



(21)申請案號：107135751

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 11 日

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

A61K31/155 (2006.01)

A61K47/34 (2017.01)

(30)優先權：2017/10/11 美國

62/570,748

2017/12/05 歐洲專利局

17205538.6

(71)申請人：德商洛曼治療系統股份有限公司 (德國) LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG (DE)

德國

美商陶氏矽膠公司 (美國) DOW SILICONES CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：艾強柏克 馬可 EMGENBROICH, MARCO (DE)；普林斯 伊娃瑪麗 PRINZ, EVA-MARIE (DE)；克萊恩 埃爾克 KLEIN, ELKE (DE)；克勞斯 駭克 KLUTH, HEIKE (DE)；湯瑪斯 澤維爾 THOMAS, XAVIER (FR)；納特克 琳達 NARTKER, LINDA SUE (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：11 共 165 頁

(54)名稱

用於經皮投予胍法辛 (guanfacine) 的包含聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之經皮治療系統
 TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR THE TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF
 GUANFACINE COMPRISING A SILICONE ACRYLIC HYBRID POLYMER

(57)摘要

本發明關於一種用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，該含胍法辛的層結構包含：

A) 背襯層；及

B) 含胍法辛的層；

其中該經皮治療系統包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。

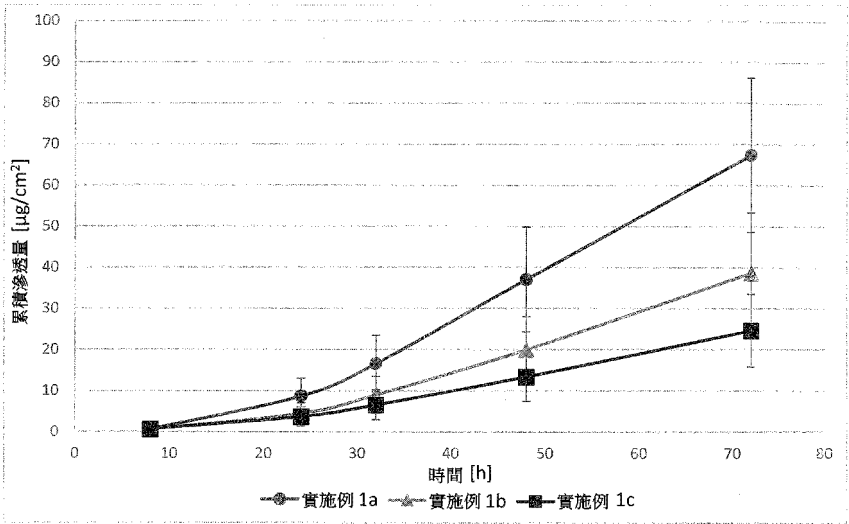
The present invention relates to a transdermal therapeutic system for the transdermal administration of guanfacine comprising a guanfacine-containing layer structure, said guanfacine-containing layer structure comprising:

A) a backing layer; and

B) a guanfacine-containing layer;

wherein the transdermal therapeutic system comprises at least one silicone acrylic hybrid polymer.

指定代表圖：



【圖 1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於經皮投予胍法辛 (g u a n f a c i n e) 的包含聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之經皮治療系統

【英文發明名稱】

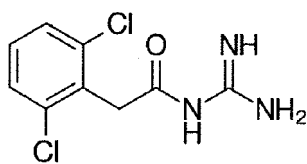
TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR THE
TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF GUANFACINE
COMPRISING A SILICONE ACRYLIC HYBRID POLYMER

【技術領域】

【 0001 】 本發明關於用於經皮投予胍法辛 (guanfacine)至全身循環之經皮治療系統(TTS)，及其製造方法、治療方法和用途。

【先前技術】

【 0002 】 活性劑胍法辛 (guanfacine)(亦稱為 N-(胺基亞胺基甲基)-2,6-二氯-苯乙醯胺， $C_9H_9Cl_2N_3O$ ，CAS 號 29110-47-2)為用於治療高血壓和注意力不足過動症 (ADHD)之交感神經阻斷劑。其為中樞作用型 $\alpha(2)$ -腎上腺素能受體促效劑。其具有下列化學式：



【0003】目前，胍法辛可由市面購得，例如呈包含從1至4 mg胍法辛的立即釋放型或控制釋放型錠劑之形式。錠劑適合於每天投予一次。

【0004】然而，例如就患者順從性而言，口服投予活性劑具有缺點。此外，一旦攝取延長釋放型錠劑，則例如鑒於過量給藥或不耐性徵象而不可能快速終止治療。

【0005】因此，對用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統存有需求。特別地，對適合於以單一施加從而改良患者順從性的多天療法之TTS存有需求。

【發明內容】

本發明之目的及概述

【0006】本發明之目的因此為提供用於經皮投予胍法辛之TTS。特別地，本發明之目的係提供用於經皮投予胍法辛之TTS，其提供足以達成治療有效劑量的皮膚滲透率。

【0007】本發明之另一目的為提供用於經皮投予胍法辛之TTS，以提供治療有效量的胍法辛經歷至少24小時，較佳是至少72小時，更佳是約84小時。特別地，本發明之目的為於整個時段內提供治療有效量，其中將TTS施加至皮膚，藉由在例如至少24小時，較佳為至少72小時，更佳為約84小時之施加時間後更換TTS而容許全天候治療。

【0008】本發明之另一目的為提供用於經皮投予胍法辛之TTS，其中當與口服投予相比時，胍法辛血漿濃度的

波動減少，特別是以穩定狀態。

【0009】本發明之另一目的為提供用於經皮投予胍法辛之TTS，其具有高的活性成分利用率。

【0010】本發明之另一目的為提供用於經皮投予胍法辛之TTS，其從大小和厚度的觀點係符合方便施加的需求及/或製造容易且具有成本效益。

【0011】此等及其他目的係由本發明實現，根據本發明的一個態樣，其關於用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，該含胍法辛的層結構包含：

A)背襯層；及

B)含胍法辛的層；

其中該經皮治療系統包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。

【0012】頃發現包含聚矽氧丙烯酸系混成聚合物的根據本發明之TTS提供在恆定及連續的胍法辛輸送方面的有利性質。特別地，根據本發明之TTS在至少24小時，較佳是至少72小時，更佳是約84小時之時段內提供適當胍法辛之滲透率和適當滲透量。

【0013】根據某些態樣，本發明亦關於如上文所述的用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層為含胍法辛的基質層，其包含：

i)胍法辛；及

ii)至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。

【0014】在某些較佳實施態樣中，含胍法辛的層結構進一步包含至少一種添加劑選自由下列所組成之群組：分散劑、滲透增強劑、及助溶劑。

【0015】根據一個特定態樣，本發明關於一種用於經皮投予胍法辛(guanfacine)之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，該含胍法辛的層結構包含：

A)背襯層；及

B)含胍法辛的層，較佳含胍法辛的基質層，其包含；

i)胍法辛，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從3至13重量%；

ii)至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從74至89重量%；

iii)至少一種分散劑，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從2至6重量%；

iv)至少一種滲透增強劑，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從2至6重量%；及

v)隨意地至少一種助溶劑，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從0.5至4重量%。

【0016】根據本發明之某些實施態樣，根據本發明之經皮治療系統係用於治療人類患者之方法中，較佳地係使用於治療年齡從6歲到17歲的人類患者之方法中。特別地，根據本發明之經皮治療系統係用於治療人類患者(較佳年齡從6歲到17歲的人類患者)之高血壓或注意力不足過動症(ADHD)及/或用作為刺激藥物治療的輔助性治療之方

法中。關於這些醫療用途，根據本發明之TTS較佳地係施加至患者的皮膚經歷至少24小時，更佳至少72小時，最佳約84小時。

【0017】根據某些實施態樣，本發明進一步關於一種治療人類患者(較佳年齡從6歲到17歲的人類患者)之方法，其係藉由將根據本發明之經皮治療系統施加至患者的皮膚。特別地，本發明關於一種治療人類患者(較佳年齡從6歲到17歲的人類患者)的高血壓或注意力不足過動症(ADHD)之方法，其係藉由將根據本發明之經皮治療系統係施加至患者的皮膚。關於這些方法，較佳的是根據本發明之TTS係施加至患者的皮膚經歷至少24小時，更佳是至少72小時，最佳是約84小時。

【0018】根據一其他態樣，本發明關於一種用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，其中該經皮治療系統以經皮輸送而提供一或多個選自由下列所組成之群組的藥物動力學參數：

從10至600(ng/mL)h之 AUC_{0-24} ，

從30至1800(ng/mL)h之 AUC_{0-72} ，

從35至2100(ng/mL)h之 AUC_{0-84} ，

小於2.0之 C_{max} 對 C_{24} 的比值，

小於3.0之 C_{max} 對 C_{72} 的比值，及

小於3.5之 C_{max} 對 C_{84} 的比值。

【0019】根據又一其他態樣，本發明關於包含胍法辛的經皮治療系統，其係用於以經皮投予胍法辛治療人類患

者(較佳年齡從6歲到17歲的人類患者)之方法中，其中該經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少24小時，較佳是至少72小時，更佳是約84小時。

【0020】根據又一其他態樣，本發明關於胍法辛，其係用於以經皮治療系統經皮投予胍法辛治療人類患者(較佳年齡從6歲到17歲的人類患者)之方法中，其中該經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少24小時，較佳是至少72小時，更佳是約84小時。

【0021】根據又一其他態樣，本發明關於一種以經皮投予胍法辛治療人類患者(較佳年齡從6歲到17歲的人類患者)之方法，其中該經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少24小時，較佳是至少72小時，更佳是約84小時。

【0022】根據另一態樣，本發明關於一種製造用於根據本發明的經皮治療系統之含胍法辛的層之方法，其包含下列步驟：

- 1)組合至少下列組分
 - i)胍法辛；及
 - ii)至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物；以獲得塗料組成物；
- 2)將該塗料組成物塗覆在背襯層或離型襯墊上以獲得經塗覆之塗料組成物；及
- 3)將經塗覆之塗料組成物乾燥以形成含胍法辛的層。

【0023】較佳地該聚矽氧丙烯酸系混成聚合物係以溶液提供，其中該溶劑為乙酸乙酯或正庚烷，較佳為乙酸乙

酯。

【0024】根據又另一態樣，本發明關於一種藉由根據本發明之方法可獲得之經皮治療系統。

定義

【0025】在本發明的意義內，術語“經皮治療系統”(TTS)係指活性劑(例如胍法辛)經由經皮輸送而投予至全身循環且係指整體個別的給藥單元之系統，其在移除隨意存在的離型襯墊後施加患者皮膚且其包含在含活性劑的層結構中之治療有效量的活性劑及在含活性劑的層結構之頂端上的隨意額外黏合覆蓋層。含活性劑的層結構可位於離型襯墊(可分離的保護層)上，因此，TTS可另外包含離型襯墊。在本發明的意義內，術語“TTS”特別係指例如經由電離子透入或微穿孔提供經皮輸送之系統，排除主動輸送。經皮治療系統亦可稱為經皮藥物輸送系統(TDDS)或經皮輸送系統(TDS)。

【0026】在本發明的意義內，術語“含胍法辛的層結構”係指含有治療有效量的胍法辛且包含背襯層和至少一種含胍法辛的層之層結構。較佳地，含胍法辛的層結構為含胍法辛的自黏合層結構。

【0027】在本發明的意義內，術語“治療有效量”係指，當以TTS投予至患者時，TTS中的活性劑之量足以治療、預防或降低人類患者之高血壓或注意力不足過動症(ADHD)或足以用於人類患者之刺激藥物治療的輔助性治

療。TTS通常於系統中含有比實際提供至皮膚和全身性循環更多量的活性物。此過量的活性劑通常為提供足夠自TTS輸送至全身性循環的驅動力所必要的。

【0028】在本發明的意義內，術語“活性物”、“活性劑”及類似者，以及術語“胍法辛”係指呈任何醫藥上可接受的化學和形態學形式及物理狀態之胍法辛。此等形式包括而不限於呈其游離鹼形式的胍法辛、質子化或部分質子化胍法辛、胍法辛鹽及特別是藉由添加無機或有機酸所形成的酸加成鹽，諸如胍法辛鹽酸鹽或胍法辛酒石酸鹽、溶劑合物、水合物、晶籠化合物、共晶體、複合物等等、以及呈可微粒化、晶形及/或非晶形之粒子形式的胍法辛、及前述形式的任何混合物。胍法辛在包含於介質(諸如溶劑)中的情況下較佳地以分散形式存在。

【0029】當提及胍法辛以特定的形式用於製造TTS時，這不排除在最終TTS中此形式的胍法辛與含胍法辛的層結構之其他成分之間的相互作用，例如的鹽形成或複合作用。此意指即使所包括的胍法辛係呈其游離鹼形式，其亦可以質子化或部分質子化形式或呈酸加成鹽形式存在於最終TTS中，或若所包括的胍法辛係呈鹽形式，則其一部分仍可以游離鹼存在於最終的TTS中。除非另有指示，特別地在層結構中之胍法辛的量與在TTS的製造期間包括在TTS中之胍法辛的量有關，且以呈游離鹼形式的胍法辛為基礎計算。例如，當在製造期間TTS中包括a)0.1 mmol(等於24.61 mg)胍法辛鹼或b)0.1 mmol(等於27.71 mg)胍法辛

鹽酸鹽時，則在本發明的意義內，在層結構中之胍法辛的量於兩種情況中皆為 24.06 mg，亦即 0.1 mmol。

【0030】在 TTS 製造期間包括在 TTS 中的胍法辛起始材料可呈粒子形式。胍法辛可例如以粒子形式存在於含活性劑的層結構中，該等粒子較佳地均勻分散在含活性劑的層結構內。

【0031】在本發明的意義內，術語“粒子”係指包含個別粒子的固體微粒材料，其大小與材料相比是微不足道的。特別地，粒子為包括非晶形和晶形材料之固體，包括塑性/可變形固體。

【0032】在本發明的意義內，術語“分散”係指其中使起始材料(例如胍法辛)不溶解或不完全溶解的步驟或步驟之組合。就本發明意義而言，分散包含溶解一部分的起始材料(例如胍法辛粒子)，其係取決於起始材料的溶解度(例如胍法辛在塗料組成物中的溶解度)而定。

【0033】有兩種主要類型的 TTS 用於活性劑輸送，亦即基質型 TTS 及儲庫型 TTS。基質型 TTS 中的活性劑的釋放主要以包括活性劑本身的基質控制。與此相反，儲庫型 TTS 典型地需要可控制活性劑的釋放之速率控制膜。原則上，基質型 TTS 亦可含有速率控制膜。然而，與儲庫型 TTS 相比，基質型 TTS 的優點在於通常不需要速率決定膜，且不會由於膜破裂而發生劑量傾釋(dose dumping)。總之，基質型經皮治療系統(TTS)在製造上不太複雜且患者可容易及方便使用。

【0034】在本發明的意義內，“基質型TTS”係指其中活性物均勻溶解及/或分散在聚合物載體(亦即基質)中的系統或結構，該聚合物載體與活性劑及隨意地其餘成分形成基質層。在該系統中，基質層控制活性劑自TTS釋放。較佳地，基質層具有足以自支撐的黏著力，所以不需要密封在其他層之間。據此，在本發明之一實施態樣中，含活性劑的層可為含活性劑的基質層，其中活性劑均勻分布在聚合物基質內。在某些實施態樣中，含活性劑的基質層可包含二種含活性劑的基質層，彼等可層合在一起。基質型TTS可特別呈“黏合劑包藥物(drug-in-adhesive)”型TTS之形式，其係指其中活性物均勻溶解及/或分散在壓敏性黏合劑基質內的系統。關於此點，含活性劑的基質層也可稱為含活性劑的壓敏性黏合劑層或含活性劑的壓敏性黏合劑基質層。包含溶解及/或分散在聚合物凝膠(例如水凝膠)內的活性劑之TTS亦被認為是根據本發明之基質型。

【0035】具有含液體活性劑的儲庫之TTS亦以術語“儲庫型TTS”稱之。在該系統中，活性劑的釋放較佳地以速率控制膜控制。特別地，儲庫係密封在背襯層與速率控制膜之間。據此，在一個實施態樣中，含活性劑的層可為含活性劑的儲庫層，其較佳地包含液體儲庫，該儲庫包含活性劑。此外，儲庫型TTS通常另外包含皮膚接觸層，其中儲庫層及皮膚接觸層可以速率控制膜分開。在儲庫層中，活性劑較佳地溶解在溶劑(諸如乙醇或水)中或聚矽氧油中。皮膚接觸層通常具有黏合性質。

【0036】在本發明的意義內，儲庫型TTS不被理解為基質型。然而，微儲庫型TTS(具有內部含活性物的相之沉積物(例如球體、液滴)分散於外部聚合物相的兩相系統)在此項技術中被認為是基質型TTS與儲庫型TTS的混合形式，其在藥物運送及藥物輸送的概念上不同於均勻的單一相基質型TTS及儲庫型TTS，該微儲庫型TTS被認為是在本發明的意義內之基質型。微儲庫液滴的大小可以光學顯微量測法(例如以包括照像機(例如Leica DSC320)之Leica MZ16)測定，其係藉由以介於10與400倍之間的放大倍率(取決於所需之檢測限度而定)在不同的位置上取得微儲庫的照片。藉由使用成像分析軟體，可測定微儲庫的大小。

【0037】在本發明的意義內，術語“含活性劑的層”係指含有活性劑且提供釋放面積之層。該術語涵蓋含活性劑的基質層及含活性劑的儲庫層。若含活性劑的層為含活性劑的基質層，則該層係存在於基質型TTS中。若聚合物為壓敏性黏合劑，則基質層亦可表示為TTS之黏合層，所以沒有額外的皮膚接觸層存在。或者，額外的皮膚接觸層可以黏合層存在及/或提供黏合覆蓋層。通常製造額外的皮膚接觸層，以使其不含活性劑。然而，活性劑由於濃度梯度而隨時間自基質層遷移至額外的皮膚接觸層，直到達成平衡為止。額外的皮膚接觸層可存在於含活性劑的基質層上或以膜(較佳為速率控制膜)與含活性劑的基質層分開。較佳地，含活性劑的基質層具有足夠的黏合性質，所以沒有額外的皮膚接觸層存在。若含活性劑的層為含活性劑的

儲庫層，則該層存在於儲庫型TTS中，且該層包含在液體儲庫中的活性劑。此外，較佳地存在額外的皮膚接觸層，以便提供黏合性質。較佳地，速率控制膜分開儲庫層與額外的皮膚接觸層。可製造額外的皮膚接觸層，以使其不含活性劑或含有活性劑。若額外的皮膚接觸層不含活性劑，則活性劑由於濃度梯度而隨時間自儲庫層遷移至皮膚接觸層，直到達成平衡為止。另外可提供黏合覆蓋層。

【0038】如本文所用，含活性劑的層較佳為含活性劑的基質層，且其被稱為最終凝固層。較佳地，含活性劑的基質層係在塗覆及乾燥如本文所述的含溶劑之塗料組成物後獲得。或者含活性劑的基質層係在熔融塗覆及冷卻後獲得。含活性劑的基質層亦可藉由層合具有相同組成物的二或多個此等凝固層(例如經乾燥或冷卻之層)來製造，以提供所欲面積重量。基質層可為自黏合(呈壓敏性黏合劑基質層的形式)，或TTS可包含壓敏性黏合劑之額外皮膚接觸層以提供足夠的膠黏性。較佳地，基質層為壓敏性黏合劑基質層。隨意地，黏合覆蓋層可隨意地存在。

【0039】在本發明的意義內，術語“壓敏性黏合劑”(亦縮寫為“PSA”)係指特別地以手指壓力黏附、永久膠黏、發揮強的保持力且應可自光滑表面移除而不留下殘餘物的材料。當與皮膚接觸時，壓敏性黏合劑層為“自黏合”，亦即對皮膚提供黏合性，所以通常不需要用於固定於皮膚上之其他助劑。“自黏合”層結構包括用於皮膚接觸的壓敏性黏合劑層，其可以壓敏性黏合基質層形式或以額

外的層形式(亦即壓敏性黏合皮膚接觸層)提供。仍可使用黏合覆蓋層以提高黏合性。壓敏性黏合劑的壓敏性黏合性質取決於所使用之聚合物或聚合物組成物。

【0040】在本發明的意義內，術語“聚矽氧丙烯酸系混成聚合物”係指包括聚矽氧亞類及丙烯酸酯亞類的重複單元之聚合產物。聚矽氧丙烯酸系混成聚合物因此包含聚矽氧相及丙烯酸相。較佳地，聚矽氧丙烯酸系混成聚合物包含某重量比(例如從60：40至40：60)之聚矽氧相及丙烯酸酯相，亦即聚矽氧亞類及丙烯酸酯亞類。術語“聚矽氧丙烯酸系混成”旨在表示不僅僅是聚矽氧系亞類與丙烯酸酯系亞類的簡單摻合。而是，該術語表示包括已聚合在一起的聚矽氧系亞類及丙烯酸酯系亞類之經聚合的混成物種。聚矽氧丙烯酸系混成聚合物也可稱為“聚矽氧丙烯酸酯混成聚合物”，因為術語丙烯酸酯及丙烯酸系在本發明所使用之混成聚合物的上下文中可交換使用。

【0041】在本發明的意義內，術語“聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑”係指呈壓敏性黏合劑形式的聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑係說明於例如EP 2 599 847及WO 2016/130408中。聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑的實例包括由Dow Corning製造且於正庚烷或乙酸乙酯中供應之PSA系列7-6100及7-6300(7-610X及7-630X；X=1基於正庚烷/X=2基於乙酸乙酯)。頃發現，取決於供應聚矽氧丙烯酸系混成PSA之溶劑，形成聚矽氧或丙烯酸之連續的外相及對應的不連續的

內相之聚矽氧相及丙烯酸相的排列係不同。若聚矽氧丙烯酸系混成PSA係於正庚烷中供應，則組成物含有連續的聚矽氧外相及不連續的丙烯酸系內相。若聚矽氧丙烯酸系混成PSA組成物係於乙酸乙酯中供應，則組成物含有連續的丙烯酸系外相及不連續的聚矽氧內相。

【0042】在本發明的意義內，術語“非混成聚合物”同義地用於不包括混成種類之聚合物。較佳地，非混成聚合物為壓敏性黏合劑(例如基於聚矽氧或基於丙烯酸酯之壓敏性黏合劑)。

【0043】在本發明的意義內，術語“包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物”包含聚矽氧樹脂、聚矽氧聚合物、及提供該丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的封端劑之縮合反應產物。應該理解的是包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物可只包括丙烯酸酯官能性、只包括甲基丙烯酸酯官能性、或丙烯酸酯官能性和甲基丙烯酸酯官能性二者。

【0044】如本文所使用，含活性劑的基質層為含有溶解或分散在至少一種聚合物中之活性劑的層，或為含有溶解在溶劑中以形成活性劑-溶劑混合物之活性劑的層，該活性劑-溶劑混合物以沉澱物(特別為液滴)形式分散在至少一種聚合物中。較佳地，至少一種聚合物為基於聚合物之壓敏性黏合劑(例如聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑)。在本發明的意義內，術語“壓敏性黏合劑層”係指自含溶劑

的黏合劑塗料組成物在塗覆於薄膜上及蒸發溶劑後所獲得之壓敏性黏合劑層。

【0045】在本發明的意義內，術語“皮膚接觸層”係指包括在含活性劑的層結構中之在投予期間與患者皮膚直接接觸的層。此可為含活性劑的層。當TTS包括額外的皮膚接觸層時，則含活性劑的層結構之其他層不與皮膚接觸且不必具有自黏合性質。如上文所概述，黏附於含活性劑的層之額外皮膚接觸層可隨時間吸收部分的活性劑。額外的皮膚接觸層可用於增強黏附性。額外的皮膚接觸層及含活性劑的層之大小通常共同延伸且對應於釋放面積。然而，額外的皮膚接觸層之面積亦可能大於含活性劑的層之面積。在該情況中，釋放面積又指含活性劑的層之面積。

【0046】在本發明的意義內，術語“面積重量”係指以 g/m^2 表示的特定層(例如基質層)之乾重量。面積重量值由於製造可變性而接受 $\pm 10\%$ 之公差，較佳為 $\pm 7.5\%$ 。

【0047】若沒有另外的指示，則“%”係指重量%(重量%)。

【0048】在本發明的意義內，術語“聚合物”係指由藉由聚合一種或多種單體而獲得之所謂重複單元所組成的任何物質，且包含由一種類型的單體所組成之均聚物及由二或更多種類型的單體所組成之共聚物。在共聚物情況下，聚合物可具有任何單體排列之任何構造，諸如線性聚合物、星狀聚合物、梳狀聚合物、刷狀聚合物，例如交替、統計、嵌段共聚物、或接枝聚合物。最小的分子量係取決

於聚合物類型而改變且為技術人員所知。聚合物可例如具有分子量大於2000，較佳大於5000和更佳大於10,000道耳頓。分子量小於2000，較佳小於5000或更佳小於10,000道耳頓的化合物通常對應地稱為寡聚物。

【0049】在本發明的意義內，術語“交聯劑”係指能使聚合物內含有的官能基交聯之物質。

【0050】在本發明的意義內，術語“黏合覆蓋層”係指不含活性劑且面積大於含活性劑的結構，且提供黏附於皮膚之額外面積但沒有活性劑釋放面積的自黏合層結構。其藉此增強TTS之整體黏合性質。黏合覆蓋層包含可提供閉合或非閉合性質之背襯層及黏合層。較佳地，黏合覆蓋層之背襯層提供非閉合性質。

【0051】在本發明的意義內，術語“背襯層”係指支撐含活性劑的層或形成黏合覆蓋層之背襯的層。依照法規要求，TTS中的至少一個背襯層及通常含活性劑的層之背襯層在儲存及投予期間實質上不可滲透層中所含的活性劑，且因此防止活性損失或交叉污染。較佳地，背襯層為閉合的，其意指實質上不可滲透水及水蒸氣。適合於背襯層的材料包括聚對酞酸乙二酯(PET)、聚乙烯(PE)、乙烯乙酸乙烯酯-共聚物(EVA)、聚胺甲酸酯及其混合物。適當背襯層因此為例如PET層合物、EVA-PET層合物及PE-PET層合物。在一較佳實施態樣中，背襯層為矽化(siliconized)PET箔片。織物或非織物背襯材料亦適合。

【0052】根據本發明之TTS可以體外皮膚滲透測試所

測量之某些參數為特徵。

【0053】通常，體外滲透測試係在Franz擴散槽中進行，使用EVA膜(例如9%乙酸乙烯酯及50 μm 厚度，較佳地由3M提供)及使用磷酸鹽緩衝液pH 5.5或7.4作為受體介質(32°C，含0.1%疊氮化鈉的食鹽水)。

【0054】再者，體外滲透測試可在Franz擴散槽中進行，使用人類或動物皮膚，較佳地使用具有800 μm 厚度的皮刀分層(dermatomed split-thickness)和完整表皮之人類皮膚，及使用磷酸鹽緩衝液pH 5.5或7.4作為受體介質(32°C，含0.1%疊氮化鈉的食鹽水)，有或沒有添加最多40體積%之有機溶劑(例如乙醇、乙腈、異丙醇、二丙二醇、PEG 400)，使得受體介質可例如含有60體積%之磷酸鹽緩衝液pH 5.5、30體積%之二丙二醇及10體積%之乙腈。

【0055】在沒有另外指示的情況下，體外滲透測試係使用具有800 μm 厚度的皮刀分層(dermatomed split-thickness)和完整表皮之人類皮膚及使用磷酸鹽緩衝液pH 5.5作為受體介質(32°C，含0.1%疊氮化鈉的食鹽水)進行。滲透至受體介質中的活性物之量係使用具有UV光度檢測器的經驗證之HPLC方法以規則的間隔取得樣品體積來測定。當取得樣品體積時，以新鮮介質完全或部分取代該受體介質，且所測量之活性物滲透量係與兩個最後取樣點之間的滲透量有關，而不是與到該取樣點的滲透總量有關。

【0056】因此，在本發明的意義內，參數“滲透量”係

以 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 表示且與在樣品間隔內於某經過的時間點之活性物滲透量有關。例如，在如上所述之體外滲透測試中，其中滲透至受體介質中之活性物的量例如已在第 0、2、4、8、12 和 24 小時測量，可給出例如針對自第 8 小時至第 12 小時之樣品間隔的活性物“滲透量”且對應於第 12 小時之量測值，其中受體介質已在第 8 小時完全更換。

【0057】滲透量亦可以“累積滲透量”給出，對應於在某時間點之所滲透的活性物之累積量。例如，在如上所述之體外滲透測試中，其中滲透至受體介質中之活性物的量例如已在第 0、2、4、8、12 和 24 小時測量，在第 12 小時之活性物的“累積滲透量”對應於自第 0 小時至第 2 小時、第 2 小時至第 4 小時、第 4 小時至第 8 小時與第 8 小時至第 12 小時之滲透量的總和。

【0058】在本發明的意義內，在某樣品間隔內於某個經過的時間之參數“皮膚滲透率”係以 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 表示，且自如上所述之體外滲透測試所測量的該樣品間隔內之滲透量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 除以該樣品間隔的小時數來計算。例如，在如上所述之體外滲透測試(其中例如已在第 0、2、4、8、12 和 24 小時測量滲透至受體介質中之活性物的量)中之皮膚滲透率，在第 12 小時之“皮膚滲透率”係以自第 8 小時至第 12 小時之樣品間隔內的滲透量除以 4 小時來計算。

【0059】“累積皮膚滲透率”可自各自的累積滲透量除以經過的時間之累積滲透量來計算。例如，在如上所述之體外滲透測試(其中例如已在第 0、2、4、8、12 和 24 小時

測量滲透至受體介質中之活性物的量)中，在第12小時之“累積皮膚滲透率”係以第12小時之累積滲透量(參見上文)除以12小時來計算。

【0060】在本發明的意義內，上文參數“滲透量”和“皮膚滲透率”(以及“累積滲透量”和“累積皮膚滲透率”)係指自至少3次體外滲透測試實驗所計算之平均值。在沒有另外其他指示的情況下，此等平均值的標準偏差(SD)係指使用以下公式所計算的經校準之樣品標準偏差：

$$SD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

其中n為樣品大小， $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ 為所觀察之值及 $\bar{x}$ 為所觀察之值的平均值。

