



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102597149 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 18

(21) 申请号 201080042119. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 07. 19

C09J 123/22 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/70 (2006. 01)

61/271, 398 2009. 07. 21 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 03. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/042428 2010. 07. 19

(87) PCT申请的公布数据

W02011/011318 EN 2011. 01. 27

(71) 申请人 迈兰公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 罗素·亚当·拜尔德

布莱德·L·巴奈特

罗素·D·贝斯特

(74) 专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事

务所(普通合伙) 11201

代理人 李志东

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 3 页

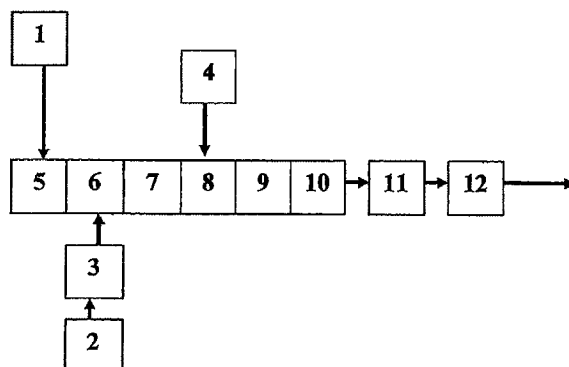
按照条约第19条修改的权利要求书 2 页

(54) 发明名称

用于连续制造聚异丁烯基透皮贴剂的工艺

(57) 摘要

本发明涉及一种用于制造透皮给药装置的工艺,所述透皮给药装置包括衬里层(30)、隔离衬垫(32)、以及在所述衬里层(30)与隔离衬垫(32)之间的粘合剂层(31)。更具体地,本发明涉及一种制备粘合剂层的工艺,其中所述粘合剂层包括聚异丁烯和活性药物成分。



1. 一种用于制备粘合剂组合物的无溶剂工艺,包括:
 - a) 将高分子量聚异丁烯 (HMW PIB) 进料到挤出设备中,其中所述高分子量聚异丁烯基本上不含填充剂、溶剂和增塑剂;
 - b) 在所述挤出设备中将所述 HMW PIB 与低分子量聚异丁烯 (LMW PIB) 混合,以形成基本上不含填充剂、溶剂和增塑剂的熔融物;
 - c) 将活性药物成分 (API) 加入所述熔融物,以制备 API/PIB 熔融物;和
 - d) 将所述 API/PIB 熔融物排放到模具,以形成所述基本上不含填充剂、溶剂和增塑剂的粘合剂组合物。
2. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中在被进料到所述挤出设备中之前,将所述高分子量聚异丁烯在单螺杆挤出机中预处理。
3. 根据权利要求 2 所述的工艺,其中将所述单螺杆挤出机加热到在约 85 °F 与约 500 °F 之间的温度。
4. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述高分子量聚异丁烯具有从约 100,000g/mol 到约 800,000g/mol 的分子量。
5. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述高分子量聚异丁烯具有从约 200,000g/mol 到约 425,000g/mol 的分子量。
6. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中将所述 HMW PIB 和所述 LMW PIB 在双螺杆挤出机中混合。
7. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述低分子量聚异丁烯具有从约 35,000g/mol 到约 100,00g/mol 的分子量。
8. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述低分子量聚异丁烯具有从约 36,000g/mol 到约 75,00g/mol 的分子量。
9. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中将所述低分子量聚异丁烯加热到在约 65 °F 与约 500 °F 之间的温度。
10. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述高分子量聚异丁烯与所述低分子量聚异丁烯的比从约 20 : 80 变化到约 85 : 15。
11. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述活性药物成分选自由阿片受体拮抗剂、麻醉药、局部麻醉药、止喘药、消炎物质、阿片制剂、支气管扩张药、镇痛药、抗高血压药、激素、避孕药、防晕药、抗组胺药、兴奋剂、抗心绞痛药、阿片受体激动剂、多巴胺激动剂、抗胆碱药、神经肌肉药、合成代谢药、止吐药、减充血剂、血管收缩药、镇静药、亲精神药、利尿药、血管扩张药、安眠药、解热药、和镇痉药构成的组。
12. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述活性药物成分选自由利多卡因、吡罗昔康、芬太尼、舒芬太尼、沙丁胺醇、丁丙诺啡、可乐定、双氯芬酸、雌二醇、乙炔雌二醇、格拉司琼、酮洛芬、氯雷他定、美金刚、哌甲酯、纳曲酮、尼古丁、硝酸甘油、甲基孕酮奥昔布宁、利培酮、利斯的明、罗替戈汀、东莨菪碱、司来吉兰、睾酮、地氯雷他定、右哌甲酯、和妥洛特罗构成的组。
13. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述活性药物成分在所述组合物中的量从所述 API/PIB 熔融物的按重量计约 0.01% 变化到约 40%。
14. 根据权利要求 1 所述的工艺,进一步包括将一种或多种添加剂加入所述 API/PIB 熔

融物。

15. 根据权利要求 1 所述的工艺,进一步包括将所述粘合剂组合物层压在衬里层与隔离衬垫之间,以制造透皮给药装置。

16. 一种粘合剂组合物,所述粘合剂组合物不含填充剂且根据权利要求 1 所述的方法制备。

17. 根据权利要求 16 所述的粘合剂组合物,其中所述 API 选自由利多卡因、吡罗昔康、芬太尼、和舒芬太尼构成的组。

18. 一种用于制备粘合剂组合物的无溶剂工艺,包括:

a) 将具有从约 100,000g/mol 到约 800,000g/mol 的分子量的高分子量聚异丁烯 (HMW PIB) 进料到双螺杆挤出设备中,其中所述高分子量聚异丁烯基本上不含填充剂、溶剂和增塑剂;

b) 在所述挤出设备中将所述 HMW PIB 与低分子量聚异丁烯 (LMW PIB) 混合,以形成基本上不含填充剂、溶剂和增塑剂的熔融物;其中所述 LMW PIB 具有从约 35,000g/mol 到约 100,000g/mol 的分子量;且其中在所述熔融物中 HMW PIB 与 LMW PIB 的量的比从约 20 : 80 变化到约 85 : 15;

c) 将活性药物成分加入所述熔融物,以制备 API/PIB 熔融物;和

d) 将所述 API/PIB 熔融物排放到模具,以形成所述基本上不含填充剂、溶剂和增塑剂的粘合剂组合物。

19. 根据权利要求 18 所述的工艺,其中所述 HMW PIB 具有约 250,000 的数均分子量,所述 LMW PIB 具有约 51,000 的数均分子量且所述 API 是利多卡因。

用于连续制造聚异丁烯基透皮贴剂的工艺

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2009 年 7 月 21 日提交的美国临时专利申请 No. 61/271, 398 的权益，其公开通过参照并入本文。

背景技术

[0003] 本发明涉及制备用于透皮药物传递的压敏粘合剂基质层的方法。

[0004] 药物通过皮肤的传递提供了许多优势。主要地，它是舒适的、方便的和非侵入性的给药方式。而且，这样的传递方法提供了不间断的治疗以及对血液中的药物浓度的较高度度的控制。

[0005] 各种活性药物成分（“API”）的透皮传递以及用于这样的 API 的透皮传递的压敏粘合剂基质贴剂在药物传递领域中是公知的。这些基质贴剂包括用于将所述贴剂贴到皮肤且用于携带所述 API 的压敏粘合剂层以及直接结合到身体中的这个粘合剂层中的任何赋形剂。这些粘合剂基质贴剂也典型地包括提供支撑的惰性衬里层、以及覆盖和保护所述粘合剂的隔离衬垫。在将所述贴剂敷贴到皮肤之前，剥离且丢弃所述隔离衬垫。这些贴剂与库存型贴剂（reservoir patch）的区别在于将库存型贴剂中的 API 结合在具有不同材料成分、与所述压敏粘合剂层分开的层或室。在所述粘合剂层中常用的一种类型的粘合剂是聚异丁烯（“PIB”）。

[0006] 当这样的粘合剂在所述透皮给药装置中使用，它们显示出对被传递的 API 的适当的渗透性是有必要的，且当它们与速率控制隔膜结合使用时，优选地，所述粘合剂层显示出比所述速率控制隔膜更高的对所述 API 的渗透性。

[0007] 在本领域中已知高分子量 PIB 和低分子量 PIB 的混合物用作添加剂，然而，它们对许多 API 是相对不可渗透的。因此，现有技术 PIB 粘合剂通常含有增塑剂，例如矿物油（“MO”）或聚丁烯，以达到足够的渗透性，以允许 API 通过所述粘合剂以治疗上有用的速率从适当尺寸的体系迁移。

