

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

A61K 47/10

A61K 9/70

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91105330.1

[45]授权公告日 1999年3月31日

[11]授权公告号 CN 1042699C

[22]申请日 91.7.10 [24]颁证日 98.12.25

[21]申请号 91105330.1

[73]专利权人 生达化学制药股份有限公司

地址 中国台湾

[72]发明人 林永朝

[56]参考文献

US4321252 1982.3.23 A61F13/00

US4379454 1983.4.12 A61M7/00

审查员 47 16

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨丽琴

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 雌性激素经皮吸收贴片

[57]摘要

本发明涉及一种含有雌性激素之新贴片设计,此贴片(如附图)由六层不同材料组成,雌性激素药物经溶解于适当之溶剂后,注入其药布层 C,再以控释性薄膜 D 覆盖之,经此技术所制成的经皮吸收贴片具有长效性投药功能,不仅使用方便且药效稳定,可有与皮下注射同样的药理作用,但无注射时皮肉之痛觉,是治疗女性更年期各种生理障碍的最新科技产品。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



## 权 利 要 求 书

---

1. 一种制备雌性激素经皮吸收贴片的方法，该方法包括以下步骤：  
采用一种非交织性药布作为药物吸着剂，以二辛酸/二癸酸的丙二醇酯和酒精作为混合溶剂，将雌性激素溶解后注入药物吸着药布，并覆盖上一层多孔性聚乙烯薄膜，将此二层密封于不透气性铝膜上，然后将此密封好的药布夹于一层含有粘着剂的薄片与一层含有硅氧烷的剥落环及一层保护性铝箔之间，最后加以密封。

2. 根据权利要求 1 所述的制备雌性激素经皮吸收贴片的方法，其中雌性激素的含量是 0.1-10 重量%，二辛酸/二癸酸的丙二醇酯和酒精的混合溶剂的含量是 90.0-99.9 重量%。

3. 根据权利要求 1 所述的制备雌性激素经皮吸收贴片的方法，其中所述混合溶剂中二辛酸/二癸酸的丙二酸酯与酒精的体积比是 10:90 至 90:10。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的制备雌性激素经皮吸收贴片的方法，其中所述贴片每平方厘米含 0.1-10 毫克雌性激素。

雌性激素经皮吸收贴片

凡药物的吸收是经过皮下注射或静脉点滴后，进入全身血液循环系统者，统称为经皮吸收药物剂型。由于科技的不断进步革新，新的经皮吸收剂型可利用药用本身之渗透与扩散原理，将药物制成贴片后，直接覆盖于皮肤表面而达到与皮下注射等同的药理效果。使用此种科技性贴片的最大优点是，除了可使用者免受皮肉之痛苦外，其药效还可平稳地持续数天之久。

自一九八二年以来，此类型之经皮吸收贴片经由美国数家药厂开发完成而顺利推出应市者计有 (1) 治疗心绞痛之硝酸甘油 (2) 防止晕车船用之东莨菪碱 (3) 抗高血压用之氯压定 (CLONIDINE) 及 (4) 治疗女性因更年期来临而产生的各种生理机能障碍的雌性激素。

根据美国专利第 4336243 号 (1982 年 6 月 22 日) 所载，硝酸甘油经皮吸收贴片的设计是采用硅橡胶作为药物释出的控释系统。此胶状物是经过特殊化学处理后，才能形成无数个微封的隔间 (MICROSEALED COMPARTMENTS) 硝酸甘油即是被贮存在这些微小的隔间 (COMPARTMENTS) 内，以一定的速率缓慢的释放出来。

根据美国专利第 4379454 号 (1983 年 4 月 12 日) 所载，雌性激素经皮吸收贴片的设计是采用纤维素羟丙基醚 (KLUCEL) 之高分子胶状物作为载体，此外此胶质物内含有大量酒精作为吸收强化剂。此贴片采用乙酸乙基乙烯酯和聚异丁烯制成的薄膜作为药物释出的控释系统。

根据美国专利第 4615699 号 (1986 年 10 月 7 日)，第 4661105 号

(1987年4月28日)及第4704119号(1987年11月3日)所载,硝酸甘油经皮吸收贴片也可以采用与前述专利第4379454号相同的设计而制成。

根据美国专利第4588580号(1986年5月13日)所载,麻醉药品芬太尼(FENTANYL)经皮吸收贴片的设计是采用水溶性胶质作为载体,聚异丁烯和硅氧烷作为药物释出的控释系统而制成。

