(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3594963号
(P3594963)
(45)発行日　平成16年12月2日(2004.12.2)　(24)登録日　平成16年9月10日(2004.9.10)

| (51)Int.Cl.[7] | F I | |
|---|---|---|
| A61L 24/00 | A61L 25/00 | A |
| A61K 7/00 | A61K 7/00 | C |
| A61K 7/48 | A61K 7/48 | |

請求項の数 1　(全 15 頁)

| | |
|---|---|
| (21)出願番号 | 特願平6-509079 |
| (86)(22)出願日 | 平成5年9月13日(1993.9.13) |
| (65)公表番号 | 特表平8-502070 |
| (43)公表日 | 平成8年3月5日(1996.3.5) |
| (86)国際出願番号 | PCT/US1993/008577 |
| (87)国際公開番号 | WO1994/007463 |
| (87)国際公開日 | 平成6年4月14日(1994.4.14) |
| 審査請求日 | 平成12年9月13日(2000.9.13) |
| (31)優先権主張番号 | 07/951,236 |
| (32)優先日 | 平成4年9月25日(1992.9.25) |
| (33)優先権主張国 | 米国(US) |

(73)特許権者　590000422
ミネソタ　マイニング　アンド　マニュファクチャリング　カンパニー
アメリカ合衆国，ミネソタ　５５１４４－１０００，セント　ポール，スリーエム　センター
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100092624
弁理士　鶴田　準一
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100082898
弁理士　西山　雅也

最終頁に続く

(54)【発明の名称】粘着力増強特性をもつ皮ふ処理の方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

哺乳類の皮膚に適用される複合構造体であって、

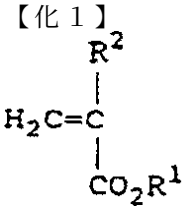
（ａ）前記皮膚に適用されるコーティング剤、及び

（ｂ）該コーティング剤上に適用されるアクリレート又はゴム基材の感圧接着剤、

を含んで成り、

前記コーティング剤は、化粧品の分野において常用される非揮発性軟化油基材を少なくとも60重量％含んで成り、該軟化油は水素結合力の低い溶剤中で６～10（cal/cc）$^{1/2}$の範囲の可溶性パラメーターを有し、該コーティング剤はさらにそれに溶解したアクリレートポリマーの有効量を含んで成り、該アクリレートポリマーは水素結合力の低い溶剤中で該６～10（cal/cc）$^{1/2}$の可溶性パラメーターを有し、そして、次の式：

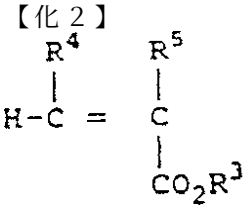
【化１】



（式中、$R^1$は環状、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子４～18個を含有するアルキル基であり、そして

$R^2$は水素又は１～４個の炭素原子を含有する低級アルキル基である）

により表わされる同一の又は異るエステル単量体40～95モル％、及び
次の式：
【化２】



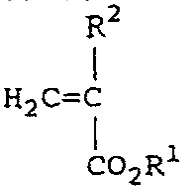
（式中、$R^3$はＨ又は１～18個の炭素原子を含有するアルキル基であり、
$R^4$は水素、メチル、又は－$CO_2R^3$であり、そして
$R^5$は水素、低級アルキル又は－$CH_2CO_2R^3$であり、$R^4$が水素でない場合は$R^5$は水素であり、そして$R^5$が水素でない場合は$R^4$は水素であり、そして少なくとも１つの$R^3$は水素である）
により表わされる同一の又は異る酸単量体５～60モル％、
を含んで成り；
該アクリレートポリマーは、前記組成物への前記感圧接着剤の接着力が、軟化油のみをコートした皮膚への前記感圧接着剤の接着力より高い、
ことを特徴とする複合構造体。
【発明の詳細な説明】
技術分野
本発明は、処理される哺乳動物の皮ふに粘着する感圧接着剤の能力を増強する方法に関する。さらに具体的には、本発明は、医療用接着剤が粘着することになる加湿皮ふ処理に関する。
背景技術
哺乳動物の皮ふを処理し保護するために一般に用いられている加湿用ローション及び軟こう剤の多くは、水中油型エマルジョン及びクリーム、油中水型エマルジョン、そしてこれより低レベルで単に100％油の製剤で構成されている。これらの組成物は一般に、より少ない量の保湿剤を伴って主成分として油を使用している。
油は、化粧業界により皮ふ軟化特性をもつものとして一般に認められている市販の化粧品として受入れられた広範なグループの油の中から選択されている。概して、これらの製品は、医療用テープといった粘着性製品が貼られた皮ふ全体にわたり粘着する能力を許容しないか又は増強しないものである。
本発明に従うと、単独で又は従来の加湿用油と水中油型エマルジョン又は油中水型エマルジョンの形で組合わせて用いる或る種の油溶性アクリレート重合体は、処理済みの皮ふに感圧接着剤が粘着する能力を増強するような実質性ある（すなわち単なる摩耗や水の攻撃によって直ちに除去されない）皮ふの処理を提供するものであるということが発見された。
油溶性アクリレート重合体は、これまで皮ふの処理に用いられてきた。例えば、アクリレート重合体は、水泳又は発汗による皮ふからの日焼け止め剤の流出を低減するため油又は油中水タイプの日焼け止め組成物（米国特許第4,172,122号）；皮ふ加湿用組成物（米国特許第4,552,755号）の中で；皮ふに局所適用するための薬剤と共に（米国特許第4,940,579号）；及び蚊駆散組成物の中で（米国特許第4,816,256号）、使用されてきた。
油溶性アクリレート重合体を含むその他の化粧品組成物としては、口紅、マスカラ及びアイライナーといったメーキャップ組成物がある（米国特許第3,911,105号、日本特許出願公報第54－151139号及び日本特許出願公報第55－130907号）。
乳化剤として低分子量の油溶性アクリレート共重合体を含む皮ふ処理の油中水型エマルジョン組成物が、米国特許第4,057,622号;4,057,623号;4,057,624号;4,128,634号;4,128,635号;4,128,636号の中で開示されている。しかしながら、本発明以前は、或る種の油溶性アクリレート重合体が、感圧接着剤の皮ふ粘着能力を増強する皮ふ処理用組成物を提供できる、ということは認識されていなかった。水中油又は油中水型エマルジョンの形で皮ふ軟化油と共にこれらの油溶性アクリレート重合体が使用された場合、その結果として、長