[0008] 例如，美国专利 No. 4, 559, 222 涉及包括与大量矿物油结合的 PIB 的组合物，以传递活性剂可乐定。特别地，所描述的体系使用在所述 API 传递基质中的至少 1.0、且优选地较高量的矿物油与 PIB 的比。这里，所述矿物油的作用是增塑所述粘合剂且增加所述粘合剂组合物对所述 API 的渗透性。

[0009] 美国专利 No. 5, 508, 038 涉及一种用作透皮给药装置中的添加剂的粘合剂。所述粘合剂包括高分子量（“HMW”）PIB 和低分子量（“LMW”）PIB 的以约 5-40HMW PIB :95-60LMW PIB 的重量比的混合物，所述混合物基本上不含增塑剂和增粘剂。通过将 PIB 和 API 的混合物溶剂涂布到隔离衬垫上然后从所述 API/PIB 粘合剂基质蒸发所述溶剂而处理所述体系。所述工艺限于一批溶剂化的 PIB 和 API、以及受从所述粘合剂基质蒸发溶剂的必要性和成本限制。而且，在易挥发的 API 的情况下，蒸发所述溶剂而不同样蒸发所述 API 中的至少一部分是困难的。

[0010] 美国专利 No. 6, 365, 178 涉及一种制备用于透皮传递 API 的压敏基质贴剂的方法。

所述方法包括以下步骤:将亲水盐形式的 API 溶解在疏水的压敏粘合剂的水分散体的水相中,将所得到的混合物铸造成薄膜,以及蒸发水。与以上描述的美国专利 No. 5, 508, 038 类似,溶剂中的 PIB 用于涂布隔离衬垫。

[0011] 美国专利 No. 6, 555, 130 描述了使用双螺杆挤出机以制备连续的粘合剂/API 薄膜。然而,所述专利仅仅公开了使用粒状的 PIB,其需要填充剂或涂布材料,例如滑石,以防止所述粒状的 PIB 的团聚。不仅所述造粒步骤和填充剂材料的结合增加了昂贵的处理步骤,而且它也使最终制剂复杂且可能消极地影响化学稳定性或物理性质。

[0012] 迄今描述的领域涉及溶剂涂布所述 PIB 和 API 或者使用赋形剂,例如矿物油,以改变 API 释放的速率。然而,需要基本上消除溶剂的使用或者这样的赋形剂的使用。

[0013] 上述使用溶剂的优势本质上在于所述涂布工艺的简单化。避免可燃溶剂废除对于干燥器元件的需要,废除它们的高能量消耗,对于所述溶剂的蒸发和回收,且废除使用防爆元件的需要。热熔涂布元件是紧凑的且允许高得多的涂布速度。所述工艺是环境友好的,没有溶剂排放物。而且,没有不需要的溶剂残余物留在自粘型粘合剂组合物中。

发明内容

[0014] 根据本发明,申请人已经发现一种制备粘合剂层或粘合剂组合物的无溶剂工艺,其中所述粘合剂层包括 PIB 和 API。可以将根据本发明形成的粘合剂层或粘合剂组合物结合到透皮给药装置或贴剂中。

[0015] 根据本发明的一个实施例,将 HMW PIB 进料到挤出设备中,在所述挤出设备中将它与 LMW PIB 混合;然后将 API 加入 PIB 的混合物,以制备 API/PIB 熔融物;然后将所述 API/PIB 熔融物排放到模具,以形成薄粘合剂片。在优选实施例中,没有加入额外的溶剂,因此所述工艺被认为是“无溶剂的”,如本文所定义的术语。所述工艺不需要用填充剂或增塑剂造粒,但是这些组分可以可接受的量存在于原材料中。例如,填充剂或增塑剂可以每种原材料的按重量计约 5% 的量存在。

[0016] 根据本发明的另一个实施例,在被进料到第二挤出设备中之前,将所述 HMW PIB 在单螺杆挤出机中预处理。根据本发明的另一个实施例,将所述单螺杆挤出机加热到在约所述 HMW PIB 的玻璃化转变温度与约 500 °F 之间的温度,以便加热所述 HMW PIB。根据本发明的另一个实施例,将所述单螺杆挤出机加热到在约 150 °F 与约 350 °F 之间的温度。

[0017] 根据本发明的另一个实施例, HMW PIB 具有从约 100,000g/mol 到约 800,000g/mol 的数均分子量 (M_n)。根据本发明的另一个实施例,所述 HMW PIB 具有从约 200,000g/mol 到约 425,000g/mol 的数均分子量 (M_n)。根据本发明的另一个实施例,所述 HMW PIB 不含填充剂。根据本发明的另一个实施例,所述 HMW PIB 不含滑石。

[0018] 根据本发明的另一个实施例,用于混合所述 HMW PIB 和所述 LMW PIB 的挤出机是双螺杆挤出机。根据本发明的另一个实施例,所述双螺杆挤出机利用同向旋转螺杆 (co-rotating screw)。

[0019] 根据本发明的另一个实施例,所述 LMW PIB 具有从约 35,000g/mol 到约 100,000g/mol 的分子量。根据本发明的另一个实施例,所述 LMW PIB 具有从约 36,000g/mol 到约 75,000g/mol 的分子量。

[0020] 根据本发明的另一个实施例,在与所述 HMW PIB 混合之前,将所述 LMW PIB 加热到

在约室温与约 500 °F 之间的温度。根据本发明的另一个实施例,在与所述 HMW PIB 混合之前,将所述 LMW PIB 加热到在约 150 °F 与约 350 °F 之间的温度。

[0021] 根据本发明的另一个实施例,在所述 PIB 熔融物中所述 HMW PIB 与所述 LMW PIB 的比从约 20 : 80 变化到约 85 : 15。

[0022] 根据本发明的另一个实施例,所述 API 选自由利多卡因、睾酮、妥洛特罗、丁丙诺啡、右苯丙胺、氟比洛芬、罗替戈汀、利培酮、右酮洛芬、酮洛芬、氢化可的松、可的松、地塞米松、泼尼松龙、泼尼松、哈西奈德、甲泼尼龙、flurocortstone、皮质酮、帕拉米松、芬太尼、舒芬太尼、布洛芬、萘普生、非诺洛芬、芬布芬、吲哚洛芬、水杨酸、水杨酸甲酯 (methylslicyate)、舒林酸、甲芬那酸、吡罗昔康、indonisilone、托美丁、普萘洛尔、硝酸异山梨酯、单硝酸异山梨酯、地尔硫卓、硝苯地平、procinamide、甲睾酮、氟甲睾酮 (fluoxmesterone)、1-B 戊酸雌二醇、马烯雌酮、美雌醇雌酮 (mestranol estrone)、雌三醇、己烯雌酚、黄体酮、19- 去甲基黄体酮、炔诺酮、美仑孕酮氯苯醋萆酮 (melengetrol chloradinone)、炔孕酮、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、noethynodrel、地美炔酮、炔雌烯醇、炔诺孕酮、醋酸甲地孕酮、ethinodiol diacetate、水合氯醛、苯并二氮类 (benzodiazepines)、纳洛酮、氟哌啶醇、戊巴比妥 (pentobarbital)、苯巴比妥 (phenobarbital)、司可巴比妥 (secobarbital)、可待因、地布卡因、苯佐卡因、芬太尼类似物、苯海拉明、曲普利啶、氯环利嗪、异丙嗪、赛克力嗪、氯丙那林、特非那丁 (terfenadine)、苯丙醇胺、氯苯那敏、毛果芸香碱、阿托品、乙胺太林 (methantheline)、罂粟碱 (papaverine)、桂麻磺碱 (cinmedrine)、甲东莨菪碱、纳曲酮、异唑肼 (isocaboxazide)、苯乙肼、丙咪嗪、阿米替林、三甲丙咪嗪 (trimipramine)、多塞平 (doxepin)、地昔帕明、去甲替林、普罗替林、阿莫沙平、马普替林、它莫昔芬、四环素、氯霉素、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺甲噁啶、sulfoxazole、碘苷、红霉素、安他唑啉、磺甲比林 (metapyriene)、吡拉明、阿司匹林、水杨酰胺、双氢麦角胺 (dihydroergotamine)、苯噻啶、利血平、氯丙嗪、抗焦虑苯二氮卓类、haloperidol loxapine、吗茆酮、替沃噻吨、匹莫齐特、富马酸喹硫平、奥氮平、和吩噻嗪衍生物构成的组。

[0023] 根据本发明的另一个实施例,API 在所述粘合剂组合物中的量从所述 API/PIB 熔融物的按重量计约 0.01 % 变化到约 40 %。根据本发明的另一个实施例,所述方法进一步包括将一种或多种添加剂加入所述 API/PIB 熔融物。

