



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101032474 B

(45) 授权公告日 2011.02.16

(21) 申请号 200610054110.1

(22) 申请日 2006.03.06

(73) 专利权人 重庆医药工业研究院有限责任公司

地址 400061 重庆市南岸区涂山路 565 号

专利权人 上海复星医药(集团)股份有限公司

(56) 对比文件

US 5972376 A, 1999.10.26, 全文.

US 20040013620 A, 2004.01.22, 全文.

审查员 周文

(72) 发明人 林佳亮 肖进迈 邓杰

(51) Int. Cl.

A61K 31/133 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 4 页

(54) 发明名称

一种治疗或预防神经系统疾病的雷沙吉兰透皮贴片及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗或预防神经系统疾病的雷沙吉兰的透皮药物贴片及制备方法,其含有一个不会和基质成分起化学作用的支持层,一个含有雷沙吉兰及其药物上可接受的盐的基质层及一个使用前须撕去的保护层,其特征在于基质是一个以有机高分子材料为基础的聚合物和以无机或有机物材料为填充剂的粘着体系,基质层中大量微储存库包含雷沙吉兰;基质中还含有一种或一种以上的促进雷沙吉兰经皮吸收的物质;其中上述有机高分子材料为基础的聚合物为雷沙吉兰的储库和粘着剂。

1. 一种用于治疗或预防神经系统疾病的雷沙吉兰透皮药物贴片,其特征在于:包含一个不会和基质成分起化学作用的惰性支持层,一个含有雷沙吉兰或其药物上可接受的盐的基质层,和一个使用前须撕去的保护层,其中,基质层为包含有选自下列的有机高分子聚合物材料:聚丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、硅酮聚合物、聚异丁烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物和聚羧乙烯,和以无机或有机物材料为调节剂的载药储库,该储库包含雷沙吉兰;基质中还含有一种或多种促进雷沙吉兰经皮吸收的物质,所述的物质选自油酸、亚油酸、月桂酸、肉豆蔻酸异丙酯、月桂氮唑酮和薄荷醇。

2. 根据权利要求1所述的雷沙吉兰透皮药物贴片,其中所说的基质层还进一步包含药物控释基质层和/或粘着层。

3. 根据权利要求1所述的雷沙吉兰透皮药物贴片,其中雷沙吉兰及其药物上可接受的盐在基质层中的有效量为 $0.01\text{mg}/\text{cm}^2 \sim 50\text{mg}/\text{cm}^2$ 。

4. 根据权利要求1所述的雷沙吉兰透皮药物贴片,其中雷沙吉兰或其药物上可接受的盐在基质层中以下列形式中的至少一种形式存在:游离碱、无定形分散。

5. 根据权利要求1、2、3或4所述的雷沙吉兰透皮药物贴片,其中的雷沙吉兰在药物上可接受的盐包括盐酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐或硫酸盐。

6. 根据权利要求5所述的雷沙吉兰透皮药物贴片,其中所说的雷沙吉兰在药物上可接受的盐为甲磺酸盐。

7. 根据权利要求1所述的雷沙吉兰透皮药物贴片,其中,所说的无机或有机物材料调节剂选自下列物质中的一种或多种:水、氢氧化钠、磷酸钠、磷酸氢钠、磷酸二氢钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、硫酸钠、硫酸氢钠、氢氧化钾、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸二氢钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氯化钾、硫酸钾、硫酸氢钾、氢氧化钙、磷酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙、氯化钙、硫酸钙、磷酸、盐酸、硫酸、二氧化硅、硅酸、偏硅酸钠、偏硅酸钾、三硅酸钠、三硅酸钾、二氧化钛、乙二胺、三乙胺、三乙醇胺、甲醇、乙醇、丙醇、丙二醇、丙三醇、丁醇、氯仿、二氯甲烷、四氯甲烷、尿素、石油醚、聚维酮、聚乙二醇、长链脂肪醇、油脂、类脂。

8. 一种制备雷沙吉兰透皮药物贴片的方法,其特征在于:该方法包括以下过程:

a. 将有效量的雷沙吉兰及其药物上可接受的盐掺入加热到 $50^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 的有机高分子聚合物材料中,其中,有机高分子聚合物材料选自下列聚合物:聚丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、硅酮聚合物、聚异丁烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物和聚羧乙烯;

b. 加入调节剂和促进雷沙吉兰经皮吸收的物质,所述的物质选自油酸、亚油酸、月桂酸、肉豆蔻酸异丙酯、月桂氮唑酮和薄荷醇,混合均匀,使雷沙吉兰或其药物上可接受的盐以下列形式中的至少一种形式存在于基质中:游离碱、无定形分散,得到混合物基质;然后,

c. 将此混合物基质涂抹在一个惰性支持层上形成均匀的薄膜,再贴上保护层即得。

9. 一种制备雷沙吉兰透皮药物贴片的方法,其特征在于:该方法包括以下过程:

a. 将有效量的雷沙吉兰及其药物上可接受的盐掺入到有一定挥发性的溶剂中,加入有机高分子聚合物材料溶胀完全,其中,有机高分子聚合物材料选自下列聚合物:聚丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、硅酮聚合物、聚异丁烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物和聚羧乙烯;

b. 同时或依次加入调节剂和促进雷沙吉兰经皮吸收的物质,所述的物质选自油酸、亚油酸、月桂酸、肉豆蔻酸异丙酯、月桂氮唑酮和薄荷醇,使雷沙吉兰或其药物上可接受的

盐以下列形式中的至少一种形式存在于基质中：游离碱、无定形分散，得到混合物基质；然后，

c. 然后将此混合物基质涂在一个惰性支持层上形成均匀的薄膜，再贴上保护层即得。

10. 据权利要求 8 或 9 所述的制备雷沙吉兰透皮药物贴片的方法，其中，C 步骤进一步包括用任一种方法反复交替多次涂抹，得到多层薄膜基质层。

11. 据权利要求 8 或 9 所述的一种制备透皮药物贴片的方法，C 步骤进一步包括在基质的最外层涂一层不含雷沙吉兰的粘着层。

一种治疗或预防神经系统疾病的雷沙吉兰透皮贴片及其制备方法

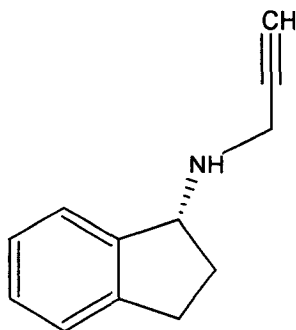
技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体涉及用于治疗或预防神经系统疾病的雷沙吉兰(ransagiline)透皮药物贴片及制备方法,该贴片含有一个不会和基质成分起化学作用的支持层,一个含有有效量的雷沙吉兰及其药物上可接受的盐的基质层,以及一个使用前须撕去的保护箔片或膜片。

[0002] 技术背景

[0003] 雷沙吉兰(ransagiline)一种选择性单胺氧化酶B抑制剂,用于治疗中枢神经系统疾病,如帕金森氏病(PD)、抑郁症等,已在欧洲上市。雷沙吉兰的化学结构式如下。

[0004]



[0005] 人们认为帕金森氏病是神经中枢中的多巴胺能神经退化,神经递质多巴胺释放量减少的结果。由于多巴胺递质释放量的不足,造成患者的肌肉控制失调,引发震颤、肌肉僵直,浑身发紧,关节活动不灵活,甚至翻身都困难、行动迟缓动作缓慢、笨拙、活动不协调,不能完成像系鞋带、扣扣子这样的精细动作;严重者站立、行走都很困难、姿势异常等症状。

