

【發明說明書】

【中文發明名稱】

貼附劑

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種貼附劑。

【先前技術】

【0002】 奧昔布寧鹽酸鹽係作為抗膽鹼藥之一種所周知，已知對具有尿意迫切感、頻尿等症狀之膀胱過動症之治療較為有效。膀胱過動症係顯示因任何原因而使乙醯膽鹼神經系統活化，即便於膀胱內不積存尿，膀胱平滑肌亦引起收縮，從而感到尿意之症狀。奧昔布寧可藉由其抗膽鹼作用，而抑制膀胱平滑肌之收縮，緩和膀胱過動症之症狀。

【0003】 先前，作為含有奧昔布寧之製劑，已知有經口用製劑。若經口投予奧昔布寧，則於經消化道吸收後容易受到肝臟之代謝(首渡效應)，而產生N-去乙基奧昔布寧等代謝物。已知該等代謝物與奧昔布寧本身相比，容易引起口渴、便秘、霧視等副作用。

【0004】 近年來，新開發之含有奧昔布寧之貼附劑由於奧昔布寧被皮膚吸收，故而可避免首渡效應，可降低上述副作用之發生(參照專利文獻1~4)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0005】 [專利文獻1]國際公開第01/07018號

[專利文獻2]國際公開第02/069942號

[專利文獻3]國際公開第2004/019930號

[專利文獻4]國際公開第2013/061969號

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0006】 然而，本發明者等人發現：若反覆使用含有奧昔布寧之貼附劑，則有因使用者之皮膚狀態或皮膚症狀，而非常罕見地產生因奧昔布寧導致之皮膚刺激之情形。

【0007】 因此，本發明之目的係鑒於上述事實而提供一種含有奧昔布寧或其鹽，且與先前之貼附劑相比降低因奧昔布寧導致之皮膚刺激性之貼附劑。

[解決問題之技術手段]

【0008】 本發明者等人進行詳細之研究，結果發現：含有特定之類固醇之貼附劑可降低因奧昔布寧導致之皮膚刺激，從而完成本發明。

【0009】 即，本發明提供以下之[1]~[4]。

[1]一種貼附劑，其係具備支持體及於上述支持體上具備黏著劑層者，且上述黏著劑層含有選自由奧昔布寧及其藥學上可容許之鹽所組成之群中之至少一種之藥物、黏著基劑、及二氟特隆戊酸酯，上述二氟特隆戊酸酯之含量以上述黏著劑層之總質量基準計為0.0007~0.05質量%。

[2]如[1]之貼附劑，其中上述藥物與上述二氟特隆戊酸酯之質量比為180：1~20000：1。

[3]如[1]或[2]之貼附劑，其中上述黏著基劑包含選自由橡膠系黏著基劑及丙烯酸系黏著基劑所組成之群中之至少一種之黏著基劑。

[4]一種方法，其係製造具備支持體及於上述支持體上具備黏著劑層之貼附劑者，其包括：將含有選自由奧昔布寧及其藥學上可容許之鹽所組

成之群中之至少一種之藥物、黏著劑、以及二氟特隆戊酸酯之黏著劑組合物於剝離襯墊上延展而形成黏著劑層之步驟；及於所形成之上述黏著劑層上積層支持體之步驟；且上述二氟特隆戊酸酯之含量以上述黏著劑層之總質量基準計為0.0007~0.05質量%。

[發明之效果]

【0010】 根據本發明，可提供一種不減少奧昔布寧之含量，而與先前之貼附劑相比降低因奧昔布寧導致之皮膚刺激性之貼附劑。又，於將含有類固醇之外用劑應用於皮膚之情形時，有觀察到皮膚萎縮之情形，但根據本發明之貼附劑，亦不易產生皮膚萎縮。

【實施方式】

【0011】 於本說明書中，所謂「皮膚刺激」，意指於將含有奧昔布寧或其於藥理上可容許之鹽之貼附劑應用於皮膚之情形時，於該應用部位產生之皮膚刺激，具體而言，顯示搔癢、紅斑、發疹、疼痛、濕疹、皮炎等皮膚症狀。又，皮膚刺激之有無例如亦可使紅斑及浮腫之程度得分化而作為基準進行評價。

