

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 11 月 25 日 (25.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/100959 A1

(51) 国際特許分類: **A61K 31/565**, 31/57, 9/70, A61P 3/06, 5/30, 9/10, 15/12, 19/10, 25/28, 29/00

(74) 代理人: 草間 攻 (KUSAMA, Osamu); 〒1020072 東京都千代田区飯田橋 4 丁目 5 番 1 2 号 岩田ビル 7 階 草間特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/006451

(22) 国際出願日: 2004 年 5 月 13 日 (13.05.2004)

(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2003-136218 2003 年 5 月 14 日 (14.05.2003) 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, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝國製薬株式会社 (TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7692695 香川県東かがわ市三本松 5 6 7 番地 Kagawa (JP). 扶桑薬品工業株式会社 (FUSO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒5368523 大阪府大阪市中央区道修町一丁目 7 番 1 0 号 Osaka (JP).

(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, IT, LU, 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).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 松下 邦彦 (MAT-SUSHITA, Kunihiko) [JP/JP]; 〒7610121 香川県木田郡牟礼町牟礼 6 6 0-1 2 Kagawa (JP). 服部 健一 (HATTORI, Kenichi) [JP/JP]; 〒7793125 徳島県徳島市国府町早淵 1 5 4 番地の 3 Tokushima (JP). 山地 正博 (YAMAHAJI, Masahiro) [JP/JP]; 〒7692601 香川県東かがわ市三本松 1 6 0 8-1 コーポ前山 5 0 6 Kagawa (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: EXTERNAL PATCH CONTAINING ESTROGEN AND/OR PROGESTOGEN

(54) 発明の名称: エストロゲン及び／又はプロゲステゲン含有外用貼付剤

(57) Abstract: An external patch capable of stable prolonged release and transdermal absorption of active ingredient hormones (estrogens and/or progestogens) contained in a pressure sensitive adhesive layer, which external patch ensures low irritation on the skin. In particular, an external patch comprising a support and, superimposed thereon, a pressure sensitive adhesive layer, characterized in that the pressure sensitive adhesive layer comprises, as indispensable components, 5 to 50 wt.% of styrene/isoprene/styrene block copolymer, 20 to 70 wt.% of tackifier resin, 10 to 60 wt.% of softener and 1 to 20 wt.% of polyvinylpyrrolidone and contains, as an active ingredient, estrogen and/or progestogen.

(57) 要約: 粘着剤層に含有される有効成分であるホルモン (エストロゲン類及び／又はプロゲステゲン類) の安定した長期放出性、経皮吸収性を可能にし、かつ皮膚に対する低刺激性の外用貼付剤の提供であり、支持体に粘着剤層が積層された貼付剤であって、該粘着剤層がスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 5 ~ 50 重量%、粘着付与樹脂 20 ~ 70 重量%、軟化剤 10 ~ 60 重量%、ポリビニルピロリドン 1 ~ 20 重量%を必須成分とし、有効成分としてエストロゲン及び／又はプロゲステゲンを配合してなることを特徴とする外用貼付剤である。



WO 2004/100959 A1

明 細 書

エストロゲン及び／又はプロゲステゲン含有外用貼付剤

技術分野

- [0001] 本発明は、更年期あるいは閉経後の女性に多くみられる頭痛、のぼせ、発汗等の更年期障害、骨粗鬆症、アルツハイマー病、動脈硬化症、高脂血症等の疾患の予防、治療に有用なエストロゲン及び／又はプロゲステゲンを含有する外用貼付剤に関する。
- [0002] 詳細には、粘着基剤としてスチレンーイソプレンーすチレンブロック共重合体(SIS)、粘着付与樹脂、軟化剤、ポリビニルピロリドン(PVP)を必須とし、粘着剤層にエストロゲン及び／又はプロゲステゲンのホルモンを有効成分として含有する経皮吸収型貼付剤に関する。

