

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4873871号
(P4873871)

(45) 発行日 平成24年2月8日(2012.2.8)

(24) 登録日 平成23年12月2日(2011.12.2)

(51) Int.Cl.

F I

C O 9 J 133/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

C O 9 J 11/06 (2006.01)

C O 9 J 133/06 (2006.01)

C O 9 J 139/06 (2006.01)

C O 9 J 133/02

A 6 1 K 9/70 4 O 1

C O 9 J 11/06

C O 9 J 133/06

C O 9 J 139/06

請求項の数 9 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2005-54357 (P2005-54357)
 (22) 出願日 平成17年2月28日(2005.2.28)
 (65) 公開番号 特開2006-241179 (P2006-241179A)
 (43) 公開日 平成18年9月14日(2006.9.14)
 審査請求日 平成19年11月27日(2007.11.27)

(73) 特許権者 000160522
 久光製薬株式会社
 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
 (74) 代理人 100088155
 弁理士 長谷川 芳樹
 (74) 代理人 100140578
 弁理士 沖田 英樹
 (74) 代理人 100092657
 弁理士 寺崎 史朗
 (72) 発明者 安河内 崇
 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号
 久光製薬株式会社筑波研究所内
 (72) 発明者 本間 佐知子
 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号
 久光製薬株式会社筑波研究所内
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粘着剤及び貼付剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カルボキシル基含有モノマー及び(メタ)アクリル酸エステルをモノマー単位として有する共重合体からなる(A)成分と、

ピロリドン基含有モノマー及び(メタ)アクリル酸エステルをモノマー単位として有する共重合体からなる(B)成分と、を含有し、

前記(A)成分である共重合体が、金属キレート化合物、金属酸化物及び金属水酸化物からなる群より選ばれる少なくとも1種の架橋剤との反応により架橋されており、

前記(A)成分の含有割合が、前記(A)成分及び前記(B)成分の合計量を基準として70～90質量%であり、

前記カルボキシル基含有モノマーの含有割合が、前記(A)成分の共重合体全体に対して5～25質量%であり、

前記ピロリドン基含有モノマーの含有割合が、前記(B)成分の共重合体全体に対して20～40質量%である、

粘着剤。

【請求項 2】

前記架橋剤が、アルミニウムのアセチルアセトネート錯体及びチタンのアセチルアセトネート錯体から選ばれる少なくとも1種の金属キレート化合物を含む、請求項1記載の粘着剤。

【請求項 3】

前記(A)成分である共重合体が、粘着剤の全体量を基準として0.001～5質量%の前記架橋剤との反応により架橋されている、請求項1又は2記載の粘着剤。

【請求項4】

前記カルボキシル基含有モノマーが、アクリル酸又はメタクリル酸である、請求項1～3の何れか一項に記載の粘着剤。

【請求項5】

前記(A)成分が、アクリル酸とアクリル酸オクチルとの共重合体からなる、請求項1～3の何れか一項に記載の粘着剤。

【請求項6】

前記ピロリドン基含有モノマーが、N-ビニル-2-ピロリドンである、請求項1～5の何れか一項に記載の粘着剤。

10

【請求項7】

前記(B)成分が、アクリル酸2-エチルヘキシルとN-ビニル-2-ピロリドンとの共重合体からなる、請求項1～5の何れか一項に記載の粘着剤。

【請求項8】

前記(A)成分及び前記(B)成分と相溶する液状の有機化合物を、粘着剤の全体量を基準として1～30質量%含有する、請求項1～7の何れか一項に記載の粘着剤。

【請求項9】

請求項1～8の何れか一項に記載の粘着剤及び薬効成分からなる粘着層を備える貼付剤。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、粘着剤、及び皮膚を介して各種疾患の治療に要する薬物を吸収させるために用いられる貼付剤に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、貼付剤の粘着層に用いられる粘着剤として、ゴム系、アクリル系、シリコン系等の粘着剤が用いられている。これらの中でも、アクリル系粘着剤は、薬物の溶解性に優れており、また、モノマー単位の炭素数とガラス転移点との関係等についてよく研究されている。

