

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/70

A61K 47/32



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00817036.3

[43] 公开日 2003 年 4 月 9 日

[11] 公开号 CN 1409628A

[22] 申请日 2000.12.15 [21] 申请号 00817036.3

[30] 优先权

[32] 1999.12.15 [33] JP [31] 356482/1999

[86] 国际申请 PCT/JP00/08893 2000.12.15

[87] 国际公布 WO01/43729 日 2001.6.21

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.12

[71] 申请人 久光制药株式会社

地址 日本佐贺

[72] 发明人 鹤田清美 池浦康弘

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责  
任公司

代理人 丁业平 王维玉

权利要求书 1 页 说明书 21 页 按照条约第 19 条的修  
改 2 页

[54] 发明名称 贴剂

[57] 摘要

本发明涉及一种对皮肤刺激较小、长期保存稳定性和热稳定性好并在使用中具有很好粘着力的贴剂。该贴剂包含苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯、增粘剂、增塑剂和药物有效成分，其中组合使用具有不同平均分子量的两种或多种聚异丁烯，以及贴剂用粘合剂的粘度为 1500 - 30,000 泊 (于 60℃)，贴剂的粘着力为 5 - 200g/10mm。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

5 1. 一种贴剂，其包含苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯、增粘剂、增塑剂和药物有效成分，其中组合使用了具有不同平均分子量的两种或多种聚异丁烯，贴剂用粘合剂的粘度为 1500-30,000 泊（于 60℃），贴剂的粘着力为 5-200 g/10 mm。

10 2. 权利要求 1 的贴剂，其中所述苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物具有 100,000-300,000 的重均分子量且其掺合量按质量计为 10-50%。

15 3. 权利要求 1 的贴剂，其中掺合了至少两种具有 5,000-15,000 的粘均分子量且其掺合量按质量计为 1-20%的聚异丁烯以及具有 50,000-200,000 的粘均分子量且其掺合量按质量计为 0.1-20%的聚异丁烯。

4. 权利要求 1 的贴剂，其中所述增粘剂具有 60℃-150℃的软化点，且其掺合量按质量计为 1-50%。

20 5. 权利要求 1 的贴剂，其中所述增塑剂的粘度为 10-100 厘沲（于 40℃），且其掺合量按质量计为 10-70%。

6. 权利要求 1 的贴剂，其中所述药物有效成分的掺合量按质量计为 0.001-30%。

## 贴剂

## 5 技术领域

本发明涉及施用于皮肤的贴剂。更具体而言，涉及这样的贴剂，其在剥离时产生较小的物理刺激（如毛发或皮肤牵拉），且在使用时具有良好的粘着力。

## 10 发明背景

对于施用于皮肤的贴剂，多种贴剂或膏药已作为代表性产品开发出来并上市销售，它们在硬膏层中含有消炎药/止痛药如水杨酸甲酯或L-薄荷醇。通常，通过在由薄膜、无纺布或织布制成的载体上形成粘合剂来制备这些贴剂或膏药，它们已用于保护缝合后的皮肤，并用于对肩、肘、膝和腰部炎症进行消炎和止痛的目的。

为了直接将贴剂或膏药施用于皮肤，要求有适宜的粘着力以避免脱落，但一般知道，在从皮肤上剥离时这种粘着力将不可避免地损伤角质层，由此引起皮疹或增加不希望的由基质成分产生的刺激。

## 20

为克服上述缺陷，例如，日本专利公开 225314/1998 公开了局部贴剂或膏药，其通过掺合吸水性聚合物而形成，吸收并吸附皮肤所排出的汗液或分泌物，由此减少蒸发或减轻皮疹。

## 25

此外，日本专利公开 157423/1995 公开了经皮贴剂或膏药，通过将贴剂或膏药的粘着力、厚度和透湿性各自设置在特定范围内，将其用于减轻皮肤刺激。

但是，在粘附过程中，尽管这些制剂有效作用于皮肤排出的分泌物或汗液中所含的刺激物，但它们对于剥离时的物理刺激如毛发或皮

## 30

肤牵拉并不那么有效，或者，在贴附时并不那么有利。

## 发明公开

5 本发明的目的是解决上述贴剂或膏药中存在的问题，并力图提供这样的贴剂，其对皮肤刺激较小，长期保存稳定性和热稳定性好，且在使用中粘着力良好。

10 本发明人为达到前述目的进行了认真的研究，并基于如下发现完成了本发明：通过将具有不同平均分子量的两种或更多种聚异丁烯与含有苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物的粘合剂、增粘剂、增塑剂和基质成分中的药物有效成分掺合，并将贴剂粘合剂的粘度限定在1500-30,000 泊（于 60°C），将贴剂的粘着力限定在 5-200 g/10 mm，可减轻剥离时的物理刺激如毛发或皮肤牵拉，可有效抑制皮肤损伤，可获得优异的长期稳定性。

