

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/70



[12] 发明专利说明书

A61K 9/06 A61K 31/19

A61K 31/40 A61K 31/44

A61K 31/138 A61K 31/495

A61K 31/54 A61K 31/57

A61K 31/56

[21] ZL 专利号 01115986.3

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1171583C

[22] 申请日 2001.6.15 [21] 申请号 01115986.3

[30] 优先权

[32] 2000.6.16 [33] KR [31] 33330/2000

[71] 专利权人 株式会社太平洋

地址 韩国汉城

[72] 发明人 李玩锡 李永大 金正铸

审查员 孙 俐

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图 1 页

[54] 发明名称 含有亲水的或盐形式的药物的经皮制剂

[57] 摘要

本发明涉及经皮制剂，其在粘合剂中含有高浓度的亲水的或盐形式的药物，显示改善的药物的皮肤渗透，且在粘合剂层内具有改善的药物稳定性。

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

1. 一种经皮制剂，其包含要透过皮肤运输的药物和丙烯酸粘合剂，其特征在于所述药物是亲水的或盐形式的，且所述丙烯酸粘合剂在侧链具有聚环氧乙烷或聚环氧乙烷一甲基醚，其中所述聚环氧乙烷或聚环氧乙烷一甲基醚的分子量在400—5000的范围内，且其含量在0.05—30%（重量）的范围内，以聚合物粘合剂的总重为基准。

2. 根据权利要求1的经皮制剂，其中另外包含一种或多种选自自由增溶剂和皮肤渗透增强剂组成的组的组分。

3. 根据权利要求1或2的经皮制剂，其中所述药物的含量在1—50%（重量）的范围内，以粘合剂层的总重为基准。

4. 根据权利要求1或2的经皮制剂，其中所述药物选自自由以下药物组成的组：双氯芬酸、氯芬酸、醋氯芬酸和阿氯芬酸的钠盐、钾盐和二乙基铵盐；酮咯酸氨丁三醇；乙哌立松和托哌酮的盐酸盐、磷酸盐和甲磺酸盐；氯化奥昔布宁；苯海拉明、酮替芬、多西拉敏、异丙嗪和阿利马嗪的盐酸盐、氢溴酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐和酒石酸盐；妥洛特罗、克仑特罗、丙卡特罗和特布他林的盐酸盐和硫酸盐；氢化可的松、地塞米松和倍他米松的琥珀酸盐和磷酸二钠盐；昂丹司琼、格拉司琼和雷莫司琼的盐酸盐。

5. 根据权利要求2的经皮制剂，其中增溶剂是至少一种选自自由乙醇、异丙醇、聚乙二醇、乙氧二甘醇、蒸馏水、丙二醇、甘油和二甲基亚砷组成的组的组分，且含量在0.5—50%（重量）的范围内，以粘合剂层为基准。

6. 根据权利要求2的经皮制剂，其中皮肤渗透增强剂是至少一种选自自由以下物质组成的组的组分：高级脂肪酸、高级醇、高级脂肪酸酯、甘油的脂肪酸酯、聚乙二醇的脂族烃基醚、聚乙二醇的脂肪酸酯、丙二醇的脂族烃基醚、丙二醇的脂肪酸酯、失水山梨糖醇脂肪酸

酯、聚乙二醇失水山梨糖醇脂肪酸酯、萜烯、亚砷、吡咯烷酮、酰胺和 N-羟基乳酸甲酯、山梨糖醇、尿素、角鲨烷、橄榄油、矿物油，且该组分的含量在 0.5—50%（重量）的范围内，以粘合剂层为基准。

7. 根据权利要求 6 的经皮制剂，其中皮肤渗透增强剂是至少一种选自由以下物质组成的组的组分：月桂酸、油酸、月桂醇、油醇、甘油单月桂酸酯、甘油单油酸酯、聚氧化乙烯（2）十二烷基醚、聚氧化乙烯（2）油基醚、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇单油酸酯、失水山梨糖醇单月桂酸酯、失水山梨糖醇单油酸酯、月桂基二乙醇酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和肉豆蔻酸异丙酯。

8. 根据权利要求 5-7 之一的经皮制剂，其中所述增溶剂和所述皮肤渗透增强剂的含量各自在 1—30%（重量）的范围内，以粘合剂层为基准。

含有亲水的或盐形式的药物的经皮制剂

本发明涉及经皮制剂，更具体地说，涉及具有改善的皮肤渗透性的经皮制剂，其含有更高浓度的亲水的或盐形式的药物。

近来，新的药物运输系统的开发开始受到人们的注意并成为药物科学的主要部分。开发药物运输系统的目的是提供有效而安全的药物给予和患者的方便。在各种药物运输系统中，基于给药途径的改变的经皮药物运输系统的开发具有重要意义。使用药物如硝酸甘油、硝酸异山梨酯、雌二醇、东莨菪碱、可乐定、尼古丁、睾酮、芬太尼、妥洛特罗等作为主要成份的基于经皮药物运输系统的制剂已被开发并已上市，且关于使用其它药物的基于经皮药物运输系统的研究已被广泛开展。

与常规口服给药或注射相比，这种经皮药物运输系统具有许多优点。例如，口服给予的药物在胃肠道被吸收，在进入体循环之前，因首过效应而转化为非活性的代谢物，通过首过效应，药物在肝脏中被酶代谢，导致功效降低。特别地，非甾体抗炎药经口服给予，经常导致胃功能障碍，但是通过经皮给予，能够避免首过效应，且胃功能障碍的发生和程度可以被降低。另外，在经皮药物运输系统的情况下，血药水平可以长时间地保持恒定的水平，因而可以防止如在口服给药或注射的情况下因在给药后立即出现的过高血药水平而出现的副作用，对于因半衰期短而需频繁给药的药物，其给药频率可以降低。另外，经皮药物运输系统具有当副作用出现时可以马上停止应用的附加优点。

