

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97104477.5

[45] 授权公告日 2002 年 12 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1095681C

[22] 申请日 1997. 6. 20 [21] 申请号 97104477. 5

[30] 优先权

[32] 1996. 6. 20 [33] JP [31] 181481/96

[73] 专利权人 久光制药株式会社

地址 日本佐贺县

[72] 发明人 肥后成人 安达博敏 目野龙也

审查员 齐 霁

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

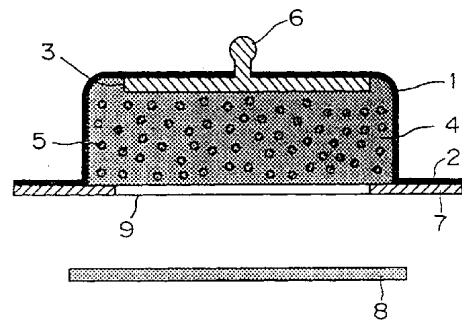
代理人 林晓红

权利要求书 2 页 说明书 31 页 附图 4 页

[54] 发明名称 一种用于离子电渗疗法的装置结构

[57] 摘要

提供了一种即溶即用型的离子电渗疗法装置结构, 其中, 离子化药物透皮或透粘膜给药进入生物体内。该装置结构包括(a)一个不可极化的电极, (b)一种分散着离子交换树脂的亲水性聚合物凝胶层, 该层能特异地抑制从使用中的电极上溶出的离子的移动, 和(c)一药物层, 其中药物在干燥的情况下保持在药物保持膜中, 其中, 当所述装置使用时, 所述药物层与所述亲水性聚合物凝胶层接触, 以使干燥状态下的药物溶解。一种湿润剂可以包含在亲水性聚合物凝胶层和/或药物保持膜中。



ISSN 1008-4274

1. 用于离子电渗疗法的即溶即用型装置，其中，将离子化的药物经皮或经粘膜给药进入生物体，该装置包括（a）不可极化的电极，（b）分散有离子交换树脂的亲水性聚合物凝胶层，该层能特异性地抑制从工作的电极上溶出的离子的移动，和（c）将药物以干燥状态保持在药物保持膜中的药物层，其中，当使用所述装置时，所述药物层与所述亲水性聚合物凝胶层接触，以使干燥状态的所述药物溶解。

2. 如权利要求 1 的即溶即用型装置，其中，所述不可极化的电极用作阳极并且所述离子化的药物由阳离子化的药物组成。

3. 如权利要求 2 的即溶即用型装置，其中，所述用作阳极的不可极化的电极由选自银或含有银的混合物的组分组成。

4. 如权利要求 2 的即溶即用型装置，其中，所述阳离子化的药物是至少一种选自生物活性肽、它们的衍生物及其盐的药物。

5. 如权利要求 1 的即溶即用型装置，其中，所述亲水性聚合物凝胶层包含至少一种选自多糖、它们的衍生物及其盐的组分。

6. 如权利要求 1 的即溶即用型装置，其中，包含在所述亲水性聚合物凝胶层的离子交换树脂由阴离子交换树脂组成。

7. 如权利要求 6 的即溶即用型装置，其中，所述阴离子交换树脂具有季铵盐功能基和氯离子。

8. 如权利要求 1 的即溶即用型装置，其中，所述药物层中的所述药物保持膜由含有多孔或毛细结构的元件构成。

9. 用于离子电渗疗法的即溶即用型装置，其中，将离子化的药物经皮或经粘膜给药进入生物体内，所述装置包括（a）不可极化的电极，（b）分散有离子交换树脂的亲水性聚合物凝胶层，该层能特异性地抑制从工作的电极上溶出的离子的移动，和（c）将药物以干燥状态保持在药物保持膜中的药物层，和（d）湿润剂，其被包含

在上述亲水性聚合物凝胶层和/或所述药物保持膜中，其中，当使用所述装置时，所述药物层与所述亲水性聚合物凝胶层接触，以使干燥状态的所述药物溶解。

10. 如权利要求 9 的即溶即用型装置，其中，所述的湿润剂由酰胺组成。

11. 如权利要求 9 的即溶即用型装置，其中，所述的湿润剂由至少一种酰胺和至少一种选自氨基酸及其衍生物的组分的混合物组成。

12. 如权利要求 10 和 11 中任一项的即溶即用型装置，其中，所述的酰胺选自脲、N-甲基-2-吡咯烷酮及其混合物。

13. 如权利要求 11 的即溶即用型装置，其中，所述的氨基酸或其衍生物由环氨基酸组成。

14. 如权利要求 13 的即溶即用型装置，其中，所述的氨基酸或其衍生物由脯氨酸组成。

15. 如权利要求 9 的即溶即用型装置，其中，所述的不可极化的电极用作阳极并且所述的离子化的药物由阳离子化的药物组成。

16. 如权利要求 15 的即溶即用型装置，其中，所述的用作阳极的不可极化的电极由选自由银或含银混合物的组分组成。

17. 如权利要求 15 的即溶即用型装置，其中，所述的阳离子化的药物是至少一种选自生物活性肽、它们的衍生物及其盐的药物。

18. 如权利要求 9 的即溶即用型装置，其中，所述的亲水性聚合物凝胶层至少含有一种选自由多糖、它们的衍生物及其盐的组分。

19. 如权利要求 9 的即溶即用型装置，其中，所述的包含在所述亲水性聚合物凝胶层的离子交换树脂由阴离子交换树脂组成。

20. 如权利要求 19 的即溶即用型装置，其中，所述的阴离子交换树脂含有季铵盐功能基和氯离子。

21. 如权利要求 9 的即溶即用型装置，其中，所述的药物层中的药物保持膜由具有多孔或毛细结构的元件组成。

一种用于离子电渗疗法的装置结构

本发明涉及一种即溶即用(dissolution-on-use)的离子电渗疗法的装置结构类型，在医学领域它用于传输药物或生物活性物质透皮或透粘膜进入生物体内。注意在此使用的“药物和生物活性物质”这个词有时可能简单地表述为“药物”。

离子电渗疗法是一种应用电流作为外部刺激促进透皮或透粘膜吸收的系统。在该系统中，促进药物分子皮肤屏障的透过速度是基于以下原则的，在用电流在阳极和阴极之间产生的电场中，带正电荷的药物分子从阳极向阴极移动而带负电荷的药物分子从阴极向阳极移动[*Journal of Controlled Release*, Vol. 18,213-220(1992), *Advanced Drug Delivery Review*, Vol. 9, 119(1992), and *Pharmaceutical Research*, Vol. 3, 318-326(1986)]。

近来的合成技术和基因工程的发展导致天然产生的肽或蛋白的纯的和大量的制备，其氨基酸成分被改变了肽或蛋白或是其化学修饰衍生物。目前已希望这些物质用作药物使用。而另一方面这些肽或蛋白的研究正在进行之中，已经搞清了这些肽或蛋白多样的生物活性受微小和复杂的体内动力学的生理控制。为了让一种肽或蛋白对一种特殊的疾病产生最大的治疗作用并把其副作用减少到最小，需要有一种能严格控制肽或蛋白剂量的系统。例如降钙素有通过抑制骨吸收来抑制骨量的减少的能力并因此用于治疗骨质疏松症或佩吉特氏病。然而超剂量用药会带来如食欲不振的副作用。另外为了提高治疗作用，肽或蛋白反复给药是必要的。

已知根据它的给药方式发展了一些肽类不同的医疗作用。例如甲状旁腺激素表现出彼此相反的不同作用，如促进骨吸收的作用和促进骨形成的作用。当以给定的速率静脉注射时，该激素表现出促进骨再吸收的作用，而通过皮下注射频繁给药则强烈的表现出促进骨形成的作用。为了把甲状旁腺激素(parathormone)作为一种治疗骨质疏松症的药物，同时希望其表现促进骨形成的作用，它的制备必须是脉动释放(pulse-release)类型而不是缓释类型。然而众所周知这样一种生物活性肽或蛋白通常会在胃肠道内被消化液降解或被消化道内壁存在的水解酶水解，因此吸收效果差。这意味着当这些生物活性肽或蛋白口服给药时得不到任何希望的满意治疗作用。因此习惯是它们通过注射给药。然而

注射会引起病人的剧痛因此不适合自我给药，这给病人添加了沉重的负担。对需要重复持续给药的情况，例如在上面提及的降钙素或甲状旁腺激素的情况下，这会变得非常糟糕。

目前在制药或医疗领域中离子电渗疗法已经引起了注意，对于生物活性多肽或蛋白的给药它是一种新型的药物传输系统并已进行了广泛的研究。尤其是如果按惯例只有用注射才能给药的物质能够根据电渗疗法由病人自己自我给药的话，这也为家庭治疗扫清了道路。电流在使用时间上的精确控制允许得到一种希望的吸收方式。特别是在内源性化合物的辅助治疗中，考虑到生物体的生理节律实现更有效的治疗是可能的。

另一方面为了物质以有效的方式透皮吸收，对离子电渗疗法使用的装置已进行了广泛的研究。该装置的基本结构包括一含电解质的层和一含有至少部分离子化的物质的层。例如一种多孔膜如非纺织物用作物质层。为了物质从例如多孔膜表面透皮肤输入生物体内，在使用时向预先设置在电解质层中或其上表面的电极施加一个电压。

