

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03820684.6

[51] Int. Cl.

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/48 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 100411687C

[22] 申请日 2003.8.7 [21] 申请号 03820684.6

[30] 优先权

[32] 2002.8.28 [33] JP [31] 249417/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/010091 2003.8.7

[87] 国际公布 WO2004/019987 日 2004.3.11

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.28

[73] 专利权人 久光制药株式会社

地址 日本佐贺县

[72] 发明人 寺原孝明 间和之助 利光新太
肥后成人

[56] 参考文献

JP4368323 A 1992.12.21

JP9315957 A 1997.12.9

JP2002515424 A 2002.5.29

WO9640193 A 1996.12.19

WO0238139 A 2002.5.16

审查员 陈晏晏

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 陈 昕

权利要求书 2 页 说明书 17 页

[54] 发明名称

贴剂

[57] 摘要

贴剂，其具有支持体、在该支持体上配置的配合了粘合基础剂和培高利特和/或其在药学上允许的盐的粘合剂层，粘合基础剂含有分子中实质上不具有羧基和羟基且具有自粘着性的丙烯酸系高分子、和橡胶系高分子，丙烯酸系高分子的含量和橡胶系高分子的含量的重量比为 1:1~1:9。

1. 贴剂，其具有支持体、在该支持体上配置的配合了粘合基础剂和培高利特和/或其在药理学上允许的盐的粘合剂层，

其中，所述粘合基础剂含有分子中实质上不具有羧基和羟基且具有自粘着性的丙烯酸系高分子、和橡胶系高分子，所述丙烯酸系高分子的含量和所述橡胶系高分子的含量的重量比为 1 : 1 ~ 1 : 9，

所述丙烯酸系高分子是：

将含有选自丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸己酯、丙烯酸庚酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸壬酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、丙烯酸十三烷基酯中的至少一种的单体聚合得到的丙烯酸系高分子；

所述橡胶系高分子为从苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯橡胶、聚异丁烯、异戊二烯橡胶和硅橡胶中选取的至少 1 种。

2. 权利要求 1 所述的贴剂，其中，所述粘合基础剂还含有具有碱性氮且不具有自粘着性的含碱性氮的高分子，所述丙烯酸系高分子和所述橡胶系高分子的合计含量与所述含碱性氮的高分子的含量的重量比为 9 : 1 ~ 1 : 1，

所述含碱性氮的高分子是选自：

选自（甲基）丙烯酸二烷基氨基烷基酯和乙烯基吡咯烷酮的聚合性胺的均聚物，上述聚合性胺的 2 种以上的共聚物，上述聚合性胺的 1 种或 2 种以上与其它可聚合单体的共聚物以及聚乙烯基醇缩醛二乙基胺基酯酸酯中的至少一种。

3. 权利要求 2 所述的贴剂，其中，所述含有碱性氮的高分子为从甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲氨基乙酯共聚物和聚乙烯醇缩醛二乙基氨基乙酸酯中选取的至少 1 种。

4. 权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的贴剂，其中，所述粘合剂层还

含有脂环族饱和烃树脂，所述丙烯酸系高分子和所述橡胶系高分子的合计含量与所述脂环族饱和烃树脂的含量的重量比为1:1~1:9。

5. 权利要求1~3中任一项所述的贴剂，其中，所述丙烯酸系高分子为从

含有从丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸丁酯、双丙酮丙烯酰胺和四甘醇二甲基丙烯酸酯中选取的至少1种的聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸甲酯的共聚物；

丙烯酸2-乙基己酯、N-乙基-2-吡咯烷酮和二甲基丙烯酸-1,6-己二醇酯共聚物；以及

丙烯酸2-乙基己酯、醋酸乙烯酯共聚物中选取的至少1种。

6. 权利要求1~3中任一项所述的贴剂，其中，所述橡胶系高分子为苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物。

7. 权利要求1~3中任一项所述的贴剂，其中，所述丙烯酸系高分子为从丙烯酸2-乙基己酯、N-乙基-2-吡咯烷酮和二甲基丙烯酸-1,6-己二醇酯共聚物以及丙烯酸2-乙基己酯和醋酸乙烯酯共聚物中选取的至少1种，所述橡胶系高分子为苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物。

8. 权利要求1~3中任一项所述的贴剂，其中，在所述粘合剂层中配合培高利特的甲磺酸盐。

9. 权利要求1~3中任一项所述的贴剂，其中，所述粘合剂层还含有有机酸类，所述有机酸类为选自醋酸、丙酸、柠檬酸、异丁酸、己酸、辛酸、乳酸、马来酸、丙酮酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苯二甲酸、水杨酸、苯甲酸、乙酰基水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、丙磺酸、丁磺酸、聚氧乙烯烷基醚磺酸、N-2-羟乙基哌啶-N'-2-乙磺酸、脱氢胆酸或它们的盐的至少一种。

