



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201317010 A1

(43) 公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 01 日

(21) 申請案號：101124271

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 05 日

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

*A61K31/4178 (2006.01)*

*A61K31/4184 (2006.01)*

*A61K31/439 (2006.01)*

*A61K31/473 (2006.01)*

*A61P1/08 (2006.01)*

(30) 優先權：2011/07/07 日本

2011-150778

(71) 申請人：帝國製藥股份有限公司 (日本) TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (JP)

日本

(72) 發明人：鎌倉高志 KAMAKURA, TAKASHI (JP) ; 高野大樹 TAKANO, DAIKI (JP)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：2 共 29 頁

(54) 名稱

含有血清素受體拮抗劑之貼劑

PATCH CONTAINING SEROTONIN RECEPTOR ANTAGONIST

(57) 摘要

本發明係提供一種具有短經皮吸收延遲時間(lag time)，以短時間即可到達藥物之最大皮膚通透速度，且自循環血液中藥物之消失速度快，經皮吸收型之含有血清素受體拮抗劑之貼劑。亦即，本發明係提供於摻混非官能性之丙烯酸系黏著劑、水溶性有機胺以及脂肪酸酯而成之黏著劑層中，摻混有作為藥效成分之康您適強(granisetron)等血清素受體拮抗劑之貼劑。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201317010 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：101124271

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 05 日

(51)Int. Cl.：

*A61K9/70 (2006.01)*

*A61K31/4178(2006.01)*

*A61K31/4184(2006.01)*

*A61K31/439 (2006.01)*

*A61K31/473 (2006.01)*

*A61P1/08 (2006.01)*

(30)優先權：2011/07/07 日本

2011-150778

(71)申請人：帝國製藥股份有限公司 (日本) TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：鎌倉高志 KAMAKURA, TAKASHI (JP)；高野大樹 TAKANO, DAIKI (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：2 共 29 頁

(54)名稱

含有血清素受體拮抗劑之貼劑

PATCH CONTAINING SEROTONIN RECEPTOR ANTAGONIST

(57)摘要

本發明係提供一種具有短經皮吸收延遲時間(lag time)，以短時間即可到達藥物之最大皮膚通透速度，且自循環血液中藥物之消失速度快，經皮吸收型之含有血清素受體拮抗劑之貼劑。亦即，本發明係提供於摻混非官能性之丙烯酸系黏著劑、水溶性有機胺以及脂肪酸酯而成之黏著劑層中，摻混有作為藥效成分之康您適強(granisetron)等血清素受體拮抗劑之貼劑。

# 發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101124271

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

※申請日：101年07月05日

※IPC分類：

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 1/08 (2006.01)

含有血清素受體拮抗劑之貼劑

Patch containing serotonin receptor antagonist

二、中文發明摘要：

本發明係提供一種具有短經皮吸收延遲時間(lag time)，以短時間即可到達藥物之最大皮膚通透速度，且自循環血液中藥物之消失速度快，經皮吸收型之含有血清素受體拮抗劑之貼劑。亦即，本發明係提供於摻混非官能性之丙烯酸系黏著劑、水溶性有機胺以及脂肪酸酯而成之黏著劑層中，摻混有作為藥效成分之康您適強(granisetron)等血清素受體拮抗劑之貼劑。

三、英文發明摘要：

Provided is a transdermal absorption patch containing a serotonin receptor antagonist which shows a short transdermal absorption delay time (Lag time), can reach the maximum flux of the drug in a short time, and exhibits a rapid drug elimination rate from the circulating blood. More specifically, provided is a patch containing a serotonin receptor antagonist such as granisetron as an active ingredient in an adhesive layer which contains a non-functionalized acrylic adhesive, a water-soluble organic amine and a fatty acid ester.

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關將使用為噁心及嘔吐治療用藥之血清素受體拮抗劑做為有效成分，且使其可經由皮膚效率佳並持續性地吸收，進行預防及治療癌症化學療法時之噁心、嘔吐，可一天一次投藥之經皮吸收型貼劑。

### 【先前技術】

噁心、嘔吐係癌症化學療法時約 70~80%會出現之症狀。由於持續的噁心、嘔吐會引起脫水、電解質異常或低營養狀態，造成生理上、心理上極強烈的不愉快，對患者而言相當痛苦，因而將噁心、嘔吐抑止在最低限度成為目前臨床上最優先的課題。

作為抑制該噁心、嘔吐等症狀之治療藥物，目前一般於臨床上廣泛使用血清素受體拮抗劑之鹽酸康您適強 (granisetron hydrochloride)、鹽酸雷莫司瓊 (ramosetron hydrochloride)、鹽酸昂丹司瓊 (ondansetron hydrochloride)。

作為該等血清素受體拮抗劑之投藥方法，一般係以經口投藥或靜脈內投藥進行。然而，令主訴噁心、嘔吐的患者或處於吞嚥困難狀態的患者服用經口劑並非易事，而即使可服用亦有可能嘔吐，自患者 QOL(Quality of Life)之觀點並非最佳的治療方式。