然而这样的装置有许多缺点要克服。例如日本公开的专利申请 No.63-502404 提出了一种装置，该装置包括一个含有电解质的腔、另一个含有至少部分离子化的物质的腔，以及在腔之间提供的一层离子交换膜能抑制由电极产生的竞争离子的移动。美国专利号 5,250,022 和 5,362,308 中提出了一种装置，该装置包括一个外壳，其第一室在其中容纳电解质而第二室容纳离子化的物质，其中，为了抑制由电极产生的竞争离子的移动，第一室包含离子交换树脂并且为防止物质的逆向扩散还有一层半透膜。

然而这些装置普遍的都有一个问題，即干燥时离子交换膜破裂，并在很大程度上离子选择性相当低。为了避免这些问題导致的制造装置的步骤变得很复杂的缺点，在两个美国专利中，离子交换树脂和半透膜都用在第一室。半透膜和第一室结合的不严，就有物质会通过膜和第一室之间的缝逆向扩散的担心。而且象上面提到的，这些装置必须要另外的离子交换膜或提供一层离子交换树脂和一层半透膜，它们的结构会变得复杂。

另一方面，物质以溶液的形式包括在装置内，因此会不稳定，尤其是物质中含有生物活性多肽或蛋白，会在溶液里发生如水解、缔合和凝结等不可逆的变化。结果是在贮藏和使用装置之前活性降低。为了克服这个问題，使用一种物质贮藏或保存在干燥环境下即溶即用类型的装置是方便的。如 WO93224177 提出了一种类型的装置，它含有都处

于干燥状态的电极和药物贮藏部，位于贮藏部上面的水供应层，其中，当两层之间提供的薄片抽去时药物溶解。而日本公开的专利申请 No.63-102768 提出了一种装置，它的供应水的胶囊掺入电极和处于干燥状态的药物层。

然而，这些装置有这样一种能容纳液体的小室的特殊结构，使得整个这样的装置结构变得复杂。另外，当使用有离子选择作用的离子交换膜或与离子交换树脂结合时，结果装置会在结构上变得更复杂。因此，制成这样的装置需要相应的许多步骤，出现的问题是制造费用非常昂贵。

除了迄今为止已知上面提到的涉及离子电渗疗法装置的问题外，装置使用前通过亲自制造这样的装置类型过程中的观察，我们发现可以观察到药物的逆向扩散和电极组成金属的离子化。不但逆向扩散和离子化妨碍了装置的使用性能而且使用时这些金属离子在早期抵达皮肤，在那里被生物体吸收，因此在那里造成了损害。另外也发现由于溶出金属离子的移动，它们阻止药物从装置的传输移动和由此的透皮吸收。

为了克服现有技术中离子电渗疗法技术存在的问题，我们对这类装置进行了深入地研究和调查。结果发现当装置按即溶即用的类型配置时，在不可极化的电极和药物层之间提供一层分散离子交换树脂的亲水性聚合物凝胶层，能特别防止金属离子从非极性电极溶出并且适当地抑制在使用该装置前药物的逆向扩散。为了药物能具有重现性的并以较高的生物利用度透皮给药，该装置又保证了长期通过使用电流被应用的能力。本发明贯彻了上述发现。

因此本发明的一个目的是提供一种用于离子电渗疗法的装置结构，其中，当一种溶液形式不稳定的药物通过离子电渗疗法给药时，该装置保证这样一种药物贮藏时增加的稳定性。

本发明的另一目的是提供一种用于离子电渗疗法装置结构，它能特别地防止从不可极化的电极溶出的金属离子的移动并能抑制药物在使用前的逆向扩散。

本发明更进一步的目的是提供一种用于离子电渗疗法的装置结构，它保证了长期使用电流来应用的能力，而不降低所使用药物的运输量并能完全阻止或减少电极组份沉积到皮肤表面，由此允许药物具有很高的生物利用度。

根据本发明的一个实施方案，提供了一种用于离子电渗疗法的即溶即用型装置，其中，将离子化的药物经皮或经粘膜给药进入生物体内，该装置包括 (a) 不可极化的电极，(b) 分散有离子交换树脂的亲水性聚合物凝胶层，该层能特异性地防止从使用中的装置的电极溶出的离子的移动，(c) 保持干燥状态的药物层，其中，当使用装置时，药物层与亲水性聚合物凝胶层接触以使保持干燥状态的药物溶解。

根据本发明的另一个实施方案，还提供了一种用于离子电渗疗法的即溶即用型装置，其中，将离子化的药物经皮或经粘膜给药进入生物体内，该装置包括 (a) 不可极化的电极，(b) 分散有离子交换树脂的亲水性聚合物凝胶层，该层能特异性地防止从使用中的装置的电极溶出的离子的移动，(c) 药物层，其中，将药物以干燥状态保持在药物保持膜中，(d) 掺入亲水性聚合物凝胶层或/和药物保持部中的湿润剂，其中，当使用装置时，药物层与亲水性聚合物凝胶层接触以使保持干燥状态的药物溶解。应该注意本发明的离子电渗疗法装置通常用于皮肤并且当然可以用于粘膜。

附图的简要说明如下：

图 1 是根据本发明的一个实施方案的装置在其使用前的示意截面图；

图 2 是图 1 的装置在即将使用之前的示意截面图；

图 3 是显示实施例 1、2、4 和 7 还有对照实施例 2 中血清中的 hPTH(1→34) 的浓度随时间变化的示意图；

图 4 是显示实施例 8 和对照实施例 3 中血清中的 sCT 的浓度随时间变化的示意图；

图 5 是显示实施例 9 至 11 中血清中的 hPTH(1→34) 的浓度随时间变化的示意图；并且

图 6 是一个显示实施例 12 至 14 和对照实施例 4 中血清中的 hPTH(1→34) 的浓度随时间变化的示意图。

本发明的装置中所使用的非极性电极可以用作阳极或阴极并且最好用作阳极。不可极化的电极用作阳极，电极优选由银或含银的混合物构成。亲水性聚合物凝胶层由多糖、它们的衍生物或其盐制成。包含在亲水性聚合物凝胶层中的离子交换树脂可以由阳离子

交换树脂或阴离子交换树脂制备。优选使用阴离子交换树脂。优选的阴离子交换树脂的实例包括那些含有季铵基作为功能基和一个氯离子的阴离子交换树脂。药物层中优选包含有一个多孔或毛细管结构的元件。要离子化的药物包括多种类型的可离子化的并能够透皮吸收的药物，如分子量大约是 8000 或低一些的生物活性多肽或蛋白或者是小分子量的药物。生物活性多肽的实例包括钙调节激素，代表性的是那些从甲状旁腺激素，它的衍生物和盐中选择的钙调节激素。

在本发明的实践中，优选湿润剂被包含在亲水性聚合物凝胶层和/或药物层中。当使用湿润剂时，能抑制给药期间从药物溶液中水分或湿气的蒸发，以保证电流长时间良好的通路。湿润剂作用于作为皮肤吸收药物屏障的角蛋白，以便响应于使用的电流促进药物透皮或透粘膜吸收(以这样一种方式即只有在使用电流时才吸收药物，没有电流通过时不吸收)。在这种方式下，药物能以高的生物利用度利用。虽然湿润剂将会在此之后详述，优选使用脲和 L - 脯氨酸的混合物。在此使用的术语“亲水性聚合物凝胶层和/或药物层中所含的湿润剂”意味着三种情况：一种情况是湿润剂只包含在亲水性聚合物凝胶层中；一种情况是湿润剂只含在药物层中；以及另一种情况是湿润剂既含在亲水性聚合物凝胶层中又含在药物层中。在本说明书中无论何时用到“A 和/或 B”这个词，意味着(1)只有 A (2)只有 B(即 A 或 B 中一个)，和 A 及 B，即(1)，(2) 和(3)的所有情况。

现在参考附图尤其是图 1 和 2 进行说明。图 1 是显示按本发明实施方案的即溶即用型离子电渗疗法装置在使用前的示意截面图。图 2 同样是该装置在即将使用之前的示意截面图。在图 1 和图 2 中，显示出一个有一个柱型凹陷部分的杯形容器 1。容器 1 有一个延长部分 2 围绕着它的低端的外周部分。如图所示延长部分 2 完整地组成了容器 1 的主体，但可以分别组成容器 1 的主体并固定地配置在容器 1 的外周低端。参考数字 3 指出了电极，参考数字 4 指出了亲水性聚合物凝胶层并且参考数字 5 指出了离子交换树脂。正如所示的，颗粒状的离子交换树脂分散于和/或混在亲水性聚合物凝胶层 4 中。电极 3 与一个连接端 6 相连(即一个电源插头)，它穿过在所示的杯状容器 1 的中间部分作出的一个小洞暴露出来。提供一个自粘层 7 固定在围绕着容器 1 外周低端的延长部分 2 的底面。使用时装置通过自粘层 7 附着并固定在皮肤上。这里要注意的是自粘层比其他元件要更薄并且这样的薄层足以达到目的，只是在图中画的相对粗一些。图 1 中参考数

字 9 指出了水和湿气隔绝沉淀。通过沉淀 9 能抑制使用前的湿气蒸发。参考数字 8 指出了药物保持膜或药物保持器。实际上药物保持膜是与皮肤接触的。

在图 1 和图 2 的实施方案中，杯状容器截面的形状是圆形。该截面的形状可以是多边形的形式如三角形、矩形、五角形等；椭圆形、不规则曲线等。在这种情况下，亲水性聚合物凝胶层 4 和药物保持膜 8 各自应与所选的杯形容器截面的构型相符合。沿杯形容器 1 的外周低端提供延长部分 2，如此设计是为了它的底面与亲水性聚合物凝胶层 4 底面的在或大体在一个平面上。此外虽然在图 1 和图 2 的实施方案中杯形容器 1 被描绘成杯状，它的厚度可以适当地决定于放入容器 1 凹陷处胶层 4 所需的厚度。例如可以使用盘状容器。

