



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104394858 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 04

-
- (21) 申请号 201380032236. 7 *A61K 9/70*(2006. 01)
- (22) 申请日 2013. 06. 18 *A61K 47/08*(2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61K 47/32*(2006. 01)
2012-138805 2012. 06. 20 JP *A61P 29/00*(2006. 01)
- (85) PCT国际申请进入国家阶段日
2014. 12. 18
- (86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2013/066663 2013. 06. 18
- (87) PCT国际申请的公布数据
W02013/191158 JA 2013. 12. 27
- (71) 申请人 久光制药株式会社
地址 日本佐贺县
- (72) 发明人 义永隆明 佐藤昌宏 大石彰
古濑靖久
- (74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
代理人 段承恩 李照明
- (51) Int. Cl.
A61K 31/196(2006. 01)

权利要求书1页 说明书17页

(54) 发明名称
经皮吸收促进剂及含有其的贴附剂

(57) 摘要

一种经皮吸收促进剂、及含有其的贴附剂,所述经皮吸收促进剂用于促进双氯芬酸钠的经皮吸收,其含有1-薄荷基甘油醚、和石油系树脂和/或萜烯系树脂。

1. 一种经皮吸收促进剂,用于促进双氯芬酸钠的经皮吸,所述经皮吸收促进剂含有1-薄荷基甘油醚、和石油系树脂和 / 或萘烯系树脂。

2. 根据权利要求1所述的经皮吸收促进剂,所述1-薄荷基甘油醚与所述石油系树脂和 / 或所述萘烯系树脂的质量比,即薄荷基甘油醚的质量:石油系树脂和 / 或萘烯系树脂的质量,为1:0.1 ~ 1:20。

3. 根据权利要求1或2所述的经皮吸收促进剂,所述石油系树脂为脂环族石油系树脂。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的经皮吸收促进剂,所述萘烯系树脂为萘烯聚合物。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的经皮吸收促进剂,进而不含有柠檬酸、二醇类及聚亚烷基二醇脂肪酸酯。

6. 一种贴附剂,具备支撑体层及粘合剂层,

所述粘合剂层含有双氯芬酸钠,并且为了促进所述双氯芬酸钠的经皮吸收,还含有权利要求1至5中任一项所述的经皮吸收促进剂。

7. 根据权利要求6所述的贴附剂,在所述粘合剂层中,相对于1质量份所述双氯芬酸钠,含有0.1 ~ 10质量份所述1-薄荷基甘油醚、和1 ~ 40质量份所述石油系树脂和 / 或所述萘烯系树脂。

8. 根据权利要求6或7所述的贴附剂,在所述粘合剂层中不含有柠檬酸、二醇类和聚亚烷基二醇脂肪酸酯。

经皮吸收促进剂及含有其的贴附剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种经皮吸收促进剂、及含有其的贴附剂。

背景技术

[0002] 双氯芬酸是优异的非类固醇系消炎镇痛剂,但是在将其经口施用的情况下,存在有时表现出胃肠道损伤等副作用这样的问题。因此,开发有各种以双氯芬酸为有效成分的局部外用剂,在我国,含有双氯芬酸钠的贴附剂作为局部镇痛用医药品销售。

[0003] 另外,对于这些贴附剂中所含的双氯芬酸,从提高其稳定性、抑制贴附剂的粘合剂层的物性(强度、弹性、耐久性、粘合性等)降低、减少对皮肤的刺激等观点出发,多数情况下以可药用的盐、特别是钠盐的形式使用。然而,由于双氯芬酸钠几乎不溶于醚,但比较容易溶于水,经皮吸收性并不充分,所以一直在研究各种办法。

[0004] 例如,在日本特开昭 61-280426 号公报(专利文献 1)中记载了,通过在双氯芬酸钠中并用柠檬酸等有机酸使其含有在消炎镇痛用贴附剂的压敏性粘合材料层中,来提高贴附剂中的双氯芬酸钠的溶解性及皮肤渗透性。另外,在日本特开昭 62-181226 号公报(专利文献 2)中记载了,通过在双氯芬酸钠中并用柠檬酸等有机酸、以及二醇类而含有在消炎镇痛用贴附剂的基剂中,来提高贴附剂中的双氯芬酸钠的溶解性及皮肤渗透性。此外,在日本特开 2002-338462 号公报(专利文献 3)中记载了,通过将双氯芬酸钠、柠檬酸等有机酸、吡咯烷酮或其衍生物、及多元醇脂肪酸酯组合配合进粘合膏体基剂中,来使基剂中的双氯芬酸钠稳定地溶解,提高自膏体的释出性及经皮吸收性。另外,在日本特开平 11-322595 号公报(专利文献 4)中记载了,通过具备以规定重量比含有双氯芬酸钠与柠檬酸等有机酸的药物储存层、双氯芬酸钠的扩散控制膜及可贴附于皮肤的亲油性粘合层,来显示出优异的双氯芬酸钠的皮肤渗透性,可对全身发挥退热消炎镇痛作用。

[0005] 另外,通常,在贴附剂中,游离体药物与其盐相比经皮吸收性优异。因此,一直在研究如下技术:在含有双氯芬酸的制剂中,如专利文献 1 中所公开的那样,同时配合进双氯芬酸钠盐与柠檬酸等有机酸,并在制造中或制剂中进行脱盐。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献 1:日本特开昭 61-280426 号公报

[0009] 专利文献 2:日本特开昭 62-181226 号公报

[0010] 专利文献 3:日本特开 2002-338462 号公报

[0011] 专利文献 4:日本特开平 11-322595 号公报

发明内容

[0012] 发明要解决的问题

[0013] 如上所述,通过含有柠檬酸等有机酸,可以提高贴附剂中的双氯芬酸钠的皮肤渗透性等。然而,本发明者等人进行了研究,结果发现,如后述实施例所示那样,通过在制剂中

同时配合双氯芬酸钠与柠檬酸,在含有双氯芬酸的贴附剂的粘合剂层中,双氯芬酸钠的稳定性会经时地降低。因此,在专利文献 1~4 所记载的消炎镇痛用贴附剂等中,双氯芬酸钠的经时稳定性会降低,所以在使粘合剂层稳定地含有双氯芬酸钠这方面,这些消炎镇痛用贴附剂等并不充分。

