



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1905866 B

(45) 授权公告日 2011.01.05

(21) 申请号 200480040549.8

A61P 43/00(2006.01)

(22) 申请日 2004.12.21

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

011384/2004 2004.01.20 JP

JP 5310559 A, 1993.11.22, 说明书第13段.
CN 1079492 A, 1993.12.15, 说明书第7页2、3段, 第10页第2段, 第18页第4段; 实施例1-3.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.07.17

JP 1178566 A, 1989.07.14, 权利要求1; 说明书第5页右栏前两段.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2004/019078 2004.12.21

JP 5194202 A, 1993.08.03, 说明书第17段.

(87) PCT申请的公布数据

W02005/067910 JA 2005.07.28

JP 2002363069 A, 2002.12.18, 说明书第3段.

(73) 专利权人 尼普洛外用药品株式会社

地址 日本埼玉县春日部市

JP 2003300868 A, 2003.10.21, 说明书第20-23段.

(72) 发明人 川村尚久 泽田英范 杉崎良树
斋藤隆

JP 11228395 A, 1999.08.24, 权利要求1-6; 说明书第4-6段; 实施例1-5.

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

JP 2003313122 A, 2003.11.06, 说明书第21-27段.

代理人 邹雪梅

JP 9301854 A, 1997.11.25, 说明书第26-28段.

(51) Int. Cl.

A61K 31/137(2006.01)

A61K 9/70(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/14(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

CN 1226422 A, 1999.08.25, 权利要求1、2; 说明书第5页2-8段, 第6页第29行至第7页第2行.

审查员 林冠

权利要求书 1 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

妥洛特罗贴剂

(57) 摘要

本发明提供顺次层合(a)支撑物、(b)含有经皮吸收性药物的妥洛特罗和根据需要的亲油性油状物增塑剂的丙烯酸类压敏性粘合剂层、以及(c)剥离衬垫的妥洛特罗贴剂,作为该丙烯酸类压敏性粘合剂,由于使用了(甲基)丙烯酸乙酰乙酐氧基烷基酯的丙烯酸单体与其它乙烯基单体的一种或多种的单体共聚而得到的共聚物,因此该贴剂为妥洛特罗从粘合剂层的释放性和皮肤渗透性优异,且皮肤刺激性小安全性优异的妥洛特罗贴剂。

CN 1905866 B

1. 一种妥洛特罗贴剂,其特征在于:该贴剂为顺次层合(a)支撑物、(b)粘合剂层和(c)剥离衬垫的贴剂,在(b)的该粘合剂层中含有增塑剂和作为经皮吸收性药剂的妥洛特罗,该粘合剂是丙烯酸类压敏性粘合剂,其为将甲基丙烯酸 2-乙酰乙酰氧基乙酯、双丙酮丙烯酰胺、四甘醇二甲基丙烯酸酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸甲酯共聚得到的共聚物。

2. 权利要求 1 的妥洛特罗贴剂,其中将共聚物总质量作为 100 时,甲基丙烯酸 2-乙酰乙酰氧基乙基酯的含量为 10 ~ 45% 质量。

3. 权利要求 1 的妥洛特罗贴剂,其中增塑剂为一种或多种选自碳原子数 6 ~ 18 的脂肪酸酯类、碳原子数 6 ~ 10 的二元酸酯类、碳原子数 10 ~ 18 的高级醇类和室温下为液体的油脂类的亲油性油状物。

4. 权利要求 3 的妥洛特罗贴剂,其中增塑剂为一种或多种选自肉豆蔻酸异丙酯、癸二酸二乙酯、棕榈酸异丙酯、中链脂肪酸三甘油酯和己基癸醇的增塑剂。

5. 权利要求 4 的妥洛特罗贴剂,其中增塑剂为肉豆蔻酸异丙酯。

6. 权利要求 4 或 5 的妥洛特罗贴剂,其中增塑剂的混合量为粘合剂层总质量的 10 ~ 35% 质量。

7. 权利要求 1 的妥洛特罗贴剂,其中为粘合剂层总质量的 1 ~ 10% 质量的妥洛特罗以溶解状态包含在粘合剂层中。

8. 权利要求 1 的妥洛特罗贴剂,其中粘合剂层为非水性粘合剂。

妥洛特罗贴剂

技术领域

[0001] 本发明涉及将具有支气管扩张作用的妥洛特罗 (tulobuterol) 作为有效成分, 在粘合剂层中使用包含含有 (甲基) 丙烯酸乙酰氧基烷基酯作为构成单体之一的共聚物的丙烯酸类压敏性粘合剂的妥洛特罗贴剂。

