

發明專利說明書

200427470

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92130104

※申請日期：92 年 10 月 29 日

※IPC 分類：A61K9/70

壹、發明名稱：

(中) 貼劑用黏著劑組成物及其製造方法

(外) 貼付劑用粘着劑組成物およびその製造方法

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 昭和電工股份有限公司

(英) SHOWA DENKO KABUSHIKI KAISHA

代表人：(中) 1. 大橋光夫

(英)

地 址：(中) 日本國東京都港區芝大門一丁目一三番九號

(英)

國籍：(中英) 日本 JAPAN

參、發明人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 石井徹弥

(英) ISHII, TETSUYA

地 址：(中) 日本國神奈川縣川崎市川崎區扇町五一一 昭和電工株式会社特
殊化学品事業部生産・技術統括部内

(英)

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2002/10/30 ; 2002-315257 ☒ 有主張優先權

發明專利說明書

200427470

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92130104

※申請日期：92 年 10 月 29 日

※IPC 分類：A61K9/70

壹、發明名稱：

(中) 貼劑用黏著劑組成物及其製造方法

(外) 貼付劑用粘着劑組成物およびその製造方法

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 昭和電工股份有限公司

(英) SHOWA DENKO KABUSHIKI KAISHA

代表人：(中) 1. 大橋光夫

(英)

地 址：(中) 日本國東京都港區芝大門一丁目一三番九號

(英)

國籍：(中英) 日本 JAPAN

參、發明人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 石井徹弥

(英) ISHII, TETSUYA

地 址：(中) 日本國神奈川縣川崎市川崎區扇町五一一 昭和電工株式会社特
殊化学品事業部生産・技術統括部内

(英)

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2002/10/30 ; 2002-315257 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關貼劑用黏著劑組成物。更詳言之係有關釋出特性、黏著性均優越且安全性高之貼劑用黏著劑組成物及其製造方法，而該組成物係將經皮吸收型外用劑用之（甲基）丙烯酸系聚合物及經皮吸收性藥物分散或溶解於高濃度多元醇水溶液中而成者。

【先前技術】

近年來，正積極察明如何提高醫療用口腔黏膜用製劑、經皮吸收用製劑等所含多元醇等醇類對藥物之溶解性及經皮吸收性。如何使醇類能高濃度的含於貼劑成為目前研究之課題。

一般而言貼劑分為所謂黏稠劑或膠帶劑之非水系製劑，以及外敷軟膏劑類之含水系製劑 2 種。非水系製劑之黏著劑係使用丙烯系物或橡膠系物，雖然藥物之經皮吸收性良好，但因其黏著性之強度對皮膚之刺激性大，特別是難以使用於需要重覆貼敷之藥物。又，由於黏著劑不具親水性易因流汗或體液而剝落，而於皮膚與製劑間產生間隙使藥物吸收性降低。此外丙烯系高分子仍殘留有單體之毒性問題，特別是貼敷於皮膚時，殘留單體對皮膚產生刺激性（例如，參照日本接著學會誌，27，526（1991）（非專利文獻））。

另一方面，含水系製劑一般可使用西黃蓍膠、阿拉伯

(2)

膠、角叉萊膠、達蘭膠 (Durrant gum)、藻酸鈉、甘露聚糖、明膠等天然水溶性高分子，聚丙烯酸或聚甲基丙烯酸鹽、聚乙烯醇、聚丙烯醯胺等合成高分子，於上述高分子中配合多元醇等保濕劑等而構成。由於此等黏著劑基材為親水性對皮膚刺激性少而適於長期使用，惟缺乏黏著性，且從皮膚吸收之藥物基本上以親油性者均多。因此，藥物難以溶解於含多量水之該製劑中，結果吸收性差。此外對容易水解之藥物等亦難以確保其經時安定性。

為迴避上述問題，例如，日本特開平 4-178323 號公報 (專利文獻 1) 揭示將聚丙烯酸溶解於多元醇中，並以矽酸鋁酸鎂使其交聯者。

然而聚丙烯酸具有親水性雖可預期其刺激性少，但因實質上不含水而幾乎不會進行鋁與羧基之交聯反應，而產生發黏現象或對皮膚發生所謂「漿糊發硬」現象而使用感顯著劣化。此外，聚丙烯酸雖溶解於甘油，但其增黏性低而難以提高黏著力。

又，日本特開平 6-128151 號公報 (專利文獻 2) 揭示由特定通式所示之聚丙烯酸及/或同特定通式所示之聚甲基丙烯酸之 1 價鹽與聚丙烯酸及/或聚甲基丙烯酸、規定量之鋁鹽及醇所構成之貼劑基材。然而此處所示聚合物之醇親合性低，隨者醇濃度提高聚合物會凝集進而析出而不能表現黏性，結果不能表現黏著力。

[專利文獻 1]日本特開平 4-178323 號公報

[專利文獻 2]日本特開平 6-128151 號公報

(3)

[非專利文獻 1]日本接著學會誌，27，526（1991）。

【發明內容】

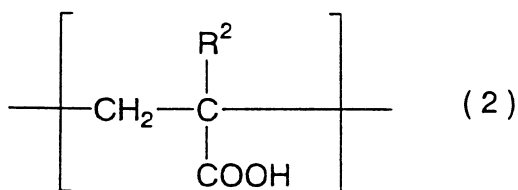
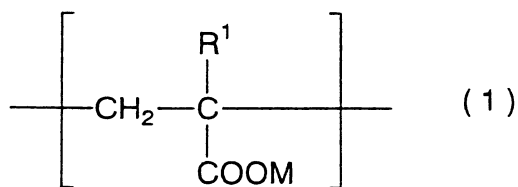
發明欲解決的問題

本發明為解決上述以往技術之問題而提供藥物經皮吸收性高之貼劑用黏著劑，該黏著劑對被黏著體之黏著性良好，不僅對皮膚之刺激性小且不會產生離漿液，且為單純組成而容易調製者。

有鑑於上述情況，本發明人經深入重覆檢討之結果，發現藉由以特定之（甲基）丙烯酸系聚合物或該等之共聚物及多元醇為主成分，可使貼劑用黏著劑中之水含量實質上小於 30 質量%，而使用此種成分之貼劑用黏著劑具有優越之經皮吸收性。

亦即，本發明係有關以下之貼劑用黏著劑組成物及其製造方法。

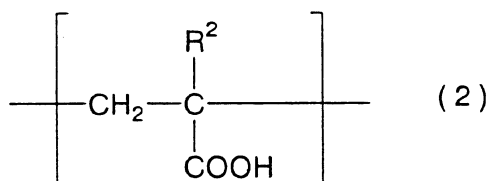
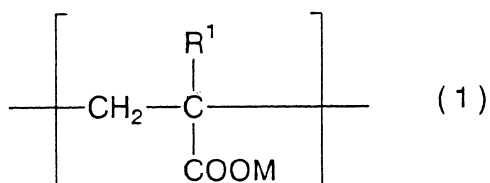
1. 貼劑用黏著劑組成物，其特徵為含有：由重覆單元為通式（1）及（2）：



(4)

(式中， R^1 及 R^2 各自分別示氫原子或甲基， M 示 NH_4^+ 或鹼金屬)，且 (1) / (2) = 100/0 至 90/10 (莫耳比) 之 (甲基) 丙烯酸系聚合物 (A)、水 (B)、多元醇 (C) 及鋁化合物 (D)，而水 (B) 之含量為 5 至 30 質量 % 者。

2. 上述 1 項記載之貼劑用黏著劑組成物，其中，重覆單元為通式 (1) 及式 (2) 之 (甲基) 丙烯酸系聚合物 (A)：



(式中各符號之意義如同上述 1 項中所述) 之 0.2 質量 % 水溶液之黏度為 $400 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以上者。

3. 上述 1 項記載之貼劑用黏著劑組成物，其中，多元醇為 3 價以上之醇。

4. 上述 1 項記載之貼劑用黏著劑組成物，其中，多元醇為甘油者。

5. 上述 1 項記載之貼劑用黏著劑組成物，其中，多元醇之含量為組成物全量之 40 至 94.5 質量 % 者。

6. 上述 1 項記載之貼劑用黏著劑組成物，其中，鋁化合物係併用水溶性鋁化合物與氫氧化鋁・鎂者。

(5)

