

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810301334.7

[43] 公开日 2008 年 10 月 29 日

[11] 公开号 CN 101292963A

[22] 申请日 2008.4.28

[21] 申请号 200810301334.7

[71] 申请人 贵州正鑫实业有限公司

地址 550009 贵州省贵阳市小河区场坝产业区

[72] 发明人 杨正强 杨仁洲 脱冰林 周显勇  
张 安 袁胜伟

[74] 专利代理机构 贵阳中新专利商标事务所

代理人 吴无惧

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

一种布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂

[57] 摘要

本发明公开了一种布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂，它包括背衬层、药物储库和防粘层，选用透气良好的棉质医用无纺布为背衬层，药物储库以高分子凝胶丙烯酸酯压敏胶作为粘胶剂，含调配好的布拉他辛药液，以经硅油防粘处理的聚酯膜为防粘层。它既解决了以往抗肿瘤药物口服或静脉给药毒副作用大的缺点，又克服了传统外用贴剂对皮肤刺激性大和具有一定毒性的缺点，并降低了经济成本。

【权利要求1】一种布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂，它包括背衬层、药物储库和防粘层，其特征在于：药物储库以高分子凝胶作为粘胶剂，含调配好的布拉他辛药液。

【权利要求2】根据权利要求1所述的布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂，其特征在于：布拉他辛药液是将布拉他辛部位药精品溶解在无水乙醇和丙二醇的混合液中，充分搅拌，混合均匀而得。

【权利要求3】根据权利要求2所述的布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂，其特征在于：混合液中的无水乙醇和丙二醇的体积比为1：1。

【权利要求4】根据权利要求2所述的布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂，其特征在于：布拉他辛部位药精品与混合液的重量比为1：1～1：10。

【权利要求5】根据权利要求1所述的布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂，其特征在于：高分子凝胶为丙烯酸酯压敏胶。

【权利要求6】根据权利要求1所述的布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂，其特征在于：防粘层为经硅油防粘处理的聚酯膜。

【权利要求7】如权利要求1所述的布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂的制备方法，它包括如下步骤：

（1）配料：将含布拉他辛部位药精品溶解在体积比为1：1的无水乙醇和丙二醇的混合液中，布拉他辛部位药精品与混合液的重量比为1：1～1：10，充分搅拌，使其混合均匀；

（2）制胶：采用丙烯酸酯压敏胶的生产工艺制得压敏胶；

（3）涂布：将布拉他辛部位药精品、无水乙醇和丙二醇的混合液与加热熔融后的压敏胶混匀，涂布于防粘层上，再覆盖上背衬层；

（4）切片、干燥冷却和包装。

## 一种布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂

### 技术领域

本发明涉及一种抗肿瘤的外用给药制剂，具体来说是一种抗肿瘤的外用贴剂。

### 背景技术

番荔枝科(Annonaceae)是热带和亚热带地区一大植物种群，该科含生物碱、萜类、黄酮、番荔枝内酯、多氧环己烯和苯乙烯内酯等成分。其中后3类化合物具有抗肿瘤活性，并已引起各国学者广泛兴趣。番荔枝内酯(annonaceous acetogenins)是1982年首次发现于番荔枝科植物(Annonaceae)中的一类新型天然产物。番荔枝内酯具有较为广泛的生理活性，其中最典型的是抗肿瘤活性和细胞毒性。研究显示大多数番荔枝内酯类化合物对体外培养的肿瘤细胞普遍具有强大的细胞毒作用。

目前，全世界肿瘤、癌症的发病率逐年上升，在其治疗过程中必须应用放射、化学、药物等疗法。多数抗癌药物对肿瘤细胞杀伤的选择性差，放疗、化疗时间长、剂量大、成本高。现市面上有售的抗肿瘤药物主要以化学合成为主，且其给药方式以口服或静脉给药为主，例如抗肿瘤药物5-FU和长春新碱等。其中抗肿瘤药物大多具有致突变作用，通过阻断肿瘤DNA复制来完成对肿瘤的抑制作用；具有对白细胞、肝细胞损伤等毒副作用，且有恶心、脱发等反应。

