

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6940889号
(P6940889)

(45) 発行日 令和3年9月29日(2021.9.29)

(24) 登録日 令和3年9月7日(2021.9.7)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/685 (2006.01)	A 6 1 K 31/685
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 0 1
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44

請求項の数 6 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-508997 (P2019-508997)	(73) 特許権者	511152049
(86) (22) 出願日	平成30年4月27日 (2018.4.27)		株式会社ユニッシュ
(86) 国際出願番号	PCT/JP2018/017312		大阪府大阪市中央区道修町二丁目2番11号
(87) 国際公開番号	W02019/150594	(74) 代理人	100115842
(87) 国際公開日	令和1年8月8日 (2019.8.8)		弁理士 秦 正則
審査請求日	令和2年3月5日 (2020.3.5)	(72) 発明者	中西 博文
(31) 優先権主張番号	特願2018-15574 (P2018-15574)		大阪府大阪市中央区道修町2-2-11
(32) 優先日	平成30年1月31日 (2018.1.31)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)	審査官	金子 亜希

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホスファチジルコリン経皮吸収製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

支持体と、当該支持体の少なくとも片面に粘着剤層が形成された経皮吸収製剤であって、

前記粘着剤層が、ホスファチジルコリン、粘着成分及び親油性成分を含有し、さらにカルニチンを含有することを特徴とする経皮吸収製剤。

【請求項 2】

前記粘着成分がスチレン系熱可塑性エラストマーであることを特徴とする請求項 1 に記載の経皮吸収製剤。

【請求項 3】

ホスファチジルコリンの含有量が粘着剤層全体に対して 2 . 5 ~ 8 . 0 質量%であることを特徴とする請求項 1 または請求項 2 に記載の経皮吸収製剤。

【請求項 4】

前記親油性成分がミネラルオイルを含むことを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の経皮吸収製剤。

【請求項 5】

さらに、分岐を有するポリオレフィン含有することを特徴とする請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の経皮吸収製剤。

【請求項 6】

前記分岐を有するポリオレフィンが水添 C 6 - 1 4 オレフィンポリマーであることを特

徴とする請求項5に記載の経皮吸収製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ホスファチジルコリン経皮吸収製剤に関する。さらに詳しくは、粘着剤層にホスファチジルコリンを含有する貼付タイプの経皮吸収製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

大豆種子抽出油から得られる大豆レシチンの主要成分であるホスファチジルコリンは、界面活性剤（乳化剤等。）やスキンコンディショニング剤等として化粧品や医薬品等に用いられている。かかるホスファチジルコリンは両親媒性であることも含めて脂肪細胞に浸透させることができ、また、ホスファチジンコリン等のホスファチジル酸は、皮下の脂肪等の局所肥満を減少させる脂肪酸放出経路の活性化に関与することができるため、皮下脂肪の溶解効果を発揮することが期待できる。

【0003】

皮下の脂肪蓄積や肥満のうち過度の脂肪（脂肪層）を有する肥満の減少手段としては、例えば、脂肪の皮下蓄積を除去する組成物を直接皮下に注入する方法が採られており、かかる組成物としてホスファチジルコリン製剤等が使用されていた（例えば、特許文献1を参照。）。しかし、このようなホスファチジルコリン製剤の皮下への注入は、施術の際に痛みを伴うことや安全性等の点から問題があるため、直接の皮下注入を必要としない自己投与が可能な経皮吸収型の製剤（経皮吸収製剤。経皮投与製剤とも呼ばれる。）の開発が期待されていた。そこで、天然物由来のホスファチジルコリン、L-カルニチン、プロピレングリコール、グリセリン、水を含有する一方、親油性基剤を含まない経皮用組成物が提供されている（例えば、特許文献2を参照。）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特表2007-509085号公報

【特許文献2】特許第5747820号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

また、ホスファチジルコリンを粘着剤層に含有した、剤型を貼付剤とした経皮吸収製剤の提供が求められている。ホスファチジルコリンを粘着剤層に含有した、剤型を貼付剤とした経皮吸収製剤とすることで、皮膚に塗布等するタイプではない経皮吸収型の製剤となり、脂肪の減少等を考えている患部に貼付することにより、製剤を患部に固定できる等、剤型を貼付剤とすることの利点もあり、加えて、液状ないしゲル状の製剤と比較して取り扱いも良好である。しかしながら、前記した特許文献2に開示された構成等、これまで提供された製剤の構成では、剤型を貼付剤とすることが困難であった。

【0006】

本発明は、前記の課題に鑑みてなされたものであり、粘着剤層にホスファチジルコリンを含有した貼付タイプのホスファチジルコリン経皮吸収製剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

前記の課題を解決するために、本発明に係る経皮吸収製剤は、支持体と、当該支持体の少なくとも片面に粘着剤層が形成された経皮吸収製剤であって、前記粘着剤層が、ホスファチジルコリン、粘着成分及び親油性成分を含有し、さらにカルニチンを含有することを特徴とする

