

# 發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96121617

※申請日期：96年06月14日

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

※IPC分類：A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

## 一、發明名稱：

(中) 羅匹尼羅 (R o p i n i r o l e) 的藥學組成物及彼之使用方法

(英) Pharmaceutical compositions of ropinirole and methods of use thereof

## 二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 爵士製藥股份有限公司

(英) JAZZ PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中) 1. 費麗莎 卡根

(英) 1. CAGAN, FELISSA H.

地 址：(中) 美國加州巴洛艾托波特大道三一八〇號

(英) 3180 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

## 三、發明人：(共 3 人)

1. 姓 名：(中) 吉尼 傑米森

(英) JAMIESON, GENE

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓 名：(中) 達瑞歐 卡拉拉

(英) CARRARA, DARIO NORBERTO

國 籍：(中) 阿根廷

(英) ARGENTINA

3. 姓 名：(中) 亞納德 格林尼爾

(英) GRENIER, ARNAUD

國 籍：(中) 法國

(英) FRANCE

**四、聲明事項：**

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2006/06/29 ; 60/817,259 ☒ 有主張優先權

## 九、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明關於吲哚酮衍生物及其鹽類（例如：羅匹尼羅及其藥學上可接受之鹽類）之調和物，該調和物包括組成物及劑型。此文描述可有效地用於經皮遞送之調和物以及這類調和物之使用方法和製造方法。

### 【先前技術】

經皮遞送為一種非侵入性之便利方法，其可提供簡單易行之給藥方案，將藥物以非常慢之速度釋入患者之系統中並控制藥物之血液濃度。相對於口服給藥，經皮遞送通常不會產生不同之代謝及吸收速度且其不會引起胃腸道副作用。另外，經皮遞送對無法吞服藥物之患者及在肝臟中被大量代謝之藥物而言較理想。

經皮遞送亦有本質上固有之困難，部分係由於皮膚之性質。皮膚大致上為一種經由作為屏障來保護身體的厚膜。因此，藥物或任何外用劑通過皮膚之移動為複雜之過程。皮膚之構造包括相當薄之表皮或外層及稱為真皮之較厚的內層。藥物欲滲透入未破裂之皮膚時，其必須先移入並通過角質層，此為表皮之外層）。然後，該藥物必須滲透入存活之表皮、乳頭真皮及毛細管壁以進入血流或淋巴管中。各組織對滲透作用具不同抗性，但角質層對經皮及局部藥物之吸收而言為最強之屏障。角質層緊密堆疊之細胞填滿角質。細胞之角質化及密度可能造成某些藥物無法滲

透通過皮膚。

近年來，經皮遞送之進步包括滲透增強劑（皮膚滲透作用之增強劑）之調和物。滲透增強劑通常為容易移入角質層中且可增強藥物通過皮膚之移動的親脂性化學劑。非化學模式亦用來改良經皮遞送；這些包括超音波、離子透入法及電穿孔法。但即使擁有這些方法，卻僅有有限數量之藥物可經皮投藥而不會產生諸如過敏或刺激之問題。

經皮遞送不應與局部治療相混淆。經皮藥物係透過皮膚或黏膜吸收，以提供除了施藥部位外之效果。相反地，局部藥物（如：抗生素油膏）之目標係將藥物投服在欲作用之部位。局部藥物通常不會引起患者血液及/或組織中明顯之藥物濃度。局部調和物通常係用來對抗感染或發炎。其亦作為清潔劑、收斂劑、吸收劑、角質溶解劑及潤滑劑。局部治療之基質（攜帶活性成分之組成分）可與活性成分交互作用，改變藥物之有效性。因此，必須小心選擇基質。基質及/或活性成分可能在某些患者中引起皮膚刺激或過敏反應。局部調和物可製備成乳膏、油膏、塗劑、溶液或霧狀滴。封閉療法可與局部治療一起使用以改良藥物之吸收及效力。在封閉療法中係將局部治療劑敷用在皮膚上並以，如：家用保鮮膜、繃帶或膠帶覆蓋之。

本發明係針對經皮投服某些吡嗪酮衍生物及其鹽類，例如：羅匹尼羅及其藥學上可接受之鹽類（見，如：美國專利案第 4,452,808、4,824,860、4,906,463、4,912,126 及 5,807,570 號）。羅匹尼羅為一種用於治療多種病症（包

括，但不限於：巴金森氏症、歇不住腳症候群、妥瑞氏症、慢性抽動障礙（chronic Tic Disorder）、原發性顫抖症及注意力不足過動障礙症）之新穎多巴胺 D<sub>2</sub> 激動劑。羅匹尼羅之分子量為 296.84，熔點為約 247℃。鹽酸羅匹尼羅在 20℃ 水中之溶解度為 133 毫克/毫升。

巴金森氏症為一種進行性神經系統病症，其影響腦部中控制肌肉運動之神經元。症狀包括震顫、肌肉僵硬、行走困難及平衡和協調問題。羅匹尼羅克服治療巴金森氏症之 L-多巴（L-Dopa）療法中的限制並鑑定出較巴胺激動劑更具特異性之多巴胺 D<sub>2</sub> 激動劑，諸如培高利特（pergolide）及溴隱亭（bromocriptine）。

歇不住腳症候群為一種神經運動障礙，其特徵為腿部不舒服的感覺，諸如癢、刺痛、抽筋、痙攣或燒灼以及強迫驅使腳移動以減輕不舒服感。當患者躺下時通常會加強症狀而難以入睡。

妥瑞氏症為一種神經障礙，其特徵為痙攣、非自主性發聲及動作，諸如臉部抽搐及眨眼。這些強迫性動作及發聲可能一天出現多次或在一年或更長之時間內間歇出現。一種相關病況慢性抽動障礙之特徵為快速、重複出現、無法控制的動作或發聲爆發。

原發性顫抖症為另一種神經障礙。顫抖為身體部分無法自主地顫抖。原發性顫抖症與有目的之動作（例如：刮鬍子、寫字及拿玻璃杯喝水）相關。最常出現原發性顫抖症之部位係在手及頭。其亦可能影響患者之喉頭、手臂、

軀幹及腿。咸信，原發性顫抖症係由控制動作之腦部區域異常引起。此病症並非由疾病（如：巴金森氏症）引起且通常亦不會產生嚴重之併發症。

注意力不足過動障礙症（ADHD）之特徵為活動過度、容易分心、健忘、衝動控制不佳及情緒轉變。ADHD通常係在兒童中診斷出。

此文所描述之本發明調和物提供許多經皮遞送羅匹尼羅及其衍生物的優點。這些包括，但不限於：連續、穩定之遞送，此可提供持續作用劑之血液水準。

#### 發明摘要

於一觀點中，本發明關於用於遞送藥物之組成物（如：凝膠）。於一較佳體系中，該組成物可配製成適合用於經皮施藥。該組成物通常包含治療上有效量之吡叻酮或其藥學上可接受之鹽。較佳之吡叻酮為羅匹尼羅或其藥學上可接受之鹽。再者，該組成物可為凝膠。該凝膠通常包含一種主要載體，此載體包含由水及至少一種短鏈醇所組成之混合物（即，氫醇載體）、一或多種抗氧化劑；及一或多種緩衝劑。該凝膠之表觀 pH 通常係介於約 pH7 及約 pH8.5 之間，且該凝膠適合敷用在皮膚表面上。用於遞送藥物之組成物可包含如此文所描述之其他成分，例如，該氫醇載體可進一步包含額外之溶劑、抗氧化劑、共溶劑、滲透增強劑、緩衝劑及/或膠化劑。

本發明之較佳體系為用於非封閉性治療、經皮施藥之

凝膠調和物。

本發明之調和物可提供於，如：單位劑量容器或複數劑量容器中。

於另一觀點中，本發明包含用於遞送藥物之組成物。這類組成物可，如，包含治療上有效量之羅匹尼羅或其藥學上可接受之鹽、氫醇載體及至少一種緩衝劑。在這類組成物中，該組成物之 pH 係介於約 pH7 及約 pH8.5 之間。再者，在氫醇載體中之羅匹尼羅通過皮膚之經皮通量大於在實質上為相等 pH 之水溶液中之相等濃度羅匹尼羅在實質上相等之期間內的經皮通量，其中該皮膚係作為流速控制膜。

於本發明之另一觀點中包含用於遞送藥物之組成物。這類組成物可，如，包含在氫醇載體中之治療上有效量之羅匹尼羅或其藥學上可接受之鹽。在這類組成物中，與在約 pKa 9.7 之水中的羅匹尼羅之理論 pKa 值相較下，該羅匹尼羅具有約 8.0 或更低之表觀 pKa。

上述之用於遞送藥物之組成物可包含如此文所描述之其他成分，例如，該氫醇載體可進一步包含額外之溶劑、抗氧化劑、共溶劑、滲透增強劑、緩衝劑及/或膠化劑。

本發明之組成物可用於，如，經皮施藥，包括敷用在皮膚及黏膜組織上（例如：經由鼻內途徑或作為栓劑）。

於另一觀點中，本發明包括用於遞送藥物（如：羅匹尼羅）之劑型。於一較佳體系中，該劑型係建構成可以每日給藥一次來穩定遞送羅匹尼羅。當個體之羅匹尼羅的血

- 漿濃度在穩定狀態 ( $C_{ss}$ ) 時，這類劑型中之穩定狀態之
- $C_{max}/C_{min}$  比係，例如：少於約 1.75。於本發明之另一較佳體系中，當個體之羅匹尼羅的血漿濃度在穩定狀態 ( $C_{ss}$ ) 時，在這類劑型中之  $C_{max}$  至  $C_{min}$  之穩定擺動係超過約 8 小時。

於另一觀點中，本發明包括製造此文所描述之用於遞送藥物之組成物的方法。

於另一觀點中，本發明包括用於將活性劑投給有此需要之個體的方法。例如：該方法可包含提供用於經皮藥物遞送羅匹尼羅之本發明組成物。羅匹尼羅及其藥學鹽類可用來治療多種不同之病況，包括，但不限於運動障礙。示範之病況/病症包括，但不限於：神經病症，此通常包括，但不限於：巴金森氏症、歇不住腳症候群、妥瑞氏症、慢性抽動障礙、原發性顫抖症及注意力不足過動障礙症。

本技藝之一般技術人士鑑於本揭示內容可輕易地了解本發明這些及其他較佳體系。

## 【發明內容】

### 發明之詳細說明

本專利說明書中所列出之所有專利、刊物及專利申請案併為此文之參考資料就如同各個別之專利、刊物及專利申請案被具體且單獨指出其全文併為此文中所有目的之參考資料。

### 1.0.0 定義

需了解，此文所使用之名詞僅用於描述特殊之較佳體系而非用於限制。除非另外明確指定，本專利說明書、本發明之特殊較佳體系之描述及任何所附之申請專利範圍中所使用之“一”（a、an）及“該”（the）包括數個指示對象。因此，例如：提及“一種共溶劑”時係包括二或多種共溶劑，共溶劑之混合物，等，提及“一種化合物”時係包括一或多種化合物，化合物之混合物，等。

除非另外定義，此文所使用之所有技術及科學名詞具有與本發明相關之技藝領域中之一般技術人士一般了解之相同意義。雖然可使用與此文中所描述者類似或相等之方法及物質來執行本發明，本發明所描述者為較佳之物質及方法。

在描述本發明及主張本發明之專利權時，下列專有名詞係根據下述定義來使用。

此文所使用之“劑型”一詞係指包含活性劑（諸如羅匹尼羅）並選擇性地包含可用來製造及遞送活性藥學劑之去活性成分（例如：藥學上可接受之賦形劑，諸如懸浮劑、界面活性劑、崩散劑、結合劑、稀釋劑、潤滑劑、安定劑、抗氧化劑、滲透劑、著色劑、塑化劑、塗覆劑，等）的藥學組成物。

此文所使用之“凝膠”一詞係指含有在，如：水性、醇性或氫醇載體中之膠化劑的半固體劑型，該膠化劑賦與該載體三次元之交聯基質（“膠化的”）。此文所使用之

- “半固體”一詞係指其中一種固相分散在第二種液相中之異質系統。

此文所描述之調和物及組成物（其中該調和物及組成物不包含優勢之水性環境）之 pH 值測量值更適合被描述為“表觀 pH”值，因為該 pH 值並非在優勢之水性環境中測定。在這類情況中，例如，有機溶劑對 pH 測量值之影響可能使 pH 值相對於真正的水性環境而言有所變動。

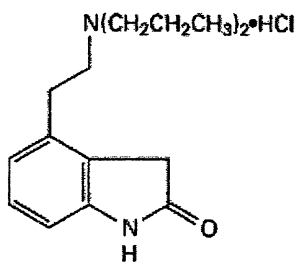
此文所使用之“載體（carrier）”或“載劑（vehicle）”一詞係指適合用於經皮投服藥學活性成分之載體物質（除了該藥學活性成分外）。載劑可包含，如：溶劑、共溶劑、滲透增強劑、pH 緩衝劑、抗氧化劑、膠化劑、添加劑，等，其中載劑之成分為非毒性且不會以有害方式與總組成物之其他成分交互作用。

此文所使用之“非封閉性、經皮之藥物遞送”一詞係指不藉由使用構造裝置而密封皮膚或黏膜表面使其無法與大氣接觸的經皮遞送方法或系統，該構造裝置為長時間停留在皮膚或黏膜表面上之，如：貼布裝置、固定之施藥室或貯存庫、背層（如：提供具有彈性、摺皺或封閉性之裝置的裝置構造成分）、膠帶或繃帶，等。非封閉性、經皮之藥物遞送包括：利用局部介質（例如：乳膏、油膏、噴霧、溶液、塗劑、凝膠及泡沫）將藥物遞送至皮膚或黏膜表面。通常，非封閉性、經皮之藥物遞送涉及將藥物（在局部介質中）遞送至皮膚或黏膜表面，其中該敷用藥物之皮膚或黏膜表面通常開放在大氣中。

此文所使用之“經皮”遞送一詞係指經皮（transdermal）（或“經由皮膚（percutaneous）”）及經黏膜給藥二者，亦即，經由讓藥物通過皮膚或黏膜組織表面，最終進入血流中來遞送藥物。

此文所使用之“治療上有效量”一詞係指提供所需療效之非毒性但足量之藥物，例如：可有效減輕神經病症（其通常包括，但不限於：運動障礙，如巴金森氏症、歇不住腳症候群、妥瑞氏症、慢性抽動障礙、原發性顫抖症及注意力不足過動障礙症）之一或多個羅匹尼羅劑量。

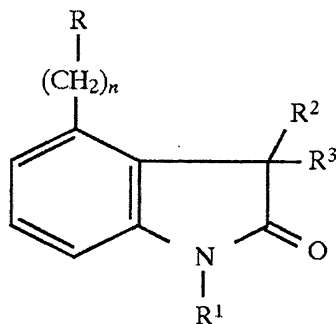
此文所使用之“羅匹尼羅”一詞係指羅匹尼羅游離鹼、其藥學上可接受之鹽類以及游離鹼和鹽型之混合物。羅匹尼羅之藥學上可接受之鹽的一種實例為 4-[2-(二丙胺基)-乙基]-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮單氫氯化物之鹽酸鹽，其具有  $C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$  之實驗式。羅匹尼羅 HCl 之分子量約為 296.84（游離鹼為 260.38）。羅匹尼羅 HCl 之構造如下：



此文所使用之“羅匹尼羅游離鹼當量”一詞通常係指在調和物中羅匹尼羅分子之確切量，亦即，不含存在於羅匹尼羅鹽中之形成鹽的相關化合物的量。羅匹尼羅游離鹼當量一詞可使吾人易於比較利用羅匹尼羅游離鹼或任何數目之羅匹尼羅鹽類所製造之調和物。例如：游離鹼羅匹尼

羅之分子量為約 260.38。羅匹尼羅 HCl 之分子量為約 296.84，其中約 36.46 之分子量係來自 HCl。羅匹尼羅 HCl 對游離鹼羅匹尼羅之分子量比為 1.14。因此，當存於調和物中之羅匹尼羅 HCl 為 3.42 重量 % 時，此相當於 3 重量 % 之羅匹尼羅游離鹼當量 ( $3.42/1.14=3.00$ )。

此文所使用之“吡啶酮衍生物及其鹽類”一詞係指大致上具下列構造之化合物及其藥學上可接受之鹽類：



其中，R 為胺基、低級烷胺基、二-低級烷胺基、烯丙胺基、二烯丙胺基、N-低級烷基-N-烯丙胺基、苄胺基、二苄胺基、苯乙胺基、二苯乙胺基、4-羥基苯乙胺基或二-(4-羥基苯乙胺基)，R1、R2 及 R3 各為氫或低級烷基且 n 為 1-3。

此文所使用之“短鏈醇”一詞係指 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 醇，例如：乙醇、丙醇、異丙醇及/或其混合物。

此文所使用之“揮發性溶劑”一詞係指容易從固體或液體轉變成蒸氣且易在正常溫度及壓力下蒸發之溶劑。揮發性溶劑之實例包括，但不限於：乙醇、丙醇、異丙醇及/或其混合物。此文所使用之“非揮發性溶劑”一詞係指不易從固體或液體轉變成蒸氣且不易在正常溫度及壓力下蒸發之溶劑。非揮發性溶劑之實例包括，但不限於：丙二

醇、甘油、液態聚乙二醇、聚氧伸烷基乙二醇（polyoxyalkylene glycols）及/或其混合物。Stanislaus 等人（美國專利案第 4,704,406 號）定義“揮發性溶劑”為當皮膚溫度為 32℃ 時其蒸氣壓力高於 35 毫米 Hg 之溶劑，而“非揮發性溶劑”為當皮膚溫度為 32℃ 時其蒸氣壓力低於 10 毫米 Hg 之溶劑。用於執行本發明之溶劑為典型之生理上相容之溶劑且係以非毒性水準使用。

此文所使用之“滲入增強劑”或“滲透增強劑”一詞係指可改良藥學活性劑（如：羅匹尼羅）運送通過皮膚或黏膜表面之速度的作用劑。通常，滲透增強劑增加皮膚或黏膜組織對藥學活性劑之滲透性。例如：滲透增強劑增加藥學活性劑滲透通過皮膚並進入血流之速度。例如，依下列實例中之描述，藉由測量藥學活性劑通過動物或人類皮膚之通量可觀察透過使用滲透增強劑所產生之滲透增強作用。此文所使用之滲透增強劑的“有效”量意指可提供所需之皮膚滲透性增強水準之量，以提供，例如：所需之擇定之化合物的滲透深度、所需之化合物投服速度及所需之化合物遞送量。

此文所使用之“角質層”一詞係指皮膚之外層。角質層通常包含以磚塊及灰泥方式排列之最後分化的角質細胞層（主要係由蛋白質物質角質素製造），其中該灰泥包含脂質基質（含有，如：膽固醇、醯基鞘胺醇及長鏈脂肪酸）。角質層通常形成活性劑通過皮膚擴散之速度限制屏障。

此文所使用之“皮內貯藥庫 ( intradermal depot ) ”一詞係指在皮內或皮膚層 ( 如：表皮，包括角質層、真皮及聯結之皮下脂肪 ) 之間的藥學活性化合物的貯存庫或堆積庫，不論該藥學活性化合物係在細胞內 ( 如：在角質細胞內 ) 或細胞間。

此文所使用之“個體”一詞係指任何溫血動物，尤其包括哺乳動物綱之成員，諸如，但不限於：人類及非人類靈長動物，諸如黑猩猩及其他猿和猴之物種；農場動物，諸如牛、綿羊、豬、山羊及馬；馴養之哺乳動物，諸如狗及貓；實驗室動物，包括齧齒動物，諸如小鼠、大鼠及天竺鼠，等。此名詞並不特指特別之年齡或性別。

此文所使用之“持續釋出”一詞係指預定連續釋出藥學活性劑以在一段延長之期間內提供治療有效量之作用劑。於本發明之某些較佳體系中，持續釋出係至少部分出現在來自藥學活性化合物之皮內貯藥庫。

此文所使用之“延長之期間”一詞通常係指至少約 12 小時之期間，更宜為至少約 18 小時，再更宜為至少約 24 小時。

此文所使用之“持續釋出之劑型”一詞係指持續地連續數小時 ( 通常為至少約 12 至約 24 小時 ) 提供活性劑 ( 如羅匹尼羅 ) 之劑型。

此文所使用之“遞送速率”一詞係指每一單位時間內遞送至 ( 通常為 ) 血漿之藥物的量，例如：在活體內每小時釋出之藥物的奈克數 ( 奈克 / 小時 ) 。

活性劑之“血漿濃度”一詞中，此文所使用之“C”一詞係指個體血漿中之藥物濃度，其一般係以每單位體積之質量表示，通常為每毫升之奈克數（本文中此濃度可稱為“血漿藥物濃度”或“血漿濃度”，其欲包含在任何合適之體液或組織中所測量之藥物濃度）。投服藥物後之任何時點處的血漿藥物濃度通常稱為  $C_{時間}$ （如，以  $C_{10h}$  或  $C_{20h}$ ，等）。“ $C_{max}$ ”一詞係指投服藥物劑量後所觀察到之最大血漿藥物濃度且通常係在投服第 1 個劑量及/或達到穩定之藥物遞送後監控。此文所使用之下列名詞如下：

“ $C_{avg}$ ” 其通常係指在穩定狀態觀察到之平均的血漿濃度，此文中，穩定狀態之  $C_{avg}$  亦稱為“ $C_{ss}$ ”；“ $C_{min}$ ”係指在穩定狀態中觀察到之最少血漿濃度。

此文所使用之“ $T_{max}$ ”一詞係指達到最大血漿濃度之時間且代表投服調和物及藥物之最大血漿濃度（即，血漿濃度對時間之圖形中的尖峰，見，如，第 13 圖）之間所經過之時間。 $T_{max}$  值可在起始時期（如：與投服藥物之單一劑量有關）測得或可參考投服劑型及在穩定狀態間觀察到最大血漿濃度之間的時間期。

此文所使用之“穩定狀態”一詞係指在預定之間隔期間連續投服固定劑量之活性劑（例如：一天給藥一次）後血漿濃度對時間之樣式。在“穩定狀態”期間，各給藥期間內血漿濃度峰值及血漿濃度谷值大致上相同。

本技藝之一般技術人士可察知在個別個體中所取得之血漿藥物濃度將因許多影響，如：藥物吸收、分佈、代謝

及排泄之變數的個體間之可變性而改變。因此，自個體群中取得之平均數值通常係用於比較血漿藥物濃度數據及分析活體外劑量分析與活體內血漿藥物濃度間的關係。

#### 2.0.0 發明之一般概述

在詳細描述本發明前需了解本發明並不限於此文所描述之特定的較佳體系，例如：特殊之溶劑、抗氧化劑、共溶劑、滲透增強劑、緩衝劑及/或膠化劑，等，因為這類特別項之用途係由本技藝之一般技術人士鑑於本專利說明書之教示內容選擇。亦需了解，此文所使用之名詞僅係用於描述本發明之特殊較佳體系而不欲用於限制。

