[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61N 1/32

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96194527.3

[45]授权公告日 2002 年 12 月 11 日

[11]授权公告号 CN 1095682C

[22]申请日 1996.6.7 [21]申请号 96194527.3

[30]优先权

[32]1995.6.7 [33]US [31]08/483,069

[86]国际申请 PCT/US96/10128 1996.6.7

[87]国际公布 WO96/40365 英 1996.12.19

[85]进入国家阶段日期 1997.12.5

[73]专利权人 阿尔萨公司

地址 美国加利福尼亚

[72]发明人 布拉德利·J·菲普斯

格里·A·拉丁 罗纳尔德·P·哈克

菲里克斯·塞维斯 苏尼尔·古帕塔

审查员 穆丽娟

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

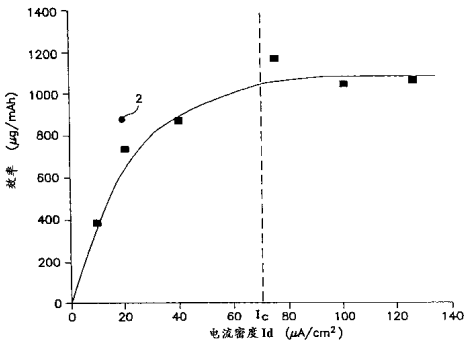
代理人 王以平

权利要求书 3 页 说明书 20 页 附图 8 页

[54]发明名称 电输送剂输送方法及装置

[57]摘要

一种用于通过无损伤的皮肤输送治疗剂的电输送药物输送装置(10)和用于操作该装置的方法,该装置提供脉冲电输送电流,其中所施中的电流脉冲的长度至少为5毫秒,最好至少为10毫秒。更可取的是,电流脉冲具有大于临界值(Ic)的幅值,在此幅值下,皮肤被转换为较高的电输送效率(E)状态。



ISSN1008-4274

1 一种借助于电输送通过人体表面输送治疗剂的装置（10），该装置（10）具有含治疗剂的供体容器（26，46），供体容器（26，46）适合于被放置为和人体表面呈治疗剂输送关系，装置（10）还具有输送面积，电源（32）和电流控制器（19，40），电源（32）和电流控制器（19，40）适用于向容器（26，46）和人体表面施加脉冲电输送电流，脉冲电输送电流具有周期性的波形，包括波长，频率，以及具有相应的平均幅值的第一部分和第二部分，装置（10）还具有由脉冲电流除以输送面积而确定的电流密度，装置（10）的特征在于，所述第一部分至少为 5 毫秒，频率小于或等于 100 赫兹。

2 如权利要求 1 所述的装置，其中第一部分的长度至少为 10 毫秒，频率小于 10 赫兹。

3 如权利要求 1 所述的装置，其中第二平均幅值小于第一平均幅值的 70％。

4 如权利要求 1 所述的装置，其中第二平均幅值小于第一平均幅值的 50％。

5 如权利要求 1 所述的装置，其中第二平均幅值小于第一平均幅值的 25％。

6 如权利要求 1 所述的装置，其中第二平均幅值为 0。

7 如权利要求 1 所述的装置，其中周期波形从正弦波，三角波，方波和矩形波组成的组中选择。

8 如权利要求 1 所述的装置，其中第一部分具有最大电流幅值，它提供最大电流密度 I_{max}。

9 如权利要求 8 所述的装置，其中 I_{max} 大于或等于 $40\mu A/cm^2$。

10 如权利要求 1 所述的装置，其中在第一平均幅值期间的电流密度等于或大于 $40\mu A/cm^2$。

11 如权利要求 1 所述的装置，其中治疗剂是芬太尼枸橼酸盐，控制器（19，40）在第一部分期间控制第一平均幅值使得提供至少 $40\mu A/cm^2$ 的平均电流密度，并且其中控制器（19，40）控制第一部分的长度为至少 10 毫

秒。

12 如权利要求 1 所述的装置，其中治疗剂是诺雷德,控制器（19，40）在第一部分期间控制第一平均幅值，使得提供至少 50μA/cm^2 的平均电流密度，并控制第一部分的长度为至少 10 毫秒。

13 如权利要求 1 所述的装置，其中控制器（19，40）适用于调整第一和第二部分的相对长度，并改变治疗剂的输送速率。

14 如权利要求 1 所述的装置，其中供体容器（26，46）包括用于减少剂的输送速率的至少一种合适的竞争共离子形式。

15 一种用于操作通过电输送经机体表面输送治疗剂的电输送装置(10)的方法，该装置(10)具有含治疗剂的供体容器(26，46)，供体容器(26，46)适合于被放置为和人体表面呈治疗剂输送关系，装置（10）还具有输送面积，电源（32）和电流控制器（19，40），电源（32）和电流控制器（19，40），适用于向容器（26，46）和人体表面施加脉冲电输送电流，脉冲电输送电流具有周期性的波形，包括波长，频率，以及具有相应的平均幅值的第一部分和第二部分，装置（10）还具有由脉冲电流除以输送面积而确定的电流密度，该方法的特征在于以下步骤：控制第一部分至少为 5 毫秒，以及控制频率小于或等于 100 赫兹。

16 如权利要求 15 所述的方法，其中第一部分的长度被控制为 10 毫秒，频率被控制为小于 10 赫兹。

17 如权利要求 15 所述的方法，还包括控制第二平均幅值小于第一平均幅值的 70％的步骤。

18 如权利要求 15 所述的方法，还包括控制第二平均幅值小于第一平均幅值的 50％的步骤。

19 如权利要求 15 所述的方法，还包括控制第二平均幅值小于第一平均幅值的 25％的步骤。

20 如权利要求 15 所述的方法，还包括控制第二平均幅值为 0 的步骤。

21 如权利要求 15 所述的方法，还包括控制周期波形的形状为从正弦波，三角波，方波和矩形波组成的组中选择的步骤。

22 如权利要求 15 所述的方法，还包括控制其中第一部分具有最大电流幅值，它提供最大电流密度 I_{max} 的步骤。

23 如权利要求 22 所述的方法，其中 I_{max} 大于或等于 40μA/cm²。

24 如权利要求 15 所述的方法，还包括在第一平均幅值期间控制电流密度等于或大于 40μA/cm² 的步骤。

25 如权利要求 15 所述的方法，还包括在第一部分期间控制第一平均幅值使得提供至少 40μA/cm² 的平均电流密度，并控制第一部分的长度为至少 10 毫秒的步骤，其中治疗剂是芬太尼枸橼酸盐。

26 如权利要求 15 所述的方法，还包括在第一部分期间控制第一平均幅值，使得提供至少 50μA/cm² 的平均电流密度，并控制第一部分的长度为至少 10 毫秒的步骤，其中治疗剂是诺雷德。

27 如权利要求 15 所方法，还包括使控制器（19，40）适用于调整第一和第二部分的相对长度，并改变治疗剂的输送速率的步骤。

28 如权利要求 15 所述的方法，还包括通过向供体容器（26，46）加入用于减少剂的输送速率的至少一种合适的竞争共离子形式的步骤。

电输送剂输送方法及装置

本发明一般涉及用于以增加的效率通过人体表面（例如皮肤）电助输送治疗剂（例如药物）的方法和装置。本发明尤其适用于要以小剂量输送的高效力的治疗剂的电输送。

本发明实质上涉及用于向病人电助输送治疗剂(一般为药物)的方法和装置。本文的术语“电输送”，“离子电渗疗法”，“离子电渗”用于指通过向含剂容器施加电动势经皮肤输送治疗剂的方法和装置，其中治疗剂是带电的或不带电的。要被输送的治疗剂可以是完全带电（即100％电离）的，完全不带电的，部分带电的和部分中性的。治疗剂或离子形式可通过电迁移，电渗作用，或这些过程的组合进行输送。电渗作用也被称作电流体动力作用，电运流，电致渗透。一般地说，治疗离子形式向组织的电渗透是由溶剂的迁移引起的，在溶剂中含有离子形式，并通过对含治疗离子形式的容器施加电动势导致所述迁移。

本文的术语“电输送”，“离子电渗疗法”，“离子电渗”用于指（1）通过电迁移进行的带电药物或剂的输送，（2）通过电渗作用进行的不带电药物或剂的输送，（3）由包括电助输送步骤的输送过程进行的离子形式的输送（例如见Weaver等的美国专利5,019,034），（4）通过电迁移和电渗作用的组合进行的带电药物或剂的输送，和/或（5）通过电迁移和电渗作用的组合进行的带电的和不带电的药物或剂的混合物的输送，上述过程的组合用于输送带电的或不带电的或两者的混合的离子形式。

用于通过皮肤输送电离的药物的离子电渗装置从本世纪初期就公知了。例如见Deutsch的美国专利410,009。在目前公知的电输送装置中，至少使用两个电极或电极组件。电极/电极组件两者被这样设置，使得和人体皮肤的某个部分呈紧密的电接触。一个被称为有效电极或供体电极的电极是这样一个电极，从该电极离子物质，剂，药剂，药先质或药物借助于离子电渗作用通过皮肤输入人体中。另一个电极称为相反电极或返回电

极，用于通过人体形成闭合电路。和与电极接触的病人皮肤结合，通过把电极和电源例如电池相连而形成电路。例如，如果要被输送进入人体的离子物质带正电，则正电极（阳极）是有效电极，而负电极（阴极）用于形成电路。如果要被输送的离子物质带负电，则阴极是有效电极，而阳极是相反电极。

如上所述，电输送装置可用于例如通过皮肤向人体输送不带电的药物或剂。这由被称为电渗作用的过程完成。电渗作用是借助于供体电极在皮肤上施加电场而诱导液体溶剂（例如含不带电的药物或剂的液体溶剂）的流动（例如经过皮肤）。

电输送电极组件/装置一般包括要被通过电输送输入人体的有用的剂或药（最好是电离的或可电离的离子形式或这种离子形式的先质）的容器或源。这种容器或源的例子包括 Jacobsen 在美国专利 4,250,878 中描述的盒，Webster 在美国专利 4,383,529 和 Ariura 等在美国专利 4，474,570 中披露的预制凝胶体，以及 Sanderson 等在美国专利 4,722,726 中披露的含液体溶液的容器。这种药物容器被连接在电输送装置的阳极或阴极上，从而提供一种或几种所需离子形式或剂的固定的或可更新的源。一般借助于电流分配部件对容器提供电流，电流分配部件可以采取金属板、箔层、导电屏幕、或加有导电填料例如银或碳颗粒的聚合物膜的形式。电流分配部件包括任何合适的连接器和相关的连接导体例如引线，它和容器构成电极组件。

