

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011 年 9 月 1 日(01.09.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/105486 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/32 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/054143
- (22) 国際出願日: 2011 年 2 月 24 日(24.02.2011)
- (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 2010-039312 2010 年 2 月 24 日(24.02.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 Saga (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 利光 新太 (TOSHIMITSU Arata) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 藤田 直子 (FUJITA Naoko) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA Yoshiki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目 1

番 1 号丸の内 MY PLAZA (明治安田生命ビル) 9 階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

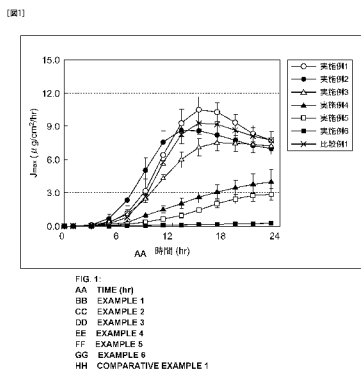
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, 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 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 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 (条約第 21 条(3))

(54) Title: ADHESIVE PATCH

(54) 発明の名称: 貼付剤



(57) Abstract: Disclosed is an adhesive patch which comprises an adhesive layer on a supporting body. The adhesive patch is characterized in that the adhesive layer contains: an adhesive base that is composed of a polymer having a hydroxy group; a medicament; a polyvinyl pyrrolidone; and a polyvalent metal chloride.

(57) 要約: 本発明は、支持体上に粘着剤層を備える貼付剤であって、前記粘着剤層は、水酸基を有する重合体からなる粘着基剤と、薬物と、ポリビニルピロリドンと、多価金属塩化合物とを含有する、貼付剤を提供する。

WO 2011/105486 A1

明 細 書

発明の名称：貼付剤

技術分野

[0001] 本発明は貼付剤に関する。

背景技術

[0002] 貼付剤は、皮膚等に一定時間貼付し、薬物を貼付面から直接吸収させて治療を行う製剤である。薬物を経皮適用して、薬効をより速くかつ持続的に発揮させるためには、薬物の経皮吸収をより高めることが求められる。しかし、皮膚は環境からの侵入物のバリアーとして働くために、薬物は皮膚から吸収され難い。そこで、貼付剤中の薬物の経皮吸収性を向上することを目的として、様々な薬物において研究がなされている（特許文献１～６）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献１：特再公表ＷＯ０７／０２３７９１号公報

特許文献２：特再公表ＷＯ０５／１０２３９３号公報

特許文献３：特公昭６３－２０４１０号公報

特許文献４：特公昭６２－５１９３３号公報

特許文献５：特開平３－１７３８１６号公報

特許文献６：特開平８－９２０８０号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、一時的に薬物の経皮吸収性を高めることができて、貼付剤の保管中に薬物が分解したり、貼付剤を構成する粘着剤層中で粘着基剤と薬物が結合したりして、貼付剤中の薬物含量が低下し、その結果、経皮吸収される薬物含量が低下する場合がある。

[0005] そこで、本発明の目的は、一定期間保管した後でも薬物含量安定性に優れた貼付剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0006] 本発明は、支持体上に粘着剤層を備える貼付剤であって、粘着剤層は、水酸基を有する重合体からなる粘着基剤と、薬物と、ポリビニルピロリドンと、多価金属塩化物とを含有する、貼付剤を提供する。なお、カルボキシル基中の—OH基は、水酸基とみなさない。
- [0007] 本発明では、粘着基剤と薬物とを含有する粘着剤層が、さらにポリビニルピロリドンと多価金属塩化物とを含有することにより、一定期間保管した後も薬物含量が安定化される。このような効果が生じる理由は必ずしも明らかではないが、薬物と多価金属塩化物によって錯体が形成され、さらにその錯体がポリビニルピロリドンにより安定化されることが一因と考えられる。
- [0008] 薬物が塩基性薬物及びその薬学的に許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも１種の薬物であることが好ましい。また、薬物がタムスロシン及びその薬学的に許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも１種の薬物であることが好ましい。薬物がタムスロシンやその薬学的に許容される塩であるとき、顕著に薬物含量安定性が向上し、さらに薬物の経皮吸収性も向上する。また、多価金属塩化物が塩化アルミニウムであることが好ましい。多価金属塩化物が塩化アルミニウムであることでさらに薬物含量安定性が向上する。
- [0009] ポリビニルピロリドンの含有量が、粘着剤層の全質量基準で１～２０質量％であることが好ましい。ポリビニルピロリドンの含有量をこの範囲にすることで、薬物の経皮吸収性の安定性が向上する。
- [0010] 多価金属塩化物の含有量が、前記粘着剤層の全質量基準で０．１～５．０質量％であることが好ましい。多価金属塩化物の含有量をこの範囲にすることで、さらに薬物含量安定性が向上する。
- [0011] また、多価金属塩化物と薬物との比が質量比で、１：１００～２：１であることが好ましい。このような比で多価金属塩化物と薬物を含有させることで、長期に亘ってさらに薬物含量を安定化し、経皮吸収性を向上できる。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、一定期間保管した後でも薬物含量安定性に優れた貼付剤が提供される。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]実施例 1 ～ 6 及び比較例 1 の貼付剤について薬物の経皮吸収性を表すグラフである。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明の貼付剤の好適な実施形態について詳細に説明する。なお、本明細書中、特に断らない限り「%」とは「質量%」を意味する。