【0012】 於本說明書中，所謂「皮膚萎縮」，意指於將類固醇應用於皮膚之情形時，應用部位之表皮與通常之表皮(不受類固醇之影響之狀態下之表皮之厚度)相比變薄之症狀。又，皮膚萎縮之有無例如亦可以將貼附劑應用於皮膚後之表皮之厚度與通常之表皮之厚度相比是否為50%以下作為基準而進行評價。

【0013】 本發明之一實施形態之貼附劑係具備支持體及於上述支持體上具備黏著劑層者，其中上述黏著劑層含有選自由奧昔布寧及其藥學上可容許之鹽所組成之群中之至少一種之藥物、黏著劑、及二氟特隆戊酸

酯。

【0014】 支持體係物理上支持黏著劑層之層。支持體之材質只要為通常用於貼附劑者，則並無限定。作為支持體之材質，例如可列舉：聚乙烯、聚丙烯、聚丁二烯等聚烯烴；聚對苯二甲酸乙二酯、聚對苯二甲酸丁二酯、聚萘二甲酸乙二酯等聚酯；及乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙酸乙烯酯-氯乙烯共聚物、聚氯乙烯、聚醯胺、尼龍、纖維素衍生物、聚胺基甲酸酯等合成樹脂。支持體之性狀亦可為膜、片、片狀多孔質體、片狀發泡體、織布、針織布、不織布或該等之積層體。針織布之伸縮性優異，故而就對皮膚之附著性之觀點而言較佳。

【0015】 黏著劑層含有選自由奧昔布寧及其藥學上可容許之鹽所組成之群中之至少一種之藥物、黏著基劑、及二氟特隆戊酸酯。

【0016】 藥物亦可為奧昔布寧、奧昔布寧之藥學上可容許之鹽、或該等之混合物。奧昔布寧亦稱為 α -苯基環己烷乙醇酸4-(二乙基胺基)-2-丁炔酯。奧昔布寧係藉由對毒蕈鹼受體進行拮抗抑制，而使膀胱平滑肌鬆弛，藉此可緩和尿意迫切感、頻尿等膀胱過動症之症狀。

【0017】 奧昔布寧之藥學上可容許之鹽可為無機酸鹽，亦可為有機酸鹽。作為形成奧昔布寧之無機酸鹽之無機酸，例如可列舉：鹽酸、氫溴酸、矽酸、磷酸。作為形成奧昔布寧之有機酸鹽之有機酸鹽，例如可列舉：乙酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸。其中，較佳為奧昔布寧鹽酸鹽或奧昔布寧乙酸鹽。

【0018】 奧昔布寧或其藥學上可容許之鹽之含量只要為可確保奧昔布寧之有效血藥濃度之量即可。奧昔布寧或其藥學上可容許之鹽之含量例如於換算為奧昔布寧之質量之情形時，以黏著劑層之總質量作為基準，較

佳為4~50質量%，更佳為6~30質量%，進而較佳為9~14質量%。若奧昔布寧之含量為4質量%以上，則容易成為用以更穩定地發揮奧昔布寧之藥理作用之充分之量。若奧昔布寧之含量為50質量%以下，則不易表現因奧昔布寧導致之皮膚刺激。於將奧昔布寧或其藥學上可容許之鹽之質量換算為奧昔布寧之質量之情形時，亦可以分子量為基準而算出。

【0019】 黏著基劑只要為通常用於貼附劑者即可，例如可列舉：橡膠系黏著基劑、丙烯酸系黏著基劑、及聚矽氧系黏著基劑。較佳之黏著基劑為橡膠系黏著基劑或丙烯酸系黏著基劑。

【0020】 橡膠系黏著基劑亦可為以天然或合成橡膠為主體之高分子，例如為：聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SIS嵌段共聚物)、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯橡膠、或苯乙烯-異戊二烯橡膠。

【0021】 作為丙烯酸系黏著基劑，例如可列舉：(甲基)丙烯酸烷基酯之聚合物或(甲基)丙烯酸烷基酯與共聚單體之共聚物。此處，所謂(甲基)丙烯酸烷基酯，意指丙烯酸烷基酯及甲基丙烯酸烷基酯。作為(甲基)丙烯酸烷基酯，例如可列舉：(甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯酸異丁酯、(甲基)丙烯酸己酯、(甲基)丙烯酸辛酯、(甲基)丙烯酸2-乙基己酯、及(甲基)丙烯酸癸酯。(甲基)丙烯酸烷基酯可單獨使用，或將兩種以上組合而使用。作為共聚單體，例如可列舉：(甲基)丙烯酸羥基烷基酯、乙烯、丙烯、苯乙烯、乙酸乙烯酯、N-乙烯基吡咯啉酮、及(甲基)丙烯醯胺。共聚單體可單獨使用或將兩種以上組合而使用。作為丙烯酸系黏著基劑，具體而言，可列舉：由包含選自丙烯酸丁酯、丙烯酸2-乙基己酯、乙酸乙烯酯、甲基丙烯酸、丙烯酸羥基乙酯、甲基丙烯酸縮水甘油酯、丙烯酸甲氧