【0061】根據本發明之TTS亦可以如體內臨床研究中所測量之某些參數為特徵。

【0062】在本發明的意義內，參數“平均釋放速率”係指在投予期間內(例如1至7天)以 $\mu\text{g/h}$ ($\mu\text{g}/\text{小時}$ ， $\mu\text{g/hr}$)或以 $\text{mg}/\text{天}$ 表示之平均釋放速率，活性劑係藉此通過人類皮膚釋放至全身循環中，且以臨床研究中的該投予期間內所獲得的AUC為基礎。

【0063】在本發明的意義內，術語“延長時段”係關於至少或約24小時、至少或約48小時、至少或約72小時、至少或約84小時、至少或約1天、至少或約2天、或至少或約3天、或至少或約3.5天之時段，或關於約24小時至約168

小時或1至7天、或約24小時至約84小時或1至3.5天之時段。

【0064】對於連續的藥物治療，藥物投予之頻率較佳地保持足夠高的頻率，以使維持治療有效的血漿濃度。換句話說，在兩個劑型投予之間的間隔(亦稱為給藥間隔)需要相應地調整。在本發明的意義內，術語“給藥間隔”係指在兩次連續的TTS投予之間的時段，亦即在兩次連續的TTS施加患者皮膚的時間點之間的間隔。一經施加，TTS通常在整個給藥間隔內維持在患者皮膚上且僅在給藥間隔結束時移除，此時將新的TTS施加至皮膚。例如，若給藥間隔為24小時或1天，則將TTS施加至且維持在患者皮膚上經歷24小時或1天。在24小時或1天後，自皮膚移除TTS且施加新的TTS。因此，24小時或1天的給藥間隔在全天候治療中容許每天的TTS更換模式。根據本發明較佳的是至少72小時，較佳約84小時的給藥間隔。應理解的是TTS至患者皮膚的施加時間較佳地與給藥間隔的時間相同，其意指以更換TTS進行恆定的脈法辛投予。

【0065】在本發明的意義內，術語“室溫”係指在進行實驗的實驗室室內之未調節的溫度且通常落在15至35℃內，較佳約18至25℃內。

【0066】在本發明的意義內，術語“患者”係指已呈現出建議需要治療的特定症狀或症狀等之臨床表現的受試者、對病況進行預防性(preventatively或prophylactically)治療的受試者、或經診斷具有待治療之病況的受試者。較

佳地，患者為6至17歲。

【0067】在本發明的意義內，術語“藥物動力學參數”係指說明臨床研究中所獲得之血漿曲線的參數(例如 C_{max} 、 C_t 和 AUC_{t1-t2})，例如藉由以含活性劑的TTS(例如含胍法辛的TTS)的單一劑量、多劑量或穩定狀態投予健康的人類受試者。個別受試者之藥物動力學參數係使用算術與幾何平均值(例如平均 C_{max} 、平均 AUC_t 和平均 AUC_{INF})及額外的統計數據(諸如各自的標準偏差和標準誤差、最小值、最大值及當值列表排名時的中間值(中位數))總結。在本發明的情況下，若沒有另外的指示，則藥物動力學參數(例如 C_{max} 、 C_t 和 AUC_{t1-t2})係指幾何平均值。不能排除在臨床研究中以某一TTS獲得的絕對平均值在研究與研究之間有某種程度上的變化。為了能比較各個研究之間的絕對平均值，可使用參考調配物(例如未來任何基於本發明之產物)作為內標準物。可使用以前與後來的研究中各自的參考產物之每一釋放面積的AUC比較以獲得考慮研究與研究之間的差異之校正因子。

【0068】根據本發明之臨床研究係指完全符合國際臨床試驗協調會議(International Conference for Harmonization of Clinical Trials)(ICH)及所有適用的當地優良臨床試驗規範(Good Clinical Practices)(GCP)和法規進行的研究。

【0069】在本發明的意義內，術語“健康的人類受試者”係指具有範圍從55公斤至100公斤之體重和範圍從18至

29.4之身體質量指數(BMI)及正常生理參數(諸如血壓等等)之男性或女性受試者。就本發明目的而言之健康的人類受試者係根據及依照ICH的推薦之納入及排除標準予以選擇。

【0070】在本發明的意義內，術語“受試者群體”係指至少五位，較佳是至少十位個別健康的人類受試者。

【0071】在本發明的意義內，術語“幾何平均值”係指反向轉換(back-transformed)成原始標度之對數轉換數據的平均值。

【0072】在本發明的意義內，術語“算術平均值”係指所有觀察總數的總和除以觀察總數。

【0073】在本發明的意義內，參數“AUC”對應於血漿濃度-時間曲線下的面積。AUC值係與吸收至血液循環中的活性劑之總量成比例且因此為生體可用率的量度。

【0074】在本發明的意義內，參數“AUC_{t1-t2}”係以(ng/ml)h表示且關於血漿濃度-時間曲線下自第t1小時至第t2小時的面積，且以線性梯形方法(linear trapezoidal method)計算，除非另有指示。其他的計算方法為例如對數方法及線性對數梯形方法。

【0075】在本發明的意義內，參數“C_{max}”係以(ng/ml)表示且關於活性劑之最大觀察血漿濃度。

【0076】在本發明的意義內，參數“C_t”係以(ng/ml)表示且關於在第t小時所觀察到的活性劑之血漿濃度。

【0077】在本發明的意義內，參數“t_{max}”係以h表示且

關於達到 $C_{\max}$ 值之時間點。換句話說， $t_{\max}$ 為最大觀察血漿濃度之時間點。

【0078】在本發明的意義內，術語“平均血漿濃度”係以 (ng/ml) 表示且為活性劑(例如胍法辛)在各時間點之個別血漿濃度的平均值。

【0079】在本發明的意義內，術語“塗料組成物”係指包含在溶劑中之基質層的所有組分之組成物，其可塗覆在背襯層或離型襯墊上，在乾燥後立即形成基質層。

【0080】在本發明的意義內，術語“壓敏性黏合劑組成物”係指至少與溶劑(例如正庚烷或乙酸乙酯)混合的壓敏性黏合劑。

【0081】在本發明的意義內，術語“溶解”係指獲得溶液的過程，該溶液為透明的且不含任何肉眼可見的粒子。

【0082】在本發明的意義內，術語“溶劑”係指任何液體物質，其較佳為揮發性有機液體諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷、己烷、正庚烷、甲苯及其混合物。

【圖式簡單說明】

【0083】圖1描述根據實施例1a-c製備之TTS的胍法辛滲透量。

【0084】圖2描述根據實施例2a-d製備之TTS的胍法辛滲透量。

【0085】圖3描述根據實施例3a和3b製備之TTS的胍法

辛滲透量。

【0086】圖4a和4b描述根據實施例4a-g製備之TTS的胍法辛滲透量。

【0087】圖5描述根據實施例5a-c和比較例1製備之TTS的胍法辛滲透量。

【0088】圖6描述根據實施例6a-e製備之TTS的胍法辛滲透量。

【0089】圖7描述根據實施例7a-d製備之TTS的胍法辛滲透量。

【0090】圖8描述根據實施例8a製備之TTS的胍法辛滲透量。

【0091】圖9描述根據實施例9a-c製備之TTS的胍法辛滲透量。

【0092】圖10描述根據比較例2a和2b製備之TTS的胍法辛滲透量。

【0093】圖11描述在根據實施例10之體內臨床研究所得之胍法辛血漿濃度。

【實施方式】

TTS結構

【0094】本發明關於用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，該含胍法辛的層結構包含a)背襯層，及b)含胍法辛的層，其中該經皮治療系統包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。此含胍法辛的層

結構較佳為含胍法辛的自黏合層結構且較佳地不包括額外的皮膚接觸層。特別地，存在於經皮治療系統中(較佳地存在於自黏合層結構中)的聚矽氧丙烯酸系混成聚合物較佳地提供黏合性質。

【0095】根據本發明之TTS可為基質型TTS或儲庫型TTS，且較佳為基質型TTS。

【0096】在根據本發明之基質型TTS中，胍法辛較佳地均勻分散在聚合物載體(亦即基質)內，該聚合物載體係與胍法辛及隨意地其餘成分形成基質層。據此，在本發明之一實施態樣中，含胍法辛的層可為含胍法辛的基質層，其中胍法辛均勻地分散在聚合物基質內。聚合物基質較佳地包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。因此，根據本發明較佳的是含胍法辛的基質層包含胍法辛和存在於TTS中的聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。在此方面，較佳亦為含胍法辛的基質層為自黏合的，所以沒有額外的皮膚接觸層存在。若含胍法辛的基質層係藉由將兩個具有實質上相同組成物之含胍法辛的基質層層合在一起來製備，則所得雙層被視為一個含胍法辛的基質層。

【0097】在根據本發明之儲庫型TTS中，含胍法辛的層為含胍法辛的儲庫層，其較佳地包含液體儲庫，該液體儲庫包含胍法辛。儲庫型TTS典型地另外包括皮膚接觸層，其中儲庫層及皮膚接觸層較佳地以速率控制膜分開。聚矽氧丙烯酸系混成聚合物則提供黏合劑性質。較佳地，製造皮膚接觸層，以使其不含胍法辛。

【0098】在本發明之一較佳實施態樣中，含胍法辛的層為含胍法辛的基質層，其包含

i)胍法辛，及

ii)至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。

【0099】因此，根據一實施態樣，本發明關於用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，該含胍法辛的層結構包含：

A)背襯層；及

B)含胍法辛的層，其較佳為含胍法辛的基質層，其包含：

i)胍法辛，及

ii)至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。

【0100】含胍法辛的層結構較佳為含胍法辛的自黏合層結構。在此方面，較佳的亦是含胍法辛的層結構不包含額外的皮膚接觸層。反而，較佳的是含胍法辛的層(其較佳為含胍法辛的基質層)為自黏合的。因此，在一較佳實施態樣中，含胍法辛的層結構為含胍法辛的自黏合層結構且較佳地不包括額外的皮膚接觸層。或者或另外，較佳的是含胍法辛的層係直接附著於背襯層，所以在背襯層與含胍法辛的層之間沒有額外的層。結果，獲得低複雜性的層結構，其就製造成本而言是有利的。

【0101】特別地，較佳的是含胍法辛的層結構包含不超過3層，較佳2層，亦即較佳地僅背襯層及含胍法辛的層。在含胍法辛的自黏合層結構和患者皮膚之間的足夠黏

合性在投予期間則由含胍法辛的層(其較佳為含胍法辛的基質層)提供。若有額外的皮膚接觸層存在，例如作為含胍法辛的層結構之第三層，則黏合性質可由額外的皮膚接觸層提供。然而，根據本發明較佳的是沒有額外的皮膚接觸層存在。

【0102】含胍法辛的層結構之自黏合性質較佳地由至少一種存在於TTS中(較佳於含胍法辛的層中，更佳於含胍法辛的基質層中)之至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物提供。因此，在本發明之一較佳實施態樣中，至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物為聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑。關於根據本發明之聚矽氧丙烯酸系混成聚合物的更多詳情進一步提供於下文。

【0103】應該理解的是根據本發明之TTS含有至少治療有效量的胍法辛。因此，在本發明之一較佳實施態樣中，含胍法辛的層結構含有治療有效量之胍法辛。在含胍法辛的層結構中的胍法辛較佳地呈游離鹼形式存在，其較佳地分散在該含胍法辛的層中。關於在根據本發明之TTS中的胍法辛之較佳實施態樣進一步提供於下文。

【0104】根據本發明較佳的是TTS之釋放面積範圍從1至100 cm²，較佳從2.5至50 cm²。

【0105】在本發明之一較佳實施態樣中，背襯層實質上為胍法辛不可滲透的。此外，較佳的是背襯層為閉合的，如上文所述。

【0106】根據本發明之某些實施態樣，TTS可另外包

含黏合覆蓋層。此黏合覆蓋層特別在面積上大於含胍法辛的層結構且附著於其上以增強整個經皮治療系統的黏合性質。該黏合覆蓋層包含背襯層和黏合層。黏合覆蓋層提供黏附於皮膚但不算入胍法辛之釋放面積的額外區域。黏合覆蓋層包含選自由下列所組成之群組的自黏合聚合物或自黏合聚合物混合物：聚矽氧丙烯酸系混成聚合物、丙烯酸酯聚合物、聚矽氧聚合物、聚異丁烯、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯共聚物、及其混合物，其可與包括在含胍法辛的層結構中之任何聚合物或聚合物混合物相同或不同。

【0107】根據本發明之含胍法辛的層結構(諸如含胍法辛的自黏合層結構)通常係位於可分離的保護層(離型襯墊)上，該保護層係恰在施加於患者皮膚表面之前移除。因此，TTS可另外包含離型襯墊。以此方式保護之TTS通常係儲存在泡殼包裝或縫合密封袋(seam-sealed pouch)中。該包裝可為防兒童(child resistant)及/或長者友善(senior friendly)的包裝。

含胍法辛的層

【0108】如上文更詳細的概述，根據本發明之TTS包括含胍法辛的層結構，其包括含胍法辛的層。較佳地，含胍法辛的層結構為含胍法辛的自黏合層結構。據此，亦較佳的是含胍法辛的層為自黏合之含胍法辛的層，更佳為自黏合之含胍法辛的基質層。在一較佳實施態樣中，含胍法辛的層包含治療有效量的胍法辛。

【0109】在本發明之一個實施態樣中，含胍法辛的層為含胍法辛的基質層。在另一實施態樣中，含胍法辛的層為含胍法辛的儲庫層。較佳的是含胍法辛的層為含胍法辛的基質層。

【0110】在一實施態樣中，含胍法辛的層包含：

- i) 胍法辛，較佳為呈游離鹼形式；及
- ii) 至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。

應該理解的是包含在含胍法辛的層中之至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物為至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其係包含在根據本發明之TTS中。

【0111】在一較佳實施態樣中，含胍法辛的層為含胍法辛的基質層，其包含

- i) 胍法辛，較佳為呈游離鹼形式；及
- ii) 至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。

應該理解的是包含在含胍法辛的層中之至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物為至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其係包含在根據本發明之TTS中。

【0112】在一較佳實施態樣中，含胍法辛的層包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其為聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑。因此，含胍法辛的層較佳為含胍法辛的基質層，及特佳地為含胍法辛的壓敏性黏合劑基質層。

【0113】在本發明之一個實施態樣中，含胍法辛的層可藉由分散胍法辛(較佳為呈游離鹼形式)而獲得。結果，根據本發明的TTS之含胍法辛的層通常包含呈游離鹼形式

的胍法辛。此外，在本發明之某些實施態樣中，胍法辛可部分呈質子化形式存在。然而，較佳的是含胍法辛的層中之胍法辛的至少 50 mol%，較佳是至少 75 mol% 係呈游離鹼形式存在。在一特佳實施態樣中，含胍法辛的層中之胍法辛的至少 90 mol%，較佳是至少 95 mol%，更佳至少 99 mol% 係呈游離鹼形式。

【0114】在本發明之一個實施態樣中，經皮治療系統之含胍法辛的層結構(較佳根據本發明之含胍法辛的層，更佳是含胍法辛的基質層)包含胍法辛，其量為從 1 至 100 mg/TTS，較佳從 8 至 72 mg/TTS。在一較佳實施態樣中，含胍法辛的層結構(較佳是含胍法辛的層，更佳是含胍法辛的基質層)包含從 8 至 30 mg/TTS，例如從 8 至 10 mg/TTS 或從 17 至 19 mg/TTS 的胍法辛。換句話說，在含胍法辛的層結構中之胍法辛的總量範圍從 1 至 100 mg/TTS，較佳從 8 至 72 mg/TTS，更佳從 8 至 30 mg/TTS，例如從 8 至 10 mg/TTS 或從 17 至 19 mg/TTS。

【0115】在另一實施態樣中，在含胍法辛的層結構中之胍法辛裝載範圍從 0.2 至 1.6 mg/cm²，較佳從 0.4 至 1.2 mg/cm²。此外，較佳的是 TTS 之釋放面積範圍從 1 至 100 cm²，較佳從 2.5 至 50 cm²。

【0116】在本發明之一個實施態樣中，含胍法辛的層中之胍法辛的含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從 1 至 20 重量%，較佳從 3 至 16 重量%，更佳從 4 至 14 重量%，最佳從 5 至 13 重量%。特佳地，含胍法辛的層中之胍法辛

的含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從4至8重量%，較佳從5至7重量%，或其量為從10至14重量%，較佳從11至13重量%，該含量係取決於TTS之所欲的給藥強度而定。

【0117】含胍法辛的層結構(較佳是含胍法辛的層)包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。如上所解釋，聚矽氧丙烯酸系混成聚合物包含聚矽氧相和丙烯酸酯相，較佳重量比為從60：40至40：60，最佳重量比為50：50。聚矽氧丙烯酸系混成聚合物通常包含下列之反應產物：(a)含聚矽氧的壓敏性黏合劑組成物，其包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性，(b)乙烯系不飽和單體；及(c)起始劑。關於組分(a)、(b)及(c)的更多詳情係進一步提供於下文。應理解組分(a)主要形成聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之聚矽氧相，而組分(b)主要形成聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之丙烯酸酯相。丙烯酸酯相影響聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之膠黏性及黏度。因此較佳的是形成丙烯酸酯相之乙烯系不飽和單體係為丙烯酸2-乙基己酯及丙烯酸甲酯之組合，較佳為呈40：60至70：30之比。就高膠黏性而言，較佳的是60：40之比，儘管黏度因而較低。就高黏度而言，較佳的是50：50之比，儘管膠黏性因而降低。在含胍法辛的層中之聚矽氧丙烯酸系混成聚合物較佳地含有連續的丙烯酸系外相和不連續的聚矽氧內相。

【0118】在本發明之一個實施態樣中，含胍法辛的層包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法

辛的層之總重量為基準計為從 20 至 99%，較佳從 30 至 97%，最佳從 35 至 94 重量%。在一較佳實施態樣中，含胍法辛的層包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從 74 至 94 重量%，較佳 74 至 89 重量%。應理解的是上文所指示之至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物的量可指為一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，但亦可為數種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之組合。因此，所給出的量係指聚矽氧丙烯酸系混成聚合物的總量。

【0119】在本發明之一個較佳實施態樣中，含胍法辛的層只包含一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從 60 至 97 重量%，較佳其量為從 70 至 94 重量%。

【0120】在本發明之另一較佳實施態樣中，含胍法辛的層包含第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物和第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其中該至少二種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之總量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從 35 至 94 重量%，較佳從 74 至 94 重量%。較佳地，含胍法辛的層包含第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從 60 至 90 重量%，及第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從 1 至 10 重量%。在一個特佳實施態樣中，含胍法辛的層包含第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從 70 至 78 重量%，較佳從 73 至

75重量%，及第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從1至8重量%，較佳從3至5重量%。在另一特佳實施態樣中，含胍法辛的層包含第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從77至85重量%，較佳從79至83重量%，及第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從1至8重量%，較佳從3至5重量%。

【0121】應該理解的是上文所指示之關於聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，特別關於丙烯酸酯對聚矽氧相之重量比、關於形成聚矽氧丙烯酸系混成聚合物的組分、關於形成聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之乙烯系不飽和單體，以及關於丙烯酸系外相及聚矽氧內相的優先選項皆適用於第一和第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物二者。特別地，較佳的是在第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物中的聚矽氧相對丙烯酸酯相之重量比為從55：45至45：55，且形成丙烯酸酯之乙烯系不飽和單體包含從55：45至45：55之比的丙烯酸2-乙基己酯及丙烯酸酸甲酯。更佳的是在第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物中的聚矽氧相對丙烯酸酯相之重量比為50：50，且形成丙烯酸酯之乙烯系不飽和單體包含50：50之比的丙烯酸2-乙基己酯及丙烯酸酸甲酯。另一方面，較佳的是在第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物中的聚矽氧相對丙烯酸酯相之重量比為從55：45至45：55，且形成丙烯酸酯之乙烯系不飽和單體包含從65：35至55：45之比的丙烯酸2-

乙基己酯及丙烯酸酸甲酯。更佳的是在該第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物中的聚矽氧相對丙烯酸酯相之重量比為 50 : 50，且形成丙烯酸酯之烯系不飽和單體包括 60 : 40 之比的丙烯酸 2-乙基己酯及丙烯酸酸甲酯。此外，針對聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，較佳的是聚矽氧相為內相及丙烯酸酯相為外相。

【0122】應該理解的是根據本發明之 TTS(特別是含胍法辛的層)除了聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之外，也可進一步包含至少一種非混成聚合物，較佳是至少一種非混成壓敏性黏合劑。示例性地，非混成聚合物(或非混成壓敏性黏合劑)包含聚矽氧烷(即聚矽氧聚合物，也稱為聚矽氧)、丙烯酸酯聚合物(也稱為丙烯酸酯)、聚異丁烯、或苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物。在本發明之一個實施態樣中，非混成聚合物為基於聚矽氧烷或丙烯酸酯的壓敏性黏合劑。因此，根據本發明較佳的是含胍法辛的層進一步包含至少一種選自由聚矽氧和丙烯酸酯所組成之群組的非混成聚合物。關於此等聚合物的較佳選項係進一步定義於下文。可添加另外的聚合物以增強黏著性及/或黏合性。

【0123】在本發明之某些實施態樣中，含胍法辛的層進一步包含至少一種非混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從 5 至 50%，較佳從 20 至 40 重量%。應該理解的是，除了至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之外亦存在有至少一種非混成聚合物，則在含胍法辛的層中

之總聚合物含量以含胍法辛的層之總重量為基準計較佳為從70至99重量%，較佳從75至97重量%。換句話說，若除了聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之外，亦存在有至少一種非混成聚合物，則含胍法辛的層較佳地包含以含胍法辛的層之總重量為基準計為從20至94重量%，較佳從35至77重量%之至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。

【0124】在本發明之某些實施態樣中，含胍法辛的層包含重量比為從10：1至1：2(較佳從2：1至1：2)之至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物和至少一種非混成聚合物。

【0125】在本發明之一個實施態樣中，根據本發明之TTS(且特別是含胍法辛的層)包含至少一種添加劑。適當添加劑係進一步詳細描述於下文且較佳地以含胍法辛的層之總重量為基準計其含量分別為從0.5至10重量%或從1至10重量%。

【0126】在一較佳實施態樣中，含胍法辛的層包含至少一種選自由下列所組成之群組的添加劑：分散劑、滲透增強劑、及助溶劑。在一較佳實施態樣中，該至少一種添加劑(即每一個個別添加劑)的含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從0.5至10重量%或從1至10重量%。在一個較佳實施態樣中，該至少一種添加劑為分散劑。在另一較佳實施態樣中，該至少一種添加劑為滲透增強劑。在又另一較佳實施態樣中，該至少一種添加劑為助溶劑。在某較佳實施態樣中，亦以前述添加劑之組合較佳，例如分散劑

和滲透增強劑之組合、或分散劑和助溶劑之組合、或滲透增強劑與助溶劑之組合，或分散劑、滲透增強劑和助溶劑之組合。前述添加劑特別有利於提供均勻地分散及可釋放形式的胍法辛。應理解的是分散劑亦可充當滲透增強劑，且反之亦然。同樣地，助溶劑亦可另外充當分散劑或滲透增強劑。此外，助溶劑可穩定在TTS中的胍法辛分散體且避免結晶。而且，助溶劑可有助於最佳化TTS之黏著性。在某些較佳實施態樣中，含胍法辛的層包含至少一種分散劑和至少一種滲透增強劑，及隨意地也包含至少一種助溶劑。

【0127】在一個較佳實施態樣中，該至少一種添加劑為分散劑，其含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從1至10重量%。較佳地，分散劑的含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從2至6重量%，更佳3至5重量%。

【0128】在另一較佳實施態樣中，該至少一種添加劑為滲透增強劑，其含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從1至10重量%。較佳地，滲透增強劑的含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從2至9重量%，更佳3至5重量%。

【0129】在另一實施態樣中，該至少一種添加劑為助溶劑，其含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從0.5至10重量%。較佳地，助溶劑含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從0.5至4重量%，更佳0.5至3重量%。

【0130】在一實施態樣中，根據本發明之TTS(且特別

是含胍法辛的層，更特別是含胍法辛的基質層)包含至少兩種選自由下列所組成之群組的添加劑：分散劑、滲透增強劑、及助溶劑。

【0131】在一個較佳實施態樣中，經皮治療系統(且特別是含胍法辛的層，更特別是含胍法辛的基質層)包含至少二種添加劑，其中第一添加劑為分散劑，其含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從1至10重量%，及第二添加劑為滲透增強劑，其含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從1至10重量%。較佳地，分散劑的含量為從1至6重量%，及滲透增強劑的含量為從2至9重量%。更佳地，分散劑的含量為從3至5重量%，及滲透增強劑的含量為從3至5重量%。

【0132】在另一較佳實施態樣中，經皮治療系統(且特別是含胍法辛的層，更特別是含胍法辛的基質層)包含至少二種添加劑，其中第一添加劑為分散劑，其含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從1至10重量%，及第二添加劑為助溶劑，其含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從0.5至10重量%。較佳地，分散劑的含量為從1至6重量%，及助溶劑的含量為從0.5至4重量%。更佳地，分散劑的含量為從3至5重量%，及助溶劑的含量為從0.5至3重量%。

【0133】在另一較佳實施態樣中，經皮治療系統(且特別是含胍法辛的層，更特別是含胍法辛的基質層)包含至少二種添加劑，其中第一添加劑為滲透增強劑，其含量

以含胍法辛的層之總重量為基準計為從1至10重量%，及第二添加劑為助溶劑，其含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從0.5至10重量%。較佳地，滲透增強劑的含量為從2至9重量%，及助溶劑的含量為從0.5至4重量%。較佳地，滲透增強劑的含量為從3至5重量%，及助溶劑的含量為從0.5至3重量%。

【0134】在一實施態樣中，根據本發明之TTS(且特別是含胍法辛的層，更特別是含胍法辛的基質層)包含至少三種選自由下列所組成之群組的添加劑：分散劑、滲透增強劑、及助溶劑。

【0135】在一實施態樣中，經皮治療系統(且特別是含胍法辛的層，更特別是含胍法辛的基質層)包含至少三種添加劑，其中第一添加劑為分散劑，其含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為1至10重量%，第二添加劑為滲透增強劑，其含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為1至10重量%，及第三添加劑為助溶劑，其含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為0.5至10重量%。較佳地，分散劑的含量為1至6重量%，滲透增強劑的含量為2至9重量%，及助溶劑的含量為0.5至4重量%。更佳地，分散劑的含量為3至5重量%，滲透增強劑的含量為3至5重量%，及助溶劑的含量為0.5至3重量%。

【0136】對於上述之有關根據本發明之TTS(特別是含胍法辛的層，更特別為含胍法辛的基質層)中的添加劑的數目及添加劑的用量的實施態樣，下列特定添加劑為較

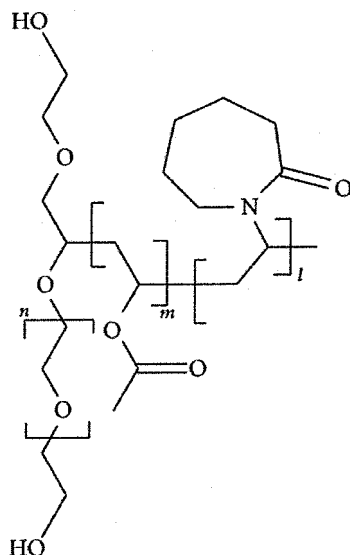
佳。

【0137】在一較佳實施態樣中，分散劑係選自由下列組成之群組：脂肪酸與多元醇之酯、脂肪醇、具有從300至400的數量平均分子量之聚乙二醇、聚乙二醇烷醚，且其中該分散劑較佳為具有2至10個EO單元(較佳從2至6EO單元)的聚乙二醇C₈-C₂₀-烷醚。特佳分散劑為聚氧乙烯(4)月桂醚(C₁₂H₂₅(OCH₂CH₂)₄OH)。此分散劑例如可以商標名Brij L4®得自Merck。

【0138】在一較佳實施態樣中，滲透增強劑係選自由下列組成之群組：二乙二醇單乙醚(transcutol)、油酸、果糖衍酸、甘油三辛酸/癸醇酯(caprylic/capric triglyceride)、己二酸二異丙酯、肉荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、乳酸月桂酯、甘油三乙酸酯、二甲基伸丙基脲、及油醇，且較佳為油醇。油醇例如可以商標名Kollicream® OA得自BASF。

【0139】在一較佳實施態樣中，助溶劑係選自由下列組成之群組：衍生自丙烯酸和甲基丙烯酸之酯的共聚物、聚乙烷基吡咯啉酮、乙烷基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物、及聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。較佳地，助溶劑係選自聚乙烷基吡咯啉酮和聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。特佳助溶劑為聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。適當聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物為例如可以商標名Soluplus®得自BASF，且較佳

地具有下列結構式，其中選擇 l 、 m 和 n ，使得以凝膠滲透層析法所測定的平均分子量係在90000至140000g/mol之範圍內。



【0140】在某些較佳實施態樣中，含胍法辛的層包含至少一種分散劑(其量為從2至6重量%)、至少一種滲透增強劑(其量為從2至9重量%)、及隨意地至少一種助溶劑(其量為從0.5至4重量%)，在各情況下以含胍法辛的層之總重量為基準計。較佳地，含胍法辛的層包含至少一種分散劑(其量為從3至5重量%)、至少一種滲透增強劑(其量為從3至5重量%)、及隨意地至少一種助溶劑(其量為從0.5至3重量%)，在各情況下以含胍法辛的層之總重量為基準計。關於上文之較佳的重量%的量，以上述較佳的分散劑、滲透增強劑及助溶劑為較佳。

【0141】據此，在一特佳實施態樣中，含胍法辛的層包含具有從2至10個EO單元的聚乙二醇 C_8 - C_{20} -烷醚，較佳聚氧乙烯(4)月桂醚(其量為從2至6重量%)、油醇(其量為從

2至9重量%)、及隨意地聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(其量為從0.5至4重量%)，較佳如上述所指定，在各情況下以含胍法辛的層之總重量為基準計。最佳地，含胍法辛的層包含具有從2至10個EO單元的聚乙二醇C₈-C₂₀-烷醚(較佳聚氧乙烯(4)月桂醚)(其量為從3至5重量%)、油醇(其量為從3至5重量%)、及隨意地聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(其量為從0.5至3重量%)，較佳如上述所指定，在各情況下以含胍法辛的層之總重量為基準計。

