



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101147739 B

(45) 授权公告日 2010.12.08

(21) 申请号 200710118491.X

A61P 25/16(2006.01)

(22) 申请日 2007.07.06

(56) 对比文件

(73) 专利权人 北京康倍得医药技术开发有限公司

CN 1088778 A, 1994.07.06, 摘要, 说明书第 5 页第 1-3 段, 第 25 页实施例 2-5.

地址 100089 北京市海淀区紫竹院路 98 号
北京化工大学科技园 516 室

审查员 郑少君

(72) 发明人 王树明 薛慧勇 王丽 张恩宏
连红俊 石晓燕 迟国华 陆玉成
刘喜全 宋莉 钟叙英 杜洪光

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 周慧敏 李连涛

(51) Int. Cl.

A61K 31/381(2006.01)

A61K 9/70(2006.01)

A61K 47/34(2006.01)

权利要求书 5 页 说明书 9 页 附图 1 页

(54) 发明名称

含罗替戈汀的组合物及其制药用途以及含该组合物的透皮贴剂

(57) 摘要

本发明涉及含罗替戈汀的组合物及其在制备含罗替戈汀的透皮贴剂方面的应用,该组合物基于由丙烯酸类压敏粘合剂和硅氧烷压敏粘合剂两类粘合剂及聚乙烯吡咯烷酮按特定重量比组合而构成的混合基质,其中(1)丙烯酸类压敏粘合剂在混合体系中的重量比约为 1-25%,(2)硅氧烷压敏粘合剂在混合体系中的重量比约为 65-98%,和(3)聚乙烯吡咯烷酮在混合体系中的重量比约为 1-10%,以及,基于组合物的总重量计,罗替戈汀的含量约为 1-40%。本发明还涉及含该组合物的改良罗替戈汀透皮贴剂。该贴剂在罗替戈汀溶解、释放及初始药物通透量方面具有改进的优良性能。

1. 含罗替戈汀的组合物,其中含有,按重量计,60-99%的由丙烯酸类压敏粘合剂和硅氧烷压敏粘合剂两类粘合剂及聚乙烯吡咯烷酮按特定重量比组合构成的基质混合体系,其中

(1) 丙烯酸类压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 1-25%,

(2) 硅氧烷压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 65-98%,和

(3) 聚乙烯吡咯烷酮在基质混合体系中的重量比为 1-10%,以及基于组合物的总重量计,罗替戈汀的含量为 1-40%,所述罗替戈汀选自罗替戈汀游离碱或罗替戈汀的可药用盐。

2. 权利要求 1 的组合物,按重量计,其中含有 70-95%的所述基质混合体系。

3. 权利要求 1 的组合物,按重量计,其中含有 75-90%的所述基质混合体系。

4. 权利要求 1 的组合物,按重量计,其中含有 79-84%的所述基质混合体系。

5. 权利要求 1 的组合物,其中所述丙烯酸类压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 3-22%。

6. 权利要求 5 的组合物,其中所述丙烯酸类压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 4-20%。

7. 权利要求 5 的组合物,其中所述丙烯酸类压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 5-19%。

8. 权利要求 5 的组合物,其中所述丙烯酸类压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 6-12.5%。

9. 权利要求 1 的组合物,其中所述硅氧烷压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 70-96%。

10. 权利要求 1 的组合物,其中所述硅氧烷压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 75-95%。

11. 权利要求 1 的组合物,其中所述硅氧烷压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 79-94%。

12. 权利要求 1 的组合物,其中所述硅氧烷压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 86.5-93%。

13. 权利要求 5 的组合物,其中所述硅氧烷压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 70-96%。

14. 权利要求 5 的组合物,其中所述硅氧烷压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 75-95%。

15. 权利要求 5 的组合物,其中所述硅氧烷压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 79-94%。

16. 权利要求 5 的组合物,其中所述硅氧烷压敏粘合剂在基质混合体系中的重量比为 86.5-93%。

17. 权利要求 1 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮在基质混合体系中的重量比为 1-8%。

18. 权利要求 1 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮在基质混合体系中的重量比为 1-5%。

19. 权利要求 1 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮在基质混合体系中的重量比为

1-2%。

20. 权利要求 1 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮在基质混合体系中的重量比为 1-1.5%。

21. 权利要求 5 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮在基质混合体系中的重量比为 1-8%。

22. 权利要求 5 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮在基质混合体系中的重量比为 1-5%。

23. 权利要求 5 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮在基质混合体系中的重量比为 1-2%。

24. 权利要求 5 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮在基质混合体系中的重量比为 1-1.5%。

25. 权利要求 9 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮在基质混合体系中的重量比为 1-8%。

26. 权利要求 9 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮在基质混合体系中的重量比为 1-5%。

27. 权利要求 9 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮在基质混合体系中的重量比为 1-2%。

28. 权利要求 9 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮在基质混合体系中的重量比为 1-1.5%。

29. 权利要求 1 的组合物,其中所述罗替戈汀的含量为 3-20%。

30. 权利要求 1 的组合物,其中所述罗替戈汀的含量为 5-15%。

31. 权利要求 1 的组合物,其中所述罗替戈汀的含量为 8-11%。

32. 权利要求 1-31 之任一项的组合物,其中还含有至少一种选自经皮渗透促进剂和抗氧化剂的辅料。

33. 权利要求 32 的组合物,其中含有,按组合物重量计,为 75-90%的所述基质混合体系,其中,丙烯酸类压敏粘合剂在所述基质混合体系中的重量比为 5-19%;硅氧烷压敏粘合剂在所述基质混合体系中的重量比为 79-94%;聚乙烯吡咯烷酮在所述基质混合体系中的重量比约为 1-2%;罗替戈汀的含量,基于组合物的总重量计,为 5-15%;以及含有为 5-11%的经皮渗透促进剂。

34. 权利要求 33 的组合物,其中含有,按组合物重量计,为 79-84%的所述基质混合体系,其中,丙烯酸类压敏粘合剂在所述基质混合体系中的重量比为 6-12.5%;硅氧烷压敏粘合剂在所述基质混合体系中的重量比为 86.5-93%;聚乙烯吡咯烷酮在所述基质混合体系中的重量比为 1-1.5%;罗替戈汀的含量,基于组合物的总重量计,为 8-11%;以及含有 8-10%的经皮渗透促进剂。

