

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61F 13/00 (2006.01)

A61F 13/02 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480039214.4

[45] 授权公告日 2009 年 2 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 100457064C

[22] 申请日 2004. 10. 28

[21] 申请号 200480039214.4

[30] 优先权

[32] 2003. 10. 28 [33] US [31] 60/515,306

[86] 国际申请 PCT/US2004/035556 2004. 10. 28

[87] 国际公布 WO2005/042055 英 2005. 5. 12

[85] 进入国家阶段日期 2006. 6. 27

[73] 专利权人 诺芬药品公司

地址 美国佛罗里达州

[72] 发明人 D·P·卡尼奥斯 R·哈特威格

J·A·曼特勒 D·W·侯泽

[56] 参考文献

US5656286A 1997. 8. 12

CN1399533A 2003. 2. 26

审查员 何 山

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 健 梁 谋

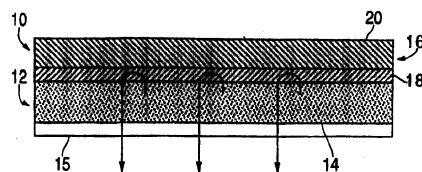
权利要求书 5 页 说明书 25 页 附图 4 页

[54] 发明名称

透皮递药装置

[57] 摘要

本发明提供了用于局部施用包含在一种或多种聚合物和/或粘合剂载体层中的一种或多种活性剂的透皮递药系统,所述一种或多种聚合物和/或粘合剂载体层紧邻不含药物的聚合物和/或粘合剂涂层,该涂层被涂布在所述透皮系统的裱背或释放衬垫上。制备所述透皮递药装置以便使药物装载最优化,同时提供与皮肤或粘膜的理想粘合并且提供对药物递送和分布的调节作用。



1. 透皮递药组合物，所述组合物包括：

裱背层；

至少一个粘合剂涂层，所述至少一个粘合剂涂层的第一个表面与所述裱背层的一个表面固定；

至少一个载体组合物层，所述至少一个载体组合物层的第一个表面与所述至少一个粘合剂涂层的第二个表面固定；和

与所述至少一个载体组合物层的第二个表面固定的可移去的释放衬垫，其中所述至少一个载体组合物层包括治疗有效量的掺入至少一个载体组合物层内的一种或多种药物。

2. 权利要求1的透皮递药组合物，其中所述粘合剂涂层包括至少一种丙烯酸基聚合物。

3. 权利要求1的透皮递药组合物，其中所述载体组合物层包括至少一种丙烯酸基聚合物。

4. 权利要求3的透皮递药组合物，其中所述载体组合物为至少一种丙烯酸基聚合物和至少一种第二种聚合物的掺合物，所述第二种聚合物选自基于硅氧烷的聚合物、橡胶、树胶、聚异丁烯类、聚乙烯基醚类、聚氨基甲酸酯类、苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯/丁二烯聚合物、聚醚嵌段酰胺共聚物、乙二醇二乙酸酯/乙酸乙烯酯共聚物、基于乙酸乙烯酯的粘合剂和生物粘合剂。

5. 权利要求4的透皮递药组合物，其中所述至少一种第二种聚合物包括基于硅氧烷的聚合物。

6. 权利要求4的透皮递药组合物，其中丙烯酸基聚合物占载体组合物总干重的2% - 95%。

7. 权利要求1的透皮递药组合物，其中所述载体组合物层包括占载体组合物总干重2% - 95%的丙烯酸基聚合物。

8. 权利要求7的透皮递药组合物，其中丙烯酸基聚合物占载体组合物总干重的2% - 85%。

9. 权利要求1的透皮递药组合物，其中所述载体组合物层包括：

(i) 具有第一种官能度和第一种溶解度参数的第一种丙烯酸基聚合物；和

(ii) 具有第二种官能度和溶解度参数的第二种丙烯酸基聚合物，其中第一种和第二种官能度在官能团的量和类型上不同，以便提供具有与所用的第一种与第二种丙烯酸基聚合物之比成正比的净官能度的丙烯酸基聚合物的组合，并且以提供净溶解度参数的比例存在。

10. 权利要求 9 的透皮递药组合物，其中第一种丙烯酸基聚合物以提供一种或多种药物在皮肤递药组合物中的流量的量存在，该流量大于仅基于第二种丙烯酸基聚合物的组合物。

11. 权利要求 10 的透皮递药组合物，其中第二种丙烯酸基聚合物的量在 5-95 重量%的范围并且第一种丙烯酸基聚合物的量在 95-5% 重量的范围，均基于聚合物的总干重计。

12. 权利要求 11 的透皮递药组合物，其中第二种丙烯酸基聚合物的量在 20-75 重量%的范围并且第一种丙烯酸基聚合物的量在 75-20% 重量的范围，均基于聚合物的总干重计。

13. 权利要求 9 的透皮递药组合物，其中第一种丙烯酸基聚合物不带有官能团并且第二种丙烯酸基聚合物带有预定的官能团。

14. 权利要求 13 的透皮递药组合物，其中第二种丙烯酸基聚合物带有羧基和/或羟基官能团。

15. 权利要求 13 的透皮递药组合物，其中第二种丙烯酸基聚合物以提供在皮肤递药组合物中增加的饱和浓度的量存在，该饱和浓度大于仅基于第一种丙烯酸基聚合物的组合物。

16. 权利要求 9 的透皮递药组合物，其中官能团由含有官能团的以 0.1-20% 重量的量掺入第二种丙烯酸基聚合物内的单体单元提供，基于第二种丙烯酸基聚合物的干重计。

17. 权利要求 16 的透皮递药组合物，其中官能单体以 0.1-8% 重量的量被掺入第二种丙烯酸基聚合物内，基于第二种丙烯酸基聚合物的干重计。

18. 权利要求 9 的透皮递药组合物，其中至少两种聚合物仅含有第一种和第二种丙烯酸基聚合物。

19. 权利要求 9 的透皮递药组合物，其中第二种丙烯酸基聚合物包括羧基官能团。

20. 权利要求 19 的透皮递药组合物，其中具有羧基官能团的丙烯酸基聚合物包括 0.1-10% 重量的羧基官能团单体单元。

21. 权利要求 20 的透皮递药组合物, 其中具有羧基官能团的丙烯酸基聚合物为交联的乙酸乙烯酯丙烯酸基聚合物。

22. 权利要求 1 的透皮递药组合物, 其中所述粘合剂涂层包括:

(i) 具有第一种官能度的第一种丙烯酸基聚合物; 和

(ii) 具有第二种官能度的第二种丙烯酸基聚合物, 其中第一种和第二种官能度在官能团的量和类型上不同, 以便提供具有与所用的第一种与第二种丙烯酸基聚合物之比成正比的净官能度的丙烯酸基聚合物的组合。

23. 权利要求 22 的透皮递药组合物, 其中第二种丙烯酸基聚合物的量在 5-95 重量%的范围并且第一种丙烯酸基聚合物的量在 95-5%重量的范围, 均基于聚合物的总干重计。

24. 权利要求 22 的透皮递药组合物, 其中第二种丙烯酸基聚合物的量在 20-75 重量%的范围并且第一种丙烯酸基聚合物的量在 75-20%重量的范围, 均基于聚合物的总干重计。

25. 权利要求 22 的透皮递药组合物, 其中第一种丙烯酸基聚合物不带有官能团并且第二种丙烯酸基聚合物带有预定的官能团。

26. 权利要求 25 的透皮递药组合物, 其中第二种丙烯酸基聚合物带有羧基和/或羟基官能团。

27. 权利要求 22 的透皮递药组合物, 其中官能团由含有官能团的以 0.1-20%重量的量掺入第二种丙烯酸基聚合物内的单体单元提供, 基于第二种丙烯酸基聚合物的干重计。

28. 权利要求 27 的透皮递药组合物, 其中官能单体以 0.1-8%重量的量被掺入第二种丙烯酸基聚合物内, 基于第二种丙烯酸基聚合物的干重计。

29. 权利要求 22 的透皮递药组合物, 其中至少两种聚合物仅含有第一种和第二种丙烯酸基聚合物。

30. 权利要求 22 的透皮递药组合物, 其中第二种丙烯酸基聚合物包括羧基官能团。

31. 权利要求 30 的透皮递药组合物, 其中具有羧基官能团的丙烯酸基聚合物包括 0.1-10%重量的羧基官能团单体单元。

32. 权利要求 31 的透皮递药组合物, 其中具有羧基官能团的丙烯酸基聚合物为交联的乙酸乙烯酯丙烯酸基聚合物。

33. 权利要求 1 的透皮递药组合物, 其中所述粘合剂涂层包括如下成分的掺合物:

(i) 丙烯酸基聚合物; 和

(ii) 至少一种第二种聚合物, 其选自基于硅氧烷的聚合物、橡胶、树脂、聚异丁烯类、聚乙烯基醚类、聚氨基甲酸酯类、苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯/丁二烯聚合物、聚醚嵌段酰胺共聚物、乙二醇二乙酸酯/乙酸乙烯酯共聚物、基于乙酸乙烯酯的粘合剂和生物粘合剂。

34. 权利要求 33 的透皮递药组合物, 其中所述第二种聚合物包括基于硅氧烷的聚合物。

35. 权利要求 1 的透皮递药组合物, 其中所述粘合剂涂层具有 $2.5 - 15 \text{ mg/cm}^2$ 的涂层重量。

36. 权利要求 35 的透皮递药组合物, 其中所述粘合剂涂层具有 $2.5 - 7.5 \text{ mg/cm}^2$ 的涂层重量。

37. 权利要求 1 的透皮递药组合物, 其中所述粘合剂涂层具有 5 mg/cm^2 的涂层重量。

38. 权利要求 1 的透皮递药组合物, 其中所述粘合剂涂层包括至少一种丙烯酸基聚合物, 并且其中所述丙烯酸基聚合物由至少 50% 重量的丙烯酸酯或丙烯酸烷基酯单体、0 - 20% 重量的可与丙烯酸酯共聚合的官能单体和 0 - 40% 的其它单体组成。

39. 权利要求 38 的透皮递药组合物, 其中所述丙烯酸酯或丙烯酸烷基酯单体包括丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷基酯、甲基丙烯酸十二烷基酯、丙烯酸十三烷基酯和甲基丙烯酸十三烷基酯。

40. 权利要求 39 的透皮递药组合物, 其中所述官能单体选自甲基丙烯酸、马来酸、马来酸酐、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、丙烯酸叔丁氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯和甲基丙烯酸甲氧基乙酯。

41. 生产权利要求 1 的透皮递药组合物的方法, 包括下列步骤:

