



(10) 授权公告号 CN 110545816 B

(45) 授权公告日 2023.04.11

(21) 申请号 201880027056.2

藤田直子 铃木滋夫 海宝辉光

(22) 申请日 2018.04.19

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110545816 A

11247

专利代理师 段承恩 孙丽梅

(43) 申请公布日 2019.12.06

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

2017-086357 2017.04.25 JP

2017-129601 2017.06.30 JP

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.10.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2018/016115 2018.04.19

(56) 对比文件

CN 106794155 A, 2017.05.31

WO 2013171146 A1, 2013.11.21

董善刚. 硅橡胶粘合剂的现状与发展. 特种橡胶制品. 2002, (03), 全文.

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2018/198924 JA 2018.11.01

(73) 专利权人 久光制药株式会社

地址 日本佐贺县

审查员 汤艳星

(72) 发明人 小南和也 岛泷登 内田尚志

权利要求书1页 说明书14页

(54) 发明名称

贴附剂

(57) 摘要

本发明的贴附剂具备支持体层和粘着剂层, 上述粘着剂层含有选自布托啡诺及其药学上所容许的盐中的至少1种、橡胶系粘着基剂、以及有机硅系粘着基剂, 并且上述粘着剂层中的上述橡胶系粘着基剂与上述有机硅系粘着基剂的质量比(橡胶系粘着基剂的质量:有机硅系粘着基剂的质量)为9.5:0.5~1.9:8.1。

1. 一种贴附剂,其具备支持体层和粘着剂层,
所述粘着剂层含有选自布托啡诺及其药学上所容许的盐中的至少1种、橡胶系粘着基剂、以及有机硅系粘着基剂,并且
所述粘着剂层中的所述橡胶系粘着基剂与所述有机硅系粘着基剂的质量比即橡胶系粘着基剂的质量:有机硅系粘着基剂的质量为8.0:2.0~1.9:8.1,
所述粘着剂层中的所述有机硅系粘着基剂的含量相对于所述粘着剂层的总质量为1~47质量%,
所述橡胶系粘着基剂是苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物即SIS与聚异丁烯即PIB以质量比即SIS的质量:PIB的质量成为9:1~1:9的组合。
2. 如权利要求1所述的贴附剂,其中所述粘着剂层中的布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的含量以布托啡诺酒石酸加成盐换算计,相对于所述粘着剂层的每单位面积为0.2~2.0mg/cm²。
3. 如权利要求1或2所述的贴附剂,其中所述粘着剂层中的布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的含量以布托啡诺酒石酸加成盐换算计,相对于所述粘着剂层的总质量为3~20质量%。
4. 如权利要求1或2所述的贴附剂,其中所述粘着剂层还含有选自增粘剂和增塑剂中的至少1种。

贴附剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种贴附剂,更详细而言,本发明涉及一种含有布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的贴附剂。

背景技术

[0002] 布托啡诺是具有吗啡喃骨架分子结构的17-(环丁基甲基)吗啡喃-3,14-二醇(17-(Cyclobutylmethyl)morphinan-3,14-diol)的通用名。布托啡诺是被分类为类鸦片系镇痛药的药物,通常以含有作为其酒石酸加成盐的酒石酸布托啡诺的注射剂的形式使用。此外,布托啡诺例如在美国专利第3775414号说明书(专利文献1)中作为N-环丁基甲基-3,14-二羟基吗啡喃(N-cyclobutylmethyl-3,14-dihydroxymorphinan)而被公开。

[0003] 进而,例如,在M.Svozil等人的、Drug Development and Industrial Pharmacy、2007年、33(5)、p.559-67(非专利文献1)中记载有使用布托啡诺作为经皮吸收制剂的药物。此外,在国际公开第2016/060122号(专利文献2)中记载有如下贴附剂,其具备支持体层与粘着剂层,且在上述粘着剂层中含有选自布托啡诺及其药学上所容许的盐中的至少1种、高级脂肪族醇、以及为非交联型且不含乙酸乙酯作为构成单体的聚乙烯吡咯烷酮。进而,作为此种贴附剂的粘着剂层中所含的粘着基剂,已知有橡胶系粘着基剂、丙烯酸系粘着基剂、有机硅系粘着基剂、及氨基甲酸酯系粘着基剂等。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:美国专利第3775414号说明书

[0007] 专利文献2:国际公开第2016/060122号

[0008] 非专利文献

[0009] 非专利文献1:M.Svozil等人,Drug Development and Industrial Pharmacy, 2007年,33,p.559-567

发明内容

[0010] 发明所要解决的课题

[0011] 在贴附剂中,根据药物的投予目的,存在期待长时间贴附于皮肤(肌肤)的情形,就具有优异的粘着力观点而言,主要使用苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SIS)、聚异丁烯(PIB)等橡胶系粘着基剂。然而,本发明者等人对含有布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的贴附剂进行进一步的研究,结果发现,若使用橡胶系粘着基剂作为粘着基剂,则存在对肌肤的附着性不充分的情形,而要求更优异的对肌肤的附着性。尤其是在长时间贴附含有作为镇痛药的布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的贴附剂的情形时,要求能够发挥出优异的布托啡诺的皮肤透过性,并且在沐浴时、运动时等温水条件、高湿条件等条件下也能够充分地维持对肌肤的附着性。再者,在本发明中,所谓贴附剂的附着性是指贴附剂的与肌肤接触的面紧贴肌肤而不会剥离的性质,此外,所谓粘着剂层的粘着力是指进行附着的力

中,利用粘着剂层中所含的粘着基剂的粘着性而附着于肌肤的力。

[0012] 本发明是鉴于上述课题而成的,其目的在于提供一种布托啡诺的皮肤透过性优异,且具有耐水、耐湿性优异的高水平的对肌肤的附着性的贴附剂。

[0013] 用于解决课题的方法

[0014] 本发明者等人为了实现上述目的而反复进行努力研究,结果发现,在具备支持体层及粘着剂层的贴附剂中,使上述粘着剂层中含有选自布托啡诺及其药学上所容许的盐中的至少1种(以下,有时称为“布托啡诺和/或其药学上所容许的盐”)、橡胶系粘着基剂、以及有机硅系粘着基剂,且进而将上述橡胶系粘着基剂与上述有机硅系粘着基剂的掺合比(质量比)设为特定的范围内,由此明显抑制由温水、高湿所引起的附着性的降低,发挥出尤其优异的对肌肤的附着性。进而本发明者等人也发现,通过以该特定的掺合比组合上述橡胶系粘着基剂与上述有机硅系粘着基剂,即便粘着剂层中的布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的每单位面积含量少,也维持足够大的最大皮肤透过速度,而发挥出优异的皮肤透过性,从而完成本发明。