在现有技术中，CN1460473A提出的药物剂型是针剂或乳剂。但在实施过程中因生产工艺的问题，对药物的剂量无法控制，临床上安全性、有效性、可控性得不到保证，故难以推广应用。

而传统的外用贴剂主要黑膏药和橡胶膏。黑膏药含有大量的氧化铅，毒性大；橡胶膏对皮肤刺激性大，过敏反应现象严重。除此之外，使用黑膏药和橡胶膏后会产生污染衣物、揭药困难、皮肤不舒适等等不利的方面，都直接影响到了患者使用。

### 发明内容

本发明所要解决的技术问题就是提供一种布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂，它既解决了以往抗肿瘤药物口服或静脉给药毒副作用大的缺点，又克服了传统外用贴剂对皮肤刺激性大和具有一定毒性的缺点，并降低了经济成本。

为了解决上述问题，本发明提供了一种布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂，它包括背衬层、药物储库和防粘层，药物储库以高分子凝胶作为粘胶剂，含调配好的布拉他辛药液。

布拉他辛药液是将布拉他辛部位药精品溶解在无水乙醇和丙二醇的混合液中，充分搅拌，混合均匀而得。

混合液中的无水乙醇和丙二醇的体积比为1: 1。

拉他辛部位药的精品与混合液的重量比为1: 1~1: 10。

高分子凝胶为丙烯酸酯压敏胶。

防粘层为经硅油防粘处理的聚酯膜。

布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂的制备方法，它包括如下步骤：

(1) 配料：将含布拉他辛部位药的精品溶解在体积比为1: 1的无水乙醇和丙二醇的混合液中，布拉他辛部位药精品与混合液的重量比为1: 1~1: 10，充分搅拌，使其混合均匀；

(2) 制胶：采用丙烯酸酯压敏胶的生产工艺制得压敏胶；

(3) 涂布：将布拉他辛部位药精品、无水乙醇和丙二醇的混合液与加热熔融后的压敏胶混匀，涂布于防粘层上，再覆盖上背衬层；

(4) 切片：切成合适的尺寸（5×7cm、7×10cm、9×12cm等规格）；干燥冷却：使药物有效成分最大限度地保留，增强药效；包装：用铝塑复合膜密封。

与现有技术相比，本发明具有如下优点：

(1) 本发明所述的外用贴剂，它选用番荔枝植物中提取的新天然物质布拉他辛为主要成份，与现有的化学合成的抗肿瘤药物相比，毒副作用大大减低。

(2) 本发明布拉他辛抗肿瘤外用贴剂对正常细胞损伤小、无恶心、脱发等现象，而现有的抗肿瘤药物对白细胞、肝细胞损伤等副作用明显，有恶心、脱发等反应。

(3) 本发明采用了外用贴剂，克服了现有抗肿瘤药物口服或静脉给药的缺点，大大降低了药物的毒副作用。

(4) 本发明减少了药物的给药剂量，降低了治疗的经济成本。例如，抗肿瘤药物紫杉醇的给药剂量为60mg，本发明的布拉他辛部位药精品仅为30ug，是紫杉醇的1/2000；紫杉醇药物45天的治疗费用为5万元，而布拉他辛45天的治疗费用仅为1.5万元。

(5) 本发明以新型高分子凝胶为粘胶剂，对药物负载能力强，药物包容量大，含水量高、生物相容性好，与皮肤亲合力强，在透气性及对皮肤黏附性、刺激性、保湿性方面，都优于传统的黑膏药和橡胶膏，用此工艺制得的贴剂，透气性更强，患者贴后感觉柔软舒适，粘附性适宜，揭扯无痛感，并将过敏现象降低到最低限度。

