



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I635876 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：103109270

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl. : A61K9/70 (2006.01) A61K31/27 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01) A61M37/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/15 美國 61/799,015

(71)申請人：香港商安能泰製藥有限公司(香港地區) NAL PHARMACEUTICAL GROUP
LIMITED (HK)

香港

(72)發明人：柳濟弼 RYOO, JE PHIL (KR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

DE 102010026903A1

US 5059426A

US 2010/0068515A1

US 2011/0066120A1

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：6 共 24 頁

(54)名稱

含有利凡斯的明(RIVASTIGMINE)的經皮藥物傳輸系統

TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM CONTAINING RIVASTIGMINE

(57)摘要

本發明提供包含利凡斯的明(rivastigmine)或其醫藥上可接受之鹽的經皮藥物傳輸系統及其製作方法。

The present invention provides a transdermal drug delivery system comprising rivastigmine or its pharmaceutically acceptable salt and method of making the same.

指定代表圖：

穩定性研究(藥物含量)

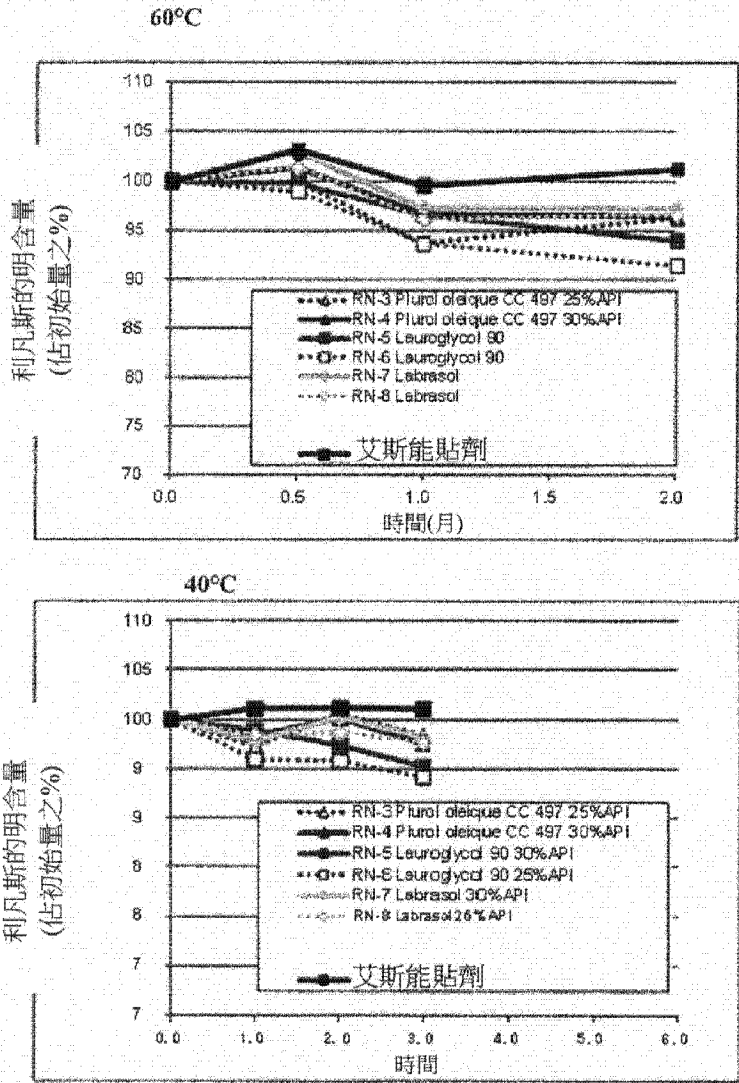


圖 1

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

含有利凡斯的明(RIVASTIGMINE)的經皮藥物傳輸系統
TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM CONTAINING
RIVASTIGMINE

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2013年3月15日申請之美國臨時專利申請案第61/799,015號之優先權，該案之全部內容以引用方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於包含利凡斯的明(rivastigmine)或其醫藥上可接受之鹽的經皮藥物傳輸系統及其製作方法。

【先前技術】

癡呆係臨床症候群，其特徵在於不能由正常老化解釋之多個認知領域中之缺陷、功能之明顯下降且沒有譫妄。阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及帕金森氏病(Parkinson's disease)係隨時間逐漸惡化之癡呆形式。其影響記憶力、思考及行為。

在腦中，神經元在突觸處連接及通信，其中稱為神經傳遞質之化學物質之微小爆發將資訊自一者攜載至另一者。阿茲海默氏病破壞此過程，且最終摧毀突觸並殺死神經元，此損害腦之通信網絡。

阿茲海默氏病損害或破壞產生並使用乙醯膽鹼之細胞，由此使可用於傳送訊息之量減小。膽鹼酯酶抑制劑藉由阻斷乙醯膽鹼酯酶之活性減緩乙醯膽鹼之分解。藉由維持乙醯膽鹼含量，藥物可幫助補償功能性腦細胞之損失。

目前藥物幫助掩飾阿茲海默氏病或帕金森氏病之症狀，但並不

治療潛在疾病。FDA已批准以下膽鹼酯酶抑制劑用以治療阿茲海默氏病及帕金森氏病之症狀，該等係通過減緩分解關鍵神經傳遞質之疾病活動度來起作用：多奈哌齊(Donepezil) (安理申(Aricept))、加蘭他明(galantamine) (尼瓦林(Nivalin)、加蘭他敏(Razadyne)、加蘭他敏ER、利憶靈(Reminyl)、雪花胺(Lycoremine))、利凡斯的明(艾斯能(Exelon))。多奈哌齊已批准用於治療所有階段之阿茲海默氏病，而利凡斯的明及加蘭他明已批准用於治療輕度至中度阿茲海默氏病。

在乙醯膽鹼酯酶抑制劑中，自1997年以來利凡斯的明已用於膠囊及液體調配物中。在2006年，其成為經批准全球用於治療與帕金森氏病相關聯之輕度至中度癡呆之第一產品，且2007年利凡斯的明經皮貼劑成為癡呆之首次貼劑治療。在患有任一類型癡呆之患者中(即，阿茲海默氏病及帕金森氏病患者)，已知利凡斯的明提供有意義的有症狀效應，其可允許患者保持獨立且「做自己」達較長時間。據信利凡斯的明藉由阻斷另一種涉及乙醯膽鹼分解之酶之活性起作用。

