

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年10月11日(11.10.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/186441 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/519 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/014412

(22) 国際出願日: 2018年4月4日(04.04.2018)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2017-075358 2017年4月5日(05.04.2017) JP
特願 2017-253439 2017年12月28日(28.12.2017) JP

(71) 出願人: 帝國製薬株式会社(TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7692695 香川県東かがわ市三本松567番地 Kagawa (JP). 株式会社日本触媒(NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410043 大阪府大阪市中央区高麗橋4丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 川上 智 (KAWAKAMI, Satoshi); 〒7692695 香川県東かがわ市三本松567番地 帝國製薬株式会社内 Kagawa (JP). 曾

我部 学(SOGABE, Manabu); 〒7692695 香川県東かがわ市三本松567番地 帝國製薬株式会社内 Kagawa (JP). 柴田 大樹(SHIBATA, Taiki); 〒7692695 香川県東かがわ市三本松567番地 帝國製薬株式会社内 Kagawa (JP). 長谷川 裕彰(HASEGAWA, Hiroaki); 〒5640034 大阪府吹田市西御旅町5番8号 株式会社日本触媒内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山尾 憲人, 外 (YAMAO, Norihito et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町8番1号 梅田阪急ビルオフィスタワー 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: RISPERIDONE-CONTAINING PATCH

(54) 発明の名称: リスペリドン含有貼付剤

(57) Abstract: The present invention provides a risperidone-containing patch endowed with both excellent drug releasability and patch physical properties. Specifically, the present invention provides a medical patch that includes risperidone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a carboxylic acid, a fatty acid ester, and an adhesive composition including an adhesive, wherein the medical patch is characterized in that the adhesive is a star-shaped acrylic block polymer having a star-shaped structure in which at least three chain-form polymer moieties extend radially from a sulfur residue of a mercapto group in the center, 30-99.99 mass% of the total structural units of the star-shaped acrylic block polymer are C7-17 (meth)acrylic acid alkyl ester units, and at least one of the chain-form polymer moieties is a structural unit having a copolymer structure of a C7-17 (meth)acrylic acid alkyl ester and a polymerizable monomer including a polyfunctional monomer.

(57) 要約: 本発明は、優れた薬物放出性と貼付剤物性を兼ね備えたリスペリドン含有貼付剤を提供する。具体的には、本発明は、リスペリドンまたはその医薬的に許容される塩; カルボン酸; 脂肪酸エステル; および粘着剤を含む粘着剤組成物を含む医療用貼付剤であって、前記粘着剤が、少なくとも3本の鎖状ポリマー部分がメルカプト基の硫黄残基を中心にして放射状に延びている星型構造をとる星型アクリル系ブロックポリマーであって、当該星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位の30~99.99質量%が炭素数7~17の(メタ)アクリル酸アルキルエステル構造単位であり、少なくとも1本の前記鎖状ポリマー部分が炭素数7~17の(メタ)アクリル酸アルキルエステルと多官能性モノマーを含む重合性モノマーの共重合体構造を有する構造単位である星型アクリル系ブロックポリマーであることを特徴とする、医療用貼付剤を提供する。

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称： リスペリドン含有貼付剤

技術分野

[0001] 本発明は、星型アクリル系ブロックポリマーを粘着剤として用いたリスペリドン含有貼付剤に関する。

背景技術

[0002] リスペリドンはセロトニン・ドーパミン拮抗薬に属する非定型抗精神病薬であり、脳の中枢に作用し、セロトニン5-HT₂受容体およびドーパミンD₂受容体を遮断することで、主として統合失調症、躁病、自閉症等の精神疾患の治療薬として利用されている。

[0003] リスペリドン製剤の剤形としては、錠剤や内用液等、主として経口製剤が多く開発されている。しかしながら、経口製剤の場合、腸管や肝臓等における初回通過効果により薬物が代謝されたり、また食欲不振、嘔吐、便秘等の副作用も多く報告されている。このため、初回通過効果による薬物代謝を回避でき、副作用が軽減でき、しかも薬物を長時間にわたって持続的に投与可能な製剤として、近年、リスペリドン含有貼付剤の開発が試みられている（特許文献1～3）。

[0004] 一方、リスペリドンの持続的かつ、優れた薬物放出性を示す貼付剤を得るために、貼付剤中に高濃度の薬物を含有させ、かつリスペリドンの溶解性と経皮吸収性を向上させるための酸や脂肪酸エステル等の液状成分を含有させる。しかしながら、これらの液状成分を製剤中にある程度配合した場合、通常のゴム系粘着剤やアクリル系粘着剤では貼付剤物性が保たれず、製造直後の凝集力不足、あるいは長期保存中における液状成分の染み出し等の問題が生じる。

[0005] また、リスペリドンは難溶性薬物であり、貼付剤中に高濃度のリスペリドン含有させた場合、製造直後には完全溶解していても、時間経過とともにリスペリドンの結晶が析出することがある。薬物の結晶が析出すると、貼付

剤の粘着物性の悪化や薬物透過性の低下等の問題を引き起こす。

- [0006] 上記特許文献1および2では通常のゴム系粘着剤やアクリル系粘着剤を用いており、上記のような液状成分に起因する課題を解決するものではない。
- また、特許文献3では液状成分に起因する課題を解決すべくアクリル系粘着剤とイソシアネート基を有する架橋剤を使用しているが、リスペリドンの溶解性と経皮吸収性を向上させるために配合する酸が架橋を阻害するため、十分な物性保持が困難になり、また、イソシアネート基がリスペリドンの安定性に影響を及ぼす等の問題があった。さらに、特許文献1～3ではリスペリドンの結晶析出に関する記載は無く、経時的な結晶析出についての評価がなされていない。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：WO2010/098261
特許文献2：特開2006-169238
特許文献3：特開2014-105205

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] 本発明は、上記従来の課題を解決するためになされたものであり、その1つの目的とするところは、優れた薬物放出性と貼付剤物性を兼ね備えたリスペリドン含有貼付剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0009] かかる課題を解決すべく、本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、リスペリドン含有貼付剤において、特定の星型（本明細書中、「星形」とも呼称する）アクリル系ブロックポリマーを粘着剤として用いることにより、製剤からの薬物放出性が優れ、かつ、カルボン酸や脂肪酸エステル等の液状成分を比較的多量に配合した場合でも、凝集力が高く、長期保存中に液状成分の染み出しおよび薬物の結晶析出等が起こらず、長時間に渡り皮膚に適用可能な優

れた貼付剤物性を兼ね備えた貼付剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] すなわち、本発明の態様は、以下のとおりである。

1. 医療用貼付剤、その用途、およびその製造方法

[1]

リスペリドンまたはその医薬的に許容される塩；

カルボン酸；

脂肪酸エステル；および

粘着剤

を含む粘着剤組成物を含む医療用貼付剤であって、前記粘着剤が、少なくとも3本の鎖状ポリマー部分がメルカプト基の硫黄残基を中心にして放射状に延びている星型構造をとる星型アクリル系ブロックポリマーであって、当該星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位の30～99.99質量%が炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステル構造単位であり、少なくとも1本の前記鎖状ポリマー部分が炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルと多官能性モノマーを含む重合性モノマーの共重合体構造を有する構造単位である星型アクリル系ブロックポリマーであることを特徴とする、医療用貼付剤；

[2]

星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位に対する多官能性モノマーの含有量が0.001～1質量%である、上記[1]に記載の医療用貼付剤；

[3]

鎖状ポリマー部分がラジカル重合性モノマーの重合体構造を含む、上記[1]または[2]に記載の医療用貼付剤；

[4]

炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルが（メタ）アクリル酸ブチルエステル、（メタ）アクリル酸t-ブチルエステル、（メタ）ア

クリル酸ペンチルエステル、（メタ）アクリル酸ヘキシルエステル、（メタ）アクリル酸ヘプチルエステル、（メタ）アクリル酸オクチルエステル、（メタ）アクリル酸イソオクチルエステル、（メタ）アクリル酸ノニルエステル、（メタ）アクリル酸イソノニルエステル、（メタ）アクリル酸デシルエステル、（メタ）アクリル酸ウンデシルエステル、（メタ）アクリル酸ドデシルエステル、および（メタ）アクリル酸2-エチルヘキシルエステルからなる群から選択される1種または2種以上の組み合わせである、上記〔1〕～〔3〕のいずれか1つに記載の医療用貼付剤；

〔5〕

多官能性モノマーが、2官能性（メタ）アクリレートから選択される1種または2種以上の組み合わせである、上記〔1〕～〔4〕のいずれか1つに記載の医療用貼付剤；

〔6〕

多官能性モノマーがエチレングリコールジ（メタ）アクリレート、ジエチレングリコールジ（メタ）アクリレート、トリエチレングリコールジ（メタ）アクリレート、テトラエチレングリコールジ（メタ）アクリレート、ポリエチレングリコール（200）ジ（メタ）アクリレート、ポリエチレングリコール（400）ジ（メタ）アクリレート、ジプロピレングリコールジ（メタ）アクリレート、トリプロピレングリコールジ（メタ）アクリレート、ポリプロピレングリコール（400）ジ（メタ）アクリレート、および1,6-ヘキサンジオールジ（メタ）アクリレートからなる群から選択される1種または2種以上の組み合わせである、上記〔1〕～〔5〕のいずれか1つに記載の医療用貼付剤；

〔7〕

鎖状ポリマー部分がヒドロキシ基含有モノマーを含む、上記〔1〕～〔6〕のいずれか1つに記載の医療用貼付剤；

〔8〕

ヒドロキシ基含有モノマーが（メタ）アクリル酸2-ヒドロキシエチル、

(メタ) アクリル酸 2-ヒドロキシプロピル、および (メタ) アクリル酸 4-ヒドロキシブチルからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の組み合わせである、上記 [7] に記載の医療用貼付剤；

[9]

星型アクリル系ブロックポリマーの水酸基価が 5～50 である、上記 [7] または [8] に記載の医療用貼付剤；

[10]

リスペリドンまたはその医薬的に許容される塩がリスペリドン遊離塩基である、上記 [1]～[9] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤；

[11]

カルボン酸が炭素数 8 個以上のカルボン酸から選択される 1 種または 2 種以上の組み合わせである、上記 [1]～[10] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤；

[12]

脂肪酸エステルがミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、およびセバシン酸ジエチルからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の組み合わせである、上記 [1]～[11] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤；

[13]

粘着剤組成物中のリスペリドンまたはその医薬的に許容される塩の含有量が 1～10 質量%であり、カルボン酸の含有量が 1～10 質量%であり、脂肪酸エステルの含有量が 20～50 質量%であり、粘着剤の含有量が 40～70 質量%である、上記 [1]～[12] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤；

[14]

粘着剤組成物中に界面活性剤をさらに含む、上記 [1]～[13] のい

れか 1 つに記載の医療用貼付剤；

[1 5]

界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、およびソルビタン脂肪酸エステルからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の組み合わせである、上記 [1 4] に記載の医療用貼付剤；ならびに

[1 6]

粘着剤組成物中の界面活性剤の含有量が 1 ～ 1 0 質量％である、上記 [1 4] または [1 5] に記載の医療用貼付剤。

[0011] また、本発明の別の態様は、以下のとおりである。

[1 7] 星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位の 5 0 ～ 9 9 . 9 9 質量％が炭素数 7 ～ 1 7 の（メタ）アクリル酸アルキルエステル構造単位である、上記 [1] ～ [1 6] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤；

[1 8]

重合性モノマーが、1 種または 2 種以上のその他の重合性モノマーをさらに含む、上記 [1] ～ [1 7] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤；

[1 9]

炭素数 7 ～ 1 7 の（メタ）アクリル酸アルキルエステルがアクリル酸ブチルエステルおよびアクリル酸 2 - エチルヘキシルエステルからなる群から選択される 1 種または 2 種の組み合わせである、上記 [1] ～ [1 8] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤；

[2 0]

多官能性モノマーがエチレングリコールジアクリレートおよびテトラエチレングリコールジアクリレートからなる群から選択される 1 種または 2 種の組み合わせである、上記 [1] ～ [1 9] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤；

[2 1]

カルボン酸がカプリル酸を含む 1 種または 2 種以上の炭素数 8 個以上のカルボン酸である、上記 [1] ～ [20] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤；

[22]

脂肪酸エステルがミリスチン酸イソプロピルを含む 1 種または 2 種以上の脂肪酸エステルである、上記 [1] ～ [21] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤；ならびに

[23]

界面活性剤がラウロマクロゴールを含む 1 種または 2 種以上の界面活性剤である、上記 [14] ～ [22] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤。

[0012] 本発明のさらに別の態様は、以下の通りである。

[24] 重合性モノマーが弱塩基性モノマーを含まない、上記 [1] ～ [23] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤；

[25] 星型アクリル系ブロックポリマーが、少なくとも 3 本の鎖状ポリマー部分がメルカプト基の硫黄残基を中心にして放射状に延びている星型アクリル系ブロックポリマーが、多価メルカプタンの存在下で重合性モノマーのラジカル重合を行う第 1 重合工程と、前記第 1 重合工程で得られた中間体ポリマーと重合性モノマーのラジカル重合を行う第 2 重合工程とを含み、前記第 1 重合工程および第 2 重合工程のうちの第 2 段階では、第 1 段階で得られたポリマー溶液に第 2 段階で用いる重合性モノマーを予め一括混合しておき、この混合溶液を用いて第 2 段階の重合を行うことで製造されることを特徴とする、上記 [1] ～ [24] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤；

[26] 精神疾患（例えば統合失調症、躁病、および自閉症等、とりわけ統合失調症）の治療に用いられる、上記 [1] ～ [25] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤；

[27] 上記 [1] ～ [25] のいずれか 1 つに記載の医療用貼付剤を投与する工程を含む、精神疾患（例えば統合失調症、躁病、および自閉症等、とりわけ統合失調症）の治療方法；ならびに

