

411277

公告本

87.05 修正  
年 月 日 補充

申請日期	86 年 5 月 3 日
案 號	86105917
類 別	A61K9/00 47/30

A4  
C4

411277

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書 (修正頁)

一、發明 名稱	中 文	含芬太尼 (FENTANYL) 之經皮用藥貼片製劑
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	(1) 長野英治 (2) 寺原孝明 (3) 鈴木達明
	國 籍	(1) 日本                      (2) 日本                      (3) 日本
	住、居所	(1) 日本國茨城縣筑波市觀音台一丁目二五番一一號 久光製藥股份有限公司 筑波研究所內 (2) 日本國茨城縣筑波市觀音台一丁目二五番一一號 久光製藥股份有限公司 筑波研究所內 (3) 日本國茨城縣筑波市觀音台一丁目二五番一一號 久光製藥股份有限公司 筑波研究所內
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 久光製藥股份有限公司 久光製藥株式会社
	國 籍	(1) 日本
	住、居所 (事務所)	(1) 日本國佐賀縣鳥栖市田代大官町四〇八番地
	代 表 人 姓 名	(1) 中富博隆

裝

訂

線

411277

88. 7. 05  
年 月 日  
修正  
補充

申請日期	86 年 5 月 3 日
案 號	86105917
類 別	

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

# 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 肥後成人
	國 籍	(4) 日本 (4) 日本國茨城縣筑波市觀音台一丁目二五番一一號 久光製藥股份有限公司 筑波研究所內
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: 有 無主張優先權  
 日本 1996年 5月 13日 8-142210 有主張優先權

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)

本發明係有關含芬太尼(化學名:1-苯乙基-4-N-丙醯基-苯胺基-哌啶)或其鹽、皮膚透過性極優異、皮膚刺激性極小之經皮用藥帶狀製劑者。本發明之含芬太尼經皮用藥帶狀製劑更被期待以做為效果持續性之麻醉劑,鎮痛劑之用者。

先行技術中,芬太尼,特別是檸檬酸芬太尼係以具有高鎮痛效果之藥物為公知者。惟,本藥物係利用於手術時及術後之定速點滴注入用,半衰期極短,效果持續性不佳,對於如癌性疼痛之長期疼痛型者,難以有效應用。

於美國市販有含芬太尼鹹之效果持續性之分批製劑(商品名:Durage SIC),惟其對於投用部位之刺激性極強(兔子皮膚之一次刺激代表P I I值為2.2,與本發明製劑之P I I值為0.3~0.8相較後,極為高值(參考下記表3)。

又,以檸檬酸芬太尼做為經皮用藥帶狀製劑嘗試製劑化,檸檬酸芬太尼對於非水系基劑之溶解性極差,因此,含於非水系基劑之製劑皮膚滲透性極差,無法適用於臨床。

因此,本發明針對解決上述先行技術中之缺失問題為目的,提供一對皮膚刺激性低,極佳之芬太尼皮膚滲透性,且經時安定之含芬太尼經皮用藥帶狀製劑者。

本發明者為達上述目的,進行精密研討後結果發現含芬太尼或其鹽之粘劑中,加入醋酸鈉後,可取得皮膚滲透性極佳,且,對皮膚刺激性極小之經皮用藥帶狀製劑者

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(2)

，進而完成本發明。

亦即，本發明係含芬太尼或其鹽、粘著劑，以及醋酸鈉組成之含芬太尼經皮用藥帶狀製劑者。

又，本發明係含0.05~20重量%之芬太尼或其鹽，0.1~98重量%之粘著劑，0.01~15重量%之醋酸鈉所組成之上述芬太尼經皮用藥帶狀製劑者。

又，本發明之芬太尼之鹽係以檸檬酸芬太尼為特徵之上述含芬太尼經皮用藥帶狀製劑者。

本發明又含油脂及/或粘著附與劑之上述含芬太尼經皮用藥帶狀製劑者。

本發明又含吸收促進劑之上述含芬太尼經皮用藥帶狀製劑者。

又，本發明係由粘著劑含聚異丁烯及苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物之2成份所組成之上述含芬太尼經皮用藥帶狀製劑者。

