

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 9/70

A61K 47/10

[12]发明说明书

[21] ZL 专利号 95191791.9

[45]授权公告日 2000 年 11 月 1 日

[11]授权公告号 CN 1057906C

[22]申请日 1995.12.23 [24]颁证日 2000.8.12

[21]申请号 95191791.9

[30]优先权

[32]1994.12.24 [33]KR [31]94-36654

[32]1995.12.21 [33]KR [31]95-53707

[86]国际申请 PCT/KR95/00171 1995.12.23

[87]国际公布 WO96/19976 英 1996.7.4

[85]进入国家阶段日期 1996.8.26

[73]专利权人 株式会社太平洋

地址 韩国汉城

共同专利权人 株式会社太平洋制药

[72]发明人 金正铸 裴友弦 李裕彻 崔良圭

[56]参考文献

EP0622075A 1994.11.2 A61K9/70

审查员 闻 雷

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 周中崎

权利要求书 1 页 说明书 14 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 经皮肤给药的药膏

[57]摘要

公开了一种粘在患者皮肤上的经皮肤用药的膏药，它含有一个防水的支持层；一个衬垫；和一个位于二者之间的有 2 到 5 个粘性层的多层片，每个上面所说的粘性层含有一种活性组分，一种粘性树脂和一种穿透增强剂，这里的每个粘性层不含水分并具有不同的吸水力，在与皮肤接触的最低层具有最低的吸水力，在与支持层接触的最高层具有最高的吸水力，并且上面所说的穿透增强剂是 己二醇，其用量为占重量的 0.5% 到 40%。本发明的膏药含有作为穿透增强剂的己二醇，该增强剂能有效地增强活性组份穿透皮肤的能力，并且使用安全。

ISSN 1000-8427 4

权 利 要 求 书

1. 一种粘在患者皮肤上的经皮肤用药的膏药，它含有支持层；衬垫；位于二者之间的有2到5个粘性层的多层片，每个上面所说的粘性层含有活性组分、丙烯酸系树脂和穿透增强剂，其中所述活性组分选自酮洛芬、双氯芬酸、吲哚美辛、氟比洛芬、吡罗昔康和酮咯酸、雌二醇、泼尼松龙、硝苯啶、丁丙诺啡、黄体酮、酮替芬、睾酮、二硝酸异山梨醇酯、硝化甘油和尼古丁，其中每个粘性层不含水分但具有不同的吸水力，在与皮肤接触的最低层具有最低的吸水力，在与支持层接触的最高层具有最高的吸水力，并且所述穿透增强剂是己二醇，其用量为0.5%到40%重量。

2. 根据权利要求1中的膏药，其中所说的粘性层还含有选自以下的物质作为补充的穿透增强剂，这组物质包括N，N-二羟乙基月桂酰胺，聚氧亚乙基油烯醚、聚氧亚乙基月桂醚、单月桂酸乙二醇酯，单月桂酸丙二醇酯和单月桂酸脱水山梨糖醇酯。

3. 一种粘在患者皮肤上的经皮肤用药的膏药，它含有支持层；衬垫；和位于二者之间的有2到5个粘性层的多层片，每个上面所说的粘性层含有活性组分、丙烯酸系树脂和穿透增强剂，其中所述活性组分选自酮洛芬、双氯芬酸、吲哚美辛、氟比洛芬、吡罗昔康和酮咯酸、雌二醇、泼尼松龙、硝苯啶、丁丙诺啡、黄体酮、酮替芬、睾酮、二硝酸异山梨醇酯、硝化甘油和尼古丁，其中每个粘性层不含水分但具有不同的吸水力，在与皮肤接触的最低层具有最高的吸水力，在与支持层接触的最高层具有最低的吸水力，并且所述穿透增强剂是己二醇，其用量为0.5%到40%重量。