背景技术

[0002] 已知在将合成橡胶类粘合剂作为主体的粘合剂层中含有作为交感神经 $\beta 2$ 受体选择性激动剂的妥洛特罗的贴剂 (例如参照专利文献 1)。另外还已知在将丙烯酸类压敏性粘合剂作为主体的粘合剂层中含有妥洛特罗的贴剂 (例如参照专利文献 2)。

[0003] 就合成橡胶类粘合剂中含有妥洛特罗的贴剂而言, 由于妥洛特罗的结晶分散在粘合剂层中, 因此妥洛特罗从粘合剂层的释放具有持续性, 但存在最初的释放性不良、释放量不足的问题。另外, 使用丙烯酸类压敏性粘合剂的贴剂, 虽然最初的释放性有所改善, 但仍有不具持续性等问题。

[0004] 即, 传统的妥洛特罗贴剂所用的粘合剂, 药物和添加剂的相溶性差, 不得不混合饱和和浓度以上的药物, 在粘合剂层中可见药物结晶的析出, 此为释放性和皮肤粘合性不充分的原因之一。

[0005] 已知利用多胺化合物或异氰酸酯化合物等交联剂将 (甲基) 丙烯酸乙酰氧基烷基酯和其它乙烯基单体共聚而得到的共聚物交联的压敏性粘合剂 (例如参照专利文献 3、专利文献 4)。然而, 并未发现在包含含有 (甲基) 丙烯酸乙酰氧基烷基酯作为构成单体之一的共聚物的丙烯酸类压敏性粘合剂层中, 放入经皮吸收性药物制成贴剂的文献。

[0006] 专利文献 1 : W097/14411

[0007] 专利文献 2 : 日本特开平 11-228395 号公报

[0008] 专利文献 3 : 日本特开平 6-108033 号公报

[0009] 专利文献 4 : 日本特开平 7-238203 号公报

发明内容

[0010] 发明所要解决的课题

[0011] 本发明提供妥洛特罗从粘合剂层的释放性和皮肤渗透性优异, 且皮肤刺激性小安全性优异的妥洛特罗贴剂。

[0012] 解决课题的方法

[0013] 本发明人为了解决上述问题进行了反复深入的研究, 结果发现 : 含有 (甲基) 丙烯酸乙酰氧基烷基酯和可与 (甲基) 丙烯酸乙酰氧基烷基酯共聚的一种或多种其它乙烯基单体的共聚物的丙烯酸类压敏性粘合剂与妥洛特罗和亲油性油状物增塑剂的相溶性极为优异。其结果, 确认通过在该丙烯酸类压敏性粘合剂中混合妥洛特罗以及根据情况进一步混合亲油性油状物的可塑剂, 能够得到具有妥洛特罗从粘合剂层的优异释放性和皮肤渗透性, 皮肤刺激性小安全性优异的妥洛特罗贴剂, 从而完成了本发明。

[0014] 发明效果

[0015] 在含有将(甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基烷基酯和其它乙烯基单体的一种或多种单体共聚而得到的共聚物的丙烯酸类压敏性粘合剂中,混合妥洛特罗作为经皮吸收性药物和根据需要混合含有亲油性油状物的增塑剂,由此得到的本发明妥洛特罗贴剂在粘接力、粘附力、自粘性的粘合特性上优异,妥洛特罗从贴剂的释放性、皮肤渗透性也优异。而且,本发明的妥洛特罗贴剂的这些效果比已知的将妥洛特罗混合在含有丙烯酸类压敏性粘合剂或合成橡胶类粘合剂的粘合剂层中的贴剂优异。

[0016] 另外,使用兔子利用皮肤一次刺激性试验对本发明妥洛特罗贴剂的安全性进行评价,与在合成橡胶类粘合剂中混合了妥洛特罗的妥洛特罗贴剂相比,皮肤刺激性小安全性方面也优异。

[0017] 为橡胶类贴剂时,由于具有自粘力过强的倾向,因此为了调整自粘力必须添加低分子量的聚合物等,但为本发明的贴剂时没有此种必要,在此点上优异。并且,为传统使用的丙烯酸类贴剂时,为了得到充分的粘附力,需要交联剂,但作为交联剂使用的多胺类化合物、异氰酸酯类化合物具有毒性,往往会对所混合的药剂造成影响。与此相对,为本发明的贴剂时不需要添加交联剂,在此点上优异。

