

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/70

A61K 47/12 A61K 47/06

A61P 31/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00806148.3

[45] 授权公告日 2004 年 7 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1159002C

[22] 申请日 2000.4.7 [21] 申请号 00806148.3

[30] 优先权

[32] 1999.4.13 [33] JP [31] 104828/1999

[86] 国际申请 PCT/JP2000/002266 2000.4.7

[87] 国际公布 WO2000/061120 日 2000.10.19

[85] 进入国家阶段日期 2001.10.12

[71] 专利权人 久光制药株式会社

地址 日本佐贺

[72] 发明人 栗田尚数 立石哲郎 铃木达明

肥后成人

审查员 王 宏

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 王维玉 丁业平

权利要求书 1 页 说明书 18 页 附图 8 页

[54] 发明名称 经皮吸收型制剂

[57] 摘要

用于经皮吸收的制剂，其含有溶于液体成分中的一种基础药物或其盐，并增强了皮肤吸收性，且对施用部位的皮肤是安全的。该经皮吸收的制剂优选为贴剂，其含有一种基础药物或其盐、一种有机酸或其盐以及一种溶解度参数为 $7 - 13 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 的液体成分，并具有优良的药物皮肤透过性。

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

5 1. 实质上不含水的经皮吸收的制剂，其包含除了利多卡因之外的游离碱性药物、游离有机酸以及溶解度参数值为 $7-13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 的液体成分。

2. 权利要求 1 的实质上不含水的经皮吸收的制剂，其中所述有机酸包含至少一种 C_{2-10} 的羧酸。

10 3. 权利要求 1 的实质上不含水的经皮吸收的制剂，其中所述的有机酸为醋酸。

15 4. 权利要求 1 的实质上不含水的经皮吸收的制剂，其中所述的非水液体成分为液体石蜡、肉豆蔻酸异丙酯、克罗米能、甘油三乙酸酯、油酸、油醇、柠檬酸三乙酯、硅油、丙二醇、焦性硫代癸烷或癸二酸二乙酯的一种或多种。

5. 权利要求 1~4 的任一项的实质上不含水的经皮吸收的制剂，其中所述的经皮吸收的制剂为贴剂。

20 6. 权利要求 5 的实质上不含水的经皮吸收的制剂，其中所述的碱性药物为奥昔布宁或芬太尼。

25 7. 一种增加含有碱性药物或其盐的经皮吸收的制剂的皮肤透过性的方法，其特征在于所述制剂含有除利多卡因之外的游离碱性药物、游离有机酸和溶解度参数值为 $7-13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 的液体成分。

30 8. 含有碱性药物或其盐并增加皮肤透过性的经皮吸收的制剂的制造方法，其特征在于所述制剂含有除利多卡因之外的游离碱性药物、游离有机酸和溶解度参数值为 $7-13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 的液体成分。

经皮吸收型制剂

5 技术领域

本发明涉及经皮吸收的制剂，该制剂含有碱性药物或其盐、有机酸或其盐以及溶解度参数值在 $7\sim 13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 范围的液体成分，且具有优良的药物皮肤透过性。

10 现有技术

关于给药的方法已知有口服给药、直肠给药、皮内给药、静脉内给药等方法，其中广泛采用口服给药方法。但口服用药的缺点是吸收后获得第一通过效力，并在用药后表现出暂时的血液中药物浓度过高。而且，据报道口服用药还有很多副作用，如胃肠道障碍、呕吐和食欲不振。另外，近年来在老龄社会中吞咽能力下降的患者增加，临床上需要更容易服用的制剂。

因此，为解决上述口服给药的缺点，并获得使患者安全和反复服用更容易的制剂，经皮吸收的制剂的开发正在积极地进行，并将这些改进的产品投放市场。

但是上述经皮吸收制剂中药物的经皮吸收性还不够。此外由于很多药物的低经皮吸收性，使经皮吸收的制剂的开发产生困难，难以达到上述目的。即由于正常皮肤本来就具有抵抗外来物进入体内的功能，因此用于常规经皮吸收制剂的基础药剂不能使结合的活性药物成分经皮充分地吸收。

因此，需要一种发明，以提高通过皮肤角质层的药物经皮吸收性，一般尝试所谓经皮吸收促进剂与基础药剂结合使用。例如，已经提出了低级烷酰胺吸收促进剂如二甲基乙酰胺与乙醇、异丙醇、棕榈酸异

丙酯的组合(美国专利 No.3,472,931); 2-吡咯烷酮和适当的油的组合或直链脂肪酸和醇酯的组合(美国专利 4,017,641); 以及低级醇和 C₇₋₂₀ 醇、C₅₋₃₀ 的脂环烃、C₁₉₋₂₆ 的脂肪族羧酸的醇酯、C₁₀₋₂₄ 的单或二醚或 C₁₁₋₁₅ 的酮和水的组合(JP-A-61-249934 号公报)。但是, 这些常规的吸收促进剂和吸收促进剂组合物对皮肤没有充分的安全性。另外, 含有碱性药物的盐状态的经皮吸收制剂, 其效果无法预料。

已报道的经皮用药的制剂的例子是如药物和有机酸的组合。例如, 已提出, 在天然橡胶粘合剂中组合戊酸倍他米松和有机酸得到的胶带(JP-B-63-45368); 在丙烯酸粘合剂中组合类固醇类消炎镇痛剂和有机酸得到的胶带(JP-B-7-47535); 在苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物中, 组合水杨酸甲酯作为活性成分、乳化剂、有机酸、增塑剂、粘合性树脂和水得到的糊剂(JP-B-3-31685)。但是, 上述使用有机酸的目的是改善稳定性, 改善溶解性和调节 pH。此外, 由于这些药物是酸性或中性的, 因此, 这些制剂的目的不是通过离子对的形成改善生理活性物质的皮肤透过性, 而这正是本发明使用有机酸的目的。

提高碱性生物活性物质的皮肤透过性的方式是已知的。例如, 已报道的有在丙烯酸粘合剂中组合柠檬酸和盐酸异丙肾上腺素得到的胶带(JP-A-63-79820), 和在丙烯酸粘合剂中组合有机酸和长春西汀得到的胶带(JP-A-5-25039)。但这些制剂仍存在如剥离时刺激性和药物释放治疗效果不充分等问题。

作为经皮用药制剂用于组合药物和有机酸的方式也有报道。例如, 已提出了在非类固醇类消炎镇痛剂中包含有机酸和甘醇的制剂(JP-A-62-181226), 和包含非类固醇类消炎镇痛剂的碱金属盐和游离状态的非类固醇类消炎镇痛剂以及强有机酸的贴剂(JP-B-7-47535)。这些发明涉及酸性药物, 而不涉及碱性药物。碱性药物或其盐、C₂₋₅ 醇、C₂₋₅ 有机酸和 C₁₆₋₂₀ 羧酸酯组合的例子是已知的, 但没有使用有机酸盐的报道。在 WO 96/16642 中, 揭示了具有包含有机酸盐的碱性药物盐的

贴剂，但没有公开有机酸盐增加碱性药物盐在比溶解度参数为 $7-13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 的液体成分中的溶解度这一事实。在这些已知的发明中，碱性药物以盐的形式溶解在液体成分中已达到药物经皮吸收的经皮吸收的制剂是未知的。

5

发明的公开

本发明的目的是解决上述在先技术的问题。因此，本发明提供经皮吸收型制剂，该制剂通过将碱性药物或其盐溶解在液体成分中提高药物经皮吸收且对用药部位的皮肤是安全的。

10

附图的简要说明

图 1 表示，作为碱性药物盐，盐酸奥昔布宁在各种液体成分中的溶解度。图中空白棒状图表示未加入有机酸盐，黑色棒状图表示加入本发明的有机酸盐。

15

图 2 表示，作为碱性药物盐，柠檬酸芬太尼在各种液体中的溶解度。图中空白棒状图表示未加入有机酸盐，黑色棒状图表示加入本发明的有机酸盐。

图 3 表示，作为碱性药物盐，富马酸酮替芬在各种液体中的溶解度。图中空白棒状图表示未加入有机酸盐，黑色棒状图表示加入本发明的有机酸盐。

20

图 4 表示，作为碱性药物盐，盐酸替托尼定在各种液体中的溶解度。图中空白棒状图表示未加入有机酸盐，黑色棒状图表示加入本发明的有机酸盐。

图 5 表示，作为碱性药物盐，盐酸尼卡地平在各种液体中的溶解度。图中空白棒状图表示未加入有机酸盐，黑色棒状图表示加入本发明的有机酸盐。附带条件是具有溶解度参数值在 $13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 以上的液体成分在比较例(比较例 5-D 或 5-F)中得到说明。