基乙酯、及丙烯酸中之至少兩種之共聚物構成者，更具體而言，可列舉：DURO-TAK 87-2097、87-2194、87-2196、87-2287、87-2516、及87-2852(商品名，Henkel)、以及Nissetsu KP-77及AS-370(商品名，Nippon Carbide Industries(股))。

【0022】 作為聚矽氧系黏著基劑，例如可列舉：二甲基聚矽氧烷、二甲基聚矽氧烷與矽酸鹽樹脂之縮合反應物等有機聚矽氧烷。作為聚矽氧系黏著基劑，具體而言，可列舉：BIO-PSA X7-4201、BIO-PSA Q7-4501、360Medical fluid 1000CS、及MDX4-4210(商品名，Dow Corning公司)。

【0023】 黏著基劑之含量例如以黏著劑層之總質量作為基準，較佳為5~90質量%，更佳為10~50質量%，進而較佳為10~30質量%。

【0024】 二氟特隆戊酸酯亦稱為 $6\alpha,9$ -二氟- 11β -羥基- 21 -戊醯氧基- 16α -甲基- $1,4$ -孕甾二烯- $3,20$ -二酮。二氟特隆戊酸酯係具有合成腎上腺皮質激素作用之類固醇之一種，與其他類固醇同樣地具有抗炎症作用。根據日本之異位性皮炎診療準則2016，二氟特隆戊酸酯屬於類固醇之5個分類中之II類(Very strong)。

【0025】 二氟特隆戊酸酯之含量係以黏著劑層之總質量作為基準，較佳為0.0007~0.05質量%，更佳為0.0009~0.03質量%，進而較佳為0.001~0.01質量%。若二氟特隆戊酸酯之含量為0.0007質量%以上，則有更容易減輕因奧昔布寧導致之皮膚刺激之傾向。若二氟特隆戊酸酯之含量為0.05質量%以下，則變得更不易造成貼附部位之皮膚萎縮。

【0026】 又，黏著劑層中所含之奧昔布寧與二氟特隆戊酸酯之質量比亦可為150：1~25000：1，較佳為180：1~20000：1，更佳為300：1

~140000 : 9(即, 15555 : 1), 尤佳為900 : 1~14000 : 1。於黏著劑層含有奧昔布寧之藥學上可容許之鹽作為藥物之情形時, 將奧昔布寧之藥學上可容許之鹽之質量換算為奧昔布寧之質量而進行計算。若奧昔布寧與二氟特隆戊酸酯之質量比為25000以下 : 1(即, 奧昔布寧之質量為二氟特隆戊酸酯之質量之25000倍以下之量), 則可更有效地降低因奧昔布寧導致之皮膚刺激。

【0027】黏著劑層亦可進而含有其他成分(黏著賦予劑、塑化劑、填充劑、穩定劑、藥物之經皮吸收促進劑、香料、著色料等)。

【0028】作為黏著賦予劑, 例如可列舉: 萜烯樹脂、萜烯-酚樹脂、松香酯樹脂、氫化松香酯樹脂、脂環族飽和烴樹脂、及石油系樹脂。萜烯樹脂較佳為經氫化之萜烯樹脂。作為萜烯樹脂, 例如可列舉: α -蒎烯樹脂、 β -蒎烯樹脂、芳香族改性萜烯樹脂、及萜烯-酚樹脂。

【0029】作為塑化劑, 例如可列舉: 石蠟油(液態石蠟等)、角鯊烷、角鯊烯、植物油類(橄欖油、山茶油、蓖麻油、妥爾油、花生油、綠薄荷油、桉葉油、荷荷芭油、樟腦白油、葵花籽油、橙油等)、油脂類(鄰苯二甲酸二丁酯、鄰苯二甲酸二辛酯等)、及液狀橡膠(液狀聚丁烯、液狀異戊二烯橡膠等)。