35. 权利要求 32 的组合物,其中所述经皮渗透促进剂选自表面活性剂;有机溶剂类,包括醇类,酯类,二甲亚砜;脂肪酸;氮酮类化合物;水杨酸;萜烯类化合物。

36. 权利要求 33 的组合物,其中所述经皮渗透促进剂选自表面活性剂;有机溶剂类,包括醇类,酯类,二甲亚砜;脂肪酸;氮酮类化合物;水杨酸;萜烯类化合物。

37. 权利要求 34 的组合物,其中所述经皮渗透促进剂选自表面活性剂;有机溶剂类,包

括醇类,酯类,二甲亚砜;脂肪酸;氮酮类化合物;水杨酸;萜烯类化合物。

38. 权利要求 35-37 之任一项的组合物,其中所述醇类为脂肪醇或多元醇类。

39. 权利要求 35-37 之任一项的组合物,其中所述酯类为脂肪酸酯。

40. 权利要求 35-37 之任一项的组合物,其中所述氮酮类化合物为吡咯酮衍生物,选自 N- 甲基吡咯酮、1,5- 二甲基吡咯酮和 5- 羧基吡咯酮。

41. 权利要求 35-37 之任一项的组合物,其中所述经皮渗透促进剂选自肉豆蔻酸异丙酯、月桂酸或 N- 甲基吡咯酮。

42. 权利要求 32 的组合物,其中所述抗氧化剂选自维生素 E、棕榈酸抗坏血酸酯、偏亚硫酸钠或其混合物。

43. 权利要求 1-31、33-37 和 42 之任一项的组合物,其中所述丙烯酸类压敏粘合剂选自丙烯酸类压敏胶或丙烯酸类压敏胶与 Eudragit 类丙烯酸树脂的组合。

44. 权利要求 32 的组合物,其中所述丙烯酸类压敏粘合剂选自丙烯酸类压敏胶或丙烯酸类压敏胶与 Eudragit 类丙烯酸树脂的组合。

45. 权利要求 1-31、33-37、42 和 44 之任一项的组合物,其中所述丙烯酸压敏胶由软单体、硬单体和官能单体共聚而成,其中所述软单体选自:丙烯酸乙酯、丙烯酸 2- 乙基己酯、丙烯酸异辛酯和丙烯酸丁酯,所述硬单体选自:乙酸乙烯酯、丙烯酸甲酯、苯乙烯、丙烯腈、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸正丁酯,所述官能单体选自:(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸 β - 羟乙酯、(甲基)丙烯酸 β - 羟丙酯、(甲基)丙烯酸缩水甘油酯和 N- 羟甲基丙烯酰胺。

46. 权利要求 32 的组合物,其中所述丙烯酸压敏胶由软单体、硬单体和官能单体共聚而成,其中所述软单体选自:丙烯酸乙酯、丙烯酸 2- 乙基己酯、丙烯酸异辛酯和丙烯酸丁酯,所述硬单体选自:乙酸乙烯酯、丙烯酸甲酯、苯乙烯、丙烯腈、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸正丁酯,所述官能单体选自:(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸 β - 羟乙酯、(甲基)丙烯酸 β - 羟丙酯、(甲基)丙烯酸缩水甘油酯和 N- 羟甲基丙烯酰胺。

47. 权利要求 43 的组合物,其中所述丙烯酸压敏胶由软单体、硬单体和官能单体共聚而成,其中所述软单体选自:丙烯酸乙酯、丙烯酸 2- 乙基己酯、丙烯酸异辛酯和丙烯酸丁酯,所述硬单体选自:乙酸乙烯酯、丙烯酸甲酯、苯乙烯、丙烯腈、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸正丁酯,所述官能单体选自:(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸 β - 羟乙酯、(甲基)丙烯酸 β - 羟丙酯、(甲基)丙烯酸缩水甘油酯和 N- 羟甲基丙烯酰胺。

48. 权利要求 45 的组合物,其中所述丙烯酸压敏胶由丙烯酸丁酯、丙烯酸异辛酯、乙酸乙烯酯、丙烯酰胺和 α - 甲基丙烯酸单体共聚而成。

49. 权利要求 46 的组合物,其中所述丙烯酸压敏胶由丙烯酸丁酯、丙烯酸异辛酯、乙酸乙烯酯、丙烯酰胺和 α - 甲基丙烯酸单体共聚而成。

50. 权利要求 47 的组合物,其中所述丙烯酸压敏胶由丙烯酸丁酯、丙烯酸异辛酯、乙酸乙烯酯、丙烯酰胺和 α - 甲基丙烯酸单体共聚而成。

51. 权利要求 43 的组合物,其中所述 Eudragit 类丙烯酸树脂选自 **Eudragit[®]** L100、**Eudragit[®]** S100、**Eudragit[®]** RL 100、**Eudragit[®]** RS100、**Eudragit[®]** E100、

Eudragit[®] L100-55、**Eudragit[®]** E PO、**Eudragit[®]** RL PO、**Eudragit[®]** RS PO 及其混合物。

52. 权利要求 45 的组合物, 其中所述 Eudragit 类丙烯酸树脂选自 **Eudragit[®]** L100、**Eudragit[®]** S100、**Eudragit[®]** RL 100、**Eudragit[®]** RS100、**Eudragit[®]** E100、**Eudragit[®]** L100-55、**Eudragit[®]** E PO、**Eudragit[®]** RL PO、**Eudragit[®]** RS PO 及其混合物。

53. 权利要求 44 和 46-50 之任一项的组合物, 其中所述 Eudragit 类丙烯酸树脂选自 **Eudragit[®]** L100、**Eudragit[®]** S100、**Eudragit[®]** RL100、**Eudragit[®]** RS100、**Eudragit[®]** E100、**Eudragit[®]** L100-55、**Eudragit[®]** E PO、**Eudragit[®]** RL PO、**Eudragit[®]** RS PO 及其混合物。

54. 权利要求 1-31、33-37、42、44 和 46-52 之任一项的组合物, 其中所述硅氧烷压敏粘合剂选自 BIO- **PSA[®]** 4600 系列、BIO- **PSA[®]** 4500 系列、BIO- **PSA[®]** 4400 系列、BIO- **PSA[®]** 4300、BIO- **PSA[®]** 4200 系列及 BIO- **PSA[®]** 4100 系列硅氧烷压敏粘合剂及其混合物。