25

图 6 表示，作为碱性药物盐，盐酸替托尼定使用各种有机盐的贴剂的皮肤透过性图。图中黑圈是使用醋酸钠作为有机酸盐的情况(实施例 6-A)，黑方框是使用丙酸钠作为有机酸盐的情况(实施例 6-B)，黑

30

三角是使用辛酸钠作为有机酸盐的情况(实施例 6-C)，黑菱形是使用安息香酸钠作为有机酸盐的情况(实施例 6-D)，白圈是没有使用有机酸盐的比较例的情况(比较例 6)。

5 图 7 表示使用柠檬酸芬太尼作为碱性药物盐与醋酸钠的贴剂的皮肤透过性图，和使用芬太尼作为碱性药物(游离态)与醋酸的贴剂的皮肤透过性图。图中黑圈是使用柠檬酸芬太尼与醋酸钠的情况(实施例 7-A)，白圈是没有使用醋酸钠的比较例的情况(比较例 7-A)。另外图中黑方框是使用芬太尼与醋酸的情况(实施例 7-B)，白方框是没有使用醋酸的比较例的情况(比较例 7-B)。

10 图 8 表示使用盐酸奥昔布宁作为碱性药物盐与醋酸钠的贴剂的皮肤透过性图，和使用奥昔布宁作为碱性药物(游离态)与醋酸的贴剂的皮肤透过性图。图中黑圈是使用盐酸奥昔布宁与醋酸钠的情况(实施例 8-A)，白圈是没有使用醋酸钠的比较例的情况(比较例 8-A)。图中黑方框是使用奥昔布宁与醋酸的情况(实施例 8-B)，白方框是没有使用醋酸的比较例的情况(比较例 8-B)。

15 本发明的最佳实施方式

20 本发明者们为解决该课题进行了深入地研究，发现在含有盐型的碱性药物的贴剂中，当含有特定量的有机酸盐时，通过离子对的形成提高基础药剂成分在液体成分中的药物溶解度，并提高皮肤中的分配率，从而提高药物的皮肤透过性，且确保对用药部位皮肤的安全性，由此解决现有技术中存在的问题。并且，发现即使对碱性药物(游离态)，在含有碱性药物的贴剂中含有特定量有机酸(游离态)时，可通过离子对的形成提高药物的皮肤透过性。特别是，有机酸盐使用醋酸钠，有机酸使用醋酸时效果更好。并且，通过更深入的研究，发现液体成分的溶解度参数为 $7-13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 时，药物的溶解性增大，药物的经皮吸收性提高。

25 30 本发明的一个方面是提供含有碱性药物或其盐、有机酸或其盐以及溶解度参数值为 $7-13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 的液体成分的经皮吸收的制剂。详

细来讲，本发明的该方面是提供经皮吸收的制剂，该制剂含有碱性药物盐、有机酸盐以及溶解度参数值为 $7-13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 的液体成分的组合，或含有碱性药物(游离态)、有机酸(游离态)以及溶解度参数值 $7-13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 的液体成分的组合。

5

本发明的经皮吸收的制剂优选使用贴剂，更优选是实质上不含水的非水贴剂。

下面说明本发明的经皮吸收的制剂的组成和形式。

10

本发明经皮吸收的制剂中使用的药物盐不受限制，只要该药物盐为碱性药物盐，其在有机酸盐或无机酸盐存在下，在溶解度参数值为 $7-13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 的液体成分中的溶解度增大即可。药物实例是催眠镇静剂(盐酸氟安定和盐酸利马扎封)，解热消炎镇痛剂(酒石酸布托啡诺和柠檬酸 perixazole)，兴奋唤醒剂(盐酸去氧麻黄碱和盐酸哌醋甲酯等)，精神神经用剂(盐酸氯丙嗪，盐酸丙咪嗪，氟伏沙明马来酸盐，盐酸舍曲林等)，局部麻醉剂(盐酸利多卡因，盐酸普鲁卡因等)，泌尿器官用剂(盐酸奥昔布宁)，骨骼肌肉松弛剂(盐酸替托尼定，盐酸乙哌立松，甲磺酸哌二苯丙醇等)，自主神经用剂(氯化 calpronium，溴新斯的明等)，抗帕金森氏剂(培高利特甲磺酸盐，甲磺酸溴麦角环肽，盐酸苯海索，盐酸金刚烷胺等)，抗组胺剂(富马酸氯马斯汀，鞣酸苯海拉明等)，支气管扩张剂(盐酸妥洛特罗，盐酸丙卡特罗等)，强心剂(盐酸异丙肾上腺素，盐酸多巴胺等)，冠脉血管扩张剂(盐酸地尔硫草，盐酸维拉帕米等)，末梢血管扩张剂(柠檬酸烟胺乙酯(nicatamine citrate)，盐酸苄唑啉(trazoline hydrochloride)等)，循环器官用剂(盐酸氟桂利嗪，盐酸尼卡地平，盐酸比尼地平，盐酸 efonidipine 等)，抗心律不齐用剂(盐酸普萘洛尔，盐酸阿普洛尔等)，抗过敏剂(甲哌嗪庚酮富马酸盐，盐酸氮草斯汀等)，抗眩晕剂(甲磺酸甲氮乙吡啶，盐酸 diphenydol 等)，血清素受体拮抗止吐剂和麻醉镇痛剂(硫酸吗啡，柠檬酸芬太尼等)以及上述药物的药理学上可接受的酸加合盐。

25
30

另外，对药物的自由形式没有限定，为碱性药物形式，只要在有机酸或无机酸存在下，其在溶解度参数 $7-13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 的液体成分中的溶解度增大即可。这些药物包括上述药物的游离态。

5

另外，这些药剂可单独使用，也可与两种或多种药物结合使用，或以其无机盐或有机盐的任何形态的药物均可。这些药剂的结合量取决于药物的种类，对于经皮吸收的制剂，大约占总重量的 0.1-50 重量%。当本发明的经皮吸收的制剂为贴剂时，根据粘合层组合物总重量，考虑到药物作为贴剂的充分透过量 and 发红等对皮肤的刺激性，优选配制药物的量为 0.1-20 重量%。

10

本发明的经皮吸收的制剂中使用的有机酸或其盐的例子为脂肪族(单、二、三)羧酸(例如，醋酸，丙酸，异丁酸，己酸，辛酸，乳酸，马来酸，丙酮酸，草酸，琥珀酸，酒石酸，苹果酸等)，芳香族羧酸(例如，苯二酸，水杨酸，安息香酸，乙酰基水杨酸等)，烷基磺酸(例如，乙基磺酸，丙基磺酸，丁基磺酸，聚氧乙烯烷基醚磺酸等)，烷基磺酸衍生物(例如，N-2-羟基乙基-哌啶-N'-2-乙烷磺酸(以下称“HEPES”)等，胆酸衍生物(例如，脱氢胆酸等)，或及其水溶性无机盐类，其中优选 C_{2-10} 的羧酸或及其金属盐，特别优选醋酸钠或醋酸。这些有机酸或其盐可以是无水物，也可以是水合物，并且当经皮吸收的制剂为贴剂时，将有机酸或其盐用于疏水性粘合层中，优选无水物。

15

20

作为经皮吸收的制剂，考虑到充分的透过性和对皮肤的刺激性，根据经皮吸收的制剂组合物的总重量(经皮吸收的制剂为贴剂时，是粘合层)，这些有机酸或其盐的用量优选为 0.01-20 重量%，更优选为 0.1-15 重量%，最优选为 0.1-10 重量%。而且，优选碱性药物盐和有机酸盐的配比或碱性药物和有机酸的配比是 5/1 至 1/5(摩尔比)。