【0030】作為填充劑, 例如可列舉: 金屬化合物(氧化鋁、氫氧化鋁、氧化鋅、氧化鈦、碳酸鈣等)、陶瓷(滑石、黏土、高嶺土、二氧化矽、氫氧磷灰石、合成矽酸鋁、矽酸鋁鎂等)或有機化合物(纖維素粉末、硬脂酸鹽等)之粉末或包含該等之樹脂之短纖維。

【0031】經皮吸收促進劑只要為先前已知具有於皮膚之經皮吸收促進作用之化合物即可。作為經皮吸收促進劑, 例如可列舉: 有機酸及其鹽

(例如，碳原子數6~20之脂肪族羧酸(以下，亦稱為「脂肪酸」)及其鹽、肉桂酸及其鹽)、有機酸酯(例如，脂肪酸酯、肉桂酸酯)、有機醯胺(例如，脂肪醯胺)、脂肪醇、多元醇、醚(例如，脂肪醚、聚氧乙烷基醚)等。該等吸收促進劑可具有不飽和鍵，亦可為環狀、直鏈狀或支鏈狀之化學結構。又，經皮吸收促進劑亦可為單萜烯系化合物、倍半萜系化合物、及植物油(例如，橄欖油)。該等經皮吸收促進劑可單獨使用一種，亦可將兩種以上組合而使用。

【0032】 作為該有機酸，可列舉：脂肪族(單、二或三)羧酸(例如，乙酸、丙酸、檸檬酸(包含檸檬酸酐)、異丁酸、己酸、辛酸、脂肪酸、乳酸、順丁烯二酸、丙酮酸、草酸、丁二酸、酒石酸等)、芳香族羧酸(例如，鄰苯二甲酸、水楊酸、苯甲酸、乙醯水楊酸等)、肉桂酸、烷磺酸(例如，甲磺酸、乙磺酸、丙磺酸、丁磺酸)、烷基磺酸衍生物(例如，聚氧乙烷基醚磺酸、N-2-羥基乙基哌啶-N'-2-乙磺酸)、膽酸衍生物(例如，去氫膽酸等)。該等有機酸亦可為鈉鹽等鹼金屬鹽。其中，較佳為脂肪族羧酸、芳香族羧酸或該等之鹽，尤佳為乙酸、乙酸鈉或檸檬酸。

【0033】 作為脂肪酸，例如可列舉：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、異硬脂酸、油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸。

【0034】 作為有機酸酯，例如可列舉：乙酸乙酯、乙酸丙酯、乳酸鯨蠟酯、乳酸月桂酯、水楊酸甲酯、水楊酸乙二醇酯、肉桂酸甲酯、脂肪酸酯。作為脂肪酸酯，例如可列舉：月桂酸甲酯、月桂酸己酯、肉豆蔻酸異丙酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、棕櫚酸鯨蠟酯。脂肪酸酯亦可為甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、或聚

氧乙烯氫化蓖麻油。作為脂肪酸酯之具體例，可列舉：甘油單辛酸酯、甘油單癸酸酯、甘油單月桂酸酯、甘油單油酸酯、山梨糖醇酐單月桂酸酯、蔗糖單月桂酸酯、聚山梨糖醇酯20(商品名)、丙二醇單月桂酸酯、聚乙二醇單月桂酸酯、聚乙二醇單硬脂酸酯、Span20、Span40、Span60、Span80、Span120(商品名)、Tween20、Tween21、Tween40、Tween60、Tween80(商品名)、NIKKOL HCO-60(商品名)。

【0035】 作為有機醯胺，例如可列舉：脂肪醯胺(例如，月桂酸二乙醇胺)、六氫-1-十二烷基-2H-氮呋-2-酮(亦稱為Azone)及其衍生物、焦硫代癸烷。

【0036】 所謂脂肪醇，意指碳原子數6~20之脂肪族醇。作為脂肪醇，例如可列舉：月桂醇、肉豆蔻醇、油醇、異硬脂醇、鯨蠟醇。作為多元醇，例如可列舉：丙二醇。

【0037】 作為聚氧乙烯烷基醚，例如可列舉：聚氧乙烯月桂醚。

【0038】 作為單萜烯系化合物，例如可列舉：香葉草醇、瑞香草酚、丁香油酚、松脂醇、1-薄荷腦、龍腦、d-檸檬烯、異丁香油酚、異龍腦、橙花醇、dl-樟腦。

【0039】 更佳為油醇、月桂醇、異硬脂醇、二乙醇胺月桂酸、甘油單辛酸酯、甘油單癸酸酯、甘油單油酸酯、山梨糖醇酐單月桂酸酯、丙二醇單月桂酸酯、聚氧乙烯月桂醚或焦硫代癸烷。較佳為脂肪酸，尤佳為油酸。