容器 1、电极 3 和自粘层 7 可以由在各自部分中足以满足所需作用的材料制成。

更特殊地，杯形容器 1，例如，可以由聚丙烯制成，它的内径大约是 30mm。电极 3，例如，由被冲压成直径大约是 25mm、厚度大约是 0.04mm 的圆型铝箔制成并设置在容器的底部。亲水性聚合物凝胶层 4，例如，可以由琼脂层(商业途径可获得，例如从 Ina Foods Co., Ltd. 名称是 UP - 16)制成。在亲水性聚合物凝胶层 4 中混有含 8wt% 消胆胺(cholestyramine)树脂的(强碱性阴离子交换树脂)离子交换树脂 5。自粘层 7，例如，可以由一张有外皮直径约为 23mm 的自粘纸制成(如 Blenderm(商标)，3M Pharmaceuticals M.N. 注册的商品名)。虽然如图 1 的实施方案所示，描述的自粘层 7 的直径比杯形容器 1 的内径小，但可以按希望的适当选择两个的直径。

在它的外周部分药物保持膜 8 与自粘层 7 接触并且因此尺寸大于直径大约 23mm 的自粘层 7 的外皮。例如膜 8 是按直径大约 28mm 它的厚度大约 0.125mm 这样来配置的。药物保持膜 8，例如，可以由 Durapore (Millipore Co., Ltd.注册的商品名)制成。药物可以现保持在膜中。使用时膜与皮肤接触。湿润剂或湿的组分、或由湿润剂及缓冲溶液组成的组分在此用来抑制药物溶液中的水分蒸发并保证电流长时间良好的通路，该组分配置于亲水性聚合物凝胶层 4 和或药物保持膜 8 中。图 2 中箭头 ↑ 指示了药物保持膜 8 与自粘层 7 的接触和粘着方向。在即将使用该装置之前，除去图 1 所示的沉淀 9，药物保持膜 8 与自粘层 7 在它的一边接触和粘着后，接着膜 8 的反面与使用的部分如皮肤接触。

通过离子电渗疗法的透皮给药能通过使用装置的电极和参考电极之间的直流电压进

行。电源可以使用一种连续直流电压或脉冲直流电压。两个电源中优选使用脉冲直流电压。脉冲直流电压的电源优选能用方脉冲直流电压。脉冲直流电压的频率优选选自 0.1 - 200kHz 的范围，更优选地从 1 - 100kHz 并且最优选从 5 到 80 kHz。脉冲直流电压的开关比选自 1/100 - 20/1 的范围，优选 1/50 - 15/1 并且最优选 1/30 - 10/1。持续使用时间为 24 小时或低于 24 小时，优选为 12 小时或低于 12 小时并且最优选是 6 小时或低于 6 小时。对间断使用，每个以总时间计，使用时间为 24 小时或低于 24 小时，优选 12 小时或低于 12 小时并且最优选为 6 小时或低于 6 小时。

以下更详尽的描述本发明。应注意本发明中氨基酸、肽等用缩写词表示，使用的缩写是那些按照 IUPAC - IUB 委员会关于生化的命名规定的或那些基于常用的缩写。如果氨基酸有光学异构体，除非另外指明，使用的氨基酸均指 L - 异构体。

本发明的离子电渗疗法装置结构是即溶即用型的，它有不可极化的电极、与该电极接触的亲水性聚合物凝胶层并含有离子交换树脂；其中，当作为装置使用时，处于干燥状态含有有效组份的药物层与亲水性聚合物凝胶层接触以使层中的药物溶解。增强结构的方式即包装组份或结构是不重要的。

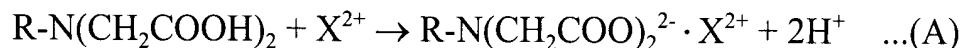
本发明实际使用的不可极化的电极应是一种当放入平常使用的溶液组合物并施加电流时，大体上阳极不产生任何氧气等并且阴极不产生氢气的不可极化的电极，并且不会有气体产生引起的 pH 值变化。例如电极的材料包括银、铝、锌、铜或铁。这些材料中银有良好的电性如电阻。当银浆用作制造电极时，它能有效的制成并且不贵。到目前为止电极局限于阴极，只要它们在储存过程中不会遭受任何毁坏所有金属材料均可以使用。当使用这种不可极化的电极时，溶液不发生 pH 变化，并且考虑对皮肤的刺激，电极是安全的。

本发明用于阳极的可以是一种能完全抑制或阻止从不可极化电极中溶出的金属离子的移动而且不接触皮肤的离子交换树脂。有如上所述这样性质的离子交换树脂包括螯合树脂，它能通过其螯合作用抑制或阻止金属离子的移动。螯合树脂的例子包括 Amberlite IRC-718, IRA-743, (Organo Co., Ltd.), Diaion CR-10, CR-20 和 CRB-02 (Mitsubishi Kasei Corporation), Dowex A-1 (Dow Chemical Co.), Duolite C-467, CS-346 (Rohm & Haas Co.), 和 Lewatit TP-207, TP-214, OC-1060 (Bayer AG)。

本发明使用的离子交换树脂可以是阳离子交换树脂它和从电极溶出的金属离子发生交换反应。这样的树脂的例子包括 Amberlite XT-1004, IR-120B, IR-122, IR-124, 252, XT-1031, 200C, IRC50, IRC-76 (Organo Co., Ltd.), Diaion SK-1B, SK-104, SK-110, PK-208, PK-216, WK-10, WK-11, WK-20 (Mitsubishi Kasei Corp.), Dowex HCR-S, HGR-W2, 88, MWC-1H (Dow Chemical Co.), Duolite C-20, C-26, C-254, C-3, C-433, C-464 (Rohm & Haas Co.), Imac C-12, C-16P, Z-5, GT-73, Lewatis S-100, SP-112, SP-120, S-109, CNP-80 (Bayer AG.), 和无机的离子交换树脂如 Bio-RAd, ZP-1, ZM-1, ZT-1, AMP, KCF-1, HZO-1, HTO-1(Bio-RAd Co.), AMD-Erba, HMD-Erba, HAP-Erba, ZPH-Erba, TDO-Erba, Cox-Erba, AAO-Erba, CUC-Erba, CUS-Erba (Carlo Erba C.), Zerwat, Allasion Z (Dia Prosim Co.), Ionac C100, C101, C102, M-50 (Ionac. Chem. Comp. Co.), Decalsco(F.Y), Zeo-Dur, Zerolite Green Sand (Permit Co.), 和 IXE-300, IXE-400, IXE-100, IXE-500, IXE-1000(Toa Gosei Industry Co., Ltd.)。

同样本发明使用的离子交换树脂可以是阴离子交换树脂它用来和从电解质溶出的离子发生化学反应。该类树脂的例子包括 Amberlite IRA-400, IRA-401, IRA-402, IRA-420, XT-5007, IRA-900, IRA-904, IRA-938, IRA-458, IRA-958, IRA-410, IRA-411, IRA-416, IRA-910, IRA-68, IRA-35(Organo Co., Ltd.), Diaion SA-10A, SA-11A, SA-12A, PA-12A, PA-306, PA-312, PA-318, SA-20A, SA-21A, PA-406, PA-412, PA-418 (Mitsubishi Kasei Corporation), Dowex SBR, SBR-P, 11, MSA,-1,SAR, MSA-2, 66, WGR-2 (Dow Chemical Co.), Duolite A-113 plus, A-147, A-161, A-132, A-116 plus, A-162, A-368, A-7 (Rohm & Haas Co.), Imac A-34, A-33, A-31, A-32, A-205, A-28, Lewatit M-500, MP-500, AP-247A, M-600, MP-600, MP-62, OC-1059, CA-9222 (Bayer AG.)和消胆胺。在本发明的实践中, 上面提到的这些化合物中的任何一种都可以使用, 其中优选使用阴离子交换树脂。更优选地使用由含氯离子的季铵盐组成的离子交换树脂。虽然苯乙烯、丙烯酸和甲基丙烯酸树脂常用作聚合物的骨架, 离子交换树脂的任何聚合物的骨架可以不受上述提到的限制的使用。除非它们起着不利的影响作用, 这些树脂可以是可溶或溶解性不足的。

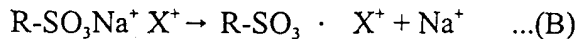
例如当使用含有一种二价金属离子(X^{2+})的电极作阳极时, 亚氨基二乙酸类型树脂作为一种螯合树脂, 水作溶剂, 反应层中的反应可以由公式(A)按如下所示



如上从电极溶出的离子被树脂层捕获是显然的, 因此抑制了其到皮肤的迁移。其他

这样类型的树脂包括聚氨类的、磷酸类的、氨基磷酸类的、thiole 类的、二硫氨基甲酸类的、偕胺肟类的和葡糖胺类的树脂。

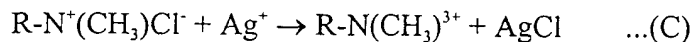
另外一个例子使用含有一种一价金属离子(X^+)的电极作阳极，磺酸类的树脂作为阳离子交换树脂(相反离子是钠离子)，水作溶剂，树脂里的反应按如下公式(B)



