



[12] 发明专利说明书

CN 1021196C

[21] 专利号 ZL 87108380

[51]Int.Cl<sup>5</sup>

A61L 15/44

[45]授权公告日 1993年6月16日

[24]颁证日 93.4.2

[21]申请号 87108380.9

[22]申请日 87.12.28

[30]优先权

[32]86.12.29 [33]US [31]947,130

[32]87.12.16 [33]US [31]131,462

[73]专利权人 新泽西州州立大学(鲁杰斯)

地 址 美国新泽西州

A61F 13/02

[72]发明人 简逸文 简德源 黄益谦

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 齐曾度

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 透皮雌激素/孕激素药剂单元、系统  
及方法

[57]摘要

本发明研制出透过雌激素、孕激素吸收药剂单元,它包括一个支持层,一个紧贴支持层的具有粘性的聚合物层,其中溶解成微分散有至少是最低有效剂量的一种雌激素。附于聚合物层的是一粘着层,至少是最低有效剂量的孕激素溶解成微分散于其中。本发明最好采用天然雌激素。本发明还提供了利用该新的药剂单元进行受精控制和雌激素代替治疗的方法。本发明还提供了采用该新的药剂单元进行受精控制的一个受精控制系统。

1. 一种制备雌激素 / 孕激素药剂单元的方法, 包括:

(a) 将有效剂量的一种或多种有效的、可透皮吸收、药物上可接受的雌激素溶解和 / 或微细分散在一种聚合物中, 该聚合物是无生物毒性的并为所述一种或多种雌激素提供可相容的环境, 并使得所述一种或多种雌激素透皮而吸收;

(b) 将所述聚合物成形为一个薄层;

(c) 将所述聚合物层施加到一个支持层上, 并且该准备透皮释放的雌激素和孕激素实质上不能透过该支持层;

(d) 将有效剂量的一种或多种有效的、可透皮吸收、药物上可接受的孕激素溶解和 / 或微细分散在一种粘着聚合物中, 所述粘着聚合物是无生物毒性的并为所述一种或多种孕激素提供可相容的环境, 并使得所述一种或多种孕激素以及所述一种或多种雌激素透皮而吸收, 同时将有效量的一种透皮促进剂也溶解和 / 或微细分散在该粘着聚合物中;

(e) 在所述聚合物层表面上施涂一层所述粘着聚合物。

2. 权利要求 1 的方法, 其特征在于使用乙炔雌二醇或  $17-\beta$ -雌二醇或两者的组合物作为所说的一种或多种雌激素。

3. 权利要求 1 的方法, 其特征在于使用炔诺酮或 norgestimate 或两者的组合物作为所说的一种或多种孕激素。

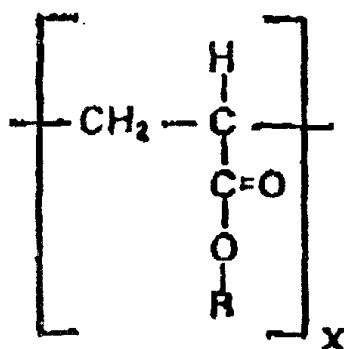
4. 权利要求 1 的方法, 其特征在于使用乙炔雌二醇作为所说的雌激素, 使用炔诺酮或 norgestimate 作为所说的孕激素。

5. 权利要求 1 的方法, 其特征在于使用  $17-\beta$ -雌二醇作为所述的雌激素, 使用炔诺酮或 norgestimate 作为所述的孕激素。

6. 权利要求 1 的方法, 其特征在于所述的粘着聚合物层或所述的聚

合物层或两者是由聚丙烯酸系粘着性聚合物制成。

7. 权利要求 6 的方法，其特征在于所述的聚丙烯酸系粘着性聚合物具有如下的结构通式：



其中 X 代表足以使所说粘着层或聚合物层或这两者具有规定特性的重复单元的数目，R 选自 H 或低级烷基。

8. 权利要求 1 的方法，其特征在于所用的支持层是具有微孔和可透气的。

9. 权利要求 1 的方法，其特征在于所用的粘着层或聚合物层或两者是由硅氧烷粘着性聚合物或聚异丁烯粘着性聚合物所制成。

10. 权利要求 1 的方法，其特征在于在该药剂单元中提供的关于孕激素的促进因数至少为 1.2, 1.3, 1.5 或 2.0。

11. 权利要求 1 的方法，其特征在于所用的透皮促进剂是正癸醇。

12. 权利要求 1 的方法，其特征在于所制备的药剂单元在约一星期之内至少供给雌激素和孕激素的最低日剂量，并具有一定量的透皮促进剂，为所说孕激素提供至少约为 1.5 的促进因数。

13. 权利要求 1 的方法，其特征在于所制备的药剂单元的含有一种或多种雌激素的所述聚合物层与含有一种或多种孕激素的所述粘着层是被一个无生物毒性的粘合剂或聚合物分离层隔开，但又使两者紧密接触，所述的一种或多种雌激素能通过该分离层而透皮吸收，所述分离层是由没有或基本没有雌激素、孕激素和促进剂的粘合剂或聚合物所制

成。

14. 权利要求13的方法，其特征在于所制备的药剂单元由乙炔雌二醇或17- $\beta$ -雌二醇或两者组合作为所说的一种或多种雌激素，而以炔诺酮或Norgestimate或两者组合作为所述的一种或多种孕激素。

15. 权利要求13的方法，其特征在于所提供的分离层由具有足够高粘度或分子量的无生物毒性的粘合剂或聚合物所制成，以提供尺寸稳定的分离层并使得所述的一种或多种雌激素的传输速率显著下降。

16. 权利要求15的方法，其特征在于所制备的药剂单元的分离层是由聚异丁烯粘合剂制成。

17. 权利要求15的方法，其特征在于在所制备的药剂单元中，透皮吸收的孕激素与雌激素的比例范围约在10/1到30/1。

18. 权利要求17的方法，其特征在于在所制备的药剂单元中，透皮吸收的孕激素与雌激素的比例范围约在12/1至20/1。

19. 权利要求17的方法，其特征在于所制备的药剂单元的分离层由聚异丁烯制成。

20. 权利要求18的方法，其特征在于所制备的药剂单元的分离层由相对分子量 $M_v$ （粘度平均值）约从800,000至900,000的聚异丁烯制成。

21. 权利要求17的方法，其特征在于所制备的药剂单元以乙炔雌二醇或17- $\beta$ -雌二醇或两者组合作为所述的一种或多种雌激素，而以炔诺酮或norgestimate或两者组合作为所述的一种或多种孕激素。

22. 权利要求21的方法，其特征在于所制备的药剂单元的粘合剂或聚合物是无生物毒性的聚异丁烯。

23. 权利要求22的方法，其特征在于所制备的药剂单元的分离层厚度从约为75微米至约为125微米，而该聚异丁烯具有相对分子量 $M_v$ （粘度平均值）至少约800,000。

透皮雌激素／孕激素药剂

单元、系统及方法

本申请是1986年12月29日提交的947, 130号美国申请的部分后续申请。

本发明涉及一种新的透皮受精控制系统和控制受精的方法。该系统涉及雌激素／孕激素透皮吸收的药剂单元，该药剂单元适于粘合在需要进行受精控制或防止不希望怀孕的女性病人。此外，本发明还涉及利用敷用一系列透皮雌激素／孕激素药剂单元的透皮系统来控制受精的方法。这些单元具有一层粘附在支持层上的聚合物层，和一层粘附在该聚合物层上的粘着层。所述的聚合物层和粘着层分别有以有效剂量溶入和／或微分散于其中的雌激素和孕激素。所用雌激素最好是 $\beta$ -雌二醇或乙炔基雌二醇，所用孕激素最好是炔诺酮或norgestimate。这些药剂单元还能用于雌激素代替疗法中。

雌激素疗法包括两个主要方面：控制受精和雌激素代替。

受精一直是通过使用多种口服激素产品而控制的。这些产品通常是雌激素和孕激素的组合物。通常使用合成的雌激素作为雌激素组分，因为天然的雌激素，即17- $\beta$ -雌二醇，在口服情况下几乎被完全破坏，通常超过90%，它在吸收前在消化道中被破坏到一定程度，但17- $\beta$ -雌二醇的破坏代谢主要是在第一关卡肝代谢时发生的。由于如此的大量被破坏，为了口服提供有效剂量则必须服用很大过量的药物，而且效果难以保证，还带来大量不利的代谢产物。因此，通常口服施用一种如乙炔基雌二醇这样的合成雌激素，其效果比所希望的要小些。

孕激素组分通常如所期望的那样抑制排卵，但是，在施用孕激素的情况下发生大量降解代谢，带来具有不利效应的不利代谢产物。

因此，在口服通常称为“丸剂”或其他口服产品时，为了高度保证达到所希望的受精控制目的，必须使用较大的过量剂量。

据报道，口服受精控制的制剂伴随多种不容忽视的副作用，例如血栓静脉炎和血栓、肺栓塞、冠状动脉血栓、心肌梗塞、脑血栓、脑出血和高血压。这些副作用一直被归结于口服制剂中的雌激素组分。已发现只有孕激素的制剂（小丸）能消除雌激素的这些副作用。但是，受精控制的效果不及那些组合制剂，而且月经周期也变得更为紊乱。已有报道指出，如果以更加恒定的速率服用孕酮，可观察到不规则月经的发病率降低。除了这些副作用以外，口服的受精控制制剂还具有这样的缺点，即受精控制效果高度依赖于病人的应顺性程度。已知随着每一片药的漏服都会使怀孕的危险增加。

一种理想的、病人可接受的受精控制系统应当具有下列优点：最小的副作用、更易于施用、治疗的迅速终止（如果需要的话）、以及改善病人的应顺性。近年来，大量注意力一直集中在研制出可植入的、子宫内的、宫颈管内的或阴道内的控制受精的给药系统，以便对人体提供甾类激素长期和可控的施用从而达到控制受精的目的。然而，迄今为止，所研制出的给药系统没有一个能认为是理想而没有副作用的。

还已使用了其他的控制受精的方法，例如局部乳剂和阴道内器具，它们释放一种或多种孕激素和一种或多种雌激素的组合物，包括天然产生的雌激素  $17-\beta$ -雌二醇。然而，这样一些受精控制系统的不利方面是非常明显的。

因此，非常希望提供一种透皮系统，它能够：1）如果需要，使

用天然的雌激素 17- $\beta$ -雌二醇, 2) 每一月经周期仅用最少数量的药剂单元, 例如使用三个每周一次的药剂单元, 和 3) 粘着于病人皮肤上, 提供足够浓度的雌激素和孕激素, 以高度保证受精控制效果, 并且不产生大量的不利的代谢或化学降解产物。为了使血液中的药物水平能够预测, 必须发展出一种能够控制速率的透皮给药系统, 它能使所有的个体差异和皮肤渗透性的区域差别降至最低程度。对于系统投药法来说, 速率可控的透皮药物施用法已知具有好几种潜在优点:

1) 避免了静脉内注射的危险和不便, 以及伴随口服的吸收和代谢的差异; 2) 持续的药物施用, 使得生物半衰期较短的药学活性剂能够使用; 3) 使用较低的总的日剂量药物就能够达到效果, 因为第一关肝代谢降低, 并且药物是连续输入的; 4) 剂量过量和剂量不够的情况较少发生, 这是以所需的治疗速率按计划、延长释放的结果; 5) 提供了一种简化的医疗方式; 6) 如果需要, 从皮肤表面取走给药系统即能迅速终止药物扩散。因此, 透皮避孕的给药系统是对妇女的受精进行控制的一种理想的系统, 它能在特定的持续期间内以可控速率, 在迅速生效的基础上提供雌激素和孕激素的二元释放。

雌激素疗法的第二个主要方面与需要雌二醇代替疗法有很大关系。它是由绝经期(卵巢功能终止)、卵巢切除(通过外科手术失去一个或两个卵巢)或由于垂体功能丧失而导致的。雌激素代替疗法是很重要的需要, 除了需要减轻由于雌激素类缺乏导致的绝经期症状外, 这种雌激素代替疗法还有其他作用, 这些作用与骨质疏松(缺乏骨质)和粥样硬化有关, 已发现同时施用一定量的孕激素作为这种雌激素代替疗法的一部分是有益的。很明显, 雌激素类治疗的方式和方法需要改善, 即使已经发现雌二醇本身或某种形式的雌二醇衍生物如单酯

或双酯（如乙酸酯类）能够透过表皮被吸收，仍然期望发展出改善的雌二醇和其他雌激素甾类的吸收药剂单元的形式和透皮施用的方法。

本发明提供了一种控制受精的透皮吸收系统，它能够通过连续三次使用透皮的粘贴药剂单元控制受精，这些单元能够很容易地使用在所选择的皮肤处。

第一块药剂贴片通常在月经周期的第5天使用，7天以后，此药剂单元由第二单元取代，该第二个药剂系统在另一个七天结束时由第三个所取代。然后，在下一月经周期开始时，再次使用另一轮连续三块控制受精的药剂贴片。只要需要，此过程可一直重复下去。

