

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/422

A61K 9/70

A61P 25/28 A61P 25/30

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94194402.6

[45] 授权公告日 2002 年 3 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1081459C

[22] 申请日 1994.11.8 [24] 颁证日 2002.3.27

[21] 申请号 94194402.6

[30] 优先权

[32] 1993.12.8 [33] US [31] 08/164,054

[86] 国际申请 PCT/US94/12854 1994.11.8

[87] 国际公布 WO95/15754 英 1995.6.15

[85] 进入国家阶段日期 1996.6.6

[73] 专利权人 美国 3M 公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 蒂莫西·A·彼得森

[56] 参考文献

WO9221339

1992.12.10

审查员 安佩东

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 吴惠中

权利要求书 6 页 说明书 37 页 附图页数 1 页

[54] 发明名称 透皮给药装置

[57] 摘要

一种包括衬底的透皮给药装置,所述装置具有至少一层丙烯酸酯共聚物粘合剂层和治疗有效量的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噻唑。视需要,该装置还可任选包括(i)第二个丙烯酸酯共聚物粘合剂层和可任意加入的治疗有效量的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噻唑,以及(ii)介于第一和第二粘合剂层之间的膜。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 一种透皮给药装置,它包括:

(A)衬底;

(B)粘合剂层,该粘合剂层粘附在衬底的一个表面上并包含下述物质的均匀混合物:

(1)共聚物,它包括

(a)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为80—98%(重量)的烷基含4—10个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯;和

(b)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为2—20%(重量)的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含1—3个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和N-乙烯基-2-吡咯烷酮的单体;和

(2)治疗有效量的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。

2. 如权利要求1所述的透皮给药装置,其特征在于,以粘合剂层的总重量为基准,存在约5—35%(重量)的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。

3. 如权利要求1所述的透皮给药装置,其特征在于,以粘合剂层的总重量为基准,存在约10—30%(重量)的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。

4. 如权利要求1所述的透皮给药装置,其特征在于,共聚物包含丙烯酸异辛酯。

5. 如权利要求1所述的透皮给药装置,其特征在于,共聚物包含丙烯酸。

6. 如权利要求1所述的透皮给药装置,其特征在于,粘合剂层还包含皮肤渗透促进剂。

7. 一种透皮给药装置,它包括:

(A)衬底;

(B)粘合剂层,该粘合剂层粘附在衬底的一个表面上并包含下述物质的均匀混合物:

(1)共聚物,它包括

(a)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 60—80%(重量)的烷基含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯;

(b)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 4—9%(重量)的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙基-2-吡咯烷酮的单体;和

(c)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 15—35%(重量)的乙酸乙烯酯;

(2)治疗有效量的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。

8. 如权利要求 7 所述的透皮给药装置,其特征在于,以粘合剂层的总重量为基准,存在约 5—35%(重量)的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。

9. 如权利要求 7 所述的透皮给药装置,其特征在于,以粘合剂层的总重量为基准,存在约 10—30%(重量)的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。

10. 如权利要求 7 所述的透皮给药装置,其特征在于,以粘合剂层所有单体的总重量为基准,共聚物包含约 70—80%(重量)的丙烯酸酯或异丁烯酸酯。

11. 如权利要求 7 所述的透皮给药装置,其特征在于,共聚物包含丙烯酸异辛酯。

12. 如权利要求 7 所述的透皮给药装置,其特征在于,共聚物包含丙烯酰胺。

13. 如权利要求 7 所述的透皮给药装置,其特征在于,粘合剂层还包含皮肤渗透促进剂。

14. 一种透皮给药装置,它包括:

(A)衬底;

(B)第一粘合剂层,该粘合剂层粘附在衬底的一个表面上并包含选自下述物质的粘合剂:

(1)共聚物,它包括

(a)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 80—98%(重量)的烷基含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯;

(b)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 2—20%(重量)的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙烯基-2-吡咯烷酮的单体;和

(2)共聚物,它包括

(a)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 60—80%(重量)的烷基含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯;

(b)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 4—9%(重量)的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙烯基-2-吡咯烷酮的单体;和

(c)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 15—35%(重量)的乙酸乙烯酯;

(C)第二粘合剂层,该粘合剂层包含选自下述物质的粘合剂:

(1)共聚物,它包括

(a)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 80—98%(重量)的烷基含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯;

(b)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 2—20%(重量)的

选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙基-2-吡咯烷酮的单体；和

(2) 共聚物，它包括

(a) 以共聚物中所有单体的重量为基准，约为 60—80% (重量) 的烷基含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯；

(b) 以共聚物中所有单体的重量为基准，约为 4—9% (重量) 的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙基-2-吡咯烷酮的单体；和

(c) 以共聚物中所有单体的重量为基准，约为 15-35% (重量) 的乙酸乙酯；和

(D) 位于第一和第二粘合剂层之间的膜，该膜可透过 (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基) 异噁唑，

其特征在于，第一和第二粘合剂层中的至少一层还包含混合在其中的治疗有效量的 (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基) 异噁唑。

15. 如权利要求 14 所述的透皮给药装置，其特征在于，在第一和第二粘合剂层中均存在以各粘合剂层的总重量为基准，约为 5—35% (重量) 的 (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基) 异噁唑。

16. 如权利要求 14 所述的透皮给药装置，其特征在于，在第一和第二粘合剂层中均存在以各粘合剂层的总重量为基准，约为 10—30% (重量) 的 (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基) 异噁唑。

17. 如权利要求 14 所述的透皮给药装置，其特征在于，第一和第二粘合剂层均包含共聚物，该共聚物包含

(a) 以共聚物中所有单体的重量为基准，约为 80—98% (重量) 的烷基含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯；

(b) 以共聚物中所有单体的重量为基准，约为 2—20% (重量) 的

选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙基-2-吡咯烷酮的单体；

18. 如权利要求 17 所述的透皮给药装置,其特征在於,第一和第二粘合剂层中的共聚物包含丙烯酸异辛酯。

19 如权利要求 17 所述的透皮给药装置,其特征在於,第一和第二粘合剂层中的共聚物包含丙烯酸。

20. 如权利要求 14 所述的透皮给药装置,其特征在於,第一和第二粘合剂层还包含皮肤渗透促进剂。

21. 如权利要求 14 所述的透皮给药装置,其特征在於,所述的膜包含选自低密度聚乙烯、线型低密度聚乙烯、高密度聚乙烯、聚氨酯、尼龙和乙烯/乙酸乙烯酯共聚物的物质。

22. 如权利要求 14 所述的透皮给药装置,其特征在於,所述的膜是连续膜。

23. 如权利要求 14 所述的透皮给药装置,其特征在於,所述的膜是微孔膜。

24. 如权利要求 14 所述的透皮给药装置,其特征在於,所述的膜是控速膜。

25. 如权利要求 14 所述的透皮给药装置,其特征在於,第一和第二粘合剂层均包含共聚物,该共聚物包括

(a)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 60—80%(重量)的烷基含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯；

(b)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 4—9%(重量)的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙基-2-吡咯烷酮的单体；和

(c)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 15—35%(重量)

的乙酸乙烯酯；

26. 如权利要求 24 所述的透皮给药装置，其特征在于，第一和第二粘合剂层中的共聚物包含丙烯酸异辛酯。

27. 如权利要求 25 所述的透皮给药装置，其特征在于，第一和第二粘合剂层中的共聚物包含丙烯酰胺。

28. 如权利要求 26 所述的透皮给药装置，其特征在于，第一和第二粘合剂层中的共聚物均包含约 75%（重量）的丙烯酸异辛酯、约 5%（重量）的丙烯酰胺和约 20%（重量）的乙酸乙烯酯。

29. 如权利要求 27 所述的透皮给药装置，其特征在于，第一和第二粘合剂层均包含以各粘合剂层的总重量为基准，约为 25%（重量）的（S）-3-甲基-5-（1-甲基-2-吡咯烷基）异噁唑。

说明书

透皮给药装置

发明领域

本发明涉及透皮给药装置。另一方面。本发明涉及含(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑的药用配方。