【0142】在本發明之一個實施態樣中，含胍法辛的層之面積重量範圍從40至250 g/m²，較佳從50至180 g/m²，更佳從70至180 g/m²，例如從75至150 g/m²或從100至150 g/m²。在某些較佳實施態樣中，面積重量範圍從80至120 g/m²，較佳從90至100 g/m²。

【0143】鑑於上述，在一實施態樣中本發明關於用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，該層結構包含：

A)背襯層；及

B)含胍法辛的層，較佳是含胍法辛的基質層，其包含

i)胍法辛，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從3至13重量%；

ii)至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從74至89重量%；

iii)至少一種分散劑，其量以含胍法辛的層之總重量

為基準計為從2至6重量%；

iv)至少一種滲透增強劑，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從2至6重量%；及

v)隨意地至少一種助溶劑，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從0.5至4重量%。

關於此實施態樣，更佳的是含胍法辛的層結構不包括額外的皮膚接觸層。因此，含胍法辛的層(較佳含胍法辛的基質層)較佳地表示皮膚接觸層且由於聚矽氧丙烯酸系混成聚合物而具有壓敏性黏合劑性質。

【0144】 在一較佳實施態樣中，含胍法辛的層為含胍法辛的基質層，其包含

i)胍法辛，其量為從3至13重量%；

ii)至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從74至89重量%；

iii)具有從2至10個EO單元的聚乙二醇C₈-C₂₀-烷醚，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從2至6重量%；

iv)油醇，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從2至6重量%；及

v)隨意地聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從0.5至4重量%。

【0145】 在一個特佳實施態樣中，含胍法辛的層為含胍法辛的基質層，其包含

i)胍法辛，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為

從 11 至 13 重量 %；

ii) 第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從 73 至 75 重量 %，及第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從 3 至 5 重量 %；

iii) 具有從 2 至 10 個 EO 單元的聚乙二醇 C₈-C₂₀-烷醚，較佳聚氧乙烯(4)月桂醚，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從 3 至 5 重量 %；

iv) 油醇，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從 3 至 5 重量 %；及

v) 聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從 0.5 至 3 重量 %。

關於此實施態樣，亦以關於如上文所概述之第一及第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之優先選項為較佳。特別地，較佳的是在該第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物中的聚矽氧相對丙烯酸酯相之重量比為從 55：45 至 45：55，較佳為約 50：50，且形成丙烯酸酯之乙烯系不飽和單體包含從 55：45 至 45：55，較佳約 50：50 之比的丙烯酸 2-乙基己酯及丙烯酸酸甲酯。此外，較佳的是在該第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物中的聚矽氧相對丙烯酸酯相之重量比為從 55：45 至 45：55，較佳約 50：50，且形成丙烯酸酯之乙烯系不飽和單體包含從 65：35 至 55：45，較佳 60：40 之比的丙烯酸 2-乙基己酯及丙烯酸酸甲酯。此外，對於兩種聚矽

氧丙烯酸系混成聚合物，較佳的是聚矽氧相為內相及丙烯酸酯相為外相。而且，較佳的是含胍法辛的層之面積重量範圍從80至120 g/m²，較佳從90至100 g/m²。

【0146】在另一特佳實施態樣中，含胍法辛的層為含胍法辛的基質層，其包含

i) 胍法辛，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從5至7重量%；

ii) 第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從79至83重量%，及第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從3至5重量%；

iii) 具有從2至10個EO單元之聚乙二醇C₈-C₂₀-烷醚，較佳聚氧乙烯(4)月桂醚，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從3至5重量%；及

iv) 油醇，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從3至5重量%。

關於此實施態樣，亦以關於如上文所概述之第一及第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之優先選項為較佳。特別地，較佳的是在該第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物中的聚矽氧相對丙烯酸酯相之重量比為從55：45至45：55，較佳為約50：50，且形成丙烯酸酯之乙烯系不飽和單體包含從55：45至45：55，較佳約50：50之比的丙烯酸2-乙基己酯及丙烯酸酸甲酯。此外，較佳的是在該第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物中的聚矽氧相對丙烯酸酯相之重量比為從

55：45至45：55，較佳約50：50，且形成丙烯酸酯之乙烯系不飽和單體包含從65：35至55：45，較佳60：40之比的丙烯酸2-乙基己酯及丙烯酸酸甲酯。此外，對於兩種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，較佳的是聚矽氧相為內相及丙烯酸酯相為外相。而且，較佳的是含胍法辛的層之面積重量範圍從80至120 g/m²，較佳從90至100 g/m²。

胍法辛

【0147】根據本發明之TTS包括含胍法辛的層結構，該含胍法辛的層結構包含：A)背襯層；及B)含胍法辛的層；其中該經皮治療系統包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。含胍法辛的層，其較佳為含胍法辛的基質層，已詳細描述於上文。

【0148】在本發明之一個實施態樣中，含胍法辛的層結構中所含之胍法辛的量範圍從1至100 mg/TTS，較佳從8至72 mg/TTS，更佳從8至30 mg/TTS，例如從8至10 mg/TTS或從17至19 mg/TTS。在此方面的更多詳情係已提供於上文。

【0149】在本發明之一個實施態樣中，含胍法辛的層結構較佳地含有治療有效量的胍法辛。更佳地，治療有效量的胍法辛係存在於含胍法辛的層結構之含胍法辛的層中。較佳地，含胍法辛的層結構中之胍法辛係呈游離鹼形式存在。

【0150】在本發明之一個實施態樣中，TTS中之胍法

辛的總量之至少 50 mol%，較佳是至少 75 mol% 係呈游離鹼形式存在。在一特佳實施態樣中，TTS 中之胍法辛的總量之至少 90 mol%，較佳是至少 95 mol%，更佳至少 99 mol% 係呈游離鹼形式存在。因此，較佳的是含胍法辛的層中之胍法辛的至少 50 mol%，較佳是至少 75 mol% 係呈游離鹼形式存在。在一特佳實施態樣中，含胍法辛的層中之胍法辛的至少 90 mol%，較佳是至少 95 mol%，更佳至少 99 mol% 係呈游離鹼形式存在。在某些實施態樣中，含胍法辛的層不包含胍法辛鹽。

【0151】在某些實施態樣中，含胍法辛的層中之胍法辛的量以含胍法辛的層之總重量為基準計範圍從 1 至 20 重量%，較佳從 3 至 16 重量%，最佳從 5 至 13 重量%，例如從 11 至 13 重量% 或從 5 至 7 重量%。

【0152】在本發明之一個實施態樣中，含胍法辛的層係可藉由分散游離鹼形式的胍法辛而獲得。若該含胍法辛的層為含胍法辛的基質層，則該層較佳地係可藉由將游離鹼形式的胍法辛分散在聚合物載體(特佳地包含聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，及隨意地如上所述之至少一種添加劑，特別是至少一種分散劑)中而獲得。

【0153】在一實施態樣中，含胍法辛的層包含胍法辛的醫藥上可接受的鹽，諸如胍法辛鹽酸鹽或胍法辛酒石酸鹽，較佳是胍法辛鹽酸鹽。然而，根據本發明較佳的是含胍法辛的層中之胍法辛呈游離鹼形式存在。

【0154】在某些實施態樣中，胍法辛如以定量 HPLC

測定，具有至少 95%，較佳是至少 98%，及更佳至少 99% 之純度。定量 HPLC 可以具有 UV 檢測的逆相 HPLC 進行。

聚矽氧丙烯酸系混成聚合物

【0155】根據本發明之 TTS 包含聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。聚矽氧丙烯酸系混成聚合物包含聚合的混成物種，該聚合的混成物種包括已聚合在一起的聚矽氧系亞類和丙烯酸酯系亞類。聚矽氧丙烯酸系混成聚合物因此包含聚矽氧相和丙烯酸相。較佳地，該聚矽氧丙烯酸系混成聚合物為聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑。

【0156】聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑通常係於溶劑(如正庚烷和乙酸乙酯)中供應和使用。壓敏性黏合劑之固體含量通常介於 30% 和 80% 之間。技術人員知道可藉由添加適量的溶劑來改變固體含量。

【0157】較佳地，聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑中的聚矽氧對丙烯酸酯之重量比為從 5：95 至 95：5，或從 20：80 至 80：20，更佳從 40：60 至 60：40，及最佳聚矽氧對丙烯酸酯之比為約 50：50。具有 50：50 的聚矽氧對丙烯酸酯之重量比的適當聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑為例如市售的聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 7-6102(聚矽氧/丙烯酸酯比 50/50)及 7-6302(聚矽氧/丙烯酸酯比 50/50)，由 Dow Corning 以在乙酸乙酯中供應。

【0158】根據本發明之較佳聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑的特徵為在 25℃ 下和在乙酸乙酯中之約 50% 固體

含量的溶液黏度是大於約400 cP，或從約500 cP至約3,500 cP，特別是從約1,000 cP至約3,000 cP，更佳是從約1,200 cP至約1,800，或最佳是約1,500 cP，或者更佳是從約2,200 cP至約2,800 cP，或最佳是約2,500 cP，較佳地使用配備5號轉子之Brookfield RVT黏度計在50 RPM下測量。

【0159】此等聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑的特徵也可為在30°C下以0.1 rad/s之複數黏度為小於約1.0e9泊，或從約1.0e5泊至約9.0e8泊，或更佳是從約9.0e5泊至約1.0e7泊，或最佳是約4.0e6泊，或者更佳是從約2.0e6泊至約9.0e7泊，或最佳是約1.0e7泊，較佳地使用Rheometrics ARES流變計測量，其中該流變計配備8mm板且間隙歸零。

【0160】為了製備用於使用Rheometrics ARES流變計測量流變行為的樣品，可將2和3克之間的黏合劑溶液倒在SCOTCH-PAK 1022氟聚合物離型襯墊上，並使在周圍環境下靜置60分鐘。為了獲得基本上無溶劑的黏合劑薄膜，可將彼等置於110°C +/-10°C的烘箱中經歷60分鐘。從烤箱中取出後，讓其平衡至室溫。可從離型襯墊移除薄膜並折疊以形成正方形。為了消除氣泡，可使用Carver壓機壓縮薄膜。接著可將樣品加載至板之間並在30°C下壓縮至1.5 +/-0.1 mm。修整過量的黏合劑並記錄最終間隙。可使用下列設定進行介於0.01至100 rad/s之間的頻率掃描：溫度=30°C；應變=0.5-1%和以每10倍差距收集3點的方式收集數據。

【0161】市售之適當聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑包括由Dow Corning製造且於正庚烷或乙酸乙酯中供應之PSA系列7-6100和7-6300，(7-610X和7-630X；X=1基於正庚烷/X=2基於乙酸乙酯)。例如，具有50/50之聚矽氧/丙烯酸酯比的7-6102聚矽氧丙烯酸系混成PSA之特徵為在25℃下和在乙酸乙酯中之約50%固體含量的溶液黏度為2,500 cP及在30℃下以0.1 rad/s的複數黏度為1.0e7泊。具有50/50之聚矽氧/丙烯酸酯比的7-6302聚矽氧丙烯酸系混成PSA在25℃下和在乙酸乙酯中之約50%固體含量的溶液黏度為1,500 cP及在30℃下以0.1 rad/s的複數黏度為4.0e6泊。

【0162】取決於供應聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑之溶劑，提供聚矽氧或丙烯酸系連續外相和對應的不連續內相之聚矽氧相和丙烯酸相的排列會不同。若聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑係於正庚烷中提供，則組成物含有連續的聚矽氧外相和不連續的丙烯酸系內相。若聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑係於乙酸乙酯中提供，則組成物含有連續的丙烯酸系外相和不連續的聚矽氧內相。在將供應聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑之溶劑蒸發後，所得壓敏性黏合劑膜或層之相排列對應於含溶劑的黏合劑塗料組成物之相排列。例如，在沒有任何可導致聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑組成物中之相排列反轉的物質的情況下，由在正庚烷中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑製備的壓敏性黏合劑層提供連續的聚矽氧外相和不連續的丙烯酸系內相，由在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓

敏性黏合劑製備的壓敏性黏合劑層提供連續的丙烯酸系外相和不連續的聚矽氧內相。組成物的相排列可例如在剝離力試驗中用附著在矽化離型襯墊上之由聚矽氧丙烯酸系混成PSA組成物製備的壓敏性黏合劑薄膜或層測定。若矽化的離型襯墊由於兩個聚矽氧表面的阻隔而不能或幾乎不能從壓敏性黏合劑薄膜(層合於背襯薄膜)上移除，則壓敏性黏合劑薄膜含有連續的聚矽氧外相。阻隔是由兩種包含相似的表面能之聚矽氧層的黏合引起。聚矽氧黏合劑顯示在矽化襯裡上的良好延展，因此可對襯墊產生良好的黏合性。若可以容易地除去矽化離型襯墊，則壓敏性黏合劑薄膜含有連續的丙烯酸系外相。丙烯酸系黏合劑由於不同的表面能量而沒有良好的延展且因此對矽化襯墊具有低或幾乎沒有黏合性。

【0163】根據本發明之一較佳實施態樣，聚矽氧丙烯酸系混成聚合物為可從包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物獲得之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑。應該理解的是該包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物可只包括丙烯酸酯官能性、只包括甲基丙烯酸酯官能性、或包括丙烯酸酯官能性和甲基丙烯酸酯官能性二者。

【0164】根據本發明之某些實施態樣，聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑包含(a)包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物、(b)乙烯系不飽和單體、及(c)起始劑之反應產物。亦即聚矽氧丙烯酸系混成

壓敏性黏合劑為這些反應物((a)、(b)、及(c))之間的化學反應之產物。特別地，該聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑包括(a)包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物、(b)(甲基)丙烯酸酯單體，及(c)起始劑(即，在起始劑的存在下)之反應產物。亦即，該聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑包括此等反應物((a)、(b)、及(c))之間的化學反應之產物。

【0165】 (a)包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物、(b)乙烯系不飽和單體、及(c)起始劑之反應產物可含有連續的聚矽氧外相和不連續的丙烯酸系內相，或(a)、(b)、及(c)之反應產物可含有連續的丙烯酸系外相和不連續的聚矽氧內相。

【0166】 包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物(a)通常在聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑中的含量以100重量份的混成壓敏性黏合劑為基準計為從5至95重量份，更常為25至75重量份。

【0167】 乙烯系不飽和單體(b)通常在聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑中的含量以100重量份的混成壓敏性黏合劑為基準計為從5至95重量份，更特別為25至75重量份。

【0168】 起始劑(c)通常在聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑中的含量以100重量份的混成壓敏性黏合劑為基準計為從0.005至3重量份，更常為從0.01至2重量份。

【0169】 根據本發明之某些實施態樣，包含丙烯酸酯

或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物(a)包含(a1)聚矽氧樹脂、(a2)聚矽氧聚合物、及(a3)提供該丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的封端劑之縮合反應產物。聚矽氧樹脂(a1)也可稱為矽酸鹽樹脂或矽石樹脂。較佳地，該聚矽氧聚合物(a2)為聚矽氧烷，較佳聚二甲基矽氧烷。應該理解的是(a1)和(a2)藉由聚縮合形成基於聚矽氧之壓敏性黏合劑，及丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性係藉由與(a3)反應而引入。

【0170】根據本發明之某些實施態樣，包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物(a)包含下列之縮合反應產物：

(a1)聚矽氧樹脂，

(a2)聚矽氧聚合物，及

(a3)提供丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的封端劑，其中該含矽的封端劑具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$ ，其中X為通式AE-之單價基團，

其中E為-O-或-NH-，及A為丙烯醯基或甲基丙烯醯基，

Y為具有從1至6個碳原子的二價伸烷基，

R'為甲基或苯基，

Z為單價可水解的有機基團或鹵素，及

b為0或1；

其中該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物進行反應以形成壓敏性黏合劑，其中該含矽的封端劑係在聚矽氧樹脂和聚矽

氧聚合物反應之前、期間或之後引入，及其中：

在該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物已進行縮合反應形成壓敏性黏合劑之後，該含矽的封端劑與該壓敏性黏合劑進行反應；或

該含矽的封端劑當場與該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物反應。

【0171】根據本發明之某些實施態樣，包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物包含壓敏性黏合劑和提供丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的封端劑之縮合反應產物。亦即，包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物基本上為一種以提供丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的封端劑封端(capped或endblocked)之壓敏性黏合劑，其中該壓敏性黏合劑包含聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物之縮合反應產物。較佳地，聚矽氧樹脂以30至80重量份之量反應以形成壓敏性黏合劑，及聚矽氧聚合物以從20至70重量份之量反應以形成壓敏性黏合劑。此等重量份二者皆以100重量份的壓敏性黏合劑為基準計。雖然不是必需的，但壓敏性黏合劑可包含催化劑量的縮合觸媒。種類繁多的聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物適合於形成壓敏性黏合劑。

【0172】根據本發明之某些實施態樣，聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑為下列之反應產物：

(a)包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物，其包含下列之縮合反應產物：

(a1)聚矽氧樹脂，

(a2)聚矽氧聚合物，及

(a3)提供丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的封端劑，其中該含矽的封端劑具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$ ，其中

X為通式AE-之單價基團，

其中E為-O-或-NH-，及A為丙烯醯基或甲基丙烯醯基，

Y為具有從1至6個碳原子的二價伸烷基，

R'為甲基或苯基，

Z為單價可水解的有機基團或鹵素，及

b為0或1；

其中該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物進行反應以形成壓敏性黏合劑，其中該含矽的封端劑係在聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物反應之前、期間或之後引入，及其中：

在該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物已進行縮合反應形成壓敏性黏合劑之後，該含矽的封端劑與該壓敏性黏合劑進行反應；或

該含矽的封端劑當場與該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物反應。

(b)乙烯系不飽和單體；及

(c)起始劑。

【0173】本發明中所使用之聚矽氧丙烯酸系混成組成物可以藉由以包含下列步驟的方法製備來描述：

(i)提供包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的

壓敏性黏合劑組成物，其包含下列之縮合反應產物：

聚矽氧樹脂，

聚矽氧聚合物，及

提供該丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的封端劑，其中該含矽的封端劑具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$ ，其中

X為通式AE-之單價基團，

其中E為-O-或-NH-，及A為丙烯醯基或甲基丙烯醯基，

Y為具有從1至6個碳原子的二價伸烷基，

R'為甲基或苯基，

Z為單價可水解的有機基團或鹵素，及

b為0或1；

其中該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物進行反應以形成壓敏性黏合劑，其中該含矽的封端劑係在聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物反應之前、期間或之後引入，及其中：

在該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物已進行縮合反應形成壓敏性黏合劑之後，該含矽的封端劑與該壓敏性黏合劑進行反應；或

該含矽的封端劑當場與該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物反應；

(ii)在起始劑的存在下，隨意地在從50℃至100℃，或從65℃至90℃之溫度下，聚合乙烯系不飽和單體和步驟(i)的包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物以形成聚矽氧丙烯酸系混成組成物。

【0174】在乙烯系不飽和單體和包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物之聚合期間，聚矽氧對丙烯酸系的比可根據需要控制和最佳化。聚矽氧對丙烯酸系的比在該方法中和期間可藉由各種機制來控制。該機制的一說明性實例為將乙烯系不飽和單體(或多個單體)以速率控制的方式添加至包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物。在某些應用中，可能希望使具有聚矽氧烷系亞類或全部聚矽氧含量超過丙烯酸酯系亞類或全部丙烯酸含量。在其他應用中，可能希望是相反的情況。與最終應用無關，如上所述，通常較佳的是包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物較佳地在聚矽氧丙烯酸系混成組成物中的含量以100重量份的聚矽氧丙烯酸系混成組成物為基準計為從約5至約95重量份，更佳是從約25至約75重量份，及又更佳是從約40至約60重量份。

【0175】根據本發明之某一實施態樣，本發明中所使用之聚矽氧丙烯酸系混成組成物可以藉由以包含下列步驟的方法製備來描述：

(i)提供包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物，其包含下列之縮合反應產物：

聚矽氧樹脂，

聚矽氧聚合物，及

提供丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的封端劑，其中該含矽的封端劑具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$ ，其中

X為通式AE-之單價基團，

其中E為-O-或-NH-，及A為丙烯醯基或甲基丙烯醯基，

Y為具有從1至6個碳原子的二價伸烷基，

R'為甲基或苯基，

Z為單價可水解的有機基團或鹵素，及

b為0或1；

其中該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物進行反應以形成壓敏性黏合劑，其中該含矽的封端劑係在聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物反應之前、期間或之後引入，及其中：

在該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物已進行縮合反應形成壓敏性黏合劑之後，該含矽的封端劑與該壓敏性黏合劑進行反應；或

該含矽的封端劑當場與該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物反應。

(ii)將乙烯系不飽和單體和步驟(i)的包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物在第一溶劑中在起始劑存在下於從50℃至100℃之溫度下聚合以形成聚矽氧丙烯酸系混成組成物；

(iii)移除第一溶劑；及

(iv)添加第二溶劑以形成聚矽氧丙烯酸系混成組成物，其中該聚矽氧丙烯酸系混成組成物之相排列係藉由選擇該第二溶劑來選擇性地控制。

【0176】 本發明中所使用之聚矽氧丙烯酸系混成PSA

組成物可以藉由以包含下列步驟的方法製備來描述：

(i)提供包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物，其包含下列之縮合反應產物：

聚矽氧樹脂，

聚矽氧聚合物，及

提供丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的封端劑，其中該含矽的封端劑具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$ ，其中

X為通式AE-之單價基團，

其中E為-O-或-NH-，及A為丙烯醯基或甲基丙烯醯基，

Y為具有從1至6個碳原子的二價伸烷基，

R'為甲基或苯基，

Z為單價可水解的有機基團或鹵素，及

b為0或1；

其中該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物進行反應以形成壓敏性黏合劑，其中該含矽的封端劑係在聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物反應之前、期間或之後引入，及其中：

在該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物已進行縮合反應形成壓敏性黏合劑之後，該含矽的封端劑與該壓敏性黏合劑進行反應；或

該含矽的封端劑當場與該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物反應。

(ii)將乙烯系不飽和單體和步驟(i)的包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物在第一

溶劑中在起始劑存在下於從 50°C 至 100°C 之溫度下聚合以形成聚矽氧丙烯酸系混成組成物；

(iii) 添加加工溶劑，其中該加工溶劑具有高於該第一溶劑之沸點，及

(iv) 在從 70°C 至 150°C 之溫度下施加熱以使選擇性地移除去大部分的第一溶劑；

(v) 移除加工溶劑；及

(vi) 添加第二溶劑以形成聚矽氧丙烯酸系混成組成物，其中該聚矽氧丙烯酸系混成組成物之相排列係藉由選擇該第二溶劑來選擇性地控制。

【0177】根據前述段落之聚矽氧樹脂可含有包含式 $R^X_3SiO_{1/2}$ 之三有機基矽氧基單元和式 $SiO_{4/2}$ 之四官能性矽氧基單元的共聚物，三有機矽氧基單元對於各個四官能性矽氧基單元之比為從 0.1 至 0.9，較佳約 0.6 至 0.9。較佳地，各 R^X 獨立地表示具有從 1 至 6 個碳原子之單價烴基、乙烯基、經基或苯基。

【0178】根據前述段落之聚矽氧聚合物可包含至少一種聚二有機基矽氧烷且較佳以選自由下列所組成之群組的官能基封端 (end-capped 或 end-blocked)：經基、烷氧基、鹵化物基、乙烯基、或其混合物。二有機基取代基可選自由下列所組成之群組：二甲基、甲基乙烯基、甲基苯基、二苯基、甲基乙基、(3,3,3-三氟丙基)甲基及其混合物。較佳地，二有機取代基只含有甲基。聚二有機基矽氧烷之分子量通常範圍從約 50,000 至約 1,000,000，較佳地，從約

80,000至約300,000。較佳地，聚二有機基矽氧烷包含以封端用的 $\text{TR}^{\text{X}}\text{ASiO}_{1/2}$ 單元封端之 $\text{AR}^{\text{X}}\text{SiO}$ 單元，其中該聚-二有機基矽氧烷在 25°C 下具有從約100厘泊至約30,000,000厘泊之黏度，各A基團係獨立地選自 R^{X} 或具有從1至6個碳原子之鹵烴基，各T基團係獨立地選自由下列所組成之群組： R^{X} 、 OH 、 H 或 OR^{Y} ，及各 R^{Y} 獨立地為具有從1至4碳原子之烷基。

【0179】對於使用較佳聚矽氧樹脂和較佳聚矽氧聚合物之形式的一實例，一類型之壓敏性黏合劑係由下列製造：

混合(i)從30至80(含)重量份的至少一種含有基於矽之烴基且基本上由 $\text{R}^{\text{X}}_3\text{SiO}_{1/2}$ 單元和 $\text{SiO}_{4/2}$ 單元組成之樹脂共聚物， $\text{R}^{\text{X}}_3\text{SiO}_{1/2}$ 單元相對於各 $\text{SiO}_{4/2}$ 單元之莫耳比為0.6至0.9，(ii)介於約20和約70重量份之間的至少一種包含以封端 $\text{TR}^{\text{X}}\text{ASiO}_{1/2}$ 單元封端之 $\text{AR}^{\text{X}}\text{SiO}$ 單元的聚二有機基矽氧烷，其中該聚二有機基矽氧烷在 25°C 下具有從約100厘泊至約30,000,000厘泊之黏度且各 R^{X} 為選自由下列所組成之群組的單價有機基團：從1至6(含)個碳原子之烴基，各A基團係獨立地選自 R^{X} 或具有從1至6(含)個碳原子之鹵烴基，各T基團係獨立地選自由下列所組成之群組： R^{X} 、 OH 、 H 或 OR^{Y} ，及各 R^{Y} 獨立地為從1至4(含)個碳原子之烷基；足夠量的(iii)至少一種之含矽的封端劑(整篇也稱為作為封端劑)其如下所述且能夠提供5,000至15,000，更常為8,000至13,000，ppm之範圍的矽醇含量(或濃度)，及當沒

有提供(ii)時，若需要的話，另外催化劑量的(iv)溫和矽醇縮合觸媒，且當必要時，有效量的(v)有機溶劑，其對(i)、(ii)、(iii)和(iv)為惰性的，以降低(i)、(ii)、(iii)、和(iv)的混合物之黏度，及縮合(i)、(ii)、(iii)和(iv)的混合物至少直到實質量之含矽的封端劑或劑等與(i)和(ii)的經矽鍵結之羥基和T基團反應為止。另外的有機矽封端劑可與本發明之含矽的封端劑或劑等(iii)結合使用。

【0180】根據前述段落之含矽的封端劑可選自下列之群組：丙烯酸酯官能性矽烷、丙烯酸酯官能性矽氮烷、丙烯酸酯官能性二矽氮烷、丙烯酸酯官能性二矽氧烷、甲基丙烯酸酯官能性矽烷、甲基丙烯酸酯官能性矽氮烷、甲基丙烯酸酯官能性二矽氮烷、甲基丙烯酸酯官能性二矽氧烷、及其組合，且亦可以通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$ 描述，其中X為通式 AE- 之單價基團，其中E為 $-\text{O-}$ 或 $-\text{NH-}$ ，及A為丙烯醯基或甲基丙烯醯基，Y為具有從1至6個碳原子的二價伸烷基，R'為甲基或苯基，Z為單價可水解的有機基團或鹵素，及b為0、1或2。較佳地，單價可水解的有機基團具有通式 $\text{R}''\text{O-}$ ，其中R''為伸烷基。最佳地，此特定封端劑係選自下列之群組：3-甲基丙烯醯氧基丙基二甲基氯矽烷、3-甲基丙烯醯氧基丙基二氯矽烷、3-甲基丙烯醯氧基丙基三氯矽烷、3-甲基丙烯醯氧基丙基二甲基甲氧基矽烷、3-甲基丙烯醯氧基丙基甲基二甲氧基矽烷、3-甲基丙烯醯氧基丙基三甲氧基矽烷、3-甲基丙烯醯氧基丙基二甲基乙氧基矽烷、3-甲基丙烯醯氧基丙基甲基二乙氧基矽烷、3-甲基

丙烯醯氧基丙基三乙氧基矽烷、(甲基丙烯醯氧基甲基)二甲基甲氧基矽烷、(甲基丙烯醯氧基甲基)甲基二甲氧基矽烷、(甲基丙烯醯氧基甲基)三甲氧基矽烷、(甲基丙烯醯氧基甲基)二甲基乙氧基矽烷、(甲基丙烯醯氧基甲基)甲基二乙氧基矽烷、甲基丙烯醯氧基甲基三乙氧基矽烷、甲基丙烯醯氧基-丙基三異丙氧基矽烷、3-甲基丙烯醯氧基丙基二甲基矽氮烷、3-丙烯醯氧基-丙基二甲基氯矽烷、3-丙烯醯氧基丙基二氯矽烷、3-丙烯醯氧基丙基-三氯甲矽烷、3-丙烯醯氧基丙基二甲基甲氧基矽烷、3-丙烯醯氧基-丙基甲基二甲氧基矽烷、3-丙烯醯氧基丙基三甲氧基矽烷、3-丙烯醯氧基丙基-二甲基矽氮烷，及其組合。

【0181】根據前述段落之乙烯系不飽和單體可為任何具有至少一個碳-碳雙鍵之單體。較佳地，根據前述段落之乙烯系不飽和單體可為選自由下列所組成之群組的化合物：脂族丙烯酸酯、脂族甲基丙烯酸酯、環脂族丙烯酸酯、環脂族甲基丙烯酸酯、及其組合。應該理解的是化合物：脂族丙烯酸酯、脂族甲基丙烯酸酯、環脂族丙烯酸酯、及環脂族甲基丙烯酸酯之各者包括烷基。此等化合物之烷基可包括最多20個碳原子。可選擇作為乙烯系不飽和單體之一者的脂族丙烯酸酯係選自由下列所組成之群組：丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸正丁酯、丙烯酸異丁酯、丙烯酸三級丁酯、丙烯酸己酯、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸異辛酯、丙烯酸異壬酯、丙烯酸異戊酯、丙烯酸三癸酯、丙烯酸硬脂酯、丙烯酸月桂酯、及其

混合物。可選擇作為乙烯系不飽和單體之一者的脂族甲基丙烯酸酯係選自由下列所組成之群組：甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丙酯、甲基丙烯酸正丁酯、甲基丙烯酸異丁酯、甲基丙烯酸三級丁酯、甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸異辛酯、甲基丙烯酸異壬酯、甲基丙烯酸異戊酯、甲基丙烯酸三癸酯、甲基丙烯酸硬脂酯、甲基丙烯酸月桂酯、及其混合物。可選擇作為乙烯系不飽和單體之一者的環脂族丙烯酸酯為丙烯酸環己酯，及可選擇作為乙烯系不飽和單體之一者的環脂族甲基丙烯酸酯為甲基丙烯酸環己酯。

