(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1812774 B
(45)授权公告日 2010.06.16

(21)申请号 200480017911.X
(22)申请日 2004.06.17
(30)优先权数据
179162/2003 2003.06.24 JP
(85)PCT申请进入国家阶段日
2005.12.26
(86)PCT申请的申请数据
PCT/JP2004/008544 2004.06.17
(87)PCT申请的公布数据
WO2004/112760 JA 2004.12.29
(73)专利权人 尼普洛外用药品株式会社
地址 日本埼玉县春日部市
(72)发明人 川村尚久 泽田英范 小林孝行
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 孙秀武 王景朝
(51)Int.Cl.
A61K 47/32(2006.01)
A61K 47/30(2006.01)
A61K 9/70(2006.01)
(56)对比文件
JP 7238203 A,1995.09.12, 全文.
US 5955529 A,1999.09.21, 全文.
WO 0044846 A1,2000.08.03, 全文.
US 5683710 A,1997.11.04, 全文.
CN 1079492 A,1993.12.15, 全文.
审查员 张玲玲

权利要求书 2 页 说明书 13 页

(54)发明名称

医疗用经皮吸收胶带制剂用非水性粘结剂和医疗用经皮吸收胶带制剂及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及用于将(a)载体、(b)含有药物和非水性压敏胶的压敏胶层以及(c)剥离膜依次层合而成的医疗用经皮吸收贴剂的非水性压敏胶，以及使用其的医疗用经皮吸收贴剂。非水性压敏胶使用在非水性溶剂中含有将分子内具有乙酰乙酰基的(甲基)丙烯酸系单体(优选甲基丙烯酸2-乙酰乙酸基乙基酯)与不具有乙酰乙酰基的其它(甲基)丙烯酸系单体或可共聚的乙烯基单体的1种或2种以上的单体共聚得到的共聚物的。本发明的共聚物的非水性压敏胶可以含有增塑剂等油性物质，而且无须使用交联剂。本发明的医疗用经皮吸收贴剂粘附力、凝集力优异，且对皮肤的刺激性也小，安全性优异，且药物的释放性、经皮吸收性也优异。

CN 1812774 B

1. 医疗用经皮吸收胶带制剂用非水性粘结剂，其特征在于：在挥散性有机溶剂中含有重均分子量为数万至数百万且其计算玻璃化转变温度为 -60℃至 -5℃的共聚物，该共聚物是将相对于共聚物总重量为 1 重量％～ 40 重量％的分子内具有乙酰乙酰基的丙烯酸乙酰乙酸基烷基酯或甲基丙烯酸乙酰乙酸基烷基酯与不具有乙酰乙酰基的其它（甲基）丙烯酸系单体或可共聚的乙烯基单体的一种或多种单体共聚而得到的。

2. 权利要求 1 所述的医疗用经皮吸收胶带制剂用非水性粘结剂，其特征在于：共聚物是将丙烯酸乙酰乙酸基烷基酯或甲基丙烯酸乙酰乙酸基烷基酯与选自丙烯酸 2- 乙基己基酯、甲基丙烯酸甲酯、双丙酮丙烯酰胺、丙烯酸丁基酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、乙二醇二丙烯酸酯、二甘醇二甲基丙烯酸酯、三甘醇二甲基丙烯酸酯、四甘醇二甲基丙烯酸酯、六甘醇二甲基丙烯酸酯和丙烯酰胺的一种或多种（甲基）丙烯酸系单体共聚得到的。

3. 权利要求 1 或 2 所述的医疗用经皮吸收胶带制剂用非水性粘结剂，其特征在于：共聚物是将甲基丙烯酸 2- 乙酰乙酸基乙基酯与选自丙烯酸 2- 乙基己基酯、甲基丙烯酸甲酯、双丙酮丙烯酰胺、丙烯酸丁基酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、乙二醇二丙烯酸酯、二甘醇二甲基丙烯酸酯、三甘醇二甲基丙烯酸酯、四甘醇二甲基丙烯酸酯、六甘醇二甲基丙烯酸酯和丙烯酰胺的一种或多种（甲基）丙烯酸系单体共聚得到的。

4. 权利要求 1 或 2 所述的医疗用经皮吸收胶带制剂用非水性粘结剂，其特征在于：共聚物是使甲基丙烯酸 2- 乙酰乙酸基乙基酯、双丙酮丙烯酰胺、丙烯酸 2- 乙基己基酯、甲基丙烯酸甲酯和四甘醇二甲基丙烯酸酯共聚得到的。

5. 医疗用经皮吸收胶带制剂，该制剂是 (a) 载体、(b) 含有药物和非水性粘结剂的粘结剂层以及 (c) 剥离膜依次层合而成的，其特征在于：所述粘结剂层是将非水性粘结剂与药物一起涂布于载体或剥离膜上，加热干燥而形成，其中所述非水性粘结剂在挥散性有机溶剂中含有重均分子量为数万至数百万且其计算玻璃化转变温度为 -60℃至 -5℃的共聚物，该共聚物是将相对于共聚物总重量为 1 重量％～ 40 重量％的分子内具有乙酰乙酰基的丙烯酸乙酰乙酸基烷基酯或甲基丙烯酸乙酰乙酸基烷基酯与不具有乙酰乙酰基的其它（甲基）丙烯酸系单体或可共聚的乙烯基单体的一种或多种单体共聚得到的。

6. 权利要求 5 所述的医疗用经皮吸收胶带制剂，其特征在于：共聚物是将丙烯酸乙酰乙酸基烷基酯或甲基丙烯酸乙酰乙酸基烷基酯与选自丙烯酸 2- 乙基己基酯、甲基丙烯酸甲酯、双丙酮丙烯酰胺、丙烯酸丁基酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、乙二醇二丙烯酸酯、二甘醇二甲基丙烯酸酯、三甘醇二甲基丙烯酸酯、四甘醇二甲基丙烯酸酯、六甘醇二甲基丙烯酸酯和丙烯酰胺的一种或多种（甲基）丙烯酸系单体共聚得到的。

7. 权利要求 5 或 6 所述的医疗用经皮吸收胶带制剂，其特征在于：共聚物是将甲基丙烯酸 2- 乙酰乙酸基乙基酯与选自丙烯酸 2- 乙基己基酯、甲基丙烯酸甲酯、双丙酮丙烯酰胺、丙烯酸丁基酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、乙二醇二丙烯酸酯、二甘醇二甲基丙烯酸酯、三甘醇二甲基丙烯酸酯、四甘醇二甲基丙烯酸酯、六甘醇二甲基丙烯酸酯和丙烯酰胺的一种多种（甲基）丙烯酸系单体共聚得到的。