[0006] 药物治疗帕金森氏病症的主要目的都在于直接或间接地提高大脑内的多巴胺含量。治疗帕金森氏症的主要药品有左旋多巴、多巴胺受体激动剂、金刚烷胺、抗胆碱能药物、抗胆碱能药物等。60年代后期,左旋多巴(L-dopa)作为神经递质多巴胺的替代药物,开始应用在帕金森氏病的治疗上,至今仍然是主要的治疗药物。由于左旋多巴在大脑外迅速脱羧而转变成多巴胺,导致左旋多巴的大量浪费和不良反应的频繁发生。因此,左旋多巴通常与脱羧酶抑制剂共同使用,提高左旋多巴通过脑血屏障的能力。治疗帕金森氏病的另一个药品类别是多巴胺受体激动剂(dopamine agonist),包括麦角溴胺和培高利特甲磺酸盐。通过抑制分解多巴胺的酶来提升多巴胺在大脑中的含量。多巴胺激动剂有较长的半衰期,可直接作用于受体,可减少左旋多巴的给药次数和剂量。(李天晴,中国药学会科技开发中心,帕金森病治疗药物市场分析,中国药学会网站)

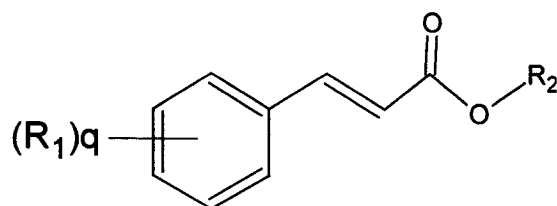
[0007] 雷沙吉兰是不可逆的选择性单胺氧化酶B(MAOB)抑制剂,一项双盲随机临床研究考察了雷沙吉兰治疗早期PD的有效性(Arch Neurol, 2004; 61: 561~566)。研究纳入404例早期PD患者,患者接受雷沙吉兰(1mg/d或2mg/d)治疗1年,或先接受6个月雷沙吉兰再服用6个月安慰剂。主要评估指标为统一帕金森病综合评分量表(UPDRS)的分值变化。结果显示,371例患者完成了临床研究,全年用2mg/d雷沙吉兰治疗的患者比后6个月接受

安慰剂治疗的患者的平均 UPDRS 分值低 2.29 个单位,比全年 1mg/d 接受雷沙吉兰治疗的患者的平均 UPDRS 分值低 1.82 个单位。研究者总结,全年接受雷沙吉兰 (1mg/d 或 2mg/d) 治疗的患者的功能衰退程度较安慰剂组低。尽管雷沙吉兰与其它抗震颤麻痹药物相似,但本品毒副作用 (主要包括失眠、恶心和幻觉) 的发生率更低。

[0008] 由于雷沙吉兰药效很强,而且口服给药时,进食却会使血药峰浓度下降 60%,再加上帕金森病患者行动不便,口服给药困难,所以把雷沙吉兰制成至少二天一次或更长时间给药一次的经由皮肤施药是必要的。

[0009] 在 US2004013620 中已经描述过一种经由皮肤治疗的体系,其中的活性成分包括了雷沙吉兰,其特征在于使用了有以下式结构的透皮渗透促进剂:

[0010]



[0011] 该透皮渗透促进剂对促进雷沙吉兰的经皮透过效果并不特别理想,且采用的是喷雾透皮吸收,给药不便。寻找一种用药方便,且透皮效果更好的贴剂,为患者提供更多的选择很有必要。

发明内容

[0012] 本发明的目的提供了一种治疗或预防神经系统疾病的雷沙吉兰透皮药物贴片,其特征在于:该贴片包含一个不会和基质成分起化学作用的惰性支持层,一个含有雷沙吉兰或其药物上可接受的盐的基质层及一个使用前须撕去的保护层,基质层是一个包含有机高分子聚合物材料和以无机或有机物材料为调节剂的载药储库,该储存库包含雷沙吉兰;基质中还含有一种或多种促进雷沙吉兰经皮吸收的物质。必要时,上述的基质层还可进一步包含药物控释基质层和/或粘着层,药物控释基质层也含有活性物质雷沙吉兰,粘着层中可以含有活性物质雷沙吉兰,也可不含活性物质雷沙吉兰。如果载药储库基质层或药物控释基质层有适合的粘性,则可不单独加一层粘着层。

[0013] 本发明另一目的还提供了一种用本发明的雷沙吉兰透皮药物贴片来治疗或是预防帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、抑郁症、小儿多动症、不宁腿综合征、多发性硬化和脱瘾综合征的用途。

[0014] 上述的雷沙吉兰透皮药物贴片,其中雷沙吉兰及其药物上可接受的盐在基质层中的有效量为 $0.01\text{mg}/\text{cm}^2 \sim 50\text{mg}/\text{cm}^2$,有效量是以雷沙吉兰的游离碱计。

[0015] 本发明的沙吉兰透皮药物贴片,经由皮肤治疗的施用面积为 $1\text{cm}^2 \sim 50\text{cm}^2$ 。

[0016] 本发明所述的雷沙吉兰透皮药物贴片,其中雷沙吉兰或其药物上可接受的盐在基质层中以下列形式中的至少一种形式存在:游离碱、微晶、无定形分散、微乳包裹、亚微乳包裹、脂质包裹或胶束包裹。

[0017] 本发明所述的雷沙吉兰透皮药物贴片,其中的雷沙吉兰在药物上可接受的盐包括盐酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐或硫酸盐,优选为甲磺酸盐。

[0018] 本发明的雷沙吉兰透皮药物贴片,其中所说的基质层中的有机高分子聚合物材料

包括下列有机高分子材料之中的至少一类：聚丙烯酸酯及其衍生物、聚乙烯吡咯烷酮及其衍生物、硅酮聚合物及其衍生物、聚异丁烯及其衍生物、乙烯-醋酸乙烯共聚物及其衍生物或聚羧乙烯及其衍生物。

[0019] 本发明的雷沙吉兰透皮药物贴片，其中，所说基质层中的无机或有机物材料的调节剂包括下列物质中的一种或多种：水、氢氧化钠、磷酸钠、磷酸氢钠、磷酸二氢钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、硫酸钠、硫酸氢钠、氢氧化钾、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸二氢钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氯化钾、硫酸钾、硫酸氢钾、氢氧化钙、磷酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙、氯化钙、硫酸钙、磷酸、盐酸、硫酸、二氧化硅、硅酸、偏硅酸钠、偏硅酸钾、三硅酸钠、三硅酸钾、二氧化钛、乙二胺、三乙胺、三乙醇胺、甲醇、乙醇、丙醇、丙二醇、丙三醇、丁醇、氯仿、二氯甲烷、四氯甲烷、尿素、石油醚、聚维酮类、聚乙二醇类、长链脂肪醇类、油脂类或类脂类物质。

[0020] 本发明的雷沙吉兰透皮药物贴片，其中，基质中的促进雷沙吉兰经皮吸收的物质（吉兰透皮促进剂）包括下列物质之中的至少一种：乙醇、丙二醇、油酸、油醇、亚油酸、月桂醇、月桂酸、肉豆蔻酸异丙酯、月桂氮唑酮及其同系物或萜烯类物质。雷沙吉兰与透皮促进剂的重量比为 1:1 ~ 1:5。

[0021] 本发明又一目的还提供了 2 种制备雷沙吉兰透皮药物贴片方法：

[0022] 方法 1：

[0023] 一种制备雷沙吉兰透皮药物贴片的方法，其特征在于：该方法包括以下过程：

[0024] a、将有效量的雷沙吉兰及其药物上可接受的盐掺入加热到 50℃ ~ 200℃ 的有机高分子聚合物材料中；

[0025] b、加入调节剂和促进经皮吸收的物质，混合均匀，使雷沙吉兰或其药物上可接受的盐以下列形式中的至少一种形式存在于基质中：游离碱、微晶、无定形分散、微乳包裹、亚微乳包裹、脂质包裹或胶束包裹，得到混合物基质；然后

[0026] c、将此混合物基质涂抹在一个惰性支持层上形成均匀的薄膜，再贴上保护层即得。

[0027] 方法 2，

[0028] 一种制备雷沙吉兰透皮药物贴片的方法，其特征在于：该方法包括以下过程：

[0029] a. 将有效量的雷沙吉兰及其药物上可接受的盐掺入到有一定挥发性的溶剂中，加入有机高分子聚合物材料溶胀完全；

[0030] b. 同时或依次加入调节剂和促进经皮吸收的物质，使雷沙吉兰或其药物上可接受的盐以下列形式中的至少一种形式存在于基质中：游离碱、微晶、无定形分散、微乳包裹、亚微乳包裹、脂质包裹或胶束包裹，得到混合物基质；

