

304167

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期：1995.1.20 案號：T.S./280,478 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

## 五、發明說明(1)

本發明提供一種新穎之經皮調配物，其包含藥學上活性化化合物 3-[4-(己基氧基)-1,2,5-硫重氮鹽-3-基]-1,2,5,6-四氫-1-甲基吡啶(塞諾梅林)。

述於美國專利第 5,043,345('345)號之塞諾梅林是一種擁有葯毒鹼活性之化合物，其可用於治療愛滋罕厥症。如之前該'345專利所提，塞諾梅林可製成一種呈固體形式以口服用、呈塞劑之形式以經直腸給藥或呈無菌之注射液形式以非經腸用。提供了一種典型錠劑之調配物；然而，該專利未建議其可能或想要製備一種塞諾梅林之經皮貼片調配物。

申請人已發現本發明之塞諾梅林經皮貼片調配物提供了令人驚奇之助益效果。本發明提供一種治療愛滋罕厥症之方法，其副作用較典型與葯毒鹼促進劑有關(如塞諾梅林)的為少。

本發明之經皮調配物提供了該活性成分之一致劑量、使該藥學上活性試劑達到持續之血漿含量並鼓勵病人服從。

本發明提供一種塞諾梅林之經皮貼片調配物，其包含有效量之塞諾梅林、偶氮酮(重量比 0.1~10%)、乙醇(30~69.8%)、水(重量比 29~50%)、丙二醇(重量比 0~30%)及克魯塞爾(Klucel)氫氟酸(重量比 1~5%)。

此外，提供一種塞諾梅林經皮貼片調配物，其包括有效量之塞諾梅林和約 70~99.8% 丙烯酸酯膠黏劑。提供一種經皮貼片，其中塞諾梅林直接分布於一種基質中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

## 五、發明說明(2)

另外，再提供一種塞諾梅林之經皮貼片調配物，其包含有效量之塞諾梅林、乙醇(重量比85~97%)及克魯塞爾氫氟酸(2~14.9%)。

最後，提供了一種治療愛滋罕默症之方法，其包括利用一種貼片調配物經皮施予塞諾梅林。

如此處所用之"塞諾梅林"將交付自由基劑、一種藥學上可接受之鹽類或溶合物。其中以自由基劑較佳。本發明之塞諾梅林經皮貼片調配物提供了令人驚奇之助益性質。當施予人類時，該塞諾梅林錠劑僅有不想要之擬副交感作用。申請人已發現當提供該藥學上之活性試劑持續較高之血漿含量時，該經皮貼片調配物可減少這種作用。

雖然此申請專利範圍之經皮貼片調配物以經皮傳送塞諾梅林為較佳，但也可使用其他經皮調配物。經皮或經皮傳送藥學上活性試劑近年來已變成可行的，其大部分是因為媒劑使該試劑至所貼之身體表面的滲透增加。可用於製備一種塞諾梅林經皮貼片調配物之這類試劑包括(但未必限於此)二甲基亞砷(美國專利第3,551,554號)；各種1-取代之氮雜環鏈烷-2-酮，例如偶氮酮(美國專利第4,562,075、4,405,616、4,326,893和3,989,816號)；糖酯結合亞砷或氧化磷(美國專利第4,130,667、4,130,643、4,046,886、3,952,099和3,896,238號)；低碳烷基醯胺(美國專利第3,472,931號)；某些芳族亞砷(美國專利第3,903,256號)；一種包括單油酸丙三酯、乙醇和異丙基十四烷酸酯之組合物(美國專利第

## 五、發明說明(3)

4,335,115號)；一種1-十二烷基氮雜環庚烷-2-酮和一種選自二醇或第二的氮-取代之氮雜環烷基-2-酮的二元混合物(美國專利第4,557,934號)；以及聚乙烯單油酸丙三酯(美國專利第4,568,343號)。美國專利第3,551,554、4,562,075、4,405,616、4,326,893、3,989,816、4,130,667、4,130,643、4,046,886、3,952,099、3,896,238、3,472,931、3,903,256、4,335,115、4,557,934和4,568,343號完全併於本文供參考。

