

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/70 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580028637.0

[43] 公开日 2007年7月25日

[11] 公开号 CN 101005833A

[22] 申请日 2005.8.18

[21] 申请号 200580028637.0

[30] 优先权

[32] 2004.8.20 [33] US [31] 60/603,497

[86] 国际申请 PCT/US2005/029397 2005.8.18

[87] 国际公布 WO2006/023644 英 2006.3.2

[85] 进入国家阶段日期 2007.2.25

[71] 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 查德·R·沃尔德

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

代理人 刘 慧 杨 青

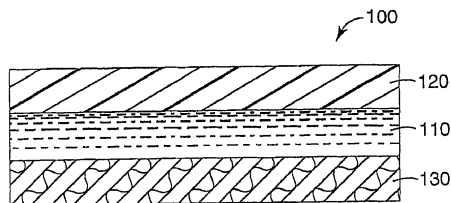
权利要求书 3 页 说明书 15 页 附图 2 页

[54] 发明名称

具有半透明保护膜的透皮药物递送装置

[57] 摘要

本发明提供透皮药物递送装置，其包括储库和与储库的至少一部分邻接的半透明薄膜，所述储库包括可释放性储存剂量的药学活性剂，其中半透明薄膜包括至少一种紫外线吸收性无机化合物。本发明还包括使用所述装置对哺乳动物递送药物的方法。



1. 透皮药物递送装置，其包括：
 - a) 包括可释放性储存剂量的药学活性剂的储库；和
 - b) 与储库的至少一部分有关的半透明薄膜，其中半透明薄膜包括至少一种紫外线吸收性无机化合物。
2. 权利要求 1 的透皮药物递送装置，其中储库是压敏粘着剂。
3. 权利要求 1 或 2 中任一项的透皮药物递送装置，其中半透明薄膜是与储库邻接的背膜。
4. 前述权利要求中任一项的透皮药物递送装置，其中半透明薄膜除了存在于所述薄膜基础构成中的那些紫外线吸性有机收化合物之外基本上不含紫外线吸性有机收化合物。
5. 前述权利要求中任一项的透皮药物递送装置，其中紫外线吸收性无机化合物选自二氧化钛、氧化锌和氧化铁。
6. 权利要求 5 的透皮药物递送装置，其中紫外线吸收性无机化合物是二氧化钛。
7. 前述权利要求中任一项的透皮药物递送装置，其中紫外线吸收性无机化合物以微粒形式存在。
8. 前述权利要求中任一项的透皮药物递送装置，其中紫外线吸收性无机化合物的平均粒度低于约 100 纳米。
9. 权利要求 8 的透皮药物递送装置，其中紫外线吸收性无机化合物的平均粒度低于约 50 纳米。

10. 权利要求 9 的透皮药物递送装置，其中紫外线吸收性无机化合物的平均粒度低于约 25 纳米。

11. 前述权利要求中任一项的透皮药物递送装置，其中紫外线吸收性无机化合物基本上均一地分散在整个半透明薄膜中。

12. 前述权利要求中任一项的透皮药物递送装置，其中基于半透明薄膜的总重量，紫外线吸收性无机化合物的浓度低于约 2.5 重量%。

13. 权利要求 12 的透皮药物递送装置，其中基于半透明薄膜的总重量，紫外线吸收性无机化合物的浓度低于约 1 重量%。

14. 前述权利要求中任一项的透皮药物递送装置，其中半透明薄膜包括聚乙烯、聚乙烯共聚物、或聚乙烯共混物。

15. 前述权利要求中任一项的透皮药物递送装置，其中药学活性剂可经历紫外光诱导的降解。

16. 前述权利要求中任一项的透皮药物递送装置，其中半透明薄膜在 500 纳米波长下的吸光度低于约 2 个吸光度单位。

17. 前述权利要求中任一项的透皮药物递送装置，其中半透明薄膜在 450 纳米波长下的吸光度低于约 2 个吸光度单位。

18. 前述权利要求中任一项的透皮药物递送装置，其中半透明薄膜在 300 纳米波长下的吸光度高于约 3 个吸光度单位。

19. 前述权利要求中任一项的透皮药物递送装置，其中半透明薄膜在 350 纳米波长下的吸光度高于约 3 个吸光度单位。

-
20. 对哺乳动物递送药物的方法，该方法包括：
- a)提供前述权利要求中任一项的透皮药物递送装置；
 - b)将该装置放置为与哺乳动物的皮肤表面有递送关系；和
 - c)使得该装置保持与皮肤有递送关系持续足以提供治疗作用的时间段。

具有半透明保护膜的透皮药物递送装置

技术领域

本发明涉及透皮药物递送装置。特别地，本发明涉及具有保护膜背层的透皮药物递送装置。本发明还涉及使用具有保护膜背层的透皮药物递送装置递送药物的方法。

背景技术

透皮药物递送是公知的递送药物的方法。透皮药物递送装置通常包括含有药物的储库(reservoir)。这种储库的例子是粘着剂基质、或贴片，其具有分散或溶解在整个基质中的药物。粘着剂基质放置为在使用时与皮肤表面接触并且药物穿过装置进入并通过皮肤。附加赋形剂如皮肤渗透增强剂或药物增溶剂也可被引入到储库中。这些装置通常具有背膜材料，其保护未与皮肤接触的储库部分。

