

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93121436.X

[51]Int.Cl⁵

A61L 15/00

[43]公开日 1995年2月1日

[22]申请日 93.11.18

[30]优先权

[32]92.11.18[33]US[31]979,509

[71]申请人 庄臣消费品有限公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 M·T·穆尼

M·T·斯基拉尔弟

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

A61L 15/22 A61L 15/44

A61K 47/34

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 用于在皮肤表面或透过皮肤表面传送药物的可挤压组合物

[57]摘要

一种包括有新颖的可挤压组合物的有疗效的和使用方便的药物传送系统。本发明的优选的组合物含有一种选自由羟丙基纤维素和聚环氧乙烷组成的一组物质的热塑水溶性聚合物、由丙烯酸衍生而来的水溶性聚合物、药物和增塑剂。该组合物提供了一种有效的药物传送系统并且特别适合与粘性绷带一起使用。

权 利 要 求 书

- 1、一种组合物，包含：
 - a、热塑水溶性聚合物；
 - b、一种从羧酸或它的在药学上可接受的盐衍生出的水溶性聚合物；以及
 - c、增塑剂。
- 2、如权利要求1所述的组合物，还进一步包括：
 - d、药物。
- 3、如权利要求2所述的组合物，包含：按重量计算大约5—7%的(a)、大约1—10%的(b)、大约10—80%的(c)、以及大约0.01—10%的(d)。
- 4、如权利要求2所述的组合物，包含：按重量计算大约10—40%的(a)、大约1—10%的(b)、大约30—80%的(c)、以及大约0.01—10%的(d)。
- 5、如权利要求2所述的组合物，包含：按重量计算大约23—30%的(a)、大约5—7%的(b)、大约60—70%的(c)、以及大约0.01—10%的(d)。
- 6、如权利要求2所述的组合物，其中(a)至少包含一种从由羟丙基纤维素和聚环氧乙烷组成的组合中选择的聚合物。
- 7、如权利要求6所述的组合物，其中该聚环氧乙烷的数均分子量大于600、000左右。
- 8、如权利要求6所述的组合物，其中该聚环氧乙烷的数均分子量小于600、000左右。
- 9、如权利要求6所述的组合物，其中该聚环氧乙烷的数均分

子量在大约100、000—400、000之间。

10、如权利要求6所述的组合物，其中该羟丙基纤维素的数均分子量大于60、000左右。

用于在皮肤表面或透过皮肤表面 传送药物的可挤压组合物

本发明涉及用于将药物涂敷到人或动物的皮肤表面上的新颖的可挤压组合物。更具体地说，本发明涉及包含这些组合物的绷带。包含本发明的新的组合物的粘性绷带、伤口敷料及类似产品提供一个优良的伤口治疗系统。

已知乳膏、软膏、溶液及散剂用了将各种药物涂敷到皮肤表面上。然而，这些材料的应用通常是不定量的并且使用者很难控制药物传送到待治疗部位的量。当这些材料与粘性绷带或伤口敷料联合使用时，它们经常剥离(即导致失去粘性)绷带的粘性部分，因此增加了污染的危险性。而且，这样的材料是肮脏的并且使用不方便，经常弄脏衣服及类似物品。

用于药物的表面涂敷的各种伤口敷料及绷带也是公知的。例如1980.10.14授予Saferstein等人的美国专利NO. 4,616,644描述了一种粘性绷带，在绷带上一个高分子量的聚环氧乙烷薄渗层被敷到绷带的伤口防粘连复盖物的表面，以便阻止更快的流血。

1989.11.14授予Horiuchi等人的美国专利NO. 4,880,416描述了一种含有类似薄膜的粘性材料构成的皮肤绷带，该粘性材料包括乙烯基乙酸酯聚合物及聚羧酸或酐。

在Charkoudian等人的EPO申请0297828中，描述了一种用含有药物的柔软、蜡状、低熔点的组合物涂敷或浸透的绷带。在例1中，聚乙二醇和苯坐卡因溶液被涂敷在绷带中所用的那种非纺

织物上。在例2中，Charkoudian等人进一步描述了用聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇和苯坐卡因的甲醇溶液浸透非织物，然后，使甲醇挥发。所制成的组合物相当粘并且在与伤口渗出液接触时溶解很慢。而且，由于组合物的熔点在40°C以下，所以它们不适用于常规的环氧乙烷消毒技术。

在1987. 12. 15公开的Schiraldi等人的美国专利NO. 4, 713, 243中，描述了一种用于口内药物传送的生物粘性挤压膜。该薄膜包括一个生物粘性层，这个生物粘性层基本上由按重量计算40—95%的羟丙基纤维素、5—60%的环氧乙烷均聚物、0—10%的水不溶性聚合物以及2—10%的增塑剂组成。