背景技术

透皮给药装置是为了将治疗有效量的药物透过患者皮肤给药而设计的。本领域已知的装置包括具有可控制药物释放至皮肤的速度膜的贮库型装置以及包括在基质如压敏粘合剂中有药物分散体的装置。然而,皮肤对外来物质进入体内产生巨大的屏障作用。因此,掺入可增加药物通过皮肤的速度某些物质常常是理想的或必需的。然而,装置的类型、合适的透皮流速以及合适的配方成分取决于所要传递的特定药物。

(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑公开在国际公布号WO 92/21339中,并被描述为一种对神经元烟碱型乙酰胆碱受体具有选择性的强激动剂。据说对以胆碱能功能低下为特征的认识障碍、神经和精神疾病如痴呆症、注意功能亢进以及与识别缺陷有关的焦虑症和物质滥用的戒除的治疗具有潜在的用途。

发明的概括

本发明提供一种透皮给药装置,它包括:

(A)衬底;

(B)粘合剂层,该粘合剂层粘附在衬底的一个表面上并包含下

述物质的均匀混合物：

(1)共聚物，它包括

(a)以共聚物中所有单体的重量为基准，约为 80—98% (重量) 的烷基含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯；和

(b)以共聚物中所有单体的重量为基准，约为 2—20% (重量) 的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙烯基-2-吡咯烷酮的单体；和

(2)治疗有效量的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。

本发明还提供一种透皮给药装置，它包括：

(A)衬底；

(B)粘合剂层，该粘合剂层粘附在衬底的一个表面上并包含下述物质的均匀混合物：

(1)共聚物，它包括

(a)以共聚物中所有单体的重量为基准，约为 60—80% (重量) 的烷基含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯；

(b)以共聚物中所有单体的重量为基准，约为 4—9% (重量) 的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙烯基-2-吡咯烷酮的单体；和

(c)以共聚物中所有单体的重量为基准，约为 15—35% (重量) 的乙酸乙烯酯；

(2)治疗有效量的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。

本发明还提供一种透皮给药装置，它包括：

(A)衬底；

(B)第一粘合剂层，该粘合剂层粘附在衬底的一个表面上并包含选自下述物质的粘合剂：

(1)共聚物,它包括

(a)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 80—98%(重量)的烷基含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯;

(b)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 2—20%(重量)的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙烯基-2-吡咯烷酮的单体;和

(2)共聚物,它包括

(a)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 60—80%(重量)的烷基含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯;

(b)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 4—9%(重量)的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙烯基-2-吡咯烷酮的单体;和

(c)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 15—35%(重量)的乙酸乙烯酯;

(C)第二粘合剂层,该粘合剂层包含选自下述物质的粘合剂:

(1)共聚物,它包括

(a)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 80—98%(重量)的烷基含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯;

(b)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 2—20%(重量)的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙烯基-2-吡咯烷酮的单体;和

(2)共聚物,它包括

(a)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为 60—80%(重量)的烷基含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯;

(b)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为4—9%(重量)的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含1—3个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和N-乙烯基-2-吡咯烷酮的单体;和

(c)以共聚物中所有单体的重量为基准,约为15—35%(重量)的乙酸乙烯酯;和

(D)位于第一和第二粘合剂层之间的膜,该膜可透过(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑,

其特征在于,第一和第二粘合剂层中的至少一层还包含混合其中的治疗有效量的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。

附图的简要说明

图1是含第一和第二粘合剂层以及介于两层之间的膜的本发明一实施例的剖面图。

图2是用于确定皮肤渗透率的扩散池的透视图。

发明的详细描述

本发明提供一种含(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑(本文中有时称为“该药”)的透皮给药装置。

(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑是已知的,并公开在Garvey等的国际公布号WO 92/21339的实施例1和2中。在本发明的透皮给药装置中,存在治疗有效量的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。具体的治疗有效量视治疗的疾病、其上放置装置的皮肤的表面积和透皮给药装置中的其它成分而异。因此,列举特定的优选含量是不实际的,但本领域的技术人员在充分考虑这些因素的基础上可容易地加以确定。但(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑一般存在于本发明的装置的至少一个粘合剂层中,以含该药

的粘合剂层的总重量为基准,该药含量约为 5—35%(重量),优选的为约 10—30%(重量)。在含有第一和第二粘合剂层两层的本发明的这些实施方式中,这些粘合剂层中的任一层或两层可以含有该药。

该药可大量溶解于粘合剂层(下面详细描述)的共聚物成分中。因此,在本发明的一个优选实施方式中,该药实际上完全溶解于共聚物中。

本发明的装置中的粘合剂层一般约为 25—600 μm 厚。在本发明的实施中使用的粘合剂应对(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑基本呈化学惰性。可用于本发明的一个实施方式的合适的丙烯酸类共聚物压敏粘合剂包含以共聚物中所有单体的总重量为基准,约为 80—98%(重量)的、较佳的为 85—91%(重量)的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯,烷基含 4—10 个,较佳的为 6—10 个,更佳的为 6—8 个,最佳的为 8 个碳原子。合适的丙烯酸烷基酯的例子是丙烯酸正丁酯、正戊酯、正己酯、异庚酯、正壬酯、正癸酯、异己酯、2-乙基辛酯、异辛酯和 2-乙基己酯。最佳的丙烯酸烷基酯为丙烯酸异辛酯。这些粘合剂还含有以共聚物中所有单体的总重量为基准,约为 2—20%(重量)的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基基、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙基-2-吡咯烷酮的单体。优选的单体是丙烯酸、丙烯酰胺和 N-乙基-2-吡咯烷酮。

在本发明的另一实施方式中,丙烯酸类共聚物压敏粘合剂含有以共聚物中所有单体的总重量为基准,约为 60—80%(重量)的、较佳的为 70—80%(重量)的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基酯,烷基含 4—10 个,较佳的为 6—10 个,更佳的为 6—8 个,最佳的为 8 个碳原子。合适的丙烯酸烷基酯的例子是丙烯酸正丁酯、正戊酸、正己酯、异庚酯、正壬酯、正癸酯、异己酯、2-乙基辛酯、异辛酯和 2-乙基己酯。最优选的丙烯酸烷基酯是丙烯酸异辛酯。这些粘合剂还含有以共聚物

中所有单体的总重量为基准,约为 4—9%(重量)的选自丙烯酸、异丁烯酸、烷基含 1—3 个碳原子的丙烯酸烷基酯或异丁烯酸烷基基、丙烯酰胺、异丁烯酰胺、低级烷基取代的丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺和 N-乙基-2-吡咯烷酮的单体。优选的单体是丙烯酰胺。这些粘合剂还含有以共聚物中所有单体的总重量为基准,约为 15—35%(重量)的、较佳的为 15—25%(重量)的乙酸乙烯酯。

由于压敏粘合剂(例如上面所述的那些)具有固有的粘性并具有适当的热和光稳定性,因此,不需要添加增粘剂或稳定剂。但若需要,也可添加。若需要,压敏粘合剂还可含有增强剂,例如胶体二氧化硅。

业已发现,当用下述皮肤渗透模型进行检测时,与不含皮肤渗透促进剂的类似装置相比,添加某些皮肤渗透促进剂可促进(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑在体外的渗透。因此,本发明的透皮给药装置还可任意含有皮肤渗透促进剂。皮肤渗透促进剂的例子公开在例如 Santus 等的 J. Controlled Release, 1993, 25, 1 中,它们包括脂肪酸、低级(即 C₁—C₄)醇的脂肪酸酯、脂肪酸单甘油酯和脂肪醇。被认为合适的皮肤渗透促进剂包括月桂醇、油醇和油酸乙酯。

本发明的透皮给药装置还具有衬底。衬底是挠性的,这样,装置可随皮肤而形变。合适的衬底材料包括用于压敏胶带的惯用的挠性衬底材料,例如聚乙烯、特别是低密度聚乙烯、线型低密度聚乙烯、高密度聚乙烯、聚酯聚对苯二甲酸乙二醇酯、无规则取向的尼龙纤维、聚丙烯、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚氨酯、人造丝等。层合的衬底,如聚乙烯-铝-聚乙烯复合层也是合适的。衬底应对粘合剂层的成分基本呈惰性。

