

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710036207.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 18 日

[11] 公开号 CN 100998579A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

[22] 申请日 2007.1.4

[21] 申请号 200710036207.4

[71] 申请人 中国人民解放军第二军医大学

地址 200433 上海市杨浦区翔殷路 800 号

[72] 发明人 高 申 杨 鹏 丁雪鹰 高 静

储 藏 郭文勇 尹东锋

[74] 专利代理机构 上海德昭知识产权代理有限公司

代理人 丁振英

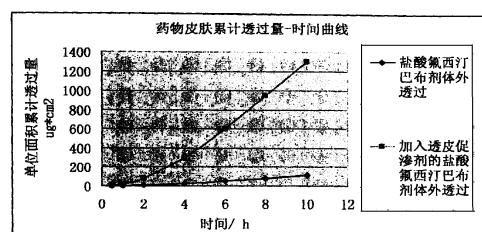
权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 1 页

[54] 发明名称

一种治疗抑郁症的亲水性巴布剂

[57] 摘要

一种治疗抑郁症的亲水性巴布剂，由包括盐酸氟西汀、亲水性高分子材料、透皮促渗剂、保湿剂、交联剂、交联调节剂在内的各成分组成，其处方如下：盐酸氟西汀 1~20% (g/g)，亲水性高分子材料 0.5~18% (g/g)，交联剂 0.01~1% (g/g)，交联调节剂 0.02~1% (g/g)，保湿剂 15~40% (g/g)，透皮促渗剂 0.5~15% (g/g)，蒸馏水 40~70% (g/g)，经巴布剂成型工艺制作而成亲水型透皮制剂。该制剂的药效可维持 5 天以上，使用方便，安全有效。本产品不含有机溶剂，生产过程安全无污染，载药量大，透气性好，对皮肤无刺激、过敏反应，避免肝脏首过效应，具有长效控释作用。



1. 一种治疗抑郁症的亲水性巴布剂，由包括盐酸氟西汀、亲水性高分子材料、交联剂、交联调节剂及透皮促渗剂在内的各成分组成，其特征在于其处方如下：

盐酸氟西汀	1 ~ 20%	(g/g)
亲水性高分子材料	0.5~18%	(g/g)
交联剂	0.01~1%	(g/g)
交联调节剂	0.02~1%	(g/g)
保湿剂	15~40%	(g/g)
透皮促渗剂	0.5~15%	(g/g)
蒸馏水	40~70%	(g/g)

经巴布剂成型工艺制作而成亲水性透皮制剂。

2. 按照权利要求 1 所述的一种治疗抑郁症的亲水性巴布剂，其特征在于所述的亲水性高分子材料包括亲水性高分子材料 1 和亲水性高分子材料 2，使用亲水性高分子材料 1 中的一种或几种或者和亲水性高分子材料 2 联合使用；

所述的亲水性高分子材料 1 包括聚丙烯酸、聚丙烯酸钠、聚丙烯酸-聚丙烯酸钠共聚物 NP-700、聚丙烯酸-聚丙烯酸钠共聚物 NP-600；

所述的亲水性高分子材料 2 包括羧甲基纤维素（钠）、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆。

3. 按照权利要求 1 所述的一种治疗抑郁症的亲水性巴布剂，其特征在于透皮促渗剂，为包括尼速特（NexACT）、油酰聚异二醇甘油酯（Labrafil M 1944 CS）、亚油酰聚异二醇甘油酯（Labrafil M 2125 CS）、卡必醇、肉豆蔻酸异丙酯、聚乙二醇-8 辛酸/癸酸甘油酯（Labrosol）、氮酮（Azone）、丙二醇、N-甲基-吡咯烷酮（NMP）在内的透皮促渗剂中的一种或几种。

