

(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 2006/070673 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/405 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/46 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/023535
- (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 2004-378693
2004 年 12 月 28 日 (28.12.2004) JP
- (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).
- (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).
- (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).
- 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: INDOMETACIN-CONTAINING ADHESIVE PATCH

(54) 発明の名称: インドメタシン含有貼付剤

(57) Abstract: An indometacin-containing adhesive patch which comprises a moisture-permeable polyethylene film and, superposed thereon through an adhesive, a (non)woven fabric and an indometacin-containing plaster, characterized in that the indometacin-containing plaster comprises 0.1-10 mass% indometacin, 0.01-10 mass% arginine or salt thereof, 0.1-20 mass% partially neutralized polyacrylics acid, and 10-70 mass% water. The indometacin-containing adhesive path is highly convenient and has satisfactory long-term stability of indometacin content.

(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積層された不織布又は織布及びインドメタシン含有膏体から構成される貼付剤であって、インドメタシン含有膏体がインドメタシン 0.1~10 質量%、アルギニン又はその塩 0.01~10 質量%、ポリアクリル酸部分中和物 0.1~20 質量%及び水 10~70 質量%を含有することを特徴とするインドメタシン含有貼付剤に関する。本発明のインドメタシン含有貼付剤は、利便性が高く、インドメタシン含量の経時安定性が良い。

WO 2006/070673 A1

明 細 書

インドメタシン含有貼付剤

技術分野

- [0001] 本発明は、利便性を高めた、経時的に含量安定性の良いインドメタシン含有貼付剤に関する。

背景技術

- [0002] インドメタシン含有貼付剤は、腱鞘炎や筋肉痛等の改善を目的として市販されているが、経時的に膏体中の水分が揮散して粘着力が低下し、インドメタシンの吸収性が貼付開始から数時間後に低下することから、その用法は1日数回、患部に貼付する必要がある、利便性が悪かった。そのため、吸収性を長時間持続し1日1回貼付という利便性を高めた貼付剤、すなわちコンプライアンスを改善した貼付剤が求められていた。
- [0003] 含水型の貼付剤において薬物の吸収性を長時間持続させる方法として、膏体の架橋性を弱め粘着性を高める方法や透湿性フィルムを不織布に組み合わせる方法等が知られている。しかし、膏体の架橋性を弱めると皮膚に膏体残りが生じ使用感が悪化し、また発汗時に膏体が軟化、溶解するという問題が生じる。また、透湿性フィルムを不織布に組み合わせる方法としては、透湿性フィルムとしてポリウレタン系やPET系の透湿性フィルムが用いられるが、ポリウレタン系透湿性フィルムは、経時的に親水ドメインが吸水することによってシワが生じ、また透湿度が変化するので好ましくない。更にPET系透湿性フィルムは、フィルムの柔軟性に乏しいため、使用感が悪く、また透湿度のコントロールも困難であるので好ましくない。一方、ポリエチレン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。また、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。
- [0004] なお、塩基性アミノ酸を配合したインドメタシン含有外用貼付剤が知られているが（特許文献1）、塩基性アミノ酸は溶出補助剤及び経皮吸収促進剤として配合されているものであり、製剤中でのインドメタシンの経時安定化については何も記載されていない。

特許文献1:特開昭57-81409号公報

特許文献2:特開平9-12450号公報

特許文献3:特開平10-158165号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] そこで、本発明者等は、利便性を高めたインドメタシン含有貼付剤を見出すべく種々検討した。その結果、従来持続的な薬物放出性や柔軟性、触感の点で良好なポリエチレン透湿性フィルムをインドメタシン含有貼付剤に用いた場合、インドメタシン含量の低下が生じることが判明した。そしてその原因は、透湿度のコントロールを目的として配合されているポリエチレン透湿性フィルム中のアルカリ土類金属塩(炭酸カルシウム等)であることが推測された。インドメタシンの含量の低下は、インドメタシンの吸収量が低下し、十分な薬効が得られなくなる場合があるため好ましくない。従って、本発明の目的は、利便性を高め、経時的に含量安定性の良いインドメタシン含有貼付剤を提供することにある。

