

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/70

A61K 31/325 A61P 25/28



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99802092.3

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1129427C

[22] 申请日 1999.1.8 [21] 申请号 99802092.3
[30] 优先权
[32] 1998.1.12 [33] GB [31] 9800526.7
[86] 国际申请 PCT/EP99/00078 1999.1.8
[87] 国际公布 WO99/34782 英 1999.7.15
[85] 进入国家阶段日期 2000.7.10
[71] 专利权人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
共同专利权人 LTS 勒曼治疗系统股份公司
[72] 发明人 B·阿斯马森 M·霍斯特曼
K·科普克 H·泰默森
审查员 刘 锋

[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 刘金辉

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 含抗氧剂的 TTS

[57] 摘要

一种药物组合物，含有游离碱或酸加成盐形式的(S)-N-乙基-3-[1-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-苯基-氨基甲酸酯和抗氧剂。所述药物组合物可使用经皮输送装置向患者输送。

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

1. 一种药物组合物, 含有 1-40%重量的游离碱或酸加成盐形式的 (S)-N-乙基-3-[1-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-苯基-氨基甲酸酯和 0.01-0.5%重量的抗氧剂。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中抗氧剂是生育酚或其酯、抗坏血酸、丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚或者没食子酸丙酯。

3. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中抗氧剂是 α -生育酚或棕榈酸抗坏血酸酯。

4. 根据权利要求 2 的药物组合物, 其中抗氧剂是生育酚且其存在量基于药物组合物重量为 0.1%重量。

5. 根据权利要求 1 的药物组合物, 含有

a) 20-40%重量的游离碱形式的 (S)-N-乙基-3-[1-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-苯基-氨基甲酸酯,

b) 10-30%重量的聚甲基丙烯酸酯,

c) 40-60%重量的丙烯酸酯共聚物, 和

d) 0.05-0.3%重量的 α -生育酚,

其中药物组合物的总重量为 100%。

6. 抗氧剂在稳定含化合物 (S)-N-乙基-3-[1-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基-苯基-氨基甲酸酯的药物组合物中的用途, 其中药物组合物包含 1-40%重量的所述化合物和 0.01-0.5%重量的抗氧剂。

7. 根据权利要求 6 的用途, 其中抗氧剂是生育酚或其酯、抗坏血酸、丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚或者没食子酸丙酯。

8. 根据权利要求6的用途, 其中抗氧化剂是 α -生育酚或棕榈酸抗坏血酸酯。

9. 根据权利要求7的用途, 其中抗氧化剂是生育酚且其存在量基于药物组合物重量为0.1%重量。

10. 一种经皮装置, 用于释放权利要求1定义的药物组合物。

11. 一种经皮装置, 包括权利要求1定义的药物组合物、对该药物组合物提供支持的背衬层、与该背衬层接触并使该药物组合物固定于背衬层的粘合剂和可释放性接触所述粘合剂的释放衬垫。

含抗氧剂的 TTS

技术领域

本发明涉及苯基氨基甲酸酯的全身给药，例如经皮给药的药物组合物。具体地说，本发明涉及如英国专利申请 GB 2203040 中公开的游离碱或酸加成盐形式的苯基氨基甲酸酯 - (S)-N-乙基-3-[1-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-苯基-氨基甲酸酯-(下文称之为化合物 A) 的药物组合物，该文献在本文引作参考。

背景技术

化合物 A 可用于抑制中枢神经系统中的乙酰胆碱酯酶，例如用于治疗阿尔茨海默氏病。

GB 2203040 的实施例 2 描述了贴剂形式的经皮组合物，其中将化合物 A 与两种聚合物和一种增塑剂混合形成一种粘稠的基质。将这种基质涂铺在箔上，然后切成贴剂形式。

通过彻底试验现已发现化合物 A 容易降解，尤其是在氧的存在下。尽管围绕化合物 A 形成了闭合性聚合物基质并且将其贮存在气密性包装中，还是发现了 GB 2203040 中描述的经皮组合物发生降解(可能通过氧化降解)。

