

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61N 1/30 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02811305.5

[45] 授权公告日 2008 年 4 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 100379473C

[22] 申请日 2002.4.4 [21] 申请号 02811305.5

[30] 优先权

[32] 2001.4.4 [33] US [31] 60/281,561

[86] 国际申请 PCT/US2002/010576 2002.4.4

[87] 国际公布 WO2002/081024 英 2002.10.17

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.4

[73] 专利权人 阿尔扎公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 M·J·N·科米尔 W·A·杨

[56] 参考文献

US5527797A 1996.7.9

WO00/25858A1 2000.5.11

US5032109A 1991.7.16

WO00/62856A1 2000.10.26

US5668120A 1997.9.16

EP0535530A1 1993.4.7

WO00/64533A1 2000.11.2

审查员 熊 茜

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 马崇德

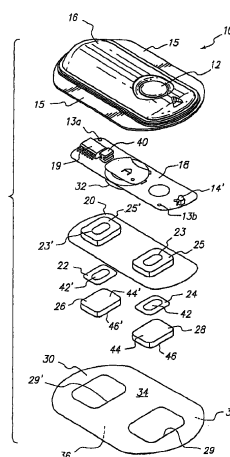
权利要求书 3 页 说明书 18 页 附图 3 页

[54] 发明名称

包括抗菌相容储液组合物的跨皮肤的电迁移
输送装置

[57] 摘要

一种跨皮肤的电迁移药物输送装置(10)，其具有阳极(22)、阴极(24)以及一个电连接到该阳极和阴极的电源(32)。阳极和阴极中至少一个包括电极(22, 24)和储液池(26, 28)，该储液池包含由聚合物构成的外壳以及与外壳接触的水性介质。该水性介质包括(i)药物或电解质盐或者其混合物，(ii)丙二醇，以及(iii)足以抑制水性介质中微生物生长的量的抗菌剂。丙二醇防止了抗菌剂被用于构建输送装置的其它物质所吸收。也提供了一种制备跨皮肤的电迁移药物输送装置的方法。



1. 一种跨皮肤电迁移药物输送装置或身体分析物采样装置，
其由

- 阳极、
- 阴极以及
- 电连接到阳极和阴极的电源

组成，

阳极和阴极的至少一个包括

- 电极和
- 由外壳和接触外壳的水性介质组成的储液池，
所述的外壳由聚合物材料构成，
所述的水性介质包括

(i) 药物或电解质盐或者其混合物；

(ii) 丙二醇；以及

(iii) 足以抑制水性介质中微生物生长的量的抗菌剂，其中
丙二醇存在的量使得抗菌剂与所述装置相容。

2. 权利要求 1 的装置，其中水性介质具有 pH 范围大约 4.0
到 9.0。

3. 权利要求 1 的装置，其中水性介质具有 pH 范围大约 5.0
到 8.0。

4. 权利要求 1 的装置，其中水性介质包括缓冲剂。

5. 权利要求 1 的装置，其中聚合物外壳材料选自聚对苯二甲
酸乙二醇酯、二羟甲基环己烷改性的聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚
丙烯、聚乙烯、聚乙烯共聚物、以及它们的混合物。

6. 权利要求 1 的装置，其中阴极包括阴极电极和阴极储液池，
阴极储液池包含电解质盐的水性介质，基本不含药物。

7. 权利要求 6 的装置，其中阳极包括阳极电极和阳极储液池，
所述的阳极储液池包含药物。

8. 权利要求 7 的装置，其中所述阳极储液池中的药物是芬太

尼，其形式为当来自电源的电流流动时能够被输送。

9. 权利要求 1 的装置，其中抗菌剂选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸丙酯、没食子酸丙酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、叔-丁基-对苯二酚、氯代二甲苯酚、氯代双己咪唑、二氯代苯甲醇、脱羟基乙酸、双辛氢啉以及三氯生。

10. 权利要求 9 的装置，其中抗菌剂是对羟基苯甲酸酯。

11. 权利要求 1 的装置，其中水性介质包含至少大约 0.005 % 重量的抗菌剂。

12. 权利要求 1 的装置，其中水性介质包含大约 0.005 % 重量到大约 2 % 重量的抗菌剂。

13. 权利要求 1 的装置，其中水性介质包含大约 0.01 % 重量到大约 1 % 重量的抗菌剂。

14. 权利要求 1 的装置，其中丙二醇存在的范围是大约 5 % 重量到大约 50 % 重量。

15. 权利要求 1 的装置，其中丙二醇存在的范围是大约 5 % 重量到大约 30 % 重量。

16. 权利要求 1 的装置，其中抗菌剂选自苄基氯化铵、苯乙基氯化铵、氯化十六烷基吡啶以及双氯苯双胍己烷的盐。

17. 一种用于跨皮肤电迁移输送装置或身体分析物采样装置储液池的水性介质，所述的储液池包括在聚合物储液池外壳中，所述的水性介质包括

(i) 药物或电解质盐或者其混合物，

(ii) 丙二醇，以及

(iii) 足以抑制水性介质中微生物生长的量的抗菌剂；其中丙二醇存在的量使得抗菌剂与装置相容。

18. 权利要求 17 的水性介质，其中水性介质具有 pH 范围大约 4.0 到 9.0。

19. 权利要求 17 的水性介质，其中水性介质具有 pH 范围大约 5.0 到 8.0。

20. 权利要求 17 的水性介质，其中水性介质包括缓冲剂。

21. 权利要求 17 的水性介质，其中聚合物储液池外壳材料选自聚对苯二甲酸乙二醇酯、二羟甲基环己烷改性的聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚丙烯、聚乙烯、聚乙烯共聚物、以及它们的混合物。

22. 权利要求 17 的水性介质，其中抗菌剂选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸丙酯、没食子酸丙酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、叔-丁基-对苯二酚、氯代二甲苯酚、氯代双己咪唑、二氯代苯甲醇、脱羟基乙酸、双辛氢啉以及三氯生。

23. 权利要求 22 的水性介质，其中抗菌剂是对羟基苯甲酸酯。

24. 权利要求 17 的水性介质，其中水性介质包含至少大约 0.005 % 重量的抗菌剂。

25. 权利要求 17 的水性介质，其中水性介质包含大约 0.005 % 重量到大约 2 % 重量的抗菌剂。

26. 权利要求 17 的水性介质，其中水性介质包含大约 0.01 % 重量到大约 1 % 重量的抗菌剂。

27. 权利要求 17 的水性介质，其中丙二醇存在的范围是大约 5 % 重量到大约 50 % 重量。

28. 权利要求 17 的水性介质，其中丙二醇存在的范围是大约 5 % 重量到大约 30 % 重量。

29. 权利要求 17 的水性介质，其中抗菌剂选自苄基氯化铵、苯乙基氯化铵、氯化十六烷基吡啶以及双氯苯双胍己烷的盐。

包括抗菌相容储液组合物的跨皮肤的电迁移输送装置

技术领域

根据 35 USC 119(e)，要求 2001 年 4 月 4 日提交的美国临时专利申请序号 No. 60/281,561 的权利。

本发明涉及跨皮肤的电迁移输送装置，其用于输送有益的制剂给患者或者从患者采样身体被分析物。该装置包括一个含有抗菌剂的储液池，并防止抗菌剂被用在输送装置构建中的其它物质所吸收。本发明进一步涉及一种通过从药物输送装置电迁移跨皮肤输送药物给患者的方法，以及一种制备跨皮肤的电迁移输送装置的方法。本发明进一步涉及一种制造电迁移装置的方法。

背景技术

通过体表扩散跨皮肤输送药物比更为传统的输送方法例如皮下注射以及口服输送有了改进。跨皮肤药物输送也避免了用口服药物输送遇到的首次经过肝的效应。一般地，术语“跨皮肤”在用于指药物输送时，广泛地包括输送制剂通过体表，例如动物的皮肤、粘膜、指甲或者其它体表（如器官表面）。