10. 权利要求9所述的贴剂，其中，所述有机酸类为醋酸和/或其在药理学上允许的盐。

贴剂

技术领域

本发明涉及贴剂，具体地说，涉及使用了培高利特（pergolide，硫丙麦角林）的贴剂。

背景技术

以往作为药物的给药法，已知使用片剂、胶囊剂、糖浆剂等的经口给药法，但近年来一直研究使用贴剂将药物经皮给药的方法。使用贴剂的方法可以消除经口给药法产生的问题，而且具有给药次数减少、适应性提高、给药及其终止容易等优点。因此，作为特别是当患者为老人和小儿时有用的药物给药法，受到人们的期待。

正常皮肤的角质层具有防止异物侵入体内的阻隔功能。由于该阻隔功能，使用以往的贴剂时常常是配合的药剂成分没有充分被经皮吸收。此外，由于角质层的脂溶性高，因此一般而言药物的皮肤透过性显著降低。

因此，为了提高经皮给药法中药物的经皮吸收性，对于用于贴剂的粘合剂的组成等进行了研究。作为其中一环，提出了在粘合基础剂中使用丙烯酸系高分子或橡胶系高分子等高分子材料的贴剂（特开平4-266821号公报、特开平9-301854号公报等）。

发明内容

但是，即使使用了上述以往的贴剂，药物的皮肤透过性也未必充分。此外，在这些以往的贴剂中，如果提高药物的经皮吸收性，粘合剂层的凝集性、粘着性等制剂物性受到损害等，要满足作为贴剂所要求的全部特性是非常困难的。此外，贴剂中使用的药物的性质因其种类而多种多样，另一方面，粘合基础剂对于特定的药物的适合性尚未彻底研究。

本发明鉴于上述以往技术所具有的课题而提出，目的在于提供贴

剂,该贴剂在使用培高利特和/或其在药学上允许的盐作为药物时,可以以高水准实现药物的皮肤吸收性和制剂物性两者。

本发明者们为了实现上述目的反复进行了锐意研究,结果发现:以往的贴剂中使用的高分子材料中丙烯酸系高分子多在其分子中具有羧基(-COOH)和羟基(-OH)作为用于交联的反应点,使用这样的丙烯酸系高分子要同时实现药物的皮肤透过性和制剂物性两者是非常困难的。此外,以该见识为基础进一步研究的结果发现:在使用培高利特和/或其在药学上允许的盐作为药物的贴剂中,通过在粘合剂层中以各自特定比率含有实质上不具有羧基和羟基且具有自粘着性的丙烯酸系高分子、和橡胶系高分子,解决了上述课题,从而完成了本发明。

即,本发明的贴剂具有支持体、在该支持体上配置的配合了粘合基础剂和培高利特和/或其在药学上允许的盐的粘合剂层,其特征在于:粘合基础剂含有分子中实质上不具有羧基和羟基且具有自粘着性的丙烯酸系高分子、和橡胶系高分子,丙烯酸系高分子的含量和橡胶系高分子的含量的重量比为1:1~1:9。

本发明中所谓的“具有自粘着性”是指将高分子成型为薄膜状,使用该薄膜在常温下进行粘着试验(转球法、JIS Z 0237)时球在薄膜上停下来。

在本发明的贴剂中,优选粘合基础剂还含有具有碱性氮且不具有自粘着性的含碱性氮的高分子,丙烯酸系高分子和橡胶系高分子的合计含量与含碱性氮的高分子的含量的重量比为1:1~9:1。

此外,在本发明的贴剂中,优选含有碱性氮的高分子为从甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲氨基乙酯共聚物和聚乙烯醇缩醛(polyvinyl ecetal)二乙基氨基乙酸酯中选取的至少1种。

此外,在本发明的贴剂中,优选粘合剂层还含有脂环族饱和烃树脂系增粘剂,丙烯酸系高分子和橡胶系高分子的合计含量与增粘剂的含量的重量比为1:1~1:9。

此外,在本发明的贴剂中,优选丙烯酸系高分子为从以下聚合物中选取的至少1种:含有从丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸丁酯、双丙酮

丙烯酰胺和四甘醇二甲基丙烯酸酯中选取的至少 1 种的聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸甲酯的共聚物；丙烯酸 2-乙基己酯、N-乙基-2-吡咯烷酮和二甲基丙烯酸-1,6-己二醇酯共聚物；以及丙烯酸 2-乙基己酯、醋酸乙烯酯共聚物。

此外，在本发明的贴剂中，优选橡胶系高分子为从苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯橡胶、聚异丁烯、异戊二烯橡胶和硅橡胶中选取的至少 1 种，更优选为苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物。

此外，在本发明的贴剂中，优选丙烯酸系高分子为从丙烯酸 2-乙基己酯、N-乙基-2-吡咯烷酮和二甲基丙烯酸-1,6-己二醇酯共聚物以及丙烯酸 2-乙基己酯、醋酸乙烯酯共聚物中选取的至少 1 种，橡胶系高分子为苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物。