因此，从电极溶出的离子(X^+)被树脂层捕获，抑制了其到皮肤的迁移。其他这样类型的树脂包括羧酸类的树脂。

就无机离子交换器，从电极溶出的金属离子通过与无机离子交换器里的相反离子交换被捕获，抑制了其到皮肤的迁移。这样的无机离子交换的例子包括合成的铝硅酸酯、无水二氧化镁、水合氧化镁、水合五氧化铈、磷酸锆、磷酸钛、磷酸锡(IV)、钼酸锆、钨酸锆、草酸铈(III)、钼酸铵、六氰化铁(III)、钴酸(cobaltate)(II)和 potassiate、绿砂、氯化亚铜(I)、硫化亚铜(I)等。

仍有另外一个例子用含一价金属离子的电极作阳极，三甲基胺类的季铵盐(其离子由氯组成)作阴离子交换树脂，水作溶剂，电极表面的反应由下面的公式(C)表示。当金属离子由银离子组成，银离子和氯离子之间的反应快因此发生于电极表面或它的附近。从电极溶出的银离子在电极表面或它表面的附近转化成氯化银，因此防止或抑制了到皮肤的迁移。除季铵盐(二甲胺类)外，其他这种类型的树脂包括伯胺、仲胺和叔胺。相反离子包括羟基或氯离子。



对于本发明实际用到的亲水性聚合物凝胶层的形成，当最终的装置使用时，使用的材料能分散离子交换树脂也能在药物层中溶解有效成分。亲水性聚合物凝胶层有从中释放水的作用，药物溶解在其中；也还有一旦药物溶解即能抑制逆向扩散的作用。这样的亲水性聚合物凝胶层包括多糖、它们的衍生物及盐，例如包括黄原胶、刺槐豆胶、角叉菜胶、gellam 胶、罗望子胶、curdlan 胶、果胶、帝叉藻聚糖(furcellaran)、瓜耳胶、藻酸、藻酸钠、刺云实胶(tara gum)、刺梧桐树胶、纤维素及它们的衍生物。它们可以单独或联合使用。如果必要，胶层可以进一步含有电解质、pH 调节剂、稳定剂、增

稠剂、润湿剂、表面活性剂、溶解助剂、吸收促进剂、防腐剂等。

本发明离子电渗疗法装置中的药物容器或保持器可以由多种类型的元件制备，该元件要能保持药物同时其上有多孔或毛细结构通过它们溶解的药物是可渗透的(在本说明书中具有多孔或毛细结构的元件有时简称为一种多孔元件或体)。优选的多孔体包括有机多孔体。有机多孔体的实例包括纤维体或由天然纤维如纤维素、半合成纤维如纤维素醋酸酯、和合成纤维如聚乙烯、聚丙烯、耐纶、聚酯等、纸片、纺织物或非纺织物、和多孔合成树脂如多孔聚丙烯、多孔聚苯乙烯、多孔聚甲基丙烯酸甲酯、多孔耐纶、多孔聚砜、多孔含氟树脂、引入亲水性基团的聚偏二氟乙烯(fluorinated polyvinylidene)等制成的块。尤其优选的是引入亲水性基团的聚偏二氟乙烯，因为该树脂吸收药物(如肽类)少而且能一接触水迅速释放。

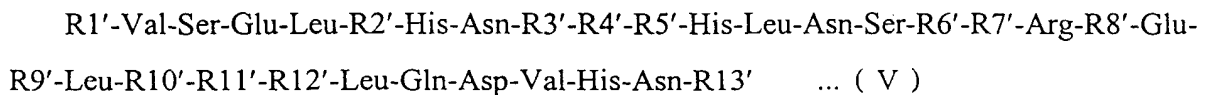
多孔体对于其形状而言是不重要的，并且可以适当以片材等形式使用。当多孔体以片材的形式使用时，根据其要保持在药物的量适当地选择它的厚度，例如在约 1 - 约 500 μm 之间，优选是约 10 - 约 200 μm 。多孔体可以是软的或柔性的，或可具有可塑性的或可是非变形性的。由于多孔体直接与皮肤接触，它优选是软的和塑性的。根据要保持在的药物量和要接触的皮肤或粘膜的面积适当选择片状多孔体的面积。例如，面积在约 1 - 约 100 cm^2 内，优选约 1 - 约 20 cm^2 并且更优选约 2 - 约 10 cm^2 。片状多孔体的细孔大小在不妨碍药物的保持量和释放特性的范围内方便地选择。例如，孔的平均大小在约 0.01 - 约 50 μm 范围内，优选在约 0.2 - 约 20 μm 内。

本发明的实践中保持在多孔体内的药物有多种类型，它们是可离子化的和可透皮吸收的，例如包括分子量大约是 8000 或小一些的生物活性多肽或蛋白。关于离子化，至少被保持在的药物的一部分被离子化就足够了。离子化的药物可以是被阴离子化的或被阳离子化的药物。优选使用被阳离子化的药物。例如生理上的活性多肽包括下面(1)到(9)显示的，优选使用分子量为 5000 或小一些的多肽。

(1) 1)促黄体发生素释放激素(LH-RH)， 2) 有与 LH-RH 活性相似的它的衍生物(在此蛋白和肽的“它的衍生物”包括它们的类似物，突变蛋白、部分和有类似功能或活性的结构上相似的多肽)，和 3)由下面的通式(I)代表的多肽或它的盐(美国专利号 3853837, 4008209 和 3972859, 英国专利号 1423083, 和国家科学院论文集(Proceedings of the

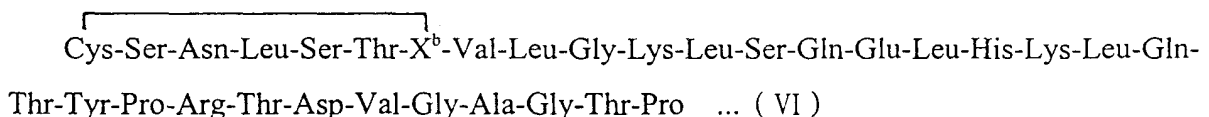
代表氢原子或任意取代的芳烷基。

(5) 副甲状腺激素 (PTH) 和它的衍生物包括 1) 由下面通式 (V) 代表的肽或它的盐(日本公开的专利申请号 5 - 32696 和 4 - 247034, 和欧洲专利申请公开号 510662, 477885 和 539491), 2) 人 PTH 的 N 端的肽段 (1 → 34 位) (此后文中所指的简写为 hPTH (1 → 34)) [G.W.Tregear et al., *Endocrinology*, 93, 1349-1353(1973)], 3) 加压素和加压素的衍生物 {如去氨加压素(desmopressin) [*Journal of Society of Endocrinology, Japan*, Vol. 54, No.5, pp.676-691(1978)]}。上述的 PTH 及它的衍生物、通式 (V) 的肽或它的盐通过离子电渗疗法给药治疗疾病, 而且 hPTH (1 → 34) 包括骨科疾病如骨质疏松、骨折和心肌梗塞等。



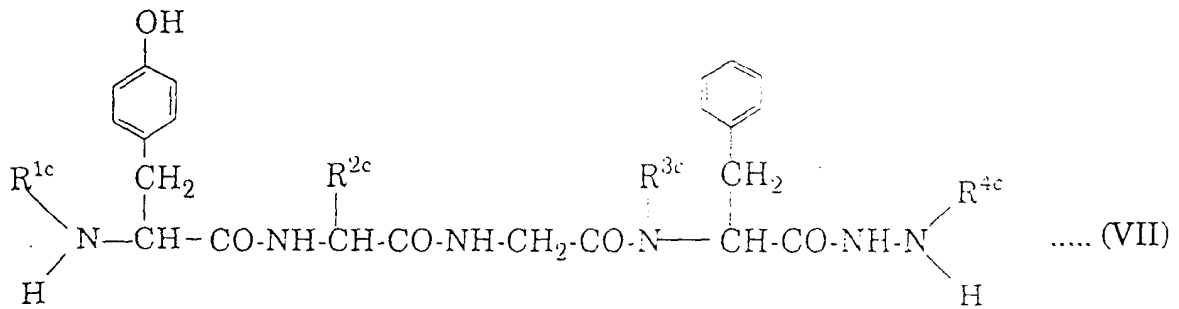
其中, R1'代表 Ser 或 Aib, R2'代表 Met 或天然产生的亲脂性氨基酸, R3'代表 Leu, Ser, Lys 或芳香性的氨基酸, R4'代表 Gly 或一个 D - 氨基酸残基, R5'代表 Lys 或 Leu, R6'代表 Met 或天然产生的脂溶性氨基酸残基, R7'代表 Glu 或一个碱性氨基酸残基, R8'代表 Val 或一个碱性氨基酸残基, R9'代表 Trp 或 2 - (1, 3 - 二硫戊环 - 2 - 基) Trp, R10'代表 Arg 或 His, R11'代表 Lys 或 His, R12'代表 Lys, Gln 或 Leu, R13'代表 Phe 或 Phe-NH₂。

(6) 1) 后叶催产素, 2) 降钙素, 3) 作用类似于降钙素的衍生物, 4) 例如由下面通式 (VI) 代表的化合物或它的盐[*Endocrinology*, 1992, 131/6(2885-2890)], 5) 胰高血糖素, 6) 促胃液素, 7) 肠促胰液肽, 8) 胆囊收缩素和 9) 血管紧张素



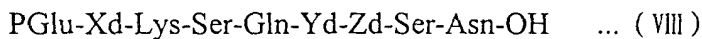
其中, X^b 代表 2 - aminosberic 酸的残基。

(7) 1) 脑啡肽, 2) 脑啡肽的衍生物, 和 3) 例如由下面通式 (VII) 代表的化合物或它的盐[美国专利号 4277394 和欧洲专利申请公开号 31567], 4) 寡肽和内啡肽



