



(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 201609200 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：103143983

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 17 日

(51)Int. Cl.：

*A61K9/70 (2006.01)**A61K31/4174(2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K47/14 (2006.01)**A61K47/32 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)*

(30)優先權：2013/12/18 日本

2013-261118

(71)申請人：丸石製藥股份有限公司 (日本) MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

救急藥品工業股份有限公司 (日本) KYUKYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

(72)發明人：山崎裕洋 YAMAZAKI, YUHIRO (JP)；野坂宜宏 NOSAKA, NOBUHIRO (JP)

(74)代理人：葉璟宗；鄭婷文；詹富閔

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 19 頁

(54)名稱

含水型貼劑

HYDROUS ADHESIVE PATCH

(57)摘要

本發明提供一種右美托咪定的吸收性足夠高且皮膚刺激性小的貼劑。本發明是一種含水型貼劑，其含有右美托咪定或其鹽及水溶性高分子。

A patch having a sufficiently high absorbency of dexmedetomidine and with slight irritation to skin is provided. A hydrous adhesive patch is provided, which contains dexmedetomidine or its salt and a water soluble polymer.

發明摘要

※ 申請案號：103143P83

※ 申請日：103.12.17

※IPC 分類：A61K 9/70 (2006.01)
A61K 3/474 (2006.01)

A61K 47/10, 47/14, 32, 38 (2006.01)

【發明名稱】 含水型貼劑/HYDROUS ADHESIVE PATCH

【中文】

本發明提供一種右美托咪定的吸收性足夠高且皮膚刺激性小的貼劑。本發明是一種含水型貼劑，其含有右美托咪定或其鹽及水溶性高分子。

【英文】

A patch having a sufficiently high absorbency of dexmedetomidine and with slight irritation to skin is provided. A hydrous adhesive patch is provided, which contains dexmedetomidine or its salt and a water soluble polymer.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 含水型貼劑/HYDROUS ADHESIVE PATCH

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於一種含有作為鎮靜劑有用的右美托咪定 (dexmedetomidine) 或其鹽的貼劑。

【先前技術】

【0002】 右美托咪定或其鹽是 α_2 腎上腺素受體 (alpha-2 adrenaline receptor) 的促效劑 (agonist)，具有鎮靜作用、鎮痛作用、交感神經抑制作用，被用作鎮靜劑。目前，在日本被用於集中治療中的人工呼吸過程中及脫離後的鎮靜，在海外被廣泛用作鎮靜劑、鎮痛劑。作為該右美托咪定的投與形態，僅使用靜脈內投與 (intravenous administration)。

【0003】 另一方面，作為右美托咪定的投與形態，亦進行了經皮吸收製劑的研究。例如，報告有如下貼劑：由襯裏層 (backing layer) /固定接著劑層/多孔性中間層/接觸接著劑層/剝離襯墊 (release liner) 構成的非水系貼劑 (專利文獻 1)、儲藥 (reservoir) 型貼劑 (專利文獻 2)、使用環糊精 (cyclodextrin) 衍生物的貼劑 (專利文獻 3)、及以與羧酸的鹽的形式調配有右美托咪定的貼劑 (專利文獻 4)。

[現有技術文獻]

[專利文獻]

【0004】 [專利文獻 1]日本專利第 3043064 號公報

[專利文獻 2]日本專利第 3011459 號公報

[專利文獻 3]日本專利第 3734267 號公報

[專利文獻 4]日本專利第 3483881 號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0005】 然而，該些先前的含右美托咪定的貼劑爲了獲得高吸收性而使用複雜的製劑構成或釋放機制，或者將右美托咪定製成特殊的鹽。因此，產生對皮膚的刺激性或出現皮疹等問題的可能性變高。

因此，本發明的課題在於提供一種右美托咪定的吸收性足夠高且皮膚刺激性小的貼劑。

[解決課題之手段]

【0006】 因此，本發明者使用各種基劑而製造含右美托咪定的貼劑，並研究其經皮吸收性，結果完全意外地發現，若製成調配有右美托咪定或其鹽及水溶性高分子且含有大量水的含水型貼劑，則可獲得右美托咪定的經皮吸收性優異且皮膚刺激小的貼劑，從而完成本發明。

【0007】 即，本發明提供以下[1]～[8]。

【0008】 [1]一種含水型貼劑，其含有右美托咪定或其鹽及水溶性高分子。

[2]如[1]所述的含水型貼劑，其中水溶性高分子的含量於膏體中為 5 質量%～25 質量%，水的含量於膏體中為 25 質量%～70 質量%。

[3]如[1]或[2]所述的含水型貼劑，其中水溶性高分子包含聚丙烯酸或其鹽及羧基甲基纖維素 (carboxymethyl cellulose) 或其鹽。

[4]如[1]至[3]中任一項所述的含水型貼劑，其中膏體的 pH 值為 6～7。

[5]如[1]至[4]中任一項所述的含水型貼劑，其更含有選自多元醇 (polyhydric alcohol) 及脂肪酸酯 (fatty acid ester) 系吸收促進劑中的一種或兩種以上。

[6]如[1]至[4]中任一項所述的含水型貼劑，其更含有選自多元醇、高級脂肪酸烷基酯 (higher fatty acid alkyl ester)、二元酸二烷基酯 (dibasic acid dialkyl ester) 及多元醇脂肪酸酯 (polyhydric alcohol fatty acid ester) 中的一種或兩種以上。

[7]如[1]至[4]中任一項所述的含水型貼劑，其更含有選自丙二醇 (propylene glycol)、甘油 (glycerin)、糖醇 (sugar alcohol)、肉豆蔻酸異丙酯 (isopropyl myristate) 及丙二醇單辛酸酯 (propylene glycol monocaprylate) 中的一種或兩種以上。

[8]如[1]至[7]中任一項所述的含水型貼劑，其中該貼劑為鎮靜劑。

[發明的效果]

【0009】 本發明的貼劑由於右美托咪定的經皮吸收性優異且皮

膚刺激性小，故而可長時間穩定地獲得右美托咪定的作為鎮靜劑的效果。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0010】 本發明的貼劑的有效成分是右美托咪定或其鹽。右美托咪定的化學名為(+)-(S)-4-[1-(2,3-二甲基苯基)乙基]-1H-咪唑，為中樞性 α_2 腎上腺素受體的促效劑。該右美托咪定的鹽可列舉酸加成鹽 (acid addition salt)，較佳為鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸等的無機酸加成鹽，尤佳為鹽酸鹽。

【0011】 就經皮吸收性、皮膚刺激性、製劑穩定性的方面而言，右美托咪定或其鹽的含量較佳為於貼劑的膏體中為 0.1 質量%~10 質量%、進而 0.1 質量%~7 質量%。

