



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200948401 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：097141712

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 10 月 30 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/70 (2006.01)

A61K9/06 (2006.01)

A61K31/4535 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/05/30

美國

61/057,748

2008/09/23

美國

12/236,392

(71)申請人：帝國製藥美國股份有限公司 (美國) TEIKOKU PHARMA USA, INC. (US)

美國

千壽美國公司 (美國) SENJU USA, INC. (US)

美國

(72)發明人：山地正博 YAMAJI, MASAHIRO (JP)；彭皮拉帕 艾德查拉 PONGPEERAPAT, ADCHARA (TH)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：2 共 28 頁

(54)名稱

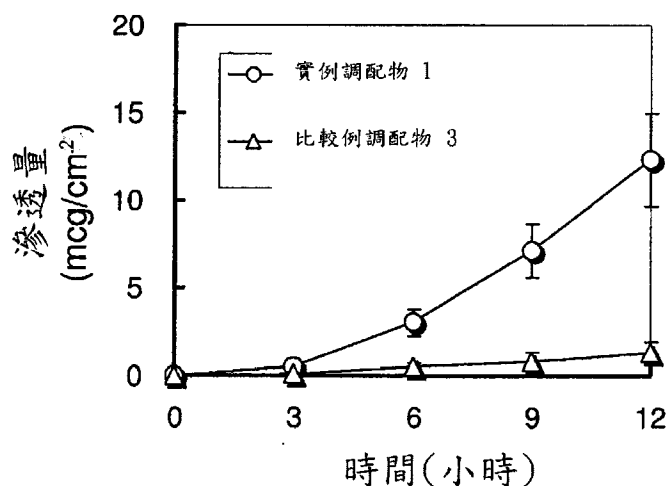
可多替芬 (ketotifen) 經皮藥物傳遞系統及治療眼睛疾病之方法

KETOTIFEN TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS AND METHODS FOR TREATING OPHTHALMIC DISEASE

(57)摘要

本發明提供一種可多替芬(ketotifen)經皮藥物傳遞系統。在某些具體例中，該系統包括一承載層以及一設置在該承載層上的糊膏層，其中該糊膏層含有可多替芬自由鹼。本發明亦提供利用該傳遞系統的方法，例如治療眼睛疾病的方法，以及含有該傳遞系統的套組。

大鼠活體外滲透測驗





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200948401 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：097141712

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 10 月 30 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/70 (2006.01)

A61K9/06 (2006.01)

A61K31/4535 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/05/30

美國

61/057,748

2008/09/23

美國

12/236,392

(71)申請人：帝國製藥美國股份有限公司 (美國) TEIKOKU PHARMA USA, INC. (US)

美國

千壽美國公司 (美國) SENJU USA, INC. (US)

美國

(72)發明人：山地正博 YAMAJI, MASAHIRO (JP)；彭皮拉帕 艾德查拉 PONGPEERAPAT, ADCHARA (TH)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：2 共 28 頁

(54)名稱

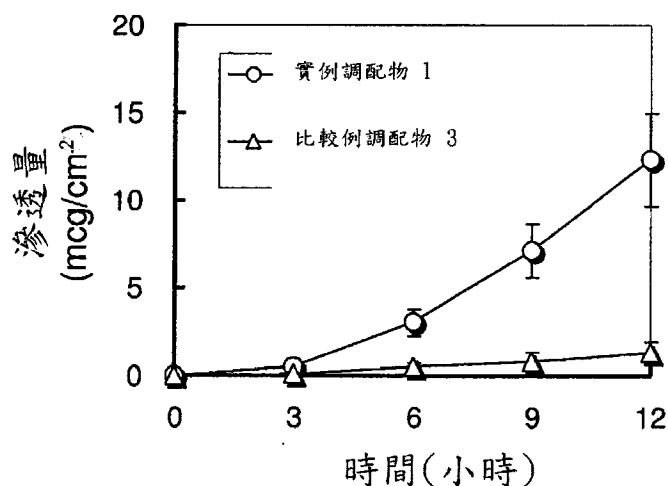
可多替芬 (ketotifen) 經皮藥物傳遞系統及治療眼睛疾病之方法

KETOTIFEN TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS AND METHODS FOR TREATING OPHTHALMIC DISEASE

(57)摘要

本發明提供一種可多替芬(ketotifen)經皮藥物傳遞系統。在某些具體例中，該系統包括一承載層以及一設置在該承載層上的糊膏層，其中該糊膏層含有可多替芬自由鹼。本發明亦提供利用該傳遞系統的方法，例如治療眼睛疾病的方法，以及含有該傳遞系統的套組。

大鼠活體外滲透測驗



六、發明說明：

相關申請案之交互參照

依據 35 U.S.C.§119(e)此法條，本申請案主張以 2008 年 5 月 30 日提出申請之美國專利暫時申請案第 61/057,748 號的申請日作為優先權日；該件暫時申請案的揭露內容併入本說明書中以為參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明提供一種可多替芬(ketotifen)經皮藥物傳遞系統。在某些具體例中，該系統包括一承載層以及一設置在該承載層上的糊膏層，其中該糊膏層含有可多替芬自由鹼。本發明亦提供利用該傳遞系統的方法，例如治療眼睛疾病的方法，以及含有該傳遞系統的套組。

【先前技術】

導言

經皮藥物傳遞系統亦被稱為經皮敷片或皮膚敷片，乃是放置於皮膚上令藥物傳遞經過皮膚的摻藥黏著性敷片。經皮敷片係藉由透皮吸收作用來傳遞藥物，而透皮吸收作用乃是經由未破損的皮膚來吸收物質的作用。將一經皮敷片施加於皮膚上之後，敷片內所含的藥物通過或滲透皮膚，且可經由一系統性血液流動而達到其作用位址。任擇地，可將經皮敷片放置於所欲治療位址上，以使得敷片內所含的藥物得以局部傳遞。