从以前的讨论中将看到用于将药涂敷到皮肤表面上的各种组合物和装置是公知的。然而，已经发现这样一些组合物在单独使用或与常规的粘性绷带联合使用时不是完全适合的。例如，许多组合物干扰了绷带的吸收伤口渗出液和粘连皮肤的功能。另一个问题是在溶解时这些材料当中有许多形成一种几乎没有结构整体性的稀薄的自由流动的流体。结果，药物弥散得太快并且易于从待治疗的部位扩散掉。还有一个问题是以前的技术领域中的许多组合物在高温和潮湿的条件下是不稳定的。这个性质极为重要，因为组合物也许在劣于理想仓库的条件下长期保存。另外，它们必须能经得住严格的消毒过程。

因此，本发明的目的是提供一种在皮肤表面或透过皮肤表面传送药的方法，包括在皮肤上涂敷一种新的、可挤压组合物，这种组合物在与体液接触时向待治疗部位释放出一可控制量的药物。

本发明的另一个目的是提供一种用于向皮肤传送药物的可挤

压组合物，其能够单独使用或与经消毒的和/或带粘性的绷带联合使用。

本发明还有一个目的是提供一种在与体液接触时不易溶解成自由流动的流体的组合物。

本发明的最后一个目的是提供一种挤压的膜，它是一种有效的及使用方便的药物传送系统。

发明人已研究了组成如下的各种可挤压组合物：

- (a) 至少一种热塑水溶性聚合物；
- (b) 至少一种由羧酸衍生出的水溶性聚合物；
- (c) 增塑剂；以及
- (d) 至少一种药物，

这样的可剂压组合物能够实现以上的目的并具有许多优点。

发明人还发现由按重量计算大约5~70% (a)；大约1—10% (b)；大约10—80% (c)；大约0.01—10% (d) 组成的可挤压组合物尤其具有优越性。在一组优选的组合物中，(a) 至少包含一种从由羟丙基纤维素及聚环氧乙烷组成的一组中选择的聚合物，(b) 包含至少一种从丙烯酸衍生出的聚合物以及(c) 包含至少一种选自自由甘油、丙二醇和聚乙二醇组成的一组物质的增塑剂。该药物包括至少一种，最好是多种在药物学上可接受的治疗剂。

本发明的组合物具有非流动的“软膏”的稠度，正如在The united states Pharmacopeia, The National Formulary (uspxxl l, NFxvll), u. s. pharmacopeial convention, Inc, Rockville, MD, p. 1692, (1990)中所定义的那样，特此引用上述文献供参考。组合物与体液接触以后溶入基质并释放出药物，但是它仍具有良好的结构整体性。

本发明的组合物可以作为一种游离的、可挤压成型的、单层或多层薄膜直接放到皮肤上。另外，这些薄膜也可以与类似绷带、伤口敷料或blemish胶布的衬底联合使用。例如，常规绷带的吸收垫材料用组合物涂敷或至少部分地用该组合物加以浸渗，于是提供一种向待治疗部位迅速传送对湿度敏感的活性组分的优良伤口治疗产品。由于组合物是可挤压，所以它能制成畅通的薄膜或不用有机溶剂就被涂敷到衬底上。

在本发明的另一个优选实施例中，本发明的新颖的可挤压组合物包含：

(a) 大约20—30% (按重量计) 羟丙基纤维和大约0—10% 聚环氧乙烷；

(b) 按重量计大约1—10% 的丙烯酸和烯丙基蔗糖的共聚物；

(c) 按重量计大约60—70% 至少一种选自由甘油和聚乙二醇组成的一组物质的增塑剂；以及

(d) 按重量计大约0.01—10% 的药物。

本发明的新颖的可挤压组合物缓解了上述的许多问题。例如，当与粘性绷带联合使用时，它们不干扰绷带的吸收和粘连功能。另外，它们可以在40°C和80%相对湿度的条件下保存至少一个礼拜而没有明显的重量损失(即按重量计算超过10%)。而且组合物及其性质不会受到170° F下的环氧乙烷消毒或E-deam或钴消毒技术的破坏。另外，它们也具有足够的弹性从而用起来很舒服。

在本发明的另一个优选实施例中，可挤压成型的组合物与blemish胶布联合使用从而又提供了抗疮药物。

图1是表示本发明的一个典型组合物与对照组合物的粘度和

温度之间关系的附图。

本发明的重点是水溶性膜，它在体液例如血液、汗液或伤口渗出液中迅速溶解并以一种可控制的方式将活性组分传送到治疗部位。

根据本发明的一个实施例，已知结构的绷带或伤口敷料的吸收部件用本发明的可挤压组合物涂敷或至少部分地用这种组合物加以浸渗。当涂敷到受伤部位时，来自伤口的渗出液或来自皮肤的水分溶解薄膜，因此将其转变成基质，该基质具有类似软膏的稠度并使活性组分适于治疗伤口。因为它们具有这些类似软膏的性质，所以薄膜具有粘性并且能粘连到皮肤。

