



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I741168 B

(45) 公告日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 01 日

(21) 申請案號：107110283

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 26 日

(51) Int. Cl. : A61K9/70 (2006.01)

A61K47/10 (2006.01)

A61K121/00 (2006.01)

A61F13/00 (2006.01)

(30) 優先權：2017/04/28 日本

2017-090694

(71) 申請人：日商日東電工股份有限公司 (日本) NITTO DENKO CORPORATION (JP)  
日本

(72) 發明人：瀧田智仁 TAKITA, TOMOHITO (JP)；藤原海治 FUJIWARA, KAIJI (JP)；松本千繪 MATSUMOTO, CHIE (JP)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

US 20030228358A1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：2 共 27 頁

(54) 名稱

經皮吸收製劑

(57) 摘要

本發明提供一種展示優良藥物皮膚滲透性且不容易造成冷流之經皮吸收製劑。一種經皮吸收製劑，其具有含有藥物及聚合物之含藥物層，其中該含藥物層中之該聚合物之 50 至 100 wt% 為具有 30°C 至 200°C 之玻璃轉移溫度之聚合物，且該含藥物層中之該藥物處於非晶態。

Provided is a transdermal absorption preparation that shows superior skin permeability of a drug and that does not easily cause cold flow. A transdermal absorption preparation having a drug-containing layer containing a drug and a polymer, wherein 50 - 100 wt% of the polymer in the drug-containing layer is a polymer having a glass transition temperature of 30°C - 200°C, and the drug in the drug-containing layer is in an amorphous state.



I741168

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

經皮吸收製劑

### 【英文發明名稱】

TRANSDERMAL ABSORPTION PREPARATION

### 【中文】

本發明提供一種展示優良藥物皮膚滲透性且不容易造成冷流之經皮吸收製劑。

一種經皮吸收製劑，其具有含有藥物及聚合物之含藥物層，其中該含藥物層中之該聚合物之50至100 wt%為具有30°C至200°C之玻璃轉移溫度之聚合物，且該含藥物層中之該藥物處於非晶態。

### 【英文】

Provided is a transdermal absorption preparation that shows superior skin permeability of a drug and that does not easily cause cold flow.

A transdermal absorption preparation having a drug-containing layer containing a drug and a polymer, wherein 50 - 100 wt% of the polymer in the drug-containing layer is a polymer having a glass transition temperature of 30 °C - 200 °C , and the drug in the drug-containing layer is in an amorphous state.

### 【指定代表圖】

無

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

經皮吸收製劑

### 【英文發明名稱】

TRANSDERMAL ABSORPTION PREPARATION

### 【技術領域】

本發明係關於一種展示促進藥物之皮膚滲透性之經皮吸收製劑。

### 【先前技術】

包括經皮吸收製劑之接著劑製劑不僅意欲藉由藥物之局部吸收治療皮膚表面上或直接在皮膚施用位點下之組織之病變，且亦用作預期藉由自皮下血管吸收進入血液中而作用於全身而非皮膚及附近組織。其已被公認為藥物遞送系統中之一者。

為了改良待接著至皮膚以便藥物之經皮吸收之接著劑製劑中之藥物之皮膚滲透性，需要提高接著劑製劑之平面面積。然而，當接著劑製劑之扁平平面面積較大時，在施用至皮膚之後發生操作問題(難以接著至皮膚等)及皮膚刺激問題，諸如鼻塞、發癢感覺及其類似者。當接著劑製劑接著至不同位點時，存在難以獲得較寬接著面積之問題及其類似者。在習知接著劑製劑中，當製劑中含有滲透促進劑以改良皮膚滲透性時，存在製劑之內聚強度降低、可能產生冷流及其類似者之問題。

一般而言，非晶態之藥物已知在皮膚滲透性方面優於晶體態之藥物。舉例而言，專利文件1提出一種具有接著劑基質層之經皮遞送裝置，其含有過飽和濃度之實質上非晶態之藥物，且具有較高玻璃轉移溫度(T<sub>g</sub>)之藥物(活性物質)之非晶形式據稱比具有低T<sub>g</sub>之活性物質之非晶形式更穩

定。此外，據描述，各自不含結晶核之非晶化促進背襯層(支撐物)及/或離型襯墊用於避免非晶形藥物結晶。

專利文件2提出一種具有接著劑層之經皮藥物遞送裝置，其含有接著劑、非晶形藥物及含有氫鍵形成官能基之聚合物穩定劑及分散劑，且描述視藥物及聚合物穩定劑及分散劑之比率而定藥物之長期穩定性。

然而，在專利文件1中描述之技術中，製劑中之非晶態之藥物之穩定性視藥物之玻璃轉移溫度而定，且調配物設計之自由度不高且晶體不僅自支撐物或離型襯墊與接著劑層之間的界面且亦自接著劑層內部產生。因此，僅前述界面中之晶核之抑制不為足夠的。

在專利文件2中描述之技術中，製劑中之非晶態之藥物之穩定性視藥物及聚合物穩定劑及分散劑之比率而定。其不為具有調配物設計之較高自由度之技術。另外，因為其為旨在藉由在藥物與聚合物穩定劑及分散劑之間形成氫鍵獲得穩定之技術，技術不適用於不具有能夠形成氫鍵之官能基之藥物。

[文件清單]

[專利文件]

[專利文件1] JP-A-2010-521525

[專利文件2] JP-A-2011-521974

**【發明內容】**

[待藉由本發明解決之問題]

因此，本發明旨在提供一種經皮吸收製劑，其展示優良藥物皮膚滲透性且不容易造成冷流。

[解決問題之手段]

本發明人進行密集研究以試圖解決上文所提及之問題且發現，展示優良藥物皮膚滲透性且不容易造成冷流之經皮吸收製劑可在含有經皮吸收製劑之藥物及聚合物之含藥物層中時實現，50-100 wt% 聚合物為具有30°C至200°C之玻璃轉移溫度之聚合物，因為藥物之非晶態穩定地維持在含藥物層中，其使得本發明完成。

亦即，本發明係關於以下。

[1] 一種經皮吸收製劑，其包含含有聚合物及藥物之含藥物層，其中該含藥物層中之藥物處於非晶態，及

50至100 wt% 前述聚合物為具有30°C至200°C之玻璃轉移溫度之聚合物。

[2] 如[1]之經皮吸收製劑，其中該藥物具有不超過200°C之熔點。

[3] 如[1]或[2]之經皮吸收製劑，其中，在含有該藥物及該聚合物之含藥物層中，聚合物之辛醇/水分配係數( $\log P_2$ )與藥物之辛醇/水分配係數( $\log P_1$ )之比率( $\log P_2/\log P_1$ )為0.01至1.5。

[4] 如[1]至[3]中任一者之經皮吸收製劑，其進一步包含基板或覆蓋材料或層壓於含藥物層上之基板及覆蓋材料。

[5] 如[1]至[4]中任一者之經皮吸收製劑，其進一步包含皮膚接著層。

[6] 如[1]至[5]中任一者之經皮吸收製劑，其呈薄片形式。

[本發明之作用]