此外，在本发明的贴剂中，优选在粘合剂层中配合培高利特的甲磺酸盐。

此外，在本发明的贴剂中，优选粘合剂层还含有有机酸类，更优选该有机酸类为醋酸和/或其在药学上允许的盐。

具体实施方式

以下对本发明优选的实施方式进行详细说明。

本发明的贴剂具有支持体、在该支持体上配置的配合了粘合基础剂和培高利特和/或其在药学上允许的盐的粘合剂层，粘合基础剂含有分子中实质上不具有羧基和羟基且具有自粘着性的丙烯酸系高分子、和橡胶系高分子，丙烯酸系高分子的含量和橡胶系高分子的含量的重量比为 1:1~1:9。

作为本发明的贴剂中使用的支持体，如果能支持粘合剂层则并无特别限制，可以使用伸缩性或非伸缩性的支持体。其中，优选从具有水蒸汽透过性的纱布、无纺布、编织布中选取的支持体。如果使用具有水蒸汽透过性的支持体，在粘贴时可以使患部和贴剂之间存留的汗有效地散发，可以防止汗引起的潮热和皮肤刺激。作为该支持体，具体可以列举布、无纺布、聚氨酯、聚酯、聚丙烯、聚醋酸乙烯酯、聚

偏氯乙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、铝片、尼龙、丙烯酸树脂、棉、人造丝、醋酸酯等合成或天然纤维、或将这些纤维复合而成的纺织布、无纺布、编织布，以及这些与具有水蒸汽透过性的薄膜的复合材料等。其中，从安全性、通用性和伸缩性方面出发，优选使用聚酯制编织布。

此外，本发明所涉及的支持体的厚度并无特别限制，厚度优选为5~1000 μm 的范围内。支持体的厚度如果不足上述下限值，粘贴时存在操作容易性下降的倾向，另一方面，如果支持体的厚度超过上述上限值，则在贴剂的制备工序中支持体或贴剂的切断变得困难等，存在制备容易性降低的倾向。

在本发明的贴剂中，在上述支持体上配置配合了粘合基础剂和培高利特和/或其在药理学上允许的盐的粘合剂层。这里，本发明所涉及的粘合基础剂含有分子中实质上不具有羧基和羟基且具有自粘着性的丙烯酸系高分子（以下有时简称为“丙烯酸系高分子”）、和橡胶系高分子。

本发明所涉及的分子中实质上不具有羧基（羧酸基、 $-\text{COOH}$ ）和羟基（ $-\text{OH}$ ）的丙烯酸系高分子，是指其分子中不具有能成为交联时的反应点的羧基和羟基的丙烯酸系高分子。该高分子可以通过聚合不具有羧基和羟基的单体而制备。作为该单体，可以列举丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸2-乙基丁酯、丙烯酸己酯、丙烯酸庚酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸壬酯、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷基酯、丙烯酸十三烷基酯、其他与目的丙烯酸系高分子对应的（甲基）丙烯酸酯等。

作为本发明所涉及的丙烯酸系高分子的优选例，可以列举：

（A1）含有从丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸丁酯、二丙酮丙烯酰胺和四甘醇二甲基丙烯酸酯中选取的至少1种的聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸甲酯的共聚物；

（A2）丙烯酸2-乙基己酯、N-乙基-2-吡咯烷酮和二甲基丙烯酸-1,6-己二醇酯共聚物；

(A3) 丙烯酸 2-乙基己酯、醋酸乙烯酯共聚物。

此外, 作为分子中实质上不具有羧基、羟基且具有自粘着性的丙烯酸系高分子的商品例, 包括由ナショナルスターチ&ケミカル公司供给的 DURO-TAK87-2097 (不具有官能团)、DURO-TAK87-2194 (不具有官能团)、DURO-TAK87-4098 (不具有官能团) 等。其中, 如果使用丙烯酸 2-乙基己酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮和二甲基丙烯酸-1, 6-己二醇酯共聚物和/或丙烯酸 2-乙基己酯、醋酸乙烯酯共聚物, 药物的皮肤透过性和制剂物性两者存在进一步提高的倾向, 因此更优选。这些丙烯酸系高分子可以单独使用 1 种, 也可以 2 种以上组合使用。

在上述的丙烯酸系高分子的制备工序中, 具有羧基和羟基的单体作为杂质以微量存在于原料单体中, 聚合时引起热降解等副反应, 有时在制备的丙烯酸系高分子中导入来自杂质的羧基或羟基, 但只要该丙烯酸系高分子不损害本发明的贴剂具有的足够高的药物的皮肤透过性和足够高的制剂物性, 可包括于分子中实质上不具有羧基和羟基的丙烯酸系高分子中。

但是, 本发明所涉及的丙烯酸系高分子中的羧基和羟基即使来自其制备工序中杂质的混入或热降解等副反应, 也优选尽可能使其减少。

本发明所涉及的丙烯酸系高分子的粘均分子量优选 200000 ~ 1000000。丙烯酸系高分子的粘均分子量如果不足上述下限值, 存在制剂物性 (特别是凝集性) 降低的倾向, 另一方面, 如果超过上述上限值, 则与粘合剂层中含有的其他成分的相容性存在降低的倾向。

此外, 本发明所涉及的橡胶系高分子是指天然或合成的弹性聚合物。作为该橡胶系高分子的优选例, 可以列举:

- (S1) 苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物
- (S2) 苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物
- (S3) 苯乙烯-丁二烯橡胶
- (S4) 聚异丁烯
- (S5) 异戊二烯橡胶
- (S6) 硅橡胶。

其中，如果使用苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物或聚异丁烯，药物的皮肤透过性和制剂物性两者存在进一步提高的倾向，因此更优选。这些橡胶系高分子可以单独使用1种，也可以2种以上组合使用。

此外，如果使用从丙烯酸 2-乙基己酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮和二甲基丙烯酸-1,6-己二醇酯共聚物以及丙烯酸 2-乙基己酯、醋酸乙烯酯共聚物中选取的至少1种作为丙烯酸系高分子，使用苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物作为橡胶系高分子，药物的皮肤透过性和制剂物性两者进一步提高，因此优选。

本发明所涉及的橡胶系高分子的粘均分子量优选为 30000 ~ 2500000，更优选为 100000 ~ 1700000。如果该粘均分子量不足上述下限值，存在制剂物性（特别是粘着性）降低的倾向，另一方面，如果超过上述上限值，则与粘合剂层中含有的其他成分的相容性存在降低的倾向。

在本发明中，分子中实质上不具有羧基和羟基的丙烯酸系高分子的含量和橡胶系高分子的含量的重量比有必要在 1:1 ~ 1:9 的范围内。通过使两者含量的重量比在上述范围内，当在粘合剂层中配合培高利特和/或其在药学上允许的盐作为药物时，该药物的皮肤透过性显著提高，而且可以达成高水准的制剂物性。此外，通过使两者含量的重量比为上述范围内，给予粘合剂层适度的粘着力，粘付性、皮肤刺激性得以改善。需说明的是橡胶系高分子的含量如果不足丙烯酸系高分子含量的1倍，药物的皮肤透过性变得不足。此外，如果橡胶系高分子的含量超过丙烯酸系高分子含量的9倍，制剂物性变得不足。

本发明所涉及的丙烯酸系高分子的含量相对于橡胶系高分子的含量的重量比如果在上述范围内，则并无特别限制，以粘合基础剂总量为基准，优选为 0.2 ~ 60 重量%，更优选为 0.5 ~ 50 重量%，进一步优选为 1 ~ 40 重量%。如果丙烯酸系高分子的配合量不足上述下限值，药物的皮肤透过性存在降低的倾向，另一方面，如果超过上述上限值，则粘合剂层的凝集力存在下降的倾向。

此外，本发明所涉及的橡胶系高分子的配合量相对于丙烯酸系高

分子的含量的重量比如果在上述范围内,则并无特别限制,以粘合基础剂总量为基准,优选为0.2~60重量%,更优选为0.5~50重量%,进一步优选为1~40重量%。如果橡胶系高分子的配合量不足上述下限值,药物的皮肤透过性存在降低的倾向,另一方面,如果超过上述上限值,则粘合剂层的粘着力存在下降的倾向。

本发明所涉及的粘合剂优选除了上述丙烯酸系高分子和橡胶系高分子外还含有具有碱性氮且不具有自粘着性的含碱性氮的高分子(以下简称为“含碱性氮的高分子”)。通过使粘合剂层含有含碱性氮的高分子,可以使药物的溶解性和制剂物性进一步提高。因此,当在粘合剂层配合培高利特和/或其在药学上允许的盐时,可以实现更确实地防止这些药剂结晶析出的现象,也耐长期保存,皮肤吸收性良好,并且长时间持续发挥药理效果的贴剂。

作为所涉及的含有碱性氮的高分子,可以使用具有氨基、酰胺基、亚氨基、酰亚胺基等官能团的高分子。当含有碱性氮的高分子具有氨基时,该氨基可以为伯、仲、叔氨基的任何一种。此外,当氨基为仲或叔氨基时,取代烷基可以为链状,也可以形成环。

作为该含有碱性氮的高分子,可以列举(甲基)丙烯酸二甲基氨基乙酯、(甲基)丙烯酸二乙基氨基乙酯等(甲基)丙烯酸二烷基氨基烷基酯或乙烯基吡咯烷酮等聚合性胺的均聚物或这些2种以上的共聚物、上述聚合性胺的1种或2种以上与其他可以聚合的单体的共聚物、聚乙烯醇缩醛二乙基氨基乙酸酯等聚乙烯基二烷基氨基乙酸酯等。

作为可以与聚合性胺聚合的单体,可以列举丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸异丁酯、丙烯酸己酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、丙烯酸异癸酯、丙烯酸月桂酯、丙烯酸硬脂酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸异丁酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸异癸酯、甲基丙烯酸月桂酯、甲基丙烯酸硬脂酯等。

在上述含有碱性氮的高分子中,如果使用从甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯共聚物和聚乙烯醇缩醛二

乙基氨基乙酸酯中选取的至少 1 种，可以以更高水准同时达成药物的皮肤透过性和制剂物性，因此优选。作为甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯共聚物，可以使用オイドラギット E（商品名、レーム社制）等，作为聚乙烯醇缩醛二乙基氨基乙酸酯，可以使用 AEA（商品名、三共（株）社制）等市售品。

