

申請日期	88 年 11 月 1 日
案 號	88118981
類 別	A61M 37/00

A4
C4

418100

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

新 型

一、發明 名稱	中 文	用於穿皮及超聲藥物透入組合治療之裝置及其治療用途
	英 文	Device for transdermal and phonophoretic combination treatment and its therapeutic uses
二、發明 創作人	姓 名	(1) 柏哈德·漢恩 Hehn, Bernhard (2) 湯瑪士·希禮 Hille, Thomas
	國 籍	(1) 德國 (2) 德國
住、居所	(1)	德國英格漢市艾勒曼能街二十三號 Alemannenstrasse 23, D-55218 Ingelheim, Germany
	(2)	德國諾伊威德市穆格斯山二A號 Am Moogsberg 2A, 56567 Neuwied, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 洛曼治療系統股份有限公司 LTS Lohmann Therapie-Systeme AG
	國 籍	(1) 德國
	住、居所 (事務所)	(1) 德國艾德拿赫市洛曼街二號 Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach, Germany
	代 表 人 姓 名	(1) 波多·艾斯慕森 Asmussen, Bodo 瓦納·史密特 Schmidt, Werner

裝

訂

線

41-100 418100

(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

德國 1998年11月3日 198 50 517.5 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)

本發明係關於一種穿皮投用的藥物。特定言之，本發明係關於一種組合治療方法，其係採用 T T S 並同步先以超音波處理、再於無超音波下僅用 T T S 處理，T T S 啓始作用的時間僅有些微或毫無時間上的延遲。此種治療形式特別適用於治療劇痛或慢性疼痛。

不容置疑地，穿皮投用藥物（有醫藥學活性的化合物）的優點不僅經常因其經由皮膚吸收的定性及定量之藥物限制量、且亦因其係經由皮膚吸收而在時間上有所延遲而抵消。熟悉此技藝的專業人士均知皮膚並非一種吸收器官，其係用以防範異物入侵，其中包括藥物。

誠如熟悉此技藝的專業人士所知，便有所謂的時差。其係意指第一次投用穿皮投用藥劑（例如：T T S）後與首次出現可偵測之血漿濃度或首次顯現預期的藥學生理作用之間的時間。此時差不僅對長期連續使用（即於一段相當長時期下投用）此藥物時特別重要，在首次投用藥物後希望即能盡量快速顯現藥效時（例如：投用中樞神經止痛藥）也特別重要。

在首次採用 T T S 時，此種時差上的缺點實質上可藉由另外投用一種能迅速釋出活性化合物的藥劑予以克服或縮短，例如：口服藥物形式或靜脈內注射。不過，此種合併不同藥劑之投藥方法並非毫無問題，因為 T T S 的關鍵即在於全身性控制藥物的傳遞。意即活性化合物不應快速釋放。

因此，在藉由真皮或穿皮投藥而開始進行治療的同時

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (2)

，須設法提高藥物的皮膚滲透性或滲透率。其中一種解決方法係發展出一種滲透強化劑（促進劑），其係添加在真皮或穿皮投用藥劑中。此類物質至少能在短時間內改變內層皮膚的構造，並在失敗的病例中造成不良副作用。

其它提高藥物吸收率的方法包括以雷射治療或反覆貼上、撕除膠帶去除上角質層（一般稱為剝離）。雖然此兩種治療方法確實能縮短時差，不過在過程中不僅所欲得之藥物會滲透，同時也會造成藥劑中其它不欲得之成份滲透，也會促使微生物（例如：細菌及真菌孢子）進入人類身體。

另一種改進真皮吸收率的方法包括使用電流。此種方法一般稱為離子透入法（iontophoresis），一般醫學專家均知使用時會伴隨著疼痛。

因此，在使用扎貼片時無疼痛是不可能的。此種真皮藥劑形式係以穿透到皮膚角質層之針頭與身體連接。活性化化合物係透過同時也具有連接作用的針頭釋放。文中所討論的顯然已無法以一般的真皮投藥視之，而較趨向皮下注射藥物，因而也具有其共同的缺點（以須使用滅菌之針頭，無法延遲釋放，等）。

