

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4136029号

(P4136029)

(45) 発行日 平成20年8月20日 (2008. 8. 20)

(24) 登録日 平成20年6月13日 (2008. 6. 13)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/34 (2006. 01)

A 6 1 K 31/34

A 6 1 K 9/70 (2006. 01)

A 6 1 K 9/70 4 O 1

A 6 1 K 47/32 (2006. 01)

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/44 (2006. 01)

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 47/12 (2006. 01)

A 6 1 K 47/12

請求項の数 2 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平9-135751
 (22) 出願日 平成9年5月12日 (1997. 5. 12)
 (65) 公開番号 特開平10-310523
 (43) 公開日 平成10年11月24日 (1998. 11. 24)
 審査請求日 平成16年4月1日 (2004. 4. 1)

前置審査

(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 5 6 7 番地
 (74) 代理人 100083301
 弁理士 草間 攻
 (72) 発明者 川地 敏邦
 香川県大川郡大内町三殿 1 3 6 - 1 0 4
 (72) 発明者 山地 正博
 香川県大川郡大内町三本松 1 6 0 8 - 1 -
 5 0 6

審査官 上條 のぶよ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 硝酸イソソルビド含有貼付剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体、ロジン系樹脂、液状ゴム、酸化防止剤、オレイン酸を必須成分とする粘着剤膏体中に、薬効成分として硝酸イソソルビドを含有したことを特徴とする硝酸イソソルビド含有貼付剤。

【請求項 2】

スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体を 1 5 ~ 3 5 w / w %、ロジン系樹脂を 3 5 ~ 5 5 w / w %、液状ゴムを 5 ~ 2 0 w / w %、酸化防止剤を 0 . 1 ~ 2 w / w %、オレイン酸を 0 . 1 ~ 5 w / w % 配合した粘着剤膏体中に、有効成分として硝酸イソソルビドを 1 5 ~ 2 5 w / w % 含有させたことを特徴とする請求項 1 に記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、虚血性心疾患治療用貼付剤に係り、詳細には硝酸イソソルビドを含有する貼付剤に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

硝酸イソソルビドは、爆薬の原料としても使用されている硝酸剤であり、虚血性心疾患治療剤、特に狭心症治療剤として広く使用されている薬剤である。この硝酸イソソルビドの

医療上の製剤形態としては、内服用舌下錠、注射剤あるいはスプレー剤が提案されており、さらには徐放性製剤として各種テープ剤が用いられている。

ところで、この硝酸イソソルビドは融点が約 77℃の物質であるが、輸送上の安全性を確保するために 40%乳糖混合品として市販されており、粘着テープ剤を製造するためには、新たに酢酸エチル等の有機溶媒を使用して硝酸イソソルビドを抽出して粘着剤中に配合することが必要であった。このような粘着剤としては、硝酸イソソルビドの抽出に使用したのと同じ酢酸エチルを溶媒とするアクリル系粘着剤が使用できるが、十分な薬理効果を得るために硝酸イソソルビドの配合率を高くした場合には粘着剤層より結晶の析出が生じてしまい、粘着力が低下するなどの問題点があり、十分な粘着物性と安定的な薬物放出性が得られないという欠点があった。

10

【0003】

また、硝酸イソソルビドは昇華性ならびに吸湿性がある物質であることより、かかる物質の外用貼付剤を調製する場合には、従来から外用剤の基布として使用されているポリ塩化ビニルフィルム、ポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィルム等は使用できない。したがって、ポリエステルフィルムと他のフィルムを積層した基布を使用して外用剤として

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記の各問題点に鑑みてなされたものであり、その目的とするところは、硝酸イソソルビドを含有する外用剤において、貼付時に十分な粘着性を有し、貼付後の薬物の

20

放出性が安定した硝酸イソソルビド貼付剤を提供することにある。
本発明者らはかかる課題を解決すべく鋭意検討した結果、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体を主成分とした粘着剤膏体が、優れた粘着物性と薬物放出性を合わせもつこと、かつポリエステルフィルムと不織布を貼り合わせた基布を使用した製剤が前述した種々の問題点を解決することを見出し本発明の貼付剤を完成させるに至った。

【0005】

【課題を解決するための手段】

そのための本発明は、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体、ロジン系樹脂、液状ゴム、酸化防止剤、オレイン酸を必須成分とする粘着剤膏体中に、薬効成分として硝酸イソソルビドを含有したことを特徴とする硝酸イソソルビド含有貼付剤を提供する。

30

すなわち、より具体的な本発明は、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体、ロジン系樹脂、液状ゴム、酸化防止剤、オレイン酸を必須成分とする溶剤型粘着剤基剤中に、硝酸イソソルビドの酢酸エチル溶媒を配合し、シリコン処理したライナー上に塗工・乾燥後、柔軟な支持体と張り合せた硝酸イソソルビド含有貼付剤である。

