

[19] 中华人民共和国专利局

[51] Int.Cl.⁴



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 9/06

A61K 9/70

A61K 31/455

A61K 47/00

[11] CN 87 1 05632 A

CN 87 1 05632 A

[43] 公开日 1988年3月30日

[21] 申请号 87 1 05632

[22] 申请日 87.8.18

[30] 优先权

[32]86.8.18 [33]JP [31]192492 / 86

[32]86.8.18 [33]JP [31]192493 / 86

[32]87.4. 1 [33]JP [31]80276 / 87

[71] 申请人 中外制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 东正人 井上智弘 川野泰明

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 张元忠 王 杰

[54] 发明名称 经皮吸收给药的药剂及其制法

[57] 摘要

一种经皮吸收的药物制剂及其制造方法, 该药物制剂包括载体材料和尼古兰地和 / 或尼古兰地盐的细结晶, 这些细结晶均匀分散于整个载体材料中, 其平均粒度为 2 微米或更大。

831A01790 / 04-86

1.一种经皮吸收的药物制剂，其特征是包括载体材料和尼古兰地 (Nicorandil) 和/ 或尼古兰地盐细结晶，这些细结晶均匀分散于该载体材料中，其平均粒度为2 微米或更大。

2.权利要求1 所述的药物制剂，该制剂中有经皮吸收的吸收剂。

3.权利要求1 或2 所述的药物制剂，所说的载体材料是疏水性的。

4.权利要求3 所述的药物制剂，所说的载体材料是一种粘性橡胶载体材料。

5.权利要求4 所述的药物制剂，所说的粘性橡胶材料是1,4-顺- 聚丁二烯。

6.权利要求5 所述的药物制剂，所说的1,4-顺- 聚丁二烯在载体材料中的用量比例为20—80% (重量) 。

7.权利要求4 所述的药物制剂，所说的粘性橡胶载体材料是一种硅橡胶粘合剂。

8.权利要求1 或2 所述的药物制剂，所说的尼古兰地和/ 或盐的平均粒度为4 —30微米。

9.权利要求1 或2 所述的药物制剂，所说的尼古兰地盐是尼古兰地有机酸盐，组成该类盐的有机酸选自于富马酸、草酸、水杨酸、酒石酸、戊二酸、马来酸和对- 甲苯磺酸中的至少一种。

10. 权利要求1 或2 所述的药物制剂，该制剂中至少有一种选自富马酸、草酸、水杨酸、酒石酸、戊二酸、马来酸和对- 甲苯磺酸的有机酸。

11. 权利要求2 所述的药物制剂，所说的经皮吸收的吸收剂是1-十二烷基- 氮杂环庚-2- 酮。

12. 权利要求2 所述的药物制剂，所说的经皮吸收的吸收剂是脂肪酸酯和有酰胺键的化合物的组合，该有酰胺键的化合物是选自N- 酰基肌氨

酸、脂肪酸单乙醇酰胺、脂肪酸二乙醇酰胺、脂肪酸单乙醇酰胺的环氧烷加合物和脂肪酸二乙醇酰胺的环氧烷加合物中的至少一种化合物。

13. 权利要求12所述的药物制剂，所说的脂肪酸酯由碳原子数为10—18的脂肪酸和碳原子数为1—20的醇生成。

14. 权利要求13所述的药物制剂，所说的脂肪酸酯是十四烷酸异丙酯和/或棕榈酸异丙酯。

15. 权利要求12所述的药物制剂，所说的N-酰基肌氨酸的酰基的碳原子数是6—18。

16. 权利要求15所述的药物制剂，所说的N-酰基肌氨酸是N-月桂酰肌氨酸。

17. 权利要求12所述的药物制剂，所说的脂肪酸单乙醇酰胺是月桂酰单乙醇胺和/或从椰子油所得脂肪酸的单乙醇酰胺，所说的脂肪酸单乙醇酰胺的环氧烷加合物是由椰子油所得脂肪酸的单乙醇酰胺的聚氧乙烯加合物。

18. 权利要求12所述的药物制剂，所说的脂肪酸的二乙醇酰胺是月桂酰二乙醇胺和/或由椰子油所得的脂肪酸的二乙醇酰胺。

19. 权利要求2、11或12所述的药物制剂，其中所说的经皮吸收的吸收剂用量为每100份(重)载体材料用1—100份(重)吸收剂。

20. 权利要求2或12所述的药物制剂，其中所说的脂肪酸酯用量为每100份(重)载体材料用1—80份(重)该脂肪酸，和有酰胺键化合物的用量为每100份(重)载体材料用0.01—30份(重)这种有酰胺键的化合物。

21. 权利要求1或2所述的药物制剂，该制剂是贴剂或软膏。

22. 一种经皮吸收的药物制剂的制造方法，该药物制剂包含载体和均匀分散于整个载体材料的尼古兰地和/或尼古兰地盐的细结晶，该方法包括：

将尼古兰地和/或其盐溶解于一种对尼古兰地是优良溶剂的溶剂中
和

将载体材料溶解于一种对该尼古兰地溶解性不良的溶剂中，和
混合这两种溶液得到一种含平均粒度为2—30微米的尼古兰地和/或其盐的结晶的混合溶液，和

从该混合溶液中大体上除去优良的和不良的两种溶剂。

23. 权利要求22所述的方法，所说的混合溶液中含有经皮吸收的吸收剂。

24. 权利要求22或23所述的方法，所说的载体材料是疏水性的。

25. 权利要求24所述的方法，所说的载体材料是一种粘性橡胶载体材料。

26. 权利要求25所述的方法，所说的粘性橡胶材料是1,4-顺-聚丁二烯。

27. 权利要求26所述的方法，所说的1,4-顺-聚丁二烯的用量占该粘性橡胶载体材料的20—80%（重量）。

28. 权利要求25所述的方法，所说的粘性橡胶材料是一种硅橡胶粘合剂。

29. 权利要求22或23所述的方法，所说的优良溶剂选自于四氢呋喃、二氯甲烷和氯仿中的至少一种，所说的不良溶剂选自于正己烷、环己烷、正戊烷、环戊烷、正庚烷、环庚烷、甲苯和氟利昂中的至少一种。

30. 权利要求22或23所述的方法，所说的尼古兰地盐是尼古兰地的有机酸盐，组成该类盐的有机酸选自富马酸、草酸、水杨酸、酒石酸、戊二酸、马来酸和对-甲苯磺酸中的至少一种。

