

公告本

附件 C：第 83107504 號專利申請案中文說明書修正頁
民國 91 年 5 月修正

申請日期	83 年 8 月 16 日
案 號	83107504
類 別	A61K 9/00, 31/56

A4
C4



492881

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書		
一、發明 名稱	中 文	用於女性激素替代療法 (H R T) 之透皮醫藥組合物以及皮膚貼片
	英 文	Transdermal pharmaceutical compositions and skin patches for female hormone replacement therapy (HRT)
二、發明 創作人	姓 名	(1) 查理斯·艾伯特 Ebert, Charles D. (2) 狄倪斯·貝朵 Patel, Dinesh C. (3) 諾曼·瑪茲 Mazer, Norman Alan
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國猶他州·鹽湖城·肯特柏麗道一五一五號 1515 S. Canterbury Drive, Salt Lake City, Utah 84108, USA (2) 美國猶他州·瑪瑞·米朵客斯特道五八三九號 5839 S. Meadowcrest Drive, Murray, Utah 84107, USA (3) 美國猶他州·鹽湖城·松橡街四三三六號 4336 S. Pin Oak Street, Salt Lake City, Utah, 84124, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 莎若泰克公司 Theratech, Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國猶他州·鹽湖城·瓦克拉大道四一七號一〇〇室 417 Wakara Way, Suite 100, Salt Lake City, Utah 84108, USA
	代 表 人 姓 名	(1) 狄尼希·巴特 Patel, Dinesh C.

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C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
美國 1993 年 8 月 3 日 08/099,923 ☒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)

技術範圍

本發明乃在經皮藥物遞送之範圍內，尤其係關於皮膚貼片及關於提供經皮遞送睪酮及隨意之雌激素予婦女身上之方法。

背景

雌激素常用於激素替代療法中以治療斷經後症狀及骨質疏鬆症，然而有許多婦女在經過雌激素之單一療法後仍持續其症狀。雄性激素對斷經後婦女身體及情緒安寧之有利效應僅於近來得知。某些臨床研究已確立此雌激素－雄性激素合併療法之基礎。在McGill大學之一系列雙重盲目，控制性研究中，值得注意的是病患對雌激素－雄性激素合併療法所得之安寧，能力程度，及睡眠品質之每日評價乃高於僅以雌激素替代療法（ERT）所得者。作者亦報告雌激素－雄性激素療法對性功能具有利效應，且對脂肪無不利效應。

雄性激素為特選以協助使喪失之性能力復原之激素，然而單獨使用雌激素亦可協助某些婦女，文獻中的一些報告已確立雄性激素療法對性功能之有利效應。此對較年輕之手術性斷經後婦女尤其重要。彼等當以非經腸部之雄性激素單獨地或與雌激素合併治療時，則其性行為之刺激性方面（諸如欲望及激發方面）比僅以雌激素或以安慰劑治療時有增加現象。將雄性激素加至雌激素替代療法中以避免骨質疏鬆症之理由亦於文獻中得見。

（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)

雖然將雄性激素加至雌激素替代療法中之優點已充分確立，然可供雄性激素療法或雌激素—雄性激素來合併療法利用之劑型仍諸多有待期待，尤其，這些形式中無一者可產生保留在生理範圍內之血清睪酮值（以每日為基礎）。最有利於供臨床用途之雄性激素通常不為天然之睪酮；而常使用合成之雄性激素（甲基睪酮，例知其已知對肝具毒性）。天然睪酮可以移植用丸劑使用；然而此系統需要浸入性投服且不能獲得安定之生理激素狀態。注射性睪酮酯諸如睪酮丙酸酯及長效性睪酮庚酸酯可使激素濃度產生顯著超越生理之變動，現今雄性激素替代產品之無生理及超越生理特性係過量雄性激素效應經常所見之現象及症狀之原因。這些包括男性化症狀諸如多毛症，男性禿髮，聲音變低及陰蒂巨大等；排卵及月經功能障礙；痤瘡及油性皮膚；及乳房觸痛，乳汁滯溜，刺激及凹陷。這些問題在現今市場之雌激素—雄性激素產品中亦存在。可產生生理睪酮及其代謝物濃度之試樣（含或不含雌激素）乃具有顯著優於現存雌激素替代產品之療效。

