



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201737902 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：106109892

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 24 日

(51) Int. Cl. : A61K9/70 (2006.01)

A61K31/423 (2006.01)

A61K47/34 (2017.01)

(30) 優先權：2016/03/25 日本

2016-062531

(71) 申請人：帝國製藥股份有限公司 (日本) TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (JP)

日本

大日本住友製藥股份有限公司 (日本) SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.

(JP)

日本

(72) 發明人：猪尾勝幸 INOO, KATSUYUKI (JP)；高野大樹 TAKANO, DAIKI (JP)

(74) 代理人：洪澄文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 47 頁

(54) 名稱

含有唑尼沙胺經皮吸收型貼附製劑

(57) 摘要

作為唑尼沙胺或其鹼金屬鹽，在於提供含唑尼沙胺經皮吸收型貼附製劑，其為含有唑尼沙胺或其鹼金屬鹽的經皮吸收型貼附製劑，製劑中高濃度的藥物可保持於溶解狀態，發揮充份且持續的藥效。一種經皮吸收型貼附製劑包含，唑尼沙胺或其鹼金屬鹽、包含具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的黏著劑、以及包含 N-烷基吡咯烷酮之黏著劑層的經皮吸收型貼附製劑。

## 發明摘要

※ 申請案號：106109892

※ 申請日：106/03/24

※IPC 分類：**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 31/423** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2017.01)

## 【發明名稱】（中文/英文）

含有唑尼沙胺經皮吸收型貼附製劑

## 【中文】

作為唑尼沙胺或其鹼金屬鹽，在於提供含唑尼沙胺經皮吸收型貼附製劑，其為含有唑尼沙胺或其鹼金屬鹽的經皮吸收型貼附製劑，製劑中高濃度的藥物可保持於溶解狀態，發揮充份且持續的藥效。一種經皮吸收型貼附製劑包含，唑尼沙胺或其鹼金屬鹽、包含具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的黏著劑、以及包含 N-烷基吡咯烷酮之黏著劑層的經皮吸收型貼附製劑。

## 【英文】

無。

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：無。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：無。

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：  
無。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】 (中文/英文)

含有唑尼沙胺經皮吸收型貼附製劑

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於具備含有唑尼沙胺或其鹼金屬鹽、黏著劑及經皮吸收促進劑之黏著劑層的經皮吸收型貼附製劑。

## 【先前技術】

【0002】 唑尼沙胺(化學名：3-胺磺醯基甲基-1,2-苯并異噁唑或1,2-苯並異噁唑-3-甲基磺醯胺)目前被作為幼兒或成人癲癇發作(部分性發作、全般性發作、混合性發作)的治療藥物或帕金森氏症治療藥物，在世界各國被廣泛使用。在日本境內，以商品名EXCEGRAN(商標)進行販售作為預防癲癇發作的藥物，另以商品名TRERIEF(商標)進行販售作為治療帕金森氏症藥物，以口服給予。

【0003】 近年來，對配合唑尼沙胺之經皮吸收型貼附製劑進行研究。專利文獻1揭示含有配合乳酸、 $\alpha$ -寡異硬脂基甘油醚及聚桂醇等吸收促進劑之含有唑尼沙胺經皮吸收型貼附製劑。此外，專利文獻2揭示含有特定醚類添加劑之含有唑尼沙胺經皮吸收型貼附製劑。

## 【先前技術文獻】

## 【專利文獻】

### 【0004】

專利文獻1：國際專利第2012/105625號公報

專利文獻2：國際專利第2014/021393號公報

**【發明內容】**

**【發明所欲解決的問題】**

**【0005】** 一般來說，經皮吸收型貼附製劑具有可持續地維持血中藥物濃度，或可投予至吞嚥困難患者等優點，比起口服製劑更佳。但是，由於經皮吸收型貼附製劑必須克服皮膚的屏障以投予藥物，因此依據藥物種類，難以傳送有效量至體內。另外，為了提供高經皮吸收性，必須在製劑中含有大量溶解狀態的藥物。然而，根據吸收促進劑、黏著劑等基礎劑成分，在製劑的保存中，黏著劑中析出藥物結晶等，難以保持安定性。另一方面，希望將皮膚的屏障功能弱化，而於製劑中添加吸收促進劑，則發生皮膚刺激等副作用的情況多。

**【0006】** 上述專利文獻1及專利文獻2記載經皮吸收型貼附製劑雖然具有一定的經皮吸收性，但仍期望可進一步提升經皮吸收型貼附製劑的安全性及經皮吸收性。

**【0007】** 本發明的目的係為提供含有唑尼沙胺的經皮吸收型貼附製劑，其為含有唑尼沙胺或其鹼金屬鹽的經皮吸收型貼附製劑，製劑中高濃度藥物可保持溶解狀態，以發揮充份且持續的藥效。此外，本發明的目的係為提供安全性高的含有唑尼沙胺經皮吸收型貼附製劑，即使經長時間給予，對皮膚刺激性仍低。

**【解決問題之技術手段】**

**【0008】** 本發明人進行廣泛研究的結果，發現，藉由將作為黏著劑之具有吡咯烷酮基的(甲基)丙烯酸類共聚合體(以下

有稱為含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的情況)、作為經皮吸收促進劑之N-烷基吡咯烷酮組合使用，長時間可保持高濃度之唑尼沙胺於溶解狀態，可實現充份且持續地經皮吸收性，以完成本發明。

**【0009】** 此外，藉由在上述黏著劑中含有具有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體(以下有稱為含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的情況)，經過長時間下，不會降低藥物通透性，抑制皮膚刺激性，實現了高安全性。

**【0010】** 即，本發明如下所示。

**【0011】** [第1項]一種經皮吸收型貼附製劑，包含含有具有下述成分之黏著劑層經皮吸收型貼附製劑：

唑尼沙胺或其鹼金屬鹽，

包含具有吡咯烷酮基的(甲基)丙烯酸類共聚合體的黏著劑，以及

包含N-烷基吡咯烷酮之經皮吸收促進劑。

**【0012】** [第2項]如第1項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述N-烷基吡咯烷酮為N-月桂基吡咯烷酮、N-辛基吡咯烷酮、N-庚基吡咯烷酮、N-己基吡咯烷酮、N-壬基吡咯烷酮、N-癸基吡咯烷酮、N-十一烷基吡咯烷酮、N-十三烷基吡咯烷酮、N-十四烷基吡咯烷酮、N-十五烷基吡咯烷酮、N-十六烷基吡咯烷酮、N-十七烷基吡咯烷酮或N-十八烷基吡咯烷酮。

**【0013】** [第3項] 如第2項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述N-烷基吡咯烷酮為N-月桂基吡咯烷酮或N-辛基吡咯烷酮。

**【0014】** [第4項] 如第3項所記載之經皮吸收型貼附製劑，

上述N-烷基吡咯烷酮為N-月桂基吡咯烷酮。

【0015】 [第5項] 如第1~4項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述黏著劑為含有具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體及具有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體。

【0016】 [第6項] 如第1~5項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述經皮吸收促進劑含有N-月桂基吡咯烷酮，以及擇自由聚乙二醇單月桂酸酯、聚桂醇、肉荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、油酸油酯及月桂酸己酯所組成之群組之至少一種以上。

【0017】 [第7項] 如第6項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述經皮吸收促進劑含有N-月桂基吡咯烷酮，以及擇自由聚乙二醇單月桂酸酯及肉荳蔻酸異丙酯所組成之群組之至少一種以上。

【0018】 [第8項] 如第7項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述經皮吸收促進劑含有N-月桂基吡咯烷酮以及肉荳蔻酸異丙酯。