本发明的一些实施例还具有膜。对(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑具有良好的渗透性的生理上可接受的膜适宜在本发明的装置中使用。适宜用作这些膜的制造材料的例子包括聚乙烯、低

密度聚乙烯、线型低密度聚乙烯、高密度聚乙烯、聚氨酯、尼龙和乙烯/乙酸乙烯酯共聚物。优选由线型低密度聚乙烯和乙烯/乙酸乙烯酯共聚物制成的膜。膜的合适的物理形态的例子包括连续膜(例如聚乙烯膜)、大孔膜(例如聚乙烯成型的网)或微孔膜(例如聚乙烯膜,如3M公司的COTRAN™9710膜)。膜被用于改善本发明的装置的结构的整体性。膜还可被用于控制速率,即,与不具有膜的类似装置相比,透皮给药装置中膜的存在可改变装置的皮肤渗透特点,这些特点可用下述试验方法测定。膜厚一般约为1—4密耳(25—100 μm)。

对透皮给药装置而言,理想的是,其冷变形足够地小,这样,它在贮存时会是稳定的。另外,还要求它能很好地粘附在皮肤上。为获得最佳的粘附性和耐冷变形性,至少与皮肤接触的粘合剂层(若装置具有两个粘合剂层,则为与两个粘合剂层接触)宜具有 $2-4 \times 10^{-5}$ 厘米²/达因的柔顺(随变)值(按下面将详描述的试验方法测得)。柔顺值超出上述范围也是可以的,但那些柔顺值小较多的粘合剂层与皮肤的粘附性一般会小于最佳值。而那些柔顺值大较多的粘合剂层一般冷变形性比最佳值小,当从皮肤上剥离时,会留下残余的粘合剂。柔顺性受到链长、交联度(若有的话)和粘合剂共聚物中的组成单体的影响。而且,该药和其它赋形剂(例如皮肤渗透促进剂)具有软化粘合剂共聚物的作用,因此,这些成分在粘合剂层中存在的量也会影响柔顺性。在充分考虑了影响柔顺性的这些因素的基础上,本领域的技术人员容易选出和制备具有最佳柔顺性的粘合剂层。

用于本发明的装置的上述粘合剂共聚物可通过本领域技术人员公知的并在例如Ulrich的美国专利RE No. 24,906中描述的方法加以制备。可使用游离基引发剂如有机过氧化物(例如,过氧化苯甲酰)或有机偶氮化合物(例如2,2'-偶氮双(2,4-二甲基戊腈))进行聚合反应。

具有衬底和单层粘合剂的本发明的透皮给药装置宜通过将粘合

剂和(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑与有机溶剂(例如乙酸乙酯和甲醇)组合以得出涂料配方。涂料配方的总固体量以涂料配方的总重量为基准,宜在约15—40%(重量)的范围内,在约20—35%(重量)范围内尤佳。高速振荡粘合剂、(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑和溶剂的混合物至得到均匀的组合物,然后静置至气泡消散。将制成的涂料组合物刮涂在合适的防粘衬里上面以产生具有预定的均匀厚度的涂料组合物。合适的防粘衬里包括惯用的防粘衬里,这些衬里具有已知的片材如聚酯织物、聚乙烯织物、聚苯乙烯织物或用聚乙烯涂过的纸,并用以合适的氟聚合物或硅氧烷为基的涂料涂布过。然后干燥涂布过的防粘衬里并用惯用方法将其层压在衬底材料上。

具有2个粘合剂层和1个中间膜的本发明的一个代表性透皮给药装置如图1所示。装置10具有衬底12、第一粘合剂层14、第二粘合剂层16和膜18。装置10先分两部分制造,然后层合在一起,形成最终的装置。装置的上层(远离皮肤的)部分按上述制备具有单层粘合剂的装置的方法,通过在防粘衬里上涂布含粘合剂、(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑和溶剂的组合物,干燥涂布过的防粘衬里,然后层压在衬底12上来制备。下层部分通过在防粘衬里上涂布含粘合剂、可视需要而加入的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑和溶剂的组合物,干燥涂布过的防粘衬里,然后层压在膜16上而制成。从上层部分剥下防粘衬里,并将上层部分层压在下层部分的膜表面上以形成最终的装置。用于制备上层部分的涂料组合物可与用于制备下层部分的不同,例如,它可含有不同的粘合剂和不同的浓度的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。第一粘合剂层的厚度可与第二粘合剂的不同。

本发明的透皮给药装置可制成下述制品形式:胶带、贴膏、胶片、敷料或本领域技术人员知道的其它任何形式。装置一般是贴膏状,具

有适合将预定量的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑透皮给药的尺寸。装置的表面积一般约为 1—40cm²。

下面通过实施例来说明本发明。

粘合剂共聚物的制备

下面的实施例中所用的粘合剂共聚物一般按下述方法制成。报道的特性粘度值系通过惯用方式,用 Cannon-Fenske #50 粘度计于控制在 25℃的水浴中测定 10ml 聚合物溶液(在乙酸乙酯中的每分升 0.15 克的聚合物)的流动时间而测得。

丙烯酸异辛酯/丙烯酸(94 : 6)共聚物的制备

将丙烯酸异辛酯 173.9 克、丙烯酸 11.1 克、偶氮二异丁腈 0.37 克、乙酸乙酯 313.425 克和异丙醇 1.575 克置于 1 夸脱(946ml)的瓶中。用氮气(1L/min)吹洗混合液 2 分钟进行脱氧。将瓶密封并在 55℃的旋转水浴中放置 24 小时以使聚合基本完全。在乙酸乙酯中的特性粘度为 0.97 分升/克。

丙烯酸异辛酯/丙烯酸(90 : 10)共聚物的制备

将丙烯酸异辛酯 21.6 克、丙烯酸 2.4 克、2,2'-偶氮双(2,4-二甲基戊腈)0.05 克(VAZO™52, 杜邦公司产品)、乙酸乙酯 34.2 克和异丙醇 1.8 克置于 4 盎司(120ml)的瓶中。用氮气(1L/min)吹洗混合液 2 分钟进行脱氧。将瓶密封并在 45℃的旋转水浴中放置 24 小时。打开瓶子,加入 0.05 克 2,2'-偶氮双(2,4-二甲基戊腈)。按上述方法将溶液脱氧、密封并再置入 45℃的水浴中 45 分钟。在乙酸乙酯中的特性粘度为 0.651 分升/克。

丙烯酸异辛酯/丙烯酸(85 : 15)共聚物的制备

按制备 90 : 10 共聚物的方法制备本共聚物,但开始时,加入的丙烯酸异辛酯为 20.4 克,丙烯酸为 3.6 克。在乙酸乙酯中的特性粘度为 0.606 分升/克。

丙烯酸异辛酯/丙烯酸(80 : 20)共聚物的制备

按制备 90 : 10 共聚物的方法制备本共聚物,但开始时,加入的丙烯酸异辛酯为 19.2 克,丙烯酸为 4.8 克。在乙酸乙酯中的特性粘度为 0.603 分升/克。

丙烯酸异辛酯/N-乙烯基-2-吡咯烷酮(91 : 9)共聚物的制备

将丙烯酸异辛酯 54.9 公斤、N-乙烯基-2-吡咯烷酮 5.4 公斤和乙酸乙酯 93.6 公斤加入 75 加仑(285 升)的不锈钢反应器中。将混合液脱氧并加热至 55℃。在 55℃加热 5 分钟后,往反应器中加入预先混合在 1 公斤乙酸乙酯中的偶氮二异丁腈 30 克。反应开始后 4 小时和 8 小时,再分别加入预先混合在 1 公斤乙酸乙酯中的偶氮二异丁腈 30 克。整个反应过程中,将温度保持在 55℃。使反应继续直至完全。往反应器中加入抗氧化剂 61 克(IRGANOX™1010,汽巴嘉基公司产品)和庚烷 66.3 公斤,并将内容物混合均匀。测得的最终共聚物在乙酸乙酯中的特性粘度为 1.67 分升/克。

丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯(75 : 5 : 20)共聚物的制备

混合丙烯酸异辛酯 621.0 克、丙烯酰胺 41.4 克、乙酸乙烯酯 165.6 克、2,2'-偶氮双(2,4-二甲基戊腈)1.656 克(VAZO™52,杜邦公司产品)、乙酸乙酯 884.5 克和甲醇 87.48 克,制得母料。将所得溶液的一部分(400 克)置于 1 夸脱(0.95 升)的琥珀色玻璃瓶中。用氮气(1L/min)吹洗瓶中 2 分钟。将瓶子密封并在 45℃的旋转水浴中放置 24 小时使聚合基本完全。用乙酸乙酯 : 甲醇(250 克,90 : 10(V/

V)) 稀释共聚物至 26.05% 固体并具有 1.27 分升/克的特性粘度, 测定时的溶剂为乙酸乙酯, 浓度为 0.15 克/分升。

丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯(74:6:20)共聚物的制备

将丙烯酸异辛酯 148 克、丙烯酰胺 12 克、乙酸乙烯酯 40 克、2,2'-偶氮双(2,4-二甲基戊腈)0.30 克、乙酸乙酯 310 克和甲醇 30.7 克加入玻璃瓶中。用氮气(1L/min)吹洗瓶子 3 分钟。将瓶子密封并在 45°C 的旋转水浴中放置 29.5 小时使聚合基本完全。在乙酸乙酯中的特性粘度为 1.20 分升/克。

“干粘合剂”的制备

在防粘衬里上刮涂 20—25 密耳(500—635 μ m)厚的含粘合剂共聚物 25—30% 的固体的溶液。将粘合剂涂布过的防粘衬里在烘箱烘干(65°C \times 3 分钟, 135°C \times 3 分钟, 然后 177°C \times 3 分钟), 除去溶剂。然后将干燥的粘合剂共聚物从防粘衬里剥离, 并在玻璃容器中保存。

膜

下面的实施例中使用的一些膜市场上有售, 例如 COTRANTM 9720 聚乙烯膜和 COTRANTM 9702 可控卡膜(Caliper membrane)均可购自 3M 公司。其它一些系使用惯用的方法, 例如在骤冷的辊上热挤出, 由市场上有售的树脂制成。合适的树脂的例子包括 Quantum 化学公司的 ULTRATHENETM 乙烯/乙酸乙烯酯(EVA)共聚物、杜邦公司的 ELVAXTM EVA 共聚物和 Dow 化学公司的 DOWLEX 线型低密度聚乙烯树脂。在下面的实施例中, 符号“X% EVA”表示由含掺入的 X% 乙酸乙烯酯的乙烯/乙酸乙烯酯共聚物制成的膜。

柔顺性试验法

用 Kellen 在美国专利 No. 4,737,559 中描述的蠕变柔顺性测试法的改良法得到下面的实施例中给出的柔顺值。从待测试材料的试样上剥去防粘衬里。将暴露的粘合剂表面纵向地折叠在其自身上面,形成“三明治”形即衬底/粘合剂/衬底结构。使“形成三明治式”的试样通过层压机,然后用矩形冲模切割相等面积的两试样。将一个试样置于剪切蠕变流变仪的静止板的正中,并让试样的长轴置于板的短轴的正中。将剪切蠕变流变仪的小的非静止板置于静止板上第一个试样的中心之上,使卡子与流变仪的正面滑配合并朝向流变仪的正面。将第二试样置于小的非静止板的上表面的中心并使其与第一个试样的轴向一致。将大的非静止板置于第二个试样的上面并将整个组件适当卡住。将小的非静止板的端面与带卡子的端面相对,并连接至图表记录器。将一根线连接至小的非静止板的卡子上并延伸至流变仪的前轮上。在线的自由端连接一个重物(500克)。启动图表记录器,与此同时,迅速放松重物使其自由悬挂。正好3分钟过后,取下重物。从图表记录器上读出位移。然后用下式算出柔顺值:

$$J = \frac{2AX}{hf}$$

式中,A 是试样的一个表面的面积,h 是粘合剂的厚度,X 是位移,f 是由与线连接的重物产生的力。其中,A 的单位是 cm^2 ,h 是 cm,X 是 cm,f 是达因,柔顺值 J 的单位是 $\text{cm}^2/\text{达因}$ 。

体外皮肤渗透试验法

用下述试验法得到下面的实施例中给出的皮肤渗透数据。使用图 2 所示类型的扩散池 20。使用两类皮肤,即无毛小鼠皮肤或人尸皮肤(从皮肤库得到的约 $500\mu\text{m}$ 厚的植皮)。如图 2 所示,将皮肤 22 表皮面朝上地固定于池的上部 24 和下部 26 之间,该上下部系用球节夹 28 夹在一起。

用接受液(0.1M 磷酸盐缓冲液, pH6)灌满扩散池中被固定的皮肤的下面部分,并使接受液与皮肤接触。用磁力搅拌棒和磁力搅拌器(未标示)搅拌接受液。除使用时以外,盖住取样口 30。

评价透皮给药装置时,从扩散池下部的孔一边置放皮肤,从 2.0cm² 的贴膏上剥去防粘衬里,将贴膏敷贴在皮肤上并加压以使其与皮肤均匀接触。装好扩散池并用 10ml 温热的(32℃)接受液灌入下部。

扩散池然后放置在恒温(32±2℃)和恒湿(50±10%相对湿度)的室中。在整个实验过程中用磁力搅拌器搅拌接受液以确保试样均匀和减少皮肤真皮面侧的扩散屏障。以规定的时间间隔抽出全量接受液并用新鲜接受液迅速置换。用 0.45μm 滤器过滤抽出的液体。然后取 1ml 滤液,用高效液相色谱(色谱柱:15cm×4.6mm ZORBAX™RX-C18(杜邦公司),5μm 粒径;流动相:乙腈/5mM 氢氧化四甲铵水溶液/三乙胺,50%/50%/0.1% V/V/V;流速:1.5ml/min;检测:UV(215nm))分析(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。算出透过皮肤的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑的累积量。

实施例 1

将干粘合剂(1.716 克丙烯酸异丁酯/丙烯酸 94:6)、(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑(0.3005 克)和溶剂(4.666 克乙酸乙酯/甲醇 90:10(V/V))依次置入小玻璃瓶中。盖好瓶盖,然后放在台式振荡器上振荡至得到均匀的组合物。将组合物刮涂在硅氧烷防粘衬里上至 15 密耳(381μm)厚。将所得已涂层的防粘衬里在 110F(43℃)烘干 10 分钟。所得粘合剂层含 85%重量的 94:6 丙烯酸异辛酯/丙烯酸共聚物和 15%重量的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。将干燥过的粘合剂涂层过的衬里层压在聚乙烯衬底

上。按上述方法测定柔顺值。测得J值为 6.78×10^{-5} 厘米²/达因。由层合物冲切出贴膏(2.0cm²),按上述方法测定透过无毛小鼠皮肤的皮肤渗透性。皮肤渗透数据见下列表1。各值是两次独立测定值的平均值。

实施例 2

按实施例 1 的方法制备透皮给药装置,但所用的粘合剂是丙烯酸异辛酯/N-乙基吡咯烷酮 91:9 的共聚物。测得柔顺值(J值)为 6.47×10^{-5} 厘米²/达因。皮肤渗透(无毛小鼠皮肤)数据见下面表 1。每一数值是两次独立测定值的平均值。

实施例 3

按实施例 1 的方法制备透皮给药装置,但所用的粘合剂是丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75:5:20 的共聚物。测得柔顺值(J值)为 1.084×10^{-5} 厘米²/达因。皮肤渗透(无毛小鼠皮肤)数据见下面表 1。

实施例序号	渗透累积量($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)				
	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时	48 小时
1	193	348	464	628	754
2	446	657	739	775	779
3	269	452	566	655	673

