



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202440077 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：112146224 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 29 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/381 (2006.01)* *A61K9/70 (2006.01)*
A61K47/10 (2006.01) *A61K47/32 (2006.01)*
A61K47/34 (2017.01) *A61P25/16 (2006.01)*

(30)優先權：2022/12/01 日本 2022-192802

(71)申請人：日商久光製藥股份有限公司 (日本) HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(JP)
日本

(72)發明人：川井季実子 KAWAI, KIMIKO (JP)；篠田知宏 SHINODA, TOMOHIRO (JP)；黒川
隆夫 KUROKAWA, TAKAO (JP)；高見篤郎 TAKAMI, ATSURO (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 36 頁

(54)名稱
含有羅替戈汀之貼附劑及羅替戈汀穩定性提升方法

(57)摘要

本發明係一種含有羅替戈汀之貼附劑，其具備支持體層及黏著劑層，上述黏著劑層含有選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少 1 種、黏著基劑、及沒食子酸丙酯。



【發明摘要】

【中文發明名稱】

含有羅替戈汀之貼附劑及羅替戈汀穩定性提升方法

【中文】

本發明係一種含有羅替戈汀之貼附劑，其具備支持體層及黏著劑層，上述黏著劑層含有選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種、黏著基劑、及沒食子酸丙酯。

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

含有羅替戈汀之貼附劑及羅替戈汀穩定性提升方法

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種含有羅替戈汀之貼附劑及羅替戈汀穩定性提升方法，更詳細而言，係關於一種含有羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之貼附劑、以及該貼附劑中之羅替戈汀穩定性提升方法。

【先前技術】

【0002】 於日本專利特表2011-504902號公報(專利文獻1)中記載有羅替戈汀為化合物(-)-5,6,7,8-四氫-6-[丙基-[2-(2-噻吩基)乙基]-胺基]1-萘酚之國際常見名稱，且存在I型及II型之多晶型。羅替戈汀為D1/D2/D3多巴胺受體促效劑，主要被用於治療帕金森氏症或不寧腿症候群之症狀。

【0003】 作為用以投予羅替戈汀之製劑，例如於國內外市售有「Neupro(註冊商標)patch」。又，於日本專利特表2002-509878號公報(專利文獻2)中，記載有一種經皮治療系統，其包含對於基質成分呈惰性之支持層及含有羅替戈汀之自接著性基質層，上述基質之羅替戈汀之溶解度為5%(w/w)以上，且以非水溶性之丙烯酸酯系或矽酮系之聚合物接著劑為基材。

【0004】 進而，於日本專利特表2015-503541號公報(專利文獻3)中，記載有一種經皮治療系統，其包含對活性物質呈不透過性之襯底層、以及含有感壓接著劑、藥物、及交聯聚乙烯吡咯啉酮之粒子之基質層，且分別記載有作為上述藥物之羅替戈汀、及作為上述感壓接著劑之矽酮聚合物。又，例如於日本專利特開2014-177428號公報(專利文獻4)中，記載有

一種經皮吸收型貼附製劑，其包含支持體及含藥物層，該含藥物層含有包含松香系樹脂及橡膠系黏著成分之橡膠系黏著基劑、以及羅替戈汀或其製藥上可容許之鹽，於日本專利特開2013-079220號公報(專利文獻5)中，記載有一種經皮吸收型貼附劑，其包含支持體、及含藥物層，該含藥物層含有橡膠系黏著基劑、羅替戈汀或其鹽、以及羅替戈汀之分解產物之生成抑制劑。

【0005】 進而，例如於日本專利特表2017-515871號公報(專利文獻6)中，記載有一種經皮吸收製劑之製造方法，其以防止羅替戈汀結晶析出為目的，以特定重量比混合羅替戈汀及丁基羥基甲苯等抗氧化劑。又，作為含有上述抗氧化劑之貼附劑，例如於日本專利再表2017-073516號公報(專利文獻7)或日本專利再表2018-198925號公報(專利文獻8)中，記載有含有吩坦尼或布托啡諾作為藥物之貼附劑之黏著劑層含有於分子內具有硫原子之抗氧化劑。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】 專利文獻1：日本專利特表2011-504902號公報

專利文獻2：日本專利特表2002-509878號公報

專利文獻3：日本專利特表2015-503541號公報

專利文獻4：日本專利特開2014-177428號公報

專利文獻5：日本專利特開2013-079220號公報

專利文獻6：日本專利特表2017-515871號公報

專利文獻7：日本專利再表2017-073516號公報

專利文獻8：日本專利再表2018-198925號公報

【發明內容】**[發明所欲解決之問題]**

【0007】 然而，對於含有羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之含有羅替戈汀之貼附劑，本發明人等進一步進行了研究，結果發現，由於保存條件、例如高溫下等嚴酷之保存條件，羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之穩定性不可謂充分，有時羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽會被分解而產生其分解物(羅替戈汀分解物)。當產生大量羅替戈汀分解物時，有無法預期羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之所需藥效之虞，因此本發明人等發現，需要更高水準之經時穩定性。

【0008】 本發明係鑒於上述問題而完成者，其目的在於提供一種羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之經時穩定性特別優異之含有羅替戈汀之貼附劑及羅替戈汀穩定性提升方法。

[解決問題之技術手段]

【0009】 本發明人等為了達成上述目的而反覆進行了努力研究，結果發現，藉由於具備支持體層及黏著劑層，且於上述黏著劑層中含有選自由羅替戈汀及其藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種(於本說明書中，視情形稱為「羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽」)、及黏著基劑之含有羅替戈汀之貼附劑中，使上述黏著劑層進而含有沒食子酸丙酯，而即使於嚴酷條件下保存，亦可以高水準抑制羅替戈汀分解物之產生，能夠製成羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之經時穩定性特別優異之含有羅替戈汀之貼附劑，從而完成了本發明。藉由該見解而獲得之本發明之態樣如下所述。

【0010】 [1]一種含有羅替戈汀之貼附劑，其具備支持體層及黏著劑

層，上述黏著劑層含有選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種、黏著基劑、以及沒食子酸丙酯。

【0011】 [2]如[1]所記載之含有羅替戈汀之貼附劑，其中上述黏著劑層中之沒食子酸丙酯之含量相對於上述黏著劑層之總質量為0.01～1質量%。

【0012】 [3]如[1]或[2]所記載之含有羅替戈汀之貼附劑，其中上述黏著基劑為選自由橡膠系黏著基劑、丙烯酸系黏著基劑、及矽酮系黏著基劑所組成之群中之至少1種。

【0013】 [4]如[1]至[3]中任一項所記載之含有羅替戈汀之貼附劑，其中上述黏著劑層中之選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種之含量以羅替戈汀游離體換算計，相對於上述黏著劑層之總質量為5～15質量%。

【0014】 [5]一種羅替戈汀穩定性提升方法，其係

於具備支持體層及黏著劑層且上述黏著劑層含有選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種與黏著基劑之含有羅替戈汀之貼附劑中，提升選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上可接受之鹽所組成之群中之至少1種之穩定性的方法，該方法

包括使上述黏著劑層進而含有沒食子酸丙酯之步驟。

【0015】 [6]如[5]所記載之羅替戈汀穩定性提升方法，其中使上述黏著劑層含有沒食子酸丙酯至相對於上述黏著劑層之總質量之含量成為0.01～1質量%。

【0016】 [7]如[5]或[6]所記載之羅替戈汀穩定性提升方法，其中上述黏著基劑為選自由橡膠系黏著基劑、丙烯酸系黏著基劑、及矽酮系黏著

基劑所組成之群中之至少1種。

【0017】 [8]如[5]至[7]中任一項所記載之羅替戈汀穩定性提升方法，其中將選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種之含量以羅替戈汀游離體換算計，相對於上述黏著劑層之總質量設為5～15質量%。

[發明之效果]