許多作品及病患業已提議或報告睪酮之經皮投服，通常，這些公報乃集中在提供睪酮治療予男性以治療諸如男性生殖腺官能不足，貧血，及男性骨質疏鬆症等病況上。看許多此文獻推斷睪酮（不含一些滲透增強作用之形式）不能以實際之流動率通過非陰囊性皮膚中，最近，美國 5, 152, 997 號說明將睪酮於可提供實際流動程度之狀況（皮膚貼布中之睪酮為次飽和濃度；與皮膚滲透增

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(3)

強劑共同投服)下經由非陰囊性皮膚經皮投服至男性身上之作用。此文獻始終未指出經皮提供睪酮或睪酮/雌激素替代合併療法予婦女之話題。

本發明之揭示

本發明之一觀點為提供睪酮替代療法予需此治療之婦女身上之方法，其包括將可提供睪酮於婦女血液中之濃度達到實質相當於健康年輕成年婦女內生性血液睪酮濃度之量之睪酮經皮投服予婦女。

本發明另一觀點為可經皮提供睪酮替代療法予需此治療之婦女身上之皮膚貼片，其包括下列之層壓組份：

(a) 一個背材層；及

(b) 一個母質層，此層含有於聚合載體中之睪酮溶液，上述母質層可提供充足每日劑量之睪酮以供應上述療法。

本發明之另一觀點為提供睪酮與雌激素替代合併療法予需此治療之婦女身上之方法，其包括將可分別提供睪酮及雌激素於婦女血液中之濃度達到實質相當於健康年輕成年婦女內生性血液睪酮及雌激素濃度之量之睪酮及雌激素共同經皮投服婦女。

本發明之另一觀點為可經皮提供睪酮及雌激素替代療法予需此治療之婦女身上之皮膚貼片，其包含：

(a) 一個背材層；

(b) 一個含睪酮—及—雌激素之貯存層，實乃適於

(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)

以擴散方式與婦女之皮膚連繫且可將有效醫療量之睪酮及雌激素經由婦女之皮膚傳送。

附圖之簡要說明

附圖為下列實例2所述資料之圖。

本發明之進行型式

本文之所謂「雌激素」係指 17β -雌二醇；與酯諸如雌二醇-3，17-二乙醇酯，雌二醇-3-乙酸酯，雌二醇-17-乙酸酯，雌二醇-3，17-二戊酸酯，雌二醇-3-戊酸酯，雌二醇-17-戊酸酯，及相關之特戊酸酯，丙酸酯，Cypionate，苯甲酸酯等；乙炔基雌二醇，雌酮，及其它適於經皮投服之雌激素類固醇及其衍生物。同樣地，所謂「睪酮」意指睪酮及其製藥學上可接受性衍生物諸如睪酮之庚酸酯，丙酸酯及cypionate等。

本文所謂「睪酮替代療法」意指將健康年輕婦女所正常製造之所有或一部分睪酮經皮投服予婦女。有關於此，健康成年婦女中約50%之睪酮係各藉由卵巢及腎上腺所製造，故大多情況下，此療法係提供給接受兩側卵巢切除術，斷經後伴隨雄性激素製造減少之婦女，及腎上腺雄性激素製造減少（例如阿狄孫氏病）之婦女所用。較後之比婦女群亦包括接受高劑量皮質固醇療法而可繼而壓制腎上腺雄性激素製造之婦女。

本文所謂「流動率」意指依Merritt及Cooper之方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

附件 1A :

修正 83107504 A7
B7
本 5 年 5 月
補充

號專利申請案中文說明書修正頁
民國 85 年 5 月呈

五、發明說明 (5)

(J Controlled Release (1984)1:161)所測量之激素轉移以越過皮膚之速率。

本文所謂「內生性血清濃度」意指於健康年輕成年婦女中所正常發現（視情況而定）之睪酮或雌二醇之血清濃度。如為睪酮，此值約為 1 5 至 8 0 毫微克／分升；而雌二醇則約為 2 5 至 2 0 0 微微克／毫升。如為睪酮或雌二醇之衍生物，則指能提供及正常激素相同之雄性激素或雌性激素活性之量。所謂「實質相當於」意指睪酮及雌二醇之許可標準偏差均 $\geq 1 0 0 \%$ 。