[0006] なお、インドメタシンの安定化に関して、例えば、クロタミトンと炭素数4～6を有する二価アルコールを配合してインドメタシンの安定性を向上させた貼付剤(特許文献2)、エデト酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン及び酒石酸を配合し、膏体のpHを4～6に調整することによってインドメタシンの安定性を向上させた貼付剤(特許文献3)等が知られている。しかし、クロタミトンや炭素数4～6を有する二価アルコールは、刺激性や臭いが生じ、また、ジブチルヒドロキシトルエンは、発癌性があり安全性の面で好ましくない。緩衝剤や安定化剤を配合してインドメタシンの安定性を向上させる方法があるが、一般的に緩衝剤として用いられるグリシン等を配合しても十分な効果は得られない。

課題を解決するための手段

[0007] そこで、本発明者らは更に検討した結果、ポリエチレン透湿性フィルムと接着剤を介して積層された不織布又は織布及びインドメタシン含有膏体から構成された貼付剤のインドメタシン含有膏体中に、特定量のポリアクリル酸部分中和物及び水を含ませ、更にアルギニン又はその塩を含ませると、1日1回の貼付で十分な効果が得

られ利便性が高められた、経時的に含量安定性の良いインドメタシン含有貼付剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

- [0008] 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積層された不織布又は織布及びインドメタシン含有膏体から構成される貼付剤であって、インドメタシン含有膏体がインドメタシン0.1～10質量%、アルギニン又はその塩0.01～10質量%、ポリアクリル酸部分中和物0.1～20質量%及び水10～70質量%を含有することを特徴とするインドメタシン含有貼付剤を提供するものである。

発明の効果

- [0009] 本発明のインドメタシン含有貼付剤は、吸収性を長時間持続でき、1日1回貼付すれば、腱鞘炎や筋肉痛等の改善に効果がある利便性が高められた製剤であり、コンプライアンスを改善した製剤である。また、経時的な皮膚への粘着性やインドメタシン含量の安定性、吸収性が良好であり、品質的に優れている。また、貼付したときに製剤表面がさらさらして使用感が良く、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

- [0010] 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。例えば、アルカリ土類金属塩を配合したポリエチレン樹脂を熔融製膜した後、これを延伸することにより、細孔が形成されたポリエチレン透湿性フィルムを得ることができる。使用するアルカリ土類金属塩としては、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、炭酸バリウム等が挙げられ、生産性の点から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、特に制限は無いが、薄すぎると透湿度の制御が困難となる場合があり、また、厚すぎると貼付した時に違和感が生じ、使用感を損ねる場合があることから、5～100 μm 、特に10～50 μm が好ましい。なお、ポリエチレン透湿性フィルムは、透湿性が不十分な場合には、穿孔処理を施すことによって透湿性を更に付与することもできる。
- [0011] 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不織布とポリエチレン透湿性フィルムの接着性の面から好ましい。

[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、メルトブローン法等が挙げられ、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、厚み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、 $20\sim 200\text{g}/\text{m}^2$ 、特に $40\sim 150\text{g}/\text{m}^2$ 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積層された不織布又は織布(以下、支持体と記載することもある)の透湿度は、特に制限は無いが、皮膚刺激性の点並びに薬物の吸収性、薬効の持続性の点から $200\sim 3000(\text{g}/\text{m}^2/24\text{h})$ が好ましく、 $2000\sim 2500(\text{g}/\text{m}^2/24\text{h})$ がより好ましく、 $200\sim 2000(\text{g}/\text{m}^2/24\text{h})$ が更に好ましく、 $200\sim 1000(\text{g}/\text{m}^2/24\text{h})$ が特に好ましい。透湿度が上記範囲にあれば、膏体からの水分蒸散量が適度に抑えられる結果、膏体の硬化が抑えられ、薬効の持続性が期待できる。また、通気性が適度に保たれ、皮膚に対する刺激もない。

[0014] インドメタシンの含有量は、インドメタシン含有膏体質量に対して $0.1\sim 10$ 質量%であるが、更に $0.1\sim 5$ 質量%、特に $0.3\sim 1.5$ 質量%が好ましい。インドメタシンの含有量が 10 質量%を越えると薬物自体の皮膚に対する刺激性が問題となる場合があり、 0.1 質量%未満では期待する薬効を得ることが困難となる。

