値が、4以上、14以下であり、

前記界面活性剤が、ソルピ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種であり、

前記界面活性剤が、炭素数7~15の飽和炭化水素基、又は、炭素数7~17の不飽和炭化水素基を含み、

前記有効成分と前記界面活性剤との重量比(有効成分:界面活性剤)が、1:0.5~1:2であり、

前記第1のエラストマーのSP値と前記第2のエラストマーのSP値との差が、0.1以上、3.0以下である、粘着剤組成物。

【請求項2】

前記第1のエラストマー及び前記第2のエラストマーのSP値が、それぞれ、8以上、11以下である、請求項1に記載の粘着剤組成物。

【請求項 3】

前記第 1 のエラストマー及び前記第 2 のエラストマーの混合物の J I S K 7 3 6 1 に準拠して測定したヘイズが、3 以上、7 5 以下である、請求項 1 又は 2 に記載の粘着剤組成物。

【請求項 4】

前記第 1 のエラストマーに対する前記第 2 のエラストマーの重量比（第 2 のエラストマー / 第 1 のエラストマー）が、0 . 1 以上、1 0 以下である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の粘着剤組成物。

【請求項 5】

前記第 1 のエラストマーが、アクリル系エラストマーである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の粘着剤組成物。 10

【請求項 6】

前記第 2 のエラストマーが、前記第 1 のエラストマーとは異なるアクリル系エラストマーである、請求項 5 に記載の粘着剤組成物。

【請求項 7】

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 種である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の粘着剤組成物。

【請求項 8】

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 1 種である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の粘着剤組成物。 20

【請求項 9】

支持体と、
前記支持体上に積層されており、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の粘着剤組成物により構成されている、粘着剤層と、
を備える、貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、粘着剤組成物及び該粘着剤組成物を用いた貼付剤に関する。 30

【背景技術】

【0002】

近年、薬物等の有効成分を経皮吸収させることが可能な貼付剤の開発が益々盛んに行われている。

【0003】

例えば、下記の特許文献 1 には、Solid - in - Oil 型微粒子と、アクリル系ポリマーとを含有する、粘着剤層を有する貼付剤が開示されている。上記 Solid - in - Oil 型微粒子は、親水性薬剤が界面活性剤により被覆されることにより形成されている。 40

【0004】

また、下記の特許文献 2 には、支持体上に、薬物を保持する粘着層を有する、貼付剤が開示されている。上記粘着層は、Solid - in - Oil (S / O) 型の親水性化合物と界面活性剤との複合体と、熱可塑性エラストマーと、油性成分とを含んでいる。また、上記熱可塑性エラストマーの含有量は、1 0 質量 % 以上、4 0 質量 % 未満とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】特開 2 0 1 4 - 1 7 2 8 4 0 号公報
特開 2 0 1 7 - 1 5 4 9 8 9 号公報 50

【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や特許文献2の貼付剤を用いた場合、有効成分の経皮吸収性がなお十分でなかった。また、有効成分の経皮吸収性を高めようとする、保持力などの粘着特性が低下し、使用中に患部からの剥がれが生じる場合があった。そのため、有効成分の経皮吸収性と、保持力などの粘着特性との両立を図ることが困難であった。

【0007】

本発明の目的は、有効成分の経皮吸収性と、保持力などの粘着特性との双方を高めることができる、粘着剤組成物及び該粘着剤組成物を用いた貼付剤を提供することにある。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

本願発明者らは、鋭意検討した結果、有効成分を含有するコアシェル構造体と、第1のエラストマーと、第1のエラストマーとは異なる第2のエラストマーとを含み、第1のエラストマーのSP値と第2のエラストマーのSP値との差が特定の範囲にある粘着剤組成物が、上記課題を解決できることを見出し、本発明を成すに至った。

【0009】

すなわち、本発明に係る粘着剤組成物は、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、第1のエラストマーと、前記第1のエラストマーとは異なる第2のエラストマーと、を含み、前記第1のエラストマーのSP値と前記第2のエラストマーのSP値との差が、0.1以上、3.0以下である。

20

【0010】

本発明に係る粘着剤組成物のある特定の局面では、前記第1のエラストマー及び前記第2のエラストマーのSP値が、それぞれ、8以上、11以下である。

【0011】

本発明に係る粘着剤組成物の他の特定の局面では、前記第1のエラストマー及び前記第2のエラストマーの混合物のJIS K 7361に準拠して測定したヘイズが、3以上、75以下である。

【0012】

本発明に係る粘着剤組成物のさらに他の特定の局面では、前記第1のエラストマーに対する前記第2のエラストマーの重量比(第2のエラストマー/第1のエラストマー)が、0.1以上、1.0以下である。

30

【0013】

本発明に係る粘着剤組成物のさらに他の特定の局面では、前記第1のエラストマーが、アクリル系エラストマーである。

【0014】

本発明に係る粘着剤組成物のさらに他の特定の局面では、前記第2のエラストマーが、アクリル系エラストマー、スチレン系エラストマー、オレフィン系エラストマー、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ウレタン系エラストマー、及びシリコン系エラストマーからなる群から選択された少なくとも1種である。

40

【0015】

本発明に係る粘着剤組成物のさらに他の特定の局面では、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。

【0016】

本発明に係る粘着剤組成物のさらに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1種である。

【0017】

50

本発明に係る粘着剤組成物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重量比（有効成分：界面活性剤）が、1：0.1～1：100である。

【0018】

本発明に係る貼付剤は、支持体と、前記支持体上に積層されており、本発明に従って構成される粘着剤組成物により構成されている、粘着剤層と、を備える。

【発明の効果】

【0019】

本発明によれば、有効成分の経皮吸収性と、保持力などの粘着特性との双方を高めることができる、粘着剤組成物及び該粘着剤組成物を用いた貼付剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】図1は、本発明の一実施形態に係る貼付剤を示す模式的断面図である。

【図2】図2は、薬物皮膚透過試験セルの簡略図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

以下、本発明の詳細を説明する。

【0022】

[粘着剤組成物]

本発明の粘着剤組成物は、コアシェル構造体と、第1のエラストマーと、第2のエラストマーとを含む。上記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。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。上記第2のエラストマーは、上記第1のエラストマーとは異なるエラストマーである。上記第1のエラストマーのSP値と上記第2のエラストマーのSP値との差が、0.1以上、3.0以下である。

