

公告本

修正
年 月 日
88. 2. 24 補充

申請日期	85. 1. 5
案 號	85100091
類 別	Abik 47/44

A4
C4

438598

(以上各欄由本局填註)

第 85100091 號

發 明
~~新 型~~

專 利 說 明 書

修正本

修正日期: 88 年 02 月

一、發明 新 型 名稱	中 文	用於易酸解的藥物之經皮輸送的組成物與方法
	英 文	Composition and Methods for Transdermal Delivery of Acid-Labile Drugs
二、發明 創 作 人	姓 名	李晨生
	國 籍	中華民國
	住、居所	美國佛羅里達州邁阿密·西南第 139 街 14465 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·塞洛斯基

裝

訂

線

~~№438597~~

№438598

(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： 1995.1.6. 案號： 08/369,756 , ☐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)

本專利是關於易酸解的藥物經皮輸送的組成物與方法，更確切的說，本專利是闡述一種經皮輸送的助滲透劑及其方法，這種經皮輸送的助滲透劑是脂肪酸的衍生物(改變了脂肪酸中的羧酸基團)，從而降低對易酸解的藥物的酸催化分解。

經皮輸送是一種有效地將藥物通過施藥於皮膚(或黏膜)送入血液的方法，經皮輸送的優點在於：1) 經皮輸送是一種比口服或注射更方便、舒適的用藥方法。2) 藥物的釋放速度是可控的，尤其對於全身系統的疾病凡可滲透過皮膚(或口腔膜)且不引起過敏或刺激反應的藥物都可採用經皮輸送的方法。皮膚的外角質層是藥物滲透的主要障礙。皮膚的外角質層是由失水、纖維化的細胞所組成(或口腔膜的表皮層)。此技術認識到對藥物經皮輸送的障礙可由使用特殊的、將藥物結合於其中的媒介和載體來克服或減小，這樣載體留在施藥部位，並增加藥物於某一特殊部位的滲透。

美國第 4863970 號專利(發明人：Patel)介紹了一種提高藥物滲透過皮膚的方法及組成物。這裡所說的藥物包括或親油、或親水、或成鹽的、有藥理活性的化合物(這些化合物不會對人或動物的皮膚或口腔膜產生刺激或過敏反應)。Patel 透皮組成物如下：一種有藥理活性的藥物溶解於或混合於一個二元的助滲透劑。二元助滲透劑的組成物為：a) 一種或幾種可打

五、發明說明(2)

亂細胞膜中類脂物分子有序排列的化合物。此化合物可以是順十八烯酸(油酸)。b)一個低級醇(含二個或三個碳原子)。醇中還可附加親脂性或親水性的惰性填料。填料須能溶於助滲透劑、低分子量的或其它適宜的油。但 Patel 的專利沒有認識到溶於酸中的藥物會被這些有機酸例如順十八烯酸(油酸)所分解，而且沒有提及脂肪酸的衍生物可以防止易酸解的藥物的分解，起到助滲透劑的作用。

美國第 5162315 號專利介紹了一系列烷基酰胺作為助滲透劑的用途，但並未提及此類化合物對易酸解的藥物的特殊用途。

Cooper 發表在 J. Pharm. Sci., 73 (1984)，題為“提高親脂性分子對皮膚的滲透性”(Increased Skin Permeability for Lipophilic Molecules)一文中指出：用不同濃度的順十八烯酸(油酸)與丙二醇與丁二醇混合作為助滲透劑，但沒有提到有機酸對易酸解的藥物的分解作用。

雖然助滲透劑是廣為人知的技術。但是有些助滲透劑會與經皮輸送配方中的某些藥物起不良反應。直到目前為止，這個問題還沒有在任何專利中提出過。例如專利申請人觀察到順十八烯酸(油酸，一種最常用的助滲透劑)會使某些藥物起反應，不僅引起這些藥物的分解而且形成的副產物會對該藥物的釋放與吸收產生干擾，本專利申請人還觀察到為了解決以

五、發明說明(3)

上問題，脂肪酸的官能團衍生物可以用於經皮輸送配方中。這些官能團衍生物可以避免羧酸基團對易酸解的藥物的催化分解，尤其對於需要長時間(幾個星期或幾個月以上)存放。

這裡所說的易酸解的藥物包括：含酯基、 α, β -不飽和酮基(α, β -unsaturated ketone)、2-氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid)、酰胺(amide)、亞胺(imines)化合物。這些化合物在弱有機酸的存在下會分解。本專利申請人是第一個注意到上述問題並給予解決的。

上文所提到的脂肪酸是廣義的，包括飽和的與不飽和的，含4-24個碳原子直鏈或帶支鏈的烷基酸。這裡所說的官能團的衍生物是指脂肪酸經過酯化、酰胺化或還原等反應所產生的非酸性衍生物。

專利總結

本專利是關於由以下幾個成分組成物的經皮輸送配方：

- a) 有藥理活性的，易酸解的藥物，且其含量達到產生療效所需的含量。
- b) 可用於醫療的、不含有任何低級醇的載體。
- c) 脂肪酸的衍生物作為助滲透劑。且助滲透劑的含量達到能加速藥物滲透所需的含量。

換而言之，本專利是關於將有藥理活性的藥物通過外敷於哺乳動物或人的皮膚(或口腔膜)上的方法輸入體內。這種外敷藥包括下列成分：a)有藥理活性

五、發明說明(4)

的，易酸解的藥物，且其含量達到產生療效所需的含量。b)可用於醫療的、且不含有任何低級醇的載體。c)助滲透劑。

下圖簡介，第1圖簡要描繪了本發明所述的、黏合劑的一體裝置。

本發明優選實例詳細敘述

本專利提供下列含助滲透劑的經皮輸送的配方。

- a) 有藥理活性的，易酸解的藥物，且其含量達到療效所需的含量。
- b) 可用於醫療的、且基本不含有任何低級醇的載體。
- c) 助滲透劑，這裡的助滲透劑為脂肪酸的衍生物。

