(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3865787号
(P3865787)
(45)発行日　平成19年1月10日(2007.1.10)　(24)登録日　平成18年10月13日(2006.10.13)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 31/34 (2006.01)　A61K 31/34
A61K 9/70 (2006.01)　A61K 9/70

請求項の数 15　(全 22 頁)

(21)出願番号　特願平10-528634
(86)(22)出願日　平成10年1月6日(1998.1.6)
(86)国際出願番号　PCT/JP1998/000009
(87)国際公開番号　WO1998/030210
(87)国際公開日　平成10年7月16日(1998.7.16)
審査請求日　平成13年5月22日(2001.5.22)
(31)優先権主張番号　特願平9-651
(32)優先日　平成9年1月7日(1997.1.7)
(33)優先権主張国　日本国(JP)
(31)優先権主張番号　特願平9-261645
(32)優先日　平成9年9月26日(1997.9.26)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者
帝三製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町２丁目１番５号
(74)代理人
弁理士　三原　秀子
(72)発明者　日高　修文
東京都羽村市緑ヶ丘３丁目５番地の５　帝三製薬株式会社内
(72)発明者　村上　敏史
東京都羽村市緑ヶ丘３丁目５番地の５　帝三製薬株式会社内
(72)発明者　日月　台房
東京都羽村市緑ヶ丘３丁目５番地の５　帝三製薬株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】硝酸イソソルビド含有貼付剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
粘着性組成物からなる粘着層が柔軟な担持体の上に形成されてなる貼付剤であって、該粘着性組成物がアルキル基の平均炭素数が４以上の（メタ）アクリル酸アルキルエステルを少なくとも５０重量％以上共重合したアクリル系粘着剤（Ａ）、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）、可塑化作用成分（Ｃ）と硝酸イソソルビド（Ｄ）からなり、かつ各成分の重量比率が以下１）～３）
１）Ａ：Ｂ＝７０：３０～１０：９０
２）粘着性組成物中のＣの比率が１０～４０重量％
３）粘着性組成物中のＤの比率が２０～３５重量％
を満足する硝酸イソソルビド含有貼付剤。
【請求項２】
該可塑化作用成分（Ｃ）が、炭素数１２以上の飽和又は不飽和の脂肪酸又はそのエステル類である請求項１記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。
【請求項３】
該ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）が、酢酸ビニルと、（メタ）アクリル酸アルキルエステル及び／又は（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーであって、少なくとも酢酸ビニルの共重合比率が５０重量％以上の粘着剤である請求項１又は２記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。
【請求項４】

該粘着層が、２層又は３層以上の粘着層からなり、１つの層（リザーバ層）の粘着性組成物が以下１）～４）
１）Ａ：Ｂ＝６０：４０～１０：９０
２）リザーバ層中のＣの重量比率が２０～４０重量％
３）リザーバ層中のＤの重量比率が２５～３５重量％
４）リザーバ層の厚みが１０～１００μｍを満足し、
貼付剤のヒト皮膚側に配置された層（粘着放出層）の粘着性組成物が以下１）～４）
１）Ａ：Ｂ＝０：１００～１００：０
２）粘着放出層中のＣの重量比率が０～４０重量％
３）粘着放出層中のＤの重量比率が１０～３０重量％
４）粘着放出層の厚みが３～２５μｍ
を満足する請求項１～3のいずれか１項に記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。
【請求項５】
該粘着層の厚みが５０～１２０μｍである請求項１～3のいずれか１項に記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。
【請求項６】
該柔軟な担持体が、水分半透過性で、フイルムの実質的に直交する２方向の強度が各々８～１００ｇ／ｍｍ、及び実質的に直交する２方向の伸度が各々３０～１５０％であって、該２方向の伸度の比が１．０～４．０（但し、該２方向の伸度が同一でない場合には、小さい伸度の方を分母とする）であり、厚みが０．５～４．９μｍのポリエステルフイルムである請求項１～5のいずれか１項に記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。
【請求項７】
該柔軟な担持体が、水分半透過性で、フイルムの実質的に直交する２方向の強度が各々８～１００ｇ／ｍｍ、及び実質的に直交する２方向の伸度が各々３０～１５０％であって、該２方向の伸度の比が１．０～４．０（但し、該２方向の伸度が同一でない場合には、小さい伸度の方を分母とする）であり、厚みが０．５～４．９μｍのポリエチレンテレフタレートフイルムからなり、以下１）及び２）
１）該粘着層の厚みが６０～１００μｍ
２）貼付剤のサイズが１０～２７ｃｍ^{2}で、かつ、貼付剤中の硝酸イソソルビドの含量が約４０ｍｇ
を満足する請求項１～3のいずれか１項に記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。
【請求項８】
該柔軟な担持体が、以下（ａ）～（ｅ）
（ａ）厚みが０．５～１００μｍの最外層フイルム層
（ｂ）厚みが１～１００μｍの接着層
（ｃ）布帛
（ｄ）厚みが１～１００μｍの接着層
（ｅ）厚みが０．５～１００μｍのフイルム層
から選ばれる、最外層から（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）の順、（ａ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）の順、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｅ）の順、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）の順、又は（ａ）、（ｂ）、（ｃ）の順に積層された担持体である請求項１～7のいずれか１項に記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。
【請求項９】
該柔軟な担持体が、担持体を容易に取り外し可能なサポーターを含む担持体であり、かつ該サポーターが異なる２色以上の着色物からなる請求項６～８のいずれか１項に記載の貼付剤。
【請求項１０】
粘着性組成物中の水分含有率が０．５重量％以下である請求項１記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。
【請求項１１】

粘着性組成物からなる粘着層が柔軟な担持体の上に形成されてなる貼付剤であって、該粘着性組成物がアルキル基の平均炭素数が４以上の（メタ）アクリル酸アルキルエステルを少なくとも５０重量％以上共重合したアクリル系粘着剤（Ａ）、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）、可塑化作用成分（Ｃ）と硝酸イソソルビド（Ｄ）からなり、かつ各成分の重量比率が以下の１）～４）
１）Ａ：Ｂ＝５０：５０～１０：９０２）粘着性組成物中のＣの比率が２０～４０重量％３）粘着性組成物中のＤの比率が２０～３０重量％４）粘着性組成物中の水分含有率が０．５重量％以下を同時に満足する請求項１記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。
【請求項１２】
該貼付剤のサイズが３０ｃｍ^{2}より小さく該粘着層の自由となっている面に膏面被覆材が設けられている貼付剤において、該膏面被覆材の面を上にして該貼付剤の中心が直交するＸＹ座標平面の原点となるように該貼付剤を置くとき、該膏面被覆材を分割する切断線が第４象限、第１象限、第２象限を通り、且つ第２象限での切断線は、－（マイナス）Ｘ軸方向に、貼付剤の端面までの－（マイナス）Ｘ軸方向の長さ（Ｘ２）の１／２の長さ（Ｘ２／２）以上に伸びており、且つ該切断線は第２、第３象限の全面積を２以上対１以下に分割するようになした請求項１記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤。
【請求項１３】
アルキル基の平均炭素数が４以上の（メタ）アクリル酸アルキルエステルを少なくとも５０重量％以上共重合したアクリル系粘着剤（Ａ）、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）、可塑化作用成分（Ｃ）と硝酸イソソルビド（Ｄ）からなり、かつ各成分の重量比率が以下１）～３）
１）Ａ：Ｂ＝７０：３０～１０：９０
２）粘着性組成物中のＣの比率が１０～４０重量％
３）粘着性組成物中のＤの比率が２０～３５重量％
を満足する粘着性組成物からなる粘着層を得て、該粘着層を柔軟な担持体の上に形成せしめる硝酸イソソルビド含有貼付剤の製造法。
【請求項１４】
該粘着層が、請求項４記載のリザーバ層と粘着放出層からなる貼付剤であって、硝酸イソソルビドを高濃度に含有するリザーバ層と、硝酸イソソルビドを含有しないか若しくは少量しか含有しない粘着放出層を積層し、次いで得られた積層物を４０～８０℃で加熱処理し、粘着放出層に硝酸イソソルビドを移行させることを特徴とする請求項１３記載の硝酸イソソルビド含有貼付剤の製造法。
【請求項１５】
〔一の工程〕アルキル基の平均炭素数が４以上の（メタ）アクリル酸アルキルエステルを少なくとも５０重量％以上共重合したアクリル系粘着剤（Ａ）、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）、可塑化作用成分（Ｃ）の重量比率が以下の１）～２）であり、硝酸イソソルビド（Ｄ）を含まないか若しくは少量しか含まない１層又は２層以上の粘着層をあらかじめ作成し、
１）Ａ：Ｂ＝５０：５０～１０：９０
２）粘着層中のＣの比率が２５～５７重量％
〔二の工程〕目付が８～３０ｇ／ｍ^{2}である布帛と該硝酸イソソルビド（Ｄ）を少量しか含まない粘着層とを積層するか、又は目付が８～３０ｇ／ｍ^{2}である布帛と該硝酸イソソルビド（Ｄ）を含まない粘着層とを積層した後、硝酸イソソルビド（Ｄ）溶液を該布帛に含浸させ、残りの粘着層がある場合はこれを該布帛に加圧積層して、硝酸イソソルビドを含有した積層物としての貼付剤原反を作成し、
〔三の工程〕二の工程で得た該硝酸イソソルビド（Ｄ）を含有した貼付剤原反を加熱及び／又は減圧処理することにより貼付剤中の水分含有率を０．５重量％以下とせしめる、各成分（Ａ）～（Ｄ）が請求項１記載の重量比率である貼付剤を得る硝酸イソソルビド含有貼付剤の製造法。
【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は硝酸イソソルビド含有貼付剤に関する。さらに詳しくは、粘着性組成物からなる粘着層が柔軟な担持体の上に形成された貼付剤であって、この粘着性組成物が、特定の重量比率のアクリル系粘着剤、ポリ酢酸ビニル系粘着剤、可塑化作用成分と硝酸イソソルビドからなる、例えば徐放性に優れ、かつ経皮吸収性が良好である等の利点を有する貼付剤に関する。