皮肤作为物质跨皮肤渗透进入身体的初级屏障起作用，并代表有益的制剂例如药物跨皮肤输送的主要身体阻力。到目前为止，人们将努力集中于减少皮肤的身体阻力或者增强皮肤的渗透性以促进药物通过被动扩散而输送。已经尝试了不同的方法来增加跨皮肤的物流的速率，大多数是通过使用化学流体促进剂。

其它增加跨皮肤药物输送速率的方法包括使用替代能源，例如电能和超声能。电辅助的跨皮肤输送也称为电迁移。这里使用的术语“电迁移”通常指通过电迁移输送制剂到身体的装置和方法，以及通过“反向”电迁移从身体提取或采集身体被分析物的装置和方法。用于采样葡萄糖（如用于测定血糖浓度）的反向电迁移装置的例子披露于 Guy 等人的美国专利 No. 5,362,307 和 Glickfeld 等人的美国专利 No. 5,279,543。输送有益的制剂（如药物）或者提取身体被分析物通常通过膜，例如皮肤、粘膜、指甲或其它体表，其中输送或提取是由施加

电势诱导或辅助的。例如，有益的制剂可以靠电迁移输送通过皮肤而被引进人体的体循环。一种广泛使用的电迁移方法，称为电转移（也称为离子电渗透），涉及带电离子的电诱导迁移。另一种电迁移，称为电渗，涉及包含待输送制剂的液体在电场影响下的流动。还有另一种电迁移方法，称为电穿孔，涉及施加高压电场而在生物膜中形成临时存在的孔道。制剂可通过被动（即没有电辅助）或主动（即在电势的影响下）跨皮肤输送。然而，在任何特定的电迁移方法中，多于一种的这些方法包括至少一些“被动”扩散，在一定程度上可能同时发生。因此，这里使用的术语“电迁移”被赋予了最广泛的可能的解释，以便它包括电诱导或增强迁移至少一种制剂，制剂可以是带电的、不带电的、或者其混合物，而不管制剂实际上被迁移的特定机制是什么。

电迁移输送装置使用至少两个电极，其与皮肤、指甲、粘膜、或其它体表的某些部分电接触。一个电极，通常称为“供体”电极，是制剂经之输送进身体的电极。另一个电极，典型地称为“反”电极，作为关键元件在关闭通过身体的电路的回路中起作用。例如，如果待输送的制剂带正电荷，即阳离子，那么阳极电极是供体电极，而阴极电极是完成电路所需的反电极。或者，如果制剂带负电荷，即阴离子，则阴极电极是供体电极，阳极电极是反电极。另外，如果要输送的是阴离子和阳离子制剂两者，或者不带电的溶解试剂，那么阳极和阴极电极两者都可被视为供体电极。

此外，电迁移装置具有一个供体储液池，它是包含待输送有益制剂的基质，位于供体电极和患者体表之间。优选地，电迁移装置也具有一个反储液池，含有生理学上可接受的盐溶液（如缓冲盐溶液），位于反电极和患者体表之间。这种储液池的例子包括袋或腔、多孔海绵或垫、以及亲水聚合物或凝胶基质。这种储液池电连接到、并位于阳极或阴极电极与体表之间，以提供一种或多种制剂的来源。

水凝胶特别优选用来作为药物和电解池基质，部分地是因为事实上，水是优选的用于电迁移药物输送的液态溶剂，因为它与其它液态溶剂如醇和乙二醇相比具有优良的生物相容性。水凝胶具有高度平衡的水含量并能迅速吸收水。而且，水凝胶可以与皮肤和粘膜具有很好的生物相容性。

电迁移装置也包括电源例如一个或多个电池。典型地，在任何时

候，电源的一极电连接到供体电极，而相反极电连接到反电极。因为已经表明，电迁移药物输送的速率近似与流经皮肤和装置的电流量成正比，因此许多电迁移装置典型地具有一个控制施加给电极的电压的电控制器，以调节电流和药物输送的速率。这些控制电路使用各种电组件来控制由电源提供的电流和/或电压的幅度、极性、定时、波形形状等。例如参见 McNichols 等人的美国专利 5,047,007。

电迁移输送装置经常并不只是存放在工厂中，还存放在分配仓库和商业销售区。结果，装置及其组件必须具有延长的保存期，其在某些情况下必须符合管理要求。例如，美国食品和药物局对一些材料要求有六到十八个月的保存期。获得延长的保存期的一个复杂因素是，电极储液池中的水性环境提供了微生物生长的良好介质。因此，应该在电极储液池的水性介质中加入抗菌剂以抑制微生物增殖。

许多抗菌剂已经使用在不同的环境中。公知的抗菌剂（有时称为生物杀灭剂）包括氯代烃、有机金属、释放卤素的化合物、金属盐、有机硫化合物、季铵化合物以及酚醛塑料。例证性的化合物包括山梨酸、安息香酸、对羟基苯甲酸甲酯以及氯化十六烷基吡啶。例如，美国专利 No. 5,434,144 披露了局部组合物，其中的几种包括对羟基苯甲酸甲酯或十六烷基吡啶的盐。美容微生物学，实用手册，D. Brannan，编者，在第 167 页教导，醇（如乙醇、苯氧基乙醇和苯甲醇）和二醇（如丙二醇）可在食品、药学和药物产品中用作防腐剂。丙二醇据说与对羟基苯甲酸酯组合时表现出增效的防腐效果。美容微生物学，实用手册，编者 D. Brannan，第 167 页。

在电迁移装置的情况下，丙二醇已经通常建议用在增塑聚合物储液池基质中。例如参见美国专利 4,474,570。进一步地，丙二醇已经用在离子电渗装置的供体储液池中溶解相对疏水的药物和其它赋形剂例如角质层脂修饰剂/流动性增强剂。例如参见美国专利 5,527,797 和 5,693,010。此外，美国专利 No. 5,668,120 在第 8 栏、第 16-21 行披露，防腐剂如对羟基苯甲酸甲酯和氯化十六烷基吡啶（CPC）可被任选地包括在离子电渗介质的液态介质中，该专利的几个实施例包括了这样的化合物。此外，美国专利 No. 4,585,652 和 5,788,666 披露了氯化十六烷基吡啶可被离子电渗应用而美国专利 No. 5,298,017 披露了许多不同类型的可被电迁移应用的材料。

发明详述

已经发现，各种抗菌剂被吸收进构成含有水性介质的外壳的聚合物材料中，还被药物输送装置或者身体分析物采样分析装置的阴极所吸收。抗菌剂被这些物质吸收，就降低了抗菌剂在水性介质中的效力。

因此，本发明的一个方面涉及一种跨皮肤电迁移药物输送装置，其由阳极、阴极以及电连接到阳极和阴极的电源组成，阳极和阴极的至少一个连接有电极和由聚合物组成的储液池，其含有的水性介质包括(i)药物或电解质盐或者其混合物，(ii)丙二醇，以及(iii)足以抑制水性介质中微生物生长的量的抗菌剂，其中丙二醇防止了抗菌剂移动到组成药物输送装置或者身体分析物采样分析装置的结构中的聚合物外壳材料、阴极或阳极材料以及其它材料中。

如在本发明上下文中使用的术语“相容的”，当用于指水性介质时，意指水性介质中的抗菌剂不被水性介质所暴露的电迁移装置的任何材料吸收任何实质性的量。为确定特定的水性介质配方是否与装置中的材料相容，可以制备合适浓度的水性介质的溶液，在25°C浸入材料样本预定的一段时间，在预定时间段的时间后，通过HPLC分析仍在溶液中的抗菌剂的量来确定被材料吸收的抗菌剂的量。如果被吸收的抗菌剂的量少于0.25 mg每克材料，优选少于0.10 mg每克材料，最优选少于0.025 mg每克材料，则水性介质被认为是与材料相容的。