【0012】 本發明的貼劑中所使用的水溶性高分子可列舉：明膠 (gelatin)、澱粉 (starch)、瓊脂 (agar) 等水溶性天然高分子；羧基甲基纖維素或其鹽、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素等水溶性纖維素衍生物；丙烯酸澱粉等加工澱粉；聚丙烯酸、聚丙烯酸鹽、聚丙烯酸部分中和物、交聯型聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物 (carboxy vinyl polymer)、聚乙烯醇、N-乙烯基乙醯胺、聚丙烯酸鈉共聚物等水溶性合成高分子等。其中，較佳為明膠、聚丙烯酸、聚丙烯酸鹽、聚丙烯酸部分中和物、交聯型聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、羧基甲基纖維素或其

鹽、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素。該些水溶性高分子可使用一種或組合使用兩種以上。

【0013】 該些水溶性高分子之中，就右美托咪定或其鹽的經皮吸收性、皮膚刺激性及製劑穩定性的方面而言，進而較佳為將聚丙烯酸或其鹽與羧基甲基纖維素或其鹽組合使用。該聚丙烯酸或其鹽與羧基甲基纖維素或其鹽之中，進而較佳為聚丙烯酸部分中和物、聚丙烯酸鈉及羧基甲基纖維素鈉的組合。此處，聚丙烯酸或其鹽（PA）與羧基甲基纖維素或其鹽（CMC）的含有質量比（PA：CMC）較佳為 1：5～5：1，更佳為 1：3～3：1，進而較佳為 1：2～2：1。另外，在使用聚丙烯酸部分中和物（PA）、聚丙烯酸鈉（PANa）及羧基甲基纖維素鈉（CMCNa）的情況下，該些的含有質量比（PA+PANa）：（CMCNa）較佳為 1：5～5：1，更佳為 1：3～3：1，進而較佳為 1：2～2：1。

【0014】 就經皮吸收性、皮膚刺激性、製劑穩定性的方面而言，水溶性高分子的含量較佳為於貼劑的膏體中為 5 質量%～25 質量%、進而 5 質量%～20 質量%。

【0015】 本發明的貼劑為含水型貼劑，就右美托咪定或其鹽的經皮吸收性及皮膚刺激性的方面而言，重要的是含有相對大量的水。就經皮吸收性、皮膚刺激性及製劑穩定性的方面而言，該水的含量較佳為於貼劑的膏體中為 25 質量%～70 質量%、進而 30 質量%～60 質量%、進而 30 質量%～55 質量%。

【0016】 就提高右美托咪定或其鹽的經皮吸收性的方面而言，本

發明的貼劑較佳為調配選自多元醇及脂肪酸酯系吸收促進劑中的一種或兩種以上。

【0017】 多元醇可列舉：乙二醇、丙二醇、二丙二醇、1,3-丁二醇、聚乙二醇（分子量 1000 以下）、聚丙二醇（分子量 1000 以下）等二醇類；甘油、二甘油、聚甘油等甘油類；山梨糖醇、麥芽糖醇等糖醇等。該些多元醇可使用一種或組合使用兩種以上。其中，較佳為丙二醇、甘油、糖醇。尤其是就防止膏體中的右美托咪定或其鹽的結晶化的方面而言，較佳為添加丙二醇。此外，如下所述，即便於製劑中右美托咪定或其鹽產生結晶，亦幾乎不會影響皮膚透過性，但就製劑的外觀的方面而言，較佳為無結晶。

就經皮吸收性、皮膚刺激性的方面而言，多元醇的含量較佳為於貼劑中的膏體中為 10 質量%～60 質量%、進而 20 質量%～55 質量%、進而 25 質量%～55 質量%。

【0018】 脂肪酸酯系吸收促進劑可列舉：肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、肉豆蔻酸丁酯等高級脂肪酸烷基酯（較佳為 C_8 - C_{24} 脂肪酸 C_1 - C_6 烷基酯）；癸二酸二異丙酯、癸二酸二乙酯、己二酸二異丙酯等二元脂肪酸二烷基酯（較佳為二元酸二 C_1 - C_6 烷基酯）；丙二醇單辛酸酯、丙二醇二辛酸酯、丙二醇二癸酸酯、甘油單辛酸酯、四甘油單辛酸酯、去水山梨糖醇六辛酸酯等多元醇脂肪酸酯（較佳為多元醇 C_8 - C_{24} 脂肪酸酯）等。

其中，較佳為高級脂肪酸烷基酯、多元醇脂肪酸酯、二元脂肪酸二烷基酯，尤佳為高級脂肪酸烷基酯、多元醇脂肪酸酯，進

而就除高吸收促進效果以外，亦容易維持所期望的鎮痛程度（level）的方面而言，較佳為肉豆蔻酸異丙酯、丙二醇單辛酸酯。

該些脂肪酸酯系吸收促進劑亦可不添加，但較佳為於貼劑的膏體中含有 0.01 質量%～15 質量%、進而 0.1 質量%～10 質量%、進而 0.1 質量%～5 質量%。

【0019】 該些多元醇、所述吸收促進劑之中，較佳為使用選自丙二醇、甘油、糖醇、高級脂肪酸烷基酯及多元醇脂肪酸酯中的一種或組合使用兩種以上，較佳為使用選自丙二醇、甘油、糖醇、肉豆蔻酸異丙酯及丙二醇單辛酸酯中的一種或組合使用兩種以上。

具體而言，較佳為將甘油與糖醇組合，進而較佳為將甘油、糖醇、高級脂肪酸烷基酯組合，進而較佳為將甘油、糖醇、高級脂肪酸烷基酯、丙二醇組合使用，進而較佳為將甘油、糖醇、高級脂肪酸烷基酯、多元醇脂肪酸酯、丙二醇組合使用。此處，糖醇尤佳為山梨糖醇。另外，高級脂肪酸烷基酯尤佳為肉豆蔻酸異丙酯。多元醇脂肪酸酯尤佳為丙二醇單辛酸酯。此處，若調配多元醇脂肪酸酯，則貼劑的長期保存穩定性提高。

【0020】 此外，本發明的貼劑中亦可調配其他吸收促進劑。該吸收促進劑可列舉：辛酸、癸酸、己酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸等 $C_8 \sim C_{18}$ 脂肪酸；辛醇、癸醇、月桂醇、肉豆蔻醇、鯨蠟醇、油醇等 $C_8 \sim C_{18}$ 高級醇；聚氧化乙烯烷基醚、烷基硫酸鹽、N-甲基-2-吡咯啉酮等。

【0021】 除所述成分以外，本發明的貼劑中亦可調配交聯劑、pH 值調整劑、螯合劑（chelate）、界面活性劑、其他添加劑。

【0022】 交聯劑是使水溶性高分子交聯而形成凝膠（gel）的成分，較佳為鋁化合物。該鋁化合物可列舉：氫氧化鋁、氯化鋁、合成矽酸鋁、乾燥氫氧化鋁凝膠、氫氧化鋁鎂、硫酸鋁、二羥基胺基乙酸鋁（dihydroxyaluminum aminoacetate）等。

