

五、發明說明 (1)

詳細說明

相關申請案之交叉參考文獻

依據 35 U.S.C. § 119(e)，本申請案主張優先於 2001 年 3 月 12 日申請之美國臨時專利申請案序號第 5 60/275,213 號之權利；其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

前言

發明範圍

10 本發明之範圍為緩釋型過敏性誘導劑。

發明背景

近年來，全世界患有人類免疫缺乏症病毒(HIV)之患者人數急遽上升，已達約 3300 萬人(WHO, 1998 年底)。為了
15 對抗此洪流，而急速發展出 HIV 之疫苗，然而，由於病毒在感染後會發生組態突變(此係 HIV 特色)，因此尚無法發現準確之疫苗。此外，儘管已發展出多種 HIV 之醫療性醫藥，但沒有一種可完全治癒 HIV。此外，現行之 AIDS 藥物(蛋白酶抑制劑、非核苷逆轉錄酶抑制劑、核苷逆轉錄
20 酶抑制劑，等等)採行之技術複雜。長期投與此等藥物會使患者承受長期副作用，如：貧血、周邊神經炎、胰炎、噁心及頭痛。此外，亦無法排除長期投藥後產生抗藥性之可能性。現行療法之另一項缺點為費用，目前治療 HIV 之藥物費用相當高，通常每人每年需\$15,000 至\$20,000 之

五、發明說明(2)

間，必定限制患者取得的機會。

可替代目前 HIV 療法之一種有效藥劑為緩釋型過敏性(DTH)誘導劑，這種藥劑已經研究作為一種免疫調節劑，其藉由提高 HIV 患者體內免疫系統細胞活性而誘發免疫反應。緩釋型過敏性誘導劑為當與人類皮膚接觸時，會誘導 4 型過敏性之物質，其包括三硝基苯磺酸、苦基氯(PC)、2,4-二硝基氯苯(DNFB)、及 1-氯-2,4-二硝基苯(DNCB)。其中 DNCB 可廣泛用於治療 HIV 及免疫研究，本發明則著重於在多項具體實施例中，以 DNCB 作為 DTH 誘導劑，其更詳細說明於下文中。

德國在第二次世界大戰以前即發現了 DNCB。美國在 1950 年代進行之研究證明 DNCB 無致癌性。後來在 1970 年代，以各種不同動物進行安全性研究。DNCB 一般已知為人類之強力緩釋性誘導過敏反應之皮膚刺激劑，而且特別用於皮膚疾病之免疫試驗。

DNCB 療法於 HIV 患者之研究早自 1980 年代中期緩緩展開，而 DNCB 療法於 HIV 患者之研究則在 1990 年代前半期才進行，自此之後才申請 DNCB 可有效治療 HIV 之專利權。然而，此專利權並未核准。到了 1990 年代下半期，開始發展出 PCR 分析技術來確認 DNCB 對 HIV 患者之效力。此外，DNCB 早期亦曾探討作為癌症之可能處理法：曾進行局部施用 DNCB 之試驗，以誘導緩釋之過敏反應，藉以利用其免疫誘導能力。然而，這些發現並未付諸實際用途。此外，DNCB 已特別用於治療疣。

五、發明說明（3）

近年來已採用 DNCB 治療 HIV 患者之方法，其作法為使 DNCB 溶於丙酮溶劑中，以所得產物浸泡紗布類布料，然後施用至皮膚上。此局部用製劑隨後乾燥，覆蓋，然後靜置數小時（典型為至少 8 小時）。這種長期施用時間
5 表示 HIV 患者活動需受限制至少 8 小時，係一段相當長時間，阻礙了患者享有與健康人相同生活品質之機會。

因此，極需發展一種局部 DTH 誘導劑組合物，其可在短時間內有效率地傳送有效量 DTH 誘導劑給宿主。

10 相關文獻

相關文獻包括：Stricker et al. Dendritic cells and dinitrochlorobenzene (DNCB): A new treatment approach to AIDS. Immunol Letters 1991; 29:191-196; Stricker et al. Pilot study of topical dinitrochlorobenzene (DNCB) in human
15 immuno deficiency virus infection. Immunol Letters 1993; 36:1-6; Stricker et al. Topical dinitrochlorobenzene in HIV disease. J Am Acad Dermatol 1993; 28:796-797; Stricker et al. Clinical and immunologic evaluation of HIV-infected patients treated with dinitrochlorobenzene (DNCB). J Am Acad
20 Dermatol 1994; 31:462-466; Stricker RB, Goldberg B, Mills LB, Epstein WL. Improved results of delayed-type hypersensitivity skin testing in HIV-infected patients treated with topical dinitrochlorobenzene (DNCB). J Am Acad Dermatol 1995; 33:608-611; Stricker & Goldberg. Safety of

五、發明說明(6)

在進一步說明本發明之前，咸了解，本發明不受限於下文說明之本發明特定具體實施例，因為特定具體實施例可進行變化，而且仍在附錄之申請專利範圍內。咸了解，其中所採用之名詞係供說明特定具體實施例，並無意加以限制。反之，本發明範圍將由附錄之申請專利範圍建立。