然而，覆盖在身体表面的皮肤起阻止外界物质进入身体的屏障作用，因而在药物渗透过程中，因皮肤本身充当限速步骤，所以药物的渗透受到限制。因此，除极少数药物如东莨菪碱和硝酸甘油之

外，大多数药物经皮吸收足以显示药理作用的量的药物是困难的。另外，已知与一般的药物相比，亲水的或盐形式的药物因其高极性而难以透过皮肤被吸收。

为了解决这一问题，已提出并广泛研究了通过提高经皮药物运输系统中药物的浓度而提高从经皮药物运输系统中分配进入皮肤的药物的量的方法，通过使用低透湿的材料防止汗或水分的释放从而水化皮肤的方法，使用降低对外界物质的屏障功能的渗透增强剂的方法以及使用超声或电流的方法。

另一方面，关于应用于经皮制剂的药物，相对于疏水的或碱性药物，亲水的或盐形式的药物与粘合基质没有好的相容性且显示差的皮肤渗透，因此主要使用疏水的或碱性药物。

然而，将药物转化为盐的形式的原因在于溶解具有极低溶解度的药物，遮蔽不良味道和气味，固化液体药物或改善药物稳定性。因此，在具有不良气味或低稳定性的碱性药物的情况下，开发经皮药物运输系统是困难的。

另外，通常用于经皮药物和药贴的粘合剂应具有足以长时间将制剂贴于皮肤的粘合性质。作为平台，可以列举丙烯酰基、橡胶或硅氧烷压敏粘合剂。在它们中，橡胶和硅氧烷粘合剂与丙烯酸类粘合剂相比是本质上疏水的，因而丙烯酸类粘合剂适于作为亲水的或盐形式的药物的粘合剂。

然而，在丙烯酸类粘合剂中，在几乎亲水的、乳液型丙烯酸类粘合剂的情况下，与过量盐形式的药物混合打破乳化状态，导致粘合剂的沉淀。因而，难于加载足量药物而显示其药理作用，导致难于制备经皮药贴。为了解决上述问题，已有尝试将增溶剂如聚乙二醇、甘油加入丙烯酸类粘合剂，或者将亲水的聚乙烯吡咯烷酮引入丙烯酸类粘合剂，以使亲水的或盐形式的药物被加载入粘合剂层。例如，可以列举以下专利。

美国专利第 5252588 号描述了乙哌立松、托哌酮或其盐通过使用丙烯酸类粘合剂和通过加入交联聚乙烯吡咯烷酮而被配方成经皮制剂，所述丙烯酸类粘合剂中引入有聚乙烯吡咯烷酮。

日本特许公开 JP7145048A 公开了通过使用 N-乙烯基-2-吡咯烷酮和通过加入聚乙二醇和聚乙烯吡咯烷酮制备胍那苄和胍法辛的盐的经皮药贴，N-乙烯基-2-吡咯烷酮是丙烯酸树脂的一种单体。

国际专利公开 WO200006659A1 的特征在于在水分存在下显示高的皮肤渗透性的药物通过经皮途径给予，这是通过使丙烯酸类粘合剂含有多元醇如甘油、丙二醇、1,3-丁二醇、双甘油、一缩二丙二醇、1,2,6-己三醇、山梨糖醇、聚乙二醇和季戊四醇的液体物质而实现的。

然而，增溶剂的简单加入引起丙烯酸类粘合剂性质的变化，导致皮肤粘连的消极效应。由于多数增溶剂是亲水的，与丙烯酸类粘合剂的相容性不好，因此难于选择合适的增溶剂。另外，这种增溶剂的过度使用可能导致皮肤刺激。

本发明的发明者进行了广泛的研究以开发具有改善的皮肤渗透同时包含更高浓度的亲水的或盐形式的药物的经皮制剂，结果是，基于以下发现完成了本发明：所述目的可以通过使用具有聚环氧乙烷或聚环氧乙烷-甲基醚侧链的丙烯酸类粘合剂作为所述制剂的粘合剂而实现。

本发明的目的在于提供具有改善的皮肤渗透的经皮制剂，其可以含有更高浓度的亲水的或盐形式的药物，并保证制剂内的药物稳定性。

图 1 显示了盐形式的药物从实施例 4 (●) 和比较例 4-1 (◆) 及 4-2 (■) 的制剂中的释放速度。

图 2 显示了盐形式的药物从实施例 8 (●) 和比较例 8 (■) 的

制剂中的释放速度。

本发明涉及经皮制剂，其可以在粘合剂中含有高浓度的亲水的或盐形式的药物，显示药物的提高的皮肤渗透，且允许粘合剂层内改善的药物稳定性。就是说，本发明涉及经皮制剂，其包含要透过皮肤被吸收的药物和可以含有所述药物的粘合剂，其特征在于所述药物是亲水的或盐形式的，且所述粘合剂是具有聚环氧乙烷（分子量低于 10000 时称为聚乙二醇）或聚环氧乙烷一甲基醚侧链的丙烯酸类聚合物。

本发明的制剂可以另外包括增溶剂以提高粘合剂层内的药物浓度。

本发明的制剂可以另外包括皮肤渗透增强剂以改善粘合剂层内的药物的皮肤渗透。

通过以下对本发明的详细描述，本发明的如上所述的特征、其它特征和要点对于本领域技术人员将清楚。

本发明的特征在于使用具有聚环氧乙烷或聚环氧乙烷一甲基醚侧链的丙烯酸类粘合剂以提高基质内亲水的或盐形式的药物的含量并提高药物的皮肤渗透。

根据本发明的其它方面，经皮制剂中亲水的或盐形式的药物的浓度可以通过给丙烯酸类粘合剂加入增溶剂而被提高。另外，可以另外含有皮肤渗透增强剂以提高药物从经皮制剂分配入皮肤或通过降低皮肤屏障功能而提高药物渗透入皮肤。