15

为实现所述目的，本发明的贴剂具有如下组成。

20 即，本发明涉及一种贴剂，其包含苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯、增粘剂、增塑剂和药物有效成分，其中组合使用具有不同平均分子量的两种或更多种聚异丁烯，贴剂粘合剂的粘度为1500-30,000 泊（于 60°C），贴剂的粘着力为 5-200 g/10 mm。

25 更具体而言，本发明的一个特征在于所述苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物具有 100,000-300,000 的重均分子量且其掺合量按质量计为 10-40%，并且掺合了具有不同粘均分子量的至少两种聚异丁烯，其中一种具有 5,000-15,000 的粘均分子量且其掺合量按质量计为 1-20%，另一种则具有 5,000-20,000 的粘均分子量且其掺合量按质量计为 0.2-15%。

30 本发明的另一个特征在于掺合了增粘剂，该增粘剂具有 60°C-150

°C的软化点，且其掺合量按质量计为 5-50%。本发明的另一个特征在于掺合了增塑剂，该增塑剂的粘度为 10-100 厘沲（于 40°C），其掺合量按质量计为 10-70%。

5            本发明的另一个特征在于掺合了药物有效成分，其掺合量按质量计为 0.001-30%。

              在需要时，可将已知填充剂、软化剂、抗氧化剂、紫外线吸收剂、加香剂和增溶剂掺合在本发明的贴剂中。

10

发明的最佳实施方案

              本发明的苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物优选具有 100,000-300,000 的重均分子量，该共聚物可包括例如 KRATON D-KX401CS 或 D-1107CU（由 Shell Chemical Co. Ltd.制造），SIS-5000 或 SIS-5002  
15           （由 Japan Synthetic Rubber Co. Ltd.制造），Quintack 3530、3421 或 3570C（由 Nippon Zeon Co. Ltd.制造）以及 Solprene 428（由 Phillip Petroleum Co. Ltd.制造）。这其中的一种或多种可掺合在本发明的苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物中。其掺合量按质量计为 10-50%，  
              优选按质量计为 13-40%，更优选按质量计为 15-30%。

20

              通过使用具有上述重均分子量和上述掺合比的本发明苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物，更优选通过控制粘度和粘着力，极大地改善如下问题：与皮肤粘结、剥离时疼痛以及皮疹。掺合量按质量计低于 10%不是优选的，因为内聚力和形状保持能力下降。此外，如果掺  
25           合量按质量计为 50%或更大，基质的内聚力增加并使粘着力降低，这并非所希望的，其使硬膏不均匀且降低可操作性。

              本发明的一个特征在于组合使用具有不同平均分子量的两种或更多种聚异丁烯，优选组合使用具有 5,000-150,000 粘均分子量(按  
30           Staudinger 方法测量)的聚异丁烯和具有 50,000-200,000 粘均分子量的

聚异丁烯，更优选将上述聚异丁烯各自以特定的掺合量掺合。

具有 5,000-150,000 粘均分子量的聚异丁烯可包括：例如 Vistanex LM-MS、LM-MH（由 Exxon Chemical Co. Ltd.制造），Tetrax 4T、5T 和 6T（由 Nippon Petrochemical Co. Ltd.制造），Opanol B12SF 和 B15SF（由 BASF Japan Co. Ltd.制造），可掺合其中一种或多种。其掺合量按质量计为 1-20%，优选按质量计为 2-18%，更优选按质量计为 4-15%。因粘着力不够大，掺合量按质量计低于 1%不是优选的。此外，如果掺合量按质量计为 20%或更大，内聚力和形状保持能力恶化，这并非所希望的。

具有 5,000-200,000 粘均分子量的聚异丁烯可包括：例如 Vistanex MML-8、MML-100、MML-120 和 MML-140（由 Exxon Chemical Co. Ltd.制造），Opanol B80、B100、B120 和 B150（由 BASF Japan Co. Ltd.制造），可掺合其中一种或多种。掺合量按质量计为 0.1-20%，优选按质量计为 1-18%，更优选按质量计为 3.6-10%。通过使用具有上述重均分子量和上述掺合比的本发明苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物，更优选通过控制粘度和粘着力，极大地改善如下问题：长时间与皮肤粘结、剥离时疼痛以及皮疹。掺合量按质量计低于 0.1%不是优选的，因为内聚力和形状保持能力下降。此外，如果掺合量按质量计为 20%或更大，基质的内聚力增加并使粘着力降低，这并非所希望的，其使硬膏不均匀且降低可操作性。