涵蓋於本發明之經皮貼片調配物將發現在人類和動物兩者之效用，即，將醫療和獸醫皆申請提供該藥學上活性試劑之經皮吸收增加。如此處所用之名稱"經皮"係指這種試劑經由皮膚通過(典型是以完整的)。

本發明之經皮調配物可用各種已述於此藝之裝置來投藥。例如：這類裝置包括(但不限於)那些述於美國專利第3,598,122、3,598,123、3,710,795、3,731,683、3,742,951、3,814,097、3,921,636、3,972,995、3,993,072、3,993,073、3,996,934、4,031,894、4,060,084、4,069,307、4,077,407、4,201,211、4,230,105、4,292,299和4,292,303號的，其每件皆完全併於本文供參考。本發明之劑量形式可併於某些熟知此技藝之藥學上可接受的賦形劑。這些包括(但未必限於)凝膠試劑、乳霜和軟膏基劑及其類似物。

塞諾梅林將以一有效量示於該專利範圍之劑量形式。該名稱"一有效量"係指計算一個量使達並維持血液含量，而其將在所欲之時段後產生所欲之助益或治療效果。這些量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

泉

## 五、發明說明(4)

將視達到所欲之有益或治療效果所需之藥學上活性試劑的量、是否同時施予該貼片之特定調配物一或多個貼片、年齡和受治療病人情況等之類的而改變。熟練之技師所知的這種傳統之劑量滴定技術可用於測定塞諾梅林的量，其對任何特定情況呈現最佳之醫藥劑量形式。

該藥學上之活性塞諾梅林可以熟知的技術施予，例如放置含有該試劑和其經皮調配物之貼片在一個身體表面，並維持其在身體表面之來源往裏面傳遞其試劑和組合物。

該塞諾梅林之經皮貼片調配物其中之一係利用乙醇、水、偶氮酮和視情況選用之丙二醇以促進該藥學上之活性塞諾梅林的滲透。如上所提，偶氮酮已知可用於促進經皮滲透且是化學上之1-十二烷基氮雜環庚烷-2-酮。偶氮酮可依述於美國專利第4,316,893號的來製備，其併於本文供參考。

本案所請組合物之調配可藉習知的方法完成，如完全地將所有成分簡單混合。技藝人士可明瞭含有丙二醇以外二醇及乙醇以外之醇類(即2-丙醇)的組合物可在經皮塞諾梅林組合物中作為該調配物之一種成份。在此等調配物具有本發明組合物之特性時，其便落在本發明之範圍中。

本發明提供一種塞諾梅林之經皮貼片調配物，其包括一有效量之塞諾梅林，重量比0.1至10%之偶氮酮、30~69.8%的乙醇、重量比29~50%的水、重量比0~30%的丙二醇及重量比1~5%之克魯塞爾氮氟酸。該調配物之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(5)

較佳範圍包括重量比2~4%的偶氮酮、重量比30~55%的乙醇、重量比0~20%的丙二醇、35~45%的水及2.5~3.5%之克魯塞爾氫氟酸。一個較佳之具體實例是從該調配物中略去丙二醇。

提供一種經皮調配物貼片，其中一有效量之塞諾梅林直接地分布在一種基質中。一個這種較佳基質是一種感壓性黏合劑。

此外，提供一種塞諾梅林之經皮貼片調配物，其包括一有效量之塞諾梅林和重量比約50~99.9%的丙烯酸系膠黏劑。丙烯酸系膠黏劑之較佳範圍包括重量比約65至約99.8%的丙烯酸系膠黏劑。另一個丙烯酸系膠黏劑的較佳範圍包括重量比約70至約98%的丙烯酸系膠黏劑。又，另一個丙烯酸系膠黏劑之較佳範圍是重量比約80至98%。該丙烯酸系膠黏劑是商業上可購得的且比如可向紐澤西州08807，橋水，國立澱粉和化學公司(the National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, New Jersey 08807)購買，目錄號80-1054。該丙烯酸系膠黏劑典型包括48%固體於重量比33%乙酸乙酯/28%庚烷/34%異丙醇/5%甲苯。

此外，提供一種塞諾梅林之經皮貼片調配物，其包括一有效量之塞諾梅林、重量比85~97%的乙醇和2~14.9%之克魯塞爾氫氟酸。克魯塞爾氫氟酸是一種商業上可購得的凝膠試劑。如克魯塞爾氫氟酸可向阿誇隆(Aqualon)購買。熟練之技師可選擇其他適當之凝膠試劑。該調配物之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