本发明的透皮雌激素/孕激素药剂单元包括：

a ) 一个对透过表皮给药的雌激素和孕激素基本上没有透性的支持层，它根据需要最好是可透气的，尤其当该药剂单元需长期使用例如使用好几天时更是如此。

b ) 一个与所述支持层接触的聚合物层，其中溶入和/或微分散了有效量的一种雌激素，最好是 $17-\beta$ -雌二醇、乙炔基雌二醇或其组合。所述的聚合物层提供了要透过表皮给药的雌激素剂量；以及

c ) 一个能够将该药剂单元与待治疗病人的皮肤密切接触的粘着层，使激素透过表皮被吸收，所述粘着层与聚合物层相粘结，并溶入和/或微分散入一有效剂量的孕激素，最好是炔诺酮，norgestimate或其组合，所述粘着层是生物可接受的，并使所述孕激素和所述雌激素转移以供透皮吸收。所述粘着层具有有效量的皮肤吸收促进剂。

在该药剂单元中，在具有雌激素的聚合物层（b）和具有孕激素的粘着层（c）之间，还可根据需要包括另一层，在该分离层中，最好很少含有或没有雌激素或孕激素。该分离层能由粘性聚合物制备，如

用于制备粘着层 ( c ) 的聚合物, 它最好含有生物可接受的聚异丁烯, 此物质能使 ( b ) 层中的雌激素转移以供表皮吸收。此外, 该分离层最好没有任何大量的皮肤吸收促进剂。

溶入或微分散入聚合物层中的雌激素包括一定量的  $17-\beta$ -雌二醇或乙炔基雌二醇, 它能在控制受精或雌激素代替中提供有效的雌激素作用。溶入或微分散入粘合层中的炔诺酮或 norgestimate 的数量, 将在所需的受精控制系统或雌激素代替中提供孕激素的作用。最好是, 该药剂单元将以所需的透皮吸收速率在好几天的期间, 最好是一个星期内提供雌激素和孕激素成分。使用期限为一周的透皮药剂单元使受精控制中漏用剂量的可能性降至最低。

支持层由对于透皮药剂单元中的激素基本不渗透的材料制成。它能由聚合物制成, 如聚乙烯、聚丙烯、聚氨基甲酸酯、聚氯乙烯、聚酯, 如聚( 乙烯酯酸酯) 和金属箔如带有象铝箔这样的金属箔的聚合物薄膜等。如果该药剂单元需长期使用, 例如使用好几天, 支持层最好具有微孔使汗液和空气通过, 从而使皮肤水合作用降至最低。

该聚合物园片层最好是由生物可接受的亲酯或亲水聚合物制成, 它能够使雌激素被转移以进行透皮吸收, 与雌激素具有相容性并使其保持稳定。其中分布有雌激素的这种聚合物层最好能由合适的聚合物粘胶制成, 例如一种合适的、雌激素能在其中保持稳定并能微相分散或溶解的聚丙烯酯或硅酮粘胶。也能用聚合物将该聚合物层制成其中分散有雌激素微相的园片。然后, 使该聚合物—雌激素混合物形成具有合适厚度和表面积的一层, 如果需要的话, 进行固化。聚合物园片层然后粘在支持层上, 必须注意, 所选择的聚合物必须与药物是相容的, 使它能够释放以利透皮吸收, 并且不含有或基本上不含有生物不

可接受的成分。

可以使用其他雌激素甾类激素以部分或全部取代  $17-\beta$ -雌二醇，例如  $17-\beta$ -雌二醇酯。它具有生物相容性，并能透过表皮有效地被吸收，其吸收速率与孕激素的速率差不多。而且，这种酯类通常希望能由皮肤或身体其他部位的组分，例如水解酶（如酯酶）进行生物转化成  $17-\beta$ -雌二醇。如果该衍生物是一种酯，则此衍生物能从单酯或双酯中选择，因为雌二醇在 3 位和 17 位上都有羟基，3-单酯和 17-单酯以及 3, 17-双酯能由一般已知的酯化法制备。某些酯衍生物将比基本的  $17-\beta$ -雌二醇更多吸收。在选择酯类衍生物时，所用的主要雌激素组分的吸收速率一般最好能每天提供所需量的雌激素组分，该系统还同时在几天的期间内最好是一周内以日有效剂量的速率透过表皮吸收孕激素。

至于孕激素的日剂量，为大约 100 至大约 1500 mcg，如果所用孕激素是 norgestimate 则最好是大约 125 至大约 250 mcg/天，如果孕激素是炔诺酮，则一般最好为大约 1000 mcg/天。至于雌激素，对于人类来说，大约 25 至大约 50 mcg/天的  $17-\beta$ -雌二醇被认为是所需的日剂量。

最后，该药剂单元中的粘着层与其他的元件层组装形成该药剂单元。所选的粘着层取决于许多因素而不同，包括经济因素如最易得到的生产装置的类型，所要求的吸收快速性或其他因素。例如粘着层能够直接铺在聚合物层上。可以将皮肤渗透增效化合物与适于附着在要施用透皮剂型的皮肤位点上的该粘性聚合物充分混合。所用的孕激素也被溶入或微分散入该粘着层中。能够通过喷雾或通过溶剂浇铸或层压，使该粘着层铺在聚合物层上。如果应用皮肤渗透促进剂，则其在

与待治疗病人接触的粘着层部分中的浓度会由于单独铺设该粘着层的表面部分而降低，尤其当粘着层中的粘度比所期望的要低时更是这样。该表面部分中的粘性组合物中的皮肤渗透增效化合物或孕激素或二者的浓度较低。粘着层最好较薄，厚度在微米范围内，厚度为5—200微米较合适，大约10至180微米较好，厚度最好是大约20至大约150微米。而且，如果需要的话，还可以使用粘合在支持层上在该聚合物层周界外面的一个环形的粘性装置。

如果使用可有可无的分离层，则在装配含有孕激素的粘着层(c)之前将它加到聚合物层上，或者分离层也可在它装配到该药剂单元之前加到粘着层的表面。分离层可由合适的聚异丁烯适当地制成。

本发明的透皮激素吸收药剂单元中的一种或两种激素的吸收速率能够例如通过使其具有至少为1.2的促进因子而被提高，更好是使其具有至少为1.3的促进因子，最好是至少为大约1.5或2.0。促进因子的定义为：带有皮肤渗透促进剂的本发明药剂单元的规格化穿透速率（单位为 $\text{mcg}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ）与没有促进剂的相应的药剂单元的规格化穿透速率的比值。

本发明还是一种通过形成含有激素的药剂单元以透过表皮施用所述激素的方法，该单元具有溶入或分散入雌激素剂量的聚合物层，此聚合物层上粘有支持层，所述药剂单元与一个粘着层组装在一起，能转运雌激素和孕激素，并含有孕激素和透皮吸收促进剂，使此药剂单元与待治疗病人的皮肤紧密接触，透过表皮的方式对所述病人施用激素，以达到控制受精或雌激素代替的目的。

图1为一系列曲线图，显示了利用7种不同的处方，通过无毛的小鼠皮肤表皮HAD TYPE TDDSH（粘性透皮给药系统）中吸收乙

炔基雌二醇的积累 ( $Q$ )。

图 2 为一系列曲线图，显示了利用 7 种不同的配方，通过无毛的小鼠皮肤表皮，从粘型透皮给药系统中透皮吸收炔诺酮的积累 ( $Q$ )。

图 3 的曲线图显示了乙炔基雌二醇穿透人尸皮肤的透皮吸收速率取决于表皮吸收促进剂的浓度。

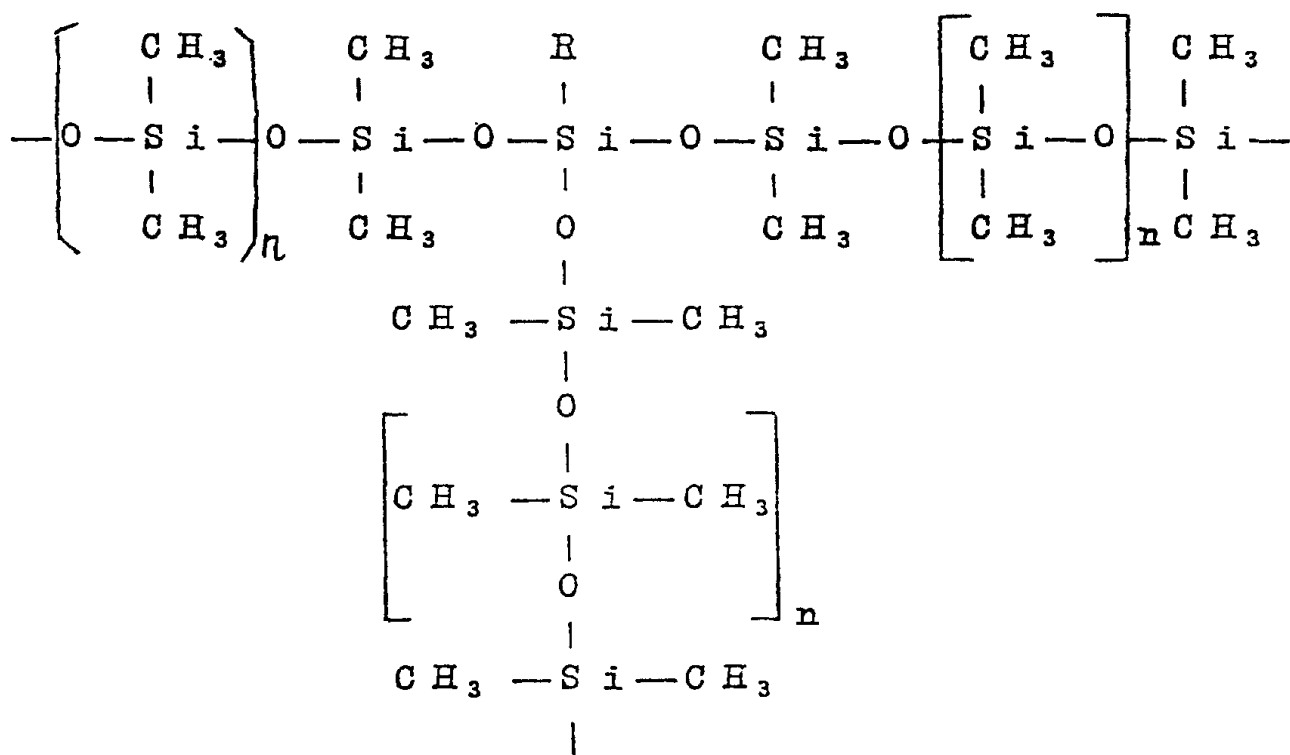
图 4 的曲线图显示了炔诺酮穿越人尸皮肤的透皮吸收速率取决于表皮吸收促进剂浓度。

图 5 的曲线图显示了从本发明药剂单元中穿透人尸体皮肤透皮吸收乙炔基雌二醇的速率，该药剂单元的聚合物层和粘着层都是由粘性聚合物做的。

支持层能由任何合适的材料制成，只要它对于聚合物层中的激素没有透性就行。支持层起聚合物层的保护层作用，还提供支持功能。所制成的支持层的大小可以基本上与含有激素的聚合物层相同，或者也可以大一些，使它能够伸出园形层的边缘，或覆盖含有激素的园片的边缘，然后可向外伸出，使支持层的伸出部分的表面能够作为粘结装置的基底。对于长期使用来说，例如使用 7 天，最好使用微孔和/或可透气的支持片层，这样能使皮肤的水合作用或浸渍降至最低。粘结装置使该药剂单元与待治疗病人的皮肤紧密接触。适于制作支持层的材料的实例有具有高和低密度的聚乙烯、聚丙烯、聚氨基甲酸酯、聚氯乙烯、聚酯如聚(乙烯酞酸酯)等的薄膜、金属箔，这类合适的聚合物薄膜的金属箔片层等等。用于支持层的材料最好是带有金属箔如铝箔的这类聚合物薄膜的片层。在这样的片层中，片层的聚合物薄膜通常将与聚合物层相接触，支持层能够是任意合适的厚度，只要能提供所需的保护作用和支持功能就行。合适的厚度将是大约 10 至大