可多替芬(4,9-二氫-4-(1-甲基-4-亞哌啶基)-10H-苯並環庚[1,2-b]噻吩-10-酮)是一種用以治療過敏性結膜炎或過敏

所引起之眼部紅癢的抗組織胺和肥大細胞安定劑。通常，可多替芬係製成一由富馬酸可多替芬所構成之溶液(品牌溶液包括諾華藥廠(Novartis)所出品的薩迪特(Zaditor)以及博士倫(Bausch and Lomb)所出品的亞拉威(Alaway))。個人可
5 可利用富馬酸可多替芬的溶液調配物作為眼部滴劑，以治療過敏症狀。

【發明內容】

簡介

本發明提供一種可多替芬經皮藥物傳遞系統。在某些具體例中，該系統包括一承載層以及一設置在該承載層上的糊膏層，其中該糊膏層含有可多替芬自由鹼。本發明亦提供利用該經皮藥物傳遞系統的方法，例如治療眼睛疾病的方法。本發明亦提供含有該經皮藥物傳遞系統的套組，以供用於本發明的方法。
10

定義

「糊膏」及「糊膏層」等用語意指被散佈在一諸如布料、塑膠或其他材料之承載體表面上並被施加至一個體之皮膚表面的固體或半固體製劑。
15

「壓敏型黏著劑」、「自黏劑」及「自黏性黏著劑」等用語意指，一黏著劑在施以壓力時會形成一鍵結以使得該黏著劑黏附於一表面。通常，不需以溶劑、水或熱來活化該黏著劑。就壓敏型黏著劑而言，鍵結強度的程度與用以將黏著劑施加至表面的壓力大小成正比。
20

「皮膚表面」及「皮膚的表面」等用語意指皮膚的外

表面，包括眼瞼前表面的皮膚表面，例如但不限於上和下眼瞼前表面的皮膚表面，以及上和下眼瞼前表面的皮膚表面，以及其附近區域。眼瞼前表面被皮膚所覆蓋，而其後表面被結膜所覆蓋。

詳細敘述

本發明提供一種可多替芬經皮藥物傳遞系統。在某些具體例中，該系統包括一承載層以及一設置在該承載層上的糊膏層，其中該糊膏層含有可多替芬自由鹼。本發明亦提供利用該經皮藥物傳遞系統的方法，例如治療眼睛疾病的方法。本發明亦提供含有該經皮藥物傳遞系統的套組，以供用於本發明的方法。

在進一步詳述本發明之前，應明瞭本發明不會被圍限於所述特定具體例中，因此這些具體例理所當然地會有所變化。亦應明瞭本說明書中所使用之用語僅是用以闡述特定具體例，而非意欲作為限制，因為本發明之範圍僅會被界定在所附申請專利範圍中。

當給予一數值範圍時，應明瞭位於該範圍上、下限之間的各個中介數值(除非前後文意明確地另行指出，否則計算至該下限單位的十分之一)，以及所述範圍內之任何其他述及數值或中介數值，均囊括於本發明中。倘若所述範圍內存有任何被特定排除的限值時，則這些較小範圍之上、下限可單獨地被包括於該等較小範圍內而囊括於本發明中。當所述範圍包括限值中之一或二者時，不含有這些被包括之限值中之一或二者的範圍亦囊括於本發明中。

5 本說明書中之某些範圍以前面帶有「約」字的數值來表示。此處的「約」字係用以對後方之準確數值以及該數值之接近或近似值提供文字支持。在決定一數值是否為接近或近似於一特定載述數值時，該未被特定載述之接近或近似值依其所表示之方式來論斷可為該特定載述數值的一個實質等效值。

10 除非另有界定，否則本說明書中所使用的所有技術和科學用語均和本發明所屬技術領域中具有通常知識的人士所普遍明瞭的意義相同。現在就本發明之代表性例示方法和材料加以敘述，但是和本說明書中所述方法和材料類似或等效的任何方法和材料亦可供用以實施或測試本發明。

15 本說明書中所引據的所有公開文獻和專利均併入於此處以為參考，如同特定且個別地指定各件公開文獻或專利併入於此處以為參考，以揭露並說明所引據之公開文獻中的方法及/或材料。引據任何公開文獻之目的在於提供其早於本案申請日的揭露內容，不應被解釋成本發明不得藉由更早之發明將揭露內容的公開日提前。再者，所提供之公開日或許會不同於實際公開日，需要另行確認。

20 需注意的是，如本說明書和申請專利範圍中所使用的用語，除非前後文意指明另有其他意義，否則單數形用語“a”、“an”和“the”包括複數形用語。此外亦應注意，申請專利範圍可被撰寫成排除任何選擇性成分。因此，此一說明是要作為使用諸如「僅有(solely)」、「只有(only)」等排除性用語於申請專利範圍構成要件的載述內容時或是使用「負

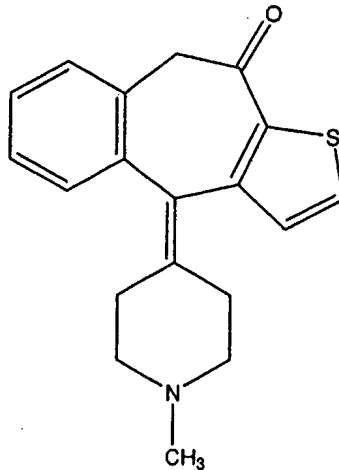
向」限制(“negative” limitation)時的前述基礎(antecedent basis)。

