



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104981237 B

(45)授权公告日 2018.09.25

(21)申请号 201380072564.X

(22)申请日 2013.12.18

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104981237 A

(43)申请公布日 2015.10.14

(30)优先权数据

13/731,284 2012.12.31 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.08.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/076177 2013.12.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/105575 EN 2014.07.03

(73)专利权人 迈兰公司

地址 美国西弗吉尼亚州

(72)发明人 阿伦普拉萨德·西瓦拉曼

泰勒·D·西蒙斯

格雷戈里·T·菲尔德森

阿达姆·索伦森

杰弗里·E·科尔托帕西

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 张英 宫传芝

(51)Int.Cl.

A61K 9/70(2006.01)

审查员 吴冲

权利要求书3页 说明书13页

(54)发明名称

用于低熔点活性剂的经皮剂型

(57)摘要

将含有药物的贴剂允许药物的经皮给药。所述贴剂的特征是含有药物的疏水储层,其中该储层具有第一表面和一个第二表面。药物不可透过的背衬覆盖在储层的第一表面上。释放片可以叠置在储层的第二表面上。疏水储层含有药物和疏水基体,其中该疏水基体包括其数量能有效地吸附所述药物的疏水填料以及聚异丁烯和矿物油的混合物。疏水基体可以含有疏水二氧化硅胶体作为疏水填料。疏水储层可以用作接触皮肤的粘合剂层。可替代地,释放控制粘合剂层可以作为接触皮肤的粘合剂层。所述释放控制粘合剂层可以包含疏水二氧化硅胶体以及聚异丁烯和矿物油的混合物。

1. 用于哌醋甲酯的经皮给药的疏水贴剂,包括:
具有第一表面和第二表面的疏水储层;
覆盖所述第一表面的背衬,所述背衬是所述哌醋甲酯不能渗透的;和
任选的覆盖所述第二表面的释放片;
所述疏水储层包含疏水基体和所述哌醋甲酯,所述哌醋甲酯通过所述疏水基体被均匀地分散,
所述疏水基体包括:
分散在所述疏水基体中的从所述储层的重量6%到30%的疏水二氧化硅胶体;和
矿物油和聚异丁烯的混合物,所述矿物油与所述聚异丁烯的重量比在0.05:1至1:1之间;
其中所述疏水二氧化硅胶体吸附所述哌醋甲酯的至少一部分。
2. 根据权利要求1的疏水贴剂,其中所述矿物油与所述聚异丁烯的所述重量比介于0.25:1至0.60:1。
3. 根据权利要求1所述的疏水贴剂,还包括:与所述第二表面接触的释放控制粘合剂层,
在存在所述释放片的条件下,所述释放控制粘合剂层在所述疏水储层和所述释放片之间。
4. 根据权利要求3的疏水贴剂,其中:
所述释放控制粘合剂层包括:
从所述释放控制粘合剂层的0.5%到5%重量的疏水二氧化硅胶体;和
矿物油和聚异丁烯的混合物,所述矿物油与所述聚异丁烯的重量比在0.05:1至0.50:1之间;和
所述疏水储层中的所述疏水基体包括疏水二氧化硅胶体的8%至20%重量。
5. 根据权利要求1-4中任意一项的疏水贴剂,其中所述哌醋甲酯是能够分散在所述疏水基体中。
6. 根据权利要求1-4中任意一项的疏水贴剂,其中所述疏水二氧化硅胶体是已经用式I的硅烷处理过的二氧化硅胶体:
$$\text{R}_{(4-n)}\text{SiX}_n \quad \text{I}$$

其中:
R是C1~C20烷基或芳族基团,
X为从由-OH, -O₂CR¹, -Cl, -Br, -I, -OR¹, -COR¹, -NHR¹, 或-NR¹₂组成的组中选择的水解基团,其中R¹是C1~C20烷基基团;和
n是1,2或3。
7. 根据权利要求1-4中任意一项的疏水贴剂,其中所述疏水储层是接触皮肤的粘合剂层。
8. 一种用于哌醋甲酯的经皮给药的疏水贴剂,包括:
包含所述哌醋甲酯的疏水储层,所述储层具有第一表面和第二表面;
覆盖所述第一表面的背衬,所述背衬是所述哌醋甲酯不能渗透的;和任选的
覆盖所述第二表面的释放片;

所述疏水储层包括所述哌醋甲酯和疏水基体,所述疏水基体包括:

矿物油和聚异丁烯的混合物,所述矿物油与所述聚异丁烯的重量比在0.05:1至0.50:1之间;和

其含量能有效地吸附所述哌醋甲酯的赋形剂或填料,从而防止所述哌醋甲酯在所述疏水储层与所述释放片或所述背衬之间的界面上形成液态或油性层;

所述赋形剂或填料是疏水二氧化硅胶体,其量为疏水储层的6%至30%重量。

9. 根据权利要求8的疏水贴剂,其中所述疏水二氧化硅胶体的量为所述疏水储层的8%至30%重量。

10. 根据权利要求8或9的疏水贴剂,其中所述哌醋甲酯和所述赋形剂或填料的重量比在2:1至0.9:1之间。

11. 根据权利要求8或9的疏水贴剂,其中所述赋形剂或填料还包含从以下组中选择的至少一种材料:

含量在1%至3%的疏水二氧化硅胶体和含量在2%的二氧化钛的组合;

含量在2%至5%的neusilin(硅酸铝镁);

含量在2%至5%的neusilin(硅酸铝镁)、以及含量在2%至5%的硬脂酸镁和含量在2%至5%的聚乙氧基化蓖麻油和它们的混合物中的至少一个的组合;

含量在1%至10%的二氧化硅胶体或干燥二氧化硅胶体;

含量在1%至3%的二氧化硅胶体、和含量在2%的neusilin、含量在1%至3%的硬脂酸镁、含量在2%至5%的磷酸氢二钠和含量在2%至5%的聚乙氧基化蓖麻油中的至少一种的组合;