【0182】應該理解的是可用於製備聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑之乙烯系不飽和單體可為超過一種乙烯系不飽和單體。亦即，乙烯系不飽和單體之組合可與包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物和起始劑一起聚合，更具體地說，共聚合。根據本發明之某一實施態樣，聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑之製備係藉由使用至少二種不同的乙烯系不飽和單體，較佳選自丙烯酸2-乙基己基酯和丙烯酸甲酯之群組，更佳是於50%丙烯酸2-乙基己基酯和50%丙烯酸甲酯之比，或於60%丙烯酸2-乙基己基酯和40%丙烯酸甲酯之比作為丙烯酸系單體。

【0183】根據前述段落之起始劑可為任何適合於引發包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物和乙烯系不飽和單體的聚合以形成聚矽氧丙烯酸

系混成之物質。例如，可以使用選自過氧化物、偶氮化合物、氧化還原起始劑、及其光起始劑之群組的自由基起始劑。

【0184】可根據前述段落使用的其他適當的聚矽氧樹脂、聚矽氧聚合物、含矽的封端劑、乙烯系不飽和單體、及起始劑係詳述於 WO 2007/145996、EP 2 599 847 A1、及 WO 2016/130408 中。

【0185】根據本發明之某一實施態樣，聚矽氧丙烯酸系混成聚合物包含聚矽氧聚合物、聚矽氧樹脂和丙烯酸系聚合物之反應產物，其中該丙烯酸系聚合物係共價自交聯和共價結合至聚矽氧聚合物及/或聚矽氧樹脂。

【0186】根據本發明之某一其他實施態樣，聚矽氧丙烯酸系混成聚合物包含聚矽氧聚合物、聚矽氧樹脂和丙烯酸系聚合物之反應產物，其中該聚矽氧樹脂含有三有機基矽氧基單元 $R_3SiO_{1/2}$ ，其中 R 為有機基，及四官能性矽氧基單元 $SiO_{4/2}$ ， $R_3SiO_{1/2}$ 單元相對於各 $SiO_{4/2}$ 之莫耳比為從 0.1 至 0.9。

【0187】丙烯酸系聚合物可包含至少一種烷氧基矽基官能性單體、含聚矽氧烷的單體、鹵矽基官能性單體或烷氧基鹵矽基官能性單體。較佳地，丙烯酸系聚合物係由選自由下列所組成之群組的烷氧基矽基官能性單體製備：(甲基)丙烯酸三烷氧基矽基酯、(甲基)丙烯酸二烷氧基烷氧基矽基酯、及其混合物，或包含經封端的烷氧基矽基官能性基團。烷氧基矽基官能性基團較佳地可選自由下列所組

成之群組：三甲氧基矽基、二甲氧基甲基矽基、三乙氧基矽基、二乙氧基甲基矽基及其混合物。

【0188】丙烯酸系聚合物也可由包括含聚矽氧烷的單體之混合物，較佳由包含聚二甲基矽氧烷單(甲基)丙烯酸酯之混合物製備。

【0189】矽基官能性單體的用量通常是丙烯酸系聚合物的從0.2至20重量百分比，更佳地矽基官能性單體之用量範圍是丙烯酸系聚合物的從約1.5至約5重量百分比。

【0190】含聚矽氧烷的單體之用量通常是丙烯酸系聚合物的從1.5至50重量%，更佳地含聚矽氧烷的單體之用量範圍是丙烯酸系聚合物的從5至15重量%。

【0191】或者，丙烯酸系聚合物包含丙烯酸系和聚矽氧烷之嵌段或接枝共聚物。聚矽氧烷嵌段共聚物之實例為聚二甲基矽氧烷-丙烯酸系嵌段共聚物。矽氧烷嵌段之較佳量為整個嵌段聚合物的10至50重量%。

【0192】丙烯酸系聚合物包含(甲基)丙烯酸烷酯單體。可使用之較佳(甲基)丙烯酸烷酯在烷基中可具有最多約18個碳原子，較佳在烷基中具有從1至約12個碳原子。具有小於約0°C之均聚物T_g的較佳低玻璃轉移溫度(T_g)丙烯酸烷酯在烷基中具有從約4至約10個碳原子，包括丙烯酸丁酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸己酯、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸異辛酯、丙烯酸異癸酯、其異構物，及其組合。特佳為丙烯酸丁酯、丙烯酸2-乙基己酯和丙烯酸異辛酯。丙烯酸系聚合物組分可進一步包含具有高T_g之

(甲基)丙烯酸酯單體，諸如丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸異丁酯。

【0193】丙烯酸系聚合物組分可進一步包含聚異丁烯基團以改良所得黏合劑之冷流性質。

【0194】丙烯酸系聚合物組分可包括含氮的極性單體。實例包括N-乙基吡咯啉酮、N-乙基己內醯胺、N-三級辛基丙烯醯胺、二甲基丙烯醯胺、二丙酮丙烯醯胺、N-三級丁基丙烯醯胺、N-異丙基丙烯醯胺、氰基乙基丙烯酸酯、N-乙基乙醯胺和N-乙基甲醯胺。

【0195】丙烯酸系聚合物組分可包含一或多種含羥基的單體，諸如丙烯酸2-羥乙酯、甲基丙烯酸2-羥乙酯、丙烯酸羥丙酯及/或甲基丙烯酸羥丙酯。

【0196】如果需要，丙烯酸系聚合物組分可包括含羧酸的單體。有用的羧酸較佳地含有從約3至約6個碳原子，尤其包括丙烯酸、甲基丙烯酸、衣康酸、丙烯酸 β -羧乙酯等等。丙烯酸為特佳。

【0197】其他有用之眾所周知的共聚單體包括乙酸乙酯、苯乙烯、丙烯酸環己酯、二(甲基)丙烯酸烷酯、甲基丙烯酸縮水甘油酯和烯丙基縮水甘油醚，以及巨分子單體，例如聚(苯乙基)甲基丙烯酸酯。

【0198】可用於本發明的實務中之一丙烯酸系聚合物組分為包含從約90至約99.5重量%的丙烯酸丁酯和從約0.5至約10重量%甲基丙烯酸二甲氧基甲基矽基酯之丙烯酸系聚合物。

【0199】根據本發明之某一實施態樣，聚矽氧丙烯酸系混成聚合物可藉由a)使聚矽氧聚合物與聚矽氧樹脂反應以形成所得產物，b)使a)之所得產物與含反應官能性的丙烯酸系聚合物反應而製備，其中該等組分係在有機溶劑中反應。

【0200】根據本發明之某一實施態樣，聚矽氧丙烯酸系混成聚合物可藉由a)使聚矽氧樹脂與含反應官能性的丙烯酸系聚合物反應以形成所得產物，b)使a)之所得產物與聚矽氧聚合物反應而製備，其中該等組分係在有機溶劑中反應。

【0201】根據本發明之某一實施態樣，聚矽氧丙烯酸系混成聚合物可藉由a)使聚矽氧聚合物與含反應官能性的丙烯酸系聚合物反應以形成所得產物，b)使a)之所得產物與聚矽氧樹脂反應而製備，其中該等組分係在有機溶劑中反應。

【0202】可用於與聚矽氧聚合物、聚矽氧樹脂和丙烯酸系聚合物一起進行化學反應以提供根據前述段落之聚矽氧丙烯酸系混成聚合物的其他適當丙烯酸系聚合物、聚矽氧樹脂、及聚矽氧聚合物係於詳述WO2010/124187中。

【0203】根據本發明之某些實施態樣，TTS中所使用之聚矽氧丙烯酸系混成聚合物係與一或多種非混成聚合物摻合，較佳的是聚矽氧丙烯酸系混成聚合物與一或多種非混成壓敏性黏合劑(例如基於聚矽氧烷或丙烯酸酯之壓敏性黏合劑)摻合。

非混成聚合物

【0204】根據本發明之某一實施態樣，TTS除聚矽氧丙烯酸系混成聚合物外，亦包含一或多種非混成聚合物(例如非混成壓敏性黏合劑)。非混成聚合物(例如非混成壓敏性黏合劑)為不包括混成物種之聚合物(例如基於聚合物之壓敏性黏合劑)。較佳為基於聚矽氧烷、丙烯酸酯、聚異丁烯、或苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物之非混成聚合物(例如非混成壓敏性黏合劑)。

【0205】非混成聚合物(例如非混成壓敏性黏合劑)可包含在含活性劑的層結構中及/或在黏合覆蓋層中。

【0206】非混成壓敏性黏合劑通常於溶劑如正庚烷和乙酸乙酯中供應和使用。壓敏性黏合劑之固體含量通常介於30%和80%之間。

【0207】根據本發明之適當的非混成聚合物為市售例如品牌名稱 BIO-PSAs(基於聚矽氧烷之壓敏性黏合劑)、Oppanol™(聚異丁烯)、JSR-SIS(苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯共聚物)或 Duro-Tak™(丙烯酸系聚合物)。

【0208】基於聚矽氧烷之聚合物也可稱為基於聚矽氧烷之聚合物或聚矽氧聚合物，或聚矽氧。基於聚矽氧烷之壓敏性黏合劑也可稱為基於聚矽氧烷之壓敏性黏合劑，或聚矽氧壓敏性黏合劑。此等基於聚矽氧烷之壓敏性黏合劑提供適當的膠黏性和快速黏合至各種皮膚類型(包括濕皮膚)、適當的黏合和黏著品質、對皮膚的持久黏合性、高

度的柔韌性、對水分的滲透性、以及與許多活性物質和薄膜基材的相容性。可能為彼等提供足夠的抗胺性且因此提供在胺存在下之增強穩定性。該等壓敏性黏合劑係以聚合物包樹脂(resin-in-polymer)概念為基礎，其中，藉由矽醇封端之聚二甲基矽氧烷與矽酸鹽樹脂(也稱為矽石樹脂)之縮合反應製備基於聚矽氧烷之壓敏性黏合劑，其中對於胺穩定性，殘餘矽醇官能性係另外以三甲基矽氧基封端。矽醇封端之聚二甲基矽氧烷含量有助於黏性組分的黏彈性特性，並影響黏合劑的潤濕性和延展性性質。樹脂充當膠黏和增強劑，並參與彈性組分。矽醇封端之聚二甲基矽氧烷和樹脂之間的正確平衡提供正確的黏合性質。

【0209】鑑於上述，聚矽氧聚合物，及特別是基於聚矽氧烷之壓敏性黏合劑，通常可藉由矽醇封端之聚二甲基矽氧烷與矽酸鹽樹脂之聚縮合獲得。胺相容的聚矽氧聚合物可藉由使聚矽氧聚合物與三甲矽基(例如六甲基二矽氮烷)反應以便減少聚合物之矽醇含量而獲得。結果，殘餘矽醇官能性至少部分、較佳大部分或完全以三甲基羰基封端。

【0210】如上文所指示，至少一種聚矽氧聚合物的膠黏性可以樹脂-對-聚合物之比，即矽醇封端之聚二甲基矽氧烷對矽酸鹽樹脂之比來改變，其較佳在從70：30至50：50，較佳從65：35至55：45的範圍內。膠黏性將隨著聚合物相對於樹脂的量增加而增加。高膠黏性聚矽氧聚合物較佳地具有55：45的樹脂-對-聚合物之比，中膠黏性聚矽氧

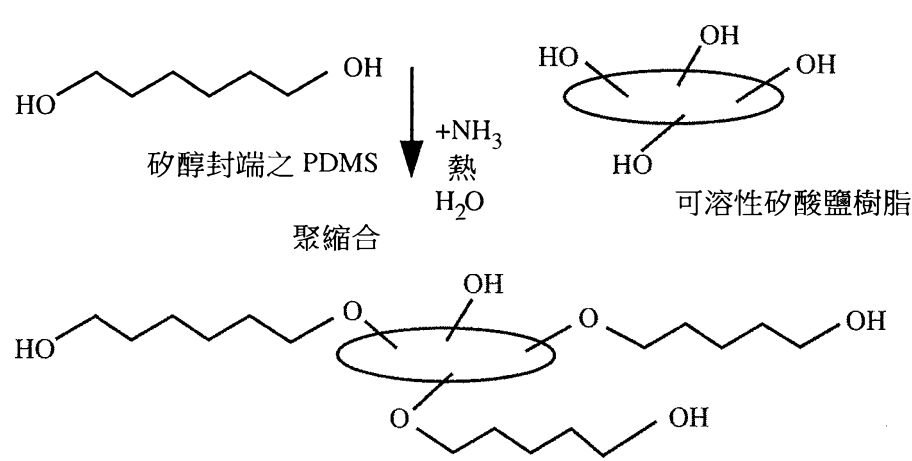
聚合物較佳地具有 60 : 40 的樹脂-對-聚合物之比，及低膠黏性聚矽氧聚合物較佳地具有 65 : 35 的樹脂-對-聚合物之比。高膠黏性聚矽氧聚合物較佳地在 0.01 rad/s 和 30°C 下具有 5×10^6 泊之複數黏度，中膠黏性聚矽氧聚合物較佳地在 0.01 rad/s 和 30°C 下具有 5×10^7 泊之複數黏度，及低膠黏性聚矽氧聚合物較佳地在 0.01 rad/s 和 30°C 下具有 5×10^8 泊之複數黏度。高膠黏性胺相容的聚矽氧聚合物較佳地在 0.01 rad/s 和 30°C 下具有 5×10^6 泊之複數黏度，中膠黏性胺相容的聚矽氧聚合物較佳地在 0.01 rad/s 和 30°C 下具有 5×10^8 泊之複數黏度，及低膠黏性胺相容的聚矽氧聚合物較佳地在 0.01 rad/s 和 30°C 下具有 5×10^9 泊之複數黏度。

【0211】市售基於聚矽氧之 PSA 組成物的實例包括標準 BIO-PSA 系列 (7-4400、7-4500 和 7-4600 系列)、胺相容的 (封端) BIO-PSA 系列 (7-4100、7-4200 和 7-4300 系列)，其由 Dow Corning 製造且通常於正庚烷或乙酸乙酯中供應，及 Soft Skin 黏合劑系列 (7-9800)，其由 Dow Corning 製造且通常以無溶劑形式供應。例如，BIO-PSA 7-4201 的特徵為在 25°C 下和在庚烷中之約 70% 固體含量之溶液黏度為 450 mPa s，和在 0.01 rad/s 和 30°C 下之複數黏度為 1×10^8 泊。BIO-PSA 7-4301 在 25°C 下和在庚烷中之約 70% 固體含量之溶液黏度為 500 mPa s，及在 0.01 rad/s 和 30°C 下之複數黏度為 5×10^6 泊。

【0212】聚矽氧聚合物，特別是基於聚矽氧烷之壓敏性黏合劑係於溶劑如正庚烷、乙酸乙酯或其他揮發性聚矽

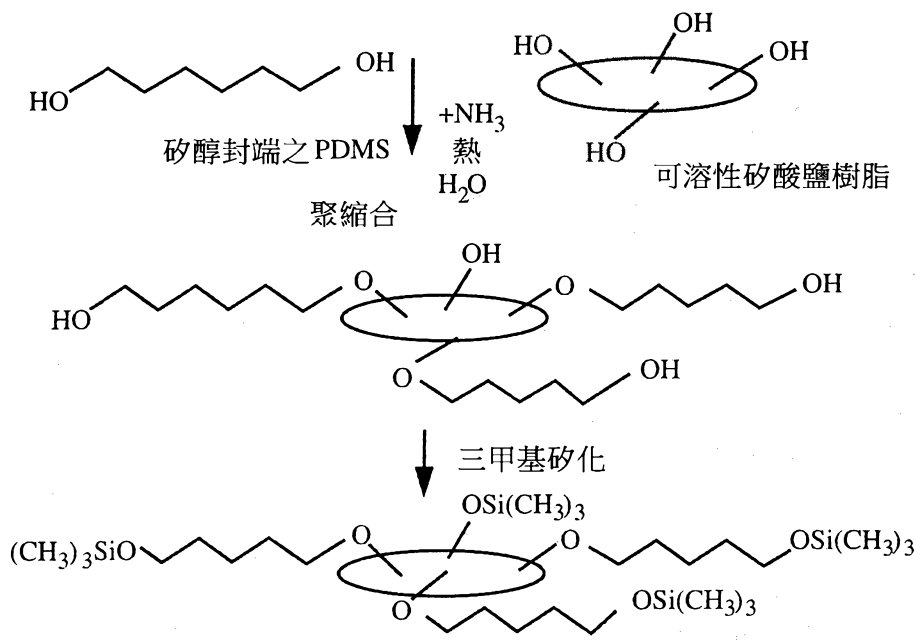
氧流體中供應和使用。聚矽氧聚合物在溶劑中之固體含量通常介於60和80%%之間，較佳介於70和80%之間或介於60和70%之間。技術人員均明白可藉由添加適當量的溶劑來改變固體含量。

【0213】聚矽氧聚合物，特別是基於聚矽氧烷之壓敏性黏合劑，其例如可得自Dow Corning，可根據下列方案獲得：



該等聚矽氧聚合物也稱為標準聚矽氧黏合劑且可得自Dow Corning，例如，以商標名BIO-PSA 7-4401、BIO-PSA-7-4501、或BIO-PSA 7-4601，其於溶劑正庚烷(以代碼“01”表示)中提供，或以商標名BIO-PSA 7-4402、BIO-PSA 7-4502、及BIO 7-4602，其於溶劑乙酸乙酯(以代碼“02”表示)中提供。溶劑中的典型固體含量範圍從60至75%。代碼“44”表示65：35的樹脂-對-聚合物之比，導致低膠黏性，代碼“45”表示60：40的樹脂-對-聚合物之比，導致中膠黏性，代碼“46”表示55：45的樹脂-對-聚合物之比，導致高膠黏性。

【0214】胺相容的聚矽氧聚合物，特別是胺相容的基於聚矽氧烷之壓敏性黏合劑，其例如可得自 Dow Corning，可根據下列方案獲得：



該等胺相容的聚矽氧聚合物可得自 Dow Corning，例如，以商標名 BIO-PSA 7-4101、BIO-PSA-7-4201、或 BIO-PSA 7-4301，其於溶劑正庚烷(以代碼“01”表示)中提供，或以商標名 BIO-PSA 7-4102、BIO-PSA 7-4202、及 BIO 7-4302，其於溶劑乙酸乙酯(以代碼“02”表示)中提供。溶劑中的典型固體含量範圍從 60 至 75%。代碼“41”表示 65：35 的樹脂-對-聚合物之比，導致低膠黏性，代碼“42”表示 60：40 的樹脂-對-聚合物之比，導致中膠黏性，代碼“43”表示 55：45 的樹脂-對-聚合物之比，導致高膠黏性。

【0215】根據本發明之較佳基於聚矽氧烷之壓敏性黏合劑的特徵為在 25℃ 下和在正庚烷中之約 60% 固體含量具

有大於約 150 mPa s 或從約 200 mPa s 至約 700 mPa s 之溶液黏度，較佳地使用配備 5 號轉子之 Brookfield RVT 黏度計在 50 RPM 下測量。此等特徵也可為在 0.01 rad/s 和 30°C 下具有小於約 1×10^9 泊或從約 1×10^5 至約 9×10^8 泊的複數黏度。

【0216】根據本發明之適當的聚異丁烯可以商標名 Oppanol® 獲得。可使用高分子量聚異丁烯 (B100/B80) 和低分子量聚異丁烯 (B10、B11、B12、B13) 的組合。低分子量聚異丁烯對高分子量聚異丁烯的適當比係在從 100:1 至 1:100，較佳從 95:5 至 40:60，更佳從 90:10 至 80:20 之範圍。聚異丁烯組合之較佳實例為於 85/15 的比之 B10/B100。Oppanol® B100 具有 1,110,000 之黏度平均分子量 M_v ，及 1,550,000 之重量平均分子量 M_w ，及 2.9 之平均分子量分佈 M_w/M_n 。Oppanol® B10 具有 40,000 之黏度平均分子量 M_v ，及 53,000 之重量平均分子量 M_w ，及 3.2 之平均分子量分佈 M_w/M_n 。在某些實施態樣中，可將聚丁烯加至聚異丁烯中。聚異丁烯在溶劑中之固體含量通常介於 30 和 50% 之間，較佳介於 35 和 40% 之間。技術人員知道可藉由添加適量的溶劑來改變固體含量。

【0217】基於丙烯酸酯之壓敏性黏合劑也可稱為基於丙烯酸酯之壓敏性黏合劑，或丙烯酸酯壓敏性黏合劑。基於丙烯酸酯之壓敏性黏合劑可具有較佳地介於 30% 和 60% 之間的固體含量。該等基於丙烯酸酯之壓敏性黏合劑可包含或不包含官能性基團，諸如羥基、羧酸基、中和的羧酸基及其混合物。因此，術語“官能基”特別係指羥基-和羧

酸基及去質子化的羧酸基。

【0218】對應的商業產品例如可以標名 Duro Tak®得自 Henkel。該等基於丙烯酸酯之壓敏性黏合劑係基於選自下列中之一或多者的單體：丙烯酸、丙烯酸丁酯、2-乙基己基丙烯酸酯、縮水甘油甲基丙烯酸酯、2-羥乙基丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、甲基甲基丙烯酸酯、三級辛基丙烯酸酯和乙烯基乙酸酯，且是於乙酸乙酯、庚烷、正庚烷、己烷、甲醇、乙醇、異丙醇、2,4-戊二酮、甲苯或二甲苯或其混合物中提供。

【0219】特定基於丙烯酸酯之壓敏性黏合劑可由下列獲得：

- Duro-Tak™ 387-2287或Duro-Tak™ 87-2287(基於乙酸乙烯酯、2-乙基己基-丙烯酸酯、2-羥乙基-丙烯酸酯和縮水甘油-甲基丙烯酸酯之共聚物，於乙酸乙酯中的溶液提供，沒有交聯劑)，

- Duro-Tak™ 387-2516或Duro-Tak™ 87-2516(基於乙酸乙烯酯、2-乙基己基-丙烯酸酯、2-羥乙基-丙烯酸酯和縮水甘油-甲基丙烯酸酯之共聚物，於乙酸乙酯、乙醇、正庚烷和甲醇中的溶液提供，具有鈦交聯劑)，

- Duro-Tak™ 387-2051或Duro-Tak™ 87-2051(基於丙烯酸、丁基丙烯酸酯、2-乙基己基丙烯酸酯和乙酸乙烯酯之共聚物，於乙酸乙酯和庚烷中的溶液提供)，

- Duro-Tak™ 387-2353或Duro-Tak™ 87-2353(基於丙烯酸、2-乙基己基丙烯酸酯、縮水甘油甲基丙烯酸酯和甲

基丙烯酸酯之共聚物，於乙酸乙酯和己烷中的溶液提供)，

- Duro-TakTM 87-4098(基於2-乙基己基-丙烯酸酯和乙酸乙烯酯之共聚物，以在乙酸乙酯中之溶液提供)。

【0220】也可添加另外的聚合物入以增強黏著性及/或黏合性。

【0221】某些聚合物特別會降低冷流且因此特別適合作為另外的聚合物。聚合物基質可顯示冷流，因為該等聚合物組成物雖然黏度非常高，但通常呈現非常緩慢的流動能力。因此，在儲存期間，基質可在一定程度上於背襯層的邊緣上流動。此為儲存穩定性的問題且可藉由添加某些聚合物來防止。鹼性丙烯酸酯聚合物(例如 Eudragit® E100)可例如用於減少冷流。因此，在某些實施態樣中，基質層組成物另外包含鹼性聚合物，特別是胺官能性丙烯酸酯，如例如 Eudragit® E100。Eudragit® E100為基於具有2：1：1之比的甲基丙烯酸二甲胺基乙酯、甲基丙烯酸丁酯、和甲基丙烯酸甲酯之陽離子共聚物。單體沿共聚物鏈無規分佈。根據SEC方法，Eudragit® E100的重量平均莫耳質量(Mw)為約47,000 g/mol。此外，聚合物諸如Plastoid B、丙烯酸系聚合物諸如Eudragits、殼聚糖、纖維素及其衍生物和聚苯乙烯可用於增加黏合劑(例如基質層)的乾燥度。

其他添加劑

【0222】根據本發明之TTS，特別是含胍法辛的層，可進一步包含至少一種添加劑或賦形劑。根據本發明之特佳的添加劑包括分散劑、滲透增強劑、及助溶劑。在此方面的細節提供於上文。然而，根據本發明之TTS，特別是含胍法辛的層，也可包括其他添加劑或賦形劑。

【0223】通常，添加劑或賦形劑較佳地係選自由下列所組成之群組：分散劑、助溶劑、滲透增強劑、薄膜形成劑、軟化劑/塑化劑、膠黏劑、護膚物質、pH調節劑、防腐劑、穩定劑，及填料。該等添加劑在含胍法辛的層中的含量以含胍法辛的層之總重量為基準計可為從0.001%至15重量%，例如從0.5至10重量%或從1至10重量%或從0.01至6重量%，及其中所述之重量%量係指單一添加劑。

【0224】應注意的是在醫藥調配物中的調配物組分係根據彼等的物理化學和生理學性質及依據彼等的功能分類。此特別意指屬於一種類別的物質或化合物不排除屬於調配物組分的另一類別。例如，某一聚合物可為薄膜形成劑，但亦為膠黏劑。一些物質可例如為典型的軟化劑，但同時充當滲透增強劑。技術人員能夠根據其一般知識決定某一物質或化合物所屬之調配物組分的類別或類別等。在下文提供關於賦形劑和添加劑的詳情，然而該等詳情不應被理解為排他性。本說明中未明確地列出的其他物質亦可根據本發明使用，且明確地列出為調配物組分的一種類別之物質及/或化合物不排除用作為本發明之意義中的另一調配物組分。

【0225】在一實施態樣中，含胍法辛的層包含如上文定義之分散劑，較佳地分散劑選自由下列所組成之群組：脂肪酸與多元醇之酯、脂肪醇、具有300至400的數量平均分子量之聚乙二醇、聚乙二醇烷醚。如上文所解釋，分散劑較佳為具有從2至10個EO單元的聚乙二醇C₈-C₂₀-烷醚(特別是聚氧乙烯(4)月桂醚)。或者或另外，聚矽氧聚醚可用作為分散劑。分散劑有助於將胍法辛均勻地分散在含胍法辛的層內，特別是胍法辛的基質層內，從而改良TTS之釋放性質。

【0226】在一實施態樣中，含胍法辛的層包含助溶劑。助溶劑較佳地改良胍法辛在含胍法辛的層中之分散性及穩定含胍法辛的層。此外，助溶劑可正面影響黏著性。較佳助溶劑包括例如中鏈及/或長鏈脂肪酸的甘油酯、聚甘油酯、丙二醇酯和聚氧乙烯酯，諸如單亞麻油酸甘油酯、中鏈甘油酯和中鏈三酸甘油酯、藉由使蓖麻油與環氧乙烷反應所製成之非離子性助溶劑、及可另外含有脂肪酸或脂肪醇的其任何混合物；纖維素和甲基纖維素及其衍生物諸如羥丙基纖維素和乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素，各種環糊精及其衍生物；稱為泊洛沙姆(poloxamer)之具有以聚氧乙烯的兩個親水鏈側接之聚氧丙烯中心疏水鏈的非離子三嵌段共聚物；維生素E之水溶性衍生物；醫藥級或凝集之球狀異麥芽糖；基於聚乙二醇、聚乙酸乙烯酯和聚乙烯基己內醯胺之接枝共聚物，亦縮寫為PVAc-PVCap-PEG且稱為Soluplus®；乙烯基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物諸

如 Kollidon® VA64；純化等級的天然衍生之蓖麻油、聚乙二醇400、聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯(諸如聚山梨醇酯 80)或丙二醇；二乙二醇單乙醚；葡萄糖酸- δ -內酯(glucono-delta-lactone)；玉米和馬鈴薯澱粉；以及下文提及之可溶性聚乙烯基吡咯啉酮且亦為不溶性/交聯聚乙烯吡咯啉酮(諸如交聯聚維酮(crospovidone)中任一者。

【0227】然而，下述滲透增強劑亦可充當助溶劑。此外，下述薄膜形成劑同時也可充當助溶劑，反之亦然。

【0228】在一實施態樣中，含胍法辛的層包含滲透增強劑。在此方面的優先選項係提供上文。滲透增強劑為就增加活性劑滲透性的意義而言，其影響角質層的阻隔性質之物質。滲透增強劑之一些實例為多元醇諸如二丙二醇、丙二醇，及聚乙二醇；油諸如橄欖油、鯊烯、及羊毛脂；脂肪醚諸如鯨蠟醚和油醚；脂肪酸酯諸如肉豆蔻酸異丙酯；尿素和尿素衍生物諸如尿囊素；極性溶劑諸如二甲基癸基磷氧化物(phosphoxide)、甲基鯨蠟基亞砷、二甲基氧金胺(aurylamine)、十二基吡咯啉酮、異山梨醇、二甲基縮丙酮化合物、二甲亞砷、癸基甲基亞砷、及二甲基甲醯胺；水楊酸；胺基酸；菸鹼酸苄酯；及較高分子量脂族界面活性劑諸如月桂硫酸鹽。其他試劑包括油酸和亞麻油酸、抗壞血酸、泛醇、丁基化羥基甲苯、生育酚、乙酸生育酚酯和亞油酸生育酚酯、油酸丙酯、及棕櫚酸異丙酯。若含胍法辛的層包含滲透增強劑，則該滲透增強劑較佳係選自由下列所組成之群組：二乙二醇單乙醚(transcutol)、

油酸、乙醯丙酸(levulinic acid)、三辛甘油酯/三癸甘油酯、己二酸二異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、乳酸月桂酯、甘油三乙酸酯(triacetin)、二甲基伸丙基脲，及油醇，且較佳為油醇。

【0229】在一實施態樣中，含胍法辛的層進一步包含薄膜形成劑。應該理解的是上述助溶劑，諸如Soluplus®，也可充當薄膜形成劑及控制黏著性。其他薄膜形成劑之適當實例包括聚乙烷基吡咯啉酮、乙酸乙烯酯/乙烷基吡咯啉酮共聚物和纖維素衍生物，較佳是聚乙烷基吡咯啉酮，更佳是可溶性聚乙烷基吡咯啉酮。