利凡斯的明經皮貼劑係以商品名艾斯能出售，其係一種雙層組合物，其中第一層包含於聚丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯基質中之利凡斯的明及抗氧化劑(例如 α -生育酚)，且其中第二層包含矽基黏著劑。然而，艾斯能貼劑可造成胃腸不利反應，其包括明顯的噁心、嘔吐、食欲不振及重量損失。其他負效應包括皮膚刺激。

業內仍非常需要製造經皮藥物傳輸系統之簡單且有效途徑，其中在治療輕度至中度癡呆(例如阿茲海默氏病及帕金森氏病)期間傳輸有效量之藥物。本發明滿足此需要。

【發明內容】

本發明提供包含利凡斯的明或其醫藥上可接受之鹽之經皮藥物傳輸系統。本發明既提供高皮膚滲透速率，亦提供治療有效之血液濃度之持續維持達至少24小時。另外，本發明提供經皮藥物傳輸系統，

其可抑制利凡斯的明之再結晶，同時維持皮膚滲透速率不變，甚至在長期儲存期間。而且，本發明維持穩定性及黏著強度，而不需要任何抗氧化劑及額外黏著劑層。

因此，本發明提供含利凡斯的明之經皮藥物傳輸系統，其具有高皮膚滲透速率持續長達或超過24小時且具有優良穩定性。

【圖式簡單說明】

圖1顯示在表1中找到之調配物RN-3、RN-4、RN-5、RN-6、RN-7及RN-8在60°C下及在40°C下之穩定性研究；

圖2顯示表3中找到之調配物RN-11、RN-14及RN-17在60°C下及在40°C下與艾斯能貼劑相比之穩定性；

圖3顯示表4中找到之調配物RN-18、RN-19及RN-20在60°C下及在40°C下與艾斯能貼劑相比之穩定性；

圖4顯示表6中找到之RN-18及艾斯能貼劑之比較活體外人類皮膚滲透結果；

圖5顯示調配物RN-18與艾斯能貼劑之比較數據；及

圖6顯示RN-18及艾斯能貼劑之比較配方及穩定性研究。

【實施方式】

在本發明之一個態樣中，提供經皮藥物傳輸系統，其包含含有利凡斯的明或其醫藥上可接受之鹽及丙烯酸-烴雜合聚合物黏著劑之含藥物基質層。

在本發明之實施例中，經皮藥物傳輸系統可含有背襯層、含藥物基質層及釋離層。

如本文所用，術語「丙烯酸-烴雜合聚合物」黏著劑係指與烴巨單體接枝之丙烯酸聚合物。

本發明之丙烯酸-烴雜合聚合物可為與烴巨單體接枝之包含丙烯酸C₄₋₁₈烷基酯單體之丙烯酸聚合物且玻璃轉化溫度不超過-30°C。丙

烯酸-烴雜合聚合物黏著劑基於含藥物基質層之總重量計，可依約60重量%至約95重量%範圍內的量存在，或者可依約70%至約90%或約75%至約85%存在。本發明之丙烯酸-烴雜合聚合物黏著劑可為選自市售丙烯酸-烴雜合聚合物中之一或多者，即 Duro-Tak™ 87-502B (National Starch)及Duro-Tak™ 87-504B (National Starch)、Duro-Tak™ 87-502A (National Starch)、Duro-Tak™ 87-503 A (National Starch)及Duro-Tak™ 87-504A (National Starch)。

在本發明之經皮藥物傳輸系統中，丙烯酸-烴雜合聚合物用作黏著劑且丙烯酸-烴雜合聚合物黏著劑在含藥物基質層中形成基質。換言之，利凡斯的明或其醫藥上可接受之鹽均勻地分散於丙烯酸-烴雜合聚合物黏著劑中，由此形成含藥物基質層。

所用丙烯酸-烴雜合黏著劑之一些實例可包括表A (下文)中所提供之三種不同類型，其可根據交聯劑及增黏劑之存在進行分類。而且，其亦可以兩組溶劑系統(表B)來區分。兩種溶劑系統之組合物[A組(502A、503A及504B)及B組(502B及504B)]闡述於表B中。在調配物開發期間，將黏著劑之固體部分溶於藥物物質及其他賦形劑可溶於其中之溶劑中。

表A. 雜合壓敏黏著劑(PSA)之類型

PSA	化學組合物	官能團	所添加交聯劑
87-502A	丙烯酸-烴雜合物		X
87-502B			
87-503A	丙烯酸-烴雜合物	-OH	O
87-504A	丙烯酸-烴雜合物		O
87-504B	增黏劑		

表B. 雜合PSA之溶劑系統

PSA	溶劑(%)
87-502A、87-503A、87-504A	乙酸乙酯：45
	正庚烷：31
	正己烷：24
87-502B	乙酸乙酯：30-60
	正庚烷：10-30
87-504B	乙酸乙酯：30-60
	正庚烷：10-30
	乙醯丙酮：0.1-1

因此，即使可得知黏著劑之化學結構，用於開發經皮貼劑之調配物亦應根據溶劑組成顯著修改。由於黏著劑之物理性質及其對藥物物質之相容性發生改變，因此應採用完全不同之方法來開發貼劑之調配物，以維持最終配方之較佳穩定性。

已驚訝地發現，根據本發明自具有低玻璃轉化溫度之丙烯酸-烴雜合聚合物形成之基質可改良聚合物鏈之撓性，增加活性成份(即，利凡斯的明或其醫藥上可接受之鹽)之擴散速率。因此，在與僅使用無官能團之丙烯酸黏著劑(例如，Duro-Tak™ 87-4098、Duro-Tak™ 87-900 A、Duro-Tak™ 87-9301等)或具有羥基或羧基官能團之其他類型之丙烯酸黏著劑(例如，Duro-Tak™ 87-2516、Duro-Tak™ 87-2510、Duro-Tak™ 87-2525、Duro-Tak™ 87-2596、Duro-Tak™ 87-2825、Duro-Tak™ 87-2502、Duro-Tak™ 87-2979、Duro-Tak™ 87-2074、Duro-Tak™ 87-2353等)相比時，丙烯酸-烴雜合聚合物提供較高皮膚滲透速率及優良黏著力。

