

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610019277.4

[51] Int. Cl.

C08B 37/08 (2006.01)
A61K 31/722 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年11月8日

[11] 公开号 CN 1858070A

[22] 申请日 2006.6.7

[21] 申请号 200610019277.4

[71] 申请人 武汉大学

地址 430072 湖北省武汉市武昌珞珈山

[72] 发明人 杜予民 何文

[74] 专利代理机构 武汉华旭知识产权事务所

代理人 刘荣

权利要求书 1 页 说明书 3 页

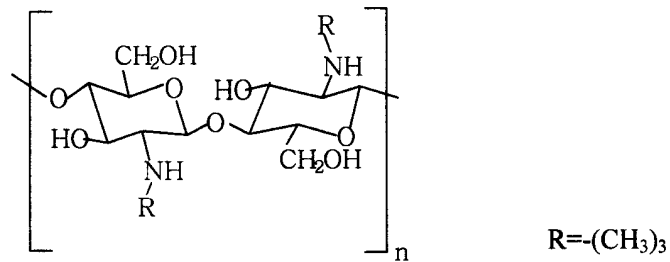
[54] 发明名称

一种三甲基壳聚糖的用途

[57] 摘要

本发明提供了一种三甲基壳聚糖的用途，即将季胺化程度为 40% ~ 60% 的三甲基壳聚糖用于透皮吸收系统中，作为透皮吸收促进剂。经体内外透皮实验表明季胺化程度为 40% ~ 60% 的三甲基壳聚糖易溶于水，生物相容性好，能有效促进药物的透皮吸收，可作为新型透皮吸收剂用于透皮吸收系统中。

1、一种三甲基壳聚糖的用途，该三甲基壳聚糖的分子结构通式为：



，其特征在于：季胺化程度为 40%~60% 的三甲基壳聚糖用于透皮吸收系统中，作为透皮吸收促进剂。

2、根据权利要求 1 所述的三甲基壳聚糖的用途，其特征在于：用作透皮吸收促进剂的三甲基壳聚糖的季胺化程度的最佳值为 60%。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的三甲基壳聚糖的用途，其特征在于：季胺化程度为 60% 三甲基壳聚糖（TMC60）作为透皮吸收促进剂使用时，其质量百分比含量为 1~20%。

一种三甲基壳聚糖的用途

技术领域

本发明涉及一种三甲基壳聚糖的用途，属于高分子化学和医药领域。

背景技术

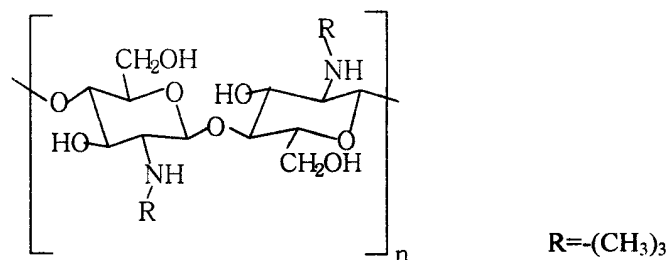
透皮吸收促进剂（penetration enhancers）是指那些能够降低药物通过皮肤的阻力，加速药物穿透皮肤的物质，是透皮吸收系统（Transdermal Therapeutic System, TTS）中不可缺少的组成部分。对新型透皮吸收促进剂的研制、开发，可以促进 TTS 在制药领域的发展，为许多慢性疾病和局部治疗及预防提供简单、方便和行之有效的制剂品种，具有广阔的应用前景。

目前，常用的透皮吸收促进剂可分为如下几类：①表面活性剂：阳离子剂、阴离子剂、非离子型和卵磷脂；②有机溶剂类：乙醇、丙二醇、乙酸乙酯，二甲基亚砷及二甲基甲酰胺；③月桂氮卓酮及其同系物；④有机酸、脂肪酸：油酸、亚油酸及月桂醇；⑤角质保湿与软化剂：尿素、水杨酸及吡咯酮类；⑥萜烯类：薄荷醇、樟脑、柠檬烯等。氨基酸以及一些水溶性蛋白质、磷脂及载药脂质体也可以增加许多药物的皮肤吸收。但这些常用的透皮吸收促进剂都分别存在各自的不足之处，例如长期使用会对皮肤有刺激性、全身吸收会对身体内器官有毒性，以及生产成本较高等。