【0040】 黏著劑層亦可於與支持體相反側之接觸於皮膚之面上具備剝離襯墊。剝離襯墊係於使用貼附劑時被去除之襯墊，只要為通常用於貼附劑者即可，並無限定。作為剝離襯墊之材質，可列舉：聚酯(聚對苯二

甲酸乙二酯(PET)等)、聚烯烴(聚丙烯、聚乙烯等)、及纖維素化合物(紙等)。剝離襯墊亦可為包含上述材質之積層體之片狀。剝離襯墊之表面較佳為藉由聚矽氧或氟化聚烯烴等進行離型處理。

【0041】 本實施形態之貼附劑例如可藉由以下之方法進行製造。

1)秤取黏著劑層之成分，視需要進行加溫及溶劑添加，並混合而使其均勻化。

2)將所獲得之黏著劑組合物以特定之厚度塗佈於剝離襯墊之離型面，視需要進行乾燥而將溶劑成分去除，形成黏著劑層。

3)於黏著劑層上積層支持體。

4)裁斷為特定之形狀(例如，短邊為3 cm~14 cm且長邊為7 cm~20 cm之矩形、或直徑為1 cm~10 cm之圓形)。

[實施例]

【0042】 以下，使用實施例及比較例對本發明之貼附劑更詳細地說明。

【0043】 試驗例1：皮膚刺激及皮膚萎縮之評價

根據表1及表2之記載，分別製備實施例1及比較例1~8之貼附劑。再者，表1及2中，只要並無特別說明，則數值表示質量%。

HWY：購入Slc大鼠(6~7週，雌性)，馴化6天以上。於馴化期間中於大鼠背部實施割毛及剃毛處理。自所有大鼠中選拔通常狀態及皮膚狀態良好之大鼠，以體重成為均等之方式實施分群。針對各群之大鼠，應用任一種貼附劑、與作為對照之比較例1之貼附劑。具體而言，於貼附日在大鼠之背部皮膚(剃毛區域)設定貼附部位(約1.5 cm×1.5 cm)，於其四角作標記。將上述中所獲得之貼附劑分別貼附於所標記之貼附部位。貼附後，以

覆蓋貼附部位之方式貼附網狀黏著包帶，進而覆蓋棉布並利用黏著性伸縮包帶進行固定。自貼附24小時後，將棉布、黏著包帶及貼附劑剝離，評價各群之大鼠之皮膚刺激之程度。又，評價皮膚刺激之程度後，摘取貼附部位之皮膚，製備皮膚切片標本，評價皮膚萎縮之程度。

【0044】 皮膚刺激之評價係於剝離貼附劑後0.5小時後，以Draize等人之判定基準(參考文獻：Draize JH等人，J. Pharmacol. Exp. Ther. 1944：82：377-390)作為參考而實施。具體而言，藉由觀察剝離後0.5小時後之貼附部位之皮膚，就(1)紅斑及痂皮形成、以及(2)浮腫形成之方面，根據以下之基準而得分化，對各群算出其平均值。並且，算出實施例之平均得分相對於相對應之比較例之平均得分作為相對值。

<Draize等人之判定基準>

(1)紅斑及痂皮形成

0：無紅斑

1：非常輕微之紅斑(勉強可識別之程度)

2：明顯之紅斑

3：中度或高度紅斑

4：高度紅斑(beet redness)至稍微之痂皮之形成(深部損傷)

(2)浮腫形成

0：無浮腫

1：非常輕微之浮腫(勉強可識別之程度)

2：輕度浮腫(可識別明顯之膨隆導致之明確邊緣之程度)

3：中度浮腫(約1 mm之膨隆)

4：高度浮腫(1 mm以上之膨隆與超過暴露範圍之擴散)

