

公告本**發明專利說明書**

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 95722020

※ 申請日期： 95.6.20

※IPC 分類： A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

尼古丁經皮傳輸系統

NICOTINE TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日東電工股份有限公司

NITTO DENKO CORPORATION

代表人：(中文/英文) 竹本正道 / TAKEMOTO, MASAMICHI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府茨木市下穗積 1 丁目 1 番 2 號

1-2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka Japan

國 籍：(中文/英文) 日本國 / JAPAN

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 里田史朗 / SATODA, SHIRO

2. 黑田英利 / KURODA, HIDETOSHI

3. 齋藤純一 / SAITO, JUNICHI

4. 二宮和久 / NINOMIYA, KAZUHISA

國 籍：(中文/英文)

1. 至 4. 日本國 / JAPAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國；2005 年 06 月 21 日；特願 2005-180785（主張優先權）

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種尼古丁經皮傳輸系統，包括含游離鹼的尼古丁及可與黏著劑相容的液體成分之黏著層，其中該黏著層係經交聯，而且就整體而言，每 100 重量份的黏著劑，含有 20 至 75 重量份比例的液體成分。該尼古丁經皮傳輸系統具有良好的黏著力(adhesiveness)及內聚力(cohesion)，並且可同時達到剝離時對皮膚之低刺激性及黏著時之舒適感。

六、英文發明摘要：

The present invention provides a nicotine transdermal delivery system including an adhesive layer containing a free base nicotine and a liquid ingredient compatible with the adhesive, wherein the adhesive layer is crosslinked, and the liquid ingredient is contained in a proportion of 20-75 parts by weight, per 100 parts by weight of the adhesive layer as a whole. The nicotine transdermal delivery system has good adhesiveness and cohesion, and simultaneously achieves low irritation to the skin during peeling off and a fine feeling during adhesion.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

該代表圖無元件符號及其所代表之意義。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無代表之化學式。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關欲黏到表皮使尼古丁能經皮吸收至體內的尼古丁經皮傳輸系統。

【先前技術】

香煙中所含的尼古丁對煙癮有很深的影響乃眾所周知。關於減少抽煙的方法，頃已提出以抽煙以外的形式投予尼古丁至活體內以抑制煙癮，而且隨著全世界拒煙的氣氛高漲，頃已提出各種不同的尼古丁投予方法。這些方法就叫做所謂的尼古丁補充治療法，包括下列方法。

其中之一為從口腔投予內含於口香糖或喉片內的尼古丁至體內。根據此投予方法，當患者咀嚼口腔內的口香糖或藥片時尼古丁就從口腔黏膜吸收進去。但是，在口服投予一般藥物的例子中事實上有大量的尼古丁都隨著唾液被吞下去，藉此使尼古丁大部分都被新陳代謝並且在通過肝臟的期間從血液中被清除掉，而無法預期會有高的效果。再者，因為此方法係暫時性投予方法，需要經常運用，而且因為尼古丁直接地接觸口腔及食道內壁，所以會造成不舒服的副作用，例如味道不好、胃灼熱(heartburn)、噁心及打嗝等。

有一種方法係將含有尼古丁的溶液置於塑膠一次性容器或多次使用性容器中，然後將彼插入鼻孔以便從鼻腔黏膜直接投予該容器中的尼古丁溶液。然而，此方法從衛生的觀點來看並不適宜，因為該容器直接地接觸到鼻腔黏

膜。此外，處理及管制亦有困難。再者，因為如同以上的方法預期只有暫時的效果，所以必須經常投予。特別是，本方法，因為其包括將該容器插入鼻孔，所以要在別人面前投予會有令人感到困窘等之問題。

有關解決上述兩種投予方法的問題之方法，近幾年已經實施包含藉由尼古丁經皮傳輸系統經皮投予尼古丁的方法（例如，美國專利案號 4597961）。使用尼古丁經皮傳輸系統的方法可藉由一次黏著使尼古丁血液濃度長時間維持在恆定水準下，並且消除包含與口腔中投予的方法有關的不舒服副作用。此外，因為易於處理等而且使用很方便，所以大部分都已經使用藉由經皮吸收以持續投予尼古丁的方法。

有關這些尼古丁經皮傳輸系統的運用，頃已設計戒煙計畫以停止抽煙，而且該計畫大體上必需根據此計畫一天一次黏著歷經數週。在改變該貼片大小以逐漸地降低尼古丁的每日劑量的同時，在該計畫結束以前大體上要花最多 8 至 10 週。在此期間，患者必需每天更換該尼古丁經皮傳輸系統。

在此尼古丁經皮傳輸系統的用途中，由使用傳統丙烯酸系黏著劑或橡膠黏著劑作為黏著層中的黏著劑以便將該製劑固定於皮膚的尼古丁經皮傳輸系統會聯想到在剝離要更換的製劑期間會發生皮膚刺激的問題。此外，該製劑的製造方法為求方便起見，會將不織布或紙張插入該製劑的黏著層中，使整個製劑變厚，陸序地造成身體刺激引起使

用時有粗糙感，而且黏著期間的感覺也不一定好。

如本文所用的，在黏著期間有好的感覺意指，大體上，黏著製劑對於皮膚的固定性及柔軟的觸感等方面係優異的，而且患者不會感覺到接近該製劑黏著之處有異常的感覺。在黏著期間有不好的感覺意指，大體上，黏著製劑對於皮膚的固定性及柔軟的觸感等方面低劣，而且患者會覺得接近該製劑黏著之處有異常的感覺(粗糙感等等)。

儘管普通橡膠黏著劑對於乾的皮膚可黏得很好，但因為黏著劑具有低親水性，所以在施用的期間汗會積在皮膚與黏著劑表面之間的界面中，那可能掀起該黏著劑並且造成脫層，因此造成在使用的期間脫落。再者，汗通風不良容易造成刺激，而且黏著期間的感覺未必良好。

以聚異丁烯(PIB)黏著劑為例，其係代表性橡膠黏著劑，能找到包括混合高高分子量成分與低分子量成分以賦予對人類皮膚良好的黏著力及內聚力的技術(例如，JP-B-3035346)。然而，為了達到良好的皮膚黏著，必須犧牲一些內聚力，而且，若黏著力優先考慮，會發生由於內聚力降低造成保存的期間黏著劑從製劑邊緣流出來的問題，因此引起冷流(低溫流動)。該冷流將招致黏著劑附著於該包裝材料中而造成從包裝材料取出該製劑有困難。特別是，因為尼古丁對於該黏著劑具有強的塑化作用，所以尼古丁經皮傳輸系統中將顯著地表現出上述的冷流現象。

如上所述，尚未得知具有能顯示良好黏著力與內聚力的黏著層之尼古丁經皮傳輸系統。

就上述情況來看，有關尼古丁經皮傳輸系統的用途，現在咸認為每當該製劑更換時就適當地改變黏著位置，藉以防止施用期間的皮膚刺激。然而，因為該製劑換成新的，所以剝離造成的刺激不能忽視。

因此，期望能開發出具有好的黏著力與內聚力，而且同時在剝離時顯示對皮膚之低刺激性及黏著時之舒適感之尼古丁經皮傳輸系統。

再者，因為尼古丁係高揮發性及高毒性的藥物，所以已知有不同尼古丁經皮傳輸系統之製造方法都將此等性質列入考慮。已知有一種方法包含使高揮發性尼古丁化合物浸在例如不織布等的吸收性材料中，並且利用黏著劑夾位該材料(例如，JP-B-2708391)。根據此製造方法，將不織布置於黏著層之間。因為該不織物係為了步驟方便而使用的構件，該不織布並非作為製劑，所以該製劑將得到相當於該不織布夾在黏著層之間的厚度，其陸序地使所得的製劑喪失柔軟的觸感並且對黏著時的感覺造成負面的影響。

再者，已知有製造方法係包含藉由使矽氧黏著劑溶在具有低沸點的溶劑，例如溶於己烷等中而製備黏著劑塗佈溶液，並且在低溫下施用該溶液以便儘可能地降低尼古丁的揮發度(例如，JP-A-2002-531488)。然而，根據本方法的低溫塗佈無法完全地解決尼古丁揮發的問題，而且需要給與額外量的操作以達到需要量的尼古丁。再者，該方法的特殊構成使得該製造方法被高度地複雜化，並且所得的經皮吸收製劑的黏著力不良。

【發明內容】

本發明之目的在於提供具有好的黏著力與內聚力，而且同時符合剝離時對皮膚之低刺激性及黏著時之舒適感覺之尼古丁經皮傳輸系統。

發明人已進行深入的研究試圖解決前述的問題並且發現使用包括含有游離鹼尼古丁(free base nicotine，下文亦稱為“游離鹼的尼古丁”)及依下述特定比例之可與黏著劑相容的液體成分之交聯性黏著劑層(下文亦稱為黏著層)作為尼古丁經皮傳輸系統可提供良好的黏著力及內聚力，並且可同時達到對皮膚之低刺激性及黏著時之舒適感，終致本發明的完成。

因此，本發明提供下列各項系統。

(1) 一種尼古丁經皮傳輸系統，包括：含游離鹼尼古丁及可與黏著劑相容的液體成分之黏著劑層，其中，該黏著劑層係經交聯，而且就整體而言，每 100 重量份的黏著劑層含有 20 至 75 重量份比例的液體成分。

(2) 如上述(1)之尼古丁經皮傳輸系統，其中，前述液體成分係脂肪酸烷酯及/或甘油脂肪酸酯。

(3) 如上述(1)或(2)之尼古丁經皮傳輸系統，其中，就整體而言，每 100 重量份的黏著劑層含有 20 至 60 重量份比例的前述液體成分。

(4) 如上述(1)或(3)之尼古丁經皮傳輸系統，其中，前述液體成分係肉豆蔻酸異丙酯及/或辛酸·癸酸三甘油酯。

(5) 如上述(1)至(4)中任一項之尼古丁經皮傳輸系統，其中，該黏著劑層中所含的黏著劑係丙烯酸系黏著劑。

(6) 如上述(5)之尼古丁經皮傳輸系統，其中，該丙烯酸系

黏著劑包含依 40 至 99.9 : 0.1 至 10 之重量比的(甲基)丙烯酸烷酯及具有可涉入交聯反應的官能基之乙烯基單體。

(7) 如上述(6)之尼古丁經皮傳輸系統，其中，該(甲基)丙烯酸烷酯係丙烯酸-2-乙基己酯而且該具有可涉入交聯反應的官能基之乙烯基單體係丙烯酸及/或 2-丙烯酸羥乙酯。

(8) 如上述(1)至(4)中任一項之尼古丁經皮傳輸系統，其中，該黏著層含有 1 至 40 重量%比例的游離鹼尼古丁。

【實施方式】

因為本發明的尼古丁經皮傳輸系統含有，在黏著層中，游離鹼的尼古丁及在特定濃度範圍以內之與該黏著層相容的液體成分，而且對該黏著層進行交聯處理，其顯示良好的黏著力及內聚力，以及在施用的期間有優異的固定性及柔軟的觸感，還有在該製劑剝離時有較小的皮膚刺激性。因此，該製劑可長時間舒適地使用於伴隨該製劑每日更換的用途。

[實施之最佳形態]

本發明的尼古丁經皮傳輸系統特徵上含有，在黏著層中，游離鹼的尼古丁及可與黏著層中的黏著劑相容的液體成分，其中該黏著層係經交聯的，而且就整體而言每 100 重量份的黏著劑，含有 20 至 75 重量份比例的液體成分。

在本發明中，因為經皮吸收度高，在室溫下為液態，並且可直接地貼付，所以使用游離鹼的尼古丁(亦即，自由形態的尼古丁，而不形成鹽)。儘管可根據投予對象而適當

地決定游離鹼的尼古丁的含量，但黏著層中大體上含有 1 至 40 重量%比例的游離鹼尼古丁，較佳為 5 至 30 重量%。若該含量小於 1 重量%，預期將無法釋放有效治療量，而且若該含量超過 40 重量%，可能會限制治療效果並且可能會造成經濟上的不利點。

在本發明中，該黏著層含有可與該黏著層中的黏著劑相容的液體成分。該液體成分添加的目標在於藉由塑化該黏著劑而賦予柔軟觸感，並且在從皮膚剝離該尼古丁經皮傳輸系統時，可降低黏至皮膚所引起的疼痛及皮膚刺激。因此，該液體成分並沒有特別的限定，只要其可與黏著劑相容並且具有塑化作用即可，而且較佳為使用具有促進吸收作用以改善游離鹼的尼古丁之經皮吸收性的液體成分。關於該液體成分，舉例來說，可列舉脂肪類及油類，例如橄欖油、蓖麻油、鯊烯及羊毛脂等；有機溶劑類，例如二甲基癸基亞砷、甲基辛基亞砷、二甲基亞砷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、二甲基月桂基醯胺、甲基吡咯酮及十二基吡咯酮等；液態界面活性劑；己二酸二異丙酯、苯二甲酸(二)酯(例如，苯二甲酸二異壬酯及苯二甲酸二(2-乙基己酯)，塑化劑，例如癸二酸二乙酯等；烴類，例如液態石蠟；脂肪酸酯類，例如脂肪酸烷酯(例如，烷基部分為具有 1 至 13 個碳原子的直鏈、支鏈或環狀烷基之醇與含有具 8 至 18 個碳原子的飽和或不飽和脂肪酸之酯等，明確地說，油酸乙酯、棕櫚酸異丙酯、棕櫚酸辛酯、肉豆蔻酸異丙酯、肉豆蔻酸異十三酯及月桂酸乙酯等)、甘油脂肪酸酯