[0014] 本发明是鉴于上述现有技术所具有的课题而做出的,其目的在于提供一种可稳定地含有双氯芬酸钠、且双氯芬酸的皮肤渗透性优异的贴附剂。

[0015] 解决课题的手段

[0016] 本发明者们为实现上述目的,反复进行努力研究,结果发现,在大量存在的药物的溶解剂中,1-薄荷基甘油醚在双氯芬酸钠的溶解性方面优异。并且发现,通过在贴附剂的粘合剂层中含有 1-薄荷基甘油醚及石油系树脂或萘烯系树脂,可以使双氯芬酸钠的经时稳定性优异,进而提高皮肤渗透性,从而完成本发明。

[0017] 即,本发明的经皮吸收促进剂含有 1-薄荷基甘油醚及石油系树脂和 / 或萘烯系树脂。

[0018] 作为本发明的经皮吸收促进剂,上述 1-薄荷基甘油醚与上述石油系树脂和 / 或上述萘烯系树脂的质量比(薄荷基甘油醚的质量:石油系树脂和 / 或萘烯系树脂的质量)优选为 1:0.1~1:20。

[0019] 此外,作为本发明的经皮吸收促进剂,优选为不含有柠檬酸、二醇类及聚亚烷基二醇脂肪酸酯。

[0020] 另外,本发明的贴附剂具备支撑体层及粘合剂层,且

[0021] 上述粘合剂层含有双氯芬酸钠,并且为了促进上述双氯芬酸钠的经皮吸收,进一步含有上述本发明的经皮吸收促进剂。

[0022] 此外,作为本发明所涉及的粘合剂层,相对于 1 质量份上述双氯芬酸钠优选含有 0.1~10 质量份的上述 1-薄荷基甘油醚、及 1~40 质量份的上述石油系树脂和 / 或上述萘烯系树脂。

[0023] 另外,作为本发明所涉及的粘合剂层,优选不含有柠檬酸、二醇类及聚亚烷基二醇脂肪酸酯。

[0024] 此外,上述石油系树脂优选为脂环族石油系树脂,上述萘烯系树脂优选为萘烯聚合物。

[0025] 发明的效果

[0026] 根据本发明,可以提供一种可以稳定地含有双氯芬酸钠、且双氯芬酸的皮肤渗透性优异的贴附剂。

具体实施方式

[0027] 下面,根据优选的实施方式对本发明进行详细说明。

[0028] 本发明的经皮吸收促进剂用于促进双氯芬酸钠的经皮吸收,其含有 1-薄荷基甘油醚、及石油系树脂和 / 或萘烯系树脂。

[0029] 本发明所涉及的双氯芬酸钠是非类固醇系的具有镇痛、消炎作用的药物,也称为 2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基乙酸钠。

[0030] 本发明所涉及的 1-薄荷基甘油醚也称为单薄荷基甘油醚或 3-1-薄荷氧基丙

烷-1,2-二醇。另外,虽然1-薄荷基甘油醚作为药物的溶解剂而为人所知,但本发明首次发现:如后述实施例所示那样,通过使用1-薄荷基甘油醚,可以使双氯芬酸钠的经时稳定性提高,并且双氯芬酸的皮肤渗透性也得以提高。

[0031] 作为本发明所涉及的石油系树脂,例如可以举出:C5系合成石油树脂(异戊二烯、环戊二烯、1,3-戊二烯、1-戊烯中的至少2种的共聚物;2-戊烯、二环戊二烯中的至少2种的共聚物;以1,3-戊二烯为主体的树脂等)、C9系合成石油树脂(茚、苯乙烯、甲基茚、 α -甲基苯乙烯中的至少2种的共聚物等)、二环戊二烯系合成石油树脂(以二环戊二烯为主体的与异戊二烯和/或1,3-戊二烯的共聚物)。另外,从另一分类观点出发,例如可以举出:脂环族系石油树脂(脂环族系饱和烃树脂等)、脂环族系氢化石油树脂、脂肪族系石油树脂(脂肪族系烃树脂)、脂肪族系氢化石油树脂、芳香族系石油树脂,更具体而言,可以举出:アルコン P-70、アルコン P-85、アルコン P-90、アルコン P-100、アルコン P-115、アルコン P-125(以上为商品名,荒川化学工业株式会社制造)、エスコレッツ 8000(商品名,エツソ石油化学株式会社制造),可以使用1种或2种以上的组合。这些石油系树脂,由于容易获得对皮肤的合适的附着性,另外臭味等少,因此从使用感良好的观点出发,优选脂环族系饱和烃树脂,更优选为アルコン P-85 或アルコン P-100。

[0032] 作为本发明所涉及的萜烯系树脂,例如可以举出:蒎烯聚合物(α -蒎烯聚合物、 β -蒎烯聚合物等)、萜烯聚合物、二戊烯聚合物、萜烯-苯酚聚合物、芳香族改性萜烯聚合物、蒎烯-苯酚共聚物,更具体而言,可以举出:YS レジン (YS レジン PXN、YS レジン PX1000、YS レジン T0125、YS レジン T0105 等)、クリアロン P105、クリアロン M115、クリアロン K100(以上为商品名,ヤスハラケミカル株式会社制造)、タマノル 901(商品名,荒川化学工业株式会社制造)。另外,作为所涉及的萜烯系树脂,可以单独使用1种,也可以组合使用2种以上。在这些萜烯系树脂中,由于容易获得对皮肤的合适的附着性,另外臭味等少,所以从使用感良好的观点出发,优选为蒎烯聚合物,更优选为YS レジン。

[0033] 另外,对于石油系树脂及萜烯系树脂,虽然通常作为贴附剂的粘合剂层中所含的增粘剂使用,但是本发明首次发现:如后述实施例所示那样,与氢化松香酯等其他增粘剂不同,通过使用石油系树脂和/或萜烯系树脂,可以使双氯芬酸钠的经时稳定性提高,并且双氯芬酸的皮肤渗透性也得以提高。

[0034] 另外,作为本发明的经皮吸收促进剂中所含的树脂,可将上述石油系树脂及上述萜烯系树脂单独使用或组合多种使用。它们当中,从皮肤刺激性低的观点出发,优选单独使用萜烯系树脂,更优选单独使用蒎烯聚合物,进一步优选单独使用YS レジン。