25

30

对本发明的液体成分没有特别的限制，只要是其作为亲油性指标

的溶解度参数值 δ 为 $7-13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$, 并在室温下为液态即可。溶解度参数可参照 Wiley 国际出版发行的《聚合物手册》(Polymer Handbook) 中记载的各种物质的溶解度参数, 或由 R.F.Fedors 的《聚合物工程和科学》(Polymer Engineering and Science)(第 14 卷, 第 2 期, 第 147-154 页, 1974)计算出。其中优选液体石蜡(溶解度参数 $\delta = 8.1$), 肉豆蔻酸异丙酯($\delta = 8.5$), 克罗米能($\delta = 9.9$), 甘油三乙酸酯($\delta = 10.2$), 油酸($\delta = 7.7$), 油醇($\delta = 8.1$), 柠檬酸三乙酯($\delta = 11.5$), 硅油($\delta = 7.4$), 丙二醇($\delta = 12.6$), 1-[2-(癸硫)乙基]氮杂环戊烷-2-酮(以下简称“焦性硫代癸烷”)($\delta = 9.6$)和癸二酸二乙酯($\delta = 9.3$), 而且可混合使用两种或多种以上化合物。另外, 碱性药物或其盐溶解在液体成分中时, 其和有机酸或其盐一起粉碎、搅拌或加热的过程是有效的。

所述液体成分可以总量的 3.0-70 重量%配制。

本发明的经皮吸收的制剂的粘合层可含有吸收促进剂, 而且该吸收促进剂可使用以往确认的具有皮肤吸收促进作用的任何化合物, 例如可举出, C_{6-20} 的脂肪酸, 脂肪醇, 脂肪酸酯或醚类, 芳香族有机酸, 芳香醇, 芳香族有机酸酯或醚(以上可以是饱和, 不饱和, 可以是环状、直链、支链), 还有乳酸酯类, 醋酸酯类, 单萜系列化合物, 倍半萜烯系列化合物, 艾松(Azone), 艾松(Azone)衍生物, 甘油脂肪酸酯类, 失水山梨糖醇脂肪酸酯类(span 系列), 聚山梨糖醇系列(Tween 系列), 脂肪酸聚乙二醇酯类, 聚氧乙烯氢化蓖麻油系列(HCO 系列), 脂肪酸蔗糖酯类等。

优选的具体例子是辛酸, 癸酸, 己酸, 月桂酸, 肉豆蔻酸, 棕榈酸, 硬脂酸, 油酸, 亚油酸, 亚麻酸, 月桂醇, 肉豆蔻醇, 油醇, 十六烷醇, 月桂酸甲酯, 肉豆蔻酸异丙酯, 肉豆蔻酸肉豆蔻酯, 肉豆蔻酸辛基十二醇酯, 棕榈酸十六醇酯, 水杨酸, 水杨酸甲酯, 水杨酸乙二醇酯, 肉桂酸, 肉桂酸甲酯, 甲酚, 乳酸十六醇酯, 醋酸乙酯, 醋酸丙酯, 香叶醇, 百里酚, 丁子香酚, 萜品醇, 1-薄荷醇, 冰片, d-柠

柠檬烯，异丁子香酚，异冰片，橙花醇，dl-樟脑，甘油单月桂酸酯，甘油单油酸酯，失水山梨糖醇单月桂酸酯，蔗糖单月桂酸酯，聚山梨糖醇 20，丙二醇，聚乙二醇单月桂酸酯，聚乙二醇单硬脂酸酯，HCO-60，焦性硫代癸烷。其中优选月桂醇，1-薄荷醇，丙二醇和焦性硫代癸烷。

5

考虑到经皮吸收的制剂的充分透过性和发红、浮肿等对皮肤的刺激性，根据经皮吸收的制剂的组成总重量(经皮吸收的制剂为贴剂时，是粘合层)，这些吸收促进剂的用量为 0.01-20 重量%，更优选 0.05-10 重量%，最优选 0.1-5 重量%。

10

本发明经皮吸收的制剂优选为贴剂，特别是当为贴剂时，优选不含水的非水经皮吸收的制剂。

15

贴剂粘合层的增塑剂优选使用石油系油类(例如，石蜡类加工油、环烷类加工油，芳香类加工油等)，角鲨烷，角鲨烯，植物系列油(例如，橄榄油，山茶油，蓖麻油，妥尔油，花生油)，硅油，二元酸酯(例如，邻苯二甲酸二丁酯，邻苯二甲酸二辛酯等)，液体橡胶(例如，聚丁烯，液体异戊二烯橡胶)，二乙二醇，聚乙二醇，水杨酸乙二醇酯，丙二醇，二丙二醇，甘油三乙酸酯，柠檬酸三乙酯，克罗米能和癸二酸二乙酯等。其中，特别优选液体石蜡，液体聚丁烯，水杨酸乙二醇酯，克罗米能和癸二酸二乙酯。

20

这些成分可两种或多种混合使用，但考虑到充分透过性和贴剂的充分凝集力，根据粘合层的总组成，增塑剂的使用量为 5-70 重量%，
25 优选 5-60 重量%，更优选 5-50 重量%。

25

在这些贴剂的粘合层中使用的亲油性疏水高分子的例子是苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物(以下简称 SIS)，异戊二烯橡胶，聚异丁烯(以下简称 PIB)，苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物(以下简称 SBS)，
30 苯乙烯-丁二烯橡胶(以下简称 SBR)，丙烯酸系列聚合物(丙烯酸 2-乙

30

基己酯，醋酸乙烯，丙烯酸甲酯，丙烯酸甲氧基乙酯和丙烯酸中至少两种的共聚体)。特别优选的是使用 SIS, PIB 或这两种聚合物与丙烯酸类聚合物的混合物。

- 5 考虑到粘合层的形成和充分的透过性，根据粘合层的总组成，这些疏水性高分子物质 SIS, PIB 的使用量为 5-60 重量%，优选 10-50 重量%，更优选 15-40 重量%。同样，丙烯酸类聚合物的使用量为 10-98 重量%，优选 20-98 重量%，更优选 30-98 重量%。
- 10 另外，在贴剂的粘合层中使用的粘合性树脂可为松香衍生物(例如，松香，松香的甘油酯，加氢松香，加氢松香的甘油酯，松香的季戊四醇酯等)，脂环族饱和烃树脂，脂肪族系列烃树脂，萜烯树脂，马来酸树脂等。特别优选的是加氢松香的甘油酯，脂环族饱和烃树脂，脂肪族系列烃树脂和萜烯树脂。
- 15 考虑到贴剂的充分粘合力 and 剥离时的皮肤刺激性，根据粘合层的总组成，这些粘合性树脂的使用量为 10-70 重量%，优选 15-60 重量%，更优选 20-50 重量%。
- 20 另外，根据需要，可使用抗氧化剂，填充剂，交联剂，防腐剂，紫外线吸收剂等。抗氧化剂可使用生育酚及其酯衍生物，抗坏血酸，抗坏血酸硬脂酯，去甲二氢愈仓木酸，二丁基羟基甲苯(BHT)，丁基羟基苯甲醚等。填充剂可使用碳酸钙，碳酸镁，硅酸盐(例如硅酸铝，硅酸镁等)，硅酸，硫酸钡，硫酸钙，锌酸钙，氧化锌，氧化钛等。交
- 25 联剂可使用氨基树脂，酚醛树脂，环氧树脂，醇酸树脂，不饱和聚酯等热硬化性树脂，异氰酸酯化合物，封端异氰酸酯化合物，有机系列交联剂，金属或金属化合物等无机系列交联剂。防腐剂可使用对羟基苯甲酸乙酯，对羟基苯甲酸丙酯，对羟基苯甲酸丁酯等。紫外线吸收剂可使用对氨基安息香酸衍生物，邻氨基苯甲酸衍生物，水杨酸衍生物，
- 30 香豆素衍生物，氨基酸系列化合物，咪唑啉衍生物，嘧啶衍生物，

