

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510048998.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007年5月30日

[11] 授权公告号 CN 1318032C

[22] 申请日 2005.1.24

[21] 申请号 200510048998.3

[73] 专利权人 浙江大学

地址 310027 浙江省杭州市西湖区浙大路
38号

[72] 发明人 梁文权 刘晓昱 饶跃峰

[56] 参考文献

CN 1399533 A 2003.2.26

CN 1190351 A 1998.8.12

US 4816258 A 1989.3.28

The transdermal contraceptive system Ronald
T. et al, American Journal of Obstetrics and Gynecol-
ogy, Vol. 190 2004

审查员 周 英

[74] 专利代理机构 杭州求是专利事务所有限公司

代理人 张法高 赵杭丽

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 2 页

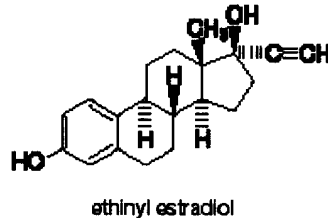
[54] 发明名称

炔雌醇透皮吸收贴片

[57] 摘要

本发明提供一种炔雌醇透皮吸收贴剂，是由背衬层、药物基质层以及保护膜叠在一起组成的薄片状透皮吸收制剂。可用于前列腺癌的姑息治疗。本发明提供的贴片增加了炔雌醇的透皮速率，渗透效果好，使其满足治疗要求。将炔雌醇通过经皮渗透途径给药，延长药物作用时间，维持稳定的血药浓度，减少药物的副作用。每一贴片(20cm²)每日透过皮肤的炔雌醇量可达 80 - 360 μg 左右。使用方便、安全、有效。

1. 炔雌醇透皮吸收贴片，由背衬层、含药物的基质层以及保护膜叠在一起组成，其特征是：药物基质层包含压敏胶、药物炔雌醇、皮肤促透剂、增塑剂、交联剂，其中炔雌醇具有下列结构式



炔雌醇含量占基质层总重量的 0.5—10%，压敏胶采用聚丙烯酸酯压敏胶，其含量占基质层总重量的 30—90%，皮肤促透剂选用肉豆蔻酸异丙酯或油酸，二者含量依次分别占基质层总重量的 10—40%、10—40%，增塑剂为癸二酸二丁酯或柠檬酸三乙酯，含量占基质层总重量的 15—30%，交联剂为琥珀酸，其含量占基质层总重量的 1—7%。

2. 根据权利要求 1 所述的炔雌醇透皮吸收贴片，其特征是：保护膜选用聚乙烯、聚苯乙烯、聚丙烯、聚酯膜、硅化聚酯膜、铝箔、硅化铝箔、硅纸。

炔雌醇透皮吸收贴片

技术领域

本发明属于药剂学领域，涉及药物透皮吸收贴片，尤其涉及炔雌醇透皮吸收贴片。

背景技术

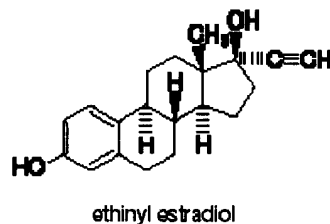
癌症，是人类面临的重大疾病。对于男性，特别是 40 多岁以上的男性，前列腺癌的发病率是排列各类恶性肿瘤之前。随着人口老龄化和死亡率的下降，使得前列腺癌的发病率以平均 8% 的速率增长，预计到 2011 年，前列腺癌的发病率将翻一番。仅美国将达 290 万人左右，中国也将在 800 万人左右。对于晚期的转移的前列腺癌，可以通过激素治疗减轻症状、改善生活质量。前列腺癌的雄激素受体位于细胞浆内，睾酮 (T) 及其代谢产物双氢睾酮 (DHT) 是其生物活性最强的配体。睾酮来源于睾丸的 Leydig 细胞，其合成受垂体分泌的黄体生成素 (LH) 控制。雌激素是垂体黄体生成素 (LH) 释放的最有力的抑制因子，通过降低血浆中睾酮的水平发挥作用。文献报道，每日 3mg 的己烯雌酚即可使血中睾酮极度降低，如同睾酮切除术后的水平。而炔雌醇的生物活性比己烯雌酚强 300 倍。炔雌醇还能直接抑制睾酮类固醇激素的生成，并影响前列腺组织的代谢。目前市场上用于前列腺癌姑息治疗只有口服片剂，并没有其他剂型上市。炔雌醇分子量为 296.41，脂溶性，是一种较为理想的经皮给药候选药物。

