



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107405300 A

(43)申请公布日 2017. 11. 28

(21)申请号 201680014729.1

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(22)申请日 2016.03.09

代理人 陈文青 张静

(30)优先权数据

1503961.3 2015.03.09 GB

(51)Int.Cl.

A61K 9/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/4168(2006.01)

2017.09.08

A61K 31/437(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61M 37/00(2006.01)

PCT/GB2016/050640 2016.03.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/142705 EN 2016.09.15

(71)申请人 埃姆普里居公司

地址 瑞典乌普萨拉

(72)发明人 苏珊尼·布雷登伯格 B·蔡

H·恩格奎斯特 W·夏

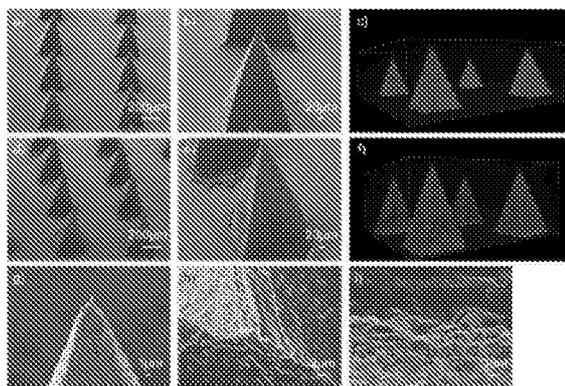
权利要求书2页 说明书20页 附图10页

(54)发明名称

经皮药物投予装置

(57)摘要

一种经皮药物投予装置,包含附接到溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底的药物递送元件,其中所述药物递送元件界定在使用时用于抵靠患者皮肤定位的接触面。所述药物递送元件包含活性医药成分和多孔固体材料。



1. 一种经皮药物投予装置,包含附接到溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底的药物递送元件,其中所述药物递送元件界定在使用时用于抵靠患者皮肤定位的接触面,进一步其中所述药物递送元件包含活性医药成分和多孔固体材料。

2. 根据权利要求1所述的经皮药物投予装置,其中所述多孔固体材料基于一种或多种陶瓷材料或一种或多种地聚材料。

3. 根据权利要求2所述的经皮药物投予装置,其中所述多孔固体材料由自凝固陶瓷形成。

4. 根据权利要求2或权利要求3所述的经皮药物投予装置,其中所述多孔固体材料基于硫酸钙、磷酸钙、硅酸钙、碳酸钙或碳酸镁。

5. 根据权利要求4所述的经皮药物投予装置,其中所述多孔固体材料是硫酸钙半水合物或酸性磷酸钙。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的经皮药物投予装置,其中所述活性医药成分主要位于所述多孔固体的孔内。

7. 根据权利要求1到5中任一项所述的经皮药物投予装置,其中所述活性医药成分主要位于所述多孔固体的外表面上。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的经皮药物投予装置,其中所述药物递送元件是微小突出部阵列。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的经皮药物投予装置,其中所述药物递送元件的所述接触面经成型以界定微小突出部阵列。

10. 根据权利要求9所述的经皮药物投予装置,其中所述药物递送元件的所述接触面经成型以界定微小圆锥或方锥形突出部阵列。

11. 根据权利要求9所述的经皮药物投予装置,其中所述药物递送元件的所述接触面经成型以界定微针阵列。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的经皮药物投予装置,其中所述溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底可抵靠患者皮肤而变形。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的经皮药物投予装置,其中所述溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底是水可溶胀衬底。

14. 根据权利要求13所述的经皮药物投予装置,其中所述水可溶胀衬底包含一种或多种有机聚合物。

15. 根据权利要求12到14中任一项所述的经皮药物投予装置,其中所述溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底包含选自由以下组成的群组的一种或多种有机聚合物:胡芦巴树胶、田菁树胶、环糊精、PVA,且具体来说硅橡胶、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚二甲基硅氧烷(PDMS)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚对二甲苯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、海藻酸盐(例如海藻酸铵)、聚葡萄糖、明胶、聚乙烯醇共聚物、单油酸甘油酯、聚丙烯酰胺、羧基甲基纤维素、聚乙烯亚胺、聚丙烯酸酯、刺梧桐树胶、共聚维酮、羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素、麦芽糊精、聚环氧乙烷、聚乙烯醇共聚物、聚乙烯胺和聚丙烯酸盐。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的经皮药物投予装置,其中所述活性医药成分是抗高血压剂、镇静剂、催眠剂、镇痛剂或免疫原性物质。

17. 根据权利要求16所述的经皮药物投予装置,其中所述活性医药成分选自苯并二氮

呼、可乐定和唑吡坦或其药学上可接受的盐。

18. 根据权利要求1到16中任一项所述的经皮药物投予装置,其中所述活性医药成分是肽或蛋白质。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的经皮药物投予装置,用于疗法中。

20. 根据权利要求16或权利要求17所述的经皮药物投予装置,用于治疗失眠、高血压、焦虑症、多动症、疼痛或糖尿病中。

21. 一种根据权利要求16或权利要求17所述的经皮药物投予装置的用途,用于制造用于治疗失眠、高血压、焦虑症、多动症、疼痛或糖尿病的药物。

22. 一种治疗失眠、高血压、焦虑症、多动症、疼痛或糖尿病的方法,所述方法包含抵靠患有或易患这类病况的患者的皮肤定位根据权利要求16或权利要求17所述的经皮药物投予装置的药物递送元件的接触面。

23. 一种制造根据权利要求1到18中任一项所述的经皮药物投予装置的方法,所述包含以下步骤:

(a) 制备(例如根据权利要求2到11中任一项所述的)药物递送元件;

(b) 将所述活性医药成分并入(例如其中所述活性医药成分是根据权利要求16到18中任一项所述的)所述药物递送元件中或其上;和

(c) 用(例如根据权利要求12到15中任一项所述的)溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底涂布所述药物递送元件的表面。

经皮药物投予装置

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于经皮投予的新型经皮药物投予装置,所述装置包括提供活性成分如疼痛和/或镇静剂的控制释放的医药组合物。

背景技术

[0002] 在本说明书中对明显先前已出版文献的列举或论述未必应视为承认所述文献是目前现有技术的一部分或是公共常识。

[0003] 可生物降解微针代表大部分广泛研究的微针以实现受控经皮药物释放。由可生物降解材料制成的微针一般具有较高药物有效负载并且在使用之后无潜在地生物危害的废物。大部分可生物降解微针由水溶性聚合物制成,其在与皮肤中的间质液接触之后可溶解并释放药物分子(Sullivan,S.P.等人,《自然医学(Nat.Med.)》,2010.16(8):第915到920页;Lee,J.W.等人,《生物材料(Biomaterials)》,2008.29(13):第2113到2124页)。然而,用于形成微针的聚合物材料在其机械强度、稳定性和储存条件方面具有挑战。基于生物陶瓷的微针也是已知的(Theiss,F.等人,《生物材料》,2005.26(21):第4383到4394页)。尽管如一些公布的活体内研究中所示的生物陶瓷的良好可生物降解性和可吸收性,但相较于大部分聚合物,在高温和湿度下,生物陶瓷一般具有较高机械强度和较佳稳定性。某些陶瓷经由微成型而成型和固化的能力公开于Cai,B.等人,《材料化学B杂志(Journal of Materials Chemistry B)》,2014.2(36):第5992到5998页中。使用显微CT的观察结果已表明生物陶瓷微针具有足够的机械强度以刺穿皮肤。

[0004] 鉴于陶瓷足够耐用和稳定以耐受体液的腐蚀性影响的事实,陶瓷逐渐可用于医疗领域。

[0005] 举例来说,外科医生使用生物陶瓷材料用于修复和替代人类髌部、膝部和其它身体部位。陶瓷还用于替代患病的心脏瓣膜。当在人体中用作植入物或甚至用作金属替代物的涂层时,陶瓷材料可刺激骨生长、促进组织形成并且提供对免疫系统的保护。牙科应用包括陶瓷用于牙齿替代植入物和矫正器。

[0006] 陶瓷还已知潜在用作控制释放医药配制物中的填充剂或载体。参见,例如,EP 947489A、US 5,318,779、WO 2008/118096、Lasserre和Bajpai,《治疗药物载体体系的重要综述(Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems)》,15,1(1998),Byrne和Deasy,《微封装杂志(Journal of Microencapsulation)》,22,423(2005)以及Levis和Deasy,《国际制药学杂志(Int.J.Pharm.)》,253,145(2003)。

[0007] 具体来说,Rimoli等人,《生物医学材料研究杂志(J.Biomed.Mater.Res.)》,87A,156(2008)、美国专利申请2006/0165787和国际专利申请WO 2006/096544、WO 2006/017336和WO 2008/142572均公开了用于控制释放活性成分的各种陶瓷物质,其中后两篇文献完全或部分涉及阿片镇痛剂,其中通过陶瓷结构的机械强度赋予防滥用性。

[0008] 具有与高表面积组分的至少一部分缔合的有益药剂(以便增加所述有益药剂的生物可用性和/或活性)的复合材料公开于WO 02/13787中。高表面积组分可由硬度大于有益

药剂的硬度的材料形成,并且可由金属氧化物、金属氮化物、金属碳化物、金属磷酸盐、含碳材料、陶瓷材料及其混合物形成。有益药剂可借助于喷涂、刷拭、滚涂、浸涂、粉末涂布、喷洒和/或化学气相沉积与高表面积组分缔合。

[0009] 通过经皮投予提高药物递送的各种方法由Banga在《药物递送专家观点 (Expert Opin. Drug Deliv.)》,6,343 (2009) 中描述,包括直接涂布到微针上和经由中空微针投予。另外参见国际专利申请WO 03/090729和WO 2009/113856、美国专利第US 6,334,856号和美国专利申请第US 2009/0200262号。

[0010] 用于经皮药物投予装置的界面公开于US 2007/0123837中。界面可以包括能够刺穿皮肤、二维排列的伸出部分和能够递送药物、分别与伸出部分相对应排列的多个开口的平板形式提供。伸出部分形状可为圆锥或方锥形的并且平板和伸出部分可由金属、合金或陶瓷形成。在使用时,例如在经皮药物投予装置中,呈液体形式的药物可保持在平板上方的含药物层中。当平板压抵皮肤时,多个伸出部分刺穿皮肤并且药物从含药层转移,经由与伸出部分相对应提供的多个开口,通过形成于皮肤中的洞。

[0011] 用于将生物活性剂递送通过皮肤的装置还公开于国际专利申请第WO 03/092785号中。装置包括多个皮肤刺穿构件和多孔磷酸钙涂层,所述涂层经调适作为载体并且提供在皮肤刺穿构件的至少一部分上。涂层包括至少一种生物活性剂并且皮肤刺穿构件可由金属、陶瓷、塑料、半导体或复合材料形成。

[0012] 这些文献中的每一个涉及借助于与装置组合提供的单独含药物层或施用到装置的涂层用递送装置装载和/或组合活性成分的可能性。

[0013] 由于皮肤的弹性和韧性,针阵列可遇到“钉床”效应,其中由使用者施加的力分散在所有针上,降低插入的效率。此可导致不足和不一致的递送以及药物的浪费。

[0014] 用由聚乙烯吡咯啉酮/聚乙酸乙烯酯制成的柔性和水溶性衬底制造聚合物微针的方法公开于Moga, K.A. 等人,《先进材料 (Advanced Materials)》,2013.25 (36): 第5060到5066页中。然而,伴随着高温的压印方法可使热敏感药物变性并且导致不可靠附接到陶瓷微针。

[0015] 具有一层水溶胀聚合物的经皮投予装置公开于美国专利第5,250,023号中。装置可粘附于皮肤并且直径小于400 μm 且短于2mm的针将通过电产生的压缩力插入皮肤中。在递送之后,由聚合物层的溶胀引发的力将针从皮肤中抽出,因此仅允许针临时穿透到皮肤中。

[0016] 申请人已出乎意料地发现药物递送元件(基于多孔固体)和柔性、溶剂溶胀衬底的组合可以能够解决与现有技术装置有关的一些问题。本文所公开的本发明的装置尤其适用于将多种药物(包括阿片药物)递送到患者。

[0017] 阿片作为镇痛剂广泛用于医学中,例如用于治疗患有重度疼痛、慢性疼痛的患者或用于在手术之后处理疼痛。实际上,当前认可,在缓和较重度疼痛中,不存在更有效的治疗剂。

[0018] 术语“阿片”通常用于描述激活在脑部、脊髓和肠道中发现的阿片受体的药物。存在三类阿片:

[0019] (a) 天然存在的鸦片生物碱。这些包括吗啡碱和可待因;

[0020] (b) 化学结构类似于天然存在的生物碱的化合物。这些所谓的半合成物通过后者的化学改性产生并且包括二乙酰吗啡(海洛因)、羟考酮和氢可酮等;和

[0021] (c) 真正合成化合物如芬太尼和美沙酮。这类化合物就它们的化学结构而言可与天然存在的化合物完全不同。

[0022] 在三种主要类别的阿片受体(μ 、 κ 和 δ)中,阿片的镇痛和镇静特性主要来源于在 μ 受体处的促效作用。

[0023] 阿片镇痛剂通常与非甾类抗炎性药物(NSAID)组合用于治疗重度、慢性癌症疼痛,以及急性疼痛(例如在手术恢复和突发性疼痛期间)。此外,它们的使用在慢性、非恶性疼痛的处理中增加。

发明内容

[0024] 根据本发明,提供经皮药物投予装置,包含附接到溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底的药物递送元件,其中药物递送元件界定在使用时用于抵靠患者皮肤定位的接触面,进一步其中药物递送元件包含活性医药成分和多孔固体材料。

[0025] 我们已有利地发现本发明的经皮药物投予装置提供通过皮肤将活性成分可调、受控和均匀释放到患者体内。溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底和多孔固体的组合还允许装置在“温和”条件下制造,并且便于控制溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底附接和从多孔固体脱落。

[0026] 术语“多孔固体”是指含有孔的固体、连续网络的物质。形成固体、连续网络的材料优选地是无机的,但还可包含惰性塑料或聚合物材料,如聚丙烯酸酯或其共聚物、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯等。

