

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4614881号  
(P4614881)

(45) 発行日 平成23年1月19日(2011.1.19)

(24) 登録日 平成22年10月29日(2010.10.29)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 O 1
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00

請求項の数 12 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-503745 (P2005-503745)  
 (86) (22) 出願日 平成16年3月18日(2004.3.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2004/003664  
 (87) 国際公開番号 W02004/082672  
 (87) 国際公開日 平成16年9月30日(2004.9.30)  
 審査請求日 平成19年1月19日(2007.1.19)  
 (31) 優先権主張番号 特願2003-74117 (P2003-74117)  
 (32) 優先日 平成15年3月18日(2003.3.18)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(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 100092657  
 弁理士 寺崎 史朗  
 (74) 代理人 100128381  
 弁理士 清水 義憲  
 (72) 発明者 高田 恭憲  
 佐賀県鳥栖市田代大官町408 久光製薬  
 株式会社鳥栖研究所内  
 (72) 発明者 田中 幸司  
 佐賀県鳥栖市田代大官町408 久光製薬  
 株式会社鳥栖研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

支持体と、当該支持体上に積層され、ジクロフェナクおよびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選択される少なくとも一種の非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する粘着剤層と、を備えた貼付剤であって、

前記粘着剤層は、ポリエチレングリコールとして平均分子量が1000以上のポリエチレングリコールのみを粘着剤層全体の6質量%以下の割合で含有するものであり、平均分子量が1300以上9300以下のポリエチレングリコールを含むことを特徴とする非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤。

【請求項2】

前記非ステロイド系消炎鎮痛剤がジクロフェナクナトリウムであることを特徴とする請求項1に記載の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤。

【請求項3】

前記粘着剤層中に脂肪酸金属塩が更に含有されていることを特徴とする、請求項1又は2に記載の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤。

【請求項4】

前記脂肪酸金属塩が、ウンデシン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ラウリン酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも一種であることを特徴とする、請

求項 3 に記載の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤。

【請求項 5】

前記脂肪酸金属塩がステアリン酸亜鉛であることを特徴とする、請求項 4 に記載の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤。

【請求項 6】

前記粘着剤層中に、前記脂肪酸金属塩が 1 ~ 6 質量% 含有されていることを特徴とする請求項 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤。

【請求項 7】

前記粘着剤層中に、ジクロフェナクおよびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選択される少なくとも一種の前記非ステロイド系消炎鎮痛剤が 1 ~ 25 質量% 含有されていることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤。

10

【請求項 8】

前記粘着剤層が、ポリエチレングリコールとして、平均分子量が 1300 以上 9300 以下のポリエチレングリコールのみを粘着剤層全体の 0.5 ~ 6 質量% 含有することを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤。

【請求項 9】

支持体と、当該支持体上に積層され、ジクロフェナクおよびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選択される少なくとも一種の非ステロイド系消炎鎮痛剤を含む粘着剤層と、を備えた貼付剤の前記粘着剤層に、ポリエチレングリコールとして、平均分子量が 1300 以上 9300 以下のポリエチレングリコールを含む平均分子量が 1000 以上のポリエチレングリコールのみを粘着剤層全体の 6 質量% 以下の割合で配合することを特徴とする粘着剤層中における非ステロイド系消炎鎮痛剤の保存安定性の向上方法。

20

【請求項 10】

前記非ステロイド系消炎鎮痛剤がジクロフェナクナトリウムであることを特徴とする請求項 9 に記載の粘着剤層中における非ステロイド系消炎鎮痛剤の保存安定性の向上方法。

【請求項 11】

前記粘着剤層中に脂肪酸金属塩を更に含有させることを特徴とする、請求項 9 又は 10 に記載の粘着剤層中における非ステロイド系消炎鎮痛剤の保存安定性の向上方法。

【請求項 12】

前記粘着剤層に、ポリエチレングリコールとして、平均分子量が 1300 以上 9300 以下のポリエチレングリコールのみを粘着剤層全体の 0.5 ~ 6 質量% の割合で配合することを特徴とする請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の粘着剤層中における非ステロイド系消炎鎮痛剤の保存安定性の向上方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する貼付剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