於一種觀點中，本發明係關於用於遞送藥物之凝膠組成物。此凝膠可配製成適合用於經皮施藥，例如：經皮及/或經黏膜施藥。該凝膠通常包含治療上有效量之吡啶酮或其藥學上可接受之鹽。較佳之吡啶酮為羅匹尼羅或其藥學上可接受之鹽。該凝膠通常包含一種主要載體（其包含水與至少一種短鏈醇之混合物）、一或多種抗氧化劑；及一或多種緩衝劑，其中（i）該凝膠之 pH 係介於約 pH7 及約 pH8.5 之間，且（ii）該凝膠適合敷用在個體之皮膚表面上。於一較佳體系中，該羅匹尼羅為游離鹼羅匹尼羅。於其他較佳體系中，該羅匹尼羅為羅匹尼羅之藥學上可接受之鹽（如：羅匹尼羅 HCl）。較佳之羅匹尼羅濃度範圍為約 0.5 至約 10 重量%之羅匹尼羅游離鹼當量，更佳之濃度為約 1 至約 5 重量%之羅匹尼羅游離鹼當量。

本發明之調和物中的短鏈醇可為，如：乙醇、丙醇、異丙醇及其混合物。短鏈醇（如：乙醇）之較佳濃度範圍係約 30 至約 70 重量 % 之濃度，其中水之存在濃度為約 10 至約 60 重量 %。加入之水可為由本技藝之一般技術人士鑑於本專利申請書之教示內容決定之足量（q.s.）的水，因而水量可有所變化。短鏈醇（如：乙醇）之更佳的濃度範圍係約 40 至約 60 重量 %，其中水之存在濃度係約 10 至約 40 重量 %。

本發明之凝膠調和物可進一步包含非揮發性溶劑（如：二醇或甘油）。於一較佳體系中，該二醇為丙二醇。非揮發性溶劑（如：丙二醇）之較佳濃度範圍係約 10 至約 60 重量 % 之濃度，更佳之濃度範圍係約 15 至約 40 重量 % 之濃度。

再者，本發明之凝膠調和物可進一步包含膠化劑。示範之膠化劑包括，但不限於：改質之纖維素（例如：羥丙基纖維素、羥乙基纖維素及羧甲基纖維素）及膠。膠化劑（如：羥丙基纖維素）之較佳濃度範圍係約 0.5 至約 5 重量 % 之濃度，更佳之濃度範圍係約 1 至約 3 重量 % 之濃度。

本發明之凝膠調和物亦可進一步包含滲入增強劑（滲透增強劑）。滲透增強劑之較佳濃度範圍係在約 0.1 至約 10 重量 % 之濃度，更佳之濃度範圍係在約 1 至約 7 重量 % 之濃度。於一較佳體系中，該滲透增強劑包含二乙二醇單乙醚與肉豆蔻醇之混合物，此混合物中之二乙二醇單乙醚

與肉豆蔻醇的比例分別為 5 : 1 (重量/重量)。

本發明之凝膠調和物中之抗氧化劑 (如：偏二亞硫酸鈉) 的較佳濃度範圍係約 0.01 至約 5 重量 % 之濃度，更佳之濃度範圍係約 0.1 至約 0.5 重量 % 之濃度。

本發明之凝膠調和物中之緩衝劑 (如：三乙醇胺) 的較佳濃度範圍係約 1 至約 10 重量 % 之濃度，更佳之濃度範圍係約 3 至約 5 重量 % 之濃度。然而，緩衝劑之濃度可如下文中之進一步描述而有所變化。

於一較佳體系中，本發明之凝膠調和物包含具有濃度介於約 0.5 至約 5 重量 % 間之羅匹尼羅游離鹼的治療上有效量之羅匹尼羅或其藥學上可接受之鹽。該主要載體可包含約 10 至約 60 重量 % 之水、約 30 至約 70 重量 % 之乙醇、約 10 至約 60 重量 % 之丙二醇及約 0.1 至約 10 重量 % 之二乙二醇單乙醚與肉豆蔻醇之 5 : 1 (重量對重量) 混合物。該主要載體可以約 0.5 至約 5 重量 % 之羥丙基纖維素膠化。該抗氧化劑包含約 0.01 至約 5 重量 % 之偏二亞硫酸鈉。再者，該緩衝劑包含約 1 至約 10 重量 % 之三乙醇胺，其中該凝膠之 pH 係介於約 pH7 與約 pH9 之間，或宜為介於約 pH7 與約 pH8.5 之間。

本發明之較佳體系為用於非封閉性治療、經皮施藥之凝膠調和物。於這類較佳體系中，經皮遞送之方法或系統不會以構造型裝置來密封皮膚或黏膜表面使其無法與大氣接觸，例如：不使用背層來使凝膠調和物停留在皮膚或黏膜表面上。

本發明之調和物可提供於單位劑量容器中。這類容器通常包含內及外表面，其中本發明之調和物係包含在容器之內表面內。於選定之較佳體系中，該容器係小包或小玻璃瓶且該容器之內表面可進一步包含襯裡。例如，於一較佳體系中，該容器為有彈性之鋁箔小袋且該襯裡為聚乙烯襯裡。或者，或另外地，本發明之調和物可提供於複數劑量容器中。這類複數劑量容器通常包含內及外表面，其中該用於遞送藥物之凝膠係包含在容器之內表面內。複數劑量容器可，如：分配固定或有變化之計量的劑量。複數劑量容器可為，如：儲能計量泵或手控計量泵。

於另一觀點中，本發明包含用於遞送藥物之組成物，此組成物包含在氫醇載體中之治療上有效量之羅匹尼羅或其藥學上可接受之鹽，該載體包含水、一種短鏈醇及至少一種緩衝劑。在這類組成物中，該組成物之 pH 值通常係介於約 pH7 與約 pH8.5 之間。再者，在氫醇載體中之羅匹尼羅通過皮膚之經皮通量（如：即時通量）大於在實質上為相等 pH 值之水溶液（亦即，不含短鏈醇溶劑或其他共溶劑）中之相等濃度羅匹尼羅在實質上相等之時期內的經皮通量，其中該皮膚為流速控制膜。這些用於遞送藥物之組成物可包含此文所描述之其他成分，例如：該氫醇載體可進一步包含抗氧化劑。這類組成物可以多種方式配製，包括其中將該氫醇載體膠化者。這些組成物可用於，如：經皮施藥，包括敷用在皮膚及黏膜組織上（例如：經由鼻內途徑或作為栓劑）。

於本發明之另一觀點中，本發明包含用於遞送藥物之組成物，其包含在氫醇載體（包含水及短鏈醇）中之治療上有效量之羅匹尼羅或其藥學上可接受之鹽。在這類組成物中，與在約  $pK_a$  9.7 之水中的羅匹尼羅之理論值  $pK_a$  相較下，該羅匹尼羅具有約 8.0 或更低之表觀  $pK_a$ 。於某些較佳體系中，該羅匹尼羅為藥學上可接受之鹽（例如：羅匹尼羅 HCl）。這些用於遞送藥物之組成物可包含其他如此文所描述之成分，例如：該氫醇載體可進一步包含抗氧化劑、共溶劑、滲透增強劑、緩衝劑及/或膠化劑。這類組成物可以多種方式配製，包括其中將該氫醇載體膠化者。這些組成物可用於，如：經皮施藥，包括敷用在皮膚及黏膜組織上（例如：經由鼻內途徑或作為栓劑）。

於另一觀點中，本發明包含製造此文所描述之用於遞送藥物之組成物的方法。於一較佳體系中，該製造方法包含將成分混合以產生均勻之凝膠，其中該凝膠之  $pH$  值係介於約  $pH$  7 與約  $pH$  8.5 之間（示範成分包括，但不限於下列：治療上有效量之羅匹尼羅或其藥學上可接受之鹽；一種主要載體，其包含水、至少一種短鏈醇及至少一種膠化劑；至少一種抗氧化劑；及至少一種緩衝劑）。這些方法可包括加入如此文所描述之其他成分，例如：該氫醇載體可進一步包含抗氧化劑、共溶劑、滲透增強劑、緩衝劑及/或膠化劑。本方法提供適合藥學遞送羅匹尼羅之凝膠。再者，製造方法可進一步包括將藥學組成物分配在一或多種容器中（例如：單位劑量容器（例如：有彈性之鋁箔小

袋且其進一步包含襯裡)或複數劑量容器。

於另一觀點中，本發明包含將活性劑投給有此需要之人類個體的方法。例如：該方法可包含提供本發明之組成物以經皮藥學遞送羅匹尼羅。本發明組成物之劑量可為，如：敷用在皮膚表面上之凝膠。再者，本發明組成物之劑量可以單一或多個每日劑量施用在個體之皮膚表面上，該組成物之量係足以在個體之血流中取得治療濃度之羅匹尼羅的量。分割劑量可間隔 6、8、12 或 24 小時後施藥。羅匹尼羅及其藥學鹽類可用來治療多種不同之病症，包括神經病症，例如：運動障礙。示範之病況/病症包括，但不限於：巴金森氏症、歇不住腳症候群、妥瑞氏症、慢性抽動障礙、原發性顫抖症及注意力不足過動症。於一較佳體系中，該組成物為具有約 3 至約 5 重量%之羅匹尼羅游離鹼當量的凝膠，其中係在約 50 至約 1000 平方公分之皮膚表面積上每日至多敷用約 1.0 克之凝膠。於另一較佳體系中，該組成物為具有約 1.5 重量%之羅匹尼羅游離鹼當量的凝膠，其中在約 70 至約 300 平方公分之皮膚表面積上係每日至多敷用約 1.5 克之凝膠。於另一較佳體系中，該組成物為具有約 3 重量%之羅匹尼羅游離鹼當量的凝膠，其中係在約 50 至 300 平方公分之皮膚表面積上每日敷用約 0.25 克之凝膠。

於另一觀點中，本發明包括用於遞送羅匹尼羅之劑型，其提供個體治療上有效之穩定狀態血漿羅匹尼羅濃度。於一較佳體系中，該穩定之血漿水準係藉由一天給藥一次

來取得。以一天給藥一次的方法可在服藥後超過約 24 小時（即，投服第二個連續劑量後）取得最大血漿濃度。相對於一天投服超過一次之口服劑型，由此劑型提供之持續釋出效果亦可降低  $C_{\max}$  對  $C_{\min}$  之比例。於一較佳體系中，本發明之劑型係設計成一天給藥一次之劑型，其透過在 24 小時內遞送治療上有效量之羅匹尼羅來持續治療，如：運動障礙。

本發明之較佳體系包括用於遞送羅匹尼羅給予個體之劑型，其包含：一個羅匹尼羅劑量，其中該劑型係加以構型以一天給藥一次來穩定遞送羅匹尼羅。當個體之羅匹尼羅血漿濃度在穩定狀態（ $C_{ss}$ ）時，該劑型可提供少於約 1.75（宜為少於約 1.5，更宜為少於約 1.3）之穩定狀態  $C_{\max}/C_{\min}$  比。該一天一次之給藥通常進行至少約連續 2 天（亦即，相連之二天）以取得個體內穩定之血漿濃度。於一較佳體系中，該劑型包含約 0.5 重量%至約 10 重量%之羅匹尼羅游離鹼當量的羅匹尼羅劑量，其中該劑型為一種構型成用於經皮給藥（通常為非封閉性之經皮藥物遞送）之藥學組成物。

本發明之較佳體系亦包括用於將羅匹尼羅遞送給個體之劑型，其包含一個羅匹尼羅劑量，其中該劑型係加以構型成以一天給藥一次來穩定遞送羅匹尼羅。當個體之羅匹尼羅血漿濃度在穩定狀態（ $C_{ss}$ ）時，該劑型提供超過約 8 小時（宜為超過約 10 小時，更宜為超過約 12 小時）之  $C_{\max}$  至  $C_{\min}$  的穩定擺動。該一天一次之給藥通常進行至

少約連續 2 天（亦即，相連之二天）以取得穩定之羅匹尼羅血漿濃度且在所需之治療期內持續給藥。於一較佳體系中，該劑型包含約 0.5 重量%至約 10 重量%之羅匹尼羅游離鹼當量的羅匹尼羅劑量，其中該劑型為一種構型成用於經皮給藥（通常為非封閉性之經皮藥物遞送）之藥學組成物。

本發明之劑型可用於，例如：治療病症或病況（如：運動障礙）以及製備藥品以治療病症或病況。

於一觀點中，本發明提供在一段足夠之時間內讓羅匹尼羅受控制地持續釋出，以允許一天給藥一次。如上述，於一較佳體系中，該劑型為一種構型成用於經皮施藥之組成物。於其他較佳體系中，該劑型可包含，例如：依照下列本專利說明書之指導，鑑於已知之調配方法（見，如：美國專利案第 5,156,850 號、6,485,746 號、6,770,297 號、6,861,072 號、6,946,146 號、6,974,591 號、6,987,082 號、6,994,871 號、7,008,641 號及 7,022,339 號）所構成之羅匹尼羅調和物。

本技藝之一般技術人士鑑於此文所呈現之教示內容將可明白本發明之這些及其他目的。例如：凝膠中之羅匹尼羅的濃度、每日敷用之凝膠量及敷用凝膠之皮膚表面積可由本技藝之一般技術人士鑑於本申請案之教示內容及欲治療之個體的治療需要而有不同。

#### 2.1.0 本發明之示範性調和物及其成分

### 2.1.1 經皮調和物

本發明之調和物的活性成分包括吡啶酮化合物及其藥學上可接受之鹽。較佳之吡啶酮化合物為羅匹尼羅及其藥學上可接受之鹽。較佳之羅匹尼羅的藥學上可接受之鹽為羅匹尼羅 HCl。傳統上，羅匹尼羅係經口遞送至需要治療之患者（例如：REQUIP®（SmithKlineBeecham，Middlesex UK））。為本發明提供證據而進行之原始實驗證明羅匹尼羅游離鹼具有良好之皮膚滲透特性（見，如，實例 1；第 1 圖及第 2 圖）。此文所描述之羅匹尼羅調和物提供足夠之經皮通量以令經皮凝膠組成物可用於治療性遞送羅匹尼羅。在原始研究中，當羅匹尼羅之藥學上可接受之鹽為其天然之實質上質子化形式時並不會顯示出皮膚滲透特性；然而，下文中所描述之調和物修改法可使該藥學上可接受之鹽產生優良之滲透特性及化學穩定性。

於某些較佳體系中，羅匹尼羅係在氫醇載體中調配。這類氫醇載體之成分包括，但不限於：短鏈醇（例如：乙醇、丙醇、異丙醇及/或其混合物）和水。通常，該短鏈醇及水被視為主要溶劑。其他藥學上可接受之溶劑亦可包含在調和物中。另外，該氫醇載體可包含共溶劑，例如：非揮發性共溶劑。非揮發性溶劑之實例包括，但不限於：丙二醇、甘油、液態聚乙二醇、聚氧伸烷基乙二醇及/或其混合物。

為本發明提供證據而進行之實驗提供意想不到之結果：當調和物為相同 pH 時，羅匹尼羅（如：羅匹尼羅 HCl

之藥學上可接受之鹽的經皮滲透作用對調和物中之羅匹尼羅鹽的濃度敏感（見，如：實例 4，第 5 圖）。在較低濃度之羅匹尼羅 HCl 調和物（即，1.7%）中之累積的羅匹尼羅經皮滲透量為使用較高濃度之羅匹尼羅 HCl 調和物（即，3.4%）時之羅匹尼羅經皮滲透量的約 75%。以羅匹尼羅之藥學上可接受之鹽（如：羅匹尼羅 HCl）來取得較高百分比之經皮滲透量的優點為可使用較低濃度之羅匹尼羅來製造藥學上有效之凝膠調和物，但仍可在以這類凝膠調和物治療之個體的血液中取得必要之羅匹尼羅穩定濃度。再者，此文所描述之實驗所解說之滲透差異容許在製備羅匹尼羅及其藥學上可接受之鹽的調和物時的彈性，以取得羅匹尼羅血漿濃度之特異性、治療性、穩定之靶的範圍，例如：可經由選擇為游離鹼形式之羅匹尼羅、其藥學上可接受之鹽型式或其混合物的調和物濃度來達成。

為本發明提供證據所進行之實驗顯示出意想不到之發現：該氫醇載體引起羅匹尼羅之  $pK_a$  明顯變動（見，如：實例 3，第 4A 圖、第 4B 圖；實例 6，第 9 圖）。氫醇載體中之  $pK_a$  變動可協助調整調和物的 pH 至接近人類皮膚生理 pH 值，因而對本發明之調和物有利。另一種益處為  $pK_a$  趨向皮膚之正常 pH 範圍的變動可協助降低由經皮投服本發明之調和物而引起皮膚刺激的可能性。再者，觀察到之  $pK_a$  變動可協助減少加入用於經皮施藥之羅匹尼羅調和物中的緩衝劑之量。

本發明之氫醇載體可藉由，如：加入膠化劑來膠化。

本發明之合適的膠化劑包括，但不限於：卡波姆（carbomer）、卡波姆衍生物、羧乙烯、聚丙烯酸（例如：卡伯波樹脂（Carbopol®）（Noveon Ip Holdings Corp. Cleveland, Ohio））、改質之纖維素（例如：羥丙基纖維素、羥乙基纖維素及羧甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素及乙基羥乙基纖維素）、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮及衍生物、膠（例如：阿拉伯膠、黃原膠、果阿膠、角朮膠及藻酸鹽）及聚氧化乙烯聚氧化丙烯共聚物。卡伯波之同義詞包括卡波姆、聚（1-羧乙烯）及聚（丙烯酸）。鑑於本專利說明書之教示內容，本技藝之一般技術人士可鑑定其他適合用來執行本發明之膠化劑。膠化劑在組成物中之存在量可為，如：組成物之約 1 重量%至約 10 重量%。較佳地，該膠化劑於組成物中之存在量為約 0.5 重量%至約 5 重量%，更宜為約 1 重量%至約 3 重量%。

另一自為本發明提供證據而進行之實驗中所獲得之意想不到之發現為（實例 2，第 3 圖；實例 6，第 8 圖、第 9 圖）在具有介於約 pH7 至約 pH8.5 之 pH 值的調和物中可發現羅匹尼羅之生物可利用性大為增加。因此，將在氫醇載體中之羅匹尼羅之 pH 值維持在接近羅匹尼羅之表觀 pKa 的靶的範圍內（亦即，在約 pH7 至約 pH8.5 之範圍內）是有需要的。因此，緩衝劑（或緩衝系統）應可將調和物之 pH 值維持在靶的範圍內。加入一些緩衝劑後可能需要加入第二種作用劑來進一步調整 pH，以取得在靶的範圍內之 pH 值。鑑於本發明之組成物係針對藥學用途，該

緩衝劑或系統大體上不應刺激敷用該組成物之皮膚或黏膜組織。緩衝劑包括有機及非有機緩衝劑。示範之緩衝劑包括，但不限於：磷酸鹽緩衝溶液、碳酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑、氫氧化鈉、氫氯酸、乳酸、酒石酸、二乙胺、三乙胺、二異丙胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺及胺基甲胺。最終，所使用之緩衝劑的濃度係用來取得所需之靶的 pH 值範圍；因此，緩衝劑之重量百分比的量可由本技藝之一般技術人士鑑於本專利說明書之教示內容決定而有所變化。在溶液中之緩衝劑或系統可，例如：取代指定之調和物中至多 100% 之水量。特定緩衝劑（pH 修改劑）之濃度並未顯出對羅匹尼羅之滲透及經皮生物可利用性有顯著作用（見，如：實例 7，第 10 圖及第 11 圖）。

另一自為本發明提供證據所進行之實驗所獲得之意想不到的結果為：於抗氧化劑之存在下可見到較高百分比之羅匹尼羅經皮滲透量（見，如：實例 5，第 6 圖及第 7 圖）。存於調和物中之抗氧化劑（如：偏二亞硫酸鈉）係經由羅匹尼羅之經皮滲透作用來增強生物可利用性。本發明之調和物中所存在之抗氧化劑亦顯示出可提供穩定之藥學上可接受之羅匹尼羅調和物（見，如：實例 9）。示範之抗氧化劑包括，但不限於：生育醇及其衍生物、抗壞血酸及其衍生物、丁羥基茴香醚、丁羥基甲苯、丁烯二酸、蘋果酸、沒食子酸丙酯、亞硫酸鈉、偏二亞硫酸鹽（包括偏二亞硫酸鈉）及其衍生物和 EDTA 二鈉、三鈉及四鈉鹽。

根據所使用之抗氧化劑，抗氧化劑之存在量通常為約 0.01 至約 5.0%重量/重量。如同本發明之調和物的其他成分，鑑於本組成物係針對藥學用途，該抗氧化劑大體上不應刺激該敷用組成物之皮膚或黏膜組織。

本發明之組成物可進一步包含滲透增強劑。滲透增強劑為本技藝所熟知（見，如：美國專利案第 5,807,570 號；美國專利案第 6,929,801 號；PCT 國際刊物第 WO 2005/039531 號；及“Percutaneous Penetration Enhancers”, eds. Smith et al. (CRC Press, 1955)）且可由本技藝之一般技術人士鑑於此處之教示內容選擇，以用於本發明之組成物中。滲透增強劑包括，但不限於：亞砒、界面活性劑、脂醇（例如：月桂醇、肉豆蔻醇及油醇）、脂肪酸（例如：月桂酸、油酸及戊酸）、脂肪酸酯（例如：肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、丙酸甲酯及油酸乙酯）、多元醇及其酯類以及混合物（例如：丙二醇、丙二醇單月桂酸酯）、醯胺類及含氮化合物（例如：脲、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺、2-吡咯酮）及有機酸。示範之二-成分滲透增強劑（二乙二醇單乙醚及肉豆蔻醇）的用途描述於實例中所列出之調和物中（見，如：實例 2、4、5、6 及 7）。PCT 國際刊物第 WO 2005/039531 號中描述組合使用為特定比例之二乙二醇之單烷醚與甘醇（宜在氫醇載體中）來作為滲透增強劑。

其他兩性及非兩性分子亦可作為滲透增強劑。兩性分子之特徵為具有連接在水不溶性烴鏈上之極性水溶性基團

。一般而言，兩性滲透增強劑具有極性頭基及長脂肪尾基。這些類別包括：界面活性劑、短鏈醇、有機酸、帶電之季銨化合物。這類兩性溶劑之實例為丁二醇（諸如 1,3-丁二醇）、二丙二醇、四氫呋喃醇、二乙二醇二甲醚、二乙二醇單乙醚、二乙二醇單丁醚、丙二醇、二丙二醇、三-及二乙二醇之羧酸酯、具 6-18 個 C 原子之聚乙氧基化脂肪醇或 2,2-二甲基-4-羥甲基-1,3-二噁茂烷（Solketal®）或這些溶劑之混合物。