[0027] 药物递送元件,其包含活性医药成分和多孔固体材料,可直接由固有地具有高机械强度的材料形成或其可作为一种或多种前体物质或材料之间的化学反应的结果而形成,如此原位形成三维网络。就此而言,网络可按以下方式被设计成惰性的。在正常储存条件下一般物理-化学稳定性,所述条件包括约 -80°C 和约 $+50^{\circ}\text{C}$ 之间(优选地约 0°C 和约 40°C 之间并且更优选地室温,如约 15°C 到约 30°C)的温度、约0.1巴和约2巴之间(优选地在大气压下)的压力、约5%和约95%(优选地约10%到约75%)之间的相对湿度和/或暴露于约460勒克斯的UV/可见光,持续长的时段(即大于或等于六个月)。在这类条件下,如本文所述的载剂材料网络可发现低于约5%,如低于约1%化学降解/分解,如上。

[0028] 就此而言,通过“高机械强度”的网络,我们还包括当使用所属领域的技术人员已知的常规机械强度测试技术(例如使用所谓的“压缩测试”或“径向压缩测试”,采用合适的仪器,如由英斯特朗(Instron)生产的(“英斯特朗测试”,其中压缩试样,记录在各种负载下的变形,计算压缩应力和应变并且绘制为应力-应变图,此图用于确定弹性极限、比例极限、屈服点、屈服强度和(对于一些材料)压缩强度))施加约1千克力/平方厘米($9\text{N}/\text{cm}^2$),如约5千克力/平方厘米($45\text{N}/\text{cm}^2$),如约7.5千克力/平方厘米,例如约10.0千克力/平方厘米,优选地约15千克力/平方厘米,更优选地约20千克力/平方厘米,例如约50千克力/平方厘米,尤其约100千克力/平方厘米或甚至约125千克力/平方厘米($1125\text{N}/\text{cm}^2$)的力时,多孔固体材料的结构维持其总体完整性(例如形状、尺寸、孔隙度等)。

[0029] 在其中使用如硫酸钙和/或磷酸钙的陶瓷的实施例,当施加一般较低的力时,多孔固体材料的结构可维持其总体完整性(例如形状、尺寸、孔隙度等)。这可以是例如当使用常规机械强度测试技术,如上述的那些,施加约0.1千克力/平方厘米($0.9\text{N}/\text{cm}^2$),如约0.5

千克力/平方厘米 ($4.5\text{N}/\text{cm}^2$), 如约0.75千克力/平方厘米, 例如约1.0千克力/平方厘米, 优选地约1.5千克力/平方厘米, 更优选地约2.0千克力/平方厘米, 例如约5.0千克力/平方厘米, 尤其约10.0千克力/平方厘米或甚至约12.5千克力/平方厘米 ($112.5\text{N}/\text{cm}^2$) 的力时。

[0030] 在本发明的某些实施例中, 多孔固体可基于一种或多种陶瓷材料或一种或多种地质聚材料。优选地, 多孔固体基于一种或多种陶瓷材料 (例如生物陶瓷材料)。

[0031] 应理解术语“陶瓷”包括金属和非金属元素之间形成的化合物, 通常通过某一形式的固化过程形成和/或可处理的氧化物、氮化物和碳化物, 所述固化过程通常包括加热作用。就此而言, 粘土材料、水泥和玻璃包括在陶瓷的定义内 (Callister, 《材料科学与工程, 导论 (Material Science and Engineering, An Introduction)》约翰·威利父子公司 (John Wiley & Sons), 第7版 (2007))。优选的陶瓷材料是生物相容性的陶瓷材料 (即所谓的“生物陶瓷材料”)。

[0032] 陶瓷可包含化学结合陶瓷 (非水合、部分水合或完全水合陶瓷或其组合)。化学结合陶瓷体系的非限制性实例包括磷酸钙、硫酸钙、碳酸钙、硅酸钙、铝酸钙和碳酸镁。优选的化学组合物包括基于化学结合陶瓷的那些, 其在一种或多种适当的前体物质的水合后消耗受控量的水以形成网络。在特定实施例中, 网络具有高机械强度。优选的可用体系为基于硫酸钙、磷酸钙、硅酸钙、碳酸钙和碳酸镁的那些。为了避免疑惑, 多孔固体可包含多于一种陶瓷材料。

[0033] 在本发明的特定实施例中, 多孔固体基于由自凝固陶瓷形成的陶瓷材料。使用这些和其它特定陶瓷促进药物递送元件的形成, 其方式是使得在所述形成期间活性医药成分将不暴露于恶劣条件 (例如高温, 如超过 60°C 的温度)。自凝固陶瓷的非限制性实例包括硫酸钙、磷酸钙、硅酸钙和铝酸钙类材料。就此而言可提及的特定陶瓷包括 α -磷酸三钙、硫酸钙半水合物、 CaOAl_2O_3 、 $\text{CaO}(\text{SiO}_2)_3$ 、 $\text{CaO}(\text{SiO}_2)_2$ 等。

[0034] 优选的是所采用的陶瓷材料基于硫酸盐, 如硫酸钙或磷酸盐如磷酸钙。这类物质的特定实例包括硫酸钙半水合物 (最终产物硫酸钙) 和酸性磷酸钙 (透钙磷石)。然而, 多孔固体还可由以下制备: 元素硅、铝、碳、硼、钛、锆、钽、铈、钕或其组合中任一种的氧化物和/或双氧化物, 和/或氮化物, 和/或碳化物, 和/或硅酸盐和/或铝酸盐。这类材料可以是结晶或非晶形的。

[0035] 可用于形成本发明中的多孔固体的硅酸铝和硅酸铝水合物的非限制性实例包括高岭土、地开石、埃洛石、珍珠陶土、沸石、伊利石或其组合, 特别是埃洛石。陶瓷材料 (例如硅酸铝) 的晶粒度可低于约 $500\mu\text{m}$, 优选地低于约 $100\mu\text{m}$, 且具体来说低于约 $20\mu\text{m}$, 如通过激光衍射以体积平均模式所测量 (例如 Malvern master size)。晶粒可具有任何形状 (例如球形、圆形、针、板等)。

[0036] 任何陶瓷前体粉末颗粒的平均晶粒度可低于约 $100\mu\text{m}$, 优选地在约 $1\mu\text{m}$ 和约 $20\mu\text{m}$ 之间。这是为了增强水合。在水合期间这类前体材料可转化成纳米尺寸微观结构。此反应涉及前体材料的溶解和纳米尺寸水合物在水 (溶液) 中和在剩余的未水合前体材料上的重复后续沉淀。此反应有利地继续直到前体材料已转化和/或直到测量到预选择的孔隙度, 其通过部分水合使用时间和温度以及在液体中的 H_2O 和/或湿度测定。

[0037] 在本发明的其它 (例如优选) 实施例中, 多孔固体可基于一种或多种地质聚合物材料。

[0038] 本领域的技术人员应理解术语“地质聚合物”包括或意指选自合成或天然铝硅酸盐材料的类别的任何材料,所述合成或天然铝硅酸盐材料可通过铝硅酸盐前体物质(优选地以粉末形式)与碱性水性液体(例如溶液)的反应,优选地在二氧化硅源的存在下形成。为了避免疑惑,多孔固体可包含多于一种地质聚合物材料。

[0039] 应理解术语“二氧化硅源”包括任何形式的氧化硅,如 SiO_2 ,包括硅酸盐。所属领域的技术人员应了解,二氧化硅可以若干形式制造,包括玻璃、晶体、凝胶、气凝胶、煅制二氧化硅(或热解二氧化硅)和胶态二氧化硅(例如Aerosil)。

[0040] 合适的铝硅酸盐前体物质通常(但不必然)本质上是结晶的,包括高岭土、地开石、埃洛石、珍珠陶土、沸石、伊利石,优选地脱羟基化沸石、埃洛石或高岭土,并且更优选地偏高岭土(即脱羟基化高岭土)。(例如高岭土的)脱羟基化优选地通过在高于 400°C 的温度下煅烧(即加热)羟基化铝硅酸盐来执行。举例来说,可如Stevenson和Sagoe-Crentsil在《材料科学杂志(J.Mater.Sci.)》,40,2023(2005)中和Zoulgami等人在《欧洲物理杂志应用物理(Eur.Phys.J.AP)》,19,173(2002)中所描述和/或如下文所描述制备偏高岭土。还可通过二氧化硅源和包含氧化铝(例如 Al_2O_3)源的蒸气的缩合来制造脱羟基化铝硅酸盐。

[0041] 还可使用溶胶-凝胶方法制造前体物质,通常产生铝硅酸盐的纳米尺寸的非晶形粉末(或部分结晶)前体,如Zheng等人在《材料科学杂志》,44,3991-3996(2009)中所述。这产生更精细微观结构的硬化材料。(如溶胶-凝胶途径还可用于制造用于上文所述的化学结合陶瓷材料的前体物质中。)

[0042] 如果以粉末形式提供,那么铝硅酸盐前体颗粒的平均晶粒度低于约 $500\mu\text{m}$,优选地低于约 $100\mu\text{m}$,更优选地低于约 $30\mu\text{m}$ 。

[0043] 在形成地质聚合物材料中,这类前体物质可溶解于例如pH值是至少约12,如至少约13的碱性水溶液中。氢氧根离子的合适的来源包括强无机碱,如碱金属或碱土金属(例如Ba、Mg或更优选地Ca或尤其是Na或K,或其组合)氢氧化物(例如氢氧化钠)。金属阳离子与水的摩尔比可在约1:100和约10:1之间,优选地在约1:20和约1:2之间变化。

[0044] 优选地以某种手段将二氧化硅源(例如硅酸盐,如 SiO_2)添加到反应混合物中。举例来说,碱性水性液体可包含 SiO_2 ,形成的物质通常被称作水玻璃,即硅酸钠溶液。在这类情况下,在液体中 SiO_2 比水的量优选地是至多约2:1,更优选地至多约1:1,并且最优选地至多约1:2。水性液体还可任选地含有铝酸钠。

[0045] 硅酸盐(和/或氧化铝)可替代地添加到任选地粉末状铝硅酸盐前体中,优选地作为二氧化硅微硅粉(fume silica)(微硅粉;AEROSIL®二氧化硅)。可添加的量优选地是至多约30wt%,更优选地至多约5wt%的铝硅酸盐前体。

[0046] 在此中间碱性混合物中游离氢氧根离子的存在造成来自一种或多种源材料的铝和硅原子溶解。地质聚合物材料可然后通过允许所得混合物凝固(固化或硬化)形成,在此过程期间来自源材料的铝和硅原子重新定向以形成硬的(和至少大部分)非晶形地聚材料。固化可在室温下、在高温下或在低温下执行,例如在环境温度左右或恰好高于环境温度(例如在约 20°C 和约 90°C 之间,如 40°C 左右)下。硬化还可在任何氛围、湿度或压力(例如在真空下或以其它方式)中执行。所得无机聚合物网络一般是高度配位的3维铝硅酸盐凝胶,其中由碱金属阳离子电荷平衡的负电荷在四面体 Al^{3+} 位点上。

[0047] 就此而言,地质聚合物类多孔固体可通过以下形成:混合包含铝硅酸盐前体的粉

末和包含水、如上文所描述的氢氧根离子源和二氧化硅源(例如硅酸盐)的水性液体(例如溶液),以形成糊浆。液体与粉末的比率优选地在约0.2和约20(w/w)之间,更优选地在约0.3和约10(w/w)之间。还可将硅酸钙和铝酸钙添加到铝硅酸盐前体组分中。

[0048] 如果多孔固体通过化学反应的方式(例如聚合,或如上文对于地质聚合物所描述)形成,那么活性成分可与包含相关反应物的前体混合物共混合并且其后定位在形成多孔固体(即三维载体材料网络)自身期间形成的孔或空隙内。尽管在所有情况下这不是必需的,但在一些情况下,可能的是,有必要包括致孔材料作为反应混合物的一部分以便有助于在最终载体材料网络内形成孔,活性医药成分共形成地穿插在其内。致孔材料包括例如油、液体(例如水)、糖、甘露醇等。

[0049] 在本发明的一实施例中,活性医药成分主要位于多孔固体的孔内。通过此,意指存在于药物递送元件中的活性医药成分的总量的至少50重量%位于多孔固体的孔内。在特定实施例中,至少70%,例如至少80%(优选地至少90%)的存在于药物递送元件中的活性医药成分位于多孔固体的孔内。

[0050] 在本发明的一特定实施例中,活性医药成分主要位于多孔固体的外表面上。通过此,意指存在于药物递送元件中的活性医药成分的总量的至少50重量%位于多孔固体的外表面上(即在预期与患者的皮肤接触的表面)。在特定实施例中,至少70%,例如至少80%(优选地至少90%)的存在于药物递送元件中的活性医药成分位于多孔固体的外表面上。活性医药成分可借助于喷涂、刷拭、滚涂、浸涂、粉末涂布、喷洒和/或化学气相沉积与药物递送元件组合。

[0051] 组合物可进一步包括共形成地散布在网络的孔内的成膜剂。当在本文使用时,术语“成膜剂”是指能够在另一种物质或表面(其可以是颗粒状形式)上(或内)形成膜或在其上形成涂层的物质。

[0052] 使用成膜剂改善经皮药物投予装置的防干扰性并且还可进一步有利地增加组合物的机械强度。当活性医药成分包含阿片镇痛剂或具有误用/滥用风险的其它化合物时,这些特征提供与预防通过活体外提取活性医药成分的剂量倾倒和潜在误用或药物滥用有关的优势。

[0053] 经皮药物投予装置可进一步包含一种或多种常用的医药赋形剂。合适的赋形剂包括在药剂中通常用作活性医药成分的载体的惰性物质。合适的赋形剂还包括在医药技术中采用以膨大采用极强活性医药成分的药物递送体系的那些,以允许方便和准确的给药。可替代地,还可采用赋形剂以有助于处理所关注的活性医药成分。

[0054] 就此而言,药学上可接受的赋形剂包括填充剂颗粒,通过此我们包括在形成组合物期间不参与任何化学反应的颗粒。这类填充剂颗粒可作为压载物添加和/或可向组合物提供官能团。

[0055] 组合物还可任选地含有膨胀剂、致孔剂、pH调节剂、分散剂或胶凝剂以控制在多孔固体中的液体的流变性或量。这类赋形剂的总量限于多孔固体(或形成其的材料)的总重量的约20wt%。这类赋形剂的非限制性实例包括多元羧酸、纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、氨基三乙酸(NTA)、聚丙烯酸、PEG、丙三醇、山梨醇、甘露醇和其组合。

