



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410048845.4

A61K 31/167 A61K 31/245
A61M 37/00 A61P 23/02

[43] 公开日 2005 年 3 月 9 日

[11] 公开号 CN 1589779A

[22] 申请日 1996.7.26

[21] 申请号 200410048845.4

分案原申请号 96197224.6

[30] 优先权

[32] 1995.7.28 [33] US [31] 08/508, 463

[71] 申请人 扎尔斯股份有限公司

地址 美国犹他州

[72] 发明人 张杰 张豪

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈剑华

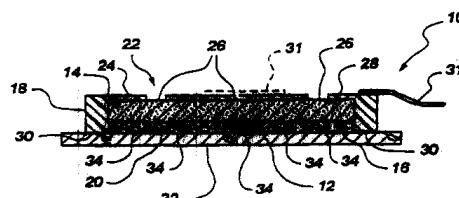
权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图 1 页

[54] 发明名称 改进的非损伤性经皮给药的装置和方法

在使用者皮肤表面上的预定厚度。另外，还公开了一种可与上述装置一起使用的新颖的产品皮肤，它使用高百分比的局部麻醉剂的共熔混合物，以降低局部麻醉化合物在易水解的制剂中的总降解率。

[57] 摘要

本发明公开了一种用于改善药物经皮渗透的装置、产品配方和方法，所述装置包括由第一非渗透性壁隔开的薄的药剂贮器和发热室，其中贮器和发热室形成在壳体中或由壳体支承。药剂贮器容纳或可容纳预定量的含药理活性物质的制剂。发热/温度调节室包括用于产生可控热量的介质，该介质最好是由碳、铁、水和/或盐制成的化学组合物，它与空气(氧)接触后即活化。发热/温度调节元件的功能是加热使用者的皮肤，将皮肤温度迅速地升至所需的较高的窄的范围并在该范围保持足够的时间以使所选的药理活性剂更快速地、增强地和较少变化地经皮吸收，从而得到改善的临床效果。还公开了控制发热的结构。上述装置可任意地包括横跨药剂贮器的、在非渗透性壁与使用者皮肤表面之间的间隔器件，该间隔器件的作用在于保持药剂



1. 用于降低某些局部麻醉剂的总降解率和改善非损伤性经皮麻醉的制剂，它包括：

5 具有油相和水相的乳液；

所述油相是局部麻醉剂的共熔混合物，其中所述共熔混合物中至少一种局部麻醉剂在与水接触时易水解降解，进一步提高所述制剂中局部麻醉剂共熔混合物的重量百分比，使其高于上述百分比并不能缩短麻醉起效时间，但能显著降低所述水解降解的总比率；

10 所述制剂含至少一种为乳化剂、胶凝剂或增稠剂的化合物。

2. 如权利要求 1 所述的制剂，其特征在于，所述乳液是胶态的。

3. 如权利要求 2 所述的制剂，其特征在于，所述胶态乳液加热后即软化或熔化。

4. 如权利要求 2 所述的制剂，其特征在于，所述胶态乳液加热至约 30℃以上即迅速地熔化或显著软化。

5. 如权利要求 1 所述的制剂，其特征在于，所述乳液增稠过，这样，它在环境温度下基本上是非流动性的且是粘性的。

6. 如权利要求 2 所述的制剂，其特征在于，所述胶态乳液经过上述加热也不熔化或显著软化。

20 7. 如权利要求 1 所述的制剂，其特征在于，它还包括 pH 调节剂、着色剂、增渗剂或它们的组合。

8. 如权利要求 1 所述的制剂，其特征在于，所述局部麻醉剂的共熔混合物包含丁卡因和利多卡因。

9. 如权利要求 8 所述的制剂，其特征在于，丁卡因与利多卡因之比在 1: 0.5 至 1: 1.5 之间。

10. 如权利要求 8 所述的制剂，其特征在于，所述共熔混合物中丁卡因与利多卡因的重量配比基本上为 1: 1。

11. 如权利要求 1 所述的制剂，其特征在于，所述制剂中共熔混合物的重量百分比约大于 6%。

30 12. 如权利要求 1 所述的制剂，其特征在于，所述制剂中共熔混合物的重量百分比约大于 12%。

13. 如权利要求 1 所述的制剂，其特征在于，所述制剂中共熔混合物的重量百

分比约大于 18%。

14. 用于降低某些局部麻醉剂的总降解率和改善非损伤性经皮麻醉的制剂，它包括：

具有油相和水相的胶态乳液，所述胶态乳液加热至约 30℃以上即熔化或显著
5 软化；或

具有油相和水相的胶态乳液，所述胶态乳液加热至约 30℃以上并不熔化或显
著软化；

所述油相是丁卡因和利多卡因的共熔混合物；

所述乳液中共熔混合物的重量百分比约大于 6.0%；

10 所述制剂含至少一种为乳化剂、胶凝剂或增稠剂的化合物；

所述胶态乳液可任意地包括 pH 调节剂、增渗剂、增渗剂或它们的组合。

改进的非损伤性经皮给药的装置和方法

5 本申请是申请日为 1996 年 7 月 26 日、申请号为 96197224.6、发明名称为“改进的非损伤性经皮给药的装置和方法”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

10 本发明涉及药理活性剂的新配方以及能使该新制剂更快速地、增强地和较少变化地经皮吸收的装置和方法，更具体地说，本发明涉及在进行有痛感的医学操作（例如，注射、套管插入术、皮肤移植、活组织检查、小表面外科等）之前使皮肤快速地、增强地和较少变化地非损伤性麻醉的装置、配方和方法。

背景技术

15 局部经皮施药方法在医学实践中一直为人们所熟悉。（在本申请中，“皮的”和“皮肤”一词是指药理活性剂传输通过和进入的皮肤或粘膜。这些药理活性剂包括但不限于以局部、区域和全身为靶的的药物。）在 70 年代初期，开始有先进的经皮给药系统方面的专利问世。这些装置设计成能容纳一种或多种药物并被固定在使用者身上，这样，药物与使用者皮肤接触，使药物被人体吸收。