背景技術

- [0003] 閉経後の女性においては、その卵巣機能が急激に低下し、それに伴うエストロゲンの減少により、ほてり、のぼせ、発汗等の血管運動神経系症状を主訴とするいわゆる更年期障害が多く生じる。これらに加え、低ホルモン分泌は、心臓血管異常や骨粗鬆症の原因になるともいわれている。そのため、上記の症状の予防や治療には、主としてエストロゲンの経口製剤および注射剤が投与されているが、経口投与の場合、ほとんどの薬物が消化管や肝臓により代謝されてしまい、薬効発現のために高用量の投与が必要となる。また、注射による投与の場合、注射針による疼痛を伴う上、急激に血中濃度が上昇し、しかも短時間で消失することになる。それによって、これらの投与方法では血栓症、子宮内膜症、子宮ガン等の副作用をもたらす可能性が懸念され、体内の薬物濃度を必要最小限の濃度で長時間持続させる必要があった。
- [0004] そのため、消化管や肝臓等を経由しない経皮投与を対象とし、良好な薬物放出の持続性、取扱い性の理由で経皮吸収製剤が注目され、現在までにいくつかの試みがなされている。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースとエタノールからなるゲル中にエストラジオールを溶解し、エチレンー酢酸ビニル膜で放出を制御するリザーバー型の製剤が提案されている(特許文献1)。しかしながら、この製剤は、揮発性成分を含

んでいるため薬物の放出性が変化する恐れがあり、また、含有するエタノールは皮膚刺激性が強く、貼付部位に高頻度で発赤を生じるという問題があった。

[0005] また、複合エストロジエンを含有する経皮吸収剤としては、経皮吸収促進剤としてメントールを含有する製剤も開示されている(特許文献2)。しかし、この製剤は、吸収促進剤として含有されるメントールが揮発性を有しているため、保存中、あるいは貼付中にメントールが揮散してしまい、薬物の放出能力が変化するという問題があった。

[0006] さらに、ノルエチステロン、エストラジオールおよびこれらのエステルを有効成分として含有する経皮吸収製剤として、粘着剤層としてアクリル系粘着剤を使用した経皮吸収剤も提案されている(特許文献3、特許文献4)。しかしながら、アクリル系粘着剤は薬物放出性が低く、また、皮膚に対する刺激も強く、長期にしかも連続投与を目的とした経皮投与製剤には不向きである。また、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(SIS)を用いたエストロゲンの経皮吸収貼付剤が提案されている(特許文献5)が、エストロゲンの溶解剤として脂肪酸エステルを用いているため、粘着剤の凝集力が低下し、貼付部位に糊残りを生じ、また、脂肪酸エステル自身の皮膚刺激にも問題があった。

[0007] すなわち、生体の皮膚組織そのものは、生体内への異物の進入を防ぐ防御機能を有しているため、有効な量の薬物を皮膚透過させることは一般的に困難なものであり、この問題を解決する目的で吸収促進剤の添加が行われているが、吸収促進剤の添加は、多くの場合、皮膚刺激が増加する傾向にあった。

[0008] 特許文献1:特開昭57-154122号公報

特許文献2:特開昭60-152413号公報

特許文献3:特開平4-342532号公報

特許文献4:特開平8-27003号公報

特許文献5:特開平5-148145号公報

[0009] さらに、ホルモン補充療法における外用剤の投与では、有効血中濃度を維持するため長時間の貼付を必要とする。この長時間の貼付のためには、外用剤基剤についてその粘着力を向上させること、特に保持力を向上させるために粘着剤の皮膚表面

の凹凸面への投錨効果を向上させる必要があった。しかしながら、皮膚表面の凹凸面への投錨効果を向上させるためには、粘着基剤である高分子の活動度を上昇させなければならないが、一方で凝集力の低下が起こり、その結果凝集破壊を起こし、剥離時に皮膚への粘着剤の残着が起こる可能性がある。したがって、外用剤の長時間貼付のためには、粘着剤の投錨効果と、その凝集力の制御が必要となっている。

