



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101700241 A

(43) 申请公布日 2010.05.05

(21) 申请号 200910172502.1

(22) 申请日 2009.11.06

(71) 申请人 河南省生物工程技术研究中心
地址 450001 河南省郑州市郑州国家高新技术
产业开发区银屏路 38 号

(72) 发明人 王云龙 陈小科 霍雯 陈冬焕
韩洁

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

雷洛昔芬贴膏制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种雷洛昔芬贴膏制剂及其制备方法。本发明是将雷洛昔芬微乳制成透皮贴膏剂，该透皮贴剂分成四层，防粘层、粘胶层、背衬层和贮药层。药效成分是雷洛昔芬微乳，是由作为活性成分的雷洛昔芬、作为表面活性剂的聚山梨酸酯 80、作为助表面活性剂丙二醇和纯水或蒸馏水等组成。本发明的贴膏制剂中除上述的药效成分外，还加入一些非极性聚合物、增塑剂、增粘剂、透皮促进剂和抗氧化剂。本发明的积极意义在于，与现有剂型如片剂相比较，具有药效持久、安全低毒、使用方便简单卫生、用药剂量准确的突出优点。

1. 一种雷洛昔芬贴膏制剂,其特征在于:它是由雷洛昔芬微乳和可接受的辅料组成的,共分为防粘层、粘贴层、贮药层和背衬层四个部分,贮药层为雷洛昔芬微乳,防粘层、粘贴层和背衬层三部分是由可接受的辅料制备,贴膏剂常用辅料是由非极性聚合物和增塑剂组成,亦可含有增粘剂、透皮促进剂和抗氧化剂。

2. 根据权利要求1所述的经皮肤吸收的贴膏剂,其中药效成分微乳是由作为活性成分的雷洛昔芬、作为表面活性剂的聚山梨酸酯80、作为助表面活性剂丙二醇、作为助溶剂的油酸和卡波姆940及纯水或蒸馏水等组成。

3. 根据权利要求2所述的贴膏制剂,其特征是雷洛昔芬贴膏中各成分在制剂中的重量百分比可以是雷洛昔芬0.1% -10%,聚山梨酸酯801% -50%,丙二醇10% -60%,油酸0.1% -20%,纯水或蒸馏水20% -80%。

4. 根据权利要求3所述的贴膏制剂,其特征是雷洛昔芬贴膏中各成分在制剂中的重量百分比可以是雷洛昔芬0.5% -5%,聚山梨酸酯805% -30%,丙二醇20% -50%,油酸0.5% -10%,纯水或蒸馏水30% -60%。

5. 根据权利要求4所述的贴膏制剂,其特征是雷洛昔芬贴膏中各成分在制剂中的重量百分比可以是雷洛昔芬1% -2%,聚山梨酸酯80 10% -20%,丙二醇30% -40%,油酸1% -5%,纯水或蒸馏水40% -50%。

6. 根据权利要求1所述的贴膏制剂,作为非极性聚合物的可以是聚异丁烯、聚苯乙烯、聚异戊二烯、聚丁二烯、聚己烯-丁烯、聚乙烯-丙烯、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、天然橡胶、丁基橡胶中的一种或多种。

7. 根据权利要求1所述的贴膏制剂,增塑剂可以是液体石蜡、凡士林、长链脂肪酸酞酸酯等其中的一种或多种;增粘剂可以是树脂类、松香类、甘油松香酯、氢化酯其中的一种或多种;透皮促进剂可以是脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸脂、烷基亚砷类、氮酮类、吡咯烷酮类、表面活性剂、尿素类、宁烯、以及其他脂溶性的透皮促进剂中的一种或多种;抗氧化剂可以是2,6-二叔丁基对苯酚、叔丁基对甲氧酚和维生素E中的一种或多种。

