



(10) 授权公告号 CN 110740730 B

(45) 授权公告日 2024. 01. 09

(21) 申请号 201880025949.3

(22) 申请日 2018.04.18

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110740730 A

(43) 申请公布日 2020.01.31

(30) 优先权数据  
2017-082559 2017.04.19 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.10.18

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/JP2018/016692 2018.04.18

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/194183 EN 2018.10.25

(73) 专利权人 帝国制药株式会社  
地址 日本香川县  
专利权人 努科尔健康股份有限公司

(72) 发明人 川上智 曾我部学

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001  
专利代理师 初明明 杨骥

(51) Int.Cl.

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1640500 A, 2005.07.20

CN 101933914 A, 2011.01.05

王晓波. 无.《药物运释系统》. 中国医药科技出版社, 2007, 541.

Shamizadeh S等. Rupatadine: efficacy and safety of a non-sedating antihistamine with PAF-antagonist effects..《Allergo journal international》. 2014, 第23卷(第3期), 87-95.

审查员 王芳菲

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

包含卢帕他定的贴剂

(57) 摘要

提供了一种外用贴剂, 其含有作为第二代抗组胺药的卢帕他定, 具有优异的硬膏物理性质、对应用的皮肤的良好粘附性和作为活性成分的卢帕他定的良好透皮吸收。含有卢帕他定的外用贴剂使用丙烯酸粘附剂作为粘附基质。特别地, 含有卢帕他定的外用贴剂使用丙烯酸粘附剂作为粘附基质, 并进一步包含作为增溶剂的具有2-7个碳原子的有机酸、作为软化剂的脂肪酸酯和/或表面活性剂。

1. 一种包含卢帕他定的外用贴剂,其中丙烯酸粘附剂被用作粘附基质,并且外用贴剂还包含作为增溶剂的具有2-7个碳原子的有机酸、作为软化剂的油酸油酯和肉豆蔻酸异丙酯和作为表面活性剂的聚氧乙烯烷基醚。

2. 依据权利要求1的外用贴剂,其中卢帕他定的含量为相对于硬膏重量的3-20%重量。

3. 依据权利要求1的外用贴剂,其中增溶剂的添加量为相对于硬膏重量的3-20%重量。

4. 依据权利要求1的外用贴剂,其中软化剂的添加量为相对于硬膏重量的5-25%重量。

5. 依据权利要求1的外用贴剂,其中表面活性剂的添加量为相对于硬膏重量的3-10%重量。

6. 依据权利要求1的外用贴剂,其中有机酸是选自乙酸、乳酸、丙酸、戊酸、乙酰丙酸和己酸的有机酸。

7. 依据权利要求1的外用贴剂,其中表面活性剂是聚桂醇。

8. 依据权利要求1的外用贴剂,其中乳酸和乙酰丙酸的任何一种被加入作为有机酸。

## 包含卢帕他定的贴剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种包含卢帕他定的外用贴剂。

### 背景技术

[0002] 卢帕他定(通用名),其化学名为8-氯-11-[1-[(5-甲基-3-吡啶基)甲基]-哌啶-4-亚基]-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶,是一种具有血小板激活因子(PAF)拮抗作用和抗组胺作用的N-烷基吡啶衍生物(专利文件1)。

[0003] 这种化合物具有抗过敏作用和抗炎作用。其功效是改善过敏性鼻炎(包括枯草热)以及与荨麻疹和皮肤疾病(湿疹、皮炎和皮肤痒)有关的搔痒症。作为第二代抗组胺药,包含富马酸卢帕他定(其是卢帕他定的药学上可接受的盐)作为活性成分的片剂在50个或更多国家获得批准和销售。

[0004] 在日本,包含富马酸卢帕他定(卢帕他定)的片剂尚未被批准,但已对为批准的临床开发进行了研究。

[0005] 由于许多用于治疗过敏性疾病的第二代抗组胺药至少有镇静作用,因此存在其中在给药期间出现不良作用例如嗜睡的问题。

[0006] 出于这个原因,告知“警告接受第二代抗组胺药的患者涉及操作机器的风险,如驾驶汽车”的预防措施。

[0007] 卢帕他定被归类为第二代抗组胺药,具有较小的镇静作用,且副作用如嗜睡有明显改善。然而,当通过口服给药摄取时,它从胃肠道粘膜吸收,随后受到肝脏的首过效应,因此存在生物利用度降低的顾虑。关于这一点,当使用贴剂时,由于从皮肤吸收的药物经血流而全身循环,所以可以避免肝脏的首过效应,并且可以提高生物利用度。此外,在贴剂的情况下,与口服给药相比,可以长期稳定地给予药物。由于这些原因,需要开发一种贴剂,其可表现出卢帕他定的药效且具有较少的体内吸收性,并能长期稳定地给予该药物。