【0008】

本発明に係る経皮吸収製剤は、前記した本発明において、前記粘着成分がスチレン系熱

10

20

30

40

50

可塑性エラストマーであることを特徴とする。

【0010】

本発明に係る経皮吸収製剤は、前記した本発明において、ホスファチジルコリンの含有量が粘着剤層全体に対して2.5～8.0質量%であることを特徴とする。

【0011】

本発明に係る経皮吸収製剤は、前記した本発明において、前記親油性成分がミネラルオイルを含むことを特徴とする。

【0012】

本発明に係る経皮吸収製剤は、前記した本発明において、さらに、分岐を有するポリオレフィンを含むことを特徴とする。

10

【0013】

本発明に係る経皮吸収製剤は、前記した本発明において、前記分岐を有するポリオレフィンが水添C6-14オレフィンポリマーであることを特徴とする。

【発明の効果】

【0014】

本発明に係るホスファチジルコリン経皮吸収製剤は、支持体の少なくとも片面に形成される粘着剤層が、ホスファチジルコリン、粘着成分及び親油性成分を含有する構成としており、よって、製剤を患部に固定でき、液状等の製剤と比較して取り扱いも良好であるといった剤型を貼付剤とするものの利点に加えて、粘着剤層中にホスファチジルコリンが安定して存在することができるため、人体等の皮膚等に貼付することで、ホスファチジルコリンの経皮吸収により、皮下の脂肪等の局所肥満を溶解させ、脂肪を減少させる等の効果を発揮可能な、ホスファチジルコリンを含有した脂肪減少剤として作用する貼付タイプの経皮吸収製剤となる。

20

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】本発明に係る経皮吸収製剤の一態様を示した正面図である。

【図2】図1のA-A断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

(I) 経皮吸収製剤1の構成

30

以下、本発明に係るホスファチジルコリン経皮吸収製剤1の一態様について説明する。図1は、本発明に係る経皮吸収製剤1の一態様を示した正面図であり、図2は、図1のA-A断面図である。図面中、1はホスファチジルコリン経皮吸収製剤(経皮吸収製剤)、2は支持体、3は粘着剤層、4は剥離シート、41は切れ込み、をそれぞれ示す。

【0017】

本発明に係るホスファチジルコリン経皮吸収製剤(経皮吸収製剤)1は、支持体2と、かかる支持体2の少なくとも片面に粘着剤層3が形成された経皮吸収製剤1であり、前記した粘着剤層3が、ホスファチジルコリン、粘着成分及び親油性成分を含有することを基本構成として有する。なお、図1及び図2では、経皮吸収製剤1の構成の一例として、支持体2の片面に粘着剤層3が形成され、粘着剤層3の表面に剥離シート4を貼付した構成を示している。

40

【0018】

(II) 支持体2:

本発明において支持体2は、経皮吸収製剤1である貼付剤の支持体用途として一般に使用されるものを使用することができるものであれば特に限定されず、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン等からなる伸縮性または非伸縮性の織布、不織布、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリエチレンテレフタレート(PET)、ポリエチレンナフタレート(PEN)等のポリエステル、エチレン酢酸ビニル共重合体、塩化ビニル等のフィルムないしはシート(本発明において、「フィルム」と「シート」は同意とする。以下同じ。)、あるいはウレタン、ポリウレタン等の発泡性からなるシート等(以上を

50

「シート状物」と呼ぶ場合もある。)が挙げられる。前記したものはその1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせた(混合あるいは積層した。)ものを使用してもよい。なお、支持体2に静電気が蓄積することを防止するため、支持体2を構成する前記した織布、不織布等のシート状物等に帯電防止剤等を含ませるようにしてもよい。

【0019】

経皮吸収剤1における支持体2の厚さは、例えば、200～280 μm とすることが好ましく、240～260 μm 程度とすることが特に好ましいが、特にこの範囲には限定されない。

【0020】

また、本発明の経皮吸収剤1は、図1及び図2に示すように、粘着剤層3が支持体2と剥離シート4により挟まれる構成を採用してもよい。剥離シート4としては、貼付剤の分野において一般的に使用される剥離シート4を備えることもできる。剥離シート4としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリエチレンテレフタレート(PET)、ポリエチレンナフタレート(PEN)等のポリエステル、ポリスチレン等の樹脂シート、グラシン紙、アルミシート、発泡ポリエチレンシートまたは発泡ポリプロピレンシート等、もしくは前記のうち2種以上の積層体を用いることができる。加えて、これらにシリコーン加工したものやフッ素樹脂加工したもの、エンボス加工、親水性加工、疎水性加工等を施したもの等を用いることができる。

【0021】

かかる剥離シート4の厚さは、例えば、80～120 μm とすることが好ましく、90～110 μm とすることが特に好ましいが、特にこの範囲には限定されない。

【0022】

なお、粘着剤層3からの剥離を容易にすべく、剥離シート4には切れ込み(スリット)41を形成することが好ましく、図1に示した構成にあつては、曲線形状の切れ込み41を2本形成し、剥離シート4が3つに分割された態様を示している。

