

## 简析我国透皮贴剂专利申请的进展

杨芬, 马云淑\*, 张惠玲, 李琴, 汪波

云南中医学院, 云南 昆明 650500

**摘要:** 为了解我国透皮贴剂专利的发展状况, 以中华人民共和国国家知识产权局公布的专利为检索来源, 检索 1992 年 9 月—2012 年 9 月公开的透皮贴剂专利文献。根据相关专利涉及的药物用途进行分类, 按年份及申请人主体类型对相关专利进行统计分析, 探讨透皮贴剂开发的趋势, 为透皮贴剂的专利申请提供参考信息。

**关键词:** 透皮贴剂; 专利; 申请; 药物用途; 主体类型

**中图分类号:** R28      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2013)14-2015-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.14.028

## Development of patent application of transdermal patches in China

YANG Fen, MA Yun-shu, ZHANG Hui-ling, LI Qin, WANG Bo

Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China

**Key words:** transdermal patches; patent; application; drug use; main types

透皮给药系统是在皮肤表面给药, 使药物以恒定或接近恒定速度通过皮肤由毛细血管吸收入体循环, 产生局部或全身治疗作用的制剂。透皮给药系统中以透皮贴剂最为常见<sup>[1-2]</sup>。透皮给药制剂有许多优点, 如避免首过效应; 维持较恒定的血药浓度, 避免药物浓度的峰谷现象; 减少用药次数; 可通过改变给药面积来调节给药剂量; 患者可以自主用药, 提高了患者的顺应性, 也可以随时停止用药等。东莨菪碱贴剂是世界上第 1 个透皮贴剂产品, 其于 1979 年通过 FDA 批准并由 Novartis Consumer Health 公司生产上市。随着制剂技术的发展, 出现了越来越多的透皮制剂产品, 如硝酸甘油透皮贴剂、可乐定透皮贴剂、芬太尼透皮贴剂、格拉司琼透皮贴剂、卡巴拉汀透皮贴剂、睾酮透皮贴剂等<sup>[3-4]</sup>。透皮贴剂因其独特的优势而成为研究的热点。

通过对我国近 20 年来相关透皮贴剂专利进行检索和分析其发展状况, 根据相关专利涉及的药物用途进行分类, 按年份及申请人主体类型对相关专利进行分析, 以探讨透皮贴剂开发的趋势, 为透皮贴剂的专利申请提供参考信息。

### 1 数据来源

#### 1.1 检索范围

以中华人民共和国国家知识产权局“专利检索与服务系统”为检索来源, 以表格检索方式进行中国专利检索。检索 1992 年 9 月—2012 年 9 月公开的透皮贴剂专利文献。

#### 1.2 检索方式与筛选

对透皮贴剂相关专利文献的检索以关键词检索为主, 以分类号检索为补充的方式进行。所选择的关键词有透皮贴剂、经皮贴剂、透皮给药系统、经皮给药系统。对于检索出的相关专利, 根据摘要和说明书进行筛选, 选出有用文献信息。

### 2 结果与分析

#### 2.1 透皮贴剂专利涉及的药物用途分析

按检索条件最终筛选出有用专利文献 380 件, 其中包括发明专利 364 件、实用新型 12 件、外观设计 4 件。针对透皮贴剂发明专利涉及的药物用途对专利进行分类。具体分析结果见表 1。

#### 2.2 我国透皮贴剂授权专利内容概况

**2.2.1 治疗内分泌系统疾病的药物** 包括治疗绝经后妇女疾病的药物、避孕药、激素替代治疗药物、

收稿日期: 2013-03-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30960517)

作者简介: 杨芬 (1988—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药药剂学的研究。Tel: 13987603739 E-mail: fenyangkm@126.com

\*通信作者 马云淑 Tel: (0871)5918204 E-mail: yunshuma2@126.com

表1 发明专利分析结果

Table 1 Analysis on invention patents

类别	公开件数	授权件数	授权率 / %
治疗内分泌系统疾病的药物	31	9	29.03
抗肿瘤药物	37	8	21.62
抗感染药物	26	7	26.92
治疗心脑血管系统疾病的药物	34	7	20.59
治疗中枢神经和精神系统疾病药物	53	14	26.42
镇痛抗炎药物	66	21	31.82
治疗消化系统疾病的药物	8	1	12.50
治疗呼吸系统疾病的药物	6	4	66.67
治疗免疫系统疾病的药物	6	2	33.33
治疗皮肤疾病药物	23	7	30.43
治疗肝肾疾病药物	10	1	10.00
无特定药物的贴剂	64	25	39.06
合计	364	106	

