

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00815015. X

[43]公开日 2002 年 12 月 11 日

[11]公开号 CN 1384738A

[22]申请日 2000. 10. 27 [21]申请号 00815015. X
[30]优先权
[32]1999. 10. 28 [33]US [31]60/162,368
[32]2000. 10. 26 [33]US [31]09/697,532
[86]国际申请 PCT/US00/29702 2000. 10. 27
[87]国际公布 WO01/30316 英 2001. 5. 3
[85]进入国家阶段日期 2002. 4. 27
[71]申请人 3M 创新有限公司
地址 美国明尼苏达州
[72]发明人 S·J·德雷尔

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 徐 迅

权利要求书 4 页 说明书 32 页 附图 0 页

[54]发明名称 透皮药物递送装置
[57]摘要

本文公开了用于透皮递送化合物(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟的系统 and 装置。这些装置包括在粘附存储层中的药物和皮肤接触层,其中皮肤接触层作为控速膜。这些装置还包括在粘附存储层中的药物和皮肤接触粘合剂,其中膜在这两个粘附层之间。化合物是用于治疗各种识知紊乱包括阿尔茨海默病的蕈毒促效剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种用于透皮送递药物(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟的装置, 其特征在于, 所述的装置包括:

- 5 (a)药物存储层, 其包含治疗有效量的药物和第一种压敏粘合剂和
 (b)皮肤接触层, 其粘附于所述药物存储层的一个表面上, 并包含药物和第二种压敏粘合剂。

2. 如权利要求 1 所述的装置, 其特征在于, 所述的第一种压敏粘合剂包含丙烯酸共聚物, 其包括如下物质的共聚物:

- 10 (a)一种或多种 A 单体, 选自由烷基中含 4-10 个碳原子的(甲基)丙烯酸烷基酯, 和
 (b)一种或多种烯式不饱和的 B 单体, 它含有选自以下的官能团: 羧酸基、磺胺基、脲基、氨基甲酸酯基、甲酰胺基、羟基、氨基、氧基、氧代和氰基。

3. 如权利要求 2 所述的装置, 其特征在于, 所述的 A 单体选自: 丙烯酸
15 异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸丁酯和丙烯酸环己酯。

4. 如权利要求 2 所述的装置, 其特征在于, 所述的 B 单体选自: 丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、乙酸乙烯酯和甲基丙烯酰胺。

5. 如权利要求 2 所述的装置, 其特征在于, 所述的丙烯酸共聚物还包括一种或多种基本上线性的、可与 A 和 B 单体共聚的大单体。

20 6. 如权利要求 1 所述的装置, 其特征在于, 所述的第二种压敏粘合剂包括聚硅氧烷、丙烯酸酯、天然橡胶或合成橡胶。

7. 如权利要求 6 所述的装置, 其特征在于, 所述的第二种压敏粘附层包括聚异丁烯。

8. 如权利要求 1 所述的装置, 其特征在于, 在存储层中所述药物的存在量约
25 占存储层总重的 5wt%到 45wt%。

9. 一种用于透皮送递药物(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟的装置, 其特征在于, 所述的装置包括:

- (a)药物存储层, 其包含治疗有效量的药物和第一种压敏粘合剂;
 (b)控速膜, 其粘附于药物存储层的一个表面上; 和

(c)皮肤接触层，其粘附于膜与存储层接触的表面相反的表面，并包含第二种压敏粘合剂。

10. 如权利要求 9 所述的装置，其特征在于，所述的第一种和第二种压敏粘合剂各独立含有丙烯酸共聚物。

5 11. 如权利要求 9 所述的装置，其特征在于，所述的皮肤接触层还包含药物。

12. 如权利要求 10 所述的装置，其特征在于，各丙烯酸共聚物各含有以下物质形成的共聚物：

(a) 一种或多种 A 单体，选自由烷基中含 4-10 个碳原子的(甲基)丙烯酸烷基酯，和

10 (b)一种或多种烯式不饱和的 B 单体，它含有选自以下的官能团：羧酸基、磺胺基、脲基、氨基甲酸酯基、甲酰胺基、羟基、氨基、氧基、氧代和氰基。

13. 如权利要求 12 所述的装置，其特征在于，所述的 A 单体选自：丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸丁酯和丙烯酸环己酯。

14. 如权利要求 12 所述的装置，其特征在于，所述的 B 单体各选自：丙烯酸、15 甲基丙烯酸、丙烯酰胺、乙酸乙烯酯和甲基丙烯酰胺。

15. 如权利要求 12 所述的装置，其特征在于，至少一个所述的丙烯酸共聚物还包括一种或多种基本上线性的、可与 A 和 B 单体共聚的大单体。

16. 如权利要求 9 所述的装置，其特征在于，所述的控速膜包括乙烯乙酸乙烯酯共聚物。

20 17. 如权利要求 9 所述的装置，其特征在于，在存储层中所述药物的存在量约占存储层总重的 5wt% 到 45wt%。

18. 一种治疗哺乳动物以脑乙酰胆碱产生或释放减少为特征的病症的方法，其特征在于，所述的方法包括对所述的哺乳动物施用权利要求 1 所述的装置，让所述的装置与皮肤接触足以向所述哺乳动物送递治疗有效量(R)-(Z)-1-氮杂二环
25 [2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟的时间。

19. 如权利要求 18 所述的方法，其特征在于，所述的病症是阿尔茨海默病。

20. 一种治疗哺乳动物以脑乙酰胆碱产生或释放减少为特征的病症的方法，其特征在于，所述的方法包括对所述的哺乳动物施用权利要求 9 所述的装置，让所

述的装置与皮肤接触足以向所述哺乳动物送递治疗有效量(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟的时间。

21. 如权利要求 20 所述的方法, 其特征在于, 所述的病症是阿尔茨海默病。

5 22. 一种治疗哺乳动物以脑乙酰胆碱产生或释放减少为特征的病症的方法, 其特征在于, 所述的方法包括用透皮药物送递装置, 以约 0.1 到 50.0mg/20cm² 贴片/天的量, 向所述哺乳动物送递(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟, 使所述哺乳动物血清的(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟浓度在约 2 到 14 天的时间内约为 0.2 到 100ng/ml。

10 23. 如权利要求 22 所述的方法, 其特征在于, (R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟是以 1.0 到 30.0mg/20cm² 贴片/天的量送递的, 所述哺乳动物的血清(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟浓度约为 20 到 60ng/ml, 时间约为 7 天。

24. 一种治疗哺乳动物以脑乙酰胆碱产生或释放减少为特征的病症的方法, 15 其特征在于, 所述的方法包括用透皮药物送递装置, 以约 0.1 到 50.0mg/20cm² 贴片/天的量, 向所述哺乳动物送递(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟, 其中最大流量与最小流量的比例在约 1.0 到 4.0 之间, 持续时间约为 2 到 14 天。

25. 如权利要求 24 所述的方法, 其特征在于, 所述的最大流量与最小流 20 量的比例为约 1.0 到 2.0 之间。

26. 一种治疗哺乳动物以脑乙酰胆碱产生或释放减少为特征的病症的方法, 其特征在于, 所述的方法包括在约 1-14 天的过程中, 用透皮药物送递装置, 以约 7.5 到 50.0mg/20cm² 贴片/天的量, 向所述哺乳动物送递(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟。

25 27. 一种治疗哺乳动物以脑乙酰胆碱产生或释放减少为特征的病症的方法, 其特征在于, 所述的方法包括在约 2-14 天的过程中, 用透皮药物送递装置, 以治疗有效量向所述哺乳动物送递(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟。

28. 一种治疗哺乳动物以脑乙酰胆碱产生或释放减少为特征的病症的方法,

其特征在于，所述的方法包括用透皮药物递送装置，向所述哺乳动物递送(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟，使所述哺乳动物血清的(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟浓度在约 1 到 14 天的时间内约为 0.2 到 100ng/ml。

- 5 29. 如权利要求 28 所述的方法，其特征在于，所述的血清浓度为约 20 到 60ng/ml 之间。

30. 一种透皮递送药物(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟的装置，其特征在于，所述的装置包括含有治疗有效量药物的压敏粘附层，当在 25℃、60%相对湿度储存至少 6 个月时，装置中药物的含量
10 高于约 95wt% 药物的初始含量。