丙烯酸-烴雜合聚合物黏著劑可依足以形成基質層之量使用，例如基於含藥物基質層總重量之約60重量%至約90重量%範圍內之量，或者其含量可為約70%至約90%或約75%至約85%。

在根據本發明之經皮藥物傳輸系統中，基於含藥物基質層之總重量計，利凡斯的明或其醫藥上可接受之鹽可依約5至約40%範圍內之量存在。在一實施例中，利凡斯的明或其醫藥上可接受之鹽可依約7%至約30%或約10%至約20%範圍內之量存在。

若利凡斯的明或其醫藥上可接受之鹽之量多於40重量%，則可在經皮藥物傳輸系統中形成藥物晶體，此導致黏著力降低或藥物之吸收速率下降。

另外，本發明之經皮藥物傳輸系統可含有經皮藥物傳輸系統領域中使用的吸收增強劑。基於含藥物基質層之總重量計。吸收增強劑可依約1重量%至約20重量%、較佳約5重量%至約15重量%範圍內之量存在。若吸收增強劑之量多於20重量%，則黏著力可降低或可由於減弱之黏合力而發生冷流。

本發明之經皮藥物傳輸系統可進一步包含一或多種選自以下之吸收增強劑：萜烯、表面活性劑、聚氧乙烯烷基醚、脂肪醇、糖酯、甘油、2-乙基己酸烷基酯及琥珀酸二乙氧基乙酯。吸收增強劑基於含藥物基質層之總重量計，可依約1重量%至約20重量%範圍內之量存在。吸收增強劑可為選自以下中之一或多者：聚乙二醇棕櫚仁油甘油酯、聚氧乙烯月桂基醚、聚甘油-3油酸酯、月桂醇及油醇。

萜烯之實例包括桉醚、檸檬烯等。

表面活性劑之實例包括肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、油酸油酯、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、油酸聚乙二醇甘油酯、二聚酸二異丙酯、己二酸二異丙酯、月桂酸己酯、聚山梨醇酯、山梨醇酐油酸酯等。

聚氧乙烯烷基醚之實例包括聚乙二醇棕櫚仁油甘油酯、羥基硬脂酸2-乙基己酯、聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯十六烷基醚等。

脂肪醇之實例包括聚甘油-3油酸酯、聚乙二醇杏仁甘油酯、月桂

醇、油醇等。

糖酯之實例包括蔗糖硬脂酸酯、蔗糖棕櫚酸酯、蔗糖月桂酸酯、蔗糖山萘酸酯、蔗糖油酸酯、蔗糖芥酸酯等。

2-乙基己酸烷基酯之實例包括2-乙基己酸酯、2-乙基己酸十六烷基酯、2-乙基己酸硬脂基酯等。

在上述吸收增強劑中，較佳可使用聚氧乙烯烷基醚及/或脂肪醇。更佳的，吸收增強劑可為選自以下中之一或多者：聚乙二醇棕櫚仁油甘油酯(例如，Crovol™ A40)、聚氧乙烯月桂基醚(例如，Brij™ 30、Brij™ 52等)、聚甘油-3油酸酯(例如，Plurol oleique™ cc497)、月桂醇及油醇。最佳的，可使用聚氧乙烯月桂基醚(例如，Brij™ 30)作為吸收增強劑。

本發明所賦予之一些優點包括(例如)增加利凡斯的明自基質層之擴散速率、高皮膚滲透速率、持續維持治療有效血液濃度達至少24小時、抑制利凡斯的明之再結晶、在長期儲存期間仍維持恆定皮膚滲透速率、改良患者之藥物依從性。其他優點包括(例如)由於其係單層而易於製造，由於高滲透而需要較少劑量(例如，需要傳輸之藥物含量較少，例如比艾斯能貼劑減少30%)。而且，本發明貼劑之大小可在約2.5 cm²至約20 cm²之範圍內，例如3.5 cm²、5 cm²、7 cm²、10 cm²、10.5 cm²或15 cm²，此取決於所施加之區域。

以商品名艾斯能銷售之利凡斯的明係可逆乙醯膽鹼酯酶(ACE)抑制劑，其用於治療阿茲海默型或與帕金森氏病相關聯之輕度至中度癱瘓。利凡斯的明增加皮質乙醯膽鹼，由此改良電信號跨越腦之某些區域之傳送。然而，其半衰期短，即約1.5小時。

本發明提供1天貼劑(1-Day patch)，其將藥物之持續時間延長為24小時之時間期。利用方便的每天一次療法，其鼓勵且改良患者依從性。其不僅在依從性方面方便患者，而且其減輕監控管理者之負擔。

本發明相對於口服劑型(其具有約1.5小時之短半衰期)提供更一致的藥物血漿曲線。

此外，本發明允許局部施藥，此避免胃腸刺激，尤其對於老年患者而言。利用本發明，局部施藥可以避免首過肝臟代謝負效應。

本發明之經皮藥物傳輸系統可藉由在釋離層上形成含藥物基質層且然後在其上面形成背襯層來製備。對於釋離層，可使用經皮藥物傳輸系統領域中常用之釋離襯墊或其層壓層。舉例而言，在由聚乙烯、聚酯、聚氯乙烯、聚二氯亞乙烯等製得之膜、紙或其層壓層上塗佈矽樹脂或氟化物樹脂。

另外，可使用經皮藥物傳輸系統領域中習用之藥物不可吸收且撓性材料作為背襯層(亦稱為「背襯膜」)。舉例而言，其可為聚烯烴、聚醚、多層 乙烯乙酸乙烯酯膜、聚酯、聚胺基甲酸酯等。本發明之經皮藥物傳輸系統可藉由(例如)以下製備：將利凡斯的明或其醫藥上可接受之鹽及丙烯酸-烴雜合聚合物黏著劑、視情況連同吸收增強劑溶解於適當溶劑(例如，乙酸乙酯)中，將所得溶液澆注於經矽塗佈之釋離襯墊上，隨後乾燥化合物且然後層壓背襯層。