熟習本項技術人士在閱讀本說明書之揭露內容後將會明瞭，本說明書所載述和例示的個別具體例具有獨立的成份和特徵，這些成份和特徵可以在不悖離本發明的範圍和精神之下，容易地被分離出來或是與其他具體例中任一者的特徵相組合。任何所述方法均可以所述順序或是以邏輯上可行的其他順序來實施。

在進一步敘述本發明的諸多具體例時，首先詳細闡述該經皮藥物傳遞系統的數個態樣，接著詳述利用該經皮傳遞系統的具體例並闡述包含該經皮傳遞系統的套組。

可多替芬經皮藥物傳遞系統

如先前所簡介者，本案係提供可多替芬經皮藥物傳遞系統。本發明的經皮傳遞系統為調配物或組成物，其被構形成為在被局部施加至一個體的一皮膚表面時，將一活性藥劑，特別是可多替芬，傳遞至該個體。本發明的經皮藥物傳遞系統可具有一或多個薄層。在某些具體例中，該經皮藥物傳遞系統可具有承載層以及一糊膏層，其中該糊膏層位於該承載層上。該糊膏層可含有一供眼睛疾病使用之活性藥劑。在一些具體例中，該供眼睛疾病使用之活性藥劑包括但不限於可多替芬自由鹼。可多替芬自由鹼具有下式： $C_{19}H_{19}NOS$ ，且 IUPAC 化學品名為 4,9-二氫-4-(1-甲基-4-亞哌啶基)-10H-苯並[4,5]環庚[1,2-b]噻吩-10-酮。可多替芬係以下式來表示：



● 本案傳遞系統的一個態樣在於，它們具有儲存安定性。儲存安定性意指，組成物可被儲存更長的時間，而不會發生可多替芬活性藥劑的顯著降解及/或其活性的顯著降低。在5 某些具體例中，本案組成物維持於 25°C 下具有安定性達 3 年或更長。

● 在一些情形下，經過在約 60°C 下儲存至少一個月以後，可多替芬自由鹼在系統內之含量相對於可多替芬自由鹼在系統內之初始含量的比值為 92%以上，93%以上，例如 94%以上，包括 95%以上，抑或是更高。在10 一些具體例中，利用後述實驗章節中所報導的分析流程進行試驗可測得，經過在約 60°C 下儲存至少一個月以後，可多替芬自由鹼在系統內之含量相對於可多替芬自由鹼在系統內之初始含量的比值為 92%或更高。

● 本案傳遞系統的一個態樣在於，它們供用於達成可多替芬的有效經皮傳遞。「可多替芬的有效經皮傳遞」此用語意指，將該經皮藥物傳遞系統施用於皮膚表面可致使足量的可多替芬轉移通過皮膚，以產生所欲的功效。在15 某些具

體例中，可多替芬自由鹼在約 12 小時後的滲透量為 $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更高、 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更高，例如 $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更高，包括 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更高，諸如 $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更高，諸如 $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更高等等。在一些情形下，利用後述實驗章節中所報導的分析流程進行試驗可測得，可多替芬游離鹼在約 12 小時後的滲透量為 $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更高。

在某些具體例中，該經皮藥物傳遞系統可呈一黏著帶或一黏著性敷片的形式。在這些具體例中，該經皮藥物傳遞系統可被施加至一皮膚表面，以使得壓敏型黏著劑藉由該壓敏型黏著劑對於皮膚表面的黏著性而被施加至該皮膚表面，該皮膚表面包括眼瞼。

承載層

本案所使用的經皮藥物傳遞系統可具有一承載層。該承載層可具有可撓性，其程度足以致使承載層可與一皮膚表面緊密接觸，該皮膚表面包括眼瞼的前表面。該承載層體不會吸收活性藥劑，且不容許活性藥劑從承載體的側邊釋出。該承載體可包括但不限於非織物、織物、膜片(包括薄片)、多孔體、發泡體、紙材、藉由將一膜片層合在一非織物或織物上所得到的複合材料，以及彼等之組合。

非織物可包括但不限於後述者：聚烯烴樹脂，例如聚乙烯和聚丙烯；聚酯樹脂，例如聚對苯二甲酸乙二酯、聚對苯二甲酸丁二酯和聚萘二甲酸乙二酯；以及人造絲(rayon)、聚醯胺、聚(酯醚)、聚胺基甲酸酯、聚丙烯酸系樹脂、聚乙烯醇、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯共聚物，以及苯乙

烯-乙烯-丙烯-苯乙烯共聚物，以及彼等之組合。織物可包括但不限於綿織品、人造絲、聚丙烯酸系樹脂、聚酯樹脂、聚乙烯醇以及彼等之組合。

膜片可包括但不限於後述者：聚烯烴樹脂，例如聚乙烯和聚丙烯；聚丙烯酸系樹脂，例如聚甲基丙烯酸甲酯和聚甲基丙烯酸乙酯；聚酯樹脂，例如聚對苯二甲酸乙二酯、聚對苯二甲酸丁二酯和聚萘二甲酸乙二酯；以及賽璐凡(cellophane)、聚乙烯醇、乙烯-乙醇共聚物、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚胺基甲酸酯、聚丙烯腈、含氟樹脂、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丁二烯橡膠、聚丁二烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚醯胺和聚砜；以及彼等之組合。

紙片可包括但不限於浸滲紙、塗被紙、非木質紙、牛皮紙、日本紙、玻璃紙、合成紙以及彼等之組合。複合材料可包括但不限於藉由將前述膜片層合在前述非織物或織物上所得到的複合材料。