约 200 微米。厚度从大约 20 至大约 150 微米较好，更好是从大约 30 至大约 100 微米。

聚合物层也能由粘性聚合物如聚丙烯酸、硅酮或其他合适的粘性聚合物制备。聚合物层也可由例如具有聚二甲基硅氧烷结构的硅酮弹性材料制成，例如具有下列通式的硅酮聚合物：



其中 R 是含有 1—7 个碳原子的烷基或烷氧基、乙烯基或苄基，其中 n 为大约 100 至大约 5000。

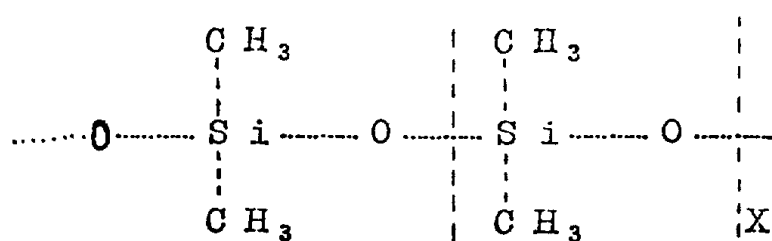
所选择的硅酮聚合物最好在中温下，例如室温下使用交联催化剂能交联，该催化剂在最终聚合物层中是生物上可接受的，并与制备聚合物剂型所用的激素组分是相容的。能够使用各种合适的交联剂使上述聚合物交联，如果硅酮聚合物不含羟基如末端羟基，则可使用例如四丙氧基硅烷  $[\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_4]$ 。一种锡催化剂能用于这种交联反应。如果硅酮聚合物组分具有乙烯基团，则使用象铂

催化剂这样的催化剂与二甲基硅酮聚合物交联。某些合适的硅酮聚合物是具有二甲基和甲基乙烯基硅氧烷单元的可交联的共聚物，它能够通过利用合适的过氧化物催化剂进行交联。在所用的聚硅氧烷弹性体中还能存在有其他的交联位点。合适的医用级硅酮聚合物以 Silastic 382、Q7—4635、Q7—4650、Q7—4665、Q7—4735、Q7—4750、Q7—4765 和 MDX—4—4210 等名称出售。

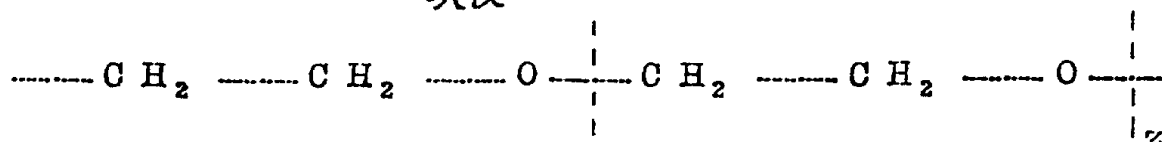
所选择的硅酮聚合物还可具有“块段”或“接枝”结构或二者皆有。“块段”结构是指聚合物能在其链结构中有一个部分或块段能具有同一种类型的重复单元，例如二甲基硅氧烷，然后具有由另一种类型的重复单元组成的后续段，例如甲基乙烯基硅氧烷、二苯基硅氧烷、二异丙基硅氧烷单元或其他硅氧烷或硅烷单元或甚至是一个能够相容的非硅氧烷或非硅烷类型的单体单元。这些段的长度可以不同，可以根据需要重复。例如，如果用“A”和“B”分别代表这些段，则该块段共聚物能够是A—B或A—B—A或A—B—A—B等。“接枝”结构是指在聚合物主链上接有一个或多个聚合物链。正如在上面“块段”共聚物中所述的那样。这些被接枝的链能够有与主链相同或不同的聚合物单元。而且，所用聚合物可具有不同的类型，其中是将可共聚合的单体一起置入聚合反应器中，使主链能够具有一定总体的每一种单体单元。

下列是可用于本发明的块段共聚物类型的实例。

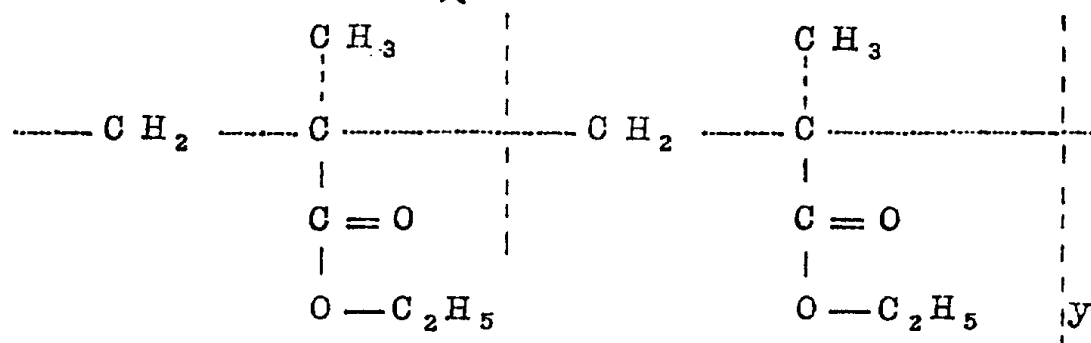
#### “ A ” 块段



“ B ” 块段



或



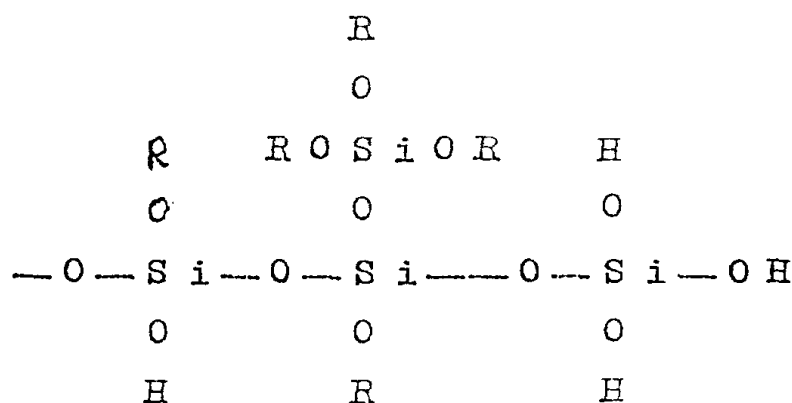
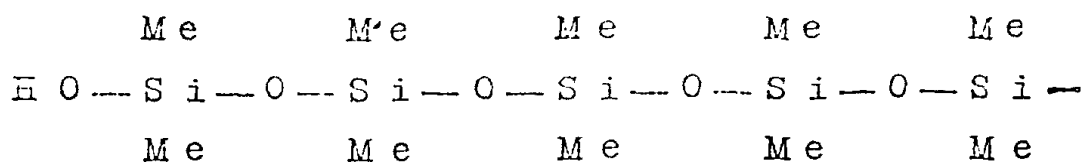
其中 X、Y、Z 代表足以使聚合物具有所需性质的重复单元的数目，例如从大约 10 至大约 5000。

一般说来，那些用于形成生物上可接受的聚合物层的聚合物是能够形成激素可以控制速率穿透它们的薄壁或涂层的聚合物，合适的聚合物是生物学上和药学上相容的，非变应性的、不溶于药剂与之接触的人体体液或组织，并与其具有相容性。要避免使用可溶聚合物，因为基质的溶解和侵蚀将影响激素的释放速率，以及影响该药剂单元保持在易于取除的位点的能力。

用于制备这种生物上可接受的聚合物层的材料实例包括聚乙烯、聚丙烯、聚氨基甲酸酯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/乙基丙烯酸共聚物、乙烯/乙烯基乙酸酯共聚物、硅酮弹性材料、尤其是医用级的聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、聚异丁烯、聚丙烯酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、

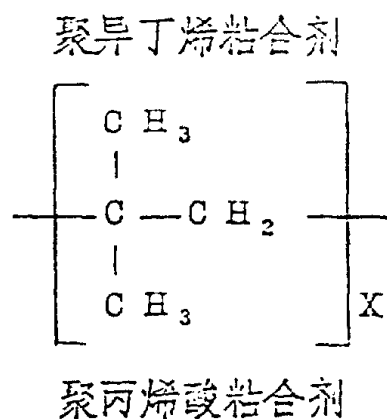
氯乙烯—乙烯基乙酸酯共聚物、聚异丁烯酸酯聚合物（水凝胶）、聚偏二氯乙烯、聚（对苯二酸—乙二醇）、丁基橡胶、表氯醇橡胶、乙烯—乙烯基醇共聚物、乙烯—乙氧基乙醇共聚物、硅氧烷共聚物，例如聚硅氧烷—聚碳酸酯共聚物、聚硅氧烷—聚乙烯氧化物共聚物、聚硅氧烷—聚异丁烯酸酯共聚物、聚硅氧烷—烯烃基共聚物（如聚硅氧烷—乙烯共聚物）、聚硅氧烷—烯烃基硅烷共聚物（如聚硅氧烷—乙烯硅烷共聚物）等等；纤维素共聚物，例如甲基或乙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素和纤维素酯；聚碳酸酯；聚四氟乙烯；等等。为了得到最好的结果，生物上可接受的聚合物层应当从具有低于室温的玻璃化转变温度的聚合物中选择。这种聚合物可以，但不一定必须在室温时具有一定程度的结晶度。交联单体单元或位点能够掺入这种聚合物中。例如，交联单体能够掺入聚丙烯酸酯聚合物中，它在激素微分散于聚合物中后提供使该聚合物层交联的位点。已知用于聚丙烯酸酯聚合物的交联单体包括多元醇的聚异丁烯酸酯如丁烯二丙烯酸酯和二异丁烯酸酯、三甲基醇丙烷三异丁烯酸酯等等。提供这种位点的其他单体包括烯丙基丙烯酸酯、烯丙基异丁烯酸酯、二烯丙基马来酸酯等等。

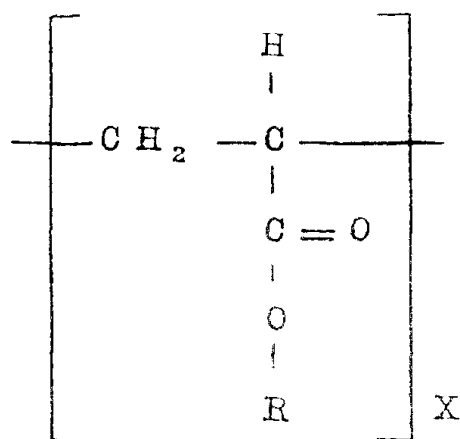
粘着层和聚合物层最好利用硅酮粘合剂制备，例如由下述通式描绘的（聚二甲基硅氧烷—硅酸盐树脂）共聚物粘合剂：



其中 Me 是甲基，R 是  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ，X 和 Y 分别代表足以使粘性聚合物和其他聚合物具有所需性质的重复单元的数目。

例如，由 Dow Corning 公司出售的粘性聚合物产品或抗粘连性聚合物产品，如商品名为 DC—355 和 X7—2920 的医用粘合剂适用于来制作该粘着层。所用的粘性聚合物必须是生物上可接受的，并必须与激素和皮肤渗透促进剂相容。对于某些激素来说，也能使用某些聚丙烯酸粘性聚合物（以烷基酯、酰胺、游离酸等形式）或聚异丁烯粘性聚合物。下述通式给出了用于制备聚合物层的一些合适的粘性聚合物：





其中 X 代表足以使粘性聚合物具有所需性质的重复单元的数目，R 是 H 或低级烷基，包括乙基、丁基和 2-乙基己基。

也能使用其他低变应原的压力敏感型接触粘合剂组合物。一种较好的粘着层是压力敏感型的。

然而，如果需要的话，根据药物相容性和其他因素，粘性装置能够例如以环形粘附在支持层的伸出部分，使得粘着层与含有激素的圆形片层的侧壁相接，这种邻接的粘性环的宽度必须足以使该药剂单元牢固地贴在所治疗病人身上。一般说来，这种粘性环的合适宽度能是大约 0.2 至大约 1.2 cm，最好是大约 0.3 至大约 1.0 cm。

然后，最终用一个可揭去的保护膜层覆盖在粘合层上，此保护层用基本上不渗透激素、皮肤渗透促进剂（如果使用）及该药剂单元中任何其他组分材料制成。用于支持层的聚合物材料和金属箔片层也可用来做该保护层。只要此片层能够例如通过加传统的硅化或聚二氟乙烯膜使其能剥离或取下即可。一种合适的用于硅酮粘性聚合物 DC-355 和 X7-2970 的可分离材料是由 3M 公司出售的 Scotchpak 1022 或由 Dow Corning 出售的 Bio-Release Material。

在制造含有激素的聚合物层时，能使用的有硅酮弹性体，例如（聚二甲基硅氧烷—硅酸盐树脂）共聚物，聚丙烯酸粘合剂如具有上述通式的商品名为 Duro —Tak 的产品，及其他对激素提供稳定环境并能使其释放的生物上可接受的粘性聚合物。在制造分散有激素的药剂单元时，发现适于应用一种分散剂如乳糖和硅。其他合适的分散剂只要有效也能代替使用。在配制领域已知的其他合适的分散剂也可使用。取决于需要加入的激素和药物量，合适量的分散剂可在 0 至大约 20 %（重量，以聚合物层的重量为基础）的范围内波动。一般情况下，分散剂与激素一起加入到用来制造该片层的聚合物中，所加分散剂的量依赖于所要求的渗透速率，所用的特定激素，有时还依赖于其他因素。所加激素的量依赖于每个首剂单元中所需的激素剂量和治疗的延续时间，以及为了使最终的聚合物层保持合适的结构、扩散性及其他性质而能够掺入聚合物层中的量。例如，已经发现，在制造聚合物层时，激素可以令人满意地加到 50 份诸如聚丙烯酸粘性聚合物这样的聚合物中。已经发现，最好是将所用雌激素加在一定量的选定的粘性聚合物中并使之分散，然而，用高扭矩混合装置充份混合聚合物与激素的混合物以形成激素在聚合物中的均匀溶液或微分散体。在混合步骤后，使组合物置于真空中去掉所含空气。