く持続する皮ふ加湿効果のみならず感圧接着剤がそれらに粘着するという予想外の特性を提供する皮ふの処理が得られることになる。

発明の要約

本発明に従うと、処理済みの哺乳動物の皮ふに対する感圧接着剤の粘着力を増大するか又は少なくとも不利な影響を及ぼさない方法が提供されている。この方法には、感圧接着剤の適用に先立ちコーティング組成物で皮ふをコーティングすることが含まれている。コーティング組成物は、皮ふ軟化油の中で溶解させられたアクリレート重合体を含んで成る。

次の式：

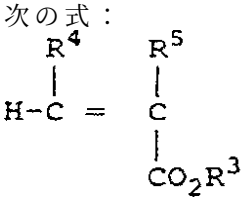


（式中、$R^1$は環状、直鎖又は分枝鎖構成の４～18個の炭素原子を含有するアルキル基であり、そして

$R^2$は水素又は１～４個の炭素原子を含有する低級アルキル基である）

で示される同一又は異るエステル単量体40～95モル％；並びに

次の式：



（式中、$R^3$はH又は１～18個の炭素原子を含有するアルキル基であり、

$R^4$は水素、メチル、又は$-CO_2R^3$であり、そして

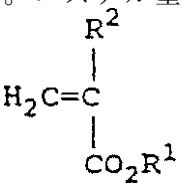
$R^5$は水素、低級アルキル又は$-CH_2CO_2R^3$であり；但し、$R^4$が水素でない場合は$R^5$が水素であり、そして$R^5$が水素でない場合は$R^4$は水素であり、そして少なくとも１つの$R^3$は水素である）

により示される同一の又は異る酸単量体５～60モル％である。

このアクリレート重合体は、水中油型及び油中水型エマルジョンの形で使用した場合、加湿用の実質的な粘着力増強処理を提供する。

発明の詳細な説明

本発明の実施において有用なアクリレート重合体は、少なくとも１つのエステル単量体及び少なくとも１つの酸単量体の重合から誘導された共重合体、三成分共重合体などを含む。エステル重合体は、以下の構造式Ｉをもつ同じ又は異なる単量体の中から選択される：



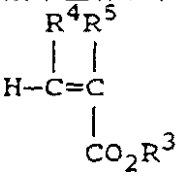
構造式Ｉ

なお式中

$R^1$は、環状、直鎖又は有枝鎖配置の４～18個の炭素原子を含むアルキルラジカルであり、

$R^2$は、水素又は１～４個の炭素原子を含む低級アルキルである。

酸単量体は、以下の構造式IIをもつ同じ又は異なる単量体の中から選択される：



構造式Ⅱ

なお式中

$R^3$は、Ｈ又は１～18個の炭素原子を含むアルキル基であり、
$R^4$は、水素、メチル又は－$CO_2R^3$であり、
$R^5$は、水素、低級アルキル又は－$CH_2CO_2R^3$であり、$R^4$が水素でない場合$R^5$は水素であり$R^5$が水素でない場合$R^4$が水素であること、さらに少なくとも１つの$R^3$が水素であることを条件とする。「低級アルキル」というのは、１～４個の炭素原子を含むアルキルラジカルのことである。
アクリレート重合体は、アクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸、リンゴ酸の対応するアルキルエステルを用いて調製することができ、ここで、エステルアルキル基は１～18個の炭素原子を含んでいてよく、例としては、メチル、エチル、ブチル、メチルイソアミル、ｎ－ヘキシル、２－エチルヘキシル、イソオクチル、イソデシル、ラウリル、オクタデシル、ステアリル基などが挙げられる。最も好ましいエステルは、６～18個の炭素原子を含むアルキル基をもつアクリレート及びメタクリレートである。アルキル基が４つ未満の炭素原子しか含まないエステルが少量で例えば10モルパーセント未満で含まれていてもよい。しかしながら、必須の可溶性パラメータを達成するためには、重合体は、一般に大量の低級アルキルエステル単量体を含んでいてはならない。構造式Ｉの好ましいエステル単量体には、次のようなアルキルエステルが含まれている：
アクリル酸ｎ－ブチル
メタクリル酸ｎ－ブチル
アクリル酸イソブチル
メタクリル酸イソブチル
アクリル酸第２ブチル
メタクリル酸第２ブチル
アクリル酸ｎ－アミル
メタクリル酸ｎ－アミル
アクリル酸イソアミル
メタクリル酸イソアミル
アクリル酸ｎ－ヘキシル
メタクリル酸ｎ－ヘキシル
アクリル酸シクロヘキシル
アクリル酸２－エチルブチル
メタクリル酸２－エチルブチル
アクリル酸ｎ－ヘプチル
メタクリル酸ｎ－ヘプチル
アクリル酸ｎ－オクチル
メタクリル酸ｎ－オクチル
アクリル酸２－エチルヘキシル
メタクリル酸２－エチルヘキシル
アクリル酸イソオクチル
メタクリル酸イソオクチル
アクリル酸ｎ－ノニル
メタクリル酸ｎ－ノニル
アクリル酸ｎ－デシル
メタクリル酸ｎ－デシル
アクリル酸イソデシル
メタクリル酸イソデシル
メタクリル酸ウンデシル
アクリル酸ラウリル
メタクリル酸ラウリル
アクリル酸ヘキサデシル
メタクリル酸ヘキサデシル