7.上述 1 項記載之貼劑用黏著劑組成物，其中，鋁化合物之含量為組成物全量之 0.01 至 20 質量%者。

8.上述 1 項記載之貼劑用黏著劑組成物，係另含與多元醇之親合力高之高分子化合物（E）者。

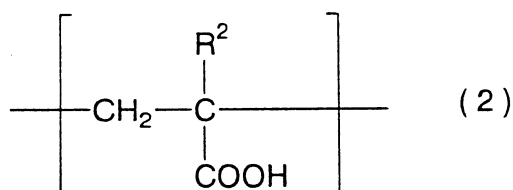
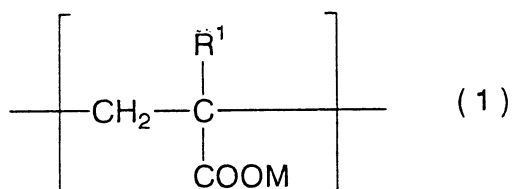
9.上述 8 項記載之貼劑用黏著劑組成物，其中，與多元醇之親合力高之高分子化合物（E）係選自羧乙烯聚合物及 N-乙烯乙醯胺-丙烯酸鈉共聚物之至少一種者。

10.上述 8 或 9 項記載之貼劑用黏著劑組成物，其中，與多元醇之親合力高之高分子化合物之含量為組成物全量之 0.01 至 20 質量%者。

11.上述 1 至 10 項記載之貼劑用黏著劑組成物，係含有雙氯滅痛鈉（diclofenac sodium）作為藥效成分。

12.上述 1 至 10 項記載之貼劑用黏著劑組成物，係含有辣椒素（capsaicin）作為藥效成分。

13. 一種貼劑用黏著劑組成物之製造方法，係於含有由重覆單元通式（1）及式（2）：



（式中之符號如同前述 1 之意義）為（1）/（2）=100/0

(6)

至 90/10（莫耳比）之（甲基）丙烯酸系聚合物（A）、水（B）、多元醇（C）、鋁化合物（D）為必須成分，及視需要含有與多元醇親合力高之高分子化合物（E），而水（B）之含量為 5 至 30 質量%之貼劑用黏著劑組成物之製造方法，其特徵為將（甲基）丙烯酸系聚合物（A）與多元醇（C）之水（B）溶液混合使其等總質量中水分濃度達 50%以上，然後添加餘留成分（餘留之多元醇（C）、鋁化合物（D）及視需要之高分子化合物（E））並加以混合，調整水分濃度使達 5 至 30%範圍。

【實施方式】

下文詳細說明本發明。

本發明人等觀察聚丙烯酸、聚丙烯酸部分中和物（丙烯酸-丙烯酸鹽共聚物）及聚丙烯酸鹽對高濃度多元醇水溶液之溶解性。聚丙烯酸為溶解於高濃度多元醇水溶液之聚合物，惟該聚合物凝集性高因而溶液略呈白濁。另檢討有關聚丙烯酸部分中和物隨者丙烯酸與丙烯酸鹽之共聚比例而變化之溶解性，果然與醇類親合力高之丙烯酸含量增高時係呈現高溶解性。但令人訝異的是丙烯酸含量為 10 莫耳%以下時反而對高濃度多元醇水溶液呈現良好的溶解性，於焉完成本發明。含多量丙烯酸鹽者呈現高溶解性之理由雖仍不明，咸認係因有水存在而鹽解離，亦即，由於多量存在之羧酸根而增高與多元醇之親和性。另一方面咸認因丙烯酸或甲基丙烯酸（下文將「丙烯酸或甲基丙烯酸

(7)

」簡稱為「（甲基）丙烯酸」）含量增加時，聚合物分子鏈之中游離羧基增加，聚合物凝集（捲縮）而抑制鹽之解離，使羧酸根之量減少之故。

又，（甲基）丙烯酸系聚合物基材為水溶性因而可提升黏著層之親水性，由於可吸收皮膚表面分泌之水分，除了可維持貼劑之皮膚密貼性亦可獲得充分滿足之藥理效果，此外與外界之水蒸氣間成為平衡狀態而可防止皮膚起皺或產生斑疹。

本發明之貼劑用黏著劑具有優越之性質而可應用於以下各種用途。

（I）醫藥品：經皮吸收用製劑、經黏膜吸收用製劑等貼劑等，

（II）醫療用具：發熱時之患部冷卻劑、創傷治癒劑、治療用壁、手術用吸液劑、燙傷治癒劑等，

（III）化妝品、醫藥外用品：貼敷劑、曬斑用劑、面膜、青春痘用劑等。

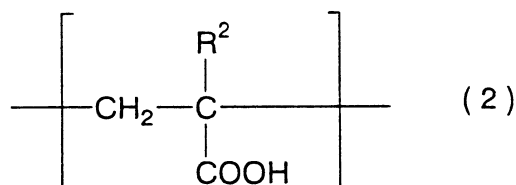
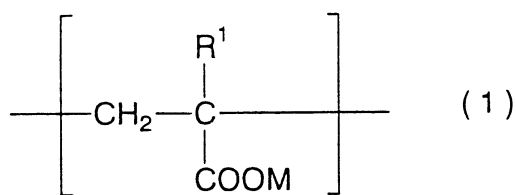
本發明之貼劑用黏著劑組成物係以（甲基）丙烯酸系聚合物（成分A）與水（成分B）、多元醇（成分C）及鋁化合物（成分D）為必須成分所構成，而水之含量為實質上甚低之5至30質量%者。

本發明所用之（甲基）丙烯酸系聚合物（成分A），對成分A至成分C之全量以使用0.5至30質量%（下文簡稱為%）之範圍較佳，2至20質量%之範圍更佳。小於0.5%時，自膠體生成離漿液而成為不均勻黏著層，若超過

(8)

30%則成形時溶膠黏度升高，使得成形或與其他成分之混合變得困難。

構成上述成分（A）之重覆單元為通式（1）及（2）且（1）/（2）=100/0至90/10（莫耳比）之（甲基）丙烯酸系聚合物：



（式中， R^1 及 R^2 各自分別示氫原子或甲基， M 示 NH_4^+ 或鹼金屬），可具體例舉如：

（1）丙烯酸或甲基丙烯酸之鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽、銨鹽等之單聚物、（2）丙烯酸或甲基丙烯酸之鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽、銨鹽等與丙烯酸之共聚物、

（3）丙烯酸或甲基丙烯酸之鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽、銨鹽等與甲基丙烯酸之共聚物等。

又，上述（甲基）丙烯酸系聚合物（A）之0.2質量%水溶液之黏度以 $400\text{mPa} \cdot \text{s}$ 以上為佳。黏度低於 $400\text{mPa} \cdot \text{s}$ 則膠體生成離漿液而成為不均勻黏著層。

又，本發明之貼劑用黏著劑組成物中，上述（A）成分之（甲基）丙烯酸系聚合物之外，亦可在不超過上述（

(9)

A) 成分之添加量之範圍，且對組成物之全部質量不超過 5% 之範圍下，添加超過上述 (1) / (2) 之莫耳比範圍 (亦即，(甲基)丙烯酸之莫耳比超過 10 莫耳%) 之 (甲基)丙烯酸系聚合物。

水係爲了提高 (甲基)丙烯酸系聚合物之溶解性及增加增黏性而添加，其添加量爲 5 至 30%。小於 5% 時，由於 (甲基)丙烯酸系聚合物對多元醇之溶解性變差，而增黏效果減少，該聚合物會殘留於剝離紙上或使用之皮膚上而產生所謂「糊殘留」現象，或自支持體取下貼劑用黏著劑時會產生所謂「撕扯」現象等。而若多於 30% 則組成物中之藥物溶解性變差，藥物之擴散速度降低，結果導致皮膚之吸收性降低。

多元醇 (C) 係爲了提高貼劑用黏著劑中藥物之溶解性及活性量，以及提升對皮膚之轉移性之目的而配合者。多元醇可例舉如乙二醇、丙二醇、1, 3-丁二醇、二乙二醇、三乙二醇、1, 4-丁二醇 (二元醇)，甘油、三羥基異丁烷 (三元醇)，赤蘚醇、季戊四醇 (四元醇)，木糖醇、核糖醇 (五元醇)，阿洛糖醇、山梨糖醇、山梨糖醇液、甘露糖醇 (六元醇)，聚甘油、二丙二醇等，但不限於此等。此等之中就安全性及對 (甲基)丙烯酸系聚合物之親合性而言以甘油爲佳。多元醇可單獨使用亦可使用 2 種以上。

多元醇之添加量對組成物全體而言宜爲 40 至 94.5% 之範圍，以 70 至 90% 之範圍更佳。添加量小於 40% 時因

(10)

藥物於基劑中之溶解性不足，結果導致皮膚之吸收性降低。

若超過 94.5%則難以表現因（甲基）丙烯酸系聚合物引起之增黏效果，而黏著層難以獲得充分之保型性。

又，視需要亦可添加多元醇以外之溶劑。此等溶劑可例舉如甲醇、乙醇、丙醇、苯甲醇、苯乙醇、異丙醇、異丁醇、己醇、2-乙基己醇、環己醇、辛醇、丁醇、戊醇等一元醇、丙酮、甲基乙基酮等酮類，溶纖素、二噁烷、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亞碲等與水混合之有機溶劑，以及乙酸乙酯、克羅米通（crotamiton）等不與水混合之有機溶劑。

