



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94104984.1

[51]Int.Cl⁵

[43]公开日 1995 年 1 月 18 日

A61K 31 / 12

[22]申请日 94.4.27

[30]优先权

[32]93.4.28 [33]JP[31]102958 / 93

[71]申请人 埼玉第一制药株式会社

地址 日本埼玉县

共同申请人 第一制药株式会社

[72]发明人 高安敏幸 齐藤英男 真船英一

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
代理人 张元忠

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 丙基苯基酮透皮组合物

[57]摘要

一种丙基苯基酮透皮组合物, 它包括以下组份

(a)-(f):

(a) 由部分地或全部含具有可聚合双键的脂肪族羧酸或其盐的单体构成的水溶性聚合物,

(b) 交联剂,

(c) 交联促进剂,

(d) 水,

(e) 丙基苯基酮药剂,

(f) 溶解丙基苯基酮药剂 (e) 的溶剂, 作为主要成份, 该组合物的 pH 被调节到 5.5—8.0 范围内。

使用本发明的组合物可以控制活性成份丙基苯基酮在血液中的浓度。该组合物能够显示出它的主要作用——止吐作用, 不引起皮疹及有害的副作用较少。

权 利 要 求 书

1. 丙基苯基酮透皮组合物, 它包括下述组份(a)–(f)作为主要成份, 并且所述组合物的 pH 被调节到 5.5–8.0 范围内,

(a) 由部分地或全部含具有可聚合双键的脂肪族羧酸或其盐的单体构成的水溶性聚合物,

(b) 交联剂,

(c) 交联促进剂,

(d) 水,

(e) 丙基苯基酮药剂

(f) 溶解丙基苯基酮药剂(e)的溶剂。

2. 丙基苯基酮透皮组合物, 它包括下述组份(a)到(g)作为主要成份, 并且所述组合物的 pH 被调到 5.5–8.8 范围内,

(a) 由部分地或全部含具有可聚合双键的脂肪族羧酸或其盐的单体构成的水溶性聚合物,

(b) 交联剂,

(c) 交联促进剂,

(d) 水,

(e) 丙基苯基酮药剂

(f) 溶解丙基苯基酮药剂(e)的溶剂,

(g)增塑剂。

3. 按照权利要求 1 的组合物,它还含有:

(h)增粘剂。

4. 按照权利要求 2 的组合物,它还含有:

(h)增粘剂。

5. 按照权利要求 1 的组合物,其中所述交联剂(b)是铝化合物。

6. 按照权利要求 2 的组合物,其中所述交联剂(b)是铝化合物。

7. 按照权利要求 3 的组合物,其中所述交联剂(b)是铝化合物。

8. 按照权利要求 1 的组合物,其中所述交联促进剂(c)是羧基酸。

9. 按照权利要求 2 的组合物,其中所述交联促进剂(c)是羧基酸。

10. 按照权利要求 3 的组合物,其中所述交联促进剂(c)是羧基酸。

11. 按照权利要求 4 的组合物,其中所述交联促进剂(c)的羧基酸。

12. 按照权利要求 2 的组合物,其中所述增塑剂(g)是甘油,丙二醇或丁二醇。

13. 按照权利要求 2 的组合物, 其中组份(f)是吡咯烷酮衍生物和/或甘醇, 组份(g)是甘油和/或甘醇, 组份(a)是聚丙烯酸的水溶性盐, 组份(b)是铝化合物, 组份(c)是有机羧基酸。

14. 按照权利要求 2 的组合物, 其中组份(f)是 N—甲基—2—吡咯烷酮和/或丙二醇和/或丁二醇, 组份(g)是甘油和/或丙二醇, 组份(a)聚丙烯酸钠和/或羧基乙烯基聚合物和/或聚丙烯酸, 组份(b)是氢氧化铝, 组份(c)是酒石酸及组份(e)是硫咪哌酮。

