

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 7 月 6 日 (06.07.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/070672 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01) A61L 15/58 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE
PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT
OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町
1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/023534

(22) 国際出願日:

2005 年 12 月 21 日 (21.12.2005)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-378703

2004 年 12 月 28 日 (28.12.2004) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株
式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県
名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中井 達也
(NAKAI, Tatsuya) [JP/JP]; 〒4178650 静岡県富士市
大野新田 3 3 2 - 1 興和株式会社富士研究所内
Shizuoka (JP). 鈴木 健一 (SUZUKI, Kenichi) [JP/JP];
〒4178650 静岡県富士市大野新田 3 3 2 - 1 興和株
式会社富士研究所内 Shizuoka (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HYDROUS ADHESIVE PATCH

(54) 発明の名称: 含水型貼付剤

(57) Abstract: A hydrous adhesive patch which is constituted of: a support comprising a moisture-permeable polyethylene film and a (non)woven fabric superposed thereon through an adhesive; and a drug-containing plaster. It is characterized in that the support has a moisture permeability of 100-800 (g/m²/24 h), the moisture-permeable film has a thickness of 5-45 μm, the amount of the adhesive used is 1-10 g/m², and the drug-containing plaster comprises 0.01-20 mass% drug, 0.1-20 mass% product of partial neutralization of polyacrylic acid, and 30-60 mass% water. The hydrous adhesive patch has a good appearance immediately after the production and during wear and is highly convenient.

(57) 要約: 本発明は、ポリエチレン透湿性フィルムと接着剤を介して不織布又は織布を積層した支持体及び薬物含有膏体から構成される貼付剤であって、該支持体の透湿度が 100~800 (g/m²/24 h) であり、透湿性フィルムの厚さが 5~45 μm であり、接着剤の塗工量が 1~10 g/m² であって、薬物含有膏体中に薬物 0.01~20 質量%、ポリアクリル酸部分中和物 0.1~20 質量% 及び水 30~60 質量% を含有することを特徴とする含水型貼付剤に関する。本発明の含水型貼付剤は、製造直後及び使用時の外観が良好であり、かつ利便性が高い。

WO 2006/070672 A1

明 細 書

含水型貼付剤

技術分野

- [0001] 本発明は、製造直後及び使用時の外観に優れ、かつ利便性が高い含水型貼付剤に関する。

背景技術

- [0002] 貼付剤は水分を含有する含水型貼付剤と、水分を含有しない硬膏剤に分類される。含水型貼付剤は、硬膏剤に比べて皮膚への刺激が少なく、安全性が高く好まれている。しかしながら、含水型貼付剤は、支持体の透湿度が高いので膏体から経時的に水分が蒸散し徐々に硬化するので、薬物を持続的に吸収させることが困難である。そのため、1日に数回、患部に貼付する必要があるため利便性が悪く、1日1回貼付という利便性の高い含水型貼付剤が求められていた。その解決方法として、例えば、透湿性のない密着性フィルムを不織布の上に積層することも提案されているが、適用部位が蒸れたり、かぶれが生じたりして、皮膚の刺激が生じ好ましくない。
- [0003] 一方、適切な透湿度に設定した透湿性フィルムを不織布の上に積層して薬物の吸収を持続させる方法が提案されている。例えば、高分子フィルムと不織布又は織布等の多孔性シートを積層し、透湿度を $100\sim 4000\text{ (g/m}^2\text{/24h)}$ とした支持体に、ボールタック式粘着力がNo. 10以上の膏体を塗工して皮膚刺激性を低下させ、吸収性及び粘着性を向上させた貼付剤(特許文献1)、透湿性フィルムと不織布とを部分接着した支持体を用いて、吸収性を向上させた貼付剤(特許文献2)、微細孔を有する多孔性合成樹脂フィルムと不織布を積層した支持体を用いて、治療効果を向上させ、皮膚刺激性を低減した貼付剤(特許文献3)等が知られている。しかしながら、これらの貼付剤は、いずれも経時的に透湿性フィルム表面にシワが発生して商品価値が低下し、経日品の吸収性が低下する等の問題があった。
- [0004] 従来、使用されている透湿性フィルムとしては、例えばポリウレタン系、ポリオレフィン系、ポリエステル系、ポリアミド系、塩ビ系等の合成樹脂の透湿性フィルムが挙げられるが、ポリウレタン系の透湿性フィルムは、経時的に親水ドメインが吸水することに