本發明之貼劑用黏著劑中爲了提高膠體之保型性，且爲防止「糊殘留」現象亦可添加鋁化合物（D）作爲交聯劑。

此等鋁化合物（D）對組成物之全量宜添加 0.01 至 20%之範圍，以 0.1 至 10%之範圍更佳。添加量小於 0.01 時，交聯不夠充分基劑中產生拉絲現象。若超過 20%則膠體過硬，組成物之黏著性變差。又，藉由改變鋁化合物之量即可自由控制黏著性。

鋁化合物可例舉如氯化鋁、鉀明礬、鉍明礬、硝酸鋁、硫酸鋁、EDTA-鋁、氫氧化鋁、碳酸氫鈉共沉物（例如，協和化學工業（股）製「庫穆來得」等）、合成矽酸鋁、硬脂酸鋁、阿蘭酸鋁（aluminium alantionate）、合成水滑石（例如，協和化學工業（股）製「阿卡嗎庫」「阿卡

(11)

麥札」「寇蛙德」等）、氫氧化鋁・鎂（例如，協和化學工業（股）製「薩納璐銘」等）、氫氧化鋁（例如，協和化學工業（股）製「乾燥氫氧化鋁膠 S-100」等）、乙酸鋁、胺基乙酸二羥基鋁（例如，協和化學工業（股）製「革利熙那魯」等）、高嶺土、矽酸鋁酸鎂（例如，富士化學工業（股）製「諾依夕靈」等）、矽酸鋁酸鎂等。此等鋁化合物為水溶性物或難溶於水者均無妨。又此等鋁化合物可使用 1 種或 2 種以上。此等鋁化合物中藉由併用水溶性物與氫氧化鋁・鎂，藉前者進行初期交聯，藉後者進行後期交聯，而可於短時間內獲得保型性優越之黏著層。

亦可添加鋁化合物以外之交聯劑。此等可例舉如鈣、錫、鐵、鎂、錳、鋅、鋇等之無機酸鹽（例如，氯化鈣、氯化鎂、鐵明礬、硫酸鐵、硫酸鎂、EDTA-鈣、EDTA-鎂、氯化亞鐵、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、碳酸鎂、碳酸鋇、矽酸鎂、硬脂酸鎂、檸檬酸鎂）、氫氧化物（例如，氫氧化鈣、氫氧化鋇、氫氧化鎂（例如，協和化學工業（股）製「戚斯瑪（Kisma）」等）、氫氧化鐵、氫氧化亞錫等）、氧化物（例如，氧化鎂（例如，協和化學工業（股）製「戚佑瓦瑪固（Keowamagu）」「瑪固沙辣特（Magusalat）」等）、甲醛、乙二醇二縮水甘油醚、甘油二縮水甘油醚、聚乙二醇二縮水甘油醚、丙二醇二縮水甘油醚、聚丙二醇二縮水甘油醚等環氧化合物等。此等交聯劑可使用 1 種或 2 種以上。

此外，交聯反應之速度調整劑可使用酒石酸、檸檬酸

(12)

、乳酸、乙二醇酸、蘋果酸、水楊酸、富馬酸、甲磺酸、馬來酸、乙酸、EDTA-2 鈉、尿素、三乙胺、氨等對金屬離子之螯合劑或持有配位能之有機酸、有機酸鹽、有機鹼等以及鹽酸、磷酸、硫酸、硝酸、氫溴酸等無機酸等。

本發明之貼劑用黏著劑中為提升多元醇之保持性，可添加對多元醇親合性高之高分子。此等高分子可例舉如聚乙烯吡咯烷酮、交聯型聚丙烯酸之羧乙烯聚合物、聚乙烯吡咯烷酮-丙烯酸乙酯共聚物、N-乙烯乙醯胺-丙烯酸鈉共聚物類之聚乙烯乙醯胺系共聚物、N-乙烯乙醯胺單聚物、聚乙烯磺酸、N-乙烯乙醯胺交聯物、聚衣康酸、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等。此等中以添加使（甲基）丙烯酸鹽之聚合物交聯之交聯劑而交聯者為特佳。具體言之，以羧乙烯聚合物、N-乙烯乙醯胺-丙烯酸鈉共聚物、聚乙烯磺酸等為佳，惟就保持性能方面而言以羧乙烯聚合物與N-乙烯乙醯胺-丙烯酸鈉共聚物為最佳。又，N-乙烯乙醯胺-丙烯酸鈉共聚物中 N-乙烯乙醯胺與丙烯酸鈉之質量比以 99.9 至 6.0:0.1 至 40 之範圍為佳。

此等高分子對組成物全量以添加 0.1 至 20%之範圍較佳，1 至 10%之範圍更佳。添加量小於 0.1%時，多元醇之保持力不足，若超過 20%則黏著層變硬，與皮膚之密貼感惡化而使得藥物之吸收性變差。

可使用本發明之膠體投與之藥劑眾多。以下列舉具體例，但並非限定於此等者。

（a）皮質類固醇：氫化可體松（hydrocortisone）、

(13)

強的松龍 (prednisolone) 、 丙酸倍氯美松 (beclomethasone propionate) 、 特戊酸氟米松 (flumethasone pivalate) 、 丙酮特安皮質醇 (triamcinolone acetonide) 、 氟新龍 (fluocinolone) 、 丙酮化氟新龍 (fluocinolone acetonide) 、 乙酸丙酮化氟新龍 (fluocinolone acetonide acetate) 、 丙酸氯氟美松 (clobetasol propionate) 等 ;

(b) 消炎鎮痛劑 : 水楊酸、水楊酸二醇、水楊酸甲酯、1-薄荷醇、樟烷、舒林酸 (sulindac) 、 甲苯醯吡酸鈉 (tolmetin sodium) 、 甲氧萘丙酸 (naproxen) 、 聯苯丁酮酸 (fenbufen) 、 炎痛喜康 (piroxicam) 、 特安皮質醇 (triamcinolone) 、 乙酸氫化可體松 (hydrocortisone acetate) 、 消炎痛 (indomethacin) 、 酮基苯丙酸 (ketoprofen) 、 乙醯胺基酚 (acetoaminophen) 、 美非那酸 (mefenamic acid.) 、 氟芬那酸 (Flufenamic acid) 、 伊布菲納喀 (ibufenak) 、 氯索洛芬 (loxoprofen) 、 泰普菲酸 (Tiaprofenic acid) 、 普拉洛芬 (Pranoprofen) 、 芬普拉洛芬 . (Fenprofen) 、 二克氯吩 (diclofenac) 、 二克氯吩鈉 (diclofenac sodium) 、 耳克氯吩 (alclofenac) 、 氯諾昔康 (Lornoxicam) 、 氧基苯丁唑酮 (oxyphenylbutazone) 、 異丁苯丙酸 (ibuprofen) 、 非恩皮訥庫 (fenpinaku) 、 同訥庫 (ketonaku) 、 貝摩樸羅吩 (belmoprofen) 、 那撲滅痛 (napumeton) 、 氟雙樸羅吩 (flubiprofen) 、 氟歐西德 (fluosinonid) 、 丙酸氯貝它隆 (clobetazon

(14)

propionic acid)、COX-2 抑制劑(尼滅斯德(nimeslid)、滅羅昔康(meroxicam)、二乙基四氫蒗喃并吡啶乙酸(etodolac)、歇雷克布(serekoxib)、羅非克布(rofekoxib)等)等；

(C) 抗真菌劑:克黴唑(Clotrimazole)、托萘酯(Tolnaftate)、硝酸益康唑(econazole nitrate)、硝酸歐莫康唑(omoconazole nitrate)、硝酸硫康唑(thioconazole nitrate)、硝酸酮康唑(omoconazole nitrate)、硝酸密康唑(miconazole nitrate)、硝酸異康唑(isoconazole nitrate)、匹馬符素(Pimafucin)、硝酸磺康唑(sulconazole nitrate)、發癬退(tolnaftate)、硝吡咯菌素(Pyrrolnitrin)、十一烯酸(Undecylenic acid)、癬可寧(Siccanin)、制霉菌素(Nystatin)、去顯退(nornaftate)、衣剎米德(exalamid)、碘苯基十一烯酸酯(phenyl undecylenate iodide)、二甲基噻蒗(Thianthol)、環吡酮胺(Ciclopiroxolamine)、鹵普羅景(haloprozin)、曲古黴素(Trichomycin)、擬青黴素(Variotin)、戊黴素(pentamycin)、兩性黴素B(amphotericin B)等；