一般而言，亲水的或盐形式的药物具有非常高的水溶性。因此，它们在常规丙烯酸类粘合剂中的溶解度非常低，导致难于在丙烯酸类粘合剂层内含有显示药理作用的足量药物。为了克服这种限制，本发明的发明者使用引入有具有亲水的聚环氧乙烷或聚环氧乙烷一甲基醚的单体的丙烯酸类粘合剂，从而通过改善亲水的或盐形式的药物在丙烯酸类粘合剂中的溶解度而提高皮肤渗透。

常规丙烯酸类粘合剂可以通过单体的共聚而制备，所述单体例如（甲基）丙烯酸烷基酯单体如甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸异丙酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸异丁酯、丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸异丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯、丙烯酸-2-乙基己酯和甲基丙烯酸甘油酯，羟基单体如丙烯酸羟乙酯和丙烯酸羟丙酯，羧基单体如丙烯酸和甲基丙烯酸，或单体如醋酸乙烯酯。

根据本发明的丙烯酸类粘合剂可以通过上述单体和以下单体共聚而制备：提供聚环氧乙烷的单体，例如聚环氧乙烷单甲基丙烯酸酯、聚环氧乙烷丙烯酸酯，或提供聚环氧乙烷一甲基醚的单体，例如，聚环氧乙烷一甲基醚单甲基丙烯酸酯；或者通过将聚环氧乙烷或聚环氧乙烷一甲基醚经由化学反应引入已制备的丙烯酸类粘合剂，使粘合剂具有聚环氧乙烷或聚环氧乙烷一甲基醚侧链而制备。

由所述单体提供的聚环氧乙烷或聚环氧乙烷一甲基醚的分子量，以及引入侧链的聚环氧乙烷或聚环氧乙烷一甲基醚的分子量分别在100-30000，优选在400-5000的范围内。在终产物聚合物中，聚环氧乙烷或聚环氧乙烷一甲基醚的量占聚合物总重在0.01-50%，优选在0.05-30%的范围内。

根据本发明的具有聚环氧乙烷或聚环氧乙烷一甲基醚侧链的聚合物可以通过同时、以合适的比例进行作为单体而被提供的聚环氧乙烷单甲基丙烯酸酯、聚环氧乙烷丙烯酸酯或聚环氧乙烷一甲基醚单甲基丙烯酸酯与上述常规丙烯酸酯的聚合而得到。或者它可以通过将聚环氧乙烷或聚环氧乙烷一甲基醚引入已制备的丙烯酸类粘合剂而制备。

作为可以加入本发明的经皮制剂的亲水的或盐形式的药物，可以列举，但不限于：双氯芬酸、氯芬酸、醋氯芬酸或阿氯芬酸的钠盐、钾盐或二乙基铵盐；酮咯酸氨丁三醇；乙哌立松或托哌酮的盐

酸盐、磷酸盐或甲磺酸盐；盐酸奥昔布宁；苯海拉明、酮替芬、多西拉敏、异丙嗪或阿利马嗪的盐酸盐、氢溴酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、或酒石酸盐；妥洛特罗、克仑特罗、丙卡特罗、特布他林的盐酸盐或硫酸盐；氢化可的松、地塞米松或倍他米松的醋酸盐、琥珀酸盐、戊酸盐或磷酸二钠盐；昂丹司琼、格拉司琼或雷莫司琼的盐酸盐。

以丙烯酸类粘合剂层的总重为基准，制剂中这些药物的量在 1—50%（重量），优选在 1—40%（重量），更优选在 2—30%（重量）的范围内。

在透过正常皮肤运输药物的经皮制剂中，药物应与粘合剂聚合物具有相容性。另外，大量药物应能够通过药物从制剂迁移至皮肤而被运输到皮肤，然后迁移的药物应经由皮肤渗透进入体循环。只有以这种方式，才能显示期望的功效。

如上所述，皮肤是身体的表面，起着防止外界病原体或毒性物质进入体内的屏障作用，其限制药物的渗透或运输。因而，基于经皮药物运输系统的制剂经常使用皮肤渗透增强剂以提高皮肤渗透，特别是透过角质层的渗透，角质层是外界物质进入的最外层屏障。

常规的经皮药物运输系统使用的皮肤渗透增强剂通常基于对仅改善药物的皮肤渗透的物质的寻找而选择。因而，在真正的制剂中，这种所选择的皮肤渗透增强剂与粘合剂聚合物没有好的相容性，或者当应用于使用经皮系统的制剂时，经常不能显示所期望的效果，尽管该效果在与药物混合的液体载体中显示。

因此，为了开发更有效的用于亲水的或盐形式的药物的经皮药物运输系统，本发明使用提高亲水的或盐形式的药物在聚合物粘合剂中的溶解度的增溶剂以使大量的亲水的或盐形式的药物能够溶解在聚合物粘合剂中，以及促进亲水的或盐形式的药物，或者它们的组合，向皮肤的迁移和皮肤渗透的皮肤渗透增强剂，从而提供具有

与常规制剂相比高得多的皮肤渗透的制剂。

作为上述亲水的或盐形式的药物的粘合剂层的增溶剂的例子，可以列举蒸馏水、乙醇、异丙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇（特别是分子量为 200—2000 的聚乙二醇）、乙氧二甘醇、二甲基亚砷，以粘合剂层为基准，它们的用量可以在 0.5—50%（重量），优选在 1—30%（重量）的范围内。