31. 如权利要求 30 所述的装置，所述的储存时间为 1 年。

32. 一种透皮递送药物(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟的装置，其特征在于，所述的装置包括含有治疗有效量药物的压敏粘附层，当在 40℃、75%相对湿度储存 6 个月时，装置中药物的含量高于
15 约 90wt% 药物的初始含量。

33. 一种透皮递送药物(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟的装置，其特征在于，所述的装置包括含有治疗有效量药物的压敏粘附层，当在 40℃、75%相对湿度储存 3 个月时，装置中药物的含量高于约 95wt% 药物的初始含量。

透皮药物递送装置

5 发明领域

本发明涉及用于透皮递送(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脲的粘附系统, 和包括这些系统的透皮药物递送装置。

发明背景

- 10 化合物(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脲是一种蕈毒促效剂, 它的特性使其具有多种治疗可用性。例如, 该化合物可用作镇痛剂、助眠剂, 而且还可用于治疗如下病症: 老年痴呆、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、迟发性运动障碍、运动功能亢进、躁狂症、或以脑乙酰胆碱产生或释放降低为特征的其它病症。Lauffer 等人的美国专利 No.5,306,718 详细公
- 15 开了此化合物和这一类型的其它化合物。

- 人们设计了透皮药物递送装置, 通过患者的皮肤来递送药物, 在持续的时间提供相对恒量的药物。这种装置有许多可能的设计, 包括储器式装置(通常在液体储器中含有药物, 并由速率控制膜控制药物的递送)和粘附性装置(通常在包含压力压敏性皮肤粘合剂的固体基质中含有药物)。取决于皮肤对药物的渗透性, 在该基质中还可加入其它成分如皮肤渗透增强剂。但如果皮肤能高度渗透
- 20 该药物, 则必须对药物向皮肤的扩散进行控制以提供药物稳定而长期的递送。

发明概述

- 本发明提供一种透皮递送(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基
- 25 苯基)-2-丙炔基]脲的粘附系统和包括这些系统的透皮药物递送装置。

具体说, 本发明的透皮药物递送装置控制将药物递送到对象皮肤的速度。在本发明的一个方面, 用在药物储器层和皮肤间的速率控制粘附层控制药物的递送速率。在本发明的另一方面, 用位于药物储器层和与皮肤接触的粘附层之间的速率控制膜控制药物的递送速率。

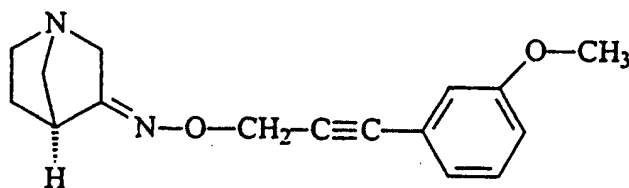
本发明还提供了一种治疗以脑乙酰胆碱产生和释放降低为特征的对象病症的方法，所述的方法包括在该对象的皮肤上施用本发明的透皮药物递送装置，并让此装置与皮肤保持接触一段足以向对象递送治疗有效量的(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟时间。

5

发明详述

药物

化合物(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟(本文也称为“药物”或“化合物”)是一种选择性 m1/m4 蕈毒促效剂，可用于治疗各种以脑乙酰胆碱产生或释放降低为特征的病症。这些病症包括老年痴呆、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、迟发性运动障碍、运动功能亢进、躁狂症等。这种化合物也可用作镇痛剂和助眠剂。此化合物的结构如下：



这个化合物有许多异构形式，包括立体异构体和几何异构体。此化合物可以存在两种可能的几何形式，称为 E-肟和 Z-肟。Z-肟有药物活性。因此，本发明的组合物含有足够提供所需治疗效果量的 Z-肟。本发明包括为任何治疗有效立体化学形式或异构体的药物的组合物。在美国专利 No.5,306,718(Lauffer 等人)、5,346,911(Augelli-Szafran 等人)、5,514,812(Bucsh 等人)和 5,534,522(Ando 等人)中详细描述了这种药物的结构、化学特性、合成及异构体性状，本文将它们全部纳入作为参考。

20 可将这种化合物以其游离碱或药学上可接受的盐的形式用于本发明的装置。这些盐的例子包括该化合物的盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、苹果酸盐、延胡索酸盐、草酸盐、丁二酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、葡萄糖酸盐、抗坏血酸盐、马来酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐和乙磺酸盐、和羟基甲磺酸盐和羟基乙磺酸盐(参见如 J.Pharm.Sci.66(1),第 1-19 页(1977))。通常，优选的是选择能在与如下粘合剂聚

25

合物混合时抵抗从活性 Z-形异构化成无活性 E-形的化合物形式。优选的是该化合物的游离碱形式，主要是因为其在用于本发明的粘合剂聚合物中相对较慢的转化速率。

5 粘合剂

在许多情况下，将压敏粘合剂用于本发明的装置中。本发明装置的药物存储式层由在压敏粘合剂中的药物混合物构成，其通过一压敏粘附层将该装置粘附于患者的皮肤。在本发明的一些装置中，用粘附层来控制药物递送的速率和使装置与患者皮肤粘附。

- 10 用于本发明装置的粘合剂聚合物应该对(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟为化学上基本惰性的(如它不与此化合物反应或不降解此化合物，且较佳地还不会导致或加速 Z 异构体转化成 E 异构体)，且较佳地为压敏皮肤粘合剂。可以通过制备本发明的装置，并将它们于 25℃和 60%相对湿度保存并测试在预定保存时间中装置中(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟的浓度，以测定化学稳定性。较佳地，
15 在 25℃、60%相对湿度保存 6 个月后，药物的量高于 95%，更佳地为高于约 97%装置中最初药物的重量。更优选的是，在 25℃、60%相对湿度保存 1 年后，药物的量高于 95%，更佳地为高于约 97%装置中最初药物的重量。

- 通过制备本发明的装置、将它们在 40℃、75%相对湿度保存，并在预定的
20 保存时间后测定装置中(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟的浓度，以测定促进的化学稳定性。较佳地，在 40℃、75%相对湿度保存 3 个月后，药物的量高于 95%，更佳地为高于约 97%装置中最初药物的重量。更优选的是，保存 6 个月后，药物的量高于 90%，更佳地为高于约 93%装置中最初药物的重量。

- 25 适合类型粘合剂的例子包括丙烯酸酯、天然橡胶、合成橡胶如聚异丁烯、聚硅氧烷、聚氨基甲酸乙酯，以及本领域已知的其它压敏皮肤粘合剂。这些粘合剂聚合物可以单独或混合存在。

在本发明的装置中丙烯酸酯共聚物是优选的压敏粘合剂。合适的用于粘附层的丙烯酸酯共聚物较佳地含有约 45%到 95%重量，更佳地为 55 到 95%重量

(占共聚物中单体的总重)的一种或多种 A 单体,所述的 A 单体选自烷基中含有 4-10 个碳原子的丙烯酸烷基酯和烷基中含有 4-10 个碳原子的甲基丙烯酸烷基酯。合适的丙烯酸烷基酯和甲基丙烯酸烷基酯的例子包括丙烯酸和甲基丙烯酸的 n-丁酯、n-戊酯、n-己酯、异庚酯、n-壬酯、n-癸酯、异己酯、2-乙基辛酯、异辛酯和 2-乙基己酯。优选的丙烯酸烷基酯包括丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸 n-丁酯、和丙烯酸环己酯。丙烯酸异辛酯是特别优选的 A 单体。