【0018】 根據本發明，可提供一種羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之經時穩定性特別優異之含有羅替戈汀之貼附劑及羅替戈汀穩定性提升方法。

【實施方式】

【0019】 以下，對於本發明，依據其較佳之實施方式詳細地進行說明。

【0020】 [含有羅替戈汀之貼附劑]

本發明之含有羅替戈汀之貼附劑具備支持體層及黏著劑層，上述黏著劑層含有選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種、黏著基劑、以及沒食子酸丙酯。

【0021】 本發明之含有羅替戈汀之貼附劑具備支持體層及黏著劑層。作為上述支持體層，只要可支持下述黏著劑層，則無特別限制，可適當採用作為貼附劑之支持體層所公知者。作為本發明之支持體層之材質，例如可例舉：聚乙烯、聚丙烯等聚烯烴；乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙酸乙烯酯-氯乙烯共聚物、聚氯乙烯等；尼龍等聚醯胺；聚對苯二甲酸乙二酯(PET)、聚對苯二甲酸丁二酯、聚萘二甲酸乙二酯等聚酯；纖維素衍生物；聚胺酯等合成樹脂、或鋁等金屬。其等中，就藥物非吸附性或藥物非

透過性之觀點而言，較佳為聚酯、聚對苯二甲酸乙二酯。作為上述支持體層之形態，例如可例舉：膜；片、片狀多孔體、片狀發泡體等片類；織布、編織布、不織布等布帛；箔；及其等之積層體。又，作為上述支持體層之厚度，並無特別限制，就將貼附劑進行貼附時之作業容易性及製造容易性之觀點而言，較佳為5~1000 μm 之範圍內。

【0022】 作為本發明之含有羅替戈汀之貼附劑，亦可於上述黏著劑層之與上述支持體層相反之面上進而具備剝離襯墊。作為該剝離襯墊，可例舉：聚乙烯、聚丙烯等聚烯烴；乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙酸乙烯酯-氯乙烯共聚物、聚氯乙烯等；尼龍等聚醯胺；聚對苯二甲酸乙二酯等聚酯；纖維素衍生物；聚胺酯等合成樹脂、或包含鋁、紙等材質之膜或片及其等之積層體。作為該等剝離襯墊，較佳為在與該黏著劑層接觸之側之面實施了含矽酮化合物塗佈或含氟化合物塗佈等離型處理者，以可自上述黏著劑層容易地剝離。

【0023】 <羅替戈汀及其藥學上所容許之鹽>

本發明之黏著劑層含有選自由羅替戈汀及其藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種(羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽)作為藥物。作為於本發明中上述黏著劑層中所含之羅替戈汀之形態，可為游離體(free cartilage bodies)，亦可為其藥學上所容許之鹽，亦可為於製造中及/或所製造之製劑中羅替戈汀之藥學上所容許之鹽被脫鹽而成為游離體者，可為其等中之1種，亦可為2種以上之混合物。作為羅替戈汀之藥學上所容許之鹽，可例舉酸加成鹽，作為上述酸加成鹽之酸，例如可例舉：鹽酸、硫酸、硝酸、乙酸、磷酸、亞磷酸、氫溴酸、馬來酸、蘋果酸、抗壞血酸、酒石酸、月桂酸、硬脂酸、棕櫚酸、油酸、肉豆蔻酸、月桂基硫酸、次亞

麻油酸、富馬酸。作為上述酸加成鹽，可為該等酸之加成鹽中之1種，亦可為2種以上。作為本發明之黏著劑層，其等中，較佳為以游離體之形態含有羅替戈汀。

【0024】於本發明中，作為上述黏著劑層中所含之羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之含量(羅替戈汀之含量或羅替戈汀之藥學上所容許之鹽之含量、或兩者均含有之情形時其等之合計含量，以下相同)，以羅替戈汀游離體換算計，相對於上述黏著劑層之總質量較佳為5～15質量%，更佳為6～12質量%，進而較佳為7～10質量%，進而更佳為8～9質量%。若羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之含量未達上述下限，則有羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之皮膚透過性降低之傾向，另一方面，若超過上述上限，則有羅替戈汀之結晶析出、或黏著劑層之黏著力容易降低之傾向。

【0025】根據本發明之含有羅替戈汀之貼附劑及下述本發明之羅替戈汀穩定性提升方法，可充分地抑制羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之分解物(羅替戈汀分解物)之產生。作為此種分解物，例如可例舉：7,8-二氫萘酚(7,8-Dihydro Naphthol)、脫丙基羅替戈汀(Despropyl RTN)等，但並不限定於其等。

【0026】 <黏著基劑>

本發明之黏著劑層還含有黏著基劑。作為上述黏著基劑，並無特別限定，可例舉：橡膠系黏著基劑、丙烯酸系黏著基劑、及矽酮系黏著基劑，可為其等中之1種，亦可為2種以上之組合，較佳為選自由橡膠系黏著基劑、不具有羧基之丙烯酸系黏著基劑、及矽酮系黏著基劑所組成之群中之至少1種，更佳為至少含有橡膠系黏著基劑。

【0027】於本發明之黏著劑層中，作為上述黏著基劑之含量(於2種以上之情形時為其等之合計含量，以下相同)，相對於上述黏著劑層之總質量較佳為1～90質量%，更佳為5～90質量%，進而較佳為10～90質量%，進而更佳為10～80質量%。

【0028】(橡膠系黏著基劑)

作為上述橡膠系黏著基劑，可例舉：苯乙烯系熱塑性彈性體、聚異丁烯、天然橡膠、烷基乙烯基醚(共)聚物、聚異戊二烯、聚丁二烯等，可單獨使用其等中之1種，亦可組合2種以上而使用，其等中，特佳為苯乙烯系熱塑性彈性體。上述苯乙烯系熱塑性彈性體係若加熱則軟化而顯示流動性，若冷卻則顯示恢復為橡膠狀彈性體之熱塑性之苯乙烯系彈性體。其中，就賦予充分之黏著性及羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之經時穩定性更優異之觀點而言，較佳為苯乙烯系嵌段共聚物。

【0029】作為上述苯乙烯系嵌段共聚物，具體而言，可例舉：苯乙烯-丁二烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-異戊二烯嵌段共聚物、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-乙烯/丁二烯嵌段共聚物、苯乙烯-乙烯/丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-乙烯/丙烯嵌段共聚物、苯乙烯-乙烯/丙烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-異丁烯嵌段共聚物、苯乙烯-異丁烯-苯乙烯嵌段共聚物等，可使用其等中之1種，亦可組合2種以上而使用。再者，於上述中，「乙烯/丁二烯」表示乙烯及丁二烯之共聚物嵌段，「乙烯/丙烯」表示乙烯及丙烯之共聚物嵌段。其等中，作為本發明之苯乙烯系熱塑性彈性體，更佳為苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物。

【0030】作為上述苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物，較佳為黏

度平均分子量為30,000～2,500,000，更佳為100,000～1,700,000。若上述黏度平均分子量未達上述下限值，則有貼附劑之製劑物性(尤其是黏著劑層之凝集力)降低之傾向，另一方面，若超過上述上限值，則有與黏著劑層中所含之其他成分之相容性降低而變得難以製造貼附劑之傾向。

【0031】 於本發明中，於上述黏著劑層中含有上述苯乙烯系熱塑性彈性體作為上述黏著基劑之情形時，作為其含量(上述苯乙烯系熱塑性彈性體為2種以上之組合之情形時其等之合計含量，以下相同)，較佳為相對於上述黏著劑層之總質量為5～50質量%，更佳為10～40質量%，進而較佳為10～30質量%。若上述苯乙烯系熱塑性彈性體之含量未達上述下限，則有黏著劑層之凝集力或保形性等降低之傾向，另一方面，若超過上述上限，則有黏著劑層之凝集力過度增加、黏著劑層之黏著力降低或相容性降低之傾向。