然后，通过溶剂浇铸技术，使混合物铺在合适的基质上，例如支持片层或释放内衬，然后加热至合适的较高温度以去掉溶剂。所用温度不应导致激素的严重降解。聚合物薄层的厚度希望大约 10 —400 微米，更好是大约 20 —大约 300 微米。所产生的含药的聚合物层从浇铸机上取下，另一个含有同样或不同激素的含药聚合物层可进一

步敷涂在直接由浇铸或层压形成的第一含药聚合物层上。

可选用也可不用的分离层可由该粘性材料或上述用于制造具有孕激素和粘着层的其他材料制成。在制造该分离层时，已发现适于使用一种具有合适分子量的生物上可接受的聚异丁烯，例如，所用的聚异丁烯最好具有大约800,000至大约900,000的相对分子质量  $M_v$ （平均粘度），例如由BASF出售的商品名为Oppanol B80的聚异丁烯，它的相对分子质量  $M_v$ （平均质量）为850,000平均粘度相对分子质量是从等式  $J_0 = 3.06 \times 10^{-2} \times M_0^{0.65}$  得到的。一般来说，所选择的粘度和分子量应当足够高，以致能使分离层保持大小稳定，但不应过高，不然，为了提供一个功能的和药学上精确的药剂单元使该分离层的制造产生不必要的困难。

分离层的厚度可根据需要波动。然而已发现去掉所有溶剂后的片层厚度为大约50至大约150微米较好，更好是厚度大约为75至125微米。已经发现，如果聚合物层中的雌激素是17- $\beta$ -雌二醇或乙炔基雌二醇；则厚度大约为100微米，由具有象Oppanol B80这样的粘度和分子量的聚异丁烯制造的分离层具有较好的功能。

分离层应具有足够的厚度以使任何的迁移降至最低，尤其是在较高温度如37°C或45°C或更高温度长期储存的条件下。而且，分离层应当由合适的材料制成并具有足够的厚度，以降低聚合物层中雌激素的转移速率。按需要适当地提供一个从10—30/1的透皮吸收的给药比例，比例范围最好是大约12至大约20。

已经发现分离层可如此制备：将大约10份合适的聚异丁烯如Oppanol B80聚异丁烯溶解在合适溶剂，例如环己烷、己烷和庚烷的混合物中（例如1：1：1混合物）。利用合适的旋转装置轻轻

搅拌该混合物。

当溶解过程基本上完成从而产生清彻的聚异丁烯溶液时，此溶液可用来涂敷一个低粘性膜，例如具有氟聚合物涂敷表面的聚酯膜，如由 3 M 公司以商品名 Scotch—Pak 1022 出售的材料。可以用 R、D、无线涂敷棒（例如 # 12）进行涂敷。产生的涂层使之干燥，然后根据需要重复直至得到所需厚度的片层，例如 100 微米。这样形成的分离层可通过层压组装到该药剂单元的聚合物层上。或者，分离层也可铺在含有孕激素的粘合层的上表面，再通过层压与具有雌激素的聚合物层的下表面而组装。然后，完成的多层聚合物层可根据需要形状和大小切割成园形，聚合物层园片的面积一般不应超过大约 100 平方厘米，较好是大约 5—100 平方厘米，更好是大约 8 至 80 平方厘米。一般说来最好是大约 10 至 60 平方厘米。园片层可有不同形状，它们可以是园形的、方形的、矩形的或其他所希望的形状。

一般说来，这种含有激素的聚合物层所含的分散激素可以比待治疗病人透皮吸收所需的剂量有一定程度的过量，此过量一般较小，例如过量不超过周计划剂量的 2 倍，取决于激素的理化性质，以及聚合物层园片中聚合物的特性及其他因素。

粘性装置如果含有皮肤渗透促进剂则这样制备：将促进剂和孕激素直接溶于粘性聚合物溶液中，或溶于与所用的粘性聚合物溶液相容的溶剂中，使该粘着层中含有皮肤穿透促进剂。根据需要，可使用任何合适量的溶剂，以溶解要与所用粘合层溶液混合的促进剂和孕激素的量。例如，根据促进剂的溶解度，可使用 3—10 份溶剂溶解 1 份皮肤渗透促进剂。如果使用聚二甲基硅氧烷粘合剂溶液，发现适于在

20—50份溶剂中（例如丙酮、甲基乙基酮、三氟三氯乙烷或其他合适溶剂）使用2—20份皮肤穿透促进剂，并将此溶液加至100份粘合剂溶液中。充分混合该促进剂—粘合剂组合物，用例如本领域称为K—棒涂敷机的涂敷机将它直接涂敷在聚合物层或可剥离的内衬上，然后如前述将该膜层压在聚合物层上。一种合适的可剥离内衬是与铝箔层压的聚（乙烯酞酸盐）或聚四氟乙烯涂敷的聚酯膜，例如以商品名Scotchpak 1022或Bio—Release X7—2741或X7—2752出售的产品。在其上涂敷有粘合剂—增效剂—孕激素的聚（乙烯酞酸盐）面通过常规的硅化或其他合适方法被制成可剥离的。粘合剂—增效剂—孕激素层的厚度一般是大约20至大约200微米较好，更好是大约30至大约150微米。

粘着层中促进剂的量部分取决于期望激素被吸收的速率。一般说来，以粘合剂重量为基础的大约1%至大约30%皮肤穿透促进剂是合适的，这取决于促进剂、粘性聚合物、所需粘度和其他因素。根据上述的因素，较好的是使用大约5%至大约20%的皮肤穿透促进剂。应用恒压层技术，将含有孕激素和皮肤穿透促进剂的粘合层转移至聚合物层园片表面。为了确保粘性聚合物层与待治疗病人的皮肤有足够粘度，在孕激素—促进剂—聚合物层表面，可以进一步加一层附加的粘性聚合物涂层，它具有浓度相对较低的促进剂，例如以粘性聚合物重量为基础的1—5%。此涂层厚度一般是最终粘合层厚度的一个小的百分比，例如总的粘性聚合物层的20—40%、在含有孕激素的粘着层中，使用了适当更高浓度的促进剂。适当的更高浓度的促进剂根据粘性聚合物重量、溶解度和所需的皮肤促进剂的最终含量和其他因素而定。通常是10%至大约30%。通过蒸发除去各涂层的溶剂。

用恒压层压技术或依次的溶解浇铸技术，将不同涂层结合起来制成多层的控制受精的透皮药剂单元。

切割该多层的透皮激素药剂单元。如果需要，支持层可沿着该药剂单元的边成形，包括聚合物层，如果这种保护是需要的。然后，将得到的激素聚合物药剂单元形式进行合适的包装进行储存，直到它们被用来进行透皮治疗。

把如上述定义的至少一种雌激素和至少一种孕酮分别溶入和/或微分散于聚合物层和粘着层中。以相对稳定的速率在一个较长的时期，尤其是好几天以及最好是一种，以控制的速率释放激素，这样可给病人在较长时间内提供稳定输注激素的益处。

目前较好的雌激素之一是  $17-\beta$ -雌二醇。它是天然激素，一般通过本发明适应的系统以所需的日速率进行透皮给药。 $17-\beta$ -雌二醇具有相容性，能溶入或微分散于聚合物中。设计疗程为一周的透皮药剂单元要求以至少大约  $100$  至大约  $500 \text{ mcg}$  (较好是大约  $125$  至大约  $250 \text{ mcg}$ ) / 天的速率释放 norgestimate 或以大约  $1000 \text{ mcg}$  / 天释放炔诺酮和以  $20-50 \text{ mcg} / 20 \text{ cm}^2$  / 天释放  $17-\beta$ -雌二醇 (或者等效量的乙炔基雌二醇或另一种雌激素)。在受精控制中，这种量的孕激素据信是抑制排卵所必须的，以及这种量的雌激素据信是保持正常女性生理和特性所必须的。如果吸收量满足所需的雌激素组分的日剂量和如果各激素组分是相容的，则也可以使用生物相容的、能够透皮吸收和最好能生物转化成  $17-\beta$ -雌二醇的  $17-\beta$ -雌二醇衍生物。这类雌二醇衍生物可以从酯类中选择，单酯或双酯都行。单酯可以是  $3$ -或  $17$ -酯。作为说明，雌二醇可以是雌二醇- $3$ ， $17$ -双乙酯；雌二醇- $3$ -乙酯；雌二醇- $17$ -乙酯；雌二醇- $3$ ， $17$ -二戊酸酯；雌二醇- $3$ -戊酸

酯；雌二醇—17—戊酸酯；3—单，17—单和3，17—二新戊酸酯；3—单、17—单和3，17—二丙酸酯；相应的 cypionate 庚酸酯、苯甲酸酯及其类似酯类；乙炔基雌二醇；雌酮；及其他可透皮吸收的雌激素甾类及其衍生物，包括苯雌酚、chlorotrianisene 双烯雌酚、激素避孕剂等等。

孕激素可以是而且最好是炔诺酮或 norgestimate 或其组合物。然而，也可以使用其他合适的孕激素代替它们或与之结合使用。例如，孕激素可以从下面选出：乙基羟基二降孕甾烯炔酮 (levonorgestrel)，异炔诺酮 (norethynodrel)，dydrogesterone, ethynodiol acetate，羟基孕甾类酮己酸酯 (hydroxyprogesterone Caproate)，甲基二乙酸基孕甾酮 (medroxyprogesterone diacetate)，炔诺酮乙酸酯 (norethindrone acetate)，norgestrel，孕甾酮 (progesterone) 等，

在制备本发明的药剂单元时，本领域专业人员将会想到使用其它的雌激素或孕激素。这种对于其它雌激素和孕激素的应用也在本发明范围之内，只要使用它们不超出本发明的要旨并提供令人满意的药剂单元。

实施本发明时能够使用不同的皮肤渗透促进剂。有不同的促进剂能够与具有特定激素的该聚合物药剂单元产生较好的结果。在某些情况下，在制备一种药剂单元时使用渗透促进剂将导致一种激素有很好甚至极好的吸收，但使用另一种激素时它可能不导致或只有较低的促进效果。使用两种或更多的皮肤渗透促进剂化合物的结合通常导致象更好透皮吸收这样的优越结果。

制备本发明的这种聚合物药剂单元时可使用的具体的皮肤渗透促进剂包括饱和、非饱和脂肪酸及其酯类、醇类、单甘油酯、乙酸酯、

二乙醇胺和 N, N—二甲基胺, 如油酸, 丙基油酸酯、油酰乙酸酯、丙基肉豆蔻酸酯、异丙基肉豆蔻酸酯、肉豆蔻醇、肉豆蔻基 N, N—二甲基胺, 硬脂酸和十八烷醇、十八烷酰丙基酯、单硬脂精及它们与例如由 Nelson Research and Development 以 Azone 商标出售的 1—十二烷基氮杂环庚烷—2—酮的组合物; 癸基甲基亚砷, 二甲基亚砷、水杨酸及其衍生物、N, N—二乙基—M—甲苯甲酰胺、Crotamiton, 1—取代的氮杂环烷烃—2—酮如 US 4316893 所公开的 (1—取代基有 0—17 碳原子, 较好是 1—11 碳原子), 及各种生物相容的并有透皮渗透促进活性的其它化合物。已发现正癸醇是一种较好的促进剂。本领域的专业人员将会想到对正癸醇或癸酸所代表的化学结构作出修饰, 而不显著降低它们作为优选促进剂的功能。已发现一般大约 10% 至大约 40% (W/W) 的正癸醇和癸酸是合适的量。已经发现, 粘着层中大约 20% 至大约 35% (W/W) 的这些促进剂产生非常满意的促进皮肤的吸收效应和满意的粘性。高于 35% 或 40% (W/W) 的量能降低皮肤吸收的促进效应, 并且干扰对于待治疗病人的良好的粘性。

乙醇和与乙醇具有基本相同的性质和活性的其他短链的链烷醇 (1—4 碳原子) 不在此所用的皮肤穿透促进剂定义的范围內。

以下的实施例用于说明发明, 但不是限制发明。

#### 实例 1

制备含雌激素的聚合物层利用了以下的成分: 乙炔雌二醇, 5 份; 聚丙烯粘合剂 (国家淀粉和化学公司以 Duro-Tak 80—1054 出售的), 100 份。