[0015] 即,本发明的贴附剂具备支持体层及粘着剂层,并且

[0016] 上述粘着剂层含有选自布托啡诺及其药学上所容许的盐中的至少1种、橡胶系粘着基剂、以及有机硅系粘着基剂,且

[0017] 上述粘着剂层中的上述橡胶系粘着基剂与上述有机硅系粘着基剂的质量比(橡胶系粘着基剂的质量:有机硅系粘着基剂的质量)为9.5:0.5~1.9:8.1。

[0018] 在本发明的贴附剂中,优选为上述粘着剂层中的布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的含量以布托啡诺酒石酸加成盐换算计,相对于上述粘着剂层的每单位面积为0.2~2.0mg/cm²。

[0019] 此外,在本发明的贴附剂中,优选为上述粘着剂层中的布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的含量以布托啡诺酒石酸加成盐换算计,相对于上述粘着剂层的总质量为3~20质量%。

[0020] 进而,在本发明的贴附剂中,优选为上述粘着剂层中的上述有机硅系粘着基剂的含量相对于上述粘着剂层的总质量为1~47质量%。

[0021] 此外,在本发明的贴附剂中,优选为上述粘着剂层还含有选自增粘剂及增塑剂中的至少1种。

[0022] 发明的效果

[0023] 根据本发明,可提供一种布托啡诺的皮肤透过性优异,且具有耐水、耐湿性优异的高水平的对肌肤的附着性的贴附剂。

具体实施方式

[0024] 以下,对本发明根据其优选的实施方式而详细地进行说明。

[0025] 本发明的贴附剂具备支持体层及粘着剂层,并且上述粘着剂层含有选自布托啡诺及其药学上所容许的盐中的至少1种、橡胶系粘着基剂、以及有机硅系粘着基剂,且

[0026] 上述粘着剂层中的上述橡胶系粘着基剂与上述有机硅系粘着基剂的质量比(橡胶系粘着基剂的质量:有机硅系粘着基剂的质量)为9.5:0.5~1.9:8.1。

[0027] 本发明的贴附剂具备支持体层及粘着剂层。作为上述支持体层,只要为能够支持

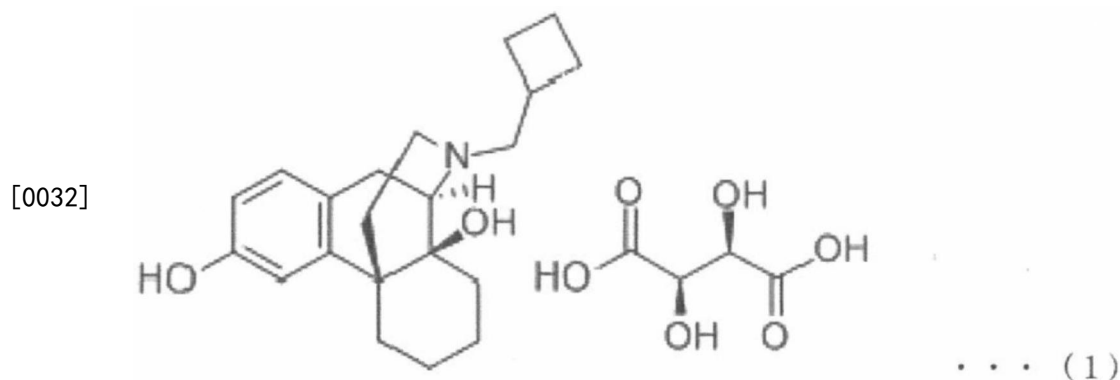
下述粘着剂层的支持体层,则并无特别限制,可适当采用公知的作为贴附剂的支持体层。作为本发明的支持体层的材质,例如可列举:聚乙烯、聚丙烯等聚烯烃;乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙酸乙烯酯-氯乙烯共聚物、聚氯乙烯等;尼龙等聚酰胺;聚对苯二甲酸乙二酯(PET)、聚对苯二甲酸丁二酯、聚萘二甲酸乙二酯等聚酯;纤维素衍生物;聚氨酯等合成树脂、铝等金属。其中,就药物非吸附性、药物非透过性的观点而言,优选为聚酯、聚对苯二甲酸乙二酯。作为上述支持体层的形态,例如可列举:膜;片、片状多孔质体、片状发泡体等片类;织布、编织布、无纺布等布帛;箔;及它们的叠层体。此外,作为上述支持体层的厚度,并无特别限制,就贴附贴附剂时的操作容易性及制造容易性的观点而言,优选为5~1000 μm 的范围内。

[0028] 本发明的贴附剂也可以在上述粘着剂层的与上述支持体层相反的面上进而具备脱模层。作为该脱模层,可列举包括如下材质的膜、片及它们的叠层体:聚乙烯、聚丙烯等聚烯烃;乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙酸乙烯酯-氯乙烯共聚物、聚氯乙烯等;尼龙等聚酰胺;聚对苯二甲酸乙二酯等聚酯;纤维素衍生物;聚氨酯等合成树脂、铝、纸等材质。作为这些脱模层,优选为以能够容易从上述粘着剂层剥离的方式对与该粘着剂层接触的一侧的面实施过含硅化合物涂布、含氟化合物涂布等脱模处理的脱模层。

[0029] <药物>

[0030] 本发明的粘着剂层含有选自布托啡诺及其药学上容许的盐中的至少一种作为药物。在本发明中,所谓布托啡诺(Butorphanol)是指分子式 $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ 所表示的17-(环丁基甲基)吗啡喃-3,14-二醇(17-(Cyclobutylmethyl)morphinan-3,14-diol)。

[0031] 在本发明中,作为上述粘着剂层中含有的布托啡诺的形态,可以为游离体(free body),也可以为其药学上所容许的盐,也可以为在制造中和/或所制造的制剂中使布托啡诺的药学上所容许的盐脱盐而形成的游离体,且可以为它们中的一种,也可以为两种以上的混合物。作为布托啡诺的药学上所容许的盐,就有药物稳定性进一步提升的倾向的观点而言,优选为酸加成盐,作为上述酸加成盐的酸,例如可列举:盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、亚磷酸、氢溴酸、马来酸、苹果酸、抗坏血酸、酒石酸、月桂酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、肉豆蔻酸、月桂基硫酸、亚麻酸、富马酸。其中,作为布托啡诺的药学上所容许的盐,优选为下述结构式(1)所表示的酒石酸加成盐(酒石酸布托啡诺)。



[0033] 在本发明中,作为上述粘着剂层中所含的布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的含量(布托啡诺的含量或布托啡诺的药学上所容许的盐的含量,或在两者均含有的情形时为其合计含量,下同),以布托啡诺酒石酸加成盐换算计,相对于上述粘着剂层的总质量优选为3~20质量%,更优选为3~15质量%,进而优选为3~12质量%,特别优选为3~10质量%。若布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的含量小于上述下限,则有布托啡诺的皮肤透

