

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2012年4月19日 (19.04.2012)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2012/048455 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/513 (2006.01) A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/077636
- (22) 国际申请日: 2010年10月12日 (12.10.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **武汉大学 (WUHAN UNIVERSITY)** [CN/CN]; 中国湖北省武汉市珞珈山, Hubei 430072 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): **王业富 (WANG, Yefu)** [CN/CN]; 中国湖北省武汉市珞珈山, Hubei 430072 (CN)。 **李卫 (LI, Wei)** [CN/CN]; 中国湖北省武汉市珞珈山, Hubei 430072 (CN)。 **周晓舟 (ZHOU, Xiaozhou)** [CN/CN]; 中国湖北省武汉市珞珈山, Hubei 430072 (CN)。
- (74) 代理人: **北京三高永信知识产权代理有限公司 (BEIJING SAN GAO YONG XIN INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD)**; 中国北京市海淀区学院路蓟门里和景园 A-1-102, Beijing 100088 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

WO 2012/048455 A1

(54) Title: TRANSDERMAL ABSORPTION PATCH OF ANTIVIRAL DRUG AND ITS PREPARATION METHOD

(54) 发明名称: 一种抗病毒透皮吸收贴片及其制备方法

(57) Abstract: A transdermal absorption patch of antiviral drug and its preparation method are disclosed. The patch is composed of a backing layer, a viscous polymer layer and a protective film layer. The viscous polymer layer comprises an antiviral drug, the viscous polymer and the penetration enhancer. The penetration enhancer is selected from at least one of laurocapram, essential oil, dimethyl sulfoxide, thymol, camphor oil and Chinese herbal medicinal ingredient containing terpene or phenols. The antiviral drug is the antiviral nucleosides selected from at least one of entecavir, adefovir, lamivudine and stavudine.

(57) 摘要:

一种抗病毒透皮吸收贴片, 它由背衬层、粘性聚合物层和保护膜层组成。粘性聚合物层包括抗病毒药物、粘性聚合物和促透剂。促透剂选自月桂氮卓酮、香精油、二甲基亚砷、百里酚、桉叶油、含有萜烯类或含有酚类的中药成分中的至少一种。抗病毒药物为核苷类抗病毒药物, 选自恩替卡韦、阿德福韦酯、拉米夫定或司他夫定中的至少一种。

说明书

一种抗病毒透皮吸收贴片及其制备方法

5 技术领域

本发明涉及一种通过透皮给药的贴剂，具体是指一种抗病毒透皮吸收贴片，本发明还涉及这种抗病毒透皮吸收贴片的制备方法。

背景技术

10 目前，应用最广泛、种类最多的抗病毒类药物为核苷类抗病毒药物，它包括有恩替卡韦，阿德福韦酯，拉米夫定，阿昔洛韦，利巴韦林，齐多夫定等，多应用于如乙肝、艾滋病、病毒性感冒、疱疹等病毒性疾病的治疗。

核苷类抗病毒药物的给药方式一般为口服或注射。但是，口服或注射的给药方式存在着血液中药物浓度会随着时间曲线出现明显的波动的问题。也就是说，当血液中药物的浓度过低时，难以充分发挥疗效；而血液中药物的浓度过高时又会由于超剂量而产生毒性，对15 身体增加负担。同时，口服或注射的给药方式还存在胃肠道对药物的酶解和肝脏首过效应等问题，从而使得药效降低。

发明内容

20 本发明要解决的技术方案是提供一种可以持续稳定给药，同时也可以避免胃肠道酶解和肝脏首过效应，以及降低药物毒副作用的抗病毒透皮吸收贴片。

为解决本发明的技术问题，采用如下技术方案：

25 本发明提供了一种抗病毒透皮吸收贴片，由背衬层、粘性聚合物层和保护膜层组成，其特征在于，所述的粘性聚合物层包括有抗病毒药物、粘性聚合物和促透剂。

所述的抗病毒药物为日用含量低于 100mg 的核苷类抗病毒药物。

所述的日用含量低于 100mg 的核苷类抗病毒药物选自恩替卡韦、阿德福韦酯、拉米夫定或司他夫定中至少一种。

30 上述抗病毒透皮吸收贴片每平方厘米抗病毒透皮吸收贴片中含有抗病毒药物含量为 0.1mg-50mg；优选为 1.5 mg-40mg；更优选为 5 mg-30 mg；再优选为 10 mg-25 mg；最优选