所謂「以擴散方式聯繫」意指當將本發明貼片置於婦女之皮膚／黏膜上時，睪酮及隨意之雌激素可藉直接或間接之擴散路徑由貼片內激素之成分中移動於至穿戴者之皮膚／黏膜上。

提供替代療法予女性之正常所需之睪酮每日劑量乃在 5 0 至 5 0 0 微克／天，尤其 1 0 0 至 3 0 0 微克／天之範圍間。同樣地，1 7 β - 雌二醇之每日劑量一般在 2 5 至 2 0 0 微克／天，尤其 5 0 至 1 0 0 微克／天之範圍間，因此，對 5 至 3 0 平方公分之擴散面積範圍之貼片而言，睪酮之流動率乃在 1 . 7 至 1 0 0 微克／平方公分／天，尤其 3 . 3 至 6 0 微克／平方公分／天之範圍間，而雌二醇之流動率通常在 0 . 8 至 4 0 微克／平方公分／天，尤其 1 . 7 至 2 0 微克／平方公分／天之範圍。

用以提供此每日劑量睪酮及隨意雌二醇之貼片可為母質或容器形式。母質型式之貼片中，激素乃與其它添加劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(6)

(例如滲透作用增強劑，增塑劑，黏度降低劑等)共同於固態或半固態聚合物載體中均勻混合，容器型式裝置中，激素通常係溶於或懸浮於液態或半固態載色劑中，再予局限在背材層及下一層可令激素滲透之膜間之袋或空間內，母質及容器型貼片之一般構造及裝配均已於技藝中詳知。

供投服本發明睪酮或睪酮／雌激素之理想貼片為母質型貼片，其包含不可令睪酮／雌二醇滲透且代表貼片表面或頂面之封閉式背材層，以及由激素，聚合物載體及一或更多種滲透作用增強劑所組成之固態或半固態母質層。

聚合物載體之特定化學結構並不苛定，然而載體中之激素擴散係數及載體中之激素溶解度頗為重要。有關於此，故載體中之激素擴散係數通常在 10^{-4} 至 10^{-12} 平方公分／秒，尤 10^{-5} 至 10^{-8} 平方公分／秒之範圍間。同樣地，載體中之激素溶解度通常在1至200毫克／立方公分，尤其10至100毫克／立方公分之範圍間，載體中睪酮及隨意雌激素之量為足以在所欲之穿戴期間內提供所需之每日激素劑量者。存在於載體中之激素最好低於其飽和濃度以避免產生結晶。貼片通常設計可穿戴1至14天，通常1至7天。因此，載體中之睪酮量一般乃介於0.1至30毫克，通常1至10毫克間，而雌激素之量(當存在時)則通常在0.1至10毫克，尤其0.5至5毫克間。母質層之厚度一般為0.01至1毫米，尤其為0.025至0.25毫米。以擴散方式與皮膚接觸之貼片面積通常介於1至150平方公分，尤其5至40平

(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)

方公分間，聚合物載體可為黏合性或非黏合性。當其為壓力敏感性黏合劑時，母質層之底面可用以將貼片貼至皮膚上。當不為黏合劑時，則其它媒介諸如下方黏合層，周邊黏合層，黏合外罩，或布帶等可用以將貼片貼至皮膚上。

可用以作為載體之特定聚合物實例但不限定於聚丙烯酸塩，聚甲基丙烯酸塩，天然及合成橡膠，矽酮橡膠及彈性體，聚鏈烯烴，乙烯基共聚物，尿烷，耐綸，聚酯，聚醚等。

母質中所含之皮膚滲透作用增強劑可增強激素在皮膚上之流動程度，可茲使用之皮膚滲透作用增強劑實例為（但不限定於）美國專利第 5，122，383 及 5，152，997 號中所述及相關者，彼等有關皮膚滲透作用增強劑之揭示乃併入本文以供參考，增強劑通常佔母質之 1 至 20 重量%，尤其 5 至 15 重量%。

