



(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 202228688 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：110132068

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/46 (2006.01)**A61K9/70 (2006.01)**A61K47/32 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/08/31

日本

2020-145562

(71)申請人：日商耐貝醫藥股份有限公司 (日本) NOBELPHARMA CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：小川孝行 OGAWA, TAKAYUKI (JP)；西村健太 NISHIMURA, KENTA (JP)；上野
洋明 UENO, HIROAKI (JP)；谷悠平 TANI, YUHEI (JP)；荻野美惠子 OGINO,
MIEKO (JP)；佐藤公紀 SATO, KOKI (JP)；廿日岩久典 HATSUKAIWA,
HISANORI (JP)；三好勝則 MIYOSHI, KATSUNORI (JP)；井上貴博 INOUE,
TAKAHIRO (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：10 共 58 頁

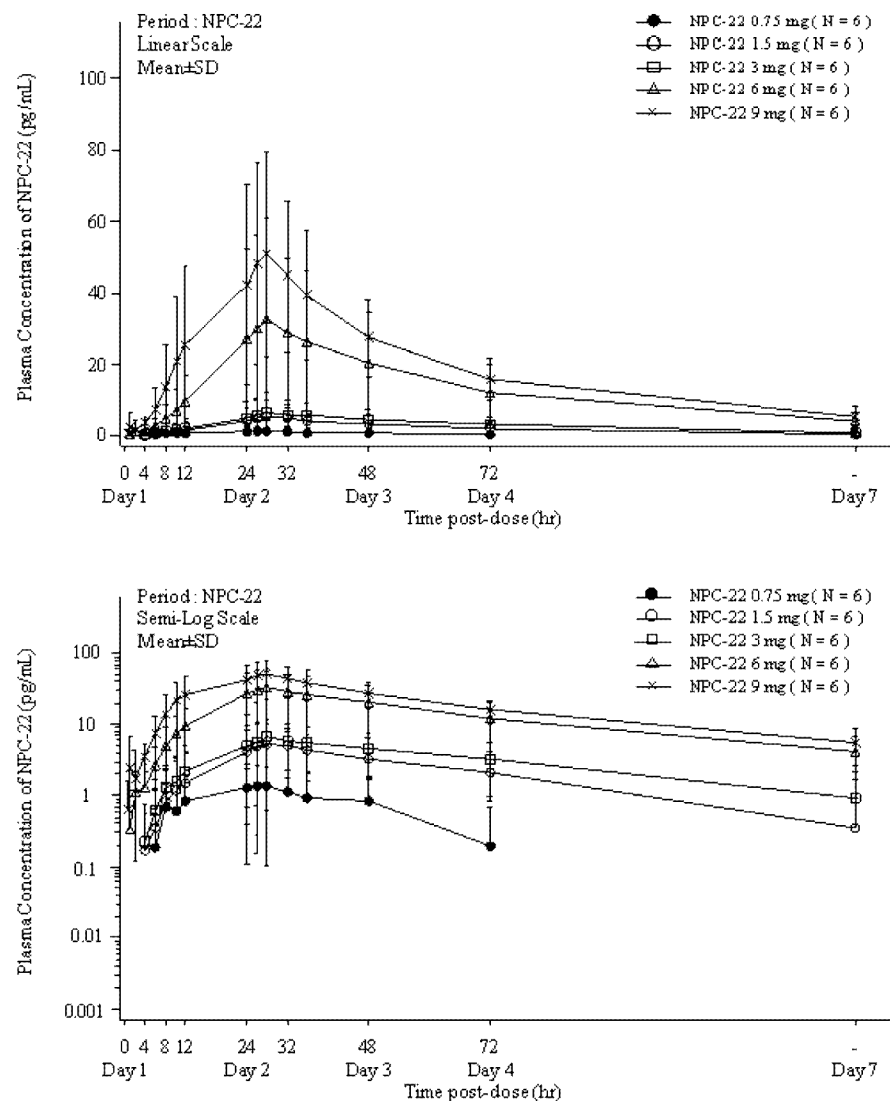
(54)名稱

用於神經退化性疾病之症狀緩解或治療之貼附劑

(57)摘要

本發明之課題為提供用於神經退化性疾病之症狀緩解或治療之新穎的貼附劑。根據本發明，係提供一種用於神經退化性疾病之症狀緩解或治療之貼附劑，其含有莨菪鹼的鹽及／或其水合物，且每 1 次之貼附時間為 48 小時以內。

指定代表圖：



【圖 1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於神經退化性疾病之症狀緩解或治療之貼附劑

【中文】

本發明之課題為提供用於神經退化性疾病之症狀緩解或治療之新穎的貼附劑。根據本發明，係提供一種用於神經退化性疾病之症狀緩解或治療之貼附劑，其含有莨菪鹼的鹽及／或其水合物，且每1次之貼附時間為48小時以內。

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於神經退化性疾病之症狀緩解或治療之貼附劑

【技術領域】

【0001】本發明係關於用於神經退化性疾病之症狀緩解或治療之貼附劑，其含有莨菪鹼的鹽及／或其水合物作為有效成分。

【先前技術】

【0002】莨菪鹼係作為抗膽鹼藥而廣為人知，其係具有抑制口腔內／呼吸道內分泌、預防有害的副交感神經反射等效果之藥物。迄今為止，已開發出含有莨菪鹼作為有效成分之醫藥品，例如，在日本國內已製造販售含有屬於莨菪鹼的鹽之莨菪鹼氫溴酸鹽水合物作為有效成分之注射劑「Hysco(註冊商標)皮下注射劑，杏林製藥」，在海外已製造販售含有莨菪鹼游離鹼作為有效成分之貼附劑「Transderm Scop(註冊商標)，Novartis」。

【0003】在非專利文獻1中，已暗示莨菪鹼軟膏有使唾液分泌量減少之傾向。此外，在非專利文獻2～7中，已記載莨菪鹼的經皮投予劑使唾液分泌量減少。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

【0004】

[非專利文獻1] Maeda M et al., Jpn J Clin Pharmacol Ther 2018; 49(2):53-58

[非專利文獻2] Gordon C et al., J Clin Pharmacol., 1985; 25:407-412

[非專利文獻3] Talmi YP et al., Otolaryngol Head Neck Surg., 1990, Vol. 103, No. 4, 615-618

[非專利文獻4] Jongerius PH et al., Pediatrics. 2004, Vol. 114, No. 3, 620-627

[非專利文獻5] Brodtkorb E et al., J Mental Deficiency Res., 1988, 32, 233-237

[非專利文獻6] Mato A et al., Br J Clin Pharmacol., 2010, 69:6, 684-688

[非專利文獻7] Gordon C et al., Aviation Space Environmental Medicine. March 1986, 236-240

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0005】本發明之課題為提供用於神經退化性疾病之症狀緩解或治療之新穎的貼附劑。

[解決課題之手段]

【0006】為了解決上述課題，本發明者等人反覆檢討之結果，發現藉由在預定的用法及用量下經皮地應用含有莧荂鹼的鹽及／或其水合物、聚乙烯吡咯啉酮及鹼之貼附

劑，便可減少唾液分泌量，並發現其有用於神經退化性疾病之症狀緩解或治療，遂完成本發明。根據本發明，係提供以下發明。

【0007】＜1＞一種用於神經退化性疾病之症狀緩解或治療之貼附劑，其含有莨菪鹼的鹽及／或其水合物，且每1次之貼附時間為48小時以內。

＜2＞如＜1＞所記載之貼附劑，其中，每1次之貼附時間為24小時以內。

＜3＞如＜1＞所記載之貼附劑，其係連續地重複進行2次以上每1次48小時以內之貼附。

＜4＞如＜1＞至＜3＞中任一項所記載之貼附劑，其中，成人每一天之莨菪鹼的鹽及／或其水合物的投予量為0.75mg～50mg。

＜5＞如＜1＞至＜4＞中任一項所記載之貼附劑，其中，將貼附劑貼附於耳廓後部、肩、上臂部、胸部、腹部、腰背部、臀部或大腿部。

＜6＞如＜1＞至＜5＞中任一項所記載之貼附劑，其中，前述莨菪鹼的鹽及／或其水合物為莨菪鹼氫溴酸鹽及／或莨菪鹼氫溴酸鹽水合物。

＜7＞如＜1＞至＜6＞中任一項所記載之貼附劑，其進一步含有聚乙烯吡咯啉酮及鹼。

＜8＞如＜7＞所記載之貼附劑，其中，前述鹼為選自胺化合物中之至少1種。

＜9＞如＜8＞所記載之貼附劑，其中，前述胺化合物

為甲基丙烯酸甲酯／甲基丙烯酸丁酯／甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯共聚物。

< 10 > 如 < 1 > 至 < 8 > 中任一項所記載之貼附劑，其中，貼附劑為包含支撐體、含藥物之黏著劑層及剝離襯墊之貼附劑，且前述含藥物之黏著劑層包含含有莨菪鹼的鹽及／或其水合物、聚乙烯吡咯啉酮及鹼之醫藥組成物。

< 11 > 如 < 10 > 所記載之貼附劑，其中，莨菪鹼的鹽及／或其水合物的含量係相對於前述醫藥組成物整體的質量而言為 0.5～10 質量 %。

< 12 > 如 < 10 > 或 < 11 > 所記載之貼附劑，其中，聚乙烯吡咯啉酮的含量係相對於前述醫藥組成物整體的質量而言為 0.3～12 質量 %。

< 13 > 如 < 10 > 至 < 12 > 中任一項所記載之貼附劑，其中，前述鹼的含量係相對於前述醫藥組成物整體的質量而言為 0.3～10 質量 %。

< 14 > 如 < 10 > 至 < 13 > 中任一項所記載之貼附劑，其中，前述含藥物之黏著劑層之基劑成分為選自丙烯酸系黏著劑、橡膠系黏著劑及聚矽氧系黏著劑中之至少 1 種。

< 15 > 如 < 10 > 至 < 14 > 中任一項所記載之貼附劑，其中，前述含藥物之黏著劑層之基劑成分為丙烯酸系黏著劑。

< 16 > 如 < 15 > 所記載之貼附劑，其中，前述丙烯酸系黏著劑為選自含羥基型及無極性型中之至少 1 種。

[發明效果]

【0008】依據本發明之含有莨菪鹼的鹽及／或其水合物作為有效成分之貼附劑可有效地抑制唾液分泌量，有用於肌萎縮性側索硬化症(ALS)等神經退化性疾病之症狀緩解或治療。

【圖式簡單說明】

【0009】

[圖1]圖1示出對健康成人男性單次投予(貼附24小時)NPC-22時之血漿中莨菪鹼濃度推移(上排：正常尺度，下排：對數尺度)。

[圖2]圖2示出對健康成人男性單次皮下投予莨菪鹼氫溴酸鹽水合物注射劑0.25mg時之血漿中莨菪鹼濃度推移(上排：正常尺度，下排：對數尺度)。

[圖3]圖3示出單次投予(貼附24小時)NPC-22 0.75mg、1.5mg、3mg、6mg或9mg時之藥物動態參數的用量比例性的檢討(C_{max})。

[圖4]圖4示出單次投予(貼附24小時)NPC-22 0.75mg、1.5mg、3mg、6mg或9mg時之藥物動態參數的用量比例性的檢討(AUC_{0-24})。

[圖5]圖5示出單次投予(貼附24小時)NPC-22 0.75mg、1.5mg、3mg、6mg或9mg時之藥物動態參數的用量比例性的檢討(AUC_{inf})。

[圖6]圖6示出以NPC-22單次投予(貼附24小時)莨菪鹼

0.75mg、1.5mg、3mg、6mg或9mg時之莨菪鹼的累積尿中排泄率(平均值±標準偏差)。

[圖7]圖7示出單次皮下投予莨菪鹼氫溴酸鹽水合物注射劑0.25mg時之莨菪鹼的累積尿中排泄率(平均值±標準偏差)。

[圖8]圖8示出血漿中莨菪鹼濃度與唾液分泌量的變化量及變化率之關係。

[圖9]圖9示出血漿中莨菪鹼濃度與心跳率(12誘導心電圖)的變化量／變化率之關係。

[圖10]圖10示出對健康成人男性單次投予(貼附24小時)NPC-22時之各投予部位中之血漿中莨菪鹼濃度推移(平均值±標準偏差)。

【實施方式】

【0010】本發明之貼附劑為一種用於神經退化性疾病之症狀緩解或治療之貼附劑，其含有莨菪鹼的鹽及／或其水合物，且每1次之貼附時間為48小時以內。

【0011】作為神經退化性疾病，可列舉肌萎縮性側索硬化症(ALS)、與焦慮相關之疾病(社會焦慮障礙、焦慮神經症、強迫性障礙、創傷後壓力障礙(PTSD))、聚麩醯胺病、網膜色素變性症、精神官能症、痙攣、恐慌障礙、睡眠障礙、憂鬱症、反應性憂鬱症、癲癇、帕金森氏症(Parkinson's disease)、帕金森氏症候群、唐氏症(Down's syndrome)、思覺失調症、自律神經失調症、亨丁頓氏症

(Huntington's disease)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、路易氏體型失智症、前頭側頭型失智症、情感障礙(包含憂鬱症性或雙極性障礙)、偏頭痛、緊張型頭痛、叢集性頭痛、解離性障礙、視神經脊髓炎、視神經炎、急性散在性(散播性)腦脊髓炎、過敏性腦脊髓炎、Marchiafava-Bignami病、賓斯旺格氏症(Binswanger's disease)、進行性多灶性白質腦症、感染後腦炎、腦橋中央髓鞘溶解、腎上腺白質萎縮症、多系統萎縮症、克拉畢氏症(Krabbe's disease)、異染性腦白質營養不良、亞歷山大氏症(Alexander disease)、卡納萬氏症(Canavan disease)、柯凱因氏症候群(Cockayne syndrome)、佩-梅二氏症(Pelizaeus-Merzbacher disease)、賀勒氏症候群(Hurler's syndrome)、羅氏症候群(Lowe's syndrome)、脊髓損傷、橫貫性脊髓炎、脊髓小腦變性症、慢性炎症性脫髓性多發神經炎、格林-巴瑞症候群(Guillain-Barré syndrome)、苯酮尿症、雷夫蘇姆氏症(Refsum's disease)、恰克-馬利-杜斯氏症(Charcot-Marie-Tooth disease)、高雪氏症(Gaucher's disease)、尼曼匹克氏症(Niemann-Pick disease)、多發性硬化症、脆性X染色體症候群、自閉症、失眠症、神經性咳嗽、心因性痙攣發作、心因性昏厥發作、書寫痙攣、痙攣性斜頸、神經病變等。