根据美国专利第4690683号(1987年9月1日)所载,抗高血压药异搏定(VERAPAMIL)的经皮吸收贴片设计是采用与前述专利第4336243号相同的药物释出控释原理而制成。

根据美国专利第4788064号(1988年11月29日)所载,抗气喘药异丙嗪喘宁(PROCATEROL)的经皮吸收贴片设计是采用与前述专利第4379454号相同的药物释出控释原理而制成。

根据美国专利第4789547号(1988年12月6日)所载,此抗气喘药的经皮吸收贴片设计也可以采用交联羧甲基纤维素作为载体,亚油酸,和丙二醇作为溶剂而制成。

本发明雌性激素经皮吸收贴片的设计采用与上述各专利不同的控释系统而制成。此经皮吸收贴片是采用一种非交织性药布做为药物吸著剂(或称载体),以二辛酸/二癸酸的丙二醇酯和酒精等有机溶剂作为溶剂,雌性激素经此溶剂溶解后注入药物吸著药布C(直径约3.6cm),并覆盖上一层多孔性聚乙烯薄膜D(直径约4.4cm),将此二层密封于不透性铝膜B上(直径约4.9cm),然后将此密封好之药布夹于一层含有粘著剂的薄片A(直径约7.5cm)与一层含有硅氧烷的剥落环E及一层保护性铝箔F(直径约7.5cm)之间,最后加以密封完成。本发明的贴片如附图所示,由上述六层不同材料组成。

本发明涉及的雌性激素经皮吸收贴片中包括雌性激素0.1-10重量%,以及二辛酸/二癸酸的丙二醇酯与酒精的混合溶剂90.0-99.9重量%。

其中，二辛酸/二癸酸的丙二醇酯与酒精的体积比是 10:90 至 90:10。酒精浓度为 75%。本发明贴片以多孔性聚乙烯薄膜为释控系统，每平方厘米面积含0.1-10 毫克雌性激素。

贴片经实验证明其雌性激素之释出率与前述专利资料第 4379454 号中所载之释出率相同。亦即是每24小时内约有 45-50 微克的药物由10 平方厘米之药布面积释放出来而进入皮肤，又本贴片经敷用于人体皮肤表面72小时后没剥落的现象，且皮肤对此贴片并无过敏或任何刺激性的现象产生，证明此发明的使用不仅方便，有效而且安全。本贴片的面积须视药物需用量而加以调整，平均20 平方厘米面积的药含量为 8 毫克，平均10 平方厘米面积的药含量为 4 毫克，依此类推。附图1 是以10 平方厘米药布面积为例的绘图。

说明书附图

---

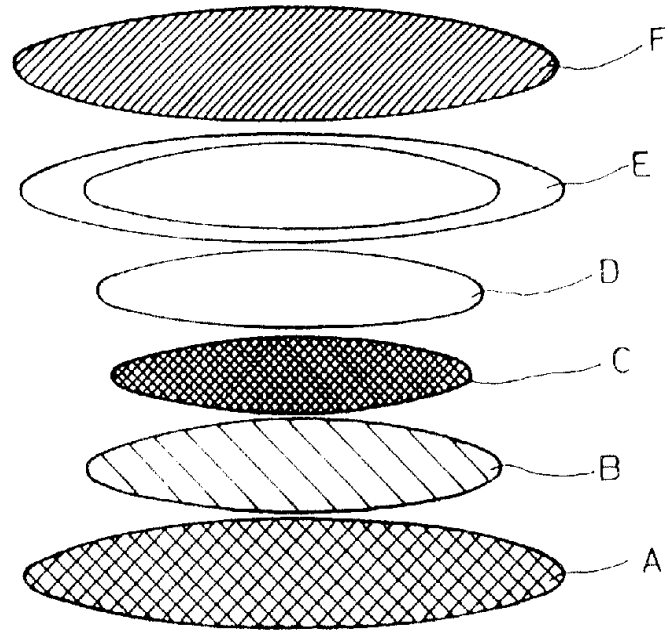


图 1