说 明 书

经皮肤给药的药膏

发明背景

1. 本发明的范围

本发明涉及一种经过皮肤或粘膜连续传递一定量油溶性药物的药膏。更具体地，本发明涉及一种通过皮肤作用的膏药，一种具有 2 个或更多活性粘性层的多层片，每个上面所说的粘性层含有药物和一种粘性树脂，其中所说的粘性层不含水分，有不同的吸水力，主要是含己二醇作为穿透增强剂。

2. 现有技术的描述

最近药物传输系统的发展，特别是经皮肤用药的对药品工业领域的发展作出了贡献。发展药物传输系统的主要目的是为了提高用药的效率，安全性以及容易使用。经皮肤用药的方法比传统的口服用药具有很多优点。例如，对于口服用药的情况，很大一部分药物在到达目标部位显示出功效之前在肝脏内经新陈代谢被分解（“首先通过效应”）。还有，口服用药有另外一些问题，例如在活体内吸收不连续，在短的生命期内对药物的频繁服用。除了这些之外，还有对于不经肠道进入体内用药的情况，例如注射，诸如注射部位的疼痛或可能引起感染的缺点，都已经有过报导。为了避免由这些口服或不经过肠道进入体内用药引发的问题，对经皮肤的传递系统已经进行了积极的研究，并取得很大进展。经皮肤的传递系统药物的代表性例子有硝化甘油，雌二醇，莨菪胺，氯压定，尼古丁等。

经皮肤的传递系统具有使用简单，活性药物可以被连续吸收到活体内，一经发现有不良反应就能停用等优点。但是，它也有缺点，即不能很容易通过皮肤传递有效数量的活性组分或药物。

因此，为了在预定时间内通过预定量的活性组分，来达到在活体内满意的药物活性，有人建议增加经皮肤的传递系统的粘性层中活性组分

的浓度。但是，这种尝试有一个局限，因为同病原体和有毒物质的侵入一样，人类皮肤对活性组分的通过成为一个屏障，而且，活性组分的通过是一个限速步骤。

另一种增强活性组分通过的途径是增加传递系统与皮肤接触的表面积。但是，这种途径也有缺点，即经皮肤的传递系统以乳剂，软膏，或涂霜的形式制备，会污染衣物，以膏药的形式制备，则会造成因尺寸的增加致使生产费用增加；而且涂药膏的表面移动不便，或者膏药对皮肤的粘性不好。

还有，对于经皮肤的传递系统，还可能会引起副作用，例如在用药的皮肤部位上有红斑或水肿。这对于有慢性和多发疾病的患者来说，就是一个更严重的问题。对于这种情况，由药物引起的初级的刺激和致敏作用，对经皮肤的传递系统的应用就成为一个主要限制因素。事实上，大约 20 - 30 % 的已商品化的产品对皮肤都有副作用。

为了避免这些与传统的经皮肤的传递系统伴随的问题，需要一种小型化的系统，增加系统的灵活性，及加强药物进入皮肤的吸收。

依照这些情况，本专利申请对于经皮肤的用药方法发展了一种膏药的改进结构。该结构适合于油溶性药物的经皮肤的传递，能长时间维持其活性，并且减少对皮肤的刺激以及提高药膏对皮肤的粘性（USSN 08/186, 925，于 1994 年 1 月 27 日申请）。USSN 08/186, 925 公开了一个经皮肤用药的膏药，这种膏药包含一个防水的支持层；一个衬垫；还有在二者之间的有 2 到 5 个粘性层的多层片，每个上面所说的粘性层含有油溶性药物、粘性树脂和穿透增强剂，这里的每个粘性层不含水分，并且具有不同的吸水力，在与皮肤接触的最低层具有最低的吸水力，与支持层接触的最上层具有最高的吸水力。

通过组成一个膏药的粘性层形式，该膏药含有药物，是多层片的形式，每个层具有不同的吸水力，当含在与皮肤接触的最低层中的药物穿透进入皮肤时，含在上端层的药物就迁移到最低层，此时从皮肤挥发出来的水分与可溶于水的物质迁移到上端层去，因此最低层中的药物含量可以被稳定地控制。