【0019】 [第9項] 如第1~8項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體為丙烯酸2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸羥乙酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸丁酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸環己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、甲基丙烯酸2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、甲基丙烯酸環己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·甲基乙基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸羥乙酯·乙烯基吡咯烷

酮共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸丁酯·丙烯酸·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、或丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸·甲基乙烯基吡咯烷酮共聚合體。

【0020】 [第10項] 如第9項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體為丙烯酸2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸羥乙酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸丁酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、甲基丙烯酸2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·甲基乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸羥乙酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、或丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸·乙烯基吡咯烷酮共聚合體。

【0021】 [第11項] 如第10項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體為丙烯酸2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體。

【0022】 [第12項] 如第5~11項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體為丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·乙酸乙烯酯·丙烯酸共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸甲酯·丙烯酸·甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸·甲基乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸丁酯·丙烯酸·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸·丙烯酸丁酯共聚合體、丙烯酸·丙烯酸羥乙酯共聚合體、或丙烯酸2-乙基己基·乙酸乙烯酯·丙烯酸丁酯·丙烯酸共聚合體。

【0023】 [第13項] 如第5~11項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體為丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·乙酸乙烯酯·丙烯酸共聚合體、丙烯酸2-乙基己酯·丙烯酸甲酯·丙烯酸·甲基縮水甘油酯共聚合體、丙烯酸·丙烯酸丁酯共聚合體、丙烯酸·丙烯酸癸乙酯共聚合體、或丙烯酸2-乙基己基·乙酸乙烯酯·丙烯酸丁酯·丙烯酸共聚合體。

【0024】 [第14項] 如第12項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體為丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體、或丙烯酸2-乙基己基·乙酸乙烯酯·丙烯酸共聚合體。

【0025】 [第15項] 如第14項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體為丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體。

【0026】 [第16項] 如第1~15項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述唑尼沙胺或其鹼金屬鹽的含量，以唑尼沙胺換算，相對於上述黏著劑層總量，為1質量%~20質量%。

【0027】 [第17項] 如第16項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述唑尼沙胺或其鹼金屬鹽的含量，以唑尼沙胺換算，相對於上述黏著劑層總量，為3質量%~10質量%。

【0028】 [第18項] 如第1~15項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述黏著劑的含

量，相對於上述黏著劑層總量，為30質量%~98質量%。

【0029】 [第19項] 如第1~15、17或18項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述黏著劑的含量，相對於上述黏著劑層總量，為60質量%~85質量%。

【0030】 [第20項] 如第1~15或17~19項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的含量，相對於上述黏著劑層總量，為50質量%~85質量%。

【0031】 [第21項] 如第1~19項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的含量，相對於上述黏著劑層總量，為50質量%~70質量%。

【0032】 [第22項] 如第1~17或21項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述具有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的含量，相對於上述黏著劑層總量，為1質量%~20質量%。

【0033】 [第23項] 如第1~17或19~22項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述具有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的含量，相對於上述黏著劑層總量，為5質量%~15質量%。

【0034】 [第24項] 如第1~17、22或23項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述經皮吸收促進劑的含量，相對於上述黏著劑層總量，為1質量%~40質量%。

【0035】 [第25項] 如第1～17或22～24項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述經皮吸收促進劑的含量，相對於上述黏著劑層總量，為25質量%～35質量%。

【0036】 [第26項] 如第1～17或21～25項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述N-烷基吡咯烷酮的含量，相對於上述黏著劑層總量，為1質量%～30質量%。

【0037】 [第27項] 如第1～17或21～26項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述N-烷基吡咯烷酮的含量，相對於上述黏著劑層總量，為13質量%～20質量%。

【0038】 [第28項] 如第1～27項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述黏著劑的配合量，相對於上述啞尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，為1.5質量部～40質量部。

【0039】 [第29項] 如第28項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述黏著劑的配合量，相對於上述啞尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，為10質量部～25質量部。

【0040】 [第30項] 如第1～29項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述經皮吸收促進劑的配合量，相對於上述啞尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，為0.05質量部～40質量部。

【0041】 [第31項] 如第1～30項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述經皮吸收促進劑的配合量，相對於上述唑尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，為0.1質量部～30質量部。

【0042】 [第32項] 如第31項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，在上述經皮吸收型貼附製劑中的上述經皮吸收促進劑的配合量，相對於上述唑尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，為1質量部～10質量部。

【0043】 [第33項] 如第1項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述黏著劑包含具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體，

上述經皮吸收促進劑包含N-月桂基吡咯烷酮，

相對於上述唑尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，上述黏著劑的配合量為1.5質量部～40質量部，上述經皮吸收促進劑的配合量為1質量部～30質量部。

【0044】 [第34項] 如第1項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述黏著劑包含丙烯酸2-乙基己基·乙基吡咯烷酮共聚合體，

上述經皮吸收促進劑包含N-月桂基吡咯烷酮，

相對於上述唑尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，上述黏著劑的配合量為5質量部～30質量部，上述經皮吸收促進劑的配合量為1質量部～20質量部。

【0045】 [第35項] 如第1項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述黏著劑包含丙烯酸2-乙基己基·乙基吡咯烷酮共聚合

體，

上述經皮吸收促進劑包含N-月桂基吡咯烷酮及肉荳蔻酸異丙酯，相對於上述唑尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，上述黏著劑的配合量為10質量部～30質量部，上述經皮吸收促進劑的配合量為1質量部～15質量部。

**【0046】** [第36項] 如第1項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述黏著劑包含丙烯酸2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體及丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體，

上述經皮吸收促進劑包含N-月桂基吡咯烷酮及肉荳蔻酸異丙酯，相對於上述唑尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，上述黏著劑的配合量為10質量部～25質量部，上述經皮吸收促進劑的配合量為1質量部～10質量部。

**【0047】** [第37項] 如第1項所記載之經皮吸收型貼附製劑，上述黏著劑包含丙烯酸2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體及丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體，

上述經皮吸收促進劑包含N-月桂基吡咯烷酮及肉荳蔻酸異丙酯，相對於上述唑尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，上述丙烯酸2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體的配合量為10質量部～20質量部，上述丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體的配合量為1質量部～3質量部，上述N-月桂基吡咯烷酮的配合量為1質量部～5質量部，上述肉荳蔻酸異丙酯的配合量為1質量部～5質量部。

**【0048】** [第38項] 如第1～37項任一項所記載之經皮吸收型貼附製劑，黏著劑層(包含唑尼沙胺或其鹼金屬鹽、經皮吸

收促進劑、黏著劑、及根據需要之其他之添加劑的層)的厚度為30 μm~200 μm。

### 【發明效果】

【0049】 本發明含有唑尼沙胺經皮吸收型貼附製劑，由特定黏著劑及特定經皮吸收促進劑組合所構成，可安全且長時間地發揮良好的經皮吸收性。

### 【圖式簡單說明】

無。

### 【實施方式】

【0050】 以下，對本發明適宜之實施樣態進行詳細說明。

#### 【0051】 1. 唑尼沙胺或其鹼金屬鹽

本發明中使用唑尼沙胺(化學名：3-胺磺醯基甲基-1,2-苯并異噁唑或1,2-苯並異噁唑-3-甲基磺醯胺)或其金屬鹽。較佳為能列舉出唑尼沙胺。

【0052】 作為唑尼沙胺的金屬鹽，能列舉出鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽。較佳為，能列舉出鈉鹽及鉀鹽。更佳為能列舉出鈉鹽。唑尼沙胺例如，可依據特公昭60-33114號公報、特公昭61-59288號公報及美國第4,172,896號專利說明書中所記載的方法來製造。