本說明書與附錄之申請專利範圍中，單數名詞包括複數，除非文中另有詳細說明。除非另有詳細定義，否則本文採用之所有技術與科學名詞均如本發明所屬技藝範圍內之習此技藝人士咸了解之相同定義。

10

局部用貼布製劑

如上文已述，本發明係有關緩釋型過敏性誘導劑之局部用貼布製劑。本發明局部用貼布製劑之特徵在於在凝膠粘著性基質中含有有效量緩釋型過敏性誘導劑。圖 1 提出一種根據本發明說明之代表性局部用貼布製劑。如圖 1 所示，此代表性局部用貼布製劑 10 包含出現在擔體 14 上之凝膠粘著性基質 12。下文中將分別說明此等組成份。

作為緩釋型過敏性誘導劑保留層之凝膠粘著性基質係由緩釋型過敏性誘導劑，例如：溶解或勻散於粘著性凝膠基質中組成。“緩釋型過敏性(DTH)誘導劑”指在某個體(如：HIV 患者)內藉由提高體內免疫系統細胞活性誘發免疫反應之免疫調節劑。緩釋型過敏性誘導劑為當與人類皮膚接觸時可誘導 4 型過敏性之物質，其包括(但不限於)：三硝基苯磺酸、苦基氯(PC)、2,4-二硝基氯苯(DNFB)、及

五、發明說明(7)

1-氯-2,4-硝基苯(DNCB)。許多項具體實施例中，緩釋型過敏性誘導劑為 DNCB。

粘著性凝膠基質中 DTH 誘導劑含量足使該製劑施用至患者皮膚表面時，可投與有效量給患者，其更詳細說明於下文中。許多項具體實施例中，粘著性凝膠基質中 DTH 誘導劑含量範圍為約 0.01 至 10.0%(w/w)，有時約 0.05 至 10.0%(w/w)，通常約 0.1 至 5.0%(w/w)，更常約 0.2 至 3.0%(w/w)。

包含如上述 DTH 誘導劑之粘著性凝膠基質係由水溶性高分子量物質、水及保水劑組成。某些具體實施例中，粘著性凝膠基質可尚包含共溶劑，例如：有機共溶劑。此等組成份分別更詳細說明於下文中。

所需之水溶性高分子量物質包括水溶性聚合物，其中所需之聚合物包括(但不限於)：明膠、澱粉、洋菜、甘露聚糖、藻酸、聚丙烯酸、聚丙烯酸酯、糊精、甲基纖維素、甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、纖維素膠質、羧乙烯聚合物、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯膠、金合歡膠、黃耆膠、刺梧桐樹膠、及澱酚丙烯酸鹽共聚物或其他澱粉丙烯酸鈉接枝共聚物。亦可使用此等物質之金屬鹽，及其利用有機或無機交聯劑形成之交聯產物。可使用此等水溶性聚合物突顯粘著性凝膠組合物中所使用其他起始材料之性質與特性，且實際上可只使用一種或組合使用 2 種或更多種。粘著性凝膠基質中水溶性高分子量物質含量範圍通常在約 0.5 至 20%(w/w)，通常約 2

五、發明說明(8)

至 20%(w/w)。

雖然任何方便取用的水均可用為水組成份，但本發明許多項具體實施例中仍最好使用蒸餾水或離子交換水，等等。凝膠粘著劑中水含量足使凝膠粘著劑具有所需物理性質，及改善皮膚之角質層，以便改良 DTH 誘導劑之通透性或滲透性，其中凝膠組合物之水含量範圍一般約 10 至 80%，通常約 30 至 60%(w/w)。

此粘著性凝膠組合物之保水劑為任何可以至少減少粘著性凝膠基質中所含水份蒸發，以使粘著性凝膠基質中水含量在製劑之保存與使用期間即使不在恆定程度，亦至少保持實質上恆定之程度。本組合物可採用一種或多種保水劑，其中粘著性凝膠基質中保水劑含量範圍約 1 至 70%重量比，以 10 至 60%重量比更佳。合適之保水劑實例包括(但不限於)：一種或多種多價或多元羥基糖或醇類，如：甘油、山梨糖醇、丙二醇、二乙二醇、1,3-丁二醇、及乙二醇，等等。

此外，此凝膠基質組合物亦可包括共溶劑，其中該共溶劑通常為有機共溶劑。所需之 DNCB 共溶劑實例包括(但不限於)：N-甲基-2-吡咯烷酮、優樂散(crotamiton)、乙醇、甲醇、聚乙二醇(例如：低分子量聚乙二醇，如：PEG 600 或以下，例如：500、400、300、200、100，等等及其摻合物)及丙酮，其中以 N-甲基-2-吡咯烷酮、聚乙二醇及優樂散特別佳。共溶劑可由單純組成份組成或組合使用二種或多種組成份。

五、發明說明 (10)

