明　細　書

発明の名称 ： 三層構造の支持体及びそれを用いた水性貼付剤

技術分野

[0001] 本発明は、膏体を保持するための内繊維層と、貫通孔を設けたフィルム層、及び膏体あるいは膏体から染み出した液状成分が外部に漏出することを防止する通気性を有する外繊維層を貼りあわせた三層構造の支持体並びにそれを使用した、長時間貼付可能な水性貼付剤に関する。

背景技術

[0002] 一般的に水性貼付剤は油性貼付剤に比べ長時間貼付するのには適していないといわれている。その原因の一つとして水分蒸発の制御が難しい点が挙げられる。

水性貼付剤の透湿性には支持体の特性が大きく関わっている。例えば織布あるいは不織布を支持体として用いた場合、これらは透湿性が大きく、短時間で膏体中の水分含量の低下を招き、膏体成分が固くなりやすく、その結果、粘着力が低下するという欠点がある。一方、支持体としてプラスチック等のフィルムを用いた場合は水分蒸発を大きく遮断できるが、長期間貼付した場合、汗、患部からの滲出液等に起因する膏体の凝集破壊が生じ、貼付剤の粘着性が低下したり、蒸れによるかぶれ等の原因となる場合が多い。

[0003] 上記問題点を解決する手段として支持体からの通気性を調整した透湿性フィルムと繊維からなる２層構造の支持体を用いた水性貼付剤が提案されている（特許文献１～３）。

しかし、これらの水性貼付剤は保存中、膏体に含まれる油脂等の成分がフィルムに浸透し、しわ、よれ等の品質不良を生じたり、フィルム表面に成分が染み出してべとつき等の問題が発生したりすることがある。

[0004] またフィルムと、不織布あるいは織布を積層した支持体において、フィルムに貫通孔を設け、それにより水分を調節しようという試みもなされている（特許文献４～５）。しかし、これらの支持体においては、膏体成分の物性

によっては十分に透湿度をコントロールできない場合がある。すなわち、液状成分が少なく硬い膏体の場合、織布あるいは不織布にあまり染みこんでいかず、それ故、フィルムに貫通孔を設けた利点を生かすことができない場合があり、反対に液状成分が多く柔らかい膏体を使用した場合、織布あるいは不織布から膏体、あるいは液状成分が染み出し、透湿度をコントロールすることができないばかりか、貫通孔からの染み出しによるべとつき等のトラブルの原因ともなる可能性がある。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開平８－２１７６６８号公報

特許文献2：特開平１０－２９８０６５号公報

特許文献3：国際公開　ＷＯ２００６／０７０６７２号公報

特許文献4：特開平６－１１６１４１号公報

特許文献5：特開２０００－１４３５０３号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は適度な通気性を備えることにより、膏体からの水分蒸発を調整し、膏体の粘着力を長期間維持することができ、長時間貼付可能で、薬物を配合した貼付剤にあっては、その製剤からの薬物の放出性が優れており、かつ薬効持続性が高い水性貼付剤並びにそれに使用される支持体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

[0007] 上記課題に鑑み、鋭意検討を行ったところ、膏体を保持する内繊維層と、貫通孔を設けたフィルム層、及び膏体あるいは膏体から染み出した液状成分が外部に漏出することを防止する通気性を有する外繊維層を貼り合わせた三層構造の支持体が、膏体中の水分を安定的にコントロールすることができ、上記課題を解決しうることを見出し、本発明を完成させたものである。

発明の効果

[0008] 膏体を保持するための内繊維層、水分蒸発を制御するための貫通孔を設けたフィルム層、膏体あるいは膏体から染み出した液状成分が外部に滲出することを防止する通気性を有する外繊維層からなる三層構造の支持体の内繊維層側に水を含んだ膏体を塗工することにより得られる本発明の水性貼付剤は、従来の水性貼付剤と比較して、水分含量が適切に調節されるため、以下のような優れた効果を発揮できる。

・肌への供水作用を適切に維持できる。

・発汗に強く、貼付中、運動しても剥がれ難く、また貼付後、剥がす際に肌への膏体残りが生じず、使用性に優れている。

・薬物を配合した場合、長時間治療効果を持続できる。

・その他の効果は、以下の記載から明らかであろう。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]実施例１記載の三層構造支持体及び水性貼付剤の断面を模式的に表したものである。（Ａ）および（Ｂ）は本発明の三層構造の支持体断面を模式的に示したものである。（Ｃ）は本発明の水性貼付剤の断面を模式的に表したものである。

[図2]試験例Ｉ－１の各製剤の水分含量の推移を示したものである。

[図3]試験例II－１の各製剤の水分含量の推移を示したものである。

[図4]試験例II－３の各製剤のin vitro皮膚透過性試験結果を示したものである。

[図5]試験例IIIの各製剤のin vitro皮膚透過性試験結果を示したものである。

[図6]試験例ＩＶ－１の各製剤の水分含量の推移を示したものである。

[図7]試験例ＩＶ－３Ａの各製剤のin vitro皮膚透過性試験結果を示したものである。

[図8]試験例ＩＶ－３Ｂの各製剤のin vitro皮膚透過性試験結果を示したものである。

[図9]試験例ＩＶ－４の各製剤のラットの血中濃度測定結果を示したものである。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明は、以下に記載の態様で示される。

