

(由本局填寫)

|           |
|-----------|
| 承辦人代碼：    |
| 大類：       |
| I P C 分類： |

A6  
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

瑞典 1998 年 8 月 27 日 9802864-0 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

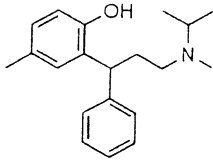
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(2)

)。於正辛醇與 pH 7.32 之磷酸鹽緩衝劑間的分配係數 (Log P) 係為 1.83。



托特羅定，P U N - 2 0 0 5 8 3

N，N - 二異丙基 - 3 - (2 - 羥基 - 5 - 甲基苯基) - 3 - 苯基丙胺

托特羅定之新陳代謝的主要代謝路徑係由細胞色素 P 4 5 0 2 D 6 所介導，形成 D D 0 1，(R) - N，N - 二異丙基 - 3 - (2 - 羥基 - 5 - 羥甲基苯基) - 3 - 苯基丙胺。D D 0 1 代謝物 (亦稱為 5 - H M) 具有與托特羅定相似之醫藥特性——參照 Nilvebrant L, Gillberg P-G, Sparf B. "托特羅定之主要代謝物 P U N - 2 0 0 5 7 7 之抗毒蕈鹼功效及膀胱選擇性"，Pharmacol. Toxicol. (1997) 81:195-207。與托特羅定之醫藥特性相似性參照 Brynne N, Dalen P, Alvan G, Bertilsson L 及 Gabrielsson J, Clin Pharmacol Ther 1998(63):529-39。少部分人 (較差代謝者，P M s) 缺乏 2 D 6 同工酶，此等患者體內顯示較高之托特羅定濃度，而非可測量之 D D 0 1 濃度。

E M s 及 P M s 之托特羅定醫藥特定差異未反射於臨床反應，因為兩組中未鍵結托特羅定與 D D 0 1 之總和相同。經皮之概念係基於相同之前題。

本發明包括托特羅定之 R - 異構物、S - 異構物或消

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

## 五、發明說明(3)

旋混合物之經皮給藥。

### 先前技藝

前述 U S 5,382,600 未揭示托特羅定之經皮給藥。

W O 98/03067 揭示托特羅定之 S - 異構物。其申請該 S - 異構物之經皮給藥，以治療排連障礙。其明確地排除 R - 異構物或消旋混合物之經皮給藥。然而，W O 98/03067 僅出示該 S - 異構物之經口劑量形式。其僅述及經皮給藥，如同非經腸、陰道及氣溶膠路徑，而未出示任何用途。

W O 93/23025 及 W O 96/23492 個別揭示合氧基布提寧 (oxobutynin) 及 (S) - 羥基布提寧或 (S) - 脫乙基合氧基布提寧於治療神經性膀胱疾病之用途。已知根據 W O 93/23025，需要一種促進劑，以經皮給用合氧基布提寧。合氧基布提寧具有與托特羅定完全相異之化學結構。W O 95/10270 揭示 S - 托特羅定之經皮給藥，用以治療尿失禁。W O 96/27375 揭示一種右美沙芬 (dextromethorphan) 或右芬 (dextrophan) 於治療尿失禁之經皮給藥。W O 97/25984 揭示一種氧化氮合成酶受質於治療尿失禁症狀之經皮給藥。W O 98/00141 揭示一種鏡像異構富含 (S) - 三己芬尼氏 (trihexyphenidyl) 於治療尿失禁之經皮給藥。然而，前述物質階未與托特羅定具有任何

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

## 五、發明說明(5)

，用以製造欲經皮給藥而用以治療膀胱活動過度或此狀況所併生之症狀即尿急、頻率、夜尿及推進失禁的組成物。

本發明第三個目的係提出一種於人類或動物體內治療疾病之方法，其係藉著經皮給用托特羅定（TOLTERODINE）而治療可使用抗毒蕈鹼劑治療之疾病。

熟習此技藝者可明瞭本發明之其他目的，而由下文可明瞭其他目的。

### 發明總結

本發明有關托特羅定（TOLTERODINE）之經皮給藥，視情況包括其鹽類、前驅藥物及代謝物，以達到對抗膀胱活動過度之效果。此種效果主要係經由托特羅定（TOLTERODINE）之全身性效用而達成。總之不排除其他作用。

### 圖式及表格簡單說明

圖 1 A 至 1 D 係為用以經皮輸送藥物之不同類型裝置的圖示。

圖 2 係為顯示實施例 1 托特羅定（TOLTERODINE）鹼於體外由不同溶劑滲透皮膚之圖。

圖 3 係為顯示實施例 2 托特羅定（TOLTERODINE）鹼於體外透過不同薄膜滲透皮膚之圖。

圖 4 係為顯示實施例 3 托特羅定（TOLTERODINE）鹼於體外由不同經皮系統溶解之圖。

## 五、發明說明(6)

圖 5、6、7、8 及 9 係為顯示實施例 7 托特羅定 (TOLTERODINE) 鹼於體外由不同經皮系統溶解之圖。

圖 10、11、12、13 及 14 係為顯示實施例 8 托特羅定 (TOLTERODINE) 鹼於體外由不同經皮系統滲透皮膚之圖。

圖 15 係為顯示實施例 10 托特羅定 (TOLTERODINE) 鹼於體外由不同經皮系統溶解之圖。

圖 16 係為顯示實施例 11 托特羅定 (TOLTERODINE) 鹼於體外由不同經皮系統滲透皮膚之圖。

圖 17 係為顯示實施例 13 托特羅定 (TOLTERODINE) 鹼於體外由不同經皮系統溶解之圖。

圖 18 及 19 係為顯示實施例 16 托特羅定 (TOLTERODINE) L-酒石酸鹽及托特羅定鹼於體外由不同經皮系統溶解之圖。

圖 20 及 21 係為顯示實施例 17 托特羅定 (TOLTERODINE) L-酒石酸鹽及托特羅定鹼於體外由不同經皮系統滲透皮膚之圖。

圖 22 係為顯示實施例 20 托特羅定 (TOLTERODINE) 鹼於體外由不同經皮系統溶解之圖。

圖 23 係為顯示實施例 21 托特羅定 (TOLTERODINE) 鹼於體外由不同經皮系統滲透皮膚之圖。

圖 24 係為顯示實施例 26 之 DD 01 於體外由 Durotak 387-2516 溶解之圖。

圖 25 係為顯示實施例 27 之 DD 01 於體外由

## 五、發明說明(7)

Durotak 387-2516 滲透皮膚之圖。

圖 2 6 係為顯示實施例 3 0 托特羅定 ( TOLTERODINE ) 鹼於體外由多層敷劑溶解之圖。

圖 2 7 係為顯示實施例 3 1 托特羅定 ( TOLTERODINE ) 鹼於體外由多層敷劑滲透皮膚之圖。

圖 2 8 係為顯示實施例 3 3 托特羅定 ( TOLTERODINE ) 鹼於體外由聚矽氧黏著劑溶解之圖。

圖 2 9 係為顯示實施例 3 4 托特羅定 ( TOLTERODINE ) 鹼於體外由聚矽氧黏著劑滲透皮膚之圖。

圖 3 0 係為顯示實施例 3 6 托特羅定 ( TOLTERODINE ) 鹼於體外由敷劑滲透皮膚之圖，該敷劑中使用非閉塞性薄膜作為背襯。

圖 3 1 係為顯示實施例 3 8 托特羅定 ( TOLTERODINE ) 鹼於體外由儲存敷劑溶解之圖。

圖 3 2 係為顯示實施例 3 9 之生物利用性研究之體內數據之圖。

表 1 係為顯示不同因素對於經皮裝置之速率控制能力之影響的概論。

表 2 係為顯示實施例 5 及 6 之不同托特羅定 ( TOLTERODINE ) 鹼調配物之概論。

表 3 係為顯示實施例 9 之托特羅定 ( TOLTERODINE ) 鹼的不同經皮調配物之概論。

表 4 係為顯示實施例 1 2 之托特羅定 ( TOLTERODINE ) 鹼的不同經皮調配物之概論。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

## 五、發明說明(8)

表 5 係為顯示實施例 1 4 及 1 5 之托特羅定 (TOLTERODINE) 鹼的不同經皮調配物之概論。

表 6 係為顯示實施例 1 8 之托特羅定 (TOLTERODINE) 鹼之不同經皮調配物的安定性數據之概論。

### 發明詳述

藥物之經皮輸送可由局部產物諸如軟膏或乳霜或由經皮裝置達成。本發明有關一種經由經皮裝置之給藥，其通常稱為經皮敷劑。

可作為經皮敷劑之裝置可分為許多不同方式。經皮裝置之概括分類參照 Wick S.開發供經皮藥物輸送使用之黏著劑內藥物，Adhe Age 1995;38:18-24。

Wick 基本上將經皮裝置分成以下四個主要類別：

— 儲存型：其中藥物係置於一液體或一凝膠中，而經由速率調節膜輸送至皮膚；

— 基質型：其中藥物係置於非黏著劑聚合物材料中，一般係為水凝膠或軟性聚合物；

— 藥物於黏著劑中型：其中該藥物係置於一黏著劑聚合物中；

— 多層型：類似藥物於黏著劑中之設計，但摻入一感壓性黏著劑之附加層，以覆蓋整體裝置，並使其固定於皮膚。此多層型中亦收納一薄膜，如圖 1 B 所示。

以下四個主要類型之經皮裝置係圖示於圖 1 A 至 1 D 中。

## 五、發明說明(10)

及 Seyam RM 等人, Urology 1997;50:994-998)。藉著使用噴射注射, 可由無針式無痛注射給藥。

前述分類並不嚴格, 可改變及組合。故多層型裝置可包括具有許多夾層結構層之裝置, 諸如藥物於一層, 賦形劑諸如促進劑於另一層, 薄膜又一層, 而黏著劑再另一層。或其可包括數個藥物處於黏著劑中之薄層或前述薄層之組合。

前述儲存型裝置所使用之液體或凝膠可為親水性或親脂性, 諸如水、醇、礦油、聚矽氧流體、各種共聚物諸如乙烯乙酸乙烯酯、乙酸乙烯酯或聚乙烯醇/聚乙烯吡咯啉酮。該儲存器亦可包括染料、惰性填料、稀釋劑、抗氧劑、抗刺激劑、抗過敏劑、滲透促進劑、安定劑、促溶解劑及其他熟知之醫藥惰性藥劑。

所使用之黏著劑通常有三種類型, 為橡膠類型(特別包括聚異丁烯)、丙烯酸酯類型及聚矽氧類型。該黏著劑可經化學修飾, 可具有寬幅分子量範圍。可於該黏著劑中添加數種賦形劑諸如填料、安定劑、增塑劑、緩衝劑、滲透促進劑、滲透延遲劑、抗刺激劑、抗過敏劑、促溶解劑及其他技藝界所熟知之醫藥成分。

可用以製造速率調節膜之聚合物膜包括(而不限制)包含低及高密度聚乙烯、乙烯乙酸乙烯酯共聚物及其他適當之聚合物者。

背襯層係用以防止該藥物及/或環境溼氣通經該敷劑之外表面, 亦視需要對該系統提供支撐。此外, 該背襯層

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

## 五、發明說明(11)

可提供閉塞，而增加藥物輸入皮膚之速率。該背襯層可經選擇，而對使用者具有吸引力，不論是孩童、成人、老年人或其他消費群皆然。該背襯層無法使調配物中之托特羅定或惰性成分通過，而為可撓性或不可撓性。適當之材料包括（不限於）聚酯、聚對苯二甲酸乙二醇酯、某些耐綸、聚丙烯、經金屬化之聚酯膜、聚偏二氯乙烯及鋁箔。

釋藥內襯可由與背襯層相同之材料製造。如下文所述，本發明包括經由所有目前已知類型之經皮給藥裝置給用托特羅定。前述分類主要與此種應用有關。然而不排除本發明亦包括根據某些其他分類而較適當之經皮裝置。

技藝界已知皮膚本身之性質會影響該藥物經由皮膚而滲入體循環中。因此指稱皮膚控制該藥物滲透速率。然而皮膚本身並非本發明之範圍，故不詳細討論皮膚與經皮藥物輸送間之關係。技藝界普遍接受當認定速率控制性質係為經皮裝置時，意指裝置本身釋放速率之性質。亦已知當一經皮裝置係設計以具有特定釋放特性時，設計過程中需考慮皮膚性質。

水凝膠（使用於基質型及儲存經皮系統）係為一種材料，置入過量水中則潤脹。其可迅速地潤脹，而於其潤脹狀態下保持大量水分。該材料不溶於水中，而保持三維網絡。水凝膠通常係由親水性聚合物分子製造，其或藉化學鍵結或其他內聚力諸如離子相互作用、氫鍵或疏水性相互作用而交聯。水凝膠係為彈性固體，即使長期變形，該系統仍可回復所記憶之參考結構（Park K 等人，藥物輸送使

## 五、發明說明(12)

用之生物可降解水凝膠，Technomic Publishing Co.,Inc.1993）。

水凝膠之實例有聚乙烯基吡咯啉酮及纖維素水凝膠諸如甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羧基甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素及微晶纖維素（膠態）。其他實例有：瓜耳膠、阿拉伯膠、瓊脂、黃蓍膠、鹿角膠、漢生膠、藻膠、卡波姆（carbomer）、葡聚糖及幾丁質。

亦可於溶劑及添加之藥物及例如增塑劑及促進劑中製造一具有有箔片之聚合物系統（該箔片係為背襯膜及釋藥內襯）。該聚合物可為親水性及疏水性物質之摻合物。此產物應使用適當之裝置施加於皮膚上，其中該溶劑蒸發而留下不可見之薄膜。此類系統亦可為多層類型，其中該藥物可摻入不同層之不具有不同釋放性質之聚合物及／或不含藥物而作為速率控制膜之交替層中。外層以疏水性最佳，以得到閉塞性。

該速率控制能力經常為經皮裝置於正確時間將正確量之藥物輸送予患者之極重要特性。因此需於最小副作用下達到最大效率。許多因素影響經皮裝置之速率控制能力。下表1中，列示最重要之該等因素，並標示其於各個裝置類型中之影響。正號表示影響強。無正號不排除對應因素至少具有某些影響。

## 五、發明說明 (13 )

表 1 裝置類型

| 因 素                | 儲存型 | 基質型 | 藥物於<br>黏著劑<br>中型 | 多層型 |
|--------------------|-----|-----|------------------|-----|
| 聚合物類型              | +   | +   | +                | +   |
| 聚合物之修飾             |     | +   | +                | +   |
| 藥物活性，即濃度，例<br>如超飽和 | +   | +   | +                | +   |
| 聚合物中之添加劑           |     |     |                  |     |
| — 促進劑              | +   | +   | +                | +   |
| — 環糊精              | +   | +   | +                | +   |
| — 延遲劑              | +   | +   | +                | +   |
| p H 調節劑            | +   | +   | +                | +   |
| 促溶解劑               | +   | +   | +                | +   |
| 乳化劑                | +   | +   | +                | +   |
| 薄膜                 |     |     |                  |     |
| — 親水性              | +   |     |                  |     |
| — 親脂性              | +   |     |                  |     |
| — 厚度               | +   |     |                  |     |
| — 孔徑               | +   |     |                  |     |
| — 密度               | +   |     |                  |     |
| 化學安定劑              | +   | +   | +                | +   |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 (14 )

考慮使用敷劑之方便性及製造之簡易性，於黏著劑中之藥物及儲存型裝置目前被視為進行托特羅定之經皮輸送的最佳模式。

亦期望至少於某些裝置型式中包括一或多種經皮滲透促進物質，以增加可滲透皮膚而到達體循環之托特羅定量，或以縮小該敷劑之尺寸。適用於本發明之促進劑可分為以下數類，唯不排除不屬於任一此等類型之促進劑。

— 醇類，諸如短鏈醇類，例如乙醇等，長鏈醇類，例如月桂醇等，及多元醇類，例如丙二醇、甘油等；

— 醯胺類，諸如具有長脂鏈之醯胺類，或芳族醯胺類，如 N，N - 二乙基 - 鄰甲苯醯胺；

— 胺基酸類；

— 氮酮及類氮酮化合物；

— 精油類，即精油或其取代物，諸如 1 - 香芹酮、1 - 薄荷酮 - 薄荷醇等；

— 脂肪酸類及脂肪酸酯類，諸如油酸、月桂酸等，其他脂肪酸酯，諸如肉豆蔻酸異丙酯、及月桂酸及油酸之各種酯類等；

— 巨環化合物，諸如環十五烷酮及環糊精；

— 磷脂質及磷酸酯化合物，諸如磷脂質；

— 2 - 吡咯啉酮化合物；及

— 膠束化合物，如亞礬類，諸如二甲基亞礬、及脂肪酸醚類，諸如 Laureth - 9 及聚氧化月桂醚。

可證明來自前述分類之不同類型之促進劑的組成物極

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

## 五、發明說明(15)

為有用且有效。

就促進劑之評論而言，再參照 Santus GC 等人，經皮促進劑專利文獻，J Control Release 1993;25:1-20,及 Smith EW 等人,表皮滲透促進劑,CRC Press Inc. 1995。

### 發明詳述

以下實施例係用以說明但不限制本發明範圍，唯所列示之具體實例係本發明目的最關心之議題。

### 實施例中所使用之材料及裝置

#### 材料

#### 藥物

由 Pharmacia & Upjohn(Uppsala, Sweden) 提供托特羅定鹼、托特羅定 L-酒石酸鹽及 DD 01。

#### 聚合物

Eudragit RL 30D、Eudragit RL 100 及 Rohm 2787F 係由 Rohm GmbH Chemische Fabrik 所提供, Polyvidone 90 係由 BASF 所提供, MA-24 係由 Adhesives Research, Inc. 所提供, 聚矽氧黏著劑 PSA-9839 係得自 NuSil Technology, 而 Durotak 387-2502、387-2054、387-2287、387-2516、387-2353、387-2825、

## 五、發明說明 (16 )

3 8 7 - 2 6 2 0 、 8 7 - 2 0 7 0 及 8 7 - 2 8 5 2 係由 National Starch & Chemical 所提供。

### 油類

經聚矽氧化之聚酯釋藥內襯 ( S 2 0 1 6 及 F L 2 0 0 0 - 6 9 6 0 2 9 / 3 ) 係得自 Rexam Release , 經氟聚合物塗佈之釋藥內襯 ( Scotchpak 1022 ) 、 背襯薄膜 ( Scotchpak 1012 及 1109 ) 及 CoTran 薄膜 ( 個別含有 9 百分比及 1 9 百分比乙酸乙烯酯 ( V A ) ) 皆得自 3 M Corp. 。 非閉塞性背襯薄膜 ( "Emflon 11" 0.2 毫米 P V D F 薄膜 ) 係得自 Pall Specialty Materials 。

### 其他材料

氫氧化鈉、磷酸氫二鈉、Tween 8 0 、乙酸乙酯及丙二醇係由 Merck 所提供。乙酸三乙酯係由 Fluka 所提供，月桂酸甲酯 ( Estol 1507 ) 係由 Unichema 所提供，而乙醇 9 9 , 9 百分比係由 Danisco Distillers 所提供。

### 敷劑調配物研究

該敷劑係藉著使該托特羅定鹼直接溶解於該聚合物中或藉著使其在添加於該聚合物之前溶解於一溶劑中而製備。藥物凝膠之塗佈係使用以下任一設備進行：

1 ) 塗佈設備 ( RK Prink Coat Instr. LTD, KCC 202 型控制塗佈器 ) 或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

## 五、發明說明 (17 )

2 ) 實驗室塗佈器 ( Pagendarm, RAM 3 0 0 型 ) 。

乾燥之後，將黏著劑層層壓於某些調配物上，形成藥物於黏著劑中之層壓物（無其他黏著劑層）或多層物（具有其他黏著劑層）。

### 儲存調配物研究

該托特羅定鹼係溶於乙醇及丙二醇中。添加月桂酸甲酯，溶液使用儲存機（A & D，G m b H，P F - 8 0 型）充填於儲存型敷劑中。

### 托特羅定含量之定量 H P L C 測定

#### 實施例 3 所用之方法：

該敷劑中之托特羅定鹼含量係使用 H P L C 方法測定。該系統係由 Pharmacia LKB HPLC 泵 2248、Marathon-XT 自動抽樣器、Pharmacia LKB 紫外線-可見光偵測器 2141 所組成，而使用具有 EZ-chrom 軟體之 Hewlett Packard Vectra VL2 PC 作為數據操作系統。Nucleosil C18 管柱 5 微米 120 × 4 毫米內徑係得自 Phenomenex。

移動相係由 0 . 1 莫耳濃度之磷酸鹽緩衝劑 p H 2 . 5 : 乙腈 ( 6 8 0 : 3 2 0 , 體積 / 體積 ) 所組成。流速係為 1 . 0 毫升 / 分鐘，紫外線偵測係於 2 8 0 毫微米下進行，注射體積係為 2 0 微升。

實施例 5、6、9、12、14、15、19 及 37 所用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(18)

### 之方法：

托特羅定鹼於該敷劑中之含量係使用 H P L C 方法測定。該系統係由 Pharmacia LKB HPLC 泵 2248、Marathon-XT 自動抽樣器、Pharmacia LKB 紫外線-可見光偵測器 2141 所組成,而使用具有 EZ-chrom 軟體之 Hewlett Packard Vectra VL2 PC 作為數據操作系統。Nucleosil C18 管柱 5 微米 150 × 4.6 毫米內徑係得自 Phenomenex。

移動相係由 0.05 莫耳濃度之磷酸鹽緩衝劑 pH 2.5 : 乙腈 (550 : 450, 體積 / 體積) 所組成。流速係為 1.0 毫升 / 分鐘, 紫外線偵測係於 285 毫微米下進行, 注射體積係為 50 微升。

### 實施例 25 所用之方法：

使用 H P L C 方法測定該敷劑中之 D D 01 含量。該系統係由 Pharmacia LKB HPLC 泵 2248、Marathon-XT 自動抽樣器、Pharmacia LKB 紫外線-可見光偵測器 2141 所組成,而使用具有 EZ-chrom 軟體之 Hewlett Packard Vectra VL2 PC 作為數據操作系統。Nucleosil C18 管柱 5 微米 150 × 4.6 毫米內徑係得自 Phenomenex。

移動相係由 0.05 莫耳濃度之磷酸鹽緩衝劑 pH 2.5 : 乙腈 (600 : 400, 體積 / 體積) 所組成。流速係為 1.0 毫升 / 分鐘, 紫外線偵測係於 280 毫微米下進行, 注射體積係為 50 微升。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(19)

### 體外溶解研究

體外溶解研究係根據 U S P 23 第 1797 頁(裝置 5, 盤上槳方法)進行。該系統係由 Pharma 測試型 P T W S 3 C 六容器溶解裝置組成。溶解介質係使用 600 毫升(實施例 4 為 500 毫升)平衡至  $32 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  之 0.05 莫耳濃度磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4。定期取出試樣, 並以 H P L C 測定。

實施例 30 及 38 係使用隆凸螢幕(T D S - C R)修飾, 以於測試期間使該經皮裝置保持定位。

### 體外皮膚滲透研究

體外皮膚滲透結果係使用 Franz 擴散元件於豬或人類皮膚上得到。

使用全厚度豬及人類皮膚(實施例 1 使用)或 765 微米皮膚(所有其他實施例使用)。該 765 微米皮膚係使用植皮刀(Zimmer Electric Dermatome 8821, Zimmer Chiurgie)單離。

該將皮膚置入具有  $1.8\text{ 厘米}^2$  有效面積之擴散元件中。該皮膚之內側曝露於  $12.1\text{ 毫升 } 37 \pm 1^{\circ}\text{C}$  之接受相(0.05 莫耳濃度磷酸鹽緩衝劑, pH 7.4)下。定期取出試樣, 以 H P L C 測定。於穩定狀態下藉線性回歸得到通量(微克/厘米<sup>2</sup>/小時)。

### 實施例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 (20 )

### 實施例 1

托特羅定鹼溶液之體外皮膚滲透研究

#### 溶液 1

將 2 4 0 毫升托特羅定鹼溶於 2 0 毫升丙二醇中。

#### 溶液 2

將 2 4 0 毫升托特羅定鹼溶於 2 0 毫升乙酸乙酯中。

使用 Franz 擴散元件檢測托特羅定鹼個別由溶液 1 及 2 於體外滲透全厚度豬皮之性質。溶液 2 中之托特羅定鹼亦使用人類全厚度皮膚。托特羅定於接受溶液中相對於時間之累積量係列示於圖 2 中。發現托特羅定鹼之增量具有以下順序：乙酸乙酯 > 丙二醇。結果顯示可藉著改變溶劑而調整穿透皮膚之通量。

### 實施例 2

由托特羅定鹼溶液滲透合成薄膜及經切皮之豬皮的體外滲透研究，模擬儲存型經皮裝置。於一溶液中添加促進劑。

#### 溶液 3

0 . 5 克托特羅定鹼於 9 . 5 克 1 百分比羥丙基纖維素 ( H P C ) / 乙醇中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 (21 )

### 溶液 4

0 . 5 克托特羅定鹼於 9 . 5 克 3 百分比 H P C / 乙醇中。

### 溶液 5

0 . 5 托特羅定於 9 . 5 克月桂酸甲酯：乙醇（1：9）中。

托特羅定鹼由溶液 3、4、及 5 滲經 2 種不同合成薄膜之皮膚滲透性係使用 Franz 擴散元件研究。使用以下類型之薄膜：含有 9 百分比乙酸乙酯（V A）之 CoTran 9 7 0 2（微孔聚乙烯膜）及含有 1 9 百分比乙酸乙酯之 CoTran 9 7 2 8。溶液 3 及 4 皆施加於兩種前述薄膜表面，而溶液 5 僅施加於含有 9 百分比乙酸乙酯之 CoTran 9 7 0 2 薄膜表面。該薄膜係放置於經切皮之豬皮頂層。豬皮內側曝露於 1 2 . 1 毫升接受溶液（平衡至  $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$  之 0 . 0 5 莫耳濃度磷酸鹽 pH 7 . 4）。

