

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

中文說明書 (含申請專利範圍) 修正本 民國 98 年 10 月 22 日修正
752318

公告本

發明專利說明書

年 月 日修正本
98.10.22

(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：93107590

※申請日期：93 年 03 月 18 日

※IPC 分類：A61K31/92, A61K31/96 (2006.01)
A61K47/34, A61K47/12 (2006.01)
A61K9/70, A61P29/00 (2006.01)

壹、發明名稱：

(中) 含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑
(英)

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 久光製藥股份有限公司
(英) HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
代表人：(中) 1. 中富博隆
(英)
地 址：(中) 日本國佐賀縣鳥栖市田代大官町四〇八
(英)
國籍：(中英) 日本 JAPAN

參、發明人：(共 3 人)

1. 姓 名：(中) 高田恭憲
(英) TAKADA, YASUNORI
地 址：(中) 日本國佐賀縣鳥栖市田代大官町四〇八 久光製藥株式会社鳥栖研
究所內
(英)

2. 姓 名：(中) 田中幸司
(英) TANAKA, KOJI
地 址：(中) 日本國佐賀縣鳥栖市田代大官町四〇八 久光製藥株式会社鳥栖研
究所內
(英)

3. 姓 名：(中) 鶴田清美
(英) TSURUDA, KIYOMI
地 址：(中) 日本國佐賀縣鳥栖市田代大官町四〇八 久光製藥株式会社內
(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 ; 2003/03/18 ; 2003-074117 ☒ 有主張優先權

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑者。

【先前技術】

關於非固醇系之消炎鎮痛劑，雖已知使皮膚吸收為目的之許多經皮吸收貼付劑，但非固醇系消炎鎮痛劑，尤其是具有羧基或其鹽類之非固醇系消炎鎮痛劑仍有保存安定性低之問題。

因此，於國際公開號碼 WO96/08245 號公報，提出由作為基礎聚合物之苯乙烯－異戊二烯－苯乙烯嵌段聚合物以及聚異丁烯、作為溶解劑之左旋薄荷醇、作為增黏劑之松香脂、作為可塑劑之流動鏈烯烴所形成之基劑中，配合分子中具有羧酸基之非固醇系消炎鎮痛劑，進而，防止上述之非固醇系消炎鎮痛劑與左旋薄荷醇酯化，而配合作為抗酯化劑之脂肪酸金屬鹽之貼付劑。另外，於特開 2002－226366 號公報中，亦提出防止分子中具有羧酸基之非固醇系消炎鎮痛劑與左旋薄荷醇酯化，而配合抗酯化劑之金屬氧化物之貼付劑。另外，於特開 2002－193793 號公報中，提出將分子中具有羧酸基之非固醇系消炎鎮痛劑溶解於甘油以及碳原子數為 3 至 30 個之乙二醇而更安定化。

【發明內容】

發明之揭示

然而，本發明者等發現，即使上述專利文獻所記載之傳統的貼付劑，含有作為藥效成份之保存安定性低之具有羧基或其鹽之非固醇系消炎鎮痛劑時，於 40℃ 以上高溫之過苛條件下之保存安定性仍非足夠者。

本發明係有鑑於具有上述傳統技術之課題所實施者，提供含有作為藥效成份之具有羧基或其鹽之非固醇系消炎鎮痛劑之貼付劑中，即使於 40℃ 以上高溫之過苛條件下，長期保存安定性仍然優異之貼付劑為目的者。

本發明者等為達成上述目的，努力進行檢討的結果，發現含有具有羧基或其鹽之非固醇系消炎鎮痛劑之貼付劑，依據含有平均分子量為 1000 以上之聚乙二醇，不僅可提昇非固醇系消炎鎮痛劑之溶解性，並明顯地提昇於過苛條件下之長期保存性，而達到本發明。

亦即，本發明係提供具備支持體與支持體上所積層之粘合劑層之貼付劑，以含有具有羧基或其鹽之非固醇系消炎鎮痛劑以及平均分子量為 1000 以上之聚乙二醇於粘合劑層中為特徵之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑。

本發明之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑係即使於 40℃ 以上高溫之過苛條件下，長期保存安定性仍然優異。另外，不僅如此，非固醇系消炎鎮痛劑的放出性亦優異。可得到如此效果之原因並不是很清楚，但認為係起因於黏合劑層含有聚乙二醇，而且該分子量為 1000 以上，可良好地分散非固醇系消炎鎮痛劑於黏合劑層中，其溶解度亦

[5]