含有碱性氮的高分子的粘均分子量优选为 100000~5000000，更优选为 1000000~3000000。如果含有碱性氮的高分子的粘均分子量不足上述下限值，存在含有碱性氮的高分子的添加效果（特别是凝集性）变得不充分的倾向，另一方面，如果超过上述上限值，存在与粘合剂层所含的其他成分的相容性降低的倾向。

粘合基础剂中含有碱性氮的高分子的含量并无特别限制，优选丙烯酸系高分子和橡胶系高分子的合计含量与含有碱性氮的高分子的含量的重量比为 9:1~1:1。含有碱性氮的高分子如果不足丙烯酸系高分子和橡胶系高分子的合计含量的 1/9，含有碱性氮的高分子产生的药物的皮肤透过性提高效果有降低的倾向。此外，如果含有碱性氮的高分子的含量超过丙烯酸系高分子和橡胶系高分子的合计含量的 1 倍，粘合剂层的粘着性存在降低的倾向。

此外，粘合基础剂中含有碱性氮的高分子的含量，以粘合基础剂总量为基准，优选为 1~30 重量%，更优选为 5~20 重量%。如果含有碱性氮的高分子的含量不足上述下限值，存在药物的皮肤透过性下降的倾向，另一方面，如果超过上述上限值，存在粘合剂层的粘着性下降的倾向。

在本发明中，只要不损害药物的皮肤透过性和制剂物性，在粘合剂层中可以进一步含有乙烯-醋酸乙烯酯共聚物（EVA、醋酸乙烯酯的含量：5~60 重量%）等橡胶系高分子。该橡胶系高分子的含量以粘合剂层中含有的化合物总量为基准，优选 0.05~1 重量%。

在本发明的贴剂中，在粘合剂层中配合培高利特和/或其在药学上允许的盐作为有效成分。当配合培高利特在药学上允许的盐时，其盐可以是无机盐、有机盐的任何一种，但特别优选甲磺酸盐（即甲磺酸

培高利特)。

在本发明中,培高利特和/或其在药学上允许的盐的配合量以粘合剂层中含有的化合物总量为基准,优选为0.1~50重量%,更优选为1~20重量%。如果培高利特和/或其在药学上允许的盐的配合量不足上述下限值,药物的皮肤透过性存在降低的倾向。另一方面,如果该配合量超过上述上限值,则培高利特和/或其在药学上允许的盐有可能不能溶解于粘合剂层中而结晶析出,存在物性降低的倾向。

本发明所涉及的粘合剂层含有上述的粘合基础剂和药物,除了这些成分外还可以含有增粘剂。作为本发明中使用的增粘剂,具体地说,可以列举松香衍生物(松香、松香的甘油酯、氢化松香、氢化松香的甘油酯、松香的季戊四醇酯等)、脂环族饱和烃树脂(アルコン P100(荒川化学工业社制)等)、脂肪族系烃树脂(クイントン B-170(日本瑞翁公司制造)等)、萜烯树脂(クリアロン P-125(ヤスハラケミカル社制)等)、马来酸树脂等。其中,优选氢化松香的甘油酯、脂肪族系烃树脂、萜烯树脂,特别优选脂环族饱和烃树脂。

本发明所涉及的增粘剂的配合量并无特别限制,以粘合剂层中含有的化合物总量为基准,优选为5~70重量%,更优选为5~60重量%,进一步优选为10~50重量%。增粘剂的配合量如果不足上述下限值,存在增粘剂的配合产生的贴剂的粘着力提高效果变得不足的倾向,另一方面,如果超过上述上限值,在剥离贴剂时存在皮肤刺激性增加的倾向。

此外,当使用脂环族饱和烃树脂作为增粘剂时,丙烯酸系高分子和上述橡胶系高分子的合计含量与增粘剂的含量的重量比优选为1:1~1:9。丙烯酸系高分子、橡胶系高分子和增粘剂各含量如果满足上述条件,得到培高利特和/或其在药学上允许的盐的皮肤透过性和制剂物性两者进一步提高,而且粘着力进一步提高,粘贴性、皮肤刺激性进一步改善的贴剂。

此外,在本发明中,优选粘合剂层还含有有机酸类。作为该有机酸类,可以列举脂肪族(一、二或三)羧酸(醋酸、丙酸、柠檬酸(包

括柠檬酸酐)、异丁酸、己酸、辛酸、乳酸、马来酸、丙酮酸、草酸、琥珀酸、酒石酸等)、芳香族羧酸(苯二甲酸、水杨酸、苯甲酸、乙酰基水杨酸等)、烷基磺酸(甲磺酸、乙磺酸、丙磺酸、丁磺酸、聚氧乙烯烷基醚磺酸等)、烷基磺酸衍生物(N-2-羟乙基哌啶-N'-2-乙磺酸)、胆酸衍生物(脱氢胆酸等)、或这些的盐(例如钠盐等碱金属盐)等。在这些有机酸类中,优选羧酸类和它们的盐,特别优选醋酸、醋酸钠和柠檬酸。这些有机酸类可以单独使用1种,也可以2种以上组合使用。