丙烯酸酯共聚物还包含约 5 到 55%(重量),较佳地为约 5 到 40%(重量)(基于共聚物中单体的总重)的一种或多种 B 单体。合适的 B 单体包括那些含有官能团的单体,所述的官能团选自:羧酸基、磺胺基、脲基、氨基甲酸酯基、甲酰胺基(carboxamide)、羟基、氨基、氧基、氧代和氰基。B 单体的例子包括丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酸、羟烷基上含有 2-4 个碳原子的丙烯酸羟烷基酯、羟烷基上含有 2-4 个碳原子的甲基丙烯酸羟烷基酯、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、烷基上含 1-8 个碳原子的烷基取代的丙烯酰胺、N-乙基-N-甲基乙酰胺、N-乙基戊内酰胺、N-乙基己内酰胺、N-乙基-2-吡咯烷酮、甲基丙烯酸缩水甘油酯、乙酸乙烯酯、烷氧基上含有 1-4 个碳原子的丙烯酸烷氧基乙酯、烷氧基上含有 1-4 个碳原子的甲基丙烯酸烷氧基乙酯、丙烯酸 2-乙氧基乙氧基乙酯、丙烯酸糠酯、甲基丙烯酸糠酯、丙烯酸四氢糠酯、甲基丙烯酸四氢糠酯、丙二醇单甲基丙烯酸酯、环氧丙烷甲醚丙烯酸酯、丙烯酸二(低级)烷基氨基乙酯、甲基丙烯酸二(低级)烷基氨基乙酯、二(低级烷基)氨基丙基甲基丙烯酰胺、丙烯腈和异丁烯腈。优选的 B 单体包括丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺和乙酸乙烯酯。

共聚物可任选地含有可与 A 和 B 单体共聚的基本线性的大单体,平均分子量范围约为 500 到 500,000,较佳地为 2,000 到 100,000,更佳地为 5,000 到 30,000。当使用时,这种大单体的存在量不超过 20%,较佳地不超过 10%(共聚物中所有单体的总重)。合适的大单体包括聚甲基丙烯酸甲酯、苯乙烯/丙烯腈、聚醚和聚苯乙烯大单体。Krampe 等人的美国专利 No.4,693,776 描述了可用的大单体的例子和它们的制备方法,本文将其纳入作为参考。

可以用本领域技术人员已知的方法和例如美国专利 No.RE 24,906(Ulrich)、美国专利 No.4,732,808(Krampe 等人)和国际申请 No. WO 96/08229(Garbe 等人)

(本文将它们全部纳入作为参考)所述的方法来制备上述共聚物。

当用于本发明的装置时，共聚物的特性粘度会最终提供合适的压敏粘性。较佳地，共聚物的特性粘度范围约为 0.2dl/g 到 2dl/g，更佳地为 0.5dl/g 到 1.6dl/g。

如果需要，粘附层可以含有改善粘合剂聚合物特性的成分，如增塑剂、增
5 粘剂等，且本领域技术人员易确定其量。

装置

本发明的一种优选透皮药物递送装置使用两个压成薄片的彼此相对的粘附层。第一个粘附层，不与对象的皮肤接触，其含有共聚物和药物作为药物存
10 储层。第二粘附层，与对象的皮肤接触，用于控制将药物递送到对象的速率并将此装置粘附于对象的皮肤。第二粘附层含有速率控制的聚合物。因此，与那些第二粘附层的组成与第一粘附层相同的装置相比，装置中这种第二粘附层的存在改变了装置对皮肤的渗透特性，这种渗透特性可用如下所述的方法测定。药物递送速率的控制可能是因为药物对这两种不同粘附层亲和力的不同以及
15 药物扩散通过这两种不同粘附层速率的不同。药物对这两种粘附层亲和力和/或扩散的差异，以及各粘附层的相对厚度的不同，使得可以控制药物的递送速率。将这种系统称为“粘合剂控速系统”。

在粘合剂控速系统的一个特别优选的实施例中，选择用于两个层的粘合剂，使制成第二粘附层所用的粘合剂聚合物对药物的亲和力比第一粘合剂层
20 低。“亲和力较低”指药物择优保留在存储层中，从而当系统达到平衡时存储层中药物的重量百分比高于控速层中的药物百分比。两种聚合物对药物亲和力的不同以及各粘附层的相对厚度的不同，使得可以控制药物的递送速率。

粘合剂控速装置中的第一粘附层(也称为存储层)较佳地包括上述类型的丙烯酸共聚物。优选的共聚物是约 60 到 80wt%(较佳地为约 65 到 75wt%)(占单体
25 总重)丙烯酸异辛酯、约 4%到 15wt%(较佳地为约 5 到 10wt%)(占单体总重)丙烯酸酰胺和约 15 到 35wt%(较佳地为约 15 到 25wt%)(占单体总重)的乙酸乙烯酯的三元共聚物，特别优选的单体比例为 75/5/20 丙烯酸异辛酯/丙烯酸酰胺/乙酸乙烯酯。另一种优选的共聚物是约 54 到 77wt%(占单体总重)的丙烯酸异辛酯、约 18 到 39wt%乙酸乙烯酯和约 2 到 10wt%聚甲基甲基丙烯酸酯大单体(PMMA)，

优选的重量比例约为 59/38/3 丙烯酸异辛酯/乙酸乙烯酯/PMMA。

本发明装置的存储层包含充足的药物，足以在送递时间内将治疗有效量的药物送递给对象。药物的治疗有效量指足以减轻所治疗的疾病的症状的量。其精确的量取决于所治疗病症的特性、患者的状况和本领域技术人员已知的其它

5 因素，但通常所施用的剂量为 0.07 到 700mg/天，较佳地约为 0.1 到 50mg/天，更佳地为 1 到 30mg/天。为了送递这些量的药物，存储层较佳地含有约 5 到 45wt%药物(基于存储层的总重)。更佳地，存储层含有约 20 到 35wt%药物。

本发明的装置在一段延长的时间内提供治疗有效剂量的化合物，较佳地约为 1 到 14 天，更佳地约为 1 天以上，最佳地为约 7 天。

10 本发明的装置在送递过程中能向对象提供治疗有效血清水平的药物。药物的治疗有效血清水平指足以缓解所治疗的疾病的症状的量。精确的量取决于所治疗病症的特性、患者的状况和本领域技术人员已知的其它因素，但通常血清水平约为 0.2 到 100ng/ml，较佳地为 20 到 60ng/ml。

同样优选的是，在本发明装置用于提供治疗有效剂量化合物的持续时间内，透皮药物的送递是相对恒定的。透皮药物送递速率(也称为透皮流通量)的定义为药物穿透皮肤的速率。在以下的皮肤穿透测试中，通过测定受体液体中

15 药物的量(即穿透皮肤的药物量)，除以皮肤的面积和除去和更换受体液体之前药物穿透皮肤所需的时间，来计算流通量。以整个时间间隔的平均流通量表示各时间间隔的流通量。当一个实验中包括多个时间间隔时，则可以确定整个实

20 验中时间间隔的最大和最小流通量(如当时间间隔为 3、6、12 和 24 小时时，得到时间间隔 0-3、3-6、6-12 和 12-24 小时的流通量值)。优选的是，最大流通量与最小流通量的比例在约 1.0 到 4.0 之间，较佳地约为 1.0 到 2.0 之间。

一些情况中，开始施用的一段时间透皮流通量很低，将这段时间称为“滞后时间”。如果在渗透实验的起始选择短时间间隔，则透皮流通量的初始值可

25 能会因为滞后时间而非常低，且使得最大流通量与最小流通量之比的计算值非常大。应该理解，为了确定最大流通量与最小流通量的比例，在确定最小流通量时应不包括渗透实验最初的 24 小时内的流通量值，除非它们达到了最大流通量的半值。一旦在任何时间间隔流通量达到最大流通量的半值以上，则可将该值和其后的流通量值用于测定最小流通量。

第二粘附层(也称为速率控制层)包括与第一粘附层不同的聚合物,从而与第二粘附层中组成与第一粘附层相同的装置相比,这种第二粘附层改变了装置的皮肤渗透特性。第一粘附层和第二粘附层中的聚合物可以在,例如单体的类型和数量、反应程度、交联、分支和共聚物的序列上不相同。较佳地,粘合剂控速装置的聚合物是聚异丁烯(PIB),因为已发现这种聚合物对该药物的亲和力比上述丙烯酸酯共聚物的低。更佳的,使用低分子量 PIB 和高分子量 PIB 的混合物。通常低分子量 PIB 的粘均分子量约为 40,000 到 900,000;高分子量 PIB 的粘均分子量约为 900,000 到 2,000,000。以低 MW:高 MW 约为 5/1 到 1/1(较佳地为约 3/1)的比例混合低分子量和高分子量的聚合物。也可使用 PIB 与丙烯酸酯共聚物的混合物。优选的组合包括一种或多种聚异丁烯和比例约为 75/5/20 的丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯的共聚物的混合物, PIB:丙烯酸酯的比例约为 95:5。