本發明貼片可藉經皮藥物遞送裝置中慣用之技術予以製造。例如，激素，載體，及增強劑可以期望之比例混合以形成均勻之混合物，再藉層壓至鬆解襯墊層以予澆鑄或塗敷至背材層上。

下列實例乃更進一步說明本發明。這些具例並不欲以任何方式限制本發明。除非另有指定，否則百分比及比例均以重量計。

實例 1

羧酮乃獲自 Upjohn 公司。山梨糖醇酐－油酸酯（

（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

五、發明說明 (8)

Arlacel) 獲自 ICI Americas。聚丙烯酸鹽黏合劑 (Durotak 80-1196) 來自 National Starch and Chemical 公司鬆解襯墊 (聚酯, S 2 4 2 M) 獲自 Release Technologies, Inc. 聚乙烯背材薄膜 (Cotran 9720) 則由 3 M 公司獲得。

黏合劑之固體量係藉將小量之黏合劑溶液於已預先稱重之鋁盤中稱重而測知, 藉於已保持於 70 °C 下之對流爐中乾燥過夜以將溶劑蒸發, 固體黏合劑量 % 係以此乾燥黏合劑之重量為基準而測定。

將已知量之黏合劑溶液稱重至玻璃瓶中。由黏合劑溶液之重量及固體黏合劑量之百分比中, 可計算出溶液中之黏合劑量。而後將適量之鞣醣及山梨糖醇酐-油酸酯加至黏合劑溶液中以得乾燥之薄膜組成物, 其中黏合劑, 鞣醣, 山梨糖醇酐-油酸酯之重量比為 83 : 2 : 15, 繼而將玻璃瓶緊密加蓋, 以石蠟密封, 再旋轉過夜直至所有成分均溶解且溶液最終變為清澈為止。

而後將約 8 毫升黏合劑 / 鞣醣 / 山梨糖醇酐-油酸酯混合物分配於鬆解襯墊上, 再使用 250 微米隙縫鑄刀予以澆鑄, 繼而將此鑄於 70 °C 之對流爐中乾燥 15 分鐘以得厚約 60 微米之乾燥薄膜, 而後使用橡膠輥將背材薄膜層壓至此黏合劑薄膜上, 此母質層壓品係用以於活體外進行皮膚流動率之研究。

類同之層壓品係使用其它增強劑 (一油酸甘油酯, 月桂酸甲酯, 硬脂酸抗壞血酯, 及棕櫚酸抗壞血酯) 且不同

(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)

量之增強劑(5 - 15 重量%)，以及使用於15% 增強劑填料下之不同畢酮填料而製得。

活體外之皮膚流動率研究係藉 Merritt 及 Cooper 之一般方法(在上)，使用改良之弗蘭茲(Franz)擴散細胞來進行將已以熱分離之人類表皮膜切成長方形條片，母質亦切成相關之長方形條片，將鬆解襯墊上皮並丟棄後，將母質層壓至表皮膜之角質層表面上，繼而將皮膚-母質三明治切成較小之片段以供裝填至擴散細胞上，將每一片段之皮膚母質三明治裝填至擴散細胞之給予間格層與接受間格間層間，表皮側則面向接受間格層，再夾在適當位置。繼而將接受間格層填滿 0.02% 疊氮化鈉溶液。畢酮於此介質中之溶解度乃足以確保整個實驗間呈現沈降狀態。而後將細胞置於已校正以保持皮膚表面溫度於 $32 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 之循環水浴中。

每隔預定之間隔時間，收集接受間格層之整個內容物以供畢酮之定異，再將接受間格層再填滿新鮮之接受介質，小心於皮膚/溶液介面排除任何氣泡，每單位面積於任何時間 t 所滲透之畢酮累積量(Q_t ，微克/平方公分)之測定如下：

$$Q_t = \sum_{n=0}^t (C_n \cdot V) / A$$

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 (10)

其中 C_n 為藥物於接受體樣品中相關樣品時間之濃度 (微克 / 毫升) , V 為流體體於接受室中之體積 (約 6 . 3 立方公分) , 且 A 為細胞之擴散面積 (0 . 6 4 平方公分) 。由 Q_t 對 t 圖之最佳直線斜率可得安定狀態之流動率 (J_{ss} , 微克 / 平方公分 / 小時) ; 此線於時間軸上之截矩可得停滯時間 (t_L , 小時) 。