【0032】 又，作為上述橡膠系黏著基劑，就有黏著劑層之黏著性及凝集力進一步提升之傾向之觀點而言，更佳為上述苯乙烯系熱塑性彈性體(更佳為苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物)與上述聚異丁烯之組合，進而較佳為上述苯乙烯系熱塑性彈性體與上述聚異丁烯之質量比(苯乙烯系熱塑性彈性體之質量：聚異丁烯之質量)為1：2～30：1(進而較佳為1：1～10：1之範圍)。

【0033】 作為苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物之具體例，可例舉：Quintac(註冊商標)3570C(商品名，日本瑞翁股份有限公司製造)、SIS5002、SIS5229、SIS5505、SIS5505P(商品名，JSR股份有限公司製造)、SIBSTAR(註冊商標)T102(商品名，Kaneka股份有限公司製造)等。又，聚異丁烯中亦含有所謂丁基橡膠(異丁烯-異戊二烯橡膠)，作為具體

例，可例舉：Oppanol(註冊商標)N50、N80、N100、N150、B11、B12、B50、B80、B100、B120、B150、B220(商品名，BASF公司製造)、JSR(註冊商標)Butyl065、268、365(商品名，JSR股份有限公司製造)、X_Butyl(註冊商標)RB100、101-3、301、402(商品名，ARLANXEO公司製造)、Exxon(註冊商標)Butyl065、065S、068、068S、268、268S、365、365S(商品名，Exxon Mobile公司製造)、Butyl065、268、365(商品名，日本Butyl股份有限公司製造)等。

【0034】於本發明中，於上述黏著劑層中含有橡膠系黏著基劑作為上述黏著基劑之情形時，作為其含量(於為2種以上之組合之情形時其等之合計含量，以下相同)，相對於上述黏著劑層之總質量，較佳為1～60質量%，更佳為5～50質量%，進而較佳為10～40質量%。

【0035】(丙烯酸系黏著基劑)

作為本發明之丙烯酸系黏著基劑，例如可例舉於「醫藥品添加物詞典2016(日本醫藥品添加劑協會編集)」中收錄為黏著劑者，可為其等中之1種，亦可為2種以上之組合，較佳為不具有羧基之丙烯酸系黏著基劑，更佳為不具有官能基之丙烯酸系黏著基劑。於本發明中，「不具有羧基之丙烯酸系黏著基劑」及「不具有官能基之丙烯酸系黏著基劑」分別表示實質上不具有羧基及官能基、較佳為高分子中之羧基及官能基之含量分別未達3質量%之丙烯酸系高分子。

【0036】作為上述不具有羧基之丙烯酸系黏著基劑，例如可例舉：丙烯酸2-乙基己酯-乙烯基吡咯啉酮共聚物、丙烯酸2-乙基己酯-甲基丙烯酸2-乙基己酯-甲基丙烯酸十二烷基酯共聚物、丙烯酸2-乙基己酯-乙酸乙酯共聚物、丙烯酸2-乙基己酯-甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸丁酯共聚物、丙

烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物等實質上不具有官能基之丙烯酸系黏著基劑；(甲基)丙烯酸2-乙基己酯-乙酸乙酯-丙烯酸2-羥基乙酯共聚物、(甲基)丙烯酸2-羥基乙酯共聚物、(甲基)丙烯酸2-羥基丙酯共聚物、(甲基)丙烯酸3-羥基丙酯共聚物、(甲基)丙烯酸4-羥基丁酯共聚物、丙烯酸2-乙基己酯-乙酸乙酯-丙烯酸羥基乙酯-甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物等具有羥基之丙烯酸系黏著基劑，可為其等中之單獨1種，亦可為2種以上之組合。

【0037】 作為上述不具有羧基之丙烯酸系黏著基劑，可適當使用市售者，例如可適當使用MAS 811、MAS 683(Cosmedy Pharma股份有限公司製造)；Duro-Tak(註冊商標)丙烯酸黏著劑系列(Henkel公司製造)之87-900A、87-901A、87-9301、87-4098、87-9088、87-9085；GELVA (註冊商標)丙烯酸黏著劑系列(Henkel公司製造)之GMS 3083、GMS 3253、GMS3235等所含有之丙烯酸系高分子、或Duro-Tak(註冊商標)丙烯酸黏著劑系列(Henkel公司製造)之87-202A、87-2287、87-2516、87-2510、87-4287、87-2525、87-201A、87-202A、87-208A、87-502A、87-503A、87-504A；GELVA(註冊商標)丙烯酸黏著劑系列(Henkel公司製造)之GMS 788、GMS 737等所含有之丙烯酸系高分子等。

【0038】 於本發明之黏著劑層含有上述丙烯酸系黏著基劑之情形時，作為其含量(於2種以上之情形時為其等之合計含量，以下相同)，較佳為相對於上述黏著劑層之總質量為10～90質量%，更佳為20～80質量%。於上述丙烯酸系黏著基劑之含量未達上述下限之情形時，有黏著劑層之凝集力降低之傾向，另一方面，於超過上述上限之情形時，有羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之皮膚透過性降低之傾向。

【0039】 (矽酮系黏著基劑)

作為本發明之矽酮系黏著基劑，於ASTM標準(ASTM D 1418)中，可例舉：表示為MQ(聚二甲基矽氧烷)、VMQ(聚甲基乙烷基矽氧烷)、PMQ(聚甲基苯基矽氧烷)、PVMQ(聚苯基乙烷基甲基矽氧烷)之矽酮橡膠、或其等中之至少1種與除聚二-三甲基矽烷基矽氧烷等矽酮橡膠以外之矽酮樹脂之混合物等，可為其等中之1種，亦可為2種以上之組合。再者，於混合除上述矽酮橡膠以外之矽酮樹脂之情形時，較佳為相對於矽酮系黏著基劑之總質量為0.1~20質量%。

【0040】 又，作為該等矽酮系黏著基劑，可適當使用市售者，例如可適當使用由DuPont Toray Specialty Materials股份有限公司以如下型號：BIO-PSA7-410X、BIO-PSA7-420X、BIO-PSA7-430X、BIO-PSA7-440X、BIO-PSA7-450X、BIO-PSA7-460X(上述各X分別獨立地為1或2)、BIO-PSA AC7-4201、BIO-PSA AC7-4301、BIO-PSA AC7-4302、MD7-4502、MD7-4602、7-9700、MG7-9800、MG7-9850；BIO-PSA 7-4560(熱熔矽酮黏著劑)等提供之矽酮系黏著基劑等。

【0041】 進而，作為本發明之矽酮系黏著基劑，例如可為：於具有甲基之情形時，藉由調配過氧化物使該甲基之氫原子脫氫而使該甲基間交聯者；於具有乙烷基之情形時，使包含含SiH基矽氧烷化合物之交聯劑鏈結而使該乙烷基間交聯者；於具有羥基之情形時(即，具有矽烷醇基之情形)，藉由脫水縮合而使該矽烷醇基間交聯者等。

【0042】 於本發明之黏著劑層含有上述矽酮系黏著基劑之情形時，作為其含量(於2種以上之情形時為其等之合計含量，以下相同)，較佳為相對於上述黏著劑層之總質量為10~90質量%，更佳為20~80質量%。於

上述矽酮系黏著劑之含量未達上述下限之情形時，有黏著劑層之凝集力降低之傾向，另一方面，於超過上述上限之情形時，有羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之皮膚透過性降低之傾向。

【0043】 <沒食子酸丙酯>

於本發明之含有羅替戈汀之貼附劑中，上述黏著劑層含有沒食子酸丙酯。作為本發明之黏著劑層中所含之沒食子酸丙酯之含量，較佳為相對於上述黏著劑層之總質量為0.01～1質量%，更佳為0.05～1質量%，進而較佳為0.075～0.8質量%，進而更佳為0.1～0.6質量%，特佳為0.1～0.3質量%。若上述沒食子酸丙酯之含量未達上述下限，則有無法充分地發揮提升羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之經時穩定性之效果的傾向，另一方面，若超過上述上限，則有黏著劑層之凝集力降低或黏著力降低之傾向。

