(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4986411号
(P4986411)

(45)発行日　平成24年7月25日(2012.7.25)　(24)登録日　平成24年5月11日(2012.5.11)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 31/136	(2006.01)	A61K	31/136	
A61K 9/70	(2006.01)	A61K	9/70	401
A61K 47/32	(2006.01)	A61K	47/32	
A61K 47/34	(2006.01)	A61K	47/34	
A61P 11/10	(2006.01)	A61P	11/10	

請求項の数 8　(全 15 頁)

(21)出願番号　特願2005-152847(P2005-152847)
(22)出願日　平成17年5月25日(2005.5.25)
(65)公開番号　特開2006-16382(P2006-16382A)
(43)公開日　平成18年1月19日(2006.1.19)
審査請求日　平成20年2月21日(2008.2.21)
(31)優先権主張番号　特願2004-163286(P2004-163286)
(32)優先日　平成16年6月1日(2004.6.1)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　000160522
久光製薬株式会社
佐賀県鳥栖市田代大官町４０８番地
(74)代理人　100102842
弁理士　葛和　清司
(72)発明者　安河内　崇
茨城県つくば市観音台１丁目２５番１１号
久光製薬株式会社　筑波研究所内
(72)発明者　立石　哲郎
茨城県つくば市観音台１丁目２５番１１号
久光製薬株式会社　筑波研究所内
(72)発明者　肥後　成人
茨城県つくば市観音台１丁目２５番１１号
久光製薬株式会社　筑波研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】貼付剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
支持体層と、アンブロキソールおよび／またはその薬学的に許容される塩を含有する粘着剤層とを含む貼付剤であって、粘着剤層が、１０～５０重量％の炭化水素系ゴムおよび５～６０重量％の含ケイ素ポリマーを含む混合粘着基剤を含有する、前記貼付剤。
【請求項２】
炭化水素系ゴムが、ＡＢＡブロック共重合体である、請求項１に記載の貼付剤。
【請求項３】
ＡＢＡブロック共重合体が、スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体および／またはスチレン－ブタジエン－スチレンブロック共重合体である、請求項２に記載の貼付剤。
【請求項４】
ＡＢＡブロック共重合体が、スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体である、請求項２に記載の貼付剤。
【請求項５】
含ケイ素ポリマーが、トリメチルシリル基によって部分的にエンドキャッピングされているシリコーンである、請求項１～４のいずれか一項に記載の貼付剤。
【請求項６】
含ケイ素ポリマーが、ポリジメチルシロキサンである、請求項１～４のいずれか一項に記載の貼付剤。

【請求項７】
炭化水素系ゴムと含ケイ素ポリマーの配合比率が１０：１～１２０である、請求項１～６のいずれか一項に記載の貼付剤。
【請求項８】
さらにミリスチン酸イソプロピルおよび／またはピロチオデカンを含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の貼付剤。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、炭化水素系ゴムおよび含ケイ素ポリマーを含む混合粘着基剤と薬物とを含有する、粘着剤層を有する貼付剤に関するものである。
【背景技術】
【０００２】
薬物の投与法としては、従来から、錠剤、カプセル剤、シロップ剤等を使用する経口投与法が知られているが、近年、貼付剤を用いて薬物を投与する方法が検討されている。貼付剤を用いる方法は、経口投与法による種々の問題を解消でき、また、投与回数の低減、コンプライアンスの向上、投与及び中止の容易さ等の利点を有することから、患者が老人や小児である場合の有用な薬物投与法として期待されてきた。
【０００３】
しかしながら、従来の貼付剤を用いた場合には、角質層は脂溶性が極めて高いことから一般的に薬物の皮膚透過性が著しく低い上に、正常皮膚の角質層が異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能を有しているため、配合された薬物が十分に経皮吸収されないことが多かった。
【０００４】
そこで、貼付剤を用いた経皮投与法における薬物の経皮吸収性を高めるべく、貼付剤に用いる粘着剤の組成等についての様々な検討が進められ、その一環として、アクリル系高分子やゴム系高分子等の高分子材料を粘着基剤に用いた貼付剤が提案されてきた（特許文献１～６参照）。しかし、これらの試みによってもなお、貼付剤中に配合された薬物の経皮吸収性は十分なものとはいえず、優れた経皮吸収性を備えた製剤のさらなる開発が望まれてきた。また、従来の粘着基剤を用いた製剤は、皮膚への刺激性や、貼付剤中に配合された薬物の経時的安定性に問題がある場合もあり、より一層の製剤的改善が望まれていた。
【０００５】
一方、アンブロキソール、特に塩酸アンブロキソールは優れた去痰薬として知られており、臨床の場においては喀痰の多い呼吸器疾患に幅広く用いられている。従来、錠剤や液剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、カプセル剤等を用いた経口投与法が広く採用されてきたが、これでは経口投与に伴う分解や代謝を回避することができなかった。また、喀痰は早朝覚醒時に困難となることが知られており、去痰薬としては、日中よりも早朝時にいかに効果を発揮できるかが重要であるにも関わらず、アンブロキソールは体内での半減期が短いことから、従来の経口投与法（錠剤、シロップ剤など）では夕食後に投与したとしても、早朝時には十分な血中濃度が得られず、薬物の効果を十分に発揮することができなかった。
【０００６】
このような問題点を解決するため、徐放性カプセル剤が開発され、これにより、持続的に高い血中濃度を維持し、錠剤等に比べると高い治療効果を示すことが可能になった。しかし、徐放性カプセル剤以外の製剤では、依然として効果的な治療を行うことが難しく、徐放性カプセル剤を用いる場合も投与の利便性に難点があった。すなわち、去痰薬を処方される患者の年齢層は、小児と高齢者で全体の7割を占めているため、高齢者の嚥下困難や小児の体型などを考慮すれば、カプセルという剤型は、これらの患者が服用するには困