(例如甘油與具有 8 至 18 個碳原子的飽和或不飽和脂肪酸之酯等，明確地說，辛酸・癸酸三甘油酯等)、丙二醇脂肪酸酯(例如，丙二醇與具有 8 至 16 個碳原子的飽和或不飽和脂肪酸之酯等，明確地說，丙二醇二辛酸酯等)及吡咯酮羧酸烷酯等；脂肪族二羧酸烷酯(例如醇酯，其中，烷基部分為具有 1 至 4 個碳原子的直鏈、支鏈或環狀烷基之醇與含有具 6 至 16 個碳原子的飽和或不飽和脂肪酸羧酸之酯等，明確地說，己二酸二異丙酯及癸酸二乙酯等)；矽酮油；及乙氧基化的硬脂醇等。在這些之中，一或多種係結合使用。上述當中，特別是從低皮膚刺激性、安全性及容易取得性的觀點來看，較佳為脂肪酸烷酯、甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯及脂肪族二羧酸酯，而且特佳為脂肪酸烷酯及甘油脂肪酸酯。明確地說，特佳為肉豆蔻酸二異丙酯、辛酸・癸酸三甘油酯、棕櫚酸異丙酯、癸酸二乙酯及丙二醇二辛酸酯，並且更佳為肉豆蔻酸異丙酯及辛酸・癸酸三甘油酯。

該辛酸・癸酸三甘油酯係辛酸與癸酸及甘油的三酯。在本發明中，儘管辛酸對癸酸的比例並沒有特別的限定，但辛酸：癸酸大體上約 5：5 至約 9：1 (重量比)。該辛酸・癸酸三甘油酯可為商業上可購得的產品(例如，Coconad MT (由花王股份有限公司製造)等)。

有關該液體成分，從良好經皮吸收性的方面來看，特佳為脂肪酸烷酯，尤其是肉豆蔻酸異丙酯。從良好黏著的方面來看，較佳為甘油脂肪酸酯，尤其是辛酸・癸酸三甘

油酯。特別是，舉例來說，在前述的戒煙計畫中（尤其是，一次/日的黏著計畫）中，可提供良好的黏著並且可提供適當的經皮吸收性，不會太高或太低，結果藉由一次黏著使該尼古丁血液濃度可長時間維持在恆定水準下。從此方面來看，較佳為包括共存的肉豆蔻酸異丙酯及辛酸・癸酸三甘油酯之系統。

當彼等係共存時，肉豆蔻酸異丙酯與辛酸・癸酸三甘油酯的含量比例並沒有特別的限定，從達到適當經皮吸收性及良好黏著的方面來看，特別是肉豆蔻酸異丙酯：辛酸・癸酸三甘油酯=約 1：8 至 2：1（重量比）。

該液體成分的混合比例（含量比）就整體而言對於每 100 重量份的黏著劑層為 20 至 75 重量份，較佳為 20 至 60 重量份，而且從低皮膚刺激性的方面來看，其就整體而言對於每 100 重量份的黏著劑層特佳為 25 至 55 重量份而且更佳為 30 至 50 重量份。若該液體成分的含量比例低於 20 重量份，該黏著力將變得太強，並且從皮膚表面剝離該製劑時容易發生皮膚刺激性。若其超過 75 重量份，該黏著力將變得太弱而很可能造成該製劑在使用的期間從皮膚表面脫落。

形成用於本發明的黏著層之黏著劑並沒有特別的限定，只要可交聯即可，而且可列舉，舉例來說，橡膠聚合物材料，例如矽酮橡膠、聚異戊二烯橡膠、聚異丁烯橡膠、苯乙烯-丁二烯橡膠、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物橡膠及苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物橡膠等；乙烯基

聚合物材料，例如聚乙烯醇、聚乙烯基烷基醚及聚醋酸乙烯酯等；及以下列舉的含有充當主要成分的(甲基)丙烯酸烷酯之丙烯酸系黏著劑。有關用於本發明的黏著劑，較佳為丙烯酸系黏著劑(特別是，含有充當主要成分的(甲基)丙烯酸烷酯之丙烯酸系黏著劑)。

該交聯處理係藉由化學交聯處理及物理交聯處理等來進行。這些當中，較佳為藉由充當物理交聯處理的電子束照射或 UV 照射的交聯處理，或藉由充當化學交聯處理的交聯劑之添加的交聯處理。此外，上述的黏著劑較佳為含有可涉入交聯反應的官能基，例如羥基、羧基及乙烯基等。

含有可涉入交聯反應的官能基之黏著劑的特定例子係如下述所示。舉例來說，該黏著劑係藉由通用的方法來交聯，方法包含，在作為黏著劑的聚合物之合成期間，共聚合例如(甲基)丙烯酸羥乙酯等具有羧基的單體，或例如丙烯酸及順丁烯二酸等具有羧基的單體並且與交聯劑起反應或藉由照射而導入用於交聯的反應點，或添加例如二乙烯基苯及乙二醇二甲基丙烯酸酯等具有二或更多乙烯基的單體並且共聚合該單體及其他單體，藉以造成在分子之間或分子內等的共聚合反應的交聯。

有關含有可涉入交聯反應的官能基之黏著劑，較佳為含有可涉入交聯反應的官能基之丙烯酸系黏著劑，因為可輕易地進行交聯處理。

有關含有可涉入交聯反應的官能基之黏著劑的特定例子，以下將詳細地解釋可涉入交聯反應的具有官能基之丙

烯酸系黏著劑。

關於此丙烯酸系黏著劑，從容易交聯處理的方面來看，較佳為含有作為主要成分的(甲基)丙烯酸烷酯、具有可涉入交聯反應的官能基之乙烯基單體當作第二單體成分及，必要的話，第三單體成分之共聚物的共聚物組成物。

(甲基)丙烯酸烷酯的例子可列舉烷基為具有 1 至 18 個碳原子的直鏈、支鏈或環狀烷基(例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、環己基、庚基、辛基、2-乙基己基、壬基、癸基、十一基、十二基、十三基等)之(甲基)丙烯酸烷酯等，較佳為烷基為具有 4 至 18 個碳原子的直鏈、支鏈或環狀烷基(例如，丁基、戊基、己基、環己基、庚基、辛基、2-乙基己基、壬基、癸基、十一基、十二基、十三基等)之(甲基)丙烯酸烷酯。這些(甲基)丙烯酸烷酯可依其中之一或多種的組合使用。

為了賦予室溫下的黏著力，更佳為降低該聚合物的玻璃轉移溫度之單體。因此，更佳為烷基為具有 4 至 8 個碳原子的直鏈、支鏈或環狀烷基(例如，丁基、戊基、己基、環己基、庚基、辛基及 2-乙基己基等)之(甲基)丙烯酸烷酯。明確地說，更佳為丙烯酸丁酯、丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸-2-乙基己酯、丙烯酸環己酯及甲基丙烯酸環己酯等，而且最佳為丙烯酸-2-乙基己酯。

有關該第二單體成分，所用的是具有可涉入交聯反應的官能基之乙烯基單體。有關該可涉入交聯反應的官能基之例子，可列舉羥基、羧基及乙烯基等，較佳為羥基及羧

基。有關具有可涉入交聯反應的官能基之乙烯基單體，明確的說，可列舉（甲基）丙烯酸羥乙酯、（甲基）丙烯酸羥丙酯、（甲基）丙烯酸、衣康酸、順丁烯二酸、甲基環烏頭酸（methaconic acid）、檸康酸及等。這些當中，從容易取得性的方面來看較佳為丙烯酸、甲基丙烯酸及丙烯酸羥乙酯（特別是，丙烯酸-2-羥乙酯）。這些第二單體成分可依其中之一或多種的組合使用。

第三單體成分可用於調整該黏著層的內聚力，調整該游離鹼尼古丁溶解度、的離型性(releasability)。有關該第三單體成分，舉例來說，可列舉乙烯基單體類，例如醋酸乙烯酯及丙酸乙烯酯等；乙烯基醚類，例如甲基乙烯基醚及乙基乙烯基醚等；乙烯基醯胺類，例如 N-乙烯基-2-吡咯酮及 N-乙烯基己內醯胺等；含烷氧基的單體，例如（甲基）丙烯酸甲氧基乙酯及（甲基）丙烯酸乙氧基乙酯等；含羥基的單體，例如（甲基）丙烯酸羥丙酯及丙烯酸- α -羥甲酯等（由於作為第三單體成分所以不作為交聯點）；含醯胺基的單體，例如（甲基）丙烯醯胺及二甲基（甲基）丙烯醯胺等；及乙烯基單體，例如苯乙烯、乙烯基吡啶、乙烯基咪唑及乙烯基嗎啉等。這些第三單體成分可依其中之一或多種的組合使用。

該丙烯酸系黏著劑較佳為藉著在（甲基）丙烯酸烷酯：第二單體的重量比=40 至 99.9：0.1 至 10 下共聚合（甲基）丙烯酸烷酯與該第二單體（具有可涉入交聯反應的官能基之乙烯基單體）而獲得。

若視需要地含有該第三單體成分，該丙烯酸系黏著劑較佳為藉由添加(甲基)丙烯酸烷酯，在(甲基)丙烯酸烷酯：第二單體：第三單體的重量比=40至99.9：0.1至10：0至50下的第二單體與第三單體，更佳地在60至95：3至5：15至30的重量比下，而共聚合。

該聚合反應並沒有特別的限定，而且可根據本身已知的方法來進行。舉例來說，可列舉包含在溶劑(例如，醋酸乙酯等)中添加聚合起始劑(例如，過氧化苯甲醯及偶氮雙異丁腈等)而使上述單體在50至70°C下反應5至48小時之方法。

在本發明中，較佳為組合使用充當(甲基)丙烯酸烷酯的丙烯酸-2-乙基己酯及丙烯酸及/或丙烯酸-2-羥乙酯充當第二單體。

在本發明中，對上述黏著劑與該液體成分的混合物進行交聯處理以提供供使用於人類皮膚用的適當內聚力。該交聯處理可藉由使用交聯劑的化學交聯處理及使用電子束(例如， γ 射線)照射及UV照射等的物理交聯處理等來進行。該交聯處理可根據相關領域中一般使用的方法來進行。

有關用於化學交聯處理的交聯劑，可列舉異氰酸酯化合物(例如，Coronate HL(產品名稱，由Nippon Polyurethane Industry 有限公司製造)等)、金屬螯合物化合物(例如，由鈦、鋯、鋅或鋁製成的金屬螯合化合物，明確地說乙基乙醯醋酸·二異丙酸鋁(例如，ALCH(產品名稱，由Kawaken Fine Chemicals 有限公司製造)等)、有機

過氧化物、環氧基化合物、三聚氰胺樹脂及金屬的醇鹽等。從反應性及處理性質的方面來看，較佳為異氰酸酯化合物（例如，Coronate HL（產品名稱，由 Nippon Polyurethane Industry 有限公司製造）等）及由鈦、鋅、鋅或鋁製成的金屬螯合化合物，明確地說乙基乙醯醋酸·二異丙酸鋁（例如，ALCH（產品名稱，由 Kawaken Fine Chemicals 有限公司製造）等）等。直到塗佈及乾燥這些交聯劑都不會引起該溶液的增稠，而且加工性非常優異。

該交聯劑的含量就每 100 重量的黏著劑來看，為約 0.01 至 5 重量份。若其低於 0.01 重量份，該交聯點可能太少，無法賦予該黏著層足夠的內聚力，而且由於剝離時的內聚力失效而表現出黏著劑殘餘物及強的皮膚刺激。當其大於 5 重量份時，內聚力變高但可能無法達到足夠的皮膚黏著，由於殘餘的未反應起始劑，可能造成皮膚刺激及游離鹼尼古丁的分解。

在添加交聯劑之後，該化學交聯處理可藉由加熱至不低於交聯反應溫度的溫度而進行，該加熱溫度可根據該交聯劑的種類而適當地決定。若交聯反應與用於乾燥步驟的加熱期間之乾燥並行，該製造步驟就可簡化，該加熱溫度較佳為 50°C 至 140°C，更佳為 60°C 至 100°C。該加熱時間較佳為 1 天至 1 週，更佳為 1 天至 3 天。

在本發明的尼古丁經皮傳輸系統中之黏著層厚度並沒有特別的限定，但大體上為 40 至 300 微米，較佳為 50 至 200 微米。

本發明的尼古丁經皮傳輸系統大體上具有支撐體、黏著層及離型襯墊。也就是說，本發明的尼古丁經皮傳輸系統具有上述黏著層層疊在該支撐體的結構，而且該黏著層的黏著表面(黏著層表面係相對於該支撐體所層疊的表面)較佳為直到正要使用之前藉由離型襯墊覆蓋而保護，為止。此外，例如矽氧、氟及蠟等的背面塗佈劑可施於支撐體上得到一整捲而不使用離型襯墊。