非ステロイド系の消炎鎮痛剤については皮膚から吸収させる目的で多くの経皮吸収型貼付剤が知られているが、非ステロイド系の消炎鎮痛剤、特にカルボキシル基またはその塩を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤は保存安定性が低いという問題があった。

40

【0003】

そのため、国際公開番号 W096 / 08245 号公報においては、ベースポリマーとしてのスチレン - イソプレン - スチレンブロック共重合体およびポリイソブチレンと、溶解剤としての L - メントールと、粘着付与剤としてのロジンエステル誘導体と、可塑剤としての流動パラフィンとからなる基剤に分子中にカルボン酸基を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤を配合し、さらに上記非ステロイド系消炎鎮痛剤と L - メントールとのエステル化を防止するエステル化抑制剤として脂肪酸金属塩を配合した貼付剤の提案がなされている

50

。また、特開2002-226366号公報においても、分子中にカルボン酸基を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤とL-メントールとのエステル化を防止するエステル化抑制剤として金属酸化物を配合した貼付剤の提案がなされている。さらに、特開2002-193793号公報においては、分子中にカルボン酸基を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤をグリセリンおよび炭素数3~30のグリコールに溶解せしめることにより安定化する提案がなされている。

【発明の開示】

【0004】

しかしながら、上記特許文献に記載の従来貼付剤であっても、薬効成分として保存安定性が低いカルボキシル基またはその塩を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する場合、40以上の高温といった過酷条件下における保存安定性は未だ十分なものではないことを本発明者らは見出した。

10

【0005】

本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、薬効成分としてカルボキシル基またはその塩を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する貼付剤において、40以上の高温といった過酷な条件下であっても長期保存安定性に優れた貼付剤を提供することを目的とするものである。

【0006】

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意検討を行った結果、カルボキシル基またはその塩を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する貼付剤に平均分子量が1000以上のポリエチレングリコールを含有せしめることにより、非ステロイド系消炎鎮痛剤の溶解性が向上するばかりでなく、過酷条件下における長期保存安定性が顕著に向上することを見出し、本発明に到達した。

20

【0007】

すなわち、本発明は、支持体と支持体上に積層され、ジクロフェナクおよびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選択される少なくとも一種の非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する粘着剤層とを備えた貼付剤であって、粘着剤層は、ポリエチレングリコールとして平均分子量が1000以上のポリエチレングリコールのみを粘着剤層全体の6質量%以下の割合で含有するものであり、平均分子量が1300以上9300以下のポリエチレングリコールを含むことを特徴とする非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤を提供する。

30

【0008】

本発明の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤は、40以上の高温といった過酷な条件下であっても長期保存安定性に優れている。また、これに加えて非ステロイド系消炎鎮痛剤の放出性にも優れている。このような効果が得られる理由は、必ずしも明らかではないが、粘着剤層にポリエチレングリコールを含有させ、かつその分子量を1000以上としたことにより、非ステロイド系消炎鎮痛剤を粘着剤層中に良好に分散させることができ、その溶解度も好適な範囲内に収めることができることに起因すると考えられる。また、平均分子量が1000以上のポリエチレングリコールは、単位重量当りの水酸基が低分子量のポリエチレングリコール(平均分子量200~600程度)に比べて少ないのみならず、粘着剤層中での分子のモビリティも低いために、非ステロイド系消炎鎮痛剤を安定化させているとも考えられる。

40

【0009】

本発明の貼付剤においては、粘着剤層中に脂肪酸金属塩が更に含有されていることが好ましく、ウンデシン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ラウリン酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも一種が脂肪酸金属塩として含有されていることがより好ましく、中でもステアリン酸亜鉛が含有されていることが特に好ましい。

【0010】

50

また、本発明の貼付剤においては、非ステロイド系消炎鎮痛剤として、ケトプロフェン、ジクロフェナク、フルルピプロフェン、ケトロラク、フェルピナク、およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選択される少なくとも一種が含有されていることが好ましく、ジクロフェナクおよびその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される少なくとも一種が含有されていることがより好ましい。

【0011】

さらに、本発明の貼付剤においては、粘着剤層中に、ジクロフェナクおよびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選択される少なくとも一種が1～25質量%、平均分子量が1000以上のポリエチレングリコールが1～6質量%、及び、上記の脂肪酸金属塩が1～6質量%含有されていることが特に好ましい。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

