公告本

申請日期	85. 8. 22
案　　號	85110246
類　　別	A61K 9/22

A4
C4

492880

（以上各欄由本局填註）

第85110246號 發明 ~~新型~~ 專利說明書 修正本 修正日期：88年1月

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中　文	含有在室溫下為液態之低分子量藥物的壓敏性黏附性透皮藥物輸送系統及其生產方法
	英　文	PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM CONTAINING LOW MOLECULAR WEIGHT DRUGS WHICH ARE LIQUID AT ROOM TEMPERATURES, AND METHOD OF PROVIDING THE SAME
二、發明 ~~創作~~ 人	姓　名	(1)強恩・曼泰爾 (2)大衛・霍茲
	國　籍	美　國
	住、居所	(1)美國佛羅里達州邁阿密市南西第92道10821號 (2)美國佛羅里達州耶子叢林泰格戴爾道 112 公寓 2785 號
三、申請人	姓　名 （名稱）	美商・諾芬藥學股份有限公司
	國　籍	美　國
	住、居所 （事務所）	美國佛羅里達州邁阿密・西南第 144 街 11960 號
	代表人 姓　名	史蒂芬・基洛斯基

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

美	國（地區）	申請專利，申請日期： 1995.6.7 1995.12.26	案號： 08/472,759 1995.12.26	，□有　□無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 1 ）

本發明係關於含有低分子量藥物之透皮藥物輸送系統的製作及使用方法，該等低分子量藥物在室溫下呈液態。更確切地說，本發明係關於用於一種或多種藥物之透皮應用的透皮藥物輸送系統，其製作過程中不含水或其它正常沸點(a)低於製作過程溫度，(b)大於或等於該低分子量藥物的沸點之液體，並關於一種透皮藥物輸送系統，其包含有具高剪力抗性聚合物之聚合物基質。

透皮藥物輸送系統，例如含藥劑，或說藥物之壓敏性黏附劑，之使用方法與用量具療效之該藥劑用法同為習知的。該習知輸送系統是將藥劑加入聚合物和(或)壓敏黏著劑配方等載體中。這種壓敏黏著劑必須能有效的黏附於皮膚，俾使該藥劑從該載體穿過皮膚移入病人血液中。

在室溫下通常呈液態之低分子量藥物，如色來質林(selegiline，苯基-異丙基-甲基丙基胺)，尤其左旋體的色來質林(L-deprenyl，L-deprenil以下都稱作色來質林)在習知技藝中用於治療人類或動物。如WO 91/185,592所揭露，色來質林(selegiline)可用於治療帕金森綜合症(Parkinson's disease)並延長人類壽命。美國專利第5,192,808號揭露了用色來質林(selegiline)治療柯興氏綜合症(Cushing)。

低分子量藥物如色來質林可用於製成透皮組成物亦為眾所周知的。歐洲專利第509,761號和PCT WO 89/09051揭露了含色來質林的透皮組成物可用於治療帕金森綜合症。WO 92/21333揭露了用含色來質林的透皮組成物可用於治療戒毒症和減輕對神經興奮劑、鴉片、酒精和尼古丁

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 2 ）

的嗜癮。WO 89/09051揭露了一種將左旋色來質林混合於親水性聚合物Eudragit E 100（商標）和無膨脹性的聚丙烯酸酯(Duro-Tak 28-2416)和增塑劑如Brij 93（商標）的配方。歐洲專利第473,252號及加拿大專利第2,022,552號揭露了用色來質林透皮組成物治療帕金森綜合症。美國專利第524950號揭露了用色來質林貼片治療色斑變質。美國專利第4,868,218號揭露了用色來質林治療憂鬱症。尼古丁及硝酸甘油為室溫下呈液態之藥物，其已被廣泛用於透皮技術。

然而，大部分習知的透皮系統（如上所述）使用鹼性藥物的鹽。這些成鹽的藥物具有低揮發性，且它們的沸點大大高於自由鹼形式的沸點。通常用自由鹼形式的藥物製作透皮藥物輸送系統都存在藥物於製作過程中損失的通病。藥物在製作過程中的損失是由於藥物在乾燥過程中的揮發。歐洲專利第593,807號揭露了一種透皮系統可避免藥物在製作過程中的損失，但此透皮系統需使用多層黏著劑，導致成本增加及製作工藝複雜。

液態的低分子量藥物所遇到的另一個問題是該藥物本身對該透皮藥物輸送系統中的聚合物基質有增塑作用，換句話說，該鹼形式的低分子量藥物對該聚合物有很強的增塑作用，導致組合物過黏或易“拉絲”，該組合物不適合外敷在人體皮膚上。

本發明的一個目的係提供一種透皮藥物輸送系統，其可避免在製作過程中低分子量藥物於室溫下的顯著損

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 3 ）

失。本發明的另一個目的是產生含有低分子量藥物的透皮藥物輸送系統，相較於其它習知的透皮系統，其組成與設計都較簡單。

本發明的另一個目的是提供一具有高負載量的透皮藥物輸送系統，其包含有具療效用量之一或多種藥物，其中至少一種係在室溫下誠意泰之低分子量藥物，但不會過份塑該化透皮藥物輸送系統之聚合物。

為實現以上目的，本發明一方面係關於一種壓敏性透皮藥物輸送系統，其包含有：(a)一種或多種聚合物；(b)含量達到療效所需藥量的一種或多種藥物之混合物，其中至少一種係室溫下呈液態的低分子量藥物。該系統不含水及其它具正常沸點(a)低於製作過程溫度，且(b)大於或等於(≧)該低分子量藥物之正常沸點的液體。