治疗妇科病的药物等。如申请号 CN200910197845 的专利公开了一种能独立控制的含有孕激素和雌激素的避孕透皮贴剂及其制法，避孕有效量的活性成分分散在压敏胶中。

**2.2.2 抗肿瘤药物** 如申请号 CN200910013027 的专利涉及一种雷公藤内酯醇透皮贴剂，由治疗有效量的雷公藤内酯醇、聚乙烯吡咯烷酮、一定量的压敏胶、增黏剂、促渗剂制成。申请号 CN200910152669 的专利公开了一种榄香烯透皮制剂，其骨架材料为羧甲基纤维素钠与聚乙烯醇的组合。

**2.2.3 抗感染药物** 如申请号 CN200710018105 的专利以肉桂酸为药物活性成分，制备肉桂酸的透皮贴剂，由药物储库、控释膜、背衬层和保护层组成，用于抗柯萨奇病毒。

**2.2.4 治疗心脑血管系统疾病的药物** 包括治疗心血管系统疾病药物、脑血管系统疾病药物、降压药、治疗冠状动脉综合症药物、治疗血管闭塞性疾病药物、治疗高脂血症药物等。如申请号 CN02137757 的专利公开了含有川芎嗪的组合物以及川芎嗪透皮贴剂及其制备方法。该透皮贴剂为贮库微孔膜控释的结构，由背衬层、药物与高分子辅料形成的凝胶贮库层，微孔膜控释层、压敏胶层及防黏层构成。申请号 CN200510085860 的专利公开了一种他汀类药物的长效制剂，该系统包括单一筒

单胶布贴片、单层简单胶布贴片、储存药库胶布贴片等。

**2.2.5 治疗中枢神经和精神系统疾病药物** 包括作用于神经或精神系统药物、治疗老年痴呆症药物、戒烟药物等。如申请号 CN200710118491 的专利提供了含罗替戈汀的组合物及其在制备含罗替戈汀的透皮贴剂方面的应用，该组合物基于由丙烯酸类和硅氧烷两类压敏黏合剂及聚乙烯吡咯烷酮按特定质量比组合而构成的混合基质。

**2.2.6 镇痛抗炎药物** 包括止痛药物、治疗非神经性疼痛药物、治疗关节炎药物以及具有活血化瘀、消肿止痛、祛风除湿作用的药物等。如申请号 CN200910079489 的专利公开一种布洛芬经皮释放贴剂及其制备方法，该贴剂由防黏层、贮药层和背衬层构成。申请号 CN200410077596 的专利公开了一种治疗关节炎的透皮贴剂，该透皮贴剂的贮药层以青藤碱、磷脂、胆固醇、卡波姆、缓冲液、聚丙烯酸钠、甘油为原料。申请号 CN201010102297 的专利涉及一种具有祛风除湿、消肿止痛的透皮贴剂及其制备方法，它是由背衬层、药物储存层和防黏层组成。

**2.2.7 治疗消化系统疾病的药物** 包括治疗疟疾、便秘及化疗后恶心呕吐的药物等。如申请号 CN200910136386 的专利提供了乳酸咯萘啶及其药物组合物和该药物组合物或复方药物组合在制备用于预防和/或治疗疟疾的药物中的用途。

**2.2.8 治疗呼吸系统疾病的药物** 包括就止咳祛痰功效、治疗哮喘的药物等。如申请号 CN98805506 的专利公开了具有抗组胺和抗哮喘并能减少镇静副作用的苯并环庚并噻吩化合物。申请号 CN201010202354 的专利公开了一种含有  $\alpha$ -细辛醚的热熔压敏胶透皮贴剂，包括背衬层、贮库层和防黏层。

**2.2.9 治疗免疫系统疾病的药物** 包括治疗免疫系统疾病或免疫失调的药物、疫苗等。如申请号 CN200910068828 的专利公开了一种治疗外感的贴剂，药物粉碎后与促透剂先后放入热熔的明胶内，搅拌均匀制成膏体，将药膏均匀涂敷在背衬层上，制得贴剂。