55. 权利要求 32 的组合物, 其中所述硅氧烷压敏粘合剂选自 BIO- **PSA[®]** 4600 系列、BIO- **PSA[®]** 4500 系列、BIO- **PSA[®]** 4400 系列、BIO- **PSA[®]** 4300、BIO- **PSA[®]** 4200 系列及 BIO- **PSA[®]** 4100 系列硅氧烷压敏粘合剂及其混合物。

56. 权利要求 43 的组合物, 其中所述硅氧烷压敏粘合剂选自 BIO- **PSA[®]** 4600 系列、BIO- **PSA[®]** 4500 系列、BIO- **PSA[®]** 4400 系列、BIO- **PSA[®]** 4300、BIO- **PSA[®]** 4200 系列及 BIO- **PSA[®]** 4100 系列硅氧烷压敏粘合剂及其混合物。

57. 权利要求 45 的组合物, 其中所述硅氧烷压敏粘合剂选自 BIO- **PSA[®]** 4600 系列、BIO- **PSA[®]** 4500 系列、BIO- **PSA[®]** 4400 系列、BIO- **PSA[®]** 4300、BIO- **PSA[®]** 4200 系列及 BIO- **PSA[®]** 4100 系列硅氧烷压敏粘合剂及其混合物。

58. 权利要求 53 的组合物, 其中所述硅氧烷压敏粘合剂选自 BIO- **PSA[®]** 4600 系列、BIO- **PSA[®]** 4500 系列、BIO- **PSA[®]** 4400 系列、BIO- **PSA[®]** 4300、BIO- **PSA[®]** 4200 系列及 BIO- **PSA[®]** 4100 系列硅氧烷压敏粘合剂及其混合物。

59. 权利要求 1-31、33-37、42、44 和 46-52 和 55-58 之任一项的组合物, 其中所述聚乙烯吡咯烷酮选自 Kollidon 17PF、Kollidon 25、Kollidon 30 及 Kollidon 90。

60. 权利要求 32 的组合物, 其中所述聚乙烯吡咯烷酮选自 Kollidon 17PF、Kollidon 25、Kollidon 30 及 Kollidon 90。

61. 权利要求 43 的组合物, 其中所述聚乙烯吡咯烷酮选自 Kollidon 17PF、Kollidon 25、Kollidon 30 及 Kollidon 90。

62. 权利要求 45 的组合物, 其中所述聚乙烯吡咯烷酮选自 Kollidon 17PF、Kollidon 25、Kollidon 30 及 Kollidon 90。

63. 权利要求 53 的组合物, 其中所述聚乙烯吡咯烷酮选自 Kollidon 17PF、Kollidon 25、Kollidon 30 及 Kollidon 90。

64. 权利要求 54 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮选自 Koliidon 17PF、Kollidon 25、Kollidon 30 及 Kollidon 90。

65. 含罗替戈汀的透皮贴剂,其特征在于,其药物储库层包含权利要求 1-64 之任一组的组合物。

66. 权利要求 65 的透皮贴剂,该贴剂具有复合层结构,至少包含背衬支持层、含有活性成分罗替戈汀的药物储库层和覆盖于药物储库层之上的保护层。

67. 权利要求 1-64 之任一项含罗替戈汀的组合物在制备含罗替戈汀的透皮贴剂方面的应用。

含罗替戈汀的组合物及其制药用途以及含该组合物的透皮贴剂

技术领域

[0001] 本发明涉及含罗替戈汀的组合物及其在制备含罗替戈汀的透皮贴剂方面的应用,该组合物基于由丙烯酸类压敏粘合剂和硅氧烷压敏粘合剂两类粘合剂及聚乙烯吡咯烷酮按特定重量比组合而构成的混合基质。本发明还涉及含该组合物的改良罗替戈汀透皮贴剂。该贴剂在罗替戈汀溶解、释放及初始药物通透量方面具有改进的优良性能。

背景技术

[0002] 罗替戈汀(Rotigotine)是一种非二氢麦角碱 $D_3/D_2/D_1$ 多巴胺受体激动剂,长期的研究发现其对许多中枢神经和精神系统疾病有治疗作用。目前已知的罗替戈汀对帕金森氏病、腿多动综合症、精神分裂症、抑郁症等的治疗或症状改善以及预防性治疗帕金森氏病(WO2005/063237)均有良好效果。特别是其对帕金森氏病的治疗和症状改善效果已经得到了大量的动物模型研究和临床实验的证明(Neurology, Vol. 65 Suppl1 :S3-S5/movement disorders Vol. 9 No. 2P147-154 ;ARCH NEUROL, Vol. 60, Dec. 2003 :1721-28)。罗替戈汀最初被制成口服制剂,但是后来发现该品经口服后,显示过高的清除率和相对短的有效期,难以达到产生治疗效果的血药浓度或者需要频繁给药而难以实际应用(Neurology, Vol. 65Suppl1 :S3-S5)。人们尝试将其制成透皮贴剂。

[0003] WO99/49852 描述了一种以丙烯酸酯或硅氧烷为基础的含有罗替戈汀的透皮给药体系。该体系所用的粘合剂为丙烯酸酯或硅氧烷,它们分别与活性药物组成使用单一粘合剂的系统。其中以丙烯酸酯为粘合剂组成的系统,其药物释放率低;而以硅氧烷为粘合剂所组成的系统,其药物装载量较小,其产品的药物初始释放量较低。

[0004] WO2002/089778 描述了一种基于硅氧烷的透皮治疗系统用于制备抗-帕金森氏病的药剂的用途。该透皮治疗系统含有罗替戈汀作为活性成分。但是该系统的药物释放速率较低,特别是达到有效剂量的时间过长,导致其存在两方面的问题:1. 为了使其达到有效的血药浓度,该透皮贴剂必须频繁更换,比如24小时甚至更短时间就需要更换一次,这样不利于发挥贴剂方便患者使用的优点;2. 该透皮贴剂的起始通透量相对较低,从而导致从贴敷贴剂到发挥药效时间过长,这样常常造成病人控制病情的延误。

[0005] 本发明人深入研究了现有的罗替戈汀透皮给药系统所存在的固有缺点。通过大量的实验,发现采用基于由丙烯酸类压敏粘合剂和硅氧烷压敏粘合剂两种粘合剂及聚乙烯吡咯烷酮按特定含量组合的混合基质体系可充分溶解并释放有效药量的罗替戈汀,而且可提高罗替戈汀的初始药物通透量。从而改善了罗替戈汀透皮给药系统的释药性能。由此完成了本发明。