[28] (a) 多価メルカプタンの存在下で、第1重合工程および第2重合工程からなるラジカル重合段階の各素段階で種類の同じかまたは異なる重合性モノマーを使用するラジカル重合を2段階で行うことにより星型アクリル系ブロックポリマーを製造する工程であって、前記2段階のうちの第2段階では、第1段階で得られたポリマー溶液と第2段階で用いる重合性モノマーの一部を重合させた後、第1段階で得られたポリマー溶液と第2段階で用いる重合性モノマーの残りを含むモノマー混合物を少しずつ添加混合して重合させる工程；および

(b) 前記(a)で得られた星型アクリル系ブロックポリマーとリスペリドンまたはその医薬的に許容される塩、カルボン酸、脂肪酸エステル、および適宜他の成分を混合する工程

を含むことを特徴とする、上記[1]～[25]のいずれか1つに記載の医療用貼付剤の製造方法。

[0013] 本発明のさらに別の態様は、以下の通りである。

2. 星型アクリル系ブロックポリマーの用途

[29]

リスペリドンまたはその医薬的に許容される塩を含む粘着剤組成物を含む貼付剤の粘着剤として用いられる星型アクリル系ブロックポリマーであって、少なくとも3本の鎖状ポリマー部分がメルカプト基の硫黄残基を中心にして放射状に延びている星型構造をとる星型アクリル系ブロックポリマーであり、当該星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位の30～99.99質量%が炭素数7～17の(メタ)アクリル酸アルキルエステル構造単位であり、少なくとも1本の前記鎖状ポリマー部分が炭素数7～17の(メタ)アクリル酸アルキルエステルと多官能性モノマーを含む重合性モノマーの共重合体構造を有する構造単位である星型アクリル系ブロックポリマー；

[30]

粘着剤組成物がカルボン酸および脂肪酸エステルから選択される1種または2種以上の成分を含む、上記[29]に記載の星型アクリル系ブロックポ

リマー；

[31]

粘着剤組成物が界面活性剤を含む、上記[29]または[30]に記載の星型アクリル系ブロックポリマー；

[32]

上記[1]～[25]のいずれか1つに記載の医療用貼付剤の粘着剤として用いられる、上記[29]に記載の星型アクリル系ブロックポリマー；

[33]

粘着剤組成物の凝集力または熱安定性を向上するための、上記[29]～[32]のいずれか1つに記載の星型アクリル系ブロックポリマー；

[34]

リスペリドンまたはその医薬的に許容される塩を含む粘着剤組成物を含む貼付剤の製造における星型アクリル系ブロックポリマーの使用であって、前記星型アクリル系ブロックポリマーが、少なくとも3本の鎖状ポリマー部分がメルカプト基の硫黄残基を中心にして放射状に延びている星型構造をとる星型アクリル系ブロックポリマーであり、当該星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位の30～99.99質量%が炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステル構造単位であり、少なくとも1本の前記鎖状ポリマー部分が炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルと多官能性モノマーを含む重合性モノマーの共重合体構造を有する構造単位である星型アクリル系ブロックポリマーである、使用；

[35]

粘着剤組成物がカルボン酸および脂肪酸エステルから選択される1種または2種以上の成分を含む、上記[34]に記載の使用；

[36]

粘着剤組成物が界面活性剤を含む、上記[34]または[35]に記載の使用；

[37]

貼付剤が上記〔１〕～〔２５〕のいずれか１つに記載の医療用貼付剤である、上記〔３４〕に記載の使用；

〔３８〕

星型アクリル系ブロックポリマーが粘着剤組成物の凝集力または熱安定性を向上するものである、上記〔３４〕～〔３７〕のいずれか１つに記載の使用；

〔３９〕

星型アクリル系ブロックポリマーを用いてリスペリドンまたはその医薬的に許容される塩を含む貼付剤の粘着剤組成物の凝集力または熱安定性を向上する方法であって、前記星型アクリル系ブロックポリマーが、少なくとも３本の鎖状ポリマー部分がメルカプト基の硫黄残基を中心にして放射状に延びている星型構造をとる星型アクリル系ブロックポリマーであり、当該星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位の３０～９９．９９質量％が炭素数７～１７の（メタ）アクリル酸アルキルエステル構造単位であり、少なくとも１本の前記鎖状ポリマー部分が炭素数７～１７の（メタ）アクリル酸アルキルエステルと多官能性モノマーを含む重合性モノマーの共重合体構造を有する構造単位である星型アクリル系ブロックポリマーである、方法；

〔４０〕

粘着剤組成物がカルボン酸および脂肪酸エステルから選択される１種または２種以上の成分を含む、上記〔３９〕に記載の方法；

〔４１〕

粘着剤組成物が界面活性剤を含む、上記〔３９〕または〔４０〕に記載の方法；ならびに

〔４２〕

貼付剤が上記〔１〕～〔２５〕のいずれか１つに記載の医療用貼付剤である、上記〔３９〕に記載の方法。

発明の効果

[0014] 本発明によれば、リスペリドン含有貼付剤において、特定の星型アクリル

系ブロックポリマーを粘着剤として用いることにより、製剤からの薬物放出性が優れ、かつ、カルボン酸や脂肪酸エステル等の液状成分を比較的多量に配合した場合でも、凝集力が高く、長期保存中に液状成分の染み出しおよび薬物の結晶析出等が起こらず、長時間に渡り皮膚に適用可能な優れた貼付剤物性を兼ね備えた貼付剤を提供することができる。

[0015] また、本発明が提供するリスペリドン含有貼付剤により、薬物を、皮膚を介して循環血中に効率よく吸収させることができ、経口投与において見られる消化器系の副作用や、急激な血中濃度の上昇に伴って起こり得る副作用も回避できる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]本発明に係る星型アクリル系ブロックポリマーの模式図（一例）を示す。図中の符号は、1：星型構造、2：第1重合工程で形成された鎖状ポリマー部分、3：第2重合工程で形成された鎖状ポリマー部分、4：メルカプト基を意味する。

[図2]試験例4の皮膚透過性試験における累積薬物透過量を示す。

[図3]試験例4の皮膚透過性試験における経皮薬物吸収速度（F l u x）を示す。

発明を実施するための形態

[0017] 本発明の医療用貼付剤（本明細書中、「リスペリドン含有貼付剤」とも呼称する）は、星型アクリル系ブロックポリマーを粘着剤として用い、有効成分であるリスペリドンまたはその医薬的に許容される塩、カルボン酸、脂肪酸エステル、および適宜他の成分を配合して得られる組成物（粘着剤組成物）を粘着剤層とし、これを支持体上に積層することにより調製される。

[0018] 上記星型アクリル系ブロックポリマー（星型アクリル系ブロックコポリマーとも称する）は、少なくとも3本の鎖状ポリマー部分がメルカプト基の硫黄残基を中心にして放射状に延びている星型構造を有する。かかる星型構造は、文献（例えば特許第2842782号明細書、特許第3385177号明細書、特許第4603398号明細書、特許第4744481号明細書、

および特許第4916200号明細書等)においても知られている。本発明に係る星型アクリル系ブロックポリマーの構造の模式図(一例)を図1に示す。また、星型アクリル系ブロックポリマーは、該星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位の30~99.99質量%が炭素数7~17の(メタ)アクリル酸アルキルエステル構造単位である。該星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位中、炭素数7~17の(メタ)アクリル酸アルキルエステル構造単位の含有割合は、好ましくは、50~99.99質量%、60~99.99質量%、35~97質量%、より好ましくは70~99.99質量%、40~95質量%であり、一層好ましくは50~85質量%である。該星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位中、炭素数7~17の(メタ)アクリル酸アルキルエステル構造単位の含有割合が50質量%未満(典型的には、30質量%未満)の場合、粘着性を十分に付与できない。なお、本明細書において、「(メタ)アクリル酸」は、アクリル酸またはメタクリル酸を意味し、ポリマー部分の「構造単位」は、ポリマーを構成する重合性モノマー由来の構造からなる単位を意味する。前記メルカプト基の硫黄残基の中心とは、言い換えれば該硫黄残基を有する多価メルカプタン由来の骨格のものを示す。

尚、本願明細書中、数値範囲を示す記載として、例えば「X~Y質量%」であると記載する場合、特に断らない限り、「X質量%またはそれ以上からY質量%またはそれ以下」であることを意味する。

[0019] 炭素数7~17の(メタ)アクリル酸アルキルエステル構造単位に対応する重合性モノマー(以下、「炭素数7~17の(メタ)アクリル酸アルキルエステルモノマー」とも称する)、すなわち、炭素数7~17の(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、例えば、(メタ)アクリル酸ブチルエステル、(メタ)アクリル酸t-ブチルエステル、(メタ)アクリル酸ペンチルエステル、(メタ)アクリル酸ヘキシルエステル、(メタ)アクリル酸ヘプチルエステル、(メタ)アクリル酸オクチルエステル、(メタ)アクリル酸イソオクチルエステル、(メタ)アクリル酸ノニルエステル、(メタ)

アクリル酸イソノニルエステル、（メタ）アクリル酸デシルエステル、（メタ）アクリル酸ウンデシルエステル、（メタ）アクリル酸ドデシルエステル、（メタ）アクリル酸２－エチルヘキシルエステル；等からなる群から選択される１種または２種以上の組み合わせが挙げられる。炭素数７～１７の（メタ）アクリル酸アルキルエステルモノマーの例としては、好ましくは（メタ）アクリル酸ブチルエステル、（メタ）アクリル酸ｔ－ブチルエステル、（メタ）アクリル酸２－エチルヘキシルエステル、（メタ）アクリル酸オクチルエステル、（メタ）アクリル酸イソオクチルエステル、（メタ）アクリル酸ノニルエステル、（メタ）アクリル酸イソノニルエステルが挙げられ、より好ましくは（メタ）アクリル酸ブチルエステルと（メタ）アクリル酸２－エチルヘキシルエステルの組み合わせが挙げられ、一層より好ましくはアクリル酸ブチルとアクリル酸２－エチルヘキシルエステルの組み合わせが挙げられる。ここで、炭素数７～１７の（メタ）アクリル酸アルキルエステルモノマーが、第１重合性モノマーおよび第２重合性モノマーとして使用される場合、同じであっても異なってもよい。

[0020] 本発明において、星型アクリル系ブロックポリマーの製造に多官能性モノマーが用いられる。多官能性モノマーとは、 $C=C$ 結合等の重合可能な部分構造を複数個含む構造単位を意味する。多官能性モノマーとしては例えば、アルキレングリコールジ（メタ）アクリレート、エチレングリコールジ（メタ）アクリレート、ジエチレングリコールジ（メタ）アクリレート、トリエチレングリコールジ（メタ）アクリレート、テトラエチレングリコールジ（メタ）アクリレート、ポリエチレングリコールジ（メタ）アクリレート（例えばポリエチレングリコール（２００）ジ（メタ）アクリレート、ポリエチレングリコール（４００）ジ（メタ）アクリレート、ポリエチレングリコール（６００）ジ（メタ）アクリレート等）、プロピレングリコールジ（メタ）アクリレート、ジプロピレングリコールジ（メタ）アクリレート、トリプロピレングリコールジ（メタ）アクリレート、ポリプロピレングリコールジ（メタ）アクリレート（例えばポリプロピレングリコール（４００）ジ（メタ）アクリレート

タ) アクリレート、ポリプロピレングリコール (700) ジ (メタ) アクリレート、ポリプロピレングリコール (1000) ジ (メタ) アクリレート等)、1, 3-ブチレングリコールジ (メタ) アクリレート、1, 4-ブタンジオールジ (メタ) アクリレート、1, 6-ヘキサジオールジ (メタ) アクリレート、ネオペンチルグリコールジ (メタ) アクリレート、2-ヒドロキシ-1, 3-ジ (メタ) アクリロキシプロパン、2, 2-ビス [4- (アクリロキシエトキシ) フェニル] プロパン、2, 2-ビス [4- (メタクリロキシエトキシ) フェニル] プロパン、2, 2-ビス [4- (アクリロキシ・ポリエトキシ) フェニル] プロパン、2, 2-ビス [4- (メタクリロキシ・ポリエトキシ) フェニル] プロパン、2-ヒドロキシ-1-アクリロキシ-3-メタクリロキシプロパン等のジオールと (メタ) アクリル酸のジエステル化合物である2官能性 (メタ) アクリレート; トリメチロールプロパントリ (メタ) アクリレート、テトラメチロールメタントリ (メタ) アクリレート、テトラメチロールメタンテトラ (メタ) アクリレート、ペンタエリスリトールテトラキス (メタ) アクリレート、ジペンタエリスリトールヘキサキス (メタ) アクリレート等の1分子当たり3個以上の水酸基を有する化合物と (メタ) アクリル酸のポリエステル化合物である多官能性 (メタ) アクリレート; アリル (メタ) アクリレート等の1分子当たり1個以上のアリル基と1個以上の (メタ) アクリル基を有する化合物; ならびにジビニルベンゼン等の1分子当たり2個以上のビニル基を有する化合物; 等からなる群から選択される1種または2種以上の組み合わせを挙げることができる。多官能性モノマーの例としては、好ましくは2官能性 (メタ) アクリレートが挙げられ、エチレングリコールジ (メタ) アクリレート、ジエチレングリコールジ (メタ) アクリレート、トリエチレングリコールジ (メタ) アクリレート、テトラエチレングリコールジ (メタ) アクリレート、ポリエチレングリコール (200) ジ (メタ) アクリレート、ポリエチレングリコール (400) ジ (メタ) アクリレート、ジプロピレングリコールジ (メタ) アクリレート、トリプロピレングリコールジ (メタ) アクリレート、ポリプロピレ