難なものであった。また、近年の高齢化社会において、嚥下力の低下した高齢の患者が増えつつあることからも、より服用しやすい剤型の製剤が臨床上望まれている。

【０００７】

また、特許文献７～９には、医療用に用いられるテープ製剤や粘着剤、粘着テープが開示されており、それに使用され得る薬剤として塩酸アンブロキソールが記載されてはいるものの、塩酸アンブロキソールの名前が挙げられているに過ぎず、具体的な処方も開示されていないことから、いずれも実用的な観点から十分開示されているとは認められず、実際に、患者の治療に供することができる程度の十分な経皮吸収性を持たせた有効な製剤として、塩酸アンブロキソールを含有する貼付剤を作製することができるかどうかは、明らかにされていなかった。

【０００８】

さらに、去痰薬の外用剤としては、活性成分としてブロムヘキシンを含有する経皮吸収製剤が開示されているが（特許文献１０）、アンブロキソールを含有する経皮吸収製剤についてはこれまで存在しなかった。

【特許文献１】特開平４－２６６８２１号
【特許文献２】特開平９－３０１８５４号
【特許文献３】WO2002/069942
【特許文献４】WO2004/019930
【特許文献５】WO2004/019987
【特許文献６】WO2004/019988
【特許文献７】特許第３１３２８３７号
【特許文献８】特許第３１９２７６５号
【特許文献９】特許第３２３３７３２号
【特許文献１０】特開平１１－１２１６７号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

したがって、本発明の課題は、製剤中の薬物の経皮吸収性が極めて良好であり、かつ、皮膚刺激性が低く、製剤中での薬物の経時的安定性に優れた貼付剤であって、服用方法の簡便化およびコンプライアンスの向上を達成しうる貼付剤を提供することにある。また、さらに、本発明の課題は、患者の治療に実際に供することができる程度の十分な経皮吸収性を持たせたアンブロキソール含有貼付剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

本発明者らは、上記課題を解決すべく、鋭意検討を行う中で、貼付剤中の粘着剤層に、薬物と共に炭化水素系ゴムおよび含ケイ素ポリマーを含む混合粘着基剤を配合することにより、貼付剤の薬物経皮吸収性および物性が極めて優れた、皮膚刺激性の低い、製剤中での薬物の経時的安定性が良好な製剤とすることが可能となることを見出すとともに、従来の経口製剤に比べて薬効の持続性に著しく優れたものであって、服用方法の簡便化およびコンプライアンスの向上が達成されることをも見出し、本発明の貼付剤を完成するに至った。さらに研究を進めた結果、本発明者らは、本発明の貼付剤にアンブロキソールを配合することによって、アンブロキソールを含有する貼付剤が実現できること、および、アンブロキソールが極めて良好に経皮吸収される貼付剤とすることができることとを初めて見出し、本発明を完成させた。