过性降低的倾向,另一方面,若超过上述上限,则有布托啡诺的结晶析出、粘着剂层的粘着力、凝聚力降低的倾向。

[0034] 此外,在本发明中,作为上述粘着剂层中所含的布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的含量,以布托啡诺酒石酸加成盐换算且上述粘着剂层的每单位面积的含量计,优选为 $0.2\sim 2.0\text{mg}/\text{cm}^2$,更优选为 $0.2\sim 1.5\text{mg}/\text{cm}^2$,进而优选为 $0.2\sim 1.2\text{mg}/\text{cm}^2$,特别优选为 $0.2\sim 1.0\text{mg}/\text{cm}^2$ 。此外,在本发明中,即使布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的每单位面积含量为较少的量(例如 $0.2\sim 0.9\text{mg}/\text{cm}^2$ 、 $0.3\sim 0.7\text{mg}/\text{cm}^2$ 、 $0.3\sim 0.65\text{mg}/\text{cm}^2$),也可发挥出优异的布托啡诺的皮肤透过性。若布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的每单位面积含量小于上述下限,则有布托啡诺的最大皮肤透速度减小的倾向,另一方面,若超过上述上限,则有布托啡诺的结晶析出或粘着剂层的粘着力、凝聚力降低的倾向。

[0035] 作为本发明的粘着剂层,也可以在不阻碍本发明的效果的范围内,还含有布托啡诺及其药学上所容许的盐以外的其他药物。作为上述布托啡诺及其药学上所容许的盐以外的其他药物,例如可列举:非类固醇性消炎镇痛剂(双氯芬酸、吲哚美辛、酮洛芬、联苯乙酸、洛索洛芬、布洛芬、氟比洛芬、噻洛芬、阿西美辛、舒林酸、依托度酸、托美汀、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、萘普生、阿扎丙宗、水杨酸甲酯、水杨酸乙二醇酯、伐地考昔、塞来考昔、罗非考昔、氨芬酸等)、解热镇痛药(对乙酰氨基酚等)、抗组织胺剂(苯海拉明、氯苯那敏、美喹他嗪、高氯环嗪等)、降压剂(地尔硫卓、尼卡地平、尼伐地平、美托洛尔、比索洛尔、群多普利等)、抗帕金森剂(培高利特、罗匹尼罗、溴麦角环肽、司来吉兰等)、支气管扩张剂(妥洛特罗、异丙肾上腺素、沙丁胺醇等)、抗过敏剂(酮替芬、氯雷他定、氮卓斯汀、特非那定、西替利嗪、阿扎司特等)、局部麻醉剂(利多卡因、地布卡因等)、神经障碍性疼痛治疗药(普瑞巴林等)、非麻醉药性镇痛药(叔丁啡、曲马多、喷他佐辛)、麻醉系镇痛剂(吗啡、羟考酮、芬太尼等)、泌尿器官用剂(奥昔布宁、坦索罗辛等)、精神神经用剂(丙嗪、氯丙嗪等)、类固醇激素剂(雌二醇、黄体酮、炔诺酮、可的松、氢化可的松等)、抗抑郁剂(舍曲林、氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰等)、抗痴呆药(多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏等)、抗精神病药(利培酮、奥氮平等)、中枢神经兴奋剂(哌醋甲酯等)、骨质疏松症治疗药(雷洛昔芬、阿仑膦酸盐等)、乳癌预防药(他莫昔芬等)、抗肥胖药(马吲哚、西布曲明等)、失眠症改善药(抑黑素等)、抗风湿药(阿克他利等),可单独使用它们中的1种,也可组合2种以上而使用。在上述粘着剂层中还含有这样的其他药物的情形时,作为其含量,优选为合计相对于上述粘着剂层的总质量为50质量%以下。

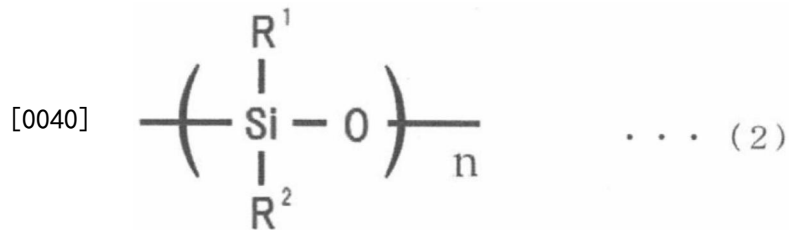
[0036] <粘着基剂>

[0037] 本发明的粘着剂层必须含有橡胶系粘着基剂和有机硅系粘着基剂两者作为粘着基剂。

[0038] 作为上述橡胶系粘着基剂,可列举天然橡胶、合成橡胶,就有作为贴附剂的粘着剂层能够维持更充分的粘着力倾向的观点而言,更优选为选自苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SIS)、异戊二烯橡胶、聚异丁烯(PIB)、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SBS)、苯乙烯-丁二烯橡胶(SBR)、聚丁烯等不具有极性官能团(羟基、羧基、氨基等)的合成橡胶中的至少1种。此外,作为这些橡胶系粘着基剂,可单独使用1种也可组合2种以上而使用,就有作为贴附剂的粘着剂层而能够维持更充分的粘着力倾向的观点而言,特别优选为分别单独使用SIS或PIB,或以质量比(SIS的质量:PIB的质量)成为9:1~1:9的范围(进而优选为9:

1~1:3的范围,特别优选为9:1~1:2的范围)的方式组合SIS与PIB而使用。

[0039] 在本发明中,所谓有机硅系粘着基剂是指包含下述结构式(2)所表示的硅氧烷单元,且以硅氧烷键(-Si-O-)作为主链的聚合物(聚硅氧烷)。



[0041] 在式(2)所表示的硅氧烷单元中,n表示2以上的数。此外,R¹及R²分别独立地表示键结于各Si原子的基团。作为R¹及R²,并无特别限定,优选为分别独立地为氢原子、羟基、烷基、烯基、芳基、或烷氧基。此外,作为上述聚合物,可以为直链状、支链状、环状中的任一者,也可以为将它们复合而成的聚合物。作为上述聚合物的末端,也并无特别限定,优选为分别独立地为氢原子、羟基、烷基、烯基、芳基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、或三甲基甲硅烷氧基。

[0042] 作为本发明的有机硅系粘着基剂,可列举:在ASTM(American Society for Testing and Materials,美国材料与试验协会)标准(ASTM D 1418)中,表示为MQ(聚二甲基硅氧烷,式(2)中的R¹及R²为甲基)、VMQ(聚甲基乙烯基硅氧烷)、PMQ(聚甲基苯基硅氧烷)、PVMQ(聚苯基乙烯基甲基硅氧烷)的硅橡胶;或它们中的至少1种与聚双三甲基甲硅烷基硅氧烷等硅橡胶以外的有机硅树脂的混合物等,可单独使用它们中的1种,也可组合2种以上而使用。再者,在混合上述硅橡胶以外的有机硅树脂的情形时,相对于有机硅系粘着基剂的总质量优选为0.1~20质量%。作为本发明的有机硅系粘着基剂,优选为含有选自聚二甲基硅氧烷、聚甲基乙烯基硅氧烷、聚甲基苯基硅氧烷、及聚苯基乙烯基甲基硅氧烷中的至少1种硅橡胶。此外,作为本发明的有机硅系粘着基剂,更优选为上述硅橡胶所具有的硅烷醇基分别独立地被烷基、烯基、芳基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、或三甲基甲硅烷氧基封闭(末端封闭)而成的粘着基剂。