[0024] 根据本发明的另一个实施例,本发明进一步包括将所形成的粘合剂薄片层压在衬里层与隔离衬垫之间,以制造透皮给药装置。在一些实施例中,所述透皮给药装置是整体的。根据本发明的另一个实施例,所述透皮给药装置可以进一步包括隔膜层和皮肤接触层。

[0025] 根据本发明,申请人已经发现一种包括 API 和 PIB 的粘合剂组合物,其中所述组合物基本上不含填充剂且根据本文描述的方法制备。在一个实施例中,所述 API 是利多卡因。在另一个实施例中,所述 API 是吡罗昔康。在另一个实施例中,所述 API 是芬太尼。在另一个实施例中,所述 API 是舒芬太尼。在另一个实施例中,将所述粘合剂组合物结合到透皮给药装置中。

[0026] 申请人已经出人意料地发现连续生产用于结合在透皮给药装置中的无溶剂粘合剂层而不需要用填充剂或其他材料使所述粘合剂和 / 或 API 成粒是可能的。而且,申请人已经发现这样的工艺非常适合热不稳定和易挥发的 API,因为不需要蒸发步骤。

附图说明

[0027] 图 1 是用于制造聚异丁烯基透皮给药装置的工艺的示意概览图。

[0028] 图 2 是将根据本发明的材料层叠到衬垫材料上的工艺的示意概览图。

[0029] 图 3 是根据本发明制造的 3 层透皮给药装置的示意图。

[0030] 图 4 是根据本发明制造的 5 层透皮给药装置的示意图。

具体实施方式

[0031] 一般而言,本发明涉及一种用于制造透皮给药装置或贴剂的无溶剂工艺,所述透皮给药装置或贴剂包括衬里层、隔离衬垫、以及在所述衬里层与隔离衬垫之间的粘合剂层。

[0032] 更具体地,本发明涉及一种制备粘合剂层的无溶剂工艺,其中所述粘合剂层包括聚异丁烯和活性药物成分。

[0033] 如本文所使用的,术语“活性药物成分”或“API”用于描述所述透皮给药装置的主要活性成分,其是对所述装置的穿戴者具有治疗、预防和 / 或生理的作用的生物活性化合物或化合物的混合物。

[0034] 如本文所使用的,术语“无溶剂的”是指所述制造工艺不使用溶剂,或者使用以在制造透皮给药装置或贴剂时正常使用的量的小于约 85% 的量的溶剂(加入或存在于所述原材料)。

[0035] 如本文所使用的,“透皮的”是指 API 通过进入且通过皮肤或黏膜组织而传递。

[0036] 参考附图,将 HMW PIB 以本体形式进料到挤出机,优选地单螺杆挤出机 1,在单螺杆挤出机 1 中螺旋钻叶片旋转且将本体 HMW PIB 材料压缩成用于进一步处理的连续进料。在一些实施例中,离开单螺杆挤出机 1 的 HMW PIB 材料一般以连续材料块或圆筒形式存在。当然,在这个阶段,所述材料可以具有任何形式,包括绳状形状。据认为,这允许将传送到双螺杆挤出机 5 的计量区的 HMW PIB 材料的恒定计量的供应。当然,所述材料的形式可以任何形状或尺寸存在,只要它不干扰或妨碍随后的处理。

[0037] 可以使用任何单螺杆挤出机 1,只要它可以根据本发明的目的适当地处理 HMW PIB。例如,所述单螺杆必须能够提供用于进一步处理的一致输出量,即,被混合和随后输出的材料的尺寸、形状、和数量必须有一致性。因此,可以使用任何尺寸的螺杆,只要它提供足够的材料通过量,而不使任何进一步的下游工艺无法忍受。仅仅作为举例,可以使用两英寸的螺杆,以提供用于薄膜形成的约 10kg/hr 的通过量。在这个例子中,据认为,这样的通过量不会使下游工艺,包括同等额定的双螺杆挤出机,超过负荷。

[0038] 适当的单螺杆挤出机或单进料挤出机的例子包括那些从 The Bonnot Company(1520 Corporate Woods Parkway, Uniontown, Ohio 44685), Diamond America, Coperion, Troester/ESI, 和 Davis-Standard 可得到的。

[0039] 在一些实施例中,所述螺旋钻、或所述单螺杆挤出机大体上利用在所述 HMW PIB 的玻璃化转变温度(约 -85 °F)与约 500 °F 之间的温度。在其他实施例中,将所述螺旋钻或所述单螺杆挤出机加热到在约 150 °F 与约 350 °F 之间的温度。在其他实施例中,将所述螺旋钻或所述单螺杆挤出机加热到在约 200 °F 与约 300 °F 之间的温度。当然,可以应用任何温度或压力,这样所述挤出机仍然充满材料且提供一致的输出量。

[0040] 可以使用任何分子量的 HMW PIB,只要所述分子量不干扰所述工艺或得到的透皮给药装置,例如,不干扰机械装置,包括所述螺旋钻和 / 或所述挤出机的机械部分,没有剪切或压缩困难,没有被高温降解,或者不会低温流动,等等。典型地,使用具有在约 800,000g/mol 与大于约 100,000g/mol 之间的重量的 HMW PIB。在一些实施例中,所述 HMW 范围为在约 200,000g/mol 与 425,000g/mol 之间。在其他实施例中,所述 HMW PIB 具有约 250,000g/mol 的数均分子量。据认为,大于约 800,000g/mol 的 HMW PIB 不能被适当地处理,即,所述材料被认为在所述挤出机中经受剪切降解。而且,据认为,在 100,000g/mol 或 100,000g/mol 以下的分子量,所述 HMW PIB 会低温流动和变形。因此,应该选择分子量,这样成品体系 a) 不会低温流动或者最低程度地低温流动,且 b) 提供足够软的粘合剂,这样所得到的贴剂是柔性和易穿戴的。

[0041] 粘合剂的“低温流动”被理解为持续的尺寸改变,通常由在使用之前对所述体系的外部边界上的粘合剂基质的重力作用引起,在环境储存条件下。这对于在透皮治疗体系中含有 API 的粘合剂层是特别不利的,因为以不能控制的方式影响身体对活性物质的吸收。它也引起从存储袋移动所述体系的困难,且是难看的。

[0042] 本领域的普通技术人员可以理解,PIB 可以与任何适当的改性剂,例如滑石、烟雾硅胶、碳酸钙、膨润土、硫酸钡、蜡、粘土、碳黑、和淀粉,混合。

[0043] HMW PIB 从包括 BASF 的一些制造厂家可得到,其中它以商品名称 Oppanol® (BASF Corporation,100 Campus Drive,Florham Park,New Jersey 07932 USA) 销售。其他制造厂家包括 Exxon 和 Rit-Chem。

[0044] 然后,将来自 1 的材料进一步处理成在双螺杆挤出机 5 的计量区中的较小晶畴。这通过进一步剪切所述 HMW PIB 材料然后在所述双螺杆挤出机上计量它而实现。

[0045] 可以使用任何双螺杆挤出机,只要它可以根据本发明的目的适当地处理所述 PIB 和 API。例如,所述双螺杆挤出机必须能够充分地混合所述 PIB 和 API,且必须能够提供用于进一步处理的一致地输出量。适当的双螺杆挤出机应该也具有一个或多个计量区,在一个或多个计量区中可以引入额外的成分(例如,PIB、API、或添加剂)。在一些实施例中,所述挤出机具有在 1 个与 10 个之间的计量区。适当的双螺杆挤出机的例子包括那些从 American Leistritz (169 Meister Ave.,Somerville,NJ 08876-3464)、Prism、Farrel、Coperion、Berstorff、和 Buhler 可得到的。在一些实施例中,所述双螺杆挤出机包含反向旋转螺杆。在其他实施例中,所述双螺杆挤出机包含同向旋转螺杆。在一些实施例中,同向旋转螺杆被认为提供比反向旋转螺杆更一致的混合物和材料的进料。

[0046] 可选地,在所述双螺杆挤出机中被处理的材料可以保存在惰性气氛,例如,包括氮气和 / 或氩气的气氛,中。当例如,选择的 API 在包含氧气的环境中不稳定时或者当使用高温时,可能需要使用惰性气氛。

[0047] 所述双螺杆挤出机应该具有一个或,优选地,多个单独的温度控制或冷却电路,以便允许使用热敏 PIB 或活性药物成分的温度方案。在这是不必要的的情况下,所述温度控制电路也可以互相结合,以便最小化温度控制装置的数目。