アクリル酸オクタデシル
メタクリル酸オクタデシル
メタクリル酸ステアリル
アクリル酸β－カルボキシエチル、及びこれらの混合物。
好ましい酸単量体は、アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、イタコン酸、エタクリル酸及びその混合物といった構造式IIのエステル化されていないα，β－オレフィン不飽和カルボキシル酸である。カルボキシ酸単量体の存在は、組成物の実質性及びこれらの組成物でコーティングされた皮ふに対する接着剤の接着能力に寄与する。
アクリレート重合体は、約５～60モルパーセントの酸単量体と約40～95モルパーセントのアルキルエステル単量体から誘導される。好ましい重合体は、10～40モルパーセントのオレフィン不飽和カルボキシル酸単量体及び、エステルアルキル基内に４～18個の炭素原子を含む90～60モルパーセントのアルキルエステル単量体から誘導される。最も好ましい重合体は、15～30モルパーセントのオレフィン不飽和カルボキシル酸単量体及びエステルアルキル基内に４～18炭素原子を含む70～85モルパーセントのアルキルエステル単量体から誘導される。構造式Ｉのエステル単量体と共に２機能酸単量体のみが含まれている場合、かかる酸単量体のモルパーセントは、水素結合力の低い溶剤内で６～10（cal/cc）$^{1/2}$の所要可溶性パラメータを維持するため約30を超えてはならない。特に好ましい三成分共重合体は、50モルパーセントのアクリル酸イソオクチル、30モルパーセントのメタクリル酸ステアリル、及び20モルパーセントのアクリル酸から誘導される。
単量体からの重合体の調製については文献中に充分報告されており、標準的なバルク、溶液又はエマルジョン技術により行なうことができる。一般に、最後の２つの技術は好まれ、油中溶液重合が最も好ましい。単量体の重合は、過酸化物、アゾ触媒などといった遊離ラジカル生成触媒の触媒作用を受ける。最も効果的なものとなるためには、かかる重合のための反応装置は、微量の酸素を除去するため不活性ガスでパージされなくてはならない。溶液重合は、最終的重合体溶液が好ましくは10～40パーセントの固体を含むように好ましくは相容性ある油性溶剤の中で行なわれる。
組成物の中で用いられる重合体の分子量は広範囲にわたって変動しうる。分子量は、コーティング組成物全体にわたり適用される接着剤とこのコーティング組成物の間の必須の結合効果を提供するため適切な大きさのものでなくてはならない。上限は、製剤必要条件によりほぼ決定される。分子量が増大するにつれて、重合体は、化粧品として魅力ある組成物の形に容易に処方できるにはあまりにも粘性が高くなりすぎる傾向をもつ。一般に、約25パーセントの非揮発分で測定した場合に50～250,000cps特に5,000～40,000cpsのブルックフィールド粘度をもつ重合体が本発明の実施において好まれる。
アクリレート重合体を運ぶ油は、化粧品技術において従来用いられているどんな油又は油混合物であってもよい。組成物の油ベースは固体でも液体でもよいが、製剤全体は、塗布が容易であるように皮ふの温度で幾分か流動性あるものであるべきである。適切な油の例としては、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジオクチル、ジペラルコン酸プロピレングリコールなどの不飽和脂肪酸エステル及びジエステル、パラフィン油及びろう、ミンク油、ヤシ油及びその誘導体、パーム油、コーン油、カカオ脂、ゴマ油などを含む動物及び植物油、ラノリン誘導体、イソステアリルアルコール、イソセチルアルコール及び$C_6$－$C_{18}$の直鎖アルコールといった脂肪族アルコール及び$C_8$－$C_{18}$イソパラフィン炭化水素溶剤といった毒物学的に安全であるいくつかの石油留出物がある。このリスト中に記した油は、ほんの一例にすぎず、いかなる形であれ本発明を制限する意味をもたないものである。一般に人間に使用するのに毒物学的に安全でありしかも水素結合力の低い溶剤の中で６～10（cal/cc）$^{1/2}$の範囲内の可溶性パラメータを有するあらゆる非揮発性物質又はその混合物を、本発明の組成物中の皮ふ軟化油として用いることができる。
本発明の実施において特に好まれる皮ふ軟化油としては、ペトロラタム、パルミチン酸セチル、セチル／ステアリルアルコール、プロピレングリコール、ジカプリレート／ジカプレート、15モルのステアリルアルコールのプロポキシレート、シリコン流動体、２モルの