此外，在本发明的贴剂中，使用粘合剂的粘度为 1500-30,000 泊（于 60℃），贴剂的粘着力为 5-200 g/10 mm，粘合剂的粘度优选为 2,000-20,000 泊（于 60℃），贴剂的粘着力优选为 20-500 g/10 mm。通过使用显示出所述物理特性的贴剂，有可能抑制在皮肤上长时间粘结、剥离时的疼痛、皮疹和对角膜层的损伤。考虑到与弯曲部分的粘着力、剥离时的疼痛、对角膜层的损伤、皮疹和稀粘程度（sliminess），不优选超出上述物理特性数值范围的那些物质。

5 本发明的粘合剂是一种粘性成分，其包含苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯、增粘剂和增塑剂，在控制苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯和增粘剂的掺合量后，可通过增塑剂控制所述粘合剂产生上述粘度。

本发明贴剂的粘着力主要可通过控制粘合剂的组成来得以控制。

10 因此，本发明贴剂的特征在于控制粘性成分的掺合量以达到上述粘度和粘着力。

增粘剂优选具有 60°C-150°C 的软化点，可使用松香酯、氢化松香酯、马来酸改性的松香酯、多萜树脂和石油树脂，它们可包括例如 Ester gum A、AA-G、H 或 HP（由 Arakawa Chemical Co. Ltd. 制造），Hariester L、S 或 P（由 Harima Chemical Inc. 制造），Pinecrystal KE-100 或 KE-311（由 Arakawa Chemical Co. Ltd. 制造），Hercolin D（由 Rika Hercules Co. Ltd. 制造），Foral 85 或 105（由 Rika Hercules Co. Ltd. 制造），Stebelite 酯 7 或 10（由 Rika Hercules Co. Ltd. 制造），Pentalin 4820 或 4740（由 Rika Hercules Co. Ltd. 制造），Arkon P-85 或 P-100（由 Arakawa Kagaku Co. Ltd. 制造），Escholetz 5300（由 Exxon Chemical Co. Ltd. 制造），Clieron K、M 或 P（Yasuhara Chemical Co. Ltd.），可掺合其中一种或多种。掺合量按质量计为 5-50%，优选按质量计为 7-45%，更优选按质量计为 10-40%。以使粘度和粘着力各自位于上述范围内的方式，将其制成制剂。当具有这样的掺合比时，极大地改善如下问题：粘着力、与皮肤粘结、剥离时疼痛以及皮肤皮疹。掺合量按质量计低于 5% 不是优选的，因为粘着力和在皮肤上的沉积性下降。此外，掺合量按质量计为 50% 或更大不是优选的，因为这降低了形状保持能力，并增加剥离时的疼痛、对角质层的损伤、皮疹和稀粘程度。

30 溶液粘度为 10-100 厘沱（于 40°C）的增塑剂是优选的，其可包

括：例如杏仁油、橄榄油、山茶油、桃仁油、花生油、烯属酸和液体石蜡，可掺合其中一种或多种。掺合比按质量计为 10-70%，优选按质量计为 15-60%，更优选按质量计为 20-55%，并以使粘度和粘着力各自位于上述范围内的方式，将其制成制剂。当具有这样的掺合比时，

5 极大地改善如下问题：粘着力、与皮肤粘结、基质中化学品的分散性、剥离时的疼痛、对角质层的损伤、皮疹和热稳定性。其掺合量按质量计低于 10%不是优选的，这是因为粘着力、与皮肤的粘结和化学品的分散性下降而贴剂的粘度增加，从而使贴剂不均匀并降低可操作性，这不是所希望的。此外，掺合量按质量计为 70%或更大不是优选的，

10 因为这降低了化学品的透皮吸收和形状保持能力，并增加剥离时的疼痛、对角质层的损伤、皮疹和稀粘程度。

可掺合一种或多种药物有效成分，其选自：例如，皮肤刺激剂如 L-薄荷醇，樟脑，薄荷油，辣椒提取物，辣椒碱，烟酸苄酯，水杨酸盐，

15 水杨酸乙二醇酯；止痛药和消炎药如异丁苯丙酸，吡罗昔康，酮洛芬，消炎痛，舒洛芬，氯索洛芬，dichlofenac sodium，氟比洛芬，联苯乙酸，ketrolac；麻醉止痛药如柠檬酸芬太尼和盐酸吗啡；非麻醉止痛药如 pentazocetazocine hydrochloride，酒石酸布托啡诺，盐酸丁丙诺啡和氢溴酸依他佐辛，排尿困难用药如盐酸奥昔布宁；抗真菌剂如克霉唑，联苯苄唑，咪康唑，盐酸布替那芬，噻康唑，拉诺康唑，盐酸阿莫罗芬和盐酸萘特康唑；肾上腺皮质激素如丁酸氢化可的松，地塞米松，丁酸地塞米松，倍他米松，戊酸倍他米松，地泼罗酮丙酸酯，脱氢皮质醇，氟轻松醋酸酯和氟轻松；局麻药如氨基苯甲酸乙酯，盐酸丁卡因，盐酸普鲁卡因，盐酸利多卡因； $\beta$ -阻断剂如盐酸心得安，pindolol catechol