本發明可提供一種展示促進之藥物皮膚滲透性且不容易造成冷流之經皮吸收製劑。

**【圖式簡單說明】**

圖1展示藉由使用無毛小鼠之腹部皮膚評估藥物之皮膚滲透性，實例1及比較實例1之經皮吸收類型藥物薄片中之藥物皮膚滲透速率。

圖2展示藉由使用無毛小鼠之腹部皮膚評估藥物之皮膚滲透性，實例2及比較實例3之經皮吸收類型藥物薄片中之藥物皮膚滲透速率。

### 【實施方式】

本發明之經皮吸收製劑為一種經皮吸收製劑，其具有含有藥物及聚合物之含藥物層，其中藥物以非晶態存在，且前述聚合物之50至100 wt%為具有30°C至200°C之玻璃轉移溫度之聚合物。

在本發明中，「經皮吸收製劑」係指供緊密接著至皮膚使用之製劑，且較佳以薄片形式提供，主要為接著劑製劑，諸如膠帶製劑(例如硬膏劑等)及其類似者。

本發明之經皮吸收製劑具有含有藥物及聚合物之含藥物層，且含藥物層較佳形成為薄片狀接著劑製劑中之硬膏劑層。

在含有藥物及聚合物之含藥物層中，藥物以非晶態存在。

此處「非晶形」係指固體，其中與晶體不同，原子及分子並不形成普通空間晶格，但呈無序排列。可藉由吸熱現象判斷藥物是否為非晶態，此歸因於當在藉由例如差示掃描熱量測定(DSC)評估加熱過程期間觀測到藥物之放熱及吸熱行為時含藥物層中之藥物晶體熔融。

本發明之經皮吸收製劑中所含有之藥物不受特別限制，且可使用任一者，只要其可在含藥物層中維持非晶態即可。其實例包括全身麻醉劑、抗精神病藥、抗抑鬱劑、情緒穩定劑、精神興奮藥、安眠藥、抗焦慮藥物、抗癲癇藥、偏頭痛治療藥物、止吐劑、抗眩暈藥、局部麻醉劑、肌肉弛緩劑、自主神經藥物、抗癲癇藥、帕金森氏病治療藥物、抗癡呆症藥

物、腎上腺皮質類固醇、非類固醇抗炎藥、止痛解熱藥、神經性疼痛治療藥物、抗風濕藥物、抗組織胺藥物、抗過敏性劑、強心藥、抗心律不齊藥、利尿劑、降壓劑、血管收縮劑、血管擴張劑、心絞痛治療藥物、呼吸劑、支氣管擴張劑、支氣管哮喘治療藥物、止咳劑、除痰劑、激素藥物、造血藥物、止血劑、抗血栓劑、痛風高尿酸血症治療藥物、糖尿病治療藥物、高脂質血症治療藥物、抗腫瘤藥物、免疫抑制劑、抗生素、化療藥物、抗真菌劑、抗病毒藥物、抗寄生蟲劑、麻醉劑、麻醉鎮痛劑、非麻醉鎮痛劑、戒菸藥及其類似者。藥物之熔點較佳不超過 $200^{\circ}\text{C}$ 且更佳不超過 $100^{\circ}\text{C}$ 。當藥物具有不超過 $200^{\circ}\text{C}$ 之熔點時，可獲得更優良藥物結晶抑制作用。藥物之熔點較佳不低於 $15^{\circ}\text{C}$ 。當藥物具有不低於 $15^{\circ}\text{C}$ 之熔點時，可藉由非晶化產生之熱力學能量獲得滲透促進作用。

藥物之熔點可根據習知方法量測。舉例而言，其可根據日本藥典第17版，通用測試方法2.60熔點量測方法或其類似者中指定之方法量測。

本發明中較佳使用之藥物之實例包括止痛解熱藥、神經性疼痛治療藥物、非麻醉鎮痛劑、麻醉鎮痛劑、抗精神病藥、抗癡呆症藥物及其類似者。

上文所提及之藥物可以適用於在含藥物層中維持非晶態之形式，諸如游離形式、與酸或鹼之鹽形式及其類似者含有。

上文所提及之藥物之鹽之實例包括鹼金屬鹽，諸如鈉鹽、鉀鹽及其類似者；鹼土金屬鹽，諸如鎂鹽、鈣鹽及其類似者；無機酸鹽，諸如鹽酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽及其類似者；有機酸鹽，諸如乙酸鹽、辛酸鹽、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽及其類似者；與無機鹼之鹽，諸如銨鹽及其類似者；與有機鹼之鹽，諸如三乙醇胺鹽、吡啶鹽、精胺酸鹽及其

類似者；及其類似者。

上文所提及之藥物及其鹽可根據本身已知的生產方法生產。

儘管視藥物種類、使用經皮吸收製劑之患者之年齡、性別、症狀及其類似者而定，本發明之經皮吸收製劑中之藥物之含量改變，其一般為含藥物層之總量之30 wt%至95 wt%，較佳50 wt%至90 wt%。

在含藥物層中，聚合物之50至100 wt%為具有30°C至200°C之玻璃轉移溫度之聚合物。具有30°C至200°C之玻璃轉移溫度之聚合物為剛性的。當不低於50 wt%含藥物層中之聚合物為具有30°C至200°C之玻璃轉移溫度之聚合物時，聚合物遏制含藥物層中之藥物之移動及凝結，且遏制以非晶態存在之藥物之結晶。較佳地，60至100 wt%，更佳70至100 wt%，進一步較佳80至100 wt%，尤其較佳90至100 wt%，最佳100 wt%含藥物層中之聚合物為具有30°C至200°C之玻璃轉移溫度之聚合物。

出於本發明之目標，具有30°C至200°C之玻璃轉移溫度之聚合物較佳具有50°C至200°C，更佳60°C至180°C之玻璃轉移溫度。

此處「玻璃轉移溫度」意謂當加熱非晶形固體時硬度及黏度快速降低且流動性提高所處之溫度。聚合物之玻璃轉移溫度可藉由DSC及其類似者量測。

具有30°C至200°C之玻璃轉移溫度之聚合物之實例包括纖維素衍生物，諸如羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基纖維素、乙醯基纖維素及其類似者；丙烯酸聚合物，諸如丙烯酸類樹脂、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(甲基丙烯酸共聚物S (「EUDRAGIT (註冊商標) S100」))、甲基丙烯酸共聚物L (「EUDRAGIT (註冊商標) L100」，Evonik Rohm GmbH製造)、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(乾燥



甲基丙烯酸共聚物LD (「EUDRAGIT (註冊商標) L100-55」, Evonik Rohm GmbH製造)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲胺基乙酯共聚物(甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物E (「EUDRAGIT (註冊商標) EPO」, Evonik Rohm GmbH製造)、甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸三甲基銨基乙酯氯化物共聚物(甲基丙烯酸銨基烷基酯共聚物 (「EUDRAGIT (註冊商標) RSPO」, EUDRAGIT RLPO, Evonik Rohm GmbH製造)、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散溶液(「EUDRAGIT (註冊商標) NE30D」, Evonik Rohm GmbH製造))及其類似者；聚乙烯吡咯啉酮；乙炔吡咯啉酮-乙酸乙炔基酯共聚物；聚碳酸酯；環烯共聚物；聚乙烯己內醯胺-聚乙酸乙炔基酯-聚乙二醇接枝共聚物(「Soluplus」) (註冊商標), BASF製造)；聚(乙炔醇)；聚乙酸乙炔基酯及其類似者。可使用其一或多個種類。其中，較佳使用丙烯酸聚合物、聚乙烯吡咯啉酮、乙炔吡咯啉酮·乙酸乙炔基酯共聚物、聚乙烯己內醯胺·聚乙酸乙炔基酯·聚乙二醇接枝共聚物及其類似者，因為模製處理因較高玻璃轉移溫度及於有機溶劑中之較高溶解度而為便利的。