以下更詳細說明本發明之芬太尼經皮用藥帶狀製劑。

本發明芬太尼經皮用藥帶狀製劑之藥理活化物質係芬太尼自體或其鹽者。做為芬太尼鹽者並無特別限定，有機鹽或無機鹽者均可，如代表芬太尼鹽者有：檸檬酸鹽、聚酸鹽，延胡索酸鹽等等。其中又以檸檬酸芬太尼者為特佳。另外，芬太尼或其鹽可單獨亦可2種以上混合使用之。

又，芬太尼或其鹽以含於本發明經皮用藥帶狀製劑粘著層全量之0.05~20重量%配合者為宜。當不足0.05重量%時，則無法使經皮用藥帶狀製劑取得充份

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

### 五、發明說明(3)

的滲透量，反之，超過20重量%則製劑自體產生不良影響不儘理想。

本發明芬太尼經皮用藥帶狀製劑之粘著層所配合之粘著劑並無特別限定，較佳之例如：聚異丁烯(PIB)、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物(SIS)〔如：Shell化學公司製，Califlex D-1111、Califlex TR-1107、日本合成橡膠公司製；JSR 5000、JSR-5002、SR5100、日本Zoon公司製；Quintack 3421等〕、異戊二烯橡膠、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯分程共聚物(SBS)〔如：Shell化學公司製；Cliflex TR-1101等〕、丙烯基系聚合物(2-乙基己基丙烯酸鹽、醋酸乙烯酯、乙基丙烯酸鹽、甲基丙烯酸鹽、甲氧乙基丙烯酸鹽丙烯酸之至少2種之共聚物，例如PE-300等(日本Carbide公司製)等等，此可單獨亦可2種以上混合使用之。其中又以PIB與SIS2成份使用為佳。又，其PIB與SIS之配合重量比以1:1~1:4者為宜。

粘著劑以0.1~98重量%，更佳者以0.1~70重量%特佳則以0.1~50重量%配合於本發明經皮用藥帶狀製劑之粘著層全量中。當粘著劑配合量不足0.1重量%時，製劑自體之物性變差，反之，超過98重量%則對於人體皮膚粘性變得不佳不甚理想。

本發明之含芬太尼經皮用藥帶狀製劑之粘著層中因配合醋酸鈉故而芬太尼或其鹽之皮膚滲透變得極高。粘著層全量中含醋酸鈉0.01~15重量%，更佳者為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(4)

0.01~10重量%，特佳者為0.01~5重量%。當醋酸鈉之配合量未滿0.01重量%時，則難以充份取得提昇皮膚滲透性之效果，反之，超過15重量%則對於皮膚之刺激性極強不甚理想。

芬太尼鹽為檸檬酸芬太尼時，則檸檬酸芬太尼與醋酸鈉之配合重量比以1~5:0.5~2.5，較佳者以3~5:1.5~2.5，特佳者為2:1時，其物性及皮膚滲透性則可取得最佳效果。若醋酸鈉之重量小於此配合比則藥物皮膚滲透性將急劇低減，反之，太多則造成製劑無均，附著性等物性變差不甚理想。

又，因粘著劑之粘著性低，而為使製劑附與粘著性可於製劑粘著層配合粘著附與劑。做為粘著附與劑者之例如：聚萜樹脂系、石油樹脂系、松脂系、松香酯系、油溶性酚樹脂系之粘著附與劑等之較佳示例者。此具體例又如：商品名之 Clearon P-105、Foral 105、Arcon P-100、KE-311、KE-100、Super ester S-100、tamanol 521、YS resin 75、KR-610等等。

粘著附與劑以0.1~70重量%，更佳者以5~50重量%，特佳者為10~35重量%之量配合於本發明製劑粘著之總重量中者為宜。

又，為提昇本發明經皮用藥帶狀製劑之加工性，或調整粘著性亦可以油脂做為軟化劑配合於粘著層中。油脂之例如：流動石蠟、三十碳烷、橄欖油、山茶花油、杏仁油、花生油等，又以流動石蠟為特佳者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明(5)