现有技术认为，具有与由电输送输送的药物离子相同的电荷（即符号相同）的“竞争的”离子形式对电输送药物的输送效率具有负的影响。特定离子形式的电输送效率（E）在本文中被定义为在施加的电输送电流的每个单位内离子形式的电输送率（mg/μA-h）。现有技术还认为，竞争的离子形式在这些装置的操作期间是必然要产生的。所产生的竞争离子形式取决于和药物溶液接触的电极材料的种类。例如，如果电极由电化学上呈惰性的材料构成（例如铂或不锈钢），则在电极表面发生的电化学电荷传递反应趋于是水电解反应，因为水是作为电输送药物溶液的最佳的液体溶剂。水电解在阳极产生竞争的水合氢离子（在阴离子电输送药物输送的情况下），在阴极产生竞争的氢氧离子（在阴离子电输送药物输送的情况下）。

在另一方面，如果电极由在电化学上可氧化的或可还原的离子形式构成，则电极本身被氧化或被还原从而形成竞争的离子形式。例如，Untereker等的美国专利5,135,477和Petelenz等的美国专利4,752,285认为，竞争的离子形式在电输送装置的阳极和阴极都会以电化学的方式产生。在电输送装置具有银阳极供体电极的情况下，提供银阳极供给电流会使银氧化（$Ag \rightarrow Ag^{+}+e^{-}$），从而形成和阳离子药物竞争电输入皮肤的银阳离子。Untereker和Petelelenz的专利教导以卤化盐的形式提供阳离子药物能产生从供体溶液中除去“竞争的”银离子的化学反应（即通过使银离子和药物中的相反的卤化物离子反应，形成不溶于水的卤化银沉淀；$Ag^{+} + X^{-} \rightarrow AgX$），借以达到高的药物输送效率。除去这些专利之外，Phipps等在1955年4月7日申请的PCT/US95/04497中教导，在经皮肤电输送装置的供体容器中日高分子量氯化物树脂的形式补充氯化物离子源。这些树脂在提供足够的氯化物以便阻止银离子迁移方面是非常有效的，但是，因为树脂阳离子的高分子量，树脂阳离子实际上是不能动的，因而不能和药物阳离子竞争输入人体。现有技术长期认为，通过皮肤施加电流会使皮肤电阻减少。例如见Haak等的美国专利5,374,242（图3）。因而，随着皮肤电阻的降低，需要较低的电压用来驱动一个特定值的通过皮肤的电输送电流。这一现象在被称为皮肤的“电传递”技术中也观察到了。见Weaver等的美国专利5,019,034。电传递涉及施加短的高压电脉冲，以便产生以组织渗透性瞬间增加为特征的结果（例如对于切下的蛙的皮肤，在10－120秒内减少为正常值）。由于可逆的电击穿，电传递还以在脂类膜中产生细孔为特征。电传递本身不输送任何药物，而只是准备用于以任何技术进行药物输送的组织，其中一种技术是离子电渗疗法。

本发明是由发现以下事实而提出的，即当使用脉冲电输送电流通过动物（例如人）的活的机体表面（例如皮肤）借助于电输送输送治疗剂（例如药物）时，电输送剂输送的效率，通过使施加的电流脉冲的宽度保持在一个最小的时间间隔之上而增加。对于某种经皮肤通过电输送向人体输送的药物，这最小的时间间隔已经发现约为5毫秒，并且最好大约为10毫秒。一般地说，这一发现表明，较低频率的脉冲电输送电流比较高频率脉冲电输送电流的剂输送效率高，这是因为，脉宽越长，在任何时间内可以施加

的脉冲数越少。因而，当使用脉宽至少为5毫秒最好为10毫秒的脉冲电流时，脉冲频率趋于大约小于100赫兹并且最好大约小于10赫兹。

本文中所用的术语“电输送剂输送效率（ E ）”指的是单位施加的电输送电流（ mA ）的经皮肤的电输送率（ mg/h ），以施加电流的每毫安小时输送的剂（即药物）的微克数（μg/mAh ）表示。在某种意义上，电输送效率类似于迁移数，迁移数是小于 1 的无单位的量，表示在电输送期间由特定的离子物质例如药物或剂携带的部分电荷。电输送效率按照其定义应用更为广泛，包括不带电的离子形式的输送，更能反映本发明的范围。

本文中的术语“脉冲电流”和“脉冲的电流”指的是施加的电输送电流，它具有由包括第一平均电流幅值的施加的电输送电流的第一部分，和包括第二平均电流幅值的施加的电输送电流的第二部分构成的周期的（即其波形在一段时间内重复，并具有波长和频率）波形，第二平均电流幅值小于第一平均电流幅值。一般地说，第二平均电流幅值大约小于第一平均电流幅值的 70 %，一般小于第一平均电流幅值的大约 50 %，最一般是小于第一平均电流幅值的大约 25 %。第二平均电流幅值可以是0或基本是0，但在任何情况下都基本小于第一平均电流幅值。

本发明不限于任何特定的周期脉冲波形，可以采取各种周期波形，包括正弦波，三角波，方波或矩形波电流波形。方波脉冲电流波形尤其适用于实施本发明。

在本发明的最佳实施例中，第一平均电流幅值足以产生一个等于或大于临界电流密度 I_c 的电流密度。在这一临界值以上的施加的电输送电流密度（一般用每平方厘米的微安数（$\mu A/cm^2$ ）表示）更能使经皮肤的电输送剂输送效率增加。这种皮肤的电输送效率的增加已发现并不是短时的，即，按照本发明的最佳实施例在一个时间间隔内施加电流密度之后，持续了至少几分钟到几小时或更长的时间。本发明的这个最佳实施例在施加电输送药物装置的皮肤上诱导（例如通过预处理或预先施加的步骤，其中输送离子形式）高效率药物透射状态。诱导的高效率状态是持续的，可被利用以增加的效率经皮肤输送药物或其它治疗剂。在通常情况下，这允许在较低的电流下，更精确地控制药物的输送。仅在通过完好的活的皮肤或组织（即在自然条件下）经皮肤输送药物或剂的过程中发现这一现象，而在死的皮

肤（即在玻璃器内通过它电输送物质的切下的皮肤）中不存在。按这种方式，处理过的皮肤相对于未处理的皮肤其药物输送效率呈现统计地、并非暂时地显著增加。一般地说，利用本发明的这个最佳实施例可以大大提高药物/离子形式的输送效率，并减少或消除被这样处理后的皮肤位置的药物输送效率的改变。因为在利用这个实施例之后药物输送效率提高了并变化较小（相对于未处理的皮肤），所以利用本发明的这个实施例允许以增加的控制和效率通过接触的皮肤电输送药物或剂。

因而，在一个方面，本发明是一种通过人体表面电输送药物或剂的方法，包括利用脉冲电输送电流输送治疗剂的步骤，电流脉冲足够长（即至少大约 5 毫秒，最好至少约 10 毫秒），以便减少或避免电容损失，从而在提高的输送效率（ E ）下输送药物。在一个最佳的方面，电流脉冲具有足够的幅值，以便产生大于或等于 I_c 的电流密度，以便把药剂通过其传输的人体表面（即皮肤）的电输送效率转变成为输送药物的非暂时的高输送效率状态。此后，在这一高输送效率状态下，通过人体表面输送药物或剂。

特别是在结合附图讨论完成本发明的以下形式之后，可以更好地理解本发明及更加明显地看出本发明的其它目的和优点，其中:

图 1 是经皮肤电输送药物输送效率（ E ）对于在自然条件为经皮肤电输送芬太尼枸橼酸盐（即镇痛药）所施加的电输送电流密度（ I_d ）的曲线图;

图 2 是电输送电流对时间的曲线图，表示三个具有相同脉冲频率但不同的脉冲宽度和占空比的脉冲波形;

图 3 是按照本发明的方法可以使用的经皮肤电输送药物输送装置的折开的透视图;

图 4 是电流对时间的曲线图，表示两个具有相同的峰值电流和相同的脉冲宽度但不同的脉冲频率的脉冲波形;

图 5 是平均血清芬太尼枸橼酸盐浓度对时间的曲线图，表示在 24 小时内初始的电输送药物剂量如何增加随后的芬太尼输送;

图 6 是平均血清芬太尼枸橼酸盐浓度对时间的曲线图，施加的电输送电流密度为 10, 20 和 40$\mu A/cm^2$

图 7 是血清芬太尼枸橼酸盐浓度对时间的曲线图，芬太尼枸橼酸盐输

送的脉冲频率为 1， 10，和 625 赫兹；以及

图 8 是血清诺雷德浓度对时间的曲线图，施加的电输送电流密度为 50 和 100μA/cm^2 .

本发明是根据以下发现而提出的，即当使用脉冲电输送电流通过未受损的皮肤借助于电输送输送治疗剂（例如药物）时，电输送剂输送的效率（ E ），通过使电流脉冲的宽度保持大于 5 毫秒最好大于 10 毫秒而增加。因为脉宽和脉冲频率有一定关系，所以该发现说明当使用脉冲电流时，电输送输送的效率在较低的脉冲频率下较大。脉冲频率最好保持在大约 100 赫兹以下，保持在 10 赫兹以下更好。通过保持较长的脉冲宽度（相应地，较低的频率），和对皮肤的电容“充电”有关的无效作用被减到最小。这些无效作用，叫做“电容损失”，如 McNichols 等在美国专利 5,047,007 中所述。

因为每个脉冲的一部分用于对皮肤充电而消耗，并不输送药物，所以引起电容损失。脉冲宽度越短（即脉冲频率越大），对于每个脉冲的电容损失相对越大。

在最佳实施例中，选择在第一部分期间的电输送电流密度和第一部分的长度，以保持人体表面（皮肤）的高效率离子形式输送状态。本发明还包括有意地恢复高效离子形式输送状态的最佳方法，以便当使用的药物或剂输送条件不能定期恢复该状态时使药物输送效率最佳。在另一个最佳实施例中，利用本发明经皮肤（即通过无损伤的皮肤）输送药物或剂。在另外一种最佳的实施例中，利用本发明通过无损伤的活的人的皮肤输送药物或剂。