正如以前所提到的、与本发明的组合物联合使用的绷带或伤口敷料包括药用或外科用的常规粘性或无粘性绷带或伤口敷料。通常这些绷带包括其上附着吸收垫部分的塑料膜背衬该吸收垫材料可以是在此之前被用作敷料的天然的或合成的纤维(例如，包括纯棉、尼龙或聚酯)的纺织品或非纺织物。合适的衬底还包括布纹纸或标准纸，以及塑料。较为可取的衬底包括由以下材料构成的吸收垫材料，这些材料包括人造纤维和聚丙烯(按10:90的重量比)的纺粘网状物，针织聚酯织物(例如用于由johnson johnson Consumer Products, Inc, Skillman, N. J, 制造的Dermicel塔夫绸带的那种)和用被称为FABRELLE的薄的、透气的聚酯/聚亚胺酯层压制品(由Fabrite Industries, Woodbridge, N. J. 制造)制成的复合无纺织物。

合适的塑料薄膜背衬包括被高度增塑的聚氯乙烯、聚亚胺酯、聚烯烃、乙烯乙酸乙烯酯以及嵌段共聚物薄膜例如E. I. Du pont, w

ilmington, DeLaware出售的HYTREL共聚多酯醚高弹体。这些塑料薄膜也许含有粘合剂也许不含，它们也许是压敏的也许不是。

粘性绷带还包括一个或多个防粘片。应用防粘片（例如用硅氧烷涂敷的防粘纸或其它在使用时易于除去的替代材料是为了以重叠的方式覆盖住粘性绷带的整个粘性侧。

另外，每一个绷带被包装和密封在各自的包装袋（由玻璃纸或类似细菌阻挡层的材料制成）中。在经受环氧乙烷或辐射消毒之前包装每一个绷带以保持无菌状态直到准备使用绷带。

在本发明的另一个优选实施例中，可挤压成型的组合物与blemish胶布联合使用以治疗痤疮。通常这些斑点胶布类似上述的常规粘性绷带，即它们包括塑料薄膜或布带、吸收垫、粘合剂、以及一个或多个防粘片，并且可挤压的组合物被叠置到吸收垫上。

作为本发明的替代结构，blemish胶布可以仅以含有一层叠置到以前所述的吸收垫材料上的可挤压组合物。这个可挤压组合物容纳抗痤疮药物的介质以及用于将胶布粘到皮肤部位的粘合剂。这种垫应有一些弹性以使其与表面形状相符。胶布还可以在可挤压组合物层相对的垫的那一侧包含一层塑料膜以控制湿气通过胶布。薄的聚甲基甲酸乙酯膜允许大量湿气通过，而聚烯烃允许少量湿气通过胶布。这种剂型还可以和其它药物一起使用。

用于本发明的热塑水溶性聚合物是从药品级材料或那些被认为“通常与食品添加剂一样安全”的材料中选择的。它们包括羟丙基纤维素和聚环氧乙烷的均聚物及共聚物。在此所用的术语“热塑性的”表示聚合物在常温和正常压力条件下足够坚硬。在此所用的术语“水溶性”表示热塑性聚合物在水或水为主剂的溶

液中溶解或溶胀。羟丙基纤维素还有一个优点，即它还溶于非水溶剂例如甲醇中。

本发明的组合物包含大约5—70%的热塑水溶性聚合物，优选的是大约10—40%，更优选的是大约10—30%，甚优选的是大约20—30%，以及最优选的是大约23—30%。

本发明的热塑水溶性聚合物最好基本上由羟丙基纤维素和/或聚环氧乙烷组成。这样，用于本发明的羟丙基纤维素和聚环氧乙烷聚合物能够单独使用或混合使用。如果使用羟丙基纤维素和聚环氧乙烷的混合物，那么其比例最好在大约1:9至大约9:1之间(按重量计算)，更优选的是大约4:6—大约4:0，甚优选的是大约4:1。

为了达到本发明目的所用的羟丙基纤维素(“HPC”) 在商业上可从Aqualon, Inc. (Wilmington, DE)购得，商品名为KLUCEL[®]。优级品包括KLUCEL EF: 平均分子量约60,000，在10%水溶液中粘度为300—700CPS (Brookfield)；或KLUCEL LF, 分子量约100,000，在5%水溶液中粘度大约为75—150CPS。通常，为了达到发明的目的，可使用数均分子量在60,000以上的HPC。

为了达到本发明目的所用的环氧乙烷均聚物的数均分子量在大约100,000—3,000,000之间甚至更高。虽然用于本发明的几个实施例中的聚环氧乙烷(“PEO”)聚合物的平均分子量在600,000以上，但是数均分子量少于600,000的PEO是优选的少于400,000的是更优选的，以及在大约100,000—400,000之间的是甚优选的。这些聚合物在商业上可从the union carbide corporation购得，商品名为poLyox。优级品包括poLyox WSR—N—10；平均