含量在2%至5%的磷酸氢二钠;含量在5%至10%的无水磷酸氢钙;含量在5%至10%的无水磷酸氢钙和含量在2%至5%的聚乙氧基化蓖麻油的组合;

含量在2%至5%的聚乙氧基化蓖麻油;

含量在2%至5%的硬脂酸镁;

含量在5%重量的粘土;

高达1%重量的 α -生育酚;和

包含二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的从5%至20%的阳离子共聚物;

其中所有的百分数是基于疏水储层的重量。

12. 一种用于哌醋甲酯的经皮给药的疏水贴剂,包括:

接触皮肤的粘合剂层;

包含所述药物的药物储层,所述哌醋甲酯储层具有第一表面和第二表面,所述药物储层的所述第一表面与所述接触皮肤的粘合剂层接触;和

覆盖所述药物储层的所述第二表面的背衬,所述背衬是所述哌醋甲酯不能渗透的;

所述接触皮肤的粘合剂层包括粘合剂基体,所述粘合剂基体包括重量在0.5%至5%的疏水二氧化硅胶体,以及聚异丁烯和矿物油的混合物;

其中所述疏水二氧化硅胶体防止在所述接触皮肤的粘合剂层和所述背衬之间的界面处形成药物层。

13. 根据权利要求12的疏水贴剂,其中所述药物储层包含疏水基体和所述哌醋甲酯;

所述疏水基体包括：

分散在所述疏水基体中的从所述储层的6%至30%重量的疏水二氧化硅胶体；和
矿物油和聚异丁烯的混合物。

用于低熔点活性剂的经皮剂型

技术领域

[0001] 本公开涉及药物制剂,特别是用于制造经皮贴剂的药物制剂。

背景技术

[0002] “胶药混合”(drug-in-adhesive)经皮系统包括含有药物的粘合剂聚合物层、覆盖粘合剂层的一侧的药物不能透过的背衬层和覆盖粘合剂的另一侧的释放层,例如涂覆硅酮的纸层。通常,在“胶药混合”经皮系统中,粘合剂聚合物形成外相或连续相。各种药理学非活性成分,如填料或增塑剂,可以溶解或分散在聚合物基体中。合适的粘合剂聚合物可以包括疏水聚合物,如聚异丁烯或(甲基)丙烯酸酯聚合物。粘合剂聚合物,连同填料、增塑剂和其他药理学非活性成分一起,构成粘合疏水基体。

[0003] 活性药物成分可以溶解或分散在疏水基体中。药理学活性成分的溶解度和物理性质对于影响经皮系统的物理性质以及药物递送表现是非常重要的。

[0004] 许多活性药物成分能够在处理过程中经受其物理形态的改变,例如,从一种多晶型到另一种多晶型,或从固体到液态。物理形态的这种改变可以在加工或制造过程中引起几个问题。它们包括结晶或重结晶的问题。在某些情况下,在加工过程中暴露于高温或压力可以导致活性药物成分的物理形态的改变。例如,具有低熔点的结晶药物可以加入粘合剂组合物,然后进行进一步的处理。所述粘合剂组合物可以在挤压过程中经受热或压力以形成粘合剂层,导致药物熔化。通过在挤压后冷却粘合剂组合物,药物可以被固化在非晶形态,或多晶型形态,这与它的原始形态不同。在其它情况下,药物可以形成被分散在粘合剂基体中的油。

[0005] 药物的物理形态的这种变化可能会影响整体经皮系统。例如,如果所述活性药物成分具有低的熔点,并在处理过程中从其固态转换成油状时,活性成分的油状可能会塑化粘合剂基体。粘合剂基体的塑化转而可以导致粘合剂基体与药物不可透过的背衬或与释放层脱层。另外,粘合剂基体的塑化可引起“冷流”(cold flow),它被定义为在储存条件的过程中在正常温度下的扭曲、变形或尺寸变化。

[0006] 另外,如果活性药物成分是在油的形态,并且不能充分地吸附在粘合剂基体中,或吸附在基体赋形剂中,所述油可以通过基体扩散,并可能导致在粘合剂和释放衬垫界面之间的界面处的膜沉积或油沉积。油在粘合剂基体中的扩散也可以在储存期间引起脱层和冷流问题。

[0007] 此外,粘合剂层可作为限速层以控制油性药物和其它塑化剂从储药层到在储层和所述背衬之间的界面处的扩散。

[0008] 已知的美国销售的胶药混合经皮产品包括聚异丁烯、矿物油和用作经皮基体的二氧化硅胶体的组合,含有如东莨菪碱、可乐定或SALONPAS®的药物。已经声称,二氧化硅胶体增加了这些产品的粘度。还已经声称,二氧化硅胶体增加了基体的渗透性,尤其是含有东莨菪碱或可乐定的经皮产品。

[0009] 本公开内容描述了各种实施例,但并不旨在穷举或限制可实现的可能优点。因此,

各种实施例不意图限制本发明的范围。因此,本发明归于在本文所示和在各种实施例中描述的新颖方法、结构、组合和改进中。

发明内容

[0010] 鉴于目前需要为低熔点或高扩散性药物改进经皮剂型,提出了各种示例性实施例的简要描述。在以下的概述中可以一些简化和省略,这是意在突出和介绍各种示例性实施方式的一些方面,但不用于限制本发明的范围。在后面的章节中将有一个优选的示例性实施例的详细描述,其足以使本领域普通技术人员制造和使用本发明概念。

[0011] 在广义的角度来看,本文所公开的经皮系统包括赋形剂,它可以基本上吸附药物分子,以克服在粘合剂-释放衬垫的界面或或在粘合剂-背衬层的界面处的油沉积或膜形成。在某些实施方案中,胶药混合经皮系统可以使用二氧化硅粒子作为赋形剂以吸附药物颗粒。在各种实施方案中,胶药混合经皮系统可以使用包括疏水二氧化硅胶体的疏水赋形剂,以吸附疏水药物的颗粒。在各种实施方案中,胶药混合经皮系统可以使用包括常规的二氧化硅胶体的多种亲水性赋形剂,以吸附亲水性药物的颗粒。可以使用的赋形剂的组合。