含藥物層中之聚合物可含有小於50 wt%除具有30°C至200°C之玻璃轉移溫度之聚合物外之聚合物。因而，聚合物(具有不小於-100°C且小於30°C之玻璃轉移溫度之聚合物)為較佳的且可使用例如接著劑，諸如丙烯酸接著劑、聚矽氧接著劑、橡膠接著劑及其類似者。聚合物之含量較佳不超過40 wt%，更佳不超過30 wt%，進一步較佳不超過20 wt%，尤其較佳不超過10 wt%，最佳0 wt%。

出於本發明之目標，含藥物層中含有之藥物及聚合物之組合較佳使得聚合物之辛醇/水分配係數(logP2)與藥物之辛醇/水分配係數(logP1)之

比率( $\log P_2/\log P_1$ )為0.01至1.5，較佳0.02至1.0。使得比率( $\log P_2/\log P_1$ )為0.01至1.5之組合展示藥物及聚合物之較高相容性且更有利地作用於抑制以非晶態存在之藥物之結晶。此處，前述對數之鹵基為10。

自皮膚滲透性之方面來看，藥物之辛醇/水分配係數( $\log P_1$ )較佳為1至5，更佳為1至4，進一步較佳為2至3。

辛醇/水分配係數為分別某一化學物質與正辛醇及水之分佈之比率(正辛醇相及水相中之濃度之比率)。其用作展示化學物質之疏水性及可轉移性之指數，且可藉由經濟發展協作組織(OECD)測試指南107及其類似者中指定之燒瓶震盪方法量測或使用計算軟體(Fujitsu Limited製造之「Cache Workspace (註冊商標)」)等且輸入化合物之結構式來計算。使用單體單元中之分子結構式計算聚合物之辛醇/水分配係數。

在本發明中，含藥物層可含有廣泛用於經皮吸收製劑之添加劑，諸如增黏劑、交聯劑、賦形劑、抗氧化劑、防腐劑及其類似者，只要本發明之特徵不被減弱即可。

儘管含藥物層之厚度不受特別限制，自生產期間之操作方面來看，其較佳不小於0.1  $\mu\text{m}$ ，更佳不小於1  $\mu\text{m}$ 。此外，自藥物之經皮吸收性之方面來看，其較佳不超過1,000  $\mu\text{m}$ ，更佳不超過500  $\mu\text{m}$ 。

在本發明之經皮吸收製劑中，基板或覆蓋材料或基板及覆蓋材料兩者均可層壓於含藥物層上。

上文所提及之基板之材料不受特別限制，且較佳材料為不允許含藥物層中所含藥物傳送通過基板且自背面流失而含量降低之一種材料，亦即，由對藥物而言不可滲透的材料構成之一種基板。其實例包括以下各者之單膜：基於聚酯之樹脂，諸如聚(對苯二甲酸伸乙酯)及其類似者；基於

聚醯胺之樹脂，諸如耐綸及其類似者；基於烯烴之樹脂，諸如聚乙烯、聚丙烯及其類似者；基於乙烯基之樹脂，諸如乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚氯乙烯、聚偏二氯乙烯、離子聚合物樹脂及其類似者；丙烯酸樹脂，諸如乙烯-丙烯酸仲乙酯共聚物及其類似者；碳氟化合物樹脂，諸如聚四氟乙烯及其類似者；金屬箔片及其類似者，及此等層壓膜及其類似者。

基板之厚度一般為10  $\mu\text{m}$ 至200  $\mu\text{m}$ ，較佳為15  $\mu\text{m}$ 至150  $\mu\text{m}$ ，更佳為20  $\mu\text{m}$ 至100  $\mu\text{m}$ 。

為了改良基板與含藥物層之間的接著性(錨定特性)，基板較佳為由上文所提及之材料製成之無孔膜及多孔膜之層壓膜，且多孔膜及含藥物層經層壓以彼此接著。

前述多孔膜不受特別限制，只要改良基板與含藥物層之間的錨定特性即可。其實例包括紙、編織品、非編織品、機械穿孔處理膜及其類似者，尤其紙、編織品及非編織品為較佳的。考慮到含藥物層之錨定特性及靈活性之改良，多孔膜之厚度較佳為10  $\mu\text{m}$ 至100  $\mu\text{m}$ 。當編織品或非編織品用作多孔膜時，其量較佳設定為3  $\text{g}/\text{m}^2$ 至50  $\text{g}/\text{m}^2$ ，更佳為5  $\text{g}/\text{m}^2$ 至30  $\text{g}/\text{m}^2$ 以改良錨定特性。

覆蓋材料一般形成為具有比含藥物層之平面形狀更大的平面形狀。為了使含藥物層接著或緊密接著至皮膚，使覆蓋材料層壓於含藥物層上或使上文所提及之基板層壓於含藥物層上。

因此，覆蓋材料一般具有形成於支撐物上之皮膚表面接著劑層。

作為構成覆蓋材料之支撐物，可使用類似於上文針對基板所提及之彼等者之樹脂及其類似者之單一膜或其層壓膜或與編織品、非編織品及其類似者一起層壓之此等膜。其中，維持皮膚追隨性之一者，亦即，根據皮

膚表面之延伸容易膨脹及/或收縮之一者為較佳的。舉例而言，較佳使用以下各者之單膜及層壓膜：熱塑性樹脂，諸如聚(對苯二甲酸伸乙酯)、耐綸、聚乙烯、聚丙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚氯乙烯、聚偏二氯乙烯、離子聚合物樹脂及聚四氟乙烯；及與編織品或非編織品一起層壓之此等膜。

作為覆蓋材料中之皮膚表面接著劑層，接著劑層可由與下文提及之皮膚接著層中含有之接著劑類似之接著劑，諸如丙烯酸接著劑、橡膠接著劑、聚矽氧接著劑、乙烯基醚接著劑及其類似者形成。

皮膚表面接著劑層亦可由與所謂的親水膠體敷料類似之材料形成。具體言之，其可由彈性體組分及吸濕性物質之混合分散液形成。

彈性體組分之實例包括聚異丁烯、聚異戊二烯、丙烯酸聚合物、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物及其類似者。可使用其中之一或多個種類。除此之外，可使用聚丁二烯、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、天然橡膠、聚矽氧聚合物(使用聚甲基矽氧烷或其類似者作為主要組分)、聚乙烯醚聚合物及其類似者。

吸濕性物質不受特別限制，且可使用任何組分，只要其可賦予皮膚表面接著劑層液體吸收性即可。具體言之，可提及羧甲基纖維素鈉、糊精、果膠、明膠及其類似者，且可使用其一或多個種類。除此之外，亦可使用羧甲基纖維素鈣、羥丙基纖維素、瓜爾豆膠、刺槐豆膠、黃原膠、海藻酸鈉、海藻酸鈣、角叉菜膠、膠原蛋白、聚乙烯吡咯啉酮及其類似者。