在其中一個較佳實例中，該液態低分子量藥物包含有色來質林(selegiline)，尤其是其自由鹼型式。在另一較佳實例中，該聚丙烯酸酯的含量佔乾燥後透皮系統總重量的10-90%（重量比）。在另一個較佳實例中，該聚合物為壓敏性黏著劑，其包括有聚丙烯酸酯和聚矽氧烷之混合物。在另外的較佳實例中，該藥物的含量佔乾燥後透皮系統總重量的1-40%，含量較佳的在5-25%之間，含量最佳的在8-16%之間最好。

另一方面，本發明提出了一種透皮藥物輸送系統的製作方法。該方法包括混合以下成份之步驟。(a)一種或多種溶於易揮發性溶劑的聚合物。(b)含量達到療效的一

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 4 ）

種或多種藥物，其中至少一種是室溫下呈液態的低分子量藥物。該混合物基本不含水及其他正常沸點大於或等於該一或多種低分子量藥物之沸點的液體，這裡所說的液體不包括易揮發性溶劑。將該所得的混合物製成聚合物基質，且該成形後的聚合物經烘乾除去易揮發性溶劑。乾燥後的系統基本不含水及其他沸點(a)低於製作過程溫度，(b)大於或等於該一或多種低分子量藥物之沸點的液體。

另一方面，本發明還提出了用室溫下呈液態的一或多種低分子量藥物（其含量係達到療效所需藥量）治療人類的方法，其包含有以下步驟：(1)將透皮藥物輸送系統貼在人的皮膚上，該透皮藥物輸送系統由以下成份組成：(a)一種或多種聚合物；及(b)達療效所需含量之一或多種藥物，其中至少一種是室溫下呈液態的低分子量藥物，其中該系統基本不含水及其他正常沸點(i)低於製作過程溫度，且(ii)大於或等於該一或多種低分子量藥物之沸點的液體；及(2)保持該透皮藥物輸送系統在特定時間內一直與皮膚接觸，這段時間是預先測定的，能夠保證所施藥量達到療效。

另一方面，本發明還闡述了一種由下列物質組成的壓敏性透皮藥物輸送系統：(a)一或多種高剪力抗性之聚合；及(b)含量具療效之一或多種藥物，其中至少一種是室溫下呈液態的低分子量藥物。根據本具體實例製得的系統形成聚合物基質，其具有足夠的附著力和剪力抗性從而適合於貼在人的皮膚上。在較佳的具體實例中，該高剪力

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 5 ）

抗性聚合物具有在72°F，4 psi壓力下≧50小時之剪力抗性，較佳的為在72°F，4 psi壓力下≧100小時，最佳的為在72°F，8 psi壓力下≧100小時。

在另一個較佳實例中，該高剪力抗性聚合物為較高分子量聚合物，也就是其平均分子量在600,000至1,000,000道爾頓(Dalton)之間，較佳的約在700,000至900,000道爾頓(Dalton)之間，最佳的在750,000至850,000道爾頓(Dalton)之間。在另一個較佳實例中，該高剪力抗性的聚合物為壓敏聚丙烯酸酯黏著劑，尤其是高分子量聚合物。

另一方面，本發明還提供了一種製作含高剪力抗性聚合物的壓敏性透皮藥物輸送系統的方法。該方法包括下列步驟：(1)將以下材料充份混合：(a)一或多種具有在4 psi及72°F下剪力抗性大於或等於50小時之高剪力抗性聚合物；及(b)一或多種含量達療效之藥物，其中至少一種是室溫下呈液態的低分子量藥物，(2)將步驟(1)所製得的混合物成形；及(3)將該已形成的混合物經過乾燥除去易揮發性溶劑，得到該透皮藥物輸送系統。該系統形成具足夠黏性及剪力抗性以外敷於人體之聚合物基質。

本發明還具有進一步的目的、優點，及特性，其揭露於下列較佳的具體實例之詳述。

圖式簡介，本發明唯一的圖式係具體實例所述的透皮藥物輸送系統之剖面圖。

本發明一方面包含有室溫下呈液態之低分子量藥物的透皮藥物輸送系統，且不需使用水、助滲透劑，或其他

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 6 ）

習知用於透皮輸送系統的溶劑等液體。

此處所提「藥物」一詞及其類似用語，如「有生理活性的試劑」及「藥劑」等是廣義的，包括任何在療效、預防及/或藥理，或生理等方面有益活性的物質，或其混合物，將這樣的活性物質輸送入活體組織會產生所需的、通常是有益的效果。

更確切地說，不論是否可用於自然、植物，或動物之治療、診斷，或預防，任何能夠產生全身的或局部的藥理反應之藥物都包括在本發明中。本發明還包括殺蟲劑、驅蟲劑、防曬劑，和化妝品等具生物活性的試劑。應注意的是，該藥物及/或具生物活性的試劑可被單獨使用或以兩種以上該藥劑之混合物而被使用之，且其用量足以預防、治療、診斷，或控制疾病或其它的身體症狀。

任何在室溫附近呈液態的藥物適用於本發明，所謂「具低分子量且在室溫附近呈液態」可界定為任何具有低熔點，而在室溫或接近室溫的溫度下呈液態的藥物。該措詞一般包含分子量約少於300道爾頓(Daltons)之低分子量藥物。然而，只要在室溫下成液態，具有任何分子量之藥物適用於本發明。反之，本發明不含任何在室溫或接近室溫的溫度下非液態的低分子量藥物。多數情況下，低分子量藥物的自由酸或自由鹼型式在室溫附近呈液態，且就其本身而言，被涵括於該措辭內。所謂「在室溫附近呈液態的低分子量藥物」一詞包括所有具生物活性，在除去易揮發溶劑的乾燥過程中易被蒸發或分解的液態試劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 7 ）