【００１１】

すなわち、本発明は、支持体層と、薬物を含有する粘着剤層とを含む貼付剤であって、粘着剤層が、炭化水素系ゴムおよび含ケイ素ポリマーを含む混合粘着基剤を含有する、前記貼付剤に関する。

【００１２】

また、本発明は、炭化水素系ゴムが、ＡＢＡブロック共重合体である、前記貼付剤に関

する。
【００１３】
本発明は、さらに、ＡＢＡブロック共重合体が、スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体および／またはスチレン－ブタジエン－スチレンブロック共重合体である、前記貼付剤に関する。
【００１４】
また、本発明は、さらに、ＡＢＡブロック共重合体が、スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体である、前記貼付剤に関する。
【００１５】
本発明はまた、含ケイ素ポリマーが、トリメチルシリル基によって部分的にエンドキャッピングされているシリコーンである、前記貼付剤に関する。
【００１６】
さらにまた本発明は、含ケイ素ポリマーが、ポリジメチルシロキサンである、前記貼付剤に関する。
【００１７】
また、本発明は、炭化水素系ゴムと含ケイ素ポリマーの配合比率が１０：１～１２０である、前記貼付剤に関する。
【００１８】
さらに、本発明は、薬物が、アンブロキソールおよび／またはその薬学的に許容される塩である、前記貼付剤に関する。
【発明の効果】
【００１９】
本発明の貼付剤は、貼付剤の粘着剤層に、薬物と共に炭化水素系ゴムおよび含ケイ素ポリマーを含む混合粘着基剤を配合することにより、従来使用されてきた粘着基剤を用いた貼付剤と比べて、貼付剤中に配合された薬物の皮膚への透過性が劇的に向上し、極めて優れた経皮吸収性を有する製剤とすることができることから、貼付剤中に配合された薬物の効果が十分に発揮できるものである。
【００２０】
また、本発明の貼付剤は、物性に優れており、皮膚刺激性が低く、製剤中での薬物の経時的安定性が良好であることから、本発明により安全性の高い薬物含有貼付剤を提供することができる。さらに、従来の経口製剤として投与されていた薬物を、本発明の貼付剤として投与することにより、消化器中での分解や肝臓等での代謝を受けることなく、薬効の持続性に著しく優れた製剤として投与することができることから、本発明の貼付剤は、従来の服用方法の簡便化およびコンプライアンスの改善を可能とするものである。
【００２１】
さらに、本発明の貼付剤に薬物としてアンブロキソールを配合することによって、前記効果を有するアンブロキソール含有貼付剤を提供することができる。すなわち、本発明のアンブロキソール含有去痰製剤は、優れた皮膚透過性を有するものであって、経皮吸収性に極めて優れた、従来の服用方法およびコンプライアンスを改善しうるような、アンブロキソール含有製剤を提供することができる。
【００２２】
すなわち、本発明の貼付剤は、貼付剤中に配合された薬物が十分に経皮吸収され、薬物の効果が十分に奏することができ、物性に優れ、かつ、皮膚刺激性が低く、製剤中に配合された薬物の経時的安定性に優れたものであって、さらに、アンブロキソールを配合することにより、前記の効果を有するアンブロキソール含有貼付剤とすることができるものである。なお、かかる効果を有する貼付剤は、本発明において初めて実現されたものである。
【発明を実施するための最良の形態】
【００２３】
以下、本発明の実施形態について詳しく説明する。