「基本不含有任何低級醇」一詞是指低級醇的含量低於5%，最好低於2%。在本流程中，載體中的低級醇及工藝處理所用的溶劑最終都被揮發除去。

如上所述，「脂肪酸的官能團衍生物」一詞是指羧酸基團的非酸性衍生物。更確切地說一個脂肪酸的衍生物包括飽和的，與不飽和的烷基酸(不飽和更佳)。其中的酸基團由下列官能團衍生物取代：醇基、多羥基化合物(polyols)、酰胺(amide)及其取代後的衍生物，例如醇，醚，及N,N-二取代酰胺。「脂肪酸」一詞指較高分子量的，飽和的或不飽和的，含4-24個碳原子的，直鏈或帶支鏈的烷基酸。包括但不限於含偶數個

五、發明說明 (5)

碳原子，由動物或植物中提取的脂肪酸。「脂肪酸的官能團衍生物」，意指那些至少有一個官能團的脂肪酸。

「有藥理活性的藥物」(或等同物)是一個非常廣義的名詞，如：試劑、有生物活性的試劑、藥劑等。它包括任何有療效的，預防性的，或有藥理活性的，及對生理有益的物質中的一種或幾種的混合物。這些藥被活體組織吸收後會產生所預期的效果，通常是有益的效果。

更確切的說，任何能產生藥理反應，局部的或全身的；不論是治療的，診斷的，或預防的尤其是可用於動物的藥物/或生物活性試劑都包括在本專利中。請注意以上所說的藥物可以單獨使用，也可兩種或幾種混合使用。所加的藥量達到能預防，治癒，診斷，治療某種疾病或症狀所需的量。

儘管如此，本專利所用的藥物是那些易酸解的藥物。定義上是指那些可被酸分解(即使是有機弱酸)或在酸催化下起變化的藥物。因此，本專利尤其適用於 α, β -不飽和酮(例如3-氧-4,5-去氫甾體化合物)，酯， α -酮基胺基酸，亞胺等。本專利所敘述的最恰當的藥物為乙酸諾酮酯(Norethindrone Acetate)。

其它易酸解的藥物包括：促蛋白合成甾體化合物類：3,2c-異噁唑、17-甲基-甾酮(Androisoxazole)、7,17-二甲基-甾酮(Bolasterone)、4-氯-17-甲基-甾酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (6)

(Clostebol)、17-乙基-雌烯酮(Ethylestrenol)、2-甲酰，
11-羥基，17-甲基-羥酮(Formydienolone)、4-基19-去
甲羥酮(4-Hydroxy-19-Nortestosterone)、1-甲基,1,2去氫
-雄二酮(Methenolone)、9,10,11,12-去氫，17-甲基-羥
酮(Methyl-trienolone)、去甲-19-羥(甾)酮
(Nandrolone)、癸酸去甲-19-羥(甾)酮酯(Nandrolone
Decanoate)、對己氧基苯丙酸去甲-19-羥(甾)酮酯
(Nandrolone p-Hexyloxyphenyl-propionate)、對酚基丙
酸去甲-19-羥(甾)酮酯(Nandrolone phenpropionate)、
17,18-二乙基諾酮(Norbolethone)、4-基，17-甲基-羥酮
(Oxymesterone)、環戊烯，1,2-去氫-羥酮(Quinbolone)、
9,10,11,12-去氫，去甲-19-羥酮(Trenbolone)。

雄性甾體化合物類：如1,2-去氫-羥酮(Boldenone)、
10-氟,11,17-二甲甾酮(Fluoxymesterone)、5 α ,17-甲基-
羥酮(Mestanolone)、5 α ,1,17-二甲甾酮(Mesterolone)、
1,2-去氫，17-甲基-羥酮(methandrostenolone)、17-甲
基-羥酮(17-Methyltestosterone)、17- α -甲基-羥酮(17-
 α -Methyl-testosterone)、3-環戊基-雄酮醚(3-
Cyclopentyl Enol Ether)、17-乙基，去甲-19-羥酮
(Norethindrolone)、17-甲基，去甲-19-羥酮
(Normethandrone)、2-氧，17-甲基-羥酮(Oxandrolone)、
2-羥亞甲基5 α ,17-甲基-羥酮(Oxymetholone)、5,6-去
氫-雄酮(Prasterone)、5 α ，羥酮(Stanlolone)、3,2c-咪
唑羥酮(Stanozolol)、羥酮(Testosterone)、17-三氟半縮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (7)

乙醛-甾酮(Testosterone 17-Chloral Hemiacetal)、環戊丙酸甾酮酯(Testosterone 17-Cypionate)、庚酸甾酮酯(Testosterone Enanthate)、煙酸甾酮酯 Testosterone Nicotinate、苯乙酸甾酮酯(Testosterone Phenylacetate)、丙酸甾酮酯(Testosterone Propionate)、1,7-二硫代乙酸, 17-甲基-甾酮(Tiomesterone)。

利尿的甾體化合物類：如16,7-去氫, 17-丙酸甾酮內酯(Canrenone)、奧琳醇(Oleandrin)、7-硫代乙酸, 17-丙酸甾酮內酯(Spironolactone)。

孕激素類：如3-去氧, 17-羥孕酮(Anagestone)、6-氧, 17-乙酸, 6,7-去氫孕酮(Chlormadinone Acetate)、地美二烯孕酮(Delmadinone Acetate)、9,10-去氫, 17-甲基-孕酮(Demegestone)、6-甲基, 17-丙甾酮(Dimethisterone)、6,7-去氫孕酮(Dydrogesterone)、17-乙炔, 雌烯酮(Ethinylestrenol)、17-乙炔甾酮(Ethisterone)、17-乙炔雌烯醇(Ethinodirol)、3-去氧, 炔諾酮(Ethinylesteronol)、乙酸10-氟代, 11-基, 17-乙酸孕酮酯(Flurogestone Acetate)、13-乙代炔諾酮(Gestodene)、17-庚酸孕酮(Gestonorone Caproate)、鹵代孕酮(Haloprogestone)、17 α -氫氧基-16-甲基-孕酮(17 α -Hydroxy-16-methylene-progesterone)、17 α -氫氧基-孕酮(17 α -Hydroxyprogesterone)、己酸-17 α -氫氧基孕酮酯(17 α -Hydroxyprogesterone Caproate)、6-甲基, 17-乙酸, 6,7-去氫孕酮(Megestrol Acetate)、美倫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (8)