於適合之範圍內。另外，亦認為平均分子量為 1000 以上之聚乙二醇，不僅每單位重量之羥基吡低分子量之聚乙二醇（平均分子量為 200 至 600 程度）少，因為於黏合劑層中分子之流動性亦低，安定化非固醇系消炎鎮痛劑。

本發明之貼付劑中，以於黏合劑層中更含有脂肪酸金屬鹽為宜，以含有至少一種選自十一烷酸鋅、硬脂酸鋅、硬脂酸鋁、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、棕櫚酸鋅、肉豆蔻酸鋅、肉豆蔻酸鎂、月桂酸鋅及月桂酸鈉所成群之脂肪酸金屬鹽尤佳，其中以含有硬脂酸鋅更好。

另外，本發明之貼付劑中，作為非固醇系消炎鎮痛劑，係以含有至少一種選自 Ketoprofen(酮洛芬)、Diclofenac(二克氯吩)、Flurbiprofen(氟吡洛芬)、Ketorolac(酮洛酸)、Felbinac(聯苯乙酸)、以及此等之藥學上所容許的鹽所成群為宜，以含有至少一種選自 Diclofenac(二克氯吩)以及其藥學上所容許的鹽所成群尤佳。

另外，本發明之貼付劑中，黏合劑層中，以含有 1 至 25 質量%之至少一種選自 Diclofenac(二克氯吩)以及其藥學上所容許的鹽所成群、1 至 6 質量%之平均分子量為 1000 以上之聚乙二醇、以及 1 至 6 質量%之上述脂肪酸金屬鹽更好。

用以實施發明之最佳型態

以下係說明關於本發明之含有非固醇系消炎鎮痛劑之

貼付劑的適合實施型態。本發明之貼付劑係具備支持體與支持體上所積層之粘合劑層（感壓性接合劑層）者，亦可再積層使用時可剝離之離型薄膜。因此，本發明之貼付劑之粘合劑層中係含有具有羧基或其鹽之非固醇系消炎鎮痛劑與平均分子量為 1000 以上之聚乙二醇。

首先，說明有關本發明之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑之粘合劑層。關於本發明之粘合劑層係於黏合基劑之外，並含有具有羧基或其鹽之非固醇系消炎鎮痛劑與平均分子量為 1000 以上之聚乙二醇。

作為有關本發明之黏合基劑，可舉例如苯乙烯－異戊二烯－苯乙烯嵌段聚合物、苯乙烯－丁二烯－苯乙烯嵌段聚合物、苯乙烯－異戊二烯橡膠、苯乙烯－丁二烯橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯橡膠、矽橡膠、丙烯酸系聚合物（丁基丙烯酸酯、2－乙基己基丙烯酸酯、醋酸乙烯、甲基丙烯酸、羥乙基丙烯酸酯、縮水甘油甲基丙烯酸酯、甲氧基乙基丙烯酸酯及丙烯酸中之至少 2 種之共聚物）、天然橡膠、以及聚胺基甲酸乙酯等，其中就凝集性、耐候性、耐老化性及耐藥品性之觀點而言，以苯乙烯－異戊二烯－苯乙烯嵌段共聚物及聚異丁烯為宜，以苯乙烯－異戊二烯－苯乙烯嵌段共聚物與聚異丁烯之混合物尤佳。

作為如此的苯乙烯－異戊二烯－苯乙烯嵌段共聚物，可舉例如 CariflexTR-1107、TR-1111、TR-1112 及 TR-1117（商品名：Shell 化學（股））、Quintac3530、3421

及 3570C (商品名：日本 Zeon (股))、JSR SIS-5229 及 5002 (商品名：日本合成橡膠 (股))、ClaytonD-KX401CS 及 D-1107CU (商品名：Shell 化學 (股))、Solprene (商品名：Phillips Petroleum (股)) 等，可使用 1 種或組合 2 種以上。上述苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物之配合量係以粘合劑層 (黏合製劑) 全體的 5 至 40 質量% 爲宜，以 10 至 35 質量% 尤佳。此配合量若爲上述下限未滿時，基劑之凝聚力或保型性等有降低之傾向，另一方面，若超過上述上限時，基劑之凝聚力增加，容易導致黏合力降低或作業性降低等之傾向。