逆相高效能液相色層分離法乃用以測定畢酮於活體外之檢體內之濃度 , 高效能液相色層分離之方法簡示如下。

流動相 : 4 7 / 5 3 % (v / v) 乙腈 / 水

流動速率 : 1 . 0 毫升 / 分

柱 : Partisphere C 1 8 , 1 0 公分 (Whatman)

注射量 : 5 0 微米

波長 : 2 4 5 毫微米

逗留時間 : 4 . 5 - 4 . 8 分鐘

運行時間 : 6 分鐘

由這些研究中設計出一種一星期兩次 (亦即穿戴 3 ~ 4 天) 之原型畢酮貼片。原型貼片之母質配方為 Durotak 8 0 - 1 1 9 6 (8 3 %) / 畢酮 (2 %) / Arlacel 8 0 (1 5 %) , 母質之包衣重為 9.1 ± 9.1 毫克 ; 大小為 1 5 平方公分 , 且每日劑量為 1 5 0 微克 / 天。

實例 2

(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

五、發明說明 (11)

雌二醇乃獲自 Diosynth, Inc. 其它物料乃依實例 1 所述獲得。

以實例 1 之研究為基準，製造可共同投服睪酮及雌二醇之兩種貼片。一者被設計成 4 : 1 之睪酮：雌二醇流動率；另一者為 3 : 1 流動率比。4 : 1 貼片之母質組成物為 Durotak 80 - 1196 (80 . 5 %) / Arlacel 80 (15 %) / 雌二醇 (1 . 5 %) / 睪酮 (3 %)，3 : 1 貼片之母質組成物為 Durotak 80 - 1196 (81 . 5 %) / Arlacel 80 (15 %) / 雌二醇 (1 . 5 %) / 睪酮 (2 %)，其它之貼片組份乃如同實例 1 中所述。

流動率研究係依實例 1 之方法對這些貼片進行，製圖為由這些研究所得資料之圖，這些製圖尤其顯示 8 個皮膚樣品中每一個之睪酮：雌二醇流動率比。以這些研究為基準，乃發展出目標在可遞送約 150 微克 / 天睪酮及 50 微克 / 天雌二醇之 3 : 1 比之 10 - 20 平方公分貼片。

實例 3

本實例乃進行實例 1 (命名為 T M T D S) 及 2 (命名為 E T M T D S) 所述貼片之臨床研究。此研究乃設計以估測穿戴貼片 96 小時之斷經後婦女之血清睪酮及雌二醇濃度，研究之細簡如下。

a) 實驗群

(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)

有十二個年齡在 3 6 至 6 1 歲之健康婦女參與，所有婦女均已受過雙側卵巢切除術及子宮切除術。

b) 治療計劃

每一實驗者乃以均衡隨機交叉序列接受有關兩個治療期之治療，每一治療期係穿戴一貼片 9 6 小時，兩個星期之清除期可隔開每一治療期之初期，貼片乃穿戴在腰圍以下之屁股另一側之上外側象限處。

c) 血液樣品

樣品乃於每一次治療期之每一次貼用粘片之前，之期間及之後採取，貼用前之樣品乃用以測定內生性激素之製造在 2 4 小時周期之變異型式。彼等乃於 - 2 4 ， - 2 2 ， - 2 0 ， - 1 8 ， - 1 6 ， - 1 2 及 - 1 小時時採取。貼片之穿戴期間，則採取 2 ， 4 ， 6 ， 8 ， 1 2 ， 2 4 ， 3 6 ， 4 8 ， 6 0 ， 7 2 ， 8 4 及 9 6 小時時之樣品，投服後之樣品乃於 9 8 ， 1 0 0 ， 1 0 8 及 1 2 0 小時時採取，樣品則供分析睪酮 (T) ，雌二醇 (E 2) ，二氫睪酮 (D H T) ，二氫表雄烯二酮 (D H E A) ，及雌酮 (E 1) 之量。

d) 激素於血清中之濃度

1 . T M T D S

系統貼用後，血清之睪酮濃度乃呈穩定增加且於 8 -

(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

五、發明說明 (13)