15. 一种膏药, 它包括如权利要求 1 中定义的丙基苯基酮透皮组合物和衬垫物。

16. 一种膏药, 它包括如权利要求 2 中定义的丙基苯基酮透皮组合物和衬垫物。

17. 一种膏药, 它包括如权利要求 3 中定义的丙基苯基酮透皮组合物和衬垫物。

18. 一种膏药, 它包括如权利要求 4 中定义的丙基苯基酮透皮组合物和衬垫物。

19. 一种膏药, 它包括如权利要求 5 中定义的丙基苯基酮透皮组合物和衬垫物。

20. 一种膏药, 它包括如权利要求 6 中定义的丙基苯基酮透皮组合物和衬垫物。

21. 一种膏药, 它包括如权利要求 8 中定义的丙基苯基酮透皮组合物和衬垫物。

22. 一种膏药，它包括如权利要求 9 中定义的丙基苯基酮透皮组合物和衬垫物。

23. 一种膏药，它包括如权利要求 12 中定义的丙基苯基酮透皮组合物和衬垫物。

说 明 书

丙基苯基酮透皮组合物

本发明涉及能渗透皮肤的丙基苯基酮组合物(下文可叫作透皮组合物),该组合物能够抑制当施用抗癌的化学治疗剂时作为有害的付作用出现的呕吐。

当施用抗癌的化学治疗药时作为有害的付作用出现的呕吐是对癌获得有效治疗中的一种障碍。为了抑制由于施用抗癌的化学治疗药时引起的呕吐,已经采取了许多对付措施,例如使用灭吐灵进行大剂量治疗,联合使用化学治疗药和类固醇激素以及口服或注射丙基苯基酮或5-羟色胺拮抗剂。但是,用大剂量灭吐灵治疗以及和其它药物一起使用类固醇激素并不很有用,因为这会引起一些弊端,不仅止吐作用小,而且还会引起有害的付作用。另一方面,最近提出的5-羟色胺拮抗剂虽然较少引起不利的付作用,但它们的止吐作用仍不能令人满意。

因为抗癌药引起的呕吐不仅仅在给药期间发生,在药物暂停期间也会发生。因此止吐作用必须是长时间的。但是常规的止吐药当每天给药一次时不能成功地维持它们的作用,因此患者被迫每天给

药3次或更多次,或者需用装备较好的设置接受有限次数的静脉点滴。

当患者由于使用抗癌药呕吐时,由于呕吐很难口服止吐药,因之止吐药不能发挥其作用。另一方面,因为抗癌的化学治疗药通常是注射给药的,再注射止吐剂会给患者带来更多的痛苦,而且因为不能在家里治疗,即使这样的注射也会受到限制。

丙基苯基酮已经被用作精神治疗药。它们也已经为了预防使用抗癌药时出现的呕吐以口服和注射制剂的形式被采用过,并且表现出很好的效果。但是它们伴随有引起锥体外付作用的缺点,丙基苯基酮有一个狭窄的浓度范围,在此范围内出现付作用及基本的抑制呕吐的活性。因之,它很难在血液中维持一种在很长时期中仅仅有抑制呕吐作用的药物浓度。因此需要一种含丙基苯基酮,不引起有害的付作用并且能对呕吐抑制显出长期效果的药剂。在这方面,已经提出了薄膜形式的膏药及类似产品(J. P. A(KoKai) No. 232817/1991)。该类形的胶带制品及膏剂可能减少有害的付作用,但仍然有能诱发严重的皮疹这样的缺点。

自然,仍然期望一种药剂,它能在一较长时间内最大限度地发挥丙基苯基酮的潜在抑制呕吐的作用,无不利的付作用,并且能方便地给药而不引起病人的任何痛苦。

在上述情况下,本发明人为解决上述问题在寻找新的透皮组合物方面进行了潜心研究,并且发现,当将由部分地或全部含有具有可

聚合双键的脂肪族羧酸或这种羧酸的盐的单体得到的水溶性聚合物,交联剂,交联促进剂,水,丙基苯基酮药剂,溶解丙基苯基酮的溶剂及任意的增塑剂结合在一起,并将该混合物的 pH 范围调到 5.5—8.0 时,就能获得一种优异的透皮组合物,它无付作用,显示了长期的呕吐抑制效果并且不引起斑皮等,这样就完成了本发明。