因此，就可以实现在一段长的时间内，释放恒定数量的药物。而且，

从皮肤挥发出来进入最低层的水分迁移到上端层中，从而可以有效地防止膏药对皮肤粘性的减弱或对皮肤的刺激。

基于此种类型结构，本发明的发明人研究了药物穿透进入皮肤的不同穿透增强剂和增强剂物化性质（例如亲水性和疏水性）对其与其加入的粘性层中其它组分的混溶性方面的影响。

在 USSN 08/186, 925 中公开的经皮肤用药的膏药使用了丙烯酸树脂作为粘性树脂，并且通过改变丙烯酸单体的数量来控制每个粘性层上的吸水力药物的溶解性。因此，对于这种多层片类型的膏药，穿透增强剂最重要的前提条件是：不管各粘性层中丙烯酸单体组成有何不同，要有能够把药物稳定地穿透过皮肤或每个粘性层的能力，以及与丙烯酸树脂有良好的混溶性。

本发明的发明人从高级脂肪酸、脂肪醇、醇、二醇、表面活性剂、脂肪酸酯、甘油和脂肪酸酯中选择了不同的穿透增强剂，并研究了它们在具有不同丙烯酸单体组成（因而会使吸水力不同）的丙烯酸类胶粘剂中的穿透增强能力和它们与丙烯酸树脂类胶粘剂的混溶性。结果发现己二醇在很宽的丙烯酸单体组成范围内具有最有效的穿透增强能力和良好的混溶性。而且对于表面活性类型的穿透增强剂，疏水性表面活性剂，如聚氧亚乙基二醇醚或聚氧亚乙基油烯醚，比亲水性试剂具有更好的穿透增强活性。

发明概述

因此，本发明的一个目的就是提供一种经皮肤用药的膏药，这种经皮肤用药的膏药包含有支持层，衬垫和位于二者之间的有 2 到 5 个粘性层的多层片，每个上面所说的粘性层含有适宜的穿透增强剂，这种穿透增强剂在具有不同吸水力的丙烯酸胶粘剂中具有稳定良好的穿透增强能力和混溶性，而且对人的皮肤很安全。

根据本发明的第一个方面，提供一种贴于患者皮肤上经皮肤用药的膏药，这种经皮肤用药的膏药包含支持层；衬垫；和位于二者之间的有 2 到 5 个粘性层的多层片，每个上面所说的粘性层含有油溶性药物、粘性树脂和穿透增强剂，这里的每个粘性层不含水分并具有不同的吸水力，在与皮肤接触的最低层具有最低的吸水力，在与支持层接

触的最上层具有最高的吸水力，并且上面所说的穿透增强剂是己二醇时，其用量为占重量的 0.5%到 40%。

附图说明

本发明将参考下面的附图进行更详细的描述：

图 1 是根据本发明的膏药的截面图，它有一种多层片结构，该结构包括一个支持层（1），一个上端粘性层（2），一个低端粘性层（3）和一个衬垫层（4）。

发明详述

当根据本发明的第一个方面的膏药用于皮肤时，从皮肤挥发出来的水分迁移到与皮肤接触的最低粘性层中，该层中含有吸水性物质。然后，水分从最低层迁入到上端层中，以致于药物在上端层中的溶解度降低，此时最低层中的药物迁移进入皮肤。这样促使药物从上端层到低端层的迁移，因此与皮肤接触的最低层总是可以释放恒定数量的药物。而且，能有效地防止由于汗液或皮肤分泌物的积累对皮肤的刺激和膏药粘性的降低。

根据本发明的其它方面，如果想在使用初期内使大量药物穿透皮肤中（“爆破效应”），那么就提供一种经皮肤用药的膏药，此种经皮肤用药的膏药包含有支持层；衬垫；以及位于二者之间的有 2 到 5 个粘性层的多层片，每个上面所说的粘性层含有油溶性药物，粘性树脂和穿透增强剂，其中每个粘性层不含水分并具有不同的吸水力，其中与皮肤接触的最低层具有最高的吸水力，与支持层接触的最上层具有最低的吸水力，而且，上面所说的穿透增强剂是己二醇，其用量占重量的 0.5%到 40%。