不欲受限於任何特殊之操作學說，咸信，非-兩性滲透增強劑係藉由“轉移”藥物通過孔、汗腺及毛囊，尤其是打開角質層之胞內空間來作用（Asbill et al., 2000, “Enhancement of transdermal drug delivery: chemical and physical approaches,” Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 17: 621-58）。考量後者，角質層之蛋白質胞內基質加上角質層中胞內區之分岐的生化環境係代表藥物抵達表皮（如：發芽層）及真皮之最深部分前的困難屏障。一旦吸收入角質層後，該非兩性滲透增強劑之作用可包括改變角質層生化環境之溶劑電位（即，角質層將藥物保持在非結晶型之能力）及擾亂胞內脂質區之整齊的構造（例如經由在脂肪酸之並行碳鏈間插入非兩性滲透增強劑分子造成）。僅用於說明而非用於限制，示範性之非兩性滲透增強劑有：左旋-薄荷油酮、肉豆蔻酸異丙酯、二甲基異山梨醇、辛醇、月桂醇、油醇、丁酸異丙酯、己酸異丙酯、醋酸丁酯、醋酸甲酯、癩酸甲酯、油酸乙酯、右旋-辣薄荷酮、

右旋-普羅金 ( d-pulogene ) 、 正-己烷、檸檬酸、乙醇、丙醇、異丙醇、醋酸乙酯、丙酸甲酯、甲醇、丁醇、第三-丁醇、辛醇、肉豆蔻醇、甲基壬烯醇、鯨蠟醇 ( cetyl alcohol ) 、鯨蠟醇 ( cetearyl alcohol ) 、硬脂醇、肉豆蔻酸、硬脂酸及棕櫚酸異丙酯。

其他非兩性滲透增強劑可利用例行分析鑑定，如：在大鼠、豬或人類皮膚上利用 Franz 擴散細胞 ( 見，Franz et al., “Transdermal Delivery” In: Treatise on controlled Drug Delivery. A. Kydonieus. Ed. Marcell Dekker: New York, 1992; pp 341-421 ) 進行玻管內皮膚滲透研究。本技藝亦知許多其他用於評估增強劑之方法，包括 Karande and Mitragotri, 2002, “High throughput screening of transdermal formulations” Pharm Res 19:655-60, and Karande and Mitragotri, 2004, “Discovery of transdermal penetration enhancers by high-throughput screening” ) 之高通量方法。

適合用於本發明之非兩性滲透增強劑為藥學上可接受之非兩性滲透增強劑。藥學上可接受之非兩性滲透增強劑可敷用在人類患者之皮膚上而無有害之作用 ( 即，在使用之水準下具低或可接受之毒性 ) 。

適合用於此文所描述之方法及裝置之非兩性滲透增強劑包括，但不限於來自任何下列類別之增強劑：脂肪長鏈醇、脂肪酸 ( 直鏈型或支鏈型 ) ；萜烯 ( 如：一、二及倍半萜烯；烴類、醇類、酮類 ) ；脂肪酸酯、醚、醯胺、胺

、 烴、醇、酚、多元醇。

組成物中之滲透增強劑的量係取決於多種因子，例如：滲透增強劑之強度、所需增加之皮膚滲透性、欲遞送之藥物量、藥物在基質中之溶解度及所需之投服速率。本技藝之一般技術人士可依照本專利說明書之教示內容（見，如：以下之物質及方法部分中之滲透研究方法的描述）評估本發明之組成物中的滲透增強劑的效果。本發明組成物中之滲透增強劑的較佳範圍通常係介於約 0.1% 至約 10%（重量/重量）之間。

實例 8（表 14）列出某些用於敷用在需要羅匹尼羅療法之個體皮膚表面上之凝膠的較佳體系之一般調和物指導原則。於這些調和物中，經皮凝膠調和物之主要載體為膠化之氫醇混合物（如：以羥丙基纖維素膠化之乙醇/水）。本發明之經皮凝膠調和物含有藥學上有效量之活性藥物（如：羅匹尼羅）且通常具有介於約 7.0 和約 9.0 間之最終 pH（宜為介於約 7.0 和約 8.5 之間，更宜為介於約 7.5 和約 8.5 之間）。

雖然上文描述本發明組成物較佳之通用成分，本技藝之一般技術人士鑑於此處之教示內容可加入額外之成分。其他成分可包括，但不限於：致濕劑、滋潤劑、界面活性劑、香料及潤滑劑。

於一觀點中，本發明關於可經由經皮施藥來將羅匹尼羅遞送至個體並取得與羅匹尼羅之口服錠劑相當或更佳之系統性吸收速率的羅匹尼羅凝膠調和物。於某些較佳體系

中，本發明描述使用滲透增強劑之組合來持續經皮遞送羅匹尼羅。通常，本發明調和物中所使用之賦形劑及滲透增強劑為醫藥級或 CFR 所列者；因此，不需特別之毒性研究。適合用於經皮使用之本發明的凝膠調和物代表口服錠劑給藥之替換方法。這類調和物提供遞送固定、持續且平穩之羅匹尼羅血漿水準，並提供劑量治療法彈性（如：一天給藥一次對每 8 小時服用之口服錠劑）。再者，本發明之凝膠調和物提供需要羅匹尼羅之個體（例如：常服用多種藥物且有時對吞嚥口服劑型感到困難之老人病患者）替換之羅匹尼羅投服途徑。本發明之凝膠調和物可提供用於單位劑量包裝（例如：無空氣之計算好劑量的泵或單一用途之小袋）以易於投服並確保給予個體正確劑量。

再者，雖然此文描述較佳之投服方法（例如：用於施藥在皮膚上之凝膠調和物），本技藝之一般技術人士鑑於此處之教示內容可決定本發明之組成物可廣泛適用於經皮施藥中（例如：經由鼻內遞送或藉由栓劑遞送）。

#### 其他劑型

如上述，本發明提供包含所需之羅匹尼羅劑量的劑型，其中該劑型提供持續釋出之羅匹尼羅。一般而言，該劑型可在延長之期間內遞送羅匹尼羅，因此一天投服一次該藥物是可行的。該劑型亦可以能產生相對較少及/或減少副作用（例如：胃腸道副作用）之方式遞送羅匹尼羅。

本發明之示範性經皮劑型的模擬羅匹尼羅遞送略圖說

明於第 13 圖中。第 13 圖顯示出預測之在一週內連續 5 天經皮投服羅匹尼羅後的血漿濃度。預測之血漿濃度係經由模擬在 35 平方公分之皮膚面積上每日一次投服 0.2 克凝膠（強度為 3.4%羅匹尼羅 HCl）來取得。該模擬係根據有二種輸入相之假定（來自活體外人類皮膚滲透研究）：第一種爆發相，其具有 4.5 微克/平方公分/小時之較快流速，第二種維持相，其具有 2.75 微克/平方公分/小時之較慢流速。圖中數據顯示在穩定狀態時， $C_{max}$  約 5.2 奈克/毫升、 $C_{min}$  約 4.1 奈克/毫升、 $C_{ss}$  約 4.6 奈克/毫升。穩定狀態時， $C_{max}/C_{min}$  比約為 1.27。再者，第 13 圖中，穩定狀態時  $C_{max}$  至  $C_{min}$  之擺動的全部時間為約 15 小時，而  $C_{min}$  至  $C_{max}$  之擺動的全部時間為約 9 小時。

本發明劑型之此羅匹尼羅遞送略圖實例可與預測之經由在一週內連續 5 天口服羅匹尼羅標準口服劑型所取得之血漿濃度相比較。第 12 圖中呈現之預測之血漿濃度係經由模擬每 8 小時（即，每天 3 次）投服 2 毫克羅匹尼羅錠劑來取得。圖中數據顯示在穩定狀態時， $C_{max}$  約 5.5 奈克/毫升、 $C_{min}$  約 2.7 奈克/毫升、 $C_{ss}$  約 4.1 奈克/毫升。此口服劑型之  $C_{max}/C_{min}$  比為約 2.04，此數值相對高於第 13 圖中所顯示之本發明劑型的  $C_{max}/C_{min}$  比。再者，第 12 圖中，穩定狀態時， $C_{max}$  至  $C_{min}$  之擺動約為 6.5 小時且  $C_{min}$  至  $C_{max}$  之擺動約為 1.5 小時。因此，如上述之第 13 圖所示，在標準口服劑型中， $C_{max}$  至  $C_{min}$  之穩定狀態的擺動較本發明劑型中之穩定狀態擺動快得多。

從前述之模擬的遞送略圖及第 14 及 15 圖中所示之確實的藥物動力學略圖和實例 12 中之描述可清楚知道本發明提供之劑型具有允許一天給予一次羅匹尼羅之略圖。第 13 及 15 圖中所示之略圖提供一天給藥一次的劑型，其中（i）當個體之羅匹尼羅血漿濃度在穩定狀態時， $C_{\max}/C_{\min}$  之穩定狀態比係小於約 1.75，宜為小於約 1.5 且更宜為小於約 1.3；（ii）當個體之羅匹尼羅血漿濃度在穩定狀態時， $C_{\max}$  至  $C_{\min}$  之穩定狀態擺動係超過約 8 小時，宜為超過約 10 小時，更宜為超過約 12 小時；及（iii） $C_{\min}$  至  $C_{\max}$  之穩定狀態的擺動係少於約 9 小時。本發明之持續釋出的劑型可在延長之期間內利用，如：一天給藥一次來控制遞送治療上有效濃度之羅匹尼羅。

再者，雖然此文描述較佳之劑型，本技藝之一般技術人士鑑於此處之教示內容可決定本發明組成物之其他劑型。

#### 2.2.0 製造及包裝

本發明組成物之示範性製造或製作方法描述於下列之材料及方法部分中。本技藝之一般技術人士鑑於此處所包含之教示內容可清楚明白製造本發明組成物之方法。

用於本發明之凝膠調和物之製造過程易懂且通常係在配有適當之混合裝置的密閉容器中進行。例如：將乙醇、丙二醇、二乙二醇單乙醚及肉豆蔻醇在初級容器（反應容器）中，在輕度真空及氮氣覆蓋下混合，直到形成透明溶

液。將溶劑脫氣之方法可包括引入氮氣應用真空。同時，在一分開之容器中，將偏二亞硫酸鈉溶解在一部分水中，然後加入初始溶液中，以製備氫醇溶液。將羅匹尼羅加入氫醇溶液中。然後，加入固定量之三乙醇胺以將 pH 值調整至其最終值（如：約 pH 8.0）。經由加入羥丙基纖維素將溶液膠化，然後攪拌之直到羥丙基纖維素完全膨脹。

本發明之組成物可利用多種工具敷用在皮膚表面或黏膜上，包括，但不限於：泵-包裝（pump-pack）、刷子、拭子、手指、手、噴霧裝置或其他塗藥器。

本發明之製造方法可包括將本發明之組成物分配在適當之容器中。本發明之組成物可包裝在，例如：單位劑量或複數劑量容器中。該容器通常界定一包含組成物之內表面。任何合適之容器均可使用。該容器之內表面可進一步包含襯裡或經過處理以保護該容器之表面及/或保護組成物免於因組成物接觸容器之內表面而產生之有害作用。示範之襯裡或塗覆物質包括，但不限於：高密度聚乙烯、低密度聚乙烯、非常低密度聚乙烯、聚乙烯共聚物、熱塑性彈性體、矽彈性體、聚氨脲、聚丙烯、聚乙烯對酞酸酯、尼龍、有彈性之聚氯乙烯、天然橡膠、合成之橡膠及其組合物。襯裡或塗覆物質對組成物及組成物之個別成分而言通常為大體上不可滲透的。

本技藝已知許多類型之容器，例如：具可破裂之屏障的小袋（見，如：美國專利案第 3,913,789、4,759,472、4,872,556、4,890,744、5,131,760 及 6,379,069 號）、單

次使用之小袋（見，如：美國專利案第 6,228,375 及 6,360,916 號）、可扭轉通路之密封包（見，如：美國專利案第 2,707,581、4,491,245、5,018,646,及 5,839,609 號）及多種不同之密封閥（見，如：美國專利案第 3,184,121、3,278,085、3,635,376、4,328,912、5,529,224,及 6,244,468 號）。具有聚乙烯襯裡之有彈性的鋁箔小袋為單位劑量容器之一種實例。

用於本發明組成物之容器/遞送系統亦可包含複數劑量容器，此容器提供，如：固定或可變之計量的劑量給藥器。複數劑量容器包括，但不限於：計量之劑量霧狀滴、儲能計量泵或手控計量泵。於較佳體系中，使用容器/遞送系統來遞送經計算劑量之本發明組成物，以塗敷在個體之皮膚上。計量容器可包含，如：精確控制施用之劑量的量及/或一致性的促動器噴嘴。該遞送系統可藉由，如：泵-包裝（pump-pack）或使用推進劑（如：烴類、氫氟烴、氮、二氧化氮或二氧化碳）推進。較佳之推進劑包括氫氟烴（如：氫氟烷）族，其被認為對環境的破壞較氯氟烴為少。示範性氫氟烷包括，但不限於：1,1,1,2-四氟乙烷（HFC-134（a））、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷（HFC-227）、二氟甲烷（HFC-32）、1,1,1-三氟乙烷（HFC-143（a））、1,1,2,2-四氟乙烷（HFC-134）、1,1-二氟乙烷（HFC-152（a））及其組合。特佳者為 1,1,1,2-四氟乙烷（HFC-134（a））、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷（HFC-227）及其組合。先前已描述許多藥學上可接受之推進劑且其可鑑於此

文所呈現之教示內容而用於執行本發明。遞送系統應提供劑量一致性。於一較佳體系中係使用具優越之屏障性質之無空氣包裝來防止羅匹尼羅氧化，例如：無空氣之計量泵，其中該包含羅匹尼羅之組成物係包裝在可摺疊之鋁箔中。自這類泵中精確給藥可確保劑量之再現性。

#### 本發明調和物之用途

本發明進一步包括將本發明組成物投給需要之個體的方法。包含羅匹尼羅之本發明組成物可用於，如：治療多種不同之過去以羅匹尼羅之口服劑量（例如：使用 REQUIP®）治療之病況及/或疾病。羅匹尼羅療法已用來治療多種不同之中樞神經系統的病況及/或疾病，包括運動障礙（見，例如：美國專利案第 4,824,860、5,807,570 及 6,929,801 號；及 “Clinical Pharmacokinetics of Ropinirole,” by C. M. Kaye, et al., Clin. Pharmacokinet. 39(4):2443-254 (2000)）。對以羅匹尼羅進行之治療有反應之一些特殊病況及/或疾病狀態包括，但不限於：巴金森氏症、歇不住腳症候群、妥瑞氏症、慢性抽動障礙、原發性顫抖症及注意力不足過動障礙症。

本發明之羅匹尼羅組成物可由需要此組成物之治療的個體自行塗敷或可由看護者或健康照護之專業人士施用。該組成物可以單一之每日劑量、複數之每日劑量或分割劑量施用。如此文所描述之經皮遞送羅匹尼羅可提供多種相對於口服給藥之益處，包括，但不限於：可提供穩定之羅

匹尼羅血漿水準的連續藥物遞送、避免首過效應（first-pass effect）且實質上避免胃腸及許多其他副作用。患者接受之可能性亦可獲得改進，尤其是那些在吞服藥丸上有困難之族群（例如：年長之個體）。鑑於以下實例 13 中所呈現之數據，由使用本發明組成物所產生之皮膚刺激可能最少。

施用本發明組成物（例如：含羅匹尼羅之凝膠調和物）之容易性提供數種相對於口服羅匹尼羅之益處。例如：當該需要治療之個體無法自行用藥時（如：幼童或虛弱者），經皮遞送可避免強迫個體吞服藥丸。再者，相對於可能將藥丸不正確咀嚼（例如：當藥丸為緩釋型調和物時）、吐出及/或回流口中，經皮敷用本發明之組成物可確保正確給藥。藉由羅匹尼羅之經皮凝膠特別能協助劑量之提昇或滴定，因為較大劑量可經由增加皮膚上之敷用面積來投服，但仍保持調和物之固定濃度。

於本發明之一較佳體系中係每日在約 50 至約 1,000 平方公分之皮膚表面積上塗敷至多約 1.0 克之凝膠調和物（其具有約 3 至約 5 重量%之羅匹尼羅游離鹼當量）。於另一較佳體系中係每日在約 70 至約 500 平方公分之皮膚表面積上塗敷至多約 0.5 克之凝膠調和物（具有約 1.5 重量%之羅匹尼羅游離鹼當量）。再於另一較佳體系中，組成物具有約 3.0 重量%之羅匹尼羅游離鹼當量，其中係在約 50 至 300 平方公分之皮膚表面積上塗敷 0.25 克之凝膠。

為本發明提供證據所進行之實驗根據本發明組成物中之羅匹尼羅的生物可利用性提供良好之活體外/活體內相關性。這些結果僅欲用於說明並提供活體外/活體內比較之通用基礎，因此，其不應被視為限制。在第一個實例方面，根據調和物 C1（實例 2；3%羅匹尼羅游離鹼當量）之生物可利用性的活體外/活體內相關性可依下述進行評估。活體外數據可外推至活體內狀況以評估凝膠劑量相對於口服吸收之羅匹尼羅的生物等效性。REQUIP®錠劑通常係以每天 3-9 毫克之劑量投服，其口服生物可利用性（BA）為 50%（見，例如：REQUIP® Prescribing Information, GlaxoSmithKline, Middlesex UK）。因此，具 BA=50%之 6 毫克/天的中間口服劑量可遞送 3 毫克/天之系統劑量。考量調和物 C1 具有約 36%之經皮生物可利用性，若將 0.3 克之調和物 C1 凝膠敷用在約 53 平方公分之皮膚表面上，則調和物 C 應與 6 毫克口服劑量（3 毫克系統劑量）為生物等效。此相當於 9.5 毫克羅匹尼羅 HCl（等於 8.3 毫克游離鹼）之每日劑量。

Taylor 等人（“Lack of a Pharmacokinetic Interaction at Steady State Between Ropinirole and L-Dopa in Patients With Parkinson's Disease,” *Pharmacotherapy* 19(2):150-156(1999)）證明重複口服羅匹尼羅（6 毫克/天，分成 3 個分割劑量）可產生 7.4 奈克/毫升之最大血漿水準（ $C_{max}$ ）。羅匹尼羅之身體清除率為約 47 升/小時（見，例如：REQUIP® Prescribing Information, GlaxoSmithKline,

Middlesex UK)。根據這些藥物動力學變數，每日輸入率可利用下列公式估計： $K_a = CL \times C_p$ ，其中  $K_a$  為每日輸入率（吸收率）， $CL$  為藥物血漿清除率， $C_p$  為血漿濃度。因此，羅匹尼羅之  $K_a$  為 347.8 微克/小時。

擴充至臨床之每日輸入率方面，所需之皮膚表面可利用下列公式測定： $S = K_a / J_{ss}$ ，其中  $S$  為敷藥之皮膚表面積， $J_{ss}$  為活體外穩定狀態藥物通量。因此，本實例中，調和物 C1 之  $J_{ss} = 1.9$  微克/平方公分·小時，對應之表面積為 183 平方公分，此較自活體外經皮生物可利用性所預測者高 3.5 倍。然而，應注意：這些計算中所使用之活體外羅匹尼羅通量僅係從單次施用中觀察到，因此，可能被低估----重複敷用時似乎提供較高之水準。

或者，調和物 C1 之穩定狀態時的血漿濃度可利用穩定狀態時之活體外通量、假定之皮膚敷用表面及羅匹尼羅清除率，根據下列公式預測： $C_{ss} = J_{ss} \times S / CL$ ，其中  $C_{ss}$  為穩定狀態時之血漿濃度， $J_{ss}$  為穩定狀態時之活體外通量， $S$  為敷藥之皮膚表面積且  $CL$  為藥物血漿清除率。利用 1.9 微克/平方公分·小時之活體外穩定狀態通量及 47 升/小時之清除率，可估計出將調和物 C1 經皮敷用在 50 平方公分之皮膚上時應可在敷用單一劑量後取得並維持一天 2 奈克/毫升。此水準較 Taylor 等人（上述者）所觀察到之  $C_{max}$  低 3.7 倍，Taylor 等人所觀察者為重複口服羅匹尼羅（6 毫克/天，分成 3 個分割劑量）後於穩定狀態時  $C_{max}$  為 7.4 奈克/毫升。然而， $C_{ss}$  總是低於  $C_{max}$  且該理論值血

漿水準似乎被低估。理論上，重複每日敷用凝膠調和物 C1 應可產生類似口服之  $C_{max}$ 。或者，可將該凝膠量增加 3.7 倍（以 1 克取代 0.3 克）並敷用在 3.7 倍大之皮膚表面積（以 185 平方公分取代 50 平方公分）。

於本發明之一種較佳體系中，將具 3-5% 羅匹尼羅（羅匹尼羅游離鹼當量）之凝膠調和物 5 克敷用至 50-500 平方公分之皮膚表面上。這些結果大致證明利用本發明之凝膠調和物經皮遞送羅匹尼羅之方便性，因為，例如：調和物 C1 為 3.4% HCl 鹽強度（等於 3% 游離鹼），若將約 0.3-1 克凝膠（含 10-34 毫克羅匹尼羅 HCl，相當於 9-30 毫克游離鹼）局部敷用在約 50-185 平方公分之皮膚面積上，則估計其與口服錠劑為生物等效。

第二種實例大致上係依上述，根據調和物 B2 之生物可利用性（實例 4；1.5% 羅匹尼羅游離鹼當量）來評估活體外/活體內相關性。調和物 B2 之經皮生物可利用性為約 23%，若將 0.9 克此凝膠調和物 B2 局部敷用在 160 平方公分之皮膚上，則其與 6 毫克口服劑量（3 毫克系統劑量）為生物等效。此相當於 15 毫克羅匹尼羅 HCl（等於 13 毫克之游離鹼）之每日劑量。應用如上述之相同方法，當使用調和物 B2 之活體外穩定狀態通量（0.94 微克/平方公分/小時）時，產生 7.4 奈克/毫升之羅匹尼羅尖峰血漿水準的皮膚敷用表面積理論值為 370 平方公分。於此實例中，該生物等效表面積為 160 平方公分，此較自尖峰血漿水準所預測者低 2.3 倍。然而，應注意：這些計算中所使用之

活體外羅匹尼羅通量僅係從單次施用中觀察到，因此，可能被低估----重複施用時似乎提供較高之水準。

或者，調和物 B2 之血漿水準可利用如上述之穩定狀態活體外通量來預測。當活體外穩定狀態通量為 0.94 微克/平方公分/小時，清除率為 47 升/小時，則可估計將調和物 B2 敷用在 160 平方公分之皮膚上時應可在敷用單一劑量後取得並維持一天之 3.2 奈克/毫升。此水準較 Taylor 等人（上述者）所觀察到之  $C_{max}$  低 2.3 倍，Taylor 等人所觀察者為重複口服羅匹尼羅（6 毫克/天，分成 3 個分割劑量）後於穩定狀態時  $C_{max}$  為 7.4 奈克/毫升。再者， $C_{ss}$  總是低於  $C_{max}$  且該理論值血漿水準似乎被低估。理論上，重複每日敷用凝膠調和物 B2 應可產生類似口服之  $C_{max}$ 。或者，可將該調和物 B2 之凝膠量增加 2.3 倍（以 2 克取代 0.9 克）並敷用在 2.3 倍大之皮膚表面積（370 平方公分取代 160 平方公分）。