[0035] 在本发明的经皮吸收促进剂中,作为上述1-薄荷基甘油醚的含量,相对于经皮吸收促进剂的总质量优选为0.1~20质量%,更优选为3~10质量%。在上述1-薄荷基甘油醚的含量小于上述下限的情况下,有如下倾向:双氯芬酸钠的溶解性变得不充分,含有该经皮吸收促进剂的贴附剂的双氯芬酸的皮肤渗透性降低,另外,剥离该贴附剂时的疼痛感增加,另一方面,在超过上述上限的情况下,有如下倾向:在含有该经皮吸收促进剂的贴附剂的粘合剂层中,双氯芬酸类似物容易增加,另外,在该贴附剂中容易产生粘性或渗出。

[0036] 另外,作为上述石油系树脂和/或上述萜烯系树脂的含量,相对于经皮吸收促进剂的总质量优选为1~40质量%,更优选为13~20质量%。在上述石油系树脂和/或上述萜烯系树脂的含量小于上述下限的情况下,有如下倾向:含有该经皮吸收促进剂的贴附

剂对皮肤的附着性降低,另外,含有该经皮吸收促进剂的粘合剂层组合物的展膏适应性恶化,另一方面,在超过上述上限的情况下,有如下倾向:含有该经皮吸收促进剂的贴附剂的双氯芬酸的皮肤渗透性降低,另外,剥离该贴附剂时的疼痛感增加,此外在含有该经皮吸收促进剂的贴附剂中,存在容易产生粘性或漏出(粘合剂层从支撑体层溢出)的倾向。

[0037] 此外,上述 1-薄荷基甘油醚与上述石油系树脂和/或上述萘烯系树脂的质量比(1-薄荷基甘油醚的质量:石油系树脂和/或萘烯系树脂的质量)优选为 1:0.1~1:20,更优选为 1:2~1:10。在上述石油系树脂和/或萘烯系树脂的质量相对于上述 1-薄荷基甘油醚的质量的比例小于上述下限的情况下,有如下倾向:对皮肤的附着性降低,另外展膏适应性恶化,另一方面,若超过上述上限,则有如下倾向:含有该经皮吸收促进剂的贴附剂的双氯芬酸的皮肤渗透性降低,另外,剥离该贴附剂时的疼痛感增加。

[0038] 本发明的经皮吸收促进剂并无特别限制,可以通过适当采用公知的制造方法来制造。另外,在本发明的经皮吸收促进剂中,通过含有上述 1-薄荷基甘油醚及上述石油系树脂和/或上述萘烯系树脂,只要可以获得优异的双氯芬酸钠的经时稳定性及双氯芬酸的皮肤渗透性,也可以含有其他配合剂。然而,通过含有 1-薄荷基甘油醚及石油系树脂和/或萘烯系树脂而得以提高的双氯芬酸钠的经时稳定性和/或双氯芬酸的皮肤渗透性,在与现有用作双氯芬酸的经皮吸收促进剂的柠檬酸、二醇类及上述聚亚烷基二醇脂肪酸酯共存的情况下,存在容易降低的倾向。因此,作为本发明所涉及的经皮吸收促进剂,不需要含有柠檬酸、二醇类及聚亚烷基二醇脂肪酸酯。

[0039] 本发明所涉及的柠檬酸为柠檬酸酐、柠檬酸水合物、柠檬酸盐(例如,柠檬酸钠、柠檬酸钾、柠檬酸镁、柠檬酸钙)。

[0040] 另外,作为本发明所涉及的二醇类,例如可以举出:丙二醇、乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、丁二醇、己二醇。

[0041] 此外,作为本发明所涉及的聚亚烷基二醇脂肪酸酯,例如可以举出:聚乙二醇单硬脂酸酯、聚乙二醇单月桂酸酯、聚乙二醇单异硬脂酸酯、聚乙二醇单油酸酯、聚乙二醇二月桂酸酯、聚乙二醇二硬脂酸酯、聚乙二醇二异硬脂酸酯、聚乙二醇二油酸酯等聚乙二醇脂肪酸酯,丙二醇单硬脂酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇单油酸酯等丙二醇脂肪酸酯。

[0042] 下面,对本发明的贴附剂进行说明。本发明的贴附剂具备支撑体层及形成在上述支撑体层的面上(通常为一侧的面上)的粘合剂层,且上述粘合剂层含有上述双氯芬酸钠,并且为了促进上述双氯芬酸钠的经皮吸收,还含有本发明的上述经皮吸收促进剂。

[0043] 在本发明的贴附剂中,作为上述双氯芬酸钠的含量,只要是发挥药理效果的量,则并无特别限制,可以根据治疗的目的而适当调整,通常相对于上述粘合剂层的总质量为 0.1~20 质量%,优选为 0.5~10 质量%。若上述双氯芬酸钠的含量的比例小于上述下限,则存在难以获得充分的药效、即消炎镇痛效果的倾向,另一方面,若超过上述上限,则存在容易产生皮肤刺激的倾向。

[0044] 在本发明的贴附剂中,作为上述 1-薄荷基甘油醚的含量,相对于本发明的粘合剂层的总质量优选为 0.1~20 质量%,更优选为 3~10 质量%。在上述 1-薄荷基甘油醚的含量小于上述下限的情况下,有如下倾向:对双氯芬酸钠的溶解性变得不充分,双氯芬酸的皮肤渗透性降低,另外,剥离时的疼痛感增加,另一方面,在超过上述上限的情况下,有如下倾向:双氯芬酸类似物容易增加,另外,容易产生粘性或渗出。

[0045] 另外,在本发明的粘合剂层中,作为上述 1-薄荷基甘油醚的含量,相对于上述双氯芬酸钠 1 质量份优选为 0.1 ~ 10 质量份,更优选为 0.4 ~ 5 质量份。在上述 1-薄荷基甘油醚的含量小于上述下限的情况下,有如下倾向:对双氯芬酸钠的溶解性变得不充分,双氯芬酸的皮肤渗透性降低,另外,剥离时的疼痛感增加,另一方面,在超过上述上限的情况下,有如下倾向:双氯芬酸类似物容易增加,另外,容易产生粘性或渗出。

[0046] 在本发明的贴附剂中,作为上述石油系树脂和 / 或上述萜烯系树脂的含量,相对于本发明所涉及的粘合剂层的总质量优选为 5 ~ 40 质量%,更优选为 13 ~ 20 质量%。在上述石油系树脂和 / 或上述萜烯系树脂的含量小于上述下限的情况下,有如下倾向:对皮肤的附着性降低,另外,粘合剂层组合物的展膏适应性恶化,另一方面,在超过上述上限的情况下,有如下倾向:双氯芬酸的皮肤渗透性降低,剥离时的疼痛感增加,另外,容易产生粘性或漏出。

