



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96194526.5

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1104264C

[22] 申请日 1996.6.7 [21] 申请号 96194526.5

[30] 优先权

[32] 1995.6.7 [33] US [31] 08/483,069

[86] 国际申请 PCT/US96/09989 1996.6.7

[87] 国际公布 WO96/40364 英 1996.12.19

[85] 进入国家阶段日期 1997.12.5

[71] 专利权人 阿尔萨公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 J·布拉德利·菲普斯

格里·A·拉丁

罗纳尔德·P·哈克

菲里克斯·塞维斯 苏尼尔·古帕塔

审查员 朱世菡

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

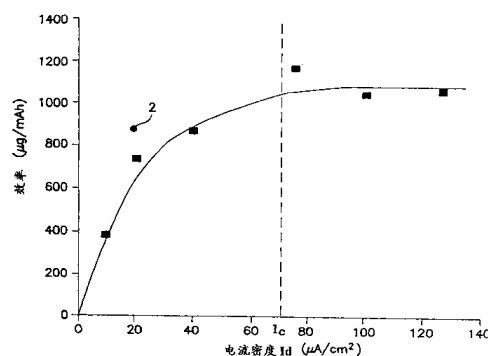
代理人 王以平

权利要求书 3 页 说明书 20 页 附图 8 页

[54] 发明名称 电输送剂输送方法及装置

[57] 摘要

提供了一种用于通过无损伤的皮肤输送治疗剂的电输送药物输送装置(10)和用于操作该装置的方法,该装置施加脉冲电输送电流,其中电流脉冲具有大于临界值(I_c)的幅值,在此临界值,皮肤被转换为较高的电输送效率(E)状态。最好施加的脉冲电流的持续时间至少为 5 毫秒,更好至少为 10 毫秒。



1 一种用于在自然条件下以较高的电输送剂输送效率(E)通过人体表面输送带电的剂的装置(10), 输送效率(E)被定义为施加的每单位电流的剂的输送速率, 该装置(10)具有含带电的剂的供体容器(26, 46), 容器(26, 46)具有一个输送面积, 装置(10)还具有电源(32)和电流控制器(19, 40), 装置(10)的特征在于:

电流控制器(19, 40), 适用于提供施加脉冲电流, 所述脉冲电流具有周期电流波形, 脉冲频率, 和占空比, 脉冲电流被施加在容器(26, 46)和体表面上, 其中所述波形的一部分具有这样一个电流幅值, 当该电流幅值除以输送面积时所得到的电流密度等于或大于临界电流密度值(I_c), 并且施加所述波形的所述部分的时间等于或大于临界时间间隔(t_c), 从而得到较高的电输送剂输送效率(E)。

2 如权利要求1所述的装置, 其中剂输送效率(E)在施加的电流密度大于临界值(I_c)时更为稳定, 而在小于临界值(I_c)时稳定较差。

3 如权利要求1所述的装置, 其中装置(10)适用于完好的人的皮肤, 控制器(19, 40)适用于提供至少为 $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的电流密度。

4 如权利要求1所述的装置, 其中剂是芬太尼, 并且控制器(19, 40)适用于在至少10毫秒的间隔内提供至少为 $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的电流密度。

5 如权利要求1所述的装置, 其中剂是诺雷德(goserelin), 并且控制器(19, 40)适用于改变和控制周期电流波形从而在至少10毫秒的间隔内提供至少为 $50\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的施加的电流密度。

6 如权利要求1所述的装置, 其中临界时间间隔(t_c)至少为5毫秒。

7 如权利要求1所述的装置, 其中周期电流波形具有提供小于临界电流密度值(I_c)的第二施加电流密度的电流幅值。

8 如权利要求7所述的装置, 其中第二施加的电流密度约为0。

9 如权利要求7所述的装置, 其中控制器(19, 40)适用于改变占空比和剂的输送速率。

10 如权利要求 7 所述的装置，其中控制器（19，40）适用于改变频率和剂的输送速率。

11 如权利要求 1 所述的装置，其中供体容器含有至少一种合适的竞争离子形式。

12 如权利要求 1 所述的装置，其中控制器（19，40）适用于改变和控制施加的脉冲电输送电流的频率，使其小于大约 100 赫兹。

13 如权利要求 1 所述的装置，其中控制器（19，40）适用于改变和控制施加的脉冲电输送电流的频率，使其小于大约 10 赫兹。

14 一种用于操作在自然条件下以较高的电输送剂输送效率（E）通过人体表面通过装置（10）输送带电的剂的方法，输送效率（E）被定义为施加的每单位电流的剂的输送速率，该装置（10）具有含带电的剂的供体容器（26，46），容器（26，46）具有一个输送面积，装置（10）还具有电源（32）和电流控制器（19，40），该方法的特征在于包括以下步骤：

调整电流控制器（19，40），以便提供施加脉冲电流，所述脉冲电流具有周期电流波形，脉冲频率，和占空比，脉冲电流被施加在容器（26，46）和体表面上，其中所述波形的一部分具有这样一个电流幅值，当该电流值除以输送面积时所得到的电流密度等于或大于临界电流密度值（ I_c ）；和

施加具有所述波形的所述脉冲电流，施加的时间等于或大于临界时间（ t_c ），从而得到较高的电输送到输送效率（E）。

15 如权利要求 14 所述的方法，其中剂输送效率（E）在大于临界值（ I_c ）的电流密度下更为稳定，而在小于临界值（ I_c ）的电流密度下稳定较差。

16 如权利要求 14 所述的方法，其中装置（10）适用于人的皮肤，控制器（19，40）提供至少为 $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的电流密度。

17 如权利要求 14 所述的方法，其中剂是芬太尼，并且控制器（19，40）在至少 10 毫秒的间隔内提供至少为 $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的电流密度。

18 如权利要求 14 所述的方法，其中脉冲频率小于大约 100 赫兹。

19 如权利要求 14 所述的方法，其中脉冲频率大约小于 10 赫兹。

20 如权利要求 14 所述的方法，其中占空比大约小于 100%。

21 如权利要求 14 所述的方法，其中人体表面包括完好的人的皮肤，临界电流密度值 (I_c) 至少为 $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$

22 如权利要求 14 所述的方法，其中剂是芬太尼，人体表面是完好的人的皮肤，施加的脉冲电流等于至少为 $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的临界电流密度值 (I_c)，其中在至少为 10 毫秒的期间内施加脉冲电流。

23 如权利要求 14 所述的方法，其中剂是诺雷德(goserelin)，施加的脉冲电流至少为 $50\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ，其中在至少为 10 毫秒的期间内施加脉冲电流。

24 如权利要求 14 所述的方法，还包括改变占空比和剂输送速率的步骤。

25 如权利要求 14 所述的方法，还包括改变脉冲频率和剂输送速率的步骤。

26 如权利要求 14 所述的方法，还包括向供体容器 (26, 46) 加入一种合适的竞争离子形式的步骤。

电输送剂输送方法及装置

本发明一般涉及用于以增加的效率通过人体表面（例如无损的皮肤）电助输送治疗剂（例如药物）的方法和装置。本发明尤其适用于要以小剂量输送的高效力的治疗剂的电输送。

本发明实质上涉及用于电助输送治疗剂（一般为药物）的方法和装置。本文的术语“电助输送”，“离子电渗疗法”，“离子电渗”用于指经皮肤输送治疗剂的方法和装置，其中治疗剂是带电的或不带电的，通过向含剂容器施加电动势进行治疗剂的输送。要被输送的治疗剂可以是完全带电（即 100 % 电离）的，完全不带电的，部分带电的和部分中性的。治疗剂或离子形式可通过电移，电渗作用，或这些过程的组合进行输送。电渗作用也被称作电流体动力作用，电运流，电致渗透。一般地说，治疗离子形式向组织的电渗透是由溶剂的迁移引起的，在溶剂中含有离子形式，并通过对含治疗离子形式的容器施加电动势导致所述迁移。

本文的术语“电助输送”，“离子电渗疗法”，“离子电渗”用于指（1）通过电移进行的带电药物或剂的输送，（2）通过电渗作用进行的不带电药物或剂的输送，（3）由包括电助输送步骤的输送过程进行的离子形式的输送（例如见 Weaver 等的美国专利 5,019,034），（4）通过电移和电渗作用的组合进行的带电药物或剂的输送，和/或（5）通过电移和电渗作用的组合进行的带电的和不带电的药物或剂的混合物的输送，上述过程的组合用于输送带电的或不带电的或两者的混合的离子形式。

用于通过皮肤输送电离的药物的离子电渗装置从本世纪初期就公知了。例如见 Deutsch 的美国专利 410,009。在目前公知的电助输送装置中，至少使用两个电极或电极组件。电极/电极组件两者被这样设置，使得和人体皮肤的某个部分呈紧密的电接触。一个被称为有效电极或供体电极的电极是这样一个电极，从该电极离子物质，剂，药剂，药先质或药物借助于离子电渗作用通过皮肤输入人体中。另一个电极称为相反电极或返回电

极，用于通过人体形成闭合电路。和与电极接触的病人皮肤结合，通过把电极和电源例如电池相连而形成电路。例如，如果要被输送进入人体的离子物质带正电，则正电极（阳极）是有效电极，而负电极（阴极）用于形成电路。如果要被输送的离子物质带负电，则阴极是有效电极，而阳极是相反电极。

如上所述，电助输送装置可用于例如通过皮肤向人体输送不带电的药物或剂。这由被称为电渗作用的过程完成。电渗作用是借助于供体电极在皮肤上施加电场而诱导液体溶剂（例如含不带电的药物或剂的液体溶剂）的流动（例如经过皮肤）。

电输送电极组件/装置一般包括要被通过电输送输入人体的有用的剂或药（最好是电离的或可电离的离子形式或这种离子形式的先质）的容器或源。这种容器或源的例子包括 Jacobsen 在美国专利 4,250,878 中描述的盒，Webster 在美国专利 4,83,529 和 Ariura 等在美国专利 4,474,570 中披露的预制凝胶体，以及 Sanderson 等在美国专利 4,722,726 中披露的含液体溶液的容器。这种药物容器被连接在电输送装置的阳极或阴极上，从而提供一种或几种所需离子形式或剂的固定的或可更新的源。一般借助于电流分配部件对容器提供电流，电流分配部件可以采取金属板、箔层、导电屏幕、或加有导电填料例如银或碳颗粒的聚合物膜的形式。电流分配部件包括任何合适的连接器和相关的连接导体例如引线，它和容器构成电极组件。