就經皮吸收性及製劑穩定性的方面而言，交聯劑的含量較佳為於貼劑的膏體中含有 0.001 質量%~1 質量%、進而 0.01 質量%~1 質量%。

【0023】 pH 值調整劑可使用乳酸、酒石酸、檸檬酸、乙酸及該些的鹽等。pH 值調整劑的含量較佳為於貼劑的膏體中為 0.001 質量%~1 質量%、進而 0.01 質量%~1 質量%。就提高右美托咪定或其鹽的經皮吸收性而言，較佳為使含水型貼劑的膏體 pH 值成為 6~7。

【0024】 螯合劑可列舉：乙二胺四乙酸（Ethylene Diamine Tetraacetic Acid，EDTA）鈉、葡萄糖酸- δ -內酯（glucono delta lactone）、偏磷酸鈉等聚磷酸鈉等。螯合劑的含量較佳為於貼劑的膏體中為 0.001 質量%~1 質量%、進而 0.01 質量%~1 質量%。

【0025】 界面活性劑可列舉：聚氧化乙烯去水山梨糖醇脂肪酸酯（polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester）、去水山梨糖醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧化乙烯甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、聚氧化乙烯氫化蓖麻油、聚氧化乙烯烷基醚等。該些界面活性劑

亦可不添加，但較佳為於貼劑的膏體中含有 0.01 質量%~5 質量%、進而 0.01 質量%~3 質量%。

【0026】 其他添加劑可列舉：丙烯酸系共聚物（甲基丙烯酸·丙烯酸·正丁基共聚物、丙烯酸甲酯·丙烯酸 2-乙基己酯共聚物）、防腐劑、抗氧化劑、穩定劑、賦形劑（高嶺土（kaolin）、無水矽酸、氧化鈦、滑石（talc）等）、香料、著色劑、油成分（克羅米通（crotamiton）、蓖麻油）等。

【0027】 本發明的含水型貼劑通常是將含有所述成分的膏體塗敷於支持體上，並使被覆膜（film）（剝離片（sheet））附著於該膏體面而製造。

【0028】 支持體較佳為不透水性（water impermeable）的支持體，較佳為於聚對苯二甲酸乙二酯、聚乙烯、聚丙烯等聚烯烴系膜上積層不織布而成者。

【0029】 被覆膜可使用聚乙烯膜、聚丙烯膜等聚烯烴膜及聚酯膜。另外，對於該些膜，亦可實施矽剝離處理、電暈放電處理（corona discharge treatment）、及壓紋處理（embossing treatment）。

【0030】 膏體的塗佈量較佳為 $40 \text{ g/m}^2 \sim 400 \text{ g/m}^2$ ，進而較佳為 $50 \text{ g/m}^2 \sim 300 \text{ g/m}^2$ 。

【0031】 本發明的貼劑的尺寸（size）較佳為大小為 $10 \text{ cm}^2 \sim 100 \text{ cm}^2$ ，且設為方形、圓形、橢圓形等形狀。

【0032】 本發明的含水型貼劑由於為貼劑，故而在貼附等時，可在不把手弄髒的情況下簡便地投與一定量的右美托咪定或其鹽。

進而，由於含有有效量的右美托咪定或其鹽，皮膚刺激性小，經皮吸收性良好，故而即便不進行靜脈內投與，藉由一天重複貼附 1 次～3 次，亦可期待連日持續的效果，可快速達到所期望的鎮靜程度，從而獲得穩定的鎮靜作用。

此外，穩定的鎮靜作用是指在依據鎮靜程度評估表(Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS) 進行評估時，可獲得評分 (score) 0～-2 的鎮靜程度。

爲了快速獲得穩定的鎮靜效果，本發明的含水型貼劑的經皮吸收速度較佳爲在使用無毛小鼠 (hairless mouse) 腹部摘出皮膚進行評估時，右美托咪定鹽酸鹽的皮膚透過速度爲 3.40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 以上、進而 4.45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 以上。另外，用於人類 (human) 時的經皮吸收速度較佳爲 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 以上。

[實施例]

【0033】 其次，列舉實施例對本發明進行更詳細的說明，但本發明並不限定於該些實施例。

【0034】 實施例 1～實施例 10

依據表 1～表 3 的配方，製造含水型貼劑。

【0035】 [表 1]

成分名	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4
右美托咪定鹽酸鹽	1.00	1.00	1.00	1.00
丙二醇		3.00	6.00	10.00
濃甘油	36.00	33.00	30.00	26.00
D-山梨糖醇液	5.00	5.00	5.00	5.00
明膠	3.00	3.00	3.00	3.00
聚丙烯酸部分中和物	2.50	2.50	2.50	2.50
聚丙烯酸鈉	2.50	2.50	2.50	2.50
CMC-Na	5.00	5.00	5.00	5.00
二羥基胺基乙酸鋁	0.50	0.50	0.50	0.50
酒石酸	0.20	0.20	0.20	0.20
EDTA-2Na	0.10	0.10	0.10	0.10
純化水	44.20	44.20	44.20	44.20
合計（質量份）	100.00	100.00	100.00	100.00

【0036】 [表 2]

成分名	實施例 5	實施例 6	實施例 7	實施例 8
右美托咪定鹽酸鹽	1.00	1.00	1.00	1.00
丙二醇				6.00
濃甘油	36.00	36.00	36.00	30.00
D-山梨糖醇液	5.00	5.00	5.00	5.00
肉豆蔻酸異丙酯	0.30	0.50	1.00	0.50
明膠	3.00	3.00	3.00	3.00
聚丙烯酸部分中和物	2.50	2.50	2.50	2.50
聚丙烯酸鈉	2.50	2.50	2.50	2.50
CMC-Na	5.00	5.00	5.00	5.00
二羥基胺基乙酸鋁	0.50	0.50	0.50	0.50
酒石酸	0.20	0.20	0.20	0.20
EDTA-2Na	0.10	0.10	0.10	0.10
聚山梨醇酯 80	0.50	0.50	0.50	0.50
純化水	43.40	43.20	42.70	43.20
合計（質量份）	100.00	100.00	100.00	100.00

【0037】 [表 3]

成分名	實施例 9	實施例 10
右美托咪定鹽酸鹽	1.00	1.00
丙二醇		6.00
濃甘油	35.50	29.50
D-山梨糖醇液	5.00	5.00
肉豆蔻酸異丙酯	0.50	0.50
丙二醇單辛酸酯	0.50	0.50
明膠	3.00	3.00
聚丙烯酸部分中和物	2.50	2.50
聚丙烯酸鈉	2.50	2.50
CMC-Na	5.00	5.00
二羥基胺基乙酸鋁	0.50	0.50
酒石酸	0.20	0.20
EDTA-2Na	0.10	0.10
聚山梨醇酯 80	0.50	0.50
純化水	43.20	43.20
合計（質量份）	100.00	100.00