实施例 4—9

用实施例 1 的一般方法制备一组具有不同重量百分比的药物即(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑的透皮给药装置。在各例中,粘合剂是丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75:5:20 的共

聚物。药的重量百分比和J值见下面的表2。皮肤渗透(人尸皮肤)数据见下面的表3。各值为三次独立测定值的平均值。

实施例 序号	重量百分比 药	J 值 (厘米 ² /达因)
4	5	0.362×10^{-5}
5	10	0.637×10^{-5}
6	5	0.770×10^{-5}
7	20	1.174×10^{-5}
8	25	1.462×10^{-5}
9	30	2.992×10^{-5}

实施例序号	渗透累积量($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)					
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时	48 小时
4	33	51	65	71	75	75
5	125	195	246	263	273	274
6	198	317	411	446	471	475
7	249	400	521	565	596	601
8	364	592	753	800	825	828
9	503	921	1220	1327	1393	1401

实施例 10—13

用实施例 1 的一般方法制备一组粘合剂共聚物中的丙烯酸重量百分比不同的透皮给药装置。在各例中,用作为溶剂的乙酸乙酯制备粘合剂涂层,所得的粘合剂层含 15%(重量)的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。所用的粘合剂共聚物和 J 值见下面的表 4。皮肤渗透(人尸皮肤)数据见下面的表 5。各值为三次独立测定值的平均值。

实施例序号	丙烯酸异辛酯 : 丙烯酸	J 值 (厘米 ² /达因)
10	94 : 6	6.369×10^{-5}
11	90 : 10	4.115×10^{-5}
12	85 : 15	0.7892×10^{-5}
13	80 : 20	0.2152×10^{-5}

实施例序号	渗透累积量 ($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)					
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时	48 小时
10	139	269	427	520	646	730
11	115	230	381	475	613	722
12	34	71	132	181	277	378
13	18	38	72	103	170	254

实施例 14—16

用实施例 1 的一般方法制备一组具有不同重量百分比的药物即 (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑的透皮给药装置。在各例中,粘合剂是丙烯酸异辛酯/丙烯酸 85:15 的共聚物。药物的重量百分比和 J 值见下面的表 6。皮肤渗透(人尸皮肤)数据见下面的表 7。各值为三次独立测定值的平均值。

实施例 序号	重量百分比 药	J 值 (厘米 ² /达因)
14	15	0.80×10^{-5}
15	25	4.37×10^{-5}
16	35	37.4×10^{-5}

实施例序号	渗透累积量($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)					
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时	48 小时
14	20	48	89	121	192	298
15	46	110	197	260	289	523
16	346	677	1016	1207	1474	1666

实施例 17-19

用实施例 1 的一般方法制备一组具有不同重量百分比的药物即 (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑的透皮给药装置。在各例中,粘合剂是丙烯酸异辛酯/丙烯酸 80:20 的共聚物。药物的重量百分比和 J 值见下面的表 8。皮肤渗透(人尸皮肤)数据见下面的表 9。

各值为三次独立测定值的平均值。

实施例 序号	重量百分比 药	J 值 (厘米 ² /达因)
17	25	0.406×10^{-5}
18	35	1.136×10^{-5}
19	45	21.73×10^{-5}

实施例序号	渗透累积量($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)					
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时	48 小时
17	42	86	143	188	304	470
18	109	201	310	381	524	694
19	449	756	1063	1230	1472	1664

实施例 20—22

用实施例 1 的一般方法制备一组粘合剂层掺入了粘合剂增强剂的透皮给药装置。在各例中,所用的粘合剂是丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75:5:20 的共聚物并存在有 30%重量的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。胶体二氧化硅(AEROSIL™ 200,新泽西州 Degussa 公司产品)被用作增强剂并于振荡前被加入小玻璃瓶中。所用的硅胶的重量百分比和 J 值见下面的表 10。皮肤渗透(人尸皮肤)数据见下面的表 11。各值为三次独立测定值的平均值。

实施例 序号	重量百分比 硅胶	J 值 (厘米 ² /达因)
20	1	2.025×10^{-5}
21	2	1.584×10^{-5}
22	3	1.110×10^{-5}

实施例序号	渗透累积量 ($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)					
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时	48 小时
20	591	921	1157	1243	1307	1319
21	560	926	1191	1281	1351	1370
22	506	820	1044	1124	1194	1216

实施例 23—28

按如下方法制备具有两层被膜隔开的不同的粘合剂层的透皮给药装置。

按如下方法制备第一粘合剂层。

将干粘合剂(7.0034 克丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75 : 5 : 20)、(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑(3.0147 克)和溶剂(32.045 克乙酸乙酯/甲醇 90 : 10)依次置入小玻璃瓶中。盖好瓶盖,然后放在台式振荡器上振荡至得到均匀的组合物。将组合物刮涂在防粘衬里(SCOTCHPAK™ 1022 有含氟聚合物涂层的防粘衬里,3M 公司产品)上至 18 密耳(457 μm)厚。将所得的有涂层的防

粘衬里在 110F (43°C) 烘干 10 分钟。所得粘合剂层含 70% (重量) 的 75 : 5 : 20 的丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯共聚物和 30% (重量) 的 (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基) 异噁唑。让干燥过的具有粘合剂涂层的衬里冷却约 5 分钟, 然后将其层压至低密度聚乙烯衬底 (COTRAN™ 9720 聚乙烯膜, 3M 公司产品) 上。

按如下方法制备第二粘合剂层。将干粘合剂 (4.8051 克丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75 : 5 : 20)、(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基) 异噁唑 (1.1983 克) 和溶剂 (18.013 克乙酸乙酯/甲醇 90 : 10) 依次置入小玻璃瓶中。将瓶子放在台式振荡器上振荡至得到均匀的组合物。将组合物刮涂在 SCOTCHPAK™ 1022 具含氟聚合物涂层的防粘衬里上至 16 密耳 (406 μm) 厚。将所得的有涂层的防粘衬里在 110F (43°C) 烘干 10 分钟。所得粘合剂层含 80% (重量) 的 75 : 5 : 20 丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯共聚物和 20% (重量) 的 (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基) 异噁唑。将干燥过的具有粘合剂涂层的衬里层压至下面的表 12 所示的一种膜上。

从第一粘合剂层剥去防粘衬里, 然后, 将粘合剂层层压至第二粘合剂层上的膜上。从所得的层合物冲切出贴膏 (2.0 cm²)。各贴膏由 5 层组成: 衬底、含 30% (重量) 的 (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基) 异噁唑的第一粘合剂层、膜、含 20% (重量) 的 (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基) 异噁唑的第二粘合剂层以及防粘衬里。皮肤渗透 (人尸皮肤) 数据见下面的表 13。除特别指出者外, 各值为三次独立测定值的平均值。

表 12	
实施例序号	膜
23	2% EVA 膜 ¹ (3 密耳/76 微米)
24	4.5% EVA 膜 ² (2 密耳/51 微米)
25	9% EVA 膜 ³ (2 密耳/51 微米)
26	19% EVA 膜 ⁴ (2 密耳/51 微米)
27	聚氨酯 ⁵ (2 密耳/51 微米)
28	微孔聚乙烯 ⁶

¹ 由 Quantum 化学公司产品 NATR 187 树脂制得

² 由 Quantum 化学公司产品 NATR 198 树脂制得

³ COTRAN™ 9703, 3M 公司产品

⁴ 由 Quantum 化学公司产品 ULTRATHENE™ UE631-000 制得

⁵ 由 Dow 医用级 2363-80AE 树脂制得

⁶ COTRAN™ 9710, 3M 公司产品

表 13						
实施例序号	渗透累积量 ($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)					
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时	48 小时
23	352 ¹	604 ¹	840 ¹	974 ¹	1177 ¹	1289 ¹
24	119	244	416	544	805	987
25	318 ¹	607 ¹	913 ¹	1092 ¹	1316 ¹	1428 ¹
26	86 ¹	240 ¹	474 ¹	639 ¹	953 ¹	1229 ¹
27	258 ¹	481 ¹	750 ¹	921 ¹	1166 ¹	1318 ¹
28	307	576	869	1038	1262	1394