20 在 80 年代初期，开发出了更先进的系统，例如 1981 年 9 月 1 日公布的 Chandrasekaran 的美国专利 No. 4,286,592。该专利揭示了一种向使用者皮肤施药的绷带，它由不能渗透的背衬层、药物贮存层和接触粘合剂层组成，药物贮存层由药物和载体组成，接触粘合剂层是用来将绷带固定在皮肤上的。

已知高温可使药物更好地透过皮肤被吸收。因此，可以想象，皮肤温度多变 25 会导致经皮给药系统中药物吸收的多变，该现象可使临床特征变得多变，例如，起效时间变得多变。迄今为止，将药物经皮吸收的可变性减至最小的主要方法是使用限速膜，现有技术中尚未有通过调节皮肤温度来将药物经皮吸收的可变性减至最小的。1990 年 2 月 6 日公布的 Latzke 等的美国专利 No. 4,898,592 涉及一种 30 用于施用加热的可经皮吸收的活性物质的装置，所述活性物质包括用可经皮吸收的活性物质浸渍过的载体和支承体。该支承体是由一层或多层高分子层制成的叠片，可根据需要包括传热元件。该传热元件是用来散发患者体热的，由此促进活性物质被吸收。然而，该装置没有发热元件或发热功能。因此，使用该用来散发

体热的传热元件并非是一种有效的或可靠的通过加热来促进经皮吸收的方法，因为患者散发的体热量根据周围大气温度和患者身体条件而变化。

5 1988年5月31日公布的Kuratomi等的美国专利No.4,747,841揭示了一种用发热元件来加热并使“艾绒”汽化以对患者皮肤进行治疗而不会留下灼痕的艾灸方法和装置。而且，该专利的着眼点是达到身体的热刺激而非增加皮肤的可渗透性。该身体热刺激的教导与本发明是相反的，在本发明中，需将对身体（尤其是对小儿科患者的身体）的刺激减至最小。最后，由于未充分利用艾绒成分，该文献并未给出在较低温度下加热皮肤的方法。

10 1980年10月28日公布的Harwood的美国专利No.4,230,105揭示了一种具有药物和发热物质的绷带，其中药物和发热物质最好是混合在一起的，以提高药物被使用者皮肤吸收的速率。还揭示了单独的药物层和发热物质层。此外，与本发明的发热介质相比，该专利中揭示的水合法单位质量产生的能量小得多。而且，与本发明中所用的介质相比，其大部分热量是在较短时间内产生的，因此不能长时间地提供稳定的热量。它还不能长时间地将皮肤温度调节在所需范围内。一旦
15 引发后，加热温度即不能控制。

1987年8月11日公布的Konno等的美国专利No.4,685,911揭示了一种皮肤药膏，它包括药物组分和任选的、用于在体温不足以将含药物的制剂熔化的情况下使其熔化的加热元件。加热元件基本上不是与药物贮器同延的，后者相当厚，因此对加热平稳而快速的开始并不敏感。

20 最好在进行一些有痛感的医学操作（例如，注射、套管插入术、皮肤移植、活组织检查、小表面外科等）之前使皮肤非损伤性地麻醉。一种由Astra公司生产的利多卡因-丙胺卡因制剂EMLATM（局部麻醉剂的共熔混合物）被广泛地用于这些目的。它一般是作为乳油施用，然后用塑料绷带覆盖（乳油+覆层系统）。在大多数情况下，EMLATM的起效时间（在本申请中，“起效”一词的定义为开始施用给药系统与出现所需临床效果之间的时间）在45-90分钟之间，甚至更长，取决于使用者和皮肤的位置及情况。该冗长和相当易变的起效时间在许多情况下可导致部分患者、医生和护士长时间的等待或难以预测等待时间。

25 EMLATM的长而非常易变的起效时间可能是由于所用的二种局部麻醉剂（利多卡因和丙胺卡因）以及缺乏加热和皮肤温度控制所致。据认为，丁卡因在产生全深皮肤麻醉方面显著优于利多卡因，但它易水解降解。

30 1985年7月16日公布的美国专利No.4,529,601（“601专利”）讨论了丁卡因/利多卡因共熔混合物，但未要求保护。

McCafferty 等在他们的出版物和专利 [PCT/GB88/00416; GB2163956; Br. J. Anaesth. 60: 64 (1988)、61: 589 (1988)、62: 17 (1989)、71: 370 (1993)] 中论述了许多用于非损伤性皮肤麻醉的系统和制剂，并讨论了在乳油 + 覆层系统上面的药膏系统的长处。他们指出，有效制剂须含有最低浓度的局部麻醉剂并能产生所需临床效果，且他们的制剂在达到某一浓度后，无法提高增加局部麻醉剂的浓度来进一步缩短起效时间。

此外，现有技术中用于非损伤性皮肤麻醉的系统均不具有调节和提高皮肤温度的元件或机制。低且不能控制的皮肤温度可导致麻醉效果的起效时间缓慢和非常易变。这是由于药物的皮肤渗透性一般受到皮肤温度的很大影响，而皮肤温度受到环境温度和使用者身体条件的影响，因此，皮肤温度若不能控制则其相当易变。

因而，开发一种通过加热皮肤和调节皮肤温度而使药物更快速地、增强地和较少变化地经皮渗透的装置和方法将是有益的，更具体地说，当与麻醉剂一起使用时，该方法可导致起效时间缩短，且通过快速加热皮肤温度可使起效时间较少变化地在所需的较窄范围内并在所需的时间里将温度保持在该范围内。开发一种可显著改善含易水解降解的药理活性剂的产品的货架寿命的新产品配方也将是有益的。

发明内容

本发明提供一种新装置和使用该新装置的方法，该新装置和新方法对现有技术中用于使药物能快速地、增强地和较少变化地经皮吸收的药理活性制剂和装置进行了一些重要改进。本发明还提供一种新制剂和装置，该新制剂和装置对现有技术中用于非损伤性皮肤麻醉的制剂和装置进行了重要改进。

本发明提供用于改善由药理活性剂经皮吸收产生的治疗效果的新的装置和制剂、使用该新装置和制剂的方法。本发明还提供增加制剂中某些化学不稳定成分的相对的化学稳定性的方法。