31. 权利要求22或23所述的方法，所说的混合溶液中至少有选自富马酸、草酸、水杨酸、酒石酸、戊二酸、马来酸和对-甲苯磺酸中的至少一种。

32. 权利要求23所述的方法，所说的经皮吸收的吸收剂是1-十二烷基氮杂环庚-2- 酮。

33. 权利要求23所述的方法，所说的经皮吸收的吸收剂是脂肪酸酯和有酰胺键的化合物的组合，该有酰胺键的化合物选自于N- 酰基肌氨酸、脂肪酸单乙醇酰胺、脂肪酸二乙醇酰胺、脂肪酸单乙醇酰胺的环氧烷加合物和脂肪酸二乙醇酰胺的环氧烷加合物中的至少一种化合物。

34. 权利要求33所述的方法，所说的脂肪酸酯是由有10—18个碳的脂肪酸与有1—20个碳的醇生成的酯。

35. 权利要求34所述的方法，所说的脂肪酸酯是十四烷酸异丙酯和/或棕榈酸异丙酯。

36. 权利要求33所述的方法，所说的N- 酰基肌氨酸的酰基的碳原子数为6—18。

37. 权利要求36所述的方法，所说的N- 酰基肌氨酸是N- 月桂酰肌氨酸。

38. 权利要求33所述的方法，所说的脂肪酸的单乙醇酰胺是月桂酰单乙醇胺和/ 或从椰子油所得脂肪酸的单乙醇酰胺，和所说的脂肪酸单乙醇酰胺的环氧烷加合物是从椰子油所得脂肪酸的单乙醇酰胺的聚氧乙烯加合物。

39. 权利要求33所述的方法，所说的脂肪酸的二乙醇酰胺是月桂酰二乙醇胺和/ 或由椰子油所得的脂肪酸的二乙醇酰胺。

40. 权利要求23、32或33所述的方法，其中所说的经皮吸收的吸收剂用量是每100份(重)载体材料用1—100份(重)吸收剂。

41. 权利要求23或33所述的方法，其中所说的脂肪酸酯用量为每100份(重)载体材料用1—80份(重)该脂肪酸酯，所说的含酰胺键化合物的用量为每100份(重)载体材料用0.01—30份(重)该化合物。

42. 权利要求22，23或25所述的方法，该方法包括把混合溶液涂到一

支持物上，经干燥大体除去溶剂，得到一种在柔性支持物上有粘性层的贴剂，该粘性层中含有所说的尼古兰地和/或尼古兰地盐。

经皮吸收给药的药剂及其制法

本发明是有关含尼古兰地(Niccrandil) 的经皮吸收给药的药品及其制法。具体些说, 本发明是关于经皮吸收给药的药剂, 如带状(tapes) 和/ 或片状(sheets) 贴剂(以下统称贴剂) 以及软膏等等, 这些药剂具有优良的经皮吸收性, 且其中所含各种药物成份都十分稳定。

尼古兰地, 即 N-(2-羟乙基) 烟酰胺硝酸盐, 是一种治疗由多种机能失调所引起的心绞痛的有効药物, 因为它有扩张冠状血管、抑制冠状动脉收缩的作用, 而且对通过心脏的血流或心机能影响不大(见已审查的日本专利申请58—17463)。市场上出售的尼古兰地是一种口服药物。而一般说来, 药物口服时的吸收速率因肠胃中的条件而变, 象 pH值、有无其它内容物等, 因此难以使药物长时间地以稳定速率逐渐被吸收。上述尼古兰地口服时, 有时会产生副作用, 如起立性低血压、头痛, 这是由于血液中尼古兰地含量迅速增加所致。

已知某些经口服难于以均匀速率吸收的药物可以做成经皮吸收给药的药剂型。典型的一种抗心绞痛药物是硝酸甘油贴剂(见日本专利申请公开56—133381)。也有人建议把上述尼古兰地做成一种贴剂。例如, 在日本专利申请公开59—10513 中就提出, 将玻璃化点(T_g) 为 $-70 \sim -10^\circ\text{C}$, 且在常温加压下有粘性的一种聚合物与尼古兰地粘混在一起, 并将此药剂涂在支持物上制成贴剂。

在上述日本专利申请公开59—10513 所公开的贴剂型药剂中, 已给出一些基本的必要条件, 如: 构成载体(basematerial) 的聚合物的结构必须适宜与尼古兰地相配伍, 载体中大部分尼古兰地不被结晶化, 尼古兰地应能从载体中以适合皮肤吸收的速率释出等。但尼古兰地在高温或高湿

度条件下，或在溶液中[见 Iyakuhin Kenku, Vol. 14 (issue 6), pp968-979, 1983] 比较不稳定，而且在满足以上文献所规定条件的各种药剂中，尼古兰地是极不稳定的一种。此外，在药剂的长期储存过程中，尼古兰地的稳定性不能保证。

本发明的经皮吸收给药的药剂克服了上面讨论的和先有技术中存在的其它许多缺点和不足。该药剂包括一种载体以及很细的尼古兰地和/或尼古兰地盐结晶；这些结晶可均匀分散于整个上述载体之中，其平均粒度为2微米或更大。

上述药剂中最好还含有促进皮肤吸收的吸收剂。

尼古兰地和/或尼古兰地盐结晶的平均粒度最好在4~30微米范围内。

上述药剂最好是贴剂或软膏。

本发明的经皮吸收给药的药剂的制法包括：将尼古兰地和/或其盐溶于尼古兰地的优良溶剂中，而将载体溶于尼古兰地的不良溶剂中；随后将所得两种溶液相混合，得到含平均粒度为2~30微米的尼古兰地结晶沉淀的混合液；再将所说的优良溶剂和所说的不良溶剂从所说的混合液中基本除净。

上述混合液中最好含有促进皮肤吸收的吸收剂。

上述方法最好还包括：把上述混合液涂在一种载体上，然后经干燥除去溶剂，最终得到一种在柔性支持物上有一粘合层的贴剂，此粘合层中含有所说的尼古兰地。

上述载体最好是疏水性的。

上述载体最好是粘性橡胶载体。

上述粘性橡胶载体最好是1,4-顺-聚丁二烯。

粘性橡胶载体最好是粘性硅橡胶。

上述尼古兰地盐最好是尼古兰地与一种有机酸的盐，该有机酸是下列

有机酸中的至少一种：富马酸、草酸、水杨酸、酒石酸、戊二酸、马来酸以及对- 甲苯磺酸。

上述促进皮肤吸收的吸收剂最好是1-十二烷基氮杂环庚烷-2- 酮。

上述的促进皮肤吸收的吸收剂最好是脂肪酸酯与具有酰胺键的化合物的组合；具有酰胺键的化合物包括下列化合物中的至少一种：N- 酰基肌氨酸、由脂肪酸制得的单乙醇酰胺、由脂肪酸制得的二乙醇酰胺、由脂肪酸制得的单乙醇酰胺的烯化氧加合物、由脂肪酸制得的二乙醇酰胺的烯化氧加合物。

上述优良溶剂最好是下列化合物中的至少一种：四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿；而上述不良溶剂最好是下列化合物中的至少一种：正己烷、环己烷、正戊烷、环戊烷、正庚烷、环庚烷、甲苯、氟利昂。