发明内容

[0006] 本发明提供含罗替戈汀的组合物,其中含有,按组合物重量计,60-99%、优选70-95%、更优选75-90%、特别优选79-84%的由丙烯酸类压敏粘合剂和硅氧烷压敏粘合

剂两类粘合剂及聚乙烯吡咯烷酮按特定重量比组合构成的基质混合体系,其中

[0007] (1) 丙烯酸类压敏粘合剂在混合体系中的重量比约为 1-25%,

[0008] (2) 硅氧烷压敏粘合剂在混合体系中的重量比约为 65-98%,和

[0009] (3) 聚乙烯吡咯烷酮在混合体系中的重量比约为 1-10%,以及基于组合物的总重量计,罗替戈汀的含量约为 1-40%。

[0010] 另一方面,本发明提供该含罗替戈汀的组合物在制备含罗替戈汀的透皮贴剂方面的应用。

[0011] 再一个方面,本发明提供含罗替戈汀的透皮贴剂,其特征在于,其药物储库层基于由丙烯酸类压敏粘合剂和硅氧烷压敏粘合剂两类粘合剂及聚乙烯吡咯烷酮按特定重量比组合构成的混合体系,其中:

[0012] (1) 丙烯酸类压敏粘合剂在混合体系中的重量比约为 1-25%,

[0013] (2) 硅氧烷类压敏粘合剂在混合体系中的重量比约为 65-98%,和

[0014] (3) 聚乙烯吡咯烷酮在混合体系中的重量比约为 1-10%,以及基于药物储库层的总重量计,罗替戈汀的含量约为 1-40%。

[0015] 在一个实施方案中,本发明含罗替戈汀的透皮贴剂具有复合层结构,包含背衬支持层、含有活性成分罗替戈汀的药物储库层和覆盖于药物储库层之上的保护层,其特征在于所述药物储库层基于由丙烯酸类压敏粘合剂和硅氧烷压敏粘合剂两类粘合剂及聚乙烯吡咯烷酮按特定重量比组合构成的混合体系,其中:

[0016] (1) 丙烯酸类压敏粘合剂在混合体系中的重量比约为 1-25%,

[0017] (2) 硅氧烷压敏粘合剂在混合体系中的重量比约为 65-98%,和

[0018] (3) 聚乙烯吡咯烷酮在混合体系中的重量比约为 1-10%,以及基于药物储库层的总重量计,罗替戈汀的含量约为 1-40%。

[0019] 本发明含罗替戈汀的组合物中,丙烯酸类压敏粘合剂在所述混合体系中的重量比优选约为 3-22%,更优选约为 4-20%,特别优选约为 5-19%,尤其优选约为 6-12.5%。

[0020] 在本发明含罗替戈汀的组合物中,硅氧烷压敏粘合剂在所述混合体系中的重量比优选约为 70-96%,更优选约为 75-95%,特别优选约为 79-94%,尤其优选约为 86.5-93%。

[0021] 在本发明含罗替戈汀的组合物中,聚乙烯吡咯烷酮在所述混合体系中的重量比优选约为 1-8%,更优选约为 1-5%,特别优选约为 1-2%,尤其优选约为 1-1.5%。

[0022] 在本发明含罗替戈汀的组合物中,罗替戈汀的含量,基于组合物的总重量计,优选约为 3-20%,更优选约为 5-15%,特别优选约为 8-11%。

[0023] 本发明含罗替戈汀的组合物还可任选地包含透皮给药系统中常用的辅料,例如经皮渗透促进剂,抗氧化剂等。

[0024] 本发明含罗替戈汀的组合物优选包含经皮渗透促进剂,按组合物的总重量计,经皮渗透促进剂的含量可以约为 0-15%,优选约为 2-13%,更优选约为 5-11%,特别优选为 8-10%。

[0025] 本发明含罗替戈汀的组合物可以含有抗氧化剂,按组合物的总重量计,抗氧化剂的含量可以约为 0-0.1%。

[0026] 根据本发明组合物的优选实施方案,该组合物含有,按组合物的总重量计,约为 70-95%、优选约为 75-90%的所述基质混合体系,其中,丙烯酸类压敏粘合剂在所述混合

体系中的重量比约为 3-22%，优选约为 4-20%；硅氧烷压敏粘合剂在所述混合体系中的重量比约为 70-96%，优选约为 75-95%；聚乙烯吡咯烷酮在所述混合体系中的重量比约为 1-8%，优选约为 1-5%；罗替戈汀的含量，基于组合物的总重量计，约为 3-20%，优选约为 5-15%，以及含有约为 0-15 %、优选约为 2-13% 的经皮渗透促进剂。

[0027] 根据本发明组合物的更优选实施方案，该组合物含有，按组合物的总重量计，约为 75-90%、尤其是约为 79-84% 的所述基质混合体系，其中，丙烯酸类压敏粘合剂在所述混合体系中的重量比约为 5-19%，尤其是约为 6-12.5%；硅氧烷压敏粘合剂在所述混合体系中的重量比约为 79-94%，尤其是约为 86.5-93%；聚乙烯吡咯烷酮在所述混合体系中的重量比约为 1-2%，尤其是约为 1-1.5%；罗替戈汀的含量，基于组合物的总重量计，约为 5-15%，尤其是约为 8-11%；以及含有，基于组合物的总重量计，约为 5-11%，尤其是 8-10% 的经皮渗透促进剂。