【0023】

本発明の粘着剤組成物は、第1のエラストマーのSP値と第2のエラストマーのSP値との差が上記範囲内にあるので、有効成分の経皮吸収性と、保持力などの粘着特性との双方を高めることができる。

【0024】

なお、上記SP値の差が0.1未満であると、第1のエラストマーと第2のエラストマーとの相溶性が高くなり、粘着剤組成物からコアシェル構造体の放出性が低下するため、有効成分の経皮吸収性が不十分となることがある。また、上記SP値の差が3.0を超えると、第1のエラストマーと第2のエラストマーとの相溶性が低くなり、粘着剤組成物からコアシェル構造体が過剰に放出され、界面にコアシェル構造体が偏在しやすくなるため、保持力などの粘着特性が不十分となることがある。

【0025】

なお、本明細書においてSP値とは、Fedorsの式 $SP^2 = E / V$ （ SP はSP値、 E は蒸発エネルギー、 V はモル体積を意味する。）により算出される計算値を意味する。なお、SP値の単位は $(\text{cal} / \text{cm}^3)^{0.5}$ である。Fedorsの方法については、日本接着協会誌、1986年22巻566ページに記載されている。

【0026】

本発明において、第1のエラストマーのSP値と第2のエラストマーのSP値との差は、好ましくは0.5以上、より好ましくは1以上であり、好ましくは2.5以下、より好ましくは2以下である。この場合、有効成分の経皮吸収性と、保持力などの粘着特性との双方をより一層高めることができる。

【0027】

以下、本発明の粘着剤組成物を構成する各成分についてより詳細に説明する。

【0028】

(コアシェル構造体)

本発明において、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

10

20

30

40

50

有するシェル部とを備える。コア部とシェル部とは、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。

【0029】

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。

10

【0030】

本発明においては、上記コア部が、固体であることが好ましい。コア部が固体である場合、後述する粘着剤層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粘着剤層中に分散させることで、S/O (Solid-in-Oil) 型の構造を有する貼付剤を形成することができる。

【0031】

なお、後述する製造方法の欄で説明するように、コア部が固体(上記S/O (Solid-in-Oil) 型のS)であるコアシェル構造体は、例えば、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。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、コアシェル構造体は、W/Oエマルションとは異なることが好ましい。

20

【0032】

コアシェル構造体の形状は、特に限定されず、例えば、球状の粒子とすることができる。もっとも、コアシェル構造体は、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。

【0033】

また、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、1nm~100µmとすることができる。

30

【0034】

なお、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、例えば、Malvern Panalytical社製「ゼータサイザーナノS」を用いて数平均径を算出したものとする。

【0035】

本発明において、コアシェル構造体の含有量は、特に限定されないが、粘着剤組成物全体100重量部に対し、好ましくは10重量部以上、より好ましくは15重量部以上、さらに好ましくは20重量部以上、好ましくは60重量部以下、より好ましくは50重量部以下、さらに好ましくは40重量部以下である。コアシェル構造体の含有量が、上記下限以上である場合、経皮吸収性をより一層高めることができる。コアシェル構造体の含有量が、上記上限以下である場合、保持力などの粘着特性をより一層高めることができる。

40

【0036】

コア部；

コア部は、少なくとも有効成分を含有する。

【0037】

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

50

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、1種類を単独で用いてもよく、複数種類を併用してもよい。

【0038】

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、オクタノール、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。

10

【0039】

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。

20

【0040】

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。

30

【0041】

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。

【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-2~6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。

40

【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pH7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：オクタノール水分配係数 = \log_{10} （オクタノール相中濃度 / 水相中濃度）により算出して求めることができる。

【0044】

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

50

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。

【0045】

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。

【0046】

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250g/mol以上、より好ましくは300g/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。

10

【0047】

シェル部；

シェル部は、少なくとも界面活性剤を含有する。界面活性剤のHLB値は、特に限定されないが、好ましくは4以上、14以下、より好ましくは5以上、12以下である。複数の界面活性剤を含む場合は、HLB値の加重平均値が上記範囲内にあることが好ましい。

【0048】

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、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。

【0049】

HLB値は、下記Griffin式より算出される。

20

【0050】

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

【0051】

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。

【0052】

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、 $(xA + yB + zC) \div (x + y + z)$ である。

【0053】

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ることが好ましい。なかでも、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の不飽和炭化水素を含んでいることが好ましい。

30

【0054】

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。

【0055】

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、界面活性剤の炭化水素基の炭素数とする。

【0056】

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。

40

【0057】

飽和炭化水素基における炭素数は、好ましくは7以上、15以下であり、より好ましくは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。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。

【0058】

50

不飽和炭化水素基における炭素数は、好ましくは7以上、17以下であり、より好ましくは7以上、13以下であり、さらに好ましくは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。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。

【0059】

界面活性剤の親水部分における分子量は、好ましくは100g/mol以上、350g/mol以下であり、より好ましくは100g/mol以上、300g/mol以下、さらに好ましくは100g/mol以上、200g/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。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。

10

【0060】

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428.6g/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237.4g/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、191.2g/molと計算される。

【0061】

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。

20

【0062】

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。

【0063】

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、エルカ酸等が挙げられる。また、このような脂肪酸は、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、又はヒマシ油等の天然油脂から得られる脂肪酸であってもよい。

30

【0064】

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、モノステアリン酸ソルビタン(NIKKOL SS-10MV、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(NIKKOL SO-30V、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(NIKKOL SO-15MV、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(NIKKOL SO-10V、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(NIKKOL SL-10、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(EMALEX SPC-10、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-250A、理研ビタミン社製)等が挙げられる。

40

【0065】

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。

【0066】

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

50

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をより一層高めることができる。

【0067】

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、エルカ酸等が挙げられる。また、このような脂肪酸は、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、又はヒマシ油等の天然油脂から得られる脂肪酸であってもよい。

10

【0068】

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(NIKKOL DGMS、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(NIKKOL MGS-BMV、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(NIKKOL MGS-AMV、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(NIKKOL MGS-DEXV、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(NIKKOL MGS-ASEV、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(NIKKOL MGS-BSEV、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(MGM、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(NIKKOL トリエスター F-810、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(NIKKOL MGO、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(Capmul GMO-50、ABITEC社製)、モノオリーブ油脂肪酸グリセリル(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)等が挙げられる。

20

30

【0069】

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、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(Capmul GMO-50、ABITEC社製)、モノオリーブ油脂肪酸グリセリル(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