[0018] 使本发明所用的具有乙酰乙酰基的(甲基)丙烯酸类单体和不具有乙酰乙酰基的其它乙烯基单体在非水性溶剂中共聚而得到的非水性粘合剂与妥洛特罗和增塑剂一起混炼,此时妥洛特罗溶解于残留的非水性溶剂和增塑剂中,被完全地均匀混合。若将该混合物涂布在支撑物或剥离膜上进行加热干燥,则在溶剂蒸发的同时乙酰乙酰基自交联形成网眼结构,妥洛特罗和可塑剂以溶解于粘合剂的状态包含在该网眼结构中。由乙酰乙酰基自交联而形成的网眼结构中可含有大量的油状物质。其结果,可广范围地混合粘合剂层中所含的油状物质的量。

[0019] 通过使原料中含有乙酰乙酰基的(甲基)丙烯酸类单体量加以增减,可改变粘合剂自交联度而调整粘附力和粘接力。另外,通过调整粘合剂层中所含的增塑剂、经皮吸收促进剂、药物溶解剂等亲油性油状物质的混合量,也可以保持适当的粘附力和粘接力。

[0020] 实施发明的最佳方式

[0021] 本发明的贴剂为顺次层合(a)支撑物、(b)含有经皮吸收性药物的妥洛特罗和根据需要的亲油性油状物增塑剂的丙烯酸类压敏性粘合剂层以及(c)剥离衬垫的贴剂,该丙烯酸类压敏性粘合剂为含有将(甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基烷基酯与一种或多种其他乙烯基单体共聚而得到的共聚物的丙烯酸类压敏性粘合剂的贴剂。

[0022] 用于本发明贴剂的支撑物厚度通常为 $5 \sim 400 \mu\text{m}$,优选为 $5 \sim 250 \mu\text{m}$,更优选具有伸缩性的支撑物,但即便为非伸缩性的物质只要具有柔软性也可,只要是药物非渗透性的材料即可使用,可以是单层结构的支撑物,也可以是层合了多数材料结构的支撑物。为单层结构的支撑物时,优选使用聚乙烯、聚酯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯和聚氨酯等塑料薄膜或者金属制的薄膜类,在薄膜的表面还可实施硅酮处理。另外,支撑物可为无色透明,也可以着色为白色或肉色等,着色为白色或肉色等的支撑物,可以使用色素对支撑物表面进行涂布,还可以将色素或颜料等均匀混炼在支撑物中。

[0023] 使用层合结构的支撑物时,只要至少1层使用药物非渗透性的薄膜即可,可以使用在上面的单层结构支撑物薄膜上层合一种或多种选自聚乙烯、聚酯、聚氨酯或聚丙烯等

的无纺布、织物、针织物、纸和金属薄膜等的材料而得到的层合薄膜。

[0024] 用于本发明贴剂的剥离衬垫起到保护粘合剂层的作用,在将贴剂贴在皮肤之前,将剥离衬垫从贴剂上剥离下来,将贴剂贴在所用部位。剥离衬垫的厚度通常为 15 ~ 200 μm ,优选为 40 ~ 100 μm 。剥离衬垫为容易从粘合剂层上剥离的材料,只要是药剂非渗透性材料即可使用。例如可以使用选自聚乙烯、聚氯乙烯、聚酯、聚丙烯等塑料薄膜,纸、金属薄膜、布等材料的单层薄膜或者层合多种材料的物质。还可以使用对这些薄膜表面进行了硅酮处理的薄膜。

[0025] 本发明的经皮吸收性药物的妥洛特罗以溶解的状态混合于粘合剂层中,混合量相对于粘合剂、增塑剂和其它添加剂的总量,只要是未达到饱和溶解度即可混合,但随粘合剂种类和添加剂种类的不同而具有差别,优选的混合量为粘合剂层总质量的 1 ~ 10% 质量。

[0026] 混合在粘合剂层中的增塑剂优选为亲油性油状物,例如有:碳原子数 6 ~ 18 的脂肪酸酯类、碳原子数 6 ~ 10 的二元酸酯类、碳原子数 10 ~ 18 的高级醇或者蓖麻油等。

[0027] 碳原子数 6 ~ 18 的脂肪酸酯,例如有:月桂酸己酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯等高级脂肪酸酯或者中链脂肪酸三甘油酯等甘油脂肪酸酯类。