分子量大约为100,000；以及poLyox WSR-N8；平均分子量大约为200,000。

少量其它(非热塑的或热塑的)水溶性聚合物也可以使用，以便代替一小部分水溶性热塑聚合物。用于本发明的其它聚合物包括例如羧甲基纤维素的均聚物和共聚物、羟乙基纤维素、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸及其同系物、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二胺类、聚异丁烯酸、聚乙烯胺、聚甲基丙烯酰胺、聚乙烯基甲基醚及类似物。角叉菜、瓜耳树胶、琼脂树胶、阿拉伯树胶、印度胶、刺梧桐树胶、黄耆树胶、刺槐豆胶、果胶、淀粉及其衍生物、罗望胶以及xanthan。树胶用于调节组合物的亲水/疏水平衡，反过来它们又影响组合物中药物的溶解度。

由羧酸或(从它的药物学上可接受的盐类)衍生出的少量聚合物使本发明的可挤压组合物的弹性和稳定性加。用于本发明的羧酸聚合物包括数均分子量大约在450,000以上的任何这种聚合物。本发明的组合物最好包括至少一种大约1—10% (按重量计算)的这种聚合物，优选的量是在大约3—8%之间，最优选的量是在大约5—7%之间。

最好采用从丙烯酸衍生出的均聚物和共聚物的。共聚物主要由丙烯酸和烯丙基蔗糖组成，例如那些在商业上可从B. F. Goodrich购得，商品名为CARBOPOL的共聚物是甚优选的。例如CARBOPOL934P(分子量大约为3,000,000)是特别优选的。用于本发明的其它聚合物包括从丙烯酸甲酯、异丁烯酸、异丁烯酸甲酯或异丁烯酸酯以及它们的酰胺衍生物中衍生出来的均聚物和共聚物。

羧酸聚合物的适当的在药物学上可接受的盐类包括碱金属盐

例如钠或钾盐以及铵盐。并没有限制盐中和的程度。在药物学上可接受的盐可以是具有任何分子量的盐。

任何在药物学上可接受的药物或药物试剂都可以借助本发明的药物传送系统来传递。可用的药物包括那些经得起在涉及制造本发明薄膜的挤压过程中所产生的热和压力的药物。

优选药物包括：

麻醉剂和/或止痛药例如苯坐卡因、利度卡因盐酸盐、盐酸达克罗宁、酚、薄荷醇、阿司匹灵、非那西汀、朴热息痛、cbyo rofen, 硝酸钾以及类似药物；

抗炎药物例如氢化可的松乙酸盐、氟羟脱氢皮质甾醇丙酮化合物、草酸盐，以及类似药物；

抗组织胺药物例如扑尔敏、盐酸麻黄碱、盐酸苯海拉明、以及类似药物。

抗菌素例如四环素、盐酸强力霉素、氯甲烯土霉素、二甲胺四环素、杆菌肽锌盐、硫酸多粘菌素B、硫酸新霉素，以及类似药物。

抑制真菌药例如制霉菌素、双氯苯咪唑、酮康唑，以及类似药物。

抗座疮药如水杨酸；以及

抗菌剂例如 洁尔灭 (benzylalkoniumchloride)、碘、silver sulfidiazine chlorohexidine 及其盐类，氯化十六烷基吡啶，以及类似药物。

经不起挤压过程中所产生的热和压力的药物也可用于本发明，用本技术领域中的普通专业人员公知的技术将这些药物施加到受

挤压的组合物中。例如，将这些药物溶解到一种溶剂中并涂敷在可挤压组合物或薄膜上。当溶剂挥发时，留下药物。象视黄酸和过氧化苯酸这些抗座疮药可借助此方式用于本发明。

该药物应该按药理学上有效剂量(即足以防止、治愈或治疗本发明的药物制品被用来治疗的那种疾病)加入。本发明的组合物通常包含至少一种：最好是多种药物，药物剂量在0.01—10% (按重量计算) 之间。

为了达到本发明目的所用的增塑剂包括聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的嵌段共聚物例如PLURONIC[®] F 127和TETRONIC[®]1302；二醇例如丙二醇和聚乙二醇；多元醇例如甘油和山梨醇，甘油酯例如甘油三乙酸酯；脂肪酸甘油三酯例如NEOBEE[®]M-5和MYVEROL[®]；矿物油；植物油例如蓖麻油，以及类似物。这些增塑剂可以单独使用或混合使用。

增塑剂的作用有几方面，即通过减小聚合物的粘度来改善聚合物的溶化过程；加强对皮肤的粘合；加快在全液中的溶解速度和/或使最终产品具有弹性。另外，增塑剂如U. S. P. “亲水性软膏或胶体”中所描述的那样使最终产品具有“类似软膏”的性质。

本发明的组合物包含大约10—80% (按重量计算) 的增塑剂，优选的是大约30—80%，更优选的是大约30—70%，以用最优选的是大约60—70%。

优选增塑剂包括数均分子量在大约200—20,000之间的丙二醇或聚乙二醇(PEG)聚合物。虽然用于本发明的PEG聚合物平均分子量较高，但是平均分子量在200—3500之间的这样的聚合物的

PEG聚合物例如CARBOWAX600(从union carbide corporation购得), 其平均分子量大约为600。甘油(尤其是916USP级, 从Emorg购得)也是较为可取的增塑剂。