另外，作为通过降低皮肤的屏障功能而改善亲水的或盐形式的药物的皮肤渗透性的皮肤渗透增强剂的例子，可以列举高级脂肪酸如月桂酸和油酸；高级醇如月桂醇和油醇；高级脂肪酸酯如肉豆蔻酸异丙酯；甘油的脂肪酸酯如甘油单月桂酸酯和甘油单油酸酯；聚乙二醇的脂族烃基醚如聚氧化乙烯(2)十二烷基醚和聚氧化乙烯(2)油基醚；聚乙二醇的脂肪酸酯如聚乙二醇月桂酸酯；丙二醇的脂族烃基醚如丙二醇月桂醚；丙二醇的脂肪酸酯如丙二醇单月桂酸酯和丙二醇单油酸酯；失水山梨糖醇脂肪酸酯如失水山梨糖醇单月桂酸酯和失水山梨糖醇单油酸酯；聚乙二醇失水山梨糖醇脂肪酸酯如聚乙二醇失水山梨糖醇单月桂酸酯；萜烯如薄荷醇、薄荷醇衍生物和柠檬烯；亚砷如二甲基亚砷和十二烷基亚砷；吡咯烷酮如 N—甲基—2—吡咯烷酮；酰胺如月桂基二乙醇酰胺；以及 N—羟基乳酸甲酯、山梨糖醇、尿素、角鲨烷、橄榄油、矿物油及其衍生物，以粘合剂层为基准，它们的用量在 0.5—50%（重量），优选在 1—30%（重量）的范围内。

根据本发明的经皮制剂可以被配方成药贴、硬膏剂、带、泥敷剂等，各配方的制备方法是本领域技术人员公知的。

例如，如果是药贴，通常使用背贴材料以保护制剂，且通过使用附加背贴材料可以在一定程度上控制皮肤渗透、粘合和外观。作为本发明使用的背贴材料，任何在常规经皮系统中使用的背贴材料都可以被使用。例如，可以使用具有高空气和水分渗透性的材料如

无纺布、棉布和机织物，或者聚对苯二甲酸乙二酯、聚氨酯甲酸酯、聚乙烯、聚丙烯、乙烯醋酸乙烯酯、铝处理的聚乙烯等的单分子层膜或层压膜。如果需要，无纺布或棉布可以以层压形式与没有透湿性的塑料薄膜一起使用。

以下，本发明将通过参考例、比较例和实施例被更具体地说明，但本发明不被这些参考例、比较例和实施例所限制。

参考例 1

(A) 丙烯酸类粘合剂-1 (对照) 的制备

将 40 重量份丙烯酸-2-乙基己酯、6 重量份丙烯酸、20 重量份甲基丙烯酸甲酯、34 重量份醋酸乙烯酯、1.0 重量份过氧化苯甲酰 (BPO) 和 100 重量份乙酸乙酯加入到具有回流冷凝器和搅拌器的反应容器中，在氮气氛围中，在缓慢搅拌下于 60℃ 进行聚合。为了控制聚合度，在聚合期间将 100 重量份乙酸乙酯缓慢加入反应混合物中，反应进行 9 小时。此时，聚合度至少为 99.9%。通过在搅拌 (200 rpm) 下向聚合产物中加入乙酰丙酮铝而得到自交联产物。向得到的聚合物溶液中加入适量乙酸乙酯使固体含量约为 40% (重量)。结果是，得到作为丙烯酸类粘合剂的由丙烯酸乙基己酯、丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯和醋酸乙烯酯组成的共聚物。

(B) 丙烯酸类粘合剂-2 (对照) 的制备

将 97.4 重量份丙烯酸-2-乙基己酯、2.5 重量份甲基丙烯酸、0.1 重量份聚乙二醇二甲基丙烯酸酯、1.0 重量份过氧化苯甲酰和 100 重量份乙酸乙酯加入到具有回流冷凝器和搅拌器的反应容器中，在氮气氛围中，在缓慢搅拌下于 60℃ 进行聚合。为了控制聚合度，在聚合期间将 100 重量份乙酸乙酯缓慢加入反应混合物中，反应进行 9 小时。此时，聚合度至少为 99.9%。得到的混合物通过乙酸乙酯的加入而被调节使固体含量约为 40% (重量)。结果是，得到作为丙

烯酸类粘合剂的由丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸和聚乙二醇二甲基丙烯酸酯组成的共聚物。

(C) 丙烯酸类粘合剂-3 (对照) 的制备

在与以上参考例 1 (B) 所述相同的条件下, 85 重量份丙烯酸-2-乙基己酯、15 重量份乙烯吡咯烷酮和 1.0 重量份过氧化苯甲酰通过加入乙酸乙酯而共聚。此时, 聚合度至少为 99.9%。向得到的聚合物溶液中加入适量乙酸乙酯使固体含量约为 40% (重量)。结果是, 得到作为丙烯酸类粘合剂的由丙烯酸-2-乙基己酯和乙烯吡咯烷酮组成的共聚物。

(D) 丙烯酸类粘合剂-4 (本发明) 的制备

在与以上参考例 1 (B) 所述相同的条件下, 65 重量份丙烯酸-2-乙基己酯、5 重量份聚乙二醇 (400) 单甲基丙烯酸酯 (括号中的数字表示聚乙二醇的分子量, 下同)、20 重量份丙烯酸丁酯、10 重量份甲基丙烯酸甲酯和 0.1 重量份过氧化苯甲酰通过加入乙酸乙酯而共聚。此时, 聚合度至少为 99.9%。向得到的聚合物溶液中加入适量乙酸乙酯使固体含量约为 40% (重量)。这样, 得到具有聚环氧乙烷侧链的丙烯酸类粘合剂。

(E) 丙烯酸类粘合剂-5 (本发明) 的制备

除了使用聚乙二醇 (1000) 单甲基丙烯酸酯代替聚乙二醇 (400) 单甲基丙烯酸酯之外, 它是根据参考例 1 (D) 中所采用的过程而制备的。此时, 聚合度至少为 99.9%。向得到的聚合物溶液中加入适量乙酸乙酯使固体含量约为 40% (重量)。结果是, 得到具有聚环氧乙烷侧链的丙烯酸类粘合剂。