二噁烷衍生物等。

5 根据贴剂粘合层的总组成重量，优选这些抗氧化剂，填充剂，交联剂，防腐剂，紫外线吸收剂的使用量为 10 重量%或以下，更优选 5 重量%或以下，最优选 2 重量%或以下。

10 具有这些组分的粘合层，可通过任何方法制造。例如，热熔解含有药物的基本组分，并涂在分离型纸或载体上后，与分离型纸或载体粘合得到本发明贴剂。另外，将含有药剂的基本成分溶解在甲苯，己烷，醋酸乙酯等溶剂中，涂在分离型纸或载体上，干燥除去溶剂后，与分离型纸或载体粘合也能得到本药剂。

15 另外，只要是本发明的经皮吸收的制剂中贴剂的粘合层为上述包括有机酸或其盐和药物的成分组成，其他组分和各组成部分材料可使用任何种类。

这些贴剂，可由粘合层、支持粘合层的支持层和粘合层上的分离型纸层组成。

20 支持层可使用弹性或非弹性载体，例如可以在布，非织布，聚氨酯，聚酯，聚醋酸乙烯酯，聚偏二氯乙烯，聚乙烯，聚对苯二酸乙二醇酯，铝箔等，或选择使用其复合材料。

25 另外，本发明的经皮吸收的制剂，只要是含上述碱性药物或其盐，有机酸或其盐，和溶解度参数值 $7-13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 的液体成分等，其他组分和各组成部分的材料，可使用任何种类，但为了在基础成分中溶解碱性药物或其盐，将基础药物与有机酸或其盐一起粉碎，搅拌或加热，会得到更好效果。

30 本发明的经皮吸收的制剂具有良好的药物皮肤透过性，较小的皮

肤刺激性，良好的药物含量稳定性或基础药剂的物理稳定性。

实施例

下面以本发明的实施例具体说明，但这些实施例并不限定本发明。
5 明。在不超越本发明技术思想的范围内，可对本发明做多种变更。实施例中，“%”全部表示重量%。

溶解度的测定

测定液体成分(液体石蜡，肉豆蔻酸异丙酯，克罗米能，甘油三
10 乙酸酯，油酸，油醇，柠檬酸三乙酯，硅油，丙二醇，焦性硫代癸烷，乙二醇和水)中碱性药物的溶解度。

实施例 1

将液体成分液体石蜡(实施例 1-A)，肉豆蔻酸异丙酯(实施例 1-B)，
15 克罗米能(实施例 1-C)，甘油三乙酸酯(实施例 1-D)，油酸(实施例 1-E)，油醇(实施例 1-F)，柠檬酸三乙酯(实施例 1-G)和硅油(实施例 1-H)各 10g 分别与醋酸钠 0.1g 和过量的盐酸奥昔布宁加入乳钵中，30 分钟混合均匀后，把混合物转移到管形瓶中，在室温下搅拌 12 小时。用过滤器过滤混合物，测定滤液中的盐酸奥昔布宁浓度。结果如图 1 所示。

20

比较例 1

液体成分液体石蜡(比较例 1-A)，肉豆蔻酸异丙酯(比较例 1-B)，
克罗米能(比较例 1-C)，甘油三乙酸酯(比较例 1-D)，油酸(比较例 1-E)，
油醇(比较例 1-F)，柠檬酸三乙酯(比较例 1-G)和硅油(比较例 1-H)各 10g
25 分别与过量盐酸奥昔布宁加入乳钵中，30 分钟混合均匀后，移到管形瓶，室温下搅拌 12 小时。用过滤器过滤混合物，测定滤液中的盐酸奥昔布宁浓度。结果如图 1 所示。

实施例 2

30 液体成分液体石蜡(实施例 2-A)，肉豆蔻酸异丙酯(实施例 2-B)，

5 克罗米能(实施例 2-C), 甘油三乙酸酯(实施例 2-D), 油酸(实施例 2-E), 油醇(实施例 2-F), 柠檬酸三乙酯(实施例 2-G)和硅油(实施例 2-H)各 10g 分别与醋酸钠 0.1g 和过量柠檬酸芬太尼加入乳钵中, 30 分钟混合均匀后, 移到管形瓶, 室温下搅拌 12 小时。用过滤器过滤, 测定滤液中的柠檬酸芬太尼浓度。结果如图 2 所示。

比较例 2

10 液体成分液体石蜡(比较例 2-A), 肉豆蔻酸异丙酯(比较例 2-B), 克罗米能(比较例 2-C), 甘油三乙酸酯(比较例 2-D), 油酸(比较例 2-E), 油醇(比较例 2-F), 柠檬酸三乙酯(比较例 2-G)和硅油(比较例 2-H)各 10g 分别与过量柠檬酸芬太尼加入乳钵中, 30 分钟混合均匀后, 移到管形瓶, 室温下搅拌 12 小时。用过滤器过滤, 测定滤液中的柠檬酸芬太尼浓度。结果如图 2 所示。

15 实施例 3

液体成分液体石蜡(实施例 3-A), 肉豆蔻酸异丙酯(实施例 3-B), 克罗米能(实施例 3-C), 甘油三乙酸酯(实施例 3-D), 油酸(实施例 3-E), 油醇(实施例 3-F), 柠檬酸三乙酯(实施例 3-G)和硅油(实施例 3-H)各 10g 分别与醋酸钠 0.1g 和过量富马酸酮替芬加入乳钵中, 30 分钟混合均匀后, 移到管形瓶, 室温下搅拌 12 小时。用过滤器过滤, 测定滤液中的富马酸酮替芬浓度。结果如图 3 所示。

比较例 3

25 液体成分液体石蜡(比较例 3-A), 肉豆蔻酸异丙酯(比较例 3-B), 克罗米能(比较例 3-C), 甘油三乙酸酯(比较例 3-D), 油酸(比较例 3-E), 油醇(比较例 3-F), 柠檬酸三乙酯(比较例 3-G)和硅油(比较例 3-H)各 10g 分别与过量富马酸酮替芬加入乳钵中, 30 分钟混合均匀后, 移到管形瓶, 室温下搅拌 12 小时。用过滤器过滤, 测定滤液中的富马酸酮替芬浓度。结果如图 3 所示。

30

实施例 4

液体成分液体石蜡(实施例 4-A), 肉豆蔻酸异丙酯(实施例 4-B), 克罗米能(实施例 4-C), 甘油三乙酸酯(实施例 4-D), 油酸(实施例 4-E), 油醇(实施例 4-F), 柠檬酸三乙酯(实施例 4-G)和硅油(实施例 4-H)各 10g 分别与醋酸钠 0.1g 和过量盐酸替托尼定加入乳钵中, 30 分钟混合均匀后, 移到管形瓶, 室温下搅拌 12 小时。用过滤器过滤, 测定滤液中的盐酸替托尼定浓度。结果如图 4 所示。

比较例 4

液体成分液体石蜡(比较例 4-A), 肉豆蔻酸异丙酯(比较例 4-B), 克罗米能(比较例 4-C), 甘油三乙酸酯(比较例 4-D), 油酸(比较例 4-E), 油醇(比较例 4-F), 柠檬酸三乙酯(比较例 4-G)和硅油(比较例 4-H)各 10g 分别与过量盐酸替托尼定加入乳钵中, 30 分钟混合均匀后, 移到管形瓶, 室温下搅拌 12 小时。用过滤器过滤, 测定滤液中的盐酸替托尼定浓度。结果如图 4 所示。

实施例 5

液体成分液体石蜡(实施例 5-A), 焦性硫代癸烷(实施例 5-B), 丙二醇(实施例 5-C)各 10g 分别与醋酸钠 0.1g 和过量盐酸尼卡地平加入乳钵中, 30 分钟混合均匀后, 移到管形瓶, 室温下搅拌 12 小时。用过滤器过滤, 测定滤液中的盐酸尼卡地平浓度。结果如图 5 所示。

