[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61K 9/70
A61K 9/06 A61K 47/32
A61K 47/18 A61K 45/08
A61P 29/00 A61P 21/02

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 00810380.1

[43]公开日 2002年7月31日

[11]公开号 CN 1361686A

[22]申请日 2000.7.11 [21]申请号 00810380.1
[30]优先权
[32]1999.7.15 [33]JP [31]201340/99
[86]国际申请 PCT/JP00/04609 2000.7.11
[87]国际公布 WO01/05381 日 2001.1.25
[85]进入国家阶段日期 2002.1.15
[71]申请人 久光制药株式会社
地址 日本佐贺
[72]发明人 高田恭宪 田中幸司 池浦康弘
[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2页 说明书39页 附图页数0页

[54]发明名称 经皮吸收制剂

[57]摘要

含有盐式酸性药物的经皮吸收制剂(优选非水的、特别是基质型贴剂或软膏),其特征在于,通过在其中结合一种碱性物的加合盐改善药物的经皮吸收性,且对皮肤刺激性低;以及一种含有碱性物的加合盐的盐式酸性药物的经皮吸收加速剂。

ISSN1008-4274

02.01.15

权 利 要 求 书

1. 一种经皮吸收制剂，其含有盐式酸性药物和碱性物的加合盐化合物。

2. 权利要求 1 所述的经皮吸收制剂，其中以盐式酸性药物的 0.5-10 倍摩尔混合所述碱性物的加合盐化合物。

3. 权利要求 1 或 2 所述的经皮吸收制剂，其中所述碱性物的加合盐化合物是铵盐化合物。

4. 权利要求 1 至 3 的任一项所述的经皮吸收制剂，其中所述经皮吸收制剂为非水制剂。

5. 权利要求 1 至 4 的任一项所述的经皮吸收制剂，其中所述经皮吸收制剂是基质型贴剂或软膏。

6. 权利要求 1 至 5 的任一项所述的经皮吸收制剂，其中所述盐式酸性药物是抗炎药或肌肉松弛药。

7. 权利要求 6 所述的经皮吸收制剂，其中所述盐式酸性药物是抗炎药，并且以所述盐式抗炎药的 0.5-7 倍摩尔结合碱性物的加合盐化合物。

8. 权利要求 1 至 7 的任一项所述的经皮吸收制剂，它是基质型经皮吸收制剂，其中在一种粘合剂底物层内含有所述盐式抗炎药及碱性物的加合盐化合物。

9. 权利要求 8 所述的基质型经皮吸收制剂，其中所述粘合剂底物层由苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯和丙烯酸粘合

剂中的一种或多于两种组成。

10. 盐式酸性药物的加速经皮吸收组合物，其含有碱性物的加合盐化合物。

11. 权利要求 10 所述的加速经皮吸收组合物，其中所述碱性物的加合盐化合物是铵盐化合物。

12. 权利要求 10 或 11 所述的加速经皮吸收组合物，其中所述盐式酸性药物是一种抗炎药。

说　明　书

经皮吸收制剂

发明领域

本发明涉及一种经皮吸收制剂，其中改善了盐式酸性药物的可经皮吸收性。本发明还涉及一种用于加速盐式酸性药物经皮吸收的组合物，该组合物包含碱性物的加合盐化合物。

发明背景

作为给药的方法，已知例如口服给药、直肠给药、皮下给药、静脉内给药等多种方法，并且在这些方法中，广泛采用口服给药。然而，口服给药已存在缺陷，即药物吸收后容易在肝脏中经历初级代谢，并且在给药后，瞬间观察到血液中不必要的药物高浓度。而且，对于口服给药，已报导了许多副作用，例如胃肠肝功能紊乱、呕吐感、食欲减退等。

因此，最近经皮给药方法已引起注意，原因在于，预计此种方法能解决口服给药的上述缺陷，实现药物安全持续的吸收。经皮给药制剂的开发已经取得进展，已有产品投放市场。

但是，皮肤具有防止异物入侵体内的屏障作用，由于皮肤对盐式酸性药物具有更强的阻挡作用，所以药物的渗透性低而且不能期望产生足够的疗效。因此，人们已经做了各种研究尝试，以便增强经皮吸收性。

例如，日本特许公报 No. 47535/1995 提出，通过添加比酸性药物的酸性更强的有机酸使药物成为自由形态，从而增强经皮吸收性。但是，由于使药物成为自由形态，所以存在因添加有机酸而导致的药物稳定性降低以及例如刺激皮肤和主要成分物理性能降低等问题。

另外，也出现了巧妙的方法，其中通过加入经皮吸收促进剂增强药物的经皮吸收。例如已经提出了将吸收促进剂与脂肪酸酯结合的技术(日本公开特许公报 No. 102656/1990)，例如吸收促进剂与低级烷基酰胺结合，例如乙醇、异丙醇、棕榈酸异丙酯等与二甲基乙酰胺结合(美国专利 3,472,931)。但是，目前的状况是，这些常规吸收促进剂和吸收加速组合物对皮肤的刺激性很强，因此仍很难说它们有足够的安全性。

发明公开

本发明旨在解决以上常规技术的问题，其目的是提供一种经皮吸收制剂，该制剂增强了盐式酸性药物的可经皮吸收性，并且对皮肤的刺激性低。本发明的具体目的是，提供一种基质型经皮吸收制剂，该制剂增强盐式抗炎药物的经皮吸收性，并对皮肤低刺激。

为了解决前述问题，进行了深入研究，结果本发明发现，在含盐式酸性药物的非水底物中结合碱性物的加合盐化合物，特别是，通过结合盐式抗炎药和粘合剂底物中的铵盐化合物，明显改善了盐式抗炎药物的经皮吸收性。本发明已经发现，酸性药物经皮吸收性明显改善的原因是，通过该酸性药物的盐和该碱性物等的加合盐化合物的碱之间在底物中交换离子，增加了对皮肤的分配系数。基于这些发现，完成了本发明。