【0053】 唑尼沙胺或其鹼金屬鹽，有多晶型存在的情況，本發明中的唑尼沙胺包含所有的結晶形態。

【0054】 因本發明唑尼沙胺也有水合物或溶劑合物之一者或兩者的形式存在，所以本發明也包含唑尼沙胺或其鹼金屬鹽之水合物或溶劑合物的一者或兩者。

【0055】 所謂本發明藥物的溶解中，意味在製劑中所有藥物溶解的狀態以外，為藥物之一部分溶解的狀態。

【0056】 本發明經皮吸收型貼附製劑中唑尼沙胺或其鹼金屬鹽的含量(唑尼沙胺鹼金屬的情況為，以換算為唑尼沙胺時的數值)以黏著劑層總量為100質量%時所佔有的質量%，只要可製劑化並無特別限制。經皮吸收型貼附製劑中唑尼沙胺或其鹼金屬類的含量較佳為，可列舉出1質量%~20質量%。更佳為，可列舉出3質量%~20質量%。再更佳為，可列舉出3質量%~15質量%。最佳為，可列舉出3質量%~10質量%。

【0057】 經皮吸收型貼附製劑中唑尼沙胺或其鹼金屬鹽含量的下限較佳為，可列舉出1質量%以上。更佳為，可列舉出3質量%以上。

【0058】 經皮吸收型貼附製劑中唑尼沙胺或其鹼金屬鹽類含量的上限，可列舉出，較佳為20質量%以下，更佳為15質量%以下，又更佳為10質量%以下，再更佳為6質量%以下。

【0059】 此外，唑尼沙胺或其鹼金屬鹽的含量未滿1質量%時，無法獲得持續性的經皮吸收效果。另一方面，唑尼沙胺或其鹼金屬鹽的含量超過20質量%以上時，有藥物溶解性不足的可能。

#### 【0060】 2. 黏著劑

為本發明經皮吸收型貼附製劑之基礎劑成分的黏著劑，含有具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體。因唑尼沙胺為難溶性藥物，在黏著劑不具有吡咯烷酮基時，無法獲得藥物的充分溶解性。藉由使用含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚

合體，可增加啞尼沙胺對於黏著劑的溶解性。

**【0061】** 本發明經皮吸收型貼附製劑中黏著劑的含量，較佳為在將黏著劑層總量作為100質量%時，可列舉出30質量%~98質量%。更佳為，可列舉出40質量%~95質量%。再更佳為，可列舉出50質量%~90質量%。最佳為，可列舉出60質量%~85質量%。

**【0062】** 本發明經皮吸收型貼附製劑中黏著劑的配合量較佳為，相對於啞尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，可列舉出1.5質量部~4質量部的比例。更佳為，可列舉出5質量部~30質量部的比例。再更佳為，可列舉出10質量部~30質量部的比例。最佳為，可列舉出10質量部~25質量部的比例。

**【0063】** 本發明之含有吡咯烷酮基的(甲基)丙烯酸類共聚合體，若具有吡咯烷酮基，則無特別限制。具有吡咯烷酮基的(甲基)丙烯酸類共聚合體為，至少1種以上的(甲基)丙烯酸酯類單體與至少1種以上之具有吡咯烷酮基之單體(以下有稱為含有吡咯烷酮基之單體的情況)的共聚合體。

**【0064】** 此外，含有吡咯烷酮基的(甲基)丙烯酸類共聚合體也可具有羧基。

**【0065】** 作為上述(甲基)丙烯酸酯類單體，可列舉出丙烯酸、甲基丙烯酸、或其衍生物。這些物質可分別單獨、或合併2種以上使用。作為上述衍生物，可列舉出丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯。

**【0066】** 丙烯酸酯的具體例較佳為，可列舉出丙烯酸n-丁酯、丙烯酸n-己酯、丙烯酸n-辛酯、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯

酸異辛酯、丙烯酸異壬酯、丙烯酸n-癸酯、丙烯酸異癸酯、丙烯酸羥乙酯、丙烯酸環己酯。

【0067】 甲基丙烯酸酯的具體例較佳為甲基丙烯酸-n-癸酯、甲基丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸異癸酯、甲基丙烯酸月桂酯、甲基丙烯酸環己酯。

【0068】 此外，(甲基)丙烯酸酯可分別單獨、或合併2種以上使用。

【0069】 作為上述含有吡咯烷酮基之單體的具體例，較佳為，可列舉出乙烯基吡咯烷酮、或甲基乙烯基吡咯烷酮。更佳為，可列舉出N-乙烯基-2-吡咯烷酮。

【0070】 此外，含有吡咯烷酮基之單體可分別單獨、或合併2種以上使用。

【0071】 作為具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的具體例，較佳為，可列舉出丙烯酸2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸羥乙酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸丁酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸環己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、甲基丙烯酸2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、甲基丙烯酸環己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·甲基乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸羥乙酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸丁酯·丙烯酸·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、或丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸·甲基乙烯基吡咯烷酮共聚合體。

【0072】 作為具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體

的具體例，更佳為，可列舉出丙烯酸2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸羥乙酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸丁酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、甲基丙烯酸2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·甲基乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸羥乙酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、或丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸·乙烯基吡咯烷酮共聚合體。

【0073】 作為具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的具體例，更佳為，可列舉出丙烯酸2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體。

【0074】 本發明中所使用之含吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的黏著劑可使用市售產品。具體來說，例如，CosMED公司製的MAS683等丙烯酸類黏著劑。

【0075】 本發明經皮吸收型貼附製劑中含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的含量(單獨含有時為此單獨成分的含量，2個種類以上的成分含有時為這些成分的合計量)，較佳為，在將黏著劑層總量作為100質量%時，可列舉出30質量%~98質量%。更佳為，可列舉出40質量%~95質量%。又更佳為，可列舉出50質量%~90質量%。又再更佳為，可列舉出50質量%~85質量%。最佳為，可列舉出50質量%~70質量%。

【0076】 經皮吸收型貼附製劑中含吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體含量的下限較佳為30質量%以上。更佳為40質量%以上。更佳為50質量%以上。

【0077】 經皮吸收型貼附製劑中含吡咯烷酮基之(甲基)丙

烯酸類共聚合體含量的上限，較佳為，可列舉出98質量%以下。更佳為，可列舉出95質量%以下。又更佳為，可列舉出90質量%以下。又再更佳為，可列舉出85質量%以下。最佳為，可列舉出70質量%以下。

**【0078】** 此外，若含吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的含量未滿30質量%，則黏著層的凝集力不足，會產生黏著劑殘留皮膚的問題，或因藥物之溶解性低下，導致結晶析出等問題。另一方面，若含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的含量超過98質量%時，由於藥物濃度變得低下，且從製劑的藥物釋放性變得低下，而無法獲得充分的藥物經皮吸收性。

**【0079】** 在本發明經皮吸收型貼附製劑中，為黏著劑之含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的配合量(單獨含有時為此單獨成分的含量，2個種類以上的成分含有時為這些成分的合計量)，較佳為相對於唑尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，可列舉出1.5質量部～40質量部的比例。更佳為，可列舉出5質量部～30質量部的比例。再更佳為，可列舉出10質量部～30質量部的比例。最佳為，可列舉出10質量部～20質量部的比例。

**【0080】** 在本發明中所使用的黏著劑，較佳為除了具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體之外，更包括含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體。根據經皮吸收劑的種類或添加量，注意皮膚刺激性，藉由與適量之含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體共存，可在提升藥物的經皮吸收性的同時，抑制吸收促進劑所造成的皮膚刺激性。含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體，只要含有羧基並無特別限制，也可在丙烯酸之共聚合對方