[0028] 碳原子数 6 ~ 10 的二元酸酯,例如有:己二酸二异丙酯、己二酸二辛酯、己二酸二乙酯、癸二酸二异丙酯、癸二酸二乙酯等。

[0029] 碳原子数 10 ~ 18 的高级醇,例如有:己基癸醇、肉豆蔻醇、月桂醇、油醇、辛基十二烷醇等。

[0030] 该增塑剂是一种或多种适当选自上述亲油性油状物,可单独或者混合使用,其中最优选使用肉豆蔻酸异丙酯。这些增塑剂具有粘合剂的增塑作用,同时发挥作为妥洛特罗溶解剂的作用,加上还具有促进妥洛特罗的经皮吸收效果,因此非常优选。这些增塑剂在室温(1 ~ 30 $^{\circ}\text{C}$)下为液体。并且,该增塑剂的混合量只要为粘合剂层总质量的约 40% 质量以下即可,进一步优选为粘合剂层总质量的约 35% 质量以下,如果超过 45% 质量混合,则在粘合剂层中难以保持油状物,油状物往往从粘合剂层分离,因此不优选。

[0031] 用于本发明贴剂的粘合剂层的压敏性粘合剂,可优选使用含有下述共聚物的丙烯酸类压敏性粘合剂,上述共聚物为使(甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基烷基酯和可与(甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基烷基酯共聚的一种或多种乙烯基单体共聚而得到的共聚物。

[0032] (甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基烷基酯为亚烷基二醇类的一个羟基被乙酰乙酰基酰化、另一个羟基被丙烯酸或甲基丙烯酸酰化的物质,例如可使用选自甲基丙烯酸 2-乙酰乙酰氧基乙酯、丙烯酸 2-乙酰乙酰氧基乙酯中的(甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基烷基酯类,但最优选为甲基丙烯酸 2-乙酰乙酰氧基乙酯。另外,将共聚物总质量作为 100 时,(甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基烷基酯的含量优选为约 5 ~ 约 50% 质量,更优选为约 10 ~ 约 45% 质量。

[0033] 作为与(甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基烷基酯共聚的乙烯基单体,只要分子内具有可与(甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基烷基酯共聚的双键的化合物即可使用,例如可使用一种或两种选自烷基的碳原子数为 1 ~ 12 的(甲基)丙烯酸烷基酯类,分子内具有羟基、酰胺基、烷氧基烷基等官能团的官能性单体类,和如聚亚烷基二醇二(甲基)丙烯酸酯之类的(甲基)丙烯酸乙二醇酯类的乙烯基单体。

[0034] 作为烷基的碳原子数为 1 ~ 12 的(甲基)丙烯酸烷基酯,具体例子有:(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸丙酯、(甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯

酸 2-乙基己酯、(甲基)丙烯酸辛酯、(甲基)丙烯酸十二烷酯等。在分子内具有官能团的官能性单体类的具体例子有:(甲基)丙烯酸 2-甲氧基乙酯、双丙酮丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸 2-羟乙酯等。(甲基)丙烯酸乙二醇酯类的具体例子有:二甘醇二(甲基)丙烯酸酯、三甘醇二(甲基)丙烯酸酯、四甘醇二(甲基)丙烯酸酯等。

[0035] (甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基烷基酯与其它乙烯基单体的共聚可与使用如过氧化氢化合物或偶氮类化合物之类的聚合引发剂的丙烯酸类压敏性粘合剂的制造法同样进行制造。本发明中所用的丙烯酸类压敏性粘合剂,可使用在有机溶剂中溶解了该共聚物的非水性粘合剂,或者将共聚物与对皮肤刺激性小的表面活性剂一起分散于水性溶剂中的水性乳液型粘合剂中的任一种。

[0036] 混合在水性乳液型粘合剂中的对皮肤刺激性小的表面活性剂,例如可单独或混合使用一种或多种选自至少一种如月桂基硫酸钠、十二烷基苯磺酸钠等阴离子性表面活性剂,阳离子性,如聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯油酰基醚等非离子性表面活性剂或者如表面活性肽(サーファクタン)等肽类表面活性剂表面活性剂。

[0037] 在可用于上述压敏性粘合剂的非水性粘合剂中所用的溶剂,只要是在制造贴剂时的加热干燥工序中挥发的有机溶剂即可使用。该有机溶剂的例子有:甲苯、二甲苯、苯、环己烷、正己烷等烃类,乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、丙酸乙酯等低级脂肪酸酯类,丙酮、甲乙酮、环己酮等酮类,异丙醚、二丁醚、四氢呋喃、二噁烷等醚类。并且,在水性乳液型粘合剂中,只要是溶解于水中的溶剂即可使用。