[0008] 这种外用贴剂的提供增加了含有卢帕他定的药物(制剂)的选择,并且从患者依从性的观点来看是非常有用的。然而,迄今为止尚未对使用卢帕他定形成外用贴剂进行研究。

[0009] 引文清单

[0010] 专利文献

[0011] 专利文献1:日本专利号2730612

[0012] 发明概述

[0013] 技术问题

[0014] 本发明的目的是提供一种包含卢帕他定的外用贴剂,到目前为止还没有对其进行研究。

[0015] 问题的解决方案

[0016] 为了解决这些问题,本发明人已进行各种研究。本发明人已研究一种用于开发含卢帕他定的贴剂的粘附基质,结果新发现了对于含卢帕他定的贴剂,丙烯酸粘附基质是各种粘附基质中最优选的。因此,本发明已经完成。

[0017] 具体地,本发明的基本方面是:

[0018] (1) 一种包含卢帕他定的外用贴剂,其特点是使用丙烯酸粘附剂作为粘附基质。

[0019] 本发明的具体方面是:

[0020] (2) 根据上述(1)的外用贴剂,还包含增溶剂、软化剂和表面活性剂的任何一种。

[0021] 本发明的更具体的方面是:

[0022] (3) 根据上述(1)或(2)的外用贴剂,其中卢帕他定的含量为相对于硬膏重量的3-20%重量;

[0023] (4) 根据上述(2)的外用贴剂,其中增溶剂的添加量为相对于硬膏重量的3-20%重量;

[0024] (5) 根据上述(2)的外用贴剂,其中软化剂的添加量为相对于硬膏重量的5-25%重量;

[0025] (6) 根据上述(2)的外用贴剂,其中表面活性剂的添加量为相对于硬膏重量的3-10%重量;

[0026] (7) 根据上述(2)的外用贴剂,其中具有2-7个碳原子的有机酸作为增溶剂被加入;

[0027] (8) 根据上述(7)的外用贴剂,其中有机酸是选自乙酸、乳酸、丙酸、戊酸、乙酰丙酸和己酸的有机酸;

[0028] (9) 根据上述(2)的外用贴剂,其中脂肪酸酯作为软化剂被加入;

[0029] (10) 根据上述(9)的外用贴剂,其中脂肪酸酯是一种或两种或更多种选自以下的脂肪酸酯:油酸油酯、肉豆蔻酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸异丙酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二异辛酯、邻苯二甲酸二异丁酯、邻苯二甲酸二辛酯、邻苯二甲酸二壬酯、邻苯二甲酸二甲基环己酯、邻苯二甲酸二乙基己酯、癸二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二乙基己酯、癸二酸二壬酯、癸二酸二异辛酯、聚癸二酸丙二醇酯、癸二酸二甲氧基-环己酯、己二酸二丁酯、己二酸二乙基己酯、己二酸二壬酯、聚己二酸丙二醇酯、己二酸二甲基环己酯和己二酸二丁氧基乙酯;和

[0030] (11) 根据上述(2)的外用贴剂,其中选自甘油脂肪酸酯、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基醚和聚氧乙烯氢化蓖麻油的一种或两种或更多种的组合被加入作为表面活性剂。

[0031] 本发明的最优选的方面是:

[0032] (12) 一种包含卢帕他定的外用贴剂,其特征是使用丙烯酸粘附剂作为粘附基质,且还含有作为增溶剂的具有2-7个碳原子的有机酸、作为软化剂的脂肪酸酯以及表面活性剂的任何一种;且特别地,

[0033] (13) 根据(12)的外用贴剂,其中乳酸和乙酰丙酸的任何一种被加入作为有机酸,和油酸油酯和肉豆蔻酸异丙酯被加入作为软化剂。

[0034] 本发明的有利效果

[0035] 本发明提供一种外用贴剂,其具有由于硬膏的优良物理性质导致的对应用的皮肤的良好粘附性,和作为活性成分的卢帕他定的良好透皮吸收。

[0036] 在目前还没有开发出含有卢帕他定的外用贴剂(即透皮吸收制剂)的情况下,本发明由于使用丙烯酸粘附剂作为粘附基质,特别表现出比其它粘附基质更优良的透皮吸收。