因此，本发明提供一种改善了经皮吸收性的经皮吸收制剂，其特征在于，该经皮吸收制剂含盐式酸性药物，将碱性物的加合盐化合物结合到其中。

本发明提供一种底物中包含盐式酸性药物以及碱性物的加合盐化合物的经皮吸收制剂。

本发明还提供一种经皮吸收性获得改善的经皮吸收制剂，该制剂含例如抗炎药或肌肉松弛药的盐式酸性药物。

另外，本发明涉及一种盐式酸性药物的经皮吸收促进剂或一种加速盐式酸性药物经皮吸收的组合物，其含碱性物的加合盐化合物。

发明的最佳实施方式

以下详述本发明。

不特别限定本发明的盐式酸性药物，只要其是可接受的药物。酸性药物中构成盐的盐是金属例如碱金属、碱土金属、铝等，胺例如氨丁三醇等。具体药物包括，例如催眠性镇静剂/抗焦虑药物(异戊巴比妥钠、司可巴比妥钠、苯巴比妥钠、磷酸三氯乙酯钠、氯氮卓二钾等)，抗炎药(水杨酸钠、安乃近、氨芬酸钠、二氯伐草克钠(Sodium dichlorofenac)、氯索洛芬钠、甲苯酰吡酸钠、氯苯扎利二钠、酮咯酸氨丁三醇、酮洛芬钠、布洛芬钠、联苯乙酸钠、氟比洛芬钠、吲哚美辛钠、sodium zomerac、氟灭酸铝、苯氧苯丙酸钙、溴代伐草克钠(sodium bromofenac)、氢化可的松琥珀酸钠、氢化可的松磷酸钠、地塞米松磷酸钠、地塞米松间磺基苯酸钠、倍他米松磷酸钠、强的松龙琥珀酸钠、强的松龙磷酸钠、甲基强的松龙琥珀酸钠、普拉睾酮硫酸钠等)，肌肉松弛药物(丹曲林钠、米戊库瑞钠等)，强心药物(布拉地新钠等)，利尿剂类药物 (可可碱钠、高铼酸钾等)，心血管药物(奥扎格雷钠、普伐他汀钠、calcium nisvastatin 等)，过敏症治疗药物 (色甘酸钠、potassium pecirolaste 等)，滤泡黄体激素药物 (雌酮硫酸钠、马烯雌酮硫酸钠等)，皮肤病治疗药物 (环吡司胺等)，凝血抑制剂 (苄丙酮香豆素钾等)和糖尿病治疗药物 (格列嘧啶钠等)。

它们当中，优选的是抗炎药物、肌肉松弛药、强心药物、心血管药物和过敏症药物。

这些盐式酸性药物可单独使用或两种或更多种结合使用。不具体限定结合在经皮吸收制剂中盐式酸性药物的用量，只要其是发挥药理学作用的剂量，但一般优选 0.1-40 重量%或 0.5-30 重量%。当本发明经皮吸收制剂中的酸性药物是抗炎药以外的药物时，它的用量范围可为 0.1-20 重量%，并优选 0.5-15 重量%。

本发明碱性物的加合盐化合物是一种化合物，通过向该碱性物中添加其它物质，该化合物形成一种盐，该碱性物优选是路易斯碱。优选那些包括阳离子部分和阴离子的盐，该盐是通过向路易斯碱的电子过剩部分添加例如路易斯酸的缺电子体系物质或例如有机卤化物的能形成缺电子体系的物质而形成的。所成加成盐的阴离子部分可以是羧酸盐或磺酸盐等的有机阴离子部分，或者可以是卤素离子、磷酸盐、碳酸盐、硫酸盐等的无机阴离子部分，并且只要它是药学可接受的，就没有特别限制。而且，本发明的碱性物加合盐化合物不限于水溶性的，但优选水溶性的。

优选的本发明碱性物的加合盐化合物具体包括，铵盐化合物(氨或胺类的酸加成盐)。铵盐化合物可为无机铵盐化合物例如卤化铵，或有机铵盐化合物例如伯、仲、叔和季铵盐。优选的铵盐化合物包括，例如，氨、二甲胺、二乙胺、三甲胺、四甲基铵、一乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺的水溶性盐；伯、仲或叔烷基胺；烷醇胺的水溶性盐；水溶性季铵盐；具有吡啶鎓基的水溶性盐，以及具有吡咯烷鎓基的水溶性盐。更具体优选氯化铵、盐酸二甲胺、盐酸二乙胺、2-乙基己基胺盐酸盐、正十二烷基三甲基氯化铵、苯甲烃铵、四甲基氯化铵、氯化正十六烷基吡啶鎓、盐酸三乙醇胺、苄索氯铵、杜灭芬、盐酸壬胺、盐酸胆碱、磷酸胆碱、氯化十六烷基吡啶鎓、龙胆紫、盐酸精氨酸、盐酸赖氨酸、卡巴胆碱、硫酸羟喹等。

这些碱性物的加合盐化合物可单独或者两种或更多种结合使用。对经皮吸收制剂中要加入的这类碱性物的加合盐化合物的量没有特别

限制，只要其足以与酸性药物形成电子对等，而通常，优选该量为盐式酸性药物量的 0.5-10 倍摩尔和 0.5-7 倍摩尔。在此范围内的结合赋予酸性药物高经皮吸收性。当结合的量为 0.5 倍摩尔或更少时，酸性药物的经皮吸收性不足，从而不能获得足够的疗效。当该量大于 10 倍摩尔时，尽管获得高效的酸性药物经皮吸收性，但碱性物的加合盐化合物在底物中的溶解性降低，导致制剂的物理性质下降，因此，这也不是优选的。当酸性药物为抗炎药时，优选多达 7 倍摩尔的结合量。

还未详细获知本发明碱性物的加合盐化合物的作用机理。但是据信，碱性物的加合盐化合物的阳离子部分与酸性药物阳离子部分的一部分或全部形成了离子交换或复合离子物质，而生成的离子交换或复合离子物质改善了经皮吸收性。

本发明的经皮吸收制剂没有限制，只要它是用于经皮吸收的配制物，例如乳膏、糖浆、洗剂、软膏、基质型贴剂，但优选非水性体系。具体地，可优选非水性软膏、基质型贴剂等。本发明的经皮吸收制剂特别包括基质型贴剂，其中正如一个优选实施方案那样，将抗炎药作为一种活性成分。

因此，在更具体的实施方案中，本发明提供改善经皮吸收性的基质型经皮吸收制剂，其特征在于，在含盐式抗炎药的基质型经皮吸收制剂中结合铵盐化合物。即，本发明提供在粘性底物层中含盐式抗炎药和铵盐化合物的基质型经皮吸收制剂。优选本发明的粘性底物层由苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯和丙烯酸粘合剂中的一种或两种或更多种结合构成，并且该抗炎药为酸性药物。

本发明还提供经皮吸收性获得改善的含盐式抗炎药的基质型经皮吸收制剂。进一步地，本发明涉及用于加速盐式抗炎药经皮吸收的含铵盐化合物的经皮吸收促进剂或组合物。

可通过标准方法将本发明的经皮吸收制剂配制成前述配制物。可以为目标配制物适当选择底物成分。

例如，软膏中，软膏用的各种底物成分可以被用作它们的底物成分。可举出的例子如白矿脂、蜡、高级醇、烃、高级脂肪酸、表面活性剂等成分，并且可两种或多种结合地使用它们。

还可以通过标准方法配制本申请的基质型经皮吸收制剂。例如，可以通过在粘合剂底物中混合/结合所要求的成分，然后将其涂敷到脱模纸上随后干燥并接着附着在支持物上，由此制造目标基质型经皮吸收制剂。