ングリコール（４００）ジ（メタ）アクリレート、１，６－ヘキサンジオールジ（メタ）アクリレートからなる群から選択される１種または２種以上の組み合わせを挙げることができ、より好ましくはエチレングリコールジ（メタ）アクリレートおよびテトラエチレングリコールジ（メタ）アクリレートからなる群から選択される１種または２種以上の組み合わせが挙げられ、さらに好ましくはエチレングリコールジ（メタ）アクリレートが挙げられ、とりわけ好ましくはエチレングリコールジアクリレートが挙げられる。ここで、多官能性モノマーが、第１重合性モノマーおよび第２重合性モノマーとして使用される場合、同じであっても異なってもよい。なお、特定のモノマー（例えばアクリル酸２－ヒドロキシエチル等）は不純物として一定量の多官能性モノマー（例えばエチレングリコールジアクリレート等）を含んでいる場合があるが、本発明における多官能性モノマーは、多官能性モノマー自体として添加するものであってもよく、または別のモノマーの不純物として含まれる多官能性モノマーであってもよい。

[0021] 星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位中、多官能性モノマーの含有割合は総計で、０．００１～１質量％、好ましくは０．００２～０．５質量％、より好ましくは０．００４～０．３質量％であり、例えば０．０１～１質量％、０．０２～０．５質量％、または０．０４～０．３質量％等である。あるいは、多官能性モノマーの含有割合は総計で、星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位中、０．００１～１質量％、好ましくは０．００２～０．５質量％、より好ましくは０．００４～０．３質量％であり、例えば０．０１～１質量％、０．０２～０．５質量％、または０．０４～０．３質量％等である。なお、特定のモノマー（例えばアクリル酸２－ヒドロキシエチル等）が不純物として一定量の多官能性モノマー（例えばエチレングリコールジアクリレート等）を含んでいる場合、それを加味して多官能性モノマーの導入量を調整する。

[0022] 本発明の１つの実施態様では、重合性モノマーは弱塩基性モノマーを含まない。そのような弱塩基性モノマーとは例えば、第３級アミンが側鎖につい

た（メタ）アクリレート類、およびアミド類からなる群から選択される１種または２種以上の組み合わせを意味する。弱塩基性モノマーとしては、例えば、（メタ）アクリル酸ジメチルアミノエチル、（メタ）アクリル酸ジエチルアミノエチル等の（メタ）アクリル酸ジアルキルアミノアルキル類；（メタ）アクリル酸ジメチルアミノエチル四級アンモニウム塩等の（メタ）アクリル酸ジアルキルアミノアルキル四級アンモニウム塩類；ジメチルアミノプロピルアクリルアミド、ジエチルアミノプロピルアクリルアミド、（メタ）アクリルアミド、N-メチル（メタ）アクリルアミド、N-プロピル（メタ）アクリルアミド等の（メタ）アクリルアミド類；等が挙げられる。

[0023] 鎖状ポリマー部分はラジカル重合性モノマーの重合体構造を含み、ここで、ラジカル重合性モノマーは、例えば炭素数 7～17 の（メタ）アクリル酸アルキルエステルモノマー、多官能性モノマー、その他の重合性モノマーである。

星型アクリル系ブロックポリマーが有する鎖状ポリマー部分は、炭素数 7～17 の（メタ）アクリル酸アルキルエステルおよび多官能性モノマー以外の重合性モノマー（以下、「その他の重合性モノマー」と称する）由来の構造単位を全構造単位の 70、好ましくは 50 質量％未満の含有割合で含んでもよい。

[0024] その他の重合性モノマーとしては、ラジカル重合により単独重合または共重合が可能な重合性モノマーが挙げられ、例えば、（メタ）アクリル酸メチル、（メタ）アクリル酸エチル等の炭素数 6 以下の（メタ）アクリル酸アルキルエステル；（メタ）アクリル酸 2-ヒドロキシエチル、（メタ）アクリル酸 2-ヒドロキシプロピル、（メタ）アクリル酸 4-ヒドロキシブチル等のヒドロキシ基含有モノマー； α -メチルスチレン、ビニルトルエン、スチレン等のスチレン系モノマー；フェニルマレイミド、シクロヘキシルマレイミド等のマレイミド系モノマー；メチルビニルエーテル、エチルビニルエーテル、イソブチルビニルエーテル等のビニルエーテル系モノマー；フマル酸のモノアルキルエステル、フマル酸のジアルキルエステル；マレイン酸のモ

ノアルキルエステル、マレイン酸のジアルキルエステル；イタコン酸のモノアルキルエステル、イタコン酸のジアルキルエステル；N-ビニル-2-ピロリドン等のビニルピロリドン；メトキシトリエチレングリコールアクリレート、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート、エトキシジエチレングリコールアクリレート、メトキシポリエチレングリコールアクリレート等の（メタ）アクリル酸アルコキシポリアルキレングリコールエステル；（メタ）アクリロニトリル、ブタジエン、イソプレン、塩化ビニル、塩化ビニリデン、酢酸ビニル、ビニルケトン、ビニルピリジン、ビニルカルバゾール等のその他のビニル化合物；（メタ）アクリル酸、フマル酸、マレイン酸、イタコン酸等のカルボキシル基含有モノマー；等からなる群から選択される1種または2種以上の組み合わせが挙げられる。その他の重合性モノマーの例としては、好ましくは炭素数6以下の（メタ）アクリル酸アルキルエステル、ヒドロキシ基含有モノマー、およびビニル化合物が挙げられ、より好ましくは（メタ）アクリル酸メチル、（メタ）アクリル酸エチル、（メタ）アクリル酸2-ヒドロキシエチル、（メタ）アクリル酸2-ヒドロキシプロピル、（メタ）アクリル酸4-ヒドロキシブチル、（メタ）アクリロニトリル、ブタジエン、イソプレン、塩化ビニル、塩化ビニリデン、酢酸ビニル、ビニルケトン、ビニルピリジン、ビニルカルバゾールが挙げられ、一層より好ましくは（メタ）アクリル酸メチル、（メタ）アクリル酸2-ヒドロキシエチル、または酢酸ビニルが挙げられ、とりわけ好ましくはメタクリル酸メチル、アクリル酸2-ヒドロキシエチル、または酢酸ビニルが挙げられる。ここで、その他の重合性モノマーが、第1重合性モノマーおよび第2重合性モノマーとして使用される場合、同じであっても異なってもよい。

[0025] 本発明の貼付剤で用いられる星型アクリル系ブロックポリマーの典型的な1実施態様においては、鎖状ポリマー部分はヒドロキシ基含有モノマーを含み、好ましくは（メタ）アクリル酸2-ヒドロキシエチル、（メタ）アクリル酸2-ヒドロキシプロピル、および（メタ）アクリル酸4-ヒドロキシブチルからなる群から選択される1種または2種以上の組み合わせを含み、よ

り好ましくは（メタ）アクリル酸２－ヒドロキシエチルを含み、とりわけ好ましくはアクリル酸２－ヒドロキシエチルを含む。

[0026] 本発明の貼付剤で用いられる星型アクリル系ブロックポリマーの典型的な１実施態様においては、

炭素数 7 ～ 17 の（メタ）アクリル酸アルキルエステルが、（メタ）アクリル酸ブチルエステルおよび（メタ）アクリル酸２－エチルヘキシルエステルからなる群から選択される１種または２種以上の組み合わせであり、そして

エチレングリコールジ（メタ）アクリレートおよびテトラエチレングリコールジ（メタ）アクリレートからなる群から選択される１種または２種以上の組み合わせである多官能性モノマーを含む、
星型アクリル系ブロックポリマーが挙げられる。

ここで、少なくとも３本以上の鎖状ポリマー部分の内のある１本のポリマー部分を構成するラジカル重合性モノマーは、炭素数 6 以下の（メタ）アクリル酸アルキルエステル、ヒドロキシ基含有モノマー、およびビニル化合物からなる群から選択される１種または２種以上の組み合わせである。

[0027] 本発明の貼付剤で用いられる星型アクリル系ブロックポリマーの典型的な１実施態様においては、

炭素数 7 ～ 17 の（メタ）アクリル酸アルキルエステルが、アクリル酸ブチルとアクリル酸２－エチルヘキシルエステルの組み合わせであり、そして

エチレングリコールジアクリレートおよびテトラエチレングリコールジアクリレートからなる群から選択される１種または２種の組み合わせである多官能性モノマーを含む、
星型アクリル系ブロックポリマーが挙げられる。

ここで、少なくとも３本以上の鎖状ポリマー部分の内のある１本のポリマー部分を構成するラジカル重合性モノマーは、メタクリル酸メチル、アクリル酸２－ヒドロキシエチル、および酢酸ビニルからなる群から選択される１種または２種以上の組み合わせである。

- [0028] 星型アクリル系ブロックポリマーは、その特徴的な星型アクリル系ブロックポリマー構造のためにミクロ層分離構造による物理的架橋が発現でき、架橋剤を使用しなくても粘着力と凝集力とのバランスを実現できる。
- [0029] 以下、星型アクリル系ブロックポリマーを得るために特に適した製造方法について説明する。
- [0030] 星型アクリル系ブロックポリマーを得るために特に適した製造方法としては、多価メルカプタンを用いた多段階ラジカル重合方法において、反応系への全重合性モノマーの供給が完了した後に重合開始剤をさらに後添加する方法が挙げられる。このように後添加する重合開始剤を本発明では「ブースター」と称する。
- [0031] 多価メルカプタンの存在下で第1重合性モノマー（例えば、炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルモノマー、多官能性モノマー、もしくはその他の重合性モノマーのいずれか、またはこれらの混合物であり、好ましくはその他の重合性モノマー単独である）のラジカル重合を行うと、多価メルカプタンのメルカプト基の硫黄残基を発端として第1重合性モノマーがラジカル重合し、鎖状ポリマー部分がメルカプト基の硫黄残基（言い換えれば、該硫黄残基を持つ多価メルカプタン）を中心にして放射状に延びている第1星型構造を構成する。その際、多価メルカプタンのメルカプト基の硫黄残基の一部の原子価はこのラジカル重合の発端とならずに残る。そこで、さらに第2重合性モノマー（例えば、炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルモノマー、多官能性モノマー、もしくはその他の重合性モノマー、またはこれらの混合物であり、好ましくは炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルモノマー、多官能性モノマー、およびその他の重合性モノマーの混合物である）を加えてラジカル重合を行うと、多価メルカプタンの残ったメルカプト基の硫黄残基を発端として第2重合性モノマーがラジカル重合し、第1星型構造とは異なる第2星型構造を構成する。その結果、本願発明の星型アクリル系ブロックポリマーは、少なくとも3本の鎖状ポリマー部分を含む。

[0032] 本発明の星型アクリル系ブロックポリマーの製造方法の典型的な1実施態様においては、

第1重合工程において、多価メルカプタンは、ジペンタエリスリトールヘキサキスチオグリコレート、およびジペンタエリスリトールヘキサキスチオプロピオネート（別名：ジペンタエリスリトール- β -メルカプトプロピオネート）（以下DPMPと略記）からなる群から選択される1種または2種以上の組み合わせであり、そしてラジカル重合性モノマーは、炭素数6以下の（メタ）アクリル酸アルキルエステルおよびビニル化合物からなる群から選択される1種または2種以上の組み合わせであるその他の重合性モノマーであり、

第2重合工程として、重合性モノマーが、（メタ）アクリル酸ブチルエステル、（メタ）アクリル酸 t -ブチルエステル、および（メタ）アクリル酸2-エチルヘキシルエステルからなる群から選択される1種または2種以上の組み合わせである炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステル；炭素数6以下の（メタ）アクリル酸アルキルエステル、ヒドロキシ基含有モノマー、およびビニル化合物からなる群から選択される1種または2種以上の組み合わせであるその他の重合性モノマー；ならびに、エチレングリコールジ（メタ）アクリレートおよびテトラエチレングリコールジ（メタ）アクリレートから選択される1種または2種以上の組み合わせである多官能性モノマーの混合物である。

[0033] 本発明の星型アクリル系ブロックポリマーの製造方法の典型的な1実施態様においては、

第1重合工程において、多価メルカプタンは、ジペンタエリスリトールヘキサキスチオプロピオネートであり、そしてラジカル重合性モノマーは、メタアクリル酸メチルおよび酢酸ビニルからなる群から選択される1種または2種以上の組み合わせであるその他の重合性モノマーであり、

第2重合工程として、重合性モノマーが、アクリル酸ブチルとアクリル酸2-エチルヘキシルエステルからなる群から選択される1種または2種以上

の組み合わせである炭素数 7 ～ 17 の（メタ）アクリル酸アルキルエステル；メタクリル酸メチル、アクリル酸 2-ヒドロキシエチル、および酢酸ビニルからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の組み合わせであるその他の重合性モノマー；ならびに、エチレングリコールジ（メタ）アクリレートおよびテトラエチレングリコールジ（メタ）アクリレートから選択される 1 種または 2 種以上の組み合わせである多官能性モノマーの混合物である。

[0034] 星型アクリル系ブロックポリマーを得るためには、前記多段階ラジカル重合方法が 2 段階からなることが特に好適である。すなわち、多価メルカプタンの存在下で重合性モノマーのラジカル重合を行う第 1 重合工程と、前記第 1 重合工程で得られた中間体ポリマーと重合性モノマーのラジカル重合を行う第 2 重合工程とを含み、全重合性モノマーの全使用量の 30 ～ 99.99 質量％が炭素数 7 以上の（メタ）アクリル酸アルキルエステルであり、反応系への全重合性モノマーの供給が完了した後にブースターをさらに後添加する製造方法が特に好適である。

[0035] 第 2 重合工程では、第 1 重合工程で得られたポリマー溶液に第 2 重合工程で使用する重合性モノマーを混合して重合を行う。

[0036] 第 2 重合工程では、第 1 重合工程で得られたポリマー溶液と第 2 重合工程で使用する重合性モノマーを一括混合して重合してもよいし、第 1 重合工程で得られたポリマー溶液に第 2 重合工程で使用する重合性モノマーを少しずつ添加混合しながら重合してもよい。