另一種方法即所謂超聲藥物透入術或聲納透入術。對此等方法一般之認知係藉由超音波將藥物透過活皮膚引入下層組織。除了在整形外科及運動醫學方面曾進行多種不同研究之外，其在例行治療上之用途則尚未知。

大多數活體中研究所採用的活性成分是納生素類（例

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

封

五、發明說明 (3)

如：硫胺素及抗壞血酸)、抗發炎藥、胰島素、抗生素、化學治療劑及局部麻醉劑。文中所採用的投藥形式是溶液或半固體狀調製劑，例如：藥膏及凝膠，同時使用固定式超音波源。

本發明係關於一種合併使用超音波源的真皮或穿皮治療系統(例如槽式或矩陣式的T T S)。至今尚未曾進行過此類活體中研究。

本發明之目的係提供一種供穿皮投用藥物的藥劑及方法，可縮短上述時差以使藥物在穿皮投藥後立刻、或於一段可接受的(即顯著縮短)時差內產生生理作用。

此外，此目的包括提供一種裝置及方法以便能以全無或些微時差的中樞神經止痛藥長期治療患有慢性疼痛的病人。同時，亦可免於了前述技藝之此種聲納透入裝置及方法之缺點。

依據本發明之此目的係採用穿皮治療的裝置，其中包括一種內含醫學活性化合物及超音波源的穿皮治療系統(T T S)。在裝置的特定具體實施例其中之一係含一種活性化合物，由於其皮膚穿透率(滲透率)低而無法在投用一次此種T T S後立刻、或於一段可接受的(即顯著縮短)時差內發揮生理作用。在較佳的具體實施例中，此裝置並含有一種用以改進超音波傳送的裝置，例如：接觸膠。

本發明並提供一種投用穿皮投藥用活性化合物(尤其是具有低皮膚滲透率)的方法，其中包含步驟：

- 1) 將內含穿皮投藥用活性化合物的貼片黏貼在皮膚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

上，

2) 起始期先以超音波及附著於皮膚上之貼片治療，

及

3) 其後再僅用貼片而未使用超音波處理一段較長時間。

在較佳的具體實施例中，在將內含活性化合物之貼片貼於皮膚上後再將可改進超音波傳送之裝置(例如：接觸膠)塗在貼片上。將貼片貼在病人皮膚上之後即立刻開始該起始期。

本發明並描述一種以穿皮投藥用活性化合物用於製造穿皮治療用藥劑上之新式用途，其中，在起始期先進行以超音波處理投用的藥物，再於後續較長時間中未使用超音波處理而將藥劑中的活性化合物傳送到病人皮膚上並穿過病人皮膚。

最後，本發明在穿皮治療中採用一種新的超音波方法。此處，超音波係於起始期內傳送到塗有T T S處，隨後再於無超音波下繼續處理一段較長時間。在文中一個特定的具體實施例中並使用接觸膠，以便強化T T S下之皮膚區域與超音波之間的接觸。

本發明是完全令人驚訝的，因為在專利文獻中提及的各種聲納透入系統均具有以超音波處理賦有的缺點，例如傳送性不佳，這些均可克服。由於此類缺點使得聲納透入系統至今尚未能應用在臨床醫學治療上，聲納透入系統當然也未能實際受到重視。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (5)

因此，採用先於起始期以超音波 T T S 處理（視情況需要使用接觸膠）、再使用無超音波之 T T S 的合併治療對於長期治療病人時是全新的觀念，其作用立刻顯現或僅有些微時差。基本上，此種治療形式可適用於任何須要連續吸收活性化合物的長期治療中。此治療形式尤其適用於治療劇烈或慢性的疼痛。因此能以最佳的方式達成目的。

在下列文中將詳細地解說一些專有名詞。

藥劑一詞對熟悉此技藝的專業人士並不陌生。其係意指人類或獸醫醫學用之物質或物質混合物。其中包含藥學活性化合物（藥劑，藥物）及其他一般有助於應用活性化合物在醫藥學上的成份。