现有技术认为，“竞争的”离子形式具有与电输送输送的药物离子相同的电荷（即符号相同），对电输送药物的输送效率具有负的影响。特定离子形式的电输送效率（ E ）在本文中被定义为在施加的电输送电流的每个单位内离子形式的电输送率（ $\text{mg}/\mu\text{A}\cdot\text{h}$ ）。现有技术还认为，竞争的离子形式在这些装置的操作期间是必然要产生的。所产生的竞争离子形式取决于和药物溶液接触的电极材料的种类。例如，如果电极由电化学上呈惰性的材料构成（例如铂或不锈钢），则在电极表面发生的电化学电荷传递反应趋于是水电解反应，因为水是作为电输送药物溶液的最佳的液体溶剂。水电解在阳极产生竞争的水合氢离子（在阳离子药物电输送的情况下），在阴极产生竞争的氢氧离子（在阴离子药物电输送的情况下）。在

另一方面，如果电极由在电化学上可氧化的或可还原的离子形式构成，则电极本身被氧化或被还原从而形成竞争的离子形式。例如，Untereker 等的美国专利 5,135,477 和 Petelenz 等的美国专利 4,752,285 认为，竞争的离子形式在电输送装置的阳极和阴极都会以电化学的方式产生。在电输送装置具有银阳极供体电极的情况下，提供银阳极供给电流会使银氧化 ($\text{Ag} \rightarrow \text{Ag}^+ + \text{e}^-$)，从而形成和阴离子药物竞争电输入皮肤的银阳离子。Untereker 和 Petelenz 的专利教导以卤化盐的形式提供阴离子药物能产生从供体溶液中除去“竞争的”银离子的化学反应（即通过使银离子和药物中的相反的卤化物离子反应，形成不溶于水的卤化银沉淀； $\text{Ag}^+ + \text{X}^- \rightarrow \text{AgX}$ ），借以达到高的药物输送效率。除去这些专利之外，Phipps 等在 1955 年 4 月 7 日申请的 PCT/US95/04497 中教导，在经皮肤电输送装置的供体容器中以高分子量氯化物树脂的形式补充氯化物离子源。这些树脂在提供足够的氯化物以便阻止银离子迁移方面是非常有效的，但是，因为树脂阳离子的高分子量，树脂阳离子实际上是不能动的，因而不能和药物阳离子竞争输入人体。

现有技术长期认为，通过皮肤施加电流会使皮肤电阻减少。例如见 Haak 等的美国专利 5,374,242（图 3）。因而，随着皮肤电阻的降低，需要较低的电压用来驱动一个特定值的通过皮肤的电输送电流。这一现象在被称为皮肤的“电传递”技术中也观察到了。见 Weaver 等的美国专利 5,019,034。电传递涉及施加短的高压电脉冲，以便产生以组织渗透性瞬间增加为特征的结果（例如对于切下的蛙的皮肤，在 10 - 120 秒内减少为正常值）。由于可逆的电击穿，电传递还以在脂类膜中产生细孔为特征。电传递本身不输送任何药物，而只是准备组织，借以用任何技术进行药物输送的处理，其中一种技术是离子电渗疗法。

本发明是由发现以下事实而提出的，即在施加的电输送电流密度（一般用微安/ cm^2 单位表示）和施加时间的特定条件下，经皮肤的电输送药物效率增加。电输送药物效率 E 被定义为单位施加电输送电流（mA）的经皮肤的电输送速率（mg/h），以施加电流的每毫安小时输送的剂（例如药物）的微克数（ $\mu\text{g}/\text{mAh}$ ）表示。在某种意义上，电输送效率类似于迁移数，迁移数是小于 1 的无单位的量，表示在电输送期间由特定的离子形式例如药

物或剂携带的分数电荷。按照本文的定义，电输送效率的应用更为广泛，包括不带电的离子形式的输送，更能反映本发明的范围。

已经发现皮肤的电输送效率的提高是非暂时的，即在应用本发明之后，至少持续几分钟到几小时或更长时间。本发明在其所应用的皮肤上诱发（例如通过预处理或预应用步骤，在该步骤中输送离子形式）高效力药物输送状态。这种诱发的高效率状态是持续的，并可被利用以提高的效率经皮肤通过电输送输送药物或其它治疗剂。在通常情况下，这可以使得能够在较低的电流下并且以更精确的控制输送药。仅仅在通过完好的活的皮肤或组织（即在自然条件下）经皮肤输送药物或剂的过程中发现这一现象，而在死的皮肤（即在玻璃器内进行电输送的切下的皮肤）中不存在。

一般地说，本发明涉及通过药物输送部位，例如完好的皮肤，在等于或大于预定的门限电流密度 I_c 下在预定的时间间隔 t_c 内（例如预定的脉宽）输送带电的离子形式。按这种方式，处理过的皮肤相对于未处理的皮肤其药物输送效率呈现统计的、并非暂时的显著增加。一般地说，利用本发明可以大大提高药物/离子形式的输送效率，并减少或消除被这样处理后的皮肤位置的药物输送效率的改变。因为在利用本发明之后药物输送效率提高了并变化较小（相对于未处理的皮肤），所以利用本发明允许以增加的控制和效率通过完好的皮肤电输送药物或剂。

简明地说，在一个方面，本发明是一种通过人体表面电输送药物或剂的方法，包括以下步骤：

在足够的电流密度下和足够的时间内电输送离子形式，这将使输送离子形式的皮肤的输送效率改变或转换为非暂时状态的高的药物输送效率；并且然后通过处于高效率状态下的人体表面输送药物或剂。

在一个最佳的实施中，选择电流密度和离子形式输送时间，以便保持人体表面的高效率药物输送状态。本发明还包括一个最佳的实施，其中如果使用不定期更新高效率药物输送状态的药物或剂输送条件时，特意更新高效率药物输送状态，使药物输送效率为最佳。在另一个最佳实施中，利用本发明经皮肤即通过完好的皮肤输送药物或剂。在另一个最佳实施中，使用本发明通过完好的活的人的皮肤输送药物或剂。

在本发明的这一实施中，已经发现把未处理的皮肤转换为高效率输送

状态所需的精确的电流密度和处理时间对于要被输送的药物或剂是相当特定的。然而，对于止痛剂的电输送，这一直是本发明的重点，用于输送药物的人体部位的处理，处理时间至少 5 毫秒，最好至少 10 毫秒，电流密度至少 $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 最好至少 $50\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 更好至少 $70\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ，似乎能把被处理的人体部位转换为本发明定义的高效率输送状态。本发明是由于发现以下事实而提出的，即电输送效率在大约 $0-30\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的范围内，和电流密度非常有关（即不是常数），在大约 $40-70\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的范围内比较有关，在大约 $70\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 以上则相当地独立于电流密度。这一意外的效率变化（理论上，效率不应随电流增加而改变）使得可以以大大增加的电输送效率进行药物电输送。

在本发明的实施中得到的第二个意想不到的结果是，皮肤变为高效率透射状态是非暂时的，在初始转换之后几分钟到几小时，皮肤保持高效率的稳定状态，即使后来施加的电输送电流密度低于 I_c 或者被完全切断。换句话说，通过施加至少 5 毫秒脉宽的脉冲电流并且该脉冲电流以足够的幅值以提供等于或大于临界电流密度 I_c 的电流密度而把皮肤转换为高效率状态之后，施加的电输送电流（因此电流密度）的减少，不会使皮肤立即返回初始的低效率状态。这一关于体内药物输送的观察对于电输送系统的设计是非常重要的。

本文使用的术语“非暂时的”当指高效率电输送状态时，意味着有足够长的时间用于药物输送以达到治疗效果。这样，例如可以使用相对廉价的离子形式进行触发转换，使皮肤成为高效率的更稳定的离子形式输送状态，此后，可以以高效率 and 稳定性电输送更为贵重的药物或剂。可以使用廉价的药物使皮肤部位转换为高效率 and 更稳定的电输送状态，然后，以较高效率即在较低电流密度下和较大的稳定性下输送药物。

本文使用的术语“高的/较高的效率状态”指的是任何特定的身体或皮肤部位被转换为这样一种状态，其中药物或剂的输送效率比按照本发明转换之前的相同的皮肤部位提高至少 10%（最好至少 20%）。一般地说，最能反映这一效率提高的参数是以所施加的每毫安小时电输送电流输送的药物的毫克数度量的电输送效率。

术语“更稳定的效率”指的是通过在一个大于临界时间 t_c 的时间间隔

内对皮肤部位施加大于临界电流密度 I_c 的电流密度使皮肤部位从电输送效率容易改变的状态变为不易改变的状态。为了提高稳定性，已经发现临界电流密度应与大约 $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 一样低。

在本发明的一个最佳实施中，在人体部位已被转换为高效率输送状态之后，希望能够精确地改变药物剂量。按照本发明，通过下述方法，在保持所需的电流密度以维持最有效且稳定（即不依赖于施加的平均电流）的状态的同时，可以调整输送的总的药物或剂（即剂量），这些方法是（a）在脉冲输出电输送系统中，在保持平均电流密度为临界电流密度以上的同时调整装置的占空比；（b）在使用脉冲输出的电输送装置中，保持恒定峰值电流和脉宽的同时调整脉冲频率从而调整输送的药物或剂的总量，或（c）从一个“在线的”（即输送药物的）电输送装置的部件或组件中特意掺杂或输送竞争共离子，在电流密度大于临界电流密度的条件下，把系统转换为一个稳定的药物通量状态，所述竞争共离子不起治疗作用。对于给定的电流，除去药物或剂之外，输送竞争共离子能提供足够的电流密度，但允许可控地改变输送的治疗剂的剂量，例如从药物容器中输送竞争共离子也能减少输送的高效力的贵重的药物或剂的总量。

使用廉价的离子形式把皮肤改变为高效率状态的另一种方法是利用相反极性系统。这种系统的一个例子首先在使皮肤转换为高效率所需的一段时间内从供体容器中驱动阴离子药物的相反离子，并从相反的容器中驱动阳离子物质，然后使极性反向，借以使药物阳离子进入皮肤。

在本发明的一个实施中，高效力的止痛药物芬太尼以非常低的电流密度在芬太尼输送趋于不稳定的条件下，即呈现不能接受的药物输送效率可变性的条件下经皮肤电输送。对电极组件药物容器加入氯化盐，例如氯化钠，提供足够的可共同输送的竞争离子（即 Na^+ ），使芬太尼输送稳定。以这种方式，芬太尼输送效率的可变性也被减小或消除了。本发明的这些和其它的方面将在下面讨论。

特别是在结合附图讨论完成本发明的以下形式之后，可以更好地理解本发明，及更加明显地看出本发明的其它目的和优点，其中：

图 1 是经皮肤电输送药物输送效率（ E ）对于在自然条件下为经皮肤电输送芬太尼所施加的电输送电流密度（ I_d ）的曲线图；

图 2 是电输送电流对时间的曲线图, 表示三个具有不同的占空比的脉冲波形;

图 3 是按照本发明的方法可以使用的经皮肤电输送药物输送装置的拆开的透视图;

图 4 是电流对时间的曲线图, 表示两个具有相同的峰值电流和相同的脉冲宽度但不同的脉冲频率的脉冲波形;

图 5 是平均血清芬太尼浓度对时间的曲线图, 表示在 24 小时内初始药物剂量如何增加随后的芬太尼输送;

图 6 是平均血清芬太尼浓度对时间的曲线图, 施加的电输送电流密度为 10, 20 和 $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$

图 7 是血清芬太尼浓度对时间的曲线图, 芬太尼输送的脉冲频率为 1, 10, 和 625 赫兹; 以及

图 8 是血清诺雷德浓度对时间的曲线, 施加的电输送电流密度为 50 和 $100\mu\text{A}/\text{cm}^2$.