另外，靜脈注射之情況，存在伴隨患者痛苦，與必須由醫師或護士進行醫療處置，以及無法適用於進行居家化

學治療之患者等限制，此方式自患者 QOL(Quality of Life)之觀點亦非最佳的治療方式。

因此，目前正進行透過對患者而言投藥方法簡便，且不會伴隨痛苦，可預期提昇患者的 QOL(Quality of Life)之經皮吸收型貼劑開發之各種檢討。

上述經皮吸收型製劑目前已開發於含非酸性氫氧(hydroxyl)部分之丙烯酸黏著劑(acrylic adhesive)中，填充具生理學有效量之康您適強(granisetron)之黏著性貼片(patch)(專利文件 1)，及使黏著劑含有對制吐作用有效量之血清素受體拮抗劑、吸收促進劑，且使其可適用於皮膚 24 小時以上之貼劑(專利文件 2)。

然而，專利文件 1 中，由於為使可長時間(24 小時以上)適用於皮膚，採用使用氫氧基(hydroxyl group)作為丙烯酸系黏著劑之官能基之製劑設計，因初期的黏著力及維持力過強，剝離製劑時角質層亦同時被剝離下來，而存在對皮膚刺激變強等問題。另外由於黏著劑中存在官能基，經皮吸收性亦不充分。

另外，專利文件 3 中揭示於由丙烯酸-2-乙基己酯與乙炔吡咯啉酮之共聚合體、肉荳蔻酸異丙酯(isopropyl myristate)、以及月桂酸二乙醇醯胺(lauric acid diethanol amide)構成之黏著基劑中，摻混有康您適強之經皮吸收膠帶製劑(tape)。該製劑雖具備可持續性地釋出藥物之特徵，但自 1 日投藥 1 次之製劑所必要的、迅速的藥效表現之觀點仍有改良之餘地。另外由於配合了非離子性界面活性劑之月

桂酸二乙醇醯胺，亦為對皮膚刺激性高之製劑。

先前技術文件

專利文件

專利文件 1：特表 2006-516601 號公報

專利文件 2：特表 2008-540662 號公報

專利文件 3：特開 2009-137925 號公報

### 【發明內容】

#### [發明欲解決之課題]

透過對患者而言投藥方法簡便且無痛苦，可預期提昇患者的 QOL(Quality of Life)之含有血清素受體拮抗劑之經皮吸收型貼劑，雖然已進行如上所述先前之檢討，但目前尚未開發出符合 1 日 1 次投藥製劑之條件，且顯示藥效之表現迅速、藥物之充分的經皮吸收性，進而自循環血液中藥物之消失速度快之經皮吸收型貼劑。

因此，本發明之目的係提供具有短經皮吸收延遲時間(lag time)，且以短時間即可到達藥物之最大皮膚通透速度(maximum flux:  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )，亦即為最大藥效表現快速之經皮吸收型含有血清素受體拮抗劑之貼劑。

本發明更進一步之目的係提供適合 1 日 1 次敷貼，且顯示自循環血液中藥物消失速度快之經皮吸收型含有血清素受體拮抗劑之貼劑。

#### [解決課題之手段]

本發明團隊專心研究之結果，發現藉由於摻混有非官能性之丙烯酸系黏著劑、水溶性有機胺以及脂肪酸酯之黏著劑層中，摻混血清素受體拮抗劑，與先前之摻混有血清素受體拮抗劑之經皮吸收型貼劑相比，大幅縮短經皮吸收延遲時間(lag time)，且以短時間即可到達藥物之最大皮膚通透速度，可提供快速的藥效表現，同時顯示充分的經皮吸收性，且自循環血液中藥物消失速度快之新穎的含有血清素受體拮抗劑之貼劑，並完成本發明。

本發明係以下述之方式表示。

1.一種含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其係於摻混非官能性之丙烯酸系黏著劑、水溶性有機胺以及脂肪酸酯而成之黏著劑層中，摻混有作為藥效成分之血清素受體拮抗劑。

2.如上述 1 記載之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中水溶性有機胺之摻混量為 1~10 重量%，且脂肪酸酯之摻混量為 2~20 重量%。

3.如上述 1 或 2 記載之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係選自康您適強(granisetron)、雷莫司瓊(ramosetron)、帕洛諾司瓊(palonosetron)以及昂丹司瓊(ondansetron)所成群者。

4.如上述 1~3 中任一項記載之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係康您適強(granisetron)，且經皮吸收延遲時間(lag time)為 5 小時以內。

5.如上述 1~3 中任一項記載之含有血清素受體拮抗劑

之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係雷莫司瓊 (ramosetron)，且經皮吸收延遲時間 (lag time) 為 6 小時以內。

6. 如上述 1~3 中任一項記載之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係帕洛諾司瓊 (palonosetron)，且經皮吸收延遲時間 (lag time) 為 5 小時以內。

7. 如上述 1~4 中任一項記載之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係康您適強 (granisetron)，且最大皮膚通透速度到達時間為 12 小時以內。

8. 如上述 1~3 或 5 中任一項記載之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係雷莫司瓊 (ramosetron)，且最大皮膚通透速度到達時間為 15 小時以內。