プロピオン酸ミリスチルのプロポキシレート及びICI Americas,Inc.,Wilmington,Delawareから市販されている「PPG－15ステアリルエーテル」がある。
好ましくは、本発明の実施において有用な組成物は、ローション又はクリームの形でのエマルジョンである。エマルジョンには２つの基本型すなわち水中油型と油中水型がある。エマルジョンは、油ベースとアクリレート重合体を合わせて混合し約95℃（203°F）までゆっくりと撹拌しながら混合物を暖めることにより油相をまず調製することによって作られる。油製剤には一般に約0.25～40重量パーセントのアクリレート重合体が含まれ、好ましい範囲は約3.0～10.0重量パーセントである。20パーセントをはるかに上回るレベルでは、この製剤は一般に粘っこい不快な感触のものとなる。
エマルジョン製剤のための好ましいアクリレート重合体は、水中で溶解せず、水素結合力の低い溶剤中で約６～10（cal/cc）$^{1/2}$の可溶性パラメータを有する。重合体の可溶性パラメータ範囲を決定する方法及び広範な溶剤リスト（水素結合力が低い、中位の又は強いものとして分類されている）については、本書に参考として内含されている重合体便覧（Bandrup and Immergut刊）IV－344－356ページ目（1966年）の中で記述されている。必須の可溶性パラメータをもつアクリレート重合体は組成物の油ベースの中で可溶である。同様に、乳化特性をもつアクリレート重合体（すなわち、10～50モルパーセントの酸単量体を含むもの）を使用することも好まれる。貯蔵安定性を延ばすため補助的乳化剤を利用することもできるが、一般に、重合体のみでも優れた安定性をもつエマルジョンを得ることが可能である。利用されてきた特に有用な添加剤は、エチレンとアクリル酸の共重合体である）（「AC－540ポリエチレン」としてAllied Chemicalから市販されている）。この物質は、特に比較的高い温度で優れたエマルジョン安定剤として作用する。
エマルジョンは一般に、30～70重量％の水を含んでいる。好ましくは、エマルジョンは約40～55重量パーセントの水と0.25～10重量パーセントのアクリレート重合体を含む。この系のエマルジョンでは水が用いられているものの、水が蒸発するという事実は本発明の重要な特長ではない。この系において皮ふの上に残されるフィルムは、油系からコーティングされたフィルムと同一の油のフィルムである。いずれの場合でも皮ふ上に連続した乾燥重合体フィルムが形造られることはない。
一般にエマルジョンは、油相（アクリレート重合体を含む）と水相を独立して加熱し、うまく撹拌しながら水相を油相にゆっくりと付加することにより調製される。均質化が好まれるが、必ず必要というわけではない。本発明の組成物の水相内には、有利にも保湿剤も内含されている。適切な保湿剤としては、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリンエトキシレート、メチルグルコースエトキシレート、ポリエチレングリコール、ポリエチレン／ポリプロピレングリコール、ソルビトール及びα－ヒドロキシ酸（例えばグリコール酸又は乳酸のアンモニウム塩）といったポリオールが含まれるが、これらに制限されるわけではない。保湿剤として特に好ましいのはジプロピレングリコール及びポリプロピレングリコールである。
水相中に安定化成分を低レベルで付加するのが有利であることが示されてきた。硫酸マグネシウムといった塩が有効なエマルジョン安定剤であることが立証されており、しかもこれらは、製剤の耐水性に著しい影響を及ぼさない。ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース及びカルボキシルビニル重合体といった増粘剤、及びグアール誘導体、キサンタンゴム及びアロエ・ヴェラといった水溶性ゴムの付加も、エマルジョンを安定させる上で有効であることがわかっている。
エマルジョンの調製に先立って油相に対してシリコン油ジメチコンを付加すると、し尿、糞便、又はその他の内因性及び外因性物質に対するバリヤとして作用するエマルジョンの能力が改善されるということがわかっている。好ましくは、ジメチコンは、最高でエマルジョンの５重量パーセントの濃度で存在する。芳香、染料、着色剤、保存剤、酸化防止剤、抗菌剤及び従来加湿用組成物の中で使用されてきたその他の物質も、組成物の実質性に影響を及ぼすことなく、組成物中に微量で内含させることが可能である。これらの物質は通常、エマルジョンを調製し冷却させた後に付加される。
化粧品製剤の中で従来使用されているどんな水中油型又は油中水型乳化剤を、本発明のエ

マルジョンの中で使用することができる。しかしながら、乳化剤は、実質性に或る程度影響を及ぼしうるということが発見された。優れた実質性を提供する乳化剤は、82モルの獣脂グリセリルのエトキシレート、ステアリン酸グリセリル及び、20モルのセチル／ステアリルアルコールのエトキシレートを含むものである。乳化剤は好ましくは、組成物の１～10重量パーセント好ましくは２～４重量パーセントの量で存在する。

乳化剤の組合せは、さらにエマルジョンを安定させる手段を提供する。一定数の界面活性剤対で安定性の増大を実現することができるが、この点に関してはポリオキシエチレン２ステアリルエーテル及びポリオキシエチレン21ステアリルエーテルの組合せが特に好まれる。より特定的に言うと、組成物の約１～15重量パーセント、より好ましくは約４～６重量パーセントの範囲内のこれら２つの乳化剤を内含するクリーム組成物で、しかも中に約95:5～70:30より好ましくは85:15の比率で界面活性剤が存在するクリーム組成物が著しく改善された安定性を示した。