[0056] 附加药学上可接受的赋形剂包括碳水化合物和无机盐如氯化钠、磷酸钙、碳酸钙、硅酸钙和铝酸钙。就基于地质聚合物的多孔固体而言,这类附加材料优选地添加到铝硅酸

盐前体组分中。

[0057] 本发明的组合物还可包含崩解剂和/或超级崩解剂材料。这类材料可至少部分存在于多孔固体材料内。

[0058] 可采用的崩解剂或“崩解试剂”可被定义为能够加速本发明的经皮药物投予装置崩解/分散到可测量程度的任何材料。崩解剂因此可提供约30秒或更少的活体外崩解时间,如根据例如标准美国药典(USP)崩解测试方法所测量(参见《FDA行业指南:口腔崩解片剂(FDA Guidance for Industry:Orally Disintegrating Tablets)》;2008年12月)。此可通过例如当与水和/或粘液(例如唾液)接触时能够溶胀、芯吸和/或变形因此当如此润湿时造成片剂配制物崩解的材料来实现。

[0059] 合适的崩解剂(如在例如Rowe等人,《医药赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients),第6版(2009)中所定义)包括纤维素衍生物如羟基丙基纤维素(HPC)、低取代HPC、甲基纤维素、乙基羟基乙基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、改性纤维素树胶;淀粉衍生物如中等交联淀粉、改性淀粉、羟基丙基淀粉和预胶凝化淀粉;和其它崩解剂如海藻酸钙、海藻酸钠、海藻酸、聚葡萄糖、多库酯钠、瓜尔豆胶、硅酸镁铝、波拉克林钾和聚乙烯吡咯烷酮。可使用两种或更多种崩解剂的组合。

[0060] 优选的崩解剂包括所谓的“超级崩解剂”(如在例如Mohanachandran等人,《医药科学综述和研究国际杂志(International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research)》,6,105(2011)中所定义),如交联聚乙烯吡咯烷酮、羟基乙酸淀粉钠和交联羧甲基纤维素钠。可使用两种或更多种超级崩解剂的组合。

[0061] 在本发明的经皮药物投予装置中,崩解剂还可与超级崩解剂组合。

[0062] 在优选实施例中,崩解剂和/或超级崩解剂可主要位于药物递送元件内(即与多孔固体材料一起)。在这类实施例中,以药物递送元件的总重量计,崩解剂和/或超级崩解剂优选地在以在0.5重量%和15重量%之间的(例如总)量采用。优选范围是按重量计约0.1%到约5%,如约0.2%到约3%(例如约0.5%,如约2%)。

[0063] 如果以颗粒状形式采用,那么崩解剂和/或超级崩解剂的颗粒可存在的粒度(重量和/或体积类的平均值或均值直径,参看前述)在约0.1 μm 和约100 μm 之间(例如约1 μm 和约50 μm)。

[0064] 可替代地,崩解剂和/或超级崩解剂还可作为复合材料赋形剂中的组成存在。复合材料赋形剂可被定义为共处理赋形剂混合物。包含超级崩解剂的复合材料赋形剂的实例是Parteck®ODT、Ludipress®和Prosolv®EASYtab。

[0065] 特别优选的是崩解剂和/或超级崩解剂主要容纳(即至少80%的崩解剂和/或超级崩解剂容纳)在药物递送元件内。

[0066] 如本文所定义,药物递送元件界定在使用时用于抵靠患者皮肤定位的接触面,并且包括多孔固体和活性医药成分的组合。

[0067] 如本文所定义,药物递送元件界定在使用时用于抵靠患者皮肤定位的接触面并且包括多孔固体和活性医药成分的组合。因此,药物递送元件不必与皮肤直接接触。实际上,药物递送元件可涂布有涂层材料(例如薄、多孔膜或亲水性或疏水性化学物质,如表面活性分子,例如硅氧烷或氟代烷基材料)。

[0068] 根据本发明药物投予装置的药物递送元件可采取若干形式,其条件是其界定在使

用时用于抵靠患者皮肤定位的接触面。

[0069] 在一个实施例中,用于形成药物递送元件的组合物可在形成期间成型成一个或多个均质层(例如以一个或多个均匀层、元件、板或盘形式),所述层可以是平坦和/或薄的,界定含有活性医药成分和多孔固体的药物递送元件。待施用到皮肤的单个药物递送元件的典型尺寸可在约2cm(例如约5cm)和约10cm乘约2cm(例如约5cm)和约10cm之间范围内。对于单个元件的优选尺寸范围是约5cm乘约5cm,如约2cm乘约2cm,其中厚度至多约1cm,优选地至多约0.5cm,如至多约0.02cm。可组合使用前述尺寸中的任一者。此外,相同或不同尺寸的多个元件(例如约1mm乘约1mm的较小元件)可同时施用到皮肤以制成“花叶”图案的元件。

[0070] 在这类实施例中,均质层可经成型以界定在使用时用于抵靠患者皮肤定位的基本上平坦的接触面(如上文所描述的直接或间接接触)。

[0071] 应理解术语“基本上平坦的接触面”包括不包括任何预先形成的突出部并且仅包括由成型方法产生的波纹或变化的平坦的接触面。

[0072] 在优选实施例中,药物递送元件可包含在使用时用于抵靠患者皮肤定位的微小突出部阵列。此阵列可通过在其形成期间成型药物递送元件形成。可替代地,微小突出部阵列可通过蚀刻药物递送元件的样品形成。

[0073] 在一个实施例中,均质层可经成型以界定包括微小突出部阵列的在使用时用于抵靠患者皮肤定位的接触面。

[0074] 术语“阵列”是指所述微小突出部在药物递送元件的表面上的任何排列。在优选实施例中,基本上所有微小突出部都位于药物递送元件的单个表面上。微小突出部不必需以有序方式排列。

[0075] 通常,药物递送元件将包含微小突出部阵列,其中微小突出部在药物递送元件上的表面密度在约10到约10,000个微小突出部/平方厘米的范围内。优选表面密度是约20到约2000(例如约50到约1000)个微小突出部/平方厘米。

[0076] “微小突出部”可以任何形状的形式提供,所述形状具有一个基部和一个或多个斜侧面以界定(例如就多于一个侧面而言以满足一般居中位于)一个顶点(即点或脊线,其可以是圆形),例如圆锥或方锥形突出部或圆锥突出部。这类突出部高度可以是约10 μm 到约1500 μm 并且在其下部基部处的宽度是约0.1 μm 到约400 μm 。在本发明的实施例中,微小突出部的高宽比可在约1到约9范围内。大部分适当的高宽比可取决于用于形成药物递送元件的材料的选择。举例来说,如果使用陶瓷材料,那么优选高宽比将是约1到约4(如约2到约3)。对于聚合物类微针,优选高宽比将是约1到约5。

[0077] 提供微小突出部增加可用于抵靠患者皮肤定位的药物元件的接触面的表面积并且从而增加可用于经由患者皮肤投予的药物储集层的尺寸(即接触面面积)。这改善活性医药成分从药物递送元件经由皮肤屏障中的孔输送以便促进通过皮肤屏障吸收活性医药成分。其因此改善药物递送元件在向患者投予活性医药成分中的效率。使用这类微小突出部有利于治疗例如其中需要持续投予活性医药成分的慢性病症。

[0078] 提供微小突出部还允许药物递送元件刺穿患者的皮肤的外层,从而促进活性药剂流动通过皮肤屏障到患者体内。

[0079] 其它形状可成型成药物递送元件的一个或多个接触面以便增加所得表面(采用或不采用表面活性分子)的至少一部分的疏水性或亲水性。药物递送元件可因此利用所谓的

“荷叶效应”，其中某些微小突出部在表面处的接触角足够高(例如 $>90^\circ$)以是疏水性的和/或足够低(例如 $<90^\circ$)以是亲水性的。成型的结构可因此被设计成使得药物递送元件的表面能够使水分通道化从一个部分到另一部分，例如其中存在包含活性成分的孔的药物递送元件的任何部分。

[0080] 最优选的是药物递送元件包含微小突出部阵列，其中微小突出部彼此不直接接触(例如它们不经由相同多孔固体材料构成的层连接)而是经由衬底(即背衬层)连接在一起。举例来说，形成药物递送元件的多孔固体可仅存在于经皮药物投予装置中于微小突出部内，而在微小突出部之间的接触面区域由衬底(即背衬层)形成。在这类实施例中，一旦去除衬底，微小突出部不再连接在一起。

[0081] 在药物递送元件中可采用前述微小突出部图案的组合。

[0082] 在另一实施例中，均质层可经成型以界定从药物递送元件的接触面伸出的微针阵列。

[0083] 应理解术语“微针”包括长度是 $4\mu\text{m}$ 到 $700\mu\text{m}$ 并且在其下部基部处的宽度是 $1\mu\text{m}$ 到 $200\mu\text{m}$ 的尖锐突出部，其在包括微针阵列的抵靠患者皮肤的接触面的位置上，在皮肤中形成微米尺寸的微孔或微通道。这促进活性医药成分的更快速递送和/或递送较大分子如肽、蛋白质抗原和例如不可以其它方式穿透皮肤屏障的其它免疫原性物质(例如疫苗)。

[0084] 经成型以便从药物递送元件的接触面伸出的微针的尺寸可根据散布在药物递送元件中的活性医药成分的性质而变化，以便改变针穿透到皮肤屏障中的程度。

[0085] 形成药物递送元件的均质层可经成型以界定固体微针阵列，并且可进一步经成型以界定中空的微针阵列。使用中空微针允许经由形成于微针的顶端中的洞将活性医药成分的较大分子直接准确递送到形成于患者皮肤中的微孔或微通道中。任何这类洞的直径可在 $10\mu\text{m}$ 和 $100\mu\text{m}$ 之间。

[0086] 使用穿透患者皮肤的微针有利于治疗其中需要从活性医药成分快速起始作用的急性病症。在这些情形下适用的实施例是提供在将经皮药物投予装置施用在患者皮肤上时瞬时释放活性医药成分的那些。当与使用平坦的接触面或包括多个微小突出部的接触面相比时，在患者皮肤中形成微孔或微通道加速药物分子可吸收到患者血流中的速率。

[0087] 在其中药物递送元件以组合物的均质层的形式提供以便界定基本上平坦的接触面或以便界定包括从其中伸出的微小突出部或微针阵列的接触面的实施例中，均质层可通过以下形成：用包含活性医药成分和多孔固体或其一种或多种前体的潮湿块团填充生产模具和原位形成上文提及的固化或粘合步骤。

[0088] 选择模具以界定所得均质层的所需几何结构并且潮湿块团优选地化学硬化(即经由化学反应硬化或以其它方式固化)以形成多孔固体。在特定实施例中，在潮湿块团的硬化期间存在活性医药成分，并且这引起活性医药成分共形成地分散于经硬化固体的孔中。在其它实施例中，在已经形成固体之后将活性医药成分引入多孔固体中。

[0089] 这类成型的元件可通过以下形成：将多孔固体(例如陶瓷或地聚材料)或其一种或多种前体和活性物质连同液体如水性溶剂(例如水)或在其中混合在一起，如此提供潮湿糊浆，并将糊浆直接成型成所需形状。将糊浆优选地成型到聚合物模具中或成型到涂布聚合物的金属或陶瓷模具(例如特氟隆(Teflon)涂层)中。在成型之后，糊浆可硬化(在优选地温暖和潮湿环境中)成最终所需形状。举例来说，就地质聚合物类载体材料而言，优选地在二

氧化硅源(如上文所描述)的存在下,还在如上文所描述的活性成分(和/或其它赋形剂,如成膜剂)的存在下,铝硅酸盐前体可与碱性水性液体(例如溶液)一起反应,并且其后通过允许所得混合物硬化成所需均质层形状执行固化。可替代地,在活性成分和任选地二氧化硅源的存在下,预先形成的地质聚合物可进一步在一起反应铝硅酸盐前体和碱性水性液体(例如溶液),并且其后如上所述执行固化。就此而言,混合物可转移到模具中并且静置凝固为均质层。

[0090] 在这类实施例中,其中形成组合物的均质层的模具可形成用于药物递送元件的泡壳包装,形成泡壳的底部,所述泡壳的底部形成用于任何微小突出部或微针的阴模,以便从接触面伸出。

[0091] 这类模具可通过蚀刻(化学或物理(例如以激光的方式))或已知微机械技术如软光刻形成。软光刻是其中初始地在硅晶片上产生母版的多种不同纳米制造技术例如UV光刻的通用名称。此处,将装置布局打印在透明掩模上或在铬掩模上,使一些区域透UV光而其它区域与UV光倾斜。然后用光固化抗蚀剂旋涂硅晶片,其通过掩模暴露于UV光。然后晶片经去除未固化光致抗蚀剂的蚀刻溶液以制备母版。然后母版用作模具以在弹性体中铸造阴性结构。此弹性体铸件是最终产品,或其继而用作模具以进行再产生结构类似于硅母版的那些的铸件(对于其它信息参见,例如Madou,《微型制造原理:小型化科学(Fundamentals of Microfabrication:The Science of Miniaturization)》,第2版(2002),波卡拉顿:CRC出版社(Boca Raton:CRC Press.)723和Weigl等人,《先进药物递送综述(Advanced Drug Delivery Reviews)》(2003)55,349-377)。

[0092] 术语“衬底”是指药物递送元件附接到的背衬层。可提及的特定衬底是以柔性膜形式提供的那些。优选的是衬底充分柔性(在环境条件下)以允许其抵靠患者皮肤变形。也就是说,衬底不应是刚性的而是可弯的,使得使用者可容易调节递送装置的轮廓以允许其大致匹配待施用装置的皮肤区域的轮廓。使用柔性衬底与包含微小突出部阵列的药物递送元件组合促进向患者递送活性成分。使用柔性衬底降低穿透皮肤所需的气力并且最小化“钉床”效应,其可抑制突出部有效穿透到皮肤中。当使用刚性衬底时,存在“钉床”效应。当使用刚性衬底时,构成药物投予装置的一些微小突出部可不穿透皮肤而在衬底运动的情况下其它微小突出部可拉出。这些问题均可导致不足和不一致的递送和药物的浪费。