9. 如上述 1~3 或 6 中任一項記載之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係帕洛諾司瓊 (palonosetron)，且最大皮膚通透速度到達時間為 10 小時以內。

10. 如上述 4 或 7 項記載之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中於敷貼後第 24 小時之皮膚通透速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) / 最大皮膚通透速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) 為 0.6 以下。

11. 如上述 6 或 9 項記載之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中於敷貼後第 24 小時之皮膚通透速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) / 最大皮膚通透速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) 為 0.5 以下。

[發明的效果]

根據本發明，藉由製作於摻混有非官能性之丙烯酸系

黏著劑、水溶性有機胺以及脂肪酸酯之黏著劑層中，摻混有血清素受體拮抗劑之經皮吸收型貼劑，可提供可 1 日 1 次之反覆投藥，且含有血清素受體拮抗劑之貼劑。該經皮吸收型貼劑，可使血清素受體拮抗劑更有效率地經皮吸收，經皮吸收延遲時間(lag time)變短，以短時間即可到達藥物之最大皮膚通透速度，藥效之表現迅速，且由於自循環血液中藥物消失速度快，可進行簡便且不伴隨痛苦之投藥，亦可造福患者 QOL 之提高。

#### [實施發明之形態]

本發明之一特徵係於非官能性之丙烯酸系黏著劑中，摻混作為吸收促進劑之水溶性有機胺與脂肪酸酯之組合。

與本發明貼劑之黏著劑層摻混之丙烯酸系黏著劑，以不含有氫氧基、羧基(carboxyl group)、胺基、環氧基(epoxy group)等官能基之非官能性黏著劑為佳。黏著劑中存在羧基、氫氧基等官能基時，會產生藥物釋出性降低等問題。另外於該黏著劑層中，由於使用作為吸收促進劑之水溶性有機胺，該等官能基存在於黏著劑中時，會引起經時性的貼劑之物性降低等變化而不佳。

摻混於本發明貼劑之黏著劑層之丙烯酸系黏著劑中，主要單體可舉出含有丙烯酸乙酯(ethyl acrylate)、丙烯酸丁酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸正己酯、丙烯酸十二烷基酯(dodecyl acrylate)等之(甲基)丙烯酸酯共聚合物，其中以含有丙烯酸 2-乙基己酯之共聚合物為佳。

另外，主要單體以外亦可使用含有醋酸乙烯酯(vinyl acetate)、N-乙炔吡咯啉酮、丙烯腈(acrylonitrile)、苯乙烯(styrene)等之丙烯酸酯共聚合物。

亦即適用於本發明貼劑之丙烯酸系黏著劑，可舉出丙烯酸 2-乙基己酯·甲基丙烯酸 2-乙基己酯·甲基丙烯酸十二烷基酯共聚合物、丙烯酸 2-乙基己酯·乙炔吡咯啉酮共聚合物、丙烯酸 2-乙基己酯·醋酸乙烯酯共聚合物、丙烯酸甲酯/丙烯酸 2-乙基己酯共聚合物等之丙烯酸系黏著劑。特別以丙烯酸 2-乙基己酯/乙炔吡咯啉酮共聚合物、丙烯酸 2-乙基己酯/甲基丙烯酸 2-乙基己酯/甲基丙烯酸十二烷基酯共聚合物以及丙烯酸 2-乙基己酯/醋酸乙烯酯共聚合物為佳。丙烯酸系黏著劑之摻混量為 50 重量%~95 重量%，更佳為 60 重量%~90 重量%。

摻混於本發明貼劑之黏著劑層之水溶性有機胺，其功能係作為對藥物之吸收促進劑。水溶性有機胺可舉出單乙醇胺(monoethanolamine)、二乙醇胺、三乙醇胺及二異丙醇胺，其中以二異丙醇胺為佳。水溶性有機胺之摻混量為 1 重量%~10 重量%，更佳為 1.5 重量%~7 重量%。水溶性有機胺之摻混量超過 10 重量%時，會引起黏著劑之物理性降低，未達 1 重量%時無法獲得高吸收促進效果。

摻混於本發明貼劑之黏著劑層之脂肪酸酯，與水溶性有機胺組合後，顯示可提高藥物之經皮吸收性效果。脂肪酸酯可舉出肉荳蔻酸異丙酯(isopropyl myristate)、棕櫚酸異丙酯(isopropyl palmitate)、癸二酸二乙酯(diethyl sebacate)

、己二酸二異丙酯 (diisopropyl adipate)、己酸十六酯 (cetyl 2-ethylhexanoate)、癸二酸二異丙酯、油酸乙酯、異硬脂酸己基癸酯 (2-hexyldecyl isostearate)、肉荳蔻酸肉荳蔻酯 (myristyl myristate)、棕櫚酸十六酯、亞油酸異丙酯 (isopropyl linoleate) 等，而將與黏著劑之相溶性及對皮膚的刺激性列入考慮時，以使用肉荳蔻酸異丙酯為佳。脂肪酸酯之摻混量為 2 重量%~20 重量%，更佳為 4 重量%~16 重量%。脂肪酸酯之摻混量超過 20 重量%時，會引起黏著劑之物性降低，未達 2 重量%時無法獲得高吸收促進效果。