孕酮 (Melengestrol)、炔諾酮 (Norethindrone)、乙酸炔諾酮酯 (Norethindrone Acetate)、異炔諾酮 (Norethynodrel)、異烯諾酮 (Norgesterone)、肱炔諾酯 (Norgestimate)、甲基炔諾酮 (Norgestrel)、9,10,11,12-去氫-炔諾酮 (Norgestrienone)、19-去甲-孕酮 (19-Norprogesterone)、烯諾酮 (Norvinisterone)、6,7-去氫孕酮3-環戊醚 (Pentagestrone)、孕酮 (Progesterone)、9,10-去氫17-甲基-孕酮 (Promegestone)、6,7-去氫-孕酮3-環烯醚 (Quingestronone)、1,2,6,7-去氫6-氯10-甲基-孕酮 (Trenegestone)。

以上藥物是從化學手冊化合物表中選出的 (Merck Index, 11th Edition)。

每種藥物或藥物的混合物可以不同的形式存在於本專利的配方中 (取決於它的產率和最佳藥物釋放特徵)。因此，分別含有酸性或鹼性基團的藥物可以是以其游離酸、游離鹼或是以成鹽的形式、酯化的形式或其它藥理上可接收的官能團衍生物，包括以分子絡和物的形式存在。

配方中所加的藥量，取決於藥的本身及所要的療效，以及其此裝置提供療效的時間長短。產生療效所需的藥量是指藥在配方中的濃度，從而使藥物在透皮藥劑使用時間內釋放量達到產生療效所需的量，藥物以恆速釋放為最佳，藥物的透皮釋放量取決於很多因

(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)

素，包括藥的本身、藥的形式、每帖藥的用藥時間、藥物的透皮釋放速度，等等。

所需藥物的含量可基於藥物在有無使用助滲透劑時穿過體系及透過皮膚的通透速率實驗測定。所需的通量速率一經測定，藥物經皮輸送系統就可設計以至在用藥期間釋放速將至少等於通量速率。當然，藥物經皮輸送系統的表面機也會影響藥物從系統的釋放。

通常含0.05%至50%(重量百分比)，最好是0.1%至30%(重量百分比)藥物的組成可釋放療效所需的藥量。儘管如此，本發明的組成尤其適用於藥物的濃度較低，特別是佔總組成的0.1%至20%。

本專利所述的載體可以是至少一種藥學上可接受的任何的載體，載體需能黏附於皮膚表面並保持接觸，從而在用藥期間沒有顯著分解，以使透皮釋放裝置適於外用而且不產生任何生理上的不適反應，這個載體可以是乳霜狀，膏狀，油狀，潤滑劑狀或黏合劑狀的。

更好的配方為，載體是一種或幾種黏合劑的混合物(黏合劑為無毒性的聚合物)。尤其指那些被廣泛應用於透皮釋放技術，包括天然的或合成的彈性膠合物如：聚異丁烯，聚苯乙烯，聚丁二烯，苯乙烯-異丙烯端基共聚物，聚丙烯酸，聚氨酯(聚氨基甲酸乙酯)，聚矽氧烷，苯乙烯-丁二烯共聚物，丙烯酸聚合物聚丙烯酸酯，或多糖化合物，刺梧桐樹膠(Karaya Gum)，黃耆膠(tragacanth gum)，果膠(pectin)，瓜耳樹膠(guar

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

gum)，木質素，木質素衍生物如：甲基木質素，丙基木質素，乙酸木質素酯等，單獨或與其它能形成固態膠體且能黏附於皮膚或口腔膜的載體一起。「黏合劑」一詞指可附著於所欲施藥的部位，表面的、無機的或有機的、天然的或合成的物質。在最好的優選實例中，載體是一種壓敏黏合劑。壓敏黏合劑是一種黏性材料，當施加一個很小的壓力後，可立即黏附於任何物體並可永久保持這種黏附狀態。壓敏黏合劑最好由至少兩種聚合物混合組成物，並且含有一種助溶性的聚乙烯比絡烷酮(PVP, polyvinylpyrrolidone)。助溶劑聚乙烯比絡烷酮(PVP)最好以有效地溶解藥物的量使用。「聚合物為壓敏黏合劑」一詞指有壓敏黏合劑的性質或混入增黏劑、塑化劑或其他添加物。有壓敏黏合劑的功能的聚合物壓敏黏核劑一詞也包括不同的聚合物混合體，或同一物質但不同分子量的如聚異丁烯聚合物的混合物。而其最終結果為一壓敏黏合劑。在後一情形中低分子量的聚合物不被認為是增黏劑。這裡增黏劑是指與黏合劑主成份不同的物質，而不僅是分子量不同。

「橡膠」一詞在這裡指一種有壓敏黏合劑的性質的黏性材料。且含有至少一種天然的或合成的彈性膠合物。適合的橡膠有聚矽氧烷，聚異丁烯和天然橡膠。

多元聚合物是較佳的配方，這樣的多元聚合物在室溫下是一壓敏黏合劑，並且具有其它用於經皮輸送

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (11)

技術的黏合劑所需的特徵。這些特徵包括能很好的黏附於皮膚；可被剝下或取走而不會顯著損傷皮膚，且隨時間增長而保持黏附。一般來說，多元聚合物黏合劑系統有一個玻璃態變態溫度(transition)在 -70°C 至 0°C 之間，可由做吸熱微分掃描來測量。

「丙烯酸類聚合物」一詞與聚丙烯酸酯、聚丙烯酸丙烯酸黏合劑同義。丙烯酸類聚合物與矽氧烷類聚合物的重量比為2:98至96:4，在2:98至90:10之間較好，在2:98至84:14之間最佳。適合的聚丙烯酸酯黏合劑為市場上由新澤西州橋水市的國家澱粉與化學公司(National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, New Jersey)出售的，商標為Duro-Tak 80-1194, 80-1196, 80-1197, 2287, 2516及2852。其它適合的聚丙烯酸酯黏合劑商標Gelva多元聚合物溶液GMS 737, 788, 1151, 和1430 (Monsanto, St. Louis, MO)。

