

(由本局填寫)

承辦人代碼：

大類：

IPC分類：

A6

B6

本案已向：

德國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權
1998年7月9日 198 30 732.2

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

五、發明說明 ()

本發明係關於一種含有至少一種活性物質可影響生物體血液中脂肪濃度之醫藥組成物。此活性物質係可抑制生物體之脂肪新陳代謝、且被用於治療相關疾病之活性物質群的其中一種。前述活性物質，較佳係羥基甲基戊二酸輔酶還原酶之抑制劑（HMG-CoA 抑制劑）。

脂肪新陳代謝系統之疾病，尤係所謂之高脂蛋白血症，在動脈硬化之血管疾病及其影響之病程中，例如心肌梗塞、中風性傷害、動脈閉塞，扮演非常重要之角色。在美國及歐洲，約有百分之 15 的成人因為血液中脂肪濃度增加，而增加其罹患心臟血管疾病之危險。為預防、治療及患病後之處理，一個明智之出發點在於降低血漿中脂肪濃度之增加。任何治療高脂蛋白血症之基本，在於一個適當的飲食。必須要確保一個正常的體重、適當的飲食成份、脂肪量低於總熱量的百分之 30、足夠量的纖維攝取、及降低膽固醇的攝取，尤係每天少於 300 毫克。再者，建議可增加不飽合一所有單一不飽合一脂肪酸之攝取。若由飲食計算無法達到一種正常之血液脂肪濃度，且若其顯示一種動脈硬化之高危險性，則必須額外做降低脂肪之藥物治療。藉由降低脂肪之藥物治療，可明顯地達到減少這些疾病。近期之研究，例如 LCAS—脂肪蛋白及冠狀動脈之研究、LIPID—長期以普拉瓦賜他定 (Pravastatin) 預防局部貧血疾病、CARE—膽固醇及定期重複結果測試，均可以顯示即使血液中脂肪濃度僅有些微增加或甚至是在正常範圍內，以藥物治療可成功地預防動脈硬化之血管疾病。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

長期成功之血管分流手術，常受限於分流處之動脈硬化。動脈硬化之發展，可經由持續降低血液中之 LDL 濃度而減少。在手術治療後，亦可以使用羅瓦賜他定(lovastatin)以保持分流開口處較長時間之暢通，並因而使分流手術之預斷得到改善。

降低脂肪之藥物，可分為降低血液中三甘油脂與血膽固醇濃度之物質，以及主要降低血膽固醇濃度之物質。在這些物質中，屬於第一類物質群者，例如芳氧基烷烴羧酸，如克羅菲布雷(clofibrate)、艾妥菲布雷(etofibrate)、艾妥斐林(etofylline)、克羅菲布雷(clofibrate)、貝札菲布雷(bezafibrate)、芬諾菲布雷(fenofibrate)、健菲布旨(gemfibrozil)、菸鹼酸、菸鹼醇、及阿西匹模克(acipimox)。主要會影響血膽固醇濃度之物質，例如：陰離子交換樹脂，如消膽銨(colestyramine)或柯雷斯地普(colestipol)；羥基甲基戊二酸輔酶甲還原酶抑制劑，即 HMG-CoA 抑制劑，例如羅瓦賜他定(lovastatin)、錫姆瓦賜他定(simvastatin)、梅瓦賜他定(mevastatin)、普拉瓦賜他定(pravastatin)、孚祿瓦賜他定(fluvastatin)、雪瑞瓦賜他定(cerivastatin)或阿妥瓦賜他定(atorvastatin)、普羅布可(probucol)、右旋甲狀腺素(dextrothyroxine)、及麥胚脂醇(sitosterol)。

此物質可抑制羥基甲基戊二酸輔酶甲還原酶，其為合成膽固醇之早期階段。此抑制劑多為治療高脂蛋白血症之物質。

現今商業製劑之形式，為每錠劑及膠囊 5 至 40 毫克之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