[0093] 形成衬底的材料应是溶剂可溶胀和/或溶剂可溶的。在优选实施例中,衬底是溶剂可溶胀的。也就是说,当与合适的溶剂接触时材料的体积应能够增加。在特定实施例中,溶剂可溶胀衬底是当与水性介质如患者的间质液和/或粘液(例如唾液)接触时溶胀的衬底。在这类实施例中,衬底可被认为是“水可溶胀”衬底。使用这类衬底允许当经皮药物投予装置与人体组织接触时,由于天然存在的水分(例如皮肤中的间质液),背衬层溶胀。术语“溶胀”是指给定材料体积增加。在特定实施例中,本发明的溶剂可溶胀衬底由当与合适的溶剂接触时体积能够增加至少100%(例如至少200%,如至少500%)的材料制备。特别优选的溶剂可溶胀衬底是由体积能够增加500%到1000%的材料制备的那些。

[0094] 在本发明的一优选实施例中,溶剂可溶胀衬底是水可溶胀衬底(即水可溶胀背衬层)。

[0095] 通常,衬底由一种或多种聚合物,优选地一种或多种有机聚合物制备。适用作本发明的经皮药物投予装置中的衬底的合适的聚合物包括胡芦巴树胶、田菁树胶、环糊精、PVA

(聚乙烯醇),且具体来说硅橡胶、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚二甲基硅氧烷(PDMS)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚对二甲苯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、海藻酸盐(例如海藻酸铵)、聚葡萄糖、明胶、聚乙烯醇共聚物、单油酸甘油酯、聚丙烯酰胺、羧基甲基纤维素、聚乙烯亚胺(polyvinylimine)、聚丙烯酸酯和刺梧桐树胶。优选的聚合物包括胡芦巴树胶、田菁树胶、环糊精、PVA,且具体说明明胶、聚乙烯醇共聚物、单油酸甘油酯、聚丙烯酰胺、羧基甲基纤维素、聚乙烯亚胺、聚丙烯酸酯、海藻酸盐和刺梧桐树胶。所述聚合物的混合物还可用于形成用于本发明的装置中的衬底。举例来说,PVA可与一种或多种其它合适的聚合物(例如胡芦巴树胶、田菁树胶和/或环糊精)组合使用。

[0096] 在本发明的另一个实施例中,溶剂可溶胀衬底是溶剂可溶衬底(即溶剂可溶背衬层)。术语“溶剂可溶衬底”是指由在环境条件下在给定溶剂中的溶解度是约0.1到约20g/100mL溶剂(如约1到约20g(例如约10g)/100mL溶剂)的材料制备的衬底。在优选实施例中,溶剂可溶衬底是水溶性衬底。一般优选的是在环境条件下衬底在水中的溶解度是约0.1到约20g/100mL溶剂(如约1到约20g(例如约10g)/100mL溶剂)。

[0097] 适用作本发明的经皮药物投予装置中的溶剂可溶衬底的合适的聚合物包括胡芦巴树胶、田菁树胶、环糊精、PVA,且具体说明明胶、海藻酸铵、聚葡萄糖、共聚维酮、羧基纤维素、羧基丙基纤维素、麦芽糊精、聚环氧乙烷、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇共聚物、聚乙烯胺、聚丙烯酸盐和刺梧桐树胶。所述聚合物的混合物还可用于形成用于本发明的装置中的衬底。

[0098] 在其它优选实施例中,衬底由一种或多种聚合物制备,所述聚合物在其已与药物递送元件接触后交联。当衬底由明胶制备时,可使用戊二醛或类似交联剂实现交联。可对其它衬底材料执行交联以便在其已与药物递送元件接触后强化衬底。

[0099] 经皮药物投予装置包含附接到溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底的药物递送元件。溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底一般在元件已经形成后与药物递送元件接触。在其中药物递送元件来自一种或多种陶瓷材料或一种或多种地聚材料的实施例中,优选地在陶瓷或地聚材料已经固化或以其它方式形成刚性固体后引入溶剂可溶胀衬底。

[0100] 溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底通常作为衬底材料在溶剂中的溶液引入。这允许衬底容易成型以适配药物递送元件,并且并入形成药物递送元件的多孔固体的孔中。将衬底并入多孔固体的孔中大大增强衬底粘合到药物递送元件。此外,这允许在不需要将多孔固体和其内所含的任何活性成分暴露于苛刻条件的情况下形成强结合的装置,所述苛刻条件对活性成分可具有有害影响。

[0101] 本发明的经皮药物投予装置提供通过皮肤将活性成分可调、受控和均匀释放到患者体内。这包括活性成分的瞬时释放以及持续或延迟释放。

[0102] 除非上下文另外指示,否则对于本发明的给定方面、特征或参数的偏好和选择应被视为已与本发明的所有其它方面、特征和参数的任何和所有偏好和选择组合公开。

[0103] 举例来说,在一优选实施例中,本发明涉及经皮药物投予装置,包含附接到溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底的药物递送元件,其中:

[0104] 药物递送元件界定在使用时用于抵靠患者皮肤定位的接触面,进一步其中药物递送元件包含活性医药成分和多孔固体材料;

[0105] 溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底由选自以下组成的群组的一种或多种物质形

成：胡芦巴树胶、田菁树胶、环糊精、PVA，且具体来说硅橡胶、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、聚二甲基硅氧烷 (PDMS)、聚乙烯 (PE)、聚丙烯 (PP)、聚对二甲苯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、海藻酸盐 (例如海藻酸铵)、聚葡萄糖、明胶、聚乙烯醇共聚物、单油酸甘油酯、聚丙烯酰胺、羧基甲基纤维素、聚乙烯亚胺、聚丙烯酸酯、刺梧桐树胶、共聚维酮、羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素、麦芽糊精、聚环氧乙烷、聚乙烯醇共聚物、聚乙烯胺和聚丙烯酸盐；和

[0106] 其中多孔固体材料由选自以下组成的群组的物质形成：磷酸钙、硫酸钙、碳酸钙、硅酸钙、铝酸钙和碳酸镁 (包括前述中任一种的溶剂合物)。

[0107] 在另一优选实施例中，本发明涉及经皮药物投予装置，包含附接到溶剂可溶胀衬底的药物递送元件，其中：

[0108] 药物递送元件界定在使用时用于抵靠患者皮肤定位的接触面，进一步其中药物递送元件包含活性医药成分和多孔固体材料；

[0109] 溶剂可溶胀衬底是由明胶形成的背衬层；和

[0110] 其中多孔固体材料由选自磷酸钙、硫酸钙或其水合物组成的群组的物质形成。

[0111] 作是在上述实施例中明胶的一个替代方案，背衬层可由PVA与选自胡芦巴树胶、田菁树胶和环糊精组成的群组的一种或多种聚合物组合形成。

[0112] 本发明的经皮递送装置能够含有一种或多种药学上活性成分并且出于治疗或预防疾病或病况或减轻疾病或病况的症状的目的而允许所述一种或多种药学上活性成分递送到患者。本发明的经皮药物投予装置可适用于将多种药物递送到患者。本发明的经皮递送装置因此适用于医学中。

[0113] 本发明的经皮递送装置特别适用于递送需要相对低剂量药物和/或适用于应避免首过代谢的药物。经皮输送装置还能够提供将特定活性成分持续释放到患者体内。

[0114] 在药物递送元件中采用的活性医药成分优选地包括来自各种药理学类别的物质，例如抗菌剂、抗组胺剂和解充血剂、抗炎剂、抗寄生虫剂、抗病毒剂、局部麻醉剂、抗真菌剂、杀阿米巴剂 (amoebicidals) 或杀毛滴虫剂 (trichomonocidal agents)、镇痛剂、抗焦虑剂、抗凝剂、抗关节炎药、平喘药、抗凝血剂、抗惊厥剂、抗抑郁剂、抗糖尿病药、抗青光眼药剂、抗疟疾药、抗菌剂、抗肿瘤药、抗肥胖剂、抗精神病剂、抗高血压药、自身免疫病症药剂、抗阳萎剂、抗帕金森剂、抗阿尔茨海默剂、退热剂、抗胆碱激导性剂、抗溃疡剂、血糖降低剂、支气管扩张剂、中枢神经系统药、心脏血管药、认知增强剂、避孕药、胆固醇降低剂、对血脂异常起作用的药剂、细胞抑制剂、利尿剂、杀菌剂 (germicidals)、激素药、抗激素药 (anti-hormonal agents)、催眠剂、免疫原性药剂、心肌收缩药 (inotropics)、肌肉松弛剂、肌肉收缩剂、身体兴奋剂 (physic energizers)、镇静剂、拟交感神经药、血管舒张剂、血管收缩剂、安定剂、电解质补充剂、维生素、促尿酸排泄剂、强心甙、膜流出抑制剂、膜转运蛋白抑制剂、祛痰剂、泻剂、造影材料、放射性药物、显像剂、肽、酶、生长因子、疫苗、矿物质微量元素。为了避免疑惑，术语“活性医药成分”包括具有适当的药理学活性的肽、蛋白质、抗原和免疫原性物质 (例如疫苗)。

[0115] 活性医药成分优选地包括有滥用可能性的任何物质，如适用于治疗急性或慢性疼痛、注意力缺乏多动症 (ADHD)、焦虑和睡眠障碍的那些以及生长激素 (例如促红细胞生成素)、同化类固醇等。所属领域的技术人员可容易发现可能滥用的物质的完整列表，例如参见在以下网址上列出的活性成分：<http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/>

alpha/alphabetical.htm。

[0116] 可具体地提及的非阿片药物物质包括精神兴奋剂,如莫达非尼、安非他明、右旋苯丙胺、甲基苯丙胺和羟基苯丙胺,并且更优选地甲基芬尼特(methylfenidate);苯并二氮吡,如溴西洋、卡马西洋、氯二氮环氧化物、氯噻西洋、氯硝西洋、地洛西洋、艾司唑仑、氟地西洋、弗拉西洋、哈拉西洋、卤恶西洋(haloxazepam)、凯他唑仑、氯甲西洋、美达西洋、硝甲西洋、去甲西洋、奥沙唑仑、匹那西洋、普拉西洋、替马西洋、四氢西洋,并且更优选地阿普唑仑、氯硝西洋、地西洋、氟硝西洋、劳拉西洋、咪达唑仑、硝西洋、奥沙西洋和三唑仑;和其它,非苯并二氮吡镇静剂(例如短效安眠药),如扎来普隆、唑吡坦、佐匹克隆和右佐匹克隆。

[0117] 在组合物中可采用优选的药学上活性成分包括阿片镇痛剂。所属领域的技术人员应理解术语“阿片镇痛剂”包括任何物质,无论是天然存在的或合成的,其具有类似阿片或吗啡碱的特性,和/或其结合到阿片受体,特别是 μ -阿片受体,具有至少部分促进剂活性,从而能够产生镇痛效果。潜在的配制物干扰和药物成瘾者对药物的提取问题对于阿片特别显著。

[0118] 可提及的阿片镇痛剂包括鸦片衍生物和鸦片剂,其包括鸦片中天然存在的菲类(如吗啡碱、可待因、蒂巴因和其狄尔斯-阿尔德(Diels-Alder)加成物)和鸦片化合物的半合成衍生物(如二乙酰吗啡、氢吗啡酮、羟吗啡酮、氢可酮、羟考酮、爱托啡因、尼可吗啡、氢可待因、二氢可待因、美托酮、去甲吗啡和N-(2-苯基乙基)去甲吗啡。可提及的其它阿片镇痛剂包括具有类似阿片或吗啡碱特性的完全合成化合物,包括吗啡喃衍生物(如消旋啡烷、左啡诺、右甲吗喃、烯丙左吗喃、塞克罗酚(cyclorphan)、布托啡诺和纳布啡(nalbufine));苯吗喃衍生物(如环佐辛、戊唑辛和非那佐辛);苯基哌啶(phenylpiperidines)(如哌替啶(度冷丁)、芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、凯托米酮、卡吩坦尼、氨苄哌替啶、去痛定、依索庚嗪、阿法罗定、倍他罗定、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)、苯乙哌啶和洛哌丁胺)、苯基庚胺(phenylheptamines)或“开链”化合物(如美沙酮、异美沙酮、丙氧芬和盐酸左醋美沙朵(LAAM));二苯丙胺衍生物(如右旋吗拉迈得、哌肼米特、贝齐米特和右丙氧芬);混合激动剂/拮抗剂(如丁基原啡因、纳洛芬和奥昔啡烷)和其它阿片(如痛立定、曲马多和地佐辛)。可提及的另外阿片镇痛剂包括烯丙罗定、苄吗啡、氯尼他秦、二氢脱氧吗啡、双胺丙酰胺、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、乙甲噻丁烯、乙基吗啡、依托尼秦、羟哌替啶、左芬啡烷、洛芬太尼、美普他酚、美他佐辛、麦罗啡、那碎因碱、诺匹哌酮、阿片全碱(papvretum)、非那多松、非诺啡烷、苯哌利定和丙吡胺。

[0119] 更优选的阿片镇痛剂包括丁基原啡因、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼,并且特别是芬太尼。

[0120] 可提及的适用于治疗糖尿病的活性药剂包括胰岛素、二甲双胍、格列本脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列吡脲、格列美脲、格列齐特、瑞格列奈、那格列奈、 α -葡糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖)、罗格列酮、吡格列酮、利拉利汀、沙格列汀、西他列汀、维格列汀、度拉糖肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、淀粉素和普兰林肽。

[0121] 其它优选的活性医药成分包括苯并二氮吡、可乐定和唑吡坦和其药学上可接受的盐。

[0122] 在本发明的情形下可提及的附加活性医药成分包括抗原(其可形成疫苗的基础)和/或酶。

[0123] 本发明的经皮药物投予装置可适用于向患者递送多种多样的活性医药成分。除了上文公开的药物以外,本发明的经皮药物投予装置可适用于向患者递送疫苗。举例来说,经皮药物投予装置可适用于递送用于疾病如流感和埃博拉的疫苗。

[0124] 特别优选的活性医药成分包括抗高血压药、镇静剂、安眠药、镇痛剂和免疫原性物质(例如疫苗)。

[0125] 上文所列的活性成分还可以任何具体组合配制在组合物中。

[0126] 就包含阿片镇痛剂的药物投予装置而言,为了进一步改善抗滥用特性,具有受限或无经皮吸收的阿片拮抗剂可与阿片一起包括于组合物中。干扰用于后续注射的配制物的任何试图还将释放拮抗剂并且因此潜在地预防所需滥用产生的药理学效果。阿片拮抗剂和部分阿片拮抗剂的实例包括纳洛酮、纳曲酮、纳洛芬和环佐辛。