用高转矩搅拌器 (Cole—Parmer 公司出售的) 以大约 1000 转/分的速度将乙炔雌二醇加到聚丙烯粘合剂中。

利用装有3号K棒的K—棒涂层机把该激素混合物涂于由聚酯／铝箔片(3M公司以Scotch—Pak 1005出售的)组成的支持层上,再把得到的聚合物层置于通风橱中干燥约1小时以除去溶剂,该聚合物层的厚度约为10微米。

再将5%(W/W)炔诺酮的聚丙烯粘合剂溶液用K—棒涂层机(16号棒)涂在该聚合物层上。除了炔诺酮外,该涂层溶液还含有25%(W/W)的正癸醇作为皮肤渗透促进剂。涂层在室温下干燥24小时,干燥后含炔诺酮的粘着层具有约120微米的干厚度。

然后用透明低粘性的分离衬层(Scotch—Pak 1022/3M)覆盖该双层的药剂单元,再用专门设计的切割机将完成了的药剂单元切割成各种形状和大小的药剂单元,例如20平方厘米的长方形。

本发明的抗受精聚合物药剂单元的激素透皮吸收率是用“无毛”小鼠或人尸体的皮肤样品、按照Y. W. Chien, K. Valia 和 U. B. Doshi在“Drug Develop. & Ind. Pharm.” 11(7), 1195—1212(1985)上描述的方法来评价。

透皮聚合物药剂单元一般遵照上述步骤制得,对它的估价如下表1—3所示。

表 1

## 乙炔雌二醇和炔诺酮透过

无毛小鼠皮肤<sup>2)</sup> 的渗透速率<sup>1)</sup>

| 处方 | 增效剂  | 渗透速率 ( $n=3$ )<br>( $\text{mcg}/\text{cm}^2/\text{hr} \pm \text{S.D}$ ) |                     |
|----|------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|    |      | 乙炔雌二醇 <sup>3)</sup>                                                     | 炔诺酮 <sup>4)</sup>   |
| 1  | 无    | 0.04 ( $\pm 0.01$ )                                                     | 0.45 ( $\pm 0.07$ ) |
| 2  | IPM  | 0.25 ( $\pm 0.05$ )                                                     | 0.97 ( $\pm 0.19$ ) |
| 3  | DMSO | 0.13 ( $\pm 0.02$ )                                                     | 0.52 ( $\pm 0.14$ ) |
| 4  | DeMS | 0.16 ( $\pm 0.03$ )                                                     | 0.39 ( $\pm 0.07$ ) |
| 5  | LA   | 0.19 ( $\pm 0.03$ )                                                     | 0.76 ( $\pm 0.20$ ) |
| 6  | OA   | 0.26 ( $\pm 0.04$ )                                                     | 1.21 ( $\pm 0.22$ ) |
| 7  | DeA  | 0.30 ( $\pm 0.06$ )                                                     | 2.51 ( $\pm 0.49$ ) |
| 8  | CA   | 0.25 ( $\pm 0.04$ )                                                     | 2.04 ( $\pm 0.30$ ) |

1 ) 在 115 小时的研究中, 采用了 12 个试样

2 ) 年龄为 7 周的雌性无毛小鼠腹部皮肤

3 ) 载药剂量:  $30.5 (\pm 1.3) \text{mcg}/\text{cm}^2$

4 ) 载药剂量:  $338.0 (\pm 10.1) \text{mcg}/\text{cm}^2$

IPM ( 异丙基肉豆蔻酯 ); DMSO ( 二甲基亚砷 ); DeMS ( 癸基甲基亚砷 ); LA ( 十二烷酸 ); OA ( 油酸 )

表 2

## 乙炔雌二醇和炔诺酮

透过人尸皮肤<sup>2)</sup>的渗透率<sup>1)</sup>

|    |      | 渗透速率                                   |                   | ( n = 3 ) |
|----|------|----------------------------------------|-------------------|-----------|
| 处方 | 增效剂  | ( Mcg / cm <sup>2</sup> / hr ± S. D. ) |                   |           |
|    |      | 乙炔雌二醇 <sup>3)</sup>                    | 炔诺酮 <sup>4)</sup> |           |
| 1  | 无    | 0.02 ( ± 0.004 )                       | 0.14 ( ± 0.03 )   |           |
| 2  | IPM  | 0.09 ( ± 0.02 )                        | 0.39 ( ± 0.07 )   |           |
| 2  | DMSO | 0.04 ( ± 0.01 )                        | 0.17 ( ± 0.03 )   |           |
| 4  | DeMS | 0.05 ( ± 0.01 )                        | 0.12 ( ± 0.02 )   |           |
| 5  | LA   | 0.07 ( ± 0.02 )                        | 0.26 ( ± 0.04 )   |           |
| 6  | OA   | 0.09 ( ± 0.02 )                        | 0.46 ( ± 0.09 )   |           |
| 7  | DeA  | 0.13 ( ± 0.02 )                        | 0.89 ( ± 0.18 )   |           |
| 8  | CA   | 0.07 ( ± 0.01 )                        | 0.80 ( ± 0.14 )   |           |

1) 在122小时的研究中,采用了12个试样,

2) 一个十七岁黑人男孩左前腿皮肤,其平均厚度为220  
(±26)微米3) 载药剂量: 30.5(±1.3) mcg/cm<sup>2</sup>4) 载药剂量: 338.0(±10.1) mcg/cm<sup>2</sup>

表 3

皮肤渗透促进剂对乙炔雌二醇和炔诺  
酮透过人尸皮肤<sup>2)</sup>的渗透率<sup>1)</sup>的促进作用

| 处方        | 促进剂  | 渗透速率<br>( mcg /cm <sup>2</sup> / hr±S. D. ) |                   | ( n=3 ) |
|-----------|------|---------------------------------------------|-------------------|---------|
|           |      |                                             |                   |         |
|           |      | 乙炔雌二醇 <sup>3)</sup>                         | 炔诺酮 <sup>4)</sup> |         |
| 正癸醇(%W/W) |      |                                             |                   |         |
| 9         | 0    | 0.13(±0.02)                                 | 0.10(±0.02)       |         |
| 10        | 2.5  | 0.15(±0.03)                                 | 0.09(±0.02)       |         |
| 11        | 5.0  | 0.36(±0.06)                                 | 0.17(±0.03)       |         |
| 12        | 10.0 | 0.48(±0.07)                                 | 0.25(±0.04)       |         |
| 13        | 25.0 | 1.28(±0.19)                                 | 1.24(±0.18)       |         |
| 14        | 50.0 | 1.06(±0.18)                                 | 1.45(±0.21)       |         |
| 癸酸(%W/W)  |      |                                             |                   |         |
| 15        | 1.0  | 0.12(±0.02)                                 | 0.08(±0.01)       |         |
| 16        | 2.5  | 0.13(±0.02)                                 | 0.08(±0.01)       |         |
| 17        | 5.0  | 0.19(±0.03)                                 | 0.13(±0.02)       |         |
| 18        | 10.0 | 0.26(±0.04)                                 | 0.23(±0.04)       |         |
| 19        | 25.0 | 0.39(±0.07)                                 | 0.33(±0.05)       |         |
| 20        | 50.0 | 0.40(±0.06)                                 | 0.49(±0.10)       |         |

1) 在168小时的研究中,采用了13个试样。

2) 一个白人男子前胸皮肤,平均厚度为 $180 \pm 20$ 微米( $n=6$ )

3) 载药剂量:  $95.7 (\pm 2.9) \text{ mcg}/\text{cm}^2$

4) 载药剂量:  $1.26 (\pm 0.03) \text{ mcg}/\text{cm}^2$

## 实例 2

用以下方法重复上面这些表中的处方。

制备含雌激素聚合物层采用以下的成份：乙炔雌二醇，5份；聚丙烯粘合剂（国家淀粉和化学公司以 Duro — Tak 80 — 1054 出售的），100份。

用高转矩搅拌器（Cole — Parker 公司出售的）以约 1000 转/分的速度将乙炔雌二醇加到聚丙烯粘合剂中。

利用配备3号K棒的K—棒涂层机把该激素混合物涂在由聚酯/铝箔片（3M公司以 Scotch — Pak 1005 出售的）形成的支持层上，得到的聚合物层置于通风橱中干燥1小时以除去溶剂，所获得的聚合物层的厚度约为10微米。

再将5%（W/W）炔诺酮的聚丙烯粘合剂溶液用K—棒涂层机（用16号棒）涂在上述聚合物层上。除了炔诺酮外，此溶液还含25%（W/W）的正癸醇作为皮肤渗透促进剂，涂层置于通风橱中室温干燥24小时，干燥后的含炔诺酮的粘着层厚度约120微米。

利用叠层技术，仔细地把炔诺酮层覆盖在乙炔雌二醇层上。然后用专门设计的切割机将完成了的药剂层切割成各种形状和大小的药剂单元，象20平方厘米的长方形。

## 实例 3

重复例1，不同之处在于聚合物层中乙炔雌二醇的载药剂量由原来的  $200 \text{ mcg} / 20 \text{ cm}^2$  改成  $1600 \text{ mcg} / 20 \text{ cm}^2$ 。采用上述处方13时的数据表明，透过人体皮肤的渗透速率随着乙炔雌二醇的载药剂量增加而增大，直至载药剂量达  $1600 \text{ mcg} / 20 \text{ cm}^2$ ，此时根据实验数据，渗透速率不再随载药剂量的增加而增大，这被表示在图5上。

#### 实例 4

重复实例 1 和实例 2，其不同之处在于利用在生物活性上是等效量的 17- $\beta$ -雌二醇代替乙炔雌二醇。

#### 实例 5

重复实例 1 和 2，不同之处在于利用在生物活性上是等效量的 norgestimate 代替炔诺酮。

#### 实例 6

重复例 1 和 2，不同之处在于利用在生物活性上是等效量的 17- $\beta$ -雌二醇和 norgestimate 分别代替乙炔雌二醇和炔诺酮。

#### 实例 7

重复实例 1，2，3，4，5，和 6，不同之处在于用聚二甲基硅氧烷粘合剂代替聚丙烯粘合剂。

#### 实例 8

用下列成分制造三层透皮的雌激素/孕激素药剂单元：

(I) 乙炔雌二醇，1 份；聚丙烯粘合剂（国家淀粉和化学公司以 Duro Tak 80-1054 出售的），99 份。用旋转器（Cole-Parmer 公司出售的）以低速（10 转/分）轻轻转动容器使乙炔雌二醇溶解到聚丙烯粘合剂中，使之形成澄明的溶液，用 8 号 R. D. 无线涂棒通过涂层将该激素/粘合剂混合物涂在聚酯/铝箔片（3M 公司以 Scotch-Pak 1109 出售的）的聚酯表面上，把获得的聚合物层置于通风橱中干燥 1 小时以除去溶剂部分，干燥后含雌激素的聚合物粘着层的厚度约 40 微米。

(II) 聚异丁烯聚合物（BASF 以 Oppanol B80 出售的），10 份；作为 Oppanol B80 的溶剂系统 1:1:1 的环己烷/

己烷/庚烷混合物，90份。在一个密闭容器中将聚异丁烯聚合物溶解在该溶剂系统中，用旋转器（Cole — Palmer公司出售的）以低速（10转/分）轻轻转动该容器，直至聚合物完全溶解，并形成澄明溶液。用12号R. D.无线涂棒将上述聚合物溶液涂在一个基层的低粘性侧，此基层是具有涂了氟聚合物的聚酸薄膜（3M公司以Scotch — pak 1022出售的）。将此聚合物涂层置于通风橱中干燥2小时，干燥后的聚合物层的厚度约100微米。

（Ⅱ）炔诺酮，5份；正癸醇，35份；聚丙烯粘合剂（国家淀粉和化学公司以Puro — Tak 80 — 1054出售的），60份。利用旋转器（Cole — Palmer公司出售的）以低速（10转/分）轻轻转动容器使炔诺酮被分散在正癸醇中，形成药物悬浊液，然后将聚丙烯粘合剂加入该悬浊液，用同一旋转器以10转/分的速度再次轻轻地转动该混合物，直至形成一均质混合物。用一个R. D.无线涂棒（28号）将上述混合物涂在一个基层低粘性的一侧（3M公司以Scotch pak 1022出售的一种具有氟聚合物涂层面的聚酯）。将此涂层物置于通风橱中干燥24小时，干燥后的含炔诺酮/正癸醇的聚合物层的厚度约250微米。

将含聚异丁烯的产品（Ⅱ）叠压在含乙炔雌二醇的产品（Ⅰ）上面，然后在其上面再叠压上含炔诺酮的产品（Ⅱ），产品（Ⅱ）叠压在产品（Ⅱ）上，形成最终产品。再用钢模切割机将该最终的层片产品切成特定尺寸，获得三层的透皮雌激素/孕激素药剂单元。

