



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0112811
(43) 공개일자 2019년10월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)
A61K 47/20 (2017.01) A61P 25/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 9/7046 (2013.01)
A61K 31/485 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7026564
(22) 출원일자(국제) 2018년04월19일
심사청구일자 2019년09월09일

(85) 번역문제출일자 2019년09월09일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2018/016117
(87) 국제공개번호 WO 2018/198925
국제공개일자 2018년11월01일

(30) 우선권주장
JP-P-2017-086357 2017년04월25일 일본(JP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
히사미쓰 세이야꾸 가부시키키가이샤
일본 사가켄 토스시 타시로 다이칸쵸오 408반지

(72) 발명자
시마 다키토
일본 이바라키켄 츠쿠바시 간논다이 1쵸메 25방
11고 히사미쓰 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이
마츠도 도시유키
일본 이바라키켄 츠쿠바시 간논다이 1쵸메 25방
11고 히사미쓰 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이
이시가키 겐지
일본 이바라키켄 츠쿠바시 간논다이 1쵸메 25방
11고 히사미쓰 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이

(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **첩부제**

(57) 요약

지지체층 및 점착제층을 구비하는 첩부제로서, 상기 점착제층이, 부토르파놀 및 그 약학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종과, 점착 기재와, 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제를 함유하는 첩부제.

(52) CPC특허분류

A61K 47/20 (2013.01)

A61P 25/04 (2018.01)

(30) 우선권주장

JP-P-2017-129601 2017년06월30일 일본(JP)

JP-P-2017-129741 2017년06월30일 일본(JP)

명세서

청구범위

청구항 1

지지체층 및 점착제층을 구비하는 첩부제로서, 상기 점착제층이, 부토르파놀 및 그 약학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종과, 점착 기재와, 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제를 함유하는, 첩부제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
상기 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제가, 2-메르캅토벤즈이미다졸인, 첩부제.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
상기 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제의 함유량이, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 0.01 ~ 2.0 질량% 인, 첩부제.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 점착 기재가, 고무계 점착 기재 및 실리콘계 점착 기재로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종인, 첩부제.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 점착제층에 있어서의 부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염의 함유량이, 부토르파놀 타르타르산 부가염 환산으로, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 3 ~ 20 질량% 인, 첩부제.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 점착제층이, 점착 부여제 및 가소제로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종을 추가로 함유하는, 첩부제.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 첩부제(貼付劑)에 관한 것으로, 보다 상세하게는, 부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 첩부제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 부토르파놀은, 모르피난 골격 분자 구조를 갖는 17-(시클로부틸메틸)모르피난-3,14-디올 (17-(Cyclobutylmethyl)morphinan-3,14-diol)의 일반명이다. 부토르파놀은 오피오이드계 진통약으로 분류되는 약물이며, 일반적으로, 그 타르타르산 부가염인 타르타르산 부토르파놀을 함유하는 주사제로서 이용되고 있다.

부토르파놀은 또, 예를 들어, 미국 특허 제3775414호 명세서(특허문헌 1)에 있어서, N-시클로부틸메틸-3,14-디하이드록시모르피난(N-cyclobutylmethyl-3,14-dihydroxymorphinan)으로서 개시되어 있다.

[0003] 또한, 예를 들어, M. Svozil 등, Drug Development and Industrial Pharmacy, 2007년, 33(5), p.559 - 67 (비특허문헌 1)에는, 부토르파놀을 경피 흡수 제제의 약물로서 사용하는 것이 기재되어 있다. 또, 국제 공개

제2016/060122호 (특허문헌 2) 에는, 지지체층과 점착제층을 구비하고, 상기 점착제층에 부토르파놀 및 그 약학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종과, 고급 지방족 알코올과, 비가교형이고 또한 구성 모노머로서 아세트산비닐을 함유하지 않는 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 첩부제가 기재되어 있다. 또한, 이와 같은 첩부제의 점착제층에 함유되는 점착 기재로는, 고무계 점착 기재, 아크릴계 점착 기재, 실리콘계 점착 기재, 및 우레탄계 점착 기재 등이 알려져 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0004] (특허문헌 0001) 미국 특허 제3775414호 명세서
- (특허문헌 0002) 국제 공개 제2016/060122호

비특허문헌

- [0005] (비특허문헌 0001) M. Svozil 등, Drug Development and Industrial Pharmacy, 2007년, 33, p.559 - 567

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 그러나, 본 발명자들이 추가적인 검토를 실시한 바, 지지체층 및 점착제층을 구비하고, 상기 점착제층이 부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염과 점착 기제를 함유하는 첩부제에 있어서는, 제조 방법이나 보존 방법에 따라서는, 부토르파놀의 분해 생성물인 부토르파놀 산화체가 생성되어 상기 점착제층 중에 함유되어 버리는 것을 알아냈다. 의약품에 있어서는, 약효나 제제 특성에 관한 요구를 만족시키는 것 외에도, 안전성의 확인을 위해서 설정되어 있는 다양한 기준을 만족시킬 필요가 있다. 이와 같은 기준으로는, 예를 들어, 의약품 규제 조화 국제 회의 (ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) 에 있어서, 「신유효 성분 함유 의약품 중 제제의 불순물에 관한 가이드 라인 (ICH Q3B(R2))」 이 설정되어 있지만, 상기 부토르파놀 산화체는, 이러한 가이드 라인하에서 보고 의무가 있는 분해 생성물에 해당할 가능성이 있다. 그 때문에, 이와 같은 부토르파놀 산화체의 생성을 보다 확실하게 방지하고 싶다는 의약품 개발상의 새로운 요청이 생겼다.
- [0007] 본 발명은 상기 요청을 감안하여 이루어진 것으로, 종래의 첩부제에 비해 부토르파놀 산화체의 생성이 현저하게 억제되는 첩부제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0008] 본 발명자들은, 상기 목적을 달성하기 위하여 예의 연구를 거듭한 결과, 지지체층 및 점착제층을 구비하고, 상기 점착제층이 부토르파놀 및 그 약학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종 (이하, 경우에 따라 「부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염」 이라고 한다), 그리고, 점착 기제를 함유하는 첩부제에 있어서, 상기 점착제층에, 항산화제로서 특히 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제를 추가로 배합함으로써, 부토르파놀 산화체가 거의 생성되지 않고, 또한, 장기간 보존해도 그 생성을 현저하게 억제할 수 있는 것을 알아냈다. 또한, 이와 같은 첩부제에 있어서는 상기 점착제층 (특히 고무계 점착 기제를 함유하는 점착제층) 에 있어서의 결정 석출 (부토르파놀 프리체의 결정 석출) 도 또한 충분히 억제되는 것을 알아내어, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.
- [0009] 즉, 본 발명의 첩부제는, 지지체층 및 점착제층을 구비하는 첩부제로서, 상기 점착제층이, 부토르파놀 및 그 약학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종과, 점착 기재와, 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제를 함유하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 첩부제에 있어서는, 상기 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제가, 2-메르캅토벤즈이미다졸인 것이 바람직하다.

- [0011] 또, 본 발명의 첩부제에 있어서는, 상기 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제의 함유량이, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 0.01 ~ 2.0 질량% 인 것이 바람직하다.
- [0012] 또한, 본 발명의 첩부제에 있어서는, 상기 점착 기제가, 고무계 점착 기제 및 실리콘계 점착 기제로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종인 것이 바람직하다.
- [0013] 또, 본 발명의 첩부제에 있어서는, 상기 점착제층에 있어서의 부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염의 함유량이, 부토르파놀 타르타르산 부가염 환산으로, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 3 ~ 20 질량% 인 것이 바람직하다.
- [0014] 또한, 본 발명의 첩부제에 있어서는, 상기 점착제층이, 점착 부여제 및 가소제로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종을 추가로 함유하는 것이 바람직하다.