[0015] 実施形態に係る貼付剤は、支持体上に粘着剤層を備えるものであり、粘着剤層は支持体の主面の両面に形成されていても、片面に形成されていてもよい。粘着剤層は、水酸基を有する重合体からなる粘着基剤と、薬物と、ポリビニルピロリドンと、多価金属塩化物とを少なくとも含有している。

[0016] 粘着基剤として用いられる、水酸基を有する重合体としては、水酸基を有するビニル系重合体が好ましく、当該ビニル系重合体としては、水酸基を有する（メタ）アクリル酸エステル系重合体、水酸基を有する酢酸ビニル系重合体等が好ましい。

[0017] 水酸基を有する（メタ）アクリル酸エステル系重合体としては、水酸基を有していないアクリル酸エステル及び／又はメタクリル酸エステル由来の第一のモノマー単位と、水酸基を有するモノマー由来の第二のモノマー単位とを有する共重合体が好ましい。また、当該共重合体は、粘着特性等の調整のために、さらに第三のモノマー由来の第三のモノマー単位を有していてもよい。

[0018] 上記水酸基を有していないアクリル酸エステル及びメタクリル酸エステルとしては、アクリル酸又はメタアクリル酸の、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル、ヘプチルエステル、オクチルエステル、ノニルエステル、デシルエステル、ウンデシルエステル、ドデシルエステル、トリデシルエステル等の直鎖アルキルエステル； 2-エチルヘキシルエステル等の分岐アルキルエ

テル；等が好ましい。

[0019] 水酸基を有する（メタ）アクリル酸エステル系重合体における第一のモノマー単位の含有量は、当該（メタ）アクリル酸エステル系重合体を構成するモノマー単位の総量基準で、30～99モル%であることが好ましい。

[0020] また、水酸基を有する（メタ）アクリル酸エステル系重合体における第一のモノマー単位の含有量は、当該（メタ）アクリル酸エステル系重合体の全質量基準で、40～90質量%であることが好ましく、50～80質量%であることがより好ましい。

[0021] 上記水酸基を有するモノマーとしては、アクリル酸2-ヒドロキシエチル、アクリル酸3-ヒドロキシプロピル、アクリル酸4-ヒドロキシブチル等のアクリル酸エステル；メタクリル酸2-ヒドロキシエチル、メタクリル酸3-ヒドロキシプロピル、メタクリル酸4-ヒドロキシブチルなどのメタクリル酸エステル；ビニルアルコール；アリルアルコール；3-ブテン-1-オール；3-ブテン-2-オール；等が好ましい。

[0022] 水酸基を有する（メタ）アクリル酸エステル系重合体における第二のモノマー単位の含有量は、当該（メタ）アクリル酸エステル系重合体を構成するモノマー単位の総量基準で、1～15モル%であることが好ましい。

[0023] また、水酸基を有する（メタ）アクリル酸エステル系重合体における第二のモノマー単位の含有量は、当該（メタ）アクリル酸エステル系重合体の全質量基準で、1～15質量%であることが好ましく、2～10質量%であることがより好ましい。

[0024] 上記第三のモノマーとしては、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、アリルアミン、スチレン、ビニルピロリドン、メチルビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピペリドン、ビニルピペラジン、ビニルピラジン、アクリルアミド等が例示される。

[0025] 水酸基を有する（メタ）アクリル酸エステル系重合体は、アクリル酸、メタクリル酸などのカルボキシル基を有するモノマー由来のモノマー単位を有していてもよいが、当該モノマー単位の含有量は、（メタ）アクリル酸エス

テル系重合体の全質量基準で、5質量%以下であることが好ましい。カルボキシル基を有するモノマー単位の含有量を上記範囲内にすることにより、粘着剤層からの薬物の放出が良好となる傾向がある。

[0026] 水酸基を有する重合体からなる粘着基剤として、市販の粘着剤を用いる場合、架橋剤を含まないものが好ましい。このような粘着剤としては、Dur o o-T a k 87-2287、Dur o o-T a k 87-2510、Dur o o-T a k 87-4287、Dur o o-T a k 87-208A（ヘンケルジャパン社製）等が例示される。

[0027] 水酸基を有する重合体からなる粘着基剤の配合量は、粘着剤層の全質量基準で、25質量%以上であることが好ましい。水酸基を有する重合体からなる粘着基剤の配合量を上記範囲とすることにより、粘着剤層の凝集力が一層向上する傾向がある。

[0028] 前記した水酸基を有する重合体からなる粘着基剤に追加して、粘着剤層の粘着特性や薬物の経皮吸収性を調整するため、追加の粘着基剤を含有させてもよい。追加の粘着基剤としては、薬物の経皮吸収性の点で、薬物の解離荷電と対になる荷電を解離する基を有しない高分子を用いることが好ましい。具体的には、ビニルピロリドン共重合体；ポリイソブチレン；ポリイソプレン；ポリ酢酸ビニル、エチレンー酢酸ビニル共重合体等の酢酸ビニル共重合体；スチレンーブタジエンスチレンブロック共重合体；スチレンーイソプレンーすチレンブロック共重合体；スチレンーブタジエンゴム；等の非イオン解離性高分子が例示される。追加の粘着基剤の含有量は、粘着剤層の凝集力の低下を抑制するため、粘着剤層の全質量基準で60質量%以下であることが好ましい。