適用於依據本發明之藥學活性化合物為穿皮投用者。尤其，亦包含一些皮膚滲透率較低且因此以穿皮投用時會引起長時差的穿皮投藥用活性化合物。

藥膏類，為具有可塑變形性之凝膠，適用於塗敷在皮膚上或黏膜（例如：鼻子、眼睛、口、胃），而糊狀物則可描述為固體比例較高的藥膏。

依據 Zaffaroni 所定義，穿皮治療系統（T T S）係指一種內含藥物的裝置或投藥形式，其係於一段固定時期內將一種或多種藥物以預定速度連續傳送至一個特定投藥位點（Heilmann, therapeutical Systeme-Konzept and Realisation Programmierter Arzneiverabreichung, 4th edition, Ferdin 及 Enke-Verlag Stuttgart 1984, page 26），其施用位點在文中意指皮膚。熟悉此技藝之人士均知如何構建此穿

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂

五、發明說明 (6)

皮系統，例如： Y. W. Chien: "Developmental Concepts 及 Practice in Transdermal The therapeutic Systems", in: Transdermal Controlled Systemic Medications, ed. by Y. W. Chien, Marcel Dekker, Inc., New York 1987。

描述基本構造的專利計有例如：

DE 33 15 272, DE 38 43 239, EP 261 402, US 3, 598, 122。在施用穿皮治療系統於病人皮膚時，應能傳送活性化合物以便在對病人局部（即局部性或區域性）或全身性作用。此類醫藥形式均已應用在治療上。彼等大多數是塗層形式，且最簡易的形式包括有一層底層、且自黏性的活性化合物儲存槽，可適時的添加控制釋放速度的對照膜及可撕除的保護層（在施用前予以移除）。此種活性化合物之物質施用於皮膚（併有或不併有對照膜）時會引起局部性或全身性作用。具有局部作用的物質有，例如：止汗劑、殺真菌劑、殺菌劑及殺菌劑。具有全身性作用的物質例如：抗生素、荷爾蒙、抗熱劑、抗糖尿病、冠狀動脈擴張劑、心臟活化糖苷、解痙劑、抗血壓劑、精神藥劑、偏頭痛藥劑、腎上腺皮質類脂醇、避孕藥、治風濕藥劑、抗膽鹼劑、交感神經細胞溶解藥、仿交感神經作用藥、血管擴張劑、抗凝血劑及止痛藥。

止痛劑在本文中意指能降低或抑制對治療劑量疼痛之敏感性的藥物。此類包括，尤其是：中樞神經肌動蛋白、強止痛藥（催眠止痛藥、鴉片劑）。此類藥學活性化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

(裝訂)

五、發明說明 (7)

包括：尤其是嗎啡、海洛因及其他嗎啡衍生物；二氫嗎啡衍生物，例如：氫化嗎啡酮、氧可酮；嗎啡烷衍生物，例如：左嗎南、叔丁啡；麻藥類止痛藥，例如：麻藥類、酮本米多 (ketobemidone)；薄荷酮及衍生物，例如：左薄荷酮、馬散痛；芬太奴及其衍生物；苯并嗎啡烷衍生物，例如：戊一氮八園；及苯胺基環己烯基衍生物，例如：麻定 (tilidine)。

實際應用本發明顯然對投用止痛藥特別重要，因為發生急性疼痛時不能冀望病人等待時差結束以便藥劑開始作用。因此，可接受的時差是至多為數分鐘。

改進超音波傳輸的藥劑係指能造成或增進超音波擴散或降低或預防強度減弱之物質或物質混合物。此等物質或物質混合物包括，例如：接觸膠，例如：依據 G P 1 0 之接觸膠。

依據本發明穿皮治療的裝置包含穿皮治療系統 (T T S)，內含具有低皮膚滲透率及超音波源的活性化合物。在特定的具體實施例中，此裝置更含有一種可改進超音波傳輸的藥劑。此種可改進超音波傳輸的藥劑，例如：水溶性接觸膠。在其他具體實施例中，T T S 並含有一層具壓力敏感性的膠黏劑、多孔層或水凝膠。此裝置能含具有低皮膚滲透率之止痛藥學活性化合物。依據本發明之裝置內含活性化合物，其係選自：嗎啡、海洛因、嗎啡衍生物、二氫嗎啡衍生物、氫化嗎啡酮、氧可酮、嗎啡烷衍生物、左嗎南、叔丁啡、麻藥類、麻藥、酮本米多 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