下文提供本發明之一些製備實例。該等實例係說明性的，並非限制本發明之範圍。在本文中可作出合理改變而不背離本發明之範圍。

實例

製作經皮貼劑之一般方法

混合物A：向利凡斯的明鹼於乙酸乙酯中之溶液中添加增強劑。

混合物B：向混合物A中進一步添加雜合黏著劑(Henkel, USA)並劇烈攪拌直至獲得均勻混合物C為止。

藥物-黏著劑基質層：將混合物C澆注於經聚矽氧塗佈之釋離襯墊(3M Scotchpak 1022)上，並藉由在室溫下蒸發20分鐘移除所有溶劑

且隨後於80℃下烘箱乾燥15分鐘。

亦將由透明撓性聚乙烯膜(3M Cotran 9735)組成之背襯膜層壓於藥物-黏著劑基質層上。藉由模具切割機將所得層壓片材切割成10 cm²之大小。將藥物負載調整至每單位面積18 mg/cm²。立即用PET/AL/PAN包裝材料將整個貼劑裝入袋中。

利凡斯的明鹼	10%至30%
黏著劑(丙烯酸-烴雜合聚合物)	65%至85%
增強劑* (Lauroglycol 90或Plurol oleique CC 497或Labrasol)	5%
總量	100%

* Lauroglycol 90：丙二醇單月桂酸酯，Plurol oleique CC 497：聚甘油-3二油酸酯，Labrasol：辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯

一般測試方法

1) 結晶

藉由肉眼或顯微鏡觀察在不同儲存條件下初步穩定性研究時期期間貼劑中之晶體。

2) 黏著

使用Instron或質構分析儀量測貼劑之剝離黏著力值，且然後分類為充足、稍微充足或不充足。

3) 滲出

藉由肉眼觀察藥物自貼劑之滲出。亦藉由用乾淨紙巾在貼劑表面上擦拭來檢查滲出。

表1：含有利凡斯的明之貼劑調配物RN-3至RN-8之實例

貼劑	黏著劑 (17408)	黏著劑 (M)	黏著劑 (S)	利凡斯 的明*	Lauroglycol 90	Plurol oleique CC 497	Labrasol	厚度
RN-3	70			25		5		72 μm
RN-4	65			30		5		60 μm
RN-5	65			30	5			60 μm
RN-6	70			25	5			72 μm
RN-7	65			30			5	60 μm
RN-8	70			25			5	72 μm

圖1顯示以上調配物之藥物含量在不同條件中之穩定性。

表2：穩定性研究

測試上表1中所列示所有貼劑調配物之穩定性。將貼劑包裝於鋁袋中，在穩定性室中利用不同儲存條件(60°C /75%RH、40°C /75%RH、25°C /60%RH)進行儲存。在指定時期內，取出貼劑調配物並對若干屬性進行測試(結晶、黏著及滲出)。

	貼劑	初始	60°C		40°C			25°C		
			1M	2M	1M	2M	3M	1M	2M	3M
結晶	RN-3	無	無	無	無	無	無	無	無	無
	RN-4	無	無	無	無	無	無	無	無	無
	RN-5	無	無	無	無	無	無	無	無	無
	RN-6	無	無	無	無	無	無	無	無	無
	RN-7	無	無	無	無	無	無	無	無	無
	RN-8	無	無	無	無	無	無	無	無	無
黏著*	RN-3	O	O	O	O	O	O	O	O	O
	RN-4	O	O	O	O	O	O	O	O	O
	RN-5	O	O	O	O	O	O	O	O	O
	RN-6	O	O	O	O	O	O	O	O	O
	RN-7	O	O	O	O	O	O	O	O	O

	RN-8	O	O	O	O	O	O	O	O	O
	RN-3	無	無	無	無	無	無	無	無	無
	RN-4	無	無	無	無	無	無	無	無	無
滲出	RN-5	無	無	無	無	無	無	無	無	無
	RN-6	無	無	無	無	無	無	無	無	無
	RN-7	無	無	無	無	無	無	無	無	無
	RN-8	無	無	無	無	無	無	無	無	無

*O：充足，△：稍微充足，x：不充足

1M = 1個月，2M = 2個月，3M = 3個月

表3：含有利凡斯的明之貼劑調配物RN-11、14及17之實例

貼劑	黏著劑 (17408)	利凡斯的 明*	Lauroglycol 90	Plural oleique CC497	Labrasol	厚度
RN-11	79	16	5			113 μm
RN-14	79	16		5		113 μm
RN-17	79	16			5	113 μm

圖2顯示以上調配物之藥物含量在不同條件中之穩定性。

表4：含有利凡斯的明之貼劑調配物RN-18、RN-19及RN-20之實例

貼劑	黏著劑 (17408)	利凡斯的 明*	Lauroglycol 90	厚度	藥物負載 (mg/cm ²)	藥物負載 率
RN-18	81	14	5	90 μm	1.26	70
RN-19	83	12	5		1.08	60
RN-20	85	10	5		0.90	50

圖3顯示以上調配物之藥物含量在不同條件中之穩定性。

表5：貼劑調配物RN-18、RN-19及RN-20之穩定性研究

貼劑		初始	60°C		40°C
			2w	1M	1M
結晶	RN-18	無	無	無	無
	RN-19	無	無	無	無
	RN-20	無	無	無	無
黏著*	RN-18	O	O	O	O
	RN-19	O	O	O	O
	RN-20	O	O	O	O
滲出	RN-18	無	無	無	無
	RN-19	無	無	無	無
	RN-20	無	無	無	無

*O；充足，△；稍微充足，x；不充足

2w = 2週，1M= 1個月

如可看出，本發明之所有調配物對於所有三種屬性(即，結晶、黏著劑及滲出)在(例如) 60°C及40°C下1個月均提供超過良好之穩定性數據。貼劑中不存在晶體以及無滲出。另外，以上調配物顯示充分黏著力且在皮膚上停留至少24小時。另外，圖1、2、3及5提供關於以上調配物中之藥物含量之良好穩定性數據。

表6：活體外人類皮膚滲透

貼劑	黏著劑 (17408)	利凡斯的明	Lauroglycol 90	厚度	藥物負載 (mg/cm ²)	藥物負載率
RN-18	81	14	5	90 μm	1.26	70