[0029] 本発明に用いられる薬物としては、経皮吸収されて薬理効果を発揮するものであれば特に限定されず、末梢神経作用薬、交感神経作用薬、副交感神経作用薬、自律神経節作用薬、知覚神経作用薬、全身麻酔薬、鎮静薬、抗痴呆薬、麻酔薬、鎮痛薬、解熱消炎鎮痛薬、ステロイドホルモン、興奮・覚醒薬、精神神経作用薬、局所麻酔薬、骨格筋弛緩薬、自律神経作用薬、抗アレルギー

ギー薬、抗ヒスタミン薬、強心薬、不整脈用薬、利尿薬、血圧降下薬、血管収縮薬、血管拡張薬、カルシウム拮抗薬、抗殺菌薬、寄生性皮膚疾患用薬、皮膚軟化薬、抗生物質、解毒薬、鎮咳去痰薬、鎮痒薬、催眠薬、喘息薬、ホルモン分泌促進薬、抗潰瘍薬、制癌薬、ビタミン類、コリン作動薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、卵胞ホルモン、黄体ホルモン、抗真菌薬、抗パーキンソン病薬、制吐薬、向精神薬等の種々の用途で使用する薬物であってよい。

[0030] 具体的には、そのような薬物としては、例えば、タムスロシン、オキシブチニン等の排尿障害治療薬、プロプラノロール、ピンドロール、メトプロロール、ビソプロロール、ラベタロール等の β 遮断薬、プラゾシン、テラゾシン、ドキサゾシン等の α 遮断薬、ツロブテロール等の β 刺激薬及びこれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。これらの薬物の中でも、塩基性薬物を用いた場合、多価金属塩化物と安定に錯体を形成して薬物含量安定性が顕著に向上するので好ましく、タムスロシン及びその薬学的に許容される塩を用いた場合、さらに経皮吸収性が向上するので特に好ましい。

[0031] 薬物の薬学的に許容される塩とは、例えば、薬物の塩酸塩、硝酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、サリチル酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の酸性塩が挙げられ、これらの中でも塩酸塩を用いた場合、薬物をさらに安定化させるので好ましい。なお、塩酸タムスロシンは、 $\alpha 1$ 受容体遮断剤であり、前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療薬である。

[0032] なお、薬物は単独で用いても2種類以上を併用してもよく、無機塩又は有機塩のいずれの形態の薬物を用いてもよい。また薬物は、経皮吸収性を考慮すると、600以下の分子量の薬物が適している。

[0033] 薬物は、貼付剤の十分な透過量等を考慮して、粘着剤層の全質量基準で1～30質量%の範囲で配合されることが好ましい。24時間程度の貼付を考えた場合、配合する薬物が無駄にならないことを考慮して、1～15質量%がより好ましい。最も効果的な配合量は、1～10質量%である。

[0034] なお、薬物と粘着基剤とは、薬物の化学構造と粘着基剤の有する官能基の

組み合わせを考慮して、それらを適宜選択することが好ましい。仮に、粘着基剤がカルボキシル基を有しており、薬物がアミン系薬物の場合、薬物の経皮吸収性が低下する傾向にある。その原因は、粘着基剤のカルボキシル基と薬物のアミノ基とがイオン結合するために、粘着剤層中で薬物の拡散が抑制されるためと考えられる。従って、このようなイオン結合を形成しないような薬物と粘着基剤との組み合わせを選択することが好ましい。すなわち、薬物が塩基性の解離基を有する塩基性薬物の場合、粘着基剤は非イオン解離性であるか、塩基性の解離基を有していてもよい。薬物が酸性の解離基を有する酸性薬物の場合、粘着基剤は非イオン解離性であるか、酸性の解離基を有していてもよい。薬物が非イオン解離性である場合、粘着基剤は非イオン解離性であっても、酸性又は塩基性の解離基を有していてもよい。なお、前記した酸性の解離基としては、カルボキシル基、スルホン酸基等が挙げられ、塩基性の解離基としては、1級アミノ基、2級アミノ基、3級アミノ基、4級のアンモニウム基等が挙げられる。

[0035] 粘着剤層は、ポリビニルピロリドンを含む。ポリビニルピロリドンの含有量は、薬物の経皮吸収性と粘着剤層の安定性を向上させるために、粘着剤層の全質量基準で1～20質量%が好ましく、1～10質量%がより好ましく、1～6質量%がさらに好ましい。また、薬物とポリビニルピロリドンの含有量の比は質量比で、好ましくは10：1～1：3、より好ましくは2：1～1：2である。

[0036] 多価金属塩化物としては、金属が2価又は3価の多価金属塩化物が好ましく、このような多価金属塩化物としては、例えば、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化亜鉛、塩化第一スズ、塩化第二鉄、塩化アルミニウム等が挙げられ、金属が3価のアルミニウムである塩化アルミニウムが特に好ましい。多価金属塩化物の添加量は、薬物の安定化効果（含量安定化効果）が生じる範囲内であれば制限はないが、通常、粘着材層の全質量基準で0.1～5.0質量%の範囲で添加される。この範囲の添加量であれば、製剤物性や経皮吸収性に大きな影響を与えることなく、安定化効果を発揮できる。なお