[0031] c. 然后将此混合物基质涂在一个惰性支持层上形成均匀的薄膜，再贴上保护层即得。

[0032] 本发明所说的制备雷沙吉兰透皮药物贴片的方法，其中，C 步骤进一步包括可以用任一种方法反复交替多次涂抹，得到多层薄膜的基质层。

[0033] 必要时，上述的多层薄膜的基质层还可抹上一层药物控释层和 / 或粘着层。

[0034] 本发明所述的雷沙吉兰透皮药物贴片，其中，所说的用于治疗或预防神经系统疾病包括：帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、抑郁症、小儿多动症、不宁腿综合征、多发性硬化和脱瘾综合征。

[0035] 具体描述

[0036] 本发明的目的在于开发用于雷沙吉兰或其药物上可接受的盐的经皮给药体系,具体为一种贴片,使之比 US2004013620 所述的透皮效果更好、所用的透皮渗透促进剂更常见易得。

[0037] 因此,本发明特别注重使此活性物质雷沙吉兰或其药物上可接受的盐能最有效地被包含在此体系中,以及皮肤的传递。

[0038] 根据本发明提供一种含有雷沙吉兰的治疗或预防神经系统疾病的透皮药物贴片及制备方法,其含有一个不会和基质成分起化学作用的惰性支持层,一个含有有效量的雷沙吉兰及其药物上可接受的盐的药物组合物的基质层及一个使用前须撕去的保护层,其中,基质是一个包含粘性和/或非粘性有机高分子材料聚合物和以无机或有机物材料作为填充剂的药物储库和或粘着体,基质层中的大量微储存库包含雷沙吉兰;基质中还含有一种或一种以上的促进选择性单胺氧化酶抑制剂(雷沙吉兰)经皮吸收的物质;所述的有机高分子聚合物材料作为雷沙吉兰及其药物上可接受的盐的基质材料,优选聚丙烯酸酯及其衍生物、聚乙烯吡咯烷酮及其衍生物、硅酮聚合物及其衍生物、聚异丁烯及其衍生物、乙烯-醋酸乙烯共聚物及其衍生物、聚羧乙烯及其衍生物。其中有机高分子聚合物材料可以具有一定的自粘性,便于粘贴在皮肤上。

[0039] 上述所说的基质层中的大量微储存库包,可控制雷沙吉兰释放长达至少 2-3 天或更长时间(一周时间),使人体保持持续有效的血药浓度。

[0040] 必要时,上述的基质层还可进一步包括药物控释基质层或/粘着基质层。必要时,是指根据基质层所采用的不同高分子聚合物的粘性特性和控制药物释放速率特性来决定。

[0041] 所述的惰性支持层(背衬层)可选用箔片或聚乙烯、聚丙烯等膜材复合而成的膜片或无纺布等。保护层(防粘层)也可选用箔片或聚乙烯、聚丙烯或聚碳酸酯等膜材复合而成的膜片,也可以选用经石蜡或甲基硅油处理过的光滑厚纸。

[0042] 在最简单的实施例中,这些基质体系是单相的基质。其包含有一个支持层,一个含有活性物质的具有一定的自粘性有机高分子聚合物基质,以及一个使用前须撕除的保护膜。较复杂的实施例是包含有多层的基质,而这些基质层可能也包含有非粘着层与控制膜。基质也可用惰性的填料以改进成分间的凝聚力。

[0043] 在基质体系里,活性物质雷沙吉兰以游离碱、微晶、无定形分散、由微乳包裹、由亚微乳包裹、由脂质包裹、由胶束包裹等至少一种形式存在。无论以哪种形式存在,对于基质体系而言,活性成分都是过饱和的,且在此情况下拥有最大的热力学活性。高分子聚合物中的游离基团对活性成分的释放有很大的影响,因此,必须加入一些有机或无机调节剂,一方面使活性成分以需要的形式存在,另一方面调节活性成分的释放,同时它还能改变基质的理化性质,使之在性质上便于涂布、活性物质更加易于从基质中渗出。由于雷沙吉兰一般是以甲磺酸盐或是盐酸盐的形式存在的,有较强的解离性,所以在实施例 1 至 5 中,用了 NaOH 水溶液调节 PH 值至 7.5,一方面在该 PH 值条件下,雷沙吉兰很大程度上可以以游离碱的形式存在,从而促进吸收,另一方面,又不至于因为 PH 过大,给皮肤造成刺激,而且因为 NaOH 简便易得,所以得到优选。在实施例 6 中,三乙醇胺作为调节剂调节 PH 值至 8.5,因为有硅酮膜层隔离,所以刺激性不严重,也可用 NaOH 等其他碱性物质调节,但三乙醇胺的碱性温和,制得的凝胶均匀无气泡、颗粒,所以优选。

[0044] 处方中雷沙吉兰均要以游离碱形式透过皮肤,而在高分子有机材料基质中可以以游离碱、微晶、无定形分散、由微乳包裹、由亚微乳包裹、由脂质包裹、由胶束包裹等形式存在。比如雷沙吉兰的微晶或是无定形分散的形式,可以采用溶剂法,将雷沙吉兰溶于乙醇中并和聚维酮混合,挥干乙醇后得到雷沙吉兰在聚维酮中的无定形分散物,然后与有机高分子基质、促皮渗透剂等混合制成贴片,聚维酮也可替换为尿素、聚乙二醇类、纤维类等作为分散体的载体。值得注意的是象聚维酮、纤维类中的甲基纤维素、乙基纤维素等熔点较高的载体,制备时采用的是溶剂法,而象尿素和聚乙二醇类中的聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000,则是采用熔融法制备,如将雷沙吉兰和经细化的聚乙二醇 4000 混合均匀,加热到 40~60℃使其熔化,再通过剧烈降低温度使其重新转化为固体,得到雷沙吉兰的微晶或无定形分散形态,然后与有机高分子基质、促皮渗透剂等混合制成贴片。雷沙吉兰以微乳、亚微乳形式存在可以用油脂类,如液状石蜡、凡士林,长链脂肪醇类如十六烷醇、十八烷醇等作为内相,形成水包油结构的微乳、亚微乳,雷沙吉兰以游离碱的形式形式溶于油相中,呈过饱和态,由于热力学的不稳定状态,易于析出并透过皮肤,该微乳、亚微乳可以用高速搅拌法、高速乳匀法法制得,可将制得的微乳、亚微乳和有机高分子基质、促皮渗透剂等混合制成贴片。制备雷沙吉兰脂质体形式的透皮贴片,可用类酯类物质,如卵磷脂、氢化卵磷脂、胆固醇等,将雷沙吉兰包裹,制成脂质体,方法有薄膜法、逆相蒸发法、冷冻干燥法、PH—梯度法、高速搅拌法、高速乳匀法等,制得的雷沙吉兰的脂质体,然后与有机高分子基质、促皮渗透剂等制成贴片。以上制备微乳包裹、亚微乳包裹、脂质包裹的雷沙吉兰的方法都是本领域普通技术人员可根据现有的相应的常规制剂制备技术来实现。

[0045] 皮肤角质层为经皮吸收的主要障碍,因此,一些软化角质层和增强皮肤组织中的脂类流动性的物质可以增强活性成分的透皮效果。一些有机溶剂、脂肪酸、脂肪醇、月桂氮唑酮、表面活性剂、角质层保湿剂、萜烯与植物挥发油、环糊精类等均有增强活性成分的透皮效果,本发明优选乙醇、丙二醇、油酸、油醇、亚油酸、月桂醇、月桂酸、肉豆蔻酸异丙酯、氮唑酮类或萜烯类或它们的任意混合物,其中氮唑酮类优选月桂氮唑酮,萜烯类优选薄荷醇。根据实验,发现雷沙吉兰:促进经皮吸收的物质=1:1~1:5(W/W)时,雷沙吉兰有较好的透皮吸收。其中当雷沙吉兰:促进经皮吸收的物质<1:3(W/W)时,促进经皮吸收的物质用量的变化,对雷沙吉兰吸收的影响不是特别显著,当雷沙吉兰:促进经皮吸收的物质达到1:5(W/W)时,雷沙吉兰吸收显著提高。但如果促进经皮吸收的物质含量过高会引起相关的副作用。