将一种或多种选自聚合物、粘合剂、溶剂、共溶剂、促进剂、添加剂和赋形剂的成分在容器中彼此充分且均匀地混合成所述粘合剂涂层；

将所述粘合剂涂层铸塑在裱背薄膜上并且使所述铸塑粘合剂层暴露于高温以除去挥发性的加工溶剂；

将所述粘合剂涂层层压在施加于裱背薄膜相对表面上的第一个释放衬垫上；

将一种或多种选自药物、聚合物、粘合剂、溶剂、共溶剂、促进剂、添加剂和赋形剂的成分在容器中彼此充分且均匀地混合成载体组合物层；

将所述载体组合物铸塑在第二个释放衬垫上；

移去所述第一个释放衬垫并且使所述粘合剂涂层与所述载体组合物层固定。

42. 权利要求 41 的方法，其中使所述载体组合物暴露于高温以便在铸塑在所述第二个释放衬垫上后除去挥发性加工溶剂。

43. 控制药物从皮肤递药组合物中流量的方法，包括：

(a) 提供一种组合物，该组合物包括：

(i) 裱背层；

(ii) 至少一个粘合剂涂层，所述至少一个粘合剂涂层的第一个表面与所述裱背层的一个表面固定；

(iii) 至少一个载体组合物层，所述至少一个载体组合物层的第一个表面与所述至少一个粘合剂涂层的第二个表面固定；和

(iv) 与所述至少一个载体组合物层的第二个表面固定的释放衬垫，其中所述至少一个载体组合物层包括治疗有效量的掺入至少一个载体组合物层内的一种或多种药物；

(b) 通过改变所述粘合剂涂层的涂层重量、单体构成或官能度来选择性地调节所述粘合剂涂层。

透皮递药装置

技术领域

本发明一般涉及透皮递药系统，且更具体的说，本发明涉及药物上可接受的粘合剂基质组合物。本发明还涉及透皮递药系统，其中可以在该透皮递药系统内选择性调节药物的渗透、递送速率和分布。

本发明涉及透皮递药系统、其制备方法及其使用方法。特别地，本发明涉及用于局部施用包含在一种或多种聚合物和/或粘合剂载体层中的一种或多种活性剂的透皮递药系统，所述一种或多种聚合物和/或粘合剂载体层紧邻不含药物的聚合物和/或粘合剂涂层，该涂层被涂布在所述透皮系统的裱背或释放衬垫上。将粘合剂涂敷的裱背或释放衬垫与聚合物和/或粘合剂药物载体层分别加工或制造以便防止药物或其它系统成分损耗或将其减小到最低限度并且在局部施用前合并。相对于活性剂在该透皮系统中的特性而言，可以通过调节聚合物和/或粘合剂自身或制备该系统的方法的某些特性进一步控制药物递送速率和分布。

发明背景

透皮递药系统作为给予治疗有效量的活性剂的装置的应用为本领域众所周知。可以按照许多不同方式分类透皮装置或系统，但通常称作透皮贴剂，可以将活性剂掺入载体，通常为聚合物和/或压敏粘合剂制品。

许多因素影响这类递药装置的设计和性能，诸如各药物自身、系统成分自身的物理/化学特性及其一旦合并相对于其它系统成分的性能/特性、制造和此后的贮存过程中的外部/环境条件、局部施用部位的特性、所需的药物递送速率和递送开始、药物递送特性和递送所用的时间期限。成本、外观、大小和易于制造也是重要的考虑内容。递送治疗有效量的所用疗法或治疗的药物的能力是目的。

在设计上最简单的是将药物掺入压敏粘合剂载体层的系统，其表面各自与聚合物薄膜/层固定——一面用作裱背层（用于锚定载体层并且控制使用过程中系统成分进出的环境影响通道），而另一面用作可移去衬垫（用于在使用前保护载体层，而在局部使用载体层时移去）。

然而，当为实现所述目的而确定所有的设计和性能因素和考虑时，该系统始终不能单独提供最佳方法。

在这方面，药物递送速率受到在载体组合物中的其饱和度和溶解度的影响。随活性剂自身或治疗上有效所必需的剂量的不同，掺入单一粘合剂载体或基质组合物所需的药物量（即药物装载量）可以产生不良影响或受到这类载体或基质的不良影响。

药物载体组合物一般需要一种或多种加工溶剂，通常为有机溶剂，其中目的在于掺入活性剂和/或使得聚合物/粘合剂载体更易于被涂敷在裱背或释放衬垫上。除去这类溶剂是避免与残留溶剂量相关的问题所必需的，诸如在局部施用部位上的刺激、药物降解、药物不稳定、粘合剂或影响系统与使用者附着的粘结性损耗和所需递送量或速率降低。除去溶剂需要将升温施加于载体组合物以便蒸发这类溶剂。但同时，提供使用升温除去溶剂还可能除去或蒸发其它所需的成分，诸如活性剂和药物渗透促进剂。其损耗甚至在低于这类成分还可以通过彼此或与其它载体成分的相互作用而挥发的温度下发生（相对挥发性或反应性）。

这对于为受控物质（食品与药品管理局要求在生产过程中严格说明）和/或具有相对低的沸点或熔点的药物而言是特别的问题，诸如低分子量药物和游离碱形式的药物。

使用低分子量药物，特别是那些在室温或接近室温下为液体的药物通常遇到的另一个问题在于增塑作用，即在透皮递药系统中这类药物上带有载体聚合物。即组合物变"长细或树胶状"，导致粘合剂和/或粘结性大量丧失并且由此不适合与使用者的皮肤或粘膜固定。尽管使用低药物浓度可以减少对载体粘合剂或粘结性的有害影响，但是低浓度可以使实现可接受的递送速率产生困难并且药物仍然可能在加工过程中损耗。类似地，通过增加载体组合物的厚度或表面积增加聚合物浓度在有效控制各种药物的释放速率方面几乎无法提供灵活性。由此值得提供透皮递药系统，它能够使粘合性在含药物的层中得到完成，同时该系统的递送速率和分布提供所需的控制。

使用在室温或接近室温下为液体的低分子量药物配制在粘合剂载体层组合物中也是特别困难的，因为这类药物更容易或更易于透入皮肤或粘膜。这类系统通常不能充分优化以控制递送开始（即减缓或阻

止)和/或维持延长的递送时间期限而不损害其它设计和性能因素和考虑。

就游离碱形式的 d-苯丙胺,即在室温或接近室温下为液体的特别优选的低分子量药物而言,在使用加工溶剂生产时出现了更多的关切。该药物在室温下为挥发性的。该药物在有某些溶剂,特别是乙酸乙酯存在下降解。该药物在有通常在大气环境中发现的二氧化碳存在下降解成碳酸盐形式。因此,使用加工溶剂生产透皮系统和有效递送这类药物甚至更存在问题。

另外,丙烯酸基压敏粘合剂聚合物的透皮载体组合物因其掺入或增溶许多药物的能力而通常是优选的。为了提供足够的耐磨性和药物从组合物中的释放,一般使丙烯酸基压敏粘合剂与官能单体聚合以便在丙烯酸基粘合剂上提供官能团。与使用这类带有官能团的丙烯酸基聚合物相关的问题在于因药物的溶解度一般较高而导致一般必须将大量药物掺入组合物以饱和它并且提供足够的药物释放至使用者的皮肤上。在使用低分子量药物或受控物质的过程中,药物在生产过程中损耗可能是一个明显的问题。

已经尝试使用速率控制膜和/或多层并且在不使用溶剂的情况下将使某些药物溶于或悬浮于热塑型载体组合物中。这些递药装置在有效控制各种药物的释放速率方面一般不具有显著的灵活性,由此严重地限制了它们的治疗应用并且对生产而言昂贵或烦琐。此外,多粘合剂层通常需要与其它层或膜和/或局部施用部位彼此固定。

因此,由此需要提供可使用许多类型药物的系统,其中渗透率和分布易于得到调节,同时提供以简单且成本低方式配制的含活性剂的载体组合物。进一步的优点在于避免了将药物添加到载体组合物后需要高温加热或干燥的生产方法中遇到的药物损耗。

发明概述

基于上述情况,本发明的目的在于克服现有技术的透皮系统的局限并且提供能够选择性调节药物渗透和递送速率和分布的透皮递药系统。

另一个目的在于提供一种透皮系统,它对生产而言是简单和低廉的,同时可以防止组合物中的药物和/或其它挥发性成分损耗或将其减少到最低限度。本发明提供了易于局部施用包含在一种或多种聚合物

和/或粘合剂载体层中的一种或多种活性剂的透皮递药系统，所述一种或多种聚合物和/或粘合剂载体层与不含药物的聚合物和/或粘合剂涂层紧邻，所述不含药物的聚合物和/或粘合剂涂层被涂布在透皮系统的裱背或释放衬垫上，制造它是为了时药物装载最优化，同时提供所需的与皮肤或粘膜的粘合并且提供对药物递送和分布的调节。

本发明进一步涉及包括裱背复合层的透皮递药系统，所述裱背复合层包括不含药物的聚合物和/或粘合剂涂层，它可以含有低沸点或挥发性成分，诸如渗透促进剂，该层与不能透过药物的层固定或涂布在其上。包括压敏粘合剂组合物和掺入其中的药物的活性剂载体层与裱背复合层固定。设计聚合物涂层是为了对活性剂从系统中的渗透速率、起效和分布提供控制。活性剂-载体组合物可以包括一层或多层。活性剂-载体组合物可以包括由至少一种丙烯酸基聚合物和至少一种基于硅氧烷的聚合物的掺合物形成的用作用于使系统施加在皮肤上的压敏粘合剂组合物的或丙烯酸基聚合物掺合物形成的至少一层。不含药物的丙烯酸基聚合物或其它聚合物涂层用于与药物组合物层发生相互作用。

本发明还涉及生产透皮递药系统的组合物和方法，通过下列步骤制备：控制掺入相对挥发性或反应性药物或在与挥发性或反应性促进剂一起使用时的亲水性药物的透皮系统中使用的（a）粘合剂固体百分比的量；（b）加工溶剂的量；和（c）促进剂的量和类型。

本发明还涉及控制透皮递药系统中至少一种活性剂的递药速率、开始递送和分布的组合物和方法，包括：使用不含药物的丙烯酸基聚合物和/或粘合剂涂层，其中的一个表面涂布在透皮系统裱背或释放衬垫上，而另一个表面与含有药物的载体组合物层固定，其中可以通过下列步骤中的一个或多个选择性调节药物的递送速率、递送开始（滞后时间）和递送特性：（a）增加或减小作为涂布在系统裱背或释放衬垫上的丙烯酸基聚合物和/或粘合剂涂层/cm²的厚度或涂层重量；（b）控制丙烯酸基聚合物和/或粘合剂涂层的部分或官能度；和（c）控制丙烯酸基聚合物和/或粘合剂涂层的单体组成和/或比例。不含药物的涂层或载体组合物在用作附着使用者皮肤或粘膜区域时还必须为压敏粘合性的。药物载体组合物可以由如下成分组成：（a）一种或多种具有一种或多种官能度的丙烯酸基聚合物；或（b）一种或多种具有一

种或多种单独或组合形式的硅烷醇含量（覆盖）和/或树脂与聚合物之比的基于硅氧烷的聚合物，并且这些成分以提供所需的药物溶解度的比例存在。可以通过改变药物在装载药物的载体中的浓度进一步控制药物递送、递送开始和特性。