**2.2.10 治疗皮肤疾病药物** 如申请号 CN200510106110 的专利公开了含有异甘草酸镁的透皮贴剂能有效地治疗接触性皮炎和其他变态性皮肤病。透皮贴剂由背衬层、贮药层、控释膜、粘

贴层和保护层组成,其中贮药层由异甘草酸镁、基质和 pH 调节剂组成。

**2.2.11 治疗肝肾疾病药物** 包括治疗肝脏疾病和治疗肾脏疾病药物、治疗代谢疾病药物。申请号 CN201110056788 的专利提供了莲子心或其提取物在制备治疗糖尿病肾病药物中的用途。

**2.2.12 无特定药物的贴剂** 本文把基于透皮贴剂基质发明、方法改进或因其发明不具体针对某种或某类药物而言的专利归类于无特定药物的贴剂。为了提高药物的透皮吸收,可通过添加透皮吸收促进剂(11 件)、采用离子导入技术(5 件)和微针技术(2 件),或者采用现代新型制剂技术把原料药制备成纳米粒(3 件)、脂质体(1 件)、醇质体(1 件)等方法。如申请号 CN201010208258 的专利提供了一种新型促渗剂组合物及其在透皮给药系统中的应用。申请号 CN200810215017 的专利涉及一种以天然植物挥发油及其提取精制品为透皮吸收促进剂的外用制剂及其制备方法。申请号 CN200680021786 的专利通过电离子透入法透皮输递至少一个剂量的带电荷治疗物质(包括格拉司琼)的一次性皮肤佩戴装置。申请号 CN200920110575 的专利公开了一种微针阵列柔性芯片。申请号 CN200310111446 的专利涉及固体脂质纳米粒在制备离子导入透皮给药的药物中的应用,药物透皮渗透量和渗透速率显著高于载药固体脂质纳米粒非离子导入和普通药物透皮制剂。申请号 CN200810228810 的专利公开了新型药物载体——低相对分子质量壳聚糖修饰脂质体及其制备方法。申请号 CN201110378300 的专利提供了一种黄体酮醇质体,将黄体酮包封于醇质体中。

热熔压敏胶具有良好的皮肤黏附性能和药物释放性能,对体液有一定的吸收性,皮肤舒适,刺激小,揭去后皮肤无残留,安全性和稳定性优异,药物穿透量大,工艺操作简便,成本低廉等,在贴剂的研发中受到了越来越多的重视<sup>[5-6]</sup>。本文统计结果有 5 件专利内容涉及热熔压敏胶,如申请号 CN201010279806 的专利涉及一种挤出机挤出涂布的热性弹性体 SIS 骨架材料,该材料是以苯乙烯和异戊二烯为单体原料构成的线型三嵌段共聚物(SIS)。申请号 CN201010242108 的专利涉及一种两性亲性热熔压敏胶及其制备方法,该热熔压敏胶基质主要由 SIS 型热塑性弹性体、C5 树脂、矿物油、丙烯酸树脂、聚乙二醇和抗氧化剂等组成。

### 3 发展趋势

#### 3.1 申请量变化

根据查询的 364 件透皮贴剂发明专利,按年份进行分析,其发展状况见图 1。1992—2000 年期间,年均公开数都低于 10 件,2001 年透皮贴剂公开数逐渐增多并于 2007 年达到最多,依次为 11、11、27、21、34、40、43 件,基本保持每年递增的态势,2005—2007 年递增率分别为:61%、17%、7%。2008 年透皮贴剂专利申请量降为 27 件,2009、2010 分别为 32、46 件。2011 年降为 15 件,2012 年 1—9 月共有 18 件。近年来的申请量及授权量较低的原因可能与如今专利申请重质量而不是数量有关。相关申请量及授权量变化见图 1。

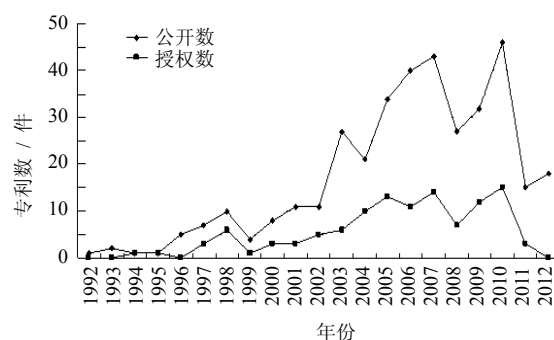


图 1 专利年度发展状况图

Fig. 1 Patent development by years

透皮贴剂的相关专利中,药物活性成分可以是化学单体、化合物或组合物,也可以是提取自中药或民族药的有效成分。涉及具体药物的透皮贴剂专利中,中药复方有 31 件。

#### 3.2 我国透皮贴剂专利申请人主体类型分析

如图 2 所示,在我国的透皮贴剂相关专利申请中,对申请人主体类型进行分析,比例最大的是企业,占到了 54.5%;其次是学校为 19.5%;来自个人、研究所及医院分别占到了 11.8%、6.6%、1.1%。在企业(包括国外企业和国内企业)中,外企占 64.2%,这也说明了我国在透皮贴剂方面的发展远远落后于国外,须加大研发力度。国外企业透皮贴剂申请专利主要机构见表 2。