氣及其他試劑通過之材料，亦即該包裝包括濕氣／氧氣阻隔材料。任何合適之阻隔材料均可使用，其中所需之阻隔材料包括金屬層，例如：鋁，其中許多項具體實施例中，阻隔層為鋁層。此阻隔層之厚度足以提供阻隔功能，其中
5 典型厚度範圍為約 5 至 15 μm ，通常約 6 至 10 μm 。許多項具體實施例中，該包裝為阻隔層之層壓層與另一層或多層之例如：聚合物層、紙層，等等組合。本發明貼布製劑可使用之代表性之含鋁包裝係由 Dainippon Printing Co., Ltd. (日本京都)售出。

- 10 局部用貼布製劑可使用任何方便之方法製造。其中一種製造本發明貼布之方便方法包括經由均勻混合上述成份後，製成凝膠粘著劑糊狀物，然後將糊狀物塗在擔體上，所得產物再切割成指定大小，得到所需之局部用貼布製劑。所得之局部用貼布製劑經過加熱密封，典型地係使用
15 含有如上述鋁層之包裝材料，將數張貼布製劑密封在一個包裝內，以得到密封之局部用貼布。有關其製造方法之更詳細說明可參見美國專利案第 5,827,529 號；其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

- 在代表性製造方法中，本發明所採用之基質係採用混合機利用上述任何方便方法均勻混合上述成份形成糊狀物，然後利用塗佈機塗佈在襯墊或擔體材料之背面。如上
20 已述，擔體材料可為例如：紙，或由 PET 或 PP 或某些其他聚酯纖維製成之織布或不織布。然後以聚酯(如：PET 或 PP)脫釋膜覆蓋保護表面。這些步驟均示於圖 2。

五、發明說明 (11)

所得產物再切割成指定大小，得到所需之局部用貼布製劑組合物。貼布形狀可以變化，其中代表性形狀包括方形、長方形、橢圓形、圓形，等等。貼布大小亦可以變化，許多項具體實施例中，其大小範圍在約 1 至 200cm²，
5 例如：25cm²。最終局部用貼布中之基質重量應為 300 至 1500g/m²，以 600 至 1000g/m² 較佳。此水溶性局部用貼布製劑則利用熱封法包裝在含有一層鋁之包裝材料中，得到終產物，如圖 3 所示。

應注意，上述製造方法僅為代表性方法。任何可產生
10 如上述本發明局部用貼布製劑之方便方法均可採用。

貼布製劑之使用方法

本發明貼布製劑可用於局部傳送 DTH 誘導劑，例如：DN CB 給宿主。“局部傳送”一詞指經由皮膚吸收之
15 傳送法。使用本發明局部用貼布製劑局部投與 DTH 誘導劑給宿主時，局部用製劑係施用至皮膚表面，並保持在施用位置一段時間，使之足以傳送所需量之 DTH 誘導劑給宿主。在許多項具體實施例中，傳送所需藥劑量所需之時間不長，一般不超過約 60 分鐘，通常不超過約 30 分鐘，
20 許多項具體實施例中不超過約 15 分鐘。然而，許多項具體實施例中，製劑保持在施用位置上之時間至少約 1 分鐘，通常至少約 3 分鐘，更常為至少約 5 分鐘。

貼布可投與任何方便之局部位置。所需之局部位置包括(但不限於)：手臂、腿部、軀幹，等等。局部用貼布製

五、發明說明 (12)

劑施用後所覆蓋之表面積必須足以提供所需投藥量，且許多項具體實施例中，其表面積為約 1 至 200cm² 範圍內，許多項具體實施例中，其表面積為約 10 至 100cm²，通常約 20 至 50cm²，例如：25cm²。操作本方法時，局部用貼布可以施用一次或在一段指定時間內，例如在治療病症期間，施用多次，其中在指定時間內投與多次貼布之療程可為以日計、以週計、以雙週計、以月計，等等。

用途

10 上述貼布及其任何施用方法均需要將 DTH 誘導劑投與宿主。一般而言，此等宿主為“哺乳動物”，其中此等名詞廣泛用於說明屬於哺乳動物綱之生物體，包括食肉動物目(例如：狗與貓)、啮齒動物目(例如：小白鼠、天竺鼠及大老鼠)及靈長目(例如：人類、黑猩猩及猴子)。許多項
15 具體實施例中，宿主為人類。

許多項具體實施例中，本發明方法可用於治療病症。治療一詞指至少減輕與宿主所罹患病症有關之症狀，其中採用“減輕”一詞廣義地指至少降低某參數之強度，例如與所治療病症有關之症狀之強度，如：病毒量或其相關副作用。因此，治療亦包括某病症或至少與之相關之症狀已
20 完全抑制，例如：阻止其發生，或已停止，例如：結束，因此宿主不必再承受病症或該病症特有之症狀。因此，治療包括治癒及處理某病症。

許多項具體實施例中，根據本發明所治療之病症為慢

五、發明說明 (13)

性疾病。該慢性疾病包括(但不限於)：慢性疲勞症候群、全身紅斑性狼瘡、麻風、萊仕曼體病、與出現細胞內病原劑(例如：病毒、細菌)有關之疾病，如：巨細胞病毒、念珠菌、囊球菌、肺胞虫，等等。