[0012] 在各种实施例中,赋形剂是疏水二氧化硅胶体。经皮贴剂可用不同程度的疏水二氧化硅胶体材料构造,由此可以改变贴剂的物理性能以及药物递送性能。经皮组合物可以包括药物储层,其包括聚异丁烯(高和低分子量)、矿物油、疏水二氧化硅胶体和活性药物成分。此外,此组合物涉及在疏水二氧化硅胶体材料的程度的选择和经皮贴剂的物理性能之间的相关性。

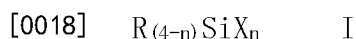
[0013] 在第一方面,本申请涉及将粘合层层叠到药物储层上,以产生经皮系统。在各种实施方式中,药物递送的速率可通过粘合剂层来控制。而且,本申请涉及一种方法,通过该方法,粘合剂层在药物储层上的层叠可以提高经皮系统的物理性能。本申请还涉及一种经皮组合物,其含有聚异丁烯(高和低分子量)、矿物油、疏水二氧化硅胶体和活性药物成分,并且所述聚异丁烯(高和低分子量)、矿物油和在粘合剂层中的疏水二氧化硅胶体也称为皮肤接触层。

[0014] 本申请涉及一种用于药物的经皮给药的贴剂,包括含有药物的疏水储层,其中该储层具有第一表面和第二表面。在各种实施例中,背衬覆盖在第一表面上,其中所述背衬是药物不可渗透的。在某些实施方案中,疏水储层是所述贴剂的最外层,并作为接触皮肤的粘合剂层。在一些实施方案中,释放片覆盖在储层的第二表面上。

[0015] 在各种实施方案中,疏水储层含有药物和疏水基体,其中所述疏水基体含有其含量能够有效地吸附所述药物的疏水填料、以及聚异丁烯和矿物油的混合物。在各种不同的实施方案中,在所使用的聚异丁烯和矿物油中,矿物油与聚异丁烯的重量比为至少约0.05:1,至少约0.25:1,或至少约0.30:1。在各种不同的实施方案中,所使用的聚异丁烯和矿物油中,矿物油与聚异丁烯的重量比高达约1:1,高达约0.60:1,或高达约0.50:1。在各种非限制性实施方案中,矿物油与聚异丁烯的重量比可为约0.05:1至约1:1。在各种非限制性实施方案中,矿物油与聚异丁烯的重量比可以在约0.25:1至约0.60:1。在各种非限制性实施方案中,矿物油与聚异丁烯的重量比可以在约0.30:1至约0.50:1。疏水基体可含有的贮层的6%至30%(重量)的疏水二氧化硅胶体作为疏水填料。在各种实施方式中,药物和疏水填料的重量比可以介于约2:1和大约0.9:1。

[0016] 在各种实施例中,用于经皮给药的贴剂包括含有药物的疏水贮层(药物储层),其中所述储层具有第一表面和第二表面,并且释放控制的粘合层与所述储层的第二表面接触。药物不可透过的背衬覆盖在第一表面上。在某些实施方案中,所述释放控制的粘合剂层是所述贴剂的最外层。在一些实施方案中,释放片覆盖在储层的第二表面上,其中释放控制的粘合层在储层和释放片之间。

[0017] 在各种实施方案中,所述贴剂包括:层叠到所述药物储层上的释放控制粘合剂层,其中所述释放控制粘合剂层包含所述释放控制粘合剂层的0.5%至5%(重量)的疏水二氧化硅胶体;以及聚异丁烯和矿物油的混合物,其中聚异丁烯与矿物油的重量比在约1:1至约4:1。所述释放控制粘合剂层含有比药物储层较少量的疏水二氧化硅胶体。在各种实施方案中,所述贴剂的药物储层中的疏水基体包含药物储层的从8%至20%(重量)的疏水二氧化硅胶体;且所述释放控制粘合剂层包含释放控制粘合剂层的0.5%至5%(重量)的疏水二氧化硅胶。所述疏水二氧化硅胶体可以具有在30纳米和150纳米之间的粒度,尽管其它大小也是合适的。疏水二氧化硅可以是已经用式I的硅烷处理的二氧化硅胶体:



[0019] 其中R是C1~C20烷基或芳基,X是可水解基团,和n是1、2或3。在各种实施方案中,X为-OH, $-O_2CR^1$, -Cl, -Br, -I, $-OR^1$, $-COR^1$, $-NHR^1$, 或 $-NR^1_2$, 其中 R^1 是C1~C20烷基或芳基。

[0020] 在各种实施例中,所述贴剂的疏水储层含有低熔点药物,例如,药物的熔点在20℃和150℃之间,或在20℃和80℃之间。合适的低熔点药物包括甲酯、布洛芬、可乐定或东莨菪碱。在各种实施方案中,所述贴剂的疏水储层包含能够在疏水基体中扩散的疏水药物,其中所述可扩散的疏水药物可以是或可以不是一种低熔点的药物。在各种实施方式中,所述疏水药物能够吸附到疏水的填料或吸附剂的表面上,诸如亲水性二氧化硅胶体。

具体实施方式

[0021] 本公开内容描述了一种方法,其中,在经皮系统中的粘合剂层可被层叠到药物储层上。所得的经皮系统允许药物递送的速率被控制。此外,本公开内容涉及一种方法,其中具有不同厚度的粘合层到药物储层的层叠可以改善经皮系统的物理性能。本发明还涉及其中含有聚异丁烯(高和/或低分子量的聚异丁烯)、矿物油、疏水二氧化硅胶体和活性药物成分的经皮组合物。活性药物成分被包括在药物储层中,其中所述药物储层包括含有聚异丁烯、矿物油和疏水二氧化硅胶体的疏水聚合物基体,所述聚异丁烯可以是高分子量聚异丁烯、低分子量聚异丁烯或它们的混合物。