25 hydrochloride, thymolol maleate；冠状动脉扩张剂如硝酸甘油，异山梨醇，nifedine, silythiose hydrochloride，双嘧达莫；抗组胺药如盐酸苯海拉明，氯苯胺马来酸盐和盐酸甲酚；镇咳药和化痰药或抗过敏药如硫酸舒喘宁，procatechol hydrochloride，色甘酸钠，曲尼司特（tranirust），ketothiophene 和 azerastine；支气管哮喘用药如 procatechol，

30 盐酸异丙肾上腺素（isoproterenol hydrochloride）和茶碱；以及前列腺

素，激素，粗制药物提取物和维生素。其掺合比按质量计为 0.001-30%，优选按质量计为 0.01-16%。其可包括可药用的无机或有机盐形式，通过达到所述掺合比预期得到足够的药效。当掺合比按质量计低于 0.001%时，不能提供足够的药效，掺合量按质量计为 30%或更大不是优选的，因为这导致由药物有效成分引起的皮疹，降低粘合层的形状保持能力，并增加稀粘程度。

对本发明的载体没有特别限制，其材料选自薄膜、纺织品或无纺布，例如属于聚乙烯、聚丙烯、聚丁烯、聚酯、尼龙或聚氨酯。

10

在这些材料中，优选使用聚酯无纺布，因为在触摸和使用其感觉良好。此外，载体的基重（每单位面积的重量）优选为 70-130g/cm<sup>2</sup>，其厚度优选为 0.3-3mm。如果对于所述厚度的载体，其基重小于上述下限，则在贴附操作时贴剂（薄片）会起皱或缠卷，因而不能在使用时获得良好的感觉。另一方面，若基重超过所述上限，贴剂（薄片）缺乏柔软性和弹性，从而在贴附时会产生不适如束紧的感觉。

15

用于本发明中的可拉伸载体延长 50%时的负载量优选在长边和短边方向上均为 0.98-14.71 N/5 cm，更优选在长边方向上为 1.96-9.81 N/5 cm，在短边方向上为 0.98-9.81 N/5 cm。当载体延长 50%时的负载量低于上述下限时，薄片损失所谓的刚度，从而贴剂不能再得到稳固的支承，在进行贴附操作时会难于获得良好的感觉。另一方面，当载体延长 50%时的负载量超过所述上限时，与皮肤的适合度不足够高，在贴附到关节或脸上时即便是微小运动也会容易使其剥离。

25

此外，用于本发明中的可拉伸载体延长 50%时的恢复率优选为 20-95%，更优选在长边方向上为 50-95%，在短边方向上为 60-90%。当薄片延长 50%时的恢复率低于所述下限时，与皮肤的适合度不足够高，在贴附到关节或脸上时即便是微小运动也会容易使其剥离。另一方面，随薄片延长 50%时的恢复率增加，与皮肤的适合度得以改善，

30

但当其超过上限时，则在进行贴附操作时贴剂（薄片）会起皱或缠卷，因而不能在使用时获得良好的感觉。

在本发明的贴剂中，还可掺合其他已知的添加剂。例如，可任选地掺合填充剂如氧化锌、氧化铝、氧化钛、碳酸钙、合成硅酸铝、硅石和氧化镁，抗氧化剂如抗坏血酸、乙酸生育酚、天然维生素 E、二丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯，紫外线吸收剂如 2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮、水杨酸乙二醇酯和 2-(2-羟基-5-甲基苯基)苯并三唑，加香剂或增溶剂如油酸、水杨酸乙二醇酯、苜醇、肉豆蔻酸异丙酯、crotamitone、油醇、薄荷油、蓝桉油、苧烯（limonen）、isopregole 或类似的其他香精油，或者目前已知的表面活性剂。