本申请中，蜡可以是任意的植物蜡、动物蜡和矿物蜡，且特别优选矿物蜡。植物蜡包括巴西棕榈蜡、小烛树蜡等，动物蜡包括鲸蜡、蜂蜡、虫胶、羊毛脂等，而矿物蜡包括微晶体蜡、褐煤蜡、地蜡、纯白地蜡等。它们当中，特别优选微晶体蜡。其结合量为软膏总量的 1-14 重量%，优选 4-10 重量%。当结合量少于 1 重量%时，难以保持软膏的粘度。当结合量多于 14 重量%时，由于软膏会变硬且干燥度增加而不被优选。

至于高级醇，优选的是液态或固态，碳数为 10 或更多的高级醇。例如，包括十四烷酸酯醇、异十八烷醇、鲸蜡醇、硬脂醇、油醇、烯丙醇、2-辛基癸醇、胆固醇、植物甾醇、2-己基癸醇、二十二醇、月桂醇等。它们当中，特别优选硬脂醇、油醇、2-辛基癸醇和二十二醇。它的结合量为软膏总量的 1-40 重量%，并优选 5-30 重量%。当结合量少于 1 重量%时，其变得难以长期保持光滑。当其多于 40 重量%时，由于难于保持软膏的粘度而不被优选。

烃包括，例如液体石蜡、轻液状石蜡、轻液状异石蜡烃、三十碳六烯、异三十烷、异十八烷等，它们当中，特别优选液体石蜡和异三

十烷。其结合量为软膏总量的 1-30 重量%并优选 3-25 重量%。当结合量少于 1 重量%时，其变得难以长期保持光滑。当其多于 30 重量%时，由于表面粘性显著增加而不被优选。

高级脂肪酸包括，例如单硬脂酸铝、二硬脂酸铝、三硬脂酸铝、硬脂酸锌、硬脂酸镁、月桂酸锌、肉豆蔻酸锌等，它们当中，特别优选单硬脂酸铝、二硬脂酸铝和三硬脂酸铝。其结合量为软膏总量的 0.1-3 重量%并优选 0.5-2 重量%。当结合量少于 0.1 重量%时，难以保持软膏的粘度。当其多于 3 重量%时，由于表面粘性显著增加而不被优选。

表面活性剂可以是离子或非离子的表面活性剂，但考虑皮肤安全性，优选非离子的表面活性剂。这些表面活性剂的实例包括，脂肪酸失水山梨糖醇酯(例如，单硬脂酸失水山梨糖醇酯、单异硬脂酸失水山梨糖醇酯、倍半油酸脱水山梨糖醇酯等)，脂肪酸甘油酯(例如，单硬脂酸甘油酯、单肉豆蔻酸甘油酯等)，脂肪酸多甘油酯(例如，单油酸二甘油酯、单异硬脂酸二甘油酯、五硬脂酸癸甘油酯、单硬脂酸四甘油酯等)，聚乙二醇脂肪酸酯(例如，聚氧化亚乙基二醇(2)单硬脂酸酯、聚氧化亚乙基二醇(2)单油酸酯等)，聚氧乙烯烷基苯基醚(例如聚氧乙烯(2)壬基苯基醚、聚氧乙烯(5)壬基苯基醚等)。它们当中，特别优选亲水-亲油平衡（HLB）值为 10 或更低的聚氧乙烯(5)壬基苯基醚、五硬脂酸癸甘油酯、单油酸二甘油酯、单异硬脂酸二甘油酯和单异硬脂酸失水山梨糖醇酯。其结合量为软膏总量的 1-10 重量%并优选 1-5 重量%。当结合量少于 1 重量%时，长期稳定性受到削弱。当其为 10 重量%或更多时，由于表面粘性显著增加而不被优选。

本发明经皮吸收制剂基质型贴剂的底物包括，例如苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-异戊二烯胶、苯乙烯-丁二烯胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯胶、硅橡胶、丙烯酸类聚合物(丙烯酸 2-乙基己基酯、醋酸乙烯酯、甲基丙烯酸酯、丙烯酸甲氧基乙基酯和丙烯酸中至少两种的共聚物)，天然树

胶、聚氨酯树胶等。可以两种或更多种结合地使用这些底物。它们当中，优选结合苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯和丙烯酸粘合剂中的一种或两种或更多种。

更具体地，作为苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物，可以从 Cariflex TR-1107、TR-1111、TR-1112 或 TR-1117 (品名，Schell Kagaku Co., Ltd.)，Quintac 3530 3570 C 或 3421 (品名，Zeon Corporation)，JSR SIS –5000 或 5002 (日本合成橡胶有限公司)以及 Solprene 428 (品名，Philip Petroleum Co., Ltd.) 中结合一种或两种或多种。其结合量为贴剂总量的 10-40 重量%并优选 15-35 重量%。此量显著改善粘性、对皮肤的长期粘附性，药物的经皮吸收性，药物的可分散性，剥离时的痛感，皮肤痉挛等。当该结合量少于 10 重量%时，由于内聚力和形状保持力降低而不优选。当该结合量超过 40 重量%时，由于底物内聚力增加导致软膏体的粘着力和平整性降低，所以也不优选。

至于聚异丁烯，可从 Opanol B-3、B-10、B-15、B-50、B-100、B-200(品名，BASF)，Vistanex LM-MS、LM-MH、MML-80、LLM-100、LLM-120、LLM-140(品名，Exxon Chemical Co., Ltd)，Tetrax 3T、4T、5T、6T(品名，Nippon Oil Chemical Co.,Ltd)中结合一种或两种或更多种。其结合量为贴剂总量的 6-40 重量%并优选 6.5-30 重量%。此量显著改善粘性、对皮肤的长期粘附性，药物的经皮吸收性，药物的可分散性，剥离时的疼痛，皮肤痉挛等。当该结合量少于 6 重量%时，由于粘性和对皮肤的长期粘附性降低导致剥离时疼痛增加和皮肤痉挛而不优选。当该结合量超过 40 重量%时，由于形状保持力降低及表面粘性增加，所以也不优选。

丙烯酸粘合剂由丙烯酸丁酯、丙烯酸 2-乙基己基酯、醋酸乙烯酯、甲基丙烯酸酯、丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯、丙烯酸甲氧乙基酯和丙烯酸中的至少两种共聚物组成。具体地，它们是 DURO-TAK 87-2097、87-2194、87-2196、87-2287、87-2516、87-2852(品名，National

Starch and Chemical Corporation)，Nissetsu KP-77、AS-370 (品名，Nippon Carbide Industries Co., Inc.)等。其结合量为基质型经皮吸收制剂总量的 5-99 重量%并优选 10-90 重量%。该量显著改善粘性、对皮肤的长期粘附性，药物的经皮吸收性，药物的可分散性，剥离时的疼痛，皮肤痉挛等。当该结合量少于 5 重量%时，由于粘性和对皮肤的长期粘附性降低导致剥离时疼痛增加和皮肤痉挛而不优选。