- 5 特別指本發明於治療(例如：處理)免疫受損病症上之用途，特定言之，與 HIV 有關之病症，例如：AIDS。與 HIV 有關疾病之治療指改善生活品質，例如：減輕其中一種或多種症狀，降低機會性感染之發生，等等。以 HIV 病症之相關定量參數而言，本發明可用於減少病毒量及／或
- 10 提高天然殺手細胞族群，同時改變 CD4 細胞與 CD8 細胞中至少一種之族群。當施用時間不超過 15 分鐘時，即可改變此等定量參數。

套組

- 本發明亦提供套組，其中至少包括一種或多種如上述
- 15 DTH 誘導劑局部用貼布製劑。套組中該局部用貼布製劑可如上述說明，含在包裝中。套組之局部用貼布主要含在個別袋內或類似容器內，以保存貼布之組合物至使用時為止。該套組通常亦包括說明書，指示如何使用貼布使 DTH 誘導劑傳送至宿主之方法，其中該說明書主要包括有關施用貼布位置、投藥療程，等等資訊。某些具體實施例中，
- 20 本套組包括說明書，指示如何使用貼布中之 DTH 誘導劑來治療特定病症。該說明書通常記錄在合適之記錄媒介上。例如：說明書可印在底材上，如：紙或塑膠，等等。因此，說明書可呈包裝插頁含在套組中，呈標籤含在套組

五、發明說明 (14)

容器或其組成份(亦即與包裝或次包裝有關之組成份)中。其他具體實施例中，說明書可呈電子記錄數據檔案儲存在合適之電腦讀取儲存介質中，例如：CD-Rom、硬碟，等等。

- 5 下列操作實例與對照實例僅供說明用，並未加以限制。

實例

下文出示實用實例與對照實例，但並未限制其製造方法。

10

I、局部用貼布製法

- 實用實例 A：一種含有 2% DNCB 之水溶性聚合物局部用貼布製劑。取 2% DNCB 溶於 N-甲基-2-吡咯烷酮中，之後均勻混合其成份，調成糊狀物，然後塗在 PET 不織布上，重量為 850g/m^2 ；所得產物再與 PP 膜層壓，然後切割成 5 平方公分。最後，取各 DNCB 貼布分別於含鋁箔之包裝材料中熱封，得到完成產品。見圖 2 與 3。
- 15

- 安慰劑 A：改用水替代實用實例中 DNCB 之水溶性聚合物局部用貼布製劑。各成份均勻混合，調成糊狀物，然後塗在 PET 不織布上，重量為 850g/m^2 ；所得產物再與 PP 膜層壓，然後切割成 5 平方公分。最後取各安慰劑貼布於含鋁箔之包裝材料中密封，得到完成產品。見圖 2 與 3。
- 20
- 表 1 綜合說明實用組合物與安慰劑組合物之內容物。

五、發明說明 (16)

為 100%來比較表示，示於表 2。

表 2

	初始	1 個月後	3 個月後	6 個月後	9 個月後
DNCB 含量	100%	99.5%	99.2%	99.0%	99.1%

5 III、變色試驗

測定變色程度來判斷 DNCB 水溶性局部用製劑在實用實例中之安定性。此實驗係於 25℃ 及 60%濕度之環境下進行。其結果以相對於初始數值之變色程度表示，示於表 3。

- 10 顯著差異：3+
- 可見差異：2+
- 輕微差異：+
- 無變化：—

15 表 3

	初始	1 個月後	3 個月後	6 個月後	9 個月後
變色程度	—	+	+	+	+

IV、活性分析法

對 HIV 自願患者施用實用實例之 DNCB 水溶性局部用貼布製劑，探討其對 HIV 之效力。採用安慰劑水溶性局

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
計
線

五、發明說明 (17)

部用貼布製劑進行比較。

對最多 5 位自願者施用貼布製劑 8 小時(1 位)、4 小時(1 位)、及 15 分鐘(3 位)，並於 1 週後抽血分析。利用超敏感性 HIV-1 RNA PCR 分析法測定病毒量(VL)。

5 結果示於下表 4。

表 4

	施用時間	對皮膚之刺激性	CD4		CD8		NK		VL	
			前	後	前	後	前	後	前	後
患者 1	8 小時	G4	110	129	622	632	60	32	45930	71676
患者 2	4 小時	G3	257	248	1379	1562	70	74	<20	<20
患者 3	15 分鐘	G0	107	199	426	637	67	82	85615	1188
患者 4	15 分鐘	G0	253	226	747	767	24	34	23385	5720
患者 5	15 分鐘	G0	14	6	826	303	14	50	581655	68144

*1：CD4 與 CD8；T 細胞次族群：NK，天然殺手細胞；

VL：病毒量(RNA PCR)

10*2 皮膚反應分級

第 4 級(G4)：紅斑，起泡及形成大水泡

第 3 級(G3)：紅斑，起泡；但無大水泡

第 2 級(G2)：紅斑覆蓋整個貼布區；無大水泡

第 1 級(G1)：中度紅斑，覆蓋區域小於整個貼布區

15 第 0 級(G0)：貼布位置反應最小或沒有

V、討論

依據表 2 及 3 可見，水溶性貼布製劑中之 DNCB 安

五、發明說明 (18)