比较例 5

液体成分液体石蜡(比较例 5-A), 焦性硫代癸烷(比较例 5-B), 丙二醇(比较例 5-C), 乙二醇(比较例 5-E)和水(比较例 5-G)各 10g 分别与过量盐酸尼卡地平加入乳钵中, 30 分钟混合均匀。另外, 溶解度参数值 $13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 以上的乙二醇 ($\delta = 14.5$)(比较例 5-D)和水 ($\delta = 23.4$)(比较例 5-F)各 10g 分别与醋酸钠 0.1g 和过量盐酸尼卡地平加入乳钵中, 30 分钟混合均匀。然后把这些混合物转移到管形瓶, 室温下搅拌 12 小时。用过滤器过滤, 测定滤液中的盐酸尼卡地平浓度。结

果如图 5 所示。

图 1~图 4 的结果明显表示，通过添加本发明的有机酸盐，碱性药物盐在液体成分中的溶解度增大。

5

另外，如图 5 结果所示，通过添加本发明的有机酸盐，碱性药物盐在液体成分中的溶解度的增大可以在溶解度参数值为 $7-13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 液体成分中观察到，而在溶解度参数值为 $13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 以上的液体成分中观察不到此效果。

10

无毛小鼠皮肤透过试验

剥离无毛小鼠背部皮肤，把真皮一侧作为受体侧，并置于 37°C 温水在外周围循环的流通池(5cm^2)中。角质层侧贴附实施例 6-A~6-D 以及比较例 6，实施例 7-A,7-B 以及比较例 7-A,7-B,实施例 8-A, 8-B 以及比较例 8-A,8-B 中得到的制剂。在受体侧施用生理盐水，以 $5\text{ml}/\text{hr}$ 速度，每两个小时共 18 小时，或每一个小时共 9 小时进行取样。精确测量每个时间得到的接收体溶液的流量，用高效液相色谱测定药物浓度，计算出每小时的透过速度，然后以下面方程式确定皮肤透过速度。其结果如图第 6-8 所示。

20

皮肤透过速度($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)= { 样品浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$) \times 流量(ml) } /制剂的施用面积(cm^2)

实施例 6-A

25	SIS	26.0%
	加氢松香酯	35.0%
	液体石蜡	31.6%
	克罗米能	5.0%
	醋酸钠	0.4%
30	盐酸替托尼定	1.5%

BHT	0.5%
总重量	100.0%

5 首先，将盐酸替托尼定、醋酸钠、克罗米能、焦性硫代癸烷以及液体石蜡放入乳钵中混合均匀，并与溶解在甲苯中的聚合物混合。涂在分离型纸上后，干燥除去溶剂，与载体粘合，得到本发明的基质贴剂。

10 实施例 6-B

除有机酸使用丙酸钠之外，其他成分和制作工艺同实施例 6-A。

实施例 6-C

除有机酸使用辛酸钠之外，其他成分和制作工艺同实施例 6-A。

15 实施例 6-D

除有机酸使用安息香酸钠之外，其他成分和制作工艺同实施例 6-A。

比较例 6

20 除不使用有机酸盐，液体石蜡用量为 32.0%之外，其他成分和制作工艺同实施例 6-A。

实施例 7-A

25	SIS	26.0%
	加氢松香酯	35.0%
	液体石蜡	29.5%
	焦性硫代癸烷	3.0%
	醋酸钠	2.0%
	柠檬酸芬太尼	4.0%
30	BHT	0.5%

总重量	100.0%
-----	--------

5 首先，把柠檬酸芬太尼、醋酸钠、焦性硫代癸烷以及液体石蜡放入乳钵中混合均匀，并与溶解在甲苯中的聚合物混合。涂在分离型纸上后，干燥除去溶剂，与载体粘合，得到本发明的基质贴剂。

比较例 7-A

除不使用有机酸盐，液体石蜡用量为 31.5%之外，其他成分和制作工艺同实施例 7-A。

10

实施例 7-B

SIS	26.0%
加氢松香酯	35.0%
液体石蜡	31.5%
15 焦性硫代癸烷	3.0%
醋酸	1.4%
芬太尼	2.6%
BHT	0.5%
总重量	100.0%

20

首先，将芬太尼、醋酸、焦性硫代癸烷以及液体石蜡放入乳钵中混合均匀，并与溶解在甲苯中的聚合物混合。涂在分离型纸上后，干燥除去溶剂，与载体粘合，得到本发明的基质贴剂。

25 比较例 7-B

除不使用有机酸，液体石蜡用量为 32.9%之外，其他成分和制作工艺同实施例 7-B。

实施例 8-A

30 SIS	26.0%
--------	-------

	加氢松香酯	35.0%
	液体石蜡	25.0%
	克罗米能	5.0%
	醋酸钠	3.0%
5	盐酸奥昔布宁	5.5%
	BHT	0.5%
	总重量	100.0%

10 首先，将盐酸奥昔布宁、醋酸钠、克罗米能以及液体石蜡放入乳钵中混合均匀，并与溶解在甲苯中的聚合物混合。涂在分离型纸上后，干燥除去溶剂，与载体粘合，得到本发明的基质贴剂。

比较例 8-A

15 除不使用有机酸盐，液体石蜡用量为 32.0%之外，其他成分和制作工艺同实施例 7。

实施例 8-B

	SIS	26.0%
	加氢松香酯	38.0%
20	液体石蜡	23.0%
	丙二醇	3.0%
	焦性硫代癸烷	3.0%
	醋酸	2.0%
	奥昔布宁	5.0%
25	总重量	100.0%

30 首先，将奥昔布宁、醋酸、丙二醇、焦性硫代癸烷以及液体石蜡放入乳钵中混合均匀，并与溶解在甲苯中的聚合物混合。涂在分离型纸上后，干燥除去溶剂，与载体粘合，得到本发明的基质贴剂。

比较例 8-B

除不使用有机酸，液体石蜡用量为 25.0%之外，其他成分和制作工艺同实施例 8-B。

- 5 图 6-8 的结果说明，加入本发明的有机酸或其盐，可提高碱性药物或其盐的皮肤透过性。

工业适用性

- 10 根据本发明的经皮吸收的制剂，药物透过皮肤，可有效地吸收进入循环血液流动。另外，可避免口服时产生的消化器官副作用和由于血液中浓度急剧上升引起的中枢系统副作用。而且，该制剂对皮肤的刺激性极低，特别适用于经皮施用的外用制剂。