[0043] 此外,作为这些有机硅系粘着基剂,可使用市售的产品,例如可使用来自Dow Corning公司的以下的型号所提供的有机硅粘着剂,所述型号为:BI0-PSA7-410X、BI0-PSA7-420X、BI0-PSA7-430X、BI0-PSA7-440X、BI0-PSA7-450X、BI0-PSA7-460X(上述各X分别独立地为1或2)、BI0-PSA AC7-4201、BI0-PSA AC7-4301、BI0-PSA AC7-4302、MD7-4502、MD7-4602、7-9700、MG7-9800、MG7-9850、作为热熔有机硅粘着剂的BI0-PSA 7-4560等,可单独使用它们中的1种,也可组合2种以上而使用。

[0044] 进而,作为本发明的有机硅系粘着基剂,为了提高粘着剂层的凝聚性,例如可以为如下的有机硅系粘着基剂:在具有甲基的情形时,通过调配过氧化物使该甲基的氢原子脱氢而使相同甲基间交联而成的粘着基剂;在具有乙烯基的情形时,使包含含SiH基的硅氧烷化合物的交联剂键结而使相同乙烯基间交联而成的粘着基剂;在具有羟基的情形时(即在具有硅烷醇基的情形时),通过脱水缩合使相同硅烷醇基间交联而成的粘着基剂等。

[0045] 在本发明中,上述粘着剂层中所含的上述橡胶系粘着基剂与上述有机硅系粘着基剂的质量比(橡胶系粘着基剂的质量:有机硅系粘着基剂的质量)必须为9.5:0.5~1.9:8.1。此外,作为上述质量比,更优选为9.0:1.0~1.9:8.1,进而优选为8.0:2.0~1.9:8.1,进而更优选为7.6:2.4~1.9:8.1,特别优选为5.0:5.0~2.5:7.5。若上述有机硅系粘着基

剂相对于上述橡胶系粘着基剂的含量小于上述下限,则有粘着剂层对肌肤的附着性、尤其是温水条件下、高湿条件下的附着性降低的倾向。另一方面,若超过上述上限,则即便不在上述特定的条件下也有粘着剂层对肌肤的附着性降低,此外,在制造时橡胶系粘着基剂与有机硅系粘着基剂难以均匀地混合的倾向。

[0046] 在本发明中,作为上述粘着剂层中所含的上述橡胶系粘着基剂的含量,相对于上述粘着剂层的总质量优选为5~50质量%,更优选为7~40质量%。若上述橡胶系粘着基剂的含量小于上述下限,则有粘着剂层对肌肤的附着性降低的倾向,此外,有在制造时橡胶系粘着基剂与有机硅系粘着基剂难以均匀地混合的倾向。另一方面,若超过上述上限,则上述有机硅系粘着基剂的含量相对减少,故而有粘着剂层对肌肤的附着性、尤其是温水条件下、高湿条件下的附着性降低的倾向。

[0047] 进而,在本发明中,作为上述粘着剂层中所含的上述有机硅系粘着基剂的含量,相对于上述粘着剂层的总质量优选为1~47质量%,更优选为1~45质量%,进而优选为1~38质量%。若上述有机硅系粘着基剂的含量小于上述下限,则有粘着剂层对肌肤的附着性、尤其是温水条件下、高湿条件下的附着性降低的倾向。另一方面,若超过上述上限,则上述橡胶系粘着基剂的含量相对减少,故而有粘着剂层的粘着力降低的倾向,此外,有制造时橡胶系粘着基剂与有机硅系粘着基剂难以均匀地混合的倾向。

[0048] 此外,作为本发明的粘着剂层,也可以在不阻碍本发明的效果的范围内,还含有上述橡胶系粘着基剂及上述有机硅系粘着基剂以外的其他粘着基剂。作为上述橡胶系粘着基剂及上述有机硅系粘着基剂以外的其他粘着基剂,例如可列举丙烯酸系粘着基剂。更具体而言,可列举:在“医药品添加物辞典2016(日本医药品添加剂协会编辑)”中作为粘着剂而收录的丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物、丙烯酸2-乙基己酯-乙烯基吡咯烷酮共聚物、丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物、丙烯酸2-乙基己酯-甲基丙烯酸2-乙基己酯-甲基丙烯酸十二烷基酯共聚物、丙烯酸甲酯-丙烯酸2-乙基己酯共聚树脂、丙烯酸2-乙基己酯-丙烯酸甲酯-丙烯酸-甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物、丙烯酸2-乙基己酯-乙酸乙烯酯-丙烯酸羟基乙酯-甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物、丙烯酸2-乙基己酯-二丙酮丙烯酰胺-甲基丙烯酸乙酰乙酰氧基乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸系树脂烷醇胺液中所含的丙烯酸系高分子等,可单独使用它们中的1种,也可组合2种以上而使用。在上述粘着剂层中还含有此种其他粘着基剂的情形时,作为其含量,相对于上述粘着剂层的总质量,优选为60质量%以下。

[0049] <吸收促进剂>

[0050] 作为本发明的粘着剂层,也可以在不阻碍本发明的效果的范围内,还含有吸收促进剂(经皮吸收促进剂)。作为上述吸收促进剂,例如可列举选自脂肪族醇、脂肪酸酯、脂肪酸酰胺及脂肪族醇醚中的至少1种,其中,就有布托啡诺的最大皮肤透过速度(J_{max})变得尤其大的倾向的观点而言,优选为选自脂肪族醇及脂肪酸酯中的至少1种。

[0051] (脂肪族醇)

[0052] 作为本发明的脂肪族醇,优选为碳原子数为6~20的一元脂肪族醇。在脂肪族醇的碳原子数小于上述下限的情形时,有皮肤刺激性增强的倾向,另一方面,在超过上述上限的情形时,担心在制剂中产生蜡状的块状物。作为碳原子数为6~20的脂肪族醇,例如可列举:月桂醇、肉豆蔻醇、鲸蜡醇、硬脂醇、异硬脂醇、油醇、次亚麻醇(Linolenyl alcohol)、辛基

十二烷醇、及它们的混合物。其中,就有布托啡诺的皮肤透过性变得更加良好的倾向的观点而言,特别优选为选自异硬脂醇、油醇、及辛基十二烷醇中的至少一种。

[0053] (脂肪酸酯)