另外，作爲聚異丁烯，可舉例如 Oppanol B-3、B-10、B-15、B-50、B-100 及 B-200 (商品名：BASF (股))、BistanexLM-MS、LM-MH、MML-80、LLM-100、LLM-120 及 LLM-140 (商品名：EXXON 化學 (股))、Tetrax3T、4T、5T 及 6T (商品名：日本石油化學 (股)) 等，可使用 1 種或組合 2 種以上。上述聚異丁烯之配合量係以粘合劑層 (黏合製劑) 全體的 1 至 25 質量% 爲宜，以 2 至 20 質量% 尤佳。此配合量若爲上述下限未滿時，基劑之黏合力有降低之傾向，另一方面，若超過上述上限時，長期保存時之基劑保型性有降低之傾向。

有關本發明之黏合劑層中，與上述黏合基劑一起配合之作爲藥效成份之具有羧基或其鹽類之非固醇系消炎鎮痛劑。作爲相關的消炎鎮痛劑，包含具有羧基之消炎鎮痛劑 (Indomethacin、Ketoprofen、Flurbiprofen、Felbinac、

Diclofenac、Loxoprofen(洛索洛芬鈉)、Ketorolac)，以及該羧基之氫原子為藥學上容許的鹽所取代之消炎鎮痛劑者，其中以 Ketoprofen、Diclofenac、Flurbiprofen、Ketorolac、Felbinac 以及此等之藥學上所容許的鹽所成群為宜，其中以 Ketoprofen、Diclofenac 以及此等之藥學上所容許的鹽所成群尤佳。另外，作為構成上述藥物之藥學上所容許的鹽之化合物，可舉例如鹼金屬、鹼土金屬及銨化合物等，具體上可含有鈉、鉀、鈣、鎂、氨、二甲胺、二乙胺、三甲胺、四甲銨、單乙醇胺、二乙醇胺、及三乙醇胺等。

有關本發明之黏合劑層中之非固醇系消炎鎮痛劑之配合量並無特別的限定，但一般為黏合劑層全體之 0.5 至 30 質量%程度，尤其使用 Diclofenac 或此等之藥學上所容許的鹽（以二克氯吩鈉為宜）時，以黏合劑層全體之 1 至 25 質量%為宜。消炎鎮痛劑之配合量若為上述下限未滿時，有不能得到充份藥效之傾向，另一方面，配合量若超過上述上限時，因過度投予而出現皮膚刺激等之弊害或就經濟性面上有不適當之傾向。另外，非固醇系消炎鎮痛劑係可使用 1 種或組合 2 種以上。

另外，有關本發明之黏合劑層中，對於上述之具有羧基或其鹽類之非固醇系消炎鎮痛劑，可配合作為溶解劑之聚乙二醇。其次，相對於作為傳統溶解劑所使用之聚乙二醇之平均分子量為 200 至 600 程度，本發明中係使用平均分子量為 1000 以上，以 1500 至 20000 之聚乙二醇為宜。

聚乙二醇之平均分子量若為 1000 未滿時，於過苛的保存下，長期保存安定性差。另外，聚乙二醇之平均分子量若超過 20000 時，與藥劑之親和性增加，有放出性降低之傾向。另外，依據上述聚乙二醇之提昇長期保存安定性的效果係對於上述之具有羧基或其鹽類之非固醇系消炎鎮痛劑，可良好地發揮，對於 Diclofenac 或此等之藥學上所容許的鹽（以二克氯吩鈉為宜），可更有效地發揮。

有關本發明之黏合劑層中，上述聚乙二醇之配合量並無特別的限定，但一般為黏合劑層全體之 0.5 至 20 質量 % 程度，尤其使用 Diclofenac 或此等之藥學上所容許的鹽（以二克氯吩鈉為宜）為藥效成份時，上述聚乙二醇之配合量係以黏合劑層全體之 1 至 6 質量 % 為宜。上述聚乙二醇之配合量若為上述下限未滿時，有對於藥劑基劑之溶解性降低，結晶容易析出的傾向，另一方面，配合量若超過上述上限時，聚乙二醇將過剩，而有形成導致黏著力降低或經皮吸收性降低原因之傾向。另外，上述聚乙二醇係可使用 1 種或組合 2 種以上。

另外，有關本發明之黏合劑層中，除了上述之非固醇系消炎鎮痛劑及聚乙二醇以外，再配合脂肪酸金屬鹽為宜。相關的脂肪酸金屬鹽係作為安定化劑機能運作，依據配合脂肪酸金屬鹽，有更提昇黏合劑層安定性之傾向。作為如此之脂肪酸金屬鹽，可舉例至少一種選自十一烷酸鋅、硬脂酸鋅、硬脂酸鋁、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、棕櫚酸鋅、肉豆蔻酸鋅、肉豆蔻酸鎂、月桂酸鋅及月