(F) 丙烯酸类粘合剂-6 (本发明) 的制备

在与参考例 1 (D) 所述相同的条件下, 60 重量份丙烯酸-2-

乙基己酯、10 重量份聚乙二醇（400）丙烯酸酯、5 重量份丙烯酸羟乙酯、10 重量份甲基丙烯酸甲酯、5 重量份丙烯酸、10 重量份醋酸乙烯酯和 0.1 重量份过氧化苯甲酰通过加入乙酸乙酯而共聚。此时，聚合度至少为 99.9%。向得到的聚合物溶液中加入适量乙酸乙酯使固体含量约为 40%（重量）。结果是，得到具有聚环氧乙烷侧链的丙烯酸类粘合剂。

(G) 丙烯酸类粘合剂-7（本发明）的制备

在与参考例 1（D）所述相同的条件下，50 重量份丙烯酸-2-乙基己酯、10 重量份聚乙二醇（400）一甲基醚单甲基丙烯酸酯、15 重量份丙烯酸丁酯、10 重量份甲基丙烯酸甲酯、5 重量份醋酸乙烯酯、5 重量份丙烯酸、5 重量份丙烯酸羟乙酯和 0.1 重量份过氧化苯甲酰通过加入乙酸乙酯而共聚。此时，聚合度至少为 99.9%。向得到的聚合物溶液中加入适量乙酸乙酯使固体含量约为 40%（重量）。结果是，得到具有聚环氧乙烷一甲基醚侧链的丙烯酸类粘合剂。

(H) 丙烯酸类粘合剂-8（本发明）的制备

除了使用聚乙二醇（1000）一甲基醚单甲基丙烯酸酯代替聚乙二醇（400）一甲基醚单甲基丙烯酸酯之外，它是根据参考例 1（G）中所采用的过程而制备的。此时，聚合度至少为 99.9%。向得到的聚合物溶液中加入适量乙酸乙酯使固体含量约为 40%（重量）。这样，得到具有聚环氧乙烷一甲基醚侧链的丙烯酸类粘合剂。

(I) 丙烯酸类粘合剂-9（本发明）的制备

将 40 重量份丙烯酸-2-乙基己酯、6 重量份丙烯酸、20 重量份甲基丙烯酸甲酯、34 重量份醋酸乙烯酯、1.0 重量份过氧化苯甲酰（BPO）和 100 重量份乙酸乙酯加入到具有回流冷凝器和搅拌器的反应容器中，在氮气气氛中，在缓慢搅拌下于 60℃进行聚合。为了控制聚合度，在聚合反应期间将 100 重量份乙酸乙酯缓慢加入反应

混合物中，反应进行 9 小时。合成产物在过量甲醇中沉淀并在真空烘箱中在 60℃干燥两天。此时，聚合度至少为 99.9%。将 80 重量份合成的丙烯酸类粘合剂、20 重量份聚乙二醇（400）一甲基醚、0.5 重量份对甲苯磺酸、0.5 重量份盐酸和 200 重量份四氢呋喃（THF）加入到具有回流冷凝器和搅拌器的反应容器中，反应在氮气氛中在搅拌下于 100℃进行 16 小时。合成产物用过量蒸馏水沉淀并在真空烘箱中在 60℃干燥两天。向这样得到的聚合物中加入适量乙酸乙酯使固体含量约为 40%（重量）。结果是，得到具有聚环氧乙烷一甲基醚侧链的丙烯酸类粘合剂。

比较例 1-1

将 1.0 克双氯芬酸钠溶于 9.0 克（干重）在参考例 1（A）中制备的丙烯酸类粘合剂-1 中，在防粘衬垫（release liner）上包衣，使干燥后的厚度约为 100 微米，并在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚乙烯膜层压其上而制备药贴。

比较例 1-2

将 2.0 克双氯芬酸钠和 1.0 克聚乙二醇（400）溶于 8.0 克（干重）在参考例 1（A）中制备的丙烯酸类粘合剂-1 中，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 50 微米，并在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚乙烯膜层压其上而制备药贴。

实施例 1

将 2.0 克双氯芬酸钠溶于 8.0 克（干重）在参考例 1（D）中制备的丙烯酸类粘合剂-4 中，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 50 微米，并在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚乙烯膜层压其上而制备药贴。

比较例 2

将 1.5 克酮咯酸氨丁三醇、1.0 克甘油和 0.5 克失水山梨糖醇单月桂酸酯溶于 7.0 克（干重）在参考例 1（B）中制备的丙烯酸类粘合剂-2 中，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 50 微米，并在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚乙烯膜层压其上而制备药贴。

实施例 2

将 2.0 克酮咯酸氨丁三醇、1.0 克甘油和 0.5 克失水山梨糖醇单月桂酸酯溶于 6.5 克（干重）在参考例 1（E）中制备的丙烯酸类粘合剂-5 中，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 40 微米，并在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚乙烯膜层压其上而制备药贴。

比较例 3

将 1.0 克盐酸乙哌立松和 0.5 克 polyplasdne INF-10®（交联聚乙烯吡咯烷酮）与 8.5 克（干重）在参考例 1（C）中制备的丙烯酸类粘合剂-3 混合使盐酸乙哌立松溶解，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 50 微米，然后在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。结果是，polyplasdne INF-10®以细晶状态均一地分散在粘合剂层中。将聚对苯二甲酸乙二酯膜层压其上而制备药贴。