[0046] 给药贴片的制备的详细内容会在实施例中加以说明。完成后的给药贴片使用弗兰兹扩散池(Franz cell,有效接受面积为1.28平方厘米、体积为7毫升),以及无毛小鼠的腹部皮肤来研究其渗透力,可以看出所有的贴片都可以经由皮肤提供足够多的量达到起全身作用的目的。

[0047] 本发明的雷沙吉兰透皮贴片可每2-3日给药一片或更长时间如一周给药一次。

附图说明

[0048] 图1、实施例1、2、3的贴片的剖面示意图。

[0049] 图2、实施例4的贴片的剖面示意图。

[0050] 图3 实施例5的贴片的剖面示意图。

- [0051] 图 4 实施例 5 的贴片的平面示意图。
- [0052] 图 5 实施例 6 的贴片的剖面示意图。
- [0053] 图 6 实施例 6 的片的平面示意图。
- [0054] 图 7 实施例 1 贴片, 含高、中、低量油酸的雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线图。
- [0055] 图 8 实施例 2 贴片, 含高、中、低量肉豆蔻酸异丙酯的雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线图。
- [0056] 图 9 实施例 3 贴片, 含高、中、低量月桂氮唑酮的雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线图。
- [0057] 图 10 实施例 4 贴片, 含高、中、低量月桂氮唑酮的雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线图。
- [0058] 图 11 实施例 5 贴片, 含高、中、低量薄荷醇的雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线图。
- [0059] 图 12 实施例 6 贴片, 含高、中、低量肉豆蔻酸异丙酯的雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线图。
- [0060] 具体实施例方式
- [0061] 以下实施例用于进一步说明本发明的内容, 但不限制本发明的范围。
- [0062] 实施例 1 : 含有雷沙吉兰的单层聚丙烯酸酯基质贴片, 以油酸为促皮渗透剂
- [0063] 在氯仿中将 50 克、50% (w/w) 的 Eudragit E100 溶液加入到 250 克在水中溶胀完全的聚丙烯酸酯粘着剂的溶液中 ; 再加入 50 克油酸 (即为低量油酸) 之后, 搅拌使其均匀。
- [0064] 将 50 克雷沙吉兰溶解于 50℃ ~80℃ 的 200 毫升无水乙醇中, 接着将其加入到上述正在搅拌的溶液中。缓慢加入 1mol/l 的 NaOH 水溶液, 边加边搅拌, 使其 PH 值为 7.5, 在搅拌均匀后, 将其用适当的刮刀涂抹至医用无纺布上, 调整此潮湿薄膜的厚度, 使其于 100℃ 下干燥 60 分钟后重量为 60 克 / 平方米。
- [0065] 此干燥后的基质薄膜被覆以 23 μ m 厚的聚酯薄膜 ; 再将每一张贴片冲切成最后的薄片。
- [0066] 油酸加入量可为 150 克 (即为中量油酸) 或 250 克 (高量油酸), 以下的操作步骤与上述相同。
- [0067] 制得的含高、中、低量油酸的雷沙吉兰透皮贴片, 其贴片的剖面示意图见图 1。
- [0068] 将制备好的贴片使用弗兰兹扩散池 (Franz cell) 以及无毛小鼠的腹部皮肤来研究其渗透力。用高效液相色谱法测定雷沙吉兰在不同时间点的含量, 再据此计算出雷沙吉兰的累积渗透量, 结果分别见表 1、2 和表 3。表 1 : 含低量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表 ; 表 2 : 含中量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表 ; 表 3 : 含高量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表 ; 雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线图见图 7。
- [0069] 可以看出所有的贴片在第 48 小时时, 累积渗透量都在 1000 μ g 以上。含高量油酸的贴片在 48 小时时, 累积渗透量的均值达到了 1786 μ g, 可以看出该种贴片可以经由皮肤提供足够多的量达到起全身作用的目的。含高量油酸的贴片的时间—累积渗透量曲线更陡, 表明它的渗透速率要更快一些。

[0070] 表 1 含低量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0071]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	120	87	100	93	100	14.35
12	260	246	231	268	251.3	16.28
18	497	437	457	487	469.5	27.54
24	702	607	641	668	654.5	40.32
30	825	781	799	796	800.3	18.28
36	962	922	910	993	946.8	38.01
42	1130	1033	958	1102	1055.8	76.87
48	1210	1162	1024	1183	1144.8	82.86

[0072] 表 2 含中量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0073]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	198	190	168	220	194	21.48
12	321	358	301	402	345.5	44.46
18	572	588	579	623	590.5	22.63
24	762	778	744	795	769.75	21.82
30	906	890	868	926	897.5	24.57
36	1022	1014	987	1115	1034.5	55.72
42	1185	1144	1036	1211	1144	77.10
48	1277	1263	1088	1285	1228.25	93.94

[0074] 表 3 含高量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0075]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	308	269	299	267	285.75	20.84
12	543	509	537	498	521.75	21.69
18	752	715	746	687	725	30.08
24	990	940	986	930	961.5	30.91
30	1255	1180	1228	1146	1202.25	48.66
36	1405	1378	1387	1340	1377.5	27.40
42	1636	1596	1607	1553	1598	34.42
48	1820	1760	1802	1762	1786	29.80

[0076] 实施例 2:含有雷沙吉兰的单层聚乙烯吡咯烷酮基质贴片,以肉豆蔻酸异丙酯为促皮渗透剂

[0077] 将 20 克氢氧化钠和 15 克磷酸加入到 500 克、25% (w/w) 的聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液中,在以转速为 600 转 / 分钟搅拌 1 小时后,依次分批加入 100 克胶体二氧化硅、分批加入 80 克雷沙吉兰和 20 克肉豆蔻酸异丙酯(低量肉豆蔻酸异丙酯),继续搅拌同时缓慢加入 1mol/l 的 NaOH 水溶液使其 PH 值为 7.5,在搅拌至少 1 个小时使其均匀后,将其用适当的刮刀涂抹至医用无纺布上,调整此潮湿薄膜的厚度,使其于 80°C 下干燥 60 分钟后重量为 60 克 / 平方米。

[0078] 此干燥后的基质薄膜被覆以 23 μm 厚的聚酯薄膜；再将每一张贴片冲切成最后的薄片。

[0079] 肉豆蔻酸异丙酯加入量可为 40 克（即为中量肉豆蔻酸异丙酯）或 60 克（高量肉豆蔻酸异丙酯），以下的操作步骤与上述相同。

[0080] 制得的含高、中、低量肉豆蔻酸异丙酯的雷沙吉兰透皮贴片的剖面示意图见图 1。

[0081] 将制备好的贴片使用弗兰兹扩散池 (Franz cell) 以及无毛小鼠的腹部皮肤来研究其渗透力。用高效液相色谱法测定雷沙吉兰在不同时间点的含量，再据此计算出雷沙吉兰的累积渗透量，结果分别见表 4、5 和表 6。表 4：含低量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表；表 5：含中量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表；表 6：含高量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表；雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线图见图 8。

[0082] 可以看出所有的贴片在第 48 小时时，累积渗透量都在 1000 μg 以上。含高量油酸的贴片在 48 小时时，累积渗透量的均值达到了 1741 μg ，可以看出该种贴片可以经由皮肤提供足够多的量达到起全身作用的目的。含高量肉豆蔻酸异丙酯的贴片的时间—累积渗透量曲线更陡，表明它的渗透速率要更快一些，低量肉豆蔻酸异丙酯的贴片和中量肉豆蔻酸异丙酯的贴片的雷沙吉兰时间—累积渗透量曲线的差距相差不大，表明两者间雷沙吉兰的累积渗透量和渗透速率比较接近。