[0022] 所述聚异丁烯可以是高分子量聚异丁烯、低分子量聚异丁烯或它们的混合物。高分子量聚异丁烯可以具有500,000至150万、或从75万至120万的平均分子量。低分子量聚异丁烯可以具有40,000至85,000的平均分子量。合适的聚异丁烯的粘合剂包括Oppanol B80(高分子量聚异丁烯PIB),Oppanol B100(高分子量PIB),Oppanol B12(低分子量PIB)和Duro-Tak 87-613A(高和低分子量PIB的混合物)。对于使用高和低分子量的PIB的混合物的粘合剂,高分子量PIB与低分子量PIB的比率范围可为0.5:1至1.5:1;0.6:1至1.1:1;或约0.8:1。活性药物成分被包含在药物储层中,其中所述药物储层包括含有聚异丁烯、矿物油和疏水二氧化硅胶体的疏水聚合物基体,所述聚异丁烯可以是高分子量聚异丁烯、低分子量聚异丁烯或它们的混合物。

[0023] 通常,在“胶药混合”经皮系统中,粘合剂聚合物被认为是外相层或连续相。药理学非活性成分溶解或分散在粘合剂聚合物中,且药理活性成分同样可以溶解或分散在粘合剂聚合物中。活性药物成分的溶解度和物理性质对于影响经皮系统的物理形态和药物递送表现是非常重要的。

[0024] 在加工或制造期间,所述活性药物成分可以经历其物理状态的改变。这些变化包括药物的结晶/重结晶和/或从限定的物理形态到不同物理形态的转化。药物的这种改变可以转而影响经皮系统的整体。例如,如果所述活性药物成分具有低的熔点和在加工过程中被加热到高于其熔点时,活性药物成分可以在加工过程中从固态转化为液态或油状。活性药物成分的液态或油状可塑化基体,并且可以在制造过程中引起脱层。此外,该油状或液态活性药物成分可以通过经皮系统的基体扩散,并可能导致在粘合剂-释放衬垫的界面处的膜沉积或油沉积。

[0025] 为了克服这些问题,可以将赋形剂加入到基体中。合适的赋形剂应具有对活性成分的显著的吸附能力。其它因素包括赋形剂与所述活性药物成分的相互作用,以及由赋形剂引入的杂质。在制造物理可接受的经皮系统的过程中经常进行这些因素的优化。如果未能正确地解决这些因素,可能会导致经皮系统的性能差,即使该制剂的其它方面进行了彻底的优化。

[0026] 例如,一些药物会受到水解而降解。药物被水解而降解的程度主要由存在于载体中的水分决定,除了其它水分引入因素以外。在含有疏水基体如聚异丁烯/矿物油基体的经皮系统中,水分很少是由烃类聚合物和油贡献的。然而,二氧化硅胶体是亲水性的,并含有吸附在二氧化硅粒子上的水。存在或吸附在二氧化硅粒子上的湿气的量可以直接影响所吸附的药物的稳定性。因此,二氧化硅胶体对于吸附将经历水解的药物来说未必是理想的赋形剂,因为该药物可以结合在所吸附的水附近。另外,二氧化硅胶体的亲水性表面可排斥疏水药物。为了解决这些问题,可以对疏水药物或容易进行水解的药物使用疏水吸附剂。疏水二氧化硅胶体是疏水吸附剂的一个可能的例子。

[0027] 胶体二氧化硅,也称作二氧化硅胶体,是经美国食品和药物管理局(FDA)认可的作为GRAS(一般认为是安全的)材料而用于外用药物制剂的赋形剂。由于其具有例如表面积大、密度低、粒径小的宝贵性质,它被公认为可用于吸附一些活性药物成分。二氧化硅粒子的吸附性是促成它们作为在某些药物制剂中的载体的一个显著因素。

[0028] 在某些实施方案中,经皮系统包含一个单层粘合剂体系。储层是粘合剂材料,并且具有两个主表面。种药物不可透过的背层被层叠到储层的一个主表面上;且例如硅酮涂布纸层的释放衬垫被可释放地层叠到所述储层的另一主表面上。储层的释放衬垫可以被剥离以露出所述储层的粘合剂表面。然后露出的粘合剂表面可以粘附到皮肤表面,从而使药物通过储层基体的疏水基体扩散到皮肤表面。在各种实施方式中,所述储层含有聚异丁烯和矿物油的混合物,其中矿物油与聚异丁烯的重量比为约0.05:1至约1:1。在各种非限制性实施方案中,矿物油与聚异丁烯的重量比可以在约0.25:1至约0.60:1。在各种非限制性实施方案中,矿物油与聚异丁烯的重量比可以在约0.30:1至约0.50:1。所述储层可含有从储层的6%至30%(重量)的疏水二氧化硅胶体作为疏水填料。

[0029] 在某些实施方案中,所述储层被层叠到粘合剂层,以产生一个双层粘合剂系统。粘合剂层也可以被称为皮肤接触层或作为皮肤接触粘合剂层。在同时含有储层和皮肤接触粘

合剂层的实施方案中,储层和皮肤接触粘合剂层被层叠在一起。在各种实施方式中,储层中含有从约8%至约30% (重量) 的活性成分; 药物-吸附赋形剂, 如疏水二氧化硅胶体; 和聚异丁烯和矿物油的混合物, 其中所述聚异丁烯与所述矿物油的重量比为约1:1至约4:1。在各种实施方式中, 储层中含有从储层的以重量计的约8%至约30%, 或约8%至约20%, 的疏水二氧化硅胶体作为药物吸附赋形剂。皮肤接触粘合剂层含有从以重量计的释放控制粘合剂层的约0.5%至约5%, 或约1%至约3%, 的疏水二氧化硅胶体; 以及聚异丁烯和矿物油的混合物, 其中所述聚异丁烯与所述矿物油的重量比为约1:1至约4:1。在某些实施方案中, 皮肤接触粘合剂层不含任何活性成分。