定；其變色程度仍在可用範圍內，且足供實際使用。表 4 顯示患者 1 長期(8 小時)施用 DNCB 水溶性貼布製劑時，出現顯著之皮膚刺激性；CD4 與 CD8 計數提高，但 NK 減少，且 VL 增加。患者 2 之皮膚刺激程度低於患者 1。

- 5 其 NK 數有提高，但 VL 沒有顯著變化。患者 3 至 5 中，施用時間短(15 分鐘)，且沒有皮膚刺激性。然而，CD4 與 CD8 數量出現變化，NK 數顯著提高，VL 大幅下降，清楚地顯示抑制 HIV 血中濃度。由於 DNCB 免疫活化作用歸因於 NK 細胞數提高，因此亦歸因於 VL 下降。依據此訊
- 10 息可知，長期施用 DNCB 水溶性貼布製劑為無意義之作法；只需在皮膚上施用短時間(約 15 分鐘)即可相當有效地對抗 HIV，而且顯然為實際之作法。此外，同時進行之安慰劑實驗中，沒有皮膚刺激性，但對 HIV 絕對沒有效用。此點再次證實 DNCB 之顯著效果。此外，當使用貼布時，
- 15 只需施用至皮膚上短時間，即可治療 AIDS，不會改變患者之生活型態，因此患者可享有與健康人一樣的生活。此外，亦可併用其他 HIV 醫療藥物。有關 DNCB 之副作用研究已進行了一段時間，目前仍無任何會威脅生命之副作用報告，如：致癌性。此外，本發明之 DNCB 水溶性局部
- 20 用貼布製劑只需一週施用一次，因此每人每年之費用約 \$300，遠比其他 HIV 醫療藥物便宜，因此可用於發展中國家。

由上述討論與結果可見，本發明在傳送 DTH 誘導劑上提供許多優點。本發明局部用製劑為有效率及有效之傳

五、發明說明（19）

送媒劑，供投與 DTH 誘導劑給患者，而且只需施用短時間來投與藥劑。此外，本發明局部用貼布製劑可在 25℃ 下安定儲存。本發明製劑代表一種低成本治療許多病症之方式，包括 AIDS。因此，本發明代表一種對相關技藝之顯著貢獻。

本說明書所援引之所有公開文獻與專利案正如個別公開文獻或專利業經明確且個別指明以引用之方式併入本文中一般，係以引用之方式併入本文中。任何公開文獻之引用係為了其於申請日前之揭示內容，而不應視為承認本發明沒資格憑藉先發明而較該公開文獻先存在。