发明内容

本发明的目的是提供一种炔雌醇透皮吸收贴片，本发明的炔雌醇透皮吸收贴片是由背衬层、药物基质层以及保护膜叠在一起组成的薄片状透皮吸收制剂，药物基质层包含压敏胶溶液、药物炔雌醇和皮肤促透剂，具有药物贮库和粘附两个功能。基质层中包括：(1) 药物炔雌醇，其含量占基质层总重量的 0.5—10%；(2) 压敏胶，要求对药物炔雌醇惰性，采用的是聚丙烯酸酯压敏胶，其含量占基质层总重量的 30—90%；(3) 增塑剂，其作用是插入压敏胶聚合物的分子链段间，削弱链间的相互作用力，增加链的柔性，使得链短运动相对容易。本发明用的是癸二酸二丁酯或柠檬酸三乙酯，其含量占基质层总重量的

15-30%，最佳含量为 19-25%；(4)交联剂，其作用是提高聚合物单体间的亲和力，降低贴片的迁移趋势。本发明选用琥珀酸，其羧基与聚丙烯酸酯的叔氨基相互作用，使相邻的两个聚合物链段相连，从而改进了体系的性质。琥珀酸含量占基质层总重量的 1—7%，最佳含量为 3-5%；(5)皮肤促透剂，其作用是提高炔雌醇的皮肤渗透性，本发明选用的是油酸、肉豆蔻酸异丙酯，促透效果好，其含量分别占基质层总重量的 10—40%、10—40%，最佳含量为 13.9—32.3%、13.9—20.5%。常规的贴片分为贮库型和骨架型两种。贮库型是药物或经皮吸收促进剂被控释膜或其他控释材料包裹成贮库，由控释膜或控制材料的性质控制药物的释放速率。骨架型是药物溶解或均匀分散在聚合物骨架中，由骨架的组成成分控制药物的释放。本贴片属于胶粘剂骨架型，也是骨架型的一种。

本发明所述的炔雌醇具有下列结构式：



本发明提供的炔雌醇透皮吸收贴片可作为前列腺癌姑息治疗用药物。

这类经皮贴片在本领域是熟知的。它包括背衬层、含药物的基质层以及保护膜叠在一起组成。基质层作为药物库并通过它把该贴片固定在皮肤上。背衬层要求柔韧，贴在皮肤上柔软舒适，起覆盖和保护药物贮库的作用。使用前，保护膜要被撕去。

基质层包含压敏胶、药物炔雌醇和皮肤促透剂，具有药物贮库和粘附两个功能。本发明的基质层采用聚丙烯酸酯类，主要是采用以聚丙烯酸酯压敏胶为控释骨架材料，一定剂量的炔雌醇和油酸或肉豆蔻酸异丙酯溶解于聚丙烯酸酯的溶液，通过溶剂挥发法使以炔雌醇均匀分布于骨架中。通过改变基质层中压敏胶、药物和促透剂的含量来调节贴片的炔雌醇释放速度。

保护膜选用聚乙烯、聚苯乙烯、聚丙烯、聚酯膜、硅化聚酯膜、铝箔、硅化铝箔、硅纸。

用经皮贴片领域中已知的步骤可以制备本发明的贴片。该步骤一般包括配制基质(即混合粘合剂、药物、渗透促进剂和添加剂)，把基质涂布到保护膜或背衬上，接着干燥处理，从该基质中除去溶剂冷却后，每平方厘米的贴片中含

有炔雌醇0.1—1mg。

本发明的有益效果是：(1) 将炔雌醇通过经皮渗透途径给药，延长药物作用时间，维持稳定的血药浓度，减少药物的副作用。每一贴片(20cm²)每日透过皮肤的炔雌醇量可达80—360 μg左右。(2) 使用油酸或肉豆蔻酸异丙酯等为促渗剂，增加了炔雌醇的透皮速率，使其满足治疗要求。(3) 使用方便、安全、有效。