因此,本发明具有显著的临床效果。

[0037] 实施方案的描述

[0038] 如上所述,本发明的基本方面是含有卢帕他定的外用贴剂,其特征在于使用丙烯酸粘附剂作为粘附基质。

[0039] 常规地,本发明的外用贴剂中包含的作为活性成分的卢帕他定以卢帕他定的游离碱形式存在,和其富马酸盐被包含在具有口服给药剂型的这样一种片剂中。然而,本发明的外用贴剂优选地含有卢帕他定的游离碱。

[0040] 在其中包含的卢帕他定的量没有特别限制,只要它的量足以通过透皮吸收发挥需要的有益效果。其含量可为相对于硬膏重量的3-20%重量,且优选5-17%重量。

[0041] 本发明是一种外用贴剂,其中作为这样一种活性成分的卢帕他定被包含在作为硬膏成分的粘附基质中。本发明人的研究结果已经显示,丙烯酸粘附剂用作粘附基质是优选的。

[0042] 作为外用贴剂的粘附剂成分,基于橡胶的粘附基质例如苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物(以下简称为SIS)、异戊二烯-聚异丁烯(以下简称为PIB)、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物(以下简称为SBS)和苯乙烯-丁二烯橡胶(以下简称为SBR),以及基于硅的粘附基质例如聚硅氧烷是已知的。当本发明的活性成分是卢帕他定时,已经发现在皮肤渗透性和粘附方面,丙烯酸粘附剂是最优选的。

[0043] 这样的丙烯酸粘附剂没有特别限制,只要它是含有至少一种由丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯等表示的(甲基)丙烯酸衍生物的共聚物。

[0044] 其具体实例可包括在Iyakuhin Tenkabutu Jiten 2013 [Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2013] (由International Pharmaceutical Excipients Council Japan编辑)中描述的粘附剂,例如丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物、丙烯酸2-乙基己酯-乙烯基吡咯烷酮共聚物溶液、丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物、丙烯酸2-乙基己酯-甲基丙烯酸2-乙基己酯-甲基丙烯酸十二酯共聚物、丙烯酸甲酯-丙烯酸2-乙基己酯共聚物树脂的乳液,和包含在丙烯酸树脂烷醇胺溶液中的丙烯酸聚合物,以及商业上可获得的产品,例如DURO-TAK丙烯酸粘附剂系列(可从Henkel获得)和EUDRAGIT系列(可从Evonik Rohm GmbH获得)。

[0045] 此外,已发现除了丙烯酸粘附剂外,本发明的外用贴剂优选地还含有增溶剂、软化剂和/或表面活性剂。

[0046] 卢帕他定在丙烯酸粘附剂中的溶解度被确保在一定水平上。然而,本发明人的研究已揭示,更好的是,使用溶解剂使在基质中的溶解度更加均匀,以充分确保从基质的皮肤渗透性。

[0047] 这样的增溶剂的实例可特别包括具有2-7个碳原子的有机酸。在使用含有8个或更多个碳原子的有机酸的情况下,很难确保卢帕他定在硬膏成分中足够的溶解度。结果,可降低卢帕他定从硬膏的皮肤渗透性。

[0048] 具有2-7个碳原子的有机酸的实例可包括乙酸、乳酸、丙酸、戊酸、乙酰丙酸(4-氧代戊酸)和己酸。在乙酰丙酸和乳酸(DL-乳酸)的情况下,获得良好结果。

[0049] 这样的增溶剂的添加量不受限制,只要它的量足以通过透皮吸收发挥需要的有益

效果。其量可以是相对于硬膏重量的3-20%重量,且优选5-15%重量。

[0050] 如果增溶剂的添加量小于3%重量,药物在制剂中的溶解度可能降低,并可产生不理想的影响,例如晶体的沉积。如果超过20%重量,可能影响制剂的物理性质。

[0051] 在本发明的外用贴剂中,优选还添加软化剂作为硬膏成分。当在各种软化剂中使用脂肪酸酯作为这样的软化剂时,获得特别好的结果。

[0052] 这样的软化剂的实例可包括选自油酸油酯、肉豆蔻酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸异丙酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二异辛酯、邻苯二甲酸二异丁酯、邻苯二甲酸二辛酯、邻苯二甲酸二壬酯、邻苯二甲酸二甲基环己酯、邻苯二甲酸二乙基己酯、癸二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二乙基己酯、癸二酸二壬酯、癸二酸二异辛酯、聚癸二酸丙二醇酯、癸二酸二甲氧基-环己酯、己二酸二丁酯、己二酸二乙基己酯、己二酸二壬酯、聚己二酸丙二醇酯、己二酸二甲基环己酯和己二酸二丁氧基乙酯的脂肪酸酯。优选可以使用一种脂肪酸酯,或者可以组合使用两种或更多种脂肪酸酯。

