



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114007594 A

(43) 申请公布日 2022.02.01

(21) 申请号 202080045193.6	(51) Int. Cl.
(22) 申请日 2020.06.15	A61K 9/70 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61K 47/04 (2006.01)
2019-116551 2019.06.24 JP	A61K 47/06 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	A61K 47/10 (2006.01)
2021.12.20	A61K 47/12 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据	A61K 47/14 (2006.01)
PCT/JP2020/023346 2020.06.15	A61K 47/16 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据	A61K 47/22 (2006.01)
W02020/262057 JA 2020.12.30	A61K 47/32 (2006.01)
(71) 申请人 帝国制药株式会社	A61K 47/38 (2006.01)
地址 日本香川县	A61K 47/44 (2017.01)
(72) 发明人 稻付昌弘	A61K 31/167 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司 11283	A61K 31/192 (2006.01)
代理人 刘兵	A61P 23/02 (2006.01)
	A61P 25/02 (2006.01)
	A61P 29/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书14页

(54) 发明名称

水性贴剂

(57) 摘要

本发明提供一种作为水性贴剂的基本物性难以降低、且1-薄荷醇的结晶难以析出的水性贴剂。本发明的水性贴剂在膏体中含有1-薄荷醇：0.5质量%以上且10质量%以下、油分：0.2质量%以上且19质量%以下、以及二氧化硅：0.1质量%以上且5.5质量%以下。

1. 一种水性贴剂,其特征在于,在膏体中含有1-薄荷醇:0.5质量%以上且10质量%以下,
油分:0.2质量%以上且19质量%以下,以及
二氧化硅:0.1质量%以上且5.5质量%以下。
2. 根据权利要求1所述的水性贴剂,其中,在所述膏体中还含有药物:0.5质量%以上且10质量%以下,
所述药物为选自局部麻醉药及其药学上可接受的盐中的至少一种。
3. 根据权利要求2所述的水性贴剂,其中,所述药物的质量和所述1-薄荷醇的质量的合计相对于所述油分的质量的比例为0.10以上且12以下。
4. 根据权利要求1所述的水性贴剂,其中,在所述膏体中含有药物:0.3质量%以上且5质量%以下,
所述药物为选自抗炎药及其药学上可接受的盐中的至少一种。
5. 根据权利要求4所述的水性贴剂,其中,所述药物的质量和所述1-薄荷醇的质量的合计相对于所述油分的质量的比例为0.10以上且6以下。
6. 根据权利要求1-5中任意一项所述的水性贴剂,其中,所述二氧化硅的质量相对于所述油分的质量的比例为0.06以上。
7. 根据权利要求1-6中任意一项所述的水性贴剂,其中,所述膏体中还含有水溶性高分子材料,所述水溶性高分子材料的质量相对于所述油分的质量的比例为0.65以上。
8. 根据权利要求1-7中任意一项所述的水性贴剂,其中,所述二氧化硅为通过JIS Z 8830中规定的比表面积测定方法测定的比表面积为 $30\text{m}^2/\text{g}$ 以上且 $420\text{m}^2/\text{g}$ 以下的粉体。
9. 根据权利要求1-8中任意一项所述的水性贴剂,其中,所述油分为选自植物油、动物油、烃、脂肪酸、脂肪酸酯、硅油、高分子量聚乙二醇、克罗米通、避蚊胺和维生素E衍生物中的至少一种。

水性贴剂

技术领域

[0001] 本发明涉及含有1-薄荷醇的水性贴剂。

背景技术

[0002] 以往,薄荷醇作为清凉剂被配合在含有局部麻醉剂和抗炎药的外用剂中等。例如,在市售制剂的情况下,薄荷醇以约1质量%以下的比例配合在制剂中。

[0003] 已知各种这样的含有薄荷醇的外用剂。例如专利文献1中公开了以0.75质量%的比例配合1-薄荷醇的含有利多卡因的含水系膝关节痛·五十肩等的治疗用贴剂。另外,专利文献2中公开了以0.5质量%的比例配合有1-薄荷醇的含联苯乙酸的巴布剂。此外,专利文献3中公开了一种经皮给药形式的制剂,其中以约4重量%~16重量%的比例混合薄荷醇。专利文献4中公开了以0.1-4重量%的比例配合有1-薄荷醇或椒样薄荷油的贴剂。

[0004] 现有技术文件

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:日本发明专利公开公报特开2001-302501号

[0007] 专利文献2:日本发明专利公开公报特开2005-179312号

[0008] 专利文献3:日本发明专利公开公报特开昭60-152413号

[0009] 专利文献4:日本发明专利公开公报特开平5-310598号

发明内容

[0010] 如上所述,迄今为止已知含有1-薄荷醇的各种水性贴剂,但由于1-薄荷醇对水性基剂的溶解性低,因此以往的水性贴剂中存在1-薄荷醇结晶析出的可能。本发明是鉴于上述情况而完成的,其目的在于提供一种作为水性贴剂的基本物性难以降低、且1-薄荷醇的结晶难以析出的水性贴剂。

