



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102038664 A

(43) 申请公布日 2011.05.04

(21) 申请号 201010609242.2

(22) 申请日 2010.12.20

(71) 申请人 蚌埠丰原涂山制药有限公司

地址 233010 安徽省蚌埠市涂山路 2001 号

(72) 发明人 陈鹏 汪洪湖

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

代理人 王加岭 张庆敏

(51) Int. Cl.

A61K 9/70(2006.01)

A61K 31/46(2006.01)

A61K 47/22(2006.01)

A61P 1/08(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种东莨菪碱透皮贴片及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种东莨菪碱透皮贴片,其由依次层叠成一体背衬、药物层和防粘层组成;所述药物层包括东莨菪碱、皮肤促渗剂、压敏胶及聚丙烯酸树脂,其重量比为 15:16~64:150~420:50~100。本发明还提供了上述东莨菪碱透皮贴片的制备方法。本发明的优点在于,本发明的东莨菪碱透皮贴片结构简单、起效快,在乘坐交通工具前 1 小时粘贴使用即可,减少患者粘贴时间;制备方法简单,缩短了生产时间,增大了生产量,减少能源消耗。

1. 一种东莨菪碱透皮贴片,其特征在于,其由依次层叠成一体背衬、药物层和防粘层组成;所述药物层包括东莨菪碱、皮肤促渗剂、压敏胶及聚丙烯酸树脂,其重量比为 15 : 16 ~ 64 : 150 ~ 420 : 50 ~ 100。

2. 根据权利要求 1 所述的东莨菪碱透皮贴片,其特征在于,所述皮肤促渗剂为氮酮及丙二醇;氮酮、丙二醇与东莨菪碱的重量比为 8 ~ 32 : 8 ~ 32 : 15。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的东莨菪碱透皮贴片,其特征在于,所述压敏胶为丙烯酸酯类压敏胶。

4. 根据权利要求 1 所述的东莨菪碱透皮贴片,其特征在于,所述防粘层为单面涂有硅聚物的防粘膜。

5. 根据权利要求 1 所述的东莨菪碱透皮贴片,其特征在于,所述背衬为镀铝膜。

6. 一种制备权利要求 1-5 任意一项所述的东莨菪碱透皮贴片的方法,其特征在于,包括如下步骤:

1) 用无水乙醇溶解聚丙烯酸树脂,然后加入压敏胶,搅拌均匀,备用;

2) 氮酮、丙二醇溶解于环己烷中,然后加入东莨菪碱,搅拌均匀,备用;

3) 将步骤 2) 得到的溶液加入到步骤 1) 得到的溶液中,搅拌 10 ~ 30min,然后用均质机均质 1 ~ 5 遍;

4) 将步骤 3) 制得的均质后的溶液,用涂布机干燥涂布于防粘膜上,形成药物层,然后覆合背衬;

5) 最后用切片机切片。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,步骤 1) 中无水乙醇、聚丙烯酸树脂及压敏胶的重量比为 1 ~ 10 : 10 ~ 20 : 30 ~ 84。

8. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,步骤 2) 中氮酮、丙二醇、环己烷及东莨菪碱的重量比为 8 ~ 32 : 8 ~ 32 : 33 ~ 72 : 15。

9. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,步骤 3) 中均质机的压力为 5 ~ 15MPa。

10. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,步骤 4) 中涂布机的干燥温度为 22 ~ 73℃;药物层控制在 25 ~ 75 μm。

## 一种东莨菪碱透皮贴片及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于治疗晕动症的东莨菪碱透皮贴片及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 晕动症,即晕车病、晕船病、晕机病和由于各种原因引起的摇摆、颠簸、旋转、加速运动等所致疾病的统称。东莨菪碱是抗 M-胆碱能受体的药物,能解除平滑肌的痉挛(包括解除血管痉挛,改善微血管循环);抑制腺体分泌;解除迷走神经对心脏的抑制。用东莨菪碱为原料制成的贴片,在坐车、乘船、坐飞机等时使用,可以起到很好的预防作用。

