

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/192

A61K 9/70

A61K 47/32

A61P 29/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410010693.9

[43] 公开日 2005 年 8 月 24 日

[11] 公开号 CN 1657041A

[22] 申请日 2004.2.20

[21] 申请号 200410010693.9

[71] 申请人 权英淑

地址 130061 吉林省长春市朝阳区白山胡同
18 号

[72] 发明人 权英淑 神山文男

[74] 专利代理机构 吉林长春新纪元专利代理有限责
任公司

代理人 赵 正

权利要求书 1 页 说明书 14 页

[54] 发明名称 透皮吸收制剂

[57] 摘要

本发明提供一种透皮给药制剂，其中粘合剂层中含有丙烯酸类共聚物和/或含有与该丙烯酸类共聚物相容的脂肪酸酯，并含有 4 - 联苯乙酸或其盐，根据需要也可含有薄荷醇，并在支承材料至少一个面上形成的制剂。该制剂使 4 - 联苯乙酸的透皮吸收性好，并使药效持久。对皮肤刺激性低，且皮肤粘合性优良。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种由丙烯酸类共聚物和 4-联苯乙酸或其盐，并根据需要可含有薄荷醇的粘合剂层，并在支承材料至少一个面上形成的透皮给药制剂。

2、根据权利要求 1 中记载的透皮给药制剂，其中粘合剂层中含有丙烯酸类共聚物、与该丙烯酸类共聚物相溶的脂肪酸酯和 4-联苯乙酸或其盐，并根据需要也可含有薄荷醇的粘合剂层，并在支承材料至少一个面上形成的透皮给药制剂。

3、根据权利要求 2 中记载的透皮给药制剂，其中粘合剂层中含有丙烯酸类共聚物和脂肪酸酯的重量比为 1: 0.1 ~ 1: 0.5。

4、根据权利要求 2 中记载的透皮给药制剂，其中粘合剂层中含有丙烯酸类共聚物和脂肪酸酯的重量比为 1: 0.2 ~ 1: 2，并且该丙烯酸类共聚物发生交联。

5、根据权利要求 4 中记载的透皮给药制剂，其中交联是从含钛或铝的醇盐，以及三官能的异氰酸盐中选择至少一种交联剂进行。

透皮吸收制剂

技术领域

本发明涉及含有 4-联苯乙酸或其盐,可连续地向人体内透皮给药的制剂。

技术背景

4-联苯乙酸是很强的消炎镇痛药,但由于其不适合口服给药,故有很多关于透皮给药制剂的研究。在国外就有该药的水凝胶剂、液体涂剂和巴布剂等。但是水凝胶剂、液体涂剂有很多缺点,如很难控制其定量给药,生物利用度低、并且使用中污染衣服、一天的给药次数多等。因此为解决这些问题有人开发了该药的巴布剂,但其粘合力弱而不能保持长时间粘贴而导致不能充分地发挥其药效的持续性。

最近几年,也有专利关于以聚苯乙烯-异丁二烯-聚苯乙烯嵌段共聚物为基质,并含有 4-联苯乙酸的透皮给药制剂。如特开平 4-321624 号公报和国际公开号码 WO98/24423 号公报。但是由于聚苯乙烯-异丁二烯-聚苯乙烯嵌段共聚物呈现出很强的非极性,该药在此基质中由于溶解度过低而使其透皮速度受限,且不能达到长时间持久的目的。

发明内容

本发明要解决的技术问题是公开一种具有高透皮吸收能的 4-联苯乙酸透皮给药制剂。通过用丙烯酸类共聚物为透皮给药制剂的基

质，能够顺利地溶解该药，并保持长时间持续性药效。特别是通过含有脂肪酸酯，使粘合剂层柔软并保持适合的皮肤粘合性，可减小皮肤的刺激性。此外，通过交联可实现高浓度含有脂肪酸酯，从而达到恰好的粘合性和柔软性。