此外，皮膚表面接著劑層亦可由濕潤接著性組合物形成。

此類濕潤接著性組合物可形成為含有以下各者之膠狀組合物：成膜劑，諸如聚(乙烯醇)及其類似者；增稠劑，諸如羧甲基纖維素鈉、羧基乙

烯基聚合物及其類似者；保濕劑，諸如丙二醇、丙三醇、山梨糖醇及其類似者；或進一步含有諸如氧化鈦、高嶺土及其類似者之散劑之膏狀組合物。

下文提及之離型襯墊可層壓於覆蓋材料之皮膚表面接著劑層上以保護待接著至皮膚之表面直至使用為止。

另外，在本發明中，皮膚接著層可進一步層壓於含藥物層上。較佳地，當含藥物層具有較低皮膚接著性時，層壓皮膚接著層以改良對皮膚之接著性。

作為用於形成皮膚接著層之接著劑，可使用廣泛用於待接著至皮膚之經皮吸收製劑之接著劑，而無特定限制。舉例而言，丙烯酸接著劑，諸如50至99 wt%具有含4至12個碳原子之烷基之(甲基)丙烯酸烷基酯與1至50 wt%含有官能基之單體(例如含有羧基之單體，諸如(甲基)丙烯酸、順丁烯二酸、順丁烯二酸酐及其類似者；含有羥基之單體，諸如(甲基)丙烯酸羥乙酯、(甲基)丙烯酸羥丙酯及其類似者；含有磺酸基之單體，諸如苯乙烯磺酸、烯磺酸、(甲基)丙烯酸磺丙酯及其類似者；及其類似者)及其類似者之丙烯酸共聚物；苯乙烯-二烯-苯乙烯嵌段共聚物(例如苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物及其類似者)；橡膠接著劑，諸如聚異戊二烯、聚異丁烯、丁基橡膠、聚丁二烯及其類似者；聚矽氧接著劑，諸如聚矽氧橡膠、基於二甲基矽氧烷、基於二苯基矽氧烷之接著劑及其類似者；乙烯基醚接著劑，諸如聚乙烯甲醚、聚乙烯乙基醚、聚乙烯異丁基醚及其類似者；乙烯酯接著劑，諸如乙酸乙烯酯-乙烯共聚物及其類似者；由羧酸組分構成之聚酯接著劑，諸如對苯二甲酸二甲酯、間苯二甲酸二甲酯、鄰苯二甲酸二甲酯及其類似者；及多元

醇組分，諸如乙二醇及其類似者；及其類似者。自皮膚接著性之方面來看，無水接著劑為較佳的。

此處，「無水接著劑」不必限於完全不含水之一種無水接著劑及其中涵蓋含有空氣中之濕氣或來源於皮膚及其類似者之少量水之一種無水接著劑。此處，「少量水」較佳不超過5 wt%，更佳不超過2 wt%，最佳不超過1 wt%，作為支撐物及接著劑層之層壓物之水含量。

此處，「支撐物及接著劑層之層壓物之水含量」意謂支撐物及接著劑層之層壓物中所含水之重量比(相對於支撐物及接著劑層之層壓物之總重量之水含量(重量百分比))。當存在離型襯墊時，離型襯墊剝離且藉由庫侖滴定方法，用卡爾費雪濕度計(Karl Fischer moisture meter)量測水含量。詳言之，例如在溫度控制為 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 且相對濕度控制為 $40\pm 5\%$ 之環境下以給定尺寸衝壓出將為樣品之經皮吸收製劑以產生測試件。其後，當測試件具有離型襯墊時，移除離型襯墊且片件澆鑄於水蒸發設備中。在水蒸發設備中在 $140^{\circ}\text{C}$ 下加熱測試件，且使用氮作為載劑將由此產生之水分引入滴定燒瓶中，且藉由卡爾費雪庫侖滴定方法量測樣品之水含量(wt%)。

上文所提及之接著劑可視需要藉由物理交聯處理，藉由UV輻射、輻射照射(例如電子束照射等)及其類似者或使用各種交聯劑之化學交聯處理來進行交聯。

皮膚接著層可含有油溶性添加劑，只要本發明之特徵不被減弱即可。其實例包括脂肪酸，諸如乙酸、辛酸、壬酸、癸酸、十二酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸及其類似者；羧基酸，諸如乙醇酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸及其類似者；酮基酸，諸如乙醯丙酸及其類似者；

二羧酸，諸如反丁烯二酸、順丁烯二酸及其類似者；有機鹼，諸如單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二異丙醇胺、三異丙醇胺、吡啶、精胺酸及其類似者；植物衍生之脂肪及油，諸如橄欖油、蓖麻油、椰子油及其類似者；植物衍生之蠟，諸如巴西棕櫚蠟(Carnauba wax)、野漆樹(rhus succedanea)果蠟及其類似者；動物衍生之脂肪及油，諸如牛脂、豬油及其類似者；動物衍生之蠟，諸如液體羊毛蠟、蜂蠟及其類似者；有機溶劑，諸如甲醇、乙醇、直鏈或分支鏈丙醇、直鏈或分支鏈丁醇、直鏈或分支鏈戊醇、直鏈或分支鏈己醇、直鏈或分支鏈庚醇、二甲基癸基亞砷、甲基辛基亞砷、二甲亞砷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、二甲基月桂醯胺、甲基吡咯啉酮、十二烷基吡咯啉酮、異山梨糖醇、N-甲基-2-吡咯啉酮及其類似者；界面活性劑，諸如聚氧化乙烯氫化蓖麻油衍生物(聚氧化乙烯氫化蓖麻油40、聚氧化乙烯氫化蓖麻油50、聚氧化乙烯氫化蓖麻油60等)、聚環氧乙烷烷基醚硫酸鈉、烷基萘磺酸鈉、聚氧化乙烯油胺、聚氧化乙烯油基醚磷酸鈉、聚乙二醇硬脂酸酯、月桂酸十甘油酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯(聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯等)、脫水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙稀脂肪酸酯、聚氧化乙烯聚氧化丙稀二醇、蔗糖脂肪酸酯、胺氧化物、月桂基硫酸鈉及其類似者；穩定劑，諸如生育酚及其類似者；塑化劑，諸如乳酸酯(乳酸乙酯、乳酸十六酯等)、己二酸二異丙酯、鄰苯二甲酸酯(鄰苯二甲酸二丁酯等)、癸二酸二乙酯、檸檬酸三乙酯、乙酸苜酯及其類似者；烴，諸如角鯊烷、角鯊烯、液體石蠟及其類似者；脂肪酸酯，諸如油酸乙酯、油醇油酸酯、棕櫚酸異丙酯、棕櫚酸辛酯、肉豆蔻酸異丙酯、豆