在透皮装置中使用的典型的保护膜背层，如包括铝箔的层压体(laminate)，是不透明的。有时候，使用半透明贴片背层，使得它们可佩戴在躯体的暴露区域上并且不阻碍可见性。在透皮装置中使用的典型的挠性半透明材料是聚乙烯薄膜。

发明内容

然而，半透明背层在其防止紫外线暴露的能力方面具有局限性。某些药物对紫外线暴露敏感并且当由患者佩戴，特别是佩戴在暴露区域上时，可经历降解。目前已经发现透皮药物递送装置可通过向所述装置的背面保护膜中添加较少量的紫外线吸收性无机化合物而制备，从而保护药物制剂。

本发明的装置是有利的，因为紫外线吸收性无机化合物抵抗从半

透明薄膜的扩散，从而防止与存在于储库中的药物的本质接触并且减少任何由紫外线吸收添加剂引起的化学降解的可能性。

另外，使制剂免于紫外线暴露而不引入可能不利地与药物制剂相互作用的添加剂。

在一个方面，本发明提供透皮药物递送装置，其包括储库和可释放性储存剂量的药学活性剂和与储库的至少一部分有关的半透明薄膜，其中半透明薄膜包括至少一种紫外线吸收性无机化合物。

在另一个方面，本发明可以提供防止制剂降解的对哺乳动物递送药物的方法，该方法通过以下进行：提供包括药学活性剂的储库和与储库的至少一部分邻接的半透明背膜，其中背膜包括至少一种紫外线吸收性无机化合物，并将储库的与背膜相对的表面放置为与哺乳动物皮肤表面有递送关系，这将使得储库保持为与皮肤有递送关系持续足以提供治疗作用的一段时间。

本发明的一个益处是在背膜中存在紫外线吸收性无机物质。小分子化合物如常规的紫外线吸收性有机物质可相对容易地扩散进入聚合物基质内。因此，掺混进聚合物薄膜诸如例如聚乙烯中的小分子通常扩散进入所述薄膜。小分子通常还将扩散进入任何与薄膜邻接的层中，如压敏粘着剂层。这可能是不利的，特别是当压敏粘着剂层还作为药物储库(即“药物在粘着剂中(drug-in-adhesive)”型体系)时。存在于压敏粘着剂药物储库中的任何小分子可倾向于接触患者皮肤或随后扩散通过皮肤并进入体循环。

另外，在常规的紫外线吸收性有机物质和药物之间的互相作用可能导致不希望的作用，如药物的化学降解，或药物与压敏粘着剂基质的结合。另外，有效剂量的损失可能是紫外线吸收性有机物质的另一个缺点。

本发明的以上概述并非意在描述本发明的每个公开的实施方案或每个实施例。在更具体的示例性的说明性实施方案后的附图和详细说明将不构成对本发明的不适当的限制。

附图说明

现在将参考附图更详细地描述本发明的优选方案，其中：

图 1 是本发明的实施方案的示意性截面图，其中该装置具有包括压敏粘着剂的储库；

图 2 是本发明的实施方案的示意性截面图，其中该装置具有由背膜和隔膜(membrane)围绕的储库；

图 3 是本发明的实施方案的示意性截面图，其中该装置具有围绕储库的与皮肤接触的粘合剂周边环；和

图 4 是实施例 1-4 和比较例 1 的背膜的紫外线可见吸光度光谱。

具体实施方式

在图 1 所示的实施方案中，透皮药物递送装置 100 具有储库 110，储库 110 包括药学活性剂和压敏粘着剂。半透明背膜 120 直接接触储库 110。装置 100 另外具有与储库 110 的相对面最近的隔离衬里 130，以在施用于患者之前保护与皮肤接触的面。这被称为“药物在粘着剂中(drug-in-adhesive)”型贴片。

适当的透皮药物递送装置 100 包括胶凝型储库或液体型储库，如在美国专利 4,834,979(Gale)中的，所谓的“储库”型贴片；含有通过相邻粘着剂层附着于皮肤的基质储库的装置，如美国专利 6,004,578(Lee 等人)的，所谓的“基质”型贴片；和含有压敏粘着剂储库的装置，如美国专利 6,365,178(Venkateshwaran 等人)、6,024,976(Miranda 等人)和 6,149,935(Chiang 等人)中的，所谓的“药物在粘着剂中”型贴片，所述公开并入本文作为参考。

储库 110 保持在递送关系下的持续时间通常是延长时间，例如约 12 小时到约 14 天。在某些实施方案中，储库保持在递送关系下的持续时间为约 1 天（即每日剂量给药），约 3-4 天（一周两次剂量给药），或约 7 天（每周剂量给药）。