【0038】 （1）於純化水中添加明膠、酒石酸、乙二胺四乙酸鈉及右美托咪定鹽酸鹽並使該些溶解。將在多元醇中加入聚丙烯酸

部分中和物、聚丙烯酸鈉、羧基甲基纖維素鈉 (CMC-Na)、二羥基胺基乙酸鋁及視需要的肉豆蔻酸異丙酯、聚山梨醇酯 80、丙二醇單辛酸酯並使該些分散而成者另外添加至該溶液中，進行攪拌而製成膏體。

(2) 將膏體以膏體的塗佈量成爲 160 g/m^2 的方式於支持體上延展，進而以黏著面經矽剝離處理的聚酯膜覆蓋後，裁斷成預定的大小，獲得右美托咪定的含水型貼劑。

(3) 支持體是使用於聚酯膜上積層聚酯不織布而成者。

【0039】 試驗例 1 < 皮膚透過試驗 >

試驗方法

將無毛小鼠(7週齡,雄性)的腹部摘出皮膚裝於附水套(water jacket)的側向擴散池(lateral diffusion cell)。對角質層側應用預定的貼劑，對接收(receiver)側應用 pH 值 6.8 的磷酸緩衝液 2.5 mL。使 32°C 的溫水於水套中循環而將其保持爲固定溫度。一面利用攪拌子攪拌接收側溶液，一面經時性地採取接收側的溶液 0.5 mL 而製成試樣溶液。此外，採取接收液後立即補充新的磷酸緩衝液 0.5 mL。試樣溶液中的右美托咪定鹽酸鹽的量是利用高效液相層析法(high performance liquid chromatography, HPLC)進行定量，求出右美托咪定鹽酸鹽自製劑向接收側的累積透過量。另外，根據右美托咪定鹽酸鹽的累積透過量的經時變化，計算試驗開始後第 6 小時～第 9 小時的右美托咪定鹽酸鹽的透過速度。將結果示於表 4～表 6。

進而，於表 4～表 6 中記載各製劑的 pH 值。製劑的 pH 值是將膏體 1 質量份加溫溶解於純化水 9 質量份中，溶解液成為 20℃～25℃ 後，使用 pH 計（pH meter）進行測定。

【0040】 [表 4]

右美托咪定鹽酸鹽的累積透過量及透過速度

累積透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4
第 3 小時	2.95	2.47	4.07	4.77
第 6 小時	12.35	10.38	15.72	16.65
第 9 小時	24.46	20.08	29.92	30.88
透過速度($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	4.04	3.47	4.74	4.74
製劑 pH 值	6.6	6.5	6.6	6.5

【0041】 [表 5]

右美托咪定鹽酸鹽的累積透過量及透過速度

累積透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）	實施例 5	實施例 6	實施例 7	實施例 8
第 3 小時	4.73	8.80	6.87	6.97
第 6 小時	16.92	28.77	24.99	24.49
第 9 小時	33.93	53.44	48.74	43.34
透過速度($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	5.67	8.22	7.91	6.28
製劑 pH 值	6.6	6.7	6.6	6.6

【0042】 [表 6]

右美托咪定鹽酸鹽的累積透過量及透過速度

累積透過量 (μg/cm ²)	實施例 9	實施例 10
第 3 小時	6.38	11.81
第 6 小時	18.13	34.83
第 9 小時	33.44	55.86
透過速度(μg/cm ² /h)	5.11	7.01
製劑 pH 值	6.6	6.7

【0043】 根據表 4～表 6 的結果判明，藉由將右美托咪定或其鹽製成調配有水溶性高分子且水分量多的含水型貼劑，而使經皮吸收性變得良好。另外亦判明，藉由調配多元醇（丙二醇、甘油、山梨糖醇）或/及高級脂肪酸烷基酯（肉豆蔻酸異丙酯），而使經皮吸收性提高。此外，亦確認，所述實施例 1～實施例 10 的貼劑無皮膚刺激性且穩定。

【0044】 試驗例 2（皮膚透過速度及長期穩定性）

製造實施例 1、實施例 6、實施例 8、實施例 9 及實施例 10 的含水型貼劑，並對長期保存穩定性（有無結晶析出及右美托咪定鹽酸鹽的穩定性）進行評估。另外，針對實施例 1 的含水型貼劑，以與試驗例 1 相同的方式亦進行長期保存後的皮膚透過試驗。

【0045】 （結晶的確認方法）

將製劑（10 cm²）包裝於鋁袋中，在室溫下保管 8 個月後，目視確認製劑中有無右美托咪定鹽酸鹽的結晶，依據下述評分進行評估。

【0046】 [表 7]

評分	判定基準
AA	·無結晶·
A	·有 1 個~3 個極小的結晶(直徑 1 mm 左右)·
B	·結晶存在於整體中·

【0047】 （右美托咪定鹽酸鹽的穩定性試驗）

將製劑 1 片（10 cm²，以右美托咪定鹽酸鹽計為 160 mg）包裝於鋁袋中，在 60℃ 下保管 3 週。利用甲醇將保管後的製劑中的右美托咪定鹽酸鹽加熱回流萃取。利用高效液相層析法（HPLC）定量萃取液中的右美托咪定鹽酸鹽的量，求出保管後的右美托咪定鹽酸鹽相對於初始值（initial value）的殘存率（%）。

【0048】 [表 8]

多元醇脂肪酸酯的穩定性提高效果

	實施例 1	實施例 6	實施例 8	實施例 9	實施例 10
有無結晶	B	B	AA	A	AA
殘存率（%）	88.1	92.9	94.3	94.8	96.2

【0049】 [表 9]

右美托咪定鹽酸鹽的結晶化對皮膚透過性的影響

累積透過量（μg/cm ² ）	實施例 1	
	初始	室溫 8M
第 3 小時	2.95	4.81
第 6 小時	12.35	15.51
第 9 小時	24.46	26.98
透過速度(μg/cm ² /h)	4.04	3.82
有無結晶	AA	B

【0050】 根據表 8 可知，藉由亦添加多元醇脂肪酸酯，而即便長期保存，亦無結晶析出，穩定性提高。另外，根據表 9 可知，即便是因長期保存而導致結晶析出的貼劑，亦幾乎不會影響右美托咪定鹽酸鹽的皮膚透過速度。但是，自製劑的外觀考慮，較佳為