[0003] 现有的东莨菪碱透皮贴片有五层结构,包括背衬、贮库层、粘胶层、控释膜及防粘层,其制备方法如下:将氢溴酸东莨菪碱经氯仿萃取后,按贮库层和粘胶层处方量分别加入到容器中,再加入庚烷和石蜡,搅拌后均质备用;取高分子聚异丁烯和低分子聚异丁烯用剪刀剪碎,加入到上述氢溴酸东莨菪碱溶液中搅拌 8 小时以上至溶解,补齐庚烷后密闭搅拌 3~4 小时;然后分别对贮库层和粘胶层的东莨菪碱液上均质机用高压循环均质 10~15 分钟进行涂布。

[0004] 上述东莨菪碱透皮贴片的缺点在于,其具有五层结构,结构较为复杂;使用控释膜控制药物的释放,起效时间长,需要在乘坐交通工具前 5~6 小时粘贴使用;选用高分子聚异丁烯及低分子聚异丁烯,并用庚烷进行溶解,溶解时间较长;均质机高压均质(20~40MPa)存在安全隐患。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种用于治疗晕动症的东莨菪碱透皮贴片,其由五层结构改为三层结构,起效快,在乘坐交通工具前 1 小时使用即可。

[0006] 本发明的另一目的在于提供一种制备上述东莨菪碱透皮贴片的方法。

[0007] 为了实现本发明的目的,本发明的东莨菪碱透皮贴片,其由依次层叠成一体背衬、药物层和防粘层组成;所述药物层包括东莨菪碱、皮肤促渗剂、压敏胶及聚丙烯酸树脂,其重量比为 15:16~64:150~420:50~100。

[0008] 其中,所述皮肤促渗剂为氮酮及丙二醇;氮酮、丙二醇与东莨菪碱的重量比为 8~32:8~32:15。所述压敏胶为丙烯酸酯类压敏胶。

[0009] 此外,本发明所述的防粘层为单面涂有硅聚物的防粘膜。所述背衬为镀铝膜。

[0010] 本发明的东莨菪碱透皮贴片是将东莨菪碱分散在聚丙烯酸树脂与压敏胶混合均与的骨架中,来控制药物的释放,从而将五层结构减少为三层结构,并能够加快起效时间。

[0011] 本发明还提供上述东莨菪碱透皮贴片的制备方法,包括如下步骤:

[0012] 1) 用无水乙醇溶解聚丙烯酸树脂,然后加入压敏胶,搅拌均匀,备用;

[0013] 2) 氮酮、丙二醇溶解于环己烷中搅拌均匀,然后加入东莨菪碱,搅拌均匀,备用;

[0014] 3) 将步骤 2) 得到的溶液加入到步骤 1) 得到的溶液中,搅拌 10~30min,然后用均质机均质 1~5 遍;

[0015] 4) 将步骤 3) 制得的均质后的溶液,用涂布机干燥涂布于防粘膜上,然后复合背衬;

[0016] 5) 最后用切片机切片。

[0017] 其中,步骤 1) 中无水乙醇、聚丙烯酸树脂及压敏胶的重量比为 1 ~ 10 : 10 ~ 20 : 30 ~ 84。

[0018] 步骤 2) 中氮酮、丙二醇、环己烷及东莨菪碱的重量比为 8 ~ 32 : 8 ~ 32 : 33 ~ 72 : 15。

[0019] 步骤 3) 中均质机的压力为 5 ~ 15MPa。

[0020] 步骤 4) 中涂布机的干燥温度为 22 ~ 73℃;药物层控制在 25 ~ 75 μm。

[0021] 本发明的制备方法中,使用无水乙醇溶解聚丙烯酸树脂,缩短了溶解时间;此外,采用均质机低压均质,可快速使胶浆均匀,减少了能源消耗。

[0022] 本发明的优点在于,本发明的东莨菪碱透皮贴片结构简单、起效快,在乘坐交通工具前 1 小时粘贴使用即可,减少患者粘贴时间;制备方法简单,缩短了生产时间,增大了生产量,减少能源消耗。