よりシワが生じるので外観が悪く、また透湿度が変化するので好ましくない。また、ポリオレフィン系以外の合成樹脂は、延伸による多孔化には適さないので、予め合成樹脂に充填材や発泡材を添加し、フィルム化した後、抽出や加熱発泡等の複雑な処理を要し生産性が悪い。一方、ポリオレフィン系は、樹脂に無機微細粉末を添加し溶融製膜後、延伸するだけで多孔化でき、無機粉末の粒子サイズや添加量、延伸量を変えることで透湿度を変えられるため、製造が容易である。ポリプロピレンやポリエチレン等のポリオレフィン系透湿性フィルムは経時的な透湿度の変化が小さいため、持続的な薬物放出性が期待できる。中でも、ポリエチレン樹脂に無機微細粉末を添加し、フィルム化後延伸した透湿性フィルムは、柔軟性があり、触感もさらさらしているため、商品的価値が高い。

しかし、柔軟性のあるポリエチレン透湿性フィルムと不織布や織布を、高い透湿度を保つために部分接着により積層したり、接着剤を減量して積層すると、透湿性フィルムにシワが生じ易く、外観を損ねる問題があった。また、透湿度を低下させないように部分接着しているため、貼付中にポリエチレン透湿性フィルムが剥がれて吸収性が維持できなくなるという問題があり、更なる改善が求められていた。

かように、製造直後及び使用時の外観に優れ、かつ利便性が高い含水型貼付剤は、未だ満足のいくものは得られていなかった。

特許文献1:特許3044352号公報

特許文献2:特開平8-217668号公報

特許文献3:特開2000-143503号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0005] 従って、本発明の目的は、製造直後及び使用時の外観に優れ、かつ利便性が高い含水型貼付剤及びその製造方法を提供することにある。ここで、「外観に優れ」とは、シワのない貼付剤であって、かつ貼付後も透湿性フィルムと不織布が均一に密着していることを意味する。

課題を解決するための手段

- [0006] そこで、本発明者等は、製造直後及び使用時の外観に優れ、かつ利便性が高い

含水型貼付剤を見出すべく種々検討した結果、ポリエチレン透湿性フィルムと接着剤を介して不織布又は織布を積層した支持体及び薬物含有膏体から構成される貼付剤の支持体の透湿度、透湿性フィルムの厚さ及び接着剤の塗工量を特定範囲とし、更に薬物含有膏体中の薬物、ポリアクリル酸部分中和物及び水を調整すると、製造直後及び使用時の外観に優れ、かつ利便性が高い含水型貼付剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

[0007] すなわち、本発明は、ポリエチレン透湿性フィルムと接着剤を介して不織布又は織布を積層した支持体及び薬物含有膏体から構成される貼付剤であって、該支持体の透湿度が $100\sim 800(\text{g}/\text{m}^2/24\text{h})$ であり、透湿性フィルムの厚さが $5\sim 45\mu\text{m}$ であり、接着剤の塗工量が $1\sim 10\text{g}/\text{m}^2$ であって、薬物含有膏体中に薬物 $0.01\sim 20$ 質量%、ポリアクリル酸部分中和物 $0.1\sim 20$ 質量%及び水 $30\sim 60$ 質量%を含有することを特徴とする含水型貼付剤を提供するものである。

また、本発明は、薬物及びポリアクリル酸部分中和物を含有する油相と水相とを混合して製造した薬物 $0.01\sim 20$ 質量%、ポリアクリル酸部分中和物 $0.1\sim 20$ 質量%及び水 $30\sim 60$ 質量%を含有する薬物含有膏体を、透湿度が $100\sim 800(\text{g}/\text{m}^2/24\text{h})$ 、透湿性フィルムの厚さが $5\sim 45\mu\text{m}$ 、接着剤の塗工量が $1\sim 10\text{g}/\text{m}^2$ であるポリエチレン透湿性フィルムと接着剤を介して不織布又は織布を積層した支持体に展延することを特徴とする含水型貼付剤の製造方法を提供するものである。

発明の効果

[0008] 本発明の薬物含有貼付剤は、吸収を長時間持続でき、1日1回の貼付で十分な効果が得られ、利便性を高めた製剤であり、コンプライアンスを改善した製剤である。また、製造直後及び使用時の外観に優れ、品質的に優れている。更に、貼付したときに製剤表面がさらさらして使用感が良好であり、剥がれにくく、膏体残りも無く、更に刺激性も無い。

発明を実施するための最良の形態

[0009] 本発明で使用するポリエチレン透湿性フィルムは、通常の方法で製造できるものであって、例えば、無機微細粉末を配合したポリエチレン樹脂を熔融製膜し、次いで、これを延伸することにより、細孔が形成された透湿性フィルムを得ることができる。無