、この範囲は、0.2～3.0質量%がより好ましく、0.1～1.0質量%がさらに好ましい。多価金属塩化物と薬物の含有量の比は、長期に亘ってさらに薬物含量安定性を高めるために、質量比で1:100～2:1であることが好ましく、1:50～1:1であることがより好ましい。多価金属塩化物と水酸基を有する重合体からなる粘着基剤の含有量の比は、粘着剤層の安定性を考慮して、質量比で1:1000～1:100であることが好ましく、1:900～1:50であることがより好ましい。また、多価金属塩化物とポリビニルピロリドンの含有量は、良好な薬物の安定性と経皮吸収性を得るために、質量比で1:5～1:50であることが好ましく、1:5～1:30であることがより好ましい。

[0037] さらに本発明の貼付剤には、薬物の経皮吸収性並びに粘着剤層の保型性及び凝集力を向上させるために、粘着剤層にケイ酸を含有させることができる。ケイ酸としては、例えば、ケイ酸ナトリウムから製造されるシリカゲル、水ガラスから製造される無水ケイ酸の超微粒子であるコロイダルシリカ（分散液）、フェロシリコンの塩素化物から気相中で製造される超微粒子状無水シリカ（軽質無水ケイ酸）等が挙げられる。これらのうち、含水ケイ酸よりも無水ケイ酸が好ましく、軽質無水ケイ酸がより好ましい。

[0038] ケイ酸が粒子である場合、ケイ酸粒子の粒子径は、平均粒子径50 μ m以下が好ましく、16 μ m以下が特に好ましい。上記範囲では、粘着剤層の調製時に塗布むらを生じにくい。また、粒子径を小さくし、表面積を大きくすることで、薬物の経皮吸収性が高まり、さらに、粘着剤層の保型性と凝集力が高まる傾向にある。

[0039] また、ケイ酸粒子として無水ケイ酸粒子を用いる場合、薬物の経皮吸収性の点で、また、粘着剤層の調製時に媒体（溶媒）との混合性が良好であるため、親水表面を有する粒子が好ましい。

[0040] ケイ酸の配合量は、粘着剤層の全質量基準で0.2～10質量%の範囲が好ましい。上記範囲では、粘着剤層調製の際に塗布する液の流動性が良好であるため、均一な厚みの粘着剤層が得られる。ケイ酸粒子の比表面積は、粘

着剤層の保型性を高める点で、 $100\text{ cm}^2/\text{g}$ 以上が好ましく、 $300\text{ cm}^2/\text{g}$ 以上がより好ましい。ケイ酸粒子は、例えば粒子径が $7\sim 16\text{ }\mu\text{m}$ の軽質無水ケイ酸粒子が市販されており、好ましく使用することができる。

[0041] 本発明の貼付剤には、薬物の経皮吸収性を高めるために、粘着剤層に吸収促進剤をさらに配合させることができる。このような吸収促進剤は、特に限定されず、周知の吸収促進剤から適宜選択することができる。具体的には、低級アルコール類、飽和又は不飽和の直鎖又は分岐の脂肪族アルコール類、飽和又は不飽和の脂肪族エーテル類、飽和又は不飽和の脂肪酸、脂肪酸塩、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリンエステル類等の脂肪酸エステル、脂肪酸アミド、テルペン類、オリーブ油等の植物油脂、スクワレン等の動物油脂、N-メチルピロリドン、クロタミトン、アザシクロアルカン誘導体等が例示される。

[0042] 飽和又は不飽和の脂肪酸としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、乳酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸等の炭素数 $2\sim 4$ の有機酸；カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、リノール酸、リノレン酸等の炭素数 $6\sim 18$ の直鎖又は分岐鎖飽和脂肪酸；オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等の不飽和脂肪酸；等の脂肪酸が挙げられ、酢酸、カプリン酸、ラウリン酸等が好ましく用いられる。脂肪酸塩としては、前記脂肪酸のカリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等が挙げられ、酢酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム等が好ましく用いられ、特に酢酸ナトリウムが好ましく用いられる。脂肪酸エステルとしては、前記脂肪酸とアルコールとのエステルが挙げられ、当該アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソステアリルアルコール等の脂肪族アルコール；エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール等の多価アルコール；ソルビトール等の糖アルコール；等が挙げられる。脂肪酸エステルとしては、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸

ソルビタン等が挙げられる。脂肪酸アミドとしては、前記脂肪酸とジエタノールアミン等のアミンとのアミドが挙げられ、ラウリン酸ジエタノールアミド等が好ましく用いられる。

[0043] 吸収促進剤の含有量は、薬物の経皮吸収性を高くするために、粘着剤層の全質量基準で1～30質量%の範囲が好ましく、1～10質量%がより好ましく、1～6質量%がさらに好ましい。吸収促進剤の含有モル数は、薬物の経皮吸収性を高くするために、薬物のモル数に対して0.5～5.0倍モルが好ましく、1.0～3.0倍モルがより好ましく、1.0～2.0倍モルがさらに好ましい。