[0127] 活性医药成分可进一步以以下形式采用:以盐形式或任何其它合适的形式,例如络合物、溶剂合物或其前药,或以任何物理形式例如以晶形态、作为结晶或部分结晶材料、作为共晶,或以多晶型形式,或如果相关,那么以包括任何对映异构、非对映异构或外消旋形式的任何立体异构形式,或以上中的任一个的组合。

[0128] 可提及的活性成分的药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。这类盐可通过常规方法形成,例如通过活性成分的游离酸或游离碱形式与适当的酸或碱中的一种或多种等效物任选地在溶剂中或在其中盐不可溶的介质中的反应,随后使用标准技术(例如在真空中通过冻干或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质。还可通过例如使用合适的离子交换树脂,交换呈盐形式的活性成分的抗衡离子与另一种抗衡离子来制备盐。

[0129] 药学上可接受的加成盐的实例包括衍生自以下的那些:矿物酸,如氢氯酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸;有机酸,如酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、反丁烯二酸、苯甲酸、乙醇酸、葡萄糖酸、丁二酸、芳基磺酸;和金属如钠、镁,或优选地钾和钙。

[0130] 本发明的经皮药物投予装置可根据本文所描述的方法制造。在本发明的一个方面中,公开了制造本发明的经皮药物投予装置的方法,所述方法包含以下步骤:

[0131] (a) 制备如本文所定义的药物递送元件;

[0132] (b) 将如本文所定义的活性医药成分并入药物递送元件中或其上;和

[0133] (c) 用如本文所定义的溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底涂布药物递送元件的一部分。

[0134] 在此方法的一优选实施例中,多药物递送元件由一种或多种陶瓷材料或一种或多种地质聚合物材料形成。在这类实施例中,一种或多种陶瓷材料或一种或多种地质聚合物材料可形成于模具中并且允许凝固(或在一定程度上固化)以形成固体结构。这类固体结构可具有在使用时用于抵靠患者皮肤定位的接触面和用于与溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底接触的第二表面。

[0135] 在包含药物递送元件的材料凝固(或固化)后,然后可用溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底涂布药物递送元件的表面。

[0136] 在这类方法中,可在制造方法期间在任何阶段将活性医药成分并入所述装置中。举例来说,其可在形成药物递送元件之前或在其期间(例如在固化前体材料之前)并入药物递送元件中。可替代地,可在药物递送元件形成之后将活性医药成分并入药物递送元件中或涂布到其上,在此情况下优选的是(但不必需)在溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底已经涂

布到药物递送元件的表面上之后将活性医药成分并入药物递送元件中或涂布到其上。在其中活性医药成分涂布到药物递送元件上的实施例中,活性成分可借助于喷涂、刷拭、滚涂、浸涂、粉末涂布、喷洒和/或化学气相沉积与药物递送元件组合。

[0137] 在本发明的此方面的一特别优选实施例中:

[0138] (a) 将活性医药成分与制备药物递送元件所需的成分混合;

[0139] (b) 药物递送元件由在(a)中获得的混合物形成;和

[0140] (c) 用溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底涂布形成于(b)中的药物递送元件。

[0141] 在本发明的此方面的另一特别优选实施例中:

[0142] (a) 形成药物递送元件;

[0143] (b) 通过用活性医药成分(或含有所述活性成分的溶液)涂布所述元件和/或将所述元件浸泡在活性医药成分(或含有所述活性成分的溶液)中使活性医药成分与药物递送元件缔合;和

[0144] (c) 将溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底施用到步骤(b)的产物。

[0145] 经皮药物投予装置的药物递送元件含有药理学有效量的活性成分。所谓“药理学有效量”,我们是指一定量的活性成分,其能够对治疗的患者(其可以是人类或动物(例如哺乳动物)患者)赋予所需治疗效果,不论是单独或与另一种活性成分组合投予。这类效果可以是客观的(即,可通过一些测试或标记物测量)或主观的(即,受试者给出效果的指示或感觉到效果)。

[0146] 优选地,药物递送元件可经调适(例如如本文所述的)以提供在给药间隔内足够的药物剂量从而产生所需治疗效果。

[0147] 在药物递送元件中可采用的活性成分的量可因此由医师或所属领域的技术人员参考最适于个体患者的量来确定。这可能随待治疗的病况的类型和严重程度以及待治疗的特定患者的年龄、体重、性别、肾功能、肝功能和应答而变化。本发明的药物投予装置的特定优点是其可适合于向儿童投予药物。在手术之前,装置还可用于术前用药(在成年人并且特别是儿童的情况下)。

[0148] 包含抗高血压剂如可乐定和其盐(特别是可乐定盐酸盐)的药物递送元件适用于治疗高血压(hypertension、high blood pressure)。根据本发明的另一方面,提供治疗高血压的方法,包含抵靠患有或易患这类病况的患者的皮肤定位根据本发明的经皮药物投予装置的这类药物递送元件的接触面。在另一个实施例中,提供本发明的经皮药物投予装置的用途,其用于制造用于治疗高血压的药物。

[0149] 可乐定盐酸盐还适用于治疗附加病况,如焦虑症、多动症和疼痛。因此,根据本发明的另一方面,提供治疗焦虑症、多动症或疼痛的方法,包含抵靠患有或易患这类病况的患者的皮肤定位根据本发明的经皮药物投予装置的这类药物递送元件的接触面。在另一个实施例中,提供本发明的经皮药物投予装置的用途,其用于制造用于治疗焦虑症、多动症或疼痛的药物。

[0150] 当药物递送元件包含一种或多种阿片镇痛剂时,适当的药理学有效量的这类阿片镇痛剂化合物包括当投予时能够产生(例如持续)缓解疼痛的那些量。本文提及疼痛包括提及术后疼痛。

[0151] 包含阿片镇痛剂的药物递送元件适用于治疗疼痛,特别是重度和/或慢性疼痛。根

据本发明的另一方面,提供治疗疼痛的方法,包含抵靠患有或易患这类病况的患者的皮肤定位根据本发明的经皮药物投予装置的这类药物递送元件的接触面。在另一个实施例中,提供本发明的经皮药物投予装置的用途,其用于制造用于治疗疼痛的药物。

[0152] 当药物递送元件包含一种或多种安眠药时,适当的药理学有效量的这类化合物包括当投予时能够产生(例如持续)缓解失眠的那些量。

[0153] 包含安眠药如苯并二氮吡或唑吡坦的药物递送元件适用于治疗失眠。根据本发明的另一方面,提供治疗失眠的方法,包含抵靠患有或易患这类病况的患者的皮肤定位根据本发明的经皮药物投予装置的这类药物递送元件的接触面。在另一个实施例中,提供本发明的经皮药物投予装置的用途,其用于制造用于治疗失眠的药物。

[0154] 包含适用于治疗糖尿病的药物如二甲双胍或胰岛素的药物递送元件适用于治疗糖尿病。根据本发明的另一方面,提供治疗糖尿病的方法,包含抵靠患有或易患这类病况的患者的皮肤定位根据本发明的经皮药物投予装置的这类药物递送元件的接触面。在另一个实施例中,提供本发明的经皮药物投予装置的用途,其用于制造用于治疗糖尿病的药物。

[0155] 为了避免疑惑,所谓“治疗”,我们包括病况的治疗性(包括治愈性)治疗以及症状性治疗、防治或诊断。

[0156] 本发明的经皮药物投予装置具有以下优点:在使用时(即当经皮药物投予装置与患者的皮肤接触时)溶剂可溶胀衬底的溶胀促进药物递送元件穿透到皮肤的外层中。不希望受理论所束缚,据相信,衬底体积的增加导致力在皮肤的方向上转移到药物递送元件。当药物递送元件包含微小突出部时,那些微小突出部能够穿透患者的皮肤,并且衬底的溶胀导致在整个药物递送元件上更加增强和恒定的穿透。

[0157] 此外,溶剂可溶胀和/或溶剂可溶衬底可充当支撑层并且可同时以其它方式帮助药物递送。在本发明中使用的药物递送元件和衬底之间结合紧接着在制造药物投予装置后可特别强。在与体液接触之后,衬底可溶胀并且与药物递送元件分离,留下元件与患者的皮肤接触。在其中递送元件包含微小突出部阵列的实施例中,衬底与药物递送元件分离可有利地留下嵌入患者皮肤内的微小突出部,允许突出部充当药物储槽。这还降低在药物递送期间意外微针去除和由衬底造成的任何不适和不便的风险。

[0158] 本发明的经皮药物投予装置还可具有以下优点:制造过程不需要苛刻条件(例如高温),所述苛刻条件可对包含在装置内的一种或多种活性成分的性能不利。

[0159] 本发明的经皮药物投予装置还具有以下优点:在可能产生不期望后果如不良药理学效果或滥用所述活性成分的可能性的时间范围内(例如当个体故意活体外进行这类释放时),避免和/或降低剂量突释(即非自主释放)或同样重要地故意活体外提取大部分(例如大于约50%,如约60%,例如约70%和具体地说约80%)的初始地在包括于药物递送元件中的组合物内一种或多种活性成分剂量的风险。

[0160] 本发明的经皮药物投予装置还可具有以下优点:包括于药物递送元件中的组合物可使用现有医药加工方法制备并且可采用审批通过供用于食品或药品中的或类似监管状态的材料。

[0161] 本发明的经皮药物投予装置还可具有以下优点:包括于药物递送元件中的组合物不论是用于治疗疼痛还是其它相较于现有技术中已知的医药组合物,其可更有效率,毒性更小,作用更长,更有效力,产生的副作用更小,更容易吸收和/或具有较佳的药物动力学特

征,和/或具有其它有用的药理学、物理或化学特性。

[0162] 每当词“约”在本文中的尺寸(例如值、温度、压力(施加的力)、相对湿度、尺寸和重量、粒度或晶粒度、孔径、时间范围等)、量(例如颗粒、组合物中的个体成分或组合物的组分的相对量(例如数目或百分比)和绝对量,如活性成分的剂量、颗粒的数目等)、(与常量、降解度等的)偏差的情况下时,应了解这类变量是粗略估计的,并且因此可由本文指定的数字变化 $\pm 10\%$,例如 $\pm 5\%$ 并且优选地 $\pm 2\%$ (例如 $\pm 1\%$)。

[0163] 通过以下实例说明本发明,其中:

[0164] 图1示出用于制造具有柔性背衬层的陶瓷微针的微成型方法。

[0165] 图2示出BCMN-G的SEM、荧光3-D图像:BCMN-G450的横截面图(a);BCMN-G450的放大图(b);BCMN-G450的3-D重构图像(c);BCMN-G600的横截面图(d);BCMN-G600的放大图(e);BCMN-G600的3-D重构图像(f);微针顶端的放大图(g);金字塔支脚的放大图(h);针和衬底之间的界面的放大图(i)。

[0166] 图3示出定制的垂直扩散池(custom-build vertical diffusion cell)。

[0167] 图4示出从BCMN-G450和BCMN-G600的药物释放:从预负载有可乐定的药物释放分数的平均值(a);从涂布有可乐定的药物释放分数的平均值(b);从10个重复的预负载BCMN-G450的药物释放分数(c);从10个重复的涂布BCMN-G450的药物释放分数(d)。

[0168] 图5示出在药物释放之前BCMN-G600(a);在药物释放之后BCMN-G600(b);在药物释放之前膜(c);和在药物释放之后膜(d)的SEM图像。

[0169] 图6示出:在手动插入BCMN-G450之后猪皮肤的光学显微镜图像(a);在手动插入BCMN-G600之后猪皮肤的光学显微镜图像(b);示出插入标记和破裂的角质层的猪皮肤的放大图像(c)和(d)。

[0170] 图7a示出用于比较从SCMN的药物释放的合成皮肤仿真器。

[0171] 图7b示出用于比较从BCMN-G的药物释放的垂直扩散池。

[0172] 图8示出BCMN-G的药物释放曲线。

[0173] 图9示出SCMN的药物释放曲线。

[0174] 实例1-制造具有柔性和自溶胀衬底的生物陶瓷微针(BCMN-G)

[0175] 为制造针贴片,首先通过微型制造方法在不锈钢上制备主模板。用于本研究的两种模板是:高度 $450\mu\text{m}$ 、基部宽度 $285\mu\text{m}$ 和顶端之间 $820\mu\text{m}$,和高度 $600\mu\text{m}$ 、基部宽度 $380\mu\text{m}$ 和顶端之间 $916\mu\text{m}$ 。对于两种设计,针尖半径是 $5\mu\text{m}$ 。选择这些长度以便在刺穿角质层之后达到活的表皮。制备主模板的负复制品(由可商购的合成的硅氧烷制成)作为中间体。

[0176] α 硫酸钙半水合物(粒度 $<100\mu\text{m}$)较好地与模型药物和水混合成均相糊浆(粉末/液体比率是2.5)。为制备生物陶瓷微针,将陶瓷糊浆填充到正复制品中的腔中。针在环境条件下固化至少10小时。然后将温热明胶溶液(0.2g/ml)倾倒在模具的顶部上并且在环境条件下在干燥器中用2%的水性戊二醛溶液交联过夜。用于制造具有柔性背衬层的陶瓷微针的微成型方法示于图1中。

[0177] 实例2-BCMN-G的表征

[0178] 使用Leo 1550FEG显微镜(英国蔡司(Zeiss,UK))在扫描电子显微镜(SEM)下观察成品微针阵列,BCMN-G450(对于高度是 $450\mu\text{m}$ 的微针)和BCMN-G600(对于高度是 $600\mu\text{m}$ 的微针)。为得到微针的较佳观察结果,将罗丹明B掺合到陶瓷糊浆中并且在Eclipse TE2000-E

倒置式显微镜(纽约州梅尔维尔的尼康(Nikon, Melville, NY))下观察所得针。

[0179] 生物陶瓷研发成具有尖锐顶端(半径可小于 $5\mu\text{m}$)的金字塔形针(图2a到图2b和图2d到图2e)。陶瓷针的表面粗糙,具有大量的孔和通道(图2g)。因此,可得出结论,明胶衬底可穿透到针基部中的孔和通道中并且与针阵列形成紧密微机械结合(图2h和图2i)。使用共焦荧光显微镜使负载有罗丹明B的BCM_N-G成像。来自荧光图像的3-D重构指示负载的荧光染料可从顶端到基部均匀分布在针中(图2c和图2f)。