機微細粉末としては、炭酸カルシウム、硫酸バリウム、亜硝酸カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸カルシウム、塩基性炭酸マグネシウム、炭酸バリウム等のアルカリ土類金属塩が挙げられ、特に炭酸カルシウムが好ましい。ポリエチレン透湿性フィルムの厚さは、 $5\sim 45\mu\text{m}$ であるが、更に $10\sim 35\mu\text{m}$ 、特に $15\sim 35\mu\text{m}$ が好ましい。ポリエチレン透湿性フィルムが $5\mu\text{m}$ より薄いと伸張時にピンホールが発生し、透湿度の制御が困難となるおそれがあり、 $45\mu\text{m}$ より厚いと柔軟性が低下するため、使用感を損ねる場合がある。

[0010] 本発明で使用するポリエチレン透湿性フィルムと不織布又は織布を積層する接着剤としては、例えば、ポリ酢酸ビニル系、ポリビニルアルコール系、ポリビニルアセタール系、ポリ塩化ビニル系、アクリル系、ポリアミド系、セルロース系の熱可塑性樹脂及びユリア系、メラミン系、フェノール系、エポキシ系、ポリエステル系、ポリウレタン系、ポリアロマティック系の熱硬化性樹脂が挙げられ、特にポリウレタン系接着剤が好ましい。更に、ポリエチレン透湿性フィルムと不織布が接着剤により全面接着されていることが、接着性及び膏体からの薬物漏出抑制という観点から好ましい。

[0011] 接着剤の塗工量は $1\sim 10\text{g}/\text{m}^2$ であるが、 $1\sim 8\text{g}/\text{m}^2$ が好ましく、 $1\sim 6\text{g}/\text{m}^2$ がより好ましく、 $1\sim 5\text{g}/\text{m}^2$ が更に好ましく、特に $1.5\sim 4\text{g}/\text{m}^2$ であるのが好ましい。塗工量が $1\text{g}/\text{m}^2$ 未満では、使用時に不織布からポリエチレン透湿性フィルムが脱離し、持続的な薬効が得られなくなるおそれがあり、 $10\text{g}/\text{m}^2$ を越えると柔軟性が低下するため、使用感を損ねる場合がある。

[0012] 本発明で使用する不織布又は織布の材質としては、コットン、ポリエステル、レーヨン、ナイロン、ポリオレフィン、ポリエチレン、ビニロン、アセテート、ポリプロピレン、ポリウレタン等が挙げられ、特にポリエステル、レーヨン、ポリオレフィンが好ましい。また、不織布の製造方法としては、ニードルパンチ法、スパンレース法、スパンボンド法、ステッチボンド法、メルトブローン法が挙げられ、特にニードルパンチ法、スパンレース法が好ましい。

不織布又は織布の目付量は、特に制限は無いが、少なすぎると、水分蒸散量が増加して膏体が硬化し、持続的な薬効が得られなくなるおそれがあり、一方多すぎると、厚さが増して貼付時に違和感を生じ、使用感が悪くなるおそれがあることから、20

～200g/m²、特に40～150g/m²が好ましい。

- [0013] ポリエチレン透湿性フィルムと接着剤を介して不織布又は織布を積層した支持体の透湿度は、100～800(g/m²/24h)であるが、更に200～700(g/m²/24h)、特に200～450(g/m²/24h)であるのが好ましい。透湿度が800(g/m²/24h)を超えた場合、皮膚及び膏体からの水分蒸散量が増加するため、経時的に膏体が硬化し、薬効の持続性が期待できないおそれがあり、100(g/m²/24h)未満の場合は、貼付時に透湿性が低いため、皮膚に対する刺激が発生するおそれがある。
- [0014] 膏体で使用する薬物としては、エチドロン酸二ナトリウム等の骨カルシウム調整剤；エバスチン、塩酸セチリジン、塩酸エピナスチン、フマル酸エメダスチン、塩酸ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤、塩酸アゼセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸グラニセトロン等の鎮吐剤；塩酸イトプリド、シサプリド等の胃腸運動促進剤；塩酸イミダプリル、塩酸テモカプリル、塩酸キナプリル、塩酸ベナゼプリル、シラザプリル、トランドラプリル、リシノプリル等のACE阻害剤；塩酸ベニジピン、塩酸エホニジピン、シルニジピン、ベジル酸アムロジピン、塩酸マニジピン、塩酸バルニジピン、ニソルジピン、ニルバジピン、フェロジピン等のカルシウム拮抗剤；塩酸ロキサチジンアセタート、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン等のH₂受容体拮抗剤；メサラジン等の抗炎症剤；ラナコナゾール、イトラコナゾール、塩酸アモロルフィン、塩酸テルビナフィン、塩酸ブテナフィン、ケトコナゾール、フルコナゾール等の抗真菌剤；アカルボース、エパルレスタット、ボグリボース等の糖尿病治療剤；アクタリット等の抗リウマチ剤；アシクロビル等の抗ウイルス剤；オキシグルタチオン等の眼科用手術補助剤；ポビドンヨード等の殺菌剤；アンピロキシカム、ザルトプロフェン、モフェゾラク、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ジクロフェナックナトリウム、メフェナム酸、フルフェナム酸、ブフェキサマク、イブフェナック、アルクロフェナック、グリチルレチン酸等の非ステロイド性抗炎症剤；尿素等の角質軟化剤；エカベトナトリウム、塩酸ベネキサートベータデクス、エンプロスチル、ソファルコン、ポラプレジンク、レバミピド、白糖等の潰瘍治療剤；塩酸アモスラロール、塩酸ベタキシロール、カルベジロール、ニブラジロール等のβ-ブロッカー；フルバスタチンナトリウム、シンバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチン等のHMG-Co