無結晶析出。

【符號說明】

【0051】

無

申請專利範圍

1. 一種含水型貼劑，其含有右美托咪定或其鹽及水溶性高分子。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的含水型貼劑，其中水溶性高分子的含量於膏體中為 5 質量%~25 質量%，水的含量於膏體中為 25 質量%~70 質量%。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述的含水型貼劑，其中水溶性高分子包含聚丙烯酸或其鹽及羧基甲基纖維素或其鹽。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的含水型貼劑，其中膏體的 pH 值為 6~7。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述的含水型貼劑，其更含有選自多元醇及脂肪酸酯系吸收促進劑中的一種或兩種以上。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述的含水型貼劑，其更含有選自多元醇、高級脂肪酸烷基酯、二元酸二烷基酯及多元醇脂肪酸酯中的一種或兩種以上。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述的含水型貼劑，其更含有選自丙二醇、甘油、糖醇、肉豆蔻酸異丙酯及丙二醇單辛酸酯中的一種或兩種以上。
8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項所述的含水型貼劑，其中所述貼劑為鎮靜劑。

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 47/10, 47/14, 47/32, 47/38 (2006.01)

【發明名稱】 含水型貼劑

HYDROUS ADHESIVE PATCH

【中文】

本發明提供一種右美托咪定的吸收性足夠高且皮膚刺激性小的貼劑。本發明是一種含水型貼劑，其含有右美托咪定或其鹽及水溶性高分子。

【英文】

A patch having a sufficiently high absorbency of dexmedetomidine and with slight irritation to skin is provided. A hydrous adhesive patch is provided, which contains dexmedetomidine or its salt and a water soluble polymer.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 含水型貼劑

HYDROUS ADHESIVE PATCH

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於一種含有作為鎮靜劑有用的右美托咪定 (dexmedetomidine) 或其鹽的貼劑。

【先前技術】

【0002】 右美托咪定或其鹽是 α_2 腎上腺素受體 (alpha-2 adrenaline receptor) 的促效劑 (agonist)，具有鎮靜作用、鎮痛作用、交感神經抑制作用，被用作鎮靜劑。目前，在日本被用於集中治療中的人工呼吸過程中及脫離後的鎮靜，在海外被廣泛用作鎮靜劑、鎮痛劑。作為該右美托咪定的投與形態，僅使用靜脈內投與 (intravenous administration)。

【0003】 另一方面，作為右美托咪定的投與形態，亦進行了經皮吸收製劑的研究。例如，報告有如下貼劑：由襯裏層 (backing layer) /固定接著劑層/多孔性中間層/接觸接著劑層/剝離襯墊 (release liner) 構成的非水系貼劑 (專利文獻 1)、儲藥 (reservoir) 型貼劑 (專利文獻 2)、使用環糊精 (cyclodextrin) 衍生物的貼劑 (專利文獻 3)、及以與羧酸的鹽的形式調配有右美托咪定的貼劑 (專利文獻 4)。

[現有技術文獻]

[專利文獻]

【0004】 [專利文獻 1]日本專利第 3043064 號公報

[專利文獻 2]日本專利第 3011459 號公報

[專利文獻 3]日本專利第 3734267 號公報

[專利文獻 4]日本專利第 3483881 號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

● 【0005】 然而，該些先前的含右美托咪定的貼劑爲了獲得高吸收性而使用複雜的製劑構成或釋放機制，或者將右美托咪定製成特殊的鹽。因此，產生對皮膚的刺激性或出現皮疹等問題的可能性變高。

因此，本發明的課題在於提供一種右美托咪定的吸收性足夠高且皮膚刺激性小的貼劑。

[解決課題之手段]

● 【0006】 因此，本發明者使用各種基劑而製造含右美托咪定的貼劑，並研究其經皮吸收性，結果完全意外地發現，若製成調配有右美托咪定或其鹽及水溶性高分子且含有大量水的含水型貼劑，則可獲得右美托咪定的經皮吸收性優異且皮膚刺激小的貼劑，從而完成本發明。

【0007】 即，本發明提供以下[1]～[8]。

【0008】 [1]一種含水型貼劑，其含有右美托咪定或其鹽及水溶性高分子。

[2]如[1]所述的含水型貼劑，其中水溶性高分子的含量於膏體中為 5 質量%~25 質量%，水的含量於膏體中為 25 質量%~70 質量%。

[3]如[1]或[2]所述的含水型貼劑，其中水溶性高分子包含聚丙烯酸或其鹽及羧基甲基纖維素 (carboxymethyl cellulose) 或其鹽。

[4]如[1]至[3]中任一項所述的含水型貼劑，其中膏體的 pH 值為 6~7。

[5]如[1]至[4]中任一項所述的含水型貼劑，其更含有選自多元醇 (polyhydric alcohol) 及脂肪酸酯 (fatty acid ester) 系吸收促進劑中的一種或兩種以上。

[6]如[1]至[4]中任一項所述的含水型貼劑，其更含有選自多元醇、高級脂肪酸烷基酯 (higher fatty acid alkyl ester)、二元酸二烷基酯 (dibasic acid dialkyl ester) 及多元醇脂肪酸酯 (polyhydric alcohol fatty acid ester) 中的一種或兩種以上。

[7]如[1]至[4]中任一項所述的含水型貼劑，其更含有選自丙二醇 (propylene glycol)、甘油 (glycerin)、糖醇 (sugar alcohol)、肉豆蔻酸異丙酯 (isopropyl myristate) 及丙二醇單辛酸酯 (propylene glycol monocaprylate) 中的一種或兩種以上。

[8]如[1]至[7]中任一項所述的含水型貼劑，其中該貼劑為鎮靜劑。

[發明的效果]

【0009】 本發明的貼劑由於右美托咪定的經皮吸收性優異且皮

膚刺激性小，故而可長時間穩定地獲得右美托咪定的作為鎮靜劑的效果。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0010】 本發明的貼劑的有效成分是右美托咪定或其鹽。右美托咪定的化學名為(+)-(S)-4-[1-(2,3-二甲基苯基)乙基]-1H-咪唑，為中樞性 α_2 腎上腺素受體的促效劑。該右美托咪定的鹽可列舉酸加成鹽 (acid addition salt)，較佳為鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸等的無機酸加成鹽，尤佳為鹽酸鹽。

【0011】 就經皮吸收性、皮膚刺激性、製劑穩定性的方面而言，右美托咪定或其鹽的含量較佳為於貼劑的膏體中為 0.1 質量%~10 質量%、進而 0.1 質量%~7 質量%。

【0012】 本發明的貼劑中所使用的水溶性高分子可列舉：明膠 (gelatin)、澱粉 (starch)、瓊脂 (agar) 等水溶性天然高分子；羧基甲基纖維素或其鹽、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素等水溶性纖維素衍生物；丙烯酸澱粉等加工澱粉；聚丙烯酸、聚丙烯酸鹽、聚丙烯酸部分中和物、交聯型聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物 (carboxy vinyl polymer)、聚乙烯醇、N-乙烯基乙醯胺、聚丙烯酸鈉共聚物等水溶性合成高分子等。其中，較佳為明膠、聚丙烯酸、聚丙烯酸鹽、聚丙烯酸部分中和物、交聯型聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、羧基甲基纖維素或其