較佳的藥物包括有：色來質林(Selegiline)、硝酸甘油(Nitroglycerine)、尼古丁(Nicotine)、環吡咯拉敏(Ciclopiroxolamine)、托丁醇(Tolbuterol)、普蘭諾龍(Propanolol)、布普蘭諾龍(Bupranolol)、檳榔鹼(Arecolin)、甲安非他命(Methamphetamin)、乙氧基磺酰胺(Ethosuximide)、麥普羅依克酸(Melproic acid)、普瑞魯卡因(Prilocaine)、代克羅寧(Dyclonine)、2-丙基戊酸(Valproic acid)，及安非他命尼(Amphetaminil)。特別較佳的藥物為色來質林(Selegiline)。一種以上藥物的混合物也可被用於本發明。其中第二種藥物於室溫下不需呈液態。

「達到療效所需的藥量」一詞是指在使用貼片的療程中配方中藥物的濃度足以使透過皮膚所輸送的藥量達到治療所需的劑量，較佳地以恆速輸送。輸送的藥量取決於很多因素，例如：該藥物本身、藥帖佩戴時間長短，及藥物從系統中輸送的速率等等。所需藥量可根據藥物（有助滲透劑或無助滲透劑下）透皮滲透速率(flux)試驗測得。藥物輸送的速率一經測定，最終所設計出的透皮輸送系統在用藥期間所輸送的藥量至少等於藥物透皮滲透速率(flux)。當然，該透皮輸送系統的表面積與輸送的藥量成正比。例如當一或多種藥物包括色來質林(Selegiline)時，該色來質林對人體的透皮滲透速率為0.1至2.5毫克/平方厘米/天。當一或多種藥物包括尼古丁時，尼古丁(Nicotine)對人體的透皮滲透速率為0.1至2.5毫克/平方厘米/天。當一或多種藥物包括消酸甘油時，該硝酸甘油(Nitroglycerine)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 8 ）

對人體的透皮滲透速率為0.05至2.5毫克/平方厘米/天。如果所使用的藥物能以自由鹼或鹽的形式存在，自由鹼的形式在提高透皮輸送速率方面為較佳的。

此處「助滲透劑」一詞被界定為包括任何習知可加速藥物輸送過皮膚的試劑。這些試劑有時被稱作透皮助滲劑、加速劑、輔助劑，及促吸收劑，而總稱為「助滲透劑」。這類試劑通過多種機理起作用如增加藥物在聚合物基質中的溶解度和擴散能力，並提高皮下吸收，例如，改變表皮的蓄水能力、軟化皮膚、提高皮膚的滲透力、作為助滲透或毛孔擴張的作用，或改變皮膚包括邊界層的狀態。部分這類試劑可通過多種機理同時作用，但其在本質上一般被認為是用於提高該藥物的輸送。

助滲透劑之部分實例為多羥基醇如：二(丙二醇)醚、丙二醇，及聚乙二醇醚，其可以提高藥物的溶解度；油脂類化合物如：橄欖油、角鯊烯，和羊毛脂；聚乙二醇及脂肪醚如：十六烷基十二烯醚及順十八烯醚；脂肪酸酯如：可提高藥物擴散能力的肉豆蔻酸異丙酯；脂肪醇如：順十八烯醇；尿素及尿素的衍生物如：可影響角蛋白蓄水能力的尿囊素；極性溶劑如：二甲基磷酸癸酯、甲基辛基亞碸、二甲基十二烷基磺酰胺、十二烷基吡咯酮、異山梨醇、丙酮化合物、二甲亞碸、甲基癸基亞碸，及二甲基甲酰胺，該等試劑可影響角蛋白的滲透性；水楊酸，其可軟化角蛋白；胺基酸，其具有助滲透的作用；卞基煙酸酯，其可擴張毛孔；及高分子量的脂肪類表面活性劑如：十二烷基磺

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（ 9 ）

酸鹽，其可改變皮膚的表面狀態及藥物的輸送量。其他試劑包括順十八烯酸及羊毛脂酸、抗壞血酸（維他命C）、戊烯酸、丁基化羥基甲苯、生育酚（維他命E）、生育酚乙酸酯、生育酚羊毛脂酸酯、丙基順十八烯酸酯、異丙基棕桐酸酯、油酰胺、四聚乙二醇十二烷基醚、二聚乙二醇順十八烯醚、十聚乙二醇順十八烯醚(商標為Brij30, Brij93, Brij97，由ICI Americas Inc. 銷售)，及二十聚山梨酸醚（商標為Tween 20由ICI Americas Inc. 銷售）。

此處「助溶劑」被界定為包括能夠提高藥物在聚合物基質中之溶解度的試劑。助溶劑包括卵磷酯、視黃醇、生育酚、二(丙二醇)醚、甘油三乙酸酯、丙二油、飽和及不飽和脂肪酸、礦物油、矽油、醇、丁基苯甲基鄰苯二甲酸酯、丁二醇、甘油等。

本案發明人發現由於該低分子量藥物之液態性質，該藥物可直接加入透皮組合物中而無須添加其他如助滲透劑等上述界定的液體。另外，由於該低分子量藥物在透皮藥物輸送系統中的溶解度，該低分子量藥物在一定程度上組為該組合物中聚合物之增塑劑。因此，本發明不需要溶解度有限之藥物所需的助溶劑。該藥物的增塑作用是本發明以下詳細揭露的另一個具體實例。

本案發明人還發現，由於該藥物相對較低沸點之揮發性，水或易揮發性處理溶劑等其它較高沸點液體之使用、上述助滲透劑或助溶劑導致該藥物在該透皮組合物製作過程中因蒸發而損失。這一點對沸點接近或低於製作過

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 10）

程溫度的液體尤其重要，特別是針對該製作溶劑。如上所述，除低分子量藥物之外，基本不含任何液體的透皮藥物輸送系統在該透皮裝置生產過程中該藥物較少的揮發，且由於該較簡化的組合物而降低成本。至於此處所用的「其沸點大於或等於該一或多種藥物沸點的液體」被界定為包括有助滲透劑、助溶劑、處理溶劑，及任何其他沸點大於或等於所用一或多種藥物沸點的液態添加劑，尤其是沸點低於製作過程溫度的液體。