本发明是根据以下的发现得到的, 即经皮肤电输送药物 (例如药物) 的效率 (E) 至少在低的电输送电流密度时取决于施加的电输送电流密度 (I_d)。这现象在图 1 中表明了。特别是我们发现当大于或等于临界电流密度 I_c 的电流密度加在活的动物皮肤上足够长的时间, 至少等于临界时间 t_c (几毫秒的量级) 时, 药物输送效率 (E) 增加, 并且不再和施加的电流密度有关。重要的是, 和广泛报道的经皮肤电输送药物通量和施加的电流密度线性相关的原理不同, 可变的输送效率是受限制的。我们的发现在于, 这一原理只有在电流密度大于临界电流密度 I_c 时才是正确的。因而, 我们已经发现, 在电流密度低于临界电流密度 I_c 时, 每个单位电输送电流的药物输送速率不是常数, 如先前假定的那样。在低电流密度下不仅电输送药物效率 (E) 可变, 和电流密度大于 I_c 相比, E 还较低。这样, 在施加的电流密度低于 I_c 时, 电输送效率变低, 因而, 必须施加更大的电输送电流, 以便输送预定量的药物。我们发现的另一个方面在于, 在施加的电流密度大于临界值 I_c 时, 电输送效率对于不同的病人变化不大, 而在电流密度低于临界值 I_c 时, 则变化较大。

一般地说, 对于人类皮肤临界电流密度 I_c 的范围大约为 40 -

$100\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ，虽然临界电流密度 I_c 根据 (i) 被输送的特定药物，(ii) 被治疗的病人，(iii) 电输送装置装在病人身上的位置而有些变化。一般地说，在皮肤进入高效率药物输送状态之前，只需要施加几毫秒到几秒的等于或大于临界电流密度 I_c 的电流密度。然而，施加的电流密度低于 I_c 时，即使施加长的时间（例如几小时），也不能使皮肤变为高效率输送状态。皮肤向高效率输送状态的转换只发生在活的动物上，而不发生在从活的或死的动物身上切下的皮肤，即尚未发现皮肤的转换发生在在玻璃试管中进行的通量研究中。

一旦皮肤被转换为高效率输送状态之后，然后，即使不再对皮肤施加输送电流，或只施加低的电流密度（即小于临界值 I_c 的电流密度），皮肤也能在一段长时间内保持在那一状态（例如达到 24 小时）。这结果如图 5 所示，并讨论如下。“被转换的”皮肤一般只是和供体以及输送装置的相反的电极/容器相接触的皮肤部位，施加的电流通过这些部位。因而，如果通过施加大于临界值 I_c 的电输送电流密度使病人上臂上的一个皮肤部位被转换，则在病人下臂、腿、躯干或其它臂的皮肤不被转换。本发明的皮肤转换是一个局部现象，只限于和供体、相反电极/容器相接触的皮肤部位。因为和相反电极接触的皮肤也被转换为高效率状态，所以用于从“供体”和“相反”电极输送剂的方法和装置或两者（例如通过改变电流极性）都在本发明的范围之内。

我们的发现在那些经皮肤电输送药物的情况下是极其重要的，其中药物以两种或多种剂量被输送，一种剂量在电流密度小于临界值 I_c 下输送，而另一种剂量在电流密度大于临界值 I_c 下输送。例如，对于延长的周期许多药物适合于在低的剂量基线速率下输送，基线速率周期地被高剂量周期打断。按这种方式输送的药物的例子包括 (1) 止痛药剂，例如芬太尼 (fentanyl) 和苏芬太尼 (sufentanil)，它们在低的基线速率下输送，用于治疗（例如慢性的）疼痛，并且周期地以高剂量输送，治疗更严重的疼痛；(2) 止吐药物，例如 5HT₃ 接收器拮抗药、盐酸奥坦西隆和格雷西隆，它们被以低剂量连续地输送（例如在几周期间进行化疗时）并周期地以高剂量输送（例如在实际的化疗用药期间）；(3) 抗癫痫药物，例如苯妥英，它们被以基线剂量连续地输送并在癫痫发作时周期地以高剂量输送；以及

(4) 抗糖尿病药物, 例如胰岛素, 它们可以被以低剂量连续地输送并周期地(例如吃饭前后)以高剂量输送。这类药物输送面临的问题是, 在以高剂量速率输送药物之后(施加电流密度大于临界值 I_c), 当施加电流被重新调整从而采用原先的低的基线值时, 经皮肤输送的药物通量不再回到原来的基线值, 而是处于开始的基线速率和高剂量速率之间, 这是因为皮肤已被转换为高效率状态。例如, 如果在皮肤经受大于临界电流密度的电流密度之后输送效率被提高了两倍, 然后电流被降低为原来的基线值, 则药物输送速率应该是转换之前的两倍。如果电输送系统不能补偿效率的这个偏移, 高的基线速率将导致药物过量。为了解决这一问题, 电输送系统在皮肤经历大于临界电流密度 I_c 的电流密度之后, 应该减少施加的电流(例如减少大约两倍)。参看图 1, 数据点 2 是在皮肤部位经历等于或大于 I_c 的电流密度至少一段时间 t_c 之后又减少电流(从而减小电流密度)时药物输送部位可能的效率。在数据点“2”电输送效率大于初始电流密度大约为 $20\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时的效率(即在皮肤经受大于 I_c 的电流密度之前)。

解决这一问题的更巧妙的方法是对皮肤施加脉冲电输送电流, 该电流脉冲具有大于临界值 I_c 的电流密度, 并且调整其脉宽(即调整占空比), 以增加或减少药物输送量。术语“占空比”是一周期内的“on”时间间隔对一周的时间间隔的比(即脉冲持续时间对脉冲周期的比), 通常用百分数表示。例如, 如果装置在一秒的周期内“on”占 500 毫秒, 则该装置运行的占空比为 50 %。在本发明的这一实施中, 电流脉冲的幅值根据已知的输送药物的皮肤面积选择, 从而限定一个固定的已知的电流密度(即电流和流过电流的面积之比)。这样, 根据上述原理, 如果确定对于给定的阳极表面积一特定的最大电流 $I_{\max}$ 将提供如上所述的效率增强的药物输送, 则通过增加或减少占空比, 在高效率状态下输送的药物的量可以增加或减少而不改变施加的电流密度。如果使用这一方法, 在选择药物输送参数时, 电流脉冲的幅值这样选择, 使得所得到的电流密度把皮肤转换为高效率状态, 并改变电流脉冲的占空比以调整药物输送速度(即利用低占空比高密度(即大于或等于 I_c)脉冲电流输送低剂量药物, 而用同样幅值的较长脉宽, 从而相应于较大占空比的电流密度输送大剂量药物)。

图 2 更具体地说明了本发明的这一方面, 其中表示了频率相同的三个

不同的脉冲电输送电流的波形。在图 2 中，横轴表示时间，而纵轴表示电流幅值。图 2 所示的三个电流波形具有相同的幅值，因而对于任何大小的电输送装置具有相同的最大应用电流密度 $I_{\max}$ 。这一特定的电流密度 $I_{\max}$ 大于临界电流密度 I_c 。三个电流波形具有不同的占空比，它是施加电流的时间的百分数。这三个波形的占空比按上中下的次序分别为 75 %，50 %，25 %。这样，25 % 占空比的波形经皮肤通过电输送输送的药物是 50 % 占空比波形剂量水平的一半，是 75 % 占空比波形剂量水平的三分之一。所有三个波形都通过由于 $I_{\max}$ 大于 I_c 而被转换为最大输送效率状态的皮肤电输送药物。

在本发明的另一个实施中，调整脉冲电流波形的脉冲频率控制输送的药物总量，同时保持脉宽恒定并保持电流脉冲的幅值等于或大于 I_c 。按这种方式，电流密度被维持在等于或大于使皮肤转换为高效率状态的电流幅值上。例如，使用的脉冲电流的幅值为 0.2 毫安，脉宽为 10 毫秒，频率为 10 赫兹的装置输送的药物大约为使用 20 赫兹电流时的一半。给定一个恒定的药物输送面积，例如电极组件的面积，这两个装置的施加的电流密度是相同的并且大于高效率临界值 I_c ，从而和以电流密度低于临界值 I_c 的输送电流输送药物的装置相比，这两个装置都以高效率和高稳定性输送药物。从本发明的这两个例子来看，本领域的技术人员应该理解，频率和占空比的结合可用于改变药物输送速率，同时保持大于 I_c 的最大施加电流密度 $I_{\max}$ 。图 4 表示装置使用的波形脉宽为 9 毫秒不变，而频率则下面的波形为上面的波形的一半（即 50 赫兹对 100 赫兹）。

如上所述，通过对皮肤部位在等于或大于临界时间 t_c 的时间内施加等于或大于 I_c 的电流密度来增大药剂输送效率，从而使输送效率增加。一般地说，对于脉冲电输送装置，脉宽必须等于或大于 t_c 。这样，在本发明的使用脉冲电流电输送装置输送芬太尼的实施中， t_c 处于大约 0.5 毫秒和 30 毫秒之间。据信对于芬太尼使得转换为高效率状态的最小脉宽大约为 10 毫秒。

表 1 示出了支持上述观察的数据。表 1 表示编程的装置运行在频率 1 赫兹，10 赫兹，和 625 赫兹时药物输送效率数据。使用的占空比为 31 %。

表 1

频率 (Hz)	脉宽 (msec)	芬太尼输送速率 ($\mu\text{g}/\text{小时}$)	
		无大剂量处理	大剂量处理后
625	0.5	7	34
10	31	52 ^{**}	52 ^{**}
1	310	48 ^{**}	48 ^{**}

* “大剂量预处理”指的是在 30 分钟内电流密度为 $0.1\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时的直流大剂量芬太尼输送。