【0023】

(III)粘着剤層3:

粘着剤層3は、ホスファチジルコリン、粘着成分及び親油性成分を含有する。ホスファチジルコリン(Phosphatidylcholine)(フォスファチジルコリンとも記載される。)は、コリンがグリセロリン脂質の親水部としてリン酸エステル結合を形成し、疎水部分としてグリセロール骨格の2個の脂肪酸がエステル結合を形成した構造を有するリン脂質を総称して呼ぶ場合が多い。ホスファチジルコリンは、大豆種子抽出油から得られる大豆レシチンの主要成分であり、脂肪細胞に浸透させることにより、皮下の脂肪等の局所肥満を減少させる脂肪酸放出経路の活性化に関与し、皮下脂肪の溶解効果を発揮する。なお、ホスファチジルコリンは、2個の脂肪酸の選択によりリン脂質名が異なり、脂肪酸として2個のパルミチン酸を選択した場合はジバルミトイルホスファチジルコリン、2個のリノール酸を選択した場合はDLホスファチジルコリン、2個のパルミチン酸を選択した場合は、ジバルミトイルホスファチジルコリン、パルミチン酸とオレイン酸を選択した場合はPOホスファチジルコリンと呼ばれる。

【0024】

ホスファチジルコリンとしては、例えば、従来公知の卵黄ホスファチジルコリン、大豆ホスファチジルコリン、卵黄リゾホスファチジルコリン、大豆リゾホスファチジルコリン、水素添加卵黄ホスファチジルコリン、水素添加大豆ホスファチジルコリン、水素添加卵黄リゾホスファチジルコリン、水素添加大豆リゾホスファチジルコリン等が挙げられ、これらの1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせて使用することができる。

【0025】

粘着剤層3中のホスファチジルコリンの含有量は、粘着剤層3全体(粘着剤層3の質量全体を100質量%とすることを指す。以下同じ。)に対して1.0～9.0質量%とすることが好ましい。ホスファチジルコリンの含有量をかかる範囲とすることにより、貼付型の経皮吸収剤としてホスファチジルコリンを経皮吸収により皮下の脂肪等の局所肥満

10

20

30

40

50

を減少させる効果を効率よく発揮させることができる。ホスファチジルコリンの含有量は、粘着剤層3全体に対して2.5~8.0質量%とすることが特に好ましい。

【0026】

なお、ホスファチジルコリンに対して、カルニチンを添加するようにしてもよい。カルニチンの存在により、粘着剤層3におけるホスファチジルコリンの安定性等を高めることができ、ホスファチジルコリンを含有する効果がより効率よく発揮される。ここで、カルニチンとは、例えば、L-カルニチン、DL-カルニチン、アセチル-L-カルニチン等が挙げられ、これらの1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせで使用することができ、本発明にあっては、L-カルニチンを使用することが好ましい。また、カルニチンとしては、分子内塩や、塩酸塩、ナトリウム塩等の無機塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩等の有機酸塩等を使用するようにしてもよい。

10

【0027】

ホスファチジルコリンに対するカルニチンの添加量は、ホスファチジルコリンを100質量部とした場合に、カルニチンの添加量を8.5~12.0質量部とすることが好ましく、9.0~10.5質量部とすることが特に好ましい。

【0028】

次に、粘着剤層3を形成する粘着成分としては、例えば、熱可塑性エラストマーを使用することが好ましい。ここで、「熱可塑性エラストマー」とは、一般に、加熱により軟化して流動性を示す一方、冷却によりゴム状弾性体に戻るといような熱可塑性を示すエラストマーを総称して呼んでいる。かかる熱可塑性エラストマーとしては、例えば、スチレン系、ウレタン系、アクリル系、オレフィン系等の熱可塑性エラストマーが挙げられる。本発明にあっては、粘着剤層3においてホスファチジルコリンを安定して存在させることができるとともに、十分な皮膚粘着性と低皮膚刺激性を兼ね併せて備えることが可能な、スチレン系熱可塑性エラストマー（水添スチレン系熱可塑性エラストマーを含む。）を使用することが好ましく、スチレン系ブロック共重合体等のスチレン系共重合体（水添のものを含む。）を使用することが特に好ましい。

20

【0029】

熱可塑性エラストマーとしてのスチレン系ブロック共重合体（水添のものを含む。以下同じ。）は、具体的には、スチレン-ブタジエンブロック共重合体、水添スチレン-ブタジエンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、水添スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-イソpreneブロック共重合体、水添スチレン-イソpreneブロック共重合体、スチレン-イソprene-スチレンブロック共重合体、水添スチレン-イソprene-スチレンブロック共重合体等が挙げられる。また、スチレン-エチレン/ブチレンブロック共重合体、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-エチレン/プロピレンブロック共重合体、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、スチレン-イソブチレンブロック共重合体、スチレン-イソブチレン-スチレンブロック共重合体等、及びこれらの水添されたブロック共重合体等が挙げられる。これらスチレン系ブロック共重合体は、1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせで使用してもよい。