A還元酵素阻害剤;塩酸タムスロシン等の前立腺疾患治療剤;塩酸ピルジカイニド、塩酸ピルメノール等の不整脈治療剤;塩酸ファスジル水和物等の血管拡張剤;塩酸プロピペリン、塩酸オキシブチニン等の尿失禁治療剤;塩酸ミドドリン、デノパミン、メチル硫酸アメジニウム等の強心剤;塩酸モサプラミン、ネモナプリド、リスペリドン等の抗精神病薬;オザグレルナトリウム等の抗血小板凝集剤;オメプラゾール、ランソプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤;塩酸リルマザホン等の非バルビツール酸系、クエン酸タンドスピロン等の抗不安剤;酢酸ナファレリン、酢酸ブセレリン、吉草酸酢酸ブレドニゾロン等のホルモン;タクロリムス水和物等の免疫抑制剤;ナジフロキサシン等のニキビ治療剤;パルミチン酸デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、フランカルボン酸モメタゾン等のコルチコステロイド剤;ピモベンダン等の陽性変力作用物質;プラナルカスト水和物等の抗ロイコトリエン剤;ベザフィブラート等の強心配糖剤;ペミロラストカリウム等の結膜炎治療剤;リドカイン等の局所麻酔剤;メシル酸ドキサゾシン等の降圧剤;酢酸トコフェロール等のビタミンE、メナテトレノン等のビタミンK等が挙げられる。薬物としては、非ステロイド性抗炎症剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、尿失禁治療剤等が好ましく、更に非ステロイド性抗炎症剤、特にインドメタシンが好ましい。

[0015] 薬物の含有量は、薬物含有膏体質量に対して0.01~20質量%であるが、更に0.1~10質量%、特に0.1~5質量%が好ましい。

[0016] 膏体で使用するポリアクリル酸部分中和物は、アクリル酸を部分的に中和し重合したものであり、中和度としては70モル%以下が好ましく、更に60モル%以下が好ましく、特に50モル%以下が好ましい。また、10モル%以上であるのが生産性の点で好ましい。ポリアクリル酸部分中和物の配合量としては、薬物含有膏体質量に対して0.1~20質量%であるが、特に0.5~10質量%が好ましい。ポリアクリル酸部分中和物の配合量が20質量%を越えると膏体が凝集し、粘着力が低下する場合がある。また、配合量が0.1質量%未満の場合には、膏体の保型性が低下したり、皮膚への接着性が悪くなるという問題を生じる。ポリアクリル酸部分中和物としては例えば、ビスコメートNP-600、ビスコメートNP-700、ビスコメートNP-800(昭和電工製)等が挙げられる。

- [0017] 膏体に配合する水の含有量は、薬物含有膏体質量に対して30～60質量%であるが、更に30～55質量%、特に30～50質量%が好ましい。水の含有量が60質量%を超えた場合、膏体の保型性及び粘着性が著しく低下するおそれがあり、また、30質量%未満の場合は架橋反応が起きにくく、貼付してから剥離する際の膏体残りが発生するおそれがある。
- [0018] 薬物含有膏体には、これらの成分のほか、通常の貼付剤に用いる成分を適宜使用することが可能であり、例えば、架橋剤、鉱物性粉末、硬化調整剤、粘着増強剤、溶媒、油成分、安定化剤及び界面活性剤等が挙げられる。例えば、更に膏体に架橋剤、鉱物性粉末及び硬化調整剤を使用すると、膏体の凝集性が適度に調整でき好ましい。
- [0019] 架橋剤としては、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミニウムマグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、乾燥水酸化アルミニウムゲル等が挙げられる。架橋剤の含有量は、特に制限は無いが、多すぎると架橋が過剰になり、膏体が凝集するという問題が生じるおそれがあり、一方少なすぎると架橋が不十分となり、膏体残りを生じるおそれがあることから、膏体質量に対して0.001～1質量%、特に0.001～0.3質量%が好ましい。
- [0020] 鉱物性粉末としては、カオリン、ベントナイト、モンモリロナイト、酸化亜鉛、酸化チタン、無水ケイ酸等が挙げられる。鉱物性粉末の含有量は、特に制限は無いが、多すぎると製剤調製が困難になり、均一な製剤が得られない可能性があり、一方、少なすぎると、膏体が凝集して粘着力が低下するおそれがあることから、膏体質量に対して0.5～15質量%、特に1～10質量%が好ましい。
- [0021] 硬化調整剤としては、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、エデト酸二ナトリウム、グルコン酸、乳酸等が挙げられる。硬化調整剤の含有量は、特に制限は無いが、多すぎると、架橋が過剰となり、膏体の凝集が生じ粘着力が低下するおそれがあり、一方少なすぎると、架橋が不十分となり膏体残りを生じるおそれがあることから、膏体質量に対して0.001～3質量%、特に0.001～1質量%が好ましい。
- [0022] 粘着増強剤としては、エステルガム、キサンタンガム、カルメロースナトリウム、脂環