其中， R^{1c} 和 R^{3c} 独立的代表氢原子或有1至6个碳原子的烷基， R^{2c} 代表氢原子或D- α -氨基酸残基的一个残基， R^{4c} 代表氢原子或有1至8个碳原子任意取代的脂肪酰基。

(8) 1)高托尔分 (kyotorphine)，2)白细胞介素(I至XI)，3)促吞噬素 (tuftsin)，4)胸腺生成素 (thymopoietin)，5)胸腺体液因子 (thymus humoral factor(THF))，6)血清中的胸腺因子 (FTS)及其衍生物，7)由下面通式(VIII)代表的肽或它的盐[美国专利号4229438]，和8)其他胸腺激素[如胸腺素 (thymocins α_1 和 β_4)，胸腺因子X等，"Journal of Clinical Experimental Medicine (Igakuno Ayumi)", Vol. 125, No. 10, pp. 835-843(1983)]



其中，Xd代表L-Ala或D-Ala，Yd和Zd独立的代表Gly或有3至9个碳原子的D-氨基酸残基。

(9) a)促胃动素，b)强啡肽，c)铃蟾肽，d)神经降压肽，e)蛙皮缩胆囊肽 (cerulein)，f)缓激肽，g)尿激酶，h)P物质，i)多粘菌素B，j)粘菌素，k)短杆菌肽，l)杆菌肽，m)蛋白刺激合成肽，n)肠抑胃肽 (GIP)，o)血管活性肠肽 (VIP)，p)血小板衍生生长因子(PDGF)，和生长激素释放因子(GRF，索马托瑞宁(somatocline))。

这些生理上的活性肽可以是人的、或来源于其他动物如牛，猪，鸡，蛙，鳕等。更进一步也可以使用肽的结构经过部分修饰的活性衍生物。例如，可以使用源于猪的胰岛素，源于，例如，猪、鸡、蛙和鳕的降钙素，或是由下列通式(IX)代表的由人的和蛙的组成的杂交肽。[Endocrinology, 1992, 131/6,(2885-2890)].

Cys-Gly-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Met-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Glu-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thy-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro ... (IX)

本发明中实际使用的小分子量的药物包括其分子量大约是 1000 或更小且具药理活性的化合物。关于小分子量药物的类型是不重要的，包括，例如，抗生素，抗真菌药，降脂药，循环系统药物，抗血小板药物，抗肿瘤药物，解热药，镇痛药和/或抗炎药，镇咳化痰药，镇静药，肌松药，抗癫痫药，抗溃疡药，抗抑郁药，抗变态反应药，强心药 (cordiotonics)，血管扩张剂，利尿降压药，抗心率失常药，治疗糖尿病药，抗凝血药，止血药，抗结核药，激素，麻醉药拮抗剂，抑制骨骼再吸收药，促骨生成药，血管生成抑制剂，局麻药。

抗生素的例子包括庆大霉素、青紫霉素、紫苏霉素、盐酸四环素、氨苄青霉素、头孢噻吩、头孢噻己胺唑、头孢唑啉、硫霉素、sulfazecin 等。抗真菌药的例子包括 2 - [(1R, 2R) - 2 - (2, 4 - 二氟苯基 - 2 - 羟基 - 1 - 甲基 - 3 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丙基) - 4 - [4 - (2, 2, 3, 3 - 四氟丙氧基) 苯基] - 3 - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - 三唑酮等。降血脂药的例子包括帕拉伐他汀 (paravastatin)，新伐他汀 (simvastatin) 等。循环系统的药物包括地拉普利盐酸盐 (delapril hydrochloride) 等。

抗血小板的药物的例子包括氯苄噻啉、西洛他唑、利马前列素、阿司匹林等。抗肿瘤药物包括盐酸博来霉素、放线菌素 D、丝裂霉素 C、阿霉素、氟尿嘧啶等。解热药，镇痛药和或抗炎药包括水杨酸钠，安乃近，吲哚美辛钠，双氯灭痛钠，盐酸叔丁啡，镇痛新，氢溴酸酚甲唑辛，酒石酸环丁羟吗喃，盐酸曲马朵 (tramazole hydrochloride)，酮洛来克 (ketrolac)，盐酸哌替啶，盐酸吗啡，硫酸吗啡，二氢吗啡酮 (氢吗啡 (hydromorphone))，枸橼酸芬太尼，芬太尼和类似物。镇咳化痰药的例子包括盐酸麻黄素，磷酸可待因，盐酸哌吡苯胺。镇静药的例子包括盐酸氯丙嗪，硫酸阿托品等。局麻药的例子包括利多卡因等。肌松剂的例子包括哌二苯丙醇甲磺酸盐，氯化筒箭毒碱等。抗癫痫药的例子包括苯妥英钠，乙琥胺等。

抗溃疡药的例子包括甲氧氯普胺等。抗抑郁药的例子包括丙咪嗪、硫酸苯乙肼等。抗变态反应药的例子包括盐酸苯海拉明、盐酸苯吡二胺，盐酸氯咪唑等。强心药

(cardiotonic)的例子包括反式- π -樟脑醛、茶碱醋酸钠等。抗心率失常药的例子包括盐酸普奈洛尔, 盐酸氧烯洛尔(oxyproprenolol hydrochloride)等。血管扩张药的例子包括盐酸麻黄苯丙酮, 盐酸苄唑啉, 硫酸丁酰胺等。利尿降压药的例子包括戊双吡铵, 溴己双铵等。抗糖尿病药的例子包括苯磺嘧啶钠, 格列吡扎(glypizide), 二甲双胍等。抗凝血药的例子包括枸橼酸钠等。

此外止血药的例子包括亚硫酸氢钠盐甲萘醌, 甲萘氢醌(acetomenaphthone), 氯甲环酸(tranexamic acid)等。抗结核药的例子包括异烟肼, 乙胺丁醇等。激素类药物的例子包括 β -雌二醇, 睾酮, 强的松龙琥珀酸酯, 地塞米松硫酸钠盐, 他巴唑等。麻醉药拮抗剂的例子包括酒石酸左洛非烷(levorphan tartarate), 盐酸丙烯吗啡等。骨重吸收抑制剂的例子包括(含硫烷基)亚甲基氨基二磷酸酯。血管生成抑制剂的例子包括血管形成抑制类固醇[Science, Vol. 221, p.719(1983)], 和烟曲霉素(fumagillol)的衍生物[如-(O-单氯乙酰基-碳酰胺基烟曲霉醇), (O-二氯乙酰基碳酰胺基烟曲霉醇)(欧洲专利申请公开 357061, 359036, 386667, 和 415294)]。

这些药物通过溶解于, 例如, 注射用蒸馏水或注射用生理盐水保存, 按照通常使用的步骤, 包括, 如, 浸渍、喷雾或浸润和干燥把最后的溶液用于药物保持层。通过离子电渗疗法给药时, 湿润剂能抑制从药物溶液水分或湿气的蒸发, 在长时间里容许电流使用于最后的装置。另外, 湿润剂作用于作为药物穿透皮肤的屏障的角蛋白, 以使响应于通过的电流促进药物不被角蛋白阻滞的透皮吸收(其中, 当没有电流通过时, 药物不被吸收, 但有电流通过时吸收药物), 因此达到药物很高的生物利用度。因此当用于离子电渗疗法的药物给药组合中含有湿润剂时, 能保证更有效的给药。

尽管它能抑制湿气或水分从药物溶液蒸发, 能保持皮肤表面、粘膜表面和药物保持器或保留器的水分并能有效的作用于皮肤角蛋白或粘膜而对皮肤或粘膜而没有不利影响, 湿润剂并不是重要的。优选使用胺。酰胺的例子包括脲, 二甲基乙酰胺, 二乙基对甲苯磺酰胺, 二乙基甲酰胺, 二甲基辛酰胺, 二甲基癸酰胺, 生物降解脲(1-烷基-4-咪唑啉-2-酮), N-甲基-2-吡咯烷酮, 2-吡咯烷酮, 1-十二烷基-2-吡咯烷酮, 1-甲基-4-羧基-2-吡咯烷酮, 1-己基-4-甲氧基羰基-4-吡咯烷酮, 1-己基-4-羧基-2-吡咯烷酮, 1-十二烷基-4-羧基-2-吡咯烷酮, 1-甲基-4-甲氧基羰基-2-吡咯烷酮, 1-十二烷基-4-甲氧基羰基-

2 - 吡咯烷酮, N - 环己基吡咯烷酮, N - 二甲基氨基丙基吡咯烷酮, N - 可可烷基 - 吡咯烷酮, N - 牛脂烷基吡咯烷酮, N - (2 - 羟乙基) - 2 - 吡咯烷酮, 1 - 十二烷基氮杂环庚 - 2 - 酮, 1 - 香叶基氮杂环庚 - 2 - 酮, 1 - 法呢基氮杂环庚 - 2 - 酮, 1 - (3, 7 - 二甲基辛基) 氮杂环庚 - 2 - 酮, 1 - (3, 7, 11 - 三甲基十二烷基) 氮杂环庚 - 2 - 酮, 1 - 香叶基氮杂环己 - 2 - 酮, 1 - 香叶基氮杂环戊 - 2, 5 - 二酮, 1 - 法呢基氮杂环戊 - 2 - 酮, 1 - [2 - (癸硫) 乙基] 氮杂环戊 - 2 - 酮等。这些物质中优选脲和 N - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮。脲和 N - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮合并使用更有效。