雷洛昔芬贴膏制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体而言,涉及一种雷洛昔芬贴膏制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 近半个多世纪以来,提高绝经妇女的生活质量问题越来越受到关注,激素替代治疗(HRT)已广泛用于围绝经期及绝经后妇女。尽管已积累了多年的观察性资料证据,但在健康绝经妇女中使用HRT的利弊问题尚在探讨之中。人们一方面在深入研究更科学更合理的HRT方案,一方面在寻找适用于绝经妇女的更理想的药物。选择性雌激素受体调节剂(SERMS)是一类人工合成的药物,在一些组织中起雌激素样作用,在另一些组织中起抗雌激素样作用,有望用来防治绝经相关疾病。他莫昔芬是第一代SERM,在乳腺表现抗雌激素作用,已成功地用于乳腺癌的辅助治疗,但对子宫内膜有刺激作用。雷洛昔芬(raloxifene)是第二代SERM,对骨和心血管表现雌激素样作用,而在子宫和乳腺表现抗雌激素作用,具有更好的临床应用前景。

[0003] 骨质疏松症主要的原因是钙质从骨骼组织流失,使得骨骼疏松、变脆、变弱,因而容易发生骨折。妇女停经后,可能因为雌激素的合成量减少,而容易发生骨质疏松症。它常并发脊椎、腕部与髌部的骨折,且会随着年龄增加而病情加重。

[0004] 雷洛昔芬是非类固醇类苯噻吩(benzothiophene)化合物,6-OH部位是ER结合区,与E₂相比,相对亲和力为0.34,六氢吡啶侧链为抗雌激素区域,侧链的结构及方向决定雷洛昔芬的组织选择性。

[0005] 雷洛昔芬是一种同时具有雌激素激动和雌激素拮抗的活性药物,即所谓的选择性雌激素受体调节剂。其对骨骼具有雌激素的性质,但在乳腺和子宫内膜中则有拮抗剂的作用。有研究表明雷洛昔芬减少骨吸收,使腰椎和大转子骨密度增加2.4%,血清低密度脂蛋白胆固醇浓度下降,并且无刺激子宫内膜生长的副作用,无不规则阴道出血发生,乳腺癌的发生率也未见增高,反而有预防其发生的作用,其安全性良好。

[0006] 一般情况下,雷洛昔芬口服制剂能够被很好耐受,常见的副反应是潮热和下肢痉挛,最严重的副反应是静脉血栓栓塞,同时药物的毒性对肝功能有一定程度的损伤。雷洛昔芬微乳制剂具有良好的透皮效果和缓释、靶向作用,同时,微乳的结构隔离了外界与药物的接触,可以防止药物氧化和水解,提高稳定性,掩盖不良气味,保存时间延长,制备工艺简单,不需特殊设备。但是,外用制剂需要较长的给药时间,用药部位的暴露时间过短,则透皮效果可能达不到要求,以衣物遮蔽,则易擦去药物,污染衣物;与此同时,微乳制剂的给药剂量也难以控制。

[0007] 为了保持雷洛昔芬良好的治疗效果,克服不足,特引入微乳贴膏(Microemulsion)新技术,发展成为雷洛昔芬微乳贴膏制剂。

发明内容

[0008] 本发明的目的是提供一种雷洛昔芬贴膏制剂。

[0009] 本发明的另一目的是提供一种雷洛昔芬贴膏制剂的制备方法。

[0010] 本发明是将雷洛昔芬微乳制成透皮贴膏剂,该透皮贴剂分成四层,防粘层、粘胶层、背衬层和贮药层。药效成分是雷洛昔芬微乳,是由作为活性成分的雷洛昔芬、作为表面活性剂的聚山梨酸酯 80、作为助表面活性剂丙二醇和纯水或蒸馏水等组成,各成分在制剂中的重量百分比可以是雷洛昔芬 0.1% -10%,优选 0.5% -5%,更优选 1% -2%;聚山梨酸酯 80 1% -50%,优选 5% -30%,更优选 10% -20%;丙二醇 10% -60%,优选 2% -50%,更优选 30% -40%;油酸 0.1% -20%,优选 0.5% -10%,更优选 1% -5%;纯水或蒸馏水 20% -80%,优选 30% -60%,更优选 40% -50%。

