公告本

申請日期	84.03.06
案號	84102126
類別	A61K 9/70, 47/34 Int. Cl[6]

（以上各欄由本局填註）

A4
C4

312624

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	含藥物之黏性複合透皮輸送裝置
	英文	DRUG CONTAINING ADHESIVE COMPOSITE TRANSDERMAL DELIVERY DEVICE
二、發明創作人	姓名	1. 查理士艾伯　3. 華納赫伯 2. 士林文嘉　4. 修伯塞迪
	國籍	1. 美國　3. 瑞士 2. 印度　4. 瑞士
	住、居所	1. 美國猶他州鹽湖城市南坎特貝道 1515 號 2. 美國猶他州鹽湖城市艾門森街 2411 號 3. 美國猶他州鹽湖城桃樹街4451號 4. 美國猶他州鹽湖城市南東 4887 號
三、申請人	姓名（名稱）	美商賽瑞泰克公司
	國籍	美國
	住、居所（事務所）	美國猶他州鹽湖城市瓦卡拉路1417號100 室
	代表人姓名	查理士艾伯

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

312624

（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

美　國（地區）　申請專利，申請日期：　1994.3.7.　案號：　08/207,786　，□有　□無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（1）

本發明之背景：

本發明係廣泛地與穿透表皮和穿透黏膜的藥物輸送（TDD）裝置有關，更特定而言，本發明係有關穿皮藥物輸送（TDD）裝置使用於輸送對熱敏感或者揮發性藥物，在本發明中，藥物是以膠狀物釋放到黏合層上，接著這個藥物已釋放的黏合層的表面，再被第二層黏合層所覆蓋，以形成一個含藥物之黏合複合裝置，而可加強藥物穿透皮膚或黏膜輸送的化學強化劑或者其他添加物同樣地能夠與此藥物混合，或混入於此複合體中，因此，本發明涵括一種製造穿皮藥物輸送裝置的方法，該方法係使用釋放步驟以使膠狀化的藥物混入乾燥的黏合層中，以及應用此方法所製造的藥物輸送裝置。這些方法及裝置在輸送尼古丁至體內方面更形特別地重要。

吸煙是冠狀動脈心臟病一項主要的危險因子，同時也是大約30％的所有癌症死亡原因。然而吸煙甚難戒除，任何戒煙治療必須同時處理藥理上及心理上對香煙的依賴。藉著將此二因素分別治療，例如以尼古丁錠或者口香糖來滿足藥理上的渴望，而另一方面個別地治療心理上的成癮，我們獲得了部分成功的例子。

最成功的方法之一有賴尼古丁口香糖，此種方式是藉著口腔吸收直接地將尼古丁輸送至全身循環中，然而尼古丁口香糖嚐起來的味道不好，可能會引起口腔潰瘍及心灼熱，且會破壞牙齒裝置。更進一步來說，病人的合作性是否有效的重要因素。其他與經口投與尼古丁有關的問題包

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（2）

括胃部不適、噁心、快速的尼古丁破壞作用以及不規則且無法預測的血中濃度。

另一個逐漸爲人所採用於治療吸煙的藥理依賴的方法就是尼古丁的穿皮輸送。正常情況下，皮膚是一個非常有效率的阻隔體，阻斷環境中的物質進入體內；然而尼古丁具有非常的揮發性、高度的脂溶性，能夠很容易的穿透皮膚。舉個例子來說，一項對於其他穿皮投與物質穿過皮膚的平均穿透速率之比較顯示，硝化甘油（nitroglycerin）具有皮膚流速爲10－25微克／平方公分・小時（ug/cm2.h），東莨菪鹼（scopolamine）爲2－8微克／平方公分・小時，二氫基女性素（estradiol）爲0.01－0.03微克／平方公分・小時，克羅尼丁（clonidine）爲0.5微克／平方公分・小時，而尼古丁爲100－300微克／平方公分・小時。然而，尼古丁同樣地對於皮膚是非常刺激，且毒性很大的，因此，發展出一種可接受的穿皮藥物輸送裝置來運輸尼古丁，需要的是在提供此一物質的有效劑量的同時，亦能夠發現減小刺激性和安全問題的方法。

許多輸送尼古丁的穿皮藥物輸送裝置已被描述過。日本 Laid Open Application 第61－251619號報導一種非控制的釋放裝置，其能夠保有少量的尼古丁，且覆蓋相當大面積（70平方公分）的皮膚。美國第4,597,961號頒與Etscorn公司的專利，包括了一種裝置，在該裝置中，微孔膜小量地控制尼古丁的釋出至皮膚，而其僅具有大約45分鐘的效果。美國第4,920,989號及第5,016,652號頒與羅斯（Rose）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（3）

等人的專利，描述了一種尼古丁貼布，而其通常是與將尼古丁輸送於病人口中的尼古丁噴霧劑共同使用的。美國第4,943,435號（須、與）貝克（Baker）等人專利，報導了一種穿皮吸收的貼布，其能夠12-24小時地輸送尼古丁，此貼布包括一個尼古丁貯蓄池以及具有速率控制功能的聚合物介質以調節尼古丁穿過皮膚的擴散。美國第4,908,213號（須、與）哥維爾（Govil）等人的專利，包括一種含有止癢劑的穿皮尼古丁貼布，此止癢劑能夠解決尼古丁的穿皮投藥所伴隨而來的嚴重搔癢。美國第4,877,618號（須、與）利德（Reed）的專利，包括了一種含有間隔的黏合物和層間層的順序組合的尼古丁貼布，其能夠提供相當穩定的穿皮擴散速率，且效果持久。

有關製造穿皮藥物輸送裝置的方法在目前的專利文獻記載中，並未受到太多的注意，美國第4,943,435號（須、與）貝克（Baker）等人的專利，包括了一種製造尼古丁貼布的方法，在該貼布中，尼古丁溶解於一個不具反應性、而能夠控制尼古丁釋放速率的聚合物介質中，尼古丁的重量百分比可依據在該介質層中想要的投與量而隨時調整；然而，當重量百分比超過50％以上尼古丁時，該聚合物無法適當地成固形，而僅能維持一種膠體或流體的型態。因此，這種製造尼古丁貼布的方法，僅侷限於當聚合物和尼古丁混合時，二者能夠適當地聚合化的劑量。

另一個含有聚合物和揮發性藥物的藥物輸送裝置所面臨的困難是，即使當藥物存在時能夠完成聚合化作用，此

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（4）

一聚合物一藥物組合必須要能夠乾燥。這對於像尼古丁這類的揮發性藥物而言是一項問題，因爲在乾燥過程中，此一揮發性藥物的濃度將會減少，尤其當我們把聚合物置於烤箱中加速乾燥過程時，因此，避克採用在加入揮發性藥物到聚合物之後，仍需要加熱或乾燥過程的方法應該是較爲有利的。

貝克同時亦指出，許多用以形成穿皮藥物輸送的組成所用的普通物質，例如支持物、黏合劑、膜、介質和釋放層內襯等，是會溶解或者爲尼古丁所分解的。例如，貝克指出，黏合劑會變得絲狀、失去它們的黏度，或者變得負載太多的尼古丁以致於當應用於皮膚上時，會輸送大量的尼古丁。依照貝克的說法，典型等級的聚異丁烯（polyisobutylene）、丙烯酸類（acrylate）或矽膠爲基礎（silicone-based）的黏合劑，當碰到尼古丁時，甚至僅有一個星期的時間，亦會產生上述的表理。貝克進一步地指出，在尼古丁存在時，會明顯膨脹、分解或完全溶解的聚合物包括，許多等級的聚乙烯醇氯化物（polyvinyl chloride）、聚碳化合物（polycabonate）、聚苯乙烯（polystyrene）、聚乙烯對苯二甲酸鹽（polyethylene terephthalate）、聚丁酸類（polybutyrate）、聚氨基甲酸乙酯（polyurethane）、乙烯一乙烯乙酸共同聚合體（ethylene-vinylacetatecopolymers）（除了某些低百分比的丁烯醇醋濃度的共同聚合體時）、以及氯化聚乙烯（polyvinylidenechloride）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 5）

美國第 4,915,950 號（米蘭達（ Miranda ）等人的專利描述了製造穿皮藥物輸送裝置的方法，該裝置係將黏合層固定於一個藥物一可透過的支持物上。同樣地，一種對壓力敏感的接觸性黏合劑被塗布於釋放層內襯上，接著再將吸附來源層塗於接觸性黏合劑或者固定黏合劑上，將呈液狀的藥物塗在吸附來源層的暴露表面上，最後將固定黏合劑／支持層塗於來源／接觸性黏合劑／釋放層內襯層上以形成整個完整的裝置。此一關鍵步驟係牽涉到藉由任何技術，將液狀藥物均一地存於吸附來源層上，而使用液體型態的藥物是一項潛在的問題，因爲此藥物必須要濕潤來源層的表面，因而在塗布期間擠壓液體到此裝置的周邊是被禁止的。在存入步驟完成後，藥物會擴散到一側或二側鄰近的黏合層內，因此組成來源層及其表面性質的物質必須要謹愼地挑選，使得擴散的速率能夠被小心的控制住。因此液狀藥物塗布於來源層、以及接下來到黏合層的速率同樣地必須要小心地控制，而這是很難達成的。