40

50

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。

【0070】

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。

【0071】

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、エルカ酸等が挙げられる。また、このような脂肪酸は、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、又はヒマシ油等の天然油脂から得られる脂肪酸であってもよい。

10

【0072】

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。

20

【0073】

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-CH₂CH₂OHとが結合した構造を有し、R-CON(CH₂CH₂OH)₂の化学式で表されるものをいう。

30

【0074】

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。

40

【0075】

本発明において、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、複数種類の界面活性剤を併用してもよい。

【0076】

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

50

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。

【0077】

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。

【0078】

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、ソルピタン、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、エルカ酸等とのエステルが挙げられる。このような脂肪酸エステルは、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、ヒマシ油等の天然油脂から得られる脂肪酸とのエステルであってもよい。

10

【0079】

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。

20

【0080】

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。

【0081】

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。

【0082】

ソルピ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、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。

30

【0083】

ソルピ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。

【0084】

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、有効成分との重量比（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、有効成分の経皮吸収性をより一層高めることができる。有効成分の経皮吸収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重量比（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。有効成分の吸収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重量比（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。

40

【0085】

また、本発明においては、有効成分と界面活性剤との重量比（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、上

50

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た場合、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。

【0086】

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。

【0087】

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。

10

【0088】

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。

【0089】

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。

20

【0090】

皮膚刺激低減剤としては、特に限定されないが、例えば、ヒドロキノン配糖体、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。

30

【0091】

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。

【0092】

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。

40

【0093】

製造方法；

コアシェル構造体の製造方法は、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。

【0094】

50

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。

【0095】

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。

10

【0096】

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。

【0097】

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重量比（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。上記重量比（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、上記重量比（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重量比（有効成分：界面活性剤）は、1：0.5~1：2であってもよい。

20

【0098】

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。

【0099】

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。

30

【0100】

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。

【0101】

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1μm以下、好ましくは0.2μm以下、より好ましくは0.1μm以下である。

40

【0102】

（第1のエラストマー）

第1のエラストマーとしては、特に限定されないが、例えば、アクリル系エラストマー、スチレン系エラストマー、オレフィン系エラストマー、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ウレタン系エラストマー、又はシリコン系エラストマー等が挙げられる。これらは、単独で用いてもよく、複数を併用してもよい。なかでも、第1のエラストマーとしては、アクリル系エラストマーを用いることが好ましい。

【0103】

50

アクリル系エラストマーとしては、例えば、(メタ)アクリルモノマーの重合体を挙げることができる。なお、メタ(アクリル)とは、メタクリル又はアクリルのことをいうものとする。

【0104】

(メタ)アクリルモノマーの具体例としては、アクリル酸、アクリル酸ドデシル、アクリル酸オクチルエステル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸エステル、アクリル酸オクチル、アクリル酸メチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸n-オクタデシル、アクリル酸エチル、アクリル酸アルキル、アクリル酸アルキルエステル、アクリル酸オクチルアミド、アクリル酸2-メトキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、アクリル酸メトキシエチル、メタクリル酸、メタクリル酸エチル、メタクリル酸グリシジル、メタクリル酸オクチル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸ドデシル、メタクリル酸アセトアセトキシエチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸2-メトキシエチル、メタクリル酸アルキルエステル、メタクリル酸アルキル、又はメタクリル酸n-オクタデシル等が挙げられる。これらは、単独重合体であってもよく、2種以上の上記(メタ)アクリルモノマーの共重合体であってもよい。

10

【0105】

アクリル系エラストマーは、(メタ)アクリルモノマーと他のモノマーとの共重合体であってもよい。他のモノマーとしては、酢酸ビニル、ビニルピロリドン、アクリルアミドモノマー、スチレンモノマー、ビニルエーテルモノマー、ジアセトンアクリルアミドモノマー又はアクリルアミドモノマー等が挙げられる。

20

【0106】

また、メタアクリルモノマーを重合させる方法は、従来公知の方法を使用でき、例えば重合開始剤を使用する方法が挙げられる。重合開始剤としては、例えば、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)、1,1'-アゾビス(シクロヘキサン-1-カルボニトリル)、2,2'-アゾビス-(2,4'-ジメチルバレロニトリル)などのアゾビス系重合開始剤、ベンゾイルパーオキサイド(BPO)、ラウロイルパーオキサイド(LPO)、及びジターシャルブチルパーオキサイドなどの有機過酸化物が挙げられる。好ましくは、ラウロイルパーオキサイド、又はベンゾイルパーオキサイド等である。これらの重合開始剤は、1種類を単独で用いてもよく、2種類以上を組み合わせてもよい。

【0107】

アクリル系エラストマーとしては、例えば、アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体、アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸ヒドロキシエチル・メタクリル酸グリシジル共重合体、アクリル酸エステル・酢酸ビニル共重合体、アクリル酸2-エチルヘキシル・アクリル酸メチル・アクリル酸・メタクリル酸グリシジル共重合体、アクリル酸2-エチルヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体、アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸2-エチルヘキシル共重合体、アクリル酸・アクリル酸2-エチルヘキシル共重合体、アクリル酸・アクリル酸ブチル共重合体、アクリル酸・アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体、アクリル酸・アクリル酸2-エチルヘキシル・アクリル酸ヒドロキシエチル共重合体、アクリル酸・アクリル酸ヒドロキシエチル・ビニルピロリドン共重合体、アクリル酸・アクリル酸2-エチルヘキシル・アクリル酸ヒドロキシエチル・ビニルピロリドン共重合体、アクリル酸・アクリル酸アミド・アクリル酸エチル共重合体、アクリル酸・アクリル酸2-エチルヘキシル・スチレン共重合体、アクリル酸アミド・スチレン共重合体、アクリル酸アルキルエステル・メタクリル酸アルキルエステル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸共重合体、アクリル酸アルキル・酢酸ビニル共重合体、アクリル酸アルキル・スチレン共重合体、アクリル酸オクチルアミド・アクリル酸エステル共重合体、アクリル酸ヒドロキシエチル・アクリル酸ブチル・アクリル酸メトキシエチル共重合体、アクリル酸ヒドロキシエチル・アクリル酸メトキシエチル共重合体、アクリル酸ブチル・アクリロニト