托特羅定鹼於接受溶液中相對於時間之累積量係列示於圖 3 中。使用 1 或 3 百分比 H P C 及 9 百分比 V A CoTrna 薄膜時之通量係約 4 微米 / 厘米<sup>2</sup> / 小時，使用 1 或 3 百分比 H P C 及 1 9 百分比 V A CoTrna 薄膜時之通量係約 1 1 微米 / 厘米<sup>2</sup> / 小時，而使用促進劑及 9 百分比 V A CoTrna 薄膜時之通量係約 9 微米 / 厘米<sup>2</sup> / 小時。結果顯示可藉著改變該薄膜而控制由儲存型裝置釋放托特羅定之速率。亦發現當添加促進劑時，可得到高通量。

## 五、發明說明 (22 )

### 實施例 3

#### 系統 1 ( 藥物於黏著劑中，丙烯酸酯 )

##### 不同丙烯酸酯之托特羅定鹼充填量

將 5 克托特羅定鹼溶於 11 克乙醇中，添加於 20 克 Durotak 387-2287。該藥物凝膠使用該塗佈設備塗佈於背襯薄膜 ( Scotchpak 1012 ) 上。溼層厚度係為 400 微米。該層壓物於室溫下乾燥 20 分鐘，於 40℃ 下乾燥 30 分鐘。將聚酯釋藥內襯 ( S 2016 ) 層壓於該乾燥藥物凝膠上。該薄片裁切成敷劑，使用前係儲存於 2-8℃ ( 包裝於 Barex 袋中 )。該敷劑中托特羅定鹼濃度係為 2.5 毫克 / 厘米<sup>2</sup>。

#### 系統 2 ( 多層物，丙烯酸酯 )

5 克托特羅定鹼溶於 10 毫升乙醇中。於托特羅定鹼於乙醇中之溶液中添加 6.4 克 Eudragit RL 100 與 6.4 克乙醇之混合物及 2.6 克 Polyvidone 90 與 10.2 克乙醇之混合物。至少添加四克丙二醇。該藥物凝膠使用該塗佈設備塗佈於背襯薄膜 ( Scotchpak 1109 ) 上。溼層厚度係為 400 微米。該層壓物於 40℃ 下乾燥 2 小時。將 Plastoid E 35 H 所組成之黏著劑層塗佈於聚酯膜 ( S 2016 ) 上，於 80℃ 下乾燥 10 分鐘。之後層壓兩層。該薄片裁切成敷劑，使用前係儲存於 2-8℃ ( 包裝於 Barex 袋中 )。該敷劑中托特羅定鹼濃度係為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 (23 )

2 . 0 毫克 / 厘米<sup>2</sup> 。

### 系統 3 ( 多層物 , 以水為底質之丙烯酸酯 )

1 克托特羅定鹼藉著加熱至 6 0 - 7 0 °C 而與 Tween 8 0 混合。於該混合物中添加 1 . 8 克乙酸三乙酯及 1 . 3 克軟水。最終混合物添加於 2 5 克 Eudragit R L 3 0 D 中。添加至少 1 8 0 毫克 1 N 氫氧化鈉。該藥物凝膠使用該塗佈設備塗佈於背襯薄膜 ( Scotchpak 1 1 0 9 ) 上。溼層厚度係為 4 0 0 微米。該層壓物於 4 0 °C 下乾燥 2 小時。將 Plastoid E 3 5 H 所組成之黏著劑層塗佈於聚酯膜 ( S 2 0 1 6 ) 上, 於 8 0 °C 下乾燥 1 0 分鐘。之後層壓兩層。該薄片裁切成敷劑, 使用前係儲存於 2 - 8 °C ( 包裝於 Barex 袋中 )。該敷劑中托特羅定鹼濃度係為 0 . 5 毫克 / 厘米<sup>2</sup> 。

### 實施例 4

實施例 3 之經皮藥物輸送系統 1 及 2 之體外溶解研究 ( 圖 4 )

使用適當之黏著劑於盤具組件上施加 7 . 1 厘米<sup>2</sup> 之敷劑, 使釋藥表面朝上。定期取樣, 直至 2 4 小時。以 H P L C 測定試樣中之托特羅定鹼含量, 而由該敷劑釋出之托特羅定鹼量係以每厘米<sup>2</sup> 之托特羅定鹼克數表示。結果顯示可藉著改變聚合物類型而控制托特羅定鹼之釋放速率。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 (24 )

### 實施例 5

系統 4 ( 藥物於黏著劑中，丙烯酸酯 )

於丙烯酸酯中充填不同濃度之托特羅定鹼 ( 相同乾燥塗層重量 )

測定於 Durotak 3 8 7 - 2 0 5 2 ( 1 ) 、 3 8 7 - 2 0 5 4 ( 2 ) 、 3 8 7 - 2 2 8 7 ( 3 - 7 i n c l ) 、 3 8 7 - 2 3 5 3 ( 8 ) 、 8 7 - 2 0 7 0 ( 9 - 1 2 i n c l ) 、 3 8 7 - 2 5 1 6 ( 1 3 - 1 5 i n c l ) 、 3 8 7 - 2 6 2 0 ( 1 8 ) 、 3 8 7 - 2 8 2 5 ( 1 9 ) 、 8 7 - 2 8 5 2 ( 2 0 , 2 1 ) 及 R o h m 2 7 8 7 F ( 2 4 , 2 5 ) 中含有不同濃度托特羅定鹼之敷劑。

括弧中之數字表示表 2 所列表之調配物編號。

Durotak 3 8 7 - 2 0 5 2 、 3 8 7 - 2 0 5 4 、 3 8 7 - 2 2 8 7 、 3 8 7 - 2 3 5 3 、 8 7 - 2 0 7 0 及 3 8 7 - 2 8 2 5 :

托特羅定鹼係溶於乙酸乙酯中，之後添加丙烯酸酯聚合物。

Durotak 3 8 7 - 2 5 1 6 、 3 8 7 - 2 6 2 0 ( 1 8 ) 、 8 7 - 2 8 5 2 及 Rohm 2 7 8 7 F :

托特羅定鹼係溶於丙烯酸酯聚合物中。

該藥物凝膠使用塗佈設備塗佈於聚酯釋藥內襯 ( S 2 0 1 6 或 F L 2 0 0 0 - 6 9 6 0 2 9 / 3 ) 上。該

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 (25 )

層壓物於 80 °C 下乾燥 ( Rohm 2787 F 於 60 °C 下乾燥 ) 10 分鐘。乾燥塗層重量係約 110 克 / 米<sup>2</sup>。背襯薄膜 ( Scotchpak 1109 ) 層壓於乾燥藥物凝膠上。該薄片裁切成敷劑，使用之前係儲存於 2 - 8 °C ( 包裝於 Barex 袋中 ) 。

參照下表 2 有關成分含量及托特羅定於該敷劑中之濃度的資料。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(26)

表 2、成分含量及托特羅定濃度

| 聚合物編號      | 調配<br>物編<br>號 | 托特羅<br>定鹼克<br>數 | 乙酸乙<br>酯克數 | Durotak<br>克數 | 托特羅<br>定濃度<br>, 毫克<br>/ 厘米 <sup>2</sup> |
|------------|---------------|-----------------|------------|---------------|-----------------------------------------|
| D387-2052  | 1             | 6,6             | 21,4       | 122,0         | 0,96                                    |
| D387-2054  | 2             | 6,6             | 21,4       | 122,0         | 0,98                                    |
| D387-2287  | 3             | 0,6             | 9,9        | 39,6          | 0,22                                    |
|            | 4             | 1,1             | 9,8        | 39,1          | 0,37                                    |
|            | 5             | 6,2             | 26,8       | 107,1         | 1,02                                    |
|            | 6             | 4,4             | 20,7       | 74,9          | 1,15                                    |
|            | 7             | 12,3            | 25,5       | 102,1         | 1,86                                    |
| D387-2353  | 8             | 3,3             | 17,6       | 79,1          | 0,95                                    |
| D87-2070   | 9             | 0,5             | 7,9        | 41,6          | 0,21                                    |
|            | 10            | 1,0             | 7,8        | 41,2          | 0,36                                    |
|            | 11            | 5,7             | 21,3       | 112,9         | 0,94                                    |
|            | 12            | 6,6             | 11,6       | 61,8          | 1,85                                    |
| D387-2516  | 13            | 4,6             | -          | 95,4          | 0,97                                    |
|            | 14            | 6,9             | -          | 93,1          | 1,36                                    |
|            | 15            | 9,2             | -          | 90,8          | 1,84                                    |
|            | 16            | 38,6            | -          | 361,4         | 2,08                                    |
|            | 17            | 4,8             | -          | 95,2          | 1,08                                    |
| D387-2620  | 18            | 4,1             | -          | 95,8          | 1,03                                    |
| D387-2825  | 19            | 4,4             | 14,3       | 81,3          | 1,03                                    |
| D87-2852   | 20            | 5,4             | -          | 134,6         | 1,03                                    |
|            | 21            | 6,2             | -          | 73,8          | 1,74                                    |
| MA-24      | 22            | 6,8             | 46,6       | 186,6         | 0,95                                    |
|            | 23            | 6,8             | 22,6       | 90,6          | 1,55                                    |
| Röhm 2787F | 24            | 9,1             | -          | 130,9         | 1,19                                    |
|            | 25            | 10,4            | -          | 69,6          | 2,15                                    |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 (27 )

### 實施例 6

系統 5 ( 藥物於黏著劑中，聚異丁烯 )

聚異丁烯於兩種不同濃度下之托特羅定鹼充填量 ( 相同乾燥塗層重量 )

製造於 M A - 2 4 中含有托特羅定鹼之敷劑 ( 2 2 , 2 3 ) 。

括弧中之數字係表示前述表 2 中之調配物編號。

托特羅定鹼溶於乙酸乙酯中，之後添加 M A - 2 4 聚合物。

使用塗佈設備將藥物凝膠塗佈於聚酯釋藥內襯 ( S 2 0 1 6 ) 上。該層壓物於 8 0 °C 下乾燥 1 0 分鐘。乾燥塗層重量係約 1 1 0 克 / 米<sup>2</sup>。將背襯薄膜 ( Scotchpak 1109 ) 層壓於該乾燥藥物凝膠上。薄片裁切成敷劑，使用之前儲存於 2 - 8 °C ( 包裝於 Barex 袋中 ) 。

參照上表 2 之敷劑成分含量及托特羅定濃度資料。

### 實施例 7

實施例 5 及 6 之經皮藥物輸送系統 4 及 5 之體外溶解研究 ( 圖 5 - 9 ) 。使用調配物編號 1 - 1 3 且包括 1 - 1 3 及 1 8 - 1 9 ( 表 2 ) 。

使用適當之黏著劑於盤具組件上施加 1 0 厘米<sup>2</sup>之敷劑，使釋藥表面朝上。定期取樣，直至 2 4 小時。以 H P L C 測定試樣中之托特羅定鹼含量，而由該敷劑釋出

## 五、發明說明 (28 )

之托特羅定鹼量係以每厘米<sup>2</sup>之托特羅定鹼克數表示。結果顯示可藉著使用不同聚合物而得到不同之釋藥型線。亦可藉著改變濃度，而於各聚合物中得到不同之釋藥型線。

### 實施例 8

實施例 5 及 6 之經皮藥物輸送系統 4 及 5 之體外皮膚滲透研究 (圖 10 - 14)。使用調配物 1 - 13，包括 1 - 13，及 18 - 19 (表 2)。

托特羅定鹼穿透經切皮之豬皮的體外皮膚滲透性係使用 Franz 擴散單元評估。定期取出試樣，直至 48 小時。以 HPLC 測定試樣中托特羅定鹼之含量。

托特羅定鹼於接受溶液中相對於時間之累積量係表示於圖 10 - 14。通量係由 0.1 - 5.5 微克 / 厘米<sup>2</sup> / 小時。由結果得知，使用不同聚合物可得到不同通量。亦可得知，進行之實驗中使用較高之托特羅定鹼濃度，可得到較高之通量。

### 實施例 9

系統 6 (藥物於黏著劑中，丙烯酸酯)

丙烯酸酯於不同乾燥塗層重量下之充填量，所有敷劑中之托特羅定鹼濃度皆相同

根據實施例 5 系統 4 製造托特羅定鹼於 Durotak 87 - 2070 中之敷劑 (塗層重量各約 50、75 及 110 克 / 米<sup>2</sup>)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (29 )

成分含量、塗層重量及托特羅定鹼於敷劑中之濃度參照下表 3。

表 3、成分、塗層重量及托特羅定濃度

| Durotak | 層壓物<br>編號 | 塗層重<br>量<br>克 / 米 <sup>2</sup> | 托特羅<br>定鹼克<br>數 | 乙酸乙<br>酯克數 | Durotak<br>克數 | 濃度<br>毫克 /<br>厘米 <sup>2</sup> |
|---------|-----------|--------------------------------|-----------------|------------|---------------|-------------------------------|
| 87-2070 | 26        | 50                             | 2,4             | 6,0        | 31,6          | 0,68                          |
|         | 27        | 75                             | 1,6             | 6,1        | 32,3          | 0,66                          |
|         | 28        | 110                            | 1,1             | 6,2        | 32,7          | 0,64                          |

實施例 1 0

實施例 9 之經皮藥物輸送系統 6 之體外溶解研究 (圖 1 5)。

使用適當之黏著劑於盤具組件上施加 1 0 厘米<sup>2</sup>之敷劑，使釋藥表面朝上。定期取樣，直至 2 4 小時。以 H P L C 測定試樣中之托特羅定鹼含量，而由該敷劑釋出之托特羅定鹼量係以每厘米<sup>2</sup>之托特羅定鹼克數表示。結果顯示可藉著改變塗層重量而得到不同之釋藥型線。發現於最低塗層重量下得到最高之托特羅定鹼釋藥性。

實施例 1 1

實施例 9 之經皮藥物輸送系統 6 之體外皮膚滲透研究 (圖 1 6)。

經齊部智慧財產局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(30)

托特羅定鹼穿透經切皮之豬皮的體外皮膚滲透性係使用 Franz 擴散單元評估。定期取出試樣，直至 48 小時。以 HPLC 測定試樣中托特羅定鹼之含量。

托特羅定鹼於接受溶液中相對於時間之累積量係表示於圖 16。通量係由 1.3 - 4.7 微克 / 厘米<sup>2</sup> / 小時。由結果得知，使用不同塗層重量可得到不同通量。亦可得知，最低之塗層重量可得到最高之通量。

### 實施例 12

#### 系統 7 (藥物於黏著劑中，丙烯酸酯)

#### 添加有及不添加交聯劑 (XL) 之 Durotak 387 - 2287 對照

根據系統 4 製造於 Durotak 387 - 2287 中含有托特羅定鹼之敷劑。Durotak 2287 本身不含有 XL，但此實驗中添加兩種不同濃度之 XL。

#### 於 Durotak 387 - 2287 中添加 0.5 百分比聚鈦酸丁酯 (PBT)：

將 0.33 克 PBT 溶解於 5.2 克庚烷中。添加 36.0 克乙醇於 130.8 克 Durotak 387 - 2287 中。乙醇與 Durotak 387 - 2287 之混合物加熱至約 60℃，之後添加該 XL 混合物。

#### 添加 1.0 百分比 PBT 於 Durotak 387 - 2287 中：

將 0.64 克 PBT 溶解於 10.0 克庚烷中。添加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

五、發明說明 (31 )

3 4 . 4 克乙醇於 1 2 4 . 8 克 Durotak 3 8 7 - 2 2 8 7 中。乙醇與 Durotak 3 8 7 - 2 2 8 7 之混合物加熱至 6 0 °C，之後添加該 X L 混合物。

托特羅定鹼於該敷劑中之濃度係約 2 毫克 / 厘米<sup>2</sup>，而塗層重量係約 1 0 0 克 / 米<sup>2</sup>。

成分含量、交聯劑類型、及托特羅定鹼於該敷劑中之濃度參照下表 4。

表 4、成分、交聯劑類型及托特羅定濃度

| Durotak<br>編號 | 層壓<br>物編<br>號 | 交聯劑百<br>分比(乾燥<br>) | 托特羅<br>定鹼克<br>數 | 乙酸<br>乙酯<br>克數 | Durotak<br>克數       | 濃度<br>毫克<br>/ 厘<br>米 <sup>2</sup> |
|---------------|---------------|--------------------|-----------------|----------------|---------------------|-----------------------------------|
| 387-2287      | 29            | -                  | 7,0             | 15,8           | 57,2                | 1,79                              |
| 387-2287      | 30            | 0.5 % PBT*         | 12,6            | -              | 137,4<br>(incl. XL) | 1,71                              |
| 387-2287      | 31            | 1 % PBT*           | 12,2            | -              | 137,8<br>(incl. XL) | 1,76                              |

\* P B T = 聚 鈦 酸 丁 酯

實施例 1 3

實施例 1 2 之經皮藥物輸送系統 7 之體外溶解研究 ( 圖 1 7 )。

使用適當之黏著劑於盤具組件上施加 1 0 厘米<sup>2</sup>之敷劑

## 五、發明說明 (32 )

，使釋藥表面朝上。定期取樣，直至 24 小時。以 H P L C 測定試樣中之托特羅定鹼含量，而由該敷劑釋出之托特羅定鹼量係以每厘米<sup>2</sup>之托特羅定鹼克數表示。結果顯示不論是否添加交聯劑皆可得到相同之溶解特性。而於該調配物中添加交聯劑對於得到最佳黏著性及內聚性而言極為重要。

### 實施例 14

#### 系統 8 (藥物於黏著劑中，丙烯酸酯)

#### 丙烯酸酯之托特羅定 L - 酒石酸鹽充填量

該凝膠係藉著將該托特羅定 L - 酒石酸鹽懸浮於該聚合物 Durotak 387 - 2287 中而製備。於某些凝膠中添加對應於 2 等莫耳之 9.4 莫耳濃度氫氧化鈉溶液 (於水中)，以嚐試將該酒石酸鹽轉化成鹼。亦於托特羅定鹼 / Durotak 387 - 2287 凝膠中添加 9.4 莫耳濃度氫氧化鈉溶液 (於水中)，以評估該溶解特性是否隨著氫氧化鈉之添加而改變。

根據實施例 5 之系統 4 製造敷劑。

成分含量、及托特羅定酒石酸鹽於該敷劑中之濃度參照下表 5。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

## 五、發明說明 (33 )

表 5 、 成分、及托特羅定酒石酸鹽濃度

| 聚合物編號     | 層壓物編號 | 氫氧化鈉毫升數 | 托特羅定鹼克數       | 乙酸乙酯克數 | Durotak 克數 | 濃度毫克／厘米 <sup>2</sup> |
|-----------|-------|---------|---------------|--------|------------|----------------------|
| D387-2287 | 32    | -       | 5,2(tartrate) | 15,3   | 59,5       | 0,75                 |
|           | 33    | 1,2     | 2,6(tartrate) | 10,3   | 29,8       | 0,99                 |
|           | 34    | 0,6     | 1,8(base)     | 7,6    | 30,6       | 0,97                 |
| MA-24     | 35    | -       | 3,3(tartrate) | 15,5   | 61,2       | 0,79                 |
|           | 36    | 1,5     | 3,3(tartrate) | 15,5   | 61,2       | 0,87                 |

實施例 1 5系統 9 ( 藥物於黏著劑中，聚異丁烯 )聚異丁烯中之托特羅定 L - 酒石酸鹽充填量

藉著將托特羅定 L - 酒石酸鹽懸浮於聚合物 MA - 24 中而製備該凝膠。於某些凝膠中添加對應於 2 等莫耳之 9 . 4 莫耳濃度氫氧化鈉溶液 ( 於水中 )，以將該酒石酸鹽轉化成鹼。

該敷劑係根據實施例 6 系統 5 塗佈。成分含量及托特羅定 L - 酒石酸鹽於該敷劑中之濃度係列示於上表 5 中。

實施例 1 6

經皮藥物輸送系統 8 及 9 之體外研究係根據實施例 1 4 及 1 5 進行 ( 圖 1 8 及 1 9 )。實施例 5 於 Durotak

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 (34 )

3 8 7 - 2 2 8 7 含有托特羅定鹼之層壓物編號 5 係用於對照。

使用適當之黏著劑於盤具組件上施加 1 0 厘米<sup>2</sup>之敷劑，使釋藥表面朝上。定期取樣，直至 2 4 小時。以 H P L C 測定試樣中之托特羅定鹼含量，而由該敷劑釋出之托特羅定鹼量係以每厘米<sup>2</sup>之托特羅定鹼克數表示。結果顯示當含有托特羅定 L - 酒石酸鹽及聚合物之凝膠中添加氫氧化鈉時，可將大部分托特羅定 L - 酒石酸鹽轉化成托特羅定鹼。

### 實施例 1 7

實施例 1 4 及 1 5 之經皮藥物輸送系統 8 及 9 之體外性能研究（圖 2 0 及 2 1）

托特羅定鹼穿透經切皮豬皮之體外皮膚滲透性係使用 Franz 擴散元件研究。定期取出試樣歷經 4 8 小時。試樣中托特羅定（以鹼形式計算）係以 H P C L 測定。

托特羅定鹼於接受溶液中相對於時間之累積量係列示於圖 2 0 及 2 1 中。結果顯示於含有托特羅定 L - 酒石酸鹽及聚合物之凝膠中添加氫氧化鈉時，可將大部分托特羅定 L - 酒石酸鹽轉化成托特羅定鹼。

### 實施例 1 8

根據實施例 5 於調配物編號 1、2、6、8、13、18 及 19 上進行安定性研究。該敷劑儲存於 2 5 °C /

## 五、發明說明 (35 )

60 百分比相對溼度及 40 °C / 75 百分比相對溼度下，於 0、1、2 及 3 個月之後以 HPLC 進行托特羅定鹼之定量。結果列示於下表 6 中。可發現該調配物於儲存 3 個月之後仍極安定。然而，Durotak 387-2353 於 3 個月後發現托特羅定鹼含量稍微降低。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 (36 )

表 6 、

托特羅定鹼於不同 Durotak 聚合物中之安定性

濃度 1 毫克 / 厘米<sup>2</sup>塗層重量 1 0 0 克 / 厘米<sup>2</sup>

| 月數                              | Durotak<br>387-2052<br>毫克/厘<br>米 <sup>2</sup> | Durotak<br>387-2054<br>毫克/厘<br>米 <sup>2</sup> | Durotak<br>387-2516<br>毫克/厘<br>米 <sup>2</sup> | Durotak<br>387-2620<br>毫克/厘<br>米 <sup>2</sup> | Durotak<br>387-2825<br>毫克/厘<br>米 <sup>2</sup> | Durotak<br>387-2353<br>毫克/厘<br>米 <sup>2</sup> | Durotak<br>387-2287<br>毫克/厘<br>米 <sup>2</sup> |
|---------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 原始<br>值                         | 0,96                                          | 0,98                                          | 0,97                                          | 1,03                                          | 1,03                                          | 0,95                                          | 1,15                                          |
| <u>1 個 月</u><br>25 °C<br>60% RH | 0,99                                          | 1,05                                          | 1,06                                          | 1,00                                          | 1,04                                          | 0,93                                          | 1,05                                          |
| 40 °C<br>75% RH                 | 0,96                                          | 1,02                                          | 1,05                                          | 0,98                                          | 1,08                                          | 0,83                                          | 1,13                                          |
| <u>2 個 月</u><br>25 °C<br>60% RH | 0,95                                          | 0,97                                          | 1                                             | 0,88                                          | 0,97                                          | 0,92                                          | 1,07                                          |
| 40 °C<br>75% RH                 | 0,91                                          | 0,92                                          | 0,96                                          | 0,88                                          | 0,91                                          | 0,88                                          | 1,03                                          |
| <u>3 個 月</u><br>25 °C<br>60% RH | 0,98                                          | 1                                             | 1,02                                          | 0,83                                          | 0,99                                          | 0,9                                           | 1,14                                          |
| 40 °C<br>75% RH                 | 1,04                                          | 0,96                                          | 0,92                                          | 0,87                                          | 0,99                                          | 0,73                                          | 1,13                                          |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

## 五、發明說明 (37 )

### 實施例 1 9

系統 1 0 (藥物於黏著劑中，丙烯酸酯)，調配物之放大  
丙烯酸酯之托特羅定充填量

製造於 Durotak 3 8 7 - 2 5 1 6 中含有托特羅定鹼之敷劑 (表 2 中之調配物編號 1 6 及 1 7)。

托特羅定鹼直接溶解於 Durotak 3 8 7 - 2 5 1 6 聚合物中。

該藥物凝膠使用實驗室塗佈機塗佈於聚酯釋藥內襯 (F L 2 0 0 0 - 6 9 6 0 2 9 / 3) 上。該層壓物於 4 0 / 8 0 / 8 0 °C 下乾燥 1 0 分鐘。乾燥塗層重量係約 1 1 0 克 / 米<sup>2</sup>。背襯薄膜層壓於該乾燥藥物凝膠上。該層壓物裁切成敷劑，使用之前儲存於 2 - 8 °C (包裝於 Barex 袋中)。

成分含量及托特羅定鹼於該敷劑中之濃度之資料係列示於上表 2 中。

### 實施例 2 0

實施例 1 9 之經皮藥物輸送系統 1 0 (調配物編號 1 7) 之體外溶解研究 (圖 2 2)。使用實施例 5 於 Durotak 3 8 7 - 2 5 1 6 中含有托特羅定鹼之層壓物編號 1 3 作為對照。

使用適當之黏著劑施加 1 0 平方厘米之敷劑於該盤具組係上，釋藥表面朝上。定期取樣達 2 4 小時。試樣中之托特羅定鹼係由 H P L C 測定，由該敷劑釋出之托特羅定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

## 五、發明說明(38)

鹼含量係以每平方厘米之托特羅定毫克數表示。結果顯示得到相同之溶解特性(不論是使用實驗室規格或於實驗室塗佈器中製造敷劑皆然)。

### 實施例 2 1

實施例 1 9 之經皮藥物輸送系統 1 0 (層壓物編號 1 7) 之體外皮膚滲透研究(圖 2 3)。使用於 Durotak 3 8 7 - 2 5 1 6 中含有托特羅定鹼之調配物編號 1 3 (實驗室規格)作為對照。