为了更好地理解本发明与其它的和额外的目的，参照下列描述并结合附图，并且指出其范围属于带批权利要求中。

附图简述

附图 1 表示本发明实施方案的透皮递药装置在使用前的截面示意图。

附图 2 表示如附图 1 中所示的本发明实施方案的活性剂-载体组件和裱背组件在彼此层压前的截面示意图。

附图 3 是在聚合物涂层中使用不同比例的非官能团于丙烯酸的粘合剂对 d-苯丙胺的药物递送、递送开始和特性的影响的图解表示。

附图 4 是在聚合物涂层中使用不同浓度的在丙烯酸基粘合剂中的羧基官能单体对 d-苯丙胺的药物递送、递送开始和特性的影响的图解表示。

附图 5 是使用不同涂层重量的丙烯酸基粘合剂涂层对 d-苯丙胺的药物递送、递送开始和特性的影响的图解表示。

优选实施方案的详细描述

在下列描述中，本发明的实施方案如下所述并且在描述这类实施方案中使用术语，其中：

本文所用的术语“局部的”或“局部地”以其常用的含义中指直接与哺乳动物上的解剖部位或表面积接触，包括皮肤、牙齿、指甲和粘膜。

本文所用的术语“粘膜”指的是哺乳动物上任意潮湿的解剖膜或表面，诸如口部、口腔、阴道、直肠、鼻或眼部表面。类似地，“皮肤”的含义是包括粘膜，进一步包括口部、口腔、直肠和阴道粘膜。

术语“透皮”指的是通过直接接触组织，诸如皮肤或粘膜递送、给予或施用药物。这类递送、给予或施用也称作经皮、皮肤、跨粘膜和口含应用。

作为本文所用的术语“掺合物”和“混合物”在部位中用以指在聚合物基质中的不同聚合物之间没有或基本上没有化学反应或交联

(除外简单的 H-键)。然而,认为单一聚合物成分之间的交联完全属于本发明的范围。

术语“粘合剂”指的是能够在指定的局部施用部位上作为其自身进行表面附着或作为与增粘剂、增塑剂、交联剂或其它添加剂混合物起粘合剂作用的物质、无机或有机物、天然或合成物。在最影响的实施方案中,本发明的载体为“压敏粘合剂”,它指的是在施用极为轻度的压力就可即时与大部分基质粘附并且持久保持粘性的粘弹性物质。聚合物或皮肤组合物在本文所用的术语含义范围内为压敏粘合剂,条件是它本身具有压敏粘合剂的粘结性或借助于与增粘剂、增塑剂、交联剂或其它添加剂的混合物起压敏粘合剂的作用。

将本文所用的“两种或多种聚合物的聚合物组合物”定义为至少两种聚合物的物理掺合物并且可以包括3种或3种以上聚合物。两种或多种聚合物可以包括本文所述丙烯酸基聚合物并且可以可选地包括下文更完整描述的其它聚合物。

将术语“丙烯酸基”聚合物定义为任意的聚丙烯酸酯、聚丙烯酸、丙烯酸酯和丙烯酸聚合物。丙烯酸基聚合物可以为任意的各种丙烯酸或酯类的均聚物、共聚物等。用于实施本发明的丙烯酸基聚合物为丙烯酸的一种或多种单体和其它共聚单体的聚合物。丙烯酸基聚合物还包括丙烯酸烷基酯类和/或甲基丙烯酸烷基酯类和/或二次共聚单体的共聚物。带有如下更完整描述的官能团的丙烯酸基聚合物与官能单体共聚合。

将本文所用的“官能度”广泛定义为具体的丙烯酸基聚合物带有官能团的类型和数量的测定值。该定义还包括不带有或基本上不带有官能团的丙烯酸基聚合物。

本文所用的“官能单体或官能团”为带有直接改变丙烯酸基聚合物或提供额外反应位置的反应性化学基团的丙烯酸基聚合物中的单体单元。官能团的实例包括羧基、环氧和羟基。

将本文所用的“非官能团丙烯酸基聚合物”定义为在丙烯酸中不带有或基本上不带有官能反应部分的丙烯酸基聚合物。它们一般为可以与不带有官能团的其它单体共聚合的丙烯酸酯类,诸如乙酸乙烯酯。

本文所用的术语“载体”指的是本领域公知适合于透皮递药给药

的任意非水物质并且包括活性剂可以以与组合物中其它组分组合或混合的形式所溶于的任意聚合物物质。该聚合物物质优选包括粘合剂，并且特别是压敏粘合剂。载体物质的一般使用量占总载体组合物干重的约 40% - 约 90%，并且优选约 50% - 约 80%。

术语“载体组合物”还可以指用于促进透皮递药的促进剂、溶剂、共溶剂和其它类型的添加剂。

本发明的载体组合物还可以包括一种或多种非水溶剂和/或共溶剂。治疗溶剂和/或共溶剂为本领域技术人员所公知并且是无毒性的，药物上可接受的物质，优选非水液体，它们对粘结性或使用浓度的活性剂的溶解度基本上没有负面影响。溶剂和/或共溶剂可以用于活性剂或载体物质或它们两者。

合适的溶剂包括：挥发性加工液体，诸如醇类（例如甲醇、乙醇、异丙醇和二氯甲烷）；酮类（例如丙酮）；芳族烃类，诸如苯衍生物（例如二甲苯类和甲苯类）；低分子量烷类和环烷类（例如己烷类、庚烷类和环己烷类）；和链烷酸酯类（例如乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丁酯、乙酸正丁酯、异丁酸异丁酯、乙酸己酯、乙酸 2-乙基己酯或乙酸丁酯）；及其组合和混合物。其它合适的共溶剂包括：多元醇类，包括乙二醇类、三元醇类和多元醇类，诸如乙二醇、二甘醇、丙二醇、双丙甘醇、亚丙基二醇、丁二醇、聚乙二醇、己二醇、聚氧乙烯、甘油、三甲基丙烷、山梨醇、聚乙烯吡咯烷酮等。或者，共溶剂可以包括：乙二醇醚类，诸如乙二醇一乙醚；乙二醇酯类、乙二醇醚酯类，诸如乙二醇一乙醚乙酸酯和乙二醇二乙酸酯；饱和和不饱和脂肪酸、矿物油、硅氧烷流体、卵磷脂、视黄醇衍生物等；和脂肪酸的醚类、酯类和醇类。正如下文更具体地描述的，理想的情况是本发明使用的溶剂或共溶剂为不需要过度加温蒸发的低挥发性溶剂。

术语“增溶”用以指在载体组合物中活性剂以晶体、分子或离子水平直接分散或溶解，使得不能使用具有 25× 放大倍数的显微镜检测到活性剂晶体。照此，本文将活性剂在本发明的组合物中时视为“非结晶的”形式。

将本文所用的“流量”定义为药物通过皮肤的经皮吸收并且由菲克第一扩散定律描述：

$$J = -D \left(\frac{dC}{dx} \right),$$

其中 J 为以 $\text{g}/\text{cm}^2/\text{秒}$ 计的流量, D 为以 $\text{cm}^2/\text{秒}$ 计的药物通过皮肤的扩散系数, 并且 dC_m/dx 为活性剂通过皮肤或粘膜的浓度梯度。

本文所用的“治疗有效”指的是在指定使用时间期限内局部施用足以获得所需局部或全身作用或效果, 诸如预防、治愈、诊断、缓解或治疗疾病或疾患的活性剂用量。必需的用量为文献中公知或可以通过本领域中公知的方法测定, 但一般在如下范围: 约 0.1 mg - 约 $20,000 \text{ mg}$ 且优选约 0.1 mg - 约 $1,000 \text{ mg}$ 且最优选约 0.1 - 约 500 mg /约 75 kg 体重的成年人或哺乳动物/24 小时。

术语“约”和一般使用范围无论该术语是否限定, 均指的是包括的数值不限于本文所述确切数值并且用以指基本上在所述范围, 但不脱离本发明范围的范围。

术语“使用者”或“个体”用以包括温血哺乳动物, 优选人。

除非另有说明, 本文所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管与本文所述类似或等等的任意方法和物质可以用于测试本发明, 但是优选的物质和方法如本文所述。

就图 1 的本发明优选的实施方案而言, 透皮递药系统 10 包括掺入了活性剂的载体组合物层 12。粘合剂载体层 12 的表面 14 与释放衬垫 15 固定以便在使用前保护载体层, 但在将载体层局部施用在使用者皮肤或粘膜时将其移去。不含药物的聚合物和/或粘合剂涂层 18 与一个表面上的裱背层 20 固定, 而另一个表面与载体层 12 固定。裱背复合层 16 包括与裱背层 20 固定的涂层 18, 如下所述将其与和释放衬垫 15 固定的载体层 12 分别制备或处理。

载体组合物层 12 可以包括本领域一般公知用于配制药物载体组合物的任意聚合物或粘合剂, 并且包括已知或适用于透皮系统的所有无毒性天然和合成聚合物, 包括基于溶剂的热熔化和接枝粘合并且可以单独或以组合、混合物或掺合物形式使用。实例包括如美国专利 US6,562,363 中所述丙烯酸基物质、基于硅氧烷的物质、橡胶、树胶、聚异丁烯类、聚乙烯基醚类、聚氨基甲酸酯类、苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯/丁二烯聚合物、聚醚嵌段酰胺共聚物、乙二醇二乙酸酯/乙酸乙烯酯共聚物和基于乙酸乙烯酯的粘合剂以及生物粘合剂, 特别将该文献的全部内容引入作为参考。

术语“基于硅氧烷”的聚合物与本文所用和本领域中公知的术语硅氧烷、聚硅氧烷和硅酮可以互换使用。基于硅氧烷的聚合物还可以为压敏粘合剂，其中通过使高弹体，一般为高分子量聚二有机硅氧烷与树脂交联而产生三维硅氧烷结构来制备聚硅氧烷粘合剂，该过程通过在合适的有机溶剂中的缩合反应来进。树脂与高弹体之比为可以进行调整以便改变聚硅氧烷粘合剂的物理特性的临界因素。Sobieski 等“硅氧烷压敏粘合剂”(Silicone Pressure Sensitive Adhesives) - 《压敏粘合剂技术手册》("Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology.") 2nd ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)。用于实施本发明的硅氧烷压敏粘合剂的进一步详细描述和实例描述在下列文献中：美国专利 US4,591,622; US 4,584,355; US 4,585,836; 和 US 4,655,767, 特别将所有这些文献的全部内容引入作为参考。合适的硅氧烷压敏粘合剂为商购的并且包括在 Dow Coming Corporation, Medical Products, Midland, Michigan 的商标 BIO-PSA®下销售的硅氧烷粘合剂(诸如-2685、-3027、-3122、-4101、-4102、-4203、-4301、-4302、-4303、-4401、-4403、-4501、-4503、-4602、-4603 和-4919)。优选具有高树脂含量的封端的硅氧烷。

在实施本发明的优选实施方案的过程中，丙烯酸基聚合物可以为任意的各种丙烯酸的均聚物、共聚物、三聚物等。在这类优选的实施方案中，丙烯酸基聚合物占载体组合物总干重的约 2% - 约 95%，并且优选约 2% - 约 90%，并且更优选约 2% - 约 85%，其中丙烯酸基聚合物的量取决于所用药物的量和类型。