另外，除上述之吸收促進劑之外，亦可於黏著劑層中摻混高級脂肪酸。高級脂肪酸可舉出肉荳蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、異硬脂酸、油酸、月桂酸、亞油酸、亞麻酸 (linolenic acid) 等，但以油酸為佳。高級脂肪酸之摻混量為 1 重量%~10 重量%，以 3 重量%~7 重量%為佳。

本發明貼劑之黏著劑層中作為藥效成分而摻混之血清素受體拮抗劑，可舉出雷莫司瓊、康您適強、帕洛諾司瓊、昂丹司瓊、阿扎司瓊 (azasetron)、托烷司瓊 (tropisetron)、阿洛司瓊 (alosectron)、伊他司瓊 (itasetron) 等，可採用游離鹼基之形式者、鹽型態者，亦可為其混合物者。較佳之藥物係昂丹司瓊、康您適強、帕洛諾司瓊及雷莫司瓊，特佳係康您適強、帕洛諾司瓊及雷莫司瓊。於本發明之經皮吸收貼劑中，血清素受體拮抗劑之摻混量為 1 重量%~20 重量%，更佳為 1 重量%~10 重量%。藥物之摻混量未達 1

重量%時，無法獲得期望之藥效，而即使摻混超過 20 重量%，亦無法提高至更高的經皮吸收性，反而會招致藥物利用率降低。

另外，可因應需要於黏著劑層中適宜適量地摻混例如其他的吸收促進劑、抗氧化劑、可塑劑、界面活性劑等成分。

吸收促進劑除上述之成分外，亦可摻混丙二醇(propylene glycol)、聚乙二醇(polyethylene glycol)、1,3-丁二醇(1,3-butanediol)、油醇(oleyl alcohol)、月桂醇、肉荳蔻醇等醇類，1-吡咯烷酮(1-pyrrolidone)、N-甲基-2-吡咯烷酮(N-methylpyrrolidone)等吡咯啉酮衍生物，蓖麻油、橄欖油、大豆油、薄荷油(peppermint oil)、芝麻油等植物油，優力素軟膏(crotamiton)、二甲基亞砜(dimethyl sulfoxide)、L-薄荷醇(L-menthol)等。

抗氧化劑可摻混生育醇(tocopherol)及該等之衍生物、抗壞血酸、抗壞血酸硬脂酸酯、二丁羥基甲苯(dibutylhydroxytoluene)、丁基羥基苯甲醚(butylhydroxyanisole)等。

可塑劑可摻混液體石蠟(Liquid faraffin)、角鯊烷(squalane)、角鯊烯(squalene)、矽油(silicone oil)、橄欖油、蓖麻油、丙二醇、聚乙二醇、優力素軟膏、二甲基亞砜、己二酸二異丙酯、癸二酸二乙酯、檸檬酸三乙酯、異硬脂酸、多元醇脂肪酸酯等。

界面活性劑可摻混於經皮吸收製劑一般所使用之脂肪酸山梨醇酐酯(sorbitan esters of fatty acids)、脂肪酸甘油

酯 (glycerin fatty acid esters)、脂肪酸聚甘油酯、聚氧乙  
烯脂肪酸山梨醇酐酯、聚乙二醇脂肪酸酯、蓖麻油聚氧乙  
烯醚 (polyoxyethylene hydrogenated castor oil)、聚氧乙  
烯烷基醚 (polyoxyethylene alkyl ether) 等。

本發明貼劑之支持體，若為不影響藥物之釋出性且適  
合支持黏著劑層之材料，則無特別限制，可使用具伸縮性  
或非伸縮性者。例如可使用聚胺基甲酸酯 (polyurethane)、  
聚對苯二甲酸乙二醇酯 (Polyethylene terephthalate) 等聚酯  
、聚醋酸乙烯酯、聚氯乙烯、聚乙烯 (polyethylene)、聚丙  
烯等合成樹脂、及由綿材料形成之薄膜 (film) 與織布、不  
織布或該等之複合材料。

被覆於本發明貼劑之離型紙 (release liner)，可使用用  
於一般貼劑之塑膠薄膜，例如可使用由聚乙烯、聚丙烯、  
聚酯、聚氯乙烯等而成之厚度為 20~100 $\mu$ m 之薄膜。另外  
，為具有更佳之剝離性，可使用於與黏著劑層接觸之面上  
塗佈有矽樹脂 (silicon resin) 與氟樹脂等之塑膠薄膜。