本发明解决技术问题的方案如下

1、一种由丙烯酸类共聚物和 4-联苯乙酸或其盐，并根据需要可含有薄荷醇的粘合剂层，并在支承材料至少一个面上形成的透皮给药制剂。

2、在（1）中记载的透皮给药制剂，其中粘合剂层中含有丙烯酸类共聚物、与该丙烯酸类共聚物相溶的脂肪酸酯和 4-联苯乙酸或其盐，并根据需要也可含有薄荷醇的粘合剂层，并在支承材料至少一个面上形成的透皮给药制剂。

3、（2）中记载的透皮给药制剂，其中粘合剂层中含有丙烯酸类共聚物和脂肪酸酯的重量比为 1：0.1 ~ 1：0.5。

4、（2）中记载的透皮给药制剂，其中粘合剂层中含有丙烯酸类共聚物和脂肪酸酯的重量比为 1：0.2 ~ 1：2，并且该丙烯酸类共聚物发生交联。

5、（4）中记载的透皮给药制剂，其中交联是从含钛或铝的醇盐，以及三官能的异氰酸盐中选择至少一种交联剂进行。

本发明透皮给药制剂所用的支承材料，未作特别限定。但是粘合剂层中含有的 4-联苯乙酸和脂肪酸酯不会透到支承材料背面而引起含量降低，即不透过这些成分的材料是优选的。

具体可以选出聚对苯二甲酸二醇酯等聚酯；尼龙等聚胺；聚乙烯以及聚丙烯等聚烯烃；聚氯乙烯、塑性聚氯乙烯、塑性醋酸乙烯-氯乙烯共聚物、聚偏氯乙烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物、醋酸纤维素、乙基纤维素、乙烯-丙烯酸乙酯共聚物、聚四氟乙烯、聚氨酯、离子交联聚合物树脂和铝箔等金属箔等的单层膜或它们的层压膜等。例如可以举出纸、织布、无纺布、机械穿孔的膜等，特别是纸、织布、无纺布是优选的。

本发明的透皮给药制剂是至少在上述支承材料的一个面上形成下述的粘合剂层。该粘合剂层含有丙烯酸类共聚物和 4-联苯乙酸。

虽然粘和剂层中 4-联苯乙酸的含量可以根据给药目的等适当设计，但是通常粘合剂层中含有 0.3 ~ 15 重量%、优选的是含有 0.5 ~ 10 重量%。如果含量低于 0.3 重量%，因不能释放出治疗的有效量而不适合，当含量高于 15 重量%时，会引起不必要的浪费而不经济。

本发明所用的丙烯酸类共聚物为烷基碳原子数大于 4 的丙烯酸烷基酯和/或甲基丙烯酸烷基酯（下面也把丙烯酸烷基酯和/或甲基丙烯酸烷基酯称为（甲基）丙烯酸烷基酯）为主成分共聚而得到的共聚物。

作为（甲基）丙烯酸烷基酯，其中烷基可以具体例举出具有丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基或十二烷基等碳原子数为 4 ~ 12 的直链烷基或支链烷基的（甲基）丙烯酸烷基酯，它们中可以使用一种也可以是二种以上。