人間の皮ふに塗布された場合、これらのエマルジョンは、皮ふ表面上に油のフィルムを形成する。驚くべきことに、エマルジョンの油性及び加湿効果にもかかわらず、医療用テープといった感圧接着剤は、未処理の皮ふに比べ処理済みの皮ふに対して少なくとも同じ位、そして大部分のケースにおいてより強力に粘着する。エマルジョンに対し特にうまく粘着する医療用テープとしては、アクリレート及びゴムをベースとする感圧接着剤を利用するテープがある。

本発明の処理は、その他の市販のスキンローションに比べて水忌避性、加湿性を有し長持ちする。これらの特長は、し尿、糞便及び腸液といった刺激性体液から皮ふを保護することが望まれる造孔又は失禁の応用分野にとって重要なことである。これらの処理が感圧接着剤の粘着力を増強するいう事実は、粘着性創傷包帯の利用と干渉することなく皮ふをとり巻く気孔、皮ふ潰傷、皮ふ疾患又は外科創傷を保護するのにこの処理を使用できるようにしている。

本発明の実施において有用な組成物について、以下の制限的意味のない例を用いて記述する。

例

ブタのモデルの引き剥し粘着力試験

本発明の実質性あるスキンクリームがもつ皮ふに対するテープ粘着力増強能力を、以下のプロトコルに従って行なったブタモデル引き剥し粘着力試験を用いて測定した。ブタに麻酔を施し、その背中及び脇腹をクリップし、毛を剃り、洗浄し、アルコールで拭って清浄し、タオルで乾かし、空気乾燥させた。1cm$^2$約0.02gmの割合でブタの背中の片側にテスト製剤を塗布し、少なくとも５分間製剤を空気乾燥させ、25mm×75mmの「3Mブランドの微小孔テープ（アクリル系感圧接着剤テープ）」片をブタの背中の処理済み及び未処理（対照）の両方の側に適用した。30分後、較正された機械式引き剥し粘着力試験装置を用いて15cm/秒（６インチ／秒）の速度でブタの背中からテープ片を除去することによって、引き剥し粘着力値を測定した。最初の引き剥し角度は約180°であったが、これは、テープ片がブタの脊柱から引き剥されるにつれて約90°まで漸進的に低減した。引き剥し粘着力試験装置は、クランプを伴う反対側で終結する滑車装置内を通過するコードに取りつけられた定速モーターに取りつけられた較正済みロードセルから成っていた。クランプは、ブタの脊柱に近いテープ片の端部に取りつけられた。引き剥し粘着力の値は、指示された回数の実験の平均値であり、幅2.54cmあたりのgm数単位で報告されている。引き剥し粘着力の値は、或る程度体の部位の位置例えばこの部位における毛及び皮ふの運動性の量によって左右された。処理済み及び対照の試料について同じ身体部位が使用されるようにするべく注意を払った。

クリーム製剤のいくつかの成分の引き剥し粘着力に対する影響は、引き剥し粘着力の増強を均衡にし、特に傷ついた皮ふに対する皮ふの剥離を最小限におさえる最適な製剤を開発する目的で独立して研究された。調査対象となった変数としては、アクリレート三成分共重合体の組成、製剤の油相中のアクリレート三成分共重合体の濃度及び製剤中の皮ふ軟化性アジピン酸ジカプリルの濃度があった。

この試験が哺乳動物の皮ふに対する粘着力性能を表示するものにすぎないということに留意されたい。この試験は、短時間（30分）の粘着力値に集中されたものであり、ほぼ全ての医療用接着剤とのより長い接着時間にわたって起こる粘着力の樹立を考慮に入れたものではない。さらに、これには、粘着性能に影響を及ぼしうる哺乳動物の皮ふに付随する数多くの変数（例えば含油量）が考慮されていない。

例１－12

三成分共重合体の調製

表１に示されている比率で1/4のびんの中に、パルミチン酸イソプロピル（Malmstrom Chemicals,Emery Industries,Inc.から入手可能なIPP,Emerest 2316）、アクリル酸イソオクチル（Aldrich Chemicals,Milwaukee,WIから入手可能な「IOA」）、メタクリル酸ステアリル、アクリル酸、及び過酸化ベンゾイル（0.57グラム）を装てんし、びんより空気を抜いて真空とし、次に窒素で真空を解除することにより反応物を脱ガスした。（表１に示されているIOA:SMA:AAの比率はIPPとは独立したものである。びんにフタをし、16時間60℃でAtlas Launderometer（Atlas Electrical Devices,Co.,シカゴ、イリノイ州より市販のもの）の中に置いた。冷却の後、25%の固体水溶液を生成するため付加的なIPPを用いて、重合体溶液（当初30～40%の固体）を希釈した。さまざまな三成分共重合体組成物の25%固体溶液の粘度を、30rpmで回転する＃３のスピンドルを伴うBrookfield粘度計を用いて測定した。