桂酸鈉所成群，其中以含有硬脂酸鋅尤佳。另外，依據上述脂肪酸金屬鹽作為安定化劑之效果係對於上述之具有羧基或其鹽類之非固醇系消炎鎮痛劑，可良好地發揮，對於 Diclofenac 或此等之藥學上所容許的鹽（以二克氯吩鈉為宜），使用硬脂酸鋅更有效。

有關本發明之黏合劑層中之上述脂肪酸金屬鹽之配合量雖並無特別的限定，但一般為黏合劑層全體之 0.5 至 10 質量％程度，尤其使用 Diclofenac 或此等之藥學上所容許的鹽（以二克氯吩鈉為宜）為藥效成份時，上述脂肪酸金屬鹽（以硬脂酸鋅為宜）之配合量係以黏合劑層全體之 1 至 6 質量％為宜。上述脂肪酸金屬鹽之配合量若上述下限未滿時，不能充份地達成脂肪酸金屬鹽之安定化效果，黏合劑層中有容易發生結晶的傾向，另一方面，配合量若超過上述上限時，因黏合劑之凝聚力降低而有黏著性惡化的傾向。另外，上述脂肪酸金屬鹽係可使用 1 種或組合 2 種以上。

另外，有關本發明之黏合劑層中，除了上述各成份以外，以含有作為增黏劑之松香系樹脂及/或石油系樹脂為宜。作為如此的松香系樹脂，可舉例如天然樹脂松香、變性松香、松香酯（松香甘油酯及松香季戊四醇酯等）、氫化松香酯（氫化松香甘油酯及氫化松香季戊四醇酯等），其中，就皮膚刺激性、耐老化性之觀點上，以氫化松香酯為宜，以氫化松香甘油酯尤佳。作為如此之松香系樹脂，具體上可舉例如 Ester gumH（商品名：荒川化學工業

(股)) 、 PinecrystalKE-100 及 KE-311 (商品名 : 荒川化學工業 (股)) 、 Foral85 及 105 (商品名 : 理化 Hercules (股)) 、 Staybelite ester (商品名 : 理化 Hercules (股)) 等 , 可使用 1 種或組合 2 種以上。

另外 , 作為石油系樹脂 , 可舉例如 C5 系合成石油樹脂 (異戊二烯、環戊二烯、1,3-戊二烯及 1-二環戊二烯中至少 2 種之共聚物 ; 2-二環戊二烯及二環戊二烯中至少 2 種之共聚物 ; 1,3-戊二烯為主體之樹脂等) 、 C9 系合成石油樹脂 (茚、苯乙烯、甲基茚及 α -甲基苯乙烯中至少 2 種之共聚物等) 、二環戊二烯系合成石油樹脂 (以二環戊二烯為主體之異戊二烯及 / 或 1,3-戊二烯之共聚物等) 等 , 就耐候性、與黏合基劑之相溶性之觀點 , 以 C9 系合成石油樹脂為宜。另外 , 作為石油系樹脂 , 就其他分類的觀點 , 可舉例如脂環族系石油樹脂 (脂環族系烴樹脂) 、脂環族系氫化石油樹脂、脂肪族系石油樹脂 (脂肪族系烴樹脂) 、脂肪族系氫化石油樹脂及芳香族系石油樹脂等 , 就黏合力、與黏合基劑之相溶性及耐老化性之觀點 , 以脂環族系石油樹脂及脂環族系氫化石油樹脂為宜 , 以脂環族系氫化石油樹脂尤佳。作為如此之石油系樹脂 , 具體上可舉例如 AlconP-70、AlconP-90、AlconP-100、AlconP-115 及 AlconP-125 (商品名 : 荒川化學工業 (股)) 、 Escorets8000 (商品名 : ESSO 石油化學 (股)) 等 , 可使用 1 種或組合 2 種以上。

另外 , 有關本發明之黏合劑層中 , 除了上述之松香系

樹脂及/或石油系樹脂以外，可再含有其他種類之增黏劑（萜系樹脂、酚醛系樹脂及二甲苯樹脂等）。

有關本發明之黏合劑層中，上述增黏劑之配合量係以 15 質量% 至 50 質量% 為宜，以 20 質量% 至 45 質量% 尤佳。此配合量若為上述下限未滿時，有難以得到可長時間貼付之充份黏合力之傾向，另一方面，若超過上述上限時，發生藥物放出性降低或剝離時之疼痛，以及有容易發生皮膚紅疹之傾向。