[0011] 能够解决上述问题的本发明的水性贴剂由以下构成。

[0012] [1]一种水性贴剂,其特征在于,在膏体中含有1-薄荷醇:0.5质量%以上且10质量%以下,

[0013] 油分:0.2质量%以上且19质量%以下,以及

[0014] 二氧化硅:0.1质量%以上且5.5质量%以下。

[0015] [2]根据[1]所述的水性贴剂,其中,在上述膏体中还含有药物:0.5质量%以上且10质量%以下,

[0016] 上述药物为选自局部麻醉药及其药学上可接受的盐中的至少一种。

[0017] [3]根据[2]所述的水性贴剂,其中,上述药物的质量和上述1-薄荷醇的质量的合计相对于上述油分的质量的比例为0.10以上且12以下。

[0018] [4]根据[1]所述的水性贴剂,其中,在上述膏体中含有药物:0.3质量%以上且5质量%以下,

[0019] 上述药物为选自抗炎药及其药学上可接受的盐中的至少一种。

[0020] [5]根据[4]所述的水性贴剂,其中,上述药物的质量和上述1-薄荷醇的质量的合计相对于上述油分的质量的比例为0.10以上且6以下。

[0021] [6]根据[1]~[5]中任意一项所述的水性贴剂,其中,上述二氧化硅的质量相对于上述油分的质量的比例为0.06以上。

[0022] [7]根据[1]~[6]中任意一项所述的水性贴剂,其中,在上述膏体中还含有水溶性高分子材料,上述水溶性高分子材料的质量相对于上述油分的质量的比例为0.65以上。

[0023] [8]根据[1]~[7]中任意一项所述的水性贴剂,其中,上述二氧化硅为通过JIS Z 8830中规定的比表面积测定方法测定的比表面积为 $30\text{m}^2/\text{g}$ 以上且 $420\text{m}^2/\text{g}$ 以下的粉体。

[0024] [9]根据[1]~[8]中任意一项所述的水性贴剂,其中,上述油分为选自植物油、动物油、烃、脂肪酸、脂肪酸酯、硅油、高分子量聚乙二醇、克罗米通、避蚊胺和维生素E衍生物中的至少一种。

[0025] 根据本发明,通过上述构成,能够提供作为水性贴剂的基本物性难以降低、且1-薄荷醇的结晶难以析出的水性贴剂。

具体实施方式

[0026] 本发明的水性贴剂在膏体中含有1-薄荷醇:0.5质量%以上且10质量%以下、油分:0.2质量%以上且19质量%以下、以及二氧化硅:0.1质量%以上且5.5质量%以下。

[0027] 首先,本发明人发现,在水性膏体中,通过相对于规定量的1-薄荷醇配合规定量的油分,1-薄荷醇的结晶难以析出。另一方面,如果在水性膏体中配合油分,则制备时膏体从基布渗透(裏抜け),或者长期保管后乳化破坏,油分从基布渗出,保形性、粘合性降低。针对上述问题,本发明人进行了深入研究,结果发现,如果在水性膏体中配合规定量的二氧化硅,则可以减少油分的渗出,进而可以维持保形性、粘合性。即,根据本发明的水性贴剂,具有作为水性贴剂的基本物性的膏体的保形性、粘合性,同时能够将较高浓度的1-薄荷醇长时间维持在溶解状态。

[0028] 以下详细说明构成本发明水性贴剂的各成分。

[0029] [1-薄荷醇]

[0030] 通过在膏体中含有1-薄荷醇,可以发挥镇痛性、局部麻醉性、止痒性等效果。当配合1-薄荷醇时,可以以椒样薄荷油(ハッカ油)、薄荷油(ミント油)、或含有1-薄荷醇的香料等形态进行配合。此外,以椒样薄荷油、薄荷油等形态配合1-薄荷醇时,1-薄荷醇的含量可以基于所含的1-薄荷醇的含量来算出。

[0031] 膏体中1-薄荷醇的含量为0.5质量%以上且10质量%以下。当1-薄荷醇的含量为0.5质量%以上时,易于发挥镇痛性、局部麻醉性、止痒性等效果。进而,容易发挥1-薄荷醇提高药物的皮肤透过性的功能。1-薄荷醇的含量优选为1.0质量%以上,更优选为2.0质量%以上,进一步优选为2.5质量%以上,进一步更优选为3.5质量%以上,特别优选为4.0质量%以上。另一方面,通过使1-薄荷醇的含量为10质量%以下,1-薄荷醇的结晶难以析出。膏体变得更均匀,容易提高粘合力。1-薄荷醇的含量优选为8.5质量%以下,更优选为7.0质量%以下,进一步优选为6.0质量%以下,进一步更优选为5.5质量%以下,特别优选为5.0质量%以下。

[0032] [油分]

[0033] 油分优选为选自植物油、动物油、烃、脂肪酸、脂肪酸酯、硅油、高分子量聚乙二醇、克罗米通、避蚊胺和维生素E衍生物中的至少一种。这些油分可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。此外,高分子量聚乙二醇是指重均分子量为1000以上的聚乙二醇。进而,油分进一步优选为选自植物油、烃、脂肪酸、脂肪酸酯、克罗米通和维生素E衍生物中的至少一种,更优选为选自植物油、脂肪酸和脂肪酸酯中的至少一种,特别优选为选自植物油和脂肪酸酯中的至少一种。通过配合这些油分,1-薄荷醇变得容易溶解,即使在膏体中配合较高浓度的1-薄荷醇,也能够容易地长时间抑制1-薄荷醇结晶析出。

[0034] 作为植物油,可以举出玉米油、芝麻油、橄榄油、杏仁油、花生油、菜籽油、大豆油等。这些植物油可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0035] 作为动物油,可以举出角鲨烯、角鲨烷等。这些动物油可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0036] 作为烃,可以举出液体石蜡、聚丁烯和聚异戊二烯等。这些烃可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0037] 作为脂肪酸,可以举出异硬脂酸、油酸、棕榈酸等。这些脂肪酸可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0038] 作为脂肪酸酯,可以举出肉豆蔻酸异丙酯、蓖麻油等的脂肪酸甘油酯、脂肪酸山梨醇酯、脂肪酸聚乙二醇酯等。这些脂肪酸酯可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0039] 作为维生素E衍生物,可以举出生育酚乙酸酯等。