在本发明的这个最佳的实施例中，已经发现把未处理的皮肤转换成为高渗透状态所需的准确的电流密度和处理时间对于要被输送的药物或治疗剂相当固定。不过，对于使用脉冲电流输送止痛药剂在电流密度大约为 40μA/cm^2，更好至少大约为 50 μA/cm^2，最好至少大约为 70μA/cm^2，而脉宽至少为 10 毫秒似乎能把皮肤转换为高效率药物透射状态。本发明的这一最佳实施例发现，电输送效率和大约 0 - 30μA/cm^2 范围内的电流密度非常有关（即不是常数），和大约 40 - 70μA/cm^2 范围内的电流密度比较有关，在电流密度超过大约 70μA/cm^2 以上则相当地独立于电流密度。这一意外的

效率变化（理论上，效率不应随电流增加而改变）使得可以以大大增加的电输送效率电送药物。

在本发明这一最佳实施例中获得的第二个意外的结果是，皮肤变为高效率透射状态是非暂时的，在初始转换之后几分钟到几小时，皮肤保持高效率的稳定状态，即使随后施加的电输送电流密度低于 I_c 或者被完全切断。换句话说，当通过施加至少 5 毫秒脉宽的脉冲电流并且电流密度等于或大于 I_c 而把皮肤转换为高效率状态之后，施加的电输送电流（因此电流密度）的减少，不会使皮肤立即返回初始的低的电输送效率状态。这一关于自然条件下药物输送的观察对于电输送系统的设计是非常重要的。

本文使用的术语“非暂时的”当指高效率电输送剂输送状态时，意味着有足够长的时间用于药物输送以达到治疗效果，一般至少几分钟，最好至少一小时。这样，例如可以使用相对廉价的离子形式进行触发转换，使皮肤成为高效率的更稳定的离子形式输送状态，此后，可以由电输送高效率和稳定地输送相对更为贵重的药物或剂。可以使用廉价的药物使身体输送部位转换为高效率和更为稳定的状态，然后，以高效率，即在较低电流密度下和较大的稳定性下输送药物。

本文使用的术语“高的/较高的效率状态”指的是任何特定的身体或皮肤部位被转换为这样一种状态，其中药物或剂的输送效率比按照本发明转换之前的相同的皮肤部位提高至少 10 %（最好至少 20 %）。一般地说，最能反映这一效率提高的参数是以所施加的电输送电流每毫安小时输送的药物的微克数度量的电输送输送效率。

本文使用的术语“更稳定的效率”指的是通过在一个大于临界时间 t_c 的时间间隔内对皮肤部位施加大于临界电流密度 I_c 的电流密度使皮肤部位从电输送效率容易改变的状态变为不易改变的状态。为了提高稳定性，已经发现临界电流密度应低于大约 $40\mu A/cm^2$。

在一些情况下，以高电输送效率（即在临界值 I_c 以上的电输送电流密度下）输送药物得到的进入皮肤的药物通量大于为得到所需的治疗效果需要的药物通量。在这种情况下，希望减少经过皮肤的药物通量，而不把电流密度降低到临界值 I_c 以下，使得皮肤保持高输送效率和高稳定性。这问题可通过下述的三种方法之一解决。

减少药物通量而不减少施加的电输送电流的电流密度的第一种方法是使用脉冲电输送电流输送药物，该电流脉冲产生大于 I_c 的电流密度，并且调整其脉宽（即调整占空比），以便控制药物输送速度。在此术语“占空比”是第一周期的长度（毫秒）对第一周期和第二周期长度之和的比，通常用百分数表示。换句话说，占空比是脉宽对周期长度的比。例如，如果以每秒一个脉冲（即 1 赫兹）的脉冲频率提供 500 毫秒持续时间的电流脉冲，则占空比为 50 %。一般地说，脉冲电输送电流的占空比一般为 10 - 95 %，更一般为 20 - 90 %，最一般为 30 - 90 %。在本发明的这一实施例中，电流脉冲的幅值根据已知的输送药物的皮肤面积选择，从而限定了一个固定的已知的电流密度（即电流和流过电流的面积的比）。这样，根据上述原理，如果确定对于给定的阳极表面积一特定的最大电流 I_{max} 将提供如上所述的效率增强的药物输送，则通过增加或减少占空比，在高效率状态下输送的药物的量可以增加或减少而不改变施加的电流密度。如果使用这一方法，在选择药物输送参数时，电流脉冲的幅值这样选择，使得所得到的电流密度把皮肤转换为高效率状态，并改变电流脉冲的占空比以调整药物输送速度（即利用短脉宽从而低的占空比的高密度(即大于 I_c)脉冲电流输送低剂量药物。而用同样幅值的较长脉宽的，从而相应于较大占空比的电流密度输送大剂量药物）。

图 2 更具体地说明了本发明的这一方面，其中表示了频率相同的三个不同的脉冲电输送电流的波形。在图 2 中，横轴表示时间，而纵轴表示电流幅值。图 2 所示的三个电流波形具有相同的幅值，因而对于任何大小的电输送装置具有相同的最大应用电流密度 I_{max}。这一特定的电流密度 I_{max} 大于临界电流密度 I_c。三个电流波形具有不同的占空比，它是施加电流的时间的百分数。这三个波形的占空比按上中下的次序分别为 75 %， 50 %， 25 %。这样， 25 % 占空比的波形经皮肤通过电输送输送的药物是 50 % 占空比波形剂量水平的一半，是 75 % 占空比波形剂量水平的三分之一。所有三个波形都允许通过由于 I_{max} 大于 I_c 而被转换为最大输送效率状态的皮肤电输送药物。

减少药物通量而不减少施加的电输送电流因而不减少电流密度的第二种方法是使用脉冲电输送电流输送药物，所述电流脉冲产生大于 I_c 的电流

密度，并保持脉冲幅值和脉宽恒定而调节脉冲频率，以便控制药物输送速度。按这种方式，电流密度被维持在使皮肤转换为高效率状态的电流密度值上或大于此值。例如，使用的脉冲电流波形的脉冲电流的幅值为 0.2 毫安，脉宽为 10 毫秒，频率为 10 赫兹的装置输送的药物大约为使用 20 赫兹电流时的一半。给定一个恒定的药物输送面积，例如电极组件的面积，这两个装置的施加的电流密度是相同的并且大于高效率临界值 I_c，从而和以电流密度低于临界值 I_c 的电输送电流输送药物的装置相比，这两个装置都以高效率和高稳定性输送药物。从本发明的这两个例子来看，本领域的技术人员应该理解，频率和占空比的结合可用于改变药物输送速率，同时保持第一平均幅值足够高，以便产生大于 I_c 的电流密度。图 4 表示装置使用的波形脉宽为 9 毫秒不变，而频率则下面的波形为上面的波形的一半（即 50 赫兹对 100 赫兹）。

减少药物通量而不减少电输送电流因而不减少电流密度的第三种方法是特意和所需药物一起输送竞争共离子（即和治疗剂有相同电荷的，但输入病人体内后没有治疗效果的离子物质），使得施加的电输送电流的一部分由共离子携带而不由药物离子携带。对于一个给定的电流，除去药物或剂离子之外，输送竞争共离子能提供足够的电流密度而减少输送的治疗剂的量。例如从药物容器输送共离子也可以减少输送的可能的贵而有效的总的药物或剂的量，这种方法在所述的特定条件下，可以进行药物剂量控制并增强电输送治疗剂输送效率的稳定性。这种方法一般不会出现在专利文献中，因为它趋于减少药物输送效率。本发明的这一方面尤其适用于这些药物或治疗剂的输送，它们当（i）以低的经皮肤的通量输送时与/或（ii）以低的浓度存在于血液中时具有治疗效果。一般地说，本发明的这方面尤其适用于高效力药物或其它治疗剂的输送。

竞争离子形式可在进行电输送药物之前被装入供体容器中（例如在供体容器中加入可生物配伍的盐）与/或在电输送装置操作期间就地产生。就地产生竞争离子形式可通过使用二次电极和合适的控制电路实现，例如 Phipps 等的美国专利 5，443，442 所述。

特意加入供体容器中的竞争离子形式的量对于要被输送的药物或剂以及药物离子和竞争离子形式的相对电迁移率是特定的。一般地说，竞争离

子形式是离子的并且应当具有和被输送的药物相似的输送特性。选择要加入的共输送的离子形式的量，使得总电流密度上升到临界电流密度 I_c 以上，其中离子形式的效率是正常或稳定的使得输送效率不再改变。

在确定要加入电输送装置的供体容器的竞争共离子物质的合适的数量时，可以利用 Theeuwes 等的美国专利 55,080,646 的教导。该专利讨论了通过生物体表面例如皮肤，粘膜或组织进行离子形式输送的有关的过程。该专利提供了一种数学分析，该分析使本领域的技术人员当面临电输送药物通量的不可接受的随意改变时，选择合适的数量以及和药物或剂一道输送的竞争共离子形式。

使用廉价的离子形式把皮肤改变为高效率输送状态的另一种方法是利用相反极性系统，其中初始施加的电流足以产生等于或大于 I_c 的电流密度但是该电流具有和用于输送药物的极性相反的极性。按这种方式，通过施加电流，利用很少的或不利用药物输送便可把皮肤转换为较高的稳定的效率状态。一旦皮肤被转换，施加的电输送极性便被变为输送药物的正常极性。这种系统的一个例子具有阳极供体容器，其中含有具有相反的阴离子（X^-）的阳离子药物（D^+）例如氯化物。开始时设定施加的输送电流极性，以便在至少临界时间 t_c 内从供体容器驱动相反的离子 X^-，临界时间 t_c 为使皮肤转换为高效率稳定状态所需的时间。一旦皮肤被转换，施加的电流极性便反向，以便从供体容器向皮肤输送药物阳离子 D^+。

如上所述，最好对皮肤部位在等于或大于临界时间 t_c 的时间内施加等于或大于 I_c 的电流密度来增大药剂输送效率。一般地说，对于脉冲电输送装置，脉宽（即波形第一部分的长度）必须等于或大于 t_c。这样，本发明的在使用脉冲电流电输送装置输送芬太尼枸橼酸盐的实施例中，t_c 处于大约 0.5 毫秒和 30 毫秒之间。据信对于芬太尼枸橼酸盐使得转换为高效率状态的最小脉宽大约为 10 毫秒。表 1 示出了支持上述观察的数据。表 1 表示编程的装置在频率 1 赫兹，10 赫兹，和 625 赫兹下运行时的药物输送效率数据。使用的占空比为 31 %。

表1

频率（Hz）	脉宽(msec)	芬太尼输送速率（μg/hr）	
		未经大剂量预处理	大剂量处理之后
625	0.5	7	34
10	31	52**	52**
1	310	48**	48**