8. 权利要求 5 或 6 所述的医疗用经皮吸收胶带制剂，其特征在于：粘结剂层还含有增塑剂。

9. 权利要求 8 所述的医疗用经皮吸收胶带制剂，其特征在于：增塑剂为选自脂肪酸酯、高级醇和蓖麻油的一种或多种油状物。

10. 权利要求 8 所述的医疗用经皮吸收胶带制剂，其特征在于：增塑剂的含量为该粘结剂层总重量的 50 重量％以下。

11. 权利要求 9 所述的医疗用经皮吸收胶带制剂，其特征在于：增塑剂为选自肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、中链脂肪酸三甘油酯、癸二酸二乙酯和己二酸二异丙酯的一种或多脂肪酸酯。

12. 权利要求 11 所述的医疗用经皮吸收胶带制剂，其特征在于：增塑剂为肉豆蔻酸异丙酯。

13. 权利要求 5 或 6 所述的医疗用经皮吸收胶带制剂，其特征在于：非水性粘结剂为在挥散性有机溶剂中含有使甲基丙烯酸 2- 乙酰乙酸基乙基酯、双丙酮丙烯酰胺、丙烯酸 2- 乙基己基酯、甲基丙烯酸甲酯和四甘醇二甲基丙烯酸酯共聚得到的共聚物的非水性粘结剂，增塑剂为肉豆蔻酸异丙酯。

14. 权利要求 5 或 6 所述的医疗用经皮吸收胶带制剂，其特征在于：所述药物为选自甾类激素、非甾类镇痛抗炎药、安定药、抗高血压药、缺血性心脏病治疗药、抗组胺药、抗哮喘药、抗帕金森药、脑循环改善药、止吐剂、抗抑郁药、抗痴呆药、斯耶格伦综合征治疗药、抗心律不齐药、抗凝药、抗痛风药、抗真菌药、麻醉性镇痛药、β 阻断剂、β 1 激动剂、β 2 激动剂、抗肿瘤剂、利尿药、抗血栓药、组胺 H1 受体拮抗剂、组胺 H2 受体拮抗剂、抗变态反应药、5- 羟色胺受体拮抗剂、抗高胆固醇药和戒烟辅助剂的经皮吸收性药物。

15. 医疗用经皮吸收胶带制剂的制造方法，该医疗用经皮吸收胶带制剂是将 (a) 载体、(b) 含有药物和非水性粘结剂的粘结剂层以及 (c) 剥离膜依次层合得到的，所述方法的特征在于：将非水性粘结剂与药物以及根据需要还有增塑剂一起涂布于载体或剥离膜上，加热干燥，形成粘结剂层，层合剥离膜或载体，切裁成所需大小，其中所述非水性粘结剂是在挥散性有机溶剂中含有重均分子量为数万至数百万且其计算玻璃化转变温度为 -60℃至 -5℃的共聚物的非水性粘结剂，其中所述共聚物通过将相对于共聚物总重量为 1 重量％～ 40 重量％的分子内具有乙酰乙酰基的丙烯酸乙酰乙酸基烷基酯或甲基丙烯酸乙酰乙酸基烷基酯与不具有乙酰乙酰基的其它（甲基）丙烯酸系单体或可共聚的乙烯基单体的一种或多种单体共聚得到。

16. 权利要 15 所述的医疗用经皮吸收胶带制剂的制备方法，其特征在于：在 40℃～ 150℃加热干燥，形成粘结剂层。

医疗用经皮吸收胶带制剂用非水性粘结剂和医疗用经皮吸收胶带制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗用经皮吸收胶带制剂用非水性粘结剂，其为在非水性溶剂中含有将分子内含有乙酰乙酰基的（甲基）丙烯酸系单体与选自不具有乙酰乙酰基的其它（甲基）丙烯酸系单体和可共聚的乙烯基单体的 1 种或 2 种以上单体共聚得到的共聚物；本发明还涉及医疗用经皮吸收胶带制剂，其是将该非水性粘结剂与药物和增塑剂一起涂布于载体或剥离膜的上面，加热干燥，形成粘结剂层，然后再在粘结剂层上层合剥离膜或载体而制备的；本发明还涉及所述医疗用经皮吸收胶带制剂的制备方法。本发明的医疗用经皮吸收胶带制剂是制剂的药物释放性和药物的皮肤透过性优异、皮肤刺激性小、且稳定性优异的经皮吸收胶带制剂。

背景技术

[0002] 已知有将甲基丙烯酸乙酰乙酸基烷基酯与其他单体聚合得到的共聚物，通过多胺化合物或异氰酸酯化合物等交联剂而交联得到的涂料、被覆剂、粘结剂（例如参照专利文献 1 和专利文献 2）。但尚未发现使用含有以下共聚物的非水性粘结剂作为在医疗用经皮吸收胶带制剂中使用的粘结剂的专利文献或非专利文献：即，所述共聚物是使具有乙酰乙酰基的（甲基）丙烯酸系单体与选自其它（甲基）丙烯酸系单体和可共聚的乙烯基单体的 1 种或 2 种以上的单体共聚得到的。

[0003] 已知有粘结剂层中含有药物和增塑剂、实质上将含有酮基的粘结剂用多胺交联剂交联得到的经皮吸收胶带制剂（例如参照专利文献 3）。但是没有例示含有具有乙酰乙酰基的共聚物的粘结剂的经皮吸收胶带制剂。

[0004] 已知在含有以丙烯酸烷基酯和功能性单体为必须成分的丙烯酸系共聚物的交联得到的粘结剂中含有冠状血管扩张药二硝酸异山梨醇酯、脂肪酸酯类的经皮吸收制剂（例如参照专利文献 4）。但是，也记载了该经皮吸收制剂使用了交联剂，未交联的在粘结剂层中丧失凝集力，无法作为经皮吸收制剂使用。另外，专利文献 3 和专利文献 4 中未例示含有具有乙酰乙酰基的共聚物的粘结剂的经皮吸收胶带制剂。

[0005] 专利文献 1：特开平 6-108033 号公报

[0006] 专利文献 2：特开平 7-238203 号公报

[0007] 专利文献 3：特表 2002-535475 号公报

[0008] 专利文献 4：特开平 8-81369 号公报

发明内容

[0009] 本发明的目的在于提供医疗用经皮吸收胶带制剂以及用于该制剂的非水性粘结剂，所述医疗用经皮吸收胶带制剂是在载体上形成含有药物的粘结剂层，再在其上层合剥离衬垫，其中粘结剂层中可以含有大量亲油性油状物质，其粘接性、凝集性、稳定性优异。