[0028] 本发明中所述的丙烯酸类压敏粘合剂是指丙烯酸类压敏胶或丙烯酸类压敏胶与 Eudragit 类丙烯酸树脂的组合。

[0029] 所述“丙烯酸类压敏胶”是指本技术领域公知的一类采用丙烯酸及其衍生物共聚生成的高分子物质，具有饱和碳氢主链和酯基侧链，通过改变共聚单体和侧链基团可以获得具有粘性的丙烯酸类压敏胶。常用的单体有：软单体，用于提高压敏胶粘附性，如丙烯酸乙酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸异辛酯、丙烯酸丁酯等；硬单体，用于提高压敏胶内聚力，例如乙酸乙烯酯、丙烯酸甲酯、苯乙烯、丙烯腈、甲基丙烯酸 C₁₋₁₀ 烷基酯，例如甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸正丁酯等；官能团单体，用于产生化学交联，例如（甲基）丙烯酸、（甲基）丙烯酰胺、（甲基）丙烯酸 β-羟乙酯、（甲基）丙烯酸 β-羟丙酯、（甲基）丙烯酸缩水甘油酯、N-羟甲基丙烯酰胺、二乙烯基苯、马来酸、马来酸酐等（杨玉崑，《压敏胶粘剂》，科学出版社，1994 年 6 月出版，149-150 页）。本发明中使用的丙烯酸类压敏胶特别优选由丙烯酸丁酯、丙烯酸异辛酯、乙酸乙烯酯、丙烯酰胺和 α-甲基丙烯酸单体共聚而成，特别是例如 CN1640500A（北京康倍得医药技术开发有限公司）第 21 页表 1 中的实施例 2 的共聚物（A），即 PAS-10-K，由 33.1% 丙烯酸丁酯、40.9% 丙烯酸异辛酯、21.0% 乙酸乙烯酯、3.8% 丙烯酰胺和 1.2% α-甲基丙烯酸单体共聚而成。在此，通过援引将 CN1640500A 并入本文。

[0030] 所述“Eudragit 类丙烯酸树脂”的非限制性实例有德国 **Röhm** 公司生产的 **Eudragit[®]** L100、**Eudragit[®]** S100、**Eudragit[®]** RL100、**Eudragit[®]** RS100、**Eudragit[®]** E100、**Eudragit[®]** L100-55、**Eudragit[®]** E PO、**Eudragit[®]** RL PO、**Eudragit[®]** RS PO 等，以及江苏连云港制碘厂生产的 Eudragit I 号、II 号、III 号、IV 号。

[0031] 本发明中，所述丙烯酸类压敏粘合剂优选为丙烯酸类压敏胶与 Eudragit 类丙烯酸树脂的混合物，更优选为 CN1640500A（北京康倍得医药技术开发有限公司）中提及的由丙烯酸类压敏胶与 **Eudragit[®]** E100 组成的丙烯酸基粘合剂组合物（见 CN1640500A 第 24 页表 4 实施例中所使用的粘合剂组合物），即 PAS-10-K 与不同百分含量的 **Eudragit[®]** E100 组成的粘合剂组合物，特别优选 PAS-10-K 与 **Eudragit[®]** E100 之比为 9：1。

[0032] 本发明中所述的硅氧烷压敏粘合剂是由低粘性二甲基硅氧烷聚合物（12000 ~

15000cp) 与硅氧烷树脂共溶于适当的有机溶剂中制成的一类压敏粘合剂。其中树脂与聚合物的比率及硅烷醇基的含量是决定硅氧烷压敏粘合剂性能的重要参数 (Sobieski, et al., "Silicone Pressure Sensitive Adhesives," Handbook of Pressure Sensitive Technology, 2nd ed., 508-517, Van Nostrand Reinhold, New York (1989))。本发明中, 所述硅氧烷类压敏粘合剂优选为商业上可取得, 包括 Dow Corning Corporation 出售的商品名为 **BIO - PSA[®] 4600 系列、BIO - PSA[®] 4500 系列、BIO - PSA[®] 4400 系列、BIO - PSA[®] 4300、BIO - PSA[®] 4200 系列及 BIO - PSA[®] 4100 系列**的硅氧烷压敏粘合剂。更优选抗胺型硅氧烷压敏粘合剂 **BIO - PSA[®] 4300 系列或 BIO - PSA[®] 4200 系列**。

[0033] 本发明所使用的聚乙烯吡咯烷酮在透皮制剂中可作为结晶抑制剂使用。聚乙烯吡咯烷酮即 "PVP", 是一种非离子型水溶性高分子化合物, 由 N- 乙烯基吡咯烷酮在一定条件下聚合而成。聚乙烯吡咯烷酮在透皮制剂中的应用已于 EP0524776 中提及。合适的 PVP 包括德国 BASF 公司生产的商标名为 Kollidon 的产品。本发明中优选使用 Kollidon 17PF、25、30 及 90, 特别优选 Kollidon 30 及 Kollidon 90。

[0034] 本发明人通过大量的实验, 发现采用将丙烯酸类压敏粘合剂和硅氧烷压敏粘合剂按一定比例混合的基质体系, 药物的溶解度和皮肤渗透性都有明显改善, 而再加入低含量的聚乙烯吡咯烷酮则进一步提高了药物的装载量和渗透量而不影响贴剂的力学性能。丙烯酸类压敏粘合剂在基质体系中的重量比增高, 虽然能提高药物的溶解度, 增加药物的初始扩散速率, 但是会降低药物在体系中的持续释放能力, 最终导致贴剂应用后的药物残留量较多。丙烯酸类压敏粘合剂在基质体系中的重量比降低, 则发挥不了提高药物初始扩散速率的作用。因此, 在丙烯酸类压敏粘合剂和硅氧烷压敏粘合剂的用量比例上, 存在着一个限制性的比例范围。聚乙烯吡咯烷酮起助溶及抑制结晶作用。它的合适用量可由本领域普通技术人员通过常规实验加以确定。体系中太高的聚乙烯吡咯烷酮比例会影响到贴剂的力学性能, 使用合适量的聚乙烯吡咯烷酮能够改变药物在体系中的分散状态。

[0035] 在本发明的含罗替戈汀透皮贴剂中, 丙烯酸类压敏粘合剂在所述混合体系中的重量比约为 1-25%, 优选约为 3-22%, 更优选约为 4-20%, 特别优选约为 5-19%, 尤其优选约为 6-12.5%。

[0036] 在本发明的含罗替戈汀透皮贴剂中, 硅氧烷压敏粘合剂在所述混合体系中的重量比约为 65-98%, 优选约为 70-96%, 更优选约为 75-95%, 特别优选约为 79-94%, 尤其优选约为 86.5-93%。

[0037] 在本发明的含罗替戈汀透皮贴剂中, 聚乙烯吡咯烷酮在所述混合体系中的重量比约为 1-10%, 优选约为 1-8%, 更优选约为 1-5%, 特别优选约为 1-2%, 尤其优选约为 1-1.5%。