鹽、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素。該些水溶性高分子可使用一種或組合使用兩種以上。

【0013】 該些水溶性高分子之中，就右美托咪定或其鹽的經皮吸收性、皮膚刺激性及製劑穩定性的方面而言，進而較佳為將聚丙烯酸或其鹽與羧基甲基纖維素或其鹽組合使用。該聚丙烯酸或其鹽與羧基甲基纖維素或其鹽之中，進而較佳為聚丙烯酸部分中和物、聚丙烯酸鈉及羧基甲基纖維素鈉的組合。此處，聚丙烯酸或其鹽（PA）與羧基甲基纖維素或其鹽（CMC）的含有質量比（PA：CMC）較佳為 1：5～5：1，更佳為 1：3～3：1，進而較佳為 1：2～2：1。另外，在使用聚丙烯酸部分中和物（PA）、聚丙烯酸鈉（PANa）及羧基甲基纖維素鈉（CMCNa）的情況下，該些的含有質量比（PA+PANa）：（CMCNa）較佳為 1：5～5：1，更佳為 1：3～3：1，進而較佳為 1：2～2：1。

【0014】 就經皮吸收性、皮膚刺激性、製劑穩定性的方面而言，水溶性高分子的含量較佳為於貼劑的膏體中為 5 質量%～25 質量%、進而 5 質量%～20 質量%。

【0015】 本發明的貼劑為含水型貼劑，就右美托咪定或其鹽的經皮吸收性及皮膚刺激性的方面而言，重要的是含有相對大量的水。就經皮吸收性、皮膚刺激性及製劑穩定性的方面而言，該水的含量較佳為於貼劑的膏體中為 25 質量%～70 質量%、進而 30 質量%～60 質量%、進而 30 質量%～55 質量%。

【0016】 就提高右美托咪定或其鹽的經皮吸收性的方面而言，本

發明的貼劑較佳為調配選自多元醇及脂肪酸酯系吸收促進劑中的一種或兩種以上。

【0017】 多元醇可列舉：乙二醇、丙二醇、二丙二醇、1,3-丁二醇、聚乙二醇（分子量 1000 以下）、聚丙二醇（分子量 1000 以下）等二醇類；甘油、二甘油、聚甘油等甘油類；山梨糖醇、麥芽糖醇等糖醇等。該些多元醇可使用一種或組合使用兩種以上。其中，較佳為丙二醇、甘油、糖醇。尤其是就防止膏體中的右美托咪定或其鹽的結晶化的方面而言，較佳為添加丙二醇。此外，如下所述，即便於製劑中右美托咪定或其鹽產生結晶，亦幾乎不會影響皮膚透過性，但就製劑的外觀的方面而言，較佳為無結晶。

就經皮吸收性、皮膚刺激性的方面而言，多元醇的含量較佳為於貼劑中的膏體中為 10 質量%~60 質量%、進而 20 質量%~55 質量%、進而 25 質量%~55 質量%。

【0018】 脂肪酸酯系吸收促進劑可列舉：肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、肉豆蔻酸丁酯等高級脂肪酸烷基酯（較佳為 C_8 - C_{24} 脂肪酸 C_1 - C_6 烷基酯）；癸二酸二異丙酯、癸二酸二乙酯、己二酸二異丙酯等二元脂肪酸二烷基酯（較佳為二元酸二 C_1 - C_6 烷基酯）；丙二醇單辛酸酯、丙二醇二辛酸酯、丙二醇二癸酸酯、甘油單辛酸酯、四甘油單辛酸酯、去水山梨糖醇六辛酸酯等多元醇脂肪酸酯（較佳為多元醇 C_8 - C_{24} 脂肪酸酯）等。

其中，較佳為高級脂肪酸烷基酯、多元醇脂肪酸酯、二元脂肪酸二烷基酯，尤佳為高級脂肪酸烷基酯、多元醇脂肪酸酯，進

而就除高吸收促進效果以外，亦容易維持所期望的鎮痛程度（level）的方面而言，較佳為肉豆蔻酸異丙酯、丙二醇單辛酸酯。

該些脂肪酸酯系吸收促進劑亦可不添加，但較佳為於貼劑的膏體中含有 0.01 質量%～15 質量%、進而 0.1 質量%～10 質量%、進而 0.1 質量%～5 質量%。

【0019】 該些多元醇、所述吸收促進劑之中，較佳為使用選自丙二醇、甘油、糖醇、高級脂肪酸烷基酯及多元醇脂肪酸酯中的一種或組合使用兩種以上，較佳為使用選自丙二醇、甘油、糖醇、肉豆蔻酸異丙酯及丙二醇單辛酸酯中的一種或組合使用兩種以上。

具體而言，較佳為將甘油與糖醇組合，進而較佳為將甘油、糖醇、高級脂肪酸烷基酯組合，進而較佳為將甘油、糖醇、高級脂肪酸烷基酯、丙二醇組合使用，進而較佳為將甘油、糖醇、高級脂肪酸烷基酯、多元醇脂肪酸酯、丙二醇組合使用。此處，糖醇尤佳為山梨糖醇。另外，高級脂肪酸烷基酯尤佳為肉豆蔻酸異丙酯。多元醇脂肪酸酯尤佳為丙二醇單辛酸酯。此處，若調配多元醇脂肪酸酯，則貼劑的長期保存穩定性提高。

【0020】 此外，本發明的貼劑中亦可調配其他吸收促進劑。該吸收促進劑可列舉：辛酸、癸酸、己酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸等 $C_8 \sim C_{18}$ 脂肪酸；辛醇、癸醇、月桂醇、肉豆蔻醇、鯨蠟醇、油醇等 $C_8 \sim C_{18}$ 高級醇；聚氧化乙烯烷基醚、烷基硫酸鹽、N-甲基-2-吡咯啉酮等。

【0021】 除所述成分以外，本發明的貼劑中亦可調配交聯劑、pH 值調整劑、螯合劑（chelate）、界面活性劑、其他添加劑。

【0022】 交聯劑是使水溶性高分子交聯而形成凝膠（gel）的成分，較佳為鋁化合物。該鋁化合物可列舉：氫氧化鋁、氯化鋁、合成矽酸鋁、乾燥氫氧化鋁凝膠、氫氧化鋁鎂、硫酸鋁、二羥基胺基乙酸鋁（dihydroxyaluminum aminoacetate）等。

就經皮吸收性及製劑穩定性的方面而言，交聯劑的含量較佳為於貼劑的膏體中含有 0.001 質量%～1 質量%、進而 0.01 質量%～1 質量%。

【0023】 pH 值調整劑可使用乳酸、酒石酸、檸檬酸、乙酸及該些的鹽等。pH 值調整劑的含量較佳為於貼劑的膏體中為 0.001 質量%～1 質量%、進而 0.01 質量%～1 質量%。就提高右美托咪定或其鹽的經皮吸收性而言，較佳為使含水型貼劑的膏體 pH 值成為 6～7。