*“大剂量预处理”指的是在30分钟内电流密度为0.1μA/cm²时的直流大剂量芬太尼枸橼酸盐输送。

**这两栏中的数值是相同的，因为在脉宽短至31毫秒时，皮肤部位已经转换成其高效率状态。

表1还表明，在625赫兹的高的脉冲频率下比1赫兹和10赫兹的低脉冲频率下芬太尼枸橼酸盐输送明显降低。这一现象被称为电容损失，在给定的占空比下，脉冲频率越高，损失越大。表1还表明，不管频率如何，只有达到临界脉宽，皮肤的药物输送效率才发生转换。

脉冲电流电输送装置在现有技术中是公知的，例如在许多技术论文及专利文献中所描述的，其中包括Bagniefski等，“A Comparison of Pulsed and Continuous Current Iontophoresis”，Journal of Controlled Release, 113-122, (1090)；Mcnichols等的美国专利No. 5,047,007; Sibalis的美国专利No. 5,135,478; R. Burnette等，“Influence of Constant Current Iontophoresis on the Impedance and Passive Na^+ Permeability of Excised Nude Mouse Skin”，77 J. Pharmaceutical Sciences 492 (1988)；Pikal等，“Study of the Mechanisms of Flux Enhancement Though Hairless Mouse Skin by Pulsed DC Iontophoresis,” 8 Pharmaceutical Research 365 (1991)。

在本发明的最佳方面，经皮肤电输送药物的效率（E）至少在低的施加的电输送电流密度下取决于施加的电输送电流密度（I_d）。这现象在图1中表明了。特别是当大于临界电流密度I_c的电流密度加在活的动物皮肤上

一个大于临界时间 t_c 的时间段（几毫秒的量级）时，药物输送效率（E）增加到峰值，并且不再和施加的电流密度有关。重要的是，和广泛报道的经皮肤电输送药物通量和施加的电流密度线性相关的原理不同，可变的输送效率是受限制的。我们的发现在于，这一原理只有在电流密度大于临界电流密度 I_c 时才是正确的。因而，我们已经发现，在电流密度低于临界电流密度 I_c 时，每个单位电输送电流的药物输送速率不是常数，如先前假定的那样。在电流密度低于 I_c 时，不仅电输送药物效率较低，而且和电流密度大于临界值 I_c 的情况相比，E 还呈现较大的可变性。这样，在施加的电流密度低于 I_c 时，电输送效率变低，因而，必须施加更大的电输送电流，以便输送预定量的药物。我们发现的另一个方面在于，在施加的电流密度大于临界值 I_c 时，电输送效率对于不同的病人变化不大，而在电流密度低于临界值 I_c 时，则变化较大。

一般地说，对于人类皮肤临界电流密度 I_c 的范围大约为 40 - 100μA/cm^2，虽然临界电流密度 I_c 根据（i）被输送的特定药物，（ii）被治疗的病人，（iii）电输送装置装在病人身上的位置而有些变化。一般地说，在皮肤进入高效率药物输送状态之前，只需要施加几毫秒到几秒的等于或大于临界电流密度 I_c 的电流密度。然而，施加的电流密度低于 I_c 时，即使施加长的时间（例如几小时），也不能使皮肤变为高效率输送状态。皮肤向高效率输送状态的转换只发生在活的动物上，而不发生在从活的或死的动物身上切下的皮肤上，即尚未发现这种皮肤的转换发生在在玻璃试管中进行的通量研究中。

一旦皮肤被转换为高效率输送状态之后，然后，即使不再对皮肤施加输送电流，或只施加低的电流密度（即小于临界值 I_c 的电流密度），皮肤也能在一段长时间内保持在那一状态（例如达到 24 小时）。这结果如图 5 所示，并讨论如下。“被转换的”皮肤一般只是和供体以及输送装置的相反的电极/容器相接触的皮肤部位，施加的电流通过这些部位。因而，如果通过施加大于临界值 I_c 的电输送电流密度使病人上臂上的一个皮肤部位被转换，则在病人下臂、腿、躯干或其它臂的皮肤不被转换。本发明的皮肤转换是一个局部现象，只限于和供体、相反电极/容器相接触的皮肤部位。因为和相反电极接触的皮肤也被转换为高效率状态，所以用于从“供体”

和“相反”电极输送剂的方法和装置或两者（例如通过改变电流极性）都在本发明的范围之内。

我们的发现在那些经皮肤电输送药物的情况下是极其重要的，其中药物以两种或多种剂量被输送，一种剂量在电流密度小于临界值 I_c 下输送，而另一种剂量在电流密度大于临界值 I_c 下输送。例如，对于延长的周期许多药物适合于在低的剂量基线速率下输送，基线速率周期地被高剂量周期打断。按这种方式输送的药物的例子包括（ 1 ）止痛药剂，例如芬太尼枸橼酸盐和苏芬太尼，它们在低的基线速率下输送，用于治疗（例如，慢性的）疼痛，并且周期地以高剂量输送，治疗更严重的疼痛；（ 2 ）止吐药物，例如 5HT3 接受器，对抗物枢复宁和格雷西隆，它们被以低剂量连续地（例如，病人在进行化学疗法的几周内）输送并周期地以高剂量输送；（ 3 ）抗癫痫药物，例如苯妥英，它们被以低剂量连续地输送并当病人癫闲病发作时周期地以高剂量输送；以及（ 4 ）抗糖尿病药物，例如胰岛素，它们被以低剂量连续地输送并周期地（例如，饭前，饭中或饭后）以高剂量输送。这类药物输送面临的问题是，在以高剂量速率输送药物之后（施加电流密度大于临界值 I_c），当施加电流被重新调整从而采用原先的低的基线值时，经皮肤电输送的药物通量不再回到原来的基线值，而是处于开始的基线速率和高剂量速率之间，这是因为皮肤已被转换为高效率状态。例如，如果在皮肤经受大于临界电流密度的电流密度之后，输送效率被提高了两倍，然后电流被降低为原来的基线值，则药物输送速率应该是转换之前的两倍。如果电输送系统不能补偿效率的这个偏移，高的基线速率将导致药物过量。为了解决这一问题，电输送系统在皮肤经历大于临界电流密度 I_c 的电流密度之后，应该减少所施加的电流（例如减少大约两倍）。参看图 1，数据点 2 是在皮肤部位经历等于或大于 I_c 的电流密度至少一段时间 t_c 之后又减少电流（从而减少电流密度）时药物输送部位可能的效率。在数据点“ 2 ”电输送效率大于初始电流密度大约为 $20\mu A/cm^2$ 时的输送效率（即在皮肤经受大于 I_c 的电流密度之前）。

现在参看图 3 ，其中示出了按照本发明可以使用的电输送装置的一个例子图 3 表示电输送装置 10 的折开的透视图，该电输送装置具有呈按钮形式的启动开关 12 ，和呈发光二极管（ LED ）形式的显示件 14 。装置 10 包

括上壳体 16，电路板组件 18，下壳体 20，阳极电极 22，阴极电极 24，阳极容器 26，阴极容器 28 和可和皮肤亲和的连接器 30。上壳体 16 具有用于帮助固定装置 10 在病人皮肤上的横翼 15。上壳体 16 最好由可模注的合成橡胶（例如乙烯树脂）构成。印刷电路板组件 18 包括和离散电路元件 40 以及电池 32 相连的集成电路板 19。电路板组件 18 通过穿过开口 13a 和 13b 的支柱（图 3 未示出）和壳体 16 相连，支柱的端部被加热/熔化以便把电路板组件 18 热连接在壳体 16 上。下壳体 20 通过连接器 30 和上壳体 16 相连，连接器 30 的上表面 34 和下壳体 20 以及包括横翼 15 的底部表面的上壳体 16 相连。

在电路板组件 18 的下侧示出（局部地）了电池 32，它最好是钮扣电池例如锂电池。其它类型的电池例如 AAA 和 AAAA 号的电池也可用于向装置 10 供电。

电路板组件 18 的电路输出（图 3 未示出）借助于导电连接片 42，42′通过在下壳体中形成的凹槽 25，25′中的开口 23，23′和电极 24，22 电接触。电极 22，24 又直接地和药物容器 26，28 的顶侧 44，44′机电连接。药物容器 26，28 的底侧 46′，46 通过连接器 30 的开口 29′，29 和病人的皮肤接触。在按下按钮开关 12 时，电路板组件 18 上的电子电路在预定长度的输送间隔内，例如大约 10 分钟，向电极/容器 22，26 和 24，28 提供预定的 DC 电流。最好该装置借助于 LED14 发光或从蜂鸣器发出声音信号向使用者提供一个可视的和/或可听的信号，表示药物或预处理剂的输送间隔的开始。然后，在预定的输送间隔内，例如在病人的臂上通过皮肤输送药物（例如止痛药物例如芬太尼枸橼酸盐）。实际上，用户通过视（LED14 亮）和/或听（蜂鸣器发出的蜂鸣声）信号得知药物输送间隔的开始。一种最佳的装置在 1995 年 3 月 24 日申请的序列号为 08/410,112，名称为“Display for an Electrotransport Device”的美国专利中描述了。

阳极电极 22 最好由银制成，阴极电极 24 最好由氯化银制成。容器 26，28 都最好由聚合水凝胶材料制成。电极 22，24 和容器 26，28 由下壳体 20 固定。当被输送的药物是阳离子类的时，阳极容器 26 是“供体”容器，其中含有药物，阴极容器 28 含有可生物配伍的电解液。当被输送的药物是阴离子类的时，阴极容器 28 是“供体”容器，其中含有药物，阳极容器 26

含有可生物配伍的电解液。

按钮开关 12，电路板组件 18 上的电子电路和电池 32 被“密封地”设置在上壳体 16 和下壳体 20 之间。上壳体 16 最好由橡胶或其它弹性材料制成。下壳体 20 最好由塑料或弹性片材料（例如聚乙烯）制成，使得可以容易地模制形成凹槽 25， 25′并通过切割形成开口 23， 23′。装好的装置 10 可以是抗水的（即防溅的），最好是防水的。该系统轮廓小易于和身体相符使得可以容易地在设置处移动。阳极容器 26 和阴极容器 28 位于装置 10 的皮肤接触侧并有足够的距离以防止在正常操作期间意外的电气短路。

装置 10 借助于具有上侧 34 和人体接触侧 36 的周边连接器 30 固定在病人身体表面（例如皮肤）上。连接侧 36 具有粘合作用，确保在正常使用期间装置 10 被定位并在预定的佩戴期间（例如 24 小时）之后又能够较好地除去。上粘合侧 34 连接下壳体 20，并使电极和药物容器保持在壳体凹槽 25， 25′内以及把下壳体 20 保持连接在上壳体 16 上。