[0038] 在本发明的含罗替戈汀透皮贴剂中, 罗替戈汀的含量, 基于药物储库层的总重量计, 约为 1-40%, 优选约为 3-20%, 更优选约为 5-15%, 特别优选约为 8-11%。

[0039] 在本发明的含罗替戈汀透皮贴剂中, 所述混合体系占所述药物储库层重量的 60-99%, 优选 70-95%, 更优选 75-90%, 特别优选 79-84%。

[0040] 本发明的透皮贴剂中, 所述药物储库层可任选地包含透皮给药系统中常用的辅料, 例如经皮渗透促进剂、抗氧化剂等以辅助改善贴剂的性能。

[0041] 本发明透皮贴剂中优选包含经皮渗透促进剂,按药物储库层的总重量计,经皮渗透促进剂的含量可以约为 0-15%,优选约为 2-13%,更优选约为 5-11%,特别优选为 8-10%。

[0042] 本发明透皮贴剂中优选包含抗氧化剂,按药物储库层的总重量计,抗氧化剂的含量可以约为 0-0.1%。

[0043] 根据本发明透皮贴剂的优选实施方案,该透皮贴剂的药物储库层 包含,按药物储库层的总重量计,约为 70-95%、优选约为 75-90%的所述基质混合体系,其中,丙烯酸类压敏粘合剂在所述混合体系中的重量比约为 3-22%,优选约为 4-20%;硅氧烷压敏粘合剂在所述混合体系中的重量比约为 70-96%,优选约为 75-95%;聚乙烯吡咯烷酮在所述混合体系中的重量比约为 1-8%,优选约为 1-5%;罗替戈汀的含量,基于药物储库层的总重量计,约为 3-20%,优选约为 5-15%,以及包含,基于药物储库层的总重量计,0-15%、优选约为 2-13%的经皮渗透促进剂。

[0044] 根据本发明透皮贴剂的更优选实施方案,该透皮贴剂的药物储库层包含,按药物储库层的总重量计,约为 75-90%、尤其是约为 79-84%的所述基质混合体系,其中,丙烯酸类压敏粘合剂在所述混合体系中的重量比约为 5-19%,尤其是约为 6-12.5%;硅氧烷压敏粘合剂在所述混合体系中的重量比约为 79-94%,尤其是约为 86.5-93%;聚乙烯吡咯烷酮在所述混合体系中的重量比约为 1-2%,尤其是约为 1-1.5%;罗替戈汀的含量,基于药物储库层的总重量计,约为 5-15%,尤其是约为 8-11%;以及含有,基于药物储库层的总重量计,约为 5-11%,尤其是 8-10%的经皮渗透促进剂。

[0045] 可用于本发明的经皮渗透促进剂可以选自(1)表面活性剂,例如吐温、司盘、月桂醇硫酸钠、十二烷基硫酸钠等;(2)有机溶剂类,包括醇类,多元醇类,酯类,二甲亚砜及其类似物,具体实例有乙酸乙酯、丙二醇二乙酯、乙二醇、丙三醇、二甲亚砜、癸基甲基亚砜等;(3)脂肪酸,脂肪醇及脂肪酸酯,例如油酸、乳酸、肉豆蔻酸、月桂酸、肉豆蔻酸异丙酯等;(4)氮酮类化合物及吡咯酮衍生物,例如N-甲基吡咯酮、1,5-二甲基吡咯酮、5-羧基吡咯酮等;(5)角质保湿与软化剂,例如水杨酸、尿素等;(6)萜烯类化合物,例如薄荷醇、樟脑等。优选肉豆蔻酸异丙酯、月桂酸或N-甲基吡咯酮。

[0046] 可用于本发明的合适的抗氧化剂的种类较多,例如可从无机和有机抗氧剂中选择合适的抗氧化剂,并通过本领域常规的稳定性试验加以确定。所述抗氧化剂可以选自例如维生素E、棕榈酸抗坏血酸酯、偏亚硫酸钠或其混合物,优选维生素E、棕榈酸抗坏血酸酯。

[0047] 本发明中使用的活性药物罗替戈汀可以是罗替戈汀游离碱或罗替戈汀的可药用盐,例如罗替戈汀盐酸盐、罗替戈汀硫酸盐、罗替戈汀 硝酸盐或罗替戈汀琥珀酸盐等,优选罗替戈汀游离碱。

[0048] 在本发明的透皮贴剂中,背衬支持层由本领域技术人员熟知的背衬材料例如铝箔、聚对苯二甲酸二乙酯、聚乙烯或无纺布等构成。在本发明的透皮贴剂中,覆盖于药物储库层之上的保护层由本领域技术人员熟知的保护材料构成,如聚酯、聚氯乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯等的薄膜,或者将上述薄膜进行常规释放涂层处理,包括在直接与药物储库层接触的薄膜表面上涂覆硅氧烷树脂或氟树脂等。本发明透皮贴剂的保护层优选表面涂覆有氟树脂的聚酯薄膜。

[0049] 本发明的透皮贴剂可根据需要制成各种形状和尺寸,其表面积优选为

1.0-150cm² ;其成品规格优选 4.5mg 罗替戈汀 /10cm²、9mg 罗替戈汀 /20cm²、13.5mg 罗替戈汀 /30cm²、18mg 罗替戈汀 /40cm²。

[0050] 本发明含罗替戈汀的透皮贴剂的药物储库层的厚度可以为 20 μm-80 μm, 优选 40-60 μm。

[0051] 本发明罗替戈汀的透皮贴剂的药物储库层可以是单层, 也可以是本领域熟知的多层复合的形式, 这样的透皮贴剂的结构可以包括背衬支持层, 高含量活性药物层和 / 或中含量活性药物层, 和低含量活性药物层, 以及保护层。

[0052] 本发明含罗替戈汀的组合物可采用本领域已知的技术制备, 例如在合适的容器中称取配方量的聚乙烯吡咯烷酮, 加入适量的抗氧化剂 (如果含有) 乙醇溶液, 搅拌使聚乙烯吡咯烷酮溶解。在上述容器中, 再称取配方量的药物罗替戈汀、硅氧烷压敏粘合剂、丙烯酸类压敏粘合剂 (其中, 按 CN1640500A 第 20-21 页实施例中制备含 (甲基) 丙烯酰胺或其 N, N 取代单体的 (甲基) 丙烯酸酯共聚物的方法制备丙烯酸类压敏胶) 和任选的经皮渗透促进剂, 加入适当量的溶剂例如乙酸乙酯至一定体积, 搅拌使各组分充分溶解。最后, 加入适当量的乙醇并超声 30 分钟使聚乙烯吡咯烷酮完全溶解, 即可制得含罗替戈汀的组合物。