頁

## 五、發明說明(6)

較佳範圍為重量比92~96%的乙醇和重量比2.5~3.5%之克魯塞爾氫氟酸或其他適當的凝膠試劑。這種調配物之另一個較佳範圍則包括重量比約93至約95%的乙醇和約3至約3.5%的凝膠試劑。

該化合物塞諾梅林可依述於美國專利第5,043,345號塞耶柏格(Sauerberg)等('345)的來製備，其完全併於本文供參考。如該'345專利所揭示的，塞諾梅林可用於治療愛滋罕厥症、嚴重的疼痛情況、青光眼和刺激哺乳類前腦和海馬之認知功能。

塞諾梅林錠劑調配物已用於輕微至中度嚴重的愛滋罕厥症病人。當施予一群受試者時，這種塞諾梅林之錠劑調配物併有不需之擬副交感作用。令人驚奇地，當維持該藥學上活性試劑在一致、所欲之血漿濃度時，本專利範圍之塞諾梅林經皮調配物可減小或消除這種作用。

本發明提供一種治療與調節具最小或無擬副交感作用之葦毒鹼受體有關情況的方法，其包括經皮施予塞諾梅林。這類與調節葦毒鹼受體有關之例子包括(但決不限於)認知之減低、愛滋罕厥症和嚴重的疼痛情況。較佳之經皮貼片調配物包括(但不限於一種貼片調配物)述於此之有效量的塞諾梅林、偶氮酮、乙醇、水、視情況選用之丙二醇和克魯塞爾氫氟酸；有效量之塞諾梅林直接地分布於一種基質中；一有效量之塞諾梅林和一種丙烯酸系黏合劑；一有效量之塞諾梅林、乙醇和克魯塞爾氫氟酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

頁

## 五、發明說明(7)

如此處所報告的，血葉含量用熟練的技師所知之氣體色層分析法來測定。該技師可設定適於氣體色層分析之條件；然而，其中一套建議條件包括下列：

一個30公分×.25微微米的毛細管柱(例如，J & W科學的)；氫氣流速3.2毫升/分、氮氣流速14.3毫升/分和空氣流速115.0毫升/分。該柱溫升降率建議為90~270°C、偵查器為250°C，及注射器為250°C。一種建議之偵查型式為氫一磷。該技師會承認其他條件也會有效；然而，本條件被設為協助該技師選擇本條件最需要之參數的指示。

另外，適當之增強劑可以是醇類(如1,2-丙二醇、1,3-丁二醇、1-十六烷醇、2-羥基脂肪醇、2-十八烷醇、2-丙醇、苜醇、十六烷基硬脂醯醇、二甘醇、二丙二醇、十二烷醇、乙醇、丙三醇、己二醇、辛醇、油醇、(panthenol)、苯乙醇、聚乙二醇或聚丙二醇)或脂肪酸類(如癸酸、亞麻油酸、十二烷酸、十四烷酸、正戊酸、壬酸，以及其他生理上可接受的低分子酸類，如3-苯丙酸、乙酸、己二酸、苜酸、水楊酸)或他們的皮膚可相容之鹽類。

同樣地，可有利地使用脂肪酸的硫酸鹽和磺酸鹽，如十六烷基硬脂醯硫酸鈉、十二烷酸硫酸鈉。化學式 $[CH_3(CH_2)_mCOO]_nR$ 之酯類可加入該組合物，其中m是8至16的整數、由8至12較佳；n為1或2、1較佳，而R是一種低碳烷基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>殘基以及如1,3-二醋酸甘油酯、癸酸/辛酸甘油三酸酯、二異丙基己二酯、油酸乙酯、乙二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

頁



## 五、發明說明(8)

醇(二-)硬脂酸酯、乙二醇-硬脂酸酯、甘油羥基硬脂酸酯、甘油-硬脂酸酯、氫化蓖麻油、油酸酯類、三醋酸甘油酯，和如二乙基酞酸酯或二-(2-乙基己基)-酞酸酯之酞酸酯類的化合物。

