

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6104222号
(P6104222)

(45) 発行日 平成29年3月29日(2017.3.29)

(24) 登録日 平成29年3月10日(2017.3.10)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/192	(2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/196	(2006.01)	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K 9/70	(2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 O 1
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	

請求項の数 6 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2014-219446 (P2014-219446)
 (22) 出願日 平成26年10月28日(2014.10.28)
 (62) 分割の表示 特願2012-105386 (P2012-105386)
 の分割
 原出願日 平成12年12月26日(2000.12.26)
 (65) 公開番号 特開2015-42665 (P2015-42665A)
 (43) 公開日 平成27年3月5日(2015.3.5)
 審査請求日 平成26年11月26日(2014.11.26)

(73) 特許権者 000215958
 帝國製薬株式会社
 香川県東かがわ市三本松567番地
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦
 (74) 代理人 100176474
 弁理士 秋山 信彦
 (72) 発明者 鎌倉 高志
 香川県木田郡三木町池戸3326-22

審査官 伊藤 清子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非ステロイド系消炎鎮痛貼付剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

架橋剤として多価金属化合物を含有するグリセリン含有ゲル中に、炭素数が3～30のグリコール及び非ステロイド系消炎鎮痛剤を含むグリコール溶液が分散状態で存在している貼付剤用の粘着基剤であって、ゲル中の炭素数が3～30のグリコール量が2～20重量％であって、ゲル中のグリセリン量が10～40重量％であり、有効成分として非ステロイド系消炎鎮痛剤のみを含み、かつ、アルキルピロリドン、(メタ)アクリル酸アミノアルキルエステルと(メタ)アクリル酸アルキルエステルとの共重合体、乾燥硫酸アルミニウムカリウム、及びグリチルリチン酸の水溶性塩を含まない、粘着基剤であって、上記非ステロイド系消炎鎮痛剤が、イブプロフェン、ケトプロフェン、スプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、及びジクロフェナクナトリウムから選択される粘着基剤。

【請求項2】

炭素数が3～30のグリコールがポリエチレングリコール200、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコール600、プロピレングリコール、及び1,3ブチレングリコールから選ばれる、請求項1に記載の粘着基剤。

【請求項3】

グリセリン含有ゲルが水溶性高分子、賦形剤、保湿剤、安定化剤、及び水から選ばれる少なくとも1つの成分を含む、請求項1または2に記載の粘着基剤。

【請求項 4】

吸収促進剤、防腐剤、抗酸化剤、可塑剤、乳化剤、及び界面活性剤から選ばれる少なくとも 1 つの成分を含む、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の粘着基剤。

【請求項 5】

請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の粘着基剤を含む貼付剤。

【請求項 6】

請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の粘着基剤を支持体上に展延し、さらに粘着基剤表面をプラスチックフィルムで被覆することを特徴とする、貼付剤の製造法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】**

10

【0001】

本発明は、水溶性貼付剤中に配合した非ステロイド系消炎鎮痛剤（インドメタシンを除く）の保存安定性に優れた水溶性貼付剤及びその製造法に関する。

【背景技術】**【0002】**

現在、様々な消炎鎮痛剤が肩こりや筋肉疲労に伴う痛み、打撲、捻挫等に対する治療薬として用いられている。その中でも、非ステロイド系消炎鎮痛剤は、優れたプロスタグランジン合成抑制作用を有することから経口剤にとどまらず経皮吸収型の貼付剤としても広く使用されており、その有用性が高く評価されている。しかしながら、これらの貼付剤は、保存安定性に問題があった。つまり、これらの貼付剤は、非ステロイド系消炎鎮痛剤の経皮吸収性を向上させるために非ステロイド系消炎鎮痛剤をクロタミトンやハッカ油等の親油性溶解剤に溶解させてから粘着基剤中に含有させており、このことが貼付剤中における薬物の経時的含量低下の原因の一つではないかと考えられた。

20

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

本発明は上記の課題を解決するもので、経皮吸収性を損なうことなく非ステロイド系消炎鎮痛剤を水溶性貼付剤中に長期間安定に保持させた製剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】**【0004】**