以下、本発明の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤の好適な実施形態について説明する。本発明の貼付剤は、支持体と支持体上に積層された粘着剤層（感圧性接着剤層）とを備えたものであり、使用時には剥がされる離型フィルムが更に積層されていてもよい。そして、本発明の貼付剤の粘着剤層中には、カルボキシル基またはその塩を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤と平均分子量が1000以上のポリエチレングリコールとが含有されている。

【0013】

先ず、本発明の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤に係る粘着剤層について説明する。本発明に係る粘着剤層は、粘着基剤に加えてカルボキシル基またはその塩を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤と平均分子量が1000以上のポリエチレングリコールとを含有するものである。

20

【0014】

本発明に係る粘着基剤としては、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-イソプレンゴム、スチレン-ブタジエンゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエンゴム、シリコンゴム、アクリル系ポリマー（ブチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、グリシジルメタクリレート、メトキシエチルアクリレートおよびアクリル酸のうちの少なくとも2種類の共重合体）、天然ゴム、ポリウレタン系ゴムなどが挙げられ、中でも凝集性、耐候性、耐老化性、耐薬品性の観点からスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレンが好ましく、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体とポリイソブチレンとの混合物が特に好ましい。

30

【0015】

このようなスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体としては、カリフレックスTR-1107、TR-1111、TR-1112、TR-1117（商品名、シェル化学（株））、クインタック3530、3421、3570C（商品名、日本ゼオン（株））、JSR SIS-5229、5002（商品名、日本合成ゴム（株））、クレイトンD-KX401CS、D-1107CU（商品名、シェル化学（株））、ソルブレン428（商品名、フィリップペトロリアム（株））などが挙げられ、1種又は2種以上の組合せを使用することができる。上記スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体の配合量は、粘着剤層（粘着製剤）全体の好ましくは5～40質量%であり、より好ましくは10～35質量%である。この配合量が上記下限未満では基剤の凝集力や保型性等が低下する傾向にあり、他方、上記上限を超えると基剤の凝集力が増加して粘着力の低下や作業性の低下等を招き易くなる傾向にある。

40

【0016】

また、ポリイソブチレンとしては、オパノールB-3、B-10、B-15、B-50、B-100、B-200（商品名、BASF（株））、ピスタネックスLM-MS、LM-MH、MML-80、LLM-100、LLM-120、LLM-140（商品名、

50

エクソン化学(株)、テトラックス3T、4T、5T、6T(商品名、日本石油化学(株))などが挙げられ、1種又は2種以上の組合せを使用することができる。上記ポリソブチレンの配合量は、粘着剤層(粘着製剤)全体の好ましくは1~25質量%であり、より好ましくは2~20質量%である。この配合量が上記下限未満では基剤の粘着力が低下する傾向にあり、他方、上記上限を超えると長期保存時の基剤の保型性が低下する傾向にある。

#### 【0017】

本発明に係る粘着剤層には、上記粘着基剤と共にカルボキシル基またはその塩を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤が薬効成分として配合される。かかる消炎鎮痛剤としては、カルボキシル基を有する消炎鎮痛剤(例えば、インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェルピナク、ジクロフェナク、ロキソプロフェン、ケトロラク)、並びにそのカルボキシル基の水素原子が薬学的に許容される塩で置換された消炎鎮痛剤が包含されるものであり、中でもケトプロフェン、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ケトロラク、フェルピナク、およびそれらの薬学的に許容できる塩が好ましく、中でもケトプロフェン、ジクロフェナク、およびそれらの薬学的に許容できる塩が特に好ましい。なお、上記薬物の薬学的に許容できる塩を構成する化合物としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム化合物等が挙げられ、具体的にはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニア、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、テトラメチルアンモニウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどが含有される。

#### 【0018】

本発明に係る粘着剤層における非ステロイド系消炎鎮痛剤の配合量は特に限定されないが、粘着剤層全体の0.5~30質量%程度が一般的であり、特にジクロフェナクまたはそれらの薬学的に許容できる塩(特に好ましくはジクロフェナクナトリウム)を用いる場合は粘着剤層全体の1~25質量%が好ましい。消炎鎮痛剤の配合量が上記下限未満では十分な薬効が得られない傾向にあり、他方、配合量が上記上限を超えると過剰投与による皮膚刺激等の弊害の発現や経済性の面から不相当となる傾向にある。また、非ステロイド系消炎鎮痛剤は1種又は2種以上の組合せを使用することができる。