【0044】 又，作為上述黏著劑層中所含之沒食子酸丙酯之含量，相對於以上述羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之羅替戈汀游離體換算計的含量1質量份，較佳為0.001～0.12質量份，更佳為0.005～0.115質量份，進而較佳為0.008～0.09質量份，進而更佳為0.01～0.07質量份，特佳為0.01～0.035質量份。若沒食子酸丙酯之含量相對於羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之含量之比率處於上述範圍內，則有特別發揮羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之經時穩定性之傾向。

【0045】 <硫代乙醇酸及其藥學上所容許之鹽>

作為本發明之黏著劑層，就提升羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之經時穩定性之觀點而言，可進而含有選自由硫代乙醇酸及硫代乙醇酸之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種(硫代乙醇酸及/或其藥學上所

容許之鹽)。

【0046】 作為本發明中上述黏著劑層中可含有之硫代乙醇酸之形態，可為游離體(free cartilage bodies)，亦可為其藥學上所容許之鹽，亦可為於製造中及/或所製造之製劑中硫代乙醇酸之藥學上所容許之鹽被脫鹽而成為游離體者，可為其等中之1種，亦可為2種以上之混合物。作為硫代乙醇酸之藥學上所容許之鹽，可例舉：鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、與氨之鹽、烷基胺、烷醇胺，更具體而言，例如可例舉：鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽、二甲胺鹽、二乙胺鹽、三甲胺鹽、三乙胺鹽、單乙醇鹽、二乙醇胺鹽、二異丙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、三異丙醇胺鹽。作為硫代乙醇酸之藥學上所容許之鹽，可為該等鹽中之1種，亦可為2種以上。作為本發明之黏著劑層中可含有之硫代乙醇酸之形態，較佳為選自由硫代乙醇酸及硫代乙醇酸之鹼金屬鹽(更佳為鈉鹽)所組成之群中之至少1種。

【0047】 於本發明之黏著劑層進而含有硫代乙醇酸及/或其藥學上所容許之鹽之情形時，作為上述黏著劑層中所含之硫代乙醇酸及/或其藥學上所容許之鹽之含量(硫代乙醇酸之含量或硫代乙醇酸之藥學上所容許之鹽之含量、或兩者均含有之情形時其等之合計含量，以下相同)，以硫代乙醇酸鈉換算計，較佳為相對於上述黏著劑層之總質量為0.03～3質量%，更佳為0.05～3質量%，進而較佳為0.1～3質量%，進而更佳為0.15～3質量%，亦特佳為0.25～3質量%、0.5～3質量%。若硫代乙醇酸及/或其藥學上所容許之鹽之含量未達上述下限，則有利用硫代乙醇酸及/或其藥學上所容許之鹽來提升羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之經時穩定性的效果未被充分發揮之傾向，另一方面，若超過上述上限，則有黏著劑層之黏著力降低之傾向。

【0048】 又，作為上述黏著劑層中所含之硫代乙醇酸及/或其藥學上所容許之鹽之以硫代乙醇酸鈉換算計之含量，相對於上述黏著劑層中之沒食子酸丙酯之含量1質量份，較佳為0.02～300質量份，更佳為0.04～60質量份，進而較佳為0.1～40質量份，進而更佳為0.2～30質量份，特佳為0.8～30質量份。若相對於沒食子酸丙酯之含量之硫代乙醇酸及/或其藥學上所容許之鹽之含量處於上述範圍內，則有利用硫代乙醇酸及/或其藥學上所容許之鹽來提升羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之經時穩定性之效果得到特別發揮之傾向。

【0049】 進而，作為上述黏著劑層中所含之硫代乙醇酸及/或其藥學上所容許之鹽之以硫代乙醇酸鈉換算計之含量，相對於上述羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之以羅替戈汀游離體換算之含量1質量份，較佳為0.002～0.6質量份，更佳為0.01～0.6質量份，進而較佳為0.015～0.6質量份，進而更佳為0.03～0.35質量份，特佳為0.05～0.35質量份。若硫代乙醇酸及/或其藥學上所容許之鹽之含量相對於羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之含量的比率處於上述範圍內，則有利用硫代乙醇酸及/或其藥學上所容許之鹽來提升羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之經時穩定性之效果得到特別發揮之傾向。

【0050】 然而，作為本發明之黏著劑層，就抑制製造貼附劑時令人不快之臭味之觀點而言，較佳為硫代乙醇酸及其藥學上所容許之鹽實質上均不包含。實質上不包含上述硫代乙醇酸及其藥學上所容許之鹽係指如下情況，即硫代乙醇酸及其藥學上所容許之鹽之以硫代乙醇酸鈉換算計之含量相對於上述黏著劑層之總質量未達0.03質量%(例如0.029質量%以下)。

【0051】 <其他成分>

作為本發明之黏著劑層，於不阻礙本發明之效果之範圍內，亦可進而含有除羅替戈汀及其藥學上所容許之鹽以外之其他藥物；除沒食子酸丙酯以及硫代乙醇酸及其藥學上所容許之鹽以外之其他穩定化劑；黏著賦予劑；吸收促進劑；皮膚刺激降低劑；吸附劑、脫鹽劑、塑化劑、溶解劑、填充劑、保存劑等添加劑。

【0052】（其他藥物）

作為上述除羅替戈汀及其藥學上所容許之鹽以外之其他藥物，例如可例舉：非類固醇性消炎鎮痛劑(雙氯芬酸、吲哚美辛、酮基布洛芬、聯苯乙酸、洛索洛芬、布洛芬、氟比洛芬、噻洛芬、愛斯美特、舒林酸、依託度酸、托美汀、匹洛西卡、美洛昔康、安吡昔康、奈普生、阿紮丙宗、水楊酸甲酯、水楊酸乙二醇酯、伐地昔布、塞來昔布、羅非昔布、氯芬酸等)、退熱鎮痛藥(乙醯胺酚等)、抗組織胺劑(苯海拉明、氯芬尼拉明、過敏美奎錠、高氯環嗪等)、降血壓劑(地爾硫卓、尼卡地平、尼伐地平、美托洛爾、比索洛爾、群多普利等)、抗帕金森氏症劑(培高利特、羅匹尼洛、溴麥角環肽、希利治林等)、支氣管擴張劑(妥布特羅、異丙腎上腺素、沙丁胺醇等)、抗過敏性劑(可多替芬、氯雷他定、氯卓斯汀、特非那定、西替利嗪、阿紮司特等)、局部麻醉劑(利多卡因、狄布卡因等)、神經損傷性疼痛治療藥(普瑞巴林等)、非麻醉性鎮痛藥(丁基原啡因、曲馬多、潘他唑新)、麻醉系鎮痛劑(嗎啡、羥考酮、吩坦尼等)、泌尿器官用劑(奧昔布寧、他蘇洛辛等)、精神神經用劑(丙嗪、氯丙嗪等)、類固醇激素劑(雌二醇、黃體酮、炔諾酮、可體松、氫化可體松等)、抗憂鬱劑(舍曲林、氟西汀、帕羅西汀、西酞普蘭等)、抗癡呆藥(多奈哌齊、利凡斯的明、加蘭他敏等)、抗精神病藥(利培酮、奧氮平等)、中樞神經興奮劑(哌

醋甲酯等)、骨質疏鬆症治療藥(雷洛昔芬、阿侖膦酸鹽等)、乳癌預防藥(他莫昔芬等)、抗肥胖藥(馬吲哚、西布曲明等)、失眠症改善藥(抑黑素等)、抗風濕藥(阿克他利等),可為其等中之1種,亦可為2種以上之組合。

【0053】於本發明之黏著劑層進而含有上述其他藥物之情形時,作為其含量(於2種以上之情形時為其等之合計含量),較佳為相對於上述黏著劑層之總質量為10質量%以下。

【0054】(其他穩定化劑)