为 15 mg-20mg。

抗病毒透皮吸收贴片中所述抗病毒药物占粘性聚合物层的重量分数为 0.1%-15.0%；优选为 0.5%-13.0%，更优选为 1.0%-9.0%、最优选为 5.0%-7.0%。

所述的粘性聚合物选自聚丙烯酸酯压敏胶、聚异丁烯、聚异戊二烯或硅酮共聚物。

5 所述的聚丙烯酸酯压敏胶选自聚丙烯酸树脂 II、聚丙烯酸树脂 III、聚丙烯酸树脂 IV、聚甲丙烯酸铵酯 I、聚甲丙烯酸铵酯 II、丙烯酸树脂 EUDRAGIT E100；所述的烯酸树脂 EUDRAGIT E100 是甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲胺基乙酯-甲基丙烯酸甲酯（1:2:1）共聚物。

10 粘性聚合物占粘性聚合物层的重量分数为 50.0%-96.0%，优选 65.0%-90.0%，更优选 75.0%-85%，最优选为 78.0-82.0%。

根据权利要求 1 抗病毒透皮吸收贴片，所述促透剂选自月桂氮卓酮、香精油、二甲基亚砷、百里酚、桉叶油、含有萜烯类的中药成份或含有酚类的中药成份中至少一种。

优选的促透剂选自月桂氮卓酮；

15 所述促透剂可以选自月桂氮卓酮：香精油的比例为重量比 1:0.5-2。

所述促透剂可以选自月桂氮卓酮：二甲基亚砷的比例为重量比 1:0.5-2。

所述促透剂占粘性聚合物层的重量分数为 2.0%-12.0%；优选 4.0%-11.0%；更优选为 6.0%-10.0%；最优选为 8.0%-9.0%。

所述粘性聚合物层还含有余量的有机溶剂。例如：丙二醇、乳酸乙酯。

20 所述粘性聚合物层表面和保护膜层之间还有粘合剂层。

所述粘合剂层的材料选自：聚丙烯酸酯压敏胶、聚异丁烯或硅酮共聚物。

本发明抗病毒透皮吸收贴片的背衬层选自高密度聚乙烯、低密度聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物、聚酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚氨基甲酯、金属铝箔中至少一种。

25 所述的背衬层还可以选自金属铝箔与高密度聚乙烯、低密度聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物、聚酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇或聚氨基甲酯中至少一种形成的复合膜。

所述背衬层还可以选自有三层复合层，中间层为金属铝箔；两侧层选自低密度聚乙烯聚乙烯膜、聚氨基甲酯膜中至少一种。

30

本发明还提供了一种制备上述的抗病毒透皮吸收贴片的方法，包括如下步骤：将粘性

聚合物、抗病毒药物、促透剂和溶剂混合均匀后，将上述混合物涂布在背衬层上得到粘性聚合物层，然后进行干燥处理，并冷却后，再在粘性聚合物层另一面覆盖上保护膜层即得到所述抗病毒透皮吸收贴片。

5 本发明还提供了上述抗病毒透皮吸收贴片在制备抗病毒药物中的应用。

本发明的有益技术效果：

10 本发明粘性聚合物层是以聚合物为控释骨架材料，将一定剂量的抗病毒药物溶解于月桂氮卓酮促透剂或含有月桂氮卓酮的混合促透剂后，通过溶剂挥发法使以液体微库的形式均匀分布于骨架中。再通过改变聚合物中药物含量、液体微库密度、促透剂的比例来调节贴片中的抗病毒药物释放速率。

15 本发明采用月桂氮卓酮（即 1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮）促透剂或含有月桂氮卓酮的中药混合剂制成的抗病毒药物透皮贴片，可以有效促进核苷类抗病毒药物渗透皮肤，经毛细血管吸收进入人体循环中，从而抑制相关病毒复制，起到降低血清病毒 DNA 水平的作用。同时，通过皮肤给药也可以避免胃肠道酶解和肝脏首过效应，降低毒副作用。本发明采用月桂氮卓酮或含有月桂氮卓酮的中药混合剂作为促透剂，使抗病毒药物可以更好的渗透进皮肤，促使本发明的抗病毒贴片药效维持 3-5 天时间，可以持续稳定给药。本发明的原料简单易得，成本低廉，具有很强的实用性。

20 本发明贴片经药理毒理研究，进行了过敏性试验和皮肤刺激性试验。上述实验检测均未出现阳性结果，说明该抗病毒透皮吸收贴剂对皮肤无刺激性，无溶血作用，过敏反应为阴性，表明药物安全性好。