在另一方面，本发明涉及制备跨皮肤电迁移药物输送装置的方法。该方法包括制备水性介质，其包括(i)药物或电解质盐或者其混合物，(ii)丙二醇，以及(iii)足以抑制水性介质中微生物生长的量的抗菌剂；并将水性介质放进由阳极、阴极以及电连接到阳极和阴极的电源组成的装置的一个或多个储液池基质中。优选地，阳极储液池和阴极储液池的其一或两者都可由包含上述水性介质的聚合物储液池基质所组成，其中水性介质与其暴露的所有材料都是相容的。

在另一方面，本发明涉及制备跨皮肤电迁移药物输送装置的方法。该方法包括制备水性介质，其包括(i)药物或电解质盐或者其混合物，(ii)丙二醇，以及(iii)足以抑制水性介质中微生物生长的量的抗菌剂；并将水性介质放进由阳极、阴极以及电连接到阳极和阴极的电源组成的装置的储液池基质中。

水性介质与阳极或阴极材料以及储液池外壳聚合物材料是相容的。当暴露到阳极或阴极材料，包括储液池外壳聚合物材料时，是与那种材料相容的。

附图的简要说明

图 1 是根据本发明一个实施例的电迁移药物输送或采样装置的透视分解图；

图 2 是在聚乙烯醇凝胶上的白色假丝酵母菌落形成单位随时间的对数图；

图 3 是在聚乙烯醇凝胶上的黑色曲霉菌落形成单位随时间的对数图；

图 4 是在含有 0、15、或 30 wt % 丙二醇的测试溶液中，对羟基苯甲酸丙酯随时间的恢复图，显示了丙二醇对包含用于储液池外壳的材料 PETG 的储液池溶液中的对羟基苯甲酸酯浓度的影响；以及

图 5 是在含有 0、15、或 30 wt % 丙二醇的测试溶液中，对羟基苯甲酸丙酯随时间的恢复图，显示了丙二醇对包含阴极材料的储液池溶液中的对羟基苯甲酸酯浓度的影响。

实施本发明的方式

如上所述，本发明的一个方面涉及一种跨皮肤电迁移装置，用于通过皮肤或粘膜给患者输送药物或者从患者采样身体被分析物。跨皮肤电迁移装置由阳极、阴极以及电连接到阳极和阴极的电源组成。供体电极和/或反电极（或者是阳极，或者是阴极）包括电极以及由聚合物储液池基质构成的外壳和与外壳接触的水性介质组成的储液池，所述的水性介质包括（i）药物或电解质盐或者其混合物，（ii）丙二醇，以及（iii）足以抑制水性介质中微生物生长的量的抗菌剂，其中丙二醇防止了抗菌剂移动到其暴露的聚合物储液池基质、阴极或阳极以及其它材料中。

本发明使用的许多抗菌剂具有弱水性，典型地小于大约 5% (w/v) 以及更典型地小于 1% (w/v)。具有弱水性的抗菌剂的例子包括对羟基苯甲酸酯（如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸丙酯）、没食子酸丙酯、丁基化羟基苯甲醚（BHA）、丁基化羟基甲

苯、叔-丁基-对苯二酚、氯代二甲苯酚、二氯代苯甲醇、脱羟基乙酸、双辛氢啉以及三氯生。当与足量丙二醇（即最高大约 50 wt % 以及优选大约 5-40 wt %，基于水合储液池的总重量）混合时，这些抗菌剂溶于储液池中，但没有明显带有离子电荷的部分。因此，当抗菌剂在储液池溶液中时，一般主要具有中性离子电荷（即没有净电荷）。优选地，储液池的 pH 为大约 4.0 到大约 9.0，以及最优选地为大约 5.0 到大约 8.0。然而，抗菌剂可以是带电荷的。优选地，抗菌剂被放置在连接到其极性不允许带电荷的抗菌剂被输送的电极的储液池中。因为抗菌剂是用于抑制储液池中微生物生长的，所以不将抗菌剂输送到或者穿过皮肤是一个通常的设计标准。因此，抗菌剂即使在装置运作过程中仍倾向于留在电迁移储液池中。

装置的运作会固有地引起阳离子从阳极储液池移动，以及阴离子从阴极储液池移动进入皮肤。带电荷抗菌剂的例子包括苜基氯化铵、苜乙基氯化铵、氯化十六烷基吡啶以及双氯苜双胍己烷的盐。

这些不带电荷以及带电荷的抗菌剂是高效的抗菌剂，能够杀死或者至少抑制许多微生物的生长，包括细菌和真菌两者。抗菌剂以足以抑制储液池中微生物生长的量存在。一般地，储液池包含水和丙二醇。储液池包含至少大约 0.005 % 重量的抗菌剂。更特别地，储液池包含大约 0.005 % 到大约 2 % 重量的抗菌剂，以及最优选包含大约 0.01 % 到大约 1 % 重量的抗菌剂。在计算水性介质的重量时，包括丙二醇的重量但是不包括凝胶基质（在其存在的范围内）的重量。

丙二醇在储液池中存在的范围从大约 5 wt % 到大约 50 wt %。在计算水性介质的重量时，不包括凝胶基质的重量（在其存在的范围内）。

抗菌剂和丙二醇基本上可用在任何跨皮肤电迁移输送或者采样装置的阳极或阴极储液池中。一般地，电迁移装置提供了药物的跨皮肤输送或者身体被分析物如葡萄糖的跨皮肤采样，它是通过电诱导或促进药物/被分析物的输送，该药物/被分析物的形式可以是带电荷的、不带电荷的、或者其混合物，而不管特定药物或被分析物转运所需的特定机制是什么。

与仅靠扩散输送药物穿过皮肤的被动（即非电辅助的）跨皮肤输送系统相比，电迁移是基于利用电势来增加药物/被分析物的流动或者

输送速率。一个特别的应用机理是靠离子电渗，其中药物/被分析物以带电（离子化）形式被应用或采样。如上面进一步探讨的，当药物作为阳离子应用时，药物最初存在于药物输送装置的阳极储液池。另一方面，当药物作为阴离子应用时，药物最初存在于药物输送装置的阴极储液池。也可能药物为阳离子和阴离子两种形式，同时分别从阳极储液池和阴极储液池输送。

任何可被电迁移跨皮肤输送的药物都能使用本发明，包括但不限于抗感染剂如抗生素和抗病毒剂；止痛剂如芬太尼、舒芬太尼和丁丙诺啡，以及止痛复合剂；麻醉剂；食欲减退药；抗风湿药；平喘药如间羟叔丁肾上腺素；抗惊厥药；抗抑郁药；抗糖尿病药；止泻药；抗组胺剂；抗炎药；抗偏头痛制剂；抗晕动病药物如东莨菪碱和昂丹司琼；止恶心药；抗肿瘤药；治疗帕金森病药物；止痒剂；安定剂；退热剂；止痉挛药包括胃肠道和尿道；抗胆碱能药物；仿交感神经药物；黄嘌呤衍生物；心血管制剂包括钙通道阻断剂如硝苯吡啶； β -激动剂如多巴酚丁胺和羟苻羟麻黄碱； β -阻断剂；抗砷药；抗高血压药如氨酰心安；ACE抑制剂如雷尼替丁；利尿剂；血管扩张剂包括全身性的、冠状血管的、外周血管的和脑血管的；中枢神经系统刺激剂；咳嗽和感冒制剂；解充血药；诊断剂；激素如副甲状腺激素；催眠药；免疫抑制剂；肌肉松弛药；副交感神经阻断剂；仿副交感神经剂；前列腺素；蛋白质；多肽；神经兴奋药；镇静剂以及镇定剂。