(6) 本发明疗效迅速（30分钟~2小时见效），药效持久平稳，可控性强，若需中断给

药，只需揭去贴剂即可，十分方便。同时还具有药效持久平稳，药物生物利用度高等优点。

(7) 本发明的贴剂在生产中不使用汽油及其它有毒有害的有机溶剂，既保障了药品生产安全，减少了对生产工人的身体危害，又不造成对环境的污染。

(8) 本发明使用高分子凝胶为药物载体，无纺布为凝胶药物的支持体的外用贴剂，通过溶剂进行扩散到患者的皮肤，进入真皮和皮下组织，通过毛细血管和淋巴管将药物送到治疗部位去，达到治疗的目的。通过给药面积的调整控制给药剂量，持续稳定释放药物。避免了药物对肝脏、胃肠道的过敏反应，减少了药物引起的个体差异，在使用上更方便安全。与注射剂相比，极大地降低了药物注入人体后所产生的毒副作用。

#### 具体实施方式

实施例1：本发明的布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂，它包括背衬层、药物储库和防粘层，选用透气良好的棉质医用无纺布为背衬层，药物储库以高分子凝胶-丙烯酸酯压敏胶作为粘胶剂，含调配好的布拉他辛药液，以经硅油防粘处理的聚酯膜为防粘层。

布拉他辛药液是将198克布拉他辛部位药精品溶解在体积比为1：1的无水乙醇和丙二醇的1100ml混合液中，充分搅拌，混合均匀，制成外用贴剂20400贴（尺寸大小：7×10cm）。

实施例2：布拉他辛抗肿瘤的外用贴剂的制备方法，它包括如下步骤：（1）配料：将198克布拉他辛部位药精品溶解在体积比为1：1的无水乙醇和丙二醇的1100ml混合液中，充分搅拌，使其混合均匀；（2）制胶：采用丙烯酸酯压敏胶的生产工艺制得压敏胶；（3）涂布：将布拉他辛部位药精品、无水乙醇和丙二醇的混合液与加热熔融后的压敏胶混匀，涂布于防粘层上，再覆盖上背衬层；（4）切片：切成合适的尺寸（5×7cm、7×10cm、9×12cm等规格）；干燥冷却、采用铝塑复合膜密封包装。

实施例3：以下通过药物临床试验来进一步阐述本发明所述药物的有益效果：

#### 治疗肿瘤的观察试验：

通过国内外医学界人士研究发现，布拉他辛不但具有较强的抗肿瘤作用，还具有可逆转肿瘤细胞的多药耐药作用。利用布拉他辛这一特性，我们用从番荔枝种子中提取出来的含布拉他辛部位药精品制成外用贴剂对肿瘤患者进行临床观察试验。通过近两个月时间对10例患有不同癌症患者的观察治疗发现，该贴剂对患者疼痛感有较大改善，部分患者血液中肿瘤细胞浓度已经下降，呼吸及精神症状明显好转。临床证明该贴剂在临床治疗肿瘤上具有明显的疗效和极大的应用价值。