同时临床验证结果表明，本发明贴片可有效促进多种核苷类抗病毒药物渗透皮肤并发挥功能，药效可以稳定维持 3-5 天，因此可以减少给药次数。因此本发明贴片是一种安全、有效、长效、使用方便的透皮吸收制剂，可用于多种病毒性疾病的治疗。

25

具体实施方式

以下通过具体实施例进一步说明本发明：

实施例 1

30 将粘性聚合物聚丙烯酸酯压敏胶（品牌 EUDRAGIT E100，产自德国，用乙酸乙酯预先溶解，EUDRAGIT E100 固物投料重量比为 40%）185g、抗病毒药物恩替卡韦 0.5g、促透剂月桂氮卓酮 9g、桉叶油 6g 和丙二醇 8.9g 混合物，和溶剂乙酸乙酯 100g 一起放入广口瓶中，瓶

口密封，在振荡器上振荡 15 小时，再静置直至气泡消失。将上述混合物涂布在聚乙烯-铝-聚乙烯复合膜背衬层上，然后在 40℃下干燥 4 分钟，60℃下干燥 2 分钟，90℃下干燥 2 分钟，冷却后，再在粘性聚合物层另一面覆盖上不粘纸，再切成 2cm² 大小的贴片，使每平方厘米的贴片含有恩替卡韦 2.5mg，即得到所述抗病毒透皮吸收贴片 1，其中粘性聚合物层含
5 聚丙烯酸酯压敏胶 75.2%，恩替卡韦 0.5%，月桂氮卓酮 9.1%，桉叶油 6.1%，丙二醇 9%。采用改进的 Franz 扩散池装置测得渗透速率 15μg/cm²/h，释药全过程的时间大于 72h，该贴剂建议可贴 3 天。

实施例 2

10 将粘性聚合物聚丙烯酸酯压敏胶（品牌 EUDRAGIT E100，产自德国，用乙酸乙酯预先溶解，EUDRAGIT E100 固物投料重量比为 40%）225g、抗病毒药物阿德福韦酯 10g、促透剂月桂氮卓酮 9g、百里酚 3g 混合物，和溶剂二氯甲烷 150g 一起放入广口瓶中，瓶口密封，在振荡器上振荡 15 小时，再静置直至气泡消失。将上述混合物涂布在低密度聚乙烯膜背衬层上，然后在 40℃下干燥 4 分钟，60℃下干燥 2 分钟，90℃下干燥 2 分钟，冷却后，再在粘
15 性聚合物层另一面覆盖不粘纸，再切成 20cm²（4cm×5cm）大小的贴片，使每平方厘米的贴片含有阿德福韦酯 35mg，即得到所述抗病毒透皮吸收贴片 2，其中粘性聚合物层含聚丙烯酸酯压敏胶 80.4%，阿德福韦酯 9%，月桂氮卓酮 8%，百里酚 2.6%。采用改进的 Franz 扩散池装置测得渗透速率 20μg/cm²/h，释药全过程的时间大于 72h，该贴剂建议可贴 3 天。

20 实施例 3

将粘性聚合物聚异丁烯 128g、抗病毒药物拉米夫定 14g、促透剂月桂氮卓酮 6g、香精油 10g 和乳酸乙酯 42g 混合物，和溶剂乙酸乙酯 134g 一起放入广口瓶中，瓶口密封，在振荡器上振荡 15 小时，再静置直至气泡消失。将上述混合物涂布在聚氨基甲酯膜背衬层上，然后在 40℃下干燥 4 分钟，60℃下干燥 2 分钟，90℃下干燥 2 分钟，冷却后，再在粘性聚
25 合物层另一面覆盖上防粘纸，再切成 200cm² 大小的贴片，使每平方厘米的贴片含有拉米夫定 15mg，即得到所述抗病毒透皮吸收贴片 3，其中粘性聚合物层含聚异丁烯 64%，拉米夫定 7%，月桂氮卓酮 3%，香精油 5%，乳酸乙酯 21%。采用改进的 Franz 扩散池装置测得渗透速率 55μg/cm²/h，释药全过程的时间大于 96h，该贴剂建议可贴 4 天。