(d) 抗組織胺劑:鹽酸四環黴素(Tetracycline hydrochloride)、鹽酸苯海拉明(diphenhydramine hydrochloride)、氯苯那敏(Chlorpheniramine)、二苯基咪唑、氯黴素(chloramphenicol)等抗生物質，二苯胺明(diphenhydramine)、馬來酸氯苯那敏(maleic acid

(15)

Chlorpheniramine) 等 ;

(e) 催眠鎮靜劑 : 苯巴比妥 (phenobarbital) 、 異戊巴比妥 (Amobarbital) 、 環巴比妥 (cyclobarbital) 、 耐樂平 (lorazepam) 、 氟哌啶醇 (Haloperidol) 等 ;

(f) 精神安定劑 : 氟奮乃靜 (Fluphenazine) 、 替歐力景 (teolidazin) 、 二氮平 (diazepam) 、 弗得氮平 (flunitazepam) 、 氯丙嗪 (chlorpromazine) 等 ;

(g) 抗高血壓劑 : 可樂定 (Clonidine) 、 鹽酸可樂定 (Clonidine hydrochloride) 、 平得樂 (pindolol) 、 普萘洛爾 (propranolol) 、 鹽酸普萘洛爾 (propranolol hydrochloride) 、 布普拉諾魯 (buplanonol) 、 茛諾洛爾 (indenolol) 、 布庫洛爾 (bucumolol) 、 硝苯地平 (nifedipine) 等、

(h) 降壓利尿劑 : 氫噻疊氮 (hydrothiazide) 、 本德福噻疊氮 (bendrofluthiazide) 、 環片疊氮 (cyclopenthiazide) 等 ;

(i) 抗生物質 : 青黴素 (penicillin) 、 四環黴素 (Tetracycline) 、 氧四環黴素 (Tetracycline) 、 新黴素硫酸鹽 (Fradiomycin Sulfate) 、 紅黴素 (erythromycin) 、 氯黴素 (chloramphenicol) 等 ;

(J) 麻醉劑 : 利都卡因 (lidocaine) 、 苯并卡因 (benzocaine) 、 氨基苯甲酸乙酯、地布卡因 (Dibucaine) 等 ;

(k) : 氯化苄烷銨 (Benzalkonium Chloride) 、 硝基

(16)

呋喃 (Nitrofurazone) 、制霉菌素 (Nystatin) 、乙醯氨基磺醯、克黴唑 (Clotrimazole) 等；

(l) 維他命劑：維他命 A 、維他命 D2 (Ergocalciferol) 、維他命 D3 (Cholecalciferol) 、持續性維他命 B1 (octothiamne B1) 、核黃素丁酸酯等；

(m) 抗癲癇間劑：硝基安定 (nitrazepam) 、安甲丙二酯 (meprobamate) 、氯硝西泮 (clonazepam) 等；

(n) 冠血管擴充劑：硝化甘油、硝基二醇、二硝酸異山梨醇酯、四硝酸赤蘚醇酯、四硝酸季戊四醇酯、硝酸丙炔醇酯等；

(o) 抗組織胺劑：鹽酸苯海拉明、氯苯那敏、二苯基咪唑等、

(p) 鎮咳劑：右美沙芬 (Dextromethorphan) 、叔丁喘寧 (terbutaline) 、麻黃素 (Ephedrin) 、鹽酸麻黃鹼；

(q) 性核爾蒙：黃體酮、雌二醇等；

(r) 抗憂鬱劑：多慮平 (doxepin) 等；

(s) 狹心症治療劑：二乙醯胺 (diethylamid) 、樟腦等治汗劑、硝酸異山梨酯等；

(t) 麻藥性鎮痛劑：鹽酸嗎啡 (Morphine hydrochloride) 、鹽酸乙基嗎啡 (Ethylmorphine hydrochloride) 、硫酸嗎啡 (morphine sulfate) 、鹽酸古柯鹼 (Cocaine hydrochloride) 、鹽酸哌替啶 (Pethidine hydrochloride) 、磷酸可待因 (codeine phosphate) 、磷

(17)

酸二氫可待因 (dihydrocodeine phosphate) 、 檸檬酸芬太尼 (Fentanyl Citrate) 、 杜石芬太尼 (Fentanyl sphe) 、 鹽酸佩西汀 (meperidine hydrochloride) 等；

(u) 生藥 : 黃檗、櫻皮、遠志、我術、母菊、瓜蒌子、甘草、桔梗、杏仁、牛黃、五味子、皂莢、柴胡、細辛、車前子、生麻、美遠志、蒼朮、桑白皮、丁香、陳皮、土根、南天實、貝母、麥門冬、半夏、白朮、萸蓯、防風、麻黃、辣椒精油等；

(v) 其他 : 5- 氟尿嘧啶、二氫麥角胺、吩坦尼 (fentanyl) 、 去氨加壓素 (DESMOPRESSIN) 、 毛地黃 (Digoxin) 、 胃復安 (metoclopramide) 、 東珮利得 (donpelid) 、 東莨菪鹼 (Scopolamine) 、 氫溴酸東莨菪鹼等以及動物用醫藥品、睡眠藥、循環器系治療藥、腦代謝賦活藥、殺菌劑、酵素製劑、酵素抑制劑、活體醫藥 (多肽) 、 角化症治療藥、麻藥、抗惡性腫瘤劑、全身麻醉劑、抗不安劑、氣喘・鼻過敏劑、抗帕金森劑、化學療法劑、驅蟲劑、抗原蟲劑、止血劑、強心劑、興奮劑・提神劑、習慣性中毒用劑、漢方劑、放射性醫藥品、泌尿生殖器及肛門用劑、血糖降下劑、抗潰瘍劑、頭髮用劑、金屬離子閉鎖劑、發汗防止劑、鎮靜劑、抗凝血劑、抗風濕劑、抗痛風劑及抗凝固藥等。

上述藥物視需要亦可 2 種以上併用。藥物之配合比例對上述貼劑用黏著劑之全質量以調整至 0.01 至 30 質量 % 為宜，2 至 20 質量 % 為佳。

(18)

上述藥物中，已知例如辣椒精油中所含之辣椒素與多量水共存時，對皮膚之刺激性增高。依據本發明，可減少貼劑用黏著劑之水含量，而製作對皮膚刺激性小之含辣椒素之溫熱型貼劑。

此外，近年來已知辣椒之辛辣成分辣椒素之受體 VR1 係替代辣椒素，即使於 43℃ 以上之熱或酸度上升下亦會將熱度或疼痛刺激傳送到腦部（沼崎滿子等：「醫學之進展」第 13 卷，1071-1075（2002））。利用該知識正進行發展以辣椒素作為鎮痛劑之研究。亦即，藉由使用本發明之黏著劑組成物可獲得刺激性小之含辣椒素之溫熱型貼劑（鎮痛劑）。此種貼劑特別適用於帶狀疱疹後神經痛。該帶狀疱疹後神經痛係沿著神經發生，疼痛係呈帶狀存在。因而，貼劑係考慮以下之型態。例如，做成寬 1 至 10cm 之圓筒狀，依疼痛發生部位切取適當長度貼付之。小型者亦可為將直徑 1 至 10 公分之圓形或每片 1 至 10cm 之正方形、小長方形貼劑貼付於發生疼痛之部位者。

於本發明之貼劑用黏著劑中，藥劑可於溶液階段（或膠體懸濁階段）或為達交聯反應之熟成階段後添加。較佳方法係視該藥劑之物性、投與部位及所欲釋出之速度等而加以選擇。

又，亦可添加促進該等藥劑吸收之補助劑。此種補助劑可配合一種以上例舉如乙醇、異丙醇、正丁醇、1,3-丁二醇、丙二醇、聚乙二醇 #400、甘油、克羅米通、苯甲醇、苯基乙醇、碳酸丙烯酯、己基十二烷醇、丙醇、水楊

(19)