美國第 5,110,599 號（安豪瑟（ Anhäuser ）的專利同樣地包括了透過一個固定步驟製造穿皮貼布的方法。

本發明的目的及摘要

本發明的目的在於提供製造可與揮發性或對熱敏感藥物、加強劑或其他無法承受例如烤箱等環境乾燥或加熱的組成共存的層皮穿皮藥物輸送裝置的方法。

本發明的另一目的在於提供一個製造層化的穿皮藥物輸送裝造的方法，在此方法下並不需要將液狀藥物配方吸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（6）

附或導引進吸附層。

本發明的另一個目的，在於提供一個製造層化的穿皮藥物輸送裝置的方法，該方法容許藥物輸送有關資料的選擇和調適。

這些目的能夠藉由包含下列步驟的一項製造一種穿皮藥物輸送裝置的方法來達成：

(a)提供包含第一層藥物通透黏合表面的第一層黏合層的步驟，該黏合層在一側表面的遠端支持物質已層化，而另一對側的表面則暴露出來。

(b)提供包含第二層黏合表面的第二層黏合層的步驟，該黏合層在一側表面的近端可撕取的釋放層內襯已層化，而另一對側的表面則暴露出來。

(c)以膠體型式釋出藥物到此第一或第二層黏合層的至少一個暴露表面上的步露；以及

(d)將第一層及第二層黏合層的暴露表面一起層化的步驟，如此一來，黏合層和膠化的藥物結合而形成一個含藥物的黏合複合層，其具有遠端支持物質覆著一側表面，而近端可撕取的釋放層內襯覆蓋對側表面。

換句話說，形成膠體型態且可選擇地含有強化劑的藥物、保藏劑、抗氧化劑、抗刺激劑、助溶劑以及類似物質，能夠被釋放到任一個或二者全部的第一層或第二層黏合層的暴露表面上，而二者接著共同層化以形成一個含藥物的黏合複合體。

本方法進一步的目標，是在本裝置的製造過程中，以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（7）

製程中的釋放層內襯，來保誘第一層和第二層黏合層二者的暴露表面，而該內襯在膠化藥物釋出到黏合表面上，以及層化此二層黏合層的暴露表面以形成藥物／黏合層複合體之前即被移去。在此裝置中，膠化藥物的釋放是在層化之後，在二個黏合層均可進行，更進一步而言，若有需要，膠化藥物的釋放亦能夠在二個黏合層達到。

本方法另一方面更特定的裝置，即在於製造穿皮藥物輸送裝置以處理吸煙戒斷治療中的投與尼古丁。膠化的尼古丁藉由與膠化劑例如氫氧丙基纖維素混合來配方，同時亦可加入保藏劑或抗氧化劑例如丁基化氫氧甲苯等到此配方中。

圖示的簡要描述：

圖1顯示依照本發明所畫之穿皮藥物輸送裝置的部分圖切面觀。

圖2顯示用於製造圖1的穿皮藥物輸送裝置的層化第一層黏合層中間體之部分圖切面觀。

圖3顯示用於製造圖1的穿皮藥物輸送裝置的層化第二層黏合層中間體之部分圖切面觀。

圖4顯示依圖1的完整的穿皮藥物輸送裝置的部分圖切面觀，且加入了重疊的遠端釋放層內襯。

本發明的詳細描述

在目前此種製造穿透表皮和黏膜的藥物輸送裝置的方法公諸於世之前，大家所有應該有的了解就是，此發明並不會局限於特別的過程步驟和物質，正如在此處所敘述的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（8）

，過程步驟和物質能夠有所改變。我們也必須了解的是，此處所用的術語，僅僅是用來描述特別的裝置，並非刻意的成爲一項限制，因爲本發明所涵括的範圍將僅受“附帶請求”中所描述的限制。

我們必須注意的是，正如同在規格和附帶請求中所使用的，單數形的“一個”（a,an）和“這個”（the），除非內文中有特別明確地指示，否則其亦包括複數的資料。因此，舉例來說，當文中提到一項含有“藥品”（a drug）層化結構時，包括了“二種或更多種藥物的混合物；當提到“黏合劑”（an adhevsive）時，亦包括二種或者多種類似黏合劑；當提到“加強劑”（anenhancer）時，亦包括二種或多種加強劑的混合物。

在描述或聲稱本發明時，以下的術語將會依以下所給的定義來被使用。

正如在此處所使用的，“活的膠體”、“膠化的藥物”、“以膠體型存在的藥物”等類似名詞，意指某種藥物，其中有膠化劑的分布，以達到在應用到層化貼布時所選擇的流動和表面張力性質。因此，活的膠體是一種以黏性但可流動狀態存在的液體藥物，且可以是液體藥物和膠化劑所形成的膠狀／雙相或者溶解的混合物。液體藥物意謂某種藥物，其本身是液體或者溶解、懸浮、或分布於選定的溶劑或介質中，如此溶劑可以是一種液體，例如乙醇、水等物質，或者是一種低黏性的、可以被釋放的半固體，例如低分子量聚合物、臘、石油膠等物質。活的膠體有可

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 9）

能亦含有加強劑，該加強劑添加於此配方的目的，在於促進藥物穿透皮膚或黏膜到體內的運輸作用。活的膠體同時亦可能含有藥物、膠化劑、加強劑、保藏劑、抗氧化劑、抗刺激劑、助溶劑等類物質的組合。"膠體"的名稱，是用於表示增厚的藥物組成的機能性特色，不論此名詞的技術上定義是否符合。

正如在此處所使用的，名詞"藥物"或者"具藥理活性的物質"或其他類似名詞，意指任何化學或生物學上的物質或化合物，其適合於以先前在此知識領域所知的方法和／或以本發明所教授的方法，來做穿透皮膚或黏膜的方式投與，其會引發一種想要的生物或藥理效應，包括但並不限於(1)影響生活過程，(2)對有機體具有預防效果，且能夠防止不想要的生物效應，例如預防感染，(3)減輕經由疾病所引起的狀態，例如減輕由疾病所引起的疼痛或發炎，和／或(4)減輕、降低或完全地根除引起疾病的有機體。此種效應可爲局部的，例如提供局部麻醉效應，或者亦可爲全身性的。本項發明並不是在產生新藥品或者新類別的具活性製劑，而是僅限於製造所謂的藥品或類似有可能成爲藥品的製劑或者適合於以本發明運輸的製劑之運輸裝置的設備或方法，此類物質包括正常運輸至體內的廣泛類別的化合物，包括透過身體表面和包含皮膚和黏膜的膜類。廣泛而言，這些包括但並不限於：抗感染劑，例如抗生素和抗病毒劑；止痛劑和複方止痛劑；止吐劑；驅蟲劑；抗關節炎劑；抗氣喘劑；抗痙攣劑；抗抑鬱劑；抗糖尿病劑；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（10）

止瀉劑；抗組織胺劑；抗發炎劑；抗偏頭痛製劑；抗噁心劑；抗腫瘤；抗巴金森症藥品；止癢劑；抗精神分裂劑；解熱劑；抗平滑肌痙攣劑；抗膽鹼劑；擬交感神經劑；黃鹼衍生物；心血管製劑，包括鉀和鈣離子管道阻斷劑、貝塔一阻斷劑、阿爾發一阻斷劑和抗心律不整劑；抗高血壓劑；利尿劑和抗利尿劑；血管舒張劑，包括一般冠狀動脈、周邊血管和腦血管；中樞神經系統刺激劑；血管收縮劑；咳嗽和感冒製劑，包括抗鼻塞劑；荷爾蒙類，包括二氫基女性素和其他類固醇（包括皮質類固醇）；催眠劑；克疫抑制劑；肌肉鬆弛劑；副交感神經阻斷劑；精神刺激劑；鎮靜劑；寧靜劑；和尼古丁和其與酸反應形成的鹽類等。

藥物透過皮膚或黏膜的流速能夠藉著改變阻力（擴散係數）或導引力（擴散梯度層次）的方法來增加。同樣的，某種分析物（一種適於通過生物膜的化學或生物物質，而個人可能想要知道其在體內的濃度或活性）穿透皮膚或黏膜的流速亦可能被增加，流速能夠藉由使用所謂的穿透劑或化學加強劑來提高，化學加強劑主要包括二類化合物，即細胞膜封干擾化合物和溶劑或含有細胞膜封干擾化合物和溶劑的雙相系統。

衆所周知，細胞膜封干擾化合物在此領域中，被用於局部藥品製劑中，同時亦具有將分析物由皮膚抽出之功能，這類化合物被認爲藉著干擾角質層之細胞膜封的脂質結構來協助皮膚穿透作用，這類化合物的完整清單列載於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (11)

1982 年六月十三日公告的歐洲專利申請案第 43,738號中，在此處亦做爲參考而列入。我們相信，任何胞膜封干擾化合物在本發明的目的上均是相當有用的，細胞膜封干擾化合物的範例是以 R － X 的公式存在的。