发明内容

本申请人发现，现在可获得含化合物 A 的稳定药物组合物，如通过标准试验，如应力试验所示，该组合物在较长时间，例如 2 年内，化合物 A 不明显降解。

一方面，本发明提供含有游离碱或酸加成盐形式的化合物 A 和抗氧剂的药物组合物。

在应力稳定性试验中，本发明的药物组合物表现出降解副产物的减少。

本发明的药物组合物可含有高含量的化合物 A，例如 1% - 40% 重量，例如 10 - 35%，尤其是 20 - 35%，如 30%。

化合物 A 可存在于本领域已知的任何各种类型的药物稀释剂和载体中。稀释剂和载体可包含不影响本发明药物组合物稳定性的痕量游离基。

稀释剂或载体优选是一种或多种聚合物，更优选是一种或多种亲水性聚合物。在一个优选的实施方案中，载体稀释剂选自至少一种选自下列的聚合物：丙烯酸酯聚合物和聚甲基丙烯酸酯聚合物。聚合物优选具有的平均分子量为约 50,000 - 约 300,000 道尔顿，如 100,000 至 200,000 道尔顿。聚合物优选能够形成膜，由此与皮肤相容。

作为聚合物，尤其可提及丙烯酸酯共聚物，如丙烯酸丁酯、丙烯酸乙基己基酯和乙酸乙烯酯的共聚物。聚合物优选是交联的。优选的丙烯酸酯聚合物是从 National Starch and Chemical Company, Zutphen, Holland 得到的 Durotak 品牌的产品，如 Durotak 87-2353(下文称聚合物 A)、387-2051 或 387-2052(下文称聚合物 D)。

基于药物组合物的总重量，稀释剂或载体优选以至多 90%，更优选 70% 重量的量存在。

当聚合物是亲水性聚合物时，易于吸收水和使水，例如由皮肤产生的水分渗透，然而聚合物可以是不溶于水的。聚合物可溶胀并释放大药量药理活性物质，在 pH 4 - 7，优选皮肤 pH，如约 5.5 的皮肤表面和角质层之间产生高浓度梯度的药理活性物质。如果需要，这些聚合物可溶于有机溶剂。

适宜聚合物的实例包括聚丙烯酰胺和其共聚物、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、乙酸乙烯酯/乙烯醇共聚物、聚乙烯醇(PVA)和其衍生物、乙基纤维素及其他纤维素和淀粉衍生物。

亲水性聚丙烯酸酯是优选的聚合物。聚丙烯酸酯可以是取代的，例如甲基丙烯酸酯。它们可以是市售的丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物。其中的一些或所有酸基可以被酯化，例如被烷基(C_{1-10})，更优选被具有 1 - 4 个碳原子的烷基，例如甲基或乙基酯化。

市售的该类聚合物实例包括：

1) 包含烷基(C_{1-4})酯基的甲基丙烯酸酯聚合物。聚合物基质优选是丙烯酸酯聚合物和甲基丙烯酸酯聚合物的混合物，例如重量比为 5:1 - 1:1，如 4:1 - 2:1，如 3:1，例如甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的混合物。MW 20000，如 Röhm (德国 Darmstadt) 的 Plastoid B(下文称聚合物 B)。

2) 包含甲基和乙基中性酯基以及三甲基氨基乙基阳离子酯基的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的聚合物。可有氯离子存在。平均分子量 150000 道尔顿。粘度(20℃)，最高为 15 cP。折射率 1.380 - 1.385。密度 0.815 - 0.835 g/cm³。阳离子酯基与中性烷基的比例为 1:20，得到的碱数为每克聚合物 28.1mg KOH(购自 Röhm, 注册商标为 Eudragit RL 100); 或所述比例为 1:40，得到的碱数为每克聚合物 15.2mg KOH(也购自 Röhm, 注册商标为 Eudragit RS 100)。

3) 包含三甲基氨基乙基阳离子酯基和其他中性(C₁₋₄)烷基酯基的甲基丙烯酸酯聚合物。可有氯离子存在。平均分子量 150,000。粘度(20℃)为 10 cP。折射率 1.38。密度 0.815。碱数为每克聚合物 180mg KOH(也购自 Röhm, 注册商标为 Eudragit E 100, 下文称之为聚合物 C)。

如果需要, 药物组合物可含有其他添加剂, 例如增塑剂和/或软化剂, 优选皮肤相容性表面活性剂, 例如用以给药物组合物提供柔韧性, 和/或部分或全部溶解化合物 A。

添加剂的实例包括:

1) 聚氧乙烯脂肪醇醚。醇可以是 C₁₂₋₁₈ 的醇。HLB 值可以为 10 - 18。优选的实例是聚氧乙烯-(10)油基醚。适宜的醚具有的粘度(25℃)为约 100 cP, 固化点为约 16℃, HLB 值为 12.4 并且酸数最大为 1.0(购自德国 Atlas Chemie 的注册商标为 Brij 97 的产品)。