雖然上述發明已利用說明文及實例詳細說明，以供詳細了解，但熟諳此技藝之人士咸了解，可根據本發明之教示，在不偏離附錄之申請專利範圍之本質與範圍內進行某些變化與修飾。

元件代號表

10	局部用貼布製劑
12	凝膠粘著性基質
20 14	擔體
16	脫釋膜

圖 1

10

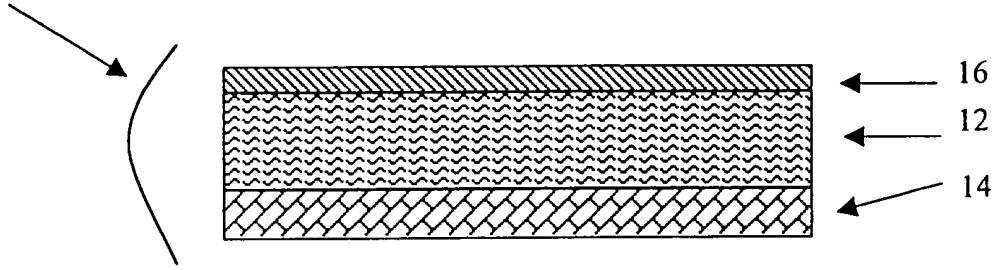


圖 2

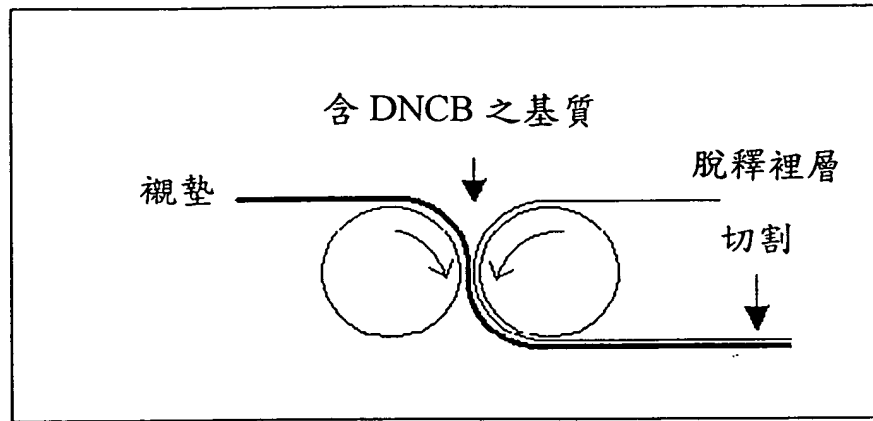
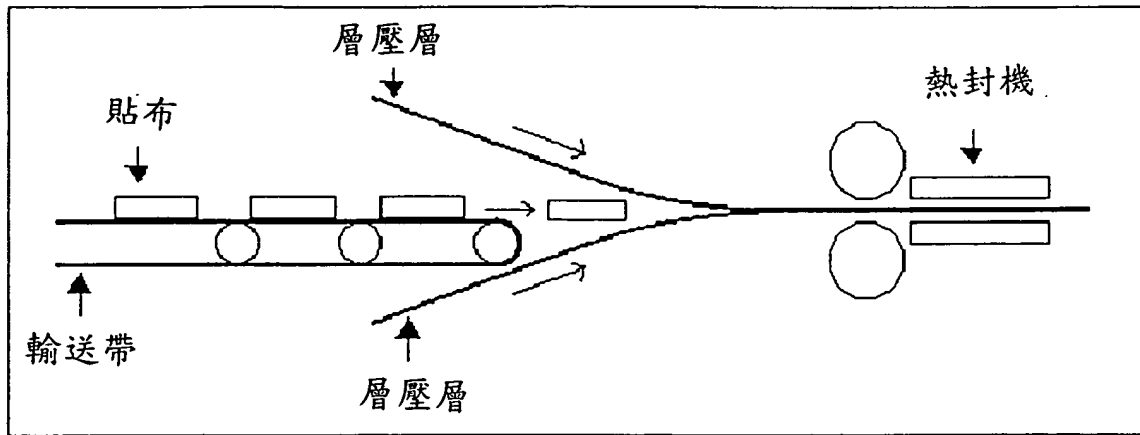


圖 3



申請日期： 91. 3. 11. 案號： 91104442

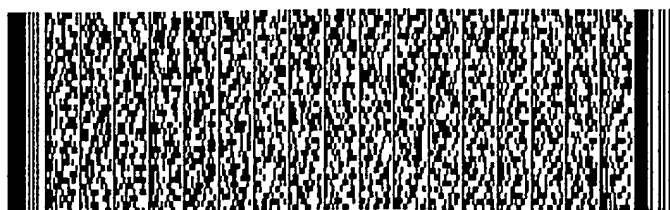
類別： A61K 9/70

專利申請案第 91104442 號
 ROC Patent Appln. No. 91104442
 中文說明書修正第 1, 2 頁 - 附件(五)
 Amended Pages 1, 2 of the Chinese Specification - Encl. (V)
 (民國 99 年 5 月 10 日送呈)
 (Submitted on May 10, 2010)

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	含有緩釋型過敏性誘導劑之局部用貼布製劑及含其之包裝
	英文	Topical patch preparation containing a delayed-type hypersensitivity inducer and package comprising the same
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 須藤重太郎 2. 森一朗
	姓名 (英文)	1. SHUDO, Jutaro 2. MORI, Ichiro
	國籍	1. 日本 2. 日本
	住、居所	1. 美國加州聖約瑟市凡德璧路4829號(4829 Vanderbilt Drive, San Jose, CA 95130, U.S.A.) 2. 美國加州聖約瑟市卡達亞街1570號(1570 Calle De Aida, San Jose, CA 95118, U.S.A.)
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 帝國製藥美國股份有限公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. Teikoku Pharma USA, Inc.
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國加州坎帕市坎登街745-D號(745-D Camden Avenue, Campbell, CA 95008-4146, U.S.A.)
	代表人 姓名 (中文)	1. 莫保羅
	代表人 姓名 (英文)	1. Paul Mori



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

美國 US

2001/03/12 60/275, 213

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明(4)

topical dinitrochlorobenzene. Lancet 1995; 346:1293;
Stricker et al. Improved results of delayed-type
hypersensitivity skin testing in HIV-infected patients treated
with topical dinitrochlorobenzene. J Am Acad Dermatol 1996;
5 35:491-493; Stricker et al. Decrease in viral load associated
with topical dinitrochlorobenzene therapy in HIV disease. Res
Virol 1997; 148:343-348; Traub et al. Topical immune
modulation with dinitrochlorobenzene (DNCB) in HIV
disease: A controlled trial from Brazil. Dermatology 1997;
10 195:369-373; Stricker et al. Topical immune modulation
(TIM): A novel approach to the immunotherapy of systemic
disease. Immunol Letters 1997; 59:145-150; Oracion et al.
DNCB treatment of HIV-infected patients leads to beneficial
immunologic outcomes, reduced viral load, and improved
15 measures of quality-of-life. J Invest Dermatol 1998; 110:476.