按钮开关 12 位于装置 10 的顶侧，并通过衣服可容易地启动。最好通过在一个短的时间内，例如 3 秒内，按两次按钮开关 12 来启动装置 10 输送药物，借以减少装置 10 的误操作。

当开关启动时，一个可听警告信号报告药物输送开始，此时在一个预定的输送间隔内电路对电极/容器施加一个预定值的 DC 电流。在整个输送期间， LED14 保持“ ON ”，表示装置 10 处于药物输送方式。电池最好有足够的容量，以便在整个佩戴期间以预定的 DC 电流值连续地向装置 10 供电。

本发明尤其适用于对人输药时进行人体皮肤状态的转换。然而，本发明并不限于人，也可用于向动物输送药物。

本文交替使用的术语“剂”和“药物”旨在获得广义的解释，其中包括被输送给活的机体的以便产生希望的有益效果的治疗活性物质。一般地说，这包括了在所有主要治疗领域内的治疗剂，其中包括但不限于：抗感染的，例如抗菌素，和抗病毒剂，止痛剂和止痛复合剂，麻醉剂，抗食欲缺乏剂，抗关节炎剂，止喘剂，抗惊厥剂，抗抑郁剂，抗糖尿病剂，止泻剂，抗阻胺剂，抗炎剂，抗偏头痛剂，抗多动症剂，抗恶心剂，抗肿瘤剂，抗帕金森氏剂，止痒剂，抗精神病剂，解热剂，解疼剂，其中包括胃肠和

泌尿解疼剂，抗胆碱能剂，拟交感神经剂，黄嘌呤衍化物，心血管药物，包括钙阻滞，β 阻滞，抗心率不齐剂，抗高血压剂，利尿剂，血管舒张剂，包括普通的，冠状的，末梢的，大脑的，中枢神经系统刺激剂，咳嗽感冒药物，减充血剂，诊断药物，激素，安眠药，免疫拟制剂，肌肉松弛剂，副交感阻滞的，类交感 神经的，蛋白，肽，多肽和其它大分子药剂，神经兴奋剂，镇静剂和安定药。

本发明可用于经皮肤电输送下列药物：抗菌和抗病毒剂，止痛剂和止痛复合剂，麻醉剂，减食欲剂，抗关节炎剂，止喘剂，抗惊厥剂，抗抑郁剂，抗糖尿病剂，止泻剂，抗阻胺剂，抗炎剂，抗偏头痛剂，抗多动症剂，止恶心剂，抗肿瘤剂，抗帕金森氏剂，止痒剂，抗精神病剂，解热剂，解疼剂（包括胃肠解疼剂和泌尿系统疼剂），抗胆碱能剂，拟交感神经剂，黄嘌呤衍化物，心血管药物（包括钙通道阻滞剂，β－阻滞滞，抗心律不齐剂，抗高血压剂），利尿剂，血管舒张剂（包括总体、冠状、末梢和大脑血管舒张剂），中枢神经系统刺激，咳嗽和感冒药物，减充血剂，诊断药物，激素，安眠药，免疫拟制剂，肌肉松弛剂，副交感阻滞的，类交感 神经的，蛋白，肽，多肽和其它大分子的，神经兴奋剂，镇静剂和安定药。

相信本发明还可用于输送肽，聚肽和其它高分子药物，特别是具有至少大约 300 道尔顿的分子量，特别是分子量范围为大约 300 到 40,000 道尔顿的高分子药物。在此范围内的肽和蛋白的具体例子包括但不限于如下药物：LHRH，LHRH 类似物（如：布沙罗林，加纳多罗林，那非罗林，亮罗菜），GHRH，胰岛素，肝磷脂，降钙素，内啡肽，TRH，NT－36（化学名：N=[[(S)-4-氧代-2-氮杂环丁烷基]羟基]－L－组氨酰基－L－脯胺），liprecin，垂体激素（如：HGH，HMG，HCG，醋酸去氨加压素等），卵类黄体素，αANF，生长激素释放因子（GHRF），βMSH，TGF－β，生长激素释放抑制因子，心房排钠利尿剂肽，缓激肽，垂体生长激素，血小板产生的生长因子，天门冬酰胺酶，争光霉素硫酸盐，木瓜凝乳蛋白酶，肠促胰酶肽绒膜促性腺激素，促肾上腺皮质激素（ACTH），表皮皮生长激素，促红细胞生成素，环氧二羟基前列腺二烯酸（血小板凝结抑制剂），促卵泡激素，高血糖素，hirulogs，玻璃糖酸酶，干扰素，类胰岛素生长因子，interleukins，促卵泡激素（FSH 和 LH），催产素，链激酶，组

织纤维蛋白溶酶原活化剂，尿激酶，血管加压素， ACTH 类似物， ANP， ANP 清除抑制剂，血管紧张肽 II 拮抗药，抗利尿激素兴奋剂，抗利尿激素拮抗药，缓激肽拮抗药， CD4， ceredase，CSF，脑啡肽， FAB 碎片，免疫球蛋白 E 肽压制基因， IGF - 1，神经肽嗜神经组织因子，麻醉剂肽，甲状旁腺激素和兴奋剂，甲状旁腺拮抗药，前列腺素拮抗药， pentigetide，蛋白 C，蛋白 S， ramoplanin，血管紧张肽原酶抑制剂，α - 1 溶胸腺素，溶血栓剂， TNF，疫苗，血管加压素拮抗药类似物，α - 1 抗胰蛋白酶（重组件）。

一般地说，最好使用被输送药物或剂的水溶液形式。药物或剂的先驱物，即通过物理或化学处理例如离子化作用，离解作用，溶解或共价化学变化产生所选择的物质的物质都包括在此定义的“药物”或“剂”的范围内。“药物或剂”应被理解为包括带电的和不带电的物质，如上所述。

虽然上面集中讨论了离子物质的电输送，本发明也适用于例如通过电渗作用电输送不带电的物质。因而，皮肤被转换为高效率输送状态不限于电助输送离子物质，也包括不带电的（即非电离的）物质的电渗输送。

下面例子说明本发明的一些优点。

例 1

脉冲频率和芬太尼枸橼酸盐通量

该研究评定了脉冲频率对使用脉冲电流波形电输送芬太尼枸橼酸盐的影响。在研究中使用的频率是 1， 10，和 625 赫兹。

设计的电输送装置提供 200 微安的方波电流脉冲，占空比为 31 %。在 1 赫兹频率， 31 % 的占空比的方波电流的情况下实现了 310 毫秒的电流脉宽。在 10 赫兹频率， 31 % 的占空比的方波电流的情况下实现了 31 毫秒的电流脉宽。在 625 赫兹频率， 31 % 的占空比的方波电流的情况下实现了 0.5 毫秒的电流脉宽。电输送装置通过皮肤从供体水凝胶输送芬太尼枸橼酸盐，供体水凝胶和皮肤接触表面积为 2 平方厘米。在此条件下，施加的最大电流密度 I_{max} 为 100μA/cm^2（ 200μA ÷ 2cm^2 = 100μA/cm^2）。凝胶被芬太尼枸橼酸盐 HCl 水溶液浸透。在经变化的时间间隔处理之后，除去电输送装置。然后清洗皮肤，以除去残余的芬太尼枸橼酸盐。

对于每一处理，从由电输送装置施加电流开始便取血样。用每个病人的血清芬太尼枸橼酸盐值来计算平均药物通量。

图 7 表示了使用 625 赫兹的方波频率得到最小的药物通量。在图 7 中表示为最下部基本上是呈水平的曲线。使用较低的脉冲频率 1 和 10 赫兹得到增加的芬太尼通量。如图 7 上面两条曲线所示。在 1 赫兹和 10 赫兹之间芬太尼枸橼酸盐通量没有观察到大的差别。这些结果表明，使用较低的脉冲频率会得到较高的芬太尼枸橼酸盐电输送效率。

余下的各个例子不利用脉冲电流，因此只和本发明的最佳方面相关，其中施加的电流密度（每个脉冲的）被维持在 I_c 以上。

例 2

电流密度和增加的效率

本研究评价施加的电流密度对药物电输送效率的影响。药物输送效率用每单位施加电流的药物输送速率表示。本研究采用电输送装置对 18 个健康的男性志愿者持续了大约一天。

这两个电输送处理涉及从皮肤接触面积为 5 cm^2 的含芬太尼枸橼酸盐盐酸水溶液的供体容器在 100μA 的基线电流下输送芬太尼枸橼酸盐。这样，施加的输送电流密度为 20μA/cm^2（ = 100μA ÷ 5 cm^2）。18 个志愿者中的 6 个在第一小时的处理期间通过施加 1300μA 的电流（即施加的输送电流密度为 260μA/cm^2）给予 4 个预处理剂量持续 2.5 分钟间隔 15 分钟。在第一小时的 4 个剂量的预处理之后，这 6 个志愿者接受了连续的芬太尼枸橼酸盐电输送，电流密度为 20μA/cm^2 时间从 2 小时到 24 小时。其余的 12 个志愿者接受了整个 24 小时的连续芬太尼枸橼酸盐电输送，电流密度为 20μA/cm^2。在治疗期间之后，除去电输送装置。然后清洗皮肤，以除去残余芬太尼枸橼酸盐。

从电输送装置施加电流开始的整个 24 小时内取血样。使用血清芬太尼枸橼酸盐浓度并使用特定的药物动力参数和常规方法计算平均芬太尼枸橼酸盐通量。

图 5 表示一旦皮肤部位接受足够时间的最小电流之后（对于固定的电极面积），便达到高输送效率状态。图 5 表示在经过 24 小时测试的受试者

血液中的血清芬太尼枸橼酸盐浓度。如图 5 的最上方的曲线（◇●●●◇●●◇）所示，在第一小时的处理中接受 4 次 260μA/cm²， 2.5 分钟预处理的 6 个志愿者比 12 个受试者组呈现较高的芬太尼枸橼酸盐电输送效率， 12 个受试者 4 个一组被分为三组，如下面三条曲线所示（以突出固有的可变化性），他们只接受了 20μA/cm² 的恒定 DC 电流。一旦达到较高效率的输送状态，通过皮肤每个单位的施加电流可输送更多的药物此外，这效果持续了整个处理的 24 小时。这由图 5 中的上方曲线和下方三条曲线之间的垂直距离表示。