另外，所配合之藥物若如 Diclofenac 或其藥學上所容許的鹽之酸性藥物時，黏合劑層係以更含有鹼性物質之加成鹽化合物（例如鹼性物質之酸加成鹽）為宜。另外，如此之鹼性物質之加成鹽化合物係於鹼性物質上加成其他物質，所形成鹽之化合物，作為鹼性物質係以路易士鹼為宜，作為其他物質，則以路易士酸等之電子對受體或有機鹵化物所衍生之缺電子化合物等之物質為宜。作為如此之鹼性物質之加成鹽化合物，具體上可舉例如銨化合物之鹽類，以氯化銨等之氨之酸加成鹽或二乙基胺鹽酸鹽等之胺類之酸加成鹽為宜。添加鹼性物質之加成鹽化合物時，其陽離子部份與酸性藥物之陽離子部份之一部份或全部形成離子交換或複合性物質，結果係所形成之離子交換體或複合離子性物質有改善藥物之經皮吸收性之傾向。

有關本發明之黏合劑層中，鹼性物質之加成鹽化合物之配合量係只要足夠與酸性藥物形成離子對的量即可，一般相對於酸性藥物係以 0.5 至 10 倍莫耳之範圍為宜。另

外，鹼性物質之加成鹽化合物係可使用 1 種或組合 2 種以上。

本發明之貼付劑中，黏合劑層中可再含有有機酸。作為如此之有機酸，可舉例如脂肪族（單、二及三）羧酸（醋酸、丙酸、異丁酸、己酸、辛酸、乳酸、馬來酸、丙酮酸、草酸、琥珀酸及酒石酸等）、芳香族羧酸（苯二甲酸、水楊酸、苯甲酸及乙醯水楊酸等）、烷基磺酸（甲磺酸、乙磺酸、丙磺酸、丁磺酸、聚環氧乙烷烷基醚磺酸等）、烷基磺酸衍生物（N-2-羥乙基吡啶-N'-2-乙磺酸等）以及膽酸衍生物（脫氫膽酸等），其中以單羧酸類或烷基磺酸類為宜，以醋酸尤佳。另外，此等有機酸係可使用其鹽或有機酸與其鹽之混合物。

如此之有機酸及/或其鹽，若考慮藥物之皮膚滲透性及皮膚之刺激性時，基於構成黏合劑層之組成物全體質量時，適當配合之範圍內係以 0.01 至 20 質量% 為宜，以 0.1 至 15 質量% 尤佳，以 0.1 至 10 質量% 更好。此配合量若 0.01 質量% 未滿時，藥物之皮膚滲透性有不足之傾向，另一方面，若超過 20 質量% 時，容易發生皮膚刺激之傾向。

本發明之貼付劑中，黏合劑層中可再含有吸收促進劑。作為如此之吸收促進劑，只要是任一種傳統上認為有對於皮膚之吸收促進作用之化合物均可，可舉例如

（1）碳原子數為 6 至 20 個之脂肪酸、脂肪族系醇、脂肪酸醯胺、脂肪酸醚（以上飽和及不飽和中之任一種均

可，另外，環狀、直鏈狀及支鏈狀中之任一種均可）、

（2）芳香族系有機酸、芳香族系醇、芳香族系有機酸酯或醚、

（3）乳酸酯類、醋酸酯類、單萜系化合物、倍半萜系化合物、Azone、Azone 衍生物、甘油脂肪酸酯類、丙二醇脂肪酸酯類、山梨糖醇酐脂肪酸酯類（Span 系）、聚山梨酸酯系（Tween 系）、聚乙二醇脂肪酸酯類、聚環氧乙烷硬化蓖麻油系（HCO 系）、聚環氧乙烷烷基醚類、蔗糖脂肪酸酯類及植物油等。