[0048] 然后,将来自 5 的 HMW PIB 材料与低分子量 PIB (“LMW PIB”) 在所述双螺杆挤出机的单独的计量区 6 中混合。将所述 LMW PIB 通过所述双螺杆挤出机上的入口,例如标准液体注射口,加入。

[0049] 在将它注射到所述双螺杆挤出机中之前,必须首先制备所述 LMW PIB。所述 LMW PIB,其具有在室温下的感冒糖浆的一致性(例如,在约 65 °F 与约 75 °F 之间的温度以及约 10^6 厘泊至约 10^8 厘泊的粘度范围),由压力通风型鼓式减压器加热到在约室温(65-75 °F)到约 500 °F 之间、优选地在约 150 °F 到约 350 °F 之间的温度。

[0050] 在所述鼓式减压器上的泵提供在所述 LMW PIB 后面的恒定压力,其有助于传递到齿轮泵 3。典型地,施加在约 30psi 与约 150psi 之间、优选地在约 65psi 与约 100psi 之间,的压力。

[0051] 齿轮泵 3 用于一致地将所述 LMW PIB 计量到双螺杆挤出机 6 内的入口,在双螺杆挤出机 6 内的入口中它与所述 HMW PIB 混合。也将所述齿轮泵加热到在约室温,即约 65 °F 至约 75 °F,与约 500 °F 之间,优选地在约 200 °F 与约 300 °F 之间的温度。

[0052] 可以使用任何分子量的 LMW PIB,只要所述重量不干扰所述工艺,例如,不干扰所述双螺杆挤出机或它的部件中的任何一个,没有剪切或压缩困难,没有被高温降解,等等。典型地,使用具有在约 100,000g/mol 与约 35,000g/mol 之间的重量的 LMW PIB。在一些实施例中,使用具有在约 75,000g/mol 与约 36,000g/mol 之间的重量的 LMW。在其他实施例中,所述 LMW PIB 具有约 51,000g/mol 的数均分子量。不希望受任何特定理论的约束,据认为,在约 100,000g/mol 或大于约 100,000g/mol 的 LMW PIB 将不能给予所述粘合剂基质足够的粘附性,而不能适当地粘附到皮肤。而且,据认为,在 35,000g/mol 以下的分子量,所述 LMW PIB 会低温流动和变形,如本文所定义的。

[0053] LMW PIB 从包括 BASF 的一些制造厂家,以商品名称 Oppanol ® 可得到。其他制造厂家包括 Exxon 和 Rit-Chem。

[0054] 可以使用任何 HMW PIB 与 LMW PIB 的比,只要:(a) 所得到的透皮给药装置不是太硬的,而不能适当地粘附到患者的皮肤(据认为,这可能是太多 HMW PIB 的结果);(b) 所得到的装置难以从皮肤除去(据认为,这可能是太多 LMW PIB 的结果);或者(c) 所述粘合剂层低温流动(据认为,这可能是太多 LMW PIB 的结果)。

[0055] 在一些实施例中,在所述 PIB 混合物、或最终装置中 HMW PIB 与 LMW PIB 的比从约 20 : 80 变化到约 85 : 15。在其他实施例中, HMW PIB 与 LMW PIB 的比从约 35 : 65 变化到约 85 : 15。在其他实施例中, HMW PIB 与 LMW PIB 的比从约 50 : 50 变化到约 70 : 30。在更进一步的实施例中, HMW PIB 与 LMW PIB 的比为约 65 : 35。当然, HMW PIB 与 LMW PIB 的比取决于使用的 API 的类型和量以及 API 传递的所需的速率。

[0056] 在所述粘合剂层中 PIB 的总量(即,组合的 HMW PIB 和 LMW PIB 的量)从所述粘合剂层的按重量计的约 60% 变化到约 99.99%,优选地从所述粘合剂层的按重量计的约 85% 变化到约 99%,更优选地从所述粘合剂层的按重量计的约 93% 变化到约 97%。再次,这根据使用的 API 的类型和量而变化。

[0057] 然后,将 HMW PIB 和 LMW PIB 的混合物传送到用于产生熔融物的双螺杆挤出机的高剪切混合区 7。熔融物封口允许将所述 API 引入所述 PIB 粘合剂中。

[0058] 所述 API 可以是能够包括在透皮给药装置内的任何治疗试剂。活性药物成分的非限制例子包括消炎物质、阿片受体拮抗剂、阿片制剂、 μ -阿片激动剂、抗胆碱药、冠状动脉扩张药(coronary dilator)、大脑扩张药(cerebral dilator)、末梢血管扩张药(peripheral vasodilator)、阿尔法肾上腺素阻滞剂(alpha-adrenergic blocker)、抗感

染药、亲精神药 (psychotropic)、抗躁狂药、兴奋剂、抗组胺药、减充血剂、胃肠镇静药、抗心绞痛药、血管扩张药、抗心律失常药、抗高血压药、血管收缩药、偏头痛治疗、抗凝血药和抗血栓药、镇痛药、麻醉药、局部麻醉药、解热药、安眠药、镇静药、止吐药、防晕药、抗惊厥药、神经肌肉药、超降糖药和降糖药、甲状腺和抗甲状腺制剂、利尿药、镇痉药、止吐药、子宫松弛药、抗肥胖药、合成药物、合成代谢药、红细胞生成药、镇静药、止喘药、支气管扩张药、祛痰剂、粘液溶解药、anti-uricemic drug、避孕药、等等。

[0059] 在本发明的一些实施例中,所述 API 选自化合物,包括利睾酮、妥洛特罗、丁丙诺啡、右苯丙胺、氟比洛芬、罗替戈汀、利培酮 (respiridone)、右酮洛芬、酮洛芬、双氯芬酸、里斯的明、格拉司琼、尼古丁、哌甲酯、利多卡因、丁卡因、丙胺卡因和布比卡因 (bupivacaine)、氢化可的松、可的松、地塞米松、泼尼松龙、泼尼松、哈西奈德、甲泼尼龙、flurocortsones、皮质酮、帕拉米松、布洛芬、萘普生非诺洛芬 (naproxen fenoprofen)、芬布芬、吲哚洛芬、水杨酸、水杨酸甲酯、舒林酸、甲芬那酸、吡罗昔康、indonisilone、托美丁、普萘洛尔、硝酸异山梨酯、单硝酸异山梨酯、地尔硫卓、硝苯地平、procinamide、甲睾酮、氟甲睾酮、1-B 戊酸雌二醇、马烯雌酮、美雌醇雌酮、雌三醇、己烯雌酚、黄体酮、19- 去甲基黄体酮、炔诺酮、美仑孕酮氯苯醋茛酮、炔孕酮、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、noethynodrel、地美炔酮、炔雌烯醇、炔诺孕酮、醋酸甲地孕酮、ethinodiol diacetate、水合氯醛、苯并二氮类、纳洛酮、氟哌啶醇、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥、可待因、地布卡因、苯佐卡因、芬太尼类似物、苯海拉明、曲普利啶、氯环利嗪、异丙嗪、赛克力嗪、氯丙那林、特非那丁、苯丙醇胺、氯苯那敏、毛果芸香碱、阿托品、乙胺太林、罂粟碱、桂麻磺碱、甲东莨菪碱、纳曲酮、异唑肼、苯乙肼、丙咪嗪、阿米替林、三甲丙咪嗪、多塞平、地昔帕明、去甲替林、普罗替林、阿莫沙平、马普替林、它莫昔芬、四环素、氯霉素、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺甲嘧啶、sulfoxazole、碘苷、红霉素、安他唑啉、磺甲比林、吡拉明、阿司匹林、水杨酰胺、双氢麦角胺、苯噻啶、利血平、氯丙嗪、抗焦虑苯二氮卓类、haloperidol loxapine、吗茛酮、替沃噻吨、匹莫齐特、富马酸喹硫平、奥氮平、氯雷他定、地氯雷他定、右哌甲酯 (dexamethylphenidate)、和吩噻嗪衍生物。在其他实施例中,所述活性药物成分选自化合物,包括芬太尼、东莨菪碱、硝酸甘油、可乐定、17- β 雌二醇、乙炔雌二醇、甲基孕酮 (和用于生育控制的其他激素类)、司来吉兰、哌甲酯、奥昔布宁、尼古丁、双氯酚酸 (diclofenac)、或利凡斯的明 (rivastigmine)。当然,这些活性药物成分中的任何一种都可以盐、溶剂化物、或水合物或其混合物的形式存在。也考虑这些化合物的衍生物或类似物。在一些实施例中,可以结合两种或多种 API (以任何形式)。