[0040] 膏体中油分的含量为0.2质量%以上且19质量%以下。通过使油分的含量为0.2质量%以上,在配合时高浓度的1-薄荷醇容易溶解,并且能够容易防止经时的1-薄荷醇的结晶析出。因此,油分的含量优选为0.5质量%以上,更优选为1.0质量%以上,进一步优选为2.0质量%以上,更进一步优选为3.0质量%以上,特别优选为4.0质量%以上。另一方面,通过使油分的含量为19质量%以下,油分难以从基布渗出,可以容易地提高膏体的保形性。因此,油分的含量优选为17质量%以下,更优选为15质量%以下,进一步优选为13质量%以下,更进一步优选为10质量%以下,特别优选为8质量%以下。

[0041] 油分的通过使用JIS Z 8803的细管粘度计的粘度计测定法而测定的20℃下的粘度优选为15mPa·s以上且2000mPa·s以下,更优选为30mPa·s以上且1500mPa·s以下,进一步优选为50mPa·s以上且1000mPa·s以下。由此,可以容易地同时实现防止1-薄荷醇的结晶析出和提高膏体的保形性。

[0042] 膏体中油分的质量相对于1-薄荷醇的质量的比例(油分的质量/1-薄荷醇的质量)优选为0.5以上且19以下。通过使上述比例为0.5以上,1-薄荷醇的结晶难以析出,进而容易提高药物的皮肤透过性。因此,上述比例更优选为1.0以上,进一步优选为1.2以上。另一方面,通过使上述比例为19以下,油分难以从基布渗出。因此,上述比例更优选为15以下,进一步优选为10以下,更进一步优选为5以下,特别优选为3以下。

[0043] [二氧化硅]

[0044] 作为二氧化硅,可以举出轻质二氧化硅。作为轻质二氧化硅,可以使用日本药典中记载为“轻质无水硅酸”的物质。

[0045] 二氧化硅优选为通过JIS Z 8830中规定的比表面积测定方法测定的比表面积为 $30\text{m}^2/\text{g}$ 以上且 $420\text{m}^2/\text{g}$ 以下的粉体。通过使二氧化硅的比表面积为 $30\text{m}^2/\text{g}$ 以上,可以容易地

防止膏体的渗出。因此,二氧化硅的比表面积更优选为 $50\text{m}^2/\text{g}$ 以上,进一步优选为 $100\text{m}^2/\text{g}$ 以上。另一方面,通过使二氧化硅的比表面积为 $420\text{m}^2/\text{g}$ 以下,可以容易地防止二次聚集。因此,二氧化硅的比表面积更优选为 $400\text{m}^2/\text{g}$ 以下,进一步优选为 $380\text{m}^2/\text{g}$ 以下。此外,二氧化硅的表面可以是疏水性的,但优选表面是亲水性的。

[0046] 膏体中二氧化硅的含量为0.1质量%以上且5.5质量%以下。通过使二氧化硅的含量为0.1质量%以上,可以容易地防止膏体的渗出。因此,二氧化硅的含量优选为0.3质量%以上,更优选为0.5质量%以上,进一步优选为0.8质量%以上。另一方面,通过使二氧化硅的含量为5.5质量%以下,可以容易地防止由于二氧化硅过度吸收水分或凝聚而导致的膏体的粘合性降低。因此,二氧化硅的含量优选为5.0质量%以下,更优选为3.5质量%以下,进一步优选为2.5质量%以下,更进一步优选为2.0质量%以下。

[0047] 二氧化硅的质量相对于油分的质量的比例(二氧化硅的质量/油分的质量)优选为0.06以上。由此可以容易地防止膏体的渗出。而且膏体的粘合性容易提高。另一方面,当上述比例为5以下时,可以容易地防止由于二氧化硅过度吸收水分而导致的膏体的粘合性降低,膏体的粘合性可以容易地提高。因此,上述比例优选为5以下,更优选为4以下,进一步优选为3以下,更进一步优选为2以下。

[0048] 膏体中水的含量优选为10质量%以上且75质量%以下,更优选为20质量%以上且70质量%以下,进一步优选为30质量%以上且65质量%以下。

[0049] [其他成分]

[0050] 在膏体中,除此之外还可以配合药物、水溶性高分子材料、增粘剂、交联剂、保湿剂、pH调节剂、抗氧化剂、增粘树脂、无机粉末、稳定剂、纯化水等。这些成分可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0051] [药物]

[0052] 药物优选为选自局部麻醉药及其药学上可接受的盐中的至少一种(以下有时仅称为局部麻醉药)。

[0053] 在药物为局部麻醉药的情况下,膏体中的药物含量优选为0.5质量%以上且10质量%以下。通过使药物的含量为0.5质量%以上,容易发挥药物的药效。因此,药物的含量更优选为0.7质量%以上,进一步优选为1.0质量%以上,更进一步优选为2.0质量%以上,特别优选为2.5质量%以上。另一方面,当药物的含量为10质量%以下时,药物的析出物难以产生,因此药物的经皮吸收性容易提高。因此,药物的含量更优选为8质量%以下,进一步优选为6质量%以下,更进一步优选为5质量%以下。

[0054] 在药物为局部麻醉剂的情况下,药物质量和1-薄荷醇的质量的合计相对于油分的质量的比例 $[(\text{药物质量}+1\text{-薄荷醇的质量})/\text{油分质量}]$ 优选为0.10以上且12以下。通过使上述比例为12以下,药物与1-薄荷醇的溶解性提高,因此可以容易地防止膏体中析出物的产生。因此,上述比例更优选为10以下。另一方面,通过使上述比例为0.10以上,能够容易防止油分过多而导致的保形性、粘合性降低。因此,上述比例更优选为0.30以上。