用于本发明的丙烯酸基聚合物为丙烯酸的一种或多种单体和其它共聚单体的聚合物。丙烯酸酯聚合物还包括丙烯酸烷基酯类和/或甲基丙烯酸烷基酯类和/或二次共聚单体或带有官能团的单体的共聚物。通过改变添加的每类单体的量，所得丙烯酸酯聚合物的粘结性可以如本领域中公知的发生改变。一般来说，丙烯酸酯聚合物由至少 50%重量的丙烯酸酯或丙烯酸烷基酯单体、0 - 20%的与丙烯酸酯共聚合的官能单体和 0 - 40%的其它单体组成。

可以使用的丙烯酸酯单体包括丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸

2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷基酯、甲基丙烯酸十二烷基酯、丙烯酸十三烷基酯和甲基丙烯酸十三烷基酯。

可以使用的与上述丙烯酸烷基酯类或甲基丙烯酸烷基酯类共聚合的官能单体包括甲基丙烯酸、马来酸、马来酸酐、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、丙烯酸叔丁氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯和甲基丙烯酸甲氧基乙酯。

合适的丙烯酸基聚合物还可以为压敏粘合剂，它们是商购的并且包括在 National Starch 和 Chemical Corporation, Bridgewater, N. J. 的商标 Duro-Tak® 下销售的丙烯酸基粘合剂（诸如 87-2287、-4098、-2852、-2196、-2296、-2194、-2516、-2070、-2353、-2154、-2510、-9085 和 -9088）。其它合适的丙烯酸基粘合剂包括在 Schenectady International, Inc., Schenectady, N. Y. 销售的 HRJ 4483、10127 和 11588 和那些由 Monsanto; St. Louis, Mo. 在商标 Gelas® Multipolymer Solution 下销售的物质（诸如 2480、788、737、263、1430、1753、1151、2450、2495、3067、3071、3087 和 3235）。

载体组合物可以包括丙烯酸基聚合物、基于硅氧烷的聚合物和基于不同溶解度参数的橡胶单独或与其它聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮组合的掺合物，更完整地如下列文献中所述：美国专利 US 5,474,783；US 5,656,286；US 5,958,446；US 6,024,976；US 6,221,383；和 US 6,235,306，将这些文献的全部内容引入本文作为参考。对每种聚合物的用量进行选择以便调节药物在多聚合物系统中的饱和浓度并且产生所需的药物从该系统中并且通过皮肤或粘膜递送的速率。

还关注基于其官能团的丙烯酸基聚合物的组合。带有官能团的丙烯酸基聚合物为除含有非官能单体单元外还含有带有游离官能团的单体单元的共聚物或三聚物。所述单体可以为单官能或多官能的。这些官能团包括羧基、羟基、氨基、酰氨基、环氧基等。优选的官能团为羧基和羟基。优选的羧基官能单体包括丙烯酸、甲基丙烯酸、衣康酸、马来酸和巴豆酸。优选的羟基官能单体包括甲基丙烯酸 2-羟乙酯、丙烯酸 2-羟乙酯、丙烯酸羟甲酯、甲基丙烯酸羟甲酯、丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、甲基丙烯酸羟丙酯、丙烯酸羟丁

酯、甲基丙烯酸羟丁酯、丙烯酸羟戊酯、甲基丙烯酸羟戊酯、丙烯酸羟己酯、甲基丙烯酸羟己酯。非官能团于丙烯酸的聚合物可以包括不带有或基本上不带有游离官能团的任意丙烯酸基聚合物。丙烯酸基聚合物可以包括均聚物、共聚物和三聚物。用于生产所述聚合物的单体可以包括烷基丙烯酸或甲基丙烯酸酯类，诸如丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸己酯、丙烯酸庚酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸壬酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷基酯、丙烯酸十三烷基酯、丙烯酸缩水甘油酯和相应的甲基丙烯酸酯类。

基本上不带有官能团的丙烯酸基聚合物和带有官能团的丙烯酸基聚合物均可以可选地包括额外的修饰单体。这些修饰单体可以包括能够进行乙烯基聚合的任意可能的单体。例如，引入苯乙烯单体可以用于增加玻璃化转变温度且有时用于改善粘结强度。乙酸乙烯酯单体与丙烯酸酯类共聚合也用于形成丙烯酸基聚合物。乙烯也可以与丙烯酸酯类和乙酸乙烯酯共聚合而单独合适的丙烯酸基聚合物。

例如，与含有 0.5%重量官能团的官能丙烯酸相反，组合物需要较少的含有 20%重量的官能团的官能丙烯酸，而获得溶解度和流量所需的相同效果。一般来说，官能丙烯酸的数量一般在约 1-99 重量%且优选 5-95 重量%，更优选 20-75 重量%，甚至更优选 30-65 重量%的范围，基于透皮组合物的总聚合物含量计。非官能丙烯酸或带有不具有对药物的极大亲和力的官能团的丙烯酸的数量在约 99-1 重量%，优选 95-5 重量%，更优选 75-20 重量%且甚至更优选 30-65 重量%的范围，基于组合物的总聚合物含量计。

丙烯酸基粘合剂、官能单体和不带有官能团且适合于实施本发明的聚合物的额外详细描述和实例描述在下列文献中：Satas, “丙烯酸粘合剂” (Acrylic Adhesives) - 《压敏粘合剂技术手册》 (Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology), 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), VanNostrand Reinhold, N. Y. (1989); “丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯聚合物” (“Acrylic and Methacrylic Ester Polymers”) - 《聚合物科学与工程》 (Polymer Science and Engineering), Vol. 1, 2nd ed., pp 234-268, John Wiley & Sons, (1984); 美国专利 US 4,390,520; 和美国专利 US 4,994,267, 特别将这些文献的全部内容引

入作为参考。

所用的丙烯酸基聚合物或其它聚合物的所需比例一般取决于具体的药物、其所需的递送速率和递药所需的时间期限。一般来说，丙烯酸基聚合物的比例还取决于官能丙烯酸中官能单体单元的含量。

当药物载体组合物作为表面层，即接触图 1 中所示局部施用部位的层起作用时，优选载体组合物包括压敏粘合剂或生物粘合剂。

在本发明的透皮系统中，设计药物载体组合物是为了将含有加工溶剂的组合物中药物和/或其它所需挥发性成分，诸如亲水性渗透促进剂的损耗减少到最低限度或防止这种情况发生，并且在与特别在透皮系统裱背或释放衬垫上的不含药物的聚合物和/或粘合剂涂层联用时对药物的递送速率、开始递送和分布提供可选择的调节。

将药物损耗减少到最低限度或防止这种情况发生在尝试递送受控物质时特别需要。由于使用具有相对低沸点或熔点的药物，诸如在室温或接近室温下为液体的药物，或易于在透皮递药系统生产过程中挥发和/或降解的药物，所以可以在加工过程中发生药物损耗。这对与管理部门，诸如 FDA 对受控物质的任何损耗要求责任的受控物质而言特别相关。用于本发明的具体药物包括低分子量药物。本发明可以使用在室温或约室温下为液体的任意药物。将本文所用的术语“低分子量”定义为包括任意的药物及其等效形式，它具有使得它在或约室温下为液体存在的熔点。该术语包括具有低于约 300 道尔顿分子量的低分子量药物。具有低分子量在或约室温下为液体的药物一般为其游离碱或游离酸形式并且照此包括在该术语中。用于实施本发明的药物包括苯丙胺、d-苯丙胺、methamphetamine、丙胺卡因、苯佐卡因、布他卡因、氨苯丁酯、布坦卡因、corticaïne、利多卡因、美金刚、毛果芸香碱、环苯扎林、帕罗西汀、氟西汀、度洛西汀、丙米嗪、地西他滨、多塞平 (doxepin)、去甲替林 (nortriptylene)、普罗替林 (protriptylene)、丁氨苯丙酮、氨革斯汀、氯苯那敏、比索洛尔、非尼拉敏、阿普唑仑、卡托普利、可乐定、氯硝西泮、依那普利、雷米普利、氟哌啶醇、酮洛芬、氯雷他定、甲巯咪唑 (抗-甲状腺机能亢进药)、哌甲酯、甲基睾酮、烟碱、硝酸甘油、普拉克索、罗匹尼罗、氢吗啡酮、司来吉兰 (司来吉兰和 L-司来吉兰)、东莨菪碱、睾酮、去氧麻黄碱和芬特明。对所需的治疗作用而言，可能需要以游离碱的

形式使用某些药物，诸如哌甲酯、d-苯丙胺、去氧麻黄碱和芬特明。d-苯丙胺碱的透皮递送优选用于治疗注意力缺陷和多动症以及食欲抑制。d-苯丙胺碱和 l-苯丙胺碱的組合的透皮递送优选用于治疗注意力缺陷和多动症以及食欲抑制。d-苯丙胺碱和 l-苯丙胺碱的組合的透皮递送优选用于治疗注意力缺陷和多动症以及食欲抑制，其中 d 与 l 苯丙胺碱之比约为 1:1 - 约 4:1。d-苯丙胺碱和 l-苯丙胺碱的組合的透皮递送优选用于治疗注意力缺陷和多动症以及食欲抑制，其中 d 与 l 苯丙胺碱之比约为 3:1 - 约 4:1。

任意分子量的药物及其等效形式均可以用于本发明，只要这类药物在本领域一般公知或使用的温度下因其自身特性或因其相对挥发性或与其它载体成分的反应性而基本上不稳定或基本上蒸发或被除去以便在生产加工过程中除去溶剂，一般在 160°F - 250°F 下，在某些其它实施方案中，优选的药物为亲水性的并且非相对挥发性的或不与其它载体成分反应，但与某些优选用于这类药物的共溶剂或促进剂一起掺入载体组合物的药物因其自身特性或因其相对挥发性或与其它载体成分的反应性而导致在本领域中一般公知或使用的温度下基本上不稳定或基本上被蒸发或被除去以便在生产加工过程中除去溶剂。

药物及其混合物可以以不同形式存在于组合物，这取决于产生的最佳递送特性，因此，药物可以为其游离碱形式或盐、酯类或任意其它药物上可接受的衍生物或作为前体药物、分子复合物中的成分或作为它们的組合的形式。

适合于通过上述本领域中公知的方法和通过本发明的方法透皮给药的任何药物可以用于本发明并且进一步包括随后可以作为药物建立并且适合于通过本发明递送的这类活性剂。这些药物包括，但不限于 Merck Index, 12th Edition Merck and Co. Rahway, N. J. (1999) ther-1 - ther-28 页上所列药物类型和种类的那些药物。将该参考文献的全部内容引入作为参考。可以通过新的皮肤递药系统给予的典型药物包括，但不限于：

1. 中枢神经系统兴奋药和活性剂，诸如右旋苯丙胺、苯丙胺、去氧麻黄碱、D-苯丙胺、L-苯丙胺、芬特明、哌甲酯、烟碱及其组合。
2. 镇痛药和/或抗偏头痛药，诸如对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸、丁丙诺啡、可待因、芬太尼、麦角乙脞、水杨酸衍生物和舒马普坦。