此處「基本不含水或其它液體」被界定為完全不含水或其他液體，或其含量不足以引起該藥物在製作過程中的顯著揮發，亦不足以影響該透皮系統所具備的特性。該水或液體的含量通常小於10%，較佳地低於5%（相對於乾燥後該總透皮系統的重量），完全不含水或其他液體為最佳的。

本發明之透皮藥物輸送系統進一步包括一或多種聚合物的混合體，其與該低分子量藥物混合。「混合」及「混合體」一詞在這裡指聚合物基質中各種聚合物之間沒有，或實質上沒有化學反應或交聯反應（簡單氫鍵除外）。

至於此處所謂「一或多種聚合物」係指一種或多種（如2、3，或更多種）可用於本發明之聚合物基質之聚合物。理論上可用於本發明之透皮組合物的聚合物種類不限。

特定聚合物組合物之選擇大部分取決於該藥物之輸送速率。熟悉此項技術者可輕易地知道如何確定藥物從該

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 11）

透皮組合物中輸送的速率，以便挑選出適於特定用途的聚合物組合。可根據聚合物溶解度係數的不同而選擇聚合物的組合，如第07/722,342號專利申請案，以及其引用的全部參考文獻所揭露的。多種技術可用以測定該藥物從該聚合物基質中輸送的速率。例如測量該所選藥物在一段時間內，通過屍體皮膚，從輸送相轉移到接收相的量，由此所得的數據，可用來計算藥物的輸送速率。

本發明的較佳具體實例中，一或多種聚合物組成的黏著劑聚合物系統中，至少有一種是壓敏性黏著劑。此處「壓敏性黏著劑」一詞指有黏性及彈性的材料，其在被施加一個很小的壓力後，可以立即黏附於多種物體，並能永久地保持黏附狀態。聚合物為壓敏性黏著劑在此係指其本身具有壓敏性黏著劑之特性或作用如經增黏劑、增塑劑，或其他添加劑混合成的壓敏性黏著劑用。所謂壓敏黏著劑還包括不同聚合物的混合物，及具有不同分子量的同一種聚合物如聚異丁烯之混合物，由此形成的混合物為壓敏性黏著劑。在後一種情況下，該混合物中的低分子量聚合物不被認為是「增黏劑」，該措詞專指與所加的聚合物並非分子量不同之添加劑。

該黏著劑聚合物系統具體實例較佳地經過配方而在室溫下成為壓敏性黏著劑，並具有其它可用於透皮藥物輸送技術之黏著劑所需的特徵。該等特徵包括對皮膚較好的黏著性、被剝離或拿掉而不損傷皮膚的能力、老化後仍具有黏著性等。一般說來，該黏性聚合物系統有一個在-70

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 12）

℃至0℃的玻璃态相轉變溫度(transition temperature, Tg)，該溫度可用微分掃描量熱器測定。

在一個特別較佳的具體實例中，該黏著劑聚合物系統包含有聚丙烯酸類聚合物。此處所用「聚丙烯酸類」係指任何聚丙烯酸酯、聚丙烯酸，和聚丙烯酸黏著劑。聚丙烯酸類聚合物（以下廣義地表示聚丙烯酸）用量佔乾燥後系統總重量的百分之10至90，較佳地為百分之25至80，最佳地為百分之40至70。

該聚丙烯酸聚合物可以是各種丙烯酸或丙烯酸酯的均聚物、共聚物、三元共聚物等。對本發明有實用價值的聚丙烯酸為一或多種丙烯酸單體，或其他可共聚單體的聚合物。該聚丙烯酸還包括烷基丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯和/或可共聚的二級單體或具官能基單體的共聚物。改變各種單體所添加的量，所得的聚丙烯酸的黏性會隨之改變。一般來說，該聚丙烯酸由至少50%丙烯酸或烷基丙烯酸酯的單體、0至20%的可與該丙烯酸共聚的帶官能基的單體，以及0至40%的其它單體組成。

適用於本發明的丙烯酸黏著劑的細節和範例可參考“Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology” 2nd ed一書，“Acrylic Adhesive”一章，第396-456頁(D. Staas編輯，Van Nostrand Reinholod注，New York出版社出版(1989))，以及此書所引用的全部參考文獻。

適用的丙烯酸黏著劑是市售的且包括商標為Duro-Tak80-1194、80-1196、80-1197、87-2287，及87-2852(由

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 13）

National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, New Jersey銷售)之聚丙烯酸黏著劑。其他適用的丙烯酸黏著劑還有商標為Gelva-multipolymer solution GMS 737、7、1151，和1430(由Monsanto, St. Louis, MO銷售)者。另外適用的丙烯酸黏著劑還有由Morton International Corporation銷售的商標為Morstik 703、 70、70、60、709，和605者。

在另一個較佳具體實例中，選用的聚合物為丙烯酸類和橡膠類聚合物的混合體。此處所用「橡膠類聚合物」一詞係指具黏彈性的材料，其含有至少一種天然或合成的彈性聚合物。適用的橡膠類聚合物包括矽氧烷類聚合物，天然橡膠，碳氫類聚合物如：天然的或合成的聚異戊二烯、聚丁烯及聚異丁烯、苯乙烯/丁二烯聚合物、苯乙烯-乙腈-苯乙烯共聚物，碳氫類化合物如：丁基橡膠，含鹵素的聚合物如：聚丙烯腈、聚四氟乙烯、聚氯乙烯醇、聚氯乙烯、乙烯-乙烯醇乙酸酯、聚乙烯醇、聚乙烯醇乙酸酯、聚乙烯醇吡咯烷酮及聚氯丙烯腈以及其共聚物。在較佳具體實例中，該橡膠類聚合物為一壓敏性黏著劑。