## 【實施方式】

### [實施例]

以下舉實施例，更具體地說明本發明，但本發明未被  
限定於該等實施例。

### [實施例 1]

將二異丙醇胺、丁羥基甲苯 (butylhydroxytoluene) 溶

解於甲醇中，再添加入肉荳蔻酸異丙酯(isopropyl myristate)、鹽酸康您適強(granisetron hydrochloride)後，混合攪拌至均勻為止。進而，於該混合液中添加丙烯酸系黏著劑與醋酸乙酯溶液後，混合攪拌至均勻為止。其次於離型紙之 $75\mu\text{m}$  聚酯薄膜之矽處理面上，使厚度一定以該混合液進行塗工。使該塗工薄膜於 $80^{\circ}\text{C}$  乾燥約 10 分鐘去除溶媒，使其形成厚度 $75\mu\text{m}$  之黏著劑層。接著，將聚對苯二甲酸乙二醇酯支持體貼合於黏著劑層，獲得本發明之貼劑。尚且，各成分之摻混量示於表 1。

[實施例 2~13，與比較例 1~7 及比較例 11~12]

遵循表 1 及表 2 所示各基劑成分之摻混量，再藉由與實施例 1 相同之製法製造各實施例以及各比較例之貼劑。另外，基劑成分中，使用之黏著劑之詳細成分示於表 3。尚且，表中各成分之摻混量均以重量%表示。

[比較例 8]

參考專利文件 1[特表 2006-516601 號公報]之實施例 1 之製劑，遵循表 2 所示之各基劑成分之摻混量，製造比較例 8 之製劑。

[比較例 9]

參考專利文件 2[特表 2008-540662 號公報]之實施例 1(製劑 A)，遵循表 2 所示之各基劑成分之摻混量，製造比

較例 9 之製劑。

[比較例 10]

參考專利文件 3[特開 2009-137925 號公報]之實施例 1 之製劑，遵循表 2 所示之各基劑成分之摻混量，製造比較例 10 之製劑。

[表1]  
實施例以及比較例之配方

	實施例1	實施例2	實施例3	實施例4	實施例5	實施例6	實施例7	實施例8	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7
康您適強鹽酸鹽	3.5	4	4	3	4	4	4	5	4	4	5	5	5	4	4
二異丙醇胺	3	5		3	4	3	1.5	5			5	5	5		
單乙醇胺			2.5												
肉豆蔻酸異丙酯	5	5	5	5	5	5	5	5		5	5	5	5		5
丙二醇									0.5						
丙烯酸系黏著劑A	88	85.5		88.5			89.0	85		90.5					
丙烯酸系黏著劑B			88.5		87	88									
丙烯酸系黏著劑C															
丙烯酸系黏著劑D									95.5		85			96	91
丙烯酸系黏著劑E												85			
丙烯酸系黏著劑F													85		
丁經基甲苯	0.5	0.5		0.5			0.5			0.5					
合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
延遲時間(大鼠, hr)	0.6	1.8	3.6	3.5	3.5	3.5	4.0	1.0	10<	4.6	2	2.2	2.2	5.8	5.3
最大皮膚通透速度(大鼠, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	22.6	21.5	11.6	13.9	10.2	9.9	7.6	35.1	0.1	0.4	20.1	15.8	1.1	7.3	8.8
最大皮膚通透速度到達時間(大鼠, hr)	4.3	5.8	7.3	7.3	7.3	8.8	10.3	4.3	10.3	20.8	5.8	5.8	23.8	19.3	11.8
第24小時之皮膚通透速度(大鼠, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	1.3	4.5	8.4	4.5	6.4	6.2	2.9	11.1	0.03	0.4	10.5	8.7	1.1	6.4	8.7
第24小時之皮膚通透速度(大鼠, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	0.06	0.21	0.72	0.32	0.63	0.63	0.38	0.32	0.30	1.00	0.52	0.55	1.00	0.88	0.99
最大皮膚通透速度(大鼠, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )															
延遲時間(人類, hr)	4.3	4.3													
最大皮膚通透速度(人類, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	10.8	9.7													
最大皮膚通透速度到達時間(人類, hr)	4.3	11.8													

[表2]  
實施例以及比較例之配方

	實施例 9	實施例 4	實施例 10	比較例 9	比較例 8	比較例 10	比較例 11	比較例 10	比較例 9	比較例 8	比較例 10	比較例 11	比較例 11	實施例 12	比較例 11	實施例 13	比較例 12
康您適強																	
康您適強鹽酸鹽						5											
雷莫司瓊鹽酸鹽							6				6						
帕洛諾司瓊鹽酸鹽														1	5	5	1
二異丙醇胺	2	5					6							5	5	5	5
氫氧化鈉						1											
肉豆蔻酸異丙酯	5	5		7.5		14	15							5	5	5	5
月桂酸二異丙醇胺						6.4											
油酸							6										
丙烯酸系黏著劑A		85.5												89	85		
丙烯酸系黏著劑B						73.6	66				93						
丙烯酸系黏著劑C	89																
丙烯酸系黏著劑D																	
丙烯酸系黏著劑E																	
丙烯酸系黏著劑F																	89
丙烯酸系黏著劑 (DURO-TAK 87-2287)					97												
丙烯酸系黏著劑 (DURO-TAK 87-6173)				89													
丁羥基甲苯		0.5					1				1						
合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
延遲時間(大鼠, hr)	4.4	3.6	4.2	3.7	4.2	4.3	5.5	10<	3.0	2.7	2.4						
最大皮膚通透速度(大鼠, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	11.4	16.1	4.8	6.9	14.8	14.8	4.1	1.4	5.3	27.6	0.06						
最大皮膚通透速度到達時間(大鼠, hr)	10.3	8.8	23.8	20.8	11.8	11.8	12.8	24.8	7.3	5.8	19.3						
第24小時之皮膚通透速度(大鼠, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	10.1	6.3	4.8	6.8	4.8	11.2	4.1	1.4	0.9	11.9	0.03						
第24小時之皮膚通透速度(大鼠, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	0.89	0.39	1.00	0.99	0.76	0.76	1.00	1.00	0.17	0.43	0.50						
最大皮膚通透速度(大鼠, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )																	