下面将描述根据本发明制备贴剂的方法。首先，将增粘剂和增塑剂加入苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物和聚异丁烯中调节粘度和粘着力，任选地加入填充剂和抗氧化剂制成混合物，所述混合物在氮气氛中在加热下搅拌下，形成增溶了的产物。所述搅拌温度为 110-200℃，搅拌时间为 30-120 分钟。然后，在 100-200℃搅拌温度范围内向增溶产物中加入药物有效成分，混合 1-30 分钟，得到均匀的增溶产物。然后，利用常规方法将所述增溶产物直接浇铸在载体上，然后用一种可剥离覆盖物覆盖，或者也可将所述增溶产物一次浇铸在一种可剥离覆盖物上，然后在压力下转移以覆盖载体。可剥离覆盖物可适当地选自隔离纸、玻璃纸或者经防粘处理的聚乙烯、聚丙烯、聚酯薄膜。

上述制备方法中的各原料、药物有效成分和其他成分的掺合次序仅作为一个例子，本发明并不限于这样的掺合顺序。

当组合使用苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物和具有不同平均分子量的两种或更多种聚异丁烯，并调至上述特定粘度和粘着力时，在仅基于所述成分和增粘剂、增塑剂和药物有效成分作为主料的情况下，可提供具有如下优异特性的本发明贴剂：

- 5
- (1) 可显著减轻剥离时的疼痛,
  - (2) 可显著减轻对角质层的损伤,
  - (3) 对于皮肤高度安全, 可直接施用于人体,
  - (4) 粘着性(粘着力)和内聚力优异,
  - (5) 具有所需的形状保持能力, 不发生热变形。

### 实施例

下面将描述本发明贴剂的实施例, 但本发明贴剂并不总限于如下配方。“%”意指“质量%”。

10

#### 实施例 1

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (KRATON D-1107CU)	22.0%
聚异丁烯 (Tetrax 6T)	15.0%
聚异丁烯 (Opanol B80)	7.0%
氢化松香脂 (Stebelite 酯 7)	12.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	40.0%
二丁基羟基甲苯	1.0%
联苯乙酸 (Felbinac)	3.0%

基于这一配方, 根据上述制备方法获得贴剂, 并切成所需尺寸。将由聚酯材料制成的可拉伸纺织品用作载体。

15

#### 实施例 2

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (KRATON D-KX401CS)	16.0%
聚异丁烯 (Vistanex LM-MS)	10.0%
聚异丁烯 (Vistanex MML-140)	14.0%
氢化松香脂 (Foral 105) %	18.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	37.0%

酮洛芬	4.0%
L-薄荷醇	1.0%

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由聚酯材料制成的可拉伸纺织品用作载体。

### 5 实施例 3

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (KRATON D-1107CU)	25.0%
聚异丁烯 (Tetrax 5T)	3.0%
聚异丁烯 (Vistanex MML-140)	1.0%
氢化松香脂 (Foral 85)	10.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	50.0%
吡啶美辛	5.0%
克罗米能	6.0%

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由聚酯材料制成的纺织品用作载体。

### 10 实施例 4

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (KRATON D-1107CU)	15.0%
聚异丁烯 (Vistanex LM-MS)	13.0%
聚异丁烯 (Vistanex MML-100)	13.0%
马来酸改性的松香脂 (Malkeed)	13.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	35.0%
水杨酸乙二醇酯	5.0%
L-薄荷醇	6.0%

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由聚酯材料制成的纺织品用作载体。

### 实施例 5

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (SIS-5000)	29.0%
聚异丁烯 (Opanol B15SF)	16.0%
聚异丁烯 (Opanol B120)	1.0%
石油树脂 (Arkon P-85)	18.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	23.0%
二氧化钛	3.0%
水杨酸甲酯	5.0%
L-薄荷醇	5.0%

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由聚酯材料制成的纺织品用作载体。

5

### 实施例 6

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (SIS-5000)	15.0%
聚异丁烯 (Opanol B15SF)	5.0%
聚异丁烯 (Opanol B120)	15.0%
石油树脂 (Edcolets 5300)	18.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	33.0%
氧化锌	3.0%
水杨酸甲酯	8.0%
L-薄荷醇	3.0%

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由聚酯材料制成的纺织品用作载体。

10

### 实施例 7

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (D-KX401CS)	23.0%
聚异丁烯 (Tetrax 6T)	14.0%
聚异丁烯 (Vistanex MML-100)	8.0%
石油树脂 (Arkon P-100)	15.0%

液体石蜡 (Cristol J-352)	24.0%
水杨酸乙二醇酯	8.0%
L-薄荷醇	8.0%

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由聚酯材料制成的纺织品用作载体。

#### 5 实施例 8

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (D-KX401CS)	20.0%
聚异丁烯 (Tetrax 4T)	17.0%
聚异丁烯 (Vistanex MML-100)	6.0%
多萜树脂 (Clieron K-100)	14.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	30.0%
水杨酸乙二醇酯	10.0%
L-薄荷醇	3.0%