图1

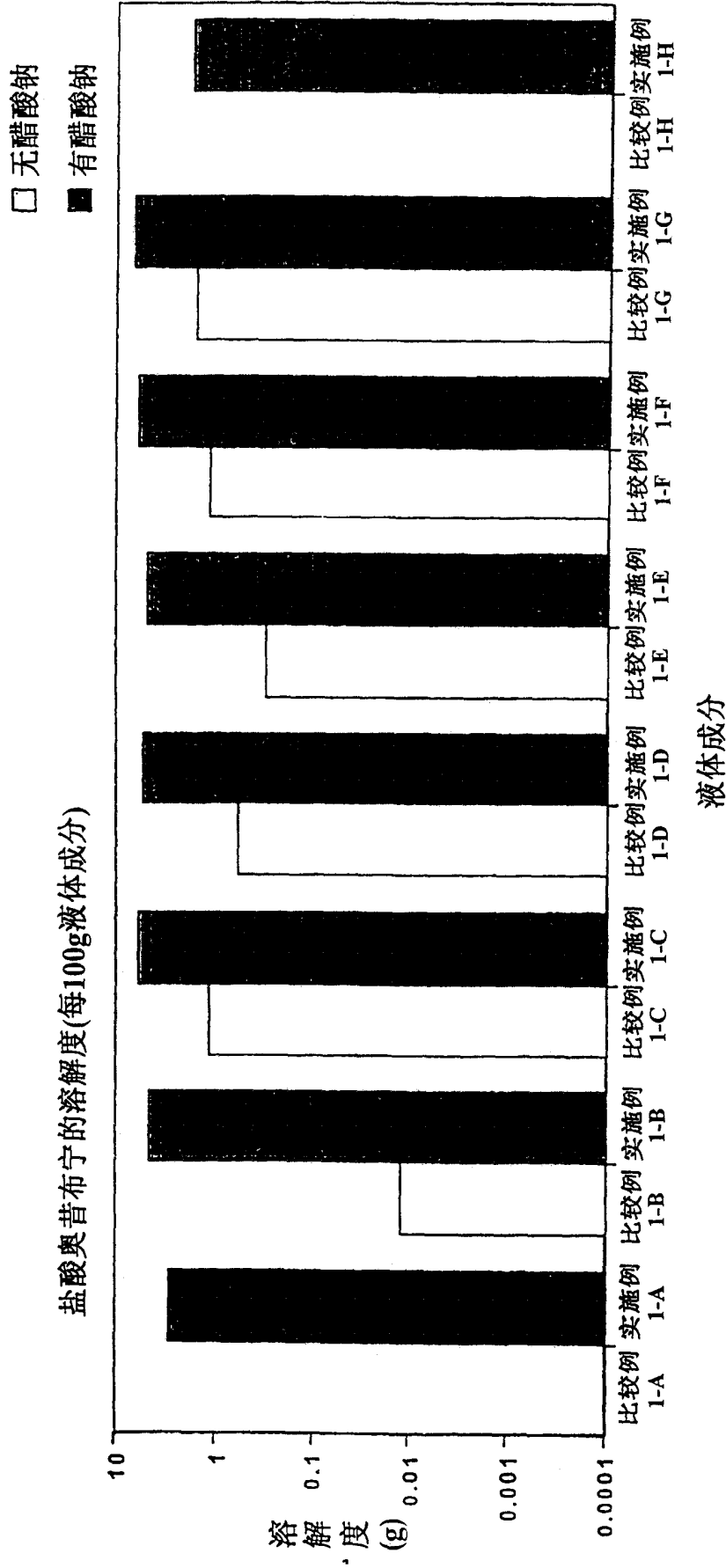


图2

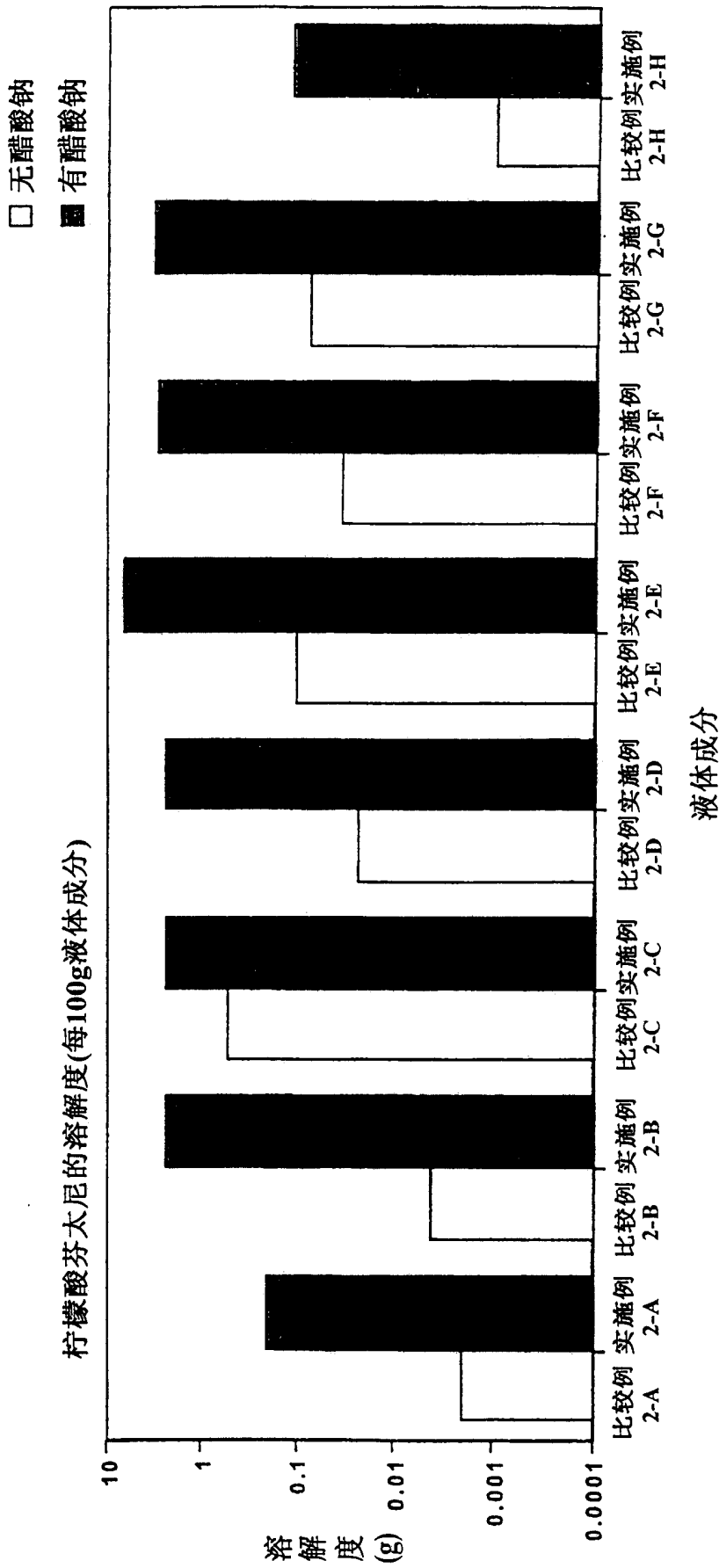


图3

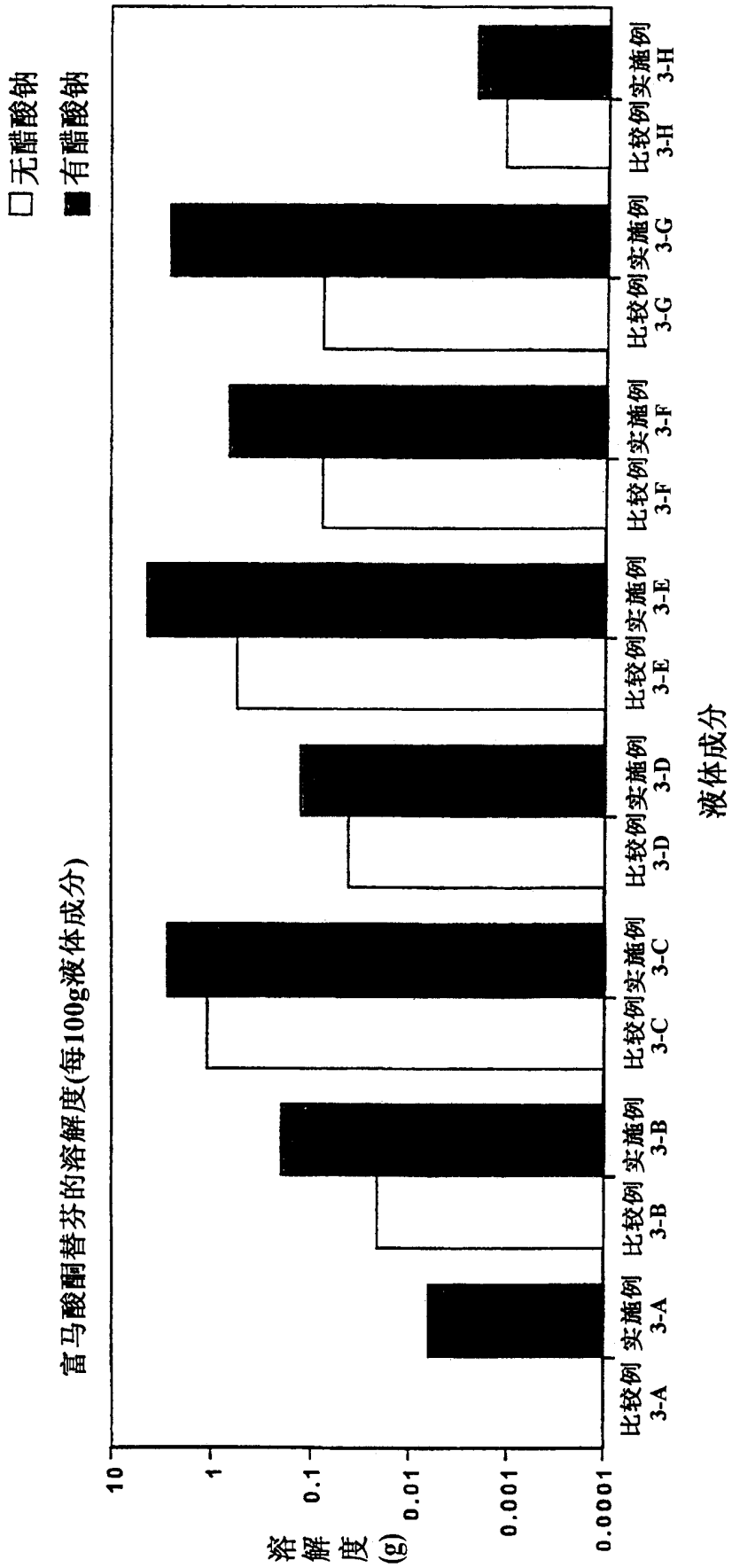