30

40

50

リル・スチレン共重合体、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体等が挙げられる。また、必要に応じて架橋剤を加えてもよい。架橋剤としては、アミノ化合物、フェノール化合物、エポキシ化合物、イソシアネート化合物、有機過酸化物、金属アルコラート、金属キレート等が挙げられる。

【0108】

スチレン系エラストマーとしては、例えば、スチレン・イソブレン・スチレン・ブロック共重合体(SIS)、スチレン・ブタジエン・スチレン・ブロック共重合体(SBS)、スチレン・エチレン・ブチレン・スチレン・ブロック共重合体(SEBS)、スチレン・エチレン・プロピレン・スチレン・ブロック共重合体(SEPS)、スチレン・イソブチレン・スチレン・ブロック共重合体(SIBS)等が挙げられる。

10

【0109】

オレフィン系エラストマーとしては、例えば、結晶性オレフィン・エチレン・ブテン・結晶性オレフィン(CEBC)共重合体、又はスチレン・エチレン・ブテン・結晶性オレフィン(SEBC)共重合体等が挙げられる。

【0110】

第1のエラストマーのSP値は、好ましくは8以上、より好ましくは8.5以上、さらに好ましくは9以上、特に好ましくは9.5以上、好ましくは12以下、より好ましくは11.5以下、さらに好ましくは11以下、特に好ましくは10.5以下である。第1のエラストマーのSP値が上記範囲内にある場合、有効成分の経皮吸収性と、保持力などの粘着特性との双方をより一層高めることができる。

20

【0111】

第1のエラストマーとしては、上記コアシェル構造体の分散性が良い観点から、好ましくはアクリル系エラストマー又はスチレン系エラストマーであり、より好ましくはアクリル系エラストマーである。

【0112】

(第2のエラストマー)

第2のエラストマーは、第1のエラストマーとは異なるエラストマーである。また、第2のエラストマーは、第1のエラストマーよりもSP値が小さいエラストマーである。

【0113】

第2のエラストマーとしては、特に限定されないが、アクリル系エラストマー、スチレン系エラストマー、オレフィン系エラストマー、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ウレタン系エラストマー、又はシリコーン系エラストマー等が挙げられる。これらは、単独で用いてもよく、複数を併用してもよい。なかでも、第2のエラストマーとしては、アクリル系エラストマー、スチレン系エラストマー、又はポリイソブレンを用いることが好ましい。これらのエラストマーは、例えば、第1のエラストマーの欄で列挙されたものを用いることができる。

30

【0114】

なお、第2のエラストマーは、第1のエラストマーと同じ種類のエラストマーであってもよい。具体的には、第1のエラストマーがアクリル系エラストマーである場合、第2のエラストマーは他のアクリル系エラストマーであってもよい。

40

【0115】

第2のエラストマーのSP値は、好ましくは6.5以上、より好ましくは7以上、さらに好ましくは7.5以上、特に好ましくは8以上、好ましくは11以下、より好ましくは10.5以下、さらに好ましくは10以下、特に好ましくは9.5以下である。第2のエラストマーのSP値が上記範囲内にある場合、有効成分の経皮吸収性と、保持力などの粘着特性との双方をより一層高めることができる。

【0116】

第2のエラストマーとしては、上記コアシェル構造体の分散性が良い観点から、好ましくはアクリル系エラストマー又はスチレン系エラストマーであり、より好ましくはアクリル系エラストマーである。

50

【 0 1 1 7 】

本発明において、第 1 のエラストマー及び第 2 のエラストマーの含有量の和は、特に限定されないが、粘着剤組成物全体 1 0 0 重量部に対し、好ましくは 2 0 重量部以上、より好ましくは 3 0 重量部以上、好ましくは 8 0 重量部以下、より好ましくは 7 0 重量部以下、さらに好ましくは 6 0 重量部以下である。第 1 のエラストマー及び第 2 のエラストマーの含有量の和が上記範囲内にある場合、有効成分の経皮吸収性と、保持力などの粘着特性との双方をより一層高めることができる。

【 0 1 1 8 】

第 1 のエラストマーと第 2 のエラストマーとの組合せとしては、好ましくは一方がアクリル系エラストマーであり、他方がスチレン系エラストマーである組合せ、又は両者ともにアクリル系エラストマーである組合せであり、より好ましくは両者ともにアクリル系エラストマーである組合せである。この場合、上記コアシェル構造体の分散性をより効果的に高めることができる。

10

【 0 1 1 9 】

第 1 のエラストマーに対する第 2 のエラストマーとの重量比（第 2 のエラストマー / 第 1 のエラストマー）は、好ましくは 0 . 1 以上、より好ましくは 0 . 2 以上、好ましくは 1 0 以下、より好ましくは 5 以下である。重量比（第 2 のエラストマー / 第 1 のエラストマー）が上記範囲内にある場合、有効成分の経皮吸収性と、保持力などの粘着特性との双方をより一層高めることができる。

【 0 1 2 0 】

上記第 1 のエラストマー及び上記第 2 のエラストマーの混合物の J I S K 7 3 6 1 に準拠して測定したヘイズは、好ましくは 3 以上、より好ましくは 3 . 5 以上、さらに好ましくは 4 以上であり、また、好ましくは 7 5 以下、より好ましくは 5 0 以下、さらに好ましくは 3 0 以下である。第 1 のエラストマー及び第 2 のエラストマーの混合物のヘイズが上記範囲内にある場合、有効成分の経皮吸収性と、保持力などの粘着特性との双方をより一層高めることができる。

20

【 0 1 2 1 】

なお、ヘイズは、例えば、以下のような条件で測定することができる。

【 0 1 2 2 】

J I S K 7 3 6 1 に準拠し、厚み 1 0 0 μ m とした第 1 のエラストマー及び第 2 のエラストマーの混合物を、厚み 1 mm のガラス基板に載せて得られた測定試料を、室温 2 5、湿度 4 0 % の環境下にて、ヘイズメータ（村上色彩技術研究所社製、「H M - 1 5 0」）に設置し、ヘイズ値（%）を測定する。

30

【 0 1 2 3 】

なお、厚み 1 0 0 μ m の第 1 のエラストマー及び第 2 のエラストマーの混合物は、例えば、以下のように作製することができる。なお、以下の作製方法は、実施例における一例であり、他の方法により作製してもよく、作製方法は限定されない。

【 0 1 2 4 】

なお、厚み 1 0 0 μ m の第 1 のエラストマー及び第 2 のエラストマーの混合物の作製方法は、特に限定されないが、例えば実施例では、以下のように作製した。