【0045】 皮膚萎縮之評價係對皮膚刺激之評價後之大鼠(每個群2隻)實施。對各個動物全部於異氟醚吸入麻醉下自腹部主動脈進行採血。採血後，採取包含各貼附部位之皮膚之表皮切片，將所獲得之表皮切片利用10%福馬林液進行固定。切出固定後之表皮切片中之貼附部位之中央部，包埋石蠟後，進行蘇木精-曙紅染色(HE染色)，使用顯微鏡(商品名：BX50，OLYMPUS公司製造)觀察所獲得之標本。使用圖像解析軟體(商品名：WinROOF ver7.3，三谷商事公司製造)對藉由顯微鏡所拍攝之標本之圖像進行解析，計測表皮之厚度。對各表皮切片，於5處測定表皮之厚度，算出平均值。將貼附部位之表皮之厚度超過未貼附之部位(正常皮膚)之表皮之厚度之50%之情形評價為「A」，將50%以下之情形評價為「B」。

【0046】

[表1]

	比較例1	實施例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
奧昔布寧鹽酸鹽	15	15	15	15	15	15
SIS嵌段共聚物	17.2	17.17	17.17	17.17	17.17	17.17
丙烯酸酯共聚物	1.9	1.91	1.91	1.91	1.91	1.91
脂環族飽和烴樹脂	40.1	40.06	40.06	40.06	40.06	40.06
液態石蠟	14.3	14.31	14.31	14.31	14.31	14.31
乙酸钠	9	9	9	9	9	9
二氟特隆戊酸酯	-	0.05	-	-	-	-
氯倍他索丙酸酯	-	-	0.05	-	-	-
安西奈德	-	-	-	0.05	-	-
糠酸莫米松	-	-	-	-	0.05	-
醋酸氟輕鬆	-	-	-	-	-	0.05
其他成分	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
皮膚刺激	1	0	0	0	0	0
皮膚萎縮	A	A	B	B	B	B

[表2]

	比較例6	比較例7	比較例8
奧昔布寧鹽酸鹽	15	15	15
SIS嵌段共聚物	17.17	17.17	17.17
丙烯酸酯共聚物	1.91	1.91	1.91
脂環族飽和烴樹脂	40.06	40.06	40.06
液態石蠟	14.31	14.31	14.31
乙酸钠	9	9	9
地塞米松丙酸酯	0.05	-	-
倍氯米松丙酸酯	-	0.05	-
氟輕鬆	-	-	0.05
其他成分	2.5	2.5	2.5
皮膚刺激	0	1	0
皮膚萎縮	B	A	B

【0047】 實施例1及比較例2~8之皮膚刺激之評價係相對於比較例1之平均得分之相對值。含有二氟特隆戊酸酯、氯倍他索丙酸酯、安西奈德、糠酸莫米松、醋酸氟輕鬆、地塞米松丙酸酯、倍氯米松丙酸酯或氟輕鬆之貼附劑中，僅含有二氟特隆戊酸酯之貼附劑(實施例1)降低因奧昔布寧鹽酸鹽導致之皮膚刺激，且亦未顯示皮膚萎縮。

【0048】 於日本，於異位性皮炎診療準則2016中，外用類固醇劑係基於其抗炎症作用及血管收縮作用之強弱，分類為5個等級(I類：Strongest，II類：Very strong，III類：Strong，IV類：Mild，V類：Weak)。根據表1及2，含有二氟特隆戊酸酯(II類)之實施例1之貼附劑降低因奧昔布寧導致之皮膚刺激，且未顯示皮膚萎縮。相對於此，含有安西奈德(II類)、糠酸莫米松(II類)或醋酸氟輕鬆(II類)之比較例3~5之貼附劑雖然降低因奧昔布寧導致之皮膚刺激，但亦顯示皮膚萎縮。

【0049】 試驗例2：二氟特隆戊酸酯之濃度

根據表3之記載，分別製備實施例1~5及比較例9、10之貼附劑。再者，表3中，只要並無特別說明，則數值表示質量%。

HWY：購入Slc大鼠(6~7週，雌性)，馴化6天以上。於馴化期間中於大鼠背部實施割毛及剃毛處理。自所有大鼠中選拔通常狀態及皮膚狀態良好之大鼠，以體重成為均等之方式實施分群。針對各群之大鼠，應用任一種貼附劑、與作為對照之比較例1之貼附劑。即，將所獲得之貼附劑應用於大鼠之背部24小時後，將貼附劑剝離。其後，與試驗例1同樣地，評價各群之大鼠之皮膚刺激及皮膚萎縮之程度。實施例1~5及比較例9、10之皮膚刺激之評價係相對於比較例1之平均得分之相對值。