[0015] アルギニンの塩としては、例えば、塩酸アルギニン等が挙げられる。アルギニン又はその塩としては、L-アルギニン、塩酸L-アルギニンが好ましく、特にL-アルギニンが好ましい。アルギニン又はその塩の含有量は、インドメタシン含有膏体質量に対して $0.01\sim 10$ 質量%であるが、インドメタシンの経時安定性の点から、 $0.01\sim 5$ 質

量%、更に0.01～1質量%、特に0.01～0.5質量%が好ましい。

- [0016] 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って、膏体の粘着性を高めるために含有する。中和度としては70モル%以下が好ましく、更に60モル%以下、特に50モル%以下が好ましい。また、中和度が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含有量は、インドメタシン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含有量が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、含有量が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の市販品としては、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] 水の含有量は、インドメタシン含有膏体質量に対して10～70質量%であるが、好ましくは10～60質量%、特に20～50質量%が好ましい。水の含有量が70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場合があり好ましくなく、また、10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ので好ましくない。
- [0018] 本発明のインドメタシン含有膏体中に、更に架橋剤、鉍物性粉末及び硬化調整剤を含有させると、膏体の凝集性が適度に調整され好ましい。
- [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って膏体が凝集するという問題が生じる場合があり、一方、少なすぎると、架橋が不十分となり、膏体残りを生じる場合があることから、インドメタシン含有膏体質量に対して0.001～1質量%、特に0.001～0.3質量%が好ましい。
- [0020] 鉍物性粉末としては、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。鉍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って均一な製剤が得られない場合があり、一方、少なす

ぎると膏体が凝集して粘着力が低下する場合があることから、インドメタシン含有膏体質量に対して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って膏体の凝集が生じ粘着力が低下する場合があり、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場合があることから、インドメタシン含有膏体質量に対して0.001～3質量%、特に0.01～2質量%が好ましい。

[0022] インドメタシン含有膏体中には、これらの成分に加えて、通常の膏体に使用される添加物を、目的に応じて適宜配合することができる。添加物としては、粘着増強剤、溶媒、油成分、吸収促進剤、安定化剤、界面活性剤等が挙げられる。これらの添加物は、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。

[0023] 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、インドメタシン含有膏体質量に対して0.1～50質量%、更に0.5～40質量%、特に1～30質量%が好ましい。

[0024] 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-エチルー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。これら溶媒は、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。溶媒の含有量は、特に制限は無いが、インドメタシン含有膏体質量に対して10～60質量%、特に20～50質量%が好ましい。

[0025] 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。

- [0026] 吸収促進剤としては、L-メントール、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピル等が挙げられる。
- [0027] 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；ビタミンE、ブチルヒドロキシアニソール、酢酸トコフェロール、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；アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、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。安定化剤の含有量は、特に制限は無いが、インドメタシン含有膏体質量に対して0～0.5質量%、特に0.001～0.1質量%が好ましい。
- [0028] 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は、特に制限は無いが、インドメタシン含有膏体質量に対して0～3質量%であり、特に0.01～1質量%が好ましい。
- [0029] また、インドメタシン含有膏体の粘着力は、特に制限は無いが、貼付中の剥がれ落ちを防止する点から、含水型薬物含有膏体のボールタック式粘着力がNo. 4以上であることが好ましく、特にNo. 5以上が好ましい。
- [0030] 本発明のインドメタシン含有貼付剤は、そ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及び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、ポリプロピレンのプラスチック系のライナーが好ましい。
- [0031] 本発明の貼付剤の製造方法としては、通常の製剤化の方法が使用でき、例えば、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とライナーの間に、インドメタシン含有膏体を展延し貼付剤を作製する。

実施例

[0032] 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。

[0033] <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。

[0034] (数式)

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

S:透湿面積(cm^2)

[0035] 実施例1

精製水30質量部に、ポリビニルアルコール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質量部及びL-アルギニン(協和発酵工業製)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、次いで、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分間練合しインドメタシン含有膏体を得た。25℃で2週間熟成させた貼付剤のボールタック式粘着力は、No. 13で