[0055] 作为局部麻醉药,可以举出利多卡因、甲哌卡因、地布卡因、布比卡因、罗哌卡因、左旋布比卡因、丁卡因等。这些局部麻醉药可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。作为药学上可接受的盐,没有特别限定,可以举出盐酸盐、磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐等。这些药学上可接受的盐可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0056] 药物优选为选自抗炎药及其药学上可接受的盐中的至少一种(以下有时仅称为抗炎药)。

[0057] 在药物为抗炎药的情况下,膏体中的药物含量优选为0.3重量%以上且5重量%以下。通过使药物的含量为0.3质量%以上,容易发挥药物的药效。因此,药物的含量更优选为0.5质量%以上,进一步优选为0.7质量%以上。另一方面,当药物的含量为5质量%以下时,药物的析出物难以产生。因此,药物的含量更优选为4质量%以下,进一步优选为3质量%以下。

[0058] 在药物为抗炎药的情况下,药物的质量与1-薄荷醇的质量的合计相对于油分的质量的比例[(药物的质量+1-薄荷醇的质量)/油分的质量]优选为0.10以上且6以下。通过使上述比例为6以下,药物与1-薄荷醇的溶解性提高,从而可以容易地防止膏体中析出物的产生。因此,上述比例更优选为4以下,进一步优选为3以下。另一方面,通过使上述比例为0.10以上,可以容易防止油分过多而导致的保形性、粘合性降低。

[0059] 作为抗炎药,可以举出洛索洛芬、酮洛芬、吲哚美辛、氟比洛芬、布洛芬、扎托洛芬、芬布芬、普拉洛芬、吡罗昔康、美洛昔康、联苯乙酸、双氯芬酸、水杨酸甲酯、水杨酸乙二醇酯等。这些抗炎药可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。作为药学上可接受的盐,可以举出钠盐、钾盐、锂盐这样的碱金属盐;钙盐、镁盐这样的碱土金属盐等。这些药学上可接受的盐可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0060] [水溶性高分子材料]

[0061] 膏体优选还含有水溶性高分子材料(以下有时仅称为水溶性高分子)。水溶性高分子可以溶解于水中并发挥增粘功能。通过使用交联剂形成交联体,可以提高膏体的粘合力。通过这样的水溶性高分子的增粘功能和粘合性,可以容易地保持膏体的保形性。

[0062] 膏体中水溶性高分子的含量优选为2质量%以上且20质量%以下。通过使水溶性高分子的含量为2质量%以上,从而容易发挥水溶性高分子的上述效果。因此,水溶性高分子的含量更优选为3质量%以上,进一步优选为5质量%以上。另一方面,当水溶性高分子的含量为20质量%以下时,水溶性高分子容易溶解,因此膏体变得均匀,并且可以容易地保持恒定的保形性。因此,水溶性高分子的含量更优选为17质量%以下,进一步优选为15质量%以下。

[0063] 水溶性高分子的质量相对于油分的质量的比例(水溶性高分子的质量/油分的质量)优选为0.65以上。由此,可以容易地防止油分在粘合面上的油浮,容易发挥水溶性高分子的粘合性。另一方面,上述比例的上限没有特别限定,例如可以为25以下,可以为17以下,可以为10以下,可以为5以下。

[0064] 水溶性高分子优选为选自聚丙烯酸、聚丙烯酸的盐类、纤维素衍生物、聚乙烯醇、羧基乙烯基聚合物和明胶中的至少一种,更优选为选自聚丙烯酸、聚丙烯酸的盐类和纤维素衍生物中的至少一种。这些水溶性高分子可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0065] 聚丙烯酸和聚丙烯酸的盐类溶解于水中并发挥增粘性。进而,通过交联剂形成交联产物,可以提高膏体的粘合力。作为这些的例子,可以举出聚丙烯酸、聚丙烯酸钠、聚丙烯酸的部分中和物等。这些聚丙烯酸和聚丙烯酸的盐类可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0066] 纤维素衍生物溶解于水中并发挥增粘性。进而,还发挥控制膏体保形性的功能。作

为纤维素衍生物,可以举出羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素等。其中,特别优选为羧甲基纤维素钠。这些纤维素衍生物可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0067] [增粘剂]

[0068] 作为增粘剂,可以举出丙烯酸甲酯·丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸酯·甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸·丙烯酸正丁酯共聚物等(甲基)丙烯酸系水性树脂乳液。膏体中的(甲基)丙烯酸系水性树脂乳液与油分的相容性好,可以容易地提高粘合性。这些增粘剂可以分别单独地提高膏体的粘合性,也可以组合2种以上使用。

[0069] 膏体中增粘剂的含量优选为1质量%以上且15质量%以下,更优选为3质量%以上且10质量%以下,进一步优选为5质量%以上且8质量%以下。

[0070] [交联剂]

[0071] 交联剂优选为形成聚丙烯酸衍生物等交联体的交联剂。由此,可以容易地维持膏体的保形性。交联剂优选为难溶性的多价金属盐,更优选为二羟基氨基乙酸铝、偏硅酸铝酸镁、氢氧化铝、合成水滑石等。其中,更优选为二羟基铝氨基乙酸酯、偏硅酸铝酸镁、合成水滑石。这些交联剂可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0072] 膏体中交联剂的含量优选为0.02质量%以上且3.5质量%以下,更优选为0.03质量%以上且2质量%以下。如果含量为0.02质量%以上,则容易形成交联体,并且容易维持膏体的保形性。另一方面,通过使含量为3.5质量%以下,可以容易地避免因过度形成交联体而导致的粘合性恶化。

[0073] [保湿剂]

[0074] 保湿剂优选为能够提高对皮肤的保湿效果、维持膏体的保形性的保湿剂。具体而言,保湿剂优选水溶性的多元醇,更优选为甘油、1,3-丁二醇、丙二醇、二丙二醇、异戊二醇、聚丙二醇、D-山梨醇、低分子量聚乙二醇等。这些保湿剂可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。其中,更优选甘油、丙二醇、D-山梨醇。此外,低分子量聚乙二醇是指重均分子量小于1000的聚乙二醇。