本发明的一个方面是一种药学施用装置，它具有由非渗透性壁隔开的药剂贮器和发热室，其中贮器和发热室形成在壳体中或由壳体支承，所述壳体完全或部分地由绝热材料组成，以更好地在装置和使用者皮肤之间容纳产生的热。药剂贮器容纳或可容纳预定量的药理活性制剂，该制剂最好在室温/贮存温度下为坚硬的凝胶，但加热时，可保持凝胶状态、熔化或显著软化，这取决于所用的胶凝剂。

发热室（加热元件）包括用于产生可控热量的器件（电的、化学的等）。发

热器件最好是由碳、铁、水和/或盐制成的化学组合物，它与空气（氧）接触后即发热。优选的发热室具有令发热介质与周围空气有限和可控地接触的器件，例如带开口的、具有半渗透膜区域的或整个表面由半渗透膜制成的覆层和壳体。在本申请的装置中使用时，该化学类型发热组合物的优点包括单位质量的热能高、加热起效迅速、可长时间保持加热温度稳定和可控、重量轻、操作独立（即无需用任何机械钩住，而在电加热系统中需要钩住）和成本较低。

本发明的典型的（不必是最佳的）加热装置具有以下数值和参数：

- 0.2g 发热介质/cm²
- 发热介质组合物：2: 2: 3 (W: W: V) 活性炭：还原铁粉：10% NaCl/水溶液（即 2g:2g:3ml）
- 约 1.5% 的上部膜区域包含微孔聚乙烯膜（例如 msx1137P™, 3M 公司产品）。其余的上部膜区域包含非渗透性膜或闭孔发泡胶粘带

正常条件下使用时，装置启动后约 3 分钟内应感到暖和。启动后 10 分钟内，温度变化范围应在稳态温度的上下 2°C 以内或更小。通过使发热介质和控制机制最佳化，可更迅速地达到稳态温度。在缓慢变凉之前，与皮肤接触部位应基本上在稳态温度（±2°C 变化）保持最好为 30 分钟或更长。

使用该药学施用装置时，使用者启动发热室（在最佳实施方式中，使用者将装置从不透气的贮存容器中取出，让其暴露于空气中），然后使用者将装置固定，使含药理活性剂的制剂紧贴皮肤部位。

如上面所述，除卸下了药物贮器之外，各种装置具有非常相似的特征。使用时，使用者将装置从不透气的容器中取出，启动加热元件，将所选的药剂置入空药物贮器中，然后将装置固定在皮肤上，使药剂紧贴皮肤。该安排令使用者可使用具有所选独立制剂的相同装置来取得改进的临床效果。

也可用下面的方法制造所述装置：装置不具有药物贮器，发热室壁底部的下侧是粘合剂。该装置实际上是“加热覆层”，可与所选的独立的经皮给药系统如乳油、凝胶或膏药等（仅作为例子）一起使用。使用时，使用者将“加热覆层”从不透气的容器中取出，将独立的经皮给药系统施用在皮肤上，然后将“加热覆层”置于独立的经皮给药系统的上面。加热覆层中产生的热可显著减少所选独立经皮给药系统及其变型的起效时间。该装置具有可与许多独立的经皮给药系统一起使用以取得改进的临床效果的可能性。例如，可使用本申请实施例 3 中所述的“加热覆层”来缩短 EMLA 的起效时间。

药学施用装置可包括横跨药剂贮器的、在非渗透性壁与使用者皮肤表面之间

的间隔器件，该间隔器件保持预定厚度和药剂在使用者皮肤表面上的接触表面积。间隔器件即壳体周界可包括吸引胶态的、凝固的或粘性的制剂并将其保持在药剂贮器中的结构。

本发明的药学施用装置可将皮肤加热至所需的较窄温度范围，持续时间可足以使药物快速而较少变化地经皮吸收，本发明装置还便于使用（即重量轻、体积小、不钩在其他设备上，等等）。

此外，与目前已知的非损伤性局部麻醉剂施用技术相比，当本发明药学施用装置用于施用局部麻醉剂时，可取得起效时间短、较少变化及使用更方便的综合效果。

本发明还包括一种新的麻醉制剂，它可与揭示的药学施用装置一起使用。该麻醉制剂是乳液型的，较佳的是胶态乳液。一个优选的麻醉剂制剂是胶态乳液，其中油相为局部麻醉剂（在优选制剂中，以丁卡因作为基和利多卡因作为基）的共熔混合物，水相是含下列物质的水：胶凝剂和/或增稠剂以及任选的 pH 调节剂和/或着色剂。胶态乳液可保持凝胶状态，或被体热或外热软化、熔化，这取决于所用的胶凝剂和/或增稠剂。

与广泛使用的、具有相似应用的唯一已知产品 EMLA 相比，要求保护的本发明所提供的麻醉起效时间更短且较少变化（参见本申请实施例 1、3 和 4），效果持续时间更长（约 5-8 小时，而 EMLA 为 2 小时）。

如上面所指出的，也可在制剂中加入着色剂。制剂在皮肤上留下的颜色可显示处理过的皮肤部位，由此可显示应该是失去了知觉的部位。

附图说明

结尾为权利要求书的本说明书具体指出并清楚地要求保护属于本发明的内容，通过下面结合附图对本发明进行的说明，本发明的目的和优点会更容易确定。

图 1 是预装填了药理活性制剂的药学施用装置的一个实施方式的侧面横截面视图；

图 2 是药学施用装置的另一个实施方式的侧面横截面视图，该装置具有供临用前装填药理活性制剂的空贮器；

图 3 是药学施用装置的又一个实施方式的侧面横截面视图，该装置省去了空贮器并置于先施用在皮肤上的独立的经皮给药系统上面。

具体实施方式

图 1 是药学施用装置 10 的一个实施方式的侧面横截面视图。装置 10 具有两个主要部分：由非渗透性壁 16 隔开的药剂贮器 12 和发热室 14。药剂贮器 12 和发热室 14 形成在框架即壳体 18 中或由壳体 18 支承，所述壳体可以是圆形、矩形或任何其他合适的形状。药剂贮器 12 容纳预定量的含药理活性剂的制剂 20。贮器 12 和发热室 14 最好基本上同延，以利于均匀的加热含药理活性剂的制剂 20。