需要时，可在基质型贴剂中结合增粘剂和增塑剂。

作为增粘剂，可使用例如松香酯、氢化松香酯、顺丁烯二酸酐化的(maleinized)松香、脂环族饱和烃树脂、萜化酚等。具体地，可以从酯胶 A、AA-G、H 或 HP(品名，Arakawa Chemical Industries Ltd.)，Haliester-L、S 或 P(品名，Arakawa Chemical Industries Ltd.)，Pinecrystal KE-100(品名，Arakawa Chemical Industries Ltd.)，KE-311(品名，Arakawa Chemical Industries Ltd.)，Hercoline D(品名，Chemical Hercules Co., Ltd.)，Foffal 85 或 105(品名，Chemical Hercules Co., Ltd.)，Stevelight Ester 7 或 10(品名，Chemical Hercules Co., Ltd.)，Ventaline 4820 或 4740(品名，Chemical Hercules Co., Ltd.)，Alcon P-85 或 P-100(品名，Arakawa Chemical Industries Ltd.)等中结合加入 1 种或 2 种或多种。其结合量为贴剂总量的 5-60 重量%并优选 10-50 重量%。该量显著改善粘性、对皮肤的长期粘附性，药物的经皮吸收性，药物的可分散性，剥离时的疼痛，皮肤痉挛等。当该结合量少于 5 重量%时，由于粘性和对皮肤的长期粘附性降低而不优选。当多于 60 重量%时，由于药物的经皮吸收性和形状保持力降低导致剥离时痛感、皮肤痉挛、表面粘性等增加，因而不优选。

作为增塑剂，可以从石油油料(例如，石蜡加工油、环烷加工油、芳族加工油等)、异三十烷、三十碳六烯、植物油(例如，橄榄油、山茶油、蓖麻油、妥尔油、花生油)、二价酸酯 (例如，邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二辛酯等)、液态胶质(例如，聚丁烯、液态异戊二烯

树胶等)等等中结合加入 1 种或 2 种或多种。它们当中，特别优选液体石蜡和液体聚丁烯。其结合量为贴剂总量的 7-70 重量%并优选 10-60 重量%。该量显著改善粘性、对皮肤的长期粘附性，药物的经皮吸收性，药物的可分散性，剥离时的疼痛，皮肤痉挛等。当该结合量少于 7 重量%时，由于粘性、药物的经皮吸收性和药物的可分散性降低而不优选。当其多于 70 重量%时，由于底物内聚力和形状保持力降低导致剥离时疼痛、表面粘性等增加，因而不优选。

本发明的基质型经皮吸收制剂中，可根据需要进一步结合，抗氧化剂(例如，抗坏血酸、丙基没食子酸、丁基羟基苯甲醚、二丁基羟基甲苯[BHT]、去甲二氢愈创木酸、维生素 E、醋酸维生素 E 等)，紫外线吸收剂(例如，对-氨基苯甲酸盐、对-氨基苯甲酸酯、对-二甲基氨基苯甲酸戊基酯、水杨酸酯、氨基苯甲酸甲酯、伞形酮、七叶苷、肉桂酸苄酯、桂醚酯、愈创烯、咪唑丙烯酸、2-(2-羟基-5-甲基苯基) 苯并三唑、4-甲氧基二苯甲酮、2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮、奥他苯酮、双羟苯甲酮、二羟基二甲氧基二苯甲酮、sulinbenzone、苯并间苯二酚、对-氨基苯甲酸辛基二甲基酯、对-甲氧基肉桂酸乙基己基酯等)，抗菌剂(例如，对氧苯甲酸酯、苯甲酸、苯甲酸盐、山梨酸、山梨酸酯、脱氢乙酸盐、4-异丙基-3-甲基苯酚、2-异丙基-5-甲基苯酚、4-异丙基环庚二烯酚酮、甲酚、2,4,4-三氯-2'-羟基联苯醚、3,4,4'-三氯脲(trichlorocarbanide)、氯代丁醇等)，填料 (例如，氢氧化铝、水合硅酸铝、高岭土、氧化钛、滑石、氧化锌、水合氧化硅、碳酸镁、磷酸氢钙、硅酸镁、硅藻土、硅酸酐、膨润土、硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钾、硬脂酸镁、硬脂酸锌等)，抗组胺剂(例如，异戊基氯化物、盐酸苯海拉明、盐酸 isoproheptine、盐酸二苯甲氧甲哌啶、盐酸二苯环庚啶、盐酸三前赖氨酸、盐酸异丙嗪、盐酸均氯环嗪、阿利马嗪酒石酸盐、苯海拉明单宁酸盐、8-氯茶碱二苯甲氧甲哌啶、氯马斯汀富马酸盐、氯代非尼拉敏马来酸盐、二甲茚啶马来酸盐、美喹他嗪等)，制冷剂、香味剂等。

下面给出并更具体描述实施例，但本发明不限于这些实施例，并能做各种改变。实施例和对比例中描述的份数代表重量份。

实施例

实施例 1

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Cariflex TR-1107)	30.0 份
液体石蜡	42.0 份
脂环族饱和烃树脂 (品名：Alcon P-85)	20.0 份
氨芬酸钠	5.0 份
盐酸二乙胺	3.0 份

加热使这些成分全部熔化，然后将其以 100 μm 厚度涂敷在脱模纸上，随后用聚酯支持物附着它，以便提供本发明经皮吸收制剂。

实施例 2

丙烯酸 2-乙基己基酯	50.0 份
丙烯酸甲氧基乙基酯	27.0 份
醋酸乙烯酯	14.7 份
偶氮二异丁腈	0.3 份
氨芬酸钠	5.0 份
盐酸二甲胺	3.0 份

将丙烯酸 2-乙基己基酯、丙烯酸甲氧基乙基酯、醋酸乙烯酯和偶氮二异丁腈加入反应器中，升温到 65℃在氮气保护下开始聚合反应。滴入 120 份乙酸乙酯，控制温度继续反应 10 小时，并在 80℃进一步熟成 2 小时，获得共聚物溶液。将氨芬酸钠和盐酸二甲胺加入所得的共聚物溶液中并混合，然后以干燥后 100 μm 的厚度涂敷在脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明经皮吸收制剂。

实施例 3

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Cariflex TR-1111)	25.0 份
液体石蜡	42.0 份
松香树脂 (品名：Forral-85)	15.0 份
聚异丁烯 (品名：Opanol B-100)	10.0 份
氨芬酸钠	5.0 份
盐酸壬胺	3.0 份

将所有这些成分融进甲苯溶剂中，并以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 4

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：JSR SIS-5000)	20.0 份
液体石蜡	41.0 份
脂环族饱和烃树脂(品名：Alcon P-100)	20.0 份
聚异丁烯 (品名：Vistanex MML-140)	15.0 份
二氯伐草克钠	3.0 份
氯化铵	1.0 份