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由聚酯材料制成的纺织品用作载体。

#### 10 实施例 9

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (Quintack 3570C)	17.0%
聚异丁烯 (Vistanex LM-MS)	2.0%
聚异丁烯 (Opanol B150)	1.0%
氢化松香脂 (Stebelite 酯 7)	28.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	41.0%
水杨酸乙二醇酯	5.0%
L-薄荷醇	6.0%

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由氯乙烯材料制成的薄膜用作载体。

#### 15 实施例 10

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (KRATON D-1107CU)	15.0%
聚异丁烯 (Tetrax 4T)	10.0%
聚异丁烯 (Vistanex MML-120)	17.0%
石油树脂 (Arkon P-100)	20.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	24.0%
水杨酸甲酯	8.0%
L-薄荷醇	6.0%

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由氯乙烯材料制成的薄膜用作载体。

#### 5 实施例 11

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (KRATON D-1107CU)	22.0%
聚异丁烯 (Tetrax 5T)	10.0%
聚异丁烯 (Vistanex MML-100)	7.0%
氢化松香脂 (Foral 85)	28.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	24.0%
氟比洛芬	4.0%
克罗米能	5.0%

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由氯乙烯材料制成的薄膜用作载体。

#### 10 实施例 12

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (KRATON D-1107CU)	23.0%
聚异丁烯 (Tetrax 5T)	8.0%
聚异丁烯 (Vistanex MML-100)	8.0%
氢化松香脂 (Foral 85)	26.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	34.99%
戊酸倍他米松	0.01%

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由氯乙烯材料制成的薄膜用作载体。

#### 对比例 1

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (KRATON D-1107CU)	18.0%
聚异丁烯 (Vistanex LM-MH)	15.0%
氢化松香脂 (KE-311)	14.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	48.0%
酮洛芬	2.0%
L-薄荷醇	3.0%

5

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由聚酯材料制成的纺织品用作载体。

#### 对比例 2

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (D-KX401CS)	18.0%
聚异丁烯 (Vistanex MML-100)	10.0%
氢化松香脂 (KE-311)	14.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	49.0%
吲哚美辛	4.0%
克罗米能	5.0%

10

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由聚酯材料制成的纺织品用作载体。

#### 对比例 3

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (KRATON D-KX401CS)	28.0%
氢化松香脂 (KE-311)	14.0%
液体石蜡 (Cristol -352)	48.0%
水杨酸乙二醇酯	5%
L-薄荷醇	5%

15

基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。

将由聚酯材料制成的纺织品用作载体。

#### 对比例 4

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (KRATON D-1107CU)	28.0%
氢化松香脂 (KE-311)	42.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	20.0%
水杨酸乙二醇酯	5.0%
L-薄荷醇	5.0%

- 5 基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由聚酯材料制成的纺织品用作载体。

#### 对比例 5

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (SIS-5000)	17.0%
氢化松香脂 (Ester gum H)	52.0%
液体石蜡 (Cristol J-352)	21.0%
水杨酸乙二醇酯	5.0%
L-薄荷醇	5.0%

- 10 基于这一配方，根据上述制备方法获得贴剂，并切成所需尺寸。  
将由氯乙烯材料制成的薄膜织物用作载体。

#### 对比例 6

丙烯酸 2-乙基己酯	55.0%
丙烯酸甲氧基乙酯	26.0%
乙酸乙烯酯	14.7%
偶氮二异丁腈	0.3%
联苯乙酸	4.0%

- 15 将丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸甲氧基乙酯、乙酸乙烯酯和偶氮二异丁腈加入反应容器中，在氮气氛中将温度升至 65℃，开始聚合。连续反应 10 小时，同时为使固体浓度增至 50%而滴加乙酸乙酯，并控

制反应温度。进一步，反应产物在 80℃老化，得到共聚物溶液。将联苯乙酸加入并与所得共聚物溶液混合。将混合物浇铸在可剥离涂料上，干燥，用氯乙烯薄膜覆盖，在压力下转移，切成预定尺寸，从而形成贴剂。