儘管該支撐體並沒有特別的限定而且任何已知的支撐體都可使用，但該黏著層內所含的游離鹼的尼古丁較佳為不會經過該支撐體而從背面流失造成低含量。因此，該支撐體較佳為由游離鹼的尼古丁不會滲透的材料製成。明確地說，聚酯、耐龍、聚偏二氯乙烯樹脂(saran)、聚乙烯、聚丙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚氯乙烯、乙烯-丙烯酸乙酯共聚物、聚四氟乙烯、金屬箔片及聚對苯二甲酸乙二酯等的單膜、層疊其中之一或多種的層疊膜等都可使用。為了改良該支撐體與該黏著層之間的黏著(定位性質)，從這些當中，該支撐體較佳為上述材料及下列多孔性薄片製成的非孔性薄片之層疊片，而且該黏著層較佳為形成在該多孔性薄片側。

該多孔性薄片並沒有特別的限定，只要可改善該黏著層的定位性質即可，並且舉例來說，可列舉紙張、織布、不織布(例如聚酯不織布及聚對苯二甲酸乙二酯不織布等)及由上述膜(例如，聚酯、耐龍、聚偏二氯乙烯樹脂、聚乙烯、聚丙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚氯乙烯、乙烯-

丙烯酸乙酯共聚物、聚四氟乙烯、金屬箔片及聚對苯二甲酸乙二酯等的單膜、層疊其中之一或多種的層疊膜等)的機械穿孔處理製得的薄片等。特別是，較佳為紙張、織布、不織布(例如聚酯不織布及聚對苯二甲酸乙二酯不織布等)。慮及該黏著層的定位性質及可撓性，該多孔性薄片的厚度大體上在 10 至 500 微米的範圍內。若以織布或不織布作為多孔性薄片，為了定位性質的改善，該織物的重量較佳為 5 至 50 公克/平方米，更佳為 8 至 40 公克/平方米。關於非多孔性薄片及多孔性薄片的層疊薄片，可列舉聚對苯二甲酸乙二酯膜與聚酯不織布或聚對苯二甲酸乙二酯膜不織布的層疊薄片等。

儘管本發明的尼古丁經皮傳輸系統之支撐體的厚度並沒有特別的限定，但是其大體上為 10 至 500 微米，較佳為 10 至 200 微米。

該離型襯墊並沒有特別的限定，並且可使用任何已知的離型襯墊。明確地說，有關該離型襯墊，可列舉在用於離型襯墊的基材表面上形成包含離型劑的離型劑層、本身具有高離型性的塑膠膜及具有在用於離型襯墊的基材表面上形成具有高離型性的前述塑膠膜材料之結構的離型襯墊等。該離型襯墊的離型表面僅可為該基材之一表面或二表面。

在此離型襯墊中，該剝離處理劑並沒有特別的限定，並且舉例來說，可列舉例如含有長鏈烷基的聚合物、矽氧聚合物(矽氧離型劑)及氟聚合物(氟離型劑)等的離型劑。

有關用於該離型襯墊的基材，舉例來說，可列舉塑膠膜，例如聚對苯二甲酸乙二酯膜、聚亞醯胺膜、聚丙烯膜、聚乙烯膜、聚碳酸酯膜及聚酯膜等；以及金屬氣相沈積塑膠膜，其中金屬係沈積在此膜上的蒸氣；紙張，例如日本紙、外來紙、牛皮紙、玻璃紙及高級紙(quality paper)等；由纖維材料製的基材，例如不織布及帆布等；及金屬箔片等。

有關本身具有高離型性的塑膠膜，舉例來說，可使用乙烯- α -烯烴共聚物(嵌段共聚物或無規共聚物)，例如聚乙烯(低密度聚乙烯、直鏈低密度聚乙烯等等)、聚丙烯及乙烯-丙烯共聚物等；由聚烯烴樹脂製成的聚烯烴膜混合物；及鐵氟龍(註冊名稱)膜等。

在用於前述離型襯墊的基材表面上所形成離型層可藉由在用於前述離型襯墊的基材上層疊或塗佈具有高離型性的前述塑膠膜。

該離型襯墊的厚度(整體厚度)並沒有特別的限定，舉例來說，可選自不小於15微米(較佳地25至500微米)。

本發明的尼古丁經皮傳輸系統可，舉例來說，藉由下列方法而製造，並且該方法的特徵為藉由使游離鹼的尼古丁與該黏著層直接接觸而使先前形成的交聯黏著層(交聯黏著層)中含有游離鹼的尼古丁。

該游離鹼的尼古丁係高毒性及高揮發性的藥物，其難以藉由加熱而乾燥。根據此方法，因為在需要加熱的黏著層形成步驟之後在該黏著層上單獨施予游離鹼的尼古丁，

在該塗佈之後並不需要藉由加熱而乾燥，並且不需要擔心該游離鹼尼古丁的揮發。

添加黏著劑、可與黏著劑相容的液體成分及交聯劑（在應用化學交聯處理時），徹底地攪拌其混合溶液，施予該支撐體及/或離型襯墊上，並且乾燥而得到具有支撐體的黏著層及/或具有離型襯墊的黏著層。該乾燥溫度大體上為 40℃ 至 120℃，較佳地 60℃ 至 100℃，而且該乾燥時間大體上為 3 至 30 分鐘，較佳為 10 至 15 分鐘。

在此，具有支撐體的黏著層及/或具有離型襯墊的黏著層可藉由將上述的混合溶液施加在離型襯墊上，乾燥該溶液，將該支撐體及/或離型襯墊黏到由此形成的黏著層黏著表面而形成。

之後，進行藉由電子束放射、UV 放射的交聯處理，或將交聯劑加至前述混合溶液，加熱等而得到交聯的黏著層。若藉由化學交聯處理進行交聯，就使用需要不高於交聯反應的乾燥溫度之溫度的交聯劑在該乾燥步驟中同時地進行該交聯處理與乾燥。在此例中，在該乾燥步驟之後，可運用進一步的加熱以提高交聯度。用於進一步加熱的溫度大體上為 50 至 140℃，並且該加熱時間大體上為 1 天至 1 週。

形成該交聯黏著層之後，藉由塗佈及浸漬等使游離鹼的尼古丁（液態）與該交聯黏著層直接接觸。較佳的具體例係利用游離鹼的尼古丁（液態）直接塗佈交聯黏著層。

有關塗佈，可使用利用液體的薄膜塗佈之習知技術，

因為該游離鹼的尼古丁具有與水相同的黏度。有關利用液體的薄膜塗佈之習知技術，可列舉特定用於列印領域的方法。在使用列印領域所用的方法時必須調整黏度的情況下，添加物可用至經皮吸收性與黏著性能不受影響的程度。

該列印領域所用的方法之例包括包含直接逐滴添加的方法、使用凹板塗佈器、軟版塗佈器、軋輥塗佈器、噴塗器、帘塗器、模池塗佈器(fountain coater)、模塗器或縫模塗佈器及噴墨等。這些方法可能適用於一般要求精確的薄膜塗佈，並且當本發明中需要藥物的內含量均勻度時，有益地使用具有高塗佈精確度的塗佈方法。再者，因為此時游離鹼的尼古丁係以其本身作為塗佈溶液，所以較佳為即使是具有低黏度的塗佈溶液也可提供高精確塗佈的塗佈方法。從此方面來看，較佳為使用凹板塗佈器或軟版塗佈器的方法。列印方法可在黏著層的表面上輕易地進行圖型塗佈，並且在經濟上係有益的。

塗佈之後，若經游離鹼尼古丁塗佈的交聯黏著層具有支撐體，就將該交聯黏著層的黏著表面黏至具有離型襯墊的交聯黏著層黏著表面或離型襯墊而得到本發明的尼古丁經皮傳輸系統。當塗佈游離鹼尼古丁的交聯黏著層具有離型襯墊，就黏著該交聯黏著層及支撐體的黏著表面或具有支撐體的交聯黏著層之黏著表面而得到本發明的尼古丁經皮傳輸系統。本發明的尼古丁經皮傳輸系統也可藉由將具有支撐體之經塗佈游離鹼尼古丁的交聯黏著層黏至具有離型襯墊之經塗佈游離鹼尼古丁的交聯黏著層的黏著表面製

造而成。

這些當中，較佳為包含將游離鹼的尼古丁施於形成在支撐體上的交聯黏著層之黏著表面並且將離型襯墊黏至該黏著表面之方法，或包含將游離鹼的尼古丁施於形成在離型襯墊上的交聯黏著層之一或二黏著表面及形成在支撐體上的交聯黏著層之黏著表面，並且相互黏著這些黏著表面之方法。

因為預先對黏著層進行交聯處理，所以該黏著層對於支撐體顯示低的黏著力。因此，將游離鹼的尼古丁施於形成在離型襯墊上的交聯黏著層之黏著表面，就可能性來看顯著影響該黏著層與支撐體之間的定位性質並不適宜。

本發明的尼古丁經皮傳輸系統的形狀及大小並沒有特別的限定，而且可根據黏著位置等而使用任何形狀及大小。該形狀包括，舉例來說，膠帶及薄片等。該製劑的大小係，舉例來說，5至30平方公分。

較佳為利用離型襯墊覆蓋該黏著層的黏著表面以保護本發明的尼古丁經皮傳輸系統直到正好要黏至皮膚之前。使用時，剝離該離型內襯而暴露出該黏著表面，然後將該黏著表面黏至該黏著位置以供該游離鹼尼古丁的投予。

本發明的尼古丁經皮傳輸系統可用於抽煙者（特別是想要戒煙者）的尼古丁補充治療法等，根據傳統實施或未來要實施的戒煙計畫，其目的在於抑制習慣性煙癮。

儘管藉由本發明的尼古丁經皮傳輸系統之游離鹼尼古丁的劑量可根據患者的年齡與體重及疾病的嚴重性等而改

變，但大體上都將含有 5 至 120 毫克的游離鹼尼古丁之經皮吸收製劑黏至成人的皮膚(5 至 30 平方公分)，每 0.5 至 2 天 1 次等。

實施例

以下將對照實施例詳細地解釋本發明，但非為其所限制。除非另行指明，否則在以下份數及%分別地意指重量份及重量%。

(實施例 1 至 5)

在 60°C 下在氮氣氛圍下，在配備迴流冷凝器、攪拌器、溫度計、滴液漏斗及氮氣入口管的可分離燒瓶中聚合丙烯酸-2-乙基己酯(95 份)、丙烯酸(5 份)、醋酸乙酯(100 份)及過氧化苯甲醯(0.2 份，BPO，由 NOF 股份有限公司製造，產品名稱 Nyper BW) 15 小時而得到黏著溶液(後文稱之為黏著劑溶液 A)。稱量相當於 49.93、54.923、59.916、64.909 及 69.902 份的黏著劑固含量之製得的黏著劑溶液 A 並且置於個別的反應容器中。依相對於該黏著劑固含量 50、45、40、35 及 30 份的肉豆蔻酸異丙酯加至各自的反應容器，分別地依 0.07、0.077、0.084、0.091 及 0.098 份的比例(0.14%的黏著劑)添加充當交聯劑的 Coronate HL (商品名稱，由 Nippon Polyurethane Industry 有限公司製造)，並且徹底地攪拌該混合物。以製得的溶液各自用於以下列舉的實施例 1 至 5 的交聯黏著層之製備。

將製得的溶液施於一側上面具有經剝離處理的表面之聚酯膜離型襯墊之經剝離處理的表面達到 120 微米之乾燥

後厚度，並且在 100°C 下乾燥 3 分鐘而得到黏著層。將由此形成的黏著層之黏著表面黏至藉由押出成形法在聚酯不織布(織物重量 12 公克/平方米)上層疊 2 微米厚的聚對苯二甲酸乙二酯膜膜所製備的支撐體之不織布側表面而得到層疊體(後文稱之為層疊體 1)。分開地，依以上的相同方式將經剝離處理的紙質離型襯墊之經剝離處理的表面黏至上述離型襯墊上所形成的黏著層之黏著表面而得到層疊體(後文稱之為層疊體 2)。將該層疊體 1 與層疊體 2 緊緊地密封起來，在 60°C 下靜置 48 小時而形成交聯黏著層。之後，剝離該層疊體 2(紙質離型襯墊)而暴露出該黏著表面，在軟版列印塗佈器(由 RK Print Coat Instruments 有限公司製造，產品名稱：K-Lox Proofer)中設置刻紋滾筒(塗佈量：計算值 1.8 毫克/平方公分)，並且將該游離鹼的尼古丁(由 Sigma 公司製造)直接地施於該層疊體 2 的交聯黏著層之黏著表面。塗佈速率固定在 0.1 米/分鐘。接著，剝離層疊體 1(聚酯膜離型襯墊)而露出黏著表面，將其黏至上述層疊體 2 的交聯黏著層之黏著表面，該黏著表面已經塗佈著游離鹼的尼古丁，而得到實施例 1 至 5 的尼古丁經皮傳輸系統。

(實施例 6 至 10)

依實施例 1 之相同方式，除了使用 Coconad MT(由花王股份有限公司製造，辛酸·癸酸三甘油酯)來代替肉豆蔻酸異丙酯，使用相當於 49.93、54.923、59.916、64.909 及 69.902 份的黏著劑固含量之黏著劑溶液 A，使用依相對