糊膏層

本案所使用的經皮藥物傳遞系統可具有一設置在該承載層上的糊膏層。如後所詳述者，該糊膏層包含可多替芬自由鹼。

在一些具體例中，該糊膏層為一包含可多替芬自由鹼的丙烯酸系壓敏黏著劑層。在某些具體例中，該丙烯酸系壓敏黏著劑為一由丙烯酸 2-乙基己酯與諸如乙酸乙烯酯、丙烯酸丁酯、三級辛基丙烯醯胺及甲基丙烯酸甲酯等至少一種其他單體所構成的無規共聚物。

5 在一些具體例中，該丙烯酸系壓敏黏著劑為一由丙烯酸 2-乙基己酯與乙酸乙烯酯所構成的無規共聚物。在這些具體例中，該黏著劑可具有一與 DuroTak®87-4098 (National Adhesives, Bridgewater, NJ)之組成實質相同的組成。此處所使用的「實質相同」此用語是指一由丙烯酸 2-乙基己酯與乙酸乙烯酯所構成之共聚物且能夠獲致前述儲存安定功能性的組成。在一些具體例中，該丙烯酸系壓敏黏著劑為 DuroTak®87-4098。DuroTak®87-4098 是一種由丙烯酸 2-乙基己酯與乙酸乙烯酯所構成的無規共聚物壓敏黏著劑。

10 在一些具體例中，該丙烯酸系壓敏黏著劑為一由丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸丁酯、三級辛基丙烯醯胺與甲基丙烯酸甲酯所構成的無規共聚物。在這些具體例中，該黏著劑可具有一與 DuroTak®87-900A (National Adhesives, Bridgewater, NJ)之組成實質相同的組成。此處所使用的「實質相同」此用語是指一由丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸丁酯、三級辛基丙烯醯胺與甲基丙烯酸甲酯所構成之共聚物且能夠獲致前述儲存安定功能性的組成。在一些具體例中，該丙烯酸系壓敏黏著劑為 DuroTak®87-900A。DuroTak®87-900A 是一種由丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸丁酯、三級辛基丙烯醯胺與甲基丙烯酸甲酯所構成的無規共聚物壓敏黏著劑。

20 在一些情形下，該糊膏層可另包括一增塑劑。在這些情形下，該增塑劑但不限於液態石蠟。除了先前所討論的

組份以外，在一些具體例中，本案經皮傳遞系統的黏著劑層會包括一或多種額外組份。相關的額外組份包括但不限於經皮吸收促進劑、防腐劑(例如對羥苯甲酸酯(paraben))、抗氧化劑、安定劑、含有一親水性聚合物的填充劑；以及交聯劑。

在某些具體例中，該糊膏層係由作為丙烯酸系壓敏黏著劑的 DuroTak[®]87-4098 或 DuroTak[®]87-900A 以及作為活性藥劑的可多替芬自由鹼所構成。在某些具體例中，該糊膏層係由作為丙烯酸系壓敏黏著劑的 DuroTak[®]87-4098 或 DuroTak[®]87-900A、作為增塑劑的液態石蠟以及作為活性藥劑的可多替芬自由鹼所構成。在這些具體例中，DuroTak[®]87-4098 或 DuroTak[®]87-900A 在糊膏層內的含量可位在 60%至 99% (w/w)的範圍內，例如 70%至 98% (w/w)，包括 80%至 97% (w/w)。此外，液態石蠟在糊膏層內的含量可位在 0.1%至 20% (w/w)的範圍內，例如 1%至 8% (w/w)，包括 2%至 6% (w/w)。此外，可多替芬游離鹼在糊膏層內的含量可位在 0.5%至 20% (w/w)的範圍內，例如 1%至 10% (w/w)，包括 2%至 6% (w/w)。在一些情形下，該糊膏層可具有下列組成：含量為 91% (w/w) 之 DuroTak[®]87-4098；含量為 5% (w/w)之液態石蠟；以及含量為 4% (w/w)之可多替芬自由鹼。在一些情形下，該糊膏層可具有下列組成：含量為 94% (w/w)之 DuroTak[®]87-900A；以及含量為 4% (w/w)之可多替芬自由鹼。

供眼睛疾病使用的活性藥劑

如前所述，本案組成物的活性藥劑為可多替芬自由鹼。在某些具體例中，糊膏層內所含可多替芬自由鹼的重量百分率可為一位在 0.5% 至 20% (w/w) 的範圍內之含量，例如一位在 1% 至 10% (w/w) 的範圍內之含量，包括一位在 2% 至 6% (w/w) 的範圍內之含量。在一些情形下，糊膏層內所含可多替芬自由鹼的重量百分率為 4% (w/w)。

如前所述，在某些具體例中，可多替芬自由鹼在儲存期間具安定性且不會顯著地分解。在一些情形下，經過在約 60°C 下儲存至少一個月以後，可多替芬自由鹼在經皮藥物傳遞系統內之含量相對於可多替芬自由鹼在該系統內之初始含量的比值係高於 93%。亦如前所述，在某些具體例中，供眼睛疾病使用的可多替芬自由鹼滲入皮膚，以傳遞一有效量的可多替芬自由鹼。在一些情形中，可多替芬自由鹼在約 12 小時後的滲透量為至少 $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

在某些具體例中，該經皮藥物傳遞系統被製備成為一黏著性數片或一黏著帶製劑。在這些具體例中，該經皮藥物傳遞系統包括一糊膏層，諸如一壓敏黏著劑層，其含有供眼睛疾病使用的活性藥劑。該糊膏層被設置在一承載層上。在一些具體例中，該糊膏層上設有一離型襯層。該離型襯層增進對於糊膏層的保護。在施加至一皮膚表面上之前，可以先行移除離型襯層，以暴露出糊膏層。該離型襯層可藉由以矽氧烷來處理塗覆有聚乙烯的非木質紙、塗覆有聚烯烴的玻璃紙、聚對苯二甲酸乙二酯(聚酯)膜片、聚丙烯膜片等之一側面製備而成。