[0075] 膏体中保湿剂的含量优选为5质量%以上且60质量%以下,更优选为10质量%以上且50质量%以下,进一步更优选为15质量%以上且40质量%以下。如果含量为5质量%以上,则容易维持膏体的保形性。另一方面,如果含量为60质量%以下,则可以容易地避免由于其他配合成分、特别是水不足而导致的膏体的粘合性、保形性的降低。

[0076] [pH调节剂]

[0077] pH调节剂是调节膏体的pH的试剂。pH调节剂优选为有机酸,更优选酒石酸、乳酸、苹果酸等。这些pH调节剂可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0078] 膏体中pH调节剂的含量优选为0.2质量%以上且10质量%以下,更优选为0.5质量%以上且5质量%以下。通过以该范围的含量配合pH调节剂,可以容易地将膏体的pH调节至4-8的范围,可以将膏体中的药物维持在溶解状态,从而容易地维持膏体的粘合力 and 保形性。

[0079] [抗氧化剂]

[0080] 作为抗氧化剂,可以举出二丁基羟基甲苯(BHT)、抗坏血酸、生育酚等。这些抗氧化剂可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0081] [增粘树脂]

[0082] 作为增粘树脂,可以举出聚异丁烯等的液体橡胶、松香、松香的甘油酯、氢化松香、氢化松香的甘油酯、脂环族饱和烃树脂、脂肪族系烃树脂、萜烯树脂等。这些增粘树脂可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0083] [无机粉末]

[0084] 作为无机粉末,可以举出滑石、高岭土、氧化钛、氧化锌、碳酸镁、碳酸钙等。这些无机粉末可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0085] [稳定化剂]

[0086] 作为稳定剂,可以举出氧苯酮、依地酸钠等。这些稳定剂可以分别单独使用,或者组合2种以上使用。

[0087] 膏体中也可以配合其他具有治疗效果的药物。进而,根据需要,可以配合通常用于水性贴剂的材料,例如表面活性剂、助溶剂、防腐剂、吸收促进剂、着香剂、着色剂等其他材料。

[0088] 膏体的涂布量优选为 $300\text{g}/\text{m}^2$ 以上且 $1400\text{g}/\text{m}^2$ 以下。通过为 $300\text{g}/\text{m}^2$ 以上,粘合性、附着性容易持续。因此,更优选为 $400\text{g}/\text{m}^2$ 以上,进一步优选为 $450\text{g}/\text{m}^2$ 以上。另一方面,通过为 $1400\text{g}/\text{m}^2$ 以下,可以容易地提高凝聚力、保形性。因此,更优选为 $1200\text{g}/\text{m}^2$ 以下,进一步优选为 $1000\text{g}/\text{m}^2$ 以下。

[0089] 膏体在冷藏3个月保管后,通过后述实施例中记载的方法测定的通过滚球粘性试验测定的粘合性优选为No.10以上。上限没有特别限定,例如可以为No.32以下,也可以为No.30以下。

[0090] 水性贴剂包含上述膏体,具体而言,优选为包括支持体、膏体和剥离层的经皮吸收型贴剂。

[0091] 作为支持体,只要是能够保持涂布的膏体的材料,就没有特别限定,例如可以举出聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚酯、尼龙、聚氨酯、人造丝等的多孔体、发泡体、有纺布、无纺布、薄膜、片材。这些支持体可以分别单独使用,或者组合2种以上作为层叠体使用。

[0092] 作为剥离层,只要可以覆盖膏体表面,就没有特别限定,可以举出聚乙烯、聚丙烯、聚酯、聚氯乙烯等的塑料薄膜、剥离纸等。这些剥离层可以分别单独使用,或者组合2种以上作为层叠体使用。进而,也可以使用对它们的表面实施了硅酮处理、电晕放电处理、凹凸处理、等离子体处理等的材料。

[0093] 水性贴剂可以通过公知的方法制备。例如,将含有规定成分的膏体组合物铺展在支持体上,并用塑料膜覆盖膏体表面,从而获得水性贴剂。得到的水性贴剂,根据疾患部,可以切成适当的形状、尺寸使用。

[0094] 本申请要求基于2019年6月24日提交的日本专利申请No.2009-116551的优先权的权益。2019年6月24日提交的日本专利申请No.2009-116551的全部内容通过引用合并于此。

[0095] 实施例

[0096] 以下,列举实施例对本发明进行更具体的说明,但本发明不受下述实施例限制,也可以在能够符合上述、后述的主旨的范围内加以变更来实施,它们均包含在本发明的技术范围内。

[0097] 实施例1-3:(含有利多卡因的水性贴剂)

[0098] 以下述表1所述的比例(质量%)配合各成分,均匀混合,制备膏体。将得到的膏体

铺展在单位面积重量为 $100\text{g}/\text{m}^2$ 的无纺布(支持体)上,使得膏体的涂布量为 $700\text{g}/\text{m}^2$ 。然后,用塑料薄膜(剥离层)覆盖该膏体表面。进而将其切割成 $10\text{cm}\times 14\text{cm}$ 的矩形,从而得到水性贴剂。

[0099] 比较例1、2:(含有利多卡因的水性贴剂)

[0100] 以下述表1所述的比例(质量%)混合各成分,与实施例1同样地得到水性贴剂。

[0101] 对于实施例1-3、比较例1和2的水性贴剂,进行以下评价。

[0102] [膏体的渗出]

[0103] 在各水性贴剂制作后的初期,目视观察有无膏体从支持体渗出。

[0104] [结晶析出]