所以，本发明可以达到下述目的：(1) 提供一种经皮吸收给药的药剂，其中所用的药物——尼古兰地和/ 或尼古兰地盐的稳定性很高，因此可以长时间地储存该制剂，此外，此尼古兰地药物的释放和/ 或经皮吸收都很好；(2) 提供一种具有以上(1) 中所述优良性能的贴剂或软膏；(3) 提供一种制造具有以上(1) 中所述优良性能的药剂的简便方法。

用于本发明药剂的载体可采用在贴剂和软膏剂中常用的任一种，可按对本发明药剂的要求予以选择。一般来讲，从对皮肤的粘性、药剂供给尼古兰地药物的速度、药剂中所含尼古兰地药物的稳定性等方面考虑，可选用疏水性载体。

软膏中的载体可采用聚乙烯复合软膏(plastibase)、白凡士林、液体石蜡或具有三条中等长度烷链的脂肪酸甘油三酯；最好选用前三种。

贴剂的载体一般可采用在常温下具有压粘性(pressure-adhesive properties) 的载体。这类载体包括：聚乙烯基烷基醚、聚(甲基) 丙烯酸酯、聚氨基甲酸乙酯、聚酰胺、乙烯- 乙酸乙烯酯共聚物、丙烯酸烷基酯- 丙烯酸共聚物、聚异戊二烯橡胶、S I S(苯乙烯- 异戊二烯- 苯乙

烯嵌段共聚物)、苯乙烯-丁二烯橡胶、聚异丁烯橡胶、异丁烯-异戊二烯橡胶、天然橡胶、1,4-顺-聚丁二烯以及硅橡胶。特别优选的是与尼古兰地几乎没有相容性的聚异戊二烯橡胶、聚异丁烯橡胶、异丁烯-异戊二烯橡胶、1,4-顺-聚丁二烯、硅橡胶等。并且,上述载体中最好的是橡胶型载体,尤其是含有1,4-顺-聚丁二烯的载体,或是硅橡胶。载体中所用上述1,4-顺聚丁二烯的重量百分比最好在20~80%范围内。载体中含有1,4-顺-聚丁二烯能增加尼古兰地的稳定性,也有助于尼古兰地的释放。1,4-顺-聚丁二烯的重量百分比超过80%时,制剂粘性会有所降低。

可以混合使用上述载体中的两种或多种;需要时还可以添加稳定剂、防腐剂、分散剂、增粘剂、软化剂、填料、抗氧化剂等。

药剂中所含尼古兰地也可以是尼古兰地盐的形式。尼古兰地盐可以是尼古兰地与医药上适用的有机酸和/或无机酸形成的盐。可与尼古兰地成盐的酸有:盐酸、草酸、对-甲苯磺酸、富马酸、马来酸、水杨酸、酒石酸、戊二酸等。尼古兰地成盐后其稳定性增高。尼古兰地盐可以采用事先使上述一种酸与尼古兰地混合成盐,也可以采用在药剂制备过程(见下述)中生成盐,此时该盐是通过在载体等的混合物中加入上述一种酸而形成的。在后一种加酸情形下,该酸的加入量可以是整个混合物重量的0.1%或0.1%以上;最好加入0.1~20%(重)的该酸。这些计量比对软膏而言,适用于全部药剂;对贴剂而言,则适用于药剂中除支持物以外的部分。下面讨论助吸收剂等成份时所用“部分”一词的含义同这里的一样。

药剂中尼古兰地和/或其盐[下面称为尼古兰地(盐)]的比例为0.1~30%(重),最好是2~15%(重)。由于本发明所用的载体与尼古兰地(盐)的相溶性差,药剂中所含上述比例的尼古兰地(盐)大部分是分散在载体中。此时该药物的粒度可以是2微米或2微米以上。如果平均粒度低于2微米,稳定性就会下降。对药物颗粒的粒度并没有专门的上限,但为了获得满意的药物释放效果,粒度最好不大于50微米。药物粒度

在4 ~ 30微米范围内更加理想。本文所说的粒度指的是在显微镜下的费里特粒度(Feret diameters) [见 Powders Engineering, by Shigeo Miwa, Asakura Books]。

可以用球磨机、水磨机(jetmill) 等将上述尼古兰地(盐) 转变成具有上述粒度的颗粒, 然后筛出具有所需粒度的颗粒; 在含有尼古兰地(盐) 的溶液中加入不良溶剂, 使尼古兰地(盐) 细颗粒从中析出, 等等。

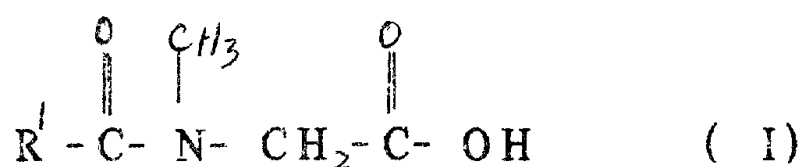
本发明的药剂中还可以含有促进药物经皮肤吸收的助吸收剂, 以便增加上述药物的可吸收性。对于促进皮肤吸收的吸收剂并无特殊限制, 但特别适宜的是1-十二烷基氮杂环庚烷-2- 酮和/ 或具有酰胺键的化合物与脂肪酸酯的混合物。具有酰胺键的化合物包括下列化合物中的至少一种: N- 酰基肌氨酸、由脂肪酸制得的单乙醇酰胺、由脂肪酸制得的二乙醇酰胺、由脂肪酸制得的单乙醇酰胺的烯化氧加合物、由脂肪酸制得的二乙醇酰胺的烯化氧加合物。当然也可以使用上述吸收剂以外的吸收剂。

上述1-十二烷基氮杂环庚烷-2- 酮吸收剂是美国尼尔森研究和发展公司(Nelson Research and Development Co., U. S. A.)