作為除沒食子酸丙酯以及硫代乙醇酸及其藥學上所容許之鹽以外之其他穩定化劑,例如可例舉:抗壞血酸或其金屬鹽或酯(例如棕櫚酸酯)、異抗壞血酸或其金屬鹽、乙二胺四乙酸或其金屬鹽、半胱胺酸、乙醯半胱胺酸、2-硫醇基苯并咪唑、二丁基羥基甲苯、丁基羥基甲氧苯、季戊四醇基-四[3-(3,5-二-第三丁基-4-羥基苯基)丙酸酯]、3-巰基-1,2-丙二醇、維生素E、乙酸維生素E酯、瑞香草酚、大豆卵磷脂、芸香苷、二羥基苯甲酸酯、二氯異三聚氰酸鉀、槲皮素、氫醌、羥基甲亞磺酸金屬鹽、偏重亞硫酸金屬鹽(例如焦亞硫酸鈉)、亞硫酸金屬鹽、除硫代乙醇酸金屬鹽以外之硫代硫酸金屬鹽,可為其等中之1種,亦可為2種以上之組合。上述中,作為金屬鹽,例如可例舉:鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鈣二鈉鹽。又,作為酯,可例舉:棕櫚酸酯、硬脂酸酯、肉豆蔻酸酯等。

【0055】然而,於本發明之黏著劑層中,當基於沒食子酸丙酯之羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之經時穩定化效果受到阻礙時、或就黏著劑層之黏著力之觀點而言,較佳為於上述黏著劑層中不含有上述其他穩定化劑,作為其含量(於2種以上之情形時其等之合計含量),相對於上述

黏著劑層之總質量，較佳為3質量%以下，更佳為2質量%以下，進而較佳為0.25質量%以下(例如0~0.25質量%、0.005~0.25質量%)。

【0056】 (黏著賦予劑)

上述黏著賦予劑係主要以提高上述黏著基劑(較佳為橡膠系黏著基劑)之黏著性為目的而調配。作為此種黏著賦予劑，例如可例舉：石油系樹脂、松香系樹脂、萜烯系樹脂、酚系樹脂、及二甲苯系樹脂。作為上述黏著賦予劑，可為其等中之1種，亦可為2種以上之組合，於本發明之黏著劑層含有上述橡膠系黏著基劑作為上述黏著基劑之情形時，較佳為進而含有石油系樹脂。

【0057】 於在上述黏著劑層中進而含有上述黏著賦予劑之情形時，作為其含量(於2種以上之情形時為其等之合計含量)，就提升上述黏著劑層之黏著力及/或緩和剝離時之局部刺激性之觀點而言，相對於上述黏著劑層之總質量，較佳為5~80質量%，更佳為10~80質量%，進而較佳為20~60質量%。

【0058】 作為上述石油系樹脂，例如可例舉：C5系合成石油樹脂(異戊二烯、環戊二烯、1,3-戊二烯、及1-戊烯中之至少2種之共聚物；2-戊烯及二環戊二烯中之至少2種之共聚物；1,3-戊二烯主體之樹脂等)、C9系合成石油樹脂(茚、苯乙烯、甲基茚、及 α -甲基苯乙烯中之至少2種共聚物等)、二環戊二烯系合成石油樹脂(與以二環戊二烯為主體之異戊二烯及/或1,3-戊二烯之共聚物)。又，就其他分類之觀點而言，例如可例舉：脂環族系石油樹脂(脂環族飽和烴樹脂等)、脂環族系氫化石油樹脂、脂肪族系石油樹脂(脂肪族烴樹脂等)、脂肪族系氫化石油樹脂、芳香族系石油樹脂，更具體而言，可例舉：Arkon P-70、Arkon P-85、Arkon P-90、

Arkon P-100、Arkon P-115、Arkon P-125、Arkon M-90、Arkon M-100、Arkon M-115、Arkon M-135(以上為商品名，荒川化學工業股份有限公司製造)、Escorez 8000(商品名，Esso石油化學股份有限公司製造)。作為本發明之石油系樹脂，可為其等中之1種，亦可為2種以上之組合。其等中，就容易獲得對皮膚之較佳附著性、因氣味等較少而使用感良好、且進一步抑制羅替戈汀分解物之產生等觀點而言，更佳為脂環族飽和烴樹脂。

【0059】於本發明中，上述脂環族飽和烴樹脂係指作為脂環族飽和烴單體之均聚物或共聚物之樹脂。作為上述脂環族飽和烴樹脂，重量平均分子量較佳為1,000～2,300，更佳為1,000～1,800，進而較佳為1,000～1,600，進而更佳為1,000～1,500，特佳為1,200～1,400。

【0060】於本發明之黏著劑層進而含有上述石油系樹脂(較佳為脂環族飽和烴樹脂)之情形時，作為其含量(於2種以上之情形時為其等之合計含量)，相對於上述黏著劑層之總質量，較佳為5～80質量%，更佳為10～70質量%，進而較佳為10～60質量%，特佳為20～60質量%。若上述石油系樹脂之含量未達上述下限，則有黏著劑層之黏著力或對皮膚之附著性降低之傾向，另一方面，若超過上述上限，則有羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之皮膚透過性或黏著劑層之保形性降低之傾向。

【0061】(吸收促進劑)

作為上述吸收促進劑，可例舉具有藥物之經皮吸收促進作用(皮膚透過促進作用)者，例如可例舉：脂肪族醇、碳數6～20之脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪醯胺、或脂肪族醇醚；芳香族有機酸；芳香族醇；芳香族有機酸酯或醚；POE氫化蓖麻油類；卵磷脂類；磷脂質；大豆油衍生物；甘油三

乙酸酯。作為上述吸收促進劑，可為其等中之1種，亦可為2種以上之組合，就羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之更優異之皮膚透過性的觀點而言，較佳為於上述黏著劑層中進而含有脂肪族醇。

【0062】 於在上述黏著劑層中進而含有上述吸收促進劑之情形時，作為其含量(於2種以上之情形時為其等之合計含量)，就羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之更優異之皮膚透過性的觀點而言，相對於上述黏著劑層之總質量較佳為1～15質量%，更佳為3～7質量%。

【0063】 上述脂肪族醇係指飽和或不飽和之直鏈狀或支鏈狀之一元或二元以上之脂肪族醇，作為本發明之脂肪族醇，較佳為一元。又，作為上述脂肪族醇之碳數，較佳為3～23，更佳為12～23，進而較佳為12～20。若上述脂肪族醇之碳數未達上述下限，則有沸點降低，因此難以將製劑中之含量保持固定從而該脂肪族醇之經時穩定性降低之傾向，另一方面，若超過上述上限，則有羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之皮膚透過性降低之傾向。

【0064】 作為上述脂肪族醇，例如可例舉：異丙醇、己醇、月桂醇、肉豆蔻醇、鯨蠟醇、硬脂醇、異硬脂醇、辛基十二醇、油醇、次亞麻醇、己基癸醇。作為上述脂肪族醇，可為其等中之1種，亦可為2種以上之組合，除上述脂肪族醇之經時穩定性及相容性之觀點以外，就有尤其是提升羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之皮膚透過性之傾向之觀點而言，較佳為選自由辛基十二醇及月桂醇所組成之群中之至少1種。

【0065】 於本發明之黏著劑層進而含有上述脂肪族醇之情形時，作為其含量(於為2種以上之情形時該等之合計含量)，相對於上述黏著劑層之總質量，較佳為1～15質量%，更佳為1～10質量%，進而較佳為2～7質

量%，特佳為3～7質量%。若上述脂肪族醇之含量未達上述下限，則有羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之皮膚透過性未充分提升之傾向，另一方面，若超過上述上限，則有與上述黏著基劑或其他成分之相容性降低之傾向。