40

【 0 1 2 5 】

第 1 のエラストマー及び第 2 のエラストマーの混合物に、固形分濃度が 4 5 重量% になるようにトルエンを加え、その後、均一になるまで混合して、第 1 のエラストマー及び第 2 のエラストマーの混合物溶液を調製する。次に、厚さ 3 8 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剤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の離型処理面に、上記第 1 のエラストマー及び第 2 のエラストマーの混合物溶液を塗布する。その後、9 0 で 2 0 分間乾燥させることにより、剥離シートの離型処理面上に、厚み 1 0 0 μ m の第 1 のエラストマー及び第 2 のエラストマーの混合物を得る。

【 0 1 2 6 】

50

なお、ヘイズの測定に際し、第1のエラストマー及び第2のエラストマーの混合物の重量比(第2のエラストマー/第1のエラストマー)は、粘着剤組成物における第1のエラストマー及び第2のエラストマーの重量比(第2のエラストマー/第1のエラストマー)と一致する。

【0127】

なお、本発明の粘着剤組成物が3種類以上のエラストマーを含む場合は、粘着剤組成物中における重量割合が大きい2種類のエラストマーを選択し、SP値が大きいものを第1のエラストマー、SP値が小さいものを第2のエラストマーとする。

【0128】

(粘着付与樹脂)

本発明の粘着剤組成物は、さらに粘着付与樹脂を含んでいてもよい。粘着付与樹脂としては、特に限定されず、脂環族飽和炭化水素樹脂、テルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、水添テルペン樹脂、水添テルペンフェノール樹脂、又はロジン誘導体等を挙げることができる。好ましくは、脂環族飽和炭化水素樹脂又はロジン誘導体等である。なお、これらの粘着付与樹脂は、1種類を単独で用いてもよく、複数種類を併用してもよい。

【0129】

粘着付与樹脂の含有量としては、特に限定されず、粘着剤組成物全体100重量部に対し、例えば、1重量部以上、40重量部以下とすることができる。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と、保持力などの粘着特性との双方をより一層高めることができる。

【0130】

(その他添加剤)

本発明の粘着剤組成物は、使用目的等に応じてその他の添加成分等を含んでいてもよい。その他の添加成分としては、例えば、第1のエラストマー及び第2のエラストマーとは異なるエラストマーや樹脂、可塑剤、ゲル化剤、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、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。

【0131】

可塑剤としては、油性の液剤を用いることが好ましい。もっとも、可塑剤は、水性の液剤であってもよい。

【0132】

可塑剤としての油性の液剤としては、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、炭化水素、アルコールカルボン酸エステル、オキシ酸エステル、多価アルコール脂肪酸エステル、シリコン、高級アルコール、高級脂肪酸又はフッ素系油剤等が挙げられる。水性の液剤としては、例えば、水、(多価)アルコール等が挙げられる。好ましくは、炭化水素、アルコールカルボン酸エステル、多価アルコール脂肪酸エステル、又はオキシ酸エステル等の油性の液剤である。これらの可塑剤は、1種類を単独で用いてもよく、複数種類を併用してもよい。

【0133】

可塑剤は、ゲル化されていてもよい。ここでゲル化とは、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の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化学的架橋によって行われてもよい。

【0134】

ゲル化剤としては、可塑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種の多糖類とのエステルが挙げられる。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である脂肪酸である。多糖類としては、好ましくはデキストリン、イヌリン、又はスクロース等が挙げられる。これらのゲル化剤は、1種類を単独で用いてもよく、複数種類を併用してもよい。

10

20

30

40

50

【0135】

その他の添加剤の含有量としては、特に限定されないが、例えば、粘着剤組成物全体100重量部に対し、例えば、0.1重量部以上、20重量部以下とすることができる。

【0136】

[貼付剤]

本発明の貼付剤としては、特に限定されず、例えば、プラスター剤、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が挙げられる。なかでも、テープ剤であることが望ましい。

【0137】

本発明の貼付剤は、使用用途に応じて、例えば、楕円形、円形、正方形、又は長方形などの形状に適宜裁断して用いることができる。

10

【0138】

以下、図1を参照して、本発明の貼付剤の一例について説明する。

【0139】

図1は、本発明の一実施形態に係る貼付剤を示す模式的断面図である。

【0140】

貼付剤1は、テープ剤である。図1に示すように、貼付剤1は、支持体2と粘着剤層3とを備える。支持体2の表面2a上に粘着剤層3が積層されている。粘着剤層3の表面3a上には、ライナー4が積層されている。

【0141】

なお、粘着剤層3は、本実施形態のように支持体2の一方側の表面2a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、貼付剤1の粘着剤層3は、本発明の粘着剤組成物により構成されており、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3でなくともよく、例えば、貯留相に含まれていてもよい。

20

【0142】

支持体2は、粘着剤層3を支持するものであれば、特に限定はされず、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、ポリブチレンテレ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。

30

【0143】

ライナー4は、貼付剤1を皮膚に適用するまで、粘着剤層3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4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4は、設けられていなくてもよい。また、粘着剤層3の形成時において、後述する粘着剤層溶液は支持体2側に塗布してもよく、ライナー4側に塗布してもよい。

【0144】

貼付剤1は、本発明の粘着剤組成物により粘着剤層3が構成されているので、有効成分の経皮吸収性と、保持力などの粘着特性との双方を高めることができる。

40

【0145】

以下、本発明の貼付剤の製造方法の具体例について、説明する。

【0146】

(貼付剤の製造方法)

本発明の貼付剤の製造方法としては、特に限定されず、溶液塗工法により製造することができる。溶液塗工法においては、まず、粘着基剤相溶液(粘着剤層溶液)を用意する。

【0147】

粘着基剤相溶液を用意する方法としては、例えば、まず、上述の本発明の粘着剤組成物を溶剤中で混合する。それによって、粘着基剤相溶液を用意することができる。

50

【0148】

各成分の混合方法は、特に限定されず、公知の方法を用いることができる。例えば、マグネチックスターラーにて500rpm、1時間の条件で攪拌することにより混合することができる。

【0149】

溶剤としては、例えば、シクロヘキサン、ヘキサン、メチルシクロヘキサン、トルエン、ヘプタン、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、酢酸プロピル、テトラヒドロフラン、アセトン、ペンタン、メチルイソブチルケトン又はメチルエチルケトン等が挙げられる。