編號	貼劑	批號	有效期
3	艾斯能貼劑批號1	1942A	2013年11月
4	艾斯能貼劑批號2	358210	2014年2月

表6顯示與已知使用30%藥物之艾斯能相比，RN-18僅使用14%之藥物。另外，RN-18仍顯示與艾斯能貼劑相當之皮膚滲透速率。本發

明之丙烯酸-烴雜合聚合物與其他黏著劑(例如艾斯能之丙烯酸酯)相比提供明顯高的皮膚滲透速率。圖4證實表6之比較結果(活體外人類皮膚滲透使用Franz擴散池平均值 $\pm$ SE (n=4))。

熟悉此項技術者將顯而易見，可對本發明之結構作出各種修改及變化而不背離本發明之範圍或精神。鑒於上述，本發明意欲涵蓋本發明之修改及變化，只要其在以下申請專利範圍之範圍內即可。

【符號說明】

無

I635876

發明摘要 公告本

※ 申請案號：103109270

※ 申請日：103. 3. 14

※IPC 分類：A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

【發明名稱】

含有利凡斯的明(RIVASTIGMINE)的經皮藥物傳輸系統

TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM CONTAINING

RIVASTIGMINE

【中文】

本發明提供包含利凡斯的明(rivastigmine)或其醫藥上可接受之鹽的經皮藥物傳輸系統及其製作方法。

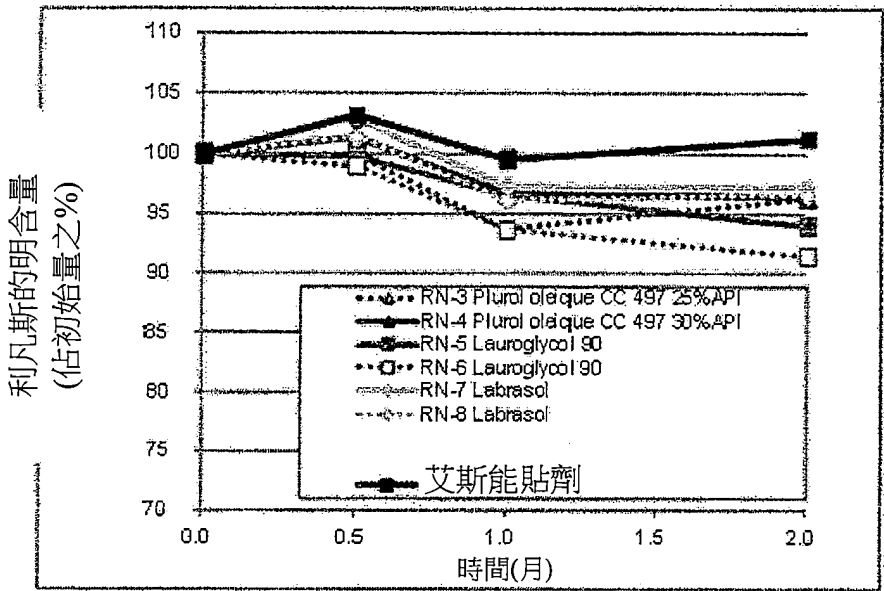
【英文】

The present invention provides a transdermal drug delivery system comprising rivastigmine or its pharmaceutically acceptable salt and method of making the same.

圖式

穩定性研究(藥物含量)

60°C



40°C

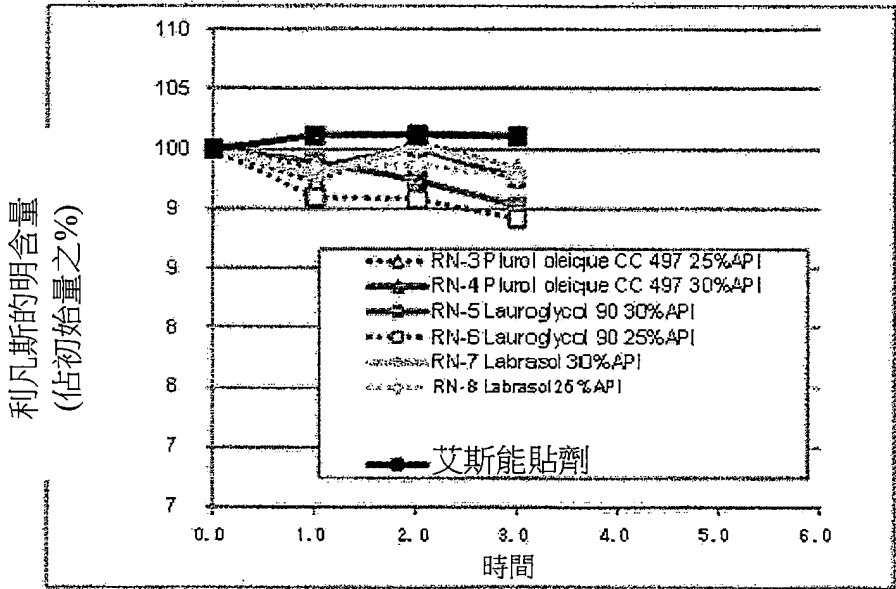


圖 1

穩定性研究(藥物含量)