上述配方一覽表中所示之丙烯酸系黏著劑 A~F 之構成成分與其官能基係如下述表 3 所示。

[表3]

	官能基	構成成分
丙烯酸系黏著劑A	無	丙烯酸2-乙基己酯/甲基丙烯酸2-乙基己酯/甲基丙烯酸十二烷基酯共聚合物液
丙烯酸系黏著劑B	無	丙烯酸2-乙基己酯/乙烯吡咯啉酮共聚合物液
丙烯酸系黏著劑C	無	丙烯酸2-乙基己酯/醋酸乙烯酯共聚合物液
丙烯酸系黏著劑D	OH	丙烯酸2-乙基己酯/醋酸乙烯酯/丙烯酸2-羥基乙酯共聚合物液
丙烯酸系黏著劑E	OH	丙烯酸2-乙基己酯/醋酸乙烯酯/丙烯酸2-羥基乙酯共聚合物液
丙烯酸系黏著劑F	COOH	丙烯酸2-乙基己酯/醋酸乙烯酯/丙烯酸共聚合物液

#### [試驗例 1] 大鼠 (rat) 皮膚通透性試驗

為檢討各實施例以及各比較例製劑之藥效成分釋出性，使用無毛大鼠 (hairless rat) 實施 In vitro 大鼠 (rat) 皮膚通透性試驗。

將 8~10 週齡之無毛大鼠 (體重 200g~300g) 的腹部皮膚剝離，以真皮側作為接受層側 (receptor)，並將其裝置於已使 37℃ 溫水於外圍部位循環之經皮吸收儀 (Franz cell) (開口面積：1.77cm<sup>2</sup>)。其次於皮膚角質層側貼上各貼劑，使用作為接受液之 PBS (pH7.4) 溶液，並以 3ml/hr 之速度每 90 分鐘採取接受液，再藉由高速液相管柱層析法，測定採取液中之藥物濃度。且根據其結果，計算延遲時間 (lag time)(hr)、皮膚通透速度 (flux：μg/cm<sup>2</sup>/hr)、最大皮膚通透速度等參數。加之，再自貼敷後第 24 小時之皮膚通透

速度值，計算出「敷貼後第 24 小時之皮膚通透速度( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )/最大皮膚通透速度( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )」之參數。可將本參數作為自循環血液中藥物消失速度之指標。該參數小之製劑，係藥物可自循環血液中更快速消失之製劑，期望本發明之製劑可符合此一條件。

自試驗結果計算出之各參數示於表 1 及表 2。另外，實施例 9~10 以及比較例 6~7 之製劑之皮膚通透速度( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )之圖表示於圖 1。

#### [試驗例 2]人類皮膚通透性試驗

針對實施例 1 以及實施例 2 之製劑，實施 In vitro 人類皮膚通透性試驗。

解凍經冷凍保存之人類皮膚，使用取皮機(dermatome)取約  $750\mu\text{m}$ ，以真皮側作為接受層側(receptor)，並將其裝置於已使  $37^\circ\text{C}$  溫水於外圍部位循環之經皮吸收儀(Franz cell)(開口面積： $1.77\text{cm}^2$ )。其次於皮膚角質層側貼上各貼劑，使用作為接受液之 PBS(pH7.4)溶液，並以  $3\text{ml}/\text{hr}$  之速度每 90 分鐘採取接受液，再藉由高速液相管柱層析法，測定採取液中之藥物濃度。另外根據該結果，計算出時間單位與每單位面積之皮膚通透速度( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )等。該結果示於表 1 及圖 2。

#### [試驗例 3]安定性試驗(性狀及結晶析出之觀察)

針對實施例 8 以及比較例 3~5 之製劑，檢討經於室

溫保存 1 年之試料之製劑安定性。針對各製劑，以目視觀察保存前與保存後之性狀(顏色)以及結晶析出之有無。其結果示於表 4。

[表4]

試驗項目/試料		實施例8	比較例3	比較例4	比較例5
性狀(顏色)	保存前	無色透明	無色透明	微褐色	稍微白濁
	保存後	無色透明	稍微白濁	濃褐色	白濁
結晶之有無	保存前	無	無	無	有
	保存後	無	有	有	有