其中 R 是含有大約 7 到16個碳原子的直鏈烷基、一種大約含有 7 至22個碳原子的非末端烯基、或是一個由大約13到22個碳原子組成的支鏈烷基。X 則是山梨醇（ Sorbitan ）、甘油（ Glycerin ）、羥基（ -OH）、醋酸根（$-COOCH_3$）、丙酸根（$-COOC_2H_5$）、$-OCOCH_3$、$-SOCH_3$、$-P(CH_3)O$、

$-COOC_2H_4OC_2H_4OH$、$-COOCH(CHOH)_4CH_2OH$、

$COOCH_2CHOHCH_3$、$-COOCH_2CH(OR")CH_2OR"$、

$-(OCH_2CH_2)mOH$、-COOR′ 或 $-CONR'_2$，其中 R′ 表示氫基（-H）、甲烷基（$-CH_3$）、乙烷基（$-C_2H_5$）、丙烷基（$-C_3H_7$）或者乙醇基（$-C_2H_4OH$）；R″ 則可爲氫基（-H）或大約含有7至 2 個碳原子的非末端烯基；m 等於 2-6；假設當R″ 是一個烯基，X 是羥基（-OH）或酸基（-COOH），在這個順位（cis-）結構中，至少具有一個雙鍵。較常爲人所應用的細胞膜封干擾化合物包括異丙基肉荳蔻酸、甲基月桂酸、油酸、油酸醇、甘油單油酸、甘油雙油酸、甘油三油酸、甘油單硬脂酸、甘油單月桂酸、丙烯乙二醇單月桂酸、和山梨醇脂類及類似混合物等。

適合的溶劑包括水；二醇類例如丙烯乙二醇和甘油；單醇類例如乙醇、丙醇和較高級的醇類；DMSO；二甲基甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（12）

醯胺；N，N—二甲基乙醯胺；2—一氮五圓酮（2-pyrrolidone）；N—（2—氫氧乙基）一氮五圓酮，N—甲基一氮五圓酮、1-dodecylazacycloheptan-2-one 以及其他 n—取代基烷基—azacycloalkyl—2—ones（azone）類等。

美國在 1985 年八月二十七日庫柏（Cooper）所頒獎的第 4,537,776 號專利，涵蓋了一篇有關利用某些雙相系統做爲穿透加強劑方面知識和背景資料等的極佳的摘要，由於該報導敍述的相當完整，本文中所利用的資訊和術語均參考該文。

同樣的，前文所提及的歐洲第 43,738 號專利申請案教導了利用選定的二醇類做爲溶劑，廣泛以各種不同的細胞膜封干擾化合物來運輸親脂性、具藥理活性的化合物。同樣亦由於其對細胞封干擾化合物及二醇類涵蓋地相當完整，本文亦將歐洲第 43,738 號專利申請案的敍述列入參考。

在一九八五年八月二十一日公告的英國專利申請案第 GB 2,153,223 A 號專利，敍述了一種強化 metoclopramide 穿透的雙相系統，包含一個 8 至 32 個碳原子的脂肪族單羧酸（若有 18 至 32 個碳原子時爲不飽和和／或支鏈）的單價醇脂，或一個含 6 至 24 個碳原子的脂肪族單醇（若有 14 至 24 個碳原子時爲不飽和和／或支鏈），和一個含氮（N-）環狀化合物例如 2—四次甲基亞酮，N—甲基四次甲基亞酮等類似化合物。

在美國第 4,973,468 號專利敍述了包括二乙烯乙二醇

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（13）

單乙基或單甲基醚類與丙烯乙二醇單月桂酸和甲基月桂酸等加強劑的組合，其能夠強化類固醇例如黃體內泌素類和春情素類的穿皮運轉。美國第 4,820,720 號專利包括甘油單月桂酸和乙醇的雙加強劑，以促進藥物的穿皮運輸。美國第 5,006,342 號專利列舉了許多穿皮藥物投與法的加強劑，包括在第 2 位到 4 位碳原子烷類二醇的脂肪酸酯類或脂肪醇脂類，其中每一個酯類／醚類的脂肪酸／醇類部分是大約在 8 到22個碳原子。美國第 4,863,970 號專利顯示了局部投藥的穿透強化組合，包括了一個活性穿透劑含在某一穿透加強介質中，而該介質含有特定含量的一種或多種細胞膜封干擾化合物，例如油酸、油酸醇和油酸的甘油酯；一個在第 2 或 3 位碳原子的烷醇類和一種不活性的稀釋劑例如水。

其他化學加強劑，並不盡然與雙相系統有關，包括 DMSO 或 DMSO 的水溶液（如在美國專利第 3,551,554 號—赫思勒（Herschler）所獲、赫思勒-美國專利第 3,711,602 號；赫思勒-美國專利第 3,711,606 號所教示）及 azone 類（n—取代基—aza cycloalkyl—2—ones）（如庫柏（Cooper）在美國專利第 4,557,943 號所提）。

某些化學加強系統可能會含有負面的副作用，例如毒性和皮膚刺激性等，美國第 4,855,298 號專利敘述了一種減輕由含有對皮膚具有刺激性質的化學加強劑所引起的皮膚刺激的物質，與足夠提供抗刺激效應量的甘油的組合，因此，在本發明的範圍內，抗刺激劑能夠有利的被加入藥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（14）

物／加強劑組合中。

某些藥物，在此處所描述到的黏合層中所使用的某些黏合劑中的溶解度，有可能是相當不利地低，此時可加入溶解加強劑、助溶劑或者溶解度改變劑到藥物配方中，以以改善藥物的溶解度和藥物在黏合層中的濃度，而黏合層中藥物濃度的增加，亦會增加穿皮流速。這些溶解劑的例子包括溶劑，例如低鏈醇、二醇和三醇；低分子量聚合物，例如多乙烯乙二醇和多丙烯乙二醇；和其他適於增加藥物在黏合層中的溶解度的物質。

在圖1至4中所描述的裝置，均是以尼古丁做爲活性藥物的參考例子；然而，對於在此方面學有專精的人而言，顯然地含在某種能夠穿透表皮或穿透黏膜運輸的活性膠體中的任何其他液態藥物，均能夠用來取代尼古丁的位置。同時要強調的是，本發明針對無法在上升溫度的狀況下配方的揮發性或對熱敏感的藥物、加強劑或其他內容物的配方特別地適用。由於名詞“揮發性”或“對熱敏感”被認爲是相對的，爲了明確定義，此處所述配方中的藥物、加強劑或其他內容物被認爲是“揮發性”或“對熱敏感”的情況爲，當它們具有低於攝氏100度的融點，或者在攝氏100度以下即分解或去活性，尤其是在土約低於攝氏75度時，特別是低於攝氏50度的時候。

有關圖1，本發明之方法所提供的穿皮藥物輸送裝置，顯示其通常在10，裝置10是以層化的、含有藥物的黏合層組成型式，適於吸附在完整的皮膚或黏膜組織的預定區

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（15）

域中，裝置10的個別層次包括，藥物無法穿透的遠端支持物14、含有藥物的黏合組成18，其已改良成適於附著在皮膚或黏膜上、以及藥物無法穿透的近端釋放層內襯22。而黏合組成18則包括，遠端黏合層19、近端黏合層20、和已膠化在其間分布的的藥物層21，這些層次將會進一步更詳細地說明。

遠端支持物層14是用來區隔貼布與外界環境相鄰面的一側，即距離皮膚或黏膜最遠，支持層14的功能是在於保護此貼布，並提供無法穿透的一層，以防止尼古丁（或其他液體或揮發性藥物）的流失於環境中，因此所選擇的物質必須要對尼古丁有抵抗力、且必須提供最小的尼古丁穿透性；更佳的是，支持層的物質最好是不透明的，以防止尼古丁暴露於紫外線時的分解。更進一步而言，支持層14應該要能夠綁束於本項裝置中，並支持本裝置的其他層，但卻必須是具有柔韌度以適應使用裝置10的人的一舉一動。較佳的物質是聚酯類或鋁化聚酯類，例如3M公司出產商品名爲Scotchpak 1009或1109 的產品，即爲一種聚酯醫療膜片。鋁化聚酯類具有小於大約0.2微克·100微米／平方公分·小時的尼古丁通透性。足夠對尼古丁保持不透性，並能維持在貯藏或使用時尼古丁量的物質相當有限，然而，其他不管是否經過修飾，而能夠被採用的低通透性物質，是由含有金屬箔片、組合箔片，或者含有聚酯類例如聚酯類對苯二甲酸、聚四氟乙烯（鐵氟龍，TEFLON）或類似物質、聚醚阻斷醯胺共聚合物（例：佩博斯（"PEBAX"）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（16）

共聚合物）、聚乙烯王基甲丙烯酸鹽阻斷共聚合物例如諾克雷（"NUKRELL"）聚合物、氨基甲酸乙酯類例如佩來坦（"PELLATHANF"）或愛斯坦（"ESTANE"）聚合物、聚乙烯亞胺氯化物（沙郎"SARAN"）、尼龍、矽膠彈性體、橡膠基的聚異丁烯、苯乙烯（styrene）、苯乙烯-丁二烯（styrene-butadiene）及苯乙烯-異戊二烯（styrene-isoprene）共聚合物、聚乙烯和聚丙烯的膜片的族群中選出來的。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（17）