[0180] 实例3-药物递送研究

[0181] 在这一研究中,可乐定盐酸盐用作模型药物。通过直接混合或涂布将药物负载到BCM_N-G中。对于直接混合BCM_N-G,在装配到阴模中之前将药物粉末均匀混合到陶瓷糊浆中。为制备用于其它BCM_N-G的药物涂层,将 $50\mu\text{l}$ 可乐定乙醇溶液($20\text{mg}/\text{ml}$)涂抹在阵列表面上并且在室内条件下干燥。

[0182] 使用定制的垂直扩散池(图3)活体外研究从BCM_N-G的药物释放。首先用水平衡合成膜(47mm , $0.4\mu\text{m}$, Nuclepore®, 沃特曼(Whatman))并且固定在供体和接收方腔室之间。将负载有可乐定盐酸盐的BCM_N-G置于合成膜上。受体腔室填充有 20ml 蒸馏水并且使用Parafilm®(英国普夏郡的阿尔法实验室(Alpha Laboratories, Hampshire, UK))密封供体腔室以降低蒸发损失。扩散池位于 37°C 下震荡器上以维持皮肤的温度和良好混合。在预定时间间隔(0.5、1、2和4小时)下,通过注射器从扩散池抽取 1ml 等分试样并且用 1ml 蒸馏水替换。使用等度反相高效液相色谱法(HPLC)用光电二极管阵列检测器(美国马萨诸塞州米尔福德的沃特世公司(Waters, Corp., Milford, MA, USA))和YMC-Triart C18柱($2.0\text{mm ID}\times 12\text{mm}$, $3\mu\text{m}$; 日本YMC(YMC, Japan))分析溶液中可乐定盐酸盐的浓度。根据配制物中总药物含量计算所释放的药物的分数。收集其余的针阵列和膜并且在扫描电子显微镜(SEM, Leo 1550FEG, 英国蔡司)下观察。

[0183] 使用合成膜,在垂直扩散池中评估从BCM_N-G450和BCM_N-G600(使用如上文所提及的两种不同方法用药物负载)的药物释放。考虑到此膜具有低扩散阻力和足够的机械强度以分离两个腔室而选择此膜。BCM_N-G与包含具有固体背衬层的药物-负载针的对照组相比较。

[0184] 在这一研究中,可乐定盐酸盐用作模型药物。所有BCM_N-G以持续方式释放药物:在4小时内释放45%到55%的药物含量(图4a和图4b)。微针几何结构,即BCM_N-G450和BCM_N-G600,对药物释放影响不大,即通过t测试评估的 $p>0.05$ 。涂布有药物的针比其中药物并入在阵列中的针释放得显著更快($p\leq 0.05$)。结果还示出在前四个小时期间从针的可乐定释放呈大致恒定速率。

[0185] 图4c和图4d示出每个预负载和涂布的BCM_N-G450的药物-释放分数之间的差异。样品之间的差异被认为主要是由于明胶衬底的不均匀水吸收。将明胶层覆盖在针的背面上,交联并在空气中干燥。制备其的方法难以控制衬底是平坦、均匀的表面。衬底的不规则表面将造成水吸附和因此药物释放的差异。

[0186] 在药物释放之前和之后使用SEM观察BCM_N-G和合成膜(图5)。在四小时药物释放之后,在明胶衬底上未发现明显的针残余物。留在衬底上的标记一般匹配针之间的距离(图5a和图5b)。标记的位置未精确匹配,很可能是由于在药物释放期间衬底的溶胀和干燥。在药物释放之后,膜覆盖有一层明胶和硫酸钙晶体,其隐藏膜上的孔特征结构(图5c和图5d)。保

留在膜上的晶体残余物指示在与水接触之后针降解并且再结晶。因此,我们认为药物释放的机制取决于药物分子扩散通过陶瓷孔和生物陶瓷针的降解两者。

[0187] 实例4-皮肤穿透研究

[0188] 选择全厚度的猪耳皮肤以评估BCMN-G的穿透能力。猪耳皮肤是优异的模型,其示出与人类皮肤类似的表层厚度。使用全厚度猪皮肤研究BCMN-G的插入性能。

[0189] 从本地屠宰场获得来自猪的刚离体猪耳并且在冷流动水下洗涤。通过钝器解剖从下方软骨中分离全厚度皮肤并且使用剪刀去除任何毛发。将皮肤切成段(约3cm²)并且储存于-70℃下直到需要。

[0190] 通过浸泡在水中解冻冷冻皮肤段,并且然后用吸收性纸擦拭以去除表面上的过量水分。借助轻柔拇指压力持续30秒将BCMN-G施用到皮肤段。在插入之后立即去除针并且在低温恒温器模具中皮肤被分段且嵌入于OCT化合物中。将OCT-皮肤样品冷冻并且切分成厚度是30μm的段。将组织结构段置于载玻片上并且使用Eclipse TE2000-E(纽约州梅尔维尔的尼康)观察。

[0191] 皮肤的组织结构横截面示出尖锐标记已压印在皮肤上并且在手动插入BCMN-G600之后角质层破裂(图6)。正如期望,由BCMN-G600造成的插入标记比由BCMN-G450造成的深。此外,发现生物陶瓷针的一些完整顶端嵌入于皮肤中。

[0192] 实例5-药物释放研究

[0193] 用于此测试中的药物递送元件

[0194] (i) 结构

[0195]

	基部宽度	高度	顶端到顶端距离	阵列尺寸
SCMN-稀疏地排列	250	200	820	
SCMN-密集地排列	150	100	150	
BCMN-G600	380	600	916	13x13
BCMN-G450	285	450	820	15x15

[0196] (ii) 组成

[0197] SCMN和BCMN-G的陶瓷组成相同。

[0198]

	硫酸钙半水合物	水
量	5g	2mL

[0199] 药物负载量:在陶瓷中SCMN含有1.14wt%或2.25wt%药物。每个SCMN阵列含有15或30mg的唑吡坦。在陶瓷中BCMN-G含有10.7wt%药物。每个BCMN-G阵列含有10到15mg的可乐定盐酸盐。

[0200] 对于SCMN还将药物负载在针和固体背衬中。但对于BCMN-G仅将药物负载在针中。

[0201] 测试方法

[0202] 基于合成皮肤仿真器(SSS)的台式(bench-top)方法用于比较从不同SCMN的药物释放(参见图7a)。由于可进入皮肤中的微针的水分的量受限,所以活体外溶解测试,USP II,不适合评估性能。SSS方法,其经使用市售经皮贴片证实,是容易操控的测试方法并且适合于在受限的湿度下提供经皮和地质聚合物类配制物的初步筛选。将一片纤维素药物储集

层(Wettex®,瑞典的科德宝(Freudenberg, Sweden))制备成正形状($2 \times 2\text{cm}^2$)并且用 $400\mu\text{l}$ 的 $\text{pH } 6.8 \pm 0.5$ 磷酸缓冲液湿润。将SCMN板置于纤维素储集层即合成皮肤仿真器(SSS)上,并且用Parafilm®覆盖以减少汽化。在测试期间将释放药物收集在SSS上。在预定时间点处,收集SSS并且用新的加湿的SSS片替换。然后将含有药物的SSS浸没在 $\text{pH } 1 \pm 0.5\text{HCl}$ 水溶液中以释放收集的药物分子。通过UV/VIS分光光度计测量药物浓度。

[0203] 垂直扩散池用于比较从BCMN-G的药物释放(图7b)。扩散池由两个腔室构成:受体和供体。受体腔室填充有20mL蒸馏水。将合成膜置于腔室之间中并且通过接合点固定在适当位置上。当定位膜和接合点时将膜下方的空气减到最少。在供体腔室中将微针阵列置于膜上并且用Parafilm®覆盖以避免任何蒸发。在药物释放期间将扩散池置于 37°C 中震荡器上。从受体腔室收集1mL的等分试样并且用1mL的蒸馏水替换。如上所述,使用HPLC测定药物浓度。

[0204] 性能

[0205] 在前4小时期间BCMN-G释放约50%的药物含量(图8)而SCMN释放约10%的药物含量(图9)。差异主要是由于微针阵列的设计。首先,由于药物仅负载在BCMN-G阵列的针部分中,所以总药物含量比SCMN少得多。因此,其可降低在微针中的未释放剂量的浪费并且降低在递送期间的扩散距离。此外,可溶胀衬底将推动针,这增加可暴露的表面积,以促进进一步释放和针的崩解。

[0206] 实例6-具有快速可溶解背衬层的微针

[0207] 对于背衬层使用以下混合物制备微针贴片:

[0208] 实例6a:PVA(聚乙烯醇)和胡芦巴树胶

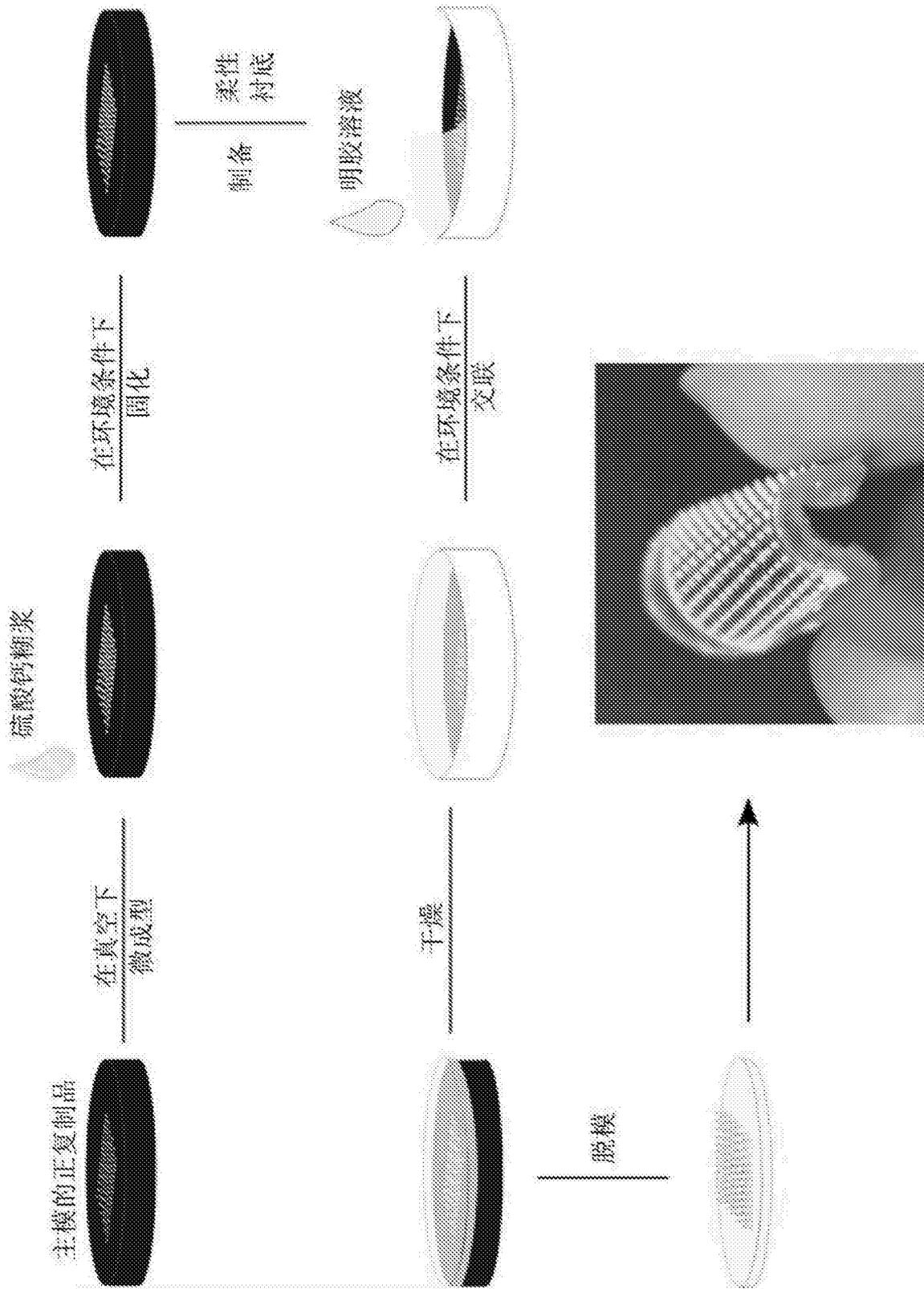
[0209] 实例6b:PVA和田菁树胶

[0210] 实例6c:PVA和环糊精

[0211] 以一系列重量比率,制备相关成分的水溶液(例如PVA和胡芦巴树胶用于实例6a的贴片)。将溶液置于含有微针的陶瓷层上。在室温下背衬层风干持续2和24小时之间。