本发明另一优选的透皮药物递送装置包括至少三个不同的层。第一层含有作为药物存储器的粘合剂。第二层含有速率控制膜,其粘附于第一层的一个表面上。第三层含有粘附于上述膜与接触第一层表面相对的另一表面的粘合剂。当使用该装置时第三层与对象的皮肤接触。这种类型的这种称为“膜控速装置”。

与粘合剂控速装置相同,膜控速装置的优选存储层含有丙烯酸共聚物和药物的组合。优选的共聚物是约 60 到 80wt%(较佳地为约 65 到 75wt%)(占单体总重)丙烯酸异辛酯、约 4%到 15wt%(较佳地为约 5 到 10wt%)(占单体总重)丙烯酰胺和约 15 到 35wt%(较佳地为约 15 到 25wt%)(占单体总重)的乙酸乙烯酯的三元共聚物,特别优选的单体比例为 75/5/20 丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯。另一种优选的共聚物是约 54 到 77wt%(占单体总重)的丙烯酸异辛酯、约 18 到 39wt%乙酸乙烯酯和约 2 到 10wt%聚甲基甲基丙烯酸酯大单体(PMMA),优选的重量比例约为 59/38/3 丙烯酸异辛酯/乙酸乙烯酯/PMMA。存储层通常含有约 5 到 45wt%药物(基于存储层的总重),较佳地为 20 到 35wt%。

选择能控制速率的膜。当用如下测试方法程度时,与不含膜的装置相比,装置中膜的存在改变了装置的皮肤渗透特性。合适的膜包括连续膜和微孔膜。特别优选的膜是从含有约 2 到 28wt%乙酸乙烯酯的乙烯:乙酸乙烯酯共聚物制

备的连续膜。最优的膜是用含有约 9% 乙酸乙烯酯的乙烯：乙酸乙酯共聚物制备的连续膜。通常膜的厚度为约 25 μm 到 100 μm ，优选的厚度约为 50 μm 。

由于膜控制药物的送递速率，用于第二(与皮肤接触)粘附层的聚合物可选自各种对该药物有亲和力的粘合剂聚合物。用于该层的聚合物可以和用于存储层的聚合物相同或不同。较佳地，用于第二粘附层的聚合物对药物具有较高的亲和力，更佳的是该聚合物是如上所述类型的丙烯酸酯共聚物。特别优选的共聚物是丙烯酸异辛酯、丙烯酰胺和乙酸乙烯酯的共聚物，其中丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯的单体比例约为 75/5/20。

与皮肤接触的层最初可以不含药物，如所预计的在一段时间后药物可从存储层渗透到与皮肤接触的层，或者最初所含的药物浓度与存储层的类似。

本领域技术人员已知透皮药物送递装置理想的特性。例如，理想的是本发明装置的低温流动很低，从而在存储时很稳定不易流动。较佳地，其很好地附着于皮肤，且可以从皮肤上干净地剥落下来。为了实现对低温流动的耐受，较好的皮肤粘附和干净剥落的水平，选择共聚物中共聚单体的量和结构、共聚物的比浓对数粘度、和佐剂或添加剂的量和类型，使粘附层的这些特性达到理想的平衡。

本发明的透皮药物送递装置还包括衬底。衬底是韧性的从而使本发明的装置适应皮肤。合适的衬底材料包括常规的用于压敏粘合剂胶皮带的韧性衬底材料，如聚乙烯，尤其是低密度聚乙烯、线性低密度聚乙烯、茂金属聚乙烯、高密度聚乙烯、聚丙烯、聚酯如聚对苯二甲酸乙二酯、无规定向尼龙纤维、乙烯乙酸乙酯共聚物、聚氨基甲酸酯、天然纤维如人造丝等。分层的衬底如聚对苯二甲酸乙二酯-铝-聚乙烯的衬底也是合适的。衬底应对粘附层中的成分充分惰性。

用本领域已知的制备多层装置的方法可制备本发明的透皮药物送递装置。例如，可以将粘附层共挤出到衬底或脱模衬垫上，各层可以顺序挤出或涂敷在衬底或脱模衬垫上，或各粘附层可以分别涂敷在衬底或脱模衬垫上，然后再将两个粘附层层压在一起。合适的脱模衬垫包括常规的脱模衬垫，包含已知的片材如聚酯卷、聚乙烯卷、聚苯乙烯卷、或用合适的氟代聚合物涂层的聚乙烯-涂层的纸或聚硅酮基涂层。

较佳地，分别制备存储层和皮肤接触层来制备本发明的粘合剂控速系统。通常通过将粘合剂共聚物与药物和合适的有机溶剂(例如甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯等)混合制备存储层。搅拌此混合物直至获得均匀的涂料制剂。然后用常规涂层方法(如刀片涂布或压挤涂布)将存储层制剂涂在脱模衬垫上，湿厚度
5 约为 $880\mu\text{m}$ 到 $2200\mu\text{m}$ ，这足以提供存储层的干厚度约为 $14.7\text{mg}/\text{cm}^2$ 到 $37.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 。让涂层的剥落衬底干燥，然后层压到衬底上。通过将控速粘合剂与合适的有机溶剂(如甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、庚烷、己烷等)混合并搅拌直至均匀，来制备与皮肤接触的层。然后用常规涂层方法(如刀片涂布或压挤模头涂布)将此制剂涂在脱模衬垫上。与皮肤接触的粘附层的涂层的厚度应足
10 以使干的与皮肤接触的粘附层的厚度约为 $10\mu\text{m}$ 到 $40\mu\text{m}$ 。让涂层的衬底干燥，然后除去存储层上的脱模衬垫，将暴露的粘合剂表面层压到与皮肤接触的粘附层的粘合剂表面上。然后从得到的层制品上切下适当尺寸的贴片。在制备的另一方法中，可以将粘合剂聚合物涂布在衬垫上，将药物添加到涂层的粘合剂共聚物上则可作为制备中的另一步骤(例如，用 Garbe 等人的美国专利
15 No.5,688,523 中所公开的方法)。

可以用上述方法制备存储层来制备本发明的模式控速装置。可以将存储层制剂涂布到脱模衬垫上、干燥、然后层压到衬底上。存储层的湿厚度约为 $880\mu\text{m}$ 到 $2200\mu\text{m}$ 。按与存储涂料制剂相同的方式，用相同的粘合剂聚合物或不同的粘合剂聚合物或粘合剂的混合物，制备与皮肤接触的粘合剂涂料制剂。然后用
20 常规涂层方法(如刀片涂布或压挤模头涂布)将这种制剂涂在脱模衬垫上，使干厚度约为 $5\mu\text{m}$ 到 $50\mu\text{m}$ 。让涂层的衬垫干燥。然后层压到膜上。通过除去存储层上的脱模衬垫，将裸露的存储层的粘合剂表面层压到与皮肤接触的粘附层的膜表面上，装配此装置。然后从这种层制品切下适当尺寸的贴片。

提供以下实施例来进一步说明本发明。

25

实施例

皮肤渗透的体外测试方法

用如下测试方法获得以下实施例的皮肤渗透数据。使用装有人尸体皮肤的垂直扩散池。

当要评估透皮药物送递装置时,从 2.0cm² 的贴片上除去脱模衬垫,将此贴片粘于皮肤上,压紧从而与皮肤接触均匀。将得到的贴片/皮肤层制品贴片侧朝上置于扩散池下端的孔口上。装配扩散池,用 10ml 温(32℃)受体液体(0.1M 磷酸盐缓冲液, pH 6)灌注底部,使受体流体与皮肤接触。用磁性搅拌器搅拌受体流体。除使用时以外,覆盖此测样口。