30

【0003】

アクリル系粘着剤については、所望の粘着物性を得ることを目的として、特定のモノマー比で共重合体を形成したり、架橋剤や可塑剤を加えたりして、凝集力や粘着力を調整する等の工夫がなされてきた。例えば、相溶性に優れた特定の組成からなる共重合体を特定の比率で混合し、これに液状成分を配合するとともに全体を架橋処理した粘着層を備えたアクリル系粘着テープが、皮膚への接着性や粘着層中への薬物の溶解性に優れるとともに、低刺激性を有するものとして提案されている(特許文献1)。また、分子内に水酸基を有するポリマーを、含ホウ素化合物により架橋することによって、皮膚に対して十分な粘着性及び凝集性を有するアクリル系粘着剤が得られる技術が開示されている(特許文献2)。一方、架橋剤を使用せずに、酸性基またはその塩を有するポリマーと塩基性基またはその塩を有するポリマーとを互いに作用させて擬似的な架橋構造を形成させ、皮膚への適度な粘着力と剥離容易性を有するものとした医療用粘着剤が提案されている(特許文献3)。

40

【特許文献1】特開2000-44904号公報

【特許文献2】特開2003-213222号公報

【特許文献3】特開平10-94595号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

50

貼付剤の粘着層は、適度な粘着性及び凝集性を有することが求められる。粘着層の粘着性（粘着力）が弱すぎると皮膚への十分な密着性が得られなくなり、逆に強すぎると、貼付剤を皮膚から剥離する際に角質層が剥がれるなどして皮膚刺激性が強くなる。また、凝集性（凝集力）が弱いと、貼付剤を皮膚から剥離する際に粘着層の一部が皮膚の側に残るなどの問題が生じる。

【 0 0 0 5 】

しかしながら、従来の粘着剤は、経皮吸収用の貼付剤の粘着層に用いられたときに、薬効成分の皮膚への吸収速度を高く維持しながら、適度な粘着性及び凝集性となるように制御することが困難であった。例えば、アクリル系粘着剤を用いた粘着剤においては、アクリル系共重合体に相溶する有機系の液状成分を加えて共重合体間の強固な結合を弱めて、適度な粘着性となるように制御する試みがなされてきた。しかし、この場合、脂溶性の高い液状成分を比較的多量に配合する必要があるため、脂溶性の薬効成分の溶解性が高まって、薬効成分が粘着層に留まり易くなる。その結果、薬効成分の皮膚吸収性が低下し、必要な薬理効果を得るのが困難となってしまうことが多かった。また、液状成分と同様の可塑作用を示すような薬効成分を用いる場合には、薬効成分を多く配合すると粘着層全体が柔らかくなるため、液状成分の配合により適正な粘着物性に調整することが困難となる。そのため、適用可能な薬効成分が制限されてしまうという不都合もあった。

10

【 0 0 0 6 】

本発明は、かかる事情に鑑みてなされたものであり、貼付剤の粘着層に用いられたときに、薬効成分の皮膚吸収性に優れるとともに、適度な粘着性及び凝集性を有する粘着剤を提供することを目的とする。また、本発明は薬効成分の皮膚吸収性に優れるとともに、適度な粘着性及び凝集性を有する貼付剤を提供することを目的とする。

20

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討し、特定のモノマーを共重合した２種類の共重合体を、特定の比率で組み合わせることによって、薬効成分の皮膚吸収性に優れるとともに、適度な粘着性及び凝集性を有する粘着剤が得られることを見出した。そして、この知見を基に更なる検討を行った結果、本発明の完成に至った。

【 0 0 0 8 】

すなわち、本発明は、カルボキシル基含有モノマー及び（メタ）アクリル酸エステルをモノマー単位として有する共重合体からなる（Ａ）成分と、ピロリドン基含有モノマー及び（メタ）アクリル酸エステルをモノマー単位として有する共重合体からなる（Ｂ）成分と、を含有し、（Ａ）成分である共重合体が、金属キレート化合物、金属酸化物及び金属水酸化物からなる群より選ばれる少なくとも１種の架橋剤との反応により架橋されており、（Ａ）成分の含有割合が、（Ａ）成分及び（Ｂ）成分の合計量を基準として７０～９０質量％である、粘着剤である。

30

【 0 0 0 9 】

この本発明の粘着剤は、上記（Ａ）成分と（Ｂ）成分との比率が上記の特定範囲内にあるとともに（Ａ）成分が金属キレート化合物等の架橋剤との反応により形成される架橋によって架橋されていることによって、（Ａ）成分及び（Ｂ）成分が互いに適度な強さの相互作用で凝集している結果、液状の有機化合物等の可塑剤を用いずとも、全体として適度な凝集性及び粘着性を有するものとなったと考えられる。また、本発明の粘着剤においては、可塑剤を配合しないか、又は配合する場合でもその量を少なくしながら、粘着性及び凝集性のバランスに優れたものとすることができるため、可塑剤の存在によって薬効成分の溶解性が過度に高まって皮膚吸収性が大きく低下することが無くなったと考えられる。