【0050】

[表3]

	比較例9	實施例1	實施例2	實施例3	實施例4	實施例5	比較例10
奧昔布寧鹽酸鹽	15	15	15	15	15	15	15
SIS嵌段共聚物	17.2	17.17	17.18	17.18	17.18	17.18	17.18
丙烯酸酯共聚物	1.9	1.91	1.91	1.91	1.91	1.91	1.91
脂環族飽和烴樹脂	40	40.06	40.08	40.085	40.0891	40.0893	40.0895
液態石蠟	14.3	14.31	14.32	14.32	14.32	14.32	14.32
乙酸钠	9	9	9	9	9	9	9
二氟特隆戊酸酯	0.1	0.05	0.01	0.005	0.0009	0.0007	0.0005
其他成分	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0.4	0.8
皮膚萎縮	B	A	A	A	A	A	A

【0051】 試驗例3：奧昔布寧之皮膚透過性

關於實施例1、6及比較例1之貼附劑，使用無毛小鼠(7週、雄性)，經時地測定奧昔布寧之皮膚透過量。於所摘取之無毛小鼠皮膚分別貼附3片各貼附劑。將該皮膚放置於縱型之流出物型單元，用生理食鹽水將單元內填滿並藉由管與滾筒泵及分步收集器連接。繼而，將單元之循環相與設定為32℃之恆溫循環槽用管連接，一面利用多用攪拌器進行攪拌，一面每4小時進行接收器液之回收。試驗係對各貼附劑重複6次。將各貼附劑中之奧昔布寧之平均累積皮膚透過量之結果示於表4。

【0052】 [表4]

	比較例1	實施例1	實施例6
奧昔布寧鹽酸鹽	15	15	15
SIS嵌段共聚物	17.2	17.17	17.18
丙烯酸酯共聚物	1.9	1.91	1.91
脂環族飽和烴樹脂	40.1	40.06	40.089
液態石蠟	14.3	14.31	14.32
乙酸钠	9	9	9
二氟特隆戊酸酯	0	0.05	0.001
其他成分	2.5	2.5	2.5
平均累積皮膚透過量 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ hr}$]	464.2	475.7	463.9

【0053】 測定至貼附後24小時後為止之奧昔布寧之累積皮膚透過量，算出2隻之平均值。於實施例1、6及比較例1之貼附劑中，貼附後24小時之奧昔布寧之累積皮膚透過量無較大之差。因此，明確並不會藉由奧昔布寧之皮膚透過量減少，而使皮膚刺激降低。

【0054】 試驗例4：二氟特隆戊酸酯之穩定性

基於日本藥典之記載，將實施例3之貼附劑於40°C下保管1個月或6個月後，藉由高效液相層析法測定黏著劑層中所含之二氟特隆戊酸酯之含量。算出於各條件下保管後之貼附劑中之二氟特隆戊酸酯之含量相對於製備時之貼附劑中之二氟特隆戊酸酯之含量(初期值)，示於表5。

[表5]

保存條件	實施例3
初期	100
40°C、1個月	104.1
40°C、6個月	101.8

【0055】 試驗例5：皮膚刺激及皮膚萎縮之評價

與試驗例1同樣地，分別製備實施例7及比較例11~13之貼附劑，評價皮膚刺激及皮膚萎縮。表6中，只要並無特別說明，則數值表示質量%。

[表6]

	實施例7	比較例11	比較例12	比較例13
奧昔布寧鹽酸鹽	15	15	15	15
SIS嵌段共聚物	17.18	17.18	17.18	17.18
丙烯酸酯共聚物	1.91	1.91	1.91	1.91
脂環族飽和烴樹脂	40.07	40.07	40.07	40.07
液態石蠟	14.32	14.32	14.32	14.32
乙酸钠	9	9	9	9
二氟特隆戊酸酯	0.02	-	-	-
安西奈德	-	0.02	-	-
糠酸莫米松	-	-	0.02	-
醋酸氟輕鬆	-	-	-	0.02
其他成分	2.5	2.5	2.5	2.5
皮膚刺激	0	0	0	0
皮膚萎縮	A	B	B	B