[0060] 在本发明的其他实施例中,所述活性药物成分是利多卡因。如本文所使用的,术语“利多卡因”用于指定利多卡因,利多卡因的盐、溶剂化物、和水合物或其混合物,以及其相关化合物。在其他实施例中,所述活性药物成分选自吡罗昔康、芬太尼、和舒芬太尼,或者其盐、溶剂化物、水合物、或混合物。

[0061] 所述 API 可以溶解在所述 HMW/LMW PIB 混合物内;部分地溶解和部分地不溶解和分散在所述 PIB 混合物内;以结晶形式分散在所述 PIB 混合物中;以无定形形式分散在所述 PIB 混合物中;可以无定形形式部分地溶解和部分地不溶解但分散在所述 PIB 混合物内;或者可以是这些形式中的一种或多种的混合物 (例如,无定形和结晶的混合物。不希望受任何特定理论的约束,据认为,与传统溶剂流铸方法相比,当使用本发明的挤出工艺时更迅

速和均匀地引发结晶。

[0062] 当然,溶解度取决于使用的特定体系,即,所述 API 在所述粘合剂基质中的溶解度。一般而言,然而,所述 API 在所述粘合剂基质中的溶解度在室温下按重量计从约 0.1% 变化到约 20%。在一些实施例中,所述体系含有比溶解度限制更多的药物。在一个特定实施例中,利多卡因在 HMW 和 LMW PIB 混合物中的溶解度在室温下按重量计从约 0.1% 变化到约 10%,优选地在室温下按重量计在约 2% 到约 4% 之间变化。

[0063] API 在所述粘合剂层中的量从所述粘合剂层的按重量计的约 0.01% 变化到约 40%,优选地从所述粘合剂层的按重量计的约 0.1% 变化到约 15%,更优选地从所述粘合剂层的按重量计的约 3% 变化到约 7%。当然,所包括的 API 的量取决于所述 API 的效能、它的重量、以及在所述 PIB 中的溶解度。

[0064] 加料器,优选地侧面加料器,将来自称重加料器 4 的 API 计量到双螺杆挤出机 8 中。在一些实施例中,将所述侧面加料器的温度保持在所述 API 的熔点以下的温度。在加热所述双螺杆挤出机的一些实施例中,冷却所述侧面加料器是必要的,因为由于金属对金属接触来自所述挤出机的热量可能传到所述侧面加料器。可以在任何阶段将所述 API 引入所述挤出设备中,且本领域的普通技术人员会认为这可能取决于 API 溶解度、流动性、挥发性、熔点、以及降解温度。并且,可以基于所述 API 的形式,例如,从液体到粗粉末,决定药物进料机理的类型。

[0065] 所述 API 可以与一种或多种添加剂混合,所述添加剂包括 pH 调节剂、粘合剂、填充剂、剪切增效剂、稀释剂、吸收剂、着色剂、染料、颜料、崩解剂、分散剂、流动助剂、渗透增强剂、增塑剂、稳定剂、抗氧化剂、除氧剂、干燥剂、和抗粘剂。这些中的每个的例子对于本领域的普通技术人员都是公知的。优选地,将所述添加剂与所述 API 在所述侧面加料器中且在引入所述双螺杆挤出机之前混合。可以使用任何量的添加剂,然而,一般而言,所述添加剂可以占所述粘合剂层的按重量计的高达 70%。

[0066] 在一些实施例中,在所述挤出机 8 的这个区使用开放刮板,以使 API 引入容易。可选地,可以加热所述挤出机的引入所述 API 的区,以便熔化所述 API。一般地,这个温度为在约 175 °F 与约 250 °F 之间,但是最后会取决于所述 API 的性质,例如那些以上详述的。

[0067] 然后,将所述 API 和 PIB 混合 9,优选地用各种高剪切混合元件,以产生所述 API 和 PIB 的均相混合物 (“API/PIB 熔融物”)。

[0068] 然后,将所述 API/PIB 熔融物加压 10,以提供用于随后的下游处理的稳定的材料流。一般地,施加在所述挤出机侧面上的压力为小于约 1500psi,优选地在约 200psi 与约 500psi 之间。施加的实际压力是 API 的百分数的函数,且也是 HMW PIB 与 LMW PIB 的比以及它们各自的分子量的函数。

[0069] 齿轮泵 11 与所述双螺杆挤出机的一端相通。齿轮泵 11 用于减轻上游进料的变化,因此用于提供用于进一步处理的材料的一致输出量。一般地,可以将所述齿轮泵加热到大于约所述 API 的熔化温度、但是优选地在所述 API 的熔化温度的约 ± 50 °F 内的温度。当然,本领域的普通技术人员会避免可能导致所述 API 降解或 API 的过渡挥发性损失的温度。由所述齿轮泵产生的压力是模具温度以及 HMW PIB 与 LMW PIB 的比的函数。随着 HMW PIB 的量增加,有效压力增加得更高。类似地,随着所述齿轮泵的温度下降,有效压力增加。

[0070] 在所述 API/PIB 熔融物离开所述挤出机之后,模具,例如,“衣架”模具 12,用于使

所述熔融物成形（例如从“管状的”横截面到更传统的平坦薄片）。所述衣架模具的性能以在它的出口的流动均匀性为特征。可以优化所述模具的设计，就槽厚度、模具宽度、歧管轮廓和角度而言，为了在熔融物性质范围的可接受的性能。可以使用任何适当的模具，包括那些在美国专利 No. 4, 285, 655, 通过参照并入本文，中描述的。

[0071] 在计量到模具 20 之后，将平坦薄片 21 通过辊，优选地冷冻的辊 22，其在约 30 °F 与约 100 °F 之间的温度下，层叠在衬里层 30 与隔离衬垫 32 之间。将隔离衬垫 32 粘附到粘合剂层 31，与衬里层 30 相对。冷冻的辊的使用是优选的，以便停止或防止所述 PIB 和 / 或 API 的任何降解。

[0072] 衬里层 30 是柔性衬底，其在储存、搬运和穿戴期间为所述粘合剂提供支撑。在本发明中可以使用满足这个目的的任何公知的衬里层。

[0073] 可以组成所述衬里层的材料的例子包括聚对苯二甲酸乙二酯，各种尼龙，聚丙烯类，聚酯类，聚酯 / 乙烯 - 乙酸乙烯酯类，金属化的聚酯薄膜，聚偏二氯乙烯，金属膜，例如铝箔、聚偏二氟乙烯薄膜，或者其混合物或共聚物。

[0074] 用于所述衬里层的其他非限制的材料包括层压到聚酯的乙烯乙酸乙烯酯薄膜，层压到金属化的聚酯的乙烯乙酸乙烯酯薄膜，从 Mylan Technologies Inc. 可得到的 Mediflex® 1200，来自 Mylan Technologies Inc. 的 Mediflex® 1501，来自 Mylan Technologies Inc. 的 Mediflex® 1505，从 Mylan Technologies Inc. 可得到的 Mediflex® 1201，从 Mylan Technologies Inc. 可得到的 Mediflex® 1502，从 Dupont 可得到的 Dupont polyester type S，从 The Dow Chemical Company 可得到的 Dow BLF® 2050，从 3M 可得到的 3M™ Scotchpak® 1109，从 3M 可得到的 3M™ Scotchpak® 9723，从 3M 可得到的 3M™ Scotchpak® 9733，从 3M 可得到的 3M™ Scotchpak® 9735 以及从 3M 可得到的 3M™ Scotchpak® 9730。

[0075] 用于所述衬里层的其他适当的材料包括聚乙烯 (polyethylene) 或聚烯烃衬料，例如 Mediflex® 1000、3M™ Cotran® 9722、和 3M™ Cotran™ 9720。

[0076] 在优选实施例中，所述衬里层包括层压到聚酯的乙烯乙酸乙烯酯薄膜，例如来自 Mylan Technologies, Inc 的 Mediflex® 1501。

[0077] 在一些实施例中，所述衬里层可以具有与所述粘合剂层相同的尺寸。在其他实施例中，与所述粘合剂层相比，所述衬里层可以是超尺寸的，即，所述衬里层可以比所述粘合剂层大。在其他实施例中，所述衬里层可以比所述粘合剂基质层大从约 0.01mm 到至少 10mm，优选地比所述粘合剂基质层大从约 0.05mm 到约 5mm，且最优选地比所述粘合剂基质层大从约 0.1mm 到约 3mm。不希望受任何特定理论的约束，据认为，使用超尺寸的衬里层有助于防止所述粘合剂基质在搬运和 / 或装运期间扭曲或松弛。