当根据本发明第二个方面的膏药用于皮肤时，从皮肤挥发出来的水分被阻止迁移进入上端粘性层。因此，尽管通过选择一个具有适宜吸水力并且向其中加入药物至饱和的粘性层，大量药物或活性组分可以在刚刚把膏药贴在皮肤上后穿透进入皮肤，但当水分从皮肤中挥发进入最低粘性层，药物的溶解性降低直到水分挥发达到一个稳定的状态。在这个稳定的状态下，恒定数量的药物迁移进入皮肤。

根据本发明，己二醇被选作一种穿透增强剂，在不同的丙烯酸树脂

类粘性层中具有优良的药物穿透增强效应，而且具有良好的与丙烯酸树脂的混溶性，如下面所解释的那样。

为了获得增强药物穿透的协同效应，根据本发明的膏药的粘性层，还可以包含聚氧亚乙基月桂醚或疏水性表面活性剂。疏水性表面活性剂可以包括但并不限于此：N,N-二羟乙基月桂酰胺，聚氧亚乙基油烯醚，聚氧亚乙基月桂醚，单月桂酸乙二醇酯，单月桂酸丙二醇酯和单月桂酸脱水山梨糖醇酯。优选的是，其中氧化乙烯的摩尔数为2到10的聚氧亚乙基月桂醚，或者其中氧化乙烯的摩尔数为2到7的聚氧亚乙基油烯醚。

根据本发明，加入到粘性层中的药物或活性组分包括退热药，止痛药和消炎药，如布洛芬，吲哚美辛，酮洛芬，氟比洛芬，吡罗昔康，酮咯酸，双氯芬酸，甲芬那酸，水杨酸或可药用的它们的盐或衍生物；肾上腺皮质激素如地塞米松，氢化可的松，泼尼松龙，倍他米松，曲安奈德，氟轻松或可药用的它们的盐或衍生物； β -受体阻滞药如心得安，氨酰心安，心复宁，塞吗心安，氯甲苯心安，美多心安，心得舒，心得平，或可药用的它们的盐或衍生物；钙拮抗物如硝苯啶(nifedipine)，戊脉安，地尔硫草或可药用的它们的盐或衍生物；其它心血管的药物如氯压定，苯丁酯脯，哌唑嗪，硝化甘油，二硝酸异山梨醇酯；雌性激素如雌二醇，炔雌醇，黄体酮或可药用的它们的盐或衍生物；雄性激素如睾酮或可药用的它们的盐或衍生物；局部麻醉药如丁卡因，地布卡因，利多卡因或可药用的它们的盐或衍生物；抗组胺药如苯海拉明，马来酸苯海拉明，氯苯那敏，酮替芬或可药用的它们的盐或衍生物；合成麻醉药如丁丙诺啡，芬太尼，舒芬太尼胺或可药用的它们的盐或衍生物；支气管扩张药如舒喘宁或叔丁喘宁或Smoking cessation aids，如尼古丁。

活性组分并不局限于上面所说的那些例子，而且可以是任何美容的活性试剂，活性组分的用量并不限制在一个具体的范围内，根据药膏的目的和使用，应由那些本领域内的技术人员来决定，例如它可以在基于粘性层总重量的重量百分比1%到40%间变化。

根据本发明的药膏的多层片结构将在以下进行描述。

本发明的经皮肤用药的膏药由一个支持层；2-5个粘性层；和一

个可分的衬垫组成。

任何在本领域典型地使用的支持材料都可用来作为膏药的支持层。这样的支持材料的例子有聚对苯二甲酸乙二醇酯，聚氨基甲酸乙酯、聚氨基甲酸甲酯，聚丙烯，铝化聚乙烯或类似的物质，这些物质都是以单层或多层片的形式存在。另外，用透水材料压在一起的片层可以用作支持层，透水材料有如织物纤维，棉纤维或无纺纤维。