[0054] 作为本发明的脂肪酸酯,优选为选自碳原子数为6~20的脂肪酸的烷基酯(脂肪酸烷基酯)、碳原子数为6~20的脂肪酸与甘油或聚甘油的酯(甘油脂肪酸酯)、碳原子数为6~20的脂肪酸与聚氧亚烷基的酯(聚氧亚烷基脂肪酸酯)、及碳原子数为6~20的脂肪酸与糖类的酯(糖类的脂肪酸酯)中的至少一种。

[0055] 在本发明中,上述脂肪酸烷基酯是碳原子数为6~20的脂肪酸与低级烷基醇的酯化合物。作为此种脂肪酸烷基酯,例如可列举:肉豆蔻酸异丙酯、油酸油酯、棕榈酸异丙酯、柠檬酸三乙酯、亚油酸乙酯、月桂酸己酯、肉豆蔻酸鲸蜡酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、油酸癸酯、油酸辛基十二烷基酯、新癸酸辛基十二烷基酯、乙基己酸鲸蜡酯、棕榈酸鲸蜡酯、硬脂酸硬脂酯、及它们的混合物。其中,就有布托啡诺的皮肤透过性变得更加良好的倾向的观点而言,优选为选自肉豆蔻酸异丙酯及棕榈酸异丙酯中的至少一种。

[0056] 在本发明中,作为上述甘油脂肪酸酯,例如可列举:甘油单月桂酸酯(单月桂酸甘油酯)、聚甘油单月桂酸酯、甘油单硬脂酸酯(单硬脂酸甘油酯)、聚甘油单硬脂酸酯、甘油单油酸酯(单油酸甘油酯)、聚甘油单油酸酯、三肉豆蔻酸甘油酯、三(辛酸/癸酸)甘油酯、三异硬脂酸甘油酯、三辛酸甘油酯。作为上述聚甘油的聚合度,优选为50以下。其中,作为上述甘油脂肪酸酯,优选为选自甘油单月桂酸酯、聚甘油单月桂酸酯、甘油单硬脂酸酯、聚甘油单硬脂酸酯、甘油单油酸酯、及聚甘油单油酸酯中的至少一种。

[0057] 此外,作为上述甘油脂肪酸酯,也可以为在甘油的OH基进而加成聚氧乙烯(POE)基而成的甘油脂肪酸酯。作为上述聚氧乙烯基中的氧乙烯的聚合度,优选为50以下。

[0058] 在本发明中,上述聚氧亚烷基脂肪酸酯是在碳原子数为6~20的脂肪酸的羧基部分酯键结有乙二醇、聚乙二醇、丙二醇、聚丙二醇、氧乙烯与氧丙烯的共聚化合物等聚氧亚烷基的化合物。作为此种聚氧亚烷基脂肪酸酯,可列举:单月桂酸乙二醇酯、聚氧乙烯单月桂酸酯(以下,视情形将聚氧乙烯记载为“POE”,将氧乙烯记载为“OE”)、丙二醇单月桂酸酯(PGML)、聚氧丙烯单月桂酸酯(以下,视情形将聚氧丙烯记载为“POP”,将氧丙烯记载为“OP”)、单棕榈酸乙二醇酯、POE单棕榈酸酯、丙二醇单棕榈酸酯、POP单棕榈酸酯、单硬脂酸乙二醇酯、POE单硬脂酸酯、丙二醇单硬脂酸酯、POP单硬脂酸酯、单油酸乙二醇酯、POE单油酸酯、丙二醇单油酸酯、POP单油酸酯、二油酸丙二醇酯、聚乙二醇二硬脂酸酯。于POE、POP、OE与OP的共聚物中,各聚合度分别独立地优选为50以下。其中,作为上述聚氧亚烷基脂肪酸酯,就有布托啡诺的最大皮肤透过速度(J_{max})变得尤其大的倾向的观点而言,特别优选为丙二醇单月桂酸酯。

[0059] 在本发明中,上述糖类的脂肪酸酯是在碳原子数为6~20的脂肪酸的羧基部分酯键结有糖类的化合物。作为上述糖类,可列举四单糖(赤藓糖、苏糖)、五单糖(木糖、阿拉伯糖)、六单糖(葡萄糖、半乳糖)、糖醇(木糖醇、山梨糖醇)、二糖类(蔗糖、乳糖、麦芽糖)等。作为此种糖类的脂肪酸酯,可列举:失水山梨糖醇单月桂酸酯(Span20)、失水山梨糖醇单棕榈酸酯(Span40)、失水山梨糖醇单硬脂酸酯(Span60)、失水山梨糖醇三硬脂酸酯(Span65)、失水山梨糖醇单油酸酯(Span80)、失水山梨糖醇三油酸酯、失水山梨糖醇倍半油酸酯(Span83)。

[0060] 此外,作为上述糖类的脂肪酸酯,也可以在糖残基中的OH基进而加成有聚氧乙烯(POE)基。作为上述聚氧乙烯基中的氧乙烯的聚合度,优选为50以下。作为此种化合物,可列举聚山梨糖醇酯20(Tween20)、聚山梨糖醇酯40(Tween40)、聚山梨糖醇酯60(Tween60)、聚山梨糖醇酯65(Tween65)、聚山梨糖醇酯80(Tween80)等。

[0061] (脂肪酸酰胺)

[0062] 作为本发明的脂肪酸酰胺,可列举碳原子数为6~20的脂肪酸的酰胺,例如可列举:月桂酸二乙醇酰胺、油酸二乙醇酰胺、硬脂酸二乙醇酰胺、乙烯双-硬脂酸酰胺、硬脂酸单酰胺、油酸单酰胺、乙烯双油酸酰胺、芥酸单酰胺、及它们的混合物。

[0063] (脂肪族醇醚)

[0064] 在本发明中,上述脂肪族醇醚是在碳原子数为6~20的脂肪族醇的OH基部分醚键结有乙二醇、聚乙二醇、丙二醇、聚丙二醇、氧乙烯与氧丙烯的共聚化合物、甘油、聚甘油等聚氧亚烷基的化合物。作为此种脂肪族醇醚,例如可列举:POE油醚、POE月桂醚、POE鲸蜡醚、POE硬脂醚、POE辛基十二烷基醚、POE棕榈醚、及它们的混合物。

[0065] 作为本发明的粘着剂层中也可以含有的上述吸收促进剂,此外还可列举POE氢化蓖麻油类、卵磷脂类、磷脂质、大豆油衍生物、甘油三乙酸酯等。

[0066] 此外,作为本发明的粘着剂层,也优选为上述吸收促进剂作为表面活性剂发挥功能的表面活性化合物。作为此种表面活性化合物,优选为选自上述中的例如丙二醇单月桂酸酯、失水山梨糖醇单油酸酯、甘油单月桂酸酯、甘油单油酸酯、聚山梨糖醇酯20、聚山梨糖醇酯40、聚山梨糖醇酯60及聚山梨糖醇酯80中的至少一种。此外,作为上述表面活性化合物,优选为非离子性。