背景技術

従来、硝酸イソソルビドを含有する貼付剤が知られており、それらの貼付剤に使用する粘着剤としてシリコーン系、ゴム系、アクリル系等の粘着剤が好ましいことは、例えば、特開昭５７－１６０１１号公報等に示されている。また、日本薬学会第５年会（平成元年９月２６日～２８日）において小国らは硝酸イソソルビドを含有する貼付剤についてアクリル系、シリコーン系、及びゴム系粘着剤を比較し、これらの粘着剤は経皮吸収性がほぼ同じであったと報告している。

前述の特開昭５７－１１６０１１号公報では、各種の粘着剤の中から特にアクリル系粘着剤が好ましいとしてその後補正を行って公告（特公平４－７４３２９号）されている。

すなわち、従来、硝酸イソソルビド（ＩＳＤＮ）を含有する貼付剤において、硝酸イソソルビドの経皮吸収性と粘着剤との関係からは、アクリル系粘着剤が好ましいものであるか、あるいは前記アクリル系ないしゴム系の粘着剤は同等であると考えられていた。

ところで、貼付剤の欠点の１つは皮膚かぶれの発生であり、この皮膚かぶれの発生を少なくする方法として種々の提案がなされている。その一つは、製剤サイズを小さくすることによって皮膚かぶれが発生する部分を少なくすることであるが、このためには単位面積当りの経皮吸収性を高めることが必要となる。そこで経皮吸収性を高めるために各種の吸収促進剤を貼付剤（粘着層）に添加することが提案されている。しかしながら、吸収促進剤は一般に低分子量であることも関係して、このような貼付剤では皮膚刺激性が認められるものが多い。また、吸収促進剤を多量に添加すると粘着力が低下する等の問題もある。すなわち、皮膚かぶれの発生を少なくし、かつ経皮吸収性ないし粘着力にも優れた貼付剤を提供することに必ずしも成功しているとはいえない。

例えば、粘着性と皮膚刺激性のバランスが良好な硝酸イソソルビド含有貼付剤を提供することを目的として、アクリル系粘着剤に可塑化作用成分としてミリスチン酸イソプロピルを高濃度に用いたものが知られている（特開平３－２２３２１２号公報）。しかし、アクリル系粘着剤は硝酸イソソルビドと相溶性が十分に高くなく、硝酸イソソルビドが約１０～１５重量％より高濃度の領域では、硝酸イソソルビドは粘着層中で結晶となって析出する。したがって、そのような高濃度以上に硝酸イソソルビドを含有させても、経皮吸収性を高める作用は少なく、単に放出の持続性を長くさせる効果が主となると考えられる。

経皮吸収性を高めるためには、硝酸イソソルビドを高濃度に相溶させる粘着性組成物が望ましく、かかる粘着剤としてポリ酢酸ビニル系粘着剤が好ましいことが見出されている（特開平６－３５２９５３９号公報、特開平６－３４５６４０号公報、ＷＯ９５／２２９７０号明細書）。

かかる酢酸ビニル系粘着剤では、従来の粘着剤に比較してより優れた経皮吸収性向上の効果が得られている。しかしながら、共に代表的な経皮吸収性の冠血管拡張剤である硝酸イソソルビドとニトログリセリンを含有する貼付剤であっても、ニトログリセリン含有貼付剤の市販品には２０ｃｍ^{2}サイズのものがあるのに対し、硝酸イソソルビド含有貼付剤の市販品では３０ｃｍ^{2}のものが最小である。即ち硝酸イソソルビド含有貼付剤の経皮吸収性を高め、更に患者のコンプライアンスを高めるためには、一段の経皮吸収性の向上が必要である。そして、それによりサイズを小さくし、皮膚刺激性を少なくすることが必要である。

すなわち、本発明は皮膚刺激性が少なく、経皮吸収性の良好な硝酸イソソルビド含有貼付剤を提供することを目的としている。

さらに本発明は、皮膚刺激性が少なく、経皮吸収性が良好で、徐放性の硝酸イソソルビド含有貼付剤を提供することを目的としている。

さらにまた本発明は、適度の粘着力を有していて、除剤時に痛みを感じにくい硝酸イソソルビド含有貼付剤を提供することを目的としている。
またさらに本発明は、粘着力が強くないにも拘わらず貼付時には剥がれが起こりにくい安定した硝酸イソソルビド含有貼付剤を提供することを目的としている。
また本発明は、患者比率の高い高齢者にも、容易に取り扱えるように工夫された硝酸イソソルビド含有貼付剤を提供することを目的としている。
かかる課題を解決すべく、本発明者らは鋭意検討を重ねた結果、アクリル系粘着剤（Ａ）、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）、可塑化作用成分（Ｃ）、及び硝酸イソソルビド（Ｄ）を特定の重量比率で組み合わせることにより、従来の技術では到達できなかった本発明の目的を達成できることを見出して、本発明に到達したものである。

発明の開示

すなわち本発明は、粘着性組成物からなる粘着層が柔軟な担持体の上に形成されてなる貼付剤であって、該粘着性組成物がアクリル系粘着剤（Ａ）、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）、可塑化作用成分（Ｃ）と硝酸イソソルビド（Ｄ）からなり、かつ各成分の重量比率が以下１）～３）

１）Ａ：Ｂ＝７０：３０～１０：９０
２）粘着性組成物中のＣの重量比率が１０～４０重量％
３）粘着性組成物中のＤの重量比率が２０～３５重量％

を同時に満足する硝酸イソソルビド含有貼付剤、及びかかる貼付剤の製造法である。

【図面の簡単な説明】

第１図は参考図であって、実施例１２で作成した、直径５７ｍｍで、背割りを有する通常の貼付剤である。
第２図は、実施例１２で作成した、直径５７ｍｍで、本発明の背割りを有する貼付剤である。

発明を実施するための最良の形態

本発明のアクリル系粘着剤（Ａ）としては、アルキル基の平均炭素数３～１４の（メタ）アクリル酸アルキルエステルを少なくとも２５重量％以上共重合させて得られた粘着剤が好ましい。なかでも、皮膚刺激性が少なく、適度の粘着性、接着性と高度の内部凝集力、かつ優れた耐溶剤性を有しているという観点から、▲１▼アルキル基の平均炭素数が４以上、好ましくはアルキル基の平均炭素数が４～１４、の（メタ）アクリル酸アルキルエステルを少なくとも５０重量％以上、好ましくは５０～９８重量％、を共重合したアクリル系粘着剤が好ましく、更に好ましくは▲２▼アルキル基の平均炭素数が４以上、好ましくはアルキル基の平均炭素数が４～１４、の（メタ）アクリル酸アルキルエステルを少なくとも５０重量％以上、好ましくは５０～９８重量％、とアクリル酸及び／又はメタアクリル酸２～５０重量％を共重合させたアクリル系粘着剤が特に好ましい。
ここで、アルキル基の平均炭素数が３～１４の（メタ）アクリル酸アルキルエステルの例としては、例えばブチル（メタ）アクリレート、アミル（メタ）アクリレート、ヘキシル（メタ）アクリレート、ヘプチル（メタ）アクリレート、オクチル（メタ）アクリレート、ノニル（メタ）アクリレート、デシル（メタ）アクリレート、２－エチルヘキシル（メタ）アクリレート等を挙げることができる。
本発明のアクリル系粘着剤としては、上記のように例示したアクリル系粘着剤の１種あるいは２種以上用いることができる。また、本発明のアクリル系粘着剤中には、公知の有機又は無機の架橋剤が０．０１～１０重量％含有されていてもよい。
また、本発明のポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）としては、少なくとも酢酸ビニルの共重合比率が５０重量％以上である粘着剤が好ましい。そのような粘着剤として、例えば酢酸ビニルと、（メタ）アクリル酸アルキルエステル及び／又は（メタ）アクリル酸との共重合ポリマー；酢酸ビニルとビニルブチルエーテル等のビニルエーテル類との共重合ポリマー等を挙げることができる。
ここで（メタ）アクリル酸アルキルエステルとしては、例えばアルキル基の平均炭素数３～１４の（メタ）アクリル酸アルキルエステルが好ましく、これらの例としては、前記の