[0030] 合适的赋形剂被添加到药物储层中, 其可被用于吸附药物, 包括按药物储层的重量计的:

[0031] 含量在约8%至约30%的疏水二氧化硅胶体;

[0032] 含量在约1%至约3%的疏水二氧化硅胶体和含量在约2%的二氧化钛 (二氧化钛) 的组合;

[0033] 含量在约2%至约5%的neusilin (硅酸铝镁);

[0034] 含量在约2%至约5%的neusilin (硅酸铝镁) 以及含量在约2%至约5%的硬脂酸镁和含量在约2%至约5%的聚乙氧基化蓖麻油和它们的混合物中的至少一种;

[0035] 含量在约1%至约10%的二氧化硅胶体或干燥的二氧化硅胶体;

[0036] 含量在约1%至约3%的二氧化硅胶体, 和含量在约2%的neusilin、含量在约1%至约3%的硬脂酸镁、含量在约2%至约5%的磷酸氢二钠、含量在约2%至约5%的聚乙氧基化蓖麻油或它们的混合物, 的组合;

[0037] 含量在约2%至约5%的磷酸氢二钠;

[0038] 含量在5%至约10%的无水磷酸氢钙;

[0039] 含量在5%至约10%的无水磷酸氢钙和含量在约2%至约5%的聚乙氧基化蓖麻油的组合;

[0040] 含量在约2%至约5%的聚乙氧基化蓖麻油;

[0041] 含量在约2%至约5%的硬脂酸镁;

[0042] 含量为约5%重量百分比的粘土, 如高岭土;

[0043] 高达1%重量的 α -生育酚; 和

[0044] 从约5%至约20%的Eudragit EP0, 基于二甲基氨基乙基酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物。

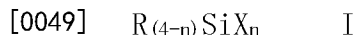
[0045] 在某些实施方案中, 可以用如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素的聚合物作为吸附剂, 其含量为约3%和7%重量百分比。

[0046] 在各种实施方案中, 可以使用疏水赋形剂, 以优先吸附疏水药物。亲水赋形剂可以用于吸附较少疏水性的药物。

[0047] 用于疏水药物的合适的疏水赋形剂包括疏水二氧化硅胶体; 疏水二氧化硅胶体和二氧化钛的组合; 聚乙氧基化蓖麻油; 和硬脂酸镁。

[0048] 本文所公开的各种实施例使用疏水二氧化硅胶体作为疏水赋形剂。常规的二氧化硅胶体具有含硅烷醇基团的亲水性表面。虽然亲水性二氧化硅胶体已被使用在经皮系统中, 亲水性二氧化硅胶体对于诸如哌醋甲酯的疏水药物是不良的吸附剂。为了解决这个问

题,在此公开的经皮系统使用疏水二氧化硅胶体作为填料和吸附剂。在各种实施方案中,用作吸附剂的疏水二氧化硅胶体可以是化学改性的二氧化硅胶体。在一些实施方案中,二氧化硅胶体已经用式I的可水解硅烷处理:



[0050] 其中R是C1~C20烷基或芳基,X是可水解基团,和n是1、2或3。在各种实施方案中,X为-OH, $-O_2CR^1$, -Cl, -Br, -I, $-OR^1$, $-COR^1$, $-NHR^1$, 或 $-NR^1_2$, 其中 R^1 是C1~C20烷基或芳基。可水解硅烷通过在硅烷上的 $-SiX_n$ 基团和在二氧化硅胶体上的硅烷醇基团之间的缩合反应而附着于二氧化硅胶体,用疏水的烷基取代在二氧化硅表面上的亲水硅烷醇基团。

[0051] 由于其优异的表面积,疏水二氧化硅胶体可以有效地吸附疏水药物和其它疏水成分。另外,从这一方法中的药物稳定性角度来看,经皮贴剂的药物储层的稳定性取决于疏水二氧化硅胶体与药物之间的相互作用。通过使用在一定比例范围(制剂的约6%至约30%,优选地约8%至约20%)的疏水二氧化硅胶体作为赋形剂,活性药物成分的通过基体的扩散可以在存储过程中被控制。具体地说,疏水药物和其它疏水成分吸附到二氧化硅颗粒的疏水表面。当至少一部分疏水成分,即从约20%至约100%的疏水成分,吸附到疏水二氧化硅表面,这样可减少或防止包括疏水药物所述疏水组分通过疏水基体的自由扩散。以这种方式减少药物扩散,增加了经皮贴剂的稳定性,因为药物不会扩散到疏水储层的表面上。因此,药物被吸附到疏水二氧化硅胶体上可以被认为是控制药物分子扩散的一个显著因素。在不存在疏水二氧化硅胶体时,疏水药物,特别是液态或油状的药物,可以通过疏水基体扩散到疏水储层的表面上,在储药层和相邻层之间的界面处建立药物层。这可以减少各层间的粘合性,从而导致经皮系统的各层的剥离。

[0052] 疏水二氧化硅胶体被用在各种示例性实施例中,因为其优异的物理和生理特性。疏水二氧化硅胶体具有用于药物沉积的大的比表面积,以及对疏水药物显示出强的吸附。药物分子和疏水二氧化硅胶体在药物储层的疏水基体中的均匀分布可以确保良好优化的混合策略,这允许药物分子被均匀地分布在二氧化硅颗粒中。然而,该药物的稳定性取决于该赋形剂的杂质以及由赋形剂所吸收的湿气。

[0053] 水解引起的药物降解主要由存在于药理活性和非活性成分中的水分或通过存在于系统中存在的水分决定。二氧化硅粒子中存在或吸附的水分的量可以直接影响所吸附的药物的稳定性。