表 1

三成分共重合体組成物

| 例番号 | IPP (gms) | モル比率 IOA/SMA/AA | Gms（モル）単量体 IOA | SMA | AA | 粘度 25%固体溶液(cps) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 120 | 90：10： 0 | 66.4 (0.36) | 13.6 (0.04) | 0.0 (0.0) | 1,720 |
| 2 | 120 | 60：40： 0 | 36.0 (0.20) | 44.0 (0.13) | 0.0 (0.0) | 3,410 |
| 3 | 120 | 80：10：10 | 62.5 (0.34) | 14.4 (0.42) | 3.1 (0.042) | 2,490 |
| 4 | 120 | 50：40：10 | 31.4 (0.17) | 46.2 (0.136) | 2.4 (0.033) | 5,510 |
| 5 | 120 | 50：30：20 | 35.4 (0.19) | 39.0 (0.115) | 5.5 (0.076) | 8,300 |
| 6 | 140 | 50：30：20 | 26.6 (0.144) | 29.3 (0.086) | 4.1 (0.057) | 2,520 |
| 7 | 130 | 60：10：30 | 46.6 (0.253) | 14.3 (0.042) | 9.1 (0.130) | 18,500 |
| 8 | 130 | 30：40：30 | 18.2 (0.089) | 44.6 (0.132) | 7.2 (0.100) | 14,100 |
| 9 | 140 | 20：40：40 | 11.0 (0.089) | 40.4 (0.119) | 8.6 (0.119) | 13,400 |
| 10 | 140 | 25：35：40 | 14.3 (0.078) | 42.8 (0.126) | 8.9 (0.123) | 17,200 |
| 11 | 140 | 10：40：50 | 5.8 (0.031) | 42.8 (0.126) | 11.4 (0.158) | 73,300 |
| 12 | 140 | 20：30：50 | 12.7 (0.069) | 34.9 (0.103) | 12.4 (0.172) | 50,400 |

３つの単量体（すなわちIOA,SMA及びAA）全ての三成分共重合体内の濃度は、この研究において、どの単量体又はどの単量体組合せが引き剥し粘着力に影響を与えたかを確認する目的で変動させた。引き剥し粘着力に対する組成変化の影響を評価するため、前述のブタモデル引き剥し粘着力試験プロトコルに従って、ブタの背に、希釈三成分共重合体溶液（

25%の固体）の各々を塗布した。さまざまな三成分共重合体組成物についての引き剥し粘着力研究からのデータが表２に報告されている。

表　2

ブタモデル引き剥し粘着力データ

| 例番号 | モル％ AA | 実験回数 | 引き剥し粘着力(gms/2.54cm) | | 引き剥し粘着力の差 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 処理済み | 対　照 | |
| 1 | 0 | 10 | 17 | 22 | (5) |
| 2 | 0 | 10 | 17 | 37 | (20) |
| 3 | 10 | 9 | 46 | 30 | 16 |
| 4 | 10 | 8 | 54 | 38 | 16 |
| 5 | 20 | 10 | 108 | 27 | 81 |
| 6 | 20 | 8 | 92 | 30 | 62 |
| 7 | 30 | 10 | 192 | 49 | 143 |
| 8 | 30 | 10 | 184 | 31 | 153 |
| 9 | 40 | 8 | 157 | 32 | 125 |
| 10 | 40 | 8 | 68 | 30 | 38 |
| 11 | 50 | 8 | 68 | 35 | 33 |
| 12 | 50 | 8 | 93 | 29 | 64 |

このデータは、約10～50モルパーセントのAAを有する三成分共重合体組成物が、傷ついていない哺乳動物の皮ふ上で機能的であることを示している。一般的に言うと、約10モルパーセント未満のAAをもつ三成分共重合体が、より低い引き剥し粘着力増強を示す一方、約30モル％のAAを有する三成分共重合体は最大の引き剥し粘着力増強を示した。しかしながら、引き剥し粘着力を調整するべくクリーム製剤中にそれぞれ多いめ又は少なめの三成分共重合体を取り込むことにより、最適な範囲より上又は下のAA含有量をもつ三成分共重合体から満足のいくスキンクリーム製剤を調製することができるということも理解しておくべきである。

例13～15

最適な範囲内のAA含有量をもつ三成分共重合体が油相及び油中水型クリーム製剤の中に取り込まれる、引き剥し粘着力増強の比較研究を行なった。油相の引き剥し粘着力増強を、三成分共重合体を伴うクリーム製剤及び皮ふに対するテープの粘着と干渉しない市販の皮ふ加湿クリーム（Sween Corp.,Mankato,MNより市販されている「Sweenクリーム」）と比較した。

油相（例14）（本書に参考として内含されている米国特許第4,172,122号に記載の通りに調製されたもの）は、次のような成分を含んでいた：すなわち、例５の三成分共重合体（25%の固体溶液を9.07部分）、軽鉱油（3.30部分、Witco Chemical,New York,NYから入手可能）、パラフィンろう（1.24部分、Harry Holland Distribution,Willow Brook,ILより入手可能）、エチレン／アクリル酸共重合体（2.27部分、Allied－Signal,In.,Morristown,NJより「AC－540ポリエチレン」として市販）、ヤシ油（7.83部分、Universal Edible