ketobemidone)、薄荷酮、左薄荷酮、馬散痛、芬太奴及其衍生物、苯并嗎啡烷衍生物、戊一氮八園、苯胺基環己烯基衍生物及麻定(tilidine)。

依據本發明之裝置含有超音波源，可產生頻率介於 20 kHz 至 10 MHz 的超音波。在較佳的具體實施例中，所產生的超音波頻率介於 40 kHz 至 1 MHz。在尤佳的裝置中，所產生的超音波頻率介於 800 kHz 至 1 MHz。採用的超音波強度則介於 0.1 及 3 W / CM^2 。

本發明亦關於使用具有低皮膚滲透率之穿皮投藥用活性化合物於製告穿皮治療用的藥劑，其中在一段起始期內由於超音波處理所致，使得穿皮投藥用活性化合物的皮膚滲透率增加，並於其後較長的期間中未使用額外的超音波將穿皮投藥用活性化合物傳送到並穿過皮膚治療。在特定的具體實施例中，藥劑是穿皮治療系統(TTS)。此種TTS可含有具有壓力敏感性的接觸膠黏劑層、多孔層或水凝膠塗層。

在特定的具體實施例中，穿皮治療可在起始期中延續 1 至約 180 分鐘。在較佳的具體實施例中，起始期延續 1 至約 60 分鐘。在尤佳的具體實施例中，起始期延續 1 至約 30 分鐘。在極佳的具體實施例中，起始期延續 1 至約 10 分鐘。

在本發明明具體實施例中，進行超音波處理時之頻率介於 20 kHz 及 10 MHz。在較佳的具體實施例中，進

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

行超音波處理時之頻率介於 40 kHz 及 1 MHz，尤佳者之頻率介於 800 kHz 及 1 MHz。

依據本發明，進行超音波處理時之強度介於 0.01 及 3.0 W / CM²。在本發明較佳的形式中，採用穿皮治療以治療疼痛，皮膚滲透率低之穿皮投藥用活性化合物可為止痛劑。在本發明較佳的具體實施例中，選用的活性化合物係選自嗎啡、海洛因、嗎啡衍生物、二氫嗎啡衍生物、氫化嗎啡酮、氧可酮、嗎啡烷衍生物、左嗎南、叔丁啡、麻藥類、麻藥、酮本米多 (ketobemidone)、薄荷酮、左薄荷酮、馬散痛、芬太奴及其衍生物、苯并嗎啡烷衍生物、戊一氮八園、苯胺基環己烯基衍生物及麻定 (tilidine)。在另一個具體實施例中係添加可改進超音波傳輸的藥劑，其可為：例如：水溶性接觸膠。

本發明係關於一種投用具有低皮膚滲透率之穿皮投藥用活性化合物的方法，其中包括步驟：

- 1) 將內含穿皮投藥用活性化合物的貼片黏貼在皮膚上，
- 2) 起始期先以超音波及附著於皮膚上之貼片治療，及
- 3) 其後再僅用貼片而未使用超音波處理一段較長時間。

在具體實施例中，本方法使用之貼片係為穿皮治療系統 (T T S)。適當的貼片內含一種具壓力敏感性之接觸膠黏劑層、多孔層或內含水凝膠的塗層。依據本發明之方

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

法其起始期延續 1 至約 1 8 0 分鐘，較佳者延續 1 至約 6 0 分鐘，尤佳者延續 1 至約 3 0 分鐘而極佳者延續 1 至約 1 0 分鐘。後續的長期治療可延續一段或更多時間，例如：3 或 7 天。

在此方法的具體實施例中，進行超音波處理時之頻率介於 2 0 k H z 及 1 0 M H z。在較佳具體實施例中，進行超音波處理時之頻率介於 4 0 k H z 及 1 M H z 而於尤佳的具體實施例中則使用頻率介於 8 0 0 k H z 及 1 M H z。依據本發明，進行本方法超音波處理係用強度介於 0 . 0 1 及 3 W / C M ²。