**这两栏中的数值是相同的，因为即使在脉宽短至 31 毫秒时，皮肤部位已经转换成其高效率状态。

表 1 还表明，在 625 赫兹的高的脉冲频率下比 1 赫兹和 10 赫兹的低脉冲频率下芬太尼输送明显降低。这一现象被称为电容损失，在给定的占空比下，脉冲频率越高，损失越大。因为每个脉冲的一部分用于对皮肤充电而消耗，并不输送药物，所以引起电容损失。脉冲宽度越短（因而脉冲频率较高），对于每个脉冲的电容损失越大（相对地说）。表 1 还表明，不管频率如何，只有达到临界脉宽，皮肤的药物输送效率才发生转换。

脉冲电流电输送装置在现有技术中是公知的，例如在技术论文及专利文献中所描述的，其中包括 Bagniefski 等的 “A Comparison of Pulsed and Continuous Current Iontophoresis ” , Journal of Controlled Release, 113-122, (1090) ; McNichols 等的 US. 5,047,007; Sibalis 的 US. 5,135,478; R. Burmette 等的 “ Influence of Constant Current Iontophoresis on the Impedance and Passive Na^+ Permeability of Excised Nude Mouse Skin ” , 77 J. Pharmaceutical Sciences 492 (1988) ; Pikal 等的 “ Study of the Mechanisms of Flux Enhancement Through Hairless Mouse Skin by Pulsed DC Iontophoresis, ” 8 Pharmaceutical Research 365 (1991) 。

以等于或大于临界值 I_c 的电输送电流密度但以较低的剂/输送速率（即其要求的电流小于获得至少为临界值 I_c 的电流密度的电流的速率）经皮肤

输送治疗剂（例如药物）的另一种方法特意引入具有和治疗剂离子相同（即相同极性）电荷的竞争离子。这种方法在所述的特定条件下，可以进行药物剂量控制并增加电输送治疗剂输送效率及其稳定性。这种方法一般不会出现于专利文献中，因为它趋于减少药物输送效率。本发明的这一方面尤其适用于这些药物或治疗剂的输送，它们当（i）以低的经皮肤的通量输送时与/或（ii）以低的浓度存在于血液中时。一般地说，本发明的这方面尤其适用于高效力药物或其它治疗剂的输送。

竞争离子形式在进行电输送药物之前可被装入供体容器中（例如在供体容器中加入可生物配伍的盐）与/或在电输送装置操作期间就地产生产。就地产生产竞争离子形式可通过使用二次电极和合适的控制电路实现，例如 Phipps 等的美国专利 5,443,442 所述。

特意加入供体容器中的竞争离子形式的量对于要被输送的药物或剂以及药物离子和竞争离子形式的相对电迁移率是特定的。一般地说，竞争离子形式是离子的并且应当具有和被输送的药物相似的输送特性。选择要加入的共输入离子形式的量，使得总电流密度上升到临界电流密度 I_c 以上，其中离子形式的效率是正常成稳定的使得不再改变输送效率。

在确定要加入电输送装置的供体容器的竞争共离子形式的合适的数量时，可以利用 Theeuwes 等的美国专利 5,080,646 的教导。该专利讨论了通过生物体表面例如皮肤，粘膜或组织进行离子形式输送的有关的过程。该专利提供了一种数学分析，该分析使本领域的技术人员当面临电输送药物通量的不可接受的随意改变时，选择合适的数量以及和药物或剂一道输送的竞争共离子形式。

当使用脉冲电输送电流时，通过保持脉宽等于或大于 t_c 可以增加经皮肤电输送药物的效率。一般地说，这要求脉冲频率被维持在大约 100 赫兹以下，最好大约小于 10 赫兹。本文使用的术语“脉冲电输送电流”指的是以周期方式变化的电流。把皮肤转换为高效率输送状态的脉冲电输送电流是这样一个脉冲电流，其周期电流波形的至少一部分提供低于 I_c 的电流密度，其另一部分具有足够的幅值和脉宽，以便有效地使皮肤转换为高效率药物输送状态。因而，这提供了应用本发明时两个必须满足的参数中的第二个（在电流密度 I_c 之后）。如上所述，在所述的相当低的范围内的脉冲

频率结合足够的占空比，能够提供使自然的皮肤的药物电输送效率增加所需的脉宽。例如，发现大约 10 赫兹的频率（即周期大约 100 毫秒）和 31% 的占空比能够提供 31 毫秒的脉宽，在 $0.1\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的电流密度下，该脉宽足以引起皮肤的药物电输送效率的增加。

参看图 3，其中示出了按照本发明可以使用的电输送装置的一个例子，图 3 表示电输送装置 10 的拆开的透视图，该装置具有呈按钮形式的启动开关 12，和呈发光二极管（LED）形式的显示装置 14。装置 10 包括上壳体 16，电路板组件 18，下壳体 20，阳极电极 22，阴极电极 24，阳极容器 26，阴极容器 28 和可和皮肤亲和的连接器 30。上壳体 16 具有用于帮助固定装置 10 在病人皮肤上的横翼 15。上壳体 16 最好由可模注的合成橡胶（例如乙烯树脂）构成。印刷电路板组件 18 包括和离散电路元件 40 以及电池 32 相连的集成电路 19。电路板组件 18 通过穿过开口 13a 和 13b 的支柱（图 3 未示出）和壳体 16 相连，支柱的端部被加热/熔化以便把电路板组件 18 热连接在壳体 16 上。下壳体 20 通过连接器 30 和上壳体 16 相连，连接器 30 的上表面 34 和下壳体 20 以及包括横翼 15 的底部表面的上壳体 16 相连。

在电路板组件 18 的下侧示出（局部地）了电池 32，它最好是钮扣电池例如锂电池。其它类型的电池例如 AAA 和 AAAA 号的电池也可用于向装置 10 供电。

电路板组件 18 的电路输出（图 3 未示出）借助于导电连接片 42，42' 通过在下壳体中形成的凹槽 25，25' 中的开口 23，23' 和电极 24，22 接触。电极 22，24 又直接地和药物容器 26，28 的顶侧 44，44' 机电连接。药物容器 26，28 的底侧 46'，46 通过连接器 30 的开口 29'，29 和病人的皮肤接触。在按下按钮开关 12 时，电路板组件 18 上的电子电路在预定长度的输送间隔内，例如大约 10 分钟，向电极/容器 22，26 和 24，28 提供预定的 DC 电流。最好该装置借助于 LED14 发光或从蜂鸣器发出声音信号向使用者提供一个可视的和/或可听的信号，表示药物或预处理剂的输送间隔的开始。然后，在预定的输送间隔（例如 10 分钟）内，例如在病人的臂上通过皮肤输送药物（例如止痛药物例如芬太尼）。实际上，用户通过视（LED14 亮）和/或听（蜂鸣器发出蜂鸣声）信号得知药物输送开始。一

种最佳的装置在 1995 年 3 月 24 日申请的序列号为 08/410,112，名称为“Display for an Electrotransport Device”的美国专利中描述了。

阳极电极 22 最好由银制成，阴极电极 24 最好由氯化银制成。容器 26，28 都最好由聚合水凝胶材料制成。电极 22，24 和容器 26，28 由下壳体 20 固定。当被输送的药物是阳离子类的时，阳极容器 26 是“供体”容器，其中含有药物，阴极容器 28 含有可生物配伍的电解液。当被输送的药物是阴离子类的时，阴极容器 28 是“供体”容器，其中含有药物，阳极容器 26 含有可生物配伍的电解液。

按钮开关 12，电路板组件 18 上的电子电路和电池 32 被“密封地”设置在上壳体 16 和下壳体 20 之间。上壳体 16 最好由橡胶或其它弹性材料制成。下壳体 20 最好由塑料或弹性片材料（例如聚乙烯）制成，使得可以容易地模制形成凹槽 25，25' 并通过切割形成开口 23，23'。装好的装置 10 可以是抗水的（即防溅的），最好是防水的。该系统轮廓小易于和身体相符，使得可以容易地在设置处移动。阳极/药物容器 26 和阴极/盐容器 28 位于装置 10 的皮肤接触侧并有足够的距离以防止在正常操作期间意外的电气短路。

装置 10 借助于具有上侧 34 和人体接触侧 36 的周边连接装置 30 固定在病人身体表面（例如皮肤）上。连接侧 36 具有粘合作用，确保在正常使用期间装置 10 被定位并在预定的佩戴期间（例如 24 小时）之后又能够较好地除去。上粘合侧 34 连接下壳体 20，并使电极和药物容器保持在壳体凹槽 25，25' 内以及把下壳体 20 保持连接在上壳体 16 上。

按钮开关 12 位于装置 10 的顶侧，并通过衣服可容易地启动。最好通过在一个短的时间内，例如 3 秒内，按两次按钮开关 12 来启动装置 10 输送药物，借以减少装置 10 的误操作。

当开关启动时，一个可听警告信号报告药物输送开始，此时在一个预定的输送间隔内（例如 10 分钟）电路对电极/容器施加一个预定值的 DC 电流。在整个输送期间，LED14 保持“ON”，以表示装置 10 处于药物输送方式。电池最好有足够的容量，以便在整个佩戴期间（例如 24 小时）以预定的 DC 电流值连续向装置 10 供电。

本发明尤其适用于对人输药时进行人体皮肤状态的转换。然而，本发

明并不限于人，也可用于向动物输送药物。

本文交替使用的术语“剂”和“药物”旨在获得广义的解释，其中包括被输送给活的机体的以便产生希望的有益效果的治疗活性物质。一般地说，这包括了在所有主要治疗领域内的治疗剂，其中包括但不限于：抗感染的，例如抗菌素，和抗病毒剂，止痛剂和止痛复合剂，麻醉剂，抗食欲缺乏剂，抗关节炎剂，止喘剂，抗惊厥剂，抗抑郁剂，抗糖尿病剂，止泻剂，抗阻胺剂，抗炎剂，抗偏头痛剂，抗多动症剂，抗恶心剂，抗肿瘤剂，抗帕金森氏剂，止痒剂，抗精神病剂，解热剂，解疼剂，其中包括胃肠和泌尿解疼剂，抗胆碱能剂，拟交感神经剂，黄嘌呤衍化物，心血管药物，包括钙阻滞， β 阻滞，抗心率不齐剂，抗高血压剂，利尿剂，血管舒张剂，包括普通的，冠状的，末梢的，大脑的，中枢神经系统刺激，咳嗽感冒药物，减充血剂，诊断药物，激素，安眠药，免疫拟制剂，肌肉松弛剂，副交感阻滞的，类交感神经的，蛋白，肽，多肽和其它大分子的，神经兴奋剂，镇静剂和安定药。