在另一個較佳具體實例中，該聚合物黏著劑為上述聚丙烯酸和矽酮類聚合物的混合物(以下廣義地表示聚矽氧烷)。該聚矽氧烷的含量約在1%至70%之間(佔乾燥後透皮系統總重量之百分比)，較佳地約20%至60%，最佳地約20%至40%。

適用的聚矽氧烷包括壓敏性矽酮黏著劑，其有兩種

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 14）

主要成份：一個聚合物，或彈性材料，及一個有黏性的樹脂。該聚矽氧烷黏著劑通常是由彈性材料(以高分子量聚有機矽氧烷為代表)與樹脂在適當的有機溶劑中進行交連而產生一種三維結構。樹脂對彈性劑的比例是最重要的參數，調整該參數可以修正聚矽氧烷黏著劑的物理性質。“Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology” 2nd ed 一書，Silicone Pressure Sensitive Adhesive一章，第396-456頁(D. Staas編輯，Van Nostrand Reinhold注，New York出版社出版(1989)。

有關適用於本發明的壓敏性矽酮黏著劑的詳細說明及實例揭露於下列美國專利：第4,584,355號；第4,584,355號；第4,585,836號；及第4,655,767號專利及所述的全部其所有參考文獻。

適用的壓敏性矽酮黏著劑是市售的且包括道康寧公司(Medical Products, Midland, Michigan)所生產及銷售，商標為BIO-PSA X7-3027、X7-4203、Q7-4503、X7-4603、X7-4301、X7-4303、X7-4919、X7-2685、X7-4403、Q7-4501，及X7-3122。

總之，現將較佳實例及適當組合物中聚丙烯酸和聚矽氧烷的具體例如下所述：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 15）

表 1

重量百分比

成份	範圍	較佳範圍	最佳範圍
聚丙烯酸類	約10-90	約25-80	約40-70
聚矽氧烷類	約 1-70	約20-60	約20-40
低分子量藥物	約 1-40	約 5-25	約 8-16

本發明之透皮藥物輸送系統可進一步加入各種增稠劑、填料和其他習知用於透皮藥物輸送系統的添加劑。該組合物具有吸水或其他親水性物質的傾向，這是一個很有用的性質。黏土是被成功地用於此用途的親水性物質中的一種。添加適量的黏土可提高透皮配方的黏附性而不會降低藥物的輸送速度。適用的黏土包括高嶺土類如：保嶺土、蠕陶土、軟土，及珠岩土；蒙脫土類如：蒙脫土、膨潤土、博地土，及橙紅岩土；伊利石/白雲石類如：伊利石及海綠石、綠泥石；高攝土類如：美國活性白土、多水高嶺土、偏硼岩土、水英石土，及矽鋁土。

本發明之裝置方面，該較佳的壓敏性黏著劑組合物具體例可用於任何透皮藥物輸送系統的黏著劑部份(例如貯庫裝置)或其可包含黏著劑單層裝置等。當然，本發明的原理還可用於不含壓敏性黏著劑的貯庫型透皮藥物輸送組合物之具體實例。

本發明的唯一圖式揭露出本發明所述的黏著劑單層裝置之具體實例10。該透皮藥物輸送系統包含有一個具有特定幾何形狀的單層主體11，一邊是一個具保護作用的外

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 16）

襯片12，另一邊是一個背襯材料13。去掉外襯片12就可露出該壓敏性聚合物黏著劑組合物，其既可作為藥物載體基質又能使該系統黏附於皮膚。

本發明所揭露的裝置或藥帖可用各種習知技術來生產。當該接觸皮膚的組合物製成後立即與該背襯材料結合。可採用的習知技術包括：輥壓塗層、熱熔塗層、溶液塗層等習知技藝。當然，背襯材料被廣泛應用於該等習知技術，並包含有下列塑料膜：聚乙烯、乙酸乙烯醇樹脂、聚酯、聚丙烯、BAREX®、乙烯/乙酸乙烯醇樹脂共聚物、聚氯乙烯、聚胺基甲酸乙酯等、金屬箔片、非織布、布、上述材料複合擠壓或層壓而成的材料，以及市售的複合多層材料。該背親材料的厚度通常為2至1000微米，而敷於背襯材料的透皮組合物厚度通常為12至250微米。

適用的外襯片亦為習知的，包括市售的Release Internatioal商品Bio-Release®襯片和Syl-off® 7610襯片。在較佳具體實例中，因聚矽氧烷是多元聚合物黏著劑的一個組份，所以該外襯片必須與矽酮黏著劑匹配。適用的市售外襯片實例為3M公司的1022 Scotchpak。

該透皮藥物輸送系統的形狀或大小可根據需要而定。比如每副藥帖的面積可為1至200平方厘米(cm^2)。較佳的尺寸為5至60平方厘米(cm^2)。

本發明的另一方面揭露透皮藥物輸送系統的製作方法。一或多種聚合物混合成的組合物(最好是壓敏性黏著劑組合物)，其控制所含低分子量藥物穿透上表皮輸送入

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 17）

體內的量。「混合」一詞當然係指選擇適當的聚合物成分，並以適當的比例混合而達到所需的效果。

在本發明的較佳具體實例中，透皮藥物輸送系統之製備係混合一或多種聚合物，較佳地為聚丙烯酸與聚矽氧烷、液態低分子量藥物、非液態填料，和所需的賦形劑於適當的低沸點易揮發溶劑中。將該混合物塗層，然後蒸發除去易揮發性溶劑而製成膜。