在一个实施方案中，储库 110 除了含有药学活性剂之外还可含有其它添加剂或赋形剂。这些添加剂包括可在透皮药物递送系统中用作皮肤渗透增强剂(即增加药物穿过或进入皮肤的渗透速率的物质)或增溶剂(即有效使药物增溶的物质)的可药用材料。用作皮肤渗透增强剂的适当的材料包括 C₈-C₂₀ 脂肪酸如异硬脂酸、辛酸和油酸；C₈-C₂₀ 脂肪醇如油醇和月桂醇；C₈-C₂₀ 脂肪酸的低级烷基酯如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、硬脂酸丁酯和月桂酸甲酯；C₆-C₈ 二酸的二(低级)烷基酯如己二酸二异丙酯；C₈-C₂₀ 脂肪酸的甘油一酯如单月桂酸甘油酯；四甘醇(四氢糠醇聚乙二醇醚)；四甘醇(乙醇,2,2'-(氧基双(乙烯氧基(ethylenoxy)))二甘醇)；C₆-C₂₀ 烷基吡咯烷酮羧化物；聚乙二醇；丙二醇；2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇；一缩二乙二醇一甲醚；N,N-二甲基十二烷胺-N-氧化物，和上述的组合。聚环氧乙烷的烷基芳基醚、聚环氧乙烷一甲基醚、聚环氧乙烷二甲基醚、甘油和 N-甲基吡咯烷酮也是适当的。萜烯是另一类有用的药物赋形剂，包括蒎烯、香芹烯、萜烯、萜品醇、萜品烯-4-醇、香芹醇、香芹酮、甜薄荷萜、胡椒酮、薄荷酮、薄荷醇、新薄荷醇、百里酚、樟脑、冰片、柠檬醛、芷香酮和桉树脑，它们单独使用或以任意组合使用。其它添加剂的例子包括增粘剂、增塑剂、和抗氧化剂。

被引入到储库 110 中的示例性的药学活性剂(还称为“药物”)当对皮肤给用时能够产生局部或全身作用。一些例子包括可乐定、雌二醇、烟碱、硝化甘油、东莨菪碱和芬太尼，它们可以透皮装置的形式在市场上买到。其它例子包括抗炎药，包括甾体抗炎药(例如氢化可的松、氢化泼尼松、曲安西龙)和非甾体抗炎药(例如萘普生、吡罗昔康)；抑菌剂(例如氯苯胍亭、己雷琐辛)；抗菌药(例如青霉素类如青霉素 V、

头孢菌素类如头孢氨苄、红霉素、四环素、庆大霉素、磺胺噻唑、呋喃妥因、和喹诺酮类如诺氟沙星、氟甲喹和依巴沙星); antiprotazoal(例如甲硝唑); 抗真菌药(例如制霉菌素); 冠状血管扩张剂; 钙通道阻断剂(例如硝苯地平、地尔硫卓); 支气管扩张药(例如茶碱、吡布特罗、沙美特罗、异丙肾上腺素); 酶抑制剂如胶原酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、弹性酶抑制剂、脂氧合酶抑制剂(例如 A64077)、和血管紧张素转化酶抑制剂(例如卡托普利、赖诺普利); 其它抗高血压药(例如普萘洛尔); 白细胞三烯拮抗剂(例如 ICI204,219); 抗溃疡药如 H₂ 拮抗剂; 甾体激素(例如黄体酮、睾酮、雌二醇); 抗病毒药和/或免疫调节剂(例如 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺、1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺、和阿昔洛韦); 局部麻醉药(例如氨苯乙酯、丙泊酚); 强心剂(例如迪吉塔利、地高辛); 镇咳药(例如可待因、右美沙芬); 抗组胺剂(例如苯海拉明、氯苯那敏、特非那定); 麻醉镇痛药(例如吗啡、丁丙诺啡); 肽类激素(例如人或动物生长激素、LHRH); 作用于心脏的制剂如心房肽(atriopeptides); 蛋白质制剂(例如胰岛素); 酶(例如抗斑块酶、溶菌酶、葡聚糖酶); 抗恶心药; 抗惊厥剂(例如乙胺嗪); 免疫抑制剂(例如环孢素); 精神治疗剂(例如地西洋); 镇静剂(例如苯巴比妥); 抗凝血剂(例如肝素); 镇痛药(例如对乙酰氨基酚); 抗偏头痛药(例如麦角胺、褪黑激素、舒马曲坦); 抗心律失常药(例如氟卡尼); 止吐药(例如甲氧氯普胺、昂丹司琼); 抗癌剂(例如甲氨蝶呤); 神经病药物如抗焦虑药; 止血药; 抗肥胖症药等等, 以及它们的可药用盐和酯。构成治疗有效量的药物的量可容易地由本领域的技术人员通过适当考虑特定药物、特定载体和所需治疗作用进行确定。本发明尤其用于对紫外线敏感的药物。这可包括例如含有一种或多种紫外线吸收官能团如碳-碳双键、羰基或芳香基的化合物。对紫外线敏感的药物例子包括烟碱、抗生素、钙通道阻断剂(硝苯地平、非洛地平和拉西地平)、维生素(即 B₁₂)和孕酮(即诺孕酮和左炔诺孕酮)。

在本发明中, 含有紫外线吸收性无机化合物的半透明背膜 220 可通过任何常规的成膜方法制成。半透明薄膜和至少一种紫外线吸收性

无机化合物。在一个实施方案中，半透明薄膜除了存在于薄膜基础构成中的那些紫外线吸性有机化合物之外基本上不含紫外线吸收性有机化合物。适当的紫外线吸收性无机化合物包括二氧化钛、氧化锌和氧化铁。在一个实施方案中，二氧化钛是紫外线吸收性无机化合物。这些化合物通常以微粒形式提供并且可以是粉末、薄片、针状物或颗粒的形式。另外，化合物还可以单个粒子、若干粒子的聚集体、或作为单个粒子和聚集体的混合物的形式存在。