然后将池置于恒定温度(32±2℃)和湿度(50±10%相对湿度)的培养箱内。在整个实验过程中用磁性搅拌器搅拌此受体流体,以确保溶液均匀并减少皮肤表皮侧的扩散屏障。在特定时间间隔抽出全部体积的受体液体,并立即用新鲜液体替代。将抽出的液体用 0.45μm 的过滤器过滤。然后用高效液相色谱(柱: Zorbax SB-CN,50X 2.1mm ID; 流动相: 用三乙胺将 pH 调节至 3.0 的 87% 磷酸盐缓冲液, 13v% 乙腈; 流速: 2ml/分钟; 检测器: UV,240nm; 跑样时间: 1 分钟; 注射体积: 5μl)分析(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟。计算渗透皮肤的(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟的累积量。

15

测定药物含量稳定性的方法

将透皮药物送递装置(20cm² 贴片)密封在袋(BAREX™/铝/聚酯或 BAREX™/铝/纸层制品)中,并在如下的一个或多个条件储存: 温度 25℃/60% 相对湿度(25℃/60% RH)、温度 40℃/75% 相对湿度(40℃/75% RH)、室温(RT, 约 22℃)、温度 40℃和温度 50℃。在储存前和储存预定时间后,测试贴片中药物的含量。将 1.0g 对羟基苯甲酸乙酯加到 1000ml 四氢呋喃(THF)中制备内标溶液。从 10 张 20cm² 贴片除去衬垫,并将这些贴片置于 1 夸脱(0.95l)的容器内。用 500ml 内标溶液提取衬垫和涂层。振荡样品至少 24 小时。然后将 5ml 得到的溶液置于 4 盎司(118.3ml)的容器中,并在容器中加入 100ml 50: 50(v:v)乙腈/水,振荡约 60 分钟制备样品稀释液。然后将 1 等份的稀释液置于自动进样瓶中进行分析。用高效液相色谱(柱: Zorbax SB-CN 5μm 颗粒尺寸, 25cm×4.6mm; 流动相: 82: 18(v/v)pH 3 缓冲液/乙腈; 缓冲液为 7.7×10⁻⁴ 摩尔三乙胺的磷酸钾溶液,用磷酸将 pH 调节至 3.0; 流速: 2.0ml/分钟; 探测器: 240nm 的 UV; 注射体积: 5μl;跑样时间: 15 分钟)分析样品。以剩下的药物量占初始药物量的

百分比显示结果。

粘合剂的制备

一般按如下所述的方法制备在以下实施例中所用的粘合剂。

5

制备丙烯酸异辛酯：丙烯酰胺：乙酸乙烯酯(75：5：20)共聚物

通过将丙烯酸异辛酯(621.0g)、丙烯酰胺(41.4g)、乙酸乙烯酯(165.6g)、2,2'-偶氮二(2,4-二甲基戊腈(pentanenitrile))(1.656g)、乙酸乙酯(884.5g)和甲醇(87.48g)混合制备母料。将一部分(400g)如此制备的溶液置于1夸脱(0.95ml)琥珀色玻璃瓶中。以1L/分钟的流速用氮气净化此瓶。将瓶密封，并置于45℃的旋转水浴中24小时，基本完成聚合。用乙酸乙酯：甲醇(250g，90：10 v:v)稀释此共聚物，得到26.05%固体。

15 制备丙烯酸异辛酯：乙酸乙烯酯：聚甲基丙烯酸甲酯大单体(59：38：3)共聚物

将乙酸乙烯酯(80.37g)、聚甲基丙烯酸甲酯大单体(6.345g，从ICI Acrylics购得的ELVACITE™1010)、乙酸乙酯(271.95g)和甲醇(8.41g)装入1夸脱(0.95l)琥珀色玻璃瓶中，在滚筒上混合直到形成溶液。在此溶液中加入丙烯酸异辛酯(124.875g)和2,2'-偶氮二(2-甲基丁腈)(0.3173g)。以1L/分钟的流速将氮气通入此瓶2分钟。密封此瓶，置于57℃的旋转水浴中23小时。用乙酸乙酯(62.78g)和甲醇(1.94g)稀释此共聚物，得到约38%固体。

制备丙烯酸异辛酯：乙酸乙烯酯：聚甲基丙烯酸甲酯大单体(55：38：7)共聚物

25 将乙酸乙烯酯(80.37g)、聚甲基丙烯酸甲酯大单体(14.80g，从ICI Acrylics购得的ELVACITE™1010)和乙酸乙酯(370.80g)装入1夸脱(0.95l)琥珀色玻璃瓶中，在滚筒上混合直到形成溶液。在此溶液中加入丙烯酸异辛酯(116.32g)和2,2'-偶氮二(2-甲基丁腈)(0.3173g)。以1L/分钟的流速将氮气通入此瓶2分钟。密封此瓶，置于57℃的旋转水浴中23小时。得到的共聚物为28.5%固体的乙

酸乙酯溶液。

制备聚异丁烯粘合剂溶液

混合低分子量的聚异丁烯(74.99g 从BASF购得的 OPPANOL™B10 聚异丁
5 烯)、高分子量的聚异丁烯(24.96g, OPPANOL™B100 聚异丁烯)、庚烷(270.0)
和乙酸乙酯(180.0g), 混合至所有聚异丁烯都溶解。

制备“干粘合剂”

用刀片涂布法将丙烯酸粘合剂共聚物溶液涂布到脱模衬垫上, 来制备干粘
10 合剂。烘干有粘合剂涂层的脱模衬垫, 以除去溶剂并降低残留的单体的水平。
然后将干燥的粘合剂从脱模衬垫上剥下, 存储在容器中直到使用。

膜

在以下实施例中使用的一些膜是可以购得的(如 COTRANTM 9702、
15 COTRANTM 9717、COTRANTM 9726 和 COTRANTM 9728EVA 控制的测径膜,
都可从 3M Company 购得)。其它膜则是通过常规的压涂法(如在急冷辊上热挤
压)用购得的树脂制备的。合适的树脂例子包括从 DuPont 购得的 ELVAX™ 乙
烯-乙酸乙烯酯(EVA)共聚物。在以下的实施例中, 名称“X%EVA”指用含 X
重量%乙酸乙烯酯的乙烯-乙酸乙烯酯共聚物制备的膜。

20

实施例 1

如下制备具有两个被膜分开的不同粘附层的透皮药物递送装置。

制备涂料制剂: 通过将干粘合剂(8.84g 丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯
酯 75/5/20)、(R)-(Z)-1-偶氮二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3-(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]
25 肟(1.17g)和溶剂(30g 乙酸乙酯/甲醇 90/10 v/v)混合, 混合至获得均匀的涂料制
剂。

如下制备储存粘附层。用刀片涂布法将涂料制剂以 60mil(1524μm)的湿厚
度涂布在脱模衬垫(Daubert 164P 聚硅酮涂布的脱模衬垫)上。让得到的涂布衬
垫在室温中干燥 5 小时, 然后层压到衬底上(SCOTCHPAK™ 1109 聚酯膜层制

品：从 3M Company 购得)。

如下制备与皮肤接触的粘附层。用刀片涂布法将涂料制剂以 10mil(254 μ m) 的湿厚度涂布在脱模衬垫(Daubert 164P 聚硅酮涂层的脱模衬垫)上。让得到的涂层衬垫在室温中干燥至少 1 小时，然后将裸露的粘合剂表面层压到膜上(12 5 %EVA 膜，2mil/51 μ m)。

从存储层除去脱模衬垫，然后将裸露出的粘合剂表面层压到与皮肤接触的粘合剂层的膜表面上。从得到的层制品上用模头切下贴片。各贴片各有 5 层：衬底、含 11.7 重量%(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脞的存储式粘附层；膜；含 11.7 重量%(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3- 10 酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脞的与皮肤接触的粘附层；和脱模衬垫。用上述测试方法确定通过人尸体皮肤的皮肤渗透。下表 2 列出了皮肤渗透数据，其中各值为 3 次独立测定的平均值。

实施例 2-20

15 用实施例 1 的方法制备一系列透皮药物递送装置，其中粘附层中(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脞的浓度、存储式粘附层的涂层重量和膜中 EVA 的百分比各不相同。下表 1 列出了这些组成。在各实施例中，所用的粘合剂是丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75/5/20，涂料制剂含有 25%固体，两个粘附层中(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脞的浓度相同，与皮肤接触的粘附层有湿厚度为 20 10mil(254 μ m)的涂层，且膜为 2mil(51 μ m)厚。用上述方法确定通过人尸体皮肤的皮肤渗透。下表 2 列出了皮肤渗透数据，其中各数据为 3 次独立测定的平均值。