¹ 两次独立测定值的平均值

实施例 29—37

用实施例 23 的一般方法制备一组多层透皮给药装置。复合物如下面的表 14 所示。在各试样中, 药物为 (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基) 异噻唑, 百分比是以粘合剂层的总重量为基准的重量。所用的所有膜为 3 密耳 (76 μm) 厚。皮肤渗透 (人尸皮肤) 数据见下面的表 15。各值为三次独立测定值的平均值。

表 14

实施例 序号	第一粘合剂层	膜	第二粘合剂层
29	30%药 70%IOA : AA ¹	9% EVA ³	无药 IOA : ACM : VA ²
30	30%药 70%IOA : AA	9% EVA ³	无药 IOA : ACM : VA
31	30%药 70%IOA : AA	9% EVA ³	20%药 80% IOA : ACM : VA
32	30%药 70%IOA : AA	无	无药 IOA : ACM : VA
33	30%药 70%IOA : AA	无	20%药 80% IOA : ACM : VA
34	30%药 70%IOA : ACM : VA	低密度 聚乙烯	20%药 80% IOA : ACM : VA
35	30%药 70%IOA : ACM : VA	9% EVA ³	20%药 80% IOA : ACM : VA
36	30%药 70%IOA : ACM : VA	低密度 聚乙烯	无药 IOA : ACM : VA
37	30%药 70%IOA : ACM : VA	9% EVA ³	无药 IOA : ACM : VA

¹IOA : AA 表示丙烯酸异辛酯/丙烯酸 80 : 20 共聚物

²IOA : ACM : VA 表示丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75 : 5 : 20 共聚物

³COTRAN™ 9703, 3M 公司产品

⁴COTRAN™ 9720, 3M 公司产品

实施例序号	渗透累积量($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)				
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时
29 ¹	133	278	532	720	1090
30 ¹	40	130	336	516	904
31	419	801	1316	1664	2281
32	202	425	743	953	1325
33	374	829	1455	1843	2432
34	400	812	1332	1647	2269
35	591	1191	1970	2480	3314
36	137	270	495	682	1133
37	328	649	1099	1409	1944

¹ 在开始皮肤渗透试验之前,让这些贴膏得到平衡 48 小时

² 在最终层合和冲切后,立即将这些贴膏进行试验

实施例 38

按如下方法制备透皮给药装置(远离皮肤的)的上部。将干粘合剂(332.05 克丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75 : 5 : 20)、(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑(115.46 克)和溶剂(831.07 克乙酸乙酯/甲醇 90 : 10)依次置入大口玻璃瓶中。将大口玻璃瓶放在台式振荡器上振荡约 24 小时。让所得的组合物静置至所有的气泡消失。将组合物刮涂在 SCOTCHPAK™ 1022 有含氟聚合物涂层的防粘衬里上至 32 密耳(813 μm)厚。让涂层过的防粘衬里在

环境温度以空气干燥 20 分钟,然后,立即将其层压至 SCOTCH-PAK™ 1109 聚酯膜片(3M 公司产品)的聚酯面上。

按如下方法制备透皮给药装置的下部。将含在乙酸乙酯/甲醇 90:10 中的丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75:5:20 共聚物的涂层组合物(35%固体)刮涂在 SCOTCHPAK™ 1022 有含氟聚合物涂层的防粘衬里上至 7 密耳(178 μ m)厚。将所得的涂层过的防粘衬里在 110°F(43°C)干燥 4 分钟,在 185°F(85°C)干燥 2 分钟,然后在 225°F(107°C)干燥 2 分钟。让干燥过的材料冷却至环境温度,然后将其层压至 3 密耳(76 μ m)低密度聚乙烯膜(COTRAN™ 9720)的经电晕放电处理过的面上。

从上部剥去防粘衬里,然后,将上部层压至下部的低密度聚乙烯膜面上。如原始制备的那样,所得的复合物由 5 层组成:衬底、含 25.8%重量的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑的第一粘合剂层、低密度聚乙烯膜、不含药的第二粘合剂层以及防粘衬里。从复合物冲切出贴膏。在开始皮肤渗透试验之前,让贴膏平衡 48 小时。皮肤渗透(人尸皮肤)数据见下面的表 16。各值为三次独立测定值的平均值。

表 16				
渗透累积量 (μ m/cm ²)				
2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时
613	897	1269	1549	2260

实施例 39

制备与实施例 38 相同的透皮给药装置的上部。

用实施例 38 制得的上部用的组合物通过涂覆刀以 17 密耳(432

微米)的厚度涂覆在 SCOTCHPAK™ 1022 有含氟聚合物涂覆的防粘衬里上制成下部。在层压至 9%EVA 膜(COTRAN™ 9702 膜)的粗糙面上之前让经涂覆的防粘衬里在室温干燥 20 分钟。

从上部除去防粘衬里,让它层压于下部的膜面。所得的复合物由 5 层构成:衬底;含 25.8%(重量)(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑的第一粘合剂层;9%EVA 膜;含 25.8%(重量)(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑的第二粘合剂层;和防粘衬里。复合物被冲切成贴膏。在贴膏进行皮肤渗透试验前,让贴膏平衡 48 小时。下表 17 显示了皮肤渗透(人尸体皮肤)数据。每个值是三次独立测定数据的平均值。

表 17				
渗透累积量($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)				
2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时
1420	2330	3431	4185	5571

实施例 40—45

将干粘合剂(28.6274g 的 75 : 5 : 20 的丙烯酸异辛酯 : 丙烯酰胺 : 乙酸乙烯酯共聚物)、(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑(9.9572g)、乙酸乙酯(64.78g)和甲醇(7.20g)放在玻璃罐中,盖上盖子,然后在台式振荡器上激烈振荡直到得到均匀的组合物为止。

用涂覆刀将组合物以 30 密耳(762 微米)厚度涂覆在 SCOTCHPAK™1022 有含氟聚合物涂覆的防粘衬里上制备透皮给药装置的上部。让经涂覆的防粘衬里在室温干燥 60 分钟,然后将它层压在 SCOTCHPAK™1109 聚酯膜片的聚酯面上。

用涂覆刀将组合物以 17 密耳(432 微米)厚度涂覆在 SCOTCH-

PAKTM1022 有含氟聚合物涂覆的防粘衬里上制得下部。让经涂覆的防粘衬里在室温干燥 20 分钟,然后在下表 18 所示的一种膜上层压。

从上部除去防粘衬里,然后在下部的膜表面上层压。所得的复合物含有衬底、第一粘合剂层、膜、第二粘合剂层和防粘衬里。两个粘合剂层都含有占药物和粘合剂共聚物总重量的 25.8%(重量)的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。将复合物冲切成贴膏。下表 19 显示了皮肤渗透(人尸体皮肤)数据。每个值是三次独立测定数据的平均值。

表 18	
实施例序号	膜
40	尼龙织物 ¹
41	聚氨酯膜 ² (2 密耳/51 微米)
42	大孔聚乙烯 ³
43	微孔聚乙烯 ⁴ (2 密耳/51 微米)
44	19% EVA ⁵ (2 密耳/51 微米)
45	19% EVA ⁵ (4 密耳/102 微米)

¹CEREXTMHC1616012(Fiber Web North America, Inc., 南卡罗来纳)

²Dow 医用级 2363-80AE 树脂

³DELNETTMCSD0707-25 高密度聚乙烯热成型网(Applied Extrusion Technologies Inc. 美国特拉华)

⁴COTRANTM 9710

⁵ 从 Quantum Chemical 生产的 ULTRATHENETMUE631-000 制备

表 19					
实施例序号	渗透累积量 ($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)				
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时
40	897	1705	2916	3640	4776
41	1022	2219	3710	4680	6140
42	1114	2246	3738	4649	5981
43	1197	2619	4372	5274	6485
44	919	1918	3239	4092	5525
45	1315	2383	3578	4417	5897