【００２４】
本発明の貼付剤は、支持体層、粘着剤層および剥離ライナー層が順に積層されている貼付剤であって、前記粘着剤層には、少なくとも一種の薬物と、炭化水素系ゴムおよび含ケイ素ポリマーを含有する混合粘着基剤が必須成分として配合されている。
【００２５】
本発明の貼付剤に用いられる炭化水素系ゴムは、組成式がC_nH_m（ｎおよびｍはそれぞれ独立に、ｎ＝２０～１００００、ｍ＝２０～１００００）で表される高分子であれば、特に限定されない。本発明に用いられる炭化水素系ゴムとしては、スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体（以下、ＳＩＳと略記する。）、イソプレンゴム、ポリイソブチレン（以下、ＰＩＢと略記する。）、スチレン－ブタジエン－スチレンブロック共重合（以下、ＳＢＳと略記する。）、スチレン－ブタジエンゴム（以下、ＳＢＲと略記する。）等が挙げられ、その中でもＡＢＡブロック共重合体であることが好ましく、ＳＩＳとＰＩＢがより好ましく、ＳＩＳが最も好ましい。このような炭化水素系ゴムは１種を単独で用いてもよく、２種以上を混合して使用しても良い。
【００２６】
本発明の貼付剤における上記炭化水素系ゴムの配合量は、特に制限されないが、粘着剤層の形成および皮膚への透過性という観点から、製剤全量を基準として５～９０重量％であることが好ましく、１０～７０重量％であることがより好ましく、１０～５０重量％であることが特に好ましい。
【００２７】
本発明の貼付剤に用いられる含ケイ素ポリマーは、炭化水素系ゴムとの混合粘着基剤とすることで、薬物の経皮吸収性に好ましい影響を与えるものであれば特に限定されない。すなわち、一般的な医療グレードのシリコン系粘着剤が使用可能であり、その中でもトリメチルシリル基により部分的にエンドキャッピングされているシリコーンであることが好ましく、さらにはポリジメチルシロキサンであることが特に好ましい。これはシリコーン中の残留シラノール基の含量を減らし、薬物との相互作用を弱めることによって、製剤からの薬物放出性の増大が期待されるためである。本発明において、「トリメチルシリル基により部分的にエンドキャッピングされている」とは、シリコーン中の少なくとも１以上のシラノール基が、トリメチルシリル基によってエンドキャッピングされていることをいう。
【００２８】
トリメチルシリル基により部分的にエンドキャッピングされているシリコーンであるポリジメチルシロキサンの例としては、ダウコーニング社製感圧接着剤である、BIO-BSA X7-4201、BIO-BSA X7-2960、BIO-BSA X7-3027、BIO-BSA X7-2910、BIO-BSA X7-4820、BIO-BSA X7-2892、BIO-BSA X7-2994、BIO-BSA X7-3019、BIO-BSA Q7-2920等が挙げられ、中でも特に好ましいものとしては、ダウコーニング社製感圧接着剤BIO-BSA X7-4201が挙げられる。このような含ケイ素ポリマーは１種を単独で用いてもよく、２種以上を混合して使用しても良い。
【００２９】
本発明の貼付剤における上記含ケイ素ポリマーの配合量は、特に制限されないが、粘着剤層の形成および皮膚への透過性という観点から、製剤全量を基準として３～９０重量％であることが好ましく、５～６０重量％であることがより好ましく、１０～３０重量％の量であることが特に好ましい。
【００３０】
本発明の貼付剤における、粘着剤層中の炭化水素ゴムと含ケイ素ポリマーとの混合比は特に限定されないが、製剤物性および薬物の皮膚透過性という観点から、１０：１～１２０であることが好ましく、１０：１～２０であることがさらに好ましく、３：４であることが特に好ましい。
【００３１】
また、本発明の貼付剤における粘着剤層の基剤として、上記の必須成分の他にアクリル

系高分子を配合しても良い。アクリル系高分子としては、２－エチルヘキシルアクリレート、メチルアクリレート、ブチルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、２－エチルヘキシルメタアクリレート等に代表される（メタ）アクリル酸誘導体を少なくとも一種含有させて共重合したものであれば特に制限されないが、例えば、医薬品添加物事典２０００（日本医薬品添加剤協会編集）に粘着剤として収載されているアクリル酸・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・ビニルピロリドン共重合体溶液、アクリル酸エステル・酢酸ビニルコポリマー、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樹脂エマルジョン、アクリル樹脂アルカノールアミン液を含有するアクリル系高分子等の粘着剤、Ｄｕｒｏ－Ｔａｋアクリル粘着剤シリーズ（ナショナルスターチアンドケミカル社製）、オイドラギットシリーズ（樋口商会）等を使用することができる。