30

【0030】

なお、前記において、「エチレン/ブチレン」の記載は、エチレンとブチレンの共重合体ブロックを示し、「エチレン/プロピレン」の記載は、エチレンとプロピレンの共重合体ブロックを示す。

40

【0031】

前記したスチレン系ブロック共重合体のうち、良好な皮膚粘着性と低皮膚刺激性を兼ね備えるとともに、容易に入手でき、取り扱い性が良好であるという観点から、スチレン-ブタジエンブロック共重合体、水添スチレン-ブタジエンブロック共重合体、スチレン-イソpreneブロック共重合体、水添スチレン-イソpreneブロック共重合体、スチレン-イソprene-スチレンブロック共重合体、水添スチレン-イソprene-スチレンブロック共重合体なる群から選択された少なくとも1種を使用することが好ましい。

50

【0032】

また、スチレン-ブタジエンブロック共重合体（水添されたものを含む。）としては、共重合体におけるスチレン成分の含有量が5～55質量%であるものが好ましく、10～50質量%であるものが特に好ましい。また、ゲルろ過クロマトグラフィー等により測定した重量平均分子量（以下、重量平均分子量について同じ。）が10000～5500000であるものが好ましく、15000～500000であるものが特に好ましい。

【0033】

また、スチレン-イソプレンブロック共重合体（水添されたものを含む。）としては、共重合体におけるスチレン成分の含有量が5～55質量%であるものが好ましく、10～50質量%であるものが特に好ましい。また、重量平均分子量が10000～5500000であるものが好ましく、15000～500000であるものが特に好ましい。

10

【0034】

さらに、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（水添されたものを含む。）としては、共重合体におけるスチレン成分の含有量が5～65質量%であるものが好ましく、10～60質量%であるものが特に好ましい。また、重量平均分子量が18000～5500000であるものが好ましく、20000～500000であるものが特に好ましい。

【0035】

粘着剤層3における熱可塑性エラストマー等の粘着成分の含有量は、粘着剤層3全体に対して20.0～35.0質量%とすることが好ましい。粘着成分の含有量が20.0質量%より小さいと、粘着剤層3の形状の維持が難しくなる場合があり、35.0質量%を超えると皮膚への粘着性が不十分となる場合があるので好ましくない。粘着剤層3における熱可塑性エラストマー等の粘着成分の含有量は、粘着剤層3全体に対して25.0～30.0質量%とすることが特に好ましい。

20

【0036】

なお、粘着剤層3の硬度や透明性を高め、使用感や粘着剤層3の各成分の混合、分散等を良好にする目的で、分岐を有するポリオレフィンを配合することが好ましい。このようなポリオレフィンとしては、例えば、水添C6-14オレフィンポリマー、ポリブテン、水添ポリイソブテン、(C7, 8)イソパラフィン、(C8, 9)イソパラフィン、(C9-11)イソパラフィン、(C10-13)イソパラフィン、(C11, 12)イソパラフィン、(C11-13)イソパラフィン、(C13, 14)イソパラフィン、(C13-16)イソパラフィン、(C18-70)イソパラフィン等のイソパラフィン類や、オレフィンオリゴマー、水添ポリデセン等を挙げることができ、なかでも、水添C6-14オレフィンポリマー、ポリブテン、水添ポリイソブテンが、粘着剤層3の透明性や付着性等の使用性から特に好ましい。これらはその1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

30

【0037】

粘着剤層3における分岐を有するポリオレフィンの含有量は、粘着剤層3全体に対して2.0～15.0質量%とすることが好ましく、4.0～10.0質量%とすることが特に好ましい。

40

【0038】

また、親油性成分は、本発明において、前記したホスファチジルコリンや粘着成分を粘着剤層3とするために有効な成分であり、例えば、オリーブ油（オリーブ果実油）、オレンジオイル（オレンジ果実油）、ミネラルオイル等の植物油、動物油、鉱物油等が挙げられる。これら及び下記の親油性成分のうち、ミネラルオイルを含有させることにより、ホスファチジルコリンを経皮吸収される効果を効率よく発揮させることができる。

【0039】

さらに、親油性成分としては、例えば、パルミチン酸、オレイン酸、ステアリン酸等の脂肪酸類；アボガド油、アマニ油、アーモンド油、エノ油、カヤ油、菜種油、オリーブ油、コーン油、ヒマシ油、サフラワー油、ヒマワリ油、綿実油、ホホバ油、マカデミアンナ