[0044] 本発明の粘着性剤層は、さらに、粘着付与樹脂、可塑剤、充填剤、溶解剤、安定化剤等を配合することができる。

[0045] 粘着付与樹脂は、粘着剤層の粘着性を高めるために使用される。使用できる粘着付与樹脂は、特に限定されず、周知の粘着付与樹脂から適宜選択することができる。具体的には、脂環族飽和炭化水素樹脂、水素添加ロジングリセリンエステル、脂肪族炭化水素樹脂、テルペン樹脂等が例示される。粘着付与樹脂の含有量は、粘着剤層の全質量基準で40質量%以下であることが好ましい。

[0046] 可塑剤は、粘着剤層の粘着特性、粘着剤層の製造における流動特性、薬物の経皮吸収性を調整するために使用される。可塑剤を配合することによって、粘着剤層の凝集力は低下し、柔軟な性質を帯びる。使用できる可塑剤は、特に限定されず、周知の可塑剤または軟化剤から適宜選択することができる。具体的には、流動パラフィン、液状ポリブテン、液状ポリイソプレン、ヒマシ油、綿実油、パーム油、ヤシ油等が例示される。可塑剤の含有量は、粘着剤層の全質量基準で40質量%以下であることが好ましい。

[0047] 充填剤は、主に粘着剤層の粘着特性の調整や、光線の遮蔽のために使用することができる。充填剤を使用することによって、粘着力は抑制される。使用できる充填剤は、特に限定されず、周知の充填剤から適宜選択することができる。具体的には、酸化亜鉛や酸化チタンのような金属酸化物、水酸化ア

ルミニウムのような金属水酸化物、珪酸塩化合物、炭酸カルシウム等が例示される。充填剤が粘着剤層の架橋を阻害しないよう、充填剤の含有量は、粘着剤層の全質量基準で10質量%以下であることが好ましい。

[0048] 溶解剤は、粘着剤層中における薬物の溶解性を高めることによって、薬物の経皮吸収性を高める作用を有する。溶解剤を配合することにより、粘着剤層の凝集力は低下する場合がある。使用できる溶解剤は、特に限定されず、薬物に応じて周知の溶解剤から適宜選択することができる。

[0049] 安定化剤は、粘着剤層又は薬物の安定性を高めるために使用することができる。安定化剤としては、特に限定されず、周知の抗酸化剤、紫外線吸収剤、金属塩化合物等を適宜使用することができ、具体的には、アスコルビン酸誘導体、トコフェロール誘導体、ジブチルヒドロキシトルエン、エデト酸塩、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等が例示される。安定化剤の含有量は、粘着剤層の全質量基準で0.1~10.0質量%が好ましく、0.1~5.0質量%がより好ましい。

[0050] 上述した成分を含有する粘着剤層が形成される支持体は、粘着剤層を物理的に支持し、外的な環境から粘着剤層を保護するシート状の物質である。支持体は、粘着剤層中の成分が浸透せず、皮膚から貼付剤を剥離するときに破れないものが好ましい。支持体は、伸縮性又は非伸縮性の、フィルム、織布又は不織布、多孔質シート、紙、あるいはこれらの積層体又は複合体等が使用され、フィルムが最も好ましい。支持体の材質は、薬物の放出に影響しない材質が好ましく、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートのようなポリエステル；ポリエチレン、ポリプロピレンのようなポリオレフィン；ナイロン；レーヨン；ポリウレタン；アルミニウムのような金属箔；等が使用される。皮膚の動きに応じた可撓性を有し、薬物等が浸透し難いことから、ポリエステルが最も好ましい。

[0051] 支持体上に形成される粘着剤層の厚みは20~200 μ mであることが好ましい。上記範囲では、保型のための十分な凝集力及び皮膚に対する良好な

粘着性が得られる。

[0052] 貼付剤は、保管中の粘着剤層の保護等のために、粘着層上に剥離ライナーを備えるものであってもよい。貼付剤を使用する際には、剥離ライナーは剥離される。剥離ライナーは、フィルム、紙、あるいはこれらの積層体や複合体等が特に限定せず使用され、フィルムが最も好ましい。剥離ライナーの材質は、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレートのようなポリエステル；ポリエチレン、ポリプロピレンのようなポリオレフィン；ナイロン；アルミニウムのような金属箔；等が使用され、経時安定性の点でポリエステルが最も好ましい。剥離ライナーは、剥離を容易にするために、シリコン処理等の離型処理を表面に施すことが好ましい。

[0053] 貼付剤は、通常包装されるが、包装体としては、例えばシーラント層がポリアクリロニトリルからなる多層フィルム積層体からなるアルミラミネート袋等を使用することができ、脱酸素剤を該包装体中に入れることで、さらに薬物の安定性を向上させることができる。