### 4 结论与展望

综上所述,有关透皮贴剂的专利类型,最多的是以药物的作用为主进行申报,其中主要集中在镇痛抗炎药物(授权率为 31.82%)、治疗中枢神经和精神系统疾病药(授权率为 26.42%)、治疗心脑血管

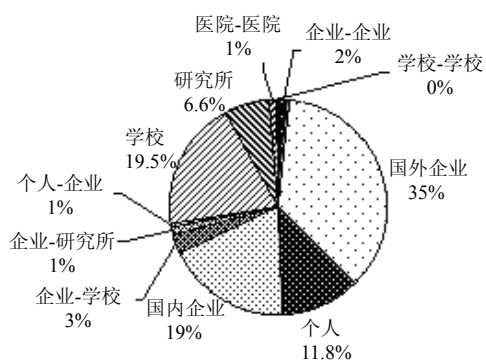


图2 申请人主体类型分布图

Fig. 2 Types of patent applicants

表2 国外贴剂专利申请主要机构

Table 2 Main institutions of foreign patent application for patches

机构名称	件数
尼科克斯公司	6
艾其林医药公司	4
詹森药业有限公司	3
症变治疗公司	3
CGI 制药有限公司	3
H 隆德贝克有限公司	3
华生实验室公司	3
瑟拉技术有限公司	3
泰华制药工业有限公司	3

管系统疾病的药物（授权率为 20.59%）、治疗内分泌系统疾病的药物（授权率为 29.03%）、抗感染药物等。授权率最高的是治疗呼吸系统疾病的药物（66.67%），专利的申请在质量和数量并重的同时应尽量做到高质量专利。

其次是无特定药物的贴剂申报（公开专利 64 件），主要是对贴剂基质组成及方法改进研究。目前专利涉及到的透皮贴剂大多为黏胶分散型和骨架凝胶型，再根据药物释药性质选择是否加控释膜，压敏胶选用一种或者几种类型的混合物。为了提高药

物的经皮吸收，可通过添加化学促渗剂、挥发油促渗剂、离子导入、电穿孔法、超声导入法、微针技术等，或者采用现代新型制剂技术把原料药制备成微乳、纳米粒、脂质体、醇质体等，有关此类的经皮给药贴剂已有专利申请，但数量有限，此部分研究与专利申报的发展有较大空间。透皮贴剂中药活性成分大多是化学成分或者组合物，少数是中药提取成分，这也可以看出对化学药物制备成透皮贴剂的研究较为成熟，中药透皮贴剂的研究有待加强。还有部分专利中的药物可加辅料制备成多种药剂学上可接受的剂型（包括透皮贴剂），可见目前药物在剂型选择上的多元化的。

透皮贴剂专利申请人主体大部分是企业，尤其是国外企业，其次是学校，这可能是因为企业要在自身发展和行业竞争中突出优势的需要。我国对透皮贴剂的研究起步较晚，专利意识及自主创新意识薄弱，这可能是造成国内企业专利少于国外企业的原因。学校因其研发氛围、信息更新快、掌握发展动向和人才多而在相关方面具有优势。这也为以后相关的发展指明了方向，我国应提高相关研发水平、创新意识和战略性，增加专利数量的同时也要更加重视质量。

参考文献

[1] 王婧斯, 王文倩, 王成港, 等. 中药透皮贴剂的研究进展 [J]. 中草药, 2012, 43(5): 1028-1031.

[2] 殷文娟. 贴剂的研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(9): 93-94.

[3] 马建芳, 罗华菲, 武余波, 等. 近期上市的经皮给药制剂 [J]. 世界临床药物, 2012, 33(8): 496-502.

[4] 李欣孺. 浅谈橡胶膏剂、巴布剂、透皮贴剂的研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2010(24): 24-26.

[5] 马建芳, 罗华菲, 王浩. 羧酮热熔压敏胶透皮贴剂的研制 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(21): 1727-1731.

[6] 王承潇, 汤秀珍, 沈平孺, 等. 热熔压敏胶应用于中药贴剂的研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 496-499.