羧酸異十三酯、豆蔻酸辛基十二烷基酯、月桂酸乙酯、月桂酸己酯、月桂酸異硬脂酯及其類似者；多元醇-脂肪酸酯，諸如丙三醇-脂肪酸酯、丙二醇-脂肪酸酯及其類似者；多元醇，諸如丙三醇、乙二醇、二乙二醇、丙二醇、二丙二醇、三丙二醇、三乙二醇、聚乙二醇、1,3-丙二醇、1,3-丁二醇、聚丙二醇及其類似者；直鏈脂族醇，諸如1-辛醇、1-十二烷醇、1-十四烷醇、1-十六烷醇、1-十八烷醇、1-二十烷醇、1-二十二烷醇、油醇、鯨蠟硬脂醇及其類似者；分支鏈脂族醇，諸如2-己基-1-癸醇、2-己基-1-十二烷醇、2-辛基-1-十二烷醇、2-己基-1-十四醇、羊毛蠟醇、異硬脂醇及其類似者、膽固醇、植物甾醇、乙氧基化十八烷醇、氫化菜籽油醇、 $\alpha$ -烯烴寡聚物、聚矽氧油及其類似者。可使用其中之一者，或可組合使用其兩種或兩種以上種類。

皮膚接著層亦可含有例如增黏劑，諸如松香樹脂、多萜樹脂、薰草酮-萜樹脂、石油樹脂、萜烯-苯酚樹脂、二甲苯樹脂及其類似者，只要本發明之特徵不被減弱即可。

當本發明之經皮吸收製劑為具有層壓於含藥物層上之皮膚接著層之經皮吸收製劑時，較佳單獨地保存含藥物層及皮膚接著層直至經皮吸收製劑接著至皮膚表面為止，且當經皮吸收製劑接著至皮膚表面時將皮膚接著層層壓於含藥物層上並使用。

離型襯墊可層壓於接著劑面上以在經皮吸收製劑保存期間保護含藥物層或皮膚接著層之接著劑面。

儘管上文所提及之離型襯墊不受特別限制，但可使用玻璃紙、聚乙烯、聚丙烯、聚酯(例如聚(對苯二甲酸伸乙酯)等)、聚苯乙烯、鋁膜、發泡聚乙烯膜或發泡聚丙烯膜及其類似者或由其選擇之彼等者之層壓物或進



一步經受聚矽氧處理或壓印處理及其類似者之彼等者。

離型襯墊之厚度一般為10  $\mu\text{m}$ 至200  $\mu\text{m}$ ，較佳25  $\mu\text{m}$ 至100  $\mu\text{m}$ 。

在上文所提及之剝離襯墊中，由聚酯(尤其聚(對苯二甲酸伸乙酯))樹脂構成之彼等者自阻隔性及成本之方面來看為較佳的。在此情況下，具有約25  $\mu\text{m}$ 至100  $\mu\text{m}$ 之厚度之彼等者自操作特性之方面來看為更佳的。

作為離型襯墊，與含藥物層或經受易離型處理之皮膚接著層具有界面側之一種離型襯墊為較佳的以便於含藥物層或皮膚接著層脫離。

可使用已知方法進行易離型處理。舉例而言，可提及藉由使用含有可固化聚矽氧樹脂作為主要組分之離型劑，藉由諸如棒塗、凹版塗佈及其類似者之塗佈法，來進行形成易離型處理層之處理。

易離型處理層之厚度較佳為0.01  $\mu\text{m}$ 至5  $\mu\text{m}$ 以確保經塗佈之膜之離型特性及均一性。自操作特性之方面來看，具有易離型處理層之離型襯墊之厚度一般為10  $\mu\text{m}$ 至200  $\mu\text{m}$ ，較佳25  $\mu\text{m}$ 至100  $\mu\text{m}$ 。

具有含藥物層或皮膚接著層之層壓物(覆蓋層)之離型襯墊較佳具有自含藥物層或皮膚接著層之外圍突出之延伸部分。延伸部分之長度(自含藥物層或皮膚接著層之外圍突出之長度)較佳為約0.5 mm至10 mm，更佳為約1 mm至3 mm。

較佳形成本發明之經皮吸收製劑之薄片且提供相同經皮吸收製劑薄片(在下文中在本說明書中亦稱為「經皮吸收藥物薄片」)。

本發明之經皮吸收藥物薄片可以膠帶製劑(例如硬膏劑等)、熱鞣劑及其類似形式提供。

在生產期間，本發明之經皮吸收製劑在含藥物層中含有非晶態之藥物。舉例而言，其可藉由使聚合物(包括具有30°C至200°C之玻璃轉移溫度

之聚合物)及藥物溶解於能夠使其溶解之適合的有機溶劑中，將所獲得之溶液施加於離型襯墊上且將其乾燥以形成含藥物層且(必要時)將基板或覆蓋材料層壓於含藥物層上產生。當將基板或覆蓋材料層壓於含藥物層上時，藥物及聚合物之前述溶液可直接施加於基板或覆蓋材料上且乾燥在基板或覆蓋材料上形成含藥物層。

當藥物及聚合物(包括具有30°C至200°C之玻璃轉移溫度之聚合物)展示0.01至1.5之上文所提及之範圍內其辛醇/水分配係數比率( $\log P_2/\log P_1$ )且藥物及前述聚合物具有較高相容性時，使用雙軸熱熔擠壓機及其類似者將其加熱捏合以製備藥物及聚合物之熔融混合物，且將適量熔融混合物放置於離型襯墊或基板或覆蓋材料上，且使用熱壓機器壓縮成型，由此亦可形成含藥物層。或者，上文所提及之熔融混合物可使用T型模於離型襯墊上形成為薄片以形成含藥物層。

在經皮吸收製劑進一步具有皮膚接著層之情況下，將皮膚接著層之成分組分，諸如接著劑、增黏劑及其類似者添加至有機溶劑中且使其溶解於有機溶劑中，該有機溶劑諸如甲醇、乙酸乙酯、甲苯及其類似者以製備塗佈溶液，將塗佈溶液施加於離型襯墊上且乾燥以形成皮膚接著層，且含藥物層可層壓於與皮膚接著層之離型襯墊相對之表面上。

在經皮吸收製劑具有皮膚接著層之情況下，其可提供於一個實施例中，其中含藥物層及皮膚接著層單獨製備，以分離狀態保存，且其在接著至皮膚之前才層壓。

舉例而言，藉由上文所提及之方法，含藥物層及皮膚接著層以一定距離形成於離型襯墊或基板或覆蓋材料之一個薄片上，各自受離型襯墊及其類似者保護，經封裝材料封裝及保存。

在其中含藥物層及皮膚接著層單獨地製備，以分離狀態保存且其在接著至皮膚之前才層壓的實施例中，可提供連同含藥物層及皮膚接著層含有描述當使用經皮吸收製劑時含藥物層及皮膚接著層應層壓且接著至皮膚之說明書的封裝。

#### [實例]

藉由實例詳細解釋本發明。在下文中，除非尤其指示，否則「份數」意謂「重量份」。

用於製備實例及比較實例之經皮吸收藥物薄片之藥物及聚合物如下。

(1)妥布特羅(Tulobuterol)：熔融點=90°C，logP1=2.55

(2)辛酸曲馬多(Tramadol octanoate)：藉由下文所展示之方法由鹽酸曲馬多製備。熔融點=61°C，logP1=2.37

#### <製備方法>

使鹽酸曲馬多及辛酸鈉溶解於等莫耳量之超純水中，進一步添加乙酸乙酯且攪拌混合物。使用分液漏斗，收集乙酸乙酯層且用超純水洗滌。在洗滌之後用蒸發器自乙酸乙酯層移除乙酸乙酯，進一步添加甲醇且移除溶劑。在溶劑移除之後用真空泵乾燥殘餘物約16小時以得到辛酸曲馬多之晶體。