適用於本發明的橡膠黏合劑包括：碳氫聚合物如天然的或合成的聚丙烯、聚丁烯、聚異丁烯、苯乙烯-丁二烯共聚物、苯乙烯-異丙烯-苯乙烯端基共聚物，碳氫化合物如：丁烯橡膠、含鹵素的聚合物如聚丙烯腈、聚四氟乙烯、聚氯乙烯、聚偏二氯乙烯、聚氯丁橡膠、聚矽氧烷、及其它共聚物。

適宜的聚矽氧烷包括矽氧烷壓敏黏合劑共基於兩個主要成份：一聚合物或黏性材料及增黏樹脂。聚矽氧烷黏合劑通常由黏性材料(通常一高分子量聚乙烯比

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (12)

咯烷酮)與樹脂來製備，通過在一適當的有機溶劑中的聚合反應，以生成三維的矽氧烷結構。樹脂與黏性材料的比例是最重要的參數，可將其調整以修改聚矽氧烷黏合劑的物理性質。Sobiesk等人「矽氧烷壓敏黏合劑」(Silicone Pressure Sensitive Adhesive)，「壓敏黏合劑技術手冊」(Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology)，第二版，第508-517頁，Van Nostrand Reinhold出版，紐約，(1989)。

適宜的聚矽氧烷壓敏黏合劑是市售的包括矽氧烷壓敏黏合劑，商標為 BIO-PSA、X7-3027、X7-4203、Q7-4503、X7-4603、X7-4301、X7-4303、X7-4919、X7-7685，和 X7-3122，(由 Dow Corporation, Medical Products, Midland, Michigan 製造)。BIO-PSA、X7-4203、X7-4301，和 X7-4303 特別適用於含有胺基的藥物，如沙丁胺醇(Albuterol)的配方中。

本發明優選實例中，聚矽氧烷的占總壓敏黏合劑總重量的9%至97%，在12%至97%之間較好，在14%至94%之間最佳。

本發明的配方還包括一種溶劑，溶劑所用的量要能溶解藥物。能使藥物溶於其中所需的溶劑，指無毒的，適於醫用的物質。這個溶劑最好是液態的，且不會對整個體系的黏附性產生很大的不利作用。這個體系中的藥物是以全溶的形式存在。溶劑可為一多羥基的醇或幾種多羥基醇的混合物(尤其當載體為樹膠

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (13)

時)。多羥基醇指任何有機多醇、乳糖、及含4至6個羥基多醇。

一個較好的具體實例為：載體是由幾種聚合物包括聚乙烯比絡烷酮(PVP)在內的混和體組成物的壓敏黏合劑，助溶性的聚乙烯比絡烷酮(PVP, polyvinylpyrrolidone)在使藥物溶解於本發明所闡述的透皮釋放裝置的黏合劑中確實很有效。這裡的載體是幾種聚合物的混和物。尤其助溶性的聚乙烯比絡烷酮被證明是可以非常有效的使乙酸炔諾酮酯及雌二醇/乙酸炔諾酮酯體系基本無結晶。根據本發明，聚乙烯比絡烷酮(PVP)對其它藥物同樣有效。包括沙丁胺醇(Albuterol)，雌二醇(Estradiol)，鹵代派啉醇(Haloperidol)，奧內酰胺(Alprazolam)。

在以下具體實例中，選用何種乙烯比絡烷酮(PVP)及其用量取決於存在於黏合劑中的藥物及其含量，也取決於所選用的黏合劑。儘管如此，對於不溶於含有乙烯比絡烷酮(PVP)聚合物藥物，可加入另一種使藥物與聚合物共溶的溶劑或共溶劑。溶劑如卵磷脂，視黃醇(維他命A)的衍生物，維他命E，二丙甘醇醚，甘油三乙酸酯，丙二醇，飽和的或不飽和的脂肪酸，礦物油，矽油，醇，鄰苯二酸丁基苯甲基酯等，視藥物在多元聚合物黏合劑體系中的溶解度而定。

本發明一個較好的實例為：藥物透皮釋放系統由以下步驟製成，先將可溶性乙烯比絡烷酮(PVP)，聚丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

烯酸酯，聚矽氧烷，藥物，助溶劑，增黏劑，在適當的可揮發性溶劑(視需要而定)中混合。然後製成一層膜，再將溶劑蒸發而製成。

適合的可揮發性溶劑包括(但不限於)：醇類如：異丙醇、乙醇。芳香化合物如：二甲苯和甲苯。烷基化合物如：正己烷、環己烷、和庚烷。烷基酸酯如：乙酸乙酯、乙酸丁酯。

「助滲透劑」為可加速藥物透過皮膚釋放的試劑。這類試劑有時被稱作加速劑、輔助劑、吸收促進劑，在這裡統稱助滲透劑。這類試劑可通過不同機制起作用，包括通過增加藥物在多元聚合物黏合劑中的溶解與擴散，通過增加皮膚角質層蓄留水份，或通過軟化皮膚角質層提高經皮輸送，通過擴張皮膚毛孔或改變皮膚外層的狀態來提高藥物透過皮膚的速度。

如本發明，可以起到加速滲透所需的助滲透劑的量佔總組成物的0%-20%。但這個量最好佔總重量的1%-10%。

上述的助滲透劑為一種脂肪酸的官能團衍生物，包括經過異構化或脂肪酸的羧酸基團的非酸性衍生物及異構化衍生物基團。脂肪酸的官能團衍生物最好為不飽和的，且其羧酸基團被其它基團如醇、多羥基醇、酰胺及其取代物如：酯、醚，及N,N-二取代酰胺。「脂肪酸」一詞指含有2-24個碳原子的，包括但不限於從動物或植物中提取，尤其是那些順十八烯酸(油酸)的

五、發明說明 (15)