成分中具有羧基。作為含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體，可列舉出至少為2種以上的(甲基)丙烯酸類單體的共聚合體，或至少1種以上的(甲基)丙烯酸類單體與乙酸乙烯酯單體的共聚合體。

**【0081】** 作為上述(甲基)丙烯酸類單體，可列舉出丙烯酸、甲基丙烯酸、或其衍生物。作為衍生物的具體例，可列舉出(甲基)丙烯酸酯類單體。

**【0082】** 作為丙烯酸酯的具體例，較佳為，可列舉出丙烯酸n-丁酯、丙烯酸n-己酯、丙烯酸n-辛酯、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸異辛酯、丙烯酸異壬酯、丙烯酸n-癸酯、丙烯酸異癸酯、丙烯酸癸乙酯。

**【0083】** 作為甲基丙烯酸酯的具體例，較佳為，可列舉出甲基丙烯酸-n-癸酯、甲基丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸異癸酯、甲基丙烯酸月桂酯、甲基丙烯酸縮水甘油酯等。

**【0084】** 作為(甲基)丙烯酸酯的具體例，較佳為可列舉出丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸環己酯、甲基丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸丁酯、或甲基丙烯酸環己酯。

**【0085】** 此外，(甲基)丙烯酸酯可分別單獨、或合併2種以上使用。

**【0086】** 作為含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的具體例，較佳為，可列舉出，丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·乙酸乙烯酯·丙烯酸共聚合體、丙烯酸2-乙基己

酯·丙烯酸甲酯·丙烯酸·甲基縮水甘油酯共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸·乙基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸·甲基乙基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸丁酯·丙烯酸·乙基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸·丙烯酸丁酯共聚合體、丙烯酸·丙烯酸羥乙酯共聚合體、或丙烯酸2-乙基己基·乙酸乙酯·丙烯酸丁酯·丙烯酸共聚合體。

【0087】 作為含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的具體例，更佳為，可列舉出丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·乙酸乙酯·丙烯酸共聚合體、丙烯酸2-乙基己基·丙烯酸甲酯·丙烯酸·甲基縮水甘油酯共聚合體、丙烯酸·丙烯酸丁酯共聚合體、丙烯酸·丙烯酸羥乙酯共聚合體、或丙烯酸2-乙基己基·乙酸乙酯·丙烯酸丁酯·丙烯酸共聚合體。

【0088】 作為含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的具體例，又更佳為，可列舉出丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體、或丙烯酸2-乙基己基·乙酸乙酯·丙烯酸共聚合體。

【0089】 作為含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的具體例，又再更佳為，可列舉出丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體。

【0090】 此外，被分類為含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體及含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體之兩方者，可作為含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體使用，也可作為含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體使用。

【0091】 在本發明所使用之含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的黏著劑，可使用市售產品。作為含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的具體例，可列舉出漢高公司的 Duro-Tak

87-200A、Duro-Tak 87-2194、Duro-Tak 87-2353、Duro-Tak 87-2051或Duro-Tak 87-235A等。

**【0092】** 在本發明經皮吸收型貼附製劑中之含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的含量(單獨含有時為此單獨成分的含量，2個種類以上的成分含有時為這些成分的合計量)較佳為，在將黏著劑層的總量作為100質量%時，可列舉出20質量%以下。更佳為，可列舉出1質量%~20質量%。又更佳為，可列舉出5質量%~20質量%。又再更佳為，可列舉出5質量%~15質量%。

**【0093】** 經皮吸收型貼附製劑中含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體含量的下限較佳為，可列舉出1質量%以上。更佳為，可列舉出5質量%以上。

**【0094】** 經皮吸收型貼附製劑中含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體含量的上限較佳為，可列舉出20質量%以下。更佳為，可列舉出15質量%以下。

**【0095】** 此外，若含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的含量未滿1質量%，對於吸收促進劑之皮膚刺激性的抑制效果會變得低下。另一方面，若含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的含量超過20質量%，含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的含量相對下降，且藥物溶解性降低，發生結晶析出等不好的影響。

**【0096】** 在本發明經皮吸收型貼附製劑中，為黏著劑之含羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的配合量(單獨含有時為此單獨成分的含量，2個種類以上的成分含有時為這些成分的合計

量)較佳為，相對於啞尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，可列舉出20質量部以下的比例。更佳為，可列舉出10質量部以下的比例。再更佳為，可列舉出0.05質量部～5質量部的比例。最佳為，可列舉出1質量部～3質量部的比例。

### 【0097】 3. 經皮吸收促進劑

本發明經皮吸收型貼附製劑為，含有作為經皮吸收促進劑之N-烷基吡咯烷酮。藉由使用N-烷基吡咯烷酮，可實現充分且持續的藥物經皮吸收。

【0098】 N-烷基吡咯烷酮的「烷」為「烷基」的意思，意味著直鏈或支鏈狀的飽和烴基。例如，「C<sub>1-30</sub>烷基」為碳原子數1～30的烷基。其它數字的情況下也相同。N-烷基吡咯烷酮的「烷」較佳為，可列舉出「C<sub>1-25</sub>烷基」。更佳為，可列舉出「C<sub>3-20</sub>烷基」。再更佳為，可列舉出「C<sub>5-15</sub>烷基」。最佳為，可列舉出「C<sub>6-15</sub>烷基」。

【0099】 作為N-烷基吡咯烷酮的具體例較佳為，可列舉出N-月桂基吡咯烷酮、N-辛基吡咯烷酮、N-庚基吡咯烷酮、N-己基吡咯烷酮、N-壬基吡咯烷酮、N-癸基吡咯烷酮、N-十一烷基吡咯烷酮、N-十三烷基吡咯烷酮、N-十四烷基吡咯烷酮、N-十五烷基吡咯烷酮、N-十六烷基吡咯烷酮、N-十七烷基吡咯烷酮、或N-十八烷基吡咯烷酮。更佳為，可列舉出N-月桂基吡咯烷酮、或N-辛基吡咯烷酮。再更佳為，可列舉出N-月桂基吡咯烷酮。

【0100】 在本發明經皮吸收型貼附製劑中之經皮吸收促進劑，在將黏著劑層的總量作為100質量%時，較佳為，可列舉出

1質量%~40質量%。更佳為，可列舉出5質量%~40質量%。再更佳為，可列舉出15質量%~35質量%。最佳為，可列舉出25質量%~35質量%。

**【0101】** 在本發明經皮吸收型貼附製劑中之經皮吸收促進劑的配合量較佳為，相對於唑尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，可列舉出0.05質量部~40質量部的比例。更佳為，可列舉出0.1質量部~30質量部的比例。又更佳為，可列舉出0.5質量部~30質量部的比例。又再更佳為，可列舉出1質量部~30質量部的比例。進一步更佳為，可列舉出1質量部~20質量部的比例。又再進一步更佳為，可列舉出1質量部~15質量部的比例。最佳為，可列舉出1質量部~10質量部的比例。

**【0102】** 在本發明經皮吸收型貼附製劑中之N-烷基吡咯烷酮的含量(單獨含有時為此單獨成分的含量，2個種類以上的成分含有時為這些成分的合計量)較佳為，在將黏著劑層的總量作為100質量%時，可列舉出1質量%~30質量%。更佳為，可列舉出5質量%~30質量%。再更佳為，可列舉出13質量%~25質量%。最佳為，可列舉出13質量%~20質量%。