详细地说，在处理的第一小时内接受 4 次 260μA/cm² 剂量的 6 个志愿者的平均芬太尼枸橼酸盐通量为 113μg/h ，而只接受 20μA/cm² 基线电流的 12 个志愿者的平均通量为 57μg/h 。这表明施加初始高电流密度使效率增加了大约两倍。

例 3

电流密度和芬太尼枸橼酸盐通量

进行本研究为了评价在电输送芬太尼中电流密度和药物通量之间的关系。提供恒定 DC 电流的电输送装置被加于 8 个健康的男性志愿者 24 小时的时间。在本研究中， 3 个电输送处理组仅仅施加的电输送电流（因此电流密度）不同。电输送装置从皮肤接触面积为 5 cm² 的供体水凝胶通过皮肤输送芬太尼。凝胶被芬太尼 HCl 水溶液浸透。本研究中使用的电流密度为 10， 20， 40μA/cm²。在 24 小时处理时间之后，除去电输送装置。然后清洗皮肤，以除去残余芬太尼。所有 8 个志愿者分别接受了 1 个星期的治疗。

对于每一治疗从电输送装置施加电流开始在 24 小时期间取血样。 24 小时内的血清芬太尼浓度如图 6 所示。图 6 中顶部曲线（--Δ--Δ--Δ--）的电流为 200μA (即 40μA/cm²)，中间的曲线（-□-□-□-）电流为 100μA （即 20μA/cm²），底部曲线（--O--O--O--）电流为 50μA （即电流密度 10μA/cm²）如例 2 所示，每个病人的血清芬太尼浓度被用于计算平均芬太尼通量，和输送的平均芬太尼总量。通过平均芬太尼输送速率除以施加于皮肤的电流密度得到药物输送效率值。对应于施加的电流密度 10， 20，和 40μA/cm² 的平均输送芬太尼通量分别是 19， 73，和 173μg/h 。这些数据表明，在电流密度范围从 10 到 40μA/cm² 内，施加的电流和输送的芬太尼通量之间呈非线性关系。在电流从 50μA 增加 4 倍为 200μA 时，药物输送效率几乎增

加了 10 倍。这意外的结果表明，由于电流密度从 10 变为 40μA/cm^2 芬太尼输送效率增加了大约 2.5 倍。

例 4

进行本研究为了评价在电输送药物诺雷德(goserelin)中电流密度和药物通量之间的关系。本研究用电输送装置对 12 个正常男性志愿者施加恒定电流持续时间 8 小时。

在本研究中，两个电输送处理组仅仅施加的电流密度不同。电输送装置从具有 4 cm^2 皮肤接触面积的基于聚乙烯醇（ PVOH ）的供体水凝胶通过皮肤输送诺雷德(goserelin)。凝胶含有诺雷德水溶液。本研究中电流密度为 50 和 100μA/cm^2。在 8 小时处理之后，除去电输送装置，然后清洗皮肤，以除去残余诺雷德。所有 12 个志愿者分别接受了 7 天的处理。

对于每一处理从电输送装置施加电流开始在 24 小时期间取血样。每个病人的血清药物浓度用于计算平均药物通量，和输送的平均药物总量。

图 8 表示对于两个电流密度（即 50 和 100μA/cm^2）在 8 小时期间血清诺雷德浓度。图 8 中的上部曲线对应于 100μA/cm^2 的数据，下部曲线对应于 50μA/cm^2 的数据。由这些浓度数据，计算诺雷德通量。在施加电流密度为 50μA/cm^2 时，平均诺雷德通量为 5.8μg/h ，施加的电流密度为 100μA/cm^2 时，平均诺雷德通量为 21.6μg/h 。这样这些数据表明，施加的电流密度和药物通量之间呈非线性关系。当电流密度从 50 增加到 100μA/cm^2 时，药物通量增加了大约 4 倍。这些数据还表明临界电流密度 I_c 的存在，在本研究中处于 50 和 100μA/cm^2 之间，大于这一临界值则通过皮肤每个单位的施加电流输送的药物更多。

以上的公开说明，对本领域的技术人员，在本发明的范围之内可以作出各种改变和改型。以上的公开只用于解释本发明而不是限制本发明，所有这些改变和改型都落在所附权利要求范围之内。

图 1

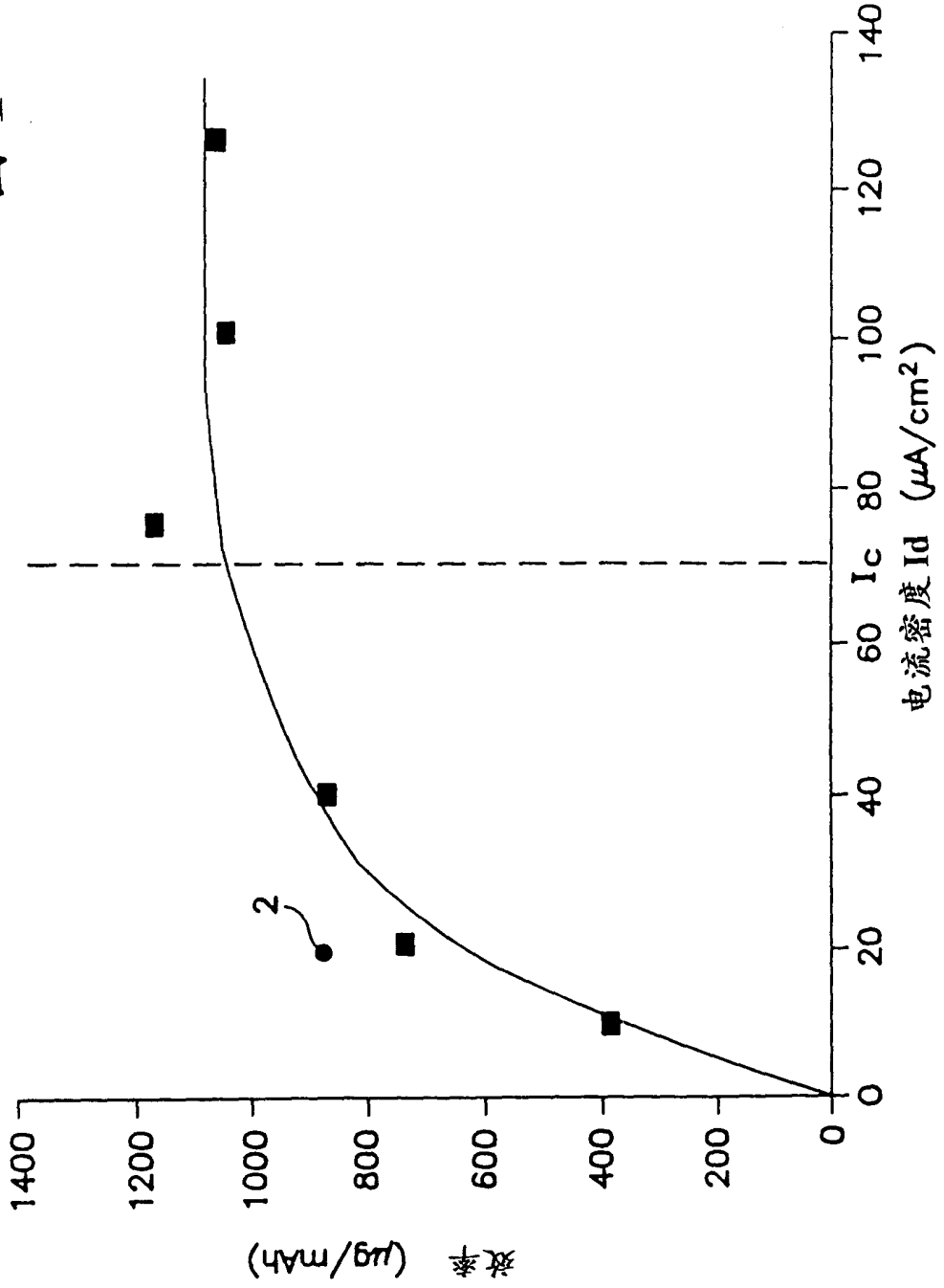

1400
1200
1000
800
600
400
200
0
效率 (μg/mAh)
0
20
40
60 Ic
80
100
120
140
电流密度 Id (μA/cm²)
2