アクリル系粘着剤における例示と同様のものを挙げることができる。
本発明のポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）としては、前記の中でも酢酸ビニルと（メタ）アクリル酸アルキルエステル及び／又は（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーが好ましく、なかでも特に酢酸ビニルと、アルキル基の平均炭素数３～１４の（メタ）アクリル酸アルキルエステル及び／又は（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーが好ましい。なかでも酢酸ビニルと、アルキル基の平均炭素数３～１４の（メタ）アクリル酸アルキルエステルと（メタ）アクリル酸との共重合ポリマー、具体的には酢酸ビニルと２－エチルヘキシル（メタ）アクリレートと（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーが好ましい。
本発明のポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）が、酢酸ビニルと、（メタ）アクリル酸の平均炭素数３～１４のアルキルエステル及び／又は（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーの場合には、その共重合比率が、酢酸ビニル：（メタ）アクリル酸アルキルエステル及び／又は（メタ）アクリル酸＝５０：５０～９０：１０、なかでも６０：４０～８０：２０、さらには７０、３０が好ましい。特に酢酸ビニル：（メタ）アクリル酸アルキルエステル（なかでも、２－エチルヘキシル（メタ）アクリレート）：（メタ）アクリル酸の共重合比率が７０：２７．５：２．５のものを好ましいものとして挙げることができる。なお、酢酸ビニルと、（メタ）アクリル酸アルキルエステル及び／又は（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーにおける（メタ）アクリル酸の共重合比率は、０～１０重量％が好ましく、特に１～５重量％が好ましい。
かかるポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）の分子量としては、ポリスチレン換算での重量平均分子量（Ｍｗ）として１５０，０００～１，０００，０００であるのが好ましい。分子量が１５０，０００未満のものは流動化や貼付剤を皮膚に貼付した後、除剤するときに粘着剤の一部が皮膚に残留する、いわゆる糊残りの点で必ずしも満足できるものではなく、また１，０００，０００を越えるものは粘着力が不十分となりがちである。なかでも分子量として２００，０００～１，０００，０００を好ましいものとして挙げることができる。このとき、数平均分子量（Ｍｎ）は通常の範囲、すなわち、Ｍｗ（重量平均分子量）／Ｍｎ＝３～１０の範囲にあればよく、好ましくは４～８の範囲にあればよい。
本発明の可塑化作用成分（Ｃ）としては、例えばミリスチン酸、オレイン酸、パルミチン酸、及びラウリル酸等；例えばミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸エチル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸オクチル、及びラウリル酸エチル等のような炭素数が１２以上の飽和若しくは不飽和脂肪酸及びそのエステル類や、クエン酸トリエチル、アジピン酸イソプロピル、トリアセチン等から選ばれるものを挙げることができる。これらの可塑化作用成分（Ｃ）のなかでも、炭素数１２～２０の飽和若しくは不飽和脂肪酸エステル類が好ましく、なかでも特にミリスチン酸イソプロピルとオレイン酸エチルが、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）やアクリル系粘着剤（Ａ）との相溶性がよいので、特に好ましい。
すなわち、本発明の粘着層の粘着性組成物を構成するアクリル系粘着剤（Ａ）、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）、及び可塑化作用成分（Ｃ）の好ましい組み合わせとしては、▲１▼アクリル系粘着剤（Ａ）が、アルキル基の平均炭素数３～１４の（メタ）アクリル酸アルキルエステルを少なくとも２５重量％以上共重合させて得られた粘着剤で、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）が、少なくとも酢酸ビニルの共重合比率が５０重量％以上である粘着剤で、可塑化作用成分（Ｃ）が、炭素数が１２以上の飽和若しくは不飽和脂肪酸及びそのエステル類である場合、なかでも▲２▼アクリル系粘着剤が、アルキル基の平均炭素数が４～１４の（メタ）アクリル酸アルキルエステルを少なくとも５０～９８重量％を共重合した粘着剤で、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）が、少なくとも酢酸ビニルの共重合比率が５０重量％以上で酢酸ビニルと（メタ）アクリル酸アルキルエステル及び／又は（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーで、可塑化作用成分（Ｃ）が炭素数１２～２０の飽和若しくは不飽和脂肪酸エステル類である場合、特に好ましくは▲３▼アクリル系粘着剤が、アルキル基の平均炭素数が４～１４の（メタ）アクリル酸アルキルエステルを５０～９８重量％とアクリル酸及び／又はメタアクリル酸２～５０重量％を共重合させた粘着剤で、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）が、少なくとも酢酸ビニルの共重合比率が５０重量％以上で、酢酸ビニルと、アルキル基の平均炭素数３～１４の（メタ）アクリル酸アルキルエステ

ル及び／又は（メタ）アクリル酸との共重合ポリマー、なかでも酢酸ビニルと、アルキル基の平均炭素数３～１４の（メタ）アクリル酸アルキルエステルと（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーで、可塑化作用成分（Ｃ）がミリスチン酸イソプロピル又はオレイン酸エチルである場合、中でも特に▲４▼アクリル系粘着剤が、２－エチルヘキシル（メタ）アクリレート９０重量％と（メタ）アクリル酸１０重量％を共重合させた粘着剤で、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）が、酢酸ビニルと２－エチルヘキシル（メタ）アクリレートと（メタ）アクリル酸との共重合ポリマー、特に酢酸ビニル：（メタ）アクリル酸アルキルエステル（なかでも、２－エチルヘキシル（メタ）アクリレート）：（メタ）アクリル酸の共重合比率が７０：２７．５：２．５のもので、可塑化作用成分（Ｃ）がミリスチン酸イソプロピル又はオレイン酸エチルである場合を好ましいものとして挙げることができる。

なお、上記好適な組み合わせにおいて、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）が、酢酸ビニルと、（メタ）アクリル酸の平均炭素数３～１４のアルキルエステル及び／又は（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーの場合には、その共重合比率が、酢酸ビニル：（メタ）アクリル酸アルキルエステル及び／又は（メタ）アクリル酸＝５０：５０～９０：１０、なかでも６０：４０～８０：２０、さらには７０：３０が好ましい。なお、酢酸ビニルと、（メタ）アクリル酸アルキルエステル及び／又は（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーにおける（メタ）アクリル酸の共重合比率は、０～１０重量％が好ましく、特に１～５重量％が好ましい。

本発明の粘着性組成物は、主としてこのようなアクリル系粘着剤（Ａ）、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）、可塑化作用成分（Ｃ）と硝酸イソソルビド（Ｄ）からなるが、各成分の重量比率が以下１）～３）

１）Ａ：Ｂ＝７０：３０～１０：９０

２）粘着性組成物中のＣの重量比率が１０～４０重量％

３）粘着性組成物中のＤの重量比率が２０～３５重量％

を満足する。このように特定の重量比率とすることにより、例えば経皮吸収促進効果を高め、粘着力も貼付剤として好ましい範囲に最適化させ得る等の前述の本発明の目的を達成することができる。

経皮吸収促進効果、粘着力等の点で特に好ましい各成分の重量比率は以下１）～３）

１）Ａ：Ｂ＝５０：５０～１０：９０

２）粘着性組成物中のＣの重量比率が２０～４０重量％

３）粘着性組成物中のＤの重量比率が２０～３５重量％

を満足するものである。

本発明においては、アクリル系粘着剤（Ａ）とポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）をＡ：Ｂ＝７０：３０～１０：９０となるように用いるのが本発明の目的とする経皮吸収性等の効果が得られるので好ましいが、なかでもＡ：Ｂ＝５０：５０～１０：９０が、経皮吸収促進効果及び粘着力の点で特に良い結果を得ることができるので好ましい。

粘着性組成物中の可塑化作用成分（Ｃ）の重量比率が、１０～４０重量％の範囲で高くなる程、経皮吸収性は良好となった。一方、４０重量％を越えると、粘着剤の内部凝集力の低下が大きくなり、ヒトに貼付時等に起こる糊残り等のトラブルの原因となることが明らかであった。

また、粘着性組成物中の硝酸イソソルビド（Ｄ）の重量比率が２０～３５重量％の範囲で高くなるほど、次第に経皮吸収性が高くなる傾向であったが、３０重量％以上では経皮吸収性がやや小さくなる傾向にあり、３５重量％を越えると逆に経皮吸収性が減少したり粘着力が著しく低下した。

一般的に、粘着層中の可塑化作用成分（Ｃ）の重量比率も、また硝酸イソソルビド（Ｄ）の重量比率も、高い値を採用したほうが経皮吸収性が向上すると予想される。しかしながら、このように可塑化作用成分（Ｃ）と硝酸イソソルビド（Ｄ）の重量比率を高くすると、貼付剤としてもう１つの重要な特性である、患者が安心して貼付しておくために必要な特性である粘着力が低下し、さらに糊残り現象も多くなりがちである。

これに対して、本発明においては、前述のように可塑化作用成分（Ｃ）と硝酸イソソルビド（Ｄ）の重量比率を高くしても、例えば経皮吸収性の向上と適度な粘着力の保持等の本発明の目的が達成される。
そのメカニズムについて本発明者らは、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）が硝酸イソソルビドを高濃度に結晶させずに保持させる役割を持ち、アクリル系粘着剤（Ａ）がその硝酸イソソルビドを拡散しやすくする役割を持ち、このアクリル系粘着剤（Ａ）とポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）の分子のからみの隙間に可塑化作用成分（Ｃ）が介在して硝酸イソソルビドの分子の移動拡散を助けているのではないかと推定している。
すなわち、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）単独の粘着剤に、可塑化作用成分（Ｃ）と硝酸イソソルビド（Ｄ）を本発明の好ましい範囲で添加しても、かかる粘着剤を用いた貼付剤では、十分な経皮吸収性は得られなかった。また、この貼付剤は、貼付剤として重要な粘着力も十分ではなかった。
また、アクリル系粘着剤（Ａ）単独の粘着剤に、可塑化作用成分（Ｃ）と硝酸イソソルビド（Ｄ）を本発明の好ましい範囲で添加しても、かかる粘着剤を用いた貼付剤では、経皮吸収性は低いレベルであった。アクリル系粘着剤（Ａ）単独系の場合、可塑化作用成分（Ｃ）を使用しない場合より、した場合の方が経皮吸収性は高かったが、本発明の目的とするレベルからはかなり低いのである。
本発明の粘着層は、上記各成分（Ａ）～（Ｄ）を、上記好適な組み合わせ及び重量比率で、同時に混合するか、あるいは後記するように予め実質的に成分（Ｄ）を含有しない粘着性組成物を得ておいて、後でこの粘着性組成物からなる粘着層に成分（Ｄ）を含有せしめる等、その他従来知られている方法で混合して、粘着性組成物を得て本発明の粘着層とすることができる。
一般的にかかる粘着層の厚みは、貼付剤の粘着層の厚みとして採用されている厚みに調整することができるが、後記において説明する本発明の好ましい態様で特に断らない限り、なかでも５０～１２０μｍの厚みが好ましく、特に６０～１００μｍの厚みを好ましいものとして挙げることができる。
次に、本発明者らはこれらの成分をさらに巧妙に使い、より好ましい製剤とできないかについて検討した。その結果、本発明の粘着層を、▲１▼粘着力を殆ど無視でき、硝酸イソソルビドを高用量に保持させつつ、その拡散と吸収促進を重視した粘着性組成物からなる層（ここではリザーバ層と称す）と、▲２▼粘着力を主眼とし、同時に皮膚への硝酸イソソルビドの放出性・移行性を重視した粘着性組成物からなる層（ここでは粘着放出層と称す）とに分割すること（本発明の粘着層をリザーバ層として用い、更に粘着放出層を設けること）、及びその最適化について種々検討した結果、より好ましい本発明の態様に到達した。
すなわち本発明において、粘着層が、アクリル系粘着剤（Ａ）、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）、可塑化作用成分（Ｃ）と硝酸イソソルビド（Ｄ）からなる粘着性組成物からなる２層又は３層以上の粘着層からなり、１つの層（リザーバ層）の粘着性組成物が以下１）～４）
１）Ａ：Ｂ＝６０：４０～１０：９０
２）リザーバ層中のＣの重量比率が２０～４０％
３）リザーバ層中のＤの重量比率が２５～３５％
４）リザーバ層の厚みが１０～１００μｍ
を満足し、
貼付剤のヒト皮膚側に配置された層（粘着放出層）の粘着性組成物が以下１）～４）
１）Ａ：Ｂ＝０：１００～１００：０
２）粘着放出層中のＣの比率が０～４０％
３）粘着放出層中のＤの比率が１０～３０％
４）粘着放出層中の厚みが３～２５μｍ
を満足する場合に、かかるリザーバ層と粘着放出層が粘着層として柔軟な担持体の上に形成されてなる本発明の硝酸イソソルビド含有貼付剤が、硝酸イソソルビドを高用量保持さ

