

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷
A61K 31/192 A61K 9/70
A61P 29/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96199172.0

[45]授权公告日 2003 年 1 月 8 日

[11]授权公告号 CN 1098071C

[22]申请日 1996. 12. 16 [21]申请号 96199172.0
[30]优先权
[32]1995. 12. 22 [33]US [31]08/577,482
[86]国际申请 PCT/US96/20006 1996. 12. 16
[87]国际公布 WO97/23205 英 1997. 7. 3
[85]进入国家阶段日期 1998. 6. 19
[73]专利权人 美国 3M 公司
地址 美国明尼苏达州
[72]发明人 J·J·埃芬 E·A·格鲁尔克
K·J·戈德比 W·韦尔辛
[56]参考文献
US5 445 604A 1995. 8. 29 A61F13/00
US5 478 567A 1995. 12. 26 A61F13/02
审查员 李人久

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 陈文青

权利要求书 2 页 说明书 13 页

[54]发明名称 氟苯布洛芬的透皮给药装置

[57]摘要

一种透皮给药装置,涉及丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯为基的共聚物、皮肤通透增强剂、聚乙烯吡咯烷酮聚合物和治疗上有效量的氟比洛芬。

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

1. 一种透皮给药装置, 包括:
 - (A)衬底;
 - 5 (B)粘合剂层, 该粘合剂层粘附在衬底的一侧表面上并包含下述物质的混合物:
 - (1)包括衍生自下列物质的共聚单元的共聚物:
 - (a)一个或多个单体 A, 它选自烷基部分含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷酯和烷基部分含 4—10 个碳原子的甲基丙烯酸烷酯; 和
 - 10 (b)一个或多个烯不饱和单体 B, 它含选自羧酸、磺酰胺、脲、氨甲酸酯、羧酰胺、羟基、氨基、氧基、氧代和氰基的一个官能团;
 - (2)治疗有效量的氟比洛芬;
 - (3)占粘合剂层总重量的 20—40 重量%肉豆蔻酸异丙酯; 和
 - (4)占粘合剂层总重量的 1—10 重量%聚乙烯吡咯烷酮, 其中衬底和粘
 - 15 剂层的湿蒸汽传送速率大于 400 克/米²/24 小时。
2. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中氟比洛芬的存在量是以粘合剂总重量为基, 占 1—25 重量%。
3. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中粘合剂层基本没有固体未溶解的氟比洛芬。
- 20 4. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中氟比洛芬是 S (+) —氟比洛芬。
5. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中一种或多种单体 A 选自丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2—乙基己基酯、丙烯酸正丁酯和丙烯酸环己基酯。
6. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中一种或多种单体 B 选自丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、烷基部分含 1—4 个碳原子的烷基取代的丙烯酰胺、烷基部分有 1 或 2 个碳原子的二烷基丙烯酰胺, 和它们的混
- 25 合物。
7. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中共聚物包括, 按共聚物的总重量为基, 占 80—95 重量%衍生自所述单体 A 的共聚化单元。
8. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中共聚物包括, 按共聚物的总重量为
- 30 基, 占 5—20 重量%衍生自所述单体 B 的共聚化单元。
9. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中聚乙烯吡咯烷酮是 N—乙基—2—吡咯烷酮和乙酸乙基酯的共聚物。

10. 根据权利要求 1 所述的装置,其中衬底包括有多向拉伸的无纺聚丙烯织物。

氟比洛芬的透皮给药装置

5 发明领域

本发明涉及透皮给药装置。另一方面。本发明涉及含氟比洛芬(flurbiprofen)的药用剂型。

背景技术

10 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。透皮给药装置典型地包含载体（如液体、凝胶或固体基质，或压敏粘合剂），在载体中掺入了待释放的药物。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度的膜的贮库型装置以及包括在基质如压敏粘合剂中含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
15 皮肤的速度的某些物质常常是可取的或必需的。然而，装置的类型、装置中供使用的合适的成分、合适的透皮流速以及合适的配方成分则取决于所要释放与转运的特定药物。

氟比洛芬，(±)-2-氟- α -甲基[1,1'-联苯基]-4-乙酸，是非甾族类抗炎药，它在药理研究中显示出抗炎、止痛和退热的性质。

20 欧洲专利申请 607434(Nakagawa 等)揭示了一种抗炎止痛膏药，它含有包括氟比洛芬的止痛剂，增溶剂，SIS 嵌段共聚物，软化剂和衬底系统。PCT 申请 WO91/17740(Sunshine 等)揭示了用氟比洛芬的 S(+)对映体来治疗或预防晒伤。公开的 PCT 申请 WO91/06295 和法国专利申请 2,698,787 各自揭示了氟比洛芬组合物，它们特别是可经皮给药的剂型，它们可用来对各种活性组份，包括氟比洛芬，
25 给药。