劑量。施用活性物質時，係以其活化之形式，例如羧酸之鈉鹽（如普拉瓦賜他定 pravastatin），或以一種前藥之形式，例如以其內酯形式（如羅瓦賜他定 lovastatin）。然而在口服後，約僅百分之 30 之使用量被胃腸道所吸收。部份被吸收之活性物質，則被認為是首次通過之效果。絕對生物效應範圍係由百分之 10 至百分之 30。活性物質之半生期，平均值係在 1 小時至 2 小時之範圍內；阿妥瓦賜他定(atorvastatin)為例外，可達 14 小時。

含有 HMG-CoA 還原酶抑制劑之醫藥組成物，並且將其計劃應用於局部，為早期之技術。此類物質可被應用於治療皮膚疾病。在此將 HMG-CoA 還原酶抑制劑用於抗癬，例如抗皮膚老化，或用於治療粉刺。活性物質在此被製成精質之製劑形式，如凝膠、軟膏或乳膏。非治療性之應用此類物質，在此亦包括在內，以提高此物質之吸收速率，通常此物質之吸收並不佳。

關於此類物質之經皮應用的描述是相當缺乏的。在 US 5,629,014 中述及一個適當之系統，inter alia，用於控制羅瓦賜他定(lovastatin)釋放於皮膚或黏膜。此系統包含一種聚乙酯微細胞或乙醚泡沫，以作為活性物質儲存槽。由於這些泡沫本身不具黏著力，必須有額外之方法，將此泡沫固定於敷劑表面。此泡沫狀之系統將變得相當地厚且沒有彈性。由於此系統被揭露出之厚度常使其在無意間掉落，並且使身體活動不便，故使用於病患係非常不實用的。

在 DE 36 34 016 C2 中，提及一種綜合各種類降低脂肪

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明()

之試劑的經皮應用。此系統之特徵為，負責黏著之成份與非黏性活性物質儲存槽係呈分離的。

由前述之早期技術開始，其發明提供一種含有至少一種活性物質可影響生物體血液中脂肪濃度之醫藥組成物，藉由此醫藥組成物，可能達到長時間持續地以低速率釋放治療之活性物質，並可精準地計算劑量，尤其，在提供使用者一種溫和之應用中，此製備確保此物質之絕對生物活性，而將前述醫藥組成物作為活性物質儲存槽。

為達此目的，在一種如申請專利範圍第1項之引介部份所述種類之醫藥組成物中，本發明建議前述之醫藥組成物係以一種經皮治療藥片(TTS)之形式，其含有一內含活性物質之自黏性基質層，其背向皮膚之側可以一為活性物質無法穿透之支撐層所覆蓋。

根據本發明之經皮治療應用系統，確保極有效之藥物治療，在此，活性物質長時間持續地穩定釋放，並可精準地被控制，而此物質之絕對生物活性明顯地提高。

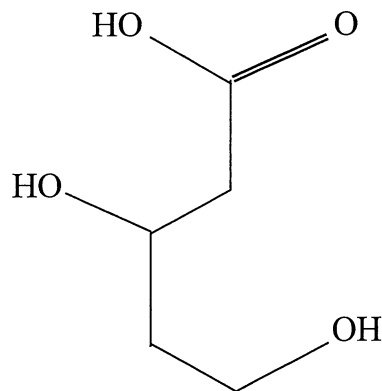
根據專利申請範圍提供了進一步之實例。尤其，自黏性團塊之特徵為，其含有至少一種抑制羧基甲基戊二酸輔酶甲還原酶之活性物質，且其含有一 β -羧基酸(I)或一四氫-4-羧基-6-氧-2-氫-吡喃(II)之元素結構。活性物質係以其鹽類之形式，或一酯類之形式產生。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

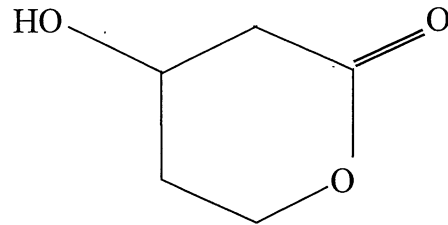
裝

訂

五、發明說明 ()



