



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107441066 A

(43)申请公布日 2017.12.08

(21)申请号 201710675659.0

A61K 47/14(2006.01)

(22)申请日 2017.08.09

A61K 31/522(2006.01)

(71)申请人 润和生物医药科技(汕头)有限公司

A61P 31/20(2006.01)

地址 515063 广东省汕头市大学路荣升科
技园区内

A61P 1/16(2006.01)

申请人 杨明京

(72)发明人 杨明京 吴树明

(74)专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理
有限公司 11250

代理人 李红团

(51)Int.Cl.

A61K 9/70(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

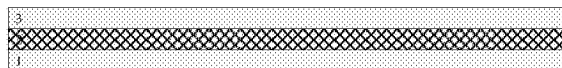
权利要求书4页 说明书10页 附图1页

(54)发明名称

一种透皮吸收贴剂及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明公开了一种透皮吸收贴剂,包含背衬层、贮药层和保护层;其中,贮药层包括粘合剂组合物、塑化剂、促渗剂、保湿增塑剂及活性药物。本发明采用两种以上多元醇类化合物组合,和至少一种乳酸类化合物,或至少一种C6-C18脂肪酸酯类化合物构成的三元促渗体系,不仅能更好的满足临床要求药物透皮速率,而且能与含有塑化剂的甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物透皮基质相匹配,使贴剂在室温和/或体温条件下具有足够的粘合力满足临床需求,不需要在贴片表面层合额外的粘附层。本发明的透皮给药系统制备工艺相对简单,透皮释放速率高而且还能保持有足够的稳定性。



1. 一种透皮吸收贴剂, 包含: 保护层、贮药层和背衬层; 其中, 贮药层包括:

(A) 粘合剂组合物;

(B) 塑化剂;

(C) 促渗剂;

所述粘合剂组合物(A)为甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物; 甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物以重量份计为10-90重量份;

所述塑化剂(B)具有100至20,000之间的分子量, 并且在分子中含有一个或多个亲水基团; 所述塑化剂为1-30重量份;

所述的促渗剂(C), 由两种以上多元醇类化合物组合, 和至少一种乳酸类化合物, 或至少一种脂肪酸酯类化合物组合而成; 其中, 低碳多元醇化合物为1-40重量份; 多元醇聚合物1-20重量份; 至少一种乳酸类化合物为0.1-15重量份, 或至少一种C6-C18脂肪酸酯类化合物为0.1-15重量份。

2. 根据权利要求1所述的一种透皮吸收贴剂, 其特征在于:

所述的甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物(A)由甲基丙烯酸丁酯, 甲基丙烯酸二甲胺基乙酯以及甲基丙烯酸甲酯单体按一定比例通过自由基聚合的方式共聚而成; 所述的甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物为15-70重量份;

所述塑化剂包括羟基, 酯基或氨基; 包括柠檬酸烷基酯, 乙酰柠檬酸烷基酯, 三醋酸甘油酯, 邻苯二甲酸烷基酯, 癸二酸烷基酯, 蔗糖酯, 山梨醇酯, 和聚乙二醇4000至20,000; 所述塑化剂用量为3至25重量份。

所述促渗剂中, 所述的多元醇化合物包括1,2-丙二醇, 1,3-丙二醇, 1,2-丁二醇, 1,3-丁二醇, 1,4-丁二醇等低碳多元醇化合物, 和聚乙二醇200,400,600, 聚丙二醇200,400,600等常温下为液态的多元醇聚合物;

所述的至少一种乳酸类化合物包括: 乳酸、乳酸钙、乳酸钠、乳酸锌、乳酸亚铁, 乳酸乙酯, 乳酸丁酯, 乳酸己酯, 乳酸辛酯, 乳酸癸酯, 乳酸月桂醇酯, 乳酸肉豆蔻醇酯, 乳酸鲸蜡醇酯, 乳酸薄荷醇酯;

所述的至少一种C6-C18脂肪酸酯类化合物包括: 肉豆蔻酸异丙酯(IPM), 聚乙二醇单月桂酸酯(PEGML), 丙二醇单月桂酸酯(PGML), 丙二醇单癸酸酯(PGMC), 甘油单月桂酸酯(GML), 甘油单油酸酯(GMO), 油酸乙酯。优选脂肪酸酯类化合物为丙二醇单月桂酸酯(PGML), 肉豆蔻酸异丙酯(IPM); 其中, 低碳多元醇化合物为5-20重量份; 多元醇聚合物为3-15重量份; 至少一种乳酸类化合物为0.5-10重量份, 或至少一种C6-C18脂肪酸类化合物为0.5-10重量份, 或至少一种脂肪酸酯类化合物为0.5-10重量份。

3. 根据权利要求2所述的一种透皮吸收贴剂, 其特征在于:

所述的甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物(A)由甲基丙烯酸丁酯, 甲基丙烯酸二甲胺基乙酯以及甲基丙烯酸甲酯单体按1:2:1通过自由基聚合的方式共聚而成; 所述的共聚物包括Evonik Roehm公司旗下的EUDRAGIT E100, 或者《中国药典》2010年版二部收载的聚丙烯酸树脂品种, 名称为聚丙烯酸树脂IV的丙烯酸树脂产品; EUDRAGIT E100平均分子量约150,000道尔顿, 粘度(20℃)为10cP, 折射率1.38, 密度0.815g/cm³, 得到的碱数为每克聚合物180mg KOH;

所述的甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物用量为20-60重量份;

所述塑化剂包括柠檬酸烷基酯,乙酰柠檬酸烷基酯,三醋酸甘油酯,邻苯二甲酸烷基酯,癸二酸烷基酯,蔗糖酯,山梨醇酯,和聚乙二醇4000至20,000。优选的塑化剂是柠檬酸三乙酯,乙酰柠檬酸三乙酯,癸二酸二丁酯,三醋酸甘油酯;所述的塑化剂用量为5至20重量份;

所述促渗剂中,所述两种以上多元醇类化合物组合为1,2-丙二醇,聚乙二醇400。

所述的至少一种乳酸类化合物为:乳酸化合物为乳酸,乳酸乙酯。

所述的至少一种C6-C18脂肪酸酯类化合物为:脂肪酸酯类化合物肉豆蔻酸异丙酯(IPM)。

4. 根据权利要求3中所述的一种透皮吸收贴剂,其特征在于:所述促渗剂包括C6-C18脂肪酸类化合物、C6-C18脂肪醇类化合物以及萜类化合物。

5. 根据权利要求4中所述的一种透皮吸收贴剂,其特征在于:所述C6-C18脂肪酸类化合物为癸酸,月桂酸,肉豆蔻酸和油酸;C6-C18脂肪醇类化合物为癸醇,月桂醇和油醇;萜类化合物为桉叶油,柠檬烯,松油醇。