## [考察]

· 摻混康您適強(鹽酸鹽)之貼劑

根據表 1 以及表 2 所示之 In vitro 大鼠皮膚通透性試驗之結果，摻混藥物康您適強(鹽酸鹽)之本發明實施例 1 ~ 10 之各製劑，延遲時間為 5 小時以內相當短，最大皮膚通透速度到達時間為 12 小時以內，且由於最大皮膚通透速度亦顯示相當高之值，判明可快速釋出藥物，且為可於治療時顯現充分藥物釋出性之貼劑。反之，比較例 1 ~ 10 之製劑，與藥物摻混濃度相等之實施例之製劑相比，可判明最大皮膚通透速度顯著為差。另外，針對比較例 1 及 6 ~ 7 之製劑，延遲時間超過 5 小時，且較實施例之各製劑為長，而關於比較例 2、5 ~ 6 以及 8 ~ 9 之製劑，到達最大皮膚通透速度之到達時間遠超過 12 小時，由於顯著較實施例之各製劑為長，判明該等比較例之製劑，快速釋出藥物能力較實施例之各製劑為差。進而比較例 3 以及比較

例 4 之製劑，如表 4 所述於長期保存條件會有藥物結晶化之可能性，判明與實施例之製劑相比為安定性極差之製劑。

另外，著眼於表示自循環血液中藥物消失速度之參數，即敷貼後第 24 小時之皮膚通透速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )/最大皮膚通透速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) 時，特別有關實施例 1~2、4、7~8 以及 10 之製劑，其值為 0.6 以下，確認為自循環血液中藥物可快速消失之製劑。

另一方面，關於各比較例之製劑，除去延遲時間及最大皮膚通透速度顯著較差之比較例 1 之製劑，以及藥物之保存安定性不佳之比較例 3 以及比較例 4 之製劑，敷貼後第 24 小時之皮膚通透速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )/最大皮膚通透速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) 為 0.7 以上，判明係藥物自循環血液中消失速度慢之製劑。

另外，自本發明之含康您適強(鹽酸鹽)貼劑作為試驗製劑，In vitro 人類皮膚通透性試驗之結果，亦得知本發明之摻混康您適強之製劑之延遲時間為 5 小時以內，且到達最大皮膚通透速度時間為 12 小時以內，證實為藥效表現快速之貼劑。

#### ·摻混雷莫司瓊(鹽酸鹽)之貼劑

根據表 2 所示之 In vitro 大鼠皮膚通透性試驗之結果，摻混藥物雷莫司瓊(鹽酸鹽)之實施例 11 之製劑，延遲時間為 6 小時以內相當短，最大皮膚通透速度到達時間為 15 小時以內，且由於最大皮膚通透速度亦顯示相當高之值，

判明可快速釋出藥物，且為可於治療時顯現充分藥物釋出性之貼劑。反之，雷莫司瓊鹽酸鹽之摻混量與實施例 11 相同之比較例 11 之製劑，延遲時間超過 10 小時，且由於最大皮膚通透速度低，判明係較實施例 11 之製劑顯著為差之製劑。

#### · 摻混帕洛諾司瓊(鹽酸鹽)之貼劑

根據表 2 所示之 *In vitro* 大鼠皮膚通透性試驗之結果，摻混藥物帕洛諾司瓊(鹽酸鹽)之實施例 12 以及 13 之製劑，延遲時間為 5 小時以內相當短，且最大皮膚通透速度到達時間為 10 小時以內，且由於最大皮膚通透速度亦顯示相當高之值，判明可快速釋出藥物，且為可於治療時顯現充分藥物釋出性之貼劑。

另外，著眼於表示自循環血液中藥物消失速度之參數，即敷貼後第 24 小時之皮膚通透速度( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )/最大皮膚通透速度( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )時，各製劑其值均為 0.5 以下，確認為自循環血液中藥物可快速消失之製劑。

另一方面，比較例 12 之製劑，由於最大皮膚通透速度非常低，且最大皮膚通透速度到達時間遠超過 10 小時，判明與藥物濃度相等之實施例 12 之製劑相比為顯著低劣之製劑。

本發明貼劑之更具體之配方例示於下述表 5。

且表中各成分之摻混量係以重量%表示。

[表5]

	製劑 例1	製劑 例2	製劑 例3	製劑 例4	製劑 例5	製劑 例6	製劑 例7
雷莫司瓊鹽酸鹽	6	8	10				
昂丹司瓊				3	6		
昂丹司瓊鹽酸鹽						3	4
二異丙醇胺	3	5	6			5	
單乙醇胺							4
三乙醇胺				3	6		
肉荳蔻酸異丙酯	15	10	5				
癸二酸二乙酯				4	4	4	4
異硬脂酸	6						
乳酸		2		1			3
油酸			6	2	3		
丙二醇							3
聚乙二醇						9	
N-甲基-2-吡咯烷酮				5			
丙烯酸系黏著劑A*				82	81	79	82
丙烯酸系黏著劑B*	69	74	72				
二丁羥基甲苯	1.0	1.0	1.0				
合計	100	100	100	100	100	100	100

\*表3參照

## [產業上之可利用性]

根據本發明，可使血清素受體拮抗劑更有效率持續性地經皮吸收，且藉由縮短經皮吸收延遲時間(lag time)以及到達最大皮膚通透速度之到達時間，可使藥效表現變快，進而由於亦實現藥物自循環血液中快速消失，可提供可 1 日 1 次重複投藥之新穎的含有血清素受體拮抗劑之貼劑。