【0230】若要求含胍法辛的層具有自黏合性質且選擇一或多種聚合物(提供/不提供足夠的自黏合性)，則加入膠黏劑。較佳的膠黏劑包括Miglyol，其為基於長鏈不飽和的偶數脂肪酸和植物來源的長鏈不飽和偶數的脂肪醇的液態蠟酯、和聚乙二醇。特別地，膠黏劑可選自聚乙烷基吡咯啉酮(由於其吸水能力、能夠保持基質層的黏合性質且因此可視為廣義的膠黏劑)、三酸甘油酯、聚乙二醇、二丙二醇、樹脂、樹脂酯、萜烯類及其衍生物、乙烯乙酸乙烯酯黏合劑、二甲基聚矽氧烷和聚丁烯，較佳是聚乙烷基吡咯啉酮，和更佳是可溶性聚乙烷基吡咯啉酮。較佳地，膠黏劑可選自聚乙烷基吡咯啉酮、三酸甘油酯、二丙二醇、樹脂、樹脂酯、萜烯類及其衍生物、乙烯乙酸乙烯酯黏合劑、二甲基聚矽氧烷和聚丁烯，較佳是聚乙烷基吡咯啉酮，和更佳是可溶性聚乙烷基吡咯啉酮。

【0231】術語“可溶性聚乙烷基吡咯啉酮”係指聚乙烷基吡咯啉酮，也稱為普維酮(povidone)，其在至少乙醇中，較佳亦在水、二乙二醇、甲醇、正丙醇、2丙醇、正丁醇、氯仿、二氯甲烷、2-吡咯啉酮、macrogol 400、1,2丙二醇、1,4丁二醇、甘油、三乙醇胺、丙酸和乙酸中之可溶性超過10%。市售聚乙烷基吡咯啉酮之實例包括由BASF供應之Kollidon® 12 PF、Kollidon® 17 PF、Kollidon® 25、Kollidon® 30和Kollidon® 90 F、或普維酮K90F。不同等級的Kollidon®係根據反映聚乙烷基吡咯啉酮等級的平均分子量之K-值定義。Kollidon® 12 PF特徵為10.2至13.8的K-值範圍，對應於12的標稱K-值。Kollidon® 17 PF特徵為15.3至18.4的K-值範圍，對應於17的標稱K-值。Kollidon® 25特徵為22.5至27.0的K-值範圍，對應於25的標稱K-值，Kollidon® 30特徵為27.0至32.4的K-值範圍，對應於30的標稱K-值。Kollidon® 90 F特徵為81.0至97.2的K-值範圍，對應於90的標稱K-值。較佳Kollidon®等級為Kollidon® 12 PF、Kollidon® 30和Kollidon® 90 F。在本發明的意義內，術語“K-值”係指根據歐洲藥典(Ph.Eur.)和“普維酮”之USP專著從聚乙烷基吡咯啉酮在水中之相對黏度計算的值。

【0232】在一實施態樣中，含胍法辛的層進一步包含軟化劑/塑化劑。例示性軟化劑/塑化劑包括具有6至20個碳原子之直鏈或支鏈的飽和或不飽和醇、三酸甘油酯和聚乙二醇。

【0233】在一實施態樣中，含胍法辛的層進一步包含穩定劑。穩定劑包括生育酚及其酯衍生物和抗壞血酸及其酯衍生物。其他穩定劑包括偏二亞硫酸鈉、脂肪酸之抗壞血酸酯諸如棕櫚酸抗壞血酸酯、抗壞血酸、丁基化羥基甲苯、生育酚、乙酸生育酚酯和亞油酸生育酚酯。

【0234】在一實施態樣中，含胍法辛的層進一步包含pH調節劑。適當pH調節劑包括弱酸和鹼，包括胺衍生物、無機鹼衍生物、及具有鹼性或酸性官能性之聚合物。

【0235】在一實施態樣中，含胍法辛的層進一步包含防腐劑。適當防腐劑包括對羥苯甲酸酯類、甲醛釋放劑、異噻唑啉酮、苯氧基乙醇，及有機酸諸如苯甲酸、山梨酸、乙醯丙酸(levulinic acid)和大茴香酸。

【0236】在一實施態樣中，含胍法辛的層進一步包含護膚物質。該等物質可用於避免或減少皮膚刺激，如以皮膚反應評分所檢測者。適當護膚物質包括固醇化合物諸如膽固醇、右旋泛醌醇、 α -沒藥醇，及抗組織胺。

【0237】在一實施態樣中，含胍法辛的層進一步包含填料。填料諸如矽膠、二氧化鈦和氧化鋅可與聚合物結合使用，以便以所要的方式影響某些物理參數，例如黏著性和黏合強度。

釋放特性

【0238】根據本發明之TTS係經設計用於經皮投予胍法辛至全身性循環經歷一段預定的延長時段，較佳經歷至

少24小時，更佳是至少72小時，特別是約84小時。

【0239】在一實施態樣中，根據本發明之TTS以穩定狀態經皮輸送而提供從1至20 ng/ml，較佳從1至15 ng/ml，更佳是1至10ng/ml之胍法辛血漿濃度。

【0240】較佳地，在TTS施加至皮膚後小於8小時內，較佳小於6小時內，更佳為小於4小時內提供治療有效的胍法辛血漿濃度。此外，較佳地在至少24小時，較佳是至少72小時，更佳是約84小時的整個投予期間內維持治療有效的血漿濃度。

【0241】在一實施態樣中，根據本發明之TTS提供10至600 ng*h/ml，較佳20至400 ng*h/ml之AUC_{0-24h}。在另一實施態樣中，根據本發明之TTS提供30至1800 ng*h/ml，較佳60至1200 ng*h/ml之AUC_{0-72h}。在另一實施態樣中，根據本發明之TTS提供35至2100 ng*h/ml，較佳70至1400 ng*h/ml之AUC_{0-84h}。應該理解的是AUC值較佳係指以穩定狀態獲得之AUC值。

【0242】在一實施態樣中，根據本發明之TTS提供小於3.5之C_{max}對C₈₄的比值。在另一實施態樣中，根據本發明之TTS提供小於3.0之C_{max}對C₇₂的比值。在另一實施態樣中，根據本發明之TTS提供小於2.0之C_{max}對C₂₄的比值。此等比值表示平坦的血漿曲線，其就患者的連續治療而言是有利的。

【0243】在一實施態樣中，如在Franz擴散槽中以經皮刀分割之人類皮膚所測量，根據本發明之TTS提供下列

胍法辛之皮膚滲透率：

在前24小時為 $0.01 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 至 $8 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ，

從第24小時至第72小時為 $0.05 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 至 $10 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 。

【0244】在一實施態樣中，如在Franz擴散槽中以經皮刀分割之人類皮膚所測量，根據本發明之TTS在72小時的時段內提供 $0.01 \text{ mg}/\text{cm}^2$ 至 $0.7 \text{ mg}/\text{cm}^2$ ，較佳 $0.05 \text{ mg}/\text{cm}^2$ 至 $0.6 \text{ mg}/\text{cm}^2$ ，更佳 0.15 至 $0.3 \text{ mg}/\text{cm}^2$ 之胍法辛的皮膚滲透量。

【0245】鑑於上述，本發明在一態樣中亦關於用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，

其中該經皮治療系統以經皮輸送提供一或多個選自由下列所組成之群組的藥物動力學參數：

從 10 至 $600(\text{ng}/\text{mL})\text{h}$ 之 AUC_{0-24} ，

從 30 至 $1800(\text{ng}/\text{mL})\text{h}$ 之 AUC_{0-72} ，

從 35 至 $2100(\text{ng}/\text{mL})\text{h}$ 之 AUC_{0-84} ，

小於 2.0 之 C_{max} 對 C_{24} 的比值，

小於 3.0 之 C_{max} 對 C_{72} 的比值，及

小於 3.5 之 C_{max} 對 C_{84} 的比值。

【0246】在一較佳實施態樣中，本發明關於用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，

其中該經皮治療系統以經皮輸送提供一或多個選自由下列所組成之群組的藥物動力學參數：

從 20 至 400 (ng/mL)h 之 AUC_{0-24} ,

從 60 至 1200 (ng/mL)h 之 AUC_{0-72} ,

從 70 至 1400 (ng/mL)h 之 AUC_{0-84} ,

小於 1.5 之 C_{max} 對 C_{24} 的比值 ,

小於 2.5 之 C_{max} 對 C_{72} 的比值 , 及

小於 3.0 之 C_{max} 對 C_{84} 的比值。

【0247】在一個特佳實施態樣中，本發明關於用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，其中該經皮治療系統係以經皮輸送提供從 70 至 1400 (ng/mL)h 之 AUC_{0-84} 。

治療方法/醫療用途

【0248】在本發明之一個實施態樣中，根據本發明之 TTS 適合用於治療人類患者(較佳年齡從 6 歲到 17 歲的人類患者)之方法中。特別地，根據本發明之 TTS 適合用於治療人類患者(較佳年齡從 6 歲到 17 歲的人類患者)之高血壓或注意力不足過動症(ADHD)及/或用作為刺激藥物治療的輔助性治療之方法中。

【0249】在與上述醫療用途有關的之一較佳實施態樣中，TTS 係施加至患者的皮膚經歷至少 24 小時，較佳是至少 72 小時，更佳是約 84 小時。

【0250】在一個實施態樣中，本發明關於一種治療人類患者(較佳年齡從 6 歲到 17 歲的人類患者)之方法，其係由將第 1 至 37 項中任一項所定義之經皮治療系統施加至患

者之皮膚。特別地，本發明關於治療人類患者(較佳年齡從6歲到17歲的人類患者)之高血壓或注意力不足過動症(ADHD)，其係由將根據本發明之經皮治療系統係施加至患者的皮膚。

【0251】在上述治療方法之一較佳實施態樣中，經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少24小時，較佳是至少72小時，更佳是約84小時。

【0252】鑑於上述，本發明在一個態樣中關於一種包含胍法辛的經皮治療系統，其係用於藉由經皮投予胍法辛來治療人類患者(較佳年齡從6歲到17歲的人類患者)，其中該經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少24小時，較佳是至少72小時，更佳是約84小時。在一較佳實施態樣中，經皮治療系統係用於治療人類患者之高血壓或注意力不足過動症(ADHD)及/或用作為刺激藥物治療的輔助性治療之方法中。在一更佳實施態樣中，經皮治療系統為根據本發明之經皮治療系統，特別是提供選自由下列所組成之群組的藥物動力學參數中之一或多者的經皮治療系統：

從10至600(ng/mL)h之 AUC_{0-24} ，

從30至1800(ng/mL)h之 AUC_{0-72} ，

從35至2100(ng/mL)h之 AUC_{0-84} ，

小於2.0之 C_{max} 對 C_{24} 的比值，

小於3.0之 C_{max} 對 C_{72} 的比值，及

小於3.5之 C_{max} 對 C_{84} 的比值；

且較佳是選自由下列所組成之群組：

從 20 至 400 (ng/mL)h 之 AUC_{0-24} ,

從 60 至 1200 (ng/mL)h 之 AUC_{0-72} ,

從 70 至 1400 (ng/mL)h 之 AUC_{0-84} ,

小於 1.5 之 C_{max} 對 C_{24} 的比值 ,

小於 2.5 之 C_{max} 對 C_{72} 的比值 , 及

小於 3.0 之 C_{max} 對 C_{84} 的比值。

【0253】在另一態樣中，本發明關於胍法辛，其係以經皮治療系統來經皮投予胍法辛而用於治療人類患者（較佳年齡從 6 歲到 17 歲的人類患者）之方法中，其中該經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少 24 小時，較佳是至少 72 小時，更佳是約 84 小時。在一較佳實施態樣中，胍法辛係用於治療人類患者之高血壓或注意力不足過動症 (ADHD) 及 / 或用作為刺激藥物治療的輔助性治療之方法中。在一更佳實施態樣中，經皮治療系統為根據本發明之經皮治療系統，特別是提供選自由下列所組成之群組的藥物動力學參數中之一或多者的經皮治療系統：

從 10 至 600 (ng/mL)h 之 AUC_{0-24} ,

從 30 至 1800 (ng/mL)h 之 AUC_{0-72} ,

從 35 至 2100 (ng/mL)h 之 AUC_{0-84} ,

小於 2.0 之 C_{max} 對 C_{24} 的比值 ,

小於 3.0 之 C_{max} 對 C_{72} 的比值 , 及

小於 3.5 之 C_{max} 對 C_{84} 的比值；

且較佳是選自由下列所組成之群組：

從 20 至 400 (ng/mL)h 之 AUC_{0-24} ,

從 60 至 1200 (ng/mL)h 之 AUC_{0-72} ,

從 70 至 1400 (ng/mL)h 之 AUC_{0-84} ,

小於 1.5 之 C_{max} 對 C_{24} 的比值 ,

小於 2.5 之 C_{max} 對 C_{72} 的比值 , 及

小於 3.0 之 C_{max} 對 C_{84} 的比值。

【0254】在另一態樣中，本發明關於一種藉由經皮投予胍法辛治療人類患者(較佳年齡從 6 歲到 17 歲的人類患者)之方法，其中該經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少 24 小時，較佳是至少 72 小時，更佳是約 84 小時。在一較佳實施態樣中，該方法係用於治療人類患者之高血壓或注意力不足過動症(ADHD)及/或用作為刺激藥物治療的輔助性治療。在一更佳實施態樣中，經皮治療系統為根據本發明之經皮治療系統，特別是提供選自由下列所組成之群組的藥物動力學參數之一或多者的經皮治療系統：

從 10 至 600 (ng/mL)h 之 AUC_{0-24} ,

從 30 至 1800 (ng/mL)h 之 AUC_{0-72} ,

從 35 至 2100 (ng/mL)h 之 AUC_{0-84} ,

小於 2.0 之 C_{max} 對 C_{24} 的比值 ,

小於 3.0 之 C_{max} 對 C_{72} 的比值 , 及

小於 3.5 之 C_{max} 對 C_{84} 的比值；

和較佳地選自由下列所組成之群組：

從 20 至 400 (ng/mL)h 之 AUC_{0-24} ,

從 60 至 1200 (ng/mL)h 之 AUC_{0-72} ,

從 70 至 1400 (ng/mL)h 之 AUC_{0-84} ,

小於 1.5 之 $C_{\max}$ 對 C_{24} 的比值，

小於 2.5 之 $C_{\max}$ 對 C_{72} 的比值，及

小於 3.0 之 $C_{\max}$ 對 C_{84} 的比值。

【0255】關於上文的治療用途及方法，根據本發明之 TTS 較佳地施加至受試身體上選自上外臂、上胸部、上背部或胸部側面的至少一個體表經歷限定的給藥間隔。

【0256】根據本發明之 TTS 的較佳施加時間為至少 24 小時(1天)，較佳為至少 72 小時(3天)，更佳為約 84 小時(3.5 天)。在此時間後，可移除 TTS 且隨意地可施加新的 TTS，以便容許全天候治療。

製造方法

【0257】本發明進一步關於製造用於經皮治療系統中之含胍法辛的層(較佳含胍法辛的基質層)之方法。

【0258】根據本發明，製造用於根據本發明之經皮治療系統中的含胍法辛的層之方法包含下列步驟：

1)組合至少下列組分：

i)胍法辛；及

ii)至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，

以獲得塗料組成物；

2)將塗料組成物塗覆在背襯層或離型襯墊上以獲得經塗覆之塗料組成物；及

3)將經塗覆之塗料組成物乾燥以形成含胍法辛的層。

【0259】在上述製造方法的步驟 1)中，胍法辛較佳地

分散在聚合物中以獲得均勻的塗料組成物。

【0260】應當理解，在步驟1)中，可添加其他成分，較佳是如上文所定義之至少一種非混成聚合物及/或至少一種添加劑。

【0261】較佳地，在方法的步驟1)中添加溶劑，及/或因為一或多種聚合物係以溶液形式提供，故有溶劑存在。溶劑較佳係選自醇溶劑，特別是甲醇、乙醇、異丙醇及其混合物，及選自非醇溶劑，特別是乙酸乙酯、己烷、庚烷、石油醚、甲苯、及其混合物，及更佳地選自非醇溶劑，及最佳為乙酸乙酯或正庚烷。在一特佳實施態樣中，溶劑為乙酸乙酯。

【0262】在一較佳實施態樣中，聚矽氧丙烯酸系混成聚合物係以溶液提供，其中該溶劑為乙酸乙酯或正庚烷，較佳乙酸乙酯。

【0263】在一較佳實施態樣中，聚矽氧丙烯酸系混成聚合物具有40至60重量%之固體含量。

【0264】在方法的步驟2)中，將塗料組成物施加於背襯層或離型襯墊。結果，獲得經塗覆之塗料組成物，亦即塗覆在背襯層或離型襯墊上的塗料組成物。

【0265】在步驟3)中形成含胍法辛的層後，該方法因此可進一步包含其中將離型襯墊或背襯層施加於含胍法辛的層之另一側的步驟。

【0266】在上述製造方法的步驟3)中，較佳地在從20至90℃，更佳從40至70℃之溫度下進行乾燥。乾燥較佳地

需要至少1小時，較佳是至少8小時，例如1天。

實施例

【0267】 現將參考所附實施例而更完整地說明本發明。然而，應理解的是下列說明僅為例證且不應以任何方式視為限制本發明。在實施例中所提供之關於組成物中的分量或面積重量之數值可由於製造變異性而略微改變。

實施例 1A-C

塗料組成物

【0268】 實施例 1a-c之含胍法辛的塗料組成物之調配物總結於下表 1.1a 和 1.1b中。%-值係指以重量%計之量(Amt)。

【0269】

表 1.1a

成分 (商標名)	實施例 1a		實施例 1b	
	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	1.08	7.99	2.14	7.89
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 50重量%-之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6302)	24.44	92.01	49.11	92.11
總計	25.52	100.0	51.25	100.0
面積重量[g/m ²]	87		160	
裝載 API [μg/cm ²]	695		1262	

【0270】

表 1.1b

成分 (商標名)	實施例 1c	
	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	0.37	2.03
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性 黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6302)	35.09	97.97
總計	35.46	100.0
面積重量[g/m ²]	142	
裝載 API [μg/cm ²]	288	

塗料組成物的製備

【0271】將藥物物質分散在溶劑乙酸乙酯中且以超聲波處理經歷 5 min。接著添加黏合劑。這兩個步驟也可以相反的順序進行。用溶解式攪拌器將混合物以 2000 rpm均化 10分鐘。

塗料組成物的塗覆

【0272】使用例如來自 Erichsen公司之塗膜器考量所需的塗料乾重且根據混合物之固體含量將所得之含胍法辛的塗料組成物塗覆在聚對酞酸乙二酯薄膜 (Scotchpak 9755，其可用作離型襯墊)上，及在約 50℃ 下乾燥約 10 min。取決於目標面積重量，對應的塗膜器間隙係介於 150-350 μm之間。

【0273】選擇塗層厚度以使得移除溶液後得到約 87(實施例 1a)、160(實施例 1b)和 142(實施例 1c)g/m²之含胍

法辛的層之面積重量。接著將乾燥的薄膜與背襯層(PET 15 μm tsp)層合以提供含胍法辛的自黏合層結構。

TTS的製備(關於所有的實施例)

【0274】接著從如上述獲得之含胍法辛的自黏合層結構衝壓出各個系統(TTS)。接著，將TTS密封在直接包材(primary packaging material)的小袋中。

皮膚滲透的測量

【0275】根據實施例1a-c製備之TTS的滲透量係藉由根據OECD指南(2004年4月13日版)以10.0 mL Franz擴散槽進行的實驗來測定。使用分層(Split thickness)的Goettinger小型豬皮膚(雌性)。使用皮刀製備800 μm 厚度的皮膚，以完整的表皮用於所有的TTS。從該TTS衝壓具有1.179 cm^2 之釋放面積的模切片(Diecut)。在 $32 \pm 1^\circ\text{C}$ 之溫度下測量在Franz擴散槽的受體介質(具有0.1%疊氮化鈉作為抗菌劑之磷酸鹽緩衝溶液pH 5.5)中之胍法辛滲透量並計算對應的累積滲透量。

【0276】結果顯示於表1.2和圖1中。

【0277】

表 1.2

經過的 時間[h]	累積滲透量與 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]					
	實施例1a (n = 3)		實施例1b (n = 3)		實施例1c (n = 3)	
	量	SD	量	SD	量	SD
8	0.59	0.40	0.56	n.a	0.65	0.18
24	8.68	4.33	4.44	2.6	3.66	2.32
32	16.61	6.9	8.97	4.47	6.52	3.64
48	37.11	12.76	20.01	8.04	13.36	5.93
72	67.37	18.78	38.75	14.68	24.66	8.87

實施例 2A-D

塗料組成物

【 0278 】 實施例 2a-d之含胍法辛的塗料組成物之調配物總結於下表 2.1a 和 2.1b中。 %-值係指以重量 %計之量。

【 0279 】

表 2.1a

成分 (商標名)	實施例 2a		實施例 2b	
	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	10.81	11.98	10.80	8.00
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6102)	81.94	45.58	130.5	48.52
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6302)	54.48	30.42	86.97	32.47
油醇	5.41	5.99	12.15	9.00
聚乙烯基己內鹽胺-聚乙酸乙烯酯- 聚乙烯接枝共聚物(Soluplus)	1.82	2.02	2.72	2.01
聚氧乙烯(4)月桂醚(Brij L4)	3.62	4.01	-	-
總計	158.08	100.0	243.14	100.0
面積重量 [g/m ²]	100		158	
裝載 API [μg/cm ²]	1198		1264	

【 0280 】

表 2.1b

成分 (商標名)	實施例 2c		實施例 2d	
	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	3.56	3.95	10.79	8.00
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性 黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6102)	92.51	51.59	120.52	44.79
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性 黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6302)	61.41	34.38	80.21	29.93
在乙酸乙酯/ 乙醇/ 庚烷 / 甲醇中之丙烯酸酯-乙酸乙烯酯黏合劑 42重量%的固體含量(DURO-TAK® 387-2516)	-	-	26.63	8.28
油醇	5.44	6.04	12.15	9.00
聚氧乙烯(4)月桂醚(Brij L4)	3.63	4.03	-	-
總計	166.5	100	250.3	100.0
面積重量 [g/m ²]	97		155	
裝載API [μg/cm ²]	383		1240	

塗料組成物的製備

【0281】將所使用的藥物物質和增強劑分散在溶劑乙酸乙酯中且以超聲波處理約 10 min。接著添加黏合劑。這兩個步驟也可以相反的順序進行。用溶解式攪拌器將混合物以 2000 rpm均化 2-4分鐘。將物料以 1500 rpm進一步均化 30 min。

在組成物 2a和 2b的情況下，在混合物以 2000 rpm均化約 2分鐘之後添加 Soluplus。將物料以 2000 rpm攪拌另外 2

min，且以 1500 rpm 進一步均化 30 min。

塗料組成物的塗覆

【0282】塗覆方法參見實施例 1a-c。塗層厚度產生 100(實施例 2a)、158(實施例 2b)、97(實施例 2c)和 155(實施例 2d)g/m²之含胍法辛的層之面積重量。將乾燥的薄膜與背襯層(PET 15 μm tsp)層合以提供含胍法辛的自黏合層結構。

TTS的製備

【0283】參見實施例 1。

皮膚滲透的測量

【0284】根據實施例 2a-d 製備之 TTS 的滲透量係藉由根據 OECD 指南(2004 年 4 月 13 日版)以 10.0 mL Franz 擴散槽進行的實驗來測定。使用來自整容手術(例如，女性腹部，出生日期 1985)之分層人類皮膚。使用皮刀製備 500 μm 厚度的皮膚，以完整的表皮用於所有的 TTS。從該 TTS 衝壓具有 1.191 cm²之釋放面積的模切片(Die-cut)。在 32 ± 1 °C 之溫度下測量在 Franz 擴散槽的受體介質(具有 0.1% 疊氮化鈉作為抗菌劑之磷酸鹽緩衝溶液 pH 5.5)中之胍法辛滲透量並計算對應的累積滲透量。

【0285】結果顯示於表 2.2 和圖 2 中。

【0286】

表 2.2

累積滲透量與 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]								
經過的 時間 [h]	實施例2a (n = 3)		實施例2b (n = 3)		實施例2c (n = 3)		實施例2d (n = 3)	
	量	SD	量	SD	量	SD	量	SD
8	3.34	1.28	0.39	0.45	3.91	1.28	0.09	0.02
24	76.14	11.3	25.52	8.86	53.58	4.43	15.82	0.88
32	134.34	15.86	44.82	13.2	83.28	6.59	30.46	2.55
48	248.01	22.19	83.12	20.15	134.51	9.44	60.72	5.92
72	404.67	24.48	139.22	28.59	203.74	12.85	106.26	11.49

實施例 3 A-B

【 0287 】 實施例 3a-b之含胍法辛的塗料組成物之調配物總結於表 3.1中。 %-值係指以重量 %計之量。

【 0288 】

表 3.1

成分 (商標名)	實施例 3a		實施例 3b	
	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	2.15	11.90	3.56	3.95
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 50重量%-之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6102)	26.4	73.80	92.51	51.59
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 50重量%-之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6302)	1.38	3.84	61.41	34.38
聚乙烯基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯- 聚乙烯接枝共聚物(Soluplus)	0.41	2.27	-	-
油醇	0.72	3.99	5.44	6.04
聚氧乙烯(4)月桂醚(Brij L4)	0.76	4.21	3.63	4.03
總計	31.82	100.0	166.5	100
面積重量 [g/m^2]	76		97	
裝載 API [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	904		383	

塗料組成物的製備

將所使用的藥物物質和增強劑分散在溶劑乙酸乙酯中且以超聲波處理 5-10 min。接著添加黏合劑。這兩個步驟也可以相反的順序進行。用溶解式攪拌器將混合物以 2000 rpm 均化 2-5 分鐘。將物料以 1500 rpm 進一步均化 30 min。

在組成物 3a 的情況下，在混合物以 2000 rpm 均化約 5 分鐘之後添加 Soluplus。將物料以 2000 rpm 攪拌另外 2 min，且以 1500 rpm 進一步均化 30 min。

塗料組成物的塗覆

【0289】塗覆方法參見實施例 1a-c。塗層厚度產生 76(實施例 3a)和 97(實施例 3b)g/m²之含胍法辛的層之面積重量。將乾燥的薄膜與背襯層(PET 15 μm tsp)層合以提供含胍法辛的自黏合層結構。

TTS 的製備

【0290】參見實施例 1。

皮膚滲透的測量

【0291】如上述實施例 2a-d 所述測定根據實施例 3a-3b 製備之 TTS 的滲透量。從 TTS 衝壓具有 1.188 cm²之釋放面積的模切片(Diecut)。

【0292】結果顯示於表 3.2 和圖 3 中。

【 0293 】

表 3.2

累積滲透量與 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]				
經過的 時間 [h]	實施例3a (n = 3)		實施例3b (n = 3)	
	量	SD	量	SD
8	18.50	5.43	12.39	3.81
24	155.83	32.64	83.46	11.66
32	232.37	41.91	116.86	14.11
48	363.70	53.79	174.76	18.06
72	529.03	63.04	242.42	19.96

實施例 4A-G

塗料組成物

【 0294 】 實施例 4a-g 之含胍法辛的塗料組成物之調配物總結於下表 4.1a、4.1b 和 4.1c 中。%-值係指以重量 % 計之量。

【 0295 】

表 4.1a

成分 (商標名)	實施例 4a		實施例 4b		實施例 4c	
	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	1.65	8.21	1.01	8.04	1.60	7.98
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混 成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6102)	33.17	82.68	20.77	82.88	33.55	83.88
油醇	1.83	9.11	1.14	9.08	-	-
聚氧乙烯(4)月桂醚(Brij L4)	-	-	-	-	0.43	2.15
聚(乙二醇)平均 M _n 300	-	-	-	-	1.2	5.99
總計	36.65	100.0	22.92	100.0	36.78	100.0
面積重量 [g/m ²]	154		156		149	
裝載 API [μg/cm ²]	1264		1254		1189	

【 0296】

表 4.1b

成分 (商標名)	實施例 4d		實施例 4e		實施例 4f	
	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	1.6	7.99	1.61	7.89	1.09	8.07
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混 成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6102)	33.53	83.91	-	-	-	-
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混 成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6302)	-	-	29.79	73.44	21.72	80.84
油醇	1.2	5.99	1.8	8.82	1.24	9.17
聚氧乙烯(4)月桂醚(Brij L4)	0.42	2.10	-	-	-	-
鯨蠟硬脂醇(和) 硫酸月桂酯鈉 (和) 硫酸鯨蠟硬脂酯鈉	-	-	2.01	9.85	-	-
甘油單油酸酯	-	-	-	-	0.26	1.92
總計	36.75	100.0	35.21	100.0	24.31	100.0
面積重量 [g/m ²]	188		142		152	
裝載 API [μg/cm ²]	1502		1120		1227	

【 0297 】

表 4.1c

成分 (商標名)	實施例 4g	
	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	0.63	4.13
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混 成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6102)	24.5	80.52
油醇	1.41	9.25
乳酸	0.93	6.10
總計	27.47	100.0
面積重量 [g/m ²]	154	
裝載 API [μg/cm ²]	636	

塗料組成物的製備

【0298】將所使用的藥物物質和增強劑分散在溶劑乙酸乙酯中且以超聲波處理 2-10 min。接著添加黏合劑。這兩個步驟也可以相反的順序進行。用溶解式攪拌器(實施例 4b、實施例 4g 渦輪攪拌器)將混合物以 1400-2000 rpm均化約 10分鐘。

在組成物 4e的情況下，將所使用的增強劑分散在溶劑乙酸乙酯中並在 60℃ 下用磁攪拌器處理 10 min。將藥物物質加至混合物且以 1400 rpm超聲波處理約 3 min。接著添加黏合劑並用磁攪拌器攪拌約 5 min。

塗料組成物的塗覆

【0299】塗覆方法參見實施例 1a-c。塗層厚度產生 154(實施例 4a)、156(實施例 4b)、149(實施例 4c)、188(實

施例 4d)、142(實施例 4e)、152(實施例 4f)和 154(實施例 4g)g/m²之含胍法辛的層之面積重量。將乾燥的薄膜與背襯層(PET 15 μm tsp)層合以提供含胍法辛的自黏合層結構。