出售的产品，其商品名为“AZONE”。已知此化合物可作为促进皮肤吸收的吸收剂加入如抗炎剂、抗真菌剂等药物中（见日本专利申请公开51-1035、57-142958、58-210026、58-208216、61-27966）。还已知该化合物可作为促进粘膜吸收上述药物的吸收剂（见日本专利申请公开61-109738）。但将其作为吸收尼古兰地的吸收剂还不是已知的。在本发明药剂中此吸收剂的加入量可以是该药剂总重量的10%或10%以下，最好在2~6%的范围内。

上述脂肪酸酯类吸收剂可以与具有酰胺键的化合物合并使用。这些脂肪酸酯是脂肪酸与醇反应生成的。上述脂肪酸的含碳数最好是10~18；上述醇的含碳数最好是1~20。这类脂肪酸有癸酸、月桂酸、十四烷酸、十六烷酸、硬脂酸、油酸、癸二酸、己二酸等；这类醇有甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、甘油等。上述脂肪酸与上述醇形成的脂肪酸酯有：癸酸异丙酯、月桂酸丙酯、十四烷酸辛酯、十四烷酸十八酯、十四烷酸十四酯、十四烷酸异丙酯、十六烷酸异丙酯、硬脂酸乙酯和癸二酸甲酯。其中特别适宜的是十四烷酸异丙酯及十六烷酸异丙酯。脂肪酸酯的重量百分比可以是80%或80%以下；对于100份（重）载体而言，其用量宜为1~80份（重），更好是10~60份（重）。已知此脂肪酸酯与丙二醇混合后可用做吸收尼古兰地的促吸收剂（见“107th annual meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Proceedings, p.311, March 13, 1987”）。

具有酰胺键的化合物中的羰基酰基肌氨酸， α -氨基氮上取代有2~18个碳原子的酰基的肌氨酸（即 α -氨基肌氨酸）。其结构如下面式（I）所示：



式中 R' 是含有5 ~ 17个碳原子的脂肪烃基。

以上的化合物(I) (N- 酰基肌氨酸) 是含6 ~ 18个碳原子的脂肪酸的肌氨酸衍生物。用于形成N- 酰基肌氨酸的脂肪酸包括：己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、月桂酸、十四烷酸、十六烷酸、十七烷酸、硬脂酸、十六碳烯酸、油酸、亚油酸。还可以使用N- 酰基肌氨酸的盐。在不同形式的N- 酰基肌氨酸中月桂酰肌氨酸及其盐可获得特别好的效果。对100份(重)载体而言，N- 酰基肌氨酸的用量比可以是30份(重)或30份(重)以下，0.01 ~ 30份(重)较好，0.5 ~ 10份(重)更好。

在具有酰胺键的上述化合物中，由脂肪酸制得的单乙醇酰胺(II) 和由脂肪酸制得的二乙醇酰胺(III) 分别具有以下两式所示的结构：



式中 R^2 和 R^3 是含5 ~ 17个碳原子的脂肪烃基。

由脂肪酸制得的单乙醇酰胺(II) 是脂肪酸与单乙醇胺反应生成的；由脂肪酸制得的二乙醇酰胺(III) 是脂肪酸与二乙醇胺反应生成的。由于制取化合物(II) 和(III) 的脂肪酸含有6 ~ 18个碳原子(R^2 或 R^3 相应含有5 ~ 17个碳原子)。这类脂肪酸举例有辛酸、癸酸、月桂酸、十四烷酸等。使用由椰子油得来的各种脂肪酸也适用，椰子油是上述化合物的混合物。在结构式为(II) 或(III) 的化合物中，尤以月桂酰单乙醇胺和月桂酰二乙醇胺为好。

具有酰胺键的化合物还可采用具有上述结构(Ⅱ)或(Ⅲ)的化合物与烯化氧的加合物[即(由脂肪酸得来的)单乙醇酰胺-氧化烯加合物以及(由脂肪酸得来的)二乙醇酰胺-氧化烯加合物]。加合时烯化氧的摩尔数可以是1~40,最好是2~20。此处,“加合1摩尔”意指:在由脂肪酸制得的单乙醇酰胺的情况下,是使1分子烯化氧与单乙醇酰胺分子中的羟基加合;在由脂肪酸制得的二乙醇酰胺的情况下,是使2分子烯化氧与二乙醇酰胺分子中的两个羟基加合。烯化氧宜采用环氧乙烷。

上述N-酰基肌氨酸、由脂肪酸得来的单乙醇酰胺、由脂肪酸得来的二乙醇酰胺、由脂肪酸得来的单乙醇酰胺的烯化氧加合物、由脂肪酸得来的二乙醇酰胺的烯化氧加合物中的两种或两种以上可以混合使用;这些化合物中的一种或多种还可以与另外加入的上述脂肪酸酯混合使用。对100份(重)的载体而言,这些具有酰胺键的化合物的用量可以是30份(重)或30份(重)以下,较好是0.01~30份(重),最好是0.5~10份(重);所用含酰胺键的化合物可以是单一化合物,也可以是几种含酰胺键化合物的混合物。

由于加了上述吸收剂,尼古兰地(盐)经皮吸收更快。在制剂总重量中,对于100份(重)载体而言,吸收剂比为100份(重)或少于100份(重),最好是1~100份(重)。如果超过100份(重),与载体的相容性会降低,贴剂的粘性也会下降。

本发明药剂是贴剂时,所用支持物可以用于载体的底层表面上;此外,对所用柔性材料并无特殊限制,只要这些材料足够柔软,在贴剂使用时不会在皮肤表面上引起不舒适的生理感觉即可。例如可使用各种膜、片料、无纺布、布等;这些材料是用聚烯烃、聚氨基甲酸酯、聚乙烯醇、聚偏二氯乙烯、聚酰胺、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、橡胶等制成的。

本发明药剂可以用例如下述方法制得。首先,用球磨机、水磨机(jet mill)等预先将粉碎的或固体的尼古兰地(盐)磨成具有所需粒

度的尼古兰地(盐)。然后把载体溶解在溶剂中，此溶剂对尼古兰地(盐)来说是不良溶剂，而对载体而言则是优良溶剂。再把已准备好的具有上述所需粒度的尼古兰地(盐)均匀分散于所得溶液中。要选择适合于预期目的(用于贴剂还是软膏)的载体。制作贴剂时，可将所得悬浮液涂在支持物上面，然后干燥，形成一层粘性物。另一种贴剂制法是，将上述悬浮液涂在适宜的隔离纸(separating paper)上，在隔离纸上干燥后，把形成的粘层粘贴在上述支持物上。软膏可以用混合法制得，即把上述具有所需粒度的尼古兰地(盐)颗粒物直接与载体混合，需要时还同时与其它组份象吸收剂相混合；软膏也可用其它方法制得，例如可以将上述悬浮液中的几乎全部溶剂除去的方法，等等。

含有分散于载体中的尼古兰地(盐)晶体的贴剂例如可按下列法制得，即把一种完全溶解了尼古兰地(盐)、载体等的溶液涂在支持物上，然后除去溶剂。但此法有一些缺点。例如，尼古兰地(盐)会从粘性物中大面积地析出到粘合层表面，从而降低了粘合层的粘性；由于会逐渐析出尼古兰地(盐)大晶体，因而使尼古兰地(盐)的吸收减少，等等。