せつつ硝酸イソソルビドの放出性を最大とすることができ、皮膚への粘着性に優れた貼付剤であることを見出した。
かかるリザーバ層と粘着放出層からなる粘着層の場合に、各層中に含有される硝酸イソソルビドの存在状態としては、リザーバ層中では硝酸イソソルビドが一部結晶となって析出し、粘着放出層では硝酸イソソルビドが一部結晶となって析出するかむしろ結晶がない状態の方が粘着力が高い傾向があり好ましい。特に本発明の貼付剤が長期保存的に安定であるためには、硝酸イソソルビド濃度が粘着放出層よりもリザーバ層中で高濃度であるのが好ましく、更にその場合に、リザーバ層中では一部結晶があり、粘着放出層では結晶がないか、一部のみ結晶がある状態がよい。
さらに好ましいリザーバ層の組成は以下１）～３）
１）Ａ：Ｂ＝６０：４０～１０：９０
２）リザーバ層中のＣの重量比率が２５～４０％
３）リザーバ層中のＤの重量比率が２８～３５％
を満足する場合である。
リザーバ層の厚みは１０～１００μｍであればよいが、好ましくは３０～８０μｍで、より好ましくは４０～７０μｍである。一方、粘着放出層の厚みは３～２５μｍであればよいが、好ましくは７～２０μｍで、より好ましくは５～１５μｍである。厚さが３μｍ未満となると十分な粘着力が期待できず、２５μｍを越えると放出性が低下する傾向がある。
特に好ましい貼付剤は、リザーバ層の組成が以下１）～４）
１）Ａ：Ｂ＝６０：４０～１０：９０
２）リザーバ層中のＣの重量比率が３０～４０重量％
３）リザーバ層中のＤの重量比率が２８～３５重量％
４）リザーバ層の粘着層の厚みが３０～８０μｍ
を満足し、かつ粘着放出層の組成が以下１）～４）
１）Ａ：Ｂ＝６０：４０～１０：９０
２）粘着放出層中のＣの重量比率が３０～４０重量％
３）粘着放出層中のＤの重量比率が１０～３０重量％
４）粘着放出層の粘着層の厚みが７～２０μｍ
を満足し、かつ硝酸イソソルビド濃度が粘着放出層中よりもリザーバ層中で高濃度で、リザーバ層中の硝酸イソソルビドの少なくとも一部が結晶として析出している場合である。
本発明においては、粘着性組成物の中に可塑化作用成分（Ｃ）や硝酸イソソルビド（Ｄ）を高濃度に含有させて用いるため、粘着性組成物の内部凝集力を高めるため、アクリル系粘着剤（Ａ）やポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）の分子中に存在するカルボキシル基の性質を利用して、又は他の方法で粘着剤の分子同士を架橋させるような公知の架橋剤を用いることが望ましい。かかる架橋剤の例としては、ポリビニルピロリドンを粘着剤（Ａ＋Ｂ）に対して０．００５～２重量％用いる方法；アルミニウムアセチルアセトネートを粘着剤（Ａ＋Ｂ）に対して０．１～５重量％用いる方法；アルミニウムアセチルアセトネートのように、分子中に２価、３価の金属イオンを含む化合物を０．１～５重量％用いる方法；それ自体がゲル化作用を有する化合物を粘着剤（Ａ＋Ｂ）に対して１～１０重量％用いる方法等を用いることができる。また、カルボキシル基と反応するエポキシ基等の官能基を分子中に２個以上有する分子を０．１～５重量％架橋剤として添加し反応させて用いる方法も用いることができる。
本発明の柔軟な担持体としては、例えばフイルム；例えば織物、編物、不織布等の布帛；又はこれらフイルムと布帛の複合物等が用いられる。かかるフイルムの厚みとしては０．５～１００μｍが好ましい。かかるフイルムや布帛の材質としては、ポリエチレンテレフタレートのようなポリエステル；ポリエチレン、ポリプロピレンのようなポリオレフィン；ナイロン６のようなポリアミド；エチレン－酢酸ビニル共重合体等を用いることができる。かかる材質の中でも、安定性、安全性の面からポリエステルが好ましい。
このようなポリエステルフィルムとしては、その厚みが０．５～４．９μｍの範囲のもの

が、例えば十分な強度を有し、取り扱い性に優れ、皮膚かぶれが少なく、密封性に優れている等の点で好ましい。０．５μｍ未満では強度、取り扱い性等が不十分である場合があり、また４．９μｍを超えると皮膚への追従性、皮膚かぶれ等の点で問題がある場合がある。なかでも約１．０～３．５μｍが強度、取り扱い性、追従性、皮膚かぶれの点でより好ましい。

なかでも、水分半透過性で、フイルムの実質的に直交する２方向の強度が各々８～１００ｇ／ｍｍ、及び実質的に直交する２方向の伸度が各々３０～１５０％であって、該２方向の伸度の比が１．０～４．０（但し、該２方向の伸度が同一でない場合には、小さい伸度の方を分母とする）であり、厚みが０．５～４．９μｍのポリエステルフイルムないしはポリエチレンテレフタレートフイルムが強度、取り扱い性、追従性、皮膚かぶれの点でより優れた効果を有するので好ましい。

本発明の担持体としての布帛としては、ポリエステル繊維からなる目付が５～６０ｇ／ｍ^{2}布帛、なかでも８～４０ｇ／ｍ^{2}のものが皮膚かぶれ、取り扱い性の点で好ましいが、さらに１０～２５ｇ／ｍ^{2}のものが硝酸イソソルビドの拡散性、吸収性に優れているので好ましい。この場合の繊維の太さとしては、上記の目付を有する布帛が得られるものであれば特に限定はないが、例えば後述のようなポリエステル中空繊維布帛を構成する繊維の太さとの関係では、単糸が０．１～５ｄｅからなる約２０～７５ｄｅの繊維の場合に上記各目付のものが好ましく、例えば約２０ｄｅで約１２～１６ｇ／ｍ^2、約５０ｄｅで約１７～２４ｇ／ｍ^2、約７５ｄｅで約２５～３０ｇ／ｍ^{2}である場合を挙げることができる。さらにまた、この場合の布帛の形態としては織物、編物、不織布等を挙げられるが、なかでも編物が伸縮性が高く、皮膚へなじみやすく好ましい。

貼付剤から硝酸イソソルビドが逃散しにくく、安定性が高くなる柔軟な担持体として上記に例示したようなフイルムを用いる場合には、貼付剤の取り扱い性を改善する目的で、該フイルムの内側又は外側面に接着剤又は粘着剤を介して、例えば前述のようなフィルムと布帛の複合物の態様をとるとき、得られる貼付剤は安定性が高く、取り扱い性が良好となる。この場合の、フィルムと布帛の好ましい組合せとしては、上記の水分半透過性で、例示したような特定の厚み、強度、伸度を有するポリエステルフイルムないしはポリエチレンテレフタレートフイルムと上記の目付を有するポリエステル繊維からなる布帛を挙げることができる。

このような本発明の貼付剤の担持体としては、例えば以下（ａ）～（ｅ）

（ａ）厚みが０．５～１００μｍの最外層フイルム層

（ｂ）厚みが１～１００μｍの接着層

（ｃ）布帛

（ｄ）厚みが１～１００μｍの接着層

（ｅ）厚みが０．５～１００μｍのフイルム層

から選ばれる層からなる積層物を用いると、貼付剤の取り扱い性も良好となり、好ましい。この担持体においては、例えば最外層から（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）の順、（ａ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）の順、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｅ）の順、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）の順、又は（ａ）、（ｂ）、（ｃ）の順に積層して担持体とすることができる。「（ａ）と（ｅ）」又は「（ｃ）と（ｅ）」を直接加熱圧着してもよい。ここで接着剤層（ｂ）、（ｄ）の接着剤としては、本発明の粘着剤あるいは従来公知のアクリル系、ゴム系、シリコン系の粘着剤を用いることができる。また、例えば（ａ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）の順に積層して、接着層（ｂ）を省略する場合に、（ａ）と（ｃ）とは、例えば　等によって積層することができる。

これらの中でも特に好ましいのは（ａ）、（ｅ）が、厚み０．５～４．９μｍのポリエステルフイルム、なかでも水分半透過性で、フイルムの実質的に直交する２方向の強度が各々８～１００ｇ／ｍｍ、及び実質的に直交する２方向の伸度が各々３０～１５０％であって、該２方向の伸度の比が１．０～４．０（但し、該２方向の伸度が同一でない場合には、小さい伸度の方を分母とする）であり、厚みが０．５～４．９μｍのポリエステルフイルムないしはポリエチレンテレフタレートフイルムで、（ｃ）が目付８～４０ｇ／ｍ^{2}の