雖然許多這些物質被美國第4,943,435號對貝克的專利中，列爲不適於與尼古丁一同使用，我們卻認爲，當以此處所描述的方法配方時，在目前描述的發明中所列舉的物質已足夠對尼古丁引起的分解作用產生抵抗，厚度大約是在0.001到0.004英吋較合適，而其中最好是0.002到0.003英吋。

用於形成黏合劑／藥物組合18的黏合劑，必須要能與尼古丁共存，並能提供有用的尼古丁流，近端20和遠端19黏合層在決定尼古丁由裝置10中釋放出來的速率上，扮演主要的角色。構成近端黏合層20的物質，是一種對壓力靈敏的皮膚接觸黏合劑，包含某些藥劑學上可接受的物質，它同時亦必須滿足對使用於穿皮貼布的黏合劑的一般標準，包括生體可共存性、容易使用以及容易撕去。在近端20和遠端19黏合層所使用的黏合劑，最好是尼古丁在其中具有中度擴散力的物質，在平衡後，該物質將會已由黏合組成18中擴散，而此點對於釋放動力學的調節是相當有用的。因此，藉著小心地選擇用於黏合組成18的物質，就可以調節尼古丁在整個系統中的分佈。另一個有用的標準包括在黏合層中適當的藥物溶解度，以提供足夠的貯蓄容量，較佳的黏合組成18具有大約0.001到0.020英吋之間的厚度，當然0.002到0.010英吋之間尤佳，而最好在0.002到0.005英吋之間。適於採用於本發明中的黏合劑，包括亞克力（acrylic）類黏合劑例如在市面上商品名爲RA2484、RA2333、RA2397、R363和R362的蒙山度（Monsanto）公

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（18）

司出產產品；其他亞克力類黏合劑例如杜洛坦（"DUROTAK"）80-1196（國民澱粉公司(National Starch)，交錯鍵結或未交錯鍵結的亞克力共聚物）、"SP18305"（艾菲力國際公司(AveryInternational)）、MSX435（3M公司）、和紐克力("NEOCRYL")（聚乙烯化學有限公司）；乙烯乙酸黏合劑，例如艾爾產品公司（Air Products）出品的弗雷克力(FLEXCRYL)-1614、-1617、-1618、和-1625；以及天然和合成橡膠，包括聚異丁烯、新戊二烯、聚丁二烯。其他適合的物質包括乙烯乙烯乙酸酯共聚合物、polysiloxanes、聚亞克力類、聚氨基甲酸乙酯類、和塑膠化的重聚醚阻斷醯胺共聚合物（佩博斯("PEBAX") 共聚合物）。正如同在支持物質的例子中相同，這類物質的一部分，在美國第4,943,435號對貝克的專利中報導過，其會被尼古丁所溶解、攻擊或分解，然而結果卻顯示，當依照本發明配方得當時，它們是製造含尼古丁藥物運輸裝置的適當材料。

黏合劑包含遠端黏合層19和近端黏合層20，二者可以相同或不同。若二者不同時，黏合劑的選擇能夠被用以控制或調節藥物在黏合組成18中的分佈。例如，若此藥物在含有遠端層19的黏合劑中，較含有近端層20的黏合劑中更可溶且通透性更大時，那麼含有近端層20的黏合劑有可能做爲對於藥物由裝置10擴散到皮膚或黏膜表面的速率控制點。遠端層19和近端層20的厚度亦能夠做爲選擇，以提供想要的貯蓄庫容量及擴散作用的調節。若此藥物在近端層20較可溶且通透性較大時，那麼就有可能由近端層20

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（19）

提供藥物某一選擇量的快速釋出，而由遠端層 19提供藥物某一選擇量在某一選定時間內的持續釋出。另一個可能的安排是，將遠端層 19 或近端層 20 或者二者都以組合的方式爲之，例如，若近端層 20 是一種藥物溶解度和通透性非常高的"近端層"以及藥物較不可溶且通透性較差的"遠端層"之組合，而遠端層 19 是由藥物溶解度和通透性均佳的聚合物所形成，藥物迅速地由近端層20 的"近端層"中釋出，而遠端層19 的釋放則由近端層 20 的"遠端層"之速率限制特性來調節。依照這個原則，熟習此方面知識的人將可以自己創出其他有用的安排。

近端釋放層內襯 22 覆蓋皮膚接觸面或穿皮藥物輸送裝置10 使用前之該裝置的近側面，因此，近端釋放層內襯 22 應該具有類似支持物質 14 的相同特性，同時最好是使用相同的材料。在使用此裝置前，近端釋放層內襯 22 將被移去，露出將與皮膚接觸的、含尼古丁的黏合組成層 18 後，將其黏附於皮膚或黏膜表面。

正如在以下的敘述中將會注意到的，含有藥物的黏合層 18事實上是一種由二種黏合層擺在一起所形成的組合，而之前須先貯入膠體狀的尼古丁到至少二者之一的表面上。形成任何一層的黏合劑可以是相同或不同的，但二者必須要能夠共存，同時必須能夠吸收尼古丁，且以可接受的流動速率由黏合層擴散到皮膚或黏膜中。

〔活性膠體〕

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）2

五、發明說明（20）

尼古丁是一種澄清的液體，具有和水相同的黏性。然而，釋放塗布需要具有黏性的液體，黏性會影響塗布的速率和貯蓄量的精確度，較佳的黏度是在大約 1,000 到 200,000 百分泊之間，更好的是在大約 1,000 到 50,000 百分泊之間，而最佳的範圍是在大約2,000 到 20,000 百分泊之間。爲了要以一種可控制的形態、有效地釋放尼古丁到黏合層中，正如同在融熔金屬塑形器中的物質一樣，該藥品必須要濃稠化到一個可接受的黏度。

羥基丙基纖維素（"HPC"），一種溶於水的聚合物，可以製藥層級的型式購得，此時是加入尼古丁中以增加它的黏度的較佳的一種膠化劑，羥基丙基纖維素符合國家處方集（National Formulary）對重金屬含量的要求，其加入尼古丁較佳的比例，是在大約 1-5 %（重量百分比，W/W），更佳的比例是在大約 2-4 %（重量百分比，W/W），最佳的比例是在大約 2.5 -3.5 %（重量百分比，W/W）時，羥基丙基纖維素特別好的來源是愛科龍(Aqualon)（Wilmington, Delaware ），其市面上的商品名爲科魯歇(KLUCEL)。其他的膠化劑亦能夠適當地應用，例如亞克力聚合物濃稠劑〔AMSCO 6038A（優諾卡(Unocal)）〕、甲基纖維素、羥基甲基纖維素、聚乙烯四次甲基亞酮、聚乙烯醇、低分子量聚合物、石油膠等類似物質。

另一個有關尼古丁的問題是，它具有在光或空氣下會逐漸地氧化的傾向，爲了要避免在保存時的氧化，必須將尼古丁置於暗色的容器中，同時最好是放在黑暗的櫃子裏

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（21）

。在貯藏的容器中灌入不具活性的氣體，例如氮氣等亦能夠減少氧化。在製造尼古丁貼布時，氧化作用是藉由加入抗氧化劑於活性膠體中來控制的，較佳的抗氧化劑是丁基化氫氧甲苯（BHT），丁基化氫氧甲苯與尼古丁混合的比例是在大約 0.01-1.0 %（重量百分比，W/W），更佳的比例是大約在 0.03-0.3 %（重量百分比，W/W）間， 最佳的濃度則是在 0.05-0.2 %（重量百分比，W/W）。其他合適的抗氧化劑包括丁基化氫氧甲苯醚（BHA）、間雙硫酸鈉（ sodium metabisulfate）、順丁烯二酸（maleic acid）、EDTA、鹽酸硫胱胺酸（cysteine hydrochloride）及維他命E（α -tocopherol）等。

活性膠體的製備是經由邊加邊攪拌地加入羥基丙基纖維素到尼古丁中，要注意避免膠體的結塊，再加入丁基化氫氧甲苯，同樣地攪拌混合。接著尼古丁、羥基丙基纖維素和丁基化氫氧甲苯緊緊地密封在容器中，混合一段較長的時間以確認膠化劑已完全溶解，整個混合物呈現單一相體。

範例一

活性膠體是以在室溫下混合 96.9%（重量百分比，W/W）的游離基本型態尼古丁、3.0% （重量百分比）的羥基丙基纖維素（科魯歇(KLUCEL) GF，一種羥基丙基纖維素的低分子量型式，具有大約370,000的分子量）、和 0.1%（重量百分比）的丁基 化氫氧甲苯來製備的。這