[0078] 在本发明中可以使用本领域公知的隔离衬垫。可以组成所述隔离衬垫的材料非限制的例子包括聚对苯二甲酸乙二酯 / 硅酮（即，聚二甲基硅氧烷）（“PET/SI”），涂有硅酮（即，聚二甲基硅氧烷）的聚对苯二甲酸乙二酯 / 镀铝的聚酯（“PET/MET/SI”），具有硅酮涂层的聚酯或聚氨酯衬垫，具有氟烷或氟硅氧烷涂层的聚酯或聚氨酯衬垫，或者具有硅涂层的聚酯或聚氨酯衬垫。

[0079] 特殊的隔离衬垫包括 Medirelease® 2249，Medirelease® 2226，Medirelease® 2500，3M™ Scotchpak® 1020，3M™ Scotchpak® 1022，3M™ Scotchpak® 9741，3M™

Scotchpak®9742, 3M™ Scotchpak®9744, CPFilms Inc. Clearsil®UV5A 和 CPFilms Inc., Clearsil®UV510, CPFilms Inc. Sil®UV5A 和 CPFilms Inc. Sil®UV510。

[0080] 在一些实施例中,所述隔离衬垫可以具有与所述粘合剂基质层相同的尺寸和/或可以具有与所述衬里层相同的尺寸。在其他实施例中,所述隔离衬垫可以比所述粘合剂基质层大和/或可以比所述衬里层大。在其他实施例中,所述隔离衬垫可以比衬里层或粘合剂基质层的边缘大从约 0.1mm 到至少约 20mm,优选地比所述衬里层或粘合剂基质层大从约 0.5mm 到约 10mm,且最优选地比所述衬里层或粘合剂基质层大从约 1mm 到约 5mm。据认为,使用超尺寸的隔离衬垫有助于在敷贴到皮肤之前使用者除去它,且也有助于防止所述粘合剂基质在搬运和装运期间扭曲或松弛。

[0081] 根据本发明制造的透皮给药装置可以进一步包括隔膜层。典型地,隔膜层 42,如果被包括,位于皮肤接触层 41 与粘合剂层 43(邻近隔离衬垫 40 的皮肤接触层与邻近衬里层 44 的粘合剂层)之间。本领域的普通技术人员会认为,所述皮肤接触层和隔膜层至少部分地由粘合剂制成,且不应该与粘合剂层 31 或 43 混淆。

[0082] 隔膜层 42 可以用于各种目的,例如控制扩散以及提供所述 API 的控制释放。选择所述隔膜层,这样与不具有所述隔膜的类似装置相比,速率控制,即所述隔膜层在所述装置中的存在,可以改变所述装置的皮肤渗透轮廓。

[0083] 适当的隔膜包括连续的薄膜隔膜和微孔隔膜。优选地,所述隔膜由本领域的普通技术人员常规使用的柔性的聚合物材料制成。可以用于制备所述隔膜层的聚合物薄膜包括,没有限制地,那些,包括低密度聚乙烯、高密度聚乙烯、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、聚丙烯和其他适当的聚合物。

[0084] 所述隔膜的厚度可以一般地从约 0.25mil 变化到约 4mil,优选地,所述厚度可以从约 0.7mil 变化到约 1.3mil。

[0085] 本领域的普通技术人员将能够通过改变它的尺寸、形状、厚度、相对于皮肤的位置、材料、孔隙率、等等而选择适当的隔膜层,以提供所述 API 对皮肤的最佳传递速率。

[0086] 邻近所述隔膜层的皮肤接触层包括粘合剂。所述粘合剂可以选自有机硅、天然橡胶和合成橡胶、聚异丁烯(“PIB”)(HMW PIB、LMW PIB、或 HMW 和 LMW PIB 的混合物)、氯丁橡胶、聚丁二烯类、聚异戊二烯类、聚硅氧烷类、包括交联和非交联的丙烯酸类共聚物的丙烯酸粘合剂、乙酸乙烯酯粘合剂、聚丙烯酸酯类、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、苯乙烯-异戊二烯共聚物、聚氨酯类、增塑的聚醚嵌段酰胺共聚物、增塑的苯乙烯-橡胶嵌段共聚物、及其混合物。

[0087] 在一些实施例中,所述皮肤接触层包含 HMW PIB 和 LMW PIB 的混合物。在其他实施例中,所述皮肤接触层包含 API,其中优选地 API 在这个层中的浓度与在所述粘合剂层中使用的浓度相同。在其他实施例中,所述皮肤接触层包含一种或多种添加剂,如以上所定义的。

[0088] 当制造五层装置,如在图 4 中时,将所述隔离衬垫、皮肤接触层、和隔膜层作为一组一起进料。然后,将所述粘合剂层敷贴到这个组,接着是加入适当的衬里层。当然,可以通过这种工艺制造具有 4 层或超过 5 层的贴剂。

[0089] 尽管所述工艺可以用于任何尺寸的贴剂,本发明的工艺特别适合用于具有大于约 50cm²、且优选地在约 75cm² 与约 300cm² 之间的表面积的贴剂。

[0090] 不希望受任何特定理论的约束,据认为,溶剂流铸 PIB 涂布工艺典型地限于 80 或 100g/m² 涂层厚度,虽然根据本发明的工艺能够涂布超过 1000g/m²。

[0091] 而且,所述贴剂适合具有各种厚度的贴剂,例如,具有粘合剂涂层的贴剂,所述粘合剂涂层的厚度为约 1mil 以上,优选地厚度从约 5mil 变化到约 50mil。在一些实施例中,所述贴剂具有 10mil 的厚度。

[0092] 而且,本发明考虑高粘度粘合剂层或者那些包含热不稳定和 / 或易挥发的 API 的处理。

[0093] 所述工艺也考虑通过改变用于制备所述粘合剂层的工艺的机械部分或者所述层在所得到的装置中的性质 / 布置而微调或调整所述 API 的传递速率。例如,本领域的普通技术人员将能够改变在所述粘合剂层中的载药量,所述粘合剂层的厚度,额外层,例如隔膜层,的包含,以便提供最佳的 API 传递速率。而且,本领域的普通技术人员可以操作所述挤出工艺的参数,包括使用的螺旋钻 / 螺杆的尺寸和形状,挤出的速度,以及在制备具有不同性质的粘合剂层的处理期间利用的温度。

[0094] 示例

[0095] 在这个示例中使用 27mm Leistritz 牌双螺杆挤出机 (“TSE”) (螺杆长度直径比 (L/D) 为 40 的十区元件)。所述十区被配置为在区 1 和区 3 上具有顶部进料输入以及在区 6 上具有侧面进料。在所述机器中温度轮廓线被设置为在 330 °F 的区 1 以及在 160 °F 的区 10,其他区遵循这种趋势。将所述模具加热到 250 °F,使其他下游温度 (从挤出机到齿轮泵的适配器,齿轮泵,以及从齿轮泵到模具的适配器) 遵循所述熔融物的温度,最小值为 160 °F。

[0096] 将 Oppanol ® B-100 (数均分子量为约 250,000) 从 Bonnot 2" 水平单螺杆挤出机进料到区 1,使用超尺寸的螺旋钻以将所述 B-100 压缩到所述单螺杆挤出机中。将所述 Bonnot 用热水加热到 250 °F,且设置它的螺杆速度以提供 6.3kg/hr 输出量的输出量。这时且通过区 2,设计所述 TSE 螺杆,以提供最小的剪切量,但是以迅速地在下游输送所述 B-100。

[0097] 将 Oppanol ® B-12 (数均分子量为约 51,000) 进料到区 3,且用串联的两件装置处理它。首先,具有电加热到 250 °F 的活塞式泵的鼓式减压器提供来自钢桶的 B-12 的恒定输出量。加热的特氟纶衬里软管将所述回转泵连接到电加热的齿轮泵,也在 250 °F。校准所述齿轮泵的速度,以提供 5.1kg/hr 的输出量。使用细直径管道,以将所述齿轮泵连接到所述 TSE。在所述 TSE 中在这个阶段,配置所述螺杆,以提供高度的剪切和混合。这是减小 B-100 的晶畴尺寸以及遍及所述 B-12 分散它,使所述两种聚合物成为具有多分散的分子量的一种聚合物。这种剪切和混合通过区 4-5 进行,在区 6 提供熔融物封口。

[0098] 在区 6 中,使用回填校准到进料 0.6kg/hr 的 K-Tron T-12 称重加料器的 K-Tron T-20,以用重力法将利多卡因 <USP> 进料到等候的侧面填充机。所述侧面填充机,被冷却以防止所述 API 在进入所述挤出机 (~ 90 °F) 之前熔化,使用双螺杆,以将所述 API 输送到所述 TSE。所述 TSE 螺杆刮板是充分开放的,以使粉末引入容易。