在本发明的一个优选实施例中, 可挤压组合物包括并且最好是基本上由以下成分构成:

- a、热塑水溶性聚合物;
- b、从羧酸或从它们的在药理学上可接受的盐衍生出的水溶性聚物;
- c、增塑剂; 以及
- d、药物

发明人已经发现用新颖的组合物所得到的好处应归因于在此所描述的这些独特的配方。

这个实施例的优选组合物包含大约5—70% 的(a), 大约1—10% 的(b), 大约10—80%的(c), 以及大约0.01—10%的(d) (按重量计算)。更优选的组合物包含大约10—40%的(a), 大约1—10% 的(b), 大约30—80%的(c), 以及大约0.01—10%的(d)。甚优选的组合物包含大约20—30%的(a), 大约3—8%的(b), 大约30—70%的(c), 以及大约0.01—10%的(d)。最优选的组合物包含大约23—30%的(a), 大约5—7%的(b), 大约60—70%的(c), 以及大约0.01—10%的(d)。

根据上述的以及在另一优选的实施例中的教导, 本发明的可挤压的组合物包含大约10—30%的(a), 大约1—10%的(b), 大约60—70%的(c), 以及大约0.01—10%的(d) (按重量计算)。

在另外的又一个实施例中, 本发明的组合物包含大约20—30%

的羟丙基纤维素和大约0—10%的聚环氧乙烷、大约1—10%的从丙烯酸和烯丙基纤维素衍生出的共聚物、大约0.01—10%的所述药物、以及大约60—70%的甘油(按重量计算)。甚优选的组合物包含大约22—29%的羟丙基纤维素及大约4—7%的聚环氧乙烷、大约5—7%的所述共聚物、大约0.01—10%的所述药物、以及大约60—70%的甘油(按重量计算)。

在另一个业已发现其尤其适合于blemish胶布的实施例中，本发明的可挤压组合物包含大约22—27%羟丙基纤维素、大约5—7%的该丙烯酸—烯丙基纤维素的共聚物、大约0.01—10%的药物、以及大约60—70%的甘油(按重量计算)。另外，这种组合物可以包含大约10—15%的羟丙基纤维素和15—20%的聚环氧乙烷、大约5—7%的该丙烯酸—烯丙基纤维素的共聚物、大约0.01—10%的药物、以及大约30—40%的甘油和30—40%的聚乙二醇(按重量计算)。

发明人已进一步发现为了进行某种特别适合与粘性绷带一起使用的涂敷，可以将羧酸聚合物从可挤压组合物中省略掉。在实施本发明的这个实施例时，可挤压组合物包含聚环氧乙烷、增塑剂和药物。

这个实施例的可挤压组合物最好包含大约15—80%的聚环氧乙烷和大约20—85%的增塑剂(按重量计算)。更优选的组合物包含大约25—70%的聚环氧乙烷及大约30—75%的增塑剂(按重量计算)。甚优选的组合物包含大约35—60%的聚环氧乙烷和大约40—65%的增塑剂(按重量计算)。当然，按重量计算大约0—10%(最好0.01—10%)的药物能够代替等效量的上述任何组分。用于

本发明的优选增塑剂是聚乙二醇。

通过用本技术领域中的普通专业人员公知的各种方法混合上述组分可制备本发明的可挤压组合物。例如，将预先称重的组分加到转筒混合器(例如aBrabender prep center 或a Baker perkins Blender)中并在80—95°C下混合(有无溶剂都可以进行混合)。这样，组合物被制成热溶物。另外，可以使用含水溶剂或醇类(如甲醇)。

将制成的混合物置于较高的温度即大约50—140°C下。另外，用单或双挤压机挤压混合物，或将其造粒。如果挤压混合物，那么膜的厚度可以改变，由大约1.0mil的薄的膜到大约20mil或更厚的原膜，厚度取决于产品的预期用途。薄膜还可以是如以上所述涂在各种衬底上的挤压物，然后对其加热和加压，制成层状物。适于制备层状物的温度在21°—130°C之间，接触压在40磅以上/立方英寸。其它薄膜或不溶性组分例如水不溶性药物也可发涂敷或压在所制成的产品上。

当本发明的组合物与吸收垫联合使用时，用本技术领域中的普通专业人员公知的任何技术至少可以部分地使该组合物浸渗进入吸收垫中。另外，在高温或高压下可以将该薄膜或组合物涂到毗邻面向人体的吸收垫表面的部位上。在以后的实施例中，从下层的吸收垫中可以明显区分或辨别出薄膜或组合物。