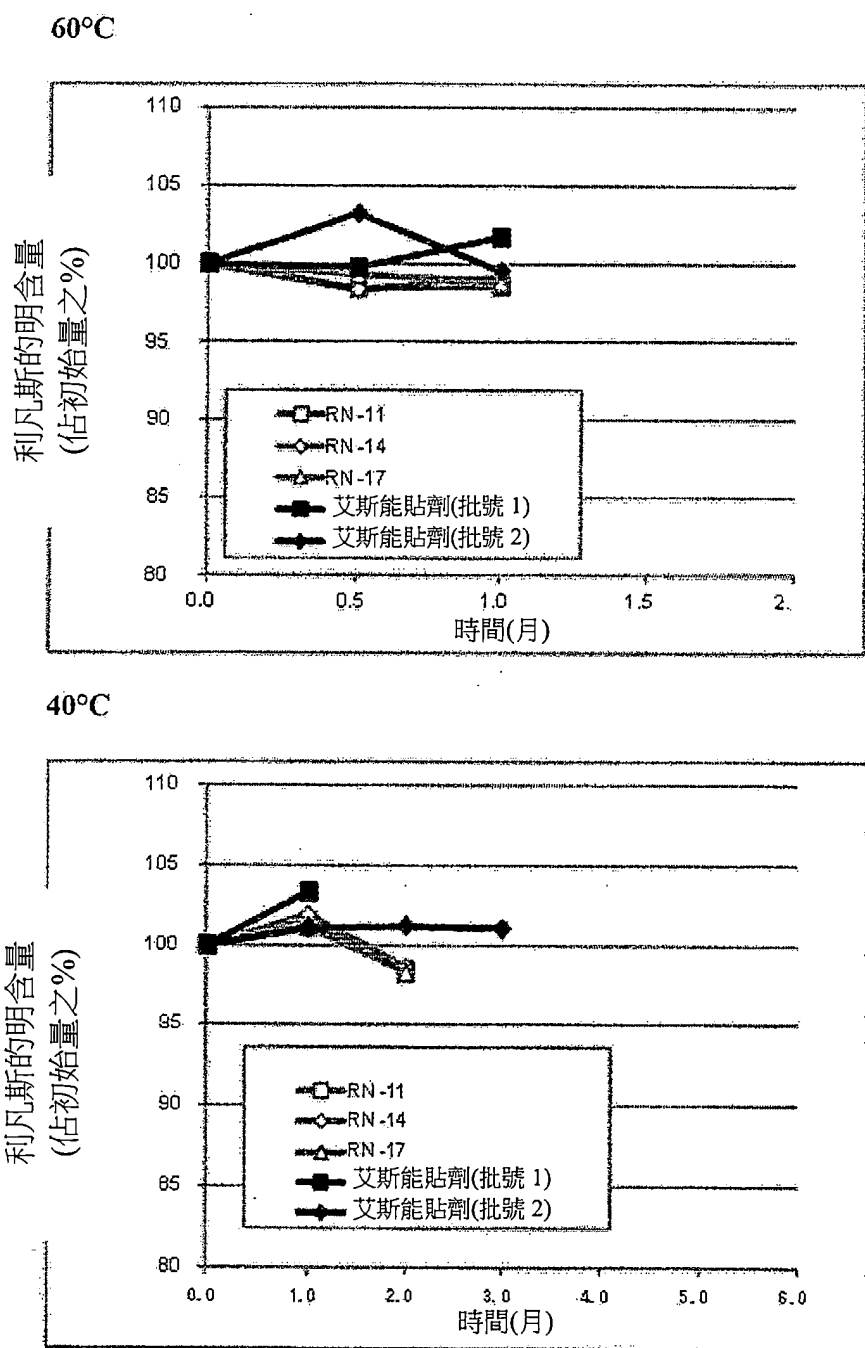
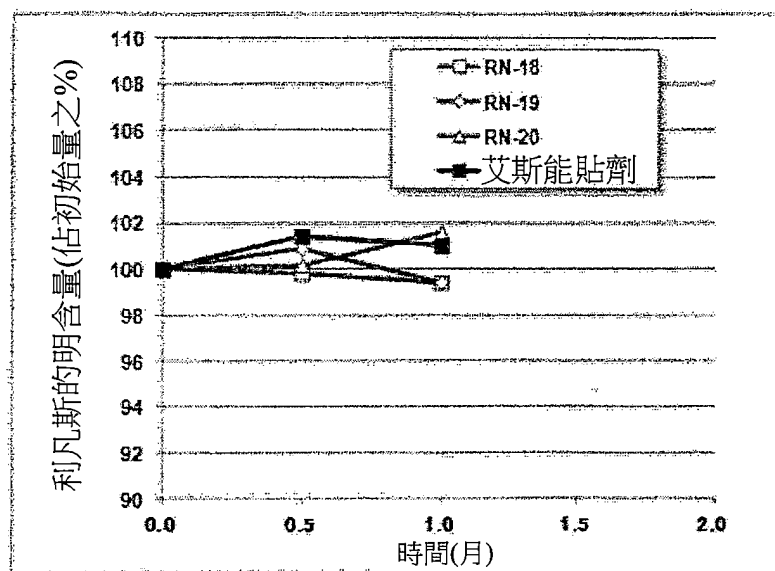


圖 2

穩定性研究(藥物含量)