50

ツツ油、小麦胚芽油、大豆油、落花生油、ヤシ油、パーム油、パーム核油、ツバキ油、月見草油等の植物油類；ミンク油、魚油、ラード、ヘット等の動物油類；流動パラフィン、スクワレン、スクワラン、ポリブテン、水添ポリイソブテン等の炭化水素類；アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸2-ヘキシルデシル、アジピン酸ジ-2-ヘプチルウンデシル、モノイステアリン酸N-アルキルグリコール、イステアリン酸イソセチル、トリイステアリン酸トリメチロールプロパン、2-エチルヘキサン酸セチル、ジ-2-エチルヘキサン酸エチレングリコール、ジ-2-エチルヘキサン酸ネオペンチルグリコール、トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル、トリ-2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、テトラ-2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリトール、オクタン酸セチル、オクチルドデシルガムエステル、オレイン酸オレイル、オレイン酸オクチルドデシル、オレイン酸デシル、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、クエン酸トリエチル、コハク酸2-エチルヘキシル、酢酸アミル、酢酸エチル、酢酸ブチル、ステアリン酸イソセチル、ステアリン酸ブチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジ-2-エチルヘキシル、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、パルミチン酸2-ヘキシルデシル、パルミチン酸2-ヘプチルウンデシル、12-ヒドロキシステアリン酸コレステリル、ジペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸2-オクチルドデシル、ミリスチン酸2-ヘキシルデシル、ミリスチン酸ミリスチル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、ラウリン酸エチル、ラウリン酸ヘキシル、N-ラウロイル-L-グルタミン酸-2-オクチルドデシルエステル、リンゴ酸ジイステアリン酸等のエステル類；ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、メチルヒドロジエンポリシロキサン、オクタメチルシクロテトラシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサシロキサン、テトラメチルテトラヒドロジェンシクロテトラシロキサン、フッ素変性ポリシロキサン等のシリコーン類；パーフルオロデカン、パーフルオロオクタン、パーフルオロポリエーテル等のフッ素系油剤類等を挙げることができる。以上に挙げた親油性成分は、1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用することができる。

10

20

【0040】

粘着剤層3における親油性成分の含有量は、粘着剤層3全体に対して30.0~85.0質量%とすることが好ましく、40.0~75.0質量%とすることがさらに好ましく、40~60質量%とすることが特に好ましい。

30

【0041】

前記した構成からなる粘着剤層3には、任意成分として、必要に応じて酸化防止剤、可塑剤、充填剤、薬物溶解助剤、抗菌剤、皮膚刺激低下剤、賦形剤等を、本発明の目的及び効果に影響を与えない範囲で適宜配合することができる。

【0042】

酸化防止剤としては、特に限定されるものではなく、例えば、パルミチン酸アスコルビル、テトライソパルミチン酸アスコルビル等のアスコルビン酸誘導体、エデト酸ナトリウム等のキレート剤、亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、トコフェロール、酢酸トコフェロール等のトコフェロール及びトコフェロール誘導体、硫酸オキシキノリン等のキノリン及びキノリン誘導体等が挙げられる。

40

【0043】

可塑剤としては、特に限定されるものではなく、例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等のグリコール類；オリーブ油、ヒマシ油、スクワレン、ラノリン等の油脂類；流動パラフィン等の炭化水素類；アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソブチル、安息香酸ベンジル、2-エチルヘキサン酸セチル、オレイン酸オレイル、オレイン酸デシル、酢酸ベンジル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、トリオレイン酸ソルピタン、トリステアリン酸ソルピタン、パルミチン酸セチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸セチル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸イソプロピル等の脂肪酸エステル類等が挙げられ、これらの1種を単独で使用して

50

もよく、また2種以上を組みあわせて使用することができる。

【0044】

充填剤としては、特に限定されるものではなく、例えば、カオリン、ベントナイト、二酸化チタン等が挙げられる。また、薬物溶解助剤としては、特に限定されるものではなく、例えば、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、 α -シクロデキストリン等のシクロデキストリン(後記する賦形剤としても使用できる。)等が挙げられる。抗菌剤としては、特に限定されるものではなく、例えば、塩化ベンサルコニウム、安息香酸、メチルパラヒドロキシベンゾエート等が挙げられる。皮膚刺激低下剤としては、特に限定されるものではなく、例えば、無水ケイ酸等が挙げられる。賦形剤として、特に限定されるものではなく、例えば、シクロデキストリン、乳糖、セルロース系粉末等が挙げられる(シクロデキストリン等の賦形剤は、通常は、あらかじめカルニチン等に混合されて用いられる。)

10

【0045】

本発明の経皮吸収製剤1を得るには、例えば、粘着剤層3を構成する成分のうちホスファチジルコリン、熱可塑性エラストマー等の粘着成分、及び必要により添加される成分をそれぞれ親油性成分に混合、分散させて、必要によりアセトン、酢酸エチル、トルエン等の溶媒に混合ないし分散させて、粘着剤層3を形成するための塗液を調製する。次いで、得られた塗液を支持体2の粘着剤層3を形成する面に塗布した後、乾燥させることによって(溶媒に混合等させた場合は、溶媒を飛散させるようにして)製造することができる。粘着剤層3の厚さは、乾燥後に概ね150~300 μ m程度となることが好ましい。