此實例進一步說明藉由本發明組成物（例如：調和物 B2）經皮遞送羅匹尼羅之方便性，因為調和物 B2 為 1.7% HCl 鹽強度（等於 1.5% 游離鹼），若將約 0.9-2 克凝膠（含 15-34 毫克羅匹尼羅）敷用在約 160-370 平方公分之皮膚面積上，則估計其與口服錠劑為生物等效。調和物 B2 說明一種在藥物強度及經皮遞送間取得良好折衷性的調和物。

利用本發明之示範性組成物來經皮遞送羅匹尼羅之理論性評估結果顯示出其用來取得治療水準之方便性，例如

：將約 0.9-2 克凝膠（含 1.7%羅匹尼羅 HCl，相當於 1.5% 游離鹼）敷用在 160-370 平方公分之皮膚表面上，則理論上，其提供與 6 毫克 REQUIP®中間口服劑量類似之血漿水準。

由於來自活體外數據之凝膠量和皮膚敷用面積的理論預測值可能被低估，本發明之調和物可在用於測定本發明所選擇之調和物的確實給藥需求之臨床設定中進行測試（如：實例 11 中所討論且在實例 12 中進一步試驗者）。確實之給藥需求可由本技藝之一般技術人士（如：研究治療者）鑑於本專利申請書之教示內容來測定。再者，這類臨床試驗提供關於本發明之羅匹尼羅調和物於治療多種不同病況/疾病狀態之療效的資訊以及關於副作用之資訊。

下列實例僅用於說明本發明之較佳體系而不應被解釋為限制本發明之範圍。

## 【實施方式】

### 實驗

下列實例係用於提供本技藝之一般技術人士如何製造及使用本發明之調和物、方法及裝置的完整揭示內容及描述而非限制本發明者所以為之本發明範圍。其中所使用之數字（如：量、溫度，等）已儘量力求正確，但仍應考慮一些實驗錯誤及誤差。除非另外指出，份量為重量份數，分子量為重量平均分子量，溫度為攝氏溫度而壓力為大氣壓力或接近大氣壓力。

根據本發明所製造之組成物符合藥品之嚴格規格及純度。

#### 材料及方法

##### 藥品及試劑

下列實例中所使用之藥品及試劑可從如下述之商業來源取得，例如：活性藥物（如：羅匹尼羅（游離鹼型及鹽酸羅匹尼羅），來自 PCAS, Oy, 芬蘭）；滲透增強劑（如：二乙二醇單乙醚，亦稱為 TRANSCUTOL®P，來自 Gattefossé Corporation, Paramus, NJ；脲、肉豆蔻醇，來自 Sigma-Aldrich 公司，密蘇里州聖路易市）；溶劑及共溶劑（如：乙醇、丙二醇，來自 Sigma-Aldrich 公司，密蘇里州聖路易市）；抗氧化劑（如：丁羟基甲苯（BHT）、丁羟基甲苯醚（BHA）、偏二亞硫酸鈉，來自 Sigma-Aldrich 公司，密蘇里州聖路易市）；增稠劑或膠化劑（如：羟丙基纖維素，來自 Sigma-Aldrich 公司，密蘇里州聖路易市；或 KLUCEL®（Aqualon 公司，Wilmington DE）羟丙基纖維素，來自 Hercules, Inc., Wilmington, DE）；及標準藥學及化學試劑（如：乙三胺、氫氧化鈉，來自 Sigma-Aldrich 公司，密蘇里州聖路易市）。

#### 活體外皮膚滲透方法學

活體外人類屍體皮膚模型已證明為經皮吸收之研究及測定局部敷用之藥物的重要工具。該模型使用置於特別設

計之擴散細胞上的人類屍體皮膚，該細胞容許皮膚可保持在符合典型之活體內條件的溫度及濕度下（Franz, T.J., “Percutaneous absorption: on the relevance of in vitro data,” J. Invest Dermatol 64:190-195 (1975)）。將限定之調和物劑量（如：4-7 毫克/平方公分）敷用在皮膚之外表面並經由監測在浸泡皮膚內表面之受體溶液中藥物出現之速度來測量藥物吸收。在此模型中可正確測定界定全部吸收、吸收速率及皮膚內含量之數據。此方法具正確預測活體內經皮吸收動力學之前例（Franz, T.J., “The finite dose technique as a valid in vitro model for the study of percutaneous absorption in man,” In: Skin: Drug Application and Evaluation of Environmental Hazards, Current Problems in Dermatology, vol. 7, G. Simon, Z. Paster, M Klingberg, M. Kaye(Eds), Basel, Switzerland, S. Karger, pages 58-68(1978)）。

豬皮膚已被發現具有類似人類皮膚之形態及功能特性（Simon, G. A., et al., “The pig as an experimental animal model of percutaneous permeation in man,” Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 13(5):229-34 (2000)）以及接近人類皮膚之滲透特性（Andega, S., et al., “Comparison of the effect of fatty alcohols on the permeation of melatonin between porcine and human skin,” J. Control Release 77(1-2):17-25(2001)；Singh, S., et al., “In vitro permeability and binding of hydrocarbons in pig

ear and human abdominal skin,” *Drug Chem. Toxicol.* 25(1):83-92(2002) ; Schmook, F. P., et al., “Comparison of human skin or epidermis models with human and animal skin in in vitro percutaneous absorption,” *Int. J. Pharm.* 215(1-2):51-6(2001) ) 。因此，豬皮膚可用於初步研發之研究中而人類皮膚可用於最後之滲透研究。豬皮膚可大致上依下述用於人類皮膚之方法製備。

#### 皮膚之製備方法

利用活體外屍體皮膚有限劑量技術測量經皮之吸收。自皮膚銀行取得冷凍保存之人類屍體軀幹皮膚並貯存在 -70℃ 下，水無法滲透之塑膠袋中直至使用時。

實驗前將皮膚自袋子移出，置於約 37℃ 水中 5 分鐘，然後切成足夠大至配合在 1 平方公分 Franz 細胞 (Crown Glass Co., Somerville, NJ) 中。簡單地說，依下述製備皮膚樣本。使用少量之磷酸鹽緩衝之生理食鹽水 (PBS) 蓋住培養皿底部。將大致上去除脂肪層之盤狀皮膚置於培養皿中進行水和。使用 Stadie-Riggs 手動組織切片機將切出之皮膚樣本切成薄片。將約 2 毫升之 PBS 置入切片機之中間凹處作為切片潤滑劑。將盤狀皮膚置入切片機之中間凹處，皮面朝上。以 PBS 浸泡濾紙，插入凹處，正好置於盤狀皮膚上方。濾紙可防止皮膚滑至切板上端並協助確保更精確之切割。將切片機之所有三個刀片組合後，將切片機轉至直立位置。利用規律及小心之鋸開動作將皮膚組織於橫切面切成薄片。以鑷子移出皮膚組織切片並置於培養皿

中進行水和。將各皮膚薄片包裹在 Parafilm® (Pechiney Plastic Packaging, Inc., Chicago, IL) 實驗室薄膜中並置於水無法滲透之塑膠袋。以提供者及供給者密碼鑑定皮膚樣本。若需進一步貯存則將皮膚薄片貯存在 -20℃ 之冷凍庫中直到使用時。

讓表皮細胞 (煙囪 (chimney)) 開放在周圍實驗室之條件下。將受體溶液填滿皮膚細胞。用於活體外皮膚滲透作用之受體溶液通常為具生理 pH 值之等張生理食鹽水溶液。該受體溶液亦可含有藥物助溶劑以，例如：增加親脂性藥物在受體相中之溶解度。該受體溶液通常為約 pH7.4 之磷酸鹽緩衝之生理食鹽水 (PBS, pH7.4; European Pharmacopeia, 3<sup>rd</sup> Edition, Suppl. 1999, p.192, 第 4005000 號)，其中加入 2% Volpo N20 (聚乙二醇之油醚--此係經由將 (20 莫耳) 油醇 (C18:1) 乙氧基化所取得之 HLB 為 15.5 之非離子性界面活性劑)。此助溶劑目前係用於活體外皮膚滲透作用中且已知不會影響皮膚之滲透性 (Bronaugh R.L., "Determination of percutaneous absorption by in vitro techniques," in: Bronaugh R. L., Maibach H.I. (Eds.), "Percutaneous absorption," Dekker, New York (1985); Brain K. R., Walters K.A., Watkinson A.c., Investigation of skin permeation in vitro, in: Roberts M.S., Walters K. A. (Eds.), Dermal absorption and toxicity assessment, Dekker, New York (1998))。

將所有細胞置於擴散裝置中，其中係以磁棒將皮膚浸

泡溶液（即，受體溶液）在約 600RPM 下攪拌並將皮膚表面溫度維持在  $33.0 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 。

爲了確保各皮膚切片之完整性，在施用測試產品前測定其對氘化水之可滲性（Franz T.J., et al., “The use of water permeability as a means of validation for skin integrity in in vitro percutaneous absorption studies,” Abst. J Invest Dermatol 94:525(1990)。在短暫（0.5-1 小時）之平衡期後，覆上一層（約 100-150 微升） $^3\text{H}_2\text{O}$ （New England Nuclear, Boston, MA；sp.act.~0.5 微 Ci/毫升）。5 分鐘後，去除  $^3\text{H}_2\text{O}$  水溶液層。30 分鐘時，收集受體溶液並藉液態閃爍計數分析放射活性含量。吸收之  $^3\text{H}_2\text{O}$  少於 1.25 微升-equ（平衡時）之皮膚樣本被視爲可接受的。

#### 給藥及樣本收集

##### Franz 細胞

就在給予此文所描述之調和物前，自 Franz 細胞移除煙囪，以允許完全接觸列皮膚之表皮。通常係使用設定在遞送約 6.25 微升（6.25 微升/1 平方公分）之主動置換型移液器來將調和物施放在皮膚切片上。以移液器之 TEFLON®尖端（E. I. Du Pont De Nemours And Company Corporation, Wilmington Delaware）將劑量分佈在整個表面上。施放後 5-10 分鐘，將 Franz 細胞之煙囪部分放回原處。實驗係在非密封條件下進行。剩餘之細胞不給藥，但

採樣檢查以評估分析期間之干擾物質。

在施放試驗之調和物後，在預先選擇之期間（如：2、4、8、12、24、32 及 50 小時）將受體溶液全部移出，以新鮮溶液（具 Volpo 之 0.1x 磷酸鹽緩衝之生理食鹽水（Croda, Inc., Parsippany, N.J.））取代之並取出一小份用於分析。在將局部試驗調和物施放至皮膚切片前，以 Volpo-PBS（Volpo（Oleth-20）為已知可增加不易溶於水之化合物的水溶解度之非離子性界面活性劑）之新鮮溶液取代受體溶液。在受體溶液中之 Volpo 可確保經皮吸收期間之擴散漏槽條件（sink conditions）且已知其不會影響測試皮膚之屏障性質。

製備來自三位屍體皮膚供給者之皮膚樣本並置於細胞上。通常，各調和物係在 4 組複製組中測試（三位不同之供給者）。

通常，將各調和物施放在各供給者之三個部分上。受體溶液樣本通常係在給藥後 2、4、8、12、24、32 及 50 小時收集。所使用之受體溶液為 1：10 PBS+0.1%Volpo。利用標準統計分析（例如：Student's t 試驗）評估調和物間之統計差異。

收集最後一個樣本後，以 50：50 乙醇：水清洗表面二次（0.5 毫升之體積），以自皮膚表面收集未被吸收的調和物。清洗後，將皮膚自置放室中移出，分成表皮及真皮，在進一步分析前 24 小時各在 50：50 乙醇：水中萃取一整夜。

### 自動採樣

大致上依上述“(a) Franz 細胞”中之描述進行自動採樣，但多樣型細胞係與自動自動採樣系統一起使用。將來自單一供給者之皮膚切成數個足夠大至配合在 1.0 平方公分 Franz 擴散細胞 (Crown Glass Co., Somerville, NJ) 中之較小的部分 (如：切下之盤狀皮膚係切成直徑約 34 毫米)。皮膚厚度通常係介於約 330 和 700 微米之間，平均為 523 微米 ( $\pm 19.5\%$ )。

各皮膚小室中填滿受體溶液 (如磷酸鹽緩衝之等張生理食鹽水 (PBS)， $\text{pH} 7.4 \pm 0.1$ ，加 2% Volpo)，讓表皮室開放在周圍實驗室環境中。然後，將細胞置於擴散裝置中，其中係以磁棒將皮膚受體溶液在約 600RPM 下攪拌並維持其溫度，使皮膚表面溫度維持在  $32.0 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 。

通常，利用校準過之主動置換型移液器將單一調和物施放在 2-3 個小室中 (含有相同之供給者皮膚)，靶的劑量為約 5 微升/1.0 平方公分。給藥後，在預先選擇之時間 (如：2、4、8、12、24、32、48 小時) 採取受體溶液之樣本，並保留一份預定體積，以進行接下去之分所。採樣係利用 Microette 自動採樣機 (Hanson Research, CHatsworth, CA) 進行。

在收集最後之受體溶液樣本後，清洗表面並收集皮膚依此文之描述分析。

## 分析性定量方法

羅匹尼羅係以二極管陣列及質譜分析檢測器 (HPLC/MS) 藉由高效能液態色層分析 (HPLC) 定量。簡單地說，在具二極管陣列 UV 檢測器及 MS 檢測器之 HEWLETT-PACKARD® (惠普公司，加州，Palo Alto) 1100 系列系統上進行 HPLC。溶劑系統係由 75% 之 (A) (在水中之 0.5% 醋酸、0.01M 醋酸銨) 及 25% 之 (B) (甲醇) 所組成，將溶劑以 0.75 毫升/分鐘之流速通過 C18 Luna 管柱 (4.6x100 毫米，3 $\mu$ ，Phenomenex 公司) (通過期間 3.8 分鐘)。注入 10 微升之樣本。利用自純淨標準製備之外標準曲線來定量波峰區濃度。

(iv) 數據分析。此文所描述之滲透研究提供數據來取得為時間函數之通過皮膚之經皮吸收藥物的不同略圖。

絕對動力學略圖顯示出為時間函數 (如：小時) 之平均累積之藥物滲透量 (如：微克/平方公分)，藉此提供每日吸收劑量 (滲透 24 小時後經皮吸收之藥物量) 的評估。使用阿替洛爾 (atenolol) 及咖啡因作為高及低滲透劑之對照物質。

相關動力學略圖顯示出為時間函數 (如：小時) 之平均累積之藥物滲透量 (如：百公比)，藉此可容許評估在指定時間後經皮吸收之施用藥物的百分比。

通量略圖顯示為時間函數 (如：小時) 之平均藥物立即通量 [如：微克/平方公分/小時]，藉此提供達到穩定狀態通量之時間。此略圖亦提供此穩定狀態通量數值之評估

。此數值相當於在穩定狀態時取得之平均通量。

這些不同略圖提供平均值以評估調和物、決定其特性並比較調和物，以及估計調和物之藥效，藉此將原型調和物最優化。

#### 藥學組成物之調和物

為本發明提供證據所進行之實驗顯示出成分之加入順序並不重要，亦即，該成分可大致上在製造過程中以任何順序加入。再者，在製造本發明之藥學組成物的過程中並不需要引入氮氣，但引入氮氣亦不違反指示。在下述之藥學調和物中，活性成分（如：羅匹尼羅或鹽酸羅匹尼羅）之溶解度並不是問題。

以下為本發明藥學組成物之製造過程的示範說明。一般而言，所製備之有機溶液係包含，例如：溶劑/共溶劑（如：乙醇/水/丙二醇）、滲透增強劑、防腐劑/抗氧化劑及增稠（或膠化）劑。將有機溶液混合（如：利用機器混合）以產生均勻、透明之溶液。然後，將活性劑（羅匹尼羅）加入溶液中並將溶液混合，以取得均勻、透明之活性有機溶液。加水至足量（q.s.）。若需要時，將 pH 值調至特定 pH。於某些情況中，在加入羅匹尼羅前加入水並調整 pH 以使羅匹尼羅不會暴露在高度局部 pH 之變化中；但調整 pH 值的時間並不是問題。某些組成物係在羅匹尼羅溶解前藉由吹入氮氣將空氣去除；然而，如上述，這類引入氮氣之過程並不需要。如上述，該成分可大致上在製

造過程中以任何順序加入。

下列為一種示範性製造方法。將乙醇、丙二醇、二乙二醇單乙醚及肉豆蔻醇稱重並依序加入。利用機器（如：磁石攪拌）混合有機溶液。所產生之有機溶液為透明、均勻。將羅匹尼羅 HCl 加入有機溶液中，混合之，直到取得溶液。所產生之溶液為透明、均勻。然後，在活性有機溶液中加入全部水量之 85-90% 並混合之。所產生之溶液為透明、均勻。加入三乙醇胺（通常為約 20% 重量/重量水溶液）並將溶液混合直到均勻。所產生之溶液為 pH 值介於，如：7.85 和 8.0 之間的透明、均勻溶液。當 pH 值係在所需之特定範圍內時，在溶液中加水至足量，以取得成分之最終適當的重量百分比並測量最終溶液之 pH 值。若 pH 值低於所需之 pH 值（如：pH7.85）則加入更多三乙醇胺溶液並測量最終溶液之 pH 值。通常，全部三乙醇胺量不超過 5.50% 重量/重量。

#### 實例 1

##### 內生性活體外滲透結果

表 1 描述用來評估活體外滲透作用之調和物。活體外滲透作用之評估係利用 Franz 細胞，依材料及方法部分中之描述進行。

表 1

| 調和物 | 藥物    | 調和物 (%)              | 藥物濃度 (%) |
|-----|-------|----------------------|----------|
| A   | 羅匹尼羅  | EtOH(45)水(40)/PG(10) | 5        |
| B   | 羅匹尼羅鹼 | EtOH(45)水(40)/PG(10) | 5        |

表 1 中，乙醇為 EtOH 而聚乙二醇為 PG。調和物及藥物之濃度百分比係以重量百分比表示。為二種對照組物質（咖啡因及阿替洛爾）各製造二種相當之調和物，在各調和物中之各藥物的藥物濃度為 1%。調和物 B 方面，使用 NaOH 將調和物 B 之 pH 值調整至 pH9.5-10.0，以自羅匹尼羅 HCl 原位產生羅匹尼羅游離鹼。使用這些調和物的原始目的係評估內生性滲透作用並比較羅匹尼羅之游離鹼及鹽型。

使用人類屍體皮膚，利用 Franz 細胞，依材料及方法中之描述進行滲透研究。

利用表 1 中之調和物進行滲透分析的通量結果呈現於第 1 圖中。第 1 圖中，垂直軸為通量（微克/平方公分/小時），水平軸相當於採樣時間（以小時計），羅匹尼羅 HCl 之通量值係利用正方形表示，羅匹尼羅游離鹼之通量值係利用圓形表示，咖啡因之通量值係利用直立三角形表示，阿替洛爾之通量值係利用倒三角形代表。來自滲透分析之質量平衡回收數據呈現於第 2 圖中。第 2 圖中，垂直軸為回收之劑量百分比而水平軸顯示在受體室流體、真皮、表皮、表面清洗液及全部回收物（分別為第 2 圖中由左至右之群體）中之回收劑量。各群體中之四個垂直條分別

對應於羅匹尼羅 HCl、羅匹尼羅游離鹼、咖啡因及阿替洛爾。

第 1 和 2 圖中中呈現之數據顯示出鹽酸羅匹尼羅無法以其固有之實質上質子化型式（在這些溶液中）良好滲透，而羅匹尼羅游離鹼顯示出良好之滲透特性（在這些溶液中）。

另外，在表 1 中所呈現之羅匹尼羅游離鹼調和物方面，這些數據證明羅匹尼羅具 3.5 微克/平方公分/小時之峰值通量，其顯示出當將溶液調和物施用在 57 平方公分之皮膚面積上時可在 24 小時內達成遞送 4.8 毫克羅匹尼羅。48 小時後，約 20%羅匹尼羅保留在表皮中。受體室流體中之羅匹尼羅的生物可利用性為約 40%。這些結果表示當，如：每日一次將凝膠敷用在個體皮膚表面上時，此凝膠調和物可提供羅匹尼羅之持續貯藥庫。

這些羅匹尼羅游離鹼之活體外滲透結果顯示出用於經皮遞送藥物之未最優化的調和物具有適當之通量。在此初步研究中，鹽酸羅匹尼羅為其固有型式時並不顯示皮膚滲透特性；然而，下文所描述之調和物修改方法可使鹽酸羅匹尼羅產生良好之滲透特性。

這些結果證明凝膠中之羅匹尼羅提供該欲用於治療性遞送羅匹尼羅之經皮凝膠組成物足夠之經皮通量。

## 實例 2

羅匹尼羅皮膚滲透作用之 pH 敏感性

表 2 呈現用於下列實驗中之羅匹尼羅凝膠調和物的示範性成分。

表 2

調和物之組成分（%重量/重量）

| 一般成分   | 特殊成分                  | 調和物 A1 | 調和物 B1 | 調和物 C1 |
|--------|-----------------------|--------|--------|--------|
| 溶劑     | 無水乙醯                  | 45.00  | 45.00  | 45.00  |
|        | 純水                    | 23.79  | 21.84  | 14.08  |
| 共溶劑    | 丙二醇                   | 20.00  | 20.00  | 20.00  |
| 滲透增強劑  | 二乙二醇單乙醚               | 5.00   | 5.00   | 5.00   |
|        | 肉豆蔻醇                  | 1.00   | 1.00   | 1.00   |
| 膠化劑    | 羥丙基纖維素<br>(Klucel HF) | 1.50   | 1.50   | 1.50   |
| pH 修改劑 | 三乙醇胺                  |        |        |        |
|        | 20%重量/重量              | 0.29   | 2.24   | ---    |
|        | 50%重量/重量              | ---    | ---    | 10.00  |
| 活性藥物   | 羅匹尼羅 HCl*             | 3.42   | 3.42   | 3.42   |
| 最終 pH  |                       | ~6.0   | 7.12   | 7.90   |
| 全部     |                       | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

\* 羅匹尼羅 HCl 3.42% (MW=296.84) 相當於羅匹尼羅游離鹼 3% (MW=260.38)，比例 1.14。調和物 A1、B1 及 C1 大體上係依上述材料及方法中之描述製備。

