

明 細 書

発明の名称： 消炎鎮痛外用貼付剤

技術分野

- [0001] 本発明は、ジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジンの経皮吸収性及び主薬安定性に優れ、かつ皮膚に対する刺激性が低いジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジン含有油性貼付剤に関する。

背景技術

- [0002] ジクロフェナク塩の一つであるジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジンは、ジクロフェナクナトリウムより融点が低く、経皮吸収製剤に適した薬剤である（特許文献1）。またジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジンは、ジクロフェナクナトリウムより水溶性に優れ、水性基剤との相性が良いことから、従来より、ジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジンを含むパップ剤が開発されている（特許文献2）。しかし、一般的に、パップ剤は薬剤の経皮吸収性が十分ではなく、皮膚に対する粘着性が低い等の問題があった。

特許文献1：特開昭63-152372号

特許文献2：特開平6-305958号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0003] 本発明は、上記問題点を解決するものであり、経皮吸収性に優れ、かつ皮膚刺激性が少なく、さらに主薬安定性にも優れたジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジン含有外用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

- [0004] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、主薬成分と特定の溶解剤を配合した油性貼付剤とすることにより、上記課題が解決されることを見出し、本発明を完成した。

即ち本発明は、支持体に粘着剤層が積層された貼付剤であって、該粘着剤

層がスチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体5～50重量%、粘着付与樹脂20～50重量%、軟化剤5～70重量%、およびN-メチルー2-ピロリドン、プロピレングリコール及びジメチルスルホキシドから選択される1種あるいは2種以上の溶解剤0.5～20重量%を必須成分とし、有効成分としてジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジン0.5～20重量%を配合してなることを特徴とするジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジン含有油性外用貼付剤である。

発明の効果

- [0005] 本発明の外用貼付剤は上記のような構成を採用することにより、ジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジンの経皮吸収性に優れ、かつ皮膚刺激性が少なく、さらに保存安定性にも優れた貼付剤を提供できる等の効果を奏する。

図面の簡単な説明

- [0006] [図1]試験例1のin vitroラット皮膚透過性試験の結果を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

- [0007] 本発明におけるジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジンの配合量は0.5～20重量%であり、好ましくは1～10重量%である。ジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジンの配合量が0.5重量%以下であると、十分な薬効が得られず、逆に20重量%以上配合した場合は製剤中での主薬成分の結晶化等、製剤物性に対して悪影響を及ぼす。
- [0008] 本発明におけるジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジンの溶解剤としては、N-メチルー2-ピロリドン、プロピレングリコール及びジメチルスルホキシドから、1種又は2種以上を選択して使用する。その中でも特にプロピレングリコールが好ましい。その配合量は0.5～20重量%であり、好ましくは1～10重量%である。配合量が0.5重量%以下であると製剤中で主薬成分を十分に溶解することができず、その結果、経皮吸収性の低下、あるいは製剤中での主薬成分の結晶化等の製剤物性の悪化を招く。また20重量%以上配合した場合は、皮膚刺激性の上昇や、基剤の凝集力の低下等

、製剤物性に悪影響を及ぼす。

- [0009] 本発明の粘着剤層に用いる、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、5～50重量%、好ましくは10～30重量%である。5重量%以下では粘着層の凝集力が十分でなく肌に基剤が残るという問題が起き、50重量%以上では凝集力が高すぎて粘着力の低下、或いは練合作業の低下を招くため好ましくない。

通常、粘着付与樹脂はスチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体と混合することにより、皮膚への粘着性を与えるものであり、その配合量は20～50重量%、より好ましくは20～35重量%である。粘着付与樹脂の配合量が20重量%未満では外用貼付剤としての粘着物性が悪くなり、50重量%を越えると粘着タックが強くなりすぎて皮膚から剥がすとき、物理的な皮膚刺激を生じるため好ましくない。本発明に用いる粘着付与樹脂としては、ロジン系樹脂、テルペン系樹脂、石油系樹脂、フェノール系樹脂、キシレン系樹脂等から1種又は2種以上を選択して使用でき、特に、水添ロジングリセリンエステルと脂環族飽和炭化水素樹脂が好ましい。