(3)普瑞巴林(pregabalin)：熔融點=201°C，logP1=0.89

(4)乙烯吡咯啉酮·乙酸乙烯酯共聚物：「Kollidon VA64」(BASF製造)，玻璃轉移溫度=101°C，logP2=0.30

(5)甲基丙烯酸·甲基丙烯酸甲酯共聚物：「Eudragit L100」(Evonik Rohm製造)，玻璃轉移溫度=150°C，logP2=0.88

(6) 甲基丙烯酸甲酯·丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸三甲基銨基乙酯氯化物共聚物：「Eudragit RSPO」(Evonik Rohm 製造)，玻璃轉移溫度=65°C， $\log P_2=0.90$

(7) 丙烯酸·丙烯酸2-乙基己酯共聚物(丙烯酸共聚物)：藉由下文所展示之方法製備。玻璃轉移溫度=-65.4°C， $\log P_2=3.27$

<製備方法>

在惰性氣體氛圍下，在60°C下於乙酸乙酯中對丙烯酸2-乙基己酯(95份)、丙烯酸(5份)及偶氮二異丁腈(0.2份)進行溶液聚合以得到上文所提及之共聚物之乙酸乙酯溶液。

(8) 聚異丁烯：藉由下文所展示之方法製備。玻璃轉移溫度=-71°C， $\log P_2=1.63$

<製備方法>

使聚異丁烯(「Oppanol B80」(BASF 製造)，黏度平均分子量=800,000)(28.5份)、聚異丁烯(「Himol 6H」(JX Energy 製造)，黏度平均分子量=60,000)(43份)、聚丁烯(「Nisseki 聚丁烯 HV-300F」(JX Energy 製造)，黏度平均分子量=1,400)(8.5份)及脂環族飽和烴樹脂(「Alcon P-100」(Arakawa Chemical Industries, Ltd. 製造))(20份)溶解於己烷中以製備聚異丁烯之己烷溶液。

(9) 聚碳酸酯：玻璃轉移溫度=153°C， $\log P_2=4.39$

[實例1] 經皮吸收藥物薄片

將乙炔吡咯啉酮·乙酸乙酯共聚物(70份)及妥布特羅(30份)添加至適量甲醇中，且藉由充分混合及攪拌使混合物均勻地溶解以得到塗佈溶液。將所獲得之塗佈溶液施加至聚(對苯二甲酸伸乙酯)離型襯墊(厚度=75

$\mu\text{m}$ ，在下文中有時稱為「PET襯墊」)經離型處理之聚矽氧離型劑之經離型處理之表面直至乾燥後約 $30\ \mu\text{m}$ 之厚度且乾燥以形成含藥物層。隨後，使聚(對苯二甲酸伸乙酯)膜(厚度= $25\ \mu\text{m}$ ，在下文中有時稱為「PET膜」)接著至與含藥物層之PET襯墊相對之表面以得到實例1之經皮吸收藥物薄片。

#### [比較實例1]經皮吸收藥物薄片

除了使用聚異丁烯之己烷溶液(70份固體含量)代替乙烯吡咯啉酮·乙酸乙烯酯共聚物且使用己烷代替甲醇作為有機溶劑以外，以與實例1中相同之方式獲得經皮吸收藥物薄片。

#### [比較實例2]經皮吸收藥物薄片

在加熱及擠壓下，藉由雙軸熱熔擠壓機捏合聚碳酸酯(70份)及妥布特羅(30份)以得到混合物。將適量上文所提及之混合物放置於PET襯墊(厚度= $75\ \mu\text{m}$ )之經離型處理之表面上，覆蓋有PET膜(厚度= $25\ \mu\text{m}$ )，且用熱壓裝置壓縮成型為具有 $30\ \mu\text{m}$ 之混合物厚度之薄片以得到經皮吸收藥物薄片。

然而，在所製備之經皮吸收藥物薄片中，藉由以肉眼觀測完全分離聚碳酸酯及妥布特羅，且薄片可不進行以下評估。

#### [實例2]經皮吸收藥物薄片

在加熱及擠壓下藉由雙軸熱熔擠壓機捏合甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(20份)及辛酸曲馬多(80份)以得到混合物。將適量上文所提及之混合物放置於PET襯墊(厚度= $75\ \mu\text{m}$ )之經離型處理之表面上，覆蓋有PET膜(厚度= $25\ \mu\text{m}$ )，且用熱壓裝置壓縮成型為具有 $250\ \mu\text{m}$ 之混合物厚度之薄片以得到含藥物層。

另一方面，將作為丙烯酸接著劑(34.7份固體含量)之丙烯酸共聚物之乙酸乙酯溶液、肉豆蔻酸異丙酯(65份)及作為交聯劑之三官能異氰酸酯(「CORONATE HL」(Nippon Polyurethane Industry Co., Ltd.製造)(0.3份固體含量)添加至適量乙酸乙酯中。藉由充分混合及攪拌均勻地溶解混合物以得到塗佈溶液。將所獲得之塗佈溶液施加至PET襯墊(厚度=75  $\mu\text{m}$ )之經離型處理之表面直至乾燥後約100  $\mu\text{m}$ 之厚度且乾燥以形成皮膚接著層。

隨後，使已與PET襯墊剝離之早期製備之含藥物層之表面接著至與上文所提及之皮膚接著層之PET襯墊相對之表面，其在23°C下靜置2小時以得到實例2之經皮吸收藥物薄片。

[比較實例3]經皮吸收藥物薄片

除了薄片在23°C下靜置2天以外，以與實例2相同之方式獲得比較實例3之經皮吸收藥物薄片。

[比較實例4]經皮吸收藥物薄片

在加熱及擠壓下，藉由雙軸熱熔擠壓機捏合甲基丙烯酸甲酯·丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸三甲基銨基乙酯氯化物共聚物(60份)及普瑞巴林(40份)以得到混合物。將適量前述混合物放置於PET襯墊(厚度=75  $\mu\text{m}$ )之經離型處理之表面上，進一步覆蓋有PET膜(厚度=25  $\mu\text{m}$ )，且用熱壓裝置壓縮成型為具有100  $\mu\text{m}$ 之混合物厚度之薄片以得到經皮吸收藥物薄片。

實例及比較實例之相應經皮吸收藥物薄片進行以下評估。

### (1)藥物狀態

在製備各經皮吸收藥物薄片之後一天，收集約5 mg各含藥物層或含藥物層及皮膚接著層之層壓物，且溫度以3°C/min自-20°C升高至比藥物熔

點高30°C之溫度且藉由差示掃描量熱計(「Q2000」(TA Instruments製造))量測。在所獲得之DSC曲線(繪製垂直軸線中之熱流及水平軸線中之溫度之曲線)中，當觀測到吸熱峰值接近藥物熔點時，判斷藥物呈晶態，且當未觀測到吸熱峰值時，判斷藥物為非晶態。