4. 按照权利要求 1 所述的一种治疗抑郁症的亲水性巴布剂，其特征在于保湿剂

为包括甘油、丙二醇、山梨醇、聚己二醇在内的一种或几种。

5. 按照权利要求 1 所述的一种治疗抑郁症的亲水性巴布剂，其特征在于交联剂为包括氢氧化铝、氢氧化钙、甘羟铝、氯化铝、氯化钙、柠檬酸铝在内的一种或几种。

6. 按照权利要求 1 所述的一种治疗抑郁症的亲水性巴布剂，其特征在于交联调节剂为包括酒石酸、柠檬酸、依地酸钠(EDTA)、葡萄糖酸、苹果酸在内的一种或几种。

---

## 一种治疗抑郁症的亲水性巴布剂

### 技术领域

本发明涉及一种亲水性巴布剂，特别是一种专门针对抑郁症治疗而研制的一种亲水性巴布剂。

### 背景技术

盐酸氟西汀是一种特异性 5-羟色胺重摄取抑制剂，通过选择性的抑制中枢 5-羟色胺神经递质（5-HT）的重摄取而改善抑郁和自主神经症状。临床上广泛用于严重抑郁症及抑郁症的维持治疗。目前在临床上应用的只有溶液剂、普通片剂、缓释片等口服给药方式。因抑郁症维持治疗期长达数年乃至终身，普通溶液剂、片剂给药繁琐，病人用药依从性不甚理想。缓释片虽在一定程度上延长了给药周期，但长期服用仍具有普遍的胃肠道刺激性。传统透皮制剂需要采用有机溶剂，对人体皮肤具有一定的刺激性，且生产安全性差。

### 发明内容

本发明的目的是为广大抑郁症患者提供一种高效、安全、无刺激、使用舒适的新型透皮给药制剂。

本发明采用新型亲水性材料，皮肤亲和力高，使用舒适，生产安全，具有良好的疗效和使用前景。

本发明主要由亲水性高分子材料做为骨架，加入药物、交联剂、交联调节剂、保湿剂以及适宜的透皮促渗剂。该制剂可反复粘贴、粘性适中、对皮肤无刺激、透气性好，适宜各种人群，可随时中止用药，使用安全方便。本发明可以避免肝脏对药物的的首过代谢，药效可维持 5 天，具有良好的控释作用。

本发明的技术方案如下

一种治疗抑郁症的亲水性巴布剂，由包括盐酸氟西汀、亲水性高分子材料、交联剂、交联调节剂及透皮促渗剂在内的各成分组成，其特征在于其处方如下：

盐酸氟西汀	1 ~ 20%	(g/g)
亲水性高分子材料	0.5~18%	(g/g)
交联剂	0.01~1%	(g/g)
交联调节剂	0.02~1%	(g/g)
保湿剂	15~40%	(g/g)
透皮促渗剂	0.5~15%	(g/g)
蒸馏水	40~70%	(g/g)

经巴布剂成型工艺制作而成亲水性透皮制剂。

所述的亲水性高分子材料，包括亲水性高分子材料 1、或者和亲水性高分子材料 2 联合使用。

所述的亲水性高分子材料 1，包括聚丙烯酸、聚丙烯酸钠、聚丙烯酸-聚丙烯酸钠共聚物 NP-700、聚丙烯酸-聚丙烯酸钠共聚物 NP-600 中的一种或几种。

所述的亲水性高分子材料 2，包括羧甲基纤维素（钠）、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆中的一种或几种。

所述的透皮促渗剂，包括尼速特（NexACT）、油酰聚异二醇甘油酯（Labrafil M 1944 CS）、亚油酰聚异二醇甘油酯（Labrafil M 2125 CS）、卡必醇、肉豆蔻酸异丙酯、聚乙二醇-8 辛酸/癸酸甘油酯（Labrosol）、氮酮（Azone）、丙二醇、N-甲基-吡咯烷酮（NMP）在内的透皮促渗剂中的一种或几种。

所述的保湿剂，包括甘油、丙二醇、山梨醇、聚乙二醇中的一种或几种。

所述的交联剂，包括氢氧化铝、氢氧化钙、甘羟铝、氯化铝、氯化钙、柠檬酸铝中的一种或几种。

所述的交联调节剂包括酒石酸、柠檬酸、依地酸钠(EDTA)、葡萄糖酸、苹果酸中的一种或几种。

本发明中，盐酸氟西汀是产生药效的主要成分，为保证其易于透皮，巴布剂基质中加入了具增溶、促渗作用的透皮促渗剂，物料混合均匀，涂布陈化后，呈透明或半透明的乳白色巴布剂。

巴布剂的使用需要具有一定固体形态和一定粘着力，用于粘贴于人体皮肤，处方中亲水性高分子材料 1 主要原理在于可与交联剂反应，分子链交联形成网状结构，既具有一定形状，高分子粘度也可大幅提高。处方中亲水性高分子材料 2 作用在于，高分子材料 1 制作的巴布剂形态、粘着力不足时给与物理性能的补充，其主要原理不与交联剂反应。具体生产情况可根据成本和需求灵活搭配。