(I)



(II)

本發明之藥片，係一種以聚丙烯酸、矽酮、乙烯乙酸、彈性樹脂、合成之彈性樹脂狀單質聚合物、共聚合物或嵌段聚合物為基礎之自黏性團塊，或一種熱熔之黏性物，或諸如此類亦可使用。

以聚丙烯酸為基礎之團塊，其特徵為，將丙烯酸及／或烷基丙烯酸，尤係甲基丙烯酸或其衍生物，尤係烷基乙酯，用於製成自黏性團塊。在丙烯酸之烷基乙酯及／或甲基丙烯酸中，較佳係烷基剩餘物中有 1 至 18 個碳原子，尤係甲基、乙基、n-丁基、異丁基、戊基、2-乙基丁基、n-己基、庚基、n-辛基、異辛基、2-乙基己基、n-癸基、異癸基、n-十二烷基、及硬酯丙烯酸或甲基丙烯酸。除此之外，再者共聚單體亦可參與聚合物／共聚合物之結構。例如丙烯及／或甲基丙烯酸胺、羥基烷基乙酯、及丙烯及／或甲基丙烯酸之聚烯烴基二醇乙酯、丙烯及／或甲基丙烯酸之含氮單體，或乙烯、乙烯乙酸、乙烯丙酸、乙烯丁酸、乙烯吡咯酮、氯乙烯、乙烯甲苯、丙烯腈、或乙烯苯之鹽類。

以矽酮為基礎之團塊，其特徵為，其有一大的自由體積

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

、一低的氯化溫度、高彈性及高氣體滲透性、為生物相容的、具有低的表面張力及良好的濕透性、為耐熱及不起化學作用的、並且有良好的附著性、黏性及共聚力。典型的以矽酮為基礎之團塊，含有一種聚合的凝結物，其係由一低黏稠度之聚二甲基矽氧烷及一矽酸鹽樹脂所組成，其特徵為一種三度空間之網狀結構。為提高所謂之抗胺性，可將聚二甲基矽氧烷連接之羥基族群，濃縮為三甲基矽氧烷。

合成之彈性樹脂單質聚合物、共聚合物或嵌段聚合物中，根據本發明應用之例子如聚異丁烯、聚異戊間二烯、聚苯乙烯、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚合物、苯乙烯-異戊間二烯-苯乙烯共聚合物、苯乙烯-乙烯／丙烯-苯乙烯共聚合物、苯乙烯-乙烯／丁烯-苯乙烯共聚合物、聚乙烯乙酯、聚胺基甲酸乙酯、聚丁二烯、苯乙烯-丁二烯共聚合物、苯乙烯-異戊間二烯共聚合物、或苯乙烯-異戊間二烯-丁烯嵌段聚合物。

再者，可包含一個與自黏性團塊相連接之支撐層。此支撐層係為活性物質無法穿透的，並有閉塞之特徵。任何可使用之材質均係應用一般之製備方法。此類材質例如有纖維素醋酸、乙基纖維素、聚乙烯對-酞酸、塑化之乙酸乙烯-氯乙烯共聚合物、尼龍、乙烯-乙酸乙烯共聚合物、塑化之氯乙烯、聚胺基甲酸乙脂、聚乙烯又二氯、聚丙烯、聚乙烯、聚醯胺或鋁。

此混合物可進一步包含：熱熔之黏性、滲透力增強性、緩和皮膚刺激之物質、金屬離子如鋁或鈦、及為增加共聚力之：塑化物、石蠟、環狀碳氫化合物或植物油。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