图 2

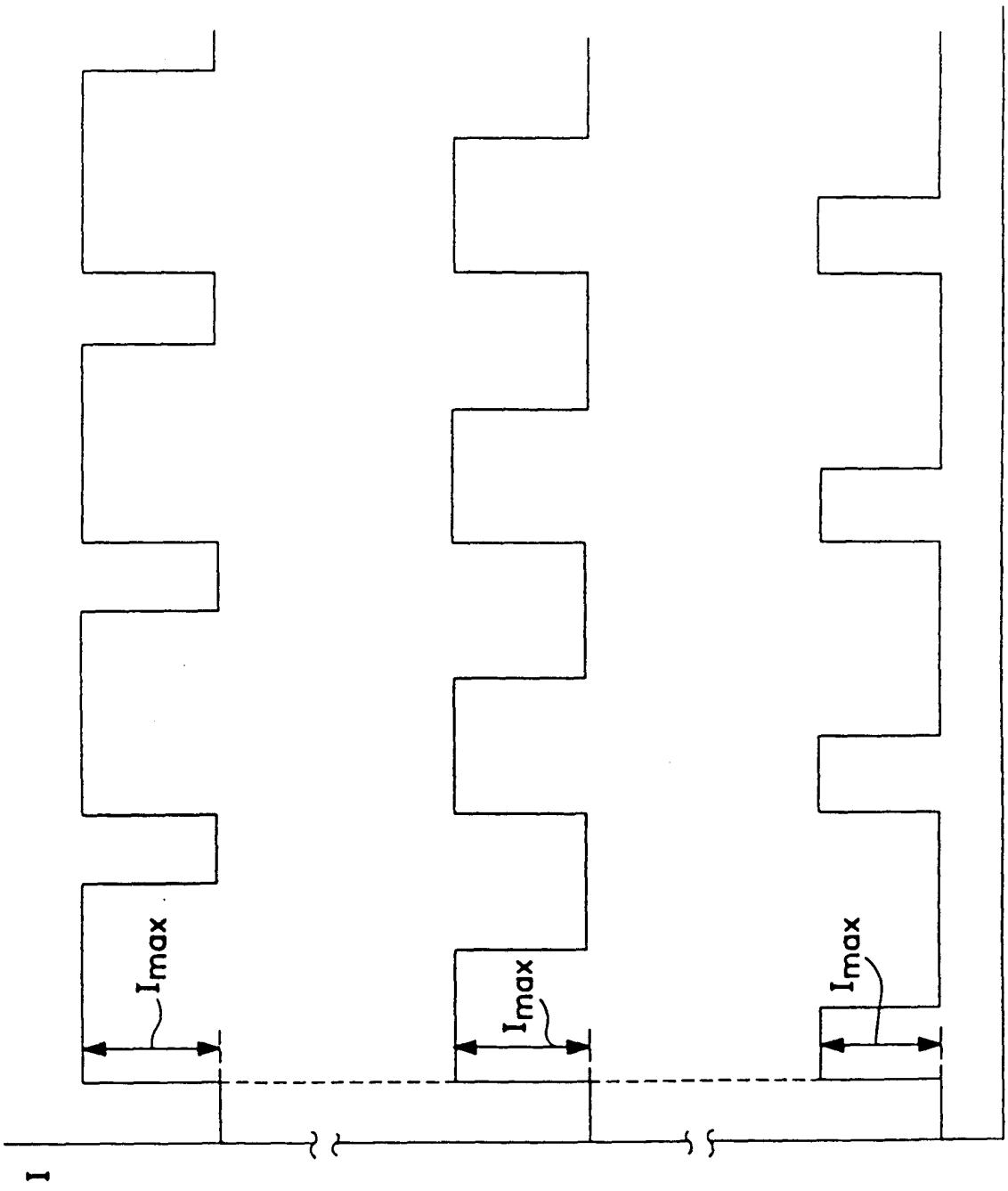


图 3

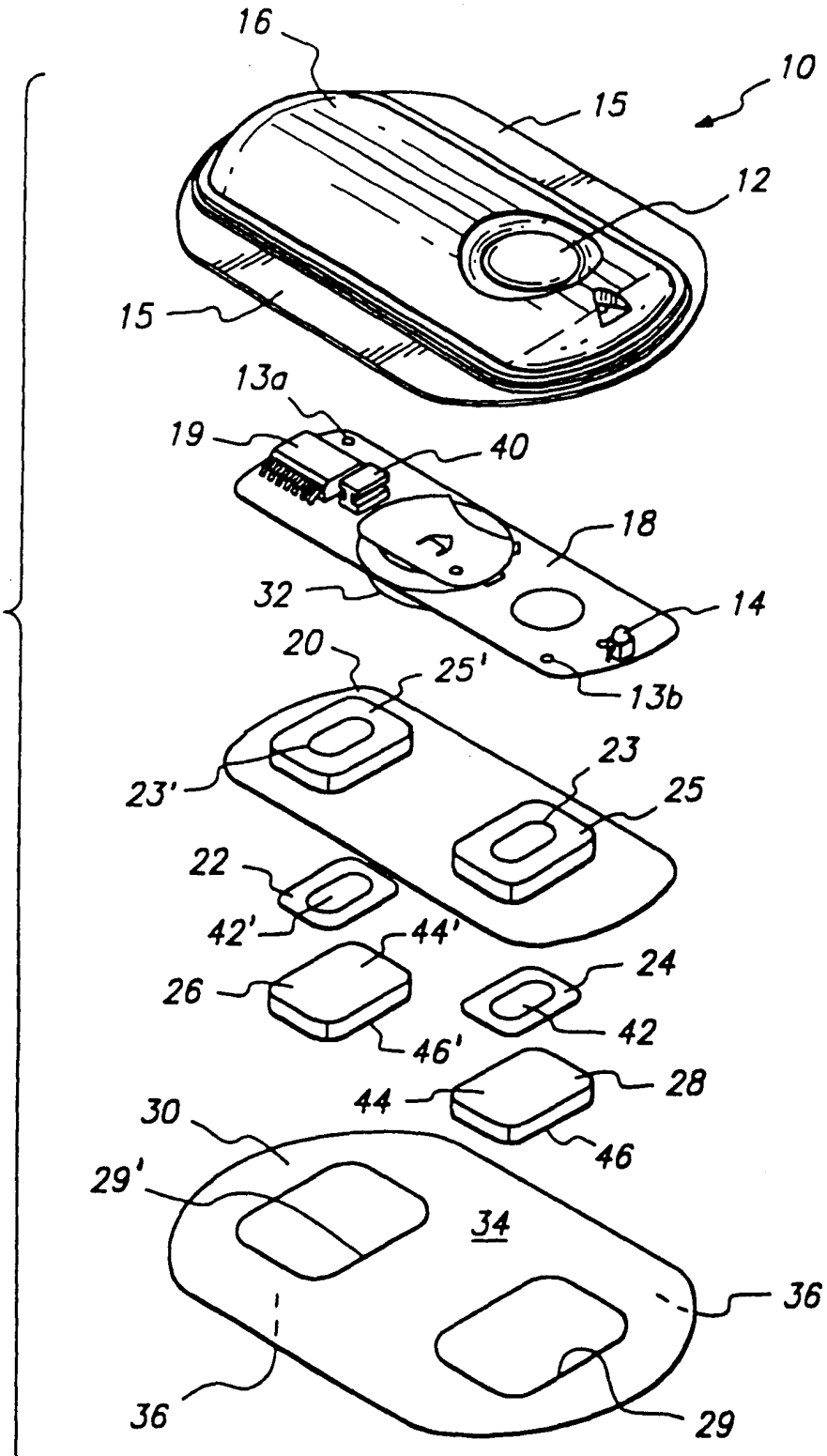

16
10
15
12
15
13a
19
40
18
32
14
20
25'
13b
23
23'
25
22
42'
44'
24
26
42
46'
28
44
30
46
29'
34
36
36
29