油脂以 1 ~ 70 重量%，更佳者以 10 ~ 60 重量%，特佳以 20 ~ 50 重量% 之量配合於本發明製劑之粘著層總重量中者為宜。

另外，本發明製劑之粘著層中可於必要時配合吸收促進劑。做為吸收促進劑者僅於皮膚可促進吸收之化合物者即可，如：碳鏈數為 6 ~ 20 之脂肪酸、脂肪族醇、脂肪酸酯或醚、芳香族系有機酸、芳香族系酒精、芳香族系有機酸酯或醚等等。更者如：乳酸酯類、醋酸酯類、單萜烯系化合物，倍半萜烯系化合物，偶氮酮 (Azone) 或其衍生物，甘油脂肪酸酯類、山梨糖醇酐脂肪酸酯類、聚山梨酸酯系、聚乙二醇脂肪酸酯類、聚氧化乙烯硬化蓖麻子油系、蔗糖脂肪酸酯類等例。具體例如：辛酸、癸酸、己酸、月桂酸、肉豆蔻醇、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞油酸、亞麻酸、月桂醇、肉豆蔻醇、油醇、涼蠟醇、月桂酸甲酯、肉豆蔻酸異丙酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、肉豆蔻酸辛基月桂酯、棕櫚酸涼蠟酯、水楊酸、水楊酸甲基、水楊酸乙二醇、桂皮酸、桂皮酸甲酯、甲酚、乳酸涼蠟酯、醋酸乙酯、醋酸丙酯、香葉醇、麝香草酚、丁子香酚、萜品醇、1-薄荷醇、龍腦、d-檸檬烯、異丁子香酚、異龍腦、橙花醇、d,l-樟腦、甘油單月桂酸鹽、甘油單油酸酯、山梨糖醇酐單月桂酸鹽、蔗糖單月桂酸鹽、聚山梨酸酯 20、聚乙二醇單月桂酸酯、聚乙二醇單硬脂酸鹽、HCO-60 (硬化蓖麻子油)、1-[2-(癸基硫代)乙基]氮雜環戊烷-2-酮 (以下、「焦性硫代癸烷」略稱之。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

## 五、發明說明(6)

) 為較佳之例，特佳例如：月桂酸醇、肉豆蔻醇、水楊酸乙二醇、焦性硫代癸烷。

此吸收促進劑以 0.01 ~ 20 重量%，更佳 0.1 ~ 10 重量%，特佳以 0.5 ~ 5 重量% 之量配合於本發明製劑粘著層總量中為宜。當此吸收促進劑之配合量超出 20 重量% 則出現紅腫等對皮膚刺激之現象，反之不足 0.01 重量% 時，難以取得配合吸收促進劑應得之效果。

更者，本發明之帶狀製劑為使由皮膚吸收所產生之汗等之水性成份於必要時可配合親水聚合物使用之。親水性聚合物之例有：輕質無水矽酸、纖維素衍生物（羧基甲基纖維素（CMC）、羧基甲基纖維素鈉（CMNa）、甲基纖維（MC）、羥基丙基甲基纖維（HPMC）、羥丙基纖維（HPC）、羥乙基纖維（HEC）、澱粉衍生物（Pullulan）、聚乙烯醇（PVA）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、醋酸乙烯酯（VA）、羧基乙烯聚合物（CVP）、乙基醋酸乙烯酯（EVA）、Eudragit、明膠、聚丙烯酸、聚丙烯酸鹽、聚異丁烯馬來酸酐共聚物、褐藻酸、褐藻酸鈉、Carrageenan、阿拉伯膠、西黃耆膠、刺槐樹膠、聚乙烯甲基丙烯酸鹽，特別以輕質無水矽酸、纖維素衍生物（CMCNa、HPMC、HPC、MC）、Eudragit 為佳。

親水性聚合物以 0.1 ~ 20 重量%，特別是以 0.5 ~ 10 重量% 配合於本發明經皮用藥帶狀製劑之粘

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

## 五、發明說明(7)

著層總中者為宜。

又，本發明製劑之粘著層可依所需配合交聯劑、防腐劑、抗氧化劑等之其他成份。

交聯劑之例有：胺基樹脂、酚樹脂、環氧基樹脂、醇酸樹脂、不飽和聚酯等之熱硬化性樹脂、異氰酸酯化合物，分程異氰酸酯化合物，有機系交聯劑、金屬或金屬化合物等無機系交聯劑者。防腐劑之例有：對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丁酯等。抗氧化劑之例如：維生素E及其酯類衍生物、維他命C、硬脂酸酯、降二氫愈瘡木酸、二丁基羥甲苯(BHT)、丁基羥基茴香醚(BHA)等等。

又，本發明帶狀製劑之粘著層以由非水系基劑所組成者宜，因非水系基劑可有效發揮本發明效果。

具上述組成之粘著層者可依任何方法製造而成。如：經溶劑法所製成時，所配合之聚合物有機溶劑溶液中可添加其他成份，攪拌後延伸體後，使乾燥後取得本製劑。又，所配合之聚合物由熱熔法後可塗工時，可於高溫下將聚合物成份溶解後，添加其他成份後，攪拌，延伸於載體後取得本製劑。