ポリエステル編物で、（ｂ）、（ｄ）が厚み５～５０μｍの接着剤であって、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）の順に圧着積層したものである。このものは貼付剤の取り扱い性、寸法安定性もよく、さらにまた生産上も好ましい。

さらに別の好ましい形態としては、本発明の粘着層に（ｅ）フイルム層を配置し、（ｅ）フイルム層のヒト皮膚貼付面側に（ｃ）布帛を粘着層に埋没させるか、又は前述の２層又は３層以上の複数の粘着層で（ｃ）布帛をサンドイッチしたものを挙げることができる。このものは貼付剤の柔軟性が高く、また取り扱い性もよい。さらには粘着層中の残留溶媒を取り除くとき、この布帛の層があることで、この布帛の層が粘着性組成物中の気体の通過路となるために、残留溶媒を取り除きやすく、このことが貼付剤の安全性の向上に有利となるため特に好ましい。

また、別の好ましい態様として、取り外し型の担持体とする場合を挙げることができ、そのために担持体が例えば（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）からなるとき、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）からなるとき、又は（ａ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）からなるとき、（ｄ）の粘着力を極端に弱くしておくことができる。また、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｅ）からなるときは（ｂ）の粘着力を極端に弱くしておくこともできる。例えば後者によって、貼付剤を取り扱うときは硝酸イソソルビドを含有する粘着層とこれらの一連の積層物からなる担持体を一体として取り扱い、貼付剤をヒト皮膚に貼付して継続的に使用しているときは、硝酸イソソルビドを含有する粘着層の部分と担持体としての（ｅ）フイルムのみをヒト皮膚に残すことが可能となる。すなわち、柔軟な担持体を、担持体を容易に取り外し可能なサポーターを含む担持体とすることができる。このような担持体を用いると、違和感を極端に少なくした貼付剤とできるので好ましい。

（ｅ）との接着性を決める（ｄ）や（ｂ）の接着力を極端に弱くする方法としては、例えばアクリル系粘着剤中にその固形分の２０～５０重量％のミリスチン酸イソプロピル等の液体成分を入れるか、さらにアクリル系粘着剤の固形分中のカルボキシル基に対して２０～７０重量％を架橋させるように２価、３価の金属イオンを加えたり、２価以上の官能基をもつ化合物で架橋したり、ポリビニルピロリドン等の化合物で架橋効果を出したりする方法が用いられる。

かかる取り外し型の担持体を有する貼付剤を用い、患者が容易に操作できるようにするためには、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）のいずれか又は全部に、特に生産コスト上からは（ｃ）布帛に、赤、青、肌色等の着色を施すのが好ましい。なかでも、取り外し型の担持体が２以上からなり、その担持体が２以上の色で着色してあるとき、特に好ましい。

本発明の貼付剤は、例えば以上説明したような粘着性組成物からなる粘着層を柔軟な担持体の上に形成せしめることにより製造される。本発明において、粘着層をリザーバ層と粘着放出層とからなる２層とする場合は、リザーバ層が担持体の近くに配置され、粘着放出層は貼付剤のヒト皮膚への貼付側に配置される。通常はリザーバ層と粘着放出層はお互いに直接圧着され接触しているが、放出性に影響しない介在層があってもよい。リザーバ層の粘着放出層と接しないもう１つの面は直接担持体に圧着されていてもよく、他の接着剤や粘着剤を介して圧着されていてもよい。このとき、かかる介在層は硝酸イソソルビドを吸着しにくいものが好ましく、吸着する場合は、あらかじめ吸着量を見込んで、リザーバ層に硝酸イソソルビドを多く含有させておくこともできる。

本発明において、リザーバ層と粘着放出層の２層以上をもつ貼付剤を製造するときは、あらかじめ硝酸イソソルビドの濃度を所定の濃度にしたリザーバ層と粘着放出層を作成し、それを積層して、例えば担持体上に粘着層を形成することもできる。

しかし、コスト的により好ましい製造法としては、例えば、粘着放出層に移行する量も含めてあらかじめリザーバ層に硝酸イソソルビドを含有させてリザーバ層を作成し、すなわち硝酸イソソルビドを２２～４５％含有するリザーバ層を作成し、硝酸イソソルビドを全く含まないか又は少量含有する粘着放出層を作成し、この２層を直接、又は他の層を介在させて積層した後、４０～１００℃に加熱することにより、硝酸イソソルビドをリザーバ層より粘着放出層に移行させるのが望ましい。硝酸イソソルビドの移行量は加熱する温度

と時間に依存し、好ましくは４０～６０℃で８時間～４８時間加熱する。特に、４０～４５℃で加熱する場合、２０時間～１週間と広い許容幅で加熱しても、同じ性質の製剤を作成できる。

さらに、本発明の効果を高める別の態様は、粘着性組成物からなる粘着層が柔軟な担持体の上に形成されてなる貼付剤であって、該粘着性組成物がアクリル系粘着剤（Ａ）、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）、可塑化作用成分（Ｃ）と硝酸イソソルビド（Ｄ）からなり、かつ各成分の重量比率が以下の１）～４）

１）Ａ：Ｂ＝５０：５０～１０：９０

２）粘着性組成物中のＣの比率が２０～４０重量％

３）粘着性組成物中のＤの比率が２０～３０重量％

４）粘着性組成物中の水分含有率が０．５重量％以下

を満足する貼付剤とするときである。

粘着性組成物中の水分含有率を所定の値以下とすることにより、本発明の貼付剤の性能を更に一段と高めることができるのである。特に、粘着性組成物中の水分含有率を０．５重量％以下、特に好ましくは０．２重量％以下としたときにその効果が大きい。

従来の硝酸イソソルビド含有貼付剤の多くでは、貼付剤中で硝酸イソソルビドは結晶となって析出している。しかし一方で、硝酸イソソルビド含有貼付剤では、硝酸イソソルビドは経皮吸収性の比較的高い薬物であることが知られている。これは硝酸イソソルビドの結晶が析出しても、粘着性組成物中の硝酸イソソルビド濃度が経皮吸収によって低下すれば、容易に結晶硝酸イソソルビドが再溶解して、結果的に経皮吸収性を長時間維持するためである。

しかし、本発明が目的としている従来の貼付剤よりはるかに高い経皮吸収領域では、粘着性組成物中で溶解した硝酸イソソルビド濃度が高い程好ましい。しかも、貼付することによりその高い溶解状態の硝酸イソソルビドの活動度が高まるように工夫するのが望ましい。

前述した如く、粘着性組成物中に硝酸イソソルビドの結晶が析出している系でも、例えばアクリル系粘着剤（Ａ）中で硝酸イソソルビドの結晶が析出している系でも、可塑化作用成分（Ｃ）を添加することで経皮吸収性は高くなる。しかし、本発明の貼付剤は、かかる粘着剤単独系よりもはるかに高い経皮吸収性を示すのである。しかも、この高い経皮吸収性を示す本発明の貼付剤にあって、粘着性組成物中の水分率を０．５％以下とすることで、更に高い経皮吸収性を得ることができるのである。

すなわち、本発明者らは、粘着性組成物中の水分含有率を０．５重量％以下に下げると、粘着性組成物中の硝酸イソソルビドの相溶性が高まること、しかも貼付により生体からの水分が粘着性組成物中に侵入してくると、貼付剤中の溶解した硝酸イソソルビドの活動度が高まり、一段と吸収性が高まることを知見した。

しかも、驚くべきことに本発明の粘着性組成物では、貼付して水分含有率が高まっても硝酸イソソルビドは粘着性組成物中で結晶するのではなく、その結晶しようとする薬物の動きが高い経皮吸収促進となって表れるためか、貼付中もほとんど結晶は析出しないのである。

本発明でいう粘着組成物中の水分含有率とは、貼付剤が粘着剤から主としてなる場合は粘着剤の水分含有率であり、貼付剤に粘着剤の重量以上の支持体や膏面被覆材が取り付けられたときには、これらを含めた全重量中の水分含有率で測定して表す。

通常のアクリル系粘着剤を用いる場合には、酢酸エチル等の非水系の溶媒を用いて硝酸イソソルビド含有貼付剤を作成する。すなわち、硝酸イソソルビドを含有させたアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液を塗工して、乾燥し、硝酸イソソルビドを含有する貼付剤を得る。そして、この場合、塗工直後には、貼付剤中の水分含有率は０．５重量％以下ということが起こり得ると考えられる。しかしながら、アクリル系粘着剤の通常状態での平衡水分含有率は１重量％以上であり、しかも、貼付剤は１０～１００μｍと非常に薄い膜であるため、通常の環境で水分含有率を０．５重量％以下に維持することが特に重要である。したがって、例えば製造工程において、水分含有率を十分に管理して製造しない場合、ある

いは包装を工夫しない場合には、安定した貼付剤は得られにくい。硝酸イソソルビド含有貼付剤において、本発明のような硝酸イソソルビドの高い相溶性を持つ本発明の粘着性組成物と、それを更に高める方策としての水分含有率を低減せしめることとの組み合わせは、従来知られていない。

本発明の貼付剤を製造する場合、通常の方法で塗工して得た硝酸イソソルビドを含有する貼付剤を加熱、減圧等により水分含有率を低下させてもよいが、特に好ましい製造法は

〔一の工程〕

アクリル系粘着剤（Ａ）、ポリ酢酸ビニル系粘着剤（Ｂ）、可塑化作用成分（Ｃ）の重量比率が以下の１）～２）であり、硝酸イソソルビド（Ｄ）を含まないか、少量含む１層又は２層以上の粘着層（「Ｌ１」又は「Ｌ１及びＬ２」）をあらかじめ作成し、