[0010] 医疗用经皮吸收胶带制剂的粘结剂层中除了药物外，有时还配合用于使药物溶解

的溶剂、促进药物的经皮吸收速度的经皮吸收促进剂、用于提高粘结剂的塑性的增塑剂、或用于提高粘附力的增粘剂等，根据情况，有时需要配合相当多的量。粘结剂层中与药物一起配合的药物的溶解剂、经皮吸收促进剂、增塑剂和增粘剂大多为亲油性的油状物质。

[0011] 以往的使用非交联性粘结剂的经皮吸收胶带制剂中，无法保持大量的油状物质，含有大量油状物时无法制成胶带制剂，或制成制剂后，油状物质从粘结剂层中分离等，有油状物质在粘结剂层中的配合量受到限制等问题。

[0012] 为解决该问题，人们研究了以下的胶带制剂，即，通过多胺化合物、异氰酸酯化合物或多价金属螯合物等交联剂，对具有官能团的单体聚合而成的粘结剂实施交联得到的胶带制剂。但是，这些交联剂是具有毒性的化合物，根据所配合的药物不同可能会有影响，有时使用受到限制，或使用量受到限制。

[0013] 另外，作为不使用交联剂的自交联型粘结剂，已知有含有 N- 羟甲基丙烯酰胺作为构成单体的粘结剂，但有害物质甲醛渐渐游离，因此不适合作为医疗用的胶粘带。

[0014] 另外，含有具有乙酰乙酰基的单体作为构成单体的共聚物作为涂料、被覆剂或粘接剂的用途是已知的，但都是使用多胺衍生物、异氰酸酯化合物以及多价金属螯合物这样的交联剂进行交联的，但并不知其作为医疗用经皮吸收胶带制剂的用途。另外还有这些交联剂由于毒性或所使用的药物的种类而不能使用等问题。

[0015] 因此，本发明人为解决上述课题进行了深入地研究，结果得知：通过使用非水性粘结剂，可以大量保持增塑剂等油状物质，其中所述非水性粘结剂是在非水性溶剂中含有将分子内具有乙酰乙酰基的（甲基）丙烯酸系单体与选自不具有乙酰乙酰基的其它（甲基）丙烯酸系单体和可共聚的乙烯基单体的 1 种或 2 种以上的单体共聚得到的共聚物的非水性粘结剂。

[0016] 本发明中所使用的本发明的医疗用经皮吸收胶带制剂用非水性粘结剂可以与药物和增塑剂一起涂布于载体或剥离膜上，在加热干燥工序中，在溶剂蒸发挥散的同时，乙酰乙酰基自交联，形成网眼结构，在该网眼结构中可保持增塑剂等油状物质，其中所述非水性粘结剂是在非水性溶剂中含有具有乙酰乙酰基的（甲基）丙烯酸系单体与选自不具有乙酰乙酰基的其它（甲基）丙烯酸系单体和可共聚的乙烯基单体的 1 种或 2 种以上的单体共聚得到的共聚物的非水性粘结剂。

[0017] 通过增减作为原料的具有乙酰乙酰基的（甲基）丙烯酸系单体的量，可以改变粘结剂的自交联度。结果发现：可以调节粘结剂层中增塑剂、经皮吸收促进剂、药物的溶解剂等亲油性油状物质的配合量，通过调节粘结剂与增塑剂或经皮吸收促进剂的配比，可以保持适度的粘附力、凝集力，可得到稳定的经皮吸收胶带制剂，从而完成了本发明。

[0018] 本发明的含有具有乙酰乙酰基的（甲基）丙烯酸系单体作为构成单体之一的共聚物的非水性粘结剂在干燥加热工序中，在溶剂蒸发挥散的同时，乙酰乙酰基自交联，形成网眼结构，该网眼结构中可以含有较多地增塑剂等油状物质。本发明的粘结剂未使用多胺衍生物、异氰酸酯化合物和多价金属螯合物等作为交联剂，因此，没有毒性，而且不会刺激皮肤，因此适合医疗用。本发明的医疗用经皮吸收胶带制剂的粘附力、凝集力优异，且皮肤刺激性也小，安全性优异。另外，药物的释放性、经皮吸收性也优异。

具体实施方式

[0019] 本发明的医疗用经皮吸收胶带制剂用的非水性粘结剂可以在非水性溶剂中，使同一分子中具有乙酰乙酰基的（甲基）丙烯酸系单体与选自不具有乙酰乙酰基的（甲基）丙烯酸系单体和可共聚的乙烯基单体的 1 种或 2 种以上的单体共聚得到。

[0020] 作为具有乙酰乙酰基的（甲基）丙烯酸系单体可列举：甲基丙烯酸 2- 乙酰乙酸基乙基酯、丙烯酸 2- 乙酰乙酸基乙基酯、甲基丙烯酸 3- 乙酰乙酸基丙基酯、丙烯酸 3- 乙酰乙酸基丙基酯、甲基丙烯酸 4- 乙酰乙酸基丁基酯、丙烯酸 4- 乙酰乙酸基丁基酯等甲基丙烯酸乙酰乙酸基烷基酯或丙烯酸乙酰乙酸基烷基酯类，可以使用其中的 1 种或 2 种以上，优选使用甲基丙烯酸 2- 乙酰乙酸基乙基酯或丙烯酸 2- 乙酰乙酸基乙基酯。

[0021] 作为不具有乙酰乙酰基的其它（甲基）丙烯酸系单体，只要是分子中具有可共聚的双键的（甲基）丙烯酸系单体即可，可以使用 1 种或 2 种以上的（甲基）丙烯酸系单体。具体地，例如可以使用选自丙烯酸 2- 乙基己基酯、甲基丙烯酸 2- 乙基己基酯、双丙酮丙烯酰胺、丙烯酸丁基酯、甲基丙烯酸丁基酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、二甘醇二甲基丙烯酸酯、三甘醇甲基丙烯酸酯、四甘醇二丙烯酸酯、四甘醇二甲基丙烯酸酯、六甘醇二甲基丙烯酸酯、六甘醇二丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、丙烯酸 2- 羟基乙酯和丙烯酸的 1 种或 2 种以上的（甲基）丙烯酸系单体，优选使用选自丙烯酸 2- 乙基己基酯、双丙酮丙烯酰胺、丙烯酸丁基酯、四甘醇二丙烯酸酯、四甘醇二甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸甲酯的 1 种或 2 种以上的丙烯酸系单体。

[0022] 另外，作为与具有乙酰乙酰基的单体共聚的其他乙烯基化合物只要是分子内具有可共聚的乙烯基即可，例如可列举 N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮、醋酸乙烯酯等乙烯基衍生物。

[0023] 本发明的非水性粘结剂所使用的共聚物中，相对于共聚物的总重量，具有乙酰乙酰基的单体的含量可以为 1 重量% -40 重量%，进一步优选 5 重量% -40 重量%。其比例如小于 1 重量%，则油状物质的保持能力和凝集力低，因此不优选，另外如超过 40 重量%，则网眼结构过密，对增塑剂等的保持能力低，因此不优选。