於該黏著劑固含量 50、45、40、35 及 30 份的 Coconad MT，並且分別地依 0.07、0.077、0.084、0.091 及 0.098 份的比例(0.14%的黏著劑)之 Coronate HL(產品名稱，由 Nippon Polyurethane Industry 有限公司製造)，而得到實施例 6 至 10 的尼古丁經皮傳輸系統。

(實施例 11 至 14)

稱量相當於 79.68、69.72、59.76 及 49.80 份的 DURO-TAK2196(由 National Starch & Chemical 公司製造)並且置於個別的反應容器中。依相對於該黏著劑固含量 20、30、40 及 50 份比例的 Coconad MT (由花王股份有限公司製造，辛酸·癸酸三甘油酯)加至各自的反應容器，分別地依 0.07、0.077、0.084、0.091、依 0.32、0.28、0.24 及 0.20 份的比例(0.4%的黏著劑)添加充當交聯劑的 ALCH(由 Kawaken Fine Chemicals 有限公司製造，乙基乙醯醋酸·二異丙醇鋁)，並且徹底地攪拌該混合物。以製得的溶液各自用於以下列舉的實施例 11 至 14 的交聯黏著層之製備。

將製得的溶液施於一側面具有經剝離處理的表面之聚酯膜離型襯墊之經剝離處理的表面達到 80 微米之乾燥後厚度，並且在 100°C 下乾燥 3 分鐘而得到黏著層。將由此形成的黏著層之黏著表面黏至藉由押出成形法在聚酯不織布(織物重量 12 公克/平方米)上層疊 2 微米厚的聚對苯二甲酸乙二酯膜所製備的支撐體之不織布側表面而得到層疊

體。將該疊層體緊緊地密封起來，在 60°C 下靜置 48 小時而形成交聯黏著層。之後，剝離該疊層體的離型襯墊而露出該黏著表面，在軟版列印塗佈器(由 RK Print Coat Instruments 有限公司製造，產品名稱：K-Lox Proofer)中設置刻紋滾筒(塗佈量：計算值 1.75 毫克/平方公分)，並且將該游離鹼的尼古丁(由 Sigma 公司製造)直接地施於該層疊體的交聯黏著層之黏著表面。塗佈速率固定在 0.1 米/分鐘。利用該游離鹼的尼古丁浸漬該黏著層，並且利用聚酯膜離型襯墊覆蓋該黏著表面而得到實施例 11 至 14 的尼古丁經皮傳輸系統。

(實施例 15)

在氮氣氛圍下，將丙烯酸-2-乙基己酯(72 份)、N-乙基-2-吡咯酮(25 份)及丙烯酸(3 份)填入燒瓶中，並且添加充當聚合起始劑的偶氮雙異丁腈(0.3 份)而開始聚合。藉由調整該攪拌速率及外浴溫度，逐滴地添加醋酸乙酯，將內浴溫度調整至 58 至 62°C，並且進行聚合而得到黏著溶液。

稱量相當於 59.82 份的黏著劑固含量之製得的黏著劑溶液並且置於反應容器中。將依相對於該黏著劑固含量 40 份的 Coconad MT(由花王股份有限公司製造，辛酸·癸酸三甘油酯)加至反應容器，依 0.18 份的比例(0.3%的黏著劑)添加充當交聯劑的 ALCH(由 Kawaken Fine Chemicals 有限公司製造，乙基乙醯醋酸·二異丙醇鋁)，並且徹底地攪拌該混合物。以製得的溶液用於以下列舉的實施例 15 的交聯

黏著層之製備。

將製得的溶液施於一側面具有經剝離處理的表面之聚酯膜離型襯墊之經剝離處理的表面達到 40 微米之乾燥後厚度，並且在 100°C 下乾燥 3 分鐘而得到黏著層。將由此形成的黏著層之黏著表面黏至藉由押出成形法在聚酯不織布(織物重量 12 公克/平方米)上層疊 2 微米厚的聚對苯二甲酸乙二酯膜所製備的支撐體之不織布側表面而得到層疊體。將該疊層體緊緊地密封起來，在 60°C 下靜置 48 小時而形成交聯黏著層。之後，剝離該疊層體的離型襯墊而露出該黏著表面，在軟版列印塗佈器(由 RK Print Coat Instruments 有限公司製造，產品名稱：K-Lox Proofer)中設置 10 號刮刀塗佈器(膜厚：約 22.9 微米)，並且利用該刮刀塗佈器將該游離鹼的尼古丁均勻地施於不銹鋼板。將該交聯黏著層的黏著表面黏至該游離鹼的尼古丁，並且利用游離鹼的尼古丁(1.75 毫克/平方公分，由 Sigma 公司製造)浸漬。接著，將該聚酯膜離型襯墊黏至上述層疊體之交聯黏著層的黏著表面，該黏著表面已經塗佈著游離鹼的尼古丁，而得到實施例 15 的尼古丁經皮傳輸系統。

(實施例 16)

依實施例 15 的相同方式，但除了乾燥之後該黏著層的厚度為 80 微米取代 40 微米，並且所用的刮刀塗佈器為 10 號(膜厚：約 22.9 微米)及 3 號(膜厚：約 6.87 微米)，先使用該 10 號(膜厚：約 22.9 微米)的刮刀塗佈器利用游離鹼的尼古丁(由 Sigma 公司製造)浸漬交聯黏著層，再使用

該 3 號(膜厚:約 6.87 微米)的刮刀塗佈器利用游離鹼的尼古丁(3.93 毫克/平方公分,由 Sigma 公司製造)浸漬該交聯黏著層,製得實施例 16 的尼古丁經皮傳輸系統。

(實施例 17)

依實施例 16 的相同方式,但除了乾燥之後該黏著層的厚度為 40 微米取代 80 微米,製得實施例 17 的尼古丁經皮傳輸系統。

(實施例 18)

在氮氣氛圍下,將丙烯酸-2-乙基己酯(72 份)、N-乙烯基-2-吡咯酮(25 份)及丙烯酸(3 份)填入燒瓶中,並且添加充當聚合起始劑的偶氮雙異丁腈(0.3 份)而開始聚合。藉由調整該攪拌速率及外浴溫度,逐滴地添加醋酸乙酯,將內浴溫度調整至 58 至 62°C,並且進行聚合而得到黏著溶液。

稱量相當於 59.82 份的黏著劑固含量之製得的黏著劑溶液、添加依相對於該黏著劑固含量 20 份的肉豆蔻酸異丙酯,添加依相對於該黏著劑固含量 20 份的 Coconad MT(由花王股份有限公司製造,辛酸·癸酸三甘油酯),並且添加依 0.18 份的比例(0.3%的黏著劑)添加充當交聯劑的 ALCH(由 Kawaken Fine Chemicals 有限公司製造,乙基乙醯醋酸·二異丙醇鋁),並且徹底地攪拌該混合物。

將製得的溶液施於一側面具有經剝離處理的表面之聚對苯二甲酸乙二酯膜離型襯墊之經剝離處理的表面達到 60 微米之乾燥後厚度,並且在 70°C 下乾燥 2 分鐘然後 90

℃下 2 分鐘而得到黏著層。將該黏著表面黏至藉由押出成形法在聚對苯二甲酸乙二酯膜不織布(織物重量 12 公克/平方米)上層疊 2 微米厚的聚對苯二甲酸乙二酯膜所製備的支撐體之不織布側表面而得到層疊體。將該層疊體緊緊地密封起來，在 60℃下靜置 48 小時而形成交聯黏著層。

然後，剝離該離型襯墊同時利用模塗器將 1.8 公克/平方米的游離鹼尼古丁施於該黏著層。將聚對苯二甲酸乙二酯膜離型襯墊黏至該經塗佈尼古丁的表面而得到尼古丁經皮傳輸系統(寬度 100 毫米，長度 10 米)。

(實施例 19 至 22)

在氮氣氛圍下，將丙烯酸-2-乙基己酯(72 份)、N-乙烯基-2-吡咯酮(25 份)及丙烯酸(3 份)填入燒瓶中，並且添加充當聚合起始劑的偶氮雙異丁腈(0.3 份)而開始聚合。藉由調整該攪拌速率及外浴溫度，逐滴地添加醋酸乙酯，將內浴溫度調整至 58 至 62℃，並且進行聚合而得到黏著溶液。

稱量相當於 59.82 份的黏著劑固含量之製得的黏著劑溶液並且置於個別的反應容器中。分別地將依相對於該黏著劑固含量在肉豆蔻酸異丙酯(40 份，實施例 19)、肉豆蔻酸異丙酯(20 份)與 Coconad MT(20 份，實施例 20)、豆蔻酸異丙酯(10 份)與 Coconad MT(30 份，實施例 21)及 Coconad MT(40 份，實施例 22)下的肉豆蔻酸異丙酯及/或 Coconad MT(由花王股份有限公司製造，辛酸·癸酸三甘油酯)加至該反應容器，依 0.18 份的比例(0.3%的黏著劑)添

加充當交聯劑的 ALCH(由 Kawaken Fine Chemicals 有限公司製造，乙基乙醯醋酸·二異丙醇鋁)，並且徹底地攪拌該混合物。以製得的溶液用於以下列舉的實施例 19 至 22 的交聯黏著層之製備。

將製得的溶液施於一側面具有經剝離處理的表面之聚酯膜離型襯墊之經剝離處理的表面達到 80 微米之乾燥後厚度，並且在 100°C 下乾燥 3 分鐘而得到黏著層。將由此形成的黏著層之黏著表面黏至藉由押出成形法在聚酯不織布(織物重量 12 公克/平方米)上層疊 2 微米厚的聚對苯二甲酸乙二酯膜膜所製備的支撐體之不織布側表面而得到層疊體。將該疊層體緊緊地密封起來，在 60°C 下靜置 48 小時而形成交聯黏著層。之後，剝離該疊層體的離型襯墊而露出該黏著表面，在軟版列印塗佈器(由 RK Print Coat Instruments 有限公司製造，產品名稱：K-Lox Proofer)中設置 10 號刮刀塗佈器(膜厚：約 22.9 微米)，並且利用該刮刀塗佈器將該游離鹼的尼古丁均勻地施於不銹鋼板。將該交聯黏著層的黏著表面黏至該游離鹼的尼古丁，並且利用游離鹼的尼古丁(1.8 毫克/平方公分，由 Sigma 公司製造)浸漬。接著，將該聚酯膜離型襯墊黏至上述層疊體之交聯黏著層的黏著表面，該黏著表面已經塗佈著游離鹼的尼古丁，而得到實施例 19 至 22 的尼古丁經皮傳輸系統。(比較實施例 1)

依實施例 1 之相同方式，但除了以該黏著劑固含量為基準的黏著劑溶液 A 的量係調整成 89.874 份，肉豆蔻酸異

丙酯係調整成 10 份而且 Coronate HL 係調整成 0.126 份，製得一尼古丁經皮傳輸系統。

(比較實施例 2)

依實施例 1 之相同方式，但除了使用 Coconad MT(由花王股份有限公司製造，辛酸·癸酸三甘油酯)代替肉豆蔻酸異丙酯，製得一尼古丁經皮傳輸系統。

(比較實施例 3)

依比較實施例 1 之相同方式，但除了該肉豆蔻酸異丙酯係調整成 80 份取代 10 份，以該黏著劑固含量為基準的黏著劑溶液 A 的量係調整成 19.97 份取代 89.874 份，而且 Coronate HL 係調整成 0.03 份取代 0.126 份，製得一尼古丁經皮傳輸系統。

(實驗實施例 1)[製劑的評估]

下列評估係針對實施例 1 至 10 及比較實施例 1 和 2 中製得的尼古丁經皮傳輸系統(樣品)而進行。

黏著力、黏著性的評估

將該等樣品切成 24 毫米的寬度及 80 毫米的長度，並且迅速地黏至具有 30 毫米寬度、150 毫米長度及 2 毫米厚度的酚樹脂試驗板，而該等樣品的一端對齊該板子的一端。使重量 850 公克的橡膠滾筒在每分鐘 300 毫米下直接地通過該等樣品兩次。將該等樣品靜置在 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下 30 分鐘。卸下該樣品約 5 毫米黏著的一端並且反摺 180° 。黏著輔助紙以延長長度並且，使用抗張試驗機(EZTest，由島津股份有限公司製造)，利用該試驗機上部的夾持器握緊該輔

助紙的一端，利用該試驗機下部的夾持器握緊該試驗板，在每分鐘 30 毫米下持續地剝離該等樣品，並且測量荷重。

剝離時的疼痛之評估

將經形成 10 平方公分的樣品黏至 6 個健康的自願者的上臂 24 小時並且根據 5 個等級的評估分數來評估從皮膚剝離該樣品時的疼痛。

1：不痛 2：只有一點痛

3: 稍微疼痛 4: 有些痛

5：非常痛

從包裝材取出的容易度之評估

將該樣品衝壓成 20 平方公分，並且緊緊地封在由聚乙
烯/鋁/聚丙烯腈樹脂的層疊膜製成的藥袋(5 公分×5 公分)
中。然後在室溫及 40℃ 下保存該樣品，並且觀察從包裝材
取出該樣品的容易度。

