



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101627979 B

(45) 授权公告日 2012. 01. 04

(21) 申请号 200910101969. 7

(22) 申请日 2009. 08. 27

(73) 专利权人 浙江亚太药业股份有限公司

地址 312030 浙江省绍兴县云集路 1152 号

(72) 发明人 吕旭幸 王丽云 郭光祥 陈燕

(74) 专利代理机构 杭州天勤知识产权代理有限公司 33224

代理人 胡红娟

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101229144 A, 2008. 07. 30,

诸世远等. 雌二醇持释贴片的制备与含量测定. 《中国药业》. 1998, 第 7 卷 (第 3 期), 28.

审查员 雷锋林

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

雌二醇透皮缓释贴片

(57) 摘要

本发明公开了一种雌二醇透皮缓释贴片, 采用由上层骨架层、下层骨架层和介于上层骨架层与下层骨架层间的控释膜复合而成的骨架层, 同时在上层骨架层或下层骨架层中相应地添加控释材料和混合促透剂, 通过含控释材料和混合促透剂的聚合物骨架, 以及控释膜共同控制药物的释放。该贴片质量稳定、药效时间长, 对于妇女更年期综合症及骨质疏松症均有很好的疗效。

1. 一种雌二醇透皮缓释贴片,包括背衬层、可剥离的保护膜以及介于背衬层与保护膜间的骨架层,其特征在于:所述的骨架层由上层骨架层、下层骨架层和介于上层骨架层与下层骨架层间的控释膜复合而成;背衬层覆盖在下层骨架层表面;所述的控释膜的材料为乙烯-醋酸乙烯共聚物;

所述的上层骨架层或下层骨架层由如下重量百分比的原料制成:

0.5%~0.9% 雌二醇;

2%~7% 月桂氮卓酮;

1%~4% 月桂酸;

3%~5% 聚乙二醇 400;

14%~43% 乙酸乙酯;

0~5% 司盘-80;

23%~73% 骨架材料;

0~25% 控释材料;

所述的骨架材料为聚丙烯酸酯;

所述的控释材料为聚甲基丙烯酸烷氨酯类共聚物 E 型;

所述的上层骨架层中雌二醇的含量低于下层骨架层中雌二醇的含量。

2. 如权利要求 1 所述的雌二醇透皮缓释贴片,其特征在于:所述的上层骨架层或下层骨架层由如下重量百分比的原料制成:

0.5%~0.9% 雌二醇;

4.3% 月桂氮卓酮;

2.6% 月桂酸;

3.4% 聚乙二醇 400;

30.9% 乙酸乙酯;

1.3% 司盘-80;

31.6%~57% 骨架材料;

0~25% 控释材料。

雌二醇透皮缓释贴片

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂领域,具体涉及一种雌二醇透皮缓释贴片及其制备方法。

背景技术

[0002] 透皮缓释贴片属于透皮给药系统,是经皮肤给药的一种剂型,与传统的口服制剂和肌肉注射制剂等的给药途径相比有着独特优点,如:可避免肝脏的首过效应和药物在胃肠道的降解,减少用药的个体差异;一次给药后可以长时间使药物以恒定速率进入体内,减少给药次数,延长给药间隔;可按需要的速率将药物输入体内,维持恒定的有效的血药浓度,避免了口服给药等引起的血药浓度峰谷现象,降低了毒副反应;使用方面,可以随时中断给药,去掉给药系统后,血药浓度下降,特别适合于婴儿、老人或不宜口服的病人等等,因此,透皮缓释贴片得到了越来越广泛的应用。

[0003] 传统的透皮制剂从结构上可分为两大类:即储库型与骨架型。储库型透皮制剂是药物被控释膜或其它控释材料包装而成的储库,由控释膜或控释材料的物性控制药物的释放速率。骨架型透皮制剂是药物溶解或均匀分散至聚合物骨架中形成的制剂,由骨架来控制药物的释放。这两种传统结构的透皮制剂有一个共同的缺点,即药物的释放不够稳定,受各种因素影响,随着存放时间变长(有效期内)其产品质量稳定性有待提高。