## (2)量測藥物之皮膚滲透量

在製備各經皮吸收藥物薄片之後一天，使經皮吸收類型藥物薄片接著至自無毛小鼠之腹部分離之皮膚(完整皮膚)之角質層表面，在每個給定時間，藉由使用流通物擴散細胞設備取樣受體溶液，且計算24小時後之皮膚滲透量。作為受體溶液，使用32°C下之磷酸鹽緩衝鹽水且流速設定為約2.5 mL/h。使用「ACQUITY UPLC」(Waters製造)，藉由超高效液相層析(UPLC)，根據「用以改良分析方法之發展效率之全身性篩選方案」M. Maziarz, S.M. McCarthy及M. Wrona, Waters Corporation及針對妥布特羅及辛酸曲馬多之其類似者來定量受體溶液中之藥物之濃度。對於普瑞巴林，其使用「ACQUITY TQD」(Waters製造)，藉由液相層析串聯質譜分析方法(LCMSMS)，根據「藉由LCMS方法驗證人類血漿中之普瑞巴林」，G. Uma, M. Manimala, M. Vasudevan, S. Karpagam 及 Deecaraman；International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life sciences, 2012,第1卷,第3期, 151-155及其類似者定量。

## (3)黏合特性

在形成經皮吸收藥物薄片之含藥物層之後一天，拇指按壓各含藥物層約3秒，手指自含藥物層剝離，觀測到是否接著於手指上，且根據以下評估標準評估含藥物層之黏合特性。

## &lt;評估標準&gt;

○：未附著於手指上且黏合特性良好

△：輕微附著於手指上，小於10%含藥物層自PET膜剝離，且黏合特性相當差

×：顯著附著於手指上，不小於10%含藥物層自PET膜剝離，且黏合特性不良

實例1及比較實例1、2之經皮吸收藥物薄片之評估結果展示於表1中以及形成含藥物層之藥物及聚合物之特性。實例1及比較實例1之經皮吸收藥物薄片中之藥物之皮膚滲透速率展示於圖1中。

表1

經皮吸收藥物薄片	含藥物層之組成組分		藥物		聚合物		logP2/ logP1	評估結果		
	藥物	聚合物	熔點 (°C)	logP1	Tg (°C)	logP2		藥物狀態	皮膚滲透量 (µg/cm <sup>2</sup> /24h)	黏合特性
實例1	妥布特羅	乙烯吡咯啉 酮-乙酸乙烯 酯共聚物	90	2.55	101	0.3	0.1	非晶形	806	1. GA6B4 3.
比較實例1	妥布特羅	聚異丁烯	90	2.55	-71	1.63	0.6	晶體	429	△
比較實例2	妥布特羅	聚碳酸酯	90	2.55	153	4.39	1.7	歸因於藥物及聚合物之分離，評估不可能		

如表1及圖1中所示，藥物以非晶態存在於本發明之實例1之經皮吸收藥物薄片之含藥物層中，且獲得藥物之充分及快速皮膚滲透。含藥物層之黏合特性良好。

相比之下，在比較實例1之經皮吸收藥物薄片中，其中構成含藥物層之聚合物之玻璃轉移溫度(Tg)為-71°C，藥物以晶體狀態存在於含藥物層中，且未發現藥物之充分及快速皮膚滲透。另外，含藥物層之黏合特性評估為相當差。

比較實例2之經皮吸收藥物薄片(其中含藥物層中含有之藥物及聚合物展示1.7之聚合物之辛醇/水分配係數(logP2)與藥物之辛醇/水分配係數



( $\log P_1$ )之比率( $\log P_2/\log P_1$ )展示含藥物層中之藥物及聚合物之分離，且未獲得穩定經皮吸收製劑。

形成含藥物層之藥物及聚合物之特性及實例2及比較實例3之形成經皮吸收藥物薄片之皮膚接著層之接著劑之特性展示於表2中，且評估結果展示於表3中。另外，實例2及比較實例3之經皮吸收藥物薄片中之藥物之皮膚滲透速率展示於圖2中。

表2

含藥物層之組成組分		藥物		聚合物		$\log P_{2a}/\log P_1$	皮膚接著層	接著劑		$\log P_{2b}/\log P_1$
藥物	聚合物	熔點 (°C)	$\log P_1$	Tg (°C)	$\log P_{2a}$		接著劑/油溶性添加劑	Tg (°C)	$\log P_{2b}$	
辛酸曲馬多	甲基丙烯酸 甲基丙烯酸 甲酯共聚物	61	2.37	150	0.88	0.4	丙烯酸共聚物/肉豆蔻酸異丙酯	-65.4	3.27	1.4

表3

經皮吸收藥物薄片	靜置時間 (時間)	評估結果		
		藥物狀態	皮膚滲透量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$ )	黏合特性
實例2	2	非晶形	6941	○
比較實例3	48	晶體	5580	○

如表3及圖2中所示，在實例2之經皮吸收藥物薄片(其中皮膚接著層層壓於含藥物層上且靜置2小時)中，藥物以非晶態存在於含藥物層及皮膚接著層之層壓物中，且發現良好及快速藥物皮膚滲透。

相比之下，在比較實例3之經皮吸收藥物薄片(其中皮膚接著層層壓於含藥物層上且靜置48小時)中，藥物以晶體態存在於含藥物層及皮膚接著層之層壓物中，且在一定程度上發現藥物之皮膚滲透，但不充分。

比較實例4之經皮吸收藥物薄片之評估結果展示於表4中以及形成含藥物層之藥物及聚合物之特性。

[表4]

經皮吸收藥物薄片	含藥物層之組成組分		藥物		聚合物		logP2/ logP1	評估結果		
	藥物	聚合物	熔點 (°C)	logP1	Tg (°C)	logP2		藥物 狀態	皮膚滲透量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$ )	黏合 特性
比較 實例4	普瑞 巴林	甲基丙烯酸甲酯· 丙烯酸乙酯·甲基 丙烯酸三甲基銨 基乙酯氯化物共 聚物	201	0.89	65	0.9	1	晶體	6	○

如表4中所示，在含有熔點為201°C之普瑞巴林之比較實例4之經皮吸收藥物薄片中，藥物以晶體態存在於含藥物層中，且未發現藥物之充分皮膚滲透。

#### [工業實用性]

如上文詳細描述，本發明可提供極好地提高藥物之皮膚滲透性之經皮吸收製劑，展示黏合特性未降低且遏制冷流。

本發明之經皮吸收製劑可較佳以薄片製劑形式提供。

本申請案係基於在日本提交之專利申請案第2017-090694號，其內容全部併入本文中。

## 【發明申請專利範圍】

### 【第1項】

一種經皮吸收製劑，其包括含有聚合物及藥物之含藥物層，其中該含藥物層不包含親脂性微相形成材料，且

該含藥物層中之藥物處於非晶態並具有不低於15°C且不超過100°C之熔點，及

50至100 wt%前述聚合物為選自由丙烯酸聚合物、聚乙烯吡咯啉酮、乙烯吡咯啉酮·乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯己內醯胺·聚乙酸乙烯酯·聚乙二醇接枝共聚物所組成群組之至少一種聚合物並具有60°C至180°C之玻璃轉移溫度，