衍生物如順十八烯醇(油醇)和油酰胺及下表所列化合物。

基團	化學式	CFTA 名稱
酒精	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OH}$	油醇
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_1\text{OH}$	Oleith-2
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_5\text{OH}$	Oleith-5
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{10}\text{OH}$	Oleith-10
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{20}\text{OH}$	Oleith-20
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{30}\text{OH}$	Oleith-30
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2$	PPG-10 油醚
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_2$	PPG-20 油醚
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{30}\text{CH}_2$	PPG-30 油醚
酯	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	甘油酸
酰胺	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	油酰胺
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$	油酰胺 DEA
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	油酰胺 MEA
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	油酰胺 MIPA
兩性離子	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COO}^-$	油基貝他胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (15-)

本發明所選的具體實例中，載體為幾種聚合物混合而成的壓敏黏合劑。常用的製作方法如下：

1. 在一容器中，將適量的助溶性乙烯比絡烷酮(PVP)，助溶物質，脂肪酸的官能團衍生物助滲透劑，有機溶劑(如甲苯)等充分混合。
2. 將藥物加入以上的混合物中攪拌直至藥物被充分混合。
3. 將適量的聚矽氧烷、聚丙烯酸酯加入到步驟2所得的混合物中充分混勻。
4. 將配方轉移至一塗層機上，以一定的、可控的厚度塗在一個起保護作用的外襯片上(外襯片要易於被剝去)。然後使塗層後的產物經過一烘箱，去除所有可揮發性溶劑。
5. 將塗於外襯片、經過烘乾的產物與背襯材料結合。然後滾成捲狀以便存放。
6. 卷狀材料沖裁成適當的形狀與尺寸。然後包裝。

步驟的次序、成份的用量及攪拌或混和的時間都是很關鍵的流程參數。這些參數取決於配方中特定的聚合物、藥物、助溶劑及助滲透劑。這些參數可以根據需要用現有技術來調整，從而得到混勻、合格的產品。

我們相信為得到滿意的結果，可採用其他方法，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

如改變某些步驟的次序等。改變產品形狀與尺寸可以得到不同的劑量。藥帖的面積可為1-200平方厘米(cm^2)，但較適宜的尺寸為5，10，15，20，30，或60平方厘米(cm^2)。

總結如下：較好的或最佳的橡膠或聚丙烯酸酯的組成物如下。

表 1

成份	重量百分比	
	較好的範圍	最佳的範圍
橡膠	97-9%	94-14%
聚丙烯酸酯	0-95%	5-85%
聚乙烯比絡烷酮(PVP)	0-20%	5-15%
共存的助溶劑	0-30%	0-20%
脂肪酸的官能團衍生物	1-20%	5-15%
藥物	0.05-50%	0.1-20%

本發明某些具體實例中，可加入增塑劑、增黏劑以提高壓敏黏合劑組成的黏附性。

本發明的組成中還可加入不同的增稠劑、填料、及其它可用於透皮藥物釋放系統的添加劑。有些情況下組成吸收水份，例如：卵磷酯可作為溶劑，在這方面水性物質尤其有效。

在裝置方面本發明的壓敏黏合劑組成可用於任何一種透皮藥物釋放裝置的黏合劑部分（例如帶貯庫的透皮釋放裝置）或只含黏合劑的一體裝置。當然，本

五、發明說明(17)

發明的原理可應用於不含壓敏黏合劑的透皮釋放(外用)藥劑，而含藥物置於貯庫的透皮釋放藥劑。

如第1圖所示，10為本發明所述的只含黏合劑的一體裝置。這個透皮藥物釋放裝置由一個有特定幾何形狀的單層主體11，一個起保護作用的外襯12，和一個背襯13(在另一面)組成。將起保護作用的外襯12剝去即可露出由多種聚合物組成物的壓敏黏合劑。這裡黏合劑作為貯存藥物的介質、藥物滲透的推動媒介、及附著於患者身上的手段。

本發明所述的藥貼或裝置可用任何熟悉此技術的人已知的方法。當藥貼接觸皮膚的部分製得後即可與背襯材料結合，可採用幾種現有技術如：輥壓塗層、熱熔塗層、溶液塗層等工藝來製作。背襯材料被廣泛應用於此技術。背襯材料可由下列塑料膜組成：聚乙烯、乙酸乙烯醇酯樹脂、聚酯、聚丙烯、BAREX、乙烯/乙酸乙烯醇酯共聚物、聚氯乙烯、聚氯基甲酸乙酯等，金屬箔片、非織布、布、或由以上材料複合擠壓或層壓而成的材料、以及市場有售的複合多層材料。背襯層的厚度通常為2到1000毫米。與背襯材料結和的含藥黏合劑層的厚度通常為12到250毫米。

選擇適宜的外襯片(要易於被剝去)也被廣泛應用於透皮藥物釋放技術。

透皮藥物釋放裝置的大小及形狀可根據需要而定。比如每一貼藥的面積可為1-200平方厘米(cm^2)，但

五、發明說明 (18)

較實用的尺寸為5-60平方厘米(cm^2)。

本發明的另一具體實例是關於提高有藥理活性的藥物(當外敷於哺乳動物身上)滲透過皮膚的方法。這種外敷透皮藥物釋放裝置包括：a)一種有藥理活性的藥物，且藥物含量足以產生療效。b)一種可用於醫療的載體。c)一種由脂肪酸的官能團衍生物組成物的助滲透劑。所加入的助滲透劑的量為能夠降低藥物在酸性條件下分解所需的量。

「助滲透」指加速藥物透過皮膚或黏膜。「局部施用」指將本發明組成施用於哺乳動物以使得與皮膚或所要求的解剖部位的黏膜接觸。對此項技術熟悉的人都知道，醫生所開的劑量取決於用藥時間的長短、所期望的治療結果、藥的本身及透皮藥物釋放裝置中的其它成份、藥貼的面積以及用藥的哺乳動物的年齡和健康狀況。

下面所列的幾個具體實例可用來解釋壓敏黏合劑的組成物，透皮藥物釋放體系及本發明所要求的製作方法。

本發明的範圍並不限於以下幾個例子。

例一	成份	重量百分比
	聚矽氧烷壓敏黏合劑-A(BIO-PSA, Q7-4503)	5.0
	聚矽氧烷壓敏黏合劑-B(BIO-PSA, X7-4603)	71.6
	聚丙烯酸酯黏合劑(GMS-737)	5.0
	順十八烯酰胺(油酰胺)	6.0
	二丙甘醇醚	2.0