[0212] 在每个微针中,相对于背衬层中的其它组分的重量,PVA的量大于或等于60wt%。背衬层的组成和厚度影响溶解速率。

[0213] 在潮湿布上执行本测试。在少到2分钟内可将背衬层剥离微针。背衬层还可在少到5分钟内溶解。



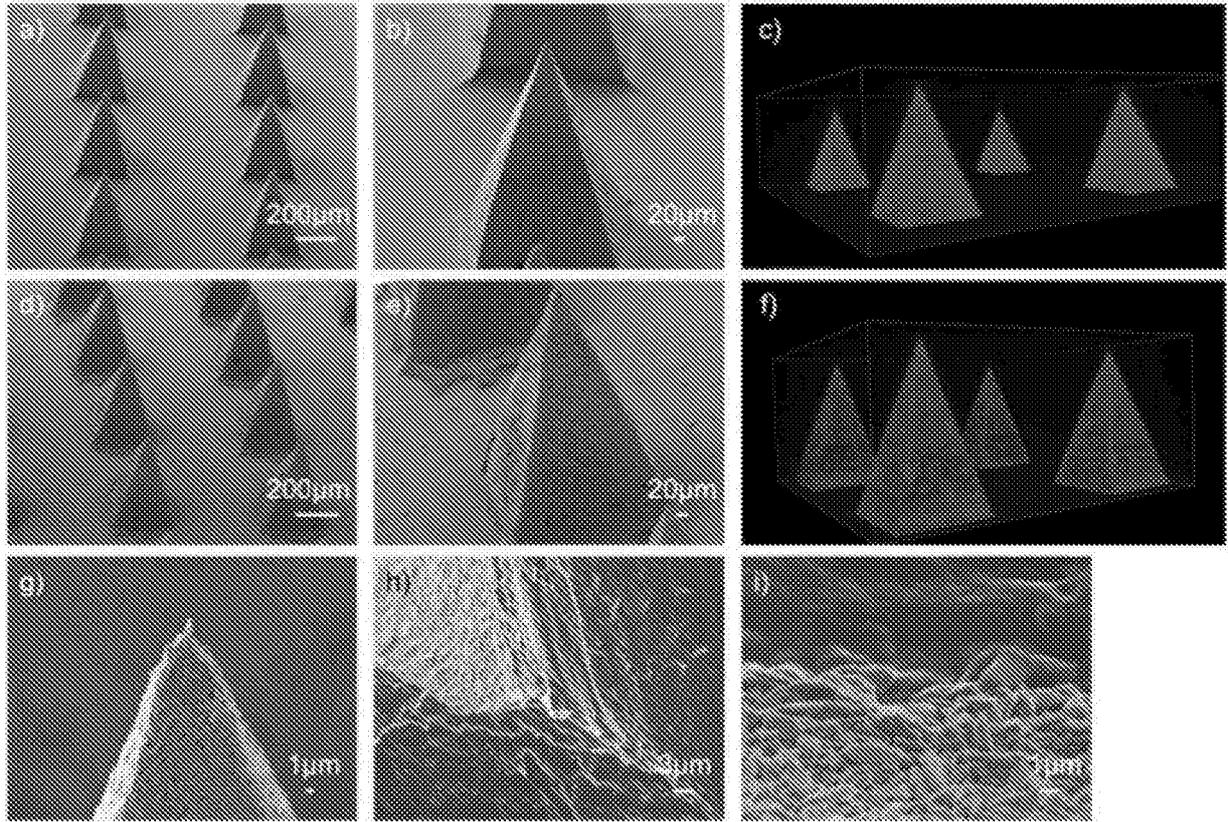


图2

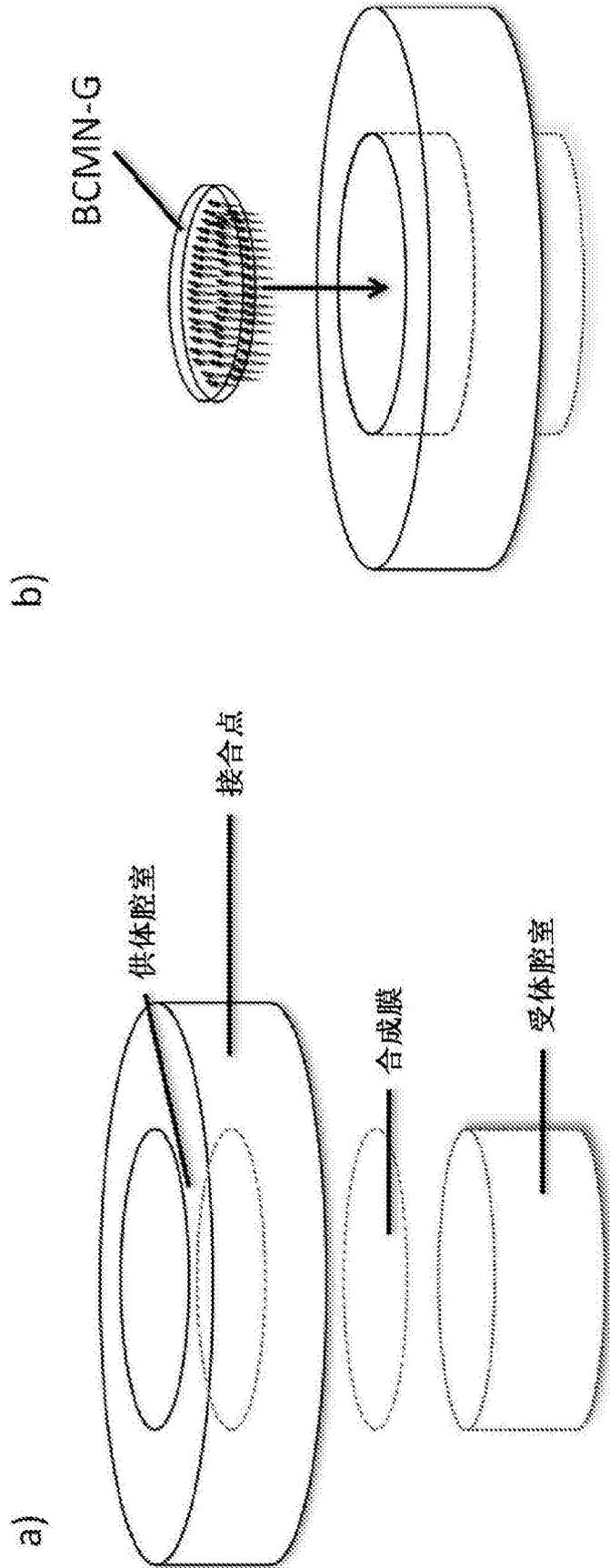


图3

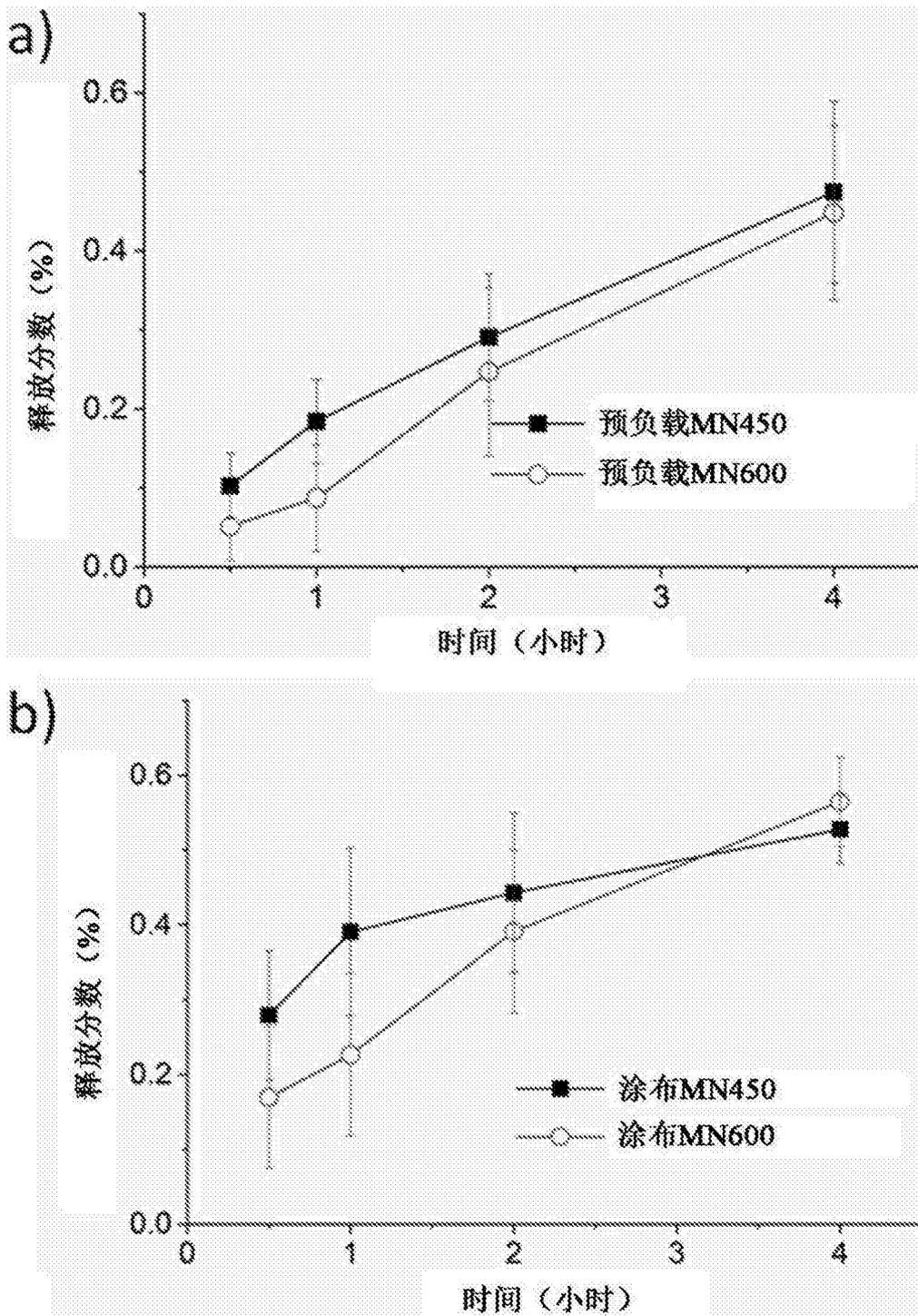


图4(a)-4(b)

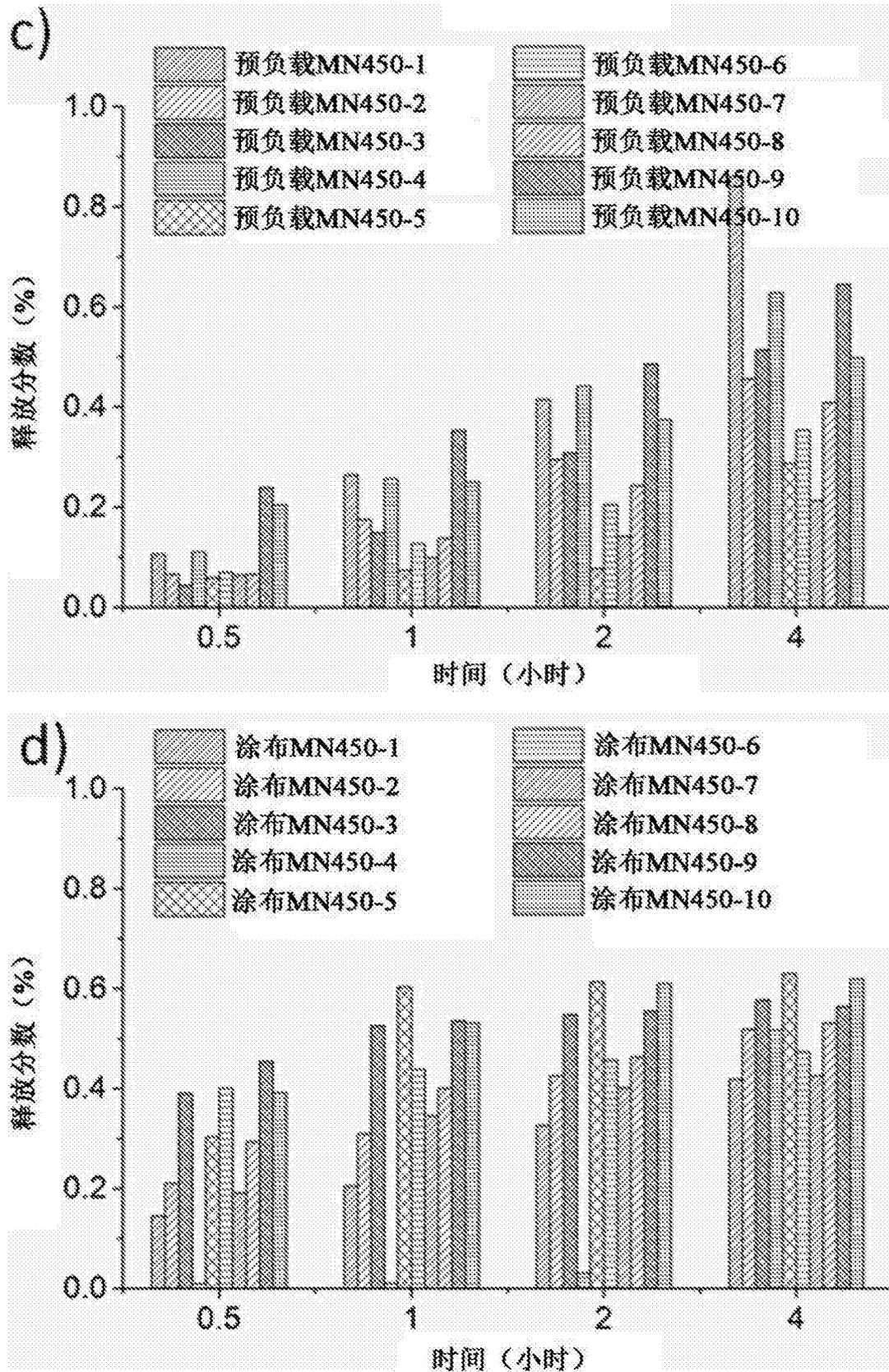


图4(c)-4(d)