[0053] 本发明的透皮贴剂可采用本领域已知的技术制备, 例如包括步骤:

[0054] 1. 在合适的容器中, 称取配方量的聚乙烯吡咯烷酮, 加入适量的抗氧化剂 (如果含有) 乙醇溶液, 搅拌使聚乙烯吡咯烷酮溶解。

[0055] 2. 在上述容器中, 再称取配方量的药物罗替戈汀、硅氧烷压敏粘合剂、丙烯酸类压敏粘合剂 (其中, 丙烯酸类压敏胶按照 CN1640500A 第 20-21 页实施例中制备含 (甲基) 丙烯酰胺或其 N, N 取代单体的 (甲基) 丙烯酸酯共聚物的方法来制备) 和任选的经皮渗透促进剂, 加入适当量的溶剂例如乙酸乙酯至一定体积, 搅拌使各组分充分溶解。

[0056] 3. 最后, 加入适当量的乙醇并超声 30 分钟使聚乙烯吡咯烷酮完全溶解, 此时, 胶浆应清澈透明。由此制得透皮贴剂的药物储库层用物料。

[0057] 4. 将配好的胶浆按一定的厚度涂在平展的背衬材料上, 初步抽风干燥后, 移至烘箱中在 80℃ 条件下干燥 2 小时, 去除挥发性溶剂后, 取出冷却, 然后将保护材料层覆盖其上, 最后冲切成一定面积和形状的贴剂。

[0058] 药物储库层是多层复合形式的本发明透皮贴剂可以按照本领域已知的常规制备方法制备, 例如, 首先配制含活性药物浓度相同或不同的基质, 然后将各基质用刮刀方法分别涂布于背衬支持材料和特制的防粘转移材料上, 干燥成形, 再将涂布于防粘转移材料上的基质层转移到涂布于背衬支持材料的基质层上, 剥离防粘转移材料, 依此逐层转移, 并将各层进行压合, 然后将保护材料层覆盖其上, 最后冲切成一定面积和形状, 即得具有多层复合形式的药物储库层的贴剂 (参见: 梁秉文, 《经皮给药制剂》, 中国医药科技出版社, 1992 年 9 月出版 329-334 页)。

[0059] 本发明提供了可充分溶解并释放有效药量的罗替戈汀的透皮贴剂。该贴剂提高了罗替戈汀初始通透量。由此特点, 可以预期, 在临床应用上, 本发明的罗替戈汀透皮贴剂能够表现出较短的起效时间。

附图说明

[0060] 图 1 示出了实施例 1 (本发明)、NEUPRO[®] (比较例 1) 和比较例 2-5 的透皮

贴剂中罗替戈汀体外 1-72 小时透皮累积释放量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 曲线。

具体实施方式

[0061] 下面通过实施例进一步举例说明本发明,但实施例对本发明不构成任何限制。

[0062] 透皮贴剂制备

[0063] 实施例 1

[0064] 在合适的容器中称入 0.05 克聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon 30, 德国 BASF 公司生产), 加入 1 毫升, 3 毫克 / 毫升的抗氧化剂棕榈酸抗坏血酸酯 (北京晨奥高科技发展有限公司生产) 乙醇溶液, 搅拌使聚乙烯吡咯烷酮溶解。在上述容器中, 再称入 0.45 克罗替戈汀碱 (罗替戈汀碱按文献“Synthesis and radioreceptor binding activity of N-0437, a new, extremely potent and selective D2 dopamine receptor agonist”, PharmWeekbl Sci, Vol. 7. 1985 :208-211 的方法进行合成制备)、6.25 克含有 60% 固体含量的硅氧烷压敏粘合剂 (**BIO-PSA**[®] 7-4302Dow CorningCorporation)、0.72 克含有 35% 固体含量的丙烯酸类压敏粘合剂 (制备方法如下: 按 CN1640500A 第 20-21 页实施例制备含 (甲基) 丙烯酰胺或其 N, N 取代单体的 (甲基) 丙烯酸酯共聚物的方法, 采用其中实施例 2 使用的单体制备丙烯酸类压敏胶, 然后将制得的丙烯酸类压敏胶与 **Eudragit**[®] E100 (德国 **Röhm** 公司生产) 按 9 : 1 (干重) 的比例混合) 及 0.5 克肉豆蔻酸异丙酯 (江苏昆山市华新日用化学品有限公司生产), 加入适当量的乙酸乙酯 (北京有机化工厂生产, 化学纯) 至一定体积, 搅拌使各组分充分混合。然后再加入适当量的乙醇 (北京益利精细化学品有限公司生产, 化学纯), 并超声 30 分钟使聚乙烯吡咯烷酮完全溶解成胶浆, 此时, 胶浆应清澈透明。将配好的胶浆按一定的厚度涂在平展的聚酯薄膜 (**SCOTCHPAK**[®] 1109) 背衬材料上, 制备药物储库层, 然后, 在 85°C 条件下干燥 2-3 小时, 使其干燥后厚度约为 40 μm 。再将涂有氟层的聚酯薄膜 (**SCOTCHPAK**[®] 1022) 覆盖在药物储库层上, 最后冲切成一定面积和形状的贴剂, 从而制得本发明的透皮贴剂。该贴剂的罗替戈汀药物含量约为 0.45mg/cm², 其中各组分的含量 (重量份) 如表 1 所示。

[0065] 实施例 2-3

[0066] 采用实施例 1 的方法, 按照表 1 中给出的药物储库层中各组分及其含量 (重量份), 制备实施例 2 及实施例 3 的贴剂。

[0067] 实施例 4-8

[0068] 采用实施例 1 的方法, 制备实施例 4-8 的贴剂, 各贴剂药物储库层中的组分及其含量 (重量份) 如表 2 所示。

[0069] 比较例 1

[0070] 为商业上可得到的罗替戈汀贴剂产品 **NEUPRO**[®] (Schwarz PharmAG. 罗替戈汀含量为 0.45mg/cm²)。

[0071] 比较例 2-5

[0072] 按照实施例 1 的方法制得的贴剂, 其中比较例 2 配方中不含硅氧烷压敏粘合剂, 而比较例 3 配方中不含丙烯酸类压敏粘合剂, 比较例 4 配方中不含聚乙烯吡咯烷酮 (比较例 4 贴剂的制备过程中去除溶解聚乙烯吡咯烷酮的步骤); 比较例 5 配方中丙烯酸类压敏粘合