本发明中，含有活性组分或药物，乙二醇或类似物质作为穿透增强剂的粘性层具有 2 到 5 个层的多层片结构。每个层的厚度典型地是 2 到 150 μm ，优选的是 10 到 100 μm 。压片粘性层的总厚度典型的是 30 到 500 μm ，优选的是 50 到 200 μm 。

使用丙烯酸树脂作为粘性树脂来形成粘性层。因为很容易控制丙烯酸单体在丙烯酸树脂中的含量，从而可调整粘性层的吸水力，或药物在粘性层中的溶解性，所以使用丙烯酸树脂非常有利。

特别地，对于本发明，优选地用作粘性树脂的丙烯酸树脂有：例如， $\text{C}_4 - \text{C}_{18}$ 脂肪醇与（甲基）丙烯酸烷基酯的共聚物，或者有 $\text{C}_4 - \text{C}_{18}$ 烷基基团的（甲基）丙烯酸烷基酯与其它官能性单体的共聚物。

（甲基）丙烯酸共聚物的例子包括：丙烯酸丁酯，丙烯酸异丁酯，丙烯酸己酯，丙烯酸辛酯，丙烯酸 2 - 乙基己酯，丙烯酸异辛酯，丙烯酸癸酯，丙烯酸异癸酯，丙烯酸月桂酯，丙烯酸十八烷基酯，甲基丙烯酸甲酯，甲基丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸丁酯，甲基丙烯酸异丁酯，甲基丙烯酸 2 - 乙基己酯，甲基丙烯酸异辛酯，甲基丙烯酸癸酯，等等。其它一些官能性单体包括含羟基基团的单体，含羧基基团的单体，含酰胺基团的单体，含氨基基团的单体。含羟基基团单体的例子包括：（甲基）丙烯酸羟烷基酯，如（甲基）丙烯酸 2 - 羟基乙基，（甲基）丙烯酸羟丙酯以及类似的物质；含羧基基团单体的例子包括： $\alpha - \beta$ 不饱和羧酸，如丙烯酸，甲基丙烯酸以及类似的物质；马来酸单烷基酯，如马来酸丁酯以及类似的物质；马来酸；富马酸；巴豆酸以及类似的物质；无水马来酸。含酰胺基团单体的例子包括：烷基（甲基）丙烯酰胺，如丙烯酰胺，二甲基丙烯酰胺，二乙基丙烯酰胺以及类似的物质。烷基乙基甲基（甲基）丙烯酰胺，如丁氧基甲基丙烯酰胺，乙氧基甲基丙烯酰胺以

及类似的物质；二丙酮丙烯酰胺；乙烯基吡咯烷酮；氨基丙烯酸二甲酯。

另外，除了上述举例的单体外，还可使用乙酸乙烯酯，苯乙烯， α -甲基苯乙烯，乙烯氯，丙烯腈，乙烯，丙烯，丁二烯以及类似的物质。

当丙烯酸树脂用来为粘性层作为粘性树脂时，粘性层应含大于 50 % 的以（甲基）丙烯酸烷基酯形式存在的丙烯酸树脂。

还有，为达到增加或减小粘性层吸水力的目的，丙烯酸树脂应与亲水性单体，含羧基基团的单体，含酰胺基团的单体，含氨基基团的单体以及类似的物质共聚。

另外，粘性层的吸水力还可以通过向其中加入高吸水性树脂，多羟基化合物和吸水性无机物来调节。高吸水性树脂的例子包括粘多糖，如透明质酸，硫酸软骨素，硫酸皮肤素以及类似的物质；分子中具有大量亲水性基团的物质，如几丁质，几丁质衍生物，淀粉和羧甲基纤维素；以及高吸水性半合成或合成树脂，如聚丙烯酸聚合物，聚氧乙烯，聚乙烯醇和聚丙烯腈。为调节粘性的吸水力，向粘性层中加入吸水性无机物的例子有：硅石粉，沸石，陶瓷粉以及类似的物质。多羟基化合物的例子包括丙二醇，甘油，山梨醇以及类似的物质。