在某些情形下，該經皮藥物傳遞系統是一個包括有一壓敏黏著劑的黏著性敷片製劑。在這些情形下，該經皮藥物傳遞系統可依據溶劑塗覆法等方法來製備。

在某些具體例中，該經皮藥物傳遞系統可利用一壓敏黏著帶型製劑來製備，該壓敏黏著帶型製劑係運用一種丙烯酸系壓敏黏著劑。就壓敏黏著劑型製劑而言，糊膏層的厚度通常為約 20 至 300 μm 。

應用

該經皮藥物傳遞系統可使用於任何能夠經由給予可多替芬而使一個體獲益的用途上。在某些具體例中，該系統供用以治療一病況。治療意指個體所罹患之病況的伴隨症狀獲得至少一種改善，其中改善係廣義地用以指稱至少令接受治療之病況的一個伴隨參數(例如症狀)的大小降低。因此，治療亦包括病理狀況或至少是該病理狀況所伴隨的症狀被完全地抑制或遏止的狀態，例如預防其發生或令其終止，以使得該個體不再患有該病況，或至少是不再患有該病況的特徵性症狀。

一般而言，依據本案方法給予可多替芬可用以治療數種疾病或病況，這些疾病或病況包括但不限於過敏性結膜炎、春季結膜炎、慢性結膜炎、花粉病(pollinosis)等。結膜炎(俗稱「紅眼症」)是結膜(例如眼睛的最多層以及眼瞼的內表面)的一種發炎反應，通常由一過敏反應或感染(常為細菌或病毒)所引起。花粉病(亦稱之為「過敏性鼻炎」且俗稱「枯草熱」)是一種對於花粉或是諸如塵蟎、黴菌、動物皮

屑、羽毛等其他細微物質的過敏反應。

該經皮藥物傳遞系統可用以將可多替芬給予一個體。在這些情形下，該方法包括將本案說明書所述的一種經皮藥物傳遞系統施加至一個體的一皮膚表面。個體可包括人類或動物，該動物例如是但不限於小鼠、大鼠、狗、兔等。

本發明亦提供一種用以將一供眼睛疾病使用的活性藥劑給予至一個體的一眼部局部組織之方法。在一些情形下，該方法包括將本案說明書所述的一種經皮藥物傳遞系統施加至一皮膚表面，包括眼瞼的前表面，以藉由透皮滲透作用將位在糊膏層內的可多替芬自由鹼給予至一眼部局部組織。

該經皮藥物傳遞系統可藉由將該經皮藥物傳遞系統施加至一皮膚表面，包括眼瞼的前表面，以藉由透皮滲透作用令一位在糊膏層內的眼睛疾病用活性藥劑轉移至一眼部局部組織，而供用以治療眼睛疾病。該經皮藥物傳遞系統的壓敏黏著劑層可藉由該壓敏型黏著劑層對於一皮膚表面的黏著性而被直接施加至該皮膚表面，該皮膚表面包括眼瞼。

本發明亦提供一種用以將一供眼睛疾病使用的活性藥劑轉移至一眼部局部組織之方法，該方法係藉由將該經皮藥物傳遞系統施加至一皮膚表面，包括眼瞼的前表面，以藉由透皮滲透作用令一位在糊膏層內的眼睛疾病用活性藥劑轉移至該眼部局部組織。

在某些具體例中，該經皮藥物傳遞系統被製成一黏著

性敷片，並被施加至皮膚表面，包括眼瞼的前表面，從而藉由透皮滲透作用將位在糊膏層內的活性藥劑給予至眼部局部組織。當該經皮藥物傳遞系統被施加至一皮膚表面時，活性藥劑會滲入與該敷片相接觸的皮膚而到達一外部眼部組織，該外部眼部組織例如是但不限於結膜、淚腺組織或角膜。

在一些具體例中，位在糊膏層內的活性藥劑係藉由透皮滲透作用給予至眼部局部組織，而不實質經由系統性血液流動來給予。在這些情形下，活性藥劑的給予方式為，其主要藉由透皮滲透作用，而從已貼附有該經皮藥物傳遞系統的皮膚表面轉移至外部眼部組織，該外部眼部組織例如是但不限於結膜、淚腺組織或角膜。該經皮藥物傳遞系統的有效性係經由局部施用活性藥劑，而在部分活性藥劑經由系統性血液流動到達眼部局部組織之前展現。因此，並不意欲排除有一部分的眼睛疾病用活性藥劑可能經由系統性血液流動而傳遞至眼部局部組織此一事實。

套組

本發明亦提供用以實施本案所述某些方法的套組。在某些具體例中，這些套組包括一種經皮藥物傳遞系統，如前所述，該系統包括一承載層以及一設置在該承載層上的糊膏層，其中該糊膏層含有可多替芬自由鹼。