[0037] 特に好ましい第 2 重合工程の形態としては、（1 a）第 1 重合工程で得られたポリマー溶液と（1 b）第 2 重合工程で使用する重合性モノマーの一部とを必須に含む初期仕込み混合物（1）に重合開始剤を加えて重合を開始した後に、（2 a）第 1 重合工程で得られたポリマー溶液と（2 b）第 2 重合工程で使用する重合性モノマーの残りとを必須に含むモノマー混合物（2）および重合開始剤を少しずつ添加混合（好ましくは滴下混合）し、添加混合が終了した後（すなわち、反応系への全重合性モノマーの供給が完了した後）に、ブースターをさらに後添加する形態である。この方法であれば、第 1

重合工程で得られたポリマー溶液と第2重合工程で使用する重合性モノマーとが十分に均一混合できる。

[0038] 初期仕込み混合物(1)に重合開始剤を加えて重合を開始した後に、モノマー混合物(2)および重合開始剤を少しずつ添加混合して重合する場合、その添加混合は滴下によることが好ましく、滴下時間は、好ましくは20～300分間、より好ましくは40～200分間、さらに好ましくは60～120分間である。添加混合を行う際の反応系の温度は、30～200℃が好ましく、50～150℃がより好ましい。

[0039] 第1重合工程で得られたポリマー溶液(上記(1a)と(2a))は、第2重合工程で用いる際には重合が停止していることが好ましく、その時の重合性モノマーの重合率は総計で、好ましくは50～90%、より好ましくは55～85%、さらに好ましくは60～80%である。重合を停止させる方法としては、例えば、第1重合工程で得られたポリマー溶液に重合禁止剤を添加する方法やポリマー溶液の温度を下げる方法等を挙げることができる。

[0040] 重合を停止させるために用いることができる重合禁止剤としては、例えば、ハイドロキノン、ハイドロキノンモノメチルエーテル、2,5-ビス(1,1,3,3-テトラメチルブチル)ハイドロキノン、2,5-ビス(1,1-ジメチルブチル)ハイドロキノン、メトキシフェノール、6-ターシャリーブチル-2,4-キシレノール、3,5-ジターシャリーブチルカテコール等のフェノール類；N-ニトロソフェニルヒドロキシルアルミニウム塩；フェノチアジン；等を挙げることができ、これらの1種のみ用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。重合禁止剤の例としては、好ましくはフェノール類が挙げられ、より好ましくはハイドロキノンモノメチルエーテルが挙げられる。その全使用量は、第1重合工程で用いた重合性モノマーに対して、好ましくは1～10000ppm、より好ましくは10～1000ppm、さらに好ましくは20～200ppmである。重合禁止剤の全使用量が1ppmよりも少ない場合は重合を効率的に停止させることができないおそれがある。一方、全使用量が10000ppmよりも過剰であると、

第2重合工程の重合が開始しなくなるおそれがある。

[0041] 第1重合工程の重合は、ポリマー溶液の温度を40℃以下に下げれば、実質的に停止させることが可能である。重合開始剤の分解速度は温度に依存しているので、ポリマー溶液の温度が40℃以下になればラジカルがほとんど発生しないからである。重合の停止をより確実にするためには、ポリマー溶液の温度を20℃以下に下げればよい。

[0042] 以下において、星型アクリル系ブロックポリマーを製造するために好適な方法に用いる原料を詳しく述べる。

[0043] 本発明で用いることができる重合性モノマーは、その全使用量中の30～99.99質量%（典型的には、50～99.99質量%）が炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルである。全重合性モノマー中の炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルの含有割合は総計で、好ましくは、60～99.99質量%、35～97.0質量%、より好ましくは70～99.99質量%、40～95.0質量%、さらに好ましくは80～99.99質量%、42～90.0質量%、特に好ましくは90～99.99質量%、50～86質量%である。全重合性モノマー中の炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルの含有割合が総計で50質量%未満（典型的には、30質量%未満）の場合、粘着性を十分に付与できない。

[0044] 炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルの好ましい具体例は前述した通りであり、これらは1種のみ用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルは、多段階ラジカル重合工程のいずれの工程で用いられてもよいが、好ましくは、第2重合工程（3段階以上の重合工程を含む場合には最後の重合工程）で用いられる。

[0045] 本発明で用いることができる重合性モノマーは、炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステル以外の重合性モノマー（多官能性モノマーおよびその他の重合性モノマー）を全使用量中の70質量%未満（典型的には

、50質量%未満)の含有割合で含んでいてもよい。

[0046] 多官能性モノマーの好ましい具体例は前述した通りであり、これらは1種のみ用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。多官能性モノマーは、多段階ラジカル重合工程のいずれの工程で用いられてもよいが、好ましくは、第2重合工程(3段階以上の重合工程を含む場合には最後の重合工程)で用いられる。

[0047] 本発明で用いることができる多官能性モノマーの全重合性モノマー中の含有割合は、0.001~1質量%、好ましくは0.002~0.5質量%(典型的には、0.003~0.4質量%)、より好ましくは0.004~0.3質量%(典型的には、0.004~0.2質量%)であり、例えば0.01~1質量%、0.02~0.5質量%(典型的には、0.03~0.4質量%)、または0.04~0.3質量%(典型的には、0.04~0.2質量%)等である。

[0048] また、多官能性モノマーの含有割合は総計で、前記星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位に対して0.001~1質量%、好ましくは0.002~0.5質量%(典型的には、0.003~0.4質量%)、より好ましくは0.004~0.3質量%(典型的には、0.004~0.2質量%)であり、例えば0.01~1質量%、0.02~0.5質量%(典型的には、0.03~0.4質量%)、または0.04~0.3質量%(典型的には、0.04~0.2質量%)等である。

[0049] その他の重合性モノマーとしては、ラジカル重合により単独重合または共重合が可能な重合性モノマーが挙げられ、好ましい具体例は前述した通りであり、これらは1種のみ用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。その他の重合性モノマーは、多段階ラジカル重合工程のいずれの工程で用いられてもよいが、好ましくは、第1および第2重合工程(3段階以上の重合工程を含む場合には全重合工程)で用いられる。

[0050] 本発明でその他の重合性モノマーとしてヒドロキシ基含有モノマーを含む場合、星型アクリル系ブロックポリマーの水酸基価が5~50、好ましくは

10～40、より好ましくは15～35となるようにヒドロキシ基含有モノマーが配合される。

[0051] 本発明でその他の重合性モノマーとしてヒドロキシ基含有モノマーを含む場合、その全重合性モノマー中の含有割合は0.1～20質量%、好ましくは0.5～15質量%、より好ましくは1～10質量%である。

[0052] また、ヒドロキシ基含有モノマーの含有割合は総計で、前記星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位に対して0.1～20質量%、好ましくは0.5～15質量%、より好ましくは1～10質量%である。

[0053] 星型アクリル系ブロックポリマーを製造するために好適な方法では、多価メルカプタンの存在下でのラジカル重合を2段階以上の多段階で行うが、各素段階では種類の異なる重合性モノマーを使用することが好ましい。ここに、種類の異なる重合性モノマーとは、化学的構造の違う重合性モノマーを意味するのみでなく、同一化学構造の重合性モノマーの組合せにおいて配合割合の異なる場合をも意味する。各素段階で種類の異なる重合性モノマーを使用する例としては、例えば、メタクリル酸メチル90質量部およびアクリル酸ブチル10質量部からなる第1重合工程で使用する重合性モノマーの組合せに対して、メタクリル酸メチル10質量部およびアクリル酸ブチル90質量部からなる第2重合工程で使用する重合性モノマーの組合せを挙げることができる。この場合、得られる星型アクリル系ブロックポリマーがガラス転移温度（ T_g ）の大きく異なる鎖状ポリマー部分を有することになるので、本発明の効果を十分に発揮することができ、実用上の性能が高くなる。

[0054] 上記方法で用いることができる多価メルカプタンとしては、例えば、エチレングリコールジチオグリコレート、エチレングリコールジチオプロピオネート、1,4-ブタンジオールジチオグリコレート、1,4-ブタンジオールジチオプロピオネート等のエチレングリコールや1,4-ブタンジオールのようなジオールとカルボキシル基含有メルカプタン類のジエステル；トリメチロールプロパントリチオグリコレート、トリメチロールプロパントリチオプロピオネート等のトリメチロールプロパンのようなトリオールとカルボ

キシル基含有メルカプタン類のトリエステル；ペンタエリスリトールテトラキスチオグリコレート、ペンタエリスリトールテトラキスチオプロピオネート等のペンタエリスリトールのような水酸基を4個有する化合物とカルボキシル基含有メルカプタン類のポリエステル；ジペンタエリスリトールヘキサキスチオグリコレート、ジペンタエリスリトールヘキサキスチオプロピオネート（別名：ジペンタエリスリトール- β -メルカプトプロピオネート）（以下D P M Pと略記）等のジペンタエリスリトールのような水酸基を6個有する化合物とカルボキシル基含有メルカプタン類のポリエステル化合物；その他水酸基を3個以上有する化合物とカルボキシル基含有メルカプタン類のポリエステル化合物；トリチオグリセリン等のメルカプト基を3個以上有する化合物；2- γ -n-ブチルアミノ-4, 6-ジメルカプト-S-トリアジン、2, 4, 6-トリメルカプト-S-トリアジン等のトリアジン多価チオール類；多価エポキシ化合物の複数のエポキシ基に硫化水素を付加させて複数のメルカプト基を導入してなる化合物；多価カルボン酸の複数のカルボキシル基とメルカプトエタノールをエステル化してなるエステル化合物；等を挙げることができ、これらの1種のみ用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。多価メルカプタンは3価以上のメルカプタンが好ましく、多価メルカプタンの例としては、好ましくはジペンタエリスリトールのような水酸基を6個有する化合物、ペンタエリスリトールのような水酸基を4個有する化合物とカルボキシル基含有メルカプタン類のポリエステル化合物が挙げられ、より好ましくはジペンタエリスリトールヘキサキスチオグリコレート、ジペンタエリスリトールヘキサキスチオプロピオネート（別名：ジペンタエリスリトール- β -メルカプトプロピオネート）（以下D P M Pと略記）、ペンタエリスリトールテトラキスチオグリコレート、ペンタエリスリトールテトラキスチオプロピオネートが挙げられ、より好ましくはジペンタエリスリトールヘキサキスチオプロピオネートが挙げられる。ここで、カルボキシル基含有メルカプタン類とは、チオグリコール酸、メルカプトプロピオン酸、チオサリチル酸等の1個のメルカプト基と1個のカルボキシル基を有する

化合物を言う。

- [0055] ラジカル重合を行う際の温度は、いずれの重合工程の重合においても、30～200℃が好ましく、50～150℃がより好ましい。
- [0056] ラジカル重合には通常の重合開始剤を用いることができる。重合開始剤としては、例えば、ジメチル-2, 2'-アゾビス(2-メチルプロピオネート)(V-601と略す)、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル、2, 2'-アゾビス(2-メチルブチロニトリル)、2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルバレロニトリル)、2, 2'-アゾビスイソ酪酸ジメチル等のアゾ系開始剤；過酸化ベンゾイル等の過酸化物系重合開始剤；等を挙げることができ、これらの1種のみ用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。重合開始剤の例としては、好ましくはジメチル-2, 2'-アゾビス(2-メチルプロピオネート)(V-601)が挙げられる。ラジカル重合において用いる重合開始剤の全使用量は、質量比で、多価メルカプタンの1/3以下が好ましく、1/5以下がより好ましい。重合開始剤を上記比率よりも多量に使用すると、メルカプト基の硫黄残基から伸びた鎖状ポリマー部分以外に、重合開始剤から伸びたポリマーも多量に生成してしまい、星型アクリル系ブロックポリマーの生成効率が低下し易く、また、得られた星型アクリル系ブロックポリマーの物性も低下し易いからである。重合開始剤を反応系に添加する際には、1度に投入してもよいし、分割して投入してもよい。分割投入の場合は、それぞれを一括投入してもよいし、逐次投入してもよい。
- [0057] ラジカル重合には通常の溶剤を用いることができる。溶剤としては、例えば、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶剤；メチルエチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン系溶剤；ベンゼン、トルエン等の芳香族系溶剤；メチルセロソルブ、エチルセロソルブ等のセロソルブ系溶剤；等が挙げられ、これらの1種のみ用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。
- [0058] 星型アクリル系ブロックポリマーを製造するための特に好適な方法においては、第2重合工程(3段階以上の重合工程を含む場合には最後の重合工程

）で使用する重合性モノマーの全ての反応系への供給が完了した後に、ブースターをさらに後添加することが好ましい。ブースターとしては、前述の重合開始剤が挙げられ、これらの１種のみ用いてもよいし、２種以上を併用してもよい。ブースターの全使用量は、特に限定されないが、重合性モノマーの全使用量に対して、好ましくは０．１～５質量％、より好ましくは０．２～２質量％、さらに好ましくは０．３～１質量％である。ブースターの全使用量が０．１質量％未満であると、ブースターの効果が発現できず、５質量％を超えると、低分子量物が著しく生成して物性低下を招き、不経済である。ブースターの添加方法としては、特に限定されないが、例えば、連続的に滴下する連続滴下法や、一定時間毎に添加する分割滴下法が挙げられる。ブースターを添加する際の温度としては、特に限定されないが、３０～２００℃が好ましく、５０～１５０℃がより好ましい。ブースターの添加時間としては、特に限定されないが、１～１０時間が好ましく、２～８時間がより好ましい。

[0059] ブースターの添加が完了した後は、好ましくは３０～２００℃、より好ましくは５０～１５０℃で、反応系をさらに熟成させてもよい。具体的には、用いる溶剤の還流条件下（前記温度範囲内）で行うことが好ましい。熟成時間は、特に限定されないが、好ましくは１時間以上、より好ましくは２時間以上、さらに好ましくは３時間以上である。熟成時間の上限は特に限定されないが、通常は、２０時間以内とすることが好ましい。