#### 1、受试者的选择

（1）根据本次实验的方案，优先选择原发性肺癌患者，接受放化疗后2个月以上，无严

重的并发症。本次试验的入选人群中的7人属于接受过放化疗2个月以上者, 另外3人近期未接受过放化疗, 10人均无特别严重的并发症。

(2) 受试者共10人, 男性8人, 女性2人, 年龄从39岁—79岁, 平均年龄为62.8岁, 该10人的诊断, 均通过CT片、病理或血液检测确诊。

## 2、治疗方案

用法用量: 外用, 颈部以下皮肤及四肢给药或遵医嘱, 8贴/次, 1次/日, 观察期不少于48天。

## 3、试验结果

治疗前后临床症状变化情况

序号	姓名	性别	年龄	诊断	第一次用药前	第二次用药后	治疗天数	临床情况
1	王#	男	76	左下肺癌术后纵隔及颅内转移	(08.1.14) 胸部CT: 淋巴结 3*3 (上腔静脉)	(08.2.25) 胸部CT: 淋巴结 1.5*1.5 (上腔静脉)	40天	用药前: 下肢活动不便, 肌力减退
2	周#	男	79	原发性、左下叶、中央型、气管肺癌	(08.1.14) 胸部CT: 左下叶肺不张, 纤维化	(08.3.7) 胸部CT: 左下叶肺部分复张, 纤维化减轻	51天	用药前: 刺激性咳嗽、咳嗽伴纳差、痰血。用药后: 咳嗽明显减轻、痰血消失
3	王##	男	67	原发性右下肺癌	(08.1.9) 右侧中等量积水, 右上叶病损 6.5*5	(08.2.25) 右侧胸水完全吸收, 4.5*5	48天	用药前: 胸闷、气短、轻微活动后加重 用药后: 咳嗽缓解, 目前生活自理去不适, 散步、轻微体育锻炼均有。
4	周##	男	53	左肺癌	(08.1.11) 胸部CT: 左上叶不张	(08.3.8) 胸部CT: 左上叶部分复张	56天	用药前: 胸闷、气短、轻微活动后加重 用药后: 自觉胸闷、气短明显缓解, 可登楼3-4层
5	汤##	男	66	原发性左肺鳞癌	(08.1.9) 胸部CT: 左上叶肺段不张	(08.3.6) 胸部CT: 左上叶肺部分复张	59天	用药前: 胸背部疼痛, 双乳头痒 (肺外表现) 用药后: 胸背部疼痛消失, 双乳头瘙痒缓解
6	何##	女	50	右肺底分化腺癌	(08.1.10) 胸部CT: 右上肿瘤 4*5cm, 并肺段不张	(08.2.26) 胸部CT: 肿瘤破碎不成形, 肺段复张	45天	用药前: 胸闷、气短 用药后: 胸闷、气短明显好转 备注: 07年11月14日至12月7日进行了肿瘤局部放疗 48GY
7	向##	女	60	子宫颈腺癌; 右侧上叶肺癌	(07.10.20) 胸部CT: 右上肿瘤, 肺纹理粗糙	(08.3.12) 胸部CT: 右上肿瘤, 肺纹理清晰	140天	用药前: 右侧腹股沟淋巴结肿大, 明显可触及 用药后: 用药20天后, 右侧腹股沟淋巴结变小, 7天后未触及
8	于#	男	39	原发性肺癌: 淋巴瘤; 骨癌	(08.3.9) 胸部CT: 右上肿瘤; 腰3右侧椎体转移	暂未复查	治疗中	用药前: 该患者是在2008年1月20日确诊, 确诊后未接受过任何治疗, 患者40多天来, 疼痛、气短, 不能入睡 用药后: 从2008年3月9日起, 患者接受布洛芬贴剂治疗, 24小时后, 或者疼痛缓解, 呼吸改善; 48小时后, 患者逐渐每天能睡5小时左右, 目前尚在治疗过程中。
9	王##	男	76	原发性肺癌: 胃癌	2007年12月3日开始用药	2008年1月25日复查	治疗中	患者被确诊后, 除了服用巩固性的中药外, 另外, 使用布洛芬贴, 在用药48天后复查血, 血液中肿瘤细胞浓度已经下降, 呼吸及精神症状明显好转。
10	唐##	男	62	原发性脑瘤	2008年2月12日开始用药	治疗中	治疗中	该患者用药20多天后, 原右侧前额部一肿大的淋巴结开始变软缩小。

#### 4、结论

1、在观察的10例病人中，有2例刚开始用药部位出现皮肤轻度瘙痒，1例经过抗过敏治疗后能够继续用药，另1例未做处理自行缓解，其余未见异常。目前尚未发现与本药物有关的急慢性毒副作用，因此本药贴的安全性是肯定的。

2、通过小样本对照，运用该药后，患者主观症状及客观指标均有不同程度的改善。因此，通过初步的临床运用，该药贴剂治疗肿瘤的作用是肯定的。