在某些具體例中，這些套組另包括本案方法的實施指南或取得該指南的手段(例如一個網站 URL 可以將使用者引導至一提供該指南的網頁)，其中這些指南可被印刷於一

基材上，該基材可為一包裝嵌入件、包裝體、藥劑容器中之一或多者。在本案套組中，該一或多種組件可依便利性或喜好性而存在於相同或不同的容器中。

下列實施例和比較例係提供作為例示之用，而非作為限制。

【實施方式】

實例

I. 調配物中可多替芬自由鹼之安定性研究所使用的分析流程

依下表 1 所述，製備出數種可多替芬數片調配物。就各個調配物而言，可多替芬數片係被切割成一個 2 cm × 2 cm 的尺寸。將數片從離型襯層移離，隨後置入一個 50-mL 的體積計量錐瓶內。藉由添加 5-mL 的四氫呋喃(THF)並施以超音波振盪歷時 30 分鐘，令聚丙烯酸黏著劑溶解。接著，加入甲醇以稀釋成所欲體積。所得溶液因沈澱之黏著劑而呈雲霧狀。令該溶液的一個分量濾經一個 0.45 μm 孔徑的 PTFE 濾器，隨後濾入一個 HPLC 樣品瓶內。利用 HPLC 來測定濾出液內的可多替芬濃度。泳動相係由調整至 pH 8.0 的 0.01 M 磷酸緩衝液(KH₂PO₄)以及三乙胺：甲醇：乙腈(體積比為 30:15:55)所構成。在 40°C 下，令泳動相以 1.0 ml/分鐘的流速傳輸通過一個 C-18 管柱(4.6 mm I.D.×15 cm, 5 μm)，檢測波長為 300 nm。

表 1：可多替芬的安定性

調配物	條件	內含物($\pm$ S.D.)
實例 1 DuroTak 87-900A 96%以及可 多替芬自由鹼 4%	室溫/1M	100.9 $\pm$ 0.1
	60°C/1M	94.3 $\pm$ 1.0
實例 2 DuroTak 87-4098 96%以及可多 替芬自由鹼 4%	室溫/1M	101.3 $\pm$ 0.7
	60°C/1M	97.2 $\pm$ 2.3
實例 3 DuroTak 87-4098 94%以及可多 替芬自由鹼 6%	室溫/1M	100.8 $\pm$ 0.9
	60°C/1M	96.3 $\pm$ 0.5
實例 4 DuroTak 87-4098 91%以及可多 替芬自由鹼 4%以及液態石蠟 5%	室溫/1M	100.2 $\pm$ 0.4
	60°C/1M	97.0 $\pm$ 0.5

表 2：比較例

調配物	條件	內含物($\pm$ S.D.)
比較例 1 DuroTak 87-9301 96%以及可多 替芬自由鹼 4%	室溫/1M	101.9 $\pm$ 0.5
	60°C/1M	90.4 $\pm$ 0.4
比較例 2 DuroTak 87-9088 96%以及可多替 芬自由鹼 4%	室溫/1M	100.3 $\pm$ 1.1
	60°C/1M	83.0 $\pm$ 0.5

比較例 3 DuroTak 87-2052 96%以及可多替 芬自由鹼 4%	室溫/1M	102.1±0.85
	60°C /1M	100.3±0.9
比較例 4 DuroTak 87-4287 96%以及可多替 芬自由鹼 4%	室溫/1M	99.1±0.7
	60°C /1M	85.9±2.9
比較例 5 SIS 25% 氫化松香甘油酯 20% 脂環族飽和烴樹脂 10% 礦物油 41% 可多替芬自由鹼 4%	室溫/1M	90.0±4.9
	60°C /1M	73.54±3.0

II. 大鼠活體外滲透測驗

運用具有擴散表面積為 1.77 cm² 的直立式弗蘭茲型擴散槽(vertical Franz-type diffusion cells)來研究各種可多替芬敷片調配物的滲透性。詳言之，將實例調配物 1 和 2 予以比較(參見第 1 圖)，以及將實例調配物 1 和比較例調配物 3 予以比較(參見第 2 圖)。皮膚樣品係從 4 至 6 週齡的雄性溫斯特大鼠取得。在不傷害皮膚的情形下利用機械式剪毛器進行剃毛之後，從各隻犧牲大鼠的背部切下一片皮膚。所切下的大鼠皮膚係以取得之形式來利用。將這些皮膚放置在擴散槽的供體與受體隔室之間，令真皮側與受體媒質直接接觸。將約 10 mL 的磷酸緩衝液(pH 7.4)和 20%乙醇置

入受體隔室中。受體隔室的外部係藉由連接至恆溫水浴的水套而被維持在 37°C。該媒質在整個實驗過程中均以 600 rpm 之速率進行攪拌。供體隔室容納有 11 mg 的樣品，也就是第 1 圖所顯示之前述實例調配物 1 和 2 的帶體調配物；抑或是第 2 圖所顯示之前述實例調配物 1 和比較例調配物 3。在預定時間間隔取出數個分量(0.3 mL)，隨後將等量新鮮緩衝液加入受體隔室，以取代被移出的緩衝液。利用 HPLC 來分析藥物濃度。其結果示於第 1 及 2 圖。這些圖式中所出示的結果顯示出，實例調配物 1 和 2 展現出良好的滲透曲線，而比較例調配物 3 則否。

本說明書中所引據的所有公開文獻和專利申請案均併入於此處以為參考，如同特定且個別地指定各件公開文獻或專利申請案併入於此處以為參考。引據任何公開文獻之目的在於提供其早於本案申請日的揭露內容，不應被解釋成本發明不得藉由更早之發明將揭露內容的公開日提前。

雖然前述發明係藉由例示及實例來詳述以達到闡明之目的，但基於本發明之教示內容，熟習本項技術人士當可容易地明瞭，在不悖離申請專利範圍之精神或範疇下，可完成本發明的某些變化或修改。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示利用實例調配物 1 和 2 進行大鼠活體外滲透測驗所得到的滲透量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)相對於時間(小時)的圖譜。

第 2 圖顯示本發明具體例的實例調配物 1 和比較例調配物 3 的大鼠活體外滲透測驗所得到的滲透量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)相對於時

間(小時)的圖譜。

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：9714192

A61k 9/70 (2006.01)

※ 申請日：97.12.30

※IPC 分類：

A61k 9/06 (2006.01)