5

#### 测试例 1（粘着力试验）

最初将贴剂置于恒温室中在 25℃下 30 分钟或更长时间，然后将该贴剂制成宽 20mm 且长约 100mm。其一端与宽 25mm、长 50mm 的由酚树脂制成的测试板啮合，置于恒温室中在 25℃下 30 分钟或更长时间，以同一方式以宽 20mm 和长 50mm 快速贴附。以 300mm/分钟  
10 的速率用重 800g 的橡胶滚筒两次碾过所述产品。然后，在恒温室中在 25℃下立即将贴附在测试板上的产品的自由端反转 180°，将宽 20mm 且长约 100mm 的非伸缩性薄膜贴附于粘性表面上。将该薄膜使用张力测试器以 300mm/分钟的速率持续剥离，同时利用夹子使所述  
15 贴附了本发明非伸缩性薄膜的自由端确实地固定在上部，并将测试端固定在下部。开始所述试验后，测得平均负载量为 20mm-40mm。结果见表 1（参考：第 13 改正日本薬局方、「絆創膏」、D-871 項）。

#### 测试例 2（粘度试验）

膏体粘度用 Shimazu Seisakusho Co. Ltd.制造的 Shimazu 流动试验  
20 仪测量。将约 2g 硬膏填充到面积为 100mm<sup>2</sup>、高 40mm 的圆柱体中，先保持在 60℃下，放置 5 分钟。先使具有直径 0.5mm、长 1mm 之细管的模具附着到圆柱体的下部。放置 5 分钟后，在 10Kg 负载下用活塞对圆柱体上部 100mm<sup>2</sup> 的表面加压。测量熔融并从位于圆柱体下部的  
25 模具细管中挤出的硬膏流速，得到硬膏粘度。结果见表 1（参考：島津フローテスのタ CFT-100C 取扱説明書、35 項）。

表 1

	粘着性 (g/10 mm)	粘度 (泊)
实施例 1	42	3200
实施例 2	53	7540
实施例 3	36	4430
实施例 4	52	2520
实施例 5	61	2280
实施例 6	47	3350
实施例 7	62	4620
实施例 8	54	3250
实施例 9	123	8530
实施例 10	145	12830
实施例 11	135	18320
实施例 12	115	10560
对比例 1	5	1200
对比例 2	43	18890
对比例 3	33	132600
对比例 4	214	67530
对比例 5	204	75520
对比例 6	258	35210

### 测试例 3 (功能性贴附试验)

5 对于实施例 1-5、9-10 和对比例 1-6, 对 30 名健康成年男性进行功能性贴附试验。在不同日期, 将样品施加到这些男性的肘部达 6 小时。在任一实施例和对比例中, 将硬膏定型为宽 70mm, 长 100mm。结果见表 2。本发明的产品在粘着性和剥离时疼痛方面均优于对比例中的产品。

### 测试例 5（皮肤安全性试验 1（健康人贴附试验））

5 对实施例 2 和 4 以及对比例 4，在 30 名健康成年男性的上臂内侧进行了 48 小时的封闭贴附试验，判定了剥离 1 小时和 24 小时后被贴附部位的皮肤状态。用于本试验中的贴剂是直径为 2cm 的圆盘。结果见表 4。本发明的贴剂具有优异的皮肤安全性。

表 4

剥离后所经过的时间		判定					合计 (人)	阳性率
		+++	++	+	±	-		
1 小时	实施例 2	-	-	-	5	25	30	16.7
	实施例 4	-	-	-	5	25	30	16.7
	对比例 5	-	-	-	11	19	30	36.7
	JP 硬膏	-	-	-	7	23	30	23.3
24 小时	实施例 2	-	-	-	4	26	30	13.3
	实施例 4	-	-	-	6	24	30	20.0
	对比例 5	-	-	-	4	26	30	13.3
	JP 硬膏	-	-	-	5	25	30	16.7

### 10 硬膏试验判定标准

- : 无反应

± : 轻微红斑

+ : 明显红斑

++ : 红斑 + 丘疹或水肿

15 +++ : 红斑 + 丘疹、水肿 + 小泡

### 测试例 6（热稳定性试验 1）

20 由实施例 1、3、4、5、6、7、8 和 12 以及对比例 1、2 和 3 制备了各宽 70mm 且长 100mm 的贮存硬膏剂，在 40℃下在主要由铝制成的复合薄膜中密封保存 3 个月。开封后进行粘合力试验，并基于相对于起始值的降低率进行评价。结果见表 5。相对于对比例，本发明的硬膏剂粘着力降低量较少。

表 2

	粘着性			剥离时疼痛		
	未被剥离	在末端被剥离	被剥离 1/4 或更多	无疼痛	轻微疼痛	疼痛
实施例 1	25	4	1	24	6	0
实施例 2	28	2	0	26	4	0
实施例 3	24	4	2	22	7	2
实施例 4	26	3	1	28	2	0
实施例 5	24	5	1	24	6	0
实施例 9	22	5	3	23	6	1
实施例 10	24	4	2	22	8	0
实施例 11	22	6	2	24	5	1
对比例 1	0	2	28	27	3	0
对比例 2	2	8	20	20	8	2
对比例 3	0	4	26	30	0	0
对比例 4	28	2	0	0	2	28
对比例 5	0	1	29	0	7	23
对比例 6	0	0	30	0	5	25