【0012】萎縮性側索硬化症的治療效果能夠藉由ALS機能評估量表(ALSFRS-R)等予以評估。

【0013】作為神經退化性疾病之症狀，可列舉唾液的

分泌量增加。所謂神經退化性疾病之症狀緩解或治療，可列舉使唾液的分泌量減少。

【0014】本發明之貼附劑的每1次之貼附時間為48小時以內，較佳為36小時以內，更佳為30小時以內，再佳為24小時以內。本發明之貼附劑的每1次之貼附時間特佳為24小時。

【0015】本發明之貼附劑可連續地重複進行2次以上每1次48小時以內(較佳為36小時以內，更佳為30小時以內，再佳為24小時以內)之貼附。在連續地重複進行2次以上貼附之情況，貼附次數之下限並無特別限定，可為2次以上、3次以上、4次以上、5次以上、6次以上或7次以上。貼附次數之上限亦無特別限定，可為100次以內、50次以內、40次以內、30次以內、20次以內、10次以內。

【0016】在本發明之貼附劑中，成人每一天之莨菪鹼的鹽及／或其水合物的投予量較佳為0.75mg～50mg，更佳為0.75mg～30mg，再佳為0.75mg～20mg，特佳為0.75mg～9mg。作為每一天之莨菪鹼的鹽及／或其水合物的投予量之具體例，係0.75mg、1.5mg、3mg、6mg、9mg或18mg。

【0017】本發明之貼附劑的貼附部位並無特別限定，可列舉耳廓後部、肩、上臂部、胸部、腹部、腰背部、臀部或大腿部等，較佳為耳廓後部、上臂部、胸部或腹部，特佳為耳廓後部。

【0018】用於本發明之貼附劑之有效成分為莨菪鹼((-

)-(S)-3-羥基-2-苯基丙酸(1R,2R,4S,7S,9S)-9-甲基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.0^{2,4}]壬-7-基酯)的鹽及／或其水合物。作為莨菪鹼的鹽，可列舉例如與無機酸或有機酸之酸加成鹽，可列舉鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、醋酸鹽、抗壞血酸鹽、安息香酸鹽、桂皮酸鹽、檸檬酸鹽、蟻酸鹽、富馬酸鹽、麩胺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、蘋果酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽(mesylate)、酞酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、丙酸鹽、酪酸鹽、撲酸鹽、對甲苯磺酸鹽(tosylate)等，但並不限定於此等。在本發明之貼附劑中，較佳係使用莨菪鹼氫溴酸鹽及／或其水合物。

【0019】本發明之貼附劑只要含有治療有效量的莨菪鹼的鹽及／或其水合物即可，其狀態並無特別限定，從對於生體之吸收性之觀點而言，較佳為溶解狀態、非晶質狀態。為了對患者投予治療上有效的量的有效成分，含有某一定量的有效成分實屬重要。

【0020】本發明之貼附劑較佳為包含支撐體、含藥物之黏著劑層及剝離襯墊之貼附劑，且含藥物之黏著劑層包含含有莨菪鹼的鹽及／或其水合物、聚乙烯吡咯啉酮及鹼之醫藥組成物。

【0021】上述醫藥組成物中之莨菪鹼的鹽及／或其水合物的含量係相對於組成物整體而言為0.5～10質量%，較佳為1～8質量%，更佳為3～6質量%。在未滿0.5質量%時，會有治療效果不充分之疑慮，另一方面，在超過10質

量%時，在經濟上並不利用。

【0022】上述醫藥組成物係為了提升莨菪鹼的化學安定性而含有聚乙烯吡咯啉酮。一般所使用之聚乙烯吡咯啉酮係存在有重量平均分子量為數千至數百萬者。此等聚乙烯吡咯啉酮可使用一種以上。

【0023】上述醫藥組成物中之聚乙烯吡咯啉酮的含量係相對於組成物整體而言為0.3～12質量%，較佳為0.5～10質量%，更佳為1～8質量%的範圍。在未滿0.3質量%時，會有無法獲得充分的化學安定性提升效果之可能性，另一方面，在超過12質量%時，會有對組成物的物性帶來不良影響之可能性，因而較不佳。此外，在聚乙烯吡咯啉酮相對於莨菪鹼的鹽及／或其水合物之重量比為2以上時，會有對組成物的均一性帶來不良影響之可能性，故聚乙烯吡咯啉酮相對於莨菪鹼的鹽及／或其水合物之重量比較佳為未滿2。

【0024】上述醫藥組成物較佳係為了使莨菪鹼的鹽及／或其水合物成為游離鹼以及為了提升莨菪鹼的化學安定性而含有胺化合物。胺化合物可為一級胺、二級胺、三級胺中之任何者，作為一級胺，可列舉甲基胺、乙基胺、十二烷基胺等，作為二級胺，可列舉二甲基胺、二乙基胺、N-甲基乙烷胺等，作為三級胺，可列舉N,N-二乙基甲基胺、三丁基胺、N,N-二甲基對甲苯胺、N,N-二乙基對甲苯胺、甲基丙烯酸甲酯／甲基丙烯酸丁酯／甲基丙烯酸二甲胺基乙酯共聚物等，但並不限定於此等。此等胺化合物

可使用一種以上。

【0025】上述醫藥組成物中之胺化合物的含量係相對於組成物整體而言為0.3～10質量%，較佳為0.5～8.5質量%，更佳為0.9～7.5質量%的範圍。在未滿0.3質量%時，會有無法獲得充分的對於生體之吸收性之可能性，另一方面，在超過10質量%時，會有對化學安定性帶來不良影響之可能性。

【0026】作為本發明之貼附劑，可列舉基質型、儲存型。本發明之貼附劑可為基質型或儲存型中之任何者，由於製劑設計較容易，可減低製造時之成本，因而較佳為基質型。

【0027】基質型貼附劑係由支撐體、含藥物之黏著劑層、剝離襯墊所構成。

【0028】含藥物之黏著劑層含有包含有效成分之醫藥組成物及基劑成分。用於此含藥物之黏著劑層之基劑成分並無特別限定，較佳為橡膠系黏著成分、丙烯酸系黏著成分、聚矽氧系黏著成分等一般使用於貼附劑之黏著成分，特定而言，較佳為丙烯酸系黏著成分，更佳為無極性型丙烯酸系黏著成分及含羥基型丙烯酸系黏著成分。

【0029】所謂丙烯酸系黏著成分，係含有至少一種(甲基)丙烯酸酯之聚合物或共聚物。

【0030】無極性型丙烯酸系黏著成分為在單體構成單元中之側鏈不具有官能基者，可列舉例如(甲基)丙烯酸烷酯聚合物或共聚物、(甲基)丙烯酸烷酯／醋酸乙烯酯共聚

物等，具體而言，可列舉丙烯酸-2-乙基己酯／甲基丙烯酸-2-乙基己酯／甲基丙烯酸十二烷酯共聚物、丙烯酸-2-乙基己酯／醋酸乙烯酯共聚物、甲基丙烯酸甲酯／甲基丙烯酸丁酯／甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯共聚物等，但並不限定於此等。

【0031】含羥基型丙烯酸系黏著成分為以至少一種在單體構成單元中之側鏈含有游離羥基之(甲基)丙烯酸酯作為構成單體之聚合物或共聚物，可列舉例如包含(甲基)丙烯酸羥基烷酯之共聚物等，具體而言，可列舉丙烯酸-2-乙基己酯／丙烯酸羥基乙酯／醋酸乙烯酯共聚物、丙烯酸-2-乙基己酯／乙基吡咯啉酮／丙烯酸羥基乙酯／醋酸乙烯酯共聚物、丙烯酸-2-乙基己酯／丙烯酸羥基乙酯／醋酸乙烯酯共聚物、丙烯酸-2-乙基己酯／丙烯酸羥基乙酯／丙烯酸環氧丙酯／醋酸乙烯酯共聚物、丙烯酸-2-乙基己酯／醋酸乙烯酯／丙烯酸-2-羥基乙酯共聚物、丙烯酸-2-乙基己酯／醋酸乙烯酯／丙烯酸-2-羥基乙酯／甲基丙烯酸環氧丙酯共聚物等，但並不限定於此等。

【0032】含藥物之黏著劑層中之基劑成分的含量，考慮到含藥物之黏著劑層的形成及充分的藥物釋放性，係相對於含藥物之黏著劑層整體而言為60～98.9質量%，較佳為63～98質量%，更佳為66～96質量%。在未滿60質量%時，錨定性等作為貼附劑之物理特性降低，此外，在超過98.9%之量時，無法將有效成分及其他添加劑充分地進行摻合，較不佳。

【0033】在含藥物之黏著劑層中，亦可視需要含有吸收促進劑。作為吸收促進劑，可為以往藉由經皮投予之吸收促進作用受到認可之化合物中之任何者，可列舉例如月桂酸、油酸、異硬脂酸、肉豆蔻酸異丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷酯、甘油油酸單酯、異硬脂酸己基癸酯等脂肪酸及其酯類；油醇、丙二醇、單油酸聚乙二醇酯等醇及其酯類或醚類；倍半油酸山梨糖醇酐酯、單油酸聚氧乙烯山梨糖醇酐酯、單月桂酸山梨糖醇酐酯、單油酸山梨糖醇酐酯等山梨糖醇酐酯類或醚類；聚氧乙烯壬基苯基醚、聚氧乙烯辛基苯基醚等苯酚醚類；蓖麻油或硬化蓖麻油、油鹽基肌胺酸、月桂鹽基二甲基胺基醋酸甜菜鹼、月桂基硫酸鈉等離子性界面活性劑；聚氧乙烯油基醚、聚氧乙烯月桂基醚等非離子性界面活性劑；二甲基亞砷、癸基甲基亞砷等烷基甲基亞砷；1-十二烷基氮雜環庚-2-酮、1-香葉基氮雜環庚-2-酮等氮雜環烷烴類；聚乙烯吡咯啉酮除外之吡咯啉酮類等。

【0034】用於本發明之貼附劑之支撐體並無特別限定，可使用例如藥物不穿透性且伸縮性或非伸縮性的支撐體。作為支撐體，可列舉例如聚乙烯、聚丙烯、聚丁二烯、乙烯醋酸乙烯酯共聚物、聚氯乙烯、聚酯(聚對酞酸乙二酯等)、尼龍、聚胺基甲酸酯等合成樹脂膜或片或者此等之積層體、多孔質體、發泡體、紙、織布、不織布等。

【0035】用於本發明之貼附劑之剝離襯墊並無特別限

定，可使用例如藥物不穿透性的剝離襯墊。作為剝離襯墊，可列舉例如由聚乙烯、聚丙烯、聚酯等高分子材料所製作而得之膜、使鋁蒸鍍於膜上而得之物、將聚矽氧油等塗佈於紙上而得之物等。在該等之中，就有效成分不會穿透、加工性或低成本等之方面而言，較佳為聚酯膜，特佳為聚對酞酸乙二酯(PET)膜。再者，剝離襯墊亦可使用將複數種材料進行貼合而得之層合膜等。

【0036】本發明之貼附劑在使用前保存於包裝材料中。包裝材料並無特別限定，可列舉塑膠膜、金屬(鋁等)積層塑膠膜、金屬蒸鍍塑膠膜、陶瓷(氧化矽等)蒸鍍塑膠膜、鋁箔等金屬箔、不鏽鋼等金屬、玻璃等。在該等之中，就製造成本等之方面而言，較佳係使用金屬積層塑膠膜、金屬蒸鍍塑膠膜等。

【0037】在本發明之貼附劑中，亦可進一步視需要為了控制有效成分的經皮吸收而在含藥物之黏著劑層的皮膚貼附側追加釋放控制膜，或為了貼附至皮膚而追加黏著層。

【0038】本發明之貼附劑較佳係由支撐體、含藥物之黏著劑層及剝離襯墊所構成，支撐體為 $1\sim 1000\mu\text{m}$ ，較佳為 $10\sim 700\mu\text{m}$ ，含藥物之黏著劑層為 $10\sim 200\mu\text{m}$ ，較佳為 $30\sim 150\mu\text{m}$ ，剝離襯墊為 $1\sim 500\mu\text{m}$ ，較佳為 $10\sim 200\mu\text{m}$ 的厚度。

【0039】本發明之貼附劑可依照公知的貼附劑的製造方法予以製造。作為本發明之貼附劑的較佳製造方法，可

列舉例如以下方法。

【0040】

< 方法 1 >

將使屬於有效成分之莨菪鹼的鹽及／或其水合物、胺化合物、聚乙烯吡咯啉酮、基劑成分，進一步視需要吸收促進劑等溶解於例如醋酸乙酯、甲醇等有機溶媒或該等之混合溶媒中而得之溶解物塗展於剝離襯墊或支撐體上，使溶解物中之有機溶媒蒸發，形成含藥物之黏著劑層後，貼合支撐體或剝離襯墊，藉此獲得貼附劑。

【0041】

< 方法 2 >

使屬於有效成分之莨菪鹼的鹽及／或其水合物、胺化合物、聚乙烯吡咯啉酮、基劑成分，進一步視需要吸收促進劑等進行加熱熔解，將此熔融物塗展於剝離襯墊或支撐體上，形成含藥物之黏著劑層後，貼合支撐體或剝離襯墊，藉此獲得貼附劑。