[0060] 星型アクリル系ブロックポリマーを製造するための特に好適な方法においては、第２重合工程における重合開始時から前記熟成終了までの総時間が、好ましくは８～２０時間、より好ましくは１２～２０時間、さらに好ましくは１５～２０時間である。第２重合工程における重合開始時から前記熟成終了までの総時間が８時間よりも短いと、得られる星型アクリル系ブロックポリマーにおいて本発明の効果が十分に発揮できず、特に、炭素数７～１７の（メタ）アクリル酸アルキルエステルの残存量が増えてしまうので好ましくない。第２重合工程における重合開始時から前記熟成終了までの総時間が２

0時間よりも長いと、生産性が著しく低下するとともにエネルギーコストが増大するという問題が生じるとともに、得られる星型アクリル系ブロックポリマーの性能も低下するおそれがあるので好ましくない。

[0061] 星型アクリル系ブロックポリマーを製造するために好適な方法としては、以上述べた以外にも、星型アクリル系ブロックポリマーの従来の製造方法において用いられる一般的な方法が適宜用いられてもよい。

[0062] 星型アクリル系ブロックポリマーは、ポリマー溶液の状態で得られることが一般的である。星型アクリル系ブロックポリマーが溶液の状態で得られる場合、溶液中の不揮発分の含有割合は総計で、好ましくは40～70質量%、より好ましくは45～65質量%、さらに好ましくは45～60質量%である。溶液中の不揮発分の含有割合が総計で40質量%未満であると、溶液粘度が低くなって塗工しにくくなり、また、揮発させる溶剂量が多くなるため、乾燥に多くのエネルギーを必要として不経済である。70質量%を超えると、溶液の粘度が著しく増加するためにハンドリングが悪くなる。

[0063] 本発明において、上記粘着剤は、単独で使用されてもあるいは2種以上の混合物の形態で使用されてもよい。これらのうち、アクリル系ポリマーおよび星型アクリル系ブロックポリマーが好ましく、特に星型アクリル系ブロックポリマーが粘着力と凝集力との優れたバランスにより好ましい。粘着剤は、粘着剤組成物中に総計で40～70質量%配合され、好ましくは45～65質量%、より好ましくは50～60質量%の量で配合される。

[0064] 本発明の貼付剤の粘着剤組成物中に配合されるリスペリドンは、遊離塩基の形態でもよく、また医薬的に許容される塩の形態でもよい。リスペリドンの医薬的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、およびサッカリン酸塩等が挙げられる。好ましくは、本発明の貼付剤の粘着剤組成物中にはリスペリドン遊離塩基が配合される。リスペリドンまたはその医薬的に許容される塩は、粘着剤組成物中に1～

10質量%配合され、好ましくは2～8質量%、より好ましくは3～7質量%の量で配合される。

[0065] 本発明の貼付剤の粘着剤組成物中に配合されるカルボン酸は、リスペリドンの溶解剤および経皮吸収促進剤として作用するものである。そのようなカルボン酸としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、レブリン酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、酒石酸、ソルビン酸、リンゴ酸、クエン酸等の炭素数1～7個（C1～C7）の脂肪族カルボン酸；サリチル酸、安息香酸、および没食子酸等の炭素数7個（C7）の芳香族カルボン酸；カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、およびリノレン酸等の炭素数8～18個（C8～C18）の脂肪族カルボン酸；アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、およびドコサヘキサエン酸等の炭素数20～22個（C20～C22）の脂肪族カルボン酸；ならびにフタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸、およびケイ皮酸等の炭素数8～9個（C8～C9）の芳香族カルボン酸等が挙げられ、これらの1種のみ用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。炭素数8個以上のカルボン酸から選択される1種または2種以上が好ましく、C8～C18の脂肪族カルボン酸から選択される1種または2種以上がより好ましい。カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、およびリノール酸からなる群から選択される1種または2種以上のカルボン酸がさらに好ましく、カプリル酸がとりわけ好ましい。カルボン酸は、粘着剤組成物中に総計で1～10質量%、好ましくは2～8質量%、さらに好ましくは3～7質量%の量で配合される。カルボン酸の配合量が1質量%未満では薬物の溶解性および皮膚透過性が十分でなく、10質量%を超えると粘着剤層の凝集力が低下し、肌に基剤が残るといった問題が起きるため好ましくない。

[0066] 本発明の貼付剤の粘着剤組成物中に必須成分として配合される脂肪酸エステルは、経皮吸収促進剤として作用するものである。当該脂肪酸エステルは脂肪酸と1価アルコールで構成された化合物、すなわち脂肪酸と1価アルコールが縮合した化合物を指し、下記で定義されるグリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤として作用する化合物は含まない。そのような脂肪酸エステルとしては、例えばミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、およびセバシン酸ジエチル等が挙げられ、これらの1種のみ用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、およびセバシン酸ジエチルからなる群から選択される1種または2種以上が好ましく、ミリスチン酸イソプロピルが特に好ましい。当該脂肪酸エステルは、粘着剤組成物中に総計で20～50質量%、好ましくは25～45質量%、さらに好ましくは30～40質量%の量で配合される。当該脂肪酸エステルの配合量が20質量%未満では薬物の皮膚透過性が十分でなく、50質量%を超えると粘着剤層の凝集力が低下し、肌に基剤が残るという問題が起きるため好ましくない。

[0067] 本発明の貼付剤の粘着剤組成物中に配合されてもよい界面活性剤は、経皮吸収促進剤として作用するものである。当該界面活性剤には上記で定義した脂肪酸エステルは含まない。そのような界面活性剤として、例えば、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート等）、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（例えばラウロマクロゴール等）、ポリオキシエチレンアルキルアミン（例えばポリオキシエチレンラウリルアミン等）、アルキルアルカノールアミド（例えばラウリン酸ジエタノールアミド等）、アルキルエーテルカルボン酸塩（例えばポリオキシエチレンラウリルエーテル酢酸等）、アルカンスルホン酸塩（例えば1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム等）、脂肪酸モノグリセリド硫酸塩（例えば

ラウロイルモノグリセリドモノ硫酸ナトリウム等)、脂肪酸アミドアミン塩(例えばステアリン酸ジエチルアミノエチルアミド等)、塩化ベンゼトニウム、ショ糖脂肪酸エステル(例えばショ糖ステアリン酸エステル等)、プロピレングリコール脂肪酸エステル(例えばプロピレングリコールモノラウレート等)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例えばモノラウリン酸ポリエチレングリコール等)、グリセリン脂肪酸エステル(例えばグリセリルモノステアレート等)、ポリグリセリン脂肪酸エステル(例えばデカグリセリンラウレート等)、ソルビタン脂肪酸エステル(例えばソルビタンモノオレエート等)、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(例えばポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等)、およびポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル(例えばテトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット等)等が挙げられ、これらの1種のみ用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート等)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル(例えばラウロマクロゴール等)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例えばモノラウリン酸ポリエチレングリコール等)、およびソルビタン脂肪酸エステル(例えばソルビタンモノオレエート等)からなる群から選択される1種または2種以上が好ましく、ラウロマクロゴールが特に好ましい。界面活性剤は、粘着剤組成物中に総計で1～10質量%、好ましくは2～8質量%、さらに好ましくは2～7質量%の量で配合される。

[0068] 本発明の貼付剤の粘着剤組成物には、さらに他の経皮吸収促進剤を添加することができる。そのような経皮吸収促進剤としては、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン等のアミン類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等のグリコール類等の多価アルコール、クロタミトン、N-メチルピロリドン等が挙げられ、これらの1種のみ用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。

[0069] さらに本発明の貼付剤の粘着剤組成物には、粘着基剤の接着性・安定性の

調整のために、必要に応じて、通常の貼付剤に用いられる添加成分が、適宜選択され、使用できる。例えば、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等の水溶性高分子、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース誘導体、無水ケイ酸、軽質無水ケイ酸等のケイ素化合物、酸化亜鉛、酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、酸化鉄、二酸化チタン、シリカ類、水酸化アルミニウム、アルミニウムグリシネート、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸金属塩、合成ケイ酸アルミニウム等の無機充填剤、およびジブチルヒドロキシルエン等の酸化防止剤等を適宜適量含有させることができる。また、本発明の貼付剤の粘着剤組成物には、必要に応じてポリテルペン樹脂、石油樹脂、ロジン樹脂、ロジンエステル樹脂、および油溶性フェノール樹脂等の粘着付与剤；流動パラフィン、ワセリン、ポリブテン、ポリイソブチレン、およびポリイソプレン等の軟化剤；ならびにグリセロールおよびソルビトール等の可塑剤等が配合されてもよい。さらに本発明の貼付剤の粘着剤組成物には、必要に応じてパラオキシ安息香酸エステル（例えばパラオキシ安息香酸メチル）等の防腐剤；メントール等の清涼剤；エタノールおよびイソプロピルアルコール等の殺菌剤；ハッカ油等の着香剤；黄色三二酸化鉄等の着色剤等を配合することができる。これら必要に応じて使用できる成分は、特に制限されず、公知のものを適宜適量使用することができる。

[0070] 本発明の貼付剤の典型的な 1 実施態様においては、

リスペリドン遊離塩基；

炭素数 8 個以上のカルボン酸から選択される 1 種または 2 種以上の組み合わせであるカルボン酸；

ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、およびセバシン酸ジエチルからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の組み合わせで

ある脂肪酸エステル；

粘着剤；

適宜ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、およびソルビタン脂肪酸エステルからなる群から選択される１種または２種以上の組み合わせである界面活性剤；ならびに

適宜他の成分

からなる粘着剤組成物を含む医療用貼付剤であって、前記貼付剤で用いられる星型アクリル系ブロックポリマーにおいて、炭素数７～１７の（メタ）アクリル酸アルキルエステルが、（メタ）アクリル酸ブチルエステルおよび（メタ）アクリル酸２－エチルヘキシルエステルからなる群から選択される１種または２種以上の組み合わせであり、そしてエチレングリコールジ（メタ）アクリレートおよびテトラエチレングリコールジ（メタ）アクリレートからなる群から選択される１種または２種以上の組み合わせである多官能性モノマーを含む、

貼付剤が挙げられる。

ここで、少なくとも３本以上の鎖状ポリマー部分の内のある１本のポリマー部分を構成するラジカル重合性モノマーは、炭素数６以下の（メタ）アクリル酸アルキルエステル、ヒドロキシ基含有モノマー、およびビニル化合物からなる群から選択される１種または２種以上の組み合わせである。

[0071] 本発明の貼付剤の典型的な１実施態様においては、

リスペリドン遊離塩基；

カプリル酸を含む１種または２種以上の炭素数８個以上のカルボン酸；

ミリスチン酸イソプロピルを含む１種または２種以上の脂肪酸エステル；

粘着剤；

適宜ラウロマクロゴールを含む１種または２種以上の界面活性剤；ならびに

適宜他の成分

からなる粘着剤組成物を含む医療用貼付剤であって、前記貼付剤で用いられる星型アクリル系ブロックポリマーにおいて、炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルが、アクリル酸ブチルとアクリル酸2-エチルヘキシルエステルの組み合わせであり、そしてエチレングリコールジアクリレートおよびテトラエチレングリコールジアクリレートからなる群から選択される1種または2種の組み合わせである多官能性モノマーを含む、貼付剤が挙げられる。

ここで、少なくとも3本以上の鎖状ポリマー部分の内のある1本のポリマー部分を構成するラジカル重合性モノマーは、メタクリル酸メチル、アクリル酸2-ヒドロキシエチル、および酢酸ビニルからなる群から選択される1種または2種以上の組み合わせである。

[0072] 本発明の貼付剤における支持体は、特に限定されるものではなく、貼付剤用として通常用いられる伸縮性または非伸縮性のものが用いられる。具体的には、例えばポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブタジエン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ナイロン、ポリウレタン等の合成樹脂で形成されたフィルムもしくはシートまたはこれらの積層体、多孔質膜、発泡体、織布、不織布、あるいは紙材を用いることができる。

[0073] 本発明の貼付剤は、前記支持体上に積層された粘着剤層の上に剥離ライナーを付し、使用に際して、剥離ライナーを剥がして、粘着剤層の面を所望の皮膚に貼り付ける。

[0074] 本発明の貼付剤に使用される剥離ライナーは、貼付剤用として通常用いられているものが用いられ、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、紙等を用いることができ、特にポリエチレンテレフタレートが好ましい。剥離ライナーは剥離力を至適にするため、必要に応じてシリコン処理をしてもよい。

[0075] また、本発明の貼付剤には、保存中における主薬の安定性の向上のために、脱酸素剤を共存させてもよい。脱酸素剤としては鉄を原料とするものや、

非鉄金属を原料とするものが好ましく用いられる。脱酸素剤の共存方法としては、包装容器に脱酸素剤を直接封入する方法、あるいは包装容器に脱酸素フィルムを積層した形態のものを使用する方法等が挙げられる。

[0076] 本発明の貼付剤は、例えば以下の方法によって製造することができる。星型アクリル系ブロックポリマーにリスペリドンまたはその医薬的に許容される塩およびカルボン酸を添加し、リスペリドンまたはその医薬的に許容される塩が完全に溶解するまで攪拌混合した後、脂肪酸エステル、および適宜他の成分を添加し、均一になるまで攪拌混合することによって粘着剤組成物を得る。得られた粘着剤組成物を剥離ライナーまたは支持体上に伸展して溶媒を乾燥除去させ、粘着剤層を形成後、支持体または剥離ライナーと貼り合わせて本発明の貼付剤を得ることができる。なお、粘着剤層の厚みは100～300 μ m、より好ましくは150～250 μ mである。100 μ m未満であると、薬物放出の持続性が乏しくなり、300 μ mを超えると、粘着剤層中の薬物含量が増え、残存薬物量の増加や製造コストの増加を引き起こす。