**【0103】** 在經皮吸收型貼附製劑中之N-烷基吡咯烷酮的下限較佳為，可列舉出1質量%以上。更佳為，可列舉出5質量%以上。再更佳為，可列舉出13質量%以上。

**【0104】** 在經皮吸收型貼附製劑中之N-烷基吡咯烷酮的上限較佳為，可列舉出30質量%以下。更佳為，可列舉出25質量%以下。再更佳為，可列舉出20質量%以下。

**【0105】** 此外，若N-烷基吡咯烷酮的含量未滿1質量%，則

無法獲得充足的藥物經皮吸收性。另外，若N-烷基吡咯烷酮的含量超過30質量%，則可能會產生發紅、浮腫等皮膚刺激性的問題。

**【0106】** 在本發明經皮吸收型貼附製劑中之為經皮吸收促劑劑之N-烷基吡咯烷酮的配合量(單獨含有時為此單獨成分的含量，2個種類以上的成分含有時為這些成分的合計量)較佳為，相對於唑尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，可舉例出1質量部～30質量部的比例。更佳為，可舉例出1質量部～20質量部的比例。再更佳為，可舉例出1質量部～10質量部的比例。最佳為，可舉例出1質量部～5質量部的比例。

**【0107】** 本發明中所使用的經皮吸收型貼附製劑也可進一步含有除了N-烷基吡咯烷酮以外的吸收促進劑(以下有稱為其它的吸收促進劑的情況)。作為其它的吸收促進劑的具體例，較佳為，可列舉出擇自由聚乙二醇單月桂酸酯、聚桂醇、肉荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、油酸油酯、月桂酸己酯、癸二酸二乙酯、己二酸二異丙酯、丙二醇、二丙二醇、POE氫化蓖麻油、山梨醇酐單油酸酯、山梨醇酐單月桂酸酯、POE硬脂醇醚、及單硬脂酸PEG所組成之群組的至少1種以上。更佳為，可列舉出擇自由聚乙二醇單月桂酸酯、聚桂醇、肉荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、油酸油酯、及月桂酸己酯所組成之群組的至少1種以上。更佳擇自於聚乙二醇單月桂酸酯、及肉荳蔻酸異丙酯所組成之群組中的至少1種以上。最佳為，可列舉出肉荳蔻酸異丙酯。

**【0108】** 在本發明經皮吸收型貼附製劑中之其它吸收促進

劑(單獨含有時為此單獨成分的含量，2個種類以上的成分含有時為這些成分的合計量)的含量，在將黏著劑層的總量作為100質量%時，較佳為，可列舉出1質量%~30質量%。更佳為，可列舉出5質量%~30質量%。再更佳為，可列舉出10質量%~30質量%。最佳為，可列舉出10質量%~20質量%。

【0109】 在經皮吸收型貼附製劑中之其它吸收促進劑含量的下限較佳為，可列舉出1質量%以上。更佳為，可列舉出5質量%以上。更佳為，可列舉出10質量%以上。

【0110】 在經皮吸收型貼附製劑中之其它吸收促進劑含量的上限較佳為，可列舉出30質量%以下。更佳為，可列舉出20質量%以下。

【0111】 此外，若其它吸收促進劑的含量未滿1質量%，則有無法獲得充分的藥物經皮吸收性的情況。另一方面，其它吸收促進劑的含量超過30質量%，則不但可能會產生發紅、浮腫等皮膚刺激性的問題，且使製劑的物理特性惡化，在貼附製劑後，恐發生殘膠等現象。

【0112】 在本發明經皮吸收型貼附製劑中之上述其它吸收促進劑(單獨含有時為此單獨成分的含量，2個種類以上的成分含有時為這些成分的合計量)的配合量較佳為，相對於啞尼沙胺或其鹼金屬鹽1質量部，可列舉出0.1質量部~20質量部的比例。更佳為，可列舉出1質量部~10質量部的比例。最佳為，可列舉出1質量部~5質量部的比例。

【0113】 啞尼沙胺或其鹼金屬鹽、經皮吸收促進劑、黏著劑的含量，在添加下述添加劑時，應可理解為相對於添加添加

劑之黏著劑層全體(不含支持體及剝離膜)的質量%。

**【0114】** 4. 其它

本發明的製劑為具備含有上述唑尼沙胺或其鹼金屬鹽、經皮吸收促進劑、及黏著劑的黏著劑層。本發明的製劑，除了上述，根據需要，可在不妨害本發明作用的範圍內含有經皮吸收型貼附製劑中通常用的添加劑。

**【0115】** 例如，上述丙烯類黏著劑作為黏著基劑使用，為了調整黏著劑的接著性、安定性，可含有適量的聚異丁烯、聚丁烯、液態石蠟等軟化劑，聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等水溶性高分子，乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等纖維素衍生物、無水矽酸、輕質無水矽酸等矽化合物、二氧化矽類等無機填充劑、及二丁基羥基甲苯等抗氧化劑。此外，根據需要，也可含有適量的防腐劑、清涼劑、殺菌劑、增香劑及著色劑。

**【0116】** 以上，對本發明製劑的構成成分進行說明。

**【0117】** 本發明經皮吸收型貼附製劑係，將包含上述唑尼沙胺或其鹼金屬鹽、經皮吸收促進劑及黏著劑的黏著劑組成物作為黏著劑層，將此在支持體上積層，可以做為黏著劑層上披覆有剝離襯墊(liner)的積層體構造來使用。在實際使用時，可撕開剝離襯墊，將黏著劑層的一面貼附至需要的皮膚上。

**【0118】** 本發明所使用的支持體並無特別限制。可使用一般作為貼附劑可使用之伸縮性或非伸縮性物質。作為支持體的具體例較佳為，可列舉出聚對苯二甲酸乙二酯(以下稱為PET)、聚乙烯、聚丙烯、聚丁二烯、乙烯醋酸乙烯酯共聚物、

聚氯乙烯、聚酯、尼龍、聚氨酯等合成樹脂所形成的膜或薄片、或其積層體、多孔膜、發泡體、織布、不織布、或紙材。

【0119】 本發明經皮吸收型貼附製劑中，所使用的剝離襯墊為通常作為貼附劑使用的物質的話，就並無特別限制。作為剝離襯墊的具體例，較佳為，可列舉出聚對苯二甲酸乙二酯、聚丙烯、紙等。更佳為，可列舉出聚對苯二甲酸乙二酯。為了使剝離襯墊具有最適合的剝離力，根據需要，可進行二氧化矽處理。

【0120】 本發明經皮吸收型貼附製劑，例如可以下列方式來製造。

【0121】 將唑尼沙胺或其鹼金屬鹽、經皮吸收促進劑及黏著劑(根據需要可添加其它成分)溶解於適當的溶劑中，以獲得黏著劑溶液。上述溶劑可依據構成成分的種類適宜地選擇最適合溶劑，例如，可將甲苯、乙酸乙酯、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙醇、或甲醇等，單獨或混合2種以上使用。接著，藉由將如此所獲得的黏著劑溶液擴展於剝離襯墊或支持體上，將溶劑乾燥、去除後，與支持體或剝離襯墊貼合，而獲得本發明經皮吸收型貼附製劑。

【0122】 黏著劑層(含有唑尼沙胺或其鹼金屬鹽、經皮吸收促進劑、與黏著劑，以及根據需要其它之添加劑的層)的厚度較佳為，可列舉出30  $\mu\text{m}$ ~200  $\mu\text{m}$ 。更佳為，可列舉出50  $\mu\text{m}$ ~200  $\mu\text{m}$ 。再更佳為，可列舉出50  $\mu\text{m}$ ~150  $\mu\text{m}$ 。