一方面,本发明提供了一种丙基苯基酮透皮组合物,它包括下述组份

(a) — (f) 作为主要成份: (a) 水溶性聚合物,它由部分地或全部含有具有可聚合双键的脂肪族羧酸或这种羧酸的盐的单体构成,

(b) 交联剂,

(c) 交联促进剂,

(d) 水,

(e) 丙基苯基酮药剂,及

(f) 溶解丙基苯基酮药剂的溶剂,

并且所述组合物的 pH 值被调 5.5—8.0 范围内。

另一方面,本发明提供了一种丙基苯基酮透皮组合物,它包括下述组份 (a) — (g) 作为主要成份:

(a) 水溶性聚合物,它由部分地或全部含有具有可聚合双键的脂肪族羧酸或这种羧酸的盐的单体得到,

(b) 交联剂,

(c) 交联促进剂

(d)水,

(e)丙基苯基酮药剂,

(f)溶剂,它溶解丙基苯基酮药剂(e),以及

(g)增塑剂,

并且将该组合物的 pH 范围调至 5.5—8.0。

本发明的上述目的及其它目的,特点及优点通过下面的叙述将变得更为清楚。

在本发明的透皮组合物中的水溶性聚合物(a),由于能吸收大量水并且能增进皮肤的水合作用,因而能促进活性组份—丙基苯基酮药剂(e)的吸收。水溶性聚合的由部分地或全部含有具有可聚合双键的脂肪族羧酸如丙烯酸,甲基丙烯酸,马来酸酐等或这种脂肪族羧酸的盐的单体得到。这种水溶性聚合物的具体例子是聚丙烯酸,聚甲基丙烯酸,聚丙烯酸的水溶性盐,聚甲基丙烯酸的水溶性盐等以及羧基乙烯基聚合物。这种水溶性聚合物可以单独使用,也可两种或两种以上的结合使用。水溶性盐的实例包括水溶性有机盐,它们选自以碱金属盐,铵盐和单一,双—及三—乙醇胺盐为代表的有机盐。水溶性聚合物(a)最优选的实例是聚丙烯酸钠和聚丙烯酸钾。

优选加入到本发明的透皮组合物中的水溶性聚合物的量为依重量计 2—15%,更优选 2.5—10%(依重量计)。

众所周知,当水溶性聚合物加到膏药的基础组合物中时,使用中由于出汗,载药层一般不能保持形状,这是很不合适的(JPA

(KoKa)3-232817, P 136)。在本发明中,由于通过往基础组合物中加交联剂(b)和交联促进剂(c)可以获得弹性并稳定的胶而解决了这个问题。

交联剂(b)的具体例子包括无机或有机盐类,如氢氧化铝,氯化铝,硫酸铝,醋酸铝及硬脂酸铝;复盐如铝明矾;铝酸盐如铝酸钠;以及水溶性铝化合物如无机铝络合盐及有机铝螯合化合物。

在这些铝化合物中,水溶性的但又不是充分溶解的,换句话说能有节制地溶在水中的那些铝化合物能慢慢溶在中性至弱酸性水溶液中,因之当它们被加到胶状的液体中时,反应不能立即发生,交联缓慢地进行。这个特点是有利的,因为这样可以得到均匀的基质。另一方面,含二价金属离子的交联剂易形成簇,这是因为反应立即发生,这就很难制备均匀的胶状组合物,因此是不利的。因之,在本发明的实践中,从反应进行缓慢及可得到均匀的基础组合物的观点,氢氧化铝是最优选的。

优选加入到本发明透皮组合物中的交联剂(b)的量为0.01—3.0%(依重量计),更优选的0.05—0.5%(依重量计)。

本发明的交联促进剂(c)的例子包括羟基酸如甘醇酸,乳酸,苹果酸,酒石酸,葡糖酸及水杨酸,其中酒石酸是优选的。

交联促进剂(c)对于加速上述组份(a)和(b)之间的交联反应及得到稳定的胶是必要的。加入到本发明透皮组合物中的组份(c)的量优选0.2—2%(依重量计),尤其是0.5—1.5%(依重量计)。

加入到本发明透皮组合物中的水(d)的量优选 40—90%(重量),更优选 40—70%(重量)。

用在本发明中的丙基苯基酮(e)的实例包括下述药剂(1) — (11):