【0056】 實施例7及比較例11~13之皮膚刺激之評價係相對於比較例1之平均得分之相對值。實施例7之貼附劑不僅降低因奧昔布寧鹽酸鹽導致之皮膚刺激，亦不顯示皮膚萎縮。

【0057】 試驗例6：皮膚刺激之評價

根據表7之記載，製備比較例14、實施例8、9之貼附劑，與試驗例1同樣地進行皮膚刺激之評價。表7中，只要並無特別說明，則數值表示質量%。實施例8、9之皮膚刺激之評價係相對於比較例14之平均得分之相對值。

[表7]

	比較例14	實施例8	實施例9
奧昔布寧鹽酸鹽	11.25	11.25	11.25
SIS嵌段共聚物	11.41	11.41	11.40
聚異丁烯	4.89	4.89	4.89
丙烯酸酯共聚物	4.08	4.08	4.08
脂環族飽和烴樹脂	42.79	42.785	42.76
液態石蠟	15.28	15.28	15.27
乙酸钠	5.3	5.3	5.3
二氟特隆戊酸酯	0	0.005	0.05
其他成分	5	5	5
皮膚刺激	1	0	0

【0058】 試驗例7：皮膚刺激之評價(連續投予)

根據表8之記載，製備比較例15及實施例10之貼附劑。表8中，只要並無特別說明，則數值表示質量%。評價連續兩次投予實施例3、8及10、比較例1、14及15之貼附劑之情形之皮膚刺激。具體而言，於大鼠之背部皮膚(剃毛區域)設定貼附部位(約1.5 cm×1.5 cm)，於其四角作為標記。以各群之大鼠之數量成為6~8之方式將大鼠分群為比較例應用群與實施例應用群。將上述所獲得之貼附劑分別貼附於所標記之貼附部位(初次投予)。貼附後，以覆蓋貼附部位之方式貼附網狀黏著包帶，進而覆蓋棉布並利用黏著性伸縮包帶進行固定。貼附後24小時後，將棉布、黏著包帶及貼附劑剝離。剝離後0.5小時後，將第2片貼附劑貼附至相同之部位(第2次投予)。將第2片貼附劑貼附24小時後剝離，進而0.5小時後，以與試驗例1同樣之方式評價皮膚刺激。

[表8]

	比較例15	實施例10
奧昔布寧鹽酸鹽	10	10
SIS嵌段共聚物	11.59	11.59
聚異丁烯	4.97	4.97
丙烯酸酯共聚物	4.14	4.14
脂環族飽和烴樹脂	43.47	43.465
液態石蠟	15.53	15.53
乙酸钠	5.3	5.3
二氟特隆戊酸酯	0	0.005
其他成分	5	5

【0059】 將結果示於表9。實施例3、8、10之皮膚刺激之評價係分別相對於比較例1、14、15之平均得分之相對值。實施例之貼附劑係與比較例之貼附劑相比，皮膚刺激之程度較低。

[表9]

	比較例1	實施例3	比較例14	實施例8	比較例15	實施例10
皮膚刺激	1	0.3	1	0	1	0



201909889

【發明摘要】

【中文發明名稱】

貼附劑

【中文】

本發明提供一種貼附劑，其係具備支持體及於上述支持體上具備黏著劑層者，且上述黏著劑層含有選自由奧昔布寧及其藥學上可容許之鹽所組成之群中之至少一種之藥物、黏著基劑、及二氟特隆戊酸酯，上述二氟特隆戊酸酯之含量以上述黏著劑層之總質量基準計為0.0007～0.05質量%。

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種貼附劑，其係具備支持體及於上述支持體上具備黏著劑層者，
且

上述黏著劑層含有選自由奧昔布寧及其藥學上可容許之鹽所組成之
群中之至少一種之藥物、黏著基劑、及二氟特隆戊酸酯，

上述二氟特隆戊酸酯之含量以上述黏著劑層之總質量基準計為
0.0007~0.05質量%。

【第2項】

如請求項1之貼附劑，其中上述奧昔布寧與上述二氟特隆戊酸酯之質
量比為180：1~20000：1。

【第3項】

如請求項1或2之貼附劑，其中上述黏著基劑包含選自由橡膠系黏著
基劑及丙烯酸系黏著基劑所組成之群中之至少一種之黏著基劑。