【0006】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明の貼付剤における粘着剤膏体を構成する各種配合成分を説明することにより、本発明を更に詳細に説明していく。

本発明の貼付剤において用いるスチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体は、粘着剤の基本骨格となる合成ゴムであり、スチレン／ゴム比が 14／86 のものが好適に使用され、その粘着剤膏体中への配合量は 15～35% (w/w%)、以下の配合において同じ)であり、より好ましくは 20～30%である。配合量が 15%未満になると、粘着剤の凝集力が保てず、糊残りが生じ易くなり、また配合量が 35%を越えると、粘着剤膏体が硬くなったり、他の成分の配合量が減少する結果硝酸イソソルビドの結晶が析出し易くなるため好ましいものではない。

40

【0007】

ロジン系樹脂は、淡色で幅広い相溶性、優れた熱、酸化安定性を有する水素添加ロジン系樹脂が好適に使用され、その粘着剤膏体中への配合量は 35～55%であり、好ましくは 40～50%である。配合量が 35%未満になると、粘着剤自体に適切な粘着力が得られず、また硝酸イソソルビドの結晶が析出し易くなり好ましいものではなく、さらに配合量

50

が55%を越えると、粘着剤自体が硬くなり粘着性が低下する傾向がみられ、好ましくない。

【0008】

液状ゴムとしては、ポリブテン、ハイシスイソプレングムが好適に使用され、その粘着剤膏体中への配合量は5～20%であり、より好ましくは7～15%である。液状ゴムは粘着剤の軟化剤として使用されるが、配合量が5%未満であるとその効果が十分に発揮されず好ましいものではなく、また配合量が20%を越えるとブリーディングし易くなるため好ましくない。

【0009】

酸化防止剤は、粘着剤の製造時および保存期間中の安定性を確保するための必須成分であり、各種の酸化防止剤を使用することができる。なかでも安全性の面からみて、ジブチルヒドロキシトルエン、ペンタエリスリチルテトラキス〔3-（3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル）〕プロピオネートの使用が好ましく、その粘着剤膏体中への配合量は0.1～2%である。

【0010】

本発明の貼付剤にあっては吸収促進剤としてオレイン酸が使用され、その粘着剤膏体中への配合量は0.5～5%であり、好ましくは0.5～3%である。配合量が0.5%未満であると望ましい吸収促進効果が得られず、また5%を越えると粘着剤の凝集力が低下してしまううえ、5%添加時以上の吸収促進効果は認められないため好ましいものではない。

【0011】

また本発明の貼付剤中に含有される、薬効成分としての硝酸イソソルビドの配合量は、貼付後における有効成分の経皮吸収の結果、所望の虚血性疾患の治療効果を得るのに十分な量であれば良く、具体的には粘着剤膏体中に15～25%配合させれば良い。配合量が15%未満になると、治療に必要な薬物量を得るために塗工量を増やす必要があり、その場合には粘着剤の乾燥速度が遅くなり、製造工程管理上の採算性が悪化するために好ましいものではない。また配合量が25%を越える場合には、製造直後から膏体中に硝酸イソソルビドの結晶が析出し、所望の粘着性が得られなくなるため好ましいものではない。

【0012】

したがって、以上の点から判断すれば、本発明のより好ましい具体的態様としては、スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体を15～35%、ロジン系樹脂を35～55%、液状ゴムを5～20%、酸化防止剤を0.1～2%、オレイン酸を0.1～5%配合した粘着剤膏体中に硝酸イソソルビドを含有させた硝酸イソソルビド含有貼付剤であり、さらにより好ましい具体的態様としては、その粘着剤膏体中へ硝酸イソソルビドの含有量として15～25%配合させた硝酸イソソルビド含有貼付剤である。

【0013】

本発明の貼付剤は、具体的には、上記した配合量を有する各配合成分を用いて以下の様な方法で製造される。

すなわち、加温下にスチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体：トルエン＝1：1溶液中に液状ゴム、酸化防止剤およびオレイン酸を配合して混合攪拌し、十分に溶解させる。一方別に硝酸イソソルビドの酢酸エチル溶液にロジン系樹脂を配合して混合攪拌し、十分に溶解させる。先のスチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体のトルエン溶液に硝酸イソソルビド溶液を加え、さらに十分混合攪拌して、粘着剤膏体溶液を得る。次いでこの粘着剤膏体溶液を、既存の方法でシリコン処理したライナー上に塗工し、溶媒を乾燥除去した後、基布と貼り合わせ、所望の大きさに裁断して製品とする。