[0083] 表 4 含低量肉豆蔻酸异丙酯的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0084]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	135	156	150	170	152.75	14.5
12	230	306	275	346	289.25	49.04
18	416	489	490	499	473.5	38.60
24	607	673	657	682	654.75	33.47
30	799	831	801	838	817.25	20.14
36	876	925	920	918	909.75	22.69
42	1041	1031	962	1104	1034.5	58.14
48	1104	1101	1014	1181	1100	68.25

[0085] 表 5 含中量肉豆蔻酸异丙酯的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0086]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	120	190	168	220	174.5	42.12
12	280	378	321	432	352.75	66.38
18	485	556	579	623	560.75	57.64
24	685	778	744	795	750.5	48.54
30	825	890	868	926	877.25	42.25
36	962	1014	987	1115	1019.5	67.11
42	1130	1144	1036	1211	1130.25	72.09
48	1210	1283	1108	1295	1224	85.97

[0087] 表 6 含高量肉豆蔻酸异丙酯的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0088]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	224	258	209	278	242.25	31.44
12	467	501	447	503	479.5	27.25
18	675	702	658	691	681.5	19.19
24	912	931	898	936	919.25	17.54
30	1083	1117	1035	1103	1084.5	35.83
36	1325	1365	1267	1342	1324.75	41.84
42	1560	1580	1501	1557	1549.5	33.91
48	1776	1747	1688	1754	1741.25	37.59

[0089] 实施例 3:含有雷沙吉兰的多层聚异丁烯基质贴片,以月桂氮唑酮为促皮渗透剂

[0090] 将 50 克雷沙吉兰溶解于 50℃~80℃的 200 毫升无水乙醇中,接着将其加入到 74% 的含硅酮聚合物(40 克 BioPSA7-4201+40 克 BioPSA7-4301)的庚烷溶液中,在添加了 100 克石油醚后和 50 克月桂氮唑酮后(即为低量月桂氮唑酮),将混合物在以转速为 600 转/分钟搅拌 1 小时,边搅拌边缓慢加入 1mol/l 的 NaOH 水溶液,使其 PH 值为 7.5,在得到均匀分散体后,将其用适当的刮刀涂抹至医用无纺布上,调整此潮湿薄膜的厚度,使其于 60℃下干燥 60 分钟后重量为 60 克/平方米。150 克、250 克

[0091] 此干燥后的基质薄膜被覆以 23 μm 厚的聚酯薄膜;再将每一张贴片冲切成最后的薄片。

[0092] 月桂氮唑酮加入量可为 150 克(即为中量月桂氮唑酮)或 250 克(高量月桂氮唑酮),以下的操作步骤与上述相同。

[0093] 制得的含高、中、低量月桂氮唑酮的雷沙吉兰透皮贴片剖面示意图见图 1。

[0094] 用制备好的贴片使用弗兰兹扩散池(Franz cell)以及无毛小鼠的腹部皮肤来研究其渗透力。用高效液相色谱法测定雷沙吉兰在不同时间点的含量,再据此计算出雷沙吉兰的累积渗透量,结果分别见表 7、8 和表 9。表 7:含低量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表;表 8:含中量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表;表 9:含高量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表;雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线图见图 9。

[0095] 可以看出所有的贴片在第 48 小时时,累积渗透量都在 1000 μg 以上。含高量月桂氮唑酮的雷沙吉兰贴片的贴片在 48 小时时,累积渗透量的均值达到了 1798.5 μg ,可以看出该种贴片可以经由皮肤提供足够多的量达到起全身作用的目的。含高量月桂氮唑酮的雷沙吉兰贴片的时间—累积渗透量曲线更陡,表明它的渗透速率要更快一些,含低量月桂氮唑酮的贴片和含中量月桂氮唑酮的贴片的雷沙吉兰时间—累积渗透量曲线的差距不大,表明两者间雷沙吉兰的累积渗透量和渗透速率比较接近。

[0096] 表 7 含低量月桂氮唑酮的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0097]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	125	201	174	190	172.5	33.55

12	257	347	310	370	321	49.31
18	466	522	499	568	513.75	42.85
24	609	705	653	718	671.25	50.11
30	786	811	747	868	803	50.71
36	918	930	866	949	915.75	35.54
42	1070	1021	893	1138	1030.5	103.46
48	1125	1124	982	1206	1109.25	93.13

[0098] 表 8 含中量月桂氮唑酮的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0099]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	212	195	179	226	203	20.41
12	362	394	356	449	390.25	42.57
18	580	582	588	627	594.25	22.10
24	776	770	753	799	774.5	19.02
30	911	892	872	932	901.75	25.70
36	1019	1011	991	1121	1035.5	58.20
42	1191	1138	1043	1204	1144	73.13
48	1280	1257	1085	1290	1228	96.33

[0100] 表 9 含高量月桂氮唑酮的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0101]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	312	282	278	303	293.75	16.38
12	549	523	514	538	531	15.56
18	761	721	727	725	733.5	18.50
24	997	953	963	965	969.5	19.07
30	1196	1162	1125	1197	1170	34.13
36	1421	1361	1339	1381	1375.5	34.85
42	1642	1603	1589	1590	1606	24.83
48	1851	1751	1743	1829	1793.5	54.54

[0102] 实施例 4:含有雷沙吉兰的多层聚异丁烯基质贴片,以月桂氮唑酮为促皮渗透剂

[0103] 将 45 克雷沙吉兰溶解于 50℃~80℃的 200 毫升无水乙醇中,接着将其加入到 10% (w/w) 的聚异丁烯 (120 克 MML-100+150 克 LM-MS) 的氯仿溶液中,在添加了 200 克石油醚后和 40 克月桂氮唑酮后 (即为含低量的月桂氮唑酮;按同法加入 140 克月桂氮唑酮即为中量;按同法加入 240 克月桂氮唑酮即为高量),将混合物在以转速为 300 转/分钟搅拌 1 小时,缓慢加入 1mol/l 的 NaOH 水溶液,边加边搅拌,使其 PH 值为 7.5,在得到均匀分散体后将其用适当的刮刀涂抹至医用无纺布上,调整此潮湿薄膜的厚度,使其于 60℃下干燥 60 分钟后待用。

[0104] 将 5 克雷沙吉兰溶解于 50℃~80℃的 200 毫升无水乙醇中,接着将其加入到 10% (w/w) 的聚异丁烯 (12 克 MML-100+15 克 LM-MS) 的氯仿溶液中,在添加了 30 克石油醚后和 10 克月桂氮唑酮后,将混合物在以转速为 600 转/分钟搅拌 1 小时,得到均匀分散体,将其用适当的刮刀涂抹至上述制备好的薄膜,调整此潮湿薄膜的厚度,使其于 60℃下干燥 60 分钟后重量为 60 克/平方米。

[0105] 此干燥后的基质薄膜被覆以 23 μm 厚的聚酯薄膜;再将每一张贴片冲切成最后的薄片。

[0106] 制得的含高、中、低量月桂氮唑酮的雷沙吉兰透皮贴片剖面示意图见图 2。

[0107] 用制备好的贴片使用弗兰兹扩散池 (Franz cell) 以及无毛小鼠的腹部皮肤来研究其渗透力。用高效液相色谱法测定雷沙吉兰在不同时间点的含量,再据此计算出雷沙吉兰的累积渗透量,结果分别见表 10、11 和表 12。表 10:含低量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表;表 11:含中量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表;表 12:含高量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表;雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线图见图 10。

[0108] 可以看出所有的贴片在第 48 小时时,累积渗透量都在 1000 μg 以上。含高量月桂氮唑酮的雷沙吉兰贴片的贴片在 48 小时时,累积渗透量的均值达到了 1818.75 μg ,可以看出该种贴片可以经由皮肤提供足够多的量达到起全身作用的目的。含高量月桂氮唑酮的雷沙吉兰贴片的时间—累积渗透量曲线更陡,但在 18 小时后变的平缓,表明雷沙吉兰的渗透速率变慢了,说明了两层聚异丁烯基质中雷沙吉兰渗透速率的不同。低量月桂氮唑酮的贴片和含中量月桂氮唑酮的雷沙吉兰时间—累积渗透量曲线的差距不大,表明两者间雷沙吉兰的累积渗透量和渗透速率比较接近。