紫外线吸收性无机化合物可经过处理和加工形成干粉形式，作为通过任何适当的常规的包含在半透明薄膜中的方法的在聚合物基质中的分散体和作为在液体培养基中的分散体。粒子或聚集体可足够小，从而避免过量吸收可见光。平均粒度优选小于约 100 纳米，更优选小于约 50 纳米，最优选小于约 25 纳米。虽然与可见光的散射或吸收有关的粒子或聚集体的平均粒度不存在下限，但是平均粒度通常大于约 1 纳米。这些小型无机粒子可通过各种常规方法生产，如在美国专利 6,653,356(Sherman) 、 6,440,383(Duyvesteyn et al.) 、 和 5,840,111(Wiederhofs et al)中公开的方法，所述公开并入本文作为参考。紫外线吸收性无机化合物可以这样的形式存在，即它们在薄膜一旦制成时不在半透明薄膜内移动或扩散。如上所述的粒子和聚集体太大了，以致于同在常温条件下保持的聚合物薄膜内的有机或单个分子相比不能经历扩散或移动。

在一个实施方案中，相对于储库 110 的组分如存在于储库 110 中的药学活性剂和任何其它赋形剂，紫外线吸收性无机化合物通常是惰性的。然而，可有效地使用不是完全惰性的化合物，只要它们具有有限的从薄膜移动或扩散的能力或不具有所述能力即可。在这种情况下，化合物可包封在薄膜内并且不会不利地影响储库 110 内的敏感化合物。

紫外线吸收性无机化合物可以均一地分散在半透明薄膜内。在一个实施方案中，紫外线吸收性无机化合物可以存在于薄膜的表面上，

或者基本上所有的紫外线吸收性无机化合物包封在薄膜内并且不暴露在薄膜的外表面上。粒状无机化合物可任选包括一种或多种薄的表面涂料以帮助粉末流动、分散和/或减少光敏性。这些表面涂料的例子包括无机涂料，如铝、硅、锆、锡、镁、锌、铈和磷的氧化物、氢氧化物或水合氧化物，和有机涂料如硬脂酸及其衍生物。

透皮药物递送装置的化学稳定性可通过制备本发明的装置、将其在 25℃ 和 60% 相对湿度的条件下储存、并在预定的储存时间检测该装置的一种或多种药学活性剂(或药物)的浓度进行测定。在一个实施方案中，当在 25℃ 和 60% 相对湿度条件下储存 6 个月时，药物的量超过装置 100 中最初药物量的约 95 重量%，优选超过约 97 重量%。在另一个实施方案中，当在 25℃ 和 60% 相对湿度条件下储存 1 年时，药物的量超过装置 100 中最初药物量的约 95 重量%，优选超过约 97 重量%。

透皮药物递送装置的加速化学稳定性可通过制备本发明的装置、将其在 40℃ 和 75% 相对湿度的条件下储存、并在预定的储存时间检测该装置的一种或多种药学活性剂(或药物)的浓度进行测定。在一个实施方案中，当在 40℃ 和 75% 相对湿度条件下储存 3 个月时，药物的量超过装置中最初药物量的约 95 重量%，优选超过约 97 重量%。在另一个实施方案中，当在 40℃ 和 75% 相对湿度条件下储存 6 个月时，药物的量超过装置中最初药物量的约 90 重量%，优选超过约 93 重量%。

所需的紫外线吸收性无机化合物的浓度根据若干因素而定，所述因素包括：化合物的折射指数、粒径、颗粒形状、半透明薄膜基础构成的折射指数、薄膜厚度、所需的紫外线吸收性和所需的可见光半透明性。这些粒子在薄膜中的高浓度可以导致不受欢迎的降低薄膜总体半透明性的缺点。紫外线吸收性无机化合物的典型的浓度，基于半透明薄膜的总重量，低于约 10%，通常低于约 5%，有时低于约 2.5%。紫外线吸收性无机化合物的典型的浓度，基于半透明薄膜的总重量，超过约 0.05%，通常超过约 0.1%，有时超过约 0.25%。

在一个实施方案中，本发明包括除了存在于薄膜基础构成中的那些紫外线吸性有机化合物之外基本上不含紫外线吸性有机化合物的半透明薄膜。可以理解，半透明薄膜的聚合物构成是具有某些程度的紫外线吸收能力的有机化合物。可以理解，“基本上不含”是指基本上不向半透明薄膜基础构成中添加附加的紫外线吸性有机化合物如添加苯并三唑类或二苯甲酮类以提高半透明薄膜的紫外线吸收性。在该实施方案中，被添加到半透明薄膜基础构成中的任何存在于半透明薄膜中的紫外线吸性有机化合物仅仅以无关紧要的量存在，如可作为微量杂质或作为在原料中使用的少量加工助剂存在，如存在于用于形成薄膜的聚合物小球中的形式。可以理解，“无关紧要的量”是指超过半透明薄膜基础构成的固有吸光度的紫外线吸收增加主要由本发明的无机吸收化合物所导致。通常，超过半透明薄膜基础构成的固有吸光度的高于 95%的、并且有时候高于 99%的紫外线吸收增加将主要由本发明的无机吸收化合物所导致。