将10平方厘米的药剂单元装入纸/箔/聚酯的口袋里，然后用热封机热封。封好的药袋贮存在稳定性测试箱（重力对流培养箱，GCA公司出售），同时在室温、37℃和45℃三种温度下保存直

至 2 6 周。在贮存期间，根据表 4 的抽样时间以规定的时间间隔对药袋进行随机抽样，对封存于这些药袋中的药剂单元的药物含量和皮肤穿透速率图进行评价。每个单元的药物含量通过溶剂萃取法、接着进行这些药物的高效液相色谱（HPLC）分析来测定。采用流体动力学方法精细校准的离体皮肤穿透系统来评价每个单元释放药物的皮肤穿透速率图，新鲜地从年龄为 5 至 7 周的雌性无毛小鼠皮肤上切割下来的皮肤试样用作试样皮肤，皮肤渗透研究在 3 7 °C 下用 4 0 % v/v 的 PEG 4 0 0 盐溶液作为受体溶液进行的。乙炔雌二醇和炔诺酮的稳态皮肤渗透速率是由 Q 对时间曲线的斜率测定的，这里 Q 是在指定的取样时间间隔上药物通过皮肤渗透的积累量，它是用 HPLC 测试法测定受体溶液中药物的浓度来计算的。

根据贮藏温度，画出这些稳定性试样测量得的药物含量和皮肤渗透速率对贮藏时间的曲线图。以第 0 周的样本得到的平均值为基础，建立起一个 9 5 % 置信度的极限区来对被测试单元的物理和化学稳定性进行统计学判断。落在 9 5 % 置信度极限线以外的数据点被认为或是在化学方面（根据药物回收研究）或是在物理性质方面（根据皮肤渗透研究）是不稳定的。

表 4

| 温度  | 取样时间表(周) |   |   |   |   |     |     |
|-----|----------|---|---|---|---|-----|-----|
| (℃) | 0        | 1 | 2 | 4 | 8 | 1 2 | 2 6 |
| 室温  | ×        | — | — | × | × | ×   | ×   |
| 3 7 | ×        | — | × | × | × | ×   | ×   |
| 4 5 | ×        | × | × | × | × | ×   | ×   |

表 5

## 例8 药剂单元稳定性样本的药物

## 回收数据

| 温度                                                    | 取样时间 (贮藏后的周数)    |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|-------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                                       | 0                | 1                | 2                | 4                | 8                | 12               | 26               |
| 乙炔雌二醇 (mcg/10cm <sup>2</sup> ±S. D.) <sup>1, 2)</sup> |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| 室温                                                    | 529.7<br>(32.98) | ---              | ---              | 514.5<br>(35.57) | 527.7<br>(34.99) | 517.6<br>(27.89) | 511.1<br>(31.31) |
| 37°C                                                  | 552.2<br>(33.89) | ---              | 576.8<br>(37.22) | 539.5<br>(36.67) | 531.1<br>(29.45) | 538.9<br>(43.41) | 522.1<br>(29.82) |
| 45°C                                                  | 540.4<br>(33.71) | 530.7<br>(39.98) | 522.7<br>(37.11) | 539.6<br>(29.67) | 513.6<br>(29.98) | 505.7<br>(42.11) | 495.2<br>(34.72) |
| 炔诺酮 (mcg/10cm <sup>2</sup> ±S. D.) <sup>1, 2)</sup>   |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| 室温                                                    | 14.18<br>(0.98)  | ---              | ---              | 13.43<br>(1.06)  | 13.11<br>(1.18)  | 14.14<br>(1.32)  | 13.01<br>(1.24)  |
| 37°C                                                  | 16.67<br>(1.09)  | ---              | 15.57<br>(1.41)  | 15.11<br>(1.11)  | 14.40<br>(1.61)  | 14.11<br>(1.24)  | 13.79<br>(1.18)  |
| 45°C                                                  | 15.22<br>(1.43)  | 15.01<br>(1.14)  | 14.77<br>(1.02)  | 14.78<br>(1.31)  | 13.49<br>(1.29)  | 13.29<br>(1.08)  | 13.77<br>(1.19)  |

1) 平均值 ± 标准离差 (N = 3)

2) 从表中所示的贮藏时间和温度下, 三个试样的药剂单元被溶剂萃取, 并用高效液相色谱法 (HPLC) 测定乙炔雌二醇和炔诺酮的含量。

表 6

例8 药剂单元的稳定性样本的皮

肤穿透速率

温度

取样时间 (贮藏后的周数)

|                                                          | 0               | 1               | 2               | 4               | 8               | 12              | 26              |
|----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 乙烯雌二醇 (mcg/10cm <sup>2</sup> hr ± S. D.) <sup>1,2)</sup> |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 室温                                                       | 0.20<br>(0.034) | ---             | ---             | 0.26<br>(0.033) | 0.19<br>(0.021) | 0.26<br>(0.033) | 0.22<br>(0.021) |
| 37°C                                                     | 0.25<br>(0.027) | ---             | 0.27<br>(0.040) | 0.22<br>(0.018) | 0.29<br>(0.027) | 0.30<br>(0.041) | 0.22<br>(0.031) |
| 45°C                                                     | 0.28<br>(0.041) | 0.25<br>(0.022) | 0.21<br>(0.026) | 0.31<br>(0.039) | 0.22<br>(0.033) | 0.23<br>(0.042) | 0.20<br>(0.031) |
| 炔诺酮 (mcg/10cm <sup>2</sup> hr ± S. D. ) <sup>1,2)</sup>  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 室温                                                       | 2.46<br>(0.26)  | ---             | ---             | 2.38<br>(0.31)  | 2.09<br>(0.19)  | 2.15<br>(0.25)  | 2.57<br>(0.35)  |
| 37°C                                                     | 2.33<br>(0.31)  | ---             | 2.46<br>(0.41)  | 2.37<br>(0.35)  | 2.72<br>(0.41)  | 2.44<br>(0.39)  | 2.21<br>(0.34)  |
| 45°C                                                     | 2.29<br>(0.33)  | 2.56<br>(0.37)  | 2.33<br>(0.28)  | 2.71<br>(0.37)  | 2.53<br>(0.37)  | 2.56<br>(0.35)  | 2.28<br>(0.31)  |

1) 平均值±标准离差 (N=3)

2) 用年龄为5—7周的雌性无毛小鼠皮肤, 采用 Chien 等人的方法进行146小时, 测定三个试样药剂单元的渗透速率, 由Q对渗透时间曲线的斜率测定出这些速率。

表 7

聚异丁烯层 (Oppanol B 80) 的厚度  
对透过人尸体皮肤的穿透速率的影响

| 配方编号 | 人尸体皮肤的穿透速率 (mcg / sq cm hr $\pm$ S. D.) |                |
|------|-----------------------------------------|----------------|
|      | 乙炔雌二醇                                   | 炔诺酮            |
| 2—0  | 0. 22 (0. 041)                          | 1. 15 (0. 100) |
| 2—1  | 0. 24 (0. 033)                          | 1. 03 (0. 170) |
| 2—2  | 0. 20 (0. 021)                          | 1. 24 (0. 210) |
| 2—3  | 0. 16 (0. 029)                          | 0. 97 (0. 160) |
| 2—4  | 0. 16 (0. 031)                          | 1. 19 (0. 240) |
| 2—5  | 0. 14 (0. 021)                          | 1. 04 (0. 250) |
| 2—6  | 0. 09 (0. 017)                          | 1. 26 (0. 280) |
| 2—7  | 0. 06 (0. 014)                          | 1. 06 (0. 190) |
| 2—8  | 0. 04 (0. 010)                          | 1. 17 (0. 200) |
| 2—9  | 0. 02 (0. 006)                          | 1. 06 (0. 230) |

- 在 146 小时的研究中, 对三次重复实验 ( $n=3$ ) 的每一个采用了 11 个样本。
- 40% 的 PEG 400 / 盐溶液作为受体溶液。
- 采用一年轻高加索女尸的前胸皮肤。
- 利用 Chien 等人的方法, 取样时间为 0, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 和 146 小时, 由  $\bar{C}_t$  对渗透时间曲线的斜率测定这些速率。

表 8

炔诺酮的穿透速率随促进剂  
含量的变化

| 配 方<br>编 号 | 正癸醇的% ( W / W ) | 炔诺酮皮肤穿透速率 <sup>1,2)</sup>      |
|------------|-----------------|--------------------------------|
|            |                 | ( mcg / sq cm hr $\pm$ S. D. ) |
| 2—1 0      | 0               | 0. 1 3 ( $\pm$ 0. 0 2 )        |
| 2—1 1      | 1 0             | 0. 3 1 ( $\pm$ 0. 0 7 )        |
| 2—1 2      | 2 0             | 0. 4 9 ( $\pm$ 0. 0 6 )        |
| 2—1 3      | 3 0             | 0. 8 7 ( $\pm$ 0. 1 7 )        |
| 2—7        | 3 5             | 1. 1 0 ( $\pm$ 0. 2 4 )        |
| 2—1 4      | 4 0             | 1. 1 7 ( $\pm$ 0. 2 1 )        |
| 2—1 5      | 4 5             | 1. 2 3 ( $\pm$ 0. 2 9 )        |

1 ) 在 1 4 6 小时的研究中, 对三次重复实验 (  $n=3$  ) 的每一次采用了 1 1 个样本。

2 ) 利用 chien 等人的方法, 取样时间为 0, 2, 4, 8, 1 2, 2 4, 4 8, 7 2, 9 6, 1 2 0 和 1 4 6 小时, 由 Q 对穿透时间曲线的斜率测定这些速率。

表 9  
 穿透速率的比值随促进剂  
 含量的变化

| 配 方<br>编 号 | 正癸酮的% ( W / W ) | 炔诺酮 / 乙炔雌二醇穿透<br>速率的比值  |
|------------|-----------------|-------------------------|
| 2—1 0      | 0               | 4 . 1 9 ( ± 0 . 4 1 )   |
| 2—1 1      | 1 0             | 8 . 3 8 ( ± 0 . 7 7 )   |
| 2—1 2      | 2 0             | 1 2 . 5 6 ( ± 1 . 4 9 ) |
| 2—1 3      | 3 0             | 1 8 . 1 3 ( ± 2 . 3 3 ) |
| 2—7        | 3 5             | 1 8 . 3 3 ( ± 2 . 7 4 ) |
| 2—1 4      | 4 0             | 1 5 . 3 9 ( ± 1 . 9 6 ) |
| 2—1 5      | 5 0             | 1 3 . 9 8 ( ± 1 . 8 7 ) |

表 10  
 炔诺酮穿透率随促进剂  
 含量的变化

| 配 方<br>编 号 | 癸酸% ( W / W ) | 炔诺酮的皮肤穿透速率 <sup>1,2)</sup><br>( mcg / sq cmhr $\pm$ S.D.) |
|------------|---------------|-----------------------------------------------------------|
| 2—10       | 0             | 0.13 ( $\pm$ 0.02 )                                       |
| 2—16       | 10            | 0.41 ( $\pm$ 0.07 )                                       |
| 2—17       | 20            | 0.66 ( $\pm$ 0.11 )                                       |
| 2—18       | 30            | 1.16 ( $\pm$ 0.19 )                                       |
| 2—19       | 35            | 1.48 ( $\pm$ 0.24 )                                       |
| 2—20       | 40            | 1.59 ( $\pm$ 0.34 )                                       |
| 2—21       | 45            | 1.84 ( $\pm$ 0.15 )                                       |

- 1) 在146小时的研究中, 对三次重复实验(  $n=3$  )的每一次采用11个样本。
- 2) 采用 Chien 等人的方法, 取样时间为0, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120和146, 由Q对穿透时间曲线的斜率测定这些速率。

表 11  
穿透速率比值随促进剂  
含量的变化

| 配 方<br>编 号 | 癸酸% ( W / W ) | 炔诺酮 / 乙炔雌二醇渗透<br>速率的比值 |
|------------|---------------|------------------------|
| 2—10       | 0             | 4.19 ( ± 0.41 )        |
| 2—16       | 10            | 12.42 ( ± 1.96 )       |
| 2—17       | 20            | 14.04 ( ± 2.11 )       |
| 2—18       | 30            | 15.68 ( ± 1.91 )       |
| 2—19       | 35            | 15.91 ( ± 1.77 )       |
| 2—20       | 40            | 12.82 ( ± 2.01 )       |
| 2—21       | 45            | 12.35 ( ± 1.44 )       |