在本发明所涉及的粘合剂层中,有机酸类的含量并无特别限制,以粘合剂层中含有的化合物总量为基准,优选为0.01~20重量%,更优选为0.1~15重量%,进一步优选为0.1~10重量%。有机酸的含量如果不足上述下限值,有机酸产生的药物的皮肤透过性提高效果变得不充分,另一方面,如果超过上述上限值,皮肤刺激性存在增加的倾向。

此外,本发明所涉及的粘合剂层还可以含有吸收促进剂。作为该吸收促进剂,可以使用以往在皮肤中的吸收促进作用得到确认的化合物,具体地,可以列举碳数6~20的脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯、酰胺、或醚类、芳香族有机酸、芳香族醇、芳香族有机酸酯或醚等。这些化合物可以为饱和、不饱和的任何一种,此外,可以为直链状、分支状、环状的任何一种。此外,在本发明中,可以使用乳酸酯类、醋酸酯类、单萜系化合物、倍半萜系化合物、Azone、Azone衍生物、甘油脂肪酸酯类、丙二醇脂肪酸酯类、脱水山梨糖醇脂肪酸酯类(Span系)、聚山梨酸酯系化合物(Tween系)、聚乙二醇脂肪酸酯类、聚氧乙烯固化蓖麻油系化合物(HCO系)、聚氧乙烯烷基醚类、蔗糖脂肪酸酯类、植物油等作为吸收促进剂。在这些吸收促进剂中,优选辛酸、癸酸、己酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、异硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、月桂醇、肉豆蔻醇、油醇、异硬脂醇、鲸蜡醇、月桂酸甲酯、月桂酸乙酯、月桂酸二乙醇酰胺、肉豆蔻酸异丙酯、肉豆蔻酸十四烷基酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、棕榈酸十六烷基酯、

水杨酸、水杨酸甲酯、水杨酸乙二醇酯、肉桂酸、肉桂酸甲酯、甲酚、乳酸十六烷基酯、乳酸月桂酯、醋酸乙酯、醋酸丙酯、香茅醇、百里酚、丁子香酚、萜品醇、1-薄荷醇、冰片、d-柠檬烯、异丁子香酚、异冰片、橙花醇、dl-樟脑、甘油单辛酸酯、甘油单癸酸酯、甘油单月桂酸酯、甘油单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、聚山梨酸酯 20、丙二醇、丙二醇单月桂酸酯、聚乙二醇单月桂酸酯、聚乙二醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯月桂基醚、HCO-60、焦性硫代癸烷、橄榄油，更优选月桂醇、肉豆蔻醇、异硬脂醇、月桂酸二乙醇酰胺、甘油单辛酸酯、甘油单癸酸酯、甘油单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、丙二醇单月桂酸酯、聚氧乙烯月桂基醚、焦性硫代癸烷。这些吸收促进剂可以单独使用 1 种，也可以 2 种以上组合使用。

在本发明所涉及的粘合剂层中，吸收促进剂的含量并无特别限制，以粘合剂层中含有的化合物总量为基准，优选为 0.01~20 重量%，更优选为 0.05~10 重量%，进一步优选为 0.1~5 重量%。吸收促进剂的含量如果不足上述下限值，吸收促进剂产生的药物的皮肤透过性提高效果存在变得不充分的倾向，另一方面，如果超过上述上限值，存在浮肿等对皮肤的刺激性增加的倾向。

此外，本发明所涉及的粘合剂层可以进一步含有增塑剂。作为该增塑剂，具体可以列举石油系油（石蜡系操作油、环烷系操作油、芳香族系操作油等）、三十碳烷、三十碳六烯、植物系油（橄榄油、山茶油、蓖麻油、妥尔油、花生油）、硅油、液状橡胶（聚丁烯、液状异戊二烯橡胶）、液状脂肪酸酯类（肉豆蔻酸异丙酯、月桂酸己酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二异丙酯等）、二甘醇、聚乙二醇、丙二醇、二丙二醇、甘油三乙酸酯、柠檬酸三乙酯、克罗他米通等。在这些增塑剂中，特别优选流动石蜡、液状聚丁烯、克罗他米通、癸二酸二乙酯、月桂酸己酯。这些增塑剂可以单独使用 1 种，也可以 2 种以上组合使用。

在本发明所涉及的粘合剂层中，增塑剂的含量并无特别限制，以粘合剂层中含有的化合物总量为基准，优选为 5~70 重量%，更优选为

10~60 重量%，进一步优选为 10~50 重量%。增塑剂的含量如果不足上述下限值，存在增塑剂的配合产生的贴剂的凝集力提高效果变得不充分的倾向，另一方面，如果超过上述上限值，存在药物的皮肤透过性变得不充分的倾向。