- [0010] 本発明の粘着剤層には、さらに、流動パラフィン、ワセリン等の油脂類、ポリブテン、ポリイソブチレン、ポリイソプレン等の液状ゴム類等の軟化剤を配合することができ、その配合量は5～70重量%、より好ましくは20～60重量%である。特に、流動パラフィン、ポリブテンが好ましい。

本発明には、ジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジンの経皮吸収性を向上させるため経皮吸収促進剤等を添加することができる。経皮吸収促進剤として具体的には、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル等の脂肪酸エステル、イソステアリン酸、オレイン酸、ミリスチン酸等の高級脂肪酸、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン等のアミン類、モノオレイン酸ソルビタン、ラウロマクロゴール等の界面活性剤などが挙げられる。

- [0011] 本発明の粘着剤層には、酸性高分子を配合することができる。本発明の油性貼付剤に酸性高分子を添加すると、ジクロフェナクヒドロキシエチルピロ

リジンからヒドロキシエチルピロリジン塩の一部又は全部が脱塩し、結果としてジクロフェナクフリー体が生成され、該薬物の経皮吸収性が改善される。本発明における酸性高分子としては特にポリアクリル酸が好ましく、その配合量は0.1～10重量%、より好ましくは0.1～5重量%である。

さらに本発明の基剤成分として、基剤の接着性・安定性の調整のために必要に応じて、通常貼付剤を製する時に用いられる成分が、適宜選択され、添加される。具体的には、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体等の吸水性高分子、二酸化チタン、シリカ類等の無機充填剤、及びジブチルヒドロキシトルエン等の酸化防止剤などを適宜適量含有させることができる。

[0012] 本発明の油性貼付剤における支持体は、柔軟性、伸縮性に富んだ素材が望ましく、ポリエステル製の織布、不織布、低密度高分子フィルムなどが挙げられるが、これらに限定されるものではなく、適宜素材を選択することができる。

本発明に使用される剥離ライナーは、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、紙等が用いられる。剥離ライナーは剥離力を至適にするため必要に応じてシリコン処理される。

[0013] 本発明の油性貼付剤は、例えば以下の方法によって製造することができる。ジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジンを前記溶解剤に加温溶解させ、薬液を調製する。別に、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、軟化剤（例えばポリブテン、流動パラフィン）、粘着付与樹脂、及び必要に応じ酸化防止剤、酸性高分子等を加熱攪拌混合する。この粘着基剤に薬液を添加し、均一になるまで攪拌混合することによって得られた粘着剤層を、既知の方法でライナー上に塗工し、支持体と貼り合わせた後、適当な大きさと形状に裁断して、本発明の外用貼付剤を得ることができる。この場合、粘着剤層の塗工量は50～400 g/m²あれば十分で、好ましくは100～200 g/m²である。

実施例

[0014] 次に、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。なお、実施例中の数値は特に断らない限り「重量%」である。

実施例

表 1 に示す処方より、上記の製造法に従い、各実施例の油性貼付剤を作製した。

[表1]

表 1

組成／実施例	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4
ジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジン	5	5	5	5
N-メチルー2-ピロリドン		3		3
プロピレングリコール	5			
ジメチルスルホキシド			3	
スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体	11	11	11	11
水添ロジングリセリンエステル	25	30	25	30
脂環族飽和炭化水素樹脂			5	
ポリブテン	10	10	5	10
流動パラフィン	43.5	38.5	45.5	37
ジブチルヒドロキシトルエン	0.5	0.5	0.5	2
ラウロマクロゴール		2		
トリエタノールアミン				1
ポリアクリル酸				1
合計	100	100	100	100

[0015] 比較例

特許文献 2 の実施例 1 を参考とし、表 2 に示す比較例 1 の外用貼付剤（パップ剤）を作製した。

[表2]

表 2

組成／比較例	比較例 1
ジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジン	1.3
ポリアクリル酸ナトリウム	4
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3
ゼラチン	2
ポリビニルピロリドン	2
1, 3-ブタンジオール	20
D-ソルビトール液	20
カオリン	5
酸化チタン	0.5
水酸化アルミニウム	0.8
酒石酸	0.3
メチルパラベン	0.1
プロピルパラベン	0.05
精製水	適量
合計	100