A61k 31/4535 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 27/02 (2006.01)

可多替芬(ketotifen)經皮藥物傳遞系統及治療眼睛疾病之方法

KETOTIFEN TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS
AND METHODS FOR TREATING OPHTHALMIC DISEASE

二、中文發明摘要：

本發明提供一種可多替芬(ketotifen)經皮藥物傳遞系統。在某些具體例中，該系統包括一承載層以及一設置在該承載層上的糊膏層，其中該糊膏層含有可多替芬自由鹼。本發明亦提供利用該傳遞系統的方法，例如治療眼睛疾病的方法，以及含有該傳遞系統的套組。

三、英文發明摘要：

A ketotifen transdermal drug delivery system is provided. In certain embodiments, the system includes a support layer and a plaster layer provided on the support, wherein the plaster layer contains ketotifen freebase. Also provided are methods of using the delivery systems, e.g., for treatment of ophthalmic diseases, and kits containing the delivery systems.

七、申請專利範圍：

1. 一種具儲存安定性的可多替芬(ketotifen)自由鹼經皮藥物傳遞系統，其包含：
一承載層；以及
5 一設置在該承載層上的糊膏層，其包含位於一丙烯酸系壓敏黏著劑內的可多替芬自由鹼，該丙烯酸系壓敏黏著劑包含一由丙烯酸 2-乙基己酯與至少一額外單體所構成的共聚物，該至少一額外單體係選自於乙酸乙烯酯、丙烯酸丁酯、三級辛基丙烯醯胺及甲基丙烯酸甲酯。
- 10 2. 如申請專利範圍第 1 項之經皮藥物傳遞系統，其中經過在 60°C 下儲存至少一個月以後，可多替芬自由鹼在該系統內之含量相對於可多替芬自由鹼在該系統內之初始含量的比值係高於 93%，且可多替芬自由鹼在 12 小時後的滲透量為至少 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。
- 15 3. 如申請專利範圍第 2 項之經皮藥物傳遞系統，其中該丙烯酸系壓敏黏著劑包含一由丙烯酸 2-乙基己酯與乙酸乙烯酯所構成的無規共聚物。
4. 如申請專利範圍第 3 項之經皮藥物傳遞系統，其中該丙烯酸系壓敏黏著劑具有一與 DuroTak[®]87-4098 壓敏黏著劑實
20 質相同的組成。
5. 如申請專利範圍第 4 項之經皮藥物傳遞系統，其中該丙烯酸系壓敏黏著劑為 DuroTak[®]87-4098 壓敏黏著劑。
6. 如申請專利範圍第 2 項之經皮藥物傳遞系統，其中該丙烯酸系壓敏黏著劑包含一由丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸丁

酯、三級辛基丙烯醯胺與甲基丙烯酸甲酯所構成的無規共聚物。

- 5 7. 如申請專利範圍第 6 項之經皮藥物傳遞系統，其中該丙烯酸系壓敏黏著劑具有一與 DuroTak[®]87-900A 壓敏黏著劑實質相同的組成。
8. 如申請專利範圍第 7 項之經皮藥物傳遞系統，其中該丙烯酸系壓敏黏著劑為 DuroTak[®]87-900A 壓敏黏著劑。
9. 如申請專利範圍第 2 項之經皮藥物傳遞系統，其中該糊膏層更包含一軟化劑。
- 10 10. 如申請專利範圍第 6 項之經皮藥物傳遞系統，其中該軟化劑為液態石蠟。
11. 如申請專利範圍第 1 項之經皮藥物傳遞系統，其中該糊膏層包含：
含量為 91% (w/w) 之 DuroTak[®]87-4098 壓敏黏著劑；
15 含量為 5% (w/w) 之液態石蠟；以及
含量為 4% (w/w) 之可多替芬自由鹼。
12. 如申請專利範圍第 1 項之經皮藥物傳遞系統，其中該糊膏層包含：
含量為 96% (w/w) 之 DuroTak[®]87-900A 壓敏黏著劑；以及
20 含量為 4% (w/w) 之可多替芬自由鹼。
13. 一種用以將可多替芬給予一個體的方法，該方法包含：
將一經皮藥物傳遞系統施加至一皮膚表面，該經皮藥物傳遞系統包含：
一承載層；以及

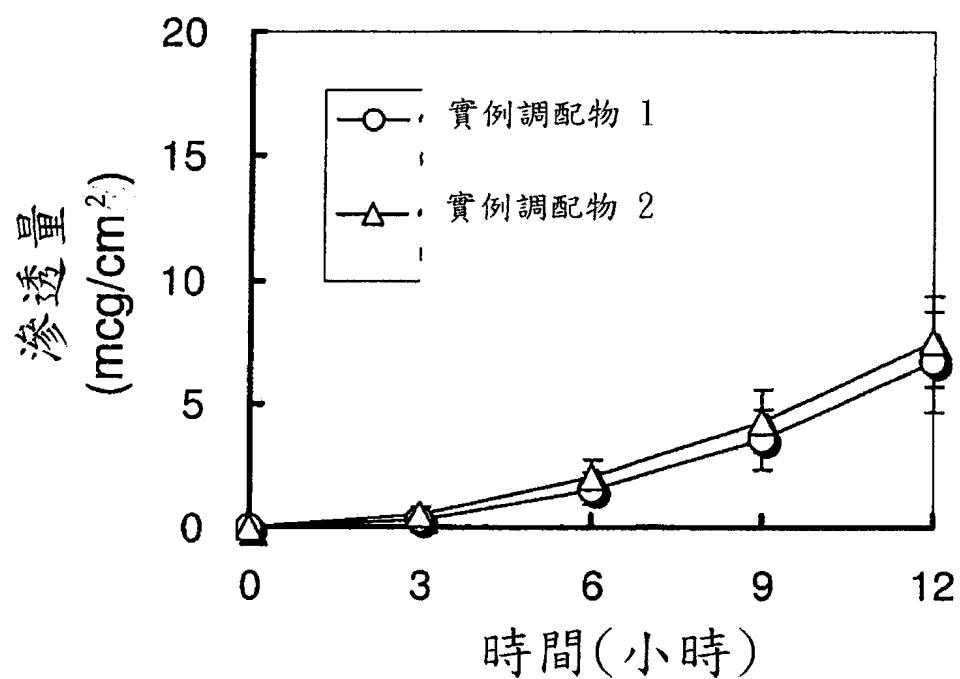
一設置在該承載層上的糊膏層，其包含位於一丙烯酸系壓敏黏著劑內的可多替芬自由鹼，該丙烯酸系壓敏黏著劑包含一由丙烯酸 2-乙基己酯與至少一額外單體所構成的共聚物，該至少一額外單體係選自於乙酸乙烯酯、丙烯酸丁酯、三級辛基丙烯醯胺及甲基丙烯酸甲酯。