此外，在本发明中，根据需要可以使粘合剂层中含有抗氧剂、填充剂、紫外线吸收剂等。

作为本发明所涉及的抗氧剂，优选生育酚和它们的酯衍生物、抗坏血酸、抗坏血酸硬脂酸酯、去甲二氢愈创木酸、二丁基羟基甲苯（BHT）、丁基羟基茴香醚；

作为填充剂，优选碳酸钙、碳酸镁、硅酸盐（例如，硅酸铝、硅酸镁等）、硅酸、硫酸钡、硫酸钙、锌酸钙、氧化锌、氧化钛；

作为紫外线吸收剂，优选对氨基苯甲酸衍生物、氨基酸衍生物、水杨酸衍生物、香豆素衍生物、氨基酸系化合物、咪唑啉衍生物、嘧啶衍生物、二噁烷衍生物。

在本发明所涉及的粘合剂层中，抗氧剂、填充剂、紫外线吸收剂的各自的含量并无特别限制，抗氧剂、填充剂和紫外线吸收剂含量的合计以粘合剂层中含有的化合物总量为基准，优选为 0~10 重量%，更优选为 0~5 重量%，进一步优选为 0~2 重量%。

在支持体上形成具有上述构成的粘合剂层时，其形成方法并无特别限制，例如，通过使粘合基础剂、培高利特和/或其在药学上允许的盐、以及根据需要添加的上述其他成分的混合物热熔解，涂布到支持体上，可以制备本发明的贴剂。此外，当本发明的贴剂在粘合剂层上还具有脱模纸时，通过将热熔解的上述混合物涂布到脱模纸上后，将支持体贴合到涂布面上，或者将热熔解的上述混合物涂布到支持体上后，将剥离纸贴合到涂布面上，可以制备本发明的贴剂。此外，也可以不将上述混合物热熔解，而使用将上述混合物溶解于甲苯、己烷、醋酸乙酯等溶剂中得到的涂布液，可以制备本发明的贴剂。

本发明的贴剂可以具有 1 层的粘合剂层，此外，在不损害培高利特和/或其在药学上允许的盐的皮肤透过性的情况下也可以具有 2 层

以上的粘合剂层。

此外，本发明所涉及的粘合剂层的膜厚并无特别限制，优选为20~200 μm 。粘合剂层的膜厚如果不足上述下限值，存在药物的皮肤透过性变得不充分的倾向，另一方面，如果超过上述上限值，存在容易产生粘贴后粘合剂附着在皮肤上而残存的现象（粘合剂残留）的倾向。

此外，当本发明的贴剂具有脱模纸时，作为该脱模纸，具体可以列举聚对苯二甲酸乙二醇酯等聚酯、聚氯乙烯、聚偏氯乙烯等的薄膜，上等纸和聚烯烃的层压膜等。在这些脱模纸中，如果对与粘合剂层接触的一侧的面实施聚硅氧烷处理，从贴剂剥离脱模纸时的操作容易性提高，因此优选。

以下，根据实施例和比较例对本发明更为具体地说明，但本发明并不限于以下的实施例。

[实施例 1]

将甲磺酸培高利特、醋酸、醋酸钠、山梨糖醇酐单月桂酸酯、异硬脂醇和流动石蜡放在乳钵中充分混合。将该混合物加入到丙烯酸2-乙基己酯-醋酸乙烯酯共聚物（高分子（A）），苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物（高分子（B）），甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯共聚物（オイドラギット E、高分子（C）），脂环族饱和烃树脂、庚烷和醋酸乙酯构成的混合液中，调制粘合剂层用涂布液。制备的涂布液中各成分的含量（以不包括庚烷和醋酸乙酯的化合物总量为基准的值）、高分子（A）和（B）的合计含量、高分子（A）的含量与高分子（B）的含量的重量比示于表1。在本实施例和后述的实施例2~6、比较例1~10中，表面活性剂的含量（5.0重量%）意味着山梨糖醇酐单月桂酸酯（2.0重量%）和异硬脂醇（3.0重量%）的合计含量。

然后，将制备的涂布液涂布到聚对苯二甲酸乙二醇酯制脱模纸上，将溶剂干燥除去，形成粘合剂层的膜。然后，将作为支持体的聚酯制编织布贴合到粘合剂层上，得到目的贴剂。

[实施例 2、3, 比较例 1、2]

在实施例 2、3 和比较例 1、2 中, 除了使各自的丙烯酸 2-乙基己酯、醋酸乙烯酯共聚物和苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物的含量如表 1、2 所示外, 与实施例 1 同样地制作贴剂。

[实施例 4~6, 比较例 3、4]

在实施例 4~6 和比较例 3、4 中, 除了各自不使用甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯共聚物, 使粘合剂层用涂布液的组成如表 1、2 所示外, 与实施例 1 同样地制作贴剂。

[比较例 5~10]

在比较例 5~10 中, 除了各自代替丙烯酸 2-乙基己酯、醋酸乙烯酯共聚物而使用具有羟基的丙烯酸系高分子 (DURO-TAK87-2287) 或具有羧基的丙烯酸系高分子 (DURO-TAK87-2852), 使粘合剂层用涂布液的组成如表 2、3 所示外, 与实施例 1 同样地制作贴剂。

(皮肤透过性试验)