这些用来调节粘性层吸水力的物质的用量为占重量的 0.1-40 %，优选的是占重量的 1 - 20 %。

粘性层可以含有增粘剂，粘性试剂包括松香树脂，多萜树脂，石油树脂，萜酚树脂，但不仅限于此。

粘性层可以含有穿透增强剂，例如十二烷基亚砷，一或二甲基乙酰胺，N-羟基乙基交酯，高级脂肪酸酯，水杨酸，山梨醇，尿素，甘油，角鲨烯，角鲨烷，乙酰化的羊毛脂，月桂酸鲸蜡酯，橄榄油，蓖麻油，月桂酸，油酸，月桂醇，油醇，乙氧基十八烷醇，液体石蜡，凡士林，樟脑，脂肪酸甘油酯，脂肪酸一（或二）乙醇酰胺，乙二醇单乙基醚，聚氧乙烯烷基醚，聚氧乙烯烷基醚，聚氧丙烯烷基醚，丙二醇单（二）烷基酯，丙二醇单月桂酯，聚氧乙烯月桂醚，吡咯烷酮的衍生物以及类似的物质。穿透增强剂的用量为占重量的 0.1 % 到 40 %，优选的是占重量的 1 % 到 20 %。

可以向粘性层中加入不同的添加剂，例如，粘合剂如松香，多萜，

cumaroindene, 石油或萘酚树脂, 增塑剂如液体聚丁烯, 矿物油, 羊毛脂, 液体聚异戊二烯, 液体聚丙烯酸酯; 填料; 以及抗氧化剂。

还有, 为了提高根据本发明的膏药粘性层的粘合性, 它应含有粉末状有机聚合物, 如纤维素, 聚乙烯, 尼龙 6, 尼龙 12, 聚丙烯, 聚对苯二甲酸乙二醇酯, 藻酸, 透明质酸, 几丁质及它们的衍生物, 与/或无机物粉末, 如氧化锌, 氧化钙, 二氧化硅, 高岭土, 滑石或二氧化钛。这些物质的用量应占粘性层总重量的 0.1 - 30 %, 优选的是占总重量的 0.5 - 10 %。

优选实施方案

本发明将通过以下实例进行具体说明。但是, 这些实例仅仅提供用于达到说明的目的, 而并不能解释为限制本发明的应用范围, 这些应用范围将在所附权利要求书中恰当地描述。如果不另加说明, 实例中的份数或百分数都是基于重量的。

参考实施例 1

(A) 粘性树脂的制备 (1)

向装备有一个回流冷凝器和一个搅拌器的反应容器中加入 97.4 份丙烯酸 2 - 乙基己酯, 2.5 份甲基丙烯酸, 0.1 份聚二甲基丙烯酸乙二醇酯, 1.0 份过氧化苯甲酰和 100 份乙酸乙酯, 在氮气气氛下, 温度 60 °C 时搅拌进行聚合反应。

为调节聚合度, 在聚合反应期间, 向聚合混合物中逐渐加入 100 份乙酸乙酯。9 小时后, 当聚合度为 99.9 % 时, 反应结束。向得到的聚合物溶液中加入乙酸乙酯来调节固含量至大约 40 % 重量。最后得到丙烯酸乙基己酯, 甲基丙烯酸和聚二甲基丙烯酸乙二醇酯的共聚物, 它用来作为粘性树脂。

(B) 粘性树脂的制备 (2)

在与上述相同的条件下, 用 70 份丙烯酸 2 - 乙基己酯, 10 份丙烯酸, 1.0 份过氧化苯甲酰 (BPO) 和 20 份乙酸乙酯进行共聚反应。聚合度大于 99.9%。在搅拌条件下 (200rpm), 向聚合产品中加入乙酸铝, 得到可自固化的产品。向得到的聚合物溶液中加入乙酸乙酯来调节固含量至 40 % 重量。