[0099] 使用在所述 TSE 中的第 7 区 - 第 9 区,以将所述粘合剂和所述 API 混合成均匀的熔融物共混物。在所述挤出机中的最后的区使用低齿距螺杆刮板,以在所述熔融物进入所述齿轮泵之前建立压力。这种增加的压力有助于保证所述齿轮泵提供每转充足量的材料。

所述齿轮泵反过来充满衣架模具。这时,将 12kg/hr 的粘合剂和 API(按重量计 5%的利多卡因)成形为薄片。设置所述模具,以涂布~ 265mm 宽,使用可调节的模具唇,以保证左到右横过所述模具的均匀的厚度。目标是每平方米 200 克的涂层重量。最终的粘合剂组合物包括约 95%的 PIB(约 65%的 Oppanol ® B100 和约 35%的 Oppanol ® B-12)以及约 5%的利多卡因。

[0100] 将所述隔离衬垫,MediRelease ® 2249,用作涂层衬底,所述热熔融物层叠到它上。将所述衬里层,Mediflex 1501 ® (Mylan),层压在所述挤出物之上。这种多层层压板通过保持在 105 °F 的冷冻的压延辊且继续通过 3 辊的 S 抱辊,进一步冷却所述层压板。

[0101] 将所述冷冻的辊缠绕在直径为 3" 的芯上。然后,将缠绕的层压板切开,修剪边缘废料,来自所述挤出物以及接着来的衬里层和皮肤接触层,其直到这时还是超尺寸的。所述切开也与切口成比例,以允许轻微超尺寸的材料被模切。然后,使用旋转模具,以制备适当尺寸的成品体系,在装袋之前。

[0102] 额外的示例

[0103] 本发明也可以用于通过去除或禁用侧面填料 API 加料器且调节所述 PIB 的进料速率以补偿 API 的缺乏而制备安慰剂材料。具有这些修改,将安慰剂材料进料到所述模具中且成形为在所述衬里与隔离衬垫之间的薄片,如以前所描述的。在 200g/m² 和 1000g/m² 的涂层厚度在 65/35 和 45/55 B-100 与 B-12 制备原型,分别说明可以制备宽范围的厚度和 PIB 比。

[0104] 尽管已经参考具体实施例描述了本文的本发明,可以理解的是这些实施例仅仅说明本发明的原则和应用。因此,可以理解的是,可以对所述说明性的实施例进行很多修改,且在不脱离由所附的权利要求限定的本发明的精神和范围的情况下可以做出其他布置。