使用 Franz 擴散元件評估托特羅定鹼穿透經切皮豬皮之體外皮膚滲透性。取樣歷經 4 8 小時。試樣中之托特羅定鹼量以 H P L C 測定。

托特羅定鹼於該接受溶液中相對於時間之累積量係顯示於圖 2 3。結果顯示得到相同特性(不論使用實驗室規格或於實驗室塗佈器中)。

### 實施例 2 2

實施例 1 9 之經皮藥物輸送系統 1 0 之體內皮膚滲透研究(調配物編號 1 6, 表 2)

評估托特羅定鹼之體內皮膚滲透性(1 人)。於上臂放置 1 0 平方厘米敷劑歷經 2 4 小時, 之後分析托特羅定鹼於該敷劑中之殘留量。結果顯示由該敷劑釋出約 4 . 8 毫克托特羅定鹼, 對應於約 7 . 2 毫克托特羅定 L 酒石酸鹽, 而滲入皮膚內。

## 五、發明說明 (39 )

### 實施例 2 3

於兔體內之主要皮膚刺激性及測試延遲接觸過敏性所使用之天竺鼠最大化試驗 (由 Scantox, Denmark 所進行)

托特羅定鹼及托特羅定 L - 酒石酸鹽之主要皮膚刺激效果係根據 OECD Guideline No 404 "急性皮膚刺激 / 腐蝕" 1992 及 EEC Guideline B.4 "劇毒性 (皮膚刺激性)"

2 9 . 1 2 . 1 9 9 2 , 兩情況之曝露時間皆改成 2 4 小時。

0 . 5 克各個測試材料以 0 . 5 毫升蒸餾水潤溼，施加於兔體上。2 4 小時後，清洗經處理之皮膚，再歷經 1、2 4、4 8 及 7 2 小時之後，讀取皮膚反應。已發現就托特羅定鹼而言，紅斑平均為 0 . 1 級，而水腫為 0 . 0 級，就托特羅定 L - 酒石酸鹽而言，紅斑及水腫平均皆為 0 . 0 級。意謂著兩化合物托特羅定鹼及托特羅定 L - 酒石酸鹽應不歸類為皮膚刺激物。

根據 OECD Guideline No 406 "皮膚過敏性" 1992 及 ECC Guideline "EEC 9 2 / 6 9 6 B 部分" 1 9 9 2 評估托特羅定 L - 酒石酸鹽之皮膚過敏潛能。使用之延遲性接觸過敏性試驗係為 B. Magnusson 及 A. M. Kligman 所述之天竺鼠最大化試驗。

皮內誘導時使用於芝麻油中之 1 百分比 (重量 / 重量) 試驗物件濃度。局部誘導及測試時使用於芝麻油中之 2 5 百分比 (重量 / 重量) 試驗物件濃度。

## 五、發明說明(40)

結果，托特羅定 L - 酒石酸鹽於天竺鼠體體未造成延遲性接觸過敏性反應。

### 實施例 2 4

於兔體中之主要皮膚刺激性研究（依據 Scantox, Denmark 進行）。

托特羅定鹼敷劑 1 毫克／厘米<sup>2</sup>、1 . 5 毫克／厘米<sup>2</sup>及 2 毫克／厘米<sup>2</sup>使用 Durotak 3 8 7 - 2 5 1 6（調配物編號 1 3 + 1 4 + 1 5）及安慰劑 Durotak 3 8 7 - 2 5 1 6 敷劑（塗層重量與該活性層壓物相同）之主要皮膚刺激效果係根據 OECD Guideline No 4 0 4 “急性皮膚刺激／腐蝕”1 9 9 2 及 EEC Guideline B . 4 “劇毒性（皮膚刺激性）”2 9 . 1 2 . 1 9 9 2 評估。

該托特羅定鹼及安慰劑敷劑係施加於該兔體上。曝露 4 小時之後，去除該測試物件，於終止曝露後之 1、2 4、4 8 及 7 2 小時及最長 7 日時檢測皮膚。發現托特羅定鹼敷劑 1 毫克／厘米<sup>2</sup>及 1 . 5 毫克／厘米<sup>2</sup>之紅斑平均級數為 0 . 1，而水腫為 0 . 0，托特羅定鹼敷劑 2 毫克／厘米<sup>2</sup>及安慰劑之紅腫平均級數為 0 . 2，而水腫為 0 . 1。意謂著 1 毫克／厘米<sup>2</sup>、1 . 5 毫克／厘米<sup>2</sup>及 2 毫克／厘米<sup>2</sup>托特羅定鹼敷劑應不規類為皮膚刺激物。

### 實施例 2 5

系統 1 1（D D 0 1 於黏著劑中藥物中，丙烯酸酯）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂線

## 五、發明說明 (41)

將 3 . 8 克 D D 0 1 添加於 9 0 克 Durotak 3 8 7 - 2 5 1 6 及 3 毫升乙醇中，均質化 5 分鐘。該藥物凝膠使用塗佈設備塗佈於聚酯釋藥內襯 ( F L 2 0 0 0 - 6 9 6 0 2 9 / 3 ) 上。層壓物於 8 0 °C 下乾燥 1 0 分鐘。乾燥塗層重量係約 1 1 0 克 / 米<sup>2</sup>。背襯薄膜 ( Scotchpak 1 1 0 9 ) 層壓於乾燥藥物凝膠上。薄片裁切成敷劑，使用之前儲存於 2 - 8 °C 下 ( 包裝於 Brex 袋中 ) 。該袋中 D D 0 1 之濃度係為 0 . 9 1 毫克 / 厘米<sup>2</sup>。

### 實施例 2 6

實施例 2 5 之經皮輸送系統 1 1 的體外溶解研究 ( 圖 2 4 ) 。

使用適當之黏著劑將敷劑施加於盤具組件上，釋藥表面朝上。定期取樣歷經 2 4 小時。試樣中之 D D 0 1 含量係由 H P L C 測定，由敷劑釋放之 D D 0 1 量以每平方厘米之 D D 0 1 毫克數表示。由結果得知該敷劑於 2 4 小時後釋出約 3 0 百分比之 D D 0 1 。

### 實施例 2 7

實施例 2 5 之經皮藥物輸送系統 1 1 之體外皮膚滲透研究 ( 圖 2 5 ) 。

使用 Franz 擴散元件評估 D D 0 1 於體外穿透經切皮之豬皮的皮膚穿透試驗。定期取出試樣歷經 4 8 小時。試樣中之 D D 0 1 含量係由 H P L C 測定。

## 五、發明說明(42)

DD 01 於接受溶液中相對於時間之累積量係顯示於圖 25 中。所得之通量係為 2 微克／厘米<sup>2</sup>／小時，而滲透皮膚之 DD 01 量係約 7 百分比。

### 實施例 28

#### 系統 12 (多層物，丙烯酸酯)

薄層 b：6 克托特羅定鹼溶於 69 克 Durotak 387-2516 中。藥物凝膠使用塗佈設備塗佈於釋藥內襯 (FL 2000-6960/3) 上。該層壓物於 80℃ 下乾燥 10 分鐘。乾燥塗層重量係約 50 克／米<sup>2</sup>。背襯薄膜 (Scotchpak 1109) 層壓於該乾燥藥物凝膠上。之後取下該釋藥內襯，於該乾燥藥物凝膠上層壓一速率控制薄膜 (CoTran 9728-19 百分比乙酸乙烯酯)。該層壓物中托特羅定鹼之理論計算濃度 (未分析) 係為 0.8 毫克／厘米<sup>2</sup>。

薄層 a：6 克托特羅定鹼溶於 93 克 Durotak 87-2852 中。藥物凝膠使用塗佈設備塗佈於釋藥內襯 (FL 2000-6960/3) 上。該層壓物於 80℃ 下乾燥 10 分鐘。乾燥塗層重量係約 50 克／米<sup>2</sup>，該層壓物中托特羅定鹼之理論計算濃度 (未分析) 係為 0.8 毫克／厘米<sup>2</sup>。薄層 a 層壓於薄層 b 上。薄層 a 係為最接近背襯薄膜之層，而薄層 a 係為外層。

### 實施例 29

## 五、發明說明 (43 )

### 系統 1 3 ( 多層物 , 丙烯酸酯 )

薄層 b : 6 克托特羅定鹼溶於 9 3 克 Durotak 8 7 - 2 8 5 2 中。藥物凝膠使用塗佈設備塗佈於釋藥內襯 ( F L 2 0 0 0 - 6 9 6 0 / 3 ) 上。該層壓物於 8 0 °C 下乾燥 1 0 分鐘。乾燥塗層重量係約 5 0 克 / 米<sup>2</sup>。背襯薄膜 ( Scotchpak 1109 ) 層壓於該乾燥藥物凝膠上。之後取下該釋藥內襯, 於該乾燥藥物凝膠上層壓一速率控制薄膜 ( CoTran 9 7 2 8 - 1 9 百分比乙酸乙烯酯 )。該層壓物中托特羅定鹼之理論計算濃度 ( 未分析 ) 係為 0 . 8 毫克 / 厘米<sup>2</sup>。

薄層 a : 6 克托特羅定鹼溶於 6 9 克 Durotak 3 8 7 - 2 5 1 6 中。藥物凝膠使用塗佈設備塗佈於釋藥內襯 ( F L 2 0 0 0 - 6 9 6 0 / 3 ) 上。該層壓物於 8 0 °C 下乾燥 1 0 分鐘。乾燥塗層重量係約 5 0 克 / 米<sup>2</sup>, 該層壓物中托特羅定鹼之理論計算濃度 ( 未分析 ) 係為 0 . 8 毫克 / 厘米<sup>2</sup>。薄層 a 層壓於薄層 b 上。薄層 a 係為最接近背襯薄膜之層, 而薄層 a 係為外層。

### 實施例 3 0

實施例 2 8 及 2 9 之經皮藥物輸送系統 1 2 及 1 3 之體外溶解研究 ( 圖 2 6 )

將 1 0 平方厘米之敷劑施加於隆凸螢幕上, 釋藥面朝上。定期取樣達 2 4 小時。托特羅定鹼於該試樣中之含量由 H P L C 測定, 而由該敷劑釋出之托特羅定鹼量係以每

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

## 五、發明說明 (44 )

平方厘米之托特羅定毫克數表示。結果顯示其可藉著改變該多層敷劑中之聚合物而變化釋藥型線。

### 實施例 3 1

實施例 2 8 及 2 9 之經皮藥物輸送系統 1 2 及 1 3 之體外皮膚滲透研究 (圖 2 7)。

使用 Franz 擴散元件評估托特羅定鹼於體外穿透經切皮之豬皮的皮膚穿透試驗。定期取出試樣歷經 4 8 小時。試樣中之托特羅定鹼含量係由 H P L C 測定。

托特羅定鹼於接受溶液中相對於時間之累積量係顯示於圖 2 7。結果顯示可藉著改變該多層敷劑中之聚合物而改變釋藥型線。

### 實施例 3 2

#### 系統 1 4 (於黏著劑中之藥物，聚矽氧)

將 4 . 5 克托特羅定鹼溶於 4 6 克 P S A - 9 8 3 9 中。該藥物凝膠使用塗佈設備塗佈於聚酯釋藥內襯 (Scotchpak 1 0 2 2 ) 上。該層壓物於 5 0 °C 下乾燥 1 0 分鐘。乾燥之塗層重量係約 1 5 0 克 / 米<sup>2</sup>。將背襯薄膜 (Scotchpak 1 1 0 9 ) 層壓於乾燥藥物凝膠上。該薄片裁切成敷劑，使用之前儲存於 2 - 8 °C (包裝於 Barex 袋中)。敷劑中托特羅定鹼之理論濃度 (未分析) 係為 1 . 5 毫克 / 厘米<sup>2</sup>。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

## 五、發明說明(45)

### 實施例 3 3

實施例 3 2 之經皮藥物輸送系統 1 4 之體外溶解研究  
(圖 2 8)

使用黏著劑將 1 0 平方厘米之敷劑施加於盤具組件上，釋藥面朝上。定期取樣達 2 4 小時。托特羅定鹼於該試樣中之含量由 H P L C 測定，而由該敷劑釋出之托特羅定鹼量係以每平方厘米之托特羅定毫克數表示。結果顯示於 8 小時後釋出所有托特羅定鹼。

### 實施例 3 4

實施例 3 2 之經皮藥物輸送系統 1 4 之體外皮膚滲透研究(圖 2 9)。

托特羅定鹼穿透經切皮之豬皮的體外皮膚滲透性係使用 Franz 擴散單元評估。定期取出試樣，直至 4 8 小時。以 H P L C 測定試樣中托特羅定鹼之含量。

托特羅定鹼於接受溶液中相對於時間之累積量係表示於圖 2 9。所得通量係為 7 微克／厘米<sup>2</sup>／小時，而滲透皮膚之托特羅定鹼量係為 1 7 百分比(由該敷劑中托特羅定鹼之理論計算量計算)。

### 實施例 3 5

系統 1 5 (於黏著劑中之藥物，丙烯酸酯，非閉塞性背襯薄膜)

1 克托特羅定鹼溶於 2 0 克 Durotak 3 8 7 -

## 五、發明說明(46)

2 5 1 6 中。藥物凝膠使用塗佈設備塗佈於一聚酯釋藥內襯 ( F L 2 0 0 0 - 6 9 6 0 2 9 / 3 ) 上。該層壓物於 8 0 °C 下乾燥 1 0 分鐘。乾燥塗層重量係約 1 1 5 克 / 厘米<sup>2</sup>。將非閉塞性背襯薄膜 ( "Emflon 1 1 " 0 . 2 微米 P V D F ) 層壓於乾燥之藥物凝膠上。薄片裁成敷劑，使用之前儲存於 2 - 8 °C ( 包裝於 Barex 袋中 )。托特羅定鹼於該敷劑中之理論計算濃度 ( 未分析 ) 係為 1 . 0 毫克 / 厘米<sup>2</sup>。

### 實施例 3 6

實施例 3 5 之經皮藥物輸送系統 1 5 之體外皮膚滲透研究 ( 圖 3 0 )

托特羅定鹼穿透經切皮之豬皮的體外皮膚滲透性係使用 Franz 擴散單元評估。定期取出試樣，直至 4 8 小時。以 H P L C 測定試樣中托特羅定鹼之含量。

托特羅定鹼於接受溶液中相對於時間之累積量係表示於圖 3 0。所得通量係為 0 . 1 微克 / 厘米<sup>2</sup> / 小時，而滲透皮膚之托特羅定鹼量係為 0 . 4 百分比 ( 由該敷劑中托特羅定鹼之理論計算量計算 )。即，與使用閉塞性背襯薄膜之情況比較之下，僅有極少量之托特羅定滲透皮膚。

### 實施例 3 7

#### 系統 1 6 ( 儲存型敷劑 )

將 7 克托特羅定鹼溶於 6 5 克乙醇中，之後添加 6 5

## 五、發明說明(47)

克丙二醇及 3 . 5 克月桂酸甲酯。使用儲存機於各個儲存器型敷劑中充填 7 5 0 微升。背襯薄膜使用 Scotchpak 1 0 1 2 , 而速率控制膜係使用 CoTran 9 7 0 2 - 9 百分比乙酸乙酯。該儲存型敷劑上不施加黏著劑。托特羅定於該儲存型敷劑中之濃度係為 1 . 4 毫克 / 厘米<sup>2</sup>。

### 實施例 3 8

實施例 3 7 之經皮藥物輸送系統 1 6 之體外溶解研究 ( 圖 3 1 )

藉著由 Durotak 3 8 7 - 2 2 8 7 所製造之 5 0 平方厘米安慰劑藥物於黏著劑中之敷劑將 3 0 平方厘米之儲存型敷劑施加於隆凸螢幕上，釋藥面朝上。定期取樣達 2 4 小時。托特羅定鹼於該試樣中之含量由 H P L C 測定，而由該敷劑釋出之托特羅定鹼量係以每平方厘米之托特羅定毫克數表示。結果顯示於 2 4 小時之後釋出 1 5 百分比之托特羅定鹼。

### 實施例 3 9

托特羅定鹼之經皮敷劑 ( 1 . 7 9 毫克 / 厘米<sup>2</sup> ) 之生物利用性研究。於 8 個健康志願者身上之開放式單一順序劑量漸增研究 ( 圖 3 2 ) 。

臨床研究係於 Quintiles Phase I Clinic, ppsala, Sweden 上進行。每一患者皆由 1 5 平方厘米之敷劑開始。該敷劑施加於上臂背側歷經 3 6 小時，之後，分析該敷劑中托特

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

## 五、發明說明(49)

托特羅定可鍵結於環糊精之孔穴中，以形成所謂之包合物。托特羅定鍵結於環糊精或使輸送速率增加或使輸送速率降低，視該托特羅定－環糊精比例而定。

圖 10 - 13 中之數據顯示托特羅定穿透皮膚之 0 次輸送係於約 5 至 48 小時進行。該期間，僅消耗該裝置中藥物充填量之約 10 百分比，因此該 0 次輸送速率可保持至少達 7 日。該週用型敷劑大幅改善患者之依從性，對於經常使用托特羅定之老年患者而言極為重要。

可能期望於日間或夜間使用較高劑量，視該膀胱過度活動所造成之困擾較多之時間而定。本發明係給用托特羅定，使得於日間或夜間之治療有效全身性托特羅定濃度較高。前述目的可藉著於日間或夜間之適當時間施加經皮裝置，同時將該裝置設計成具有適當之釋藥型線而達成。設計以於日間或夜間輸送較低量托特羅定之裝置原理相同。

### 劑量

經皮調配物所需之托特羅定輸入速率 ( $R_o$ ) 可針對為較差代謝者例示為以下預估值。全身清除率 ( $CL$ ) 係約 10 升/小時，而攝取托特羅定 2 毫克後之交流電血清濃度 ( $C$ ) 係約 10 微克/升 (Brynne 等人, Clin Pharmacol. Ther. 1998)。因此， $R_o = CL \cdot C = 100 \text{ 微克/小時} = 2.4 \text{ 毫克/24 小時} = 2 \text{ 微克/小時/厘米}^2$  (假設實際最大敷劑面積係為 50 平方厘米)。所需之最小敷劑面積係約 3 平方厘米 (假設實際最大通率

## 五、發明說明 (50 )

係為 3 5 微克 / 小時 / 厘米<sup>2</sup> ) 。此等估計值顯示製造臨床可用之經皮調配物的簡便性。

基於托特羅定於欲進行治療之患者體內之藥物動力性質、臨床藥效型線、欲涵蓋之年齡及體重範圍 ( 包括孩童 ) 及所需之敷劑性質，預估敷劑面積主要係介於 3 - 5 0 平方厘米。該敷劑可設計成釋放速率由 0 . 2 - 3 5 微克 / 小時厘米<sup>2</sup>。D D 0 1 亦可作為經皮調配物中活性成分之備擇物。

托特羅定可使用之經皮給藥裝置應具有約 0 . 1 微克 / 小時 / 厘米<sup>2</sup>至約 1 0 0 微克 / 小時 / 厘米<sup>2</sup>之每小時通率托特羅定，以約 0 . 2 微克 / 小時 / 厘米<sup>2</sup>至約 3 5 微克 / 小時 / 厘米<sup>2</sup>為佳，及約 2 平方厘米至約 1 0 0 平方厘米之面積，而由約 5 平方厘米至約 3 0 平方厘米為佳。

前述釋藥速率顯示托特羅定之經皮輸送裝置應具有由約 0 . 1 毫克 / 厘米<sup>2</sup>至約 5 毫克 / 厘米<sup>2</sup>之托特羅定充填量。

亦已知，經皮輸送 2 或多日之裝置更有利於經皮調配物之使用。可設計一裝置，於預定時間周期下輸送托特羅定，以 1 2 、 2 4 或 4 8 小時為佳，或甚至高達 7 或 1 4 日。

當托特羅定於一經皮裝置中給藥時，後者應以閉塞型為佳，意指該裝置不容許水由覆有該裝置之皮膚區域向外移動，或至少速率小於一般皮膚經由表皮喪失水分之速率。因此，皮膚含水性增加，而有利於托特透定滲透皮膚。

## 五、發明說明(51)

就簡便性及／或爲了達到更快速地增加血漿濃度而言，可設計一組托特羅定調配物，視情況包括其鹽類、前驅藥物及代謝物，其包括至少一種用以經皮輸送之裝置，及至少一種供經口、舌下、經頰、經鼻、經肺、直腸及／或其他經由黏膜給藥之調配物。

於本發明之所有不同具體實例中，托特羅定皆可爲恰爲其中一種前述形式，或爲兩種或多種形式之混合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱： 作為抗毒蕈鹼劑用於治療膀胱活動過度之以經皮方式給藥的托特羅定（TOLTERODINE））

一種經皮給用托特羅定（TOLTERODINE）之裝置，視情況包括其鹽類、前驅藥物及代謝物，其係視情況與藥學上可接受之載體一起給藥於人類或動物，以達成對抗膀胱活動過度之效果。

一種具有對抗膀胱活動過度之效果之複合物的用途，其包含托特羅定（TOLTERODINE），視情況包括其鹽、前驅藥物及代謝物，視係情況與藥學上可接受之載體一起用以製造供經皮給藥以達到對抗膀胱活動過度之效果之組成物。

一種於活體中達到對抗膀胱活動過度之效果之方法，其係經皮給用包含托特羅定（TOLTERODINE）之複合物，視情況包括其鹽、前驅藥物及代謝物，且視情況同時給用藥學上可接受之載體。

英文發明摘要（發明之名稱： )  
**TRANSDERMALLY ADMINISTERED TOLTERODINE  
 AS ANTI-MUSCARINIC AGENT FOR THE TREATMENT OF  
 OVERACTIVE BLADDER**

Device for transdermal administration of tolterodine, optionally encompassing salts, prodrugs and metabolites thereof, optionally together with pharmaceutically acceptable carrier(s) to a human being or an animal in order to achieve an effect against overactive bladder.

Use of a compound having an effect against overactive bladder comprising tolterodine, optionally encompassing salts, prodrugs and metabolites thereof, and optionally together with pharmaceutically acceptable carrier(s), for the manufacture of a composition to be administered transdermally for achieving an effect against overactive bladder.

Method for achieving an effect against overactive bladder in a living body by transdermal administration of a compound comprising tolterodine, optionally encompassing salts, prodrugs and metabolites thereof, and optionally together with pharmaceutically acceptable carrier(s).