酸、脲基海因 (allantoin)、二甲基亞碲、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺、二異丙基己二酸酯、二乙基癸二酸酯、乙基月桂酸酯、羊毛脂、耶逸戎 (yeizon)、1-香葉基氮雜環丁烷-2-酮 (GACH)、脂肪酸二烷醇醯胺、水楊酸、水楊酸衍生物、尿素、離子等角質軟化劑，吡咯烷酮碳酸等保濕劑、丙二醇單油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐單硬脂酸酯、山梨糖醇酐單硬脂酸酯、甘油單硬脂酸酯等界面活性劑，肉荳蔻酸異丙酯、癸二酸二乙酯等酯類、油醇、硬脂醇、月桂醇等高級醇類，硬脂酸、己酸、壬酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十八烷酸、油酸、亞油酸等脂肪酸，薄荷醇、薄荷酮、檸檬烯、蒾烯、六氫吡咯烷酮、松油烯、萜品烯、雙縮松油醇、香芹醇等萜品烯系化合物及界面活性劑，脲基海因、二甲基亞碲、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺、二異丙基己二酸酯、二乙基癸二酸酯、乙基月桂酸酯、羊毛脂、耶逸戎等助劑，又，視需要亦可配合一種以上之薄荷醇、樟腦等清涼劑，杏仁油、橄欖油、山茶油、杏仁油、薄荷油、芝麻油、大豆油、貂油、棉子油、玉米油、葵花油、椰子油、由加利油、蓖麻油、流動石蠟、凡士林、角鯊烯、角鯊烷、羊毛脂等油成分，羧乙烯聚合物等膠化劑，二異丙醇胺等中合劑等。考慮皮膚之刺激性等，此等物質之配合量對藥劑 100 質量份以 0.1 至 5 質量份為宜。

本發明中所用之組成物中，為更能表現其特性或以提升加工・成形性及品質及提升膠體中藥劑分散性與安定性

(20)

等目的，在不損及膠體性能之程度內可依據目的進一步任意配合添加劑。該情況下添加劑之具體例可例舉如下。

(1) 濕潤劑:甘油、丙二醇、山梨糖醇、1, 3-丁二醇、dl-吡咯烷酮碳酸、乳酸鈉等。

(2) 收斂劑:檸檬酸、酒石酸、乳酸、氯化鋁、硫酸鋁、脲基海因氮氫氧化鋁、脲基海因二氮氧化鋁、鋁酚磺酸、對酚磺酸鋅、硫酸鋅、氮氫氧化鋁、

(3) 保濕劑:甘油、丙二醇、1, 3-丁二醇、山梨糖醇、聚甘油、聚乙二醇、聚丙二醇等多元醇類，乳酸鈉等 NFM 成分，透明質酸、膠原、黏多醣類、硫酸軟骨素等水溶性高分子等。

(4) 增黏劑:阿拉伯膠、黃蓍膠、刺槐豆膠、關華豆膠、口香糖膠、卡拉雅膠、洋菜、澱粉、藻酸、藻酸鹽(例如藻酸鈉)、藻酸丙二醇、葡聚醣、糊精、直鏈澱粉、明膠、膠原、葡德蘭糖、果膠、支鏈澱粉、支鏈澱粉半二醇酸鈉(sodium amylopectinsemiglycolic acid)、甲殼素、白蛋白、酪蛋白等天然高分子、聚麩胺酸、聚天門冬胺酸、甲基纖維素、乙基纖維素、丙基纖維素、乙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基澱粉、鹼金屬羧甲基纖維素、鹼金屬纖維素硫酸鹽、纖維素接枝聚合物、交聯明膠、纖維素乙酸酯苯二甲酸酯、澱粉-丙烯酸接枝聚合、苯二甲酸酐改質明膠、琥珀酸改質明膠等半合成高分子，聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯甲基醚、羧乙烯聚合物、乙烯吡咯烷酮-丙烯酸

(21)

乙酯共聚物、乙烯吡咯烷酮-苯乙烯共聚物，乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、乙酸乙烯酯-(甲基)丙烯酸共聚物、聚乙酸乙烯酯-丁烯酸共聚物、N-乙烯乙醯胺-丙烯酸鈉共聚物等 N-乙烯乙醯胺系共聚物，聚乙烯磺酸、N-乙烯乙醯胺交聯物、聚衣康酸、聚羥乙基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、苯乙烯-馬來酸酐共聚物、丙烯醯胺、苯乙烯-馬來酸酐共聚物、丙烯醯胺-丙烯酸共聚物合成高分子等。

(5) 黏著性賦予物質

矽酮橡膠、聚異蒲勒醇(isopulegol)、苯乙烯-嵌段共聚物橡膠、丙烯酸橡膠、天然橡膠等各種黏著性物質等。

(6) 止癢劑:樟腦、百里香酚、薄荷醇、聚氧乙烯月桂醚、抗組織胺劑、胺基苯甲酸乙酯等。

(7) 角質軟化剝離劑:硫、噻唑酮、硫化硒、水楊酸、間苯二酚等。

(8) 誤食防止物:辣椒粉、辣椒精油等。

(9) 粉體原料:蒙托石、矽酸酐、石膏、碳黑、矽藻土、氧化鐵紅、碳酸鈣、水滑石、滑石、玻璃、高嶺土、膨潤土、金屬皂、氣溶膠、雲母鈦、氮氧化銻、魚鱗箔等，鋅白、二氧化鈦等。

(10) 油性原料:杏仁油、橄欖油、硬化油、山茶子油、蓖麻油、木蠟油、椰子油、蜜蠟、鯨蠟、羊毛脂、巴西棕櫚蠟、小燭樹蠟、流動石蠟、凡士林、微晶纖維素蠟

(22)

、純地蠟、角鯊烯、月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、異硬脂酸、油酸、月桂醇、鯨蠟醇、硬脂醇、油醇、辛基十二烷醇、膽固醇、己基癸醇、外脫固醇 (witosterol)、乳酸鯨蠟酯、肉豆蔻酸異丙酯、月桂酸己酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、棕櫚酸異丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷醇、硬脂酸丁酯、可可油、荷荷芭油、葡萄子油、鱷梨油、貂油、蛋黃油、純地蠟、石蠟、二十二烷酸、己二酸異丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷酯、油酸辛基十二烷酯、膽固醇油酸酯等。

(11) 界面活性劑：月桂基硫酸酯鹽、聚氧乙烯烷基醚硫酸鹽、烷基苯磺酸鹽、聚氧乙烯烷基醚磷酸、聚氧乙烯烷基苯基醚磷酸、N-醯基胺基酸鹽、硬脂酸鈉、棕櫚酸鉀、鯨蠟基硫酸鈉、月桂基硫酸鈉、棕櫚酸三乙醇胺、聚氧乙烯月桂基磷酸鈉、醯基麩胺酸鈉、硫活菌素等陰離子界面活性劑，氯化苄烷銨、氯化苄乙氧銨、氯化硬脂醯三甲銨、氯化二硬脂醯二甲銨、氯化硬脂醯二甲基苄銨等陽離子界面活性劑，鹽酸烷二胺乙基甘胺酸、2-烷基-N-羧甲基-N-羥乙基咪唑鎗甜菜鹼、月桂基二甲胺基乙酸甜菜鹼、卵磷脂等兩性界面活性劑，聚醇脂肪酸酯、單硬脂酸甘油、親油型單油酸甘油、單硬脂酸乙二醇、單硬脂酸丙二醇、山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基酚醚、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、N-醯基胺基酸酯、蔗糖脂肪酸酯、脂肪酸烷醇醯胺、聚氧乙烯化固醇、聚氧乙烯化羊毛脂、聚氧

(23)

乙烯硬化蓖麻油等非離子性界面活性劑等。

(12) 著色劑:氧化鐵黃、氧化鐵紅、氧化鐵黑、群青、碳黑、氫氧化鉻、焦油色素、色澱、紅色 2 號、紅色 3 號、紅色 102 號、紅色 201 號、黃色 4 號、黃色 5 號、青色 1 號、青色 2 號等。

(13) 香料:芥子油、橘子油、胡椒油、茉莉花油、杉油、菖蒲油、萜品烯油、橙花油、玫瑰油、由加利油、酸橙油、檸檬油、日本薄荷油、迷迭香油等植物性香料，麝香、香貓香、海狸香、龍涎香等動物性香料，溴苯乙烯、蒾烯、檸檬烯等烴系香料，苧醇 1-薄荷醇等醇系香料，乙酸乙酯、水楊酸甲酯等紙類系香料、苯甲醛、水楊醛等醛類系香料，樟腦、麝香酮、酮麝香、1-薄荷酮等酮類系香料，黃樟素等醚類系香料、內酯類系香料、苯基乙酸等酸系香料、吡啶等氮化合物系香料等。

(14) 紫外線遮斷劑:ASL-24，Cyasorb UV-9，Uvinul M-40 等二苯甲酮系，薩羅 (Salol) 等苯甲酸系，Tinuvin P 等唑系，Uvinul N-35 等腈系、Ancour UA 等尿素系，Neo Heliopan Give tan F，2-羥基-4-甲氧基二苯甲酮系、辛基二甲基對胺基苯甲酸酯，乙基己基對甲氧基薩那美酸 (ethylhexylparamethosainamate) 等對胺基酸系、水楊酸系、苯并呋喃系、香豆素、唑系等。