族飽和炭化水素樹脂、ポリブテンロジン等が挙げられる。粘着増強剤の含有量は、特に制限は無いが、粘着増強効果の点から、膏体質量に対して0.1～50質量%、更に0.5～40質量%、特に1～30質量%が好ましい。

[0023] 溶媒としては、(濃)グリセリン、D-ソルビトール液、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、エチレングリコール、マクロゴール、ジエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコールポリエチレングリコール、2-エチル-1,3-ヘキサンジオール、ポリプロピレングリコール2000等の多価アルコール;エタノール、イソプロパノール、ベンジルアルコール、ステアシルアルコール、オレイルアルコール等の一価のアルコール;アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、トリアセチン、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、トリイソオクタン酸等の炭素数が6～12の中鎖脂肪酸トリグリセリド等のエステル類;クロタミトン等のケトン類等が挙げられる。これらを単独又は2種以上の組み合わせで使用することが可能である。溶媒の含有量としては、特に制限は無いが、膏体質量に対して10～60質量%、特に20～50質量%が好ましい。

[0024] 油成分としては、オリーブ油、ツバキ油、ヒマシ油、サフラワー油、ヒマワリ油、サザンカ油、大豆油、綿実油、ゴマ油、ヤシ油、パーム油、チョウジ油等が挙げられる。

[0025] 安定化剤としては、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等のフェノール性物質;クロロブタノール、フェニルエチルアルコール等の中性物質;塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の逆性石鹼;ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、2-メルカプトベンズイミダゾール等の抗酸化剤;亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム等の還元剤、エデト酸ナトリウム等のキレート剤が挙げられる。安定化剤の含有量としては、特に制限は無いが、膏体質量に対して0～0.5質量%、特に0.001～0.1質量%が好ましい。

[0026] 界面活性剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤;塩化セチルピリジニウム等の陽イオン性界面活性剤、モノステアリン酸グリセリル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等の非イオン性界面活性剤等

が挙げられる。界面活性剤の含有量としては、特に制限は無いが、膏体質量に対して0～3質量%、特に0.01～1質量%が好ましい。

[0027] 本発明で使用する含水型薬物含有膏体は、貼付中の剥がれ落ち防止の点から、ボールタック式粘着力がNo. 4以上、特にNo. 5以上であるのが好ましい。

[0028] 本発明の含水型貼付剤の薬物含有膏体の表面をライナーで覆ってもよい。ライナーとしては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン等のプラスチック系のライナー、セルロース系のライナー、シリコーン系剥離剤を表面にコーティングした上記ライナー、紙シート等が挙げられ、特にポリエチレン、ポリプロピレンが好ましい。

[0029] 本発明の含水型貼付剤の製造方法は、例えば、ポリエチレン透湿性フィルムを接着剤を介して不織布に積層した支持体の不織布又は織布面に、薬物及びポリアクリル酸部分中和物を含有する油相と水相を混合して製造した含水型膏体を展延して貼付剤を製造する。また、ライナーを使用する場合は、該支持体の不織布又は織布面とライナーの間に該含水型膏体を展延して貼付剤を製造する。

実施例

[0030] 以下に、実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0031] <透湿度試験>

JIS L 1099-1993「繊維製品の透湿度試験方法」に準拠して塩化カルシウム法で測定した(A-1法、40℃、90%RH)。

あらかじめ約40℃に温めた透湿カップに吸湿剤(塩化カルシウム)を約33g均一に入れる。試験片を透湿カップに載せ、パッキン及びリングを順次装着し、ちょうナットで固定した後、装着側面をビニル粘着テープでシールして試験体とした。

試験体を温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $90 \pm 5\% \text{RH}$ の恒温・恒湿装置内に入れた。1時間後に試験体を取り出し、直ちに質量(a_1)を1mgまで測定する。測定後、再び試験体を恒温・恒湿装置に入れ、1時間後に試験体を取り出し、直ちに質量(a_2)を1mgまで測定した。次の式によって透湿度を算出した。