[0077] 以下、製造例、実施例、および試験例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、下記製造例、実施例、および比較例において、特記しない限り、「部」および「%」は、それぞれ、「質量部」および「質量%」を表す。なお、数平均分子量(M_n)、重量平均分子量(M_w)は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)によりポリスチレン換算値で求めた。

実施例

[0078] [アクリル粘着剤の調製]

[製造例1]

1. 1段階目の重合：中間ポリマー溶液の合成

温度計、攪拌機、不活性ガス導入管、還流冷却器および滴下ロートを備えた4つ口フラスコにメタクリル酸メチル24部、ジペンタエリスリトール- β -メルカプトプロピオネート（以下DPMPと略記）1.2部、および溶剤として酢酸エチル24.82部を仕込んだ。窒素気流下に攪拌し、83±

2℃に保って重合開始剤としてジメチル-2, 2'-アゾビス(2-メチルプロピオネート)(商品名: V-601、和光純薬工業社製、以下V-601と略記) 0.048部および溶解溶剤として酢酸エチル0.432部を加えて重合を開始させた。反応開始から30分後にメタクリル酸メチル5.6部および酢酸エチル15.25部を120分かけて、またV-601溶液(V-601: 0.084部、DPMP 2.8部および酢酸エチル2.8部の混合物)を90分かけて滴下し、内温を還流下で制御しながら反応を行った。メタクリル酸メチル滴下終了後に酢酸エチル2部を添加し、さらに130分反応を行った。その後、重合禁止剤溶液(ハイドロキノンモノメチルエーテル0.04部および酢酸エチル0.36部からなる混合物)と希釈用酢酸エチル38.431部を加えて冷却し、粘着剤用中間ポリマー溶液(A1)を得た。得られた中間ポリマー溶液(A1)は、不揮発分34.5%、粘度90 mPa・sであった。

[0079] 2. 2段階目の反応: 粘着剤用ポリマーの合成

温度計、攪拌機、不活性ガス導入管、還流冷却器および滴下ロートを備えた4つ口フラスコに上記の反応で得られた中間ポリマー溶液(A1) 12.17部、アクリル酸ブチル15.53部、アクリル酸2-エチルヘキシル5.48部、酢酸ビニル0.88部、テトラエチレングリコールジアクリレート0.03部、および溶剤として酢酸エチル11.5部を仕込んだ。窒素気流下に攪拌し、83±2℃に保って重合開始剤としてV-601溶液(V-601の0.01部と酢酸エチル1部の混合物)を加えて重合を開始させた。反応開始から10分後に中間ポリマー溶液(A1) 18.26部、アクリル酸ブチル23.3部、アクリル酸2-エチルヘキシル8.22部、酢酸ビニル1.32部、テトラエチレングリコールジアクリレート0.05部、および溶剤として酢酸エチル10部からなるモノマー混合物と、V-601溶液(V-601: 0.02部および酢酸エチル4部の混合物)とを80分かけて滴下し、還流下で制御しながら反応を行った。滴下終了後に酢酸エチル1部を添加し、さらに3時間30分反応を続けた。その後、ブースターとし

てV-601溶液（V-601：0.17部および酢酸エチル12.3部の混合物）を1時間かけて滴下し、さらに還流下で10時間反応を続けた。その後、希釈溶剤として酢酸エチルを33部添加し、冷却し粘着剤用ポリマー溶液（B1）を得た。得られたポリマー溶液（B1）は、不揮発分46.4%、粘度4,360 mPa・sであった。生成した重合体の数平均分子量（Mn）は33,000、重量平均分子量（Mw）は428,000であった。

[0080] 〔製造例2〕

2段階目の別反応：粘着剤用ポリマーの合成（水酸基価＝5.67）

温度計、攪拌機、不活性ガス導入管、還流冷却器および滴下ロートを備えた4つ口フラスコに上記の反応で得られた中間ポリマー溶液（A1）12.17部、アクリル酸ブチル15.22部、アクリル酸2-エチルヘキシル5.48部、酢酸ビニル0.88部、アクリル酸2-ヒドロキシエチル0.33部（エチレングリコールジアクリレートを0.19質量%、質量にして0.0006部含有している）、テトラエチレングリコールジアクリレート0.013部、および溶剤として酢酸エチル11.5部を仕込んだ。窒素気流下に攪拌し、 $83 \pm 2^{\circ}\text{C}$ に保って重合開始剤としてV-601溶液（V-601の0.02部と酢酸エチル1部の混合物）を加えて重合を開始させた。反応開始から10分後に中間ポリマー溶液（A1）18.26部、アクリル酸ブチル22.83部、アクリル酸2-エチルヘキシル8.22部、酢酸ビニル1.32部、アクリル酸2-ヒドロキシエチル0.49部（エチレングリコールジアクリレートを0.19質量%、質量にして0.0009部含有している）、テトラエチレングリコールジアクリレート0.020部、および溶剤として酢酸エチル10部からなるモノマー混合物と、V-601溶液（V-601：0.02部および酢酸エチル4部の混合物）とを80分かけて滴下し、還流下で制御しながら反応を行った。滴下終了後に酢酸エチル1部を添加し、さらに3時間30分反応を続けた。その後、ブースターとしてV-601溶液（V-601：0.17部および酢酸エチル12.3部の混

合物)を1時間かけて滴下し、さらに還流下で10時間反応を続けた。その後、希釈溶剤として酢酸エチルを23部添加し、冷却し粘着剤用ポリマー溶液(B2)を得た。得られたポリマー溶液(B2)は、不揮発分49.5%、粘度2,690 mPa・sであった。生成した重合体の数平均分子量(Mn)は32,000、重量平均分子量(Mw)は282,000であった。

[0081] [製造例3]

2段階目の別反応：粘着剤用ポリマーの合成

温度計、攪拌機、不活性ガス導入管、還流冷却器および滴下ロートを備えた4つ口フラスコに上記の反応で得られた中間ポリマー溶液(A1)10.65部、アクリル酸ブチル13.61部、アクリル酸2-エチルヘキシル4.79部、酢酸ビニル0.77部、および溶剤として酢酸エチル15部を仕込んだ。窒素気流下に攪拌し、 $83 \pm 2^{\circ}\text{C}$ に保って重合開始剤としてV-601溶液(V-601の0.02部と酢酸エチル1部の混合物)を加えて重合を開始させた。反応開始から10分後に中間ポリマー溶液(A1)19.78部、アクリル酸ブチル25.28部、アクリル酸2-エチルヘキシル8.9部、酢酸ビニル1.42部、および溶剤として酢酸エチル16.6部からなるモノマー混合物と、V-601溶液(V-601:0.02部および酢酸エチル4部の混合物)とを80分かけて滴下し、還流下で制御しながら反応を行った。滴下終了後に酢酸エチル1部を添加し、さらに3時間30分反応を続けた。その後、ブースターとしてV-601溶液(V-601:0.34部および酢酸エチル4.3部の混合物)を1時間かけて滴下し、さらに還流下で10時間反応を続けた。その後、希釈溶剤として酢酸エチルを20部添加し、冷却し粘着剤用ポリマー溶液(B3)を得た。得られたポリマー溶液(B3)は、不揮発分51.0%、粘度2,010 mPa・sであった。生成した重合体の数平均分子量(Mn)は30,000、重量平均分子量(Mw)は163,000であった。

[0082] [製造例4]

2段階目の別反応：粘着剤用ポリマーの合成(水酸基価=25.01)

温度計、攪拌機、不活性ガス導入管、還流冷却器および滴下ロートを備えた4つ口フラスコに上記の反応で得られた中間ポリマー溶液（A1）12.17部、アクリル酸ブチル14.11部、アクリル酸2-エチルヘキシル5.48部、酢酸ビニル0.88部、アクリル酸2-ヒドロキシエチル1.45部（エチレングリコールジアクリレートを0.19質量%、質量にして0.0028部含有している）および溶剤として酢酸エチル11.5部を仕込んだ。窒素気流下に攪拌し、 $83 \pm 2^{\circ}\text{C}$ に保って重合開始剤としてV-601溶液（V-601の0.02部と酢酸エチル1部の混合物）を加えて重合を開始させた。反応開始から10分後に中間ポリマー溶液（A1）18.26部、アクリル酸ブチル21.17部、アクリル酸2-エチルヘキシル8.22部、酢酸ビニル1.32部、アクリル酸2-ヒドロキシエチル2.17部（エチレングリコールジアクリレートを0.19質量%、質量にして0.0041部含有している）、および溶剤として酢酸エチル10部からなるモノマー混合物と、V-601溶液（V-601：0.02部および酢酸エチル4部の混合物）とを80分かけて滴下し、還流下で制御しながら反応を行った。滴下終了後に酢酸エチル1部を添加し、さらに3時間30分反応を続けた。その後、ブースターとしてV-601溶液（V-601：0.08部および酢酸エチル4.3部の混合物）を1時間かけて滴下し、さらに還流下で10時間反応を続けた。その後、希釈溶剤として酢酸エチルを31部添加し、冷却し粘着剤用ポリマー溶液（B4）を得た。得られたポリマー溶液（B4）は、不揮発分48.3%、粘度 $1,910\text{ mPa}\cdot\text{s}$ であった。生成した重合体の数平均分子量（ M_n ）は37,000、重量平均分子量（ M_w ）は253,000であった。

[0083] 〔製造例5〕

2段階目の別反応：粘着剤用ポリマーの合成（水酸基価=16.67）

温度計、攪拌機、不活性ガス導入管、還流冷却器および滴下ロートを備えた4つ口フラスコに上記の反応で得られた中間ポリマー溶液（A1）12.17部、アクリル酸ブチル14.59部、アクリル酸2-エチルヘキシル5

、 4.8 部、酢酸ビニル 0.88 部、アクリル酸 2-ヒドロキシエチル 0.97 部（エチレングリコールジアクリレート を 0.19 質量%、質量にして 0.0018 部含有している）、および溶剤として酢酸エチル 11.5 部を仕込んだ。窒素気流下に攪拌し、 $83 \pm 2^{\circ}\text{C}$ に保って重合開始剤として V-601 溶液（V-601 の 0.02 部と酢酸エチル 1 部の混合物）を加えて重合を開始させた。反応開始から 10 分後に中間ポリマー溶液（A1）12.26 部、アクリル酸ブチル 21.89 部、アクリル酸 2-エチルヘキシル 8.22 部、酢酸ビニル 1.32 部、アクリル酸 2-ヒドロキシエチル 1.45 部（エチレングリコールジアクリレート を 0.19 質量%、質量にして 0.0028 部含有している）、および溶剤として酢酸エチル 10 部からなるモノマー混合物と、V-601 溶液（V-601 : 0.02 部および酢酸エチル 4 部の混合物）とを 80 分かけて滴下し、還流下で制御しながら反応を行った。滴下終了後に酢酸エチル 1 部を添加し、さらに 3 時間 30 分反応を続けた。その後、ブースターとして V-601 溶液（V-601 : 0.08 部および酢酸エチル 4.3 部の混合物）を 1 時間かけて滴下し、さらに還流下で 10 時間反応を続けた。その後、希釈溶剤として酢酸エチルを 31 部添加し、冷却し粘着剤用ポリマー溶液（B5）を得た。得られたポリマー溶液（B5）は、不揮発分 48.6%、粘度 $2,250 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ であった。生成した重合体の数平均分子量（ M_n ）は 39,000、重量平均分子量（ M_w ）は 278,000 であった。

[0084] 〔製造例 6〕

2 段階目の別反応：粘着剤用ポリマーの合成（水酸基価 = 33.35）

温度計、攪拌機、不活性ガス導入管、還流冷却器および滴下ロートを備えた 4 つ口フラスコに上記の反応で得られた中間ポリマー溶液（A1）12.17 部、アクリル酸ブチル 13.63 部、アクリル酸 2-エチルヘキシル 5.48 部、酢酸ビニル 0.88 部、アクリル酸 2-ヒドロキシエチル 1.93 部（エチレングリコールジアクリレート を 0.19 質量%、質量にして 0.0037 部含有している）、および溶剤として酢酸エチル 11.5 部を仕

込んだ。窒素気流下に攪拌し、 $83 \pm 2^{\circ}\text{C}$ に保って重合開始剤としてV-601溶液（V-601の0.02部と酢酸エチル1部の混合物）を加えて重合を開始させた。反応開始から10分後に中間ポリマー溶液（A1）18.26部、アクリル酸ブチル20.44部、アクリル酸2-エチルヘキシル8.22部、酢酸ビニル1.32部、アクリル酸2-ヒドロキシエチル2.90部（エチレングリコールジアクリレートを0.19質量%、質量にして0.0055部含有している）、および溶剤として酢酸エチル10部からなるモノマー混合物と、V-601溶液（V-601：0.02部および酢酸エチル4部の混合物）とを80分かけて滴下し、還流下で制御しながら反応を行った。滴下終了後に酢酸エチル1部を添加し、さらに3時間30分反応を続けた。その後、ブースターとしてV-601溶液（V-601：0.08部および酢酸エチル4.3部の混合物）を1時間かけて滴下し、さらに還流下で10時間反応を続けた。その後、希釈溶剤として酢酸エチルを31部添加し、冷却し粘着剤用ポリマー溶液（B6）を得た。得られたポリマー溶液（B6）は、不揮発分48.8%、粘度 $1,790\text{ mPa}\cdot\text{s}$ であった。生成した重合体の数平均分子量（ M_n ）は40,000、重量平均分子量（ M_w ）は295,000であった。