[0004] 目前,国内、外对于用于治疗妇女更年期综合症与骨质疏松等常见疾病的雌激素透皮制剂的研究较多,如最早研制并成功上市的瑞士 Ciba 药厂生产的膜控型雌二醇贴片(Estraderm TTS),其是采用乙醇作为皮肤渗透促进剂制备而成的贴片,具体制备在美国专利 US4379454 中有详细记载;美国专利 US5223261 中公开了一种雌二醇粘贴剂,其是由聚丙烯酸酯压敏胶,及由异丙基豆蔻酯与甘油月桂酸酯组成的混合促透剂制备而成的骨架型粘贴剂;专利号为 95111587.1 的中国专利中公开了一种雌二醇周效透皮贴片,采用月桂氮卓酮促透剂或含月桂氮卓酮的混合促透剂而制成。这些现有的雌激素透皮贴片,都存在着如下普遍问题:膜控型(液体)雌二醇贴片以乙醇为主皮肤促透剂,对皮肤刺激比较大,副作用也较大,而且其贴剂的结构决定存放时间越长(有效期内)产品的质量越得不到保障,临床治疗效果也随之降低。纯骨架型雌激素贴片,由于骨架材料多为高分子聚合物材料,在生产过程(如高温干燥)和存放过程中骨架层会不同程度地老化、变性,从而会影响药物的释放,产品质量的稳定性也有待进一步提高。

发明内容

[0005] 本发明提供了一种质量稳定、药效时间长的雌二醇透皮缓释贴片,采用由上层骨架层、下层骨架层和介于上层骨架层与下层骨架层间的控释膜复合而成的骨架层,同时在上层骨架层或下层骨架层中相应地添加控释材料和混合促透剂,通过含控释材料和混合促透剂的聚合物骨架,以及控释膜共同控制药物的释放。

[0006] 一种雌二醇透皮缓释贴片,包括背衬层、可剥离的保护膜以及介于背衬层与保护膜间的骨架层,所述的骨架层由上层骨架层、下层骨架层和介于上层骨架层与下层骨架层

间的控释膜复合而成,背衬层覆盖在下层骨架层表面。

[0007] 所述的控释膜的材料为乙烯-醋酸乙烯共聚物,可选用乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVA)复合膜,如美国 3M 公司生产的 EVA 复合膜等。采用该控释膜主要是由于其膜厚度、微孔大小、孔率等因素能对药物释放进行合适的限速,最终保证药物以零级速率释放,达到控释的目的。

[0008] 所述的上层骨架层或下层骨架层由如下重量百分比的原料制成:0.5%~0.9%雌二醇、2%~7%月桂氮卓酮、1%~4%月桂酸、3%~5%聚乙二醇 400、14%~43%乙酸乙酯、0~5%司盘-80、23%~73%骨架材料和 0~25%控释材料。

[0009] 上层骨架层中药物雌二醇的含量与下层骨架层中药物雌二醇的含量可以相同也可以不同,优选药物雌二醇的含量不同的上层骨架层与下层骨架层进行复合,以达到更好的缓释效果。药物释放的机理为:靠近皮肤的上层骨架层中的药物先释放出来,一部分渗透到皮肤,进行血液循环,作用人体。此时,远离皮肤的下层骨架层中的药物浓度大于上层,这样就形成一个药物浓度梯度,能保证药物从浓度高的一侧向低一侧扩散,起到更好的缓慢释放效果,因此,处方设计时,一般上层骨架层中雌二醇的含量低于下层骨架层中雌二醇的含量,且上层骨架层或下层骨架层中雌二醇的含量均保持在上层骨架层或下层骨架层重量的 0.5%~0.9%。