發明概要

本發明提出一種局部用貼布製劑，其含有緩釋型過敏
性誘導劑，例如：1-氯-2,4-二硝基苯(DNCB)，及其使用方
20 法，此局部用貼布製劑係由含在擔體上之粘著性凝膠組合
物(其中粘著性凝膠組合物包括緩釋型敏感性誘導劑)、水
溶性聚合物凝膠、水及保水劑組成。使用此局部用貼布製
劑時，將局部用貼布製劑施用至個體之皮膚表面，並保持
在施用位置一段充份時間，足以投與有效量緩釋型過敏性

五、發明說明(5)

誘導劑給該個體，其中這段保持時間典型地不超過約 60 分鐘。本發明已發現多種需要投與緩釋型過敏性誘導劑之用途，其特別適用於治療與 HIV 有關之病症，例如：AIDS。

5

圖式簡單說明

圖 1 提出根據本發明製備之局部用貼布製劑之橫切面圖。

圖 2 與 3 提出製造本發明局部用貼布製劑之方法圖解。

明確具體實施例之說明

本發明提出一種局部用貼布製劑，其含有緩釋型過敏性誘導劑，例如：1-氯-2,4-二硝基苯(DNCB)，及其使用方法，此局部用貼布製劑係由含在擔體上之粘著性凝膠組合物(其中粘著性凝膠組合物包括緩釋型敏感性誘導劑)、水溶性聚合物凝膠、水及保水劑組成。使用此局部用貼布製劑時，將局部用貼布製劑施用至個體之皮膚表面，並保持在施用位置一段充份時間，足以投與有效量緩釋型過敏性誘導劑給該個體，其中這段保持時間典型地不超過約 60 分鐘。本發明已發現多種需要投與緩釋型過敏性誘導劑之用途，其特別適用於治療與 HIV 有關之病症，例如：AIDS。在進一步說明本發明時，首先更詳細說明局部用貼布製劑，然後說明本發明局部用貼布製劑之代表性用途。

五、發明說明 (9)

此外，除了上述成份外，亦可依需要適當地組合使用一般局部用水溶性貼布製劑所採用之各種添加物，包括無機物質如：高嶺土、皂土、及二氧化鈦；防腐劑如：對羥苯甲酸酯；陰離子性、陽離子性、及非離子性界面活性劑；金屬性鋁交聯劑如：氯化鋁、無水氫氧化鋁凝膠，及胺基乙酸二羥基鋁；油類如：荷荷巴油與蓖麻油；螯合劑如：EDTA；pH 調節劑如：蘋果酸、酒石酸、及二異丙醇胺；醇類如：乙醇；保濕劑如：玻尿酸、蘆薈萃物及尿素；及其他香料與著色劑。

10 凝膠基質組合物之 pH 典型地在生理上可接受之範圍內，其中典型 pH 範圍在約 4.0 至 7.0，更典型範圍在約 4.0 至 6.0。

如上已述，含有一種或多種活性成份之粘著性凝膠組合物典型地出現在擔體或襯墊上。擔體通常由可配合人體活動之彈性材料組成，包括例如：各種不織布、織布、高彈性合成纖維(spandex)、法蘭絨或此等材料與聚乙烯膜、聚乙二醇對酞酸酯膜、聚乙烯氯膜、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物膜、聚胺基甲酸酯膜，等等之層壓層。

除了粘著性凝膠組合物及擔體層外，此局部用貼布亦可包括位在襯墊反面凝膠層表面上之脫釋膜 16，以保護凝膠層與環境隔離。此脫釋膜可為任何一般材料，其中代表性脫釋膜包括聚酯，如：PET 或 PP，等等。

許多項具體實施例中，貼布含在密封包裝內。通常，密封包裝係由包裝材料製造，其包括一層可防止濕氣、氧

五、發明說明(15)

表 1

起始材料	操作實例	安慰劑
DNCB	2.0	---
水	49.525	51.525
EDTA	0.1	0.1
對羥苯甲酸甲酯	0.15	0.15
酒石酸	0.7	0.7
聚丙烯酸鈉	5.0	5.0
聚丙烯酸	4.0	4.0
N-甲基-2-吡咯烷酮	2.0	2.0
蓖麻油	2.0	2.0
氫氧化鋁	0.025	0.025
纖維素膠質	4.0	4.0
甘油	20.0	20.0
山梨糖醇	10.0	10.0
高嶺土	0.5	0.5
總量	100.000	100.000
PH	4.5.-5.0	4.5-5.0

* 所有數值均以%(w/w)表示。

II、安定性數據

- 5 實用實例中 DNCB 含量之安定性數據。本實驗係於 25°C 與 60%濕度之環境下進行。其結果以相對於初始數值

四、中文發明摘要（發明之名稱：

含有緩釋型過敏性誘導劑之局部用貼布製劑及含其之包裝

本發明提出一種局部用貼布製劑，其含有緩釋型過敏性誘導劑，例如：1-氯-2,4-二硝基苯(DNCB)，及其使用方法，此局部用貼布製劑係由含在擔體上之粘著性凝膠組合物(其中粘著性凝膠組合物包括緩釋型敏感性誘導劑)、水溶性聚合物凝膠、水及保水劑組成。使用此局部用貼布製劑時，將局部用貼布製劑施用至個體之皮膚表面，並保持在施用位置一段充份時間，足以投與有效量緩釋型過敏性誘導劑給該個體，其中這段保持時間典型地不超過約 60 分鐘。本發明已發現多種需要投與緩釋型過敏性誘導劑之用途，其特別適用於治療與 HIV 有關之病症，例如：AIDS。