五、發明說明 (19)

聚乙炔比絡烷酮(PVP)	5.0
乙醇氧乙基順十八烯醚(Brij 93)	2.0
乙酸炔諾酮酯(Norethindrone Acetate)	3.0
雌二醇(Estradiol)	0.4
	100.0

例二 成份

重量百分比

聚矽氧烷壓敏黏合劑-A(BIO-PSA, Q7-4503)	5.0
聚矽氧烷壓敏黏合劑-B(BIO-PSA, X7-4603)	71.6
聚丙烯酸酯黏合劑(GMS-737)	5.0
順十八烯酰胺(油酰胺)	6.0
二丙甘醇醚	4.0
聚乙炔比絡烷酮(PVP)	5.0
乙酸炔諾酮酯(Norethindrone Acetate)	3.0
雌二醇(Estradiol)	0.4
	100.0

例三

雌二醇(Estradiol)/乙酸炔諾酮酯(Norethindrone Acetate)/混合的聚合物由下法製得：將0.8份的雌二醇(Estradiol)，3.0份的乙酸炔諾酮酯(Norethindrone Acetate)，4.0份的乙醇乙氧順十八烯醚(Brij 93)，6.0份的順十八烯醇(油醇)，10.0份的聚乙炔比絡烷酮(Kollidon VA64)，5.0份的聚丙烯酸酯黏合劑(GMS-737)，和71.6份的聚矽氧烷壓敏黏合劑(BIO-PSA, X7-4603)在一適當的容器中充分攪拌直至混合混勻。在“乾燥”的基礎上(即除去揮發性溶劑後)所得的配方的成份比例列於下表。

五、發明說明 (20)

例三 成份	重量百分比
聚矽氧烷壓敏黏合劑 (BIO-PSA, X7-4603)	71.2
聚丙烯酸酯黏合劑 (GMS-737)	5.0
順十八烯酰胺 (油醇)	6.0
乙醇氧乙順十八烯醚 (Brij 93)	4.0
聚乙烯比絡烷酮 (PVP)	10.0
乙酸炔諾酮酯 (Norethindrone Acetate)	3.0
雌二醇 (Estradiol)	0.8
總合	100.0

儘管本發明闡述了很具體的應用與實例，對此技術熟悉的人，依照本文所述，可設計出其它的具體應用，而不超出本發明的範圍或背離本發明精神。因此本說明書所述及插圖是為幫助理解本發明，不能用來限制本發明的範圍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

補充測試例

a) 本測試例係針對利用油酸、油醇及油醯胺的配方。

b) 降解結果係以各個藥物在80℃或常溫下處理三天的mg/g耗損百分率為基礎。

下表用於降解測試之各個配方的組份，均以重量%表示之：

成份	配方		
	940523-1A	940523-3A	940523-4A
聚矽氧烷黏合劑 (BIO-PSA 4603)	71.3	71.3	71.3
聚丙烯酸酯黏合劑 (Gelva 737)	5.0	5.0	5.0
聚乙烯吡咯烷酮 (Kolilidon K-30)	10.0	10.0	10.0
乙酸諾酮酯	3.0	3.0	3.0
雌二醇	0.7	0.7	0.7
油酸	6.0		
油醇		6.0	
油醯胺			6.0
雙丙二醇	4.0	4.0	4.0

(請先閱讀背面之注意事項再行繪製)

裝

訂

線

在 80℃ 下，令該等配方降解 72 小時，經由 HPLC 來分析各藥物成份的藥效喪失。如前所述，其結果係以 mg/g 藥物為基礎：

成份	配方		
	940523-1A	940523-3A	940523-4A
雌二醇 室溫下 (mg/g)	4.246	3.827	5.476
雌二醇 80℃ 下 (mg/g)	3.435	3.606	5.245
%雌二醇變化	19.1	5.77	4.22
乙酸諾酮酯 室溫下 (mg/g)	19.49	25.78	20.39
乙酸諾酮酯 80℃ 下 (mg/g)	16.72	24.65	19.09
%乙酸諾酮酯變化	14.21	4.38	6.38

如前述降解結果所示，從油酸轉換成油醇或油醯胺可顯著地降低各藥物之降解。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：用於易酸解的藥物之經皮輸送的組成物與方法)

本專利提供一種可減輕藥物的酸催化分解反應且能提高藥物對皮膚的滲透速率的配方與方法。這種透皮藥物釋放配方包括a)一種有藥理活性的，在酸性條件下易分解，其含量達到產生療效所需的量的藥物。b)一種可用於醫療的、且基本不含有任何低級醇的載體。c)一種助滲透劑，其含量達到能加速藥物滲透所需的含量。這種助滲透劑為脂肪酸的官能團衍生物。這個配方擴大了依賴於有機酸如順十八烯酸(油酸，Oleic acid)作為助滲透劑的各種配方的適用範圍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要 (發明之名稱：Composition and Methods for Transdermal Delivery of Acid-Labile Drugs)

A transdermal penetration-enhancing, drug acid-lability reducing composition and related method are described. Specifically, the transdermal composition comprises: (a) a therapeutically effective amount of a pharmacologically active drug which is subject to acid catalyzed degradation; (b) a pharmaceutically acceptable carrier substantially free of a lower alkanol; and (c) a penetration-enhancing amount of a functional derivative of a fatty acid. Such compositions increase the usefulness of transdermal compositions that rely upon an organic acid such as oleic acid penetration enhancer.