此處「易揮發性溶劑」被界定為在該乾燥過程中使聚合物保持於溶液中至蒸發完全的溶劑。該易揮發性溶劑不包括水，且其沸點一般低於該透皮系統中的低分子量藥物的正常沸點。易揮發性溶劑包括但不限於醇類如：異丙醇和乙醇；芳香類化合物如：二甲苯和甲苯；烷類如：正己烷、環己烷，及庚烷；及烷基酸酯類如：乙酸乙酯及乙酸丁酯。

沸點高於該藥物正常沸點的溶劑可與該低沸點溶劑一起使用。然而，與該低沸點溶劑一起使用的溶劑用量必需夠少，使在乾燥後仍留在組合物中之高沸點溶劑不致影響該透皮藥物輸送系統的性能。

通常市售的壓敏性黏著劑被做成水基乳濁液或溶於易揮發有機溶劑的溶液。由於其製作過程不能含水，所以選用溶於有機溶劑的壓敏黏著劑溶液。該混合物與適當的藥物及其他成份混合，經過成形，有交連或無交連，然後蒸發除去該易揮發有機溶劑而製得。現將本發明的製備方法概括性敘述如下：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 18）

1.將適量的聚合物、低分子量藥物，及低沸點有機溶劑在一適當的容器中充份混合。

2.將該配方轉移至一塗層機上，以可控制的厚度塗在具保護作用的外襯片上。然後使該塗層後的產物經過一烘箱，除去所有低沸點溶劑。

3.將該塗於外襯片、經過烘乾的產物與該背襯材料結合，然後捲成卷狀以便存放。

4.將上述卷狀產品沖裁成適當的形狀與尺寸。然後放入包裝袋中。

上述步驟的次序，各成份的用量，及攪拌或混合的時間都是很關鍵的流程參數，該等參數取決於該配方中所用的特定的聚合物。該等參數可由熟習此藝者根據本說明書調整，從而得到均勻的產品。相信其他方法，包括改變以上步驟的次序也能得到所需的結果。色來質林(Selegiline)自由鹼的沸點為攝氏溫度92℃至93℃，在這樣的情況下，乾燥過程可方便地在華氏溫度130°F至160°F下進行。

藥帖可以有各種各樣的形狀和尺寸。面積可為1至200平方厘米(cm^2)，而目前較加的尺寸為5、10、15、20、30、40，和60平方釐米(cm^2)。

實例1

將3份色來質林的自由鹼(Selegiline)、23.33份聚矽氧烷-溶劑的溶液(BIO-PSA X7-4501)，和8.82份丙烯酸-溶劑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 19）

的溶液(Duro-Tak 87-2852)置於適當的容器中充份攪拌至均勻以製備色來質林-聚合物混合體(Selegiline-polymer mixture)。所得組合物於室溫下乾燥4分鐘，然後於50℃再乾燥4分鐘，這樣足以將該低沸點溶劑除去。該所得組合物之各成份的濃度(除去該易揮發溶劑後，在乾燥的基礎上)如下：

成　　份	重量百分比
聚矽氧烷(BIO-PSA X7-4501)	70.0
聚丙烯酸(Duro-Tak 87-2852)	15.0
色來質林的自由鹼	15.0
	100.0

下列實例中，採用與實例一同樣的方法，以適量的起始原料得到如下組份濃度的配方。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 20）

表 2

	實例2	實例3	實例4	實例5
成份	重量百分比			
聚矽氧烷 (DIO-PSA X7-4501)	32	70	24	60
聚丙烯酸 (Duro-Tak 87-2852)	60	60	15	60
色來林的自由鹼	8	12	15	16

表 3

	實例6	實例7	實例8	實例9	實例10
成分	重量百分比				
聚矽氧烷 (DIO-PSA X7-4501)	20	16	39	54	18
聚丙烯酸 (Duro-Tak 87-2852)	60	60	45	60	60
色來林的自由鹼	20	24	16	16	22

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 21）

本發明之另一具體實例中，本案發明人發現如果透皮藥物輸送系統中的聚合物具有高剪力抗性，該聚合物基質的剪力抗性不會由於液態藥物的增塑作用而顯著降低。如上所述，對習知的透皮藥物輸送系統來說，其液態藥物的增塑作用可引起該聚合物基質的剪力抗性顯著降低。該剪力抗性的顯著降低導致該聚合物過黏或易「拉絲」而不適合貼在人體上。

此處「拉絲」係指黏著劑被拉伸後，可以看到一束束絲狀的黏著劑。「發生拉絲」係指在取下該產物時，少量的黏著劑從該黏著劑表面脫離而留在貼過的皮膚上。在人體皮膚上，該拉絲或過黏顯示如移除貼片時的殘餘物。「拉絲」或「過黏」被進一步界定為由於壓敏性透皮系統的剪力抗性較低，以至於在將該透皮系統貼在皮膚上時會自行滑動，或取下後部分殘餘物還留在皮膚上。

此處「剪力抗性」係指將黏附於一個標準平滑表面的壓敏性黏著劑膠帶沿與平滑表面平行的方向拉動所需的拉力。在本發明中，用來測量剪力抗性的平滑表面為一經過拋光的不銹鋼片。

在本發明之前，減小由液態藥物所引起的「拉絲」的嘗試僅有少數成功。然本案發明人發現在一開始就使用高剪力抗性聚合物作為「起始點」，如此一來，該藥物的增塑作用不會顯著降低該壓敏性黏著劑的剪力抗性，從而防止拉絲及過黏。用高剪力抗性聚合物製成的透皮藥物輸送系統有很好的黏附性能。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 22）

本發明所用之透皮系統的聚合物基質具有「高剪力抗性」，貼在皮膚上後黏著劑不會自行滑動；取下後黏著劑不會殘留在皮膚上。本發明之本具體實例之壓敏性黏著劑的剪力抗性為在4 psi壓力、72°F下大於或等於50小時，較佳的為在4 psi壓力、72°F下大於或等於100小時，最佳地為在8 psi壓力、72°F下大於或等於100小時。