表 1			
实施例	药物浓度	湿涂层厚度	% EVA
1	11.7%	1524 μm	12
2	25%	1905 μm	19
3	20%	1524 μm	12
4	20%	2160 μm	12
5	20%	1524 μm	2
6	20%	1524 μm	12
7	20%	1524 μm	12
8	25%	1143 μm	19
9	25%	1905 μm	4.5
10	20%	1524 μm	12
11	28.4%	1524 μm	12
12	15%	1905 μm	19
13	20%	889 μm	12
14	15%	1905 μm	4.5
15	20%	1524 μm	12
16	25%	1143 μm	4.5
17	15%	1143 μm	4.5
18	15%	1143 μm	19
19	20%	1524 μm	28
20	20%	1524 μm	12

表 2														
人尸体皮肤渗透														
实施例	平均渗透累积量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)													
	3 hr	6 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	120 hr	144 hr	168 hr				
1	16	37	90	214	462	673	855	1035	1179	1308				
2	21	50	130	343	830	1289	1696	2099	2436	2725				
3	35	73	165	375	763	1086	1362	1633	1865	2081				
4	28	61	151	362	732	1040	1322	1584	1818	1961				
5	28	62	152	357	706	919	1056	1170	1263	1350				
6	21	49	115	273	612	900	1144	1395	1611	1812				
7	22	50	125	306	629	875	1137	1372	1554	1703				
8	101	230	494	964	1757	2469	3079	3605	4003	4312				
9	154	323	619	965	1315	1540	1721	1902	2066	2213				
10	46	102	242	493	877	1191	1478	1758	2006	2226				
11	123	276	594	1046	1650	2124	2570	3008	3406	3759				
12	59	110	239	488	925	1310	1659	1967	2222	2422				
13	47	92	196	397	736	1025	1276	1510	1718	1839				
14	13	32	83	210	459	633	759	869	964	1048				
15	21	51	135	339	739	1070	1354	1634	1882	2105				

表 2												
人尸体皮肤渗透												
实施例	平均渗透累积量(μg/cm ²)											
	3 hr	6 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	120 hr	144 hr	168 hr		
16	118	223	429	735	1074	1303	1474	1637	1788	1921		
17	129	251	454	686	937	1113	1264	1399	1533	1655		
18	35	83	206	466	976	1425	1788	2065	2302	2486		
19	66	156	371	818	1690	2462	3074	3538	3919	4213		
20	182	337	603	962	1494	1964	2390	2780	3140	3456		

实施例 21

制备涂料制剂：通过将干粘合剂(13.7g 丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75/5/20)、(R)-(Z)-1-偶氮二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3-(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脲(1.54g)和溶剂(45g 乙酸乙酯/甲醇 90/10 v/v)混合，混合至获得均匀的涂料制剂。

如下制备储存粘附层。用刀片涂布法将涂料制剂以 30mil(762 μ m)的湿厚度涂布在脱模衬垫(SCOTCHPAK™ 9742 含氟聚合物涂层的脱模衬垫，可从 3M Company 购得)上。让得到的涂层衬垫在室温中干燥 60 到 90 分钟，然后将涂层的衬垫两部分裸露的粘附表面彼此层压在一起。从一个表面除去脱模衬垫，并将裸露的粘合剂表面层压到衬底上(SCOTCHPAK™ 1109 聚酯膜层制品)。

如下制备与皮肤接触的粘附层。用刀片涂布法将涂料制剂以 7mil(178 μ m)的湿厚度涂布在脱模衬垫(SCOTCHPAK™ 9742 含氟聚合物涂层的脱模衬垫)上。让得到的涂层衬垫在室温中干燥 60-90 分钟，然后将裸露的粘合剂表面层压到膜上(45%EVA 膜，2mil/51 μ m)。

从存储层除去脱模衬垫，然后将裸露出的粘合剂表面层压到与皮肤接触的粘合剂层的膜表面上。从得到的层制品上用模头切下贴片。各贴片各有 5 层：衬底、含 10 重量%(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脲的存储式粘附层；膜；含 10 重量%(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脲的与皮肤接触的粘附层；和脱模衬垫。用上述测试方法确定通过人尸体皮肤的皮肤渗透。下表 4 列出了皮肤渗透数据，其中各值为 3 次独立测定的平均值。

实施例 22-38

用实施例 21 的方法制备一系列透皮药物递送装置，其中粘附层中(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脲的浓度、所用的粘合剂和膜中 EVA 的百分比各不相同。下表 3 列出了这些组成。在各实施例中，两层中使用的粘合剂相同，两个粘附层中(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脲的浓度相同，且膜的厚度为 2mil(51 μ m)。用上述方法确定通过人尸体皮肤的皮肤渗透。下表 4 列出了皮肤渗透数据，其中各数

据为 3 次独立测定的平均值。

表 3			
实施例	药物浓度	粘合剂	% EVA
22	10%	IOA/ACM/VOAc 75/5/20	19
23	10%	IOA/ACM/VOAc 75/5/20	28
24	20%	IOA/ACM/VOAc 75/5/20	4.5
25	20%	IOA/ACM/VOAc 75/5/20	19
26	20%	IOA/ACM/VOAc 75/5/20	28
27	30%	IOA/ACM/VOAc 75/5/20	4.5
28	30%	IOA/ACM/VOAc 75/5/20	19
29	30%	IOA/ACM/VOAc 75/5/20	28
30	10%	IOA/VOAc/PMMAMac 59/38/3	4.5
31	10%	IOA/VOAc/PMMAMac 59/38/3	19
32	10%	IOA/VOAc/PMMAMac 59/38/3	28
33	20%	IOA/VOAc/PMMAMac 59/38/3	4.5
34	20%	IOA/VOAc/PMMAMac 59/38/3	19
35	20%	IOA/VOAc/PMMAMac 59/38/3	28
36	30%	IOA/VOAc/PMMAMac 59/38/3	4.5
37	30%	IOA/VOAc/PMMAMac 59/38/3	19
38	30%	IOA/VOAc/PMMAMac 59/38/3	28

IOA=丙烯酸异辛酯

ACM=丙烯酰胺

VOAc=乙酸乙烯酯

5 PMMAMac=聚甲基丙烯酸甲酯大单体

表 4

人尸体皮肤渗透

实施例	平均渗透累积量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)												
	3 hr	6 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	120 hr	144 hr	168 hr			
21	5	17	54	131	245	338	417	489	564	625			
22	9	30	88	216	445	660	844	1006	1146	1255			
23	2	10	47	149	354	544	692	828	952	1051			
24	10	28	82	203	395	548	676	797	924	1033			
25	4	27	135	393	859	1302	1688	2021	2341	2591			
26	3	19	94	284	658	999	1282	1510	1724	1889			
27	9	32	89	283	599	831	1018	1178	1333	1462			
28	4	14	70	244	619	990	1332	1629	1936	2183			
29	1	8	61	234	614	991	1328	1625	1924	2164			
30	3	13	50	126	228	309	376	432	492	543			
31	3	20	83	222	457	653	811	943	1078	1187			
32	2	9	41	117	248	358	447	520	590	647			
33	6	30	120	311	562	726	858	971	1092	1199			
34	4	22	91	257	579	874	1128	1341	1558	1740			
35	5	28	123	345	785	1190	1523	1794	2063	2285			

表 4

人尸体皮肤渗透

实施例	平均渗透累积量(μg/cm ²)											
	3 hr	6 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	120 hr	144 hr	168 hr		
36	11	33	100	250	556	805	994	1137	1280	1399		
37	1	6	27	93	273	456	612	738	872	990		
38	0	4	24	90	270	472	660	817	982	1126		

实施例 39

制备涂料制剂：通过将干粘合剂(5200g 丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75/5/20)、乙酸乙酯(17.56kg)、甲醇(1.96kg)和(R)-(Z)-1-偶氮二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3-(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脒(1300g)混合，混合至获得均匀的涂料制
5 剂。静置此制剂直到所有起泡都消失。