对温度敏感或不溶于水的活性组分还可以不用从固态组分中降解或分离出而直接与本发明的组合混合，这是因为可挤压组合物的剩余组分通常能溶于水或非水溶剂并且还用作热溶物。

除了聚合物和增塑剂以外，如果希望的话，经常使用的还有

少量其它非必需的但是常用的组分，例如抗氧剂、发泡剂、中和剂、稳定剂、填料、防腐剂、调味剂以及着色剂。例如，该可挤压的组合物可以加以改进，以便或多或少产生一些带有颜色的粘性物质或者产生一种香味，以便在该产品被使用时增强所给予者的敏感信号。另一改进包括加入气雾化的二氧化硅以便增强组合物的吸收性和稳定性。通常以大约为组合物总量的0.01—5% (按重量计算)加入该气雾化的二氧化硅。在另一个例子中，将碳酸氢钠和/或柠檬酸加到组合物中以便使其在与水分接触时产生泡沫。可挤压组合物的PH也控制在大约3—8范围内。

参考以下实施例将更详细地说明本发明，但是应该理解这些实施例并不是对本发明的限制。在这些例子中，所有的组分，百分数和比例如果没有另外注明的话都是按重量计算。

例1

通过将100gms的聚环氧乙烷 (POLYOX N-10)加到在加热到80°C的Braberder中的200gms聚乙二醇 (CARBOWAX 600)中而制取软膏薄膜。使这些组分混合5分钟以便使聚环氧乙烷充分增塑。然后，将26gms丙烯酸和烯丙基纤维素的共聚物缓慢加入到混合物中并混合30分钟。所制成的软膏以挤压的方式涂在所使用的垫上以便形成一层有弹性的、美观舒适的薄膜。

例2

将各种抗菌素和抗菌剂按如下所示的浓度加到例1的组合物中。然后将制成的组合物涂敷到垫上以形成薄膜层。

样品	抗菌素/抗菌剂	浓度
A	杆菌肽锌盐 ¹	500单位/gm

	硫酸新霉素 ²	3.5mg/mg
	硫酸多粘菌素B ³	10、000单位/gm
B	硫酸新霉素 ²	3.5mg/mg
	硫酸多粘菌素B ³	10、000单位/gm
C	洁尔灭	0.13(%W/W)

¹活性 = 71000U/gm

²活性 = 0.7gm/gm

³活性 = 7700U/gm

样品A. B. C没有消毒。

其它样品如下制备：

样品D = 在165° F(含有水分)下用环氧乙烷消毒的样品A。

样品E = 不含有抗菌素/抗菌剂 或没有消毒的薄膜样品。

样品F = 涂敷在滤纸上的NEOSPORIN最大强度的软膏 (Burroughs—Wellcome co.)

样品G = 未经处理的滤纸。

然后用抑制带方法测试样品A—G以确定其抗菌性。将琼脂基质层倾注到佩特里细菌培养器中并允许其固化。然后用已接种 (inoculated) 的琼脂层涂敷基质层。正如第二十二版美国药典关于分别测试新霉素、杆菌肽和多粘菌素的章节中所介绍的，已接种的琼脂含有三种测试微生物表皮葡萄球菌、藤黄细球菌及支气管败血性博代氏杆菌(分别进行评估)。

将这些样品的每一个的片(8平方毫米)活性侧向下放在每一个已接种的琼脂板上(每个测试微生物评价6个区)。样品在35°C下保温18个小时。测定所生成的清晰抑制带并且将6个区带的平

均值报告如下:

	清晰的区带 (毫米)		
样品	藤黄细球菌	表皮葡萄球菌	支气管败血性博代氏杆菌
A	11.7	11.0	11.7
B	0.0	11.2	11.7
C	17.2	16.0	4.0
D	5.8	10.5	10.7
E	0.0	0.0	0.0
F	10.5	14.2	7.5
G	0.0	0.0	0.0

以上结果表明本发明的组合物(样品A—D)具有良好的抗菌性。

例3

将大约0.5% (按重量计算)的气雾二氧化硅(CABOSIL M-5)加到例1的组合物中。将气雾化二氧化硅加到含有对温度敏感的活性组分的薄膜中以便吸收水分并提高薄膜的稳定性。

例4

将大约100gms的碳酸氢钠和50gms的柠檬酸加到例1的混合物中(在加入丙烯酸和烯丙基蔗糖的共聚物之后),然后将混合物混合10分钟。所制成的薄膜在与水接触时呈泡沫状。

例5

blemish胶布

制备两种可挤压组合物。两种媒质都是用下列原材料制备的脱水的亲水性混合物:

粘性小的媒质

粘性大的媒质

丙烯酸—烯丙基蔗糖共聚物 (CARBOPOL 934P)	5、6%	6、2%
聚乙二醇 (CARBOWAX 600)	32、3%	0
GLYCERIN (USP 99、5%)	32、3%	67、0%
羟丙基纤维素 (KLUCEL EF)	11、1%	24、8%
聚环氧乙烷 (POLYOX N-10)	16、7%	0
水杨酸	2、0%	2、0%

在Baker—perkins混合器中以30rpm的杆速和36rpm的浆速混合大约30分钟(在80°C)。预先混合聚乙二醇和/或甘油然后加到混合器的混合杯中。还在“V”形混合器中预先混合羟丙基纤维素、丙烯酸—烯丙基蔗糖共聚物以及聚环氧乙烷(只是粘性小)大约3、5分钟。大约2—3分钟之后,将预先混合的粉末立即加到混合杯中。混合物的粘度迅速增加并开始产生剪切力。搅拌混合物大约25分钟,然后加入水杨酸。