20

【0046】

また、剥離シート4を用いる場合には、支持体2に塗布した後の粘着剤層3に剥離シート4を圧着して、粘着剤層3を支持体2と剥離シート4により挟み込んで積層することができる。あるいは、粘着剤層3の塗液を剥離シート4の上に塗布し、乾燥して溶媒を飛散させて剥離シート4の表面に粘着剤層3を形成させた後、支持体2を粘着剤層3の上に圧着して貼り合わせるようにしてもよい。

【0047】

粘着剤層3を形成するための塗液の塗布は、例えば、ロールコーター、ダイコーター、グラビアロールコーター、リバースロールコーター、キスロールコーター、ディップロールコーター、バーコーター、ナイフコーター、スプレーコーター等の従来公知のコーターを用いて行うことができる。また、塗液の乾燥は、例えば40~160程度の温度で行うことが好ましい。

30

【0048】

以上説明したように、本発明に係るホスファチジルコリン経皮吸収製剤1は、支持体2の少なくとも片面に形成される粘着剤層3が、ホスファチジルコリン、粘着成分及び親油性成分を含有する構成としている。よって、製剤を患部に固定でき、液状等の製剤と比較して取り扱いも良好であるといった剤型を貼付剤とすることの利点に加えて、粘着剤層3中にホスファチジルコリンが安定して存在することができるため、人体等の皮膚等に貼付することで、ホスファチジルコリンの経皮吸収により、皮下の脂肪等の局所肥満を溶解させ、脂肪を減少させる等の効果を発揮可能な、ホスファチジルコリンを含有した脂肪減少剤として作用する貼付タイプの経皮吸収製剤1となる。

40

【0049】

なお、本発明のホスファチジルコリン経皮吸収製剤1は、親水性成分の代わりに親油性成分を含有した粘着剤層3を用いた貼付剤とする構成を採用することにより、薬剤であるホスファチジルコリンが皮膚から良好に経皮吸収されるが、この浸透メカニズムとしては以下のように考えられる。

【0050】

すなわち、貼付剤である経皮吸収製剤1の皮膚への貼付により、ホスファチジルコリンが皮膚の濃度勾配により、皮膚の表面(皮脂膜)から順に皮膚(肌)の深部へ浸透することになる。また、支持体2に加え、親油性成分等による密封効果(Occlusive

50

Dressing Therapy (ODT) 効果) により、皮膚の角質層内における水分の蒸散が抑制され、角質層が膨潤するとともに、粘着成分である熱可塑性エラストマー等の高分子が軟らかくなる(高分子の可塑化)ことにより、ホスファチジルコリンの皮膚への通過が良好となり、皮膚への浸透性が高められた状態でホスファチジルコリンが経皮吸収されることになるためであると推測される。

【0051】

さらに、経皮吸収のメカニズムについていえば、低分子成分は角質を透過するが、高分子成分はこれと異なり、汗腺や毛嚢等皮膚表面に既存する孔の内壁細胞が主な透過経路となる。低分子成分は、親油性基剤(粘着剤層3)の内部及び角質層において拡散し、表皮内部へと分配され、次に真皮内で拡散し、細胞内、毛細血管に吸収される一方で、高分子成分は、親油性基剤内及び前記孔において拡散し、孔の内壁細胞へと分配され、角質を介さず真皮層まで到達する。本発明では親油性成分等の密封効果により角質層が膨潤することで、前記孔での拡散が促進され、有効成分の透過効率が良好となるものと考えられる。

10

【0052】

本発明に係る経皮吸収剤1は、ホスファチジルコリンの経皮吸収により、皮下の脂肪等の局所肥満を溶解させ、脂肪を減少させる等の効果が期待でき、人体等の皮下脂肪の減少を図りたい患部(の皮膚)に貼付するようにして使用される。なお、経皮吸収剤1を貼付させる頻度は、粘着剤層3におけるホスファチジルコリン等の含有量や他の構成成分の種類や含有量等によって適宜決定することができるが、概ね1週間に3~6回程度(特にこの範囲には限定されない。)の貼付により、その効果が効率よく発揮されることが考えられる。

20

【0053】

なお、以上説明した態様は、本発明の一態様を示したものであって、本発明は、前記した実施形態に限定されるものではなく、本発明の構成を備え、目的及び効果を達成できる範囲内での変形や改良が、本発明の内容に含まれるものであることはいうまでもない。また、本発明を実施する際における具体的な構造及び形状等は、本発明の目的及び効果を達成できる範囲内において、他の構造や形状等としても問題はない。本発明は前記した各実施形態に限定されるものではなく、本発明の目的を達成できる範囲での変形や改良は、本発明に含まれるものである。