[0032] (数1)

$$\text{透湿度 (g/m}^2\text{/24h)} = (a_2 - a_1) / (S \times 24 \times 10000)$$

S:透湿面積(cm^2)

[0033] 実施例1

膏体

精製水30質量部にポリビニルアルコール(PVA217S:クラレ製)0.8質量部を加え60℃に加温して溶解後、室温まで冷却した。これに、酒石酸1.3質量部、エデト酸ナトリウム0.1質量部を溶解後、D-ソルビトール液(70%)25質量部、カオリン3質量部を均一に懸濁して水相を調製した。別に、インドメタシン0.5質量部、L-メントール0.5質量部をマクロゴール400 2質量部に40℃で加温溶解した後、室温まで冷却した。ここに、濃グリセリン20質量部を溶解後、カルメロースナトリウム3.5質量部、ポリアクリル酸部分中和物(ビスコメートNP-700:昭和電工製)6質量部及びジヒドロキシアルミニウムアセテート0.1質量部を均一に分散させて油相を調製した。

調製した上記油相に上記水相を添加し、精製水で質量を全100質量部とした後、練合機(ダルトン製:公転40rpm、自転:80rpm)で15分間練合し含水型薬物含有膏体を得た。25℃で2週間熟成させた該膏体のボールタック式粘着力は、No. 13であった。

[0034] 支持体

ポリエチレン樹脂100質量部に対して、平均粒径 $1.2\mu\text{m}$ の炭酸カルシウム150質量部を添加し、熔融し、製膜した後、延伸して厚さ $35\mu\text{m}$ のポリエチレン透湿性フィルムを得た。このポリエチレン透湿性フィルムに $2.5\text{g}/\text{m}^2$ の量でウレタン系接着剤を展延し目付量 $100\text{g}/\text{m}^2$ のポリエステル系不織布を接着して支持体を得た。この支持体の透湿度は $396(\text{g}/\text{m}^2/24\text{h})$ であった。

[0035] この支持体とポリプロピレン製ライナーの間に、調製した上記含水型薬物含有膏体を厚さが1mmとなるように展延機(池田機械産業製)を用いて展延した後、 $10\times 14\text{cm}$ の大きさに切断して含水型貼付剤を製造した。

[0036] 実施例2

支持体

ポリエチレン樹脂100質量部に対して、平均粒径 $1.2\mu\text{m}$ の炭酸カルシウム125質量部を添加し、熔融し、製膜した後、延伸して厚さ $20\mu\text{m}$ のポリエチレン透湿性フ

ィルムを得た。このポリエチレン透湿性フィルムに $2.5\text{g}/\text{m}^2$ の量でウレタン系接着剤を展延し目付量 $100\text{g}/\text{m}^2$ のポリエステル系不織布を接着して支持体を得た。この支持体の透湿度は $310(\text{g}/\text{m}^2/24\text{h})$ であった。

[0037] 実施例1で調製した膏体及び上記支持体を用いて実施例1と同様にして展延、切断して含水型貼付剤を製造した。

[0038] 実施例3

支持体

ウレタン系接着剤の量を $6.0\text{g}/\text{m}^2$ とした以外は、実施例1と同様に製造した。この支持体の透湿度は $377(\text{g}/\text{m}^2/24\text{h})$ であった。

[0039] 実施例1で調製した膏体及び上記支持体を用いて実施例1と同様にして展延、切断して含水型貼付剤を製造した。

[0040] 比較例1

支持体

ポリエチレン樹脂100質量部に対して、平均粒径 $1.2\mu\text{m}$ の炭酸カルシウム150質量部を添加し、熔融し、製膜した後、延伸して厚さ $35\mu\text{m}$ のポリエチレン透湿性フィルムを得た。このポリエチレン透湿性フィルムに $2.5\text{g}/\text{m}^2$ の量でウレタン系接着剤を展延し目付量 $100\text{g}/\text{m}^2$ のポリエステル系不織布を接着した後、その反対面に市販接着剤を全面に展延し、アルミホイルを全面に貼り付け支持体を得た。この支持体の透湿度は $0(\text{g}/\text{m}^2/24\text{h})$ であった。

[0041] 実施例1で調製した膏体及び上記支持体を用いて実施例1と同様にして展延、切断して含水型貼付剤を製造した。

[0042] 比較例2

支持体

ポリエステル系不織布の目付量を $50\text{g}/\text{m}^2$ とした以外は、実施例1と同様に製造した。この支持体の透湿度は $1389(\text{g}/\text{m}^2/24\text{h})$ であった。