其他對藥物本質皮膚流動具有利作用之化合物包括亞砒(如二乙基亞砒或十二烷基甲基亞砒)、醯胺(如二乙基-偏-甲苯醯胺、二甲基甲醯胺、脂肪酸二乙醇醯胺、N<sub>2</sub>N二甲基乙醯胺)、胺類(如二乙醇胺或三乙醇胺)、乙二醇衍生物(如羥乙基化蓖麻油、油醇/PEG-5-醚、甘油醚和聚乙二醇、二乙二醇-甲基醚、二乙二醇-乙基醚)、萜烯和類萜烯(如莖醇、百里酚、桉烯醇、醋酸異冰片酯、萜烯)以及最後不屬於一種特定之化學定義基、但為那些熟諳此藝者所知可用做那目的之其他化合物，如二甲基酮(dimethicon)、絲瓜倫(squalen)、二甲基二無水山梨醇、卵磷脂、甘糖醛、尿素、N-甲基吡咯烷酮。

### 丙烯酸系共聚合物

丙烯酸系共聚合物已知是較特異之共聚合物，由丙烯酸和甲基丙烯酸與C<sub>1</sub>與C<sub>18</sub>醇類、二甲基胺基乙醇或其他適當的醇類成分合成之酯類、醋酸乙烯酯、乙烯基吡咯酮、苯乙烯、丁二烯、丙烯腈或其他具乙烯基之適當化合物製得。

下列實例提供較完全之說明本發明申請專利範圍。該實例只提供說明目的且決不想限制本發明之範圍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

頁

## 五、發明說明(9)

## 實例1

經皮調配物自由基劑

將0.5克的塞諾梅林自由基劑樣品溶於乙醇9.25克(標準強度200)。將0.5克偶氮酮樣品和乙二醇5.0克整加入該乙醇混合物並攪拌之。將10克的水樣品將入該混合物。該混合物為一種混濁懸浮液。最後，把克魯塞爾0.75克加入該混合物並攪拌直到克魯塞爾被分散了。讓該混合物靜置24小時。將依此處所述而製備之該調配物樣品2.0克用注射器分配至一種油罐式經皮膠黏系統。

時間 投藥後小時數	在狗中之濃度			平均值+平均標準誤
	1	2	3	
0	0	0	0	0±0
3	19	11	10	10.7±6.0
6	27	16	16	19.7±4.5
9	26	17	15	19.3±4.2
12	16	13	14	14.3±1.1
15	12	10	12	11.3±0.8
24	7	8	10	8.3±1.1
28	6	8	9	7.7±1.1
32	4	7	8	6.3±1.5
48	3	6	8	5.7±1.8
54	0	4	5	3.0±1.8
72	0	0	0	0±0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

頁

五、發明說明(10)

實例2

無聚乙二醇之經皮調配物

將塞諾梅林自由基劑樣品0.5克溶於乙醇13.0克(標準強度200)。將偶氮酮樣品0.75克加入該乙醇混合物並攪拌之。將水樣品11.25克加入該混合物。該混合物是一種澄清溶液。最後，把克魯塞爾0.75克加入該混合物並攪拌直到克魯塞爾被分散了。讓該混合物靜置24小時。將如此處所述而製備之該調配物樣品2.0克用注射器分配至一種油罐式經皮膠黏系統。

時間 投藥後小時數	在狗中之濃度			平均值+平均標準誤
	1	2	3	
0	0	0	0	0±0
3	19	12	4	11.7±5.3
6	24	17	6	15.7±6.4
9	18	11	4	11.0±4.9
12	12	9	5	8.7±2.5
15	9	8	3	6.7±2.3
24	6	5	3	4.7±1.1
28	9	4	0	4.3±3.2
32	7	3	0	3.3±2.5
48	3	0	3	2.0±1.2
54	0	0	0	0±0
72	0	0	0	0±0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

頁

## 五、發明說明(11)

時間 投藥後小時數	猴中之濃度			平均值+平均標準誤
	1	2	3	
0	0	0	0	0±0
3	50	59	65	58±5.3
6	44	50	59	51±5.3
8	39	45	45	43±2.5
12	25	42	41	36±6.7
15	25	34	37	22±11.8
24	14	13	16	14.3±1.1
28	12	8	8	9.3±1.6
32	9	7	7	7.7±0.8
48	5	5	4	4.7±0.4
54	2	2	2	2±0
72	0	0	0	0±0