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（22）

些成份在旋轉磨器上混合 26.5 小時，接著將此活性膠體貯存於含氮的氣壓中。

〔初級中間物黏合層〕

圖 2 顯示用於製備穿皮藥物輸送裝置 10（圖 1 所呈現）過程中的初級中間物黏合層 26 ，此一初級中間物黏合層 26 是由一個不透性支持物 14 、一個黏合層 19 、和一個製程中釋放層內襯 30所組 成。此支持物 14 與形成穿皮藥物輸送裝置外側或遠端覆蓋的支持物14 相同，正如在圖 1 中所呈現且已詳細敘述過的。黏合層 19同樣地亦與圖 1 的完成裝置 10 中的含藥黏合組成 18 有關聯，且組成了完成裝置 10 中的遠端黏合層 19 。在初級中間物黏合層 26 中的黏合層 19 厚度，只是裝置 10 之已含藥的黏合層 18 組合（圖 1 ）之厚度的一部分。一旦製成了穿皮藥物輸送裝置後，由於初級中間物黏合層 26 的黏合層 19和次級中間物黏合層 34 的黏合層 20 （在圖 3 的說明 中詳述），二者會與膠化的藥物一起層化，以形成裝置 10 的含藥黏 合組合 18（圖 1 ）。在較佳的製造方式中，製程釋放層內襯 30 於 製造初級中間物黏合層 26的過程中，會層化到黏合層 19 中，但在製造裝置 10的過程中，會再度地被移去。然而，在某些情況下，例 如當黏合層 19 能夠被適當地保護時，此一製程釋放層內襯 30能夠在製造穿皮藥物輸送裝置的過程中被省略。此一製程釋放層內襯 30 可以是由圖 1 中的遠端釋放層內襯 22 所敘述的任何物質所組成。然 而，正如後面詳述的一樣

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（23）

，製程釋放層內襯 30 從未與尼古丁接觸， 因此並不需要以對尼古丁破壞或穿透有抵抗力的材料來製造。

初級中間物黏合層 26能夠以任何已建立的步驟，在塗布機製出，此類步驟的一項就是細口融模釋出法(slot dieextrusion)，其中融溶液體形成的一層薄而均一的膠膜釋出到支持材料中。在此過程較佳的裝置中，融溶液體（黏合材料在適當的溶劑中的液態配方）以一定的控制速率抽引到釋放細口融模(extrusion slot die)中，至釋放內襯 30 上，形成一個″已塗布的網″，具有暴露的黏合層表面，接著此已塗布的網或者黏合劑塗布釋放內襯的連續滾筒再通過一個乾燥烤箱，以便由黏合塗布層 19 上除去多餘的溶劑。接著將支持膠膜14 層化到釋放內襯 30上之已乾燥好的黏合層 19的暴露表面，如此完成了初級中間物黏合層 26 的形成步驟，接著再轉爲滾筒型。我們能夠決定最有利的塗布參數，此與所選擇的黏合劑無關，由於範圍的完全可調整性、融溶液體流以及乾燥參數等，即能夠使此一過程應用於各種不同的黏合劑型態上。此時的黏合劑尚未含有任何藥物，除了將融溶液體釋放到釋放層內襯 30 上之外，另一個替代方法是，將融溶液體釋放到支持膠膜 14 上。

範例二

初級中間物黏合層 26與亞克力類黏合劑塗布層 19 共同製造，此亞克力類黏合劑（國民澱粉公司 80-1196）溶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（24）

解於溶劑中以形成含有 45% 黏合劑、8.25% 乙酸乙酯、25.30% 異丙醇、2.75% 甲苯和18.70% 七烷的融溶液體，此融溶液體藉著細口融模釋出法(slot die extrusion)在一個二區域塗布／乾燥／層化機器上釋放到一個矽膠聚酯輕釋放內襯 30 上（釋放技術第3EST-A-S242M），此機器乾燥烤箱內的加熱區溫度是攝氏 80 度和 100 度，進行速度設定在每分鐘6 呎。乾燥後的層次，即黏合層 19 和釋放內襯 30，接著以鋁化的、肉色的史考區片(Scotchpak) 1109（３M公司出品）支持膠膜 14 覆蓋，轉回後備用。

〔次級中間物黏合層〕

在圖３中，次級中間物黏合層 34 顯示其是由黏合層 20 在製程釋放內襯 30和近端釋放內襯 22 之間層化所構成的，所有的這些組成物在前面都已介紹過，次級中間物黏合層 34 的製造方法與初級中間物黏合層 26 的製造方法類似，黏合劑 20 的融溶液體，藉由細口融膜釋出法，塗布到釋放內襯 22 ，再將其乾燥，接著取代在初期中間物時的層化支持膠膜，在此處則是以製程釋放內襯 30 層化到黏合釋放內襯結構中。

〔活性層的製造〕

活性層穿皮藥物輸送 10 是由前面已介紹過的活性膠體和二個中間物層 26 和 34 所製造，製程釋放內襯 30 若有使用時，則在此時將 其由初級 26 與次級 34 二個中間物層分

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（25）

離，接著將膠化的藥物釋放到初級 26與次級 34 二個中間物層的黏合層上，並加壓使其與黏合層 19 和 20結合，並使已膠化的藥物層21 到黏合組成 18 內。或者另一種方式是，在黏合層 19 和 20一起層化形成黏合組成 18時，將已膠化的藥物釋放到二者之間的隙縫中，不管是以上述的哪一種方法，結果都是一個活性層10。

在活性層 10製造後，將貼片裁剪成想要的大小和形狀，而要完成此一目的的適當方法的例子之一，就是旋轉模裁剪機，例如標準偉布創 650 模裁剪機（standard Webtron 650 diecutting machine）。活性層 10 可以裁剪成任何大小的貼布，端視劑量的需要，將活性層 10 置於模裁剪機上，此時釋放內襯22 覆蓋的黏合組合 18 已先撕去，取代釋放內襯 22的，釋放內襯材料的狹長條再度層化到黏合表面上。正如圖 4 所示，狹長條稍微重疊以形成一個小標記 36，以方便使用時容易撕下釋放內襯。此一裁剪模式通常在狹長內襯條的中央重疊，因此標記36 是位於貼布的中央部位，這種型式的釋放內襯與使用於初期製造的釋放內襯應該是相同的，因爲二者均提供相同的功能，那就是保護穿皮藥物輸送裝置的黏合層，並將藥物限制在裝置內。故移去一種釋放內襯，代之以另一種，是在本發明的範圍內。因此，名詞″釋放內襯″和／或″可撕取膠膜″均意指保護性內襯和／或膠膜的的任何和所有裝置，產生的貼布接著再熱封於包裝內。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（26）

範例三

前已敘述，活性層 10是由二個中間物 26 和 34使用塗布／層化機器所製造出來的，次級中間物黏合層 34 透過此機器灌入物質，之後此製程釋放內襯 30 被撕去，暴露出黏合層 20 的遠端表面和釋放內襯 22 網，活性尼古丁膠藉著細口融模的釋出而塗布到黏合層 20 上，膠化的藥物抽引到細口融模，以增你智（Zenith）檔位馬達釋放到黏合表面上（0.066毫升／轉能量）。初級中間物黏合層 26 的釋放內襯 30 從黏合層 19 上被撕去，初級中間物黏合層 26 剩餘的黏合/支持膠膜（19 和 14）層化到次級中間物黏合層 34的活性膠體塗布的黏合層 20 上，以形成一種黏合組合 18 ，最後的層化″三明治″的黏合層重量爲每平方公分 16.2毫克，此活性層的藥物含量經分析維持爲每平方公分含 1.98 毫克的尼古丁，此活性層 10 被貯存於鋁箔袋子中，避光以減小藥品的損失。

活性層 10 在製造後，即儘快地被轉換成貼布，且密封於小袋中，釋放內襯 22 由活性層 10 中被移去，取代以釋放內襯材料狹長重疊的條片，以形成釋放內襯 22 易於移去的標記 36 ，從活性層中以旋轉模裁剪機的標準模具裁成活性 10 平方公分貼布，裁剪後經過檢視，並以熱封於以鋁箔內襯的聚乙烯袋子中，完成後的貼布經分析的含量爲每平方公分含 1.96 毫克尼古丁。

範例四

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（27）

以同時層化黏合表面19和20，並直接釋放尼古丁膠體到層化隙縫中的方法來製備尼古丁貼布，尼古丁膠體的製備如範例一所述，且利用空針馬達以每分鐘 180 毫克的速率釋放到層化隙縫中，藉著改變層化線速度由每分鐘 1.6 呎到 4.0 呎來改變藥物的負載，加了尼古丁的黏合層接著被貯藏在鋁箔內襯的袋子裏，使用旋轉模裁剪機來裁剪貼布（10 平方公分），將裁好的貼布如前所述地密封在保護性的鋁箔內襯聚乙烯袋中，再分析尼古丁貼布中的尼古丁含量，結果顯示如表１。