[0010] 所述的骨架材料为聚丙烯酸酯,如可选用美国 National Starch Chemical 公司生产,型号为 DURO-TAK R 387-2054 型的聚丙烯酸酯,聚丙烯酸酯作为骨架材料具有如下优点:①形成骨架的高分子材料不与药物作用;②该骨架材料对药物的扩散阻力适当,使药物有适当的释放速率;③该骨架材料较稳定,能稳定地吸留药物;④对皮肤无刺激性;⑤高温高湿条件下,能保持结构与形态的完整。

[0011] 所述的控释材料为聚甲基丙烯酸烷氨酯类共聚物 E 型,如可选用德国 Evonik-ROHM 生产的该产品。一方面该控释材料与聚丙烯酸酯一起组成新的骨架系统;另一方面能将活性药物包合在该控释材料聚合物中,起到调节药物释放快慢的作用。

[0012] 所述的月桂氮卓酮、月桂酸、聚乙二醇 400、乙酸乙酯和司盘-80 组成混合促透剂,以稳定渗透释放速率。

[0013] 为了使透皮贴片的渗透释放更为稳定,所述的上层骨架层或下层骨架层优选由如下重量百分比的原料制成:

[0014] 0.5%~0.9%雌二醇、4.3%的月桂氮卓酮、2.6%月桂酸、3.4%聚乙二醇 400、30.9%乙酸乙酯、1.3%司盘-80、31.6%~57%骨架材料和 0~25%控释材料。

[0015] 进行离体皮肤渗透速率测试发现该优选用量的混合促透剂使透皮贴片的渗透释放更为稳定,一般维持在 $0.15 \sim 0.20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$,满足临床用药所需。

[0016] 所述的背衬层用于覆盖和保护药物骨架层,选用本领域常用的柔韧性好、不透性的材料即可,如高密度聚乙烯膜、低密度聚乙烯膜、聚氨基甲酯膜或低密度聚乙烯膜与金属铝制成的聚乙烯-铝-聚乙烯复合膜等。

[0017] 所述的保护膜可选用本领域常用的防粘保护膜,用于覆盖和保护药物骨架层,同时便于使用前撕去,如聚乙烯膜、聚苯乙烯膜、聚丙烯膜、聚酯膜、硅化聚酯膜、铝箔、硅化铝箔或硅纸等。

[0018] 骨架层作为药物库并通过其粘性将贴片固定在皮肤上,以达到给药的目的。

[0019] 雌二醇透皮缓释贴片的制备方法,采用透皮缓释贴片领域中常规的方法即可。一般包括制备上层骨架层、下层骨架层,即将上层骨架层或下层骨架层中处方量的药物雌二醇、混合促透剂、骨架材料和控释材料混合均匀,经完全脱泡后涂布到防粘膜上,涂布的厚度可根据每层中雌二醇的理论含量计算得到,经干燥处理(一般优选在 100℃干燥 30 分钟~45 分钟)后除去防粘膜即制得上层骨架层或下层骨架层;将控释膜置于上层骨架层与下层骨架层之间,然后将三层复合制成骨架层,将背衬层覆盖在其下层骨架层的表面,将保护膜覆盖在其上层骨架层的表面,即制得雌二醇透皮缓释贴片。一般 10cm²/片的贴片中雌二醇的含量约为 2.5mg/片。

[0020] 本发明具有如下有益效果:

[0021] 本发明的雌二醇缓释贴片结构上虽然隶属于骨架型经皮给药系统,但与传统的完全靠骨架层控制药物释放的骨架型贴片的不同之处在于:本发明的雌二醇缓释贴片包括上、下两层含有控制活性物质释放的控释材料的药物骨架层,且在上、下两层骨架层中间增加了一层控释膜,同时还采用由月桂氮卓酮类、有机酸、醇类、表面活性剂类和有机溶剂类常用皮肤促透剂组成的混合促透剂,此三者一起控制药物的释放,以保持产品质量稳定、药效时间长,基本上能维持进入皮肤雌二醇量约为 50 μg/天,作用人体时能维持有效的血药浓度,临床疗效显著,使用方便,已得到广大患者的认可。