[0024] 作为本发明的医疗用经皮吸收胶带制剂用的非水性粘结剂的溶剂，只要是在本发明的医疗用经皮吸收胶带制剂制造工序中的加热干燥工序中挥散的有机溶剂即可使用。作为这样地溶剂可列举：乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯等乙酸酯类，己烷、庚烷、辛烷、环己烷等脂肪族烃类，苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类，丙酮、甲基乙基酮等酮类，异丙醚、四氢呋喃、二噁烷等醚类等有机溶剂，可以将其中的 1 种或 2 种以上的溶剂单独或混合使用。

[0025] 本发明的非水性粘结剂可通过本技术领域周知的方法制备。具体地，最优选将单体类溶解于有机溶剂中，通过自由基引发剂进行聚合的方法。

[0026] 预先将全量的单体类溶解于规定的有机溶剂中，氮气置换后，通过加热聚合，或者也可以将单体类分次投入溶剂中进行聚合。此时，有机溶剂中的单体浓度优选 10 重量% -80 重量%。该浓度小于 10 重量%，则难以获得高聚合度；如超过 80 重量%，则难以控制聚合中产生的聚合热，因而不优选。聚合所使用的有机溶剂可以将选自之前所例举的有机溶剂的 1 种或 2 种以上的溶剂单独或混合使用。还可以在聚合中依次投入同种或不同种的溶剂。

[0027] 本发明所使用的自由基引发剂可以使用选自过氧化物、偶氮类引发剂等的化合物

或它们的混合物，相对于 100 重量份单体，其用量优选为 0.001 重量份～ 2.00 重量份，更优选 0.005 重量份～ 0.1 重量份。

[0028] 作为具体的过氧化物可列举：过氧化苯甲酰、月桂酰过氧化物、过氧化氢叔丁基、过氧二碳酸二（2- 乙基己基）酯、1,1'- 二叔丁基 - 过氧 -2- 甲基环己烷等。另外，作为具体的偶氮类引发剂可列举：2,2'- 偶氮二异丁腈、4,4'- 偶氮二 -4- 氰基戊酸、2,2'- 偶氮二（2- 脒基丙烷）二盐酸盐等。

[0029] 聚合温度只要是自由基引发剂发生适度的自由基的温度即可，通常优选 50℃～ 120℃。

[0030] 从皮肤的刺激性以及药物的稳定性的观点，优选本发明的非水性粘结剂中残留单体的量尽量少，相对于粘结剂固形分优选为 20000ppm 以下。为了减少残留单体，例如可以在聚合完成后追加自由基引发剂，或者在加压状态实施更高温的处理等。

[0031] 如果本发明粘结剂的共聚物分子量增大，则粘附性差，而分子量减小，则凝集力差。共聚物的分子量按重均分子量计，可以是几万～几百万的分子量。

[0032] 本发明粘结剂的共聚物的玻璃化转变温度（以下称为 Tg）对粘结剂的粘附力、凝集力的影响也大，如果 Tg 增高，则粘结剂有变硬的倾向，如果降低，则有变软的倾向，因此共聚物的 Tg 优选在 -60℃～ -5℃的范围。进一步优选为 -50℃～ -10℃。低于 -60℃，则添加增塑剂时，粘结剂的凝集力过弱，而对于超过 -5℃的 Tg，即使大量添加增塑剂也难以表现粘附力。

[0033] 通常玻璃化转变温度可通过 DSC 装置测定或粘弹性测定等得到。此外，也可以通过下式 1 的计算，由均聚物的玻璃化转变温度导出，

[0034] [数 1]

[0035] $$\frac{100}{Tg}=\sum\frac{Wi}{Tgi} \qquad (1)$$

[0036] （式中，Wi 表示 i 成分的单体重量比率（%）、Tgi 表示 i 成分的均聚物的玻璃化转变温度（° K））。

[0037] 通常，可使用高沸点的油状物作为配合在本发明的医疗用经皮吸收胶带制剂的粘结剂层中的增塑剂。例如可以使用肉豆蔻酸异丙酯、癸二酸二乙酯、己二酸二异丙酯、油酸乙酯、棕榈酸异丙酯、月桂酸乙酯、棕榈酸辛酯、肉豆蔻酸异十三烷基酯、中链脂肪酸三甘油酯等脂肪酸酯衍生物；己基癸醇、辛基十二烷醇等高级醇衍生物；聚乙二醇、聚丙二醇等聚亚烷基二醇类；橄榄油、蓖麻油等油脂类。它们可以单独使用或将 2 种以上混合使用，其中肉豆蔻酸异丙酯或棕榈酸异丙酯作为粘结剂的增塑剂发挥作用的同时，还具有促进胶带制剂中的药物扩散性的效果、促进药物的皮肤透过性的作用，所以最优选采用。相对于粘结剂层的总重量，增塑剂的配合量优选为 50 重量%以下，进一步优选为 10 重量%～ 40 重量%。增塑剂的配合量超过 50 重量%，则无法在粘结剂层中保持，发生油状物从粘结剂层中漏出的渗漏，所以不优选。

[0038] 本发明的医疗用经皮吸收胶带制剂的粘结剂层中，除非水性粘结剂之外，还含有经皮吸收性的药物和增塑剂，只通过本发明的粘结剂即可获得适度的粘附力，如果希望有更强的粘附力，也可以在粘结剂层中配合增粘剂，提高粘附力，作为增粘剂例如优选使用脂

环式饱和烃树脂或松香酯衍生物。作为脂环式饱和烃有 ARCON P-100（商品名；荒川化学工业制）等，另外作为松香酯衍生物有 ESTER GUM H（商品名；荒川化学工业制）等，可以使用它们的 1 种或将 2 种以上混合使用。

[0039] 在本发明的经皮吸收胶带制剂中配合的药物并没有特别限定，可以根据其治疗目的任意选择，例如甾类激素、非甾类镇痛抗炎药、安定药、抗高血压药、缺血性心脏病治疗药、抗组胺药、抗哮喘药、抗帕金森药、脑循环改善药、止吐剂、抗抑郁药、抗痴呆药、斯耶格伦综合征治疗药、抗心律不齐药、抗凝药、抗痛风药、抗真菌药、麻醉性镇痛药、β 阻断剂、β1 激动剂、β2 激动剂、抗肿瘤药、利尿药、抗血栓药、组胺 H1 受体拮抗剂、组胺 H2 受体拮抗剂、抗变态反应药、5- 羟色胺受体拮抗剂、抗高胆固醇药和戒烟辅助剂等各种药物，只要是不滞留在皮肤表面，而是渗透到皮下或血液中，发挥局部作用或全身作用的可经皮吸收的药物即可使用。根据需要，可以将 2 种以上的这些药物并用。另外，这些药物的配合量可根据药物的种类、药效以及给药目的适当设定。