本发明可用于经皮肤输送下列药物，其名称是：干扰素，阿芬太尼，两性霉素 B，angiopeptin，巴氯芬，倍乐米松， β 米松，bisphosphonates，催乳激素抑制剂，布舍瑞林，丁螺旋酮，降钙素，环己吡酮氨乙醇，胆胺，铜，色甘酸钠，去氨加压素，二氯苯胺苯乙酸双醋二氟松，硫氮草酮，杜丁胺，多巴胺显效药，多沙唑嗪，达哌丁苯，衣纳普利，衣纳利拉，芬太尼，恩卡胺，G-CSF，GM-CSF，M-CSF，GHRF，GHRH，垂普托雷林，诺雷德，格雷西隆，氟哌丁苯，氢化可的松，消炎痛，胰岛素，催胰岛素，白细胞间介素，异山梨醇二硝酸盐，酮丙酸，酮咯酸，醋酸亮丙瑞林，LHRH，利多卡因，利诺普林，低分子量肝磷脂，褪黑激素，氨甲喋呤，胃复安，密康唑，咪达唑仑，纳发阮林，尼卡地平，NMDA拮抗药，奥曲肽，枢复宁，奥昔布宁， PGE_1 ，吡罗昔康，pramipexole，哌唑嗪，氢强的松，前列腺素，莨菪胺，司格列肽，苏芬太尼，叔丁他林，睾丸激素，丁卡因，托品色创，瓦普利肽，血管加压素，异博定，杀鼠灵，扎考必利，锌和乳太丝创。

相信本发明还可用于输送肽，聚肽和其它高分子药物，特别是具有至少大约 300 道尔顿的分子量，特别是分子量范围为大约 300 到 40,000 道尔

顿的高分子药物。在此范围内的肽和蛋白具体例子包括但不限于如下药物，其名称是：LHRH，LHRH类似物（如：布沙罗林，加纳多罗林，那非罗林，亮罗莱），GHRH，胰岛素，肝磷脂，降钙素，内啡肽，TRH，NT-36（化学名：N=[[(S)-4-氧代-2-氮杂环丁烷基]羟基]-L-组氨酰基-L-脯胺），liprecin，垂体激素（如：HGH，HMG，HCG，醋酸去氨加压素等），卵类黄体素， α ANF，生长激素释放因子（GHRF），BMSH，TGF- β ，生长激素释放抑制因子，心房排钠利尿剂肽，缓激肽，垂体生长激素，血小板产生的生长因子，天门冬酰胺酶，争光霉素硫酸盐，木瓜凝乳蛋白酶，肠促胰酶肽绒膜促性腺激素，促肾上腺皮质激素（ACTH），表皮生长激素，促红细胞生成素，环氧二羟基前列腺二烯酸（血小板凝集抑制剂），促卵泡激素，高血糖素，hirulogs，玻璃糖酸酶，干扰素，类胰岛素生长因子，interleukins，促卵泡激素（FSH和LH），催产素，链激酶，组织纤维蛋白溶酶原活化剂，尿激酶，血管加压素，ACTH类似物，ANP，ANP清除抑制剂，血管紧张肽II拮抗药，抗利尿激素兴奋剂，抗利尿激素拮抗药，缓激肽拮抗药，CD4，ceredase，CSF，脑啡肽，FAB碎片，免疫球蛋白E肽压制基因，IGF-1，神经肽嗜神经组织因子，麻醉剂肽，甲状旁腺激素和兴奋剂，甲状旁腺拮抗药，前列腺素拮抗药，pentigetide，蛋白C，蛋白S，ramoplanin，血管紧张肽原酶抑制剂， α -1溶胸腺素，溶血栓剂，TNF，疫苗，血管加压素拮抗药类似物， α -1抗胰蛋白酶（重组件）。

一般地说，最好使用被输送药物或剂的水溶液形式。药物或剂的先驱物，即通过物理或化学处理例如离子作用，离解作用，溶解或共价化学变化产生选择的离子形式的离子形式都包括在在此定义的“药物或剂”的范围内。“药物或剂”应被理解为包括带电的和不带电的离子形式，如上所述。

虽然上面集中讨论了离子形式的电输送，本发明也适用于通过电渗作用输送不带电的离子形式。因而，皮肤被转换为高效率输送状态不限于输送离子形式，也包括不带电的（即非电离的）离子形式的电渗输送。

下面例子说明本发明的一些优点。

例1

电流密度和增加的效率

本研究评价施加的电流密度对药物电输送效率的影响。药物输送效率用每单位施加电流的药物输送速率表示。本研究采用电输送装置对 18 个健康的男性志愿者持续了大约一天。

这两个电输送处理涉及从皮肤接触面积为 5 cm^2 的含芬太尼盐酸水溶液的供体容器在 $100\mu\text{A}$ 的基线电流下输送芬太尼。这样, 施加的输送电流密度为 $20\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ($= 100\mu\text{A} \div 5\text{ cm}^2$)。18 个志愿者中的 6 个在第一小时的处理期间通过施加 $1300\mu\text{A}$ 的电流给予 4 个预处理剂量(即施加的输送电流密度为 $260\mu\text{A}/\text{cm}^2$) 以 15 分钟间隔持续 2.5 分钟。在第一小时的 4 个剂量的预处理之后, 这 6 个志愿者接受了连续的芬太尼电输送, 电流密度为 $20\mu\text{A}/\text{cm}^2$, 时间从 2 小时到 24 小时。其余的 12 个志愿者接受了整个 24 小时的连续芬太尼电输送, 电流密度为 $20\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。在治疗期间之后, 除去电输送装置。然后清洗皮肤, 以除去残余芬太尼。

从电输送装置施加电流开始的整个 24 小时内取血样。使用血清芬太尼浓度并使用特定的药物动力参数和常规方法计算平均芬太尼通量。

图 5 表示一旦皮肤部位接受足够时间的最小电流之后(对于固定的电极面积), 便达到高输送效率状态。图 5 表示在经过 24 小时测试的受试者血液中的血清芬太尼浓度。如图 5 的最上方的曲线($\diamond\bullet\bullet\bullet\bullet\bullet\bullet\bullet$)所示, 在第一小时的处理中接受 4 次 $260\mu\text{A}/\text{cm}^2$, 2.5 分钟预处理的 6 个志愿者比 12 个受试者组呈现较高的芬太尼电输送效率, 12 个受试者组 4 个一组被分为三组, 如下面三条曲线所示(以突出固有的可变化性), 他们只接受了 $20\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的恒定 DC 电流。一旦达到较高效率的输送状态, 通过皮肤每个单位的施加电流输送更多的药物。此外, 这效果持续了整个 24 小时的处理。这由图 5 中的上方曲线和下方三条曲线之间的垂直距离表示。

详细地说, 在处理的第一小时内接受 4 次 $260\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 剂量的 6 个志愿者的平均芬太尼通量为 $113\mu\text{g}/\text{h}$, 而只接受 $20\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 基线电流的 12 个志愿者的平均芬太尼通量为 $57\mu\text{g}/\text{h}$ 。这表明施加初始高电流密度使效率增加了大约两倍。

例 2

电流密度和药芬太尼通量

进行本研究为了评价在电输送芬太尼中电流密度和药物通量之间的关

系。提供恒定 DC 电流的电输送装置被加于 8 个健康的男性志愿者 24 小时的时间。在本研究中, 3 个电输送处理组仅仅施加的电输送电流(因此电流密度)不同。电输送装置从皮肤接触面积为 5 cm^2 的供体水凝胶通过皮肤输送芬太尼。凝胶被芬太尼 HCl 水浸透。本研究使用的电流密度为 10, 20, $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。在 24 小时处理时间之后, 除去电输送装置。然后清洗皮肤, 除去残余芬太尼。所有 8 个志愿者分别接受了 1 个星期的治疗。

对于每一治疗从电输送装置施加电流开始在 24 小时期间取血样。24 小时内的血清芬太尼浓度如图 6 所示。图 6 中顶部曲线(— Δ — Δ — Δ —)的电流为 $200\mu\text{A}$ (即 $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$), 中间的曲线(— $\square$ — $\square$ — $\square$ —)电流为 $100\mu\text{A}$ (即 $20\mu\text{A}/\text{cm}^2$), 底部曲线(— $\circ$ — $\circ$ — $\circ$ —)电流为 $50\mu\text{A}$ (即电流密度 $10\mu\text{A}/\text{cm}^2$)。如例 1 所示, 每个病人的血清芬太尼浓度用于计算平均芬太尼通量, 和输送的平均芬太尼总量。通过平均芬太尼输送速率除以施加于皮肤的电流密度得到药物输送效率。对应于施加的电流密度 10, 20, 和 $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的平均输送芬太尼通量分别是 19, 73, 和 $173\mu\text{g}/\text{h}$ 。这些数据表明, 在电流密度范围 10 到 $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 内, 施加的电流和输送的芬太尼通量之间呈非线性关系。在电流从 $50\mu\text{A}$ 增加 4 倍为 $200\mu\text{A}$ 时, 药物输送效率几乎增加了 10 倍。这意外的结果表明, 由于电流密度从 10 变为 $40\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 芬太尼输送效率增加了大约 2.5 倍。

例 3

进行本研究为了评价在电输送药物诺雷德(goserelin)中电流密度和药物通量之间的关系。本研究用电输送装置对 12 个正常男性志愿者施加恒定电流持续了 8 小时的时间。

在本研究中, 两个电输送处理组仅仅施加的电流密度不同。电输送装置从具有 4 cm^2 皮肤接触面积的基于聚乙烯醇(PVOH)的供体水凝胶通过皮肤输送诺雷德(goserelin)。凝胶含有诺雷德(goserelin)水溶液。本研究中电流密度为 50 和 $100\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。在 8 小时处理之后, 除去电输送装置, 然后清洗皮肤, 除去残余诺雷德。所有 12 个志愿者分别接受了 7 天的处理。

对于每一处理从电输送装置施加电流开始在 24 小时期间取血样。每个病人的血清药物浓度用于计算平均药物通量, 和输送的平均药物总量。

图 8 表示对于两个电流密度(即 50 和 $100\mu\text{A}/\text{cm}^2$) 在 8 小时期间血清诺

雷德浓度。图 8 中的上部曲线对应于 $100\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的数据，下部曲线对应于 $50\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的数据。由这些浓度数据，计算诺雷德通量。在施加电流密度为 $50\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时，平均诺雷德通量为 $5.8\mu\text{g}/\text{h}$ ，施加的电流密度为 $100\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时，平均诺雷德通量为 $21.6\mu\text{g}/\text{h}$ 。这样这些数据表明，施加的电流密度和药物通量之间呈非线性关系。当电流密度从 50 增加到 $100\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时，药物通量增加了大约 4 倍。这些数据还表明临界电流密度 I_c 的存在，在本研究中处于 50 和 $100\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 之间，大于这一临界值则通过皮肤每个单位的施加电流输送的药物更多。