作為增加附著性之物質，可使用無油松香樹脂、聚萜樹脂、石油樹脂、香豆酮-茛樹脂、萜酚樹脂、碳氫化合物樹脂、或液態之聚丁烯樹脂。

加強活性物質之滲透性的物質，例如吡咯酮衍生物、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯、脂肪乙酯、石蠟衍生物、萜、乙烯二醇單烷基乙酯、聚氧乙烯烷基乙酯、聚氧乙烯芳基乙酯、聚氧乙烯烷基乙酯、聚氧丙烯烷基乙酯、丙烯二醇脂肪酸衍生物、甘油脂肪酸乙酯、聚山梨酸、聚草胺鹽、二烷基亞砷、尿素及尿素衍生物、甘油、天然油、月桂癸鹽、磷脂、鹽胺，氨基酸、N,N-二甲基甲鹽胺、N-甲基甲鹽胺、丙酮化合物、硫化乙醇酸鈣、丙烯二醇、聚乙烯二醇、烷基硫酸酯、月桂基硫酸鈉、四氫呋喃甲基醇、N,N-二乙基-m-甲苯鹽胺、抗膽鹼激素、聚環狀化合物、或極性溶劑，如異山梨醇及泛醇。

根據本發明之醫藥組成物，亦可含有緩和皮膚刺激之物質，例如甜沒藥萜醇、洋甘菊油、尿囊素、甘油或二泛醇。

以下以實例子之方式說明本發明：

實例一

將 626 克以矽酮為基礎之自黏性聚合物的溶液（例如 BIO PSA X7-4301，70%-wt.於 n-庚烷中）與 48 克之 2-吡咯酮（含羅瓦賜他定 lovastatin）相混合，藉助於醫生用刀將其以 600 微米之厚度施用於一螢光聚合之聚乙酯薄片（例如 Scotchpak® 1022）。將潮濕之薄片置於攝氏 50 度下乾燥 30 分鐘，並隨後以聚乙酯薄片（例如 Hostaphan RN 15）製成

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明()

薄膜。以此方式製備之一黏性薄膜，其每單位區域之重量為每平方米 300 克。以適當之打印方式，由此薄膜打印成預期大小之 TTS，並測量其於活體時穿透入分離之母牛皮下。經過 72 小時的時間，其流速平均為 $0.3 \mu\text{m}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

實例二

將 459.2 克以矽酮為基礎之自黏性聚合物的溶液（例如 BIO PSA X7-4301，70%-wt.於 n-庚烷中）與 6.6 克之乙基油酸鹽（含羅瓦賜他定 lovastatin）相混合，藉助於醫生用刀將其以 600 微米之厚度施用於一螢光聚合之聚乙酯薄片（例如 Scotchpak® 1022）。將潮濕之薄片置於攝氏 50 度下乾燥 30 分鐘，並隨後以聚乙脂薄片（例如 Hostaphan RN 15）製成薄膜。以此方式製備之一黏性薄膜，其每單位區域之重量為每平方米 300 克。以適當之打印方式，由此薄膜打印成預期大小之 TTS，並測量其於活體時穿透入分離之母牛皮下。經過 72 小時的時間，被黏合之活性物質近乎定量地擴散至母牛皮下。

實例三

將 85.34 克自黏性、含有羧基之聚丙烯酸鹽（例如 Durotak 387-2052，48.1%-wt.於乙基乙酸、N-庚烷、2-丙醇及乙醇之混合物中）、85.34 克之親水性丙烯酸自黏性混合物（例如 Plastoid E 35 H，60%-wt.於乙基乙酸中）、12.5 克之乙烯乙酸、與 8.4 克之 2-吡咯酮（含羅瓦賜他定 lovastatin）相混合，藉助於醫生用刀將其以 400 微米之厚度施用於一矽酮化之聚乙酯薄片（例如 Hostaphan® RN 100）。將潮濕之薄片置

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 ()

於攝氏 50 度下乾燥 30 分鐘，並隨後以聚乙脂薄片（例如 Hostaphan RN 15）製成薄膜。以此方式製備之一黏性薄膜，其每單位區域之重量為每平方米 130 克。

（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：含有至少一種活性物質可影響血液中脂肪濃度之醫藥組成物)