【0150】

粘着基剤相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。

【0151】

次に、粘着基剤相溶液を、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、ライナー上に均一に塗布し、乾燥させる。それによって、溶剤を除去して粘着基剤相の層（粘着剤層）を完成させ、粘着基剤相の層上に支持体をラミネートすることにより、貼付剤を得ることができる。なお、養生工程を設けてもよい。養生は、例えば、20～80℃で1～7日間行ってもよい。養生は、粘着基剤相溶液を塗布し、乾燥した後に行ってもよいし、粘着基剤相の層上に支持体をラミネートした後に行ってもよい。なお、ライナー及び支持体としては、上述のライナー及び支持体をそれぞれ用いることができる。

【0152】

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。

【0153】

（実施例1）

有効成分としてのドネベジル塩酸塩（東京化成工業社製、分子量416）2.0gを38gの純水に溶解し、これに、界面活性剤としてのモノラウリン酸グリセリル（太陽化学社製、商品名「サンソフトNo.750-C」、HLB値：8.7）2.0gをシクロヘキサン78gに溶解した溶液を加え、ホモジナイザー攪拌（25000rpm）した。この後に2日間凍結乾燥し、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である粒子を得た。得られた粒子40重量部に、第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマーを固形分として20重量部、第2のエラストマーとしてのアクリル系エラストマーを固形分として30重量部、粘着付与剤10重量部を配合し、固形分の濃度が45重量%になるようにトルエンを加えた。その後、均一になるまで混合して、粘着剤層溶液を調製した。第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマーは、コスメディ製薬社製、商品名「MAS683」（アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、ポリマーのSP値：10.4）を用いた。第2のエラストマーとしてのアクリル系エラストマーは、コスメディ製薬社製、商品名「MAS811B」（アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、ポリマーのSP値：9.1）を用いた。粘着付与剤としては、荒川化学社製、商品名「パインクリスタルKE-311」（ロジンエステル）を用いた。

【0154】

次に、厚さ38μm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剤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調製した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100μmの粘着剤層が形成された積層体を作製した。そして、厚さ38μm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

10

20

30

40

50

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貼付剤を製造した。

【0155】

(実施例2)

アクリル系エラストマーの代わりに、第2のエラストマーとしてスチレン-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「Quintac3520」、Q3520、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%、SP値：8.1~8.5)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。

【0156】

(実施例3)

実施例1と同様にして得られた粒子60重量部に、第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマーを固形分として13.3重量部、第2のエラストマーとしてのアクリル系エラストマーを固形分として20重量部、粘着付与剤6.7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。第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマーは、コスメディ製薬社製、商品名「MAS683」(アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、ポリマーのSP値：10.4)を用いた。第2のエラストマーとしてのアクリル系エラストマーは、コスメディ製薬社製、商品名「MAS811B」(アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、ポリマーのSP値：9.1)を用いた。粘着付与剤としては、荒川化学社製、商品名「パインクリスタルKE-311」(ロジンエステル)を用いた。

【0157】

(実施例4)

モノラウリン酸グリセリル(太陽化学社製、商品名「サンソフトNo.750-C」、HLB値：8.7)2.0gの代わりに、界面活性剤としてモノラウリン酸グリセリル(太陽化学社製、商品名「サンソフトNo.750-C」、HLB値：8.7)1.0g及びモノカプリル酸グリセリル(太陽化学社製、商品名「サンソフトNo.700P-2-C」、HLB値：10.9)1.0gを用いたこと以外は、実施例1と同様にして貼付剤を製造した。

【0158】

(実施例5)

実施例1と同様にして得られた粒子40重量部に、第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS683」、アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、ポリマーのSP値：10.4)を固形分として45.5重量部、第2のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS811B」、アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、ポリマーのSP値：9.1)を固形分として4.5重量部、粘着付与剤(荒川化学社製、ロジンエステル、商品名「パインクリスタルKE-311」)10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。

【0159】

(実施例6)

実施例1と同様にして得られた粒子40重量部に、第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS683」、アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、ポリマーのSP値：10.4)を固形分として8.3重量部、第2のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS811B」、アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、ポリマーのSP値：9.1)を固形分として41.7重量部、粘着付与剤(荒川化学社製、ロジンエステル、商品名「パインクリスタルKE-311」)10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。

【0160】

10

20

30

40

50

(実施例7)

実施例1と同様にして得られた粒子40重量部に、第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS683」、アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、ポリマーのSP値:10.4)を固形分として4.5重量部、第2のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS811B」、アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、ポリマーのSP値:9.1)を固形分として45.5重量部、粘着付与剤(荒川化学社製、ロジンエステル、商品名「パインクリスタルKE-311」)10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。

10

【0161】

(実施例8)

実施例1と同様にして得られた粒子40重量部に、第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS683」、アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、ポリマーのSP値:10.4)を固形分として45.5重量部、第2のエラストマーとしてのスチレン-イソブレン-スチレン・ブロック共重合体(SIS、日本ゼオン社製、商品名「Quintac3520」、Q3520、スチレン含有量:15%、ジブロック量:78%、SP値:8.1~8.5)を固形分として4.5重量部、粘着付与剤(荒川化学社製、ロジンエステル、商品名「パインクリスタルKE-311」)10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。

20

【0162】

(実施例9)

実施例1と同様にして得られた粒子40重量部に、第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS683」、アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、ポリマーのSP値:10.4)を固形分として8.3重量部、第2のエラストマーとしてのスチレン-イソブレン-スチレン・ブロック共重合体(SIS、日本ゼオン社製、商品名「Quintac3520」、Q3520、スチレン含有量:15%、ジブロック量:78%、SP値:8.1~8.5)を固形分として41.7重量部、粘着付与剤(荒川化学社製、ロジンエステル、商品名「パインクリスタルKE-311」)10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。

30

【0163】

(実施例10)

実施例1と同様にして得られた粒子40重量部に、第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS683」、アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、ポリマーのSP値:10.4)を固形分として4.5重量部、第2のエラストマーとしてのスチレン-イソブレン-スチレン・ブロック共重合体(SIS、日本ゼオン社製、商品名「Quintac3520」、Q3520、スチレン含有量:15%、ジブロック量:78%、SP値:8.1~8.5)を固形分として45.5重量部、粘着付与剤(荒川化学社製、ロジンエステル、商品名「パインクリスタルKE-311」)10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。