实施例 46—51

将干粘合剂(25.6671g 的 75 : 5 : 20 的丙烯酸异辛酯 : 丙烯酰胺 : 乙酸乙烯酯共聚物)、(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑(6.9005g)、乙酸乙酯(54.79g)和甲醇(6.09g)放在玻璃罐中,盖上盖子,然后在台振荡器上激烈振荡到得到均匀的组合物为止。

用涂覆刀将组合物以 28 密耳(711 微米)厚度涂覆在 SCOTCH-PAK™1022 有含氟聚合物涂覆的防粘衬里上制备透皮给药装置的上部。让已涂覆的防粘衬里在室温干燥 60 分钟,然后层压在 SCOTCHPAK™1109 聚酯膜片的聚酯面上。

用涂覆刀将组合物以 8 密耳(203 微米)厚度涂覆在 SCOTCH-PAK™1022 有含氟聚合物涂覆的防粘衬里上制得下部。让已涂覆的防粘衬里在室温干燥 20 分钟,然后层压到下表 20 所示的一种膜上。

从上部除去防粘衬里,然后层压到下部的膜表面上。所得的复合物含有衬底、第一粘合剂层、膜、第二粘合剂层和防粘衬里。两个粘合

剂层都含有占药物和粘合剂共聚物总重量的 21.1%(重量)的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。将复合物冲切成贴膏。下表 21 显示了皮肤渗透(人尸体皮肤)数据。每个值是三次独立测定数据的平均值。

表 20	
实施例序号	膜
46	聚氨酯膜 ² (2 密耳/51 微米)
47	4.5% EVA 膜 ² (3 密耳/76 微米)
48	4.5% EVA 膜 ² (2 密耳/51 微米)
49	线型低密度聚乙烯膜 ³ (3 密耳/76 微米)
50	高密度聚乙烯膜 ⁴ (3 密耳/76 微米)
51	低密度聚乙烯膜 ⁵ (3 密耳/76 微米)

¹ 从 Dow 医用级的 2363-80AE 树脂制得

² 从 NATR 198 树脂(Quantum Chemical)制得

³ 从 DOWLEXTM2035(Dow Chemical Company)制备

⁴ 从 9720 树脂(Dow Chemical Company)制得

⁵ COTRANTM9720, 3M 公司

表 21					
实施例序号	渗透累积量 ($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)				
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时
46	537	1151	2108	2734	3539
47	668	1087	1472	1749	2404
48	616	1037	1475	1802	2502
49	580	976	1322	1544	2028
50	623	915	1068	1117	1210
51	623	992	1244	1568	2093

实施例 53

混合干粘合剂(11.9008g 的 75 : 5 : 20 的丙烯酸异辛酯 : 丙烯酰胺 : 乙酸乙烯酯共聚物)、(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑(3.0672g)、乙酸乙酯(25.04g)和甲醇(2.87g)并激烈振摇得到均匀的组合物。用涂覆刀将组合物以 21 密耳($533\mu\text{m}$)厚度涂复在防粘衬里上。让已涂覆的防粘衬里在室温干燥 1 小时。

让一份干燥的已涂覆的防粘衬里层压在 SCOTCHPAK™1109 聚酯膜片的聚酯面上制备透皮给药装置的(远离皮肤的)上部。除去防粘衬里,将衬底/粘合剂层层压在已干燥的另一份已涂覆的防粘衬里上。

将一份经干燥的已涂覆的防粘衬里层压到 2 密耳(51 微米)9% EVA 膜(COTRAN™9703)上来制得透皮给药装置的下部。

从上部除去防粘衬里,然后层压在下部的膜表面上。所得的复合物中第一粘合剂层的厚度是第二粘合剂层的 2 倍,两个粘合剂层都

含有 20.5% (重量) 的 (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基) 异噁唑。将复合物冲切成贴膏。下表 22 表示皮肤渗透 (人尸体皮肤) 数据。每个值是三次独立测定数据的平均值。

表 22				
渗透累积量 ($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)				
2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时
440	945	1722	2312	3628

实施例 53

除了使用 3 密耳 (76 微米) 的 19% EVA 膜 (从 ULTRA-THENE™ UE631-000 (Quantum Chemical) 制备) 之外, 根据实施例 52 的方法制备透皮给药装置。下表 23 显示了皮肤渗透 (人尸体皮肤) 数据。每个值是三次独立测定数据的平均值。

表 23				
渗透累积量 ($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)				
2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时
548	1160	2117	2920	4463

实施例 54-76

改变粘合剂层中 (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基) 异噁唑的重量百分数、第一和第二粘合剂层的厚度以及膜的组份, 制得一组透皮给药装置。

将干粘合剂 (2.7446g 的 75 : 5 : 20 的丙烯酸异辛酯 : 丙烯酰胺 : 乙酸乙烯酯共聚物)、药物 (0.2548g (S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡

咯烷基)异噁唑)、乙酸乙酯(5.017g)和甲醇(0.557g)依次放在玻璃罐中制成涂层组合物(组合物 A)。盖上盖子,用铝箔包好,然后在台式振荡器上振荡得到均匀的组合物。该组合物涂覆在防粘衬里上并进行干燥,所得的粘合剂层含占药物和粘合剂总重量的 8.5%(重量)的药物。

用相同的方法,制得另外四个的涂层组合物。在每个组合物中药物均是(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑,粘合剂是 75 : 5 : 20 的丙烯酸异辛酯 : 丙烯酰胺 : 乙酸乙烯酯共聚物,溶剂是 90 : 10 的乙酸乙酯 : 甲醇,组合物中固体的百分数为 35%。组合物名称和在组合物涂覆和干燥后粘合剂层中药物的重量百分数如下:组合物 B—13.0%;组合物 C—17.5%;组合物 D—22.0%;组合物 E—26.5%。

用涂覆刀将组合物以指定的厚度涂覆在 SCOTCHPAK™1022 涂有含氟聚合物涂覆的防粘衬里上来制备透皮给药装置的上部。让已涂覆的防粘衬里在室温干燥 20 分钟[4 密耳(102 微米)和 8 密耳(203 微米)涂层]或 30 分钟[12—20 密耳(305—508 微米)涂层],然后层压在 SCOTCHPAK™1109 聚酯膜片的聚酯面上。

用涂覆刀将组合物以指定的厚度涂覆在 SCOTCHPAK™1022 有含氟聚合物涂覆的防粘衬里上制得透皮给药装置的下部。让已涂覆的防粘衬里在室温干燥 60 分钟,然后层压在指定的膜上。

从相应的上部除去防粘衬里并层压在合适的下部的膜表面上制得复合物。所得的复合物含有衬底、第一粘合剂层、膜、第二粘合剂层和防粘衬里。两个粘合剂层的药物含的重量百分比相同。表 24 列出了所用的涂层组合物、上部和下部的涂层厚度和用来制备每个复合物的膜。表 25 显示皮肤渗透(人尸体皮肤)数据。除非另有说明,每个值是三次独立测定数据的平均值。

表 24

实施例序号	组合物	涂层厚度 (μm)		膜
		下部	上部	
54	A	305	737	9% EVA ¹
55	B	203	660	LDPE ²
56	B	203	660	19% EVA ³
57	B	203	813	LDPE
58	B	203	813	19% EVA
59	B	406	660	LDPE
60	B	406	660	19% EVA
61	B	406	813	LDPE
62	B	406	813	19% EVA
63	C	102	737	9% EVA
64	C	305	584	9% EVA
65	C	305	737	9% EVA
66	C	305	889	9% EVA
67	C	508	737	9% EVA
68	D	203	660	LDPE
69	D	203	660	19% EVA
70	D	203	813	LDPE
71	D	203	813	19% EVA
72	D	406	660	LDPE
73	D	406	660	19% EVA
74	D	406	813	LDPE
75	D	406	813	19% EVA
76	E	305	737	9% EVA

¹COTRAN™ 9702

² 线型低密度聚乙烯膜 COTRAN™ 9720

³ 用 ULTRATHENE™ UE631-000 (Quantum Chemical 生产)