30 实施例 4

将粘性聚合物聚异戊二烯 87.5g、抗病毒药物司他夫定 15g、促透剂月桂氮卓酮 6g、二

甲基亚砷 6g, 和溶剂乙酸乙酯 147g 一起放入广口瓶中, 瓶口密封, 在振荡器上振荡 15 小时, 再静置直至气泡消失。将上述混合物涂布在聚氨基甲酯膜背衬层上, 然后在 40℃ 下干燥 4 分钟, 60℃ 下干燥 2 分钟, 90℃ 下干燥 2 分钟, 冷却后, 再在粘性聚合物层另一面覆盖上防粘纸, 再切成 100cm² 大小的贴片, 使每平方厘米的贴片含有司他夫定 10mg, 即得到
5 所述抗病毒透皮吸收贴片 4, 其中粘性聚合物层含聚异戊二烯 76.5%, 司他夫定 13.1%, 月桂氮卓酮 5.2%, 二甲基亚砷 5.2%。采用改进的 Franz 扩散池装置测得渗透速率 34μg/cm²/h, 释药全过程的时间大于 72h, 该贴剂建议可贴 3 天。

实施例 5

10 将粘性聚合物硅酮共聚物 88g、抗病毒药物阿德福韦酯 6g、促透剂月桂氮卓酮 7g、薄荷醇 4.4g, 和溶剂乙酸乙酯 147g 一起放入广口瓶中, 瓶口密封, 在振荡器上振荡 15 小时, 再静置直至气泡消失。将上述混合物涂布在聚氨基甲酯膜背衬层上, 然后在 40℃ 下干燥 4 分钟, 60℃ 下干燥 2 分钟, 90℃ 下干燥 2 分钟, 冷却后, 再在粘性聚合物层另一面覆盖上不粘纸, 再切成 30cm² 大小的贴片, 使每平方厘米的贴片含有阿德福韦酯 40mg, 即得到所述
15 抗病毒透皮吸收贴片 5, 其中粘性聚合物层含硅酮共聚物 83.5%, 阿德福韦酯 5.7%, 月桂氮卓酮 6.6%, 薄荷醇 4.2%。采用改进的 Franz 扩散池装置测得渗透速率 18μg/cm²/h, 释药全过程的时间大于 72h, 该贴剂建议可贴 3 天。

实施例 6

20 将粘性聚合物聚丙烯酸酯压敏胶 (品牌 EUDRAGIT E100, 产自德国, 用乙酸乙酯预先溶解, EUDRAGIT E100 固体投料重量比为 40%) 225g、抗病毒药物恩替卡韦 0.5g、促透剂月桂氮卓酮 3.77g 和溶剂乙酸乙酯 147g 一起放入广口瓶中, 瓶口密封, 在振荡器上振荡 15 小时, 再静置直至气泡消失。将上述混合物涂布在聚氨基甲酯膜背衬层上, 然后在 40℃ 下干燥 4 分钟, 60℃ 下干燥 2 分钟, 90℃ 下干燥 2 分钟, 冷却后, 再在已干燥的粘性聚合物表
25 面涂布一层聚丙烯酸酯, 同样方式干燥并冷却后, 再覆盖上不粘纸, 再切成 4cm² (2cm×2cm) 大小的贴片, 使每平方厘米的贴片含有恩替卡韦 3.25mg, 即得到所述抗病毒透皮吸收贴片 6, 其中粘性聚合物层含聚丙烯酸酯压敏胶 95.5%, 恩替卡韦 0.5%, 月桂氮卓酮 4%。采用改进的 Franz 扩散池装置测得渗透速率 10μg/cm²/h, 释药全过程的时间大于 48h, 该贴剂建议可贴 2 天。

30

实施例 7

将粘性聚合物聚丙烯酸酯压敏胶（品牌 EUDRAGIT E100, 产自德国，用乙酸乙酯预先溶解，EUDRAGIT E100 固物投料重量比为 40%）225g、抗病毒药物恩替卡韦 0.2g、促透剂月桂氮卓酮 9.8g、丙二醇 6.38g 和溶剂乙酸乙酯 160g 一起放入广口瓶中，瓶口密封，在振荡器上振荡 15 小时，再静置直至气泡消失。将上述混合物涂布在聚乙烯-铝-聚乙烯复合膜背衬层上，然后在 40℃ 下干燥 4 分钟，60℃ 下干燥 2 分钟，90℃ 下干燥 2 分钟，冷却后，再在已干燥的粘性聚合物表面涂布一层硅酮共聚物，同样方式干燥并冷却后，再覆盖上不粘纸，再切成 4cm²（2cm×2cm）大小的贴片，使每平方厘米的贴片含有恩替卡韦 2.2mg，即得到所述抗病毒透皮吸收贴片 7，其中粘性聚合物层含聚丙烯酸酯压敏胶 84.6%，恩替卡韦 0.19%，月桂氮卓酮 9.21%，丙二醇 6%。采用改进的 Franz 扩散池装置测得渗透速率 12μg/cm²/h，释药全过程的时间大于 72h，该贴剂建议可贴 3 天。