表　1

層　號	尼古丁濃度*　(毫克／克)
101	63.64
102	73.77
103	94.15
104	109.06
105	130.90

* 濃度的表示法是以每克的黏合層含多少毫克尼古丁。

範例五

以修飾過的法蘭茲擴散細胞(Franz diffusion cells)來進行體外皮膚流體研究，經熱分離的人體表皮膜從人體屍體全皮

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）27

五、發明說明（28）

膚中製備，方法則是採用克林曼和克里斯多福（Klingman andChristopher）在88皮膚科報導（Arch.Dermatol）702 (1963年)期刊上所報導的方法，全厚度的皮膚暴露於攝氏60度下60秒，之後將角質層和表皮的一部分（表皮膜）輕輕地由眞皮上撕下來，表皮膜和尼古丁貼布均裁剪成1平方公分大小的塊狀，在移去近端釋放內襯後，將暴露的含尼古丁黏合介質貼到表皮膜的角質層表面上，此皮膚／黏合介質的"三明治"接著置於擴散細胞上，以表皮膜的一側與接受室接觸，並將之夾緊。接著再以pH 4.0的檸檬酸／磷酸緩衝液充滿此接受室，將細胞置於一循環的水浴中，校正以維持皮膚表面溫度在攝氏32 ± 1度。

在測量前的時間間隔裏，接受室的整個內容均接受採收以進行尼古丁定量，接受室再以新鮮的檸檬酸／磷酸緩衝液填充，小心移去在皮膚／緩衝液界面的氣泡，在任何時間點t（Qt,微克／平方公分），每單位面積的穿透藥物累積量是依照以下的方程式決定的：

$$Q_t = \sum_{n=0}^{t} \frac{(C_n \times V)}{A}$$

此處Cn爲在相對時間時接受樣本內的藥物濃度（微克／毫升），V是接受室內液體的體積（約爲 6.3平方公分），而A則是細胞的擴散面積（0.64 平方公分）。對QtV · t所畫最佳狀況的直線的斜率，即爲穩定狀況下的流速

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）30

五、發明說明（29）

（Jss，微克／平方公分／小時）。

由在範例四中製備的活性層所產生的體外皮膚流顯示於表2中，尼古丁皮膚流隨著藥物負載呈直線增加，正如在圖5所呈現，直線的方程式爲 y = -31.505 + 0.71447x，而其關聯係數是 R2 = 0.987

表 2

層號	尼古丁濃度* (毫克／克)	體外流速 (微克／平方公分／小時)	皮膚號別
101	63.64	16.45 ± 3.99	2
102	73.77	20.20 ± 3.57	2
103	94.15	33.84 ± 5.25	2
104	109.06	44.61 ± 8.05	5
105	130.90	64.26 ± 12.74	5

* 濃度的表示法是以每克的黏合層含多少毫克尼古丁。

範例六

含有揮發性加強劑配方的活性albuterol層以在範例二所述的技術製備，並使用透明支持膠膜（史考區片1012, 3M公司）。加強劑是由乙醇／水／甘油單油酸／甲基月桂酸／月桂醇以體積70/15/5/5/5的比例的混合所組成，albuterol游離基溶解在加強劑中，以達到最後濃度爲100毫克／毫升，以醋酸調整酸鹼度到 H5.5 ，再以 2% 的羥基丙基纖維素

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（30）

（科魯歇(KLUCEL) GF）膠化，活性膠接著釋放到黏合層之間以形成一個活性層，活性層立即模裁剪成 5 平方公分的貼布，密封在鋁箔內襯的聚乙烯袋中，albuterol 的含量經分析爲每貼布4.14 ±0.29 毫克，體外皮膚流以範例五所述的方法測量時爲0.2 微克／平方公分／小時。

雖然以上的範例和敘述顯示適於做穿皮藥物輸送的活性尼古丁層的形成，相同的技術亦可應用以經由皮膚或黏膜輸送其他穿透物或藥物，因此，以上的例子只是呈現運用本發明的一項完整且適合的裝置，本發明的目的在於不同的揮發性和／或熱敏感藥物的適當配方的發現，以利用該配方使其製成穿透皮膚和黏膜的藥物輸送裝置，以便將其輸送到人體或其他動物的角質層或黏膜。因此，在此處所呈現的指導步驟範圍內，熟習此方面技術的人可以進行某些實驗以獲得最佳的配方，故本發明的範圍只受下列申請專利範圍及其功能上同等物之限制。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

30a

圖式元件符號說明

10：穿透皮膚之輸送裝置

14：藥物不透性遠端支持層

18：黏合組合層

19：遠端黏合層

20：近端黏合層

21：膠化藥物層

22：近端釋放層內襯

26：初級中間物黏合層

30：製程中釋放層內襯

34：次級中間物黏合層

36：突耳

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：含藥物之黏性複合透皮輸送裝置）

本文主要包括一種製造對熱敏感或揮發性藥品的穿皮藥物輸送裝置的方法，該裝置涵蓋一種含藥黏合組合層。該組合層具有一個已層化到遠端表面的不透性的支持材料；和一個近端可撕取的不透性的支持材料，該材料已修改成在對皮膚或黏膜使用該藥物時予以移去，使皮膚或黏膜層化到該組合層的近端表面。本方法構成提供包含第一層和第二層黏合層層化的步驟，而此二黏合層均包括已層化到指定支持物質的藥物可透性黏合層，而使另一對側的表面暴露出來。以膠體型式存在且選擇性地含有添加物，例如加強劑和保藏劑等的藥物，被釋放到第一或第二層黏合層的至少一個暴露表面上，接著再將第一層和第二層黏合層的暴露表面一起層化，如此一來，黏合層和膠化的藥物結合而形成一個含藥物的黏合複合層，其具有以個別的支持材料覆蓋的遠端和近端表面。用於製造層化的黏合劑可以是相同或不同的，只要藥品能與黏合劑共存即可。此一程序對於含尼古丁貼布的配方部分更特別地可接受，依照文內所涵蓋的方法來製造的藥物輸送裝置以及使用這些藥物輸送裝置的新法亦在本文所敘述的範圍。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A5
B5

四、英文發明摘要（發明之名稱：DRUG CONTAINING ADHESIVE COMPOSITE TRANSDERMAL DELIVERY DEVICE）

A method for making a transdermal drug delivery device for heat sensitive and volatile drugs is disclosed. The device contains a drug-containing adhesive composite layer having an impermeable backing material laminated to the distal surface thereof and a proximal peelable impermeable backing material adapted for removal for administering a drug to the skin or mucosa laminated to the proximal surface thereof. The method comprising the steps of providing first and second adhesive laminates each comprising a drug permeable adhesive layer having laminated to one surface one of said backing materials and having the opposing surface exposed. The drug, in gelled form and optionally containing additives such as enhancers and preservatives, is extruded onto at least one exposed surface of the first or second adhesive laminate followed by laminating together the exposed surfaces of the first and second adhesive laminate such that the adhesive layers and gelled drug are combined to form the drug-containing adhesive composite layer having the distal and proximal surfaces covered by the respective backing materials. The adhesives used in making up the laminates may be the same or different provided the drug is compatible with the adhesive. The process is particularly adaptable to the formulation of nicotine-containing patches. Drug delivery devices made according to the disclosed method and a method of using these drug delivery devices are also described.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