[0040] 除在本发明的经皮吸收胶带制剂的粘结剂层中配合的上述药物、粘结剂和增塑剂之外，还可根据需要配合药物溶解剂、经皮吸收促进剂、其它赋型剂等。

[0041] 作为药物的溶解剂，只要是溶解药物且没有皮肤刺激性的溶剂即可使用。具体地使用乙醇、丙醇、异丙醇等低级醇类，己醇、辛醇等中级醇，甘油、乙二醇、二甘醇等多元醇类，脂肪酸酯类，聚乙烯醇，N- 甲基吡咯烷酮，克罗米通等，这些溶剂可以单独或将 2 种以上混合作为药物的溶解剂使用，但并不限定于这些溶剂。

[0042] 作为药物的经皮吸收促进剂，只要是通常经皮吸收胶带制剂中使用的即可使用，例如肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、己二酸二异丙酯等脂肪酸酯类，辛酸单甘油酯、辛酸三甘油酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯等脂肪酸多元醇酯类，1- 薄荷醇、薄荷油、苧烯等萜烯类等。

[0043] 作为赋型剂例如有：硅酸酐、轻质硅酸酐等硅化合物、乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等纤维素衍生物，聚乙烯醇等水溶性高分子，二丁基羟基甲苯等抗氧化剂，高岭土、氧化钛等粉末，此外可以在药物可接受的范围内添加香料、着色剂等。

[0044] 本发明的经皮吸收胶带制剂的载体并没有特别限定，根据使用目的可使用聚乙烯、聚丙烯、聚酯等伸缩性或非伸缩性的织物、无纺布、布或针织物等布类，聚乙烯、聚丙烯、聚酯、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、氯乙烯等塑料制的膜，或者聚氨酯等发泡性薄膜，它们可以是单独的或层合的任何之一。

[0045] 本发明的经皮吸收胶带制剂的剥离衬垫用于保护保存中的粘结剂层，使用胶带制剂时将其剥离后使用，因此，可以使用聚酯、聚乙烯、聚丙烯、乙烯乙酸乙烯酯共聚物树脂、聚氨酯、金属箔的薄膜或将这些材料组合而成的层合结构的膜、或对与粘结剂层粘结的表面进行了硅处理的膜、或者在膜表面蒸镀了铝等金属的膜。为了更容易地剥离，还可以在剥离衬垫上设有连续或不连续的直线或曲线刻痕。

[0046] 本发明的经皮吸收胶带制剂可如下制造：将含有药物、增塑剂、根据需要还含有药物的溶解剂或经皮吸收促进剂以及粘结剂的液体涂布于剥离衬垫的表面，然后以 40 ～ 150℃的温度加热干燥，形成粘结剂层，然后在粘结剂层与剥离衬垫贴合面的相反一侧的表面上层合载体，然后切成适当尺寸。此时，使用水非透过性载体时，也可以在载体上涂布含

有药物、增塑剂等的粘结剂液，加热干燥后，层合剥离衬垫层。加热干燥的温度只要是溶剂类挥散温度以上即可。该温度过低，则溶剂类完全不挥散，不优选，而超过 150℃，则可能对药物、增塑剂、经皮吸收促进剂有影响，不优选。

[0047] 实施例

[0048] 以下根据实施例，对本发明的医疗用经皮吸收胶带制剂用非水性粘结剂和医疗用经皮吸收胶带制剂进一步具体说明，但这些并不限定本发明。

[0049] 实施例 1 非水性粘结剂 1 的制备

[0050] 在具备迪姆罗冷凝器、温度计、氮气吹入管和搅拌叶片的 2 升四颈烧瓶中加入 157.5g 丙烯酸 2- 乙基己基酯（以下简称 2EHA）、35g 甲基丙烯酸 2- 乙酰乙酸基乙基酯（以下简称 AAEM）、80.5g 双丙酮丙烯酰胺（以下简称 DAAM）、76g 甲基丙烯酸甲酯（以下简称 MMA），加入 525g 乙酸乙酯作为溶剂，溶解至均匀。一边吹入 100ml/ 分钟流量的氮气一边升温至 75℃。在 75℃保持 30 分钟，然后将 0.21g 过氧化苯甲酰溶解于 5g 乙酸乙酯中作为引发剂添加，将外部温度设定为 85℃。投入引发剂后，在 3、5、7 小时后将 300g 甲苯分 3 次，每次 100g 分别加入。聚合时持续吹入 100ml/ 分钟流量的氮气。

[0051] 从最后的甲苯加入 12 小时后，投入 0.35g 过氧化苯甲酰作为追加催化剂，然后将外部温度设定为 95℃，热处理 12 小时，然后冷却，得到非水性粘结剂 1。

[0052] （非水性粘结剂 1 的溶液的物性）

[0053] 溶液粘度（用 B 型粘度计测定）：30000mPa·s

[0054] 固形分（以 150℃ ×1 小时处理）：28.5%

[0055] 残留单体：300ppm 2EHA；20ppm AAEM；1000ppm DAAM；150ppmMMA（用 HPLC 测定）

[0056] 实施例 2 非水性粘结剂 2 的制备

[0057] 预先将 78.8g 2EHA、78.8g 丙烯酸正丁酯（以下简称 BA）、105gAAEM、87.5g MMA、1.05g 二甘醇二甲基丙烯酸酯（以下简称 DEGMA）均匀溶解，制备单体液。将该单体液 100g 装入具备迪姆罗冷凝器、温度计、氮气吹入管和搅拌叶片的 2 升四颈烧瓶中，加入 350g 乙酸乙酯作为溶剂。一边吹入 100ml/ 分钟流量的氮气一边升温至 75℃，在 75℃保持 30 分钟，然后将 0.35g 过氧化苯甲酰溶解于 5g 乙酸乙酯中，以此作为引发剂添加，将外部温度设定为 85℃。确认溶剂回流后，将残留的单体液用 3 小时连续加入。从连续加入单体液开始 1 小时后，用 3 小时连续加入 500g 乙酸乙酯。加入乙酸乙酯后持续搅拌 12 小时，然后加入 0.5g 过氧化苯甲酰作为追加催化剂，热处理 12 小时后冷却，得到非水性粘结剂 2。聚合时持续吹入 100ml/ 分钟流量的氮气。