为了进一步减少离子电渗疗法给药时对皮肤的刺激, 使用氨基酸或衍生物与酰胺以混合物形式作为另外的湿润剂使用是有效的。这种附加的湿润剂包括多羟基醇, 糖醇, 酸性粘多糖和氨基酸 (包括氨基酸衍生物和环氨基酸)。这些物质中优选使用氨基酸、氨基酸衍生物和环氨基酸, 虽然就其类型是不重要的但包括例如甘氨酸, 丙氨酸, 缬氨酸, 亮氨酸, 异亮氨酸, 丝氨酸, 苏氨酸, 谷氨酸, 天冬氨酸, 苯丙氨酸, 酪氨酸, 色氨酸, 脯氨酸, 羟脯氨酸, 海藻氨酸 (alginine), 赖氨酸, 组氨酸, L - α - 氨基丁酸, L - 甲基谷氨酸, α - 甲基 - D - 丝氨酸, 吡咯烷酮羧酸, 哌啶基羰基, 哌啶基甲基羰基 (piperidyl methylcarbonyl), 吡咯烷基羰基 (脯氨酰), 吡咯烷基甲基羰基 (pyrrolidnyl methylcarbonyl) 等。最优选使用 L - 脯氨酸。给药组合物中的药物包括的这些湿润剂优选应以和缓冲液制成阳离子制剂的形式使用。缓冲液优选是一种有 2 至 6 个碳原子的水溶性脂肪族羧酸如柠檬酸、它的盐和/或水合物。

这里使用的药物是生物活性肽, 二糖例如海藻糖, 麦芽糖, 甘露糖醇, 肌醇等可以如以约 1 至约 100mg/ml 的量添加进药物溶液。另加的二糖用于增加干燥情况下的药物的稳定性。当药物保持层在干燥条件贮存时, 保持层中的药物可以保存很长时间同时保持活性。尤其是药物保持层中的药物被很好干燥后, 按照如真空密封包装的方法, 药物保持层被装入薄膜 (如铝箔或膜), 它的水分通透性非常低。为了确保干燥环境, 当真空密封包装完成时, 干燥剂 (像沸石干燥剂如 Ceramu(商标名)(Toikai Chemical Co., Ltd. 的注册商标) 或硅胶干燥剂) 可以放入该包装中。如果药物会发生氧化分解, 吸氧剂 [如 Ageless (Mitsubishi Gas Chemical Co., Ltd. 的注册商品名)] 可以进一步与干燥剂一起放入。

药物应以有效量存在于药物保持层中，有效量依赖于药物的类型、药物保持层的类型和给药部位。例如，药量的范围从大约 0.1 至 50000 μg ，优选为约 0.5 至 1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 药物保护层。溶解药物的液体可以含有适当类型的吸附抑制剂，用于减少它由于生物活性肽和蛋白的吸附带来的损失[如牛血清白蛋白(BSA)，人血清白蛋白，苯扎氯铵 (benzalkonium chloride)，苄索氯铵 (benzethonium chloride)，吐温 80 等]。

本发明用即溶即用型的离子电渗疗法通过试验实施例的方式更特定地加以描述，但不能构成对本发明的限制。在试验实施例 1 中，人甲状旁腺激素[hPTH(1 → 34)]用作检查离子交换树脂抑制离子从电极溶出和药物吸收的作用。在试验实施例 2 中，用鲑降钙素(sCT)核查离子交换树脂对药物吸收的影响。在试验实施例 3 中，离子交换树脂抑制离子从电极溶出和药物吸收的作用。在这些试验实施例中，所有组份的量是重量。

试验实施例 1

用图 1 和 2 中显示的装置完成试验实施例 1。相应元件的组成材料和大小就是参考图 1，2 特别描述的那些。在用戊巴比妥麻醉下，用发剪然后用剃刀剪去雄性 SD 小鼠（七周龄）的腹部毛发，接着为了脱去脂肪和消毒的目的用蘸有 70 % 乙醇水溶液的脱脂棉轻轻擦拭。药物施药器接触到小鼠的腹部皮肤上，12 % 的 PVA 胶（含有聚乙烯醇和 0.9% 的氯化钠并且 2mm 的厚度）用作参考电极（阴极）。银电极固定到施药器上，并且氯化银电极（2.5 cm^2 ）被固定作参考电极（阴极）。

在离子电渗疗法中，通过使用一个短回路开关产生脉冲去极化直流电（频率 = 30kHz，开/关=3/7，和电压=10V），并且电流的使用时间加起来是 45 分钟（在此使用电流的一个周期是 15 分钟并且停止使用电流 5 分钟，重复 3 次）。按照用 Rat PTH Kit (Nicols Co., Ltd) 放免测定的方法测定了血清中 hPTH(1 → 34) 的浓度。试验是以这样一种方式完成的，作为药物的 40 μg hPTH(1 → 34) 被包含在药物保持膜 10 中。所有组份的量是重量。图 1 的亲水性聚合物凝胶层 4 是分别由在各自的实施例和对照的实施例中给出的组合物的液体制成。表 1 给出了在实施例 1 至 7 中使用的离子交换树脂。

表 1

	树脂的类型	树脂的 名称	聚合物 骨架	功能基团	相反 离子
实施例 1	螯合树脂	Amberlite IRC-718	苯乙烯聚合物	$-\text{N}=(\text{CH}_2\text{COO})_2\text{M}$	Na^+
实施例 2	阳离子交换树脂 (强酸性)	IRC-120B	苯乙烯聚合物	$-\text{SO}_3\text{M}$	Na^+
实施例 3	阳离子交换树脂 (弱酸性)	CG-50	异丁烯酸聚合物	$-\text{COOM}$	H^+
实施例 4	阴离子交换树脂 (强碱性)	IRA-400(I)	苯乙烯聚合物	$-\text{NM}\equiv(\text{CH}_3)_3$	Cl^-
实施例 5	阴离子交换树脂 (强碱性)	IRA-410(II)	苯乙烯聚合物	$-\text{NM}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})=(\text{CH}_3)_2$	Cl^-
实施例 6	阴离子交换树脂 (中等碱性)	IRA-68	丙烯酸聚合物	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OH^-
实施例 7	阴离子交换树脂 (弱碱性)	IRA-93ZU	苯乙烯聚合物	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OH^-,Cl^-

实施例 1

组分	含量 (%)
琼脂	1
Amberlite IRC-718 (Organo Co., Ltd.)	50
注射用蒸馏水	49
总数	100

实施例 2

组分	含量 (%)
琼脂	1
Amberlite IR-120B (Organo Co., Ltd.)	50
注射用蒸馏水	49
<hr/>	
总数	100

实施例 3

组分	含量 (%)
琼脂	1
Amberlite CG-50 (Organo Co., Ltd.)	50
注射用蒸馏水	49
<hr/>	
总数	100

实施例 4

组分	含量 (%)
琼脂	1
Amberlite IRA-400 (Organo Co., Ltd.)	50
注射用蒸馏水	49
<hr/>	
总数	100

实施例 5

组分	含量 (%)
琼脂	1
Amberlite IRA-410 (Organo Co., Ltd.)	50
注射用蒸馏水	49
<hr/>	
总数	100

实施例 6

组分	含量 (%)
琼脂	1
Amberlite IRA-68 (Organo Co., Ltd.)	50
注射用蒸馏水	49
<hr/>	
总数	100

实施例 7

组分	含量 (%)
琼脂	1
Amberlite IRA-93ZU (Organo Co., Ltd.)	50
注射用蒸馏水	49
<hr/>	
总数	100

对照实施例 1

组分	含量 (%)
琼脂	1
注射用蒸馏水	99
总数	100

对照实施例 2

组分	含量 (%)
琼脂	1
氯化钠	3
注射用蒸馏水	96
总数	100

从实施例 1 至 7 和对照的实施例 1, 2 得到的结果见图 3 和表 2。

特别地, 图 3 表示了实施例 1 (在图 3 中以符号“O”表示), 实施例 2 (在图 3 中以符号“Δ”表示), 实施例 4 (在图 3 中以符号“□”表示), 实施例 7 (在图 3 中以符号“◇”表示), 对照实施例 2 (在图 3 中以符号“●”表示) 等的结果。显然图 3 中血清中较高浓度肽的重现性由实施例 1, 2, 4 和 7 得到好于的比对照实施例 2。特别是实施例 2, 4, 和 7 得到的结果更好。通过计算 hPTH (1 → 34) 以 2 μg/kg 的剂量静脉注射给药后得到的血清肽浓度时间曲线 (AUC) 下的面积得到了生物利用度 (B.A.), 结果见表 2。显然如表 2 所示, 因为在实施例 1 至 7 中使用了离子交换树脂, 所以不像在对照实施例 1 中观察到的那样有银离子沉积在皮肤上并有较高的生物利用度。

表 2

实施例	银离子在皮肤的沉积	B.A.± SE
对照实施例 1	是	2.70±0.13
对照实施例 2	否	0.11±0.04
实施例 1	否	3.29±0.76
实施例 2	否	4.83±2.07
实施例 3	否	2.68±0.79
实施例 4	否	7.32±1.58
实施例 5	否	4.30±0.18
实施例 6	否	0.76±0.20
实施例 7	否	4.08±1.28

生物利用度 (B.A.) 通过静脉给药 ($2\mu\text{g}/\text{kg}$) 计算得出。

试验 2

在试验 2 中, 试验步骤大体上与试验 1 以同样的方式完成, 它用的施药器如图 1, 2 所示。相应元件的组成材料和大小就是参考图 1, 2 特别描述的那些。试验用的药物是以 10 个国际单位 ($2\mu\text{g}$) 的 sCT (Nova Co.,Ltd) 保存在药物保持膜 (Biodyne membrane of Paul Co., Ltd) 中。用到的离子交换树脂是强碱性的阴离子交换树脂, 如消胆胺 (含有一个氯离子的季铵盐, 由 Sigma Co., Ltd 生产)。对离子电渗疗法, 通过使用一种短回路开关产生脉冲去极化直流电 (频率 = 30kHz, 开/关=3/7, 和电压=10V), 并且电流的持续使用时间是 45 分钟。按照用 sCT 药盒 (Peninsula Laboratories Co., Ltd) 放免测定的方法测定了血清中 sCT 的浓度。