余下的例子利用脉冲电输送电流，因此只和本发明的最佳方面相关，其中施加的脉冲电流是脉冲宽度至少为 5 毫秒，最好为 10 毫秒的电流脉冲。

例 4

脉冲频率和芬太尼通量

该研究评定了脉冲频率对使用脉冲电流波形电输送芬太尼通量的影响。在研究中使用的频率是 1，10，和 625 赫兹。

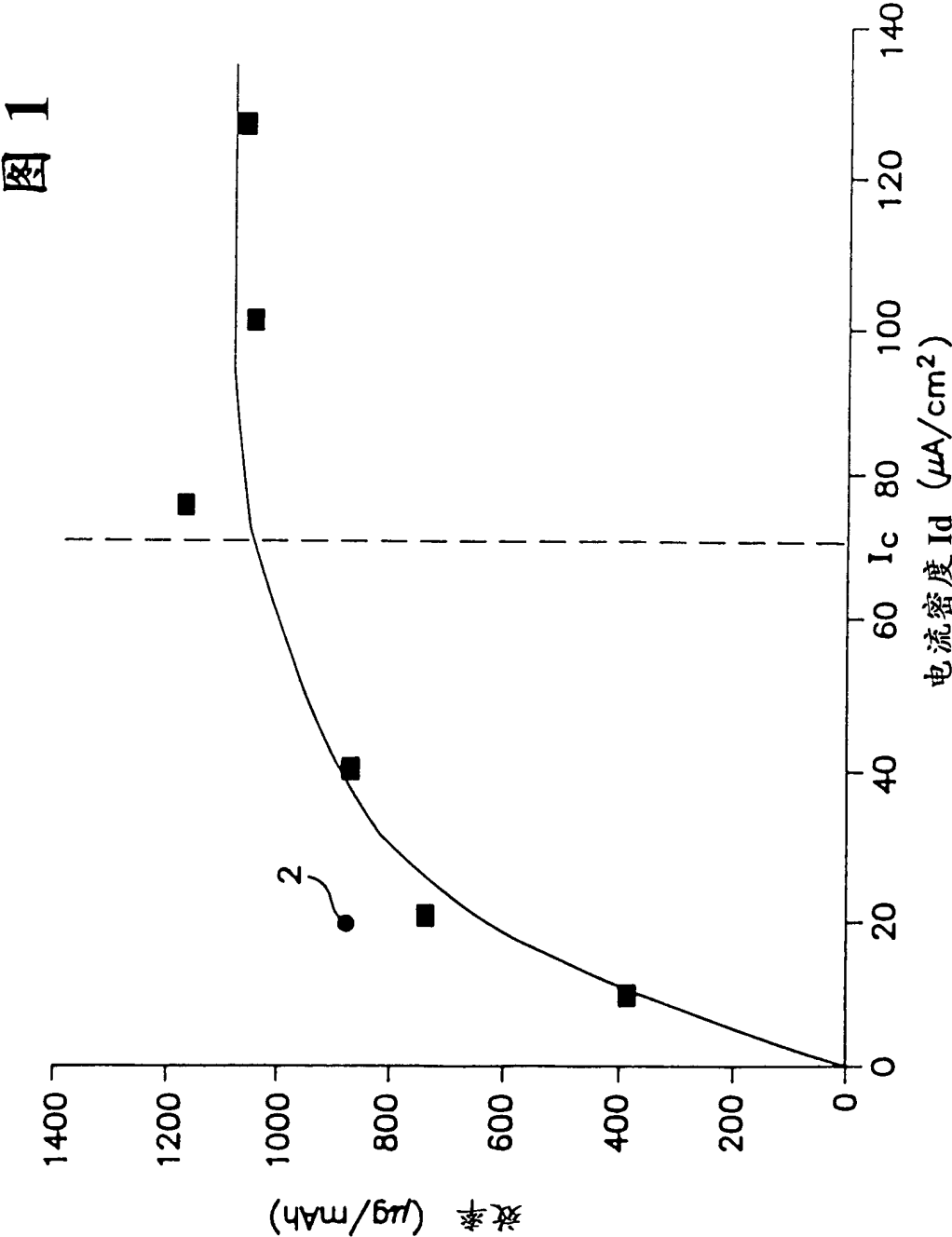
设计的电输送装置提供 200 微安的方波电流脉冲，占空比为 31 %。电输送装置通过皮肤从供体水凝胶输送芬太尼，供体水凝胶和皮肤接触面积为 2 平方厘米。在此条件下，施加的最大电流密度 I_{max} 为 $100\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ($= 200\mu\text{A} \div 2\text{cm}^2 = 100\mu\text{A}/\text{cm}^2$)。凝胶被芬太尼 HCl 水溶液浸透。在经变化的时间间隔处理之后，除去电输送装置。然后清洗皮肤，除去残余芬太尼。

对于每一处理，从由电输送装置施加电流开始便取血样。用每个病人的血清芬太尼值计算平均药物通量。

图 7 表示使用 625 赫兹的方波频率得到最小的药物通量。在图 7 中表示为最下部基本上呈水平的曲线。使用较低的脉冲频率 1 和 10 赫兹得到增加的芬太尼通量。如图 7 上面两条曲线所示。在 1 赫兹和 10 赫兹之间芬太尼通量没有观察到大的差别。这些结果表明，使用较低的脉冲频率会得到较高的芬太尼电输送效率。