[0054] 貼付剤は、溶剤法、ホットメルト法等といった従来法により製造することができる。例えば、溶剤法により製造する場合には、配合される粘着基剤の有機溶剤溶液に、他の成分を添加、攪拌後、支持体に展延し、乾燥させ粘着剤層を形成することにより、貼付剤を得ることができる。また、配合される粘着基剤がホットメルト法により塗工可能である場合には、高温で粘着基剤を溶解させた後、他の成分を添加し、攪拌し、支持体に展延し粘着剤層を形成することにより、本発明の貼付剤を得ることができる。なお、支持体の代わりに剥離ライナーを用いて粘着剤層を形成した後に、支持体を貼り合わせるにより、本発明の貼付剤を得ることもできる。

実施例

[0055] 以下、参考例、実施例及び比較例に基づき本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。

[0056] <貼付剤の作製>

(参考例 1 ～ 3)

表 1 に示す配合 (質量%) に従って、塩酸タムスロシン、酢酸ナトリウム、脂肪酸エステル及びアクリル酸エステル系重合体 1 ～ 3 と混合し、混合物を攪拌して均一な溶解物を得た。この溶解物を離型紙上に展延し、溶剤を乾燥除去した後にポリエチレンテレフタレート (PET) フィルム支持体と貼り合せて参考例 1 ～ 3 の貼付剤を得た。なお、表 1 中、アクリル酸エステル系重合体 1 は、水酸基を有するアクリル酸エステル系重合体であり、かつ、架橋剤を含む。アクリル酸エステル系重合体 2 は、カルボキシル基を有するアクリル酸エステル系重合体であり、かつ、架橋剤を含む。アクリル酸エステル系重合体 3 は、水酸基及びカルボキシル基を持たないアクリル酸エステル系重合体であり、かつ、架橋剤を含まない。

[0057] <薬物透過試験>

(参考例 1 ～ 3)

参考例 1 ～ 3 の貼付剤について、以下の方法で薬物透過性を評価した。ヘアレスマウス腹側部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター液側として 37℃ の温水を外周部に循環させたフロースルーセルに装着した。次に皮膚の角質層側に適用面積 5 cm² の貼付剤を貼付し、リン酸緩衝液 (PBS) をレセプター液として使用し、時間ごとに 24 時間までレセプター液をサンプリングした。サンプリングした溶液の流量を測定すると共に、高速液体クロマトグラフィーを用いて薬物濃度を測定した。得られた測定値から、1 時間当たりの薬物透過速度を算出し、その最大値 J_{max} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) と、24 時間の累積透過量 (μg) を求めた。結果を表 1 に示す。

[0058]

[表1]

	塩酸 タムスロ シン	酢酸 ナトリ ウム	脂肪酸 エス テル	アクリル酸エステル系 重合体			ヘアレスマウス 皮膚透過性	
				1	2	3	Jmax(μg / cm^2/hr)	累積透過量 (μg)
参考例 1	5.0%	1.4%	8.6%	85.0%	-	-	2.81	30.44
参考例 2	5.0%	1.4%	8.6%	-	85.0%	-	0.00	0.00
参考例 3	5.0%	1.4%	8.6%	-	-	85.0%	0.40	3.68

[0059] 水酸基を有するアクリル酸エステル系重合体 1 を含む参考例 1 の貼付剤は、水酸基を持たないアクリル酸エステル系重合体 2, 3 をそれぞれ含む参考例 2, 3 の貼付剤よりも、優れた薬物透過性を示していた。

[0060] <貼付剤の作製>

(実施例 1 ～ 6)

表 2 に示す配合 (質量%) に従って、塩酸タムスロシン、酢酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン及び脂肪酸エステルを溶剤中にてよく混合した後、塩化アルミニウムを溶解した水酸基を有するアクリル酸エステル系重合体と混合し、混合物を攪拌して均一な溶解物を得た。この溶解物を離型紙上に展延し、溶剤を乾燥除去した後にポリエチレンテレフタレート (PET) フィルム支持体と貼り合せて本発明の貼付剤を得た。

[0061] (比較例 1)

塩化アルミニウムを使用しないこと以外は、実施例 1 ～ 6 と同様にして、表 2 に示す配合に従って貼付剤を作製した。

[0062] <pH の測定方法>

離型紙を剥離した製剤 (5 cm^2) を 20 mL の蒸留水に浸漬し、24 時間攪拌した後、試験液の pH を測定した。

[0063]

[表2]

	塩酸タム スロシン	酢酸 ナトリウム	水酸基を有する アクリル酸エステル 系重合体	ポリビニル ピロリドン	脂肪酸 エステル	塩化アルミ ニウム	pH
実施例 1	5.0%	1.4%	83.5%	5.0%	5.0%	0.1%	—
実施例 2	5.0%	1.4%	83.4%	5.0%	5.0%	0.2%	—
実施例 3	5.0%	1.4%	83.3%	5.0%	5.0%	0.3%	—
実施例 4	5.0%	1.4%	83.2%	5.0%	5.0%	0.4%	—
実施例 5	5.0%	1.4%	83.1%	5.0%	5.0%	0.5%	7.97
実施例 6	5.0%	1.4%	82.6%	5.0%	5.0%	1.0%	4.84
比較例 1	5.0%	1.4%	83.6%	5.0%	5.0%	—	8.49

[0064] <薬物含量安定性試験>

実施例 1 ～ 5 及び比較例 1 の貼付剤の薬物含量安定性を以下の方法で評価した。

(保管)