[0053] 在本发明的外用贴剂中,加入油酸油酯和肉豆蔻酸异丙酯的组合是特别优选的。所添加的组合量不受限制,只要其量足以通过透皮吸收发挥需要的有益效果。该量可为相对于硬膏重量的5-25%重量,且优选10-22%重量。

[0054] 当软化剂的量小于5%重量时,不能获得需要的渗透性。当其超过25%重量时,软化剂可与硬膏分离,以降低硬膏的物理性质。

[0055] 此外,已发现本发明的外用贴剂优选地含有表面活性剂作为硬膏成分。

[0056] 在本发明中,加入这种表面活性剂以提高透皮吸收,因为表面活性剂是两亲性的。其具体实例可包括甘油脂肪酸酯、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基醚和聚氧乙烯氢化蓖麻油。可使用一种表面活性剂,或者可组合使用两种或更多种表面活性剂。

[0057] 添加的表面活性剂的量不受限制,只要它的量足以通过透皮吸收发挥需要的有益效果。其量可为相对于硬膏重量的3-10%重量,且优选4-8%重量。

[0058] 此外,一般外用贴剂所用的各种基质成分可用于本发明的外用贴剂,只要它们不影响有益效果。

[0059] 这样的基质成分没有特别限制,其实例可以包括水溶性聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇和聚丙烯酸;纤维素衍生物,例如乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素;硅化合物,例如硅酸酐和轻硅酸酐;以及无机填料,例如氧化锌、氧化铝、二氧化钛、二氧化硅、氧化镁、氧化铁和硬脂酸。

[0060] 如有必要,可加入防腐剂、清新剂、消毒剂、矫味剂、着色剂等。

[0061] 本发明提供的贴剂的支持物不受特别限制。作为支持物,可以使用弹性或非弹性支持物。

[0062] 具体而言,可使用由合成树脂(例如聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚乙烯、聚丙烯、聚丁二烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、聚氯乙烯、聚酯、尼龙和聚氨酯)形成的薄膜或薄片;层压板、多孔膜、泡沫、机织织物或其无纺布物;或纸。

[0063] 对于释放衬里,可以使用聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚丙烯或纸。特别地,聚对苯二甲酸丙二醇酯(PET)是优选的。

[0064] 如有需要,释放衬里可经受硅处理,以使释放力为适当的。

[0065] 在下文中,将描述用于生产本发明提供的贴剂的方法和贴剂制剂的一个实例。

[0066] 具体地,作为增溶剂的具有2-7个碳原子的有机酸、作为软化剂的脂肪酸酯和表面活性剂在混合器里称重,并加入具有低于100℃的沸点的有机溶剂,例如乙酸乙酯,以制备添加剂溶液。

[0067] 随后,向这种添加剂溶液中加入丙烯酸粘附剂和卢帕他定,并将混合物在搅拌下混合直到均匀,得到含卢帕他定的粘附剂溶液(硬膏溶液)。

[0068] 然后将得到的硬膏溶液铺展在释放膜(释放衬里)或支持物上,并通过干燥器干燥4-20分钟,在干燥炉中将干燥器的温度调节到60℃或更高并低于80℃。经干燥除去有机溶剂后,硬膏层粘在支持物或释放膜(释放衬里)上,以获得本发明的贴剂。

[0069] 硬膏层的厚度可优选地为30-200  $\mu\text{m}$ ,特别优选地为80-150  $\mu\text{m}$ ,且最优选地为约100  $\mu\text{m}$ 。

[0070] 如果硬膏层的厚度少于30  $\mu\text{m}$ ,药物释放不持续,且粘附力降低。如果其厚度超过200  $\mu\text{m}$ ,硬膏层中包含的药物量增加,和生产成本增加。

[0071] 最终将产生的贴剂切割成所需的大小,并放入包装袋中,以获得本发明的贴剂制剂。

[0072] 上述生产方法是生产方法的一个具体例子,且是不受限制的。可对其进行各种修改。

## 实施例

[0073] 下面,将通过描述实施例、比较实施例和试验实施例来详细描述本发明。然而,本发明不特别局限于这些实施例。

[0074] 试验实施例1:卢帕他定游离碱在各成分中的溶解度的研究

[0075] 研究了作为活性成分的卢帕他定游离碱(有时也被称为“卢帕他定碱”)在每种硬膏成分中的溶解度。

[0076] 选择乙酰丙酸作为增溶剂,油酸油酯和肉豆蔻酸异丙酯(IPM)作为软化剂,和聚桂醇(lauromacrogol) (BL-4,2:聚氧乙烯十二烷基醚)作为表面活性剂。研究了卢帕他定碱在每种成分中的溶解度。