TTS的製備

【0300】參見實施例 1。

皮膚滲透的測量

【0301】如上述實施例 2a-d所述測定根據實施例 4a-g 製備之 TTS 的滲透量。從 TTS 衝壓具有 1.179 cm²之釋放面積的模切片(Die-cut)。

【0302】結果顯示於表 4.2a和 4.2b和圖 4a和 4b中。

【0303】

表 4.2a

經過的時間 [h]	累積滲透量與 SD [μg/cm ²]					
	實施例4a (n = 3)		實施例4b (n = 3)		實施例4c (n = 3)	
	量	SD	量	SD	量	SD
8	1.59	0.92	3.02	2.93	1.42	0.36
24	29.26	8.97	45.17	7.43	37.18	5.80
32	52.09	13.86	56.59	37.82	64.98	8.80
48	98.83	21.22	108.79	56.0	110.98	12.62
72	170.96	29.21	185.02	75.59	172.45	15.61

【0304】

表 4.2b

累積滲透量與 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]								
經過的 時間 [h]	實施例4d (n = 3)		實施例4e (n = 3)		實施例4f (n = 3)		實施例4g (n = 3)	
	量	SD	量	SD	量	SD	量	SD
8	5.31	2.00	2.54	2.23	3.75	1.70	0.41	0.35
24	79.51	13.21	47.30	22.94	60.88	24.06	15.58	8.56
32	128.51	12.80	84.30	33.97	105.35	38.64	36.6	22.02
48	208.94	13.78	157.30	50.97	188.42	60.31	95.6	56.42
72	311.54	14.41	269.30	67.90	307.45	83.11	200.23	106.06

實施例 5A-C

塗料組成物

【0305】 實施例 5a-c之含胍法辛的塗料組成物之調配物總結於下表 5.1a和 5.1b中。%-值係指以重量%計之量。

【0306】

表 5.1a

成分 (商標名)	實施例 5a	
	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	2.71	12.00
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6102)	16.71	37.00
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6302)	0.91	2.01
在乙酸乙酯中之胺相容的聚矽氧黏合劑(與矽酸鹽樹脂聚縮合且與三甲矽基反應的矽醇封端之聚二甲基矽氧烷)60重量%的固體含量(DOW CORNING® BIO-PSA Q7-4302)	14.67	38.98
聚乙烯基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙烯接枝共聚物(Soluplus)	0.45	1.99
油醇	0.89	3.94
聚氧乙烯(4)月桂醚(Brij L4)	0.92	4.07
總計	37.26	100.0
面積重量 [g/m ²]	100	
裝載 API [μg/cm ²]	1200	

【 0307 】

表 5.1b

成分 (商標名)	實施例 5b		實施例 5c	
	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	2.70	11.93	2.7	11.76
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6102)	16.77	37.04	16.75	36.48
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6302)	0.88	1.94	0.94	2.05
在乙酸乙酯中之胺相容的聚矽氧黏合劑(與矽酸鹽樹脂聚縮合且與三甲矽基反應的矽醇封端之聚二甲基矽氧烷)60重量%的固體含量(DOW CORNING® BIO-PSA Q7-5202)	14.68	38.97	-	-
在乙酸乙酯中之胺相容的聚矽氧黏合劑(與矽酸鹽樹脂聚縮合且與三甲矽基反應的矽醇封端之聚二甲基矽氧烷) 60重量%的固體含量(DOW CORNING® BIO-PSA Q7-5502)	-	-	15.13	39.74
聚乙烷基己內鹽胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙烯接枝共聚物(Soluplus)	0.45	1.99	0.44	1.92
油醇	0.94	4.15	0.94	4.09
聚氧乙烯(4)月桂醚(Brij L4)	0.90	3.98	0.91	3.96
總計	37.32	100.0	37.81	100.0
面積重量[g/m ²]	106		110	
裝載 API [μg/cm ²]	1265		1294	

塗料組成物的製備

【0308】將所使用的藥物物質和增強劑分散在溶劑乙酸乙酯中且以超聲波處理約 10 min。接著添加黏合劑。這

兩個步驟也可以相反的順序進行。用溶解式攪拌器將混合物以2000 rpm均化約2分鐘。添加Soluplus及將物料以2000 rpm攪拌約2 min，且以1500 rpm進一步均化至少30 min。

在組成物5c的情況下，Soluplus與黏合劑一起添加，以2000 rpm均化約2 min及以1500 rpm進一步均化至少30 min。

塗料組成物的塗覆

【0309】塗覆方法參見實施例1a-c。塗層厚度產生約100(實施例5a)、106(實施例5b)、及110(實施例5c)g/m²之含胍法辛的層之面積重量。接著將乾燥的薄膜與背襯層(PET 15 μm tsp)層合以提供含胍法辛的自黏合層結構。

TTS的製備

【0310】參見實施例1。

皮膚滲透的測量

【0311】如上述實施例2a-d所述測定根據實施例5a-c製備之TTS的滲透量。從TTS衝壓具有1.188cm²之釋放面積的模切片(Die-cut)。

【0312】結果顯示於表5.2和圖5中。

【0313】

表 5.2

經過的 時間 [h]	累積滲透量與 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]					
	實施例5a (n = 3)		實施例5b (n = 3)		實施例5c (n = 3)	
	量	SD	量	SD	量	SD
8	15.47	7.78	9.29	3.43	4.26	1.29
24	135.81	32.65	105.76	15.46	61.19	13.91
32	206.74	36.2	167.26	18.72	98.09	19.36
48	316.41	30.37	269.59	19.98	163.39	24.05
72	444.74	21.26	391.59	19.42	247.69	23.57

實施例 6A-E

塗料組成物

【0314】實施例 6a-e 之含胍法辛的塗料組成物之調配物總結於下表 6.1a 和 6.1b 中。%-值係指以重量 % 計之量。

【0315】

表 6.1a

成分 (商標名)	實施例 6a		實施例 6b		實施例 6c	
	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	1.21	8.04	0.29	1.92	0.76	4.17
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 50 重量 % 之固體含量 (來自 Dow Corning Healthcare 之 PSA SilAc 7-6102)	23.03	76.67	25.01	82.82	-	-
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 50 重量 % 之固體含量 (來自 Dow Corning Healthcare 之 PSA SilAc 7-6302)	-	-	-	-	33.56	93.74
油醇	1.36	9.04	1.37	9.05	-	-
2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇	0.94	6.25	0.94	6.21	-	-
聚氧乙烯(4)月桂醚(Brij L4)	-	-	-	-	0.38	2.09
總計	26.54	100.0	27.61	100.0	34.7	100.0
面積重量 [g/m^2]	151		150		153	
裝載 API [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	1214		288		638	

【 0316】

表 6.1b

成分 (商標名)	實施例 6d		實施例 6e	
	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	0.35	1.94	0.77	4.22
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6302)	31.15	87.86	33.68	93.97
聚(丁基甲基丙烯酸酯-共-(2-二甲胺基乙基)甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯) (Eudragit E100)	1.84	10.20	-	-
聚氧乙烯 (10) 油醚(Brij O10)	-	-	0.33	1.81
總計	33.34	100.0	34.78	100.0
面積重量[g/m ²]	143		143	
裝載 API[μg/cm ²]	277		604	

塗料組成物的製備

【 0317】 在組成物 6a和 6b的情況下，將所使用的藥物物質和增強劑分散且以超聲波處理 5-10 min。接著添加黏合劑和乙酸乙酯。這兩個步驟也可以相反的順序進行。用溶解式攪拌器將混合物以 1500 rpm均化約 10分鐘。

在組成物 6c和 6e的情況下，將所使用的藥物物質和增強劑分散在溶劑乙酸乙酯中且以超聲波處理 5-10 min。接著添加黏合劑。這兩個步驟也可以相反的順序進行。用渦輪攪拌器 (6c)或溶解式攪拌器 (6e)將混合物以 1500-2000 rpm均化約 10分鐘。

在組成物 6d的情況下，將所使用的藥物物質分散在溶

劑乙酸乙酯中且以超聲波處理 5 min。接著添加黏合劑並將混合物以 2000 rpm 攪拌約 5 min。在攪拌下進一步添加所使用的增強劑並將混合物以 2000 rpm 均化約 15 min。隨後，將物料以 500 rpm 攪拌約 60 min。

塗料組成物的塗覆

【0318】塗覆方法參見實施例 1a-c。塗層厚度產生 151(實施例 6a)、150(實施例 6b)g/m²、153(實施例 6c)g/m²、143(實施例 6d)g/m²和 143(實施例 6e)g/m²之含胍法辛的層之面積重量。將乾燥的薄膜與背襯層(PET 15 μm tsp)層合以提供含胍法辛的自黏合層結構。

TTS的製備

【0319】參見實施例 1。

皮膚滲透的測量

【0320】根據實施例 6a-e 製備之 TTS 的滲透量係藉由根據 OECD 指南(2004 年 4 月 13 日版)以 10.0 mL Franz 擴散槽進行的實驗來測定。使用分層的 Goettinger 小型豬皮膚(雌性)。使用皮刀製備 800 μm 厚度的皮膚，以完整的表皮用於所有的 TTS。從該 TTS 衝壓具有 1.179 cm²之釋放面積的模切片(Diecut)。在 32 ± 1°C 之溫度下測量在 Franz 擴散槽的受體介質(具有 0.1% 疊氮化鈉作為抗菌劑之磷酸鹽緩衝溶液 pH 5.5)中之胍法辛滲透量並計算對應的累積滲透量。

【 0321】 結果顯示於表 6.2a和 6.2b和 圖 6中。

【 0322】

表 6.2a

經過的 時間 [h]	累積滲透量與 SD[μg/cm ²]					
	實施例6a (n = 3)		實施例6b (n = 3)		實施例6c (n = 3)	
	量	SD	量	SD	量	SD
8	5.00	3.46	1.33	0.63	0.47	0.24
24	29.80	9.99	14.83	2.38	9.15	2.36
32	48.14	12.88	25.86	3.32	19.34	4.84
48	85.57	16.85	47.79	4.63	44.08	10.76
72	142.44	22.89	79.16	6.07	84.04	19.24

【 0323】

表 6.2b

經過的 時間 [h]	累積滲透量與 SD[μg/cm ²]			
	實施例6d (n = 3)		實施例6e (n = 3)	
	量	SD	量	SD
8	<DL *	n.a.	<DL *	n.a.
24	0.36	0.19	3.80	0.15
32	0.81	0.43	8.77	0.38
48	2.22	1.05	21.34	1.10
72	5.47	2.24	43.34	2.6

* DL = 偵測極限

實施例 7A-D

塗料組成物

【 0324】 實施例 7a-d之含胍法辛的塗料組成物之調配物總結於下表表 7.1a和 7.1b中。 %-值係指以重量 %計之量。

【 0325】

表 7.1a

成分 (商標名)	實施例 7a		實施例 7b	
	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	2.15	5.97	1.12	6.22
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6102)	58.28	81.74	29.79	83.54
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6302)	3.05	4.26	1.54	4.30
油醇	1.45	4.03	0.71	3.94
聚氧乙烯(4)月桂醚(Brij L4)	1.44	4.00	0.36	2.00
總計	66.37	100.0	33.52	100.0
面積重量 [g/m ²]	74		101	
裝載 API [μg/cm ²]	442		628	

【 0326 】

表 7.1b

成分 (商標名)	實施例 7c		實施例 7d	
	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	1.06	5.84	1.08	5.99
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6102)	30.53	84.98	29.85	83.61
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6302)	1.68	4.66	1.58	4.41
油醇	0.43	2.37	0.35	1.94
聚氧乙烯(4)月桂醚(Brij L4)	0.39	2.15	0.73	4.05
總計	34.09	100.0	33.59	100.0
面積重量[g/m ²]	95		98	
裝載API[μg/cm ²]	555		587	

塗料組成物的製備

【0327】將所使用的藥物物質和增強劑分散在溶劑乙酸乙酯中且以超聲波處理約 5 min。接著添加黏合劑。這兩個步驟也可以相反的順序進行。用攪拌器將混合物以 2000 rpm均化5分鐘。將物料以 1000-1500 rpm再次攪拌約 10-15分鐘。

塗料組成物的塗覆

【0328】塗覆方法參見實施例 1a-c。塗層厚度產生 74(實施例 7a)、101(實施例 7b)、95(實施例 7c)和 98(實施例

7d)g/m²之含胍法辛的層之面積重量。將乾燥的薄膜與背襯層 (PET 15 μm tsp)層合以提供含胍法辛的自黏合層結構。

TTS的製備

【0329】參見實施例1。

皮膚滲透的測量

【0330】如上述實施例2a-d所述測定根據實施例7a-d製備之TTS的滲透量。從TTS衝壓具有1.188cm²之釋放面積的模切片 (Die-cut)。

【0331】結果顯示於表7.2a和7.2b和圖7中。

【0332】

表 7.2a

累積滲透量與 SD[μg/cm ²]				
經過的時間 [h]	實施例7a (n = 3)		實施例7b (n = 3)	
	量	SD	量	SD
8	21.77	2.84	16.37	0.29
24	106.60	6.22	82.17	3.62
32	148.07	7.01	115.17	6.73
48	216.97	8.75	166.60	10.66
72	301.03	11.82	228.33	15.69

【0333】

表 7.2b

經過的 時間 [h]	累積滲透量與SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]			
	實施例7c (n = 3)		實施例7d (n = 3)	
	量	SD	量	SD
8	13.83	3.07	14.90	2.94
24	65.17	3.21	70.43	4.05
32	90.10	6.02	97.03	7.40
48	132.43	12.10	137.23	14.02
72	188.30	21.54	194.00	26.96

實施例 8

塗料組成物

【 0334 】 實施例 8 之含胍法辛的塗料組成物之調配物總結於下表 8.1 中。 %-值係指以重量 % 計之量。

【 0335 】

表 8.1

成分 (商標名)	實施例 8	
	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	1.01	4.03
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6102)	30.33	60.70
在乙酸乙酯 / 乙醇 / 庚烷 / 甲醇中之丙烯酸酯-乙酸乙烯酯黏合劑 42重量%的固體含量(DURO-TAK® 387-2516)	12.04	20.25
油醇	2.24	8.95
2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇	1.52	6.07
總計	47.14	100.0
面積重量 [g/m^2]	143	
裝載 API [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	576	

塗料組成物的製備

【0336】將所使用的藥物物質和增強劑分散在溶劑乙酸乙酯中且以超聲波處理約 5 min。接著添加黏合劑和乙酸乙酯。用溶解式攪拌器將混合物以 1500 rpm 均化約 10 分鐘。

塗料組成物的塗覆

【0337】塗覆方法參見實施例 1a-c。塗層厚度產生 143 g/m^2 之含胍法辛的層之面積重量。將乾燥的薄膜與背襯層 (PET 15 μm tsp) 層合以提供含胍法辛的自黏合層結構。

TTS 的製備

【0338】參見實施例 1。

皮膚滲透的測量

【0339】根據實施例 8 製備之 TTS 的滲透量係藉由根據 OECD 指南 (2004 年 4 月 13 日版) 以 10.0 mL Franz 擴散槽進行的實驗來測定。使用分層的 Goettinger 小型豬皮膚 (雌性)。使用皮刀製備 800 μm 厚度的皮膚，以完整的表皮用於所有的 TTS。從該 TTS 衝壓具有 1.188 cm^2 之釋放面積的模切片 (Diecut)。在 $32 \pm 1^\circ\text{C}$ 之溫度下測量在 Franz 擴散槽的受體介質 (具有 0.1% 疊氮化鈉作為抗菌劑之磷酸鹽緩衝溶

液 pH 5.5)中之胍法辛滲透量並計算對應的累積滲透量。

【 0340】 結果顯示於表 8.2和圖 8中。

【 0341】

表 8.2

累積滲透量與 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]		
經過的 時間 [h]	實施例8 (n = 3)	
	量	SD
8	1.35	1.53
24	12.51	5.34
32	22.57	5.34
48	43.21	7.40
72	75.57	9.50

實施例 9A-C

【 0342】 實施例 9a-c之含胍法辛的塗料組成物之調配物總結於下表 9.1中。 %-值係指以重量 %計之量。

【 0343】

表 9.1

成分 (商標名)	實施例 9a		實施例 9b		實施例 9c	
	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	0.87	3.87	3.14	12.05	1.63	6.12
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系 混成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6102)	23.05	51.75	38.21	74.04	42.84	81.18
在乙酸乙酯中之聚矽氧丙烯酸系 混成壓敏性黏合劑 50重量%之固體含量 (來自Dow Corning Healthcare之PSA SilAc 7-6302)	15.39	34.42	2.00	3.86	2.32	4.38
聚乙烯基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯- 聚乙烯接枝共聚物(Soluplus)	-	-	0.55	2.11	-	-
油醇	1.33	5.91	1.04	3.99	1.11	4.16
聚氧乙烯(4)月桂醚(Brij L4)	0.91	4.05	1.03	3.95	1.11	4.16
總計	41.55	100.0	45.97	100.0	49.01	100.0
面積重量[g/m ²]	104		95		95	
裝載 API [μg/cm ²]	403		1145		581	

塗料組成物的製備

將所使用的藥物物質和增強劑分散在溶劑乙酸乙酯中。接著添加黏合劑。這兩個步驟也可以相反的順序進行。用溶解式攪拌器將混合物以2000 rpm均化2-5分鐘。將物料以1500 rpm再次攪拌約30分鐘。

在組成物9b的情況下，在混合物以2000 rpm均化2分鐘之後添加Soluplus。將物料以2000 rpm攪拌約2 min和以1500 rpm進一步均化約30 min。

塗料組成物的塗覆

【0344】塗覆方法參見實施例1a-c。塗層厚度產生104(實施例9a)、95(實施例9b)和95(實施例9c)g/m²之含胍法辛的層之面積重量。將乾燥的薄膜與背襯層(PET 15 μm tsp)層合以提供含胍法辛的自黏合層結構。

TTS的製備

【0345】參見實施例1。

皮膚滲透的測量

【0346】如上述實施例2a-d所述測定根據實施例9a-c製備之TTS的滲透量。從TTS衝壓具有1.188cm²之釋放面積的模切片(Die-cut)。

【0347】結果顯示於表9.2和圖9中。

【0348】

表 9.2

經過的時間[h]	累積滲透量與 SD[μg/cm ²]					
	實施例9a (n = 3)		實施例9b (n = 3)		實施例9c (n = 3)	
	量	SD	量	SD	量	SD
8	5.30	1.47	1.39	0.74	1.34	0.39
24	63.37	5.49	49.68	6.79	44.68	2.36
32	98.51	7.34	90.15	9.13	76.53	2.77
48	151.49	8.9	163.54	11.04	130.54	2.89
72	218.12	11.32	253.1	26.2	208.36	16.92

實施例 10

體內臨床研究

【0349】進行體內臨床試驗以研究經皮施用本發明TTS(實施例9b和9c)後的胍法辛之相對生體可用率。該研究是根據源自赫爾辛基宣言(Declaration of Helsinki)的道德原則進行。

試驗設計

【0350】在12位健康男性和女性受試者中以單一中心第I期開放標籤設計進行具有4次治療3個治療期的固定治療順序之試驗，目的是比較經由如實施例9b和9c中所述製備之本發明TTS(各具有15 cm²之大小)經皮投予與口服投予1 mg 延續釋放錠劑(可得自Shire的IntunivRetard®，1 mg，每日一次)經84 h(3.5天)後之胍法辛的單劑量藥物動力學。

【0351】對於各受試者，試驗由下列組成：

- 動態篩選期間，其中獲得知情同意和評估受試者資格。取決於篩選的結果，將受試者納入試驗。
- 由3個連續治療期(每次幾天)組成之治療和觀察期。
- 在最後一次治療結束後進行動態隨訪。

試驗群體的選擇

【0352】只有符合所有納入標準且沒有排除標準之受試者被包括在治療期中。在篩選時評估標準，並在第1期的第1天進行再檢查。

納入標準(Inclusion criteria)

【0353】受試者必須符合下列所有標準才有資格參加治療期。

1. 在研究期間能夠理解並遵循指示之受試者。
2. 簽署知情同意書。
3. 白種人。
4. 年齡 ≥ 18 且 ≤ 55 歲。
5. 非吸煙者。
6. 由醫療和手術史、身體檢查、12導程心電圖(ECG)、生命徵象和臨床實驗室測試確定一般良好的身體健康。
7. 根據公認的身體質量指數(BMI)之數值，體重在 18.0 至 29.4 kg/m^2 之正常範圍內。
8. 仰位休息5分鐘後測量的正常血壓(收縮壓(SBP) $\geq 90 \leq 139 \text{ mmHg}$ ；舒張壓 $\geq 55 \leq 89 \text{ mmHg}$)。
9. 仰位休息5分鐘後測量的脈搏率 ≥ 50 和 $\leq 99 \text{ b/min}$ 。
10. ECG記錄無臨床顯著異常。
11. 在第一次投予之前7天沒有發燒或傳染病。

排除標準

【0354】為了確保受試者是健康的且處於可比較的狀態，應用下列排除標準。

生活方式限制

1. 證明黃嘌呤消耗過量(每天超過5杯咖啡或同等物)。
2. 超過適度飲酒(每天習慣性地 $> 35\text{ g}$ 的乙醇或每周習慣性地 $> 245\text{ g}$)。
3. 任何酒精或藥物濫用史。
4. 素食者。
5. 陽性藥物篩選。
6. 陽性酒精呼氣測試。
7. 在第一次給藥前48小時內消耗含黃嘌呤的食物或飲料以及葡萄柚汁或酸橙。
8. 在第一次給藥前72小時內消耗炭烤食物、青花菜、或芽甘藍。

事先藥物治療

9. 在第一次給藥前4週內使用任何藥物(自我藥物治療或處方藥)，激素避孕除外(或各個消除半衰期的至少10倍，以較長時間為準)。

醫療和手術史

10. 顯示任何急性或慢性的現行身體疾病。
11. 任何藥物過敏、哮喘、蕁麻疹或其他嚴重的過敏體質以及流行花粉熱的病史。
12. 任何所研究劑型之任何組分的過敏病史。

13. 任何慢性胃炎或胃潰瘍的病史。
14. 任何慢性或複發性代謝、腎、肝、肺、胃腸、神經系統(尤其是癲癇發作史)、內分泌(尤其是糖尿病)、免疫、精神病或心血管疾病、肌病、皮膚病及出血傾向的病史。
15. 捷倍耳(Gilbert)症候群。
16. 在第一次給藥前7天內有任何胃腸道不適。
17. TTS施用位置的任何疤痕、痣、紋身、皮膚刺激或過度毛髮生長。
18. 在過去的12個月中，C-SSRS(哥倫比亞自殺嚴重程度評定量表)中類型2至5的任何自殺意念(即主動自殺念頭、有方法之主動自殺念頭、有意的主動自殺念頭但沒有具體計劃，或有計劃和意圖的主動自殺念頭)。

實驗室檢查

19. 參考範圍之外的實驗室值具有臨床相關性(例如，提示未知疾病並需要由研究者評估進一步臨床評估)，尤其是關於天門冬胺酸轉胺酶(AST)、丙胺酸轉胺酶(ALT)、 γ 麩胺醯基轉肽酶(GGT)。
20. 人免疫缺陷病毒(HIV)抗體 / p24抗原的陽性測試。
21. 陽性B型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)測試。
22. 陽性抗C型肝炎病毒抗體(抗-HCV)測試。

其他

23. 在簽署知情同意書之前30天內捐血。

24. 參與臨床研究30天的治療期或簽署本試驗的知情同意書前之先前的臨床試驗之追蹤期受阻。

25. 不使用高效節育方法之有生育潛力的婦女。節育控制的高效方法定義為當一致和正確使用時(例如，子宮內裝置和保險套的組合)，導致低失敗率(即每年低於1%)的方法。女性受試者被認為具有生育潛力，除非藉由子宮切除術或雙側輸卵管結紮或停經後2年。

26. 孕婦或哺乳期婦女。

研究期間的治療

【0355】在下文中總結研究期間投予的治療。

【0356】測試產物1：

含胍法辛的TTS 9.0 mg(根據實施例9c之配調物)

含量：9 mg/ 15 cm²

估計之每日釋放：約1 mg

投予路徑：經皮

治療期間：3.5天

【0357】測試產物2：

含胍法辛的TTS 18.0 mg(根據實施例9b之配調物)

含量：18 mg/ 15 cm²

估計之每日釋放：約1.5 mg

投予路徑：經皮

治療期間：3.5天

【0358】測試產物3：

含安慰劑的TTS(包含 50重量% SilAc 7-6102和50重量% SilAc 7-6302之調配物)

含量：0 mg/ 15 cm²

估計之每日釋放：-

投予路徑：經皮

治療期間：3.5天

【0359】活性對照/參考(R)：

市售口服延續釋放調配物(Intuniv® 1 mg)

劑量：1 mg

投予路徑：口服

治療期間：單劑量

口服錠劑的投予(對照)

【0360】錠劑在早晨以單劑量投予。

TTS的施用

【0361】在早晨將TTS施用於上胸部或上背部的完整皮膚。如有必要，在施用前，用剪刀(未剃光)修剪施用區域的毛髮。受試者被指示在施用TTS之前驗證皮膚沒有洗滌劑、油和脂肪。將TTS置於所需位置並用手指或手掌按壓至少30秒以將TTS固定在皮膚表面上。在3.5天(84 h)後移除TTS。移除後，將所用的TTS處理並在氮氣下儲存於

冰箱中直至進一步分析。

各受試者之投劑時間

【0362】在治療的第一天，沒有供應早餐；受試者在早晨投予前禁食過夜。早上投予4小時後給予標準化午餐和大約10小時後給予晚餐。在早晨和晚上投予之前1小時直到1小時之後不允許攝取流體。如食物不與TTS相互作用，受試者在治療期間之內部日子中的習慣時間接受標準化膳食和飲料。在內部日子中，受試者只被允許吃喝由研究單位提供的食物或飲料。

限制和注意事項

【0363】在試驗期間，受試者被指示避免所有可能增加體溫的活動，即體力消耗、桑拿、很熱的環境。在TTS使用期間，受試者不允許進行任何可能影響TTS的黏合的活動，諸如任何會增加出汗的活動。例如根據排除標準，對食物和飲料攝取進行進一步的限制。

樣品採集和血漿濃度測定

【0364】在投予後的指定時間點收集用於測定血漿中胍法辛濃度的血液樣品。

不良事件(AE)

【0365】研究者使用非引導性問題確定不良事件，由

受試者自發地報告給醫務人員，或在所有研究日之任何測量期間在投予劑型後所觀察到者並由研究醫生評分。

【0366】AE係指治療和治療後發生之時間點，即，在第一次給藥之前發生的任何AE被算作基線投訴/治療前AE且不包括在下述分析中。

結果和分析

【0367】所有12位受試者完成該研究。研究結果係顯示於表10.a中。

胍法辛的幾何平均血漿濃度($n = 12$)

【0368】測定根據所有12名受試者胍法辛血漿濃度的幾何平均值且顯示於圖11中(胍法辛血漿濃度(ng/mL)相對於時間(h))。從血漿濃度計算AUC值且與 C_{max} 和 t_{max} 值提呈於表10a中。

【0369】

表 10a

治療		參考 1 mg ER錠劑 (R)	測試 1 TTS (T1P) 9 mg/15 cm ²	測試 2 TTS (T2) 18 mg/15 cm ²
參數		單劑量	3.5天 (84 h)	3.5天 (84 h)
	n	n=12	n=12	n=12
AUC _{0-∞} (h × ng/mL)	geoMean (SD) Min - Max	29.5 (1.38) 17.8 – 49.6	23.9 (1.66) 7.96 – 53.9	22.8 (1.68) 8.31 – 42.4
C _{max} (ng/mL)	geoMean (SD) Min - Max	0.790 (1.41) 0.423 – 1.33	0.247 (2.00) 0.050 – 0.621	0.241 (2.01) 0.055 – 0.527
t _{max} (h)	中位數 Min - Max	8 4 – 10	54 24 - 86	54 36 – 83.9
t _{1/2 λz} (h)	geoMean (SD) Min - Max	16.6 (1.12) 14.0 – 20.3	20.5 (1.21) 15.0 – 26.1	20.3 (1.23) 16.0 – 33.1

ER：延續釋放，TTS：經皮治療系統，geoMean：幾何平均值，SD：標準偏差，
Min：最小值，Max：最大值；

量化的下限 (LLOQ)= 0.05 ng/mL

【0370】 Intuniv 錠劑的文獻參數係提供於表 10b 中。

【0371】

表 10b

參數 (文獻)	Intuniv 1 mg, 每天一次 (n = 52)
C _{max} (ng/mL)	1.0 ± 0.3
AUC _{0-∞} (ng·h·mL ⁻¹)	32 ± 9
T _{max} (h)	6.0 (4.0-8.0)
T _{1/2} (h)	18 ± 4

在用過的 TTS 中之胍法辛的殘餘量 (n = 12)

【0372】藉由以適當溶劑從所用 TTS 的樣品中萃取，接著使用經驗證的 HPLC 方法利用 UV 與光度檢測器測定胍法辛的量來測定在用過的 TTS 中之胍法辛的殘餘量。結果係提供於表 10c 中。

【 0373】

表 10c

受試者	殘餘量(初始值：9.16 mg/TTS)			殘餘量(初始值：17.5 mg/TTS)		
	殘餘 API (mg/TTS)	殘餘 API (%/TTS)	API 釋放 (mg)	殘餘 API (mg/TTS)	殘餘 API (%/TTS)	API 釋放 (mg)
平均值	7.9	85.8	1.3	16.1	92.0	1.4
SD	0.33	3.65	0.33	0.64	3.64	0.64
RSD	4.3	4.3	25.7	4.0	4.0	45.2
Min	7.3	79.7	0.86	15.1	86.3	0.5
Max	8.3	90.6	1.86	17.0	97.2	2.4

SD：標準偏差(算術)，RSD%：相對標準偏差

不良事件(AE)

【 0374】 表 10d反映不同類別中所報告的不良事件之數量。

【 0375】 大多數 AE與 IMP有關，僅 1個事件(頸部疼痛)無關。沒有所觀察的 AE在強度上是嚴重，也沒有嚴重。所有事件在研究結束時得到解決。

【 0376】 最常觀察到的 AE為疲勞(5名受試者中有 12次事件)、暈眩(4名受試者中有 6次事件)、以及 TTS施用部位的瘙癢(5名受試者中有 6次事件)。