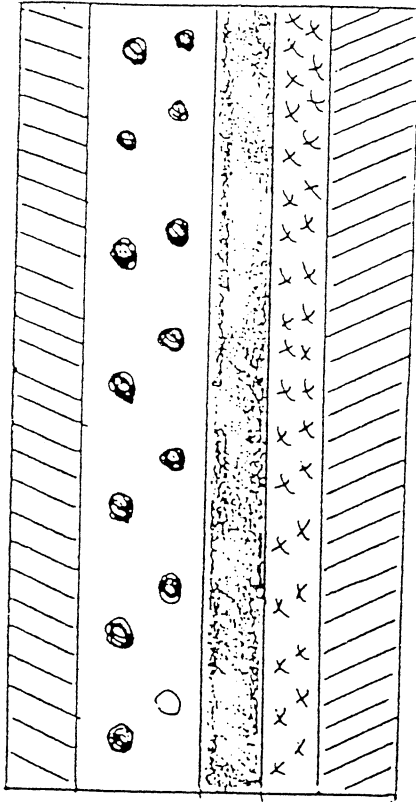


圖 1B

多層型

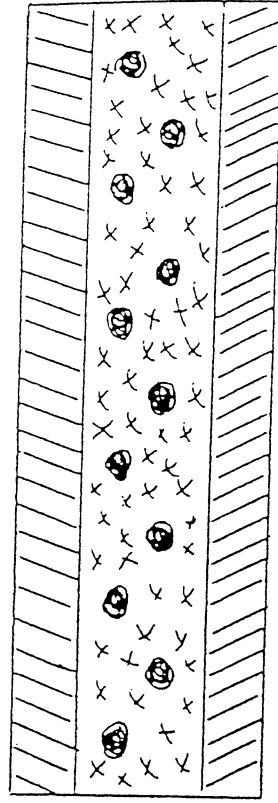


圖 1D

藥物於粘著劑中型

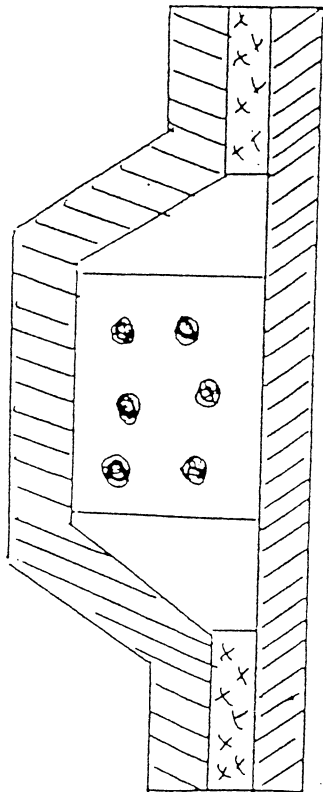


圖 1A

基質型

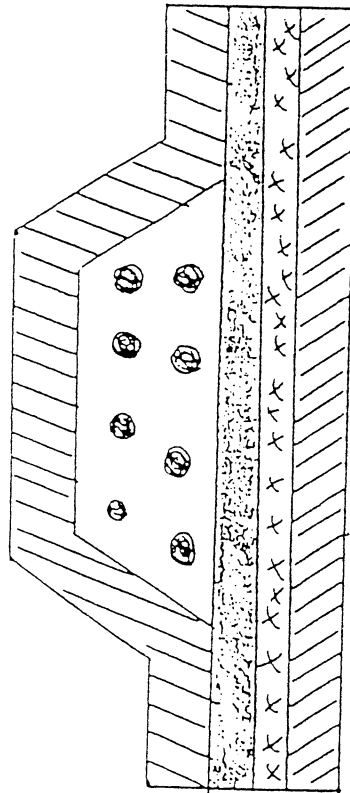


圖 1C

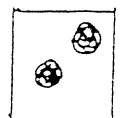
儲存型



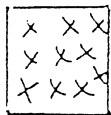
背襯層



薄膜



藥物



粘著劑



內襯/皮膚

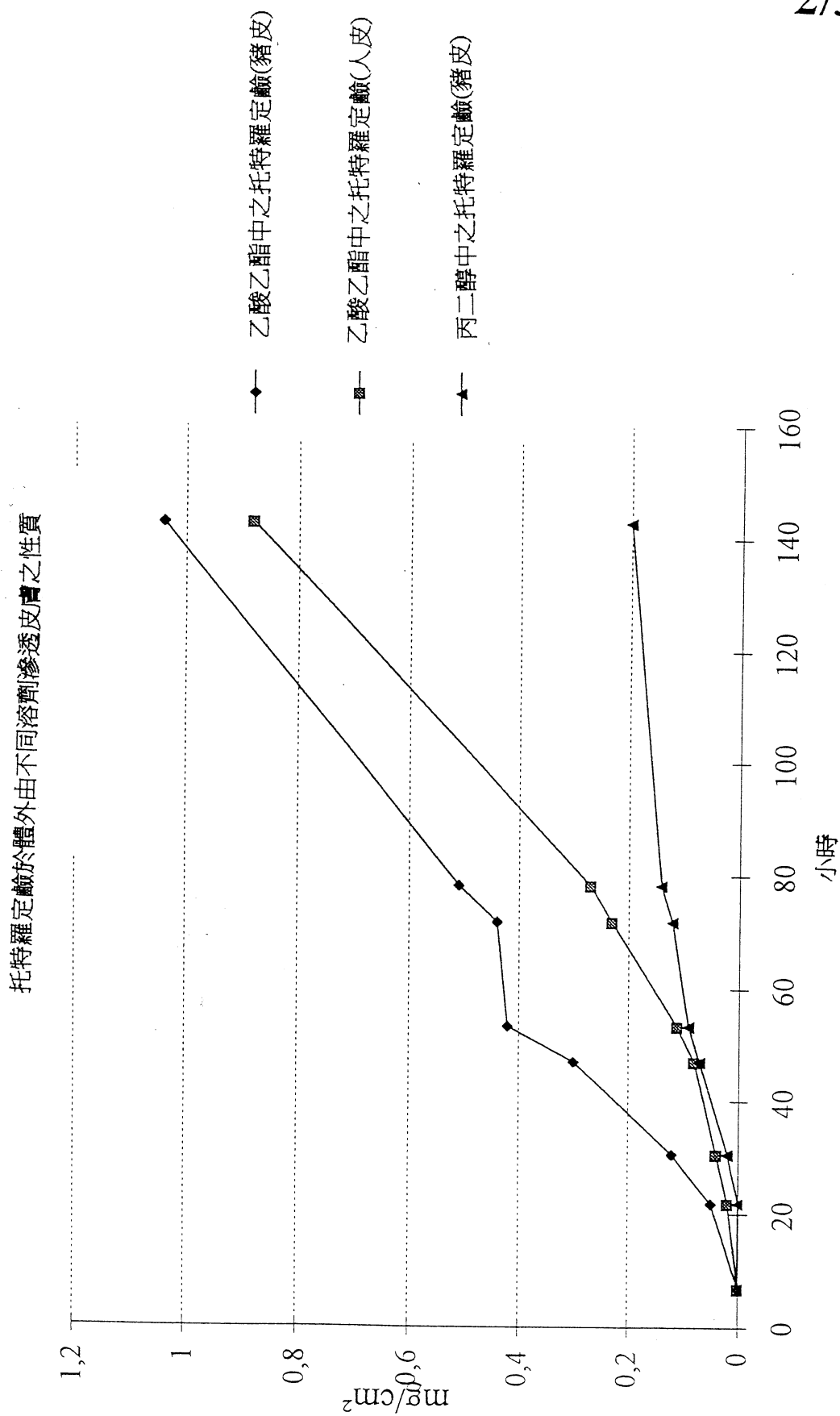


圖 2.

托特羅定鹼土促進劑之體外皮膏滲透性  
托特羅定鹼濃度約 5%

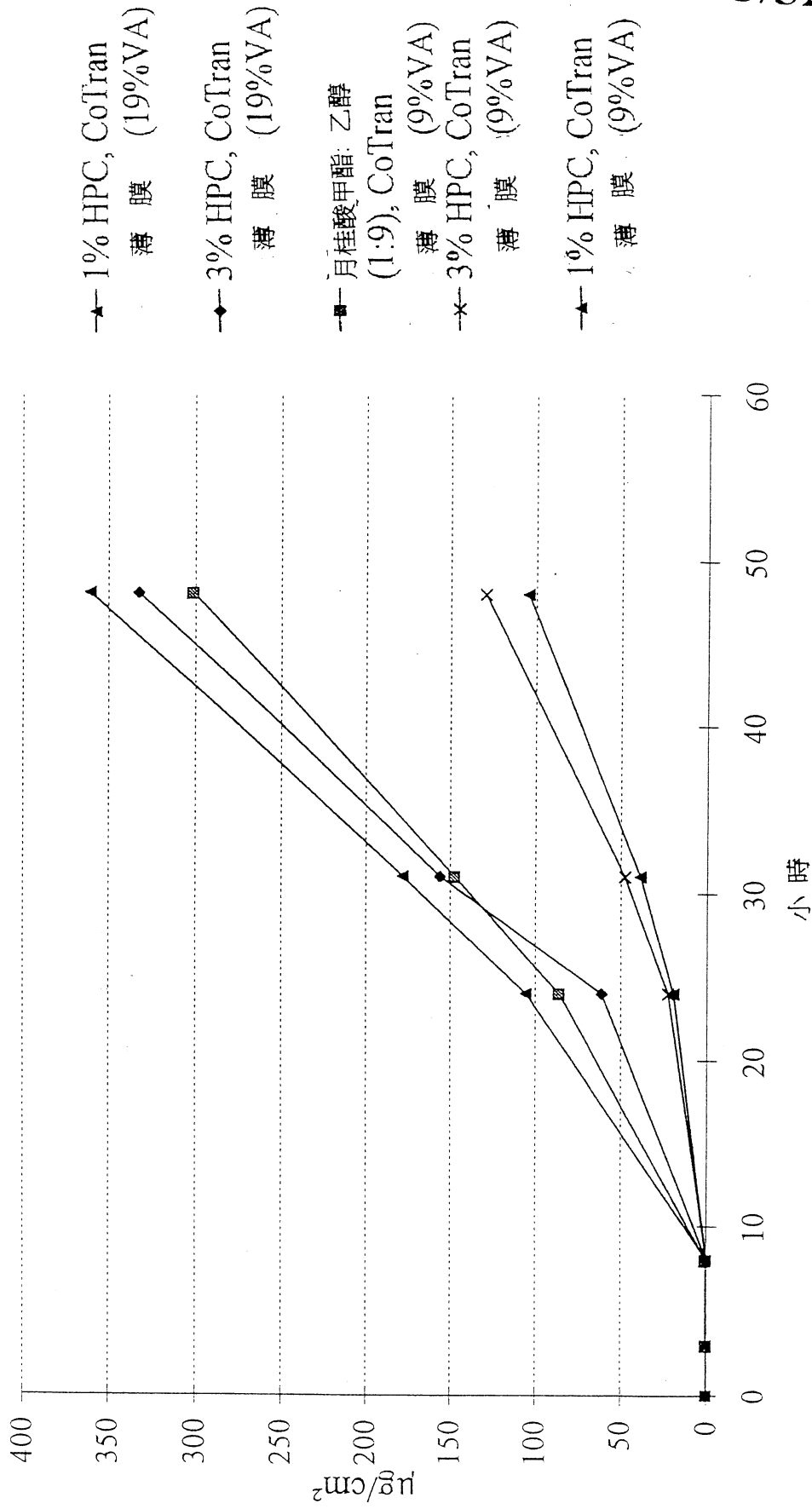


圖 3.

不同經皮系統之托特羅定鹼體外溶解性

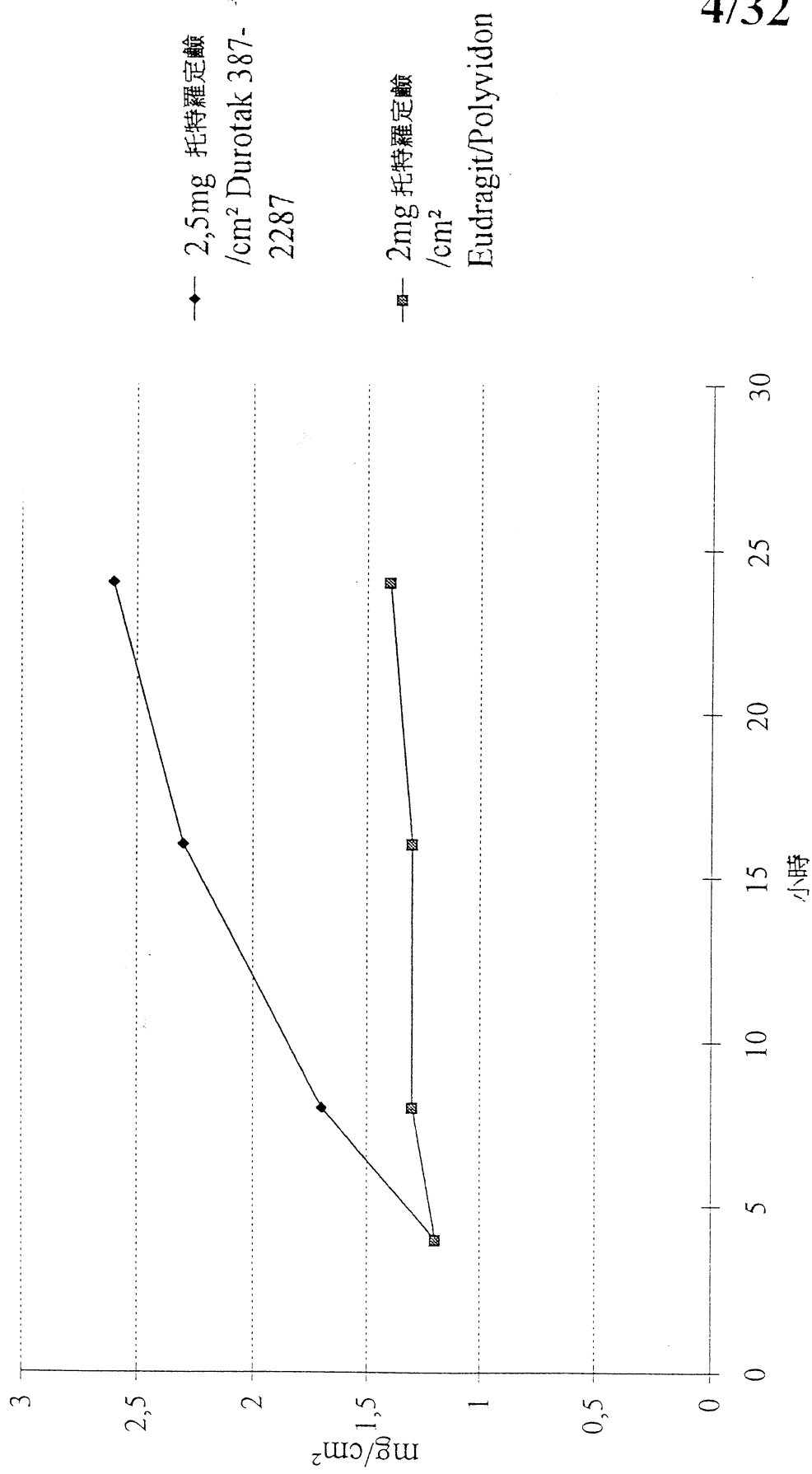


圖 4.

5 種不同聚合物類型之托特羅定鹼體外溶解性

托特羅定鹼濃度約  $1\text{mg}/\text{cm}^2$ ，塗層重量約  $110\text{g}/\text{m}^2$

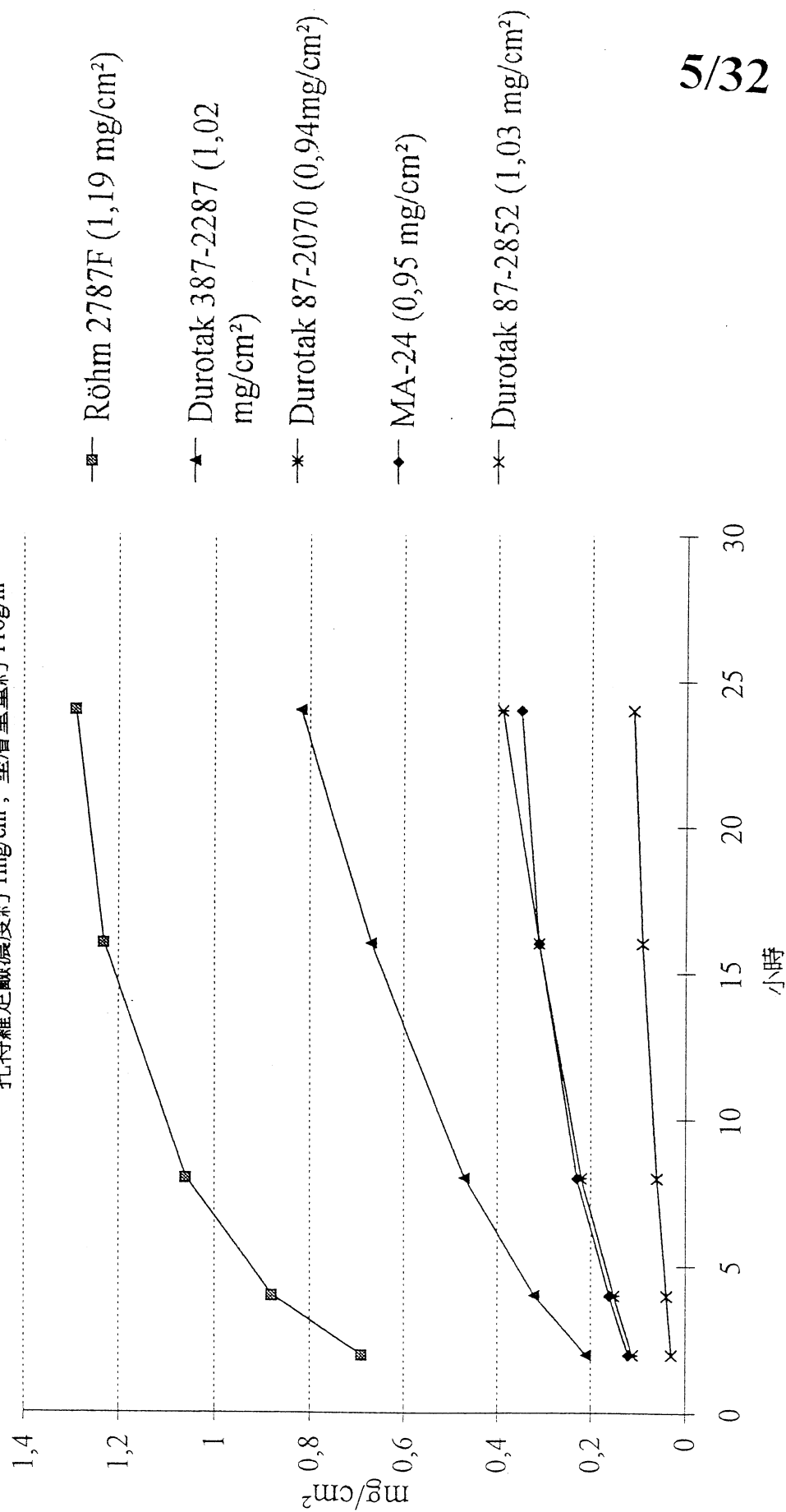


圖 5.

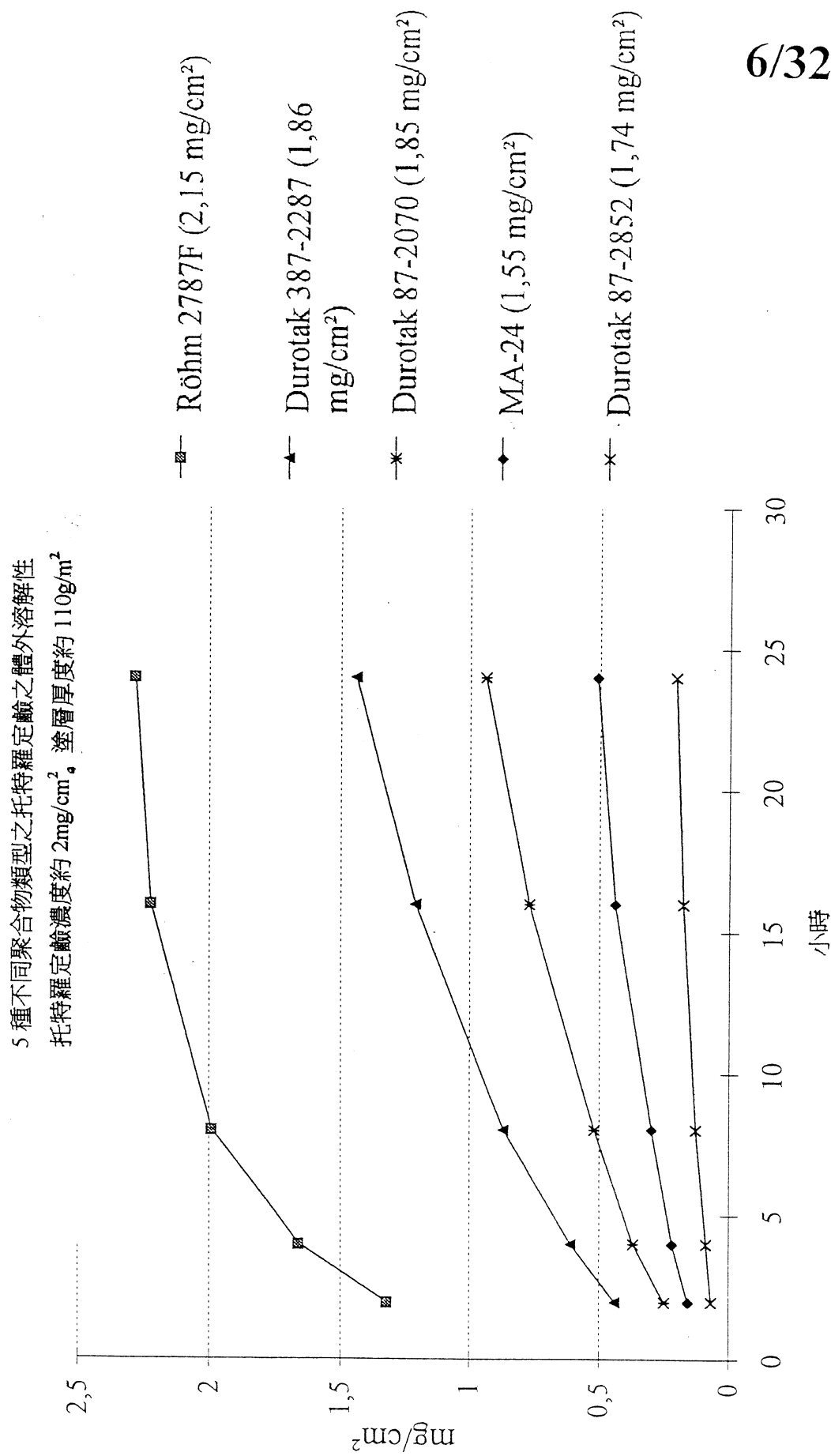


圖 6.

Durotak 87-2070 之托特羅定鹼體外溶解性  
4 種不同濃度, 塗層重量約 110g/m<sup>2</sup>

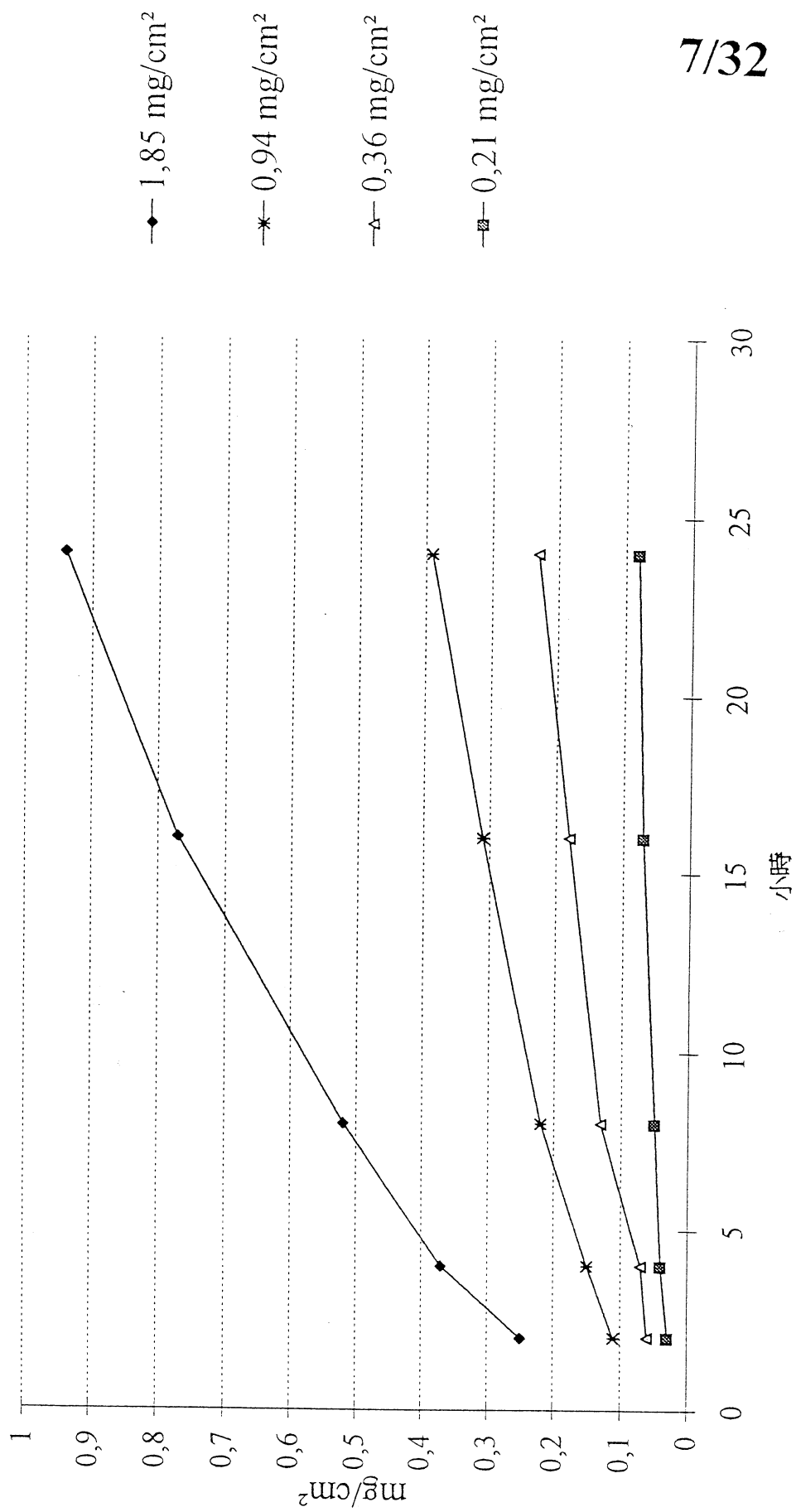


圖 7.

Durotak387-2287 之托特羅定鹼體外溶解性  
4種不同濃度, 塗層重量約 110g/m<sup>2</sup>

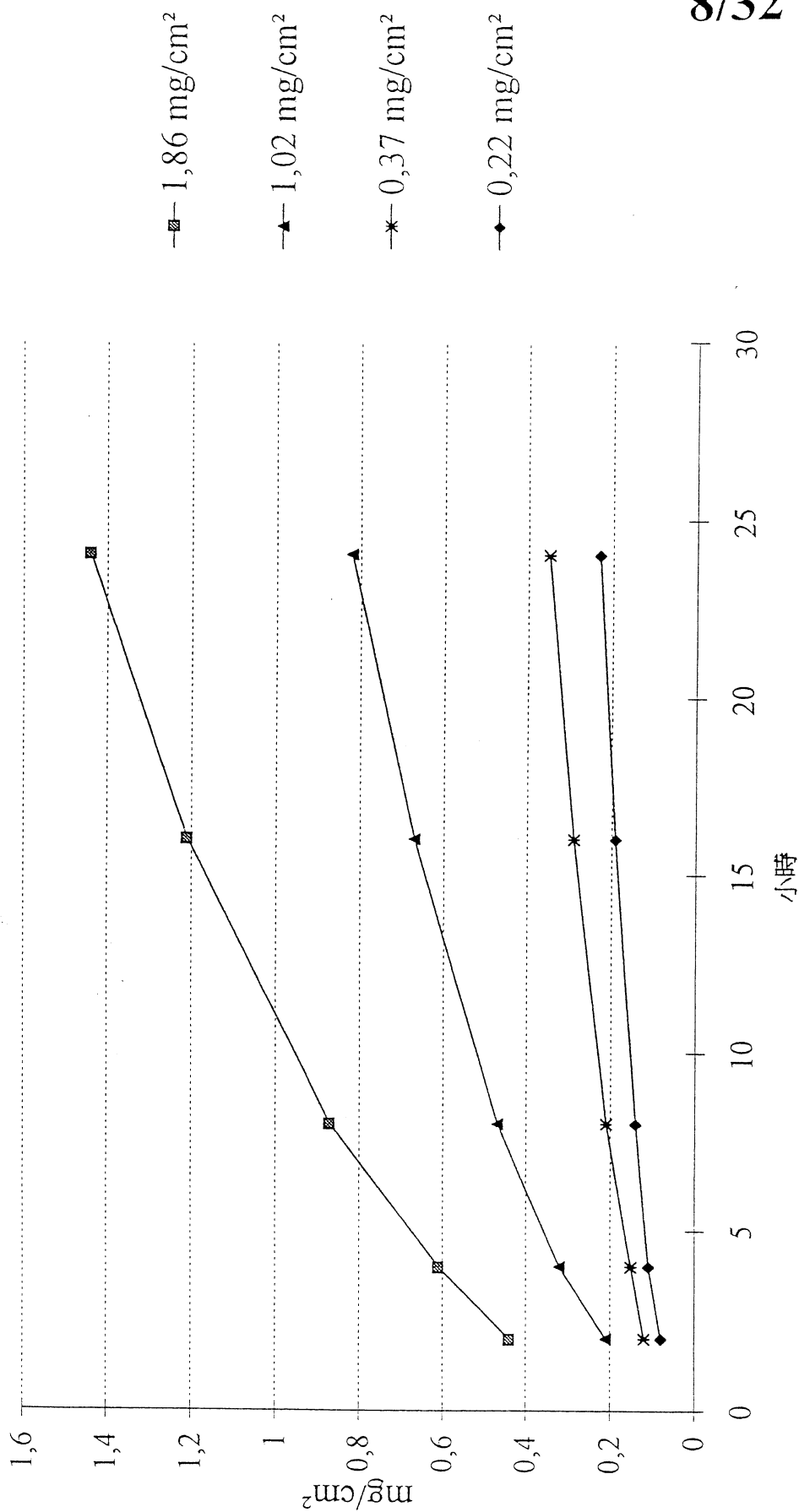


圖 8.