#### 【0019】

また、本発明に係る粘着剤層には、上記のカルボキシル基またはその塩を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤に対して溶解剤として作用するポリエチレングリコールが配合される。そして、従来溶解剤として用いられるポリエチレングリコールは平均分子量が200~600程度であるのに対して、本発明においては平均分子量が1000以上、好ましくは1500~20000のポリエチレングリコールが使用される。ポリエチレングリコールの平均分子量が1000未満の場合、過酷な保存条件下における長期保存安定性が低下する。他方、ポリエチレングリコールの平均分子量が20000を超えている場合、薬剤との親和性が増加し、放出性が低下する傾向にある。なお、上記ポリエチレングリコールによる長期保存安定性の向上効果は前述のカルボキシル基またはその塩を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤に対して良好に発揮されるが、ジクロフェナクまたはそれらの薬学的に許容できる塩(特に好ましくはジクロフェナクナトリウム)に対してより効果的に発揮される。

#### 【0020】

本発明に係る粘着剤層における上記ポリエチレングリコールの配合量は特に限定されないが、粘着剤層全体の0.5~20質量%程度が一般的であり、特に薬効成分としてジクロフェナクまたはそれらの薬学的に許容できる塩(特に好ましくはジクロフェナクナトリウム)を用いる場合は上記ポリエチレングリコールの配合量は粘着剤層全体の1~6質量%が好ましい。上記ポリエチレングリコールの配合量が上記下限未満では薬剤の基剤への溶解性が低下し、結晶が析出し易くなる傾向にあり、他方、配合量が上記上限を超えるとポリエチレングリコールが過剰となり、粘着力の低下や経皮吸収性の低下を招く原因となる傾向にある。また、上記ポリエチレングリコールは1種又は2種以上の組合せを使用す

10

20

30

40

50

ることができる。

【0021】

さらに、本発明に係る粘着剤層には、上記非ステロイド系消炎鎮痛剤およびポリエチレングリコールに加えて脂肪酸金属塩が配合されることが好ましい。係る脂肪酸金属塩は安定化剤として機能し、脂肪酸金属塩の配合により粘着剤層の安定性がより向上する傾向にある。このような脂肪酸金属塩としては、ウンデシン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ラウリン酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも一種が挙げられ、中でもステアリン酸亜鉛が特に好ましい。なお、上記脂肪酸金属塩による安定化剤として

10

【0022】

本発明に係る粘着剤層における上記脂肪酸金属塩の配合量は特に限定されないが、粘着剤層全体の0.5～10質量%程度が一般的であり、特に薬効成分としてジクロフェナクまたはそれらの薬学的に許容できる塩（特に好ましくはジクロフェナクナトリウム）を用いる場合は上記脂肪酸金属塩（好ましくはステアリン酸亜鉛）の配合量は粘着剤層全体の1～6質量%が好ましい。上記脂肪酸金属塩の配合量が上記下限未満では脂肪酸金属塩による安定化効果が十分に奏されず、粘着剤層中に結晶が発生し易くなる傾向にあり、他方、配合量が上記上限を超えると粘着剤の凝集力の低下により粘着性が悪化する傾向にある。また、上記脂肪酸金属塩は1種又は2種以上の組合せを使用することができる。

20

【0023】

また、本発明に係る粘着剤層においては、前述の諸成分に加えて、粘着付与剤としてロジン系樹脂および/または石油系樹脂を含有させることが好ましい。このようなロジン系樹脂としては、天然樹脂ロジン、変性ロジン、ロジンエステル（ロジングリセリンエステル、ロジンペンタエリスリトールエステルなど）、水添ロジンエステル（水添ロジングリセリンエステル、水添ロジンペンタエリスリトールエステルなど）が挙げられ、中でも皮膚刺激性、耐老化性の観点から水添ロジンエステルが好ましく、水添ロジングリセリンエステルが特に好ましい。このようなロジン系樹脂としては、具体的にはエステルガムH（商品名、荒川化学工業（株））、パインクリスタルKE-100、KE-311（商品名、荒川化学工業（株））、フォーラル85、105（商品名、理化ハーキュレス（株））、ステバライトエステル7、10（商品名、理化ハーキュレス（株））などが挙げられ、1種又は2種以上の組合せを使用することができる。