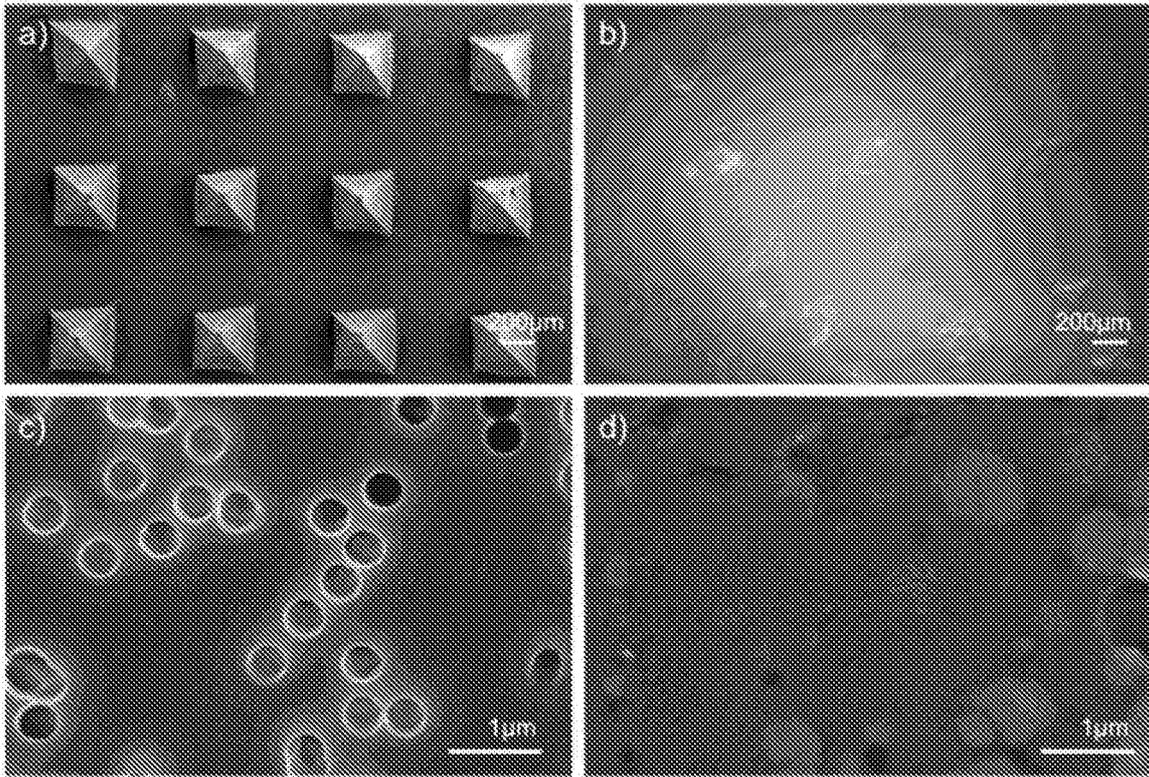


图5

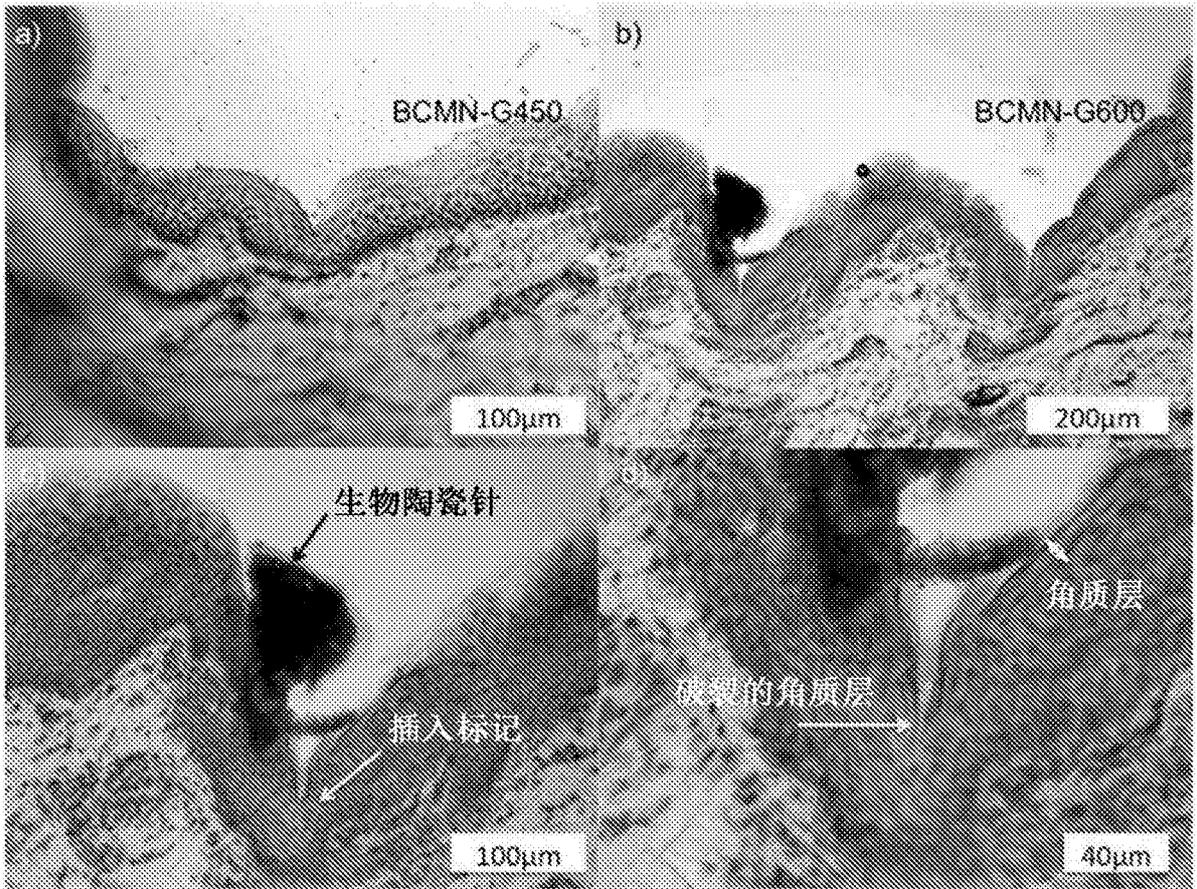


图6

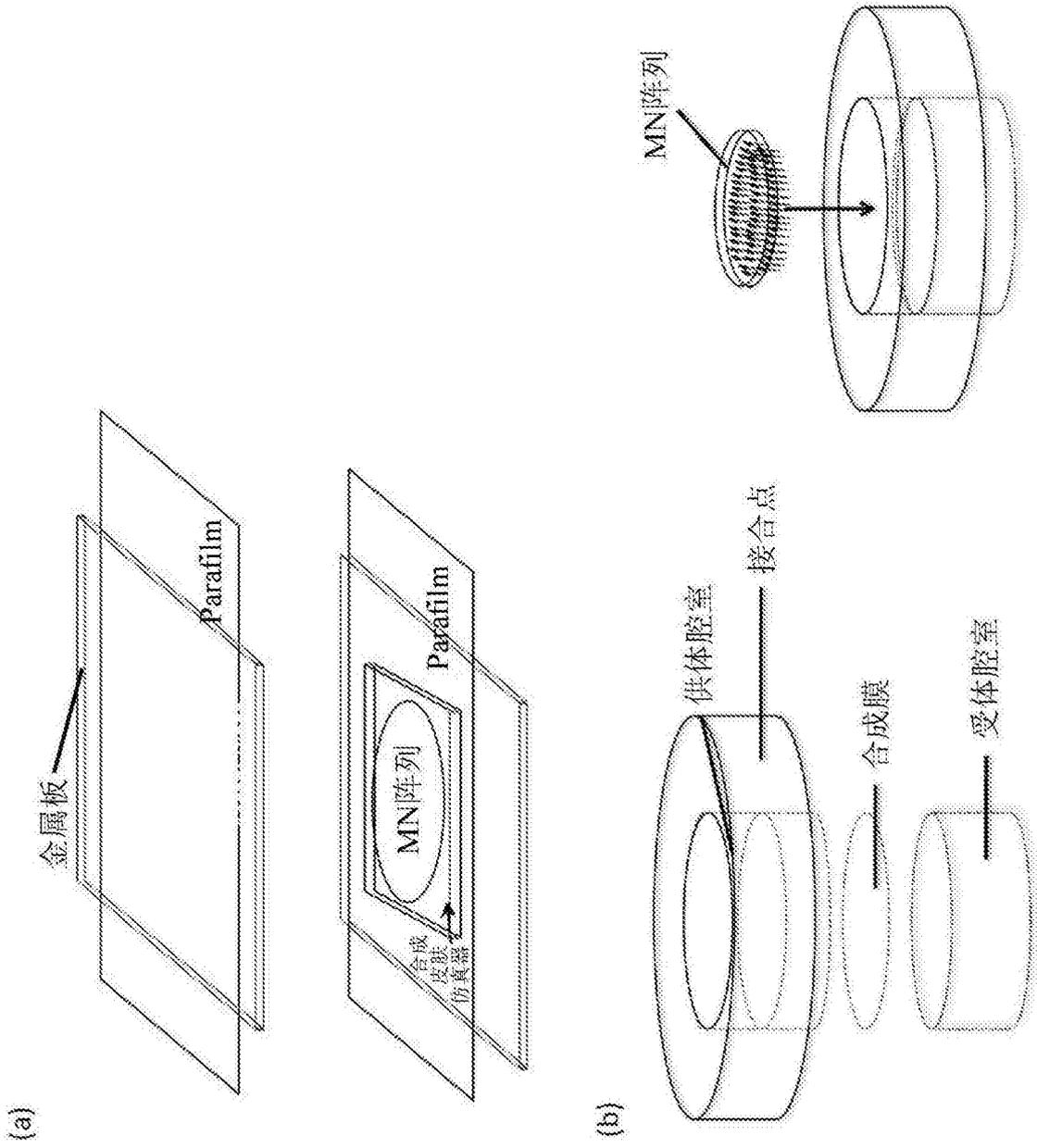


图7

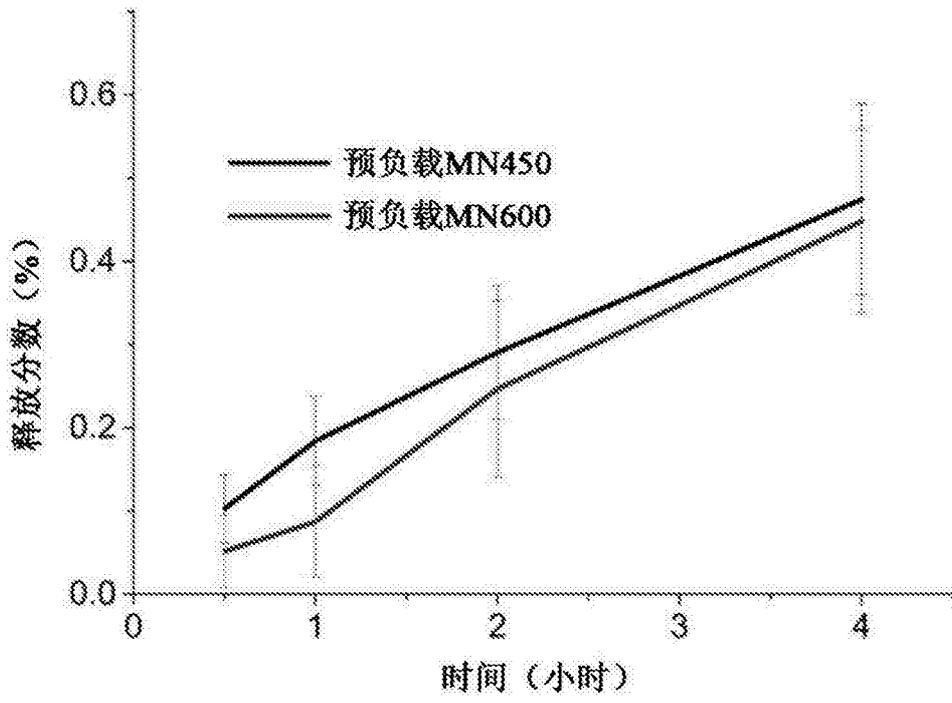


图8

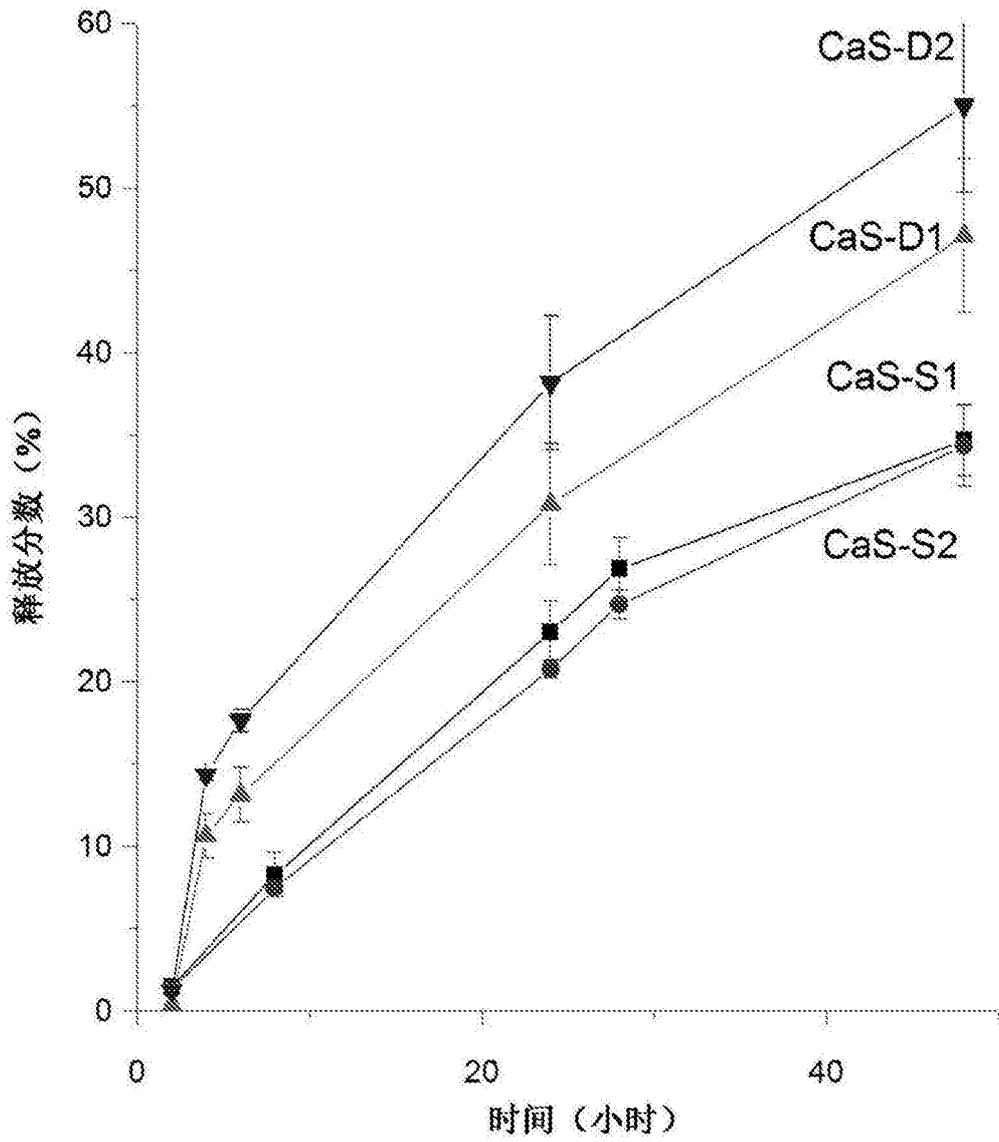


图9