作为与上述（甲基）丙烯酸烷基酯共聚的单体，可以使用含有下

列基团的（甲基）丙烯酸酯等的侧链上有官能团的单体，例如，（甲基）丙烯酸、衣庚酸、马来酸等含羧基单体；苯乙烯磺酸、丙烯基磺酸、磺丙基（甲基）丙烯酸酯、（甲基）丙烯酰氧化萘磺酸、丙烯酰胺甲基丙磺酸等含磺酰氧基单体；（甲基）丙烯酸羟乙酯、（甲基）丙烯酸羟丙酯等含羟基的单体；（甲基）丙烯酰胺、二甲基（甲基）丙烯酰胺、N-丁基丙烯酰胺、N-羟甲基丙烯酰胺、N-羟甲基丙烷（甲基）丙烯酰胺等含酰胺基单体；（甲基）丙烯酸氨基乙酯、（甲基）丙烯酸二甲胺基乙酯、（甲基）丙烯酸叔丁胺基乙酯等含氨基烷基的单体；（甲基）丙烯酸甲氧基乙酯、（甲基）丙烯酸乙氧基乙酯等（甲基）丙烯酸烷氧基烷基酯；（甲基）丙烯酸四氢糠基酯、（甲基）丙烯酸甲氧基乙二醇酯、（甲基）丙烯酸甲氟基二乙二醇酯、（甲基）丙烯酸甲氧基聚乙二醇酯、（甲基）丙烯酸甲氧基丙二醇酯等烷氧基（或侧链有醚键）等。并且，除上述单体外，作为其他的共聚单体，例如，（甲基）丙烯腈、醋酸乙烯、丙酸乙烯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮、乙烯基吡啶、乙烯基薄荷烯酮、乙烯基嘧啶、乙烯基哌嗪、乙烯基吡嗪、乙烯基吡咯、乙烯基咪唑、乙烯基己内酰胺、乙烯基恶唑、乙烯基吗啉等乙烯类单体。这些单体可以用一种，也可以用二种以上共聚合。从粘合剂的粘合力和凝聚力以及粘合剂的交联反应性考虑，优选的是含有羧基的单体以及含有羧基的单体中至少一种作为必须成分，根据需要与上面列举的其他共聚单体进行共聚是优选的。

为了调节粘合剂层的凝聚力以及4-联苯乙酸的溶解性，也可以选择（甲基）丙烯酸烷基酯以外的其他共聚单体。这些其他共聚单体的

共聚量可以根据目的任意设定，但是通常为了制备丙烯酸类共聚体，其在全部分体中占 2 ~ 50 重量%，优选的是 3 ~ 40 重量%。

在用上述（甲基）丙烯酸烷基酯及与其共聚单体共聚本发明所用的丙烯酸类共聚物时，可以用通常的方法来合成。例如，溶液聚合法、乳液聚合法、本体聚合法以及混悬聚合法等。

本发明所用的粘合剂层，优选的是丙烯酸类共聚物，而天然橡胶、合成橡胶以及聚硅氧烷类聚合物是不优选的。因为这些不利于 4-联苯乙酸在粘合剂层中的溶解。

此外，本发明所用的粘合剂层，进一步优选的是含有与上述丙烯酸类共聚物相溶的脂肪酸酯构成的粘合剂层，可以使其柔软，减缓对皮肤的刺激性。更加优选的是含有与上述丙烯酸类共聚物相溶的脂肪酸酯构成的凝胶型粘合剂层，由此，可以含有高浓度的脂肪酸酯，更好地发挥对皮肤表面的粘合性、柔软而具有足够的凝聚力，从而降低对皮肤的刺激性。

另外，该凝胶型粘合剂层中，丙烯酸类共聚物发生交联是优选的。

本发明所用的脂肪酸酯，具有与上述丙烯酸类共聚物相溶的性质，使粘合剂层塑化，赋予柔软性，可以减少粘合剂层从皮肤表面剥离时而引起的疼痛和皮肤刺激性。因此这类脂肪酸酯只要有塑化作用即可。但是为了提高 4-联苯乙酸的透皮吸收性，采用具有透皮吸收促进作用的是优选的。作为这种脂肪酸酯，可以举出，己二酸二异丙酯、己二酸二异丁酯、己二酸二异辛酯等己二酸酯类；癸二酸二乙酯、癸二酸二异丙酯等癸二酸酯类；甘油脂肪酸酯、肉豆蔻酸异丙酯、肉豆

蔻酸异十三酯、肉豆蔻酸十四酸烷酯等肉豆蔻酸酯类；月桂酸乙酯、月桂酸己酯等月桂酸酯类；油酸乙酯、油酸油醇酯、油酸葵酯等油酸酯类；棕榈酸异丙酯、棕榈酸辛酯、棕榈酸十六烷酯、棕榈酸异硬脂酸酯等棕榈酸酯类，柠檬酸三乙酯、醋酸苜酯、醋酸正丁酯等醋酸酯类；硬脂酸聚氧山梨糖醇酐脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯等。这些可以是一种，也可以是二种以上配合使用。其中，从与上述丙烯酸类共聚物相溶性以及制剂制备过程中不被加热而挥发的要求考虑，碳原子数为 8 ~ 18 个，优选的是碳原子数为 10~ 16 的高级脂肪酸和碳原子数为 1 ~ 4 的低级醇形成的脂肪酸酯是优选的。