发热室 14 可利用各种已知的发热器件（电的、化学的等）。优选的发热室 14 包含由碳、铁、水和/或盐制成的发热介质 28，它与空气（氧）接触后即发热。

该优选的发热室 14 被结构物 22 覆盖，结构物 22 具有基本上不透气的区域 24（例如最好由闭孔泡沫带等良好的隔热材料形成的区域）、开口或具有所需透气体材料（即微孔半渗透性膜）的区域 26。可以想象，整个结构物 22 可由具有所需透气体的半渗透性膜制成。在这种情况下，表面 22 不具有开口或不透气区域。可调节温度和加热过程的持续时间来变化透过结构物 22 的空气（氧）渗透量。

因此，需要将整个优选的装置 10 埋存在不透气的包装用物即容器中，或在半渗透性膜或开口 26 上面使用可除去的阻挡物（未标出）以防止发热介质 28 过早发热。

使用之前，将装置 10 从容器中取出。发热介质 28 被激活，或者在优选实施方式中，在空气开始通过至少一个开口或通过表面 22 的半渗透性膜 26 的至少一个区域流入发热介质 28 的同时，发热介质 28 开始发热。使用者除去覆盖贮器室 12 的保护性底部阻挡层，让含药学活性剂的制剂 20 暴露。根据情况，壳体 18 也可包括沿着其周边的粘合剂面 30，壳体 28 的周边在除去保护性底层时也同时暴露。然后将装置 10 固定在待治疗的皮肤区域 32，这样，含药理活性剂的制剂 20 在皮肤区域 32 的周围，或者可根据情况，将粘合剂面 30 粘附在皮肤区域 32 的一部分上以将装置 10 保持在皮肤区域 32 的适当位置上。壳体 18 最好由弹性泡沫制成，弹性泡沫不会变形，呈现与皮肤区域 32 表面相同的外形，从而确保制剂与皮肤的紧密接触并有助于将制剂 20 保留在药剂贮器 12、壳体 18 和皮肤区域 32 的范围内。

装置 10 还可包括在非渗透性壁 16 与皮肤区域 32 之间的间隔器件 34。间隔器件 34 可以是栅格、平行挡板、同心圆形物、栓、柱或海绵状三维物质，或任何其他可横跨第一非渗透性壁 16 与皮肤区域 32 之间的结构，同时仍可令制剂 20 保留在薄的药剂贮器 12 或三维物质（当使用这样的物质时）之内。间隔器件 34

保持皮肤区域 32 上的药剂的厚度，并防止药剂被从皮肤区域 32 压出以保持制剂 20 在整个计划表面积与皮肤区域 32 接触。

在某些情况下，在药剂贮器 12 之内或周围添设制剂保持结构物以当保护性底层除去而使制剂 20 暴露时将胶态的、凝固的或粘性的制剂 20 保持在装置 10 中。

5 这样的保持结构物可包含固定在壁 16 上的钩子、倒钩或环，保持结构物可合并间隔器件 34 中。壳体即框架 18 可用唇状结构物或向内延伸的凸缘或倾斜的侧壁形成，以将胶态的、固化的或粘性的制剂 20 吸引在其周边。为清楚地进行说明，将用于上述目的的各种结构显示在图 2 中，因为在该附图中药剂贮器 12 中无任何制剂 20。

10 当然，应理解，药学施用装置 10 可用来传输众多的药物，例如（仅作为例子而非限定）抗真菌剂（如环吡司等）、抗菌剂（如莫匹罗星、红霉素等）、消毒防腐剂（如苯甲酸、呋喃西林等）、消炎药（氢化可的松、泼尼松等）。药物可以是以局部、区域和全身为靶的（例如，酮咯酸、吲哚美辛等）。此外，也可加入增渗剂。但一个优选的应用是局部施用麻醉剂。一个优选的麻醉剂制剂是胶 15 态乳液，其中油相为局部麻醉剂（在优选制剂中，以丁卡因基和利多卡因为基）的共熔混合物，水相是含下列物质的水：胶凝剂和/或增稠剂以及任选的 pH 调节剂和/或着色剂。当在制剂中加入着色剂时，制剂在皮肤上留下的颜色可显示处理过的皮肤部位，由此可显示应该是失去了知觉的部位。

此处表示的百分比（%）为重量百分比，除非另有说明。

20 胶态乳液可保持凝胶状态，或被体热或外热软化或熔化，这取决于所用的胶凝剂和/或增稠剂。

典型（不必是最佳）制剂中配料和它们的量如下：

油相（占制剂总重量的 12%）

- (1: 1W: W) 丁卡因/利多卡因共熔混合物

25 水相（占制剂总重量的 88%）

- 5 重量% 角叉菜胶（胶凝剂）和 0.093 重量% NaOH（pH 调节剂）在水中的溶液。

与更低的百分比相比，优选制剂中所用的利多卡因和丁卡因共熔混合物的百分比似乎并未能产生缩短起效时间的效果。但此新方案（与本领域普遍的认为和想法相反）令过大百分比的丁卡因基料（一种与水接触时易水解降解的化学药品）可“隐匿”在共熔混合物油滴中，避免与水接触。制剂中丁卡因的总化学稳定性由此显著改善，这意味着制剂中所有丁卡因在单位时间由于水解降解而失去

的百分比更小（参见下面的表 1-3）。该稳定性的改善将使制剂的货架寿命变得足够的长，从而使制剂可实际使用并可作为可行的药学产品出售。

其他油性溶液或共熔混合物形式的麻醉剂也可用在本发明的制剂中。

较好的是，含药理活性剂（不论这些药理活性剂是否是麻醉剂或其他药物）

5 的制剂 20 在室温/贮存温度下为凝胶，当加热至约 30℃ 或更高温度时保持凝胶状态或熔化或软化，这取决于所用的粘结剂和/或增稠剂。胶态制剂令其能容易地掺入药膏型装置（药膏型装置比目前在产业中广泛使用的乳油 + 覆层系统更便于使用）中。加热后显著软化或熔化的制剂可产生与皮肤的紧密接触。它们还可产生更持久的和/或快速的作用，若限制制剂中油相的移动对活性药物的吸收速率和/或持久性具有显著不利影响的话。在药学施用装置 10 中使用发热介质 28 可将皮肤温度迅速地带至所需的窄范围并在该范围保持所需的时间，这样可显著缩短起效时间的长度和减小起效时间的可变性，增加麻醉剂以及其他药剂的药物流出量。流出量可定义为：每单位时间每单位面积缓释通过皮肤的药物的量。