利用自動採樣裝置來評估利用調和物 A1、B1 及 C1 經皮遞送羅匹尼羅（描述於材料及方法之部分中）。敷用在測試皮膚樣本之個別凝膠量為約 10 毫克。根據 OECD（經濟合作發展組織）之指導原則（經濟合作發展組織（OECD），環境理事會。“Guidance document for the

conduct of skin absorption studies,”，OECD 測試及評價系列，第 28 號。巴黎，第 5 版，2004 年 3 月）進行研究。呈現於表 3 中之結果顯示 24 小時後累積之羅匹尼羅遞送量的平均值。各調和物 A1、B1 及 C1 中之羅匹尼羅的總量相同。

表 3

滲透 24 小時後之羅匹尼羅累積遞送量

| 調和物 | N<br>(樣本編號) | 時間<br>(以小時計) | 平均累積遞送量<br>(微克/平方公分 $\pm$ SD) |
|-----|-------------|--------------|-------------------------------|
| A1  | 4           | 24           | 3.45 $\pm$ 2.39               |
| B1  | 4           | 24           | 7.33 $\pm$ 5.31               |
| C1  | 4           | 24           | 63.03 $\pm$ 20.04             |

再者，在 24 小時內經由滲透作用遞送之羅匹尼羅的絕對動態遞送略圖呈現於第 3 圖中。第 3 圖中，垂直軸為累積之滲透藥物（微克/平方公分），水平軸為時間（以小時計），調和物 A1 之數據點係以菱形表示，調和物 B1 之數據點係以正方形表示，調和物 C1 之數據點係以直立三角形表示，各數據點之誤差帶（SD，標準差）亦呈現於圖中。

呈現於表 3 及第 3 圖中之數據說明令人意外之發現：羅匹尼羅 HCl 之經皮滲透作用對含有彼之調和物的 pH 值敏感。實例 1 中呈現之實驗發現證明：與未調整 pH 之調和物中的羅匹尼羅游離鹼相較下，羅匹尼羅 HCl 具較低之經皮滲透率。實例 1、第 1 及 2 圖中呈現之數據說明：在

那些調和物中，羅匹尼羅游離鹼之經皮滲透率較羅匹尼羅 HCl 為高。相反地，本實例中呈現之數據證明：羅匹尼羅 HCl 在約 pH8 時具有有效之經皮滲透作用。pH 值自 pH6.0 增加至 pH7.0、至 pH8.0 之效果可從第 3 圖中所對應之羅匹尼羅 HCl 增加之經皮滲透作用得知。

本研究之數據證明羅匹尼羅之經皮遞送作用為 pH 敏感性。當調和物之 pH 值自 pH~6 增加至 pH~7（調和物 A 對調和物 B）時，其生物可利用性變成 2 倍（從 2% 至 4%）。在 pH~7 至 pH~8 之間（調和物 B 對調和物 C）可觀察到生物可利用性大幅增加，因為經皮之生物可利用性變成 9 倍：從 4% 至 36%（顯著的， $p=0.002$ ）。綜合來說，二個單位之 pH 值差異造成經皮生物可利用性幾乎增加約 20 倍：從 2% 至 36%（ $p=0.001$ ）。

人類皮膚之 pH 值通常為約 pH4.5-6.0。在接近人類皮膚之生理 pH 值處而非在羅匹尼羅游離鹼之 pKa 處取得羅匹尼羅之經皮滲透作用的一種優點為在敷用包含羅匹尼羅之經皮調和物之部位處的皮膚刺激可能性有可能降低。再者，從上述數據中可知：在 pH 值介於約 pH7 和約 pH8 之間的調和物中可觀察到羅匹尼羅之生物可利用性大幅增加。

### 實例 3

#### 羅匹尼羅之離子化略圖

評估 pH 值對經皮遞送羅匹尼羅之效果。將滲透略圖

與離子化略圖（其係自實驗滴定取得）相比較。

為本發明提供證據而進行之實驗顯示出將 3.4% 羅匹尼羅 HCl 調和物之 pH 值從 6 增加至 8 可造成藥物遞送增加幾乎 20 倍。然而，羅匹尼羅之 pKa 為 9.7。因此，這類藥物遞送中之這類大躍進係出人意料的，因為，例如：如第 4A 圖中之描述，與遞送之羅匹尼羅（第 4A 圖，菱形，遞送之羅匹尼羅）相較下，在 pH 值 6 和之間 8（第 4A 圖，正方形，理論性離子化略圖）的羅匹尼羅離子化之理論值差異很小。

離子化曲線及 pKa 顯示出可應用至全水溶液。然而，許多本發明之羅匹尼羅調和物僅含有約 15-20% 水。剩餘之佔絕大多數的溶劑通常為短鏈醇（如：乙醇）及共溶劑（如：丙二醇）。在那些溶劑中測得之 pH 為表觀 pH 值且顯示出其係往理論值 pH 移動。

下列調和物係用於滴定以決定在氫醇基質中之羅匹尼羅的實驗性離子化略圖：鹽酸羅匹尼羅 \*3.42% 重量/重量、肉豆蔻醇 1.00% 重量/重量、二乙二醇單乙醚 5.00% 重量/重量、丙二醇 20.00% 重量/重量、無水乙醇 45.00% 重量/重量及純水 25.58 % 重量/重量（全部 100；\*羅匹尼羅 HCl 3.42%（MW=296.84）相當於羅匹尼羅游離鹼 3%（MW=260.38），比例 1.14）。該調和物未膠化。

以 NaOH 0.1M 溶液滴定羅匹尼羅 HCl 溶液。為了保持固定之組成，該溶劑與調和物相同。選擇 NaOH 以限制滴定之調和物的稀釋；但未進行稀釋校正。每次增加 0.5-

1 毫升（其中之 pH 值變化很小）來滴定調和物。接近當量點時，每次增加量減為 0.1 毫升。以玻璃電極（Mettler Toledo InLab 432, Mettler-Toledo, Inc., Columbus, OH）監測 pH 值並以 Mettler Toledo MP 230 pH 計（Mettler-Toledo, Inc., Columbus, OH）記錄之。

根據滴定曲線，用於弱鹼之 Henderson-Hasselbalch 公式計算離子化速率 [BH]：

$$[BH^+] = \frac{10^{pKa-pH}}{1+10^{pKa-pH}}$$

羅匹尼羅之實驗性離子化略圖（顯示於第 4B 圖中）提供  $pKa=8.0$ ，其中當  $[BH^+]=50\%$  時， $pH=pKa$ 。

本資訊與實例 2 中所呈現之數據聯結後顯示出該醇/水溶劑造成羅匹尼羅之  $pKa$  明顯變動。此明顯之  $pKa$  變動解釋此文所描述之藥學凝膠調和物於經皮用途中之優點，因為本發明之凝膠調和物的 pH 值可調整至接近人類皮膚之生理 pH 值（其中該平均值通常落在  $pH5.4-5.9$  之範圍內），因此，由本發明之凝膠組成物引起皮膚刺激的可能性將減少，且其仍可經由經皮滲透作用來遞送藥學上有效之量給個體。關於在非水性介質中之羅匹尼羅的  $pKa$  變動的進一步觀察及優點討論於下文之實例 6 中。

#### 實例 4

##### 藥物濃度之效果

表 4 呈現用於下列實驗中之羅匹尼羅凝膠調和物的示範性成分。

表 4

調和物之組成（%重量/重量）

| 一般成分   | 特殊成分                  | 調和物 A2       | 調和物 B2      | 調和物 C2      |
|--------|-----------------------|--------------|-------------|-------------|
| 溶劑     | 無水乙醯                  | 45.00        | 45.00       | 45.00       |
|        | 純水                    | 14.08        | 22.99       | 20.34       |
| 共溶劑    | 丙二醇                   | 20.00        | 20.00       | 20.00       |
| 滲透增強劑  | 二乙二醇單乙醚               | 5.00         | 5.00        | 5.00        |
|        | 肉豆蔻醇                  | 1.00         | 1.00        | 1.00        |
| 膠化劑    | 羥丙基纖維素<br>(Klucel HF) | 1.50         | 1.50        | 1.50        |
| pH 修改劑 | 三乙胺                   |              |             |             |
|        | 50%重量/重量<br>1M HCl    | 10.00<br>--- | 2.80<br>--- | ---<br>4.16 |
| 活性藥物   | 羅匹尼羅 HCl*             | 3.42         | 1.71        | ---         |
|        | 羅匹尼羅游離鹼               | ---          | ---         | 3.00        |
| 最終 pH  |                       | 7.90         | 7.86        | 7.71        |
| 全部     |                       | 100.00       | 100.00      | 100.00      |

調和物 A2、B2 及 C2 大體上係依上述材料及方法部分中之描述製造。

3.4%之羅匹尼羅 HCl 的濃度相當於約 3%羅匹尼羅游離鹼之濃度。

利用自動採樣裝置來評估利用調和物 A2、B2 及 C2 經皮遞送羅匹尼羅（描述於材料及方法之部分中）。敷用在測試皮膚樣本之個別凝膠量為約 10 毫克。根據 OECD（經濟合作發展組織）之指導原則（經濟合作發展組織（OECD），環境理事會。“Guidance document for the

conduct of skin absorption studies,”，OECD 測試及評價系列，第 28 號。巴黎，第 5 版，2004 年 3 月）進行研究。呈現於表 5 中之結果顯示 24 小時後累積之羅匹尼羅遞送量的平均值。

表 5

滲透 24 小時後羅匹尼羅之累積遞送量

| 調和物 | N<br>(樣本編號) | 時間<br>(以小時計) | 平均累積遞送量<br>(微克/平方公分 $\pm$ SD) |
|-----|-------------|--------------|-------------------------------|
| A2  | 4           | 24           | 28.35 $\pm$ 5.50              |
| B2  | 4           | 24           | 21.86 $\pm$ 9.65              |
| C2  | 4           | 24           | 17.93 $\pm$ 8.01              |

再者，在 24 小時內經由滲透作用遞送之羅匹尼羅的絕對動態遞送略圖呈現於第 5 圖中。第 5 圖中，垂直軸為累積之滲透藥物（微克/平方公分），水平軸為時間（以小時計），調和物 A2 之數據點係以菱形表示，調和物 B2 之數據點係以正方形表示，調和物 C2 之數據點係以直立三角形表示，各數據點之誤差帶（SD，標準差）亦呈現於圖中。

呈現於表 5 及第 5 圖中之數據說明令人意外之發現：當調和物之 pH 值（如：pH7.8）相同時，羅匹尼羅 HCl 之經皮滲透作用對調和物中之羅匹尼羅 HCl 的濃度敏感。從精確之劑量/反應曲線可預測：與具單位劑量（即，3%）之羅匹尼羅 HCl 的調和物相較下，羅匹尼羅之濃度為一半（即，1.7%）時，羅匹尼羅 HCl 之調和物將具有一半之累

積之經皮滲透羅匹尼羅量。然而，實際上並非如此。在此實例中，具較低濃度之羅匹尼羅 HCl 調和物（即，1.7%）的累積之經皮滲透羅匹尼羅量為具較高濃度之羅匹尼羅 HCl 調和物（即，3.4%）的累積之經皮滲透羅匹尼羅量的約 75%。

對此效果之一種可能的解釋為：其可能為鹽或抗衡離子對羅匹尼羅之皮膚滲透作用的效果，例如：NaCl 可能以中和作用副產品之型式呈現且可能對羅匹尼羅之滲透性具正面影響。

於接近醇/水溶劑中之羅匹尼羅的表觀  $pK_a$ （即，表觀  $pK_a 7.7$ ）之 pH 值處取得較高百分比之羅匹尼羅 HCl 的經皮滲透量的一種優點為可使用較低濃度之羅匹尼羅來製造藥學上有效之凝膠調和物，但仍可在以這類凝膠調和物治療之個體的血液中取得必要之羅匹尼羅穩定濃度。

#### 實例 5

抗氧化劑對羅匹尼羅皮膚滲透作用之效果

評估抗氧化劑在羅匹尼羅凝膠調和物中之作用。表 6 呈現用於下列實驗中之特殊示範性調和物。

a. 表 6

b. 調和物之組成 (%重量 / 重量)

| 一般成分   | 特殊成分                  | 調和物 A3 | 調和物 B3 | 調和物 C3 |
|--------|-----------------------|--------|--------|--------|
| 溶劑     | 無水乙醯                  | 45.00  | 45.00  | 45.00  |
|        | 純水                    | 22.99  | 20.85  | 20.76  |
| 共溶劑    | 丙二醇                   | 20.00  | 20.00  | 20.00  |
| 滲透增強劑  | 二乙二醇單乙醚               | 5.00   | 5.00   | 5.00   |
|        | 肉豆蔻醇                  | 1.00   | 1.00   | 1.00   |
| 膠化劑    | 羥丙基纖維素<br>(Klucel HF) | 1.50   | 1.50   | 1.50   |
| pH 修改劑 | 三乙醇胺<br>(50%重量/重量)    | 2.80   | 4.54   | ---    |
|        | 1M HCl                | ---    | ---    | 2.44   |
|        | 0.1M HCl              | ---    | ---    | 2.40   |
| 抗氧化劑   | 偏二亞硫酸鈉                | ---    | 0.40   | 0.40   |
| 活性藥物   | 羅匹尼羅 HCl*             | 1.71   | 1.71   | ---    |
|        | 羅匹尼羅游離鹼               | ---    | ---    | 1.50   |
| 最終 pH  |                       | 7.86   | 8.10   | 8.00   |
| 全部     |                       | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

\* 羅匹尼羅 HCl 1.71% (MW=296.84) 相當於羅匹尼羅游離鹼 1.5% (MW=260.38)，比例 1.14。

調和物 A3、B3 及 C3 大體上係依上述材料及方法部分中之描述製造。

1.7%之羅匹尼羅 HCl 的濃度等於約 1.5%羅匹尼羅游離鹼之濃度。

利用自動採樣裝置來評估利用調和物 A3、B3 及 C3 經皮遞送羅匹尼羅（描述於材料及方法之部分中）。敷用在測試皮膚樣本之個別凝膠量為約 10 毫克。根據 OECD（

經濟合作發展組織）之指導原則（經濟合作發展組織（OECD），環境理事會。“Guidance document for the conduct of skin absorption studies,”，OECD 測試及評價系列，第 28 號。巴黎，第 5 版，2004 年 3 月）進行研究。呈現於表 7 中之結果顯示 24 小時後累積之羅匹尼羅遞送量的平均值。

表 7

滲透 24 小時後羅匹尼羅之累積遞送量

| 調和物 | N<br>(樣本編號) | 時間<br>(以小時計) | 平均累積遞送量<br>(微克/平方公分±SD) |
|-----|-------------|--------------|-------------------------|
| A3  | 4           | 24           | 30.78±9.77              |
| B3  | 3           | 24           | 39.20±2.89              |
| C3  | 3           | 24           | 26.27±2.23              |

再者，在 24 小時內經由滲透作用遞送之羅匹尼羅的絕對動態遞送略圖呈現於第 6 圖中。第 6 圖中，垂直軸為累積之滲透藥物（微克/平方公分），水平軸為時間（以小時計），調和物 A3 之數據點係以菱形表示，調和物 B3 之數據點係以正方形表示，調和物 C3 之數據點係以直立三角形表示，各數據點之誤差帶（SD，標準差）亦呈現於圖中。

呈現於表 7 及第 6 圖中之數據說明加入抗氧化劑偏二亞硫酸鈉（NaMET）不會破壞羅匹尼羅之經皮生物可利用性。此數據說明令人意外之發現：NaMET 顯示出可改良經皮生物可利用性約 25%。

滲透 24 小時後之羅匹尼羅穩定通量的結果呈現於第 8 圖中。所有調和物均達到穩定通量。穩定通量係藉第 7 圖中之時間點 14-19-24 小時的線性回歸分析計算得到。

表 8

滲透 24 小時後之羅匹尼羅穩定通量

| 調和物 | N<br>(樣本編號) | 時間<br>(以小時計) | 平均累積遞送量<br>(微克/平方公分/小時 $\pm$ SD) |
|-----|-------------|--------------|----------------------------------|
| A3  | 4           | 14-24        | $0.92\pm 0.09$                   |
| B3  | 3           | 14-24        | $1.11\pm 0.22$                   |
| C3  | 3           | 14-24        | $0.98\pm 0.22$                   |

羅匹尼羅在 24 小時內之即時通量的結果呈現於第 7 圖中。第 7 圖中，垂直軸為藥物即時通量（微克/平方公分/小時），水平軸為時間（以小時計），調和物 A3 之數據點係以菱形表示，調和物 B3 之數據點係以正方形表示，調和物 C3 之數據點係以直立三角形表示，各數據點之誤差帶（SD，標準差）亦呈現於圖中。因此，第 7 圖呈現一段時間內之流速的數據。

藥物之即時通量係經由測定第 1 個時間點（如：14 小時）及接下去之時間點（如：19 小時）之濃度間的差異來測量，因此，其為測量自前一時間點開始有多少羅匹尼羅滲透通過皮膚的測量值。

呈現於第 7 圖中之數據說明令人意外之發現：加入偏二亞硫酸鈉（NaMET）可改良羅匹尼羅之經皮通量。從第 7 圖中可知，與無抗氧化劑存在（調和物 A3）相較下，

0.4% NaMET (調和物 B3) 不會破壞羅匹尼羅之經皮生物可利用性。相反地，加入 NaMET 顯示出可改良羅匹尼羅之經皮生物可利用性約 25%。再者，這些結果證明在這些調和物中，羅匹尼羅 HCl 鹽 (調和物 B3) 之效能較羅匹尼羅游離鹼 (調和物 C3) 高 50% ( $p=0.002$ )。

為本發明提供證據而進行之實驗顯示出在與表 6 中所列出之調和物相當的調和物 (其含有 3.42%羅匹尼羅 HCl 及 3.00%羅匹尼羅游離鹼) 中加入 0.4%NaMET 時可取得類似之對生物可利用性的效果。

在抗氧化劑偏二亞硫酸鈉之存在下取得較高百分比之羅匹尼羅 HCl 的經皮滲透量的一種優點為可經由羅匹尼之經皮滲透作用來增強生物可利用性。

#### 實例 6

pH 對經皮遞送羅匹尼羅之效果的進一步研究

進一步評估 pH 對經皮遞送羅匹尼羅之效果。表 9 呈現用於下列實驗中之示範性調和物。

表 9

## 調和物之組成(%重量/重量)

| 一般成分   | 特殊成分        | 調和物 A4 | 調和物 B4 | 調和物 C4 |
|--------|-------------|--------|--------|--------|
| 溶劑     | 無水乙醯        | 45.00  | 45.00  | 45.00  |
|        | 純水          | 20.58  | 17.04  | 13.68  |
| 共溶劑    | 丙二醇         | 20.00  | 20.00  | 20.00  |
| 滲透增強劑  | 二乙二醇單乙醚     | 5.00   | 5.00   | 5.00   |
|        | 肉豆蔻醇        | 1.00   | 1.00   | 1.00   |
| 膠化劑    | 羥丙基纖維素      |        |        |        |
|        | (Klucel HF) | 1.50   | 1.50   | 1.50   |
| pH 修改劑 | 1M 氫氧化鈉     | 3.10   | 6.64   | 10.00  |
| 抗氧化劑   | 偏二亞硫酸鈉      | 0.40   | 0.40   | 0.40   |
| 活性藥物   | 羅匹尼羅 HCl*   | 3.42   | 3.42   | 3.42   |
| 最終 pH  |             | 7.37   | 7.96   | 8.57   |
| 全部     |             | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

\* 羅匹尼羅 HCl 3.42% (MW=296.84) 相當於羅匹尼羅游離鹼 3% (MW=260.38)，比例 1.14。

調和物 A4、B4 及 C4 大體上係依上述材料及方法中之描述製備。

利用自動採樣裝置來評估利用調和物 A4、B4 及 C4 經皮遞送羅匹尼羅（描述於材料及方法之部分中）。敷用在測試皮膚樣本之個別凝膠量在調和物 A4 方面為約 11 毫克，在調和物 B4 及 C4 方面為各約 10 毫克。根據 OECD（經濟合作發展組織）之指導原則（經濟合作發展組織（OECD），環境理事會。“Guidance document for the conduct of skin absorption studies,”，OECD 測試及評價

系列，第 28 號。巴黎，第 5 版，2004 年 3 月）進行研究。呈現於表 10 中之結果顯示 24 小時後累積之羅匹尼羅遞送量的平均值。

表 10

滲透 24 小時後羅匹尼羅之累積遞送量

| 調和物 | N<br>(樣本編號) | 時間<br>(以小時計) | 平均累積遞送量<br>(微克/平方公分 $\pm$ SD) |
|-----|-------------|--------------|-------------------------------|
| A4  | 4           | 24           | 7.33 $\pm$ 1.96               |
| B4  | 4           | 24           | 11.12 $\pm$ 1.78              |
| C4  | 4           | 24           | 17.52 $\pm$ 5.96              |

再者，在 24 小時內經由滲透作用遞送之羅匹尼羅的絕對動態遞送略圖（其說明羅匹尼羅之生物可利用性）呈現於第 8 圖中。第 8 圖中，垂直軸為累積之滲透藥物（%），水平軸為時間（以小時計），調和物 A4 之數據點係以菱形表示，調和物 B4 之數據點係以正方形表示，調和物 C4 之數據點係以直立三角形表示，各數據點之誤差帶（SD，標準差）亦呈現於圖中。

呈現於表 10 及第 8 圖中之數據說明調和物之 pH 值對羅匹尼羅之生物可利用性具有明確之效果，例如：pH 值從約 pH7.5 增加至 8.0 時可增加 50%之藥物遞送（顯著的， $p=0.03$ ），當進一步增加至 8.5 時可額外增加 60%之藥物遞送（不顯著， $p=0.09$ ）。

換言之，如上述實例 2 及 3 中所示，在約 pH7 至 pH8 之範圍內，pH 值呈線性增加時可產生幾乎為線性之藥物

遞送量增加。此與羅匹尼羅之表觀離子化略圖相一致（見，例如：上述實例 3，其中在非水性介質中之羅匹尼羅的  $pK_a$  自 9.7 移動至約 7.7），其中離子化減少之程度相當於藥物遞送增加之程度（見，第 9 圖）。第 9 圖中，左邊之垂直軸為累積之羅匹尼羅遞送量（微克/平方公分），水平軸為  $pH$ ，而右邊之垂直軸為羅匹尼羅之離子化速度（%）；羅匹尼羅遞送時間點係以菱形表示而表觀離子化略圖之數據點係以圓形表示。

此實例中，所有調和物之  $pH$  值係以  $NaOH$  調整而非三乙醇胺（TEA）。當使用  $NaOH$  時可見到對羅匹尼羅之生物可利用性的某種影響。與以 TEA 調整調和物之  $pH$  值時的 20% 生物可利用性相較下，以  $NaOH$  調整其  $pH$  值至  $pH8$  的參考調和物顯示出約 6.4% 之生物可利用性。