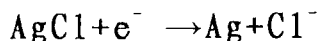
特定的例子包括氯苯氨丁酸、氯地米松、倍他米松、丁螺旋酮、色甘酸钠、硫氮草酮、多沙唑啉、达哌啶醇、恩卡胺、芬太尼、氢化可的松、茚甲新、酮丙酸、利多卡因、氨甲蝶呤、甲氧氯普胺、双氯苯咪唑、咪达唑仑、尼卡地平、吡氧噻啉、派唑啉、莨菪胺、舒芬太尼、间羟叔丁肾上腺素、睾丸激素、丁卡因以及维拉帕米。

本发明也用于那些由于大小而难于跨皮肤或跨粘膜输送的肽、多肽、蛋白质、或者其它大分子的控制输送。这些大分子物质典型地具有分子量至少大约 300 道尔顿，更典型地分子量范围在大约 300 到 40000 道尔顿。可以使用本发明的装置输送的肽和蛋白质的例子包括但不限于 LHRH、LHRH 类似物如布舍瑞林、戈舍瑞林、促进腺激素释放因子、那法瑞林、苻氟噻啉、亮丙瑞林、GHRH、GHRF、胰岛素、胰岛素调理素、肝素、降血钙素、奥曲肽、内啡肽、TRH，NT-36（化学名；

N- [[(s)-4-氧-2- 氮杂环丁烷基] 羰基] L-组胺酰基-L-脯氨酸酰基]、liprecin、垂体激素（如 HGH、HMG、HCG、乙酸去氨加压素）、促卵泡类黄体素、 α -ANF、生长因子释放因子（GFRF）、b-MSH、生长激素抑制素、缓激肽、生长激素、血小板衍生生长因子、天冬酰胺酶、硫酸争光霉素、木瓜凝乳蛋白酶、肠促胰酶肽、绒毛膜促性腺激素、促肾上腺皮质激素（ACTH）、促红细胞生成素、epoprostenol（血小板聚集抑制剂）、胰高血糖素、hirulog、透明质酸酶、干扰素、白细胞介素-2，停经期调理素（urofollitropin（FSH）和 LH）、催产素、链激酶、组织血纤维蛋白酶原激活蛋白、尿激酶、抗利尿激素、去氨加压素、ACTH 类似物、ANP、ANP 清除抑制剂、血管紧缩素 II 抑制剂、抗利尿激素激动剂、抗利尿激素抑制剂、缓激肽抑制剂、CD4、ceredase、CSF's、脑啡肽、FAB 片段、IgE 肽抑制剂、IGF-1、神经营养因子、集落刺激因子、甲状旁腺激素及激动剂、甲状旁腺激素抑制剂、前列腺素抑制剂、pentigetide、蛋白 C、蛋白 S、血管紧张肽原酶抑制剂、胸腺素 α -1、溶血栓剂、TNF、疫苗、抗利尿激素抑制剂类似物、 α -1 抗胰蛋白酶（重组）、以及 TGF- β 。

能被本发明的装置和方法输送的特别感兴趣的药物是芬太尼和舒芬太尼，它们是合成阿片制剂，其特征在于其快速的止痛效果和简短的作用持续时间。它们非常有效，估计比吗啡分别有效 80 和 800 倍。两种药物都是胺类化合物，因此是弱碱性的，其主要部分是在酸性水性介质中的阳离子形式。当芬太尼或舒芬太尼作为从阳极储液池应用的药物时，阴极储液池是典型地完全没有药物的。跨皮肤电迁移芬太尼和舒芬太尼输送装置的例子披露在 W0 96/39222；W0 96/39223；以及 W0 96/39224，其公开的内容被引入作为参考。

阴极电极和阳极电极是由导电材料如金属组成的。例如，电极可以由金属箔、金属网形成，将金属沉积或涂布在合适的衬底上，或通过煅烧、膜蒸发、或者将导电材料在聚合物粘合基质中进行混合。合适的导电材料的例子包括碳、石墨、银、锌、铝、铂、不锈钢、金以及钛。例如，如上所述，阳极电极可由也能被电化学方法氧化的银组成。阴极电极可由碳和能被电化学方法还原的氯化银组成。银比其它金属优选是由于其对哺乳动物相对低的毒性。氯化银优选是由于在阴极发生的电化学还原反应：



其产生的氯离子是大多数动物中普遍存在的，而且是无毒的。

或者，电极也可由包含导电填充物如金属粉末、石墨粉、碳纤维、或者其它公知的导电填充物材料的聚合物基体形成。聚合物基电极可通过在聚合物基体中混合导电填充物而制备，优选亲水性和疏水性聚合物的混合物。疏水性聚合物提供了结构整体性，而亲水性聚合物可以增强离子转运。例如，锌粉、银粉、碳粉、碳纤维及其混合物可在疏水性聚合物基体中被混合，导电填充物优选的量的范围在大约 30 到大约 90 体积百分比，剩余物是聚合物基体或其它惰性添加剂。

电连接到阳极和阴极的电源可以是各种各样的。例如，如果反电极和供体电极是不同的金属或者具有不同的半电池反应，则这些电极包含能产生其自身电源的电偶是可能的。提供这种电偶的典型材料包括锌供体电极和氯化银反电极。这种组合将产生大约一伏特的电势。当使用电偶时，供体电极和反电极是产生电能过程的整体部分。这种电偶能量系统缺少一些控制手段，当身体组织和/或流体与系统形成完全回路时就自动激活。有许多其它电偶系统的例子可以用于本发明中。

然而在大多数情况下，增加由电偶提供的能量是必要的。这可以由分离电源的使用来实现。这种电源典型地是位于阴极电极和阳极电极之间的电池或者电池组，可以串联或者并联，这样一个电极连接到电源的一极，另一个电极连接到相反的一极。通常地，一个或多个 3 伏特扣式电池适于驱动电迁移装置。优选的电池是 3 伏特锂电扣式电池。

电源可以包括控制电迁移装置运作的控制电路。该控制电路可用于允许患者手动开关系统，诸如需要即时服药，或者按某些期望的周期开关系统，例如为了适应身体的天然或者生理节奏模式。此外，控制电路可以限制能够施加给患者的药剂量。一个相对简单的控制器或微处理器可作为控制电路起作用，作为时间的函数控制电流或者能够产生复杂的电流波形如脉冲或正弦波。控制电路也可包括生物传感器和某些类型的监测生物信号、提供治疗评估、以及据此调整药物输送的反馈系统。一个典型的例子是监测血糖水平以控制胰岛素的施用。

阳极和阴极储液池的水性介质可以是适于吸收并保持足量液体于

此以允许靠电迁移转运制剂通过此处的任何材料。例如，由棉花或其它吸水性织物组成的纱布、衬垫或海绵，天然的或合成的都可以使用。更优选地，水性介质至少部分地由一种或多种亲水性聚合物组成。亲水性聚合物是典型优选的，因为水是优选的离子转运介质而亲水性聚合物具有相对高的平衡水含量。最优选地，储液池中的水性介质是至少部分地由亲水性聚合物组成的聚合物基质。不溶性的亲水性聚合物基质优于可溶性的亲水性聚合物，这是考虑到它们的结构性质（即在吸收水时膨胀较小）。

水性介质可以是凝胶，其中凝胶是由不溶于或溶于水的亲水性聚合物形成的。这种聚合物可以以任何比例与构成成分混合，但是优选占很少百分比直到大约 50% 重量储液的百分比。聚合物可以是线性的或者交联的。