加热使这些成分全部熔化，然后将其以 100 μm 厚度涂敷在脱模纸上，随后用聚酯支持物附着它，以便提供本发明经皮吸收制剂。

实施例 5

丙烯酸 2-乙基己基酯	50.0 份
丙烯酸甲氧基乙基酯	30.0 份
醋酸乙烯酯	14.7 份
偶氮二异丁腈	0.3 份

二氯伐草克钠	3.0 份
盐酸壬胺	2.0 份

将丙烯酸 2-乙基己基酯、丙烯酸甲氧基乙基酯、醋酸乙烯酯和偶氮二异丁腈加入反应器中，升温到 65℃在氮气保护下开始聚合反应。滴入 120 份乙酸乙酯，在受控温度下继续反应 10 小时，并在 80℃进一步熟成 2 小时，获得共聚物溶液。将二氯伐草克钠和盐酸壬胺加入所得的共聚物溶液中并混合，然后以干燥后 100 μm 的厚度涂敷在脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明经皮吸收制剂。

实施例 6

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Cariflex TR-1117)	35.0 份
液体石蜡	45.5 份
松香树脂 (品名：Pinecrystal KE-100)	15.0 份
二氯伐草克钠	3.0 份
盐酸二乙胺	1.5 份

将所有这些成分融进甲苯溶剂中，并以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 7

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Quintac 3530)	30.0 份
液体石蜡	39.0 份
松香树脂 (品名：Ester Gum H)	20.0 份
氯索洛芬钠	5.0 份
正十二烷基三甲基氯化铵	6.0 份

加热使这些成分全部熔化，然后将其以 100 μm 厚度涂敷在脱模纸上，随后用聚酯支持物附着它，以便提供本发明经皮吸收制剂。

实施例 8

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Cariflex TR-1112)	15.0 份
液体石蜡	33.0 份
脂环族饱和烃树脂(品名：Alcon P-100)	25.0 份
聚异丁烯 (品名：Opanol B-100)	20.0 份
氯索洛芬钠	5.0 份
氯化铵	2.0 份

将所有这些成分融进甲苯溶剂中，并以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 9

丙烯酸 2-乙基己基酯	43.0 份
丙烯酸甲氧基乙基酯	35.0 份
醋酸乙烯酯	9.7 份
偶氮二异丁腈	0.3 份
氯索洛芬钠	5.0 份
苯扎氯铵	7.0 份

将丙烯酸 2-乙基己基酯、丙烯酸甲氧基乙基酯、醋酸乙烯酯和偶氮二异丁腈加入反应器中，升温到 65℃在氮气保护下开始聚合反应。滴入 120 份乙酸乙酯，控制温度继续反应 10 小时，并在 80℃进一步熟成 2 小时，获得共聚物溶液。将氯索洛芬钠和苯扎氯铵加入所得的共聚物溶液中并混合，然后以干燥后 100 μm 的厚度涂敷在脱模纸上。

干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明经皮吸收制剂。

实施例 10

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：JSR SIS-5002)	20.0 份
液体石蜡	47.0 份
松香树脂 (品名：Stevelight Ester 7)	10.0 份
聚异丁烯 (品名：Vistanex LM-MH)	20.0 份
酮咯酸氨丁三醇	2.0 份
盐酸二甲胺	1.0 份

加热使这些成分全部熔化，然后将其以 100 μm 厚度涂敷在脱模纸上，随后用聚酯支持物附着它，以便提供本发明经皮吸收制剂。

实施例 11

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Quintac 3421)	15.0 份
液体石蜡	40.0 份
松香树脂 (品名：KE-311)	10.0 份
聚异丁烯 (品名：Opanol B-50)	30.0 份
酮咯酸氨丁三醇	2.0 份
正十二烷基三甲基氯化铵	3.0 份

将所有这些成分融进甲苯溶剂中，并以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的经皮吸收制剂。

实施例 12

丙烯酸 2-乙基己基酯	55.0 份
丙烯酸甲氧基乙基酯	26.0 份

醋酸乙烯酯	14.7 份
偶氮二异丁腈	0.3 份
酮咯酸氨丁三醇	2.0 份
盐酸 2-乙基己基胺	2.0 份

将丙烯酸 2-乙基己基酯、丙烯酸甲氧基乙基酯、醋酸乙烯酯和偶氮二异丁腈加入反应容器中，在氮气氛中提高温度为 65℃ 开始聚合，滴加 120 份乙酸乙酯，控制温度继续反应 10 小时，进而在 80℃ 熟成 2 小时，以获得共聚物溶液。将酮咯酸氨丁三醇和盐酸 2-乙基己基胺加入所生成的共聚物溶液中混合，然后将其以干燥后 100 μm 的厚度涂敷在脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明经皮吸收制剂。

实施例 13

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Cariflex TR-1107)	25.0 份
液体石蜡	43.0 份
松香树脂 (品名：KE-311)	7.0 份
聚异丁烯 (品名：Tetrax 5T)	13.0 份
布拉地新钠	7.0 份
正十六烷基吡啶鎓氯化物	5.0 份

将所有这些成分融进甲苯溶剂中，并以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的经皮吸收制剂。

实施例 14

丙烯酸 2-乙基己基酯	50.0 份
丙烯酸甲氧基乙基酯	23.0 份
醋酸乙烯酯	14.7 份

偶氮二异丁腈	0.3 份
布拉地新钠	7.0 份
2-乙基己基胺盐酸盐	5.0 份

将丙烯酸 2-乙基己基酯、丙烯酸甲氧基乙基酯、醋酸乙烯酯和偶氮二异丁腈加入反应容器中，在氮气氛中提高温度为 65°C 开始聚合，滴加 120 份乙酸乙酯，控制温度继续反应 10 小时，进而在 80°C 熟成 2 小时，以获得共聚物溶液。将布拉地新钠和 2-乙基己基胺盐酸盐加入所生成的共聚物溶液中混合，然后将其以干燥后 100 μm 厚度涂敷在脱模纸上，干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明经皮吸收制剂。

实施例 15

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Quintac 3570C)	20.0 份
液体石蜡	42.5 份
松香树脂 (品名：Pentaline 4820)	20.0 份
聚异丁烯 (品名：Vistanex LM-MS)	15.0 份
奥扎格雷钠	2.0 份
氯化四甲基铵	0.5 份

将所有这些成分融进甲苯溶剂中，并以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的经皮吸收制剂。

实施例 16

丙烯酸 2-乙基己基酯	55.0 份
丙烯酸甲氧基乙基酯	30.0 份
醋酸乙烯酯	11.7 份
偶氮二异丁腈	0.3 份

奥扎格雷钠	2.0 份
盐酸二乙胺	1.0 份

将丙烯酸 2-乙基己基酯、丙烯酸甲氧基乙基酯、醋酸乙烯酯和偶氮二异丁腈加入反应容器中，在氮气氛下提高温度为 65°C 开始聚合，滴加 120 份乙酸乙酯，控制温度继续反应 10 小时，进而在 80°C 熟成 2 小时，以获得共聚物溶液。将奥扎格雷钠、盐酸二乙胺加入所生成的共聚物溶液中混合，然后将其以干燥后 100 μm 厚度涂敷在脱模纸上，干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的经皮吸收制剂。