又，本發明帶狀製劑之粘著層若由上述組成所形成者，構成其他層，或其他成份並無特別限定，由任一層所形成者均可。如：本發明之經皮用藥帶狀製劑可由支持粘著層之外，其他之載體層、粘著層所設定之剝落襯墊層等形成者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(8)

載體層可由布、不織布、聚尿烷、聚酯、聚醋酸乙烯酯、聚氯化亞乙烯基、聚乙烯、聚乙烯對苯二甲酸鹽、聚丁烯對苯二甲酸鹽、紙、鋁等或其複合材料所組成者。

本發明之經皮用藥帶狀製劑由於芬太尼或其鹽持續性的經由皮膚被吸收，因此，對於吞服麻藥性鎮痛劑之困難病患可為有效緩和疼痛之方法。且，比起較具侵襲性之投用方法之持續性皮下投用法可有較舒緩性之投用，減輕患者的負擔。另外，投與量亦可依製劑、病患症狀、年齡、體重、性別等簡單調整之。

## 【實施例】

以下，以實施例做為本發明更具體說明，惟，本發明並非僅限於此實施例中，在未越範圍下，本發明之技術上可能做各種變更。又，實施例中之「%」，無特殊狀況下係為「重量%」視之。

## 實施例 1

醋酸鈉	2.5%
丙烯酸系聚合物 (PE-300)	88.5%
甲苯二異氰酸酯	1.0%
焦性硫代癸烷	3.0%
檸檬酸芬太尼	5.0%
全量	100.0%

(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)

此組成中，將醋酸鈉、焦性硫代癸烷與檸檬酸芬太尼加入乙醇後，於室溫下攪拌、溶解後，加入丙烯系聚醋酸乙酯溶液與甲苯二異氰酸酯後攪拌之，延展成聚乙烯對苯二甲酸鹽薄片(PET)(30 $\mu$ m)後，於90 $^{\circ}$ C下15分鐘熱交聯後取得50 $\mu$ m之粘著層，依常法取得本發明之經皮用藥帶狀製劑。

## 實施例2

醋酸鈉	1.5%
焦性硫代癸烷	3.0%
流動石蠟	38.0%
聚枯樹脂系粘著附與劑	29.5%
聚異丁烯	7.5%
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物	16.5%
抗氧化劑(BHT)	0.5%
矽酸鋁	0.5%
檸檬酸芬太尼	3.0%
全量	100.0%

此組成中，將醋酸鈉、焦性硫化癸烷、檸檬酸芬太尼以外之成份於180 $^{\circ}$ C下熔融混合後，加入其餘成份，使均勻分散後，於PET薄膜(30 $\mu$ m)使粘著層延伸為100 $\mu$ m後，依常法取得本發明之經皮用藥帶狀製劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(10)

## 實施例 3

醋酸鈉	2.5%
焦性硫代癸烷	3.0%
流動石蠟	39.5%
聚萸樹脂系粘著附與劑	21.7%
聚異丁烯	6.8%
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物	20.4%
抗氧化劑(BHT)	0.5%
矽酸鋁	0.6%
檸檬酸芬太尼	5.0%
全量	100.0%

此組成中，將醋酸鈉、焦性硫代癸烷、檸檬酸芬太尼以外之成份於180℃下熔融混合後，加入其餘成份後，使均勻分散後，於PET薄膜(30μm)使粘著層延伸為100μm後，常法下取得本發明之經皮用藥帶狀製劑。

## 實施例 4

醋酸鈉	2.5%
流動石蠟	12.5%
油溶性酚樹脂系粘著層附與劑	39.5%
聚異丁烯	7.5%
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物	30.5%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(11)

抗氧化劑 ( B H T )	0 . 5 %
月桂醇	2 . 0 %
檸檬酸芬太尼	5 . 0 %
全 量	1 0 0 . 0 %

此組成中，將月桂醇、醋酸鈉、檸檬酸芬太尼以外之成份於 1 8 0 °C 下熔融混合後，加入其餘成份後，均勻分散之，於 P E T 薄膜 ( 3 0  $\mu$  m ) 使粘著層延伸為 1 0 0  $\mu$  m，之後，依常法取得本發明經皮用藥帶狀製劑。