## 【圖式簡單說明】

[圖 1]顯示試驗例 1 之 In vitro 大鼠(rat)皮膚通透性試驗結果。

[圖 2]顯示試驗例 2 之 In vitro 人類皮膚通透性試驗結果。

七、申請專利範圍：

1.一種含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其係於摻混非官能性之丙烯酸系黏著劑、水溶性有機胺以及脂肪酸酯而成之黏著劑層中，摻混有作為藥效成分之血清素受體拮抗劑。

2.如申請專利範圍第 1 項之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中水溶性有機胺之摻混量為 1~10 重量%，且脂肪酸酯之摻混量為 2~20 重量%。

3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係選自康您適強 (granisetron)、雷莫司瓊 (ramosetron)、帕洛諾司瓊 (palonosetron) 以及昂丹司瓊 (ondansetron) 所成群者。

4.如申請專利範圍第 1~3 項中任一項之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係康您適強 (granisetron)，且經皮吸收延遲時間 (lag time) 為 5 小時以內。

5.如申請專利範圍第 1~3 項中任一項之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係雷莫司瓊 (ramosetron)，且經皮吸收延遲時間 (lag time) 為 6 小時以內。

6.如申請專利範圍第 1~3 項中任一項之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係帕洛諾司瓊 (palonosetron)，且經皮吸收延遲時間 (lag time) 為 5 小時以內。

7.如申請專利範圍第 1~4 項中任一項之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係康您適強 (granisetron)，且最大皮膚通透速度到達時間為 12 小時以內。

8.如申請專利範圍第 1~3 或 5 項中任一項之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係雷莫司瓊 (ramosetron)，且最大皮膚通透速度到達時間為 15 小時以內。

9.如申請專利範圍第 1~3 或 6 項中任一項之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中血清素受體拮抗劑係帕洛諾司瓊 (palonosetron)，且最大皮膚通透速度到達時間為 10 小時以內。

10.如申請專利範圍第 4 或 7 項之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中於敷貼後第 24 小時之皮膚通透速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )/最大皮膚通透速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) 為 0.6 以下。

11.如申請專利範圍第 6 或 9 項之含有血清素受體拮抗劑之貼劑，其中於敷貼後第 24 小時之皮膚通透速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )/最大皮膚通透速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) 為 0.5 以下。

圖 1

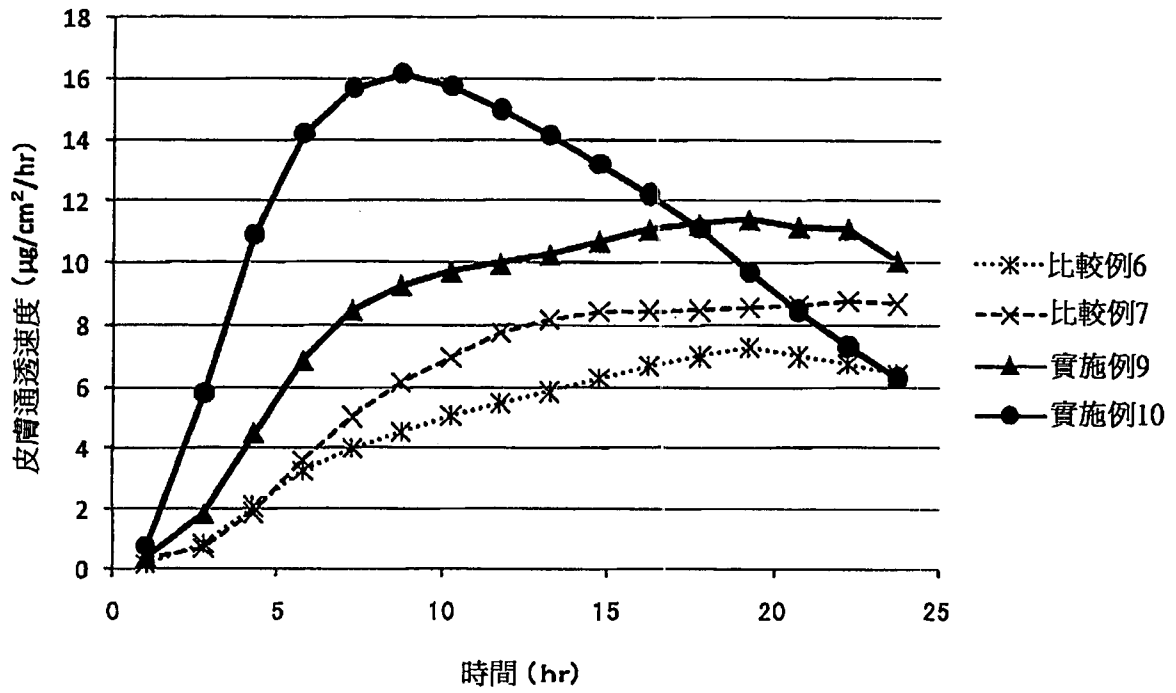


圖 2