[0047] 另外,在本发明所涉及的粘合剂层中,作为上述石油系树脂和 / 或上述萜烯系树脂的含量,相对于上述双氯芬酸钠 1 质量份优选为 1 ~ 40 质量份,更优选为 2.7 ~ 20 质量份。在上述石油系树脂和 / 或上述萜烯系树脂的含量小于上述下限的情况下,有如下倾向:对皮肤的附着性降低,另外,粘合剂层组合物的展膏适应性恶化,另一方面,在超过上述上限的情况下,有如下倾向:双氯芬酸的皮肤渗透性降低,剥离时的疼痛感增加,另外,容易产生粘性或漏出。

[0048] 此外,在本发明所涉及的粘合剂层中,作为上述 1-薄荷基甘油醚与上述石油系树脂和 / 或上述萜烯系树脂的合计含量,可以根据上述双氯芬酸钠的量适当调整,相对于上述粘合剂层的总质量优选为 6 ~ 60 质量%,更优选为 18 ~ 29 质量%。在上述合计含量小于上述下限的情况下,存在双氯芬酸的皮肤渗透性降低、对皮肤的附着性降低的倾向,另一方面,在超过上述上限的情况下,存在双氯芬酸的皮肤渗透性降低、另外剥离时的疼痛感增加的倾向,另外,存在容易产生粘性或漏出的倾向。

[0049] 另外,作为本发明所涉及的粘合剂层所含的具有压敏粘合性的粘合基剂,并无特别限制,例如可以举出:橡胶系基剂、丙烯酸系基剂、聚氨酯系基剂、硅氧烷系基剂、含有水性高分子的水凝胶、或它们的混合物。此外,根据需要,上述粘合剂层中也可含有增粘剂、增塑剂、其他添加剂等。

[0050] 所述橡胶系基剂是以天然橡胶和 / 或合成橡胶为主体的非水系或无水系的粘合组合物。作为这样的合成橡胶,例如可以举出:聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯橡胶、苯乙烯-异戊二烯橡胶,它们当中,从进一步提高贴附剂的凝聚力、另外使粘合剂层组合物的展膏适应性良好的观点出发,优选为苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物和 / 或聚异丁烯。

[0051] 另外,作为天然橡胶和 / 或合成橡胶的总含量,相对于本发明所涉及的粘合剂层的总质量优选为 10 ~ 40 质量%,更优选为 20 ~ 40 质量%,进一步优选为 25 ~ 35 质量%。在上述合计含量小于上述下限的情况下,有如下倾向:容易产生渗流(粘合剂层成分向支撑体层的渗出)、漏出、粘性,另外,剥离时的疼痛感增大,另一方面,在超过上述上限的情况下,存在对皮肤的附着性降低、粘合剂层组合物的展膏适应性恶化的倾向。

[0052] 作为所述丙烯酸系基剂,例如可以举出,使丙烯酸丁酯、丙烯酸 2-乙基己酯、乙酸

乙烯酯、甲基丙烯酸酯、丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯、丙烯酸甲氧基乙酯及丙烯酸等酸中的至少 1 种聚合或共聚而成的粘合剂。具体而言,可以举出:DURO-TAK87-2097、87-2194、87-2196、87-2287、87-2516、87-2852(商品名,ヘンケル・コーポレーション株式会社制造)、ニツセツ KP-77、AS-370(商品名,カーバイト工业株式会社制造)。

[0053] 另外,作为丙烯酸系基剂的总含量,相对于本发明的粘合剂层的总质量优选为 20~90 质量%,更优选为 40~60 质量%。在上述合计含量小于上述下限的情况下或超过上述上限的情况下,有如下倾向:粘合性、长时间对皮肤的附着性及双氯芬酸的皮肤渗透性降低,剥离时的疼痛感以及皮肤的斑疹等容易增加。

[0054] 作为所述聚氨酯系粘合剂,可使用例如脂肪族系聚氨酯粘合剂、芳香族系聚氨酯粘合剂,另外,作为所述硅氧烷系粘合剂,可使用例如以聚二甲基硅氧烷、聚甲基乙烯基硅氧烷、聚甲基苯基硅氧烷等以硅橡胶为主成分的粘合剂。此外,作为所述含有水性高分子的水凝胶,可使用例如以明胶、角叉菜胶、羟乙基纤维素等为主成分的水凝胶。

[0055] 另外,作为上述增粘剂,例如可以举出:松香酯、氢化松香酯、顺丁烯二酰化松香,具体而言,可以举出:エステルガム A、AA-G、H 或 HP(商品名,荒川化学工业株式会社制造)、ハリエステル L、S 或 P(商品名,荒川化学工业株式会社制造)、パインクリスタル KE-100(商品名,荒川化学工业株式会社制造)、KE-311(商品名,荒川化学工业株式会社制造)、ハーコリン D(商品名,理化ハーキュレス株式会社制造)、フォーラル 85 或 105(商品名,理化ハーキュレス株式会社制造)、ステベライトエステル 7 或 10(商品名,理化ハーキュレス株式会社制造)、ペンタリン 4820 或 4740(商品名,理化ハーキュレス株式会社制造)。另外,作为所述增粘剂,可单独使用 1 种,也可组合使用 2 种以上。

[0056] 此外,上述增粘剂的总含量相对于本发明所涉及的粘合剂层的总质量优选为 5~60 质量%,更优选为 10~50 质量%。在上述总含量小于上述下限的情况下,存在粘合力及长时间对皮肤的附着性降低的倾向,另一方面,若超过上述上限,则有如下倾向:双氯芬酸的经皮吸收性、保型性等降低,另外,贴附剂剥离时的疼痛感、皮肤的斑疹、粘性等增加。

[0057] 另外,作为上述增塑剂,可以举出:石油系油(例如,石蜡系加工油、环烷系加工油或芳香族系加工油)、角鲨烷、角鲨烯、植物系油(例如,杏仁油、橄榄油、茶树油、蓖麻油、妥尔油、花生油)、二元酸酯(例如,邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二辛酯)、聚甘油脂肪酸酯、液状橡胶(例如,液状聚丁烯、液状异戊二烯橡胶等),可单独使用它们中的 1 种,也可组合使用 2 种以上。另外,作为上述增塑剂,从有进一步提高对皮肤的附着性的倾向的观点出发,优选液体石蜡、聚甘油脂肪酸酯。