将软膏造粒

混合物在混合大约30分钟(总混合时间)以后,以杆状形式直接被挤压到造粒机中(在压到造粒机之前要经过冷却以得到固化软膏)。微粒的直径大约为1/4"或更小。

挤压软膏

Killian挤压机用于挤压。初始设置如下:

ZONE 1 ZONE 2 ZONE 3 ZONE 4 DIE

150° F	160° F	175° F	180° F	200° F
SCREW	SPEED	LINE	SPEED	
50rpm		21ET/MIN		

将挤压膜叠压到两种衬底(即以BAAD-AID 商标的粘性绷带使用的清洁的组合垫和弹性织物上)。(该材料的卷可能需要一种硅氧烷防粘片作为载体纸)。不需要精加工。

例6

流变数据

图1是表示本发明的组合物(组合物A)和charkondian等人的EP 申请NO. 0297828中的组合物(组合物B) 的粘度和温度之间关系的附图。图中的粘度单位是泊。

制备组合物A, 然后压成薄膜。按照EP申请NO. 0197828中的例2(不包含苯坐卡因)制备组合物B, 除去甲醇溶剂之后测定粘度。组合物A(重量%)。

丙烯酸-烯丙基蔗糖共聚物-6、42%

(CARBOPOL 934P)

羟丙基纤维素-25、7%

(KLUCEL EF NF)

甘油-65、78%

氢氧化钾(干燥)-2、0%

气雾化二氧化硅(CABOSIL M-5)-0、1%

染料-痕量

组合物B

聚乙烯吡咯烷酮-40gms

聚乙二醇400—60 gms

甲醇—125ml

在Rheometrics RDS—7700平行板流变计上以10rad./sec测定组合物A和B的粘度。测得的数据如图1所示。由于本发明的组合物更粘，所以它对流动的阻力比EP Appln. no. 0297828的组合物大。这是本发明组合物的一个重要性质，因为不希望薄膜和制成的药物从绷带或所要涂敷的皮肤的受伤部位上流走。

例7

用与例5中所述的类似操作方法制备适合用在斑点胶布中的另一个可挤压组合物。组合物包含(重量%)：

甘油—53%

丙烯酸—烯丙基蔗糖共聚物

(CARBOPOL 934P)—6%

羟丙基纤维素

(KLUCEL EF NF)—26%

气雾化二氧化硅(CARBOSIL M—5)—1%

水杨酸—2%

聚乙烯基甲基醚的Na—Ca盐

马来酐(GANTREZ MS—955)—12%

例8

通过将28%的聚环氧乙烷(POLYOX N—80)(平均分子量大约为200、000)与72%的聚乙二醇(ARBOWAX600)在Brabender混合器中混合1小时(在80°C)来制备组合物。将混合物涂敷到防粘纸上并在60°C下叠压到合成垫上。制成的膜厚度在1—3ounces/yd²

之间。薄膜并不干扰垫的常规吸收作用，并且不会剥落或脱掉。

例9

按照以下所示比例制备聚乙二醇 (PEG) (数均分子量在200—1450之间)和聚环氧乙烷 (PEO) (数均分子量大约为100、000)的混合物并用类似例8中所述的操作方法将其叠压到合成垫上。

样品	PEG	PEO (%W/W)
A	51	49
B	62、5	37、5
C	25	75
D	83、3	16、7
F	5	95
E	86	14

在较高的温度和湿度下评估薄膜的弹性，溶解速度及稳定性。样品A和B是较为可取的，原因在于它们具有良好的弹性和溶解速度。样品C和D是可以接受的，而发现样品E和F是不可接受的。

例10

当药物对热和压力敏感时，本发明的组合物可以中以混合而不加入药物，以及将挤压物涂敷到衬底上。然后，用本技术领域普通专业人员公知的任何技术将药物涂到膜上。以下是实施这种技术的一个例子。

混合以下所示的膜1所包含的组合物，然后用与例5中所述的相似操作方法将挤压物涂到弹性布上。

第一层	wt%
丙烯酸—烯丙基蔗糖共聚物	6、5%

(CARBOPOL 934P)	
甘油	54、5
(Emorg 916 USP)	
羟丙基纤维素	26、0
(KLUCEL JF EF)	
雾化二氧化硅	1、0
(Cabosil M-5)	
聚乙烯甲基醚和马来酐共聚物的Na-Ca盐	12、0
(GANTREZ MS-955)	

通过将以下所示的组合物与等量(按重量计算)的丙酮混合来制备过氧化苯甲酰溶液。然后将此溶液涂敷到层1上。干燥层2并使丙酮挥发,这将导致含有过氧化苯甲酰的粘性层压到层1上。所制成的产品适合作为blemish胶布。