[0085] 〔製造例7〕

2段階目の別反応：粘着剤用ポリマーの合成（水酸基価＝16.67）

温度計、攪拌機、不活性ガス導入管、還流冷却器および滴下ロートを備えた4つ口フラスコに上記の反応で得られた中間ポリマー溶液（A1）12.17部、アクリル酸ブチル14.59部、アクリル酸2-エチルヘキシル5.48部、酢酸ビニル0.88部、アクリル酸2-ヒドロキシエチル0.97部（エチレングリコールジアクリレートを0.19質量%、質量にして0.0018部含有している）、エチレングリコールジアクリレート0.0019部、および溶剤として酢酸エチル11.5部を仕込む。窒素気流下に攪拌し、 $83 \pm 2^{\circ}\text{C}$ に保って重合開始剤としてV-601溶液（V-601の0.02部と酢酸エチル1部の混合物）を加えて重合を開始させる。反応開

始から10分後に中間ポリマー溶液（A1）18.26部、アクリル酸ブチル21.89部、アクリル酸2-エチルヘキシル8.22部、酢酸ビニル1.32部、アクリル酸2-ヒドロキシエチル1.45部（エチレングリコールジアクリレートを0.19質量%、質量にして0.0028部含有している）、エチレングリコールジアクリレート0.0027部、および溶剤として酢酸エチル10部からなるモノマー混合物と、V-601溶液（V-601：0.02部および酢酸エチル4部の混合物）とを80分かけて滴下し、還流下で制御しながら反応を行う。滴下終了後に酢酸エチル1部を添加し、さらに3時間30分反応を続ける。その後、ブースターとしてV-601溶液（V-601：0.08部および酢酸エチル4.3部の混合物）を1時間かけて滴下し、さらに還流下で10時間反応を続ける。その後、希釈溶剤として酢酸エチルを31部添加し、冷却し粘着剤用ポリマー溶液（B7）を得る。

[0086] また、上記製造例で使用される特性は、以下の方法によって測定・評価した。

〔粘着剤のスペック測定方法〕

（1）粘度

B型粘度計を用いて、25℃で測定した。回転数は毎分12回転とした。

（2）不揮発分

熱風循環乾燥機中で150℃×15分間乾燥させて、質量変化より算出した。

[0087] 〔ポリマーの水酸基価〕

ポリマーの水酸基価は、当該ポリマー1gに含まれている水酸基に相当する水酸化カリウムの量（mg）を意味し、当該ポリマー1gに含まれている水酸基をアセチル化するとき水酸基と結合した酢酸を中和するのに必要な水酸化カリウム（KOH）の量（mg）である。ポリマーの水酸基価は、水酸基含有単量体（すなわちヒドロキシ基含有モノマー）としてアクリル酸2-ヒドロキシエチル1質量%を含有する単量体成分を重合させることによっ

て調製されたポリマーを例にとると、当該ポリマーの水酸基価は、

式：〔ポリマーの水酸基価〕

$$= [0.01 \text{ (ポリマーの原料として用いられる単量体成分におけるアクリル酸2-ヒドロキシエチルの含有率)} / 116 \text{ (アクリル酸2-ヒドロキシエチルの分子量)}] \times 56100 = 4.8 \text{ mg KOH/g}$$

に基づいて求めることができる。ポリマーの水酸基価は、当該ポリマーの原料として用いられる単量体成分に含まれる水酸基含有単量体の量を調節することによって容易に調整することができる。

[0088] 〔貼付剤の調製〕

〔実施例1～3〕

製造例1のアクリル粘着剤にリスペリドン遊離塩基、カプリル酸を添加し、リスペリドンが完全に溶解するまで攪拌混合した後、ラウロマクロゴール、ミリスチン酸イソプロピルを添加し、均一になるまで攪拌混合することによって得られた粘着剤組成物を、剥離ライナー上に伸展して溶媒を乾燥除去させ、厚さ200 μ mの粘着剤層を形成後、支持体を貼り合わせるにより貼付剤を得た。なお各成分の配合比(%)は表1-1に示す通りである。

[0089] 〔実施例4～5〕

製造例2のアクリル粘着剤を用いて、実施例1と同様の製法により実施例4および5の貼付剤を得た。なお各成分の配合比(%)は表1-1に示す通りである。

[0090] 〔比較例1～2〕

官能基を含有しないアクリル系粘着剤のDURO-TAK 87-4098(ヘンケル社)またはMAS-811(コスメディ製薬)を用いて、実施例1と同様の製法により比較例1および2の貼付剤を得た。なお各成分の配合比(%)は表1-2に示す通りである。

[0091] 〔比較例3〕

製造例3のアクリル粘着剤を用いて、実施例1と同様の製法により比較例3の貼付剤を得た。なお各成分の配合比(%)は表1-2に示す通りである。

。

[0092] [表1-1]

〔表 1－1〕

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
製造例 1 のアクリル粘着剤	50.6	53.1	55.6	—	—
製造例 2 のアクリル粘着剤	—	—	—	50.6	51.8
ラウロマクロゴール	5.0	2.5	—	5.0	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0
カプリル酸	5.4	5.4	5.4	5.4	4.7
リスペリドン遊離塩基	4.0	4.0	4.0	4.0	3.5
合計	100	100	100	100	100

[表1-2]

〔表 1－2〕

成分	比較例 1	比較例 2	比較例 3
DURO-TAK 87-4098	50.6	—	—
MAS-811	—	50.6	—
製造例 3 のアクリル粘着剤	—	—	50.6
ラウロマクロゴール	5.0	5.0	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	35.0	35.0	35.0
カプリル酸	5.4	5.4	5.4
リスペリドン遊離塩基	4.0	4.0	4.0
合計	100	100	100

[0093] [実施例 6～7]

製造例 4 のアクリル粘着剤にリスペリドン遊離塩基、カプリル酸を添加し、リスペリドンが完全に溶解するまで攪拌混合した後、ラウロマクロゴール、ミリスチン酸イソプロピルを添加し、均一になるまで攪拌混合することによって得られた粘着剤組成物を、剥離ライナー上に伸展して溶媒を乾燥除去させ、厚さ 175 μm の粘着剤層を形成後、支持体を貼り合わせるにより貼付剤を得た。なお各成分の配合比 (%) は表 2-1 に示す通りである。

[0094] [実施例 8]

製造例 5 のアクリル粘着剤を用いて、実施例 6 と同様の製法により実施例

8の貼付剤を得た。なお各成分の配合比(%)は表2-1に示す通りである。

[0095] [実施例9～10]

製造例6のアクリル粘着剤を用いて、実施例6と同様の製法により実施例9および10の貼付剤を得た。なお各成分の配合比(%)は表2-1に示す通りである。

[0096] [比較例4～5]

アクリル系粘着剤のDURO-TAK 87-4098(ヘンケル社)またはMAS-811(コスメディ製薬)を用いて、実施例6と同様の製法により比較例4および5の貼付剤を得た。なお各成分の配合比(%)は表2-2に示す通りである。

[0097] [表2-1]

[表2-1]

成分	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10
製造例4のアクリル粘着剤	50.6	58.0	—	—	—
製造例5のアクリル粘着剤	—	—	58.0	—	—
製造例6のアクリル粘着剤	—	—	—	58.0	48.9
ラウロマクロゴール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	35.0	25.0	25.0	25.0	35.0
カプリル酸	5.4	7.0	7.0	7.0	5.7
リスペリドン遊離塩基	4.0	5.0	5.0	5.0	5.4
合計	100	100	100	100	100

[表2-2]

[表2-2]

成分	比較例4	比較例5
DURO-TAK 87-4098	50.6	—
MAS-811	—	50.6
ラウロマクロゴール	5.0	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	35.0	35.0
カプリル酸	5.4	5.4
リスペリドン遊離塩基	4.0	4.0
合計	100	100

[0098] [実施例 11]

製造例 7 のアクリル粘着剤を用いて、実施例 8 と同様の製法により実施例 11 の貼付剤を得る。なお各成分の配合比 (%) は表 3 に示す通りである。

[表3]

〔表 3〕

成分	実施例 11
製造例 7 のアクリル粘着剤	58.0
ラウロマクロゴール	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	25.0
カプリル酸	7.0
リスペリドン遊離塩基	5.0
合計	100

[0099] [試験例 1] : 凝集力試験

本発明の貼付剤の粘着物性を評価するため、実施例 1 ～ 10 および比較例 1 ～ 5 について、凝集力試験を行った。作製後 24 時間経過した製剤の粘着剤層面に指を押し当て、指を引き離れた後の製剤表面の粘着剤層の状態（平滑または波状）、または皮膚に粘着剤層が付着するかどうかを目視で観察した。試験後の粘着剤層の状態が平滑であり、皮膚に粘着剤層が付着しなかったものを凝集力が良好である（○）と評価し、試験後の粘着剤層の状態が、波状あるいは凸凹状であり、皮膚に粘着剤層がやや残存するものを凝集力がやや劣る（△）と評価し、試験後の粘着剤層の状態が波状あるいは明らかに凹凸が確認できる状態であり、皮膚に粘着剤層が付着したものを凝集力が不良である（×）と評価した。これらの結果を表 4-1 および 4-2 に示す。

[0100]

[表4-1]

〔表 4 - 1 〕

供試製剤	凝集力の評価結果
実施例 1	○
実施例 2	○
実施例 3	○
実施例 4	○
実施例 5	○
比較例 1	×
比較例 2	×
比較例 3	△

[表4-2]

〔表 4 - 2 〕

供試製剤	凝集力の評価結果
実施例 6	○
実施例 7	○
実施例 8	○
実施例 9	○
実施例 10	○
比較例 4	×
比較例 5	×

[0101] 表 4 - 1 および 4 - 2 に示す試験結果より、本発明の貼付剤は、各比較例の貼付剤と比べて高い凝集力を示した。また、実施例 11 についても同様に試験を行い、高い凝集力を示すことが確認できる。すなわち、本発明の貼付剤は、多量の液体添加剤を配合しているにもかかわらず、良好な凝集力を維持することができ、優れた粘着物性を示す製剤であることを示している。

[0102] 〔試験例 2〕：熱安定性試験

本発明の貼付剤の粘着剤層の熱安定性を評価するため、実施例 1 および比較例 3 について、熱安定性試験を行った。23mm×23mmの正方形に裁断した各試験製剤を 1 枚／1 袋で包装し、60℃で 1 週間保存した後に、粘着剤層の流動性（コールドフロー）および包装袋の内側に粘着剤層が付着するかどうかを目視で確認した。60℃で 1 週間保存後に、粘着剤層の流動がほとんど無く、包装袋への付着がなかったものを熱安定性が良好である（○

）と評価し、粘着剤層が製剤の端から少しはみ出して、包装袋にやや付着したものを熱安定性がやや劣る（△）と評価し、粘着剤層が製剤から明らかにみ出し、包装袋に付着して試験製剤が袋から取り出せなくなったものを熱安定性が不良である（×）と評価した。これらの結果を表5に示す。

[0103] [表5]

〔表 5〕

供試製剤	熱安定性の評価結果
実施例 1	○
比較例 3	×

[0104] 表5に示す試験結果より、本発明の貼付剤は、比較例3の貼付剤と比べて高い熱安定性を示した。また、他の実施例についても同様に試験を行い、高い熱安定性を示すことが確認できる。すなわち、本発明の貼付剤は、多量の液体添加剤を配合しているにもかかわらず、高温保存状態という過酷な保存条件であっても、本発明の優れた効果が維持されることを示している。

[0105] [試験例3]：薬物結晶析出の評価

本発明の貼付剤の経時的な結晶析出を評価するため、実施例6～10および比較例3～5について、作製した各製剤を20℃で1ヵ月間保存した後に、膏体表面を目視および顕微鏡で観察した。20℃で1ヵ月保存後に、リスペリドンの結晶が析出しなかったものを溶解性が良好である（○）と評価し、リスペリドンの結晶が析出したものを溶解性が不十分である（×）と評価した。これらの結果を表6に示す。

[0106] [表6]

〔表 6〕

供試製剤	結晶析出の評価結果
実施例 6	○
実施例 7	○
実施例 8	○
実施例 9	○
実施例 10	○
比較例 3	×
比較例 4	×
比較例 5	×

[0107] 表6に示す結果の通り、20℃で1ヵ月保存後において比較例3～5はリスペリドンの結晶が析出したが、実施例6～10では結晶が見られなかった。また、実施例11についても同様に試験を行い、結晶析出を抑制できることが確認できる。本発明の貼付剤は、比較例の貼付剤と比べて薬物溶解性に優れ、経時的な結晶析出を抑制できることが明らかとなった。

[0108] [試験例4] : *in vitro*ヘアレスラット皮膚透過性試験

本発明の貼付剤におけるリスペリドンの経皮吸収性を評価するため、実施例1～10、比較例1、2、4、および5について、ヘアレスラット皮膚を用いた*in vitro*皮膚透過性試験を行った。ヘアレスラット（HWY系、7週齢）の腹部摘出皮膚をフランチ型拡散セルにセットし、円形（ $\phi 14\text{ mm}$ ）に裁断した各試験製剤を貼付した。レセプター側にはリン酸緩衝生理食塩水を満たし、ウォータージャケットには37℃の温水を還流した。試験開始後、経時的に24時間までレセプター液をサンプリングし、皮膚を透過したリスペリドン量を液体クロマトグラフ法により測定し、その測定結果より累積薬物透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）および経皮薬物吸収速度（ $\text{Flux} : \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ）を算出した。その結果を、表7-1および7-2に示す。また、実施例1、比較例1および2の累積薬物透過量の時間推移を図2に示し、 Flux の時間推移を図3に示す。

[0109] [表7-1]

[表7-1]

供試製剤	24時間後の累積薬物透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	経皮薬物吸収速度の最大値 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
実施例1	603.9	34.82
実施例2	584.1	32.36
実施例3	492.9	26.52
実施例4	603.0	34.00
実施例5	492.9	27.57
比較例1	375.7	20.71
比較例2	379.2	34.35

[表7-2]

[表 7 - 2]

供試製剤	24時間後の 累積薬物透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	経皮薬物吸収速度の 最大値 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	23時間後の 薬物吸収速度* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
実施例 6	480.2	25.48	20.49
実施例 7	552.5	29.38	25.16
実施例 8	665.4	34.88	25.11
実施例 9	451.7	24.27	21.29
実施例 10	572.9	33.36	33.36
比較例 4	375.7	20.71	11.04
比較例 5	379.2	34.35	3.89