图4

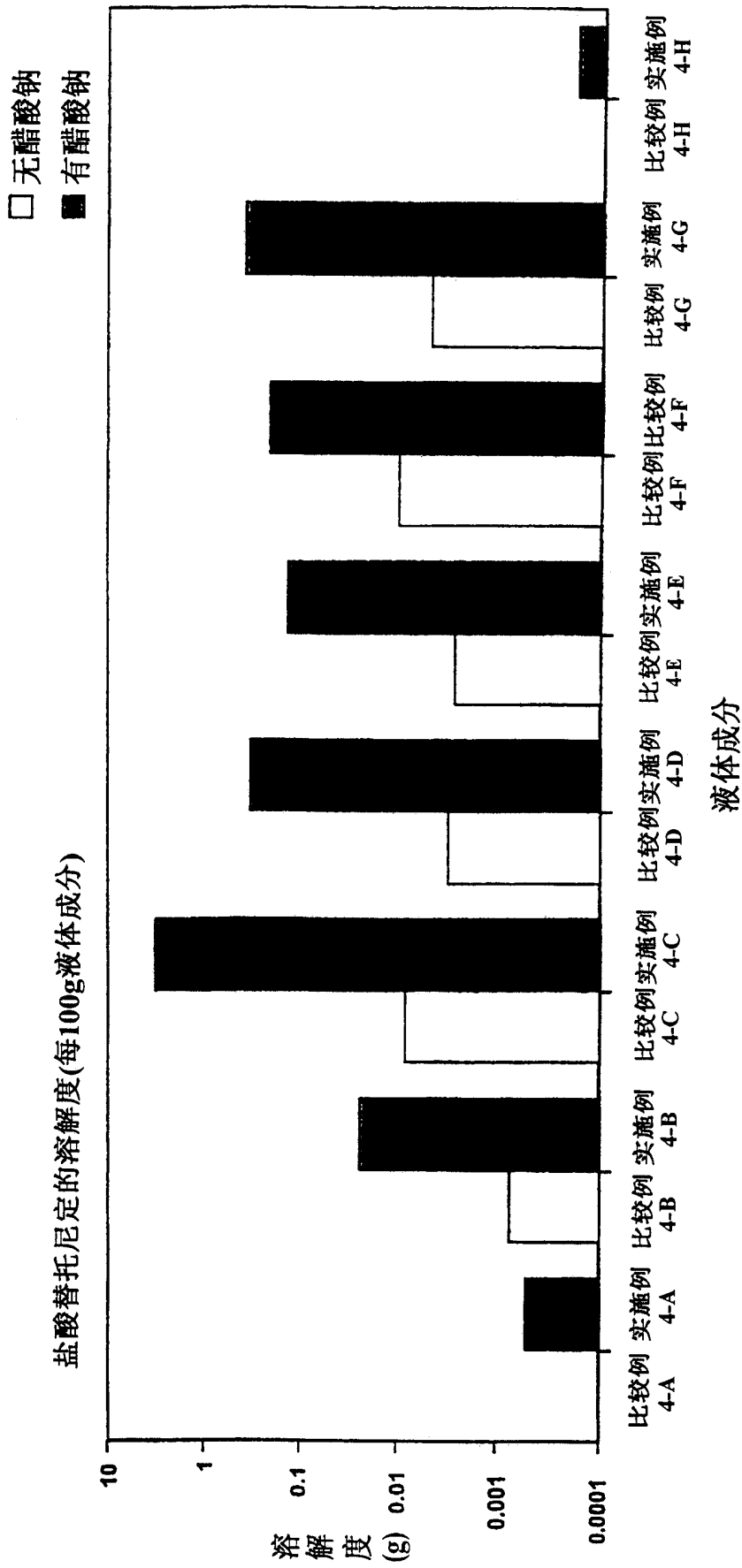


图5

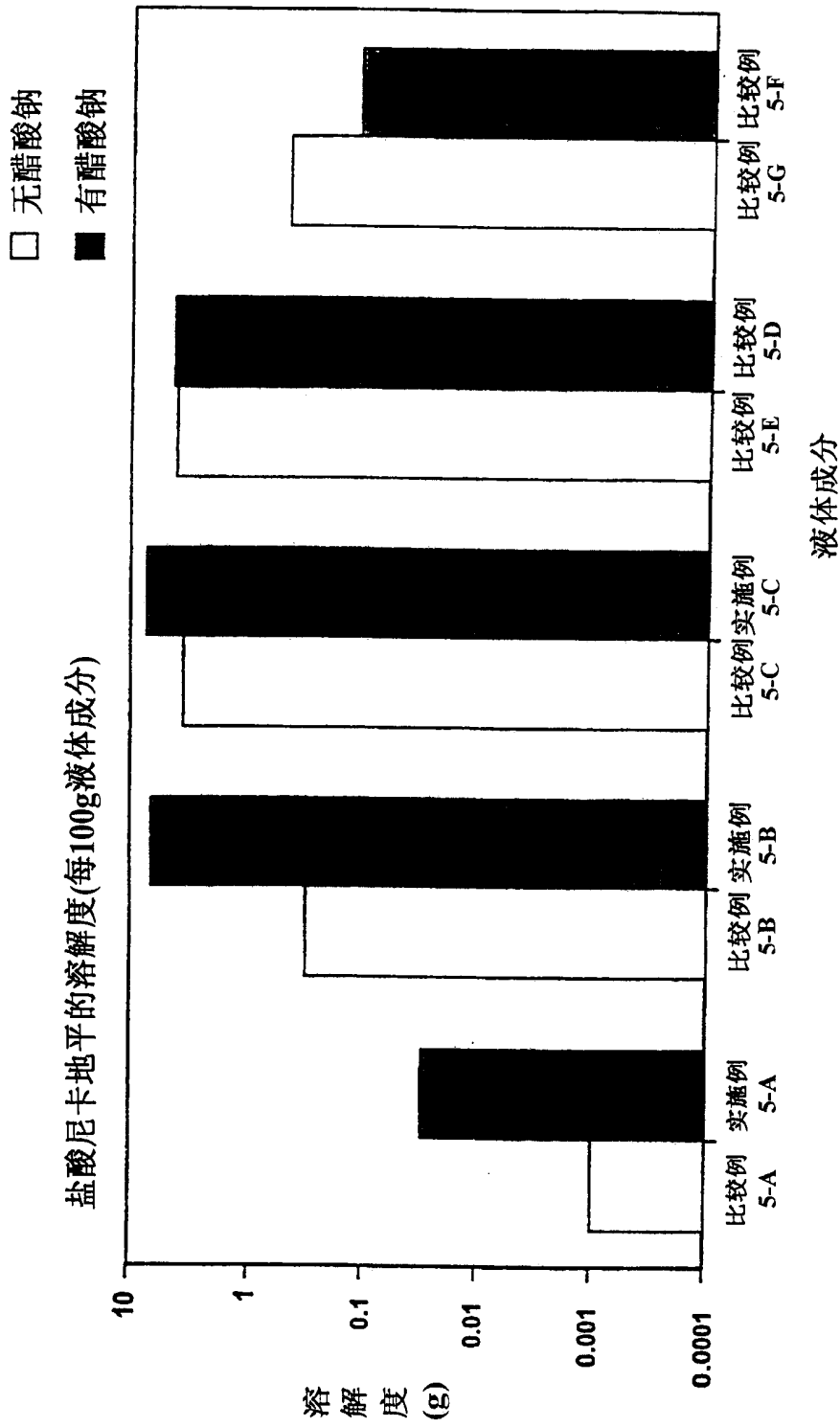


图6