7 種不同聚合物類型之托特羅定鹼體外溶解性  
托特羅定鹼濃度約  $1\text{mg}/\text{cm}^2$ ，塗層重量約  $100\text{g}/\text{m}^2$

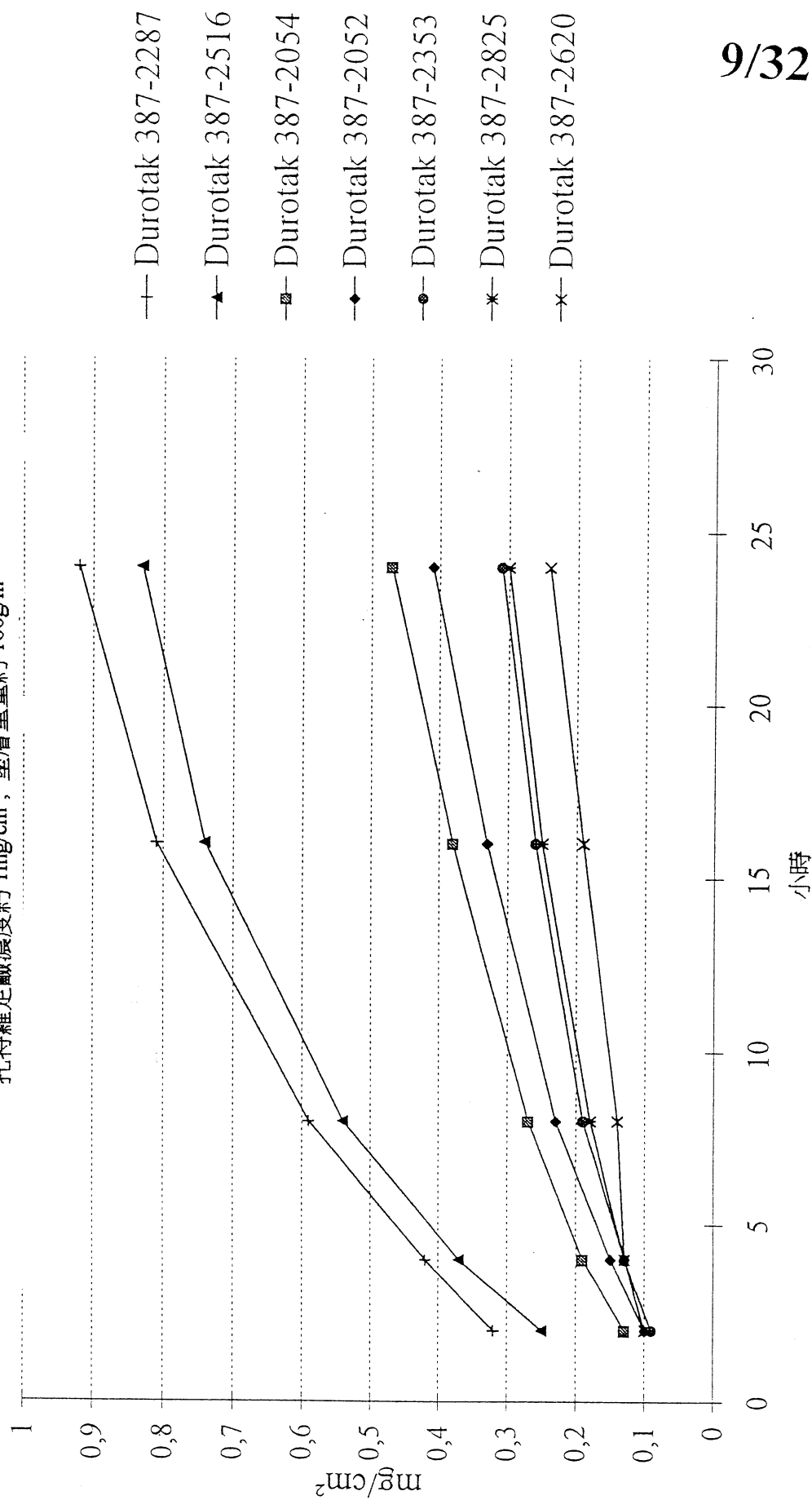


圖 9.

5 種不同聚合物類型之托特羅定鹼體外皮滲透性  
托特羅定鹼濃度約  $1\text{mg}/\text{cm}^2$ ，塗層重量約  $110\text{g}/\text{m}^2$

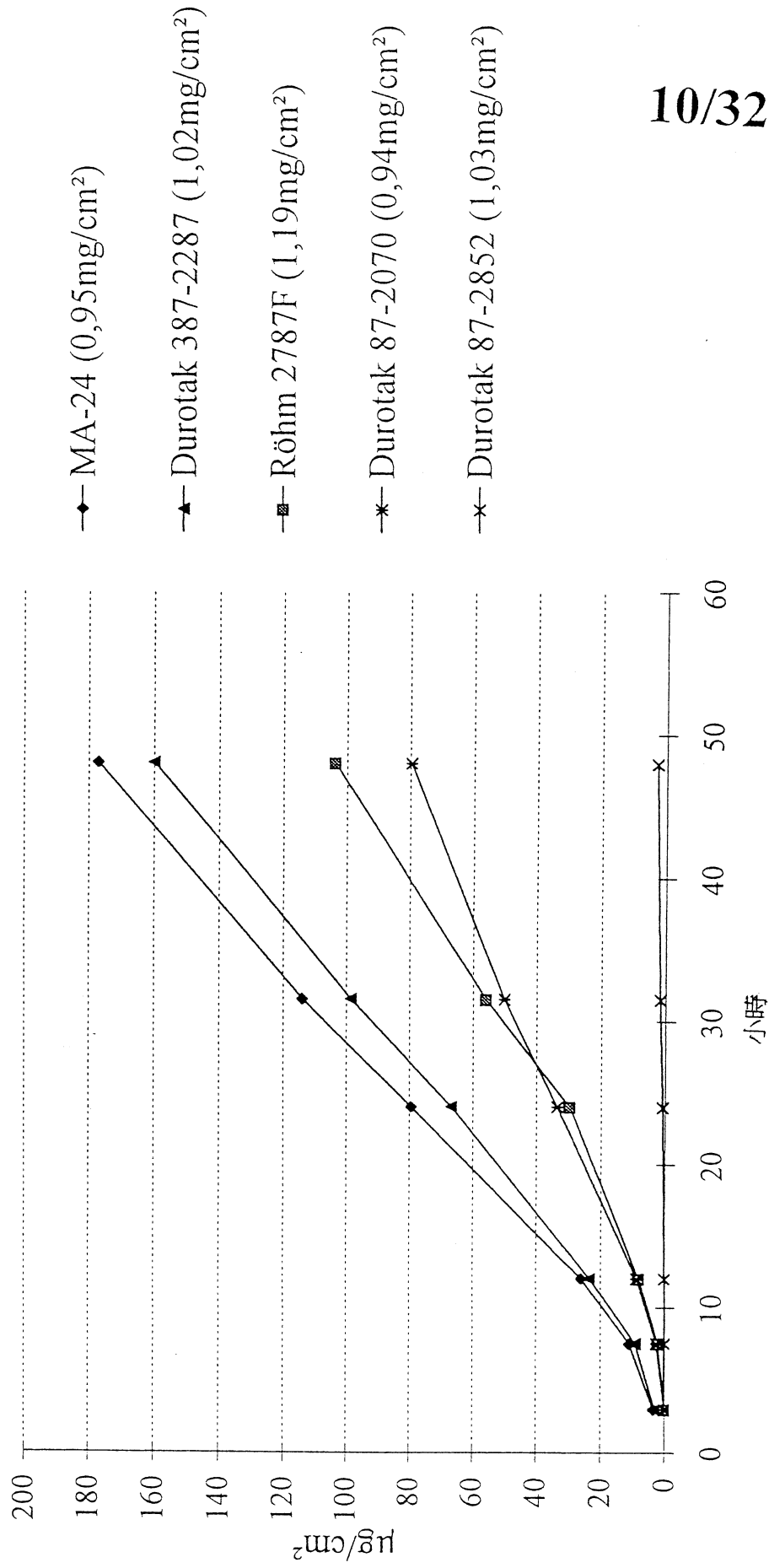


圖 10.

5 種不同聚合物類型之托特羅定鹼體外皮膏滲透性  
托特羅定鹼濃度約  $2\text{mg}/\text{cm}^2$ ，塗層重量約  $110\text{g}/\text{m}^2$

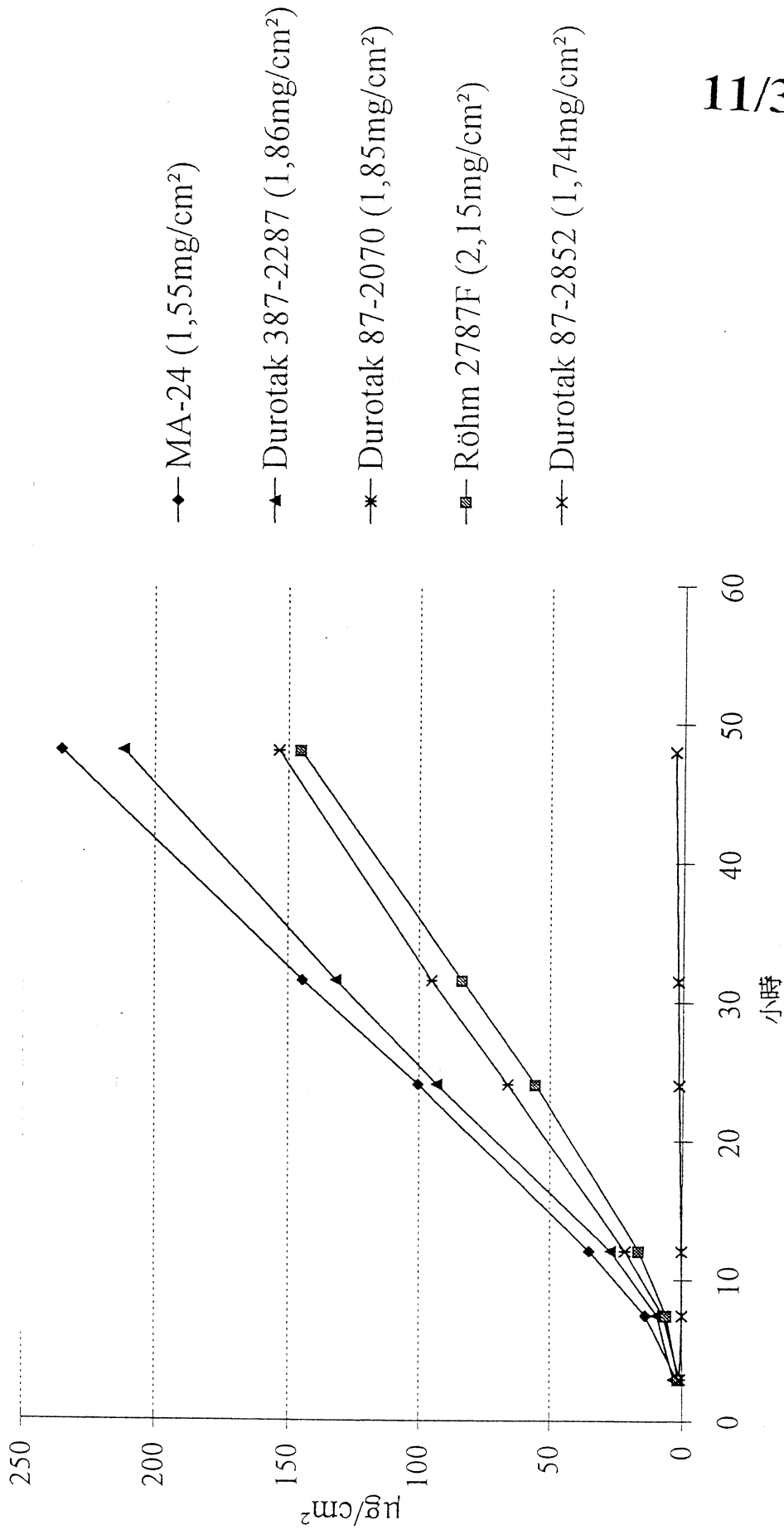


圖 11.

Durotak 87-2070 之托特羅定鹼體外皮膚滲透性  
4 種不同濃度, 塗層重量約  $110\text{g}/\text{m}^2$  小時

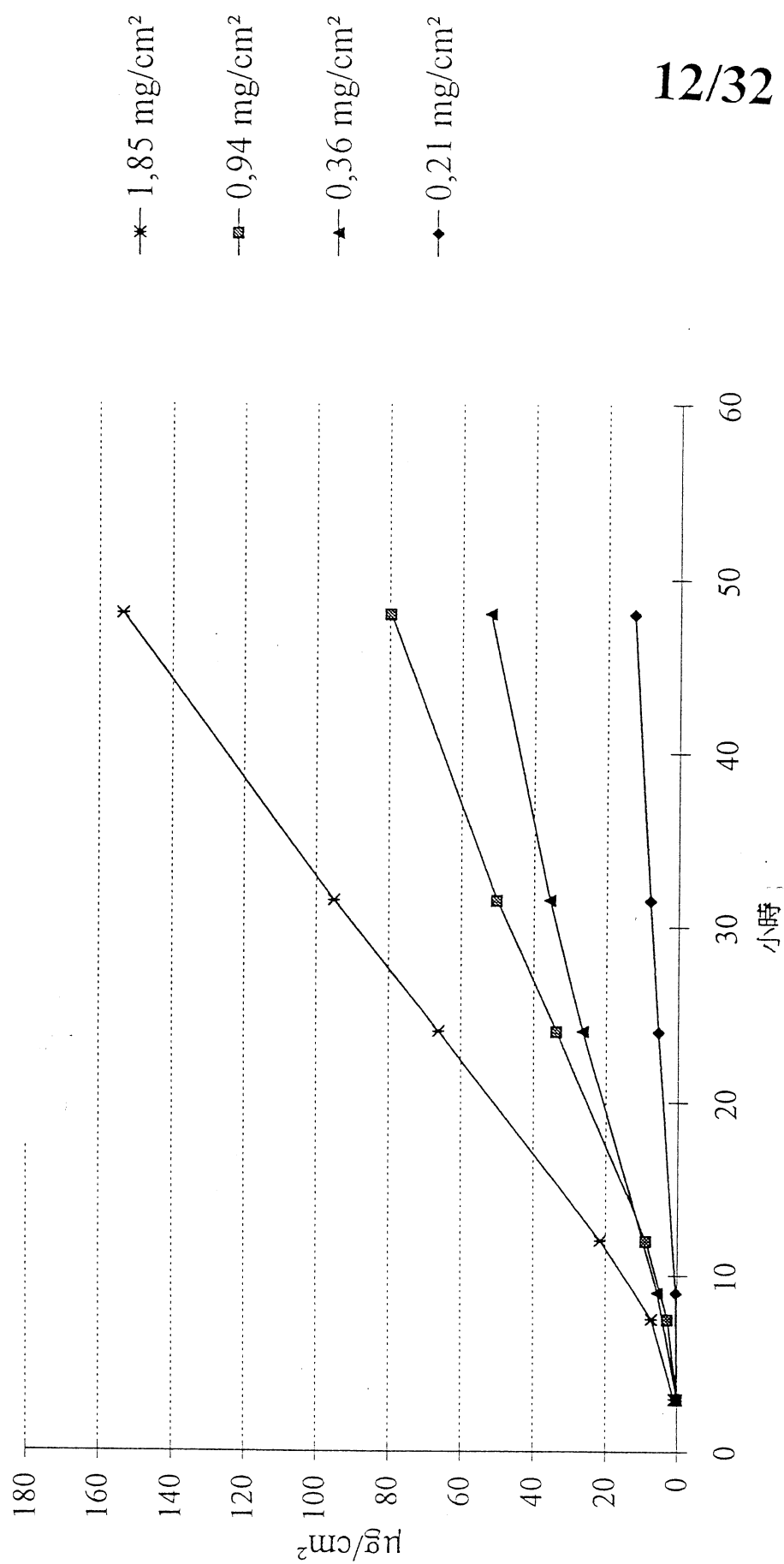
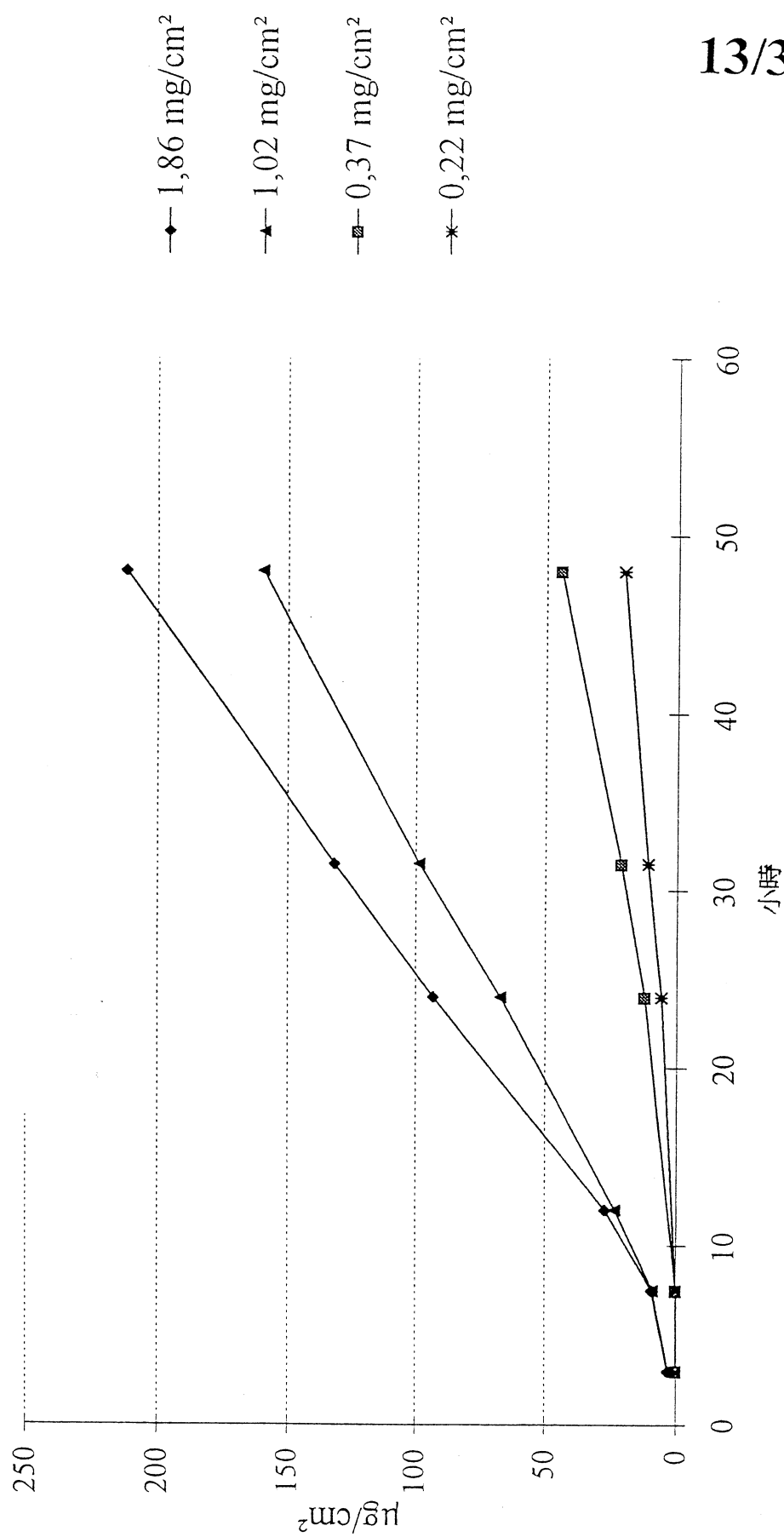


圖 12.

Durotak387-2287 之托特羅定鹼體外皮膏參透性  
4 種不同濃度, 塗層重量約  $110\text{g}/\text{m}^2$



13/32

圖 13.

不同聚合物類型之托特羅定鯀體外皮滲透性  
托特羅定鯀濃度約 1mg/cm<sup>2</sup>, 塗層重量約 100g/m<sup>2</sup>

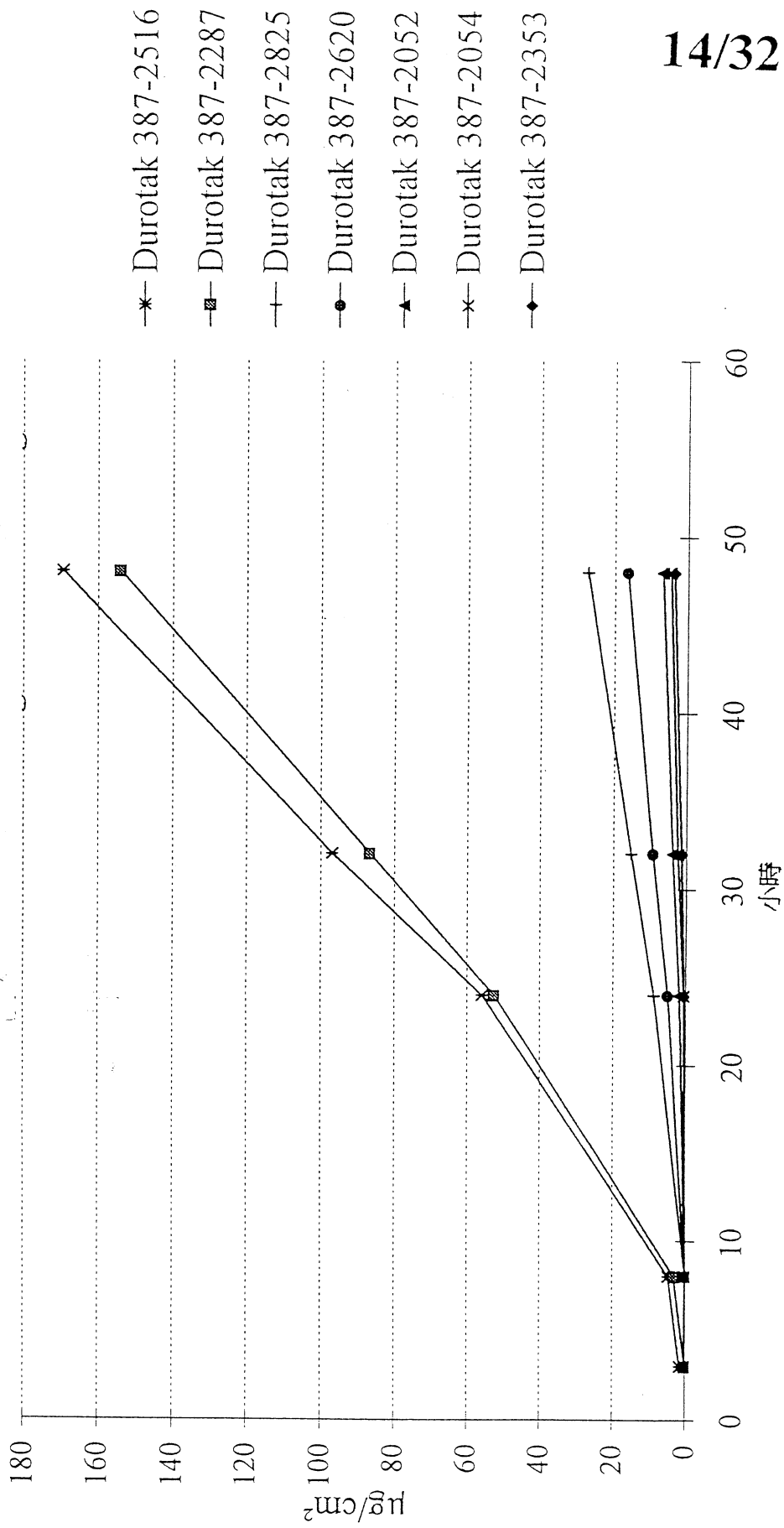
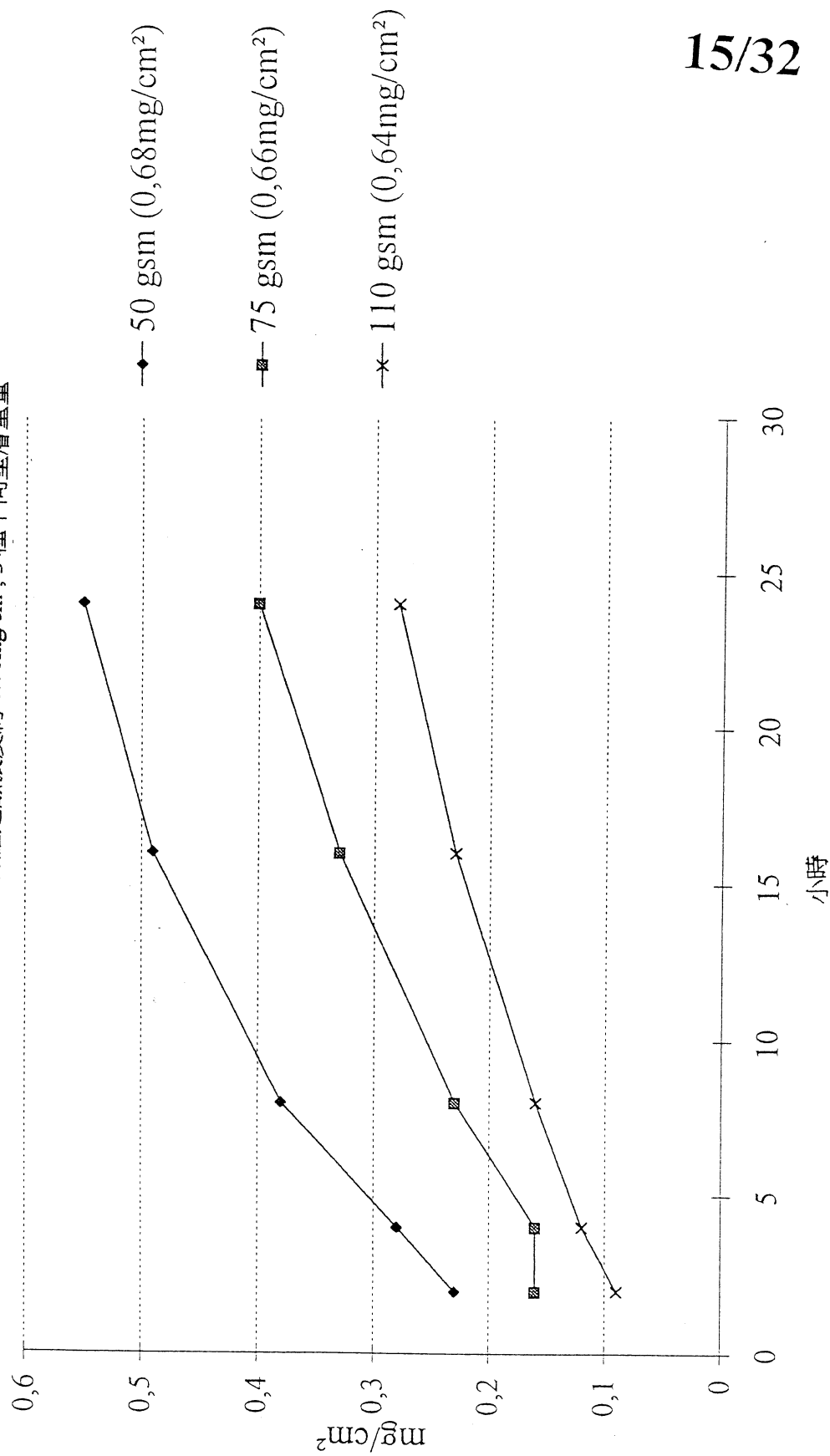


圖 14.