6. 根据权利要求1-5中所述的一种透皮吸收贴剂,其特征在于:所述贮药层进一步包括保湿增塑剂(D);所述的保湿增塑剂是指至少一种聚乙烯吡咯烷酮,或者聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物,或者季胺基甲基丙烯酸酯共聚物;保湿增塑剂用量为0-20重量份。

7. 根据权利要求6所述的一种透皮吸收贴剂,其特征在于:所述的聚乙烯吡咯烷酮是指由N-乙烯基吡咯烷酮单体制成的聚合物;聚乙烯吡咯烷酮的分子量从2000至2500000道尔顿的范围内;所述的聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物是指由聚乙烯吡咯烷酮单体和乙酸乙烯酯单体制成的聚合物;其中,聚乙烯吡咯烷酮重量占60%,乙酸乙烯酯的重量占40%;所述的季胺基甲基丙烯酸酯共聚物指的是丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯单体通过自由基聚合的方式共聚而成的共聚物;所述保湿增塑剂用量为0-10重量份。

8. 根据权利要求7所述的一种透皮吸收贴剂,其特征在于:聚乙烯吡咯烷酮的分子量在28000到1500000道尔顿的范围内;所述的季胺基甲基丙烯酸酯共聚物指的是丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯单体按比例(1:2:0.1)(Eudragit RL 100)或(1:2:0.2)(Eudragit RS 100)通过自由基聚合的方式共聚而成的共聚物;保湿增塑剂初始用量为0至5重量份。

9. 根据权利要求8所述的一种透皮吸收贴剂,其特征在于:聚乙烯吡咯烷酮的分子量在1,000,000到1,500,000道尔顿的范围内。

10. 根据权利要求6所述的一种透皮吸收贴剂,其特征在于:各种等级的PVP产品可购自BASF公司(Ludwigshafen, Germany),或ISP公司(Wayne, New Jersey, USA);其商品的名称分别为Kollidon系列或Plasdone系列;Kollidon名下的PVP产品系列分别包括:K-12PF(分子量=2,000-3,000);K-17PF(分子量=7,000-11,000);K-25(分子量=28,000-34,000);K-30(分子量=44,000-54,000);和K-90(分子量=1,000,000-1,500,000);Plasdone名下的PVP产品系列分别包括:K-12(分子量=4,000);K-17(分子量=10,000);K-25(分子量=34,000);K-29/32(分子量=58,000);和K-90(分子量=1,300,000);优选的聚乙烯吡咯烷酮包括Kollidon K-30, K-90和Plasdone K-29/32, 和K-90;

所述的聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物产品可购自BASF公司(Ludwigshafen,

Germany), 或ISP公司(Wayne, New Jersey, USA)。其商品的名称分别为Kollidon VA64或Plasdone S-630; Kollidon VA64分子量为40,000; Plasdone S-630分子量在24,000-30,000;

所述的季胺基甲基丙烯酸酯共聚物包括Evonik Roehm公司名下的产品Eudragit RL100, RLPO和RS100, RSP0。可有氯离子存在; 平均分子量: 150000道尔顿(克/摩尔); 粘度(20°C)最高为15Cp, 折射率: 1.380-1.385。密度: 0.815-0.835g/cm³。其中, Eudragit RL 100阳离子酯基与中性烷基的比例为1:20, 得到的碱数为每克聚合物28.1mg KOH; Eudragit RS 100阳离子酯基与中性烷基的比例为1:40, 得到的碱数为每克聚合物15.2mg KOH; 优选的产品为Eudragit RL100。

所述的季胺基甲基丙烯酸酯共聚物还包括《中国药典》2010年版二部收载的聚丙烯酸树脂品种, 有聚甲丙烯酸铵酯I, 聚甲丙烯酸铵酯II的丙烯酸树脂产品; 优选的产品为聚甲丙烯酸铵酯II。

保湿增塑剂初始用量为0至5重量份。

11. 根据权利要求1-10中任一所述的一种透皮吸收贴剂, 其特征在于: 所述贮药层进一步包括活性药物(F)。

12. 根据权利要求11所述的一种透皮吸收贴剂, 其特征在于: 所述的活性药物(F)为核苷类抗病毒药物或药学上可接受的盐; 活性药物用量以重量份计为0.01-10重量份。

13. 根据权利要求12所述的一种透皮吸收贴剂, 其特征在于: 所述的核苷类抗病毒药物包括恩替卡韦、恩替卡韦水合物或药学上可接受的盐; 阿德福韦酯或药学上可接受的盐; 拉米夫定或或药学上可接受的盐; 司他夫定或药学上可接受的盐; 活性药物用量以重量份计为0.05-5重量份。

14. 根据权利要求11所述的一种透皮吸收贴剂, 其特征在于: 所述活性药物为恩替卡韦或马来酸恩替卡韦, 以重量份计为0.1-3重量份。

15. 根据权利要求1-14中任一所述的一种透皮吸收贴剂, 其特征在于: 所述的背衬层为聚乙烯、聚丙烯伸缩性或非伸缩性的编织布、无纺布、聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯聚酯聚合物、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、氯乙烯膜材料、铝膜; 或者氨酯、聚氨酯发泡性膜材料; 上述膜材料可单独使用, 也可以使用多种膜材复合层压而成; 对于膜材而言, 为10 μ m-100 μ m, 对于织布、无纺布、发泡性载体, 为50 μ m-2,000 μ m。

16. 根据权利要求15所述的一种透皮吸收贴剂, 其特征在于: 背衬层的厚度, 对于膜材而言, 为15 μ m-50 μ m, 对于织布、无纺布、发泡性载体为100 μ m-1,000 μ m。

17. 根据权利要求1-16中任一所述的一种透皮吸收贴剂, 其特征在于: 所述的保护层可以使用玻璃纸、聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯聚酯、聚苯乙烯树脂膜、铝膜、发泡聚乙烯膜或发泡聚丙烯膜材质的薄膜、或者使用上述中两种以上膜材复合层压而成的膜材; 保护层的厚度为10 μ m-200 μ m。

18. 根据权利要求17所述的一种透皮吸收贴剂, 其特征在于: 所述的保护层可以使用对所述膜材进行了硅氧烷树脂表面处理的保护膜层, 或进行了氟树脂表面处理的保护膜层、实施了压花表面处理、等离子体表面处理、亲水性表面处理、疏水性表面处理等的保护层。