40

【 0 0 1 0 】

上記の架橋剤は、アルミニウムのアセチルアセトネート錯体及びチタンのアセチルアセトネート錯体から選ばれる少なくとも１種の金属キレート化合物を含むことが好ましい。これらの特定の金属キレート化合物は、架橋剤としては十分な反応性を有しているが、その反応性は比較的マイルドであるため、架橋剤と皮膚との反応等による皮膚刺激が抑制さ

50

れるとともに、架橋剤と薬効成分との反応も抑制されて、貼付剤の保存安定性がより優れるものとなる。

【0011】

(A)成分中の共重合体は、粘着剤の全体量を基準として0.001～5質量%の架橋剤との反応により架橋されていることが好ましい。この架橋剤の割合が0.001質量%未満であると、架橋の程度の低下により凝集性が低下して、膏体(粘着層)を皮膚から剥がすときにその一部が皮膚に残ったり、糸引きを生じたりする傾向にある。一方、この割合が5質量%を超えると、架橋の程度が高まることにより粘着層が固くなったり、ブリードアウトを生じたりする傾向にある。

【0012】

上記カルボキシル基含有モノマーは、アクリル酸又はメタクリル酸であることが好ましい。特に、(A)成分が、アクリル酸とアクリル酸オクチルとの共重合体からなることが好ましい。

【0013】

ピロリドン基含有モノマーは、N-ビニル-2-ピロリドンであることが好ましい。特に、(B)成分が、アクリル酸2-エチルヘキシルとN-ビニル-2-ピロリドンとの共重合体からなることが好ましい。

【0014】

本発明の粘着剤は、(A)成分及び(B)成分と相溶する液状の有機化合物を、粘着剤の全体量を基準として1～30質量%含有することが好ましい。これにより、薬効成分の皮膚吸収性を高く維持しつつ、粘着性及び凝集性がより良好な粘着剤とすることができる。

【0015】

本発明の貼付剤は、上記本発明の粘着剤及び薬効成分からなる粘着層を備える。この貼付剤は、上記本発明の粘着剤で形成された粘着層を備えていることにより、薬効成分の皮膚吸収性に優れるとともに、適度な粘着性及び凝集性を有する。

【発明の効果】

【0016】

本発明によれば、薬効成分の経皮吸収性に優れるとともに、粘着性及び凝集性のバランスに優れた良好な粘着層及びこれを備える貼付剤が提供される。また、本発明の貼付剤は、長時間貼付しても剥離する時に角質層を損傷することがなく、皮膚安全性が高い。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

以下、本発明の好適な実施形態について詳細に説明する。但し、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

【0018】

図1は、本発明による貼付剤の一実施形態を示す斜視図である。図1に示す貼付剤1は、剥離ライナー4と、剥離ライナー4の一面側(剥離性の面側)に設けられた粘着層3とからなる積層体が、支持体2の一面上に粘着層3側が支持体2と隣接するように設けられた構成を有する。貼付剤1は、剥離ライナー4を剥がし、粘着層3が皮膚と接するように皮膚に貼付して用いられる。

【0019】

粘着層3は、粘着剤及びこれに分散又は溶解した薬効成分からなる。

【0020】

粘着層3中の粘着剤は、カルボキシル基含有モノマー及び(メタ)アクリル酸エステルをモノマー単位として有する共重合体からなる(A)成分と、ピロリドン基含有モノマー及び(メタ)アクリル酸エステルをモノマー単位として有する共重合体からなる(B)成分とを含有している。なお、「(メタ)アクリル酸エステル」の語は、メタクリル酸エステル若しくはアクリル酸エステルのことを意味する(以下同様。)。

【0021】

(A)成分の共重合成分であるカルボキシル基含有モノマーは、カルボキシル基を有し、(メタ)アクリル酸エステルと共重合する重合性の単量体である。このカルボキシル基含有モノマーとしては、アクリル酸又はメタクリル酸が好ましい。

【0022】

また、(A)成分の共重合成分である(メタ)アクリル酸エステルとしては、例えば、(メタ)アクリル酸メチル、(メタ)アクリル酸エチル、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸ヘキシル、(メタ)アクリル酸ヘプチル、(メタ)アクリル酸オクチル、(メタ)アクリル酸2-エチルヘキシル等が挙げられ、これらを単独又は複数組み合わせ用いることができる。これらの中でも、アクリル酸オクチルが好ましい。