[0067] 在本发明中,在上述粘着剂层中还含有此种吸收促进剂的情形时,作为其含量,优选为布托啡诺和/或其药学上所容许的盐与上述吸收促进剂的质量比(布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的酒石酸加成盐换算质量:吸收促进剂的质量)成为20:1~1:10,更优选为成为15:1~1:7的量。此外,在该情形时,作为上述吸收促进剂相对于粘着剂层总质量的含量,优选为1~30质量%,更优选为1~20质量%。若上述吸收促进剂的含量处于上述范围内,则有可进一步增大布托啡诺的皮肤透过速度的倾向。

[0068] <添加剂>

[0069] 作为本发明的粘着剂层,也可以在不阻碍本发明的效果的范围内,还含有吸附剂、增粘剂、增塑剂、用于药物的溶解剂、填充剂、稳定剂、保存剂等添加剂。

[0070] (吸附剂)

[0071] 作为上述吸附剂,可列举具有吸湿性的无机和/或有机的物质,更具体而言,可列举:滑石、高岭土、膨润土等矿物;热解法二氧化硅(Aerosil(注册商标)等)、含水二氧化硅等硅化合物;氧化锌、干燥氢氧化铝凝胶等金属化合物;乳酸、乙酸等弱酸;糊精等糖;聚乙烯吡咯烷酮、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、交联聚维酮、羧基乙烯基聚合物以及甲基丙烯酸丁酯甲基丙烯酸甲酯共聚物等高分子聚合物,可单独使用它们中的1种,也可组合2种以上而使用。其中,作为本发明的粘着剂层,就能够抑制来自布托啡诺的结晶的析出的观点而言,优选为还含有聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。

[0072] 在上述粘着剂层中还含有上述吸附剂(优选为聚乙烯吡咯烷酮)的情形时,作为其含量,以上述粘着剂层的每单位面积的含量计,优选为0.05~2mg/cm²,此外,以相对于上述

粘着剂层的总质量的含量计,优选为1~20质量%。进而,以布托啡诺和/或其药学上所容许的盐与上述聚乙烯吡咯烷酮的质量比(布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的酒石酸加成盐换算质量:聚乙烯吡咯烷酮的质量)计,优选为成为20:1~1:10的量。在上述聚乙烯吡咯烷酮的含量小于上述下限的情形时,有来自布托啡诺的结晶容易析出的倾向,另一方面,在超过上述上限的情形时,有布托啡诺的皮肤透过性降低,或粘着剂层的粘着力降低的倾向。

[0073] (脱盐剂)

[0074] 上述脱盐剂主要是为了将碱性药物的全部或一部分转换为游离体(free bodies)而调配。作为此种脱盐剂,并无特别限定,例如,在调配布托啡诺的酸加成盐作为上述药物而获得含有布托啡诺游离体的制剂的情形时,优选为碱性物质,更优选为含金属离子的脱盐剂、含碱性氮原子的脱盐剂。作为上述含金属离子的脱盐剂,可列举:乙酸钠(包含无水乙酸钠)、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、碳酸氢钠、碳酸氢钾、柠檬酸钠、乳酸钠等,可单独使用它们中的1种,也可组合2种以上而使用。其中,作为上述脱盐剂,特别优选为乙酸钠、氢氧化钠。再者,作为本发明的粘着剂层,也可以还含有来自上述碱性药物及上述脱盐剂的化合物(例如在组合有酒石酸布托啡诺与乙酸钠的情形时为酒石酸钠)。在上述粘着剂层中还含有此种脱盐剂、以及来自碱性药物和脱盐剂的化合物的情形时,作为其含量,就抑制药物的分解的观点而言,相对于布托啡诺的酒石酸加成盐换算的酸碱1当量,以脱盐剂换算的酸碱当量计优选为0.5~5当量,更优选为0.5~4当量。

[0075] (增粘剂)

[0076] 上述增粘剂主要是为了提高上述粘着基剂的粘着性而调配。作为此种增粘剂,例如可列举:松香系树脂、萜烯系树脂、石油系树脂、酚系树脂及二甲苯系树脂,可单独使用它们中的1种,也可组合2种以上而使用。在上述粘着剂层中还含有此种增粘剂的情形时,作为其含量,就粘着剂层的粘着力的提高和/或剥离时的局部刺激性的缓和的观点而言,相对于上述粘着剂层的总质量优选为0.5~50质量%,更优选为3~40质量%。

[0077] (增塑剂)

[0078] 上述增塑剂主要是为了调整上述粘着剂层的粘着物性、上述粘着剂层的制造中的流动特性、上述药物的经皮吸收特性等而调配。作为此种增塑剂,例如可列举:硅油;链烷烃系加工处理油、环烷系加工处理油及芳香族系加工处理油等石油系油;角鲨烷、角鲨烯;橄榄油、山茶油、蓖麻油、妥尔油及花生油等植物系油;邻苯二甲酸二丁酯及邻苯二甲酸二辛酯等二元酸酯;聚丁烯及液状异戊二烯橡胶等液状橡胶;二乙二醇、聚乙二醇、丙二醇、二丙二醇等,可单独使用它们中的1种,也可组合2种以上而使用。其中,作为上述增塑剂,优选为硅油、液态石蜡、液状聚丁烯。在上述粘着剂层中还含有此种增塑剂的情形时,作为其含量,就粘着剂层的粘着力的提高和/或剥离时的局部刺激性的缓和的观点而言,相对于上述粘着剂层的总质量优选为0.5~25质量%,更优选为3~20质量%。

[0079] (溶解剂)

[0080] 上述溶解剂主要是为了促进上述药物的溶解而调配。作为此种溶解剂,例如可列举:乙酸等有机酸、脂肪族醇、表面活性剂,可单独使用它们中的1种,也可组合2种以上而使用。其中,作为上述溶解剂,优选为有机酸、脂肪族醇。

[0081] (填充剂)

[0082] 上述填充剂主要是为了调整上述粘着剂层的粘着力而调配。作为此种填充剂,例

如可列举:氢氧化铝、碳酸钙、碳酸镁;硅酸铝、硅酸镁等硅酸盐;硅酸、硫酸钡、硫酸钙、锌酸钙、氧化锌、氧化钛,可单独使用它们中的1种,也可组合2种以上而使用。

[0083] 在上述粘着剂层中还含有上述添加剂的情形时,作为其含量,优选为合计相对于上述粘着剂层的总质量为70质量%以下。

[0084] 作为本发明的粘着剂层,每单位面积(贴附面的面积)的总质量优选为25~250g/m²,更优选为40~150g/m²。此外,在本发明中,即便上述每单位面积的质量相对较少(例如为40~110g/m²,更优选为50~105g/m²),也能够发挥出布托啡诺的优异的皮肤透过性。若上述每单位面积的质量小于上述下限,则有布托啡诺的皮肤透过性降低,或粘着剂层的粘着力降低,或在制造时难以控制粘着剂层的厚度的倾向,另一方面,若超过上述上限,则有作为以长时间的贴附为目标的贴附剂而布托啡诺的皮肤透过性过度上升,或在制造时难以控制粘着剂层的厚度的倾向。