【００３２】

本発明の貼付剤に用いられる薬物としては、上記炭化水素系ゴムと含ケイ素ポリマーとを含有する混合粘着基剤を用いることにより経皮吸収性を向上させることができるものであれば特に限定されないが、アンブロキソールおよび／またはその薬学的に許容される塩が特に好ましい。なお、薬学的に許容される塩とは、特に限定されることなく無機塩であっても有機塩であってもよい。中でも塩酸アンブロキソールはアンブロキソールの代表的な塩であって特に好ましい。

【００３３】

アンブロキソールおよび／またはその薬学的に許容される塩は、製剤物性および経皮吸収性という観点から、製剤全量を基準として０．５～５０重量％で配合されることが好ましい。

【００３４】

さらに、本発明の貼付剤における粘着剤層には可塑剤を含有させてもよい。使用され得る可塑剤としては、石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油）、シリコンオイル、二塩基酸エステル（例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等）、液状ゴム（例えば、ポリブテン、液状イソプレンゴム）、液状脂肪酸エステル類（ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル）、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クロタミトン等が挙げられるが、その中でも特に流動パラフィン、液状ポリブテン、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシルが好ましい。

【００３５】

これらの可塑剤は１種を単独で用いてもよく、２種以上を混合して使用しても良い。このような可塑剤は、充分な皮膚への薬物の透過性及び貼付製剤としての充分な凝集力の維持を考慮すると、粘着剤層の組成全体を基準として、合計で５～７０重量％、好ましくは５～６０重量％、さらに好ましくは１０～５０重量％の量で配合することができる。

【００３６】

本発明の貼付剤中の粘着剤層において、粘着力が不足している場合には、さらに粘着付与樹脂を配合することが望ましい。使用され得る粘着付与樹脂としては、ロジン誘導体（例えば、ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリスリトールエステル等）、脂環族飽和炭化水素樹脂（例えばアルコンＰ１００、荒川化学工業）、脂肪族系炭化水素樹脂（例えばクイントンＢ１７０、日本ゼオン）、テルペン樹脂（例えばクリアロンＰ－１２５、ヤスハラケミカル）、マレイン酸レジン等が挙げられる。中でも特に好ましい粘着付与樹脂は、水添ロジンのグリセリンエステル、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂である。

【００３７】
このような粘着付与樹脂は、貼付剤としての充分な粘着力および剥離時の皮膚への刺激性を考慮して、粘着剤層の組成全体を基準として、５～７０重量％、好ましくは５～６０重量％、さらに好ましくは１０～５０重量％の量で配合することができる。
【００３８】
本発明の貼付剤中の粘着剤層には、吸収促進剤を含有させてもよく、使用され得る吸収促進剤としては、皮膚での吸収促進作用が認められている公知の化合物であればいずれでも良く、例えば炭素鎖数６～２０の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、アミド、またはエーテル類、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエーテル（以上は飽和、不飽和のいずれでもよく、また、環状、直鎖状、分枝状のいずれでもよい）、さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン（Ａｚｏｎｅ）、エイゾン誘導体、ピロチオデカン、グリセリン脂肪酸エステル類、プロピレングリコール脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類（Ｓｐａｎ系）、ポリソルベート系（Ｔｗｅｅｎ系）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系（ＨＣＯ系）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ショ糖脂肪酸エステル類、植物油等が挙げられる。
【００３９】
吸収促進剤の具体例としては、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、乳酸ラウリル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、ｌ－メントール、ボルネオール、ｄ－リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、ｄｌ－カンフル、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカプレート、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート２０、プロピレングリコール、プロピレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ＨＣＯ－６０、ピロチオデカン、オリーブ油が好ましく、ラウリルアルコール、イソステアリルアルコール、ラウリン酸ジエタノールアミド、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカプレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、プロピレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ピロチオデカンが特に好ましい。
【００４０】
このような吸収促進剤は１種を単独で用いてもよく、２種以上を混合して使用しても良い。また、吸収促進剤の含有量は、貼付剤としての充分な皮膚透過性及び発赤、浮腫等の皮膚への刺激性等を考慮し、粘着剤層の組成全体を基準として、０．０１～２０重量％であることが好ましく、さらに好ましくは０．０５～１０重量％、とくに好ましくは０．１～５重量％である。
【００４１】
本発明において、薬物の形態が薬学的に許容される酸付加塩の場合は、粘着剤層中にさらに有機酸を含有させることが望ましい。使用され得る有機酸としては、脂肪族（モノ、ジ、トリ）カルボン酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、カプロン酸、カプリル酸、乳酸、マレイン酸、ピルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等）、芳香族カルボン酸（例えば、フタル酸、サリチル酸、安息香酸、アセチルサリチル酸等）、アルキルスルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等）、アルキルスルホン酸誘導体（例えば、Ｎ－２－ヒドロキシエチルピペリジン－Ｎ’－２－エタンスルホン酸（以