【0023】

(A)成分は、特に、アクリル酸とアクリル酸オクチルとの共重合体(以下「(アクリル酸-アクリル酸オクチル)共重合体」という。)からなることが、好ましい。

【0024】

モノマー単位としてのカルボキシル基含有モノマーの含有割合は、(A)成分の共重合体全体に対して5~50質量%であることが好ましい。これにより、分子鎖中のカルボキシル基同士の水素結合形成による粘着性の変化が抑制される。上記割合は、特に、粘着層3中の薬効成分が塩基性である場合には5~25質量%であることがより好ましい。これにより、薬効成分の皮膚吸収速度が更に高められる。

【0025】

(B)成分中の共重合成分であるピロリドン基含有モノマーは、ピロリドン基を有し、(メタ)アクリル酸エステルと共重合する重合性の単量体である。このピロリドン基含有モノマーとしての好適な具体例としては、N-ビニル-2-ピロリドン、メチルビニルピロリドンが挙げられる。

【0026】

(B)成分中の共重合成分である(メタ)アクリル酸エステルとしては、例えば、(メタ)アクリル酸メチル、(メタ)アクリル酸エチル、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸ヘキシル、(メタ)アクリル酸ヘプチル、(メタ)アクリル酸オクチル、(メタ)アクリル酸2-エチルヘキシル等が挙げられ、これらを単独又は複数組み合わせ用いることができる。これらの中でも、アクリル酸2-エチルヘキシが好ましい。

【0027】

(B)成分は、特に、アクリル酸2-エチルヘキシルとN-ビニル-2-ピロリドンとの共重合体(以下、「(アクリル酸2-エチルヘキシル-ビニルピロリドン)共重合体」という。)からなることが好ましい。

【0028】

モノマー単位としてのピロリドン基含有モノマーの含有割合は、(B)成分の共重合体全体に対して5~70質量%であることが好ましい。この含有割合は、(A)成分の共重合体との間で水素結合を効率的に形成して凝集性を高めるためには、20~40質量%とすることがより好ましい。

【0029】

粘着層3における(A)成分の含有割合は、(A)成分及び(B)成分の合計量を基準として70~90質量%である。この含有割合は、凝集性及び粘着性のバランスをより調整し易いものとするために、75~85質量%であることがより好ましい。これは、(A)成分と(B)成分との比率がこのような範囲内にあることが、(A)成分の有するカルボキシル基が、(B)成分の有するピロリドン基との水素結合による凝集構造、並びに金属キレート化合物等の架橋剤による緩やかな架橋構造を形成する上で、好適な比率であるためと考えられる。

【0030】

(A)成分中の共重合体は、カルボキシル基含有モノマーによって導入されたカルボキシル基と、金属キレート化合物、金属酸化物及び金属水酸化物からなる群より選ばれ少なくとも1種の架橋剤との反応により架橋されている。金属キレート化合物等のこれら架

10

20

30

40

50

橋剤で架橋することにより、柔和な架橋反応を進めることができる。(A)成分中の共重合体は、例えば、カルボキシル基から水素原子が脱離して生成するカルボキシレート基同士が、アルミニウム等の金属のイオンを介して結合することにより、架橋されている。なお、粘着層3においては、(A)成分の共重合体と(B)成分の共重合体との間や、(B)成分同士の間も、カルボキシル基、水酸基等と金属キレート化合物等との反応による架橋が形成されていてもよい。

【0031】

金属キレート化合物としては、アルミニウムキレート化合物又はチタンキレート化合物が好ましい。特に、有機溶媒に溶解可能であり取り扱い性に優れる点等から、アルミニウムアセチルアセトネートのようなアルミニウムのアセチルアセトネート錯体、又はチタンアセチルアセトネートのようなチタンのアセチルアセトネート錯体が好適に用いられる。

10

【0032】

金属酸化物としては、酸化マグネシウム、酸化亜鉛等の多価金属の酸化物が、金属水酸化物としては水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム等の多価金属の水酸化物が、それぞれ好適に用いられる。なお、水酸化アルミニウムは、通常、水等と混合した白色の懸濁液、いわゆる水酸化アルミニウムゲルの状態で粘着剤の調製に用いられる。

【0033】

架橋剤として、上記のような、アルミニウムのアセチルアセトネート錯体、チタンアセチルアセトネート、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、水酸化カルシウム及び水酸化アルミニウムからなる群より選ばれる少なくとも1種を用いることにより、高い皮膚透過速度、適度な粘着性及び凝集性、低皮膚刺激性、薬効成分の安定性といった面で、特に高い水準の特性を達成することができる。

20

【0034】

(A)成分中の共重合体は、粘着剤の全体量を基準として0.001~5質量%、より好ましくは0.01~3質量%、更に好ましくは0.1~2質量%の金属キレート化合物等の架橋剤と反応により架橋されている。これにより、凝集力及び粘着力のバランスを粘着剤としてより一層好適なものとすることができるとともに、ブリードアウトも生じにくくなる。