19. 根据权利要求17所述的一种透皮吸收贴剂, 其特征在于: 所述的保护层为表面进行硅氧烷树脂表面处理的聚酯薄膜, 保护层的厚度为15 μ m-150 μ m。

20. 根据权利要求1-19任一所述的一种透皮吸收贴剂的制备方法,其特征在于包括如下步骤:首先用促渗剂中的低分子多元醇加多元醇聚合物将活性药物固体溶解,再加入其余的促渗剂溶液,塑化剂,甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物,保湿增塑剂以及助溶剂一起混合,充分搅拌,直至溶液完全混溶、清亮,搅拌完成后静置;将获得均匀的胶质涂液采用涂布工艺至保护层材料上;上述涂液的干燥在40℃-150℃左右的温度,20-240分钟左右的条件下进行,以便去除掉助溶剂;再与背衬层层合,冲切,得三层结构的透皮贴剂;干燥后的含有恩替卡韦的粘性聚合物层单位面积重量为 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ - $100\text{mg}/\text{cm}^2$;含有恩替卡韦的粘性聚合物层的厚度为 $10\mu\text{m}$ - $600\mu\text{m}$ 。

21. 根据权利要求19所述的一种透皮吸收贴剂的制备方法,其特征在于:首先用促渗剂中的低分子多元醇加多元醇聚合物将活性药物固体溶解,再加入其余的促渗剂溶液,塑化剂,甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物,保湿增塑剂以及助溶剂一起混合,充分搅拌约6个小时,直至溶液完全混溶、清亮,搅拌完成后静置15分钟;组合物静置至少3小时到12小时,直至完全脱气;将获得均匀的胶质涂液采用涂布工艺至保护层材料上,所述的涂布工艺包括涂布设备涂布或手工涂布。可使用的涂布设备包括辊涂机、模涂机、凹版辊涂机、逆转辊涂机、吻合辊涂机、浸渍辊涂机、棒涂机,刀涂机、喷雾涂布机;上述涂液的干燥在40℃-150℃左右的温度,20-240分钟左右的条件下进行,以便去除掉助溶剂;再与背衬层层合,冲切,得三层结构的透皮贴剂;干燥后的含有恩替卡韦的粘性聚合物层单位面积重量为 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ - $80\text{mg}/\text{cm}^2$;含有恩替卡韦的粘性聚合物层的厚度为 $30\mu\text{m}$ - $300\mu\text{m}$ 。

22. 根据权利要求20-21任一所述的一种透皮吸收贴剂的制备方法,其特征在于:所述的助溶剂是能帮助活性药物恩替卡韦的溶解,且与甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物,及作为保湿增塑剂的聚乙烯吡烷酮,或者聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物,或者季胺基甲基丙烯酸酯共聚物相容的低沸点有机溶剂,用量以重量份计为10-90重量份。

23. 根据权利要求22所述的一种透皮吸收贴剂的制备方法,其特征在于:所述助溶剂为丙酮,乙酸乙酯及无水乙醇或这些有机溶剂的混合物。用量以重量份计为20-70重量份。

24. 根据权利要求23所述的一种透皮吸收贴剂的制备方法,其特征在于:所述助溶剂为30-60重量份。

25. 根据权利要求1-19任一所述的一种透皮吸收贴剂在制备治疗慢性HBV病毒感染的药物中的应用。

一种透皮吸收贴剂及其制备方法和应用

技术领域

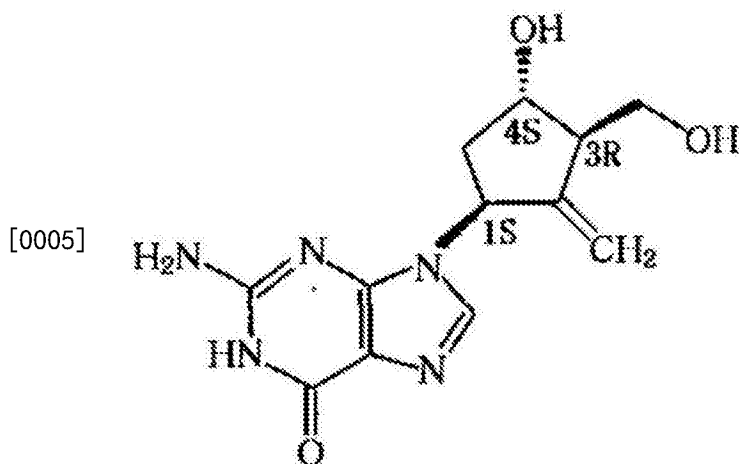
[0001] 本发明涉及药剂学领域。本发明涉及一种透皮吸收贴剂,特别涉及恩替卡韦透皮吸收贴剂及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 慢性乙肝是一种由乙肝病毒HBV引起的严重疾病,也是世界上高发病率和高死亡率的疾病之一。目前乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus,HBV) 感染呈世界性流行,但不同地区HBV感染的流行强度差异很大。根据2006年全国乙型肝炎流行病学调查结果推算,我国现有的慢性HBV感染者约9300万人,其中慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B,CHB) 患者约2000万例。慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的药物包括两大类:干扰素类和核苷(酸)类抗病毒药物。核苷(酸)类抗病毒药物是治疗慢性乙肝的主要手段,其原理是通过阻断或持久抑制乙肝病毒HBV在体内的复制,从而减轻或终止肝脏炎症、坏死和纤维化病变,阻止病变向肝功能失代偿、肝硬化、肝功能衰竭和肝癌发展。目前中国上市了5种口服核苷(酸)类抗病毒药物:恩替卡韦 (entecavir,ETV)、替诺福韦酯 (tenofovir,TDF)、替比夫定 (telbivudine,LdT)、阿德福韦酯 (adefovir,ADV)、拉米夫定 (lamivudine,LAM)。

[0003] 恩替卡韦是目前世界卫生组织以及各国指南推荐的慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的一线药物之一。恩替卡韦作为一种强效的口服鸟嘌呤核苷类似物,能够选择性抑制HBV复制,其可在细胞内磷酸化成具有活性的三磷酸盐,并与HBV逆转录酶天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争产生药效。恩替卡韦与其他核苷(酸)类药物相比,具有耐药变异的发生率低,抗病毒作用最强且价格适中的特点。2005年美国FDA与国家食品药品监督管理局(CFDA)相继批准恩替卡韦片(商品名:博路定,百时美施贵宝公司)用于CHB治疗。

[0004] 恩替卡韦的化学名称为2-氨基-9-[(1S,3R,4S)-4-羟基-3-羟甲基-2-亚甲戊基]-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮,结构式如下:



[0006] 分子式 $C_{12}H_{15}N_5O_3$,分子量为277.3,通常含有一个结晶水,其一水合物分子式 $C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$,分子量295.3。恩替卡韦(entecavir)原料药为白色至类白色粉末,微溶于水,其溶解度为2.4mg/mL。在酸或碱性水溶液中溶解度增加。

[0007] 但是,使用恩替卡韦治疗乙型肝炎需每日口服,且至少用药半年,疗程较长;同时为增强其吸收临床要求患者空腹用药,这就加剧了恩替卡韦的不良反应,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹部不适和消化不良等,导致患者依从性差,治疗效果不佳。此外,恩替卡韦停药后会出现反跳现象,导致疾病复发,甚至发生肝衰竭,预后不佳。再有,目前口服给药方式还存在着血液中药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,对身体增加负担。同时,口服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。如果能通过透皮给药的方式对患者给药可以延长恩替卡韦的释药时间、提高生物利用度、减少药品不良反应、减少给药次数及药物对胃肠道的刺激,进而提高药物治疗效果,改善患者的依从性,提高患者的生活质量。

[0008] 世界专利W02012048455A1公开了抗病毒药物透皮吸收贴片及其制备方法。专利涉及到使用甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物(EUDRAGIT E100)透皮基质及促渗剂月桂氮卓酮,桉叶油制备恩替卡韦透皮吸收贴片的具体实施方案。但所公开的涉及恩替卡韦透皮吸收贴片的所有实施方案中没有包含任何塑化剂,这可能会导致甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物(EUDRAGIT E100)所制备的透皮吸收贴片的自身粘性有所不足,尽管公开的实施方案中提出了在恩替卡韦透皮吸收贴片表面层合额外的粘附层以方便将贴片固定在患者皮肤上。但附加的粘附层不仅限制了抗病毒药物的透皮速率,而且增加了贴剂的加工制造难度及成本。此外,专利所采用的主要促渗剂月桂氮卓酮(Azone)在药理活性及安全性方面也存在着许多争议,目前还没有被美国FDA批准在药物制剂上使用。

[0009] 在甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物(EUDRAGIT E100)中添加一定的增塑剂可形成具有粘性的基质用于透皮给药装置是公知的。US专利5993849公开了一种用于皮肤和透皮治疗系统的粘性透皮基质,基质包含有甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物(EUDRAGIT E100),塑化剂和有机二元羧酸或三元羧酸。可适用于尼古丁,三硝酸甘油酯,东莨菪碱,可乐定,芬太尼,雌二醇,睾酮,奥昔布宁,双氯芬酸,布洛芬,酮洛芬,地尔硫卓,普萘洛尔,沙丁胺醇,阿普唑仑,丁卡那,阿替洛尔,苯并吡啶,丁丙诺啡,降钙素,二巯酚,二苯甲酮,多种多肽,依普他滨,乙炔雌二醇,甲氨蝶呤,纳洛酮和维生素A和水杨酸及其混合物的透皮给药。但该专利所公开的体系并没有包含任何针对所提及药物的促渗剂,且没有公开任何涉及这些药物的具体实施方案,所涉及的药物也不包括核苷(酸)类抗病毒药物。

[0010] 因此,尽管在甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物(EUDRAGIT E100)中添加一定的增塑剂可形成粘性透皮基质是已知的,但在此基础上进一步引入药物及相关的促渗剂仍面临着粘性不足及冷流等诸多方面的挑战。目前仍未有以甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物(EUDRAGIT E100)作为透皮基质的贴剂投入临床应用。

[0011] 针对已有方案所暴露出的不足,本发明要解决的技术方案包括筛选与甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物(EUDRAGIT E100)相匹配的药学上所接受的塑化剂及促渗剂组合用于核苷(酸)类抗病毒药物的透皮基质,改善以前实施方案所存在着粘性不足及加工困难等问题,实现恩替卡韦持续稳定透皮给药。

[0012] 令人惊奇的是,在优选的实施方案中,本发明所采用两种以上多元醇类化合物组合,和至少一种乳酸类化合物,或至少一种C6-C18脂肪酸酯类化合物构成的三元促渗体系不仅展现满足临床要求药物透皮速率,而且能与含有塑化剂的甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚

物透皮基质相匹配,使贴剂在室温和/或体温条件下具有足够的粘合力满足临床需求。不需要在贴片表面层合额外的粘附层。本发明优选的实施方案具有加工工艺简便、设备要求不高、适于工业化生产且产品使用方便等优点。

发明内容

[0013] 一种透皮吸收贴剂,所述透皮吸收贴剂包含:背衬层、贮药层和保护层。其中,贮药层包括:

[0014] (A) 粘合剂组合物;

[0015] (B) 塑化剂;

[0016] (C) 促渗剂;

[0017] 所述粘合剂组合物(A)为甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物,由甲基丙烯酸丁酯,甲基丙烯酸二甲胺基乙酯以及甲基丙烯酸甲酯单体按一定比例(1:2:1)通过自由基聚合的方式共聚而成。该定义名下的共聚物,所述的共聚物包括Evonik Roehm公司旗下的EUDRAGIT E100,或者《中国药典》2010年版二部收载的聚丙烯酸树脂品种,名称为聚丙烯酸树脂IV的丙烯酸树脂产品。EUDRAGIT E100平均分子量约150,000道尔顿(克/摩尔),粘度(20℃)为10cP,折射率1.38,密度0.815g/cm³,得到的碱数为每克聚合物180mg KOH。该类共聚物长期以来作为药品的薄膜包衣或骨架材料而被制药界广泛了解。

[0018] 本发明中所述的甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物初始用量为10-90重量份,优选为15-70重量份,和更优选20-60重量份。

[0019] 适合作为塑化剂的物质通常具有100至20,000之间的分子量,并且在分子中含有一个或多个亲水基团。例如羟基,酯基或氨基。本发明中所述的塑化剂(B)包括柠檬酸烷基酯,乙酰柠檬酸烷基酯,三醋酸甘油酯,邻苯二甲酸烷基酯,癸二酸烷基酯,蔗糖酯,山梨醇酯,和聚乙二醇4000至20,000。优选的塑化剂是柠檬酸三乙酯,乙酰柠檬酸三乙酯,癸二酸二丁酯,三醋酸甘油酯。更优选的塑化剂是柠檬酸三乙酯。

[0020] 塑化剂的添加量可以根据甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物的物理性能特点以及包括恩替卡韦在内的抗病毒药物特定药物剂型的及促渗剂要求进行调整,以便使贴剂在室温和/或体温条件下获得足够的粘合力且不会导致冷流的发生。通常,增塑剂初始用量应以不超过30重量份(最好不超过20重量份)为基础。