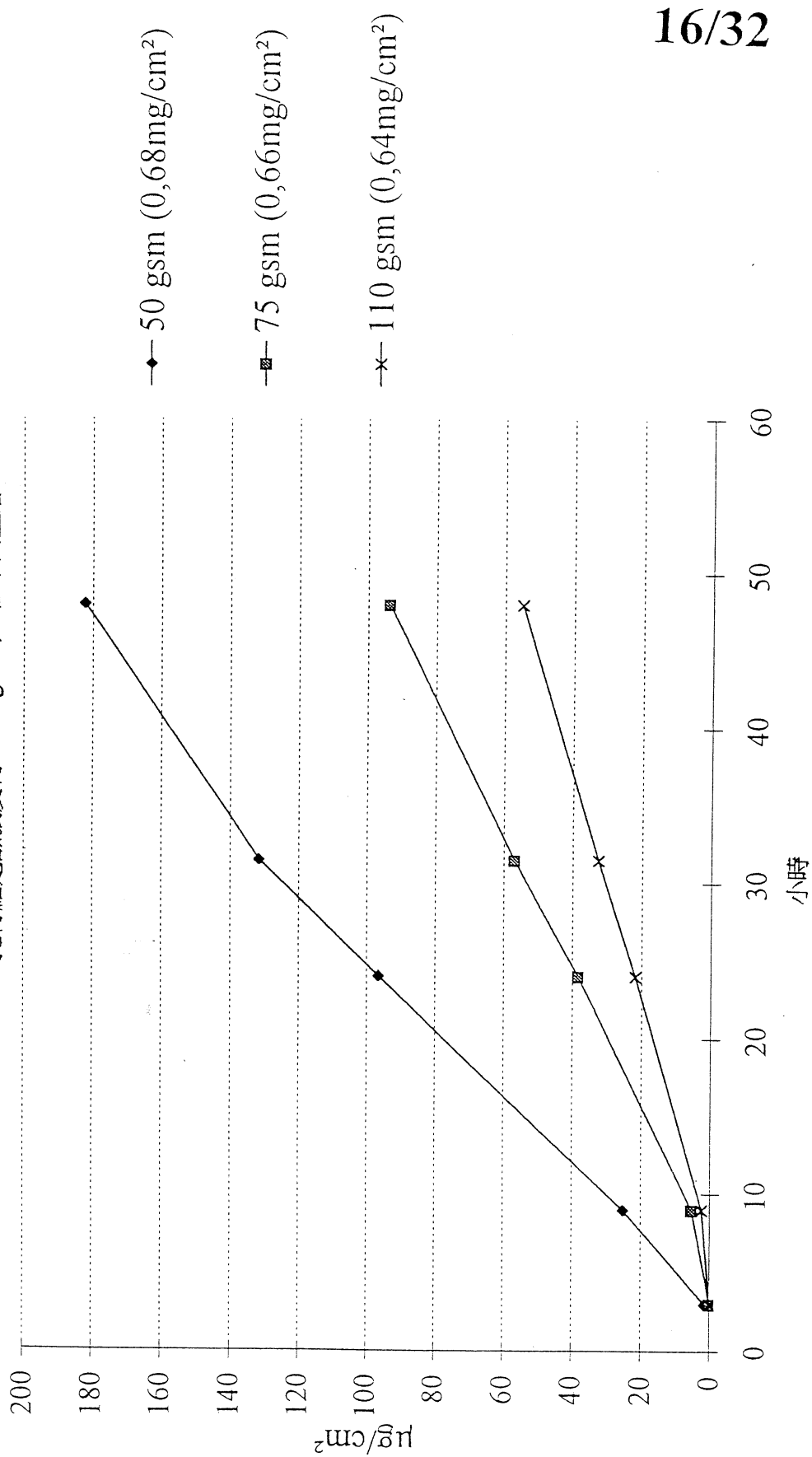
Durotak 87-2070 之托特羅定鹼體外溶解性  
托特羅定鹼濃度約  $0.70\text{mg}/\text{cm}^2$ , 3 種不同塗層重量



15/32

圖 15.

Durotak 87-2070 之托特羅定鹼體外皮滲透性  
托特羅定鹼濃度約  $0.70\text{mg}/\text{cm}^2$ , 3 種不同塗層重量



16/32

圖 16.

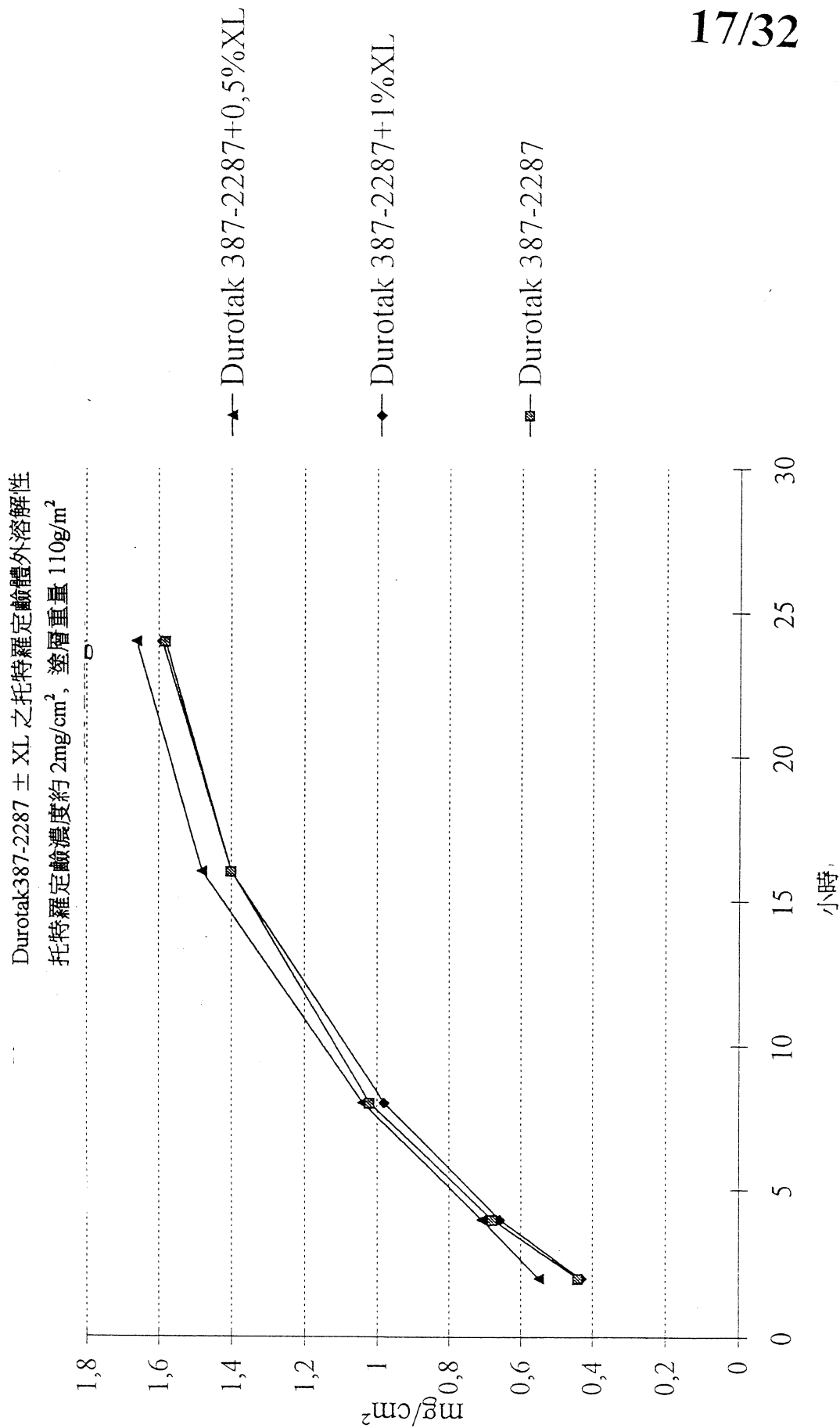


圖 17.

Durotak387-2287 之托特羅定 L-酒石酸鹽體外溶解性  
托特羅定鹼及 L-酒石酸鹽之濃度個別約 1mg/cm<sup>2</sup>

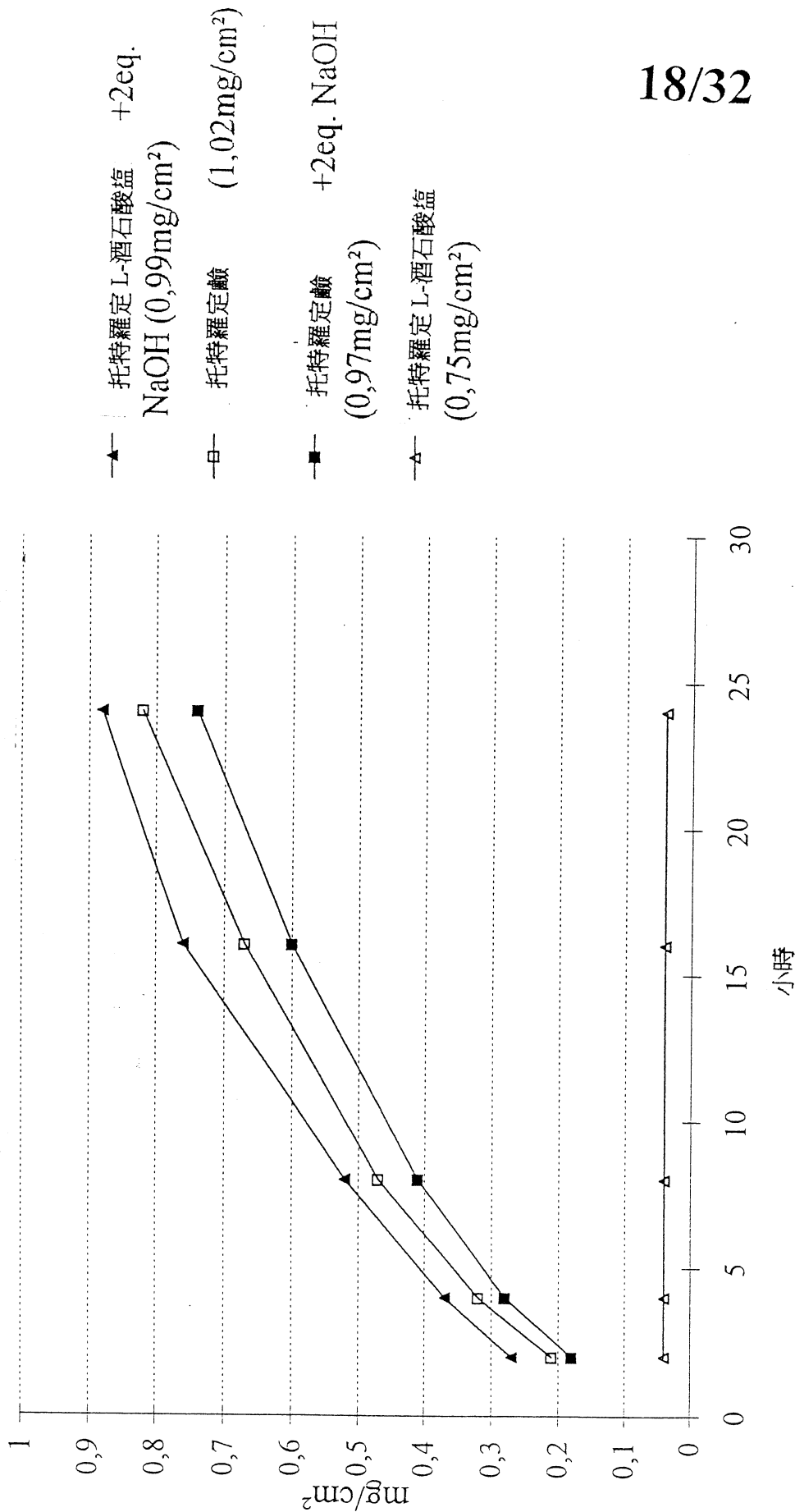


圖 18.

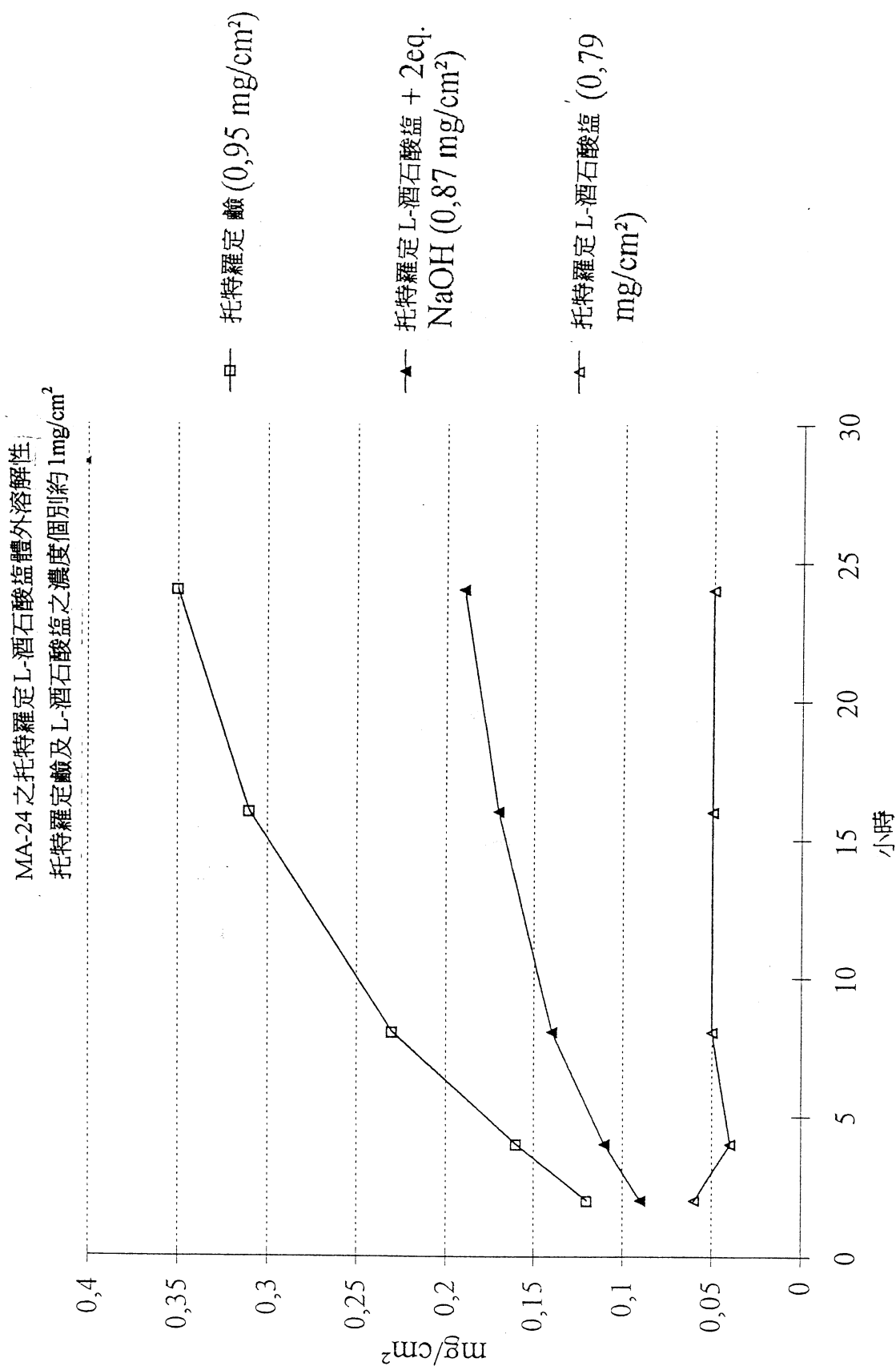


圖 19.

Durotak387-228 之托特羅定 L-酒石酸盐體外皮滲透性  
托特羅定鹼及 L-酒石酸盐之濃度個別約 1mg/cm<sup>2</sup>

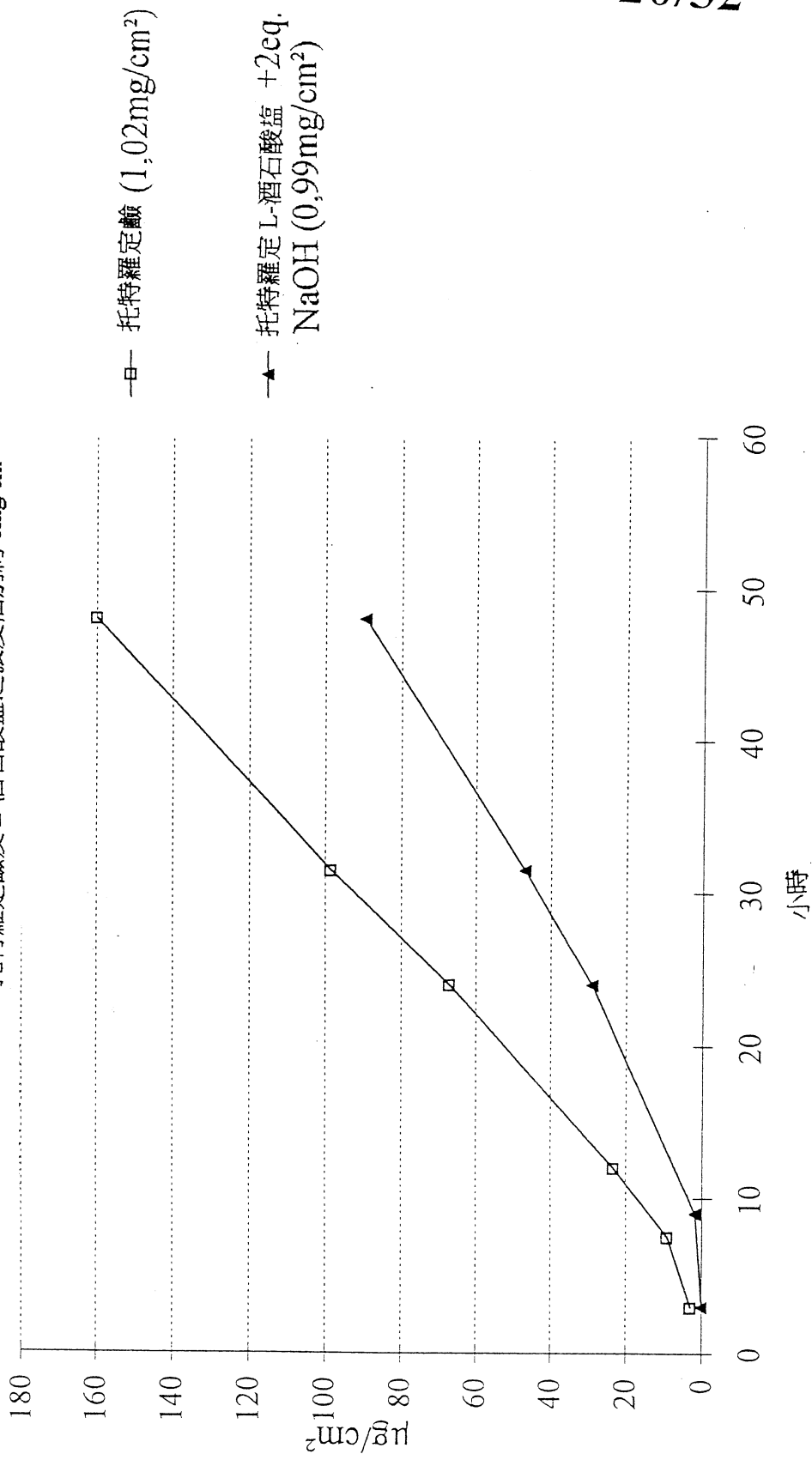
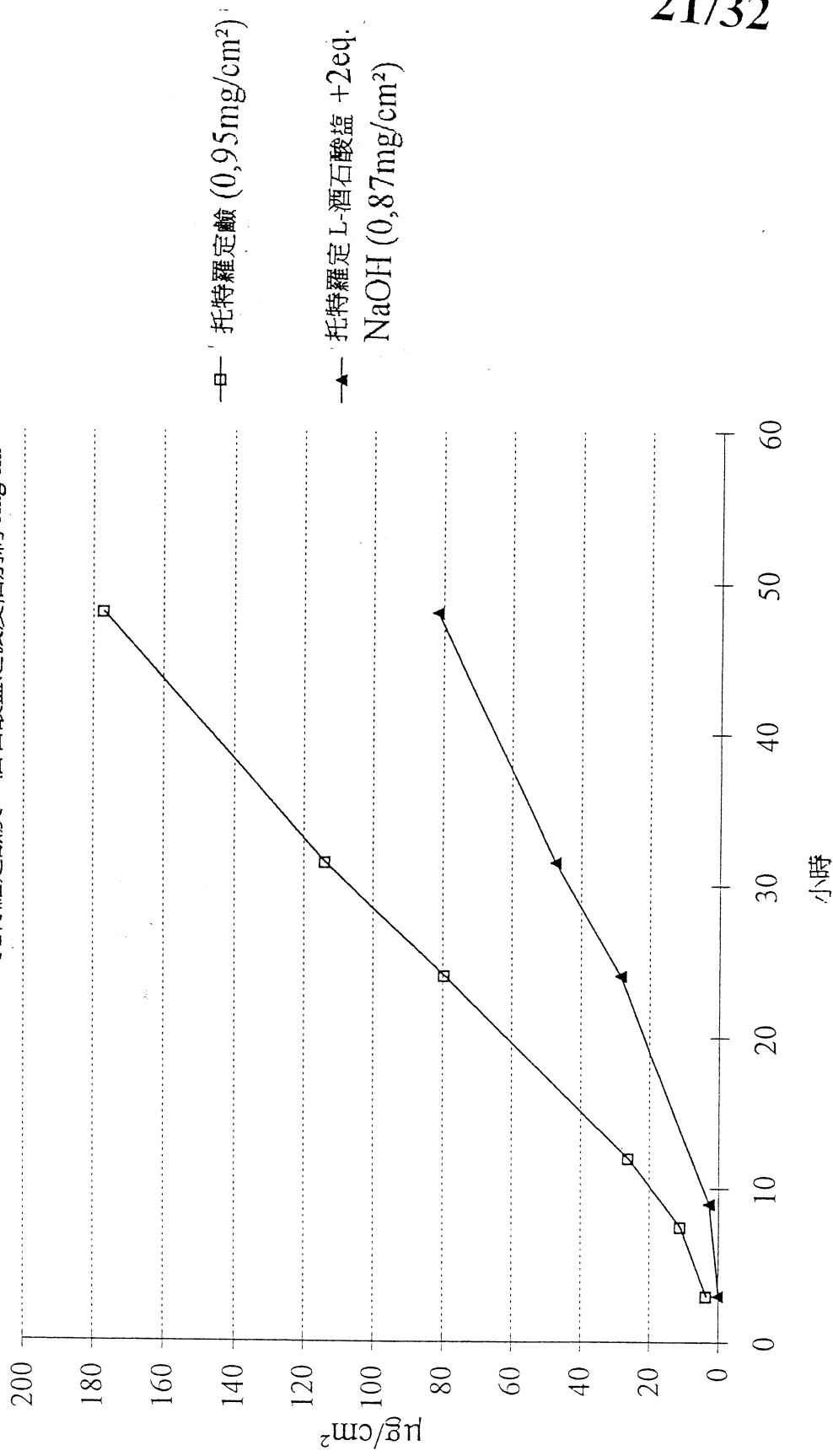


圖 20.