以上的公开说明，对本领域的技术人员，在本发明的范围之内可以作出各种改变和改型。以上的公开只用于解释本发明而不是限制本发明，所

有这些改变和改型都落在所附权利要求范围之内。



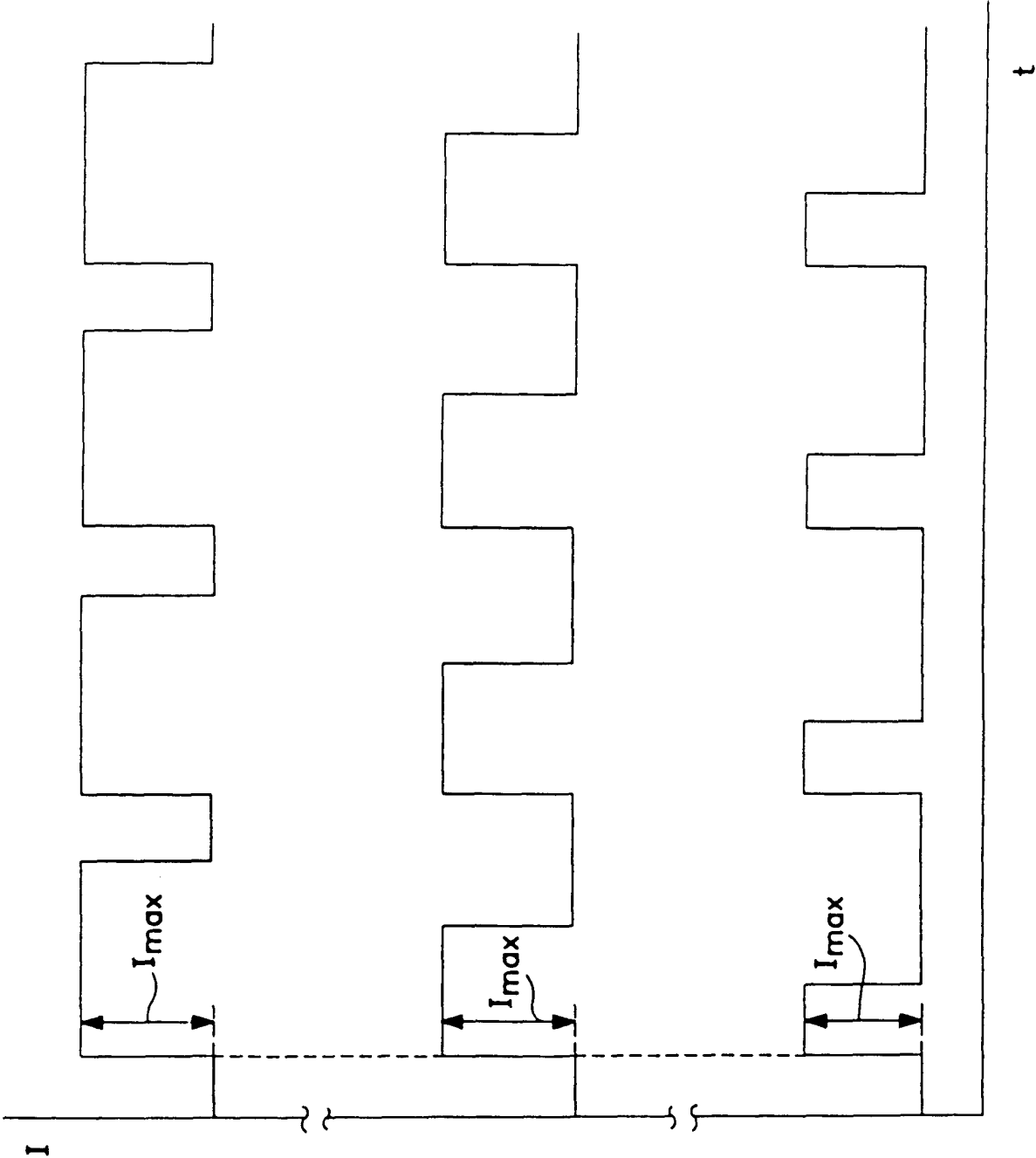
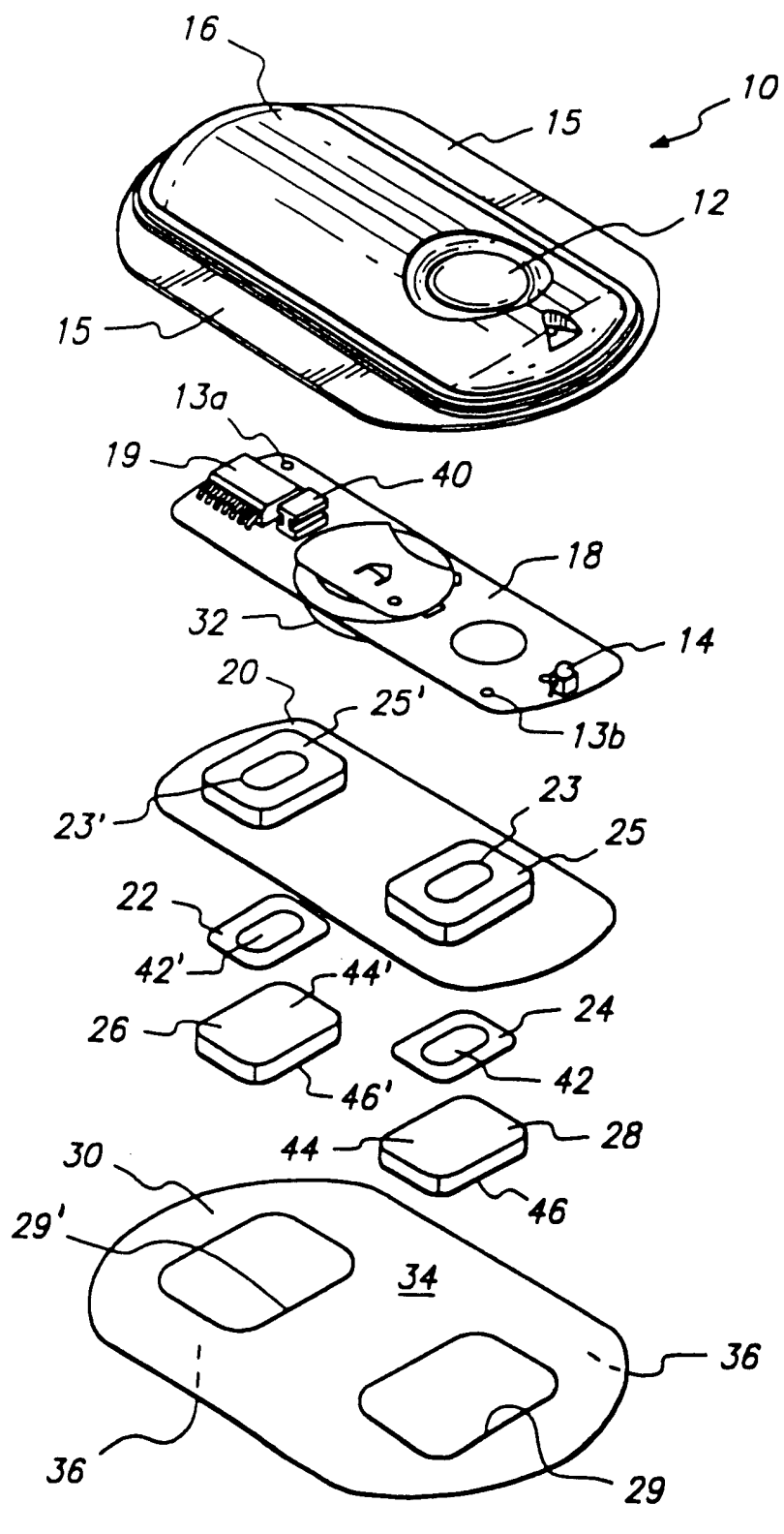
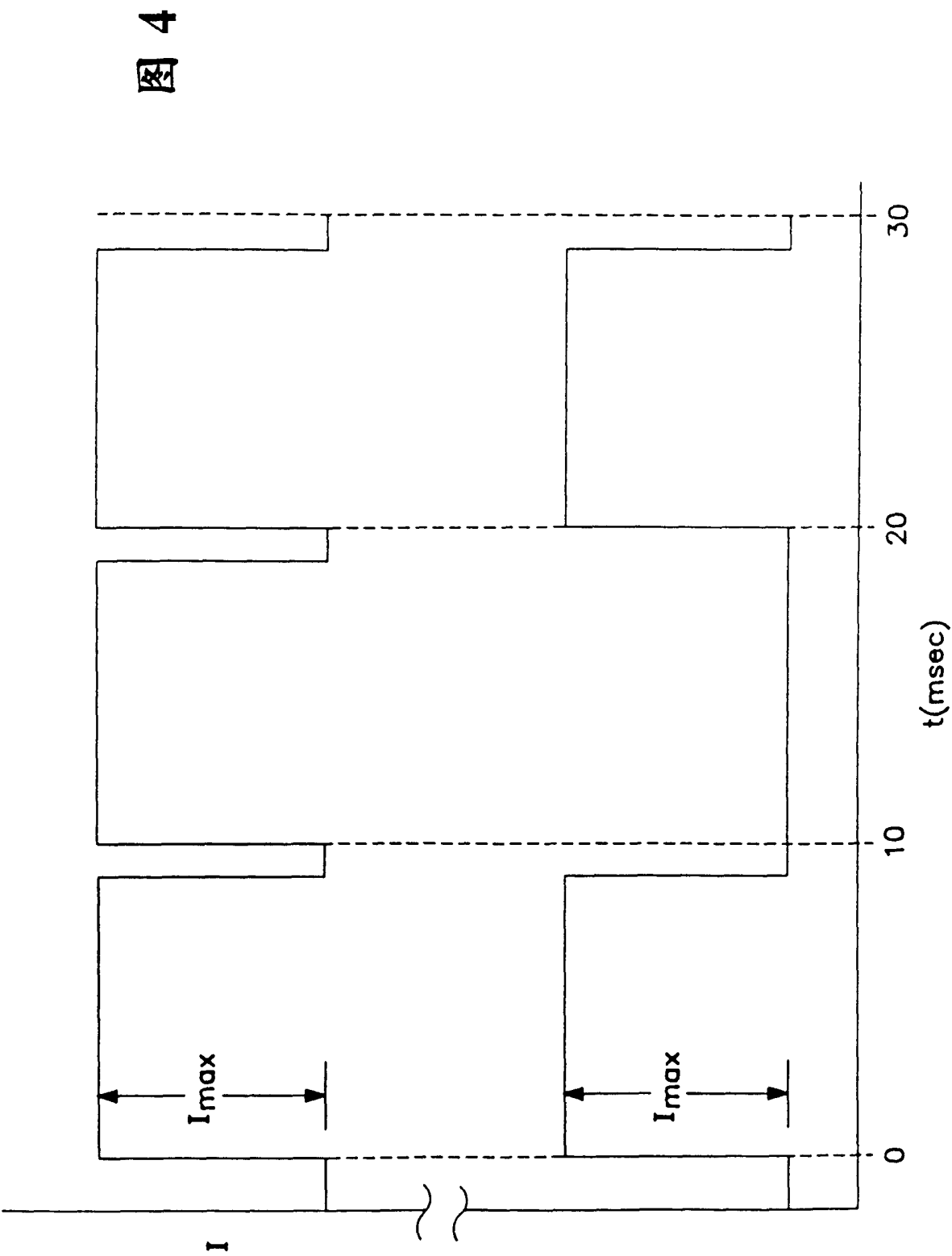
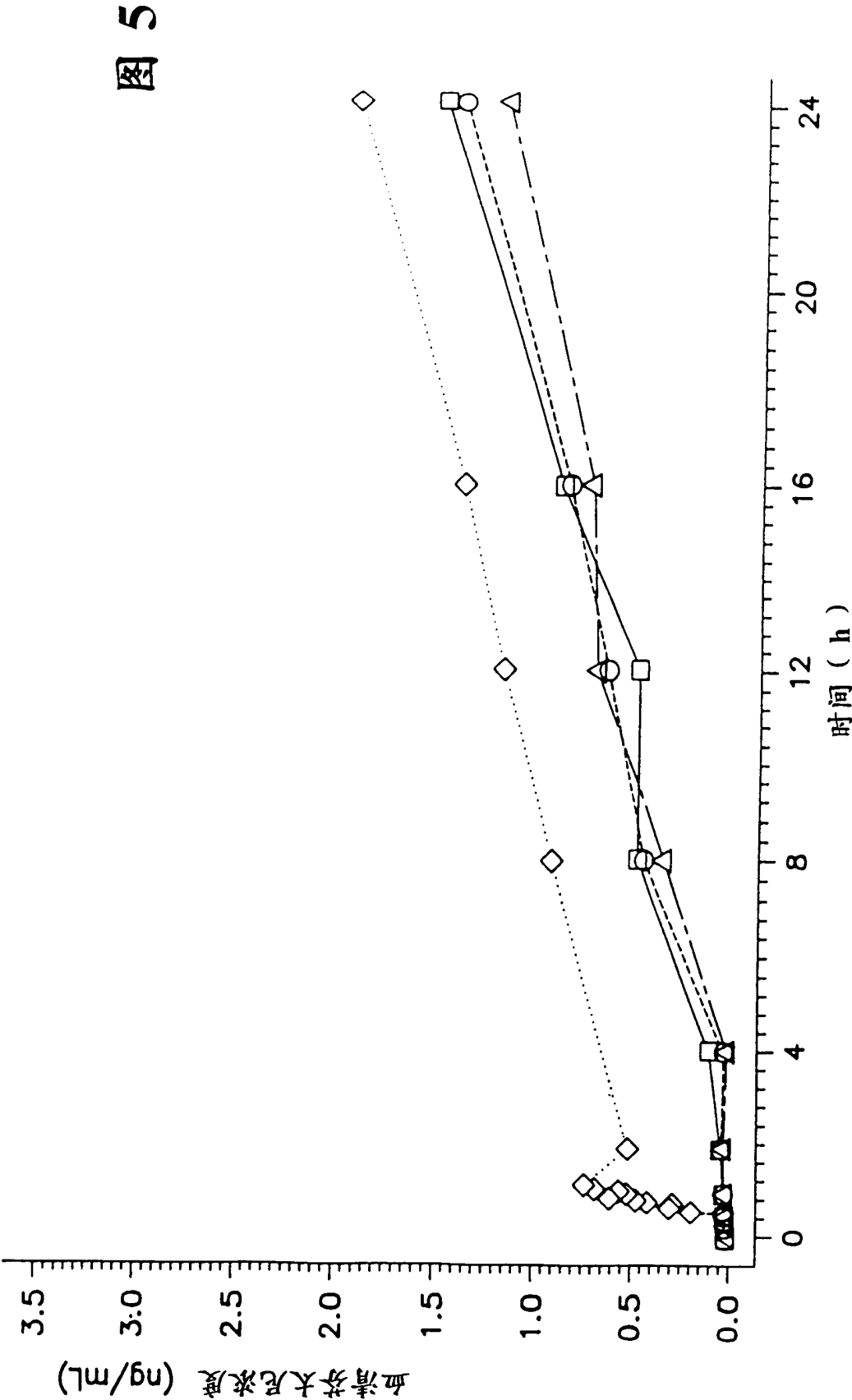