[0016] 試験例 1 : in vitro ラット皮膚透過性試験

本発明の油性貼付剤におけるジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジンの経皮吸収性を検討するため、実施例 1～4、及び比較例 1 について、ラットにおける in vitro 皮膚透過性試験を行った。Wistar 系ラットの腹部摘出皮膚をフランチ型拡散セルにセットし、円形(φ 14 mm)に裁断した各試験製剤を貼付した。レセプター側にはリン酸緩衝生理食塩水を満たし、ウォータージャケットには、37℃の温水を還流した。経時的にレセプター液をサンプリングし、皮膚を透過したジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジン量を液体クロマトグラフ法により測定した。

その結果を、図 1 に示す。

[0017] 試験例 2 : ウサギ皮膚一次刺激性試験

実施例 1～4、及び比較例 1 の皮膚一次刺激性について、ウサギを用いた Draize 法にて試験を行った。ウサギ背部の健常皮膚及び損傷皮膚に各試験製剤を 24 時間貼付し、剥離 1 時間、24 時間、48 時間後の皮膚症状を表 3 の判定基準に従って目視判定し、各試験製剤の刺激指数を算出した。刺激指数の判定基準を表 3-1 に示し、測定結果を、表 3-2 に示す。

[表3-1]

表 3 - 1

判定基準			
紅斑及び痂皮形成	評点	浮腫形成	評点
紅斑なし	0	浮腫なし	0
ごく軽度の紅斑	1	ごく軽度の浮腫	1
明らかな紅斑	2	軽度の浮腫	2
中等度から強度の紅斑	3	中等度の浮腫	3
強い紅斑から軽い痂皮形成	4	強い浮腫	4

刺激指数 = [剥離後 1 及び 4 8 時間後の評点合計] / 4

刺激性評価： 刺激指数 = 0；無刺激性、 $0 < \text{刺激指数} < 2$ ；弱い刺激性、 $2 \leq \text{刺激指数} < 5$ ；中等度の刺激性、 $5 \leq \text{刺激指数}$ ；強い刺激性

[0018] [表3-2]

表 3 - 2

試験製剤	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1
刺激指数	1.2	1.2	1.3	1.0	1.2

[0019] 試験例 3：安定性試験

実施例 1～4 について、貼付剤中の薬物安定性を評価した。各試験製剤を 40℃で 6 ヶ月間保存後、採取したサンプルの薬物濃度を液体クロマトグラフ法により測定し、試験開始前の各製剤中におけるジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジン含量を初期値（100%）として、保存後の各製剤の薬物残存率（対初期%）を計算した。その結果を表 4 に示す。

[表4]

表 4

保存条件	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4
初期	100.0	100.0	100.0	100.0
40℃－6 ヶ月	98.9	98.1	97.9	98.1

[0020] 上記の各試験結果より、本発明の油性貼付剤は、比較例のパップ剤と同等レベルの安全性の高い製剤であり、かつパップ剤と比べ、非常に高い経皮吸収性を示す製剤であることが判明した。また主薬の安定性においても非常に優れていることが判明した。すなわち本発明のジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジン含有油性外用貼付剤は、優れた経皮吸収性、安全性、そして主薬安定性を兼ね備えた外用貼付剤である。

請求の範囲

- [請求項1] 支持体に粘着剤層が積層された貼付剤であって、該粘着剤層が、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体5～50重量%、粘着付与樹脂20～50重量%、軟化剤5～70重量%、およびN-メチル-2-ピロリドン、プロピレングリコール及びジメチルスルホキシドから選択される1種あるいは2種以上の溶解剤0.5～20重量%を必須成分とし、有効成分としてジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジン0.5～20重量%配合してなるジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジン含有油性外用貼付剤。
- [請求項2] 該粘着剤層にさらに酸性高分子を含有することを特徴とする請求項1に記載のジクロフェナクヒドロキシエチルピロリジン含有外用貼付剤。