在图 2 所示的实施方案中，装置 200 具有包括治疗活性剂的储库 210。储库 210 与半透明背膜 220 邻接并通过半透明背膜 220 保护。储库 210 还与隔膜 250 邻接，隔膜 250 与背膜 220 一起围绕储库 210。因此，储库 210 可以是液体或凝胶制剂，因为储库 210 由背膜 220 和隔膜 250 包围。隔膜与皮肤接触用粘合剂层 240 邻接，该粘合剂层 240 用于将装置 200 固定到皮肤表面。装置 200 另外具有隔离衬里 230 以在施用于患者皮肤上之前保护要与皮肤接触的粘合剂层 240 的皮肤接触面。正如所指出的那样，这是所谓的“储库”型贴片。

含有紫外线吸收性无机化合物的半透明背膜 220 可通过任何常规的成膜方法制得。一个例子是将聚合材料小球和紫外线吸收性无机化合物粒子添加到混合设备中，如单螺杆或双螺杆挤出机。压出机对聚合材料和紫外线吸收性无机化合物进行熔融和混合处理，直到制备熔融的均一混合物。然后使熔融的均一混合物冲压经过挤压机头形成扁

平的聚合材料片，其可在冷却表面上或空气冷却下冷却。在冷却之前，薄膜可在纵向和/或横向方向上进行拉伸以减少薄膜厚度和/或诱导薄膜内取向。

在另一个实施方案中，在配合形成扁平的聚合材料片之前，紫外线吸收性无机化合物的粒子可以与聚合材料小球混合或掺混以形成混合有紫外线吸收性无机化合物的树脂的“预”批料或“基质”批料。该基质批料也许比最终产品中所需的紫外线吸收性无机化合物的浓度具有较高浓度的紫外线吸收性无机化合物，并且可以例如与附加的聚合材料小球在混合设备中混合以形成熔融的均一混合物，该混合物具有所需浓度的紫外线吸收性无机化合物。如上所述，可将熔融的均一混合物形成为薄膜。或者，基质批料可在所需浓度的紫外线吸收性无机化合物条件下制备用于最终产品，无论在哪种情况下，基质批料的配合小球仅仅需要通过任何常规的加工方法形成扁平片，如借助于单螺杆挤出机和挤压机头。

术语“半透明的”是指半透明薄膜允许光通过。也就是说，在一个实施方案中，该薄膜可为无色或透明的。或者，其可发射足够的光，从而可观察到薄膜另一侧的物体但并不清除可见。尽管由于人的感知差异而不能精密定义包括可见光的波长范围，为了定义的目的，认为可见光谱在 400-700 纳米之间。

可用于本发明中的用作常规带状背膜的挠性薄膜的典型例子包括由聚合物薄膜制得的背层，如聚丙烯；聚乙烯，尤其是低密度聚乙烯、线型低密度聚乙烯、茂金属聚丙烯、中密度聚乙烯和高密度聚乙烯；聚氯乙烯；聚酯(例如聚对苯二甲酸乙二醇酯)；聚偏氯乙烯；聚乙烯共聚物，如乙烯-乙酸乙烯酯共聚物；苯乙烯嵌段共聚物如苯乙烯-乙烯/丁烯共聚物；聚氨酯；醋酸纤维素；和乙基纤维素。共挤出多层聚合物薄膜也是适当的并且可例如包括一种或多种上述的聚合物。多层聚合物薄膜的其它例子如美国专利 5,783,269(Heilmann 等人)和美国专利

申请公开 2004/0219198(Johnson 等人)中所述的,其公开并入本文作为参考。聚乙烯、聚乙烯共混物和聚丙烯是优选的聚合物薄膜。聚乙烯、聚乙烯共聚物和聚乙烯共混物是最优选的聚合物薄膜。添加剂也可添加到半透明薄膜中,如增粘剂、增塑剂、着色剂和抗氧化剂。

在一个实施方案中,半透明薄膜的厚度超过 10 微米,一般超过 20 微米,通常超过 40 微米。在另一个实施方案中,半透明薄膜的厚度低于 150 微米,一般低于 125 微米,通常低于 100 微米。

半透明薄膜的紫外吸光度和/或光吸光度可使用标准的紫外-可见分光光度计测量,通过将薄膜样品以与入射束成 90 度角设置在样品座中并随后测量薄膜的入射波长-吸光度函数。感兴趣的紫外光谱包括 200 和 400 纳米之间的范围。通常希望半透明薄膜在可见光谱内具有低的吸光度以允许透射显著的光。通常还希望包括紫外线吸收性无机化合物的半透明薄膜的吸光度基本上不高于不含紫外线吸收性无机化合物的类似半透明薄膜的吸光度。

在一个实施方案中,半透明薄膜在 500 纳米波长的吸光度比不含紫外线吸收性无机化合物的类似薄膜的吸光度高不到约 1.0 个吸光度单位,优选不到约 0.5 个吸光度单位。在一个实施方案中,半透明薄膜在 500 纳米波长下的吸光度低于约 2.5 个吸光度单元,在有些情况下,低于约 2.0 个吸光度单位。