- [0010] また外用貼付剤における支持体の柔軟性が、薬物の経皮吸収性の向上に大きく関与することが様々な文献等で明らかにされている。この目的に好適な物性を持つ支持体として、低密度高分子フィルム、不織布、織布が挙げられるが、いずれも柔軟性を保持させるための自由体積の大きさが必要とされる。しかしながら、支持体の自由体積が大きくなると、支持体層中への薬物の吸着が発生し、その結果、長期保存後に薬物放出性の低下が生じ、外用貼付剤としての十分な性能が得られない等の問題点がある。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0011] したがって本発明は、上記の問題点に鑑み、エストロゲン及び／又はプロゲステゲンの経皮吸収性に優れ、且つ皮膚に対する刺激性が極めて低い、外用貼付剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0012] かかる課題を解決するべく、本発明者らは鋭意研究した結果、粘着剤層としてスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(SIS)、粘着付与樹脂、軟化剤、ポリビニルピロリドン(PVP)を必須成分とし、そこにエストロゲン及び／又はプロゲステゲンを配合することにより、上述したような課題を一挙に解決し得ることを見だし、本発明を完成させるに至った。
- [0013] すなわち本発明は、支持体に粘着剤層が積層された貼付剤であって、該粘着剤層がスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(SIS) 5〜50重量%、粘着付与樹脂20〜70重量%、軟化剤10〜60重量%、ポリビニルピロリドン(PVP) 1〜20重量%を必須成分とし、有効成分としてエストロゲン及び／又はプロゲステゲンを配合してなることを特徴とする外用貼付剤である。

- [0014] 上記したように本発明は、特に粘着性基剤としてSIS、粘着付与樹脂およびPVPを使用し、さらにエストロゲン及び／又はプロゲステゲンの溶解性を確保し、皮膚表面の凹凸面への追従性を向上させるために軟化剤を配合する点に特徴を有するものであり、その結果、貼付剤基剤中への薬物の結晶化を抑え、安定した薬物放出性と、皮膚への低刺激性を兼ね備えた特性を有する点に、また別の特徴を有するものである。

発明の効果

- [0015] 本発明が提供する貼付剤は、粘着剤層としてスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体(SIS)、粘着付与樹脂、軟化剤、ポリビニルピロリドン(PVP)を必須成分とし、そこにエストロゲン類の一種及び／又はプロゲステゲン類の一種を有効成分として含有させることにより、薬物の溶解性、安定性に優れ、貼付剤の基剤中に薬物の結晶化を抑えることにより安定した薬物放出性と経皮吸収性を高め、皮膚に対する低刺激性を兼ね備えた貼付剤である。
- [0016] また、支持体として、薬物非吸着層と柔軟なフィルムの積層体を使用したことにより、皮膚の凹凸面あるいは皮膚の動きに対して追従性の良好な貼付剤が提供され、長期にわたる貼付により、薬物の安定した皮膚吸収性を確保し得る利点を有している。

発明を実施するための最良の形態

- [0017] 本発明が提供する貼付剤において、粘着基剤に使用するSISの配合量は5〜50重量％であり、更に好ましくは10〜30重量％である。5重量％未満では基剤の凝集力が充分でなく、皮膚面に基剤が残るといった問題が生ずる。また、50重量％を超える場合には、凝集力が高すぎて粘着力の低下、あるいは練合作業の不具合を招くこととなる。
- [0018] SISと共に使用される粘着付与樹脂は、SISと混合することにより、基剤自体に皮膚への粘着性を与えるものであり、そのような粘着付与樹脂としては、ロジン系樹脂、石油系樹脂、テルペン樹脂等が用いられるが、本発明においては、特にロジン系樹脂が使用される。このロジン系樹脂としては、ロジンエステル、水添ロジン、グリセリンロジンエステル、水添ロジングリセリンエステル、ロジン酸、重合ロジン等が挙げられる。そのなかでも、特に水添ロジングリセリンエステルが好ましい。