3. 雄激素药, 诸如氟甲睾酮、甲基睾酮、羟甲睾酮、羟甲烯龙、睾酮和睾酮衍生物。

4. 麻醉剂, 诸如苯佐卡因、布比卡因 (Bupivacaine)、可卡因、辛可卡因、达克罗宁、依替卡因、利多卡因、甲哌卡因、丙胺卡因、普鲁卡因和丁卡因。

5. 厌食剂, 诸如芬氟拉明、马咧哌和芬特明。

6. 抗菌 (抗生素) 剂, 包括氨基糖甙类、 β -内酰胺类、头霉素、大环内酯类、青霉素类、多肽类和四环素类。

7. 抗癌药, 诸如氨基乙酰丙酸和他莫昔芬。

8. 抗胆碱能药, 诸如阿托品、尤卡托品和东莨菪碱。

9. 抗糖尿病药, 诸如格列吡嗪、格列本脲、格列平脲和胰岛素。

10. 抗真菌剂, 诸如 Clotrimazole、酮康唑、咪康唑、制霉菌素和三醋汀。

11. 抗炎药和/或肾上腺皮质激素药, 诸如倍氯米松、倍他米松、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、皮质酮、可的松、脱氧皮质酮和醋酸脱氧皮质酮、双氯芬酸、非诺洛芬、氟轻松 (Flucinolone)、氟氢可的松、醋酸氟轻松、氟轻缩松 (Fluradrenolide)、氟比洛芬、哈西奈德、氢化可的松、布洛芬、异丁普生、吲哚洛芬、酮洛芬、酮咯酸、萘普生、奥沙美辛、羟布宗、吡罗昔康、泼尼松龙、泼尼松、舒洛芬和曲安奈德。

12. 抗疟剂, 诸如乙胺嘧啶。

13. 抗帕金森病药和/或抗阿尔茨海默病药, 诸如溴隐亭、1-羟基-他克林、左旋多巴、Lisaride、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、依色林、司来吉兰 (司来吉兰和 L-司来吉兰)、盐酸他克林和 Teruride。

14. 精神抑制药和/或抗焦虑药, 诸如醋奋乃静、阿扎哌隆 (Azapirones)、溴哌利多、氯丙沙嗪、氯丙嗪、氟西汀、氟奋乃静、氟哌啶醇、洛沙平、美索达嗪、吗茛酮、昂丹司琼、奋乃静、哌西他嗪、醋酸奋乃静、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪和三氟丙嗪。

15. 抗溃疡药, 诸如恩前列素和米索前列醇。

16. 抗病毒剂, 诸如阿昔洛韦、金刚乙胺和阿糖腺苷。

17. 抗焦虑剂, 诸如丁螺环酮, 苯二氮革类, 诸如阿普唑仑、氯氮革、氯硝西泮、氯氮革、地西泮、氟西泮、哈拉西泮、劳拉西泮、

奥沙西洋、奥沙唑仑、普拉西洋和三唑仑。

18. β -肾上腺素能激动剂，诸如沙丁胺醇、卡布特罗、非诺特罗、奥西那林、利米特罗、噻丙那林、沙甲胺醇、索特瑞醇、Tratoquinol、特布他林和特布他林。

19. 支气管扩张剂，诸如麻黄碱衍生物，包括肾上腺素（Epiniphrine）和异丙肾上腺素和茶碱。

20. 作用于心脏的活性剂，诸如阿替洛尔、苄氟噻嗪、苄氟噻嗪、降钙素、卡托普利、氯噻嗪、可乐定、多巴酚丁胺、多巴胺、地尔硫草、依那普利、依那普利拉、戈洛帕米、吲哚美辛、硝酸异山梨酯和单硝异山梨酯、尼卡地平、硝苯地平、硝酸甘油、罂粟碱、哌唑嗪、普鲁卡因胺、普萘洛尔、前列腺素 E1、硫酸奎尼丁、塞吗洛尔和维拉帕米。

21. α -肾上腺素能激动剂，诸如苯丙醇胺。

22. 拟胆碱药，诸如乙酰胆碱、槟榔碱、氨甲酰甲胆碱、卡巴胆碱、胆碱、醋甲胆碱（Methacoline）、毒蕈碱和毛果芸香碱。

23. 雌激素，诸如共轭雌激素、去氢马烯雌酮、马烯雌酮、酯化雌激素、17 β -雌二醇、苯甲雌二醇、17 β -雌二醇戊酸盐、17 β -雌二醇环戊丙酸盐、雌三醇、雌酮、哌嗪雌酮硫酸酯、17 β -乙炔雌二醇和美雌醇。

24. 肌松药，诸如巴氯芬。

25. 麻醉拮抗剂，诸如纳美芬和纳洛酮。

26. 促孕剂，诸如氯地孕酮和醋酸氯地孕酮、地美孕酮、去氧孕烯、地美炔酮、地屈孕酮、利奈孕酮、炔孕酮、炔诺醇和双醋炔诺醇、孕二烯酮、17 α -羟孕酮、Hydroxygesterone Caproate、甲羟孕酮和醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美仑孕酮、炔诺酮和醋酸炔诺酮、异炔诺酮、诺孕酮、炔诺孕酮、19-去甲基黄体酮、黄体酮、普美孕酮及其酯类。在某些应用中优选对羧基官能团于丙烯酸中的酸性（羧基）官能团具有较大亲和力的药物的游离碱形式。

对大部分药物而言，其通过皮肤或粘膜为递送中的限速步骤。因此，一般对药物的量和释放速率进行选择以便通过特征在于假-零级时间依赖性的递送达延长的时间期限。基于在装置提供治疗有效量的时间范围内通过皮肤或粘膜的药物的量选择系统中药物的最低用量。一

般来说, 药物在透皮系统中的量可以在约 0.1 - 40%重量, 优选 0.5 - 30%重量且最佳在 1-20%重量百分比之间改变, 基于活性剂-载体组合物的总干重计。

在本发明优选的实施方案中, 本发明者已经发现通过分别制备和加工药物载体组合物聚合物涂层, 在使用加工溶剂或基于溶剂的粘合剂生产透皮装置时, 获得了较大的灵活性。这类溶剂一般为挥发性的非水液体并且用于将活性剂和聚合物共同增溶或溶于组合物, 该组合物可以更易于例如通过涂敷或铸塑加工成透皮系统。典型液体为缝合线的极性和非极性有机液体, 诸如低分子量链烷醇类(例如异丙醇和乙醇); 芳族化合物, 诸如苯衍生物(例如二甲苯和甲苯); 低分子量烷类和环烷类(例如己烷、庚烷和环己烷); 和链烷酸酯类, 诸如乙酸乙酯或乙酸丁酯。

有时将这类溶剂加入到载体组合物中(也称作共溶剂)并且一般发现它们是本领域中公知用于制备透皮系统的商购粘合剂。药物载体组合物应在生产后基本上不含残留溶剂, 优选低于 0.5%且更优选为 0.2%或 0.2%以下。

为了将所需成分的损耗减小到最低限度, 同时制造本发明的透皮系统, 将一般将药物或聚合物增溶于所需组合物(并且实现透皮系统的其它设计和性能特性)所需的加工溶剂的量减至最低或基本上减少。在这方面, 可以使用较大量的固体与溶剂制备药物并且仍然按照简单和低成本的方式生产。通过增加固体含量, 可以使用相对少量的挥发性溶剂, 诸如乙酸乙酯。这极大地减少了干燥时间和使载体组合物进行升温的要求并且由此将所需挥发性成分, 诸如药物损耗的机会减少到了最低限度。这一过程由此产生了载体组合物, 其中实现所需渗透率和分布必不可少的药物量可以得到显著降低, 否则就是有额外的要求或不能充分装载, 因为这类药物的损耗被降至最低。

就丙烯酸和硅氧烷而言, 分别指的是其单体或树脂/聚合物含量。典型载体组合物将其总固体含量限制在约 40% - 50%, 因为需要或必不可少的是提供足够的溶剂以便增溶足量的活性剂和/或其中的固体并且仍然可以传递足够的粘合和粘结性以便形成透皮递药系统。然而, 这类组合物需要除去大量溶剂。由此制备具有约 50% - 98%载体组合物总重或更优选约 65% - 约 85%的固体含量的本发明活性剂载体。

在使用丙烯酸和硅氧烷粘合剂的优选实施方案中，固体含量和基于硅氧烷的粘合剂的量可以分别增加至约 70% - 约 80% 和 60% - 约 80% 重量比百分比，而丙烯酸粘合剂的量可以降至约 1% - 约 15% 重量百分比，基于总载体组合物干重计。优选使用丙烯酸粘合剂作为载体组合物的组成部分，特别是硅氧烷粘合剂，这是因为它的增溶和将药物保持在其上的能力并且仍然能够传递粘合性以便附着其它透皮薄膜/层和皮肤或粘膜所致。这类丙烯酸粘合剂在以保持其所需作用所述较低范围使用时，不应超过大于约 40% 的固体百分比用量。当单独或以掺合物形式使用时，这类丙烯酸粘合剂的固体百分比需要显著增加。

一般在从载体组合物中除去溶剂的加工过程中损耗的药物量高至 20% 并且甚至为 40% 或 40% 以上，这取决于粘合剂的官能度或封端或依据药物的相对挥发性或与其它载体成分的反应性。由于为实现干燥时所需的终产品提供必需量的药物和粘合/粘结性所需的相对厚的涂层重量而导致生产过程需要相对延长暴露于高温以便基本上除去溶剂。本发明的另一个有益方面在于增加生产过程中的加工速度，因为可以减少载体组合物的涂层重量和/或药物浓度。例如，用丙烯酸基聚合物或聚合物掺合物制备的用于透皮递药装置的典型载体组合物需要的涂层重量约为 $10\text{mg}/\text{cm}^2$ 以便实现所需的药物装载量和粘结性。在本发明中，用于以一种相似的流量递送至少一种药物的载体组合物的涂层重量可以降至约 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 或约以前系统涂层重量的一半。

可以较快地加工本发明含有明显较高的固体含量和较少的溶剂并且能够以较低的涂层重量涂敷在裱背或释放衬垫上的活性剂-载体组合物或使减少其暴露于高温，以便将药物或其它所需成分，诸如亲水性促进剂的损耗减少到最低限度或防止其发生，而仍然能够实现作为透皮递药装置的其它必需的设计和性能特性。增加固体百分比可以增加可能对作为用于局部施用的压敏粘合剂起作用所需的粘合和粘结性产生不良影响的载体的“劲度”。另外，增加固体百分比可以降低载体充分增溶和保持在药物上的能力，从而进一步对压敏粘合剂和受控递送速率或分布产生不良影响。

因此，本发明的载体组合物在合并了涂布在裱背或释放衬垫上的不装载药物的聚合物和/或粘合剂涂层前不能充分提供自身用作透皮装

置的药物的受控递送、起效或分布或所需的粘合或粘结性。

聚合物涂层 18 可以包括涉及药物载体组合物，一般为高百分比固体所述聚合物或粘合剂中的一种或多种，但在其暴露于高温以除去溶剂的过程中不含活性剂，此后与药物载体组合物固定。优选非官能团于丙烯酸粘合剂。聚合物涂层排列在裱背或释放衬垫上并且一般厚度在约 $2.5\text{mg}/\text{cm}^2$ - 约 $15\text{mg}/\text{cm}^2$ 。