14. 如申請專利範圍第 13 項之方法，其中經過在 60°C 下儲存至少一個月以後，可多替芬自由鹼在該系統內之含量相對於可多替芬自由鹼在該系統內之初始含量的比值係高於 93%，且可多替芬自由鹼在 12 小時後的滲透量為至少 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。
15. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該丙烯酸系壓敏黏著劑包含一由丙烯酸 2-乙基己酯與乙酸乙烯酯所構成的無規共聚物。
16. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該丙烯酸系壓敏黏著劑具有一與 DuroTak[®]87-4098 壓敏黏著劑實質相同的組成。
17. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中該丙烯酸系壓敏黏著劑為 DuroTak[®]87-4098 壓敏黏著劑。
18. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該丙烯酸系壓敏黏著劑包含一由丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸丁酯、三級辛基丙烯醯胺與甲基丙烯酸甲酯所構成的無規共聚物。
19. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該丙烯酸系壓敏黏著劑具有一與 DuroTak[®]87-900A 壓敏黏著劑實質相同的組成。

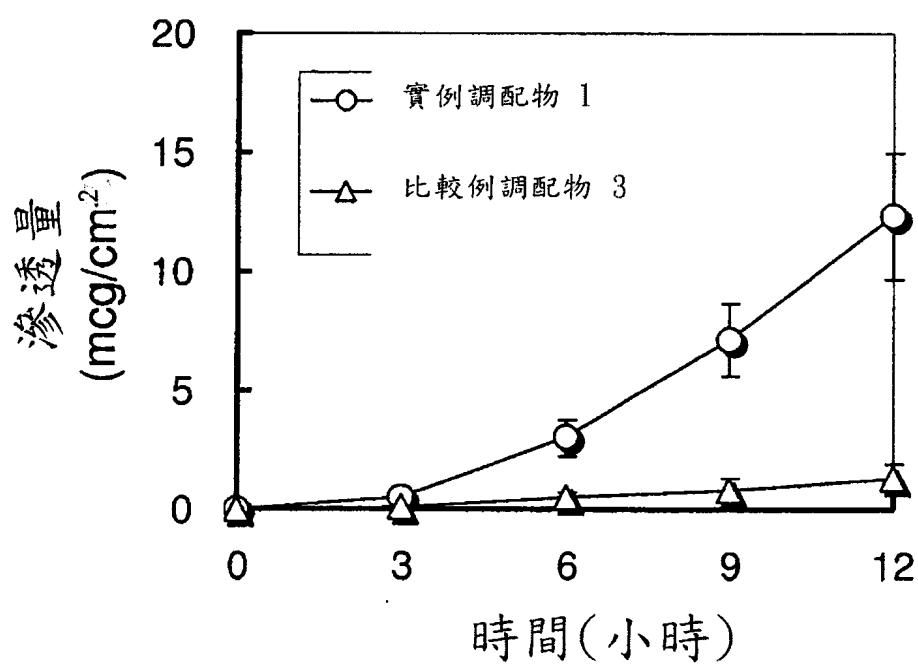
20. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該丙烯酸系壓敏黏著劑為 DuroTak[®]87-900A 壓敏黏著劑。
21. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該糊膏層更包含一軟化劑。
- 5 22. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該軟化劑為液態石蠟。
23. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該糊膏層包含：
含量為 91% (w/w) 之 DuroTak[®]87-4098 壓敏黏著劑；
含量為 5% (w/w) 之液態石蠟；以及
10 含量為 4% (w/w) 之可多替芬自由鹼。
24. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該糊膏層包含：
含量為 96% (w/w) 之 DuroTak[®]87-900A 壓敏黏著劑；以及
含量為 4% (w/w) 之可多替芬自由鹼。
25. 如申請專利範圍第 13 項之方法，其中該皮膚表面為一眼
15 驗。
26. 一種套組，其包含：
一經皮藥物傳遞系統，其包含：
一承載層；以及
一設置在該承載層上的糊膏層，其包含位於一丙烯酸系
20 壓敏黏著劑內的可多替芬自由鹼，該丙烯酸系壓敏黏著劑
包含一由丙烯酸 2-乙基己酯與至少一額外單體所構成的
共聚物，該至少一額外單體係選自於乙酸乙烯酯、丙烯酸
丁酯、三級辛基丙烯醯胺及甲基丙烯酸甲酯。

八、圖式：

第 1 圖 大鼠活體外滲透測驗



第 2 圖 大鼠活體外滲透測驗



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (2) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無