## 實施例 5

醋酸鈉	1 . 5 %
Crotamiton	3 . 0 %
流動石蠟	3 8 . 5 %
聚萸樹脂系粘著附與劑	2 9 . 5 %
聚異丁烯	7 . 5 %
苯乙烯 - 異戊二烯 - 苯乙烯分程共聚物	1 6 . 5 %
抗氧化劑 ( B H T )	0 . 5 %
檸檬酸芬太尼	3 . 0 %
全 量	1 0 0 . 0 %

此組成中，將醋酸鈉、Crotamiton、檸檬酸芬太尼，以及流動石蠟於 8 0 °C 下攪拌溶解後與預先溶解之苯乙烯 - 異戊二烯 - 苯乙烯分程共聚物、聚異丁烯、聚萸樹脂系

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(12)

粘著附與劑以及抗氧化劑之環己烷溶液相互混合之，於 P E T ( 3 0  $\mu$  m ) 上延展後，85℃下乾燥30分鐘後，取得50 $\mu$ m之粘著層，依常法取得本發明之經皮用藥帶狀製劑。

## 實施例6

醋酸鈉	2.5%
流動石蠟	35.0%
聚萸樹脂系粘著附與劑	25.5%
聚異丁烯	7.0%
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物	24.0%
抗氧化劑(BHT)	0.5%
矽酸鋁	0.5%
芬太尼	5.0%
全量	100.0%

此組成中，於180℃下將醋酸鈉，芬太尼除外之成份熔解混合後，加入剩餘成份後，均勻分散之後，於 P E T 薄膜(30 $\mu$ m)使粘著層延展為100 $\mu$ m後，依常法取得本發明之經皮用藥帶狀製劑。

## 實施例7

醋酸鈉	0.5%
焦性硫代癸烷	3.0%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(13)

流動石蠟	29.0%
聚萸樹脂系粘著附與劑	42.1%
聚異丁烯	7.0%
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物	16.4%
抗氧化劑(BHT)	0.5%
矽酸鋁	0.5%
檸檬酸芬太尼	1.0%
全量	100.0%

以上述組成(檸檬酸芬太尼:醋酸鈉=2:1),與實施例2同法取得本發明之經皮用藥帶狀製劑。

## 實施例8

醋酸鈉	1.5%
焦性硫代癸烷	3.0%
流動石蠟	28.9%
聚萸樹脂系粘著附與劑	41.5%
聚異丁烯	6.9%
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物	16.2%
抗氧化劑(BHT)	0.5%
矽酸鋁	0.5%
檸檬酸芬太尼	1.0%
全量	100.0%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(14)

以上述組成(檸檬酸芬太尼:醋酸鈉=2:3),與實施例2同法取得本發明之經皮用藥帶狀製劑。

## 實施例9

醋酸鈉	2.5%
焦性硫代癸烷	3.0%
流動石蠟	28.7%
聚萸樹脂系粘著附與劑	41.0%
聚異丁烯	6.8%
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物	16.0%
抗氧化劑(BHT)	0.5%
矽酸鋁	0.5%
檸檬酸芬太尼	1.0%
全量	100.0%

以上述組成(檸檬酸芬太尼:醋酸鈉=2:5),與實施例2同法取得本發明之經皮用藥帶狀製劑。

## 實施例10

醋酸鈉	0.5%
焦性硫代癸烷	3.0%
流動石蠟	28.7%
聚萸樹脂系粘著附與劑	41.0%
聚異丁烯	6.8%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(15)

苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物	16.0%
抗氧化劑(BHT)	0.5%
矽酸鋁	0.5%
檸檬酸芬太尼	3.0%
全量	100.0%

以上述組成(檸檬酸芬太尼:醋酸鈉=6:1),與實施例2同法取得本發明之經皮用藥帶狀製劑。

## 實施例11

醋酸鈉	1.5%
焦性硫代癸烷	3.0%
流動石蠟	28.5%
聚萸樹脂系粘著附與劑	40.5%
聚異丁烯	6.8%
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物	15.7%
抗氧化劑(BHT)	0.5%
矽酸鋁	0.5%
檸檬酸芬太尼	3.0%
全量	100.0%

以上述組成(檸檬酸芬太尼:醋酸鈉=2:1),與實施例2同法取得本發明用藥帶狀製劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 16 )