实施例 3

将 1.0 克盐酸乙哌立松和 0.5 克蒸馏水溶于 8.5 克（干重）在参考例 1（D）中制备的丙烯酸类粘合剂-4 中，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 50 微米，并在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚对苯二甲酸乙二酯膜层压其上而制备药贴。

比较例 4-1

将 0.5 克盐酸托哌酮、0.5 克乙氧二甘醇和 0.5 克 polyplasdone INF-10®与 8.5 克（干重）在参考例 1（B）中制备的丙烯酸类粘合剂-2 混合使盐酸托哌酮溶解，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 40 微米，然后在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。结果是，polyplasdone INF-10®以细晶状态均一地分散在粘合剂层中。将聚对苯二甲酸乙二酯膜层压其上而制备药贴。

比较例 4-2

将 0.5 克盐酸托哌酮、0.5 克乙氧二甘醇和 0.5 克 polyplasdone INF-10®与 8.5 克（干重）在参考例 1（C）中制备的丙烯酸类粘合剂-3 混合使盐酸托哌酮溶解，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 40 微米，然后在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。结果是，polyplasdone INF-10®以细晶状态均一地分散在粘合剂层中。将聚对苯二甲酸乙二酯膜层压其上而制备药贴。

实施例 4

将 0.5 克盐酸托哌酮、0.5 克乙氧二甘醇和 0.5 克蒸馏水溶于 8.5 克（干重）在参考例 1（D）中制备的丙烯酸类粘合剂-4，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 40 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚对苯二甲酸乙二酯膜层压其上而制备药贴。

比较例 5

将 1.5 克氯化奥昔布宁、0.5 克丙二醇和 0.5 克月桂基二乙醇酰胺溶于 7.5 克（干重）在参考例 1（B）中制备的丙烯酸类粘合剂-2，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 150 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚氨基甲酸酯膜层压其上而制备药贴。

实施例 5

将 3.0 克氯化奥昔布宁、0.5 克丙二醇和 0.5 克月桂基二乙醇酰胺溶于 6.0 克（干重）在参考例 1（E）中制备的丙烯酸类粘合剂-5，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 75 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚氨基甲酸酯膜层压其上而制备药贴。

比较例 6

将 0.7 克盐酸苯海拉明、1.0 克甘油和 1.0 克 N-甲基-2-吡咯烷酮溶于 7.3 克（干重）在参考例 1（B）中制备的丙烯酸类粘合剂-2，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 80 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚丙烯膜层压其上而制备药贴。

实施例 6

将 1.5 克盐酸苯海拉明、1.0 克甘油和 1.0 克 N-甲基-2-吡咯烷酮溶于 6.5 克（干重）在参考例 1（F）中制备的丙烯酸类粘合剂-6，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 40 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚丙烯膜层压其上而制备药贴。

比较例 7

将 1.0 克富马酸酮替芬和 1.0 克二甲基亚砷溶于 8.0 克（干重）在参考例 1（A）中制备的丙烯酸类粘合剂-1，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 90 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚乙烯膜层压其上而制备药贴。

实施例 7

将 1.0 克富马酸酮替芬和 1.0 克二甲基亚砷溶于 8.0 克（干重）在参考例 1（G）中制备的丙烯酸类粘合剂-7，在防粘衬垫上包衣，

使干燥后的厚度约为 90 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚乙烯膜层压其上而制备药贴。

比较例 8

将 0.3 克琥珀酸多西拉敏、1.0 克聚乙二醇（400）和 1.0 克肉豆蔻酸异丙酯溶于 7.7 克（干重）在参考例 1（B）中制备的丙烯酸类粘合剂-2，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 90 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚对苯二甲酸二乙酯膜层压其上而制备药贴。

实施例 8

将 0.6 克琥珀酸多西拉敏、1.0 克聚乙二醇（400）和 1.0 克肉豆蔻酸异丙酯溶于 7.4 克（干重）在参考例 1（H）中制备的丙烯酸类粘合剂-8，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 45 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚对苯二甲酸二乙酯膜层压其上而制备药贴。

比较例 9

将 0.5 克盐酸异丙嗪、0.5 克丙二醇和 1.0 克聚氧化乙烯（2）十二烷基醚溶于 8.0 克（干重）在参考例 1（A）中制备的丙烯酸类粘合剂-1，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 80 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚对苯二甲酸二乙酯膜层压其上而制备药贴。

实施例 9

将 1.0 克盐酸异丙嗪、0.5 克丙二醇和 1.0 克聚氧化乙烯（2）十二烷基醚溶于 7.5 克（干重）在参考例 1（D）中制备的丙烯酸类

粘合剂-4，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 40 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚对苯二甲酸二乙酯膜层压其上而制备药贴。

比较例 10

将 1.0 克酒石酸阿利马嗪、0.5 克乙氧二甘醇和 1.0 克失水山梨糖醇单月桂酸酯溶于 7.5 克（干重）在参考例 1（B）中制备的丙烯酸类粘合剂-2，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 100 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚氨基甲酸酯膜层压其上而制备药贴。

实施例 10

将 2.0 克酒石酸阿利马嗪、0.5 克乙氧二甘醇和 1.0 克失水山梨糖醇单月桂酸酯溶于 6.5 克（干重）在参考例 1（E）中制备的丙烯酸类粘合剂-4，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 50 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚氨基甲酸酯膜层压其上而制备药贴。

比较例 11

将 0.5 克盐酸妥洛特罗和 1.0 克丙二醇单月桂酸酯溶于 8.5 克（干重）在参考例 1（A）中制备的丙烯酸类粘合剂-1，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 40 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚乙烯膜层压其上而制备药贴。

实施例 11

将 1.0 克盐酸妥洛特罗和 1.0 克丙二醇单月桂酸酯溶于 8.0 克（干重）在参考例 1（F）中制备的丙烯酸类粘合剂-6，在防粘衬垫上

包衣，使干燥后的厚度约为 40 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚乙烯膜层压其上而制备药贴。