P410126

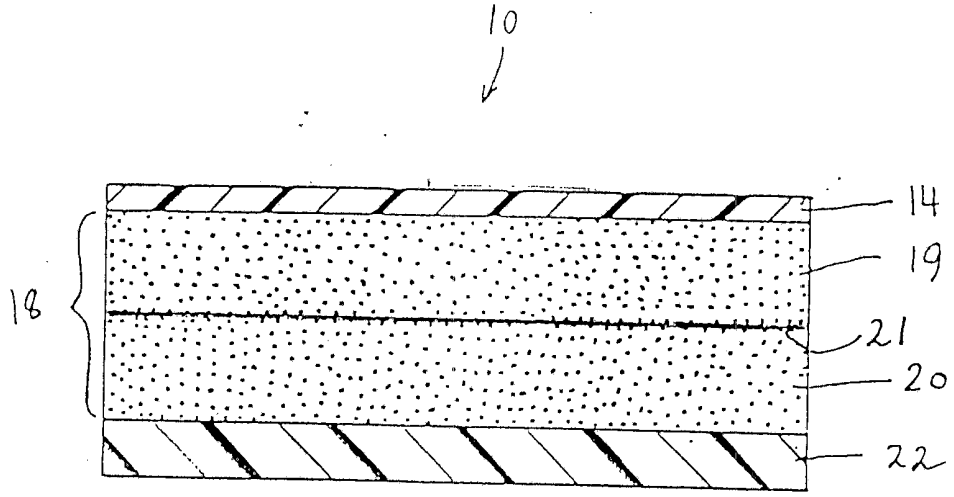

圖 1 第

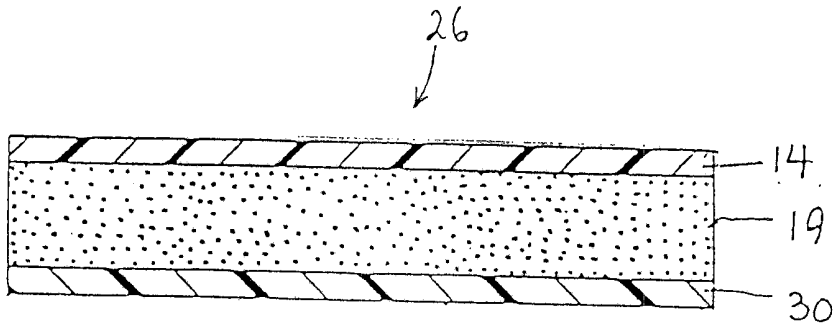

圖 2 第

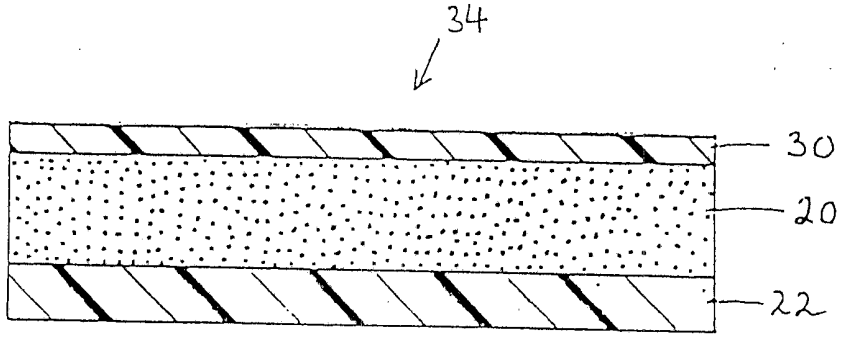

圖 3 第

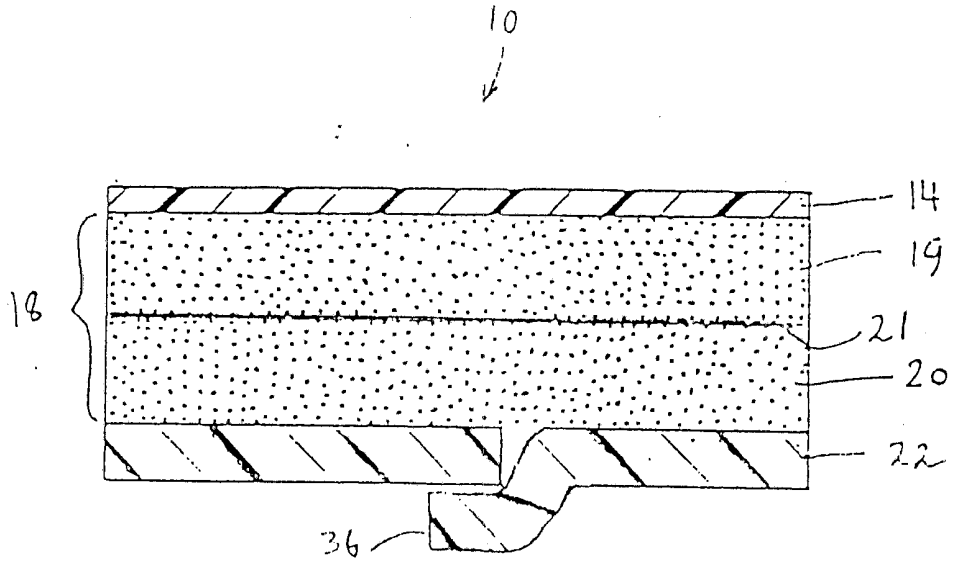

圖 4 第

六、申請專利範圍

1.一種用以製造穿透皮膚或黏膜之藥物輸送裝置(10)之方法，該裝置包括一含藥物黏合組合層(18)，具有一種對已層化至所述組合層之遠端表面之所述藥物爲不透性之遠端支持材料(14)，以及一片對所述藥物實質上爲不透性且適合去除而供投施藥物於已層化至所述組合層近端表面之皮膚或黏膜之近端可撕取膠膜(22)，所述方法包含以下步驟：

(a) 提供一包含一第一藥物通透黏合層(19)之第一黏合疊層(26)，所述遠端支持材料(14)已予層化至其一表面，且所述第一黏合層之相反表面已予暴露；

(b) 提供一包含一第二黏合層(20)之第二黏合疊層(34)，所述近端可撕取膠膜(22)已予層化至其一表面，且所述第二黏合層之相對表面已予暴露；

(c) 將凝膠形式之所述藥物(21)擠於所述第一或第二黏合層之至少一暴露表面上；以及

(d) 使所述第一黏合疊層(26)及所述第二黏合疊層(34)之暴露表面相層合，其中至少有一含有所述擠出之膠化藥物(21)，如此所述第一(19)及第二(20)黏合層與所述膠化藥物(21)結合形成所述含藥物黏合組合層(18)，而所述遠端支持材料(14)覆蓋其一表面且所述近端可撕取膠膜(22)覆蓋其相反表面。

2.如申請專利範圍第1項之方法，其中所述膠化藥物(21)之擠出工作及所述疊層(26及34)各所述暴露表面之所述層合工作爲一連續之程序。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

3.如申請專利範圍第2項之方法，其中擠出及層合等步驟大致同時發生。

4.如申請專利範圍第1項之方法，其中所述藥物具有低於100 ℃之熔點，在該溫度分解或去活化。

5.如申請專利範圍第5項之方法，其中所述溫度低於75℃。

6.如申請專利範圍第1項之方法，其中所述藥物爲尼古丁或其酸加成鹽。

7.如申請專利範圍第6項之方法，其中所述藥物爲尼古丁鹼基。

8.如申請專利範圍第1項之方法，其中所述藥物係藉添加少量之一由羥基丙基纖維素、羥基甲基纖維素、甲基纖維素及丙烯酸稠化劑所組成集團中選出之份子予以膠化。

9.如申請專利範圍第8項之方法，其中包含所述第一(19)及所述第二(20)黏合層之黏合劑係丙烯酸、乙酸乙烯酯、天然及合成橡膠、次乙基乙烯基乙酸酯共聚物、聚矽氧烷、聚丙烯酸酯、聚胺基甲酸乙酯、塑化重量聚醚嵌段醯胺共聚物、及其等之混合物所組成集團中之一份子。

10.如申請專利範圍第9項之方法，其中包含所述第一(19)及所述第二(20)黏合層之黏合劑不相同。

11.如申請專利範圍第10項之方法，其中所述藥物在包含第一黏合層(19)之黏合劑內具有較包含第二黏合層(20)之黏合劑爲大之滲透率，從而使第二黏合層(20)對藥物之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

離開該裝置向皮膚或黏膜擴散作速率限制。

12.如申請專利範圍第10項之方法，其中所述藥物在包含第二黏合層(20)之黏合劑內具有較包含第一黏合層(19)之黏合劑爲大之滲透率，從而提供藥物之迅速釋離第二黏合層(20)及由第一黏合層(19)之持續釋出。

13.如申請專利範圍第10項之方法，其中至少有一在第一黏合層(19)及第二黏合層(20)所組成集團中之份子包含一具有一近端黏合層及一遠端黏合層之組合黏合層，其中包含該近端黏合層及該遠端黏合層之各黏合劑對所述藥物具有不同之滲透率，從而影響該裝置之藥物輸送。

14.如申請專利範圍第9項之方法，其中包含所述第一黏合層(19)及所述第二黏合層(20)之黏合劑爲相同。

15.如申請專利範圍第14項之方法，其中所述黏合劑係由經交聯及未交聯之丙烯酸共聚物所組成集團中選出。

16.如申請專利範圍第9項之方法，其中膠化藥物(21)亦含有一抗氧化劑。

17.如申請專利範圍第3項之方法，其中膠化藥物(21)包括穿透加强劑、抗刺激劑、及溶解劑所組成集團中之一份子。

18.如申請專利範圍第17項之方法，其中膠化藥物(21)包括一用以便利藥物經由皮膚或黏膜輸送之穿透加强劑。

19.如申請專利範圍第18項之方法，其中穿透加强劑係一由一溶劑及一細胞膜封干擾化合物暨其等之混合物所組成集團中選出之份子。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

20.如申請專利範圍第19項之方法，其中所述溶劑係一由水、二醇、C_1-C_3烷醇、二甲基亞楓、二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、2-吡咯酮、N-(2-羥基乙基)吡咯酮、N-甲基吡咯酮、1-烷基咪唑環己-2-酮、及1-芳基咪唑環己-2-酮所組成集團中選出之份子，而細胞膜封干擾化合物係一由肉荳蔻酸異丙酯、月桂酸甲酯、油酸、油醇、單乙酸甘油酯、二乙酸甘油酯、三乙酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、單月桂酸甘油酯、丙二醇單月桂酸酯及山梨醇酯類所組成集團中選出之份子。

21.一種穿透皮膚或黏膜之藥物輸送裝置(10)，包括一含藥物黏合組合層(18)，具有一種對已層化至所述組合層(18)之遠端表面之所述藥物爲不透性之遠端支持材料(14)，以及一片對所述藥物實質上爲不透性之適合去除而供投施藥物於已層化至所述組合層(18)近端表面之皮膚或黏膜之近端可撕取膠膜(22)，所述含藥物黏合組合層(18)係以一包含以下步驟之方法製成：