1 2 小時內達到平頂。雖然睪酮之平均 (S D) 未校正之 C_{max} 為 3 5 . 5 毫微克 / 分升 (範圍 : 1 6 - 5 3 毫微克 / 分升) , 但血清濃度在 2 4 與 9 6 小時之投服劑量間隔期間並無顯著差異 , 雌二醇及雌酮之平均 (S D) C_{max} 分別為 7 . 5 及 2 7 . 0 毫微克 / 毫升。這些值略微異於平均基線值 (雌二醇為 3 . 0 , 雌酮為 1 9 . 2) , 其可反映外生性睪酮之最終代謝產物 , 但可能在量上並不顯著 , 二氫睪酮 (睪酮之主要代謝物) 亦在穿戴期間徐緩增加且得到 7 . 8 毫微克 / 分升之平均 (S D) C_{max} (範圍 : 4 - 1 1 毫微克 / 分升) 。在劑量投服期間 , 二氫睪酮濃度仍保留與睪酮濃度類同之極窄平頂。T M T D S 穿戴期間 , 二氫表雄烯二酮乃在 1 3 4 - 1 0 9 1 毫微克 / 分升之範圍間 , 與二氫表雄烯二酮濃度有關之二十四小時周期型式並不被來自 T M T D S 之外來睪酮所干擾。T M T D S 穿戴期間所測量之每一種激素之平均 (S D) 濃度乃製表於下列表 1 中。

(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

五、發明說明 (14)

表 1

時間	孕酮		雌酮		雌二醇		二氫孕酮		二氫表雄烯二酮	
	(毫微克 / 分升)		(微微克 / 毫升)		(微微克 / 毫升)		(毫微克 / 分升)		(毫微克 / 分升)	
小時	平均值	標準偏差	平均值	標準偏差	平均值	標準偏差	平均值	標準偏差	平均值	標準偏差
.24	11.1	7.7	21.7	5.6	3.7	3.3	3.0	3.0	276.7	182.8
.22	9.3	7.9	19.0	5.9	2.8	3.0	2.1	2.3	214.0	88.9
.20	8.5	6.1	18.4	6.9	2.6	3.2	1.7	2.2	208.7	96.0
.18	7.6	5.7	20.0	7.2	2.9	3.1	1.7	2.1	193.3	104.4
.16	7.3	5.7	17.8	8.1	3.2	3.1	1.6	2.0	203.3	135.0
.12	7.7	6.9	17.9	8.6	2.9	3.1	1.4	2.1	193.8	129.6
.1	14.3	10.7	22.8	7.9	2.9	3.1	3.4	3.4	482.1	342.7
2	10.1	7.2	19.0	6.9	3.3	3.5	2.4	2.3	244.0	166.1
4	18.4	11.5	21.7	9.0	3.2	4.2	3.0	2.5	254.5	170.2
6	21.9	14.7	19.5	8.7	2.5	3.2	4.2	2.6	222.0	102.9
8	29.0	15.1	20.6	7.7	2.5	3.5	5.1	2.3	222.9	117.7
12	28.4	13.8	17.5	7.6	2.6	3.7	5.8	2.1	186.2	104.0
24	27.8	12.1	22.8	7.3	3.0	3.5	6.2	3.3	318.3	177.0
36	26.3	11.6	21.3	8.2	4.5	3.8	6.6	2.4	207.5	134.3
48	27.5	13.7	21.8	8.4	2.7	3.3	5.9	3.1	263.4	168.1
60	27.0	12.3	20.7	5.6	3.4	4.4	5.7	1.6	200.2	63.6
72	25.2	14.3	20.5	8.2	3.8	3.4	5.8	3.3	310.5	298.7
84	25.4	13.9	16.6	8.6	2.5	2.9	5.1	2.4	164.2	81.4
96	23.2	11.3	21.5	7.6	2.2	3.1	5.9	2.3	285.6	165.2
98	16.4	9.8	18.7	7.2	2.2	3.0	4.0	3.0	222.2	142.2
100	14.2	9.7	18.8	10.0	3.3	4.8	3.4	2.4	188.4	104.2
108	7.8	5.6	17.5	7.6	2.7	3.3	1.0	1.8	158.4	83.6
120	11.5	7.4	20.6	6.2	3.0	3.2	2.7	2.6	296.6	184.0