- [0019] ロジン系樹脂は、他の粘着付与樹脂と比較して、プロゲステゲンの溶解性に優れたものであり、製剤中での薬物の結晶化を防止する効果に優れている。その配合量は、プロゲステゲンの配合量に対して7倍量より多く含むことが望ましく、より好ましくは10倍量より多く含むことが望ましい。また、貼付剤の粘着物性を良好にするため、製剤中の配合量は20〜70重量%、更に好ましくは40〜50重量%が望ましい。20重量%未満では貼付剤としての粘着物性が悪くなり、70重量%を越えると粘着タックが強くなりすぎて、貼付剤を皮膚から剥がす時に物理的な皮膚刺激を生じる恐れがある。
- [0020] 一方、軟化剤は、粘着剤を柔らかくすることにより、皮膚への追従性を向上させ、また、粘着力を調整し、物理的な皮膚刺激を軽減するものである。これらの軟化剤としては、パラフィン系油、シリコン油、高級脂肪酸、植物油、ポリブテン等が挙げられるが、そのなかでも特に流動パラフィンが好ましい。その配合量は10〜60重量%、好ましくは20〜40重量%である。10重量%より少ないと皮膚への追従性が悪く、貼付剤が剥れやすくなり、60重量%を越えると粘着剤の凝集力が落ちて、貼付部位に糊残りが生じる。
- [0021] また、粘着剤層に配合されるPVPは、エストロゲンに対する溶解剤として働くものである。本発明において使用されるPVPは、基本的には如何なる分子量のものでもよいが、分子量100万以下のものが望ましい。その配合量は、エストロゲンの配合量に対して2倍量より多く含むことが望ましく、より好ましくは5倍量含むことが好ましい。また、製剤中の配合量としては、好ましくは1〜20重量%、更に好ましくは2〜10重量%である。1重量%未満では溶解できる薬物量が少ないため、過剰量のエストロゲンを配合すると保存期間中に結晶が生じ、また、結晶を生じないような薬物含量の配合ではホルモンの有効血中濃度を満足する放出量を得ることができない。また、20重量%以上では基剤の凝集力の低下を招き、貼付部位に糊残りが生じる恐れがある。
- [0022] 本発明におけるエストロゲンの配合量は0.5〜5重量%、好ましくは1〜3重量%である。また、プロゲステゲンの配合量は1〜10重量%、好ましくは2〜5重量%である。
- [0023] 本発明が提供する貼付剤にあっては、上記の成分の他、通常貼付剤を製する時に用いられる成分が、適宜選択され、添加される。例えば、ジブチルヒドロキシトルエン(BHT)等の抗酸化剤、酸化チタン、二酸化ケイ素等の充填剤を用いることができる。

- [0024] 本発明が提供する貼付剤における粘着剤層の厚みは、特に限定されるものではないが、50〜100 μm 程度であることが望ましい。薄くなりすぎると粘着力が低下し、また、厚くなりすぎると膏体中の利用されない薬物が増加し、コストが高くなり、また、衣服との擦れ等により剥離し易くなる。
- [0025] 一方、外用貼付剤における支持体の柔軟性、伸縮性が、皮膚への追従性に影響を与え、薬物の経皮吸収性の向上に大きく関与することが明らかにされている。柔軟性、伸縮性の高い支持体としては、低密度高分子フィルム、不織布、織布等が挙げられるが、柔軟性や伸縮性を付与させるための自由体積の大きさに起因した薬物の吸着が生じる。したがって、自由体積を大きくすると、経時的に貼付剤からの薬物放出性の低下が起こり、貼付剤として十分な性能が得られない可能性がある。
- [0026] この問題を解決するため、発明者らは、極薄い密な構造を有する薬物非吸着層と、皮膚の凹凸面あるいは皮膚の動きに追従する柔軟なフィルムの両者を積層することにより、薬物の吸着を防止しつつ優れた薬物経皮吸収性を加味した支持体となることを見出した。薬物非吸着層としては、密な構造を有し薄膜形成が可能であり、そのうえ薬物との相互作用が無いものが好ましく、例えば、金属フィルム、金属蒸着フィルム、高密度高分子フィルム等を挙げることができる。そのなかでも、汎用性、経済性等の点から高密度高分子フィルムが好ましく、特にポリエチレンテレフタレートフィルムが好ましい。当該フィルムの厚さは0.1〜20 μm が望ましい。20 μm を超える厚さではポリエチレンテレフタレートフィルムの剛性により、貼付剤が皮膚の凹凸あるいは動きに追従できず、結果として薬物の経皮吸収性が低下する。
- [0027] また、上記の薬物非吸着層に積層される柔軟なフィルムとしては、皮膚の凹凸面あるいは動きに追従する柔軟なフィルムであれば特に制限はなく、例えば、織布、不織布、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタ、ポリウレタン、ポリエステル、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル等の高分子フィルムを挙げることができる。これらのフィルムの厚さとしては1〜200 μm 、好ましくは、20〜100 μm である。厚さ1 μm 未満では、支持体としての腰がなく取扱いが困難になり、また、200 μm を超える場合には、皮膚の凹凸面あるいは動きに追従できず、結果として薬物の経皮吸収性が低下し、また、衣服が貼付剤製剤の端に引っ掛かり易く、貼付剤が剥れ易くなるため好ま