[0022] 本发明将在口服制剂中得到广泛应用的药用辅料 Evonik-ROHM 公司生产的系列尤特奇聚甲基丙烯酸烷氨酯类共聚物与粘合性骨架材料一起组成新的骨架系统,对控制药物释放具有良好地保证作用。

[0023] 本发明雌二醇缓释贴片是一种安全、有效、长效、使用方便的透皮吸收制剂,其临床验证结果表明:妇女更年期主要症状,如潮热、出汗,失眠症状,情绪波动,性生活困难等经治疗后均有一定程度的好转或减轻;另外其在降低骨转换、阻止骨流失、增加骨量方面也有很好的疗效,可用于防止骨质疏松症。

具体实施方式

[0024] 实施例 1

[0025] 将 1.75g 雌二醇、12.4g 月桂氮卓酮、5.4g 月桂酸、8.0g 聚乙二醇 400、50g 聚丙烯酸酯、50g 聚甲基丙烯酸烷氨酯共聚物 E 型和 90g 乙酸乙酯搅拌均匀后,放置直至气泡消失,然后以 0.2mm 的厚度涂布在防粘层上,在 100℃干燥 45 分钟,揭去防粘层即得到下层骨架层。

[0026] 将 0.75g 雌二醇、4.0g 月桂氮卓酮、4.0g 月桂酸、5.0g 聚乙二醇 400、4.0g 司盘-80、100g 聚丙烯酸酯和 20g 乙酸乙酯搅拌均匀后,放置直至气泡消失,然后以 0.15mm 的厚度涂布在防粘层上,在 100℃干燥 30 分钟,揭去防粘层即得到上层骨架层。

[0027] 将 EVA 控释膜置于下层骨架层与上层骨架层之间进行三层复合,得到含药物雌二醇的骨架层,将背衬层覆盖在其下层骨架层的表面,将保护膜覆盖在其上层骨架层的表面,裁切成 1000 片、10cm²/片的雌二醇透皮缓释贴片。

[0028] 按 2005 版《中华人民共和国药典》第二部中“雌二醇缓释贴片”的质量标准检验,上述雌二醇透皮缓释贴片主要参数为:含量为标示量(2.5mg)的 99.0%;平均累积释放度为:24h,23%;72h,46%;120h,64%;168h,75%。

[0029] 采用 Valia-Chien 双室渗透池（其接受液为 40% 聚乙二醇生理盐水）测得上述雌二醇透皮缓释贴片对离体皮肤的渗透速率为 $0.15 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

[0030] 实施例 2

[0031] 将 1.5g 雌二醇、11.7g 月桂氮卓酮、4.7g 月桂酸、7.2g 聚乙二醇 400、50g 聚丙烯酸酯、50g 聚甲基丙烯酸烷氨酯共聚物 E 型和 90g 乙酸乙酯搅拌均匀后，放置直至气泡消失，然后以 0.2mm 的厚度涂布在防粘层上，在 100°C 干燥 45 分钟，揭去防粘层即得到下层骨架层。

[0032] 将 1.0g 雌二醇、4.7g 月桂氮卓酮、4.7g 月桂酸、5.8g 聚乙二醇 400、4.7g 司盘 -80、100g 聚丙烯酸酯和 20g 乙酸乙酯搅拌均匀后，放置直至气泡消失，然后以 0.15mm 的厚度涂布在防粘层上，在 100°C 干燥 30 分钟，揭去防粘层即得到上层骨架层。

[0033] 将 EVA 控释膜置于下层骨架层与上层骨架层之间进行三层复合，得到含药物雌二醇的骨架层，将背衬层覆盖在其下层骨架层的表面，将保护膜覆盖在其上层骨架层的表面，裁切成 1000 片、 10cm^2 / 片的雌二醇透皮缓释贴片。

[0034] 按 2005 版《中华人民共和国药典》第二部中“雌二醇缓释贴片”的质量标准检验，上述雌二醇透皮缓释贴片主要参数为：含量为标示量（2.5mg）的 99.6%；平均累积释放度为：24h, 26%；72h, 48%；120h, 65%；168h, 79.5%。