巴布剂中还需要加入一定的保湿剂，保证巴布剂在皮肤表面的柔软度和一定的含水量，既使用舒适，水分的存在还能提高药物的透皮吸收。

巴布剂的制备工艺可以归纳为，各基质原料粉碎为一定细度，按处方比例精密称取，进行配料，依一定次序溶解或混合均匀，按一定厚度涂布，陈化，剪切，包装即得。

#### 附图说明

图 1 为盐酸氟西汀巴布剂加入透皮促渗剂前后人皮肤体外渗透曲线

图 2 为盐酸氟西汀巴布剂单剂量给药兔的血药浓度-时间曲线

#### 具体实施方式

##### 实施例 1 (共制得巴布剂 500 片)

处方：	盐酸氟西汀	100g
	NP-600	300g

---

卡波姆	100g
甘羟铝	6g
柠檬酸	4.5g
甘油	550g
氮酮	35g
蒸馏水	2250g

采用巴布剂制备方法，先将各基质原料粉碎为一定细度，按处方比例精密称取，进行配料，将 NP-600、甘羟铝、甘油作为 1 相，柠檬酸、盐酸氟西汀、卡波姆、蒸馏水做为 2 相分别充分分散，然后将 2 相迅速加入 1 相混合均匀，按一定厚度涂布，陈化，剪切，包装即得。

#### 实施例 2 (共制得巴布剂 500 片)

处方：	盐酸氟西汀	100g
	聚丙烯酸钠	250g
	甲基纤维素	75g
	氯化铝	3.5g
	氢氧化钙	3.2g
	酒石酸	5g
	甘油	300g
	聚己二醇	140g
	氮酮	18g
	丙二醇	80g
	蒸馏水	2300g

制备方法同实施例 1。

---

**实施例 3** (共制得巴布剂 500 片)

处方：	盐酸氟西汀	100g
	NP-700	250g
	柠檬酸铝	8g
	EDTA	2g
	葡萄糖酸	3.5g
	山梨醇	450g
	尼速特	40g
	蒸馏水	2300g

制备方法同实施例 1。

**实施例 4** (共制得巴布剂 500 片)

处方：	盐酸氟西汀	100g
	聚丙烯酸	280g
	聚乙烯吡咯烷酮	30g
	氢氧化铝	4.5g
	氯化钙	3.2g
	酒石酸	3.5g
	苹果酸	1g
	甘油	300g
	丙二醇	200g
	油酰聚异二醇甘油酯	65g
	蒸馏水	2200g

制备方法同实施例 1。



### 实施例 5

采用垂直扩散池进行盐酸氟西汀巴布剂在人体离体皮肤的体外渗透性实验。取人尸体皮肤，去除皮下组织，角质层方向分别滴加透皮促渗剂，铝箔包装，置-20℃冰箱冷冻保存过夜，第二日取用，使用前自然解冻，32±1℃生理盐水浸泡 30min 后使用垂直扩散池在一定时间间隔取样，高效液相测量累计皮肤透过量。其透过动力学曲线结果如图 1 所示，可见加入透皮促渗剂后药物皮肤透过明显加强。

### 实施例 6

#### 药代动力学试验

取体重 2.5~3.0kg 新西兰兔 10 只，背部用脱毛膏脱毛，面积约为 50cm<sup>2</sup>，温水洗净，饲养过夜。脱毛 24 小时后，将 40 cm<sup>2</sup>巴布剂一片贴于健康兔腹部脱毛处，于给药后 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 36, 72, , 96, 120 小时由兔耳静脉抽血，血浆处理，用高效液相色谱仪测定血药浓度。

其药代动力学试验结果如图 2 所示，由药时曲线可见盐酸氟西汀在给药 5 天后仍可测出较高的血药浓度，体内血药浓度平稳，具有长效控释作用，且兔皮肤无红肿出现。由此可见，本发明的治疗效果很好，对皮肤无刺激，该产品是一种很有前途的治疗抑郁症的新制剂。