[0011] 本发明的贴膏制剂中除上述的药效成分外,还加入一些非极性聚合物、增塑剂、增粘剂、透皮促进剂和抗氧化剂。非极性聚合物可以是聚异丁烯、聚苯乙烯、聚异戊二烯、聚丁二烯、聚己烯 - 丁烯、聚乙烯 - 丙烯、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、天然橡胶、丁基橡胶中的一种或多种;增塑剂可以是液体石蜡、凡士林、长链脂肪酸酞酸酯中的一种或多种;增粘剂可以是树脂类、松香类、甘油松香酯、氢化酯中的一种或多种;透皮促进剂可以是脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸脂、烷基亚砷类、氮酮类、吡咯烷酮类、表面活性剂、尿素类、宁烯以及其他脂溶性的透皮促进剂中的一种或多种;抗氧化剂可以是 2,6- 二叔丁基对苯酚、叔丁基对甲氧酚、维生素 E 中的一种或多种。

[0012] 本发明的雷洛昔芬贴膏剂可以通过下列步骤制备:

[0013] 将雷洛昔芬与丙二醇混合,加热溶解后,加入聚山梨酸酯 80、油酸,搅拌均匀,再加入纯水或蒸馏水,搅拌至透明液体,得到的雷洛昔芬微乳备用。将可接受的辅料成分加热至 140-160℃ 熔融,将温度降至 90-100℃ 后加入粘合力增强剂和备用的雷洛昔芬微乳,混匀,再将混合物趁热倒至剥离膜(离型纸)上,上面再盖一层剥离膜,两面加压使成膜。上述膜待冷却至室温后,将上面一层剥离膜剥掉,将无纺布盖在粘合剂层的上面加压而成。

[0014] 本发明的积极意义在于,与现有剂型如片剂相比较,具有如下突出的优点:

[0015] 1. 可维持相对稳定的局部血药浓度,发挥持久的药效,主要成分 24 小时累计透皮量超过 70%,能在较长时间内在局部保持相对恒定的血药浓度,不仅避免了全身给药所引起的血药浓度的峰谷现象,还可减少给药次数,有利于疾病的治疗。

[0016] 2. 药物有效成分经皮肤进入体内,直接作用于病变部位,可有效避免口服给药的“首过效应”和胃肠道反应,减少了药物的毒副作用,提高了用药的安全性。

[0017] 3. 使用方便、简单,没有其他剂型可能产生的困难和痛苦,改善了病人的适应性。

[0018] 4. 采用贴膏剂的形式,不仅用药剂量准确,不污染衣物,还能在局部出现不适时,随时移去贴膏,降低药物毒副作用的发生率。

[0019] 5. 贴膏剂的生产工艺简单,易于掌握,既可在工厂用涂抹机大批生产,也可在医院制剂室小量生产,便于实现生产自动化和无菌操作。同时制备过程无粉尘,成膏材料较其他制剂用量少,有利于节约,有利于环境保护和劳动保护。

[0020] 6. 贴膏剂体积小、重量轻,包装、贮运、携带都较方便。

[0021] 7. 采用不同的成膏材料时,可以制成不同释药速度的贴膏剂和多层含药的贴膏剂,有利于解决药物间可能出现的配伍禁忌。

附图说明

[0022] 无。

具体实施方式

[0023] 以下实施例可进一步说明本发明。但是,应当理解本发明不以任何方式限于这些实例。

[0024] 实施例 1.