30

本発明者らは、前述の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、非ステロイド系消炎鎮痛剤を炭素数が 3～30 のグリコールに溶解もしくは分散させた後、グリセリンを含むゲル中に分散させることによって非ステロイド系消炎鎮痛剤が安定化し、非ステロイド系消炎鎮痛剤の経皮吸収性を損なうことなく、保存安定性が良好な貼付剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、非ステロイド系消炎鎮痛剤を炭素数が 3～30 のグリコールに溶解もしくは分散させ、グリセリンを含むゲル中に均一に分散させることによって非ステロイド系消炎鎮痛剤を安定的に配合させたことを特徴とする水溶性貼付剤とその製造法に関する。

【発明を実施するための形態】

40

【0005】

本発明で用いられる非ステロイド系消炎鎮痛剤（インドメタシンを除く）としてはフェニルプロピオン酸系に属する非ステロイド系消炎鎮痛剤具体的には、イブプロフェン、ケトプロフェン、スプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、フェノプロフェン及びフルビプロフェンなどが挙げられ、またその他の非ステロイド系消炎鎮痛剤としてジクロフェナクナトリウム及びピロキシカム等が挙げられる。

【0006】

本発明に係る非ステロイド系消炎鎮痛剤を溶解もしくは分散させるために用いられる炭素数が 3～30 のグリコールとしては、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコールなどがあげられるが、特にポリエチレン

50

グリコール 200、ポリエチレングリコール 300、ポリエチレングリコール 400、ポリエチレングリコール 600、プロピレングリコール、1, 3ブチレングリコールが好ましい。

【0007】

ゲル中の炭素数 3～30 のグリコールの配合量は、2～20 重量%であり、好ましくは 2.5～15 重量%である。すなわち、ゲル中に配合される炭素数 3～30 のグリコール量が 2 重量%未満では、炭素数 3～30 のグリコールに対する非ステロイド系消炎鎮痛剤の溶解が不十分となり粘着基剤中に非ステロイド系消炎鎮痛剤を均一に分散させることが難しいために、非ステロイド系消炎鎮痛剤を長期間安定的に貼付剤中に配合させることができない。また逆に、ゲル中に配合される炭素数 3～30 のグリコール量が 20 重量%を超えるとゲル粘度の低下による保形性悪化現象がみられ、貼付剤として成形することが不可能となる。

10

ゲル中のグリセリンの配合量は 10～40 重量%であり、好ましくは 15～30 重量%である。すなわち、ゲル中のグリセリンの配合量が 10 重量%未満では、水溶性高分子を十分に分散することができずゲル中にままこが生じる。また、ゲル中のグリセリンの配合量が 40 重量%より多くなるとゲル表面に保持できなくなったグリセリンが浮き出し現象を起こし、貼付時にべとつきが生じるといった問題が発生する。

これらの炭素数が 3～30 のグリコールとグリセリンを特に上記の配合量で用いることにより、ゲル流動性が高くなり、展延性に優れた、初期の粘着力が良好な非ステロイド系消炎鎮痛剤含有水溶性貼付剤を作製できる。

20

【0008】

ゲルを構成する組成については特に制限はなく、通常用いられている組成例えば、水溶性高分子、賦形剤、保湿剤、安定化剤、架橋剤などを添加させることができる。

【0009】

水溶性高分子としては例えば、ゼラチン、加水分解ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸デンプン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、カルボキシビニルポリマー、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、N-ビニルアセトアミド共重合体等を単独又は 2 種以上の組み合わせで用いることができる。その配合量としては 3～20 重量%、好ましくは 5～15 重量%である。

30

【0010】

賦形剤としては例えば、カオリン、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、酸化亜鉛、ベントナイト等を単独又は 2 種以上の組み合わせで用いることができる。その配合量としては 0.5～10 重量%である。

【0011】

保湿剤としては例えば、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、ブチレングリコール、ピロリドンカルボン酸塩等を単独又は 2 種以上の組み合わせで用いることができる。その配合量としては 5～30 重量%、好ましくは 10～20 重量%である。