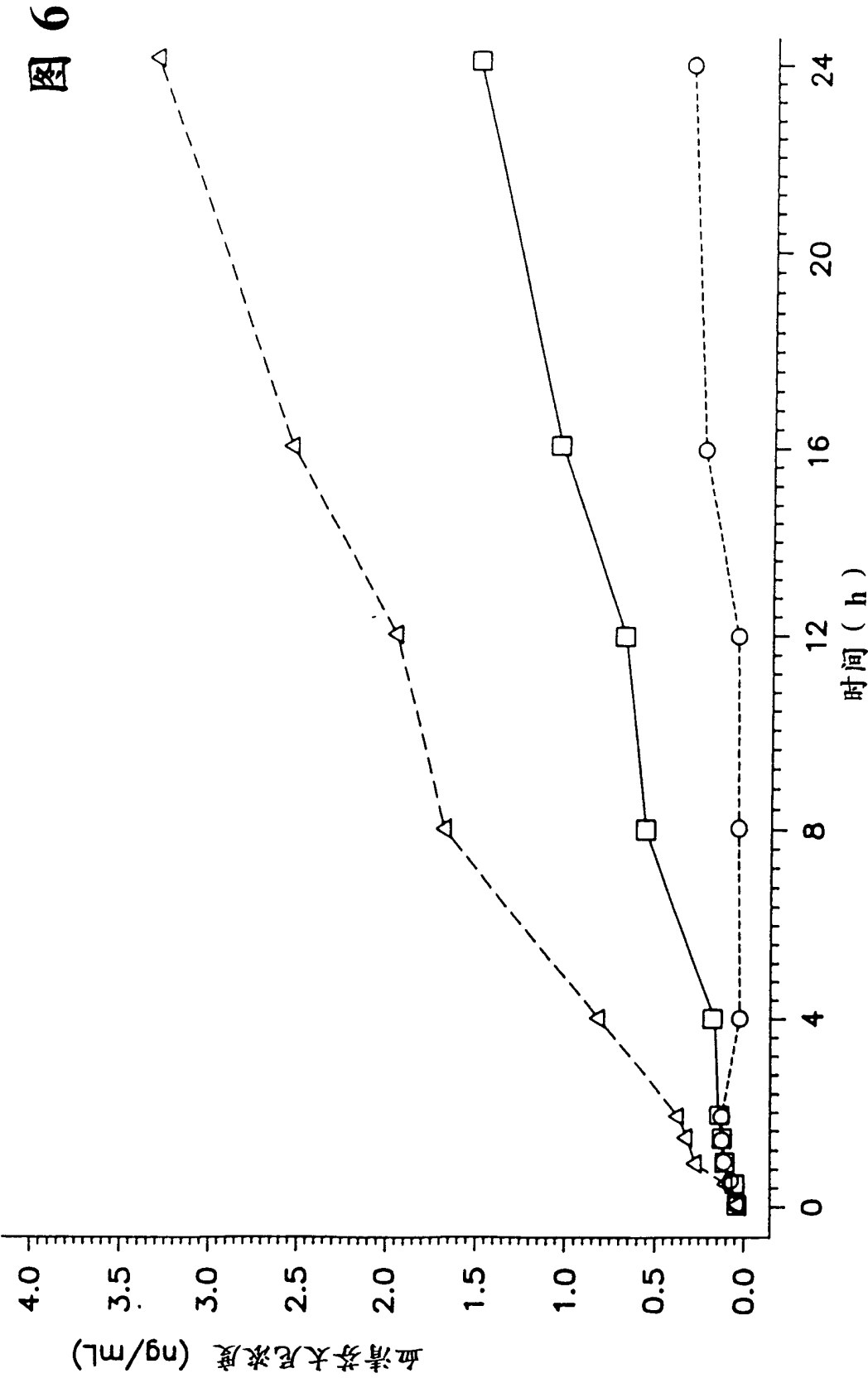
图 2

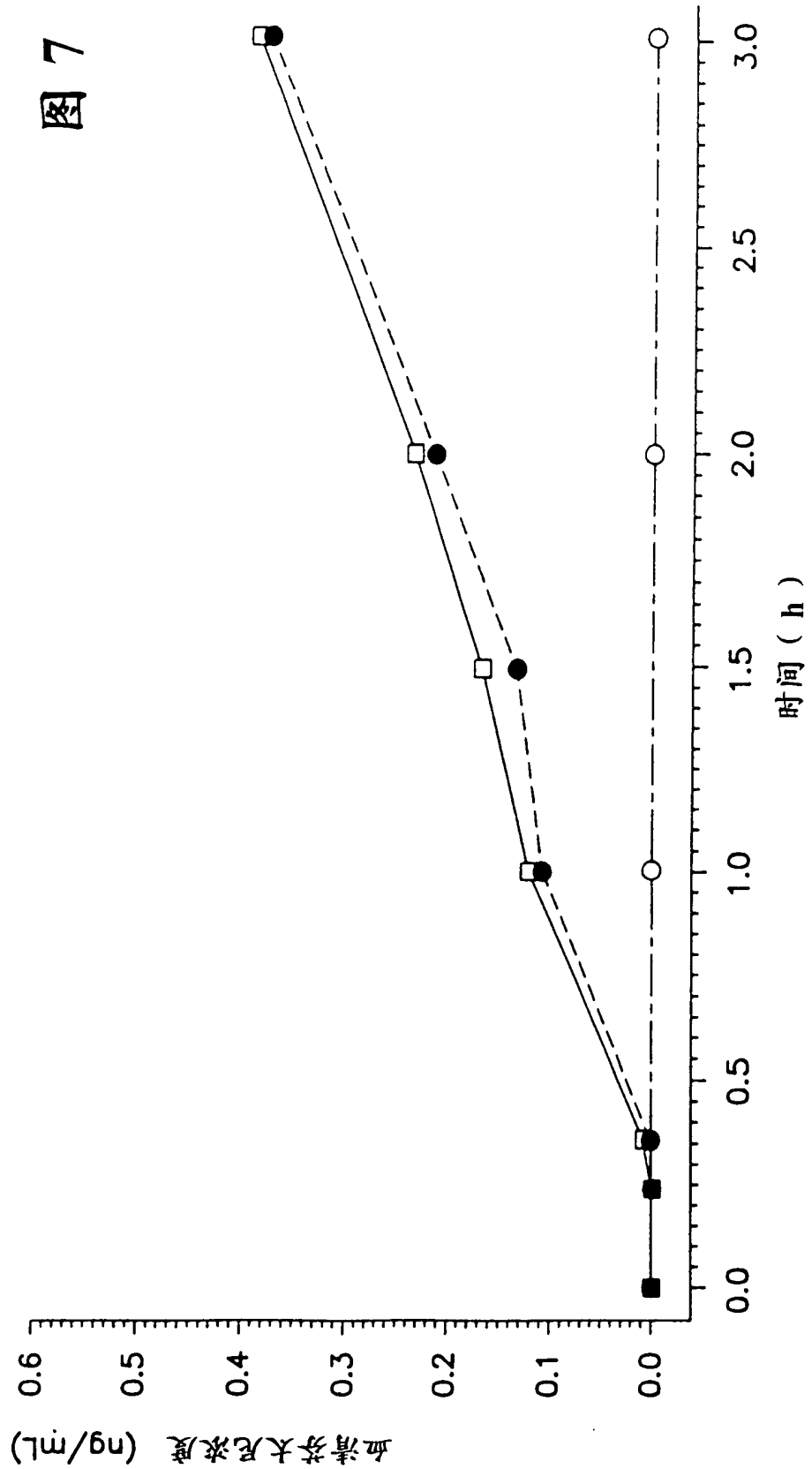
图 3











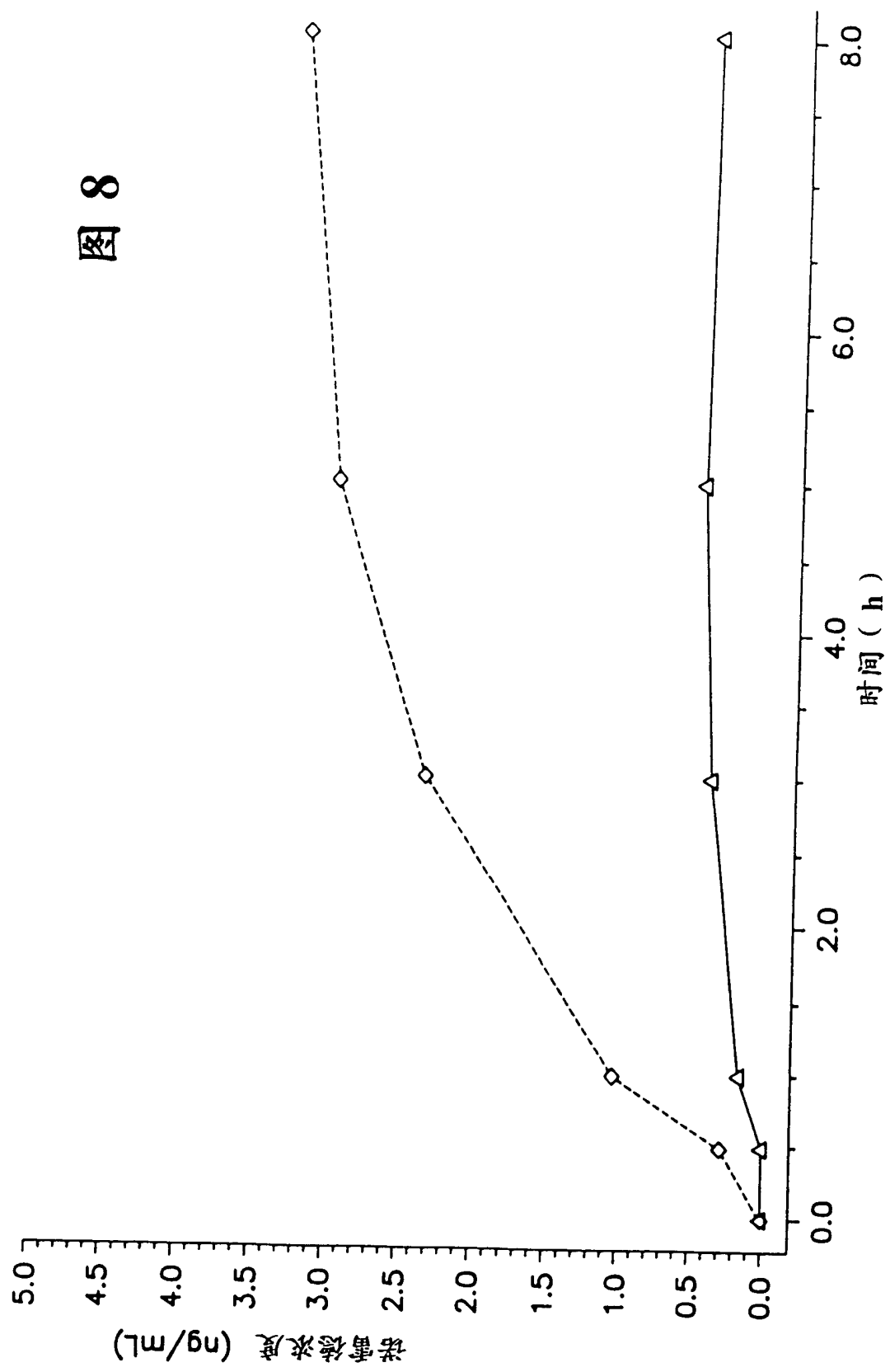


图 8