如下制备储存粘附层。用模头涂层法(选择泵速度和模口间隙以提供 13mg/cm²±4% 的干涂层重量)将涂料制剂涂布在脱模衬垫(SCOTCHPAK™ 1022 含氟聚合物涂层的脱模衬垫)上。让得到的涂层衬垫在 140°F (60℃)烘箱中干燥 2 分钟，在 190°F (88℃)干燥 2 分钟和在 240°F (116℃)干燥 2 分钟。然后将
10 涂层的衬垫的第一个部分的粘附表面层压到衬底(SCOTCHPAK™ 1109 聚酯膜层制品)上，除去脱模衬垫并将裸露的粘附表面层压到涂层的脱模衬垫第二部分的粘合剂表面上。得到的存储式粘附层的干涂层重量为 26mg/cm²±4%。

如下制备与皮肤接触的粘附层。用模头涂层法(选择泵速度和模口间隙以提供 2.5mg/cm²±4% 的干涂层重量)将涂料制剂涂布在脱模衬垫(SCOTCHPAK™ 1022 含氟聚合物涂层的脱模衬垫)上。让得到的涂层衬垫在 140°F (60℃)烘箱中干燥 2 分钟，在 190°F (88℃)干燥 2 分钟和在 240°F (116℃)干燥 2 分钟，然后将粘附表面层压到 9% EVA(2mil/51μm)模(COTRAN™9702EVA 控制的测径模)上。

从存储层除去脱模衬垫，然后将裸露出的粘合剂表面层压到与皮肤接触的
20 粘合剂层的膜表面。从得到的层制品上用模头切下贴片。各贴片各有 5 层：衬底、含 20 重量%(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脒的存储式粘附层；膜；含 20 重量%(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脒的与皮肤接触的粘附层；和脱模衬垫。用上述测试方法确定通过人尸体皮肤的皮肤渗透。下表 5 列出了皮肤渗透数据，其中各
25 值为 15 次独立测定的平均值。下表 6 列出了药物含量稳定性数据。

表 5									
人尸体皮肤渗透									
平均渗透累积量(μg/cm ²)									
3 小时	6 小时	12 小时	24 小时	48 小时	72 小时	96 小时	120 小时	144 小时	168 小时

26	54	125	263	516	721	908	1078	1251	1415
----	----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------

表 6							
药物含量稳定性(%初始含量)							
	1 摩尔	2 摩尔	3 摩尔	4.5 摩尔	6 摩尔	9 摩尔	12 摩尔
25℃/60%RH	100. 1	98. 8	99. 4	99. 3	97. 9	98. 4	97. 7
40℃/75%RH	98. 4	97. 9	97. 4	96. 7	93. 6	-	-

实施例 40

如下所述，制备具有直接粘附在一起的两个不同粘附层的透皮药物送递装置。

如下制备储存粘附层。将干粘合剂(35.0g 丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75/5/20)、乙酸乙酯(135.0g)、甲醇(15.1g)和(R)-(Z)-1-偶氮二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3-(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脲(15.0g)混合，混合至获得均匀的涂料制剂。用刀片涂布法将涂料制剂以 60mil(1524μm)的湿厚度涂布在脱模衬垫(10 SCOTCHPAK™1022 含氟聚合物涂层的脱模衬垫)上。让得到的涂层衬垫在室温中干燥 3 小时，然后层压到衬底上(SCOTCHPAK™1109 聚酯膜层制品)。

如下制备与皮肤接触的粘附层。用刀片涂布法将涂料制剂以 7mil(178μm)的湿厚度涂布在脱模衬垫上。让得到的涂层衬垫在室温中干燥。“干”粘附层厚度约为 0.7mil(17.8μm)。

15 从存储层除去脱模衬垫，然后将裸露出的粘合剂表面层压到与皮肤接触的含粘合剂的粘合剂表面。从得到的层制品上用模头切下贴片。各贴片各有 4 层：衬底、含 30 重量%(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]脲的丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75/5/20 的存储式粘附层；含聚异丁烯粘合剂的皮肤接触层；和脱模衬垫。用上述测试方法确定通过人尸体皮肤(20 皮肤的皮肤渗透。下表 8 列出了皮肤渗透数据，其中各值为 3 次独立测定的平均值。

实施例 41-58

用实施例 40 的方法制备一系列透皮药物递送装置，其中存储层中(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟的浓度和皮肤接触层的干厚度各不相同。下表 7 列出了这些组成。在各实施例中，储存层的粘合剂是丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75/5/20。存储层涂层的湿厚为 5 60mil(1524 μ m)。与皮肤接触的层是聚异丁烯(PIB)。用上述方法确定通过人尸体皮肤的皮肤渗透。下表 8 和 10 列出了皮肤渗透数据，其中各数据为 3 次独立测定的平均值。

表 7		
实施例	药物浓度	PIB 厚度(mil/ μ m)
41	35%	0.4/10.2
42	25%	1.0/25.4
43	35%	1.0/25.4
44	23%	0.7/17.8
45	30%	0.7/17.8
46	25%	0.4/10.2
47	30%	0.7/17.8
48	30%	1.1/27.9
49	37%	0.7/17.8
50	30%	0.7/17.8
51	30%	0.7/17.8
52	20%	0.5/12.7
53	20%	1.5/38.1
54	25%	1.0/25.4
55	25%	1.0/25.4
56	25%	1.0/25.4
57	30%	0.5/12.7
58	30%	1.5/38.1

表 8

人尸体皮肤渗透

实施例	平均渗透累积量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)											
	3 hr	6 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	120 hr	144 hr	168 hr		
40	5	24	74	174	377	580	779	975	1164	1348		
41	9	28	86	207	447	680	915	1163	1408	1658		
42	4	16	46	103	213	322	427	535	644	754		
43	6	22	62	134	275	412	544	682	815	949		
44	2	14	48	114	261	405	550	703	850	1002		
45	4	18	57	137	298	460	621	786	950	1118		
46	11	36	100	217	457	686	921	1176	1417	1657		
47	3	17	59	137	302	458	611	769	933	1092		
48	2	9	30	98	208	317	422	535	631	745		
49	1	10	43	115	258	402	550	704	858	1013		
50	3	19	66	153	326	494	662	832	996	1165		
51	4	19	63	143	298	449	601	752	901	1052		

实施例 59-61

用实施例 40 的一般方法, 制备一系列透皮药物递送装置, 其中与皮肤接触的粘合剂中的组成各不相同。下表 9 列出了这些组成。通过将溶剂化的丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75/5/20 与上述聚异丁烯粘合剂溶液混合制备与皮肤接触的粘合剂组合物。皮肤接触层的涂料制剂含有约 19% 固体, 并以 8mil(203 μ m)的湿厚度涂层。在各实施例中, 储存层的粘合剂是丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75/5/20, 且存储层含有 25%(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟。存储层涂料制剂含有 25% 固体且其涂层的湿厚为 60mil(1524 μ m)。用上述方法确定通过人尸体皮肤的皮肤渗透。下表 10 列出了皮肤渗透数据, 其中各数据为 3 次独立测定的平均值。

表 9	
实施例	与皮肤接触的粘合剂
59	95: 5PIB:IOA/ACM/VOAc 75/5/20
60	87.5: 12.5 PIB:IOA/ACM/VOAc 75/5/20
61	80:20 PIB:IOA/ACM/VOAc 75/5/20

IOA=丙烯酸异辛酯

ACM=丙烯酰胺

VOAc=乙酸乙烯酯

PIB=聚异丁烯

表 10													
人尸体皮肤渗透													
实施例	平均渗透累积量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)												
	3 hr	6 hr	13 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	120 hr	144 hr	168 hr			
52	16	49	120	263	555	867	1177	1486	1793	2008			
53	5	13	36	57	132	197	265	332	400	471			
54	11	30	81	144	301	461	622	788	962	1137			
55	12	31	81	144	304	463	629	789	956	1120			
56	9	25	73	139	309	479	655	826	999	1171			
57	13	38	112	206	457	743	1020	1323	1651	1997			
58	9	24	65	113	231	337	450	554	659	764			
59	10	28	78	145	322	515	707	907	1113	1315			
60	13	35	93	176	421	693	963	1243	1538	1831			
61	11	30	87	157	346	546	745	949	1167	1395			