為了從包裝紙取出該樣品的容易度之評估，若該樣品可從該包裝材取出而沒有任何問題，表示「沒問題」，又若該黏著劑從該樣品的邊緣滲出而造成該樣品黏附於該藥袋的內部，變得難以達成輕易從包裝材取出，茲說明該情況。

黏著力評估、剝離時的疼痛之評估及從包裝材取出的容易度之評估的結果係示於表 1 中。從表 1 的結果，由於可與該黏著劑在特定範圍的含量比例下相容的液體成分之添加，使得實施例 1 至 10 的尼古丁經皮傳輸系統顯示施用的期間有優異的固定性及柔軟的觸感。

表 1

	液體成分		黏著(N=3) N/24 毫米	剝離時 的疼痛	黏著 24 小 時的期間 6 個自願者的 樣品脫落	從包裝材取 出的容易度
	名稱	相對於整個 黏著層的重 量份(100 重量份)	平均	平均分數	脫落的自願 者數目	
實施例 1	肉豆蔻酸 異丙酯	50	1.7	1.0	0/6	n. p.
實施例 2	肉豆蔻酸 異丙酯	45	1.9	1.1	0/6	n. p.
實施例 3	肉豆蔻酸 異丙酯	40	2.0	1.0	0/6	n. p.
實施例 4	肉豆蔻酸 異丙酯	35	2.4	1.5	0/6	n. p.
實施例 5	肉豆蔻酸 異丙酯	30	2.8	1.6	0/6	n. p.
實施例 6	Coconad MT	50	3.3	1.2	0/6	n. p.
實施例 7	Coconad MT	45	3.0	1.2	0/6	n. p.
實施例 8	Coconad MT	40	3.3	1.3	0/6	n. p.
實施例 9	Coconad MT	35	2.6	1.6	0/6	n. p.
實施例 10	Coconad MT	30	3.0	1.5	0/6	n. p.
比較實施例 1	肉豆蔻酸 異丙酯	10	3.6	4.7	0/6	n. p.
比較實施例 2	Coconad MT	10	3.3	4.3	0/6	n. p.
比較實施例 3	肉豆蔻酸 異丙酯	80	— *	— *	— *	— *

n. p. 沒問題

*因為太多液體成分妨礙充分內聚力而無法製造。

(實驗實施例 2)尼古丁含量的定量

使實施例 1 至 22 的尼古丁經皮傳輸系統形成為 10 平方公分，利用甲醇萃取，使用反相 HPLC 為該萃取物的游離

鹼尼古丁定量，並且計算每 1 平方公分的製劑之游離鹼尼古丁(3 例子的平均)及該黏著層的游離鹼尼古丁含量比例(3 例子的平均)。結果示於表 2 中。在此表中，SD 顯示標準偏差。

表 2

	液體成分		游離鹼尼古丁含量		游離鹼尼古丁含量比例	
	名稱	相對於整個黏著層的重量份 (100 重量份)	(毫克/平方公分)	SD	(%)	(SD)
實施例 1	肉豆蔻酸異丙酯	50	1.819	0.052	5.99	0.19
實施例 2	肉豆蔻酸異丙酯	45	1.794	0.045	6.10	0.32
實施例 3	肉豆蔻酸異丙酯	40	1.834	0.026	6.66	0.33
實施例 4	肉豆蔻酸異丙酯	35	1.819	0.066	6.70	0.19
實施例 5	肉豆蔻酸異丙酯	30	1.796	0.070	6.68	0.31
實施例 6	Coconad MT	50	1.776	0.011	6.15	0.42
實施例 7	Coconad MT	45	1.832	0.038	6.08	0.24
實施例 8	Coconad MT	40	1.859	0.019	6.37	0.42
實施例 9	Coconad MT	35	1.765	0.064	6.29	0.29
實施例 10	Coconad MT	30	1.724	0.060	6.09	0.31
實施例 11	Coconad MT	20	1.80	0.02	13.14	0.24
實施例 12	Coconad MT	30	1.79	0.02	12.39	0.46
實施例 13	Coconad MT	40	1.85	0.02	13.86	0.32
實施例 14	Coconad MT	50	1.81	0.06	13.37	0.50
實施例 15	Coconad MT	40	1.80	0.02	31.27	0.34
實施例 16	Coconad MT	40	3.00	0.13	25.68	0.87
實施例 17	Coconad MT	40	3.81	0.17	30.58	0.95
實施例 18	肉豆蔻酸異丙酯 Coconad MT	40	2.09	0.058	24.71	0.75
實施例 19	肉豆蔻酸異丙酯	40	1.84	0.01	18.58	0.10
實施例 20	肉豆蔻酸異丙酯 Coconad MT	40	1.87	0.10	18.87	0.81
實施例 21	肉豆蔻酸異丙酯 Coconad MT	40	1.81	0.08	17.88	0.67
實施例 22	Coconad MT	50	1.83	0.02	17.40	0.44

在表中，在實施例 18 至 20 中每 100 重量份的整體黏著劑之重量份(40 份)係肉豆蔻酸異丙酯(20 份)與 Coconad MT (20 份)的總量，而且在實施例 21 中每 100 重量份的整體黏著劑之重量份(40 份)係肉豆蔻酸異丙酯(10 份)與 Coconad MT(30 份)的總量。

(實驗實施例 3 至 6)

根據下列方法進行下列實驗實施例的脫落蛇皮滲透試驗及無毛老鼠皮膚滲透試驗。

● [脫落蛇皮滲透試驗]

滲透裝置：透過擴散室裝置的全自動流(由 VANGUARD INTERNATIONAL 公司製造)

樣品面積：0.2826 平方公分

受體溶液：磷酸鹽緩衝液(pH=7.4)，含有 0.02%疊氮鈉

流動：約 10 毫升/4 小時/室(泵浦轉數：20 轉/分鐘)

將製劑(樣品)黏至充分含水並且衝壓成 2.5434 平方公分大小之脫落蛇皮(African Rock Python 公司)的外側(平滑表面側)中心，並且設置於滲透室中。使保持在 32°C 下的受體溶液流動以制動分段收集器(fraction collector)而開始該實驗。每 1、2、3、4、5、6、7、8、12、16、20、24 小時回收該受體溶液。所回收的受體溶液之游離鹼尼古丁含量藉由 HPLC 予以定量。計算該單位時間(小時)、每單位面積(平方公分)的藥物滲透量(微克/平方公分/小時)及每單位面積的累積滲透量(微克/平方公分)。

[無毛老鼠皮膚滲透試驗]

滲透裝置：直立的 PERMCELL TP-20(由 Vidrex 有限公司製造)

樣品面積：2.0096 平方公分

受體溶液：磷酸鹽緩衝液(pH=7.4)，含有 0.02%疊氮鈉

將製劑(樣品)黏至該無毛老鼠皮膚的中心，並且立即設置於滲透室中。將溫熱至 32°C 的受體溶液(約 20 毫升)置於沒有氣泡室中。在 32°C 下的迴流溶液室係由恆溫槽供應至該室的夾套，並且在 32°C 的氛圍下在該室中利用攪拌器劇烈地攪拌。每 20 分鐘、40 分鐘、60 分鐘、100 分鐘、2 小時、3 小時、4 小時、5 小時、6 小時、7 小時、8 小時、24 小時回收在該室中的全數受體溶液，並且將加熱至 32°C 的新鮮受體溶液(20 毫升)加至該室。所回收的受體溶液的游離鹼尼古丁含量係藉由 HPLC 來定量。計算該單位時間(小時)、每單位面積(平方公分)的藥物滲透量(微克/平方公分/小時)及每單位面積的累積滲透量(微克/平方公分)。

(實驗實施例 3)滲透性試驗

使用脫落蛇皮(African Rock Python 公司)來評估實施例 1 至 10 的尼古丁經皮傳輸系統(樣品)之藥物滲透性。至於控制組，使用尼古丁經皮傳輸系統 Nicotinell TTS (由 Novartis Pharma 股份有限公司製造)。結果示於第 1 至 4 圖中。該等結果為 3 次測量的平均值。

(實驗實施例 4)滲透性試驗

使用由無毛老鼠所移除的皮膚來評估實施例 11 至 14 的尼古丁經皮傳輸系統(樣品)之藥物滲透性。至於控制

組，使用尼古丁經皮傳輸系統 Nicotinell TTS(由 Novartis Pharma 股份有限公司製造)。結果示於第 5 至 6 圖中。該等結果為 6 次測量的平均值。

(實驗實施例 5)滲透性試驗

使用由無毛老鼠所移除的皮膚來評估實施例 15 至 17 的尼古丁經皮傳輸系統(樣品)之藥物滲透性。作為控制組，使用尼古丁經皮傳輸系統(NICODERM CQ CLEAR，由 ALZA 股份有限公司製造)。結果示於第 7 至 8 圖中。該等結果為 3 次測量的平均值。

(實驗實施例 6)滲透性試驗

使用由無毛老鼠所移除的皮膚(完整無缺的)來評估實施例 18 至 22 的尼古丁經皮傳輸系統(樣品)之藥物滲透性。在實施例 18 中，使用一尼古丁經皮傳輸系統(NICODERM CQ CLEAR，由 ALZA 股份有限公司製造)作為控制組(第 9 圖)。結果示於第 9 至 11 圖中。該等結果為 3 次測量的平均值。

如上所示，與比較實施例的製劑作比較時，本發明的尼古丁經皮傳輸系統顯示非常優異的皮膚黏著特性，以及剝離時顯著更少的疼痛。此特徵較佳為用於每天要黏著的尼古丁經皮傳輸系統。此外，使用期間脫落的風險小並且該製劑非常經濟。

再者，在尼古丁滲透試驗中，本發明的製劑顯示相當於或不小於 Nicotinell TTS 及 NICODERM CQ CLEAR 的控制組製劑的滲透性。

再者，由第 10 及 11 圖的結果顯然可見，肉豆蔻酸異丙酯及辛酸・癸酸三甘油酯的共存系統(實施例 20 及實施例 21)之運用顯示特別能提供適當的經皮吸收性，不會太高或太低。這表示肉豆蔻酸異丙酯及辛酸・癸酸三甘油酯的共存系統在特定種類的應用方面係有益的，舉例來說，1 次/天的黏著計畫。

產業利用性

本發明的尼古丁經皮傳輸系統顯示良好的黏著力及內聚力，並且同時地達到剝離時對皮膚有低刺激性及黏著時有美好感覺。因此，該製劑可用於想要戒煙，特別是，正接受戒煙執行計畫的人。