英文發明摘要（發明之名稱：

TOPICAL PATCH PREPARATION CONTAINING A DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY INDUCER AND PACKAGE COMPRISING THE SAME

Topical patch preparations that contain a delayed-type hypersensitivity inducer, e.g., 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (DNCB), and methods for using the same are provided. The subject topical patch preparations are made up of an adhesive gel composition that is present on a support, where the adhesive gel composition includes the delayed-type hypersensitivity inducer, a water-soluble polymer gel, water and a water holding agent. In using the subject topical patch preparations, the topical patch preparations are applied to a skin surface of a subject and maintained at the site of application for a period of time sufficient for an effective amount of the delayed-type hypersensitivity inducer to be administered to the subject, where this maintenance period typically does not exceed about 60 minutes. The subject invention finds use in a variety of applications where the administration of a delayed-type hypersensitivity inducer is desired, and is particularly suited for use in the treatment of HIV associated disease conditions, e.g., AIDS.

六、申請專利範圍

(民國 99 年 5 月 10 日送呈)
(Submitted on May 10, 2010)

99. 5. 10
1. 一種緩釋型過敏性誘導劑之局部用貼布製劑，該製劑包含：
交聯粘著性凝膠組合物，其包含選自包括三硝基苯磺酸、苦基氯(PC)、2,4-二硝基氟苯(DNFB)及 1-氯-2,4-硝基苯(DNCB)之緩釋型過敏性誘導劑及
5 水溶性聚合物凝膠；
水；
保水劑；及
擔體；
 - 10 其中該粘著性凝膠組合物中之緩釋型過敏性誘導劑之含量範圍為約 0.01 至 10.0%(w/w)；且水含量範圍為約 10 至 80%(w/w)。
 2. 根據申請專利範圍第 1 項之局部用貼布製劑，其中該緩釋型過敏性誘導劑為 DNCB。
 - 15 3. 根據申請專利範圍第 1 項之局部用貼布製劑，其中該粘著性凝膠組合物之 pH 範圍為約 4.0 至 7.0。
 4. 根據申請專利範圍第 1 項之局部用貼布製劑，其中該粘著性凝膠組合物尚包含有機溶劑。
 5. 根據申請專利範圍第 4 項之局部用貼布製劑，其中該
20 有機溶劑選自下列各物組成之群中：N-甲基-2-吡咯烷酮、聚乙二醇及優樂散(Cortamiton)及其組合。
 6. 一種局部用貼布製劑，其包含：
(a) 粘著性凝膠組合物，其 pH 範圍約 4.0 至 7.0，且包含

六、申請專利範圍

- (i) 含量範圍約 0.01 至 10.0% (w/w) 之 DNCB ；
- (ii) 水溶性聚合物凝膠 ；
- (iii) 含量範圍約 10 至 80% (w/w) 之水 ；
- (iv) 交聯劑 ；
- 5 (v) 保水劑 ； 及
- (b) 擔體 。
7. 根據申請專利範圍第 6 項之局部用貼布製劑，其中該 DNCB 含量範圍為約 0.1 至 5.0% (w/w) 。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之局部用貼布製劑，其中該
- 10 DNCB 含量範圍為約 0.2 至 3.0% (w/w) 。
9. 根據申請專利範圍第 6 項之局部用貼布製劑，其中該水含量範圍為約 20 至 70% (w/w) 。
10. 根據申請專利範圍第 9 項之局部用貼布製劑，其中該水含量範圍為約 30 至 60% (w/w) 。
- 15 11. 根據申請專利範圍第 6 項之局部用貼布製劑，其中該 pH 範圍為約 4.0 至 6.0 。
12. 根據申請專利範圍第 11 項之局部用貼布製劑，其中該粘著性凝膠組合物尚包含有機溶劑 。
13. 根據申請專利範圍第 12 項之局部用貼布製劑，其中
- 20 該有機溶劑係選自由下列組成之群中：N-甲基-2-吡咯烷酮、聚乙二醇及優樂散(crotamiton)，及其組合 。
14. 根據申請專利範圍第 6 項之局部用貼布製劑，其中該粘著性凝膠組合物又包含選自由下列各物組成之群中之有機共溶劑：N-甲基-2-吡咯烷酮、聚乙二醇及優樂

六、申請專利範圍

散，及其組合；且具有約 4.0 至 6.0 之 pH；且其中該粘著性凝膠組合物中 DNCB 含量為約 0.2 至 3.0%(w/w)，及該粘著性凝膠組合物中水含量約 30 至 60%(w/w)。

- 5 15. 一種用於穿皮式傳送緩釋型過敏性誘導劑給有此需要之個體之包裝，該包裝包含：

(a)根據申請專利範圍第 1 或 6 項之局部用貼布製劑；

及

(b)指示該製劑用法之說明書。

- 10 16. 根據申請專利範圍第 15 項之包裝，其中該包裝包含多數該局部用貼布製劑。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之包裝，其中該多數局部用貼布製劑含在分開容器中。

- 15 18. 根據申請專利範圍第 17 項之包裝，其中該分開之容器為密封袋。

裝

訂

線