[0021] 基于本发明所用甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物的量,所述的塑化剂初始用量为1至30重量份,优选3至25重量份。更优选5至20重量份。

[0022] 促渗剂是指本领域公知的一类能克服皮肤屏障作用、增加药物透皮速率或增加药物透皮数量的物质。在本发明中所述的促渗剂(C),由两种以上多元醇类化合物组合,和至少一种乳酸类化合物,或至少一种脂肪酸酯类化合物组合而成。

[0023] 所述的多元醇化合物包括1,2-丙二醇,1,3-丙二醇,1,2-丁二醇,1,3-丁二醇,1,4-丁二醇等低碳多元醇化合物,和聚乙二醇200,400,600,聚丙二醇200,400,600等常温下为液态的多元醇聚合物。优选的两种以上多元醇类化合物组合为1,2-丙二醇,聚乙二醇400。

[0024] 所述的至少一种乳酸类化合物包括:乳酸、乳酸钙、乳酸钠、乳酸锌、乳酸亚铁,乳酸乙酯,乳酸丁酯,乳酸己酯,乳酸辛酯,乳酸癸酯,乳酸月桂醇酯,乳酸肉豆蔻醇酯,乳酸鲸

蜡醇酯,乳酸薄荷醇酯。优选的乳酸化合物为乳酸,乳酸乙酯。

[0025] 所述的至少一种C6-C18脂肪酸酯类化合物包括:肉豆蔻酸异丙酯(IPM),聚乙二醇单月桂酸酯(PEGML),丙二醇单月桂酸酯(PGML),丙二醇单癸酸酯(PGMC),甘油单月桂酸酯(GML),甘油单油酸酯(GMO),油酸乙酯。优选脂肪酸酯类化合物为丙二醇单月桂酸酯(PGML),肉豆蔻酸异丙酯(IPM)。更优选脂肪酸酯类化合物肉豆蔻酸异丙酯(IPM)。

[0026] 其它公知的促渗剂,如C6-C18脂肪酸类化合物例如癸酸,月桂酸,肉豆蔻酸和油酸,C6-C18脂肪醇类化合物例如癸醇,月桂醇和油醇以及萜类化合物比例如桉叶油,柠檬烯,松油醇同样适用本发明所描述的透皮给药系统。

[0027] 多元醇主要用于帮助溶解包括恩替卡韦在内的抗病毒药物,对该药物也有一定的促渗效果。两种多元醇类化合物协同使用对恩替卡韦在内的抗病毒药物同样有溶解效果更佳且溶解体系更加稳定。将两种多元醇类化合物和至少一种乳酸类化合物,或至少一种脂肪酸酯类化合物合并使用,对包括恩替卡韦在内的抗病毒药物的渗透效果明显增加。如果促渗剂仅选用多元醇类化合物或乳酸类化合物,或脂肪酸酯类化合物中的一种,则溶解及渗透作用将明显不足,也不能达到预期效果。更重要的是本发明优选的实施方案中所采用的两种多元醇类化合物和至少一种乳酸类化合物,或至少一种脂肪酸酯类化合物所组成的三元促渗体系不仅展现满足临床要求药物传递速率,而且能与含有塑化剂的甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物透皮基质相匹配,使得使贴剂在室温和/或体温条件下具有足够的的粘合力且不会导致冷流的发生。

[0028] 本发明所述的两种多元醇类化合物化合物、至少一种乳酸类化合物,或至少一种C6-C18脂肪酸类化合物,或至少一种脂肪酸酯类化合物的组合促渗剂使用量分别为:低碳多元醇化合物为1-40重量份;多元醇聚合物1-20重量份;至少一种乳酸类化合物为0.1-15重量份,或至少一种C6-C18脂肪酸酯类化合物为0.1-15重量份。优选低碳多元醇化合物为5-20重量份;多元醇聚合物3-15重量份;至少一种乳酸类化合物为0.5-10重量份,或至少一种C6-C18脂肪酸类化合物为0.5-10重量份,或至少一种脂肪酸酯类化合物为0.5-10重量份。

[0029] 本发明的透皮吸收贴剂进一步包括保湿增塑剂(D)。保湿增塑剂用以进一步改善调节甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物透皮基质的粘性和内聚强度,避免透皮基质出现剥落、冷流等现象,提高药物在存储及使用期间的稳定性,以及配带时的舒适性。减少或消除透皮装置对肤的刺激性。保湿增塑剂通常为制药业作为辅料所能接受的而又与本体系统所兼容的亲水高分子的任何一种。所述的保湿增塑剂是指至少一种聚乙烯吡咯烷酮,或者聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物,或者季胺基甲基丙烯酸酯共聚物。

[0030] 所述的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)是指由N-乙烯基吡咯烷酮单体制成的聚合物。聚乙烯吡咯烷酮的分子量从2000至2500000道尔顿(克/摩尔)(给定为重均分子量)的范围内,优选的聚乙烯吡咯烷酮的分子量在从28000到1500000道尔顿(克/摩尔)的范围内。更优选的聚乙烯吡咯烷酮的分子量在从1,000,000到1,500,000道尔顿(克/摩尔)的范围内。各种等级的PVP产品可购自BASF公司(Ludwigshafen,Germany),或ISP公司(Wayne,New Jersey,USA)。其商品的名称分别为Kollidon系列或Plasdone系列。Kollidon名下的PVP产品系列分别包括:K-12PF(分子量=2,000-3,000);K-17PF(分子量=7,000-11,000);K-25(分子量=28,000-34,000);K-30(分子量=44,000-54,000);和K-90(分子量=1,000,000-1,500,

000)。Plasdone名下的PVP产品系列分别包括:K-12(分子量=4,000);K-17(分子量=10,000);K-25(分子量=34,000);K-29/32(分子量=58,000);和K-90(分子量=1,300,000)。优选的聚乙烯吡咯烷酮包括Kollidon K-30,K-90和Plasdone K-29/32,和K-90。更优选的聚乙烯吡咯烷酮为Plasdone K-90。

[0031] 所述的聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物是指由聚乙烯吡咯烷酮单体和乙酸乙烯酯单体制成的聚合物。其中,聚乙烯吡咯烷酮重量占60%,乙酸乙烯酯的重量占40%。所述的聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物产品可购自BASF公司(Ludwigshafen,Germany),或ISP公司(Wayne,New Jersey,USA)。其商品的名称分别为Kollidon VA64或Plasdone S-630;。Kollidon VA64分子量为40,000;Plasdone S-630分子量在24,000-30,000。