附图说明

图1为实施例1的药物累积渗透量—时间曲线

图2为实施例2的药物累积渗透量—时间曲线

图3为实施例3的药物累积渗透量—时间曲线

图4为实施例4的药物累积渗透量—时间曲线

图5为实施例5的药物累积渗透量—时间曲线

图6为本贴片的系统示意图

具体实施方式

本发明通过以下的实施例做进一步阐述。除非另有说明，所述的百分比按总量计。

实施例 1

聚丙烯酸酯压敏胶(PSA) 390mg，癸二酸二丁酯175mg，琥珀酸35mg，药物炔雌醇20mg，油酸160mg，溶剂(丙酮：异丙醇：乙醇=21：2.3：11.7) 2400mg，一起放入瓶中，瓶口封闭，至完全溶解后，涂布在40cm²的背衬层上，接着60℃干燥30min。干燥后的基质层含聚丙烯酸酯50%，炔雌醇2.6%，油酸20.5%，冷却后覆盖上衬里层，采用改良Franz扩散池装置测定其对离体皮肤的渗透率，接受液为20%聚乙二醇400(PEG400)生理盐水水溶液。用HPLC来测定炔雌醇，波长为281nm，流动相是70%的甲醇，30%的水，流速是1ml/min，对炔雌醇，保留时间为5.5min左右，渗透速率为0.76ug/cm²·h。图1为该实施例的药物累积渗透量—时间曲线。

实施例 2

聚丙烯酸酯压敏胶(PSA) 390mg，癸二酸二丁酯 175mg，琥珀酸 35mg，药物炔雌醇 20mg，油酸 100mg，溶剂(丙酮：异丙醇：乙醇=21：2.3：11.7) 2400mg，如 1 操作，干燥后的基质层含聚丙烯酸酯 54%，炔雌醇 2.8%，油酸 13.9%，冷却后覆盖上衬里层，采用改良 Franz 扩散池装置测定其对离体皮肤的渗透率，接受液为 20%聚乙二醇 400(PEG400)生理盐水水溶液，渗透

速率为 $0.50\text{ug}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ 。图 2 为该实施例的药物累积渗透量—时间曲线。

实施例 3

聚丙烯酸酯压敏胶 (PSA) 300mg, 癸二酸二丁酯 135mg, 琥珀酸 27mg, 药物炔雌醇 20mg, 油酸 230mg, 溶剂 (丙酮: 异丙醇: 乙醇=21: 2.3: 11.7) 1848mg, 如 1 操作, 干燥后的基质层含聚丙烯酸酯 42%, 炔雌醇 2.8%, 油酸 32.3%, 冷却后覆盖上衬里层, 采用改良 Franz 扩散池装置测定其对人离体皮肤的渗透率, 接受液为 20% 聚乙二醇 400 (PEG400) 生理盐水水溶液, 渗透速率为 $0.43\text{ug}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ 。图 3 为该实施例的药物累积渗透量—时间曲线。

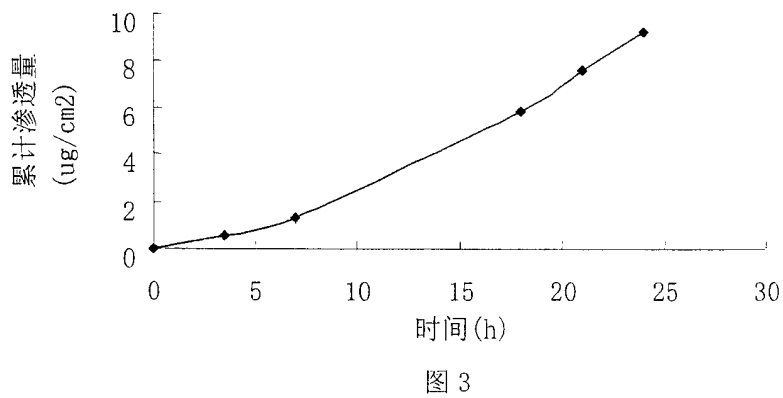
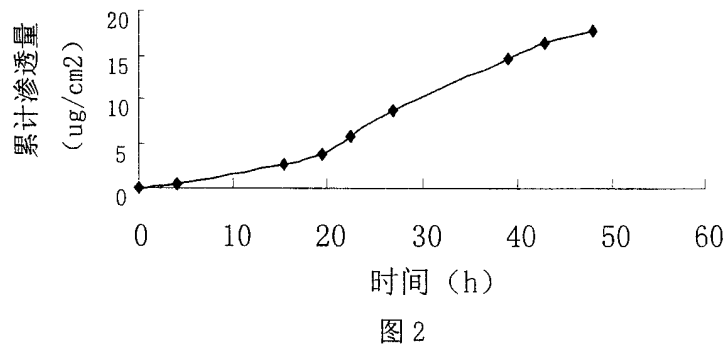
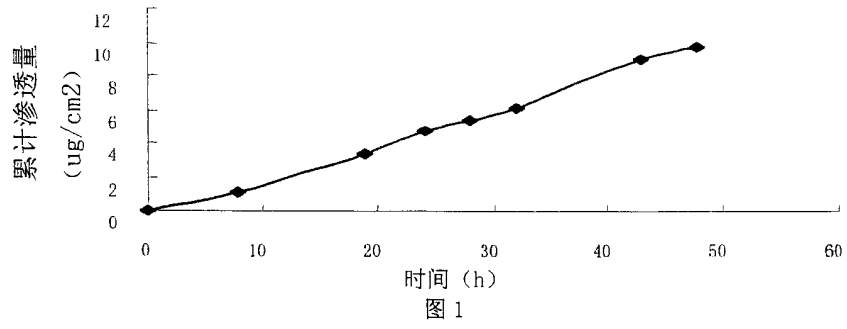
实施例 4