[0025] 雷洛昔芬 1-100g

[0026] 丙二醇 100-600g

[0027] 聚山梨酸酯 10-500g

[0028] 油酸 1-200g

[0029] 纯水或蒸馏水加至 1000g

[0030] 使用这一处方,制得雷洛昔芬微乳备用。将可接受的辅料成分加热至 140-160℃ 熔融,将温度降至 90-100℃ 后加入粘合力增强剂和备用的雷洛昔芬微乳,混匀,再将混合物趁热倒至剥离膜(离型纸)上,上面再盖一层剥离膜,两面加压使成膜。上述膜待冷却至室温后,将上面一层剥离膜剥掉,将无纺布盖在粘合剂层的上面加压而成。

[0031] 实施例 2.

[0032] 雷洛昔芬 1-100g

[0033] 丙二醇 100-600g

[0034] 聚山梨酸酯 10-500g

[0035] 油酸 1-200g

[0036] 卡波姆 940 10-100g

[0037] 纯水或蒸馏水加至 1000g

[0038] 使用这一处方,制得雷洛昔芬微乳备用。将可接受的辅料成分加热至 140-160℃ 熔融,将温度降至 90-100℃ 后加入粘合力增强剂和备用的雷洛昔芬微乳,混匀,再将混合物趁热倒至剥离膜(离型纸)上,上面再盖一层剥离膜,两面加压使成膜。上述膜待冷却至室温后,将上面一层剥离膜剥掉,将无纺布盖在粘合剂层的上面加压而成。

[0039] 实施例 3.

[0040] 雷洛昔芬 1-100g

[0041] 丙二醇 100-600g

[0042] 聚山梨酸酯 10-500g

[0043] 油酸 1-200g

[0044] 聚乙烯醇 10-100g

[0045] 纯水或蒸馏水加至 1000g

[0046] 使用这一处方,制得雷洛昔芬微乳备用。将可接受的辅料成分加热至 140-160℃ 熔融,将温度降至 90-100℃ 后加入粘合力增强剂和备用的雷洛昔芬微乳,混匀,再将混合物趁热倒至剥离膜(离型纸)上,上面再盖一层剥离膜,两面加压使成膜。上述膜待冷却至室温后,将上面一层剥离膜剥掉,将无纺布盖在粘合剂层的上面加压而成。

[0047] 本发明的有益效果可通过以下实验说明:

[0048] 实验 1 热力学稳定实验

[0049] 本发明雷洛昔芬贴膏剂的药效成分是微乳,经 3000r/min 离心 30 分钟,不分层,不沉淀,仍为透明状,表明制备的雷洛昔芬微乳是一热力学稳定的分散体系。

[0050] 实验 2 药效成分的粒径和包封率

[0051] 本发明雷洛昔芬贴膏剂,药效成分的粒径在 20-100nm 之间,药物的包封率在 90% 以上。

[0052] 实验 3 贴膏剂的体外透皮实验

[0053] 考察雷洛昔芬不同外用剂型的透皮吸收率。分别制备雷洛昔芬的贴膏剂、微乳剂、凝胶剂和微乳凝胶剂。四种剂型的雷洛昔芬含量均为 1.52%。采用 Franz 透皮扩散仪,大白鼠腹部皮肤,37℃生理盐水为接受液,分别于测定不同时间的透皮累计渗透量,如下表。

[0054] 表雷洛昔芬贴膏剂型的透皮吸收率 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$) ($n = 4$)

[0055]

组别	贴膏剂	微乳剂	微乳凝胶剂	
2h	3.1±0.3	2.0±0.2	1.2±0.4	2.2±0.5
6h	25.5±4.7	16.4±3.2	10.3±1.3	18.9±4.5
10h	30.4±5.1	20.9±4.1	13.9±1.4	25.8±4.2
14h	44.8±5.7	29.4±4.4	19.3±1.7	39.4±5.1
18h	60.2±4.9	42.4±4.7	26.0±2.1	48.2±4.6
24h	71.4±6.9	51.4±5.1	30.4±2.6	59.3±6.5
Q	2.0604t+2.8160	1.2021t+ 1.2802	0.0089t+2.1834	1.4030t+2.5026
r	0.9954	0.9902	0.9863	0.9891