使用实施例 1~6 和比较例 1~10 中制备的各贴剂进行以下的试验。

首先, 将无毛小鼠背部皮肤剥离, 以真皮侧作为受体侧层, 装入使外周部循环 37℃ 的温水的流通池中。然后, 将贴剂 (制剂适用面积 5cm²) 粘贴到皮肤的角质层侧, 作为受体层使用生理食盐水, 以 5ml/hr、每 2 小时从受体溶液中取样直至 24 小时, 在测定其流量的同时使用高速液相色谱仪测定药物浓度。由得到的测定值算出每 1 小时的药物透过速度, 求出定常状态下皮肤的每单位面积的药物透过速度。将从试验开始到 24 小时之间得到的药物透过速度的最大值 (最大皮肤透过速度) 示于表 1~3。

(制剂物性试验)

对于实施例 1~6 和比较例 1~10 的各贴剂, 评价粘合剂层的粘着性、凝集性和稳定性。粘着性的评价试验采用 Probe Tack Tester 和剥离试验机进行。此外, 凝集性的评价试验采用蠕变测定机进行。此外, 稳定性通过对在 40℃ 下保存了 6 个月的贴剂进行上述粘着性评

价试验而进行评价。根据以下基准对这些制剂物性进行评价。得到的结果示于表 1~3。

A: 非常好

B: 良好

C: 差

表 1

			实施 例 1	实施 例 2	实施 例 3	实施 例 4	实施 例 5	实施 例 6
组成 [重量 %]	(A)	丙烯酸 2-乙基己酯-醋酸 酸乙烯酯共聚物	1.43	4.29	7.15	2.4	7.2	11.95
	(B)	苯乙烯-异戊二烯-苯乙 烯共聚物	12.87	10.01	7.15	21.5	16.7	11.95
	(C)	甲基丙烯酸甲酯-甲基 丙烯酸丁酯-甲基丙烯 酸二甲基氨基乙酯共聚 物	9.6	9.6	9.6	—	—	—
	脂环族烃树脂		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	流动石蜡		15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	醋酸钠		1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
	醋酸		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
	表面活性剂		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	甲磺酸培高利特		9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
(A)、(B) 的合计[重量%]			14.3	14.3	14.3	23.9	23.9	23.9
(A) 和 (B) 的重量比			1 : 9	3 : 7	5 : 5	1 : 9	3 : 7	5 : 5
最大皮肤透过速度[μg/cm ² /hr]			19.6	17.0	14.8	8.6	7.0	6.0
制剂物性		粘着性	B	A	A	B	A	A
		凝集性	B	A	A	B	A	A
		稳定性	A	A	A	A	A	A

表 2

			比较 例 1	比较 例 2	比较 例 3	比较 例 4	比较 例 5
组 成 [重 量 %]	(A)	丙烯酸 2-乙基己酯、醋酸乙 烯酯共聚物	—	10.0	—	16.7	—
	(B)	苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共 聚物	14.3	4.3	23.9	7.2	12.8
	(C)	甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯 酸丁酯-甲基丙烯酸二甲基 氨基乙酯共聚物	9.6	9.6	—	—	9.6
	(D)	DURO-TAK87-2287	—	—	—	—	—
		DURO-TAK87-2852	—	—	—	—	1.4
	脂环族烃树脂		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	流动石蜡		15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	醋酸钠		1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
	醋酸		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
	表面活性剂		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	甲磺酸培高利特		9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
	(A)、(B) 的合计[重量%]			14.3	14.3	23.9	23.9
(A) 和 (B) 的重量比			0 : 10	7 : 3	0 : 10	7 : 3	0 : 10
最大皮肤透过速度[μg/cm ² /hr]			14.0	8.6	4.0	3.6	7.0
制剂物性		粘着性	C	B	C	B	B
		凝集性	C	C	C	C	C
		稳定性	—	—	—	—	—

表 3

			比较 例 6	比较 例 7	比较 例 8	比较 例 9	比较 例 10
组成 [重量 %]	(A)	丙烯酸 2-乙基己酯、醋酸乙 烯酯共聚物	—	—	—	—	—
	(B)	苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共 聚物	10.0	7.15	12.9	10.0	7.15
	(C)	甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯 酸丁酯-甲基丙烯酸二甲基 氨基乙酯共聚物	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6
	(D)	DURO-TAK87-2287	—	—	1.4	4.3	7.15
		DURO-TAK87-2852	4.3	7.15	—	—	—
	脂环族烃树脂		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	流动石蜡		15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	醋酸钠		1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
	醋酸		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
	表面活性剂		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	甲磺酸培高利特		9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
	(A)、(B) 的合计[重量%]			10.0	7.15	12.9	10.0
(A) 和 (B) 的重量比			0 : 10	0 : 10	0 : 10	0 : 10	0 : 10
最大皮肤透过速度[μg/cm ² /hr]			4.4	3.0	8.6	6.6	5.0
制剂物性		粘着性	C	C	B	C	C
		凝集性	C	C	C	C	C
		稳定性	—	—	—	—	—

如上所述,根据本发明,当使用培高利特和/或其在药学上允许的盐作为药物时,贴剂可以以高水准实现药物的皮肤吸收性和制剂物性两者。