## 附图说明

[0023] 图 1 为本发明的东莨菪碱透皮贴片的工艺流程图。

## 具体实施方式

[0024] 以下通过具体实施例来进一步说明本发明,但不用来限制本发明的范围。实施例 1 ~ 3 的制备方法均按照图 1 所示的工艺流程图进行。

[0025] 实施例 1

[0026] (1) 称取 30g 无水乙醇加入到 70g 聚丙烯酸树脂中,搅拌溶解;然后加入 290g 丙烯酸酯类压敏胶中搅拌均匀,备用;

[0027] (2) 称取 10g 氮酮和 15g 丙二醇,用 20g 环己烷溶解,然后加入 15g 已粉碎的东莨菪碱(粉碎过 100 目筛),搅拌均匀后,备用;

[0028] (3) 将步骤(2)得到的溶液加入步骤(1)得到的溶液中;用 5g 环己烷冲洗步骤(2)的容器后加入步骤(1)得到的溶液中,搅拌 30min;用均质机在 12MPa 的压力下均质 3 遍;

[0029] (4) 将上述均质后的溶液用涂布机干燥涂布于单面涂有硅聚物的防粘膜上,形成药物层,涂布机的干燥温度为 35℃,药物层厚度为 40 μm;然后复合镀铝膜;

[0030] (5) 用切片机切成直径 2.5cm<sup>2</sup> 的圆片,共切成 1000 片。

[0031] 实施例 2

[0032] (1) 称取 40g 无水乙醇加入到 60g 聚丙烯酸树脂中,搅拌溶解;然后加入 300g 丙烯酸酯类压敏胶中搅拌均匀,备用;

[0033] (2) 称取 15g 氮酮和 20g 丙二醇,用 15g 环己烷溶解,然后加入 15g 已粉碎的东莨菪碱(粉碎过 100 目筛),搅拌均匀后,备用;

[0034] (3) 将步骤(2)得到的溶液加入步骤(1)得到的溶液中;用 5g 环己烷冲洗步骤(2)的容器后加入步骤(1)得到的溶液中,搅拌 30min;用均质机在 10MPa 的压力下均质 3 遍;

[0035] (4) 将上述均质后的溶液用涂布机干燥涂布于单面涂有硅聚物的防粘膜上,形成

药物层,涂布机的干燥温度为 45℃,药物层厚度为 45 μm;然后复合镀铝膜;

[0036] (5) 用切片机切成直径 2.5cm<sup>2</sup> 的圆片,共切成 1000 片。

[0037] 实施例 3

[0038] (1) 称取 50g 无水乙醇加入到 50g 聚丙烯酸树脂中,搅拌溶解;然后加入 310g 丙烯酸酯类压敏胶中搅拌均匀,备用;

[0039] (2) 称取 20g 氮酮和 25g 丙二醇,用 10g 环己烷溶解,然后加入 15g 已粉碎的东莨菪碱(粉碎过 100 目筛),搅拌均匀后,备用;

[0040] (3) 将步骤(2)得到的溶液加入步骤(1)得到的溶液中;用 5g 环己烷冲洗步骤(2)的容器后加入步骤(1)得到的溶液中,搅拌 30min;用均质机在 12Mpa 的压力下均质 5 遍;

[0041] (4) 将上述均质后的溶液用涂布机干燥涂布于单面涂有硅聚物的防粘膜上,形成药物层,涂布机的干燥温度为 55℃,药物层厚度为 45 μm;然后复合镀铝膜;

[0042] (5) 用切片机切成直径 2.5cm<sup>2</sup> 的圆片,共切成 1000 片。

[0043] 实施例 4 检测结果

[0044] 实施例 1~3 制得的东莨菪碱透皮贴片各取六片,对其含量、含量均匀度、有机溶剂残留及释放度进行检测,结果如表 1 所示。

[0045] 表 1 含量、含量均匀度、有机溶剂残留及释放度检测结果

[0046]