最后，得到丙烯酸乙基己酯，甲基丙烯酸和乙酸乙烯酯的共聚物，它用来作为粘性树脂。

参考实施例 2：

低端粘性层的制备

向由上面步骤得到的粘性树脂（1）和（2），表 1 和 2 所示组成，的混合物中溶解酮洛芬，酮洛芬用量占混合物固含量的 15 %。得到的混合物涂在硅氧烷处理过的 PET 分隔衬套上。此时，以看干燥后涂层厚度是否为 50 μ m 的方式，调节混合物的用量。

表 1：低端粘性层的组成

编号	粘性 树脂 1	纤维素 *	二氧化 硅**	HG	PG	POEL	SML	吸水力 ***
1	85							1.5
2	75			10				1.9
3	75				10			1.9
4	75					10		1.9
5	75						10	1.9
6	70			10	5			2.1
7	70			10		5		2.1
8	70			10			5	2.1
9	70				10	5		2.1
10	70					10	5	2.0
11	72	3		10				2.5
12	72	3			10			2.5
13	72	3				10		2.5
14	72	3					10	2.5
15	69	3	3	10				3.1
16	69	3	3		10			3.1
17	69	3	3			10		3.1
18	69	3	3				10	3.1

*纤维素的直径为 $5 - 15 \mu m$

**二氧化硅的直径为 $3 - 5 \mu m$

HG = 己二醇

PG = 丙二醇

POEL = 聚氧乙烯月桂醚 (E.O. = 9 摩尔)

SML = 单月桂酸脱水山梨糖醇酯

***水分含量的定量测定。

从每个粘性层中切出一片 ($5 \times 5cm^2$)涂有聚乙烯薄膜至 $100 \mu m$ 厚的薄片, 浸入纯化的水中 1 分钟, 然后用色谱来定量测定粘性层中的水分含量。

表 2: 上端粘性层的组成

编号	粘性 树脂 2	HG	PG	POEL	SML	吸水力
19	85					3.2
20	75	10				3.6
21	75		10			3.6
22	75			10		3.6
23	75				10	3.6
24	70	10	5			3.8
25	70	10		5		3.8
26	70	10			5	3.8
27	70		10	5		3.8
28	70			10	5	3.7

实施例 1: 膏药 1 - 18 的制造

如表 2 中所示的上端粘性层 (2) 通过辗压粘在支持层上 (聚乙烯薄膜), 然后如表 1 中所示的低端粘性层 (3) 在其上面压成薄片来生产具有两个粘性层如表 3 中所示的层片结构的透皮给药的药膏。

实施例 2: 膏药的制造

依照实施例 1 中的程序，使用表 1 中的 NO.7 粘性层作为低端层，表 2 中的 NO.25 粘性层作为上端层，酮咯酸作为活性组分。就得到一个含酮咯酸并具有两个粘性层片结构的膏药。

实施例 3：膏药的制造

依照实施例 1 中的程序，使用表 1 中的 NO.8 粘性层作为低端层，表 2 中的 NO.26 作为上端粘性层，雌二醇作为活性组分，就得到一个含雌二醇并具有两个粘性层片结构的膏药。

实验实施例 1：经皮肤的穿透实验：

取一只体重约 350g 的雄性实验猪，用剃发刀除去腹部的毛。然后剪去一块腹部的皮肤，贮存在冰箱中（低于 - 20 ℃），需要时解冻后即可使用。

剥下来的皮肤置于 Franz 型扩散槽中部，皮肤的角质侧朝上，扩散槽下面的空间充有 0.05M 的磷酸盐缓冲溶液（PH7.4）。当缓冲溶液（接收器溶液）在 600rpm 下恒速搅拌时，如表 1 下所示的粘性层施用于这样的皮肤上。

在不同的时间间隔内，取一部分接收器溶液用于测试，并被补充与取出溶液相同量的新鲜缓冲溶液。从测试溶液中，酮洛芬的浓度由高压液相色谱（HPLC）测定。

〔 HPLC 的条件 〕

· 柱： C₁₈ μ Bondapak [Waters Chromatography, Inc., milton Massachusetts 01757 USA]