발명의 효과

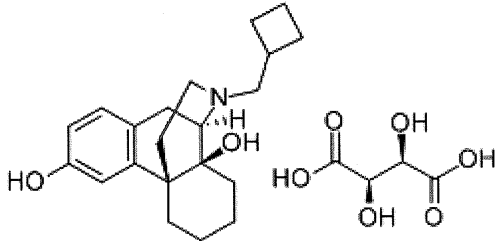
- [0015] 본 발명에 의하면, 종래의 첩부제에 비해 부토르파놀 산화체의 생성이 현저하게 억제되는 첩부제를 제공하는 것이 가능해진다. 또한 본 발명에 의하면, 점착제층에 있어서의 결정 석출도 보다 충분히 억제되기 때문에, 특히 시간 경과적 안정성이 우수한 첩부제를 제공하는 것이 가능해진다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 이하, 본 발명을 그 바람직한 실시형태에 입각하여 상세하게 설명한다.
- [0017] 본 발명의 첩부제는, 지지체층 및 점착제층을 구비하는 첩부제로서, 상기 점착제층이, 부토르파놀 및 그 약학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종과, 점착 기제와, 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제를 함유하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 첩부제는, 지지체층 및 점착제층을 구비한다. 본 발명의 첩부제로는, 상기 지지체층과, 그 지지체층의 적어도 일방의 면에 적층된 상기 점착제층을 구비하는 것이 바람직하다. 상기 지지체층으로는, 상기 점착제층을 지지할 수 있는 것이면 특별히 제한되지 않고, 첩부제의 지지체층으로서 공지된 것을 적절히 채용할 수 있다. 본 발명에 관련된 지지체층의 재질로는, 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 등의 폴리올레핀 ; 에틸렌-아세트산비닐 공중합체, 아세트산비닐-염화비닐 공중합체, 폴리염화비닐 등 ; 나일론 등의 폴리아미드 ; 폴리에틸렌테레프탈레이트 (PET), 폴리부틸렌테레프탈레이트, 폴리에틸렌나프탈레이트 등의 폴리에스테르 ; 셀룰로오스 유도체 ; 폴리우레탄 등의 합성 수지나, 알루미늄 등의 금속을 들 수 있다. 이들 중에서도, 약물 비흡착성이나 약물 비투과성의 관점에서는, 폴리에스테르, 폴리에틸렌테레프탈레이트가 바람직하다. 상기 지지체층의 형태로는, 예를 들어, 필름 ; 시트, 시트상 다공질체, 시트상 발포체 등의 시트류 ; 직포, 편포, 부직포 등의 포백 ; 박 ; 및 이들의 적층체를 들 수 있다. 또, 상기 지지체층의 두께로는, 특별히 제한되지 않지만, 첩부제를 첩부할 때의 작업 용이성 및 제조 용이성의 관점에서는, 5 ~ 1000 μm 의 범위 내인 것이 바람직하다.
- [0019] 본 발명의 첩부제로는, 상기 점착제층의 상기 지지체층과는 반대의 면 상에 이형 라이너를 추가로 구비하는 것이어도 된다. 이러한 이형 라이너로는, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 등의 폴리올레핀 ; 에틸렌-아세트산비닐 공중합체, 아세트산비닐-염화비닐 공중합체, 폴리염화비닐 등 ; 나일론 등의 폴리아미드 ; 폴리에틸렌테레프탈레이트 등의 폴리에스테르 ; 셀룰로오스 유도체 ; 폴리우레탄 등의 합성 수지나, 알루미늄, 종이 등의 재질로 이루어지는 필름이나 시트 및 이들의 적층체를 들 수 있다. 이들 이형 라이너로는, 상기 점착제층으로부터 용이하게 박리할 수 있도록 그 점착제층과 접촉하는 측의 면에 함실리콘 화합물 코트나 함불소 화합물 코트 등의 이형 처리가 실시된 것이 바람직하다.
- [0020] <약물>
- [0021] 본 발명에 관련된 점착제층은, 약물로서 부토르파놀 및 그 약학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종을 함유한다. 본 발명에 있어서, 부토르파놀 (Butorphanol) 이란, 분자식 $C_{21}H_{29}NO_2$ 로 나타내어지는 17-(시클로부틸메틸)모르피난-3,14-디올 (17-(Cyclobutylmethyl)morphinan-3,14-diol) 을 가리킨다.
- [0022] 본 발명에 있어서 상기 점착제층 중에 함유되는 부토르파놀의 형태로는, 프리체 (유리체) 여도 되고 그 약학적으로 허용되는 염이어도 되고, 제조 중 및/또는 제조된 제제 중에 있어서 부토르파놀의 약학적으로 허용되는 염

이 탈염되어 프리체가 된 것이어도 되고, 이들 중의 1 종이어도 되고 되고 2 종 이상의 혼합물이어도 된다.
 부토르파놀의 약학적으로 허용되는 염으로는, 약물의 안정성이 보다 향상되는 경향이 있다는 관점에서, 산 부가염인 것이 바람직하다. 상기 산 부가염의 산으로는, 예를 들어, 염산, 황산, 질산, 인산, 아인산, 브롬화 수소산, 말레산, 말산, 아스코르브산, 타르타르산, 라우르산, 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 미리스트산, 라우릴황산, 리놀렌산, 푸마르산을 들 수 있다. 이들 중에서도, 부토르파놀의 약학적으로 허용되는 염으로는, 하기 구조식 (1) 로 나타내는 타르타르산 부가염 (타르타르산 부토르파놀) 인 것이 바람직하다.

[0023] [화학식 1]



... (1)

[0024] 본 발명에 있어서, 상기 점착제층 중에 함유되는 부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염의 함유량 (부토르파놀의 함유량 또는 부토르파놀의 약학적으로 허용되는 염의 함유량, 혹은, 양자가 모두 함유되어 있는 경우에는 그들의 합계 함유량, 이하 동일) 으로는, 부토르파놀 타르타르산 부가염 환산으로, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 3 ~ 20 질량% 인 것이 바람직하고, 3 ~ 15 질량% 인 것이 보다 바람직하며, 3 ~ 12 질량% 인 것이 더욱 바람직하다. 부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염의 함유량이 상기 하한 미만이면, 부토르파놀의 피부 투과성이 저하하는 경향이 있고, 한편, 상기 상한을 초과하면, 부토르파놀의 결정이 석출되기 쉬워지거나 점착제층의 점착력이 저하하거나 하는 경향이 있다.

[0025] 또, 본 발명에 있어서, 상기 점착제층 중에 함유되는 부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염의 함유량 으로는, 부토르파놀 타르타르산 부가염 환산, 또한, 상기 점착제층의 단위면적당의 함유량으로, 0.2 ~ 2.0 mg/cm² 인 것이 바람직하고, 0.2 ~ 1.5 mg/cm² 인 것이 보다 바람직하며, 0.2 ~ 1.2 mg/cm² 인 것이 더욱 바람직하다. 부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염의 단위면적당 함유량이 상기 하한 미만이면, 부토르파놀의 최대 피부 투과 속도가 작아지는 경향이 있고, 한편, 상기 상한을 초과하면, 부토르파놀의 결정이 석출되기 쉬워지거나 점착제층의 점착력이 저하하거나 하는 경향이 있다.

[0026] 본 발명에 관련된 점착제층으로는, 본 발명의 효과를 저해하지 않는 범위 내에 있어서, 부토르파놀 및 그 약학적으로 허용되는 염 이외의 다른 약물을 추가로 함유하고 있어도 된다. 상기 다른 약물로는, 예를 들어, 비스테로이드성 소염 진통제 (디클로페낙, 인도메타신, 케토프로펜, 펠비낙, 록소프로펜, 이부프로펜, 플루르비프로펜, 티아프로펜, 아세메타신, 셀린달, 에토돌라, 톨메딘, 피록시감, 멜록시감, 암피록시감, 나프록센, 아자프로파존, 살리실산메틸, 살리실산글리콜, 발데콕시브, 셀레콕시브, 로페콕시브, 암페낙 등), 해열진통약 (아세트아미노펜 등), 항히스타민제 (디펜히드라민, 클로르페니라민, 메퀴타진, 호모클로르시클로진 등), 강압제 (딜티아젠펜, 니카르디핀, 닐바디핀, 메토프롤롤, 비소프롤롤, 트란돌라프릴 등), 항과민성제 (페르골리드, 로피니롤, 브로모크립틴, 셀레길린 등), 기관지 확장제 (톨로부테롤, 이소프로테레놀, 살부타몰 등), 항알레르기제 (케토티펜, 로라타딘, 아젤라스틴, 테르페나딘, 세티리진, 아시타자놀라스트 등), 국소 마취제 (리도카인, 디부카인 등), 신경장해성 동통 치료약 (프레가발린 등), 비마약성 진통약 (부프레노르핀, 트라마돌, 펜타조신), 마취제 진통제 (모르핀, 옥시코돈, 펜타닐 등), 비뇨기관용제 (옥시부티닌, 탐스로신 등), 정신신경용제 (프로마진, 클로르프로마진 등), 스테로이드 호르몬제 (에스트라디올, 프로게스테론, 노르에티스테론, 코르티손, 하이드로코르티손 등), 항우울제 (세르트랄린, 플루옥세틴, 과록세틴, 시탈로프람 등), 항치매약 (도네페질, 리바스티그민, 갈란타민 등), 항정신병약 (리스페리돈, 올란자핀 등), 중추신경 흥분제 (메틸페니데이트 등), 골조송증 치료약 (칼록시펜, 알렌드로네이트 등), 유방암 예방약 (تامoxifen 등), 항비만약 (마진돌, 시부트라민 등), 불면증 개선약 (멜라토닌 등), 향류머티즘약 (아크타리드 등) 을 들 수 있고, 이들 중의 1 종을 단독으로 사용하여도 되고 2 종 이상을 조합하여 사용하여도 된다. 이와 같은 다른 약물이 상기 점착제층 중에 추가로 함유되는 경우, 그 함유량으로는, 합계로, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 50 질량% 이하인 것이 바람직하다.

[0027] <점착 기재>

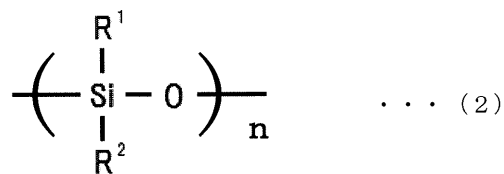
[0028] 본 발명에 관련된 점착제층은, 점착 기제를 함유한다. 상기 점착 기제로는, 고무계 점착 기재, 실리콘계 점

착 기재 및 아크릴계 점착 기제를 들 수 있고, 그 중에서도, 고무계 점착 기재 및 실리콘계 점착 기재로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종인 것이 바람직하고, 결정 석출 억제 효과를 특히 발휘할 수 있는 경향이 있는 관점에서는, 고무계 점착 기재이거나, 또는, 고무계 점착 기재와 실리콘계 점착 기재의 조합인 것이 보다 바람직하며, 부토프라놀의 피부 투과성이 보다 우수하고, 또한, 보다 고수준의 피부에의 부착성 (본 발명에 있어서, 첩부제의 부착성이란, 첩부제의 피부에 접하는 면이 피부에 딱 붙어 벗겨지지 않는 성질을 말한다) 을 발휘할 수 있다는 관점에서는, 고무계 점착 기재와 실리콘계 점착 기재의 조합인 것이 더욱 바람직하다.

[0030] 상기 고무계 점착 기재로는, 천연 고무, 합성 고무를 들 수 있고, 첩부제의 점착제층으로서 보다 충분한 점착력을 유지할 수 있는 경향이 있다는 관점에서, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체 (SIS), 이소프렌 고무, 폴리이소부틸렌 (PIB), 스티렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체 (SBS), 스티렌-부타디엔 고무 (SBR), 폴리부텐 등의 극성 관능기 (수산기, 카르복실기, 아미노기 등) 를 가지고 있지 않은 합성 고무로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종인 것이 보다 바람직하다. 또, 이들 고무계 점착 기재로는, 1 종을 단독으로 사용하여도 되고 2 종 이상을 조합하여 사용하여도 되지만, 첩부제의 점착제층으로서 보다 충분한 점착력을 유지할 수 있는 경향이 있다는 관점에서, SIS 또는 PIB 를 각각 단독으로 사용하거나, 혹은, SIS 와 PIB 를 질량비 (SIS 의 질량 : PIB 의 질량) 가 9 : 1 ~ 1 : 9 의 범위 (더욱 바람직하게는 9 : 1 ~ 1 : 3 의 범위) 가 되도록 조합하여 사용하는 것이 특히 바람직하다.