剂及硅氧烷压敏粘合剂含量均在本发明范围以外。各贴剂药物储库层的具体配方如表 1 所示。

[0073] 透皮贴剂中罗替戈汀释放量测定

[0074] 上述贴剂按照《经皮给药制剂》(梁秉文,中国医药科技出版社,1992 年 9 月出版 252 页)介绍的实验方法进行体外透皮实验。

[0075] 实验设备:FRANZ 透皮扩散仪(型号 TK-60B,上海锴凯科技贸易有限公司)

[0076] 实验载体:采用新鲜制备的豚鼠肋背全厚皮肤(制备方法参照《经皮给药制剂》梁秉文,中国医药科技出版社,1992 年 9 月出版,252 页)

[0077] 样本数量:5(每个实施例或比较例贴剂的测试品平行选 5 个样本)

[0078] 贴剂表面积:10cm²

[0079] 扩散介质:pH6.2 磷酸盐缓冲液

[0080] 测定方法:高效液相色谱法(紫外检测器,Waters 公司,型号 2487)

[0081] 测得实施例 1 和比较例 1-5 的贴剂 1-72 小时罗替戈汀的累积释放量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$),结果如图 1 所示。实施例 1-3 及比较例 2-5 贴剂的 0-12 小时罗替戈汀的累积释放量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)如表 1 所示。

[0082] 表 1

[0083]

贴剂药物	实施例 1	实施例 2	实施例 3	比较例 2	比较例 3	比较例 4	比较例 5
储库层组分	重量份						
丙烯酸类 压敏粘合剂	5 份	10 份	15 份	80 份	-	5 份	50 份
硅氧烷压敏粘合剂 (BIO-PSA [®] 7-4302)	75 份	70 份	65 份	-	80 份	75 份	30 份
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon 30)	1 份	1 份	1 份	1 份	1 份	-	1 份
罗替戈汀碱	9 份	9 份	9 份	9 份	9 份	9 份	9 份
肉豆蔻酸异丙酯	10 份	10 份	10 份	10 份	10 份	11 份	10 份
棕榈酸抗坏血酸酯	0.0006 份	0.0006 份	0.0006 份	0.0006 份	0.0006 份	0.0006 份	0.0006 份
0-12 小时罗替可汀累积 释放量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	226.7	221.4	210.3	86.3	181.4	117.7	144.7

[0084] 注:所有实施例和比较例(包括比较例 1 的 NEUPRO[®]的实验样品)均含有相同量的罗替可汀($0.45\text{mg}/\text{cm}^2$),以保证实验结果的可比性。

[0085] 表 2

[0086]

贴剂药物储库层组分	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8
	重量份				
丙烯酸类压敏粘合剂	5 份	5 份	5 份	5 份	5 份
硅氧烷压敏粘合剂 (BIO - PSA® 7 - 4302	93 份	8 4 份	70 份	6 5 份	6 5 份
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon 30)	1 份	1 份	2 份	2 份	2 份
罗替戈汀碱	1 份	5 份	1 5 份	1 8 份	25 份
肉豆蔻酸异丙酯	0 份	5 份	8 份	10 份	3 份
棕榈酸抗坏血酸酯	0.0006 份	0.0006 份	0.0006 份	0.0006 份	0.0006 份

[0087] 由图 1 可以看到,符合本发明要求的实施例 1 较 **NEUPRO®**及其它比较例的贴剂均有较高的透皮释放量,且体现出零级释放的特点;更重要的是,由图 1 中可以看出,与 **NEUPRO®**(比较例 1) 相比较,本发明的透皮贴剂在扩散期间的最初 12 小时,有显著增大的药物通透量,即意味着起效更快。由图 1 和表 1 可以看出,与比较例 2-5 的贴剂相比较,本发明透皮贴剂对罗替可汀的透皮速率表现出独特的优势,具有更加持久、均匀释药的性能。

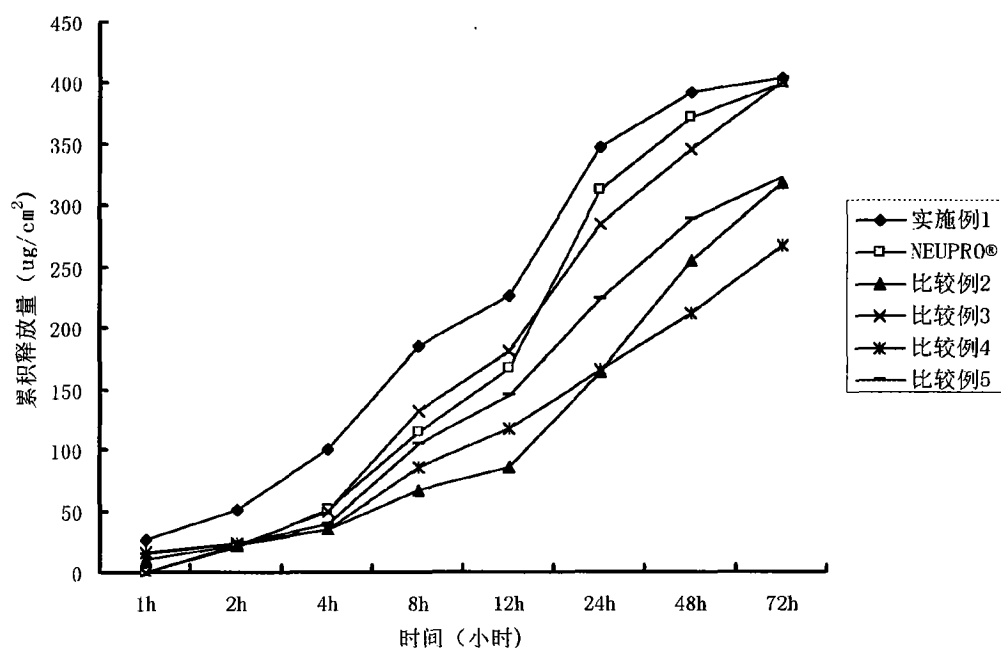


图 1