## 测试例 4（角质剥离量测定试验）

5 对于实施例 2、4、7 和 10 以及对比例 4 和 5，将样品各自切成 1cm 正方形，将样品贴附到健康成年男性的前臂达 30 分钟。根据电镜下观察到的与角质粘合的粘合剂面积相对于样品面积的比例，进行评价。结果见表 3。与对比例相比，对本发明实施例所测得的角质剥离量大大降低。

10

表 3

	角质剥离面积
实施例 2	5%或更小
实施例 4	15%
实施例 7	10%
实施例 9	15%
对比例 4	90%或更大
对比例 5	90%或更大
对比例 6	90%或更大

表 5

	粘着力降低率
实施例 1	8%
实施例 2	11%
实施例 3	8%
实施例 4	10%
实施例 5	12%
实施例 6	13%
实施例 7	12%
实施例 8	10%
对比例 1	41%
对比例 2	32%
对比例 3	33%
对比例 4	55%

## 测试例（热稳定性试验 2）

- 5 将实施例 9、10、11 和 12 以及对比例 5 和 6 的贴剂冲压成各为 3cm x 3cm 的正方形，在 60℃下用主要由铝制成的复合薄膜密封保存 3 个月。开封后，观察所挤出的粘合剂宽度以及粘合剂表面的粘性。结果见表 6。
- 10 相对于对比例，本发明的实施例显示出较窄的挤出宽度、无发粘现象（stickiness）和优异的热稳定性。

表 6

	挤出宽度	发粘现象	评价
实施例 9	0.5mm 或更小	N	o
实施例 10	0.5mm 或更小	N	o
实施例 11	0.5mm 或更小	N	o
实施例 12	0.5mm 或更小	N	o
对比例 5	2.0mm	Y	X
对比例 6	1.5mm	Y	X

### 工业实用性

5 由于用于本发明贴剂的粘合剂的粘度以及本发明贴剂的粘着力都限定在指定的范围内，所以剥离时的疼痛较少，对角质层的损伤显著减轻，对皮肤安全性高，热稳定性好，此外还具有所需的粘着力，因此它可用于多种医用贴剂用途，在工业上极为有用。

## 根据条约第19条(1)的声明

5 在权利要求1中，将聚异丁烯的平均分子量和掺合量限定到如权利要求3所述的范围，即“粘均分子量为5,000-15,000的按质量计为1-20%的聚异丁烯以及粘均分子量为50,000-200,000的按质量计为0.1-20%的聚异丁烯”，从而使权利要求1与所引对比文件1的差别更为明显。

10 在所引对比文件1中，低分子量聚异丁烯的粘均分子量为10,000-100,000，高分子量聚异丁烯的粘均分子量为500,000-2,500,000（所引对比文件1的第3页第25行至第4页第1行和权利要求7）。

15 因此，修改后本申请的发明是具有新颖性的贴剂发明，此外，由于用于贴剂的粘合剂的粘度及贴剂粘着力各自被限定在指定的范围内，因此，当用作医用贴剂时，本发明贴剂具有十分有利的效果，从而导致在剥离时的疼痛较少，对角质层的损伤显著减轻，对皮肤安全性高，热稳定性好，此外还具有所需的粘着力（参见本中文说明书第21页（对应于日文说明书第26页）工业实用性部分）。

20

因权利要求3的内容已引入权利要求1中而将权利要求3删除。

1. 一种贴剂，其包含苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯、增粘剂、增塑剂和药物有效成分，在所述贴剂中掺合了粘均分子量为 5,000-15,000 的按质量计为 1-20%的聚异丁烯以及粘均分子量为 50,000-200,000 的按质量计为 0.1-20%的聚异丁烯，贴剂用粘合剂的粘度为 1500-30,000 泊（于 60℃），贴剂的粘着力为 5-200 g/10 mm。
2. 权利要求 1 的贴剂，其中所述苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物具有 100,000-300,000 的重均分子量且其掺合量按质量计为 10-50%。
3. (删除)
4. 权利要求 1 的贴剂，其中所述增粘剂具有 60℃-150℃的软化点，且其掺合量按质量计为 1-50%。
5. 权利要求 1 的贴剂，其中所述增塑剂的粘度为 10-100 厘沲（于 40℃），且其掺合量按质量计为 10-70%。
6. 权利要求 1 的贴剂，其中所述药物有效成分的掺合量按质量计为 0.001-30%。