除高剪力抗性可抵消該液態藥物的增塑作用外，本案發明人意外發現使用高剪力抗性聚合物還有增加該藥物在該透皮藥物輸送系統之聚合物基質中溶解度的作用。此意外發現允許該黏著劑負載較預期更多的藥物。此處「高負載量」一詞係指藥物含量可達百分之25至40(佔乾燥後透皮藥物輸送系統總重量的百分比)。依據本發明，任何適用於透皮藥物輸送系統中聚合物基質的高剪力抗性聚合物都可被採用。熟習此藝者根據本專利說明書可以選出適當的聚合物。

該聚合物的剪力抗性通常與其分子量有關。平均分子量大約在600,000至1,000,000道爾頓(Daltons)之間，較佳地在700,000至900,000道爾頓(Daltons)之間，最佳地在750,000至850,000道爾頓(Daltons)之間之聚合物可用於本發明。盡管如此，本發明中任何具有如上述之足夠剪力抗性的聚合物，無論分子量的大小，都可被採用。

在一個較佳具體實例中，該高剪力抗性聚合物為一壓敏性丙烯酸黏著劑。所謂「聚丙烯酸」係如上被界定。任何具有足夠剪力抗性的丙烯酸類聚合物都可用於本發

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 23）

明。揭露於前，較加的市售丙烯酸類聚合物為Duro-Tak 87-2852。其他較佳的市售丙烯酸類聚合物為Gelva Multipolymer Solution 737和Duro-Tak 87-2194。其他聚合物如：矽酮聚合物類、聚異丁烯等具高剪力抗性之聚合物也可用於本發明。較佳的矽酮黏著劑聚合物包括BIO-PSA Q7-4503、Q7-4501，及X7-4601。

如前所揭露，任何其他添加物如：助滲透劑、助溶劑、賦形劑，及填料等都可用於本發明所述的高剪力抗性體系中。但在較佳具體實例中只有該低分子量藥物和該高剪力抗性聚合物存在於實際組份中，其中該藥物佔乾燥後該透皮系統總重量的百分之8至40。

其他不具有高剪力抗性的聚合物也可用於本發明之具體實例中。但是該等聚合物的含量應低於特定的量，否則會產生如上所述拉絲及過黏的問題。根據本專利說明書，熟悉此藝者通過常規試驗可以確定出非高剪力抗性聚合物的最大限量。

現將本發明該方面的製備方法概括性敘述如下：

1. 將適量的聚合物、低分子量藥物，及低沸點有機溶劑在一適當的容器中充份混合。
2. 將該配方轉移至一塗層機上，以可控制的厚度塗在具保護作用的外襯片上。然後使該塗層後的產物經過一烘箱，除去所有低沸點溶劑。
3. 將該塗於外襯片、經過烘乾的產物與該背襯材料結合，然後捲成卷狀以便存放。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 24）

4.將上述卷狀產品沖裁成適當的形狀與尺寸。然後放入包裝袋中。

如上所述，以上步驟的次序，各成份的用量，及攪拌或混合的時間都是很關鍵的流程參數，該等參數取決於該配方中所用的特定的聚合物。該等參數可由熟習此藝者根據本說明書調整，從而得到均勻的產品。相信其他方法，包括改變以上步驟的次序也能得到所需的結果。

實例11-37

本發明之高剪力抗性具體實例之透皮藥物輸送系統以與實例1-10同樣的方法製備，只有起始原料不同，得到如下組份濃度的高剪力抗性透皮藥物輸送系統(見表4-6)。

例11-37中所有透皮藥物輸送系統都有非常好的黏附與負載藥物的性質，且沒有上述的拉絲及過黏現象。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 26）

表 6

原料	重量百分比（最終）							
實例#	30	31	32	33	34	35	36	37
聚矽氧烷 (BIO-PSA Q7-4501)	20	20	10	-	-	20	-	-
聚丙烯酸 (Duro-Tak 87-2852)	40	40	70	70	60	40	60	80
共存溶劑 (GMS 737)	-	-	-	-	-	8	10	4
代克羅寧 (Dyclonine Base)	10	20	10	15	10	12	10	12
普瑞魯可因 (Prilocaine Base)	30	20	10	15	30	20	20	4

很明顯，熟悉此藝者可參考本專利說明書及此處本發明實務的揭露。本發明的揭露可被認為是範例。下列申請專利範圍闡述了本發明包括的範圍和精神。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：含有在室溫下為液態之低分子量藥物的壓敏性黏附性透皮藥物輸送系統及其生產方法）

本發明揭露一種透皮組成物，其含有一由一種或多種聚合物所構成的摻合物，一種或多種藥物，其中至少有一種藥物是室溫下呈液態的低分子量藥物。該組合物基本不含水或其它具有下列標準(normal)沸點的液體：(a)選擇性低於加工溫度之沸點。(b)沸點大於或等於該等低分子量藥物的沸點。這個組成物在生產透皮系統期間不會蒙受低分子量藥物的實質損失。本發明亦揭露一種透皮組合物，其含有一種或多種藥物，其中至少一種藥物是室溫下呈液態的低分子量藥物，以及含有一種或多種具有高剪力抗性聚合物之聚合物基質。該(等)高剪力抗性聚合物可減輕該低分子量藥物的增塑作用，而具有足夠令黏附性及剪力抗性以供外敷於人體。

英文發明摘要（發明之名稱：PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM CONTAINING LOW MOLECULAR WEIGHT DRUGS WHICH ARE LIQUID AT ROOM TEMPERATURES, AND METHOD OF PROVIDING THE SAME）