40

【0164】

(実施例11)

実施例1と同様にして得られた粒子30重量部に、第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS683」、アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、ポリマーのSP値:10.4)を固形分として2.4重量部、第2のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS811B」、アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチル

50

ヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、ポリマーのSP値：9.1)を固形分として36重量部、粘着付与剤(荒川化学社製、ロジンエステル、商品名「パインクリスタルKE-311」)10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。

【0165】

(実施例12)

実施例1と同様にして得られた粒子70重量部に、第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS683」、アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、ポリマーのSP値：10.4)を固形分として8重量部、第2のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS811B」、アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、ポリマーのSP値：9.1)を固形分として12重量部、粘着付与剤(荒川化学社製、ロジンエステル、商品名「パインクリスタルKE-311」)10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。

10

【0166】

(実施例13)

実施例1と同様にして得られた粒子40重量部に、第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS811B」、アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、ポリマーのSP値：9.1)を固形分として20重量部、第2のエラストマーとしてのスチレン-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「Quintac3520」、Q3520、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%、SP値：8.1~8.5)を固形分として30重量部、粘着付与剤(荒川化学社製、ロジンエステル、商品名「パインクリスタルKE-311」)10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。

20

【0167】

(比較例1)

第1のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS683」、アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、ポリマーのSP値：10.4)を固形分として50重量部、粘着付与剤(荒川化学社製、ロジンエステル、商品名「パインクリスタルKE-311」)10重量部を配合し、第2のエラストマーを用いなかったこと以外は、実施例1と同様にして貼付剤を製造した。

30

【0168】

(比較例2)

第2のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS811B」、アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、ポリマーのSP値：9.1)を固形分として50重量部、粘着付与剤(荒川化学社製、ロジンエステル、商品名「パインクリスタルKE-311」)10重量部を配合し、第1のエラストマーを用いなかったこと以外は、実施例1と同様にして貼付剤を製造した。

40

【0169】

(比較例3)

第2のエラストマーとしてのスチレン-イソプレン-スチレン・ブロック共重合体50重量部、粘着付与剤10重量部を配合し、第1のエラストマーを用いなかったこと以外は、実施例2と同様にして貼付剤を製造した。なお、スチレン-イソプレン-スチレン・ブロック共重合体(SIS)は、日本ゼオン社製、商品名「Quintac3520」(Q3520、スチレン含有量：15%、ジブロック量：78%、SP値：8.1~8.5)を用いた。粘着付与剤としては、荒川化学社製、ロジンエステル、商品名「パインクリスタルKE-311」を用いた。

【0170】

50

(比較例4)

実施例1と同様にして得られた粒子40重量部に、第1のエラストマーとしてのポリビニルアルコール(富士フィルム和光純薬社製、商品名「ポリビニルアルコール3500」、ポリマーのSP値:12.6)を固形分として20重量部、第2のエラストマーとしてのアクリル系エラストマー(コスメディ製薬社製、商品名「MAS811B」、アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、ポリマーのSP値:9.1)を固形分として30重量部、粘着付与剤(荒川化学社製、ロジンエステル、商品名「パインクリスタルKE-311」)10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。

【0171】

10

(評価)

ヘイズ;

各実施例及び比較例で用いた第1のエラストマー及び第2のエラストマーが表1の通り配合された混合物を作製した。次に、JIS K 7361に準拠して作製した混合物のヘイズを測定した。

【0172】

具体的には、厚み100 μ mとした上記混合物を、厚み1mmのガラス基板に載せて得られた測定試料を、室温25、湿度40%の環境下にて、ヘイズメータ(村上色彩技術研究所社製、「HM-150」)に設置し、ヘイズ値(%)を測定した。

【0173】

20

30

40

50

【表 1】

	第1のエラストマー (重量部)	第2のエラストマー (重量部)	第2のエラストマー/ 第1のエラストマー (質量比)
実施例1	20	30	1.5
実施例2	20	30	1.5
実施例3	13.3	20	1.5
実施例4	20	30	1.5
実施例5	45.5	4.5	0.1
実施例6	8.3	41.7	5.0
実施例7	4.5	45.5	10.0
実施例8	45.5	4.5	0.1
実施例9	8.3	41.7	5.0
実施例10	4.5	45.5	10.0
実施例11	24.0	36.0	1.5
実施例12	8	12	1.5
実施例13	20	30	1.5
比較例1	50	0	0.0
比較例2	0	50	-
比較例3	0	50	-
比較例4	20	30	1.5

10

20

30

【0174】

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2）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貼付剤を 1.33 cm^2 適用した。また、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 $1.5 \times 10^{-4}\text{ M}$ 、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 $\text{pH}7.2$ 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

40

【0175】

剥離力；

JIS Z 0237：2009に準じ、貼付剤を 24 mm の幅及び 100 mm の長さでSUS板に貼り付け試験片を作製し、 90° 方向に引き剥がしたときの剥離時の強度を剥

50

離力とした。剥離力は、引っ張り試験機で測定することにより求めた。引っ張り試験機としては、今田製作所社製、品番「SVZ-50NB-1R1」を用いた。なお、剥離する速度は、300mm/minとした。

【0176】

保持力（保持時間）；

JIS Z 0237：2009に準じ、貼付剤を12mmの幅及び12mmの長さでSUS板に貼り付けた。貼付剤の端部に1.0kgの錘をつけてから貼付剤が完全にSUS板から剥がれ落ちるまでの経過時間（保持時間）を測定した。保持力試験機としては、テスター産業社製、品番「BE-502」を用いた。

【0177】

結果を下記の表2及び表3に示す。

【0178】

なお、表2及び表3においては、皮膚透過性と貼付性が両立されているか否かについて以下の評価基準で評価した。

【0179】

<評価基準>

... 24時間後透過量が $100\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上、剥離力が $50\text{mN}/\text{mm}$ 以上、保持時間50秒以上を全て満たす

○... 24時間後透過量が $51\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上、剥離力が $31\text{mN}/\text{mm}$ 以上、保持時間10秒以上を全て満たす

×... 24時間後透過量が $51\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上、剥離力が $31\text{mN}/\text{mm}$ 以上、保持時間10秒以上のうち1つのみを満たすか、全て満たさない