[0058] 此外,上述增塑剂的总含量,相对于本发明所涉及的粘合剂层的总质量优选为 7~70 质量%,更优选为 10~60 质量%,进一步优选为 30~45 质量%。在上述总含量小于上述下限的情况下,存在粘合力、双氯芬酸的经皮吸收性及双氯芬酸钠的分散性降低的倾向,另一方面,若超过上述上限,则存在使凝聚力、保型性降低、贴附剂剥离时的疼痛感、粘性等增加的倾向。

[0059] 在本发明所涉及的粘合剂层中,根据需要,可以进一步配合:抗氧化剂(例如,抗坏血酸、没食子酸丙酯、丁基羟基苯甲醚、二丁基羟基甲苯(BHT)、去甲二氢愈创酸、生育酚、生育酚乙酸酯)、紫外线吸收剂(例如,对氨基苯甲酸、对氨基苯甲酸酯、对二甲基氨基苯甲酸戊酯、水杨酸酯、邻氨基苯甲酸甲酯、伞形花内酯、马栗树皮苷、肉桂酸苯甲酯、甲氧桂

乙酯、愈创木萘、尿刊酸、2-(2-羟基-5-甲基苯基)苯并三唑、4-甲氧基二苯甲酮、2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮、辛苯酮、二羟苯酮、二羟基二甲氧基二苯甲酮、磺异苯酮、苯酰间苯二酚(ベンゾレルシノール)、辛基二甲基对氨基苯甲酸酯、乙基己基对甲氧基肉桂酸酯)、抗菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、苯甲酸、苯甲酸盐、己二烯酸、己二烯酸盐、去氢乙酸盐、4-异丙基-3-甲基苯酚、2-异丙基-5-甲基苯酚、目柏醇、甲酚、2,4,4-三氯-2'-羟基二苯醚、3,4,4'-三氯二苯脲(trichlorocarbanilide)、氯丁醇等)、填充剂(例如,氢氧化铝、水合硅酸铝、高岭土、氧化钛、滑石、氧化锌、水合二氧化硅、碳酸镁、磷酸氢钙、硅酸镁、硅藻土、硅酸酐、膨润土、硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钾、硬脂酸镁、硬脂酸锌)、清凉剂(1-薄荷醇等)、香料等。

[0060] 另外,通过含有1-薄荷基甘油醚及石油系树脂和/或萘烯系树脂而提高的双氯芬酸钠的经时稳定性和/或双氯芬酸的皮肤渗透性,在与现有用作双氯芬酸的经皮吸收促进剂的柠檬酸、二醇类及上述聚亚烷基二醇脂肪酸酯共存的情况下,有容易降低的倾向。因此,作为本发明所涉及的粘合剂层,不需要含有柠檬酸、二醇类及聚亚烷基二醇脂肪酸酯。

[0061] 本发明所涉及的粘合剂层是含有上述成分的层,可以是由1种组成构成的单层,也可以是组成不同的多个层层叠而成的复层。作为这样的粘合剂层的厚度,通常为10~500 μm ,从容易获得良好的展膏适应性、另外使用感良好、以及容易获得合适的双氯芬酸的生物学利用率、另外容易控制制造成本的观点出发,优选为30~300 μm 。

[0062] 下面,对本发明所涉及的支撑体层进行说明。本发明中所使用的支撑体层保持上述粘合剂层。可以使用聚乙烯、聚丙烯、聚丁二烯、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、聚酰胺、聚酯、尼龙、纤维素衍生物、聚氨酯等合成树脂的膜、片、片状多孔质体、片状发泡体、织布、编布、无纺布、纸、或它们的层叠体。它们当中,从更容易确保贴附剂对皮肤的附着性的观点出发,优选为编布等具有伸缩性的支撑体层,从贴附剂的操作性的观点出发,优选具有自支持性的支撑体层(例如聚酯织布)。另外,作为这样的支撑体层的厚度,优选为200~1000 μm 。

[0063] 以上,虽然对本发明的贴附剂所具备的粘合剂层及支撑体层的优选实施方式进行了说明,但是作为本发明的贴附剂,为了被覆并保护上述粘合剂层的表面直至使用贴附剂时为止,也可进一步具备剥离衬垫层。作为上述剥离衬垫层的材质,并无特别限制,优选使用对包含聚酯、聚丙烯、聚乙烯、纸、或它们的层叠体的片状材料实施了离型处理(涂布聚硅氧烷等)的剥离衬垫层。另外,作为这样的剥离衬垫层的厚度,优选为10~200 μm 。

[0064] 此外,作为本发明的贴附剂的面积,通常可在1~1000 cm^2 的范围内任意地设定,只要能够实现治疗上有效的双氯芬酸的皮肤渗透量,则并无特别限制,从容易贴附、确保在贴附期间不会产生剥离的充分粘合力的观点出发,优选为50~200 cm^2 的面积。

[0065] 本发明的贴附剂并无特别限制,可以通过适当采用公知的贴附剂的制造方法来制造。例如,首先,将构成上述粘合剂层的双氯芬酸钠、1-薄荷基甘油醚、清凉剂(1-薄荷醇等)以外的各成分以各自规定的比例在氮气等惰性气氛下加热混合,然后,以规定比例添加双氯芬酸钠、1-薄荷基甘油醚、清凉剂(1-薄荷醇等)后,进一步进行搅拌,获得均匀的溶解物。然后,依据常规方法将以这种方式获得的溶解物以规定厚度直接涂布在支撑体层的面上(通常为一侧的面上),从而形成粘合剂层。接着,用剥离衬垫层被覆上述粘合剂层的与上述支撑体层相反的面,然后裁成所需的形状,由此可以获得本发明的贴附剂。或者,

可以首先将上述溶解物以规定厚度涂布于剥离衬垫层上一侧的面上从而形成粘合剂层,然后使支撑体层压接转印到上述粘合剂层的与上述剥离衬垫层相反的面上,裁成所需的形状,由此获得本发明的贴附剂。

[0066] 另外,也可将上述各成分及双氯芬酸钠以成为各自规定比例的方式添加到己烷、甲苯、乙酸乙酯等有机溶剂中,进行搅拌而获得均匀的溶解物(粘合剂层组合物)。然后,将该溶解物以特定厚度涂布在支撑体层的一侧的面上,利用干燥机等进行干燥,挥发去除有机溶剂,形成粘合剂层,然后用剥离衬垫层被覆上述粘合剂层的与上述支撑体层相反的面上,然后裁成所需的形状,由此可以获得本发明的贴附剂。或者,也可以首先将上述溶解物以规定厚度涂布在剥离衬垫层的一侧的面上,利用干燥机等进行干燥,挥发去除有机溶剂,形成粘合剂层,然后使支撑体层压接转印到上述粘合剂层的与上述剥离衬垫层相反的面上,裁成所需的形状,由此获得本发明的贴附剂。