【0024】 螯合劑可列舉：乙二胺四乙酸（Ethylene Diamine Tetraacetic Acid，EDTA）鈉、葡萄糖酸- δ -內酯（glucono delta lactone）、偏磷酸鈉等聚磷酸鈉等。螯合劑的含量較佳為於貼劑的膏體中為 0.001 質量%～1 質量%、進而 0.01 質量%～1 質量%。

【0025】 界面活性劑可列舉：聚氧化乙烯去水山梨糖醇脂肪酸酯（polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester）、去水山梨糖醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧化乙烯甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、聚氧化乙烯氫化蓖麻油、聚氧化乙烯烷基醚等。該些界面活性劑

亦可不添加，但較佳為於貼劑的膏體中含有 0.01 質量%~5 質量%、進而 0.01 質量%~3 質量%。

【0026】 其他添加劑可列舉：丙烯酸系共聚物（甲基丙烯酸·丙烯酸正丁酯共聚物、丙烯酸甲酯·丙烯酸 2-乙基己酯共聚物）、防腐劑、抗氧化劑、穩定劑、賦形劑（高嶺土（kaolin）、無水矽酸、氧化鈦、滑石（talc）等）、香料、著色劑、油成分（克羅米通（crotamiton）、蓖麻油）等。

【0027】 本發明的含水型貼劑通常是將含有所述成分的膏體塗敷於支持體上，並使被覆膜（film）（剝離片（sheet））附著於該膏體面而製造。

【0028】 支持體較佳為不透水性（water impermeable）的支持體，較佳為於聚對苯二甲酸乙二酯、聚乙烯、聚丙烯等聚烯烴系膜上積層不織布而成者。

【0029】 被覆膜可使用聚乙烯膜、聚丙烯膜等聚烯烴膜及聚酯膜。另外，對於該些膜，亦可實施矽剝離處理、電暈放電處理（corona discharge treatment）、及壓紋處理（embossing treatment）。

【0030】 膏體的塗佈量較佳為 $40 \text{ g/m}^2 \sim 400 \text{ g/m}^2$ ，進而較佳為 $50 \text{ g/m}^2 \sim 300 \text{ g/m}^2$ 。

【0031】 本發明的貼劑的尺寸（size）較佳為大小為 $10 \text{ cm}^2 \sim 100 \text{ cm}^2$ ，且設為方形、圓形、橢圓形等形狀。

【0032】 本發明的含水型貼劑由於為貼劑，故而在貼附等時，可在不把手弄髒的情況下簡便地投與一定量的右美托咪定或其鹽。

進而，由於含有有效量的右美托咪定或其鹽，皮膚刺激性小，經皮吸收性良好，故而即便不進行靜脈內投與，藉由一天重複貼附 1 次～3 次，亦可期待連日持續的效果，可快速達到所期望的鎮靜程度，從而獲得穩定的鎮靜作用。

此外，穩定的鎮靜作用是指在依據鎮靜程度評估表(Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS) 進行評估時，可獲得評分(score) 0～-2 的鎮靜程度。

● 爲了快速獲得穩定的鎮靜效果，本發明的含水型貼劑的經皮吸收速度較佳爲在使用無毛小鼠(hairless mouse) 腹部摘出皮膚進行評估時，右美托咪定鹽酸鹽的皮膚透過速度爲 $3.40 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 以上、進而 $4.45 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 以上。另外，用於人類(human) 時的經皮吸收速度較佳爲 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 以上。

[實施例]

● 【0033】 其次，列舉實施例對本發明進行更詳細的說明，但本發明並不限定於該些實施例。

【0034】 實施例 1～實施例 10

依據表 1～表 3 的配方，製造含水型貼劑。

【0035】 [表 1]

成分名	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4
右美托咪定鹽酸鹽	1.00	1.00	1.00	1.00
丙二醇		3.00	6.00	10.00
濃甘油	36.00	33.00	30.00	26.00
D-山梨糖醇液	5.00	5.00	5.00	5.00
明膠	3.00	3.00	3.00	3.00
聚丙烯酸部分中和物	2.50	2.50	2.50	2.50
聚丙烯酸鈉	2.50	2.50	2.50	2.50
CMC-Na	5.00	5.00	5.00	5.00
二羥基氨基乙酸鋁	0.50	0.50	0.50	0.50
酒石酸	0.20	0.20	0.20	0.20
EDTA-2Na	0.10	0.10	0.10	0.10
純化水	44.20	44.20	44.20	44.20
合計（質量份）	100.00	100.00	100.00	100.00

【0036】 [表 2]

成分名	實施例 5	實施例 6	實施例 7	實施例 8
右美托咪定鹽酸鹽	1.00	1.00	1.00	1.00
丙二醇				6.00
濃甘油	36.00	36.00	36.00	30.00
D-山梨糖醇液	5.00	5.00	5.00	5.00
肉豆蔻酸異丙酯	0.30	0.50	1.00	0.50
明膠	3.00	3.00	3.00	3.00
聚丙烯酸部分中和物	2.50	2.50	2.50	2.50
聚丙烯酸鈉	2.50	2.50	2.50	2.50
CMC-Na	5.00	5.00	5.00	5.00
二羥基胺基乙酸鋁	0.50	0.50	0.50	0.50
酒石酸	0.20	0.20	0.20	0.20
EDTA-2Na	0.10	0.10	0.10	0.10
聚山梨醇酯 80	0.50	0.50	0.50	0.50
純化水	43.40	43.20	42.70	43.20
合計（質量份）	100.00	100.00	100.00	100.00

【0037】 [表 3]

成分名	實施例 9	實施例 10
右美托咪定鹽酸鹽	1.00	1.00
丙二醇		6.00
濃甘油	35.50	29.50
D-山梨糖醇液	5.00	5.00
肉豆蔻酸異丙酯	0.50	0.50
丙二醇單辛酸酯	0.50	0.50
明膠	3.00	3.00
聚丙烯酸部分中和物	2.50	2.50
聚丙烯酸鈉	2.50	2.50
CMC-Na	5.00	5.00
二羥基胺基乙酸鋁	0.50	0.50
酒石酸	0.20	0.20
EDTA-2Na	0.10	0.10
聚山梨醇酯 80	0.50	0.50
純化水	43.20	43.20
合計（質量份）	100.00	100.00

【0038】 （1）於純化水中添加明膠、酒石酸、乙二胺四乙酸鈉及右美托咪定鹽酸鹽並使該些溶解。將在多元醇中加入聚丙烯酸

部分中和物、聚丙烯酸鈉、羧基甲基纖維素鈉 (CMC-Na)、二羥基胺基乙酸鋁及視需要的肉豆蔻酸異丙酯、聚山梨醇酯 80、丙二醇單辛酸酯並使該些分散而成者另外添加至該溶液中，進行攪拌而製成膏體。