【0054】

例えば、前記した実施形態では、経皮吸収剤1の構成として、図1に示したように、剥離シート4に曲線形状の切れ込み41が2本形成されている態様を示して説明したが、切れ込み41の形状は任意であり、また、切れ込み41を形成しなくても構わない。加えて、支持体2と粘着剤層3だけとし、剥離シート41を用いないようにしてもよい。

30

【0055】

前記した実施形態では、経皮吸収剤1の構成の一例として、支持体2の片面に粘着剤層3が形成され、粘着剤層3の表面に剥離シート4を貼付した構成を図1及び図2を用いて説明したが、粘着剤層3は支持体2の両面に形成するようしてもよいし、必要によりかかる粘着剤層3の表面に剥離シート4を貼付するようしても構わない。

【0056】

前記した実施形態では、経皮吸収剤1の形状としては、図1に示すように、四隅が丸くされた略矩形形状のものを例に挙げて説明したが、貼付剤である経皮吸収剤1の形状は任意であり、三角形状、四角形状、五角形状等の多角形状、円形、楕円形、幾何学形状等任意の形状を採用することができる。また、経皮吸収剤1のサイズも任意であり、貼付される場所等により適宜決定することができる。図1のような略矩形形状(四角形状)とした場合、1辺(四隅が丸くされる場合は、丸くされる前。)を、例えば、50~200mm程度としておけばよいが、特にこの範囲には限定されない。

40

その他、本発明の実施の際の具体的な構造及び形状等は、本発明の目的を達成できる範囲で他の構造等としてもよい。

【実施例】

50

【 0 0 5 7 】

以下、実施例及び参考例に基づき本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

【 0 0 5 8 】

[実施例 1、参考例 2 及び参考例 1]

経皮吸収剤の製造：

下記の方法を用いて、図 1 及び図 2 に示した構成の貼付剤である経皮吸収剤を製造した。なお、表 1 に、実施例 1、参考例 2 及び参考例 1 の粘着剤層の組成（成分と含有量（質量％））を示した。また、表 1 の数値（含有量）は、粘着剤層全体を 100 質量％とした場合の各成分の値（質量％）である。なお、参考例 1 は、ホスファチジルコリンを含有しない。

10

【 0 0 5 9 】

（成分の組成）

【表 1】

（含有量：質量％）

成分		実施例1	参考例2	参考例1
1	ホスファチジルコリン	5.0	2.0	-
2	水添スチレン-ブタジエンブロック共重合体	8.0	8.0	8.0
3	スチレン-イソプレンブロック共重合体	19.0	19.0	19.0
4	ミネラルオイル	53.5	57.0	59.0
5	オリーブ果実油	7.0	7.0	7.0
6	L-カルニチン	0.5	-	-
7	水添C6-14オレフィンポリマー	6.0	6.0	6.0
8	シクロデキストリン	0.4	0.4	0.4
9	パルミチン酸アスコルビル	0.3	0.3	0.3
10	トコフェロール	0.3	0.3	0.3

20

30

【 0 0 6 0 】

（経皮吸収剤の製造方法）

まず、表 1 に示した成分のうち親油性成分以外の成分のうち、親油性成分及び必要により添加される成分をそれぞれ親油性成分に混合、分散させて、粘着剤層を構成する混合溶液とした。この混合溶液を、アセトン等の溶媒に混合ないし分散させて、粘着剤層形成用の塗液を調製した。

【 0 0 6 1 】

この塗液を、支持体である厚さが 250 μm の不織布に厚さが 250 μm となるようにして市販のダイコーターで塗布した後、剥離シートである厚さが 100 μm の PET シートを圧着させて、60 $^{\circ}\text{C}$ で 8 時間乾燥させて溶媒を飛散させた後、サイズが 110 mm \times 135 mm に切断して（図 1 に示すよう、四隅は丸くした。）経皮吸収剤を得た。

40

【 0 0 6 2 】

[試験例 1]

安定性の確認：

得られた実施例 1 及び参考例 2 の経皮吸収剤を、温度を 50 $^{\circ}\text{C}$ とした恒温槽に入れて安定性（外観、色及び臭いの変化）を確認した。なお、放置期間は 2 週間とした。2 週間経過後の経皮吸収剤については特に異常は認められず、安定性は良好であった。

50

【 0 0 6 3 】

〔 試験例 2 〕

経皮吸収製剤の脂肪減少効果の確認：

得られた実施例 1 及び参考例 2 の経皮吸収製剤を、長辺が縦、短辺が横となる向きとして、被験者（それぞれ 8 人の女性（実施例 1 は被験者 1 ~ 8、参考例 2 は被験者 9 ~ 16。））であり、表 2 には被験者の年齢（歳）を示している。）のへそを中心に左右 2 枚ずつ貼付した。貼付は被験者の就寝時間とし（貼付時間は 7 ~ 8 時間）、これを 1 週間継続して使用するようにした。使用前後の「（ 1 ）へそ上周囲」、「（ 2 ）皮下脂肪（面積）」の測定結果を比較することで、脂肪減少効果の有無を確認した。結果を表 2 に示す（表 2 の「差」における「 $-$ 」は、試験後の方が試験前より減少した（差がマイナスである）ことを示す。）。