[0054] 对在疏水二氧化硅胶体的存在下药物-粘合剂混合的影响进行了研究。通过包括含量在约8%至20%的疏水二氧化硅胶体的药物储层,在制造过程中和在加速的稳定储存条件下所面对的物理问题得到了解决,这可以生产可接受的经皮体系。用包括含量在 $\leq 5\%$ 的疏水二氧化硅胶体的药物储层,或其中不含疏水二氧化硅胶体的储层,这些物理问题没有成功地解决。即使使用物理上可接受的经皮系统,对药物输送性能的控制是一个显著的挑战。

[0055] 该挑战通过设计具有与药物储层类似的组合物的粘合剂层而得以解决,其中该粘合剂层包含聚异丁烯(高和低分子量)、矿物油和疏水二氧化硅胶体,各成分的百分比不同。

[0056] 所述粘合剂层被层叠到所述药物储层的第一主表面上。通过层叠粘合剂层至所述药物储层,其中包括聚异丁烯、矿物油、活性药物成分和疏水二氧化硅胶体,可以获得可接受的受控的药物递送速率。一种药物不可透过的背层被层叠到所述储层的第二主表面上。

[0057] 在各种实施例中,保护层覆盖粘合剂层。在一些实施方案中,保护层是一个释放片,例如涂布硅酮的纸片,它被层叠到与药物储层相对的粘合剂层的表面上。在其它实施方案中,药物不能透过的背层可以包括涂覆在与储药层相对的表面上的释放层。经皮系统按照可以堆叠或卷绕的形式制备,使得在药物不可透过的背层上的释放层可保护在相邻的经皮系统上的粘合剂层。

[0058] 在各种实施方案中,粘合剂层在制造时不含有药物。在一些实施方案中,粘合剂层含有低浓度的药物,所述低浓度小于在相邻储层中的药物浓度。粘合剂层可以含有低浓度的药物,结果在制造之后药物从储层向粘合剂层扩散。替换地,可以在制造粘合剂层时使粘合剂层具有低的药物浓度而在储层中具有高的浓度药物。在粘合剂层中的疏水二氧化硅胶体的含量是粘合剂层的约0.5%至约5%重量。在某些实施方案中,在粘合剂层中的疏水二氧化硅胶体的含量是粘合剂层的约1%至约3%重量。在粘合剂层中的疏水二氧化硅胶体通过吸附药物而阻滞了药物扩散穿过粘合剂层的。由于在粘合剂层中的药物浓度小于在储层中的药物浓度,在粘合剂层中需要比储层小的用于吸附药物的疏水二氧化硅胶体的浓度。在粘合剂层中的疏水二氧化硅胶体可以在制造经皮系统时用来吸附存在于粘合剂层中的药物,或者在经皮系统制造后用于吸附从储层扩散到粘合剂层的药物。

[0059] 此外,药物的结晶,这是经皮系统中的严重的物理外观问题,通过使用层叠到储存层的附加粘合剂层而得以控制。此外,这种双层方法与单层方法相比导致了改善的粘着性和解决了脱层的问题。

[0060] 本文所公开的各个实施例涉及一种方法,通过它在经皮系统中,一种聚异丁烯粘合剂、能够吸附活性药物的吸附剂和矿物油的混合物用作作用于低熔点的活性药物成分的药物储层。在各种实施方案中,特别是在其中所述活性药物是疏水的或容易水解的实施例中,所述吸附剂是疏水吸附剂,如疏水二氧化硅胶体。低熔点的活性药物成分是具有在约20℃至约150℃之间或在约20℃至约80℃之间的熔点的药物。在各种实施方案中,低熔点的药物在室温或稍高于室温的温度以液态或油状存在,并且在储存过程中可能会熔化。在各种实施方式中,低熔点药物的熔点高于室温,但低于加工过程中经历的温度。因此,该药物的物理状态可从固态改变为液态,甚至可能以气态形式,这取决于加工条件或存储条件。如果在制造或储存期间药物以液态或油状存在,活性成分可以塑化疏水基体。由于矿物油已经充当增塑剂,矿物油和油性药物的组合可以将所述储层基体塑化至该基体失去尺寸稳定性的点。所述基体可以在储存过程中经历冷流,这允许所述基体在长度或宽度上扩展到该粘合剂储层膨胀超出所述药物不可透过的背层的边界的点。

[0061] 此外,以液态或以油状形态存在的药物可允许药物扩散出作为非固体材料的所述基体,并导致在储层-释放衬垫的界面或在储层-背层的界面处的薄膜形成或液体或油的沉积。这可能会导致在各层之间的界面处的药物凝固和/或结晶,或在各层之间的界面处形成液态或油状药物层。在各层之间的界面处的固态或液态药物的存在可降低各层之间直接接触的面积,并在储层-释放衬垫界面处或在储层-背层界面处导致降低的粘附性。在极端的情况下,这种降低的粘合性可以在储存期间引起脱层。因此,油状或液态形态药物的存在可以导致经皮系统的物理性能差,包括脱层和失去尺寸稳定性。

[0062] 在各种实施方案中,用于储层的疏水基体可以通过在高剪切力条件下混合如聚异丁烯的聚合物、矿物油、疏水二氧化硅胶体和药物而制成。在各种实施方案中,所述储层的

疏水基体可以通过在分批过程的高剪切力转子-定子混合器中混合聚异丁烯、矿物油、疏水二氧化硅胶体和药物来制备。在这样的混合器中,转子叶片在紧公差定子内转动。叶片和定子之间的间隙小,再加上高的旋转速度,允许聚合物的共混物,例如,聚异丁烯/矿物油混合物的均匀化。高剪切力转子-定子混合器还用于打碎二氧化硅团块并将疏水二氧化硅胶体和药物均匀地分散在疏水聚异丁烯基体中。在高剪切力下制备疏水基体后,所述疏水基体聚合物可以沉积在药物不可透过的背层上,然后释放衬垫被施加到疏水基体层的暴露表面上。