2) 聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯。脂肪酸可以是, 例如 C₁₂₋₁₈ 的脂肪酸。HLB 值可以是例如 10 - 18。优选的实例是聚氧乙烯-(20)脱水山梨醇单油酸酯, 例如购自德国 Atlas Chemie 的 Tween 80(注册商标)。

3) 聚氧乙烯-(5-40)硬脂酸酯, 如购自德国 Atlas Chemie 的 Myrj(注册商标)。

4) 聚氧乙烯二醇脂肪醇醚, 例如聚乙二醇-(6-25)鲸蜡基醚、甘油聚乙氧基麻醇酸酯、甘油聚乙二醇硬脂酸酯(注册商标为 Cremophor, 购自德国 BASF)。

5) MW 为 200 - 600 道尔顿, 如 300 或 400 道尔顿的聚氧乙烯二醇。

6) 具有至少一个羟基的聚(2-7)乙二醇甘油醚与脂族(C₆₋₂₂)羧酸的酯, 例

如聚乙二醇-(7)甘油可可油酸酯(cocoate), 如注册商标 Cetiol HE, 购自德国 Henkel.

7) 己二酸低级烷基酯, 例如己二酸二正丁基酯和己二酸二异丙基酯。

8) 甘油聚乙二醇蓖麻醇酸酯, 如 35 摩尔环氧乙烷和蓖麻油的产物, 例如注册商标为 Cremophor EL, 购自德国 BASF.

9) 三醋精-(1, 2, 3)。

10) 脂肪酸, 如 C_{12-18} 脂肪酸。

11) 脂肪醇, 如 C_{12-18} 脂肪醇。

所需添加剂的量和种类取决于多种因素, 例如表面活性剂的 HLB 值和所需药物的柔韧性。添加剂的量不会显著影响聚丙烯酸酯成膜的能力。通常, 表面活性剂与聚合物的重量比可以为约 1:10-5:1, 如 1:10-1:3。

但优选不存在这类添加剂, 或者仅存在基于药物组合物总重量低于 1 % 重量的这类添加剂。

药物组合物可含有皮肤渗透促进剂, 如 1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮(月桂氮革酮)和 N,N-二乙基-间-甲苯甲酰胺(DEET)。

皮肤渗透促进剂, 和/或添加剂存在的量和种类取决于多种因素。皮肤渗透促进剂与亲水性聚合物的重量比通常为约 1:1-1:10。表面活性剂和/或皮肤渗透促进剂的量可优选为药物组合物的约 3-50%, 优选 20-40% 重量。

但优选不存在这类添加剂或者仅存在基于药物组合物重量低于 1 % 的这类添加剂。

如果需要, 药物组合物可含有疏水性弹性体, 如合成树脂。这类树脂是硬膏剂领域中常用的。适宜的树脂可包括非溶胀性丙烯酸酯树脂。如果需要, 它们可以是粘性的。聚合物, 如亲水性聚合物与树脂的重量比可以是 1:0.5-1:10。树脂可含有改性剂、填充剂, 如软化点为约 50-100℃ 的物质。这类填充剂可以具有粘性或软化特性。这类填充剂的实例可包括树脂酸、树脂酸的甘油酯和邻苯二甲酸酯。

本发明的优选药物组合物包括

a) 20-40% 重量的游离碱形式的化合物 A: (S)-N-乙基-3-[1-(二甲氨

基) 乙基]-N-甲基-苯基-氨基甲酸酯,

- b) 10 - 30 % 重量的聚甲基丙烯酸酯,
- c) 40 - 60 % 重量的丙烯酸酯共聚物, 和
- d) 0.05 - 0.3 % 重量的 α -生育酚。

其中药物组合物的总重量为 100 %。

另一方面, 本发明提供抗氧化剂稳定含化合物 A 的药物组合物的用途。

在本申请人发现本发明的组合物中必需存在抗氧化剂之前, 一直都认为该组合物中抗氧化剂的存在是非必需的。

本申请人发现, 当抗氧化剂选自生育酚和其酯(如生育酚乙酸酯)、棕榈酸抗坏血酸酯、抗坏血酸、丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚或没食子酸丙酯, 优选 α -生育酚或棕榈酸抗坏血酸酯时, 出人意料地获得了有效的稳定作用。抗氧化剂的存在量通常为药物组合物总重量的约 0.01 - 约 0.5 %, 如 0.05 - 0.20 %, 如 0.15 %, 更优选 0.1 % 重量。