实施例 17

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：JSR SIS-5000)	30.0 份
液体石蜡	40.0 份
脂环族饱和烃树脂（品名：Alcon P-100）	15.0 份
聚异丁烯 (品名：Opanol B-100)	10.0 份
色甘酸钠	4.0 份
氯化铵	1.0 份

将所有这些成分融进甲苯溶剂中，并以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的经皮吸收制剂。

实施例 18

丙烯酸 2-乙基己基酯	52.0 份
丙烯酸甲氧基乙基酯	27.0 份
醋酸乙烯酯	14.7 份
偶氮二异丁腈	0.3 份
色甘酸钠	4.0 份
盐酸二甲胺	2.0 份

将丙烯酸 2-乙基己基酯、丙烯酸甲氧基乙基酯、醋酸乙烯酯和偶氮二异丁腈加入反应容器中，在氮气氛中提高温度为 65°C 开始聚合，滴加 120 份乙酸乙酯，控制温度继续反应 10 小时，进而在 80°C 熟成 2 小时，以获得共聚物溶液。加入色甘酸钠和盐酸二甲胺到该所生成的共聚物溶液中混合，然后将其以干燥后 100 μm 厚度涂敷在脱模纸上，干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的经皮吸收制剂。

实施例 19

单硬脂酸二甘油酯	5.0 份
山嵛醇	5.0 份
单硬脂酸铝	1.0 份
液体石蜡	8.0 份
异三十烷	4.0 份
白矿脂	73.0 份
二氯伐草克钠	3.0 份
氯化铵	1.0 份

所有这些组分在 90~95℃下均匀混合，然后搅拌冷却到 35℃，获得白色和光滑的软膏。

实施例 20

单硬脂酸二甘油酯	5.0 份
山嵛醇	5.0 份
单硬脂酸铝	1.0 份
液体石蜡	8.0 份
异三十烷	4.0 份
白矿脂	70.0 份
氯索洛芬钠	5.0 份
氯化铵	2.0 份

所有这些组分在 90-95℃下均匀混合，然后搅拌冷却到 35℃，获得白色光滑的软膏。

实施例 21

单硬脂酸二甘油酯	5.0 份
山嵛醇	5.0 份
单硬脂酸铝	1.0 份
液体石蜡	8.0 份
异三十烷	4.0 份
白矿脂	72.0 份
酮咯酸氨丁三醇	2.0 份
正十八烷基三甲基氯化铵	3.0 份

所有这些组分在 90-95℃下均匀混合，然后搅拌冷却到 35℃，获得白色光滑的软膏。

实施例 22

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Solprene 428)	30.0 份
液体石蜡	44.0 份
脂环族饱和烃树脂（品名：Alcon P-85）	20.0 份
丹曲林钠	1.0 份
杜灭芬	5.0 份

加热使这些成分全部熔化，然后将其以 100 μm 厚度涂敷在脱模纸上，接着用聚酯支持物附着它，以便提供本发明经皮吸收制剂。

实施例 23

丙烯酸 2-乙基己基酯	55.0 份

丙烯酸甲氧基乙基酯	30.0 份
醋酸乙烯酯	10.7 份
偶氮二异丁腈	0.3 份
丹曲林钠	1.0 份
正十六烷基吡啶　氯化物	3.0 份

将丙烯酸 2-乙基己基酯、丙烯酸甲氧基乙基酯、醋酸乙烯酯和偶氮二异丁腈加入反应容器中，在氮气氛中提高温度为 65°C 开始聚合，滴加 120 份醋酸乙烯酯，控制温度继续反应 10 小时，进而在 80°C 熟成 2 小时，以获得共聚物溶液。加入丹曲林钠和正-十六烷基吡啶　氯化物到所生成的共聚物溶液中并混合，然后将其以干燥后为 100 μm 的厚度涂敷在脱模纸上，干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的经皮吸收制剂。

实施例 24

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Cariflex TR-1117)	20.0 份
液体石蜡	48.4 份
脂环族饱和烃树脂（品名：Alcon P-100）	20.0 份
聚异丁烯 (品名：Vistanex LM-MH)	10.0 份
丹曲林钠	1.0 份
苯扎氯铵	0.6 份

将所有这些成分融进甲苯溶剂中，并以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的经皮吸收制剂。

实施例 25

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Cariflex TR-1117)	20.0 份

液体石蜡	47.0 份
脂环族饱和烃树脂（品名：Alcon P-100）	20.0 份
聚异丁烯 (品名：Vistanex LM-MH)	10.0 份
丹曲林钠	1.0 份
苯扎氯铵	2.0 份

将所有这些成分融进甲苯溶剂中，并以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的经皮吸收制剂。

实施例 26

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Cariflex TR-1117)	20.0 份
液体石蜡	44.0 份
脂环族饱和烃树脂（品名：Alcon P-100）	20.0 份
聚异丁烯 (品名：Vistanex LM-MH)	10.0 份
丹曲林钠	1.0 份
苯扎氯铵	5.0 份

将所有这些成分融进甲苯溶剂中，并以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的经皮吸收制剂。

实施例 27

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Cariflex TR-1117)	20.0 份
液体石蜡	39.0 份
脂环族饱和烃树脂（品名：Alcon P-100）	20.0 份
聚异丁烯 (品名：Vistanex LM-MH)	10.0 份
丹曲林钠	1.0 份

苯扎氯铵 10.0 份

将所有这些成分融进甲苯溶剂中，并以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

对比例 1

按照和实施例 1 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，盐酸二乙胺。

对比例 2

按照和实施例 2 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，盐酸二甲胺。

对比例 3

按照和实施例 3 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，盐酸壬胺。

对比例 4

按照和实施例 4 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，氯化铵。

对比例 5

按照和实施例 5 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，盐酸壬胺。

对比例 6

按照和实施例 6 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，盐酸二乙胺。

对比例 7

按照和实施例 7 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，正十二烷基三甲基氯化铵。

对比例 8

按照和实施例 8 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，氯化铵。

对比例 9

按照和实施例 9 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，苯扎氯铵。

对比例 10

按照和实施例 10 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，盐酸二乙胺。

对比例 11

按照和实施例 11 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，正十二烷基三甲基氯化铵。

对比例 12

按照和实施例 12 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，2-乙基已基胺盐酸盐。

对比例 13

按照和实施例 13 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，正十六烷基吡啶 氯化物。

对比例 14

按照和实施例 14 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，2-乙基己基胺盐酸盐。

对比例 15

按照和实施例 15 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，氯化四甲基铵。

对比例 16

按照和实施例 16 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，盐酸二乙胺。

对比例 17

按照和实施例 17 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，氯化铵。

对比例 18

按照和实施例 18 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，盐酸二乙胺。

对比例 19

按照和实施例 19 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，氯化铵。

对比例 20

按照和实施例 20 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，氯化铵。

对比例 21

按照和实施例 21 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴

剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，正十二烷基三甲基氯化铵。

对比例 22

按照和实施例 22 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，杜灭芬。

对比例 23

按照和实施例 23 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，正十六烷基吡啶 氯化物。

对比例 24

按照和实施例 24 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，苯扎氯铵。

对比例 25

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Cariflex TR-1117)	20.0 份
液体石蜡	48.8 份
脂环族饱和烃树脂（品名：Alcon P-100）	20.0 份
聚异丁烯 (品名：Vistanex LM-MH)	10.0 份
丹曲林钠	1.0 份
苯扎氯铵	0.2 份