在此方法中，黏貼在病人皮膚上之貼片可另外加上可改進超音波傳輸的藥劑。此種可改進超音波傳輸的藥劑可為一種水溶性接觸膠。

在依據本發明方法的特定具體實施例中，係用於治療疼痛。此類疼痛可為慢性及 / 或急性的疼痛狀態。

在此方法之具體實施例中，低皮膚滲透率的穿皮投藥用活性化合物為一種止痛藥。此方法的另一個具體實施例中，其活性化合物係選自嗎啡、海洛因、嗎啡衍生物、二氫嗎啡衍生物、氫化嗎啡酮、氧可酮、嗎啡烷衍生物、左嗎南、叔丁啡、麻藥類、麻藥、酮本米多 (ketobemidone)、薄荷酮、左薄荷酮、馬散痛；芬太奴及其衍生物、苯并嗎啡烷衍生物、戊一氮八園、苯胺基環己烯基衍生物及麻定 (tilidine)。

此外，本發明係關於使用超音波以增強穿皮治療方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (11)

中穿皮投藥用活性化合物之皮膚滲透率，其中，在起始期，超音波係作用在與皮膚接觸之活性化合物上，其後在較長的期間內，便停止活性化合物的超音波處理。

本發明係以下列實施例示範：

將各個內含叔丁啡之 T T S (如 D E 3 9 3 9 3 7 6 所述) 黏貼在人類皮膚上。將皮膚及 T T S 置於 Franz's 擴散槽中。將一個 T T S (以下稱之為樣品 A) 塗上接觸膠 Carbopol GP10。樣品 A 以超音波處理 1 5 分鐘 (裝置：Nemectroson，模式 2，Nemectroson GmbH, Karlsruhe；強度 1.5 瓦 / C M²，運作態 1 0 %，1 0 0 kHz)。樣品 B 則未經超音波處理。

在 1 或 2 或 3 小時後，以在 Franz's 擴散槽中之受體培養液為準計算叔丁啡之濃度，並據此建立其吸收率。所計得之數值如表 1 所示。

由 1 5 分鐘超音波處理之案例可明顯看出，第一個小時內的吸收率增加了 4 0 倍。

表 1：在以超音波處理 (樣品 A) 下及未經超音波處理 (樣品 B) 下時叔丁啡自 T T S 滲透入人類皮膚的情形

樣品名稱	叔丁啡之累計滲透值 [$\mu\text{g} / \text{mm}^2$]		
	7 5 分鐘後	1 3 5 分鐘後	1 9 5 分鐘後
樣品 A	4 . 4 6	7 . 9 4	8 . 4 8
樣品 B	0 . 1 7 3	0 . 1 8 2	0 . 2 6 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)

重覆此實驗兩次，亦可發現對應的樣品 2 A 及 2 B 或 3 A 及 3 B 也有相同結果（即相同吸收率比例）。

由此可見此類實驗由於係於起始期在將內含叔丁啡之貼片用於皮膚上後先以超音波處理

- 1 . 穿皮投用藥學活性化合物之皮膚滲透率增加，且
- 2 . 與在起始期未經超音波處理過的貼片相較之下，其時差縮短。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱： 用於穿皮及超聲藥物透入組合治療)
之裝置及其治療用途

本發明係關於一種組合治療方法，其係採用 T T S 並同時先以超音波處理、再於無超音波下僅用 T T S 處理，其啓始作用時間上僅有些微的或毫無延遲。此種治療形式特別適用於治療劇痛或慢性疼痛。文中並說明其適當的裝置及此藥物之適用範圍。

(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：)

Device for transdermal and phonophoretic combination treatment and its therapeutic uses

The invention relates to a combination treatment by means of TTS and simultaneous, initial treatment by means of ultrasound, and the subsequent use of the TTS without additional ultrasonic treatment, the action commencing without or only with a small time delay. The form of therapy is particularly advantageous for treatment of severe or chronic pain. An appropriate device and the use of the pharmaceuticals suitable therefor is described.