30

【0024】

また、石油系樹脂としては、C5系合成石油樹脂（イソプレン、シクロペンタジエン、1,3-ペンタジエン、1-ペンテンのうち少なくとも2種の共重合体；2-ペンテン、ジシクロペンタジエンのうち少なくとも2種の共重合体；1,3-ペンタジエン主体の樹脂など）、C9系合成石油樹脂（インデン、スチレン、メチルインデン、 $\alpha$ -メチルスチレンのうち少なくとも2種の共重合体など）、ジシクロペンタジエン系合成石油樹脂（ジシクロペンタジエンを主体とするイソプレンおよび/または1,3-ペンタジエンとの共重合体など）などが挙げられ、耐候性、粘着基剤との相溶性の観点からC9系合成石油樹脂が好ましい。また、石油系樹脂としては、別の分類の観点から、脂環族系石油樹脂（脂環族系炭化水素樹脂）、脂環族系水添石油樹脂、脂肪族系石油樹脂（脂肪族系炭化水素樹脂）、脂肪族系水添石油樹脂、芳香族系石油樹脂などが挙げられ、粘着力、粘着基剤との相溶性、耐老化性の観点から脂環族系石油樹脂、脂環族系水添石油樹脂が好ましく、脂環族系水添石油樹脂が特に好ましい。このような石油系樹脂としては、具体的にはアルコンP-70、アルコンP-90、アルコンP-100、アルコンP-115、アルコンP-125（商品名、荒川化学工業（株））、エスコレッツ8000（商品名、エッソ

40

50

石油化学(株)などが挙げられ、1種又は2種以上の組合せを使用することができる。

【0025】

さらに、本発明に係る粘着剤層は、上記のロジン系樹脂および/または石油系樹脂に加えて他の種類の粘着付与剤(テルペン系樹脂、フェノール系樹脂、キシレン系樹脂など)を更に含有していてもよい。

【0026】

本発明に係る粘着剤層においては、上記の粘着付与剤の配合量が15質量%~50質量%であることが好ましく、20質量%~45質量%であることがより好ましい。この配合量が上記下限未満では長時間の貼付を可能とする十分な粘着力が得られにくくなる傾向にあり、他方、上記上限を超えると薬物放出性の低下や剥離時の痛みが発生し、また皮膚のかぶれが発生し易くなる傾向にある。

10

【0027】

また、配合される薬物がジクロフェナクまたはその薬学的に許容できる塩のような酸性薬物の場合、粘着剤層に塩基性物質の付加塩化合物(例えば、塩基性物質の酸付加塩)が更に含有されることが好ましい。なお、このような塩基性物質の付加塩化合物とは、塩基性物質に他の物質が付加して塩を形成した化合物であり、塩基性物質としてはルイス塩基が好ましく、他の物質としてはルイス酸などの電子対受容体または有機ハロゲン化物から誘導される電子不足化合物などの物質が好ましい。このような塩基性物質の付加塩化合物としては、具体的にはアンモニウム化合物の塩類が挙げられ、塩化アンモニウムなどのアンモニアの酸付加塩やジエチルアミン塩酸塩などのアミン類の酸付加塩が好ましい。塩基性物質の付加塩化合物を添加すると、そのカチオン部分が酸性薬物のカチオン部分の一部または全部とイオン交換または複合イオン性物質を形成し、結果として形成されたイオン交換体または複合イオン性物質が薬物の経皮吸収性を改善する傾向にある。

20

【0028】

本発明に係る粘着剤層における塩基性物質の付加塩化合物の配合量は、酸性薬物とイオン対を形成するのに十分な量であればよく、一般的には酸性薬物に対して0.5~10倍モルの範囲が好ましい。また、塩基性物質の付加塩化合物は1種又は2種以上の組合せを使用することができる。