40

ゲル中の水の配合量は 30～60 重量%であり、好ましくは 35～50 重量%である。

【0012】

安定化剤としては例えば、エデト酸塩、パラオキシ安息香酸エステル、酒石酸等を単独又は 2 種以上の組み合わせで用いることができる。

【0013】

架橋剤としては例えば、水酸化アルミニウム、アルミニウムグリシネート、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸金属塩、合成ケイ酸アルミニウム等の多価金属化合物等を単独又は 2 種以上の組み合わせで用いることができる。

【0014】

50

また、必要に応じて吸収促進剤、防腐剤、抗酸化剤、可塑剤、乳化剤、界面活性剤等を添加させることができる。

【0015】

貼付剤の支持体としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ナイロン、ポリウレタン等の多孔体、発砲体、織布、不織布、さらにはフィルム又はシートと多孔体、発砲体、織布、不織布とのラミネート品等を用いることができる。

【0016】

粘着基剤表面を被覆するプラスチックフィルムとしては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル又はこれらをシリコンで離型処理したものを用いることができる。

【0017】

前記の様な構成で組成された粘着基剤を支持体上に展延し、粘着基剤表面をプラスチックフィルムで被覆することにより、貼付剤を成形することができる。

以下に実施例及び試験例により本発明を具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【実施例】

【0018】

実施例 1

ポリビニルアルコール 2.75 g、酒石酸 1.2 g、70% D-ソルビトール液 20 g、カオリン 3 g、濃グリセリン 20 g、カルメロースナトリウム 3 g、ポリアクリル酸部分中和物 5 g、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート 0.07 g、エデト酸ナトリウム 0.1 g、ポリソルベート 80 0.3 g、精製水 適量を均一に混合して含水ゲルを調製した。次にポリエチレングリコール 200 4.5 g にフルルビプロフェン 0.33 g、パラオキシ安息香酸エステル 0.15 g を溶解した後、先の調製した含水ゲル中に均一になるように分散し、粘着基剤を得た。この粘着基剤を伸縮性不織布上に展延し、粘着基剤表面をポリプロピレンフィルムで被覆することにより貼付剤を成形した。

【0019】

実施例 2～3 及び比較例 1～3

表 1 に記載されている各組成成分を実施例 1 と同じ方法にて各貼付剤を成形した。

10

20

【表 1】

表 1

		実施例			比較例		
		1	2	3	1	2	3
組成 (重量%)	フルビドプロフェン	0.33	—	—	0.33	—	—
	ケトプロフェン	—	0.5	—	—	0.5	—
	イブプロフェン	—	—	0.5	—	—	0.5
	クロタミトン	—	—	—	—	—	4.0
	ハッカ油	—	—	—	2.0	4.0	—
	ポリエチレングリコール200	4.5	4.5	4.0	—	—	—
	ポリビニルアルコール	2.75	2.75	2.75	—	—	2.75
	ポリアクリル酸	—	—	—	4.0	4.0	—
	酒石酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
	70%D-ソルビトール液	20	20	20	—	—	20
	カオリン	3.0	3.0	3.0	—	—	3.0
	濃グリセリン	20	20	20	30	30	20
	カルメロースナトリウム	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	ポリアクリル酸部分中和物	5.0	5.0	5.0	5.5	5.0	5.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	—	—	0.5	—
	ジヒドロキシアリウムアミナセテート	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
	エデト酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.1
	ポリソルベート80	0.3	0.3	0.3	—	—	0.1
	パラオキシアニソキシ酸エステル	0.15	0.15	0.15	0.2	0.15	0.15
	精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
	合計	100	100	100	100	100	100

【0020】

試験例 1

実施例 1～3 と比較例 1～3 の各貼付剤を 5 枚一袋としてアルミニウム袋に密封した後、40℃及び50℃条件下で1ヶ月間保存し、これらの各貼付剤中の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有量を高速液体クロマトグラフにより測定した。