(15) 防腐殺菌劑:苯甲酸、水楊酸、脫氫乙酸、山梨酸、硼酸等酸類及其鹽類，酚、氯甲酚、氯二甲酚、異丙基甲基酚、間苯二酚、鄰苯基酚、對氧基苯甲酸酯、苯

(24)

氧基乙醇、百里酚、日松醇、日松酮、噻唑索隆 (thioxolon) 等酚類，雙三氯酚，2，4，4'-三氯-2'-羥基二苯基醚等鹵化雙酚類，三氯甲腈、三氟甲基二氯碳醯替苯胺、十一稀酸單乙醇醯胺 (udecenic acid monoethanolamide) 等醯胺化合物類，氯化苄烷銨、溴化烷基異喹啉鎂、氯化苄乙氧銨、氯化鯨臘基吡啶鎂等四級銨化合物類，月桂基二(胺乙基)甘胺酸等兩性界面活性劑，2-吡啶硫醇-1-氧化物鋅鹽、葡萄糖酸、洗必太 (chlorhexidine)、硫嵐 (Chilham)、N-三氯甲基硫-4-環己烯-1，2-二羧醯亞胺、氯丁醇等。

(16) 抗氧化劑:降二氫愈瘡木酸、愈瘡木脂、沒食子酸丙酯、丁基羥基回香醚、二丁基羥基甲苯 (BHT)、生育酚 (維他命 E)、2，2'-亞甲基雙(4-甲基-6-第三丁基)酚等。

(17) 螯合劑:衣地酸鹽、焦磷酸鹽、六偏磷酸鹽、檸檬酸、酒石酸、葡萄糖酸等。

(18) 紫外線散射劑:氧化鈦、高嶺土、滑石等。

(19) pH 調整劑:可使用氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鎂、氨、氨水、三乙醇胺、二甲胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺、三異丙醇胺、磷酸三鈉、磷酸氫二鈉、磷酸氫二鉀、單乙醇胺、二乙醇胺、二異丙醇胺、聚乙醇胺等鹼金屬氫氧化物、鹼土金屬氫氧化物、一級、二級或三級烷胺，或一級、二級或三級烷醇胺等之鹼及檸檬酸、酒石酸、乳酸、乙二醇酸、鹽酸、硝酸、蘋果酸、磷酸

(25)

等酸，以及呈現酸性或鹼性之高分子，例如藻酸、聚麩胺酸、聚天門冬胺酸、澱粉-丙烯酸接枝聚合物、聚丙烯酸、乙烯乙酸酯-丁烯酸共聚物、乙烯乙酸酯-(甲基)丙烯酸共聚物、乙酸乙烯酯-丁烯酸共聚物、聚乙烯磺酸、聚衣康酸、苯乙烯-馬來酸酐共聚物、丙烯醯胺-丙烯酸共聚物等。

此等之外，亦可添加安定劑、填充劑、保存劑、可塑劑、軟化劑、劣化防止劑等。此等添加劑可在不影響貼劑用黏著劑之特性範圍內任意添加。

本發明中貼劑用黏著劑係直接將各種原料混合後，以溶膠狀態注入適當模型中，於模型內交聯成形，使用適當之成形機、打錠機等將交聯後之膠體直接調製為各種成形物。原料之混合可適當選擇使用捏合機、混練擠壓機、捏練混合器、阿紀均質機 (azihomomixer)、周轉式混合機、雙周轉式混合機等而進行。

此時，係將上述(甲基)丙烯酸系聚合物(A)與多元醇(C)之水(B)溶液，以使此等總質量中水分濃度成為50%以上加以混合，然後添加餘留成份(餘留之多元醇(C)、鋁化合物(D)及視需要之高分子化合物(E))並混合，將水分濃度調整為5至30%，使(甲基)丙烯酸系聚合物容易溶解，而以更短時間即可製造本發明之貼劑用黏著劑。

例如，將5g聚丙烯酸鈉充分分散於45g甘油中，將該分散液緩緩加至50g水中練合。操作時之水分濃度為

(26)

50% 聚合物於短時間溶解，而易成為均勻系。於確認聚合物均勻溶解後，一邊添加餘留之 100g 甘油一邊練合使最終組成物中之水濃度為 25%。該方法之特徵為一旦將聚合物溶解後，於後續添加多元醇時聚合物亦不會析出，而維持溶解狀態。

於將貼劑用黏著劑片狀化時，可於紙、木材、金屬、玻璃纖維、布（絨布、織布、不織布等）、合成樹脂（聚脲烷、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚氯乙烯、聚酯）（例如，聚苯二甲酸乙二醇酯）、聚烯烴（例如，聚乙烯、聚丙烯等）、聚醯胺（例如尼龍 6、尼龍 66 等）、聚偏氯乙烯、聚四氟乙烯等，鋁等金屬箔、橡膠或纖維素衍生物及此等與塑膠薄膜之基層薄膜等之成形品、薄片（箔）或膠帶等支持體之 1 面或 2 面上適量塗布貼劑用黏著劑即可。為使所得片狀貼劑用黏著劑之保存容易，於塗布貼劑用黏著劑之面上，可黏貼以矽或其他適當方法處理之剝離片，或者於未塗布貼劑用黏著劑之面上以矽或其他適當方法處理作為剝離面，使未塗布膠體之面重疊或捲繞重疊放置。又，可使用聚乙烯稀薄膜、聚丙烯稀薄膜、剝離紙、玻璃紙、聚氯乙烯、聚酯等。

[實施例]

下文例舉實施例說明本發明之有用性，但本發明並非侷限於此者。又，"份"係指"質量份"。

(27)

實施例 1:

[配合成分與比例]

聚丙烯酸鈉 (黏度 * 560 mPa · s)	2 份
甘油	75.9 份
硫酸鋁	1 份
氫氧化鋁 · 鎂	0.5 份
水	18.975 份
氫氧化鈉	0.625 份
羧乙烯聚合物	1 份

*黏度係以 B 型黏度計 (20℃, 旋轉頭編號 2, 30rpm, 30 分鐘) 測定 0.2 質量 % 水溶液所得之值 (以下同)。

[配方]

於水 (12.5 份) 及硫酸鋁 (1 份) 之混合液中, 添加聚丙烯酸鈉 (「畢斯滅特 (Biscomate) F480SS」: 昭和電工 (股) 製) (2 份) 與甘油 (10 份) 之分散液並加以混合。聚合物溶解開始增黏時添加甘油 (65.9 份) 與羧乙烯聚合物 (「AQUPEC HV-504E」: 住友精化 (股) 製) (1 份) 及氫氧化鋁 · 鎂 (「薩納璐銘 (Sanalumin)」: 協和化學工業 (股) 製) (0.5 份) 之混合液, 最後緩緩加入氫氧化鈉 (0.625 份) 及水 (6.475 份) 之溶液, 練合至均勻。

使所得溶膠成形並密封後於約 20℃ 下熟成 3 日後, 自容器取出之膠體以手指接觸有伸展性及強反彈力。

(28)

實施例 2:

[配合成分與比例]

丙烯酸 / 丙烯酸鈉

(10/90 (莫耳比) 共聚物 (黏度 $401\text{ mPa} \cdot \text{s}$) 5.5 份

甘油 75.86 份

辣椒素 0.5 份

硫酸鋁 1.6 份

精製水 14.54 份

N-乙 烯 乙 醯 胺 / 丙 烯 酸 鈉

(90/10 (質 量 比)) 共 聚 物 2 份

[配方]

於硫酸鋁 (1.6 份) 及精製水 (14.54 份) 之混合液中，緩緩添加丙烯酸 / 丙烯酸鈉共聚物 (5.5 份) 、甘油 (12.94 份) 、辣椒素 (0.5 份) 及 N-乙 烯 乙 醯 胺 • 丙 烯 酸鈉共聚物 (2 份) 之混合液，均勻混合後緩緩將甘油 (62.92 份) 加至其中，練合至均勻。

使所得溶膠成形並密封後於約 20°C 下熟成 3 日後，自容器取出之膠體以手指接觸時有伸展性及強反彈力。

實施例 3:

[配合成分與比例]

聚丙烯酸鈉 (黏度 $675\text{ mPa} \cdot \text{s}$) 4 份

甘油 57.9 份

(29)

丙 二 醇	15 份
硫 酸 鋁	1 份
精 製 水	18.6 份
羧 乙 烯 聚 合 物	2 份
二 克 氯 吩 鈉	1 份
氫 氧 化 鋁 • 鎂	0.5 份

[配 方]