[實施例]

【0042】 藉由以下實施例來具體地說明本發明，但本發明並不限定於此等實施例。

【0043】

< 實施例 1 >

依照表 1 所記載之摻合比，使莨菪鹼氫溴酸鹽水合物、肉豆蔻酸異丙酯、十二烷基胺溶解於醋酸乙酯／甲醇

混液中，加入丙烯酸系黏著成分(商品名：DURO-TAK 87-4287，Henkel製)並進行混合攪拌，獲得均勻的溶解物。接著，使用刮刀塗佈機，將此溶解物以乾燥後之厚度成為100 μ m之方式塗展於剝離膜，加以乾燥而形成含藥物之黏著劑層後，貼合支撐體。然後，裁切成所期望的大小而獲得貼附劑。

【0044】

< 實施例2 >

依照表1所記載之摻合比，以莨菪鹼游離鹼的量成為與實施例1等量之方式，摻合二乙基胺來代替十二烷基胺，除此以外，以與實施例1同樣之方式獲得貼附劑。

【0045】

< 實施例3 >

依照表1所記載之摻合比，以莨菪鹼游離鹼的量成為與實施例1等量之方式，摻合甲基丙烯酸甲酯／甲基丙烯酸丁酯／甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯共聚物(商品名：Eudragit EPO，Evonik製)來代替十二烷基胺，除此以外，以與實施例1同樣之方式獲得貼附劑。

【0046】

< 實施例4 >

依照表1所記載之摻合比，以莨菪鹼游離鹼的量成為與實施例1等量之方式，摻合氫氧化鈉來代替十二烷基胺，並進一步摻合聚乙烯吡咯啉酮，除此以外，以與實施例1同樣之方式獲得貼附劑。

【 0047】**< 實施例 5 >**

依照表 1 所記載之摻合比，以莨菪鹼游離鹼的量成為與實施例 1 等量之方式，摻合 Eudragit EPO 來代替十二烷基胺，並進一步摻合聚乙烯吡咯啉酮，除此以外，以與實施例 1 同樣之方式獲得貼附劑。

【 0048】**< 實施例 6 >**

依照表 1 所記載之摻合比，使莨菪鹼氫溴酸鹽水合物、Eudragit EPO、聚乙烯吡咯啉酮溶解於醋酸乙酯／甲醇混液中，加入 DURO-TAK 87-4287 並進行混合攪拌，獲得均勻的溶解物。接著，使用刮刀塗佈機，將此溶解物以乾燥後之厚度成為 100 μ m 之方式塗展於剝離膜，加以乾燥而形成含藥物之黏著劑層後，貼合支撐體。然後，裁切成所期望的大小而獲得貼附劑。

【 0049】**< 實施例 7 >**

依照表 1 所記載之摻合比，將聚乙烯吡咯啉酮的摻合量進行增量，除此以外，以與實施例 6 同樣之方式獲得貼附劑。

【 0050】**< 實施例 8 >**

依照表 1 所記載之摻合比，使莨菪鹼氫溴酸鹽水合物、肉豆蔻酸異丙酯、Eudragit EPO、聚乙烯吡咯啉酮溶

解於醋酸乙酯／甲醇混液中，加入DURO-TAK 87-4287並進行混合攪拌，獲得均勻的溶解物。接著，使用刮刀塗佈機，將此溶解物以乾燥後之厚度成為100 μ m之方式塗展於剝離膜，加以乾燥而形成含藥物之黏著劑層後，貼合支撐體。然後，裁切成所期望的大小而獲得貼附劑。

【0051】

< 實施例9 >

依照表1所記載之摻合比，使莨菪鹼氫溴酸鹽水合物、肉豆蔻酸異丙酯、Eudragit EPO、聚乙烯吡咯啉酮溶解於醋酸乙酯／甲醇混液中，加入DURO-TAK 87-4287並進行混合攪拌，獲得均勻的溶解物。接著，使用刮刀塗佈機，將此溶解物以乾燥後之厚度成為50 μ m之方式塗展於剝離膜，加以乾燥而形成含藥物之黏著劑層後，貼合支撐體。然後，裁切成所期望的大小而獲得貼附劑。

【0052】

< 實施例10 >

依照表1所記載之摻合比，將肉豆蔻酸異丙酯的摻合量進行增量，除此以外，以與實施例9同樣之方式獲得貼附劑。

【0053】

【表 1】

	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4	實施例 5	實施例 6	實施例 7	實施例 8	實施例 9	實施例 10
莨菪鹼氫溴酸鹽水合物	3	3	3	3	3	3	3	3	6	6
DURO-TAK 87-4287	91	91.6	90.5	89.3	88	95	91	81	71	66
氫氧化鈉	-	-	-	0.2	-	-	-	-	-	-
十二烷基胺	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
二乙基胺	-	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-
Eudragit EPO	-	-	1.5	-	1.5	1	1	2	5	5
聚乙烯吡咯酮	-	-	-	2.5	2.5	1	5	4	8	8
肉豆蔻酸異丙酯	5	5	5	5	5	-	-	10	10	15

【 0054】

＜試驗例 1＞大 鼠 中 之 單 次 經 皮 投 予 中 之 血 漿 中 濃 度 測 定
試 驗

(投 予)

將 莨 菪 鹼 貼 附 劑 (實 施 例 5)單 次 經 皮 投 予 (封 閉 貼 附 24
小 時)至 5 隻 雄 性 大 鼠 (Cr1:CD(SD)系 統 ： 投 予 時 週 齡 為 6 週
齡)(動 物 編 號 10101～ 10105)。 在 投 予 日 之 投 予 前 以 電 動 剃
刀 進 行 除 毛 。 確 認 背 部 的 狀 態 後 ， 將 被 驗 物 質 貼 附 於 背 部
(從 正 中 線 起 右 側)。 將 貼 附 部 位 以 絨 布 (約 4.0cm×4.0cm)進
行 覆 蓋 ， 纏 繞 伸 縮 性 黏 著 繃 帶 而 加 以 封 閉 。 投 予 量 係 設 為
1 片 ／ rat(含 量 ： 0.75mg ／ 片)。 每 1 片 之 面 積 為 2.5cm² ／
片 。

【 0055】

(觀 察 及 測 定)

在 投 予 日 之 投 予 前 及 各 採 血 時 點 觀 察 一 般 狀 態 。 在 投
予 日 之 投 予 前 測 定 體 重 。 在 投 予 後 3、6、12 及 24 小 時 的 4

個時點施行採血，測定投予後3、6、12及24小時之血漿中莨菪鹼濃度。

【0056】

(結果)

將血漿中莨菪鹼濃度的測定結果示於表2。*表示因測定值超過定量之上限，故樣品予以重新分析。在a中，動物編號10101係從平均值及SD的計算中排除。如表2所示，投予後3小時至24小時，在血漿中檢測到莨菪鹼。AUC_{0-24h}為8659pg·h/mL。

【0057】

【表2】

Animal No.	Scopolamine (pg/mL)				C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (pg·h/mL)
	3 h	6 h	12 h	24 h			
10101	3437 *	2169 *	744.6 *	285.2	3437	3	28480
10102	329.5	414.3	313.4	186.1	414.3	6	6790
10103	71.23	147.5	167.2	139.7	167.2	12	3220
10104	36.10	59.15	84.71	100.1	100.1	24	1737
10105	49.93	105.1	158.9	169.0	169.0	24	3067
Mean	784.8	579.0	293.8	176.0	857.5	13.8	8659
SD	1487.6	899.5	265.3	69.2	1446.9	9.9	11238
Mean ^{a)}	121.7	181.5	181.1	148.7	212.7	16.5	3704
SD ^{a)}	139.3	159.3	95.7	37.7	138.2	9.0	2163

【0058】將一般狀態的觀察結果(觀察時點：投予日之投予前及各採血時點)及投予日之投予前之體重(g)分別示於表3及表4。一般狀態並未確認到異常。

【0059】

【表 3】

Animal number	Findings	(Frequency or time)	Treatment				
			1(Pre)	1(3h)	1(6h)	1(12h)	2(24h)
10101			-	-	-	-	-
10102			-	-	-	-	-
10103			-	-	-	-	-
10104			-	-	-	-	-
10105			-	-	-	-	-

【 0060】

【表 4】

Animal number	Initial B.W.
10101	183.7
10102	173.4
10103	184.1
10104	184.2
10105	177.8

【 0061】

< 試驗例 2 >

(投予)

檢討針對於對大鼠靜脈內投予毛果芸香鹼鹽酸鹽 (pilocarpine hydrochloride)所引起之唾液分泌，本發明之貼附劑所引發之唾液分泌抑制作用。使用 1 組 10 隻雄性 CrI:CD(SD)大鼠(投予時：6 週齡)。試驗組係設為對照組(未投予)、莨菪鹼安慰劑製劑(不含莨菪鹼之貼附劑)、莨菪鹼貼附劑(實施例 5)(就莨菪鹼氫溴酸鹽水合物而言 0.75mg／2.5cm²)的 0.4、1.2 及 3.6mg／kg 組。將組的構成示於以下表 5。

【 0062】

【表 5】

試驗組	投予物質	投予量 (mg/kg)	動物數	動物編號
對照	無	—	10	1~10
基劑對照	莨菪鹼 安慰劑	0	10	11~20
低用量	莨菪鹼	0.4	10	21~30
中間用量		1.2	10	31~40
高用量		3.6	10	41~50

【0063】將動物背部的被毛以電動推剪及電動剃刀進行除毛。以油性麥克筆在投予部位標註點。將莨菪鹼安慰劑或莨菪鹼貼附於除毛部位的中心。以重疊於製劑之方式貼附比所貼附之製劑更大的不織布黏著繃帶(Meshpore(註冊商標)，Nichiban股份有限公司)。纏繞黏著性布伸縮繃帶(Elastpore莨菪鹼，Nichiban股份有限公司)而將貼附部位加以封閉。在對照組中，將除毛部位以與使用於製劑時同樣大小的不織布黏著繃帶(Meshpore(註冊商標)，Nichiban股份有限公司)進行覆蓋後，纏繞黏著性布伸縮繃帶(Elastpore(註冊商標)，Nichiban股份有限公司)而加以封閉。腹腔內投予鹽酸美托咪定(medetomidine hydrochloride) 0.4mg/kg(Domitor(註冊商標)，日本全藥工業股份有限公司)+咪達唑侖(midazolam)2mg/kg(咪達唑侖注射劑 10mg，富士製藥工業股份有限公司)+酒石酸布托啡諾(butorphanol tartrate)5mg/kg(Bettlear(註冊商標)，Meiji Seika Pharma股份有限公司)混合液。為了防止唾液所引發

之窒息，在麻醉下切開皮膚，露出氣管並插入套管。在莨菪鹼的血漿中濃度上升並穩定之貼附投予後4小時(容許範圍： $+10$ 分鐘以內)，靜脈內投予毛果芸香鹼鹽酸鹽 $1\text{mg}/\text{kg}$ ($2\text{mL}/\text{kg}$)，將已預先以電子分析天秤測定重量之棉球(使用 $0.082\sim 0.085\text{g}$ 的範圍的棉球)插入口腔內。在毛果芸香鹼鹽酸鹽投予後30分鐘，取出被唾液所濕潤之棉球，迅速地以電子分析天秤進行秤量。減去插入前之重量，視為唾液分泌量。另外，依唾液分泌量的程度，在中途與新的棉球進行更換。

【0064】

(結果及考察)

將結果示於以下表6。1)為毛果芸香鹼鹽酸鹽的投予後30分鐘後之唾液分泌量。 $*$ ： $P < 0.05$ ， $**$ ： $P < 0.01$ 與對照組相比之顯著差異(Dunnett's multiple comparison test)

對照組與莨菪鹼安慰劑組的唾液分泌量並未確認到統計學上顯著的差異。莨菪鹼的 0.4 及 $3.6\text{mg}/\text{kg}$ 組的唾液分泌量相較於對照組而言可確認到顯著的減少。莨菪鹼的 $1.2\text{mg}/\text{kg}$ 組的唾液分泌量相較於對照組而言並未確認到顯著的減少，但有唾液分泌量減少之傾向，故判斷為因被驗物質的血漿中濃度不均而未導致統計學上顯著的唾液分泌量的減少。由以上結果，證實莨菪鹼係藉由 $0.4\text{mg}/\text{kg}$ 以上的投予而顯示出毛果芸香鹼誘發唾液分泌的抑制作用。

【 0065 】

【表6】

Group	Animal No.	Salivation (g) ¹⁾
Control	1	1.072
	2	1.115
	3	1.000
	4	1.243
	5	1.205
	6	1.351
	7	1.095
	8	1.035
	9	1.909
	10	1.469
	mean	1.249
	±S.D.	±0.274
莨菪鹼 安慰劑	11	1.293
	12	1.189
	13	1.094
	14	1.146
	15	1.414
	16	1.417
	17	1.088
	18	1.303
	19	1.243
	20	1.682
	mean	1.287
	±S.D.	±0.182
莨菪鹼 0.4 mg/kg	21	0.521
	22	0.658
	23	1.243
	24	1.255
	25	0.737
	26	0.963
	27	0.928
	28	1.021
	29	0.795
	30	0.405
	mean	0.853 *
	±S.D.	±0.284

莨菪鹼 1.2 mg/kg	31	0.821
	32	0.928
	33	1.395
	34	1.968
	35	0.970
	36	0.945
	37	1.107
	38	1.169
	39	0.364
	40	1.085
	mean	1.075
	±S.D.	±0.412
莨菪鹼 3.6 mg/kg	41	0.663
	42	0.781
	43	0.674
	44	0.437
	45	0.330
	46	0.888
	47	0.605
	48	0.181
	49	0.845
	50	0.326
	mean	0.573 **
	±S.D.	±0.242

【 0066】

< 臨床試驗 1 >

(試驗藥)