しいものではない。

- [0028] 本発明が提供する貼付剤にあっては、粘着剤層を被覆する剥離ライナーが積層される。そのような剥離ライナーとしては、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、紙等が用いられる。剥離ライナーは、剥離力を至適にするため必要に応じてシリコン処理されていてもよい。
- [0029] 本発明が提供する外用貼付剤は、例えば、以下のようにして製造することができる。すなわち、SIS、軟化剤、粘着付与剤、抗酸化剤および充填剤等を適量のトルエンに溶解する。主薬のホルモンおよびPVPは、適量のN-メチル-2-ピロリドンに溶解し、前記粘着剤溶解液と攪拌混合する。得られた溶液を脱泡後、シリコン処理されたポリエチレンテレフタレートフィルム上に塗布し、100℃で10分間乾燥し、50〜100 μ mの粘着層を形成する。得られた粘着層にポリエチレンテレフタレートフィルム／低密度ポリエチレンフィルムからなる積層体である支持体のポリエチレンテレフタレート面をラミネートした後、適当な大きさと形状に切断して、本発明の経皮吸収製剤を得ることができる。
- [0030] 以上のようにして提供される本発明の外用貼付剤は、粘着剤層に含有される有効成分であるエストロゲン及び／又はプロゲステロンの粘着剤層中への溶解性が良好なものであり、支持体中への有効成分の吸着がなく、さらに貼付剤自体の皮膚の凹凸面、あるいは皮膚の動きに追従することができるものである。したがって、粘着剤層に含有される有効成分の経皮吸収性が極めて良好で、長時間の貼付を維持できる貼付剤として、更年期あるいは閉経後の女性に多くみられる頭痛、のぼせ、発汗等の更年期障害、骨粗鬆症、アルツハイマー病、動脈硬化症、高脂血症等の疾患の予防、治療に有用なものである。

実施例

- [0031] 以下に、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。なお、実施例および比較例は、特にことわらない限り「重量%」で示す。
- [0032] 実施例1〜4:

以下の表1に記載の処方により、上記した製造法に従い、本発明の各実施例の外

用貼付剤を作製した。

[0033] 表1:

[0034] [表1]

組 成	実 施 例			
	1	2	3	4
S I S	3 0	1 0	1 5	1 0
ロジン樹脂	3 0	4 0	5 0	5 0
ポリブテン	0	1 0	1 0	0
流動パラフィン	3 2 . 5	3 1	1 5	2 6
B H T	1	1	1	1
P V P	3	3	3	6
エストラジオール	0 . 5	1	1	2
ノルエチステロンアセテート	3	4	5	5

[0035] 比較例1〜4:

以下の表2に記載の処方により、上記した製造法に従い、各比較例の外用貼付剤を作製した。

[0036] 表2:

[0037] [表2]

組 成	比 較 例			
	1	2	3	4
S I S	1 5	1 5	1 5	1 5
ロジン樹脂	5 0	1 5	4 0	1 5
ポリブテン	0	1 5	0	1 5
流動パラフィン	2 8	4 5	3 7	4 2
B H T	1	1	1	1
P V P	0	3	0	3
エストラジオール	1	1	3	1
ノルエチステロンアセテート	5	5	4	8

[0038] 試験例1:

上記の実施例1〜4、および比較例1〜4で作製した各ホルモン製剤について、10 cm²の正方形に裁断し、アルミラミネート製の袋に各1枚ずつ包装した。包装したアルミラミネート製の袋を種々の温度条件下に保存し、経時的に粘着剤層における結晶の析出の有無を、目視および顕微鏡観察(倍率: ×400)で検討した。その結果を表3に示した。

[0039] 表3:結晶観察結果

[0040] [表3]