[0038] 本发明贴剂的粘合剂层中除了可添加压敏性粘合剂、经皮吸收性药物妥洛特罗和增塑剂以外,根据需要还可添加妥洛特罗的溶解剂、吸收促进剂、酯橡胶等增粘剂、香料、着色剂等作为添加剂。妥洛特罗溶解剂为溶解妥洛特罗的溶剂,只要是无皮肤刺激性的溶剂即可使用。例如可使用乙醇、丙醇、异丙醇等低级醇类,己醇、辛醇等中链醇,甘油、乙二醇、二甘醇等多元醇类,高级脂肪酸酯类,聚乙烯醇,N-甲基吡咯烷酮、克罗他米通等,这些溶剂可单独或者混合多种作为溶解剂使用。

[0039] 作为妥洛特罗的经皮吸收促进剂,例子有:肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、己二酸二乙酯等脂肪酸酯类,辛酸单甘油酯、辛酸三甘油酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯等脂肪酸多元醇酯类,1-薄荷醇、薄荷油、柠檬烯等萜烯类等。

[0040] 其它添加剂的例子有:硅酸酐、轻质硅酸酐等硅化合物,乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等纤维素衍生物,聚乙烯醇等水溶性高分子,二丁基羟基甲苯等抗氧化剂,高岭土,氧化钛等。

[0041] 本发明妥洛特罗贴剂的制造法如下所述,即将压敏性粘合剂、妥洛特罗和根据需要的增塑剂和添加剂混合,得到溶解有妥洛特罗的溶液,将该溶液均匀地涂布在剥离衬垫的表面上,使得干燥后的粘合剂层厚度达到 15 ~ 80 μm ,之后加热干燥,将支撑物贴在粘合剂表面上后,切成所需大小,可制造本发明的妥洛特罗贴剂。另外,也可是最初在支撑物上涂布干燥粘合剂形成粘合剂层,之后贴上剥离衬垫,切成所需大小,制造本发明的妥洛特罗贴剂。

[0042] 实施例

[0043] 以下以实施例和试验例为基础,进一步对本发明的医疗用经皮吸收胶带制剂用的非水性丙烯酸类压敏性粘合剂和医疗用经皮吸收胶带制剂进行具体说明,但本发明不受它

们的限定。

[0044] 粘合剂制造例

[0045] 非水性丙烯酸类压敏性粘合剂的制造

[0046] 将 158g 丙烯酸 2-乙基己酯、35.1g 甲基丙烯酸 2-乙酰乙酰氧基乙酯、76.2g 甲基丙烯酸甲酯、80.3g 双丙酮丙烯酰胺和 1.0g 四甘醇二甲基丙烯酸酯均匀地溶解,制备单体溶液。将 100g 该单体溶液装入带有迪姆罗回流冷凝器、温度计、氮气吹入管和搅拌桨的 2 升的 4 口烧瓶中,加入 350g 乙酸乙酯作为溶剂。以 100ml/ 分钟的流量吹入氮气,同时升温至 75℃,在 75℃下维持 30 分钟后,将 0.35g 过氧化苯甲酰溶解在 5g 乙酸乙酯中作为引发剂添加,将外部温度设在 85℃。确认了溶剂的回流后,用 3 小时连续加入剩余的单体溶液。在开始连续加入单体溶液的 1 小时后,用 3 小时连续加入 500g 乙酸乙酯。加入乙酸乙酯后,继续搅拌 12 小时,之后加入 0.5g 过氧化苯甲酰作为追加催化剂,进行 12 小时热处理后冷却而制造非水性丙烯酸类压敏性粘合剂溶液。

[0047] [实施例 1]

[0048] 称取 35.69g 在粘合剂制造例中制得的非水性丙烯酸类压敏性粘合剂加入螺口瓶中,随后再分别称取 3.0g 肉豆蔻酸异丙酯和 1.5g 妥洛特罗加入其中,搅拌 1 小时。使用涂布试验机(LTE-S、Wener Mathis 公司),在聚酯薄膜上进行涂布、干燥,使得干燥后的被膜质量成为 20mg/10cm²,之后按照一侧表面实施了硅酮处理的聚酯制剥离衬垫的硅酮处理面与粘合剂相接触而被覆,得到粘合剂层中含有 10% 质量妥洛特罗和 20% 质量肉豆蔻酸异丙酯的实施例 1 的妥洛特罗贴剂。

[0049] [实施例 2]

[0050] 使用 1.5g 妥洛特罗、38.69g 在粘合剂制造例中制得的非水性丙烯酸类压敏性粘合剂,不使用肉豆蔻酸异丙酯,除此之外与实施例 1 同样操作,得到粘合剂层中含有 10% 质量妥洛特罗的实施例 2 的妥洛特罗贴剂。

[0051] [实施例 3]