合适的亲水性聚合物包括共聚酯如 HYTREL[®] (DuPont De Nemours & Co., Wilmington, Del.)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚环氧乙烷如 POLYOX (Union Carbide Corp.)、CARBOPOL[®] (BF Goodrich of Akron, Ohio)、聚氧乙烯或聚聚乙二醇与聚丙烯酸的混合物如 POLYOX[®] 与 CARBoPoL[®] 的混合物、聚丙烯酰胺、KLUCEL、交联葡聚糖如 SEPHADEX[®] (Pharmacia Fine Chemicals, AB, Uppsala, Sweden)、接枝淀粉的聚（丙烯酸钠共聚聚丙烯酰胺）聚合物 WATER LOCK[®] (Grain Processing Corp., Muscatine, Iowa)、纤维素衍生物如羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、低取代的羟丙基纤维素以及交联羧甲基纤维素钠如 AcDiSol (FMC Corp., Philadelphia, Pa.)、水凝胶如聚羟乙基甲基丙烯酸酯 (National Patent Development Corp.)、亲水性聚氨酯、天然树胶、壳聚糖、胶质、淀粉、果阿胶、豆角胶、及类似物，以及它们的混合物。其中，聚乙烯醇是优选的，其量的范围为大约 5% 到大约 35% 重量，优选大约 19% 到大约 23% 重量储液池内容物。这个列表仅仅是适用于本发明的材料的代表性例子。其它合适的亲水性聚合物可发现于 J. R. Scott & W. J. Roff, 普通聚合物手册 (CRC Press, 1971)，在此引入作为参考。

可选择地，疏水性聚合物可以存在，以改善结构整体性。优选疏水性聚合物是热熔性的，以促进相邻层的层叠。合适的疏水性聚合物包括但不限于聚异丁烯、聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯和聚烯烃、橡

胶、共聚物如 KRATON[®]、聚乙酸乙烯酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚酰胺如尼龙、聚氨酯、聚氯乙烯、丙烯酸或甲基丙烯酸树脂如丙烯酸或甲基丙烯酸与醇如正-丁醇、1-甲基戊醇、2-甲基戊醇、3-甲基戊醇、2-乙基丁醇、异辛醇、正-癸醇的酯的聚合物，单独或者与烯键不饱和单体如丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、N-烷氧甲基丙烯酰胺、N-烷氧甲基甲基丙烯酰胺、N-叔丁基丙烯酰胺、甲叉丁二酸、N-支链烷基马来酰胺酸、其中烷基具有 10-24 个碳原子、乙二醇二丙烯酸酯、进行共聚以及它们的混合物。大多数的上述疏水性聚合物是热熔性的。

阳极和阴极储液池中的介质可以通过将期望的药物、电极、或者其它成分与惰性聚合物混合而形成，以诸如熔化混合、溶剂浇注、或者挤压的方法进行。典型地，供体储液池介质包含待输送的药物，而反储液池介质包含典型的生物相容性盐如氯化钠的电解质。例如，反储液池可以包含大约 0.01% 到大约 1.0% 重量的电解质盐如氯化钠，大约 0.1% 到大约 1.0% 重量的柠檬酸或类似物，以及大约 0.1% 到大约 1.0% 重量的柠檬酸三钠的二水合物或类似物，其中柠檬酸和柠檬酸三钠的二水合物作为缓冲体系起作用。供体电极和反电极储液池的至少一个，优选两个也包含乙二醇和抗菌剂。

除了药物和电解质，阳极和阴极储液池也可包含其它常规物质如惰性填充物、水凝胶基质及其类似物。除了药物、水和水凝胶，供体储液池可包含如美国专利 No. 5,023,085 披露的流动增强剂，美国专利 No. 5,624,415 披露的缓冲液，WO 95/27530 披露的树脂，以及其它公知的赋形剂。特定的额外成分包括大约 0.01% 到大约 1.0% 重量的 EDTA 钠盐，或者大约 0.1% 到大约 2.5% 重量的 L-组氨酸或盐酸 L-组氨酸。

进一步地，一种或多种如美国专利 No. 5,080,646 和 5,147,296 披露的速率控制膜可置于供体储液池与体表之间，以控制制剂输送的速率，或者它也可用于在电源为“关闭”模式时限制被动的制剂输送。

现在提及图 1，它描述了一种可用于根据本发明的代表性电迁移装置。图 1 显示电迁移装置 10 的透视分解图，其具有一个按钮开关 12 形式的活动开关以及一个发光二极管 (LED) 14 形式的显示器。装置 10 包括一个上部外壳 16，一个电路板组件 18，一个下部外壳 20，阳

极电极 22，阴极电极 24，阳极储液池 26，阴极储液池 28 以及皮肤相容性的粘结层 30。上部外壳 16 具有帮助装置 10 保持在患者皮肤上的侧翼 15。上部外壳 16 优选由注入式可塑性弹性体（如乙烯乙酸乙烯酯共聚物）制成。

印刷电路板组件 18 包括一个连接到分离的电元件 40 和电池 32 的集成电路 19。印刷电路板组件 18 由穿过孔 13a 和 13b 的接线柱（未示出）连接到外壳 16 上，接线柱的末端被加热/熔化以将电路板组件 18 热焊接到外壳 16 上。下部外壳 20 通过粘结层 30 连接到上部外壳 16，粘结层 30 的上表面 34 与下部外壳 20 和包括侧翼 15 下表面的上部外壳 16 两者都相连。

印刷电路板组件 18 的下部（部分地）显示的是电池 32，其优选扣式电池以及最优选锂电池。其它类型的电池也可用来驱动装置 10。

印刷电路板组件 18 的电路引出线（未显示于图 1）由下部外壳形成的凹槽 25、25' 中的开孔 23、23' 通过导电粘结条 42、42' 电接触到电极 22 和 24。反过来，电极 22 和 24 与储液池 26 和 28 的上部 44'、44 直接地机械及电接触。储液池 26、28 的底部 46'、46 通过粘结层 30 中的孔 29'、29 接触到患者皮肤。

当压下按钮开关 12，电路板组件 18 上的电路输送预定的直流电流到电极/储液池 22、26 及 24、28，输送间隔为预定的长度如大约 10-20 分钟。优选地，装置在药物输送开始、或大量输送、间隔时传送给用户一个可视的和/或听得见的确认信号，通过 LED14 变亮和/或来自如“呼叫器”的听得见的声音信号。随后药物以预定的输送时间间隔穿过患者皮肤如手臂上进行输送。

阳极电极 22 优选由银构成，阴极电极 24 优选由碳和加载于聚合物基质材料如聚异丁烯的氯化银所构成。储液池 26 和 28 两者都优选由所述的聚合物水凝胶材料所构成。电极 22、24 和储液池 26、28 被下部外壳 20 保持。对芬太尼和舒芬太尼的盐来说，阳极储液池 26 是包含药物的“供体”储液池，阴极储液池 28 包含生物相容性电解质。根据本发明，储液池 26 和 28 任一种或者两种都包含丙二醇和抗菌剂。

按钮开关 12、电路板组件 18 上的电路以及电池 32 黏着地“密封”在上部外壳 16 和下部外壳 20 之间。上部外壳 16 优选由橡胶或其它弹性材料构成。下部外壳 20 由聚合物片材构成，能够容易地模压形成凹

槽 25、25'并切割形成开孔 23、23'。下部外壳，特别是包含阳极储液池 26 和阴极储液池 28 的部分由聚合物材料构成。由于丙二醇的作用，抗菌剂基本上不被吸收进聚合物材料。合适的聚合物材料包括聚对苯二甲酸乙二醇酯，由使聚合物更无定形的二羟甲基环己烷改性的聚对苯二甲酸乙二醇酯（称为聚乙烯对苯二甲酸乙二醇酯或 PETG），聚丙烯以及它们的混合物。优选的聚合物材料是聚对苯二甲酸乙二醇酯以及 PETG，它们都是作为商品提供的，PETG 是最优选的。合适的 PETG 可得自于 Eastman Chemical Products, Inc.，标记为 KODAR PETG 共聚酯 6763。