莨菪鹼貼附劑：1片 (2.5cm²)中含有莨菪鹼氫溴酸鹽水合物0.75mg之貼附劑(實施例10)(以下，亦稱為NPC-22)

莨菪鹼安慰劑：不含莨菪鹼(有效成分)之與真實藥物在外觀上無法辨別之製劑

莨菪鹼注射劑射劑：1管1mL中含有莨菪鹼氫溴酸鹽水合物0.5mg之注射劑(Hysco皮下注射劑)

【 0067】

(用法：用量)

莨菪鹼組

投予莨菪鹼之情況：

0.75mg組；將莨菪鹼貼附劑1次1片貼附於耳廓後部24小時。

1.5mg組；將莨菪鹼貼附劑1次2片貼附於耳廓後部24小時。

3mg組；將莨菪鹼貼附劑1次4片貼附於耳廓後部24小時。

6mg組；將莨菪鹼貼附劑1次8片貼附於耳廓後部24小時。

9mg組；將莨菪鹼貼附劑1次12片貼附於耳廓後部24小時。

【0068】 投予莨菪鹼安慰劑之情況：

因應各莨菪鹼貼附劑投予用量的投予片數，將安慰劑1次貼附於耳廓後部24小時。

【0069】 莨菪鹼注射劑射劑組：

1次皮下注射莨菪鹼注射劑射劑1次0.25mg。另外，被驗者係設為與3mg組相同的被驗者。

【0070】

(投予期)

設為單次投予。莨菪鹼貼附劑係貼附24小時。莨菪鹼注射劑射劑係進行1次皮下投予。

【0071】

(評估項目)

莨菪鹼貼附劑組：

安全性：不良事件、皮膚跡象(依據斑貼試驗(patch test)研究班判定基準)、生命徵象、12誘導心電圖(包含QT／QTc評估)、臨床檢查值

藥力學：唾液量、唾液分泌得分(依據被驗者之VAS)、心跳率(Holter心電圖)

藥物動態：莨菪鹼未變化體的血漿中濃度、尿中排泄率及藥物動態參數(C_{max}、T_{max}、AUC及半衰期等)

其他：莨菪鹼貼附劑中所殘存之藥物量

【0072】莨菪鹼注射劑射組：

安全性：不良事件、生命徵象、12誘導心電圖、臨床檢查值

藥物動態：莨菪鹼未變化體的血漿中濃度、尿中排泄率及藥物動態參數(C_{max}、T_{max}、AUC及半衰期等)

【0073】

(唾液量的測定)

從測定1小時前起，使被驗者的姿勢呈臥位，使其平靜並禁止攝取飲食物。在測定10分鐘前使其呈坐位，隨後，為了採取唾液，使脫脂棉固定於左右臼齒與臉頰之間及舌下共計3處，吸收唾液。唾液分泌量係藉由測定已吸收唾液之脫脂棉的重量而予以算出。

【0074】測定時期：在投予前、投予後2、4、8、12、24(測定後，去除藥劑)、26、28、32、36、48及72小時進行測定。此外，作為基線，係在投予前日，在與投予第1天的測定時間同一時刻進行測定。另外，在莨菪鹼注

射劑射組中，並未測定唾液量。

【0075】

(血漿中濃度的測定)

測定莨菪鹼未變化體。

採血時期：

莨菪鹼貼附劑組：在緊接於投予前、投予後0.5、1、2、4、6、8、10、12、24(採血後，去除藥劑)、26、28、32、36、48、72小時及第7天施行。

莨菪鹼注射劑射組：在緊接於注射前、投予後0.08(5分鐘)、0.25(15分鐘)、0.5(30分鐘)、1、2、4、6、12、24小時施行。

【0076】

(尿中排泄)

測定莨菪鹼未變化體。

採尿時期：

莨菪鹼貼附劑組：在投予前(隨時尿)、投予後0~4、4~8、8~12、12~24(採尿後，去除藥劑)、24~32、32~48、48~72小時施行蓄尿。

莨菪鹼注射劑射組：在投予前(隨時尿)、投予後0~4、4~8、8~12、12~24小時施行蓄尿。

【0077】

< 臨床試驗1的結果 >

(1)藥物動態學的解析

(1-1)莨菪鹼的血漿中藥物動態

(1-1-1)血漿中濃度推移

將對健康成人男性單次投予(貼附24小時)NPC-22時之血漿中莨菪鹼濃度推移(平均值 $\pm$ 標準偏差)示於圖1。

將對健康成人男性單次皮下投予莨菪鹼氫溴酸鹽水合物注射劑0.25mg時之血漿中莨菪鹼濃度推移(平均值 $\pm$ 標準偏差)示於圖2。

投予NPC-22後，血漿中莨菪鹼濃度在投予期中上升，即便NPC-22剝離後亦上升，持續數小時後，大致在28小時(剝離後4小時)以後緩慢地降低。血漿中莨菪鹼濃度係隨著投予量的增加而以高濃度推移。在1.5mg以上的投予組中，即便在第7天(剝離後第6天)亦可確認到血漿中莨菪鹼濃度。在6及9mg投予組中，在所有被驗者中，第7天之血漿中莨菪鹼濃度皆為定量下限(1.0pg/mL)以上，血漿中濃度分別顯示最高濃度的約13%及約11%。在0.75mg投予組中，6名中之2名的血漿中莨菪鹼濃度在所有測定時點皆為未滿定量下限。

NPC-22剝離時(投予後24小時)之血漿中莨菪鹼濃度的變異係數(CV%)為42.2%~90.6%，在被驗者間可確認到較大的偏差。

單次皮下投予莨菪鹼氫溴酸鹽水合物注射劑0.25mg後，血漿中莨菪鹼濃度迅速地上升，在投予15分鐘後達到最高濃度1337.5pg/mL。隨後，單相性減少，在投予後24小時，血漿中莨菪鹼濃度為最高濃度的1/500以下。

【0078】

(1-1-2)藥物動態參數

將對健康成人男性單次投予(貼附24小時)NPC-22時之血漿中莨菪鹼藥物動態參數(平均及標準偏差)示於表7。另外，在所有測定時點皆未滿定量下限之0.75mg投予組的2例係從解析中排除。

單次投予(貼附24小時)NPC-22後之血漿中莨菪鹼濃度的C_{max}、AUC₀₋₂₄及AUC_{inf}係隨著投予量的增加而上升。NPC-22剝離時之血漿中濃度(C₂₄)為C_{max}的約69.6%~88.6%，此外，AUC_{inf}為AUC₀₋₂₄的約6~16倍。t_{max}為投予後23.1~36.8小時，t_{1/2}為42.0~54.8小時。

【 0079】

【表7】

表7：對健康成人男性單次投予(貼附24小時)NPC-22時之血漿中莨菪鹼濃度的藥物動態參數

參數	項目	NPC-22 0.75 mg (N=4) [†]	NPC-22 1.5 mg (N=6)	NPC-22 3 mg (N=6)	NPC-22 6 mg (N=6)	NPC-22 9 mg (N=6)
C _{max} (pg/mL)	Mean	2.1798	5.6253	7.2780	33.230	51.758
	SD	0.780418	4.72813	5.38211	27.7256	27.9633
C _{24hr} (pg/mL)	Mean	1.9323	4.2032	5.0663	27.437	42.452
	SD	0.814845	3.80831	4.36953	24.5524	28.3844
t _{max} (hr)	Mean	23.075	29.750	36.750	28.417	28.417
	SD	10.5188	3.6697	9.2664	1.9664	1.9664
AUC ₀₋₂₄ (pg*hr/mL)	Mean	24.844	40.420	53.405	263.661	528.745
	SD	14.9873	48.7695	53.1738	217.7518	389.4911
AUC _{inf} (pg*hr/mL)	Mean	175.294 ^{††}	410.987 ^{†††}	836.009 ^{††}	2217.600	3162.613
	SD	35.7553	210.4370	195.0340	1380.7735	1344.1697
t _{1/2} (hr)	Mean	42.023 ^{††}	54.846 ^{†††}	52.223 ^{††}	48.719	42.593
	SD	16.2224	12.9088	29.5837	18.7734	12.4613

[†]：排除在所有測定時點皆未滿定量下限之2名，^{††} n = 3，^{†††}：n = 5

【 0080】

(1-1-3)用量比例性

藉由迴歸分析[次方模式： $\ln(C_{\max} \text{ or } AUC) = \ln(\alpha) + \beta \cdot \ln(\text{Dose})$]檢討單次投予(貼附24小時)NPC-22 0.75mg、1.5mg、3mg、6mg或9mg時之血漿中莨菪鹼濃度的用量比例性。另外，在所有測定時點皆未滿定量下限之0.75mg投予組的2例係從解析中排除。將結果示於圖3～圖5。

$C_{\max}$ 、 AUC_{0-24} 及 AUC_{inf} 的 β 的點推定值(90%信賴區間)分別為1.247(0.962～1.532)、1.299(0.917～1.681)及1.137(0.931～1.343)。在NPC-22 0.75～9mg的用量範圍中，可確認到藥物濃度呈線性。

【0081】

(1-1-4)莨菪鹼的尿中濃度及排泄率

將單次投予(貼附24小時)NPC-22時之莨菪鹼的累積尿中排泄率的推移(平均值±標準偏差)示於圖6。

NPC-22投予後莨菪鹼的尿中排泄率直至24小時為止為0.024%～0.065%，直至72小時為止為0.093%～0.190%，僅為少量，在任何投予量下，尿中排泄率皆未確認到較大的差異。此外，NPC-22剝離後之尿中排泄率的推移係充分對應於血漿中莨菪鹼濃度的推移。

【0082】將單次皮下投予莨菪鹼氫溴酸鹽水合物注射劑0.25mg時之莨菪鹼的累積尿中排泄率的推移(平均值±標準偏差)示於圖7。

莨菪鹼氫溴酸鹽水合物注射劑0.25mg皮下投予後24小時為止之莨菪鹼的尿中排泄率為5.767%，相較於NPC-22

投予後72小時為止(0.093%～0.190%)而言顯示出較高值。

【0083】

(1-1-5)NPC-22與莨菪鹼氫溴酸鹽水合物注射劑的暴露量的比較

使用藥物動態參數($C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、 AUC_{0-24} 、 AUC_{inf} 及 $t_{1/2}$)檢討莨菪鹼皮下投予組(全部8名)與NPC-22的3mg～9mg投予組的暴露量的比較，將其結果示於表8。

在莨菪鹼皮下投予組中，血漿中莨菪鹼的 $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、 AUC_{inf} 及 $t_{1/2}$ 分別為1388.7pg / mL、0.396小時、1796.253pg * hr / mL及4.584小時。若與NPC-22的3mg～9mg投予組進行比較，則 $t_{\max}$ 及 $t_{1/2}$ 較短。

若與NPC-22 3mg投予組進行比較，則莨菪鹼皮下投予組的 $C_{\max}$ 為約191倍， AUC_{inf} 為2.15倍。此外，在與NPC-22 6mg及9mg投予組進行比較時， $C_{\max}$ 為約42倍及約27倍， AUC_{inf} 為0.81倍及0.57倍，顯示出與0.25mg皮下投予組同樣的值。

【0084】

【表 8】

表8：莨菪鹼皮下投予組與NPC-22投予組的暴露量的比較

參數	項目	Scopolamine	NPC-22		
		0. 25 mg	3 mg	6 mg	9 mg
C_{max} (pg/mL)	n	8	6	6	6
	Mean	1388. 7	7. 278	33. 230	51. 758
	SD	367. 940	5. 38211	27. 7256	27. 9633
	Ratio [†]	—	190. 81	41. 78	26. 83
t_{max} (hr)	n	8	6	6	6
	Mean	0. 396	36. 75	28. 417	28. 417
	SD	0. 1157	9. 2664	1. 9664	1. 9664
	Difference ^{††}	—	36. 35	28. 02	28. 02
AUC_{0-24} (pg * hr/mL)	n	8	6	6	6
	Mean	1779. 478	53. 405	263. 661	528. 743
	SD	200. 7941	55. 1738	217. 7518	389. 4911
	Ratio [†]	—	33. 32	6. 75	3. 37
AUC_{inf} (pg * hr/mL)	n	8	3	6	6
	Mean	1796. 253	836. 009	2217. 600	3162. 613
	SD	199. 5684	195. 034	1380. 7735	1344. 1697
	Ratio [†]	—	2. 15	0. 81	0. 57
$t_{1/2}$ (hr)	n	8	3	6	6
	Mean	4. 584	52. 223	48. 719	42. 593
	SD	1. 1301	29. 5837	18. 7734	12. 4613

[†]: Ratio = (Scopolamine) / (NPC-22)
^{††}: Difference = (NPC-22) - (Scopolamine)

【 0085】

(2)藥物的用量、藥物濃度及該等與反應之關係

(2-1)血漿中莨菪鹼濃度與唾液分泌量之關係

針對經投予 NPC-22 貼布之 NPC-22 組的所有被驗者中之血漿中莨菪鹼濃度的測定值及在同一時點之唾液分泌量從基線起之變化量及變化率，以散佈圖加以表示，算出迴歸參數、相關係數及 90% 信賴區間的值，將所得之結果示於圖 8。

血漿中莨菪鹼濃度與唾液分泌量的變化量及變化率有弱的負相關(相關係數： -0.248 、 -0.289)，可確認到隨著血漿中莨菪鹼濃度變高，唾液分泌量減少之傾向。

【0086】

(2-2)血漿中莨菪鹼濃度與心跳率(12誘導心電圖)之關係

針對經投予NPC-22貼布之NPC-22組的所有被驗者中之血漿中莨菪鹼濃度的測定值及心跳率(12誘導心電圖)從基線起之變化量及變化率，以散佈圖加以表示，算出迴歸參數、相關係數及90%信賴區間的值(圖9)。