[0077] 为了比较,还研究了卢帕他定碱在作为粘附基质的丙烯酸粘附剂中的溶解度。

[0078] <试验方法>

[0079] (1) HPLC方法

[0080] 向各5 mL的乙酰丙酸、油酸油酯、肉豆蔻酸异丙酯(IPM)和聚桂醇(BL-4,2)中加入过量的卢帕他定碱并搅拌。混合物通过0.45- $\mu\text{m}$ 膜过滤器过滤,以除去未溶解的物质。使用量瓶向200  $\mu\text{L}$ 滤液中加入甲醇,将体积调整到所需的体积。通过HPLC测定该混合物。

[0081] 用外部校准曲线法测定卢帕他定的浓度,通过比重换算来计算溶解度。

[0082] (2) 重力测量法

[0083] 卢帕他定碱在丙烯酸粘附剂中的溶解度用重力测量法测试。

[0084] 向1 g (固体含量)丙烯酸粘附剂中加入卢帕他定碱,搅拌该混合物并用超声波脱气。

[0085] 涂布该粘附剂溶液,使其厚度为100  $\mu\text{m}$ 并干燥。硬膏用显微镜(由KEYENCE

CORPORATION制造)进行观察。

[0086] 溶解度通过晶体的存在与否确定。

[0087] <结果>

[0088] 通过试验方法,卢帕他定的溶解度如下表1中所示。

[0089] [表1]

|        |                 |       |           |
|--------|-----------------|-------|-----------|
| [0090] | 组分              | 目的    | 溶解度(w/w%) |
|        | 乙酰丙酸            | 增溶剂   | 29        |
|        | 油酸油酯            | 软化剂   | 2         |
|        | 肉豆蔻酸异丙酯         | 软化剂   | 2         |
|        | 聚桂醇(BL-4,2)     | 表面活性剂 | 4         |
|        | 丙烯酸粘附剂(OH 基团)*1 | 粘附基质  | ≤15-16<   |

[0091] \*1:具有OH基团的丙烯酸压敏粘附剂。

[0092] 如从结果看出的,卢帕他定碱在作为粘附基质的丙烯酸粘附剂中有一定溶解度,并通过与增溶剂组合,确保在硬膏中较均匀的溶解度。

[0093] 试验实施例2:体外无毛大鼠皮肤渗透性试验

[0094] 用以下方法对实施例和比较实施例各自的外用贴剂进行无毛大鼠皮肤渗透性试验。

[0095] <试验方法>

[0096] 将雄性无毛大鼠(HWY系列,7-9周龄)的切离腹部皮肤置于Franz扩散池中,并将切成圆形( $\varnothing$  14 mm)的每一种试验制剂(在实施例和比较实施例中)粘在皮肤上。在试验中,接受侧填充含有40%聚乙二醇400的磷酸盐缓冲盐水(PBS),和37℃的热水在水套中循环。随时间对接受侧液体取样,用液相色谱法测定渗透通过皮肤的卢帕他定的含量。计算了自试验开始24小时后的累积渗透量。

[0097] <结果>

[0098] 结果描述于各表中。

[0099] 试验实施例3:硬膏的粘着力试验

[0100] 对于实施例和比较实施例各自的外用贴剂,硬膏的粘着力通过以下方法评价。

[0101] <试验方法>

[0102] 制备后1小时,用手指按压每个外用贴剂(在实施例和比较实施例中)的制剂的粘附表面(硬膏表面),并将手指从表面分开。通过目视观察,确定粘附层(硬膏)是否附着在皮肤上(硬膏残留)。

[0103] 通过“存在”或“不存在”进行评价。

[0104] <结果>

[0105] 结果描述于各表中。

[0106] 实施例1-6:硬膏成分的组成比的研究

[0107] 本发明的外用贴剂中硬膏成分的组成比按照下表2中所述的处方进行评价。

[0108] [表2]