组装装置 10 优选是水抗性的（即防水的），最优选不透水的。系统具有容易适应身体的小外形，以允许在佩戴部位及周围自由移动。阳极储液池 26 和阴极储液池 28 位于装置 10 的皮肤接触侧并充分分隔以防止在正常操作和使用过程中意外的电短路。

装置 10 通过具有上侧面 34 和身体接触侧面 36 的外围粘结层 30 附着到患者体表（如皮肤）。粘附侧面 36 具有粘性，确保装置 10 在正常使用期间保持在身体上适当的位置，并仍允许在预定的（如 24 小时）佩戴期后合理的移除。上部粘附侧面 34 粘结到下部外壳 20 并保持电极和外壳凹槽 25、25'中的药物储液池以及保持下部外壳 20 连接到上部外壳 16。装置通常也提供分隔衬垫（未显示），其最初连接在粘结层 30 的身体接触侧面 36，在连接到患者前移除。分隔衬垫典型地是硅酮化聚乙烯对苯二甲酸乙二醇酯，其在丙二醇存在时不会吸收任何明显量的抗菌剂到分隔衬垫中。按钮开关 12 位于装置 10 的上侧面，可通过衣服容易地开启。在短时间如三秒内按压按钮开关 12 两次优选用于激活装置 10 进行药物输送，这样就减少了无意中激活装置 10 的可能性。

当激活开关时，一个听得见的警报发出开始药物输送的信号，此时电路在一段预定的（如 10 分钟）输送时间间隔内供给电极/储液池预定水平的直流电流。LED14 在整个输送时间段内保持发光来指示装置 10 处于活动的药物输送模式。电池优选具有足够能量在整个（如 24 小时）佩戴期间以预定水平的直流电流来连续驱动装置 10。可以设计集成电路 19 以便在预定的时间输送预定量的药物给患者，然后停止运作，直到开关再次被激活，并且在施用预定数量的剂量后，即使在供

体储液池中存在额外的药物也不可能进一步输送了。

如上所述，可用于形成储液池的合适的聚合物材料包括聚对苯二甲酸乙二醇酯，由二羟甲基环己烷改性的聚对苯二甲酸乙二醇酯，聚丙烯以及它们的混合物。优选地，材料是聚对苯二甲酸乙二醇酯或者由二羟甲基环己烷改性的聚对苯二甲酸乙二醇酯。聚合物材料可通过热塑成型或者其它任何合适的技术形成期望的形状（如下部外壳的形状）。

本发明的各个方面可从下面的实施例和对照例进行理解。然而，要明白的是，本发明不限于实施例中显示的代表性的具体实施方案。

实施例 1

为阐明本发明的抗菌剂和丙二醇配方的抗菌效果，使用了包含不同量的对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和丙二醇的聚乙烯醇水凝胶配方，并用一株霉菌种和一株酵母种进行了测试。这些微生物被指定用于抗菌防腐剂效果试验。在实施例中所有的百分比是指重量，除非另外指出。霉菌和酵母接种物在水凝胶上的存活根据以下披露的方法进行分析：

美国药典 23 <51> 抗菌防腐剂效果；

英国药典 (BP) 附录 XVI C 抗菌防腐剂功效；以及

欧洲药典 (EP) VI11. 15 抗菌防腐剂功效。

在接种物中使用的微生物如下：

白色假丝酵母 ATCC 10231

黑色曲霉 niger ATCC 16404

在测试中使用的配方如下：

配方 1 (5 wt % 丙二醇)：

USP 纯化水	71.80%
洗涤后的聚乙烯醇	23.00%
丙二醇	5.00%
对羟基苯甲酸甲酯	0.18%，
对羟基苯甲酸丙酯	0.02%

配方具有大约 5.0 的 pH

配方 2 (10 wt % 丙二醇) :

USP 纯化水	67.00%
洗涤后的聚乙烯醇	23.00%
丙二醇	10.00%
对羟基苯甲酸甲酯	0.18%
对羟基苯甲酸丙酯	0.02%

配方具有大约 5.0 的 pH

对照配方 3 (对照-无对羟基苯甲酸酯):

USP 纯化水	67.00%
洗涤后的聚乙烯醇	23.00%
丙二醇	10.00%

配方具有大约 5.0 的 pH

水凝胶制备:

配方 1 的制备

配方 1 的水凝胶配方样品的制备通过在 250 ml 夹套玻璃杯中加入 71.80 g USP 纯化水; 5.00 g 丙二醇; 0.18 g 对羟基苯甲酸甲酯; 以及 0.02 g 对羟基苯甲酸丙酯。所得的混合物用玻璃搅拌棒搅拌 5 到 10 分钟。23.00 g 洗涤后的聚乙烯醇加入到杯中。配备热电偶温度计和带 Delrin 翼的玻璃搅拌棒的橡胶塞被插入到杯口中。混合物加热到 90 到 95 °C, 同时进行搅拌并保持那个温度大约 60 分钟。热的聚(乙烯醇)溶液冷却到 60 °C 并转移到 60 ml 聚丙烯注射器中。聚丙烯注射器及内含物被放进预热到 60 °C 的铝锻模加热器中, 分配成 $1.0 \text{ cm}^2 \times 1/16$ 英寸厚的聚乙烯外壳, 并在由分隔衬垫覆盖的两侧带有粘合剂。在分配后, 外壳进行冰冻固化加工。

基于配方 2 (10 wt % 对羟基苯甲酸丙酯) 和配方 3 (0 wt % 对羟基苯甲酸丙酯) 的水凝胶配方的样品使用同样的技术制备, 除了各自的材料量的增加、减少或者完全去除。

酵母和霉菌接种物的制备:

在测试中使用下面的培养基:

Sabouraud 葡萄糖琼脂(SDA), Difco Code No. 0305-17-3, 或等价物

胰酶解酪蛋白大豆肉汤, BBL No. 11768 或者等价物, 其加入了 0.1% 聚山梨醇酯 80, BBL No. 11925 或等价物。

根据标准程序制备每种要分析的微生物的接种物悬液, 并只使用传代少于 5 次的培养物。根据标准程序将悬液调整到大约 1.0×10^8 菌落形成单位(CFU)/ml。在接种到测试水凝胶上前, 通过倾倒在平板培养基方法即刻确定接种物浓度 (参见美国药典1995的描述和出版物微生物生物学, 第3版, 1979, 其内容引入作为参考)。酵母和霉菌的倾倒在平板培养基方法使用 Sabouraud 葡萄糖琼脂(SDA)。SDA 平板用白色假丝酵母和黑色曲霉菌种接种, 然后在 20-25°C 培养 5-7 天。在培养后, 对菌落计数。三个平板计数的平均菌落乘以稀释系数以获得每个体系的微生物数目。

接种程序:

为测试不同的水凝胶样品, 在无菌条件下去除保护性分隔衬垫, 并将三个充满凝胶的泡沫外壳放在无菌的皮氏 (petri) 有盖培养皿中。每份水凝胶用 3 μ l 微生物悬液 (大约 3.0×10^5 CFU/体系) 接种。接种后立即放回分隔衬垫并将接种水凝胶放入箔盒中, 用热密封器进行密封。包括接种体系的密封包在 20-25°C 培养。三份接种水凝胶在接种后第 1、2、7、14、22、及 28 天回收。对测试的两种微生物的每一种重复该程序。

水凝胶测试样品的评估:

为评估样品, 每种水凝胶通过首先将其放入含有带 0.1% 聚山梨糖醇酯 80 的 20 ml TSP 的带螺帽的管进行萃取。每管以 200 rpm 振荡 30 分钟, 然后高速涡旋 1 分钟。使用倾倒在平板培养基方法, 萃取液的连续稀释物用于对酵母和霉菌铺平板。然后培养平板, 以上述方式计数。

结果:

测试结果显示于图 2 (白色假丝酵母) 和图 3 (黑色曲霉), 表明包含丙二醇和对羟基苯甲酸酯的水凝胶配方符合美国药典 23 微生物测试 <51> 抗菌防腐剂效果中规定的抗菌防腐功效的要求。该功效要求是:

在 28 天研究期内，存活的酵母和霉菌的浓度保持或者低于初始浓度。

在所有测试的丙二醇和对羟基苯甲酸酯浓度下，所有待分析霉菌和酵母的存活微生物数在研究的第 28 天降低了至少 2 个对数。

对实验结果的进一步分析表明包含丙二醇和对羟基苯甲酸酯的水凝胶配方也满足英国药典规定的局部制剂的抗菌防腐要求，即存活的酵母和霉菌数在第 14 天的时间点降低最少两个对数，分析的真菌在第 28 天的点没有增加。

此外，水凝胶配方也满足欧洲药典标准 A 规定的局部制剂的抗菌防腐要求，即存活的酵母和霉菌数在第 14 天的时间点降低最少两个对数，分析的真菌在第 28 天的点没有增加。

应该注意的是，在两测试的每一个中，那些有更高丙二醇浓度的制剂趋向有更好的对羟基苯甲酸酯抗菌效果。

实施例 2

也进行了实验来显示丙二醇辅助防止对羟基苯甲酸丙酯从储液池溶液中丢失。这些测试的结果显示于图 4 和 5，测试详情描述如下。

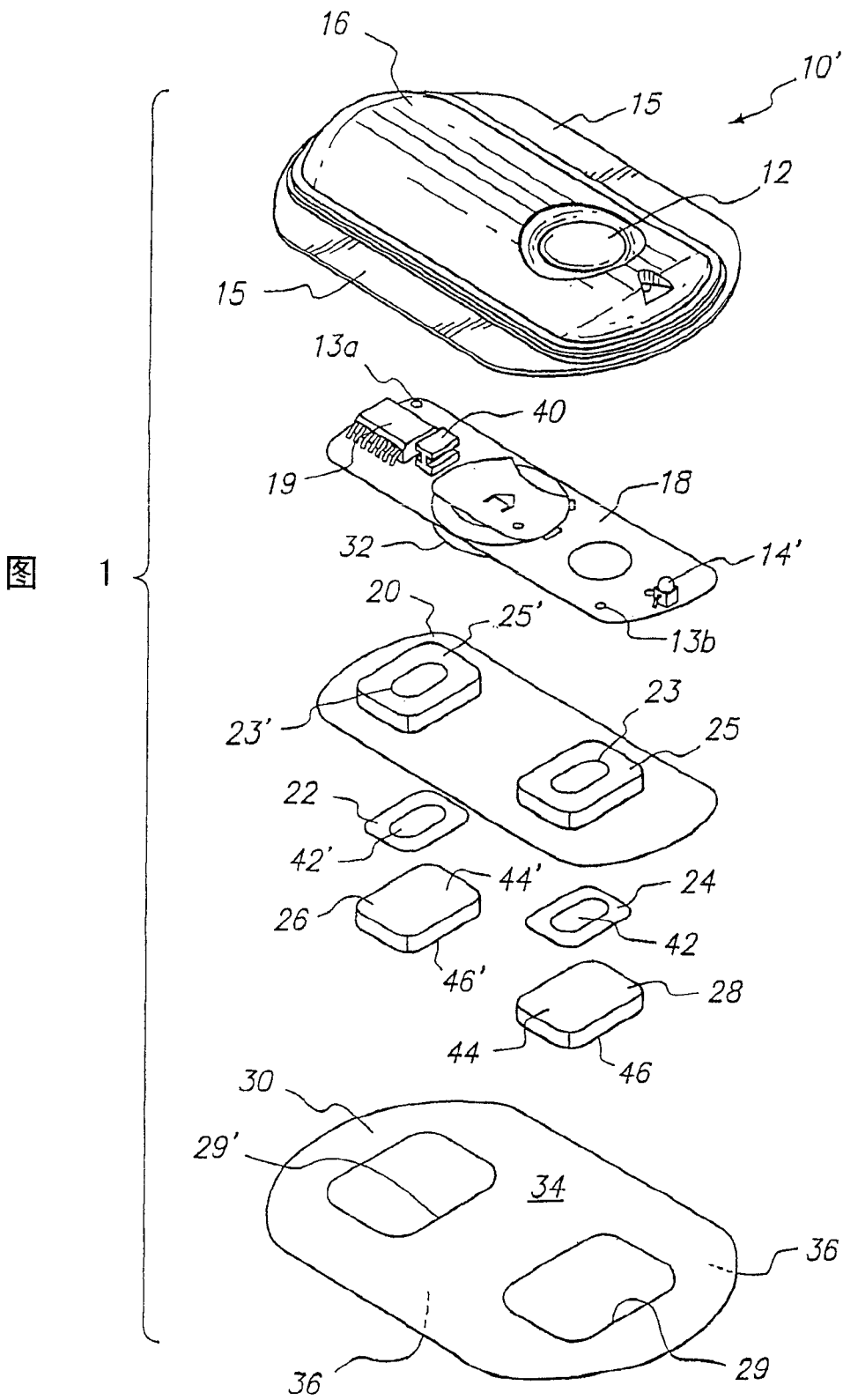
测试使用类似于用于水合凝胶基质的测试溶液进行。测试溶液暴露于两种类型的材料。第一类材料是聚乙烯对苯二甲酸乙二醇酯 (PETG)，它是用于制造储液池外壳的材料。第二类材料是用于制造阴极电极的材料，它是聚异丁烯 / AgCl / 炭黑配方。

基本测试溶液是 0.18 wt% 对羟基苯甲酸甲酯和 0.02 wt % 对羟基苯甲酸丙酯，于 pH 5.0 的柠檬酸盐缓冲液中。测试了溶液的三种变化。第一种测试溶液是同样的基本溶液，特殊的是不加入丙二醇。第二种变化是还加入 15 wt% 丙二醇的基本溶液，以及第三种变化是还加入 30 wt% 丙二醇的基本溶液。

三种溶液的每一种的测试都通过将两种测试材料的每一种暴露于单独的 5.0 ml 小瓶中的 3.0 ml 三种测试溶液的每一种，小瓶在 25°C 密封保存 56 天。选择放入小瓶的每种测试材料样品的实际质量以使其具有这样的表面积，使得材料表面积与测试样品溶液体积之比接近于材料表面积与实际储液池存在的溶液体积之比。在第 0、1、7、28 和 56 天从每管中取出 200 μ l 体积的样品。样品用 HPLC 分析对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的存在。测试了三种测试溶液和两种测试