本申請案係根據在日本提出申請的專利申請案號 2005-180785，其內容已全部併入本文中以供參考。

【圖式簡單說明】

第 1 圖係顯示在實驗實施例 3 中使用實施例 1 至 5 及控制組的製劑之脫落蛇皮滲透試驗(流通量)結果的曲線圖。

第 2 圖係顯示在實驗實施例 3 中使用實施例 6 至 10 及控制組的製劑之脫落蛇皮滲透試驗(流通量)結果的曲線圖。

第 3 圖係顯示在實驗實施例 3 中使用實施例 1 至 5 及控制組的製劑之脫落蛇皮滲透試驗(藥物的累積滲透量)結果的曲線圖。

第 4 圖係顯示在實驗實施例 3 中使用實施例 6 至 10

及控制組的製劑之脫落蛇皮滲透試驗(藥物的累積滲透量)結果的曲線圖。

第 5 圖係顯示在實驗實施例 4 中使用實施例 11 至 14 及控制組的製劑之無毛老鼠皮膚滲透試驗(流通量)結果的曲線圖。

第 6 圖係顯示在實驗實施例 4 中使用實施例 11 至 14 及控制組的製劑之無毛老鼠皮膚滲透試驗(藥物的累積滲透量)結果的曲線圖。

第 7 圖係顯示在實驗實施例 5 中使用實施例 15 至 17 及控制組的製劑之無毛老鼠皮膚滲透試驗(流通量)結果的曲線圖。

第 8 圖係顯示在實驗實施例 5 中使用實施例 15 至 17 及控制組的製劑之無毛老鼠皮膚滲透試驗(藥物的累積滲透量)結果的曲線圖。

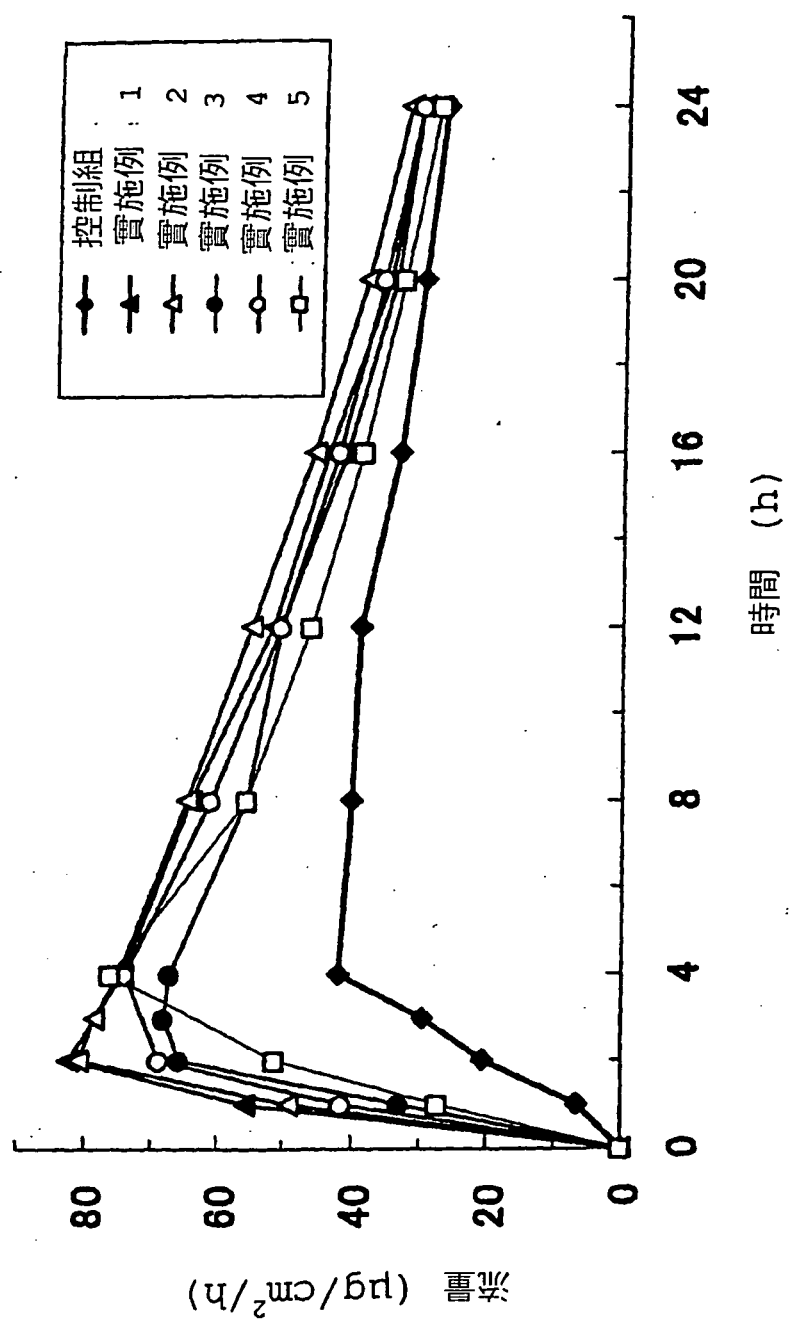
第 9 圖係顯示在實驗實施例 6 中使用實施例 18 及控制組的製劑之無毛老鼠皮膚滲透試驗(流通量)結果的曲線圖。

第 10 圖係顯示在實驗實施例 6 中使用實施例 19 至 22 的製劑之無毛老鼠皮膚滲透試驗(流通量)結果的曲線圖。

第 11 圖係顯示在實驗實施例 6 中使用實施例 19 至 22 及控制組的製劑之無毛老鼠皮膚滲透試驗(藥物的累積滲透量)結果的曲線圖。

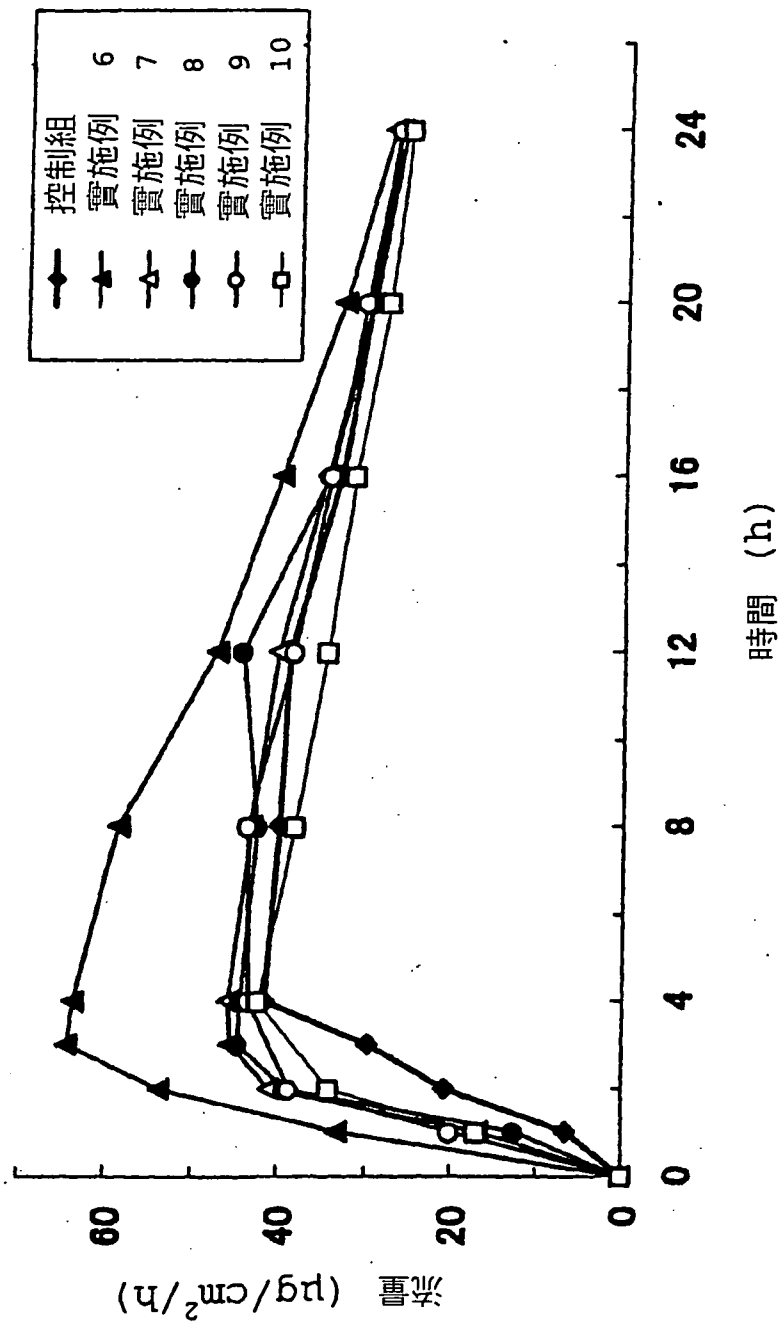
十、申請專利範圍：

1. 一種尼古丁經皮傳輸系統，包括：含游離鹼尼古丁(free base nicotine)及可與黏著劑相容的液體成分之黏著劑層，其中，該黏著劑層係經異氰酸酯化合物或金屬螯合物化合物所交聯，而且就整體而言，每 100 重量份的黏著劑層含有 25 至 75 重量份比例的液體成分。
2. 如申請專利範圍第 1 項之尼古丁經皮傳輸系統，其中，前述液體成分係脂肪酸烷酯及/或甘油脂肪酸酯。