【0029】

本発明の貼付剤においては、粘着剤層中にさらに有機酸を含有させてもよい。このような有機酸としては、脂肪族(モノ、ジ、トリ)カルボン酸(酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、カブロン酸、カプリル酸、乳酸、マレイン酸、ピルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等)、芳香族カルボン酸(フタル酸、サリチル酸、安息香酸、アセチルサリチル酸等)、アルキルスルホン酸(メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等)、アルキルスルホン酸誘導體(N-2-ヒドロキシエチルピペリジン-N'-2-エタンスルホン酸等)、コール酸誘導體(デヒドロコール酸等)を挙げることができ、中でもモノカルボン酸類又はアルキルスルホン酸類が好ましく、特に酢酸が好ましい。またこれらの有機酸は、その塩として、あるいは有機酸とその塩との混合物として用いてもよい。

30

【0030】

このような有機酸及び/又はその塩は、薬物の皮膚透過性及び皮膚への刺激性を考慮すると、粘着剤層を構成する組成物全体の質量に基づいて、好ましくは0.01~20質量%、さらに好ましくは0.1~15質量%、特に好ましくは0.1~10質量%の範囲内で適宜配合される。この配合量が0.01質量%未満であると薬物の皮膚透過性が十分でなくなる傾向にあり、他方20質量%を超えると皮膚刺激が生じ易くなる傾向にある。

40

【0031】

本発明の貼付剤においては、粘着剤層に吸収促進剤をさらに含有させることが好ましい。このような吸収促進剤としては、従来皮膚での吸収促進作用が認められている化合物のいずれでも良く、例えば、

(1)炭素鎖数6~20の脂肪酸、脂肪族系アルコール、脂肪酸アミド、脂肪酸エーテル

50

(以上は飽和、不飽和のいずれでもよく、また、環状、直鎖状、分枝状のいずれでもよい)、

(2) 芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステル又はエーテル、  
 (3) 乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン(Azone)、エイゾン(Azone)誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、プロピレングリコール脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類(Span系)、ポリソルベート系(Tween系)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系(HCO系)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、シヨ糖脂肪酸エステル類、植物油等が挙げられる。

【0032】

具体的にはカプリル酸、カブリン酸、カブロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、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、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、乳酸ラウリル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、L-メントール、ボルネオオール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、dl-カンフル、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカプレート、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、シヨ糖モノラウレート、ポリソルベート20、プロピレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、HCO-60、ピロチオデカン、オリーブ油が好ましく、中でもオレイン酸、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、イソステアリルアルコール、ラウリン酸ジエタノールアミド、L-メントール、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカプレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、プロピレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ピロチオデカンがより好ましく、オレイン酸、オレイルアルコール、L-メントールが特に好ましい。配合される薬物がジクロフェナクまたはその薬学的に許容できる塩のような酸性薬物の場合、吸収促進剤としてオレイン酸、オレイルアルコール、L-メントールを用いると薬物の皮膚透過性がより向上する傾向にあり、L-メントールを用いると特に向上する傾向にある。

【0033】

このような吸収促進剤は、2種以上混合して使用しても良く、特にオレイン酸とL-メントールとの組み合わせ、オレイルアルコールとL-メントールとの組み合わせが好ましい。これらの組み合わせによれば薬物の皮膚透過性が特に顕著に向上する傾向にある。また、上記吸収促進剤は、貼付剤としての十分な透過性及び発赤、浮腫等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着剤層を構成する組成物全体の質量に基づいて、好ましくは0.01~20質量%、さらに好ましくは0.05~10質量%、特に好ましくは0.1~5質量%の範囲内で適宜配合される。

【0034】

本発明の貼付剤においては、粘着剤層にさらに可塑剤を含有させてもよい。このような可塑剤としては、流動パラフィン、石油系オイル(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等)、スクワラン、スクワレン、植物系オイル(オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油等)、シリコンオイル、二塩基酸エステル(ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等)、液状ゴム(ポリブテン、液状イソプレンゴム等)、サリチル酸グリコール等が挙げられ、中でも流動パラフィン、液状ポリブテンが特に好ましい。

【0035】

10

20

30

40

50



このような可塑剤は2種以上混合して使用しても良く、粘着剤層を構成する組成物全体に基づく可塑剤の配合量は、十分な透過性及び貼付剤としての十分な凝集力の維持を考慮して合計で、好ましくは5～70質量%、より好ましくは10～60質量%、特に好ましくは10～50質量%の範囲内で適宜配合される。