這些數據證明羅匹尼羅之經皮滲透作用對調和物之  $pH$  的敏感性。該數據證明經皮遞送羅匹尼羅時，較佳之最終調和物  $pH$  值的範圍係在約  $pH7$  和約  $pH9$  之間，而以在約  $pH7.5$  和約  $pH8.5$  之間的最終調和物  $pH$  值範圍更佳。

#### 實例 7

緩衝劑濃度對經皮遞送羅匹尼羅之效果

評估緩衝劑（ $pH$  修改劑）對經皮遞送羅匹尼羅之效果。表 11 呈現用於下列實驗中之示範性調和物。

表 11

## 調和物之組成(%重量/重量)

| 一般成分   | 特殊成分                  | 調和物 A5 | 調和物 B5 | 調和物 C5 |
|--------|-----------------------|--------|--------|--------|
| 溶劑     | 無水乙醯                  | 45.00  | 45.00  | 45.00  |
|        | 純水                    | 19.68  | 18.68  | 17.28  |
| 共溶劑    | 丙二醇                   | 20.00  | 20.00  | 20.00  |
| 滲透增強劑  | 二乙二醇單乙醚               | 5.00   | 5.00   | 5.00   |
|        | 肉豆蔻醇                  | 1.00   | 1.00   | 1.00   |
| 膠化劑    | 羥丙基纖維素<br>(Klucel HF) | 1.50   | 1.50   | 1.50   |
| pH 修改劑 | 二乙醇胺<br>(50%重量/重量)    | 4.00   | 5.00   | 6.40   |
| 抗氧化劑   | 偏二亞硫酸鈉                | 0.40   | 0.40   | 0.40   |
| 活性藥物   | 羅匹尼羅 HCl*             | 3.42   | 3.42   | 3.42   |
| 最終 pH  |                       | 7.86   | 7.93   | 8.06   |
| 全部     |                       | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

\* 羅匹尼羅 HCl 3.42% (MW=296.84) 相當於羅匹尼羅游離鹼 3% (MW=260.38)，比例 1.14。

調和物 A5、B5 及 C5 大體上係依上述材料及方法中之描述製備。

利用自動採樣裝置來評估利用調和物 A5、B5 及 C5 經皮遞送羅匹尼羅（描述於材料及方法之部分中）。敷用在測試皮膚樣本之個別凝膠量為約 10 毫克。根據 OECD（經濟合作發展組織）之指導原則（經濟合作發展組織（OECD），環境理事會。“Guidance document for the conduct of skin absorption studies”，OECD 測試及評價系列，第 28 號。巴黎，第 5 版，2004 年 3 月）進行研究

。呈現於表 12 中之結果顯示 24 小時後累積之羅匹尼羅遞送量的平均值。

表 12

滲透 24 小時後之羅匹尼羅累積遞送量

| 調和物 | N<br>(樣本編號) | 時間<br>(以小時計) | 平均之累積遞送量<br>(微克/平方公分±SD) |
|-----|-------------|--------------|--------------------------|
| A5  | 4           | 24           | 60.22±15.46              |
| B5  | 4           | 24           | 57.56±9.76               |
| C5  | 4           | 24           | 49.92±12.27              |

再者，在 24 小時內經由滲透作用遞送之羅匹尼羅的絕對動態遞送略圖呈現於第 10 圖中。第 10 圖中，垂直軸為累積之滲透藥物（微克/平方公分），水平軸為時間（以小時計），調和物 A5 之數據點係以菱形表示，調和物 B5 之數據點係以正方形表示，調和物 C5 之數據點係以直立三角形表示，各數據點之誤差帶（SD，標準差）亦呈現於圖中。

滲透 24 小時後之羅匹尼羅穩定通量的結果呈現於表 13 中。所有調和物均達到穩定通量。穩定通量係藉第 11 圖中之時間點 14-19-24 小時的線性回歸分析計算得到。

表 13

滲透 24 小時後之羅匹尼羅穩定通量

| 調和物 | N<br>(樣本編號) | 時間<br>(以小時計) | 平均累積遞送量<br>(微克/平方公分小時 $\pm$ SD) |
|-----|-------------|--------------|---------------------------------|
| A5  | 4           | 14-24        | $1.68\pm0.26$                   |
| B5  | 4           | 14-24        | $1.59\pm0.14$                   |
| C5  | 4           | 14-24        | $1.67\pm0.22$                   |

羅匹尼羅滲透 24 小時之即時通量的結果呈現於第 11 圖中。第 11 圖中，垂直軸為藥物即時通量（微克/平方公分/小時），水平軸為時間（以小時計），調和物 A5 之數據點係以菱形表示，調和物 B5 之數據點係以正方形表示，調和物 C5 之數據點係以直立三角形表示，各數據點之誤差帶（SD，標準差）亦呈現於圖中。因此，第 11 圖呈現一段時間內之流速的數據。

呈現於本實例中之數據說明在測試範圍內（4-6.4%）之 TEA 濃度的差異不會造成約 pH8 之調和物的顯著差異。滲透數據確認調和物 A5、B5 及 C5 間之藥物遞送及經皮生物可利用性並無統計上之差異。然而，這些調和物之經皮生物可利用性的範圍係介於約 29%及約 33%之間，此為單獨以 NaOH 調整其 pH 值之調和物的經皮生物可利用性（見上述）之 4 倍。這些結果顯示出 TEA 及類似之緩衝劑與單獨使用 NaOH 相較下之有利效果。

#### 實例 8

較佳之經皮凝膠組成物的一般調和物指導原則

下列之一般調和物指導原則係根據為本發明提供證據而執行之實驗來測定，以用於該應用在藥學方面之包含羅匹尼羅的經皮凝膠組成物。表 14 中所呈現百分比為約略之百分比。本技藝之一般技術人士鑑於本專利說明書之教示內容可清楚明白組成物之變化。調整體積以取得總重量百分比通常係利用加入醇、水及/或共溶劑至足量來達成。

表 14

調和物之組成(%重量/重量)

| 一般成分   | 較佳之範圍    | 更佳之範圍     | 示範成分                  |
|--------|----------|-----------|-----------------------|
| 溶劑     |          |           |                       |
| 醇      | 30%-70%  | 40%-60%   | 無水乙醇                  |
| 水      | 10%-60%  | 15%-40%   | 純水                    |
| 共溶劑    | 10%-60%  | 15%-40%   | 丙二醇                   |
| 滲透增強度  | 0.1%-10% | 1.0%-7%   | 二乙二醇單乙醚<br>及肉豆蔻醇(5:1) |
| 抗氧化劑   | 0.01%-5% | 0.1%-0.5% | 偏二亞硫酸鈉                |
| 膠化劑    | 0.5%-5%  | 1%-3%     | 羥丙基纖維素                |
| pH 修改劑 | 1%-10%   | 3%-5%     | 三乙醇胺(50%重量/重量<br>水溶液) |
| 活性藥物   | 0.5%-5%  | 1%-3.5%   | 羅匹尼羅(游離鹼當量*)          |
| 最終 pH  | 7-9      | 7.5-8.5   |                       |

\*羅匹尼羅 HCl 1.71% (MW=296.84) 相當於羅匹尼羅游離鹼 1.5% (MW=260.38)，比例 1.14。

本發明之經皮凝膠調和物的主要載劑為膠化之氫醇混合物（如：以羥丙基纖維素膠化之乙醇/水）。本發明之

經皮凝膠調和物含有藥學上有效量之活性藥物（如：羅匹尼羅），其最終 pH 值係介於約 pH7.0 及 8.5 之間，於某些較佳體系中，其進一步包含滲透增強劑及/或抗氧化劑。表 14 中，除了最終 pH 值外（其中該範圍係以靶的 pH 範圍表示），示範之範圍係以重量百分比表示。

該溶劑通常為數種溶劑（例如：醇及水）之混合物並可能額外加入共溶劑（例如：丙二醇）。溶劑之蒸氣壓通常為令大部分溶劑可在體溫下蒸發。人類體溫之正常範圍通常為約 31-34℃，平均約 32℃。膠化劑之存在量通常為可賦予溶劑三次元、交聯基質的量。調和物之 pH 值係在將調和物的最終體積調成 100 克（重量百分比之基礎）前經由，例如：加入水性三乙胺來調整。或者，或另外，pH 值可經由滴定來調整 pH 值，而最終之總重量係以，如：純水調至足量。

因此，本發明之一較佳體系包括在氫醇凝膠中之 pH 值為約 7.5 至約 8.5 的羅匹尼羅調和物，其可進一步包含抗氧化劑及滲透增強劑。

#### 實例 9

##### 羅匹尼羅組成物之穩定性

下列實驗目視檢查抗氧化劑及螯合劑對鹽酸羅匹尼羅調和物之著色的效果。為本發明提供證據而執行之實驗證明羅匹尼羅組成物之顏色變化係在淡黃色至深紫色/黑色之範圍內。其中亦證明著色與羅匹尼羅之降解相連結。因

此，羅匹尼羅調和物之穩定性可利用著色作為代用標記來評估羅匹尼羅調和物之穩定性。

測試含有 3.42 重量 % 之鹽酸羅匹尼羅（相當於 3.00 重量 % 之羅匹尼羅游離鹼）的調和物。該調和物類似於加入下列作用劑之調和物 A2（描述於上述表 4 中）：乙二胺四醋酸（EDTA）；丁羥基甲苯（BHT）；沒食子酸丙酯（ProGL）；偏二亞硫酸鈉（NaMET）；及其組合。乙二胺四醋酸及乙二胺四醋酸鹽為一般視為抗氧化劑協同劑之螯合劑。BHT、ProGL 及 NaMET 被視為真正之抗氧化劑。各作用劑之濃度通常為約 0.10%（重量/重量）。使用空白調和物（即，不含抗氧化劑）作為比較。測試調和物顯示於表 15 中。

表 15

穩定性試驗之調和物

| 樣本 | EDTA 0.10 重量% | BHT 0.10 重量% | ProGL 0.10 重量% | NaMET 0.10 重量% |
|----|---------------|--------------|----------------|----------------|
| 1  | X             |              |                |                |
| 2  |               | X            |                |                |
| 3  |               |              | X              |                |
| 4  |               |              |                | X              |
| 5  | X             | X            |                |                |
| 6  | X             |              | X              |                |
| 7  | X             |              |                | X              |
| 8  |               | X            | X              |                |
| 9  |               | X            |                | X              |
| 10 |               |              | X              | X              |

將一份份調和物置於 60℃，密封之透明玻璃瓶中 10

天。此不尋常之高溫係選擇用來加強區別調和物。檢查溶液之視覺面向及顏色。

下列樣本以最佳穩定性分級可觀察到（以最佳穩定性開始）： $7 > 10 > (4 \& 9) > (1 \& 5 \& 6) > 2 > (3 \& 8)$ 。分析結果顯示出所有含 NaMET 之調和物（即，4、7、9 及 10）具優秀之羅匹尼羅穩定性。當將 NaMET 與其他作用劑一起使用時，根據目視檢查，羅匹尼羅之穩定性增加。將 NaMET 與 ProGL、BHT 及 EDTA 一起使用時可觀察到一些協同效果。

這些結果指出本發明之調和物提供穩定、藥學上可接受之羅匹尼羅調和物。

進一步之穩定性試驗可，例如，依下述進行。將一份份調和物獨立置於室溫中，在加速條件（ $\sim 40^{\circ}\text{C}$ ）及冷藏條件下。測試調和物之綜合穩定性及/或個別成分之穩定性（如：在第 0、7、14、21、28、90、180 天（ $\pm 1$  天））。將各調和物複製三份在各評估日試驗。

另外，將一份份調和物在多種不同之容器中測試，例如：鋁箔包、薄板狀之可摺疊的管、小瓶及/或計量之劑量遞送裝置。

## 實例 10

### 皮膚刺激之研究

首先在標準動物模型中測試由本發明之羅匹尼羅調和物所引起之皮膚刺激程度。例如：利用經過修改之 Draize

刺激實驗計劃（見，如：Balls, M, et al., “The EC/HO international validation study on alternatives to the Draize eye irritation test,” Toxicology In Vitro 9:871-929(1995); Draize J, et al., “Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes,” J Pharmacol Exp Ther 82: 377-390(1944); and CEC, Collaborative Study on the Evaluation of Alternative Methods to the Eye Irritation Test. Doc.I/632/V/E/1/131/91 Part I and II(2001)）在兔子中進行皮膚刺激研究。

欲測試之調和物包括，例如：羅匹尼羅游離鹼（一或多種濃度）、羅匹尼羅 HCl（一或多種濃度）或其組合之不同調和物，其中，本發明調和物之上述鑑定成分（如：不同比例之醇/水、改變用於醇/水溶劑中之醇、不同類型及濃度之共溶劑、不同類型及濃度之滲透增強劑、不同類型及濃度之抗氧化劑、不同類型及濃度之增稠劑）及/或條件（如：pH 及用於貯存不同期間之組成物）可有所變化。通常係使用礦物油作為陰性對照組。

名次治療之平均主要刺激分數係根據所選實驗計劃加以計算。

初步指標（例如：上述之 pH 之效果、實例 2 及劑量效果、實例 4）顯示出使用本發明調和物經皮投服羅匹尼羅時所面臨之刺激為最小。

## 實例 11

## 活體內人類經皮滲透作用之研究

利用標準臨床程序評估使用本發明之羅匹尼羅凝膠調和物進行治療性施藥之經皮遞送效能。例如：選擇典型之代表不同年齡、種族及性別的健康人類參加者。提供羅匹尼羅凝膠調和物由參加者每日施用在皮膚表面上。在預先選擇之期間（如：每小時、數日、每日）抽血以測定羅匹尼羅之血液濃度。血漿中之羅匹尼羅濃度係藉標準程序（如：“Liquid chromatographic determination of 4-(2-di-N, N-propylaminoethyl)-2-(3H)-indolone in rat, dog, and human plasma with ultraviolet detection,” Swagzcdis, J.E., et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 75 (1), pages 90-91(1986)）來測定。經由繪出在預先選擇之期間（如：數日或數週）內之羅匹尼羅血液濃度對經過時間之圖形來測定使用本發明調和物之羅匹尼羅治療性濃度。

或者，或另外地，亦可測定羅匹尼羅或相關代謝物之尿液濃度（“Application of thermospray liquid chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the identification of cynomolgus monkey and human metabolites of SK&F 101468, a dopamine D2 receptor agonist,” Beattie, I.G., et al., Journal of Chromatography (1989), Volume 474(1), pages 123-138(1988)）。

或者，或另外地，在人類參加者中評估羅匹尼羅對，例如：巴金森氏症之療效，以及遞送方法之副作用（如：皮膚刺激）及與口服羅匹尼羅相關之已知副作用（如：不自主之動作、暈眩、困倦、疲勞過度、頭痛、胃部不適、胃灼熱、嘔吐、便秘、頻尿、口乾、性能力降低、幻覺、昏倒、體溫高、肌肉僵硬、困惑、排汗增加、心跳不規則、胸痛、足、踝或小腿部水腫、似感冒或流感之症狀、視力改變及/或在進食、談話時或其他活動中睡著）。這類臨床試驗可包括，例如：與藉由標準之口服遞送羅匹尼羅進行之治療相比較（見如“Dosing with ropinirole in a clinical setting,” Korczyn, A. D., et al., Acta Neurol. Scand. Volume 106, pages 200-204(2002)）。

## 實例 12

### 經皮羅匹尼羅之藥物動力學

利用 1.5%游離鹼當量之凝膠進行相 1 之臨床試驗以測定經由如實例 11 中所描述之經皮途徑遞送之羅匹尼羅的藥物動力學。此相 1 之研究為單一中心、開放標示之研究。此研究包含口服給予 IR 羅匹尼羅一天，再接續清洗期，然後隨機分佈。將個體以相等機會隨機分配接受三種攝生法之一，該攝生法係每日施用羅匹尼羅經皮凝膠共 5 天。該凝膠調和物含有在氫醇凝膠基質中之 1.71%鹽酸羅匹尼羅（以游離鹼當量表示為 1.5%羅匹尼羅）。在 30 位個體中進行此研究。在篩選及基線程序後讓合格之個體加

入研究。治療法 A 後接續至少 4 天之清洗期，然後每日一次施用治療法 B、C 或 D 共 5 天。

治療法 A：一天每隔 6 小時口服 3 次立即釋外型羅匹尼羅 0.25 毫克。

治療法 B：將 55 微升含 0.75 毫克羅匹尼羅之羅匹尼羅經皮凝膠塗敷在肩膀或腹部之 3x3 公分面積上。

治療法 C：將 220 微升含 3.0 毫克羅匹尼羅之羅匹尼羅經皮凝膠塗敷在肩膀或腹部之 6x6 公分面積上。

治療法 D：將 220 微升含 3.0 毫克羅匹尼羅之羅匹尼羅經皮凝膠塗敷在肩膀或腹部之 8.5x8.5 公分面積上。

在給藥前及口服 IR 羅匹尼羅劑量後 72 小時內之特定時間點、敷用羅匹尼羅經皮凝膠前及敷用羅匹尼羅經皮凝膠之第 1 天及第 5 天的給藥後 24 小時內（第 8 天及第 12 天）、第二、三及四次施用凝膠治療法之給藥前（第 9、10 及 11 天）及最後一次給藥後 96 小時（第 13 至 16 天）收集血液樣本，以測定血漿羅匹尼羅之濃度。

不同治療法後之血漿羅匹尼羅的平均濃度-時間略圖繪於第 14 及 15 圖中。

從第 13 圖中之預測數據及第 15 圖中之實驗數據中可知本發明之劑型可在延長之時間內遞送羅匹尼羅，如此，一天投服一次藥物是可行的。再者，相對於使用口服劑型一天給藥數次（如：一天三次），本發明劑型所提供之較低的  $C_{max}$  對  $C_{min}$  比例（穩定狀態時）以及較慢之  $C_{max}$  與  $C_{min}$  間之擺動（在穩定狀態時）可使以本發明之劑型治療

之個體的血漿濃度更固定。

### 實例 13

#### 皮膚刺激性及感覺研究

利用如實例 10 中所描述之修改的 Draize 量尺評估目前臨床之經皮羅匹尼羅 HCl 調和物的局部刺激性。數據指出本調和物之局部耐受性為可接受的且支持將此調和物用於人類。將至多 5%之羅匹尼羅 HCl 凝膠每日一次敷用在 Hanford 小型豬上共 14 天僅產生輕微之刺激性。另外，根據在天竺鼠上所誘出者（加有及不加有完全弗氏佐劑（Freund's complete adjuvant））及以 5%羅匹尼羅 HCl 挑戰，羅匹尼羅 HCl 被歸類為溫合之致敏劑。

本技藝之技術熟習人士可清楚明白在不悖離本發明之精神及範圍的情況下，上述之較佳體系可具有多種不同之修改及變化。這類修改及變化係在本發明之範圍內。

#### 【圖式簡單說明】

第 1 圖為實例 1 中所描述之利用調和物進行滲透分析所產生之通量的數據。

第 2 圖呈現來自第 1 圖中所示之滲透分析的質量平衡回復數據。

第 3 圖為實例 2 中所描述之在 24 小時滲透期內利用調和物所遞送之羅匹尼羅的絕對動態遞送略圖之數據。

第 4A 圖呈現與羅匹尼羅之理論性離子化略圖相較下之羅匹尼羅遞送略圖。第 4B 圖呈現羅匹尼羅之實驗性離

子化略圖。

第 5 圖為實例 4 中所描述之在 24 小時滲透期內利用調和物所遞送之羅匹尼羅的絕對動態遞送略圖之數據。

第 6 圖為實例 5 中所描述之在 24 小時滲透期間內利用調和物所遞送之羅匹尼羅的絕對動態遞送略圖之數據。

第 7 圖為實例 5 中所描述之調和物在 24 小時滲透期內遞送之羅匹尼羅的即時通量之結果。

第 8 圖為實例 6 中所描述之調和物在 24 小時滲透期內遞送之羅匹尼羅的生物可利用性之數據。繪出之數據顯示羅匹尼羅滲透作用之相關動態略圖。

第 9 圖呈現相關於羅匹尼羅之表觀離子化略圖之經皮遞送的羅匹尼羅之數據。

第 10 圖呈現實例 7 中所描述之調和物在 24 小時滲透期內之絕對動態遞送略圖的數據。

第 11 圖呈現實例 7 中所描述之調和物在 24 小時滲透期內之羅匹尼羅通量的數據。

第 12 圖呈現顯示在 1 週內連續 5 天每日口服三次羅匹尼羅後之預測的血漿濃度的模型結果。

第 13 圖呈現顯示在 1 週內連續 5 天每日經皮投服羅匹尼羅 1 次後之預測的血漿濃度的模型結果。

第 14 圖為在第 1 天內以羅匹尼羅治療後之血漿羅匹尼羅的確實略圖。

第 15 圖為以羅匹尼羅治療 5 天後之血漿羅匹尼羅的確實略圖。

## 五、中文發明摘要

發明之名稱：羅匹尼羅(Ropinirole)的藥學組成物及彼之使用方法

本發明包含用於遞送藥物吲哚酮（如：羅匹尼羅（ropinirole））或其藥學上可接受之鹽的組成物。此組成物可為，如：適合經皮給藥之凝膠。本發明之組成物通常包含氫醇載體、一或多種抗氧化劑及一或多種緩衝劑，其中該凝膠之 pH 通常係介於約 pH7 及約 pH9 之間。該組成物可包含其他成分，例如：該氫醇載體可進一步包含額外之溶劑、抗氧化劑、共溶劑、滲透增強劑、緩衝劑及/或膠化劑。該組成物可用來治療多種不同之神經病症。

## 六、英文發明摘要

發明之名稱：

### **Pharmaceutical Compositions of Ropinirole and Methods of Use Thereof**

The present invention comprises compositions for pharmaceutical drug delivery of an indolone (e.g., ropinirole), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The composition may, for example, be a gel suitable for transdermal application. The compositions of the present invention typically comprise a hydroalcoholic vehicle, one or more antioxidant, and one or more buffering agent, wherein the pH of the gel is usually between about pH 7 and about pH 9. The compositions may include further components, for example, the hydroalcoholic vehicle may further comprise additional solvent(s), antioxidant(s), cosolvent(s), penetration enhancer(s), buffering agent(s), and/or gelling agent(s). The compositions may be used for the treatment of a variety of neurological disorders.