比较例 12

除了使用盐酸克仑特罗代替盐酸妥洛特罗之外，按照在比较例 11 中采用的过程制备药贴。

实施例 12

除了使用盐酸克仑特罗代替盐酸妥洛特罗之外，按照在实施例 11 中采用的过程制备药贴。

比较例 13

将 0.2 克醋酸氢化可的松、0.5 克聚乙二醇（400）和 1.0 克聚氧化乙烯（2）十二烷基醚溶于 8.3 克（干重）在参考例 1（B）中制备的丙烯酸类粘合剂-2，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 60 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚丙烯膜层压其上而制备药贴。

实施例 13

将 0.4 克醋酸氢化可的松、0.5 克聚乙二醇（400）和 1.0 克聚氧化乙烯（2）十二烷基醚溶于 7.9 克（干重）在参考例 1（G）中制备的丙烯酸类粘合剂-7，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 30 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚丙烯膜层压其上而制备药贴。

比较例 14

将 0.3 克地塞米松磷酸二钠盐、1.0 克甘油和 1.0 克丙二醇单月

桂酸酯溶于 7.7 克（干重）在参考例 1（B）中制备的丙烯酸类粘合剂-2，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 80 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚对苯二甲酸二乙酯膜层压其上而制备药贴。

实施例 14

将 0.6 克地塞米松磷酸二钠盐、1.0 克甘油和 1.0 克丙二醇单月桂酸酯溶于 7.4 克（干重）在参考例 1（H）中制备的丙烯酸类粘合剂-8，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 40 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚对苯二甲酸二乙酯膜层压其上而制备药贴。

比较例 15

将 0.8 克盐酸昂丹司琼、1.0 克乙氧二甘醇和 1.0 克聚氧化乙烯（2）油基醚溶于 7.2 克（干重）在参考例 1（A）中制备的丙烯酸类粘合剂-1，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 100 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚乙烯膜层压其上而制备药贴。

实施例 15

将 1.6 克盐酸昂丹司琼、1.0 克乙氧二甘醇和 1.0 克聚氧化乙烯（2）油基醚溶于 6.4 克（干重）在参考例 1（D）中制备的丙烯酸类粘合剂-4，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 50 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚乙烯膜层压其上而制备药贴。

比较例 16

将 0.5 克盐酸格拉司琼、1.0 克聚乙二醇（1000）和 1.0 克聚氧化乙烯（2）油基醚溶于 7.5 克（干重）在参考例 1（A）中制备的

丙烯酸类粘合剂-1，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 100 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚对苯二甲酸二乙酯膜层压其上而制备药贴。

实施例 16

将 1.0 克盐酸格拉司琼、1.0 克聚乙二醇（1000）和 1.0 克聚氧化乙烯（2）油基醚溶于 7.0 克（干重）在参考例 1（I）中制备的丙烯酸类粘合剂-9，在防粘衬垫上包衣，使干燥后的厚度约为 50 微米，在烘箱中在 80℃干燥 20 分钟。将聚对苯二甲酸二乙酯膜层压其上而制备药贴。

实验例 1：经皮渗透试验

将重 350 克的雄性豚鼠的腹毛用剪发剪刀剪去并用刮刀完全除去，剪下某腹部区域的整块皮肤并冷冻（-20℃或更低）直到使用。试验时，将其解冻。

将解冻的皮肤剪成 2×2 厘米²，将在比较例和实施例中制备的药贴剪成 1.5×1.5 厘米²并贴于角质层上。

将皮肤置于 franz 型玻璃渗滤池中，使贴有药贴的部分面向上，取决于药物种类，将蒸馏水或适当 pH 值的缓冲液置于接受器中，并将渗滤池保持在 37℃。恒速（600 rpm）搅拌接受器溶液（缓冲液）。在预定时间取接受器液体的等分试样，并补充相同量的缓冲液。通过高压液相色谱（HPLC）测定渗透过的药物的浓度。试验结果列于表 1。

【表 1】
亲水的或盐形式的药物透过豚鼠皮肤的经皮渗透

药贴号	24 小时的累积渗透量 (微克/厘米 ²)
比较例 1-1	95.6±10.3
比较例 1-2	152.4±14.9
实施例 1	201.5±21.1
比较例 2	43.1±8.8
实施例 2	77.8±17.4
比较例 3	11.6±3.4
实施例 3	83.1±26.4
比较例 4-1	15.4±6.6
比较例 4-2	56.3±14.8
实施例 4	98.2±30.6
比较例 5	39.5±8.7
实施例 5	85.5±16.3
比较例 6	83.0±28.2
实施例 6	141.4±45.0
比较例 7	7.8±2.1
实施例 7	16.6±1.8
比较例 8	15.7±1.6
实施例 8	22.2±6.3
比较例 9	62.2±6.5
实施例 9	80.6±19.0
比较例 10	29.1±5.6
实施例 10	81.0±21.8
比较例 11	88.8±33.1
实施例 11	112.4±37.6
比较例 12	75.9±22.3
实施例 12	101.8±21.8
比较例 13	9.7±2.2
实施例 13	16.3±4.1
比较例 14	26.2±8.1
实施例 14	43.9±16.7
比较例 15	20.8±8.3
实施例 15	35.7±11.2
比较例 16	15.7±4.2
实施例 16	24.3±7.7

实验例 2: 药贴内的药物稳定性试验

将所制备的药贴置于铝容器中, 充氮气, 密封并保存于 40℃、相对湿度 75% 的烘箱中。在预定时间, 将其打开, 提取药物并通过 HPLC 测定剩余的药量。试验结果列于表 2。