在所有上述使用尼古兰地(盐)精细粉末的方法中，取决于尼古兰地(盐)的制备条件，尼古兰地(盐)细颗粒在贮藏时会互相粘着，而且在分散液中这些颗粒也会互相粘着，这些现象是不希望有的。为了克服这一不足，下面是可取的制法方法。例如首先可将尼古兰地(盐)溶于合适的优良溶剂中。优良溶剂可采用四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿等。尼古兰地(盐)浓度约为1-40%(重)。接着，将上面提到的载体溶于对尼古兰地(盐)是不良溶剂而对该载体是优良溶剂的溶剂中。这样的溶剂可采用正己烷、环己烷、正戊烷、环戊烷、正庚烷、环庚烷、甲苯、氟利昂等。载体浓度约为5-50%(重)。将一百份(重)载体溶液与0.5-150份(重)上述尼古兰地(盐)溶液混合并搅拌，则从溶液中析出尼古兰地(盐)精

细结晶。析出的尼古兰地(盐)的平均粒度依赖于尼古兰地(盐)的浓度、溶剂种类、温度等因素,但通常为2-30微米。当要制备贴剂时,可将此尼古兰地(盐)悬浮液涂到上述支持物上,然后干燥,除去几乎全部溶剂(上述优良溶剂和不良溶剂)。用这种方法,所得贴剂的载体层中有很细的尼古兰地(盐)精细结晶。如果将上述悬浮液涂到合适的隔离纸上,然后干燥,再将形成的载体层贴到上述支持物上,也可制得贴剂。通过除去溶剂从而浓缩上述尼古兰地(盐)悬浮液可制得软膏。所得尼古兰地(盐)的粒度不低于2微米,通常是2-50微米,较好是4-30微米。

根据上述制备方法,在制备过程中析出的尼古兰地(盐)一般存在于溶剂中,并可均匀分散在整个载体中。因此,可以获得这样一种含有尼古兰地(盐)的药物制剂:其中尼古兰地(盐)的粒度均匀,而且尼古兰地(盐)在载体中的分布也是均匀的。使用这种药物制剂有下述优点:其中的尼古兰地(盐)稳定,不分解,并且由于大部分尼古兰地(盐)以细颗粒形式均匀分散在药物制剂中,因此,尼古兰地(盐)能以固定速率通过皮肤有效地吸收。通过这些方法,则省去了粉末尼古兰地(盐)的筛分步骤。

实施例1.1

硅橡胶	100份(重)
尼古兰地(平均粒度:12微米)	3份(重)

将3份(重)悬浮在环己烷中的尼古兰地加到200份(重)的50%(重)的硅橡胶(商品名: Silascon 355, 药物粘合剂; Dow Corning Corp.) 氟利昂溶液中。混合物在溶解器中搅拌,得到其中尼古兰地几乎完全均匀分散的悬浮液。然后将悬浮液涂到聚对苯二甲酸乙酯隔离衬垫(

release liner) 上并使干燥后它的厚度为100微米, 得到粘性层。再把该粘性层贴到聚乙烯薄膜支持物上, 得到贴剂。在该贴剂的粘性层中含有均匀分散的尼古兰地, 尼古兰地平均粒度是12微米。尼古兰地的含量是0.29毫克/平方厘米。把该贴剂放在铝盒中, 再放入干燥剂, 然后将该盒封闭并在50℃储存一星期。测定该贴剂中尼古兰地的量并计算残留尼古兰地的百分比。将大小为3厘米×3厘米的新制成的上述贴剂贴在老鼠背上,(上面的毛已经剃去), 然后保持48小时; 此后计算尼古兰地在血液中的浓度对时间作图所得曲线下的面积, 即AUC₄₈(毫微克·小时/毫升)。结果见表1。实施例1.1-1.8 和对比例1.1-1.3 中都进行同样的测定, 结果也见表1。

实施例1.2

S I S	25份(重)
聚异戊二烯橡胶	25份(重)
萘烯树脂	50份(重)
尼古兰地(平均粒度:5.6微米)	3份(重)

用含25份(重) S I S、25份(重) 聚异戊二烯橡胶和50份(重) 萘烯树脂的载体代替硅橡胶。该载体溶于环己烷, 所得溶液中载体浓度为20%(重)。除了用该溶液代替溶剂溶液外, 其它步骤同实施例1.1 一样。得到的贴剂含有平均粒度为5.6微米的尼古兰地, 尼古兰地均匀分散在粘性层中, 尼古兰地的含量为0.29毫克/平方厘米。

实施例1.3

S I S	25份(重)
聚异戊二烯橡胶	25份(重)
萜烯树脂	50份(重)
尼古兰地(平均粒度: 25微米)	3份(重)

除了尼古兰地粒度为25微米外, 其它条件和步骤与实施例1.2 一样。制得的贴剂含有平均粒度为25微米, 并且均匀分散在整个粘性层中的尼古兰地, 尼古兰地含量为0.29毫克/平方厘米。

实施例1.4

S I S	25份(重)
聚异戊二烯橡胶	25份(重)
萜烯树脂	50份(重)
尼古兰地(平均粒度: 35微米)	3份(重)

除了尼古兰地粒度为35微米外, 其它条件和步骤与实施例1.2 一样。制得的贴剂含有平均粒度为35微米, 并且均匀分散在整个粘性层中的尼古兰地, 其含量为0.29毫克/平方厘米。

实施例1.5

1,4-顺聚丁二烯	55份(重)
天然橡胶	15份(重)
萜烯树脂	30份(重)
尼古兰地(平均粒度:12微米)	3份(重)

用含55份(重)1,4-顺-聚丁二烯、15份(重)天然橡胶和30份(重)萜烯树脂的载体代替硅橡胶使用。该载体溶于环己烷,所得溶液中载体浓度为20%(重)。除了用该溶液代替氟利昂溶液外,其它步骤同实施例1.1。制得的贴剂含有平均粒度为12微米并均匀分散在整个粘性层中的尼古兰地,其含量为0.29毫克/平方厘米。

实施例1.6

1,4-顺聚丁二烯	55份(重)
天然橡胶	15份(重)
萜烯树脂	30份(重)
尼古兰地(平均粒度:4.3微米)	3份(重)

除了尼古兰地粒度为4.3微米外,其它条件和步骤与实施例1.5一样。制得的贴剂含有平均粒度为4.3微米,并均匀分散在整个粘性层中的尼古兰地,其含量为0.29毫克/平方厘米。

实施例1.7

1,4-顺-丁二烯	55份(重)
天然橡胶	15份(重)
萜烯树脂	30份(重)
尼古兰地(平均粒度:27微米)	3份(重)

除了尼古兰地(平均粒度为27微米外,其它条件和步骤与实施例1.5。制得的贴剂含有平均粒度27微米并均匀分散在整个粘性层中的尼古兰地,其含量为0.29毫克/平方厘米。

对比例1.1

S 1 S	15份(重)
聚异戊二烯橡胶	25份(重)
萜烯树脂	55份(重)
尼古兰地(平均粒度:1.5微米)	3份(重)

除了尼古兰地平均粒度为1.5微米外,其它条件和步骤同实施例1.2。制得的贴剂含有平均粒度为1.5微米,并均匀分散在整个粘性层中的尼古兰地,其含量为0.29毫克/平方厘米。