将所有这些成分融入甲苯溶剂中，然后以干燥后 100 μm 的厚度将该混合物涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的经皮吸收制剂。

对比例 26

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Cariflex TR-1117)	20.0 份
液体石蜡	36.0 份
脂环族饱和烃树脂（品名：Alcon P-100）	20.0 份
聚异丁烯 (品名：Vistanex LM-MH)	10.0 份
丹曲林钠	1.0 份
苯扎氯铵	13.0 份

将所有这些成分融入甲苯溶剂中，然后以干燥后 100 μm 的厚度将该混合物涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

测试实施例 1(体外皮肤渗透性试验)

切取无毛小鼠(8 周龄，雌性)背部皮肤块，并小心剔除真皮侧上的脂肪层。向流通池内加入在受体层周围循环的温度为 37℃的水，使得真皮侧变成受体层。将实施例或对比例的经皮吸收制剂贴补或涂敷在角质层侧上。并且在受体层一侧上使用 pH 值为 7.4 的磷酸盐缓冲液。然后，以 1 毫升/小时的速率每 1 小时取样直到 24 小时。对于每小时获得的溶液，精确测量其数量，并通过高效液相色谱分析法测定药物的浓度。计算每小时的透过率，并按照下式确定稳定状态下皮肤的透过率。

皮肤透过率($\mu g/cm^2/hr$) = [样品浓度(μg/ml)×流体流量(ml)]/制剂的施用面积(cm^2)

结果列于表 1。

表 1

	皮肤透过率 ($\mu g/cm^2/hr$)
实施例 1	6.82

对比例 1	0.85
实施例 2	3.22
对比例 2	0.36
实施例 3	7.32
对比例 3	1.11
实施例 4	9.51
对比例 4	1.34
实施例 5	5.52
对比例 5	0.88
实施例 6	7.56
对比例 6	0.66
实施例 7	8.33
对比例 7	1.36
实施例 8	15.68
对比例 8	1.58
实施例 9	4.62
对比例 9	0.31
实施例 10	8.69
对比例 10	0.31
实施例 11	9.97
对比例 11	0.46
实施例 12	2.52
对比例 12	0.15
实施例 13	2.06
对比例 13	0.08
实施例 14	1.56
对比例 14	0.06
实施例 15	2.33
对比例 15	0.16
实施例 16	1.57

对比例 16	0.09
实施例 17	3.22
对比例 17	0.25
实施例 18	1.88
对比例 18	0.19
实施例 19	6.24
对比例 19	1.30
实施例 20	10.30
对比例 20	2.20
实施例 21	5.83
对比例 21	1.05
实施例 22	0.82
对比例 22	0.06
实施例 23	0.41
对比例 23	0.02
实施例 24	0.40
实施例 25	0.61
实施例 26	0.88
实施例 27	1.02
对比例 24	0.05
对比例 25	0.10
对比例 26	1.01

这些试验结果显示出，与不含加合盐化合物的那些制剂相比，本发明含碱性物加合盐化合物的经皮吸收制剂的经皮吸收显著增加。数据还显示，虽然结合碱性物的加合盐化合物改善了经皮吸收，但其结合量太多或太少都不优选(参见对比例 25 和 26)。

实施例 28

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物

(品名：Cariflex TR-1107)	30.0 份
液体石蜡	42.0 份
脂环族饱和烃树脂、	
（品名：Alcon P-85）	20.0 份
二氯伐草克钠	5.0 份
盐酸二乙胺	3.0 份

将所有这些成分加入甲苯中，溶解粘合剂底物成分，然后以干燥后 100 μm 的厚度将该混合物涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 29

丙烯酸粘合剂	
（品名：DURO-TAK 87-2194）	76.0 份
二氯伐草克钠	20.0 份
盐酸二乙胺	4.0 份

将二氯伐草克钠和盐酸二乙胺溶解在丙烯酸粘合剂溶液中，然后将其以干燥后为 50 μm 的厚度涂敷在脱模纸上，干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 30

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：Cariflex TR-1111)	25.0 份
液体石蜡	32.0 份
松香树脂（品名：Forral 85）	20.0 份
聚异丁烯 (品名：Opanol B-100)	15.0 份
二氯伐草克钠	5.0 份
氯化铵	3.0 份

将所有这些成分加入甲苯中，溶解粘合剂底物成分，然后以干燥后 100 μm 的厚度将该混合物涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 31

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名：JSR SIS-5000)	30.0 份
丙烯酸粘合剂（品名：DURO-TAK 87-2516）	57.0 份
二氯伐草克钠	10.0 份
氯化铵	3.0 份

将苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、二氯伐草克钠和氯化铵溶解在丙烯酸粘合剂溶液中，然后将其以干燥后 50 μm 的厚度涂敷在脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明经皮吸收制剂。

实施例 32

聚异丁烯(品名: Vistanex LM-MS)	30.0 份
丙烯酸粘合剂(品名: DURO-TAK 87-2516)	56.0 份
二氯伐草克钠	10.0 份
盐酸二乙胺	4.0 份

将二氯伐草克钠和盐酸二乙胺溶解在丙烯酸粘合剂溶液中，向其中加入聚异丁烯的甲苯溶液并混合均匀。然后将该溶液以干燥后 50 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 33

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名: Cariflex TR-1107)	35.0 份

液体石蜡	44.0 份
松香树脂(品名: KE-311)	15.0 份
酮咯酸氨丁三醇	2.0 份
正十二烷基三甲基氯化铵	4.0 份

将所有这些成分加入甲苯中，溶解粘合剂底物成分，然后以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 34

丙烯酸粘合剂(品名: Nissetsu KP- 77)	55.0 份
酮咯酸氨丁三醇	25.0 份
2-乙基己基胺盐酸盐	20.0 份

将酮咯酸氨丁三醇和二乙胺盐酸盐溶解在丙烯酸粘合剂溶液中，然后以干燥后 50 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 35