１．内繊維層と通気性を有する外繊維層の間に、貫通孔を設けたフィルム層を配し、三層からなる水性貼付剤用支持体。

２．内繊維層が貫通孔を設けた内繊維層である上記１に記載の水性貼付剤用支持体。

３．支持体の透湿度が１０００～５０００g/m²・24hである、上記１または２に記載の水性貼付剤用支持体。

４．貫通孔の開口部面積がフィルム層１cm²あたり、１～１８mm²である上記１～３のいずれかに記載の水性貼付剤用支持体。

５．１個あたりの貫通孔面積が０．０１～０．８mm²である、上記１～４のいずれかに記載の水性貼付剤用支持体。

６．内繊維層と通気性を有する外繊維層の間に、貫通孔を設けたフィルム層を配し、三層からなる支持体の内繊維層側に膏体を配してなる水性貼付剤。

７．支持体の内繊維層が貫通孔を設けた内繊維層である上記６に記載の水性貼付剤。

８．支持体の透湿度が１０００～５０００g/m²・24hである、上記６に記載の水性貼付剤。

９．支持体の貫通孔の開口部面積がフィルム層1cm²あたり、１～１８mm²である上記６に記載の水性貼付剤。

１０．支持体の貫通孔の開口部面積が１個あたりの貫通孔面積が０．０１～０．８mm²である、上記６に記載の水性貼付剤用支持体。

１１．膏体中の水分含量が４０℃で４時間静置したときに、３０～９０％残存しうるように、支持体のフィルム層が穿孔されてなる上記６に記載の水性貼付剤。

１２．膏体が薬物を含有する上記６に記載の水性貼付剤。

１３．膏体中の薬物が非ステロイド性消炎剤または局所麻酔剤である上記６に記載の水性貼付剤。

１４．膏体中の薬物がケトプロフェンまたはフェルビナクである上記６に記載の水性貼付剤。

１５．膏体中の薬物がリドカインを含有する上記６に記載の水性貼付剤。

本発明の三層構造の支持体は、外繊維層の上にフィルム層、そしてその上に内繊維層を適当な接着手段で貼り合わせることにより製造される。

[0011] 内繊維層は、膏体成分を保持するために設けられる。内繊維層に用いられる基材としては不織布、織布、または繊維成分を直接吹き付けたものでよく、材質、目付重量は、水を含む膏体が保持できるものであれば特に限定されず、例えば、材質としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステルやオレフィン系エラストマーが挙げられ、目付重量は１５～８０ｇ／m^2が好ましい。

[0012] フィルム層は、主として水分蒸発を制御するために設けられる。フィルム層に用いられる基材の材質としては、ポリエチレン、ポリプロピレンやオレフィン系エラストマーが例示され、その厚みは、特に限定されるものではないが５～５０μｍが好ましい。

[0013] 外繊維層は、内部からの膏体あるいは膏体から染み出した液状成分の外部への漏出を防止するために設けられる。該繊維層に用いられる基材としては、それぞれ通気性を有する不織布、織布または繊維成分を直接吹き付けるものでもよく、その材質としては、一般の貼付剤に使用されている通気性を有する繊維成分であれば特に限定されず、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステルやオレフィン系エラストマーが例示される。また外繊維層の目付重量は１５～８０ｇ／m^2が好ましい。

[0014] フィルム層への穿孔は、針、レーザー加工等で形成できる。穿孔処理はフィルム１ｃｍ^{2}当たりの開口部面積（以下開口部面積と称す）、貫通孔の個数、および１個当たりの貫通孔面積により決定される。オレフェン系エラストマーの場合には、ニードルパンチなどの力学的手段で貫通孔を開口しても、

エラストマーフィルムの伸縮性で開口形態を維持できず、開口部が閉塞してしまうので、好ましくなく、従って熱針加工が推奨される。開口部面積、貫通孔の個数、および１個当たりの貫通孔面積は、それぞれフィルム強度に影響を及ぼしたり、逆に支持体の柔軟性に影響を与えたりするファクターであるため、適切な範囲に調整する必要がある。

[0015] 本発明の三層構造の支持体の場合は開口部面積が、フィルム層１ｃｍ^{2}当たり１～１８ｍｍ^{2}であるのが好ましく、より好ましくは１～１０ｍｍ^{2}である。開口部面積が１ｍｍ^{2}より小さいと支持体の透湿度が低くなりすぎ、膏体中の過剰な水分により膏体物性が低下し、皮膚への膏体残り等が起きやすくなる。また、開口部面積が１８ｍｍ^{2}を越えると、過剰な水分の蒸発が起こり、その結果、膏体が固くなり粘着力の低下等の好ましくない影響がでる。一方、貫通孔の個数は、目安として１ｃｍ^{2}あたり５～９０個が好ましく、より好ましくは１０～８０個である。貫通孔の個数が１ｃｍ^{2}あたり５個未満であると必然的に孔１個当たりの開口部面積が大きくなり、水分の蒸発にムラができ、安定的な水分コントロールが不可能になる。一方、貫通孔の個数を、１ｃｍ^{2}あたり９０個を越えてそれ以上多く設けると、フィルムの強度が低下し、フィルムの破損の虞がある。さらに１個当たりの貫通孔面積に関しては、０．０１～０．８ｍｍ^{2}が好ましく、より好ましくは０．０１～０．５ｍｍ^{2}である。さらに好ましくは、０．０２～０．１８ｍｍ^{2}である。１個当たりの貫通孔面積が０．０１ｍｍ^{2}より小さい場合は、均一な貫通孔を形成することが難しく、逆に１個当たりの貫通孔面積が０．８ｍｍ^{2}より大きい場合は支持体からの膏体の染み出しが生じる。

[0016] 加えて、本発明の支持体においては内繊維層に貫通孔を設けてもよい。図１（Ｂ）に内繊維層に貫通孔を設けた本発明の支持体を模式的に示している。この場合も針、レーザー加工等で貫通孔を形成できる。フィルム層及び内繊維層の両層に貫通孔を形成する場合、フィルム層に施された貫通孔と内繊維層に施された貫通孔の位置が整合していても、整合していなくても構わないが、支持体の製造工程において内繊維層とフィルム層を重ねて穿孔処理を