[0109] 表 10 含低量月桂氮唑酮的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0110]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	138	119	177	106	135	30.93
12	271	271	315	298	288.75	21.64
18	488	475	559	490	503	37.92
24	642	647	703	675	666.75	28.19
30	796	773	842	807	804.5	28.73
36	905	905	973	910	923.25	33.25
42	1086	996	1006	1075	1040.75	46.30
48	1101	1172	1083	1154	1127.5	42.29

[0111] 表 11 含中量月桂氮唑酮的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0112]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	227	201	190	237	213.75	21.93
12	351	362	335	420	367	37.03
18	610	596	601	641	612	20.18
24	796	769	758	821	786	28.27
30	941	907	882	944	918.5	29.56
36	1047	1025	1009	1125	1051.5	51.42
42	1223	1121	1042	1208	1148.5	84.04
48	1300	1241	1073	1285	1224.75	104.22

[0113] 表 12 含高量月桂氮唑酮的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0114]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	318	289	294	307	302	13.09
12	564	537	555	546	550.5	11.62
18	794	765	762	739	765	22.55
24	963	928	940	917	937	19.71
30	1139	1116	1103	1092	1112.5	20.21
36	1305	1250	1268	1233	1264	30.84
42	1479	1457	1433	1369	1434.5	47.54
48	1645	1591	1544	1501	1570.25	61.92

[0115] 实施例 5:含有雷沙吉兰的以乙烯—醋酸乙烯共聚物为基质的贴片,以薄荷醇为促皮渗透剂

[0116] 将 50 克雷沙吉兰加入到 25% (w/w) 的乙烯—醋酸乙烯共聚物 (120 克 Celgard2400) 的氯仿溶液中,在添加了 50 克薄荷醇后(即为含低量的薄荷醇;按同法加入 150 克薄荷醇即为中量;按同法加入 250 克薄荷醇即为高量)将混合物在以转速为 600 转/分钟搅拌 1 小时,得到均匀分散体,缓慢加入 1mol/l 的 NaOH 水溶液,边加边搅拌,使其 PH 值为 7.5,在搅拌均匀后,将其用适当的刮刀涂抹至医用无纺布上,使其性状呈一个个面积约为 30 平方厘米的圆形,调整此潮湿薄膜的厚度,使其于 60°C 下干燥 60 分钟后待用。

[0117] 将 74% 的含硅酮聚合物 (40 克 BioPSA7-4201+40 克 BioPSA7-4301) 的庚烷溶液中,在添加了 100 克石油醚后将混合物在以转速为 600 转/分钟搅拌 1 小时,得到均匀分散体,将其用适当的刮刀涂抹至上述圆形区域周围,调整此潮湿薄膜的厚度,使其于 60°C 下干燥 60 分钟后重量为 60 克/平方米。

[0118] 此干燥后的基质薄膜被覆以 23 μm 厚的聚酯薄膜;再将每一张贴片冲切成最后的薄片。

[0119] 制得的含高、中、低量薄荷醇的雷沙吉兰透皮贴片的剖面示意图见图 3、平面示意图见图 4。

[0120] 用制备好的贴片使用弗兰兹扩散池 (Franz cell) 以及无毛小鼠的腹部皮肤来研究其渗透力。用高效液相色谱法测定雷沙吉兰在不同时间点的含量,再据此计算出雷沙吉兰的累积渗透量,结果分别见表 13、14 和表 15。表 13:含低量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表;表 14:含中量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表;表 15:含高量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表;雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线图见图 11。

[0121] 可以看出,含高量薄荷醇的雷沙吉兰贴片的贴片在 48 小时时,累积渗透量的均值达到 1633.25 μg ,且雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线基本呈直线。而含低量和中量薄荷醇的雷沙吉兰贴片的雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线极为接近,表明在含有这两种量的薄荷醇的情况下,雷沙吉兰的累积渗透量和渗透速率相当接近,几乎没有什么差别。

[0122] 表 13 含低量薄荷醇的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0123]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0

6	102	97	85	124	102	16.31
12	245	274	231	311	265.25	35.37
18	501	478	502	519	500	16.83
24	664	698	666	702	682.5	20.29
30	801	785	798	833	804.25	20.39
36	944	907	909	1012	943	49.04
42	1109	1054	965	1109	1059.25	67.97
48	1171	1154	1001	1177	1125.75	83.74

[0124] 表 14 含中量薄荷醇的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0125]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	138	159	161	122	145	18.53
12	266	351	322	343	320.5	38.34
18	487	539	563	522	527.75	31.95
24	671	728	736	698	708.25	29.74
30	851	882	852	841	856.5	17.71
36	969	997	1018	961	986.25	26.20
42	1137	1118	1067	1132	1113.5	32.03
48	1208	1251	1094	1208	1190.25	67.29

[0126] 表 15 含高量薄荷醇的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0127]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	235	256	213	266	242.5	23.530
12	475	497	452	495	479.75	20.998
18	686	707	668	677	684.5	16.703
24	834	848	786	872	835	36.240
30	991	1025	926	1008	987.5	43.286
36	1156	1180	1083	1173	1148	44.490
42	1425	1302	1234	1281	1310.5	81.456
48	1535	1496	1421	1478	1482.5	47.403

[0128] 实施例 6 :含有雷沙吉兰的以聚羧乙烯为基质、以乙烯—醋酸乙烯共聚物为控释膜的贴片,以肉豆蔻酸异丙酯为促皮渗透剂

[0129] 将 2 克聚羧乙烯(卡波姆 940)撒入 200 克 70% (V/V) 的乙醇纯水溶液中,在 80℃ 加热回流 4 个小时使其溶胀完全,依次加入 45 克雷沙吉兰,加入 40 克肉豆蔻酸异丙酯(即为含低量的肉豆蔻酸异丙酯;按同法加入 140 克肉豆蔻酸异丙酯即为中量;按同法加入 240 克肉豆蔻酸异丙酯即为高量)、40 克丙三醇,将混合物在以转速为 300 转/分钟搅拌 1 小时,得到均匀分散体。然后在每分钟 30 转的搅拌速度下,缓慢加入 0.5mol/L 的三乙醇胺溶液,调节体系 PH 值至 8.5,使其呈粘度最大的凝胶状,将其用适当的刮刀涂抹至上述圆形区域周围,调整此潮湿薄膜的厚度。

[0130] 将 5 克雷沙吉兰溶解于 50℃~80℃ 的 200 毫升无水乙醇中,接着将其加入到 15% (w/w) 的乙烯—醋酸乙烯共聚物(15 克 Celgard2400)的氯仿溶液中,在添加了 30 克石油醚后和 10 克肉豆蔻酸异丙酯后,将混合物在以转速为 300 转/分钟搅拌 1 小时,得到均匀分

散体,将其用适当的刮刀轻柔地涂抹至上述制备好的薄膜,调整此潮湿薄膜的厚度,使其于 60℃下干燥 60 分钟后重量为 60 克 / 平方米。

[0131] 将 74% 的含硅酮聚合物 (40 克 BioPSA7-4201+40 克 BioPSA7-4301) 的庚烷溶液中,在添加了 100 克石油醚后将混合物在以转速为 300 转 / 分钟搅拌 1 小时,得到均匀分散体,将其用适当的刮刀涂抹至上述圆形区域周围,调整此潮湿薄膜的厚度,使其于 60℃下干燥 60 分钟后重量为 60 克 / 平方米。

[0132] 此干燥后的基质薄膜被覆以 23 μ m 厚的聚酯薄膜;再将每一张贴片冲切成最后的薄片。

[0133] 制得的含高、中、低量肉豆蔻酸异丙酯的雷沙吉兰透皮贴片剖面示意图见图 5,平面示意图见图 6。

[0134] 用制备好的贴片使用弗兰兹扩散池 (Franz cell) 以及无毛小鼠的腹部皮肤来研究其渗透力。用高效液相色谱法测定雷沙吉兰在不同时间点的含量,再据此计算出雷沙吉兰的累积渗透量,结果分别见表 16、17 和表 18。表 16:含低量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表;表 17:含中量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表;表 18:含高量油酸的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表;雷沙吉兰时间—累积渗透量关系曲线图见图 12。