なお、乾燥後の粘着剤膏体の塗工量は30～100 g/cm²であり、好ましくは40～80 g/cm²とするのが良い。

【0014】

一方、本発明に使用される基布としては、本発明の貼付剤が硝酸イソソルビド含有の虚血性心疾患治療用貼付剤として、長時間貼付されることを考慮すると、硝酸イソソルビドの

拡散防止効果を備えた柔軟な素材が好ましい。代表的な基布として、ポリエステルフィルム（厚さ2.5 μm ～6.0 μm ）と6～15 g/m^2 程度のレーヨン、ビニロン、ポリオレフィンなどの原料とした織布あるいは不織布を熱もしくは接着剤で貼り合わせたものが好ましく使用される。

【0015】

【実施例】

以下に本発明を実施例にて説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではなく、前記ならびに後記の趣旨に徴して適宜設計変更することができ、そのような設計変更されたものもすべて本発明の技術的範囲に属するものと解すべきである。

実施例1～8：

下記表1に示した処方により上記した製造方法に準じて、粘着剤膏体を調製した。調製された粘着剤膏体は、乾燥後の硝酸イソソルビドの量が1 mg/cm^2 になるようにシリコン処理したポリエステルライナー上に塗工し、約80℃で10分間乾燥後、厚さ3.5 μm のポリエチレンフタレート（PET）フィルムと2 g/m^2 のビニロン製不織布とを積層させた基布を貼り合わせ、実施例No. 1～No. 8の貼付剤を得た。

【0016】

【表1】

表1：各実施例の処方

(w/w%)

原料：グレード／メーカー	実 施 例 No.							
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	No.8
硝酸イソソルビド20% 酢酸エチル 溶液 ／中国化薬（株）：固形分表示	16	18	20	18	18	18	18	18
スチレン-イブロン-スチレンブロック 共重合体：TR-1107／シェル 化学（株）	30	25	30	20	25	30	30	30
水添ロジンのグリセリンエステル：スーパーエステル A-100／荒川化学工業（株）	40	46	40					
超ロジンエステル： KE-311／荒川化学工業（株）				50	45	40	40	40
ポリブテン： HV-300／日本石油化学（株）	12	9	8					
ハイスポリイソブレンゴム LIR-50／（株）クラレ				10	10	10	8	6
酸化防止剤（ジアルドキシトレン） BHT／武田薬品工業（株）	1	1	1	1	1	1	1	1
オレイン酸：粧原基 ／日本油脂（株）	1	1	1	1	1	1	1	1

【0017】

比較例 1 :

下記表 2 に示した処方により、上記実施例と同様の方法により粘着剤膏体を調製した後、同様にして比較例 No. 1 の貼付剤を得た。

【0018】

【表 2】

表 2 : 比較例 1 の処方

(w/w%)

原料 : グレード / メーカー	比較例 No. 1
硝酸イソソルビド 20% 酢酸エチル溶液 ／中国化薬 (株) : 固形分表示	18
スチレン-イソプレン-スチレンブロック 共重合体 : TR-1107 / シェル化学 (株)	30
脂肪族飽和炭化水素石油樹脂 : アルコン P-100 / 荒川化学工業 (株)	40
ハイスポリイソブレンゴム : LIR-50 / (株) クラレ	11
酸化防止剤 (ジナルドプロキシル) BHT / 武田薬品工業 (株)	1
オレイン酸 : 粧原基 ／ (株) クラレ	1

【0019】

比較例 2 :

四頸フラスコに酢酸エチルを入れ、窒素ガス封入下に約 60℃ で、アゾビスイソブチロニトリルを重合開始剤として、74.4g のアクリル酸-2-エチルヘキシルおよび 5.6g のアクリル酸を重合した後、酢酸エチルを添加して固形分 40% のアクリル酸系粘着剤溶液を得た。この溶液に 20% 硝酸イソソルビド酢酸エチル溶液 100g を添加し攪拌した混合物を、乾燥後の重量が 50g/m² (硝酸イソソルビドとして 1mg/cm²) となるようにシリコン処理をしたポリエステルライナー上に塗工し、約 80℃ にて 10 分間乾燥後、基布と張り合せて所望の大きさに裁断し、比較例 No. 2 の貼付剤を得た。

【0020】

比較例 3 :

上記比較例 2 と同様の操作により、59.2g のアクリル酸-2-エチルヘキシル、4.8g のアクリル酸、16.0g の酢酸ビニルおよび 20.0g の硝酸イソソルビドの組成からなる比較例 No. 3 の貼付剤を得た。

【0021】

[各種試験例]

上記の実施例により得られた本発明の貼付剤の有用性を、比較例で得た貼付剤との対比において、ラットの皮膚を用いたインビトロ皮膚透過性試験、粘着力試験ならびに粘着剤膏体からの結晶析出試験を検討することにより立証する。