することにより、穿孔処理が一度で完了するという利点がある分、内繊維層とフィルム層との位置が整合している方が好ましい。またこうすることにより、内繊維層側に膏体を積層した場合、膏体成分が内繊維層の貫通孔を介して、フィルムの貫通孔にまで充填され、膏体が外繊維層の真下まで侵入することが可能となる。これは貼付部位の動きによって支持体が伸び縮みをした時においても、貫通孔に膏体が充填されているために貫通孔が支持体の伸縮作用によって塞がれることなく、安定的に水分コントロールができるという利点が生じる。

内繊維層の開口部面積、内繊維層に設ける貫通孔の個数、および１個当たりの貫通孔の面積は、フィルムの開口部面積、貫通孔の個数、および１個当たりの貫通孔の面積に従う。

[0017] 本発明の支持体自体の透湿度は１０００～５０００ｇ/ｍ^2・２４ｈの範囲であることが好ましい。より好ましくは２０００～４０００ｇ/ｍ^2・２４ｈである。透湿度が１０００ｇ/ｍ^2・２４ｈ未満では、膏体中の水分含量が高くなりすぎ、膏体強度の低下や、蒸れ等を原因とする皮膚刺激等の影響が発生し、５０００ｇ/ｍ^2・２４ｈを越えると粘着性の低下が見られる。

[0018] 本発明の三層支持体の積層方法は、フィルム層と内繊維層を、熱融着もしくは接着剤を用いて貼り合せ、穿孔処理し、ついで、外繊維層を、熱融着もしくは接着剤を用いて貼り合せるか、フィルム層を穿孔処理した後、内繊維層と外繊維層を、熱融着もしくは接着剤を用いて、貼り合わす方法でもよいが、いずれの方法をとるにせよ、外繊維層に貫通孔が生じないようにする必要がある。

[0019] 本発明の支持体に塗工される膏体成分、即ち内繊維層側に積層される膏体は、水及び水に可溶な粘着付与剤を主成分とし、必要に応じ、増粘剤、架橋剤、ｐＨ調整剤等が配合されたものであり、そして十分な粘着性と保形性を兼ね備えたものが好ましい。

水は、粘着剤、増粘剤を溶解するための媒体となり、また、肌への供水作用により保湿効果を与える。その配合量は、膏体全量に対して２０～７０％

が好ましく、より好ましくは３０～５０％である。

粘着付与剤は、膏体の粘着性を調整するものであり、水に可溶の水溶性高分子から選ばれる。ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸部分中和物などが挙げられ、それらの１種または２種以上を組み合わせてもよい。その配合量は、膏体全量に対して３～２５％が好ましい。

[0020] 増粘剤は、膏体の保形性を調整するものであり、水に可溶の水溶性高分子から選ばれる。カルボシキメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースなどが挙げられ、それらの１種または２種以上を組み合わせてもよい。その配合量は、膏体全量に対して１～２０％が好ましい。

架橋剤は、架橋剤は水溶性高分子間を架橋することにより、膏体の粘着性、保形性をさらに調整するものであり、難溶性多価金属塩が適切であり、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイトなどが挙げられ、それらの１種または２種以上を組み合わせてもよい。その配合量は、膏体全量に対して０．０１～５％が好ましい。

[0021] ｐＨ調整剤は、膏体が強酸、強塩になると長期投与では、肌に過度の損傷を与える虞があるため、適量配合し、膏体ｐＨを弱酸、中性、弱アルカリ領域に調整させるものである。

また本発明の支持体に膏体が塗工された本発明の水性貼付剤は、貼付剤を恒温漕に４０℃で４時間静置した場合に、その水分含量が初期製剤に含有されている水分量の３０～９０％となるように調整するのが好ましい。より好ましくは３０～８５％、さらに好ましくは５０～８０％である。

さらに、該膏体には治療効果のある薬物を配合してもよい。薬物は、非ステロイド性消炎鎮痛剤、コルチコステロイド剤、抗ヒスタミン剤、鎮痒剤、高血圧剤、局所麻酔剤、抗真菌剤、抗てんかん剤、血管拡張剤、ホルモン剤、筋弛緩剤、刺激剤、抗ウィルス剤などが挙げられ、これらの１種か、または２種以上配合してもよい。

その他、膏体に必要に応じ、安定化剤、防腐剤、油脂、界面活性剤等を配合してもよい。

[0022] 支持体上に積層された膏体はライナーで覆われる。そのライナーは、膏体表面を安定的に保護できるものであればよく、ポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリエステルフィルム、加工紙などが挙げられる。

本発明の水性貼付剤の製造は、膏体を三層構造の支持体の内繊維層側とライナーとの間に挟み込むように塗工して、製造される。その際、膏体層の厚みは３００～１５００ｇ／㎡に調整することができるが、本発明の支持体は、比較的薄い膏体を支持体に塗工した製剤においても優れた粘着安定性及び薬物の持続的な薬理効果を示すことが可能であるため、特に膏体の厚さを３００～１０００ｇ／㎡に調整することが好ましい。より好ましくは３００～７００ｇ／㎡である。その後、水性貼付剤を適用部位に応じて適当な形状に打抜き、貼付剤として使用する。