发明综述

简而言之，本发明的一个方面是提供一种透皮给药装置，它包括：

(A)衬底；

30 (B)粘合剂层，该粘合剂层粘附在衬底的一侧表面上并包含下述物质的混合物：
物：

(1)包括衍生自下列物质的共聚单元的共聚物：

(a)一个或多个单体 A，它选自烷基部分含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷酯和烷基部分含 4—10 个碳原子的甲基丙烯酸烷酯；和

(b)一个或多个烯不饱和单体 B，它含选自羧酸、磺酰胺、脒、氨甲酸酯、羧酰胺、羟基、氨基、氧基、氧代和氰基的一个官能团；

5 (2)治疗有效量的氟比洛芬；

(3)占粘合剂层总重量的约 20—40 重量%肉豆蔻酸异丙酯；和

(4)占粘合剂层总重量的约 1—10 重量%聚乙烯吡咯烷酮，其中衬底和粘合剂层合计的湿蒸汽传送速率大于 400 克/米²/24 小时。较好的是，粘合剂层混合物是均匀的。

10

发明详述

本发明提供一种含氟比洛芬，特别是 S (+) —氟比洛芬的透皮给药装置。氟比洛芬以治疗有效量存在，即在治疗条件下能有效地得到所需治疗结果的量。具体的治疗有效量视治疗的疾病、与氟比洛芬共同给药的任何药

15 物、治疗所需的持续时间、装置所放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。但氟比洛芬一般以占粘合剂层的总重量约 1—25 重量%，较好的为约 5—15 重量%存在于本发明的装置中。在较好的技术方案中，粘合剂层基本上没有固体未溶解的氟比洛芬。

20

粘合剂层包括占粘合剂层总重量为约 20—40 重量%，较好的为约 25—35 重量%的肉豆蔻酸异丙酯。肉豆蔻酸异丙酯一般是分散在，较好地是溶于粘合剂层中，在用下述皮肤通透试验方法测量此现象时能增加氟比洛芬经皮肤的通透性。

25 用于本发明的共聚物较好的是对氟比洛芬和肉豆蔻酸异丙酯基本都是化学惰性的。共聚物的比浓对数粘度(inherent viscosity)数值的确定应达到当用于本发明的装置时能最终提供合适的压敏粘合性。较好共聚物的比浓对数粘度的范围为 0.2dl/g 到约 2dl/g，更好的是 0.3dl/g 到约 1.4dl/g。

用于粘合剂层合适的共聚物较好地包括，以共聚物的总重量为基，占约 30 80—95 重量%，更好地占 84—94 重量%共聚单体，所述的共聚单体衍生自一个或多个单体 A 的共聚化单元，单体 A 选自烷基部分含 4—10 个碳原子的丙烯酸烷酯和烷基部分含 4—10 个碳原子的甲基丙烯酸烷酯。合适的丙烯

酸烷酯和甲基丙烯酸烷酯的例子是丙烯酸和甲基丙烯酸的正丁酯、正戊酯、正己酯、环己酯、异庚酯、正壬酯、正癸酯、异己酯、异冰片基酯、2-乙基辛基酯、异辛基酯和2-乙基己基酯。较好的丙烯酸烷酯包括丙烯酸异辛酯、丙烯酸2-乙基己基酯、丙烯酸正丁酯和丙烯酸环己酯。特别优选的丙烯酸烷酯是丙烯酸异辛酯。特别优选的甲基丙烯酸烷酯包括甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸环己酯、甲基丙烯酸异冰片基酯。