[0031] 본 발명에 있어서, 실리콘계 점착 기재란, 하기 구조식 (2) 로 나타내는 실록산 단위를 포함하고, 실록산 결합 (-Si-O-) 을 주사슬로 하는 폴리머 (폴리실록산) 를 가리킨다.

[0032] [화학식 2]



[0033] 식 (2) 로 나타내는 실록산 단위에 있어서, n 은 2 이상의 수를 나타낸다. 또, R¹ 및 R² 는, 각각 독립적으로, 각 Si 원자에 결합한 기를 나타낸다. R¹ 및 R² 로는, 특별히 한정되지 않지만, 각각 독립적으로, 수소 원자, 수산기, 알킬기, 알케닐기, 아릴기, 또는 알콕시기인 것이 바람직하다. 또, 상기 폴리머로는, 직사슬형, 분기 사슬형, 고리형 중 어느 것이어도 되고, 이들이 복합된 것이어도 된다. 상기 폴리머의 말단으로서도, 특별히 한정되지 않지만, 각각 독립적으로, 수소 원자, 수산기, 알킬기, 알케닐기, 아릴기, 알콕시, 트리메틸실릴기, 또는 트리메틸실릴옥시기인 것이 바람직하다.

[0035] 상기 실리콘계 점착 기재로는, ASTM 규격 (ASTM D 1418) 에 있어서, MQ (폴리디메틸실록산, 식 (2) 중의 R¹ 및 R² 가 메틸기), VMQ (폴리메틸비닐실록산), PMQ (폴리메틸페닐실록산), PVMQ (폴리페닐비닐메틸실록산) 로 나타내는 실리콘 고무나, 이들 중의 적어도 1 종과 폴리트리메틸실릴실록산 등의 실리콘 고무 이외의 실리콘 수지의 혼합물 등을 들 수 있고, 이들 중의 1 종을 단독으로 사용하여도 되고 2 종 이상을 조합하여 사용하여도 된다. 또한, 상기 실리콘 고무 이외의 실리콘 수지가 혼합되는 경우, 실리콘계 점착 기재의 전체 질량에 대해 0.1 ~ 20 질량% 인 것이 바람직하다. 본 발명에 관련된 실리콘계 점착 기재로는, 폴리디메틸실록산, 폴리메틸비닐실록산, 폴리메틸페닐실록산, 및 폴리페닐비닐메틸실록산으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종의 실리콘 고무를 함유하는 것이 바람직하다. 또, 본 발명에 관련된 실리콘계 점착 기재로는, 상기 실리콘 고무가 갖는 실란올기가, 각각 독립적으로, 알킬기, 알케닐기, 아릴기, 알콕시, 트리메틸실릴기, 또는 트리메틸실릴옥시기로 캡핑 (엔드 캡핑) 된 것이 보다 바람직하다.

[0036] 또, 이들 실리콘계 점착 기재로는, 시판되고 있는 것을 사용해도 되고, 예를 들어, 다우·코닝사로부터 다음의 모델 번호 : BIO-PSA7-410X, BIO-PSA7-420X, BIO-PSA7-430X, BIO-PSA7-440X, BIO-PSA7-450X, BIO-PSA7-460X (상기 각 X 는, 각각 독립적으로 1 또는 2 이다), BIO-PSA AC7-4201, BIO-PSA AC7-4301, BIO-PSA AC7-4302, MD7-4502, MD7-4602, 7-9700, MG7-9800, MG7-9850, BIO-PSA 7-4560 (핫멜트 실리콘 점착제) 등으로 제공되는 실리콘 점착제를 사용하여도 되고, 이들 중의 1 종을 단독으로 사용하여도 되고 2 종 이상을 조합하여 사용하여도 된다.

[0037] 또한, 상기 실리콘계 점착 기재로는, 점착제층의 응집성을 높이는 것을 목적으로 하여, 예를 들어, 메틸기를 갖

는 경우에는 과산화물을 배합함으로써 당해 메틸기의 수소 원자를 탈수소시켜 동 메틸기 사이를 가교시킨 것 ; 비닐기를 갖는 경우에는 SiH 기 함유 실록산 화합물로 이루어지는 가교체를 결합시켜 동 비닐기 사이를 가교시킨 것 ; 수산기를 갖는 경우 (즉 실란올기를 갖는 경우) 에는 탈수 축합에 의해 동 실란올기 사이를 가교시킨 것 등이어도 된다.

[0038] 상기 아크릴계 점착 기재로는, 「의약품 첨가물 사전 2016 (일본 의약품 첨가제 협회 편집)」에 점착제로서 수제되어 있는 아크릴산·아크릴산옥틸에스테르 공중합체, 아크릴산 2-에틸헥실·비닐피롤리돈 공중합체, 아크릴산에스테르·아세트산비닐 코폴리머, 아크릴산 2-에틸헥실·메타크릴산 2-에틸헥실·메타크릴산도데실 공중합체, 아크릴산메틸·아크릴산 2-에틸헥실 공중합 수지, 아크릴산 2-에틸헥실·아크릴산메틸·아크릴산·메타크릴산글리시딜 공중합체, 아크릴산 2-에틸헥실·아세트산비닐·아크릴산하이드록시에틸·메타크릴산글리시딜 공중합체, 아크릴산 2-에틸헥실·디아세톤아크릴아미드·메타크릴산아세토아세톡시에틸·메타크릴산메틸 공중합체, 아크릴산에틸·메타크릴산메틸 코폴리머, 아크릴 수지 알칸올아민액에 함유되는 아크릴계 고분자 외에, 아크릴산 2-에틸헥실·아세트산비닐·아크릴산부틸·아크릴산 공중합체, 아크릴산·아크릴산 2-에틸헥실·아세트산비닐 공중합체, 아크릴산·아크릴산부틸·아크릴산 2-에틸헥실 공중합체, 아크릴산·아크릴산메틸·아크릴산 2-에틸헥실 공중합체, 아크릴산·아크릴산 2-에틸헥실·아크릴산 2-하이드록시에틸·메타크릴산메틸·아크릴산부틸 공중합체, (메트)아크릴산 4-하이드록시부틸 공중합체, 아크릴산 2-에틸헥실·아세트산비닐 공중합체, 아크릴산 2-에틸헥실·메타크릴산메틸·아크릴산부틸 공중합체, 아크릴산 2-에틸헥실·메타크릴산 공중합체 등을 들 수 있고, 이들 중의 1 종을 단독으로 사용하여도 되고 2 종 이상을 조합하여 사용하여도 된다.

[0039] 본 발명에 있어서, 상기 점착제층 중에 함유되는 상기 점착 기재의 함유량 (2 종 이상의 조합인 경우에는 그들의 합계 함유량) 으로는, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 15 ~ 96 질량% 인 것이 바람직하고, 20 ~ 90 질량% 인 것이 보다 바람직하다. 상기 점착 기재의 함유량이 상기 하한 미만이면 점착제층의 점착력이 저하하는 경향이 있고, 한편, 상기 상한을 초과하면 부토르파놀의 피부 투과성이 저하하는 경향이 있다.

[0040] 또, 본 발명에 있어서, 상기 점착제층 중에 상기 점착 기재로서 상기 고무계 점착 기재가 함유되는 경우, 그 함유량으로는, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 5 ~ 95 질량% 인 것이 바람직하고, 15 ~ 95 질량% 인 것이 보다 바람직하며, 20 ~ 95 질량% 인 것이 더욱 바람직하다. 상기 고무계 점착 기재의 함유량이 상기 하한 미만이면 점착제층의 점착력이 저하하는 경향이 있고, 한편, 상기 상한을 초과하면 부토르파놀의 피부 투과성이 저하하는 경향이 있다.

[0041] 또, 상기 점착 기재로서 상기 고무계 점착 기재 및 상기 실리콘계 점착 기재가 함유되는 경우, 상기 고무계 점착 기재의 함유량으로는, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 5 ~ 95 질량% 인 것이 바람직하고, 5 ~ 85 질량% 인 것이 보다 바람직하며, 5 ~ 50 질량% 인 것이 더욱 바람직하고, 7 ~ 40 질량% 인 것이 특히 바람직하다. 상기 고무계 점착 기재의 함유량이 상기 하한 미만이면, 점착제층의 피부에의 부착성 향상 효과가 충분히 발휘되지 않게 되는 경향이 있고, 또, 제조 시에 고무계 점착 기재와 실리콘계 점착 기재가 균일하게 혼합되기 어려워지는 경향이 있다. 한편, 상기 상한을 초과하면, 상기 실리콘계 점착 기재의 함유량이 상대적으로 감소하기 때문에, 점착제층의 피부에의 부착성, 특히, 온랭수 조건하나 고습 조건하에 있어서의 부착성 향상 효과가 충분히 발휘되지 않게 되는 경향이 있다.

[0042] 또, 본 발명에 있어서, 상기 점착제층 중에 상기 점착 기재로서 상기 실리콘계 점착 기재가 함유되는 경우, 그 함유량으로는, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 1 ~ 95 질량% 인 것이 바람직하고, 5 ~ 95 질량% 인 것이 바람직하고, 5 ~ 85 질량% 인 것이 보다 바람직하다. 상기 실리콘계 점착 기재의 함유량이 상기 하한 미만이면 점착제층의 점착력이 저하하는 경향이 있고, 한편, 상기 상한을 초과하면 부토르파놀의 피부 투과성이 저하하는 경향이 있다.