[0109]

| 制剂                                      | 实施例   |       |       |       |       |       |
|-----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                         | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     |
| 乙酰丙酸                                    | 14.00 | 10.00 | 10.00 | 12.50 | 10.00 | 5.00  |
| DL-乳酸                                   | -     | -     | -     | -     | -     | 5.00  |
| 油酸油酯                                    | 10.00 | -     | 10.00 | 10.00 | 5.00  | 10.00 |
| 肉豆蔻酸异丙酯                                 | -     | 21.00 | 11.00 | 11.00 | 16.00 | 11.00 |
| 聚桂醇(BL-4,2)                             | 5.00  | 5.00  | 5.00  | 5.00  | 5.00  | 5.00  |
| 丙烯酸粘附剂(OH 基团)                           | 54.00 | 52.00 | 52.00 | 46.50 | 52.00 | 52.00 |
| 卢帕他定碱                                   | 17.00 | 12.00 | 12.00 | 15.00 | 12.00 | 12.00 |
| 有机酸/卢帕他定碱(摩尔比)                          | 2.95  | 2.99  | 2.99  | 2.99  | 2.99  | 3.42  |
| 卢帕他定的累积渗透量( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 84.9  | 148.7 | 196.5 | 188.8 | 138.4 | 163.8 |
| 粘着力(手指上的粘附剂沉积)                          | 无     | 无     | 无     | 无     | 无     | 小     |

[0110] 实施例7-10:增溶剂和软化剂的比例的研究

[0111] 通过下表3中描述的处方评价和研究本发明的外用贴剂中增溶剂和软化剂的添加比例。

[0112] 选择乙酰丙酸作为增溶剂和油酸油酯作为软化剂。评价其比例。

[0113] 此外,将这些实施例与其中获得良好结果的实施例3进行比较。

[0114] [表3]

[0115]

| 制剂                                      | 实施例   |       |       |       |       |
|-----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                         | 7     | 8     | 9     | 10    | 3     |
| 乙酰丙酸                                    | 15.00 | 12.50 | 7.50  | 5.00  | 10.00 |
| 油酸油酯                                    | 9.44  | 9.72  | 10.28 | 10.56 | 10.00 |
| 肉豆蔻酸异丙酯                                 | 10.39 | 10.69 | 11.31 | 11.61 | 11.00 |
| 聚桂醇(BL-4,2)                             | 4.72  | 4.86  | 5.14  | 5.28  | 5.00  |
| 丙烯酸粘附剂(OH 基团)                           | 49.12 | 50.56 | 53.44 | 54.88 | 52.00 |
| 卢帕他定碱                                   | 11.33 | 11.67 | 12.33 | 12.67 | 12.00 |
| 有机酸/卢帕他定碱(摩尔比)                          | 4.74  | 3.84  | 2.12  | 1.41  | 2.99  |
| 卢帕他定的累积渗透量( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 1.6   | 1.3   | 0.7   | 0.5   | 1.0   |
| 粘着力(手指上的粘附剂沉积)                          | 无     | 无     | 小     | 小     | 无     |

[0116] 如从表中的结果看出的,即使当油酸油酯用作软化剂和作为增溶剂添加的乙酰丙酸的量各种变化时,卢帕他定作为活性成分也获得良好的皮肤渗透性,并且硬膏的物理性质优良。

[0117] 实施例11-15:有机酸作为增溶剂的研究和评价

[0118] 根据作为增溶剂的具有2~7个碳原子的有机酸种类,对本发明的外用贴剂进行研究和评价。

[0119] 评价使用下表4中描述的有机酸作为增溶剂的本发明的外用贴剂。

[0120] [表4]

| 制剂                                      | 实施例   |       |       |       |       |
|-----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                         | 11    | 12    | 13    | 14    | 15    |
| 乙酸(C2)                                  | 5.50  | -     | -     | -     | -     |
| DL-乳酸(C3)                               | -     | 7.60  | -     | -     | -     |
| 丙酸(C3)                                  | -     | -     | 6.70  | -     | -     |
| 戊酸(C5)                                  | -     | -     | -     | 9.00  | -     |
| 己酸(C6)                                  | -     | -     | -     | -     | 9.80  |
| [0121] 油酸油酯                             | 10.50 | 10.27 | 10.37 | 10.11 | 10.02 |
| 肉豆蔻酸异丙酯                                 | 11.55 | 11.29 | 11.40 | 11.12 | 11.02 |
| 聚桂醇(BL-4,2)                             | 5.25  | 5.13  | 5.18  | 5.06  | 5.01  |
| 丙烯酸粘附剂(OH 基团)                           | 54.60 | 53.39 | 53.91 | 52.58 | 52.12 |
| 卢帕他定碱                                   | 12.60 | 12.32 | 12.44 | 12.13 | 12.03 |
| 有机酸/卢帕他定碱(摩尔比)                          | 3.02  | 2.85  | 3.02  | 3.02  | 2.92  |
| 卢帕他定的累积渗透量( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 64.2  | 140.3 | 42.6  | 79.5  | 59.2  |
| 粘着力(手指上的粘附剂沉积)                          | 无     | 无     | 无     | 无     | 小     |