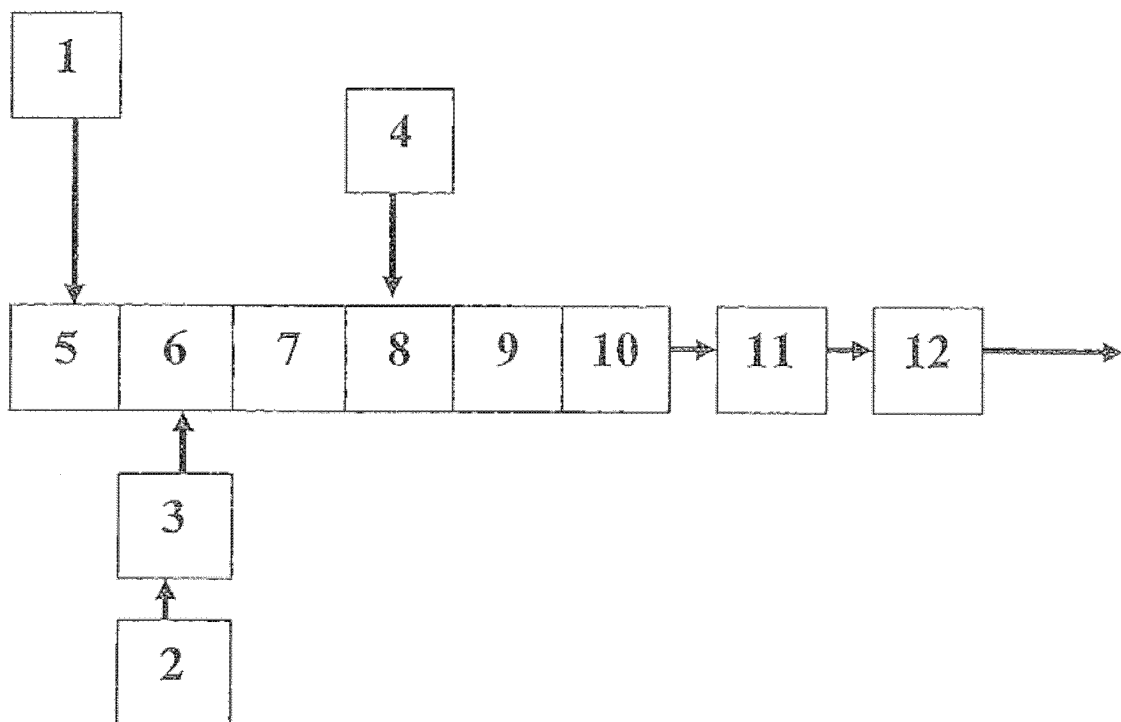


图 1

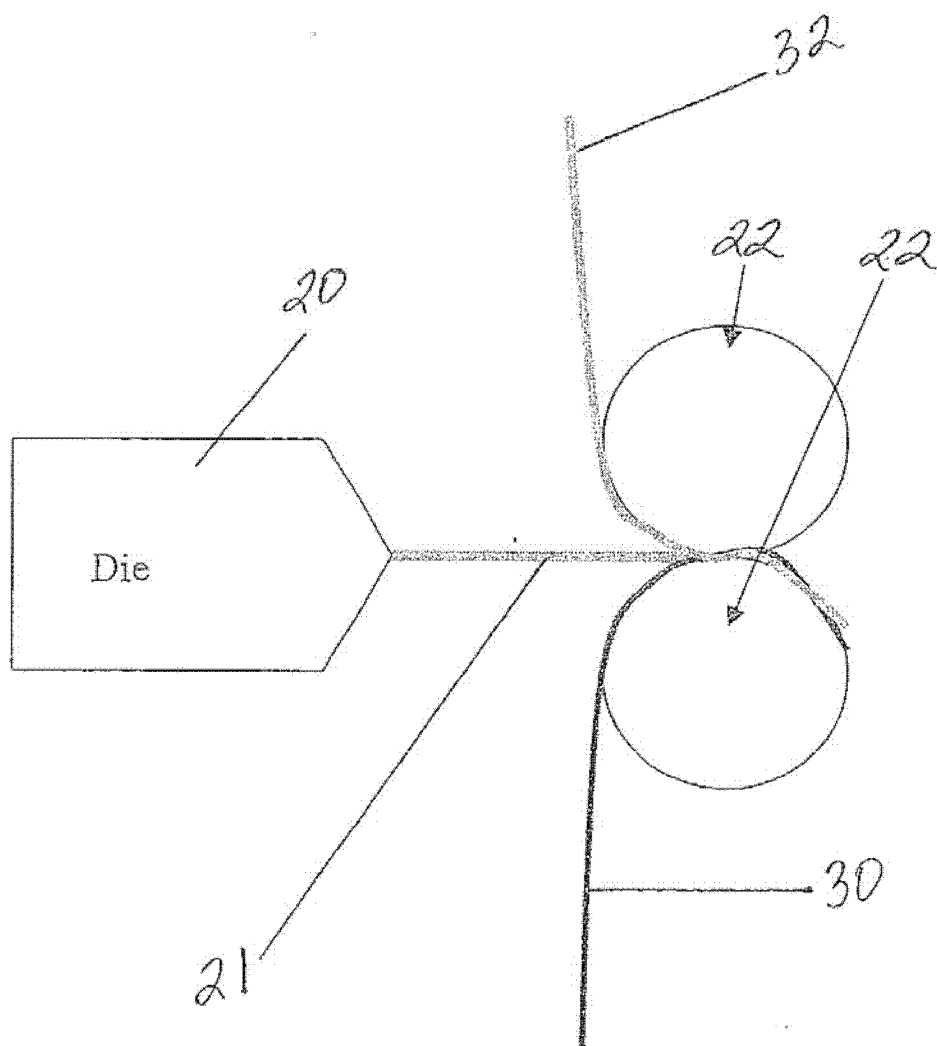


图 2

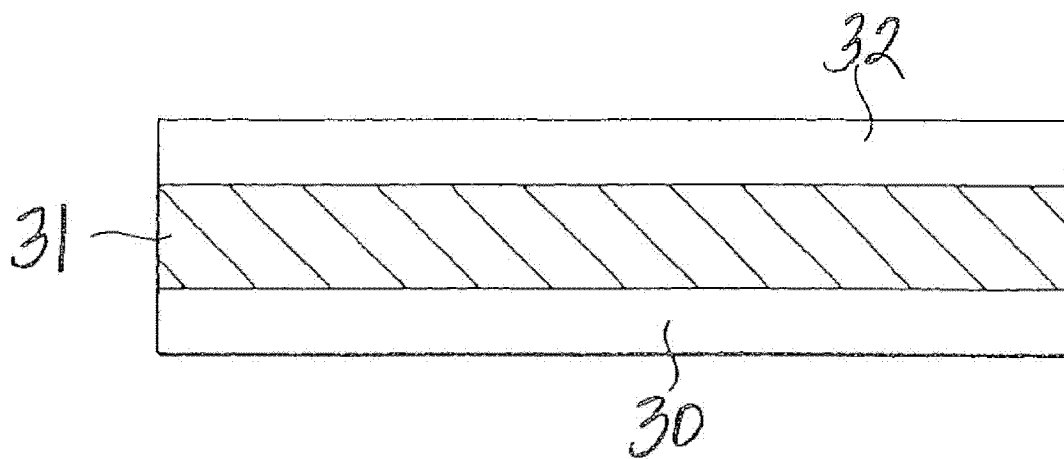


图 3

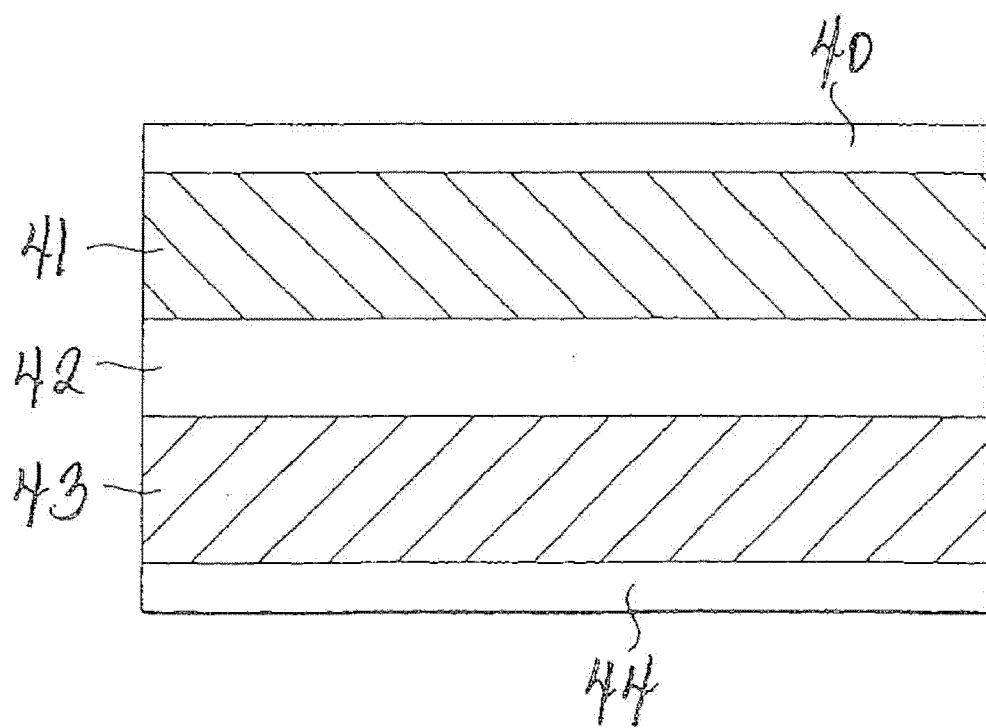


图 4

1. 一种用于制备粘合剂组合物的无溶剂工艺,包括:
 - a) 将高分子量聚异丁烯 (HMW PIB) 进料到挤出设备中,其中所述高分子量聚异丁烯基本上不含填充剂、溶剂和增塑剂;
 - b) 在所述挤出设备中将所述 HMW PIB 与低分子量聚异丁烯 (LMW PIB) 混合,以形成基本上不含填充剂、溶剂和增塑剂的熔融物;
 - c) 将活性药物成分 (API) 加入所述熔融物,以制备 API/PIB 熔融物;和
 - d) 将所述 API/PIB 熔融物排放到模具,以形成所述基本上不含填充剂、溶剂和增塑剂的粘合剂组合物。
2. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中在被进料到所述挤出设备中之前,将所述高分子量聚异丁烯在单螺杆挤出机中预处理。
3. 根据权利要求 2 所述的工艺,其中将所述单螺杆挤出机加热到在约 85 °F 与约 500 °F 之间的温度。
4. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述高分子量聚异丁烯具有从约 100,000g/mol 到约 800,000g/mol 的分子量。
5. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述高分子量聚异丁烯具有从约 200,000g/mol 到约 425,000g/mol 的分子量。
6. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中将所述 HMW PIB 和所述 LMW PIB 在双螺杆挤出机中混合。
7. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述低分子量聚异丁烯具有从约 35,000g/mol 到约 100,000g/mol 的分子量。
8. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述低分子量聚异丁烯具有从约 36,000g/mol 到约 75,000g/mol 的分子量。
9. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中将所述低分子量聚异丁烯加热到在约 65 °F 与约 500 °F 之间的温度。
10. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述高分子量聚异丁烯与所述低分子量聚异丁烯的比从约 20 : 80 变化到约 85 : 15。
11. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述活性药物成分选自由阿片受体拮抗剂、麻醉药、局部麻醉药、止喘药、消炎物质、阿片制剂、支气管扩张药、镇痛药、抗高血压药、激素、避孕药、防晕药、抗组胺药、兴奋剂、抗心绞痛药、阿片受体激动剂、多巴胺激动剂、抗胆碱药、神经肌肉药、合成代谢药、止吐药、减充血剂、血管收缩药、镇静药、亲精神药、利尿药、血管扩张药、安眠药、解热药、和镇痉药构成的组。
12. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述活性药物成分选自由利多卡因、吡罗昔康、芬太尼、舒芬太尼、沙丁胺醇、丁丙诺啡、可乐定、双氯芬酸、雌二醇、乙炔雌二醇、格拉司琼、酮洛芬、氯雷他定、美金刚、哌甲酯、纳曲酮、尼古丁、硝酸甘油、甲基孕酮奥昔布宁、利培酮、利斯的明、罗替戈汀、东莨菪碱、司来吉兰、睾酮、地氯雷他定、右哌甲酯、和妥洛特罗构成的组。
13. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述活性药物成分在所述组合物中的量从所述 API/PIB 熔融物的按重量计约 0.01% 变化到约 40%。
14. 根据权利要求 1 所述的工艺,进一步包括将一种或多种添加剂加入所述 API/PIB 熔

融物。

15. 根据权利要求 1 所述的工艺,进一步包括将所述粘合剂组合物层压在衬里层与隔离衬垫之间,以制造透皮给药装置。

16. 一种粘合剂组合物,所述粘合剂组合物不含填充剂且根据权利要求 1 所述的方法制备。

17. 根据权利要求 16 所述的粘合剂组合物,其中所述 API 选自由利多卡因、吡罗昔康、芬太尼、和舒芬太尼构成的组。

18. 一种用于制备粘合剂组合物的无溶剂工艺,包括:

a) 将具有从约 100,000g/mol 到约 800,000g/mol 的分子量的高分子量聚异丁烯 (HMW PIB) 进料到双螺杆挤出设备中,其中所述高分子量聚异丁烯基本上不含填充剂、溶剂和增塑剂;

b) 在所述挤出设备中将所述 HMW PIB 与低分子量聚异丁烯 (LMW PIB) 混合,以形成基本上不含填充剂、溶剂和增塑剂的熔融物;其中所述 LMW PIB 具有从约 35,000g/mol 到约 100,000g/mol 的分子量;且其中在所述熔融物中 HMW PIB 与 LMW PIB 的量的比从约 20 : 80 变化到约 85 : 15;

c) 将活性药物成分加入所述熔融物,以制备 API/PIB 熔融物;和

d) 将所述 API/PIB 熔融物排放到模具,以形成所述基本上不含填充剂、溶剂和增塑剂的粘合剂组合物。

19. 根据权利要求 18 所述的工艺,其中所述 HMW PIB 具有约 250,000 的数均分子量,所述 LMW PIB 具有约 51,000 的数均分子量且所述 API 是利多卡因。