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 (15)

2 . E T M T D S

貼用後，血清睪酮及雌二醇濃度乃快速增加，且於 12 - 24 小時內達到平頂。睪酮之平均 (S D) 尖峰未校正血清濃度為 33 . 7 毫微克 / 分升 (範圍：11 - 64 毫微克 / 分升)，而雌二醇之 C_{max} 為 42 . 9 微微克 / 毫升 (範圍：21 - 70 微微克 / 毫升)。睪酮及雌二醇之主要代謝物，二氫睪酮及雌酮，乃分別具有 7 . 3 毫微克 / 分升及 36 . 8 微微克 / 毫升之平均 C_{max}。睪酮，雌二醇，二氫睪酮及雌酮之濃度在 24 - 96 小時期間均保持於狹窄範圍內，如同 T M T D S 貼片一般，血清二氫表雄烯二酮濃度仍保持其持有之二十四小時周期型式 (範圍：259 - 771) 且似乎不被外生性性激素之遞送所影響。E T M T D S 穿戴期間所測量之一每一種激素之平均 (S D) 濃度乃示於下列表 2 中，

(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

A7
B7

五、發明說明 (16)

表 2

時間	孕酮		雌酮		雌二醇		二氫孕酮		二氫表雄烯二酮	
	(毫微克 / 分升)		(微微克 / 毫升)		(微微克 / 毫升)		(毫微克 / 分升)		(毫微克 / 分升)	
小時	平均值	標準偏差	平均值	標準偏差	平均值	標準偏差	平均值	標準偏差	平均值	標準偏差
.24	12.9	9.8	21.6	6.6	3.3	2.9	2.6	2.9	294.2	179.2
.22	9.5	6.3	16.1	6.8	4.9	3.4	2.0	2.3	242.1	139.5
.20	9.7	7.3	17.1	7.1	2.1	3.1	1.4	2.0	242.1	164.2
.18	7.8	5.4	16.8	6.2	2.0	3.0	1.8	2.0	199.8	83.4
.16	8.8	6.7	18.6	7.3	4.1	3.1	1.4	1.8	209.7	114.6
.12	9.1	5.7	18.0	7.1	2.5	3.3	0.7	1.7	199.7	71.2
.1	15.1	11.7	20.8	7.0	2.1	3.8	2.2	2.9	408.2	278.5
2	10.4	6.9	18.9	5.3	3.7	3.3	1.6	2.0	208.5	81.6
4	15.0	10.0	20.0	6.0	8.4	7.2	2.0	2.4	226.1	115.4
6	19.2	11.6	20.7	6.4	15.8	11.5	3.1	2.1	228.9	142.2
8	26.6	17.5	22.8	7.4	24.8	17.8	4.0	3.0	227.8	104.2
12	23.0	12.9	22.9	6.5	23.5	9.5	4.4	3.1	201.3	120.8
24	29.3	11.0	31.9	6.7	32.8	13.5	6.7	2.8	349.4	183.1
36	27.1	12.7	31.9	6.8	37.2	16.4	5.0	3.7	178.8	78.2
48	28.1	13.2	34.3	7.7	32.6	15.2	5.8	2.5	294.9	164.0
60	25.8	12.7	32.9	9.2	36.0	16.0	4.7	1.6	171.8	67.2
72	24.1	10.1	33.3	7.0	31.1	9.7	5.5	2.8	282.3	141.6
84	24.6	12.3	31.2	5.8	34.6	13.6	4.2	2.6	275.1	68.2
96	24.8	11.8	31.8	7.4	29.0	11.4	5.2	2.9	265.5	120.3
98	18.1	10.2	29.9	7.0	20.4	5.8	4.4	2.3	247.5	133.6
100	12.1	8.6	30.1	7.3	15.0	4.3	2.4	2.7	198.5	75.7
108	8.6	6.1	25.2	7.1	7.6	3.5	1.4	2.3	168.4	6505.0
120	10.7	7.5	26.6	6.3	4.5	3.6	2.6	2.6	284.3	189.6