[0063] 在各种实施方案中,用于储层的疏水基体可以通过挤出机中混合如聚异丁烯的聚合物、矿物油、疏水二氧化硅胶体和药物而制成。在各种实施方案中,用于储层的所述疏水基体可以通过在挤出机中在升高的温度下混合聚异丁烯、矿物油、疏水二氧化硅胶体和药物、并且挤出所得到的混合物以形成所述储层而制成。可将药物以固态加入到该混合物中,然后它在挤出机中在暴露于升高的温度时融化。冷却后,药物可以以油状或液态分散在储层基体中。

[0064] 通过优化良好的混合策略才能确保药物分子在疏水二氧化硅胶体中的均匀分布。药物分子可均匀地分布在疏水二氧化硅胶体微粒上。在各种实施方案中,疏水二氧化硅胶体和疏水药物可在挤出机中混合到疏水聚合物组合物中。在挤出机中均匀地混合将疏水二氧化硅胶体和疏水药物分散在疏水聚合物组合物中。以这种方式将疏水二氧化硅胶体和药物均匀分散允许药物吸附到疏水二氧化硅胶体上。所得到的组合物可以被挤出作为疏水基体层。

[0065] 在各种实施方案中,挤出的疏水基体层沉积在一个药物不可透过的背层上,然后释放衬垫被施加到疏水基体层的暴露表面上。在一些实施方案中,疏水基体层和亲水衬里层被共挤出以形成叠层,然后释放衬垫被施加疏水基体层的暴露表面上。

[0066] 在各种实施例中,储层基体是聚异丁烯和矿物油的组合。疏水二氧化硅材料通过储层基体均匀分散。疏水二氧化硅材料与分散在基体中的油状或液态疏水活性药物成分具有强的相互作用。更具体地,油状或液态疏水活性药物的至少一部分被吸附在疏水二氧化硅材料上,从而防止或减少活性药物通过疏水基体的扩散。此外,已被吸附在疏水二氧化硅材料上的油状或液态疏水活性药物的行为好像固体材料,并且具有减小的塑化储层基体的倾向。因此,疏水二氧化硅胶体或类似的吸附剂对油状或液态药物的吸附,降低了所得的经皮系统的脱层和尺寸稳定性损失。

[0067] 为了制造包括具有低熔点的活性药物成分的可接受的经皮系统,聚异丁烯粘合剂、疏水二氧化硅胶体和矿物油的组合被认为是在其油状的分散的/改性的活性成分的载体。聚异丁烯和疏水二氧化硅胶体与矿物油的相互作用被认为对于影响整个经皮系统的物理性质是非常显著的。二氧化硅材料与聚异丁烯和矿物油的组合可以为油状的活性成分提供一个物理上可接受的经皮系统。特别是,疏水二氧化硅材料能够提供在物理和化学上可接受的经皮系统。这一事实是特别真实的,如果该活性药物成分是容易发生水解降解的。虽然许多材料能够吸附疏水药物,包括二氧化硅胶体,例如疏水二氧化硅胶体的疏水赋形剂具有的优点是,它们不同时吸附水。用于吸附药物的亲水性赋形剂的使用会导致将药物和水吸附到赋形剂表面,从而增加药物被水所水解的可能性。在一些情况下,吸附剂实际上催化了由水引起的药物水解。因为如疏水二氧化硅胶体的疏水赋形剂不吸附水,疏水赋形剂

对药物的吸附不会增加药物水解的可能性。

[0068] 此外,亲水性赋形剂包含显著含量的吸附水,而疏水赋形剂包含少得多的吸附水。因此,使用亲水性赋形剂比使用疏水赋形剂引入更多的水到经皮给药系统中。将亲水性赋形剂添加到疏水药物储层会造成将水加入储层,从而提高药物水解的程度。将疏水赋形剂加入疏水药物储层不会显著地将水添加到储层中,因此不会增加药物水解的程度。因此,药物的稳定性取决于在赋形剂表面上吸附的水分,以及在系统中存在的游离水分。

[0069] 通过水解的药物降解主要是由存在于药理活性和非活性成分中的水分或存在于系统中的水分所决定的。粘合剂和赋形剂的亲水性以及在加工期间和在储存条件下存在于或吸附在二氧化硅粒子上的水分的量可以直接影响所吸附的药物的稳定性。

[0070] 此外,一层释放控制疏水聚合物材料可以存在于疏水储层基体和释放衬垫之间。通过去除释放衬垫,所述释放控制疏水聚合物材料层用作接触皮肤的粘合剂层。在各种实施方案中,所述疏水储层基体和释放控制疏水聚合物材料层可以由大致相同的聚合物材料制成或由不同的聚合物材料制成。

[0071] 在各种实施方案中,疏水储层基体和释放控制疏水聚合物材料层都包含矿物油与聚异丁烯的组合,矿物油与聚异丁烯的重量比在约0.05:1至约1:1之间,优选在约0.25:1至约0.60:1之间,更优选约0.30:1至约0.50:1之间。疏水储层基体还含有疏水药物和能吸附该药物的从8%至20%(重量)的疏水赋形剂。所述释放控制疏水聚合物材料层还含有能够将药物吸附在疏水储层基体中的以重量计从0.5%至5%,优选地从1%至3%的疏水赋形剂。所述释放控制疏水聚合物材料层可以被制造为不含药物,或者所包含的药物的量小于在疏水储层基体中该药物的量。在所述释放控制疏水聚合物材料层被制造不含药物的情况下,所述释放控制疏水聚合物材料层可以在使用时包括有少量药物,因为储存期间药物从储层的扩散。