实施例 8

组分	含量 (%)
琼脂	1
消胆胺	5
注射用蒸馏水	94
总数	100

对照实施例 3

组分	含量 (%)
琼脂	1
注射用蒸馏水	99
总数	100

实施例 8 和对照实施例 3 中的得到结果列于图 4 和表 3 中。图 4 中显示从实施例 8 得到的血清中肽较高浓度的重现性好于对照实施例 3。通过计算 sCT 以 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量静脉注射给药后得到的血清肽浓度 - 时间曲线 (AUC) 下的面积得到了生物利用度, 结果见表 3。显然如表 3 所示因为在实施例 8 中使用了离子交换树脂, 所以不像在对照实施例 3 中观察到的那样有银离子沉积在皮肤上, 并有更高的生物利用度。

表 3

实施例	银离子在皮肤的沉积	B.A.(平均值 \pm 标准偏差)
对照实施例 3	是	2.20 ± 0.26
实施例 8	否	11.14 ± 3.12

试验实施例 3

在试验实施例 3 中使用的装置如图 1, 2 所示, 并且试验步骤大体上与试验 1 以同样的方式完成。相应元件的组成材料和大小就是参考图 1, 2 特别描述的那些。在图 1, 2 所示的装置类型中, 在各个实施例里分别给出的组合物液体被用到琼脂胶层 4 中的作为液体电导体。40 μ g 的 hPTH (1 \rightarrow 34) 作为药物保存在药物保持膜 8 中。所有组份的量是重量。

实施例 9

组份	含量 (%)
脲	5
琼脂	1
消胆胺	8
柠檬酸单水合物	0.25
柠檬酸三钠二水合物	0.7
注射用蒸馏水	85.05
总数	100

实施例 10

组份	含量 (%)
N - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮	5
琼脂	1
消胆胺	8
柠檬酸单水合物	0.25
柠檬酸三钠二水合物	0.7
注射用蒸馏水	85.05
<hr/>	
总数	100

实施例 11

组份	含量 (%)
脲	5
N - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮	5
琼脂	1
消胆胺	8
柠檬酸单水合物	0.25
柠檬酸三钠二水合物	0.7
注射用蒸馏水	80.05
<hr/>	
总数	100

实施例 9 至 11 中得到结果列于图 5 和表 4。显然由图 5 看出，从实施例 9（在图 5 中以符号“O”表示），实施例 10（在图 5 中以符号“Δ”表示），实施例 11（在图 5 中以符号“□”表示）能分别重复得到血清中较高浓度的肽。尤其实施例 11（在图 5

中以符号“□”表示)脲和 N - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮合并用作湿润剂, 这比实施例 9 (单独用脲并在图 5 中以符号“O”表示)和实施例 10 (单独用 N - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮并在图 5 中以符号“Δ”表示)的情况要好。实施例 11 血清中甲状旁腺激素 hPTH (1 → 34) 的浓度在第二周期达到大约 5900pg/ml 并在第三周期达到 5700pg/ml。表 4 给出了通过计算 hPTH (1 → 34) 以 2μg/kg 的剂量静脉注射给药后得到的血清肽浓度 - 时间曲线 (AUC) 下的面积得到了生物利用度 (B.A.)。该表显示实施例 9 至 11 的生物利用度非常高。尤其实施例 11 生物利用度 (B.A.) 达到了 54.85% 的高水平。实施例 9 至 11 中都没有观察到从电极溶出的任何银离子沉积在皮肤上。

表 4

	生物利用度 (B.A.) %	标准偏差 (SE)
实施例 9	32.17	3.56
实施例 10	35.72	4.31
实施例 11	54.85	5.89

试验实施例 4

在试验实施例 4 中使用的装置如图 1, 2 所示, 并且试验步骤大体上与试验 1 以同样的方式完成。相应元件的组成材料和大小就是参考图 1, 2 特别描述的那些。通过使用短回路开关产生的脉冲去极化直流电 (频率 = 50kHz, 开/关=5/5 和电流=0.7mA), 进行了离子电渗疗法, 其中, 电流的使用时间是 60 分钟。在图 1, 2 所示的装置类型中, 各个实施例中的组合物分别被用到琼脂胶层 4 中作液体电导体。200μg hPTH(1→34) 被渗透入药物保持膜 8 中作为药物。所有组份的量是重量。

对照实施例 4

组份	含量 (%)
琼脂	1.0
黄原胶	0.25
刺槐豆胶	0.25
消胆胺	5.0
苯甲酸	0.2
苯甲酸甲酯	0.2
柠檬酸单水合物	0.25
柠檬酸三钠二水合物	0.7
注射用蒸馏水	92.15
总数	100

实施例 12

组份	含量 (%)
脲	5.0
琼脂	1.0
黄原胶	0.25
刺槐豆胶	0.25
消胆胺	5.0
苯甲酸	0.2
苯甲酸甲酯	0.2
柠檬酸单水合物	0.25
柠檬酸三钠二水合物	0.7
注射用蒸馏水	87.15
总数	100

实施例 13

组份	含量 (%)
L - 脯氨酸	10.0
琼脂	1.0
黄原胶	0.25
刺槐豆胶	0.25
消胆胺	5.0
苯甲酸	0.2
苯甲酸甲酯	0.2
柠檬酸单水合物	0.25
柠檬酸三钠二水合物	0.7
注射用蒸馏水	82.15
总数	100

实施例 14

组份	含量 (%)
脲	5.0
L - 脯氨酸	10.0
琼脂	1.0
黄原胶	0.25
刺槐豆胶	0.25
消胆胺	5.0
苯甲酸	0.2
苯甲酸甲酯	0.2
柠檬酸单水合物	0.25
柠檬酸三钠二水合物	0.7
注射用蒸馏水	77.15
总数	100

对照实施例 4 和实施例 12 至 14 中得到结果列于图 6 和表 5。显然由图 6 看出，实施例 12（在图 6 中以符号“O”表示）、实施例 13（在图 6 中以符号“●”表示）和实施例 14（在图 6 中以符号“Δ”表示）的血清中肽的浓度比对照实施例 4（在图 6 中以符号“◆”表示）的高。实施例 14（在图 6 中以符号“Δ”表示）中脲和 L - 脯氨酸合并用作湿润剂，这比实施例 12（在图 6 中以符号“O”表示）和实施例 13（在图 6 中以符号“●”表示）情况下的吸收高。

表 5 给出了通过计算 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ hPTH (1 → 34) 的剂量静脉注射给药后得到的血清肽浓度 - 时间曲线 (AUC) 下的面积得到了生物利用度 (B.A.)。表 5 显示实施例 12 至 14 的生物利用度非常高。尤其实施例 14 在这种试验条件下 (直流电 = 0.7mA)，可以得到高的生物利用度。

表 5

	生物利用度 B.A. %	标准偏差 (SE)
对照实施例 4	3.21	2.06
实施例 12	8.16	0.91
实施例 13	5.59	0.61
实施例 14	10.16	1.85

显然从前面的实施例看出，按照本发明中的即溶即用型离子电渗疗法装置结构能特异地中断金属离子从不可极化的电极的溶出并当按照溶液形式不稳定药物的离子电渗疗法给药时能抑制药物溶液的逆向扩散。而且，经过长时间，该装置结构仍保持使用电流或导电性的能力而并不降低药物的通透性。使用此装置结构，完全抑制了电极的任何成分沉积在皮肤表面，可以达到很高的药物生物利用度。从经济和生产力的角度看，该装置结构是好的。

当湿润剂包含在亲水性聚合物凝胶层和/或药物层时，在药物给药的同时，从药物溶液中湿气和水分的蒸发能被抑制，保证了给予该装置结构长时间的导电性。湿润剂作用在作为药物渗透皮肤的屏障的角蛋白上，并因此能响应电流的刺激促进药物透皮或透粘膜吸收。这最终导致药物生物利用度的进一步提高。