## 實施例 1 2

醋酸鈉	2 . 5 %
焦性硫代癸烷	3 . 0 %
流動石蠟	2 8 . 2 %
聚萸樹脂系粘著附與劑	4 0 . 0 %
聚異丁烯	6 . 7 %
苯乙烯 - 異戊二烯 - 苯乙烯分程共聚物	1 5 . 6 %
抗氧化劑 ( B H T )	0 . 5 %
矽酸鋁	0 . 5 %
檸檬酸芬太尼	3 . 0 %
全 量	1 0 0 . 0 %

以上述組成 ( 檸檬酸芬太尼 : 醋酸鈉 = 6 : 5 ) , 與  
實施例 2 同法取得本發明之經皮用藥帶狀製劑。

## 實施例 1 3

醋酸鈉	0 . 5 %
焦性硫代癸烷	3 . 0 %
流動石蠟	2 8 . 2 %
聚萸樹脂系粘著附與劑	4 0 . 0 %
聚異丁烯	6 . 7 %
苯乙烯 - 異戊二烯 - 苯乙烯分程共聚物	1 5 . 6 %
抗氧化劑 ( B H T )	0 . 5 %
矽酸鋁	0 . 5 %

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 17 )

檸檬酸芬太尼	5 . 0 %
全 量	1 0 0 . 0 %

以上述組成 ( 檸檬酸芬太尼 : 醋酸鈉 = 1 0 : 1 ) ,  
與實施例 2 同法取得本發明之經皮用藥帶狀製劑。

實施例 1 4

醋酸鈉	1 . 5 %
焦性硫代癸烷	3 . 0 %
流動石蠟	2 8 . 2 %
聚枯樹脂系粘著附與劑	3 9 . 5 %
聚異丁烯	6 . 5 %
苯乙烯 - 異戊二烯 - 苯乙烯分程共聚物	1 5 . 3 %
抗氧化劑 ( B H T )	0 . 5 %
矽酸鋁	0 . 5 %
檸檬酸芬太尼	5 . 0 %
全 量	1 0 0 . 0 %

以上述組成 ( 檸檬酸芬太尼 : 醋酸鈉 = 1 0 : 3 ) ,  
與實施例 2 同法取得本發明之經皮用藥帶狀製劑。

實施例 1 5

醋酸鈉	2 . 5 %
焦性硫代癸烷	3 . 0 %

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

## 五、發明說明 ( 18 )

流動石蠟	28.0%
聚萜樹脂系粘著附與劑	38.9%
聚異丁烯	6.5%
苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物	15.1%
抗氧化劑 ( B H T )	0.5%
矽酸鋁	0.5%
檸檬酸芬太尼	5.0%
全 量	100.0%

以上述組成 ( 檸檬酸芬太尼 : 醋酸鈉 = 2 : 1 ) , 與實施例 2 同法取得本發明之經皮用藥帶狀製劑。

## 比較例 1 ~ 5

比較例 1 ~ 5 分別對應實施例 1 ~ 5 之各實施例, 除未配合實施例 1 ~ 5 所使用之醋酸鈉之外, 均與其同法取得經皮用藥帶狀製劑。

## 試驗例 1

( 體外皮膚滲透試驗 )

於實施例 1 ~ 5 , 實施例 7 ~ 15 以及比較例 1 ~ 5 所取得各經皮用藥製劑, 以無毛老鼠之皮膚經體外之皮膚滲透試驗後進行評定。

取出無毛老鼠 ( 9 ~ 6 週齡 ) 之背部皮膚後, 注意深入去除真皮側之脂肪, 使真皮側為受容層, 使 37 °C 水裝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 19 )

於循環於受容層外圍之流通電池之中，將實施例 1 ~ 5、  
實施例 7 ~ 15 以及比較例 1 ~ 5 所取得之各經皮用藥帶  
狀製劑貼附於此角質層側之後，於受容層將生理食鹽水以  
5 m l / 小時之速度下每 1 小時進行採樣至 24 個小時為  
止。之後，正確測其每 1 小時之流量後，依高速液體色譜  
法測定藥物濃度，由下式算出每 1 小時之滲透速度求取，  
定常狀態下之滲透速度。結果示於表 1。

$$\begin{aligned} \text{滲透速度 ( } \mu \text{ g / c m}^2 \text{ / h r )} = \\ \frac{\text{( 藥物濃度 ( } \mu \text{ g / m l ) } \times \text{流量 ( m l ) )}}{\text{製劑之適用面積 ( c m}^2 \text{)}} \end{aligned}$$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 20 )