(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

五、發明說明 (17)

e . 結 論

T M T D S 及 E T M T D S 乃彼此斷經後且卵巢已切割之婦女群所充分耐受。此研究期間並未有顯著皮膚或系統性不利效應之報告。睪酮及雌二醇均由這些配方中充分吸收，且所得這兩種激素之濃度乃接近在所提出之劑量投服間隔期間以持續方式於活體外估測中所預想之值。

T M T D S 乃如同 E T M T D S，可將循環之睪酮濃度升至 25 - 30 毫微克 / 分升範圍，而不會過度產生主要之雄性激素代謝物，二氫睪酮。

E T M T D S 中雌二醇之遞送可使循環雌二醇之濃度在 25 至 30 微微克 / 毫升之範圍內提供平均漸量之增加。

熟知製藥範圍，激素替代療法，經皮藥物遞送及相關技藝者所明顯已知之可進行本發明之上述型式之改良法亦欲涵蓋在本發明範圍內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

用於女性激素替代療法(HRT)之透皮醫藥組合物以及皮膚貼片

本發明係關於提供睪酮替代療法予需此治療之婦女身上之方法，其包括將遞送睪酮之貼片貼至上述婦女之皮膚上，而此貼片可經皮遞送50至500微克／天之睪酮至婦女身上。

(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：

TRANSDERMAL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND SKIN PATCHES FOR FEMALE HORMONE REPLACEMENT THERAPY (HRT)

Abstract of the Disclosure

A method of providing testosterone replacement therapy to a woman in need of such therapy comprising applying a testosterone-delivering patch to the skin of said woman which patch transdermally delivers 50 to 500 $\mu\text{g/day}$ of testosterone to the woman.

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

附件 A：

第 83107504 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 91 年 5 月修正

1. 一種用於女性激素替代療法(HRT)之透皮醫藥組合物，其包括有效量之睪酮與藥學可接受載體，該有效量足以透皮遞送 50 至 500 微克／天之睪酮，因而使得睪酮之血液濃度為 15 至 80 毫微克／分升。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中睪酮之量乃在 100 至 300 微克／天之範圍內。

3. 一種用於女性激素替代療法(HRT)之皮膚貼片，其包括：

(a) 一個背材層；及

(b) 一個母質層，此層含有於聚合物載體中之睪酮溶液，該母質層含有之睪酮濃度足以透皮遞送 50 至 500 微克／天之睪酮，因而使得睪酮之血液濃度為 15 至 80 毫微克／分升。

4. 如申請專利範圍第 3 項之皮膚貼片，其中該聚合物載體為壓力敏感性黏合劑，且睪酮的量為 100 至 300 微克睪酮／天。

5. 一種用於女性合併激素替代療法(HRT)之透皮醫藥組合物，其包括比例為 1：4 至 20：1 之睪酮及雌激素與藥學可接受載體，其中該睪酮之存在濃度足以透皮遞送 50 至 500 微克／天之睪酮，該雌激素之存在濃度足

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

以透皮遞送 25 至 200 微克／天之雌激素，因而使得睪酮之血液濃度為 15 至 80 毫微克／分升。

6. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組合物，其中該睪酮之量為 100 至 300 微克／天，該雌激素為 17 β -雌二醇且其量為 50 至 100 微克／天。

7. 一種用於女性合併激素替代療法(HRT)之皮膚貼片，其包括：

(a) 一個背材層；

(b) 一個含睪酮及雌激素之層，其中之睪酮及雌激素的比例為 1:4 至 20:1，其中該睪酮之存在濃度足以透皮遞送 50 至 500 微克／天之睪酮，該雌激素之存在濃度足以透皮遞送 25 至 200 微克／天之雌激素，因而使得睪酮之血液濃度為 15 至 80 毫微克／分升。

8. 如申請專利範圍第 7 項之皮膚貼片，其中該睪酮之量為 100 至 300 微克／天，該雌激素為 17 β -雌二醇，且其量為 50 至 100 微克／天，因而使得睪酮之血液濃度為 15 至 80 毫微克／分升。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