【0066】（皮膚刺激降低劑）

作為上述皮膚刺激降低劑，可例舉具有降低藥物或穩定化劑對皮膚賦予之刺激之作用者，例如可例舉膽固醇。作為上述皮膚刺激降低劑，亦可為2種以上之組合。

【0067】 於在上述黏著劑層中進而含有上述皮膚刺激降低劑之情形時，作為其含量(於2種以上之情形時為其等之合計含量)，就發揮充分之皮膚刺激降低效果且充分地維持與黏著基劑之相容性之觀點而言，相對於上述黏著劑層之總質量，較佳為0.1～7質量%，更佳為1～7質量%，進而較佳為3～5質量%。

【0068】（添加劑）

[吸附劑]

作為上述吸附劑，可例舉具有吸濕性之無機及/或有機物質，更具體而言，可例舉：滑石、高嶺土、膨潤土等礦物；燻製二氧化矽(艾羅技(註冊商標)等)、含水二氧化矽等矽化合物；氧化鋅、乾燥氫氧化鋁凝膠等金屬化合物；乳酸、乙酸等弱酸；糊精等糖；聚乙烯吡咯啉酮(非交聯PVP)、交聯聚乙烯吡咯啉酮(亦稱為「交聯聚維酮」、「交聯PVP」)、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、羧基乙烯基聚合物及甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物等高分子聚合物。作為上述吸附劑，可為其等中之1種，亦可為2種以上之組合，就羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之更優

異之經時穩定性的觀點而言，較佳為於上述黏著劑層中進而含有交聯聚乙炔吡咯啉酮。

【0069】 於在上述黏著劑層中進而含有上述吸附劑之情形時，作為其含量(於2種以上之情形時為其等之合計含量)，就黏著劑層之黏著性之觀點而言，相對於上述黏著劑層之總質量，較佳為3～25質量%，更佳為3～15質量%。

【0070】 作為上述交聯聚乙炔吡咯啉酮，可例舉交聯之N-乙炔基吡咯啉酮聚合物。作為上述N-乙炔基吡咯啉酮聚合物，可為均聚物，亦可為共聚物，例如可例舉：N-乙炔基吡咯啉酮之均聚物、N-乙炔基吡咯啉酮與多官能單體之共聚物。其等中，作為本發明之交聯聚乙炔吡咯啉酮，較佳為1-乙炔基-2-吡咯啉酮之交聯均聚物(亦稱為「交聯聚維酮」)。作為交聯聚維酮，可使用Kollidon CL、Kollidon CL-M(BASF Japan股份有限公司製造)；Polyplasdone XL、Polyplasdone XL-10、Polyplasdone INF-10(ISP Japan股份有限公司製造)等市售者。

【0071】 於本發明之黏著劑層進而含有上述交聯聚乙炔吡咯啉酮之情形時，作為其含量(於2種以上之情形時為其等之合計含量)，相對於上述黏著劑層之總質量，較佳為3～25質量%，更佳為3～20質量%，進而較佳為3～15質量%。若上述交聯聚乙炔吡咯啉酮之含量未達上述下限，則有羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之結晶容易析出之傾向，另一方面，若超過上述上限，則有羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之皮膚透過性降低、或製造時黏著劑層組合物中之相容性降低而變得難以製造之傾向。

【0072】 又，作為上述黏著劑層中所含之交聯聚乙炔吡咯啉酮之含

量，按與上述羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之以羅替戈汀游離體換算計之含量之質量比(羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之羅替戈汀游離體換算含量：交聯聚乙烯吡咯啉酮含量)計，較佳為15：3～5：25，更佳為15：3～5：20，進而較佳為15：3～5：15。若交聯聚乙烯吡咯啉酮之含量相對於羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之含量的比率未達上述下限，則有羅替戈汀之結晶析出之傾向，另一方面，若超過上述上限，則有羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之皮膚透過性降低之傾向。

【0073】 [脫鹽劑]

上述脫鹽劑係主要以將鹼性藥物之全部或一部分轉化為游離體為目的而調配。作為此種脫鹽劑，並無特別限定，例如於調配藥物之酸加成鹽而獲得含有游離體之藥物之製劑作為上述藥物之情形時，較佳為鹼性物質，更佳為含金屬離子之脫鹽劑、含鹼性氮原子之脫鹽劑。作為上述含金屬離子之脫鹽劑，可例舉：乙酸鈉(包含無水乙酸鈉)、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鎂、氫氧化鈣、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、檸檬酸鈉、乳酸鈉等，可為其等中之1種，亦可為2種以上之組合。再者，作為本發明之黏著劑層，可進而含有源自上述鹼性藥物及上述脫鹽劑之化合物(例如於將鹽酸羅替戈汀與乙酸鈉組合之情形時所生成之氯化鈉等)。於本發明中，於上述黏著劑層中進而含有該等脫鹽劑、以及源自鹼性藥物及脫鹽劑之化合物之情形時，作為其等含量，於2種以上之情形時，較佳為合計相對於上述黏著劑層之總質量為10質量%以下。

【0074】 [塑化劑]

上述塑化劑係主要以調整上述黏著劑層之黏著物性、製造上述黏著劑層時之流動特性、上述藥物之經皮吸收特性等為目的來調配。作為此種

塑化劑，例如可例舉：聚矽氧油；石蠟系加工處理油、環烷系加工處理油及芳香族系加工處理油等石油系油；角鯊烷、角鯊烯；橄欖油、山茶油、蓖麻油、妥爾油及花生油等植物系油；鄰苯二甲酸二丁酯及鄰苯二甲酸二辛酯等二元酸酯；液態聚丁烯及液態異戊二烯橡膠等液態橡膠；二乙二醇、聚乙二醇、丙二醇、二丙二醇等。作為上述塑化劑，可為其等中之1種，亦可為2種以上之組合，特佳為選自由聚矽氧油、液態石蠟、及液態聚丁烯所組成之群中之至少1種。

【0075】 於本發明之黏著劑層進而含有上述塑化劑之情形時，作為其含量(於2種以上之情形時為其等之合計含量)，就提升黏著劑層之黏著力及/或緩和剝離時之局部刺激性之觀點而言，相對於上述黏著劑層之總質量，較佳為1～30質量%，更佳為5～20質量%。

【0076】 [溶解劑、填充劑]

作為上述溶解劑，例如可例舉乙酸等有機酸、界面活性劑，可為其等中之1種，亦可為2種以上之組合。又，上述填充劑係主要以調整上述黏著劑層之黏著力為目的而調配，作為該填充劑，例如可例舉：氫氧化鋁、碳酸鈣、碳酸鎂；矽酸鋁或矽酸鎂等矽酸鹽；矽酸、硫酸鋇、硫酸鈣、亞鉛酸鈣、氧化鋅、氧化鈦，可為其等中之1種，亦可為2種以上之組合。

【0077】 [保存劑]

作為上述保存劑，例如可例舉：對羥基苯甲酸衍生物、苜醇、苯酚、甲酚等，可為其等中之1種，亦可為2種以上之組合。

【0078】 作為本發明之黏著劑層，並無特別限制，每單位面積(貼附面之面積)之質量較佳為20～200 g/m²，更佳為30～100 g/m²，進而較佳為30～70 g/m²。又，作為本發明之黏著劑層之貼附面的面積，可根據治

療目的或應用對象來適當調整，並無特別限制，通常為0.5～200 cm²之範圍。

【0079】 [羅替戈汀穩定性提升方法、含有羅替戈汀之貼附劑製造方法]

本發明之羅替戈汀穩定性提升方法係於具備支持體層及黏著劑層且上述黏著劑層含有選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種與黏著基劑之含有羅替戈汀之貼附劑中，提升選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種之穩定性的方法，該方法包括使上述黏著劑層進而含有沒食子酸丙酯之步驟。又，由於藉由該羅替戈汀穩定性提升方法可獲得上述本發明之含有羅替戈汀之貼附劑，故亦可將其視為含有羅替戈汀之貼附劑之製造方法(以下統稱為羅替戈汀穩定性提升方法及含有羅替戈汀之貼附劑之製造方法，並視情形簡稱為「本發明之方法」)。