サ ン プ ル	4 ℃		2 5 ℃		4 0 ℃		6 0 ℃	
	1 ヶ 月	2 ヶ 月	1 ヶ 月	2 ヶ 月	1 ヶ 月	2 ヶ 月	1 ヶ 月	2 ヶ 月
実 施 例 1	—	—	—	—	—	—	—	—
実 施 例 2	—	—	—	—	—	—	—	—
実 施 例 3	—	—	—	—	—	—	—	—
実 施 例 4	—	—	—	—	—	—	—	—
比 較 例 1	—	●	—	●	—	—	—	—
比 較 例 2	—	—	—	—	—	●	●	●○
比 較 例 3	●	●○	—	—	—	—	—	—
比 較 例 4	—	—	—	●	●	●○	●○	●○

[0041] 一:顕微鏡観察下／目視観察下で結晶の析出を認めない

●:顕微鏡観察下に結晶析出を確認

○:目視観察下に結晶析出を確認

[0042] 表中に示した結果からも判明するように、実施例1～4の貼付剤は、いずれの温度条件下においても粘着剤層に結晶の析出は観察されなかった。これに対して比較例1および3の貼付剤では、40℃および60℃の保存条件下においては粘着剤層に結晶の析出は観察されなかったが、4℃保存下では結晶析出が観察された。また、比較例2の貼付剤は、4℃および25℃の保存条件下では粘着剤層に結晶の析出結晶は観察されなかったが、40℃および60℃保存下で結晶の析出が観察された。さらに、比較例4の貼付剤にあつては、4℃保存下では粘着剤層に結晶の析出は観察されなかったが、25℃、40℃及び60℃保存条件下では結晶の析出が観察された。

[0043] 試験例2:

エストラジオールの薬物放出性を検討するため、実施例3および比較例1の貼付剤について、4℃と25℃の2ヶ月保存品を使用して、ラット皮膚を用いたインビトロ皮膚透過性試験を行った。除毛ラットの腹部摘出皮膚をフランチ型セルにセットし、その内側にはリン酸緩衝生理食塩水(PBS)を満たし、ウオータージャケットには、37℃の温水を還流させた。実施例3および比較例1の貼付剤を円状(1.77cm²)に打ち抜き、ラット摘出皮膚に貼付し、経時的にレセプター液をサンプリングし、液体クロマトグラフィーにより、エストラジオールの透過量を測定した。

その結果を図1に示した。

[0044] 実施例3の貼付剤については、4℃と25℃の2ヶ月保存品の間には薬物透過性に差がなかったのに対して、比較例1の貼付剤では、25℃2ヶ月保存品に比較して4℃2ヶ月保存品の透過性が低下する傾向がみられた。

[0045] 試験例3:

ノルエチステロンの薬物放出性を検討するため、実施例3および比較例2の貼付剤について、25℃と60℃の2ヶ月保存品を使用して、ラット皮膚を用いたインビトロ皮膚透過性試験を行った。試験方法は、試験例2のエストラジオールの薬物放出性試験と同じ方法を用い、その結果を図2に示した。

[0046] 実施例3の貼付剤については、25℃と60℃の2ヶ月保存品の間には薬物透過性に差がなかったのに対して、比較例2の貼付剤では、25℃2ヶ月保存品に比較して60℃2ヶ月保存品の透過性が低下する傾向がみられた。

[0047] 試験例4:

実施例3の貼付剤を使用し、対照として市販品A(アクリル系粘着剤を用いたホルモン含有テープ剤)および市販品B(ホルモンをエタノールに溶解したリザーバータイプ貼付剤)との比較で、ウサギ皮膚一次刺激性試験を行った。それぞれの貼付剤を除毛したウサギ背部に24時間貼付し、剥離後1時間目および24時間目の皮膚症状を観察した。なお、ウサギは1群5匹を使用した。

その結果を表4に示した。

[0048] 表4:ウサギ皮膚一次刺激性試験結果

[0049] [表4]

サンプル	剥離後 1 時間	剥離後 2 4 時間
実施例 3	皮膚が少し赤くなった	ほとんど刺激が見られなかった
市販品 A	皮膚が赤く、少し浮腫になったウサギも見られた	少し赤みが残っていた
市販品 B	紅斑又は浮腫が見られた	紅斑が残っていた