１）Ａ：Ｂ＝５０：５０～１０：９０

２）粘着層中のＣの比率が２５～５７重量％

〔二の工程〕

目付が８～３０ｇ／m^2である布帛と硝酸イソソルビド（Ｄ）を少量しか含まない粘着層（「Ｌ１」又は「Ｌ１及びＬ２」）とを積層するか、又は目付が８～３０ｇ／m^2である布帛と硝酸イソソルビド（Ｄ）を含まない粘着層（Ｌ１）とを積層した後、例えばアセトン、酢酸エチル、エタノール等の溶媒に溶解した溶液状態の、硝酸イソソルビド（Ｄ）溶液を、例えばコーティング、スプレー等の方法で、該布帛に含浸させ、溶媒を除去して硝酸イソソルビド（Ｄ）を該布帛に含有させ、残りの粘着層（Ｌ２）がある場合はこれを該布帛に加圧積層して、硝酸イソソルビドを含有した積層物としての貼付剤原反を作成し、

〔三の工程〕

二の工程で得た該硝酸イソソルビド（Ｄ）を含有した貼付剤原反を、裁断した後又は裁断する前に、加熱及び／又は減圧により、貼付剤中の水分含有率を０．５重量％以下とせしめ、必要であれば吸湿を防ぐようにして密封包装する、方法である。

以上３工程において、本発明の柔軟な担持体は、一の工程で粘着層の自由になっている面に設けることができる。また、これら３工程を経ることによって、結果的に、粘着性組成物中の各成分の重量比率は、前記本発明の数値範囲内のものに調整することができる。

なお、一の工程中の「少量」とは、硝酸イソソルビド含有貼付剤として期待される薬効を発現するのに必要な量未満、ないしは、例えば５重量％以下、１０重量％以下のように薬効は発現しないが結晶が析出しない程度の濃度をいう。

この工程で得られた貼付剤原反の主として布帛に存在する硝酸イソソルビド（Ｄ）は、加熱等により積層した粘着層全体に拡散させるが、この加熱工程は密封包装の前の貼付剤原反状態又は裁断後に行うか、又は密封包装後に包装袋と共に行うこともできる。

本発明の粘着性組成物は多量の液体成分（Ｃ）を含むため、安全上問題があるとされる残留溶媒を除去するのが困難である。その上、硝酸イソソルビド（Ｄ）が昇華性を有するため、硝酸イソソルビド（Ｄ）を昇華させないで溶媒のみを除く必要があり、製造上、これらを両立させるのは格別に困難である。

しかし、本発明の好ましい製造法では、硝酸イソソルビド（Ｄ）を含まないか、少量しか含まない粘着性組成物を製造するとき、十分に残留溶媒を除去することができるため、〔二の工程〕で硝酸イソソルビド（Ｄ）を含浸せしめるのに使用した溶媒のみを除去すればよく、この溶媒の使用量を少なくしたり、揮発性の高い溶媒を使用することで大幅に改善できるのである。

粘着性組成物中の好ましい水分含有率は０．５重量％以下、更に好ましくは０．２重量％以下、特に好ましいのは０．１重量％以下である。

かかる、低い水分含有率の粘着性組成物を安定して得るためには、まず十分に粘着性組成物中の水分を低下することが必須であるが、更に、本発明の貼付剤を包装するときに減湿下、又は加熱下、又は窒素等の乾燥気流下で作業を行い、緊密に包装するのが好ましい。

以上説明したような製造法によって本発明の貼付剤を得ることができるが、かかる貼付剤のサイズとしては、３０ｃm^2以下、なかでも１０～２７ｃm^2を好ましいものとしてあげることができる。

ところで、硝酸イソソルビド含有貼付剤は、狭心症に主として適応されるが、この疾患では高齢の患者が多く、貼付剤の取扱性が重要である。本発明の貼付剤は十分に小さく安全性も高いが、取扱性を更に一段と高める別の態様としては、例えば、本発明の貼付剤（サイズが３０ｃｍ^{2}より小さい貼付剤）の膏面被覆材（離型紙）の面を上にして、貼付剤の中心が直交するＸＹ座標平面の原点となるようにおくとき、貼付剤の膏面被覆材を分割する切断線が第４象限、第１象限、第２象限を通り、且つ第２象現での切断線は、－（マイナス）Ｘ軸方向に、貼付剤の端面までの－（マイナス）Ｘ軸方向の長さ（Ｘ２）の１／２の長さ（Ｘ２／２）以上にのびており、且つこの切断線は第２、第３象限の全面積を２対１以下に分割するようになした硝酸イソソルビド含有貼付剤とすると好ましい。

貼付剤には、通常２分割した膏面被覆材が取り付けてあり、貼付するとき片方の分割した膏面被覆材を剥がして皮膚に貼付するが、片方を剥がしたとき柔軟な貼付剤では、むき出しとなった粘着層がカールしてしまうため取り扱いにくい。このとき、支持体を硬くすればカールは防げるが、皮膚刺激性が大きくなる。この問題を解決するために、取り扱いのときだけに使用する膏面被覆材を改善すればよいと考えて検討した。その結果、以上のような好ましい態様に到達した。すなわち、膏面被覆材の１つを剥がしたとき、貼付剤を皮膚に貼りやすいことが大切であり、このためには、膏面被覆材の１つを剥がしたとき、第３象限には粘着層がなく、更に第２象限にも粘着層が少ない方がよいことが分かった。通常の貼付剤では、第２、第３象限に膏面被覆材がないか、又は、Ｙ軸に平行な線で第２、第３象限の方に切断線を移動させているが、これではカールの問題は解決できない。又、貼付しにくくなる。従って、上記のように第３象限には、膏面被覆材がなく、第２象限にも少なくして、しかも第２象限の膏面被覆材を－Ｘ軸方向にせり出すことにより、これを大幅に改善できることが分かった。

以上説明したような本発明の硝酸イソソルビド含有貼付剤は、従来の貼付剤では到達できなかった高い経皮吸収性と、そして安定して貼付できる粘着力を同時に高いレベルで満足できる。

現在、市販されている硝酸イソソルビドを４０ｍｇ含有した貼付剤は一部３０ｃｍ^{2}のものもあるが、４０ｃｍ^{2}以上が主体であるのに対し、本発明の貼付剤では２７ｃｍ^{2}以下、さらには２０ｃｍ^{2}以下も可能となる。

実施例

以下に実施例、比較例等を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。実施例中の部、％及び比率は、いずれも重量基準である。

実施例で用いた血中硝酸イソソルビド濃度の測定方法、ポリ酢酸ビニル系粘着剤、アクリル系粘着剤及び布帛試料の作成は以下のとおりである。

（１）血中硝酸イソソルビド（以下、ＩＳＤＮと略記することがある）」濃度の測定方法

１ｍｌの採血血液より、血漿を分離した後、４ｍｌのｎ－ヘキサンを用いてＩＳＤＮを抽出し、濃縮して、この濃縮物に酢酸エチル１００μｌを加えて試料を得、この試料中のＩＳＤＮをＧＣ－ＥＣＤ法により定量する。

（２）ポリ酢酸ビニル系粘着剤溶液（Ｂドープ）の作成

酢酸ビニル（和光純薬製）７０部、２－エチルヘキシルアクリレート２７部、アクリル酸３部、過酸化ベンゾイル１部及び酢酸エチル１５０部を還流冷却器、かきまぜ機を有する反応容器に仕込み、窒素雰囲気下６０℃でゆっくり撹拌しながら、１２時間重合を続けた。重合転化率は９９．９％であった。得られた重合体溶液に酢酸エチル２５０部を加えて固形分濃度を約２０％に調節してポリ酢酸ビニル系粘着剤溶液を得た。この酢酸ビニル系粘着剤の重量平均分子量（Ｍｗ）は５１０，０００であり、数平均分子量（Ｍｎ）は７８，０００であり、残存モノマーは１％以下であった。

（３）アクリル系粘着剤（ＡＰ）溶液（Ａドープ）の作成

２－エチルヘキシルアクリレート９０部、メタアクリル酸７部、アクリル酸３部、過酸化ベンゾイル１．０部及び酢酸エチル１００部を還流冷却機、かきまぜ機を有する反応容器に仕込み、窒素雰囲気下６０℃でゆっくり撹拌しながら１０時間重合を続けた。重合転化率は９９．９％であった。得られた重合体溶液に酢酸エチル５００部を加えて固形分濃度