	含量	含量均匀度	有机溶剂 残留	释放度			
				2h	8h	24h	48h
合格范围	80%~120%	<15	≤0.5%	10~30%	25~45%	40~55%	>60%
实施例1	107.3%	13.78<15	0.04%	27.4%	38.6%	45.2%	70.4%
				25.1%	35.5%	44.7%	72.3%
				24.8%	35.6%	45.8%	73.5%
				26.7%	37.5%	45.4%	72.4%
				26.3%	39.1%	47.2%	75.6%
				23.9%	34.4%	43.8%	75.9%
实施例2	93.8%	10.24	0.02%	25.8%	38.6%	45.2%	70.4%
				25.4%	35.5%	44.7%	72.3%
				23.7%	35.6%	45.8%	73.5%
				23.2%	37.5%	45.4%	72.4%
				25.7%	39.1%	47.2%	75.6%
				22.8%	34.4%	43.8%	75.9%
实施例3	102.5%	11.25	0.05%	26.3%	36.3%	46.3%	71.2%
				26.1%	35.8%	45.2%	71.8%
				25.7%	34.1%	45.9%	70.3%
				26.2%	33.2%	45.7%	68.1%
				27.4%	35.2%	47.6%	68.9%
				24.2%	33.9%	43.4%	75.3%

[0047] 结果表明:本发明的东莨菪碱透皮贴片的各项指标均符合质量标准要求。

[0048] 实施例 5 药效试验

[0049] 试验对象 :选取 30 例有晕车症的患者进行试验,患者年龄在 15 ~ 65 岁之间,其中男性 22 人,女性 8 人 ;30 ~ 65 岁有 23 人,15 ~ 29 岁有 7 人。

[0050] 试验方法 :乘车前 1 小时所有人将 1 贴实施例 1 制得的东莨菪碱透皮贴片贴于耳后,在随后的 2 个小时行程里由随车医生对所有人进行询问,检查贴片贴后的效果。

[0051] 试验结果 :开车 1 分钟后,30 人无晕车现象。开车 30 分钟后除一名 65 岁患者出现轻微头晕现象,其余无晕车现象 ;开车 1 小时后,65 岁患者头晕现象加重,且又有 2 名患者出现轻微头晕现象 ;开车 1 小时 30 分钟后,65 岁患者头晕现象加重,无法继续乘车,下车休息,另两名患者一名头晕现象加重,另一名患者轻微头晕,其余人员未出现头晕现象。2 小时乘车结束,除 65 岁患者头晕下车休息外,有一名患者头晕现象加重,又出现一名轻微头晕患者 ( 共两名轻微患者 ),其余患者未出现晕车现象。

[0052] 结果表明,本发明的东莨菪碱透皮贴片与现有产品相比,起效快,在乘坐交通工具前 1 小时粘贴使用即可,减少患者粘贴时间,且有效率高。

[0053] 虽然,上文中已经用一般性说明及具体实施方案,对本发明作了详尽的描述,但在本发明基础上,可以对之作一些修改或改进,这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此,在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进,均属于本发明要求保护的范围。

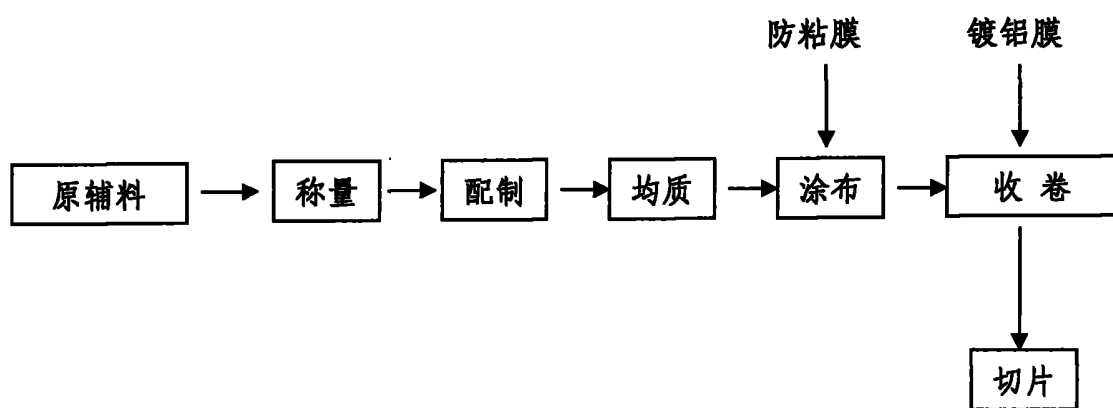


图 1