[0122] 注意:有机酸的括号内的数字为碳数。

[0123] 从表的结果看出,当使用除乙酰丙酸以外的含2-7个碳原子的有机酸作为增溶剂,并且组合加入作为软化剂的脂肪酸酯时,获得良好的皮肤渗透性,并且硬膏的物理性质优良。

[0124] 实施例16:丙烯酸粘附剂的研究

[0125] 对本发明的外用贴剂进行了研究和评价,其中改变了丙烯酸粘附剂的种类。

[0126] 作为丙烯酸粘附剂,使用了下表5中描述的丙烯酸粘附剂。

[0127] 丙烯酸粘附剂(OH基团):含OH基团的丙烯酸压敏粘附剂(注意:用于上述的实施例3)

[0128] 丙烯酸粘附剂(没有官能团):没有官能团的丙烯酸压敏粘附剂(无官能团)

[0129] [表5]

| 制剂                                      | 实施例   |       |
|-----------------------------------------|-------|-------|
|                                         | 16    | 3     |
| 乙酰丙酸                                    | 10.00 | 10.00 |
| 油酸油酯                                    | 10.00 | 10.00 |
| 肉豆蔻酸异丙酯                                 | 11.00 | 11.00 |
| [0130] 聚桂醇(BL-4,2)                      | 5.00  | 5.00  |
| 丙烯酸粘附剂(OH 基团)                           | -     | 52.00 |
| 丙烯酸粘附剂(无官能团)                            | 52.00 | -     |
| 卢帕他定碱                                   | 12.00 | 12.00 |
| 有机酸/卢帕他定碱(摩尔比)                          | 2.99  | 2.99  |
| 卢帕他定的累积渗透量( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 174.1 | 152.4 |
| 粘着力(手指上的粘附剂沉积)                          | 无     | 无     |

[0131] 从上述结果看出,当用丙烯酸粘附剂作为粘附基质时,获得良好的皮肤渗透性,并且硬膏的物理性质优良。

[0132] 比较实施例1-7:根据粘附剂种类的研究

[0133] 评价外用贴剂,其中除丙烯酸粘附剂外的粘附剂被用作硬膏成分。

[0134] 根据表6中的处方制备比较实施例1-7的外用贴剂并进行评价。

[0135] 比较实施例1-7的贴剂如下制备。

[0136] 向甲苯中加入氢化松香甘油酯并在搅拌下溶解,加入苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SIS),并搅拌混合物。证实完全溶解后,加入液体石蜡以制备粘附剂溶液。向得到的粘附剂溶液中加入表中描述的添加剂和卢帕他定,并在搅拌下混合该混合物直到均匀,以获得含卢帕他定的粘附剂溶液。随后,将含卢帕他定的粘附剂溶液铺展在PET的释放衬里上,经干燥除去溶剂,得到厚度为100  $\mu\text{m}$ 的粘附层。将PET膜的支持物粘到粘附层上,获得各个比较实施例的贴剂。

[0137] [表6]

| 制剂                                      | 比较实施例 |       |       |       |       |       |       |
|-----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                         | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     |
| 乙酰丙酸                                    | -     | -     | 10.00 | 10.00 | 5.00  | 10.00 | 10.00 |
| 油酸油酯                                    | -     | -     | -     | 3.00  | 8.00  | 15.00 | -     |
| 聚桂醇(BL-4,2)                             | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 5.00  |
| SIS                                     | 19.77 | 20.23 | 18.14 | 17.44 | 18.84 | 13.95 | 16.28 |
| [0138] 氢化松香甘油酯                          | 47.44 | -     | 43.53 | 41.86 | 45.21 | 33.49 | 39.07 |
| 饱和脂肪族烃树脂                                | -     | 48.56 | -     | -     | -     | -     | -     |
| 液体石蜡                                    | 17.79 | 18.21 | 16.33 | 15.70 | 16.95 | 12.56 | 14.65 |
| 卢帕他定碱                                   | 15.00 | 13.00 | 12.00 | 12.00 | 6.00  | 15.00 | 15.00 |
| 有机酸/卢帕他定碱(摩尔比)                          |       |       | 2.99  | 2.99  | 2.99  | 2.39  | 2.39  |
| 卢帕他定的累积渗透量( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 22.6  | 10.1  | 15.3  | 11.9  | ND    | ND    | ND    |
| 粘着力(手指上的粘附剂沉积)                          | 无     | 无     | 无     | 小     | 有     | 有     | 有     |