Oils,Inc.,Chicago,IL）、「PPG－15ステアリルエーテル」（7.73部分、ICIアメリカ,Inc.,Wilmington,Delawareより市販）及びアジピン酸ジカプリル（11.64部分、Union Camp.Corp.,Jacksonville,FLより入手可能）。クリーム製剤のための水相は、次のような成分を含んでいた：すなわち、脱イオン水（51.3部分）、硫酸マグネシウムヘプタヒドレート（0.31部分、Mallinckrodt,Chemicals,St.Louis,MOより入手可能）及びプロピレングリコール（4.97部分、Worum Chemical Co.,St.Paul,MN.）、油相をゆっくりと撹拌しながら約95℃（203°F）まで加熱し、水相を別の容器内で中位の撹拌を伴って約95℃（203°F）まで加熱し、急速に撹拌しながら油相に水相を付加し、結果として得られたクリーム状の混合物を約71℃（160°F）まで冷却することにより、油中水クリーム製剤（例13）を調製した。この混合物に対して、Sutton Laboratories,Chatham,NJから入手可能な広スペクトル抗菌保存剤であるGermaben II（0.75部分）を付加し、結果として得られた混合物を均質化して、安定したエマルジョンを生成するべく約10ミクロン未満の直径をもつ粒子を生成した。

油相（例14）、例５の三成分共重合体を伴うクリーム（例13）及び「Sween Cream」（例15）を、引き剥し粘着力増強性能を評価する目的で前述のブタモデル引き剥し粘着力試験プロトコルに従ってブタの背中に塗布した。この比較研究からのデータは、表３に示されている。

表　3

比較引き剥し粘着力研究

| 例番号 | 組　成　物 | 実験回数 | 引き剥し粘着力（グラム／2.54cm） | | 引き剥し粘着力の差 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 処理済 | 対　照 | |
| 13 | 三成分共重合体を含むクリーム | 10 | 65 | 26 | 39 |
| 14 | 油　相 | 10 | 62 | 21 | 41 |
| 15 | Sweenクリーム | 10 | 22 | 20 | 2 |

このデータは、油相とクリーム製剤の間に粘着力増強性能の密な相似が存在することを表わしている。この観察事実は、それがクリームを処方する必要なしに油相内の製剤をひき続きスクリーニング評価できるようにしたという点できわめて重要なものであった。「Sweenクリーム」は、皮ふに対する粘着力を増大も減少もせずにゼロの効果を示した。

例16－26

表３に報告した引き剥し粘着力増強の比較研究は、著しい引き剥し粘着力増強を実現するためにスキンクリーム（又は油相）内に三成分共重合体が存在することが重要であることを立証した。以下の研究では、クリーム製剤の油相中の三成分共重合体の濃度の関数としての引き剥し粘着力増強を検査した。三成分共重合体が例4,5及び９で使用されているもの（表４に示されている通り）であり、三成分共重合体の濃度は製剤のその他の成分が同じ相対的比率に保たれている一方で製剤の０～30重量パーセント（同様に表４に示されている通り）の間で変動しているという点を除いて、油相は例13～15に記されている通りに処方された。ブタモデル引き剥し粘着力試験を用いたさまざまな油相製剤についての引き剥し粘着力データが、表４に報告されている。

表　4

三成分共重合体の引き剥し粘着力増強研究

| 例番号 | 三成分共重合体（例番号） | 三成分共重合体中のAAのモル％ | 三成分共重合体濃度（重量％） | 実験回数 | 引き剥し粘着力（グラム／2.54cm） | | 引き剥し粘着力の差 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 処理済 | 対照 | |
| 16 | 5 | 20 | 0 | 8 | 26 | 32 | (6) |
| 17 | 5 | 20 | 1 | 8 | 37 | 31 | 6 |
| 18 | 5 | 20 | 3 | 10 | 37 | 26 | 11 |
| 19 | 5 | 20 | 5 | 10 | 50 | 27 | 23 |
| 20 | 5 | 20 | 9.8 | 10 | 62 | 21 | 41 |
| 21 | 5 | 20 | 20 | 10 | 63 | 30 | 33 |
| 22 | 5 | 20 | 30 | 10 | 78 | 28 | 50 |
| 23 | 4 | 10 | 20 | 7 | 27 | 34 | (7) |
| 24 | 4 | 10 | 30 | 7 | 16 | 32 | (16) |
| 25 | 9 | 40 | 1 | 7 | 32 | 34 | (2) |
| 26 | 9 | 40 | 0.5 | 9 | 18 | 28 | (10) |

1．例13に従って作られた油中水型エマルジョンについて計算された三成分共重合体濃度に基づく。

表４中のデータは、例５の三成分共重合体（20モル％のアクリル酸を含む）について、油相中の三成分共重合体の最適な濃度が、25パーセントの固体の溶液の約10重量パーセントであること、そして、有効な濃度が25パーセント固体溶液の１～30重量パーセントであることを示している。この研究は同様に、20モル％のAAとは著しく異なるアクリル酸（AA）をもつ三成分共重合体が、たとえ製剤のAA含有量を好ましい範囲までもってくるように油相組成を調整したとしても、本発明のクリーム製剤のためにはさほど好まれない成分である、ということをも示唆している。

例27

例13に記述された製剤手順及び以下の油相及び水相組成物を用いて、油中水クリーム製剤を調製した。

－油相は、例５の三成分共重合体（IPP内の約25％固体溶液を9.8部分）、軽鉱油（3.5部分）、パラフィンろう（1.3部分）、エチレン／アクリル酸共重合体（2.5部分）、ヤシ油（8.5部分）、PPG－15ステアリルエーテル（8.4部分）及びアジピン酸ジカプリル（12.6部分）で構成されていた。

－水相は、脱イオン水（42.6部分）、硫酸マグネシウムヘプタヒドレート（0.3部分）、及びジプロピレングリコール（9.4部分）で構成されていた。

例13に記されている通りに油相と水相を組合わせることによって、油中水エマルジョンを調製した。Germaben II（0.8部分）を付加し、結果として得られた混合物を均質化して、10ミクロン未満の直径をもつ粒子を生成した。約40℃まで冷却してしまうまで、この均質化された混合物に対して、Haarmann Reimer Corp.,Springfield,NJからの芳香、Gentrel