A transdermal composition is disclosed which contains a blend of one or more polymers, one or more drugs, at least one of which has a low molecular weight and is liquid at or about room temperatures. The composition is substantially free of water and liquids which have a normal boiling point (a) optionally below processing temperatures and (b) greater than or equal to the temperature of the low molecular weight drugs. The composition does not suffer from the substantial loss of the lower molecular weight drug during production of the transdermal system. A transdermal composition is also disclosed which has one or more drugs, at least one of which has a low molecular weight and is liquid at or about room temperatures, and a polymer matrix including one or more high shear resistant polymers. The high shear resistant polymer(s) reduce the plasticizing effect of the low molecular weight drug, and has sufficient tack and shear for application to a human being.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

修正
年 月 日
91 4 24
補充

六、申請專利範圍

第85110246號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：91年4月

1. 一種用於透皮藥物之壓敏性黏附性透皮輸送藥學組成物，其包含有一下列摻合物：

(a) 一或多種以溶劑為主之高剪力抗性丙烯酸系聚合物，其具有大於或等於於每平方英吋8磅及華氏72°下50小時之剪力抗性；以及

(b) 一治療有效量之一或多種藥物，其中至少一者是在室溫或接近室溫下呈液態的低分子量藥物，其中該一或多種藥物不包括尼古丁，且其中該透皮輸送藥學組成物形成一具有足以在使用條件下維持定位之黏性和剪力抗性的聚合物基質，以及其中該一或多種藥物含色來質林(selegiline)。

2. 如申請專利範圍第1項之壓敏性黏附性透皮輸送藥學組成物，其中該一或多種藥物佔乾燥後總透皮系統重量的百分之1至40。

3. 如申請專利範圍第1項之壓敏性黏附性透皮輸送藥學組成物，其中該高剪力抗性聚合物平均分子量約在600,000至1,000,000道爾頓(daltons)之間。

4. 如申請專利範圍第3項之壓敏性黏附性透皮輸送藥學組成物，其中該高剪力抗性聚合物之平均分子量在700,000至900,000道爾頓(daltons)之間。

5. 如申請專利範圍第1項之壓敏性黏附性透皮輸送藥學

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

組成物，其中該一或多種聚合物包含有壓敏黏合劑。

6. 如申請專利範圍第5項之壓敏性黏附性透皮輸送藥學組成物，其中該壓敏黏合劑含有高剪力抗性的丙烯酸類聚合物，其含量佔該透皮系統乾燥後總重量的百分之10至90。

7. 如申請專利範圍第1項之壓敏性黏附性透皮輸送藥學組成物，其進一步包含一覆於該摻合物之一表面的背襯材料，該背襯材料對其內所含的對於該藥物實質上不具滲透性。

8. 如申請專利範圍第7項之壓敏性黏附性透皮輸送藥學組成物，其進一步包含一外襯片覆蓋於相對於該摻合物之背襯材料的另一面上。

9. 如申請專利範圍第1項之壓敏性黏附性透皮輸送藥學組成物，其中該一或多種藥物以其自由酸或自由鹼型式存在。

10. 如申請專利範圍第1項之壓敏性黏附性透皮輸送藥學組成物，其中該高剪力抗性的聚合物具有大於或等於於每平方英吋4磅及華氏72°下100小時之剪力抗性。

11. 如申請專利範圍第10項之壓敏性黏附性透皮輸送藥學組成物，其中該高剪力抗性的聚合物具有大於或等於於每平方英吋8磅及華氏72°下100小時之剪力抗性。

12. 如申請專利範圍第1項之壓敏性黏附性透皮輸送藥學組成物，其中該色來質林(Selegiline)由該系統之輸送

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

透過無損傷皮膚進入人體之範圍為0.1至2.5毫克/平方釐米/天。

13.如申請專利範圍第1項之壓敏性黏附性透皮輸送藥學組成物，其中該系統實質上不含水及其它沸點低於製作過程溫度同時約等於或大於該一或多種低分子量藥物之沸點的液體。

14.一種用於透皮藥物之壓敏性黏附性透皮輸送藥學組成物，其包含有一下列摻合物：

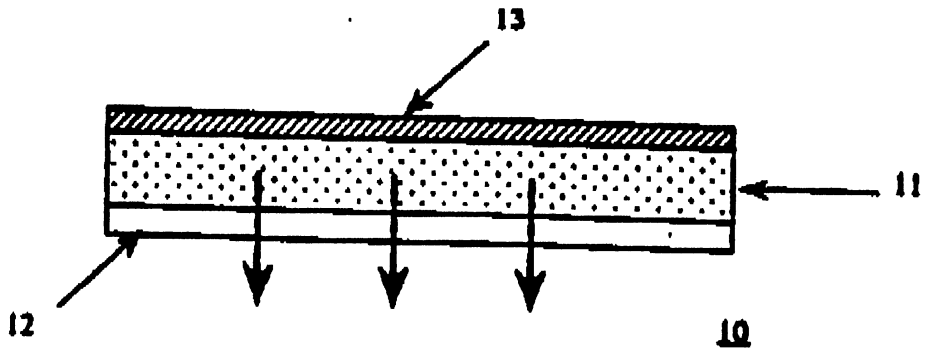
(a)一壓敏性黏附性聚合物，其係由一或多種以溶劑為主之高剪力抗性丙烯酸系聚合物所組成，該丙烯酸系聚合物具有大於或等於於每平方英吋4磅及華氏72°下50小時之剪力抗性；以及

(b)一治療有效量之一或多種藥物，其中至少一者是在室溫或接近室溫下呈液態的低分子量藥物，其中該一或多種藥物不包括尼古丁，且其中該透皮輸送藥學組成物形成一具有足以在使用條件下維持定位之黏性和剪力抗性的聚合物基質，以及其中該一或多種藥物含色來質林(selegiline)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

8517057



圖