血漿中莨菪鹼濃度與心跳率的變化量及變化率有弱的負相關(相關係數： -0.229 、 -0.230)，可確認到隨著血漿中莨菪鹼濃度變高，心跳率減少之傾向。

【0087】

(3)藥物殘存量的解析

NPC-22投予後所回收之製劑中所殘存之藥物量的解析

將單次投予(貼附24小時)NPC-22 0.75mg、1.5mg、3mg、6mg或9mg時之投予後所回收之製劑的莨菪鹼氫溴酸鹽水合物殘存量及殘存率的摘要統計量示於表9。

NPC-22(0.75mg／1片)的平均殘存率(最小值，最大值)為71.3%(58.3%，79.8%)，變異係數(CV%)為6.88%，殘存之藥物量並未確認到較大的偏差。此外，從投予後之製劑中所殘存之藥物量所推定出之莨菪鹼的平均吸收率(SD)為28.7%(4.90)。

【0088】

【表 9】

表9：藥物殘存量的摘要

處置	項目	Residual		Absorbed	
		量 (mg/sheet)	率* (%)	量** (mg/sheet)	率*** (%)
NPC-22 0.75 mg	N	6	6	6	6
	Mean	0.58028	74.56738	0.19792	25.43262
	SD	0.022038	2.831979	0.022038	2.831979
	CV (%)	3.80	3.80	11.14	11.14
NPC-22 1.5 mg	N	6	6	6	6
	Mean	0.55837	71.75105	0.21983	28.24895
	SD	0.025391	3.262745	0.025391	3.262745
	CV (%)	4.55	4.55	11.55	11.55
NPC-22 3 mg	N	6	6	6	6
	Mean	0.55715	71.59471	0.22105	28.40529
	SD	0.036407	4.678363	0.036407	4.678363
	CV (%)	6.53	6.53	16.47	16.47
NPC-22 6 mg	N	6	6	6	6
	Mean	0.52630	67.63043	0.25190	32.36957
	SD	0.043458	5.584376	0.043458	5.584376
	CV (%)	8.26	8.26	17.25	17.25
NPC-22 9 mg	N	6	6	6	6
	Mean	0.55333	71.10426	0.22487	28.89574
	SD	0.048224	6.196844	0.048224	6.196844
	CV (%)	8.72	8.72	21.45	21.45

<LOQ : Below the Lower Limit of Quantification, <LOQ is tabulated and calculated as 0

<LOQ : Below the Lower Limit of Quantification, <LOQ is tabulated and calculated as 0

*Residual Rate=(Residual Amount / Initial Amount) x 100 (%)

**Absorbed Amount=Initial Amount - Residual Amount

***Absorbed Rate=((Initial Amount - Residual Amount) / Initial Amount) x 100 (%)

【 0089】**< 安全性 >****(1)不良事件及副作用**

將本試驗中所表現出之不良事件及副作用示於表 10。在 NPC-22 組 4 / 30 例 (13.3%)、安慰劑組 2 / 10 例 (20.0%)、莨菪鹼注射劑射劑組 5 / 8 例 (62.5%) 中可見到不良事件，但任何組皆未確認到嚴重的不良事件或導致試驗中止等之不良事件。按 NPC-22 的投予量劃分之不良事件係 0.75mg 組 1 / 6 例，1.5mg 組 1 / 6 例，3mg 組 0 / 6 例，6mg 組 1 / 6 例，9mg 組 1 / 6 例，其中，經判斷為副作用者為 0.75mg 組的 1 / 6 例。0.75mg 組的副作用為在投予後第 7 天 (剝離後第 6 天) 所見到之輕度的白血球數增加，淋巴球數減少，嗜中性球數增加，各自在投予後第 11 天消失。

【 0090】

【表 1 0】

表10：不良事件及副作用

投予組	不良事件名稱	因果關係	治療 處置	嚴重度	重症度	結果
0.75mg	白血球數、嗜中性球數增加，淋巴球數減少	有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復
1.5mg	咽頭痛	沒有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復
6mg	胸部Holter心電圖貼附部位搔癢、發紅	沒有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復
9mg	KT38.0℃，倦怠感	沒有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復
安慰劑	站立暈眩，鼻涕，倦怠感	有關係	無	不嚴重	輕度	恢復
	鼻出血	沒有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復
	血壓降低，身體不適，冷汗	有關聯	下肢 抬高	不嚴重	輕度	恢復
莨菪鹼 注射劑	感到頭腦昏沉	有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復
	倦怠感	有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復
	頭重感	有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復
	口渴	有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復
	口渴	有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復

【 0091】

(2)依據日本斑貼試驗研究班判定基準之皮膚跡象

將依據日本斑貼試驗研究班判定基準之皮膚跡象示於表 11。

任何判定時期皆僅可確認到「輕度的紅斑」。在剝離後 1 小時，0.75mg 組 6／6 名、1.5mg 組 1／6 名、3mg 組 2／6 名、6mg 組 5／6 名、9mg 組 2／6 名，在剝離後 24 小時，依序而言 3／6 名、0／6 名、0／6 名、0／6 名、2／6 名各自可確認到輕度的紅斑，但隨著用量的增加，皮膚跡象並未惡化，不會成為臨床上較大的問題。另一方面，即便是安慰

劑組的皮膚跡象，剝離後1小時7／10名、剝離後24小時2／10名亦可確認到輕度的紅斑，屬於與NPC-22組同程度的皮膚跡象。

【 0092】

【表 1 1】

表11：皮膚跡象

Treatment	Day*	n	(-)	(+-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)
NPC-22 0.75 mg	Day 2	6	0	6	0	0	0	0
	Day 3	6	3	3	0	0	0	0
NPC-22 1.5 mg	Day 2	6	5	1	0	0	0	0
	Day 3	6	6	0	0	0	0	0
NPC-22 3 mg	Day 2	6	4	2	0	0	0	0
	Day 3	6	6	0	0	0	0	0
NPC-22 6 mg	Day 2	6	1	5	0	0	0	0
	Day 3	6	6	0	0	0	0	0
NPC-22 9 mg	Day 2	6	4	2	0	0	0	0
	Day 3	6	4	2	0	0	0	0
Placebo	Day 2	10	3	7	0	0	0	0
	Day 3	10	8	2	0	0	0	0

* Day 2:剝離後1小時 Day 3:剝離後24小時

【 0093】

＜藥物動態學、藥力學及藥物殘存量以及與安全性相關之成績的結論＞

NPC-22投予後，血漿中莨菪鹼濃度在投予期中上升，即便NPC-22剝離後亦上升，持續數小時後，大致在28小時(剝離後4小時)以後緩慢地降低。血漿中莨菪鹼濃度係隨著投予量的增加而以高濃度推移，在1.5mg以上的

投予組中，有即便在第7天(剝離後第6天)亦可確認到血漿中莨菪鹼濃度之例。

NPC-22剝離時(投予後24小時)之血漿中莨菪鹼濃度的變異係數(CV%)為42.2%~90.6%，在被驗者間可確認到較大的偏差。

NPC-22單次投予後之血漿中莨菪鹼濃度的 C_{max} 、 AUC_{0-24} 及 AUC_{inf} 係隨著投予量的增加而上升。NPC-22投予組中之 t_{max} 為投予後23.1~36.8小時， $t_{1/2}$ 為42.0~54.8小時。此外， AUC_{inf} 為 AUC_{0-24} 的約6~16倍。藉由次方模式檢討單次投予NPC-22時之用量比例性之結果，在NPC-22 0.75~9mg的用量範圍中，可確認到藥物濃度呈線性。

NPC-22投予後72小時為止之莨菪鹼的尿中排泄率為0.093%~0.190%，向尿中之排泄僅為少量。

NPC-22剝離後之尿中排泄率推移係充分對應於血漿中莨菪鹼濃度推移。

若與NPC-22 3mg、6mg及9mg投予組進行比較，則莨菪鹼皮下投予組的 C_{max} 分別為191倍、42倍及27倍。

若與NPC-22 3mg、6mg及9mg投予組進行比較，則莨菪鹼皮下投予組的 AUC_{inf} 分別為2.15倍、0.81倍及0.57倍。

血漿中莨菪鹼濃度與唾液分泌量的變化量及變化率可確認到弱的負相關(相關係數：-0.248、-0.289)，可確認到隨著血漿中莨菪鹼濃度變高，唾液分泌量減少之傾向。

血漿中莨菪鹼濃度與心跳率的變化量及變化率可確認

到弱的負相關(相關係數：-0.229、-0.230)，可確認到隨著血漿中莨菪鹼濃度變高，心跳率減少之傾向。

NPC-22(0.75mg／1片)的平均殘存率(最小值，最大值)為71.3%(58.3%，79.8%)，變異係數(CV%)為6.88%，殘存之藥物量並未確認到較大的偏差。此外，從投予後之製劑中所殘存之藥物量所推定出之莨菪鹼的平均吸收率(SD)為28.7%(4.90)。

NPC-22的不良事件亦不會用量依存性地增加，所表現出之不良事件的程度為輕度，容忍性並未確認到問題。

【0094】

<臨床試驗2>

(試驗藥)

莨菪鹼貼附劑：1片(2.5cm²)中含有莨菪鹼氫溴酸鹽水合物0.75mg之貼附劑(實施例10)(以下，亦稱為NPC-22)

【0095】

(用法：用量)

藉由4部位4期交叉法(非盲檢)將NPC-22 9mg(NPC-22 12片)各自單次貼附於同一被驗者的耳廓後部、胸部、上臂部或腹部24小時。休藥期(從藥劑剝離起至下次藥劑貼附之時間)係設為14天。

【0096】

(投予期)

設為單次投予。貼附24小時。

【0097】

(評估項目)

安全性：不良事件、皮膚跡象(依據日本斑貼試驗研究班判定基準)、生命徵象、12誘導心電圖、臨床檢查

藥物動態：莨菪鹼未變化體的血漿中濃度及藥物動態參數(Cmax、Tmax、AUC及半衰期等)

其他：莨菪鹼貼附劑中所殘存之藥物量

【0098】

(血漿中濃度的測定)

測定莨菪鹼未變化體。

採血時期：

在投予前、投予後8、12、24(在試驗藥剝離前進行採血)、26、28、32、36、48、72小時、第7天及第14天施行。

【0099】

<臨床試驗2的結果>

本試驗之1名被驗者係因在交叉法I期的耳廓後部投予時所表現出之不良事件而成為中止例，因而並未進行在2期以後所預定之對胸部、上臂部及腹部之投予。因此，按本試驗之投予部位劃分之例數為耳廓後部16名，胸部、上臂部或腹部各自15名。

【0100】

(1)藥物動態學的解析

(1-1)莨菪鹼的血漿中藥物動態

(1-1-1)血漿中濃度推移

將對健康成人男性單次投予(貼附 24 小時)NPC-22 時之各投予部位中之血漿中莨菪鹼濃度推移(平均值±標準偏差)示於圖 10。

將 NPC-22 投予至耳廓後部後，血漿中莨菪鹼濃度在投予期中上升，即便 NPC-22 剝離後亦上升，持續數小時後，大致在 28 小時(剝離後 4 小時)以後緩慢地降低。

在投予至耳廓後部(Postauricular)以外之胸部(Chest)、上臂部(Upper Arm)及腹部(Abdomen)時，血漿中莨菪鹼的最高濃度相比於耳廓後部而言，任何部位皆顯示出極低的值，從血漿中消失亦較慢。

【 0101】

(1-1-2)藥物動態參數

將對健康成人男性單次投予(貼附 24 小時)NPC-22 時之各投予部位中之血漿中莨菪鹼藥物動態參數(平均及標準偏差)示於表 12。

血漿中莨菪鹼濃度的 C_{max} 及 AUC_{0-312} 在耳廓後部投予時分別為 85.093pg/mL 、 $4716.497\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$ ，在其他部位時為 $3.5749\text{pg/mL}\sim 6.8708\text{pg/mL}$ 及 $522.618\text{pg}\cdot\text{hr/mL}\sim 756.356\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$ 。將 NPC-22 投予至耳廓後部時之 C_{max} 及 AUC_{0-312} 相較於投予至胸部、上臂部或腹部時而言亦非常高。此外， $t_{1/2}$ 係耳廓後部為 38.774hr ，相對於此，其他部位為 $176.587\sim 440.550\text{hr}$ ，在耳廓後部與其他部位可見到較大的差別。

【 0102】

【表 1 2】

表12：對健康成人男性單次投予(貼附24小時)NPC-22時之各投予部位中之血漿中莨菪鹼濃度的藥物動態參數

參數	項目	投予部位			
		耳廓後部 (N=16)	胸部 (N=15)	上臂部 (N=15)	腹部 (N=15)
C _{max} (pg/mL)	Mean	85.093	6.8708	5.1898	3.1397
	SD	65.7156	5.66702	4.97603	2.93913
C _{24hr} (pg/mL)	Mean	70.963	4.8119	0.45033	1.3514
	SD	57.8117	3.40696	0.834412	1.62082
t _{max} (hr)	Mean	29.125	53.996	98.933	52.800
	SD	5.3650	48.0268	80.6752	44.5985
AUC ₀₋₂₄ (pg*hr/mL)	Mean	893.755	54.046	8.492	19.320
	SD	765.2272	36.2592	12.8236	24.2373
AUC ₀₋₃₁₂ (pg*hr/mL)	Mean	4716.149	756.411	612.005	518.062
	SD	2707.3882	628.1665	497.6422	528.4440
AUC _{inf} (pg*hr/mL)	Mean	4836.335 ^a	1038.360 ^b	1550.116 ^c	603.994 ^d
	SD	2473.9022 ^a	992.7000 ^b	65.8250 ^c	380.0449 ^d
t _{1/2} (hr)	Mean	38.774 ^a	182.951 ^b	440.550 ^c	173.270 ^d
	SD	18.4110 ^a	364.3428 ^b	337.7319 ^c	131.1404 ^d

a : n=15, b : n=11, c : n=2 d : n=3
BLQ(Below the Lower Limit of Quantification)係計算為‘0’。