実施例

[0023] 以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0024] 実施例１

繊維層としてポリエチレン不織布３０ｇ/ｍ²にポリエチレンフィルム（エチレン-1-オクテン共重合体）１５μｍを熱融着し、熱針で穿孔処理を施した。さらに内繊維層と反対側のフィルム面に、外繊維層としてポリエチレン不織布３０ｇ/ｍ²を部分的に接着剤で貼り合わせ、孔数が１６個/ｃｍ²で、孔面積が０．１３ｍｍ²/個、開口部面積が２．５ｍｍ²/ｃｍ²となる三層構造の支持体を得た。

この支持体につき、日本工業規格（ＪＩＳ）のＬ１０９９に記載の方法に準じ、支持体の透湿度を測定した。この支持体の透湿度は９９４ｇ/ｍ²・２４ｈであった。

[0025] 次にグリセリン４００．２ｇにポリアクリル酸部分中和物４０ｇ、カルボキシメチルセルロースナトリウム４０ｇ、ヒドロキシプロピルセルロース３

ｇ、ヒマシ油３ｇ、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート１ｇ及びジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート０．６ｇを加え分散した（ポリマー分散液）。精製水４３５ｇにポリアクリル酸５０ｇ、酒石酸５ｇ及びエデト酸ナトリウム０．７ｇを加え混合した溶液に、プロピレングリコール２０ｇにメチルパラベン１ｇとプロピルパラベン０．５ｇを溶解した溶液を加え、混合した。この混合溶液を撹拌しながら、先に調製したポリマー分散液を徐々に加え、均一になるまで撹拌し、膏体を作製した。

この膏体を、重量が約５００ｇ/ｍ^{2}となるように、三層構造の支持体の内繊維層側とライナーとしてのポリプロピレンフィルム（５０μｍ）の間に挟み込むように塗工し、１０ｃｍ×１４ｃｍに打ち抜き、所望の水性貼付剤を得た。得られた貼付剤を包装袋に入れ密封し、室温保管した。

[0026] 実施例２～８

熱針による穿孔処理により、孔面積、および開口部面積を調整した三層構造支持体を作製し、各支持体の透湿度を測定した。

各支持体の孔面積、開口部面積、および測定された透湿度を表１に示す。

また各支持体を用い、実施例１と同様に膏体を調製した膏体を、支持体に塗工し、各実施例の水性貼付剤を作製した。得られた各貼付剤を包装袋に入れ密封し、室温保管した。

[0027] 比較例１

ポリエステル不織布（目付重量：１００ｇ/ｍ^2）を支持体として用い、実施例１と同様に膏体を調製した膏体を、支持体に塗工し、比較例１の貼付剤を作製した。得られた貼付剤を包装袋に入れ密封し、室温保管した。

[0028] 比較例２

レーヨン６０％、ポリエチレン２８％、ポリプロピレン１２％の割合で混合した不織布にエチレンメチルメタクリレートを厚さ１５μｍになるように熱融着し、支持体を作製した。

この支持体の透湿度を表１に示す。

この支持体を使用し、実施例１と同様に膏体を調製した膏体を、支持体に

塗工し、比較例２の水性貼付剤を作製した。得られた貼付剤を包装袋に入れ密封し、室温保管した。

[0029] 比較例３

ポリエチレンに炭酸カルシウム５０％を混合、厚さ４０μｍになるように延伸し、微多孔膜フィルムを調製した。このフィルムにポリエチレン不織布４５ｇ/ｍ^{2}を貼り合わせ、比較例３の支持体を作製した。

この支持体の透湿度を表１に示す。

この支持体を使用し、実施例1と同様に膏体を調製した膏体を、支持体に塗工し、比較例３の水性貼付剤を作製した。得られた貼付剤を包装袋に入れ密封し、室温保管した。

なお、この支持体は、特許文献５の記載を参考に作製した。

[0030] 試験例Ｉ－1　貼付剤中の水分含量測定

実施例１～８の貼付剤と比較例１～３の貼付剤を４０℃の乾燥条件で保存した試料について、経時的に、各貼付剤の重量を測定し、減少した水分量に換算して、膏体中の水分含量の変化を求めた。その結果を図２に示す。図中、水分含量は初期の水分含量を１００％とし、対初期値％で示している。また乾燥４時間後の膏体中水分含量の数値については表１に示す。

[0031] 試験例Ｉ－２　貼付剤の粘着力試験

実施例４、５、７の貼付剤および比較例１、３の貼付剤について日本工業規格（ＪＩＳ）のＺ０２３７に記載の方法に準じ、それぞれの粘着力を測定した。

また、上記各製剤を４０℃の乾燥条件で保存し、経時的な粘着力変化を求めた。試験結果を表２に示す。なお、表中における粘着力は膏体面で停止したスチールボールの重量(g)で示している。また、カッコ内の数値はそれぞれの製剤の４０℃で４時間乾燥後の膏体中の水分含量（対初期％）を示している。

[表1]

表１

	孔面積 (mm^2)	開口部面積 (mm^2/cm^2)	支持体の透湿度 ($g/m^2 \cdot 24hr$)	40℃乾燥４時間後 膏体中水分含量 対初期 (%)
実施例１	0.131	2.5	944	86.6
実施例２	0.330	6.2	1540	82.6
実施例３	0.157	5.9	1695	81.0
実施例４	0.106	2.0	2610	75.1
実施例５	0.099	3.7	3681	59.4
実施例６	0.070	2.1	4000	50.3
実施例７	0.081	2.4	4475	47.4
実施例８	0.061	2.7	4903	37.4
比較例１	−	−	−	6.0
比較例２	−	−	224	90.2
比較例３	−	−	4500	11.8

[0032] [表2]

表２

n=3

乾燥時間	0hr	2hr	4hr	8hr
実施例４（75.1%）	28g	28g	28g	22g
実施例５（59.4%）	28g	28g	28g	22g
実施例７（47.4%）	28g	28g	16g	16g
比較例１（ 6.0%）	16g	4g	4g	4g
比較例３（11.8%）	28g	6g	2g	2g