[0052] 使用 40.0g 在粘合剂制造例中制得的非水性丙烯酸类压敏性粘合剂、0.5g 妥洛特罗、3.0g 肉豆蔻酸异丙酯,利用与实施例 1 同样的方法,使被膜质量成为 67mg/10cm² 进行操作,得到粘合剂层中含有 3% 质量妥洛特罗和 20% 质量肉豆蔻酸异丙酯的实施例 3 的妥洛特罗贴剂。

[0053] [实施例 4]

[0054] 使用 41.5g 在粘合剂制造例中制得的非水性丙烯酸类压敏性粘合剂、0.5g 妥洛特罗、1.5g 肉豆蔻酸异丙酯,与实施例 3 同样进行操作,得到粘合剂层中含有 3% 质量妥洛特罗和 10% 质量肉豆蔻酸异丙酯的实施例 4 的妥洛特罗贴剂。

[0055] [实施例 5]

[0056] 使用 37.75g 在粘合剂制造例中制得的非水性丙烯酸类压敏性粘合剂、0.5g 妥洛特罗、5.25g 肉豆蔻酸异丙酯,与实施例 3 同样进行操作,得到粘合剂层中含有 3% 质量妥洛特罗和 35% 质量肉豆蔻酸异丙酯的实施例 5 的妥洛特罗贴剂。

[0057] 妥洛特罗贴剂。

[0058] [实施例 11]

[0059] 使用 40.0g 在粘合剂制造例中制得的非水性丙烯酸类压敏性粘合剂、0.5g 妥洛

特罗、3.0g 己基癸醇,与实施例 3 同样进行操作,得到粘合剂层中含有 3%质量妥洛特罗和 20%质量己基癸醇的实施例 11 的妥洛特罗贴剂。

[0060] [比较例 1]

[0061] 使用市售的非水性丙烯酸类压敏性粘合剂(ニッセツ PE300、日本カーバイト公司生产、粘合剂的组成为丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸 2-羟基乙酯、醋酸乙烯酯(17 : 2 : 1))作为粘合剂,除此之外与实施例 1 同样的方法进行操作,得到粘合剂层中含有 10%质量妥洛特罗和 20%质量肉豆蔻酸异丙酯的比较例 1 的妥洛特罗贴剂。

[0062] [比较例 2]

[0063] 使用市售的非水性丙烯酸类压敏性粘合剂(ニッセツ PE300、日本カーバイト公司生产)作为粘合剂,除此之外与实施例 2 同样的方法进行操作,得到粘合剂层中含有 10%质量妥洛特罗的比较例 2 的妥洛特罗贴剂。

[0064] [比较例 3]

[0065] 将使用了合成橡胶类压敏性粘合剂的市售妥洛特罗贴剂 H 胶带作为比较例 3 的妥洛特罗贴剂。

[0066] [比较例 4]

[0067] 以 90g 丙烯酸 2-乙基己酯、90g 丙烯酸正丁酯、80.5g 双丙酮丙烯酰胺、87.5g 甲基丙烯酸甲酯和 0.3g 二甘醇二甲基丙烯酸酯的单

[0068] 使用实施例 1、2 和比较例 1、2 的妥洛特罗贴剂,进行上述试验得到下表(表 1)的成绩。也就是说,本发明实施例 1 的制剂、即具有在丙烯酸类压敏性粘合剂中混合了妥洛特罗和可塑性的粘合剂层的妥洛特罗贴剂,上述丙烯酸类压敏性粘合剂中含有甲基丙烯酸 2-乙酰乙酰氧基乙酯单体,与比较例 1、即具有在不含甲基丙烯酸 2-乙酰乙酰氧基乙酯单体的市售丙烯酸类压敏性粘合剂中混合妥洛特罗和增塑剂的粘合剂层的妥洛特罗贴剂相比,在释放率、通量值、累积渗透率以及延迟时间方面上优异。并且,不含增塑剂组成的本发明实施例 2 的妥洛特罗贴剂的释放率、通量值、累积渗透量和延迟时间也分别优于不含增塑剂组成的比较例 2 的释放率、通量值、累积渗透量和延迟时间。

[0069] [表 1]

[0070] 表 1 :从妥洛特罗贴剂的药物释放性和裸鼠皮肤渗透性

[0071]

贴剂	含量 (%)		膏体重量 mg/10cm ²	释放率 %/24hr	延迟时间 hr	通量 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$	累积渗透量 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{hr}$
	肉豆蔻 酸异丙 酯	妥洛 特罗					
实施例 1	20	10	20	96.1±0.3	0.17±0.17	3.620±0.057	29.40±1.23
实施例 2	0	10	20	95.7±0.8	2.31±0.98	1.757±0.398	17.71±4.27
比较例 1	20	10	20	83.0±0.4	1.10±0.28	2.238±0.008	20.98±2.24
比较例 2	0	10	20	88.9±0.2	5.14±1.93	0.335±0.133	3.30±1.12