[0135] 可以看出所有的贴片在第 48 小时时,累积渗透量都在 1000 μ g 以上。含高量肉豆蔻酸异丙酯的雷沙吉兰贴片在 48 小时时,累积渗透量的均值达到 1635.25 μ g,且雷沙吉兰在 18 小时后的渗透速率明显变缓,可以判断乙烯—醋酸乙烯共聚物控释膜起到了控释的作用。含低量和中量肉豆蔻酸异丙酯的雷沙吉兰贴片的雷沙吉兰累积渗透量和渗透速率有一定差别,但不如与含高量肉豆蔻酸异丙酯的雷沙吉兰贴片的大。

[0136] 表 16 含低量肉豆蔻酸异丙酯的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0137]

时间 (h)	第 1 组 (μ g)	第 2 组 (μ g)	第 3 组 (μ g)	第 4 组 (μ g)	平均 (μ g)	SD (μ g)
0	0	0	0	0	0	0
6	137	169	144	203	163.25	29.85
12	224	301	256	345	281.5	52.82
18	436	477	468	487	467	22.08
24	576	650	676	650	638	43.11
30	712	765	746	780	750.75	29.34
36	855	882	864	975	894	55.15
42	999	1002	912	1064	994.25	62.48
48	1110	1155	1015	1175	1113.75	71.22

[0138] 表 17 含中量肉豆蔻酸异丙酯的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0139]

时间 (h)	第 1 组 (μ g)	第 2 组 (μ g)	第 3 组 (μ g)	第 4 组 (μ g)	平均 (μ g)	SD (μ g)
0	0	0	0	0	0	0
6	184	240	211	202	209.25	23.37
12	303	401	358	405	366.75	47.53
18	531	623	616	599	592.25	42.06
24	721	811	777	759	767	37.49

30	855	912	905	896	892	25.52
36	973	1031	1031	1018	1013.25	27.52
42	1165	1155	1075	1212	1151.75	56.88
48	1233	1275	1128	1265	1225.25	67.26

[0140] 表 18 含高量肉豆蔻酸异丙酯的雷沙吉兰贴片时间—累积渗透量数据表

[0141]

时间 (h)	第 1 组 (μg)	第 2 组 (μg)	第 3 组 (μg)	第 4 组 (μg)	平均 (μg)	SD (μg)
0	0	0	0	0	0	0
6	235	256	213	266	242.5	23.530
12	475	497	452	495	479.75	20.998
18	686	707	668	677	684.5	16.703
24	834	848	786	872	835	36.240
30	991	1025	926	1008	987.5	43.286
36	1156	1180	1083	1173	1148	44.490
42	1425	1302	1234	1281	1310.5	81.456
48	1535	1496	1421	1478	1482.5	47.403

[0142] 因此,根据本发明的贴片,使用约 5 ~ 10 平方厘米大小的贴片可以经皮肤吸收达到 2 ~ 3 天所需的治疗量,而且可以通过制备多层贴片的方式来控制雷沙吉兰的渗透速率,由于该给药贴片材料来源广泛、易得、且易于制造,且可经由整个基质表面传递雷沙吉兰至皮肤吸收,相对于 US2004013620 中所述的体系有着制备方法简单、原料来源广泛易得、释药更平缓、释药时间更长、经由皮肤吸收量更完全等优点。