在含有脂肪酸酯的凝胶型粘合剂层中，丙烯酸类共聚物和脂肪酸酯的重量比，在未进行交联时为 1: 0.1 ~ 1: 0.5，优选的是 1: 0.1 ~ 1: 0.3。在进行交联时其重量比为 1: 0.2 ~ 1: 2，优选的是 1: 0.3 ~ 1: 1。

作为上述丙烯酸类共聚物进行交联的方法可以举出，用一般的聚异氰酸酯化合物、有机氧化物、有机金属盐、醇盐、金属螯合物以及多官能团化合物等作交联剂进行化学交联处理。

在本发明中，从这些交联剂的反应性和操作处理方面考虑，三官能的异氰酸盐、由钛或铝构成的醇盐或金属螯合物是适合的。这些交联剂在涂布及干燥前不引起溶液的增粘现象，故操作性能好。在这种情况下交联剂配合量是对 100 重量份的丙烯酸类共聚物中配合 0.01 ~ 2 重量份，优选的是 0.05~1.5 重量份。

在本发明中，粘合剂层中的粘合力在贝克莱特酚醛树脂板上 180

度方向以 300 mm/分的速度剥离时其粘合力在 300~2000 g /25 mm 的范围内是优选的,含有脂肪酸酯的凝胶型粘合剂层的粘合力,在 50~1000 g /25 mm 的范围内是优选的。

该粘合剂层的厚度,一般为 10~200 微米,优选的是 15~150 微米。

根据需要该粘合剂层也可以含有薄荷醇,由于薄荷醇本身具有清凉、消炎等作用,可以提高该透皮给药制剂的消炎镇痛效果。此外,由于薄荷醇具有透皮吸收促进作用,也有利于 4-联苯乙酸的透皮吸收。

根据需要该粘合剂层还可以配合增粘剂、其他吸收促进剂、表面活性剂、增塑剂、填料及劣化防止剂等已知的添加剂。

对本发明的透皮给药制剂,其制备方法未作特别限定。例如可以将丙烯酸类共聚物、脂肪酸酯、4-联苯乙酸溶解或分散在溶剂中,把得到的溶液涂布在支承材料至少一个面上,干燥,在支承材料表面形成粘合剂层。另外,把上述溶液涂布在剥离片上,干燥,在剥离片上形成粘合剂层,然后将粘合剂层层压到支承材料上而成。

本发明的透皮给药制剂,在制造、运输或保存中,为了防止与无用的器具和容器等与粘合剂层粘合,并防止制剂的劣化,可在粘合剂层压上剥离片。在使用时把剥离片剥掉,将粘合剂表面贴在皮肤上给药。

作为剥离片,只要能在使用时容易从粘合剂层剥离即可,而未作特别限定。例如,在与粘合剂层的接触面上用聚硅氧烷处理或用聚酯、

聚氯乙烯、聚偏氯乙烯、聚对苯二甲酸二甲酸乙二醇酯等膜，或用优质纸或透明纸与聚烯烃的层压膜等。该剥离片的厚度一般小于 1000 微米，优选的是 30~200 微米。

本发明的透皮给药制剂的给药量，因患者的年龄、体重以及症状而异。通常，成人每次用含有 4-联苯乙酸 10~1000 毫克的制剂，在 20~200 cm² 皮肤上，每天贴 1~2 次。