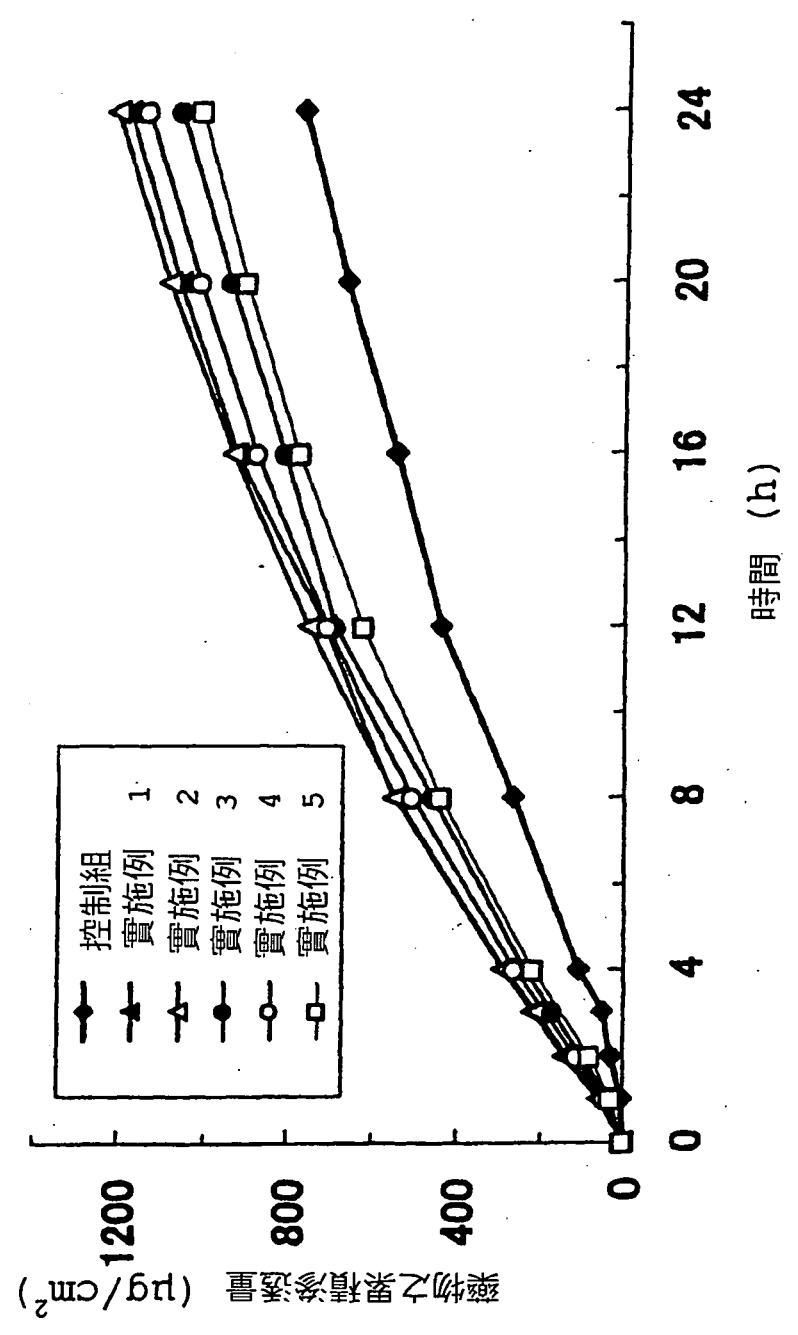


第1圖



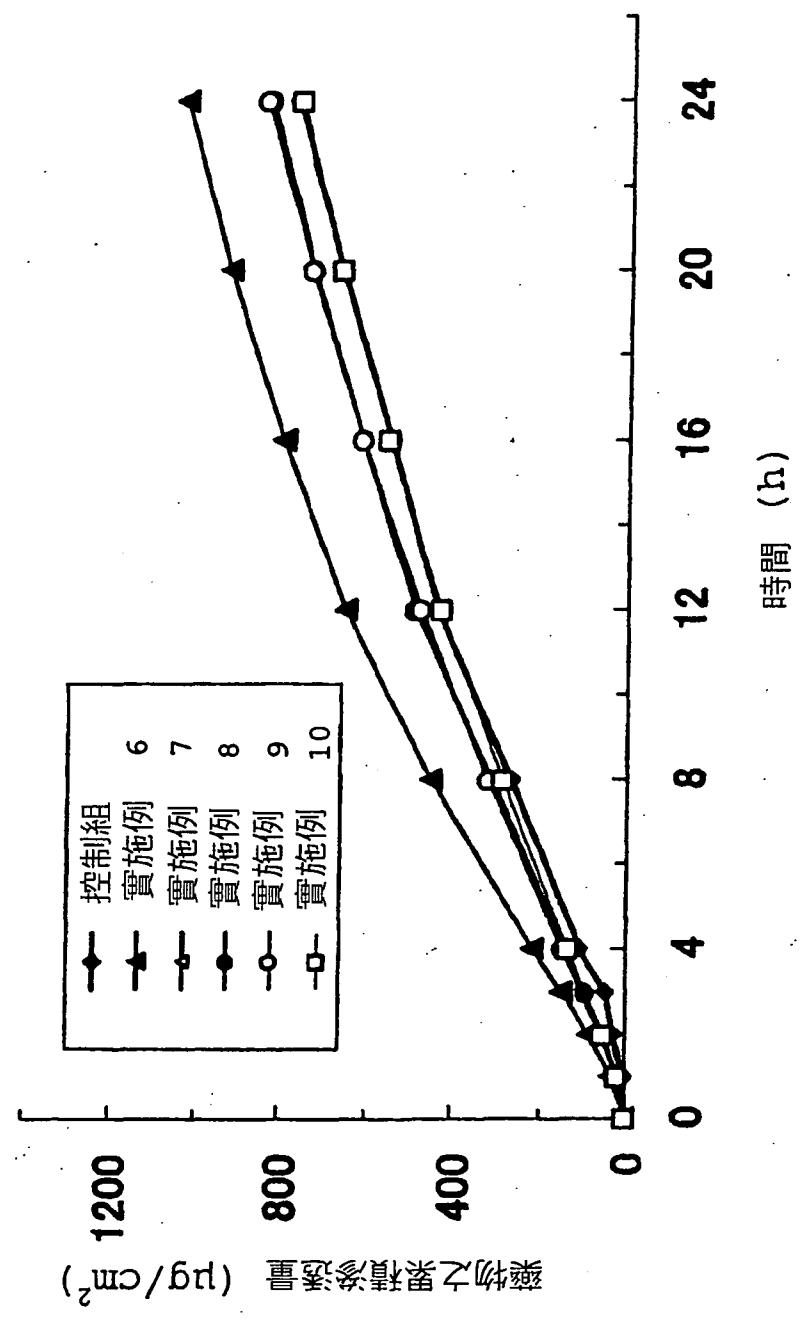


第2圖



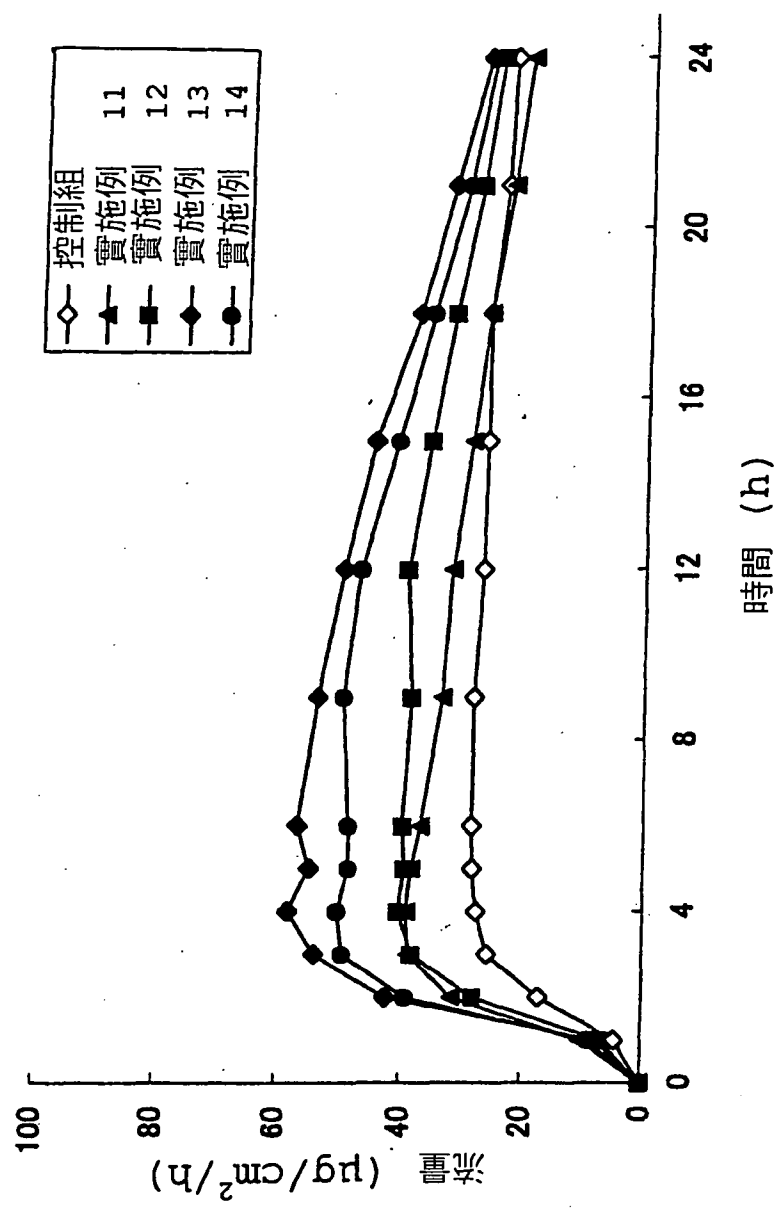
第3圖



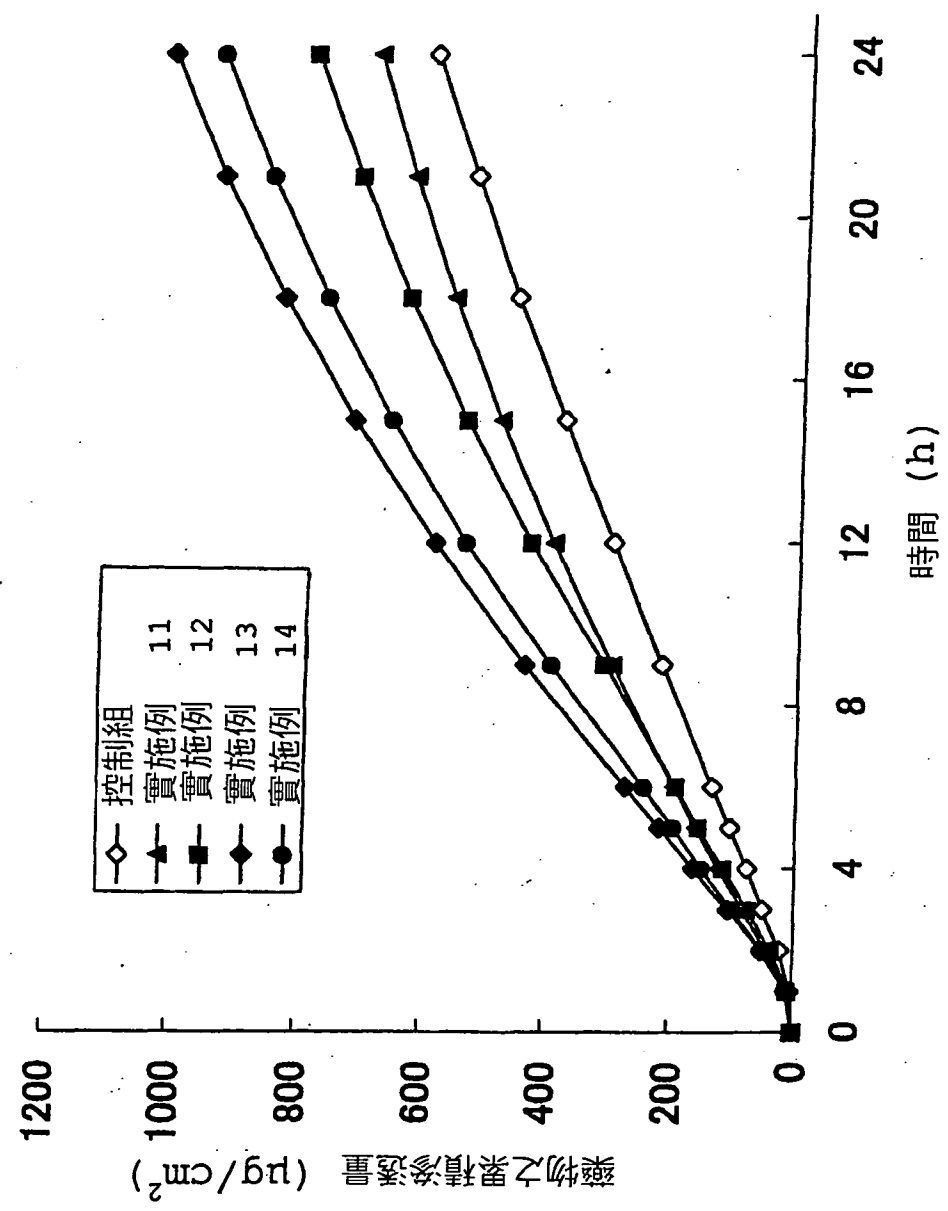


第4圖

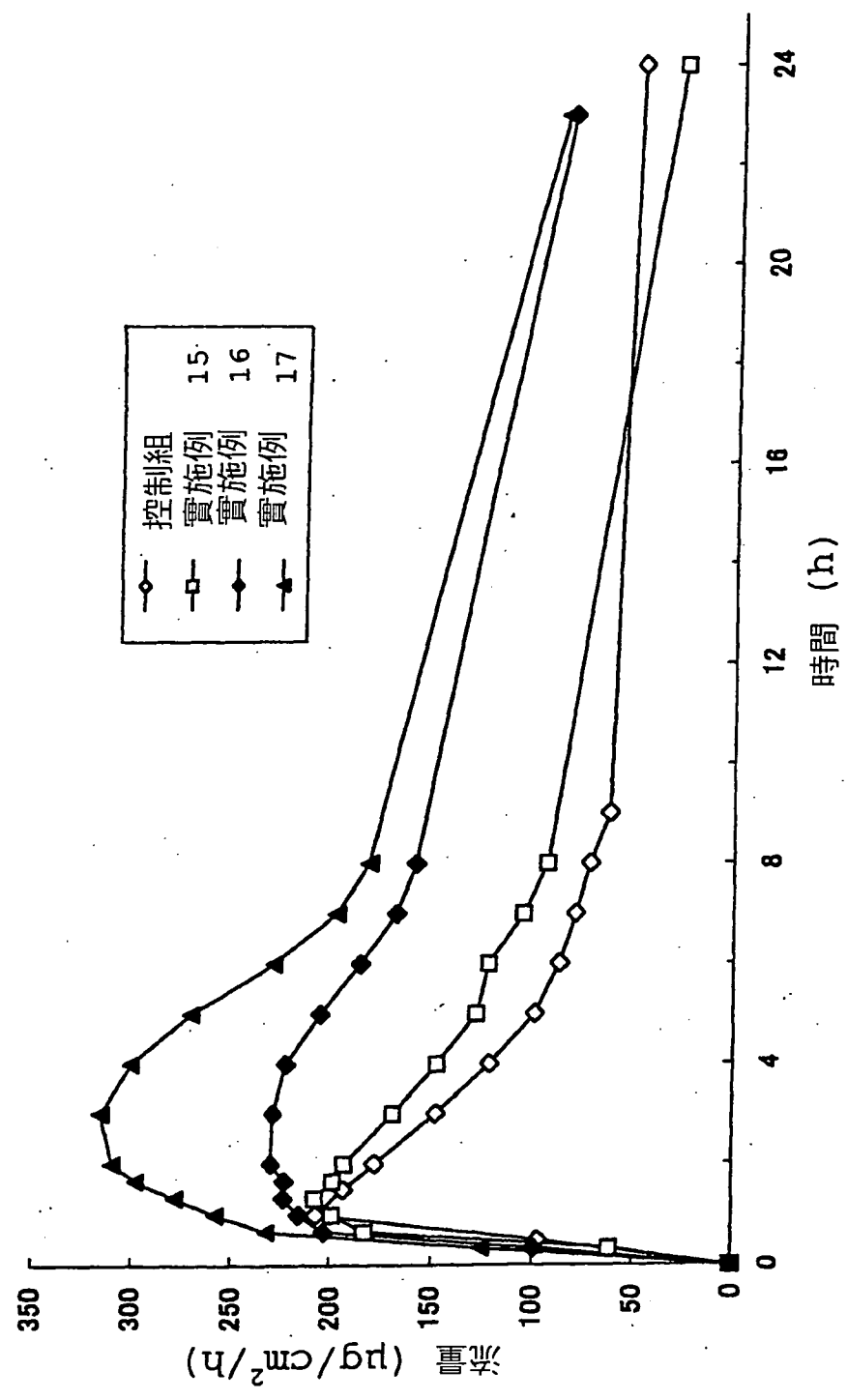