【0035】

粘着層3は、(A)成分及び(B)成分の共重合体と相溶し、常温(25℃)で液状の有機化合物(薬効成分を除く。)を、粘着層3の全体量を基準として1~30質量%含有していてもよい。粘着層3においては、目的とする薬理効果を損なわない限り、薬効成分の結晶が存在してもよいが、上記の液状の有機化合物を含有させることによって、結晶の存在により粘着性が不十分となったり、経時的に結晶の析出量に変化したりすることが防止される。あるいは、粘着層3をこのような液状の有機化合物を含有しないものとして、皮膚吸収速度をより一層高めることもできる。粘着層3は、上述したような特定の成分を含有していることにより、凝集性及び粘着性を制御するにあたり、液状成分の可塑作用をあまり利用せずとも、十分に良好な凝集性及び粘着性を有するものとする事ができる。

30

【0036】

上記の液状の有機化合物としては、皮膚に対する刺激性を生じないものが好ましい。また、この液状の有機化合物は、吸収促進剤、溶解剤、可塑剤としての作用を有してもよい。

40

【0037】

吸収促進作用を有する液状の有機化合物としては、カプリル酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、プロピレングリコールモノラウレート、N-メチル-2-ピロリドン、ピロチオデカン、1-メントール、d-リモネン等が挙げられる。

50

【 0 0 3 8 】

可塑作用を有する液状の有機化合物としては、スクワラン、クスワレン、シリコンオイル、石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル）、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ひまし油、ツバキ油、トール油、らっかせい油）等が挙げられる。

【 0 0 3 9 】

溶解作用を有する液状の有機化合物としては、ジブロピレングリコール、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

【 0 0 4 0 】

これらの中でも、液状の有機化合物は、吸収促進作用を有することが好ましく、具体的には、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、プロピレングリコールモノラウレート及びピロチオデカンからなる群より選ばれる少なくとも１種を含んでいることが好ましい。

10

【 0 0 4 1 】

粘着層３は、皮膚を介して吸収される薬物である薬効成分を含有している。この薬効成分としては、例えば、非ステロイド性消炎鎮痛剤（ジクロフェナク、インドメタシン、ケトプロフェン、フェルピナク、ロキソプロフェン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、チアプロフェン、アセメタシン、スリンダク、エトドラク、トルメチン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ナプロキセン、アザプロパゾン、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、バルデコキシブ、セレコキシブ、ロフェコキシブ）、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、メキタジン、ホモクロルシクロジン）、降圧剤（ジルチアゼム、ニカルジピン、ニルバジピン、メトプロロール、ピソプロロール、トランドラプリル）、抗パーキンソン剤（ペルゴリド、プロモクリプチン、ロピニロール、セレギリン）、気管支拡張剤（ツロブテロール、イソプレテノロール、サルブタモール）、抗アレルギー剤（ケトチフェン、ロラタジン、アゼラスチン、テルフェナジン）、局所麻酔剤（リドカイン、ジブカイン）、麻薬系鎮痛剤（フェンタニル、モルヒネ）、泌尿器官用剤（オキシブチニン）、精神神経用剤（プロマジン、クロルプロマジン）、ステロイドホルモン剤（エストラジオール、プロゲステロン、ノルエチステロン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン）、抗うつ剤（セルトラリン、フルオキセチン、パロキセチン、シタロプラム）、抗痴呆薬（ドネペジル、リスペリドン、リバスチグミン、ガランタミン、イデベノン）、去痰薬（アンブロキシオール）、抗不安薬（タンドスピロン）、抗精神病薬（オランザピン）、中枢神経興奮剤（メチルフェニデート）、骨粗しょう症治療薬（ラロキシフェン、アレンドロネート）、乳がん予防薬（タモキシフェン）、抗肥満薬（マジンドール、シブトラミン）、不眠症改善薬（メラトニン）が挙げられる。なお、薬効成分として、これらの薬学的に許容される塩や誘導体を使用してもよい。

20

30

【 0 0 4 2 】

薬効成分の含有割合は、治療に要する薬物量等を考慮して適宜調整される。具体的には薬効成分を、通常、粘着層３全体質量に対して、１～４０質量％程度、好ましくは５～２０質量％含有させることができる。