60° C



40°C

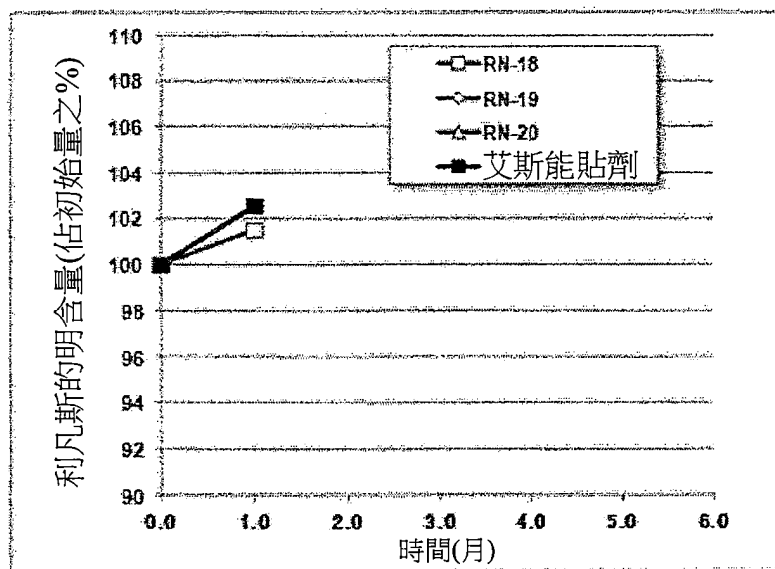


圖 3

比較活體外人類皮膚滲透

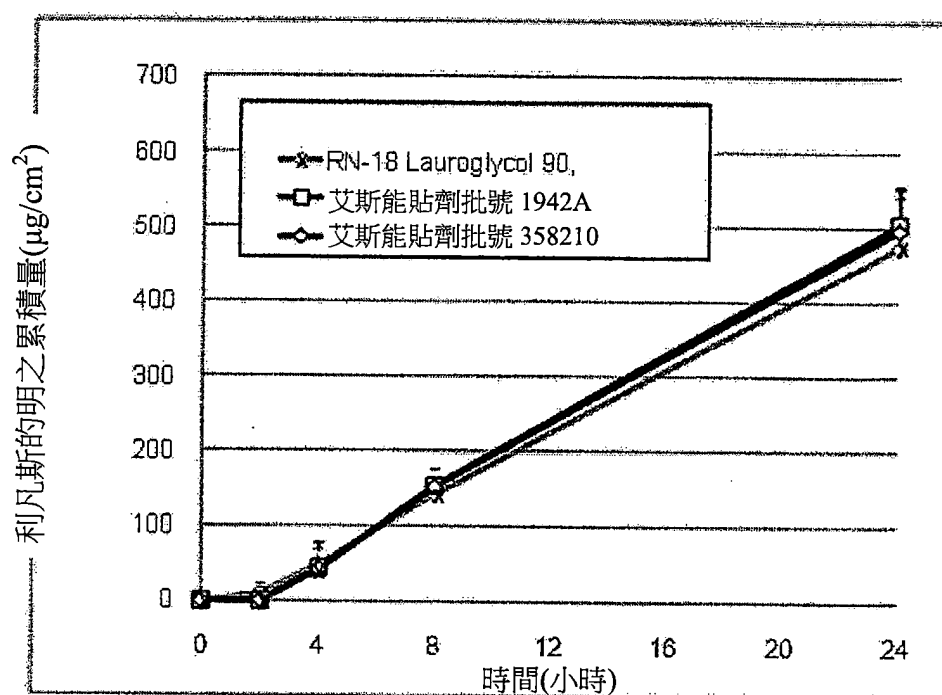


圖 4

比較配方及穩定性研究

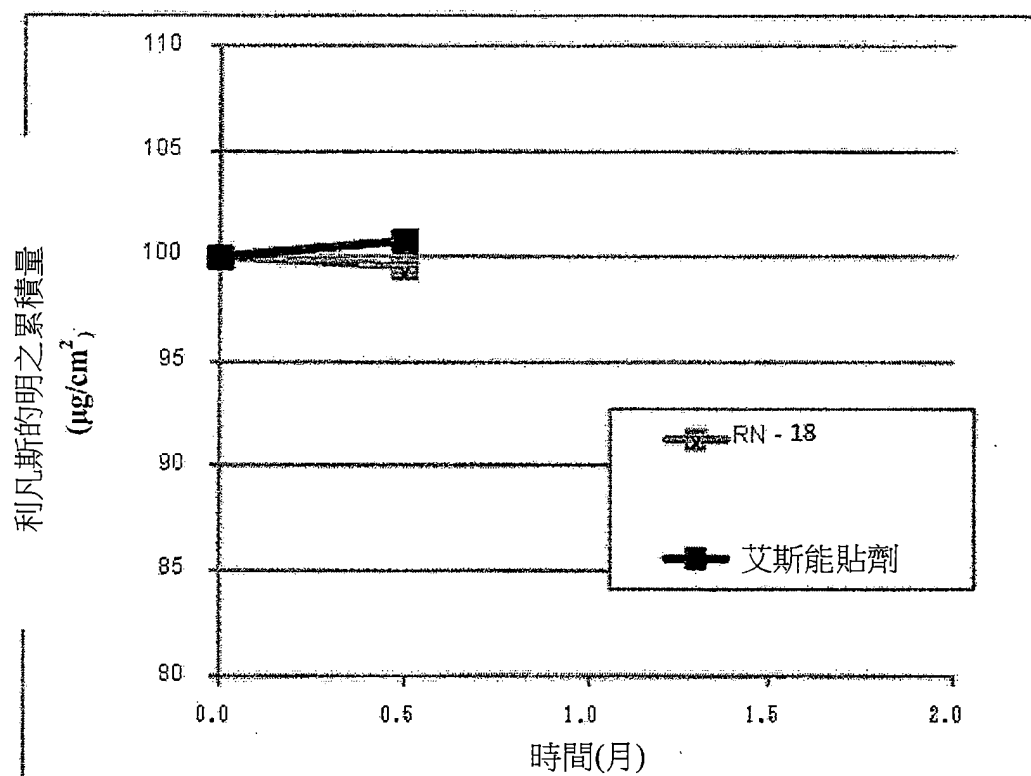
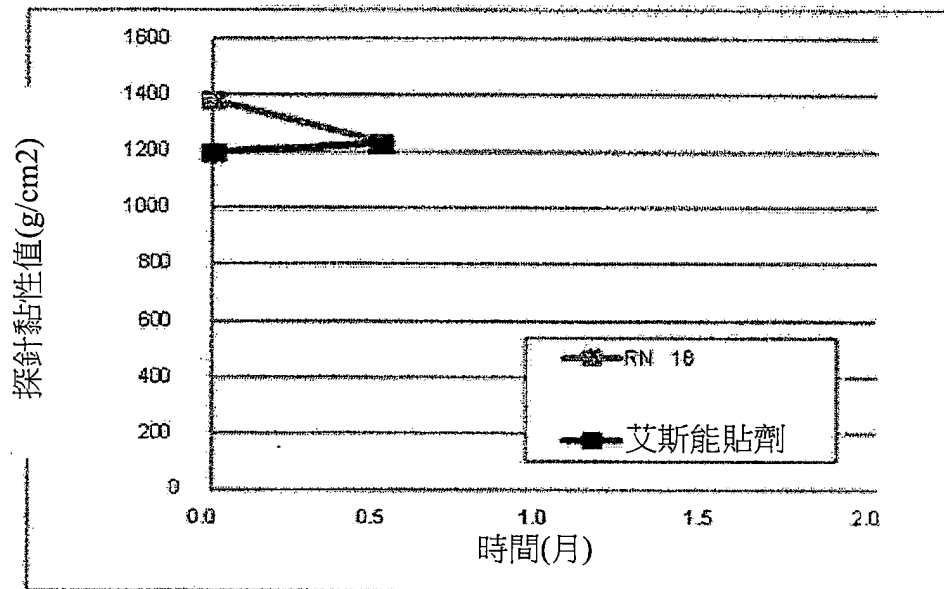