一旦与载体组合物固定，它就可以用于吸附或吸引并且保留来自药物载体组合物的药物量并且随后在局部施用透皮系统时释放药物。该过程进一步能够在载体组合物中进行高药物装载，例如，如果需要或必要，可以在较长递送期限内递送治疗有效量，因为过量的药物可以被吸去，由此使载体组合物维持其所需的粘合性，同时仍然可以提供所需的渗透率和所实现的分布。

可以进一步制备聚合物涂层以便通过改变某些其它物理特性而选择性控制药物的所需递送速率、起效和分布。正如使用丙烯酸基粘合剂涂层的实施例中所证实的，可以通过下列步骤中的一个或多个选择性调节苯丙胺碱从透皮系统中的递送速率、递送开始（滞后时间）和递送特性：（a）增加或减小厚度或每 cm^2 的涂层重量（作为涂布在系统裱背或释放衬垫上的）；（b）控制部分或官能度；和（c）控制丙烯酸的未装载药物的涂层中的单体组成和/或比例。

尽管优选将一种或多种丙烯酸基粘合剂用作未装载药物的涂层，但是可以单独或以组合方式使用其它聚合物，条件是这类聚合物具有如下能力：（a）在生产后掺入并且保持来自装载药物的载体组合物的药物；（b）维持载体组合物与裱背薄膜/层或释放衬垫接触/粘合，优选不使用额外的粘合剂；（c）不会降解或干扰药物的稳定性；和（d）在局部使用透皮系统后和药物释放或递送至皮肤或粘膜。

在如图 1 中所示的本发明最优选的实施方案中，将约 10% - 约 30%，且更优选约 10% - 约 20% 的药物，并且更具体的说为苯丙胺或其对映体，优选 d-苯丙胺或优选 3:1 d-与 l-苯丙胺的外消旋混合物掺入压敏粘合剂载体组合物，该组合物包括如下成分的掺合物：（a）具有约 30% - 50% 的百分比固体浓度的基于溶剂的丙烯酸粘合剂，它优选与约 60% - 80% 且更优选约 70% - 约 80% 用量的非官能单体聚合；和（b）具有约 60% - 约 90% 且更优选约 60% - 约 80% 百分比

固体浓度的基于硅氧烷的粘合剂，它与不含药物的丙烯酸涂层固定，该涂层为粘合剂并且基于约 30% - 约 50% 的百分比固体浓度，所述基于硅氧烷的粘合剂优选与约 3% - 15% 且更优选约 3% - 约 10% 用量的非官能和/或羧基官能单体聚合，其中所述用量基于总载体组合物的干重。从这类系统中以约 0.1 mg/cm^2 - 约 10 mg/cm^2 且更优选 0.1 mg/cm^2 - 约 0.6 mg/cm^2 的速率递药以便递送约 2 - 约 50 mg/24 小时是理想的。

在本发明的某些实施方案中，可以将促进剂掺入载体组合物或聚合物涂层或它们两者。本文所用的术语"促进剂"指的是用于增加渗透性和/或加速活性剂通过皮肤或粘膜递送的物质，并且包括：一元醇类：诸如乙醇、异丙醇、丁醇和苄醇；或二元醇类，诸如乙二醇、二甘醇或丙二醇、双丙甘醇和亚丙基二醇；或多元醇类，诸如甘油、山梨醇和聚乙二醇，它们可提高药物的溶解度；脂族醇类的聚乙二醇醚类（诸如鲸蜡醇聚乙二醇醚、月桂醇聚乙二醇醚、油醇聚乙二醇醚十八烷醇聚乙二醇醚），包括聚氧乙烯（4）月桂基醚、聚氧乙烯（2）油醚和聚氧乙烯（10）油醚，它们在来自 ICI Americas, Inc. 的商标 BRIJ 30、93 和 97 和 BRIJ®35、52、56、58、72、76、78、92、96、700 和 721 下商购；植物油、动物油和鱼脂肪和油，诸如棉子油、玉米油、红花油、橄榄油和蓖麻油、角鲨烯和羊毛脂；脂肪酸酯类，诸如油酸丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、棕榈酸乙二醇酯、月桂酸乙二醇酯、肉豆蔻酸十二烷基酯、肉豆蔻酸异丙酯和硬脂酸乙二醇酯，它们可以提高药物的扩散性；脂肪酸醇类，诸如油醇及其衍生物；脂肪酸酰胺类，诸如油酰胺及其衍生物；脲和脲衍生物，诸如影响角蛋白保湿能力的尿囊素；极性溶剂，诸如二甲基癸基氧化磷 (dimethyldecylphosphoxide)、甲基辛基亚砷、二甲基月桂基酰胺、十二烷基吡咯烷酮、异山梨醇、二甲基丙酮化合物、二甲亚砷、癸基甲基亚砷和二甲基甲酰胺，它们可影响角蛋白的渗透性；软化角蛋白的水杨酸；为渗透助剂的氨基酸；为毛囊开放剂的烟酸苄酯；和改变皮肤的表面状态的高分子量脂族表面活性剂，诸如月桂基硫酸盐，和给予的药物和山梨醇和山梨醇酸酐，诸如在来自 ICI Americas, Inc. 的商标 Tween 20 下商购的聚山梨醇酯 20 以及其它聚山梨醇酯类，诸如 21、40、60、61、65、80、81 和 85。其它合适的促进剂包括油酸和

亚油酸、三醋汀、抗坏血酸、泛醇、丁羟甲苯、生育酚、醋酸维生素E、生育酚亚油酸酯。如果将促进剂掺入透皮系统，那么用量一般在约占总载体组合物干重的30%重量并且优选约0.1% - 约15%重量。

优选用于药物载体组合物和聚合物涂层中的促进剂因其不同的加工条件而不同。适用于聚合物涂层的促进剂为那些具有足够高沸点或在涂层内具有低挥发反应性的促进剂，以便长期耐受接触用于除去其中溶剂使用的升温加工，并且包括单独或组合形式的如下物质：带有6-12个碳原子的一价饱和和不饱和脂族和环脂族醇类，诸如环己醇、月桂醇等；脂族和环脂族烃类，诸如矿物油；环脂族和芳族醛类和酮类，诸如环己酮；N,N-二（低级烷基）乙酰胺类，诸如N,N-二乙基乙酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-（2-羟乙基）乙酰胺等；脂族和环脂族酯类，诸如肉豆蔻酸异丙酯和十二烷酸二羟丙基酯；N,N-二（低级烷基）亚砷，诸如癸基甲基亚砷；精油；硝化脂族和环脂族烃类，诸如N-甲基-2-吡咯烷酮、月桂氮草酮；水杨酸酯类、聚亚烷基二醇硅酸酯；脂族酸，诸如油酸和月桂酸；萜类，诸如桉叶素；表面活性剂，诸如十二烷基硫酸钠；硅氧烷类，诸如六甲基硅氧烷；聚乙二醇类、聚丙烯二醇类和聚醚多元醇类、环氧化亚麻仁油、简单的液体酯类等。

另一方面，适用于药物载体组合物的促进剂为那些具有低沸点或在载体组合物中较高的相对挥发性或反应性的促进剂，因为暴露于高温加工减少且由此与药物损耗相似的它们的损耗也随之降低。这类促进剂为本领域众所周知并且实例包括醇类、丙二醇、二甘醇、丁二醇、m-pyrol、油酸酯和月桂酸酯，优选丙二醇。

除促进剂外，还可以掺入本领域技术人员可得到的各种药物上可接受的添加剂和赋形剂。这些添加剂包括：增粘剂，诸如脂族烃类、混合的脂族和芳族烃类、芳族烃类、取代的芳族烃类、氢化酯类、多萜类、硅氧烷流体、矿物油和氢化木松香。其它调节剂包括：粘合剂，诸如"结合"其它组分的卵磷脂；或含有硅氧烷的流变剂（增稠剂），所述硅氧烷诸如烟雾硅胶、试剂等级沙、沉淀的二氧化硅、无定形硅、胶态二氧化硅、熔凝硅石、硅胶、石英和颗粒硅质材料，它们作为Syloid®、Cabosil®、Aerosile®和Whitelite®商购，目的在于提高组合物或涂层的均匀稠度或连续相。其它添加剂和赋形剂包括稀释剂、稳定剂、填充剂、粘土、缓冲剂、杀虫剂、湿润剂、抗刺激剂、抗氧

化剂、防腐剂、增塑剂、交联剂、矫味剂、着色剂、色素等。这类物质可以以足以将所需特性赋予组合物或涂层的任意量存在。这类添加剂或赋形剂的使用量一般最高达 25%，并且优选为约 0.1% - 约 10%，基于总载体组合物干重计。

在本文所述生产过程中，透皮系统 10 进一步使用释放衬垫或可移去/可剥去的保护和/或锚定系统或此后能够处理和运输的覆盖层和裱背层或其成分。

释放衬垫一般为不透性的和封闭的，并且必须与特定的聚合物或活性剂相容以便不干扰组合物的最终应用和治疗作用。为形成释放衬垫而单独、以组合形式、作为叠层、薄膜或作为混合挤压物使用的某些合适的材料为本领域众所周知。当释放衬垫由一般不易于释放（即不易于从所固定的涂层或组合物中除去或分离）的材料，例如纸组成时，可以通过任意常规方式将可释放材料，诸如硅氧烷、Teflons®等涂布在表面上。优选的释放衬垫为商购自 DuPont, Wilmington, Del. 的商标为 Mylar®的薄膜和商购自 Rexam Release, Oak Brook, Ill. 的商标为 FL2000®和 MRL20009®和商购自 3M Corporation, St. Paul, Minn. 在商标 ScotchPak®下销售的氟聚合物（硅氧烷）涂敷薄膜，诸如 1022。

裱背层一般为不透水的并且是柔韧性的，但应与特定的聚合物或活性剂相容以便不干扰组合物的最终应用和治疗作用。为形成裱背层 20 而单独、以组合形式、作为叠层、薄膜或作为混合挤压物使用的某些合适的材料为本领域众所周知并且包括聚乙烯、聚酯、聚丙烯、聚氨基甲酸酯、聚烯烃、聚乙烯醇、聚氯乙烯、聚偏乙烯、聚酰胺、乙酸乙烯酯树脂、BARES®、乙二醇二乙酸酯/乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物的薄膜或片、金属-蒸气沉积的薄膜或其片、橡胶片或薄膜、展开的合成树脂片或薄膜、无纺布、织物、编结织物、布、箔和纸。裱背层 20 一般可以具有 2 - 1000 微米厚度。可以给裱背层 20 加色素，例如染色以便与施用部位相匹配或用于与施用部位颜色相反以便区分，和/或含有透皮装置或系统自身的鉴定和/或可描述性的印刷、标记和其它形式。可以进一步将裱背层 20 制成不透明的或基本上不透明的（即防止光或某些能量的波长透入或通过），诸如通过敷金属，使用填充剂、墨水、染料等，目的在于防止光敏活性