該聚合物之辛醇/水分配係數(logP2)與該藥物之辛醇/水分配係數(logP1)之比率(logP2/logP1)為0.01至1.5。

### 【第2項】

如請求項1之經皮吸收製劑，其進一步包含基板或覆蓋材料、或者基板及覆蓋材料層壓於該含藥物層上。

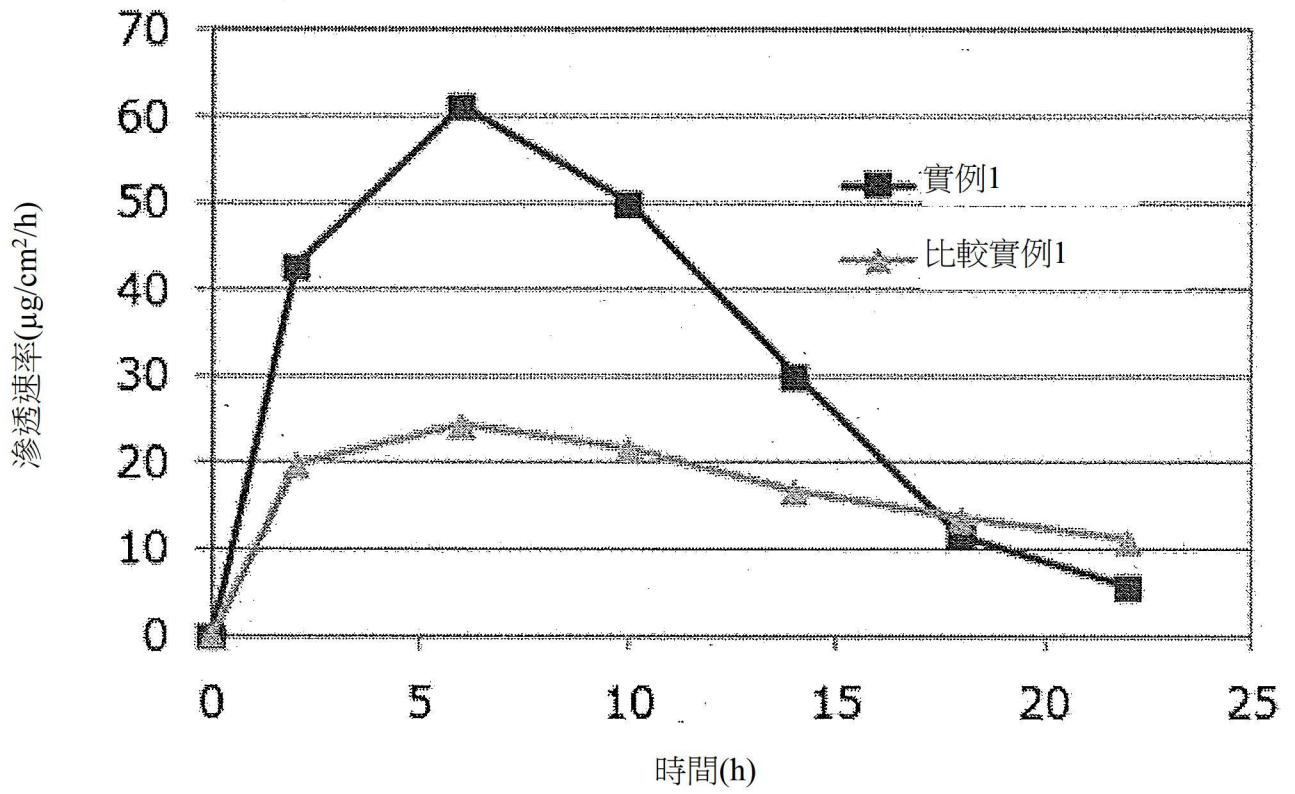
### 【第3項】

如請求項1或2之經皮吸收製劑，其進一步包含皮膚接著層。

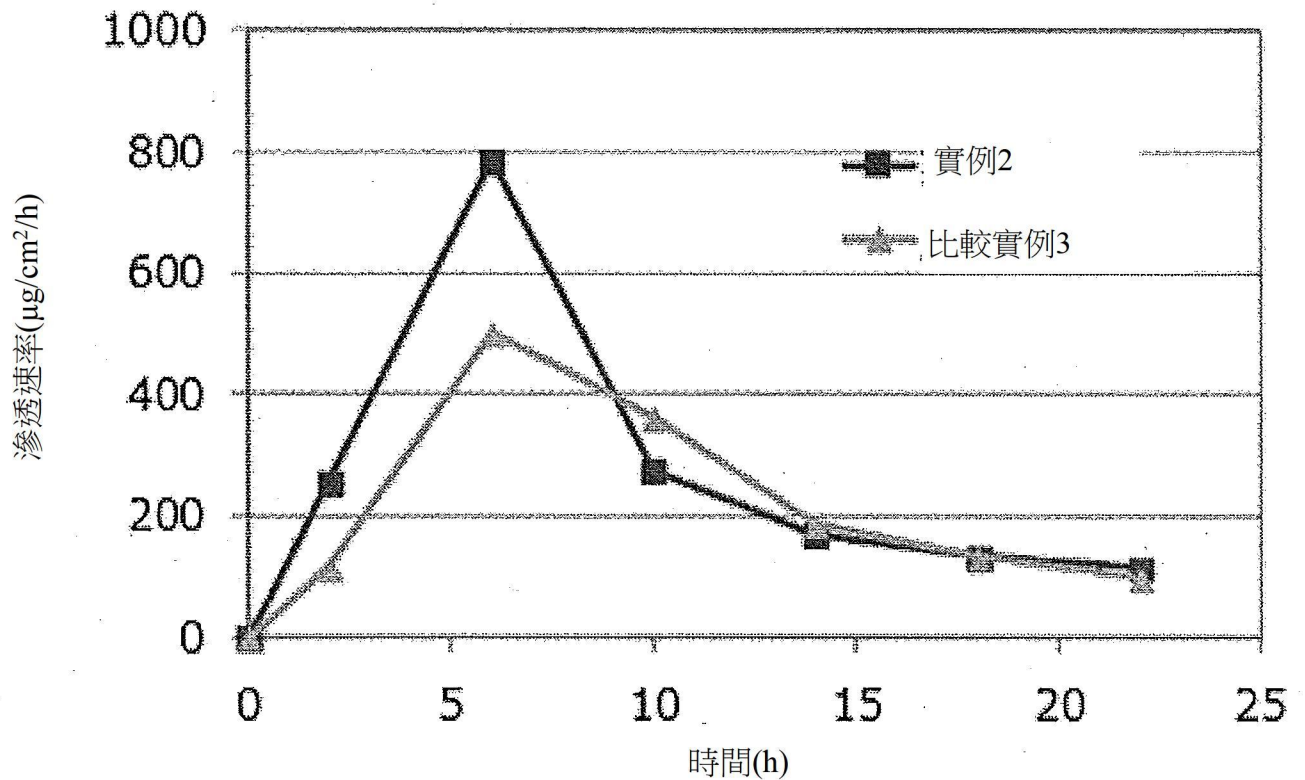
### 【第4項】

如請求項1或2之經皮吸收製劑，其呈薄片形式。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】