· 流动相： 55： 45v/v

甲醇混合物： 0.02M

磷酸盐缓冲液（ PH4.0 ）

· 流动速度： 1ml/min

· 检测器： 254nm 波长紫外线。

结果如表 3 下所示。

实验实施例 2：皮肤初级刺激测试（ Draize's 级别方法 ）

将与实施例 1 中描述的相同的方式制备的粘合剂切成 2.5cm² 大小，把分隔衬垫从其上除去后，粘合剂在健康志愿者的前臂上使

用 24 小时。

24 小时后，除掉粘合剂，30 分钟后，根据 Draize's 级别方法，观察并估计皮肤的初级刺激程度。

分数范围	评价
0.0 - 0.09	无刺激
0.1-0.50	最小的刺激
0.51-1.50	非常轻微的刺激
1.51-3.00	轻微刺激
3.01 - 5.00	有刺激
5.01-6.50	严重的刺激
6.51-8.00	非常严重的刺激

表 3：用于经皮肤穿透实验的膏药

膏药 编号	低端层+ 上端层	(1)穿过皮 肤的迁移 速度(μ g/cm ² /hr)	保留时间 (hr)	(2) 初级 刺激	动物编号 (1) (2)
1	1 + 19	17.5 $\pm$ 2.3	2.19 $\pm$ 0.31	0.48	5/10
2	2 + 20	34.2 $\pm$ 3.9	1.89 $\pm$ 0.46	0.82	6/10
3	3 + 21	33.8 $\pm$ 4.2	1.92 $\pm$ 0.43	0.63	6/10
4	4 + 22	28.9 $\pm$ 2.4	1.88 $\pm$ 0.55	0.75	6/10
5	5 + 23	29.3 $\pm$ 3.3	1.90 $\pm$ 0.51	0.70	6/10
6	6 + 24	42.6 $\pm$ 4.2	1.79 $\pm$ 0.34	1.32	6/10
7	7 + 25	45.2 $\pm$ 3.8	1.84 $\pm$ 0.57	1.45	6/10
8	8 + 26	44.8 $\pm$ 1.9	1.77 $\pm$ 0.73	1.25	6/10
9	9 + 27	38.7 $\pm$ 3.0	1.82 $\pm$ 0.45	1.07	6/10
10	10 + 28	36.2 $\pm$ 2.5	1.84 $\pm$ 0.67	1.39	6/10
11	11 + 20	32.2 $\pm$ 1.7	1.72 $\pm$ 0.47	0.72	5/10
12	12 + 21	24.2 $\pm$ 2.5	1.65 $\pm$ 0.25	0.51	5/10
13	13 + 22	21.2 $\pm$ 3.2	1.69 $\pm$ 0.36	0.46	5/10
14	14+23	20.5 $\pm$ 2.4	1.71 $\pm$ 0.70	0.61	5/10
15	15+20	30.8 $\pm$ 0.9	1.57 $\pm$ 0.52	0.88	5/10
16	16+21	20.4 $\pm$ 3.7	1.60 $\pm$ 0.63	0.57	5/10
17	17+22	19.1 $\pm$ 1.8	1.54 $\pm$ 0.37	0.48	5/10
18	18+23	18.2 $\pm$ 2.1	1.59 $\pm$ 0.74	0.43	5/10

注意)*1: 穿过皮肤的迁移速度是在使用膏药 24 小时后。

表 3 中的结果证明, 对于膏药的多层片结构, 己二醇是一种比丙二醇更合适的穿透增强剂, 而丙二醇是应用最广泛的穿透增强剂。

还有, 可以看出, 己二醇同其它穿透增强剂的结合, 在药物穿透皮肤的迁移上显示出了一种协同效应, 并且对活体很安全。

还有，甚至在低端粘性层水的保留值有所改变时，己二醇对增强药物的穿透具有稳定的影响。相反，当低端粘性层水的保留值改变时，丙二醇则对增强药物的穿透的影响降低。

图 1

