

[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 03816754.9

[51] Int. Cl.

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 10 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100341577C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 9/70 (2006.01)

[22] 申请日 2003.7.2 [21] 申请号 03816754.9

[30] 优先权

[32] 2002. 7. 16 [33] JP [31] 206565/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/008400 2003.7.2

[87] 国际公布 WO2004/006960 日 2004.1.22

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.14

[73] 专利权人 久光制药株式会社

地址 日本佐贺县鸟栖市田代大官町 408  
番地

[72] 发明人 鸣井隆 大道克裕 冈田实  
仓住敏明

[56] 参考文献

JP10182450A 1998.7.7

JP7285861A 1995.10.31

审查员 李晓林

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 丁香兰

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 1 页

[54] 发明名称

经皮吸收制剂

[57] 摘要

本发明公开了特征为包含下列组分(a)、(b)和(c)的经皮吸收促进组合物和包含下列组分(a)、(b)、(c)和(d)的经皮吸收制剂:(a)丙二醇、(b)多元醇脂肪酸酯、(c)聚桂醇和(d)药物组分。因此,本发明可提供一种安全和稳定的经皮吸收促进组合物以及含有该促进组合物和药物的经皮吸收制剂,所述经皮吸收促进组合物不仅显示出经皮吸收促进作用,而且使亲脂性较高且经皮吸收性较差的药物具有较高的皮肤透过性,并且该组合物具有良好的使用触感。

1. 一种经皮吸收的制剂，该制剂包含下列组分(a)、(b)、(c)和(d)：
  - (a) 丙二醇；
  - (b) 多元醇脂肪酸酯；
  - (c) 聚桂醇；和
  - (d) 盐酸洛哌丁胺或利多卡因。
2. 如权利要求 1 所述的经皮吸收的制剂，其中，该制剂的剂型是软膏剂、凝胶剂、乳膏剂、胶状乳膏剂、液体制剂、洗剂、气溶胶、搽剂、硬膏剂、糊剂或贮备型贴片。
3. 一种如权利要求 1 所述的经皮吸收制剂的均质液体制剂，该制剂主要包含所述的组分(a)~(d)。
4. 如权利要求 1 所述的经皮吸收的制剂，该制剂为一种油性软膏剂或油性乳膏剂，其包含所述组分(a)~(d)和油性基质。
5. 如权利要求 1 所述的经皮吸收的制剂，其中，组分(b)和(c)是与组分(a)互溶的。
6. 如权利要求 1 所述的经皮吸收的制剂，其中，组分(b)和组分(c)的总重量与组分(a)的重量的比率是 0.01~99，并且组分(c)与组分(b)的重量比是 0.1~10。

## 经皮吸收制剂

### 技术领域

本发明涉及一种新型经皮吸收促进组合物和经皮吸收制剂，更详细地说，涉及可以促进具有较高亲脂性生理活性的化合物(药物)的经皮吸收的经皮吸收促进组合物，并涉及含有该经皮吸收促进组合物和药物的经皮吸收制剂。

### 背景技术

作为向患者给药的方法，可以是口服给药、经皮给药、注射给药等。口服给药时，由于肝脏中的初次通过效应，某些药物的生物利用度可能有所降低，有些药物可能产生对消化道的副作用。此外，根据患者的临床状态，有时可能难以口服给药。另一方面，注射给药不仅可能给患者带来疼痛，而且要求患者到医疗机构就诊以接受给药。此外，注射器的操作较为复杂。为此，替代这些给药方法的经皮给药由于例如给药简单等优点而引起人们的注意。

然而，由于皮肤表面上的角质层具有阻碍药物吸收的屏障功能，所以皮肤给药具有药物透过性低的基本问题。特别是，具有大分子量或具有高水溶性的药物被认为显示出对皮肤的低透过性。

为此，要求以某种方式促进药物的经皮吸收性从而有效地进行经皮给药。作为解决该问题的一种方法，已经研究了将月桂氮卓酮(1-十二烷基氮杂环庚-2-酮)、薄荷醇、吡咯烷酮或萜烯类单独使用或组合其中两种或更多种一起使用作为经皮吸收促进剂。

然而，这些经皮吸收促进剂没有显示出足够效果并且不一定对所有药物有效。另外，某些经皮吸收促进剂即使显示出经皮吸收促进效果，但在制成制剂时具有难闻气味或者是粘性的，具有令人不快的使用触感，并强烈刺激皮肤。此外，一些经皮吸收促进剂自身稳定性差或损害药物

的稳定性。

#### 发明内容

本发明的目的是克服上述问题，并提供一种经皮吸收促进组合物以及含有该促进组合物和药物组分的经皮吸收制剂，所述经皮吸收促进组合物不仅显示出经皮吸收促进作用，而且即使在使用亲脂性较高且经皮吸收性较差的药物时，也显示出优异的皮肤透过性，还具有良好的使用触感，并且是安全和稳定的。

本发明人等已经深入研究以解决上述课题，并发现含有丙二醇、多元醇脂肪酸酯和聚桂醇的经皮吸收促进组合物显著地增加药物的经皮透过性。此外本发明人已经发现通过加入药物至经皮吸收促进组合物而制备的经皮吸收制剂显示出非常优异的药物经皮吸收性、良好的使用触感和稳定性，并且对皮肤的刺激极小。由这些发现完成了本发明。

具体地说，本发明提供一种包含下列组分(a)、(b)和(c)的经皮吸收促进组合物：

- (a)丙二醇，
- (b)多元醇脂肪酸酯，和
- (c)聚桂醇。

此外本发明提供一种包含下列组分(a)、(b)、(c)和(d)的经皮吸收制剂：

- (a)丙二醇，
- (b)多元醇脂肪酸酯，
- (c)聚桂醇，和
- (d)药物组分。

#### 附图说明

图1显示了从透过大鼠皮肤后的实施例1和对比例1~3的各溶液中采集的盐酸洛哌丁胺的累积量和所经过的时间之间的关系。

图2显示了从透过大鼠皮肤后的实施例2和对比例4~6的各软膏中采集的药物累积量和所经过的时间之间的关系。

### 具体实施方式

本发明经皮吸收促进组合物(在下文中简称为“本发明组合物”)中使用的作为组分(a)的丙二醇的量通常是 1 重量%~99 重量%，优选为 4 重量%~95 重量%，特别优选 10 重量%~90 重量% (“重量%”在下文中表示为 “%”)。

用作本发明组合物中的组分(b)的多元醇脂肪酸酯可以是多元醇和脂肪酸的酯。该酯可以是单酯或二酯。作为形成该多元醇脂肪酸酯的多元醇，可以是乙二醇、丙二醇、丁二醇、丙三醇、脱水山梨糖醇、四丙三醇等。作为所述脂肪酸，可以是饱和脂肪酸，例如辛酸、癸酸、辛酸(オクタノ酸)、异辛酸、月桂酸、肉豆蔻酸、软脂酸等。作为多元醇脂肪酸的具体实例，可以是乙二醇单辛酸酯、乙二醇单异辛酸酯、丙二醇单辛酸酯、丙二醇二辛酸酯、丙二醇二癸酸酯、丙三醇单辛酸酯、脱水山梨糖醇单辛酸酯、四丙三醇单辛酸酯等。这些可单独使用或以两种或更多种的组合使用。

组分(b)优选是与上述组分(a)的丙二醇具有优异互溶性的化合物，例如，乙二醇单辛酸酯、乙二醇单异辛酸酯等。特别优选丙二醇单辛酸酯作为所述多元醇脂肪酸酯。

组分(c)的聚桂醇优选是与组分(a)的丙二醇具有优异的互溶性的聚桂醇。尽管没有具体限定，但优选氧化乙烯加成摩尔数为 2~25、优选 2~9 的十二烷基醚。

至于本发明组合物中组分(a)、(b)和(c)的比例，组分(b)和组分(c)总重量与组分(a)的重量的比例是 0.01~99，优选 0.05~25，更优选 0.1~9，组分(c)比组分(b)的重量比是 0.1~10，优选 0.25~4，更优选 0.5~2。

可以用常规方法充分混合以均化上述组分(a)、(b)和(c)，从而制得本发明组合物。通过向所得组合物中加入药物组分，可以得到优异的经皮吸收性能。

另一方面，可以通过加入药物作为组分(d)与上述组分(a)、(b)和(c)一起来制备本发明的经皮吸收制剂(以下简称为“本发明制剂”)。

尽管对用作本发明制剂中组分(d)的药物没有具体限定，但由于与本

发明组合物并用时该药物可以促进经皮吸收，所以优选具有较高亲脂性的药物。具有较高亲脂性的药物预示着药物的性质为，其中部分的或全部加到制剂中的药物溶解在组分(a)的丙二醇中。该药物可适当地选自通常已知的药物、或新合成、半合成或提取的药物。

该药物的实例非限制性地包括，甾族化合物类的消炎剂，例如泼尼松龙和氢化可的松等；非甾族化合物类的消炎剂，例如消炎痛和双氯芬酸等，以及它们的酯衍生物；抗组胺药例如苯海拉明等；中枢神经激动剂，例如盐酸异丙肾上腺素等；激素，例如雌二醇等；降血压药，例如呋塞米等；强心药，例如洋地黄毒苷等；抗心律不齐剂，例如磷酸双异丙吡胺等；冠状血管扩张药，例如盐酸妥拉唑林等；局部麻醉药，例如利多卡因等；止痛药，例如对乙酰氨基酚等；肌肉松弛药，例如氯化琥珀酰胆碱等；抗真菌剂，例如克霉唑等；抗癌药，例如氟尿嘧啶等；排尿问题改善剂，例如盐酸坦索洛新等；镇癫药，例如地西泮等；抗帕金森病药，例如甲磺酸溴隐亭等；戒烟辅药，例如烟碱等；以及维生素和前列腺素等。

加入本发明制剂的组分(d)的用量随药物的种类和剂型等变化，但是通常为本发明制剂的 0.01%~10%，优选 0.05%~5%，更优选 0.1%~3%。

制备本发明制剂时要加入的本发明组合物的用量随药物的种类和用量、剂型等变化，但是通常为本发明制剂的 1%~99.99%，优选 2%~99.9%，更优选 5%~99%。

本发明制剂可以是各种可导致药物被皮肤吸收的剂型，没有任何具体限定。剂型的具体实例包括软膏剂、凝胶剂、乳膏剂、胶状乳膏剂、液体制剂、洗剂、气溶胶、搽剂、硬膏剂、糊剂和贮备型贴片等。

可以通过将上述组分(a)~(d)组合制造制剂用的其他组分例如载体、助剂和其他任意添加剂等，来制备本发明制剂。

例如，当制备软膏剂时，向上述组分(a)~(d)中加入软膏基质例如凡士林或聚乙二醇等；辅料，例如石蜡、轻质二氧化硅和表面活性剂等；稳定剂，例如二丁羟基甲苯或依地酸钠，和根据需要加入的 pH 调节剂等。

当制备凝胶剂时，向上述组分(a)~(d)中加入低级醇，例如乙醇或异

丙醇等；纯水；凝胶化剂，例如聚羧乙烯或乙基纤维素等；中和剂，例如三乙醇胺等；等等。在制备乳膏剂时，向上述组分(a)~(d)中加入高级脂肪酸酯，例如肉豆蔻酸酯或软脂酸酯等；烃，例如液体石蜡等；纯水；乳化剂，例如聚氧乙烯烷基醚等；等等。

在制备胶状乳膏剂时，向上述组分(a)~(d)中加入高级脂肪酸酯，例如肉豆蔻酸酯或软脂酸酯等；烃，例如液体石蜡；纯水；乳化剂，例如聚氧乙烯烷基醚等；凝胶化剂，例如聚羧乙烯等；中和剂，例如二异丙醇胺等；等等。为了制备液体制剂，向上述组分(a)~(d)中加入液体高级脂肪酸、植物油等。

为了制备洗剂，在低级醇例如乙醇或异丙醇等和/或纯水中，通过乳化或悬浮使上述组分(a)~(d)溶解。为了制备搽剂，组合使用上述组分(a)至(d)和低级醇、脂肪油等。

另一方面，例如，可以通过用上述液体制剂、洗剂或搽剂与喷射剂例如液化石油气等填充气溶胶容器，以制备气溶胶剂。可以通过将上述组分(a)~(d)加到基质剂例如乙烯-乙酸乙烯酯体系的粘着剂、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物等中，以制备硬膏剂。可以通过将上述组分(a)~(d)加到由部分中和的聚丙烯酸、聚丙烯酸钠等形成的软膏基质中，以制备糊剂。可以通过将上述组分(a)~(d)加到由低级醇、纯水、水溶性高分子、脂肪醇、石蜡、硅酮等形成的药物贮备层中，来制备贮备型贴片。

本发明制剂的一个优选实施方案是主要由上述组分(a)~(d)组成的均质溶液。本发明制剂的另一个优选实施方案是包含上述组分(a)~(d)和油性基质组分的油性软膏剂或乳膏剂。

本发明的这些制剂施用到皮肤时可以促进制剂中包含的药物组分的经皮吸收。特别是，以往用传统吸收制剂难以使具有较高亲脂性的药物被经皮吸收，但本发明制剂可以促进这些药物的经皮吸收。

尽管使用本发明组合物促进经皮吸收的详细机理仍然有待解释，但可以推测，所述多元醇脂肪酸酯或聚桂醇降低了皮肤角质层的阻碍能力，渗入角质层，并与角质层反应，从而导致溶解在丙二醇中的药物进行协

同性地反应并发挥出药物活性。

### 实施例

以下，通过实施例更详细地描述本发明，但这些实施例不应该被认为是对本发明的限定。

#### 实施例 1

以 1 : 1 : 8 的重量比混合丙二醇单辛酸酯、聚氧乙烯(2)十二烷基醚和丙二醇以得到经皮吸收促进组合物。在 99 重量份该经皮吸收促进组合物中溶解 1 重量份的盐酸洛哌丁胺，从而制得均质溶液。

#### 对比例 1

在 99 重量份丙二醇中溶解 1 重量份的盐酸洛哌丁胺，从而制得均质溶液。

#### 对比例 2

以 1 : 9 的重量比混合丙二醇单辛酸酯和丙二醇以得到经皮吸收促进组合物。在 99 重量份该经皮吸收促进组合物中溶解 1 重量份的盐酸洛哌丁胺，从而制得均质溶液。

#### 对比例 3

以 1 : 9 的重量比混合聚氧乙烯(2)十二烷基醚和丙二醇以得到经皮吸收促进组合物。在 99 重量份该经皮吸收促进组合物中溶解 1 重量份的盐酸洛哌丁胺，从而制得均质溶液。

### 测试例 1

#### 皮肤透过性测试(1)

将从 HWY/Slc 雄性大鼠(九周龄)背部取下的皮肤装配在 Franz 型扩散池(应用面积:  $2.83\text{ cm}^2$ )中，该池中循环流动温度为  $37^\circ\text{C}$  的水。将 17ml 生理盐水放入接受器(真皮)一侧并使用磁性搅拌器搅拌。分别将实施例 1 和对比例 1~3 各  $28\mu\text{l}$  溶液施用至供给器(角质层)一侧。随时间采集接收器中的溶液，使用高效液相色谱测定盐酸洛哌丁胺浓度。计算透过大鼠皮肤的盐酸洛哌丁胺的量。

图 1 显示了从透过大鼠皮肤的实施例 1 和对比例 1~3 的各溶液中采集的盐酸洛哌丁胺的累积量与所经过的时间之间的关系。从图 1 中清晰



可见,经证实,包含丙二醇、丙二醇单辛酸酯和聚氧乙烯(2)十二烷基醚的实施例 1 溶液所显示的皮肤透过性高于仅包含丙二醇的对比例 1 的溶液、包含丙二醇和丙二醇单辛酸酯的对比例 2 的溶液和包含丙二醇和聚氧乙烯(2)十二烷基醚的对比例 3 的溶液。

#### 实施例 2

在 10 重量份丙二醇中溶解 1 重量份的利多卡因。在溶液中加入并溶解 4 重量份丙二醇单辛酸酯、4 重量份聚氧乙烯(2)十二烷基醚、5 重量份倍半油酸山梨坦和 4 重量份石蜡。然后,加入 1.5 重量份轻质二氧化硅和 70.5 重量份白凡士林,从而制得软膏。

#### 对比例 4

在 10 重量份丙二醇中溶解 1 重量份的利多卡因。在溶液中加入并溶解 4 重量份倍半油酸山梨坦和 3 重量份石蜡。然后,加入 82 重量份白凡士林,从而制得软膏。

#### 对比例 5

在 10 重量份丙二醇中溶解 1 重量份的利多卡因。在溶液中加入并溶解 3.5 重量份丙二醇单辛酸酯、4 重量份倍半油酸山梨坦和 3 重量份石蜡。然后,加入 78.5 重量份白凡士林,从而制得软膏。

#### 对比例 6

在 10 重量份丙二醇中溶解 1 重量份的利多卡因。在溶液中加入并溶解 4 重量份聚氧乙烯(2)十二烷基醚、4 重量份倍半油酸山梨坦和 3 重量份石蜡。然后,加入 78 重量份白凡士林,从而制得软膏。

#### 测试例 2

##### 皮肤透过性测试(2)

将从 HWY/Slc 雄性大鼠(九周龄)背部取下的皮肤装配在 Franz 型扩散池(应用面积:  $2.83\text{ cm}^2$ )中,该池中循环流动温度为  $37^\circ\text{C}$  的水。将 17 ml 生理盐水放入接受器(真皮)一侧并使用磁性搅拌器搅拌。分别将实施例 2 和对比例 4~6 各 28mg 的软膏施用至供给器(角质层)一侧。随时间采集接收器中的溶液,使用高效液相色谱测定利多卡因浓度。计算透过大鼠皮肤的利多卡因的量。

图 2 显示了由实施例 2 和对比例 4~6 的各软膏透过大鼠皮肤的药物的累积量和所经历的时间之间的关系。从图 2 中清晰可见，经证实，包含丙二醇、丙二醇单辛酸酯和聚氧乙烯(2)十二烷基醚的实施例 2 的软膏所显示的皮肤透过性高于仅包含丙二醇的对比例 4 的软膏、包含丙二醇和丙二醇单辛酸酯的对比例 5 的软膏和包含丙二醇和聚氧乙烯(2)十二烷基醚的对比例 6 的软膏。

#### 工业实用性

本发明的经皮吸收促进组合物和包含该组合物和药物组分的经皮吸收制剂不仅显示出经皮吸收促进效果，而且即使在使用亲脂性较高且经皮吸收性较差的药物时，也显示出优异的皮肤透过性，还显示出良好的使用触感，并且是安全和稳定的。

因此，本发明的经皮吸收促进组合物和包含该组合物和药物组分的经皮吸收制剂可用于将各种药物经皮施用于患者。

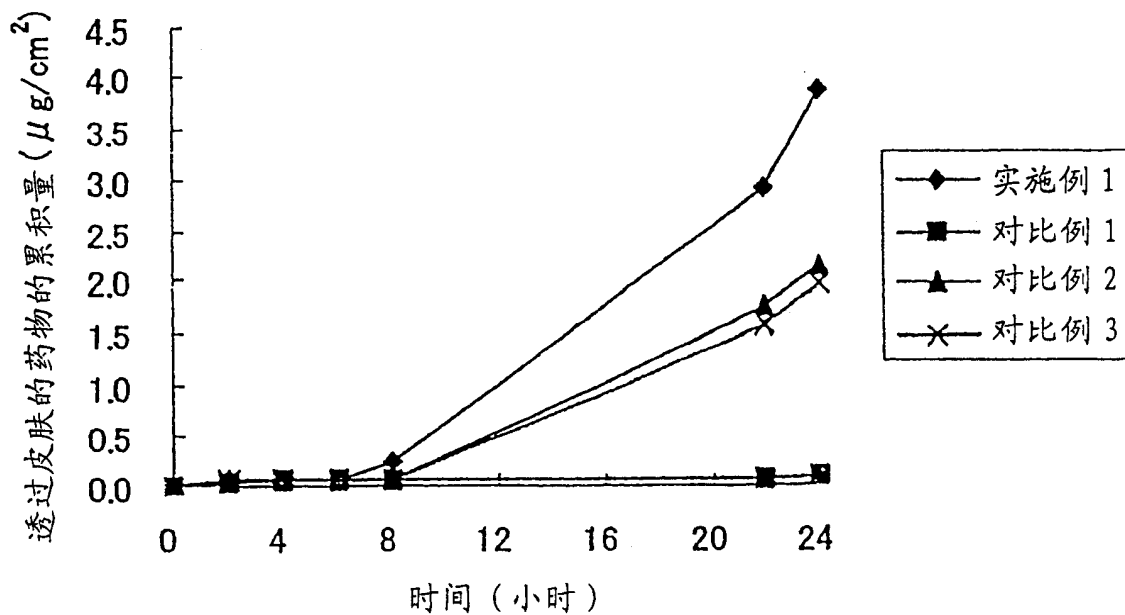


图 1

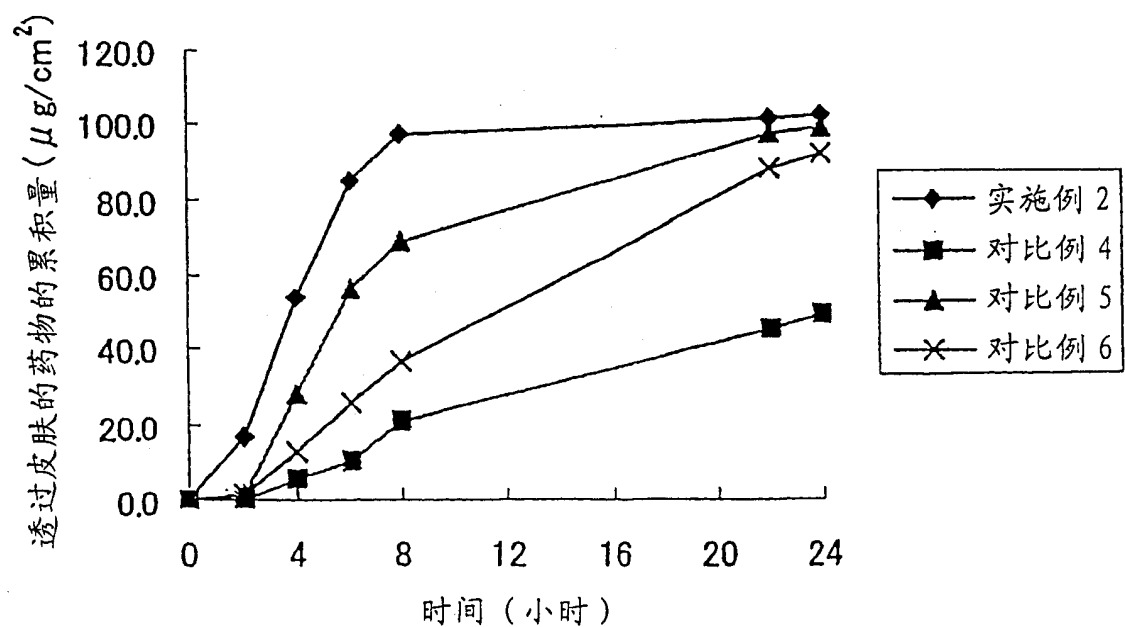


图 2