【 0377】

表 10d

		R (N=12)			T1P (N=12)			T2 (N=12)			總計 (N=12)		
系統器官分類	較佳項目	F	n	%	F	n	%	F	n	%	F	n	%
一般疾病和投予 位置狀況	施用部位瘙癢				2	2	16.7	4	4	33.3	6	5	41.7
	疲勞	4	4	33.3	4	4	33.3	4	4	33.3	12	5	41.7
肌肉骨骼和結締 組織疾病	頸部疼痛				1	1	8.3				1	1	8.3
神經系統疾病					1	1	8.3				1	1	8.3
	暈眩/頭暈	1	1	8.3	3	3	25.0	2	2	16.7	6	4	33.3
	頭痛							1	1	8.3	1	1	8.3
精神異常	異夢	1	1	8.3							1	1	8.3
	憂鬱情緒				1	1	8.3				1	1	8.3
	夢魘				1	1	8.3				1	1	8.3
皮膚和皮下組織 疾病	搔癢	1	1	8.3							1	1	8.3
	蕁麻疹	1	1	8.3							1	1	8.3

N：指定治療組中受試者的數量；F：不良事件的數量；
n：在該類別中具有至少一種不良事件的受試者數量；
%：具有不良事件的受試者的百分比

R = 參考(1 mg ER 胍法辛錠劑(單口服劑量))

T1P = 測試產物 1(經皮治療系統，9 mg/15 cm²)加安慰劑
(15 cm²)

T2 = 測試產物 2(經皮治療系統，18 mg/15 cm²)

皮膚刺激

【0378】在移除 TTS 後，輕度皮膚反應是短暫的並消退。就最大組合皮膚反應評分而言，活性和安慰劑 TTS 之

間沒有差異。

結論

【0379】此探索性研究的結果顯示胍法辛可經由經皮路徑投予。然而，施用大小為15 cm²的貼片後的吸收明顯較慢，並且與口服投予相比發生的程度較小。總體暴露約為口服投予後觀察到的暴露量之30%至50%，且與TTS中的胍法辛濃度無關，但與超出TTS中殘餘含量計算之胍法辛釋放量一致。經皮輸送後胍法辛的安全性與本研究中的口服投予相當。

【0380】總之，該臨床研究的結果指示可藉由調整貼劑大小來達成所要求的血漿濃度。

比較例1

【0381】比較例1(Comp.-Ex.1)為具有15/85之比的Oppanol B10和Oppanol B100及胍法辛主藥之混合物。比較例1之含胍法辛的塗料組成物之調配物係總結於下表10.1中。%-值係指以重量%計之量。

【0382】

表 10.1

成分 (商標名)	比較例 1	
	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	2.7	11.98
在己烷：庚烷1：1中之聚異丁烯(Oppanol B10 / Oppanol B100 – 份15 / 85)	43.7	88.02
總計	46.40	100.0
面積重量 [g/m ²]	91	
裝載 API [μg/cm ²]	1090	

塗料組成物的製備

【0383】將藥物物質分散在溶劑正庚烷中且以超聲波處理 10 min。接著添加黏合劑混合物。這兩個步驟也可以相反的順序進行。用溶解式攪拌器將混合物以 100-500 rpm 均化 30分鐘。

塗料組成物的塗覆

【0384】塗覆方法參見實施例 1a-c。塗層厚度產生 91(比較例 1)g/m²之含胍法辛的層之面積重量。將乾燥的薄膜與背襯層(siliconized MN 19)層合以提供含胍法辛的自黏合層結構。

TTS的製備

【0385】參見實施例 1。

皮膚滲透的測量

【0386】如上述實施例 2a-d所述測定根據比較例 1製

備之 TTS 的滲透量。從 TTS 衝壓具有 1.188cm²之釋放面積的模切片 (Die-cut)。

【 0387】 結果顯示於表 10.2 和圖 5 中。

【 0388】

表 10.2

累積滲透量與 SD [µg/cm ²]		
經過的 時間 [h]	比較例 1 (n = 3)	
	量	SD
8	< DL	n.a.
24	10.62	2.47
32	17.77	4.27
48	28.57	6.86
72	39.74	8.95

* DL = 偵測極限

比較例 2A-B

塗料組成物

【 0389】 比較例 2a-b 之含胍法辛的塗料組成物之調配物總結於下表 11.1 中。%-值係指以重量 % 計之量。

【 0390】

表 11.1

成分 (商標名)	比較例 2a		比較例 2b	
	量 [g]	固體 [%]	量 [g]	固體 [%]
胍法辛主藥	2.87	20.08	2.40	20.00
在乙酸乙酯 / 乙醇 / 庚烷 / 甲醇中之丙烯酸酯-乙烯基乙酸酯黏合劑 42重量%的固體含量(DURO-TAK® 387-2516)	27.14	79.92	-	-
在乙酸乙酯中之丙烯酸酯-乙烯基乙酸酯黏合劑 40重量%的固體含量(DURO-TAK® 87-4098)	-	-	23.76	80.00
總計	30.01	100.0	26.16	100.0
面積重量 [g/m ²]	49		50	
裝載 API [μg/cm ²]	984		1000	

塗料組成物的製備

【0391】將藥物物質分散在溶劑乙酸乙酯中且以超聲波處理約 5 min。接著添加黏合劑。這兩個步驟也可以相反的順序進行。用溶解式攪拌器將混合物以 500-800 rpm 均化約 10 分鐘。在比較例 2a 的情況下，將藥物物質直接分散在黏合劑中。將混合物以 500 rpm 攪拌約 10 分鐘。

塗料組成物的塗覆

【0392】塗覆方法參見實施例 1a-c。關於比較例 2b，將塗料組成物塗覆在 PET 100 μm 薄膜上。塗層厚度產生 49(比較例 2a)和 50(比較例 2b)g/m²之含胍法辛的層之面積重量。將乾燥的薄膜與背襯層(PET 15 μm tsp)層合以提供含胍法辛的自黏合層結構。

TTS的製備

【0393】參見實施例1。

皮膚滲透的測量

【0394】根據比較例2a-b製備之TTS的滲透量係藉由根據OECD指南(2004年4月13日版)以10.0 mL Franz擴散槽進行的實驗來測定。使用分層的Goettinger小型豬皮膚(雌性)。使用皮刀製備800 μm厚度的皮膚，以完整的表皮用於所有的TTS。從該TTS衝壓具有1.165 cm²之釋放面積的模切片(Die-cut)。在32 ±1℃之溫度下測量在Franz擴散槽的受體介質(具有0.1%疊氮化鈉作為抗菌劑之磷酸鹽緩衝溶液pH 5.5)中之胍法辛滲透量並計算對應的累積滲透量。

【0395】結果顯示於表11.2和圖10中。

【0396】

表 11.2

經過的 時間[h]	累積滲透量與 SD [μg/cm ²]			
	比較例 2a (n = 2)		比較例 2b (n = 2)	
	量	SD	量	SD
8	2.52	3.36	1.88	0.78
24	18.09	19.53	11.04	4.37
32	29.76	28.2	17.99	6.87
48	55.61	46.79	35.64	12.74
72	97.91	73.38	66.69	21.86

本發明特別關於下列其他項目：

1. 一種用於經皮投予胍法辛(guanfacine)之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，該含胍法辛的層結構包

含：

A)背襯層；及

B)含胍法辛的層；

其中該經皮治療系統包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。

2. 根據第1項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛層為含胍法辛的基質層，其包含：

i)胍法辛；及

ii)至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。

3. 根據第1或2項中任一項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層結構為自黏合性，且較佳地不包括額外的皮膚接觸層。

4. 根據第1至3項中任一項之經皮治療系統，

其中該至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物為聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑。

5. 根據第1至4項中任一項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層結構含有治療有效量的胍法辛。

6. 根據第1至5項中任一項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層結構中的胍法辛係呈游離鹼形式存在，其較佳地分散在該含胍法辛層中。

7. 根據第1至6項中任一項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層結構包含胍法辛，其量為從1至100 mg/TTS，較佳從8至72 mg/TTS。

8. 根據第1至7項中任一項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛層包含胍法辛，其量以含胍法辛層的總重量為基準計為從1至20%，更佳從3至16重量%。

9. 根據第1至8項中任一項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從20至99%，較佳從30至97%，最佳從35至94重量%，

及其中較佳地該至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物包含重量比為從60：40至40：60之聚矽氧相和丙烯酸酯相。

10. 根據第1至9項中任一項之經皮治療系統，其中該含胍法辛的層包含第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量為從60至90重量%，及第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量為從1至10重量%，在各情況下以含胍法辛的層之總重量為基準計，

及其中較佳地該第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物和該第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物包含重量比為從60：40至40：60之聚矽氧相和丙烯酸酯相。

11. 根據第1至10項中任一項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層進一步包含至少一種非混成聚合物，較佳是壓敏性黏合劑非混成聚合物。

12. 根據第11項之經皮治療系統，

其中該至少一種非混成聚合物係選自由下列組成之群組：聚矽氧和丙烯酸酯。

13. 根據第11或12項中任一項之經皮治療系統，

其中該至少一種非混成聚合物的含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從5至50%，較佳從20至40重量%。

14. 根據第11至13項中任一項之經皮治療系統，

其中該至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物對至少一種非混成聚合物之重量比為從10：1至1：2，較佳從2：1至1：2。

15. 根據第1至14項中任一項之經皮治療系統，

其中該聚矽氧丙烯酸系混成聚合物包含聚矽氧聚合物、聚矽氧樹脂和丙烯酸系聚合物之反應產物，其中該丙烯酸系聚合物係共價自交聯和共價結合至該聚矽氧聚合物及/或該聚矽氧樹脂。

16. 根據第1至14項中任一項之經皮治療系統，

其中該聚矽氧丙烯酸系混成聚合物為得自下列之聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑：

(a)包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物。

17. 根據第1至14或16項中任一項之經皮治療系統，

其中該聚矽氧丙烯酸系混成聚合物為聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑，其包含下列之反應產物：

(a)包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物；

(b)乙烯系不飽和單體；及

(c)起始劑。

18. 根據第16或17項中任一項之經皮治療系統，

其中該包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物包含下列之縮合反應產物：

(a1)聚矽氧樹脂，及

(a2)聚矽氧聚合物，及

(a3)包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的封端劑。

19. 根據第16至18項中任一項之經皮治療系統，

其中該包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物包含下列之縮合反應產物：

(a1)聚矽氧樹脂，及

(a2)聚矽氧聚合物，及

(a3)包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的封端劑，其中該含矽的封端劑具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$ ，其中X為通式AE之單價基團，其中E為-O-或-NH-，及A為丙烯醯基或甲基丙烯醯基，Y為具有從1至6個碳原子的二價伸烷基，R'為甲基或苯基，Z為單價可水解的有機基團或鹵素，及b為0或1；

其中該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物進行反應以形成壓敏性黏合劑，其中該含矽的封端劑係在聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物反應之前、期間或之後引入，

及其中在該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物已進行縮合反應形成壓敏性黏合劑之後，該含矽的封端劑與該壓敏性黏合劑進行反應，或該含矽的封端劑當場與該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物反應。

20. 根據第 17 至 19 項中任一項之經皮治療系統，

其中該乙烯系不飽和單體係選自由下列組成之群組：
脂族丙烯酸酯、脂族甲基丙烯酸酯、環脂族丙烯酸酯、環脂族甲基丙烯酸酯、及其組合，該等化合物各自在烷基中具有最多 20 個碳原子，及其中該乙烯系不飽和單體較佳為丙烯酸 2-乙基己酯和丙烯酸甲酯之組合，特佳於從 40：60 至 70：30 之比。

21. 根據第 17 至 20 項中任一項之經皮治療系統，

其中下列之反應產物：

(a) 包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物；

(b) 乙烯系不飽和單體；及

(c) 起始劑

含有連續的丙烯酸系外相和不連續的聚矽氧內相。

22. 根據第 1 至 21 項中任一項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層進一步包含至少一種選自由下列所組成之群組的添加劑：分散劑、滲透增強劑、及助溶劑，或至少兩種選自由下列所組成之群組的添加劑：分散劑、滲透增強劑、及助溶劑，較佳致使存在分散劑和滲透增強劑之組合、或分散劑和助溶劑之組合、或滲透增強劑和助溶劑之組合，或至少三種選自由下列所組成之群組的添加劑：分散劑、滲透增強劑、及助溶劑，較佳致使存在分散劑、滲透增強劑和助溶劑之組合。

23. 根據第 22 項之經皮治療系統，其中該分散劑係選

自由下列組成之群組：脂肪酸與多元醇之酯、脂肪醇、具有300至400的數量平均分子量之聚乙二醇、聚乙二醇烷醚，且其中該分散劑較佳為具有2至10個EO單元的聚乙二醇C₈-C₂₀-烷醚。

24. 根據第22或23項之經皮治療系統，其中該滲透增強劑係選自由下列組成之群組：二乙二醇單乙醚(transcutol)、油酸、乙醯丙酸(levulinic acid)、甘油三辛酸/癸酸酯、己二酸二異丙酯、肉荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、乳酸月桂酯、甘油三乙酸酯(triacetin)、二甲基伸丙基脲、及油醇，且較佳為油醇。

25. 根據第22至24項中任一項之經皮治療系統，其中該助溶劑係選自由下列組成之群組：衍生自丙烯酸和甲基丙烯酸之酯的共聚物、聚乙烷基吡咯啉酮、乙烷基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物、及聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物，且較佳為聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

26. 根據第1至25項中任一項之經皮治療系統，其中該含胍法辛的層之面積重量範圍從40至250 g/m²，較佳從50至180 g/m²。

27. 根據第23至26項中任一項之經皮治療系統，其中該至少一種添加劑，其含量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從0.5至10重量%或從1至10重量%。

28. 根據第1至27項中任一項之經皮治療系統，其中該經皮治療系統之胍法辛裝載範圍從0.2至

2.4 mg/cm²，較佳從0.2至1.5 mg/cm²；及/或其中該釋放面積範圍從1至100 cm²，較佳從2.5至50 cm²。

29. 根據第1至28項中任一項之經皮治療系統，
其中該經皮治療系統係以穩定狀態經皮輸送而提供從1至20 ng/ml，較佳從1至15 ng/ml之平均脈法辛血漿濃度。

30. 根據第1至29項中任一項之經皮治療系統，
具有AUC_{0-24h}為約10至600 ng*h/ml，較佳約20至400 ng*h/ml。

31. 根據第1至30項中任一項之經皮治療系統，
具有AUC_{0-72h}為約30至1800 ng*h/ml，較佳約60至1200 ng*h/ml。

32. 根據第1至31項中任一項之經皮治療系統，
具有AUC_{0-84h}為約35至2100 ng*h/ml，較佳約70至1400 ng*h/ml。

33. 根據第1至32項中任一項之經皮治療系統，
具有小於3.5之C_{max}對C₈₄的比值。

34. 根據第1至33項中任一項之經皮治療系統，
具有小於3.0之C_{max}對C₇₂的比值。

35. 根據第1至34項中任一項之經皮治療系統，
具有小於2.0之C_{max}對C₂₄的比值。

36. 根據第1至35項中任一項之經皮治療系統，
如在Franz擴散槽中以經皮刀分割之人類皮膚所測量，提供下列脈法辛之皮膚滲透率：

在前 24 小時為 $0.01 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 至 $8 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ，

從第 24 小時至第 72 小時為 $0.05 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 至 $10 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 。

37. 根據第 1 至 36 項中任一項之經皮治療系統，

如在 Franz 擴散槽中以經皮刀分割之人類皮膚所測量，在 72 小時的時段內提供 $0.01 \text{ mg}/\text{cm}^2$ 至 $0.7 \text{ mg}/\text{cm}^2$ ，較佳 $0.05 \text{ mg}/\text{cm}^2$ 至 $0.6 \text{ mg}/\text{cm}^2$ ，更佳 0.15 至 $0.3 \text{ mg}/\text{cm}^2$ 之胍法辛的皮膚滲透量。

38. 根據第 1 至 37 項中任一項之經皮治療系統，其係用於治療人類患者(較佳年齡從 6 歲到 17 歲的人類患者)之方法中。

39. 根據第 1 至 37 項中任一項之經皮治療系統，其係用於治療人類患者(較佳年齡從 6 歲到 17 歲的人類患者)之高血壓或注意力不足過動症(ADHD)及/或用作為刺激藥物治療的輔助性治療之方法中。

40. 根據第 38 或 39 項中任一項之經皮治療系統，其中該經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少 24 小時，較佳是至少 72 小時，更佳是約 84 小時。

41. 一種治療人類患者(較佳為 6 至 17 歲的人類患者)之方法，其係藉由將如第 1 至 37 項中任一項所定義之經皮治療系統施加至患者的皮膚。

42. 一種治療人類患者(較佳為 6 至 17 歲的人類患者)的高血壓或注意力不足過動症(ADHD)之方法，其係藉由將如第 1 至 37 項中任一項所定義之經皮治療系統施加至患者

的皮膚。

43. 根據第41或42項中任一項之治療人類患者之方法，其中該經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少24小時，較佳是至少72小時，更佳是約84小時。

44. 一種用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，

其中該經皮治療系統以經皮輸送提供一或多個選自由下列所組成之群組的藥物動力學參數：

從10至600(ng/mL)h之 AUC_{0-24} ，

從30至1800(ng/mL)h之 AUC_{0-72} ，

從35至2100(ng/mL)h之 AUC_{0-84} ，

小於2.0之 C_{max} 對 C_{24} 的比值，

小於3.0之 C_{max} 對 C_{72} 的比值，及

小於3.5之 C_{max} 對 C_{84} 的比值。

45. 根據第44項之經皮治療系統，

其中該經皮治療系統以經皮輸送提供一或多個選自由下列所組成之群組的藥物動力學參數：

從20至400(ng/mL)h之 AUC_{0-24} ，

從60至1200(ng/mL)h之 AUC_{0-72} ，

從70至1400(ng/mL)h之 AUC_{0-84} ，

小於1.5之 C_{max} 對 C_{24} 的比值，

小於2.5之 C_{max} 對 C_{72} 的比值，及

小於3.0之 C_{max} 對 C_{84} 的比值。

46. 一種包含胍法辛的經皮治療系統，其使用於以經

皮投予胍法辛治療人類患者(較佳年齡從6歲到17歲的人類患者)之方法，其中該經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少24小時，較佳是至少72小時，更佳是約84小時。

47. 根據第46項使用之包含胍法辛的經皮治療系統，其中該經皮治療系統係用於治療人類患者的高血壓或注意力不足過動症(ADHD)及/或用作為刺激藥物治療的輔助性治療之方法中。

48. 根據第46或47項之包含胍法辛的經皮治療系統，其中該經皮治療系統為根據第44或45項中任一項之經皮治療系統。

49. 一種用於治療人類患者(較佳年齡從6歲到17歲的人類患者)之方法中的胍法辛，其係藉由用經皮治療系統來經皮投予胍法辛，其中該經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少24小時，較佳是至少72小時，更佳是約84小時。

50. 根據第49項使用之胍法辛，其中該胍法辛係用於治療人類患者的高血壓或注意力不足過動症(ADHD)及/或用作為刺激藥物治療的輔助性治療之方法中。

51. 根據第49或50項使用之胍法辛，其中該胍法辛係藉由施加根據第44或45項中任一項之經皮治療系統而投予。

52. 一種藉由經皮投予胍法辛治療人類患者(較佳年齡從6歲到17歲的人類患者)之方法，其中該經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少24小時，較佳是至少72小

時，更佳是約84小時。

53. 根據第52項之藉由經皮投予胍法辛治療人類患者之方法，其中該方法係用於治療人類患者的高血壓或注意力不足過動症(ADHD)及/或用作為刺激藥物治療的輔助性治療。

54. 根據第52或53項中任一項之藉由經皮投予胍法辛治療人類患者之方法，其中胍法辛係藉由施加根據第44或45項中任一項之經皮治療系統而投予。

55. 一種製造用於根據第1至37或44或45項中任一項之經皮治療系統中之含胍法辛的層之方法，其包含下列步驟：

1)組合至少下列組分：

i)胍法辛；及

ii)至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物；

以獲得塗料組成物；

2)將塗料組成物塗覆在背襯層或離型襯墊上以獲得經塗覆之塗料組成物；及

3)將經塗覆之塗料組成物乾燥以形成含胍法辛的層。

56. 根據第55項之製造含胍法辛的層之方法，其中該聚矽氧丙烯酸系混成聚合物係以溶液提供，其中該溶劑為乙酸乙酯或正庚烷，較佳乙酸乙酯。

57. 一種藉由根據第55或56項中任一項之方法可獲得之經皮治療系統。

58. 一種用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，其包

括含胍法辛的層結構，該含胍法辛的層結構包含：

A)背襯層；及

B)含胍法辛的層，較佳含胍法辛的基質層，其包含

i)胍法辛，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從3至13重量%；

ii)至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從74至89重量%；

iii)至少一種分散劑，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從2至6重量%；

iv)至少一種滲透增強劑，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從2至6重量%；及

v)隨意地至少一種助溶劑，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從0.5至4重量%。

59. 根據第58項之經皮治療系統，其中該含胍法辛的層為含胍法辛的基質層，其包含

i)胍法辛，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從3至13重量%；

ii)至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從74至89重量%；

iii)具有從2至10個EO單元的聚乙二醇C₈-C₂₀-烷醚，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從2至6重量%，；

iv)油醇，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從2至6重量%；及

v)隨意地聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇

接枝共聚物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從0.5至4重量%。

60. 根據第58或59項之經皮治療系統，其中該含胍法辛的層為含胍法辛的基質層，其包含

i) 胍法辛，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從11至13重量%；

ii) 第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從73至75重量%及第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從3至5重量%；

iii) 具有從2至10個EO單元之聚乙二醇C₈-C₂₀-烷醚，較佳聚氧乙烯(4)月桂醚，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從3至5重量%；

iv) 油醇，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從3至5重量%；及

v) 聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從0.5至3重量%。

61. 根據第60項之經皮治療系統，其中在第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物中之聚矽氧相對丙烯酸酯相的重量比為從55：45至45：55，及其中形成丙烯酸酯之乙烯系不飽和單體包含從55：45至45：50之比的丙烯酸2-乙基己酯及丙烯酸甲酯。

62. 根據第60或61項之經皮治療系統，其中在第二聚

矽氧丙烯酸系混成聚合物中之聚矽氧相對丙烯酸酯相的重量比為從55：45至45：55，及其中該形成丙烯酸酯之乙烯系不飽和單體包含從65：35至55：45之比的丙烯酸2-乙基己酯和丙烯酸甲酯。

63. 根據第60至62項中任一項之經皮治療系統，其中在兩種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物中，聚矽氧相為內相及丙烯酸酯相為外相。

64. 根據第58或59項之經皮治療系統，其中含胍法辛的層為含胍法辛的基質層，其包含

i) 胍法辛，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從5至7重量%；

ii) 第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從79至83重量%，及第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從3至5重量%；

iii) 具有從2至10個EO單元之聚乙二醇C₈-C₂₀-烷醚，較佳聚氧乙烯(4)月桂醚，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從3至5重量%；及

iv) 油醇，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從3至5重量%。

65. 根據第64項之經皮治療系統，其中在第一聚矽氧丙烯酸系混成聚合物中之聚矽氧相對丙烯酸酯相的重量比為從55：45至45：55，及其中形成丙烯酸酯之乙烯系不飽和單體包含從55：45至45：50之比的丙烯酸2-乙基己酯及

丙烯酸甲酯。

66. 根據第 64 或 65 項之經皮治療系統，其中在第二聚矽氧丙烯酸系混成聚合物中之聚矽氧相對丙烯酸酯相的重量比為從 55 : 45 至 45 : 55，及其中該形成丙烯酸酯之乙烯系不飽和單體包含從 65 : 35 至 55 : 45 之比的丙烯酸 2-乙基己酯和丙烯酸甲酯。

67. 根據第 64 至 66 項中任一項之經皮治療系統，其中在兩種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物中，聚矽氧相為內相及丙烯酸酯相為外相。

68. 根據第 58 至 67 項中任一項之經皮治療系統，其中該含胍法辛的層之面積重量範圍從 80 至 120 g/m²，較佳從 90 至 100 g/m²。



201924663

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於經皮投予胍法辛（ g u a n f a c i n e ）的包
含聚矽氧丙烯酸系混成聚合物之經皮治療系統

【英文發明名稱】

TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR THE
TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF GUANFACINE
COMPRISING A SILICONE ACRYLIC HYBRID POLYMER

【中文】

本發明關於一種用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，該含胍法辛的層結構包含：

- A) 背襯層；及
- B) 含胍法辛的層；

其中該經皮治療系統包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。

【英文】

The present invention relates to a transdermal therapeutic system for the transdermal administration of guanfacine comprising a guanfacine-containing layer structure, said guanfacine-containing layer structure comprising:

- A) a backing layer; and
- B) a guanfacine-containing layer;

wherein the transdermal therapeutic system comprises at least one silicone acrylic hybrid polymer.

【指定代表圖】第(1)圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種用於經皮投予胍法辛(guanfacine)之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，該含胍法辛的層結構包含：

A)背襯層；及

B)胍法辛的層；

其中該經皮治療系統包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。

【第2項】

根據申請專利範圍第1項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層為含胍法辛的基質層，其包含：

i)胍法辛；及

ii)至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物。

【第3項】

根據申請專利範圍第1或2項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層結構為自黏合性，且較佳地不包括額外的皮膚接觸層。

【第4項】

根據申請專利範圍第1或2項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層結構中的胍法辛係呈游離鹼形式存在，其較佳地分散在該含胍法辛的層中，及/或

其中該含胍法辛的層結構包含胍法辛，其量為從1至100 mg/TTS，較佳從8至72 mg/TTS。

【第5項】

根據申請專利範圍第1或2項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層包含胍法辛，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從1至20%，更佳從3至16重量%。

【第6項】

根據申請專利範圍第1或2項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層包含至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物，其量以含胍法辛的層之總重量為基準計為從20至99%，較佳從30至97%，最佳從35至94重量%；

及其中較佳地該至少一種聚矽氧丙烯酸系混成聚合物包含重量比為從60：40至40：60之聚矽氧相和丙烯酸酯相。

【第7項】

根據申請專利範圍第6項之經皮治療系統，

其中該聚矽氧丙烯酸系混成聚合物為聚矽氧丙烯酸系混成壓敏性黏合劑，其包含下列之反應產物：

(a)包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物；

(b)乙烯系不飽和單體；及

(c)起始劑。

【第8項】

根據申請專利範圍第7項之經皮治療系統，

其中該包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物包含下列之縮合反應產物：

(a1)聚矽氧樹脂，及

(a2)聚矽氧聚合物，及

(a3)包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的封端劑，其中該含矽的封端劑具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$ ，其中X為通式AE之單價基團，其中E為-O-或-NH-，及A為丙烯醯基或甲基丙烯醯基，Y為具有從1至6個碳原子的二價伸烷基，R'為甲基或苯基，Z為單價可水解的有機基團或鹵素，及b為0或1；

其中該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物進行反應以形成壓敏性黏合劑，其中該含矽的封端劑係在聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物反應之前、期間或之後引入，

及其中在該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物已進行縮合反應形成壓敏性黏合劑之後，該含矽的封端劑與該壓敏性黏合劑進行反應，或該含矽的封端劑當場與該聚矽氧樹脂和聚矽氧聚合物反應。

【第9項】

根據申請專利範圍第7項之經皮治療系統，

其中該乙烯系不飽和單體係選自由下列組成之群組：脂族丙烯酸酯、脂族甲基丙烯酸酯、環脂族丙烯酸酯、環脂族甲基丙烯酸酯、及其組合，該等化合物各自在烷基中具有最多20個碳原子，及其中該乙烯系不飽和單體較佳為丙烯酸2-乙基己酯和丙烯酸甲酯之組合，特佳於從40：60至70：30之比。

【第10項】

根據申請專利範圍第7項之經皮治療系統，

其中下列之反應產物：

(a)包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能性之含矽的壓敏性黏合劑組成物；

(b)乙烯系不飽和單體；及

(c)起始劑

含有連續的丙烯酸系外相和不連續的聚矽氧內相。

【第11項】

根據申請專利範圍第1或2項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層進一步包含至少一種選自由下列所組成之群組的添加劑：分散劑、滲透增強劑、及助溶劑。

【第12項】

根據申請專利範圍第11項之經皮治療系統，其中該分散劑係選自由下列組成之群組：脂肪酸與多元醇之酯、脂肪醇、具有300至400的數量平均分子量之聚乙二醇、聚乙二醇烷醚，且其中該分散劑較佳為具有2至10個EO單元的聚乙二醇C₈-C₂₀-烷醚。

【第13項】

根據申請專利範圍第11項之經皮治療系統，其中該滲透增強劑係選自由下列組成之群組：二乙二醇單乙醚(transcutol)、油酸、乙醯丙酸(levulinic acid)、甘油三辛酸/癸酸酯(caprylic/capric triglyceride)、己二酸二異丙酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、乳酸月桂酯、甘油

三乙酸酯(triacetin)、二甲基伸丙基脲、及油醇，且較佳為油醇。

【第14項】

根據申請專利範圍第11項之經皮治療系統，其中該助溶劑係選自由下列組成之群組：衍生自丙烯酸和甲基丙烯酸之酯的共聚物、聚乙烷基吡咯啉酮、乙烷基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物、及聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物，且較佳為聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

【第15項】

根據申請專利範圍第1或2項之經皮治療系統，

其中該含胍法辛的層之面積重量範圍從40至250 g/m²，較佳從50至180 g/m²；及/或

其中該釋放面積範圍從1至100 cm²，較佳從2.5至50 cm²。

【第16項】

根據申請專利範圍第1或2項之經皮治療系統，

其中該經皮治療系統係以穩定狀態經皮輸送而提供從1至20 ng/ml，較佳從1至15 ng/ml之胍法辛血漿濃度。

【第17項】

根據申請專利範圍第1或2項之經皮治療系統，其具有：

AUC_{0-24h} 為約10至600 ng*h/ml，較佳約20至400 ng*h/ml；及/或

AUC_{0-72h} 為約 30 至 1800 ng*h/ml，較佳約 60 至 1200 ng*h/ml；及/或

AUC_{0-84h} 為約 35 至 2100 ng*h/ml，較佳約 70 至 1400 ng*h/ml；及/或

小於 3.5 之 C_{max} 對 C_{84} 的比值；及/或

小於 3.0 之 C_{max} 對 C_{72} 的比值；及/或

小於 2.0 之 C_{max} 對 C_{24} 的比值。

【第 18 項】

根據申請專利範圍第 1 或 2 項之經皮治療系統，其係用於治療人類患者(較佳年齡從 6 歲到 17 歲的人類患者)之方法中。

【第 19 項】

根據申請專利範圍第 1 或 2 項之經皮治療系統，其係用於治療人類患者(較佳年齡從 6 歲到 17 歲的人類患者)之高血壓或注意力不足過動症(ADHD)及/或用作為刺激藥物治療的輔助性治療之方法中。