材料的六种可能组合的每一种，重复三次。三次重复的数据标准化到初始浓度，以平均值 $\pm$ 标准误差作图显示于图4和5。

尽管本发明已经描述了有关某些优选的具体实施例，但是显而易见的是，可以不偏离如下权利要求定义的本发明的范围而由本领域技术人员作出修改和变化。



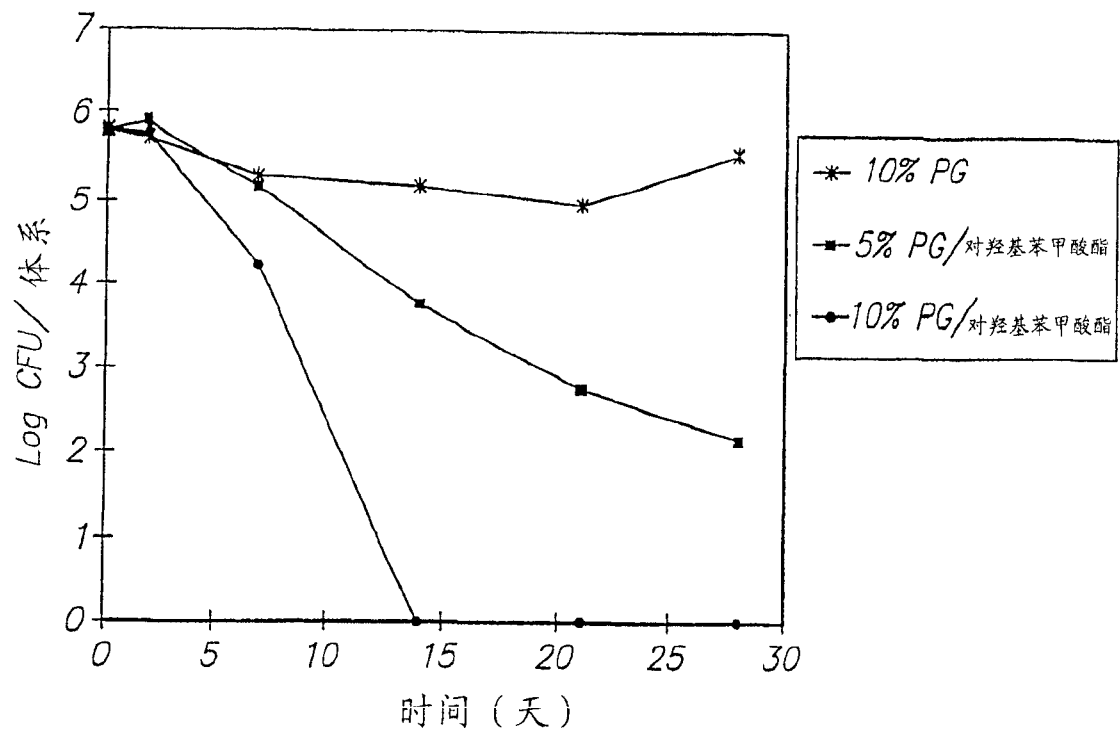


图 2

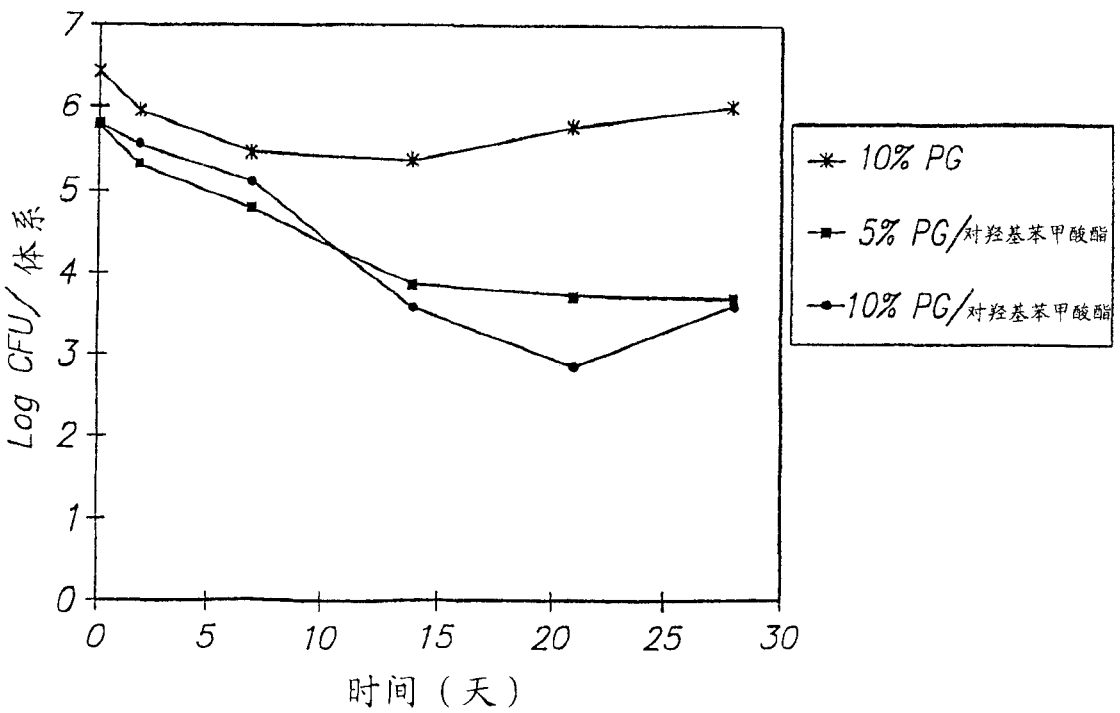


图 3

在与PETG孵育后，丙二醇对对羟基苯甲酸丙酯回收的影响

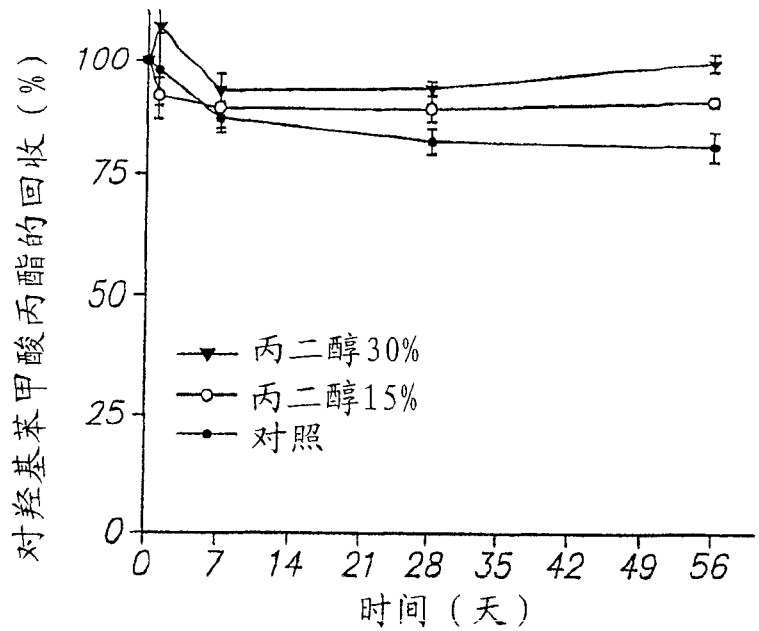
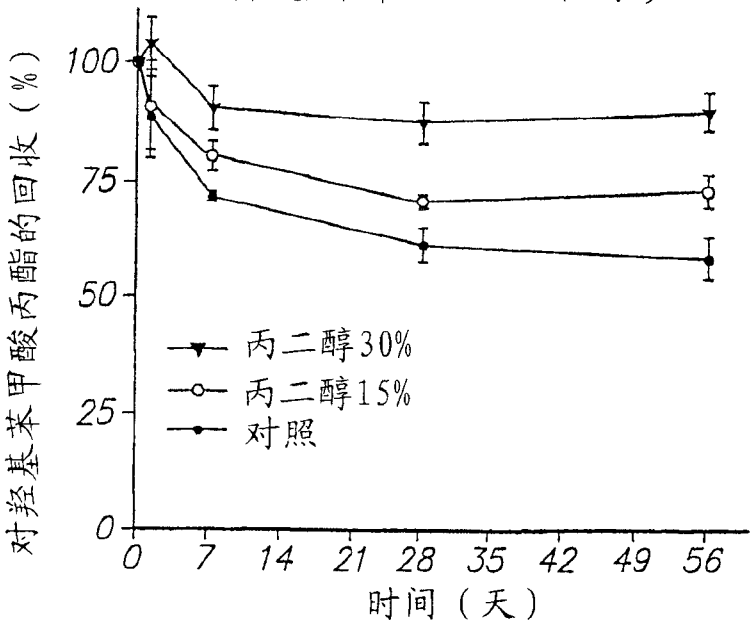


图 4

在与阴极电极配方*孵育后，丙二醇对对羟基苯甲酸丙酯回收的影响



* 聚异丁烯/AgCl/炭黑

图 5