【0036】

また、本発明の貼付剤においては、粘着剤層に必要な応じて、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤等をさらに配合してもよい。このような抗酸化剤としては、トコフェロール及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、ノルジヒドロゲアヤレチン酸、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望ましい。充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩(例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等)、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等が望ましい。架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属又は金属化合物等の無機系架橋剤が望ましい。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が望ましい。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、ジオキサソリン誘導体等が望ましい。

【0037】

このような抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤は、貼付剤の粘着剤層を構成する組成物全体の質量に基づいて合計で、好ましくは10質量%以下、さらに好ましくは5質量%以下、特に好ましくは2質量%以下の範囲内で適宜配合される。

【0038】

上記の諸成分を用いて調製される本発明に係る粘着剤層の厚み(後述する支持体及び剥離被覆物の厚みは含まない)は50～300 $\mu\text{m}$ であることが好ましく、より好ましくは80～200 $\mu\text{m}$ である。なお、上記の厚みが50 $\mu\text{m}$ 未満では粘着性や付着性の持続が低下する傾向にあり、他方、上記の厚みが300 $\mu\text{m}$ を超えると凝集力や保型性が低下する傾向にある。

【0039】

本発明の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤に係る支持体としては、薬物の放出に影響しないものが好ましく、伸縮性又は非伸縮性のものが用いられ得る。本発明に使用可能な支持体としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブタジエン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ナイロン、ポリウレタン等の合成樹脂のフィルム、シート、シート状多孔質体、シート状発泡体、織布又は不織布;紙;これらの積層体等が挙げられる。

【0040】

次に、本発明の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤の製造方法の好適な一例について説明する。まず、上記粘着剤層を構成する諸成分(薬物以外)をそれぞれ所定の割合で窒素等の不活性雰囲気下で加熱混合し、薬物を添加した後に更に攪拌して均一な溶解物を得る。また、上記諸成分および薬物をそれぞれ所定の割合となるようにヘキサン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶剤に添加し、攪拌して均一な溶解物を得てもよい。

【0041】

次に、この溶解物を通常の方法で直接支持体上に展延し、剥離被覆物で覆った後に所望の形状に切断するか、あるいは一旦この溶解物を剥離被覆物上に展延し、更に支持体上に被せて溶解物を支持体上に圧着転写させた後に所望の形状に切断しても良い。また、有機溶剤を用いて均一な溶解物を得ている場合は、支持体上に展延後乾燥機により乾燥して有機溶剤を揮発除去させた後に剥離被覆物で覆うか、あるいは剥離被覆物に展延後乾燥機により乾燥して有機溶剤を揮発除去させた後に支持体を圧着転写させることが好ましい。

【0042】

このような剥離被覆物としては、剥離処理（例えばシリコーン処理）を施した剥離紙、セロファン又は合成樹脂フィルム（ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン等）が挙げられる。

【0043】

なお、前記製造方法における各基剤成分、薬物、その他の添加成分を配合する順序はその一例を述べたに過ぎず、貼付剤の製造方法はこの配合順序の方法に限定されるものではない。

【実施例】

【0044】

以下、実施例及び比較例に基づいて本発明をさらに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く、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。

【実施例1】

【0045】

以下の処方に示す諸成分をトルエンに混合して混合物とし、攪拌して均一な溶解物を得た。次に、この溶解物を乾燥後の厚みが100 $\mu$ mとなるように剥離被覆物（ポリエステルフィルム）上に展延し、乾燥機によりトルエンを揮発除去させた後に支持体（厚み約550 $\mu$ mのポリエステル布）上に被せて粘着剤層を支持体上に圧着転写させて非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤を得た。なお、下記処方の数値は「質量%」を意味する。

（処方）

S I S	10
P I B	15
流動パラフィン	31
脂環族系石油樹脂	30
塩化アンモニウム	1
オレイン酸	2
L-メントール	2
ポリエチレングリコール	2
ステアリン酸亜鉛	4
ジクロフェナクナトリウム	3。