制备

实施例序号	渗透累积量 ($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)				
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时
54	266 ¹	474 ¹	661 ¹	777 ¹	980 ¹
55	336	524	705	836	1138
56	241	479	829	1085	1553
57	340	534	718	838	1178
58	422	757	1219	1575	2281
59	408	792	1156	1354	1736
60	520	924	1437	1818	2455
61	406	792	1171	1369	1739
62	460	892	1451	1836	2623
63	391 ¹	559 ¹	763 ¹	992 ¹	1421 ¹
64	609 ¹	1056 ¹	1425 ¹	1648 ¹	2064 ¹
65	713 ³	1244 ³	1708 ³	1981 ³	2377 ³
66	698 ¹	1200 ¹	1589 ¹	1817 ¹	2326 ¹
67	792 ¹	1495 ¹	2098 ¹	2423 ¹	2936 ¹
68	658	1014	1340	1566	2161
69	969	1549	2314	2776	3402
70	794	1169	1504	1768	2399
71	715	1289	2095	2758	3834
72	989	1697	2326	2681	3318
73	938	1704	2615	3218	4284
74	824	1547	2231	2569	3238

75	959	1549	2755	3509	4604
76	1256 ²	1943 ²	2533 ²	2854 ²	3641 ²

¹ 6次独立测定值的平均数

² 5次独立测定值的平均数

³ 18次独立测定值的平均数

实施例 77

将干粘合剂(818.1g 的 74 : 6 : 20 的丙烯酸异辛酯 : 丙烯酰胺 : 乙酸乙烯酯共聚物)、(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑(284.4g)、乙酸乙酯(1842.8g)和甲醇(204.7g)放在玻璃罐中,盖上盖子,然后在台式振荡器上振荡到得到均匀的组合物为止。

用涂覆刀将组合物以 32 密耳(813 微米)的厚度涂覆在 SCOTCHPAK™1022 有含氟聚合物涂覆的防粘衬里上制备透皮给药装置的上部。让已涂覆的防粘衬里在室温干燥 60 分钟,然后层压在 SCOTCHPAK™1109 聚酯膜片的聚酯面上。

用涂覆刀将组合物以 16 密耳(406 微米)的厚度涂覆在 SCOTCHPAK™1022 有含氟聚合物涂覆的防粘衬里上制得下部。让已涂覆的防粘衬里在室温干燥 60 分钟,然后层压在 COTRAN™ 9720 膜的粗糙面上。

从上部除去防粘衬里,然后层压在下部的膜表面上。所得的复合物含有衬底、第一粘合剂层、膜、第二粘合剂层和防粘衬里。两个粘合剂层都含有占药物和粘合剂共聚物总重量的 25.8%(重量)的(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑。将复合物冲切成贴膏。表 26 显示了皮肤渗透(人尸体皮肤)数据。每个值是三次独立测定数据的平均值。

表 26				
渗透累积量 ($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)				
2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时
551	1110	1912	2548	3833

实施例 78-82

如下评价(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑从赋形剂溶液通过人尸体皮肤的渗透。通过将 240 毫克(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑与 8 毫升下表 27 列出的赋形剂之一混合并在台式振荡器上振荡到生成溶液为止,制备每毫升赋形剂含 30 毫克(S)-3-甲基-5-(1-甲基-2-吡咯烷基)异噁唑的溶液。用上述试验方法测量皮肤渗透但有下列改变:在测定池装配前不把贴膏放在皮肤上,而在测定池装好后,向测定池的上部加入 2 毫升药物在赋形剂中的溶液。下表 28 显示了皮肤渗透(人尸体皮肤)数据。每个值是三次独立测定数据的平均值。

表 27	
实施例序号	赋形剂
78	月桂醇
79	油酸乙酯
80	油酸
81	油醇
82	聚(乙二醇-400)单月桂酸酯
对照	0.1M 磷酸盐缓冲液 (pH6)

表 28

实施例 序号	渗透累积量 ($\mu\text{m}/\text{cm}^2$)					
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时	48 小时
78	0	23	130	287	1146	3342
79	19	87	286	524	1371	2967
80	0	0	14	32	122	356
81	0	18	90	191	627	1623
82	0	1	17	41	146	409
对照	2	22	80	164	482	868

说明书附图

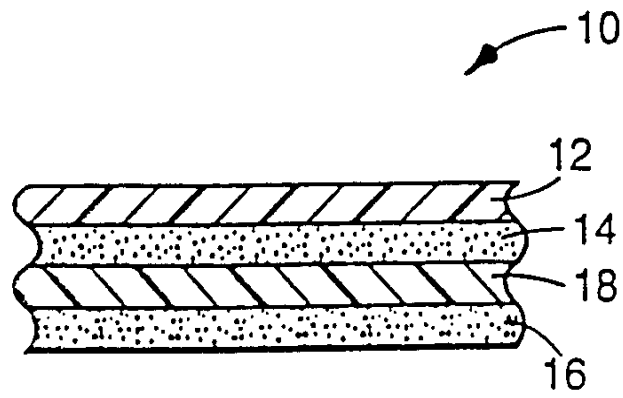


图 1

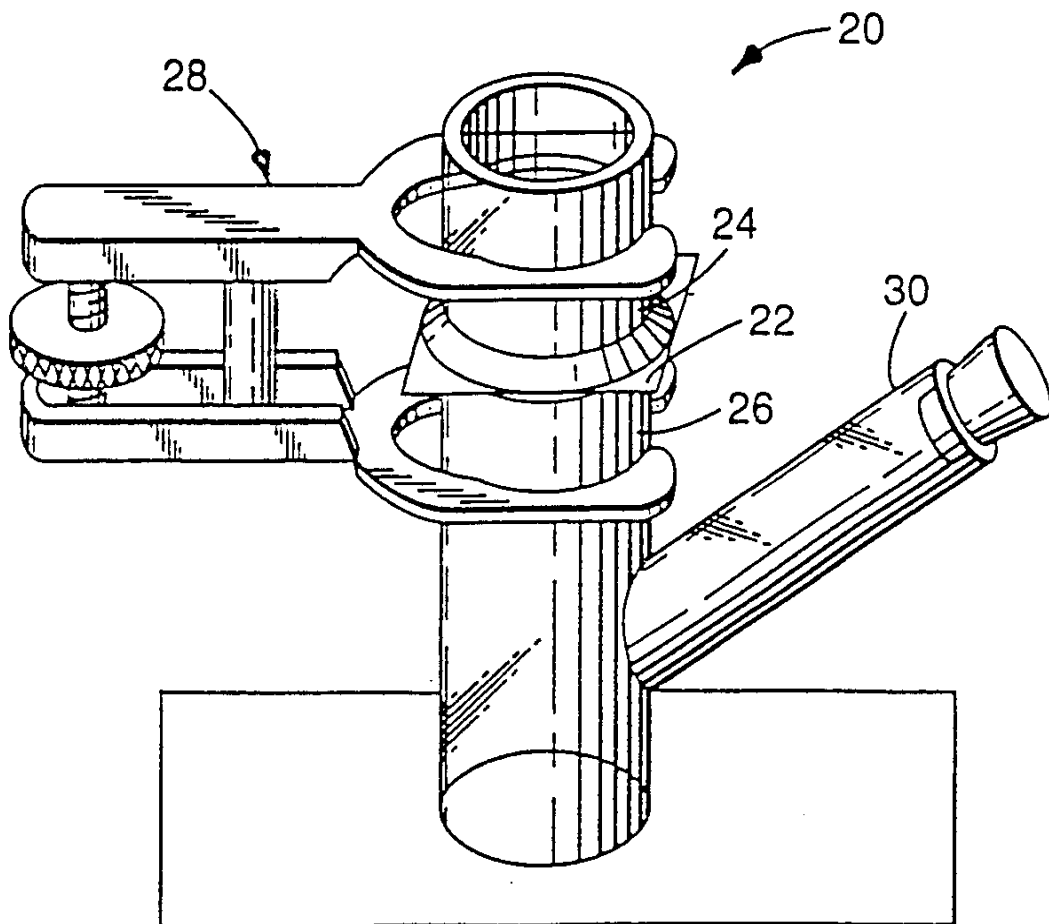


图 2