【 0 0 4 3 】

粘着層３は、（Ａ）成分及び（Ｂ）成分の２種の共重合体間の水素結合を効率的に利用するため、実質的に水を含有しない非水系基剤であることが好ましい。

40

【 0 0 4 4 】

粘着層３は、以上のような成分の他、必要に応じて、抗酸化剤、紫外線吸収剤、結晶防止剤を含有していてもよい。抗酸化剤としては、トコフェロールおよびこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、ブチルヒドロキシアニソール等が好ましい。紫外線吸収剤としては、ｐ－アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体等が好ましい。結晶化防止剤としては、ポリビニルピロリドン等

50

が望ましい。これら抗酸化剤、紫外線吸収剤、結晶化防止剤を含有させる場合、これらの合計の含有割合は、粘着層 3 の全体重量を基準として 15 重量% 以下であることが好ましく、10 重量% 以下であることがより好ましい。

【0045】

剥離ライナー 4 としては、貼付剤 1 を使用するまでの期間、粘着層 3 表面を保護できるものであって、粘着層 3 と接する側の面が使用時に剥離できる程度の剥離性を有するものであれば、特に限定されない。具体的には、ポリオレフィン、ポリエステル、エチレン-酢酸ビニル共重合体、紙等が挙げられる。これらの中でも、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレートが好適に使用できる。剥離ライナー 4 は、剥離を容易にするために、シリコン又はフッ素で表面を離型処理したり、背割れ、ハーフカット、ミシン目等の切れ目を設けたものであってもよい。

10

【0046】

支持体 2 としては、高分子フィルムや織布、不織布等の非伸縮性又は伸縮性の材料からなるものを使用することができる。また、剥離ライナー 4 と同様の材料を支持体 2 として用いることもできる。支持体 2 は、粘着層 3 に含まれる薬効成分の吸着や浸透の生じない材料からなることが好ましい。具体的には、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリプロピレン、レーヨン、綿、アルミニウムシートを支持体 2 として好適に用いることができる。なお、支持体 2 は、これらの複数を積層した積層体であってもよい。

20

【0047】

貼付剤 1 は、例えば、上述の (A) 成分、(B) 成分及び架橋剤等を溶解又は均一に分散させた粘着剤溶液に、薬効成分の溶液を加えて均一となるように混合した混合液を、支持体 2 又は剥離ライナー 3 上に塗工し、混合液中の溶媒を除去して粘着層 3 を形成させた後、支持体 2 又は剥離ライナー 4 を粘着層 3 上に積層する方法で、製造することができる。

【0048】

上記の方法で貼付剤 1 を得る場合、例えば、混合液中の溶媒を除去する際の加熱により (A) 成分の共重合体と金属キレート化合物等の架橋剤と反応を進行させて、(A) 成分の共重合体を架橋させる。このときの加熱は、溶媒を除去するとともに上記反応が十分に進行する程度に行えばよいが、具体的には、通常、60 ~ 120 で、5 ~ 20 分間程度加熱すればよい。

30

【0049】

なお、本発明の貼付剤は、薬効成分を含有する粘着層を備えていればよく、貼付剤 1 のような実施形態に限定されないことは言うまでも無い。例えば、支持体及び剥離ライナーの何れか一方の片面又は両面に粘着層が積層された構成の貼付剤であってもよいし、剥離ライナーが支持体の機能を兼ねるものであってもよい。

【実施例】

【0050】

以下、実施例及び比較例を挙げて、本発明についてより具体的に説明する。但し、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、以下の記載において、「%」は全て質量%を意味するものとする。

40

【0051】

(貼付剤の作製)

(実施例 1)

(アクリル酸 - アクリル酸オクチル) 共重合体と (アクリル酸 2 - エチルヘキシル - ビニルピロリドン) 共重合体とを 80 : 20 の質量比で混合した混合物 6.97 g を酢酸エチルに溶解した溶液 21.25 g に、ミリスチン酸イソプロピル 1.5 g、及びタンドスピロン 1.5 g を添加し、さらにアルミニウムアセチルアセトネート 0.03 g を加えてから攪拌して、粘着剤溶液を調製した。この粘着剤溶液を、シリコン処理したポリエチレンテレフタレート (PET) 製フィルム (剥離ライナー) 上に塗工した後、80 で約

50

5 分間乾燥して溶媒を除去して、表 1 に示す比率（質量％）で各成分を含有する厚さ 50 μm の粘着層を形成させた。そして、粘着層上に支持体である厚さ 30 μm の PET フィルムを貼り合わせた後、所定の形状に裁断して、貼付剤を得た。

【0052】

（実施例 2）

（アクリル酸 - アクリル酸オクチル）共重合体と（アクリル酸 2 - エチルヘキシル - ビニルピロリドン）共重合体との質量比を 70 : 30 とした他は、実施例 1 と同様にして、表 1 に示す比率（質量％）で各成分を含有する粘着層が形成された貼付剤を得た。