下、「ＨＥＰＥＳ」と略記する）等）、コール酸誘導体（例えば、デヒドロコール酸等）を挙げることができ、その中でも酢酸、プロピオン酸、乳酸、サリチル酸が好ましく、特に酢酸が好ましい。またこれらの有機酸は、その塩または、その塩との混合物を用いてもよい。

【００４２】

これらの有機酸の含有量は、貼付剤としての充分な皮膚透過性および皮膚への刺激性という観点から、粘着剤層の組成全体を基準として、０．０１～２０重量％であることが好ましく、さらに好ましくは０．１～１５重量％、特に好ましくは０．１～１０重量％である。

【００４３】

また、本発明の貼付剤には、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤および紫外線吸収剤を配合することができ、抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒトログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、ブチルヒドロキシアニソール等が望ましく、充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等が望ましく、架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤が望ましく、防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が望ましく、紫外線吸収剤としては、ｐ－アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体等が望ましい。

【００４４】

このような抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤および紫外線吸収剤は、貼付剤の粘着剤層の組成全体を基準として、合計で、好ましくは１０重量％以下、さらに好ましくは５重量％以下、とくに好ましくは２重量％以下の量で配合することができる。

【００４５】

薬物を含有する上記組成の粘着剤層を含む本発明の貼付剤は、適宜製造することができるが、例えば、薬物を含む粘着基剤成分をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させ、剥離ライナー又は支持体上に伸展して溶剤を乾燥除去後、支持体あるいは剥離ライナーと張り合わることにより得ることができる。但し、本発明の貼付剤は、ホットメルト法によっては製造することができない。

【００４６】

本発明の貼付剤における支持体層は、粘着剤層を支持するのに適したものであれば特に限定はされないが、伸縮性または非伸縮性のものを用いることができる。例えば布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート等、又はそれらの複合素材等を用いることができる。

【００４７】

本発明の貼付剤における剥離ライナー層としては、具体的にはポリエチレンテレフタラート等のポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン等のフィルム、上質紙とポリオレフィンとのラミネートフィルム等を用いることができる。これらの剥離ライナー層においては、貼付側から剥離ライナーを剥離する際の作業容易性を高めるために、剥離ライナー層の粘着剤層と接触する側の面にフッ素処理を施すことが好ましい。

【実施例】

【００４８】

以下、本発明の実施例を示して、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されることなく、各成分の配合順序も特に限定されない。また、本発明の技

術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。なお、実施例において、「％」は、全て重量％を意味するものとする。

【００４９】

実施例１

ＳＩＳ	１５．４％
含ケイ素ポリマー（BIO-BSA X7-4201、ダウコーニング社）	２０．５％
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンＰ－１００、荒川化学工業）	４６．１％
イソプロピルミリステート（ＩＰＭ）	５．０％
ピロチオデカン	３．０％
アンブロキソール	１０．０％
全量	１００．０％

予め、アンブロキソール、ピロチオデカン及びイソプロピルミリステート(ＩＰＭ）をよく混合した後、トルエンに溶解した残りの成分と混合する。剥離ライナー上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて本発明の貼付剤を得た。

【００５０】

実施例２

ＳＩＳ	１３．５％
含ケイ素ポリマー（BIO-BSA X7-4201、ダウコーニング社）	１８．０％
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンＰ－１００、荒川化学工業）	４０．５％
イソプロピルミリステート	５．０％
ピロチオデカン	３．０％
アンブロキソール	２０．０％
全量	１００．０％

予め、アンブロキソール、ピロチオデカン及びイソプロピルミリステートをよく混合した後、トルエンに溶解した残りの成分と混合する。剥離ライナー上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて本発明の貼付剤を得た。