[0043] 또, 상기 점착 기재로서 상기 고무계 점착 기재 및 상기 실리콘계 점착 기재가 함유되는 경우, 상기 실리콘계 점착 기재의 함유량으로는, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 1 ~ 47 질량% 인 것이 바람직하고, 1 ~ 45 질량% 인 것이 보다 바람직하며, 1 ~ 42 질량% 인 것이 더욱 바람직하고, 1 ~ 38 질량% 인 것이 보다 더욱 바람직하며, 1 ~ 36 질량% 인 것이 특히 바람직하다. 상기 실리콘계 점착 기재의 함유량이 상기 하한 미만이면, 점착제층의 피부에의 부착성, 특히, 온랭수 조건하나 고습 조건하에 있어서의 부착성 향상 효과가 충분히 발휘되지 않게 되는 경향이 있다. 한편, 상기 상한을 초과하면, 상기 고무계 점착 기재의 함유량이 상대적으로 감소하기 때문에, 점착제층의 점착력이 저하하는 경향이 있고, 또, 제조 시에 고무계 점착 기재와 실리콘계 점착 기재가 균일하게 혼합되기 어려워지는 경향이 있다.

[0044] 또한, 본 발명에 있어서, 상기 점착제층 중에 상기 점착 기재로서 상기 고무계 점착 기재 및 상기 실리콘계 점

착 기제가 함유되는 경우, 상기 고무계 점착 기제와 상기 실리콘계 점착 기제의 질량비 (고무계 점착 기제의 질량 : 실리콘계 점착 기제의 질량) 로는, 9.5 : 0.5 ~ 1.9 : 8.1 인 것이 바람직하고, 9.5 : 0.5 ~ 2.5 : 7.5 인 것이 보다 바람직하며, 9.5 : 0.5 ~ 3.0 : 7.0 인 것이 더욱 바람직하고, 9.5 : 0.5 ~ 4.0 : 6.0 인 것이 특히 바람직하다. 또, 9.0 : 1.0 ~ 1.9 : 8.1 인 것도 바람직하고, 8.0 : 2.0 ~ 1.9 : 8.1 인 것도 보다 바람직하며, 7.6 : 2.4 ~ 1.9 : 8.1 인 것도 더욱 바람직하고, 5.0 : 5.0 ~ 2.5 : 7.5 인 것도 특히 바람직하다. 상기 고무계 점착 기제에 대한 상기 실리콘계 점착 기제의 함유량이 상기 하한 미만이면, 점착제층의 피부에의 부착성, 특히, 온랭수 조건하나 고습 조건하에 있어서의 부착성 향상 효과가 충분히 발휘되지 않게 되는 경향이 있다. 한편, 상기 상한을 초과하면, 점착제층의 피부에의 부착성 향상 효과가 충분히 발휘되지 않게 되거나, 제조 시에 고무계 점착 기제와 실리콘계 점착 기제가 균일하게 혼합되기 어려워지거나 하는 경향이 있다.

[0045] <항산화제>

[0046] 본 발명에 관련된 점착제층은, 항산화제로서, 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제를 함유한다. 상기 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제를 추가로 함유함으로써, 약물의 피부 투과성 등의 기본적인 성능을 저하시키는 일 없이, 부토르파놀 산화체의 생성을 현저하게 억제할 수 있다.

[0047] 본 발명에 관련된 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제로는, 예를 들어, 이미다졸계 항산화제 (2-메르캅토벤즈이미다졸 (2-MBI) 등), 피로아황산나트륨, 티오글리콜산나트륨, N-아세틸시스테인, 및 티오글리세롤을 바람직한 예로서 들 수 있고, 이들 중의 1 종을 단독으로 사용하여도 되고 2 종 이상을 조합하여 사용하여도 된다. 이들 중에서도, 본 발명에 관련된 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제로는, 부토르파놀 산화체의 생성 억제 효과가 특히 높아지는 경향이 있다는 관점에서, 이미다졸계 항산화제에서 선택되는 적어도 1 종인 것이 보다 바람직하고, 2-메르캅토벤즈이미다졸인 것이 특히 바람직하다.

[0048] 본 발명에 있어서, 상기 점착제층 중에 함유되는 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제의 함유량 (2 종 이상의 조합인 경우에는 그들의 합계 함유량, 이하 동일) 으로는, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 0.01 ~ 2.0 질량% 인 것이 바람직하고, 0.01 ~ 1.0 질량% 인 것이 보다 바람직하며, 0.04 ~ 1.0 질량% 인 것이 더욱 바람직하고, 0.05 ~ 1.0 질량% 인 것이 보다 더욱 바람직하며, 0.1 ~ 1.0 질량% 인 것이 특히 바람직하고, 0.1 ~ 0.5 질량% 인 것이 더욱 바람직하다. 상기 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제의 함유량이 상기 하한 미만이면, 부토르파놀 산화체의 생성 억제 효과가 저하하는 경향이 있고, 한편, 상기 상한을 초과하여 함유시켜도, 그 이상의 부토르파놀 산화체의 생성 억제 효과는 기대할 수 없게 되는 경향이 있다.

[0049] 본 발명에 관련된 점착제층으로는, 본 발명의 효과를 저해하지 않는 범위 내에 있어서, 상기 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제 이외의 다른 항산화제를 추가로 함유하고 있어도 된다. 상기 다른 항산화제로는, 예를 들어, 디부틸하이드록시톨루엔 (BHT), 부틸하이드록시아니솔 (BHA) 등의 페놀계 항산화제 ; 토코페롤 및 그 에스테르 유도체 ; 아스코르브산, 시트르산 등의 유기산 ; 아스코르브산팔미트산에스테르, 아스코르브산스테아르산에스테르 등의 지방산 에스테르 ; 메틸파라벤, 에틸파라벤 등의 파라벤계 화합물 ; 시트르산나트륨, EDTA 나트륨, EDTA 등의 유기산염을 들 수 있고, 이들 중의 1 종을 단독으로 사용하여도 되고 2 종 이상을 조합하여 사용하여도 된다. 이와 같은 다른 항산화제가 상기 점착제층 중에 추가로 함유되는 경우, 그 함유량으로는, 합계로, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 5.0 질량% 이하인 것이 바람직하다.

[0050] <흡수 촉진제>

[0051] 본 발명에 관련된 점착제층으로는, 본 발명의 효과를 저해하지 않는 범위 내에 있어서, 흡수 촉진제 (경피 흡수 촉진제) 를 추가로 함유하고 있어도 된다. 상기 흡수 촉진제로는, 예를 들어, 지방족 알코올, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 지방족 알코올에테르로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종을 들 수 있고, 이들 중에서도, 부토르파놀의 최대 피부 투과 속도 (Jmax) 가 특히 커지는 경향이 있는 관점에서, 지방족 알코올 및 지방산 에스테르로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종인 것이 바람직하다.

[0052] (지방족 알코올)

[0053] 본 발명에 관련된 지방족 알코올로는, 탄소수가 6 ~ 20 인 1 개의 지방족 알코올인 것이 바람직하다. 지방족 알코올의 탄소수가 상기 하한 미만인 경우에는 피부 자극성이 강해지는 경향이 있고, 한편, 상기 상한을 초과하는 경우에는, 제제 중에 납상의 피상물을 생기기 쉽기 우려가 있다. 탄소수가 6 ~ 20 인 지방족 알코올로는, 예를 들어, 라우릴알코올, 미리스틸알코올, 세틸알코올, 스테아릴알코올, 이소스테아릴알코올, 올레일알코올, 리놀레닐알코올, 옥틸도데칸올, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 이들 중에서도, 부토르파놀의 피부

투과성이 보다 양호해지는 경향이 있다는 관점에서, 이소스테아릴알코올, 올레일알코올, 및 옥틸도데칸올로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종이 특히 바람직하다.

[0054] (지방산 에스테르)

[0055] 본 발명에 관련된 지방산 에스테르로는, 탄소수가 6 ~ 20 인 지방산의 알킬에스테르 (지방산 알킬에스테르), 탄소수가 6 ~ 20 인 지방산과 글리세린 또는 폴리글리세린의 에스테르 (글리세린 지방산 에스테르), 탄소수가 6 ~ 20 인 지방산과 폴리옥시알킬렌의 에스테르 (폴리옥시알킬렌 지방산 에스테르), 및 탄소수가 6 ~ 20 인 지방산과 당류의 에스테르 (당류의 지방산 에스테르) 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종인 것이 바람직하다.

[0056] 본 발명에 있어서, 상기 지방산 알킬에스테르는, 탄소수가 6 ~ 20 인 지방산과 저급 알킬알코올의 에스테르 화합물이다. 이와 같은 지방산 알킬에스테르로는, 예를 들어, 미리스트산이소프로필, 올레산올레일, 팔미트산이소프로필, 시트르산트리에틸, 리놀레산에틸, 라우르산헥실, 미리스트산세틸, 미리스트산옥틸도데실, 올레산데실, 올레산옥틸도데실, 네오데칸산옥틸도데실, 에틸헥산산세틸, 팔미트산세틸, 스테아르산스테아릴, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 이들 중에서도, 부토르파놀의 피부 투과성이 보다 양호해지는 경향이 있다는 관점에서, 미리스트산이소프로필 및 팔미트산이소프로필로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종이 바람직하다.

[0057] 본 발명에 있어서, 상기 글리세린 지방산 에스테르로는, 예를 들어, 글리세린모노라우레이트 (모노라우린), 폴리글리세린모노라우레이트, 글리세린모노스테아레이트 (모노스테아린), 폴리글리세린모노스테아레이트, 글리세린모노올리에이트 (모노올레인), 폴리글리세린모노올리에이트, 트리미리스트산글리세린, 트리(카프릴·카프산)글리세린, 트리아소스테아르산글리세린, 트리옥탄산글리세린을 들 수 있다. 상기 폴리글리세린의 중합도로는, 50 이하인 것이 바람직하다. 이들 중에서도, 상기 글리세린 지방산 에스테르로는, 글리세린모노라우레이트, 폴리글리세린모노라우레이트, 글리세린모노스테아레이트, 폴리글리세린모노스테아레이트, 글리세린모노올리에이트, 및 폴리글리세린모노올리에이트로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종이 바람직하다.