【0123】 若上述黏著劑層的厚度未滿30  $\mu\text{m}$ ，則藥物釋放的持續性低下。較佳為30  $\mu\text{m}$ 以上，更佳為50  $\mu\text{m}$ 以上。另一方面，

上述黏著劑層的厚度超過200  $\mu\text{m}$ 時，黏著劑層中的藥物含量增加，使殘存的藥物量增加，導致製造成本增加。較佳為200  $\mu\text{m}$ 以下，更佳為150  $\mu\text{m}$ 以下。

**【0124】** 本申請案主張於2016年3月25日申請之日本專利申請第2016-062531號申請案之優先權。2016年3月25日所申請之日本專利申請第2016-062531號說明書所有內容皆可被本發明引用。

### **【實施例】**

**【0125】** 以下，列舉實施例以對本發明進行具體說明，但本發明不限於下列實施例。此外，若無特別說明，「%」意指在將黏著劑層的總量作為100質量%時的「質量%」。

#### **【0126】 分析1-1：各種吸收促進劑的分析**

使用唑尼沙胺作為唑尼沙胺或其鹼金屬鹽，進行以下實驗。

#### **【0127】 實施例1**

將4 g的唑尼沙胺及7.5 g的N-月桂基吡咯烷酮(N-月桂基-2-吡咯烷酮)溶解於20 mL的N-甲基-2-吡咯烷酮，以製備主藥溶液。將主藥溶液與溶解有88.5 g含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體(丙烯酸2-乙基己基·乙基吡咯烷酮)之295 g的乙酸乙酯溶液混合，再加入乙酸乙酯使總量為400 g，攪拌混合至均勻後，獲得黏著劑溶液。接著，將此黏著劑溶液適量地擴展於剝離襯墊(liner)(PET膜)上後，藉由乾燥將N-甲基-2-吡咯烷酮與乙酸乙酯去除，以形成厚度為50  $\mu\text{m}$ 的黏著劑層。接著，藉由與支持體(PET膜)貼合，而獲得實施例1。各成

分的含量如表1所示。此外，表1中空白的欄位表示未添加。

**【0128】 比較例1**

除了不使用N-月桂基吡咯烷酮，並使含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的含量為表1所示的含量以外，使用與實施例1相同的方法獲得比較例1。各成分的含量如表1所示。

**【0129】 比較例2~4**

除了使用表1中所示之經皮吸收促進劑取代N-月桂基吡咯烷酮以外，使用與實施例1相同的方法獲得比較例2~4。各成分的含量如表1所示。

**【0130】 比較例5~13**

除了使用表1中所示之經皮吸收促進劑取代N-月桂基吡咯烷酮，並使含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體與經皮吸收促進劑的含量為表1所示的含量以外，使用與實施例1相同的方法獲得比較例5~13。各成分的含量如表1所示。

**【0131】 實施例2**

除了使含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體與上述N-月桂基吡咯烷酮的含量為表2所示的含量以外，使用與實施例1相同的方法獲得實施例2。各成分的含量如表2所示。此外，表2中空白的欄位表示未添加。

**【0132】 比較例14~19**

除了使用表2中所示之經皮吸收促進劑取代上述N-月桂基吡咯烷酮，並使上述含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體與經皮吸收促進劑的含量為表2所示的含量以外，使用與實施例1相同的方法獲得比較例14~19。各成分的含量如表2所

示。

**【0133】 唑尼沙胺的體外無毛大鼠皮膚穿透性實驗**

為了分析本在發明經皮吸收型貼附製劑中的唑尼沙胺的經皮吸收性，針對實施例1、2及比較例1~19的製劑，在無毛大鼠進行體外皮膚穿透性實驗。將從雄性無毛大鼠(HWY品系，7週齡)的腹部所取出的皮膚，設置於Franz型擴散槽中，並貼附裁剪成圓形( $\phi$  14mm)之上述各試驗製劑。將接收器的一側注滿磷酸緩衝生理食鹽水，於水套(water jacket)中回流37°C溫水。隨著時間的經過，對接收器中的液體進行採樣，以液相層析法測定穿透皮膚之唑尼沙胺的含量，計算試驗開始24小時後所累積的藥物穿透量。液相層析法的條件如下所示。

**[HPLC測定條件]**

管柱：ACQUITY BEH C18管柱(粒徑1.7  $\mu$ m，內徑x長；2.1 x100 mm)

流速：0.4 mL/分鐘

管柱溫度：30°C

波長：285 nm

移動相：甲醇/水/醋酸 = 18 : 82 : 1

**【0134】 試驗結果如表1、2所示**

【0135】 表 1

	實施例 1	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6	比較例 7	比較例 8	比較例 9	比較例 10	比較例 11	比較例 12	比較例 13
藥劑 (質量%)	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
黏著劑 (質量%)	88.5	96.0	88.5	88.5	88.5	86.0	86.0	86.0	86.0	86.0	86.0	86.0	86.0	86.0
經皮吸 收促進 劑 (質量%)	7.5													
						10								
							10							
			7.5											
				7.5										
					7.5									
						7.5								
								10						
									10					
										10				
											10			
												10		
													10	
24 小時後的累積藥物穿透量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	50.0	10.9	38.0	20.5	15.5	40.5	31.3	12.7	14.8	18.1	21.2	20.0	22.1	16.3

【0136】 表 2

	實施例 2	比較例 14	比較例 15	比較例 16	比較例 17	比較例 18	比較例 19
藥劑 (質量%)	唑尼沙胺	4	4	4	4	4	4
黏著劑 (質量%)	丙烯酸 2-乙基己基·乙烯基 吡咯烷酮共聚體	81	81	81	81	81	81
經皮吸收 促進劑 (質量%)	N-月桂基-2 吡咯烷酮	15	15				
	聚桂醇(BL-9HX)		15				
	肉荳蔻酸異丙酯			15			
	棕櫚酸異丙酯				15		
	油酸油酯					15	
						15	
							15
24 小時後的累積藥物穿透量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	125.3	72.0	45.0	56.0	45.4	27.2	26.2

【0137】 由表 1、2，可進行以下分析。

【0138】 表 1 的實施例 1 為滿足本發明構成要件之例子，比較例 1～13 為未使用本發明規定之經皮吸收促進劑(N-烷基吡咯烷酮)的例子，或使用其它經皮吸收促進劑的例子。相較於比較例 1～13，實施例 1 的累積藥物穿透量大幅度增加，顯示具有優良的經皮吸收性。

【0139】 其中，比較例 5～13 的經皮吸收促進劑含量為 10 質量%，其為經皮吸收促進劑的含量比實施例 1(7.5 質量%)的例子。即使實施例 1 的經皮吸收促進劑含量比比較例 5～13 少，但其仍顯示了為比較例 5～13 之約 1.2～4 倍的經皮吸收性。

【0140】 表 2 的實施例 2 為滿足本發明構成要件之例子，比較例 14～19 為未使用本發明規定之經皮吸收促進劑(N-烷基吡咯烷酮)，而使用其它經皮吸收促進劑的例子。實施例 2 顯示了為使用其它經皮吸收促進劑之比較例 14～19 之約 1.7～4.8 倍的經皮吸收性。

【0141】 由以上可知，在本發明中，僅使用作為黏著劑之含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體並不足夠，使用作為經皮吸收促進劑之 N-月桂基吡咯烷酮(N-烷基吡咯烷酮)對於提升經皮吸收性非常重要。

【0142】 分析 1-2：N-月桂基吡咯烷酮與其它吸收促進劑組合、以及含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體與含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體組合的分析