【 0103】

(2)藥物殘存量的解析

NPC-22投予後所回收之製劑中所殘存之藥物量

以 NPC-22 投予後所回收之製劑為基礎檢討藥物殘存率及推定吸收率。

NPC-22(0.75mg／1片)按投予部位之平均殘存率為 66.8～68.5%，變異係數(CV%)為 6～9.29%，殘存率並未確認到較大的偏差。此外，從投予後之製劑中所殘存之藥物量所推定出之莨菪鹼的平均推定吸收率為 31.5～33.2%，

無關投予部位，平均殘存率及平均推定吸收率並未確認到差別。

【 0104】

< 安全性 >

(1)不良事件及副作用

將本試驗中所表現出之不良事件示於表13。

在耳廓後部投予時2／16名(12.5%)、腹部投予時1／15名(6.7%)中可見到不良事件，但皆為輕度，並未表現出嚴重的不良事件或導致試驗中止等之不良事件。此外，任何不良事件皆經判定與藥劑之因果關係為「沒有關聯」，並未被視為副作用。

【 0105】

【表1 3】

表13：不良事件

投予部位	不良事件名稱	因果關係	治療 處置	嚴重度	重症度	結果
耳廓後部	急性咽頭炎(暫時性感染所引發)	沒有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復
耳廓後部	臂肌肉痛(伏地挺身所引發)	沒有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復
腹部	CPK上升(長時間步行所引發)	沒有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復
腹部	AST上升(長時間步行所引發)	沒有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復
	LDH上升(長時間步行所引發)	沒有關聯	無	不嚴重	輕度	恢復

*1：在耳廓後部投予時成為中止例，在其他部位並未進行投予

*2：投予前日之檢查值為CPK：124U／L，AST：23U／L，LDH：177U／L

【 0106】

(2)依據日本斑貼試驗研究班判定基準之皮膚跡象

將依據日本斑貼試驗研究班判定基準之皮膚跡象示於表 14。

各部位任何判定時期皆僅可確認到「輕度的紅斑(±)」。在剝離後 1 小時，耳廓後部 1／16 名、胸部 4／15 名、上臂部 8／15 名、腹部 1／15 名，在剝離後 24 小時，上臂部 1／15 名各自可確認到輕度的紅斑，但皆不會成為臨床上較大的問題。

【0107】

【表 1 4】

表14：皮膚跡象

投予部位	Day *	n	(-)	(+-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)
耳廓後部	Day 2	16	15	1	0	0	0	0
	Day 3	16	16	0	0	0	0	0
胸部	Day 2	15	11	4	0	0	0	0
	Day 3	15	15	0	0	0	0	0
上臂部	Day 2	15	7	8	0	0	0	0
	Day 3	15	14	1	0	0	0	0
腹部	Day 2	15	14	1	0	0	0	0
	Day 3	15	15	0	0	0	0	0

在耳廓後部投予時之 1 例發生不良事件，中止投予，因而在其他部位並未進行投予

* 1：Day 2：剝離後 1 小時 Day 3：剝離後 24 小時

-：無反應 ±：輕度的紅斑 +：紅斑 ++：紅斑+浮腫、丘疹

+++：紅斑+浮腫+丘疹+小水疱 ++++：大水疱

【0108】

＜藥物動態學及藥物殘存量以及與安全性相關之成績的結論＞

將 NPC-22 單次投予至各投予部位時之血漿中莨菪鹼濃度，在耳廓後部投予時係以高濃度推移，而在胸部、上臂部及腹部則以極低的濃度推移。投予至耳廓後部時之血漿中莨菪鹼濃度的 Cmax 及 AUC 相較於胸部、上臂部及腹

部投予時而言非常高， C_{max} 分別為12.4倍、16.4倍及27.1倍， AUC_{0-312} 分別為6.2倍、7.7倍及9.1倍。

將NPC-22投予(貼附24小時)至耳廓後部、胸部、上臂部及腹部後所回收之NPC-22的平均殘存率為66.8%~68.5%，平均推定吸收率為31.5%~33.2%，在投予部位間並無較大的差別。

NPC-22投予中所表現出之不良事件皆為輕度，容忍性並未確認到問題，在投予部位間亦無較大的差別。此外，皮膚跡象亦僅可見到輕度的紅斑，不會成為臨床上較大的問題，在投予部位間並無較大的差別。

在本試驗之前實施之NPC-22以健康成人為對象之單次投予試驗中，可確認到隨著血漿中莨菪鹼濃度變高，唾液分泌量減少之傾向。

本試驗中所見到之不良事件及皮膚跡象在投予部位間並未見到較大的差別，但胸部、上臂部或腹部投予時之血漿中莨菪鹼濃度係任何部位相較於耳廓後部而言皆變得非常低，因而NPC-22的投予部位較適切係設為耳廓後部。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種用於神經退化性疾病之症狀緩解或治療之貼附劑，其含有莨菪鹼的鹽及／或其水合物，且每1次之貼附時間為48小時以內。

【請求項2】如請求項1之貼附劑，其中，每1次之貼附時間為24小時以內。

【請求項3】如請求項1之貼附劑，其係連續地重複進行2次以上每1次48小時以內之貼附。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之貼附劑，其中，成人每一天之莨菪鹼的鹽及／或其水合物的投予量為0.75mg～50mg。

【請求項5】如請求項1至4中任一項之貼附劑，其中，將貼附劑貼附於耳廓後部、肩、上臂部、胸部、腹部、腰背部、臀部或大腿部。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之貼附劑，其中，前述莨菪鹼的鹽及／或其水合物為莨菪鹼氫溴酸鹽及／或莨菪鹼氫溴酸鹽水合物。

【請求項7】如請求項1至6中任一項之貼附劑，其進一步含有聚乙烯吡咯啉酮及鹼。

【請求項8】如請求項7之貼附劑，其中，前述鹼為選自胺化合物中之至少1種。

【請求項9】如請求項8之貼附劑，其中，前述胺化合物為甲基丙烯酸甲酯／甲基丙烯酸丁酯／甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯共聚物。

【請求項10】如請求項1至8中任一項之貼附劑，其中，貼附劑為包含支撐體、含藥物之黏著劑層及剝離襯墊之貼附劑，且前述含藥物之黏著劑層包含含有莨菪鹼的鹽及／或其水合物、聚乙烯吡咯啉酮及鹼之醫藥組成物。

【請求項11】如請求項10之貼附劑，其中，莨菪鹼的鹽及／或其水合物的含量係相對於前述醫藥組成物整體的質量而言為0.5～10質量%。

【請求項12】如請求項10或11之貼附劑，其中，聚乙烯吡咯啉酮的含量係相對於前述醫藥組成物整體的質量而言為0.3～12質量%。

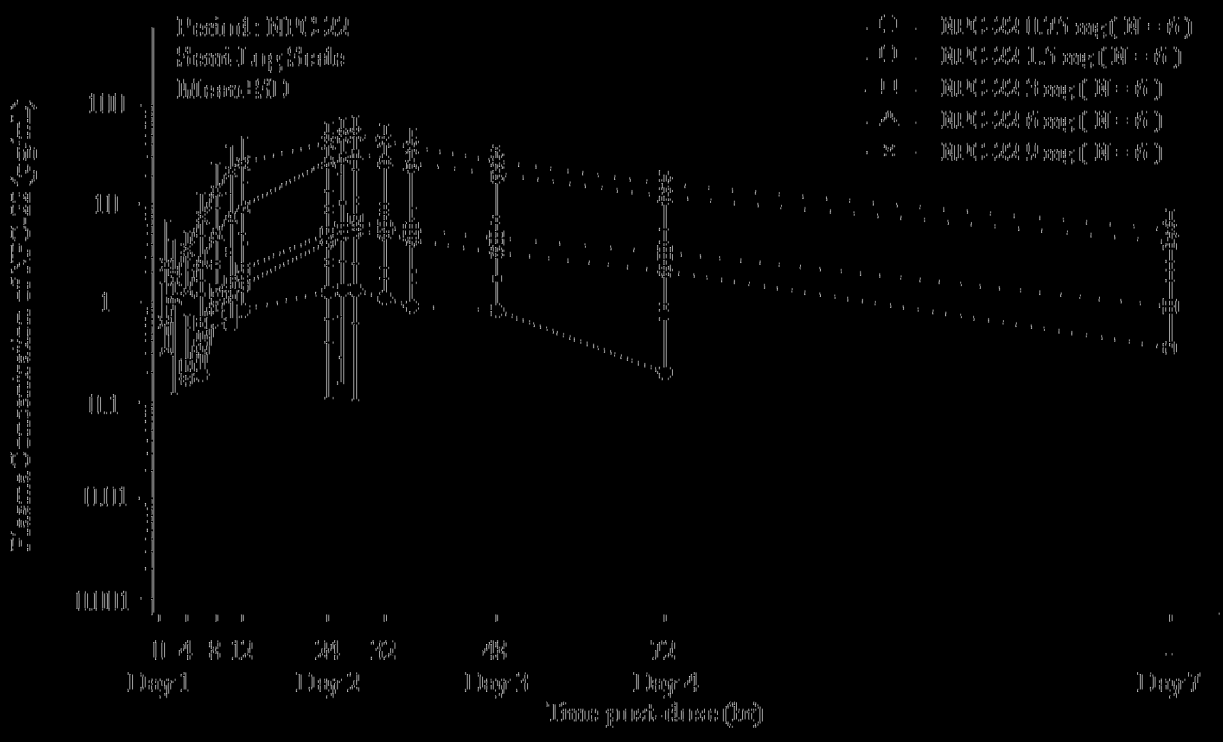
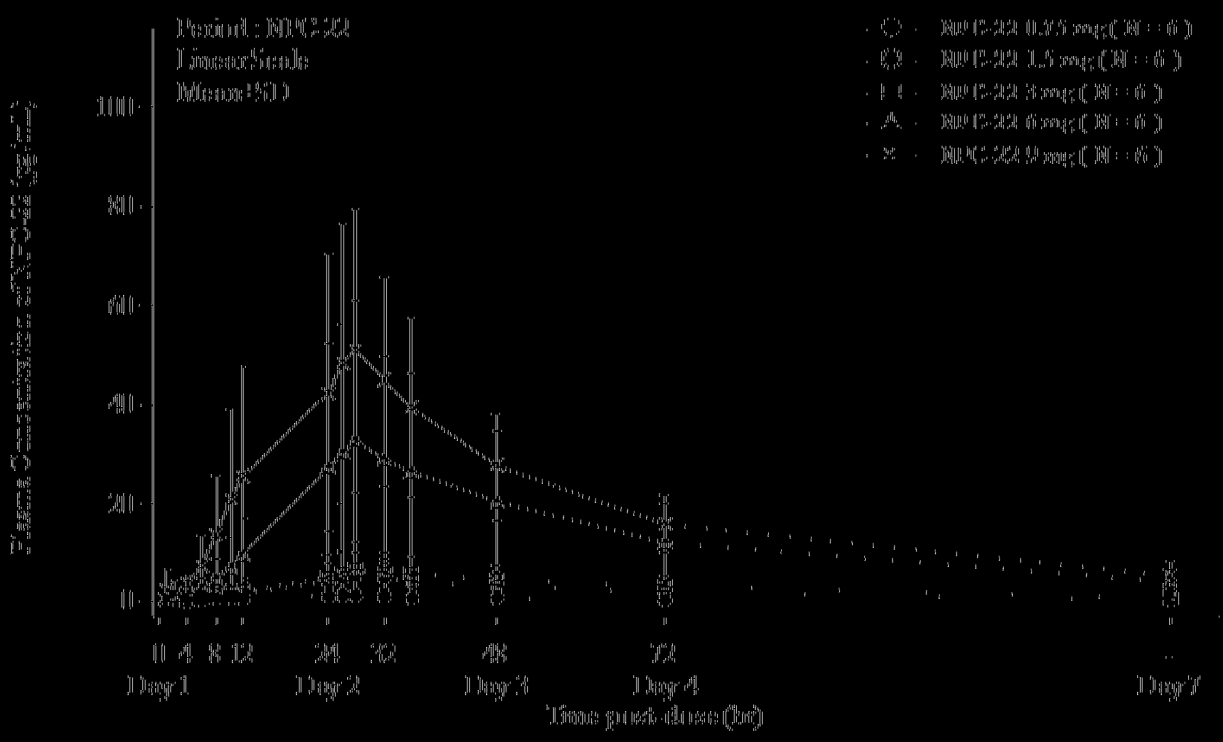
【請求項13】如請求項10至12中任一項之貼附劑，其中，前述鹼的含量係相對於前述醫藥組成物整體的質量而言為0.3～10質量%。