【0053】

（実施例 3）

（アクリル酸 - アクリル酸オクチル）共重合体と（アクリル酸 2 - エチルヘキシル - ビニルピロリドン）共重合体との質量比を 90 : 10 とした他は、実施例 1 と同様にして、表 1 に示す比率（質量％）で各成分を含有する粘着層が形成された貼付剤を得た。

【0054】

（実施例 4）

アルミニウムアセチルアセトネートの比率を 0.6 % とし、ミリスチン酸イソプロピルの比率を他の成分の粘着層全体に対する比率が変化しないように変更したこと以外は、実施例 1 と同様にして、表 1 に示す比率（質量％）で各成分を含有する粘着層が形成された貼付剤を得た。

【0056】

（実施例 6）

ミリスチン酸イソプロピルに代えてピロチオデカン 0.5 g とし、タンドスピロンに代えてエストラジオール 0.5 g とし、粘着剤溶液を調製した他は、実施例 1 と同様にして、表 1 に示す比率（質量％）で各成分を含有する粘着層が形成された貼付剤を得た。

【0057】

（実施例 7）

ミリスチン酸イソプロピルに代えてセバシン酸ジエチル 0.5 g とし、タンドスピロンに代えてオキシブチニン 1.5 g とし、粘着剤溶液を調製した他は、実施例 1 と同様にして、表 1 に示す比率（質量％）で各成分を含有する粘着層が形成された貼付剤を得た。

【0058】

（実施例 8）

ミリスチン酸イソプロピルに代えて N - メチル - 2 - ピロリドン 0.5 g とし、タンドスピロンに代えてペルゴリド 1.0 g とし、粘着剤溶液を調製した他は、実施例 1 と同様にして、表 1 に示す比率（質量％）で各成分を含有する粘着層が形成された貼付剤を得た。

【0059】

（比較例 1）

（アクリル酸 - アクリル酸オクチル）共重合体と（アクリル酸 - 2 - エチルヘキシル - ビニルピロリドン）共重合体との質量比を 60 : 40 とした他は、実施例 1 と同様にして、表 1 に示す比率（質量％）で各成分を含有する粘着層が形成された貼付剤を得た。

【0060】

（比較例 2）

（アクリル酸 - アクリル酸オクチル）共重合体と（アクリル酸 - 2 - エチルヘキシル - ビニルピロリドン）共重合体との質量比を 30 : 70 とした他は、実施例 1 と同様にして、表 1 に示す比率（質量％）で各成分を含有する粘着層が形成された貼付剤を得た。

【0061】

（比較例 3）

（アクリル酸 - 2 - エチルヘキシル - ビニルピロリドン）共重合体を用いなかったこと以外は、実施例 1 と同様にして、表 1 に示す比率（質量％）で各成分を含有する粘着層が形成された貼付剤を得た。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

【 表 1 】

	実施例								比較例		
	1	2	3	4	6	7	8		1	2	3
(A)成分	55.8 (80)	48.8 (70)	62.7 (90)	55.8 (80)	71.8 (80)	63.8 (80)	67.8 (80)		41.8 (60)	20.9 (30)	69.7 (100)
(B)成分	13.9 (20)	20.9 (30)	7.0 (10)	13.9 (20)	17.9 (20)	15.9 (20)	16.9 (20)		27.9 (40)	48.8 (70)	-
液 状 の 有 機 化 合 物	ミリスチン酸イソプロピル	15	15	14.7	-	-	-		15	15	15
	ピロチオデカン	-	-	-	5	-	-		-	-	-
	セバシン酸ジエチル	-	-	-	-	5	-		-	-	-
	N-メチル-2-ピロリドン	-	-	-	-	-	5		-	-	-
薬効成分	タンドスピロン	15	15	15	-	-	-		15	15	15
	エストラジオール	-	-	-	5	-	-		-	-	-
	オキシブチニン	-	-	-	-	15	-		-	-	-
	ペルゴリド	-	-	-	-	-	10		-	-	-
金 属 キ レ 一 次 化 合 物	アルミニウムアセチルアセトネート	0.3	0.3	0.3	0.6	0.3	0.3		0.3	0.3	0.3
全 量		100	100	100	100	100	100		100	100	100

* 括弧内数値は(A)成分と(B)成分との質量比を示す。

【 0 0 6 3 】

(貼 付 剤 の 評 価)

(皮 膚 透 過 性 試 験)