[0058] 또, 상기 글리세린 지방산 에스테르로는, 글리세린의 OH 기에 폴리옥시에틸렌 (POE) 기가 추가로 부가된 것이어도 된다. 상기 폴리옥시에틸렌기에 있어서의 옥시에틸렌의 중합도로는, 50 이하인 것이 바람직하다.

[0059] 본 발명에 있어서, 상기 폴리옥시알킬렌 지방산 에스테르는, 탄소수가 6 ~ 20 인 지방산의 카르복시기 부분에, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 옥시에틸렌과 옥시프로필렌의 공중합 화합물 등의 폴리옥시알킬렌이 에스테르 결합한 화합물이다. 이와 같은 폴리옥시알킬렌 지방산 에스테르로는, 모노라우르산에틸렌글리콜, 폴리옥시에틸렌모노라우레이트 (이하, 경우에 따라, 폴리옥시에틸렌을 「POE」로, 옥시에틸렌을 「OE」로 기재한다), 프로필렌글리콜모노라우레이트 (PGML), 폴리옥시프로필렌모노라우레이트 (이하, 경우에 따라, 폴리옥시프로필렌을 「POP」로, 옥시프로필렌을 「OP」로 기재한다), 모노팔미트산에틸렌글리콜, POE 모노팔미테이트, 프로필렌글리콜모노팔미테이트, POP 모노팔미테이트, 모노스테아르산에틸렌글리콜, POE 모노스테아레이트, 프로필렌글리콜모노스테아레이트, POP 모노스테아레이트, 모노올레산에틸렌글리콜, POE 모노올리에이트, 프로필렌글리콜모노올리에이트, POP 모노올리에이트, 디올레산프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜디스테아레이트를 들 수 있다. POE, POP, OE 와 OP 의 공중합체에 있어서, 각 중합도로는, 각각 독립적으로, 50 이하인 것이 바람직하다. 이들 중에서도, 상기 폴리옥시알킬렌 지방산 에스테르로는, 부토르파놀의 최대 피부 투과 속도 (Jmax) 가 특히 커지는 경향이 있는 관점에서, 프로필렌글리콜모노라우레이트인 것이 특히 바람직하다.

[0060] 본 발명에 있어서, 상기 당류의 지방산 에스테르는, 탄소수가 6 ~ 20 인 지방산의 카르복시기 부분에 당류가 에스테르 결합한 화합물이다. 상기 당류로는, 4 단당 (에리트로오스, 트레오스), 5 단당 (크실로오스, 아라비노오스), 6 단당 (글루코오스, 갈락토오스), 당알코올 (크실리톨, 소르비톨), 2 당류 (자당, 젓당, 맥아당) 등을 들 수 있다. 이와 같은 당류의 지방산 에스테르로는, 소르비탄모노라우레이트 (스판 20), 소르비탄모노팔미테이트 (스판 40), 소르비탄모노스테아레이트 (스판 60), 소르비탄트리스테아레이트 (스판 65), 소르비탄모노올리에이트 (스판 80), 소르비탄트리올리에이트, 소르비탄세스퀴올리에이트 (스판 83) 를 들 수 있다.

[0061] 또, 상기 당류의 지방산 에스테르로는, 당 잔기 중의 OH 기에 폴리옥시에틸렌 (POE) 기가 추가로 부가된 것이어도 된다. 상기 폴리옥시에틸렌기에 있어서의 옥시에틸렌의 중합도로는, 50 이하인 것이 바람직하다. 이와 같은 화합물로는, 폴리소르베이트 20 (트윈 (Tween) 20), 폴리소르베이트 40 (트윈 40), 폴리소르베이트 60

(트윈 60), 폴리소르베이트 65 (트윈 65), 폴리소르베이트 80 (트윈 80) 등을 들 수 있다.

[0062] (지방산 아마이드)

[0063] 본 발명에 관련된 지방산 아마이드로는, 탄소수가 6 ~ 20 인 지방산의 아마이드를 들 수 있고, 예를 들어, 라우르산디에탄올아מיד, 올레산디에탄올아מיד, 스테아르산디에탄올아מיד, 에틸렌비스-스테아르산아מיד, 스테아르산모노아מיד, 올레산모노아מיד, 에틸렌비스-올레산아מיד, 에루크산모노아מיד, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0064] (지방족 알코올에테르)

[0065] 본 발명에 있어서, 상기 지방족 알코올에테르는, 탄소수가 6 ~ 20 인 지방족 알코올의 OH 기 부분에, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 옥시에틸렌과 옥시프로필렌의 공중합 화합물, 글리세린, 폴리글리세린 등의 폴리옥시알킬렌이 에테르 결합한 화합물이다. 이와 같은 지방족 알코올에테르로는, 예를 들어, POE 올레일에테르, POE 라우릴에테르, POE 세틸에테르, POE 스테아릴에테르, POE 옥틸도데실 에테르, POE 팔미틸에테르, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0066] 본 발명에 관련된 점착제층에 함유되어도 되는 상기 흡수 촉진제로는, 기타, POE 경화 피마자유류, 레시틴류, 인지질, 대두유 유도체, 트리아세틴 등을 들 수 있다.

[0067] 또, 본 발명에 관련된 점착제층으로는, 상기 흡수 촉진제가 계면 활성제로서 기능하는 계면 활성 화합물인 것도 바람직하다. 이와 같은 계면 활성 화합물로는, 상기 중, 예를 들어, 프로필렌글리콜모노라우레이트, 소르비탄모노올리에이트, 글리세린모노라우레이트, 글리세린모노올리에이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60 및 폴리소르베이트 80 으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종이 바람직하다. 또, 상기 계면 활성 화합물로는, 비이온성인 것이 바람직하다.

[0068] 본 발명에 있어서, 이와 같은 흡수 촉진제가 상기 점착제층 중에 추가로 함유되는 경우, 그 함유량 (2 종 이상의 조합인 경우에는 그들의 합계 함유량) 으로는, 부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염과의 질량비 (부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염의 타르타르산 부가염 환산 질량 : 흡수 촉진제의 질량) 가, 20 : 1 ~ 1 : 10, 보다 바람직하게는 15 : 1 ~ 1 : 7 이 되는 양인 것이 바람직하다. 또, 이 경우, 상기 흡수 촉진제의 점착제층 전체 질량에 대한 함유량으로는, 1 ~ 30 질량% 인 것이 바람직하고, 1 ~ 20 질량% 인 것이 보다 바람직하다. 상기 흡수 촉진제의 함유량이 상기 범위 내에 있으면, 부토르파놀의 피부 투과 속도를 보다 크게 할 수 있는 경향이 있다.

[0069] <첨가제>

[0070] 본 발명에 관련된 점착제층으로는, 본 발명의 효과를 저해하지 않는 범위 내에 있어서, 흡착제, 탈염제, 점착 부여제, 가소제, 약물을 위한 용해제, 충전제, 안정화제, 보존제 등의 첨가제를 추가로 함유하고 있어도 된다.

[0071] (흡착제)

[0072] 상기 흡착제로는, 흡습성을 갖는 무기 및/또는 유기 물질들을 들 수 있고, 보다 구체적으로는, 탭크, 카올린, 벤토나이트 등의 광물 ; 흡드 실리카 (아어로질 (등록상표) 등), 함수 실리카 등의 규소 화합물 ; 산화아연, 건조 수산화알루미늄 겔 등의 금속 화합물 ; 락트산, 아세트산 등의 약산 ; 텍스트린 등의 당 ; 폴리비닐피롤리돈, 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머, 크로스포비돈, 카르복시비닐 폴리머 및 부틸메타크릴레이트메틸메타크릴레이트 코폴리머 등의 고분자 폴리머를 들 수 있고, 이들 중의 1 종을 단독으로 사용하여도 되고 2 종 이상을 조합하여 사용하여도 된다. 이들 중에서도, 본 발명에 관련된 점착제층으로는, 부토르파놀의 결정의 석출을 보다 억제하는 것이 가능해지는 관점에서, 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 을 추가로 함유하는 것이 바람직하다.

[0073] 상기 흡착제 (바람직하게는 폴리비닐피롤리돈) 가 상기 점착제층 중에 추가로 함유되는 경우, 그 함유량으로는, 상기 점착제층의 단위면적당의 함유량으로, 0.05 ~ 2 mg/cm² 인 것이 바람직하고, 또, 상기 점착제층의 전체 질량에 대한 함유량으로, 1 ~ 20 질량% 인 것이 바람직하다. 또한, 부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염과의 질량비 (부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염의 타르타르산 부가염 환산 질량 : 폴리비닐피롤리돈의 질량) 로, 20 : 1 ~ 1 : 10 이 되는 양인 것이 바람직하다. 상기 폴리비닐피롤리돈의 함유량이 상기 하한 미만인 경우에는, 부토르파놀의 추가적인 결정 석출 억제 효과가 발휘되기 어려워지는 경향이 있고, 한편, 상기 상한을 초과하는 경우에는, 부토르파놀의 피부 투과성이 저하하거나, 점착제층의 점착력이 저하

하거나 하는 경향이 있다.