实施例 8

将粘性聚合物聚丙烯酸酯压敏胶（品牌 EUDRAGIT E100, 产自德国，用乙酸乙酯预先溶解，EUDRAGIT E100 固物投料重量比为 40%）170g、抗病毒药物恩替卡韦 0.8g、促透剂月桂氮卓酮 4g、桉叶油 5.4g 和丙二醇 5g 混合物，和溶剂乙酸乙酯 100g 一起放入广口瓶中，瓶口密封，在振荡器上振荡 15 小时，再静置直至气泡消失。将上述混合物涂布在聚氨基甲酸酯膜背衬层上，然后在 40℃ 下干燥 4 分钟，60℃ 下干燥 2 分钟，90℃ 下干燥 2 分钟，冷却后，再在粘性聚合物层另一面覆盖上防粘纸，再切成 2cm²（1cm×2cm）大小的贴片，使每平方厘米的贴片含有恩替卡韦 6mg，即得到所述抗病毒透皮吸收贴片 8，其中粘性聚合物层含聚丙烯酸酯压敏胶 82%，恩替卡韦 1%，月桂氮卓酮 4.5%，桉叶油 6.5%，丙二醇 6%。采用改进的 Franz 扩散池装置测得渗透速率 15μg/cm²/h，释药全过程的时间大于 72h，该贴剂建议可贴 3 天。

实施例 9

将粘性聚合物聚丙烯酸酯压敏胶（品牌 EUDRAGIT E100, 产自德国，用乙酸乙酯预先溶解，EUDRAGIT E100 固物投料重量比为 40%）200g、抗病毒药物恩替卡韦 1g、促透剂月桂氮卓酮 8g、桉叶油 8.5g 和溶剂乙酸乙酯 100g 一起放入广口瓶中，瓶口密封，在振荡器上振荡 15 小时，再静置直至气泡消失。将上述混合物涂布在聚乙烯-铝-聚乙烯复合膜背衬层上，然后在 40℃ 下干燥 4 分钟，60℃ 下干燥 2 分钟，90℃ 下干燥 2 分钟，冷却后，再覆盖上防粘纸，再切成 2cm²（1cm×2cm）大小的贴片，使每平方厘米的贴片含有恩替卡韦 7mg，即得到所述抗病毒透皮吸收贴片 9，其中粘性聚合物层含聚丙烯酸酯压敏胶 82%，恩替卡韦 1.5%，

月桂氮卓酮 8%，桉叶油 8.5%。采用改进的 Franz 扩散池装置测得渗透速率 $12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ，释药全过程的时间大于 96h，该贴剂建议可贴 4 天。

实施例 10

- 5 将粘性聚合物聚丙烯酸酯压敏胶（品牌 EUDRAGIT E100, 产自德国，用乙酸乙酯预先溶解，EUDRAGIT E100 固物投料重量比为 40%）150g、抗病毒药物恩替卡韦 0.5g、促透剂月桂氮卓酮 10g、桉叶油 10g 和丙二醇 9.5g 混合物，和溶剂乙酸乙酯 100g 一起放入广口瓶中，瓶口密封，在振荡器上振荡 15 小时，再静置直至气泡消失。将上述混合物涂布在低密度聚乙烯膜背衬层上，然后在 40°C 下干燥 4 分钟， 60°C 下干燥 2 分钟， 90°C 下干燥 2 分钟，冷却后，再在已干燥的粘性聚合物表面涂布一层聚异丁烯，同样方式干燥并冷却后，再覆盖上防粘纸，再切成 1cm^2 ($1\text{cm}\times 1\text{cm}$) 大小的贴片，使每平方厘米的贴片含有恩替卡韦 0.8mg，即得到所述抗病毒透皮吸收贴片 10，其中粘性聚合物层含聚丙烯酸酯压敏胶 66.4%，恩替卡韦 0.6%，月桂氮卓酮 11%，桉叶油 11. %，丙二醇 11%。采用改进的 Franz 扩散池装置测得渗透速率 $22\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ，释药全过程的时间大于 72h。该贴剂建议可贴 3 天。