[0050] 表中の結果からも明らかなように、実施例3の貼付剤は、市販品Aおよび市販品Bと比較して、非常に低い刺激であった。

産業上の利用可能性

- [0051] 以上記載のように、本発明により、粘着剤層としてスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体(SIS)、粘着付与樹脂、軟化剤、ポリビニルピロリドン(PVP)を必須成分とし、そこにエストロゲン類の一種及び／又はプロゲステゲン類の一種を有効成分として含有させた貼付剤が提供される。本発明が提供する貼付剤は、含有された薬物の溶解性、安定性に優れ、貼付剤の基剤中に薬物の結晶化を抑えることにより安定した薬物放出性と経皮吸収性を高め、皮膚に対する低刺激性を兼ね備えた貼付剤である。
- [0052] また、本発明の貼付剤は、支持体として、薬物非吸着層と柔軟なフィルムの積層体を使用したことにより、皮膚の凹凸面あるいは皮膚の動きに対して追従性の良好な貼付剤であり、長期にわたる貼付により、薬物の安定した皮膚吸収性を確保し得る利点を有し、その医療上の効果は多大なものである。

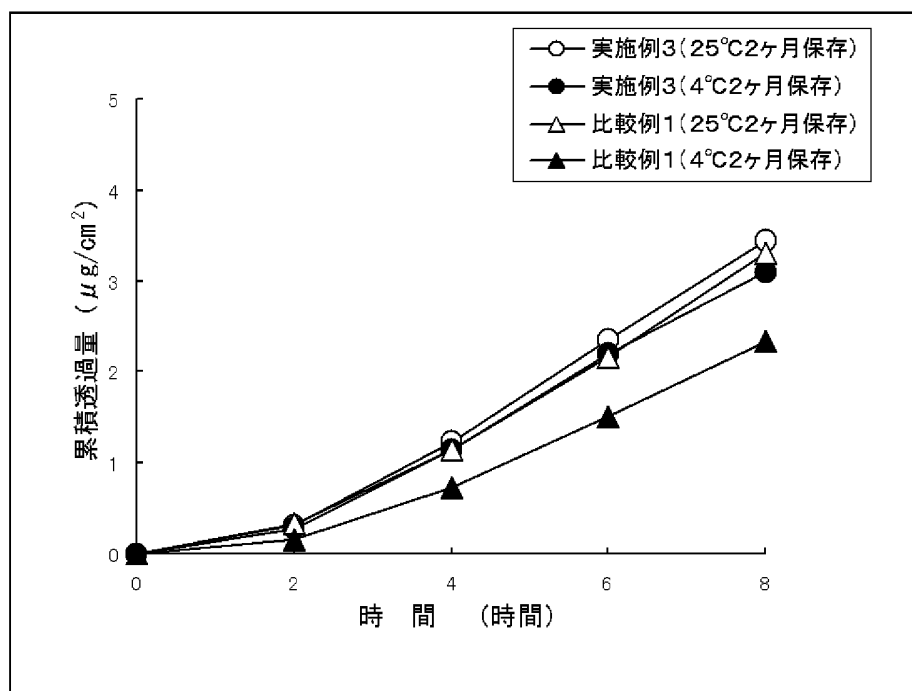
図面の簡単な説明

- [0053] [図1]試験例2のラットインビトロ透過性試験の結果を示すグラフである。
[図2]試験例3のラットインビトロ透過性試験の結果を示すグラフである。

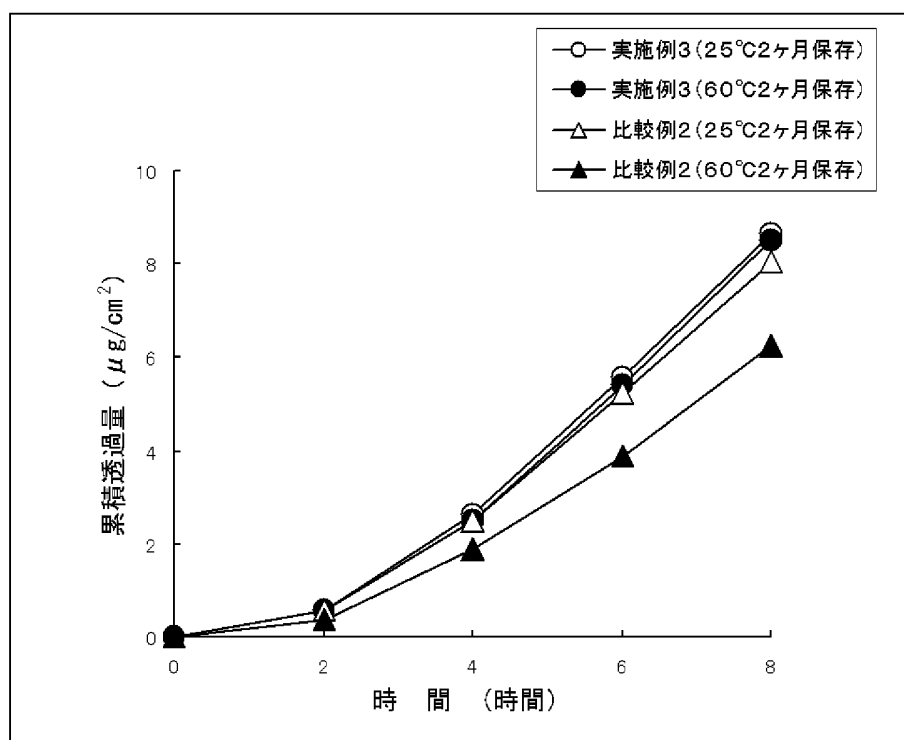
請求の範囲

- [1] 支持体に粘着剤層が積層された貼付剤であって、該粘着剤層がスチレン-イソプレ-ン-スチレンブロック共重合体5〜50重量%、粘着付与樹脂20〜70重量%、軟化剤10〜60重量%、ポリビニルピロリドン1〜20重量%を必須成分とし、有効成分としてエストロゲン及び／又はプロゲステゲンを配合してなることを特徴とする外用貼付剤。
- [2] エストロゲンが17- β -エストラジオールである請求項1記載の貼付剤。
- [3] プロゲステゲンがノルエチステロンアセテートである請求項1記載の貼付剤。
- [4] 支持体が厚さ0.1〜20 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムと、厚さ1〜200 μ mの柔軟な高分子フィルム、不織布または織布を積層したものである請求項1記載の貼付剤。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/565, A61K31/57, A61K9/70, A61P3/06, A61P5/30, A61P9/10,
A61P15/12, A61P19/10, A61P25/28, A61P29/00

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)

Int.Cl.⁷ A61K31/565, A61K31/57, A61K9/70, A61P3/06, A61P5/30, A61P9/10,
A61P15/12, A61P19/10, A61P25/28, A61P29/00

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

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