按照类似于下文实施例 1 描述的方式生产的含 0.1% 生育酚的本发明药物组合物在 60℃ 的 2 个月应力试验中仅显示出 1.3 % 的降解产物, 与之相比不含生育酚的相应组合物显示出 4.46 % 的降解产物。按照类似于下文实施例 1 描述的方式得到的含 0.15% 生育酚的本发明药物组合物在 40℃ 和 75% 室内湿度下的 3 个月应力试验中仅显示出 0.25 % 的降解产物, 与之相比不含生育酚的组合物显示出 1.09 % 的降解产物。

本发明的药物组合物优选经皮施用。

另一方面, 本发明提供一种施用化合物 A 的经皮装置, 该装置包括含化合物 A 的药物组合物、支持该药物组合物的背衬层、使该药物组合物固定于背衬层的粘合剂和可释放性接触所述粘合剂的释放衬垫。

药物组合物可方便地包含在一独立的薄层中, 该层的上下表面可涂敷粘合剂层, 粘合剂层的表面又提供接触背衬层和释放衬垫的表面。

包含在独立薄层中的药物组合物可在聚合物基质中含有化合物 A 和其他赋形剂, 聚合物基质由上述的稀释剂或载体提供。如果需要, 可将化合物 A 均匀分散或溶于所述聚合物基质中。

或者, 经皮装置可以具有一种更简单的结构, 其中含有药物组合物

的聚合物基质另外还含有粘合剂。在这类简单的结构中，不需要上述的粘合剂层来分别固定背衬层和可释放性固定释放衬垫，因为含化合物 A 的聚合物基质是自粘的。

经皮装置中药物组合物层的厚度可以为 20 - 100 μm ，更优选 60 - 100 μm 。

背衬层优选由聚对苯二甲酸乙二醇酯 PET 箔制成。背衬层应足够厚以抵抗长时间贮存可能产生的和使用者的皮肤运动产生的褶皱。背衬层的厚度一般为约 10 μm - 15 μm 。

在一个优选的实施方案中，背衬层是由前述的 PET 层和 EVA 层组成的双层，如 Scotch Pack 1012。

释放衬垫可以是一次性材料，用以在应用前保护药物组合物。释放衬垫通常由不可渗透化合物 A 的材料来生产且是粘性的。这种释放衬垫可容易地从粘合剂上剥下。优选的释放衬垫是由聚对苯二甲酸乙二醇酯 PET 箔制备的。释放衬垫，例如厚度约 50 - 250 μm ，例如 100 μm 的 PET 膜可应用在药物组合物上。

释放衬垫可以是聚硅氧烷涂敷的。所述涂层优选由本领域常用的任何氟代聚硅氧烷化合物形成，例如聚氟代烷基硅氧烷。

当用于使药物组合物固定在释放衬垫上的粘合剂本身不是聚硅氧烷粘合剂时，特别优选使用这类氟代聚硅氧烷涂层。

粘合剂可选自任何适于皮肤接触的粘合剂，并且优选是化合物 A 至少部分地溶于其中的粘合剂。粘合剂优选是压敏的接触型粘合剂。优选的粘合剂选自本领域已知的耐胺的聚硅氧烷压敏粘合剂，例如 Dow Corning Corporation 生产的 BIO-PSA 粘合剂类，尤其是 BIO-PSA Q7-4302。

在一种非常简单的经皮装置结构中，实际上粘合剂可以是聚合物基质的聚合物。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种经皮装置，包括背衬层、在聚合物基质中含化合物 A 的层、释放衬垫层以及用于使所述经皮装置可释放性地固定于患者皮肤上且设置在在聚合物基质中含化合物 A 的层和

释放衬垫之间的独立粘合材料层。

粘合材料优选是选自上述耐胺的聚硅氧烷压敏粘合剂的聚硅氧烷粘合剂。

所述另一实施方案的经皮装置一般包括：

- a) 聚甲基丙烯酸酯背衬层，
- b) 包含在丙烯酸酯共聚物中的游离碱形式的化合物 A，
- c) BIO-PSA Q7-4302 聚硅氧烷粘合剂层，
- d) 释放衬垫。

本发明的经皮装置一般可采用简单的方式生产。溶剂蒸发方法可用于所述组合物。由此可将药物组合物的所有成分混合在溶剂，例如丙酮、乙酸乙酯或己烷中，并浇于可用作背衬层或释放衬垫的基质上。