その結果を表 2 に示す。

【表 2】

表 2	対初期値薬物含量 (%)		
	初期値	40℃1ヶ月	50℃1ヶ月
実施例 1 (フルビドプロフェン)	100	100.3	99.4
実施例 2 (ケトプロフェン)	100	98.7	97.7
実施例 3 (イブプロフェン)	100	100.9	98.7
比較例 1 (フルビドプロフェン)	100	97.3	94.5
比較例 2 (ケトプロフェン)	100	97.8	88.5
比較例 3 (イブプロフェン)	100	89.3	88.5

【0021】

表2の結果より、フェニルプロピオン酸系に属する非ステロイド系消炎鎮痛剤であるイブプロフェン、ケトプロフェン、スプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、フェノプロフェン及びフルルビプロフェンから選ばれる少なくとも1種以上をポリエチレングリコールに溶解させた後、粘着基剤中に均一に分散させた本発明の実施例1～3の貼付剤は、比較例1～3に比べて上記条件下でも配合されている非ステロイド系消炎鎮痛剤の経時的含量低下が抑制され、貼付剤中において配合されている非ステロイド系消炎鎮痛剤の保存安定性が良好であることが確認された。

【0022】

製剤例

10

製剤例1

ポリアクリル酸 5.4 g、ヒマシ油 1.5 g、70% D-ソルビトール液 10 g、ポリアクリル酸ナトリウム 2.5 g、カルメロースナトリウム 4.0 g、濃グリセリン 16.0 g、ポリビニルアルコール 3.0 g、カオリン 3.0 g、酸化チタン 0.5 g、合成ヒドロタルサイト 0.12 g、エデト酸ナトリウム 0.05 g及び精製水 適量を均一に混合して含水ゲルを調製した。次にポリエチレングリコール300 3.0 g、ツイン20 0.2 gにケトプロフェン 0.5 gを溶解分散した後、先の調製した含水ゲル中に均一になるように分散し、粘着基剤を得た。この粘着基剤を伸縮性不織布上に展延し、粘着基剤表面をポリエチレンテレフタレートで被覆することにより貼付剤を作製した。

20

【0023】

製剤例2

ゼラチン 0.5 g、ポリビニルアルコール 0.2 gを50℃に加温した精製水 2.5 g中で溶解した。この溶解液とポリアクリル酸部分中和物 5.0 g、カルメロースナトリウム 3.5 g、濃グリセリン 25 g、乾燥水酸化アルミニウムゲル 0.55 g、70% D-ソルビトール液 20 g、カオリン 6.5 g、エデト酸ナトリウム 0.08 g、酒石酸 1.8 g、及び精製水適量を均一に混合して含水ゲルを調製した。次にポリエチレングリコール400 8.0 g、ヒマシ油 1.0 g、モノオレイン酸ソルビタン 0.5 gにフルルビプロフェン 0.5 gを溶解分散した後、先の調製した含水ゲル中に均一になるように分散し、粘着基剤を得た。この粘着基剤を織布上に展延し、粘着基剤表面をポリエチレンテレフタレートで被覆することにより貼付剤を作製した。

30

【0024】

製剤例3

加水分解ゼラチン 0.5 gを精製水 2.5 gで溶解した。この溶解液とポリアクリル酸部分中和物 3.0 g、ポリアクリル酸デンプン 1.0 g、濃グリセリン 12.5 g、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート 0.05 g、ヒドロキシプロピルセルロース 0.5 g、エデト酸ナトリウム 0.05 g、酒石酸 1.2 g及び精製水 適量を均一に混合して含水ゲルを調製した。次にポリエチレングリコール600 4.5 g、1-メントール 0.5 g、ツイン20 0.3 gにイブプロフェン 0.35 gを溶解分散した後、先の調製した含水ゲル中に均一になるように分散し、粘着基剤を得た。この粘着基剤を織布上に展延し、粘着基剤表面をポリエチレンテレフタレートで被覆することにより貼付剤を作製した。