本發明係關於一種含有至少一種活性物質可影響生物體血液中脂肪濃度之醫藥組成物，其特徵為，其係以經皮治療藥片之形式產生，其含有一內含活性物質之自黏性基質層，其背向皮膚之側可以一為活性物質無法穿透之支撐層所覆蓋。

英文發明摘要 (發明之名稱：Medical composition containing at least one active substance having an influence on the levels of lipids in the blood)

A medical composition containing at least one active substance having an influence on the lipid blood levels of an organism is characterized in that it is present in the form of a transdermal therapeutic patch containing the active substance in a self-adhesive matrix layer which can be covered at the side facing away from the skin with an active substance-impermeable backing layer.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

公告本

I237572

94.5.26 補正

申請日期	88.7.6
案 號	88111420
類 別	Abik 9/10

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	含有至少一種活性物質可影響血液中脂肪濃度之醫藥組成物
	英 文	Composition containing at least one active substance having an influence on the levels of lipids in the blood
二、發明人 創作	姓 名	阿希姆·貝特霍爾德博士 Dr. Achim BERTHOLD
	國 籍	德 國 GERMANY
	住、居所	德國 56626 安德那赫市埃爾富特街 1 號 Erfurter Str. 1, 56626 Andernach, GERMANY
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商雷斯羅曼治療系統公司 LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH
	國 籍	德 國 GERMANY
	住、居所 (事務所)	德國 56567 諾宜維得市依爾利亞街 55 號 Irlicher Str. 55, 56567 Neuwied, GERMANY
	代 表 人 姓 名	一、波多·阿斯慕森博士 二、維爾納·史密特博士 Dr. Bodo ASMUSSEN Dr. Werner SCHMIDT

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

第 88111470 號專利案申請專利範圍修正本

1. 一種含有至少一活性物質可影響生物體血液中脂肪濃度之醫藥組成物，其特徵為，該活性物質係選自由羥基甲基戊二酸輔甲酶還原酶抑制劑組成之族群，前述之醫藥組成物係以經皮治療藥片之形式產生，且其含有一內含該活性物質之自黏性基質層，其背向皮膚之側係以活性物質無法穿透之支撐層所覆蓋，其中所稱之自黏性基質層為以聚丙烯酸或聚矽氧類為基礎之糊狀物（團塊）。
2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，其特徵為，抑制羥基甲基戊二酸輔酶甲還原酶之活性物質，在其分子中含有一 β -羥基酸或一四氫-4-羥基-6-氧-2-氫-吡喃之結構特徵。
3. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之醫藥組成物，其特徵為，抑制羥基甲基戊二酸輔酶甲還原酶之活性物質，係以一鹽類之形式或以一酯類之形式產生。
4. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之醫藥組成物，其特徵為，抑制羥基甲基戊二酸輔酶甲還原酶之活性物質，為羅瓦賜他定(lovastatin)、錫姆瓦賜他定(simvastatin)、梅瓦賜他定(mevastatin)、普拉瓦賜他定(pravastatin)、孚祿瓦賜他定(fluvastatin)、阿妥瓦賜他定(atorvastatin)、艾普塔賜他定(eptastatin)或雪瑞瓦賜他定(cerivastatin)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

5. 根據申請專利範圍第1項或第2項所述之醫藥組成物，其特徵為，自黏性團塊含有至少一種輔助物質，以加強活性物質穿透皮膚之滲透性。
6. 根據申請專利範圍第1項或第2項所述之醫藥組成物，其特徵為，自黏性團塊含有一種增加附著性之輔助物質。
7. 根據申請專利範圍第1項或第2項所述之醫藥組成物，其特徵為，自黏性團塊含有至少一種塑化物。
8. 根據申請專利範圍第1項或第2項所述之醫藥組成物，其特徵為，自黏性團塊含有至少一種輔助物質，以緩和皮膚之刺激。
9. 根據申請專利範圍第1項或第2項所述之醫藥組成物，其特徵為，自黏性團塊含有至少一種可影響共聚力之物質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線