## 十、申請專利範圍

1. 一種用於遞送藥物之凝膠，其包含：

治療上有效量之羅匹尼羅（ropinirole）或其藥學上可接受之鹽；

一種主要載體，其包含水與至少一種短鏈醇之混合物

；

至少一種抗氧化劑；及

至少一種緩衝劑，其中（i）該凝膠之 pH 係介於約 pH7 及約 pH8.5 之間，且（ii）該凝膠適合施用在皮膚表面上。

2. 一種用於遞送藥物之組成物，其包含：

在氫醇載體中之治療上有效量之羅匹尼羅或其藥學上可接受之鹽，此氫醇載體包含水、短鏈醇及至少一種緩衝劑，其中（i）該組成物之 pH 係介於約 pH7 及約 pH8.5 之間，（ii）在氫醇載體中之羅匹尼羅通過皮膚之經皮通量係大於在實質上為相等 pH 之水溶液中之相等濃度羅匹尼羅於實質上相等之期間內的經皮通量，且（iii）該皮膚為流速控制膜。

3. 一種用於遞送藥物之組成物，其包含：

在氫醇載體中之治療上有效量之羅匹尼羅或其藥學上可接受之鹽，此氫醇載體包含水及短鏈醇，其中（i）與在具有約 pKa 9.7 之水中的羅匹尼羅之理論值 pKa 相較下，該羅匹尼羅具有約 8.0 或更低之表觀 pKa，且（ii）該組成物係調配成用於施用在皮膚表面上。

4. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之組成物，其中該組成物係調配成凝膠形式。

5. 如申請專利範圍第 1 項之凝膠，其中該羅匹尼羅為游離鹼羅匹尼羅。

6. 如申請專利範圍第 1 項之凝膠，其中該藥學上可接受之鹽為羅匹尼羅 HCl。

7. 如申請專利範圍第 1 項之凝膠，其中該短鏈醇係選自：乙醇、丙醇、異丙醇及其混合物。

8. 如申請專利範圍第 1 項之凝膠，其中該主要載體進一步包含非揮發性溶劑。

9. 如申請專利範圍第 1 項之凝膠，其中該凝膠包含選自經改質之纖維素及膠的膠化劑。

10. 如申請專利範圍第 1 項之凝膠，其進一步包含滲透增強劑。

11. 如申請專利範圍第 10 項之凝膠，其中該滲透增強劑為二乙二醇單乙醚與肉豆蔻醇之混合物，此混合物中之二乙二醇單乙醚與肉豆蔻醇的比例分別為 5：1（重量/重量）。

12. 如申請專利範圍第 4 項之組成物，其中該羅匹尼羅為游離鹼羅匹尼羅。

13. 如申請專利範圍第 4 項之組成物，其中該藥學上可接受之鹽為羅匹尼羅 HCl。

14. 如申請專利範圍第 4 項之組成物，其中該短鏈醇係選自：乙醇、丙醇、異丙醇及其混合物。

15. 如申請專利範圍第 4 項之組成物，其中該主要載體進一步包含非揮發性溶劑。

16. 如申請專利範圍第 4 項之組成物，其中該凝膠包含選自經改質之纖維素及膠的膠化劑。

17. 如申請專利範圍第 4 項之組成物，其進一步包含滲透增強劑。

18. 如申請專利範圍第 17 項之組成物，其中該滲透增強劑為二乙二醇單乙醚與肉豆蔻醇之混合物，此混合物中之二乙二醇單乙醚與肉豆蔻醇的比例分別為 5：1（重量/重量）。

19. 如申請專利範圍第 4 項之組成物，其進一步包含抗氧化劑。

20. 如申請專利範圍第 1 項之凝膠，其中該抗氧化劑包含偏二亞硫酸鈉。

21. 如申請專利範圍第 19 項之組成物，其中該抗氧化劑包含偏二亞硫酸鈉。

22. 如申請專利範圍第 1 項之凝膠，其中該緩衝劑包含三乙醇胺。

23. 如申請專利範圍第 1 項之凝膠，其中該羅匹尼羅或其藥學上可接受之鹽之治療上有效量係介於約 0.5 至約 10 重量%之羅匹尼羅游離鹼當量；

該主要載體包含介於約 10 至約 60 重量%之水、介於約 30 至約 70 重量%之乙醇、介於約 10 至約 60 重量%之丙二醇及介於約 0.1 至約 10 重量%之二乙二醇單乙醚與肉

豆蔻醇之 5 : 1 (重量對重量) 混合物，其中該主要載體係以介於約 0.5 至約 3 重量 % 之羥丙基纖維素膠化；

該抗氧化劑包含介於約 0.01 至約 1 重量 % 之偏二亞硫酸鈉；且

該緩衝劑包含介於約 1 至約 10 重量 % 之三乙醇胺，其中該凝膠之 pH 係介於約 pH7 及約 pH8.5 之間。

24. 一種容器，其包含內及外表面，其中該申請專利範圍第 1 或 4 項之凝膠係包含在容器之內表面內，且其中該容器係選自單位劑量及複數劑量容器。

25. 一種製造用於遞送藥物之凝膠的方法，其包含將下列成分混合以產生均勻之凝膠，其中該凝膠之 pH 係介於約 pH7 及約 pH8.5 之間：

治療上有效量之羅匹尼羅或其藥學上可接受之鹽；

一種主要載體，其包含水、至少一種短鏈醇及至少一種膠化劑；

至少一種抗氧化劑；及

至少一種緩衝劑；

以提供適合藥學遞送羅匹尼羅之凝膠。

26. 一種用於將羅匹尼羅遞送至個體之劑型，其包含：

一個羅匹尼羅劑量，其中該劑型係加以構型以提供 (i) 以每日給藥一次來穩定遞送羅匹尼羅，及 (ii) 當個體之羅匹尼羅血漿濃度在穩定狀態 ( $C_{ss}$ ) 時，穩定狀態之  $C_{max}/C_{min}$  比係少於約 1.75。

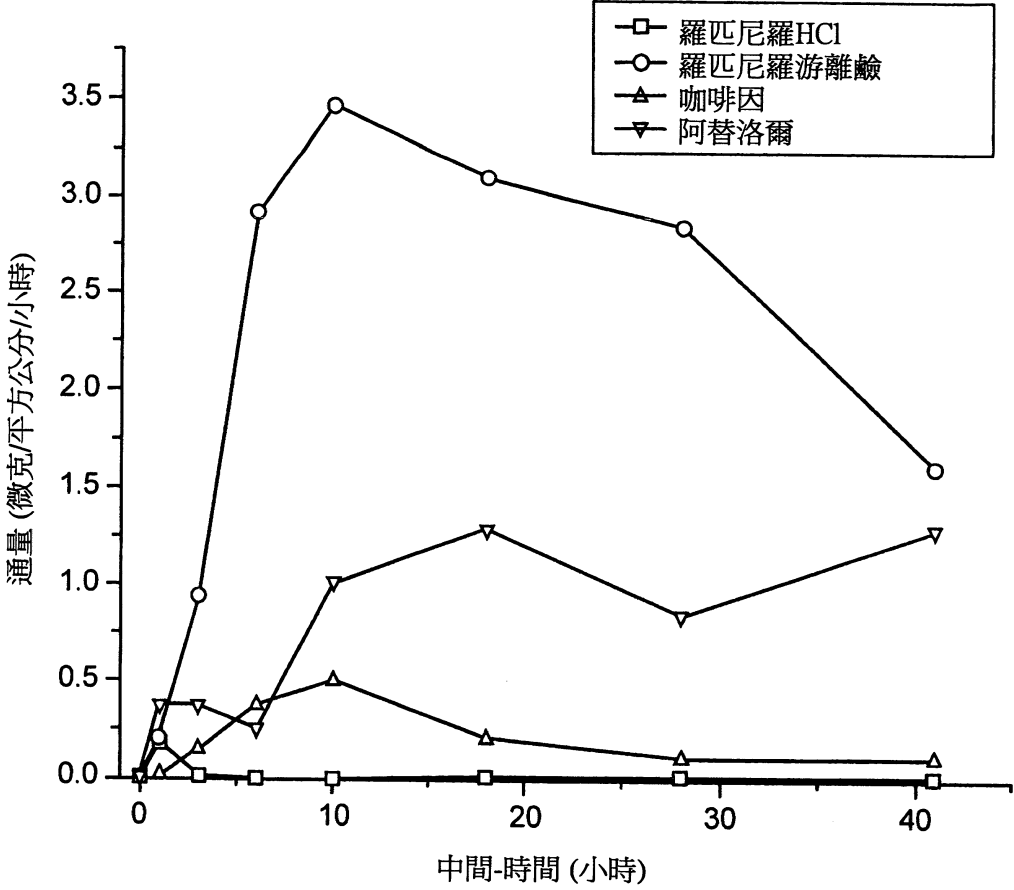
27. 一種用於將羅匹尼羅遞送至個體之劑型，其包含：

一個羅匹尼羅劑量，其中該劑型係加以構型以提供（  
i）以每日給藥一次來穩定遞送羅匹尼羅，及（ii）當個體之羅匹尼羅血漿濃度在穩定狀態（ $C_{ss}$ ）時， $C_{max}$  至  $C_{min}$  之穩定擺動係超過約 8 小時。

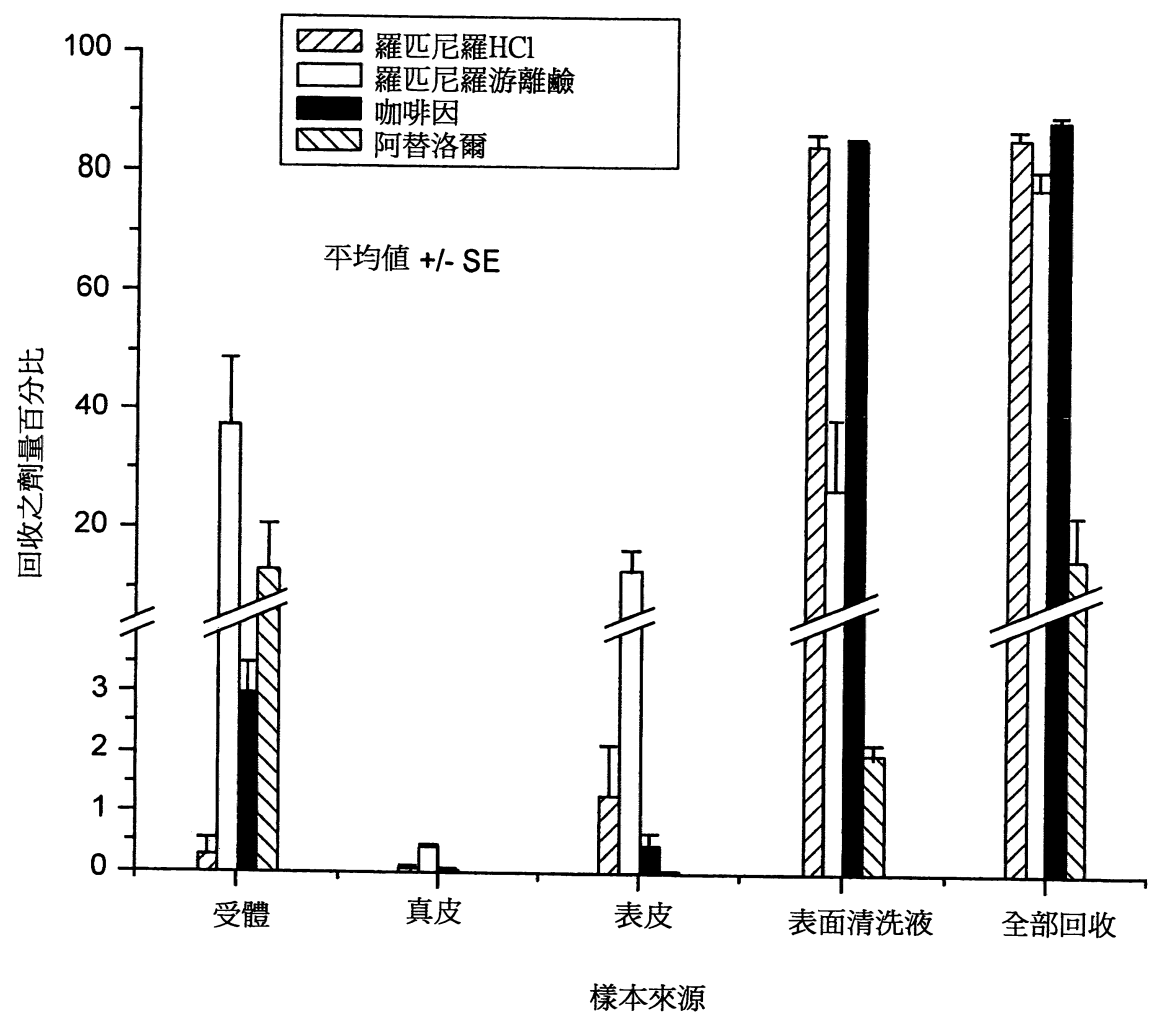
28. 如申請專利範圍第 26 或 27 項之劑型，其中該劑型包含具有介於約 0.5 至約 10 重量 % 之羅匹尼羅游離鹼當量的羅匹尼羅劑量，且該劑型為用於非封閉性、經皮遞送藥物之藥學組成物。