15

试验例

试验例 1：恩替卡韦透皮贴剂刺激性试验

试验药物：恩替卡韦；

受试药物贴剂：实施例 7 制得的贴剂

- 20 对照贴剂：按实施例 7 的处方不添加恩替卡韦及促透剂的空白基质涂布制得的赋形剂；
试验方法：

- 取健康豚鼠 40 只，体重 $180\text{g}\pm 20\text{g}$ ，雌、雄各半，采用同体左右侧自身对比法。试验前 24 小时对给药区（背部）进行脱毛处理。去毛范围左、右各 $3\text{cm}\times 3\text{cm}$ 。取一片贴剂贴于一侧；另一侧涂布赋形剂作对照。贴敷时间 8 小时，每天给药 1 次，连续给药 3 周。贴敷结束后，除去受试物并用温水或无刺激性溶剂清洁给药部位。在每次去除药物后 1 小时以及再次贴敷前观察红斑及水肿、涂敷部位是否有色素沉着、出血点、皮肤粗糙或皮肤菲薄情况。末次贴敷后，在去除药物后 30-60 分钟，24、48 和 72 小时肉眼观察涂敷部位有无红斑和水肿等情况。

试验结果：

- 30 试验期间各组白豚鼠外观体征、行为活动、进食、排泄均正常。无异常瘙痒行为，所有动物体重增长正常，受药部位皮肤无红斑、无水肿、无色素沉着、无出血点、无皮肤粗

糙、无皮肤菲薄，从给药至观察期结束，全部动物一般情况良好，无一死亡。说明该贴剂无明显刺激性作用。

试验例 2：拉米夫定透皮贴剂刺激性试验

5 试验药物：拉米夫定；

受试药物贴剂：实施例 3 制得的贴剂；

对照贴剂：按实施例 3 的处方不添加拉米夫定及促透剂的空白基质涂布制得的赋形剂；

试验方法：

取健康家兔 30 只，雌、雄各半，采用同体左右侧自身对比法。试验前 24 小时对给药
10 区（背部）进行脱毛处理。去毛范围左、右各 4cm×4cm。取一片贴剂贴于一侧；另一侧涂布赋形剂作对照。贴敷时间 8 小时，每天给药 1 次，连续给药 3 周。贴敷结束后，除去受试物并用温水或无刺激性溶剂清洁给药部位。在每次去除药物后 1 小时以及再次贴敷前观察红斑及水肿、涂敷部位是否有色素沉着、出血点、皮肤粗糙或皮肤菲薄情况。末次贴敷后，在去除药物后 30-60 分钟，24、48 和 72 小时肉眼观察涂敷部位有无红斑和水肿等
15 情况。

试验结果：

试验期间各组家兔活动均正常。受药部位皮肤无红斑、无水肿、无色素沉着、无出血点、无皮肤粗糙、无皮肤菲薄，从给药至观察期结束，全部动物一般情况良好，无一死亡。说明该贴剂无明显刺激性作用。

20

试验例 3：司他夫定透皮贴剂刺激性试验

试验药物：司他夫定；

受试药物贴剂：实施例 4 制得的贴剂；

对照贴剂：按实施例 4 的处方不添加司他夫定及促透剂的空白基质涂布制得的赋形剂；

25 试验方法：

取健康家兔 30 只，雌、雄各半，采用同体左右侧自身对比法。试验前 24 小时对给药
区（背部）进行脱毛处理。去毛范围左、右各 4cm×4cm。取一片贴剂贴于一侧；另一侧涂布赋形剂作对照。贴敷时间 8 小时，每天给药 1 次，连续给药 3 周。贴敷结束后，除去受试物并用温水或无刺激性溶剂清洁给药部位。在每次去除药物后 1 小时以及再次贴敷前
30 观察红斑及水肿、涂敷部位是否有色素沉着、出血点、皮肤粗糙或皮肤菲薄情况。末次贴敷后，在去除药物后 30-60 分钟，24、48 和 72 小时肉眼观察涂敷部位有无红斑和水肿等

情况。

试验结果：

试验期间各组家兔活动均正常。受药部位皮肤无红斑、无水肿、无色素沉着、无出血点、无皮肤粗糙、无皮肤菲薄，从给药至观察期结束，全部动物一般情况良好，无一死亡。

5 说明该贴剂无明显刺激性作用。

试验例 4：恩替卡韦透皮贴剂过敏性试验

试验药物：恩替卡韦

10 受试药物贴剂：实施例 7 的制备方法制备恩替卡韦浓度为原浓度 4 倍的贴剂为致敏剂量，浓度为原浓度 8 倍的贴剂为激发剂量；

阴性对照组：按实施例 7 的处方不添加恩替卡韦及促透剂的空白基质涂布制得的赋形剂；

阳性对照组：1%的巯基苯并噻唑致敏，2%的巯基苯并噻唑激发。

试验方法：

15 选择成年豚鼠 30 只，雌雄不拘。受试物组 20 只、阳性和阴性对照组分别 5 只。试验前 24 小时对给药区进行脱毛处理。去毛范围左、右各 4cm×4cm。采用 Buehler 试验 (BT) 即试验动物表皮给予诱导剂量，经过 10—14 天的诱导期，此时免疫反应发生，然后给予激发剂量，以观察是否出现了过敏反应。在诱导期和攻击期的皮肤反应及其程度均应进行对比，并与赋形剂组进行比较。