【００５１】

実施例３

ＳＩＳ	１１．６％
含ケイ素ポリマー（BIO-BSA X7-4201、ダウコーニング社）	１５．５％
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンＰ－１００、荒川化学工業	３４．９％
イソプロピルミリステート	５．０％
ピロチオデカン	３．０％
アンブロキソール	３０．０％
全量	１００．０％

予め、アンブロキソール、ピロチオデカン及びイソプロピルミリステートをよく混合した後、トルエンに溶解した残りの成分と混合する。剥離ライナー上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて本発明の貼付剤を得た。

【００５２】

実施例４

ＳＩＳ	９．７５％
含ケイ素ポリマー（BIO-BSA X7-4201、ダウコーニング社）	１３．０％
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンＰ－１００、荒川化学工業）	２９．２５％
イソプロピルミリステート	５．０％
ピロチオデカン	３．０％
アンブロキソール	４０．０％
全量	１００．０％

予め、アンブロキソール、ピロチオデカン及びイソプロピルミリステートをよく混合した後、トルエンに溶解した残りの成分と混合する。剥離ライナー上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて本発明の貼付剤を得た。

【００５３】

比較例１

含ケイ素ポリマー（BIO-BSA X7-4201、ダウコーニング社）	７２．０％
イソプロピルミリステート	５．０％
ピロチオデカン	３．０％
アンブロキソール	２０．０％
全量	１００．０％

予め、アンブロキソール、ピロチオデカン及びイソプロピルミリステートをよく混合した後、含ケイ素ポリマーと混合する。剥離ライナー上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて比較例の貼付剤を得た。

【００５４】

比較例２

ＳＩＳ	２０．５％
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンＰ－１００、荒川化学工業）	６１．５％
イソプロピルミリステート	５．０％
ピロチオデカン	３．０％
アンブロキソール	１０．０％
全量	１００．０％

予め、アンブロキソール、ピロチオデカン及びイソプロピルミリステートをよく混合した後、トルエンに溶解した残りの成分と混合する。剥離ライナー上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて比較例の貼付剤を得た。

【００５５】

比較例３

ＳＩＳ	１８％
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンＰ－１００、荒川化学工業）	５４％
イソプロピルミリステート	５．０％
ピロチオデカン	３．０％
アンブロキソール	２０．０％
全量	１００．０％

予め、アンブロキソール、ピロチオデカン及びイソプロピルミリステートをよく混合した後、トルエンに溶解した残りの成分と混合する。剥離ライナー上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて比較例の貼付剤を得た。

【００５６】

比較例４

ＳＩＳ	１５．５％
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンＰ－１００、荒川化学工業）	４６．５％
イソプロピルミリステート	５．０％
ピロチオデカン	３．０％
アンブロキソール	３０．０％
全量	１００．０％

予め、アンブロキソール、ピロチオデカン及びイソプロピルミリステートをよく混合した後、トルエンに溶解した残りの成分と混合する。剥離ライナー上に塗工後溶剤を乾燥除

去し、支持体と貼り合わせて比較例の貼付剤を得た。

【００５７】

比較例５

ＳＩＳ	１３．０％
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンＰ－１００、荒川化学工業）	３９．０％
イソプロピルミリステート	５．０％
ピロチオデカン	３．０％
アンブロキソール	４０．０％
全量	１００．０％

予め、アンブロキソール、ピロチオデカン及びイソプロピルミリステートをよく混合した後、トルエンに溶解した残りの成分と混合する。剥離ライナー上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて比較例の貼付剤を得た。

【００５８】

比較例６

アクリル系高分子　（SKダインMAS811、総研化学）	８０．０％
アンブロキソール	２０．０％
全量	１００．０％

予め、アンブロキソールとアクリル系高分子を混合攪拌する。剥離ライナー上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて比較例の貼付剤を得た。

【００５９】

試験例．ヘアレスマウスを用いた皮膚透過性試験

ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター層側にし、３７℃の温水を外周部に循環させたフロースルーセル（５ｃｍ^2）に装着した。角質層側に実施例１～４並びに比較例１～６において得られた製剤を貼付し、レセプター層に生理食塩水を用い、５ｍｌ／時間（ｈｒ）の速さで２時間毎に２４時間までサンプリングを行った。各時間毎に得られたレセプター溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、時間当たりの薬物透過速度を算出し、定常状態での単位面積当たりの薬物皮膚透過速度を決定した。皮膚透過速度の数値が大きいものほど経皮吸収性に優れたものと認められる。結果を表１に示す。