(2) 將膏體以膏體的塗佈量成為 160 g/m^2 的方式於支持體上延展，進而以黏著面經矽剝離處理的聚酯膜覆蓋後，裁斷成預定的大小，獲得右美托咪定的含水型貼劑。

(3) 支持體是使用於聚酯膜上積層聚酯不織布而成者。

【0039】 試驗例 1 < 皮膚透過試驗 >

試驗方法

將無毛小鼠(7 週齡, 雄性)的腹部摘出皮膚裝於附水套(water jacket)的側向擴散池(lateral diffusion cell)。對角質層側應用預定的貼劑，對接收(receiver)側應用 pH 值 6.8 的磷酸緩衝液 2.5 mL。使 32°C 的溫水於水套中循環而將其保持為固定溫度。一面利用攪拌子攪拌接收側溶液，一面經時性地採取接收側的溶液 0.5 mL 而製成試樣溶液。此外，採取接收液後立即補充新的磷酸緩衝液 0.5 mL。試樣溶液中的右美托咪定鹽酸鹽的量是利用高效液相層析法(high performance liquid chromatography, HPLC)進行定量，求出右美托咪定鹽酸鹽自製劑向接收側的累積透過量。另外，根據右美托咪定鹽酸鹽的累積透過量的經時變化，計算試驗開始後第 6 小時～第 9 小時的右美托咪定鹽酸鹽的透過速度。將結果示於表 4～表 6。

進而，於表 4～表 6 中記載各製劑的 pH 值。製劑的 pH 值是將膏體 1 質量份加溫溶解於純化水 9 質量份中，溶解液成為 20℃～25℃ 後，使用 pH 計（pH meter）進行測定。

【0040】 [表 4]

右美托咪定鹽酸鹽的累積透過量及透過速度

累積透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4
第 3 小時	2.95	2.47	4.07	4.77
第 6 小時	12.35	10.38	15.72	16.65
第 9 小時	24.46	20.08	29.92	30.88
透過速度($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	4.04	3.47	4.74	4.74
製劑 pH 值	6.6	6.5	6.6	6.5

【0041】 [表 5]

右美托咪定鹽酸鹽的累積透過量及透過速度

累積透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）	實施例 5	實施例 6	實施例 7	實施例 8
第 3 小時	4.73	8.80	6.87	6.97
第 6 小時	16.92	28.77	24.99	24.49
第 9 小時	33.93	53.44	48.74	43.34
透過速度($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	5.67	8.22	7.91	6.28
製劑 pH 值	6.6	6.7	6.6	6.6

【0042】 [表 6]

右美托咪定鹽酸鹽的累積透過量及透過速度

累積透過量 (μg/cm ²)	實施例 9	實施例 10
第 3 小時	6.38	11.81
第 6 小時	18.13	34.83
第 9 小時	33.44	55.86
透過速度(μg/cm ² /h)	5.11	7.01
製劑 pH 值	6.6	6.7

【0043】 根據表 4～表 6 的結果判明，藉由將右美托咪定或其鹽製成調配有水溶性高分子且水分量多的含水型貼劑，而使經皮吸收性變得良好。另外亦判明，藉由調配多元醇（丙二醇、甘油、山梨糖醇）或/及高級脂肪酸烷基酯（肉豆蔻酸異丙酯），而使經皮吸收性提高。此外，亦確認，所述實施例 1～實施例 10 的貼劑無皮膚刺激性且穩定。

【0044】 試驗例 2（皮膚透過速度及長期穩定性）

製造實施例 1、實施例 6、實施例 8、實施例 9 及實施例 10 的含水型貼劑，並對長期保存穩定性（有無結晶析出及右美托咪定鹽酸鹽的穩定性）進行評估。另外，針對實施例 1 的含水型貼劑，以與試驗例 1 相同的方式亦進行長期保存後的皮膚透過試驗。

【0045】 （結晶的確認方法）

將製劑（10 cm²）包裝於鋁袋中，在室溫下保管 8 個月後，目視確認製劑中有無右美托咪定鹽酸鹽的結晶，依據下述評分進行評估。

【0046】 [表 7]

評分	判定基準
AA	無結晶。
A	有 1 個~3 個極小的結晶(直徑 1 mm 左右)。
B	結晶存在於整體中。

【0047】（右美托咪定鹽酸鹽的穩定性試驗）

將製劑 1 片（10 cm²，以右美托咪定鹽酸鹽計為 160 mg）包裝於鋁袋中，在 60℃ 下保管 3 週。利用甲醇將保管後的製劑中的右美托咪定鹽酸鹽加熱回流萃取。利用高效液相層析法（HPLC）定量萃取液中的右美托咪定鹽酸鹽的量，求出保管後的右美托咪定鹽酸鹽相對於初始值（initial value）的殘存率（%）。

【0048】 [表 8]

多元醇脂肪酸酯的穩定性提高效果

	實施例 1	實施例 6	實施例 8	實施例 9	實施例 10
有無結晶	B	B	AA	A	AA
殘存率（%）	88.1	92.9	94.3	94.8	96.2

【0049】 [表 9]

右美托咪定鹽酸鹽的結晶化對皮膚透過性的影響

累積透過量（μg/cm ² ）	實施例 1	
	初始	室溫 8M
第 3 小時	2.95	4.81
第 6 小時	12.35	15.51
第 9 小時	24.46	26.98
透過速度(μg/cm ² /h)	4.04	3.82
有無結晶	AA	B

【0050】 根據表 8 可知，藉由亦添加多元醇脂肪酸酯，而即便長期保存，亦無結晶析出，穩定性提高。另外，根據表 9 可知，即便是因長期保存而導致結晶析出的貼劑，亦幾乎不會影響右美托咪定鹽酸鹽的皮膚透過速度。但是，自製劑的外觀考慮，較佳為

第 103143983 號中文說明書無劃線修正本
無結晶析出。

修正日期:104 年 3 月 18 日

【符號說明】

【0051】

無

申請專利範圍

1. 一種含水型貼劑，其含有右美托咪定或其鹽及水溶性高分子。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的含水型貼劑，其中水溶性高分子的含量於膏體中為 5 質量%~25 質量%，水的含量於膏體中為 25 質量%~70 質量%。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述的含水型貼劑，其中水溶性高分子包含聚丙烯酸或其鹽及羧基甲基纖維素或其鹽。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的含水型貼劑，其中膏體的 pH 值為 6~7。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述的含水型貼劑，其更含有選自多元醇及脂肪酸酯系吸收促進劑中的一種或兩種以上。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述的含水型貼劑，其更含有選自多元醇、高級脂肪酸烷基酯、二元酸二烷基酯及多元醇脂肪酸酯中的一種或兩種以上。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述的含水型貼劑，其更含有選自丙二醇、甘油、糖醇、肉豆蔻酸異丙酯及丙二醇單辛酸酯中的一種或兩種以上。
8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項所述的含水型貼劑，其中所述貼劑為鎮靜劑。