圖 5

比較配方及穩定性研究

黏著(探針黏性)



顏色變化

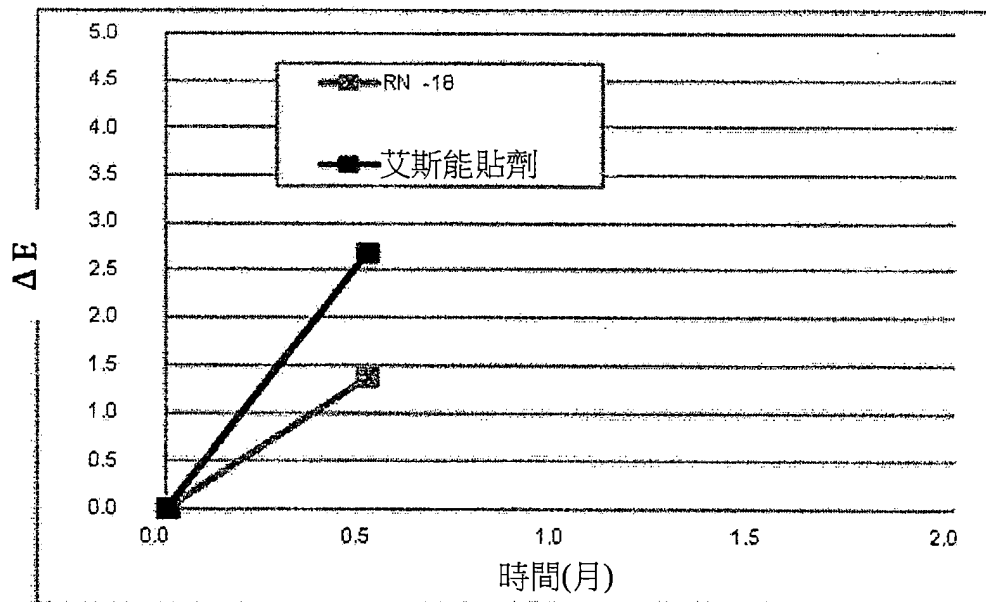


圖 6

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種經皮藥物傳輸系統，其由以下組成：

單一含藥物基質層，其由以下組成：利凡斯的明(rivastigmine)或其醫藥上可接受之鹽及吸收增強劑，各分散於丙烯酸-烴雜合聚合物黏著劑；

背襯層，其為該單一含藥物基質層提供支撐；及

釋離襯墊，其依可釋離性接觸該丙烯酸-烴雜合聚合物黏著劑；

其中該吸收增強劑係選自由以下組成之群：丙二醇單月桂酸酯、聚乙二醇棕櫚仁油甘油酯、聚氧乙烯月桂基醚、聚甘油-3油酸酯、月桂醇及油醇。

2. 如請求項1之經皮藥物傳輸系統，其中該丙烯酸-烴雜合聚合物係與烴巨單體接枝之包含丙烯酸C₄₋₁₈烷基酯單體之丙烯酸聚合物，其中該丙烯酸-烴雜合聚合物之玻璃轉化溫度不超過-30℃。
3. 如請求項1之經皮藥物傳輸系統，其中利凡斯的明或其醫藥上可接受之鹽係以基於該含藥物基質層之總重量計5重量%至40重量%、7重量%至30重量%、或10重量%至20重量%範圍內之量存在。
4. 如請求項1之經皮藥物傳輸系統，其中該丙烯酸-烴雜合聚合物係以基於該含藥物基質層之總重量計60重量%至95重量%、70重量%至90重量%、或75重量%至85重量%範圍內之量存在。
5. 如請求項1之經皮藥物傳輸系統，其中該等吸收增強劑係以基於該含藥物基質層之總重量計1重量%至20重量%、或5重量%至15重量%範圍內之量存在。
6. 如請求項1之經皮藥物傳輸系統，其中該等吸收增強劑係選自由

以下組成之群：萜烯、表面活性劑、聚氧乙烯烷基醚、脂肪醇、糖酯、甘油、2-乙基己酸烷基酯及琥珀酸二乙氧基乙酯。

7. 如請求項6之經皮藥物傳輸系統，其中該萜烯可為桉醚或檸檬烯。
8. 如請求項6之經皮藥物傳輸系統，其中該等表面活性劑係選自由以下組成之群：肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、油酸油酯、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、油酸聚乙二醇甘油酯、二聚酸二異丙酯、己二酸二異丙酯、月桂酸己酯、聚山梨醇酯、山梨醇酐油酸酯。
9. 如請求項6之經皮藥物傳輸系統，其中該等聚氧乙烯烷基醚係選自由以下組成之群：聚乙二醇棕櫚仁油甘油酯、羥基硬脂酸2-乙基己酯、聚氧乙烯月桂基醚及聚氧乙烯十六烷基醚。
10. 如請求項6之經皮藥物傳輸系統，其中該等脂肪醇係選自由以下組成之群：聚甘油-3油酸酯、聚乙二醇杏仁甘油酯、月桂醇及油醇。
11. 如請求項6之經皮藥物傳輸系統，其中該等糖酯係選自由以下組成之群：蔗糖硬脂酸酯、蔗糖棕櫚酸酯、蔗糖月桂酸酯、蔗糖山萘酸酯、蔗糖油酸酯及蔗糖芥酸酯。
12. 如請求項6之經皮藥物傳輸系統，其中該等2-乙基己酸烷基酯係選自由以下組成之群：2-乙基己酸酯、2-乙基己酸十六烷基酯及2-乙基己酸硬脂基酯。
13. 如請求項1之經皮藥物傳輸系統，其呈貼劑形式且該貼劑之大小在 2.5 cm^2 至 20 cm^2 、 3.5 cm^2 至 10.5 cm^2 、 5 cm^2 至 15 cm^2 、 5 cm^2 、 10 cm^2 或 15 cm^2 之範圍內。
14. 如請求項1之經皮藥物傳輸系統，其中該丙烯酸-烴雜合聚合物係選自由87-502A、87-502B、87-503A、87-504A、87-504B及其混

合物組成之群。

15. 一種如請求項1至14中任一項之經皮藥物傳輸系統之用途，其係用以製備用於治療癡呆(dementia)之藥物。