【表 1】

	皮膚滲透速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )
實施例 1	1 5 . 5
實施例 2	2 5 . 3
實施例 3	3 6 . 8
實施例 4	3 5 . 2
實施例 5	2 2 . 3
實施例 7	8 . 8
實施例 8	8 . 2
實施例 9	7 . 6
實施例 1 0	9 . 4
實施例 1 1	2 2 . 2
實施例 1 2	2 0 . 5
實施例 1 3	1 2 . 2
實施例 1 4	2 9 . 4
實施例 1 5	3 5 . 8
比較例 1	1 . 2
比較例 2	1 . 0
比較例 3	1 . 2
比較例 4	1 . 5
比較例 5	1 . 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(21)

由表 2 可證明實施例 1 ~ 5、7 ~ 15 取得之經皮用藥帶狀製劑比比較例 1 ~ 5 所取得之經皮用藥帶狀製劑其皮膚滲透速度較快。

特別是檸檬酸芬太尼與醋酸鈉之配合比例為 3 ~ 5 : 1.5 ~ 2.5 之實施例 1 ~ 5、7、11、12、14、15 之經皮用藥帶狀製劑其皮膚滲透速度極為快速。

## 試驗例 2

(兔子皮膚一次刺激性試驗)

實施例 1 ~ 5 所取得之各經皮用藥製劑以兔子皮膚於體內經一次刺激性試驗進行評定。

將實施例 1 ~ 5 取得之各經皮用藥帶狀製劑貼附後，依表 2 所示皮膚刺激判定基準進行判定貼附後 24 小時及 48 小時後之紅斑與浮腫狀況，將取得兩值之合計做為各時間刺激值。更者，將各時間之刺激值之平均值做為 P I I 值。另外，做為比較對照群者以日局絆創膏及美國市販品 (purag esic) 使用者。結果示於表 3。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(22)

【表2】

## 皮膚刺激判定基準

score	紅斑	浮腫
0	無紅斑	無浮腫
1	極輕度紅斑	極輕度浮腫
2	明顯紅斑	明顯浮腫
3	中等度至強度紅斑	中等度至強度浮腫
4	鮮紅色強度紅斑	強度浮腫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 23 )

【表 3】

	皮膚刺激性 ( P I I 值 )
實施例 1	0 . 5
實施例 2	0 . 7
實施例 3	0 . 5
實施例 4	0 . 7
實施例 5	0 . 3
日局絆創膏	0 . 3
DURAGESIC	
美國市販品	2 . 2 *

\* : 選由 F D A 申請資料

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明(24)

由表 2 證明實施例 1 ~ 5 之經皮用藥帶狀製劑比先行技術製品 ( Duragesic ) 其皮膚刺激性極小，與刺激小之日局絆創膏之皮膚刺激性同等程度。

本發明可取得於先行技術中所未能取得之低刺激，優良皮膚滲透性之芬太尼或其鹽之經皮用藥製劑化。

亦即，使用本發明之含芬太尼經皮用藥帶狀製劑後，可以長時間將芬太尼或其鹽送達生體內，有效發揮芬太尼或其鹽之藥理藥效，且可持續性使用。

因此，本發明之含芬太尼之經皮用藥帶狀製劑對於麻醉性鎮痛劑口服困難之患者而言可做為疼痛緩和有利的使用方法者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

411277

88.7.修正  
補充

A5  
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱:

含芬太尼 (FENTANYL) 之經皮用藥  
貼片製劑

為提供一對皮膚刺激性小、極佳之芬太尼之皮膚透過  
性，且經時之安定性亦佳之含芬太尼之經皮用藥帶狀製劑  
者。解決方法以含芬太尼或其鹽，粘著劑以及醋酸鈉所組  
成之含芬太尼之經皮用藥帶狀製劑。粘著劑以含聚異丁烯  
以及苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物之2成份者佳  
。無選擇圖。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六 申請專利範圍

411277

第 86105917 號 專利 申請 案

中文 申請 專利 範圍 修正 本

民國 88 年 7 月 修正

1 . 一種含芬太尼 (Fentanyl) 之經皮用藥貼片製劑，其特徵係由含芬太尼或其鹽 0 . 0 5 ~ 2 0 重量 %、粘著劑 0 . 1 ~ 9 8 重量 %，以及醋酸鈉 0 . 0 1 ~ 1 5 重量 % 所組成者。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之含芬太尼之經皮用藥貼片製劑，其芬太尼之鹽係為檸檬酸芬太尼者。