[0067] 实施例

[0068] 下面,根据实施例及比较例对本发明进行更具体的说明,但本发明并不限定于以下实施例。

[0069] 首先,为了获得合适的双氯芬酸钠的溶解剂,在试管中相对于1质量份双氯芬酸钠加入5质量份的候补溶解剂,于100°C下加温2小时。接着,基于下述4等级的指标对刚加温后的双氯芬酸钠的溶解性进行评价。另外,加温后,在室温下(25°C)放置1天。并且,基于下述指标对经过1天后的双氯芬酸钠的溶解性也进行评价。将所获得的结果示于表1。

[0070] A...完全溶解。

[0071] B...可以确认若干溶解残留。

[0072] C...难以溶解,可以确认大量溶解残留。

[0073] D...几乎不溶解。

[0074] 表1

[0075]

| 添加物 | 溶解性 | |
|--|------|-------|
| | 刚加温后 | 经过1天后 |
| 1-薄荷基甘油醚 | A | A |
| 1-薄荷醇 | D | D |
| 克罗米通 | D | D |
| 三乙酸甘油酯 | D | D |
| 1-[2-(癸硫基)乙基]吡咯烷-2-酮 (Pyrrothiodecane) | D | B |
| 丙二醇 | A | A |
| N-甲基-2-吡咯烷酮 | A | A |
| 浓甘油 | A | A |
| 聚环氧乙烷(2)月桂醚 | A | A |
| 聚环氧乙烷(9)月桂醚 | A | A |
| 聚环氧乙烷(7)油醚 | B | A |
| 聚乙二醇单油酸酯 (6E.O.) | B | A |
| 聚乙二醇单月桂酸酯 (10E.O.) | C | 固化 |
| 聚乙二醇单硬脂酸酯 (10E.O.) | B | 固化 |
| 聚乙二醇单硬脂酸酯 (2E.O.) | B | 固化 |
| 聚乙二醇单硬脂酸酯 (4E.O.) | B | 固化 |

[0076] 从表 1 所示的结果可以看出,1-薄荷基甘油醚等溶解剂作为双氯芬酸钠的溶解剂是合适的。然而,可以看出,与1-薄荷基甘油醚具有相同的部分骨架的1-薄荷醇作为双氯芬酸钠的溶解剂并不充分。

[0077] (比较例 1~7)

[0078] 然后,以分别成为规定质量%的方式称取表 2 中记载的成分。然后,将苯乙烯-异丁烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯、脂环族饱和烃树脂(アルコン P-100)、液体石蜡、及其他成分投入到加热至 200℃的混合器中,一边在氮气回流下维持内容物被充分搅拌的转速一边进行热熔融。接着,投入与先前的投入量等量的脂环族饱和烃树脂(アルコン P-100),进而继续热熔融。并且,在热熔融了的时刻,将内容物的温度保持在 110~130℃,投入双氯芬酸钠、1-薄荷醇、柠檬酸、各种溶解剂,进行捏合混练。在内容物的状态变为一致的时刻,在保持 100~120℃的状态下,涂布于剥离衬垫层(材质:PET,表面处理:聚硅氧处理)的一侧的面上,然后,用支撑体层(材质:聚酯)被覆与上述剥离衬垫层相反的面,进行压接,由此获得贴附剂。然后,对所获得的贴附剂,利用下述方法及指标评价双氯芬酸钠的稳定性。将所获得的结果示于表 2。

[0079] (稳定性试验)

[0080] 将所获得的贴附剂在 60℃下保存,利用高速液相色谱法(HPLC)测定 2 周后的双氯芬酸钠含量。并且,将在 60℃下保存前的贴附剂的粘合剂层中的双氯芬酸钠含量设为 100,

算出在 60℃下保存 2 周后的贴附剂的粘合剂层中的双氯芬酸钠含有率（质量%）。另外，根据经验确认，在 60℃下保存 2 周的情况相当于在 40℃下保存 3 个月或在 25℃下保存 18 个月，只要在 60℃下保存 2 周后，双氯芬酸钠含有率与保存前的含有率相比为 97.5 质量% 以上的值，则可以视为在 25℃下可以稳定地含有双氯芬酸钠 3 年，可以保证药效，因此以“97.5 质量%”这一数值为基准，对双氯芬酸钠的稳定性进行评价。

[0081] 表 2

[0082]

| | 比较例 1 | 比较例 2 | 比较例 3 | 比较例 4 | 比较例 5 | 比较例 6 | 比较例 7 |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 双氯芬酸钠 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 1-薄荷醇 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 柠檬酸 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| 苯乙烯-异丁烯-苯乙烯嵌段共聚物 | 19.69 | 19.69 | 19.69 | 19.69 | 19.69 | 19.69 | 19.69 |
| 聚异丁烯 | 12.6 | 12.6 | 14.5 | 12.6 | 12.6 | 12.6 | 12.6 |
| 脂环族饱和烃树脂 | 13.13 | 13.13 | 13.13 | 13.13 | 13.13 | 13.13 | 13.13 |
| 液体石蜡 | 43.58 | 43.58 | 43.18 | 43.58 | 43.58 | 43.58 | 43.58 |
| 其他成分 | 4.1 | 4.1 | 2.6 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 4.1 |
| 聚环氧乙烷 (1) 月桂醚 | 4 | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 聚环氧乙烷 (9) 月桂醚 | --- | 4 | --- | --- | --- | --- | --- |
| N-甲基-2-吡咯烷酮 | --- | --- | 4 | --- | --- | --- | --- |
| 聚环氧乙烷 (7) 油醚 | --- | --- | --- | 4 | --- | --- | --- |
| 聚乙二醇单油酸酯 (6EO) | --- | --- | --- | --- | 4 | --- | --- |
| 聚乙二醇单月桂酸酯 (10EO) | --- | --- | --- | --- | --- | 4 | --- |
| 聚乙二醇单硬脂酸酯 (10EO) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 4 |
| 双氯芬酸钠的稳定性 (%) | 76.4 | 85.4 | 93.9 | 81.9 | 90.1 | 80.2 | 81.5 |