試験１：ラットにおけるインビトロ皮膚透過性試験：

方法：

Wistar系ラット（雄性、６週齢）の腹部を、バリカンとシェーバーを用いて徐毛した後、皮膚を摘出し、フランチ型拡散セルにセットし、各試験薬剤（実施例No. １～No. ８および比較例No. １～No. ３の貼付剤）を貼付した。レセプター液として生理食塩水を使用し、セルのジャケットには約３７℃の温水を循環させた。

試験開始後、経時的にサンプリングを行い、皮膚を透過して溶出してくる硝酸イソソルビドの量をHPLCにて定量した。

【００２２】

結果：

各試験薬剤の貼付２４時間後における硝酸イソソルビドの皮膚透過量を下記表３にまとめた。

表中に示した結果からも判明するように、本発明の貼付剤である実施例No. １～No. ８の薬剤からのイソソルビドの皮膚透過性は、比較例に比べて遜色のない、優れたものであることが理解される。

【００２３】

【表３】

表３：ラット皮膚透過性試験結果

試験薬剤 (実施例 No.)	透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	試験薬剤 (比較例 No.)	透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
No. １	４１５	No. １	２８４
No. ２	４３０	No. ２	４３１
No. ３	４４５	No. ３	３９３
No. ４	４３２		
No. ５	４２８		
No. ６	４３４		
No. ７	４５８		
No. ８	４４９		

【００２４】

試験２：粘着力試験：

方法：

各試験薬剤（実施例No. １～No. ８および比較例No. １～No. ３の貼付剤）を、２５mm×１００mmに裁断し、その一端を剥し、補助紙（２５mm×１２０mm）を約

10mm重ねて貼り付けた後、ライナーを取り除いた。ベークライト板（40mm×200mm）の表面をアセトンで清拭した後、各試験薬剤を重量2kgのゴムローラーで貼り付けて放置した。1時間後に補助紙を180°に折り返し、引っ張り試験機を用いて300mm/分の速度で連続して引き剥す時の荷重を測定して粘着力を求めた。なお、この試験操作は23±2℃の条件下に行った。

【0025】

結果：

各試験薬剤の粘着力を下記表4に示した。

表中に示した結果からも判明するように、本発明の貼付剤である実施例No. 1～No. 8の薬剤は比較例に比べて明らかに粘着力が優れており、貼付時に脱落しにくい製剤であることが理解される。

10

【0026】

【表4】

表4：粘着力試験の結果

試験薬剤 (実施例 No.)	粘着力 (g/25mm)	試験薬剤 (比較例 No.)	粘着力 (g/25mm)
No. 1	1730	No. 1	260
No. 2	1820	No. 2	424
No. 3	1540	No. 3	388
No. 4	1790		
No. 5	1680		
No. 6	1490		
No. 7	1370		
No. 8	1270		

20

30

【0027】

試験3：結晶の析出確認試験：

40

各試験薬剤（実施例No. 1～No. 8および比較例No. 1～No. 3の貼付剤）をポリエチレン-アルミニウム構成の袋に入れ、4℃にて1か月保存した時の粘着剤膏体中の結晶の析出状況を光学顕微鏡で観察した。

その結果を下記表5にまとめた。

表中の結果からも判明するように、本発明の貼付剤においてはなんらの結晶析出は生じていないものの、比較例の貼付剤にあっては全例において結晶析出が生じていた。特に比較例No. 3の貼付剤での結晶析出は激しいものであった。

以上の結果から、本発明の貼付剤は長期保存においても結晶析出を起こさず、安定な薬物放出性を有する製剤であることが理解される。

【0028】

50

【表 5】

表5：結晶析出の有無の確認結果

試験薬剤 (実施例 No.)	結晶の有無	試験薬剤 (比較例 No.)	結晶の有無
No. 1	無	No. 1	有
No. 2	無	No. 2	有
No. 3	無	No. 3	有 (多数)
No. 4	無		
No. 5	無		
No. 6	無		
No. 7	無		
No. 8	無		

10

20

【0029】

【発明の効果】

30

以上のように、本発明の硝酸イソソルビド含有貼付剤は、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体を主成分とし、さらにロジン系樹脂、液状ゴム、酸化防止剤、オレイン酸を必須成分とする粘着剤膏体中に、硝酸イソソルビドを含有させることにより、硝酸イソソルビドの良好な薬物放出性と保存安定性を併せもつ貼付剤であり、その粘着物性も特に優れたものである。

したがって、本発明により虚血性心疾患治療用の貼付剤として長期間の貼付に耐え得る優れた硝酸イソソルビド含有貼付剤が提供され、医療上の効果は特に優れたものであるといえる。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平05-271070 (JP, A)
特開平05-271056 (JP, A)
特開昭63-307818 (JP, A)
特開平06-024969 (JP, A)
特開昭63-246327 (JP, A)
特開昭60-036423 (JP, A)

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