第二层	wt%
过氧化苯甲酰	10、0
异丁烯酸二甲氨基乙酯	65、0
甘油三乙酸酯	25、0

还可以加入其它溶剂以增强溶解性。然而,所用的任何溶剂都必须是低沸点、高蒸汽压的溶剂以便保证在干燥过程中不会达到具有危险的高温。

例11

多层膜的例子

根据本发明制备含有药物“A”的单层膜,并将其挤压到衬

底下。然后将第二层含有药物“B”的可挤压膜压到第一层膜上。这样，“含有B”的膜与皮肤接触并且B是第一种与发炎皮肤或伤口接触的药物。例如，含有B的膜可以包含用于缓解疼痛的利多卡因，含有A的膜可以包含用于减轻发炎的氢化可的松。还可以制备其它含有许多单方药膜和复方药膜的薄膜叠层。

“生物活性类”药物的扩散通常发生在皮肤温度即33—35℃下。为了减小各个薄膜层之间的药物扩散或相互混合，在寒冷的条件(即，例如大约4℃)下贮存组合物，当需要时才把其拿到室温下。

根据上述实施例所制备的各种变型产品并没有脱离本发明的实质和范围。

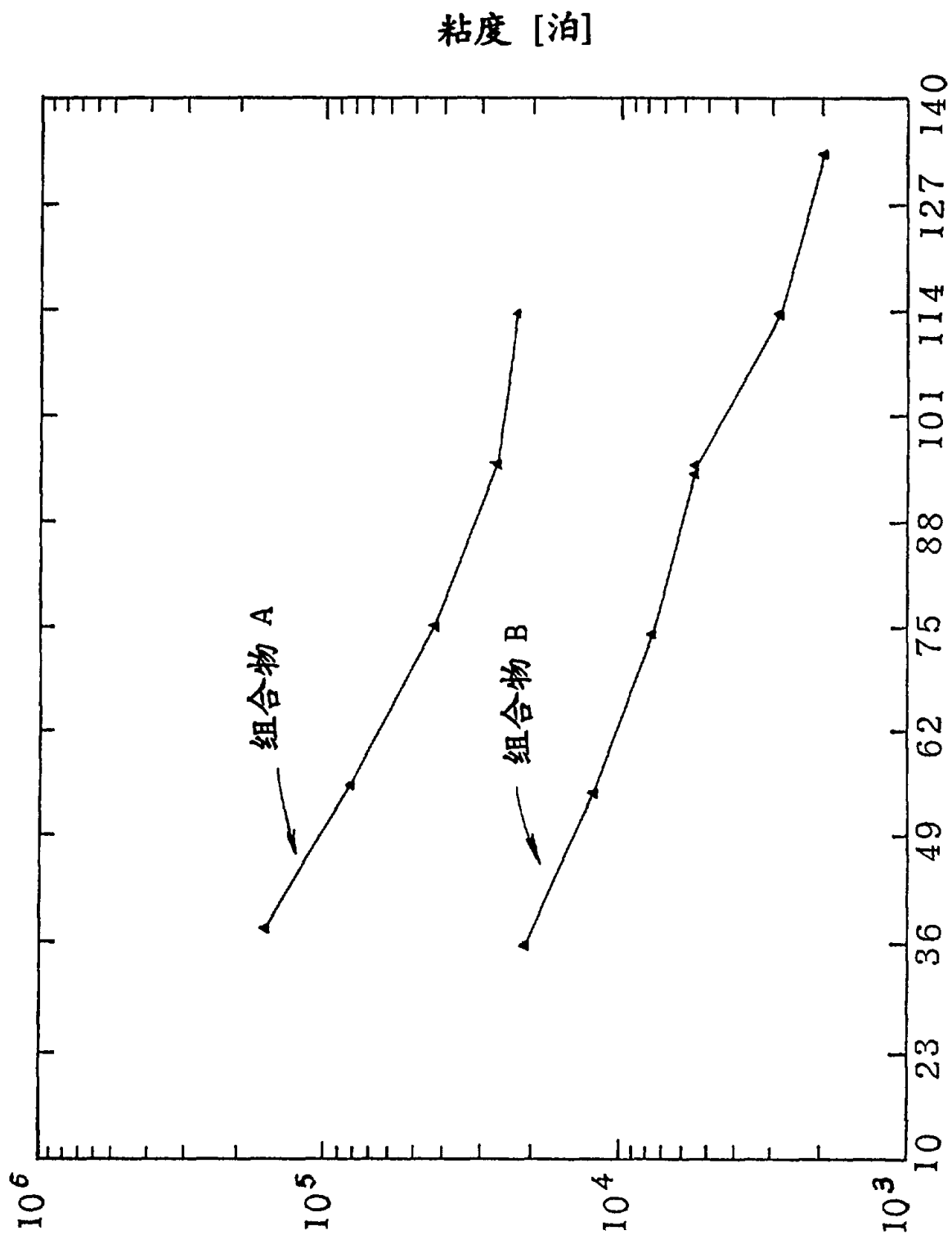


图 1 温度 [°C]