[0083] 从表 2 所示的结果可以看出,在含有柠檬酸的粘合剂层中,即使使用任一溶解剂,双氯芬酸钠的稳定性都不充分(双氯芬酸钠含有率小于 97.5 质量%)。

[0084] (实施例 1 及比较例 8 ~ 17)

[0085] 然后,以分别成为规定质量%的方式称取表 3 中记载的成分。然后,将苯乙烯-异丁烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯、脂环族饱和烃树脂(アルコン P-100)、液体石蜡、及其他成分投入到加热至 200℃的混合器中,一边在氮气回流下维持使内容物充分搅拌的转速一边进行热熔融。接着,投入与先前的投入量等量的脂环族饱和烃树脂(アルコン P-100),进而继续热熔融。并且,在热熔融了的时刻,将内容物的温度保持在 110 ~ 130℃,投入双氯芬酸钠、1-薄荷醇、各种溶解剂,进行捏合混练。在内容物的状态变为一致的时刻,在保持 100 ~ 120℃的状态下,涂布于剥离衬垫层(材质:PET,表面处理:聚硅氧处理)的一侧的面上,然后,用支撑体层(材质:聚酯)被覆与上述剥离衬垫层相反的面,进行压接,由此获得贴附剂。并且,对所获得的贴附剂,利用上述方法及指标评价双氯芬酸钠的稳定性。另外,利用下述方法对双氯芬酸的皮肤渗透性进行评价。将所获得的结果示于表 3。

[0086] (皮肤渗透试验)

[0087] 将无毛小鼠的背部皮肤剥离,以使其真皮侧成为受体槽侧的方式安装在使 32℃的温水在外周部循环的 Franz 型流通池(flow-through cell)内。然后,在该皮肤的角质层侧贴附裁成 4.5cm²大小并去除了剥离衬垫层的贴附剂。在上述流通池的受体槽中,将磷酸缓冲溶液(pH 值 7.4)以 5mL/hr 的流量流入,从测定开始至 24 小时每隔 4 小时从受体槽采集一次试样液,对所采取的各试样液利用高速液相色谱(HPLC)法测定药物(双氯芬酸)的浓度。另外,对市售的含有 1%双氯芬酸钠的贴附剂也利用相同的方法测定药物(双氯芬酸)的浓度。然后,基于所获得的测定值,算出(各贴附剂中的测定值)/(市售的含有 1%双氯芬酸钠的贴附剂中的测定值)×100 这一值,对各贴附剂的双氯芬酸的皮肤渗透性进行评价。

[0088] 表 3

[0089]

| 实施例 | 比较例8 | 比较例9 | 比较例10 | 比较例11 | 比较例12 | 比较例13 | 比较例14 | 比较例15 | 比较例16 | 比较例17 |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 双氯芬酸钠 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 1-薄荷醇 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 苯乙腈-丹丁醇-苯乙腈-聚羧基聚合物 | 19.69 | 19.69 | 19.69 | 19.69 | 19.69 | 19.69 | 19.69 | 19.69 | 19.69 | 19.69 |
| 苯基丁醇 | 12.6 | 12.6 | 12.6 | 12.6 | 12.6 | 12.6 | 12.6 | 12.6 | 12.6 | 12.6 |
| 脂环族饱和烃树脂 | 13.13 | 13.13 | 13.13 | 13.13 | 13.13 | 13.13 | 13.13 | 13.13 | 13.13 | 13.13 |
| 液体石蜡 | 43.98 | 43.98 | 43.98 | 43.98 | 43.98 | 43.98 | 43.98 | 43.98 | 43.98 | 43.98 |
| 其他成分 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 4.1 |
| 1-薄荷基甘油醚 | 5 | | | | | | | | | |
| 苯环氧乙烷(2)月桂醚 | | 4 | | | | | | | | |
| 苯环氧乙烷(3)月桂醚 | | | 4 | | | | | | | |
| n-甲基-2-吡咯烷酮 | | | 4 | | | | | | | |
| 苯环氧乙烷(1)油醚 | | | | 4 | | | | | | |
| 苯环氧乙烷(1)油醚 (GEO) | | | | | 4 | | | | | |
| 苯乙二醇单油醚 | | | | | | 4 | | | | |
| 苯乙二醇单月桂酸酯 (1OEO) | | | | | | | 4 | | | |
| 苯乙二醇单硬脂酸酯 (2EO) | | | | | | | | 4 | | |
| 苯乙二醇单硬脂酸酯 (4EO) | | | | | | | | | 4 | |
| 苯甘油 | | | | | | | | | | 4 |
| 双氯芬酸钠的稳定性 (%) | 100 | 100.1 | 100.9 | 99.8 | 99 | 99.3 | 99.5 | 99.6 | 99.8 | 99.4 |
| 无毛小鼠的皮肤渗透性 (%) | 70.3 | 57.9 | 6.2 | 28.1 | 17.6 | 9.2 | 15.8 | 30.3 | 26.4 | 17.6 |

[0090] 从表 3 所示的结果可以看出,在不含有柠檬酸的贴附剂中,使用任一溶解剂,双氯芬酸钠的稳定性均为充分(双氯芬酸钠含有率为 97.5 质量%以上)。另外,在使用 1-薄荷