对比例1,2

聚丙烯酸丁酯 (polybutyl acrylate)	100 份(重)
尼古兰地(平均粒度:12 微米)	3 份(重)

除了用聚丙烯酸丁酯代替硅橡胶并将其制成20% (重)的乙酸乙酯溶液外,重复实施例1.1 中的步骤。制得的贴剂含溶解在整个粘性层中的尼古兰地,尼古兰地含量为0.29毫克/平方厘米。

实施例1.8

1,4-顺-聚丁二烯	55份(重)
天然橡胶	15份(重)
萜烯树脂	30份(重)
尼古兰地富马酸盐(平均粒度:13微米)	7.75份(重)

除了用7.75份(重)尼古兰地富马酸盐(平均粒度:13 微米)代替尼古兰地外,其它步骤同实施例1.5。所得贴剂含均匀分散在整个粘性层且平均粒度13微米的尼古兰地,尼古兰地含量为0.464 毫克/平方厘米。

对比例1.3

1,4-顺-聚丁二烯	55份(重)
天然橡胶	15份(重)
萜烯树脂	30份(重)
尼古兰地富马酸盐(平均粒度:1.5微米)	7.75份(重)

除了尼古兰地富马酸盐平均粒度为 1.5微米外, 其它条件和步骤同实施例1.8。所得贴剂含均匀溶解在整个粘性层中且平均粒度为 1.5微米的尼古兰地富马酸盐, 尼古兰地含量为0.464 毫克/ 平方厘米。

表 1

	残留的尼古兰地 (盐)(%)(50℃×1 星期)	AUC ₄₈ (毫微克·小时/ 毫升)
实施例1.1	85.3	795
实施例1.2	66.2	891
实施例1.3	86.2	632
实施例1.4	90.5	387
实施例1.5	87.1	867
实施例1.6	83.2	926
实施例1.7	60.1	922
对比例1.1	1.2	924
对比例1.2	0.8	851
实施例1.8	99.7	1022

实施例1.9

硅橡胶	100 份(重)
尼古兰地	3 份(重)
水杨酸	3 份(重)

将溶于75份(重)四氢呋喃中的3份(重)尼古兰地和分散于环己烷中的3份(重)水杨酸加到200份(重)50%(重)的硅橡胶(商品名:硅橡胶355,药物粘合剂; Dow Corning Corp)氟利昂溶液中。混合物在溶解器中搅拌生成药物(即尼古兰地、尼古兰地杨酸盐、水杨酸)几乎完全均匀分散的悬浮液。将该悬浮液涂到的聚对苯二甲酸乙酯的隔离衬垫上并使在干燥后得到厚度为100微米的粘合层。再将该粘性层贴到聚乙烯薄膜支持物上,从而制成贴剂。这种贴剂的粘性层含均匀分布且平均粒度为13微米的药物。尼古兰地含量为0.283毫克/平方厘米。对这种贴剂进行同实施例1.1一样的测定,但该贴剂的储存期是3星期。结果见表2。实施例1.10至1.14和对比例1.4和1.5进行同样的测定,结果也见表2。

实施例1.10

S I S	25份(重)
聚异戊二烯橡胶	25份(重)
萜烯树脂	50份(重)
尼古兰地	3份(重)
草酸	3份(重)

载体含有25份(重) S I S、25份(重) 聚异戊二烯橡胶、50份(重) 萜烯树脂。将溶于75份(重) 四氢呋喃(THF)的尼古兰地和悬浮在环己烷中的草酸加到20%(重)上述载体的环己烷溶液中,在溶解器中搅拌混合物。得到其中药物(即尼古兰地、尼古兰地草酸盐和草酸)几乎完全均匀分散的悬浮液。用这种悬浮液,采用实施例1.9步骤作贴剂。该贴剂的粘性层中药物均匀分布且药物平均粒度为4.1微米。尼古兰地含量为0.283毫克/平方厘米。

实施例1.11

S I S	25份(重)
聚异戊二烯橡胶	25份(重)
萜烯树脂	50份(重)
尼古兰地(平均粒度:38微米)	3份(重)
草酸	3份(重)

除了用尼古兰地的环己烷悬浮液代替其四氢呋喃溶液和用草酸的四氢呋喃溶液代替草酸的环己烷悬浮液外，其它步骤同实施例1.9。制得的贴剂含有平均粒度为36微米且分散在贴剂中的药物(尼古兰地、尼古兰地草酸盐和草酸),贴剂中尼古兰地量为0.283 毫克/ 平方厘米。

实施例1.12

S I S	25份(重)
聚异戊二烯橡胶	25份(重)
萜烯树脂	50份(重)
尼古兰地(平均粒度:24 微米)	3份(重)
草酸	3份(重)

除了尼古兰地平均粒度为24微米外，其它条件和步骤同实施例1.11。制得的贴剂含有平均粒度为22微米且均匀分散在整个粘性层的药物(尼古兰地，尼古兰地草酸盐和草酸),尼古兰地含量为0.283 毫克/ 平方厘米。

实施例1.13

1,4-顺- 聚丁二烯	55份(重)
天然橡胶	15份(重)
萜烯树脂	30份(重)
尼古兰地	3份(重)
富马酸	3份(重)

载体含55份(重)1,4-顺-聚丁二烯、15份(重)天然橡胶、30份萜烯树脂。将尼古兰地的四氢呋喃75份(重)溶液和富马酸的环己烷悬浮液加到20%(重)的上述载体的环己烷溶液中,混合物在溶解器中搅拌。在制得的悬浮液中,药物颗粒(即尼古兰地、尼古兰地富马酸盐、富马酸)几乎完全均匀分散。用这种悬浮液,按照实施例1.9步骤制备贴剂。该贴剂的粘性层中药物分散很均匀,药物平均粒度是12微米。贴剂中尼古兰地含量为0.283毫克/平方厘米。

实施例1.14

1,4-顺-聚丁二烯	55份(重)
天然橡胶	15份(重)
萜烯树脂	30份(重)
尼古兰地	3份(重)
富马酸	3份(重)

除了用环己烷:四氢呋喃(1:1)混合物溶解载体外,其它步骤与实施例1.13相同。所得贴剂中平均粒度为4.2微米的药物微粒均匀分散在整个粘性层中,其中尼古兰地量为0.283毫克/平方厘米。

对比例1.4

聚丙烯酸丁酯	100份(重)
尼古兰地	3份(重)
水杨酸	3份(重)

除了用20%（重）的聚丙烯酸丁酯的乙酸乙酯溶液代替硅橡胶的氟利昂溶液外，本例步骤同实施例1.9。所得贴剂中药物分散在整个粘性层中，其中尼古兰地含量为0.283 毫克/ 平方厘米。