图 4

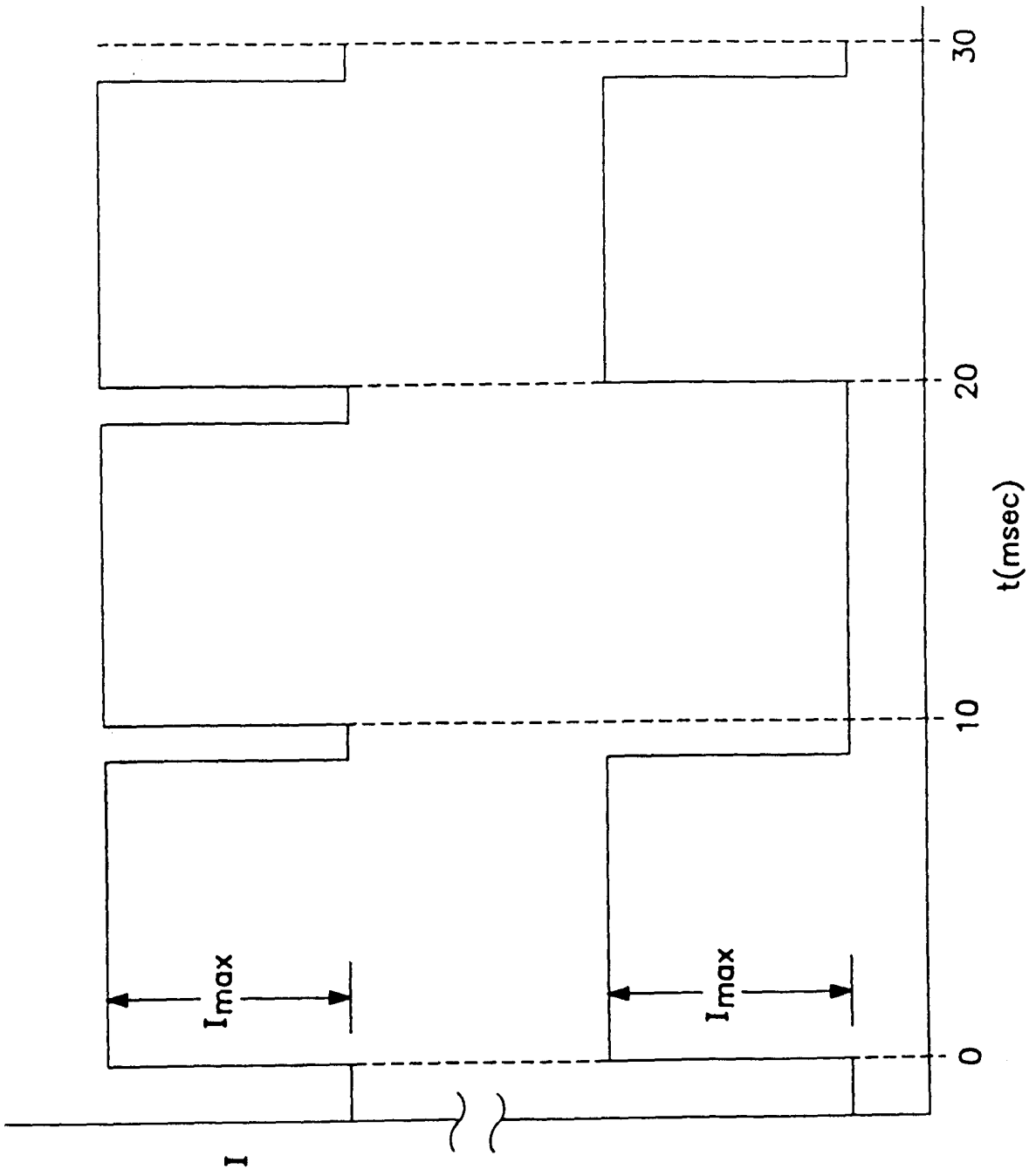


图 5

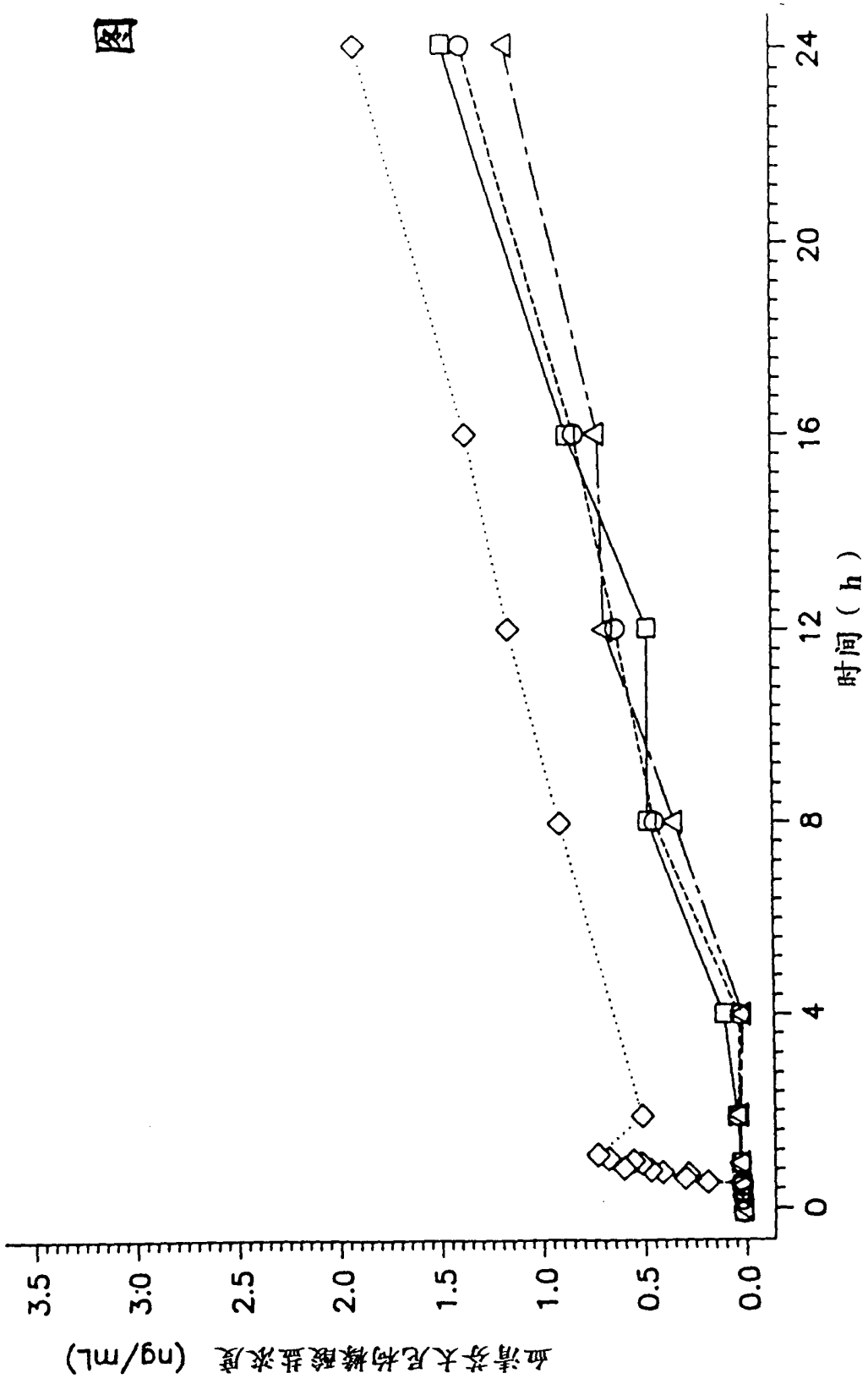


图 6

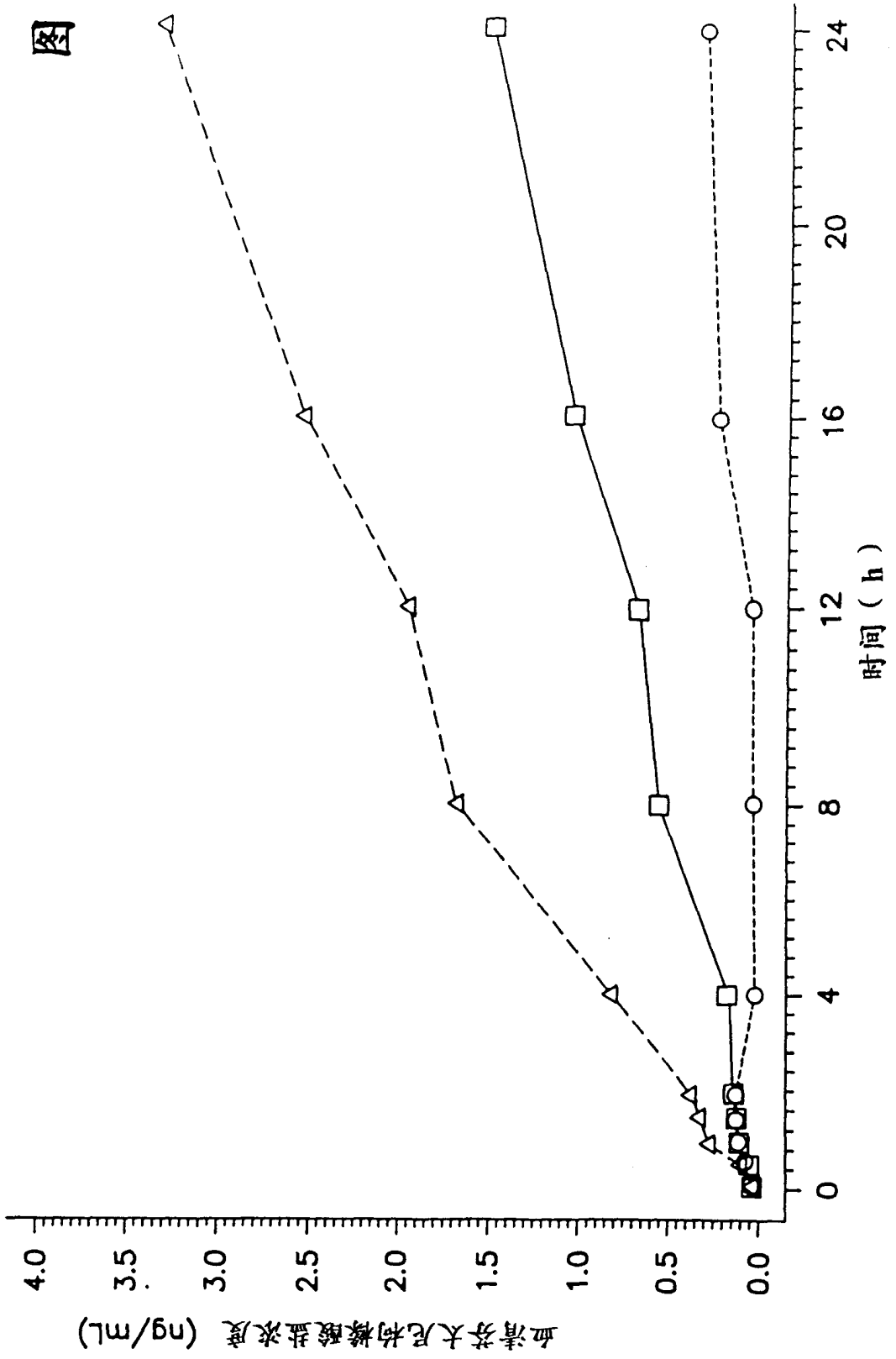


图 7

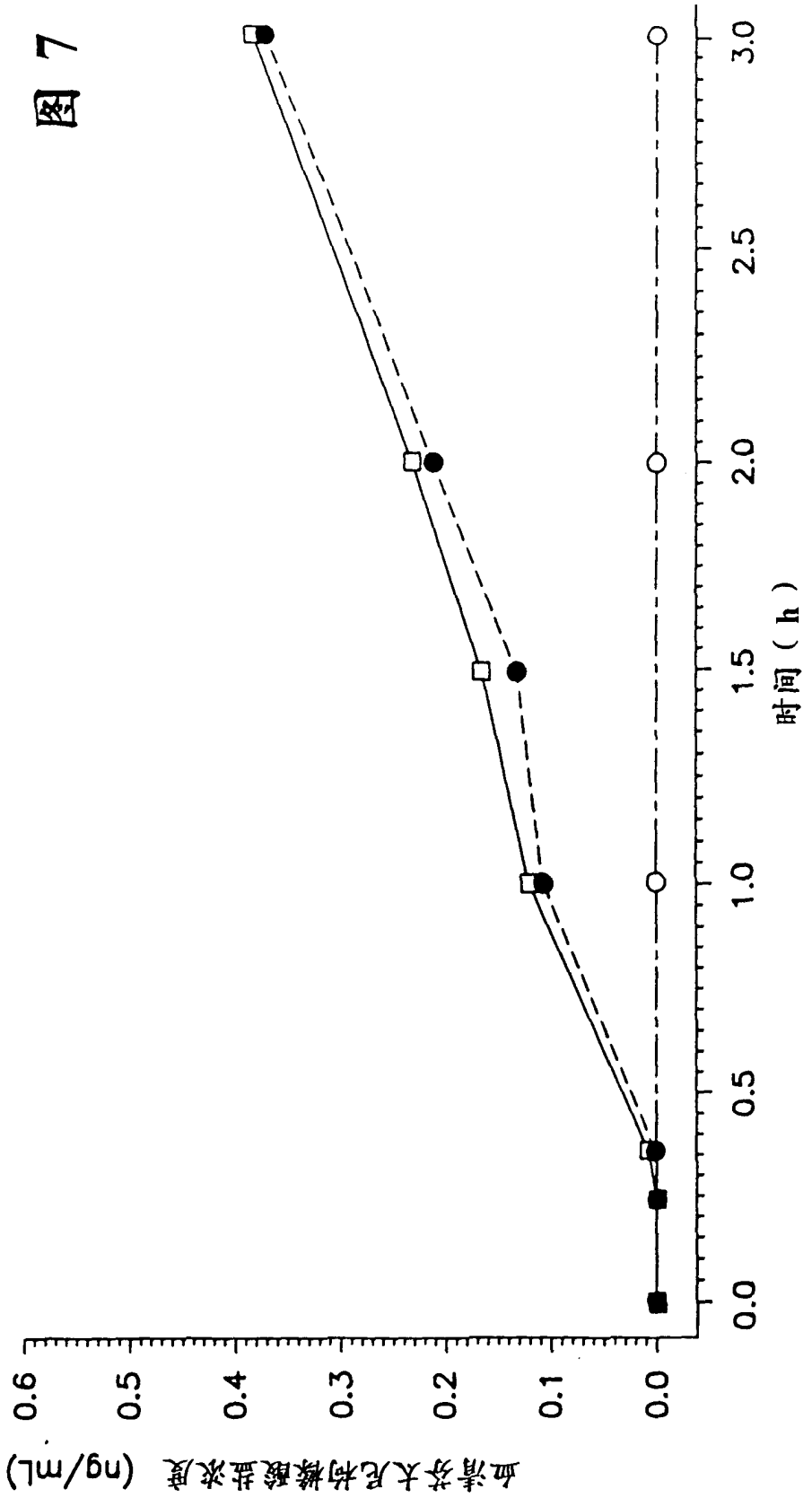


图 8