(a) 提供一包含一第一藥物通透黏合層(19)之第一黏合疊層(26)，所述遠端支持材料(14)已予層化至其一表面，且所述第一黏合層(19)之相反表面已予暴露；

(b) 提供一包含一第二黏合層(20)之第二黏合疊層(34)，所述近端可撕取膠膜(22)已予層化至其一表面，且所述第二黏合層(20)之相對表面已予暴露；

(c) 將凝膠形式之所述藥物(21)擠於所述第一(19)或第二(20)黏合層之至少一暴露表面上；以及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

(d) 使所述第一黏合疊層(26)及所述第二黏合疊層(34)之暴露表面相層合，其中至少有一含有所述擠出之膠化藥物(21)，如此所述第一(19)及第二(20)黏合層與所述膠化藥物(21)結合形成所述含藥物黏合組合層(18)，而所述遠端支持材料(14)覆蓋其一表面且所述近端可撕取膠膜(22)覆蓋其相反表面。

22.如申請專利範圍第21項之裝置，其中所述膠化藥物(21)之擠出工作及所述疊層（26及34）各所述暴露表面之所述層合工作爲一連續之程序。

23.如申請專利範圍第22項之裝置，其中擠出及層合等步驟大致同時發生。

24.如申請專利範圍第21項之裝置，其中所述藥物具有低於100 ℃之熔點，在該溫度分解或去活化。

25.如申請專利範圍第24項之裝置，其中所述溫度低於75℃。

26.如申請專利範圍第21項之裝置，其中所述藥物爲尼古丁或其酸加成鹽。

27.如申請專利範圍第26項之裝置，其中所述藥物爲尼古丁鹼基。

28.如申請專利範圍第21項之裝置，其中所述藥物係藉添加少量之一由羥基丙基纖維素、羥基甲基纖維素、甲基纖維素及丙烯酸稠化劑所組成集團中選出之份子予以膠化。

29.如申請專利範圍第28項之裝置，其中包含所述第一

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

(19)及所述第二(20)黏合層之黏合劑係丙烯酸、乙酸乙烯酯、天然及合成橡膠、次乙基乙烯基乙酸酯共聚物、聚矽氧烷、聚丙烯酸酯、聚胺基甲酸乙酯、塑化重量聚醚嵌段醯胺共聚物、及其等之混合物所組成集團中之一份子。

30.如申請專利範圍第29項之裝置，其中包含所述第一(19)及所述第二(20)黏合層之黏合劑不相同。

31.如申請專利範圍第30項之裝置，其中所述藥物在包含第一黏合層(19)之黏合劑內具有較包含第二黏合層(20)之黏合劑爲大之滲透率，從而使第二黏合層(20)對藥物之離開裝置(10)向皮膚或黏膜擴散作速率限制。

32.如申請專利範圍第30項之裝置，其中所述藥物在包含第二黏合層(20)之黏合劑內具有較包含第一黏合層(19)之黏合劑爲大之滲透率，從而提供藥物之迅速釋離第二黏合層(20)及由第一黏合層(19)之持續釋出。

33.如申請專利範圍第30項之裝置，其中至少有一在第一黏合層(19)及第二黏合層(20)所組成集團中之份子包含一具有一近端黏合層及一遠端黏合層之組合黏合層，其中包含該近端黏合層及該遠端黏合層之各黏合劑對所述藥物具有不同之滲透率，從而影響該裝置之藥物輸送。

34.如申請專利範圍第29項之裝置，其中包含所述第一黏合層(19)及所述第二黏合層(20)之黏合劑爲相同。

35.如申請專利範圍第34項之裝置，其中所述黏合劑係由經交聯及未交聯之丙烯酸共聚物所組成集團中選出。

36.如申請專利範圍第29項之裝置，其中膠化藥物(21)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

亦含有一抗氧化劑。

37.如申請專利範圍第23項之裝置，其中膠化藥物(21)包括穿透加强劑、抗刺激劑、及溶解劑所組成集團中之一份子。

38.如申請專利範圍第37項之裝置，其中膠化藥物(21)包括一用以便利藥物經由皮膚或黏膜輸送之穿透加强劑。

39.如申請專利範圍第38項之裝置，其中穿透加强劑係一由一溶劑及一細胞膜封干擾化合物暨其等之混合物所組成集團中選出之份子。

40.如申請專利範圍第39項之裝置，其中所述溶劑係一由水、二醇、C_1-C_3烷醇、二甲基亞碸、二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、2-吡咯酮、N-(2-羥基乙基)吡咯酮、N-甲基吡咯酮、1-烷基咪唑環己-2-酮、及1-芳基咪唑環己-2-酮所組成集團中選出之份子，而細胞膜封干擾化合物係一由肉荳蔻酸異丙酯、月桂酸甲酯、油酸、油醇、單乙酸甘油酯、二乙酸甘油酯、三乙酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、單月桂酸甘油酯、丙二醇單月桂酸酯及山梨醇酯類所組成集團中選出之份子。

41.一種用以將一藥物經由一個體之皮膚或黏膜輸送之穿透皮膚或黏膜之藥物輸送裝置(10)，包括一含藥物黏合組合層(18)，後者包含一第一藥物通透黏合層(19)、一第二藥物通透黏合層(20)以及一置於其間之膠化藥物層(21)，其中所述黏合組合層(18)具有一種對已層化至所述第一黏合層(19)之遠端表面之所述藥物爲不透性之遠端支持材

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

料(14)，以及一片對所述藥物實質上爲不透性之適合去除而供投施藥物於已層化至所述第二黏合層(20)近端表面之皮膚或黏膜之近端可撕取膠膜(22)。

42.如申請專利範圍第41項之裝置，其中所述藥物具有低於100 ℃之熔點，在該溫度分解或去活化。

43.如申請專利範圍第42項之裝置，其中所述溫度低於75℃。

44.如申請專利範圍第41項之裝置，其中所述藥物爲尼古丁或其酸加成鹽。

45.如申請專利範圍第44項之裝置，其中所述藥物爲尼古丁鹼基。

46.如申請專利範圍第41項之裝置，其中所述藥物係藉添加少量之一由羥基丙基纖維素、羥基甲基纖維素、甲基纖維素及丙烯酸稠化劑所組成集團中選出之份子予以膠化。

47.如申請專利範圍第46項之裝置，其中包含所述第一(19)及所述第二(20)黏合層之黏合劑係丙烯酸、乙酸乙烯酯、天然及合成橡膠、次乙基乙烯基乙酸酯共聚物、聚矽氧烷、聚丙烯酸酯、聚胺基甲酸乙酯、塑化重量聚醚嵌段醯胺共聚物、及其等之混合物所組成集團中之一份子。

48.如申請專利範圍第47項之裝置，其中包含所述第一(19)及所述第二(20)黏合層之黏合劑不相同。

49.如申請專利範圍第48項之裝置，其中所述藥物在包含第一黏合層(19)之黏合劑內具有較包含第二黏合層(20)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

之黏合劑爲大之滲透率，從而使第二黏合層(20)對藥物之離開裝置(10)向皮膚或黏膜擴散作速率限制。

50.如申請專利範圍第48項之裝置，其中所述藥物在包含第二黏合層(20)之黏合劑內具有較包含第一黏合層(19)之黏合劑爲大之滲透率，從而提供藥物之迅速釋離第二黏合層(20)及由第一黏合層(19)之持續釋出。

51.如申請專利範圍第48項之裝置，其中至少有一在第一黏合層(19)及第二黏合層(20)所組成集團中之份子包含一具有一近端黏合層及一遠端黏合層之組合黏合層，其中包含該近端黏合層及該遠端黏合層之各黏合劑對所述藥物具有不同之滲透率，從而影響該裝置之藥物輸送。

52.如申請專利範圍第47項之裝置，其中包含所述第一黏合層(19)及所述第二黏合層(20)之黏合劑爲相同。

53.如申請專利範圍第52項之裝置，其中所述黏合劑係由經交聯及未交聯之丙烯酸共聚物所組成集團中選出。

54.如申請專利範圍第47項之裝置，其中膠化藥物(21)亦含有一抗氧化劑。

55.如申請專利範圍第41項之裝置，其中膠化藥物(21)包括穿透加强劑、抗刺激劑、及溶解劑所組成集團中之一份子。

56.如申請專利範圍第55項之裝置，其中膠化藥物(21)包括一用以便利藥物經由皮膚或黏膜輸送之穿透加强劑。

57.如申請專利範圍第56項之裝置，其中穿透加强劑係一由一溶劑及一細胞膜封干擾化合物暨其等之混合物所組

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

成集團中選出之份子。

58.如申請專利範圍第57項之裝置，其中所述溶劑係一由水、二醇、C_1-C_3烷醇、二甲基亞碸、二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、2-吡咯酮、N-(2-羥基乙基)吡咯酮、N-甲基吡咯酮、1-烷基咪唑環己-2-酮、及1-芳基咪唑環己-2-酮所組成集團中選出之份子，而細胞膜封干擾化合物係一由肉荳蔻酸異丙酯、月桂酸甲酯、油酸、油醇、單乙酸甘油酯、二乙酸甘油酯、三乙酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、單月桂酸甘油酯、丙二醇單月桂酸酯及山梨醇酯類所組成集團中選出之份子。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製