对比例1.5

1,4-顺- 聚丁二烯	55份（重）
天然橡胶	15份（重）
萜烯树脂	30份（重）
尼古兰地	3份（重）
富马酸	3份（重）

除了用四氢呋喃溶解载体外，本例步骤同实施例1.13。所得贴剂中平均粒度为1.7 微米的药物微粒均匀分散在整个粘性层之内，尼古兰地含量为0.283 毫克/ 平方厘米。

表 2

	残留量(%) (50°C × 1 星期)	AUC ₄₈ (毫微克·小时/毫升)
实施例1.9	99.4	731
实施例1.10	91.5	851
实施例1.11	99.3	381
实施例1.12	99.1	607
实施例1.13	99.7	893
实施例1.14	96.8	1002
对比例1.4	2.1	893
对比例1.5	3.2	1000

实施例2.1(软膏)

尼古兰地	2份(重)
1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮(AZONE)	5份(重)
聚乙烯复合软膏	93份(重)

将2份(重)尼古兰地和5份(重)AZONE一起放入混合一研器机内,并在真空下逐渐加入聚乙烯复合软膏的条件下混合,直到获得一种均匀软膏。软膏中尼古兰地的平均粒度为2微米。

制得的软膏放进气密塑料容器中,在50°C放置2星期。放置后,分析

软膏中尼古兰地的量，计算残留量。另外将所制备的软膏均匀地涂到老鼠背部4 ×4 平方厘米区域，上面的毛已用剃刀除去。48小时后计算血液中尼古兰地的浓度对时间作图所得曲线下的面积，即 AUC_{48} (以毫微毫·小时/毫升表示)。求出 $AUC_{48} \times [\% \text{ 残留值}/100]$ 的值，该值称为“稳定性参数”。结果见表3。在实施例2.2 和2.3、对比例2.1 至2.3 中进行同样的测定，结果也见表3。

对比例2.1

除了用同样量的聚(氧乙烯)(9)月桂醚代替 A Z O N E 外，本例步骤同实施例2.1。

实施例2.2

尼古兰地富马酸盐	3.1 份(重)
A Z O N E	8 份(重)
聚乙烯复合软膏	88.9 份(重)

8 份(重) A Z O N E 和 3.1 份(重) 尼古兰地放进混合一研磨机中，然后在真空中及逐渐加入聚乙烯复合软膏条件下混合，制成均匀的软膏。软膏中尼古兰地平均粒度为30微米。

对比例2.2

除了用聚(氧乙烯)(6)脱水山梨(糖)醇油酸酯代替 A Z O N E 外，本例步骤同实施例2.2。

实施例2.3(软膏)

尼古兰地	2 份(重)
A Z O N E	5 份(重)
富马酸	2 份(重)
聚乙烯复合软膏	91份(重)

将2份(重)尼古兰地、5份(重)A Z O N E和2份(重)富马酸放入混合一研磨机中,并在真空中及逐渐加入聚乙烯复合软膏的条件下混合,制成一种均匀的软膏。软膏中药物(即尼古兰地、尼古兰地富马酸盐,富马酸)的平均粒度为15微米。

对比例2.3

除了用月桂酰二乙醇酰胺代替A Z O N E外,本例步骤同实施例2.3。

表 3

	残留量(%) (50°C × 2 星期)	AUC ₄₈ (毫微克·小时/毫升)	稳定性 参数
实施例2.1	63.0	23400	14742
对比例2.1	13.3	17200	2288
实施例2.2	92.2	26842	24748
对比例2.2	26.3	13310	3500
实施例2.3	90.6	24760	22433
对比例2.3	3.9	27918	1089

实施例2.4

聚乙烯基异丁基醚	70份(重)
聚乙烯基乙基醚	30份(重)
尼古兰地(平均粒度13微米)	5份(重)
A Z O N E	5.53份(重)

于浓度为15% 含70份(重)聚乙烯基异丁基醚(商品名 Lutonal ICI25, BASF Co.)和30份(重)聚乙烯基乙基醚(商品名 Lutonal A50, BASF Co.)混合物的环己烷溶液中,加入5份(重)尼古兰地的环己烷悬浮液和5.53份(重)AZONE。一溶解器中搅拌此混合物,得到一种尼古兰地大体均匀分散的悬浮液。将此悬浮液涂于聚对苯二甲酸乙酯隔离垫上,使其干燥后的厚度为100微米。把形成的粘合层面移于聚乙烯支持物上,得到一种贴剂。平均粒度为13微米的尼古兰地均匀分散于所得贴剂的粘合层中,每平方厘米贴剂中尼古兰地的量为0.45mg。

应用此种贴剂重复实例1.1中所述的试验步骤。其结果示于表4中。实例2.5和对此例2.4及2.5以同样的步骤进行。这些结果也示于表4中。

对比例2.4

除了用相同量的油酰肌氨酸代替AZONE外,试验步骤于实施例2.4一样。

实施例2.5

聚乙烯基异丁基醚	70份(重)
聚乙烯基乙基醚	30份(重)
尼古兰地富马酸盐	7.75份(重)
AZONE	5.53份(重)

除了用7.75份(重)的尼古兰地富马酸盐(平均粒度12微米代替5份(重)的尼古兰地外,试验步骤与实施例2.4一样。得到一种每平方厘米含0.44mg尼古兰地的贴剂。

对比例2.5

除了用相同量的月桂酰二乙醇胺代替AZONE外,试验步骤与实施例2.5相同。

表 4

	残留量(%) (50℃×1周)	AUC ₄₈ (ng.hr/ml)	稳定性 参数
实施例2.4	58.3	8870	5171
对比例2.4	1.2	9182	110
实施例2.5	90.7	7920	7183
对比例2.5	4.0	8497	340

从表3和表4可以看出,本发明的药物制剂的稳定参数值(药物稳定性指数)和AUC₄₈(药物吸收指数)都大。这些结果表明,本发明制剂中的药物[尼古兰地或其盐]的吸收性好,且该药物的稳定性也极好。

实施例3.1

1,4-顺-聚丁二烯	60份(重)
天然橡胶	20份(重)
萘烯树脂	20份(重)
尼古兰地	10份(重)
富马酸	10份(重)
十四烷酸异丙酯	53.7份(重)
N-月桂酰肌氨酸	5.37份(重)