在一个实施方案中,半透明薄膜在 450 纳米波长下的吸光度低于约 2 个吸光度单位。在一个实施方案中,半透明薄膜在 450 纳米波长下的吸光度比不含紫外线吸收性无机化合物的类似半透明薄膜的吸光度高不到约 1.0 个吸光度单位,和有时候高不到约 0.5 个吸光度单位。

含有紫外线吸收性无机化合物的半透明薄膜将吸收一部分的紫外线并优选比不含紫外线吸收性无机化合物的类似薄膜吸收更多的紫外

线。在一个实施方案中，半透明薄膜在 350 纳米波长下的吸光度超过约 3.0 个吸光度单位。在一个实施方案中，半透明薄膜在 300 纳米波长下的吸光度超过约 3.0 个吸光度单位。

在一个实施方案中，半透明薄膜在 300 纳米波长下的吸光度比不包括紫外线吸收性无机化合物的类似薄膜的吸光度高至少约 0.5 个吸光度单位，一般高至少约 1.0 个吸光度单位。在一个实施方案中，半透明薄膜在 350 纳米波长下的吸光度比不包括紫外线吸收性无机化合物的类似薄膜的吸光度高至少约 0.5 个吸光度单位，一般高至少约 1.0 个吸光度单位。

作为聚合物薄膜基础构成的典型有机材料对在低于 200 纳米波长下的放射线是不透明的。在一个实施方案中，半透明薄膜的吸光度在 200 和 300 纳米的全部波长范围内超过约 3.0 个吸光度单位。在一个实施方案中，半透明薄膜的吸光度在 200 和 350 纳米的全部波长范围内超过约 3.0 个吸光度单位。

本发明的透皮药物递送装置可制备成诸如带、贴片、片、敷料或任何其它的本领域技术人员已知形式的制品。通常，装置可以适于递送选择量的药物通过皮肤的大小的贴片。

通常，装置的表面积大于约 1 cm^2 ，更优选一般大于约 5 cm^2 。通常，装置的表面积低于约 100 cm^2 ，通常低于约 40 cm^2 ，有时低于约 20 cm^2 。本发明的装置可单独地封装在以箔作为衬里的小袋中用于储存。本发明的装置可以以供分配设备使用的卷状或堆叠形式提供。

在图 3 所示的实施方案中，装置 100 类似于图 1 所示的装置，不同之处在于储库 310 可以是皮肤粘着剂层或者可以不是皮肤粘着剂层。提供皮肤接触粘合剂 340 的周边环以确保该装置附着于皮肤表面。隔离衬里 330 在施用于患者上之前用于保护皮肤接触粘合剂层 340 和储

库 310 的皮肤接触面。这是所谓的“基质”型贴片。

在一个方面，本发明的装置 300 包括隔离衬里 330，其在患者使用之前覆盖并保护皮肤接触面。适当的隔离衬里包括常规的隔离衬里，包括已知片材，如聚酯料片、聚乙烯料片、聚丙烯料片、或涂覆适当的含氟聚合物或有机硅基涂层的聚乙烯覆层纸。

实施例

实施例 1

适用于透皮药物递送装置的半透明薄膜根据以下的一般程序制备。涂有氧化铝和硬脂酸的二氧化钛(Hombitec® RM 130F，得自 Sachtleben Chemie GmbH, Duisburg, Germany)，标称微晶大小为纳米，用作紫外线吸收性无机化合物。该材料作为 20 重量%的分散在聚乙烯中的二氧化钛浓缩物商品购买。

20%的二氧化钛浓缩物与低密度聚乙烯(LDPE, NA 964-085，得自 Equistar, Morris, Illinois)以 1:39 的比在单螺杆挤出机中混合并拉伸成为具有无光饰面的 3 密耳(76 微米)厚度的薄膜。得到的薄膜具有 0.5 重量%的二氧化钛。

薄膜的紫外线-可见光吸收光谱使用 Hewlett-Packard 8452A 二极管阵列紫外线-可见光吸收分光光度计测量。将薄膜样品以与射束垂直的角度安装在样品室中并在室温下使用空气作为空白参考在 200 到 800 纳米的扫描范围内进行测量。测得的紫外线-可见光吸收光谱如图 4 所示。

实施例 2

根据实施例 1 的一般过程制备半透明薄膜，不同之处在于低密度聚乙烯/二氧化钛共混物进一步与附加的低密度聚乙烯以 1:19 的比混合以制备具有 1.0 重量%二氧化钛的薄膜。测得的紫外线-可见光吸收光

谱如图 4 所示。

实施例 3

根据实施例 1 的一般过程制备半透明薄膜，不同之处在于低密度聚乙烯/二氧化钛共混物进一步与附加的低密度聚乙烯以 1:9 的比混合以制备具有 2.0 重量%二氧化钛的薄膜。测得的紫外线-可见光吸收光谱如图 4 所示。

实施例 4

根据实施例 1 的一般过程制备半透明薄膜，不同之处在于低密度聚乙烯/二氧化钛共混物进一步与附加的低密度聚乙烯以 1:3 的比混合以制备具有 5.0 重量%二氧化钛的薄膜。测得的紫外线-可见光吸收光谱如图 4 所示。