[0033] 試験例Ｉ－３　貼付剤の貼付性評価試験

実施例４、５の貼付剤および比較例１、２の貼付剤につき、健常成人男性３名に試験製剤を２４時間貼付し、貼付性を評価する試験を行った。結果を表３に示す。

[0034]

[表3]

表３

被験者	被験者１	被験者２	被験者３
実施例4	貼付中の剥がれ、剥離時、肌への膏体残りはなかった。	貼付中の剥がれ、剥離時、肌への膏体残りはなかった。	貼付後、約15時間から、貼付剤の周囲が少し剥がれた。 剥離時、肌への膏体残りはなかった。
実施例5	貼付中の剥がれ、剥離時、肌への膏体残りはなかった。	貼付中の剥がれ、剥離時、肌への膏体残りはなかった。	貼付後、約20時間から、貼付剤の周囲が少し剥がれた。 剥離時肌に約5%膏体が残った。
比較例1	貼付後、約９時間で、貼付剤が完全に剥がれた。	貼付後、約13時間で、貼付剤は完全に剥がれた。	貼付後、24時間で、貼付剤は約50%剥がれた。 剥離時、膏体が肌に極度に接着し、痛みを感じた。
比較例2	貼付中の剥がれはなかった。 剥離時、肌に約10%膏体が残った。	貼付後、約17時間頃で、貼付剤が完全に剥がれた。	貼付後、約15時間で、膏体がかなり膨潤し、支持体ずれが生じた。 剥離時、肌に約30%膏体が残った。

[0035] 〔考察〕

表２に示したように、実施例の貼付剤はいずれも良好な粘着力が維持された。これは、図２の結果より、各実施例の貼付剤については、膏体中の水分の蒸発が緩やかで安定的であるため、膏体の粘着物性の変化が少ないことに起因するものと判断できる。

[0036] 一方、比較例１、３の貼付剤はいずれも粘着力が大きく低下した。これらの比較例の製剤については、膏体中の水分蒸発が急激であり、膏体中の溶解している水溶性高分子が半固形化するなどの現象が生じてしまうためと考えられる。

また表３に示した貼付試験の結果からも、実施例の貼付剤が比較例の貼付剤より、その貼付性において格段に優れていることが実証されている。すなわち、本発明の各実施例の貼付剤が２４時間貼付後において、製剤の剥がれ

、および剥離時の膏体残りが些少であったのに対し、比較例１及び２の貼付剤は、皮膚からの製剤の剥がれの度合いが大きく、２４時間貼付に耐えることができないものもあった。特に比較例１の製剤に関しては剥離時に痛みを感じる被験者もおり、貼付中の水分蒸発が急激であることに起因する膏体物性の変化の大きさが確認された。また比較例２の貼付剤では、剥離時の膏体残りが大きいことから、比較例２の貼付剤の支持体では膏体の水分コントロールが不十分で、膏体物性の低下が著しいことが明らかとなった。

[0037] 実施例９

内繊維層としてポリエチレン不織布３０ｇ/ｍ^{2}にポリエチレンフィルム（エチレン-1-オクテン共重合体）２０μｍを熱融着し、熱針で穿孔処理を施した。さらに内繊維層と反対側のフィルム面に、外繊維層としてポリエチレン不織布５０ｇ/ｍ^{2}を部分的に接着剤で貼り合わせ、孔数が３２個/ｃｍ^{2}で、平均の孔面積が０．０９９ｍｍ^2/個、開口部面積が３．７ｍｍ^2/ｃｍ^{2}となる三層構造の支持体を得た。この支持体の透湿度は３７００ｇ/ｍ^2・２４ｈであった。

[0038] 次に、膏体の調製を行った。グリセリン３９０ｇにポリアクリル酸部分中和物４０ｇ、カルボキシメチルセルロースナトリウム４０ｇ、ヒドロキシプロピルセルロース２．５ｇ及びジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート０．７ｇを加え分散した（ポリマー分散液）。

精製水４３６．７ｇにポリアクリル酸５０ｇ、酒石酸５０ｇ及びエデト酸ナトリウム０．６ｇを加え混合した溶液に、クロタミトン５ｇ、ジイソプロパノールアミン５ｇ、Ｎ－メチル-２-ピロリドン５ｇ及び精製水５ｇの混合液にケトプロフェン３ｇを溶解した溶液と、プロピレングリコール１０ｇにメチルパラベン１ｇ及びプロピルパラベン０．５ｇを溶解した溶液とを加え、混合した。

この混合液を撹拌しながら、先に調製した分散液を徐々に加え、均一になるまで撹拌し、膏体を作製した。

この膏体を、重量が約３００ｇ/ｍ^{2}となるように、三層構造の支持体の内繊

維層側と５０μｍポリプロピレンフィルムの間に挟み込むように塗工し、１０ｃｍＸ１４ｃｍに打ち抜き、実施例９の貼付剤を得た。得られた貼付剤を包装袋に入れ密封し、室温保管した。

[0039] 実施例１０～１８

表４に示す膏体組成に従い、実施例９と同様な方法にて、各実施例の貼付剤を作製した。

[0040]

[表4]