图 1

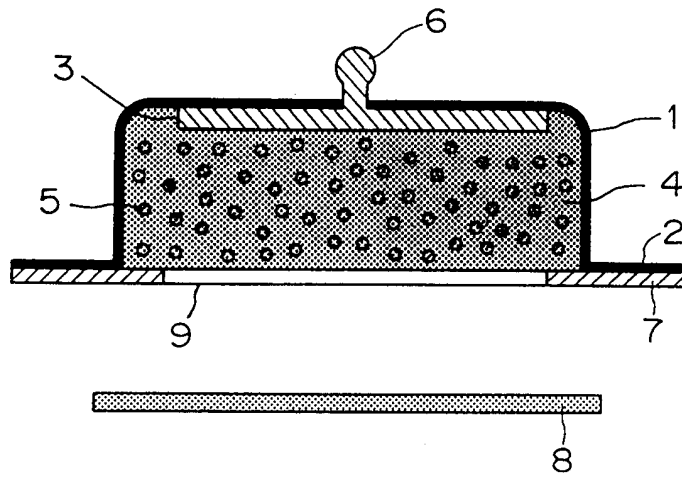


图 2

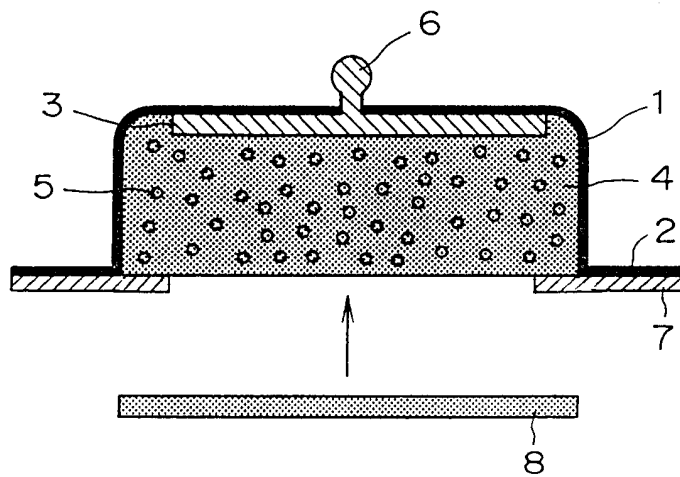


图 3

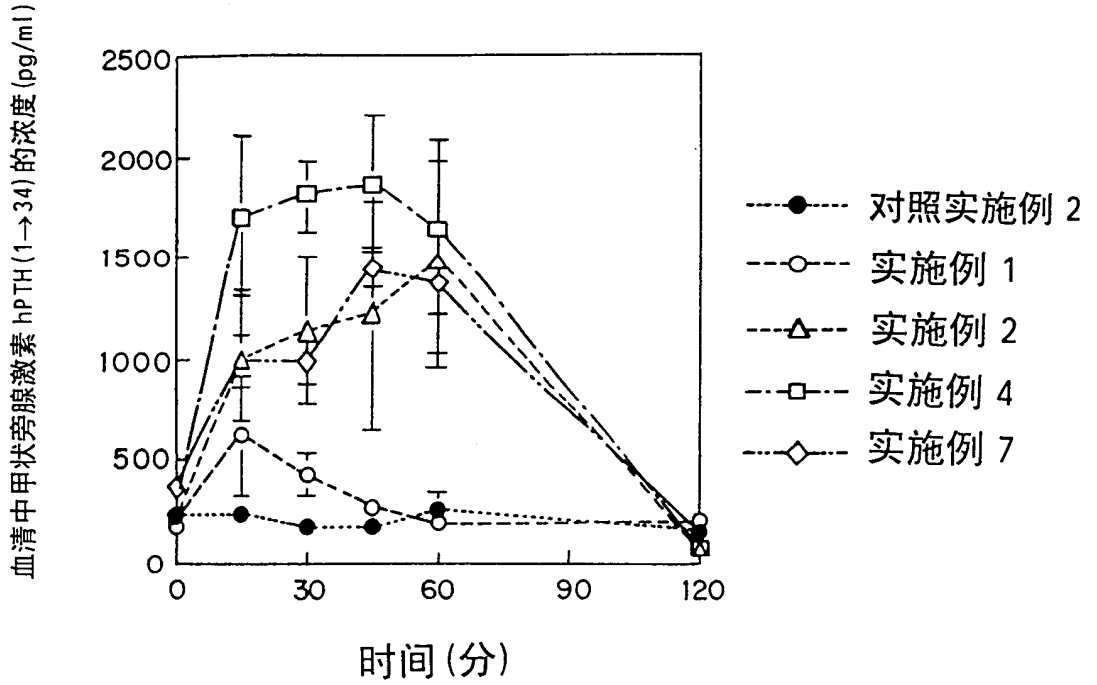


图 4

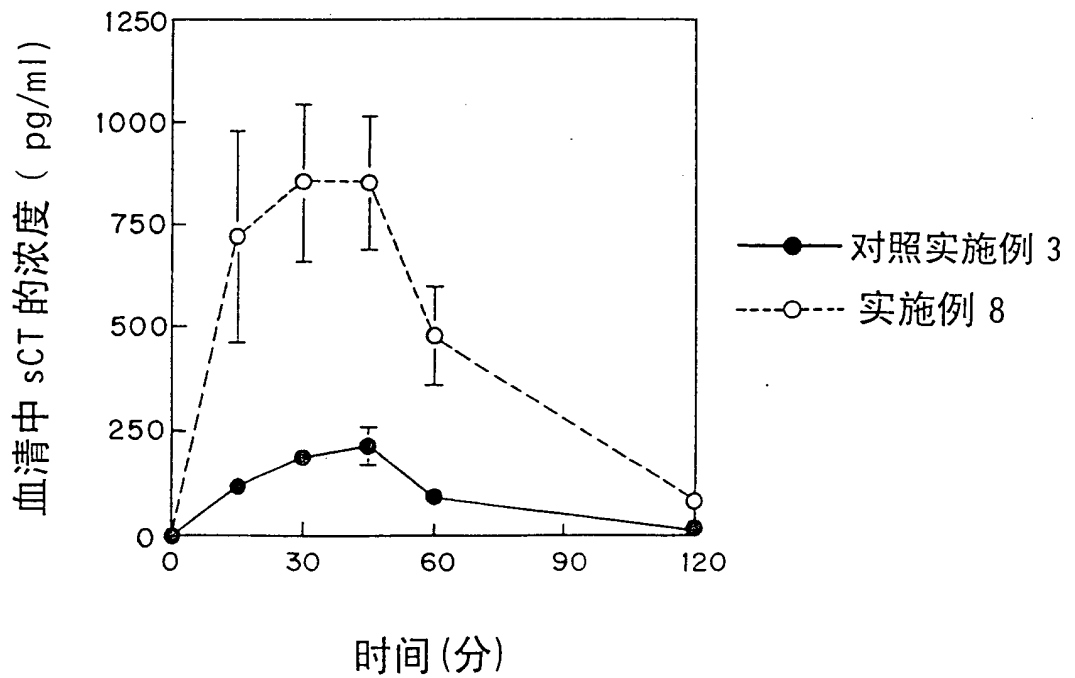


图 5

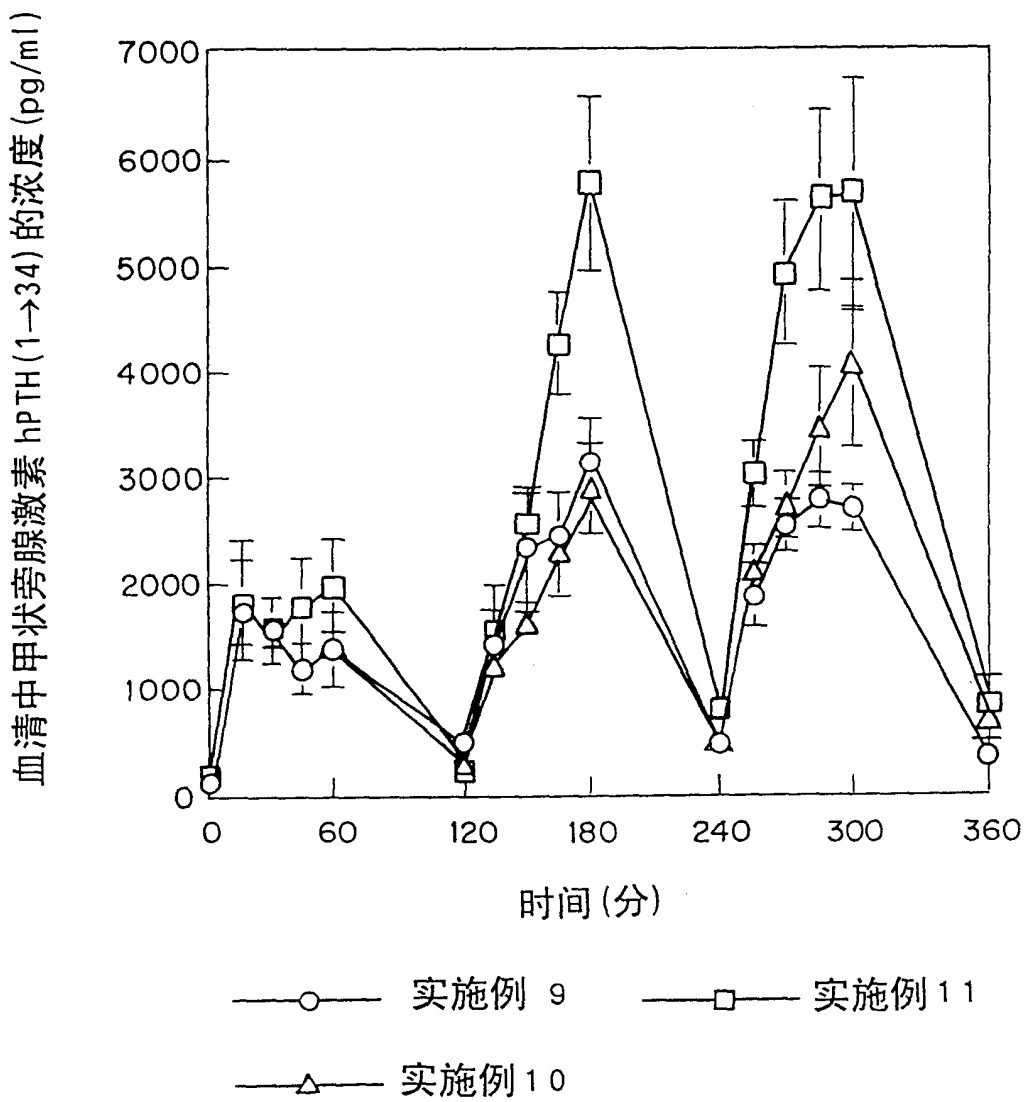


图 6