Floral A 10390番（0.25部分）を付加した。

例28

改善された安定性をもつ本発明の油中水型クリーム製剤は、界面活性剤の組合せを利用することにより調製することができる。かくして、例27に記述された製剤手順及び以下の油相及び水相組成物を用いて、油中水型クリーム製剤を調製することができた。

－油相は、例５の三成分共重合体（IPP中の約25%の固体溶液、8.7部分）、軽鉱油（3.1部分）、パラフィンろう（1.2部分）、エチレン／アクリル酸共重合体（2.2部分）、ヤシ油（7.5部分）、PPG－15ステアリルエーテル（9.45部分）、ICI Americas,Inc.,から入手可能なポリオキシエチレン21ステアリルエーテル（0.6部分）、ICI Americas,Inc.,から入手可能なポリオキシエチレン２ステアリルエーテル（3.4部分）及びアジピン酸ジカプリル（12.6部分）で構成されている。

－水相は、脱イオン水（43部分）、硫酸マグネシウムヘプタヒドレート（0.3部分）及びジプロピレングリコール（8.3部分）で構成されている。

例29～32

処方全体に対するわずかな修正を伴う水中油エマルジョンとして、実質性／粘着力増強スキンクリーム製剤を調製することも可能である。表５は例５の三成分共重合体をベースとした１範囲の油相組成物ならびに完全な水中油エマルジョン組成物についてのブタモデル引き剥し粘着力試験の結果を報告するものである。油相及び水相は、例13～15に記述されている通りに調製した。例29～32の組成物は油相内にある。水中油型エマルジョン（例32）は例13の手順に従って調製した。

表　5

水中油エマルジョン研究

| 成　　分 | 例　番　号 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 29（油） | 30（油） | 31（油） | 32（エマルジョン） |
| 三成分共重合体（gms） | 0.25 | 5.0 | 2.5 | 2.5 |
| 三成分共重合体％（重量）[1] | 1.0 | 20 | 9.8 | 9.8 |
| 鉱　油（gms） | 3.3 | 2.67 | 3 | 3 |
| ヤシ油（gms） | 1.43 | 1.16 | 1.3 | 1.3 |
| Pomulgen G[2]（gms） | 2.2 | 1.78 | 2.0 | 2.0 |
| Adol 63[3]（gms） | 1.65 | 1.33 | 1.5 | 1.5 |
| Aloe Vera Gel[4]（gms） | — | — | — | 0.5 |
| Glydent[5]（gms） | — | — | — | 0.3 |
| Keltrol[6]（gms） | — | — | — | 0.5 |
| 脱イオン水（gms） | — | — | — | 79.4 |
| Germaben Ⅱ（gms） | — | — | — | 0.8 |

1. 例13に従って作られた油中水エマルジョンについて計算された三成分共重合体濃度に基づく。
2. Americol Corp., Edison, NJから入手可能な乳化剤。
3. Sherex Co., Dublin, OHから入手可能な乳化剤。
4. Costec Corp, Palatine, IL から入手可能。
5. Lonza Corp., FarLawn, NJから入手可能な保存剤。
6. Merk Co., Chicago, ILから入手可能なキサンタンゴム。

４つの組成物（例29－32）は全て、粘着力増強レベルを見極めるため、ブタモデル引き剥し粘着力試験で評価された。その結果は表６に報告されている。

表 6

水中油型エマルジョンの引き剥し粘着力増強研究

| 例番号 | 三成分共重合体濃度（重量%） | 実験回数 | 引き剥し粘着力（gms／2.54cm） | | 引き剥しの粘着力の差 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 処理済み | 対照 | |
| 29（油） | 1.0 | 7 | 40 | 26 | 14 |
| 30（油） | 20 | 7 | 78 | 28 | 50 |
| 31（油） | 9.8 | 7 | 53 | 34 | 19 |
| 32（エマルジョン） | 9.8 | 9 | 41 | 34 | 7 |

1. 例13に従って作られた油中水エマルジョンについて計算された三成分共重合体濃度に基づく。

油相とエマルジョンの粘着力増強の相関関係は、水中油型エマルジョンの場合、油中水型エマルジョンの場合ほど極立ったものではない。それでも、テープの粘着力は、スキンクリーム無しの場合と比べて同じ位良いか又は優れたものとなる。

フロントページの続き

(74)代理人　100081330
弁理士　樋口　外治
(72)発明者　シュワルツミラー，ドナルド　エイチ.
アメリカ合衆国，ミネソタ　５５１３３－３４２７，セント　ポール，ポスト　オフィス　ボックス　３３４２７
(72)発明者　ランデン，ニール　エー.
アメリカ合衆国，ミネソタ　５５１３３－３４２７，セント　ポール，ポスト　オフィス　ボックス　３３４２７

審査官　田名部　拓也

(56)参考文献　特開昭６３－１０１３１４（ＪＰ，Ａ）
特開昭５４－０４１３３７（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－２１５７１０（ＪＰ，Ａ）
米国特許第４５５２７５５（ＵＳ，Ａ）
特開昭６３－１８５４３８（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.$^{7}$，ＤＢ名)
A61L 24/00
A61K 7/00
A61K 7/48