3 . 如申請專利範圍第 1 項之含芬太尼之經皮用藥貼片製劑，其中為含油脂及 / 或粘著附與劑者。

4 . 如申請專利範圍第 1 項之含芬太尼之經皮用藥貼片製劑，其中為含吸收促進劑者。

5 . 如申請專利範圍第 1 項之含芬太尼之經皮用藥貼片製劑，其中上述粘著劑係由聚異丁烯及苯乙烯 - 異戊二烯 - 苯乙烯分程共聚物之 2 成份所組成者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

411277

公告本

87.05 修正  
年 月 日 補充

申請日期	86 年 5 月 3 日
案 號	86105917
類 別	A61K9/00 47/30

A4  
C4

411277

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書 (修正頁)

一、發明 名稱	中 文	含芬太尼 (FENTANYL) 之經皮用藥貼片製劑
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	(1) 長野英治 (2) 寺原孝明 (3) 鈴木達明
	國 籍	(1) 日本                      (2) 日本                      (3) 日本
	住、居所	(1) 日本國茨城縣筑波市觀音台一丁目二五番一一號 久光製藥股份有限公司 筑波研究所內 (2) 日本國茨城縣筑波市觀音台一丁目二五番一一號 久光製藥股份有限公司 筑波研究所內 (3) 日本國茨城縣筑波市觀音台一丁目二五番一一號 久光製藥股份有限公司 筑波研究所內
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 久光製藥股份有限公司 久光製藥株式会社
	國 籍	(1) 日本
	住、居所 (事務所)	(1) 日本國佐賀縣鳥栖市田代大官町四〇八番地
	代 表 人 姓 名	(1) 中富博隆

裝

訂

線

411277

88. 7. 05  
年 月 日  
修正  
補充

申請日期	86 年 5 月 3 日
案 號	86105917
類 別	

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	( ) 肥後成人
	國 籍	( ) 日本 ( ) 日本國茨城縣筑波市觀音台一丁目二五番一一號 久光製藥股份有限公司 筑波研究所內
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

411277

88.7.修正  
補充

A5  
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱:

含芬太尼 (FENTANYL) 之經皮用藥  
貼片製劑

為提供一對皮膚刺激性小、極佳之芬太尼之皮膚透過性，且經時之安定性亦佳之含芬太尼之經皮用藥帶狀製劑者。解決方法以含芬太尼或其鹽，粘著劑以及醋酸鈉所組成之含芬太尼之經皮用藥帶狀製劑。粘著劑以含聚異丁烯以及苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯分程共聚物之2成份者。無選擇圖。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六 申請專利範圍

411277

第 86105917 號 專利 申請 案

中文 申請 專利 範圍 修正 本

民國 88 年 7 月 修正

1 . 一種 含 芬 太 尼 ( Fentanyl ) 之 經 皮 用 藥 貼 片 製 劑  
， 其 特 徵 係 由 含 芬 太 尼 或 其 鹽 0 . 0 5 ~ 2 0 重 量 % 、 粘  
著 劑 0 . 1 ~ 9 8 重 量 % ， 以 及 醋 酸 鈉 0 . 0 1 ~ 1 5 重  
量 % 所 組 成 者 。

2 . 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 之 含 芬 太 尼 之 經 皮 用 藥 貼  
片 製 劑 ， 其 芬 太 尼 之 鹽 係 為 檸 檬 酸 芬 太 尼 者 。

3 . 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 之 含 芬 太 尼 之 經 皮 用 藥 貼  
片 製 劑 ， 其 中 為 含 油 脂 及 / 或 粘 著 附 與 劑 者 。

4 . 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 之 含 芬 太 尼 之 經 皮 用 藥 貼  
片 製 劑 ， 其 中 為 含 吸 收 促 進 劑 者 。

5 . 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 之 含 芬 太 尼 之 經 皮 用 藥 貼  
片 製 劑 ， 其 中 上 述 粘 著 劑 係 由 聚 異 丁 烯 及 苯 乙 烯 - 異 戊 二  
烯 - 苯 乙 烯 分 程 共 聚 物 之 2 成 份 所 組 成 者 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