[0058] （非水性粘结剂 2 的溶液的物性）

[0059] 溶液粘度（用 B 型粘度剂测定）：25000mPa·s

[0060] 固形分（以 150℃ ×1 小时处理）：27.5%

[0061] 残留单体：1000ppm 2EHA；200ppm BA；100ppm AAEM；250ppmMMA；DEGMA 在检测限以下（用 HPLC 测定）

[0062] 用实施例 2 所示的方法制备了表 1 所示的实施例 3 ～ 10 的非水性粘结剂 3 ～ 10。

[0063] 比较例 1 比较例粘结剂 1 的制备

[0064] 以 90g 2EHA、90g BA、80.5g DAAM、87.5g MMA、1.0g DEGMA 的单体组成，按照与实施例 1 的粘结剂 1 同样的方法进行聚合合成，制备比较例粘结剂 1。

[0065] （比较例粘结剂 1 的溶液的物性）

[0066] 溶液粘度（用 B 型粘度剂测定）:38000mPa·s

[0067] 固形分（以 150℃ ×1 小时处理）:28.5%

[0068] 残留单体 :300ppm 2EHA ;200ppm BA ;1500ppm DAAM ;100ppmMMA ;DEGMA 在检测限以下（用 HPLC 测定）

[0069] 比较例 2（比较例粘结剂 2 的制备）

[0070] 以 130g 2EHA、130g BA、90g MMA 的单体组成，按照与实施例 2 同样的方法进行聚合合成，制备比较例粘结剂 2。

[0071] （比较例粘结剂 2 的溶液的物性）

[0072] 溶液粘度（用 B 型粘度剂测定）:28000mPa·s

[0073] 固形分（以 150℃ ×1 小时处理）:27.5%

[0074] 残留单体 :500ppm 2EHA ;300ppm BA ;150ppm MMA（用 HPLC 测定）

[0075] 实施例 1 ～ 10 和比较例 1 和 2 的非水性粘结剂中单体的组成、溶剂、计算 Tg 值如表 1 所示。

[0076] 表 1 非水性粘结剂

[0077]

实施例	单体							溶剂	计算 Tg 值
	AAEM	DAAM	MMA	2EHA	BA	DEGMA	TEGMA		
1	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc,甲苯	-12.3
2	29.9		24.9	22.5	22.5	0.2		EtOAc,甲苯	-15.0
3	0.1		28.9	35.4	35.4	0.2		EtOAc,甲苯	-32.2
4	1.0		29.0	34.8	35.0	0.2		EtOAc,甲苯	-31.6
5	5.0		25.0	34.8	35.0	0.2		EtOAc,甲苯	-33.7
6	10.0		10.0	40.0	39.8	0.2		EtOAc,甲苯	-47.6
7	10.0	22.9	21.8	45.0			0.3	EtOAc,甲苯	-12.0
8	20.0		20.0	29.8	30.0	0.2		EtOAc,甲苯	-29.3
9	30.0		25.0	22.4	22.4	0.2		EtOAc,甲苯	-15.0
10	40.0		19.9	20.0	19.9	0.2		EtOAc,甲苯	-27.5
比较例1	0	23.1	25.1	25.8	25.8	0.2		EtOAc,甲苯	-9.2
比较例2	0		25.8	37.1	37.1			EtOAc,甲苯	-36

[0078] AAEM :甲基丙烯酸 2- 乙酰乙酸基乙基酯 ;DAAM :双丙酮丙烯酰胺 ;MMA :甲基丙烯酸甲酯 ;2EHA :丙烯酸 2- 乙基己基酯 ;BA :丙烯酸正丁酯 ;DEGMA :二甘醇二甲基丙烯酸酯 ;TEGMA :四甘醇二甲基丙烯酸酯 ;EtOAc :乙酸乙酯

[0079] 单体栏的数值表示以干燥共聚物的总重量为 100 时，各单体的重量%。

[0080] 试验例 1

[0081] 使用表 1 所示的本发明的非水性粘结剂 1 ～ 10 和比较例粘结剂 1、2、以及市售的丙烯酸系溶剂型（非水性）粘结剂丙烯酸系溶剂型粘结剂 S-3403（商品名 ARONTAC S-3403 东亚合成），在载体上涂布、干燥，分别制造胶带制剂 2-1 至 2-21、比较例胶带制剂 3 ～ 5，进行粘结剂与油状物质的相溶性、粘结剂的粘附力、凝集力的评价。

[0082] 1) 胶带制剂的制造方法

[0083] 胶带制剂 2-1 的制造

[0084] 称量 38.69g 粘结剂 1 装入螺口瓶中，在瓶中搅拌 1 小时以上。用涂布试验机 (LTE-S、Wener Mathis AG 公司），在载体（聚酯膜）上涂布该液并干燥，使干燥后的被膜重

量为 70mg/10cm^2，被覆衬垫，使衬垫（实施了硅处理的聚酯膜）的硅面与粘结剂相接触，得到胶带制剂 2-1。

[0085] 胶带制剂 2-2 的制造

[0086] 称量 38.69g 粘结剂 1 装入螺口瓶中，接着称量 1.2g 肉豆蔻酸异丙酯 (IPM)，在瓶中搅拌 1 小时以上。用涂布试验机 (LTE-S、Wener Mathis AG 公司)，在载体（聚酯膜）上涂布该液并干燥，使干燥后的被膜重量为 70mg/10cm^2，被覆衬垫，使衬垫（实施了硅处理的聚酯膜）的硅面与粘结剂相接触，得到胶带制剂 2-2。

[0087] 使用粘结剂和对应的增塑剂，按照与胶带制剂 2-2 的制造方法同样的方法制造胶带制剂 2-3 至 2-21 和比较例胶带制剂 3 ～ 5。

[0088] 2) 粘结剂与油状物质的相溶性的评价

[0089] 剥离制剂的衬垫，用光学显微镜观察衬垫表面是否附着有液态的物质。

[0090] 评价基准

[0091] ○ :衬垫表面无液态物质

[0092] × :衬垫表面有液态物质

[0093] 3) 胶带制剂粘附力的评价

[0094] 剥离制剂的衬垫后，用手指触及粘结剂面，根据下述评价基准进行评价。

[0095] ○ :（优）与使用苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯共聚物的 MORAS TAPE（商品名 :久光制药）、YAKBAN（商品名 :三笠制药）同等程度的粘附力

[0096] △ :（良）与使用天然胶乳的 CERASTAR（商品名 :山之内制药）、PHARZY（商品名 :泽井制药）同等程度的粘附力

[0097] × :（不良）低于市售品的粘附力

[0098] - :凝集力非常低（半固态），无法评价

[0099] 4) 胶带制剂的凝集力（硬度）的评价

[0100] 剥离制剂的衬垫后，用手指触及粘结剂面，根据下述评价基准进行评价。

[0101] 评价基准

[0102] ○ :（优）与使用天然胶乳的 CERASTAR（商品名 :山之内制药）、PHARZY（商品名 :泽井制药）同等程度的凝集力

[0103] △ :具有（良）与使用苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯共聚物的 MORAS TAPE（商品名 :久光制药）、YAKBAN（商品名 :三笠制药）同等程度的凝集力