具体实施方式

下面用实施例来说明本发明，但是本发明不受其限制。在下面的记载中，“份”及“%”分别指重量份数及重量%。

丙烯酸类共聚物 A 的制备

在惰性气体中，将丙烯酸 2-乙基己酯 77 份与 N-乙烯及-2-吡咯烷酮 20 份以及丙烯酸 3 份，在醋酸乙酯中共聚而得到丙烯酸类共聚物 A 的溶液。

丙烯酸类共聚物 B 的制备

在惰性气体中，将丙烯酸 2-乙基己酯 95 份与丙烯酸 5 份，在醋酸乙酯中共聚而得到丙烯酸类共聚物 B 的溶液。

丙烯酸类共聚物 C 的制备

在惰性气体中，将丙烯酸辛酯 45 份、丙烯酸 2-乙基己酯 40 份、N-乙烯及-2-吡咯烷酮 13 份以及丙烯酸 2 份，在醋酸乙酯中共聚而得到丙烯酸类共聚物 C 的溶液。

丙烯酸类共聚物 D 的制备

在惰性气体中，将丙烯酸辛酯 95 份和丙烯酸 5 份，在醋酸乙酯

中共聚而得到丙烯酸类共聚物 D 的溶液。

橡胶类粘合剂的制备

将聚异丁烯 (VIST ANEX MML-80, 粘度平均分子量为 990000) 50 份、流动石蜡 20 份和脂环族石油树脂 (アルコン P-100) 30 份溶解于己烷中而得到聚异丁烯类粘合剂溶液。

水凝胶粘合剂的制备

取聚丙烯酸钠盐 2 份、羧甲基纤维素钠盐 5 份、明胶 10 份、氧化钛 5 份、丙三醇 25 份、蒸馏水 50 份、甲基吡咯烷酮 1.5 份、4-联苯乙酸 1 份和二氮茂烷-2, 4-二酮 0.5 份按照下记方法制备了含有 4-联苯乙酸的水凝胶粘合贴剂。即先将 4-联苯乙酸溶解于甲基吡咯烷酮中再和所有其他成分进行混合, 并调节 pH 值在 4.5-5.0 的范围内, 混匀。将得到的混合物在聚酯无纺布 (目付量 80g/m²) 上涂布, 使粘合剂层的厚度为 1 毫米, 盖上聚酯剥离片, 裁断成所需尺寸即得到 4-联苯乙酸的水凝胶贴剂。

如表 1 所示, 实施例 1-7 和比较例 1-4 是按照表中配比, 把得到的粘合剂溶液涂布在聚酯剥离片上 (75 微米厚), 使干燥后的粘合剂层厚度为 60 微米 (比较例 4 中粘合剂层厚度为 1 毫米), 干燥, 将得到的粘合剂层层压在聚酯无纺布 (目付量 80g/m²) 一侧, 而得到的透皮给药制剂。但在实施例 4-7 和比较例 3 中加入交联剂时, 将得到的透皮给药制剂置于 40°C 的烘箱中加热 72 小时, 实施交联。

表 1

	聚合物 (%)	4-联苯乙 酸 (%)	薄 荷 醇 (%)	脂肪酸 酯 (%)	交联剂 (%)
实施例 1	丙烯酸类共聚物 A (79.0)	6.0 3.0	- -	IPM (15)	- -
实施例 2	丙烯酸类共聚物 B (97.0)	3.0 3.0	8 -	IPM (0)	- 铝-螯合物 (0.3)
实施例 3	丙烯酸类共聚物 C (79.0)	6.0 3.0	- 6	IPP (10)	异氰酸盐 (0.3)
实施例 4	丙烯酸类共聚物 D (56.7)	3.0	8	IPM (40)	异氰酸盐 (0.3)
实施例 5	丙烯酸类共聚物 A (43.7)			IPP (50)	异氰酸盐 (0.5)
实施例 6	丙烯酸类共聚物 B (50.5)			IPM (40)	铝-螯合物 (0.3)
实施例 7	丙烯酸类共聚物 C (58.7)			IPM (30)	
比较例 1	丙烯酸类共聚物 B (47.0)*	3.0 3.0	- -	IPM (50)	- 铝-螯合物 (0.3)
比较例 2	丙烯酸类共聚物 C (26.7) ^x	1.5 1.0	- -	IPP (70)	- -
比较例 3	橡胶类粘合剂 (98.5)			- -	- -
比较例 4	水凝胶粘合剂 (99)				