10

【 0 0 6 4 】

なお、（ 1 ）の採寸は、市販の巻尺（メジャー）を用いて行った（採寸の単位は cm）。また、（ 2 ）の測定は、腹部断層画像測定 / 全身用 X 線 CT 装置「Asteion（登録商標） Super 4」（東芝メディカルシステムズ（株）製）を用いて得られた画像をもとに行った（面積の単位は cm^2 ）。

【 0 0 6 5 】

（ 評価結果 ）

【表 2】

実施例1		へそ上周囲(cm)			皮下脂肪(面積:cm ²)		
被験者	年齢(歳)	試験前	試験後	差	試験前	試験後	差
1	39	84.0	78.0	▲ 6.0	211.2	190.1	▲ 21.1
2	55	84.0	78.1	▲ 5.9	241.5	225.3	▲ 16.2
3	43	80.8	75.8	▲ 5.0	202.7	190.6	▲ 12.1
4	26	76.1	72.3	▲ 3.8	191.7	180.3	▲ 11.4
5	36	74.6	71.0	▲ 3.6	108.1	97.3	▲ 10.8
6	21	79.2	76.1	▲ 3.1	257.5	238.6	▲ 18.9
7	68	88.4	85.4	▲ 3.0	232.1	224.0	▲ 8.1
8	26	70.2	68.2	▲ 2.0	134.2	130.1	▲ 4.1

参考例2		へそ上周囲(cm)			皮下脂肪(面積:cm ²)		
被験者	年齢(歳)	試験前	試験後	差	試験前	試験後	差
9	35	70.0	68.2	▲ 1.8	96.4	95.1	▲ 1.3
10	46	72.5	71.2	▲ 1.3	179.2	177.3	▲ 1.9
11	33	77.0	75.8	▲ 1.2	174.2	173.9	▲ 0.3
12	40	75.5	74.5	▲ 1.0	155.5	155.2	▲ 0.3
13	32	70.9	70.4	▲ 0.5	203.3	207.0	3.7
14	55	96.9	96.5	▲ 0.4	278.9	280.0	1.1
15	52	83.8	83.6	▲ 0.2	247.3	259.8	12.5
16	38	89.8	89.8	0	269.8	273.0	3.2

【0066】

表 2 に示すように、実施例 1 及び参考例 2 の経皮吸収製剤はともに脂肪減少効果を有することが確認でき、ホスファチジルコリンの含有量が大きい実施例 1 の経皮吸収製剤の方が概ね優れた脂肪減少効果であった（参考例 2 は、(1) では効果が見られるが、(2) では実施例 1 ほどの結果は得られず、実施例 1 の結果は参考例 2 と比較して優れたものであった。）。

【産業上の利用可能性】

【0067】

本発明は、粘着剤層にホスファチジルコリンを有効成分として含有する、脂肪の減少効果を備えた貼付タイプの経皮吸収製剤（ホスファチジルコリン経皮吸収製剤）を提供する手段として有利に使用することができ、産業上の利用可能性は高いものである。

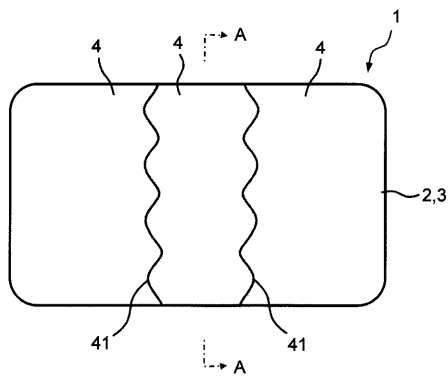
【符号の説明】

【0068】

- 1 経皮吸収製剤（ホスファチジルコリン経皮吸収製剤）
- 2 支持体

- 3 粘着剤層
- 4 剥離シート
- 4 1 切れ込み（スリット）

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06

(56)参考文献 国際公開第2008/133272(WO,A1)
 国際公開第2006/090839(WO,A1)
 特開昭59-055819(JP,A)
 国際公開第2011/024354(WO,A1)
 特開平08-003069(JP,A)
 米国特許出願公開第2016/0339042(US,A1)
 特表2005-531595(JP,A)
 SPERNATH, Aviram et al., Phosphatidylcholine embedded micellar systems: Enhanced permeability through rat skin, Journal of Colloid and Interface Science, 2007年11月19日, Vol. 318, pp.421-429, ISSN:0021-9797

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 6 8 5
 A 6 1 K 9 / 7 0
 A 6 1 K 4 7 / 3 2
 A 6 1 K 4 7 / 1 8
 A 6 1 K 4 7 / 4 4
 A 6 1 P 3 / 0 4
 A 6 1 P 3 / 0 6
 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 / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)