製造した貼付剤を 10 cm^2 の大きさに裁断し、試験に用いるサンプルを得た。各サンプルをアルミ包材中に密封してから、温度 60°C 又は 40°C 、湿度 75% の恒温恒湿槽中に 2 週間、1 ヶ月間又は 3 ヶ月間保管した。

(測定)

各貼付剤に残存する薬物を以下のようにして抽出し、初期含有量に対する保管後の残存量を対初期値 (%) として算出した。保管後の貼付剤から PET フィルムを剥がし、ガラス製遠沈管 (容量 50 mL) に投入した。次に、抽出液としてテトラヒドロフラン 10 mL を加え、1 時間振とうした。次いで、適当な内部標準物質を加え、さらに全量が 50 mL になるようにメタノールを加えて、1 時間振とうした。調製された各試験サンプルを高速液体クロマトグラフィーにより分析し、含まれる薬物を定量した。各サンプルの薬物の含有量 (N_i)、及び保管前の初期サンプルの薬物の含有量 (N_0) の値を下記式 (1) に示す関係式に代入して得られた対初期値 (R_i) を表 3 に示す。

対初期値 R_i (%) = $N_i / N_0 \times 100 \dots (1)$

なお、表 3 中、例えば、「60℃-2W」は 60℃で 2 週間、「40℃-1M」は 40℃で 1 ヶ月間の保管条件を指す。

[0065] [表3]

	60℃-2W	60℃-1M	40℃-1M	40℃-3M
実施例 1	96.9	95.4	100.2	96.4
実施例 2	97.4	97.0	100.1	97.1
実施例 3	99.0	95.4	99.3	95.3
実施例 4	97.6	97.1	99.2	97.3
実施例 5	99.2	97.2	100.1	97.1
比較例 1	94.8	91.5	97.2	95.3

[0066] 実施例 1 ～ 5 の貼付剤は長期に亘る保管の後でも、高い薬物含量安定性を有していた。

[0067] <薬物透過試験>

(実施例 1 ～ 6 及び比較例 1)

実施例 1 ～ 6 及び比較例 1 の貼付剤について、以下の方法で薬物透過性を評価した。ヘアレスマウス腹側部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター液側として 37℃の温水を外周部に循環させたフロースルーセルに装着した。次に皮膚の角質層側に適用面積 5 cm² の貼付剤を貼付し、リン酸緩衝液 (PBS) をレセプター液として使用し、時間ごとに 24 時間までレセプター液をサンプリングした。サンプリングした溶液の流量を測定すると共に、高速液体クロマトグラフィーを用いて薬物濃度を測定した。得られた測定値から、1 時間当たりの薬物透過速度を算出し、その最大値 J_{max} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) を求めた。結果を図 1 に示す。

[0068] 実施例 1 ～ 3 及び比較例 1 の貼付剤は、優れた薬物透過性を示していた。実施例 6 の貼付剤では薬物透過性がほとんど認められなかったが、これは、粘着剤層の pH が塩化アルミニウムの添加によって下がるため、塩基性薬物であるタムスロシンが透過されにくくなったことが原因と考えられる。