[0104] × :（不良）低于市售品的凝集力

[0105] 使用胶带制剂 2-1 至 2-21、和比较例胶带制剂 3 ～ 5，评价上述粘结剂与油状物质的相溶性、粘附力、凝集力，结果如表 2 所示。结果是比较例胶带制剂 3 和 4 与使用市售的丙烯酸系粘结剂的比较例胶带制剂 5 的粘附力和凝集力都不足，与此相对，使用本发明的非水性粘结剂制造的胶带制剂 2-1 至 2-21 则显示了足够的粘附力和凝集力。

[0106]

表 2 非水性粘结剂胶带的相溶性、粘附力、凝集力

贴剂 No	单体							溶剂	增塑剂	相溶性	粘附力	凝集力
	AAEM	DAAM	MMA	2EHA	BA	DEGMA	TEGMA					
2-1	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 甲苯	—	○	○	○
2-2	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 甲苯	IPM 10	○	○	○
2-3	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 甲苯	IPM 20	○	○	○
2-4	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 甲苯	IPM 30	○	○	○
2-5	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 甲苯	IPM 40	○	○	○
2-6	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 甲苯	IPP 20	○	○	○
2-7	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 甲苯	HD 20	○	○	○
2-8	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 甲苯	DES 20	○	○	○
2-9	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 甲苯	DPA 20	○	○	○
2-10	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 甲苯	MFTG 20	○	○	○
2-11	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 甲苯	PETA 20	○	○	○
2-12	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 甲苯	蓖麻油 20	○	○	○
2-13	29.9		24.9	22.5	22.5	0.2		EtOAc, 甲苯	IPM 20	○	○	○
2-14	0.1		28.9	35.4	35.4	0.2		EtOAc, 甲苯	IPM 20	○	○	△
2-15	1.0		29.0	34.8	35.0	0.2		EtOAc, 甲苯	IPM 20	○	○	○
2-16	5.0		25.0	34.8	35.0	0.2		EtOAc, 甲苯	IPM 20	○	○	○
2-17	10.0		10.0	40.0	39.8	0.2		EtOAc, 甲苯	IPM 20	○	○	○
2-18	10.0	22.9	21.8	45.0			0.3	EtOAc, 甲苯	IPM 20	○	○	○
2-19	20.0		20.0	29.8	30.0	0.2		EtOAc, 甲苯	IPM 20	○	○	○
2-20	30.0		25.0	22.4	22.4	0.2		EtOAc, 甲苯	IPM 20	○	○	○
2-21	40.0		19.9	20.0	19.9	0.2		EtOAc, 甲苯	IPM 20	○	○	○
比较例3	0	23.1	25.1	25.8	25.8	0.2		EtOAc, 甲苯	IPM 20	○	—	×
比较例4	0		25.8	37.1	37.1			EtOAc, 甲苯	IPM 20	○	—	×
比较例5	丙烯酸系溶剂型压敏胶 S-3403（商品名 ARONTAC S3403 东亚合成 ）								IPM 20	○	—	×

AAEM: 甲基丙烯酸 2-乙酰乙酸基乙基酯; DAAM: 双丙酮丙烯酰胺; MMA: 甲基丙烯酸甲酯; 2EHA: 丙烯酸 2-乙基己基酯; BA: 丙烯酸正丁酯; DEGMA: 二甘醇二甲基丙烯酸酯; TEGMA: 四甘醇二甲基丙烯酸酯;

EtOAc: 乙酸乙酯; IPM: 肉豆蔻酸异丙酯; IPP: 棕榈酸异丙酯; HD: 己基癸醇; DES: 癸二酸二乙酯; DPA: 己二酸二异丙酯; MFTG: 中链脂肪酸三甘油酯; PETA: 己二酸聚酯; 单体栏的数值表示以干燥共聚物的总重量为 100 时，各单体的重量%。增塑剂栏的数值表示以粘结剂层的总重量为 100 时，各增塑剂的重量%。

[0107] 实施例 11 经皮吸收胶带制剂 11 的制备

[0108] 称量 36.2g 粘结剂 7 装入螺口瓶中，接着称量 1.5g 酮洛芬并加入瓶中，在瓶中搅拌 1 小时以上。用涂布试验机（LTE-S、Wener Mathis Ag 公司），在载体（聚酯膜）上涂布

该液并干燥，使干燥后的被膜重量为 140mg/10cm^2，被覆衬垫，使衬垫（实施了硅处理的聚酯膜）的硅面与粘结剂相接触，得到经皮吸收胶带制剂 11。所得制剂中的酮洛芬为 10w/w%。

[0109] 实施例 12 经皮吸收胶带制剂 12 的制备

[0110] 称量 35.69g 粘结剂 7 装入螺口瓶中，接着分别称量 3.0g IPM 和 1.5g 酮洛芬，在瓶中搅拌 1 小时以上。用涂布试验机（LTE-S、Wener Mathis AG 公司），在载体（聚酯膜）上涂布该液并干燥，使干燥后的被膜重量为 140mg/10cm^2，被覆衬垫，使衬垫（实施了硅处理的聚酯膜）的硅面与粘结剂相接触，得到经皮吸收胶带制剂 12。所得制剂中的酮洛芬为 10w/w%。

[0111] 实施例 13 ～ 16 经皮吸收胶带制剂 13 ～ 16 的制备

[0112] 用与实施例 11 或实施例 12 同样的方法，使用粘结剂 7 和药物、以及根据需要使用增塑剂 IPM，制备经皮吸收胶带制剂 13 ～ 16。

[0113] 比较例 6 ～ 9 比较例经皮吸收胶带制剂 6 ～ 9 的制备

[0114] 使用所需药物、增塑剂，比较例 8、9 使用市售的溶剂型丙烯酸系粘结剂，比较例 6 和 7 追加异氰酸酯交联剂，按照与实施例 12 同样的方法实施，制备比较例经皮吸收胶带制剂 6 ～ 9。

[0115] 使用实施例 11 ～ 16 所得到经皮吸收胶带制剂 11 ～ 16 以及比较例经皮吸收胶带制剂 6 ～ 9，进行试验例 1 所示的相溶性评价、胶带制剂的粘附力和凝集力的评价。结果是本发明的经皮吸收胶带制剂显示良好的粘附力和凝集力，与此相反，比较例经皮吸收胶带制剂粘附力和凝集力差。结果如表 3 所示。