(1) 氟哌啶醇(化学名称:4-[4-(4-氟苯基)4-羟基-1-哌啶基]-1-(4-氟苯基)-1-丁酮)

(2) 硫咪哌啶酮(化学名称:4-[4-(2,3-二氢-2-硫代-1H-苯并咪唑-1-基)-1-哌啶基]-1-(4-氟苯基)-1-丁酮),

(3) 苯哌啶酮(化学名称:1-[4-(4-氟苯基)-4-氧丁基]-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮)

(4) 酰胺哌啶酮(化学名称:1'-[4-(4-氟苯基)-4-氧丁基]-[1,4'-双哌啶]-4'-甲酰胺),

(5) 氟茴哌啶酮(化学名称:1-(4-氟苯基)-4-[4-(2-甲氧苯基)-1-哌啶基]-1-丁酮),

(6) 甲基哌啶酮(化学名称:1-(4-氟苯基)-4-[4-羟基-4-(4-甲基苯基)-1-哌啶基]-1-丁酮),

(7) 三氟哌啶醇(化学名称:1-(4-氟苯基)-4-[4-羟基-4-[3-(三氟甲基)苯基]-1-哌啶基]-1-丁酮),

(8) 螺环哌啶酮(化学名称:8-[4-(4-氟苯基)-4-氧丁基]-1-苯基-1,3,8-三氮螺[4,5]癸-4-酮,

(9) 达哌啶醇(化学名称:1-[1-[4-(4-氟苯基)-4-氧丁

基]-1,2,3,6-四氢-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H 苯并咪唑基-2-酮),

(10)溴哌啶醇(化学名称:4-[4-(4-溴苯基)-4-羟基-1-哌啶基]-1-(4-氟苯基)-1-丁酮及

(11)氟哌啶醇,(化学名称:1-(4-氟苯基)-4-[4-(2-哌啶基)-1-哌嗪基]-1-丁酮)。

其中,从锥体束外付作用和止吐作用大小之间矛盾的观点看,优选硫咪哌酮。

加到本发明透皮组合物中的丙基苯基酮药剂(e)的量优选 0.1—10%(重量),特别是 0.3—2%(重量)。

溶剂(f)的作用是促进丙基苯基酮药剂(e)的吸收及帮助该药剂溶解。通过使用溶剂(e),可以增加组份(e)的分布系数(皮/基)和扩散系数。

溶剂(f)的具体例子包括:薄荷油;甘醇如丙二醇,1,3-丁二醇,1,4-丁二醇,1,2-丁二醇,二甘醇及聚乙二醇(Macrogol);甘油,尿囊素,二甲亚砜,二甲基乙酰胺,二甲基甲酰胺,肉豆蔻酸异丙酯,己二酸二异丙酯,癸二酸二乙酯,月桂酸乙酯,羊毛脂,矿物油;吡咯烷酮衍生物如 2-吡咯烷酮,1-甲基-2-吡咯烷酮,1-乙基-2-吡咯烷酮,1-十二烷基-2-吡咯烷酮,1-甲基-2-吡咯烷酮-5-羧酸及吡咯烷酮羧酸烷基酯;乳酸乙酯,乳酸肉豆蔻酯,亚油酸,亚麻酸。在这些溶剂中,特别优选 1-甲基-2-吡咯烷酮,丙二醇,

薄荷油。

加入到本发明透皮组合物中的溶剂(f)的量优选 1—30%(重量),特别是 2—20%(重量)。

本发明透皮组合物的 pH 必须调整到 5.5—8.0 范围内,优选的 pH 范围是 6.0—6.5。在本发明中,术语“pH”是指用下述方法测定的 pH:将 1g 的基础组合物均匀分散在 10ml 蒸馏水中,将 pH 计的玻璃电极浸于其中测定 pH 值。

已经知道,pH 越大,皮肤从膏药上吸收药的效果越好。假如 pH 超过弱酸性范围,则交联剂只能慢慢起作用使水溶性聚合物(a)被交联,因之透皮组合物不能形成柔性并稳定的胶,在这种情况下,假如加入作为交联促进剂的羟基酸控制 pH 值,就可获得由于出汗引起较少溶解并形成柔性稳定胶的优良的制剂。因之,从两种作用,即药物吸收及交联作用之间平衡的观点看,本透皮组合物的 pH 优选控制在上述的范围内。