【0046】

また、上記処方に示す諸成分としては以下のものを使用した。

S I S（スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体）：日本合成ゴム（株）社製、商品名：S I S - 5 2 2 9；

P I B（ポリイソブチレン）：B A S F社製、商品名：オパノールB - 2 0 0；

流動パラフィン：カネダ（株）社製、商品名：ハイコールM - 3 5 2；

脂環族系石油樹脂：荒川化学工業（株）社製、商品名：アルコンP - 1 0 0；

ポリエチレングリコール：三洋化成工業（株）社製、商品名：マクロゴール1500、平均分子量：1300～1600。

【0047】

（実施例2～3および比較例1～3）

ポリエチレングリコールとして下記のものを用いた以外は実施例1と同様にして非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤を得た。

実施例2：三洋化成工業（株）社製、商品名：マクロゴール4000、平均分子量：2600～3800；

実施例3：三洋化成工業（株）社製、商品名：マクロゴール6000、平均分子量：7300～9300；

比較例1：三洋化成工業（株）社製、商品名：マクロゴール200、平均分子量：190～210；

比較例2：三洋化成工業（株）社製、商品名：マクロゴール400、平均分子量：380

10

20

30

40

50

～ 420；

比較例 3：三洋化成工業（株）社製、商品名：マクロゴール 600、平均分子量：570～630。

【実施例 4】

【0048】

ステアリン酸亜鉛を配合しなかった以外は実施例 1 と同様にして非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤を得た。

【0049】

試験例 1（過酷な保存条件下における薬物安定性試験）

実施例 1～3 及び比較例 1～3 で得られた非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤の薬物安定性を以下のようにして評価した。すなわち、貼付剤を 40 で 2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月および 50 で 2 ヶ月、3 ヶ月間保存した後、保存後の貼付剤中における薬物（ジクロフェナク）の残存量を液体クロマトグラフィーにより測定し、薬物残存率（%）を算出した。尚、測定は 3 回繰り返して行ない、得られた結果の平均値を表 1 に示した。

【0050】

（表 1）

	40℃・2 ヶ月 保存	40℃・3 ヶ月 保存	40℃・6 ヶ月 保存	50℃・2 ヶ月 保存	50℃・3 ヶ月 保存
実施例 1	99.2	98.5	97.5	97.3	96.0
実施例 2	98.9	98.8	98.2	98.0	96.8
実施例 3	99.0	99.0	98.2	98.1	97.2
比較例 1	94.0	93.2	88.1	89.3	84.8
比較例 2	95.2	94.7	90.2	90.2	85.3
比較例 3	96.1	95.3	90.3	90.5	86.0

【0051】

表 1 に示した結果から明らかなように、平均分子量が 1000 以上であるポリエチレングリコールを用いた本発明の非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤（実施例 1～3）は、平均分子量がその条件を満たさない非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤（比較例 1～3）に比べて過酷な条件下における長期保存安定性が顕著に優れていることが確認された。なお、薬物残存率が 90% 以下のものは一般に商品として不適合である。

【0052】

試験例 2（貼付剤層中における結晶の有無の観察）

実施例 1 及び実施例 4 で得られた非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤の貼付剤層中における結晶の有無をマイクロスコープにより観察して評価した。その結果、実施例 1 で得られた貼付剤層中には結晶の発生が全く認められなかったのに対して、実施例 4 で得られた貼付剤層中には結晶の発生が僅かに認められた。

【産業上の利用可能性】

【0053】

以上説明したように、本発明によれば、薬効成分としてカルボキシル基またはその塩を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する貼付剤において、40 以上の高温といった過酷な条件下であっても長期保存安定性に優れた非ステロイド系消炎鎮痛剤含有貼付剤を得ることが可能となる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 31/192 (2006.01) A 6 1 K 31/192  
A 6 1 K 31/407 (2006.01) A 6 1 K 31/407

(72)発明者 鶴田 清美  
佐賀県鳥栖市田代大官町408 久光製薬株式会社内

審査官 田名部 拓也

(56)参考文献 特開2001-302502(JP,A)  
国際公開第96/008245(WO,A1)  
特開2001-233769(JP,A)  
特開2002-020274(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/192  
A61K 31/196  
A61K 31/407  
A61K 9/70  
A61K 47/12  
A61K 47/34  
A61P 29/00