【0143】 實施例 3～7

除了使用表 3 所記載之經皮吸收促進劑，並使含有吡咯烷

酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體與經皮吸收促進劑的含量為表3所示的含量以外，使用與實施例1相同的方法，獲得實施例3~7。各成分的含量如表3所示。此外，表3中空白的欄位表示未添加。

**【0144】 比較例 20**

除了使用表3所記載之經皮吸收促進劑取代N-月桂基吡咯烷酮，並使含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體與經皮吸收促進劑的含量為表3所示的含量以外，使用與實施例1相同的方法，獲得實施例20。各成分的含量如表3所示。

**【0145】 實施例 8~11**

除了使用表4所記載之經皮吸收促進劑，並使唑尼沙胺、含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體、經皮吸收促進劑的含量為表4所示的含量以外，使用與實施例1相同的方法，獲得實施例8~11。各成分的含量如表4所示。表4中空白的欄位表示未添加。

**【0146】 實施例 12**

除了使用含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體(丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體)，並使唑尼沙胺、丙烯酸類共聚合體、及經皮吸收促進劑的含量為表4所示的含量以外，使用與實施例1相同的方法，獲得實施例12。各成分的含量如表4所示。

**【0147】 實施例 13~21**

除了使用表4所記載之經皮吸收促進劑，並使丙烯酸類共聚合體、及經皮吸收促進劑的含量為表4所示的含量以外，使用與實施例12相同的方法，獲得實施例13~21。各成分的含量

如表4所示。

**【0148】 比較例 21**

除了使用表4所記載之經皮吸收促進劑取代N-月桂基吡咯烷酮，並使唑尼沙胺、含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體、及經皮吸收促進劑的含量為表4所示的含量以外，使用與實施例1相同的方法，獲得實施例21。各成分的含量如表4所示。

**【0149】 唑尼沙胺的體外無毛大鼠皮膚穿透性實驗**

對於實施例3~21及比較例20、21製劑，使用與上述體外無毛大鼠皮膚穿透性實驗相同的方法，在無毛大鼠體進行外皮膚穿透性實驗。結果如表3、4所示。

【0150】 表 3

	實施例 3	實施例 4	實施例 5	實施例 6	實施例 7	比較例 20
藥劑 (質量%)	4	4	4	4	4	4
黏著劑 (質量%)	66	66	66	66	66	66
經皮吸收 促進劑 (質量%)	吡咯烷酮共聚合體					
	N-月桂基-2 吡咯烷酮	15	15	15	15	15
	聚乙二醇單月桂酸酯	15				15
	聚桂醇(BL-9EX)					
	肉荳蔻酸異丙酯	15				
	棕櫚酸異丙酯			15		
	油酸油酯				15	
月桂酸己酯					15	
經皮吸收促進劑的合計 (質量%)	30	30	30	30	30	30
24 小時後的累積藥物穿透量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	254.4	268.1	261.2	227.0	248.9	164.2

【0151】 表 4

藥劑(質量%)	啞尼沙胺	實施例	實施例	實施例	實施例	實施例	實施例	實施例	實施例	實施例	實施例	實施例	實施例	實施例	實施例	實施例	實施例	比較例
黏著劑 (質量%)	含吡咯 烷酮基	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	21	21	21
	含接基	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
經皮吸收促進劑 (質量%)	丙烯酸 2-乙基己基·乙烯基吡 咯烷酮共聚合體	65	65	65	65	65	65	60	60	55	55	54	53	51	49	49	49	65
	丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體					10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
經皮吸收促進劑 (質量%)	N-月桂基-2-吡咯烷酮	15.0	15.0	15.0	15.0	20.0	15.0	15.0	20.0	20.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	
	聚乙二醇單月桂酸酯	4	8	12								1	2	4	6	6	15	
	肉荳蔻酸異丙酯	11.0	7.0	3.0	15.0		5.0	10.0	5.0	10.0	10.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	
	聚桂醇(BL-9EX)																	15
經皮吸收促進劑的合計 (質量%)		30	30	30	30	20	20	25	25	30	30	31	32	34	36	36	30	
24 小時後的累積藥物透量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )		306.8	328.3	316.3	283.1	288.5	229.8	268.9	309.3	321.8	308.6	325.8	351.5	382.5	397.5	167.8		

【0152】 由表3、4，可進行以下分析。

【0153】 表3的實施例3～7為使用本發明規定之經皮吸收促進劑(N-烷基吡咯烷酮)及其它經皮吸收促進劑之滿足本發明構成要件的例子。此外，表3的比較例20為未使用本發明規定之經皮吸收促進劑，而使用2種其它經皮吸收促進劑的例子。相較於比較例20，實施例3～7的累積藥物穿透量增加，顯示優良的經皮吸收性。其中，使用作為其它經皮吸收促進劑之肉荳蔻酸異丙酯的實施例4，具有最高的累積藥物穿透量。

【0154】 由上述可知，本發明中使用N-月桂基吡咯烷酮及其它經皮吸收促進劑也具有效果。特別是，N-月桂基吡咯烷酮及肉荳蔻酸異丙酯的組合可有效地提升經皮吸收性。

【0155】 表4的實施例8～11為使用本發明規定之經皮吸收促進劑(N-烷基吡咯烷酮)、與其它經皮吸收促進劑1種或2種之滿足本發明構成要件的例子。此外，表4的比較例21未使用本發明規定之經皮吸收促進劑，而使用2種其它經皮吸收促進劑。相較於比較例21，實施例8～11的累積藥物穿透量增加，顯示優良的經皮吸收性。

【0156】 表4的實施例12為使用作為黏著劑之含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體及含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體，又使用本發明規定之經皮吸收促進劑(N-烷基吡咯烷酮)之滿足本發明構成要件的例子。相較於比較例21，實施例12的累積藥物穿透量增加，顯示優良的經皮吸收性。

【0157】 表4的實施例13～21為使用作為黏著劑之含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體及含有羧基之(甲基)丙烯酸

酸類共聚合體，又使用本發明規定之經皮吸收促進劑(N-烷基吡咯烷酮)及其它經皮吸收促進劑1種或2種之滿足本發明構成要件的例子。相較於比較例21，實施例13~21的累積藥物穿透量增加，顯示優良的經皮吸收性。

**【0158】** 比較表4的實施例11及實施例17，包含含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體的實施例17為相較於比實施例11具有較高的累積藥物穿透量，顯示優良的經皮吸收性。

**【0159】** 由上述可知，在本發明中，除了作為黏著劑之含有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體，使用含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體也可有效地提升經皮吸收性。

#### **【0160】 分析2：皮膚刺激性的分析**

##### 比較例22

除了使用表5所記載之經皮吸收促進劑取代N-月桂基吡咯烷酮，並使含有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體與經皮吸收促進劑的含量為表5所示的含量以外，使用與實施例1相同的方法，獲得比較例22。各成分的含量如表5所示。此外，表5中空白欄位表示未添加。

#### **【0161】 兔子皮膚一次刺激性試驗**

針對實施例2、11及17、比較例1及22的各製劑進行兔子皮膚一次刺激性試驗。將各貼附劑貼附至除毛之兔子背部24小時，依下述Draize法，以加上在剝離後1小時、2小時、48小時後之紅斑及浮腫分數的平均值求得皮膚一次刺激指數(Primary Irritation Index: P.I.I.)。P.I.I.值如表5所示。此外，安全性評估基準如表6所示。再者，關於實施例11的P.I.I.值由於發生剝離

後殘膠，因此作為參考值。

(評估基準及評分)