[0085] 此外,作为本发明的粘着剂层的贴附面的面积,可以根据治疗的目的、应用对象而适宜地调整,通常为0.5~200cm²的范围。

[0086] 本发明的贴附剂并无特别限制,可以通过适宜地采用公知的贴附剂的制造方法而制造。例如,首先,根据常法将布托啡诺和/或其药学上所容许的盐、上述橡胶系粘着基剂、上述有机硅系粘着基剂、及视需要的上述吸收促进剂、溶剂、上述添加剂等混炼而获得均匀的粘着剂层组合物。作为上述溶剂,可列举:无水乙醇、甲苯、庚烷、甲醇等。接着,以成为目标的每单位面积质量的方式将该粘着剂层组合物涂布于上述支持体层的面上(通常为一反面上),其后视需要进行加热而将上述溶剂干燥去除并形成粘着剂层,进而视需要裁切为所需的形状,由此可获得本发明的贴附剂。

[0087] 此外,作为本发明的贴附剂的制造方法,也可进而包括在上述粘着剂层的与上述支持体层相反的面上贴合上述脱模层的工序,首先,以成为目标的每单位面积质量的方式将上述粘着剂层组合物涂布于上述脱模层的一面上而形成粘着剂层,其后在上述粘着剂层的与上述脱模层相反的面上贴合上述支持体层,并视需要裁切为特定的形状,由此也可获得本发明的贴附剂。进而,所获得的贴附剂视需要可封入至保存用包装容器(例如铝层压袋)中而制成包装体。

[0088] [实施例]

[0089] 以下,基于实施例及比较例更具体地说明本发明,但本发明并不限于以下的实施例。再者,在各实施例及比较例中,附着性的耐水、耐湿评价试验、以及皮肤透过试验分别通过如下所示的方法而进行。

[0090] <附着性的耐水、耐湿评价试验>

[0091] 对各实施例及比较例中所获得的贴附剂,分别准备各6个试验样品,该试验样品是将裁切为10mm×500mm的大小并去除了脱模层的贴附剂贴附于酚醛树脂制的试验板而成的。首先,确认到在6个全部的试验样品中,成为各贴附剂的粘着剂层的整个面与试验板表面完全密合,也包括端部在内无法容易地剥离的状态。

[0092] (1) 附着性的耐水评价试验

[0093] 作为假定沐浴时等的附着性的耐水评价试验,使上述6个试验样品中的3个试验样品在40℃的恒温水槽中浸渍15分钟。在浸渍后的各试验样品中,确认贴附剂的粘着剂层与试验板表面的附着状态,并依据以下的基准进行评价,

[0094] a:粘着剂层的整个面与试验板表面完全密合,且与试验前相比,也包括端部在内附着性未见变化。

[0095] b:虽然粘着剂层与试验板表面密合,但若与试验前相比,则在粘着剂层的端部的一部分中确认到附着性的降低。

[0096] c:虽然粘着剂层与试验板表面附着,但若与试验前相比,则在粘着剂层的整个面确认到附着性的降低,是粘着剂层从试验板容易地剥离的状态。

[0097] (2)附着性的耐湿评价试验

[0098] 作为假定沐浴时等的附着性的耐湿评价试验,将上述6个试验样品中的剩余的3个试验样品在40℃、湿度75%RH的恒温恒湿器内放置一晚(约15小时)。在放置后的各试验样品中,确认贴附剂的粘着剂层与试验板表面的附着状态,并依据上述基准进行评价。

[0099] <皮肤透过试验(体外(in vitro)无毛小鼠皮肤透过试验)>

[0100] 首先,剥离无毛小鼠躯体部的皮肤并去除脂肪,在表皮侧贴附切断为2.5cm²的大小并去除了脱模层的贴附剂。以真皮侧与接收液接触的方式将其设置于流通型的弗兰茨(Franz)型透过试验池(cell),并使上述池中盛满接收溶液(PBS(Phosphate Buffer Solution,磷酸盐缓冲液))。接着,一面以接收溶液保温为32℃的方式使加热后的循环水在外周部循环,一面以约2.5ml/hr的流速输送接收溶液,且每4小时采集接收溶液直至24小时。通过高效液相色谱法测定所采集的接收溶液中的布托啡诺的浓度(酒石酸换算),在各时间条件下,算出粘着剂层的单位面积中的每1小时的布托啡诺皮肤透过量(酒石酸换算,单位:μg/cm²/hr),并将该最大值设为最大皮肤透过速度(Jmax)。

[0101] (实施例1)

[0102] 首先,将酒石酸布托啡诺6.0质量份、无水乙酸钠2.1质量份、橡胶系粘着基剂1(SIS:PIB=1:1(质量比))25.8质量份、有机硅系粘着基剂(有机硅粘着剂、型号: BIO-PSA7-4201、Dow Corning公司制造)1.5质量份、增粘剂29.8质量份、增塑剂15.8质量份、及其他成分(吸收促进剂及吸附剂)19.0质量份添加至适量的溶剂(无水乙醇及甲苯)中并进行混合,而获得粘着剂层组合物。接着,将所获得的粘着剂层组合物涂布于脱模层(实施了脱模处理的聚对苯二甲酸乙二酯制膜)上,将溶剂干燥去除,而以每单位面积质量成为80g/m²的方式形成粘着剂层。在所获得的粘着剂层的与上述脱模层相反的面上叠层支持体层(聚对苯二甲酸乙二酯制膜),而获得依序叠层有支持体层/粘着剂层/脱模层的贴附剂。

[0103] (实施例2~4、比较例1)

[0104] 使粘着剂层组合物的组成成为下述表1所示的组成,除此以外,以与实施例1同样的方式获得各贴附剂。

[0105] (比较例2)

[0106] 使粘着剂层组合物的组成成为下述表1所示的组成,除此以外,以与实施例1同样的方式操作而尝试获得贴附剂,但由于橡胶系粘着基剂1与有机硅系粘着基剂的相容性较差,粘着剂层组合物分离,故而无法形成能够使用的粘着剂层。

[0107] 对实施例1~4及比较例1中所获得的贴附剂,分别进行上述附着性的耐水评价试验及耐湿评价试验。将所获得的评价结果与实施例1~4及比较例1~2的各粘着剂层组合物的组成(溶剂除外)一并示于表1。此外,在以下的表中也一并表示粘着剂层中的橡胶系粘着基剂1与有机硅系粘着基剂的质量比(B:C)。再者,在实施例1~4及比较例1的各者中,在进