【0080】 於本發明之方法中，作為使上述黏著劑層中進而含有沒食子酸丙酯之方法，並無特別限制，可適當採用公知貼附劑之製造方法。例如首先，向羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽、及上述黏著基劑、以及視需要之硫代乙醇酸及/或其藥學上所容許之鹽或上述其他成分、及適量之溶劑中添加沒食子酸丙酯，並依據常法進行混練而獲得均勻之黏著劑層組合物。於使用羅替戈汀游離體作為上述羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽之情形時，可為其I型結晶，亦可為II型結晶，還可為非晶質型，亦可為I型結晶、II型結晶、及非晶質型中之至少2種以上之混合物。又，作為上述羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽，可為水合物，亦可使用溶解於上述溶劑中所得者。作為上述溶劑，可例舉：無水乙醇、甲苯、庚烷、

甲醇、乙酸乙酯、己烷、異丙醇、及其等中之至少2種以上之混合液等。

【0081】 作為此時之各成分、即羅替戈汀及/或其藥學上所容許之鹽、上述黏著基劑、沒食子酸丙酯、及視需要之硫代乙醇酸及/或其藥學上所容許之鹽或上述其他成分之調配順序，並無特別限制，又，作為其等之調配量，較佳為所獲得之黏著劑層中之各成分之含量分別獨立地成為上述本發明之含有羅替戈汀之貼附劑中所述之各含量之量。

【0082】 繼而，將上述黏著劑層組合物延展而獲得上述黏著劑層。例如，將上述黏著劑層組合物鋪展於上述支持體層之面上(通常為一個面上)至成為所需之每單位面積之質量後，視需要進行加溫，將上述溶劑乾燥去除而形成黏著劑層，進而視需要裁剪成所需之形狀，藉此可於所獲得之含有羅替戈汀之貼附劑中提升羅替戈汀穩定性，又，可獲得本發明之含有羅替戈汀之貼附劑。

【0083】 作為本發明之方法，可進而包括將上述剝離襯墊貼合於上述黏著劑層之與上述支持體層相反之面上之步驟，於該情形時，可將上述黏著劑層組合物首先鋪展於上述剝離襯墊之一個面上至成為所需之每單位面積之質量而形成黏著劑層後，將上述支持體層貼合於上述黏著劑層之與上述剝離襯墊相反之面上，視需要裁剪成所需之形狀，藉此獲得上述含有羅替戈汀之貼附劑。

【0084】 進而，所獲得之貼附劑可視需要封入至保存用包裝容器(例如鋁層壓製袋)中而製成包裝體。

[實施例]

【0085】 以下，基於實施例及比較例對本發明更具體地進行說明，但本發明並不限定於以下實施例。再者，關於各實施例及比較例，皮膚透

過試驗及穩定性評價係分別藉由以下所示之方法來進行。

【0086】 <皮膚透過試驗(活體外(in vitro)無毛小鼠皮膚透過試驗)>

首先，將無毛小鼠軀體部之皮膚剝離，於去除了脂肪之脂肪去除皮膚片之角質層側貼附切割成1.0 cm²之正方形並去除了剝離襯墊之貼附劑而製成試驗樣品。將其以真皮側與受體液相接之方式放置於動態式擴散槽中，於上述槽中填滿受體溶液(磷酸緩衝生理食鹽水)。繼而，一面使溫暖之循環水於外周部循環以將受體溶液保溫在32℃，一面以約5 mL/hr之流速對受體溶液進行送液，每2小時採集受體溶液直至24小時為止。藉由高效液相層析法對所採集之受體溶液中之羅替戈汀濃度進行測定，分別藉由下式：

$$\text{羅替戈汀皮膚透過量}(\mu\text{g}/\text{cm}^2) = \{ \text{受體溶液中之羅替戈汀濃度}(\mu\text{g}/\text{mL}) \times \text{流量}(\text{mL}) \} / \text{貼附劑面積}(\text{cm}^2)$$

計算出黏著劑層之每單位面積中之羅替戈汀皮膚透過量，求出每1小時之皮膚透過量(皮膚透過速度($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$))。測定分別針對2個試驗樣品進行，將各皮膚透過速度之24小時內之最大值的平均值設為最大皮膚透過速度(Jmax)。

【0087】 <穩定性評價>

將各實施例及比較例中獲得之貼附劑封入至鋁層壓製袋中而製成試驗樣品，將其於60℃下保存2週。關於保存後之貼附劑，藉由下述(1)或(2)之方法計算出羅替戈汀分解物之產生率[%]，設為穩定性評價之值。再者，根據下述(1)之方法與(2)之方法，獲得彼此同等之結果。

【0088】 (1)

首先，自保存後之貼附劑將剝離襯墊去除，將黏著劑層浸漬於四氫

呋喃5 mL中並使之溶解，向所得之溶液中添加稀釋溶液(0.2%磷酸緩衝液與乙腈之混液(50：50(v：v)))至總量成為25 mL並進行振盪，將藉由過濾器進行過濾所得者作為試樣溶液。又，預先使已知濃度之羅替戈汀溶解於上述稀釋溶液中，而製成標準溶液。

【0089】 使用上述試樣溶液，藉由高效液相層析裝置(島津製作所股份有限公司製造)，於以下條件下：

管柱：TSKgel ODS-80TsQA(4.6 mm I.D.×150 mm)、5 μm

流動相液：包含10 mM十二烷基硫酸鈉之0.2%磷酸緩衝液與乙腈之混液(50：50(v：v))

檢測波長：225 nm

管柱溫度：40℃

流速：0.7 mL/分鐘，

獲得試樣溶液中之作為羅替戈汀分解物之7,8-二氫萘酚(7,8-Dihydro Naphthol)及脫丙基羅替戈汀(Despropyl RTN)之層析圖。

【0090】 又，使用上述標準溶液，在與上述相同之條件下，藉由上述高效液相層析裝置，獲得標準溶液中之羅替戈汀之層析圖。根據所獲得之層析圖之羅替戈汀之曲線下面積、及上述中獲得之7,8-二氫萘酚及脫丙基羅替戈汀之層析圖之各曲線下面積，分別計算出7,8-二氫萘酚之產生量及脫丙基羅替戈汀之產生量。又，根據調配於黏著劑層中之羅替戈汀量計算出羅替戈汀之理論含量，將上述各產生量除以上述理論含量，藉此計算出各貼附劑之60℃、保存2週之黏著劑層中之各羅替戈汀分解物之產生率(7,8-二氫萘酚產生率[%]、脫丙基羅替戈汀產生率[%])。再者，將於7.8分鐘附近之位置出現之峰面積設為7,8-二氫萘酚之峰面積，將於9.7分鐘附近

之位置處出現之峰面積設為脫丙基羅替戈汀之峰面積。

【0091】 (2)

首先，自保存後之貼附劑將剝離襯墊去除，將黏著劑層浸漬於四氫呋喃5 mL中並使之溶解，向所得之溶液中添加包含稀釋溶液(10 mM磷酸氫二鉀及0.067%三甲胺之磷酸緩衝液(pH值5.5)、及乙腈之混液(60：40(v：v))至總量成為25 mL並進行振盪，將藉由過濾器過濾所得者作為試樣溶液。又，預先將已知濃度之羅替戈汀溶解於上述稀釋溶液中，而製成標準溶液。

【0092】 使用上述試樣溶液，藉由高效液相層析裝置(島津製作所股份有限公司製造)，於以下條件下：

管柱：ZORBAX SB-C18(4.6 mm I.D.×250 mm)、5 μm

流動相液：包含10 mM磷酸氫二鉀及0.067%三甲基胺之磷酸緩衝液(pH值5.5)(A液)、乙腈(B液)；A液：B液＝90：10(0～20分鐘)→20：80(90～100分鐘)→90：10(105～125分鐘)