调节 pH 能通过使用作为组份(c)使用的羟基酸,或使用作为组份(i)使用的羧基乙烯基聚合物来完成,这将在其后叙述。另外,胶的形成可在低 pH 条件下完成,然后在胶形成后加入碱性剂,以便将 pH 控制在上述范围内。

在本发明的透皮组合物中,还可以将增塑剂(g)加到组份(a)——(f)中,增塑剂的作用是即使当水被蒸发到某种程度时,也能保持透皮组合物基质的“柔韧性”。换言之,若不含增塑剂,当水被蒸发后,

组份(a)的胶就会变成像树脂一样的固体材料。这就使膏药无“柔韧性”并且丧失了膏药对皮肤的粘着力,但通过加入增塑剂(g)可以防止上述情况。但增塑剂(g)也是皮肤的润湿剂并能增进皮肤的水合作用,这是能增加药物透过皮肤被吸收的因素之一。

作为增塑剂(g)的例子可以提出甘油,但作为溶剂(g)所列举的甘醇也可用作增塑剂。其中优选甘油。增塑剂(g)的比例是本发明透皮组合物总重量的5—40%,特别是10—30%。

本发明透皮组合物的优选实例是权利要求2的组合物,其中组份(f)是吡咯烷酮衍生物和/或甘醇,组份(g)是甘油和/或甘醇,组份(a)是聚丙烯酸的水溶性盐,组份(b)是铝化合物,及组份(c)是有机羧基酸,更具体地说,按照权利要求2的组合物是其中组份(f)是N—甲基—2—吡咯烷酮和/或丙二醇和/或丁二醇,组份(g)是甘油或丙二醇;组份(a)是聚丙烯酸钠和/或羧基乙烯基聚合物和/或聚丙烯酸,组份(b)是氢氧化铝,组份(c)是酒石酸及组份(e)是硫咪哌酮。

为了增加对皮肤的接着力(粘着力),本发明的透皮组合物还可含有作为组份(h)的增粘剂,增粘剂优选不溶于水的聚合物,特别是部分地或全部由(甲基)丙烯酸烷基酯单体制得的聚合物。这种聚合物的具体例子包括丙烯酸正丁酯—甲基丙烯酸共聚物(*Primal N580NF, Japan Acrylic Chemical Co. Ltd* 制造),丙烯酸甲酯—丙烯酸2—乙基己基酯共聚物(*NiKasol TS—6520, Nippon Carbide Industries Co., Ltd* 制造),聚丙烯酸(*JURYMER AC—10LPH,*

Nihon Junyaku Co., Ltd 制造), 甲基丙烯酸共聚物 *L* (*Plastoid L50, Rohm Pharma GmbH* 制造), 及氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 *E* (*Plastoid E35L, Plastoid E35M, Plastoid E35H, Rohm Pharma GmbH* 制造)。

加入到本发明透皮组合物中的增粘剂 (*h*) 的量优选 0.5—20% (重量), 特别是 0.5—5% (重量)。

为了增加胶的粘性 & 保持形状的能力以便维持膏药的效力, 本发明的透皮组合物还可含有作为组份 (*i*) 的填充剂, 填充剂 (*i*) 的例子包括无机粉末如沉淀的硅酸酐; 纤维素衍生物如纤维素甘醇酸钠 (羧甲基纤维素钠), 甲基纤维素, 羟乙基纤维素, 羟丙基纤维素及羟丙基甲基纤维素; 合成聚合物如聚乙烯醇及聚乙烯吡咯烷酮; 明胶, 树胶及淀粉。另外, 在水溶性聚合物 (α) 中提到的羧基乙烯基聚合物也可用作填充剂。在上述材料中, 沉淀的硅酸酐可作为填充剂并可作为容量增加剂。而且, 因为羧基乙烯基聚合物胶在水溶液状况下是酸性的, 当把它加到基础组合物中时, 它能增加透皮组合物对皮肤的接着作用 (粘合性), 并且由于该液体性质, 还可作为基础组合物的缓冲剂 (*pH* 缓冲剂)。