具體上係以辛酸、癸酸、己酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、異硬脂酸、油酸、亞油酸、亞麻酸、月桂醇、肉豆蔻醇、油醇、異硬脂醇、十六烷醇、月桂酸二乙醇醯胺、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、肉豆蔻酸十八酯、棕櫚酸十六酯、月桂酸甲酯、月桂酸乙二醇酯、肉桂酸、肉桂酸甲酯、甲酚、乳酸十六酯、乳酸月桂酯、醋酸乙酯、醋酸丙酯、香葉醇、百里香酚、丁子香酚、萜品烯醇、左旋薄荷醇、冰片醇、d-檸檬烯、異丁子香酚、異冰片醇、橙花醇、d1-樟腦、甘油單辛酸酯、甘油單癸酸酯、甘油單月桂酸酯、甘油單油酸酯、山梨糖醇酐單月桂酸酯、蔗糖單月桂酸酯、聚山梨酸酯 20、丙二醇單月桂酸酯、聚乙二醇單月桂酸酯、聚乙二醇單異硬脂酸酯、聚環氧乙烷單油醚、聚環氧乙烷月桂醚、HCO-60、焦性硫代癸烷及橄欖油為宜，其中以油酸、月桂醇、肉豆蔻醇、油醇、異硬脂醇、月桂酸二乙醇醯胺、左旋薄荷醇、甘油單辛酸酯、甘

油單癸酸酯、甘油單油酸酯、山梨糖醇酐單月桂酸酯、丙二醇單月桂酸酯、聚環氧乙烷單油醚、聚環氧乙烷月桂醚及焦性硫代癸烷尤佳，以油酸、油醇及左旋薄荷醇最好。所配合之藥物若如 Diclofenac 或其藥學上所容許的鹽之酸性藥物時，使用作為吸收促進劑之油酸、油醇及左旋薄荷醇時，有更提昇藥物之皮膚滲透性之傾向，使用左旋薄荷醇最具提昇之傾向。

如此之吸收促進劑，亦可使用混合 2 種以上，尤其以油酸與左旋薄荷醇的組合，或油醇與左旋薄荷醇的組合為佳。依據此等之組合，有特別明顯地提昇藥物之皮膚滲透性的傾向。另外，上述吸收促進劑係考量作為貼付劑之充份的滲透性及發紅、浮腫等之皮膚的刺激性等，基於構成黏合劑層之組成物全體的質量，適當地配合之範圍內係以 0.01 至 20 質量% 為宜，以 0.05 至 10 質量% 尤佳，以 0.1 至 5 質量% 更好。

本發明之貼付劑中，黏合劑層中可再含有可塑劑。作為如此之可塑劑，可舉例如流動鏈烯烴、石油系油（鏈烯烴系操作油劑、環烷系操作油劑及芳香族系操作油劑等）、三十碳烷、三十碳六烯、植物系油（橄欖油、椿油、蓖麻油、妥爾油及花生油等）、矽油、二鹼式酸酯（二丁基苯二甲酸酯及二辛基苯二甲酸酯等）、液狀橡膠（聚丁烯及異丁二烯橡膠等）、及水楊酸甘油酯等，其中以流動鏈烯烴及液狀聚丁烯為宜。

如此之貼付劑，亦可使用混合 2 種以上，基於構成黏

合劑層組成物全體之可塑劑的配合量，考量充份的滲透性及維持作為貼付劑之充份凝聚力，合計適當配合之範圍內係以 5 至 70 質量% 為宜，以 10 至 60 質量% 尤佳，以 10 至 50 質量% 之範圍內更好。

另外，本發明之貼付劑中，因應黏合劑層所需，亦可再配合抗氧化劑、充填劑、交聯劑、防腐劑及紫外線吸收劑等。作為如此之抗氧化劑，要求為生育醇及此等之酯衍生物、抗壞血酸、抗壞血酸硬脂酸酯、降二氫愈瘡木酸、二丁基羥基甲苯（BHT）、丁基羥基茴香醚等。作為充填劑，要求為碳酸鈣、碳酸鎂、矽酸鹽（例如矽酸鋁及矽酸鎂等）、矽酸、硫酸鋇、硫酸鈣、鋅酸鈣、氧化鋅及氧化鈦等。作為交聯劑，要求為氨基樹脂、酚醛樹脂、環氧樹脂、醇酸樹脂及不飽和聚酯等之熱硬化性樹脂、異氰酸化合物、嵌段異氰酸化合物、有機系交聯劑、金屬或金屬化合物等之無機系交聯劑。作為防腐劑，要求對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯及對羥基苯甲酸丁酯等。作為紫外線吸收劑，要求對氨基苯甲酸衍生物、氨基茴酸衍生物、水楊酸衍生物、香豆素衍生物、胺基酸衍生物、咪唑啉衍生物、嘧啶衍生物及二噁烷衍生物等。

如此之抗氧化劑、充填劑、交聯劑、防腐劑及紫外線吸收劑，基於構成貼付劑之黏合劑層組成物全體之質量，合計適當配合之範圍內係以 10 質量% 以下為宜，以 5 質量% 以下尤佳，以 2 質量% 以下更好。