[0043] 実施例1で調製した膏体及び上記支持体を用いて実施例1と同様にして展延、切断して含水型貼付剤を製造した。

[0044] 試験例1

製造した貼付剤の吸収性及び刺激性を評価するために、透湿度の異なる製剤を用いて、インドメタシンの吸収性について試験を行うとともに、製剤の刺激性を官能試験にて評価した。吸収性の評価は、腹部を剃毛したラットに、あらかじめ3×4cmの大きさに裁断した製剤を貼付し、6時間及び24時間後の血漿中インドメタシン濃度を測定することにより実施した。一方、刺激性の評価は8名のパネラーにより実施した。各製剤を上腕に24時間貼付し、貼付中の刺激性について評価した。評価の基準は、6名以上が刺激を感じないものを○とし、3～5名が刺激を感じないものは△、2名以下が刺激を感じないものを×とした。結果を表1に示す。なお、製造後から25℃で2週間熟成させた貼付剤を用いて実験を行った。

[0045] [表1]

		実施例	比較例	
		1	1	2
支持体透湿度 (g/m ² /24h)		396	0	1389
透湿フィルム厚さ (μm)		35	35	35
接着剤塗工量 (g/m ²)		2.5	2.5	2.5
血漿中インドメタシン濃度 (ng/mL)	6時間後	291.8	225.4	266.4
	24時間後	134.9	172.9	73.4
AUC* (ng·h/mL)		4715	4261	3858
刺激性		○	×	○

* : 0時間から24時間までのArea under the curve (AUC)

[0046] 本発明の含水型貼付剤は、6時間における血漿中インドメタシン濃度、及び薬物吸収量の指標となるAUCが高く、良好かつ持続的な吸収性を示した。更に、刺激性が低く、使用感が良好であった。

[0047] 試験例2

製造した貼付剤の製造直後及び25℃で2週間熟成させた貼付剤を前腕に貼付し、8時間後の外観について評価を行った。製造直後の貼付剤の外観は、シワのあったものを×、シワのないものを○とした。前腕に貼付したときの8時間後の貼付剤の外観は、ポリエチレン透湿性フィルムが不織布から一部または完全に脱離したものを×、脱離しなかったものを○とした。評価結果を表2に示す。

[0048] [表2]

		実 施 例		
		1	2	3
支持体透湿度 ($\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$)		396	310	377
透湿性フィルム厚さ (μm)		35	20	35
接着剤塗工量 (g/m^2)		2.5	2.5	6.0
貼付剤外観	製造直後	○	○	○
	貼付8時間後	○	○	○
使用感		○	○	○

[0049] 本発明の含水型貼付剤は、製造直後及び使用時にシワが生じず、外観が優れていた。また、貼付8時間後においてもポリエチレン透湿性フィルムは不織布から脱離しなかった。

[0050] 実施例4

膏体

ゼラチン1質量部を精製水27質量部に60℃で溶解させた。ここに、乳酸1.25質量部、D-ソルビトール液(70%)22質量部及びカオリン3質量部を加え、均一に分散させて水相を調製した。別に、エステルガム10質量部に、軽質流動パラフィン2.5質量部を、120℃で溶解させて粘着剤相を調製した。更に別に、インドメタシン1質量部及びL-メントール1質量部を40℃で溶解させ、室温まで冷却した。ここに、濃グリセリン22質量部、カルメロースナトリウム3質量部、ポリアクリル酸部分中和物3.5質量部及び乾燥水酸化アルミニウムゲル0.2質量部を加え、均一に分散させて油相を調製した。

調製した上記水相を120℃に加温後、上記粘着剤相を加えて均一に分散させた。室温まで冷却した後、上記油相を加え、更に精製水で全質量を100質量部として薬物含有膏体を得た。

[0051] 支持体(実施例1で使用した支持体と同じ)とポリプロピレン製ライナーの間に、含水型薬物含有膏体を、展延機を用いて膏体の厚さが0.2mmとなるように展延し、切断して含水型貼付剤を製造した。