水包油型乳液制剂中的活性药物进入皮肤可能有二种机制：第一种是，油滴与皮肤接触并传输药物给皮肤；第二种是，溶解在水相中的药物与皮肤接触并进行渗透。可以想象，当给定的制剂中同时存在二种机制时，很可能其中的一种占主导地位并决定起效时间。对本发明的乳液型制剂（其中的油相是局部麻醉剂的共熔混合物）而言，大多数活性药物存在于油相中。因此，第一种机制被认为在本发明的制剂中占主导地位。在第一种机制占主导地位的情形中，油滴在制剂中较自由地移动被认为是非常重要的，因为这样药物可在被皮肤吸收时保持与皮肤的接触。由此，使基质胶凝在某些情况下被认为具有明显不利的影响，因为水凝胶是保持溶剂的三维聚合物链结构，其中较大颗粒的移动更容易被较小颗粒（为均匀小颗粒的油滴比溶解的分子大许多数量级）所掩盖。为利用凝胶和软膏型基质两者的优点，在本发明的实践中使用熔化的凝胶作为本发明的基质被认为是最有利的。然而，业已惊奇地发现，熔化型和非熔化型凝胶的起效时间相似，这提示起效时间是由溶解在水相中的药物（具体地说，是丁卡因）的经皮吸收决定的，虽然这仅是制剂中总药物的一小部分。该惊人的发现将允许使制剂胶化（这几乎是药膏所必需的）而不影响起效时间。当然，不同的制剂可有不同的优势制剂。

如前所述，优选的制剂使用局部麻醉剂的高百分比共熔混合物，该混合物可显著增加局部用麻醉剂化合物（例如丁卡因）的总化学稳定性，而这些化合物是在含水制剂中是容易水解的。

McCafferty 等指出，在他们的非损伤性皮肤用麻醉制剂中，达到某一点之后，

增加局部麻醉化合物（丁卡因）的百分比并未进一步缩短麻醉的起效时间。本发明的实验结果提示，这对本发明的优选制剂而言是正确的。业已观察到，含 1: 1 利多卡因基料和丁卡因基料的约 6 重量 % 和 12 重量 % 共熔混合物的制剂其麻醉起效时间相同。因此，倘若具有起效时间与浓度的关系以及与高活性药物浓度关联的缺点方面的知识，本领域的技术人员将不会选择使用浓度比必要浓度高的局部麻醉剂。然而，本发明者的实验结果显示，使用较高的共熔混合物浓度将显著降低对水解敏感的化合物（它是共熔混合物的一个成分）的总降解率，从而延长制剂的货架寿命。

下面是使用乳液型制剂的分析，其中的油相是利多卡因和丁卡因的共熔混合物（对水解敏感的化合物）。在这些水包油型乳液中，对水解敏感的化合物存在于油相（在油滴中）和水相（溶解）两者中。仅在水相和在油滴表面的对水解敏感的化合物可经受水解降解，因为这些反应在没有水的情况下是不会发生的（油滴内可能有痕量的水，并可能在油滴内引起水解降解，但其影响将是微小的）。可存在于给定的水相中的对水解敏感的化合物的最大量受其水溶性的限制，而利多卡因和丁卡因基料的水溶性是相当低的。因此，在某一点之后，增加制剂中共熔混合物的百分比并不能进一步增加溶解在水相中并易水解的对水解敏感的化合物的量（可略为增加在油滴表面的对水解敏感的化合物的量，但该效果是不相称地小）。换言之，油/水乳液中含对水解敏感的化合物的共熔混合物的百分比越高，总的易水解降解、对水解敏感的化合物的百分比越低。其结果是货架寿命越长。

在乳液 + 覆层制剂中高百分比的局部麻醉剂可能是不受欢迎的，因为它会增加全身毒性的潜在性，尤其是当制剂未正确使用时（即在大面积的受损害皮肤上施用时）。然而，本发明的药膏设计可用以下方法将此问题减至最小：使用附图所示的薄的（浅的）药物贮器，该贮器的接触面积确定，可使用高百分比的麻醉剂，但麻醉剂的总重量不是太高。

该增加货架寿命的能力由下面的实际实验结果显示。制备三种制剂（A、B 和 C）。制剂具有同一水相组合物（5 重量份明胶 B125 型油霜、95 份含 0.4 重量 % Pemulen TR2TM（B.F.Goodrich 公司生产的高分子乳化剂）和 0.186 % NaOH 的水），但具有不同浓度的 1: 1 丁卡因：利多卡因共熔混合物：A: 6.0 重量 %、B: 12.1 重量 %、C: 2.8 重量 %。将部分制剂置于约 48 °C 的烘箱中，其他的置于室温下。混合物中丁卡因（对水解敏感的化合物）和利多卡因的浓度在约 4 日和 55 日后用高效液相色谱（HPLC）确定。

丁卡因浓度的变化将并的确清楚地反映出制剂的稳定性随着共熔混合物的百分比的增加而增加。然而，由于在水环境中利多卡因远比丁卡因稳定，在给定的试样中丁卡因/利多卡因浓度比可能是比丁卡因重量自身更好的描述丁卡因稳定性的参数，因为该参数很少易受大多数实验误差（即那些由试样称沉淀、稀释等引起的误差）的影响。换言之，丁卡因/利多卡因比越高，丁卡因越稳定。下面是实验结果：

表 1 (在 48℃ 烘箱中 4 日后)

| <u>制 剂</u> | <u>共熔混合物浓度 (重量)</u> | <u>平均丁卡因/利多卡因比</u> |
|------------|---------------------|--------------------|
| C | 2.8 % | 0.924 |
| A | 6.0 % | 0.954 |
| B | 12.1 % | 0.974 |

10

表 2 (在室温下 55 日后)

| <u>制 剂</u> | <u>共熔混合物浓度 (重量)</u> | <u>平均丁卡因/利多卡因比</u> |
|------------|---------------------|--------------------|
| C | 2.8 % | 0.920 |
| A | 6.0 % | 0.963 |
| B | 12.1 % | 0.993 |