紅斑及痂皮的形成

無紅斑：0

非常輕度的紅斑(勉強能夠辨識)：1

清楚的紅斑：2

中等至高程度紅斑：3

高度紅斑至輕度痂皮的形成(深度損傷)：4

浮腫的形成

無浮腫：0

常輕度的浮腫(勉強能夠辨識)：1

輕度的浮腫(清楚隆起，能夠明確辨識邊緣)：2

中等程度浮腫(約1 mm的隆起)：3

高度浮腫(1 mm以上的隆起且超過暴露範圍的寬度)：4

【0162】 表 5

藥劑(質量%)		實施例 2	實施例 11	實施例 17	比較例 1	比較例 22
黏著劑 (質量%)	含有吡咯烷酮基	4	5	5	4	4
	含有羧基	81	65	55	96	81
經皮吸收促進劑(質量%)		15	15	15		
啞尼沙胺				10		
丙烯酸 2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體						
丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體						
N-月桂基-2-吡咯烷酮						
肉荳蔻酸異丙酯			15	15		
聚桂醇(BL-4,2)						15
兔子皮膚一次刺激性試驗 剝離時的膏體殘留		無	有	無	無	無
兔子皮膚一次刺激性 [P.I.I]		2.1	*1.9	0.9	1.5	5.8

\*因發生膏體殘留，數值為參考值

【0163】 表 6

P.I.I	區分安全性
P.I.I=0	無刺激物
$0 < P.I.I < 2$	弱刺激物
$2 \leq P.I.I < 5$	中等程度刺激物
$5 \leq P.I.I$	高程度刺激物

【0164】 表 5 的實施例 2、11 及 17 為滿足本發明構成要件的例子。表 5 的比較例 22 為使用聚桂醇 (BL-4.2) 取代本發明規定之經皮吸收促進劑 (上述 N-月桂基吡咯烷酮) 的例子。相對於含有聚桂醇 (BL-4.2) 之比較例 22 的刺激指數為 5.8，雖然本發明實施例 2 及 11 之經皮吸收促進劑含量為與比較例 22 相同或更高，其刺激指數分別為 2.0 左右，具高安全性。

【0165】 此外，含有上述包含含有羧基之(甲基)丙烯酸類黏著劑的實施例 17 的刺激指數為 0.9，具極高的安全性。如表 4 所示，實施例 17 的經皮吸收促進性比實施例 11 佳，其藉由包含含有羧基之(甲基)丙烯酸類黏著劑，可在提升經皮吸收性的同時，降低皮膚刺激性。

【0166】 相對於不含經皮吸收促進劑之比較例 1 的刺激指數為 1.5，實施例 17 的刺激指數為 0.9，其藉由包含含有羧基之(甲基)丙烯酸類黏著劑，變得甚至比不含經皮吸收促進劑的製劑，安全性高。

### 【符號說明】

無

## 申請專利範圍

1. 一種經皮吸收型貼附製劑，包含含有下述成分之黏著劑層：  
啞尼沙胺或其鹼金屬鹽；  
包含具有吡咯烷酮基的(甲基)丙烯酸類共聚合體的黏著劑，以及  
包含 N-烷基吡咯烷酮之經皮吸收促進劑。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中該 N-烷基吡咯烷酮為 N-月桂基吡咯烷酮、N-辛基吡咯烷酮、N-庚基吡咯烷酮、N-己基吡咯烷酮、N-壬基吡咯烷酮、N-癸基吡咯烷酮、N-十一烷基吡咯烷酮、N-十三烷基吡咯烷酮、N-十四烷基吡咯烷酮、N-十五烷基吡咯烷酮、N-十六烷基吡咯烷酮、N-十七烷基吡咯烷酮或 N-十八烷基吡咯烷酮。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中該 N-烷基吡咯烷酮為 N-月桂基吡咯烷酮或 N-辛基吡咯烷酮。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中該 N-烷基吡咯烷酮為 N-月桂基吡咯烷酮。
5. 如申請專利範圍第 1~4 項任一項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中該黏著劑為含有具有吡咯烷酮基的(甲基)丙烯酸類共聚合體及具有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體。
6. 如申請專利範圍第 1~5 項任一項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中該經皮吸收促進劑包含 N-月桂基吡咯烷酮，以及

擇自由聚乙二醇單月桂酸酯、聚桂醇、肉荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、油酸油酯及月桂酸己酯所組成之群組之至少一種以上。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中該經皮吸收促進劑包含 N-月桂基吡咯烷酮以及肉荳蔻酸異丙酯。
8. 如申請專利範圍第 1~7 項任一項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中該具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體為丙烯酸 2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸羥乙酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸丁酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸環己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、甲基丙烯酸 2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、甲基丙烯酸環己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸 2-乙基己基·甲基乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸 2-乙基己基·丙烯酸羥乙酯·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、丙烯酸 2-乙基己基·丙烯酸·乙烯基吡咯烷酮共聚合體、或丙烯酸 2-乙基己基·丙烯酸·甲基乙烯基吡咯烷酮共聚合體。
9. 如申請專利範圍第 8 項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中該具有吡咯烷酮基之(甲基)丙烯酸類共聚合體為丙烯酸 2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體。
10. 如申請專利範圍第 5~9 項任一項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中該具有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體為丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體、丙烯酸 2-乙基己基·乙酸乙烯酯·丙

烯酸共聚合體、丙烯酸 2-乙基己酯·丙烯酸甲酯·丙烯酸·甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚合體、丙烯酸·丙烯酸丁酯共聚合體、丙烯酸·丙烯酸癸乙酯共聚合體、或丙烯酸 2-乙基己基·乙酸乙烯酯·丙烯酸丁酯·丙烯酸共聚合體。

- 11.如申請專利範圍第 10 項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中該具有羧基之(甲基)丙烯酸類共聚合體為丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體。
- 12.如申請專利範圍第 1~11 項任一項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中在該經皮吸收型貼附製劑中的該唑尼沙胺或其鹼金屬鹽的含量，以唑尼沙胺換算，相對於該黏著劑層總量，為 1 質量%~20 質量%。
- 13.如申請專利範圍第 1~12 項任一項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中在該經皮吸收型貼附製劑中的該黏著劑的含量，相對於該黏著劑層總量，為 30 質量%~98 質量%。
- 14.如申請專利範圍第 1~13 項任一項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中在該經皮吸收型貼附製劑中的該經皮吸收促進劑的含量，相對於該黏著劑層總量，為 1 質量%~40 質量%。
- 15.如申請專利範圍第 1~14 項任一項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中在該經皮吸收型貼附製劑中的該黏著劑的配合量，相對於該唑尼沙胺或其鹼金屬鹽 1 質量部，為 1.5 質量部~40 質量部。
- 16.如申請專利範圍第 1~15 項任一項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中在該經皮吸收型貼附製劑中的該經皮吸收促進

劑的配合量，相對於該唑尼沙胺或其鹼金屬鹽 1 質量部，為 0.05 質量部～40 質量部。

17. 如申請專利範圍第 1 項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中該黏著劑包含丙烯酸 2-乙基己基·乙烯基吡咯烷酮共聚合體及丙烯酸·丙烯酸辛酯共聚合體，該經皮吸收促進劑包含 N-月桂基吡咯烷酮及肉荳蔻酸異丙酯，相對於該唑尼沙胺或其鹼金屬鹽 1 質量部，該黏著劑的配合量為 10 質量部～25 質量部，該經皮吸收促進劑的配合量為 1 質量部～10 質量部。
18. 如申請專利範圍第 1～17 項任一項所述之經皮吸收型貼附製劑，其中該黏著劑層的厚度為 30  $\mu\text{m}$ ～200  $\mu\text{m}$ 。

圖式

無。