【表 2】**药贴内的药物稳定性**

药贴号	剩余量 (%)			
	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
比较例 4-1	95.3	92.8	90.2	75.7
比较例 4-2	97.6	95.9	92.8	91.0
实施例 4	98.6	102.3	99.3	99.5
比较例 7	94.3	89.1	86.7	82.3
实施例 7	99.1	96.8	94.1	92.5
比较例 11	93.0	85.5	80.4	66.0
实施例 11	100.9	94.3	92.1	90.3

实验例 3: 药物释放试验

按照《美国药典》第 24 版中的“药物释放”中所述的用于经皮运输系统的 paddle over disk 试验方法进行所制备的药贴的药物释放试验。

作为释放溶液, 取决于药物的种类, 将 500 毫升蒸馏水或适当的缓冲液加入释放试验的容器中, 将温度保持在 $32.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 桨速保持在 100 rpm。

开始后, 隔 1 小时、4 小时或 24 小时取 1 毫升等分试样, 释放的药物量通过 HPLC 测定。无论何时取样, 都补充相同量的暖至 $32.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的缓冲液。结果示于图 1。通过同样的方法, 测定实施例 8 和比较例 8 中制备的药贴, 结果示于图 2。

从表 1 和图 1 及图 2 可以看出, 与比较例相比, 本发明的实施例中的盐形式的药物被证实具有更高的经皮渗透速度和释放速度。

从表 2 可以看出，本发明的实施例 4、7 和 11 中的药物稳定性好于比较例 4-1、4-2、7 和 11 中的药物稳定性。

通过使用具有作为侧链的聚环氧乙烷或聚环氧乙烷一甲基醚的丙烯酸类粘合剂，如上所述的本发明的经皮制剂可以含有有效浓度的亲水的或盐形式的药物，实现更好的经皮渗透和制剂内的药物稳定性。

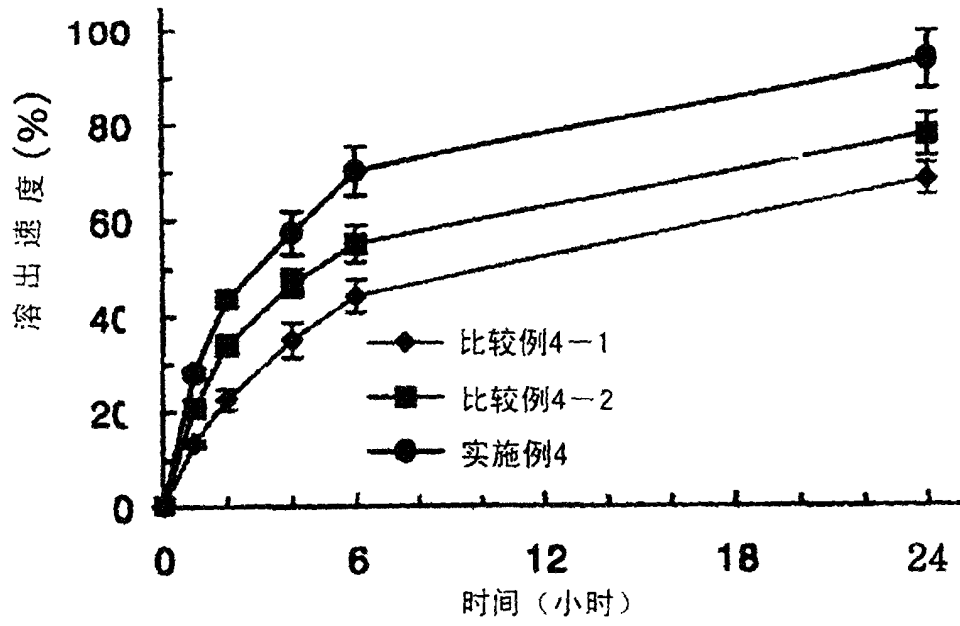


图1

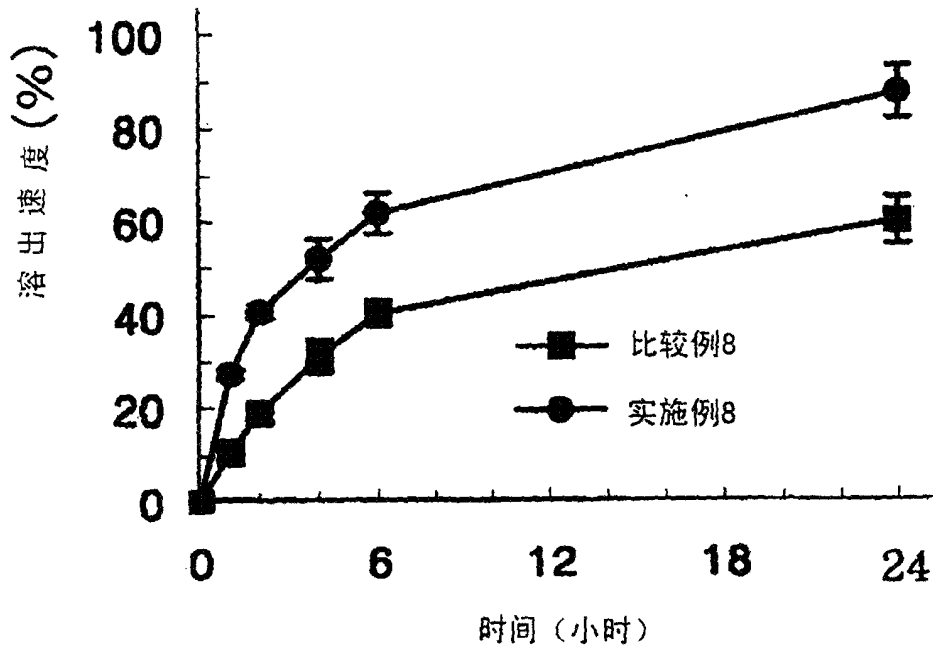


图2