粘合剂层的共聚组份进一步包括衍生自一种或多种烯不饱和单体 B 的共聚化单元，以共聚物总重量为基，它较好地占总重量的约 5—20 重量%，更好地占 6—16 重量%。合适的单体 B 包括含有选自羧酸、磺酰胺、脲、氨甲酸酯、羧酰胺、羟基、氨基、氧基、氧代和氰基一个官能团的单体。单体 B 的例子包括丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酸、在羟烷基中含 2—4 个碳原子的丙烯酸羟烷基酯、在羟烷基中含 2—4 个碳原子的甲基丙烯酸羟烷基酯、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、烷基部分含 1—8 个碳原子，优选的是含 1-4 个碳原子的烷基取代的丙烯酰胺、N-乙基-N-甲基乙酰胺、N-乙基戊内酰胺、N-乙基己内酰胺、N-乙基-2-吡咯烷酮、甲基丙烯酸缩水甘油基酯、乙酸乙基酯、烷氧基部分含 1—4 个碳原子的丙烯酸烷氧基乙基酯、烷氧基部分含 1—4 个碳原子的甲基丙烯酸烷氧基乙基酯、丙烯酸2-乙氧基乙氧基乙基酯、丙烯酸糠基酯、甲基丙烯酸糠基酯、丙烯酸四氢糠基酯、甲基丙烯酸四氢糠基酯、丙二醇单甲基丙烯酸酯、环氧丙烷甲基醚丙烯酸酯、二（低级）烷氨基乙基丙烯酸酯、二（低级）烷氨基乙基甲基丙烯酸酯、二（低级烷基）氨基丙基甲基丙烯酰胺、丙烯腈和甲基丙烯腈、烷基部分有 1 或 2 个碳原子的二烷基丙烯酰胺，和它们的混合物。较好的单体 B 包括 N, N-二甲基丙烯酰胺、丙烯酰胺和丙烯酸。

上述共聚物是已知的，制备方法对本技术领域人员是公知的，如在美国专利 RE 24, 906(Ulrich)中得以揭示，这里并入供参考。

粘合剂层进一步包含聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。术语“聚乙烯吡咯烷酮”表示 N-乙基-2-吡咯烷酮的均聚物或表示含衍生自 N-乙基-2-吡咯烷酮的共聚单元，且这些单元在共聚物总重量中占 50 重量%以上的(共聚物)。合适的 PVP 均聚物和共聚物的例子是符合欧洲药典关于“polyvidone”和“copolyvidonum”专刊中陈述的合适的 PVP 均聚物和共聚物的规格。这类聚乙烯吡咯烷酮可从 BASF Aktiengesellschaft 购得，商品名为 KOLLIDON。较好的 PVP 均聚物是 Kollidon 25, Kollidon 30 和 Kollidon 90。

较好的 PVP 共聚物是 Kollidon VA 64,它是 N-乙烯基-2-吡咯烷酮和乙酸乙烯基酯的共聚物。聚乙烯吡咯烷酮以占粘合剂层总重量的约 1-10 重量%,较好的是 3-8 重量%的量存在于粘合剂层。PVP 掺入粘合剂层可降低粘合剂层的粘性和增加粘合剂层的粘着强度。若粘性太高,从皮肤上除去装置会很痛。若粘着强度太低,则除去装置时会将不可接受量的粘合剂残留物留在皮肤上。

本发明含氟比洛芬的透皮给药装置也包括衬底。衬底是柔顺的,这样,装置可适合皮肤的粘贴。衬底是不封闭性的,这样用下述试验方法测量湿蒸汽传送速率时,本发明的透皮给药装置的湿蒸汽传送速率大于 400 克/m²/24 小时。合适衬底材料的例子包括无纺织物和有孔的膜。衬底应对粘合剂层组份基本呈惰性。

特别好的衬底包括有多向拉伸的无纺聚丙烯织物。这类织物是公知的,可通过本技术领域人员公知的方法来制备,例如美国专利 3,949,128(Ostermeier)揭示的方法,这里并入本文供参考。简言之,使适当粘合(如热点焊或纺丝粘合)的无纺聚丙烯织物在机器方向上拉伸,同时加热(130-150℃)以得到横向有拉伸的织物。然后用易得的设备弄皱,如 MICROCREPER™(MICREX Corp. 出售)使可在机器方向上拉伸。所得的织物是一个柔软、舒适、可拉伸的、可呼吸的衬底。它们对包括肉豆蔻酸异丙酯的某些脂肪酸酯皮肤渗透增强剂是耐受的。织物可任意地作进一步处理(如以研光机压光得到更光滑的表面供药物在粘合剂中的基质成薄层或作电晕放电(corona)处理以增强药物在粘合剂中的基质与织物的粘合)。

活体皮肤的湿蒸汽传送速率(MVTR)曾估定约是 400 克/m²/24 小时(Kuno, Uas 在“人体流汗(Human Perspiration)”,Charles G. Thomas,美国,1956, pp26-27)。MVTR 基本低于该值的装置通常被称为是封闭型的。本发明含(氟比洛芬)的透皮给药装置是非封闭型的,用下述试验方法测量 MVTR 时,其 MVTR 大于 400 克/m²/24 小时。该性质使装置下皮肤上的潮气减少,并相应减少了皮肤被浸软的量。