あった。

[0036] 炭酸カルシウムにより細孔を形成させたポリエチレン製透湿性フィルム(厚さ: $20\mu\text{m}$)に、ポリウレタン系粘着剤を介してポリエステル製不織布(目付け: $100\text{g}/\text{m}^2$)を積層した支持体の不織布面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(池田機械産業製)を用いて膏体の厚さが 1mm となるように展延し、 $10\times 14\text{cm}$ の大きさに切断して製剤を作製した。なお、支持体の透湿度は $310(\text{g}/\text{m}^2/24\text{h})$ であった。

[0037] 比較例1～4

アルギニンをホウ砂(比較例1:小堺製薬製)、安息香酸(比較例2:和光純薬製)、グリシン(比較例3:協和発酵工業製)又はL-イソロイシン(比較例4:協和発酵工業製)にかえて、実施例1と同様に貼付剤を作製した。

[0038] 比較例5

精製水14.5質量部にポリビニルアルコール0.8質量部を加え 60°C に加熱して溶解後、室温まで冷却した。ここに、エデト酸ナトリウム0.1質量部及びL-アルギニン(協和発酵工業製)0.1質量部を溶解後、D-ソルビトール液(70質量%)25質量部、濃グリセリン20質量部、マクロゴール400 2質量部を順次添加し、カオリン3質量部を均一に懸濁した。次に、インドメタシン0.5質量部、L-メントール0.5質量部、カルメロースナトリウム3.5質量部を添加した後、十分に混合した。次に、10質量%ジアルデヒド澱粉水溶液4質量部及び40質量%ゼラチン水溶液25質量部を添加、混合した。

精製水で質量を全100質量部とした後、プロペラ混合機(HEIDON製:500rpm)で15分間混合し含水型薬物含有膏体を得た。実施例1と同一の支持体(透湿度 $310(\text{g}/\text{m}^2/24\text{h})$)の不織布面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(池田機械産業製)を用いて膏体の厚さが 1mm となるように展延し、 $10\times 14\text{cm}$ の大きさに切断して製剤を作製した。

[0039] 試験例1

実施例1及び比較例1～5で得た貼付剤を一枚ずつアルミ袋に入れて密封し、 25°C で2週間熟成させた。熟成後を開始時として、 60°C －1週間保存後のインドメタシン

ン含量を測定し、開始時の含量を100%とした時のインドメタシンの残存率を算出した。処方及びその結果を表1に示す。

[0040] [表1]

成 分 (g)	実施例	比 較 例				
	1	1	2	3	4	5
インドメタシン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
L-アルギニン	0.1	—	—	—	—	0.1
ホウ砂	—	0.1	—	—	—	—
安息香酸	—	—	0.1	—	—	—
グリシン	—	—	—	0.1	—	—
L-イソロイシン	—	—	—	—	0.1	—
L-メントール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ポリビニルアルコール* ¹	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	—
濃グリセリン	20	20	20	20	20	20
エデト酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
酒石酸	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	—
D-ソルビトール液(70%)	25	25	25	25	25	25
カオリン	3	3	3	3	3	3
マクロゴール400	2	2	2	2	2	2
カルメロースナトリウム	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
ポリアクリル酸部分中和物* ²	6	6	6	6	6	—
ジアルデヒド澱粉	—	—	—	—	—	0.4
ゼラチン* ³	—	—	—	—	—	10
精製水	全100	全100	全100	全100	全100	全100
インドメタシン残存率%* ⁴	99.4	93.5	95.3	96.1	95.4	96.7

*1：PVA217S（クラレ製）

*2：ビスコメートNP-700（中和度50モル%、昭和電工製）

*3：ゼラチンE1（ニッピ製）

*4：60℃、1週間後

[0041] 本発明のインドメタシン含有貼付剤(実施例1)は、経時的なインドメタシン含有量の安定性に優れていた。一方、アルギニンのかわりにホウ砂(比較例1)、安息香酸(比較例2)、グリシン(比較例3)又はイソロイシン(比較例4)を配合したインドメタシン含有貼付剤は、本発明のインドメタシン含有貼付剤に比べて、経時的な含量安定性は劣っていた。また、ポリアクリル酸部分中和物のかわりにゼラチンを配合したインドメタシン含有貼付剤(比較例5)は、本発明のインドメタシン含有貼付剤に比べて、経時的な含量安定性は劣っていた。