表 3 (在 48℃ 烘箱中 55 日后)

| <u>制 剂</u> | <u>共熔混合物浓度 (重量)</u> | <u>平均丁卡因/利多卡因比</u> |
|------------|---------------------|--------------------|
| C | 2.8 % | 0.102 |
| A | 6.0 % | 0.375 |
| B | 12.1 % | 0.671 |

上述结果表明，对室温和 48℃ 下的所有时间而言，共熔混合物的含量越高，制剂中丁卡因的降解率越低。

15

为得到丁卡因显著改善的总稳定性，制剂中丁卡因/利多卡因共熔混合物的优选的重量百分比约在 6.0% 以上，较好的约在 12.0% 以上，最好约在 18% 以上。

本发明的一个重要的新特征是装置可将皮肤温度加热和调节至所需的、升高的窄范围内至足够长的时间。如上所述，起效时间较长和非常易变是唯一被广泛 20 用于非损伤性皮肤麻醉的产品 EMLA 的二个主要缺点。此外，还知道药理活性剂

对皮肤的可渗透性受皮肤温度的显著影响，而皮肤温度则会根据环境温度和使用者身体状况而大幅变化。因此，将皮肤温度调节至高而窄的范围至足够的时间将不仅能缩短起效时间，而且可减少起效时间的变化，促进药理活性剂的流出即吸收。而缩短起效时间和减少起效时间的变化均会给患者和医生/护士带来方便。但设计和制造用于本发明的加热/调节皮肤温度的装置不是轻易的事，因为它需要满足若干重要和独特的要求：在小体积的发热介质中有足够的热能以维持足够的加热时间、与所需的稳态温度平衡的快速加热起效、重量轻、使用方便（最好不钩在仪器上）以及成本低。最好在启动后还能变化加热温度。在现有技术的装置中尚未见按此目的设计或制造的或能满足所有这些要求的。

在本发明中优选使用含碳、铁粉、水和/或盐的化学发热组合物 28 作为加热和温度调节元件。该发热元件的优点包括单位重量的高热能、加热起效迅速、加热温度可长时间地可控和较稳定、重量轻、操作独立（即不需要钩在任何机械上）及成本低。加热的迅速起效和预定的稳态温度均可通过选择每单位面积的发热介质 28 的量和组分及控制空气流速加以实现。

可选择地具有降低和控制加热温度的机制对使用者而言可能是有益的。在优选实施方式中加热元件（即活性炭：还原铁粉：10% NaCl/水溶液）的气流减少将导致发热反应放慢，从而减少热量。

降低空气流速的一种方法是将很小一片胶粘带 31（参见图 1）放置在装置的一个方便位置上。可将胶粘带剥离和放置在开口 26 的顶部、图 1 中用虚线表示的半渗透性膜区域 26 即半渗透性膜表面上，减少空气流动并由此降低温度。

降低空气流速的另一个方法是在开口或半渗透性膜上形成暴露区域，用可调节的（可旋转滑动或直线滑动的）盖子 33（参见图 2）将部分或全部暴露区域封闭。盖子 33 可包含可调整的孔径 35 以将多个开口即区域 26 部分封闭。

如前面所提及的，典型的（不必是最佳的）加热装置具有以下数值和参数：

- 0.2g 发热介质/cm²
- 发热介质组合物：2: 2: 3 (W: W: V) 活性炭：还原铁粉：10% NaCl/水溶液（即 2g:2g:3ml）
- 约 1.2% 的上部膜区域（可与周围空气接触的区域）由微孔聚乙烯膜（例如 msx1137PTM, 3M 公司产品）制成。其余的（即约 98.8% 上部膜区域）由非渗透性材料制成

当按设计使用该发热介质时，装置启动后约 3 分钟内应感到暖和。启动后 10 分钟内，温度变化范围应在稳态温度的上下 2°C 以内或更小。通过使本发明的发

热介质和控制机制最佳化，可更迅速地达到稳态温度。在缓慢变凉之前，与皮肤接触部位应基本上在稳态温度（ $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 变化）保持最好为 30 分钟或更长。

图 2 是药学施用装置 10 的另一个实施方式的侧面横截面视图。图 2 所示的实施方式与图 1 所示的实施方式非常相似，因此，相似元件的附图数字是相同的。

5 图 2 所示的实施方式在装置 10 的最初结构中并不包括含药理活性剂的制剂 20。

而是在临将装置 10 施用在患者皮肤 10 之前将药剂置入薄的药剂贮器 12 中。图 2 所示的装置 10 具有容纳药剂的空的药剂贮器 12 和发热室 14，这两个部分由壳体 18 支承的非渗透性壁 16 隔开。发热室 14 包括至少一个包含可与周围空气接触的非渗透性膜 24 的表面 22（例如至少一个开口 26）或半渗透性膜 26 的至少一个区域，或者如上面结合图 1 所述的，具有所需透气性的半渗透性膜的整个表面。如上面结合图 1 所述的，装置 10 还可在第一非渗透性壁 16 与皮肤区域 32 之间具有间隔器件 34。

10 装置 10 咨存在不透气的容器（未标出）中。使用前，从容器中取出装置 10，将药剂置入装置 10 的药剂贮器 12 中。然后将装置 10 施用在待处理的皮肤区域 15 32 上。

15 如图 3 所示，本发明装置还可以是没有药物贮器的。由此，它是一个顶部具有发热室 42（加热覆层）的胶粘带 40。该胶粘带可用类似材料制成图 1 和 2 的结构。与皮肤接触的发热室壁 46 的下侧 44 最好是粘合剂，或者可在发热室 42 的周围形成粘合剂边缘 43（用虚线表示）。与其他实施方式一样，可在发热室 42 的上壁 48 设置开口或半渗透性膜区域 50，或者发热室 42 的上壁 48 完全用半渗透性膜形成。也可设置胶粘带或盖子型温度调节元件。该“加热覆层”可放置在各种类型（例如乳油、药膏、软膏等）的独立的经皮给药系统（一般用虚线表示为 52）的顶部以升高和调节皮肤温度，改善临床效果。