20 本次 Buehler 试验在第 0, 6 和 13 天用恩替卡韦透皮贴剂局部给药以诱导，在第 27 天在未给药的肋腹部贴 6 小时以局部激发。在致敏后 1 和 24 小时及激发后 24 和 48 小时观察皮肤红斑、水肿和其他异常反应，并对红斑和水肿进行评分。

试验结果：

组别	皮肤过敏发生率%				致敏性评价
	0h	24h	48h	72h	
巯基苯并噻唑	60	80	90	80	有致敏性
阴性对照组	0	0	0	0	无致敏性
25 恩替卡韦	0	0	0	0	无致敏性

结果表明本贴剂没有明显致敏性。

权 利 要 求 书

1. 一种抗病毒透皮吸收贴片，由背衬层、粘性聚合物层和保护膜层组成，其特征在于，所述的粘性聚合物层包括有抗病毒药物、粘性聚合物和促透剂。
- 5 2. 根据权利要求1 抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于，所述的抗病毒药物为日用含量低于 100mg 的核苷类抗病毒药物。
3. 根据权利要求2 抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于，所述的日用含量低于 100mg 的核苷类抗病毒药物选自恩替卡韦、阿德福韦酯、拉米夫定或司他夫定中至少一种。
4. 根据权利要求1-3 中任一项的的抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于，每平方厘米抗病
10 毒透皮吸收贴片中含有抗病毒药物含量为 0.1mg-50mg。
5. 根据权利要求1-3 中任一项的抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于，所述抗病毒药物占粘性聚合物层的重量分数为 0.1%-15.0%。
6. 根据权利要求1-3 中任一项的抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于，所述的粘性聚合物选自聚丙烯酸酯压敏胶、聚异丁烯、聚异戊二烯或硅酮共聚物。
- 15 7. 根据权利要求6 抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于，所述的聚丙烯酸酯压敏胶选自聚丙烯酸树脂II、聚丙烯酸树脂III、聚丙烯酸树脂IV、聚甲丙烯酸铵酯I、聚甲丙烯酸铵酯II。
8. 根据权利要求6-7 中任一项的抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于，粘性聚合物占粘性聚合物层的重量分数为 50.0%-96.0%。
9. 根据权利要求1-3 中任一项的抗病毒透皮吸收贴片，所述促透剂选自月桂氮卓酮、香
20 精油、二甲基亚砷、百里酚、桉叶油、含有萜烯类的中药成份或含有酚类的中药成份中至少一种。
10. 根据权利要求9 抗病毒透皮吸收贴片，所述促透剂选自月桂氮卓酮。
11. 根据权利要求9 抗病毒透皮吸收贴片，所述促透剂选自月桂氮卓酮：香精油的比
为重量比 1:0.5-2。
- 25 12. 根据权利要求9 抗病毒透皮吸收贴片，所述促透剂选自月桂氮卓酮：二甲基亚砷的比例为重量比 1:0.5-2。
13. 根据权利要求9 的抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于，所述促透剂占粘性聚合物层的重量分数为 2.0%-12.0%。
- 30 14. 根据权利要求1-3 中任一项的抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于，所述粘性聚合物

层还含有有机溶剂。

15. 根据权利要求 1-3 中任一项的抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于，所述粘性聚合物层表面和保护膜层之间还有粘合剂层。

5 16. 根据权利要求 15 的抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于，所述粘合剂层的材料选自：聚丙烯酸酯压敏胶、聚异丁烯或硅酮共聚物。

10 17. 根据权利要求 1-3 中任一项的抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于，所述的背衬层选自高密度聚乙烯、低密度聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物、聚酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚氨基甲酯、金属铝箔中至少一种。

18. 根据权利要求 17 的抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于，所述的背衬层选自金属铝箔与高密度聚乙烯、低密度聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物、聚酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇或聚氨基甲酯中至少一种形成的复合膜。

15 19. 根据权利要求 17 的抗病毒透皮吸收贴片，其特征在于：所述背衬层选自有三层复合层，中间层为金属铝箔；两侧层选自低密度聚乙烯聚乙烯膜、聚氨基甲酯膜中至少一种。