加入到本发明透皮组合物中的填充剂 (*i*) 的数量优选 0.2—5% (重量), 特别是 0.5—2% (重量)。

本发明的透皮组合物也可含表面活性剂作为组份 (*j*), 表面活性剂通常用作局部药剂或化妆品的成份。特别优选的表面活性剂的例

子包括聚氧乙烯氢化蓖麻油及脱水山梨醇脂肪酯。

加入到本发明透皮组合物中的表面活性剂(j)的量优选 0.1—2.0%(重量),特别是 0.2—0.7%(重量)。

本发明的透皮组合物可以通过将主要成份(a)–(f)及任选成份(g)以及(h)–(j)以任意加入顺序混合来制备。但是考虑到能均匀捏合而不产生不溶的块状物,并且节省获得均匀基质的时间,下述方法是优选的。

即是说将填充剂(i)和由部分地或全部含可聚合双键的脂肪族羧酸或其盐的单体制得的聚合物(a)分散到一部分增塑剂(g)中,并将所得分散体加到纯水(d)中进行捏合。通过此法可得到橡胶一样的液体,称为液体 A。另外,将丙基苯基酮药剂(e)加到剩余的增塑剂(g),溶剂(f)及有助于分散的表面活性剂(i)的混合物中,该分散体称为液体 B。将液体 B 逐渐加到上述制备的液体 A 中,或者相反将液体 A 逐渐加到液体 B 中,并将所得混合物捏合,再将交联剂(b)和交联促进剂(c)加到混合物捏合,再将交联剂(b)和交联促进剂(c)加到捏合物中并均匀混合,往其中加增粘剂(H)并将 pH 调至 5.5—8.0。

如此得到的本发明透皮组合物优选分散到衬垫物上,并作为膏药使用。优选的衬垫物是无纺纤维,此处也可使用法兰绒布及塑料膜,若需要的话,可用塑料膜包起来以便防止干燥并维持稳定性及膏药的统一的质量。

本发明透皮组合物的其它可能的形式的例子包括泥敷剂,硬膏,软膏,药带和药膜。

因为本发明透皮组合物能增进活性成份丙基苯基酮药剂的吸收,因而本组合物显示了优良的止吐效果,并且止吐作用即刻产生。即能迅速获得效果。而且当该组合物分散在膏药的衬垫行上以膏药形式被使用时,还具有下述优点,和丙基苯基酮的口服或注射给药相比,个体之间的差异减少了;易于控制血液中的药物浓度,这是因为这种膏药很容易从皮肤上拿下来;有效血液浓度能持续任意时间;有效地控制了有害的付作用。况且患者不会遭受注射药时所遇到的痛苦。另外,由于使用本发明透皮组合物,提高了皮肤的水合作用,这是因为在基质中能保留大量的水,这改进了药物的吸收速度,而且减少了引起皮疹的机会。

本发明用实施例更详细地进一步描述,但不构成对本发明的限制。

实施例 1

膏药	(份数)
(配方)	
(1)沉淀硅酸酐	2
(2)聚丙烯酸钠	5
(3)羧基乙烯基聚合物	1
(4)纤维素甘醇酸钠	1

(5)甘油	30
(6)纯水	55.95
(7)硫咪哌酮	0.5
(8)薄荷油	1
(9)聚氧乙烯氢化蓖麻油	0.3
(10)脱水山梨醇脂肪酸酯	0.3
(11)氢氧化铝	0.07
(12)酒石酸	0.9

(方法)

A. 将组份(1)－(4)分散到15份组份(5)中,将所得分散体加到组份(6)中并捏合。

B. 将组份(7)分散到其余的组份(5)和组份(8)－(10)的混合物中。

C. 将B步得到的分散体加到A步得到的捏合物中,再往所得混合物中加以组份(11)和(12)并均匀混合,得pH为6.26的透皮组合物。将所得组合物分散到无纺纤维上,并将其剪成合适的大小,由此得到本发明的膏药。

实施例2

膏药

(配方)	(份数)
(1)聚丙烯酸钠	6

(2)羧基乙烯基聚合物	1
(3)聚丙烯酸	1
(4)浓甘油	30
(5)丙二醇	10
(6)1—甲基—2—吡咯烷酮	2
(7)纯水	48.5
(8)氢氧化铝	0.2
(9)酒石酸	0.8
(10)硫咪哌酮	0.5

(方法)

A. 将组份(9)加到组份(7)中并溶解,将组份(2)和(3)加到所得溶液之中并在其中分散。

B. 将组份(4)和(5)混合,往所得混合物中加组份(1)和(8)并分散,将分散体加到A中并捏合。

C. 将组份(10)加到组份(6)中并溶解,将所得溶液加到B中并均匀捏合,得pH为6.2的透皮组合物。将所得透皮组合物分散到无纺纤维上并将其剪成合适的大小,由此得到本发明的膏药。

对比例1:

膏药

(配方)	(份数)
(1)沉淀硅酸酐	2

(2)聚丙烯酸钠	5
(3)羧基乙烯基聚合物	1
(4)纤维素甘醇酸钠	3
(5)甘油	30
(6)纯水	55.9
(7)硫咪哌酮	0.5
(8)薄荷油	1
(9)聚氧乙烯氢化蓖麻油	0.3
(10)脱水山梨醇脂肪酸酯	0.3
(11)氢氧化铝	0.05
(12)洒石酸	0.9
(13)磷酸	适量

(方法)

A. 将组份(1)一(4)分散到15份组份(5)中,将所得分散体加到组份(6)中并捏合。

B. 将组份(7)分散到其余的组份(5)和组份(8)一(10)的混合物中。

C. 将B步得到的分散体加到A步得到的捏合物中,再往所得混合物中加以组份(11)到13并均匀混合,得pH为5.33的透皮组合物。将所得组合物分散到无纺纤维上,并将其剪成合适的大小,由此得到本发明的膏药。

对比例 2:

膏药

(配方)	(份数)
(1)沉淀硅酸酐	2
(2)聚丙烯酸钠	5
(3)羧基乙烯基聚合物	1
(4)纤维素甘醇酸钠	3
(5)甘油	30
(6)纯水	52.95
(7)硫咪哌酮	0.5
(8)薄荷油	1
(9)聚氧乙烯氢化蓖麻油	0.3
(10)脱水山梨醇脂肪酸酯	0.3
(11)氢氧化铝	0.05
(12)酒石酸	0.9
(13)乳酸	适量

(方法)

A. 将组份(1)一(4)分散到 15 份组份(5)中,将所得分散体加到组份(6)中并捏合。

B. 将组份(7)分散到其余的组份(5)和组份(8)一(10)的混合物中。

C. 将 B 步得到的分散体加到 A 步得到的捏合物中,再往所得混合物中加以组份(11)到 13 并均匀混合,得 pH 为 4.63 的透皮组合物。将所得组合物分散到无纺纤维上,并将其剪成合适的大小,由此得到本发明的膏药。

对比例 3:

硬膏(1)

(1)乙醇	38
(2)聚乙烯缩醛乙酸二乙酯	
(AEA, SanKyo 产品)	1
(3)聚乙烯基吡咯烷酮 K—90	
(Japanese pharmacopoeia)	1
(4)硫咪哌酮	0.17
(5)水杨酸钠	0.056

(方法)

A. 将组份(2)和(3)加到组份(1)中并溶解,将组份(4)和(5)加到所得溶液中并搅拌溶解。

B. 将 8 份 A 步所得液体浇到特氟隆涂层的陪替氏培养皿中,蒸发乙醇;得膜状硬膏。

对比例 4;

硬膏(2)

(1)Primal N—580NF	25
-------------------	----

(2)丙二醇	6
(3)聚乙烯吡咯烷酮	1
(4)1—甲基—2—吡咯烷酮	6
(5)硫咪哌酮	0.74

(方法)

A. 将组份(2)和(3)加到组份(1)中并溶解。

B. 将组份(5)加到组份(4)中并溶解,将所得溶液加到 A 中并混合。

C. 将 B 分散到硅酮处理的防粘纸上。

D. 于 50℃ 将(干燥 3 小时以上,将聚烯烃膜贴到基质表面上,然后剪成合适的大小,得到硬膏。

试验例 1:

本发明组合物(实施例 1)抗阿朴吗啡作用和对比例 1—3 的作用进行比较。

在试验前一天,于麻醉下将小鼠腹部的毛用电推子和电刮刀刮去,给阿朴吗啡前 8 小时,将每一试样贴到每只小鼠的腹部。将实施例 1 和对比例 1 和 2 的试样(2×3.5cm)贴到前一天被刮净的腹部皮上,并且铝箔(3×4cm)复盖。所复盖面全部用胶带(Nichiban Co. Ltd)包住,将对比例 3 的硬膏以如下方法进行试验,即将它贴到胶带上,再贴到小鼠腹部的皮上。施药部位也要用胶带全部包上。

贴上试样 7.5 小时以后,将每只小鼠转移到带金属盖的单独的

塑料笼子里。30 分钟后,将阿朴吗啡(1.25mg/kg)注射到每只小鼠的尾静脉中,20 分钟后,观察小鼠在以鼻吸气,舔和咬方面的行为,这是由于阿朴吗啡引起的刻板症行为,观察持续 1 分钟,当试样抑制了所有的刻板症行为时,可确定有抗阿朴吗啡行为。

在总共 10 个病例中,实施例 1 试样抑制由于阿朴吗啡引起的刻板症行为情况是,以鼻吸气:10 例,舔:8 例,咬:6 例。对阿朴吗啡作用的总抑制率为 50%。

在对比比例的试样中,因组合物的 pH 低,抑制率下降,这说明降低了止吐作用。在用对比例 3 的硬膏对 9 支小鼠的试验中,2 只小鼠以鼻吸气被抑制,5 只小鼠的舔行为被抑制,5 只小鼠的咬被抑制,对阿朴吗啡作用的总抑制率为 11%(1/9)。该结果清楚地说明,本发明的试样在抗阿朴吗啡作用方面优于膜类型的硬膏。

表 1
组合物对由于阿扑吗啡引起的刻板症行为的影响

组合物	P H	病例数	刻板症行为			总抑制 (a)+(b)+(c)	抑制率 (%)
			以鼻吸 气 (a)	舔 (b)	咬 (c)		
实施例 1	6.26	10	10	8	6	5	50
对比例 1	5.33	10	5	3	5	2	20
对比例 2	4.63	10	0	1	2	0	0
对比例 3	—	9	2	5	5	1	11

试验例 2

实施例 2 得到的试样和对比例 4 得到的试样在小鼠的透皮吸收率方面进行比较。

在试验前一天,在麻醉下将小鼠腹部的毛用电推的和电刮刀刮净。本发明的实施例 2 得到的试样和对比例 4 得到的硬膏(2)每个被剪成 $2 \times 3.5\text{cm}$ 的片。将它们贴到腹部的裸皮上并立即用铝箔($3 \times 4\text{cm}$)复盖。小鼠的躯干用胶带(*Nichiban Co. Ltd*)缠住,以便复盖部位完全被包住,试样使用时间为 8 小时,贴试样 4 小时和 8 小时之后,分别从颈静脉和腹静脉收集血液,将血液离心分离(3000rpm , 10 分钟),得 0.5ml 血浆。用有机溶剂提取血浆中的硫咪哌酮,血浆中硫咪哌酮的量维持不变,通过液体色谱法测定,用螺环哌啶酮为内标。

贴实施例 2 试样 4 小时和 8 小时后,血浆中未改变的硫咪哌酮的浓度分别为 22.9 和 14.3ng/ml 。相反,贴对比例 4 的硬膏 4 小时和 8 小时后,其浓度分别为 4.7 和 3.8ng/ml 。实施例 2 的试样显示了比使用对比例 4 的硬膏时其血液浓度高 5 倍,这说明了本发明化合物有优良的透皮效果。

表 2

硫咪哌酮的透皮吸收

化合物	P H	剂 量	未变化的血浆硫咪哌酮浓度 (n g / m l)	
			施药 4 小时后	施药 8 小时后
实施例 2	6.2	2.5 m g / 每只鼠	22.9 ± 9.4	14.3 ± 2.1
对比例 4	6.9	2.5 m g / 每只鼠	4.7 ± 1.7	3.8 ± 0.7