[0056] 经 t 检验证明,微乳和微乳凝胶剂的经皮渗透作用,两者之间无显著差异 ($P > 0.05$);微乳和微乳凝胶剂的经皮渗透作用显著高于凝胶剂 ($P < 0.05$);贴膏剂的经皮渗透作用显著高于微乳凝胶剂、微乳和凝胶剂 ($P < 0.05$)。

[0057] 实验 4 贴膏剂的稳定性实验

[0058] 进行环境因素影响实验:将包装的雷洛昔芬贴膏剂分别放在高温 60℃、高湿 92.5%、光照 4500lx、低温 4℃条件下存放 10 天,考察其性质、鉴别、pH 值、有关物质、含量、微生物限度、皮肤刺激性,结果在实验前后各项指标均无明显变化,表明雷洛昔芬贴膏制剂对影响因素的稳定性良好。

[0059] 进行联合加速实验:将包装的雷洛昔芬贴膏制剂放在温度 40℃与湿度 75%的环境中 6 个月。考察其性质、鉴别、pH 值、有关物质、含量、微生物限度、皮肤刺激性,结果在实验前后各项指标均无明显变化,表明雷洛昔芬贴膏制剂的稳定性良好。

[0060] 实验 5 贴膏制剂的皮肤刺激性实验

[0061] 观察动物的完整皮肤及破损皮肤多次接触雷洛昔芬贴膏后所产生的局部刺激反应。试验采用同体左右侧自身对比法。将 9 只家兔随机分为 3 组,每组 3 只,分别为完整皮

肤小剂量、大剂量及赋形剂组。于动物左侧脱毛区分别贴雷洛昔芬贴膏剂 (8mg/g 和 32mg/g) 和贴膏各 1g; 右侧脱毛区贴赋形剂 1g。每种受试物贴膏面积为 50cm² 的试验区, 连续 7 天。末次给药 24h 后, 用温水洗净受试物, 肉眼观察和病理组织学检查, 记录贴膏部位有无红斑和水肿情况, 并观察贴膏部位是否有色素沉着、出血点、皮肤粗糙或皮肤菲薄等情况, 对皮肤刺激性强度进行评价。

[0062] 雷洛昔芬贴膏对家兔完整皮肤和破损皮肤多次刺激试验结果, 在给药期间或停药后一周观察, 均表现为无刺激性, 在贴膏部位无任何其他变化, 平均反应值小于 0.4, 呈无刺激性。

[0063] 实验 6 贴膏制剂的皮肤过敏试验

[0064] 通过动物皮肤重复接触雷洛昔芬贴膏后, 观察机体免疫系统反应在皮肤上的表现。将豚鼠随机分为五组, 每组 10 只, 雌雄各半。第一组为空白对照组; 第二组为赋形剂组; 第三组为雷洛昔芬贴膏剂组; 第四组为雷洛昔芬贴膏剂中的贴膏, 第五组为阳性致敏物 2,4-二硝基氯代苯酚。分别在豚鼠左侧脱毛区贴各受试物 1g, 并于第 7 天和 14 天重复敷贴, 于末次给药致敏后 14 天, 将各受试物分别敷贴在豚鼠的右侧脱毛区, 6h 后去除受试物, 立即观察, 并于 24、48、72h 分别观察过敏反应。

[0065] 试验结果表明, 阳性药物 2,4-二硝基氯代苯酚使动物出现过敏反应, 受试区有明显红斑和轻度水肿, 在 6h、24h 致敏率均达 100%, 为极度致敏性。空白对照组、赋形剂组、雷洛昔芬贴膏剂组和雷洛昔芬贴膏组在激发部位无红斑, 无水肿, 无全身症状, 致敏率为 0%。