將貼片貼在每隻恆河猴已剃毛之胸部。

實例3凝膠中之經皮塞諾梅林

將塞諾梅林自由基劑樣品1.0克溶於乙醇47.5克(標準強度200)。然後將克魯塞爾凝膠試劑樣品1.5克加入該溶液並攪拌直到分散了。讓該凝膠靜置24小時。將依此處所述而製備之該調配物樣品2.0克用注射器分配至一種油罐式經皮膠黏系統。

將依此處所述而製備之貼片貼在老鼠上。投藥後在不同的時刻成對殺掉老鼠並將老鼠的腦部移除且冰凍。確定M<sub>1</sub>拮抗劑配合基(H<sup>3</sup>-吡瑞茲並)在腦中草毒鹼受體之鍵

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

頁

## 五、發明說明(12)

結。鍵結之減少表示腦中存有藥物或活性代謝物。經口服藥後，該藥之效用持續6小時以下。控制組活體外之吡瑞茲並鍵結百分比在6小時時為33%，12小時時15%，24小時時26%，而48小時時為53%。使用此貼片調配物之血漿平均濃度如下。

時間	血漿平均濃度(毫微克/毫升)±平均標準誤
6	109.8±35.53
12	152.4±30.18
24	115.9±43.02
48	28.07±5.995

實例4丙烯酸系膠黏劑中之經皮塞諾梅林

將塞諾梅林自由基劑樣品600毫克溶於感壓性丙烯酸系膠黏劑41.6克(紐澤西州08807橋水國立澱粉和化學公司，目錄號80-1054)。將該混合物在一台三滾柱軋製機震盪2小時。利用一把有20密耳縫隙之刀式塗料器將該混合物沿著一個3密耳厚之脫膜襯墊的長度塗覆上去。該20密耳縫隙提供該調配物在該脫膜襯墊上之有效的20密耳厚塗覆。讓該樣品風乾24小時。將該樣層壓於聚酯背材。

將依此處所述而製備之貼片貼在老鼠上。投藥後在不同時刻成對殺掉老鼠並將老鼠的腦部移除且冰凍。確定M<sub>1</sub>拮抗劑配合基(H<sup>3</sup>-吡瑞茲並)在腦中草毒鹼受體之鍵結。鍵結減少表示腦中存有藥物或活性代謝物。口服藥後該藥之效用持續6小時以下。控制組活體外之吡瑞茲並鍵結百

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

頁

### 五、發明說明 (13 )

分比在6小時時為101%，12小時時89%，24小時時75%，而48小時時為105%。

一種丙烯酸系膠黏劑中之經皮調配物實際依以上所述而製備；然而，該貼片調配物包含塞諾梅林每平方公尺10.8克(重量比18%)和丙烯酸系膠黏劑每平方公尺60克(重量比82%)。製備各為25平方公分之貼片以提供塞諾梅林自由基劑每貼片27.2毫克。將該貼片貼在老鼠已剃毛之腹部。在24小時時移除該貼片。

#### 鼠中之平均血漿濃度

時間	(毫微克/毫升) ± 平均標準誤	個數
1.00	4.635 ± 1.750	3
2.00	7.198 ± 0.986	3
4.00	11.211 ± 0.883	3
6.00	10.398 ± 1.251	3
8.00	8.261 ± 1.193	3
10.00	9.576 ± 0.000	1
15.00	12.284 ± 3.107	3
18.00	9.435 ± 1.540	3
24.00	10.870 ± 0.319	3
30.00	0.522 ± 0.268	3

將兩個這種膠黏貼片貼在每隻猴子已剃毛之胸部。在24小時時移除該貼片。

## 五、發明說明(14)

## 猴中之平均血漿濃度

時間	(毫克/毫升)±平均標準誤	個數
1.50	25.750±2.160	3
3.00	35.467±1.840	3
6.00	31.070±2.352	3
9.00	31.300±1.578	3
12.00	30.230±3.413	3
24.00	27.037±1.868	3
28.00	8.917±3.301	3
32.00	4.867±2.622	3
48.00	1.080±0.571	3