Eudragit E100(甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸-2-甲基氨基乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1: 2; 1))390mg, 癸二酸二丁酯 175mg, 琥珀酸 35mg, 药物炔雌醇 20mg, IPM 160mg, 溶剂 (丙酮: 异丙醇: 乙醇=21: 2.3: 11.7) 2400mg, 如 1 操作, 干燥后的基质层含聚丙烯酸酯 54%, 炔雌醇 2.8%, IPM 20.5%, 冷却后覆盖上衬里层, 采用改良 Franz 扩散池装置测定其对人离体皮肤的渗透率, 接受液为 20% 聚乙二醇 400 (PEG400) 生理盐水水溶液, 渗透速率为 $0.23\text{ug}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ 。图 4 为该实施例的药物累积渗透量—时间曲线。

实施例 5

聚丙烯酸酯压敏胶 (PSA) 390mg, 癸二酸二丁酯 175mg, 琥珀酸 35mg, 药物炔雌醇 20mg, IPM 100mg, 溶剂 (丙酮: 异丙醇: 乙醇=21: 2.3: 11.7) 2400mg, 如 1 操作, 干燥后的基质层含聚丙烯酸酯 54%, 炔雌醇 2.8%, IPM 13.9%, 冷却后覆盖上衬里层, 采用改良 Franz 扩散池装置测定其对人离体皮肤的渗透率, 接受液为 20% 聚乙二醇 400 (PEG400) 生理盐水水溶液, 渗透速率为 $0.17\text{ug}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ 。图 5 为该实施例的药物累积渗透量—时间曲线。

无需进一步详细阐述, 相信采用前面所公开的内容, 本领域技术人员可最大限度地应用。因此, 前面的优选具体实施方案应被理解为仅是举例说明, 而非以任何方式限制本发明的范围。



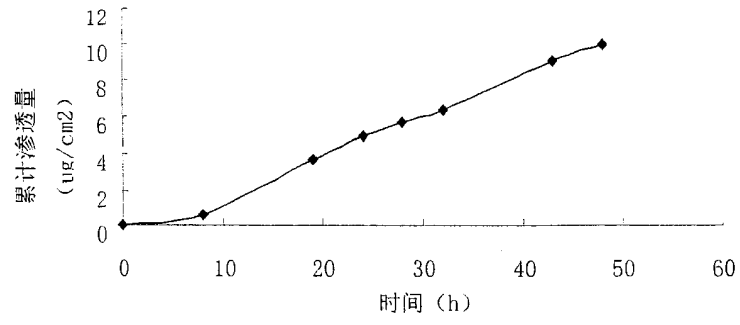


图 4

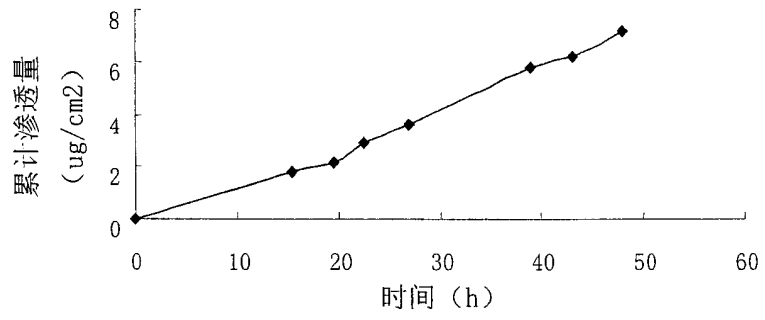


图 5

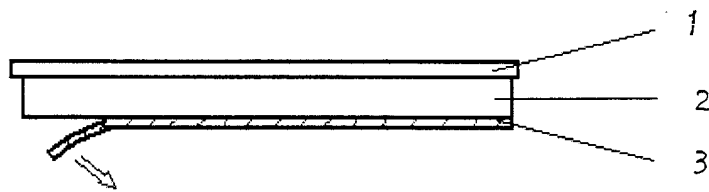


图 6