本发明含氟比洛芬的透皮给药装置是这样制备的:使含共聚物、肉豆蔻酸异丙酯和氟比洛芬在有机溶剂(如乙酸乙酯)中的溶液与含聚乙烯吡咯烷酮在有机溶剂(如异丙醇)中的溶液混合得到涂覆配方。用常规方法将涂覆配方涂覆在合适的可防粘衬里(release liner)上,得到预定均匀厚度的涂覆配方。合适的防粘衬里包括常规防粘衬里,它是已知的片材料,如聚酯织物、

聚烯烃织物或聚苯乙烯织物、或是用合适氟代聚合物或硅氧烷基涂料涂覆的聚乙烯涂覆纸。经涂覆的防粘衬底在烘箱中干燥，然后用常规的方法在衬底材料上成层。

5 本发明含氟比洛芬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氟比洛芬透皮给药的尺寸。装置的表面积一般约为 50—200cm²。

10 本发明含氟比洛芬的装置可用来治疗可用氟比洛芬治疗的任何疾病，如与关节炎和软组织损伤有关的疼痛和炎症。装置可放在皮肤上并保留足以达到或维持所需疗效需要的足够长的时间。足够长的时间由本技术领域人员根据本发明装置的流通速率和被治疗的疾病状况而定。

下面通过实施例来说明本发明。

体外皮肤渗透试验法

15 用下述试验法得到下面的实施例中给出的皮肤渗透数据。使用扩散池。使用无毛小鼠（雌性无毛小鼠，3—4 周龄）皮肤或人尸皮肤。将皮肤表皮面朝上地固定于池的上部和下部之间，该上下部系用球节夹夹在一起。

20 用接受液（“HEPES”（N-[2-羟乙基]哌嗪—N’-[2-乙磺酸]）用 Hanks 平衡盐溶液缓冲，pH7.2，以 1.5 毫摩尔偶氮化钠补充）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。用磁力搅拌棒搅拌接受液。除使用时以外，盖住取样口。

评价透皮给药装置时，从扩散池下部的孔一边置放皮肤，从 1.55cm² 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。装好扩散池并用接受液灌入下部。

25 扩散池然后放置在恒温(32±1.5℃)和恒湿(45±5%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（3、6、9、12、24、36 和 48 小时）抽出全量接受液并用新鲜接受液迅速置换。用反相的高效液相色谱分析抽出液体中的药物含量，算出透过皮肤的 S(+) 氟比洛芬的累积量。

湿蒸汽传送速率试验方法

30 用下列试验方法可得到实施例中给出的湿蒸汽传送速率（MVTR）。该试验方法是修正版的 ASTM E 96—80。

从被试验的层压物上用模头切割下 31 毫米直径的样品。粘合剂衬底的

箔环内径(i.d.)为 24.4 毫米, 外径(o.d.)为 37.5 毫米, 将该粘合剂衬底的箔环层压到试验样品的衬底表面。将可防粘的衬里从试验样品上除去, 将第二个粘合剂衬底的箔环(内径 24.4 毫米; 外径 37.5 毫米)层压到试验样品的粘合剂表面上, 这样两个箔环同中心排列, 试验样品被夹入粘合剂表面的箔环中。

5 使所得的箔环/样品/箔环层压物光滑以除去任何皱褶或空隙。

有 40 毫米直径开口的褐色玻璃罐(100 毫升)用 50 毫升蒸馏水填满一半。该罐配有 30 毫米直径孔的可以拧上固定的盖子。

将箔环/样品/箔环层压物同中心地放在盖子内, 这样当盖子拧上时, 样品的粘合剂表面面对罐的内部。内径为 30 毫米的垫圈被插入盖子, 所得的
10 盖子/层压物/垫圈的组装件在罐上被拧松。

将组装件放入保持在 40℃ 和 20% 相对湿度的室内。4 小时后从室内拿出组装件, 精确到 0.01 克称重 (W_1)。拧紧罐上的盖子, 将组装件再放回室内。24 小时后, 从室内拿出组装件, 精确到 0.01 克称重(W_2)。