IPM: 肉豆蔻酸异丙酯

IPP: 棕榈酸异丙酯

*: 比较例 2 的粘合层由于凝聚力破坏, 使其不能贴用故未作下面的三项试验。

^x: 比较例 3 中由于 IPM 从粘合层中析出而失去粘合性, 故也未作下面的三项试验。

用上述各实施例 1-7 和比较例 3、4 的透皮给药制剂，进行下述透皮试验、皮肤刺激性试验和皮肤粘合性试验。

透皮试验

将大白鼠麻醉，剃掉腹部毛，摘出皮肤，除去脂肪用于透皮试验。将上述制剂贴在皮肤上，装于 Franz 扩散装置（有效面积为 0.785cm^2 ）中进行 24 小时透皮试验。收集液用 PEG400 和蒸馏水（1：3）的混合液，取样时间为 1、3、5、7、24 小时，透过的药物浓度用高效液相色谱法定量。

色谱条件

柱：Cosmosil (4.6 x 150mm, Nakarai tesque 制)

流动相：磷酸缓冲液（pH 2）：乙腈（50：50）

柱温度：40°C

流速：1.0 ml/min

检测器：UV 240nm

如表 2 所示，在给药后取样时间的透皮量用透皮累积量（一组三例的平均值， $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）来表示。

表 2

	1 小时	3 小时	5 小时	7 小时	24 小时
实施例 1	9.2	26.8	47.5	96.3	178.0
实施例 2	9.6	19.1	38.8	42.6	125.5
实施例 3	8.6	20.6	48.9	64.7	165.7
实施例 4	17.4	39.1	67.8	92.4	202.9
实施例 5	14.3	36.4	93.2	204.3	332.1
实施例 6	15.2	72.1	108.6	135.4	285.3
实施例 7	23.3	48.0	91.1	117.4	265.1
比较例 4	0.3	2.7	5.4	12.8	30.8
比较例 5	3.3	7.8	24.6	38.9	65.3

结果可见，实施例 1-7 的透皮给药制剂显示出很好的透皮性能，并且能够持久。

皮肤刺激性试验

将成年男性 10 名作为对象进行了皮肤贴片试验。即将上述透皮给药制剂切成 2.5 x 2.5 cm 的大小，于背部每种制剂各贴一片，24 小时后剥离贴片，对粘贴部位进行肉眼观察，按照下记方法记录皮肤刺激指数，求出所有人的皮肤刺激指数总和的平均值列入表 3 中。

皮肤刺激指数

无刺激 0

非常轻微的红斑 1

很清楚的红斑 2

中等程度的红斑 3

高度的红斑及浮肿 4

表 3

	皮肤刺激指数
实施例 1	0.3
实施例 2	0.7
实施例 3	0.3
实施例 4	0.1
实施例 5	0
实施例 6	0.2
实施例 7	0.2
比较例 4	1.1
比较例 5	0

结果可见, 实施例 1-7 显示出较低的皮肤刺激性, 尤其实施例 4-7 对皮肤刺激性非常低。

皮肤粘合性试验

将成年男性 10 名作为对象进行了皮肤粘合性试验。即将上述透皮给药制剂切成 2.5 x 2.5 cm 的大小, 于背部每种制剂各贴一片, 24 小时后观察贴片的粘贴情况, 将结果记入表 4 中。

表 4

	皮肤粘合性	
	完全粘贴 全脱落	四周有脱落 完
实施例 1	9 人	1 人
实施例 2	0 人	
实施例 3	9 人	1 人
实施例 4	0 人	
实施例 5	9 人	1 人
实施例 6	0 人	
实施例 7	10 人	0 人
	0 人	
	9 人	1 人
	0 人	
	9 人	1 人
	0 人	
	8 人	2 人
	0 人	
比较例 4	8 人	2 人
比较例 5	0 人	
	0 人	2 人
	8 人	

结果可见，实施例 1-7 的透皮给药制剂具有优良的粘合性。

本发明使 4-联苯乙酸的透皮量高，并可长持久，且该制剂的粘合性好，皮肤刺激性低。