於硫酸鋁（1份）及精製水（18.6份）之混合液中添加聚丙烯酸鈉（4份）、甘油（13.6份）並練合至均勻。再緩緩添加甘油（44.3份）、丙二醇（15份）、羧乙烯聚合物（「碳普爾（Carbopol）934」：NOVEON公司製）（2份）及氫氧化鋁•鎂（「薩納璐銘」：協和化學工業（股）製）（0.5份）之混合液，最後再添加二克氯吩鈉（1份）並練合之。

使所得溶膠成形並密封後於約 20℃ 下熟成 3 日後，自容器取出之膠體以手指接觸時有伸展性及強反彈力。

另一方面，將所得溶膠以刀型塗布器以 0.5mm 厚度塗敷於氯乙烯支持體上，於約 20℃ 下熟成 3 日後，測定經皮吸收性。

實施例 4:

[配合成分與比例]

聚 丙 烯 酸 鉀 （ 黏 度 525mPa • s ）	4 份
------------------------------	-----

(30)

丙 烯 酸 / 丙 烯 酸 鈉

(65 / 35 (莫 耳 比) 共 聚 物 0.5 份

酒 石 酸 1 份

合 成 水 滑 石 1 份

硫 酸 鉀 鋁 1 份

氧 化 鋁 18 份

甘 油 61.5 份

N-乙 烯 乙 醯 胺 交 聯 物 2 份

精 製 水 5 份

克 羅 米 通 5 份

消 炎 痛 1 份

[配 方]

於精製水（5 份）及甘油（0.5 份）之混合液中，一次添加聚丙烯酸鉀（4 份）及丙烯酸/丙烯酸鈉共聚物（0.5 份）之混合物並充分練合。繼之，緩緩添加酒石酸（1 份）、合成水滑石（「阿咖馬克（Alukamak）」：協和化學工業（股）製）（1 份）、硫酸鉀鋁（1 份）、氧化鋁（18 份）、N-乙烯乙醯胺交聯物（2 份）及甘油（61 份）之混合液並再度練合之。確認已成為均勻狀態後，再緩緩添加克羅米通（5 份）及消炎痛（1 份）之溶液並練合至均勻。

使所得溶膠成形並密封後於約 20℃ 下熟成 3 日後，自容器取出之膠體以手指接觸時有伸展性及強反彈力。

(31)

實施例 5:

[配合成分與比例]

丙烯酸鈉/甲基丙烯酸鉀

(50/50 (莫耳比) 共聚物 (黏度 513 mPa · s) 30 份

乳酸 0.01 份

氫氧化鋁 0.01 份

山梨糖醇聚縮水甘油醚 0.1 份

甘油 19.88 份

1, 3-丁二醇 10 份

丙二醇 10 份

精製水 30 份

[配方]

於精製水 (30 份) 中一次添加丙烯酸鈉/甲基丙烯酸鉀共聚物 (30 份) 及甘油 (19.88 份) 之混合液並充分練合至均勻。繼之, 緩緩添加乳酸 (0.01 份)、山梨糖醇聚縮水甘油醚 (「第納醇 (Denacol) EX-614B」:長賴 (Nagase) 化成工業 (股) 製) (0.1 份)、乾燥氫氧化鋁膠 (協和化學工業 (股) 製) (0.01 份)、1, 3-丁二醇 (10 份) 及丙二醇 (10 份) 之混合液並練合之。

使所得溶膠成形並密封後於約 20℃ 下熟成 3 日後, 自容器取出之膠體以手指接觸時有伸展性及強反彈力。

實施例 6:

(32)

[配合成分與比例]

聚丙烯酸鈉（黏度 560mPa・s）	2 份
甘油	75.5 份
硫酸鋁	0.5 份
氫氧化鋁・鎂	0.15 份
乾燥氫氧化鋁膠	0.20 份
水	20.025 份
氫氧化鈉	0.625 份
羧乙烯聚合物	1 份

[配方]

於水（12.025 份）及硫酸鋁（0.5 份）之混合液中添加聚丙烯酸鈉（「畢斯滅特 F480SS」:昭和電工（股）製）（2 份）與甘油（10 份）之分散液並加以混合。聚合物溶解開始增黏時添加甘油（65.5 份）與羧乙烯聚合物（「AQUPEC HV-504E」:住友精化（股）製）（1 份）及乾燥氫氧化鋁膠（協和化學工業（股）製，低含水型）（0.20 份）及氫氧化鋁・鎂（「薩納璐銘」:協和化學工業（股）製）（0.15 份）之混合液，最後緩緩加入氫氧化鈉（0.625 份）及水（8.00 份）之溶液，練合至均勻。

使所得溶膠成形並密封後於約 20℃ 下熟成 3 日後，自容器取出之膠體以手指接觸時有伸展性及強反彈力。

實施例 7

(33)

[配合成分與比例]

聚丙烯酸鈉（黏度 560 mPa • s）	2 份
甘油	68.6 份
肉荳蔻酸異丙酯	7 份
硫酸鋁	0.25 份
氫氧化鋁 • 鎂	0.25 份
水	20.153 份
氫氧化鈉	0.547 份
聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯	0.20 份
羧乙烯聚合物	1 份

[配方]

於水（12.153 份）、聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯（「土溫（Tween）80」：和光純藥（股）製）（0.20 份）及硫酸鋁（0.25 份）之混合液中，添加聚丙烯酸鈉（「畢斯滅特 F480SS」：昭和電工（股）製）（2 份）與甘油（10 份）之分散液並加以混合。聚合物溶解開始增黏時添加甘油（58.6 份）與肉荳蔻酸異丙酯（7 份）、羧乙烯聚合物（「AQUPEC HV-504E」：住友精化（股）製）（1 份）及氫氧化鋁 • 鎂（「薩納璐銘」：協和化學工業（股）製）（0.25 份）之混合液，最後緩緩加入氫氧化鈉（0.547 份）及水（8.00 份）之溶液，練合至均勻。

使所得溶膠成形並密封後於 50℃ 下熟成 1 日後，自容器取出之膠體以手指接觸時有伸展性及強反彈力。

(34)

比較例 1:

[配合成分與比例]

丙烯酸 / 丙烯酸鈉 = 30 / 70 (莫耳比) 共聚物	
(黏度 531 mPa • s)	4 份
甘油	74 份
硫酸鋁	1 份
氫氧化鋁 • 鎂	1 份
水	16.75 份
氫氧化鈉	1.25 份
羧乙烯聚合物	2 份

[配方]

於水 (10 份) 及硫酸鋁 (1 份) 之混合液中添加丙烯酸 / 丙烯酸鈉共聚物 (「畢斯滅特 NP-600」:昭和電工 (股) 製) (4 份) 與甘油 (10 份) 之分散液並加以混合。聚合物溶解開始增黏時緩緩添加甘油 (64 份) 與羧乙烯聚合物 (「AQUPEC HV-504E」:住友精化 (股) 製) (2 份) 及氫氧化鋁 • 鎂 (「薩納璐銘」:協和化學工業 (股) 製) (1 份) 之混合液，最後緩緩加入氫氧化鈉 (1.25 份) 及水 (6.75 份) 之溶液，練合至均勻。

使所得溶膠成形並密封後於約 20℃ 下熟成 3 日後，自容器取出之膠體以手指接觸完全無反彈力，甘油開始滲入而溶膠沾黏手指。

(35)

比較例 2:

[配合成分與比例]

聚丙烯酸	4 份
甘油	74 份
硫酸鋁	1 份
氫氧化鋁・鎂	1 份
水	16.75 份
氫氧化鈉	1.25 份
羧乙烯聚合物	2 份

[配方]

於水（10 份）及硫酸鋁（1 份）之混合液中添加聚丙烯酸（ $M_w=400$ 萬：阿魯得戚（Aludelich））（4 份）與甘油（10 份）之分散液並加以混合。聚合物溶解開始增黏時緩緩添加甘油（64 份）與羧乙烯聚合物（「AQUPEC HV-504E」：住友精化（股）製）（2 份）及氫氧化鋁・鎂（「薩納璐銘」：協和化學工業（股）製）（1 份）之混合液，最後緩緩加入氫氧化鈉（1.25 份）及水（6.75 份）之溶液，練合至均勻。

使所得溶膠成形並密封後於約 20℃ 下熟成 3 日後，自容器取出之膠體以手指接觸完全無反彈力，而溶膠沾黏手指。

比較例 3:

(36)

[配合成分與比例]

聚丙烯酸鈉（黏度 560 mPa · s）	4 份
甘油	30 份
硫酸鋁	1 份
精製水	61.5 份
羧乙烯聚合物	2 份
二克氯吩鈉	1 份
氫氧化鋁 · 鎂	0.5 份

[配方]