剂降解和/或防止光变应反应或对个体的刺激。

在生产本发明的透皮系统 10 的过程中，分别制备药物载体组合物 12 和未装载药物的聚合物和/或粘合剂涂层 18 且然后合并。可以按照本领域技术人员公知的方式制备本发明包括的药物载体和聚合物涂层。

制备透皮系统 10 的一般典型方法如下：

1. 将适量的聚合物、粘合剂、溶剂、共溶剂、促进剂、添加剂和/或赋形剂在容器内合并并且彼此充分和均匀混合而形成未装载药物的聚合物涂层。

2. 然后将聚合物涂层转入涂敷操作，其中将其以受控的具体厚度铸塑在裱背薄膜/层上并且暴露于高温，诸如在烘箱内，以便除去挥发性加工溶剂。

3. 然后将聚合物涂层层压在施加在与裱背/层相对并且缠入滚筒的表面的释放衬垫上。

4. 将适量的药物、聚合物、粘合剂、溶剂、共溶剂、促进剂、添加剂和/或赋形剂在容器内合并并且彼此充分和均匀混合而形成活性剂载体组合物。

5. 然后将聚合物涂层转入涂敷操作，其中将其以受控的具体厚度铸塑在释放衬垫上并且暴露于高温，诸如在烘箱内，以便除去挥发性加工溶剂。

6. 如附图 2 中所示，移去与聚合物涂层 18 固定而形成裱背复合层 16 的释放衬垫 22 并且与药物载体组合物 12 的暴露表面固定并且使层压的组件缠入滚筒。

7. 此后，通过冲切等由滚压的层状物制备所需大小和形状的递送系统 10 且然后包装。

或者，如果同时生产活性剂-载体组合物 12 和裱背复合层 16，那么释放衬垫 22 可能不一定必要，其中可以在各自加工，诸如在流水线过程后进行彼此附着，由此避免了上述步骤 3。如上所述，药物载体组合物 12 或聚合物涂层 18 可以未添加剂或压敏粘合剂，使得通过其粘合性彼此层压。然而，如果在生产步骤中使用释放衬垫 22，那么优选使其与聚合物涂层固定，但不与药物载体组合物固定，以便防止任何可能因缠入滚筒和随后移去这类释放衬垫发生的额外药物损耗或

释放衬垫 22 与药物载体组合物粘着失败。

另外和或者，单独的粘合剂可以用于：(a) 使裱背复合层 16 与在面向释放衬垫 15 的表面上的药物载体组合物 12 固定；和/或 (b) 使聚合物涂层和药物载体根据其用作施用在皮肤或粘膜的局部点上的不同与裱背薄膜/层或释放衬垫固定。

在某些其它优选的实施方案中，非针织透药薄膜/层，诸如聚酯薄膜可以间隔排列，诸如层压，以便在未装载药物的涂层与装载药物的载体组合物之间进行结构支持或易于生产（即对控制药物渗透或递送没有影响）。

当生产在环境温度或接近环境温度下为挥发性的和/或因接触空气而降解或使用挥发性促进剂的递送某些药物，诸如苯丙胺碱的透皮系统时，特别关注的是应避免使用延长的加工时间或接触空气。在这方面，受控的生产环境，例如在该过程中的不同阶段使用低温或低压，改变存在的空气（诸如降低的二氧化碳水平或使用氮气替代空气）或改变空气或气流（诸如在烘箱干燥以除去溶剂的过程中）也是必要的或理想的。

加工步骤的顺序、组分的用量和搅拌或混合的时间和量可能是重要的加工变量，取决于透皮系统中使用的具体的聚合物、活性剂、溶剂或共溶剂、促进剂和添加剂和赋形剂。这些因素可以由本领域技术人员调整，同时牢记在药物载体组合物与未装载药物的涂层之间实现相互作用的目的。认为可以实施许多其它方法，例如本领域众所周知的其它涂敷方法，诸如 Mayer 棒、凹板印刷、辊衬刮刀、挤压、铸塑、碾压和和 m 模塑或改变某些步骤顺序，并且也可以获得理想的效果。

实施例

在如附图 3-5 所示的实施例中，测定未装载药物的涂层中的作用变化，由此证实了对渗透速率、起效和分布的有效控制。就附图 1 中所示的最优选实施方案而言，尽管实施例涉及使用 d-苯丙胺碱，即有代表性的低分子量药物并且使用丙烯酸基粘合剂涂层的制剂，但是应理解具有使用其它活性剂并且通过使用所述其它聚合物和系统配置实现相似的药物调节。

与对照透皮递药系统相比较进行所有的研究，所述对照透皮递药

系统为哌甲酯碱的透皮递药系统（由本发明的受让人 Noven Pharmaceuticals, Inc.生产的 MethyPatch®），它具有已知的渗透速率、作用和分布。

使用具有 75%在乙酸乙酯中的固体的非官能团于丙烯酸的压敏粘合剂和硅氧烷压敏粘合剂（BIO-PSA 7-4302）制备含有 d-苯丙胺的所有装载药物的载体组合物。将该组合物涂敷在氟聚合物释放衬垫上并且在 76°C 的烘箱内干燥以产生干重为 5%丙烯酸粘合剂、75%硅氧烷粘合剂和 20%药物的涂层重量约为 5 mg/cm² 的压敏粘合剂载体组合物。

使用用于制备装载药物的载体组合物相同的丙烯酸粘合剂制备所有未装载药物的丙烯酸基粘合剂涂层，将其涂敷在聚酯裱背层上并且干燥至实施例 1 和的涂层重量，即达到约 7.5mg/cm²（实施例 3 涉及如下所述可变涂敷重量），此后层压在药物载体组合物上。

在改进的 Franz 扩散试池上通过圆盘对获自人尸体皮肤的角质层进行所述制剂的药物流量测定。将透皮系统制剂冲切穿孔，固定在圆盘上并且放入含有等渗盐水溶液的试池。将试池储存在 32°C 下每次进行流量研究的时间期限，同时在约 300 rpm 的恒定速率下搅拌该溶液。在本研究期限内（9 小时）的不同时间点取溶液样品（n = 5），并且通过高效液相色谱法测定药物浓度。

实施例 1

在实施例 1 中，制备各自含有两种不同非官能单体和 1:1 和 8:2 不同比例的两种丙烯酸基粘合剂涂层。基于含有药物的非官能丙烯酸粘合剂的不反应性观察到没有作用。正如附图 3 中所观察到的，改变单体比例的效果显著影响了递送速率和分布，一种为一级类型（快速开始和累积，随后消除），而另一种为近零级（“持续”）。

实施例 2

在实施例 2 中，制备具有不同官能度的三种丙烯酸基粘合剂涂层，一种为非官能的，而另外两种为羧基官能团的，但基于不同的羧基官能单体丙烯酸浓度（4%和 8%）。正如附图 4 中所示，非官能丙烯酸涂层传递最快速的药物起效和高于羧基官能涂层的药物消除。此外，

羧基官能单体的应用减少了药物起效并且提供了近零级的递送特性。因此，向丙烯酸涂层中添加官能部分，在这种情况下为酸性官能度随羧基浓度的增加而逐步减少了药物流量和起效，但可以提供近零级的递送速率分布。

实施例 3

在实施例 3 中，各自使用实施例 2 中所述含有 8%羧基官能度的丙烯酸粘合剂涂层制备三种丙烯酸基粘合剂涂层并且以三种不同厚度涂布在裱背层上：约 $2.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 和约 $7.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 。正如附图 5 中所示，流出速率随丙烯酸粘合剂涂层厚度的降低而增加，而递送特性在丙烯酸粘合剂涂层厚度增加时达到近零级。