由80份(重) 1,4-顺-聚丁二烯, 20份(重) 天然橡胶和20份(重) 萘烯树脂组成载体材料。以15% 浓度(重量) 将此载体材料溶解于环己烷中。向100 份(重) 聚合物组分的溶液中加入10份(重) 尼古兰地的四氢呋喃溶液, 10份(重) 富马酸, 5.37份(重) N-月桂酰肌氨酸(一种吸收剂) 和53.7份(重) 十四烷酸异丙酯(一种吸收剂和稳定剂)。在溶解器中搅拌此混合物, 得到一种含有药物(尼古兰地, 尼古兰地富马酸盐和富马酸) 的均匀悬浮液。将此悬浮液涂到聚苯二甲酸乙酯隔离垫上, 使其干后的厚度为100 微米。将形成的粘合层面移于聚乙烯膜支持物上得到一种贴剂形式的药物制剂。此贴剂有一个粘合层, 粘合层中含有7 微米粒度的药粒。并且每平方厘米贴剂的尼古兰地含量为0.56mg。

使用此种贴剂, 按实施例1.1 同样的步骤试验药物残留量和AUC, 并计算稳定参数。这些结果示于表5 中。在对比例3.1 和3.2 中进行同样的试验, 其结果也示于表5 中。

对比例3.1

除了不加N-月桂酰肌氨酸(一种吸收剂)外,试验步骤与实施例3.1相同。

对比例3.2

除了不加十四烷酸异丙酯和N-月桂酰肌氨酸外,试验步骤与实施例3.1相同。

表 5

	吸收剂	AUC ₄₈	残留量 (%)	稳定参数
实施例3.1	十四烷酸异丙酯+ N-月桂酰肌氨酸	9125	95.2	8687
对比例3.1	十四烷酸异丙酯	1850	99.2	1835
对比例3.2	————	1205	97.2	1171

实施例3.2 (软膏)

尼古兰地	5份(重)
棕榈酸异丙酯	25份(重)
月桂酰二乙醇胺	2.5份(重)
聚乙烯复合软膏	67.5份(重)

在一个混合研磨机中加5份(重)尼古兰地, 25份(重)棕榈酸异丙酯和2.5份(重)月桂酰二乙醇胺, 并在真空中与逐渐加入的67.5份(重)聚乙烯复合软膏均匀混合, 得到一种软膏。在此软膏中尼古兰地的平均粒度为17微米, 并且这些尼古兰地颗粒均匀分散。

用此软膏重复实施例2.1的试验步骤, 测定其残留药量和 AUC_{48} , 并计算其稳定参数。软膏的贮存时间为1周。结果示于表6中。对比例3.3和3.5是按同样的步骤进行。这些结果也示于表6中。

对比例3.3 (软膏)

除了不加棕榈酸异丙酯(一种吸收剂和稳定剂)外, 试验步骤与实施例3.2相同。

对比例3.4

除了不加月桂酰二乙醇胺(一种吸收剂)外, 试验步骤与实施例3.2相同。

对比例3.5

除了不加棕榈酸异丙酯和月桂酰二乙醇胺外，试验步骤与实施例3.2相同。

表 6

	吸收剂	AUC ₄₈	残留量 (%)	稳定参数
实施例3.2	棕榈酸异丙酯+ 月桂酰二乙醇胺	22180	79.2	17522
对比例3.3	月桂酰二乙醇胺	20300	8.2	1665
对比例3.4	棕榈酸异丙酯	2300	87.2	2006
对比例3.5	———	2020	85.2	1721

实施例3.3

聚乙烯基异丁基醚	70份(重)
聚乙烯基乙基醚	30份(重)
尼古兰地草酸盐	15份(重)
十四烷酸异丙酯	30份(重)
月桂酰二乙醇胺	3份(重)

制备浓度为15% (重量) 含70份(重) 聚乙烯基异丁基醚(商品名 Lutonal IC125, BASF Co.) 和30份(重) 聚乙烯基乙基醚(商品名 Lutonal A50, BASF Co.) 混合物的环己烷溶液。向每100份(重) 聚合物组份的此溶液中加入15份(重) 尼古兰地草酸盐的四氢呋喃溶液, 3份(重) 月桂酰二乙醇胺(一种吸收剂) 和30份(重) 十四烷酸异丙酯(一种吸收剂和稳定剂)。在溶解器中搅拌此混合物, 得到一种药物均匀分散的悬浮液。将此悬浮液涂于一个聚对苯二甲酸乙酯隔离垫上, 使其干燥后的厚度为100微米。所形成的粘合层面移于一个聚乙烯膜载体上得到一种贴剂形式的药物制剂。此贴剂有一粘合层, 粘合层中含有均匀分散的粒度为11微米的尼古兰地草酸盐。用这种贴剂按实施例1.1同样的试验步骤测定其药物残留量和 AUC_{40} , 并计算稳定参数。这些结果示于表7中。在对此例3.6至3.8中进行同样的测定, 所得结果也示于表7中。

对比例3.6

除了不加十四烷酸异丙酯(一种吸收剂和稳定剂)外, 试验步骤与实施例3.3相同。

对比例3.7

试验步骤与实施例3.3相同, 不过, 不加月桂酰二乙醇胺(一种吸收剂)。

对比例3.8

试验步骤与实施例3.3相同, 不过, 不加十四烷酸异丙酯和月桂酰二乙醇胺。

表 7

	吸收剂	AUC ₄₈	残留量 (%)	稳定参数
实施例3.3	十四烷酸异丙酯+ 月桂酰二乙醇胺	9540	92.1	8786
对比例3.6	月桂酰二乙醇胺	8870	18.3	1623
对比例3.7	十四烷酸异丙酯	1750	99.4	1739
对比例3.8	———	1150	96.8	1113

实施例4

1.4-顺-聚丁二烯	55份(重)
天然橡胶	15份(重)
萜烯树脂	30份(重)
尼古兰地	3份(重)

载体由55份(重) 1,4-顺-聚丁二烯, 15份(重) 天然橡胶和30份(重) 萜烯树脂组成。以20% (重量) 浓度将此载体溶解于环己烷中。加含3份(重) 尼古兰地的75份(重) 四氢呋喃溶液于所得溶液中, 在溶解器中搅拌此混合物使尼古兰地颗粒沉淀出。在所得悬浮液中, 尼古兰地细粒大体是均匀分散的。将此悬浮液涂于聚对苯二甲酸乙酯隔离垫上, 使其干后的厚度为100微米。整体干燥后形成一个粘合层。将粘合层面移于聚乙烯膜支持物上, 得到一种贴剂型的药物制剂。此贴剂形式的药物制剂有一个粘合层, 粘合层中含有均匀分散于其中的平均粒度为14微米的尼古兰地, 每平方厘米贴剂中尼古兰地含量为0.29mg。

为了测定此贴剂的药物残留量和 AUC_{48} , 重复实施例1.1 的试验步骤, 并计算其稳定参数。药物残留量为90.2%, AUC_{48} 约为873 毫微克小时/毫升。

当然, 不能离本发明的范围和精神, 熟悉该技术领域的人可以进行各种改进。因此, 并不是要用权利要求范围来限制说明书, 而权利要求是本发明的所有可取得专利的新颖性特征, 包括熟悉本发明技术领域的人作同等物看待的所有特征。