[0139] ND:未测试。

[0140] 根据上述结果,当使用除丙烯酸粘附剂以外的粘附基质作为粘附基质时,作为活性成分的卢帕他定的皮肤渗透性显著低于本发明中使用的丙烯酸粘附剂。

[0141] 比较实施例8-12:使用除具有2-7个碳原子的有机酸以外的有机酸作为增溶剂的研究

[0142] 研究和评价了外用贴剂,其中除具有2-7个碳原子的有机酸以外的有机酸(中至长链脂肪酸:具有8-18个碳原子)用作增溶剂。

[0143] 根据表7的处方制备比较实施例的外用贴剂并进行评价。

[0144] 如下制备比较实施例8-12的外用贴剂。

[0145] 对表中描述的中至长链脂肪酸、软化剂和表面活性剂进行称重,并加入乙酸乙酯以制备添加剂溶液。

[0146] 向得到的添加剂溶液中加入丙烯酸粘附剂和卢帕他定,并在搅拌下将混合物混合至均匀,得到含卢帕他定的粘附剂溶液。随后,将含卢帕他定的粘附剂溶液铺展在PET的释放衬里上,经干燥除去溶剂,得到厚度为100  $\mu\text{m}$ 的粘附层。将PET膜的支持物粘到粘附层上,获得各个比较实施例的贴剂。

[0147] [表7]

[0148]

| 制剂                                      | 比较实施例 |       |       |       |       |
|-----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                         | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    |
| 辛酸(C8)                                  | -     | -     | 12.25 | -     | -     |
| 2-乙基己酸(C8)                              | -     | -     | -     | 12.25 | -     |
| 壬酸(C9)                                  | -     | -     | -     | -     | 13.30 |
| 癸酸(C10)                                 | 15.00 | -     | -     | -     | -     |
| 油酸(C18)                                 | -     | 24.50 | -     | -     | -     |
| 油酸油酯                                    | 9.44  | 8.39  | 9.75  | 9.75  | 9.63  |
| 肉豆蔻酸异丙酯                                 | 10.39 | 9.23  | 10.73 | 10.73 | 10.60 |
| 聚桂醇(BL-4,2)                             | 4.72  | 4.19  | 4.87  | 4.87  | 4.82  |
| 丙烯酸粘附剂(OH 基团)                           | 49.12 | 43.62 | 50.70 | 50.70 | 50.09 |
| 卢帕他定碱                                   | 11.33 | 10.07 | 11.70 | 11.70 | 11.56 |
| 有机酸/卢帕他定碱(摩尔比)                          | 3.20  | 3.58  | 3.02  | 3.02  | 3.02  |
| 卢帕他定的累积渗透量( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 15.8  | 7.2   | 20.3  | 20.3  | 11.9  |
| 粘着力(手指上的粘附剂沉积)                          | 无     | 小     | 无     | 无     | 小     |

[0149] 根据上述表的结果,在使用除有2-7个碳原子的有机酸外的有机酸(中至长链脂肪酸:有8-18个碳原子)的情况下,没有获得具有优良皮肤渗透性的外用贴剂。

[0150] 对实施例和比较实施例的结果一起评价。如与比较实施例1-7中使用除丙烯酸粘附剂外的粘附剂的贴剂和比较实施例8-12中使用具有较大碳原子数的有机酸作为增溶剂的贴剂比较的,本发明的实施例1-16的外用贴剂的累积渗透量趋于增加。这表明可以很好地理解本发明的特性。

[0151] 在每一个都是本发明的外用贴剂的实施例1-16的贴剂中,在使用乙酰丙酸或DL-乳酸作为增溶剂、油酸油酯与脂肪酸酯例如肉豆蔻酸异丙酯组合作为软化剂和聚桂醇作为表面活性剂的实施例3-10、12和16的各个贴剂中,24小时后的累积渗透量非常高。

[0152] 工业适用性

[0153] 如上所述,本发明提供一种包含卢帕他定的外用贴剂,其到目前为止还没有被研究。

[0154] 本发明提供的外用贴剂含有作为第二代抗组胺药的卢帕他定作为活性成分。外用贴剂具有优良的硬膏物理性质和作为活性成分的卢帕他定的良好透皮吸收。外用贴剂具有很大的医疗益处。