[0032] 所述的季胺基甲基丙烯酸酯共聚物指的是丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯单体按一定比例(1:2:0.1)(Eudragit RL 100)或(1:2:0.2)(Eudragit RS 100)通过自由基聚合的方式共聚而成的共聚物。

[0033] 所述的季胺基甲基丙烯酸酯共聚物包括Evonik Roehm公司名下的产品Eudragit RL100,RLP0和RS100,RSP0。可有氯离子存在;平均分子量150000道尔顿(克/摩尔);粘度(20℃)最高为15Cp,折射率1.380-1.385。密度0.815-0.835g/cm³。其中,Eudragit RL 100阳离子酯基与中性烷基的比例为1:20,得到的碱数为每克聚合物28.1mg KOH;Eudragit RS 100阳离子酯基与中性烷基的比例为1:40,得到的碱数为每克聚合物15.2mg KOH。所述的季胺基甲基丙烯酸酯共聚物还包括《中国药典》2010年版二部收载的聚丙烯酸树脂品种,有聚甲基丙烯酸铵酯I,聚甲基丙烯酸铵酯II的丙烯酸树脂产品。优选的产品为Eudragit RL100或聚甲基丙烯酸铵酯II。

[0034] 本发明中所述的保湿增塑剂初始用量为0至20重量份,优选0至10重量份。更优选0至5重量份。超出该范围则很难达到理想的药物渗透率且保持获得足够的粘合力。

[0035] 本发明的透皮吸收贴剂进一步包括活性药物(E)。

[0036] 所述的活性药物(E)为核苷类抗病毒药物、或药学上可接受的盐如恩替卡韦、阿德福韦酯、拉米夫定或司他夫定。优选为恩替卡韦,恩替卡韦水合物或药学上可接受恩替卡韦盐。所述的药学上可接受恩替卡韦盐包括:马来酸恩替卡韦。活性药物优选为恩替卡韦。

[0037] 本发明中优选的活性药物用量以重量份计为0.01-10重量份。本发明更优选的活性药物使用量以重量份计为0.05-5重量份。本发明最优选的活性药物使用量以重量份计为0.1-3重量份。如果其使用量过低则透皮量不能满足该药剂的治疗有效剂量;相反,如果使用量过高,则由于活性药物恩替卡韦在本发明中体系中实际是以超饱和溶解状态存在的,容易导致活性药物结晶析出,进而影响到活性药物恩替卡韦的透皮释放速率。此外,过高的载药量从经济性的角度考虑也是不合适的。

[0038] 本发明中的透皮吸收贴剂结构为复合层结构,包含:背衬层、贮药层和保护层。

[0039] 在本发明所述的背衬层没有特别限定,可以使用贴剂领域通用的背衬层。例如:聚乙烯、聚丙烯等伸缩性或非伸缩性的编织布、无纺布、聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯等聚酯聚合物、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、氯乙烯、铝膜等膜材料。或者氨酯、聚氨酯等发泡性膜材料。上述膜材料可单独使用,也可以使用多种膜材复合层压而成。例如聚乙烯-铝-聚乙烯复合膜材。进而,为了防止静电在载体上蓄积,也可以在构成背衬层的上述织布、无纺布、膜等材料中含有防静电剂。另外,为了得到与粘合剂层的良好锚定性,可以将无纺布

或者编织布混入粘性聚合物层,再与上述的复合膜组合形成背衬层。背衬层的厚度,对于膜材而言,通常为 $10\mu\text{m}$ - $100\mu\text{m}$,优选为 $15\mu\text{m}$ - $50\mu\text{m}$,对于织布、无纺布、发泡性载体等多孔性片材,通常为 $50\mu\text{m}$ - $2,000\mu\text{m}$,优选为 $100\mu\text{m}$ - $1,000\mu\text{m}$ 。

[0040] 本发明所述的保护层指的是贴剂领域所通用的保护膜层。作为保护膜层,可以使用玻璃纸、聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯等聚酯、聚苯乙烯等树脂膜、铝膜、发泡聚乙烯膜或发泡聚丙烯膜等材质的薄膜、或者使用上述中两种以上膜材复合层压而成的膜材。本发明也可以使用对上述膜材进行了硅氧烷树脂表面处理的保护膜层,或进行了氟树脂表面处理的保护膜层、实施了压花表面处理、等离子体表面处理、亲水性表面处理、疏水性表面处理等的保护膜层等。本发明透皮贴剂的保护膜层优选表面进行硅氧烷树脂表面处理的聚酯薄膜。保护膜层的厚度通常为 $10\mu\text{m}$ - $200\mu\text{m}$,优选为 $15\mu\text{m}$ - $150\mu\text{m}$ 。

[0041] 本发明还提供了上述透皮贴剂的制备方法。其制备方法包括如下步骤:首先用促渗剂中的低分子多元醇加多元醇聚合物将活性药物固体溶解,再加入其余的促渗剂溶液,塑化剂,甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物,保湿增塑剂以及助溶剂一起混合,充分搅拌约6个小时,直至溶液完全混溶、清亮,搅拌完成后静置15分钟。组合物静置至少3小时到12小时,直至完全脱气。将获得均匀的胶质涂液,采用涂布工艺至保护层材料上,所述的涂布工艺包括涂布设备涂布或手工涂布。可使用的涂布设备包括辊涂机、模涂机、凹版辊涂机、逆转辊涂机、吻合辊涂机、浸渍辊涂机、棒涂机,刀涂机、喷雾涂布机等。另外,上述涂液的干燥在优选的加热温度及干燥时间下进行、例如 40°C - 150°C 左右的温度,20-240分钟左右的条件下进行以便去除掉助溶剂。再与背衬层层合,冲切,得三层结构的透皮贴剂。干燥后的含有恩替卡韦的粘性聚合物层单位面积重量优选为 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ - $100\text{mg}/\text{cm}^2$,更优选为 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ - $80\text{mg}/\text{cm}^2$ 。干燥后的含有恩替卡韦的粘性聚合物层的厚度优选 $10\mu\text{m}$ - $600\mu\text{m}$,更优选为 $30\mu\text{m}$ - $300\mu\text{m}$ 。所得透皮贴剂可以放入用于储存的恰当的包装中,如纸袋和/或金属箔袋,保存到透皮治疗的时候。