[0105] 用铝层压膜包裹各水性贴剂,将周围热密封并密闭,在 3°C 的恒温槽中保管3个月后(冷藏3个月保管后),使用偏光显微镜观察膏体中是否有1-薄荷醇和利多卡因的结晶析出。将未观察到1-薄荷醇和利多卡因的结晶的试样评价为“无”,将观察到1-薄荷醇和利多卡因的结晶的试样评价为“有”。此外,由于1-薄荷醇结晶是特征性的针状结晶,可以容易地与利多卡因结晶区分开。

[0106] [粘合性]

[0107] 基于日本药局倾斜式滚球粘性试验法,使钢球在各水性贴剂的膏体上滚动,将在粘合面停止的最大球的编号(No.)作为测定值。该测定值越大,表示粘合性越优异。分别求出水性贴剂制作后的初始值以及用铝层压膜包裹水性贴剂并将周围热密封并密闭后在 3°C 的恒温槽中保管3个月后(冷藏3个月保管后)的值。

[0108] [表1]

膏体成分		单位	实施 例 1	实施 例 2	实施 例 3	比较 例 1	比较 例 2
药物	利多卡因	质量%	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
薄荷醇	l-薄荷醇	质量%	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
油分	橄榄油	质量%	0.5	5.0	15.0	0.0	20.0
二氧化硅	轻质二氧化硅	质量%	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
水溶性高 分子	聚丙烯酸钠	质量%	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	羧甲基纤维素	质量%	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	聚丙烯酸	质量%	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
增粘剂	丙烯酸系水性乳液树脂	质量%	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
稳定剂	依地酸钠	质量%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
交联剂	交联剂	质量%	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
pH 调节剂	pH 调节剂	质量%	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
无机粉末	氧化钛	质量%	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	高岭土	质量%	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
保湿剂	丙二醇	质量%	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	浓甘油	质量%	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
	D-山梨醇	质量%	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
水分	纯化水	质量%	51.3	46.8	36.8	51.8	31.8
轻质二氧化硅/油分 (质量比)			2.00	0.20	0.07	-	0.05
(药物+l-薄荷醇)/油分 (质量比)			10.00	1.00	0.33	-	0.25
水溶性高分子/油分 (质量比)			24.00	2.40	0.80	-	0.60
油分/l-薄荷醇 (质量比)			0.50	5.00	15.00	0.00	20.00
膏体从支持体渗出			无	无	无	无	有
药物(利多卡因)和 l-薄荷醇的结晶析出 (冷藏 3 个月保管后)			无	无	无	有	无
粘合性 (初期值)			No.24	No.22	No.14	No.20	No.3
粘合性 (冷藏 3 个月保管后)			No.23	No.23	No.15	No.12	No.4

[0109] 如表1所示, 实施例1-3中, 膏体中没有药物析出, 膏体的保形性和粘合性也良好。而且, 膏体也没有渗出。另一方面, 比较例1中, 膏体中有药物和l-薄荷醇的结晶析出。在比较例2中, 膏体从支持体渗出, 保形性变差, 而且粘合性显著变差。

[0110] 实施例4-6: (含有酮洛芬的水性贴剂)

[0111] 以下述表2所述的比例(质量%)配合各成分, 均匀混合, 制备膏体。将得到的膏体铺展在单位面积重量为90g/m²的无纺布(支持体)上, 使得膏体的涂布量为500g/m²。然后, 用塑料薄膜(剥离层)覆盖该膏体表面。进而将贴剂切割成7cm×10cm的矩形, 从而得到水性贴剂。

[0112] 比较例3、4: (含有酮洛芬的水性贴剂)

[0113] 以下述表2所述的比例配合各成分, 与实施例4-6同样地制备水性贴剂。

[0114] 对于得到的实施例4-6、比较例3、4的水性贴剂, 与实施例1同样地进行膏体的渗出、结晶析出、粘合性的评价。

[0116] [表2]

膏体成分		单位	实施 例 4	实施 例 5	实施 例 6	比较 例 3	比较 例 4
药物	酮洛芬	质量%	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
薄荷醇	l-薄荷醇	质量%	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
油分	玉米油	质量%	1.0	1.0	15.0	0.0	15.0
二氧化硅	轻质二氧化硅	质量%	0.2	5.0	5.0	0.0	6.0
水溶性高 分子	聚丙烯酸部分中和物	质量%	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	羧甲基纤维素	质量%	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
	聚丙烯酸	质量%	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
增粘剂	丙烯酸系水性乳液树脂	质量%	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
稳定剂	依地酸钠	质量%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
交联剂	交联剂	质量%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
pH 调节剂	pH 调节剂	质量%	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
保湿剂	丙二醇	质量%	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	浓甘油	质量%	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
	D-山梨醇	质量%	10.5	10.5	10.5	10.5	10.5
水分	纯化水	质量%	46.6	41.8	27.8	47.8	26.8
轻质二氧化硅/油分 (质量比)			0.20	5.00	0.33	-	0.40
(药物+l-薄荷醇)/油分 (质量比)			2.00	2.00	0.13	-	0.13
水溶性高分子/油分 (质量比)			10.50	10.50	0.70	-	0.70
油分/l-薄荷醇 (质量比)			1.00	1.00	15.00	0.00	15.00
膏体从支持体渗出			无	无	无	无	无
药物(酮洛芬)和 l-薄荷醇的结晶析出 (冷藏 3 个月保管后)			无	无	无	有	无
粘合性 (初期值)			No.18	No.16	No.12	No.19	No.5
粘合性 (冷藏 3 个月保管后)			No.18	No.16	No.12	No.9	No.6