比较例 1

根据实施例 1 的一般过程制备半透明薄膜，不同之处在于未添加二氧化钛。测得的紫外线-可见光吸收光谱如图 4 所示。

实施例 5

根据实施例 1 的一般过程制备半透明聚乙烯薄膜。通过混合异丙醇、左炔诺孕酮、雌二醇、丙烯酸酯共聚物粘着剂和 Kollidon® VA 64 制备透皮粘着剂制剂。得到的粘着剂制剂被刮刀涂布到涂覆含氟聚合物的聚酯隔离衬里(ScotchPak™ 1022)上并干燥，得到具有大约 10 毫克/平方厘米涂布量的粘着剂层。通过高效液相色谱法(HPLC)测量药物浓度并且以药物重量相对于总粘着剂制剂重量为基础报道。在未暴露于紫外辐射下的样品中的雌二醇的平均浓度是每克粘着剂为 20.45 毫克。在未暴露于紫外辐射下的样品中的左炔诺孕酮的平均浓度是每克粘着剂制剂为 6.59 毫克。将与隔离衬里相对的粘着剂层侧层压到半透明聚乙烯薄膜(或背膜)上以制备适用作透皮药物递送装置的 3 层层压体(背膜-粘着剂-衬里)。

将尺寸为 2 英寸(5.08 厘米) x 8 英寸(20.32 厘米)的 3 层层压体的样品暴露在紫外辐射下并随后测试药物浓度。使用 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH) quality document Q1B 中所述的 Option 1 过滤器, 用 450 W/m^2 的 300-800 纳米辐射度, 使用 Atlas SunTest CPS+-进行紫外线可见光暴露, 持续 10 小时, 以获得至少 1.2 兆勒克斯和 200 瓦时的 300-400 nm 紫外线暴露的照明。在暴露于紫外辐射后的药物浓度在表 1 中报道。另外, 还报道了在 UV 暴露后药物浓度的减少百分数。

实施例编号	薄膜中的 TiO_2 的百分 浓度	雌二醇		左炔诺孕酮	
		浓度 [mg/g]	减少百分比	浓度 [mg/g]	减少百分比
5	0.5	19.42	5.0	5.38	18.4
6	1.0	19.77	3.3	5.92	10.1
7	2.0	20.19	1.3	6.38	3.2
C2	0	18.75	8.3	4.34	34.1

实施例 6

根据实施例 5 制备了适用作透皮药物递送装置的 3 层层压体(背膜-粘着剂层-衬里), 不同之处在于根据实施例 2 的一般过程制备半透明聚乙烯薄膜。

实施例 7

根据实施例 5 制备了适用作透皮药物递送装置的 3 层层压体(背膜-粘着剂层-衬里), 不同之处在于根据实施例 3 的一般过程制备半透明聚乙烯薄膜。

比较例 2

根据实施例 5 制备了适用作透皮药物递送装置的 3 层层压体(背膜-粘着剂层-衬里)，不同之处在于根据比较例 1 的一般过程制备半透明聚乙烯薄膜。

已经参照本发明的若干实施方案描述了本发明。上述详细说明和实施例仅用于清楚地理解本发明，而不对本发明构成不必要的限制。对本领域的技术人员显而易见地是，可对所述实施方案进行各种改变和修改，而不脱离所述实施方案的精神和范围。因此，本发明的范围将不限于本文所述的组成和构成的详述，而是由权利要求所限定。