盐酸替托尼定的皮肤透过性

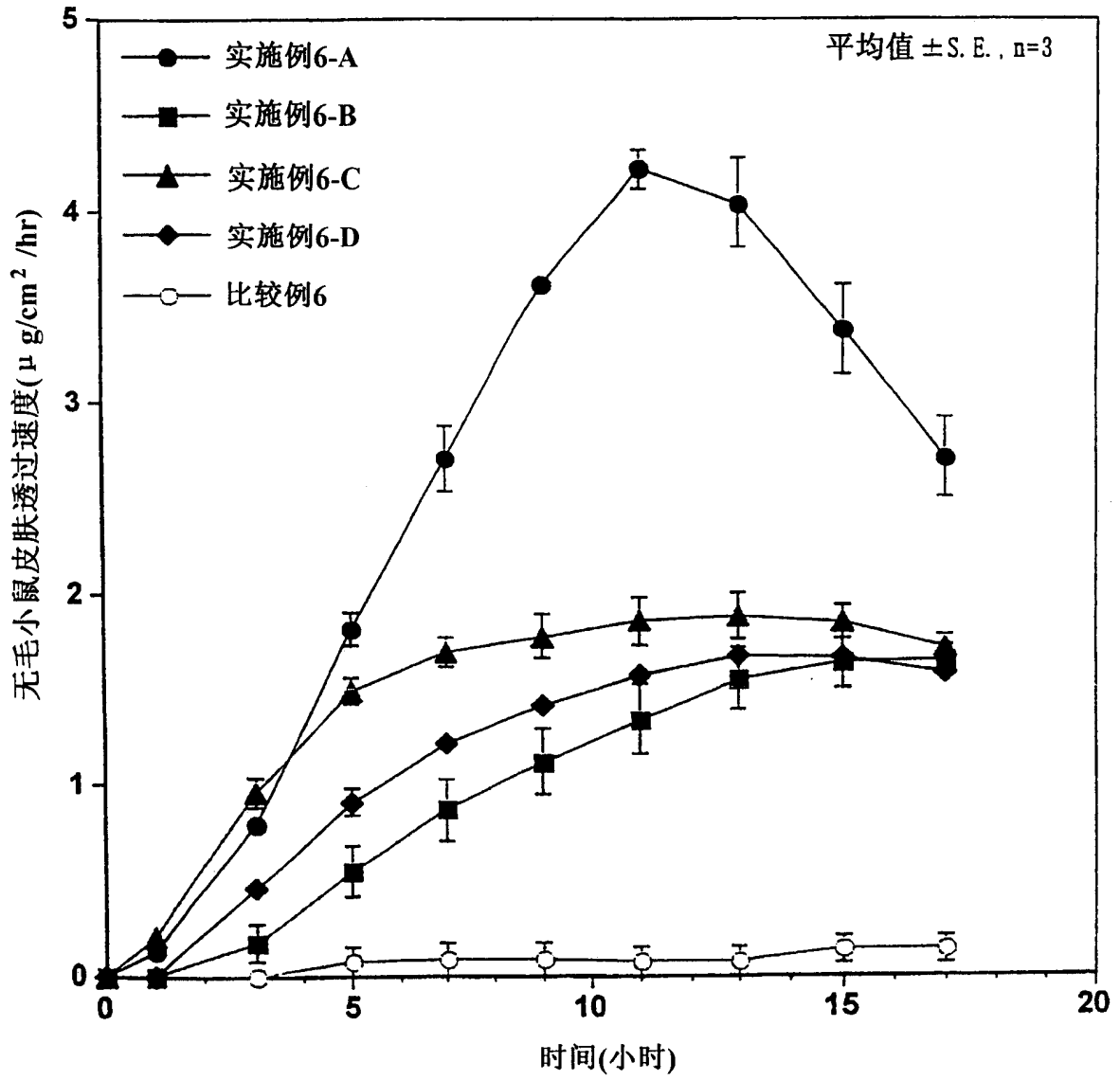


图7

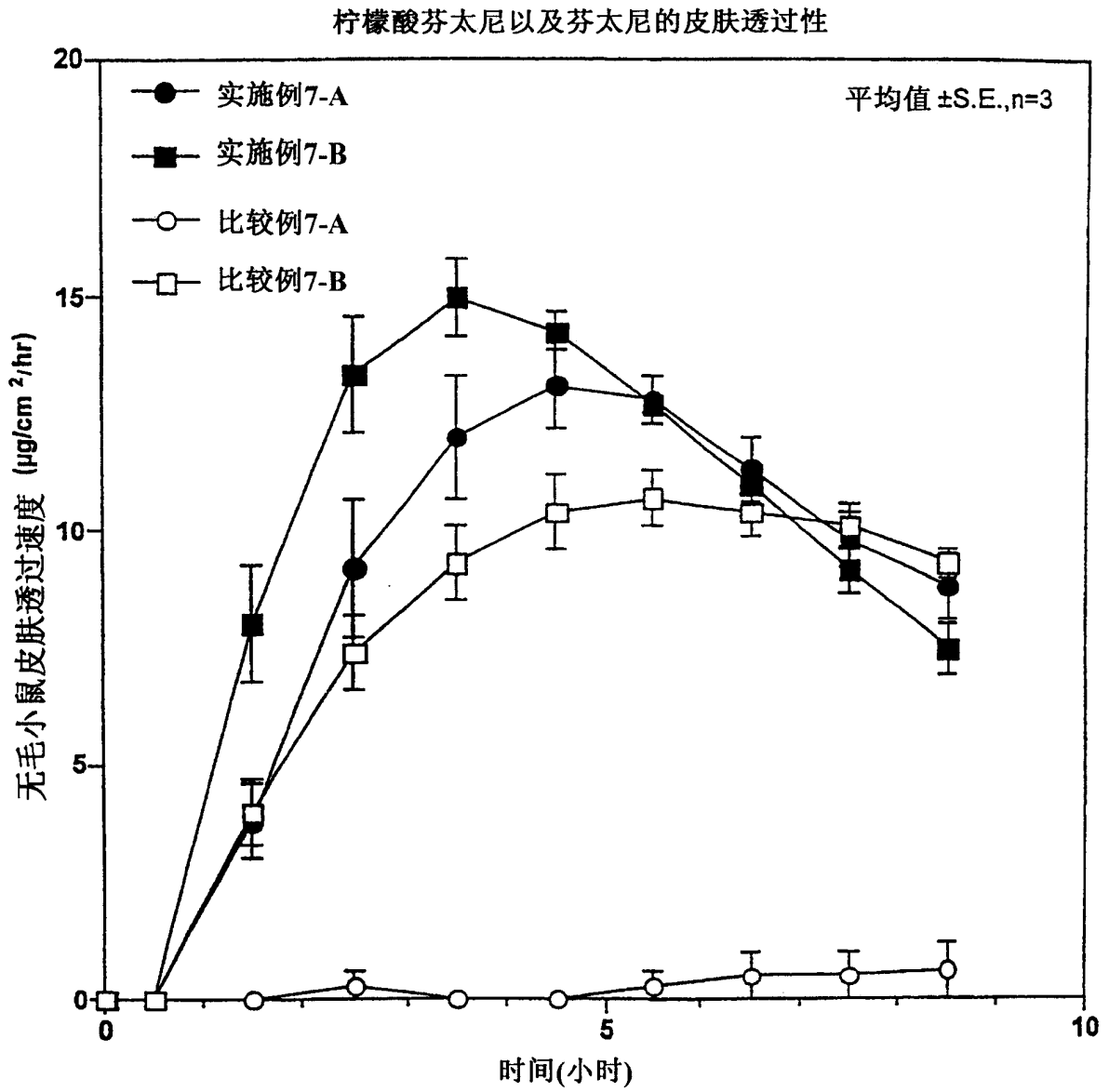


图8

盐酸奥昔布宁和奥昔布宁的皮肤透过性