表 12

乙炔雌二醇穿透速率随粘

着层厚度的变化

| 处 方<br>编 号 | 粘着层厚度<br>(微米) | 乙炔雌二醇皮肤穿透速率 <sup>1, 2)</sup><br>(mcg/sq cm hr $\pm$ S.D.) |
|------------|---------------|-----------------------------------------------------------|
| 2—22       | 142.8         | 0.079 ( $\pm 0.009$ )                                     |
| 2—23       | 178.5         | 0.070 ( $\pm 0.010$ )                                     |
| 2—24       | 214.2         | 0.066 ( $\pm 0.008$ )                                     |
| 2—7        | 250.0         | 0.060 ( $\pm 0.011$ )                                     |
| 2—25       | 285.6         | 0.066 ( $\pm 0.015$ )                                     |
| 2—26       | 321.7         | 0.074 ( $\pm 0.011$ )                                     |

1) 在146小时的研究中, 对三次重复实验 ( $n=3$ ) 的每一个采用11个样本。

2) 采用Chien等人的测定方法, 取样时间为0, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120和146, 由Q对穿透时间直线的斜率测定这些速率。

表 13  
渗透速率比值随粘着层  
厚度的变化

| 处 方<br>编 号 | 粘着层厚度<br>(微 米) | 泔诺酮/乙炔雌二醇渗透<br>速率的比值 |
|------------|----------------|----------------------|
| 2—22       | 142.8          | 3.92 (±0.52)         |
| 2—23       | 178.5          | 8.00 (±1.33)         |
| 2—24       | 214.2          | 12.27 (±2.02)        |
| 2—7        | 250.0          | 18.33 (±2.34)        |
| 2—25       | 285.6          | 18.03 (±2.17)        |
| 2—26       | 321.7          | 17.16 (±1.99)        |

下表14和15显示了没有分离层的药剂单元的数据以与具有分离层的表5和6中显示的数据作对比。

表 14  
两层膏药系的稳定性样本  
的药物回收数据<sup>2)</sup>

| 温度                                                      | 取样时间(贮藏后的周数)     |                  |                  |                  |                  |                                   |
|---------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------------------|
|                                                         | 0                | 1                | 2                | 4                | 8                | 12 26                             |
| 乙炔雌二醇( mcg / 10 cm <sup>2</sup> ± S. D. ) <sup>1)</sup> |                  |                  |                  |                  |                  |                                   |
| 室温                                                      | 566.9<br>(33.18) | ---              | ---              | 569.4<br>(34.44) | 536.8<br>(33.90) | 552.2<br>(33.11) 539.9<br>(35.56) |
| 37°C                                                    | 572.5<br>(40.26) | ---              | 570.0<br>(34.67) | 545.1<br>(41.11) | 557.5<br>(31.22) | 539.9<br>(33.31) 533.6<br>(29.98) |
| 45°C                                                    | 559.4<br>(38.88) | 566.9<br>(44.75) | 530.5<br>(39.77) | 527.7<br>(41.12) | 510.0<br>(44.17) | 519.8<br>(36.66) 507.6<br>(38.98) |
| 炔诺酮( mcg / 10 cm <sup>2</sup> ± S. D. ) <sup>1)</sup>   |                  |                  |                  |                  |                  |                                   |
| 室温                                                      | 15.52<br>(0.99)  | ---              | ---              | 14.98<br>(0.92)  | 14.16<br>(0.79)  | 15.78<br>(1.05) 16.12<br>(1.11)   |
| 37°C                                                    | 16.11<br>(1.19)  | ---              | 16.64<br>(0.84)  | 15.52<br>(0.91)  | 14.22<br>(0.77)  | 15.78<br>(1.17) 14.02<br>(0.69)   |
| 45°C                                                    | 17.72<br>(1.27)  | 17.01<br>(1.00)  | 15.24<br>(0.92)  | 14.96<br>(1.33)  | 14.66<br>(1.07)  | 15.28<br>(1.26) 14.06<br>(0.93)   |

1 ) 平均值±标准离差( N=3 )

2 ) 在表中所指出的贮藏时间和温度下, 三个试样的药剂单元被溶剂萃取, 再用高效液相色谱法(HPLC)测定乙炔雌二醇和炔诺酮的含量。

表 15

两层膏药系统稳定性样本的  
药物皮肤穿透速率<sup>2</sup>

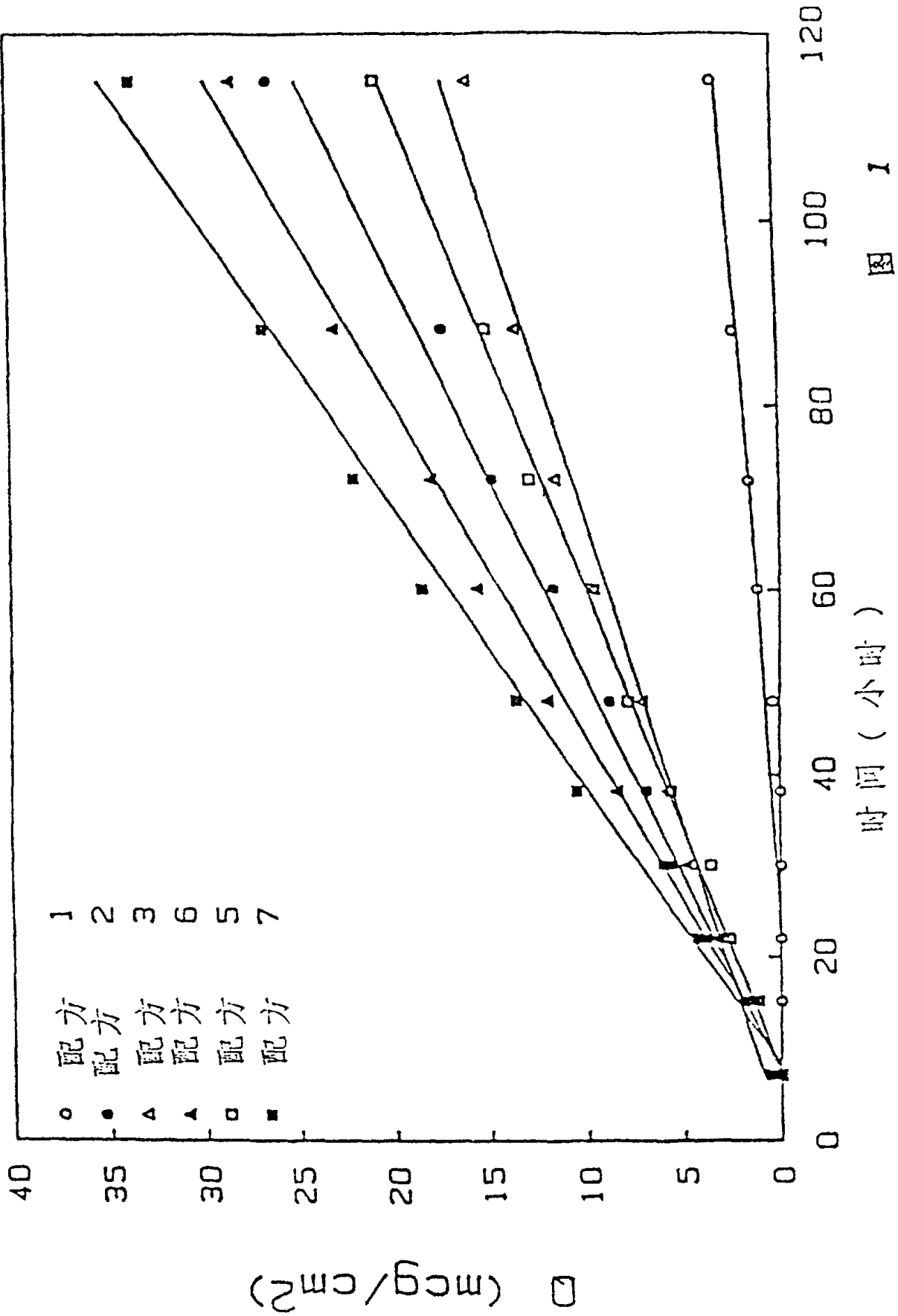
| 温度                                                        | 取样时间 (贮藏后的周数)  |                |                |                |                |                |                |
|-----------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                           | 0              | 1              | 2              | 4              | 8              | 12             | 26             |
| 乙炔雌二醇 (mcg / 10 cm <sup>2</sup> hr ± S. D.) <sup>1)</sup> |                |                |                |                |                |                |                |
| 室温                                                        | 0.59<br>(0.04) | ---            | ---            | 0.52<br>(0.06) | 0.55<br>(0.05) | 0.59<br>(0.04) | 0.64<br>(0.08) |
| 37°C                                                      | 0.61<br>(0.08) | ---            | 0.63<br>(0.09) | 0.70<br>(0.07) | 0.73<br>(0.11) | 0.66<br>(0.10) | 0.79<br>(0.14) |
| 45°C                                                      | 0.66<br>(0.11) | 0.69<br>(0.13) | 0.76<br>(0.13) | 0.77<br>(0.08) | 0.74<br>(0.09) | 0.77<br>(0.16) | 0.87<br>(0.12) |
| 炔诺酮 (mcg / 10 cm <sup>2</sup> hr ± S. D.) <sup>1)</sup>   |                |                |                |                |                |                |                |
| 室温                                                        | 2.51<br>(0.21) | ---            | ---            | 2.58<br>(0.26) | 2.44<br>(0.31) | 2.31<br>(0.13) | 2.20<br>(0.23) |
| 37°C                                                      | 2.88<br>(0.21) | ---            | 2.95<br>(0.20) | 2.39<br>(0.15) | 2.33<br>(0.17) | 2.22<br>(0.12) | 2.07<br>(0.11) |
| 45°C                                                      | 2.74<br>(0.33) | 2.61<br>(0.22) | 2.50<br>(0.16) | 2.31<br>(0.15) | 1.92<br>(0.25) | 2.05<br>(0.31) | 2.01<br>(0.11) |

1) 平均值 ± 标准高差 (N = 3)

2) 用年龄为 5—7 周的雌性无毛小鼠皮肤, 采用 Chien 等人的方法, 进行了 146 小时研究, 测定三个试样药剂单元的穿透速率, 由 Q 对穿透时间曲线的斜率测定出这些速率。

### 实例9

遵照例8的方法提供其它的透皮药剂单元：1) 17- $\beta$ -雌二醇和炔诺酮或 norgestimate 的结合使用，2) 乙炔雌二醇和 norgestimate 的结合使用，和3) 选自前面提到过其名称的那些孕激素和雌激素的其它组合，这些药剂单元的透皮速率能保证提供控制受精或雌二醇代替所需的日剂量。并采用其它上面已提到的粘合剂和聚合物重复本例8的药剂单元。