MA-24 之托特羅定 L-酒石酸盐體外皮膚滲透性  
托特羅定鹼及 L-酒石酸盐之濃度個別約 1mg/cm<sup>2</sup>



21/32

圖 21.

Durotak 387-2516 之托特羅定鹼體外溶解性

托特羅定鹼濃度約  $1\text{mg}/\text{cm}^2$ ，塗層重量約  $100\text{g}/\text{m}^2$

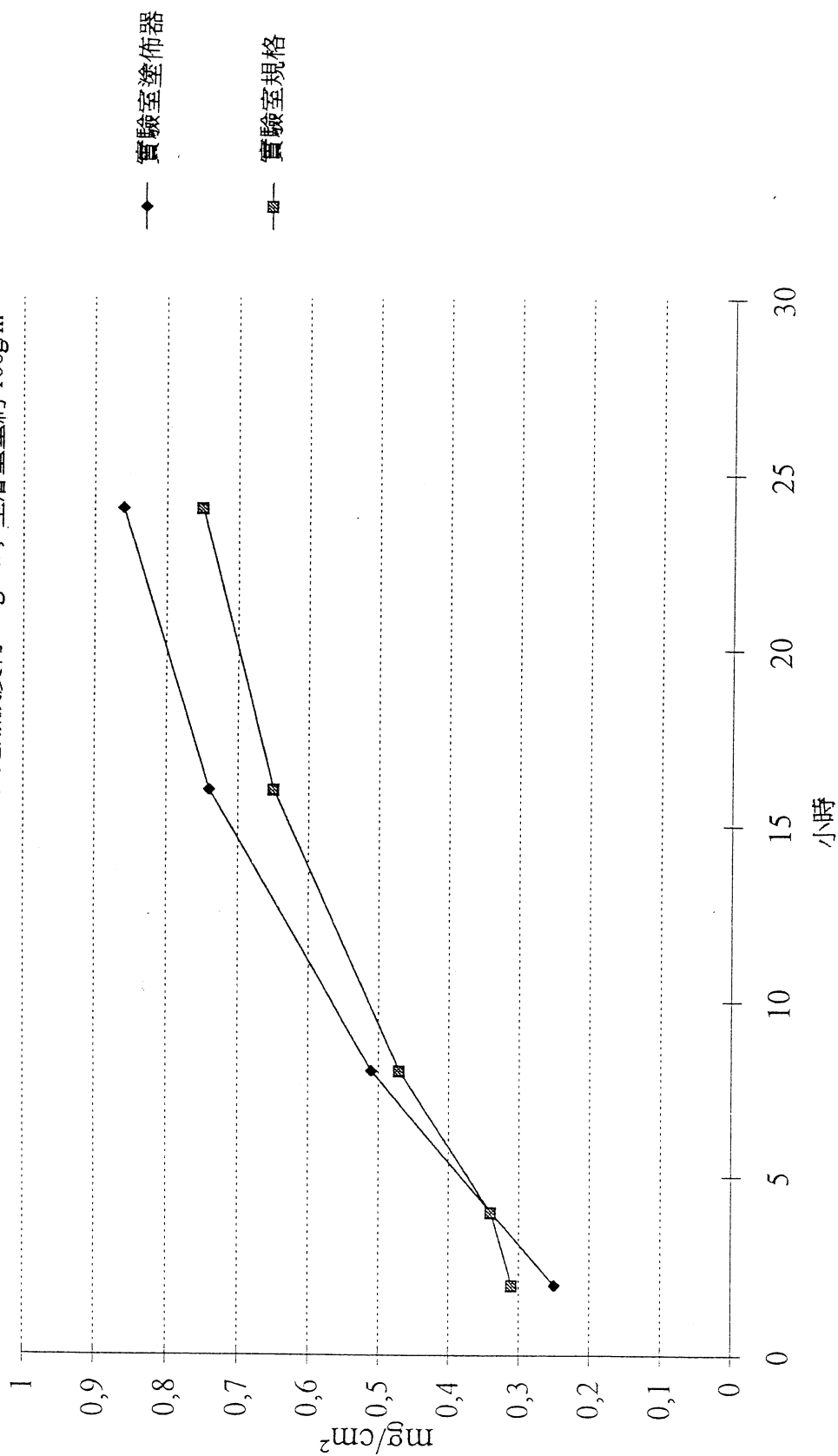


圖 22.

Durotak 387-2516 之托特羅定鹼體外皮滲透性  
托特羅定鹼濃度約 1mg/cm<sup>2</sup>。塗層重量約 100g/m<sup>2</sup>

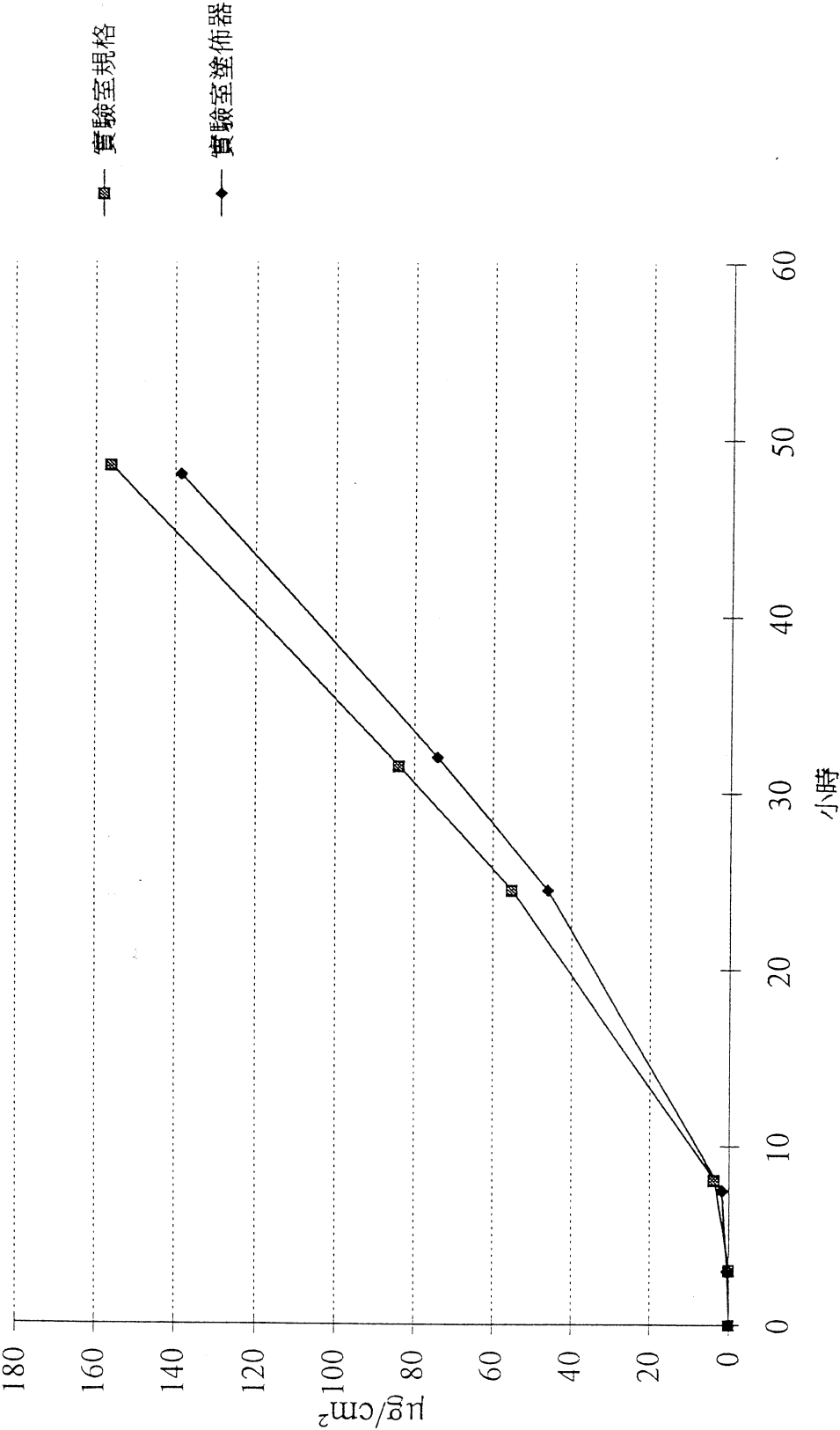


圖 23.

Durotak 387-2516 之 DD01 體外溶解性  
DD01 之濃度  $0.9\text{mg}/\text{cm}^2$ 。塗層重量約  $110\text{g}/\text{m}^2$

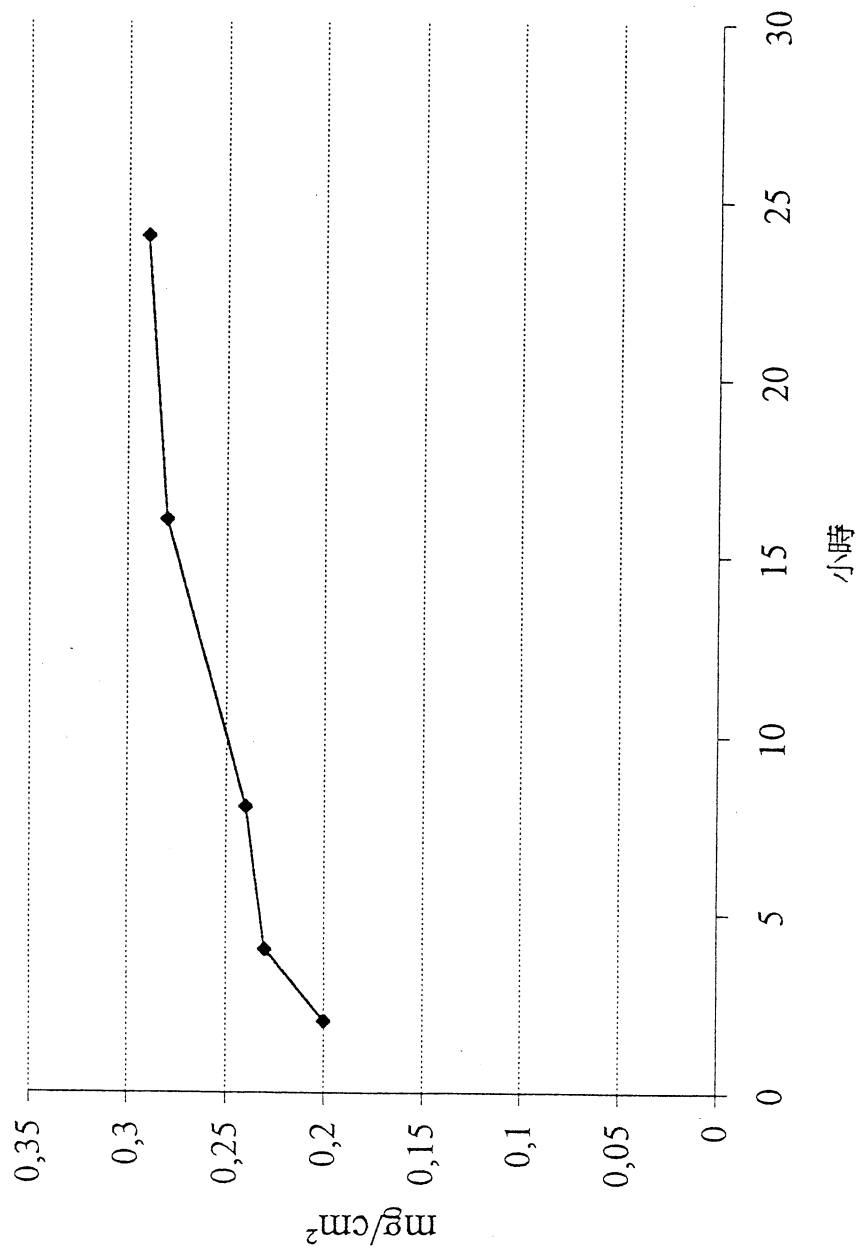


圖 24.

Durotak 387-2516 之 DD01 體外皮膚滲透性  
DD01 之濃度  $0.9\text{mg}/\text{cm}^2$ 。塗層重量約  $110\text{g}/\text{m}^2$

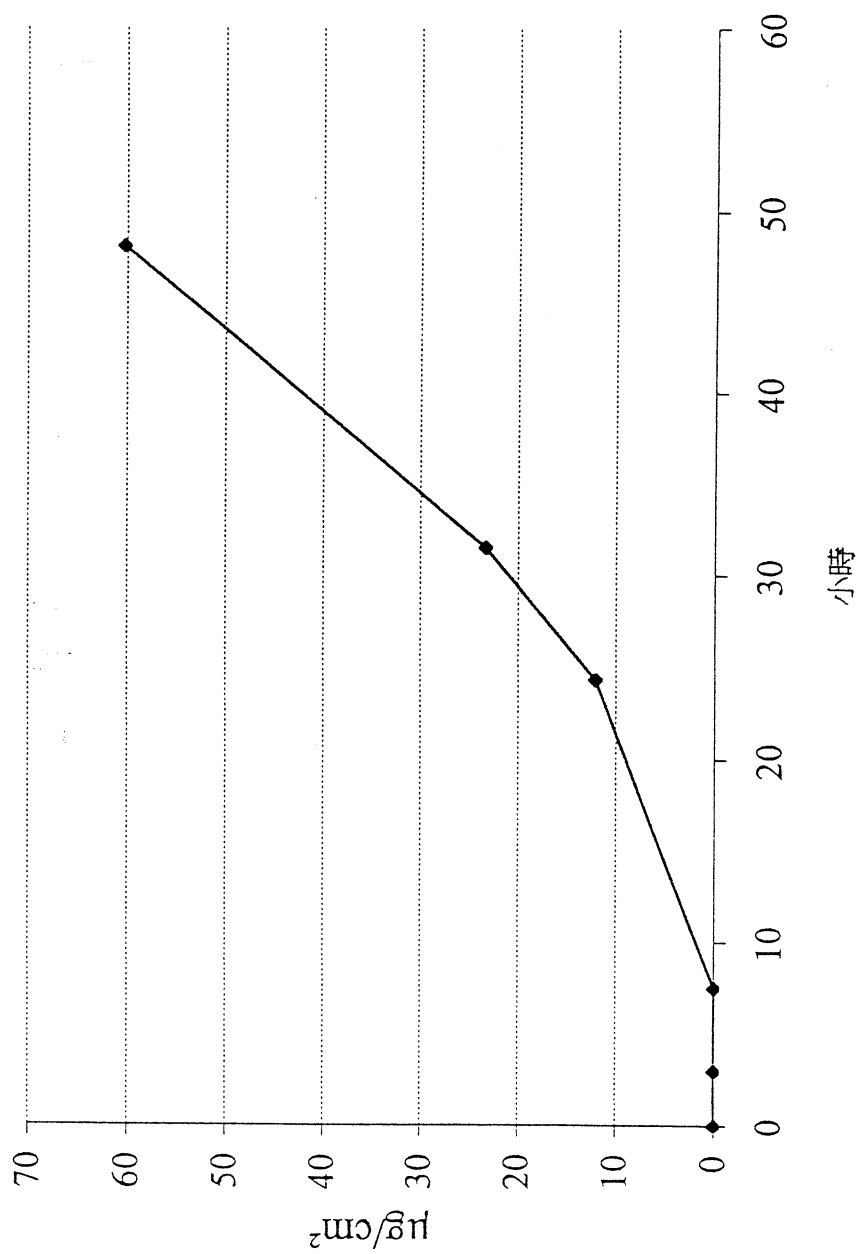


圖 25.

多層敷劑之托特羅定鹼體外溶解性

托特羅定鹼濃度約  $1.6\text{mg}/\text{cm}^2$ 。塗層重量約  $100\text{g}/\text{m}^2$

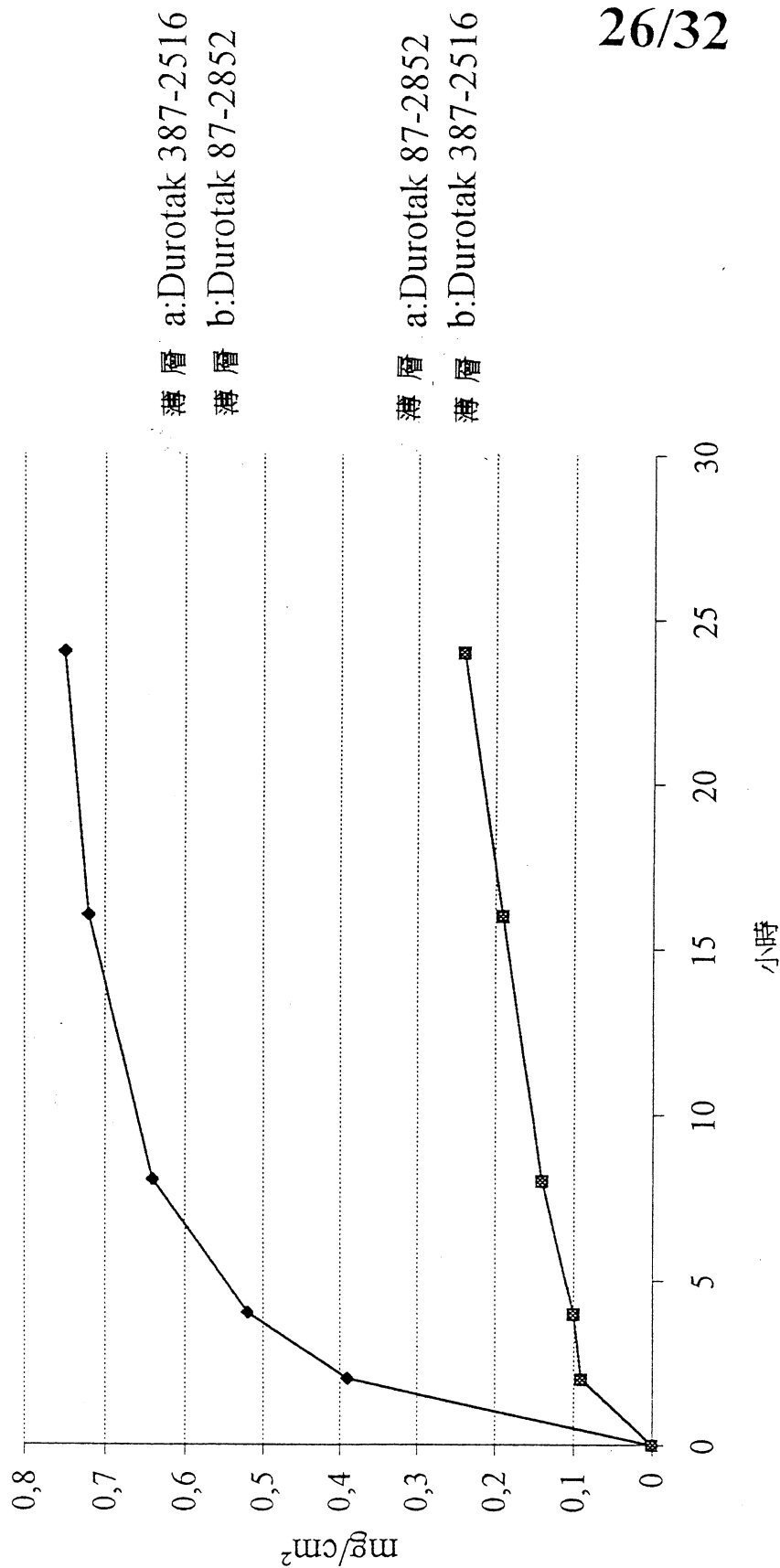


圖 26.

多層敷劑之托特羅定鹼體外皮滲透性

托特羅定鹼濃度約  $1.6\text{mg}/\text{cm}^2$ 。塗層重量約  $100\text{g}/\text{m}^2$

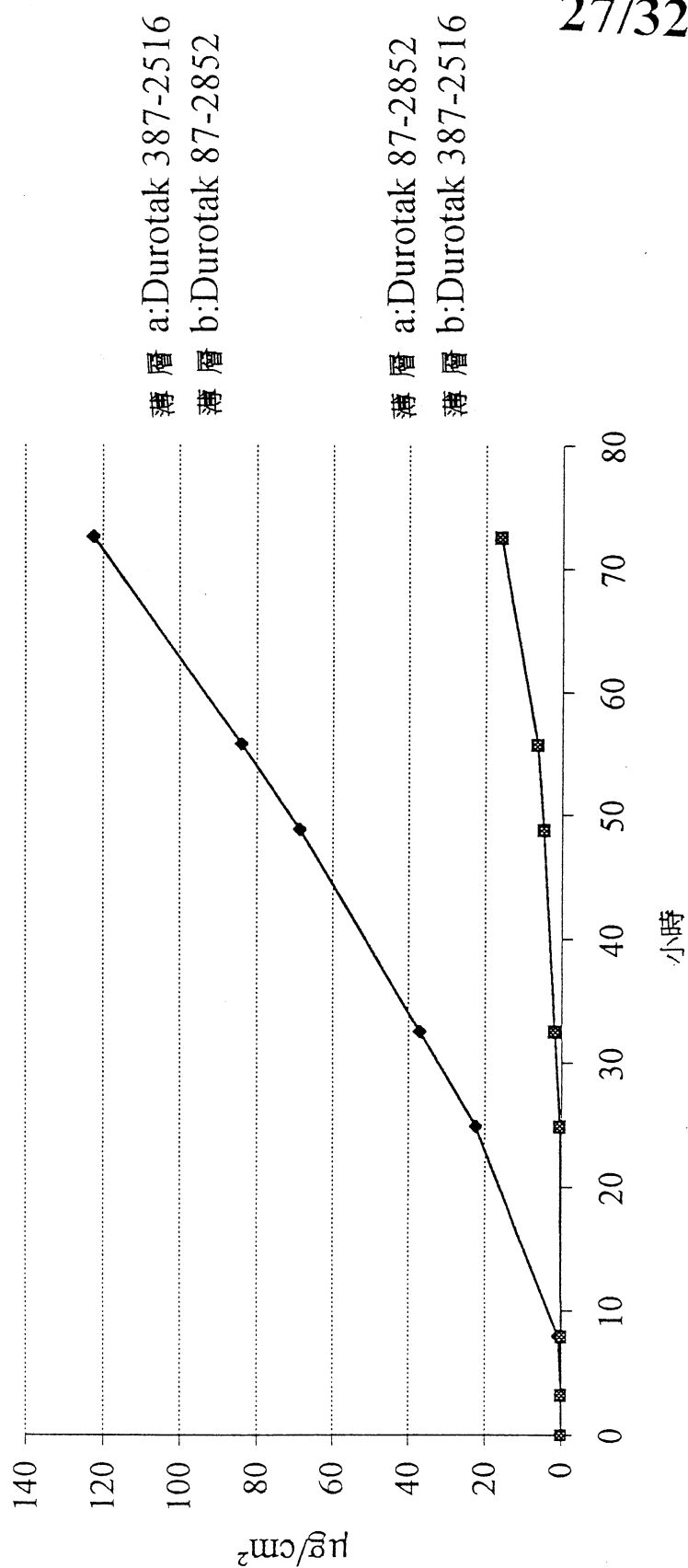


圖 27.

聚矽氧粘著劑(PSA-9839)之托特羅定鹼體外溶解性  
托特羅定鹼濃度約  $1.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 。塗層重量約  $150\text{g}/\text{m}^2$

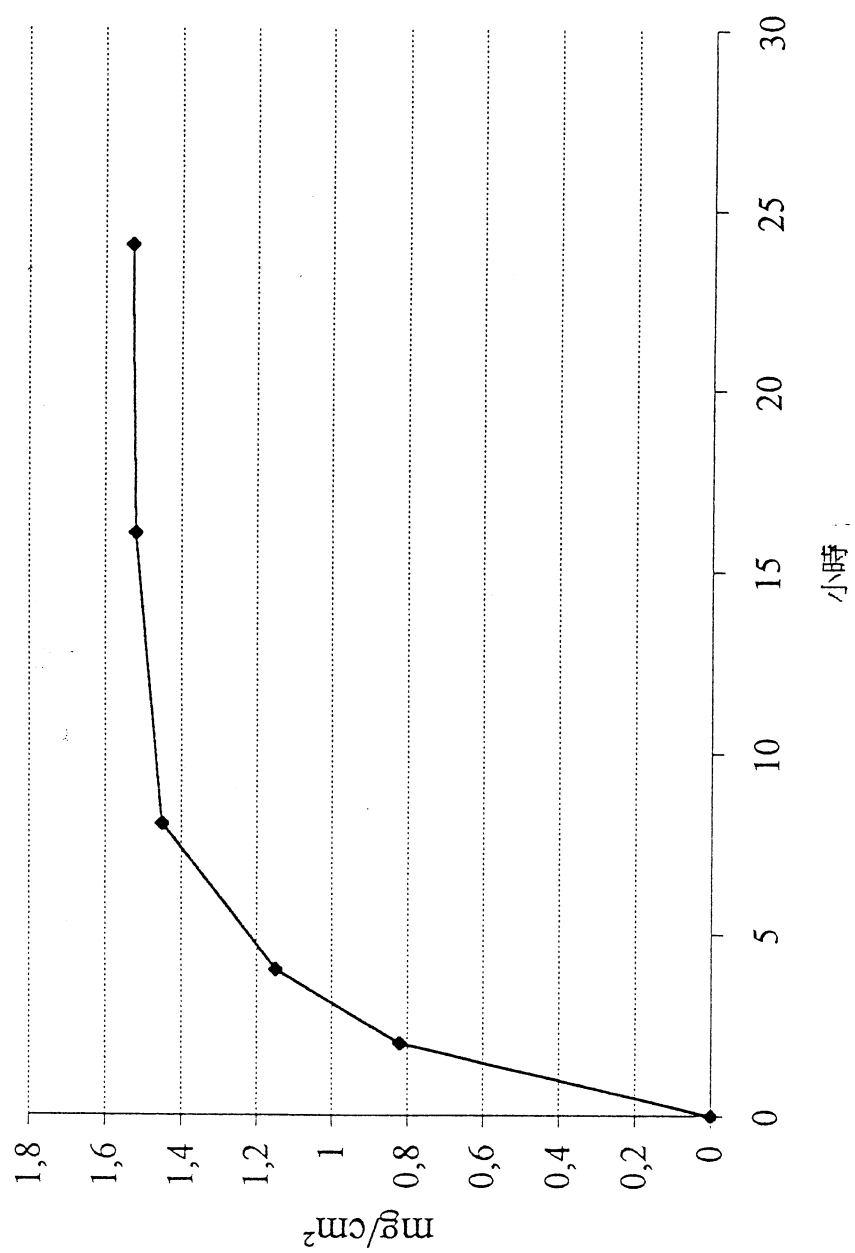


圖 28.