[0117] 如表2所示, 实施例4-6中, 膏体中没有药物和l-薄荷醇的结晶析出, 粘合性 (No.12-18) 和保形性也良好。另一方面, 在比较例3中, 膏体中有药物和l-薄荷醇的结晶析出, 膏体的粘合性也低。在比较例4中, 膏体上没有晶体析出, 但由于二氧化硅的量过多, 因此发生二次凝聚, 制剂中出现膏体的不均匀。另外, 粘合性也显著地低于No.6。

[0118] 实施例7-10: (含有利多卡因的水性贴剂)

[0119] 以下述表3所述的比例 (质量%) 配合各成分, 均匀混合, 制备膏体。将得到的膏体铺展在单位面积重量为110g/m²的无纺布 (支持体) 上, 使膏体的涂布量为1000g/m²。然后, 用塑料薄膜 (剥离层) 覆盖该膏体表面。进而将其切割成10cm×14cm的矩形, 从而得到水性贴剂。

[0120] 比较例5: (含有利多卡因的水性贴剂)

[0121] 以下述表3所述的比例 (重量%) 配合各成分, 与实施例7-10同样地得到水性贴剂。

[0122] 对于得到的实施例7-10、比较例5的水性贴剂, 与实施例1同样地进行膏体的渗出、

结晶析出、粘合性的评价。

[0124] [表3]

膏体成分		单位	实施 例 7	实施 例 8	实施 例 9	实施 例 10	比较 例 5
药物	利多卡因	质量%	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
薄荷醇	l-薄荷醇	质量%	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
油分	油酸	质量%	4.0	0.0	2.0	0.0	0.0
	液体石蜡	质量%	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0
	肉豆蔻酸异丙酯	质量%	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0
	生育酚乙酸酯	质量%	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0
	克罗米通	质量%	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0
二氧化硅	轻质二氧化硅	质量%	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
水溶性高 分子	聚丙烯酸部分中和物	质量%	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	羧甲基纤维素	质量%	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	聚丙烯酸	质量%	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
增粘剂	丙烯酸系水性乳液树脂	质量%	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
稳定剂	依地酸钠	质量%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
交联剂	交联剂	质量%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
pH 调节剂	pH 调节剂	质量%	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
无机粉末	氧化钛	质量%	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
保湿剂	丙二醇	质量%	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	浓甘油	质量%	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	D-山梨醇	质量%	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
水分	纯化水	质量%	34.3	34.3	34.3	34.3	38.3
轻质二氧化硅/油分(质量比)			0.63	0.63	0.63	0.63	-
(药物+l-薄荷醇)/油分(质量比)			1.75	1.75	1.75	1.75	-
水溶性高分子/油分(质量比)			3.00	3.00	3.00	3.00	-
油分/l-薄荷醇(质量比)			1.33	1.33	1.33	1.33	0.00
膏体从支持体渗出			无	无	无	无	无
药物(利多卡因)和 l-薄荷醇 的结晶析出(冷藏 3 个月保管后)			无	无	无	无	有
粘合性(初期值)			No.25	No.25	No.17	No.26	No.20
粘合性(冷藏 3 个月保管后)			No.24	No.24	No.17	No.26	No.12

[0126] 如表3所示,实施例7-10含有单独的或2种以上的油酸、液体石蜡、肉豆蔻酸异丙酯、生育酚乙酸酯和克罗米通的油分,冷藏保存3个月后药物和l-薄荷醇没有结晶析出,膏体的保形性和粘合性良好。另一方面,在不含这些油分的比较例5中,膏体中发现药物和l-薄荷醇的结晶析出。

[0127] 实施例11-13:(含有高浓度l-薄荷醇/利多卡因的水性贴剂)

[0128] 以下表4所述的(质量%)混合各成分,与实施例1同样地得到水性贴剂。

[0129] 比较例6-8: (含有利多卡因的水性贴剂)

[0130] 以下表4所述的比列(质量%)混合各成分,与实施例1同样地得到水性贴剂。

[0131] 对于得到的实施例11-13、比较例6-8的水性贴剂,与实施例1同样地进行膏体的渗出、初期的粘合性评价。进而,还评价了水性贴剂制成后的初期结晶析出。进而,使用下述的无毛大鼠腹部摘除皮肤进行药物的体外皮肤透过性试验,评价药物透过性。

[0132] [药物渗透性]

[0133] 摘除无毛大鼠腹部皮肤,安装在Franz型扩散池中。接着,注入磷酸缓冲液,一边将温度保持在37℃一边搅拌缓冲液。接着,将切成直径14mm的圆的水性贴剂贴附于摘除的皮肤,使用液相色谱装置测定从水性贴剂通过皮肤转移到缓冲液的药物量(透过量)。具体而言,测定试验开始24小时后的累积利多卡因透过量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

[0134] [表4]

[0135]

膏体成分		单位	实施 例 11	实施 例 12	实施 例 13	比较 例 6	比较 例 7	比较 例 8
药物	利多卡因	质量%	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
薄荷醇	l-薄荷醇	质量%	1.0	4.0	8.0	0.0	0.0	4.0
油分	蓖麻油	质量%	8.0	8.0	8.0	0.0	8.0	0.0
二氧化硅	轻质二氧化硅	质量%	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
水溶性高分 子	聚丙烯酸部分中 和物	质量%	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	羧甲基纤维素	质量%	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	聚丙烯酸	质量%	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
增粘剂	丙烯酸系水性乳 液树脂	质量%	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
稳定剂	依地酸钠	质量%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
交联剂	交联剂	质量%	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
pH 调节剂	pH 调节剂	质量%	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
无机粉末	氧化钛	质量%	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	高岭土	质量%	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
保湿剂	丙二醇	质量%	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	浓甘油	质量%	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
	D-山梨醇	质量%	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
水分	纯化水	质量%	35.3	32.3	28.3	44.3	36.3	40.3
轻质二氧化硅/油分(质量比)			0.06	0.06	0.06	-	0.06	-
(药物+l-薄荷醇)/油分(质量比)			0.63	1.00	1.50	-	0.50	-
水溶性高分子/油分(质量比)			1.38	1.38	1.38	-	1.38	-
油分/l-薄荷醇(质量比)			8.00	2.00	1.00	-	-	0.00
膏体从支持体渗出			无	无	无	无	无	无
l-薄荷醇的结晶析出(初期)			无	无	无	-	-	有
药物(利多卡因)的结晶析出(初期)			无	无	无	有	无	有
粘合性(初期值)			No.26	No.26	No.24	No.20	No.22	No.18
第 24 小时的累积利多卡因透过量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			77.6	86.8	124	26.1	49.4	68.9