將一個這種膠黏貼片貼在每隻猴子的胸部。在24小時時  
 移除該貼片。

## 猴中之平均血漿濃度

時間	(毫克/毫升)±平均標準誤	個數
1.50	6.940±0.205	3
3.00	9.897±1.642	3
6.00	9.757±0.802	3
9.00	9.433±1.140	3
12.00	9.760±1.160	3
24.00	9.330±0.589	3
28.00	1.793±0.101	3
32.00	0.800±0.055	3
48.00	0.123±0.072	3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(15)

實例5丙烯酸系膠黏劑中之經皮塞諾梅林

將塞諾梅林自由基劑9.0克溶於一種丙烯酸系膠黏劑溶液91克(固體含量50.0%，荷蘭，塞特芬，國立澱粉和化學藥品，目錄號901-1052)(National Starch & Chemical, Zutphen, The Netherlands)。攪拌該混合物至少0.5小時並將其塗在一個4密耳之矽化聚對苯二甲酸乙二酯脫膜襯墊，以提供一個60克/平方公尺之塗覆層(根據乾燥物質)。將該濕層在室溫乾燥30分鐘，然後在50°C乾燥10分鐘。將該樣品層壓於一個聚對苯二甲酸乙二酯之1-密耳-背材層。鑽約5平方公分之測試樣品在豬耳朵全厚皮膚上做活體外之皮膚滲透實驗(富蘭茲式(Franz)擴散細胞，於37°C；作為受體液之pH4.4的磷酸鹽緩衝液)。24小時後得到一個塞諾梅林46微克之平均累積滲透量(個數=3)。

實例6丙烯酸系膠黏劑中之經皮塞諾梅林

將塞諾梅林自由基劑14.3克溶於一種丙烯酸系膠黏劑溶液85.7克(固體含量50.0%，荷蘭，塞特芬，國立澱粉和化學藥品，目錄號901-1052)。

攪拌該混合物至少0.5小時並將其塗在一個4密耳之矽化聚對苯二甲酸乙二酯脫膜襯墊，以提供一個60克/平方公尺之塗覆層(根據乾燥物質)。將該濕層在室溫乾燥30分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

頁



## 五、發明說明(16)

鐘，然後在50°C乾燥10分鐘。將該樣品層壓於一個聚甲基丙烯酸共聚合物之1-密耳-背材層。

鑽約5平方公分之測試樣品在豬耳朵全厚皮膚上做活體外之皮膚滲透實驗(富蘭茲式擴散細胞，於37°C；pH5.5之磷酸緩衝液作為受體液)。24小時後得到一個塞諾梅林102微克之平均累積滲透量(個數=3)。

### 實例7

#### 丙烯酸系膠黏劑中之經皮塞諾梅林

將塞諾梅林自由基劑18.0克溶於一種丙烯酸系膠黏劑溶液82克(固體含量50.0%，荷蘭，塞特芬，國立澱粉和化學藥品，目錄號901-1052)。

攪拌該混合物至少0.5小時並將其塗在一個4密耳之矽化聚對苯二甲酸乙二酯脫膜襯墊，以提供一個60克/平方公尺之塗覆層(根據乾燥物質)。將該濕層在室溫乾燥30分鐘，然後在50°C乾燥10分鐘。將該樣品層壓於一個聚甲基丙烯酸共聚合物之1-密耳-背材層。

鑽約5平方公分之測試樣品在豬耳朵全厚皮膚上做活體外之皮膚滲透實驗(富蘭茲式擴散細胞，於37°C；pH5.5之磷酸鹽緩衝液作為受體液)。24小時後得到一個塞諾梅林332微克之平均累積滲透量(個數=2)。

實例5至7說明塞諾梅林之滲透率視藥物的濃度而定。

依據費克氏定律(Fick's law)，我們預料隨著增加藥物濃度，擴散(和滲透)呈線性增加。然而，根據實例之下列結果顯示預料外之增加。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ( 17 )

	乾燥膠黏物質中之 塞諾梅林濃度(重量百分比)	24小時後滲透量 微微克/平方公分	
5)	18	46	(實例
6)	28.5	102	(實例
7)	36	332	(實例