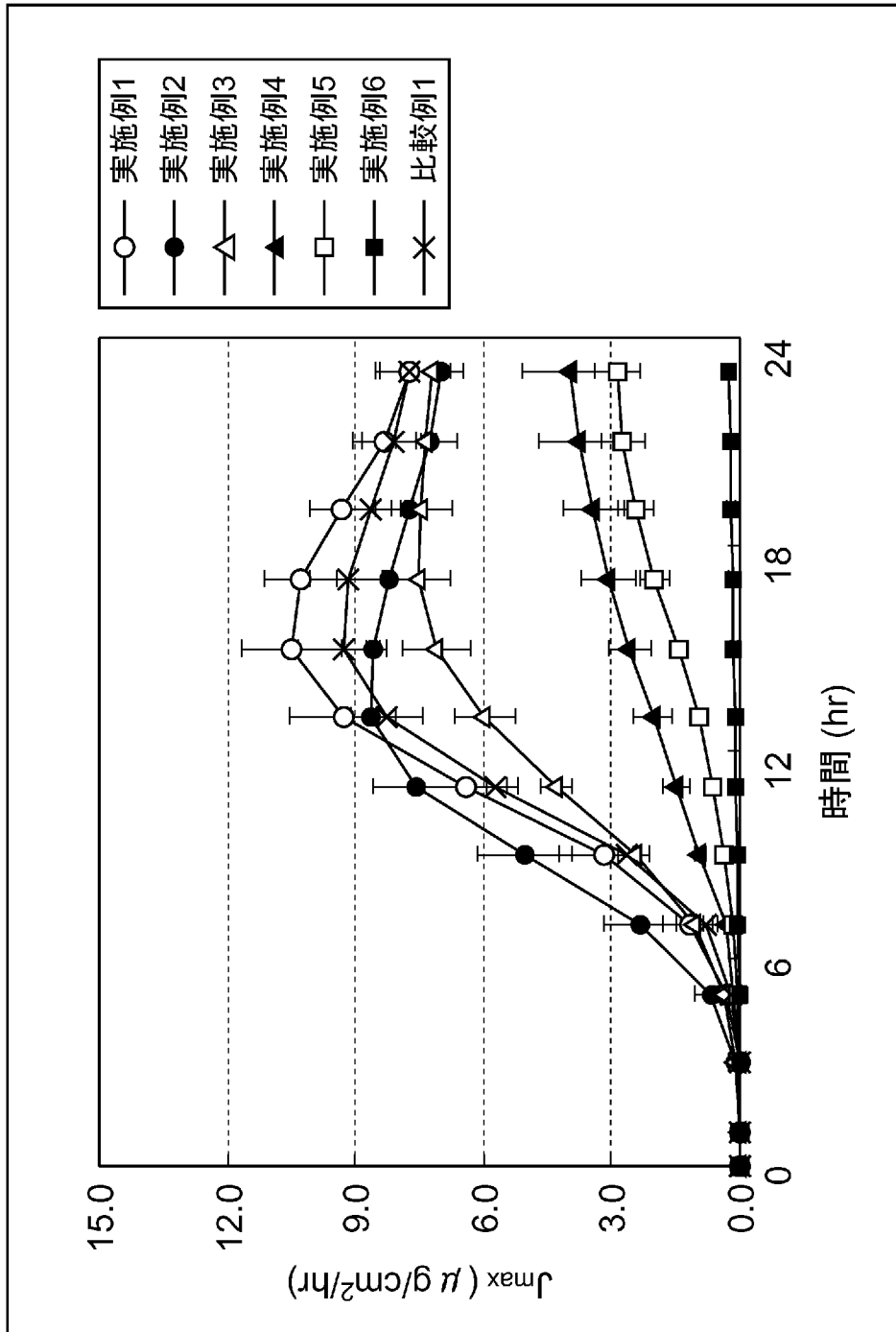
産業上の利用可能性

[0069] 本発明の貼付剤は、長期に亘って薬物含量安定性に優れており、疾病の予防や治療を目的とする医療産業において有用である。

請求の範囲

- [請求項1] 支持体上に粘着剤層を備える貼付剤であって、
前記粘着剤層は、水酸基を有する重合体からなる粘着基剤と、薬物と、ポリビニルピロリドンと、多価金属塩化物とを含有する、貼付剤。
- [請求項2] 前記薬物が塩基性薬物及びその薬学的に許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物である、請求項1に記載の貼付剤。
- [請求項3] 前記薬物がタムスロシン及びその薬学的に許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物である、請求項1又は2に記載の貼付剤。
- [請求項4] 前記多価金属塩化物が塩化アルミニウムである、請求項1～3のいずれか一項に記載の貼付剤。
- [請求項5] 前記ポリビニルピロリドンの含有量が、前記粘着剤層の全質量基準で1～20質量%である、請求項1～4のいずれか一項に記載の貼付剤。
- [請求項6] 前記多価金属塩化物の含有量が、前記粘着剤層の全質量基準で0.1～5.0質量%である、請求項1～5のいずれか一項に記載の貼付剤。
- [請求項7] 前記多価金属塩化物と前記薬物との比が質量比で、1：100～2：1である、請求項1～6のいずれか一項に記載の貼付剤。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/054143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/32(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i

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)

A61K47/32, A61K9/70, A61K31/18, A61K47/02

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 1996-2011

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2011 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2011

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 64-71811 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 16 March 1989 (16.03.1989), claim 1; page 3, upper right column, line 10 to lower left column, line 2; page 3, lower right column, line 6 to page 4, upper left column, line 10; page 4, upper right column, lines 6 to 7; page 5, lower left column, 2nd line from the bottom to lower right column, line 4 (Family: none)	1, 5-7
Y	WO 2005/102393 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 03 November 2005 (03.11.2005), claims 1, 10; paragraphs [0013], [0017], [0030], [0032]; examples & US 2008/0226697 A1	1-7

☒ 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
13 May, 2011 (13.05.11)Date of mailing of the international search report
24 May, 2011 (24.05.11)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/054143

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/126067 A1 (Lion Corp.), 08 November 2007 (08.11.2007), claim 1; paragraphs [0013], [0014], [0016], [0022], [0023] & KR 10-2008-0111080 A & CN 101432383 A	1-7

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K47/32(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i

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（I P C））

Int.Cl. A61K47/32, A61K9/70, A61K31/18, A61K47/02

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 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）

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 請求項の番号
X	JP 64-71811 A（積水化学工業株式会社）1989.03.16, 請求項1、第3頁右上欄第10行－左下欄第2行、第3頁右下欄第6行－第4頁左上欄第10行、第4頁右上欄第6－7行、第5頁左下欄下から第2行－右下欄第4行（ファミリーなし）	1, 5-7
Y	W0 2005/102393 A1（久光製薬株式会社）2005.11.03, 請求項1, 1 O、[0013]、[0017]、[0030]、[0032]、実施例 & US 2008/0226697 A1	1-7

☒ 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

1 3 . 0 5 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

2 4 . 0 5 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / 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）

三輪 繁

4 C

4 1 4 8

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 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 請求項の番号
Y	WO 2007/126067 A1 (ライオン株式会社) 2007. 11. 08, 請求項 1、 [0013]、[0014]、[0016]、[0022]、[0023] & KR 10-2008-0111080 A & CN 101432383 A	1-7