【第 20 項】

根據申請專利範圍第 1 或 2 項之經皮治療系統，其中該經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少 24 小時，較佳是至少 72 小時，更佳是約 84 小時。

【第 21 項】

一種用於經皮投予胍法辛之經皮治療系統，其包括含胍法辛的層結構，

其中該經皮治療系統以經皮輸送提供一或多個選自由

下列所組成之群組的藥物動力學參數：

從 10 至 600 (ng/mL)h 之 AUC_{0-24} ，

從 30 至 1800 (ng/mL)h 之 AUC_{0-72} ，

從 35 至 2100 (ng/mL)h 之 AUC_{0-84} ，

小於 2.0 之 C_{max} 對 C_{24} 的比值，

小於 3.0 之 C_{max} 對 C_{72} 的比值，及

小於 3.5 之 C_{max} 對 C_{84} 的比值。

【第 22 項】

一種包含胍法辛的經皮治療系統，其係用於以經皮投予胍法辛治療人類患者(較佳年齡從 6 歲到 17 歲的人類患者)之方法，其中該經皮治療系統係施加至患者的皮膚經歷至少 24 小時，較佳是至少 72 小時，更佳是約 84 小時。

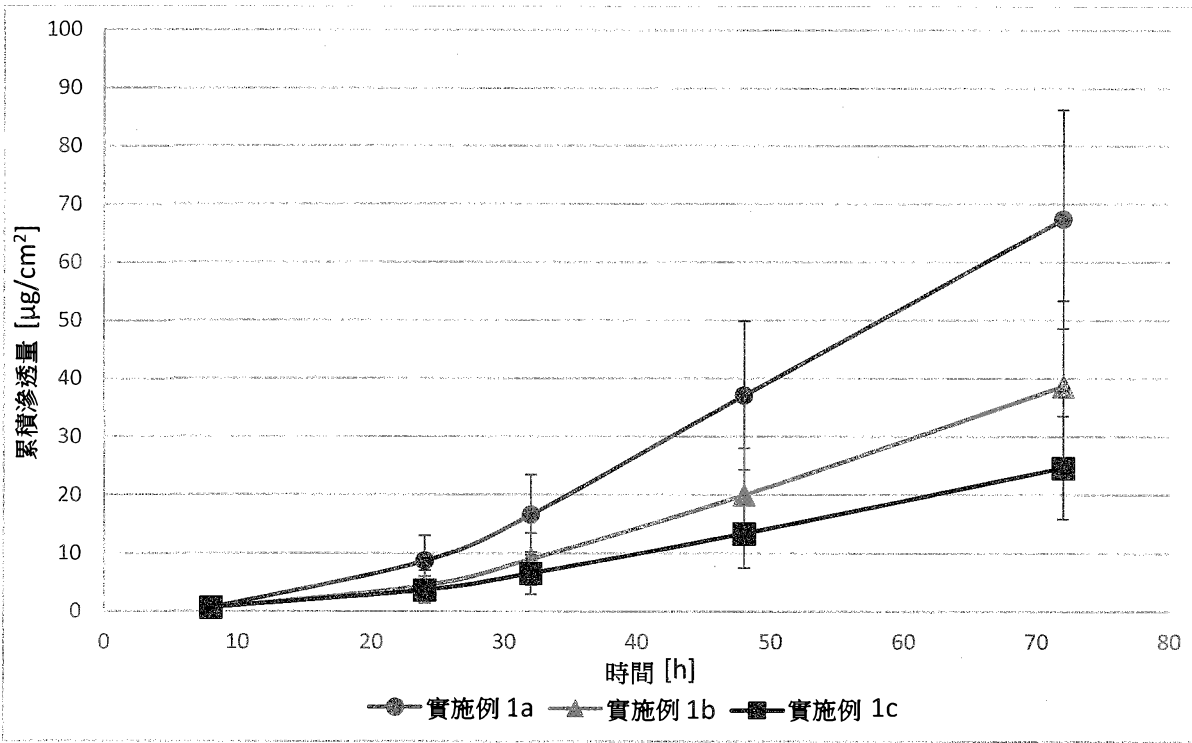
【第 23 項】

根據申請專利範圍第 22 項之包含胍法辛的經皮治療系統，其中該經皮治療系統係用於治療人類患者之高血壓或注意力不足過動症(ADHD)及/或用作為刺激藥物治療的輔助性治療之方法中。

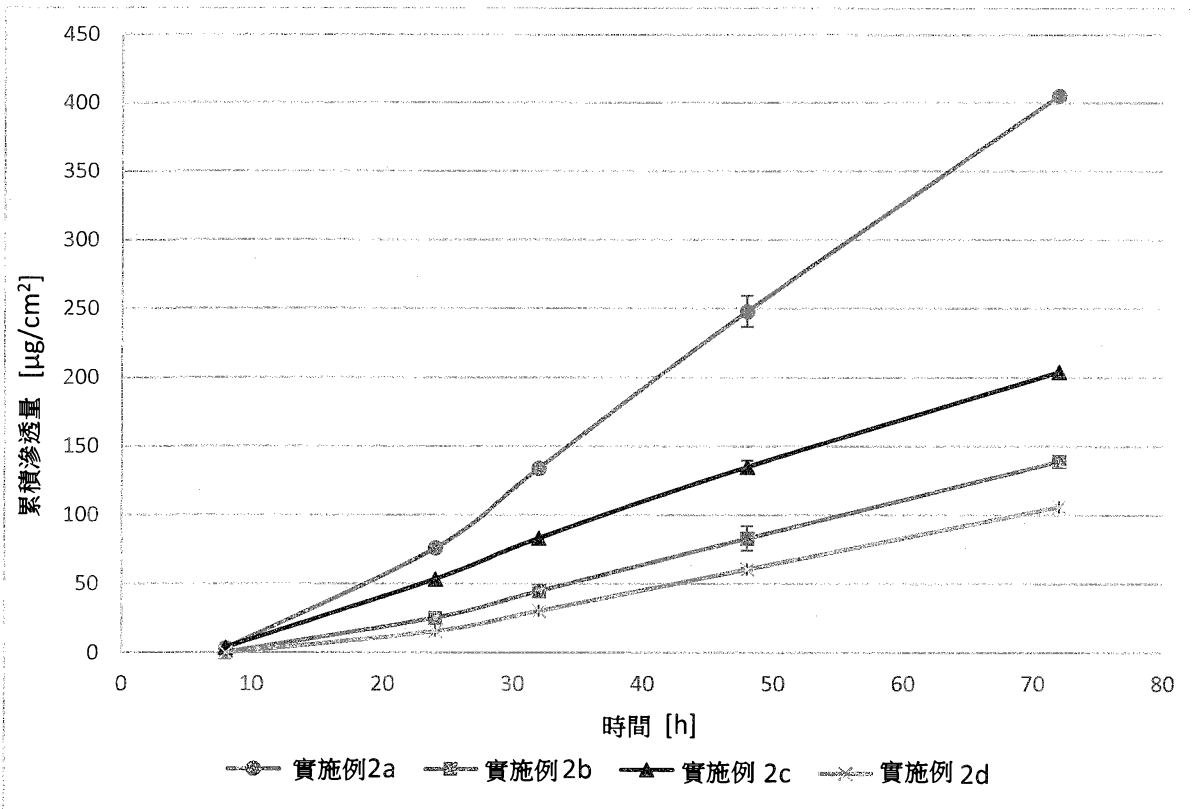
【第 24 項】

根據申請專利範圍第 22 或 23 項之經皮治療系統，其中該經皮治療系統為根據申請專利範圍第 21 項之經皮治療系統。

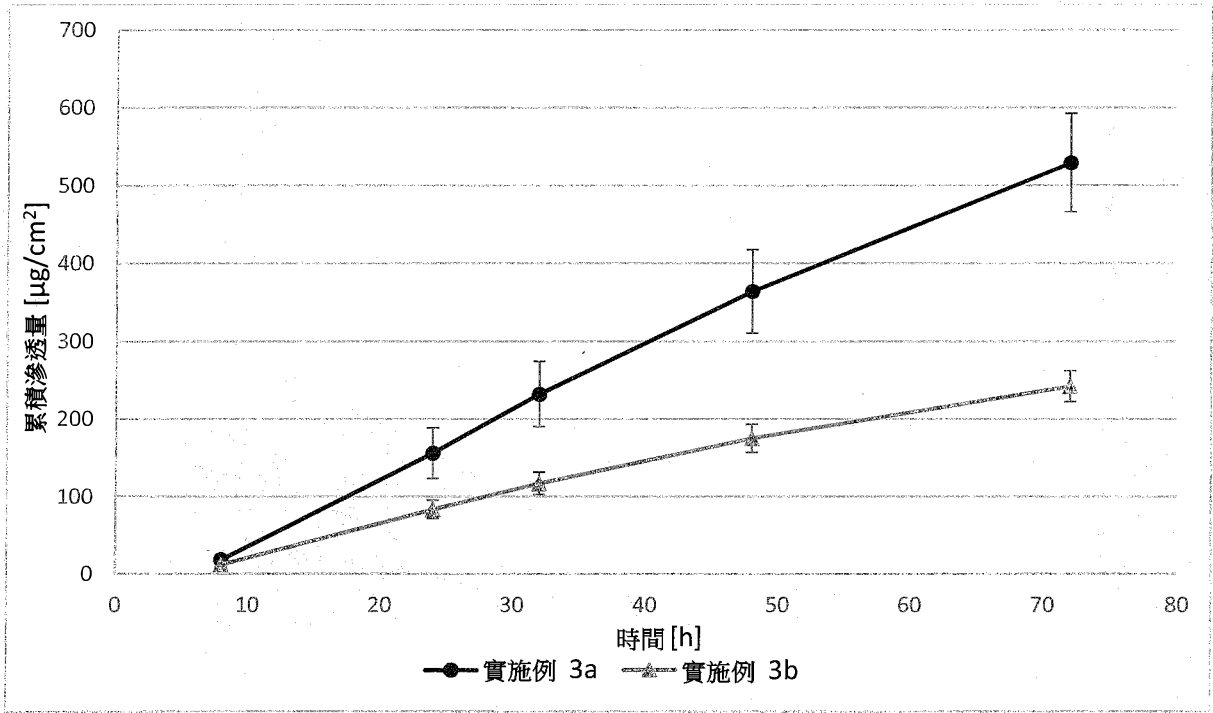
【發明圖式】



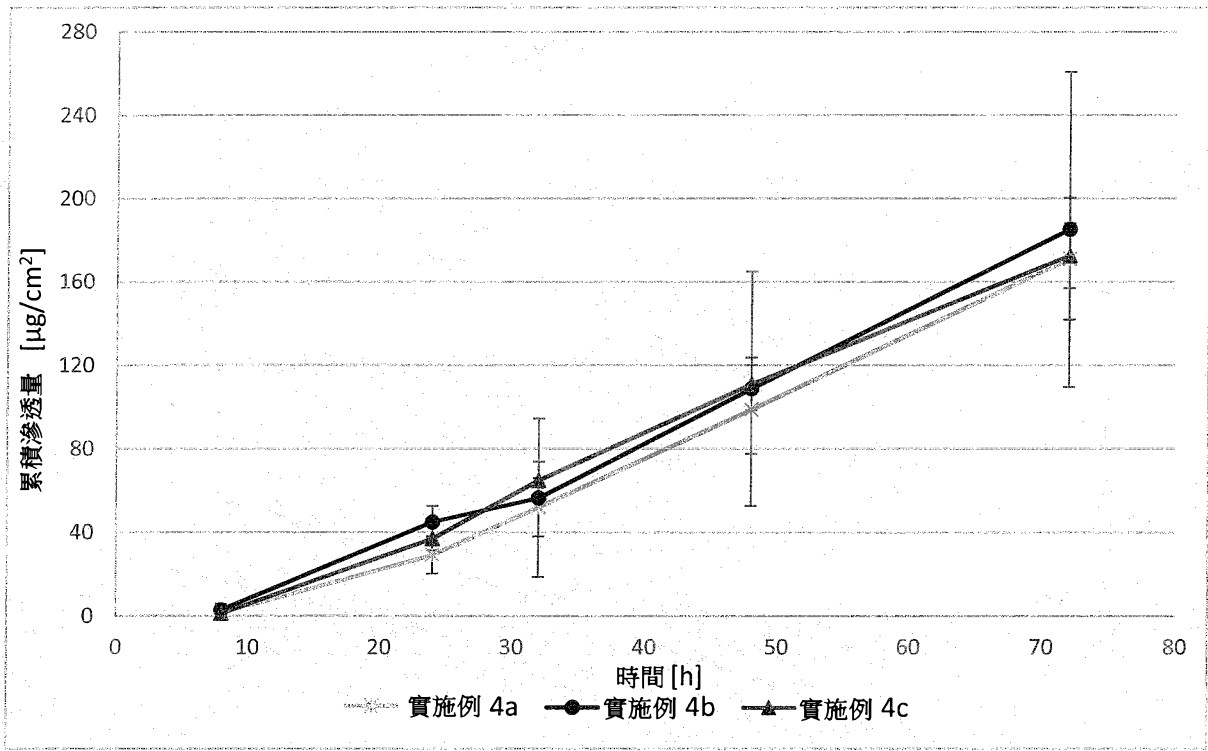
【圖 1】



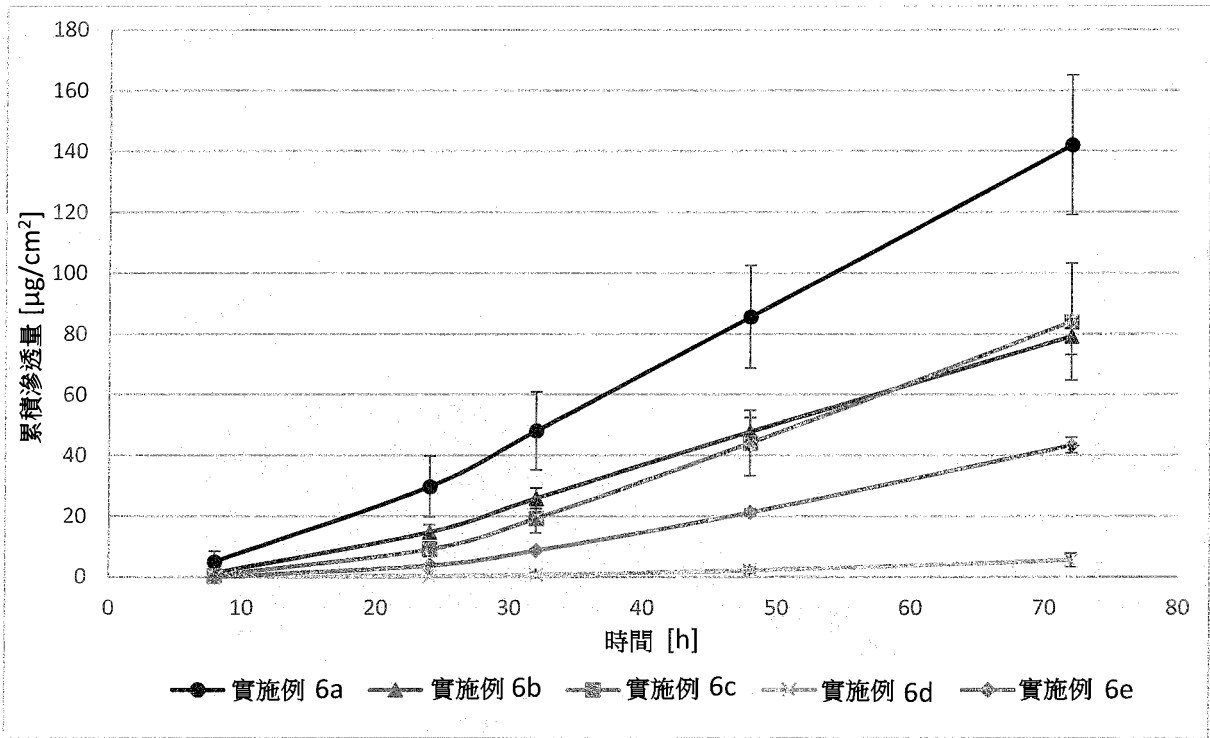
【圖 2】



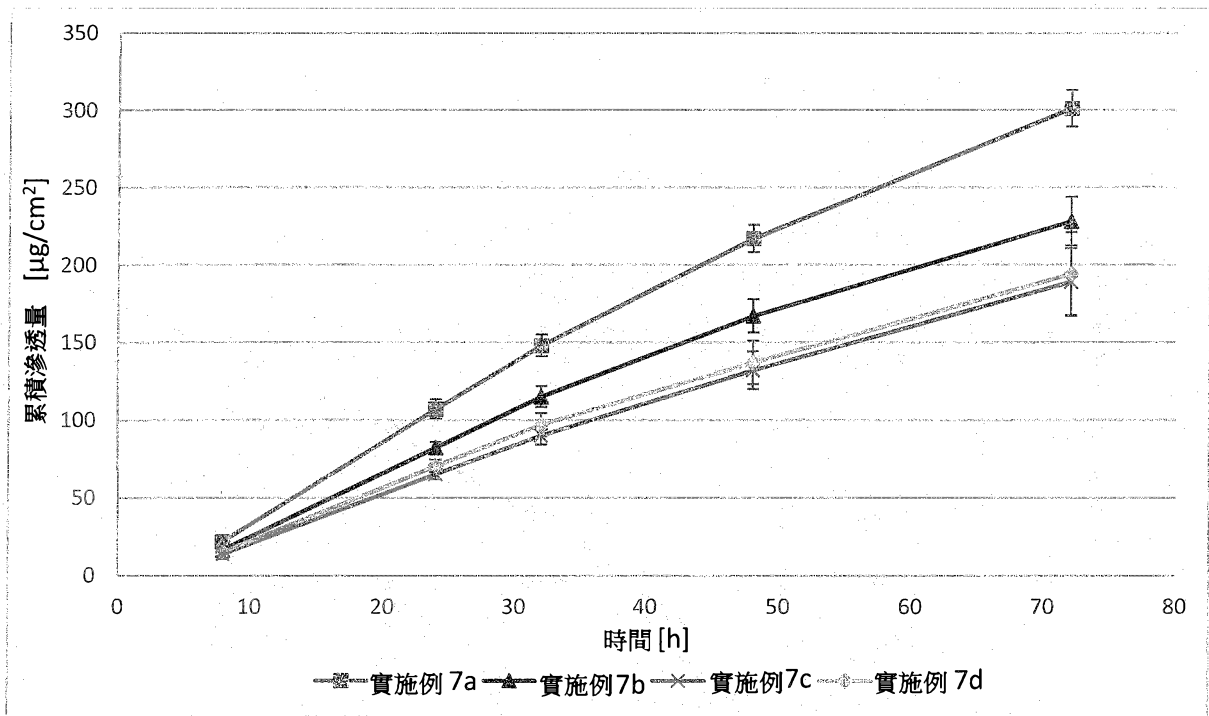
【圖 3】



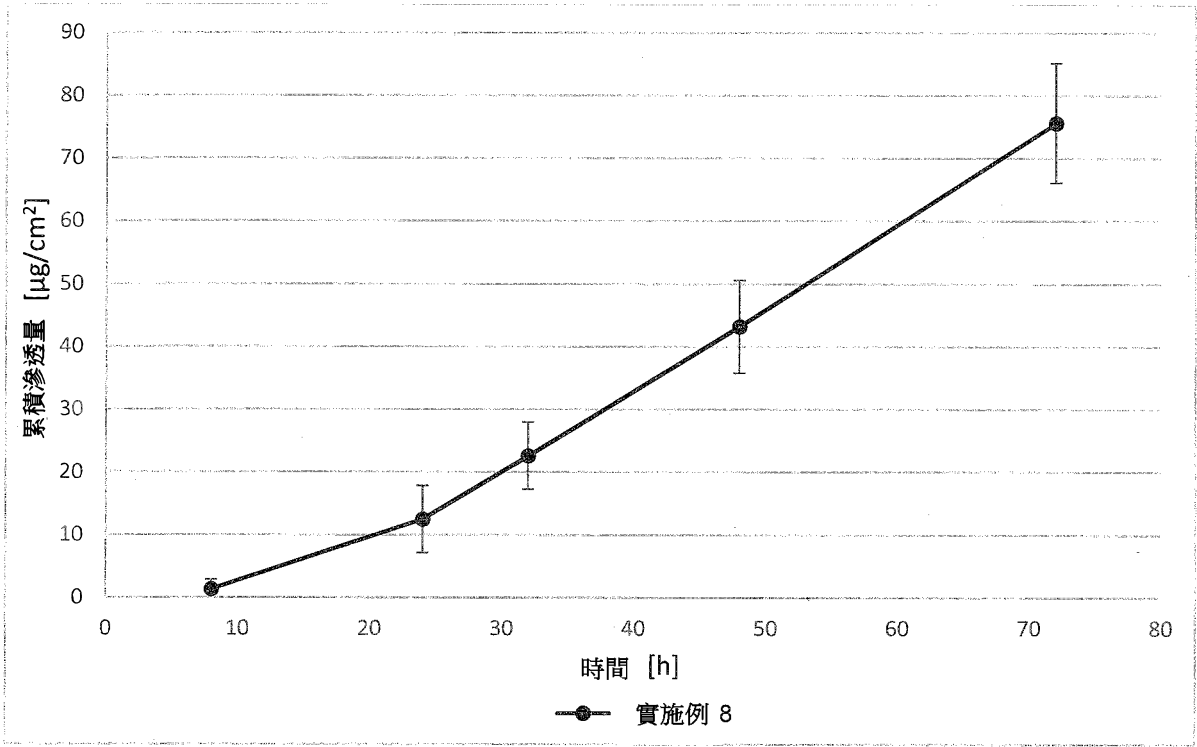
【圖 4a】



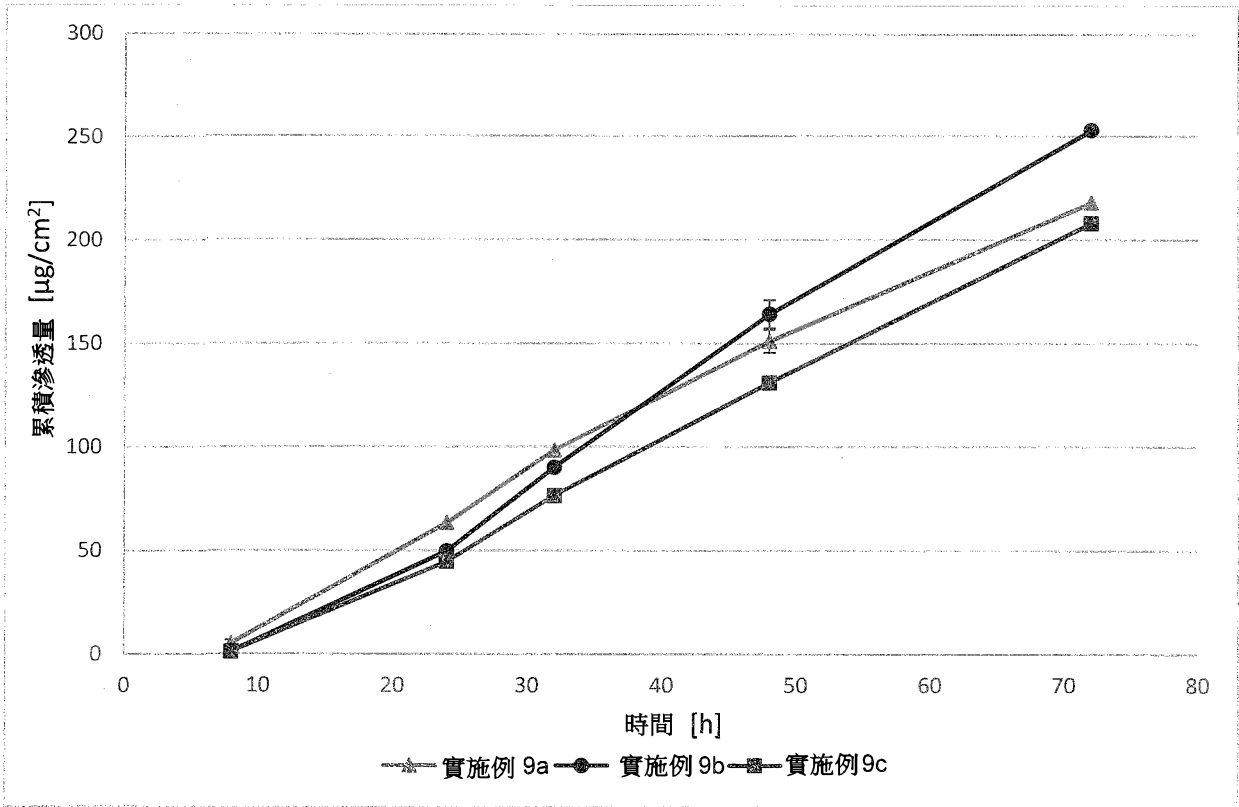
【圖 6】



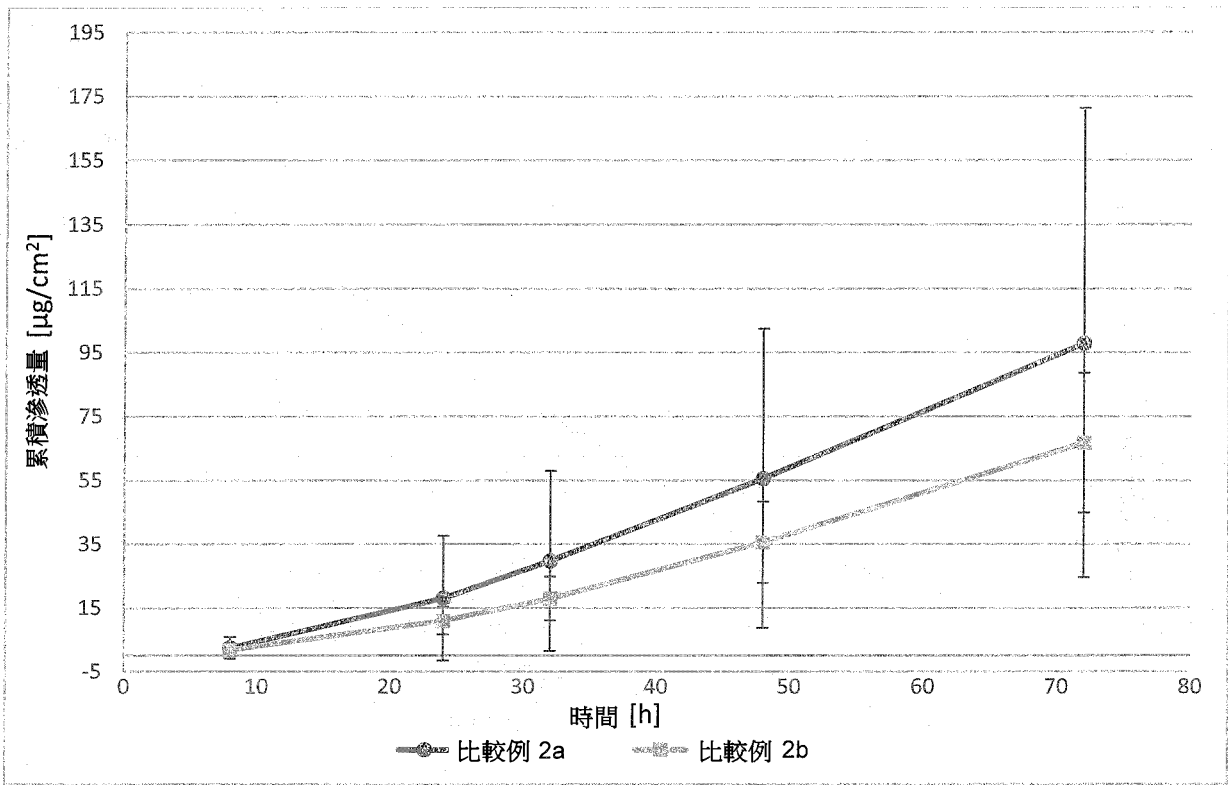
【圖 7】



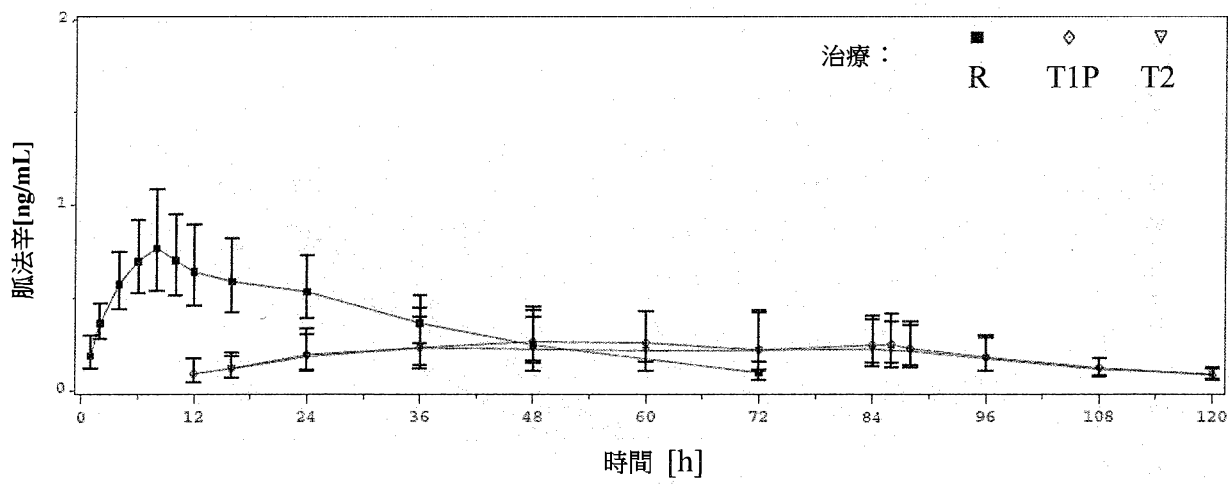
【圖 8】



【圖 9】



【圖 10】



【圖 11】