本发明为广大抑郁症患者提供一种高效、安全、无刺激、使用舒适的新型透皮给药制剂。该制剂的药效可维持 5 天以上，使用方便，安全有效。本产品不含有机溶剂，生产过程安全无污染，载药量大，透气性好，对皮肤无刺激、过敏反应，避免肝脏首过效应，具有长效控释作用。

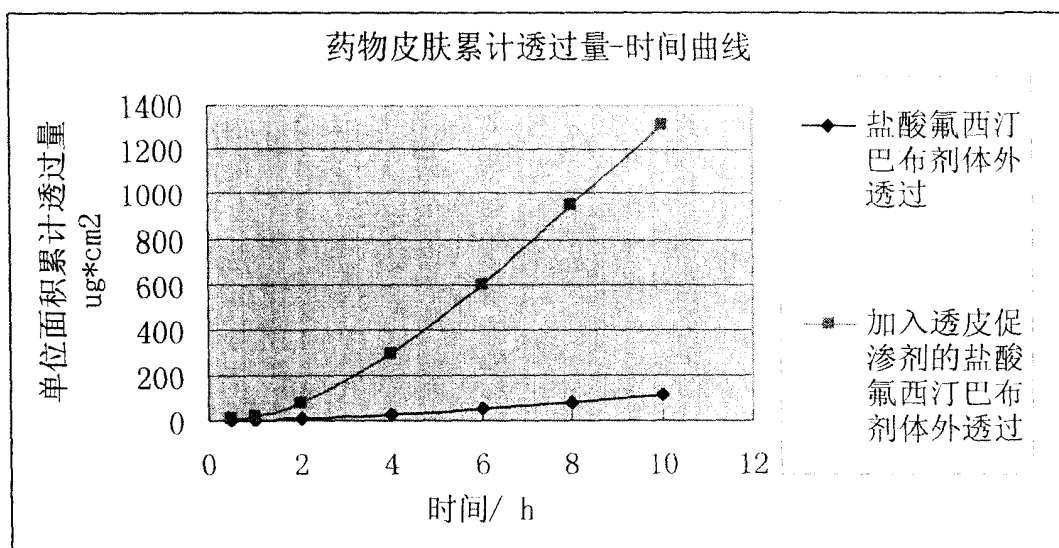


图 1

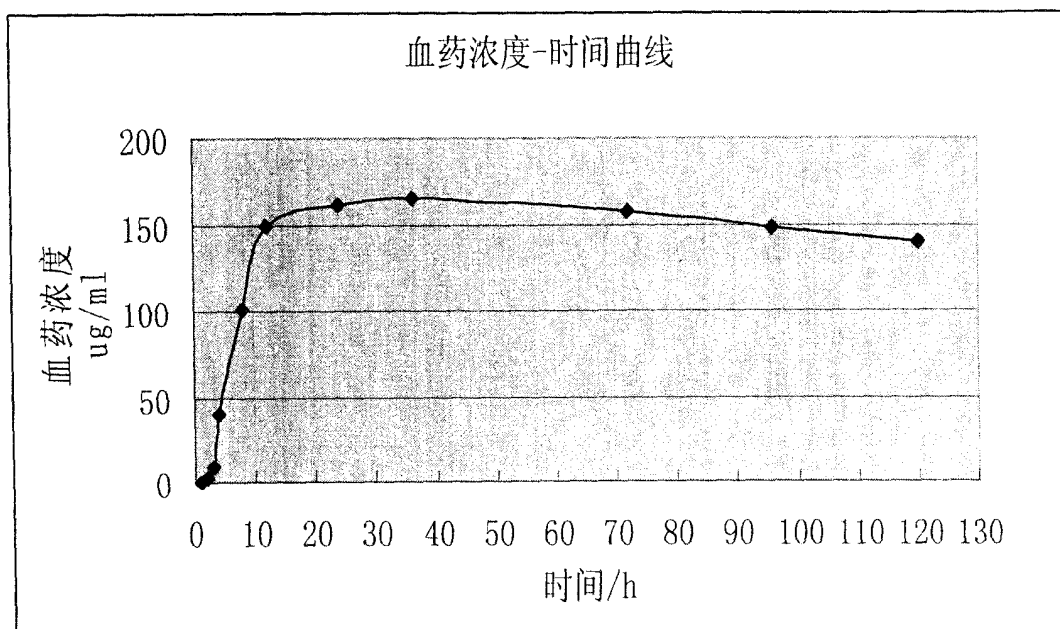


图 2