使用上述各成份所調製之有關本發明之黏合劑層厚度

(不包含後述之支持體及剝離被覆物之厚度)係以 50 至 300 μm 為宜，以 80 至 200 μm 尤佳。另外，上述厚度若為 50 μm 未滿時，有黏合性或付著性之持續力降低之傾向，另一方面，上述厚度若超過 300 μm 時，有凝聚力或保型性降低之傾向。

作為有關本發明之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑之支持體，要求不影響藥物之放出者，可使用伸縮性或非伸縮性者。作為可使用於本發明之支持體，可舉例如聚乙烯、聚丙烯、聚丁二烯、乙烯-乙酸乙烯共聚物、聚氯乙烯、聚酯、尼龍及聚胺基甲酸乙酯等之合成樹脂之薄膜、薄片、薄片狀多孔物、薄片狀發泡體、織布或不織布；紙；此等之積層物等。

其次，說明有關本發明之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑之製造方法之適合個例。首先，將構成上述黏合劑層之各成份（藥物以外），以分別所定之比率，於氮氣等之不活性環境下加熱混合，添加藥物後再攪拌而得均勻溶解物。另外，添加上述各成份及藥物於己烷、甲苯及醋酸乙酯等有機溶劑而成各自所定的比例，攪拌而得均勻溶解物。

其次，將此溶解物以通常的方法，直接延展於支持體上，以剝離被覆物被覆後，切斷成所需形狀，或亦可暫時將此溶解物延展於剝離被覆物上，再被覆於支持體上，將溶解物壓著轉置於支持體上後，切斷成所需形狀。另外，使用有機溶劑而得均勻溶解物時，延展於支持體上後，由

乾燥機乾燥，揮發除去有機溶劑後，以剝離被覆物被覆，或亦可延展於剝離被覆物後，由乾燥機乾燥，揮發除去有機溶劑後，壓著轉置於支持體。

作為如此之剝離被覆物，可舉例如施以剝離處理（如矽處理）之剝離紙、玻璃紙或合成樹脂薄膜（聚乙烯、聚丙烯、聚酯、聚氯乙烯及聚偏氯乙烯等）。

另外，於上述製造方法中，配合各基劑成份、藥物及其他添加成份之順序係僅敘述其中之一例，貼付劑之製造方法並不局限於此配合順序的方法。

【實施方式】

實施例

以下係基於實施例及比較例而更具體地說明本發明，但本發明並不局限於此等實施例者，於不逸脫本發明之技術思想之範圍下，可有各種變化。

實施例 1

混合如下述配方所示之各成份於甲苯為混合物，攪拌而得均勻溶解物。其次，將此溶解物延展於剝離被覆物（聚酯薄膜）上，使乾燥後之厚度成為 $100\ \mu\text{m}$ ，由乾燥機乾燥，揮發除去甲苯後，被覆於支持體（厚度約為 $550\ \mu\text{m}$ 之聚酯布）上，將黏合劑層壓著轉置於支持體上而得含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑。另外，下述配方之數值係指「質量 %」。

(配 方)

SIS	10
PIB	15
流 動 鏈 烯 烴	31
脂 環 族 系 石 油 樹 脂	30
氯 化 鉍	1
油 酸	2
左 旋 薄 荷 醇	2
聚 乙 二 醇	2
硬 脂 酸 鋅	4
二 克 氯 吩 鈉	3。

另外，上述配方所示之各成份係使用下述者。

SIS (苯 乙 烯 - 異 戊 二 烯 - 苯 乙 烯 嵌 段 共 聚 物) : 日
本 合 成 橡 膠 (股) 社 製 , 商 品 名 : SIS - 5229 ;

PIB (聚 異 丁 烯) : BASF 社 製 , 商 品 名 : Oppanol B
- 200 ;

流 動 鏈 烯 烴 : Kaneda (股) 社 製 , 商 品 名 : HI-CALL
M - 352 ;

脂 環 族 系 石 油 樹 脂 : 荒 川 化 學 工 業 (股) 社 製 , 商 品
名 : AlconP - 100 ;

聚 乙 二 醇 : 三 洋 化 成 工 業 (股) 社 製 , 商 品 名 :

Macrogol 1500，平均分子量：1300 至 1600。

實施例 2 至 3 及比較例 1 至 3

除了使用如下所述者為聚乙二醇以外，與實施例 1 同樣地操作，而得含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑。