[0074] (탈염제)

[0075] 상기 탈염제는, 주로 염기성 약물의 전부 또는 일부를 프리체 (유리체) 로 변환하는 것을 목적으로 하여 배합된다. 이와 같은 탈염제로는, 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 상기 약물로서 부토르파놀의 산 부가염을 배합하여 부토르파놀 프리체를 함유하는 제제를 얻는 경우에는, 염기성 물질인 것이 바람직하고, 금속 이온 함유 탈염제, 염기성 질소 원자 함유 탈염제인 것이 보다 바람직하다. 상기 금속 이온 함유 탈염제로는, 아세트산나트륨 (무수 아세트산나트륨을 포함한다), 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화마그네슘, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 시트르산나트륨, 락트산나트륨 등을 들 수 있고, 이들 중의 1 종을 단독으로 사용하여도 되고 2 종 이상을 조합하여 사용하여도 된다. 이들 중에서도, 상기 탈염제로는, 아세트산나트륨, 수산화나트륨이 특히 바람직하다. 또한, 본 발명에 관련된 점착제층으로는, 상기 염기성 약물 및 상기 탈염제에서 유래하는 화합물 (예를 들어, 타르타르산 부토르파놀과 아세트산나트륨을 조합한 경우에는, 타르타르산나트륨) 을 추가로 함유하고 있어도 된다. 이와 같은 탈염제, 그리고, 염기성 약물 및 탈염제에서 유래하는 화합물이 상기 점착제층 중에 추가로 함유되는 경우, 그 함유량으로는, 약물의 분해를 억제한다는 관점에서, 부토르파놀의 타르타르산 부가염 환산의 산염기 당량 1 에 대해, 탈염제 환산의 산염기 당량으로 0.5 ~ 5 당량인 것이 바람직하고, 0.5 ~ 4 당량인 것이 보다 바람직하다.

[0076] (점착 부여제)

[0077] 상기 점착 부여제는, 주로 상기 점착 기재, 바람직하게는 상기 고무계 점착 기재의 점착성을 높이는 것을 목적으로 하여 배합된다. 이와 같은 점착 부여제로는, 예를 들어, 로진계 수지, 테르펜계 수지, 석유계 수지, 페놀계 수지 및 크실렌계 수지 등의 점착 부여 수지를 들 수 있고, 이들 중의 1 종을 단독으로 사용하여도 되고 2 종 이상을 조합하여 사용하여도 된다. 이와 같은 점착 부여제가 상기 점착제층 중에 추가로 함유되는 경우, 그 함유량 (2 종 이상의 조합인 경우에는 그들의 합계 함유량) 으로는, 점착제층의 점착력의 향상 및/또는 박리 시의 국소 자극성의 완화라는 관점에서, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 0.5 ~ 60 질량% 인 것이 바람직하고, 0.5 ~ 50 질량% 인 것이 보다 바람직하며, 3 ~ 50 질량% 인 것이 더욱 바람직하고, 3 ~ 40 질량% 인 것이 특히 바람직하다.

[0078] (가소제)

[0079] 상기 가소제는, 주로 상기 점착제층의 점착 물성, 상기 점착제층의 제조에 있어서의 유동 특성, 상기 약물의 경피 흡수 특성 등을 조정하는 것을 목적으로 하여 배합된다. 이와 같은 가소제로는, 예를 들어, 실리콘 오일 ; 파라핀계 프로세스 오일, 나프텐계 프로세스 오일 및 방향족계 프로세스 오일 등의 석유계 오일 ; 스쿠알란, 스쿠알렌 ; 올리브유, 동백유, 피마자유, 톨유 및 낙화생유 등의 식물계 오일 ; 디부틸프탈레이트 및 디옥틸프탈레이트 등의 이염기산에스테르 ; 폴리부텐 및 액상 이소프렌 고무 등의 액상 고무 ; 디에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜 등을 들 수 있고, 이들 중의 1 종을 단독으로 사용하여도 되고 2 종 이상을 조합하여 사용하여도 된다. 이들 중에서도, 상기 가소제로는, 실리콘 오일, 유동 파라핀, 액상 폴리부텐이 바람직하다. 이와 같은 가소제가 상기 점착제층 중에 추가로 함유되는 경우, 그 함유량 (2 종 이상의 조합인 경우에는 그들의 합계 함유량) 으로는, 점착제층의 점착력 향상 및/또는 박리 시의 국소 자극성의 완화라는 관점에서, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 0.1 ~ 60 질량% 인 것이 바람직하고, 0.5 ~ 25 질량%, 3 ~ 50 질량% 인 것이 보다 바람직하며, 3 ~ 20 질량% 인 것이 더욱 바람직하다.

[0080] (용해제)

[0081] 상기 용해제는, 주로 상기 약물의 용해를 촉진하는 것을 목적으로 하여 배합된다. 이와 같은 용해제로는, 예를 들어, 아세트산 등의 유기산, 지방족 알코올, 계면 활성제를 들 수 있고, 이들 중의 1 종을 단독으로 사용하여도 되고 2 종 이상을 조합하여 사용하여도 된다. 이들 중에서도, 상기 용해제로는, 유기산, 지방족 알코올이 바람직하다.

[0082] (충전제)

[0083] 상기 충전제는, 주로 상기 점착제층의 점착력을 조정하는 것을 목적으로 하여 배합된다. 이와 같은 충전제로는, 예를 들어, 수산화알루미늄, 탄산칼슘, 탄산마그네슘 ; 규산알루미늄이나 규산마그네슘 등의 규산염 ; 규산, 황산바륨, 황산칼슘, 아연산칼슘, 산화아연, 산화티탄을 들 수 있고, 이들 중의 1 종을 단독으로 사용하여도 되고 2 종 이상을 조합하여 사용하여도 된다.

- [0084] 상기 첨가제가 상기 점착제층 중에 추가로 함유되는 경우, 그 함유량으로는, 합계로, 상기 점착제층의 전체 질량에 대해 70 질량% 이하인 것이 바람직하다.
- [0085] 본 발명에 관련된 점착제층으로는, 단위면적 (첨부면의 면적) 당의 전체 질량이 25 ~ 250 g/m² 인 것이 바람직하고, 40 ~ 200 g/m² 인 것이 보다 바람직하다. 상기 단위면적당의 질량이 상기 하한 미만이면, 부토르파놀의 피부 투과성이 저하하거나, 점착제층의 점착력이 저하하거나, 제조 시에 있어서 점착제층의 두께의 제어가 곤란해지거나 하는 경향이 있고, 한편, 상기 상한을 초과하면, 장기간의 첨부를 목적으로 하는 첨부제로는 부토르파놀의 피부 투과성이 지나치게 상승하거나 제조 시에 있어서 점착제층의 두께의 제어가 곤란해지거나 하는 경향이 있다.
- [0086] 또, 본 발명에 관련된 점착제층의 첨부면의 면적으로는, 치료의 목적이나 적용 대상에 따라 적절히 조정할 수 있고, 통상, 0.5 ~ 200 cm² 의 범위이다.
- [0087] 본 발명의 첨부제로는, 제조 후부터 사용 시까지의 동안, 포장 용기 내에 포장 (바람직하게는 봉입) 된 포장체로 해도 된다. 상기 포장 용기로는, 특별히 제한되지 않고, 첨부제의 포장 용기로서 통상 사용할 수 있는 것을 적절히 사용할 수 있고, 예를 들어, 플라스틱 (예를 들어 폴리에틸렌) 제 포장 봉지, 금속층 (예를 들어 알루미늄층) 이 형성된 플라스틱제 포장 봉지, 금속제 포장 봉지 (예를 들어 알루미늄성 포장 봉지) 등을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0088] 또, 상기 첨부제가 상기 포장 용기 내에 포장된 포장체로는, 탈산소 수단을 추가로 구비하고 있어도 된다. 상기 탈산소 수단으로는, 상기 포장 용기 내에 봉입되는, 철분을 사용한 탈산소제나 비타민 C 를 주성분으로 하는 탈산소제 (보다 구체적으로는, 에이질리스 시리즈 (미즈비시 가스 화학 주식회사 제조), 파마킵 시리즈 (미즈비시 가스 화학 주식회사 제조) 등) ; 탈산소 기능을 갖는 층 (보다 구체적으로는, 알루미늄, 아연, 망간, 구리, 철, 하이드로셀파이트, 활성탄 등의 분말이 혼합된 층 등) 을 구비하는 상기 포장 용기를 들 수 있다.
- [0089] 본 발명의 첨부제는, 특별히 제한되지 않고, 공지된 첨부제의 제조 방법을 적절히 채용함으로써 제조할 수 있다. 예를 들어, 먼저, 부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염, 상기 점착 기재, 상기 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제, 및 필요에 따라 상기 흡수 촉진제, 용매나 상기 첨가제 등을 통상적인 방법에 의해 연합하여 균일한 점착제층 조성물을 얻는다. 상기 용매로는 무수 에탄올, 톨루엔, 헵탄, 메탄올 등을 들 수 있다. 이어서, 이 점착제층 조성물을 상기 지지체층의 면 상 (통상은 일방의 면 상) 에 원하는 단위면적당 질량이 되도록 도포한 후, 필요에 따라 가온하여 상기 용매를 건조 제거해 점착제층을 형성하고, 또한 필요에 따라 원하는 형상으로 재단함으로써, 본 발명의 첨부제를 얻을 수 있다.
- [0090] 또, 본 발명의 첨부제의 제조 방법으로는, 상기 점착제층의 상기 지지체층과 반대의 면 상에 상기 이형 라이너를 첩합 (貼合) 하는 공정을 추가로 포함하고 있어도 되고, 상기 점착제층 조성물을 먼저 상기 이형 라이너의 일방의 면 상에 원하는 단위면적당 질량이 되도록 도포하여 점착제층을 형성한 후에, 상기 점착제층의 상기 이형 라이너와 반대의 면 상에 상기 지지체층을 첩합하고, 필요에 따라 소정의 형상으로 재단함으로써 본 발명의 첨부제를 얻어도 된다. 또한, 얻어진 첨부제는, 필요에 따라, 상기 포장 용기 내에 봉입하여 포장체로 해도 된다.
- [0091] 실시예
- [0092] 이하, 실시예 및 비교예에 기초하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이하의 실시예로 한정되는 것은 아니다. 또한, 각 실시예 및 비교예에 있어서, 산화체량 측정 시험, 결정 석출 평가 시험 및 피부 투과 시험은, 각각 이하에 나타내는 방법에 의해 실시하였다.
- [0093] <산화체량 측정 시험>
- [0094] 제조 직후, 폴리에틸렌제의 포장 봉지에 봉입한 상태로 60 °C 에 있어서 1 주간 보존 후, 및 폴리에틸렌제의 포장 봉지에 봉입한 상태로 40 °C, 75 %RH 에 있어서 3 개월간 보존 후의 적어도 어느 첨부제 (점착제층의 첨부면의 면적 : 2.5 cm²) 에 대해, 각각, 점착제층 중의 산화체량을 측정하였다. 산화체량의 측정은, 먼저, 각 첨부제로부터 이형 라이너를 제거하여 유리체의 원심관에 넣고, 테트라하이드로푸란 0.5 mL 를 첨가하여 진탕하여, 점착제층을 용해시켰다. 이것에, 아세토니트릴과 물의 혼합액 (아세토니트릴 : 물 = 1 : 1 (체적비)) 5 mL 를 추가로 첨가하여 진탕한 후, 용액의 일부를 채취하여 멤브레인 필터로 여과하였다. 이어서, 얻어진 여과액을 시료 용액으로서, 고속 액체 크로마토그래프법에 의해, 시료 용액 중의 부토르파놀 및/또는 그 염, 그리고, 부토르파놀 산화체의 피크 에어리어 면적을 구하였다. 고속 액체 크로마토그래프는, 검출기 : 자외