可根据下式计算样品的 MVTR (24 小时里每平方米的样品面积所传送
15 的水重量克数):

$$MVTR = \frac{(W_1 - W_2)}{4.676} \times 10000$$

每个层压物测 6 个样品, 记录 6 个样品的平均值。

粘着在不锈钢上的 180 度剥落

用 ASTM D 3330-90 的修正版方法得到下列实施例得到的粘着在不锈
20 钢上的 180 度剥落值。

从被试验的层压物上用模头切割下 2.54cm×7.62cm 的样品。将防粘衬里剥落下 1 厘米, 将暴露的粘合剂表面粘着在引导条上。(若涂覆的防粘衬里被用作引导条, 则粘合剂表面应附着于未涂覆面。)防粘衬里从试验样品上除去。试验样品粘合剂面朝下纵长地置于不锈钢试验表面(已经用 4-羟基-4-甲基-2-戊酮洗涤一次, 用丙酮或乙酸乙酯洗涤三次的 5cm×14cm
25 不锈钢板)的中心处。用 2 千克辊以约 6 毫米/秒的速度向前和反方向压一次使样品铺开。然后让样品在室温下静置 15 分钟。用合适的试验设备(如, Frank Universalprufmaschine 81565 或 Instron machine 4201)测量 180 度除去样品带所需的剥落力。除去速率为 230 毫米/分钟。除去力以牛顿单位记录。
30 每个层压物进行 10 个样品, 记录 10 个样品的平均值。

丙烯酸异辛酯/丙烯酸(90/10)共聚物的制备

向装有搅拌器、冷凝器、氮气插管和加料漏斗的烧瓶加入丙烯酸异辛酯

(72.0 克)、丙烯酸(8.0 克)和乙酸乙酯(78.1 克)。在温和搅拌和以氮气净化以除去氧气下使混合物加热到 60℃。将在乙酸乙酯(3.0 克)中预混合的 Lucidol 75(0.07 克, Elf Atochem North America 出售)加到起始反应物中。让反应温度保持在 60℃。每 30 分钟将乙酸乙酯(1.5 克)加到聚合物溶液中直至 5 丙烯酸异辛酯最少 95%转化为聚合物, 典型地需要 20—30 分钟。在反应时间 5 小时和 9 小时后加入 Lucidol 75(0.07g)与乙酸乙酯(3.0g)的预混合物。当最少反应转化率为 95%时, 用庚烷将所得的聚合物溶液稀释到 20—23%, 固化, 冷却并滴干。测得在 0.15g/dl 乙酸乙酯中的比浓对数粘度为 1.7-2.0dl/g。比浓对数粘度用常规的方法, 使用 Canon-Fenske #50 粘度计在 27 10 ℃控制水浴中测量, 以测量 10 毫升聚合物溶液的流动时间。试验过程和设备的细节参见“聚合物科学教科书(Textbook of Polymer Science)”, F. W. Billmeyer, Wiley Interscience, 第二版, 1971, 84 和 85 页。

“干粘合剂”的制备

在防粘衬里上通过刮涂 500 μ m 厚的含粘合剂共聚物溶液来制备干粘合剂。将涂布过的防粘衬里在烘箱烘干以除去溶剂并减少残留单体的量。然后将干燥的粘合剂共聚物从防粘衬里剥离, 并在容器中保存。

制备多方向拉伸的聚丙烯衬底

纺丝粘合的聚丙烯无纺织物具有偏置(offset)间隔焊点结构, 其基础重量大约为 60 克/米² (Freudenberg Spunweb Co.出售, 商品名为 20 LUTRASIL®LS-4160), 使之加热(约 138℃), 以已知的“向下伸缩(necking down)”或“伸缩设定(stretch-setting)”方法, 用常规的设备在压力下拉伸(同时调节展开和卷拢的压力或调节速度以产生 1: 1.5(±0.1)差值)。该方法减少了织物的宽度, 增加了织物的长度, 给织物的横向赋予了强度。“伸缩向下”织物然后用 MICROCREPER™ (MICREX Corp.出售, 美国)在 30—40 25 %压缩率和 70℃热铸温度下微皱化。该方法赋予织物向下或机器方向的强度。所得的多方向强度织物在常规的设备上在约 138℃和 100psi(7.0kb/cm²)下用小(约 1.5mm²)华夫饼干模式的辊和光滑的铬合金底光压光得到更光滑的表面供药物在粘合剂中的基质(the drag-in-adhesive matrix)成层, 同时保留多方向拉伸性质。

30 实施例 1

将聚乙烯吡咯烷酮(4.69 克 Kollidon 30)在异丙醇(166.7 克)中的溶液加入含肉豆蔻酸异丙酯(57.14 克)、S(+)-氟比洛芬(13.3 克)和粘合剂(120