【請求項14】如請求項10至13中任一項之貼附劑，其中，前述含藥物之黏著劑層之基劑成分為選自丙烯酸系黏著劑、橡膠系黏著劑及聚矽氧系黏著劑中之至少1種。

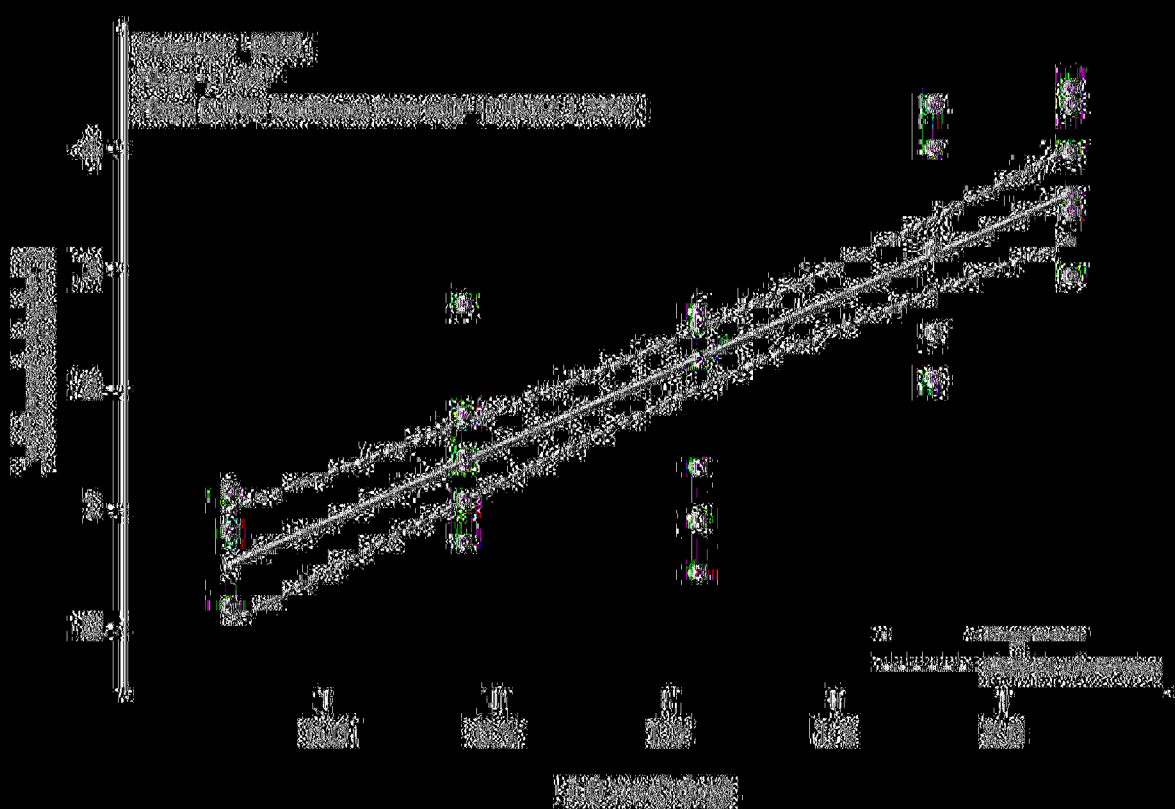
【請求項15】如請求項10至14中任一項之貼附劑，其中，前述含藥物之黏著劑層之基劑成分為丙烯酸系黏著劑。

【請求項16】如請求項15之貼附劑，其中，前述丙烯酸系黏著劑為選自含羟基型及無極性型中之至少1種。

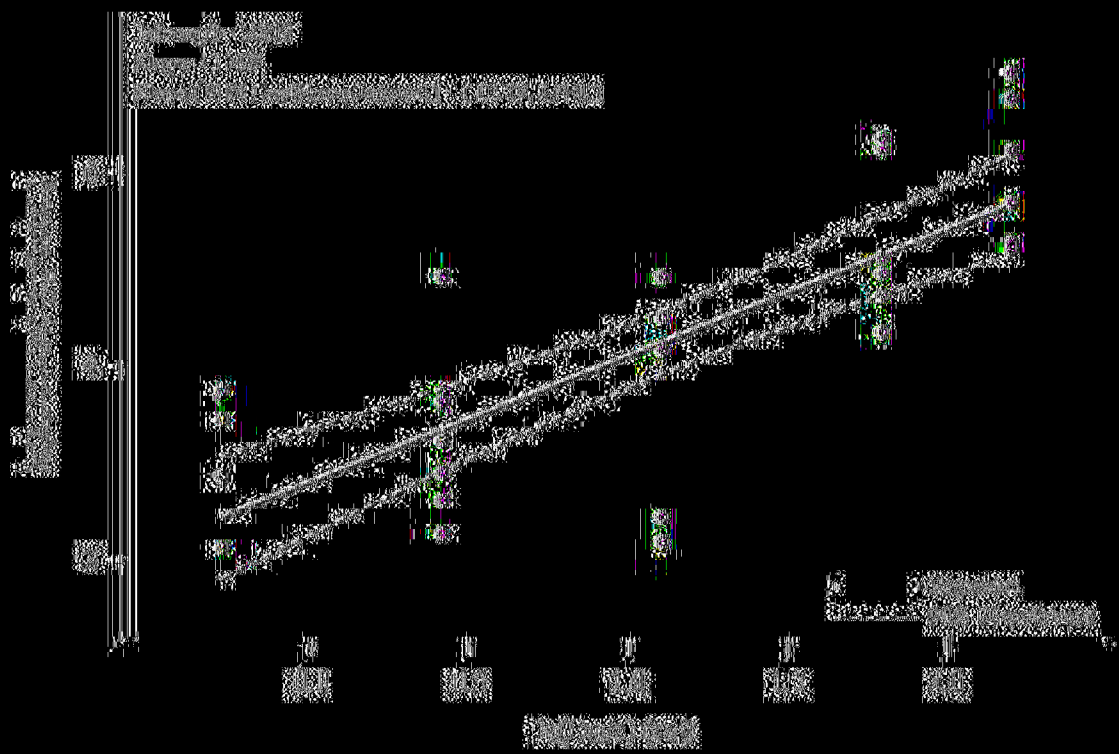
|(發明圖式)|



|(Fig 1)|



[(圖 3)]



[(圖 4)]

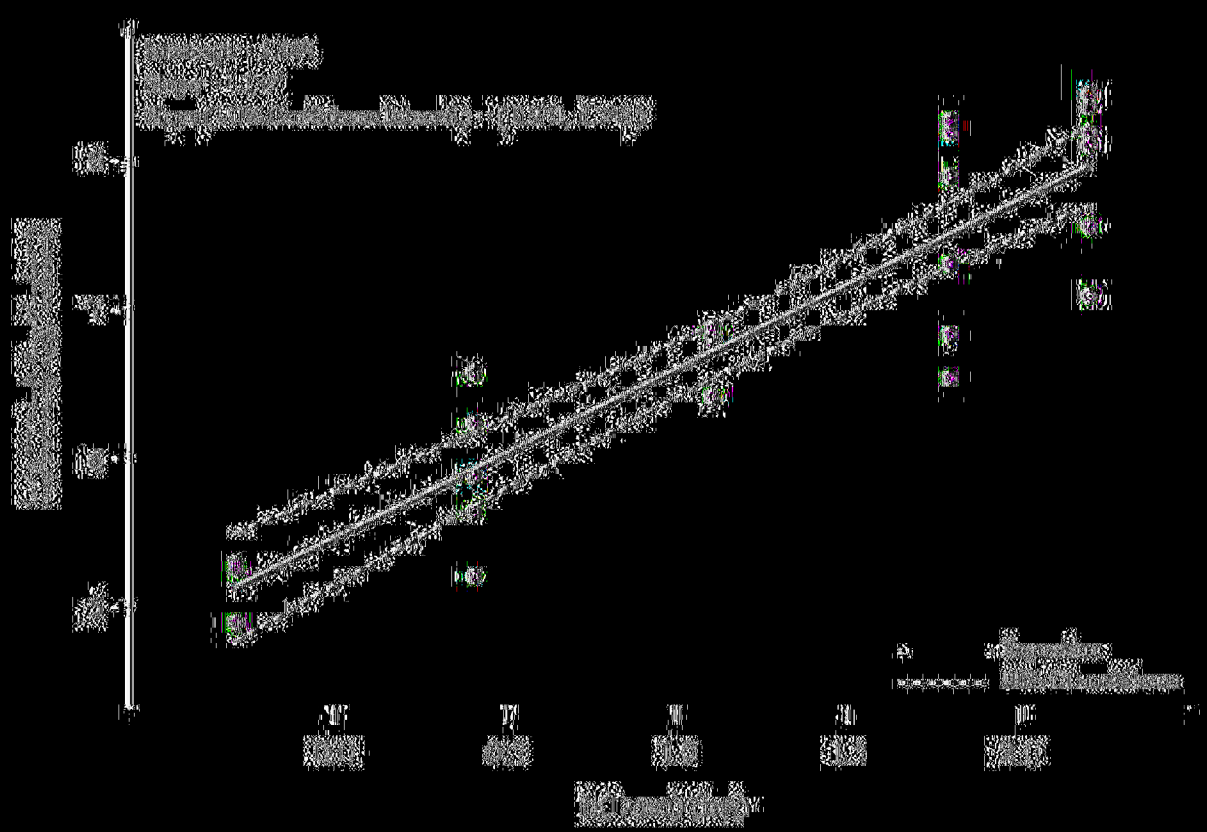


Figure 5

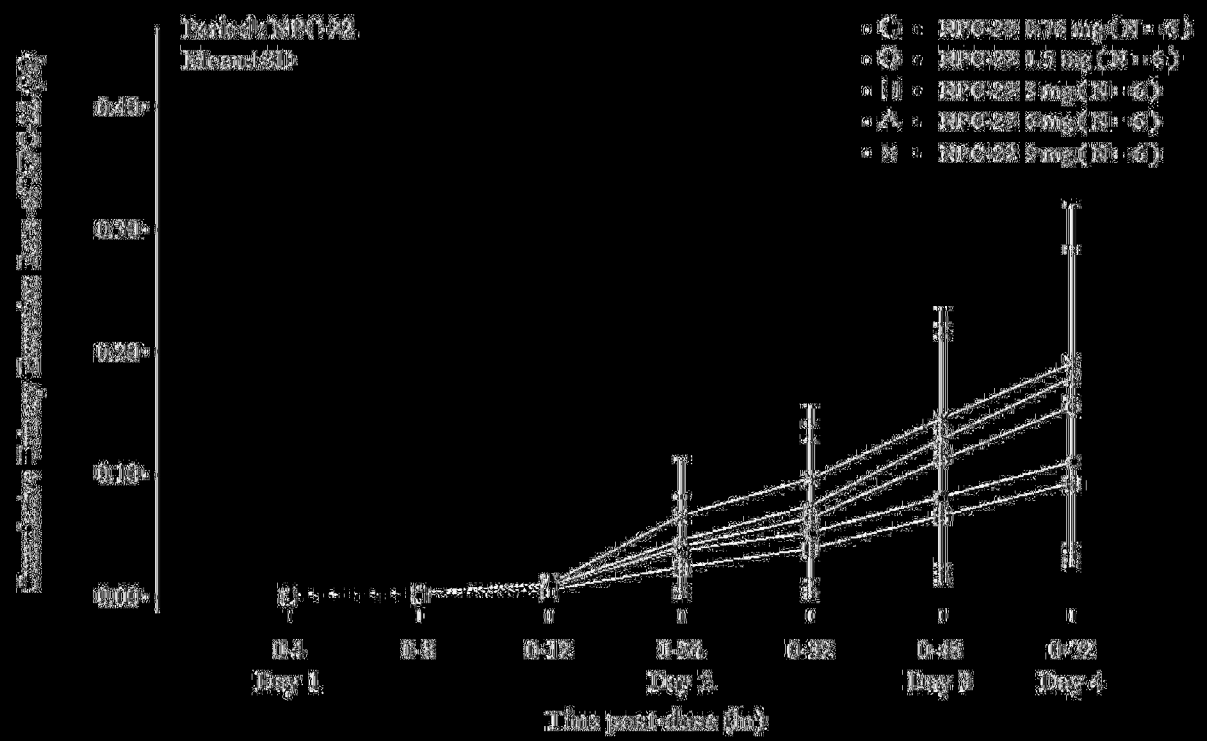
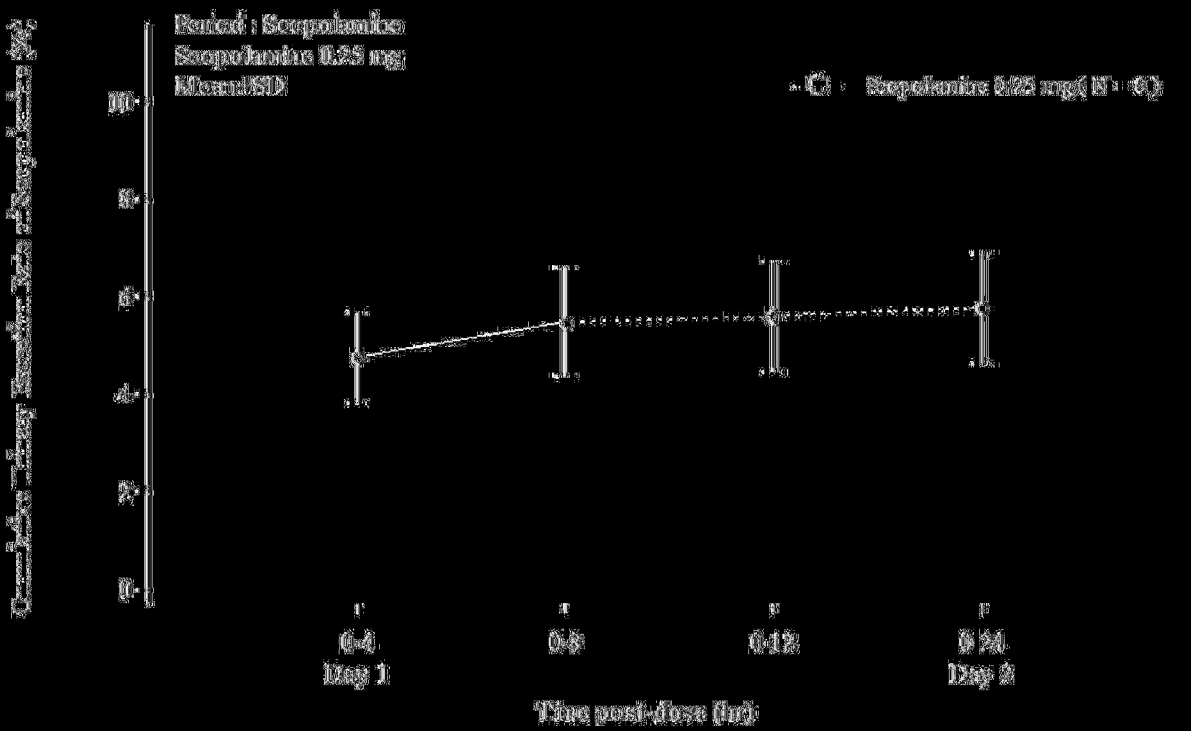
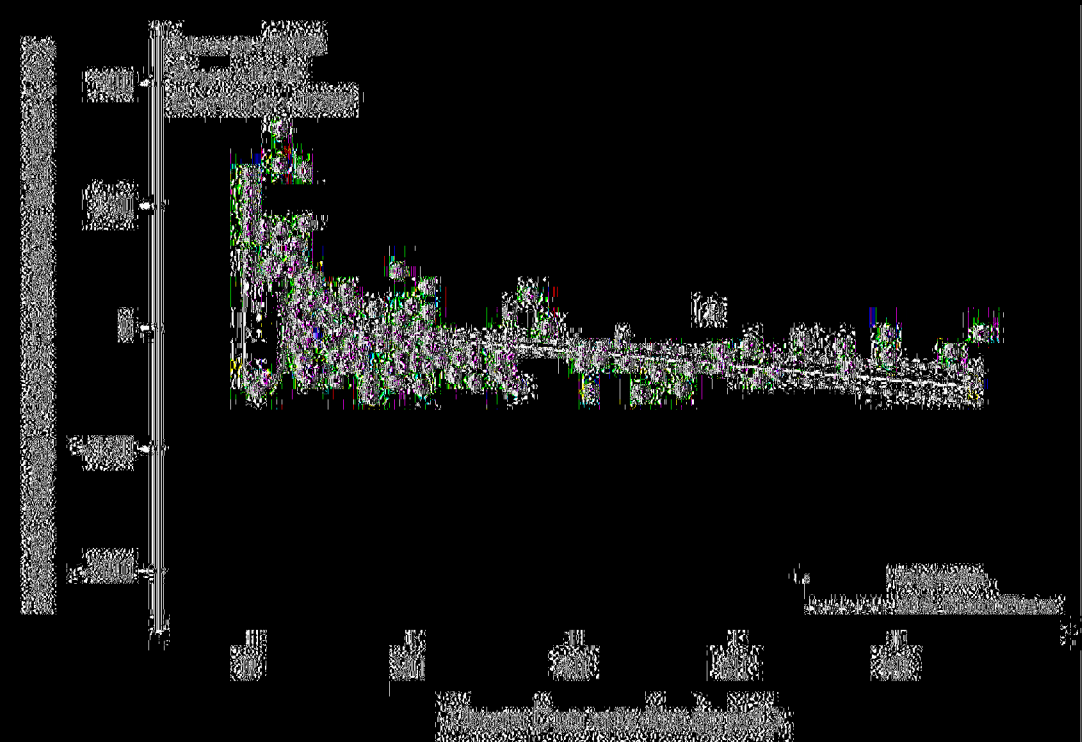
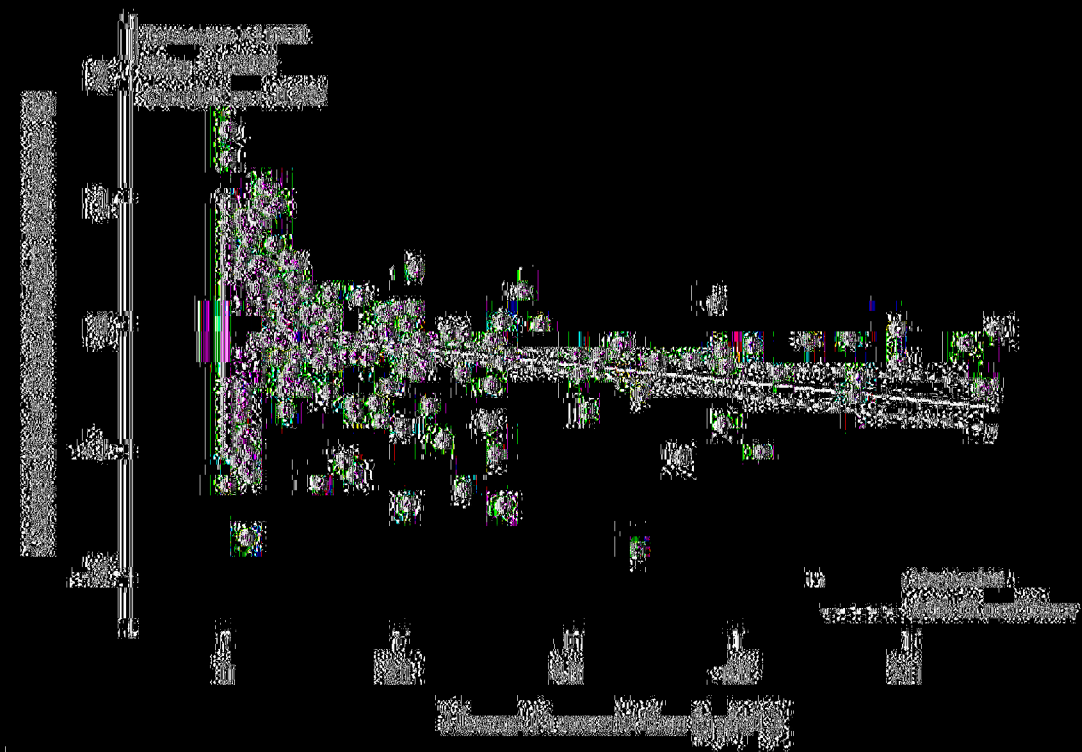