於硫酸鋁（1 份）及精製水（61.5 份）之混合液中添加聚丙烯酸鈉（4 份）、甘油（13.6 份）並練合至均勻。再緩緩添加甘油（16.4 份）、羧乙烯聚合物（「碳普爾 934」：NOVEON 公司製）（2 份）及氫氧化鋁 · 鎂（「薩納璐銘」：協和化學工業（股）製）（0.5 份）之混合液，最後再添加二克氯吩鈉（1 份）並練合之。

使所得溶膠成形並密封後於約 20℃ 下熟成 3 日後，自容器取出之膠體以手指接觸時有伸展性及強反彈力。

另一方面，將所得溶膠以刀型塗布器以 0.5 mm 厚度塗敷於氯乙烯支持體上，於約 20℃ 下熟成 3 日後，測定經皮吸收性。

試驗例：二克氯吩鈉貼劑之經皮吸收性

將 180 g 至 220 g 之溫斯特（Wister）系老鼠之背部中

(37)

間部位剃毛，以 50mg/kg 之投與量貼敷實施例 3 及比較例 3 之貼劑，以高效液體層析（HPLC）測定經時之血中濃度，觀察血漿中濃度之變化，結果示於表 1。

表 1 二克氯吩鈉貼劑之經皮吸收性

時間（h）	2	4	6	8
實施例 3:濃度（ μ g/ml 血漿）	0.28	0.44	0.63	0.85
比較例 3:濃度（ μ g/ml 血漿）	0.06	0.08	0.11	0.14

[發明之效果]

本發明之貼劑用黏著劑係將（甲基）丙烯酸系聚合物及經皮吸收性藥物分散或溶解於高濃度多元醇水溶液中所成者，而於黏著層之骨架間可含大量多元醇，且該等不會離漿而可形成安定之基材。

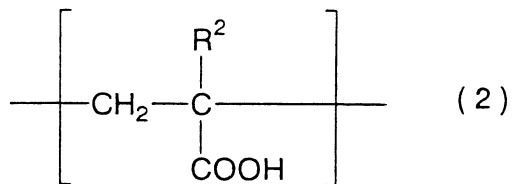
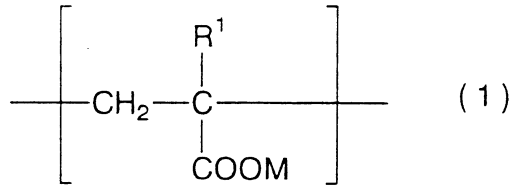
使用本發明之貼劑用黏著劑之貼劑為釋出特性、黏著性均優越且安全性高者。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：貼劑用黏著劑組成物及其製造方法

本發明係有關貼劑用黏著劑組成物及其製造方法，該組成物包含：

由重覆單元為通式（1）及（2）：



（式中， R^1 及 R^2 各自分別示氫原子或甲基， M 示 NH_4^+ 或鹼金屬）且（1）/（2）=100/0 至 90/10（莫耳比）之（甲基）丙烯酸系聚合物（A）、水（B）、多元醇（C）及鋁化合物（D），而水（B）之含量為 5 至 30 質量%者。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：

伍、中文發明摘要

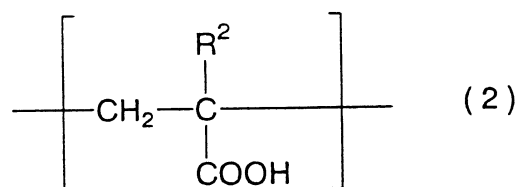
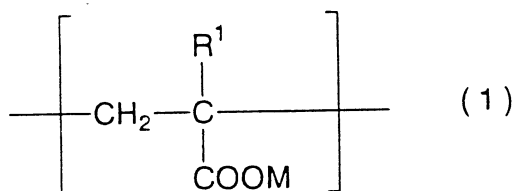
本發明之貼劑用黏著劑組成物係於黏著層之骨架間可含大量多元醇，該等不會離漿而可形成安定之基材。又，使用本發明之貼劑用黏著劑組成物之貼劑為釋出特性、黏著性均優越且安全性高者。

陸、英文發明摘要

(1)

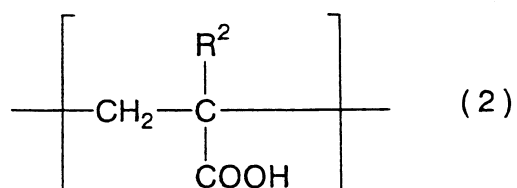
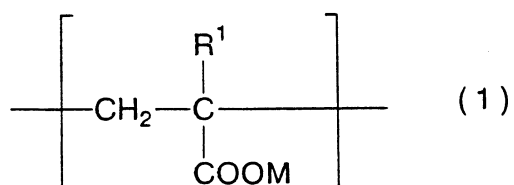
拾、申請專利範圍

1. 一種貼劑用黏著劑組成物，其特徵為含有：由重覆單元為通式（1）及（2）：



（式中， R^1 及 R^2 各自分別示氫原子或甲基， M 示 NH_4^+ 或鹼金屬）且（1）/（2）=100/0 至 90/10（莫耳比）之（甲基）丙烯酸系聚合物（A）、水（B）、多元醇（C）及鋁化合物（D），而水（B）之含量為 5 至 30 質量%者。

2. 如申請專利範圍第 1 項之貼劑用黏著劑組成物，其中，重覆單元為通式（1）及式（2）之（甲基）丙烯酸系聚合物（A）：



(2)

(式中各符號之意義如申請專利範圍第 1 項中所述) 之 0.2 質量 % 水溶液之黏度為 $400 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以上者。

3. 如申請專利範圍第 1 項之貼劑用黏著劑組成物，其中，多元醇為 3 價以上之醇。

4. 如申請專利範圍第 3 項之貼劑用黏著劑組成物，其中，多元醇為甘油者。

5. 如申請專利範圍第 1 項之貼劑用黏著劑組成物，其中，多元醇之含量為組成物全量之 40 至 94.5 質量 % 者。

6. 如申請專利範圍第 1 項之貼劑用黏著劑組成物，其中，鋁化合物係併用水溶性鋁化合物與氫氧化鋁・鎂者。

7. 如申請專利範圍第 1 項之貼劑用黏著劑組成物，其中，鋁化合物之含量為組成物全量之 0.01 至 20 質量 % 者。

8. 如申請專利範圍第 1 項之貼劑用黏著劑組成物，係另含與多元醇之親合力高之高分子化合物 (E) 者。

9. 如申請專利範圍第 8 項之貼劑用黏著劑組成物，其中，與多元醇之親合力高之高分子化合物 (E) 係選自羧乙烯聚合物及 N-乙烯乙醯胺-丙烯酸鈉共聚物之至少一種者。

10. 如申請專利範圍第 8 或 9 項之貼劑用黏著劑組成物，其中，與多元醇之親合力高之高分子化合物之含量為組成物全量之 0.01 至 20 質量 % 者。

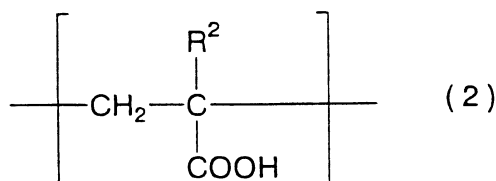
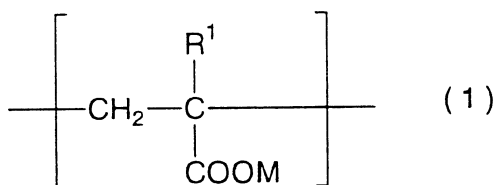
11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項之貼劑用黏著劑組成

(3)

物，係含有雙氯滅痛作為藥效成分。

12. 如申請專利範圍第 1 至 10 項之貼劑用黏著劑組成物，係含有辣椒素作為藥效成分。

13. 一種貼劑用黏著劑組成物之製造方法，係含有重覆單元為通式 (1) 及式 (2)：



(式中之符號如申請專利範圍第 1 項之意義) 且 (1) / (2) = 100/0 至 90/10 (莫耳比) 之 (甲基) 丙烯酸系聚合物 (A)、水 (B)、多元醇 (C)、鋁化合物 (D) 為必須成分，及視需要含有與多元醇親合力高之高分子化合物 (E)，而水 (B) 之含量為 5 至 30 質量 % 之貼劑用黏著劑組成物之製造方法，其特徵為將 (甲基) 丙烯酸系聚合物 (A) 與多元醇 (C) 及水 (B) 溶液混合使該等之總質量中水分濃度達 50% 以上，然後添加餘留成分 (餘留之多元醇 (C)、鋁化合物 (D) 及視需要之高分子化合物 (E)) 並加以混合，而調整水分濃度至 5 至 30% 範圍者。

柒、 (一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵之化學式：