[0035] 采用 Valia-Chien 双室渗透池（其接受液为 40% 聚乙二醇生理盐水）测得上述雌二醇透皮缓释贴片对离体皮肤的渗透速率为 $0.20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

[0036] 实施例 3

[0037] 将 1.25g 雌二醇、11.0g 月桂氮卓酮、4.0g 月桂酸、6.7g 聚乙二醇 400、50g 聚丙烯酸酯、50g 聚甲基丙烯酸烷氨酯共聚物 E 型和 90g 乙酸乙酯搅拌均匀后，放置直至气泡消失，然后以 0.2mm 的厚度涂布在防粘层上，在 100°C 干燥 45 分钟，揭去防粘层即得到下层骨架层。

[0038] 将 1.25g 雌二醇、5.4g 月桂氮卓酮、5.4g 月桂酸、6.5g 聚乙二醇 400、4.7g 司盘 -80、100g 聚丙烯酸酯和 20g 乙酸乙酯搅拌均匀后，放置直至气泡消失，然后以 0.15mm 的厚度涂布在防粘层上，在 100°C 干燥 30 分钟，揭去防粘层即得到上层骨架层。

[0039] 将 EVA 控释膜置于下层骨架层与上层骨架层之间进行三层复合，得到含药物雌二醇的骨架层，将背衬层覆盖在其下层骨架层的表面，将保护膜覆盖在其上层骨架层的表面，裁切成 1000 片、 10cm^2 / 片的雌二醇透皮缓释贴片。

[0040] 按 2005 版《中华人民共和国药典》第二部中“雌二醇缓释贴片”的质量标准检验，上述雌二醇透皮缓释贴片主要参数为：含量为标示量（2.5mg）的 99.2%；平均累积释放度为：24h, 30%；72h, 58%；120h, 75%；168h, 84.5%。

[0041] 采用 Valia-Chien 双室渗透池（其接受液为 40% 聚乙二醇生理盐水）测得上述雌二醇透皮缓释贴片对离体皮肤的渗透速率为 $0.17 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

[0042] 实施例 4

[0043] 将 1.44g 雌二醇、6.9g 月桂氮卓酮、4.2g 月桂酸、5.4g 聚乙二醇 400、2.1g 司盘 -80、58.5g 聚丙烯酸酯、32g 聚甲基丙烯酸烷氨酯共聚物 E 型和 49.4g 乙酸乙酯搅拌均匀后，放置直至气泡消失，然后以 0.2mm 的厚度涂布在防粘层上，在 100°C 干燥 45 分钟，揭去防粘层即得到下层骨架层。

[0044] 将 1.06g 雌二醇、6.9g 月桂氮卓酮、4.2g 月桂酸、5.4g 聚乙二醇 400、2.1g 司

盘 -80、59g 聚丙烯酸酯、32g 聚甲基丙烯酸烷氨酯共聚物 E 型和 49.4g 乙酸乙酯搅拌均匀后,放置直至气泡消失,然后以 0.15mm 的厚度涂布在防粘层上,在 100℃干燥 30 分钟,揭去防粘层即得到上层骨架层。

[0045] 将 EVA 控释膜置于下层骨架层与上层骨架层之间进行三层复合,得到含药物雌二醇的骨架层,将背衬层覆盖在其下层骨架层的表面,将保护膜覆盖在其上层骨架层的表面,裁切成 1000 片、10cm²/ 片的雌二醇透皮缓释贴片。

[0046] 按 2005 版《中华人民共和国药典》第二部中“雌二醇缓释贴片”的质量标准检验,上述雌二醇透皮缓释贴片主要参数为:含量为标示量 (2.5mg) 的 99.5%;平均累积释放度为:24h,30%;72h,60%;120h,75%;168h,88%。

[0047] 采用 Valia-Chien 双室渗透池 (其接受液为 40%聚乙二醇生理盐水) 测得上述雌二醇透皮缓释贴片对离体皮肤的渗透速率为 0.18 μg/cm²/h。