六、申請專利範圍

第85100091號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：89年08月

1. 一種穿皮組成物，其實質上不含含有有機弱酸、低級烷醇以及13-乙代炔諾酮，該組成物包含：
 - a)一種在治療上有效量之一易受酸催化降解的藥理活性藥劑；
 - b)一藥學上可接受的載劑；及
 - c)一助滲透量之一脂肪酸官能性衍生物，其中該衍生物係選自於下列群組：鹽胺、醇及多元醇。
2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該衍生物係選自下列群組：油鹽胺及油醇。
3. 如申請專利範圍第2項之組成物，其中該藥劑為乙酸炔諾酮酯。
4. 如申請專利範圍第2項之組成物，其中該載劑為一壓敏性黏合劑。
5. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該藥劑為莨菪鹼。
6. 如申請專利範圍第1項之組成物，其更包含一溶劑。
7. 如申請專利範圍第6項之組成物，其中該載劑包含一聚丙烯酸酯黏合劑，該藥劑為聚乙炔吡咯烷酮，該助滲透劑係選自於下列群組：油醇或油鹽胺；且該溶劑為一種二元醇。
8. 如申請專利範圍第6項之組成物，其包含：依該組成物之總重量計，約為3%之乙酸炔諾酮；依該組成物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

之總重量計，約為0.4%之雌二醇；依該組成物之總重量計，約為5.0%之聚矽氧烷黏合劑，其包含經二甲基矽氧烷在甲苯中三甲基化處理的矽；依該組成物之總重量計，約為71.6%之聚矽氧烷黏合劑，其包含經聚二甲基矽氧烷在甲苯中三甲基化處理的矽；依該組成物之總重量計，約為5.0%之聚丙烯酸酯黏合劑；依該組成物之總重量計，約為6.0%之油醯胺；依該組成物之總重量計，約為2.0%雙丙二醇；依該組成物之總重量計，約為5.0%之聚乙烯吡咯酮；以及依該組成物之總重量計，約為2.0%之聚氧乙烯(2)油烯基醚。

9. 如申請專利範圍第6項之組成物，其包含：依該組成物之總重量計，約為3%之乙酸炔諾酮；依該組成物之總重量計，約為0.4%之雌二醇；依該組成物之總重量計，約為5.0%之聚矽氧烷黏合劑，其包含經二甲基矽氧烷在甲苯中三甲基化處理的矽；依該組成物之總重量計，約為71.6%之聚矽氧烷黏合劑，其包含經聚二甲基矽氧烷在甲苯中三甲基化處理的矽；依該組成物之總重量計，約為5.0%之聚丙烯酸酯黏合劑；依該組成物之總重量計，約為6.0%之油醯胺；依該組成物之總重量計，約為4.0%之雙丙二醇；依該組成物之總重量計，約為5.0%之聚乙烯吡咯酮。

10. 如申請專利範圍第6項之組成物，其包含：依該組成物之總重量計，約為3%之乙酸炔諾酮；依該組成物

六、申請專利範圍

之總重量計，約為0.8%之雌二醇；依該組成物之總重量計，約為71.2%之聚矽氧烷黏合劑，其包含經二甲基矽氧烷在甲苯中三甲基化處理的矽；依該組成物之總重量計，約為5.0%之聚丙烯酸酯黏合劑；依該組成物之總重量計，約為6.0%之油醇；依該組成物之總重量計，約為4.0%之聚氧乙烯(2)油烯基醚；依該組成物之總重量計，約為10%之聚乙烯吡咯酮。

11. 一種用於強化藥理活性藥劑穿透性之局部藥學組成物，其包含有：

a)一種在治療上有效量之一易受酸催化降解的藥理活性藥劑；

b)一藥學上可接受的載劑；及

c)一助滲透量之一脂肪酸官能性衍生物，其中該衍生物係選自下列群組：醯胺、醇及多元醇，且其中該組成物實質上不含有有機弱酸、低級烷醇以及13-乙代炔諾酮。

12. 如申請專利範圍第11項之組成物，其中該藥劑為莨菪鹼。

13. 一種穩定性貼布裝置，其係用於一種含有一3-酮-4-烯官能機之類固醇藥物之經皮輸送，其中該類固醇藥物在該裝置長期貯存下為穩定的，該裝置包含有一有效量的該類固醇藥物及一載劑，其中該載劑不具有酸性官能基且載貯存中不形成酸性官能基，且其中該載劑實質上不含有有機弱酸、低級烷醇，及13-乙代炔諾

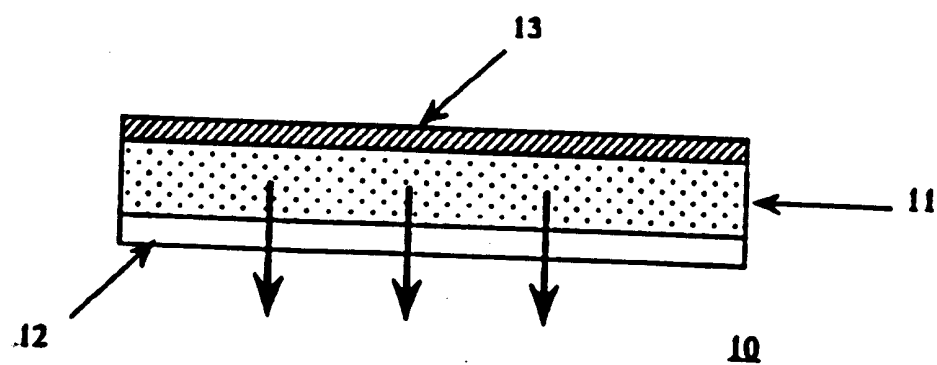
六、申請專利範圍

酮。

14. 如申請專利範圍第13項之穩定性貼布裝置，其中該類固醇藥物係選自下列群組：性荷爾蒙及皮質類固醇。
15. 如申請專利範圍第14項之穩定性貼布裝置，其中該裝置係一種基質貼片，其中該載劑包含一種雙溶性聚合物黏附劑，將該類固醇藥物緊密摻合。
16. 如申請專利範圍第15項之穩定性貼布裝置，其中該類固醇藥物係一種性荷爾蒙，其選自下列群組：黃體製劑、雌激素及其混合物。
17. 如申請專利範圍第16項之穩定性貼布裝置，其中該性荷爾蒙係一種黃體製劑，且該黃體製劑係選自下列群組之一者：孕酮、17-乙炔孕酮(17 α -ethynyltestosterone)、6 α -甲-17-羥孕酮、17-羥孕酮、乙炔正孕丸固酮(17 α -ethynyl-19-nortestosteron)、乙酸炔諾酮酯(17 α -ethynyl-19-nortestosterone acetate)、9 β ,10 α -孕甾-4,6-二烯-3,20-二酮(9 β ,10 α -pregna-4,6-diene-3,20-dione)、6-氯-6-氫-17 α -乙醯氧孕酮(6-chloro-6-dehydro-17 α -acetoxypregesterone)、13 β -乙基-17-17 α -乙炔基-17 β -羥基甾-4-烯-3-酮(13 β -ethyl-17 α -ethynyl-17 β -hydroxygon-4-en-3-one)和酯以及其混合物。
18. 如申請專利範圍第17項之穩定性貼布裝置，其中該孕酮係乙酸炔諾酮酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