可以根据本说明书和本文披露的本发明实施过程中得出本发明的其它实施方案，这对本领域技术人员而言显而易见。

本文要求 2003 年 10 月 28 日提交的临时申请 60/515,306 的利益。将该临时申请的全部内容引入本文作为参考。

认为仅将本说明书视为典型，而本发明确切的范围和实质由如下权利要求表示。

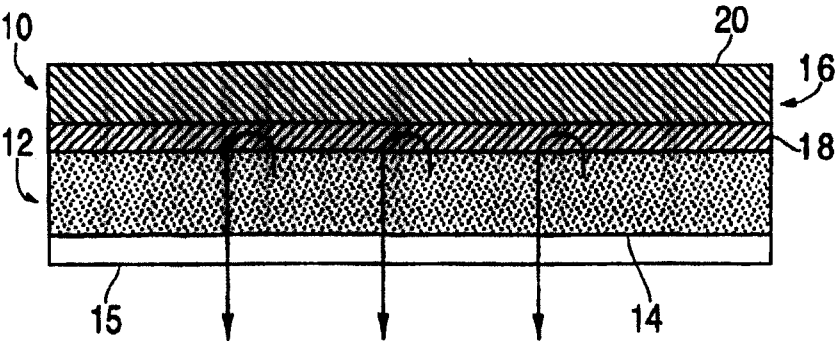


图 1

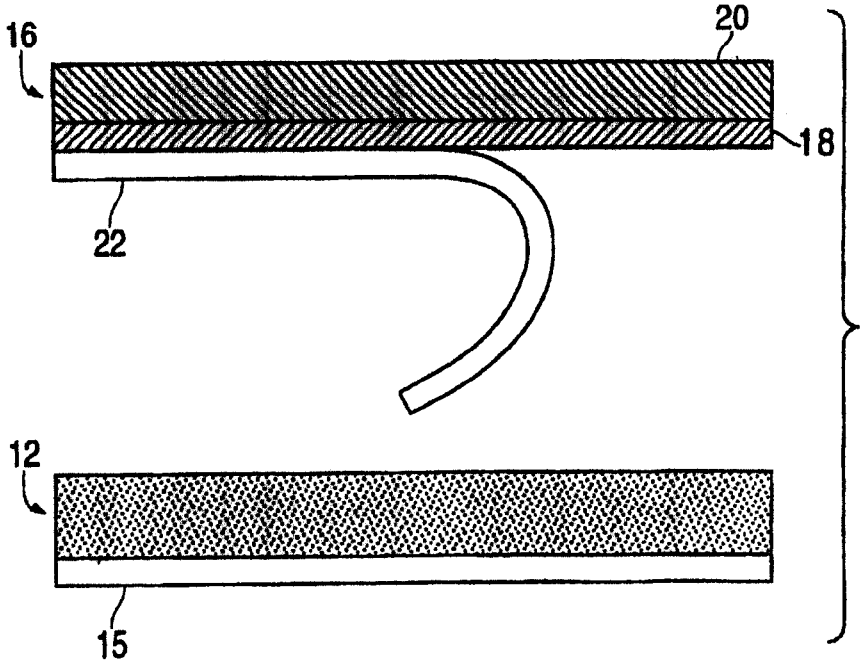


图 2

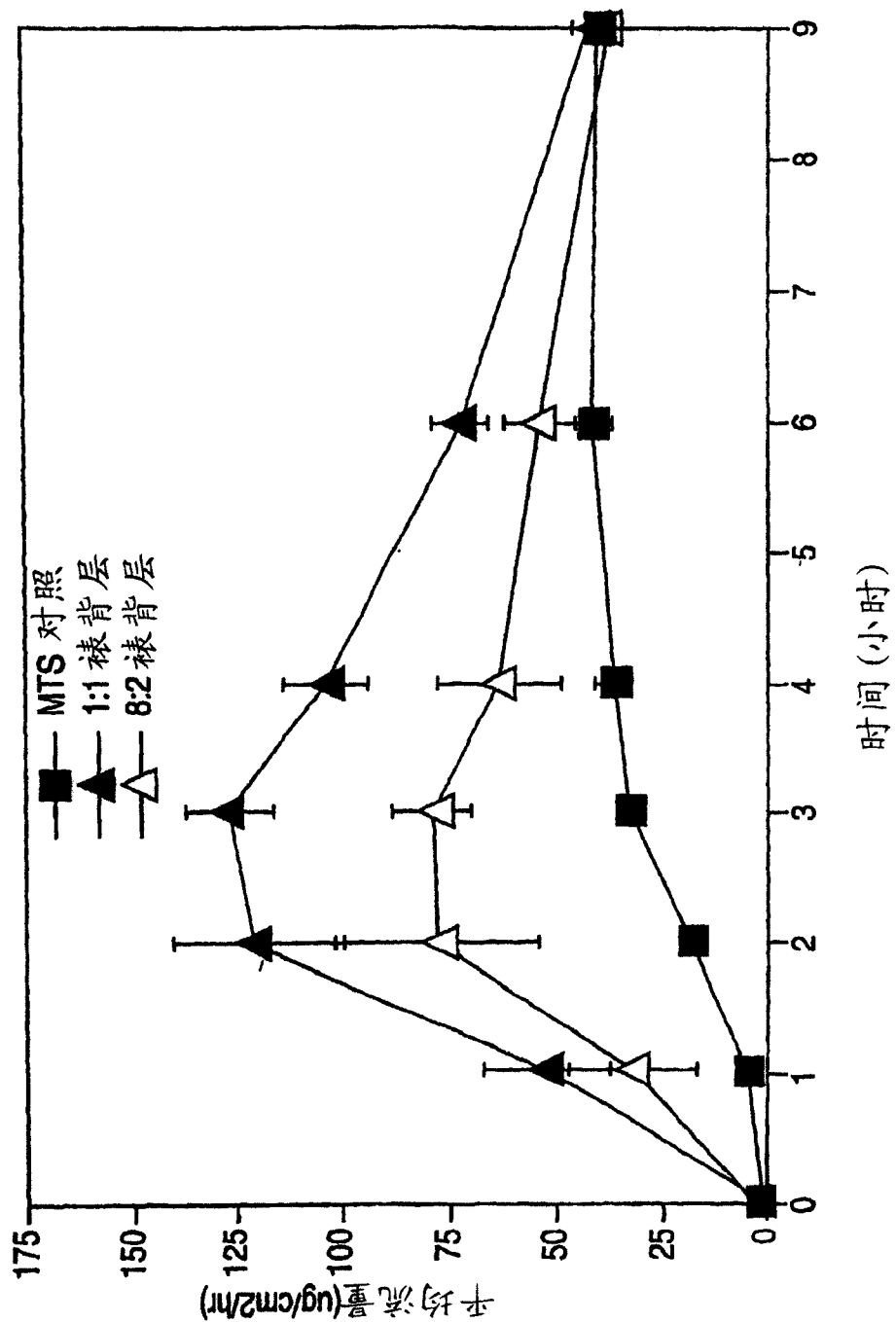


图 3

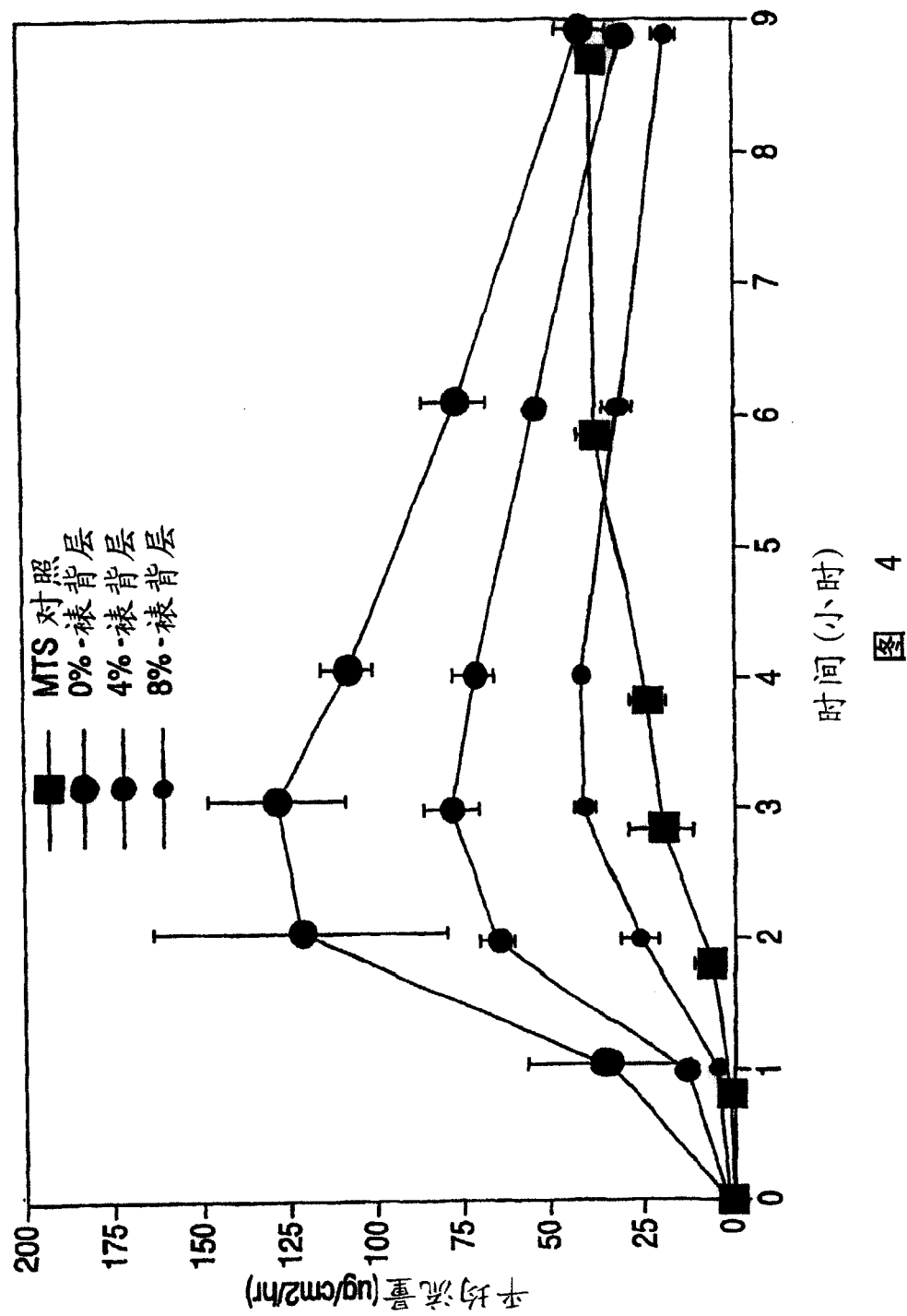


图 4

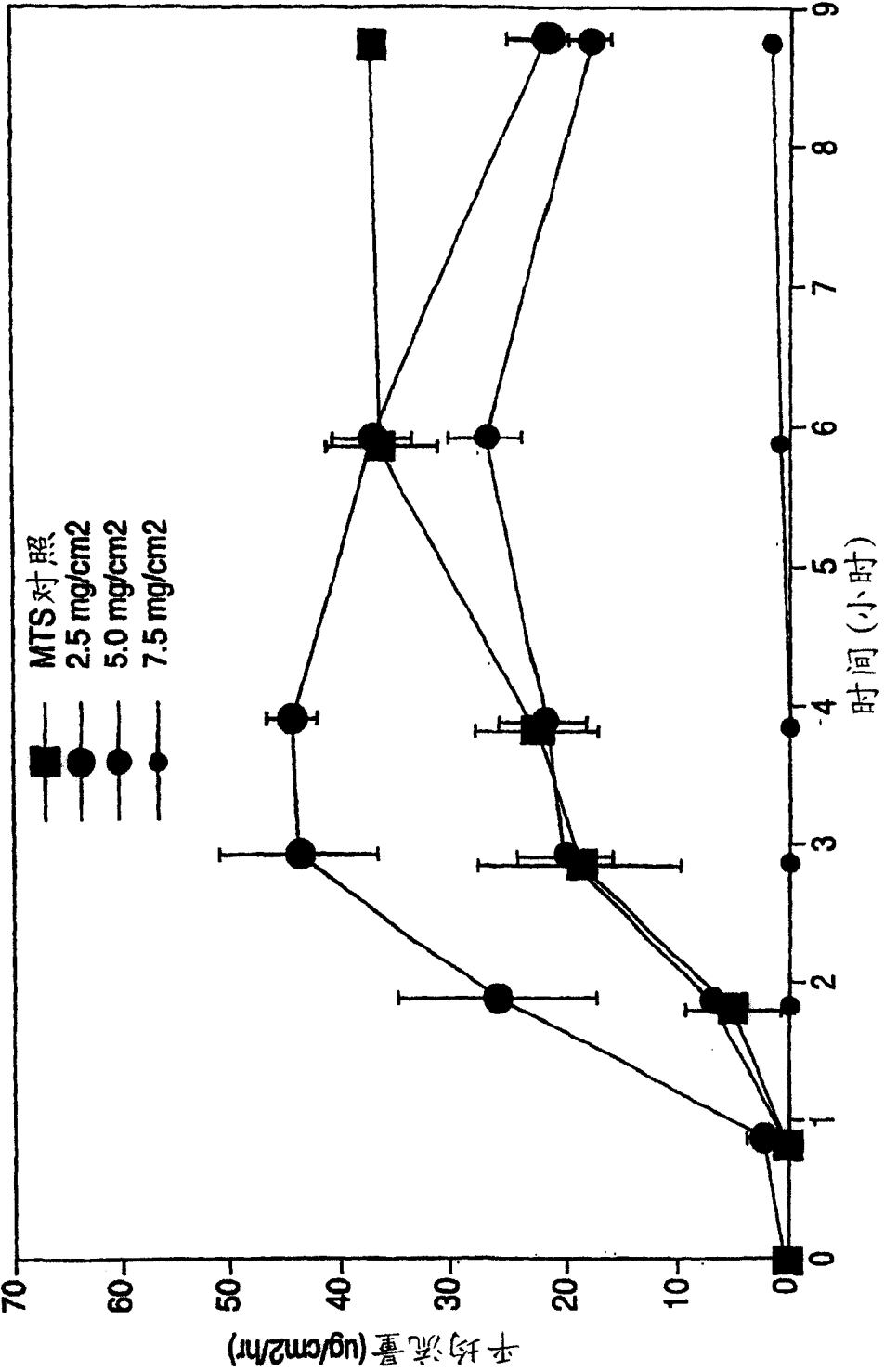


图 5