この含水型貼付剤は、貼付したときに表面がさらさらして使用感が良好であり、剥がれにくく、膏体残りも無く、更に刺激性も無かった。

請求の範囲

- [1] ポリエチレン透湿性フィルムと接着剤を介して不織布又は織布を積層した支持体及び薬物含有膏体から構成される貼付剤であって、該支持体の透湿度が $100\sim 800$ ($\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$)であり、透湿性フィルムの厚さが $5\sim 45\mu\text{m}$ であり、接着剤の塗工量が $1\sim 10\text{g}/\text{m}^2$ であって、薬物含有膏体中に薬物 $0.01\sim 20$ 質量%、ポリアクリル酸部分中和物 $0.1\sim 20$ 質量%及び水 $30\sim 60$ 質量%を含有することを特徴とする含水型貼付剤。
- [2] 接着剤の塗工量が、 $1\sim 6\text{g}/\text{m}^2$ である請求項1記載の含水型貼付剤。
- [3] 薬物含有膏体が、更に架橋剤 $0.001\sim 1$ 質量%を含有する請求項1又は2記載の含水型貼付剤。
- [4] 薬物含有膏体が、更に鉱物性粉末 $0.5\sim 15$ 質量%を含有する請求項1～3のいずれか1項記載の含水型貼付剤。
- [5] 薬物含有膏体が、更に硬化調整剤 $0.001\sim 3$ 質量%を含有する請求項1～4のいずれか1項記載の含水型貼付剤。
- [6] ポリエチレン透湿性フィルムが、ポリエチレン樹脂に炭酸カルシウムを添加して延伸したものである請求項1～5のいずれか1項記載の含水型貼付剤。
- [7] 薬物及びポリアクリル酸部分中和物を含有する油相と水相とを混合して製造した薬物 $0.01\sim 20$ 質量%、ポリアクリル酸部分中和物 $0.1\sim 20$ 質量%及び水 $30\sim 60$ 質量%を含有する薬物含有膏体を、透湿度が $100\sim 800$ ($\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$)、透湿性フィルムの厚さが $5\sim 45\mu\text{m}$ 、接着剤の塗工量が $1\sim 10\text{g}/\text{m}^2$ であるポリエチレン透湿性フィルムと接着剤を介して不織布又は織布を積層した支持体に展延することを特徴とする含水型貼付剤の製造方法。
- [8] 接着剤の塗工量が、 $1\sim 6\text{g}/\text{m}^2$ である請求項7記載の含水型貼付剤の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/70 (2006.01), **A61K31/405** (2006.01), **A61K47/04** (2006.01), **A61K47/32** (2006.01), **A61K47/34** (2006.01), **A61L15/58** (2006.01), **A61P29/00** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K9/70, A61K31/405, A61K47/04, A61K47/32, A61K47/34, A61L15/58, A61P29/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 03-161435 A (LION CORP.), 11 July, 1991 (11.07.91), Claims; examples; page 2, upper left column (Family: none)	1-8
Y	JP 10-298065 A (TAISHO PHARM CO., LTD.), 10 November, 1998 (10.11.98), Claims; examples; Par. No. [0008] (Family: none)	1-8
Y	JP 63-140031 U (Dainippon Printing Co., Ltd.), 14 September, 1988 (14.09.88), Full text (Family: none)	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
01 February, 2006 (01.02.06)

Date of mailing of the international search report
21 February, 2006 (21.02.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023534

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-067652 A (SEKISUI CHEM IND CO., LTD.), 10 March, 1998 (10.03.98), Full text (Family: none)	1-8
A	JP 59-110617 A (LION CORP.), 26 June, 1984 (26.06.84), Full text (Family: none)	1-8
A	JP 61-267512 A (NITTO ELECTRIC IND CO.), 27 November, 1986 (27.11.86), Full text (Family: none)	1-8
A	JP 2000-143503 A (OSHIN SEIYAKU KK), 23 May, 2000 (23.05.00), Full text (Family: none)	1-8
A	JP 62-230720 A (NITTO ELECTRIC IND CO.), 09 October, 1987 (09.10.87), Full text (Family: none)	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K9/70 (2006.01), A61K31/405 (2006.01), A61K47/04 (2006.01), A61K47/32 (2006.01), A61K47/34 (2006.01), A61L15/58 (2006.01), A61P29/00 (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K 9/70, A61K 31/405, A61K 47/04, A61K 47/32, A61K 47/34, A61L 15/58, A61P 29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 03-161435 A (LION CORP) 1991.07.11, 特許請求の範囲, 実施例, 第2頁左上欄 (ファミリーなし)	1~8
Y	JP 10-298065 A (TAISHO PHARM CO LTD) 1998.11.10, 特許請求の範囲, 実施例, 【0008】 (ファミリーなし)	1~8
Y	JP 63-140031 U (大日本印刷株式会社) 1988.09.14, 全文 (ファミリーなし)	1~8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.02.2006

国際調査報告の発送日

21.02.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

清野 千秋

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

4C

3127

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 10-067652 A (SEKISUI CHEM IND CO LTD) 1998.03.10, 全文 (ファミリーなし)	1 ~ 8
A	JP 59-110617 A (LION CORP) 1984.06.26, 全文 (ファミリーなし)	1 ~ 8
A	JP 61-267512 A (NITTO ELECTRIC IND CO) 1986.11.27, 全文 (ファミリーなし)	1 ~ 8
A	JP 2000-143503 A (OSHIN SEIYAKU KK) 2000.05.23, 全文 (ファミリーなし)	1 ~ 8
A	JP 62-230720 A (NITTO ELECTRIC IND CO) 1987.10.09, 全文 (ファミリーなし)	1 ~ 8