흡광 광도계 (측정 파장 : 280 nm), 칼럼 : ODS 칼럼을 사용하고, 시료 주입 후의 시간 : 0 ~ 38.5 분에 있어서, 이동상 A (12.6 mM 탄산수소암모늄 완충액 (pH 9.0)) 및 이동상 B (메탄올) 의 혼합비 (이동상 A/이동상 B (체적비)) 가, 55/45 ~ 35/65 가 되도록 농도 구배를 제어하여 실시하였다. 이어서, 하기 식 :

[0095] 산화체량 [질량%] = $A_T/A_S \times 100$

[0096] [식 중, A_T 는 부토르파놀 산화체의 피크 에어리어 면적을 나타내고, A_S 는 부토르파놀 및/또는 그 염의 피크 에어리어 면적을 나타낸다.]

[0097] 에 의해, 각 첩부제의 점착제층 중의 산화체량 [질량%] 을 산출하였다. 또한, 부토르파놀 산화체의 피크 에어리어는, 부토르파놀의 유지 시간에 대한 상대 유지 시간 (RRT) 이 0.24 부근의 위치에 나타나는 피크 에어리어를 부토르파놀 산화체의 피크 에어리어로 하였다.

[0098] <결정 석출 평가 시험>

[0099] 제조 직후, 미포장 상태로 40 °C, 75 %RH 에 있어서 1 일간 보존 후, 미포장 상태로 40 °C, 75 %RH 에 있어서 10 일간 보존 후, 및 미포장 상태로 40 °C, 75 %RH 에 있어서 1 개월간 보존 후의 적어도 어느 첩부제 (점착제층의 첩부면의 면적 : 2.5 cm²) 에 대해, 각각, 점착제층에 있어서의 결정 석출의 평가를 하였다. 평가는, 첩부제 3 장에 대해 각 점착제층의 표면을 육안으로 관찰하고, 다음의 기준 :

[0100] A : 결정 석출이 확인되지 않는다

[0101] B : 제제로서 사용 가능하지만, 결정 석출이 일부에서 확인된다

[0102] C : 결정 석출이 전체면에서 확인되어, 제제로서 적합하지 않다

[0103] 에 의해, 각 첩부제의 점착제층에 있어서의 결정 석출을 평가하였다.

[0104] <피부 투과 시험 (인 비트로 (in vitro) 헤어리스 마우스 피부 투과 시험)>

[0105] 먼저, 헤어리스 마우스 동체부의 피부를 박리하여 지방을 제거하고, 표피층에 2.5 cm² 의 크기로 절단하여 이형 라이너를 제거한 첩부제를 첩부하였다. 이것을 진피층이 리셉터액에 접하도록 플로우 스루 타입의 프란츠형 투과 시험 셀에 세트하고, 상기 셀에 리셉터 용액 (PBS) 을 채웠다. 이어서, 리셉터 용액이 32 °C 로 보존 되도록, 따뜻하게 한 순환수를 외주부에 순환시키면서 약 2.5 ml/hr 의 유속으로 리셉터 용액을 송액하고, 4 시간마다 24 시간까지 리셉터 용액을 채취하였다. 채취한 리셉터 용액 중의 부토르파놀의 농도 (타르타르산 환산) 를 고속 액체 크로마토그래프법에 의해 측정하고, 각 시간에 있어서, 점착제층의 단위면적에 있어서의 1 시간당의 부토르파놀 피부 투과량 (타르타르산 환산, 단위 : $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) 을 산출하고, 이 최대값을 최대 피부 투과 속도 (Jmax) 로 하였다.

[0106] (실시에 1)

[0107] 먼저, 타르타르산 부토르파놀 6.0 질량부, 실리콘계 점착 기재 (실리콘 점착제, 모델 번호 : BIO-PSA7-4201, 다우·코닝사 제조) 22.6 질량부, 고무계 점착 기재 (SIS : PIB = 4 : 6 (질량비)) 19.1 질량부, 점착 부여제 (점착 부여 수지) 22.0 질량부, 가소제 (유동 파라핀) 11.7 질량부, 2-메르캅토벤즈이미다졸 (2-MBI) 0.5 질량부, 및 그 외 성분 (탈염제, 흡수 촉진제 및 흡착제) 18.1 질량부를, 적당량의 용매 (무수 에탄올 및 톨루엔) 에 첨가하여 혼합해, 점착제층 조성물을 얻었다. 이어서, 얻어진 점착제층 조성물을 이형 라이너 (이형 처리가 실시된 폴리에틸렌테레프탈레이트제 필름) 상에 도포하고, 용매를 건조 제거하여, 단위면적당 질량이 80 g/m² 가 되도록 점착제층을 형성하였다. 얻어진 점착제층의 상기 이형 라이너와 반대의 면 상에 지지체층 (폴리에틸렌테레프탈레이트제 필름) 을 적층하여, 지지체층/점착제층/이형 라이너의 순서로 적층된 첩부제를 얻었다.

[0108] (비교예 1 ~ 6)

[0109] 2-메르캅토벤즈이미다졸 (2-MBI) 대신에 각종 항산화제 (비교예 1 : 디부틸하이드록시톨루엔, 비교예 2 : 디부틸하이드록시아니솔, 비교예 3 : 아스코르브산, 비교예 4 : 갈산프로필, 비교예 5 : 토코페롤아세테이트, 비교예 6 : EDTA · 2 나트륨) 를 배합하고, 점착제층 조성물의 배합 조성을 하기 표 1 에 나타내는 조성이 되도록 한 것 이외에는 실시예 1 과 마찬가지로 하여, 각 첩부제를 얻었다.

[0110] (비교예 7)

- [0111] 2-메르캅토벤즈이미다졸 (2-MBI) 을 배합하지 않고, 점착제층 조성물의 배합 조성을 하기 표 1 에 나타내는 조성이 되도록 한 것 이외에는 실시예 1 과 마찬가지로 하여, 첩부제를 얻었다.
- [0112] (비교예 8)
- [0113] 고무계 점착 기재, 점착 부여제 및 가소제를 배합하지 않고, 점착제층 조성물의 배합 조성을 하기 표 1 에 나타내는 조성이 되도록 한 것 이외에는 비교예 7 과 마찬가지로 하여, 첩부제를 얻었다.
- [0114] (비교예 9)
- [0115] 실리콘계 점착 기재, 고무계 점착 기재, 점착 부여제 및 가소제 대신에 아크릴계 점착 기재 (상품명 : MAS811, 코스메디 제약 주식회사 제조) 를 배합하고, 점착제층 조성물의 배합 조성을 하기 표 1 에 나타내는 조성이 되도록 한 것 이외에는 비교예 7 과 마찬가지로 하여, 첩부제를 얻었다.
- [0116] (실시예 2 ~ 10)
- [0117] 점착제층 조성물의 배합 조성을 하기 표 2 에 나타내는 조성이 되도록 한 것 이외에는 실시예 1 과 마찬가지로 하여, 각 첩부제를 얻었다.
- [0118] 실시예 1 ~ 10 및 비교예 1 ~ 9 에서 얻어진 첩부제에 대해, 각각, 상기 산화체량 측정 시험, 결정 석출 평가 시험, 및 피부 투과 시험을 실시하였다. 표 1 에, 실시예 1 및 비교예 1 ~ 9 에서 얻어진 첩부제의 각 점착제층 조성물의 배합 조성 (용매를 제외한다), 그리고, 제조 직후, 60 ℃ 에서 1 주간 보존 후, 및 40 ℃ (75 %RH) 에서 3 개월간 보존 후의 산화체량을 각각 나타내고, 표 2 에, 실시예 1 ~ 10 및 비교예 7 에서 얻어진 첩부제의 각 점착제층 조성물의 배합 조성 (용매를 제외한다), 그리고, 제조 직후, 및 60 ℃ 에서 1 주간 보존 후의 산화체량을 각각 나타낸다. 또, 표 3 에, 실시예 3, 4, 6, 7 및 비교예 7 에서 얻어진 첩부제에 대해 결정 석출 평가 시험을 실시한 결과를 각각 나타낸다. 또한, 실시예 3, 4, 6, 7 및 비교예 7 의 각각에 있어서, 결정 석출 평가 시험을 실시한 3 장의 첩부제 간에서 점착제층의 표면 상태에 차이는 없고, 각각 표 3 에 나타내는 평가 결과였다.