[0136] 如表4所示,比较例6的水性贴剂不含1-薄荷醇和油分,药物结晶析出,透过量显著降低。比较例7不含1-薄荷醇,药物的透过量低。比较例8的水性贴剂以与实施例12的水性贴剂相同的含量含有1-薄荷醇但不含油分,药物和1-薄荷醇均析出结晶,与实施例12相比,药物的透过量降低。

[0137] 另一方面,实施例11-13的水性贴剂的油分的含量相同而分别改变了1-薄荷醇的含量,但与1-薄荷醇含量相关,利多卡因的透过量增加。其中,实施例13的水性贴剂显示出最高的利多卡因透过量。从该结果可知,本发明的水性贴剂能够长期稳定地维持1-薄荷醇的溶解状态,药物的经皮吸收性也高。

[0138] 实施例14、15、比较例9-11:(含有利多卡因的水性贴剂)

[0139] 除了以下表5所示的比例(质量%)混合各成分以外,与实施例2同样地得到水性贴剂。

[0140] 实施例16-18:(含有酮洛芬的水性贴剂)

[0141] 除了以下表5所示的比例(质量%)混合各成分以外,与实施例4同样地得到水性贴剂。

[0142] 对于得到的实施例14-18、比较例9-11的水性贴剂,与实施例1同样地进行膏体渗出的评价。进而,除了保管条件为1个月以外,与实施例1同样地进行结晶析出的评价,除了保管条件为40℃、1个月以外,与实施例1同样地进行粘合性评价。

[0143] [表5]

[0144]

膏体成分		单位	实施 例 14	实施 例 15	实施 例 16	实施 例 17	实施 例 18	比较 例 9	比较 例 10	比较 例 11
药物	利多卡因	质量%	4.0	4.0	-	-	-	4.0	4.0	4.0
	酮洛芬	质量%	-	-	2.0	2.0	2.0	-	-	-
薄荷醇	薄荷醇	质量%	5.0	10.0	0.5	5.0	10.0	1.0	11.0	1.0
油分	橄榄油	质量%	19.0	19.0	-	-	-	5.0	5.0	5.0
	玉米油	质量%	-	-	0.2	19.0	19.0	-	-	-
二氧化硅	二氧化硅	质量%	0.1	5.5	0.1	0.1	5.5	0.0	1.0	6.0
水溶性高 分子	聚丙烯酸钠	质量%	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	羧甲基纤维素	质量%	4.4	4.0	3.5	5.4	3.5	4.0	4.0	4.0
	聚丙烯酸	质量%	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0
增粘剂	丙烯酸系水 性乳液树脂	质量%	2.0	2.0	6.0	6.0	6.0	2.0	2.0	2.0
稳定剂	依地酸钠	质量%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
交联剂	交联剂	质量%	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
pH 调节 剂	pH 调节剂	质量%	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0
无机粉末	氧化钛	质量%	0.5	0.5	-	-	-	0.5	0.5	0.5
	高岭土	质量%	1.5	1.5	-	-	-	1.5	1.5	1.5
保湿剂	丙二醇	质量%	3.0	3.0	10.0	10.0	10.0	3.0	3.0	3.0
	浓甘油	质量%	14.0	14.0	12.0	12.0	12.0	14.0	14.0	14.0
	D-山梨醇	质量%	7.0	7.0	10.5	10.5	10.5	7.0	7.0	7.0
水分	纯化水	质量%	29.2	19.2	47.0	21.8	13.3	47.7	36.7	41.7
轻质二氧化硅/油分(质量比)			0.01	0.29	0.50	0.01	0.29	0.00	0.20	1.20
(药物+1-薄荷醇)/油分(质量比)			0.47	0.74	12.50	0.37	0.63	1.00	3.00	1.00
水溶性高分子/油分(质量比)			0.65	0.63	52.50	0.65	0.55	2.40	2.40	2.40
油分/1-薄荷醇(质量比)			3.80	1.90	0.40	3.80	1.90	5.00	0.45	5.00
膏体从支持体渗出			无	无	无	无	无	※无	无	无
药物和 1-薄荷醇的结晶析出 (冷藏 1 个月保管后)			无	无	无	无	无	无	无	无
粘合性(初期) (No.)			12	15	20	18	15	22	0	0
粘合性(40°C, 1 个月)			10	4	16	10	4	18	0	0

[0145] 如表5所示,比较例9的水性贴剂不含二氧化硅,初期没有膏体渗出,但在40°C下保管1个月后,支持体的端部有渗出。比较例10的水性贴剂是1-薄荷醇的量多的贴剂,油分浮在膏体表面,完全没有显示出粘合力。比较例11的水性贴剂,二氧化硅的量多,保形性差,完全没有显示出粘合力。

[0146] 另一方面,实施例14-18中,膏体中没有药物析出,膏体的保形性也良好,也没有膏体渗出。此外,可以减少在40°C的高温条件下的粘合性的降低。在实施例17的水性贴剂中,在冷藏3个月保管后可能会析出少量结晶。