實施例 2：三洋化成工業（股）社製，商品名：Macrogol 4000，平均分子量：2600 至 3800；

實施例 3：三洋化成工業（股）社製，商品名：Macrogol 6000，平均分子量：7300 至 9300；

比較例 1：三洋化成工業（股）社製，商品名：Macrogol 200，平均分子量：190 至 210；

比較例 2：三洋化成工業（股）社製，商品名：Macrogol 400，平均分子量：380 至 420；

比較例 3：三洋化成工業（股）社製，商品名：Macrogol 600，平均分子量：570 至 630。

實施例 4

除了未配合硬脂酸鋅以外，與實施例 1 同樣地操作，而得含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑。

試驗例 1（過苛條件下之藥物安定性試驗）

將實施例 1 至 3 及比較例 1 至 3 所得含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑之藥物安定性試驗如下所述評估之。亦即，將貼付劑於 40℃ 下，保存 2 個月、3 個月及 6 個月，

以及於 50℃ 下，保存 2 個月及 3 個月後，保存後之貼付劑中藥物（二克氯吩）之殘存量由液相層析法測定，算出藥物殘存率（%）。另外，測定係重覆 3 次進行，所得結果之平均值如表 1 所示。

（表 1）

	40℃-2 個月保存	40℃-3 個月保存	40℃-6 個月保存	50℃-2 個月保存	50℃-3 個月保存
實施例 1	99.2	98.5	97.5	97.3	96.0
實施例 2	98.9	98.8	98.2	98.0	96.8
實施例 3	99.0	99.0	98.2	98.1	97.2
比較例 1	94.0	93.2	88.1	89.3	84.8
比較例 2	95.2	94.7	90.2	90.2	85.3
比較例 3	96.1	95.3	90.3	90.5	86.0

如表 1 所示之結果顯示，確認使用平均分子量為 1000 以上之聚乙二醇之本發明之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑（實施例 1 至 3）與平均分子量未滿足其條件之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑（比較例 1 至 3）相比較，於過苛條件下之長期保存安定性明顯地優異。另外，藥物殘存率為 90% 以下者，一般係不適合作為商品。

試驗例 2（觀察貼付劑層中有無結晶）

由顯微鏡觀察實施例 1 及 4 中所得之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑之貼付層中有無結晶而評估。其結果，確認實施例 1 中所得之貼付劑層中完全沒有發生結晶，相對於此，認為實施 4 中所得之貼付劑層中僅發生些微結晶。

產業上利用性

如以上說明，依據本發明，關於含有具有羧基或其鹽之非固醇系消炎鎮痛劑作為藥效成份之貼付劑，可得到即使於 40℃ 以上高溫之過苛條件下，保存安定性仍然優異之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑

具備支持體與該支持體上所積層之粘合劑層之貼付劑，含有具有羧基或其鹽之非固醇系消炎鎮痛劑以及平均分子量為 1000 以上之聚乙二醇於該粘合劑層中為特徵之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：

98年10月22日修正本

公告本

拾、申請專利範圍

1.一種含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑，其特徵為，具有支持體與該支持體上所積層之粘合劑層之貼付劑，於該粘合劑層中含有 1~25 質量%之 Diclofenac sodium、1~6 質量%之平均分子量為 1000 以上之聚乙二醇、以及 1~6 質量%之硬脂酸鋅。

2.如申請專利範圍第 1 項之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑，其中該粘合劑層中更含有 0.1~5 質量%之 L-薄荷醇。

3.如申請專利範圍第 1 項之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑，其中該粘合劑層中，相對該 Diclofenac sodium 而言在 0.5~10 倍莫耳之範圍含有氯化銨。

4.如申請專利範圍第 1 項之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑，其中於該粘合劑層中，含有 0.1~10 質量%之油酸。

5.如申請專利範圍第 1 項之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑，其中於該粘合劑層中，含有 0.1~5 質量%之 L-薄荷醇以及 0.1~10 質量%之油酸。

6.如申請專利範圍第 1 項之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑，其中於該粘合劑層中，含有 0.1~5 質量%之 L-薄荷醇、0.1~10 質量%之油酸、以及相對該 Diclofenac sodium 而言在 0.5~10 倍莫耳之範圍含有之氯化銨。

7.如申請專利範圍第 1 項之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑，其中於該粘合劑層中，含有 20~45 質量%之脂

環族系石油樹脂。

8.如申請專利範圍第 1 項之含有非固醇系消炎鎮痛劑貼付劑，其中於該粘合劑層中，含有 10～35 質量%之苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、以及 2～20 質量%之聚異丁烯。

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：無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無