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), CAS (STN), MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 7-330609 A (Laboratoires d'Hygiene et de Dietetique), 19 December, 1995 (19.12.95), & EP 674901 A & US 5580572 A	1-4
Y	JP 2002-536403 A (JENAPHARM GMBH. & CO. KG.), 29 October, 2002 (29.10.02), & EP 1150662 A & WO 00/47191 A1	1-4
A	JP 11-1441 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 06 January, 1999 (06.01.99), & EP 976405 A & WO 98/46267 A1	1-4

☐ 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

"I" 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
10 August, 2004 (10.08.04)

Date of mailing of the international search report
24 August, 2004 (24.08.04)

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. Cl⁷ A61K31/565、A61K31/57、A61K9/70、A61P3/06、A61P5/30、A61P9/10、A61P15/12、A61P19/10、A61P25/28、A61P29/00

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. Cl⁷ A61K31/565、A61K31/57、A61K9/70、A61P3/06、A61P5/30、A61P9/10、A61P15/12、A61P19/10、A61P25/28、A61P29/00

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

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)

WPI (DIALOG)、BIOSIS (DIALOG)、CAS (STN)、MEDLINE

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 7-330609 A (ラボラトワール デイジエンヌ エ ディエテティック) 1995. 12. 19 & EP 674901 A & US 5580572 A	1-4
Y	JP 2002-536403 A (イエナフアルム ゲーエムベ ーハー ウント ツェーオー カーゲー) 2002. 10. 29 & EP 1150662 A & WO 00/47191 A1	1-4
A	JP 11-1441 A (久光製薬株式会社) 1999. 1. 6	1-4

☒ 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

10.08.2004

国際調査報告の発送日

24.8.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

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)

加藤 浩

4C

9050

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