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名: cariflex TR-1111)	10.0 份
液体石蜡	39.0 份
脂环族饱和烃树脂(品名: Alcon P-100)	20.0 份
聚异丁烯(品名: Opanol B-100)	20.0 份
酮咯酸氨丁三醇	5.0 份
苯扎氯铵	6.0 份

将所有这些成分加入甲苯中，溶解粘合剂底物成分，然后以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 36

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名: JSR SIS-5000)	35.0 份
丙烯酸粘合剂	
(品名: Nissetsu AS-370)	47.0 份
酮咯酸氨丁三醇	10.0 份
氯化铵	8.0 份

将苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、酮咯酸氨丁三醇和氯化铵溶解在丙烯酸粘合剂溶液中，然后以干燥后 50 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 37

聚异丁烯(品名: Opanol B-100)	20.0 份
丙烯酸粘合剂(品名: DURO- TAK 87-2196)	56.0 份
酮咯酸氨丁三醇	20.0 份
二乙胺盐酸盐	4.0 份

将酮咯酸氨丁三醇和二乙胺盐酸盐溶解在丙烯酸粘合剂溶液中，向其中加入聚异丁烯的甲苯溶液并混合均匀。然后将该溶液以干燥后 50 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 38

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名: Cariflex TR-1107)	35.0 份
液体石蜡	44.0 份
松香树脂(品名: KE-311)	15.0 份

氯索洛芬钠	2.0 份
正十二烷基三甲基氯化铵	4.0 份

将所有这些成分加入甲苯中，溶解粘合剂底物成分，然后以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 39

丙烯酸粘合剂(品名: Nissetsu KP- 77)	55.0 份
氯索洛芬钠	25.0 份
2-乙基己基胺盐酸盐	20.0 份

将氯索洛芬钠和二乙胺盐酸盐溶解在丙烯酸粘合剂的溶液中，然后以干燥后 50 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 40

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名: Cariflex TR-1111)	10.0 份
液体石蜡	10.0 份
脂环族饱和烃树脂(品名: Alcon P-100)	50.0 份
聚异丁烯(品名: Opanol B-100)	19.0 份
氯索洛芬钠	5.0 份
苯扎氯铵	6.0 份

将所有这些成分加入甲苯中，溶解粘合剂底物成分，然后以干燥后 100 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 41

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	
(品名: JSR SIS-5000)	35.0 份
丙烯酸粘合剂(品名: Nissetsu AS-370)	47.0 份
氯索洛芬钠	10.0 份
氯化铵	8.0 份

将苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、氯索洛芬钠和氯化铵溶解在丙烯酸粘合剂溶液中，然后以干燥后 50 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

实施例 42

聚异丁烯(品名: Opanol B-100)	20.0 份
丙烯酸粘合剂(品名: DURO-TAK 87-2196)	56.0 份
氯索洛芬钠	20.0 份
二乙胺盐酸盐	4.0 份

将氯索洛芬钠和二乙胺盐酸盐溶解在丙烯酸粘合剂溶液中，向其中加入聚异丁烯的甲苯溶液并混合均匀。然后将该溶液以干燥后 50 μm 的厚度涂覆到脱模纸上。干燥后，用聚酯支持物附着它，以便提供本发明的基质型经皮吸收制剂。

对比例 27

按照和实施例 28 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，二乙胺盐酸盐。

对比例 28

按照和实施例 29 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，二乙胺盐酸盐。

对比例 29

按照和实施例 30 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，氯化铵。

对比例 30

按照和实施例 31 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，氯化铵。

对比例 31

按照和实施例 32 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，二乙胺盐酸盐。

对比例 32

按照和实施例 33 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，正十二烷基三甲基氯化铵。

对比例 33

按照和实施例 34 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，2-乙基己基胺盐酸盐。

对比例 34

按照和实施例 35 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，苯扎氯铵。

对比例 35

按照和实施例 36 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，氯化铵。

对比例 36

按照和实施例 37 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，二乙胺盐酸盐。

对比例 37

按照和实施例 38 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，正十二烷基三甲基氯化铵。

对比例 38

按照和实施例 39 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，2-乙基己基胺盐酸盐。

对比例 39

按照和实施例 40 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，苯扎氯铵。

对比例 40

按照和实施例 41 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，氯化铵。

对比例 41

按照和实施例 42 相同的组合物及制造方法以试验方式制造贴剂，不同的是，未结合碱性物的加合盐化合物，二乙胺盐酸盐。

测试实施例 2 (体外皮肤渗透性试验)

切取无毛小鼠(8 周龄，雌性)背部皮肤块，小心剔除真皮侧上的脂肪层。向流通池内加入在受体层周围循环的温度为 37℃的水，使得真皮侧变成受体层。将实施例或对比例的经皮吸收制剂贴补或涂敷在角质层侧上，并且在受体层一侧上使用 pH 值为 7.4 的磷酸盐缓冲液。然后，以 1 毫升/小时的速率每 1 小时取样直到 24 小时。对于每小时

获得的溶液，精确测量其数量，并通过高效液相色谱分析法测定药物的浓度。计算每小时的透过率并按照下式确定稳定状态下皮肤的透过率。

皮肤透过率($\mu g/cm^2/hr$) = [样品浓度($\mu g/ml$)×流体流量(ml)]/制剂的施用面积(cm^2)

结果列于表 2。

表 2

	皮肤透过率 ($\mu g/cm^2/hr$)
实施例 28	8.56
对比例 27	0.85
实施例 29	9.12
对比例 28	0.36
实施例 30	11.08
对比例 29	1.11
实施例 31	9.51
对比例 30	1.34
实施例 32	5.52
对比例 31	0.88
实施例 33	7.56
对比例 32	0.66
实施例 34	8.33
对比例 33	1.36
实施例 35	15.68
对比例 34	1.58
实施例 36	4.62
对比例 35	0.31

实施例 37	8.69
对比例 36	0.31
实施例 38	8.25
对比例 37	1.02
实施例 39	6.93
对比例 38	0.58
实施例 40	12.52
对比例 39	2.01
实施例 41	3.32
对比例 40	0.05
实施例 42	9.12
对比例 41	0.55

本试验结果显示出，与不含加合盐化合物的那些制剂相比，本发明含碱性物加合盐化合物的经皮吸收制剂的经皮吸收显著增加。当使用酸性药物时，尤其是当抗炎药作为酸性药物时，结果显示，甚至在其含量高达 25 重量%时，仍观察到优异的经皮吸收性（见实施例 36 和 39）。

工业实用性

如上所述，本发明提供盐式酸性药物的经皮吸收性得到增强的经皮吸收制剂，特别是，盐式抗炎药的经皮吸收性得到增强的基质型经皮吸收制剂，其不需结合专门的经皮吸收促进剂。本发明还提供一种新的加速经皮吸收的组合物，其中通过以良好平衡的方法控制多重复合盐，能显著改善盐式酸性药物的皮肤透过性和经皮吸收性。

因此，本发明的经皮吸收制剂能获得有用的药物制剂。