第 1 圖

公告本

修正
年 月 日
88. 2. 24 補充

申請日期	85. 1. 5
案 號	85100091
類 別	Abik 47/44

A4
C4

438598

(以上各欄由本局填註)

第 85100091 號

**發 明
新 型**

專 利 說 明 書

修正本

修正日期: 88 年 02 月

一、發明 名稱	中 文	用於易酸解的藥物之經皮輸送的組成物與方法
	英 文	Composition and Methods for Transdermal Delivery of Acid-Labile Drugs
二、發明 人	姓 名	李晨生
	國 籍	中華民國
	住、居所	美國佛羅里達州邁阿密·西南第 139 街 14465 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·塞洛斯基

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

孕酮 (Melengestrol)、炔諾酮 (Norethindrone)、乙酸炔諾酮酯 (Norethindrone Acetate)、異炔諾酮 (Norethynodrel)、異烯諾酮 (Norgesterone)、肱炔諾酯 (Norgestimate)、甲基炔諾酮 (Norgestrel)、9,10,11,12-去氫-炔諾酮 (Norgestrienone)、19-去甲-孕酮 (19-Norprogesterone)、烯諾酮 (Norvinisterone)、6,7-去氫孕酮3-環戊醚 (Pentagestrone)、孕酮 (Progesterone)、9,10-去氫17-甲基-孕酮 (Promegestone)、6,7-去氫-孕酮3-環烯醚 (Quingestronone)、1,2,6,7-去氫6-氯10-甲基-孕酮 (Trenigestone)。

以上藥物是從化學手冊化合物表中選出的 (Merck Index, 11th Edition)。

每種藥物或藥物的混合物可以不同的形式存在於本專利的配方中 (取決於它的產率和最佳藥物釋放特徵)。因此，分別含有酸性或鹼性基團的藥物可以是以其游離酸、游離鹼或是以成鹽的形式、酯化的形式或其它藥理上可接收的官能團衍生物，包括以分子絡和物的形式存在。

配方中所加的藥量，取決於藥的本身及所要的療效，以及其此裝置提供療效的時間長短。產生療效所需的藥量是指藥在配方中的濃度，從而使藥物在透皮藥劑使用時間內釋放量達到產生療效所需的量，藥物以恆速釋放為最佳，藥物的透皮釋放量取決於很多因

(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)

衍生物如順十八烯醇(油醇)和油酰胺及下表所列化合物。

基團	化學式	CFTA 名稱
酒精	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{OH}$	油醇
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_1\text{OH}$	Oleith-2
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH}$	Oleith-5
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_5\text{OH}$	Oleith-10
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_1\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_9\text{OH}$	Oleith-20
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_0\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{10}\text{OH}$	Oleith-30
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_1\text{OH}$ CH_3	PPG-10 油醚
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH}$ CH_3	PPG-20 油醚
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_5\text{OH}$ CH_3	PPG-50 油醚
酯	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	甘油酸
酰胺	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	油酰胺
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_1$	油酰胺 DEA
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3$	油酰胺 MEA
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_5$	油酰胺 MPA
兩性離子	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COO}^-$	油基貝他胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (15-)

本發明所選的具體實例中，載體為幾種聚合物混合而成的壓敏黏合劑。常用的製作方法如下：

1. 在一容器中，將適量的助溶性乙烯比絡烷酮(PVP)，助溶物質，脂肪酸的官能團衍生物助滲透劑，有機溶劑(如甲苯)等充分混合。
2. 將藥物加入以上的混合物中攪拌直至藥物被充分混合。
3. 將適量的聚矽氧烷、聚丙烯酸酯加入到步驟2所得的混合物中充分混勻。
4. 將配方轉移至一塗層機上，以一定的、可控的厚度塗在一個起保護作用的外襯片上(外襯片要易於被剝去)。然後使塗層後的產物經過一烘箱，去除所有可揮發性溶劑。
5. 將塗於外襯片、經過烘乾的產物與背襯材料結合。然後滾成捲狀以便存放。
6. 卷狀材料沖裁成適當的形狀與尺寸。然後包裝。

步驟的次序、成份的用量及攪拌或混和的時間都是很關鍵的流程參數。這些參數取決於配方中特定的聚合物、藥物、助溶劑及助滲透劑。這些參數可以根據需要用現有技術來調整，從而得到混勻、合格的產品。

我們相信為得到滿意的結果，可採用其他方法，

(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

第85100091號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：89年08月

1. 一種穿皮組成物，其實質上不含含有有機弱酸、低級烷醇以及13-乙代炔諾酮，該組成物包含：
 - a)一種在治療上有效量之一易受酸催化降解的藥理活性藥劑；
 - b)一藥學上可接受的載劑；及
 - c)一助滲透量之一脂肪酸官能性衍生物，其中該衍生物係選自於下列群組：鹽胺、醇及多元醇。
2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該衍生物係選自下列群組：油鹽胺及油醇。
3. 如申請專利範圍第2項之組成物，其中該藥劑為乙酸炔諾酮酯。
4. 如申請專利範圍第2項之組成物，其中該載劑為一壓敏性黏合劑。
5. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該藥劑為莨菪鹼。
6. 如申請專利範圍第1項之組成物，其更包含一溶劑。
7. 如申請專利範圍第6項之組成物，其中該載劑包含一聚丙烯酸酯黏合劑，該藥劑為聚乙炔吡咯烷酮，該助滲透劑係選自於下列群組：油醇或油鹽胺；且該溶劑為一種二元醇。
8. 如申請專利範圍第6項之組成物，其包含：依該組成物之總重量計，約為3%之乙酸炔諾酮；依該組成物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