を約２０％に調節して粘着剤溶液を得た。
得られたアクリル系粘着剤の重量平均分子量（ポリスチレン換算）は５８５，０００であった。
（４）布帛試料の作成
テレフタル酸ジメチル２９７部、エチレングリコール２６５部、３，５－ジ（カルボメトキシ）ベンゼンスルホン酸ナトリウム５３部（テレフタル酸ジメチルに対して１１．７モル％）、酢酸マンガン４水塩０．０８４部及び酢酸ナトリウム３水塩１．２２部を精留塔付フラスコに入れ、常法に従ってエステル交換反応を行い、理論量のメタノールが留出した後、反応生成物を精留塔付重縮合用フラスコに入れ、安定剤として正リン酸の５６％水溶液０．０９０部及び重縮合触媒として三酸化アンチモン０．１３５部を加え、温度２７５℃で、常圧下２０分、３０ｍｍＨｇの減圧下１５分間反応させた後、高真空下で１００分間反応させた。最終内圧は０．３９ｍｍＨｇであり、得られた共重合ポリマーの極限粘度は０．４０２、軟化点は約２００℃であった。反応終了後、共重合ポリマーを常法に従いチップ化した。
この共重合ポリマーのチップ１５部と極限粘度０．６４０ポリエチレンテレフタレートのチップ８５部とをナウタ・ミキサー（細川鉄工所製）中で５分間混合した後、窒素気流中にて１１０℃で２時間、さらに１５０℃で７時間乾燥した後、二軸スクリュー式押出機を用いて２８５℃で溶融混練してチップ化した。このチップの極限粘度は０．５３５、軟化点は２６１℃であった。
このチップを常法により乾燥し、紡糸口金に幅０．０５ｍｍ、径０．６ｍｍである円形スリットの２箇所が閉じた円弧状の開口部をもつものを使用し、常法に従って紡糸し、外径と内径の比が２：１の中空繊維（中空率２５％）を作った。
得られた中空繊維は、該中空繊維断面全体に散在し、繊維方向に配列する微細孔を有し、該微細孔はその少なくとも一部が中空部まで連通していた。この原糸は３００デニール／２４フィラメントであり、この原糸を用い、常法に従って延伸倍率４．２倍で延伸し、７１デニール／２４フィラメントのマルチフィラメントを得た。本フィラメントの単糸の太さは直径が１１μｍであった。
このマルチフィラメントをメリヤス編地になし、常法により精練、乾燥後、１％カセイソーダ水溶液でかつ沸騰温度にて２時間処理してアルカリ減量率２０％の編物を得た。得られた編物を縦方向に１．５倍引き延ばして、１００℃で１分間熱をかけてヒートセットして目付け１７ｇ／m^2の編地、すなわち布帛試料を得た。
［実施例１］
ポリ酢酸ビニル系粘着剤溶液（Ｂドープ）８７．５部、アクリル系粘着剤溶液（Ａドープ）８７．５部、ミリスチン酸イソプロピル（Ｃ）３５部、硝酸イソソルビド（Ｄ）３０部、酢酸エチル１９３部及びアルミニウムアセチルアセトネート０．１４部をほぼ均一に混合した後、厚み７５μｍのポリエチレンテレフタレートセパレーター（薬添基）の上に乾燥後の厚みが４５μｍとなるように塗工し、残存する酢酸エチルが１００ｐｐｍ以下となるまで十分に乾燥した。この硝酸イソソルビドを３０重量％含有する厚み４５μｍのリザーバ層の自由となっている面に厚み２．０μｍのポリエチレンテレフタレートフイルム（ＰＥＴフイルム）（帝人株式会社製、Ｆ３タイプ）を圧着した。
別に、Ｂドープ１１７．５部、Ａドープ１１７．５部、ミリスチン酸イソプロピル（Ｃ）３５部、硝酸イソソルビド（Ｄ）１８部をほぼ均一に混合した後、厚み７５μｍのポリエチレンテレフタレートセパレーター（薬添基）の上に、乾燥後の厚みが１５μｍとなるように塗工し、残存する酢酸エチルが１００ｐｐｍ以下となるまで、十分に乾燥した。この硝酸イソソルビドを１８部含有する厚みが１５μｍの粘着放出層を得た。
次に、先に作ったリザーバ層のポリエチレンテレフタレートセパレーターを剥がしながら、むき出しとなった粘着面に厚み１５μｍの粘着放出層の自由となっている面を圧着した。
かくして、外側から２．０μｍＰＥＴフイルム、厚み４５μｍのリザーバ層、厚み１５μｍの粘着放出層、厚み７５μｍのポリエチレンテレフタレートセパレーターからなる貼付

剤原反を得た。この貼付剤原反を、大きさ２５ｃｍ^2（縦方向に３．５ｃｍ、横方向に７．１ｃｍ）に裁断して、大きさが２５ｃｍ^2、硝酸イソソルビド含有量４０ｍｇの貼付剤（貼付剤ＴＣ－１）を得た。

ＴＣ－１を４等分して、大きさ６．２５ｃｍ^{2}の試験用貼付剤として、背部を除毛した８週齢の雄のヘアレスラット（ｎ＝４，平均体重１６５ｇ）の背部に貼付し、貼付前、貼付２時間後、貼付５時間後に尾部より各回約１．０ｍｌ採血し、血漿を分離して、血漿中の硝酸イソソルビド濃度を測定した（ｎ＝４）。その結果、貼付前、貼付２時間後、貼付５時間後の濃度は、それぞれ０ｎｇ／ｍｌ、１２４４ｎｇ／ｍｌ、９３８ｎｇ／ｍｌでＡＵＣは４５１７ｎｇ・ｈｒ／ｍｌであった。

また、ＴＣ－１について日本薬局方の絆創膏の粘着力試験法に準じて粘着力を測定したところ１００ｇ／１２ｍｍであった。ＴＣ－１をヘアレスラットに貼付した結果、皮膚刺激も少なく、また除剤時に糊残りもなく、良好であった。結果は第１表に示した。表中、リザーバはリザーバ層を示し、放出層は粘着放出層を示しており、ＡＵＣは後記の比較例１における貼付剤のＡＵＣに対する比で示し、糊残りがある場合には「有」と記載して示し、ない場合には記載は空欄としている。

第１表

実験 No		組成 (%) A	B	C	D	厚み (μm)	粘着力 (g/12mm)	糊残り	AUCの比
比較例１	単純	80	—	—	20	80	200		1.0
〃 2	〃	70	—	—	30	53	150		0.9
〃 3	〃	50	—	30	20	80	70		1.9
〃 4	〃	40	—	30	30	53	30		1.7
〃 5	〃	—	80	—	20	80	60		1.1
〃 6	〃	—	70	—	30	53	60		1.3
〃 7	〃	—	50	30	20	80	10	有	1.6
〃 8	〃	—	40	30	30	53	10	有	2.4
〃 9	〃	21	49	—	30	53	70		1.3
〃 10	〃	21	49	10	20	53	80		1.7
実施例３	〃	12	28	30	30	53	30		2.8
〃 4	〃	17.5	17.5	35	30	53	40		2.5
実施例１	リザーバ	17.5	17.5	35	30	45	100		3.5
	放出層	23.5	23.5	35	18	15			
実施例２	リザーバ	15	15	40	30	45	70		4.1
	放出層	21	21	40	18	15			

［実施例２］

実施例１においては、粘着性組成物中のミリスチン酸イソプロピルが３５部であるが、これを４０部となるように第１表記載のように各成分の重量比率を調整、変更した以外は同様の方法で硝酸イソソルビド含有貼付剤（ＴＣ－２）を作り、実施例１と同様の方法で評価した結果を第１表に示した。粘着力がやや低下する傾向となったが、実施例１よりも高い経皮吸収性を示した。

［実施例３］

Ｂドープ６０部、Ａドープ１４０部、ミリスチン酸イソプロピル（Ｃ）３０部、硝酸イソ

ソルビド（Ｄ）３０部、酢酸エチル１４０部、及びアルミニウムアセチルアセトネート（Ｅ）０．１６部をほぼ均一に混合した後、厚み７５μｍのポリエチレンテレフタレートセパレーター（薬添基）の上に、乾燥後の厚みが５３μｍとなるように塗工し、残存する酢酸エチルが１００ｐｐｍ以下となるまで十分に乾燥した。
この硝酸イソソルビドを３０％含有する粘着層の自由となっている面に厚み２．０μｍのポリエチレンテレフタレートフイルム（帝人株式会社製、Ｆ３タイプ）を圧着して貼付剤原反とした。この貼付剤原反を、大きさ２５ｃｍ^2（縦方向に３．５ｃｍ、横方向に７．１ｃｍ）に裁断して、大きさが２５ｃｍ^2、硝酸イソソルビド含有量４０ｍｇの貼付剤（貼付剤ＴＣ－３）を得た。ＴＣ－３について実施例１と同様に評価した結果を第１表に示した。

［実施例４、比較例１～１０］
実施例３において、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄの重量比率を第１表記載のものに変え、実施例３と同様の方法で貼付剤（実施例４、比較例１～１０）を得、評価した結果を第１表に示した。
実施例１～４の結果から、第１表に示した如く、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄの特定の組み合わせで経皮吸収性を著しく高くできること、特に実施例１、２の条件では、経皮吸収性も高く、しかも粘着力も十分に大きくできることが分かった。一方、比較例１～１０の結果から、例えばＢ中にＩＳＤＮを高濃度に相溶しても、Ｂ中でのＩＳＤＮの拡散速度が大きくないためか、経皮吸収速度はそれだけに比例しては大きくならないことがわかった。またＢにＣを高濃度に含有させると経皮吸収性は増加するが、その割合は比較的小さいことがわかる。しかも、Ｂはもともと粘着力が弱いが、さらにＣの濃度が高くなると粘着力がさらに低下し、糊残りがある等、安定な貼付剤となりにくいことがわかる。さらにＡとＢとを混合すると経皮吸収性は大きくなるが、その経皮吸収効果は本発明の貼付剤に比べるとかなり劣ることがわかる。

［実施例５］
Ａドープを７５μｍのポリエチレンテレフタレートセパレーターの上に、乾燥後の厚みが１０μｍとなるように塗工し、十分に乾燥して厚み１０μｍのラミネート用粘着層（ＬＡ層）を得た。
実施例１で得た貼付剤原反の２．０μｍポリエチレンテレフタレートフイルム層の自由となっている面にＬＡ層を圧着し、さらにＬＡ層の自由となっている面に布帛試料を、さらに布帛試料の自由となっている面にＬＡ層を、さらにＬＡ層の自由となっている面に２．０μｍのポリエチレンテレフタレートフイルムを圧着した後、この貼付剤原反を大きさ２５ｃｍ^{2}に裁断して貼付剤（ＴＣ－５）を得た。
ＴＣ－５について実施例１と同様の評価を行ったところ、経皮吸収性はＡＵＣで実施例１の１．１２倍となったが、粘着力はほとんど変わらなかった。
ＴＣ－５は、ＴＣ－１に比較して貼付時、除剤時の取り扱い性が良かった。

［実施例６］
実施例５において２．０μｍポリエチレンテレフタレートフイルム（２層とも）の代わりに、１．３μｍポリエチレンテレフタレートフイルムを用いた貼付剤（ＴＣ－６）を作成し、実施例５と同様の評価を行ったが、このものは経皮吸収性、粘着力については実施例５と有意差がなかったが、柔軟性においてＴＣ－５より柔軟であり、本発明の目的上、より好ましいものであった。