第5圖

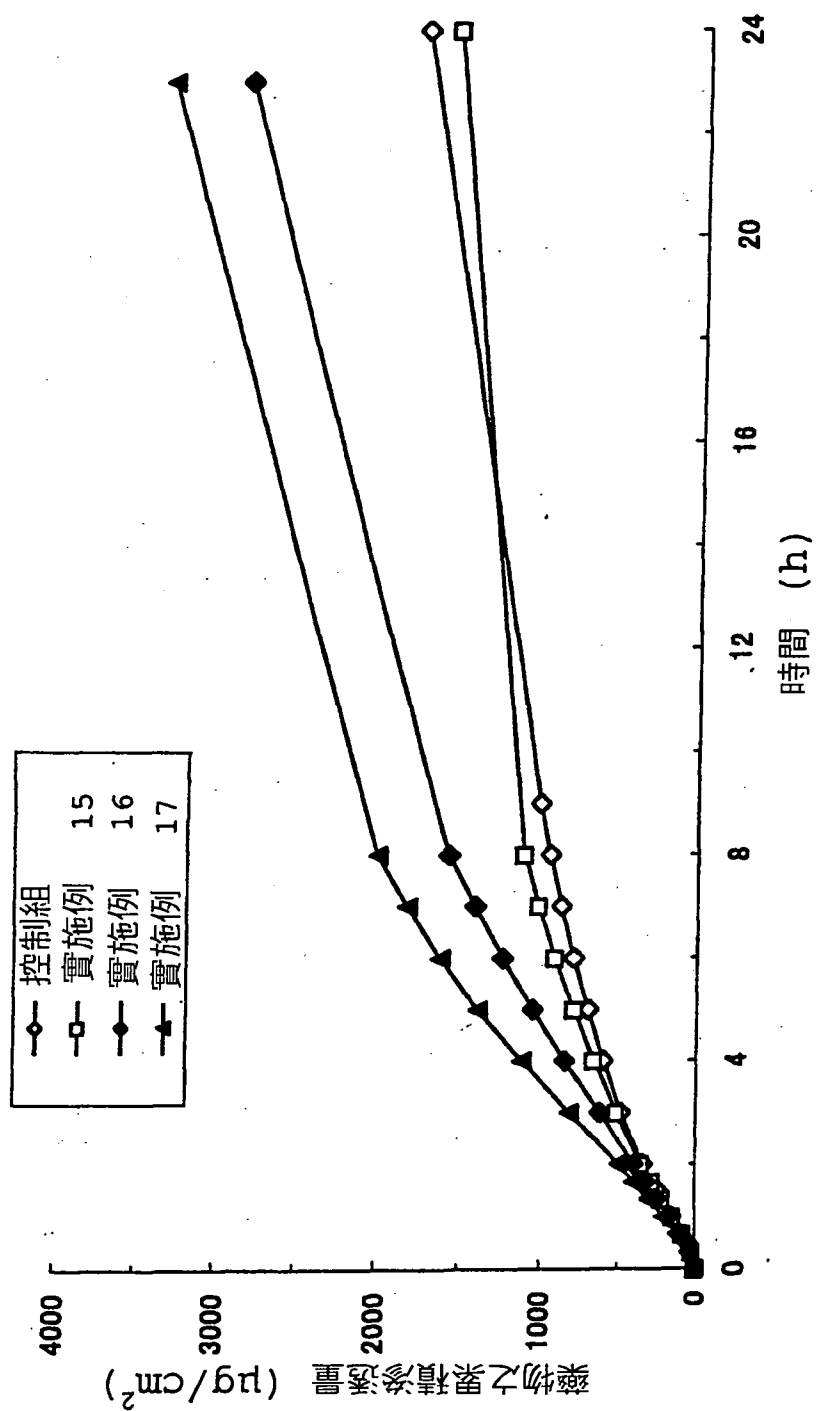


第6圖

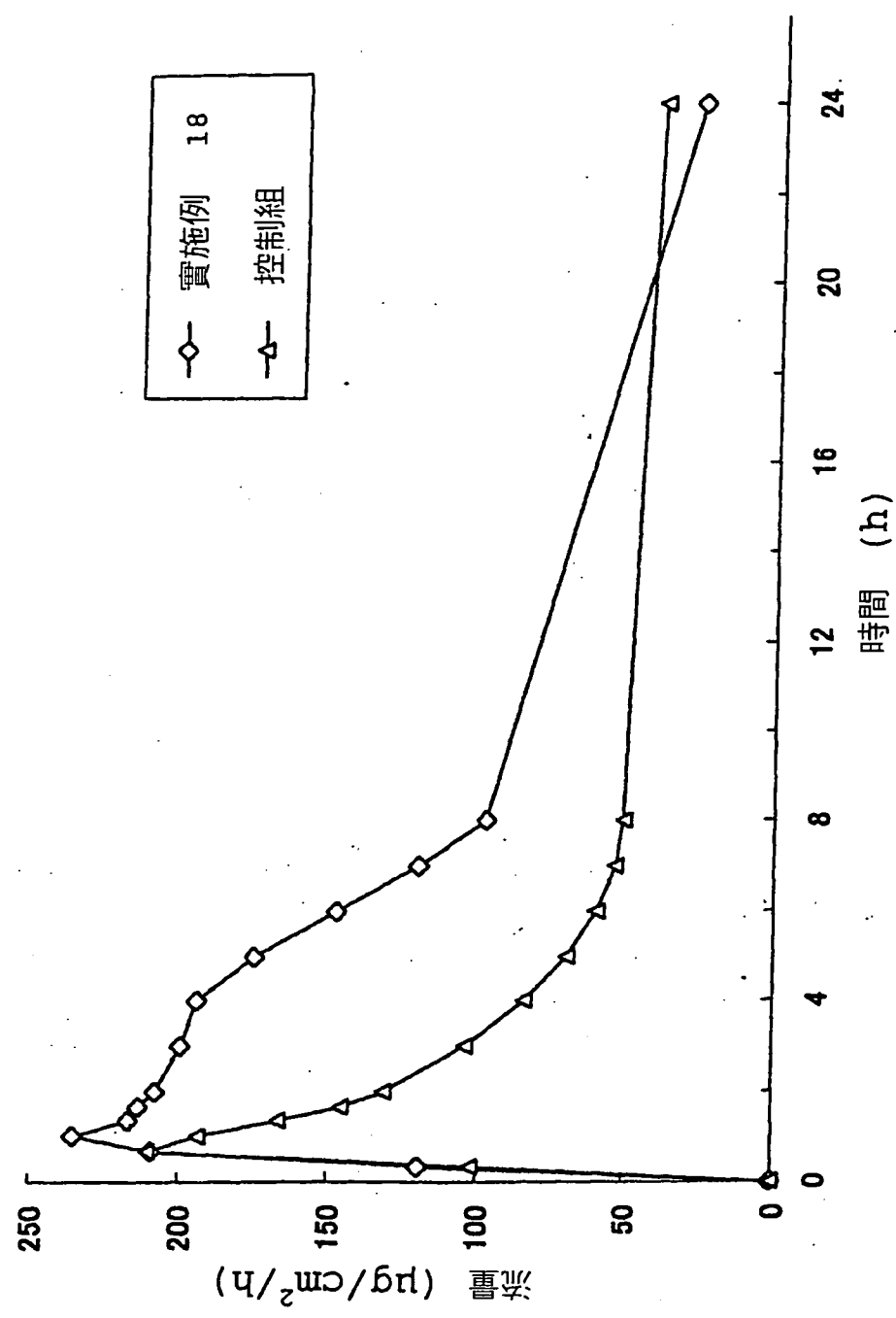


第7圖

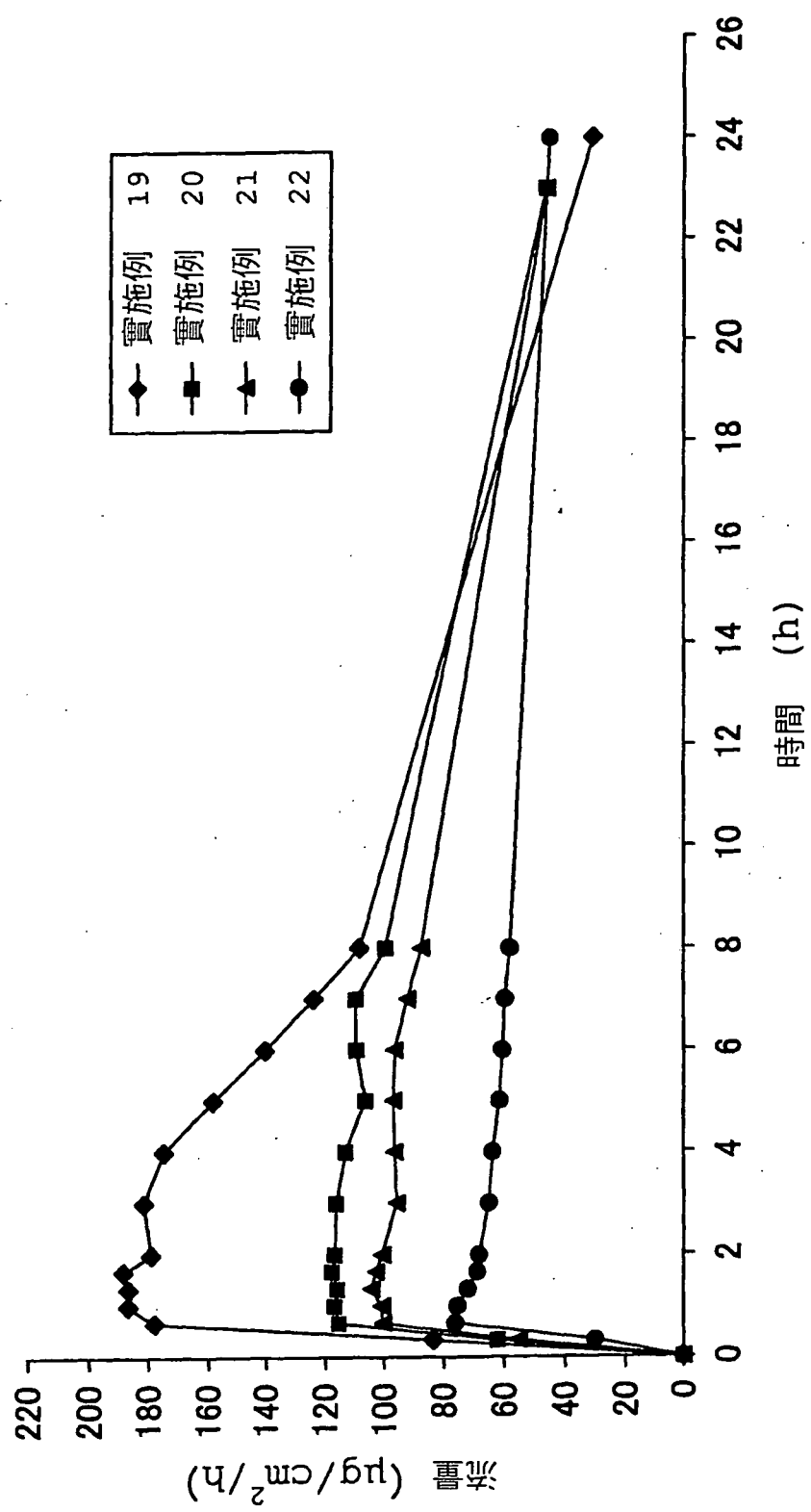




第8圖

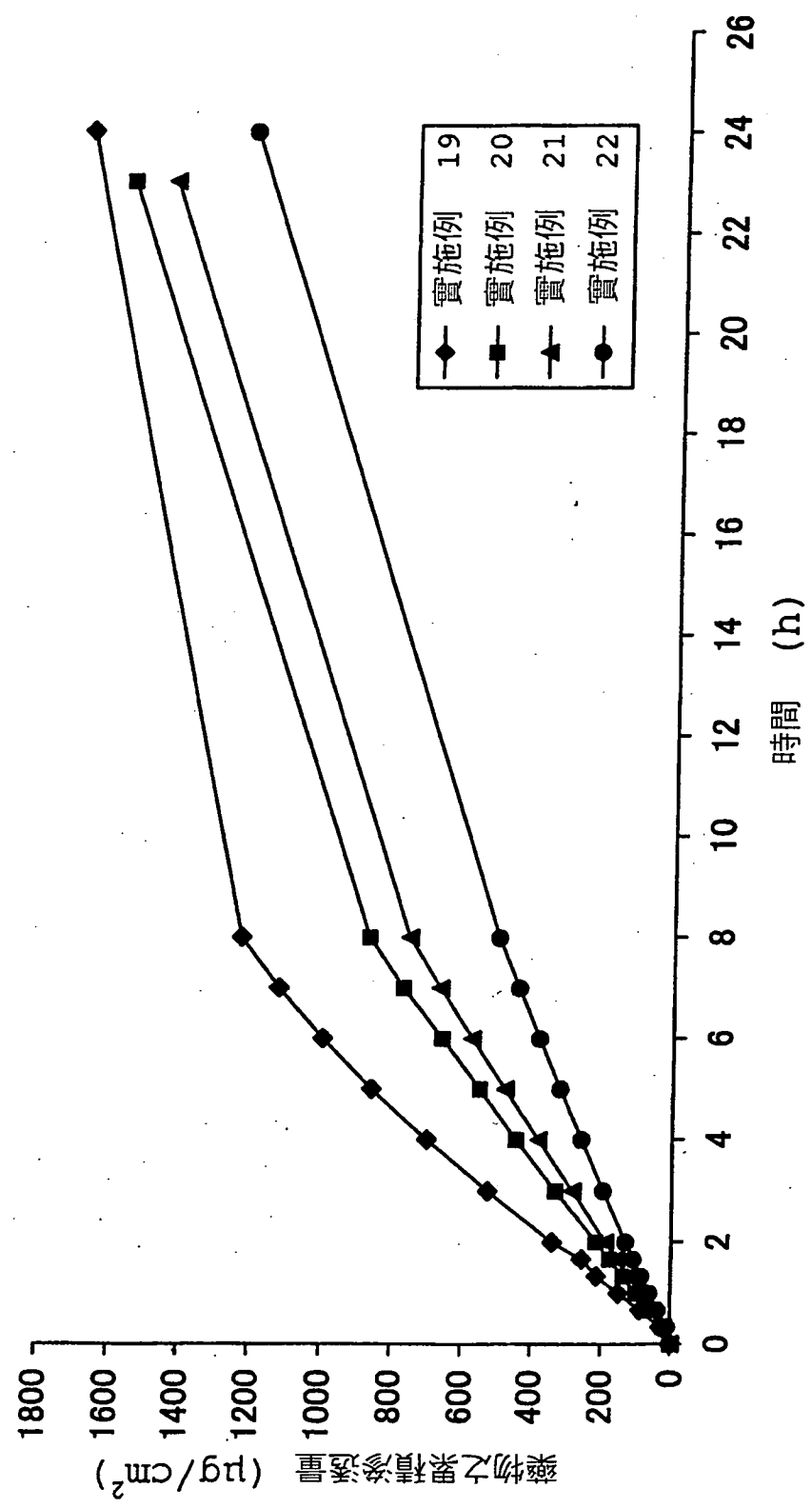


第9圖



第10圖





第11圖