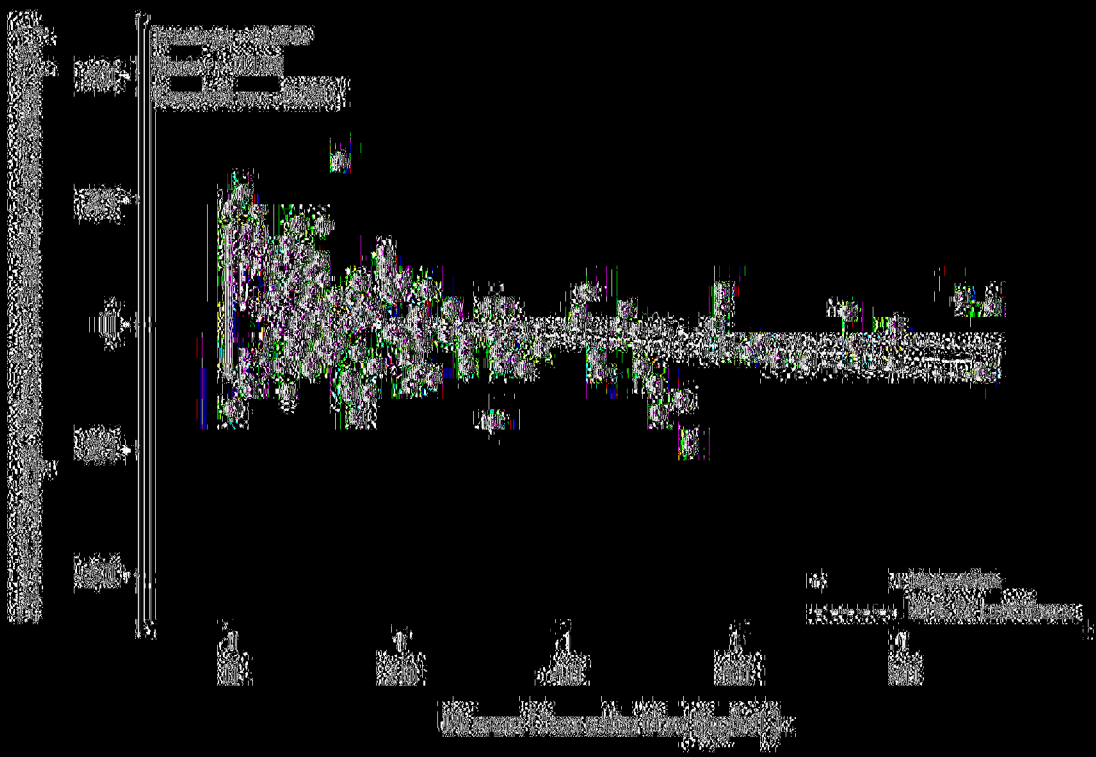
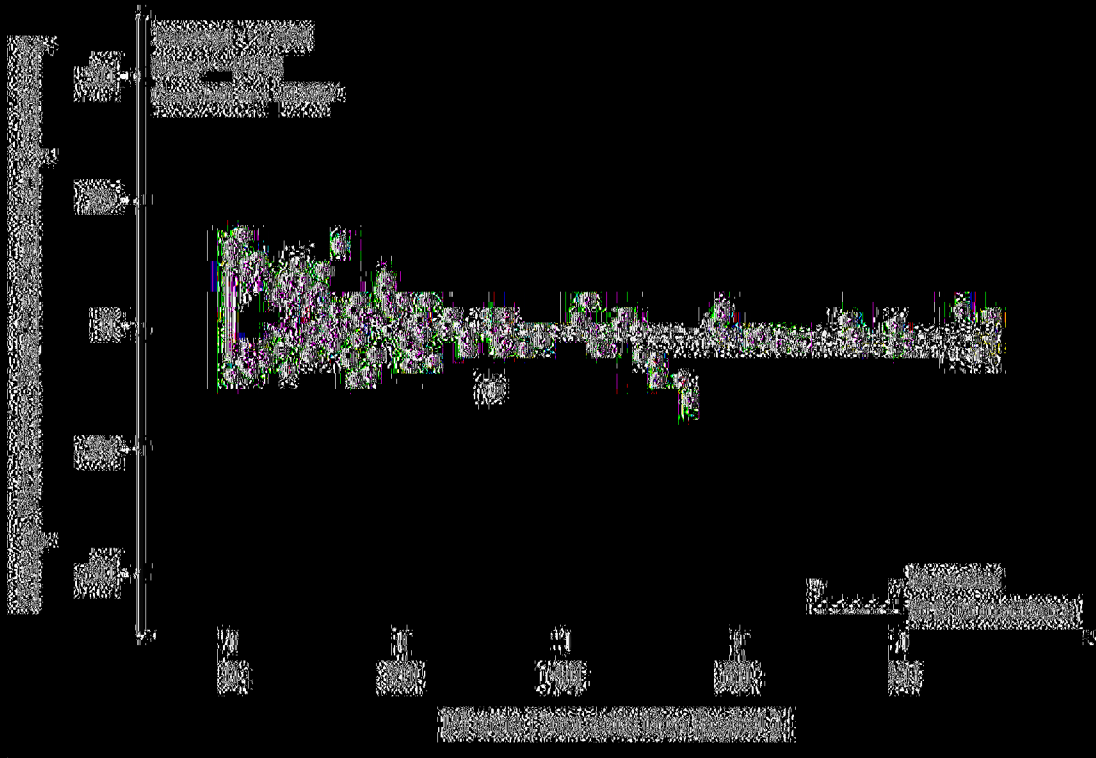
Figure 6



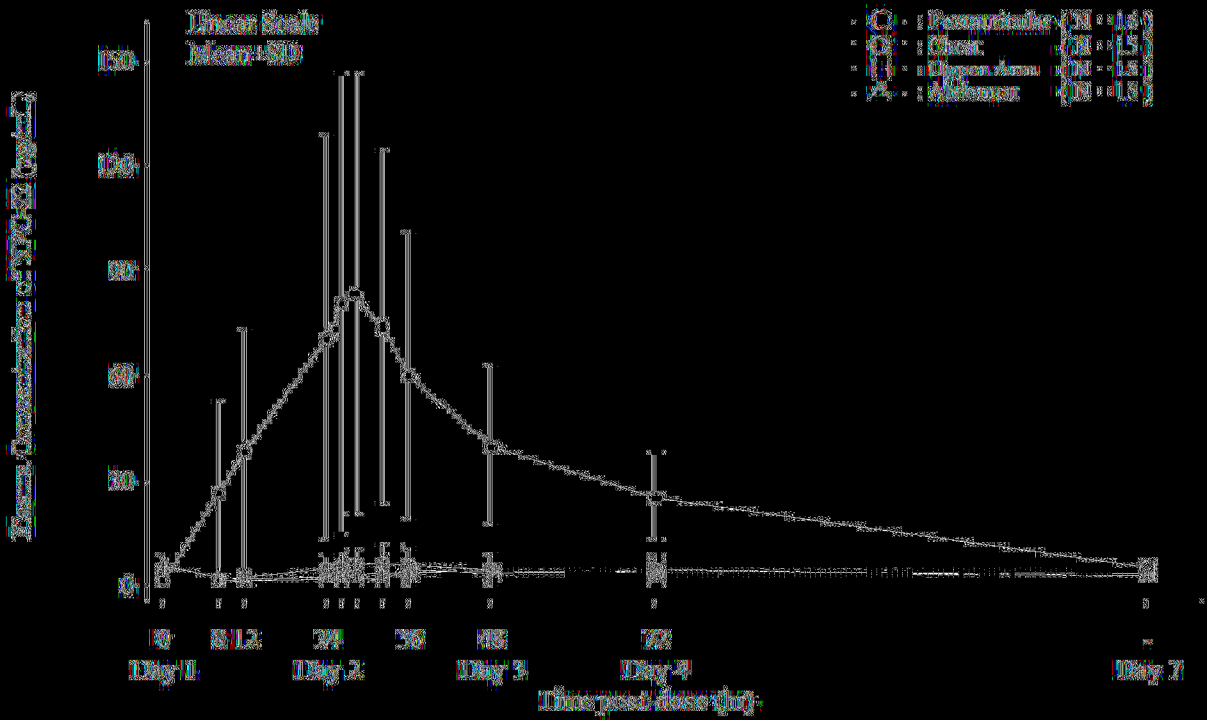
$$\left(\begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{bmatrix} // \right)$$



|(H|| 8)|



|(图 9)|



$$|(\begin{bmatrix} 1.5 \\ 1.5 \end{bmatrix} \ 10)|$$