ヘアレスマウスから剥離した背部皮膚の角質層側に実施例 1、6～8 及び比較例 1～2 において作製した貼付剤を貼付し、背部皮膚の真皮側をレセプター層側へ向けてフロースルー型拡散セル（有効面積 5 cm^2 ）に装着した。このとき、皮膚表面の温度が 32°C となるように、温水をセルの外周部に循環させた。レセプター層には、生理食塩水を使用し、 $5 \text{ ml} / \text{時間} (\text{hr})$ の速さで 2 時間毎に 24 時間後までレセプター溶液のサンプルを採取した。各時間毎に得られたレセプター溶液について、高速液体クロマトグラフ法によ

10

20

30

40

50

り薬物濃度を測定し、この測定結果を基に1時間当たりの皮膚透過速度を決定した。結果を表1にまとめて示す。

【0064】

(製剤物性試験)

<凝集性>

各貼付剤を直径25mmの円形に裁断し、これを上腕部に貼付して2時間経過後剥離したときの、皮膚側への膏体の残りの程度を目視にて観測した。同様に、剥離ライナーを剥離したときの糸引き、および粘着層を指で強く圧迫した後に指を離したときの糸引きの状態を観測した。観測結果に基づいて、以下の基準で凝集性を判定した。なお、下記の基準において、Aが粘着層としての凝集性が最も良好であり、以下B、C、Dの順で凝集性が相対的に劣るものとなることを意味する。

A：糸引きなし、膏体残りなし。

B：糸引きなし、わずかに膏体残りあり。

C：糸引きあり、膏体残りあり。

D：剥離ライナーを剥離時に凝集破壊を生じ、試験不能。

【0065】

<粘着性>

各貼付剤を直径25mmの円形に裁断し、剥離ライナーを剥離して、粘着層表面に指を圧着し1～2秒間接触させた後、指を表面から引き離す際の粘着性を官能評価し(指タック試験)、以下の基準により粘着性を判定した。なお、下記の基準において、Aが粘着層としての粘着性が最も良好であり、以下B、C、Dの順で粘着性が相対的に劣るものとなることを意味する。

A：強い粘着性あり。

B：Aよりは弱いが十分な粘着性あり。

C：弱い粘着性あり。

D：粘着性なし。

【0066】

【表2】

	皮膚透過速度 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$]	凝集性	粘着性
実施例1	18.0	A	A
実施例2	—	B	A
実施例3	—	A	A
実施例4	—	A	A
実施例6	0.42	A	A
実施例7	9.5	A	A
実施例8	1.6	A	A
比較例1	19.7	C	A
比較例2	10.8	C	C
比較例3	—	D	B

【0067】

表2に示すように、(A)成分である(アクリル酸-アクリル酸オクチル)共重合体の含有割合が、(A)成分及び(B)成分である(アクリル酸2-エチルヘキシル-ビニルピロリドン)共重合体の合計質量に対して70～90質量%の範囲内にある実施例の貼付剤は、凝集性及び粘着性が共に優れていることが確認された。実施例1は、共通の薬効成分

を用いた比較例 1 とほぼ同等の十分な皮膚透過速度を維持していることが確認された。また、実施例 6 ～ 8 についても、それぞれにおいて用いた薬効成分の種類及び含有量等を考慮すると、実用的に十分な皮膚透過速度を示した。これに対して、(A) 成分の含有割合が上記範囲内に無い比較例の貼付剤は、凝集性及び粘着性のうち少なくとも何れか一方が不十分なものであった。特に、比較例の貼付剤は、凝集性に劣る傾向にあった。

【図面の簡単な説明】

【0068】

【図 1】本発明による貼付剤の一実施形態を示す斜視図である。

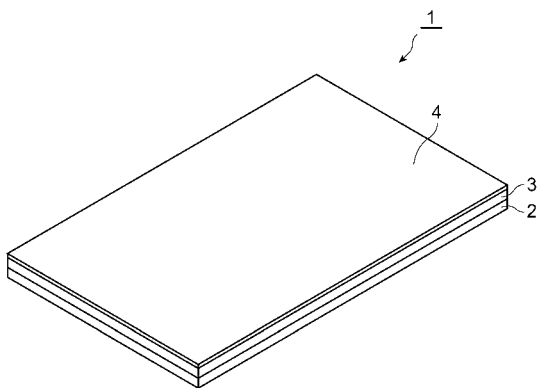
【符号の説明】

【0069】

1 ... 貼付剤、2 ... 支持体、3 ... 粘着層、4 ... 剥離ライナー。

10

【図 1】



フロントページの続き

(72)発明者 立石 哲郎

茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内

審査官 牟田 博一

(56)参考文献 特開平11-164878(JP,A)

特開2000-044904(JP,A)

特開平10-094595(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C09J 1/00~201/10