표 1

	실시에 1	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6	비교예 7	비교예 8	비교예 9
점착제층 조성물 [질량부]										
타르타르산 부토르파놀	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	5.0	9.0
실리콘계 점착 기재	22.6	22.6	22.6	22.6	22.6	22.6	22.6	22.8	74.3	—
고무계 점착 기재	19.1	19.1	19.1	19.1	19.1	19.1	19.1	19.2	—	—
점착 부여제	22.0	22.0	22.0	22.0	22.0	22.0	22.0	22.1	—	—
가소제	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.8	—	—
아크릴계 점착 기재	—	—	—	—	—	—	—	—	—	68.9
2-MBI	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
디부틸하이드록시 톨루엔	—	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—
디부틸하이드록시 아니솔	—	—	0.5	—	—	—	—	—	—	—
아스코르브산	—	—	—	0.5	—	—	—	—	—	—
갈산프로필	—	—	—	—	0.5	—	—	—	—	—
토코페롤아세테이트	—	—	—	—	—	0.5	—	—	—	—
EDTA·2나트륨	—	—	—	—	—	—	0.5	—	—	—
기타	18.1	18.1	18.1	18.1	18.1	18.1	18.1	18.1	20.7	22.1
합계	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
산화체량 [질량%]										
제조 직후	0	0.21	0.25	0.96	0.18	0.24	0.23	0.25	—	—
60°C·1 주간 후	0.04	2.36	2.57	3.18	2.80	2.59	2.72	2.72	—	—
40°C·3 개월 후	—	—	—	—	—	—	—	—	2.80	2.07

[0119]

표 2

	실시에 2	실시에 3	실시에 4	실시에 5	실시에 6	실시에 7	실시에 1	실시에 8	실시에 9	실시에 10	비교예 7
점착제층 조성물 [질량부]											
타르타르산 부토르파놀	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
실리콘계 점착 기재	22.6	22.6	22.6	22.6	22.6	22.6	22.6	22.6	7.6	7.5	22.8
고무계 점착 기재	19.1	19.1	19.1	19.1	19.1	19.1	19.1	19.1	24.7	24.3	19.2
점착 부여제	22.0	22.0	22.0	22.0	22.0	22.0	22.0	22.0	28.4	28.1	22.1
가소제	12.19	12.17	12.15	12.10	12.05	12.00	11.70	11.20	15.20	15.00	11.80
2-MBI	0.01	0.03	0.05	0.1	0.15	0.2	0.5	1.0	0.05	1.0	-
기타	18.1	18.1	18.1	18.1	18.1	18.1	18.1	18.1	18.1	18.1	18.1
합계	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
산화체량 [%]											
제조 직후	-	0.21	0.14	-	0.08	0.06	0	0	0	0	0.25
60°C·1주간 후	1.89	1.86	0.83	0.53	0.07	-	0.04	0	0.36	0	2.72

[0120]

표 3

	실시에 3	실시에 4	실시에 6	실시에 7	비교예 7
제조 직후	A	A	A	A	A
40°C·1일 후	A	A	A	A	B
40°C·1개월 후	-	A	A	A	B

[0121]

[0122]

표 1 ~ 2 에 나타낸 결과로부터 분명한 바와 같이, 항산화제로서, 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제인 2-메르캅토벤즈이미다졸 (2-MBI) 을 배합한 본 발명의 점부제 (실시에 1 ~ 10) 에서는, 장기간 보존 후에도 부토르파놀 산화체가 거의 또는 전혀 생성되지 않아, 그 생성을 현저하게 억제할 수 있는 것이 확인되었다. 또, 표 3 에 나타낸 결과로부터 분명한 바와 같이, 본 발명의 점부제에 있어서는, 점착제층에 있어서의 결정 석출도

특히 억제되는 것이 확인되었다. 또한, 실시예 1 ~ 10 에서 얻어진 첩부제에 있어서는, 상기 피부 투과 시험의 결과, 어느 첩부제에 있어서도 충분한 피부 투과성이 발휘되어, 약물의 피부 투과성은 저하하지 않는 것이 확인되었다.

[0123] 또, 표 1 에 나타낸 결과로부터 분명한 바와 같이, 첩부제의 항산화제로서 종래 일반적이었던 다른 항산화제를 배합해도 (비교예 1 ~ 6), 항산화제를 배합하지 않은 첩부제 (비교예 7) 와 마찬가지로, 제조 직후부터 부토르파놀 산화체가 생성되어 있었다. 또한, 비교예 1 에 대해서는, 디부틸하이드록시톨루엔의 함유량을 2 배 (1.0 질량부) 로 한 첩부제도 제작하여 동일하게 산화체량 측정 시험을 실시했지만, 함유량을 증가시켜도 부토르파놀 산화체의 생성 억제 효과는 확인되지 않았다.

[0124] (비교예 10 ~ 13)

[0125] 비교예 7 에서 얻어진 첩부제를 2.5 cm² 의 크기로 절단하여 각 탈산소제 (비교예 10 : 에이질리스 ZJ-15PT (미즈비시 가스 화학 주식회사 제조), 비교예 11 : 파마킵 KC (미즈비시 가스 화학 주식회사 제조), 비교예 12 : 파마킵 KD (미즈비시 가스 화학 주식회사 제조)) 와 함께, 또는 탈산소제 없이 (비교예 13), 각각 폴리에틸렌제의 포장 봉지에 넣어 밀봉하여, 각 포장체를 얻었다.

[0126] 비교예 10 ~ 13 에서 얻어진 포장체를 60 °C 에 있어서 5 일간 보존 후, 각 포장체 중의 첩부제에 대해, 각각, 상기 산화체량 측정 시험에 기재된 방법으로 점착제층 중의 산화체량을 측정하였다. 표 4 에, 비교예 10 ~ 13 에서 얻어진 포장체의 각 점착제층 조성물의 배합 조성 (용매를 제외한다), 탈산소제, 및 60 °C 에서 5 일간 보존 후의 산화체량을 각각 나타낸다.

표 4

	비교예 10	비교예 11	비교예 12	비교예 13
점착제층 조성물 [질량부]				
타르타르산 부토르파놀	6.0	6.0	6.0	6.0
실리콘계 점착 기재	22.8	22.8	22.8	22.8
고무계 점착 기재	19.2	19.2	19.2	19.2
점착 부여제	22.1	22.1	22.1	22.1
가소제	11.8	11.8	11.8	11.8
2-MBI	—	—	—	—
기타	18.1	18.1	18.1	18.1
합계	100	100	100	100
탈산소제	에이질리스 ZJ-15PT	파마킵 KC	파마킵 KD	—
산화체량 [%]				
60°C·5 일 후	2.60	2.11	2.08	2.84

[0127]

[0128] 표 4 에 나타낸, 항산화 수단으로서 탈산소제만을 사용한 경우 (비교예 10 ~ 12) 및 탈산소제를 사용하지 않은 경우 (비교예 13) 간의 비교와 비교해도, 본 발명의 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제를 배합한 첩부제에 있어서의 부토르파놀 산화체의 생성 억제 효과는 현저하였다.

[0129] (실시예 11 ~ 12, 비교예 14 ~ 15)

[0130] 점착제층 조성물의 배합 조성을 하기 표 5 에 나타내는 조성이 되도록 한 것 이외에는 실시예 1 과 마찬가지로 하여, 각 첩부제를 얻었다.

[0131] 실시예 11 ~ 12 및 비교예 14 ~ 15 에서 얻어진 첩부제에 대해, 각각, 상기 산화체량 측정 시험 및 결정 석출 평가 시험을 실시하였다. 표 5 에, 실시예 11 ~ 12 및 비교예 14 ~ 15 에서 얻어진 첩부제의 각 점착제층

조성물의 배합 조성 (용매를 제외한다), 그리고, 제조 직후, 및 60 °C 에서 1 주간 보존 후의 산화체량을 각각 나타낸다. 또, 표 6 에, 실시예 11 ~ 12 및 비교예 14 ~ 15 에서 얻어진 첩부체에 대해 결정 석출 평가 시험을 실시한 결과를 각각 나타낸다. 또한, 실시예 11 ~ 12 및 비교예 14 ~ 15 의 각각에 있어서, 결정 석출 평가 시험을 실시한 3 장의 첩부체 간에서 점착제층의 표면 상태에 차이는 없고, 각각 표 6 에 나타내는 평가 결과였다.

표 5

	실시예 11	비교예 14	실시예 12	비교예 15
점착제층 조성물 [질량부]				
타르타르산 부토르파놀	15.0	12.0	4.0	4.0
실리콘계 점착 기재	6.1	6.5	75.45	75.6
고무계 점착 기재	19.7	21.1	—	—
점착 부여제	22.8	24.3	—	—
가소제	12.05	13.00	—	—
2-MBI	0.15	—	0.15	—
기타	24.2	23.1	20.4	20.4
합계	100	100	100	100
산화체량 [%]				
제조 직후	0.03	0.62	0	0.16
60°C·1 주간 후	0.03	2.34	0	1.96

[0132]

표 6

	실시예 11	비교예 14	실시예 12	비교예 15
제조 직후	A	A	A	A
40°C·1 일 후	A	B	A	A
40°C·10 일 후	A	B	A	A

[0133]

[0134] 표 5 에 나타낸 결과로부터 분명한 바와 같이, 항산화제로서, 황 원자를 분자 내에 갖는 항산화제인 2-메르캅토벤즈이미다졸 (2-MBI) 을 배합한 본 발명의 첩부체에서는, 부토르파놀 및/또는 그 약학적으로 허용되는 염의 함유량이 많은 경우 (실시예 11) 나, 점착제층에 고무계 점착 기체를 함유하지 않는 경우 (실시예 12) 여도, 장기간 보존 후에 있어서 부토르파놀 산화체가 거의 또는 전혀 생성되지 않아, 그 생성을 현저하게 억제할 수 있는 것이 확인되었다.

[0135] 산업상 이용가능성

[0136] 이상 설명한 바와 같이, 본 발명에 의하면, 종래의 첩부체에 비해 부토르파놀 산화체의 생성이 현저하게 억제되는 첩부체를 제공하는 것이 가능해진다. 또, 본 발명에 의하면, 점착제층에 있어서의 결정 석출도 또한 충분히 억제되기 때문에, 특히 시간 경과적 안정성이 우수한 첩부체를 제공하는 것이 가능해진다.