行了附着性的耐水评价试验的3个试验样品间浸渍后的附着状态并无差异,分别为表1所示的评价结果。此外,在附着性的耐湿评价试验中,在各自的3个试验样品间放置后的附着状态也并无差异,分别为表1所示的评价结果。

[0108] [表1]

	比较例1	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	比较例2
粘着剂层组合物[质量份]						
酒石酸布托啡诺(A)	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
橡胶系粘着基剂1(B)	26.3	25.8	18.4	13.2	10.5	7.9
有机硅系粘着基剂(C)	-	1.5	21.9	36.5	43.8	51.1
无水乙酸钠	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1
增粘剂	30.4	29.8	21.3	15.2	12.2	9.1
增塑剂	16.2	15.8	11.3	8.0	6.4	4.8
其他	19.0	19.0	19.0	19.0	19.0	19.0
合计	100	100	100	100	100	100
B: C[质量比]	10: 0	9.5: 0.5	4.6: 5.4	2.7: 7.3	1.9: 8.1	1.3: 8.7
耐水、耐湿评价						
水槽(40℃)浸渍15分钟	c	b	a	a	a	-
湿度75%RH(40℃)放置一晚	c	b	a	a	a	-

[0110] (实施例5~10、比较例3)

[0111] 使粘着剂层组合物的组成成为下述表2所示的组成,并使粘着剂层的每单位面积质量(粘着剂层质量)成为下述表2所示的质量,除此以外,以与实施例1同样的方式获得各贴附剂。

[0112] 对实施例5~10及比较例3中所获得的贴附剂,分别进行上述皮肤透过试验。将所获得的结果与各粘着剂层组合物的组成(溶剂除外)及各粘着剂层质量一并示于表2。再者,在以下的表中也一并表示粘着剂层中的橡胶系粘着基剂1与有机硅系粘着基剂的质量比(B:C)、以及布托啡诺和/或其药学上所容许的盐的以酒石酸换算计的每单位面积含量(A含量)。

[0113] [表2]

	比较例3	实施例5	实施例6	实施例7	实施例8	实施例9	实施例10
粘着剂层组合物[质量份]							
酒石酸布托啡诺(A)	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
橡胶系粘着基剂1(B)	27.4	19.2	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6
有机硅系粘着基剂(C)	-	22.8	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6
无水乙酸钠	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1
增粘剂	31.6	22.1	28.5	28.5	28.5	28.5	28.5
增塑剂	16.9	11.8	15.2	15.2	15.2	15.2	15.2
其他	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
合计	100	100	100	100	100	100	100
B: C[质量比]	10: 0	4.6: 5.4	7.6: 2.4	7.6: 2.4	7.6: 2.4	7.6: 2.4	7.6: 2.4
粘着剂层质量[g/m ²]	113	104	101	89	82	62	52
每单位面积A含量[mg/cm ²]	0.68	0.62	0.61	0.54	0.49	0.37	0.31
皮肤透过性							
最大皮肤透过速度 (Jmax)[μg/cm ² /hr]	14.7	21.5	19.4	15.7	18.8	17.8	17.1

[0114] (实施例11~14)

[0115] 使粘着剂层组合物的组成成为下述表3所示的组成,除此以外,以与实施例1同样的方式获得各贴附剂。再者,在表3中,橡胶系粘着基剂2表示SIS与PIB的调配质量比(SIS:PIB)=7:3的橡胶系粘着基剂。

[0116] 对实施例11~14中所获得的贴附剂,分别进行上述附着性的耐水评价试验及耐湿评价试验。将所获得的评价结果与实施例11~14的各粘着剂层组合物的组成(溶剂除外)一并示于表3。此外,在以下的表中也一并表示粘着剂层中的橡胶系粘着基剂1或橡胶系粘着基剂2与有机硅系粘着基剂的质量比(B:C)。再者,在实施例11~14的各例中,在进行了附着性的耐水评价试验的3个试验样品间浸渍后的附着状态并无差异,分别为表3所示的评价结果。此外,在附着性的耐湿评价试验中,在各自的3个试验样品间放置后的附着状态也并无差异,分别为表3所示的评价结果。

[0117] 此外,对实施例11~14中所获得的贴附剂,对与上述附着性的耐水、耐湿评价试验同样地准备的试验样品,确认到贴附于试验板并静置30分钟后,以300mm/min的速度从试验板剥离贴附剂时的粘着剂层向试验板表面的残留状态,并依据以下的基准进行评价,

[0118] a: 也包括粘着剂层的端部在内未确认到粘着剂层残留。

[0119] b: 在粘着剂层的端部的一部分中确认到粘着剂层残留。

[0120] c: 在粘着剂层的整个面确认到粘着剂层残留。

[0121] 结果实施例11及实施例14中评价结果为a,实施例12~13中评价结果为b。

[0122] [表3]

	实施例11	实施例12	实施例13	实施例14
粘着剂层组合物[质量份]				
酒石酸布托啡诺(A)	3.0	12.0	15.0	6.0
橡胶系粘着基剂1(B)	25.0	21.1	19.8	-
橡胶系粘着基剂2(B)	-	-	-	23.7
有机硅系粘着基剂(C)	7.7	6.5	6.1	7.3
无水乙酸钠	1.0	4.1	5.2	2.1
[0124] 增粘剂	28.9	24.3	22.8	27.4
增塑剂	15.4	13.0	12.1	14.5
其他	19.0	19.0	19.0	19.0
合计	100	100	100	100
B: C[质量比]	7.6: 2.4	7.6: 2.4	7.6: 2.4	7.6: 2.4
耐水、耐湿评价				
水槽(40℃)浸渍15分钟	a	a	a	a
湿度75%RH(40℃)放置一晚	a	a	a	a

[0125] 根据表1~3所示的结果明确地确认到,本发明的贴附剂的附着性的耐水、耐湿性优异,在沐浴时等温水条件下、高湿条件下也充分地维持优异的附着性。因此,可以认为本发明的贴附剂具有耐水、耐湿性优异的高水平的对肌肤的附着性。另一方面,确认到仅因有机硅系粘着基剂的含量与本发明的贴附剂略微不同(尤其是比较例1、2),附着性的耐水、耐湿性降低,或不易形成粘着剂层。此外,确认到在本发明的贴附剂中,即便减少粘着剂层的每单位面积质量,即,减少布托啡诺和/或其药理学上所容许的盐的每单位面积含量,最大皮肤透过速度(Jmax)也足够大,发挥出优异的皮肤透过性。

[0126] 产业上的可利用性

[0127] 如以上所说明的那样,根据本发明,能够提供一种布托啡诺的皮肤透过性优异,且具有耐水、耐湿性优异的高水平的对肌肤的附着性的贴附剂。