[0042] 実施例2

精製水30質量部にポリビニルアルコール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。ここに、酒石酸1.3質量部、エデト酸ナトリウム0.1質量部及びL-アルギニン0.5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6質量部及びジヒドロキシア루미늄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。

実施例1と同様にしてインドメタシン含有貼付剤を作製した。

[0043] 実施例3

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、L-アルギニン(協和発酵工業製)0.1質量部を溶解後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。

水相を120℃に加温後、粘着剤相を加えて均一に分散させた。室温まで冷却後、油相を加え、更に精製水で全質量を100質量部としてインドメタシン含有膏体を調製した。

実施例1と同様にして、膏体の厚さが0.2mmとなるように展延しインドメタシン含有貼付剤を作製した。

[0044] 実施例2及び3で作製したインドメタシン含有貼付剤の経時的なインドメタシン含量の安定性はいずれも良好であった。また、貼付したときに表面がさらさらして使用感が良く、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積層された不織布又は織布及びインドメタシン含有膏体から構成される貼付剤であって、インドメタシン含有膏体がインドメタシン0.1～10質量%、アルギニン又はその塩0.01～10質量%、ポリアクリル酸部分中和物0.1～20質量%及び水10～70質量%を含有することを特徴とするインドメタシン含有貼付剤。
- [2] ポリエチレン透湿性フィルムと接着剤を介して積層された不織布又は織布の透湿度が $200 \sim 3000 \text{ (g/m}^2\text{/24h)}$ である請求項1記載のインドメタシン含有貼付剤。
- [3] 更に、インドメタシン含有膏体中に架橋剤0.001～1質量%を含有する請求項1又は2記載のインドメタシン含有貼付剤。
- [4] 更に、インドメタシン含有膏体中に鉱物性粉末0.5～15質量%を含有する請求項1～3のいずれか1項記載のインドメタシン含有貼付剤。
- [5] 更に、インドメタシン含有膏体中に硬化調整剤0.001～3質量%を含有する請求項1～4のいずれか1項記載のインドメタシン含有貼付剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023535

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/405(2006.01), **A61K9/70**(2006.01), **A61K47/18**(2006.01), **A61K47/32**
(2006.01), **A61K47/46**(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)

A61K31/405(2006.01), **A61K9/70**(2006.01), **A61K47/18**(2006.01), **A61K47/32**
(2006.01), **A61K47/46**(2006.01)

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)

CAOLD (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JMEDPlus (JOIS),
JST7580 (JOIS), JSTPlus (JOIS)

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), Table 6; page 2, upper right column, lines 1 to 14; lower left column, lines 6 to 9; page 3, upper left column, lines 1 to 4 (Family: none)	1-5
Y	JP 57-081409 A (Toko Yakuhin Kabushiki Kaisha), 21 May, 1982 (21.05.82), Example 1 (Family: none)	1-5
Y	Sadako TOYOGUCHI, "Suiyosei Indomethacin Kyunyuzai no Chosei to Hyoka", Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan (1995), Vol.55, No.1, pages 44 to 51, page 50, Conclusion, lines 5 to 12	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23 January, 2006 (23.01.06)

Date of mailing of the international search report
31 January, 2006 (31.01.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/405(2006.01), A61K9/70(2006.01), A61K47/18(2006.01), A61K47/32(2006.01), A61K47/46(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. A61K31/405(2006.01), A61K9/70(2006.01), A61K47/18(2006.01), A61K47/32(2006.01), A61K47/46(2006.01)

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)

CAOLD(STN), CPlus(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), JMEDPlus(JOIS), JST7580(JOIS), JSTPlus(JOIS)

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 (ライオン株式会社) 1991.07.11 (ファミリーなし) 第6表, 第2頁右上欄第1-14行, 左下欄第6-9行, 第3頁左上欄第1-4行参照	1-5
Y	JP 57-081409 A (東光薬品株式会社) 1982.05.21 (ファミリーなし) 実施例1等参照	1-5
Y	豊口禎子, 水溶性インドメタシン吸入剤の調製と評価, 薬剤学(1995), VOL.55, NO.1, pp.44-51, 第50頁結論第5-12行参照	1-5

☐ 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

23.01.2006

国際調査報告の発送日

31.01.2006

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)

安藤 倫世

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

9837