基甘油醚作为溶解剂的情况下（实施例 1），双氯芬酸的皮肤渗透性也优异。另一方面，在不含有本发明的溶解剂的情况下（比较例 8～17），双氯芬酸的皮肤渗透性差。

[0091] （实施例 1～8 及比较例 18～21）

[0092] 然后，以分别成为规定质量%的方式称取表 4 中记载的成分。然后，将苯乙烯-异丁烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯、脂环族饱和烃树脂（アルコン P-100）、蒎烯聚合物（YS レジン）或氢化松香酯（KE-311）、液体石蜡、及其他成分投入到加热至 200℃的混合器中，一边在氮气回流下维持内容物被充分搅拌的转速一边进行热熔融。接着，投入与先前的投入量等量的脂环族饱和烃树脂、蒎烯聚合物或氢化松香酯，进而继续热熔融。并且，在热熔融了的时刻，将内容物的温度保持在 110～130℃，投入双氯芬酸钠、1-薄荷醇、作为溶解剂的 1-薄荷基甘油醚、丙二醇或聚乙二醇单硬脂酸酯（2E. O.），进行混合。在内容物的状态变为一致的时刻，在保持 100～120℃的状态下，涂布于剥离衬垫层（材质：PET，表面处理：聚硅氧处理）的一侧的面上，然后，用支撑体层（材质：聚酯）被覆与上述剥离衬垫层相反的面上，进行压接，由此获得贴附剂。然后，对所获得的贴附剂（实施例 1～4、比较例 18、20 及 21），利用上述方法及指标评价双氯芬酸钠的稳定性。另外，对所获得的贴附剂（实施例 5～8），将上述稳定性试验中的保存条件从“在 60℃下 2 周”替换为“在 40℃下 6 个月”而对双氯芬酸钠的稳定性进行评价。另外，如上所述，由于在 60℃下保存 2 周相当于在 40℃下保存 3 个月，所以实施例 5～8，是以与实施例 1～4 等相比 2 倍的期间供于稳定性试验。此外，对所获得的贴附剂（实施例 1～3、5～8 及比较例 18～21），利用上述方法评价双氯芬酸的皮肤渗透性。另外，对所获得的贴附剂（实施例 2 及 3、以及比较例 20 及 21），利用下述方法评价对皮肤的刺激。将所获得的结果示于表 4 及 5。

[0093] （对皮肤的刺激的评价试验）

[0094] 将剪裁成直径 1.5cm 的圆状的大小并去除剥离衬垫层的各贴附剂贴附于 30 名健康成人男性的背部。然后，在 48 小时后将各贴附剂剥离，求剥离后的皮肤刺激指数（SI 值）。另外，皮肤刺激指数通过须贝式（参照皮肤，第 27 卷，第 4 号，昭和 60 年 8 月）求得。

[0095] 表 4

[0096]

| | 实施例 1 | 实施例 2 | 实施例 3 | 实施例 4 | 比较例 18 | 比较例 19 | 比较例 20 | 比较例 21 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 双氯芬酸钠 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 1-薄荷醇 | 1.5 | 3.5 | 3 | 3 | 3 | 1.5 | 3 | 3 |
| 氯化铵 | — | — | — | — | — | 0.25 | — | — |
| 苯乙烷-异丁烷-羧乙烷武庚共聚物 | 19.69 | 20 | 19.69 | 20 | 22 | 17.95 | 25 | 25 |
| 聚异丁烯 | 12.6 | 7 | 12.6 | 7 | 9.5 | 8.71 | 9.5 | 9.5 |
| 萘烯树脂 (NSELON) | — | 20 | — | 26 | — | — | — | — |
| 脂环族饱和烃树脂 (アルコン) | 13.13 | — | 16 | — | — | — | — | — |
| 氯化松香酯 (KE-311) | — | — | — | — | 16 | 21.65 | 13 | 13 |
| 液体石蜡 | 42.98 | 42.4 | 39.6 | 36.9 | 41.05 | 39.72 | 41.05 | 41.05 |
| 其他成分 | 4.1 | 3.1 | 3.1 | 3.1 | 2.45 | 9.22 | 2.45 | 2.45 |
| 溶解剂 (1-薄荷基甘油醚) | 5 | 3 | 5 | 3 | 5 | — | 3 | 3 |
| 溶解剂 (丙二醇) | — | — | — | — | — | — | 2 | — |
| 溶解剂 (聚乙二醇单硬脂酸酯 (2EO)) | — | — | — | — | — | — | — | 2 |
| 双氯芬酸钠的稳定性 (%) | 100.0 | 99.6 | 100.1 | 99.8 | 94.6 | — | 94.9 | 93.1 |
| [试验条件: 在 60°C 下保存 2 周] | | | | | | | | |
| 无毛小鼠的皮肤渗透性 (%) | 70.3 | 97.5 | 120.9 | — | 60.9 | 96.8 | 78.4 | 73.6 |
| 皮肤刺激 (SI 值) | — | 20 | 46.7 | — | — | — | 35 | 41.7 |

[0097] 表 5

[0098]

| | 实施例 5 | 实施例 6 | 实施例 7 | 实施例 8 |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 双氯芬酸钠 | 5 | 7 | 5 | 7 |
| 1-薄荷醇 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 |
| 氯化铵 | — | — | — | — |
| 苯乙烯-异丁烯-苯乙烯嵌段共聚物 | 19 | 18.5 | 19 | 18.5 |
| 聚异丁烯 | 6.86 | 6.76 | 6.86 | 6.76 |
| 萘烯树脂 (YSLレジン) | 19 | 19 | 19 | 19 |
| 脂环族饱和烃树脂 (アルゴン) | — | — | — | — |
| 氯化松香酯 (KE-311) | — | — | — | — |
| 液体石蜡 | 40.54 | 39.14 | 33.54 | 32.14 |
| 其他成分 | 3.1 | 3.1 | 3.1 | 3.1 |
| 溶解剂 (1-薄荷基甘油醚) | 3 | 3 | 10 | 10 |
| 溶解剂 (丙二醇) | — | — | — | — |
| 溶解剂 (聚乙二醇单硬脂酸酯 (2E.O.)) | — | — | — | — |
| 双氯芬酸钠的稳定性 (%) | 100.0 | 100.0 | 99.5 | 99.4 |
| [试验条件: 在 40℃ 下保存 6 个月] | | | | |
| 无毛小鼠的皮肤渗透性 (%) | 117.8 | 117.7 | 250 | 139.8 |
| 皮肤刺激 (SI 值) | — | — | — | — |

[0099] 从表 4 及 5 所示的结果可以看出,本发明的贴附剂,即粘合剂层含有 1-薄荷基甘油醚及石油系树脂和 / 或萘烯系树脂的贴附剂 (实施例 1 ~ 8),在双氯芬酸钠的稳定性方

面充分（双氯芬酸钠含有率为 97.5 质量%以上），另外，在双氯芬酸的皮肤渗透性方面也优异。此外，可以看出，在本发明的贴附剂中，粘合剂层含有萜烯系树脂的贴附剂（实施例 2），与粘合剂层含有石油系树脂的贴附剂（实施例 3）相比，皮肤刺激性少。

[0100] 另一方面，粘合剂层不含石油系树脂及萜烯系树脂的贴附剂（比较例 18、20 及 21），在双氯芬酸钠的稳定性方面不充分（双氯芬酸钠含有率小于 97.5 质量%）。

[0101] 产业上的可利用性

[0102] 如以上所说明的那样，根据本发明，可提供一种能够稳定地含有双氯芬酸钠、且双氯芬酸的皮肤渗透性优异的贴附剂。因此，本发明的贴附剂作为消炎镇痛用贴附剂等是有用的。