檢測波長：225 nm

管柱溫度：40℃

流速：1 mL/分鐘，

獲得試樣溶液中之作為羅替戈汀分解物之7,8-二氫萘酚(7,8-Dihydro Naphthol)及脫丙基羅替戈汀(Despropyl RTN)之層析圖。

【0093】 又，使用上述標準溶液，在與上述相同之條件下，藉由上述高效液相層析裝置，獲得標準溶液中之羅替戈汀之層析圖。根據所獲得之層析圖之羅替戈汀之曲線下面積、及上述中獲得之7,8-二氫萘酚及脫丙基羅替戈汀之層析圖之各曲線下面積，分別計算出7,8-二氫萘酚之產生量

及脫丙基羅替戈汀之產生量。又，根據黏著劑層中調配之羅替戈汀量計算出羅替戈汀之理論含量，將上述各產生量除以上述理論含量，藉此計算出各貼附劑之60℃、保存2週之黏著劑層中之各羅替戈汀分解物之產生率(7,8-二氫萘酚產生率[%]、脫丙基羅替戈汀產生率[%])。再者，將於56.8分鐘附近之位置處出現之峰面積設為7,8-二氫萘酚之峰面積，將於44.1分鐘附近之位置處出現之峰面積設為脫丙基羅替戈汀之峰面積。

【0094】(實施例1)

首先，向羅替戈汀(游離體(free cartilage bodies))9質量份、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物11.73質量份、聚異丁烯5.03質量份、脂環族飽和烴樹脂42.73質量份、辛基十二醇5質量份、膽固醇3質量份、交聯聚乙烯吡咯啉酮10質量份、及液態石蠟13.41質量份中添加沒食子酸丙酯0.1質量份，加入適量之溶劑(無水乙醇及甲苯)並混合，獲得黏著劑層組合物。繼而，將所獲得之黏著劑層組合物鋪展於剝離襯墊(實施過離型處理之聚對苯二甲酸乙二酯製膜)上，將溶劑乾燥去除，以每單位面積之質量成為50 g/m²之方式形成黏著劑層。於所獲得之黏著劑層之與上述剝離襯墊相反之面上積層支持體層(聚對苯二甲酸乙二酯製膜)，獲得依序積層有支持體層/黏著劑層/剝離襯墊之貼附劑。

【0095】(實施例2~4、比較例1~5)

除使黏著劑層組合物之組成(除溶劑以外之組成)成為下述表1或表2所示之組成以外，以與實施例1相同之方式獲得各貼附劑。

【0096】對於實施例1~4及比較例1~5中獲得之貼附劑，分別實施穩定性評價(製造2週後、60℃、比較例1~2：(1)之方法、實施例1~4及比較例3~5：(2)之方法)。將穩定性評價之結果與各實施例及比較例之黏

著劑層組合物之組成(除溶劑以外之組成)一併分別示於表1及表2。再者，於各實施例中，藉由皮膚透過試驗，確認到達成足夠優異之最大皮膚透過速度(Jmax)[μg/cm²/hr]。

【0097】 [表1]

	實施例1	實施例2	實施例3	實施例4
黏著劑層組合物[質量份]				
羅替戈汀(游離體)	9	9	9	9
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	11.73	11.70	11.63	11.59
聚異丁烯	5.03	5.01	4.98	4.97
脂環族飽和烴樹脂	42.73	42.62	42.35	42.24
辛基十二醇	5	5	5	5
膽固醇	3	3	3	3
交聯聚乙烯吡咯啉酮	10	10	10	10
液態石蠟	13.41	13.37	13.29	13.25
沒食子酸丙酯	0.1	0.3	0.1	0.3
硫代乙醇酸鈉	-	-	0.65	0.65
合計	100	100	100	100
60℃2週後 7,8-二氫萘酚產生率(%)	0.32	0.35	0.14	0.17
60℃2週後 脫丙基羅替戈汀產生率(%)	0.25	0.20	0.06	0.05

【0098】 [表2]

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
黏著劑層組合物[質量份]					
羅替戈汀(游離體)	9	9	9	9	9
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯 嵌段共聚物	12.23	12.07	12.07	12.07	12.07
聚異丁烯	5.24	5.17	5.17	5.17	5.17
脂環族飽和烴樹脂	44.55	43.97	43.97	43.97	43.97
辛基十二醇	5	5	5	5	5
交聯聚乙烯吡咯啉酮	10	10	10	10	10
液態石蠟	13.98	13.79	13.79	13.79	13.79
沒食子酸丙酯	-	-	-	-	-
焦亞硫酸鈉	-	1	-	-	-
抗壞血酸	-	-	1	-	-
維生素E	-	-	-	1	-
二丁基羥基甲苯	-	-	-	-	1
合計	100	100	100	100	100
60℃2週後 7,8-二氫萘酚產生率(%)	1.44	0.27	2.23	1.41	1.30
60℃2週後 脫丙基羅替戈汀產生率(%)	0.48	1.10	0.34	0.26	0.40

【0099】 根據表1～表2所示之結果，可知黏著劑層中含有沒食子酸丙酯之貼附劑(例如實施例1～4)即使於溫度60℃之嚴酷條件下製造2週後，亦確認到羅替戈汀分解物之產生率得到充分地抑制、羅替戈汀以高水準穩定化。

【0100】 另一方面，於比較例2～5中獲得之貼附劑中，即使含有先前被用作藥物之穩定化劑之焦亞硫酸鈉等成分，相較於在黏著劑層中含有沒食子酸丙酯之貼附劑，至少任一者之羅替戈汀分解物之產生率亦較高，又，相較於不含有穩定化劑之比較例1，亦有羅替戈汀分解物之產生率進一步增高者(例如比較例2、3)。

[產業上之可利用性]

【0101】 如以上所說明，根據本發明，可提供一種羅替戈汀及/或其

藥學上所容許之鹽之經時穩定性特別優異之含有羅替戈汀之貼附劑及羅替戈汀穩定性提升方法。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種含有羅替戈汀之貼附劑，其具備支持體層及黏著劑層，上述黏著劑層含有選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種、黏著基劑、及沒食子酸丙酯。

【請求項2】

如請求項1之含有羅替戈汀之貼附劑，其中上述黏著劑層中之沒食子酸丙酯之含量相對於上述黏著劑層之總質量為0.01～1質量%。

【請求項3】

如請求項1或2之含有羅替戈汀之貼附劑，其中上述黏著基劑為選自由橡膠系黏著基劑、丙烯酸系黏著基劑、及矽酮系黏著基劑所組成之群中之至少1種。

【請求項4】

如請求項1或2之含有羅替戈汀之貼附劑，其中上述黏著劑層中之選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種之含量以羅替戈汀游離體換算計，相對於上述黏著劑層之總質量為5～15質量%。

【請求項5】

一種羅替戈汀穩定性提升方法，其係

於具備支持體層及黏著劑層，且上述黏著劑層含有選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種與黏著基劑之含有羅替戈汀之貼附劑中，提升選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種之穩定性的方法，該方法

包括使上述黏著劑層中進而含有沒食子酸丙酯之步驟。

【請求項6】

如請求項5之羅替戈汀穩定性提升方法，其中使上述黏著劑層含有沒食子酸丙酯至相對於上述黏著劑層之總質量之含量成為0.01～1質量%。

【請求項7】

如請求項5或6之羅替戈汀穩定性提升方法，其中上述黏著基劑為選自由橡膠系黏著基劑、丙烯酸系黏著基劑、及矽酮系黏著基劑所組成之群中之至少1種。

【請求項8】

如請求項5或6之羅替戈汀穩定性提升方法，其中將選自由羅替戈汀及羅替戈汀之藥學上所容許之鹽所組成之群中之至少1種之含量以羅替戈汀游離體換算計，相對於上述黏著劑層之總質量設為5～15質量%。