实施例 62

如下制备储存粘附层。将干粘合剂(4200g 丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75/5/20)、乙酸乙酯(16200g)、甲醇(1800g)和(R)-(Z)-1-偶氮二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3-(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟(1800g)混合,混合至获得均匀的涂料制

5 剂。将制剂静置直到起泡完全消失。用模头涂层法(选择泵速度和模口间隙以提供 $13\text{mg}/\text{cm}^2 \pm 4\%$ 的干涂层重量)将涂料制剂涂布在脱模衬垫(SCOTCHPAK™ 1022 含氟聚合物涂层的脱模衬垫)上。让得到的涂层衬垫在 140°F (60°C)烘箱中干燥 2 分钟,在 190°F (88°C)干燥 2 分钟和在 240°F (116°C)干燥 2 分钟。然后将涂层的衬垫的第一个部分的粘附表面层压到衬底(SCOTCHPAK™ 1109 聚酯膜

10 层制品)上,除去脱模衬垫并将裸露的粘附表面层压到涂层的脱模衬垫第二部分的粘合剂表面上。得到的存储式粘附层的干涂层重量为 $26\text{mg}/\text{cm}^2 \pm 4\%$ 。

如下制备与皮肤接触的粘附层。制备涂料制剂:通过将低分子量聚异丁烯(900g OPPANOL B-10)、高分子量聚异丁烯(300g OPPANOL B-100)和庚烷(3006g)混合,混合直到形成均匀的涂料制剂。将制剂放置直到起泡消失。用模

15 头涂层法(选择泵速度和模口间隙以提供 $1.53\text{mg}/\text{cm}^2 \pm 4\%$ 的干涂层重量)将涂料制剂涂布在脱模衬垫(一面有聚硅酮涂层的脱模衬垫)上。让得到的涂层衬垫在 125°F (52°C)烘箱中干燥 2 分钟,在 185°F (85°C)干燥 2 分钟和在 225°F (107°C)干燥 2 分钟。

从存储层除去脱模衬垫,然后将裸露出的粘合剂表面层压到与皮肤接触的

20 含粘合剂的粘合剂表面。用含氟聚合物脱模衬垫(SCOTCHPAK™ 1022 含氟聚合物涂层的脱模衬垫)替代聚硅酮衬垫。从得到的层制品上用模头切下贴片。各贴片各有 4 层:衬底、含 30 重量%(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟和 70 重量%粘合剂(丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75/5/20)的存储式粘附层;含聚异丁烯粘合剂的皮肤接触层;和脱模衬垫。

25 安置样品至少约 12 小时,让药物从存储层扩散到皮肤接触层。用上述测试方法确定通过人尸体皮肤的皮肤渗透。下表 11 列出了皮肤渗透数据,其中各值为 15 次独立测定的平均值。下表 12 列出了药物含量稳定性数据。

表 11									
人尸体皮肤渗透									
平均渗透累积量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)									
3 小时	6 小时	12 小时	24 小时	48 小时	72 小时	96 小时	120 小时	144 小时	168 小时
16	34	80	179	396	611	819	1019	1231	1439

表 12							
药物含量稳定性(%初始含量)							
	1 摩尔	2 摩尔	3 摩尔	4.5 摩尔	6 摩尔	9 摩尔	12 摩尔
25°C/60%RH	98.3	98.0	94.8	99.0	97.4	97.6	98.6
40°C/75%RH	98.4	97.1	95.1	95.9	92.4	-	-

实施例 63-75

- 5 用实施例 21 的方法制备一系列透皮药物递送装置，其中与皮肤接触粘附层和存储层的涂层重量各不相同(参见表 13)。在各实施例中，两层中使用相同的粘合剂(丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75/5/20)，且(R)-(Z)-1-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟的浓度为 20%。在各实施例中，膜的厚度为 2mil(51 μm)，EVA 百分比为 9%。用上述方法确定通过人尸体皮肤的皮肤渗透。下表 14 列出了皮肤渗透数据，其中各数据为 5 次独立测定的平均值。

表 14		
实施例	皮肤接触层 涂层重量(mg/cm ²)	储存层 涂层重量(mg/cm ²)
63	2.6	26.3
64	2.6	26.3
65	5.0	23.3
66	7.7	20.2
67	7.7	20.2
68	10.0	18.1
69	12.6	13.9
70	12.6	13.9
71	2.6	26.3
72	5.0	26.3
73	7.7	26.3
74	10.0	26.3
75	12.6	26.3

表 14													
人尸体皮肤渗透													
实施例	平均渗透累积量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)												
	3 hr	6 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	120 hr	144 hr	168 hr			
63	35	85	177	301	562	810	1042	1257	1445	1627			
64	33	75	158	222	474	718	964	1140	1294	1446			
65	32	76	177	348	554	846	1089	1301	1486	1666			
66	34	85	207	404	768	1155	1414	1639	1780	1924			
67	33	78	180	304	708	1069	1350	1784	1974	2153			
68	50	133	297	548	1013	1372	1662	1892	2074	2255			
69	35	82	192	337	915	1375	1726	2012	2236	2434			
70	33	83	193	300	791	1261	1616	1900	2125	2323			
71	11	47	119	191	420	648	861	1064	1245	1420			
72	6	45	125	220	527	806	1043	1261	1449	1626			
73	10	48	126	244	559	862	1116	1339	1531	1713			
74	23	70	177	310	717	1088	1383	1631	1835	2028			
75	18	87	218	425	822	1189	1497	1758	1979	2185			

实施例 76

- 制备涂料制剂：通过将干粘合剂(18.0g 丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 75/5/20)、(R)-(Z)-1-偶氮二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3-(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟(2.0g)和溶剂(70g 乙酸乙酯/甲醇 90/10 v/v)混合，混合至获得涂料制剂。用
- 5 刀片涂布法将涂料制剂以 25mil(635μm)的湿厚度涂布在脱模衬垫(Daubert 164P 聚硅酮涂层的脱模衬垫)上。干燥得到的涂层衬垫，然后层压到衬底上(SCOTCHPAK™ 1109 聚酯膜层制品；从 3M Company 购得)。下表 15 列出了药物含量稳定性数据。

表 15				
药物含量稳定性(%初始含量)				
	4wk.	2 摩尔	3 摩尔	6 摩尔
室温	100. 0	99. 9	100. 0	99. 7
40℃	100. 0	99. 4	98. 9	97. 7
50℃	99. 2	97. 8	96. 6	63. 0

10 实施例 77

- 制备涂料制剂：通过将干粘合剂(18.0g 丙烯酸异辛酯/乙酸乙烯酯/聚甲基丙烯酸甲酯大单体 55/38/7)、(R)-(Z)-1-偶氮二环[2.2.1]庚-3-酮 O-[3-(3-甲氧基苯基)-2-丙炔基]肟(2.0g)和溶剂(70g 乙酸乙酯/甲醇 90/10 v/v)混合，混合至获得均匀的涂料制剂。用刀片涂布法将涂料制剂以 25mil(635μm)的湿厚度涂布在脱
- 15 模衬垫(Daubert 164P 聚硅酮涂层的脱模衬垫)上。干燥得到的涂层衬垫，然后层压到衬底上(SCOTCHPAK™ 1109 聚酯膜层制品；从 3M Company 购得)。下表 16 列出了药物含量稳定性数据。

表 16				
药物含量稳定性(%初始含量)				
	4wk.	2 摩尔	3 摩尔	6 摩尔
室温	100. 0	99. 8	100. 0	99. 6
40℃	99. 5	99. 0	98. 4	96. 6
50℃	98. 6	97. 1	95. 9	92. 9

已参考本文的这些实施例描述了本发明。提供上述详尽的描述和实施例仅是为说明本发明而非对本发明的任何限制。本领域技术人员可以理解在不脱离本发明的精神和范围的情况下，可以对本文所述的实施例进行许多改变。因此，本发明的范围不受本文详细描述的组合物和结构的限制，而仅受本文所附权利要求的限制。

5