表4

	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16	実施例17	実施例18
ポリアクリル酸部分中和物	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ポリアクリル酸	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ヒドロキシプロピルセルロース	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
グリセリン	39	39	39	39	33.17	33.17	33.17	33.17	14.16	14.16
プロピレングリコール	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ソルビトール					20	20				
クロタミトン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ジイソプロパノールアミン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
N-メチル-2-ピロリドン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
酒石酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
エデト酸ナトリウム	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.08	0.08
メチルパラベン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
プロピルパラベン	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
精製水	44.17	44.17	44.17	44.17	30.0	30.0	50.0	50.0	70.0	70.0
ケトプロフェン	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
膏体重量(g/m^2)	300	500	700	1000	500	1000	500	1000	500	1000
水分含量 (%)	–	–	–	–	30.0	30.0	50.0	50.0	70.0	70.0

[0041] 比較例４～７

ポリエステル不織布（目付重量：１００ｇ/ｍ²）を支持体として用い、表５に示す膏体組成に従い、実施例９と同様な方法にて各比較例の貼付剤を作製した。

[0042] [表5]

表５

	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7
ポリアクリル酸部分中和物	4	4	4	4
ポリアクリル酸	5	5	5	5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4	4	4	4
ヒドロキシプロピルセルロース	0.25	0.25	0.25	0.25
グリセリン	39	39	39	39
プロピレングリコール	1	1	1	1
ソルビトール				
クロタミトン	0.5	0.5	0.5	0.5
ジイソプロパノールアミン	0.5	0.5	0.5	0.5
N-メチル-2-ピロリドン	0.5	0.5	0.5	0.5
酒石酸	0.5	0.5	0.5	0.5
エデト酸ナトリウム	0.06	0.06	0.06	0.06
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	0.07	0.07	0.07	0.07
メチルパラベン	0.1	0.1	0.1	0.1
プロピルパラベン	0.05	0.05	0.05	0.05
精製水	44.17	44.17	44.17	44.17
ケトプロフェン	0.3	0.3	0.3	0.3
合計	100	100	100	100
膏体重量(g/m²)	300	500	700	1000
水分含量（%）	-	-	-	-

[0043] 試験例II－1　貼付剤の水分含量測定試験

実施例９～１２の貼付剤と比較例４～７の貼付剤を４０℃の乾燥条件で保存した試料について、経時的に、各貼付剤の重量を測定し、減少した水分量に換算して、膏体中の水分含量の変化を求めた。その結果を図３に示す。図中、水分含量は初期の水分含量を１００％とし、対初期値％で示している。

[0044] 試験例II－２Ａ　貼付剤の粘着力試験

実施例９～１２の貼付剤と比較例４～７の貼付剤につき、日本工業規格（ＪＩＳ）のＺ０２３７に記載の方法に準じ、粘着力を測定した。また、各貼付剤を４０℃の乾燥条件で保存し、経時的な粘着力変化を求めた。試験結果を表６に示す。なお、表中における粘着力は膏体面で停止したスチールボールの重量(ｇ)で示している。また、カッコ内の数値はそれぞれの製剤の４０℃で４時間乾燥後の膏体中の水分含量（対初期%）を示している。

[表6]

表６

n=3

乾燥時間	0hr	2hr	4hr	8hr
実施例９ (63.1%)	16g	16g	12g	12g
実施例10 (66.8%)	16g	16g	16g	12g
実施例11 (74.1%)	22g	22g	22g	16g
実施例12 (81.9%)	28g	28g	22g	22g
比較例４ (8.7%)	12g	4g	2g	2g
比較例５ (11.5%)	12g	4g	2g	2g
比較例６ (14.5%)	16g	8g	6g	6g
比較例７ (19.2%)	22g	12g	8g	8g

[0045] 試験例II－２Ｂ　貼付剤の粘着力試験

実施例１３～１８の貼付剤につき、日本工業規格（ＪＩＳ）のＺ０２３７に記載の方法に準じ、粘着力を測定した。また、各貼付剤を４０℃の乾燥条件で保存し、経時的な粘着力変化を求めた。結果を表７に示す。なお、表中における粘着力は膏体面で停止したスチールボールの重量(ｇ)で示している。また、カッコ内の数値はそれぞれの製剤の４０℃で４時間乾燥後の膏体中の水分含量（対初期%）を示している。

[表7]

表７

n=3

乾燥時間	0hr	2hr	4hr	8hr
実施例 13 (78.7%)	22g	22g	22g	22g
実施例 14 (87.4%)	45g	45g	36g	36g
実施例 15 (66.9%)	28g	28g	22g	22g
実施例 16 (80.4%)	45g	45g	45g	36g
実施例 17 (55.4%)	28g	28g	16g	16g
実施例 18 (73.1%)	45g	45g	36g	36g

[0046] 試験例II－３　ケトプロフェン含有貼付剤のヘアレスラットにおける in vitro摘出皮膚透過性試験

実施例１０、１２の貼付剤及び比較例５、７の貼付剤を直径１４ｍｍ円に打ち抜き、試験製剤とした。

ヘアレスラットの摘出皮膚をフランツ型拡散セルに装着し、各々の試験製剤を摘出皮膚上部に貼付した。レセプターにはリン酸緩衝液を用い、経時的にレセプター液を採取し、採取液中のケトプロフェン量を測定、摘出皮膚を通過する量として換算した。結果を図４に示す。

[0047] 〔考察〕

ｉ）粘着性に関して

(1) 膏体の厚みと粘着力について

表６の結果より、いずれの厚さの膏体においても、実施例の貼付剤は、比較例の貼付剤より優れた粘着性を示した。特に比較例の製剤において、膏体の厚みが５００ｇ/ｍ^{2}以下の製剤については、乾燥８時間後にはほとんど粘着力を示さないが、一方実施例の製剤は、膏体の厚さが３００ｇ/ｍ^{2}の製剤においても、比較例の厚さ１０００ｇ/ｍ^{2}の製剤と同等以上の粘着力を示した。