[0116] 表 3 医疗用经皮吸收胶带制剂的相溶性、粘附力、凝集力

[0117]

实施例	粘结剂	交联剂（量）	增塑剂（量）	药物（量）	相溶性	粘附力	凝集力
11	粘结剂 7	-	-	酮洛芬 10	○	○	○
12	粘结剂 7	-	IPM20	酮洛芬 10	○	○	○
13	粘结剂 7	-	-	吲哚美辛 10	○	○	○
14	粘结剂 7	-	IPM20	吲哚美辛 10	○	○	○
15	粘结剂 7	-	-	妥洛特罗 10	○	○	○
16	粘结剂 7	-	IPM20	妥洛特罗 10	○	○	○
比较例 6	NISSETUPE300	CK101 0.1	IPM20	酮洛芬 10	○	-	×
比较例 7	NISSETUPE300	CK101 0.1	IPM20	吲哚美辛 10	○	-	×
比较例 8	NISSETUPE300			妥洛特罗 10	○	-	×
比较例 9	NISSETUPE300		IPM20	妥洛特罗 10	○	-	×

[0118] CK101：异氰酸酯交联剂 CK101（日本 CARBIDE 公司）；

[0119] NISSETU PE300：溶剂型丙烯酸系粘结剂 NISSETU PE300（日本 CARBIDE 公司）；

[0120] IPM：肉豆蔻酸异丙酯

[0121] 交联剂、增塑剂、药物的数值表示以粘结剂层的干燥总重量为 100 时的重量%。

[0122] 试验例 2 释放试验

[0123] 将制剂用于尤卡丹微型猪 (YMP) 摘出皮肤，在 32℃ -60% RH 条件下静置。24 小时后剥离制剂，用 HPLC 测定制剂中的药物残留量。由药物残留量计算制剂的药物释放率 (%)。

[0124] （使用前药物含量 - 药物残留量）/ 使用前药物含量 ×100 = 药物释放率 (%)

[0125] 试验例 3 无毛小鼠摘出皮肤透过试验

[0126] 向垂直扩散池中的摘出皮肤真皮一侧（接受侧）加入 0.05mol/L McIlvaine Buffer(pH 7.4)，对角质层一侧（供与侧）使用制剂。在不同时间进行接受液的取样，然后加入等量的 0.05mol/L Mc Ilvaine Buffer。用 HPLC 测定样品溶液中药物浓度，计算透皮速率 (flux)、时滞 (lag time) 以及 24 小时的累积透过量。

[0127]

表 4 医疗用经皮吸收 胶带制剂 的药物释放性、皮肤透过性

	粘结剂	增塑剂(量)	药物(浓度)	释放率(%)	时滞 (hr)	透皮速率 ($\mu g/cm^2/hr$)	累积透过量 ($\mu g/cm^2/24hr$)
实施例 15	粘结剂 7	—	妥洛特罗 10	95.7±0.8	2.31±0.98	1.757±0.398	17.71±4.27
实施例 16	粘结剂 7	IPM 20	妥洛特罗 10	96.1±0.3	0.17±0.17	3.620±0.057	29.40±1.23
比较例 8	NISSETU PE-300	—	妥洛特罗 10	88.9±0.2	5.14±1.93	0.335±0.133	3.30±1.12
比较例 9	NISSETU PE-300	IPM 20	妥洛特罗 10	83.0±0.4	1.10±0.28	2.238±0.008	20.98±2.24

IPM: 肉豆蔻酸异丙酯; NISSETU PE300: 溶剂型丙烯酸系 粘结剂 NISSETU PE300 (日本CARBIDE公司)

增塑剂和药物的数值表示以粘结剂层的干燥总重量为 100 时的重量%。

[0128] 使用实施例的经皮吸收胶带制剂 15、16、以及比较例的经皮吸收胶带制剂 8、9，实施试验例 2 和试验例 3 的释放试验和皮肤透过试验。结果如表 4 所示。本发明的实施例

的经皮吸收胶带制剂与比较例的经皮吸收胶带制剂相比，药物释放性和皮肤透过性显著优异。

[0129] 试验例 4 累积皮肤刺激试验（兔）

[0130] 在试验前一天，用电推子将兔子背部的毛剪去，用于试验。

[0131] 在兔子或豚鼠的背部应用制剂，覆盖防渗油纸，用无纺布胶粘性绷带 (MESHPORE、NICHIBAN) 在其上粘贴固定，用纱布将应用部分完全覆盖，用胶粘性布伸缩绷带 (ELASTPORE、NICHIBAN) 覆盖。6 小时后，除去受试制剂，将应用部位用微温的水润湿的脱脂棉轻轻擦拭，放置 30 分钟，然后观察应用部位。观察结束后，在同一部位应用受试制剂，将同样的操作重复 7 天。最后在除去制剂 48、72 小时后，同样对应用部位进行观察，按照下述 Draize 等人的评价基准评分。

[0132] Draize 等人的评价基准

[0133] A：形成红斑和痂皮

[0134] 无红斑 0；极轻度的红斑 1；明显的红斑 2；中等程度至强度的红斑 3；强度的红斑至形成轻度痂皮 4

[0135] B：形成浮肿

[0136] 无浮肿 0；极轻度的浮肿 1；轻度的浮肿 2；中等程度的浮肿（隆起约 1mM)3；强度的浮肿 4

[0137] 使用日本药典橡皮膏和表 2 所示的本发明的胶带制剂 2 ～ 18，实施试验例 4 所示的 7 天累积皮肤刺激试验，求出兔皮肤累积刺激评分。结果是使用本发明的粘结剂的胶带制剂 2 ～ 18 的评分为 4.0，而日本药典橡皮膏的评分为 14.6，显示本发明的粘结剂对兔皮肤的皮肤刺激少，安全性高。

[0138] 表 5 兔 7 天累积皮肤刺激性试验

[0139]

	累积刺激量 (7 天)
日本药典橡皮膏	14.6
本发明贴剂 2 ～ 18	4.0

[0140] 平均分数通过下式计算。7 天累积刺激量表示第 1 天～第 9 天的平均分数的累计。

[0141] 平均分数＝ [（发红分数的总分）+（浮肿分数的总分）]/5

[0142] 产业实用性

[0143] 本发明的非水性粘结剂在加热干燥工序中，乙酰乙酰基自交联，形成网眼结构，该网眼结构中可以含有较多增塑剂等油状物质。本发明的粘结剂不使用多胺衍生物、异氰酸酯化合物和多价金属螯合物等作为交联剂，因此无毒性，而且没有皮肤刺激性，适合医疗用。本发明的医疗用经皮吸收胶带制剂的粘附力、凝集力、安全性、药物释放性、经皮吸收性优异。