［実施例７］
Ａドープ中の固形分に対して３５％のミリスチン酸イソプロピル、及びＡドープ中の固形分に対して４％のアルミニウムアセチルアセトネートを含有させてドープ乾燥後の厚みが１０μｍとなるよう塗工して粘着層を得、この粘着層の１面に目付５５ｇ／ｍ２として編み、肌色に着色した嵩高の布帛試料を取り付けた（これをサポーターと称す）。
この粘着層の自由となっている面を実施例１で得た貼付剤原反の２．０μｍポリエチレンテレタレートフイルムの自由となっている面に圧着した。
かくして得られた貼付剤原反を大きさ２５ｃｍ^{2}に裁断し、貼付剤（ＴＣ－７）を得た。
ＴＣ－７では、２．０μｍフイルムとサポーターは自由に取り外したり、また取り付けた

りできた。したがって、貼付するときはサポーター付で貼付すると非常に楽に製剤の取り扱いができ、貼付時はサポーターを取り除くことで、フイルム型の製剤の柔軟で、剥がれ等が起こらず、安定性の高い製剤の特徴が最大限に発揮できた。

［実施例８］

実施例７のサポーターは２μｍのポリエチレンテレフタレートフイルムの自由となっている面に１層で取り付けられていたが、ここでは、貼付剤の大きさを３．５ｃｍ×７．１ｃｍとし、サポーターは白色の３．５ｃｍ×４．５ｃｍと、赤色の３．５ｃｍ×４．５ｃｍの２種とし、２μｍのポリエチレンテレフタレートフイルムの１つの端面から赤色のサポーターを取り付け、次に別の端面から白色のサポーターを取り付け、赤色のサポーターと白色のサポーターが重なる部分は、白色のサポーターが上に重なるようにして、実施例７と同様のサポーター型貼付剤を得た。実施例８の貼付剤は、特に取り扱い性が良く、好ましいものであった。

［実施例９］

ミリスチン酸イソプロピルの代わりにオレイン酸エチルを用いた以外に、実施例１と同じ目標にして貼付剤を得、試験評価した。

その結果、ミリスチン酸イソプロピルとオレイン酸エチルでは、効果にほとんど差がないことが確認された。

［実施例１０］

実施例８において２．０μｍのポリエチレンテレフタレートフイルムの代わりに１．３μｍのポリエチレンテレフタレートフイルム（帝人株式会社製、ＨＴタイプ）を用いて試験した結果、経皮吸収性や取り扱い性については差がなかった。しかし、この貼付剤は、実施例８の貼付剤よりさらに一段と柔軟で、違和感の極端に少ないものであった。

［実施例１１］

ポリ酢酸ビニル系粘着剤溶液（Ｂドープ）１７４部、アクリル系粘着剤溶液（Ａドープ）３１部、ミリスチン酸イソプロピル（Ｃ）３５部、硝酸イソソルビド（Ｄ）２４部、酢酸エチル１３０部及びアルミニウムアセチルアセトネート０．０４部、アセチルアセトン４部をほぼ均一に混合した後、厚み７５μｍのポリエチレンテレフタレートセパレーター（薬添規）の上に、乾燥後の厚みがそれぞれ２９μｍ（Ｌ１）、５９μｍ（Ｌ２）となるそれぞれ硝酸イソソルビドを２４％含有する２層の粘着層を得た。

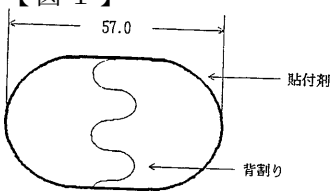
次に、この２つの粘着層（Ｌ１及びＬ２）、２．０μのポリエチレンテレフタレートフィルム（帝人株式会社製，Ｆ３タイプ）、及び（３）布帛試料を、最外層よりポリエチレンテレフタレートフィルム、粘着層Ｌ１、布帛試料、粘着層Ｌ２、ポリエチレンテレフタレートセパレーターの順番となるように圧力４ｋｇ／ｃｍ２Ｇで加圧して圧着し、貼付剤原反を得た。この貼付剤原反を、面積１８ｃｍ^{2}の４つの角を丸くした長方形（直径５７ｍｍ，短径３５ｍｍ）に打ち抜き、７０℃で２４時間加熱して、貼付剤全体の水分含有率を０．０９％とし、吸湿を避けるように工夫して、手早く大きさ８ｃｍ×９ｃｍの四方シールアルミ袋中に密封した。かくして得られたサイズが１８ｃｍ^{2}で、その中に硝酸イソソルビドを４０ｍｇ含有する貼付剤中では、硝酸イソソルビドは粘着性組成物中で相溶しており（結晶析出しておらず）、６ヶ月以上経時しても全く結晶析出は認められなかった。

水分含有率が０．０９％のまま吸湿を防いで包装した本発明の貼付剤を四等分して大きさ４．５ｃｍ^{2}としたものについて、実施例１と同様にヘアレスラットを用いて経皮吸収性試験を行い、血漿中の硝酸イソソルビド濃度を測定した（ｎ＝４）。その結果、貼付前、貼付２時間内、貼付５時間後の濃度は、それぞれ０ｎｇ／ｍｌ、１６７８ｎｇ／ｍｌ、１３０５ｎｇ／ｍｌでＡＵＣは６１５２ｎｇ・ｈｒ／ｍｌであり、初期放出性に特に優れた貼付剤となった。このものの粘着力は１０７ｇ／１２ｍｍであり、ヘアレスラットでの皮膚刺激性も少なく、糊残りもなかった。

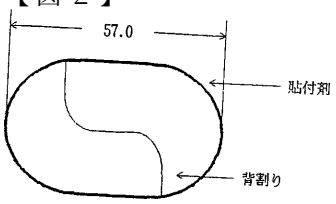
一方、貼付剤全体の水分含有率は０．０９％としたが、四方シールによるアルミ袋包装時に通常の作業では普通と考えられる段取りで数時間外気にさらしたため水分含有率が０．７％となった貼付剤の場合、１～２週間以内にすべてのサンプルで結晶析出が認められた。この結晶析出が認められた貼付剤で経皮吸収試験を行ったところ、ＡＵＣは３６４６ｎ

ｇ・ｈｒ／ｍｌであった。水分を低下させ、さらに完全に防湿して包装することにより、本発明の粘着剤組成では硝酸イソソルビドの相溶性を高めることが可能で、このため貼付剤の大幅な吸収性の向上と、長期的な安定性を図れることが確認された。
更に、本実施例の貼付剤について、日局絆創膏の粘着力試験に準じて粘着力試験を行ったとき、水分含有率を０．０９％以下に維持したものは、粘着力が１００～１２０（ｇ／１２ｍｍ）と安定していた。
［実施例１２］
実施例１１で得られた貼付剤の膏面被覆材であるポリエチレンテレフタレートセパレーター（薬添規）について、図の２種類の背割りのための切断線を入れた（第１図，第２図）。両方の貼付剤について、通常の貼付時のように背割りの片方を剥がしてくり返し貼付試験を行った。その結果、通常の背割り（第１図）の場合は、背割りの半分を剥がしたとき、むき出しとなった粘着面がカールして貼りづらかった。これに対し、前記のように貼付剤の中心が直交するＸＹ座標平面の原点になるようにおいて、切断線が前記のように特定の条件で第４象限、第１象限、第２象限を通り、かつ第２象限、第３象限の全面積を特定の割合で分割するようにした第２図の場合は、何度くり返してもカールせず、貼付しやすかった。なお、例示した第２図では、分割線が幾分か図面の下方にずれて記載されている。
［実施例１３］
ポリ酢酸ビニル系粘着剤溶液（Ｂドープ）１７４部、アクリル系粘着剤溶液（Ａドープ）３１部、ミリスチン酸イソプロピル（Ｃ）３５部、酢酸エチル１３０部及びアルミニウムアセチルアセトネート０．０４部、アセチルアセトン４部をほぼ均一に混合した後、厚み７５μｍのポリエチレンテレフタレートセパレーター（薬添規）の上に、乾燥後の厚みがそれぞれ２２μｍ（Ｌ１）、４４．８μｍ（Ｌ２）となるそれぞれ硝酸イソソルビドを含有しない２層の粘着層を得た。
次に、この粘着層（Ｌ１）、２．０μのポリエチレンテレフタレートフィルム（帝人株式会社製，Ｆ３タイプ）、及び（３）布帛試料を、最外層よりポリエチレンテレフタレートフィルム、粘着層Ｌ１、布帛試料の順番となるように圧力４ｋｇ／ｃｍ^{2}Ｇで加圧して圧着し、積層物を得た。次いで硝酸イソソルビド２４部をアセトン７６部に溶解した溶液を、この積層物の（３）布帛試料面に、略均一となるようにスプレーし、硝酸イソソルビドを含有した積層物を得た。この硝酸イソソルビドを含有させた積層物の（３）布帛試料面に粘着層（Ｌ２）の粘着層面が来るように重ねあわせて、圧力４ｋｇ／ｃｍ^{2}Ｇで加圧し、貼付剤原反を得た。
このようにして得られた貼付剤原反を、実施例と全く同じ方法で、サイズ１８ｃｍ^{2}の貼付剤として評価したところ、この貼付剤は実施例１１で得た貼付剤と同等の性能であることを確認した。さらに、この製造法では、硝酸イソソルビドを含有しない粘着層を最初に作るため、乾燥時間を実施例１１の製造法の場合によりも長くしても硝酸イソソルビドが蒸発したり、分解したりする恐れがないことが確認されたので、貼付剤中の残留溶媒も少なくできることが判った。

【図１】



【図２】



フロントページの続き

(72)発明者　大江　通介
東京都羽村市緑ヶ丘３丁目５番地の５　帝三製薬株式会社内

審査官　油科　壮一

(56)参考文献　特開平０６－３２９５３９（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９５／０００３１８（WO，Ａ１）
特開平０７－２５７８７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 31/34
A61K 9/70