[0048] (2) 膏体の水分含量と粘着力について

表７に示すように、すべての実施例の製剤において優れた粘着性を示すことが判明した。特に比較的水分含量が低い実施例１３～１６（初期水分含量

３０％あるいは５０％）の製剤において粘着安定性が優れていることが判明した。

[0049] ｉｉ）薬物の放出性について

図４より、実施例の各製剤は、比較例の製剤より優れたケトプロフェン放出性を示した。特に同じ膏体厚を有する実施例の貼付剤と比較例の貼付剤とを比較した場合（実施例の試験開始後２４時間目の累積透過量／比較例の試験開始後２４時間目の累積透過量）、薄い製剤（５００ｇ/ｍ^2）のそれが２．７倍であり、厚い製剤（１０００ｇ/ｍ^2）の場合のそれが１．８倍であり、特に薄い製剤において、実施例の製剤のその効果が高いことが確認できた。

[0050] 実施例１９、２０

表８に示す処方構成に従い、実施例９と同様の方法で各実施例の水性貼付剤を作製した。

[0051] 比較例８、９

ポリエステル不織布（目付重量１１５ｇ/ｍ^2）を支持体として用い、表８に示す処方構成に従い、実施例８と同様な方法で各比較例の水性貼付剤を作製した。

[0052]

[表8]

表８

	実施例19	実施例20	比較例8	比較例9
ポリアクリル酸部分架橋体	2	2	2	2
ポリアクリル酸部分中和物	1.5	1.5	1.5	1.5
グリセリン	15	15	15	15
プロピレングリコール	3.0	3.0	3.0	3.0
ソルビトール	21.5	21.5	21.5	21.5
クロタミトン	0.5	0.5	0.5	0.5
ジイソプロパノールアミン	3.0	3.0	3.0	3.0
酒石酸	0.2	0.2	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0	1.0
メチルパラベン	0.1	0.1	0.1	0.1
プロピルパラベン	0.05	0.05	0.05	0.05
精製水	51.55	51.55	51.55	51.55
フェルビナク	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100	100	100	100
膏体重量(g/m^2)	500	1000	500	1000
水分含量（%）	−	−	−	−

[0053] 試験例III　フェルビナク含有貼付剤の摘出皮膚透過性試験

実施例１９、２０の貼付剤および比較例８、９の貼付剤を直径１４ｍｍ円に打ち抜いた製剤につき、試験例II－３と同様な試験を行い、各製剤からのフェルビナク放出性の検討を行った。結果を図５に示す。

[0054] 〔考察〕

・薬物の放出性について

図５より、実施例の製剤は、比較例の製剤より優れたフェルビナク放出性を示した。実施例の貼付剤と比較例の貼付剤のその放出量とを比較した場合（実施例の試験開始後２４時間目の累積透過量／比較例の試験開始後２４時間目の累積透過量）、薄い製剤（５００ｇ/m^2）、厚い製剤（１０００ｇ/m^2）ともに実施例の製剤は比較例の製剤の約２．７倍の放出性を示し、フェルビナク放出性の優れた製剤であった。

[0055] 実施例２１～２３

表９に示す処方構成に従い、実施例９と同様の方法で各実施例の水性貼付剤を製造した。

[0056] 比較例１１～１３

ポリエステル不織布(目付け重量１２５g/m²)を支持体として用い、表９に示す処方構成に従い、実施例９と同様な方法で各比較例の水性貼付剤を作製した。

[0057] [表9]

表９

	実施例21	実施例22	実施例23	比較例10	比較例11	比較例12
ポリアクリル酸	2	2	2	2	2	2
ポリアクリル酸ナトリウム	5	5	5	5	5	5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5	5	5	5	5	5
ポリビニルアルコール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
グリセリン	18	18	18	18	18	18
プロピレングリコール	5	5	5	5	5	5
ソルビトール	19	19	19	19	19	19
酒石酸	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
エデト酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
水酸化アルミニウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
精製水	38.6	38.6	38.6	38.6	38.6	38.6
リドカイン	5	5	5	5	5	5
合計	100	100	100	100	100	100
膏体重量(g/m²)	500	1000	300	500	1000	300
水分含量（%）	−	−	−	−	−	−

[0058] 試験例ＩＶ－１　貼付剤の水分含量測定試験

実施例２１、２２の貼付剤と比較例１０、１１の貼付剤を４０℃の乾燥条件で保存した試料について、経時的に、各貼付剤の重量を測定し、減少した水分量に換算して、膏体中の水分含量の変化を求めた。その結果を図６に示す。図中、水分含量は初期の水分含量を１００％とし、対初期値％で示している。

[0059] 試験例ＩＶ－２　貼付剤の粘着力試験

実施例２１、２２の貼付剤と比較例１０、１１の貼付剤につき、日本工業規格（ＪＩＳ）のＺ０２３７に記載の方法に準じ、粘着力を測定した。また、各水性貼付剤を４０℃の乾燥条件で保存し、経時的な粘着力の変化を求めた。試験結果を表１０に示す。なお、表中における粘着力は膏体面で停止したスチールボールの重量(ｇ)で示している。また、カッコ内の数値はそれぞれの製剤の４０℃で４時間乾燥後の膏体中の水分含量（対初期%）を示している。

[表10]

表１０

乾燥時間	0hr	2hr	4hr	6hr	8hr
実施例 21　(71.0%)	150g	111g	111g	95g	95g
実施例 22　(80.8%)	253g	253g	253g	253g	253g
比較例 10　(19.6%)	111g	16g	16g	13g	13g
比較例 11　(26.5%)	224g	224g	224g	111g	111g