上述经皮装置可方便地形成连续的片材，然后在使用前切割成任意所需尺寸或形状的贴剂。然而，如此形成的贴剂会使该层压体含药物组合物的层暴露在贴剂外缘处的大气中。

然而在另一个实施方案中，提供了形成的贴剂在贮存或应用期间药物组合物不暴露在大气中的经皮装置。这类贴剂还降低了化合物 A 受氧化影响的可能性。经皮装置可包括，例如连续的背衬层、连续的释放衬垫和位于这两层之间的独立部分中的药物组合物部分，使背衬层成形为使粘合剂可将其可释放性地固定于释放衬垫，以将所述药物组合物密封在由背衬层内表面和释放衬垫的内表面界定的袋中。该实施方案通常称为盖型贴剂 (cover patch)。

上文描述的袋优选用粘合剂填充，以完全包封独立的药物组合物部分。粘合剂优选是上文描述的聚硅氧烷压敏粘合剂。

上文描述的所有经皮装置的一个任选特征是它们在药物组合物和释放衬垫之间包括一层粘合剂。其主要作用是固定释放衬垫而与装置的其余部分接触，以便在使用前保护药物组合物。然而，如果粘合剂是聚硅氧烷粘合剂，则该层另外还可作为可使化合物 A 以控制速率通过进入患者皮肤的膜。不希望受限于特定的理论，认为在贮存期间，均匀分散在聚合物基质中的化合物 A 基本上没有迁移进入聚硅氧烷粘合剂层的趋势。

因此，化合物 A 在聚硅氧烷层中的浓度较低。但在使用中，被治疗者的皮肤与聚硅氧烷层相比，对化合物 A 显示出高得多的亲和性，聚硅氧烷层中起始低浓度的化合物 A 进入被治疗者的皮肤。聚硅氧烷层出人意料地防止了被治疗者应用该装置时突然接受高剂量的化合物 A，相反地，促进了被治疗者中浓度的逐渐增高。

盖型贴剂经皮装置可方便地形成连续片材或带材，在使用前沿着划分各装置的易分割区切割或撕开形成贴剂，但这类装置也可以独立的贴剂形式提供。

本发明的经皮装置通常具有，例如约为 1 - 约 80 平方厘米，优选约 10 平方厘米的与皮肤有效接触的药物组合物面积且可以约每 1 - 7 天，优选 1 - 3 天一次的间隔应用。含 36 毫克化合物 A 的大至 80 平方厘米的本发明贴剂中 36 毫克游离碱形式的剂量可被良好地耐受，其中有 12 毫克被吸收。化合物 A 可，例如以约 10 平方厘米的贴剂中 8 毫克的剂量给药，每天一次。该贴剂可应用于，例如腹部、大腿、耳后或者肩部或上臂。

任选地形成经皮装置形式的本发明药物组合物可用于含化合物 A 的已知组合物适用的相同适应症。化合物 A 的确切施用量取决于多种因素，例如组合物的药物释放特性、体外和体内试验中观测的药物渗透率、所需作用时间、化合物 A 的形式以及皮肤与经皮组合物接触面积的大小和该单元固定于机体的部位。可通过常规生物利用度试验，比较将本发明组合物中的化合物 A 施用于完整皮肤后活性物质的血液水平与口服施用治疗有效量的该化合物后观测的化合物 A 的血液水平，确定组合物的量和，例如面积等。

起始剂量为 1.5 毫克，每天口服两次；然后在两周内该剂量增至 3 毫克，每天两次口服化合物 A 被良好耐受。较高的剂量也是可能的，例如每天两次，每次 4.5 毫克；甚至每天两次，每次 6 毫克。对经皮装置而言，耐受性看起来甚至更好，其中在 24 小时内吸收 24 毫克。

实施例

下列实施例说明本发明。

实施例 1

制备由下列成分组成(以重量计)的组合物

	(I)	(II)
化合物 A	30%	30%
聚合物	20%(A)	20%(D)
甲基丙烯酸酯	49.85%(B)	49.85%(C)
α -生育酚	0.15%	0.15%

将各成分加到乙酸乙酯中并混合,得到粘稠基质。将该基质涂铺在100 μ m的透明PET箔上形成60 μ m厚的膜。将15 μ m厚的PET箔释放衬垫应用在该干燥的基质上。将该贴剂切割面积为10、20、30或40平方厘米的贴剂。

在应用于皮肤之前,去掉衬垫。

本发明的组合物和装置提供了贮存稳定的系统。在室温贮存长达6个月后,测得的降解不明显。

实施例 2

按照实施例 1,用棕榈酸抗坏血酸酯代替 α -生育酚制备组合物。在室温贮存至少4个月后,测得的降解产物量不明显。

实施例 3

按照实施例 1,用棕榈酸抗坏血酸酯和 α -生育酚的混合物代替单独的 α -生育酚制备组合物。在室温贮存至少4个月后,测得的降解产物量不明显。