20 应认识到，就本发明者所知，图 3 的加热覆层的实施方式与现有技术的装置不同，现有技术中无任何装置形成为自由固定的（即独立的）加热元件以促进经皮给药，或者可与其他单独和独立的经皮给药系统（例如上述乳油、药膏或软膏等类型）一起使用。而且，仅根据现有技术尚无人能实现以下结合：加热起效时间迅速、稳态温度在适合给药的范围内、足够的稳态加热持续时间及重量轻。

30 实施例 1

I. 制造典型的原型

1. 制剂

1号液体（水相）：将5重量份明胶（B250型油霜）加至95重量份由0.4% Pemulen TR^{2TM}（B.F.Goodrich公司产品）、0.186% NaOH和余量的水制成的溶液中。加热搅拌混合物至明胶溶解。离心除去气泡。将4.08克该溶液置入一次性针筒中。

5 2号液体（油相）：将等重的丁卡因基料和利多卡因基料置入玻璃小瓶中。加热混合物至约60℃，并进行振荡，直至得到均相液体，然后将其冷却至室温。混合物（利多卡因和丁卡因的共熔混合物）在室温下保持液体状态。将1.04克该溶液置入第二个一次性针筒中。

10 将二个针筒与一个三通玻璃栓连接，将针筒内液体前后推移60次，得到白色乳液。当温度高于约30℃时，乳液仍保持可流动的粘性液体状态，但当温度显著冷却时则乳液固化。

2. 药膏中的药物贮器

15 从发泡胶粘带片材上切下发泡胶粘带环（内径2.38厘米（15/16英寸），外径3.49厘米（11/8英寸），厚0.08厘米（1/32英寸），泡沫9773型，3M公司产品）并放置在直径3.49厘米（11/8英寸）的防粘衬底圆片上，由此形成高0.08厘米（1/32英寸）、直径2.38厘米（15/16英寸）的药物贮器。在制剂仍为液体时将其注入贮器中。用高分子胶粘带的圆片覆盖贮器顶部。变凉后制剂变成凝胶。

3. 发热室

20 得到步骤2中讨论的发泡胶粘带环，将其置于步骤2中制得的药物贮器的顶部。由此形成发热室。

将1.5克活性炭、2.1克还原铁粉和2.1毫升10% NaCl置入玻璃小瓶中，充分混合。将小瓶盖紧。由此制得发热介质。

25 从0.08厘米（1/32英寸）厚的发泡胶粘带上切下直径3.49厘米（11/8英寸）的圆片。在发泡胶粘带上冲出3个孔，每个孔的直径为0.15cm，离圆片中心约0.6cm，彼此相距120度。从微孔聚乙烯膜（例如msx1137P，3M公司产品）上切下直径2.38厘米（15/16英寸）的圆片，将其置于有孔的发泡胶粘带的涂有粘合剂的一面上。由此制得发热室覆层。

30 将约0.4克发热介质置入发热贮器中，然后将发热室覆层置于发热贮器的顶部。

4. 装置的贮藏容器

制得上面的装置之后，即将其置入不透气的容器中。然后用封袋机将容器的

开口密封。

应注意，将发热室作得更深并将更多的发热介质置入发热室中以及针对具体的应用将空气流速最佳化，可进一步改善上述装置的功能。

5 II. 本发明装置与 EMLA 的用途和效果的比较

将 EMLA 从容器中挤出，涂在受验者（本发明者之一）右手背上，用塑料带盖住。从贮藏容器中取出上面制得的本发明装置。将药物贮器底部的防粘衬底剥离，然后将装置固定在受验者的左手背上。每隔预定的时间，用钝针刺被处理的皮肤区域，记录痛感。效果分的定义如下：

- | | |
|----|----------------|
| 10 | 0: 无效 |
| | 1: 无麻木感 ~ 中等麻木 |
| | 2: 中等麻木 |
| | 3: 几乎完全 麻木 |
| | 4: 完全麻木，但不深 |
| 15 | 5: 完全麻木且深 |

结果如下：

| <u>施用后的时间</u> | <u>EMLA 效果分</u> | <u>本发明装置效果分</u> |
|---------------|-----------------|-----------------|
| 20 分钟 | 0 | 5 |
| 25 分钟 | 0 | 5 (装置除去) |
| 30 分钟 | 0 | 5 |
| 35 分钟 | 1 | 5 |
| 40 分钟 | 1 - 3 | 5 |
| 45 分钟 | 4 - 5 | 5 |
| 50 分钟 | 5 | 5 |

上述结果清楚地提示，本发明装置的起效时间显著短于 EMLA。

20

实施例 2

典型试样制剂的一个可能的制备程序如下：

步骤 1:

将丁卡因基料与利多卡因基料的 1: 1 (重量) 混合物加热至 60°C 以上并加以

搅拌，直至得到均相液体，然后让液体冷却至室温。由此制得油相。

步骤 2:

将选定的胶凝剂（例如角叉菜胶、明胶等）加至水中。将水加热至高于需制备的凝胶的熔点的温度（例如，对明胶而言，高于 35°C，对角叉菜胶或角叉菜胶/明胶组合物而言，高于 70°C）。搅拌至形成均相溶液。离心至除去气泡。由此制得水相。

步骤 3:

在水相仍温热至足以呈液体时，将油相和水相（重量比为 5: 95 至 50: 50，较好的为 8: 92 至 30: 70，最好为 12: 88 至 24: 76）乳化。将该乳化的液体（粘性白色流体）保持在高于其熔点的温度，直至将其注入装置的药物贮器中。乳化过程开始至注入的最大时间为 24 小时，较好的为 6 小时，最好为 1 小时（以将在较高温度下易水解的丁卡因的水解降解率减至最小程度）。

步骤 4:

在制剂仍温热至足以呈液体时将其注入药物贮器中，然后让其冷却，得到凝胶。

实施例 3

将 EMLA 从容器中挤出，涂在受验者（本发明者之一）左腿皮肤的二个区域上。二个区域各约 4cm² 大小，彼此中心距离约为 4cm。施用 EMLA 之后，用塑料带盖住其中的一个区域，另一个用与实施例 1 中所述的加热室类似的激活的加热元件盖住，所述加热元件包含结合图 3 所述的加热覆层。在右腿的可比较位置，施用与实施例 1 中所述的类似的具有制剂和加热元件的装置。用与实施例 1 的第 II 部分中所述的类似方法测定痛感和效果分。结果如下：

| 时间 | EMLA (不加热) | EMLA (加热) | 本发明 (加热) |
|----|--------------|-------------------------|--------------|
| 15 | 0 | 0 | 4.5 |
| 20 | 0 | 0 | 4 - 4.5 |
| 25 | 0 | 0 | 4 - 5 (装置除去) |
| 30 | 0 | 1 - 2 | 5 |
| 35 | 0 | 1 - 2.5 (加热元件 和乳油除去) | 5 |
| 40 | 1 | 4 - 4.5 | |
| 50 | 0 - 1 (乳油除去) | 4.5 - 5 | |
| 60 | 4 | 5 | |

上述结果提示：

1. 本发明的系统的起效时间比 EMLA 的短，即使将 EMLA 与加热元件（“加热覆层”）一起使用。据认为这是由于本发明出众的制剂所致。
2. 加热的 EMLA 的起效时间比不加热的 EMLA 的短。这显示了与独立的经皮给药系统一起使用时的“加热覆层”（图 3）的效果。

实施例 4

在受验者（本发明者之一）的二个小腿上分别施用 EMLA 和放置本发明的装置。

| <u>时间</u> | <u>EMLA (不加热)</u> | <u>本发明 (加热)</u> |
|-----------|-------------------|-----------------|
| 15 | 0 | 0 |
| 20 | 0 | 2 |
| 25 | 0 | 2 - 3 |
| 30 | 0 | 4 - 4.5 (装置除去) |
| 35 | 0 | 4.5 |
| 40 | 0 | 5 |
| 45 | 0 | 5 |
| 50 | 0 | |
| 60 | 0 | |
| 70 | 0 | |
| 80 | 1 | |
| 90 | 1 - 3 | |
| 100 | 2 (EMLA 除去) | |
| 114 | 4 - 4.5 | |

10

上述结果（与实施例 1 和 3 中的结果一起）提示，本发明的装置不仅起效时间短，而且起效时间变化较小。还应指出的是，这些实施例中所用的装置并未被认为最后最佳化了或在工业生产过程中在严密的质量控制下制造的。预期对系统（尤其是加热元件）进行最佳化可产生更好的结果。加热持续 10 - 15 分钟。受

15 验者皮肤在加热开始时相当冷。

实施例 5

另一加热介质组合物的例子是活性炭与铁粉的重量比为 1: 1。往 56 重量份 C: Fe 粉中加入 42 体积份 10 重量 % NaCl 水溶液。例如，将 5.6 克 1: 1 C: Fe 粉与

4.2 毫升 10% NaCl 水溶液充分混合，得到松的颗粒。可将颗粒冷冻，然后置于合适的壳体中。活化时，用置于加热装置与发泡胶粘带之间的热电偶测定壳体中该制剂产生的热。活化后 3 分钟内，观察到温度为 29°C，约 10 分钟内达到较稳定的 37°C，然后该温度保持约 50 分钟，此时移去热电偶。

- 5 上面详细描述了本发明的最佳实施方式，应明白，上述描述中的具体细节并不对由随附的权利要求书确定的本发明进行限定，本领域的技术人员可在不偏离本发明的实质和范围的情况下作各种变更。

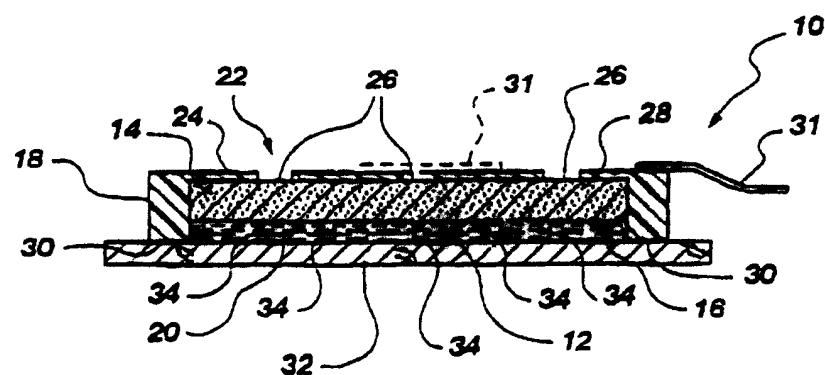


图 1

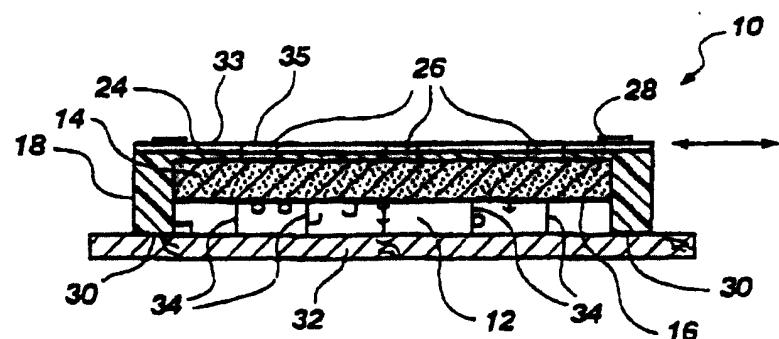


图 2

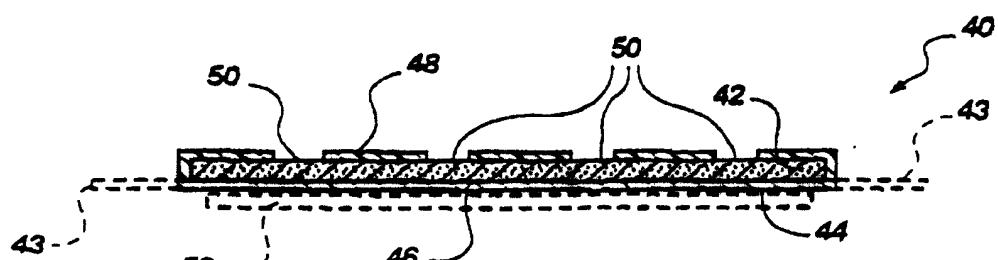


图 3