聚矽氧粘著劑(PSA-9839)之體外皮膚滲透性  
托特羅定鹼濃度約  $1.5\text{mg}/\text{cm}^2$ ，塗層重量約  $150\text{g}/\text{m}^2$

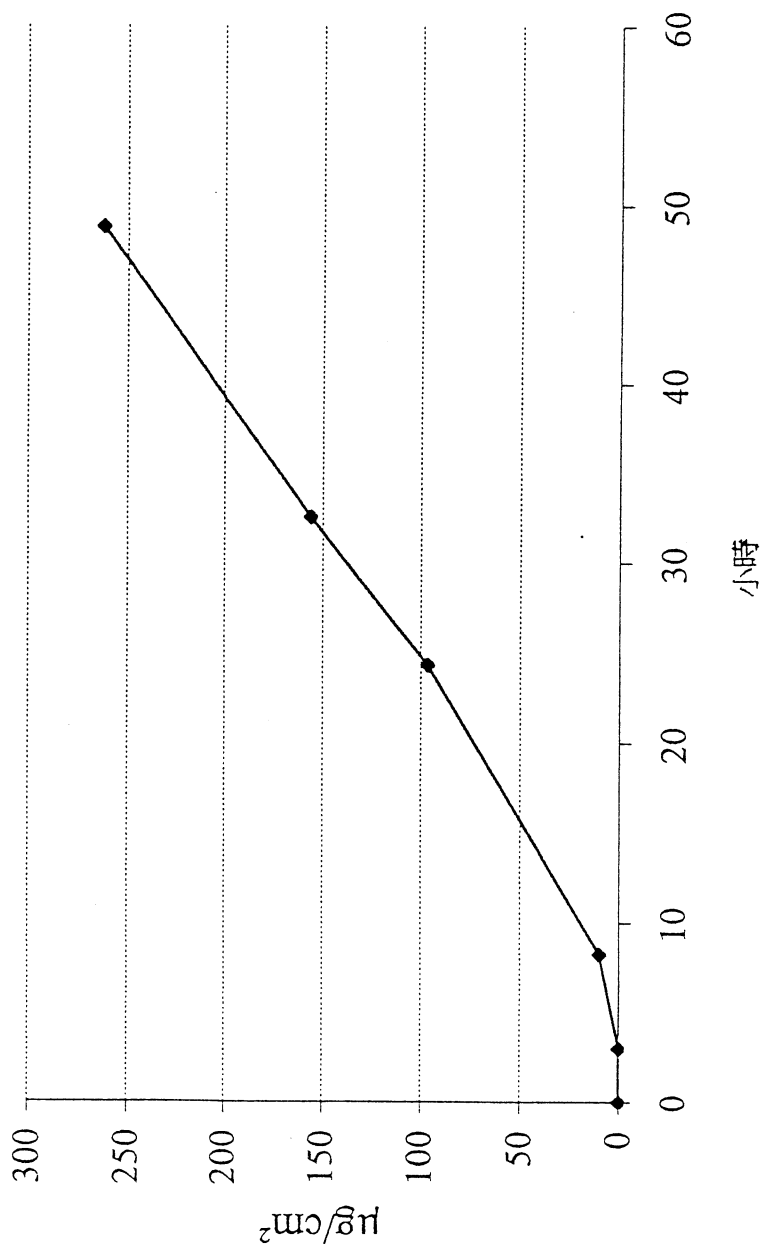


圖 29.

Durotak 387-2516(非閉塞性背襯薄膜)之托特羅定鹼體外皮膚滲透性  
托特羅定鹼濃度約  $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 。塗層重量約  $115\text{g}/\text{m}^2$

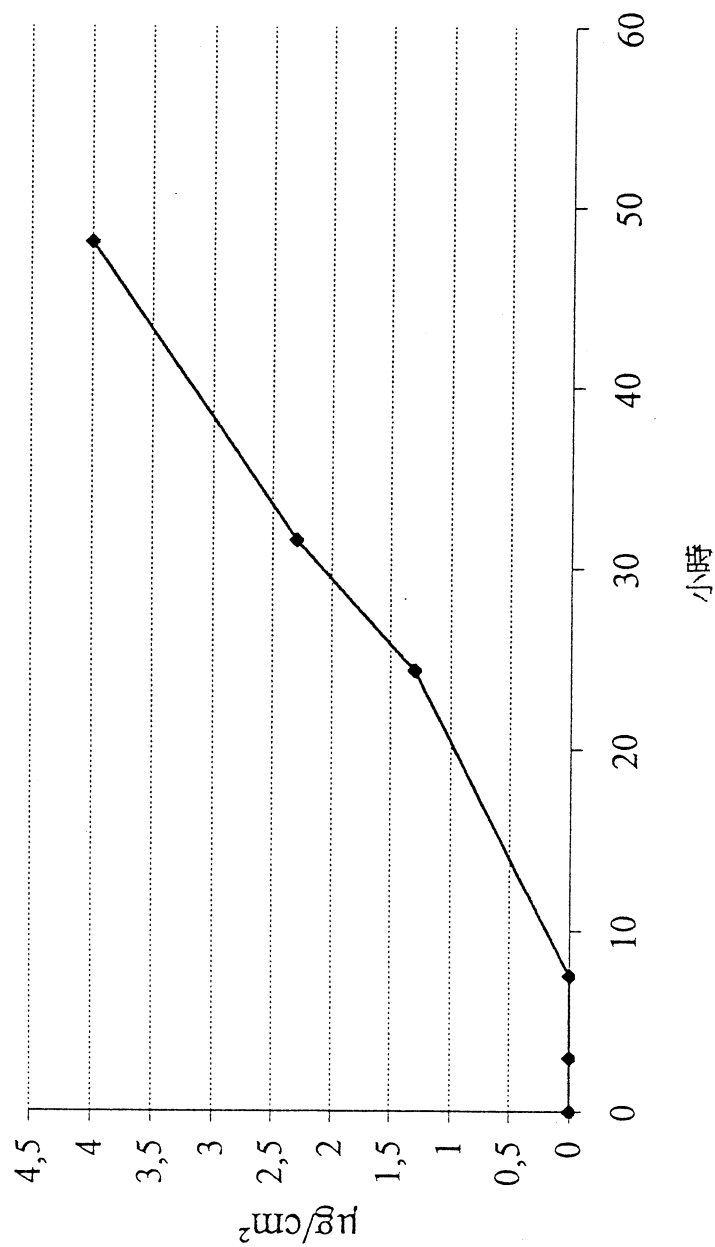


圖 30.

儲存敷劑之托羅定鹼之體外溶解性 托特羅定濃度  $1.4\text{mg}/\text{cm}^2$

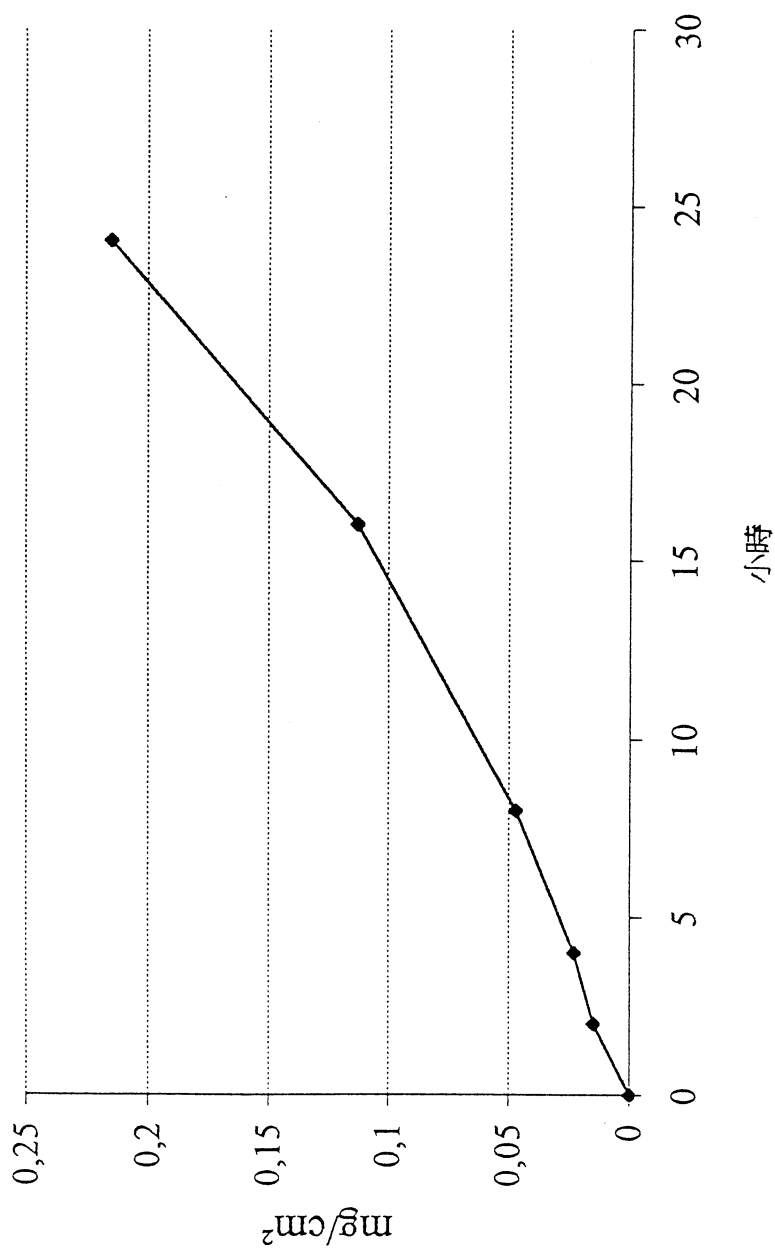


圖 31.

施加 15cm<sup>2</sup> 及 30cm<sup>2</sup> 敷劑後之活性部分中間血清濃度(施加 0-36 小時)

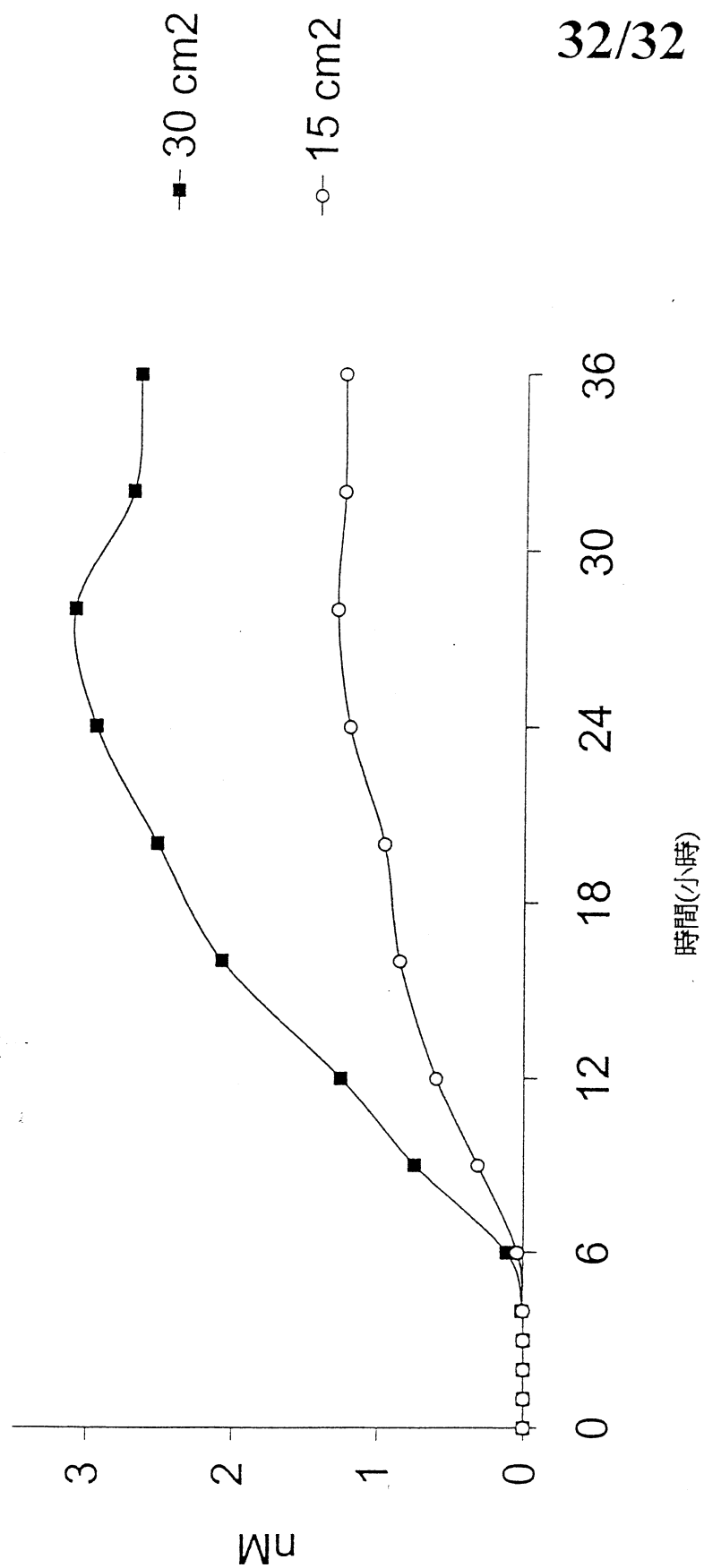
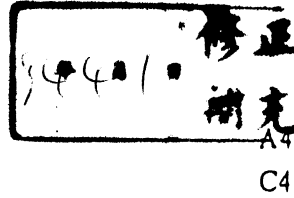


圖 32.

|      |                |
|------|----------------|
| 申請日期 | 88 年 8 月 27 日  |
| 案 號  | 88114752       |
| 類 別  | AGK9/60. 31/13 |

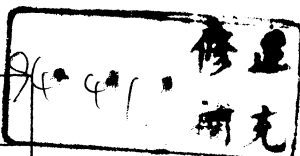
(以上各欄由本局填註)



# 發明專利說明書

|             |               |                                                                                                                                     |
|-------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱  | 中 文           | 作為抗毒蕈鹼劑用於治療膀胱活動過度之以經皮方式給藥的托特羅定 (TOLTERODINE)                                                                                        |
|             | 英 文           | Transdermally administered tolterodine as anti-muscarinic agent for the treatment of overactive bladder                             |
| 二、發明<br>創作人 | 姓 名           | (1) 連 歐洛傑可布森 Orup Jacobsen, Lene<br>(2) 布 奎爾嘉 Kreilgard, Bo<br>(3) 烏拉 賀克 Hoeck, Ulla                                                |
|             | 國 籍           | (1) 丹麥堅托夫特市柏加斯威路一〇五號<br>Brogardsvej 105, DK-2820 Gentofte, Denmark                                                                  |
|             | 住、居所          | (2) 丹麥喜爾洛得市思美帝威路十八號<br>Smedievej 18, DK-3400 Hillerod, Denmark<br>(3) 丹麥喜爾洛得市奇屋思溫傑路七號<br>Kighusvaenget 7, DK-3400 Hillerod, Denmark |
| 三、申請人       | 姓 名<br>(名稱)   | (1) 輝瑞健康公司<br>Pfizer Health AB                                                                                                      |
|             | 國 籍           | (1) 瑞典                                                                                                                              |
|             | 住、居所<br>(事務所) | (1) 瑞典斯德哥爾摩<br>SE-112 87 Stockholm, Sweden                                                                                          |
|             | 代 表 人<br>姓 名  | (1) 格洛佛 福樂二世 Fuller, Jr., Grover F.                                                                                                 |

|      |                 |
|------|-----------------|
| 申請日期 | 88 年 8 月 27 日   |
| 案 號  | 88114752        |
| 類 別  | A61K9/00, 31/13 |



A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

| 發 明 專 利 說 明 書 |               |                                                                       |
|---------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱    | 中 文           |                                                                       |
|               | 英 文           |                                                                       |
| 二、發明人<br>創作   | 姓 名           | (4) 海勒 克里斯坦森 Kristensen, Helle                                        |
|               | 國 籍           | (4) 丹麥斯嵐久洛普市霖得加路十六號<br>Lindegards Alle 16, DK-3550 Slangerup, Denmark |
|               | 住、居所          |                                                                       |
|               |               |                                                                       |
| 三、申請人         | 姓 名<br>(名稱)   |                                                                       |
|               | 國 籍           |                                                                       |
|               | 住、居所<br>(事務所) |                                                                       |
|               | 代 表 人<br>姓 名  |                                                                       |

裝

訂

線

## 五、發明說明( )

### 發明範疇

本發明有關一種經皮給用托特羅定 (TOLTERODINE) 之裝置，視情況包括其鹽類、前驅藥物及代謝物，有關托特羅定 (TOLTERODINE) 視情況包括其鹽類、前驅藥物及代謝物於製造經皮給藥而用以達成對抗膀胱活動過度之效果的用途，及有關藉著經皮給用托特羅定 (TOLTERODINE) 視情況包括其鹽類、前驅藥物及代謝物以治療膀胱過度活動之方法。

### 發明背景

托特羅定 (TOLTERODINE) 係為用以治療膀胱活動過度之有效而安全的化合物。托特羅定 (TOLTERODINE) 之合成及其用以治療膀胱過度活動之用途係揭示於 U S 5, 382, 600 (Pharmacia & Upjohn AB) 中。於每日兩次 1 或 2 毫克之經口劑量下得到最佳之藥效／副作用曲線。高藥效 (導致低臨床有效血清濃度) 及相對短半衰期 (於大部分族群體內係約 2 小時，即徹底代謝物，E M s) 使托特羅定 (TOLTERODINE) 成為敷劑調配物可能之候選材料。其他支撐該敷劑原理之可行性之性質係為該膀胱活動過度係為血清濃度曲線平坦之症狀，而已知抗毒蕁鹼化合物無法具有耐受性。

托特羅定之分子量為 325.0，而酒石酸鹽為 475.6。鏡像異構純度 > 99 百分比。p K a 值係為 9.87，而於水中之溶解度係約 11 毫克／毫升 (室溫

## 五、發明說明(4)

類似性。

如下文所詳述，就先前技藝而言，本發明既新穎又具有發明性。

#### 發明之目的

使用托特羅定作為活性成分之經皮調配物提供一種經口路徑之錠劑調配物之替代選擇。在保持臨床效果之情況下，因為給藥間隔期間之血清濃度更為固定，而存在有使副作用大幅低於即釋型錠劑之可能性。

經皮輸送路徑避免擴大釋放型經口給藥形式劑量迅速排空的危險。而且，因以下因素而使患者依從性增加

- 老年人及孩童於吞嚥經口劑型可能有困難
- 患者可目視觀察其攝取藥物（與不記得是否已吞服錠劑之情況相反）
- 可一日給藥一次
- 使用敷劑可給藥數日。

總而言之，此等效果增加患者之方便性及依從性。

是故，本發明第一個目的係提出一種經皮給用托特羅定（TOLTERODINE）之裝置，視情況包括其鹽類、前驅藥物及代謝物，以達成對抗膀胱活動過度（包括逼肌不穩定、逼肌反射亢進、頻率、尿急及推進失禁）之效果。可給藥於人類或動物。該給藥可於不使用促進劑之下進行。

本發明第二個目的係提出一種具有對抗膀胱活動過度之效果之化合物的用途，包括托特羅定（TOLTERODINE）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明 ( 9 )

Wick 未述及之第五種重要類型係為離子透入型，其係為電動型經皮裝置之主要機制。使用該離子透入型時，使用電位梯度以使藥物穿透皮膚－細節參照例如 Singh P 等人，藥物輸送中之離子透入：基本壓理及應用，Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 1994;11:161-213。

此外，可使用電穿孔化 ( electroporation ) 、電滲透、電併入及噴射注射。

電穿孔化係藉著施加短暫 ( 毫秒 ) 電脈衝而於脂質雙層膜中產生短暫之含水微孔 ( Prausnitz MR 等人, Proc Int Symp Control. Rel Biact Mater 1993;20:95-95 ) 。藉著使用電穿孔化，可改變皮膚之滲透性，而降低藥物輸送之阻力。電穿孔化係與離子透入結合使用於經皮藥物輸送中 ( Bommannan D 等人, Pharm Res 1994;11:1809 -1814, Prausnitz MR 等人, Proc Na Acad Sci USA 1993; 90: 10504-10508, 及 Riviere JE 等人, J Controlled Release 1995; 36:299-233 ) 。此等情況下，高電壓之短暫 ( 數毫秒 ) 脈衝改變皮膚滲透性，使後續之離子透入順利地進行。

使用電滲透時，電場產生水之對流，而輸送親水性化合物。與電穿孔化有密切關係的是電併入，但此時係將粒子 ( 中心體，脂質體 ) 置於皮膚表面，之後使用高電壓電脈衝 ( Riviere JE 及 Heit MC. Pharm Res 1997 ; 14 : 687-697 ) 。

噴射注射可於粉末及液體情況下使用 ( Muddle AG 等人, Proc Int Symp Control. Rel Biact Mater 1997:24: 713-714

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

供托特羅定使用之各種載體及媒質皆可使用於該經皮給藥中。其中一種載體係為環糊精，尤其是 $\beta$ -環糊精。

訂

## 六、申請專利範圍

附件 4A：第 88114752 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 94 年 5 月 16 日修正

## 1. 一種用於經皮給藥之裝置，包括：

至少一種在活體 (living body) 內就對抗膀胱活動過度具有治療效果之化合物，其係選自由(R)-托特羅定或其消旋物、其鹽類、其前驅藥物、及其代謝物所組成之群組；及

一經皮給藥裝置，係選自儲存型、基質型、藥物於黏著劑中型、多層型、不具薄箔之聚合物系統、離子透入 (iontophoretic) 型、及其組合型、電穿孔 (electroporation) 型、電滲透 (electroosmosis) 型、電併入 (electroincorporation) 型及噴射注射 (jet injection) 型之裝置，其容納該化合物且其所具有之該至少一種化合物的每小時通率係由約 0.1 微克／小時／厘米<sup>2</sup>至約 100 微克／小時／厘米<sup>2</sup>。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於托特羅定基本上係為 R-異構形式。

3. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於托特羅定基本上係為消旋形式。

4. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於該(R)-托特羅定係為托特羅定代謝物(R)-N,N-二異丙基-3-(2-羥基-5-羥甲基苯基)-3-苯基丙胺。

5. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

特徵在於其托特羅定充填量係由約 0.1 毫克／厘米<sup>2</sup>至約 5 毫克／厘米<sup>2</sup>。

6. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於其面積係約 2 平方厘米至約 100 平方厘米。

7. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於其輸送該至少一種化合物歷經一段預定之期間。

8. 一種用於經皮給藥之裝置，包括：

至少一種在活體（living body）內就對抗膀胱活動過度具有治療效果之化合物，其係選自由(R)-托特羅定或其消旋物、其鹽類、其前驅藥物、及其代謝物所組成之群組，其中該至少一種化合物係與環糊精複合；及

一經皮給藥裝置，係選自儲存型、基質型、藥物於黏著劑中型、多層型、不具薄箔之聚合物系統、離子透入（iontophoretic）型、及其組合型、電穿孔（electroporation）型、電滲透（electroosmosis）型、電併入（electroincorporation）型及噴射注射（jet injection）型之裝置，其容納該化合物且其所具有之該至少一種化合物的每小時通率係由約 0.1 微克／小時／厘米<sup>2</sup>至約 100 微克／小時／厘米<sup>2</sup>。

9. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於其釋藥型線係為當於日間或夜間之適當時間施加於皮膚上時，會投與托特羅定使得托特羅定之治療有效全身濃度主要係存在於日間及夜間最需要對抗膀胱活動過度之期間。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

修正  
94.5.16 補充

## 六、申請專利範圍

10. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於其另外包含一促進經皮滲透之物質。

11. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於其另外包含一降低刺激反應之物質。

12. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於其係為閉塞性。

13. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其另外包含至少一種藥學上可接受之載體。

14. 如申請專利範圍第 4 項之用於經皮給藥之裝置，其另外包含托特羅定。

15. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於該裝置為藥物於黏著劑中型或儲存型之裝置。

16. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於該裝置為藥物於黏著劑中型裝置與儲存型裝置之組合型。

17. 如申請專利範圍第 1 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於其所具有之該至少一種化合物的每小時通率係由約 0.2 微克／小時／厘米<sup>2</sup> 至約 35 微克／小時／厘米<sup>2</sup>。

18. 如申請專利範圍第 6 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於其面積係約 5 平方厘米至約 30 平方厘米。

19. 如申請專利範圍第 7 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於其輸送該至少一種化合物歷經 12、24、或 48 小時。

20. 如申請專利範圍第 7 項之用於經皮給藥之裝置，其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

94.5.16

## 六、申請專利範圍

特徵在於其輸送該至少一種化合物歷經至長達 7 日或 14 日

21. 如申請專利範圍第 8 項之用於經皮給藥之裝置，其特徵在於該環糊精為  $\beta$ -環糊精。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