* 23時間後の薬物吸収速度は、22時間後の累積薬物透過量と24時間後の累積薬物透過量から計算した速度を意味する。

[0110] 表 7 - 1 および 7 - 2 に示す結果の通り、試験開始から 24 時間後における累積薬物透過量を比較すると、実施例 1 ～ 5 の方が比較例 1 および 2 より明らかに高く、実施例 6 ～ 10 の方が比較例 4 および 5 より明らかに高かった。比較例 1 および 4 は、粘着基剤の凝集破壊によって製剤中の液体成分が染み出し、その経皮吸収促進効果が弱まったため、皮膚透過性が低下したと考えられる。比較例 2 および 5 は、それぞれ比較例 1 および 4 よりも凝集破壊の程度がひどく、粘着剤層がゲル状になっていたため、投与初期の透過性は良好であったが、比較例 1 および 4 と同様に液体成分の染み出しが影響したため、薬物吸収の持続性が足りず、それぞれ図 3 および表 7 - 2 に示すように試験後半で Flux が急激に低下した。これに対して、実施例 1 および実施例 6 ～ 10 は製剤中に多量の液体成分を保持することができたため、 Flux が急激に低下することなく高い透過性を維持でき、特に実施例 6 ～ 10 は、表 7 - 2 に示すように 24 時間後まで高い透過性を維持できた。また、実施例 11 についても同様に試験を行い、リスペリドンの高い皮膚透過性および優れた放出持続性を有することが確認できる。

[0111] 以上の結果より、本発明の貼付剤は、リスペリドンの高い皮膚透過性および優れた放出持続性を有することが明らかになった。

産業上の利用可能性

[0112] 本発明によれば、製剤からの薬物放出性が優れ、かつ、カルボン酸や脂肪

酸エステル等の液状成分を多量に配合した場合でも、凝集力が高く、長期保存中に液状成分の染み出しおよび薬物の結晶析出等が起こらず、長時間に渡り皮膚に適用可能な優れた貼付剤物性を兼ね備えた貼付剤を提供することができる。

請求の範囲

- [請求項1] リスペリドンまたはその医薬的に許容される塩；
 カルボン酸；
 脂肪酸エステル；および
 粘着剤
- を含む粘着剤組成物を含む医療用貼付剤であって、前記粘着剤が、少なくとも3本の鎖状ポリマー部分がメルカプト基の硫黄残基を中心にして放射状に延びている星型構造をとる星型アクリル系ブロックポリマーであって、当該星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位の30～99.99質量％が炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステル構造単位であり、少なくとも1本の前記鎖状ポリマー部分が炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルと多官能性モノマーを含む重合性モノマーの共重合体構造を有する構造単位である星型アクリル系ブロックポリマーであることを特徴とする、医療用貼付剤。
- [請求項2] 星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位に対する多官能性モノマーの含有量が0.001～1質量％である、請求項1に記載の医療用貼付剤。
- [請求項3] 鎖状ポリマー部分がラジカル重合性モノマーの重合体構造を含む、請求項1または2に記載の医療用貼付剤。
- [請求項4] 炭素数7～17の（メタ）アクリル酸アルキルエステルが（メタ）アクリル酸ブチルエステル、（メタ）アクリル酸ｔ－ブチルエステル、（メタ）アクリル酸ペンチルエステル、（メタ）アクリル酸ヘキシルエステル、（メタ）アクリル酸ヘプチルエステル、（メタ）アクリル酸オクチルエステル、（メタ）アクリル酸イソオクチルエステル、（メタ）アクリル酸ノニルエステル、（メタ）アクリル酸イソノニルエステル、（メタ）アクリル酸デシルエステル、（メタ）アクリル酸ウンデシルエステル、（メタ）アクリル酸ドデシルエステル、および

(メタ) アクリル酸 2-エチルヘキシルエステルからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の組み合わせである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の医療用貼付剤。

[請求項5] 多官能性モノマーが、2 官能性 (メタ) アクリレートから選択される 1 種または 2 種以上の組み合わせである、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の医療用貼付剤。

[請求項6] 多官能性モノマーがエチレングリコールジ (メタ) アクリレート、ジエチレングリコールジ (メタ) アクリレート、トリエチレングリコールジ (メタ) アクリレート、テトラエチレングリコールジ (メタ) アクリレート、ポリエチレングリコール (200) ジ (メタ) アクリレート、ポリエチレングリコール (400) ジ (メタ) アクリレート、ジプロピレングリコールジ (メタ) アクリレート、トリプロピレングリコールジ (メタ) アクリレート、ポリプロピレングリコール (400) ジ (メタ) アクリレート、および 1, 6-ヘキサンジオールジ (メタ) アクリレートからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の組み合わせである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の医療用貼付剤。

[請求項7] 鎖状ポリマー部分がヒドロキシ基含有モノマーを含む、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の医療用貼付剤。

[請求項8] ヒドロキシ基含有モノマーが (メタ) アクリル酸 2-ヒドロキシエチル、(メタ) アクリル酸 2-ヒドロキシプロピル、および (メタ) アクリル酸 4-ヒドロキシブチルからなる群から選択される 1 種または 2 種以上の組み合わせである、請求項 7 に記載の医療用貼付剤。

[請求項9] 星型アクリル系ブロックポリマーの水酸基価が 5～50 である、請求項 7 または 8 に記載の医療用貼付剤。

[請求項10] リスペリドンまたはその医薬的に許容される塩がリスペリドン遊離塩基である、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の医療用貼付剤。

[請求項11] カルボン酸が炭素数 8 個以上のカルボン酸から選択される 1 種また

は2種以上の組み合わせである、請求項1～10のいずれか1項に記載の医療用貼付剤。

[請求項12] 脂肪酸エステルがミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、およびセバシン酸ジエチルからなる群から選択される1種または2種以上の組み合わせである、請求項1～11のいずれか1項に記載の医療用貼付剤。

[請求項13] 粘着剤組成物中のリスペリドンまたはその医薬的に許容される塩の含有量が1～10質量%であり、カルボン酸の含有量が1～10質量%であり、脂肪酸エステルの含有量が20～50質量%であり、粘着剤の含有量が40～70質量%である、請求項1～12のいずれか1項に記載の医療用貼付剤。

[請求項14] 粘着剤組成物中に界面活性剤をさらに含む、請求項1～13のいずれか1項に記載の医療用貼付剤。

[請求項15] 界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、およびソルビタン脂肪酸エステルからなる群から選択される1種または2種以上の組み合わせである、請求項14に記載の医療用貼付剤。

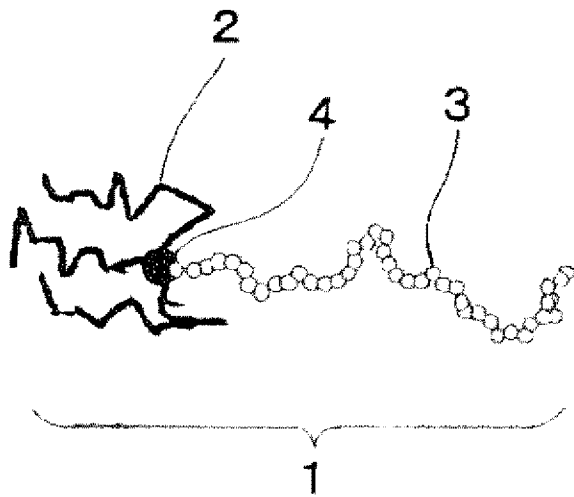
[請求項16] 粘着剤組成物中の界面活性剤の含有量が1～10質量%である、請求項14または15に記載の医療用貼付剤。

[請求項17] リスペリドンまたはその医薬的に許容される塩を含む粘着剤組成物を含む貼付剤の粘着剤として用いられる星型アクリル系ブロックポリマーであって、少なくとも3本の鎖状ポリマー部分がメルカプト基の硫黄残基を中心にして放射状に延びている星型構造をとる星型アクリル系ブロックポリマーであり、当該星型アクリル系ブロックポリマーの全構造単位の30～99.99質量%が炭素数7～17の(メタ)

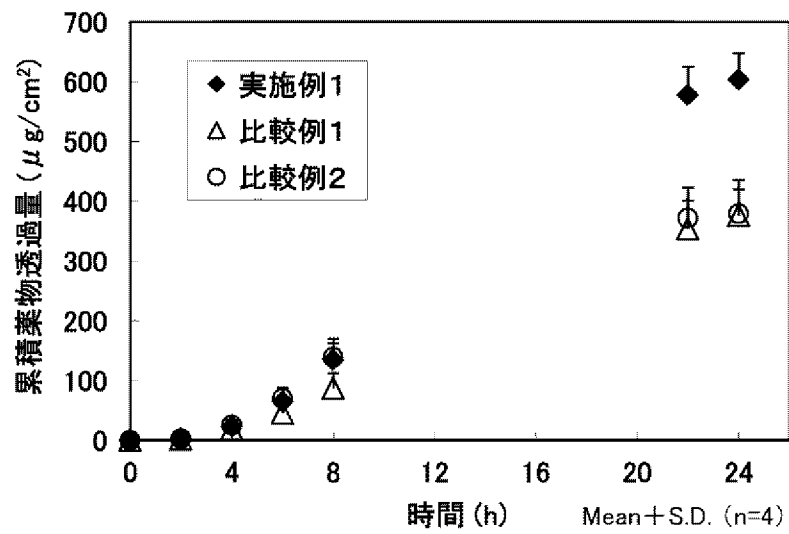
アクリル酸アルキルエステル構造単位であり、少なくとも 1 本の前記鎖状ポリマー部分が炭素数 7 ～ 17 の（メタ）アクリル酸アルキルエステルと多官能性モノマーを含む重合性モノマーの共重合体構造を有する構造単位である星型アクリル系ブロックポリマー。

[請求項18] 請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の医療用貼付剤の粘着剤として用いられる、請求項 17 に記載の星型アクリル系ブロックポリマー。

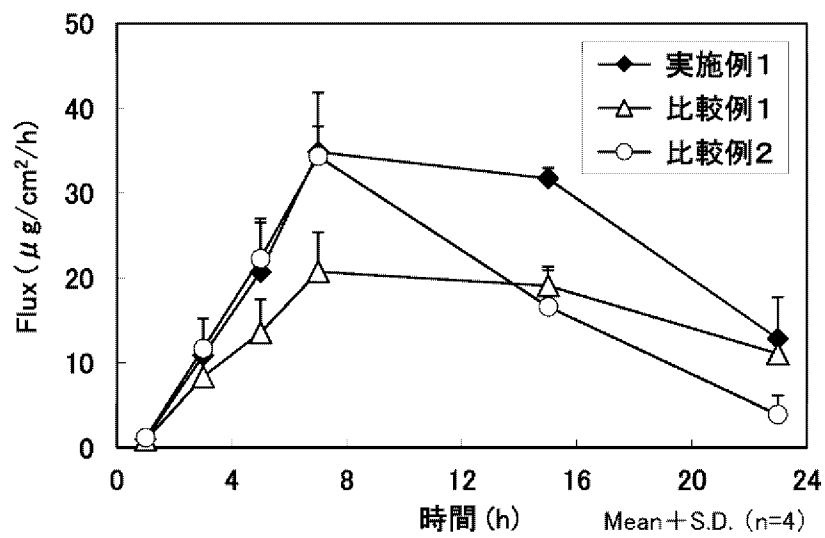
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/014412

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/519 (2006.01) i, A61K9/70 (2006.01) i, A61K47/10 (2006.01) i, A61K47/12 (2006.01) i, A61K47/14 (2006.01) i, A61K47/34 (2017.01) i, A61P25/18 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. A61K31/519, A61K9/70, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/34, A61P25/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 4916200 B2 (NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.) 11 April 2012, claim 1, paragraphs [0027], [0040]-[0060], production example 1 (Family: none)	17-18
Y		1-16
Y	WO 2010/098261 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO INC.) 02 September 2010, claim 1, example 3 & US 2012/0052112 A1, claim 1, example 3	1-16
A		17-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13.06.2018

Date of mailing of the international search report
26.06.2018

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/014412

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2009/110351 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO INC.) 11 September 2009, claims 1, 3, 12, example 7, paragraph [0053] & US 2011/0189261 A1, claims 1, 3, 12, example 7, paragraph [0082] & EP 2258396 A1	1-16 17-18
A	JP 2006-169238 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO INC.) 29 June 2006, entire text & US 2006/0110434 A1, whole document & EP 1661560 A1	1-18
A	JP 4603398 B2 (NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.) 22 December 2010, entire text & US 2005/0214529 A1, whole document & EP 1580202 A1	1-18

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/519(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i,
A61K47/14(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)i, A61P25/18(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/519, A61K9/70, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/34, A61P25/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 4916200 B2 (株式会社日本触媒)	17-18
Y	2012.04.11, 請求項1、段落0027、0040-0060、製造 例1 (ファミリーなし)	1-16
Y	WO 2010/098261 A1 (久光製薬株式会社)	1-16
A	2010.09.02, 請求項1、実施例3 & US 2012/0052112 A1, Claim 1, Example 3	17-18

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.06.2018

国際調査報告の発送日

26.06.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

石井 裕美子

4 C

1149

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2009/110351 A1 (久光製薬株式会社)	1-16
A	2009.09.11, 請求項 1, 3, 12、実施例 7、段落 0053 & US 2011/0189261 A1, Claims 1,3,12, Example 7, [0082] & EP 2258396 A1	17-18
A	JP 2006-169238 A (久光製薬株式会社) 2006.06.29, 全文 & US 2006/0110434 A1 Whole Document & EP 1661560 A1	1-18
A	JP 4603398 B2 (株式会社日本触媒) 2010.12.22, 全文 & US 2005/0214529 A1 Whole Document & EP 1580202 A1	1-18