[0060] 試験例ＩＶ－３Ａ　リドカイン含有貼付剤の摘出皮膚透過性試験

実施例２１の貼付剤及び比較例１０の貼付剤を直径１４ｍｍ円に打ち抜いた製剤につき、試験例II－３と同様な試験を行い、各製剤からのリドカイン放出性の検討を行った。その結果を図７に示す。

[0061] 試験例ＩＶ－３Ｂ　リドカイン含有貼付剤の摘出皮膚透過性試験

実施例２２、２３の貼付剤及び比較例１１、１２の貼付剤を、直径１４ｍｍ円に打ち抜いた製剤につき、試験例II－３と同様な試験を行い、各製剤からのリドカイン放出性の検討を行った。その結果を図８に示す。

[0062] 試験例ＩＶ－４　リドカイン含有貼付剤のリドカインの血中濃度

実施例２３の貼付剤と比較例１２の貼付剤を２ｃｍ×３ｃｍに打ち抜き、試験製剤とした。ヘアレスラットの背部に各々の試験製剤を貼付し、経時的に採血を行い、採血液中のリドカイン量を測定した。結果を図９に示す。

[0063] 〔考察〕

ｉ）粘着性に関して

表１０に示すように、いずれの厚さの膏体においても、実施例の貼付剤は、比較例の貼付剤より優れた粘着性を示した。４０℃において８時間乾燥後の比較例の製剤は、粘着力が急激に低下しているのに対して、実施例の製剤はほとんど粘着力が低下しておらず、実施例で使用した支持体による、膏体の粘着安定性に対する効果が実証できた。特に、膏体の厚さが５００ｇ/ｍ^{2}である製剤についてその傾向が顕著であることが併せて確認できた。

[0064] ｉｉ）薬物の放出性について

図７、８より、実施例の製剤は、比較例の製剤より優れたリドカイン放出性を示した。特に同じ膏体厚を有する実施例の貼付剤と比較例の貼付剤とを比較した場合（実施例の試験開始後２４時間目の累積透過量／比較例の試験開始後２４時間目の累積透過量）、薄い製剤（５００ｇ/ｍ^2）の場合のそれが３．４倍、および（より）薄い製剤（３００ｇ/ｍ^2）の場合のそれが２．８倍であるのに対し、厚い製剤（１０００ｇ/ｍ^2）の場合のそれが１．３倍であることから、薄い製剤において、本発明の貼付剤の効果がより顕著となった。

また図９より、実施例２３の製剤は、貼付後半においても血中薬物濃度は維持されたが、比較例１２の製剤は、低下した。このことから実施例の製剤は、より薬効が持続する製剤であることも確認できた。

[0065] 以上の結果から、本発明の貼付剤は、膏体の組成に関わらず、その支持体により水分蒸発を確実にコントロールできるため、粘着力及び粘着安定性が高く、また膏体の薬物を配合した場合の薬物の放出性、薬効持続性に優れている製剤であることが確認できた。

産業上の利用可能性

[0066] 膏体を保持する内繊維層、水分蒸発を制御するための貫通孔を設けたフィルム層、膏体あるいは膏体から染み出した液状成分が外部に滲出することを防止する通気性を有する外繊維層からなる三層構造の支持体の内繊維層側とライナーとの間に水を含んだ膏体を塗工することにより得られる本発明の水性貼付剤は、膏体からの水分蒸発を適度に調整でき、粘着力、保型性に優れ

、長時間貼付できる貼付剤として非常に有用なものである。またその膏体に薬物を配合した場合の薬物の放出性、薬効持続性においても優れた貼付剤である。

請求の範囲

[請求項1] 内繊維層と通気性を有する外繊維層の間に、貫通孔を設けたフィルム層を配し、三層からなる水性貼付剤用支持体。

[請求項2] 内繊維層が貫通孔を設けた内繊維層である請求項１に記載の水性貼付剤用支持体。

[請求項3] 支持体の透湿度が１０００～５０００g/m²・24hである、請求項１あるいは請求項２に記載の水性貼付剤用支持体。

[請求項4] 貫通孔の開口部面積がフィルム層1cm²あたり、１～１８mm²である請求項１～３のいずれかに記載の水性貼付剤用支持体。

[請求項5] １個あたりの貫通孔面積が０．０１～０．８mm²である、請求項１～４のいずれかに記載の水性貼付剤用支持体。

[請求項6] 内繊維層と通気性を有する外繊維層の間に、貫通孔を設けたフィルム層を配し、三層からなる支持体の内繊維層側に膏体を配してなる水性貼付剤。

[請求項7] 支持体の内繊維層が貫通孔を設けた内繊維層である請求項６に記載の水性貼付剤。

[請求項8] 支持体の透湿度が１０００～５０００g/m²・24hである、請求項６あるいは請求項７に記載の水性貼付剤。

[請求項9] 支持体の貫通孔の開口部面積がフィルム層1cm²あたり、１～１８mm²である請求項６に記載の水性貼付剤。

[請求項10] 支持体の貫通孔の開口部面積が１個あたりの貫通孔面積が０．０１～０．８mm²である、請求項６に記載の水性貼付剤用支持体。

[請求項11] 膏体中の水分含量が４０℃で４時間静置したときに、３０～９０％残存しうるように、支持体のフィルム層が穿孔されてなる請求項６に記載の水性貼付剤。

[請求項12] 膏体が薬物を含有する請求項６に記載の水性貼付剤。

[請求項13] 膏体中の薬物が非ステロイド性消炎剤または局所麻酔剤を含有する請求項６に記載の水性貼付剤。

[請求項14] 膏体中の薬物がケトプロフェンまたはフェルビナクを含有する請求項６に記載の水性貼付剤。

[請求項15] 膏体中の薬物がリドカインを含有する請求項６に記載の水性貼付剤。