[0072] 增塑剂与药物的量表示当将粘合剂层的总重量作为 100 时的 % 重量。

[0073] 2-2) Wistar 大鼠摘出皮肤渗透性试验方法

[0074] 使用 Wistar 大鼠摘出皮肤代替裸鼠摘出皮肤, 与 2-1 试验方法同样进行操作, 求出通量值。

[0075] 使用本发明的在含有甲基丙烯酸 2- 乙酰乙酰氧基乙酯单体的丙烯酸类压敏性粘合剂中混合了妥洛特罗的实施例 3 的妥洛特罗贴剂和合成橡胶粘合剂中含有妥洛特罗的比较例 3 的妥洛特罗贴剂, 实施上述试验, 得到表 2 的成绩。

[0076] [表 2]

[0077] 表 2 : 从妥洛特罗贴剂的 Wistar 大鼠皮肤渗透性

[0078]

	妥洛特罗含量 (%)	膏体重量 (mg/10cm ²)	通量 (μg/cm ² /hr)
实施例 3	3	67	15.9
比较例 3	10	20	6.3

[0079] 由上述结果可知, 在本发明实施例 3 的含有甲基丙烯酸 2- 乙酰乙酰氧基乙酯单体的丙烯酸类压敏性粘合剂中混合了妥洛特罗的贴剂的大鼠皮肤渗透性, 比在合成橡胶类粘合剂中混合了妥洛特罗的比较例 3 的妥洛特罗贴剂的皮肤渗透性优异。

[0080] [试验例 2]

[0081] 皮肤刺激性试验

[0082] 使用兔子, 采用一次皮肤刺激性试验对本发明实施例 3 的妥洛特罗贴剂和比较例 3 的妥洛特罗贴剂实施安全性的评价。

[0083] 1) 一次皮肤刺激性试验方法 (兔子)

[0084] 试验前日, 使用电推子将兔子背毛剃掉, 用于试验。在兔子背部应用制剂, 覆盖不渗透性油纸, 在其上使用无纺布粘合性绷带 (网孔、ニチバン) 粘贴固定, 利用纱布覆盖应用部分全体, 用粘合性伸缩绷带 (弹性孔、ニチバン) 包覆。24 小时后将被测制剂除去, 利用经温水湿润的脱脂棉轻轻擦拭应用部位, 放置 30 分钟, 之后观察应用部位。进一步, 在制剂应用后的 48、72 小时也同样观察应用部位, 以下述 Draize 等的评价标准为基础评分, 由应用后 24 和 72 小时的评分算出一次刺激指数 (P. I. I.)。

[0085] Draize 等的评价标准

[0086] A : 形成红斑及结痂

[0087] 没有红斑 : 0、极轻度的红斑 : 1、明显的红斑 : 2、中度至重度的红斑 : 3、重度的红斑至轻度形成结痂 : 4

[0088] B : 形成浮肿

[0089] 没有浮肿 : 0、极轻度的浮肿 : 1、轻度的浮肿 : 2、中度的浮肿 (约隆起 1mm) : 3、重度的浮肿 : 4

[0090] 2) 试验评价

[0091] 使用本发明实施例 3 的妥洛特罗贴剂和比较例 3 的妥洛特罗贴剂, 利用上述试验例 2 的方法, 进行兔子一次皮肤刺激性试验, 结果求出表 3 的皮肤一次刺激指数。其结果, 本发明实施例 3 的妥洛特罗贴剂与比较例 3 的妥洛特罗贴剂相比, 皮肤刺激性低。

[0092] [表 3]

[0093] 表 3 : 妥洛特罗贴剂的皮肤一次刺激指数

[0094]

	皮肤一次刺激指数
实施例 3	1.25
比较例 3	2.19

[0095] [试验例 3]

[0096] 粘合特性试验

[0097] 使用本发明实施例 1-11 的妥洛特罗贴剂和比较例 1-4 的妥洛特罗贴剂,从粘接力、粘附力、自粘性的三个观点出发,利用下述(官能)试验法对粘合特性进行评价。

[0098] 1) 粘合特性试验方法

[0099] 1-1) 粘接力

[0100] 剥离制剂的衬垫,用手指接触粘合剂面,以下述评价标准进行评价。

[0101] 评价标准

[0102] ○:(优)与使用了天然橡胶胶乳的市售的含有消炎痛的胶带剂 S、市售的含有フェルピナクル的胶带剂 F 具有同等程度的粘接力;