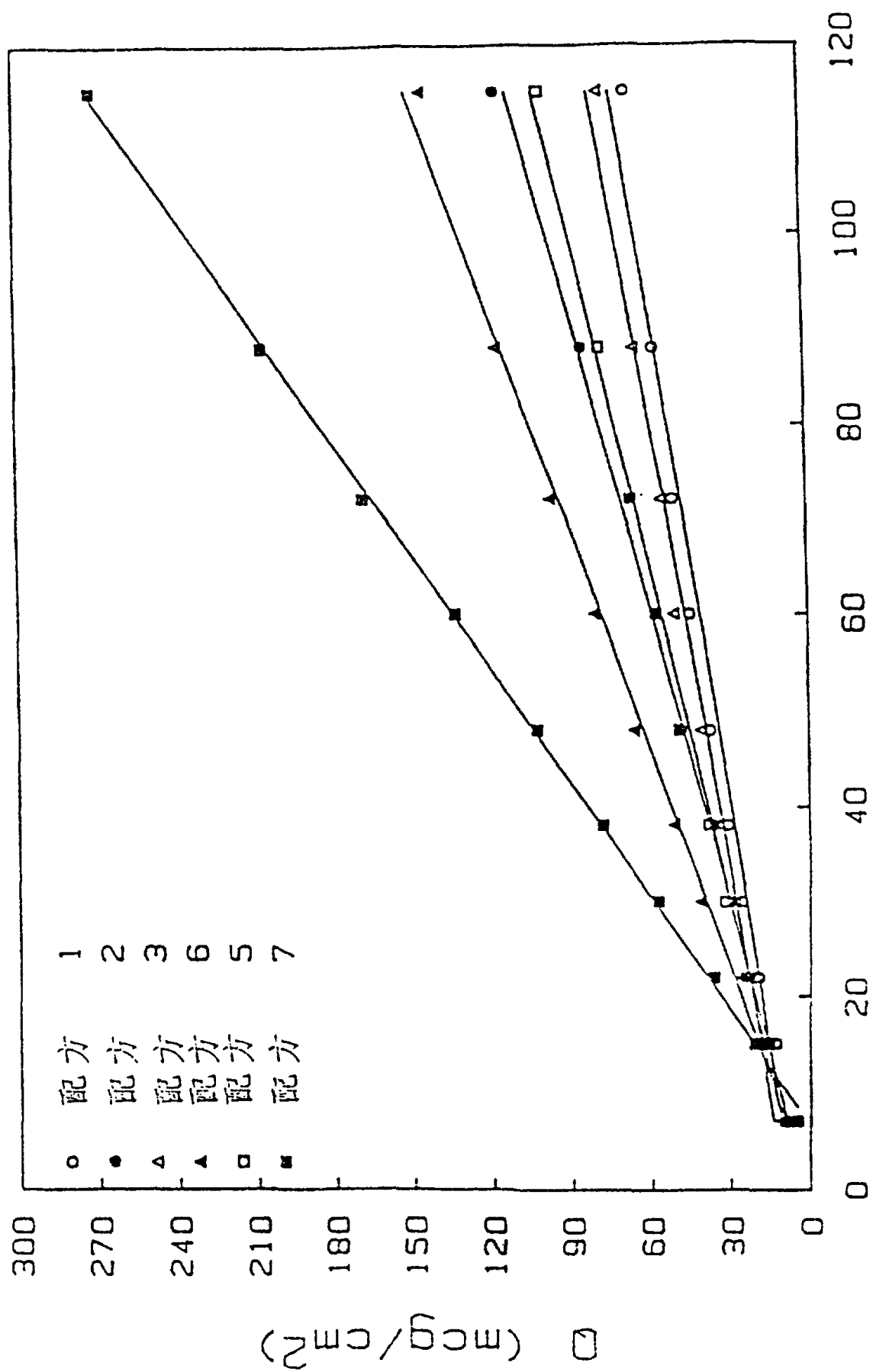


图 2

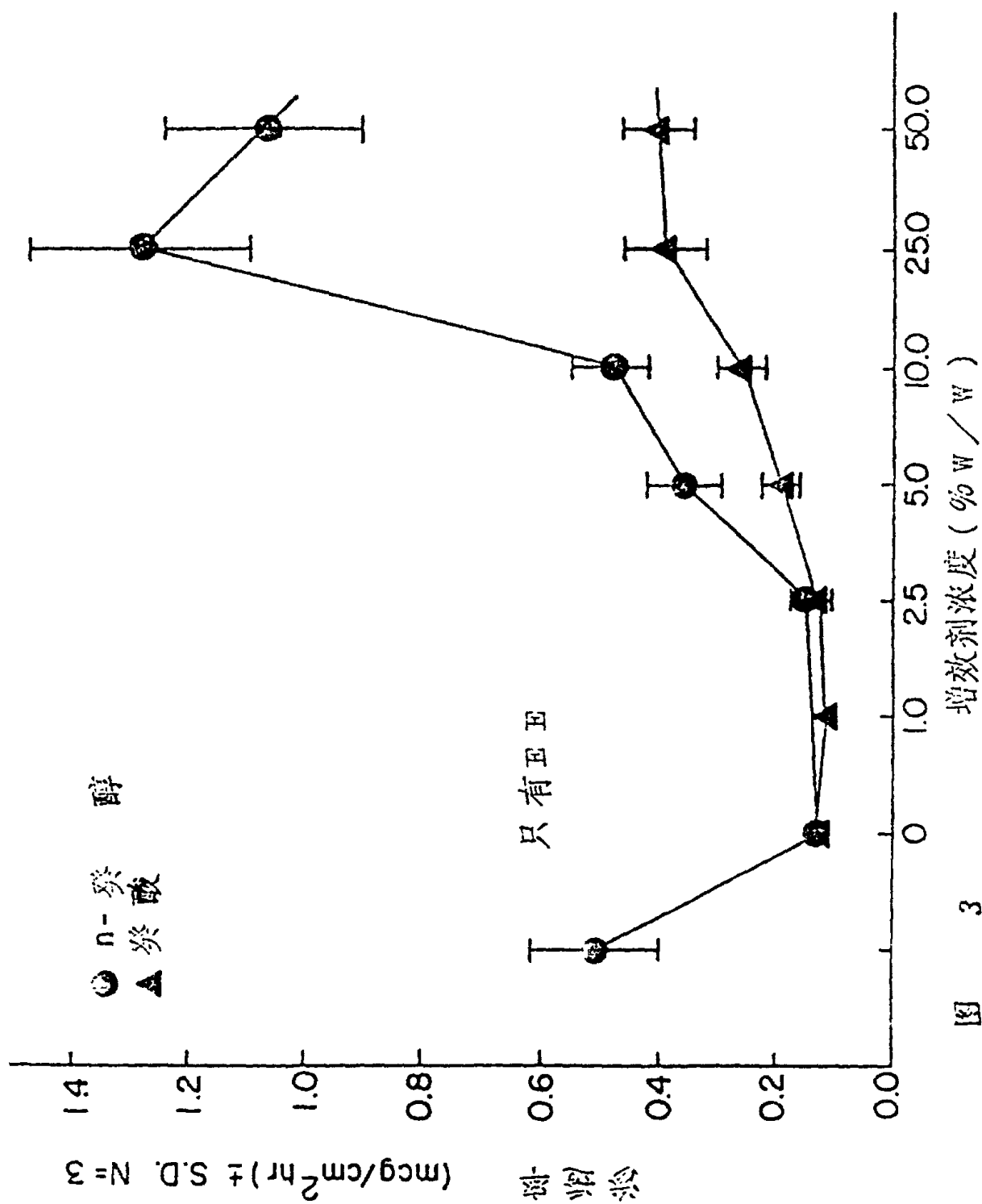
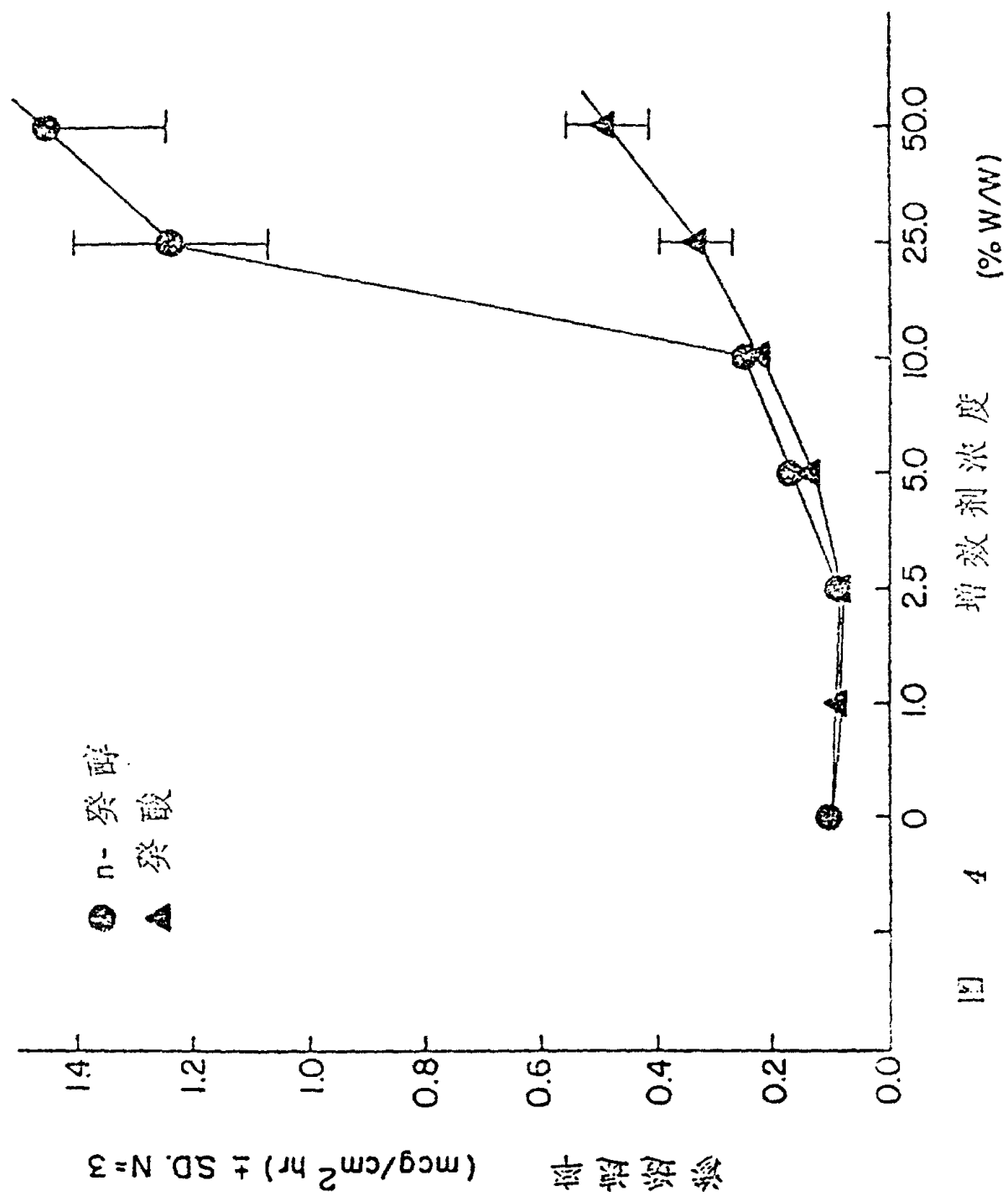
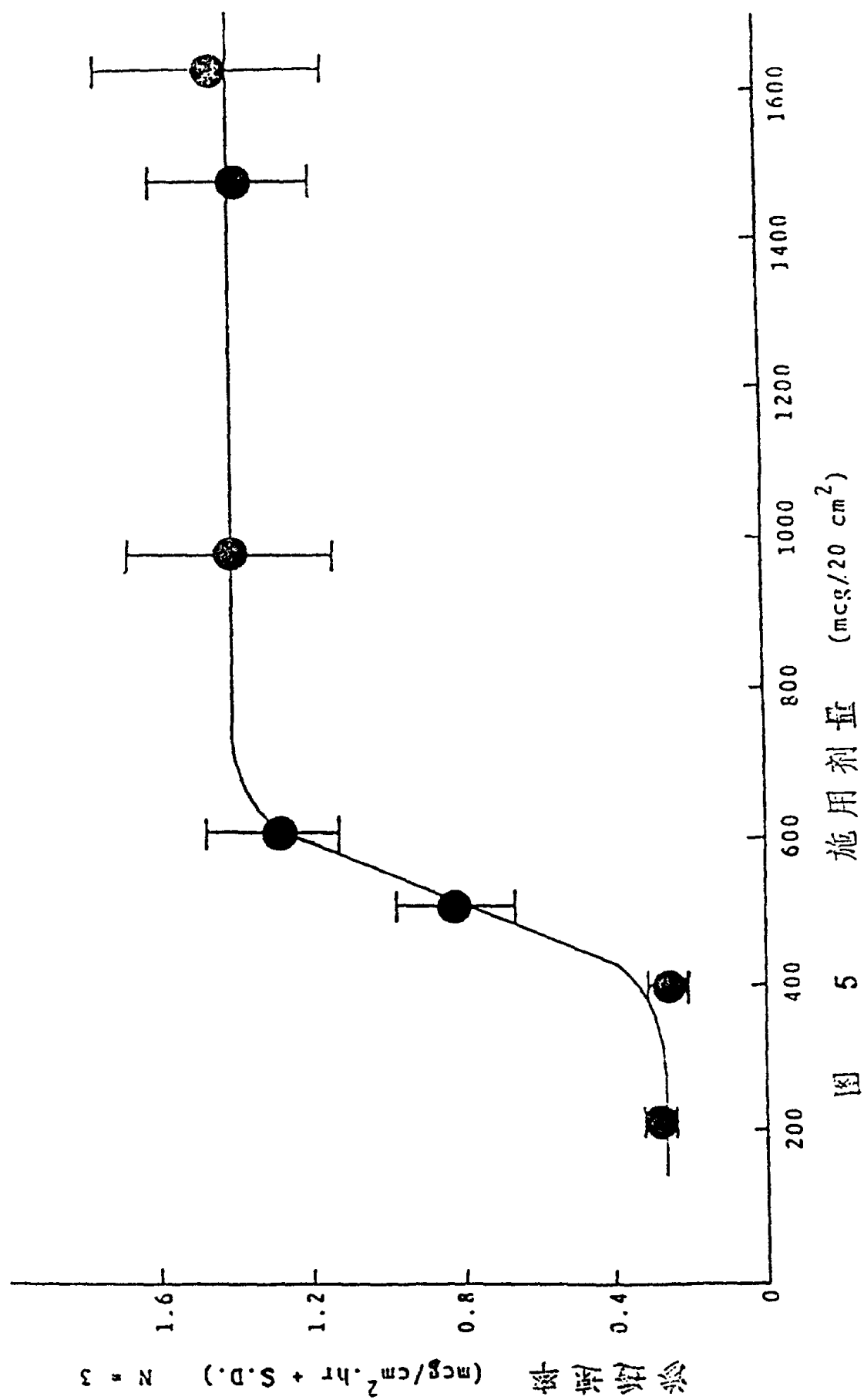


图 3





图