40

【0025】

製剤例4

ポリビニルアルコール 2.25 g、酒石酸 1.2 g、濃グリセリン 20 g、カルメロースナトリウム 3.0 g、ポリアクリル酸部分中和物 5.0 g、70% D-ソルビトール液 20 g、カオリン 3.0 g、エデト酸ナトリウム 0.1 g、合成ケイ酸アルミニウム 0.08 g及び精製水 適量を均一に混合して含水ゲルを調製した。次にポリエチレングリコール600 4.5 gにケトプロフェン 0.35 gを溶解分散した後、先の調製した含水ゲル中に均一になるように分散し、粘着基剤を得た。この粘着基剤を織布上に

50

展延し、粘着基剤表面をシリコン処理したポリエチレンテレフタレートで被覆することにより貼付剤を作製した。

【0026】

製剤例5

ゼラチン1.0g、ポリビニルアルコール0.4gを60℃に加温した精製水5.6g中で溶解した。この溶解液と前もって予備調製した調製液A（ポリアクリル酸ナトリウム3.5g、カルメロースナトリウム2.0g、濃グリセリン15g、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート0.5g、カルボキシビニルポリマー1.7g、酒石酸0.2g、尿素1.5g）及び調製液B（70%D-ソルビトール液20g、エデト酸ナトリウム0.2g、エチルパラベン0.1g、精製水 適量）を均一に混合して含水ゲルを調製した。次に精製水1.5g、ジイソプロパノールアミン1.5g、亜硫酸ナトリウム0.05g中にジクロフェナクナトリウム3.0gを溶解分散した後、先の調製した含水ゲル中に均一になるように分散し、粘着基剤を得た。この粘着基剤をポリウレタン製発砲体上に展延し、粘着基剤表面をポリプロピレンフィルムで被覆することにより貼付剤を作製した。

10

【0027】

製剤例6

ポリビニルアルコール3.0gを60℃に加温した精製水17g中で溶解した。この溶解液と濃グリセリン25g、ポリアクリル酸部分中和物5.0g、カルメロースナトリウム3.0g、ヒドロキシプロピルセルロース0.5g、カオリン3.0g、メタケイ酸アルミン酸金属塩0.25g、酒石酸1.5g及び精製水適量を均一に混合して含水ゲルを調製した。次にポリエチレングリコール600 13g、ポリソルベート80 0.3g中にピロキシカム0.25gとメチルパラベン0.15gを溶解分散した後、先の調製した含水ゲル中に均一になるように分散し、粘着基剤を得た。この粘着基剤を織布上に展延し、粘着基剤表面をポリエチレンフィルムで被覆することにより貼付剤を作製した。

20

【産業上の利用可能性】

【0028】

本発明により、非ステロイド系消炎鎮痛剤（インドメタシンを除く）を炭素数が3～30のグリコールに溶解もしくは分散させ、グリセリン含有ゲル中に均一に分散させることによって非ステロイド系消炎鎮痛剤を安定に配合させることができ、従来の溶解型のパ

30

ップ剤に比べ、非ステロイド系消炎鎮痛剤の保存安定性を著しく高めた水溶性貼付剤を提供することが可能となった。
更に炭素数が3～30のグリコールとグリセリンを組み合わせることにより、ゲル流動性が高くなり、展延性に優れた、初期の粘着力が良好な水溶性貼付剤を作製することができる。

フロントページの続き

(56)参考文献 特表平08-509222 (JP, A)
特開2000-007559 (JP, A)
特開平09-216820 (JP, A)
特開昭57-024308 (JP, A)
特開平10-338633 (JP, A)
特開平07-233050 (JP, A)
特開平10-182450 (JP, A)
特開平07-173067 (JP, A)
特開2002-020274 (JP, A)
特開平06-279289 (JP, A)
特開平06-279288 (JP, A)
特許第2902113 (JP, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K	3 1 / 1 9 2
A 6 1 K	9 / 7 0
A 6 1 K	3 1 / 1 9 6
A 6 1 K	3 1 / 3 8 1
A 6 1 K	3 1 / 5 4 1 5
A 6 1 K	4 7 / 1 0