20 20. 一种制备权利要求 1-19 中任一项的抗病毒透皮吸收贴片的方法，其特征在于：将粘性聚合物、抗病毒药物、促透剂和溶剂混合均匀后，将上述混合物涂布在背衬层上得到粘性聚合物层，然后进行干燥处理，并冷却后，再在粘性聚合物层另一面覆盖上保护膜层即得到所述抗病毒透皮吸收贴片。

21. 权利要求 1-19 的抗病毒透皮吸收贴片在制备抗病毒药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/077636

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DATABASE:

WPI,EPODOC,CNPAT,CNABS,CPRSABS,MOABS,TWABS,DWPI,SIPOABS,CPEA,JPABS,VEN,CNTXT,EPTXT,UST
XT,WOTXT,CNKI,CA,EMBASE,MEDLINE

KEYWORDS:transdermal,percutaneous,penetration,Antiviral,Entecavir,Lamivudine,Adefovir,Stavudino,layer,layers,patch,
patches,paste,pastes

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN101002786A(ZHOU Y), 25 Jul. 2007(25.07.2007), see claims 1-17	1-21
A	CN101842065A(MYLAN TECHNOLOGIES INC), 22 Sep. 2010(22.09.2010), see description, paragraphs [0081], [0090]-[0097], [0109]	1-21

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&”document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search 23 Jun. 2011 (23.06.2011)	Date of mailing of the international search report 21 Jul. 2011 (21.07.2011)
--	--

<p>Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451</p>	<p>Authorized officer LI,Fengyun Telephone No. (86-10)62412204</p>
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/077636

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US5227169A (Theratech, Inc.), 13 Jul. 1993(13.07.1993), see description, column 6 line 50- column 7 line 57	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/077636

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101002786A	25.07.2007	CN101002786B	02.06.2010
CN101842065A	22.09.2010	US2009062754A1	05.03.2009
		WO2009032184A1	12.03.2009
		AU2008297001A1	12.03.2009
		EP2190392A1	02.06.2010
		CA2698495A1	12.03.2009
		KR20100063110A	10.06.2010
		INKOLNP201001045E	18.06.2010
		JP2010538064T	09.12.2010
		MXPA10002452A	31.10.2010
US5227169A	13.07.1993	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/077636

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/513(2006.01) i

A61K31/522(2006.01) i

A61K9/70(2006.01) i

A61P31/12(2006.01) i

A. 主题的分类 <p style="text-align: center;">参见附加页</p> 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) <p style="text-align: center;">IPC: A61K, A61P</p> 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) 数据库: WPI,EPODOC,CNPAT,CNABS,CPRSABS,MOABS,TWABS,DWPI,SIPOABS,CPEA,JPABS,VEN,CNTXT,EPTXT,US TXT,WOTXT,CNKI,CA,EMBASE,MEDLINE 关键词: 透皮, 促进, 渗透, 促透, 抗病毒, 贴剂, 贴片, 恩替卡韦, 阿德福韦酯, 拉米夫定, 司他夫定, 层, transdermal,percutaneous,penetration,Antiviral,Entecavir,Lamivudine, Adefovir, stavudino,layer,layers,patch,patches,paster,pasters		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN101002786A(周亚伟), 25.7 月 2007 (25.07.2007), 权利要求 1-17	1-21
A	CN101842065A(迈兰技术公司), 22.9 月 2010 (22.09.2010), 说明书第【0081】、【0090】-【0097】、【0109】段	1-21
A	US5227169A (Theratech, Inc.), 13.7 月 1993 (13.07.1993), 说明书第 6 栏第 50 行-第 7 栏第 57 行	1-21
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 <p style="text-align: center;">23.6 月 2011 (23.06.2011)</p>		国际检索报告邮寄日期 <p style="text-align: center;">21.7 月 2011 (21.07.2011)</p>
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员 <p style="text-align: center;">李凤云</p> 电话号码: (86-10) 62412204

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/077636

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101002786A	25.07.2007	CN101002786B	02.06.2010
CN101842065A	22.09.2010	US2009062754A1	05.03.2009
		WO2009032184A1	12.03.2009
		AU2008297001A1	12.03.2009
		EP2190392A1	02.06.2010
		CA2698495A1	12.03.2009
		KR20100063110A	10.06.2010
		INKOLNP201001045E	18.06.2010
		JP2010538064T	09.12.2010
		MXPA10002452A	31.10.2010
US5227169A	13.07.1993	无	

主题的分类

A61K31/513(2006.01) i

A61K31/522(2006.01) i

A61K9/70(2006.01) i

A61P31/12(2006.01) i