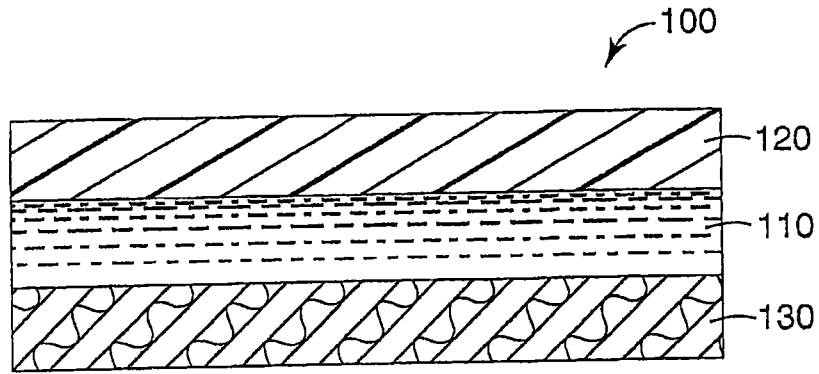


图1

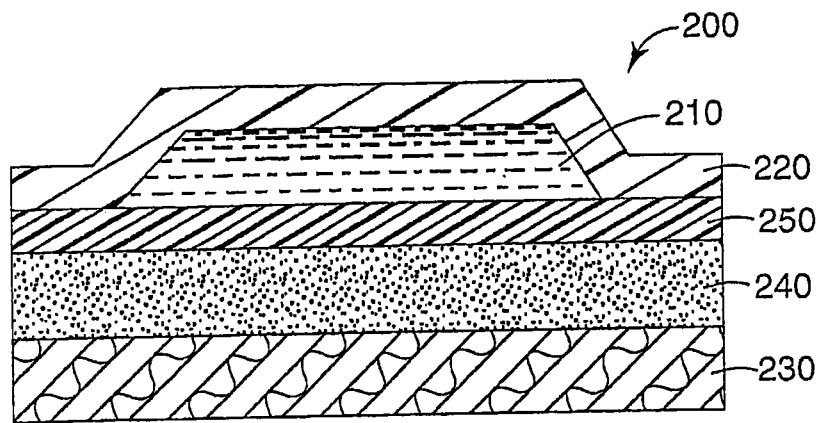


图2

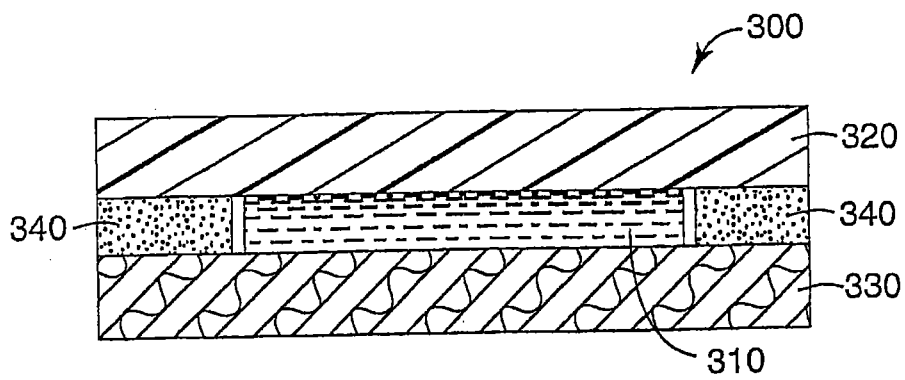


图3

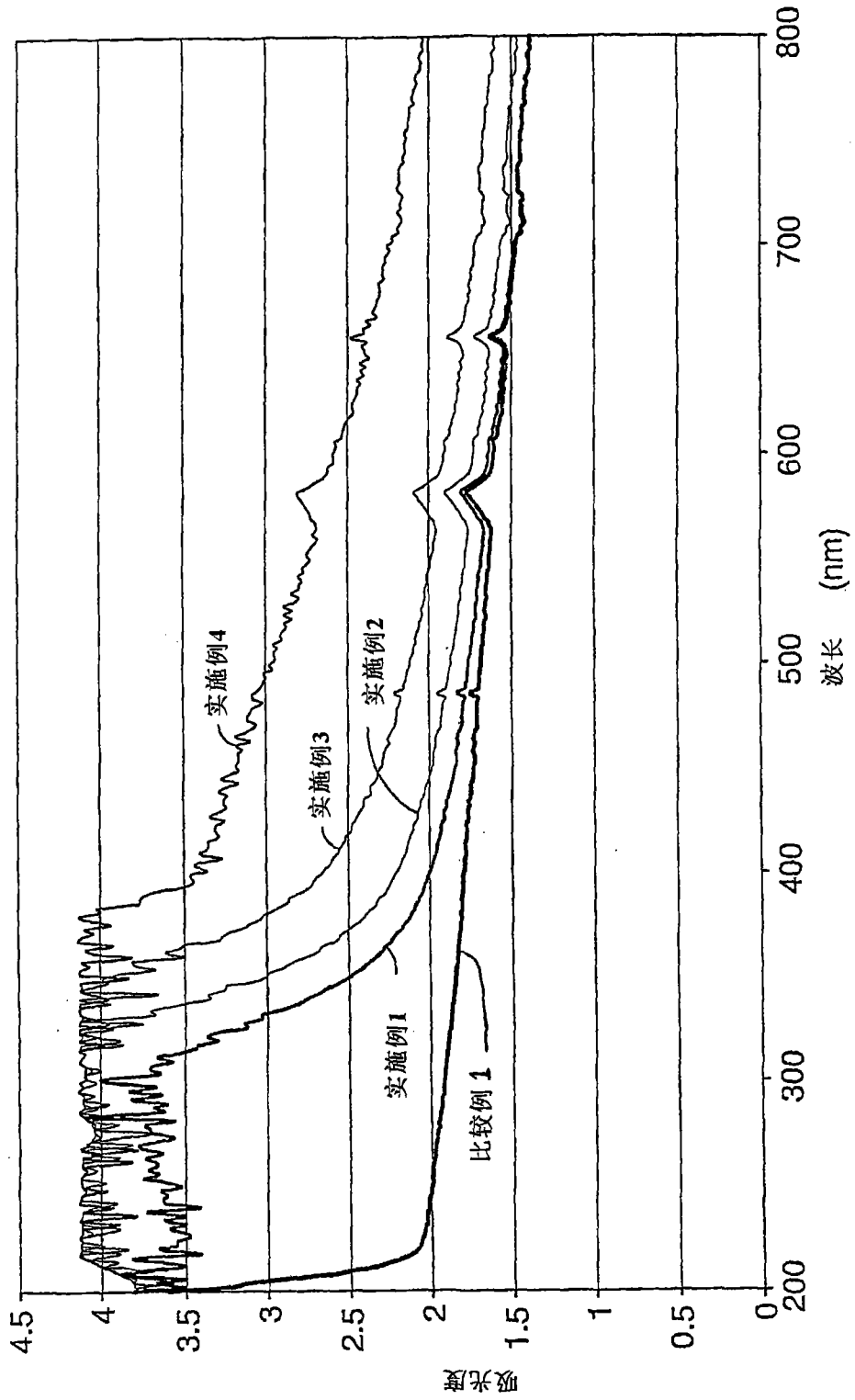


图4