克干燥的 90/10 丙烯酸异辛酯/丙烯酸共聚物) 在乙酸乙酯 (480 克) 的溶液内得到均匀涂覆配方。将配方以湿厚度为 650 微米刀涂在防粘衬里(3M Scotchpak™ 1022 防粘衬里)上。涂覆的防粘衬里在下列温度程序的烘箱内干燥 10 分钟: 首先是 65℃加热带, 第二是 75℃加热带, 第三是 90℃的加热带。

- 5 对上述制备的聚丙烯衬底进行电晕放电处理, 然后层压到涂覆的衬里上。所得的层压物的药物负载为 $0.63\text{mg}/\text{cm}^2$ 。层压物被模头切割成 1.55cm^2 膏药片。用上述的试验方法来测定经无毛小鼠皮肤的通透性。结果如下表 1 所示, 其中每个值是 6 个独立测定的平均值。也对市售的氟比洛芬装置 (ADOFEED, Mikasa) 的同样大小的样品进行试验。

10 实施例 2

- 将乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯基酯共聚物 (6.91 克 Kollidon VA 64) 在异丙醇(66.7g)中的溶液加到含肉豆蔻酸异丙酯(57.14g)、S(+)-氟比洛芬(13.3 克)和粘合剂 (120 克干燥的 90/10 丙烯酸异辛酯/丙烯酸共聚物) 在乙酸乙酯 (480 克) 中的溶液以得到均匀涂覆的配方。配方以湿厚度为 650 微米刀涂在防粘衬里(3M Scotchpak™ 1022 防粘衬里)上。涂覆的防粘衬里在下列温度程序的烘箱内干燥 10 分钟: 首先是 65℃加热带, 第二是 75℃加热带, 第三是 90℃的加热带。对上述制备的聚丙烯衬底进行电晕放电处理, 然后层压到涂覆的衬里上。所得的层压物的药物负载为 $0.82\text{mg}/\text{cm}^2$ 。层压物被模头切割成 1.55cm^2 膏药片。用上述的试验方法来测定经无毛小鼠皮肤的通透性。
- 15 结果如下表 1 所示, 其中每个值是 6 个独立测定的平均值。

实施例 3

- 将乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯基酯共聚物 (7.94 克 Kollidon VA 64) 在异丙醇(66.7g)中的溶液加到含肉豆蔻酸异丙酯(57.14g)、S(+)-氟比洛芬(13.3 克)和粘合剂 (120 克干燥的 90/10 丙烯酸异辛酯/丙烯酸共聚物) 在乙酸乙酯 (480 克) 中的溶液以得到均匀涂覆的配方。配方以湿厚度为 650 微米刀涂在防粘衬里(3M Scotchpak™ 1022 防粘衬里)上。涂覆的防粘衬里在下列温度程序的烘箱内干燥 10 分钟: 首先是 65℃加热带, 第二是 75℃加热带, 第三是 90℃的加热带。对上述制备的聚丙烯衬底进行电晕放电处理, 然后层压到涂覆的衬里上。所得的层压物的药物负载为 $0.88\text{mg}/\text{cm}^2$ 。层压物被模头切割成 1.55cm^2 膏药片。用上述的试验方法来测定经无毛小鼠皮肤的通透性。
- 25 结果如下表 1 所示, 其中每个值是 6 个独立测定的平均值。

实施例 4

将乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯基酯共聚物（10.52 克 Kollidon VA 64）在异丙醇(183.3g)中的溶液加到含肉豆蔻酸异丙酯(57.4g)、S（+）-氟比洛芬（13.39 克）和粘合剂（110 克干燥的 90/10 丙烯酸异辛酯/丙烯酸共聚物）在乙酸乙酯（352 克）中的溶液以得到均匀涂覆的配方。将配方刀涂在防粘衬里(3M Scotchpak™ 1022 防粘衬里)上。涂覆的防粘衬里在下列温度程序的烘箱内干燥 10 分钟：首先是 65℃加热带，第二是 75℃加热带，第三是 90℃的加热带。涂覆的衬里然后被层压到上述制备的聚丙烯衬底上。所得的层压物的药物负载为 0.7mg/cm²。层压物被模头切割成 1.55cm² 膏药片。用上述的试验方法来测定经无毛小鼠皮肤的通透性。结果如下表 1 所示，其中每个值是 6 个独立测定的平均值。