【００６０】

【表１】

		粘着基剤	組成比/%			各基剤の組成比/%			薬物皮膚透過速度	薬物累積透過量
			アンプロキソール	ピロチオデカン	IPM	炭化水素系ゴム（SIS）	含ケイ素ポリマー	脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコン）	μg/cm²/h	μg/cm²
実施例	1	炭化水素系ゴム（SIS）/含ケイ素ポリマー（BIO-BSA X7-4201）	10	3	5	15.4	20.5	46.1	16.3	324.3
	2		20	3	5	13.5	18.0	40.5	26.2	511.3
	3		30	3	5	11.6	15.5	34.9	36.5	722.9
	4		40	3	5	9.8	13.0	29.3	50.6	996.5
比較例	1	含ケイ素ポリマー（BIO-BSA X7-4201）注	20	3	5	–	72.0	–	–	–
	2	炭化水素系ゴム（SIS）	10	3	5	20.5	–	61.5	9.8	185.8
	3		20	3	5	18.0	–	54.0	16.6	331.6
	4		30	3	5	15.5	–	46.5	27.7	538.3
	5		40	3	5	13.0	–	39.0	42.8	850.4
	6	アクリル系高分子（SKダイン）	20	–	–	–	–	–	15.9	317.0

注　この製剤は凝集破壊のために皮膚透過性試験を行うことができなかった。

【００６１】

表１に示される結果から明らかなように、本発明の各実施例と、本発明の各実施例にお

いて得られた製剤と等量の薬物量を含有する比較例とを比べると、本発明の各実施例において得られた製剤は、比較例の製剤に比べて約１．５倍程度も優れた薬物皮膚透過性を有しており、本発明の貼付剤が、極めて経皮吸収性に優れた製剤であることが明らかになった。また、比較例１は凝集破壊を起こし物性に問題があることから、本発明の貼付剤が極めて物性に優れた製剤であることも明らかになった。

【００６２】

したがって、本発明の貼付剤は、従来の粘着基剤を用いた貼付剤に比べて、貼付剤中に配合された薬物の経皮吸収性が飛躍的に改善され、物性も良好であるとともに、製剤中での薬物の経時的安定性が優れた貼付剤であることが理解される。さらに、アンブロキソールを含有した貼付剤として、極めて優れた経皮吸収性を備えた、薬効を十分に発揮できる製剤であることが示された。

【産業上の利用可能性】

【００６３】

以上説明した通り、本発明によれば、製剤中の薬物の経皮吸収性が極めて良好であって物性に優れ、かつ、皮膚刺激性が低く、製剤中での薬物の経時的安定性に優れた貼付剤を提供することが可能となることから、本発明の貼付剤は、服用方法の簡便化およびコンプライアンスの向上を達成しうる医薬品としての応用が期待される。またさらに、本発明によって、患者の治療に使用可能な優れた経皮吸収性を有するアンブロキソール含有貼付剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【００６４】

【図１】本発明の貼付剤の構造を示す断面図である。

【符号の説明】

【００６５】

１：支持体層
２：薬物を含有する粘着剤層
３：剥離ライナー層

【図１】



フロントページの続き

審査官　川嵜　洋祐

(56)参考文献　国際公開第０２／０３８１３９（WO，Ａ１）
特開平０９－２６８２７５（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－３２７７５６（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５２０２７２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００４／０１２７２１（WO，Ａ１）
特表平１１－５０４６４３（ＪＰ，Ａ）
Kokubo T et al., Interaction between drugs and pressure-sensitive adhesives in transdermal therapeutic systems., Pharm Res. , １９９４年　1月, Vol.11 no.1, pp.104-107

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／００　－　３１／３２７
Ａ６１Ｋ　３１／３３　－　３３／４４
Ａ６１Ｋ　　９／００　－　　９／７２
Ａ６１Ｋ　４７／００　－　４７／４８
Ａ６１Ｐ　　１／００　－　４３／００

ＣＡ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩ）