

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/216

A61K 47/32 A61K 9/70

A61P 31/02

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00806770.8

[43]公开日 2002年5月8日

[11]公开号 CN 1348367A

[22]申请日 2000.4.25 [21]申请号 00806770.8

[30]优先权

[32]1999.4.26 [33]JP [31]PCT/JP99/02213

[86]国际申请 PCT/JP00/02697 2000.4.25

[87]国际公布 WO00/64435 日 2000.11.2

[85]进入国家阶段日期 2001.10.26

[71]申请人 立德化学株式会社

地址 日本富山县

[72]发明人 森 淳 山诚二郎 浜本哲和

高尾直 胁仁美

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 陈 昕

权利要求书3页 说明书21页 附图页数3页

[54]发明名称 含有羟丁宁的透皮吸收制剂

[57]摘要

本发明涉及一种透皮吸收制剂,其中包含羟丁宁或其药学上可接受的盐作为活性成分,N-乙烯基乙酰胺共聚物作为主要组分,该共聚物含有具有N-乙烯基乙酰胺和COOM基团的可聚合单体,其中M是氢原子、碱金属或铵。本发明进一步涉及非水性透皮吸收制剂,包含作为另一种基质组分的含有交联剂、多元醇和pH调节剂的稳定剂,还任选含有透皮吸收促进剂和/或溶剂。这些制剂可以是水性制剂,进一步含有一种水性聚合物以及水。这些制剂中的活性成分有很好的透皮吸收能力,并且药物有良好的稳定性,很低的皮肤刺激性,以及很好的药效。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 一种透皮吸收制剂，含有羟丁宁或其药学上可接受的盐作为活性成分，N-乙烯基乙酰胺共聚物作为基质组分，该共聚物含有 N-乙烯基乙酰胺和具有 COOM 基团的可聚合单体作为主要组分，其中 M 是氢原子、碱金属或铵。

2. 根据权利要求 1 所述的含有羟丁宁的透皮吸收制剂，其中所述制剂含有基质组分，该基质组分包括 N-乙烯基乙酰胺共聚物，所述共聚物含有 N-乙烯基乙酰胺和具有 COOM 基团的可聚合的单体作为主要成分，其中 M 是氢原子、碱金属或铵，该基质还含有交联剂、二元醇或多元醇和稳定剂，并且该制剂含有作为活性成分的羟丁宁或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求 2 所述的含有羟丁宁的透皮吸收制剂，其中二元醇或多元醇是选自下列物质中的一种或多种的组合：聚乙二醇、丙二醇、1, 3-丁二醇和丙三醇。

4. 根据权利要求 2 所述的含有羟丁宁的透皮吸收制剂，其中稳定剂是 pH 调节剂。

5. 根据权利要求 2 所述的含有羟丁宁的透皮吸收制剂，其中含有 2%-50%重量的 N-乙烯基乙酰胺共聚物、0.01%-20%重量的交联剂、10%-90%重量的二元醇或多元醇、0.01%-10%重量的稳定剂作为基质组分，0.01%-30%重量份的羟丁宁或其药学上可接受的盐作为活性成分。

6. 根据权利要求 2 所述的透皮吸收制剂，其中所述的基质组分还包括一种皮肤吸收促进剂或溶剂，或二者兼有。

7. 根据权利要求 6 所述的含有羟丁宁的透皮吸收制剂，其中所述皮肤吸收促进剂是以下一种或多种的组合：丙二醇、克罗他米通、N-甲基-2-吡咯烷酮、1-薄荷醇、乳酸酯及脂肪酸酯。

8. 根据权利要求 6 所述的透皮吸收制剂，其中所述制剂含有 2%-50%重量的 N-乙基乙酰胺共聚物、0.01%-20%重量的交联剂、10%-90%重量的二元醇或多元醇、0.5%-20%重量的透皮吸收促进剂和/或溶剂，0.01%-10%重量的稳定剂作为基质组分，以及 0.01%-30%重量份的羟丁宁或其药学上可接受的盐作为活性成分。

9. 根据权利要求 1 所述的含有羟丁宁的透皮吸收制剂，其中所述制剂含有基质组分，该基质含有 N-乙基乙酰胺共聚物，所述共聚物含有 N-乙基乙酰胺和具有 COOM 基团的可聚合单体作为主要组分，其中 M 可以是氢原子、碱金属或铵，该基质还含有交联剂、二元醇或多元醇、水、水溶性聚合物以及稳定剂，并且该制剂含有作为活性成分的羟丁宁或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求 9 所述的含有羟丁宁的透皮吸收制剂，其中二元醇或多元醇是以下一种或多种的组合：聚乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇以及丙三醇。

11. 根据权利要求 9 所述的透皮吸收制剂，其中水性聚合物是以下一种或多种的组合：聚丙烯酸、甲基纤维素、丙烯酸淀粉和丙烯酸酯共聚物以及其乳剂。

12. 根据权利要求 9 所述的透皮吸收制剂，其中稳定剂是 pH 调节剂。

13. 根据权利要求 9 所述的透皮吸收制剂，其中制剂的 pH 范围是 4.5-5.1。

14. 根据权利要求 9 所述的含有羟丁宁的透皮吸收制剂，其中基质组分还包含一种透皮吸收促进剂和/或除水之外的溶剂。

15. 根据权利要求 14 所述的含有羟丁宁的透皮吸收制剂，其中透皮吸收促进剂是以下一种或多种的组合：乳酸鲸蜡酯、油醇、克罗他米通、异丙醇、N-甲基-2-吡咯烷酮或 EDTA。

16. 根据权利要求 15 所述的含有羟丁宁的透皮吸收制剂，其中透皮吸收促进剂是油醇。

17. 根据权利要求 14 所述的含有羟丁宁的透皮吸收制剂，其中所述制剂含有 2%-50%重量的 N-乙烯基乙酰胺共聚物、0.01%-20%重量的交联剂、10%-90%重量的二元醇或多元醇、0.5%-20%重量的透皮吸收促进剂和/或除水之外的溶剂、5%-90%重量的水、3%-70%重量的水性聚合物、0.01%-10%重量的稳定剂作为基质组分，0.01%-30%重量的羟丁宁或其药学上可接受的盐作为活性成分。

18. 根据权利要求 1, 2 或 9 所述的含有羟丁宁的透皮吸收制剂，其中剂型为医用膏剂。

说 明 书

含有羟丁宁的透皮吸收制剂

技术领域

本发明涉及一种透皮吸收制剂，用于治疗膀胱功能紊乱所引起的疾病，诸如小便失禁、神经性尿急或尿频。具体地说，本发明涉及用于治疗膀胱功能紊乱所引起的疾病的透皮吸收制剂，其中包含羟丁宁（化学名称为：（±） α -环己基- α -苯基乙醇酸 4-二乙氨基-2-丁炔酯）或其药学上可接受的盐作为主要成分。

发明背景

近年来，随着高龄人群中小便失禁、尿频等膀胱功能紊乱性疾病患者的增加，研究治疗此类疾病的药物治疗对策成为一个重要的研究课题。因此，发展治疗小便失禁或尿频的有效药物是人们所期望的，各种药物包括口服药物相继问世并不断发展。

用于治疗小便失禁和尿频的盐酸羟丁宁是一种很好的抗胆碱能药物，其药理作用是通过乙酰胆碱拮抗机制产生的。该药的口服剂型每剂含量相对较小，一般 2-3mg，但是患者必须每日服用三次。另外，该药肠道吸收虽然较好，但在肝脏的代谢较高（药局 4 (5), 45-53, 1990）。

考虑到给药途径，口服剂型有其许多优点，如相对于注射剂型痛苦小，但对于那些需要帮助的高龄患者来说，有规律的间隔给药未必是很容易的给药方式。而且，口服给药不可避免药物在通过肠道时在肝门静脉吸收，因而因首过效应而加强了前面提到的肝代谢，并且在很多情况下导致药物的生物利用度明显下降。为了维持有效的血药浓度，就必须给患者相对加大药物剂量，结果导致药物副反应发生率升

高。基于这样的观点，急需发展相对给药更容易、持续药效时间更长、且引起的副作用更小的制剂。

鉴于药代动力学的研究，我们希望得到一种制剂，它不具有一过性药物浓度特性，即一般口服药物都能观察到的血药浓度的快速上升和下降而，能使血药浓度逐渐升高，并且在有效血药浓度上维持较长的时间。

另一方面，外用的药用膏贴剂的透皮吸收制剂有如下优点：

- a) 给药和停药都很容易，一旦发现副反应发生，可以立即停药，揭下制剂即可；
- b) 可以长时间持续维持有效的血药浓度；
- c) 基于上述 b 的优点，可以减少给药频率，改善病人的依从性，减少病人对外界的依赖；
- d) 由于最高血药浓度低于口服给药的最高血药浓度，从而避免副反应发生；以及
- e) 不希望的通过肝脏系统的首过效应得到避免，因而药物的生物利用度升高。

因而，发明人证实了含有羟丁宁的透皮吸收制剂有上述优点，是替代口服制剂的给药方式的改进。

近年来，许多发明者都披露了含有羟丁宁外用的药用膏贴剂（日本 特开平 4-266821，日本 特开平 4-273818，日本 特开平 6-145052，日本 特表平 10-507199）

然而，在上述文献中都没有充分公开关于药物制剂稳定性、制剂对皮肤的刺激性、制剂用于皮肤后达到和维持有效血药浓度以及药效学的科学证据。例如，日本 特开平 4-266821 和日本 特开平 4-273818，都描述了含有羟丁宁的透皮吸收制剂，但都没有具体阐述药

物制剂的稳定性、皮肤刺激性和药效的内容。日本 特开平 6-145052 披露了透皮吸收制剂，含有作生药用的游离羟丁宁及橡胶基质，但仅仅公开了该药在所述的橡胶基质上的稳定性以及在大鼠皮肤上实施测得的血药浓度，且没有说明其药理作用。日本 特表平 10-507199 披露了含有作生药用的在基质上的游离羟丁宁以及为了作为基础药物的羟丁宁充分吸收所采用的透皮吸收促进剂。然而，制剂中药物的稳定性、皮肤刺激性、以及药效等内容都没有公开。

进一步讲，透皮吸收用膏剂一般可分为主要基质为橡胶聚合物的胶带剂及主要基质为水性聚合物的巴布剂。以橡胶聚合物作为主要基质虽然有很好的皮肤粘合效果，但是它们有较高的皮肤刺激性，经常会导致如皮疹或红斑等副作用。因此，这种制剂无法用于那些需要较长给药周期的慢性病患者。再者，当药物以盐的形式使用时，由于很难选择溶剂，使得该药很难用于制剂。另一方面，以水性聚合物为主要基质的巴布剂相对皮肤过敏性低，适合长时间重复给药。当然，在使用阳离子型水性聚合物时，用铝作交联剂具有很好的粘合性质和保形性，但是，由于碱性化合物如羟丁宁会与基质中的阴离子形成离子配合物，从而降低了药物从制剂中释放的性能。

本发明的目的在于解决现有技术中存在的问题，并且满足必需的要求如用于皮肤后制剂中药物的稳定性、皮肤低刺激性、及获得和维持有效血药浓度，并提供一种可以获得理想药效的含有羟丁宁的透皮吸收制剂。

发明内容

本发明的目的在于提供一种含有羟丁宁的透皮吸收制剂，药物在制剂中具有良好的稳定性、制剂具有低的皮肤刺激性、长时间维持有效血药浓度并有很好的药效。本发明的发明人采用通过精心和积极的研究后找到的能够解决上述问题的制剂基质 N-乙烯基乙酰胺共聚物，

成功地制备出含有羟丁宁的透皮吸收制剂。

因此，本发明涉及透皮吸收制剂，含有作为主要基质的 N-乙烯基乙酰胺共聚物，该共聚物含有具有 N-乙烯基乙酰胺和 COOM 基团的可聚合单体作为主要组分，其中 M 是氢、碱金属或铵，以及羟丁宁或其药学上可接受的盐作为活性成分。

N-乙烯基乙酰胺共聚物是水溶性的聚合物，可以用在非水透皮吸收制剂和水性透皮吸收制剂中，而且，它是一种凝胶，具有良好的粘合特性，相对于橡胶聚合物来说更加柔和，且具有低刺激性。另外，N-乙烯基乙酰胺是非离子型的，不会与象羟丁宁这样的碱性化合物发生离子间相互作用。因此，药物从制剂中的释放不会受到影响(日本 特开平 4-182437)。

本发明的透皮吸收制剂中与 N-乙烯基乙酰胺发生共聚的含有 COOM 基团的可聚合单体是：聚合性有机酸如衣康酸、马来酸、马来酸酐、巴豆酸、(甲基)丙烯酸或它们的盐，优选是(甲基)丙烯酸或它们的盐(如钠盐、钾盐、铵盐)。N-乙烯基乙酰胺与共聚单体间的重量比优选范围是 99.9:0.1-60:40。用作制剂基质的 N-乙烯基乙酰胺共聚物有例如 PNVA，昭和电工株式会社的产品，尤其是 PNVA GE-167。N-乙烯基乙酰胺共聚物或其交联物优选占制剂总重量的重量份为 2%-50%，更优选为 5%-25%。

本发明制剂的活性成分羟丁宁可以是游离的，还可以形成无机酸加成盐如盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐或磷酸盐，有机酸加成盐如乙酸盐、琥珀酸盐、延胡索酸盐、苹果酸盐、或草酸盐。在本发明的制剂中活性成分羟丁宁或其可药用盐占制剂总重量的重量份为 0.01%-30%，更优选为 0.1%-10%，最优选为 0.5%-5%，当然该含量可以根据制剂形式或基质的组分而变化。

本发明的透皮吸收制剂除了含有羟丁宁和N-乙烯基乙酰胺共聚物外，还可以有其它常用的外用制剂可用的基质，只要它不影响制剂中的其它组分，如交联剂，可用作增稠剂和/或润湿剂的二元醇或多元醇，可用作压敏胶和/或成型剂的水性聚合物，可用作粘合剂和/或增粘剂的脂溶性聚合物，透皮吸收促进剂，溶剂，表面活性剂，稳定剂以及其它药学上可接受的添加剂。

依据主要的基质组分，透皮吸收制剂可以分为非水透皮吸收制剂和水性透皮吸收制剂，非水透皮吸收制剂包括除作为主要基质的N-乙烯基乙酰胺共聚物外的其它非水基质组分，水性透皮吸收制剂包括除作为主要基质的N-乙烯基乙酰胺共聚物外的其它水性基质组分。

因此，一种本发明的透皮吸收制剂的优选的实施方式如下：N-乙烯基乙酰胺共聚物，其中包含具有N-乙烯基乙酰胺和COOM基团的共聚单体为主要成分，其中M可以是氢、碱金属或铵，二价或三价的金属离子的有机或无机物作为交联剂，二元醇或多元醇作为增稠剂和/或润湿剂，稳定剂，特别是pH调节剂作为基质组分，加上羟丁宁或其药学上可接受的盐作为活性成分形成非水透皮吸收制剂。更优选的制剂还含有透皮吸收促进剂和/或溶剂。

另一个本发明的透皮吸收制剂的优选的实施方式如下：N-乙烯基乙酰胺共聚物，其中包含具有N-乙烯基乙酰胺和COOM基团的共聚单体为主要成分，其中M可以是氢、碱金属或铵，二价或三价的金属离子的有机或无机物作为交联剂，二元醇或多元醇作为增稠剂和/或润湿剂，水，水性聚合物，稳定剂，特别是pH调节剂作为基质组分，加上羟丁宁或其药学上可接受的盐作为活性成分形成水性透皮吸收制剂。优选的制剂还含有透皮吸收促进剂和/或除水以外的溶剂。

下面详细介绍除 N-乙烯基乙酰胺共聚物以外的基质组分。

本发明中 N-乙烯基乙酰胺共聚物的交联剂优选二价或三价金属离子形成的盐。其在制剂中所占的重量范围相对于制剂总重是 0.01%-20%，优选 0.1%-10%。由二价或三价金属离子形成的交联剂的实例包括氢氧化物如氢氧化铝或氢氧化镁铝，无机或有机的正盐或碱式盐如氯化铝、硫酸铝、氨基乙酸二羟基铝、合成的硅酸铝、高岭土、硬脂酸铝、氢氧化镁或硫酸镁或它们的常规盐，复式盐如铝明矾，铝酸盐如铝酸钠，无机铝的络合物，有机铝的螯合物，且进一步包括合成的水化碳酸氢氧化镁铝、偏硅酸铝酸镁、硅酸铝酸镁、硝酸铝、硫酸铝、EDTA 铝、尿囊素铝、乙酸铝以及氨基乙醛合铝 (aluminum glycinal)，本发明只是举例而不限制在上述物质的范围内。进一步说，可以使用一种或多种这些二价或三价金属离子形成的盐。这些二价或三价金属离子形成的盐可以是溶于水或难溶于水的。当使用难溶于水的铝化合物时，在凝胶化反应体系中可以加入速度调节剂，特别是加入酸以加快凝胶化反应速率。加入有羟基存在的有机酸或其盐可以明显加快此反应速度。可使用的交联反应速度调节剂的实例包括柠檬酸、乳酸、酒石酸、葡萄糖酸、羟基乙酸、苹果酸、反丁烯二酸、甲磺酸、马来酸、乙酸、EDTA-二钠、尿素、三乙胺、具有配位或螯合能力的金属离子的有机酸如氨、有机酸盐、有机盐基团以及无机酸如盐酸、磷酸、硫酸或氢溴酸等，本发明只是举例而不限制在以上所描述的例子中。

用作增稠剂和/或润湿剂的二元醇或多元醇的实例包括乙二醇、丙二醇、1,3-丙二醇、1,3-丁二醇、乙二醇单丁基醚、三甘醇、1,4-丁二醇、丙三醇、三羟基异丁烷、赤藻糖醇、季戊四醇、木糖醇、侧金盏花醇、别卫茅醇 (allodulcitol)、D-山梨醇、液态山梨醇、甘露醇以及聚乙二醇等。特别优选聚乙二醇、1,3-丁二醇、丙二醇丙三醇、使用时可使用其中一种或多种多元醇的混合物。这些多元醇在制剂总重量中的重量优选为 10%-90%，更优选为 20%-70%。

这些多元醇可用作溶剂或透皮吸收促进剂，其中乙二醇、丙二醇和 1,3-丁二醇尤其适合作透皮吸收促进剂。

其它透皮吸收促进剂只要可以用在透皮吸收制剂中，都可以使用，不受上述内容限制。这样的例子有脂肪族醇如乙醇、月桂醇、肉豆蔻醇、十六醇及油醇、脂肪酸如月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、油酸、硬脂酸、乳酸乙酯、乳酸十六烷酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、油酸油酯、己二酸二异丙酯、癸二酸二异丙酯、丙三醇单癸酸酯及乙二醇单异辛酸酯或脂肪酸酯，动物和植物油如杏仁油、橄榄油、山茶油、果胶油、薄荷油、大豆油、芝麻油、貂油、棉籽油、椰子油、蓖麻油及桉树油，萜烯化合物如 1-薄荷酮、1-薄荷醇、柠檬油精、松萜、萜品烯，萜品油，贡蒿萜醇及 dl-樟脑，吡咯烷酮衍生物如 N-甲基吡咯烷酮，尤其是 N-甲基-2-吡咯烷酮，尿素，克罗他米通，苜醇，环糊精，硫代羧基乙酸钙，癸酸钠，挥发油，其它烃类物质，碳酸亚丙酯，Eizon（化学名称为 1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮），其他有机酸及有机酸酯等。可以使用一种或多种这些成分，制剂总重中透皮吸收促进剂优选的重量范围为 0.5%-20%，更优选为 1%-15%。脂肪醇、脂肪酸及其酯以及上述的动物和植物油可用作溶剂。优选的非水透皮吸收制剂中的透皮吸收促进剂是丙二醇、克罗他米通、N-甲基-2-吡咯烷酮、1-薄荷醇、乳酸酯和脂肪酸酯及其组合。另一方面，优选的水性透皮吸收制剂中的透皮吸收促进剂是乳酸十六酯，油醇，克罗他米通，异丙醇，N-甲基-2-吡咯烷酮及 EDTA 和它们的组合物，优选是乳酸十六烷酯，油醇。

本发明的透皮吸收制剂的溶剂有例如水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丙酮及其组合，并且可以以对制剂不产生任何影响的适当比率加入。在用水做溶剂的水性制剂中水的加入量优选占制剂总重的 5%-90%重量，更优选为 10%-70%重量。

能够用作压敏胶和/或成型剂水性聚合物是例如天然聚合物如阿拉伯胶、黄耆胶、槐树豆胶、瓜尔胶、ECHO GUM（黄原胶）、刺梧桐树胶、琼脂、淀粉、角叉菜胶、藻酸、藻酸盐（如藻酸钠）、藻酸丙二醇酯、右旋糖苷、糊精、直链淀粉、明胶、胶原、支链淀粉、果胶、支链淀粉、淀粉、支链淀粉半乙醇酸钠、壳多糖、白蛋白、酪蛋白或结晶纤维素；半合成聚合物如聚谷氨酸、聚天冬氨酸、甲基纤维素、乙基纤维素、丙基纤维素、乙基甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、羧甲基淀粉、碱金属羧甲基纤维素、碱金属硫酸纤维素、纤维素接枝聚合物、交联明胶、淀粉丙烯酸接枝聚合物、邻苯二甲酸酐改性的明胶或琥珀酸改性的明胶；合成聚合物如聚乙烯基乙醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯基甲醚、聚丙烯酸、聚丙烯酸盐（如聚丙烯酸钠）、淀粉丙烯酸酯、羧基乙烯基聚合物、聚乙烯基磺酸、聚衣康酸、聚丙烯酸羟乙基酯、聚丙烯酰胺、丙烯酸酯共聚物及其乳剂、甲基乙烯基醚/苹果酸酐共聚物及其乳剂、乙烯基吡咯烷酮-丙烯酸乙酯共聚物、乙烯基吡咯烷酮-苯乙烯共聚物、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙酸乙烯酯-（甲基）丙烯酸共聚物、聚乙酸乙烯酯-巴豆酸共聚物、乙酸乙烯酯-（甲基）丙烯酸共聚物、乙酸乙烯酯-巴豆酸共聚物、苯乙烯-马来酸酐共聚物或丙烯酰胺-丙烯酸共聚物；本发明并不限于上述这些物质。优选的水性聚合物是聚丙烯酸酯、甲基纤维素、淀粉丙烯酸酯以及丙烯酸酯共聚物及其乳剂。可以使用一种或多种上述物质的组合，它们在制剂总重中的重量范围是 3%-70%，更优选是 5%-50%。

可用作粘合剂和/或增粘剂的脂溶性聚合物的实例是天然橡胶、异戊二烯橡胶、聚异丁烯橡胶、苯乙烯丁二烯橡胶、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、（甲基）丙烯酸酯共聚物、硅酮树脂、松香、酯胶、聚丁烯、羊毛脂、凡士林、塑膏基质、蜂蜡、石蜡、液体石蜡以及角鲨烷，可以使用一种或多种上述

物质的组合，制剂中的上述成分所占制剂总重的重量比例优选为 5%-80%，更优选为 10%-50%。

常规的 pH 调节剂可用作稳定剂。具体可包括无机酸如盐酸、硫酸、氢溴酸、磷酸及硼酸或它们的盐，有机酸如乙酸、琥珀酸、延胡索酸、苹果酸、草酸、乳酸、戊二酸、水杨酸、柠檬酸以及酒石酸或它们的盐，脂肪酸如棕榈酸、硬脂酸、油酸和亚油酸或它们的盐，无机碱如氢氧化钠、氢氧化钙、有机碱如氨、二异丙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺及三乙胺。优选的 pH 调节剂为磷酸、硼酸、乙酸、酒石酸、乳酸及柠檬酸和它们的盐。抗氧化剂也可用作稳定剂，其实例包括亚硫酸氢钠、L-抗坏血酸、抗坏血酸钠、丁基羟基茴香醚、二丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯、乙酸维生素 E 以及 D- α -维生素 E。以上组分占制剂重量的 0.01%-10%，优选 0.1%-5%。其它稳定剂可以是表面活性剂和无机物质。可任选加入的表面活性剂的实例是脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯及聚氧乙烯月桂醚等；无机物质的实例是膨润土、高岭土、滑石粉、白炭黑（含水二氧化硅）钛白及碳酸钙。上述物质占制剂重量的 0.01%-15%，更优选 0.1%-10%。这些稳定剂可以加入一种，也可以是多种的组合，它们以上述组分范围内的适宜比例加入。

可加入其它药理上可接受的添加剂；防腐剂如对-羟基苯甲酸甲酯、对-羟基苯甲酸乙酯、对-羟基苯甲酸丙酯、氯代丁醇及苯甲醇；香料等。加入的量为 0.01%-15%，更优选为 0.1%-10%（重量）。

透皮吸收制剂中常用的粘合剂、软化剂、防老化剂、填充剂等均可在市场上买到，并可加入到本发明所述的透皮吸收制剂中。而且，还可以加入各类乳化剂、分散剂、湿润剂、上面没有列出的稳定剂及悬浮剂等。

以下是本发明含有羟丁宁的非水透皮吸收制剂的优选组合物实例。制剂各组份的重量之和为 100% (重量)。优选组合物如下:

(1) 含羟丁宁的透皮吸收制剂含有占制剂总重量至少 0.01%-30% (重量) 的盐酸羟丁宁, 2%-50% (重量) N-乙烷基乙酰胺共聚物, 0.01%-20% (重量) 交联剂, 10%-90% (重量) 二元醇或多元醇, 0.5%-20% (重量) 透皮吸收促进剂和/或溶剂, 0.01%-10% (重量) pH 调节剂, 如果需要, 可任选含有 5%-80% (重量) 脂溶性聚合物和另外 0.01%-15% (重量) 其它基质。

更优选为:

(2) 含羟丁宁的透皮吸收制剂含有占制剂总重量至少 0.1%-10% (重量) 的盐酸羟丁宁, 5%-25% (重量) N-乙烷基乙酰胺共聚物, 0.1%-10% (重量) 交联剂, 20%-70% (重量) 的二元醇或多元醇, 1%-25% (重量) 透皮吸收促进剂和/或溶剂, 0.1%-5% (重量) pH 调节剂, 如果需要, 还可任选地含有 10%-50% (重量) 脂溶性聚合物和另外的 0.1%-10% (重量) 其它基质。

更优选为:

(3) 含羟丁宁的透皮吸收制剂含有占制剂总重量至少 0.5%-5% (重量) 的盐酸羟丁宁, 5%-25% (重量) N-乙烷基乙酰胺共聚物, 0.1%-10% (重量) 交联剂, 20%-70% (重量) 的二元醇或多元醇, 1%-15% (重量) 透皮吸收促进剂和/或溶剂, 0.1%-5% (重量) pH 调节剂, 如果需要, 还可任选地含有 10%-50% (重量) 脂溶性聚合物和另外 0.1%-10% (重量) 其它基质。

(4) 在二元醇或多元醇诸如乙二醇、丙二醇或 1,3-丁二醇可用作以上描述的透皮吸收促进剂和溶剂的情况下, 本发明含羟丁宁的透皮吸收制剂应含有至少 0.01%-30% (重量) 的盐酸羟丁宁、2%-50% (重

量) N-乙烯基乙酰胺共聚物、0.01%-20% (重量) 交联剂、10%-90% (重量) 的二元醇或多元醇、0.01%-10% (重量) 的 pH 调节剂, 如果需要, 还可任选地含有 5%-80% (重量) 脂溶性聚合物和另外 0.01%-15% (重量) 其它基质。

以下是本发明含羟丁宁的水性透皮吸收制剂的优选组合物实例, 制剂各组份的重量之和为 100% (重量)。优选组合物如下:

(1) 含羟丁宁的透皮吸收制剂含有占制剂总重量至少 0.01%-30% (重量) 的盐酸羟丁宁, 2%-50% (重量) N-乙烯基乙酰胺共聚物, 0.01%-20% (重量) 交联剂, 10%-90% (重量) 二元醇或多元醇, 0.5%-20% (重量) 透皮吸收促进剂和/或除水之外的溶剂, 5%-90% (重量) 的水, 3%-70% (重量) 水性聚合物, 0.01%-10% (重量) pH 调节剂, 如果需要, 还可任选地含有 5%-80% (重量) 脂溶性聚合物和另外 0.01%-15% (重量) 其它基质。

更优选为:

(2) 含羟丁宁的透皮吸收制剂含有占制剂总重量至少 0.1%-10% (重量) 的盐酸羟丁宁, 5%-25% (重量) 的 N-乙烯基乙酰胺共聚物, 0.1%-10% (重量) 交联剂, 20%-70% (重量) 二元醇或多元醇, 1%-15% (重量) 透皮吸收促进剂和/或除水之外的溶剂, 10%-70% (重量) 的水, 5%-50% (重量) 水性聚合物, 0.1%-5% (重量) pH 调节剂, 如果需要, 还可任选地含有 10%-50% (重量) 脂溶性聚合物和另外 0.1%-10% (重量) 其它基质。

再优选为:

(3) 含羟丁宁的透皮吸收制剂含有占制剂总重量至少 0.5%-5% (重量) 的盐酸羟丁宁, 5%-25% (重量) 的 N-乙烯基乙酰胺共聚物, 0.1%-10% (重量) 交联剂, 20%-70% (重量) 二元醇或多元醇, 1%-15%

(重量)透皮吸收促进剂和/或除水之外的溶剂, 10%-70% (重量)的水, 5%-50% (重量)水性聚合物, 0.1%-5% (重量) pH 调节剂, 如果需要, 还可任选地含有 10%-50% (重量)脂溶性聚合物和另外 0.1%-10% (重量)其它基质。

本发明的透皮吸收制剂在使用时主要采用药贴的形式如外用制剂形式的巴布剂或膏剂; 或可以采用其它形式如软膏、霜剂、溶液剂、乳剂或悬浮剂, 但是优选还是药用膏剂。

本发明的含羟丁宁的透皮吸收制剂为药用硬膏剂时, 它可采用如下的常规方法制备。

首先, 将作为活性成分的羟丁宁或其药理上可接受的盐溶于溶剂中, 然后加入 N-乙基基乙酰胺共聚物, (如果需要, 还可加入上述常用于透皮吸收贴剂中的各种基质), 作成膏剂。接着, 将膏剂平铺在适当的支撑材料上, 用可剥离的膜粘住, 或反过来将药膏平铺在可剥离膜上, 然后再粘在适当的支持材料表面。最后将其切割成大小适当的小块, 即得到本发明的透皮吸收药用膏剂。

用于上述透皮吸制制剂的支持材料可使用现有技术中使用的任何支持材料, 没有特别限制。但优选实例为氯乙烯制备的软薄膜、聚乙烯薄膜、乙烯共聚物型薄膜或聚丙烯薄膜、以及棉布或无纺布及可塑膜的层压材料。可剥离膜是现有技术中使用的由例如聚乙烯、聚丙烯或聚酯制成的膜。

以下是本发明的透皮吸收制剂的药膏的具体的实施例。

非水性制剂

用溶剂法制备该非水性透皮吸收制剂: 0.5%-5% (重量)的盐酸羟丁宁溶于等量或至 1.5 倍量 (相对于制剂总重量)的异丙醇中, 然后

加入 5%-25% (重量) 的 N-乙烷基乙酰胺共聚物, 0.1%-10% (重量) 的交联剂, 稳定剂如适量的 pH 调节剂及如果需要的其它基质, 搅拌混合。接着, 再加入 20%-70% (重量) 丙三醇及其它多元醇, 需要的话再加入含 1%-15% (重量) 的透皮吸收促进剂的混合物溶液来制备药膏。混合物持续搅拌直至获得可做药膏的满意的粘度为止。将药膏平铺在适当的支持材料上, 加热干燥除去溶剂, 将可剥离的膜粘在与支持材料一侧相对的药膏表面。另外, 当需要将 10%-50% 的脂溶性聚合物加到上述制剂中时, 可将其加入到盐酸羟丁宁溶液中。

水性制剂

(I) 用溶剂法制备该水性透皮吸收制剂: 0.5%-5% (重量) 的盐酸羟丁宁溶于等量或至 1.5 倍量 (相对于制剂总重量) 的异丙醇中, 然后加入 5%-25% (重量) 的 N-乙烷基乙酰胺共聚物, 0.1%-10% (重量) 的交联剂, 稳定剂如适量的 pH 调节剂及如果需要的其它基质, 5%-50% (重量) 水性聚合物, 搅拌混合。接着, 再加入 20%-70% (重量) 丙三醇及其它多元醇, 10%-70% (重量) 的水, 需要的话再加入含 1%-15% (重量) 的透皮吸收促进剂的混合物溶液来制备药膏。混合物持续搅拌直至获得可做药膏的满意的粘度为止。将药膏平铺在适当的支持材料上, 加热干燥除去溶剂, 将可剥离的膜贴在与支持材料一侧相对的药膏表面。另外, 当需要将 10%-50% (重量) 的脂溶性聚合物加到上述制剂中时, 可将其加入到盐酸羟丁宁溶液中。

(II) 0.5%-5% (重量) 的盐酸羟丁宁溶于 10%-70% (重量) 的水中, 然后加入 5%-25% (重量) 的分散在 5%-20% (重量) 的多元醇如聚乙二醇中的 N-乙烷基乙酰胺共聚物, 另加适量 pH 调节剂, 加入预先配置好的含 20%-50% (重量) 的丙三醇, 0.1%-10% (重量) 无机物和 5%-50% (重量) 水性聚合物的混合溶液, 搅拌。然后, 加入 1%-15% (重量) 的透皮吸收促进剂和/或溶剂, 适量的表面活性剂, 及其它可药用的添加剂, 混合。再后, 加入含有 0.1%-10% (重量) 的交联剂的

水悬浮液，充分混练。将如此获得的药膏平铺在可剥离的膜上并将支持材料贴在与可剥离膜相对的药膏表面。得到水性透皮吸收制剂。

另外，含水少的制剂可在上述药膏中附加 10%-50%（重量）的脂溶性聚合物而制得。

制备水性制剂时，由于 N-乙烯基乙酰胺共聚物在加入水时，有凝聚的趋势，因此将药膏平铺在支持材料或可剥离的薄膜上较困难。可如下改善药膏铺展性能：根据溶剂方法（I）将 N-乙烯基乙酰胺共聚物分散在异丙醇中；或根据溶剂方法（II）通过附加无机物质改善 N-乙烯基乙酰胺共聚物的分散性。

下列特性对于以医用药膏剂形式使用的本发明透皮吸收制剂非常重要：

1) 用溶剂法制备的非水性制剂应用于皮肤时，皮肤蒸发的水分使交联剂和 pH 调节剂发挥作用呈现良好的粘贴性和稳定性。

另外，水性制剂的 pH 值对制剂中药物的稳定性十分重要，通常应限制在 3.5-7.0，优选在 4.0-5.5，最优选在 4.5-5.1。

2) 水性聚合物，N-乙烯基乙酰胺共聚物作为制剂的主要基质，是粘性良好的凝胶，与橡胶聚合物相比更加柔软，且对皮肤具有更低的过敏性。同时，由于该基质与碱性化合物与羟丁宁之间不会发生离子间的相互作用，所以不会影响药物的释放。而且，从下述实施方案可以看出，与以前由橡胶聚合物基质制成的制剂或由非 N-乙烯基乙酰胺共聚物的水性聚合物制成的含水制剂相比，本发明的制剂具有更好的皮肤渗透性能。

3) 而且，本发明的制剂外用后能够充分维持有效的血药浓度，在

停药后血药浓度会很快下降，这些将在下面的动物实验中观察到。应用活性药物组份后观察到的药理作用证明这些药理作用正是缘于透皮吸收制剂。

附图说明

附图 1 由实施例 1、2、3 和 4 及对比实施例 1 和 2 所示的含羟丁宁的透皮吸收制剂渗透通过大鼠皮肤的盐酸羟丁宁的积累量与时间的图。（实验 1）。

附图 2 对家兔皮肤施用如实施例 1 和 2 所示的含有羟丁宁的透皮吸收制剂的初级刺激性实验结果（实验 3）。

附图 3 对家兔施用如实施例 1 和 2 所示的含有羟丁宁的透皮吸收制剂后观察兔血浆盐酸羟丁宁浓度随时间的变化的图（实验 4）。

附图 4 观察如实施例 1 所示的含有羟丁宁的透皮吸收制剂后对不眠家兔的膀胱内压图的影响（实验 5）。

本发明的最优选实施方式

本发明的效果将通过以下实施例、对比实施例和实验来具体描述，但本发明并不限于这些示例。另外，除非另有说明，实施例和对比实施例中的“份”都是重量“份”。

实施例 1

1.0 份盐酸羟丁宁溶于 200.0 份溶剂异丙醇中，然后加入 20.0 份 N-乙烯基乙酰胺共聚物（PNVA GE167，昭和电工株式会社的产品），1.0 份合成硅酸铝及 1.0 份硼砂，混合搅拌。包含 62.0 份丙三醇及 15.0 份丙二醇的混合溶液随即加入并连续搅拌。

将具有膏剂适宜粘度的药膏平铺在无纺织物表面，加热干燥除去溶

剂，用由聚酯制成的可剥离的薄膜粘住。将其切割成大小适宜的小块从而得到含有盐酸羟丁宁的透皮吸收制剂。

实施例 2

3.0 份盐酸羟丁宁溶于 150.0 份异丙醇中，然后加入 15.0 份 N-乙烯基乙酰胺共聚物（PNVA GE167，昭和电工株式会社的产品），2.0 份合成硅酸铝及 1.0 份酒石酸，混合搅拌。包含 56.0 份丙三醇及 20.0 份丙二醇的混合溶液随即加入并持续搅拌。

将具有膏剂适宜粘度的药膏平铺在无纺布表面，加热干燥除去溶剂，用由聚酯制成的可剥离的薄膜粘住。将其切割成大小适宜的小块从而得到含有盐酸羟丁宁的透皮吸收制剂。

实施例 3

4.0 份盐酸羟丁宁溶于 150.0 份异丙醇中，然后加入 10.0 份 N-乙烯基乙酰胺共聚物（PNVA GE167，昭和电工株式会社的产品），1.5 份氨基乙醛合铝，0.5 份酒石酸，5.0 份甲基纤维素及 10.0 份聚丙烯酸溶液，混合搅拌。包含 39.0 份丙三醇，10.0 份丙二醇及 20.0 份的水的混合溶液随即加入并持续搅拌。将达到膏剂适宜粘度的药膏平铺在无纺布表面，加热干燥除去溶剂，用由聚酯制成的可剥离的薄膜粘住。将其切割成大小适宜的小块从而得到含有盐酸羟丁宁的水性透皮吸收制剂。制剂 pH 值为 4.5。

实施例 4

2.0 份盐酸羟丁宁溶于 32.4 份水中，然后加入 1.0 份酒石酸，10.0 份聚丙烯酸溶液及 10.0 份丙烯酸酯共聚物乳液，混合搅拌。再加入预先制备好的包含 6.0 份 N-乙烯基乙酰胺共聚物（PNVA GE167，昭和电工株式会社的产品）及 8.0 份聚乙二醇的混合溶液，以及包含 18.0 份丙三醇，5.0 份甲基纤维素及 5.0 份白炭黑（含水二氧化硅）的混合溶液，持续搅拌。接着，加入 0.3 份聚氧乙烯月桂醚及 2.0 份油醇

混合。最后，加入 0.3 份无水氢氧化铝凝胶及 2.0 份水混合。将如此获得的药膏平铺在无纺织物表面，用由聚酯制成的可剥离的薄膜粘住。将其切割成大小适宜的小块从而得到含有盐酸羟丁宁的水性透皮吸收制剂。制剂 pH 值为 5.1。

比较实施例 1

18.2 份聚丁烯，9.1 份聚异丁烯（商品名：VISTANEX MML-80），21.1 份苯乙烯-异丁烯-苯乙烯嵌段共聚物（商品名：KARIFLEX 400P），0.2 份二丁基羟基甲苯，10.6 份液体石蜡，9.0 份水性聚合物（商品名：SUNWET IM1000MPS），21.1 份松香脂（商品名：ESTERGUM H），4.5 份水性聚合物（商品名：HIVISWAKO 304），5.0 份 N-甲基-2-吡咯烷酮及 1.0 份盐酸羟丁宁共同溶于异己烷中，得到的溶液平铺在用氯乙烯制备的支持材料上，加热干燥除去溶剂，用聚酯制得的可剥离的薄膜粘住。将其切割成大小适宜的小块从而得到含有盐酸羟丁宁的透皮吸收制剂。

比较实施例 2

1.0 份盐酸羟丁宁溶于 37.96 份水中，然后加入 0.4 份聚山梨醇酯 80，0.2 份山梨糖醇倍半油酸酯，2.0 份酒石酸及 8.0 份聚丙烯酸溶液，持续搅拌。然后，加入包含 5.0 份聚丙烯酸钠，5.0 份聚丙烯酸淀粉，0.4 份二氧化钛及 30.0 份丙三醇的混合溶液并搅拌。接着，加入 10.0 份丙烯酸酯共聚物乳剂及 0.04 份无水氢氧化铝凝胶，混合。得到的药膏平铺在无纺织物表面，用由聚酯制成的可剥离的薄膜粘住。将其切割成大小适宜的小块从而得到含有盐酸羟丁宁的透皮吸收制剂。

实验 1: 体外皮肤渗透试验

试验方法

根据以下方法，分别用实施例 1、2、3 和 4 及对照实施例 1 和 2

中的制剂进行体外皮肤渗透试验。

七周大的 Wistar 雄性大鼠用戊巴比妥麻醉后将腹部刮净，切开皮肤，小心去除皮肤真皮层侧面的脂肪。皮肤真皮层侧面固定一纵向扩散室，预先用 37℃ 循环水保温，将用以上方法制备的贴剂剪成直径 1 厘米的圆片放置在上述小室中心并用一拱型小室夹住固定。将在 37℃ 保温箱中保温的接收溶液导入真皮层侧面，安装一个 L 形管与取样口相连，并用蜡膜封住，然后，加入预先定量的接收溶液。接收溶液用磁搅拌器进行搅拌，定期收集等分量的接收溶液，同时再补充等量的接收溶液。所收集的样品中的药量用 HPLC 测定，并计算盐酸羟丁宁的皮肤渗透量。

(HPLC 色谱条件)

柱: Capsule Pack C18, UG 5 μ m, 4.6mm $\times$ 150mm (Shiseido K. K. 提供)

柱温度: 约 40℃ 恒温

流速: 流速约 1ml/分恒速

检测波长: UV230nm

加样量: 10 μ l

流动相: 0.2% 三乙胺水溶剂 (pH 3.5): 乙腈=3: 2

2) 结果

图 1 显示每种制剂盐酸羟丁宁累积量与时间的关系。从给药的最初阶段看，使用了根据实施例 1, 2, 3 和 4 的 N-乙烯基乙酰胺共聚物作基质的含有盐酸羟丁宁的透皮吸收制剂显示出持续的和高的渗透性能。与用橡胶作基质的制剂相比，实施例 1, 2, 3 和 4 制剂，24 小时后的药物累积浓度分别高出为 16.5 倍、23.7 倍、18.3 倍和 26.4 倍。而且，在与使用除 N-乙烯基乙酰胺共聚物之外的水性聚合物的水性透皮吸收制剂如比较实施例 2 所述制剂相比，实施例 1、2、3 和 4 分别高出为 5.1 倍，7.8 倍，6.2 倍和 8.5 倍。这样看出，本发明的透皮

吸收制剂显示出良好的皮肤渗透性能。

实验 2: 药物稳定性试验

试验方法

实施例 2 和 4 中的制剂密封于铝袋中，于 40℃ 恒温室中贮存 6 个月，每一制剂中药物的残余量通过 HPLC 定量测定，色谱条件如实验 1 所述，结果通过下面的等式计算。

$$\text{药物残余量 (\%)} = (\text{40℃ 恒温 6 个月的药物含量} / \text{出厂时的药物含量}) \times 100$$

结果

表 1 药物稳定性试验

	残余药物百分比 (%)
实施例 2	96.50
实施例 4	95.40

如上表 1 所示，实施例 2 的用 N-乙烯基乙酰胺共聚物作基质的非水制剂和实施例 4 的水性制剂都显示出高的羟丁宁残余药物比例，并说明了本发明制剂的高度药物稳定性。

实验 3: 家兔皮肤初级刺激试验

试验方法

皮肤初级刺激试验是用 12 周龄的 JW/CSK 雄兔进行。试验前将其背部刮净，用 Draize 法的初级刺激指数进行评估。将正常皮肤和用灭菌的注射器针头剥离的受伤皮肤进行标记，分别对其进行刺激试验。涂敷面积约 5cm²，用实施例 1 和 2 的制剂各一片分别敷于正常皮肤和受伤皮肤上。涂敷后 24 小时清除，红斑和水肿形成，根据 Draize 标准，在清除后 1 小时、24 小时及 48 小时对敷药部位结痂情况进行评估。依据结果对初级刺激指标 (P.I.I) 进行计算，并对评估结果进

行分类。

还将 0.25g 含有 5%月桂基硫酸钠-95%白凡士林的油膏（对照 1，铺展在无纺布表面使用）和根据实施例 2 制剂去除盐酸羟丁宁的制剂基质（对照 2）作对照进行评估。

结果

图 2 显示试验结果。很明显实施例 1 和 2 的透皮吸收制剂和对照 2 基质依据 Draize 标准的评估分类只有弱的刺激性，并且表明制剂只有很低的皮肤应激性。

实验 4: 家兔血浆的羟丁宁浓度

试验方法

试验是用 12 周龄的 JW/CSK 雄兔进行。试验前将其背部刮净，用本发明在实施例 1 和 2 中的透皮吸收制剂进行贴敷，24 小时后清除。耳缘静脉采血，用 LC/MS 法测定血浆盐酸羟丁宁的浓度。

2) 结果

表 3 显示试验结果。实施例 1 和 2 中的制剂可以持久维持血浆药物浓度，而且，血浆药物浓度会因药物清除而很快下降。

实验 5: 对家兔的膀胱内压图的影响

试验方法

用 JW/CSK 雄兔（体重约 2.0-2.5kg）作为试验动物，每 5-6 只为一个试验组。试验前将其背部刮净，乙醚麻醉后采用仰卧姿式固定，腹部刮净。然后，在其腹部中央作一个切口，暴露出膀胱。将导尿管插入膀胱输尿管并固定，并将与 T 型管相连的聚乙烯管的一端与其连接。再后，腹部伤口缝合。T 型管的一端用作导尿管测量膀胱内压，另一端用于灌注生理盐水。

试验兔移至笼中，在其清醒的条件下使用持续注入的泵（东洋产业株式会社的产品）以 20ml/10 分钟的速率向其膀胱内灌注生理盐水。使用多用途测量记录仪（RMP-6004，日本光电株式会社）从开始输注到其排小便记录膀胱内压的变化。动物清醒后，用实施例 1 中所述的两种制剂敷于其背部，分别在 2-3 小时、4-5 小时和 6-7 小时后测定其尿间隔时间和尿压。依据给药前后的数值差异，对其排尿延长比率和排尿抑制比率进行计算和评估。

结果

图 4 显示试验结果。实施例 1 中的制剂给药后 2-3 小时延长了尿间隔大约 54.2%，降低尿压大约 26.0%。4-5 小时后，尿间隔延长了约 52.6%，尿压降低了 18.8%。然而 6-7 小时后，尿间隔缩短至 16.3%，尿压降至 3.8%。