該值係源自膠黏劑中之該藥澄清溶液。不幸地，在此聚合物中約23~28% w/w之飽和限度限制了利用此高濃縮塞諾梅林製劑之預料外優勢。由此預料外之結果可得結論，爲了最佳之效用，最適宜之調配物必須包括一種微未飽和、飽和或甚至過飽和量之塞諾梅林。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

304167

申請日期	84.02.17
案 號	84101515
類 別	AGIK 9/20

修正頁(86年2月) A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

Int. Cl. 6

304167

# 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	含塞諾梅林(XANOMELIN)之經皮組合物
	英 文	"TRANSDERMAL COMPOSITION COMPRISING XANOMELIN"
二、發明 創作人	姓 名	1.法蘭克林·波特·比瑪斯特 2.哈蘭·E·夏諾 3.莉莎·A·西普雷 4.克提·H·華利亞 5.麥克·赫茲曼
	國 籍	1-3均美國 4. 5.德國
	住、居所	1.美國印第安那州亨德瑞克郡布朗伯格市 2.美國印第安那州哈米頓郡卡米爾市 3.美國印第安那州哈米德郡費雪市 4.美國紐澤西州莫瑟郡普蘭布洛市 5.德國紐威市佛斯特-法德瑞其-卡爾街9號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國禮來大藥廠
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
	代 表 人 姓 名	彼得·G·史君格

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

四、中文發明摘要(發明之名稱：含塞諾梅林(XANOMELIN)之經皮組合物)

本發明提供一種用於治療與蕁毒鹼受體有關之病狀的經皮組合物。本發明提供所需之塞諾梅林(xanomeline)經皮貼片組合物。

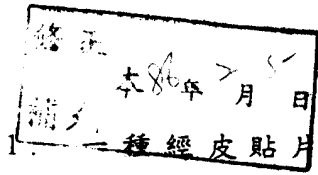
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱："TRANSDERMAL COMPOSITION  
COMPRISING XANOMELIN")

The present invention provides a transdermal composition for use in treating muscarinic receptor related conditions. The invention provides desired transdermal xanomeline patch composition.

訂

## 六、申請專利範圍



(X ANOMELIN)

1. 一種經皮貼片組合物，其包括一有效量之塞諾梅林為活性成分。
2. 根據申請專利範圍第1項之經皮貼片組合物，其中該塞諾梅林完全分布於基質中。
3. 根據申請專利範圍第1項之經皮貼片組合物，其中該基質包括一種感壓性膠黏劑。
4. 根據申請專利範圍第1項之經皮貼片組合物，其中該感壓性膠黏劑包括丙烯酸系膠黏劑。
5. 根據申請專利範圍第1項之經皮貼片組合物，其中該基質包括一種感壓性膠黏劑，係選自丙烯酸和甲基丙烯酸烷基酯之聚合物和共聚合物(該烷基含1至18個碳原子)、乙烯乙酯和乙烯或前述丙烯酸系及甲基丙烯酸系酯中任一者之athylen-共聚合物、聚乙烯吡咯酮和乙烯吡咯酮、乙烯乙酯或與前述之丙烯酸系及甲基丙烯酸系酯中任一者之聚合物。
6. 根據申請專利範圍第1項之經皮貼片組合物，其中該調配物包括88至99.8%之丙烯酸酯膠黏劑。
7. 根據申請專利範圍第1項之經皮貼片組合物，其另外包含一種滲透促進劑。
8. 根據申請專利範圍第1項之經皮貼片組合物，其中參照該基質、塞諾梅林和該基質之其他成分(該促進劑除外)之總量，該滲透促進劑之含量為0.1~10重量%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

9. 一種經皮貼片組合物，其包括有效量塞諾梅林為活性成份、0.1~10重量%之偶氮酮、30至69.8重量%之乙醇、29~50重量%之水、0~30重量%之丙二醇以及2~20重量%之凝膠劑。
10. 一種經皮貼片組合物，其包括有效量塞諾梅林為活性成分、80~97重量%之乙醇和2~20重量%之凝膠劑。
11. 根據申請專利範圍第1、9或10項之經皮貼片組合物，其中參照該基質之總量，該塞諾梅林之含量為0.1~35重量%。
12. 根據申請專利範圍第1、9或10項之經皮貼片組合物，係用於治療與革毒鹼受體之調節有關的病況，其包括利用一種貼片組合物經皮施予塞諾梅林。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