实施例 5

将乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯基酯共聚物（13.75 克 Kollidon VA 64）在异丙醇(183.3g)中的溶液加到含肉豆蔻酸异丙酯(58.9g)、S（+）-氟比洛芬（13.75 克）和粘合剂（110 克干燥的 90/10 丙烯酸异辛酯/丙烯酸共聚物）在乙酸乙酯（352 克）和异丙醇（88 克）中的溶液以得到均匀涂覆的配方。将配方刀涂在防粘衬里(3M Scotchpak™ 1022 防粘衬里)上。涂覆的防粘衬里在下列温度程序的烘箱内干燥 10 分钟：首先是 65℃加热带，第二是 75℃加热带，第三是 90℃的加热带。涂覆的衬里然后被层压到上述制备的聚丙烯衬底上。所得的层压物的药物负载为 0.7mg/cm²。层压物被模头切割成 1.55cm² 膏药片。用上述的试验方法来测定经无毛小鼠皮肤的通透性。结果如下表 1 所示，其中每个值是 6 个独立测定的平均值。

实施例 6

将乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯基酯共聚物（5.3 克 Kollidon VA 64）在异丙醇(175g)中的溶液加到含肉豆蔻酸异丙酯(57.4g)、S（+）-氟比洛芬（16.28 克）和粘合剂（105 克干燥的 90/10 丙烯酸异辛酯/丙烯酸共聚物）在乙酸乙酯（336 克）和异丙醇（84 克）中的溶液以得到均匀涂覆的配方。配方刀涂在防粘衬里(3M Scotchpak™ 1022 防粘衬里)上。涂覆的防粘衬里在下列温度程序的烘箱内干燥 10 分钟：首先是 65℃加热带，第二是 75℃加热带，第三是 90℃的加热带。涂覆的衬里然后被层压到上述制备的聚丙烯衬底上。所得的层压物的药物负载为 0.7mg/cm²。层压物被模头切割成 1.55cm² 膏药片。用上述的试验方法来测定经无毛小鼠皮肤的通透性。结果如下表 1 所示，其中每个值是 6 个独立测定的平均值。

比较实施例 1

将肉豆蔻酸异丙酯(239 克)、S (+) - 氟比洛芬 (56 克) 和粘合剂 (503 克干燥的 90/10 丙烯酸异辛酯/丙烯酸共聚物) 溶于乙酸乙酯 (2260 克) 以得到均匀涂覆的配方。配方通过挤出模头涂覆在防粘衬里(3M Scotchpak™ 1022 防粘衬里)上。涂覆的防粘衬里在下列温度程序的烘箱内干燥 10 分钟：首先是 65℃加热带，第二是 75℃加热带，第三是 90℃的加热带。涂覆的衬里然后被层压到上述制备的聚丙烯衬底上。所得的层压物的药物负载为 0.7mg/cm²，但不含 PVP。层压物被模头切割成 1.55cm² 膏药片。用上述的试验方法来测定经无毛小鼠皮肤的通透性。结果如下表 1 (C1) 所示，其中每个值是 6 个独立测定的平均值。

表 1	
无毛小鼠皮肤渗透	
实施例序号	渗透累积量 (微克/cm ² /24 小时)
1	151.8
2	166.9
3	136.3
4	70.9
5	91.1
6	91.6
C1	190.8
ADOFEED	50.2

表 1 中的数据显示，本发明的装置的流出速率高于市售的产品。

实施例 7

将乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯基酯共聚物 (201.34 克 Kollidon VA 64) 在异丙醇(2684.1 克)中的溶液加到含肉豆蔻酸异丙酯(862.7g)、S (+) - 氟比洛芬 (201.28 克) 和粘合剂 (1610.3 克干燥的 90/10 丙烯酸异辛酯/丙烯酸共聚物) 在乙酸乙酯 (5155 克) 和异丙醇 (1288.5 克) 中的溶液以得到均匀涂覆的配方。配方经挤出模头涂覆在防粘衬里(3M Scotchpak™ 1022 防粘衬里)上。涂覆的防粘衬里在下列温度程序的烘箱内干燥 10 分钟：首先是 65℃加热带，第二是 75℃加热带，第三是 90℃的加热带。上述制备的聚丙烯衬底经电晕放电处理，然后再层压到防粘衬里上。所得的层压物的药物负载为 0.7mg/cm²。

层压物被模头切割成 1.55cm^2 膏药片。用上述的试验方法来测定经无毛小鼠皮肤的通透性。结果如下表 2 所示，其中每个值是 9 个独立测定的平均值。用上述方法测定经人尸皮肤的通透性。结果如下表 3 所示，其中每个值是 5 个独立测定的平均值。也对同样大小的 ADOFEED 样品进行试验。