[0103] △:(良)与使用了苯乙烯-异丙烯-苯乙烯共聚物的市售的含有苯酮苯丙酸的胶带剂 M、市售的含有氟联苯丙酸的胶带剂 Y 具有同等程度的粘接力;

[0104] ×:(差)市售品以下的粘接力;

[0105] -:由于粘接力显著低(半固体的状态),因此无法评价。

[0106] 1-2) 粘附力

[0107] 剥离制剂的衬垫,用手指接触粘合剂面,以下述评价标准为基础进行评价。

[0108] 评价标准

[0109] ○:(优)与使用了苯乙烯-异丙烯-苯乙烯共聚物的市售的含有苯酮苯丙酸的胶带剂 M、市售的含有氟联苯丙酸的胶带剂 Y 具有同等程度的粘附力;

[0110] △:(良)与使用了天然橡胶胶乳的市售的含有消炎痛的胶带剂 S、市售的含有フェルピナクル的胶带剂 F 具有同等程度的粘附力;

[0111] ×:(差)市售品以下的粘附力

[0112] -:由于粘附力显著低(半固体的状态),因此无法评价。

[0113] 1-3) 自粘性

[0114] 以下述评价标准对制剂粘合剂面之间粘合时的剥离容易度进行评价。

[0115] 评价标准

[0116] ○:(优)无阻力,容易剥离;

[0117] △:(良)略有阻力,仍可剥离;

[0118] ×:(差)具有一定阻力,剥离困难

[0119] 2) 评价结果

[0120] 使用本发明实施例 1-11 的妥洛特罗贴剂和比较例 1-4 的妥洛特罗贴剂,实施上述粘合特性试验。其结果如表 4。

[0121] [表 4]

[0122] 表 4 :妥洛特罗贴剂的粘合特性

[0123]

贴剂	增塑剂含量 (%)	妥洛特罗含量 (%)	膏体重量 (mg/10cm ²)	结晶的有无	粘结力	粘附力	自粘性
实施例 1	肉豆蔻酸异丙酯 :20	10	20	无	○	○	○
实施例 2	-	10	20	无	○	○	○
实施例 3	肉豆蔻酸异丙酯 :20	3	67	无	○	○	○
实施例 4	肉豆蔻酸异丙酯 :10	3	67	无	○	○	○
实施例 5	肉豆蔻酸异丙酯 :35	3	67	无	○	○	○
实施例 6	癸二酸二乙酯 :20	3	67	无	○	○	○
实施例 7	癸二酸二乙酯 :30	3	67	无	○	○	○
实施例 8	棕榈酸异丙酯 :20	3	67	无	○	○	○
实施例 9	中链脂肪酸三甘油酯 :20	3	67	无	○	○	○
实施例 10	蓖麻油 :20	3	67	无	○	○	○
实施例 11	己基癸醇 :20	3	67	无	○	○	○
比较例 1	肉豆蔻酸异丙酯 :20	10	20	无	×	-	-
比较例 2	-	10	20	无	×	-	-
比较例 3	-	10	20	有	○	△	×
比较例 4	肉豆蔻酸异丙酯 :20	10	20	无	×	-	-

[0124] - :粘结力不足,因此不能评价

[0125] 增塑剂和药物的量表示将粘合剂层总重量作为 100 时的%重量。

[0126] 在包含含有甲基丙烯酸 2- 乙酰乙酰氧基乙酯作为单体成分的共聚物的丙烯酸类压敏性粘合剂中混合了妥洛特罗的实施例 1-11 的本发明妥洛特罗贴剂,与在包含不含甲基丙烯酸 2- 乙酰乙酰氧基乙酯作为单体成分的共聚物的丙烯酸类压敏性粘合剂中混合了妥洛特罗的比较例 1、2 和 4 的妥洛特罗贴剂相比,在粘结力、粘附力、自粘性三点上优异。本发明实施例 1-11 的妥洛特罗贴剂与在合成橡胶类粘合剂中混合了妥洛特罗的比较例 3 的妥洛特罗贴剂的粘结力相同,但在粘附力和自粘性的方面上优异。

[0127] 产业实用性

[0128] 通过使用将(甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基烷基酯的丙烯酸单体与其它乙烯基单体的一种或多种单体共聚而得到的共聚物作为压敏性粘合剂,可以提供粘附力、粘结力、自粘性优异,从粘合剂层的妥洛特罗释放性和皮肤渗透性优异,并且皮肤刺激性小安全性高的妥洛特罗贴剂。