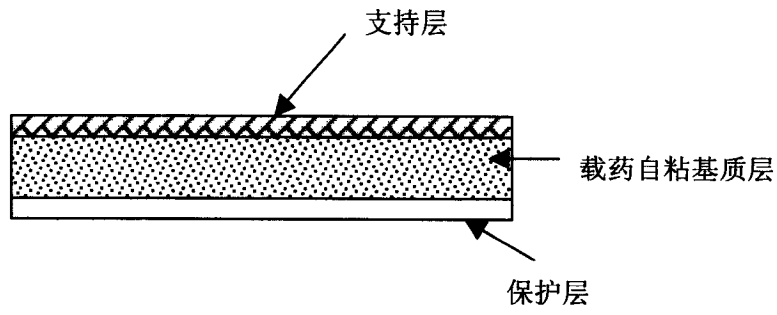


图 1

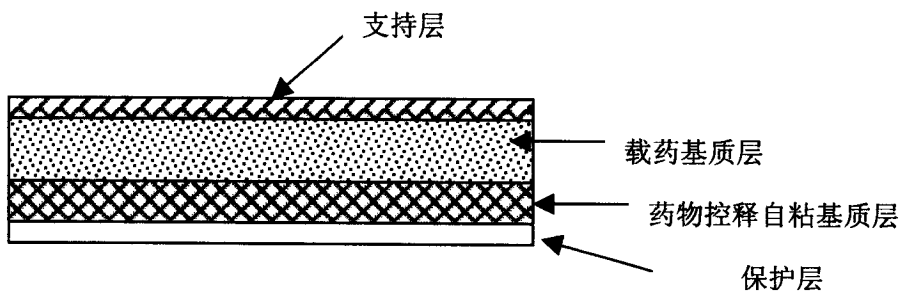


图 2

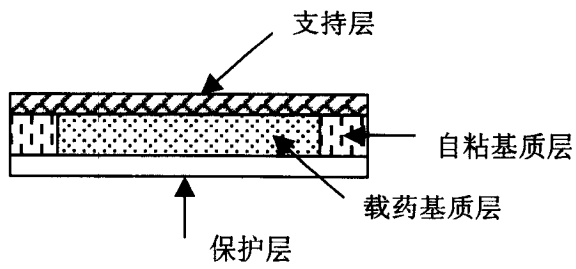


图 3

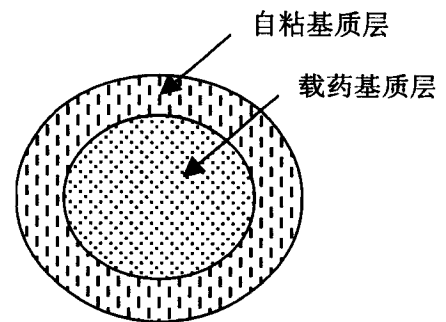


图 4

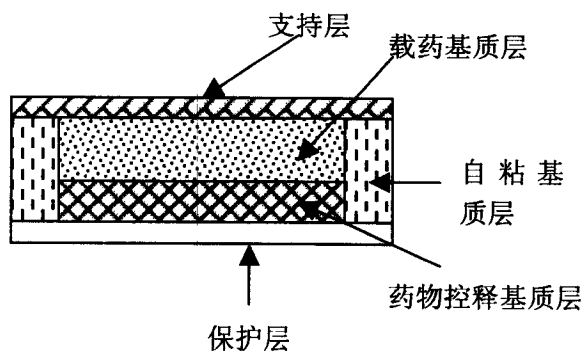


图 5

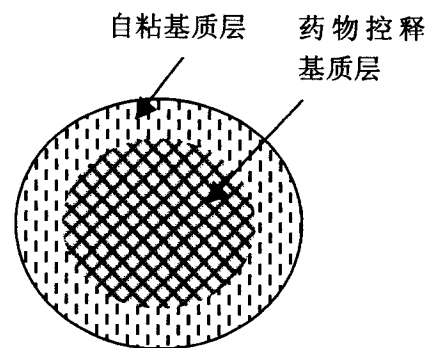


图 6

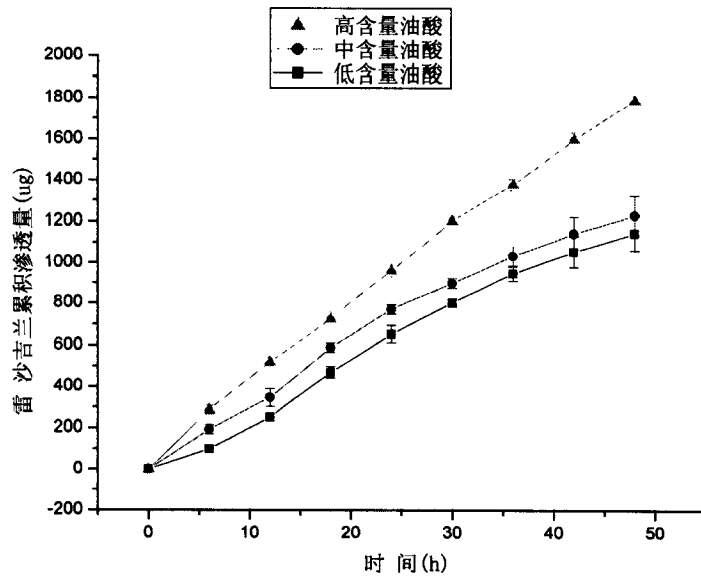


图 7

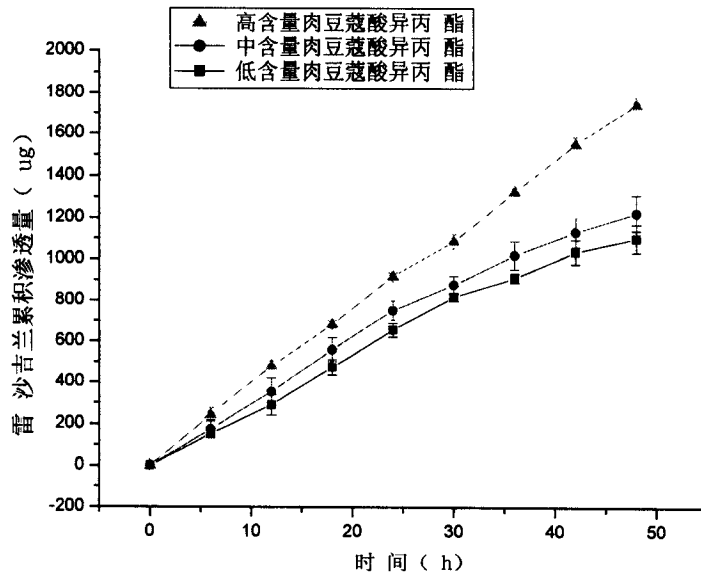


图 8

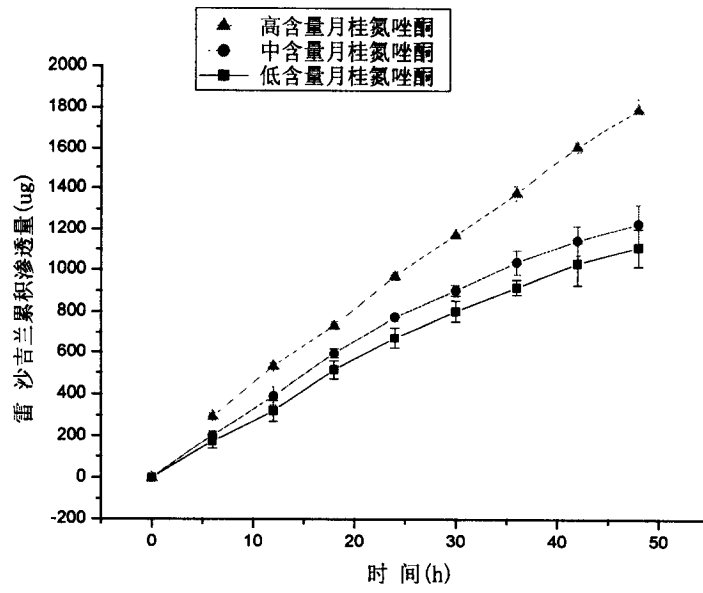


图 9

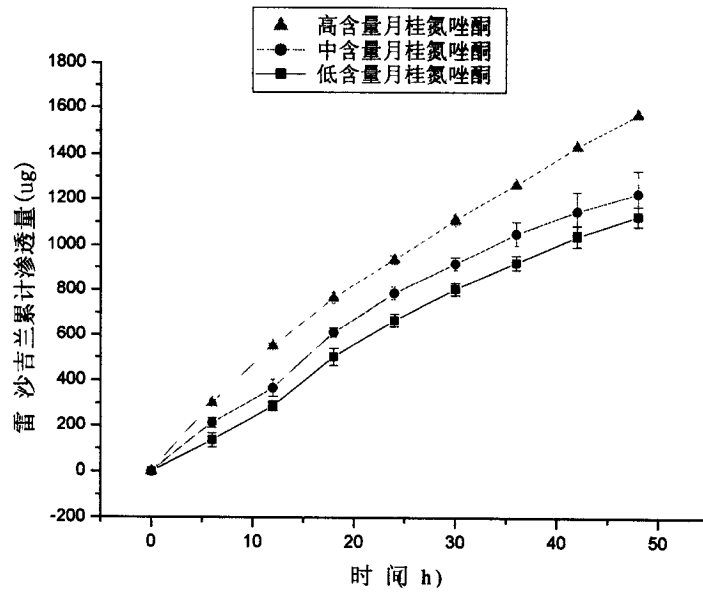


图 10

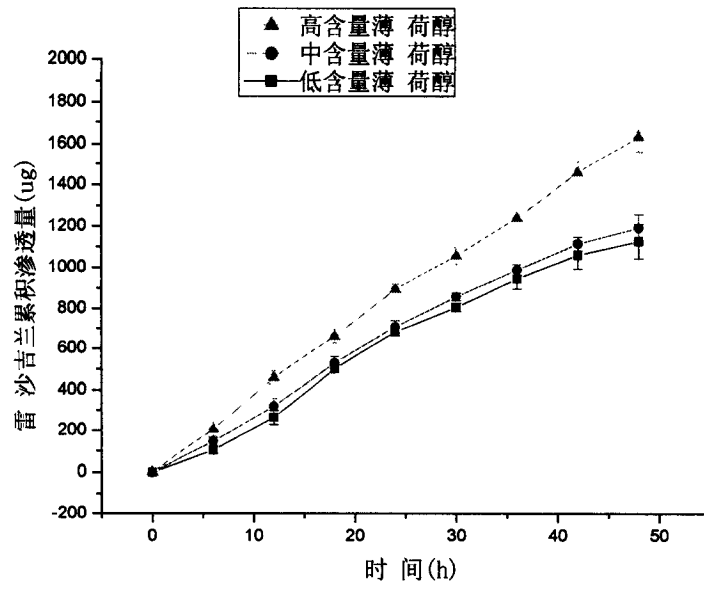


图 11

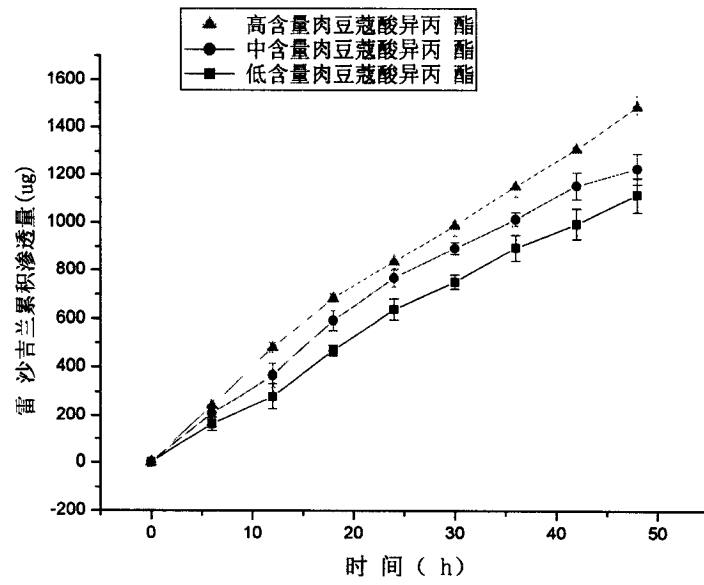


图 12