- 5 用 ASTM D-2979-71 测量粘性，被发现是 143.60 克/厘米^2 (10 个独立测定的平均值)。

用上述试验方法测定不锈钢上的粘性，发现是 2.33 牛顿 (7 个独立测定的平均值)。

表 2			
无毛小鼠的皮肤通透性			
实施例序号	通透累积量 (微克/ cm^2)		
	12 小时	24 小时	48 小时
7	73.52	151.32	290.02
ADOFEED	24.62	52.17	93.12

表 3			
人尸的皮肤通透性			
实施例序号	通透累积量 (微克/ cm^2)		
	12 小时	24 小时	48 小时
7	32.63	63.28	112.18
ADOFEED	11.57	32.79	67.27

- 10 表 2 和 3 中所示的数据表示，本发明的装置的流出速率高于市售产品的流出速率。

湿蒸汽传送速率

将实施例 7 制备的透皮给药装置的湿蒸汽传送速率与市售的 ADOFEED 装置的速率、及实施例 7 中所述 WO 94/23713 的装置的速率(表 4 中为 C2)。

- 15 用上述方法测定速率，并综述于下表 4。

表 4	
湿蒸汽传送速率 (克/m ² /24 小时)	
实施例序号	
7	442
C2	74.8
ADOFEED	3497

表 4 中所示的数据表示, 实施例 7 的装置是非封闭型的, 而 C2 的装置是封闭型的。

安慰剂 1

- 5 这样制备安慰剂 (没有药) 的装置: 将乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物 (3.63 克 Kollidon VA 64) 在异丙醇(183.25 克)中的溶液加到含肉豆蔻酸异丙酯(54.25g)和粘合剂(110.08g 干燥的 90/10 丙烯酸异辛酯/丙烯酸共聚物)在乙酸乙酯(352.5 克)和异丙醇(88.69 克)中的混合物内, 以得到均匀的涂覆配方。该配方以 600 μ M 刀涂在防粘衬里(3M Scotchpak™ 1022 防粘衬里)上。
- 10 涂覆的防粘衬里在下列温度程序的烘箱内干燥 10 分钟: 首先是 65℃加热带, 第二是 75℃加热带, 第三是 90℃的加热带。上述制备的聚丙烯衬底经电晕放电处理, 然后再层压到防粘衬里上。

用 ASTM D-2979-71 测量粘性, 发现是 201.7g/cm² (10 个独立测定值的平均值)。

- 15 用上述试验方法测定在不锈钢上的粘性, 发现是 1.24 牛顿 (6 个独立测定值的平均值)。

安慰剂 2

- 将乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物 (5.52 克 Kollidon VA 64) 在异丙醇(183.4 克)中的溶液加到含肉豆蔻酸异丙酯(55g)和粘合剂(110.06g 干燥的 90/10 丙烯酸异辛酯/丙烯酸共聚物)在乙酸乙酯(352 克)和异丙醇(88.25 克)中的混合物内, 以得到均匀的涂覆配方。该配方以 600 μ M 刀涂在防粘衬里(3M Scotchpak™ 1022 防粘衬里)上。涂覆的防粘衬里在下列温度程序的烘箱内干燥 10 分钟: 首先是 65℃加热带, 第二是 75℃加热带, 第三是 90℃的加热带。上述制备的聚丙烯衬底经电晕放电处理, 然后再层压到防粘衬里上。

- 25 对皮肤的粘着

将安慰剂 1、安慰剂 2、比较实施例 1 和实施例 7 制备的层压物切割成 1

- 英寸×3 英寸 (2.5cm×7.6cm) 的带。除去防粘衬里。在 10 位人体对象的前臂内放上每个层压物的一个带 (共四个带) 达 2 小时。每个对象用六种叙述中的一种评价每个层压物的粘性 (极强、强、可接受、舒适、不良、没有)。结果如下表 5 所述, 其中所有的百分数是粘合剂层的重量百分数。表 5 中的数据表示, 粘合剂层中有 PVP 可降低粘合剂的侵犯性, 而成为更舒适的装置。

表 5									
层压物	药物 %	IPM%	PVP%	粘性 (选择叙述的对象数)					
				极强	强	可接受	舒适	不良	没有
安慰剂 1	0	32.3	2.16	0	1	3	6	0	0
安慰剂 2	0	32.2	3.2	0	0	4	5	1	0
C1	7.0	29.95	0	2	7	1	0	0	0
实施例 7	7.0	30.0	7.0	1	2	5	1	1	0