发明内容

本发明的目的在于针对现有技术中常用的透皮吸收促进剂存在的不足，提供了一种三甲基壳聚糖的新用途，即将季胺化程度为 40%~60% 的三甲基壳聚糖用作透皮吸收促进剂，季胺化程度为 40%~60% 的三甲基壳聚糖用作透皮吸收促进剂具有无论是在中性、酸性，还是碱性环境中均可促进药物通过皮肤角质层细胞间的转运且生物安全性极高的优点。

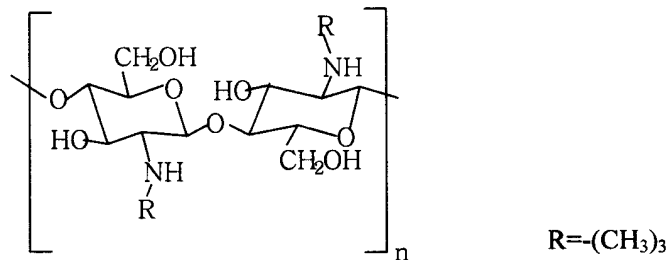
实现本发明目的的技术方案为：将分子结构通式为：



、季胺化程度为 40%~60%的三甲基壳聚糖用于透皮吸收系统中，作为透皮吸收促进剂。

且作为透皮吸收促进剂的三甲基壳聚糖的季胺化程度最好为 60%，季胺化程度为 60%三甲基壳聚糖（TMC60）作为透皮吸收促进剂使用时，其质量百分比含量为 1~20%。

三甲基壳聚糖（N-trimethyl chitosan, TMC）为壳聚糖（chitosan, CS）的一种人工合成衍生物，分子结构式如下：



本发明采用 ATR-FTIR 光谱及去卷积方法研究 TMC 对角质层角蛋白的作用，经大量研究表明，无论是在中性、酸性，还是碱性环境中，TMC 均可促进药物通过皮肤角质层细胞间的转运，从而提高药物的吸收及生物利用度，特别是中性及碱性环境中，促进作用优于 CS 及其盐类。TMC 的作用机理为质子化的 TMC 的 C-2 位上带正电的季铵基团可与皮肤角质层细胞的带负电荷的成分作用，从而打开细胞间紧密结合，大大促进药物的吸收，这种作用机理也说明了 TMC 促进吸收作用的大小与其季胺化程度有关，季胺化程度越高，TMC 正电荷越多，促进吸收作用越强。而且体内外毒理作用研究表明，TMC 作为吸收促进剂的生物安全性极高，它本身不能被吸收，且干扰角质层细胞膜，所以几乎无任何细胞毒性。因此 TMC 可以作为一种新型的透皮吸收促进剂，用于不含阴离子成分的各种 TTS 中。而且经过我们大量的对比实验，表明季胺化程度为 40%~60%的三甲基壳聚糖用于透皮吸收系统中，作为透皮吸收促进剂的使用效果较好，特别是质量百分比含量为 1~20%、季胺化程度为 60%的三甲基壳聚糖 TMC60 作为透皮吸收促进剂时其促进作用尤其显著。

具体实施方式

实施例以氮酮为阳性对照，鞣酐为模型药物，通过体内外透皮实验，验证了

季胺化程度为 40%、60%的 TMC，即 TMC40、TMC60 对皮肤的渗透促进作用。

实施例 1

模型药物睾酮凝胶的制备：分别取适量 TMC60 和睾酮在室温下溶解于 67%乙醇中，冷却至 4°C，再将泊洛沙姆 P407 缓慢加到溶液中，连续搅拌，4°C 放置，直至澄清溶液形成。凝胶中各成分含量分别为：睾酮：P407：TMC60(1：25：5)。通过体内外透皮实验，表明 TMC60 易溶于水，生物相容性好，能有效促进药物的透皮吸收，可作为新型透皮吸收剂用于 TTS 中。

实施例 2

按实施例 1 的步骤取适量 TMC40 制备模型药物睾酮凝胶，通过体内外透皮实验，表明 TMC40 易溶于水，生物相容性好，能促进药物的透皮吸收，可作为新型透皮吸收剂用于 TTS 中，但促进药物的透皮吸收的透皮速率比 TMC60 稍低。