以上结果表明本发明的透皮吸收制剂能够有效地治疗小便失禁和尿频。

说明书附图

图1

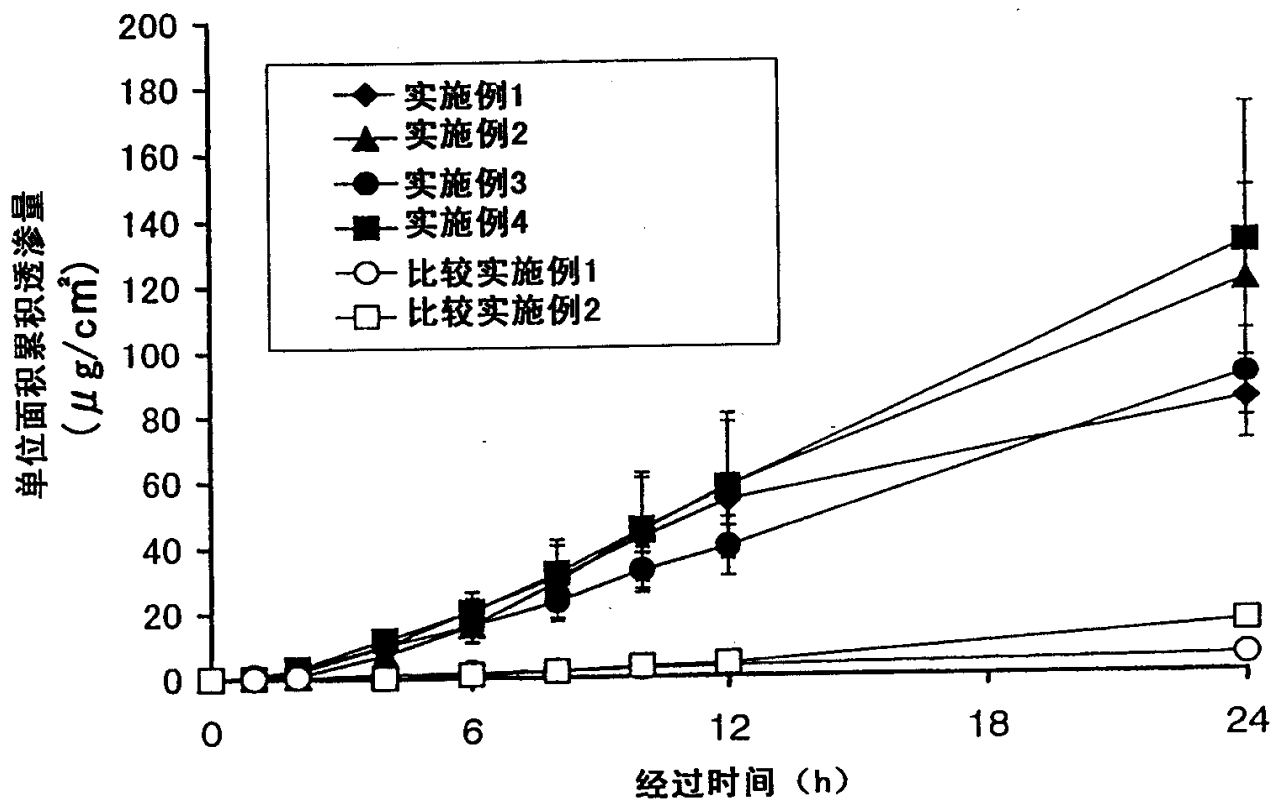


图2

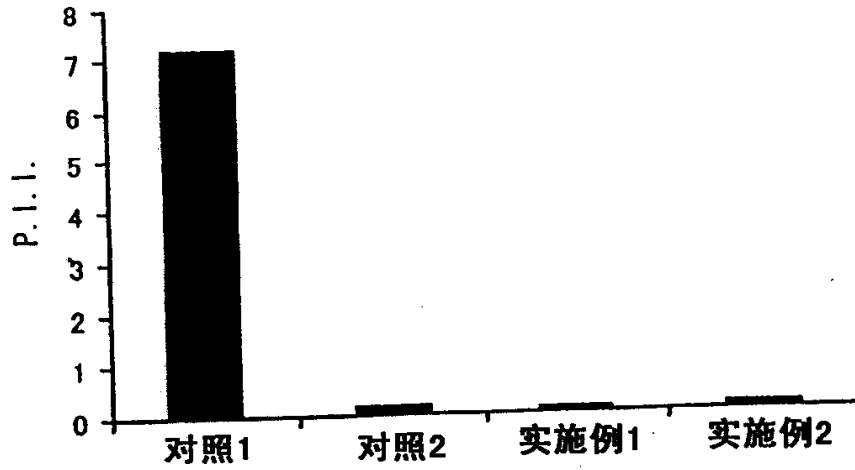


图3

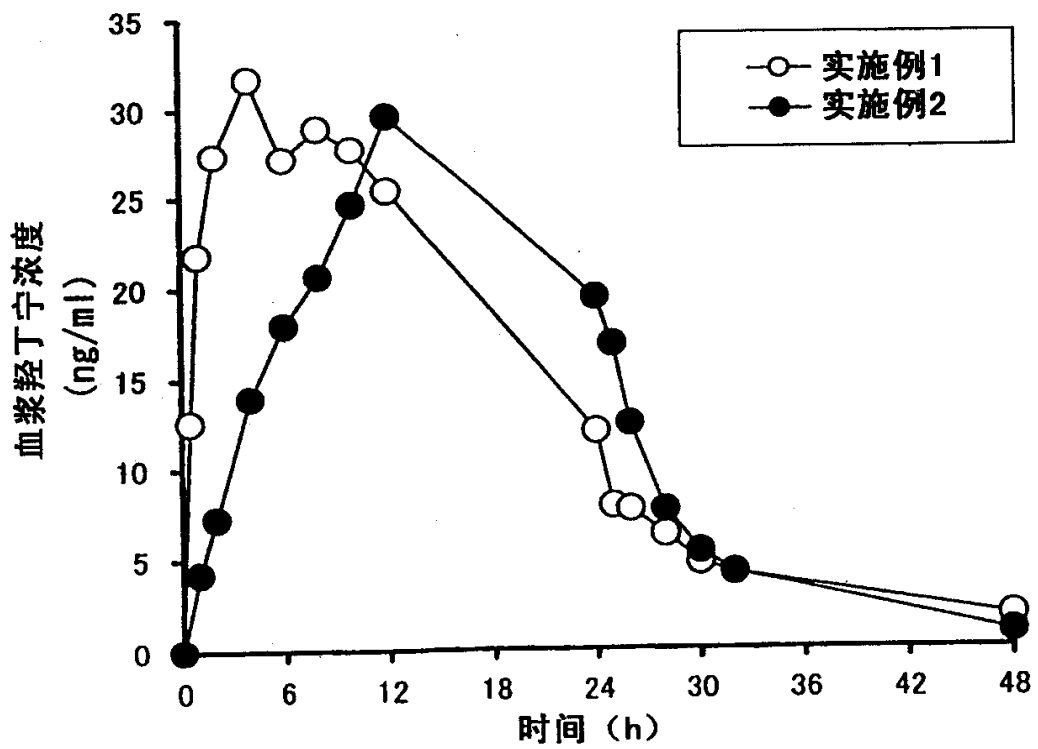
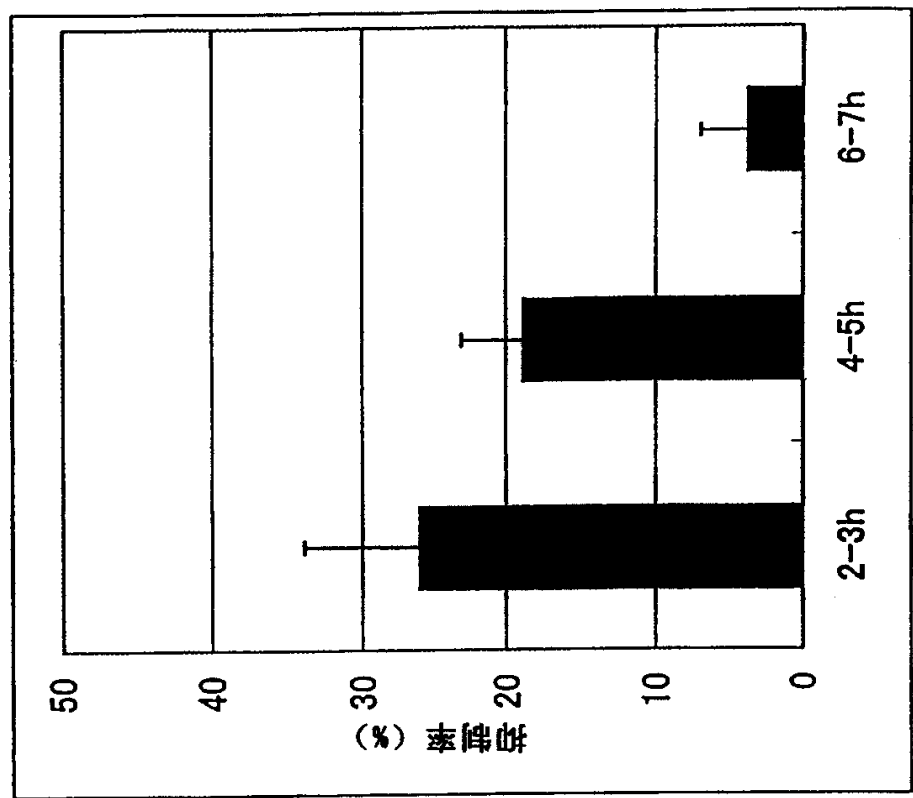


图4

排尿压力



排尿间隔