[0042] 本发明在制备过程中所用的助溶剂是指本领域公知的一类能帮助活性药物恩替卡韦的溶解,且与甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物,及作为保湿增塑剂的聚乙烯吡烷酮,或者聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物,或者季胺基甲基丙烯酸酯共聚物相容的低沸点有机溶剂。例如丙酮,乙酸乙酯及无水乙醇或这些有机溶剂的混合物。本发明中所述的助溶剂为无水酒精。初始用量以重量份计为10-90重量份,优选为20-70重量份,更优选为30-60重量份。

[0043] 本发明所采用两种以上多元醇类化合物组合,和至少一种乳酸类化合物,或至少一种C6-C18脂肪酸酯类化合物构成的三元促渗体系,不仅能更好的满足临床要求药物透皮速率,而且能与含有塑化剂的甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物透皮基质相匹配,使贴剂在室温和/或体温条件下具有足够的的粘合力满足临床需求,不需要在贴片表面层合额外的粘附层。本发明透皮贴剂具有加工工艺简便、设备要求不高、使用方便等优点。

附图说明

[0044] 图1为贴片的截面示意图。其中,1为背衬层、2为贮药层(粘性聚合物层)、3为保护层(保护膜层)。

具体实施方式

[0045] 下面通过实施例进一步解释本发明,但实施例对本发明并不构成任何限制。

[0046] 图1表示在实施例1中配制并制造的恩替卡韦的透皮给药系统(TCDS)贴片的示意性截面图,其包括背衬层(1)、贮药层(2)、保护层(3)。

[0047] 实施例1

[0048] 取恩替卡韦0.8g、丙二醇11.2g、聚乙二醇400 6.4g一起放入三角瓶中,瓶口密封,于磁力搅拌器上搅拌6个小时,直至溶液完全混溶、清亮,搅拌完成后静置15分钟。将乳酸2.8g、柠檬酸三乙酯13.5g、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E100 40g、助溶剂无水乙醇72g一起加入到已溶解药液的三角瓶中,瓶口密封,于磁力搅拌器上搅拌12小时,搅拌完成后静置30分钟后待用。将获得均匀的胶质用刮刀式涂布机或手工涂布至硅氧烷树脂表面处理的PET聚酯膜保护层材料上,在80℃条件下烘干40分钟以便去除掉助溶剂,使干燥后的粘性聚合物层中的恩替卡韦含量约为0.2/cm²。冷却后再与背衬层(SCOTCH PAK 1109, 3M, St. Paul, US)压合,冲切,裁断成5cm X 5cm的大小,包装即得贮药层厚度为110μm左右的三层结构的透皮贴剂。

[0049] 恩替卡韦贴剂24小时的体外透皮速率使用猪耳皮,通过Valia-chien双室渗透扩散池和高效液相色谱法(HPLC)进行评价。

[0050] 新鲜的猪耳朵,取耳朵外面中部至耳尖的部位,去掉耳朵中间的软骨及内层的皮,把皮下多余的脂肪剪掉、剪平整,然后切成直径20mm的圆形小块,零下21℃冰箱保存备用,使用前浸泡生理盐水1h,用滤纸吸干水分便可使用。

[0051] 将猪耳皮紧贴于VALIA-CHIEN渗透池的两室之间,真皮层面向接受室,角质层面贴上恩替卡韦透皮贴剂,用弹簧夹把两室的双口固定,在接受室内加入0.2mol/L磷酸盐缓冲液(PH为7.4)3.4ml,控制渗透池夹层内的水温在32±0.5℃,电磁搅拌转速400r/min,按规定24小时后从接受室取出800μl的渗透液,用HPLC法测定24小时渗透液中恩替卡韦的透皮速率。结果如表1所示。

[0052] 恩替卡韦透皮贴剂表面粘性通过180°剥离强度来考察。剥离强度是指用适当的压力和时间进行粘贴后压敏胶粘制品和被粘表面之间所表现出来的抵抗界面分离的能力。

[0053] 试验前,将贴剂除去包装材料,互不重叠地在室温下放置2小时以上。将贴剂背面用双面胶固定在试验板上,用胶黏带将供试品前侧边缘加以固定。将供试品黏合剂层与洁净的聚酯薄膜粘接,然后用压辊在供试品上来回滚压,以确保粘接处无气泡存在。供试品粘贴后,在室温下放置20-40分钟后进行试验。将聚酯薄膜自由端对折180°,把薄膜自由端和试验板分别左右夹持于试验机上。因使剥离面与试验机线保持一致。试验机以300mm/min±10mm/min连续剥离,剥离结束后记录试验机显示出的剥离强度结果。就透皮贴剂而言,剥离强度应该在0.24-2.50kN/m范围内。结果如表1所示。

[0054] 比较例1

[0055] 参照世界专利W02012048455A1中的实施方案1,称取甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物EUDRAGIT E100 11.84g,用17.76g乙酸乙酯预先溶解,制成甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物溶液粘性29.6g(EUDRAGIT E100固体投料重量比为40%),加入抗病毒药物恩替卡韦0.08g、促透剂月桂氮卓酮1.44g,桉叶油0.96g和丙二醇1.42g混合物,和溶剂乙酸乙酯16g

一起放入三角瓶瓶中,瓶口密封,在磁力搅拌器上搅拌15小时,再静置直至气泡消失。将获得均匀的胶质用刮刀式涂布机或手工涂布至硅氧烷树脂表面处理的PET聚酯膜保护层材料上,然后在40℃下干燥4分钟,60℃下干燥2分钟,90℃下干燥2分钟以便去除掉助溶剂,冷却后再与背衬层(SCOTCH PAK 1109,3M,St.Paul,US)压合,冲切,包装即得储药层厚度为110 μ m左右的三层结构的透皮贴剂。按实施例1的方法测定恩替卡韦透皮贴剂的24小时的透皮速率及180°剥离强度。结果如表1所示

[0056] 表1:

[0057]

	实施例1	比较例1
24h透皮释放率($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$)	14.08	1.13
剥离强度(KN/m)	0.75	0.01

[0058] 表1结果显示,本发明实施例1不仅表现出极高的药物透皮速率,而且剥离强度可以达到0.75KN/m,这使得贴剂在室温和/或体温条件下获得足够的粘合力。反观比较例,剥离强度仅有0.01KN/m。粘性明显不足。需要在吸收贴片表面层合额外的粘附层或借用其它辅助装置才能固定在皮肤上。

[0059] 比较例2

[0060] 配方组成与实施例1基本相同,促渗剂仅加入丙二醇与聚乙二醇400组合。按实施例1的方法制得贴剂并测定恩替卡韦透皮贴剂的透皮速率。结果如表2所示。

[0061] 比较例3

[0062] 配方组成与实施例1基本相同,促渗剂仅加入乳酸。按实施例1的方法制得贴剂并测定恩替卡韦透皮贴剂的透皮速率。结果如表2所示。

[0063] 表2:

[0064]

	实施例1	比较例2	比较例3
24h透皮释放率($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$)	14.08	3.22	12.31

[0065] 表2结果显示,实施例1的药物透皮速率略高于仅加入乳酸促渗剂的比较例3,显著高于加入丙二醇与聚乙二醇400组合促渗剂的比较例2。这表明分别使用单一的促渗剂时,因没有协同效应,其恩替卡韦促渗效果会有所降低。

[0066] 实施例2

[0067] 配方组成与实施例1基本相同,实施例1中柠檬酸三乙酯用癸二酸二丁酯替代。按实施例1的方法制得贴剂并测定恩替卡韦透皮贴剂的24小时的透皮速率及180°剥离强度。结果如表3所示。

[0068] 实施例3

[0069] 配方组成与实施例1基本相同,实施例1中柠檬酸三乙酯用乙酰柠檬酸三丁酯替代。按实施例1的方法制得贴剂并测定恩替卡韦透皮贴剂的24小时的透皮速率及180°剥离强度。结果如表3所示。

[0070] 实施例4

[0071] 配方组成与实施例1基本相同,实施例1中柠檬酸三乙酯用甘油三乙酯替代。按实施例1的方法制得贴剂并测定恩替卡韦透皮贴剂的24小时的透皮速率及180°剥离强度。结

果如表3所示。

[0072] 实施例5

[0073] 配方组成与实施例1基本相同,实施例1中柠檬酸三乙酯用乙酰柠檬酸三乙酯替代。按实施例1的方法制得贴剂并测定恩替卡韦透皮贴剂的24小时的透皮速率及180°剥离强度。结果如表3所示。

[0074] 表3:

[0075]

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
24h 透皮释放率 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)	14.08	13.26	11.95	12.33	12.42
剥离强度(KN/m)	0.75	0.36	0.78	0.31	0.78

[0076] 表3结果显示,使用不同种类的塑化剂均可获得理想的药物透皮速率,而且剥离强度位于0.31-0.78KN/m范围内,这使得上述贴剂在室温和/或体温条件下具有足够的的粘合力。根据表3的结果,塑化剂可优选实施例1中的柠檬酸三乙酯。

[0077] 实施例6

[0078] 配方组成与实施例1基本相同,实施例1中促渗剂乳酸用乳酸乙酯替代。按实施例1的方法制得贴剂并测定恩替卡韦透皮贴剂的24小时的透皮速率及180°剥离强度。结果如表4所示。

[0079] 实施例7

[0080] 配方组成与实施例1基本相同,实施例1中促渗剂乳酸用肉豆蔻酸异丙酯(IPM)替代。按实施例1的方法制得贴剂并测定恩替卡韦透皮贴剂的24小时的透皮速率及180°剥离强度。结果如表4所示。

[0081] 实施例8

[0082] 配方组成与实施例1基本相同,实施例1中促渗剂乳酸用丙二醇单月桂酸酯(PGML)替代。按实施例1的方法制得贴剂并测定恩替卡韦透皮贴剂的24小时的透皮速率及180°剥离强度。结果如表4所示。

[0083] 实施例9

[0084] 配方组成与实施例1基本相同,实施例1中乳酸用油酸替代。按实施例1的方法制得贴剂并测定恩替卡韦透皮贴剂的24小时的透皮速率及180°剥离强度。结果如表4所示。

[0085] 表4:

[0086]

	实施例 1	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9
24h 透皮释放率 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)	14.08	8.53	10.07	9.24	7.64
剥离强度(KN/m)	0.75	0.51	0.52	0.59	0.68

[0087] 表4结果显示,使用不同种类的促渗剂与丙二醇与聚乙二醇400组合均可获得理想的药物透皮速率,特别是丙二醇,聚乙二醇400与乳酸以及丙二醇,聚乙二醇400与乳酸肉豆

萘酸异丙酯 (IPM) 促渗剂组合对药物的促渗作用更为明显,可作为优选的促渗剂组合。表4所有实施例剥离强度位于0.51-0.75KN/m范围内,这说明上述贴剂在室温和/或体温条件下均具有足够的粘合力。

[0088] 实施例10

[0089] 配方组成与实施例1基本相同,将40g甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E100变更为48g。按实施例1的方法制得贴剂测定恩替卡韦透皮贴剂24小时的透皮速率及180°剥离强度。结果如表5所示。

[0090] 实施例11

[0091] 配方组成与实施例1基本相同,额外加入1.6g聚乙烯吡咯烷酮为Plasdone K-90。按实施例1的方法制得贴剂测定恩替卡韦透皮贴剂24小时的透皮速率及180°剥离强度。结果如表5所示。

[0092] 实施例12

[0093] 配方组成与实施例1基本相同,额外加入1.6g季胺基甲基丙烯酸酯共聚物RL100。按实施例1的方法制得贴剂测定恩替卡韦透皮贴剂24小时的透皮速率及180°剥离强度。结果如表5所示。

[0094] 实施例13

[0095] 配方组成与实施例1基本相同,将40g甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E100更换为36g聚丙烯酸树脂IV。按实施例1的方法制得贴剂并测定恩替卡韦透皮贴剂24小时的透皮速率及180°剥离强度。结果如表5所示。

[0096] 表5:

[0097]

	实施例 1	实施例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13
24h 透皮释放率 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)	14.08	9.83	8.67	9.26	9.54
剥离强度(KN/m)	0.75	0.39	0.79	0.53	0.21

[0098] 表5结果显示,进一步添加甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E100,聚乙烯吡咯烷酮为Plasdone K-90获得的药物透皮速率及180°剥离强度较为理想。更换为聚丙烯酸树脂IV对180°剥离强度影响较大,但药物透皮速率及180°剥离强度均在可接受的范围。这些实施例对抑制贴剂冷流发生非常有帮助。

[0099] 本发明的透皮给药系统制备工艺相对简单,透皮释放速率高而且还能保持有足够的稳定性。

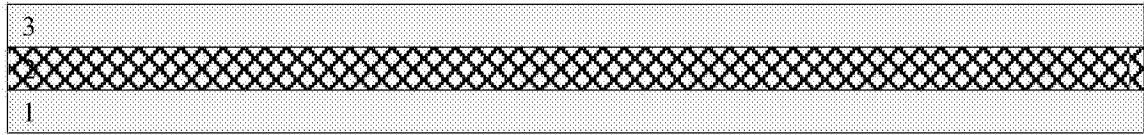


图1