29. 如申請專利範圍第 26 或 27 項之劑型，其係用於製備用於治療運動障礙之藥物。

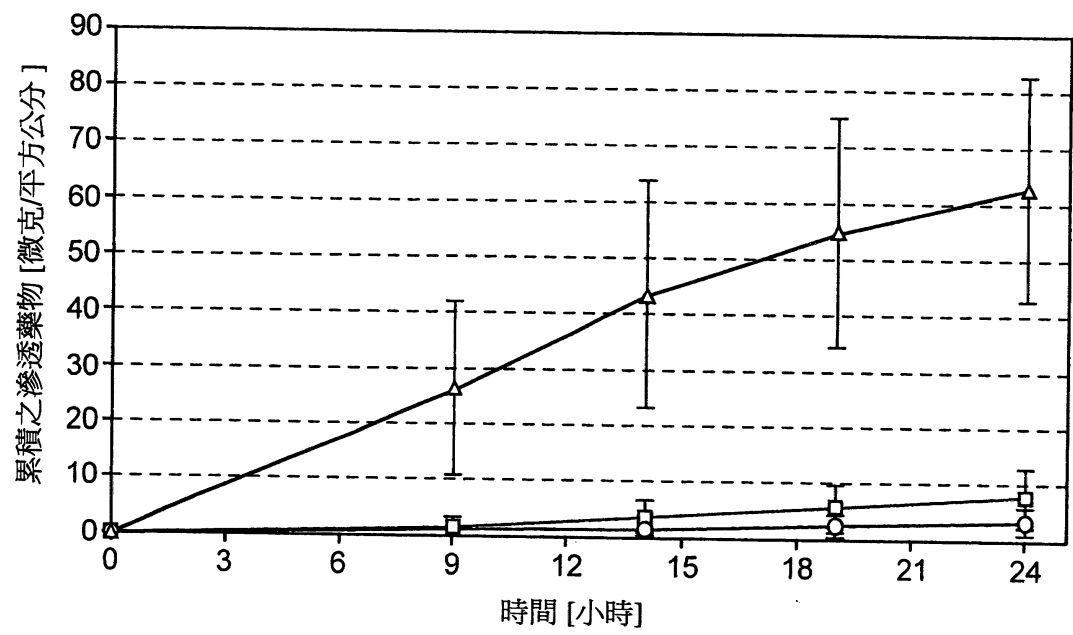
第1圖



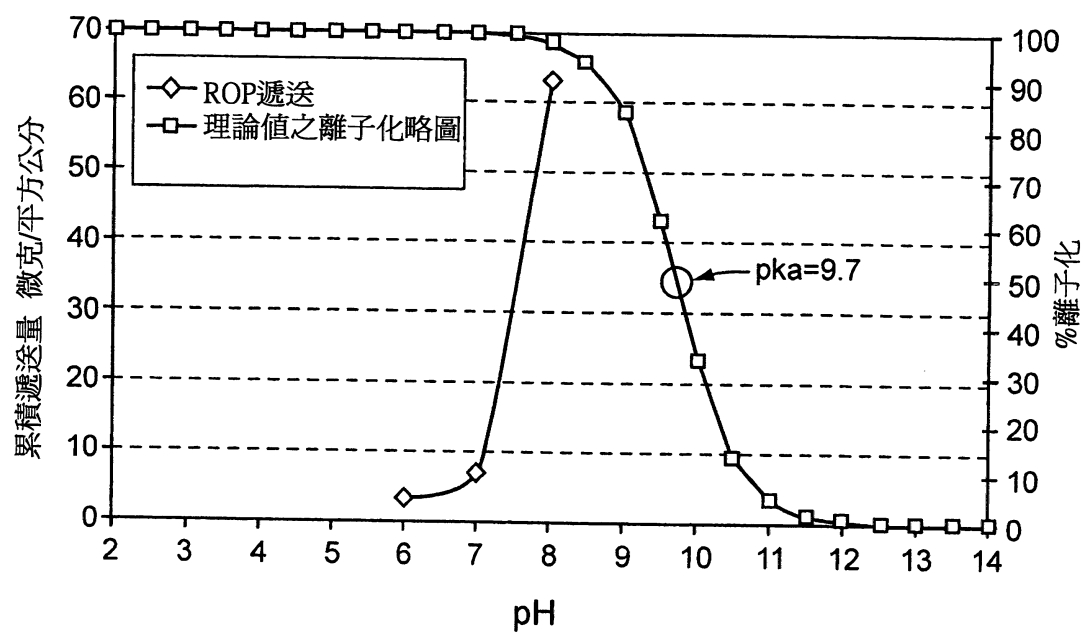
第2圖



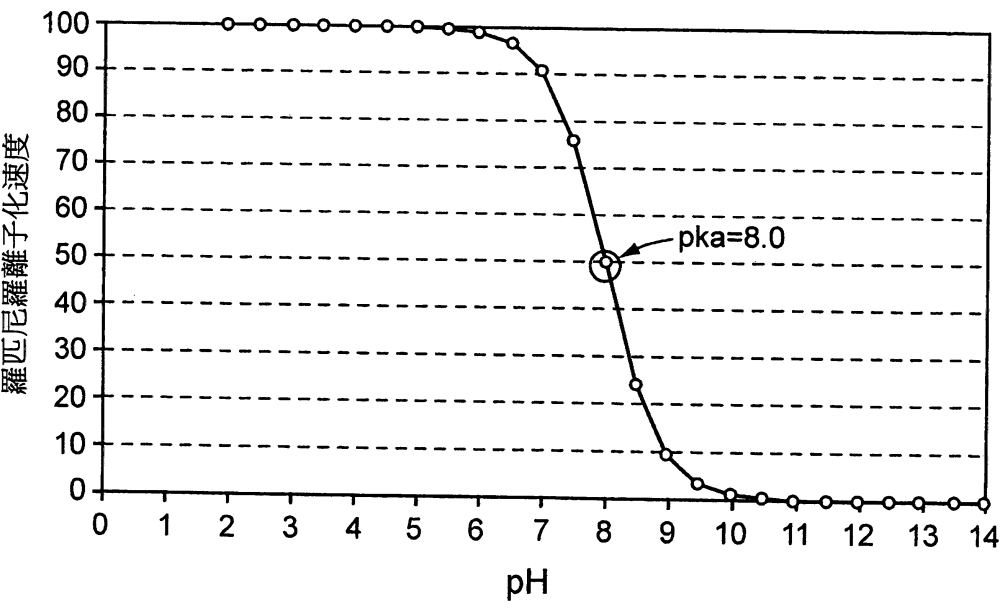
第3圖



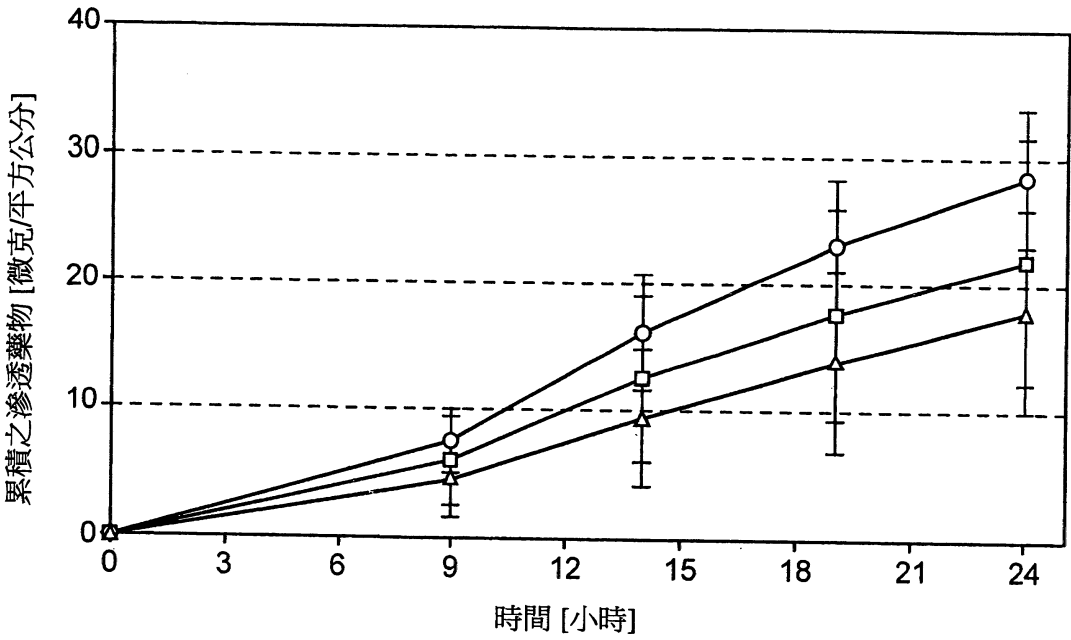
第4A圖



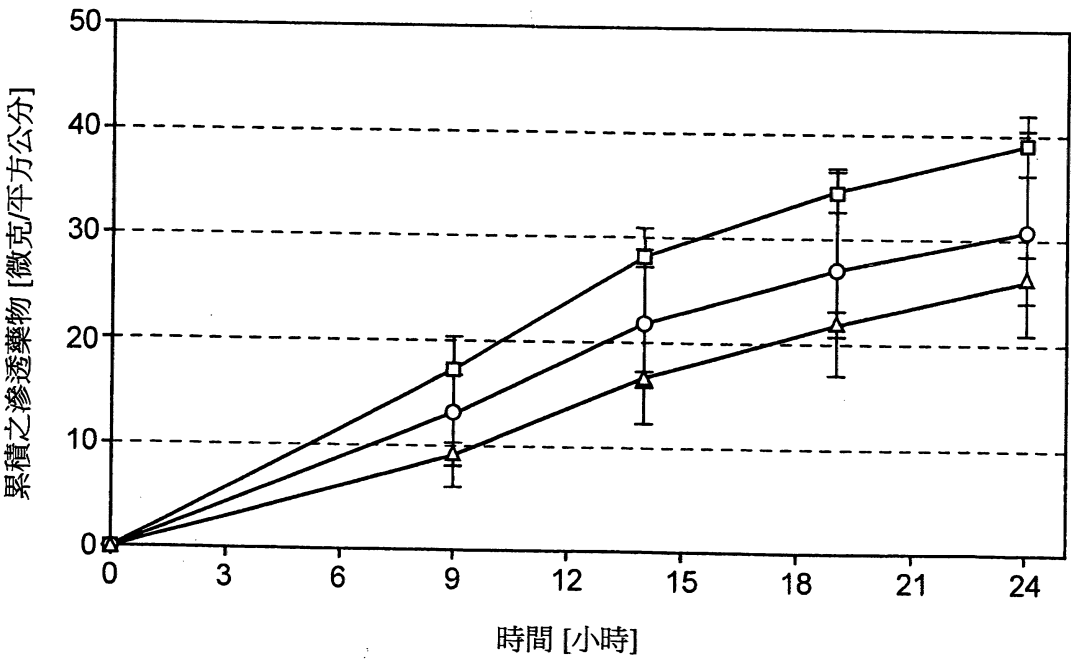
第4B圖



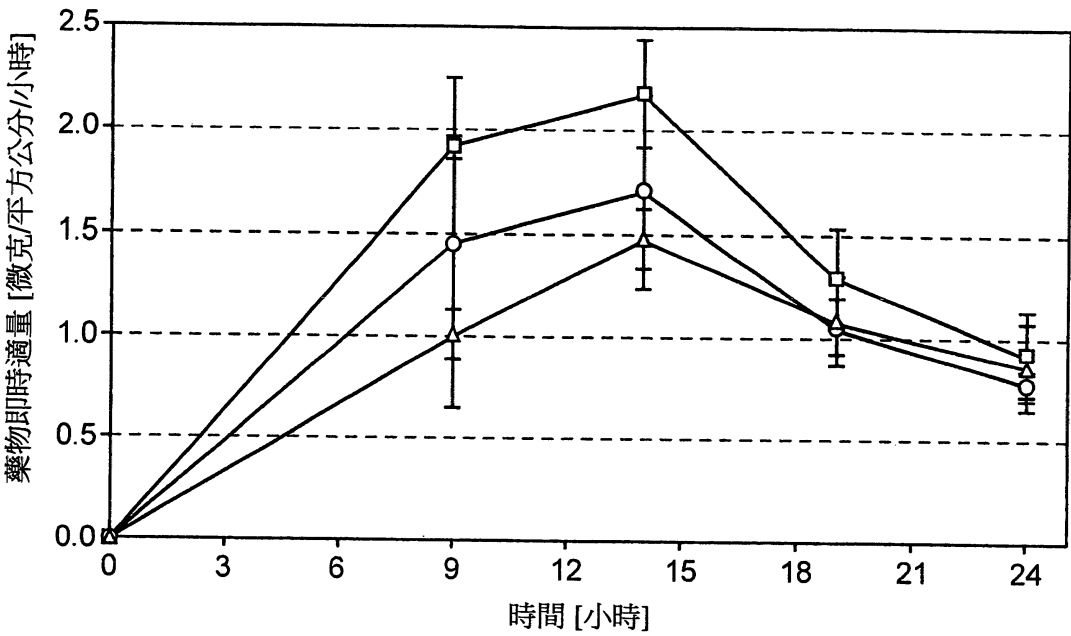
第5圖



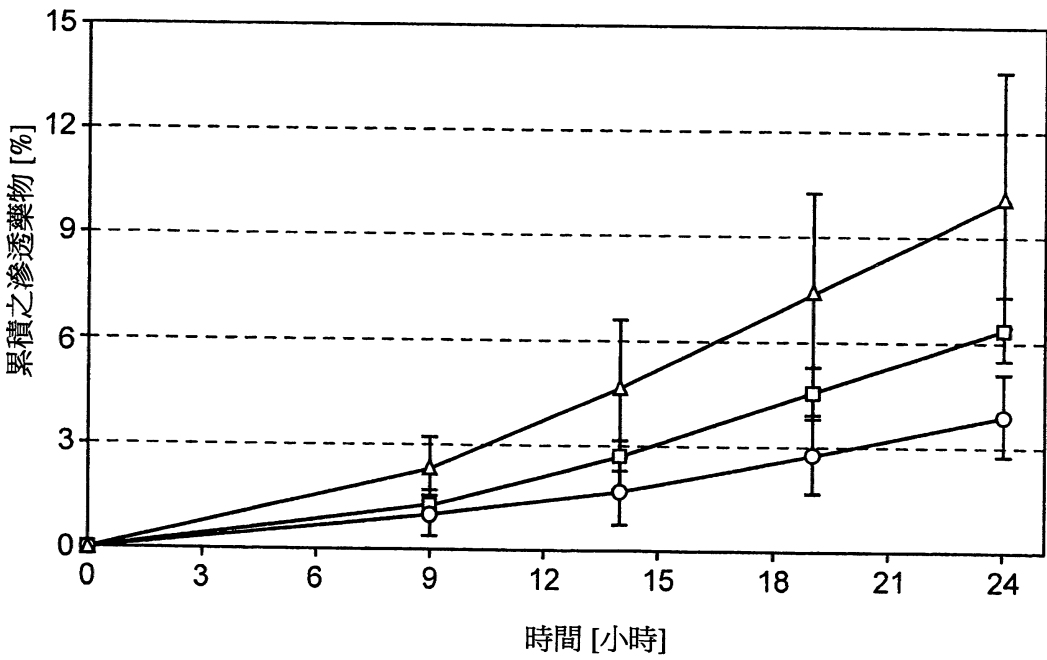
第6圖



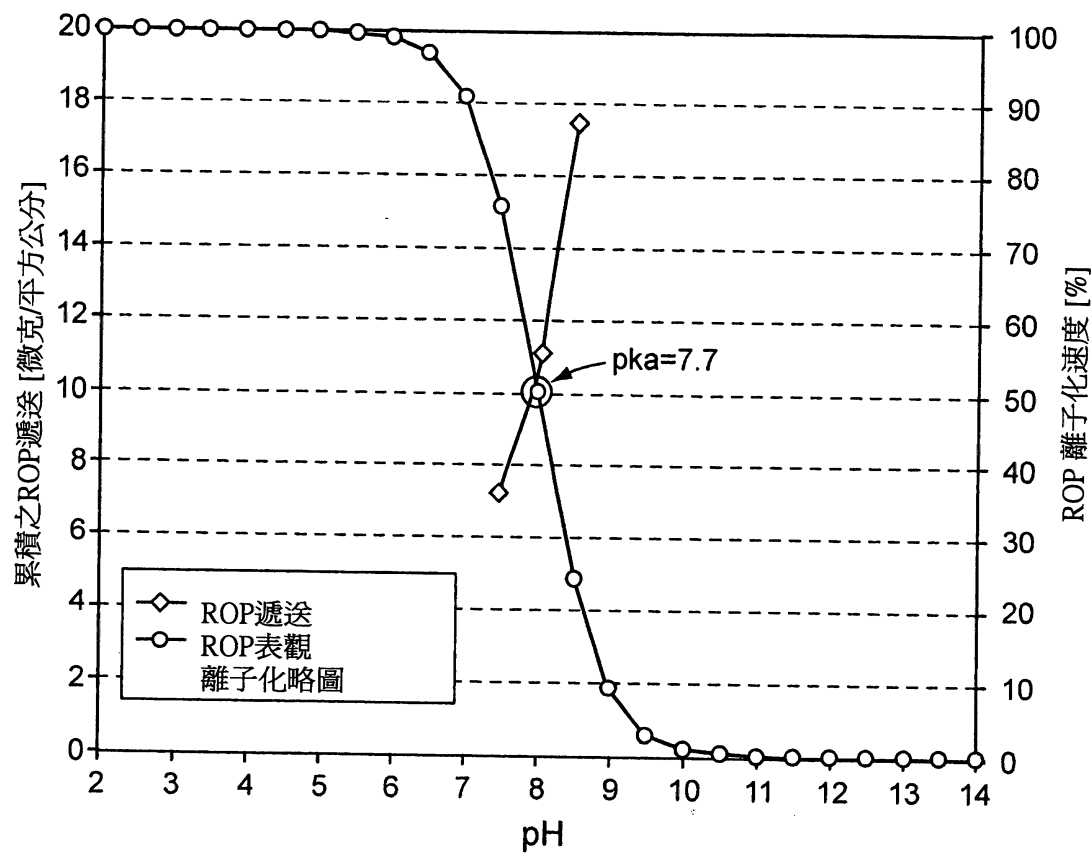
第7圖



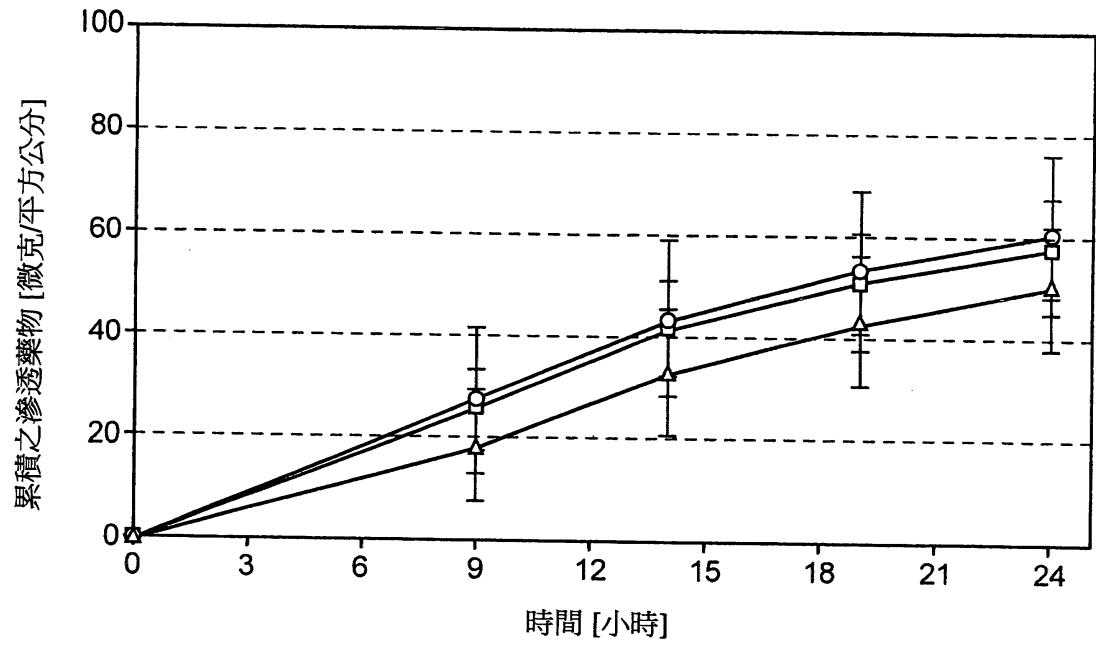
第8圖



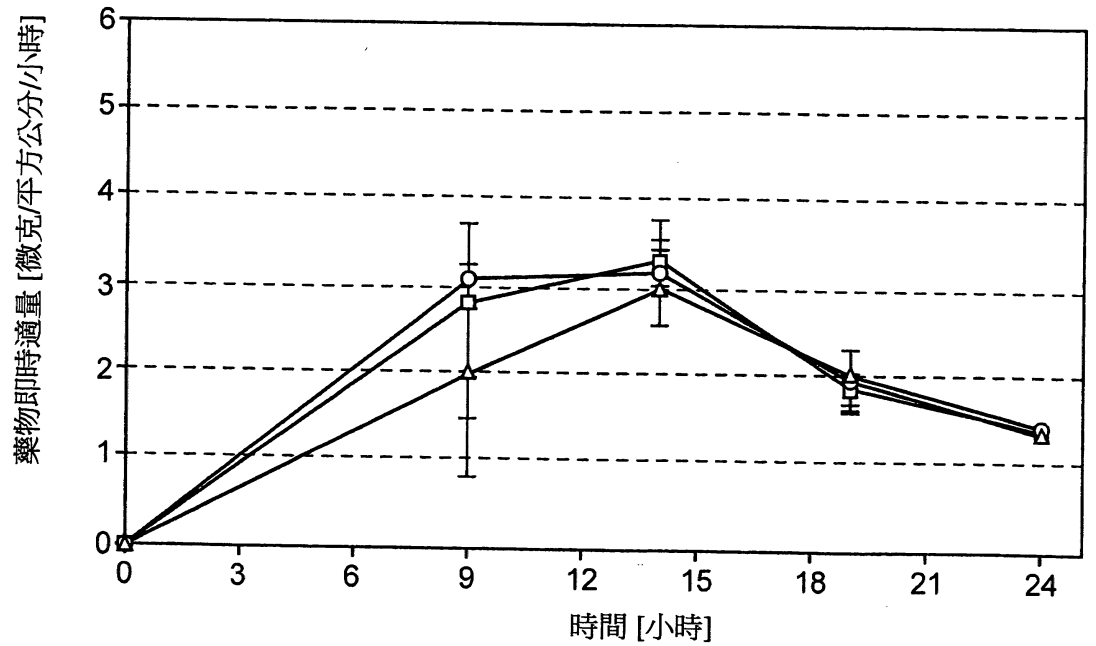
第9圖



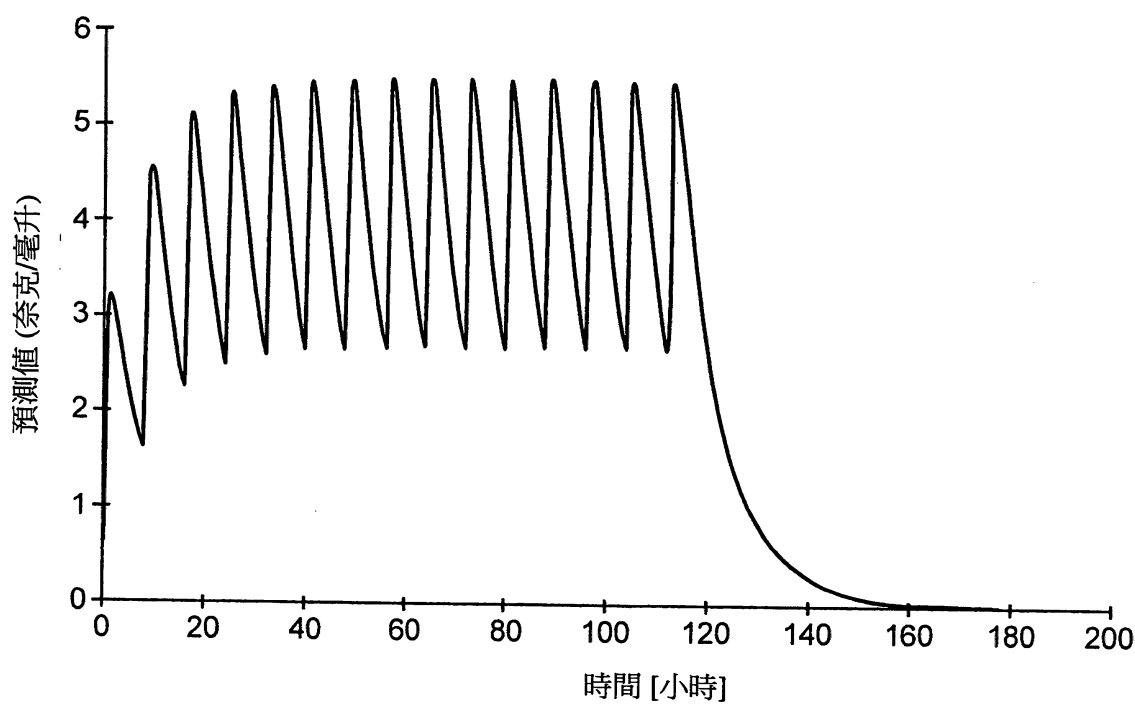
第10圖



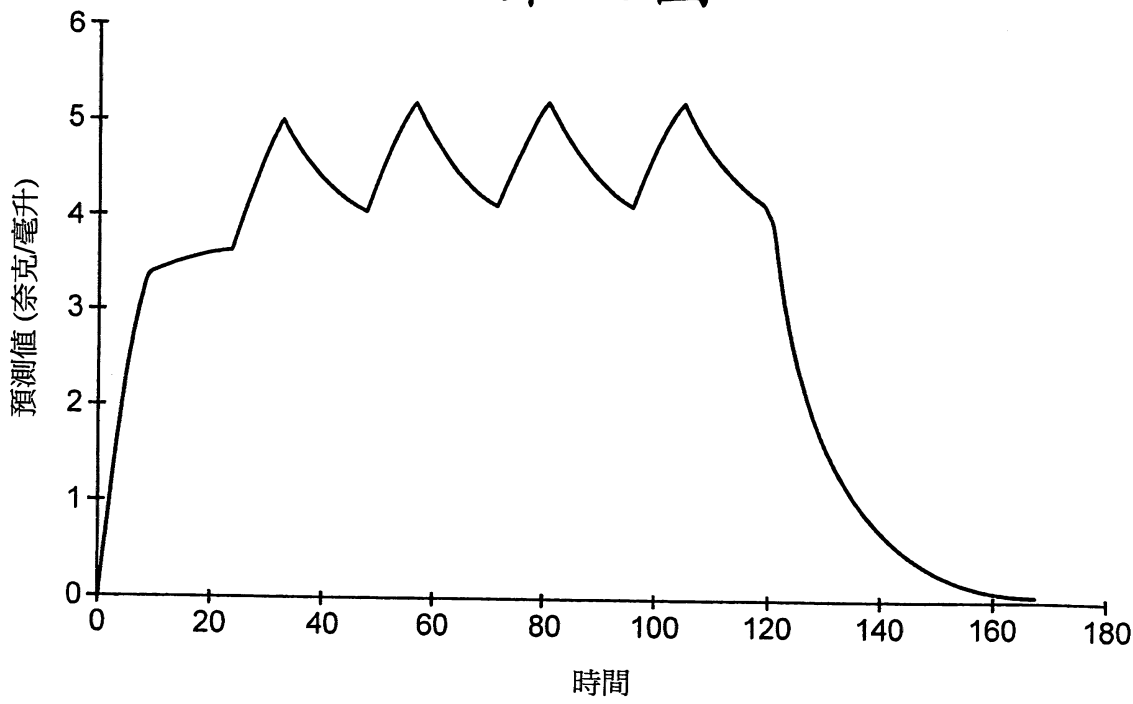
第11圖



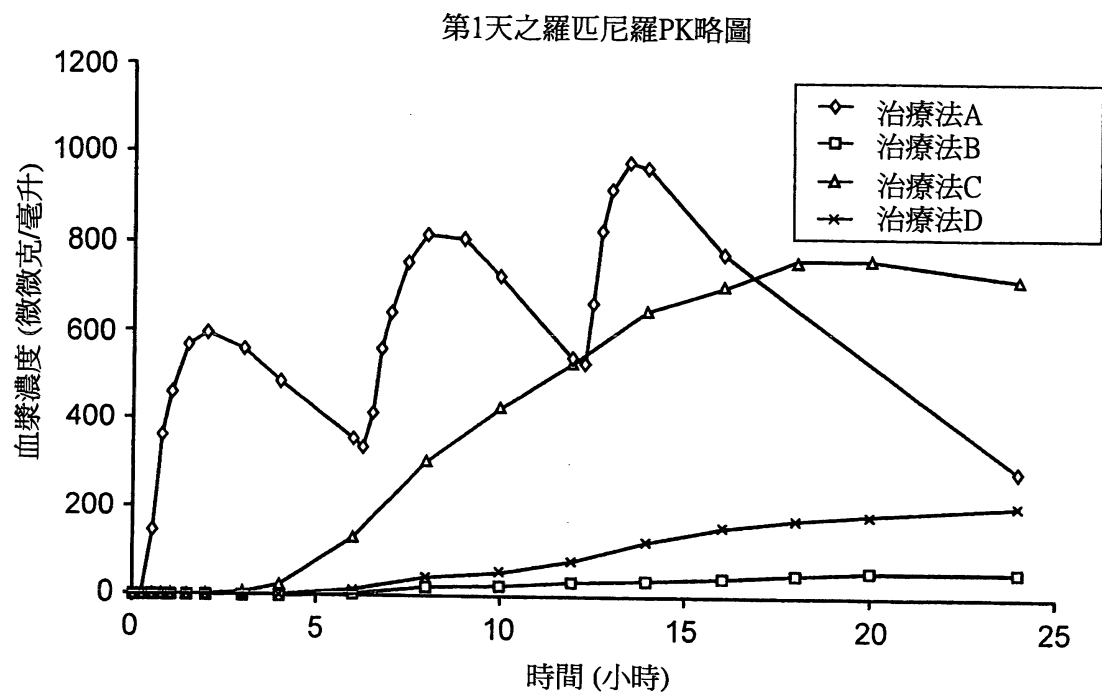
第12圖



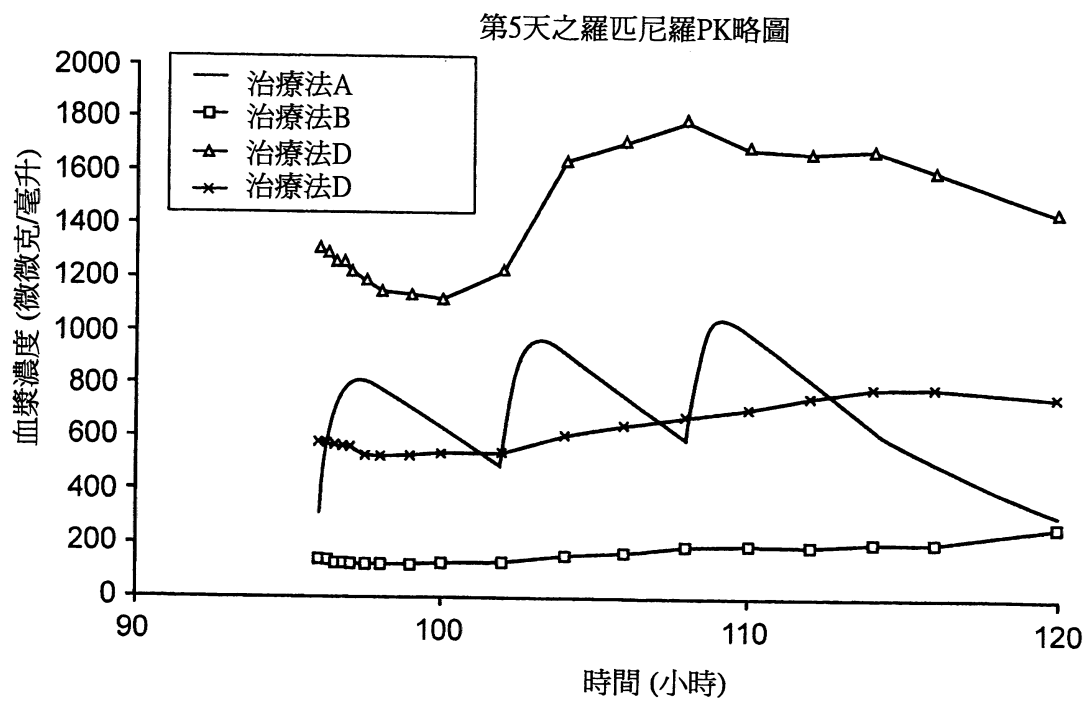
第13圖



第14圖



第15圖



七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第 (1) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無