六、申請專利範圍

1. 一種用於穿皮治療之內含穿皮投藥用活性化合物的藥劑，包括

a) 起始期，其間經超音波處理後，此穿皮投藥用活性化合物的皮膚滲透率因而增加，及

b) 其後較長時間，其中未再以超音波處理，傳送穿皮投藥用活性化合物並透過皮膚，其間之改善包括低皮膚滲透率的穿皮投藥用活性化合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中此藥劑是穿皮治療系統 (T T S)。

3. 如申請專利範圍第 2 項之藥劑，其中 T T S 是具壓力敏感性的膠黏劑層。

4. 如申請專利範圍第 2 項之藥劑，其中 T T S 是多孔層。

5. 如申請專利範圍第 2 項之藥劑，其中 T T S 是水凝膠層。

6. 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中起始期延續 1 至約 180 分鐘。

7. 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中起始期以延續 1 至約 60 分鐘較佳。

8. 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中起始期以延續 1 至約 30 分鐘尤佳。

9. 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中起始期以延續 1 至約 10 分鐘特佳。

10. 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中進行超音

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

六、申請專利範圍

波處理時之頻率介於 20 kHz 及 10 MHz 。

1 1 . 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中進行超音波處理時之頻率以介於 40 kHz 及 1 MHz 較佳。

1 2 . 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中進行超音波處理時之頻率以介於 800 kHz 及 1 MHz 尤佳。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中進行超音波處理時之強度介於 0.01 及 3.0 W / CM² 。

1 4 . 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中穿皮治療係用於治療疼痛。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中具有低皮膚滲透率之穿皮投藥用活性化合物係為止痛劑。

1 6 . 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中活性化合物係選自包括：嗎啡、海洛因、嗎啡衍生物、二氫嗎啡衍生物、氫化嗎啡酮、氧可酮、嗎啡烷衍生物、左嗎南、叔丁啡、麻藥類、麻藥、酮本米多 (ketobemidone)、薄荷酮、左薄荷酮、馬散痛；芬太奴及其衍生物、苯并嗎啡烷衍生物、戊一氮八園、苯胺基環己烯基衍生物及麻定 (tilidine) 。

1 7 . 如申請專利範圍第 1 項之藥劑，其中並另外添加可改進超音波傳輸的藥劑。

1 8 . 如申請專利範圍第 1 7 項之藥劑，其中可改進超音波傳輸的藥劑是水溶性接觸膠。

1 9 . 一種穿皮治療裝置，包括

a) 內含低皮膚滲透率之活性化合物的穿皮治療系統

(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

(T T S) ， 及

b) 超音波源。

20 . 如申請專利範圍第 19 項之裝置，此外並內含改進超音波傳輸的藥劑。

21 . 如申請專利範圍第 20 項之裝置，其中改進超音波傳輸之藥劑是水溶性接觸膠。

22 . 如申請專利範圍第 19 項之裝置，其中 T T S 內含具壓力敏感性之膠黏劑層。

23 . 如申請專利範圍第 19 項之裝置，其中 T T S 含多孔層。

24 . 如申請專利範圍第 19 項之裝置，其中 T T S 含水凝膠塗層。

25 . 如申請專利範圍第 19 項之裝置，其中具有低皮膚滲透率的活性化合物係為止痛劑。

26 . 如申請專利範圍第 19 項之裝置，其中活性化合物係選自：嗎啡、海洛因、嗎啡衍生物、二氫嗎啡衍生物、氫化嗎啡酮、氧可酮、嗎啡烷衍生物、左嗎南、叔丁啡、麻藥類、麻藥、酮本米多 (ketobemidone)、薄荷酮、左薄荷酮、馬散痛；芬太奴及其衍生物、苯并嗎啡烷衍生物、戊一氮八園、苯胺基環己烯基衍生物及麻定 (tilidine) 。

27 . 如申請專利範圍第 19 項之裝置，其中產生超音波之頻率係介於 20 k H z 至 10 M H z 。

28 . 如申請專利範圍第 19 項之裝置，其中產生超

(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

音波之頻率以介於 40 kHz 至 1 MHz 較佳。

29. 如申請專利範圍第 19 項之裝置，其中產生超音波之頻率以介於 800 kHz 至 1 MHz 尤佳。

30. 如申請專利範圍第 19 項之裝置，其中產生超音波之強度介於 0.1 kHz 至 3 W / CM²。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線