【0180】

10

20

30

40

50

【表 2】

実施例	コアンセル構造体			第 1 のエラストマー		第 2 のエラストマー		第 2 のエラストマー / 第 1 のエラストマー (質量比)	SP値差	粒子無し膜のへイズ	24時間後透過量 (ug/cm ²)	刺破力 (mN/mm)	保持時間 (秒)	透過性と貼付性の高立
	薬物	界面活性剤	粒子濃度	名称	SP値	名称	SP値							
実施例1	トネバシム	モノカド酸ナトリウム	40重量%	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	10.4	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	9.1	1.5	1.3	5.19	440	210	>300	◎
実施例2	トネバシム	モノカド酸ナトリウム	40重量%	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	10.4	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	8.1~8.5	1.5	1.9~2.3	70.75	313	50	>300	◎
実施例3	トネバシム	モノカド酸ナトリウム	60重量%	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	10.4	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	9.1	1.5	1.3	5.19	150	160	>300	◎
実施例4	トネバシム	モノカド酸ナトリウム	40重量%	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	10.4	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	9.1	1.5	1.3	5.19	446	180	>300	◎
実施例5	トネバシム	モノカド酸ナトリウム	40重量%	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	10.4	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	9.1	0.1	1.3	3.27	130	182	192	◎
実施例6	トネバシム	モノカド酸ナトリウム	40重量%	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	10.4	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	9.1	5	1.3	6.31	259	92	162	◎
実施例7	トネバシム	モノカド酸ナトリウム	40重量%	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	10.4	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	9.1	10	1.3	5.22	96	42	68	○
実施例8	トネバシム	モノカド酸ナトリウム	40重量%	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	10.4	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	8.1~8.5	0.1	1.9~2.3	71.83	113	186	170	◎
実施例9	トネバシム	モノカド酸ナトリウム	40重量%	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	10.4	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	8.1~8.5	5	1.9~2.3	58.73	236	150	151	◎
実施例10	トネバシム	モノカド酸ナトリウム	40重量%	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	10.4	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	8.1~8.5	10	1.9~2.3	44.98	419	40	72	○
実施例11	トネバシム	モノカド酸ナトリウム	30重量%	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	10.4	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	9.1	1.5	1.3	5.19	57	132	>300	○
実施例12	トネバシム	モノカド酸ナトリウム	70重量%	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	10.4	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	9.1	1.5	1.3	5.19	540	35	30	○
実施例13	トネバシム	モノカド酸ナトリウム	40重量%	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	9.1	7-メチル-2-ヒドロキシ-2-プロパノール	8.1~8.5	1.5	0.6~1.0	4.89	54	36	98	○

【 0 1 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 3】

比較例	コアシェル構造体			第1のエラストマー		第2のエラストマー		第2のエラストマー/ 第1のエラストマー (質量比)	SP値差	粒子無し膜 のヘイズ	24時間後 透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	剥離力 (mN/mm)	保持時間 (秒)	透過性と 貼付性の 両立
	薬物	界面活性剤	粒子濃度	名称	SP値	名称	SP値							
比較例1	ドネマシリン	モアクリ酸ガリール	40重量%	7700酸2-エポキシド・ ヒニル・DITD共重合体	10.4	-	-	1.5	0	0.62	50	30	>300	×
比較例2	ドネマシリン	モアクリ酸ガリール	40重量%	-	-	7700酸2-エポキシド・7700酸2-エポキシド・ メタクリ酸・マレイン酸共重合体	9.1	1.5	0	1.05	88	0	0	×
比較例3	ドネマシリン	モアクリ酸ガリール	40重量%	-	-	スリノ-1777レニ-スリノ-1777共重合体	8.1~8.5	1.5	0	2.93	28	0	0	×
比較例4	ドネマシリン	モアクリ酸ガリール	40重量%	ホニル・DITD共重合体	12.6	7700酸2-エポキシド・7700酸2-エポキシド・ メタクリ酸・マレイン酸共重合体	9.1	1.5	3.5	均一膜が得られなかったため評価不可				

10

20

30

40

【符号の説明】

【 0 1 8 2 】

1 ... 貼付剤

2 ... 支持体

2 a , 3 a ... 表面

3 ... 粘着剤層

4 ... ライナー

1 1 ... パラフィルム

1 2 ... 皮膚

50

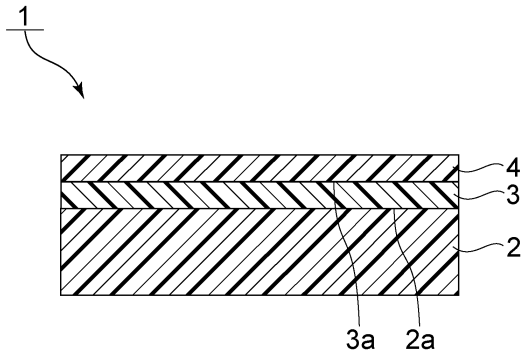
1 3 ... 貼付剤

1 4 ... レセプター液 (pH = 7 . 2 リン酸緩衝液)

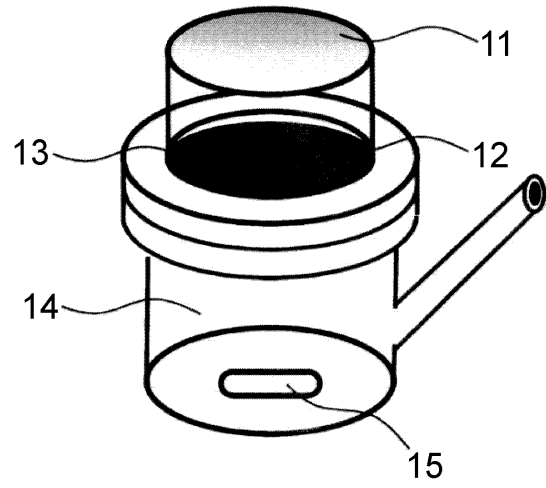
1 5 ... 撈拌子

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

F I

A 6 1 K 47/34

大阪府三島郡島本町百山2 - 1 積水化学工業株式会社内

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献

国際公開第2017/014306 (WO, A1)

特開2014-172840 (JP, A)

国際公開第2017/115838 (WO, A1)

特開2017-154989 (JP, A)

国際公開第2016/121805 (WO, A1)

特表平06-510279 (JP, A)

MINGHETTI, P. et al., Application of viscometry and solubility parameters in miconazole patches development, Int J Pharm, 1999年, Vol.190, p.91-101, ISSN 0378-5173

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0

A 6 1 K 4 7 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)