[0072] 所述释放控制疏水聚合物材料层的作用是既在储存又在使用过程中控制药物从储层的释放。所述释放控制疏水聚合物材料提供了另外的聚合物材料层,它是所述药物必须扩散通过的以在储存期间到达释放衬垫,或者在经皮系统的使用过程中达到皮肤表面。此外,释放控制疏水聚合物材料包含疏水二氧化硅胶体,其作用是在药物扩散通过释放控制疏水聚合物层时吸附药物,由此减缓药物扩散通过所述释放控制疏水聚合层的。

[0073] 在各种实施方案中,疏水储层基体和所述控释疏水聚合物材料可以分别挤出,然后被层叠在一起。可替代地,所述疏水储层基体和所述控释疏水聚合物材料可被共挤出,以产生叠层。所得的叠层被沉积在药物不可透过的背层上,以使储层基体的暴露表面接触背层,随后释放衬垫可施加到所述释放控制疏水聚合物材料层的暴露表面上。在一些实施方案中,所述释放控制疏水聚合物材料、所述疏水基体和亲水背层被共挤出以与释放控制层的暴露的粘合剂表面形成叠层。然后释放衬垫施加到所述释放控制层的暴露表面。

[0074] 具有被层叠到释放衬垫的疏水基体层的经皮贴剂的例子

[0075] 制备了一系列经皮贴剂,示于表1。每个经皮贴剂包含疏水基体层、层叠到疏水基体层的一个表面上的药物不能透过的背衬、和层叠到疏水基体层的另一个表面上的释放衬垫。疏水基体层包括含量在8%(重量)和20重量%之间的作为疏水药物的哌醋甲酯。在不同的实施例中,疏水基体层还包含作为聚合物基体的矿物油(MO)和聚异丁烯(PIB)的组合,以MO:PIB的重量比在约0.09:1和大约1.1:1之间。

[0076] 在各个比较例(表1中标识为“比较例”)中,疏水基体层所含的疏水二氧化硅胶体的含量在0%重量至5%重量之间。所示的比较例在加速储存条件下具有差的储存稳定性。在加速储存条件下在储存后,比较例表明了因为在储存期间因为疏水基体层的冷流耳引起的尺寸变化的证据。此外,比较例的释放层在储存后被除去,且对疏水基体层的暴露表面进行了研究。在一些情况下,观察到在释放层和疏水基体层之间的界面处的油状或液态层的证据。此外,一些比较例显示出在疏水基体层表面上的甲酯结晶。比较例经常表明释放层脱层或释放层的过早脱层的证据。总之,对于在5%重量或以下的疏水二氧化硅胶体的含量水平,经皮系统的物理和化学性质均较差。

[0077] 在各种工作实施例中,疏水基体层所含的疏水二氧化硅胶体的含量在8%至30%重量百分比之间。工作实施例表明在加速储存条件下在储存时的稳定性良好。在加速储层条件下在储存后,工作实施例表明很少或没有证据证明在加速储层条件下在储存过程中的尺寸变化。此外,工作实施例显示出在加速储层条件下在储存后释放层脱层或释放层的过早脱层的容易性最大很少。最后,工作实施例的释放层被除去,且对疏水基体层的暴露表面进行了研究。观察到在大多数情况下,很少或没有证据证明在所述释放层和疏水基体层之间的界面处的油状或液态层。此外,观察到在疏水基体层的表面上哌醋甲酯的最小结晶。通过增加疏水二氧化硅胶体在疏水基体层中的含量至在8%(重量)和30%(重量)之间,经皮系统的物理和化学性质相比于比较例显示了显著的改善。

[0078] 表1.哌醋甲酯经皮制剂

[0079]

例子编号	药物(%)	HCS(%)	矿物油(%)	聚异丁烯(%)	结果	MO:PIB比
比较例1	20.00	3.00	20.00	57.00	X	0.35
比较例2	20.00	1.00	20.00	59.00	X	0.34
比较例3	20.00	1.00	40.00	39.00	X	1.03
比较例4	20.00	3.00	40.00	37.00	X	1.08
比较例5	20.00	2.50	20.00	57.50	X	0.35
比较例6	16.00	3.00	27.00	54.00	X	0.50
比较例7	13.00	3.00	28.00	56.00	X	0.50
比较例8	16.00	3.00	20.00	61.00	X	0.33
比较例9	10.00	1.00	29.67	59.33	X	0.50
比较例10	16.00	1.00	27.67	55.33	X	0.50
比较例11	16.00	3.00	27.00	54.00	X	0.50
1	20.00	10.00	20.00	50.00	0	0.40

[0080]

2	16.00	9.00	25.00	50.00	0	0.50
3	18.00	10.00	24.00	48.00	0	0.50
4	14.00	20.00	22.00	44.00	0	0.50
5	18.00	20.00	20.67	41.33	0	0.50
6	18.00	20.00	5.00	57.00	0	0.087
7	18.00	20.00	10.00	52.00	0	0.19

8	18.00	20.00	17.33	44.67	0	0.39
比较例12	20.00	0.00	20.00	60.00	X	0.33
比较例13	20.00	0.00	40.00	40.00	X	1.00
比较例14	20.00	5.00	40.00	35.00	X	1.14
比较例15	8.00	0.00	30.65	61.35	X	0.50
比较例16	16.00	0.00	28.00	56.00	X	0.50
比较例17	16.00	5.00	26.33	52.67	X	0.50
比较例18	10.00	5.00	28.33	56.67	X	0.50
9	20.00	20.00	16.00	44.00	0	0.36
10	20.00	10.00	18.67	51.33	0	0.36
11	18.00	30.00	17.33	34.67	0	0.50

[0081] HCS:疏水二氧化硅胶体

[0082] X:粘合剂基体显示差的稳定性。经皮贴剂表明在加速储存条件下释放层脱层或储层基体的尺寸变化。

[0083] 0:粘合剂基体显示良好的稳定性。经皮贴剂表明在加速稳定性储存条件下很少或没有释放层脱层或储层基体尺寸变化。

[0084] 具有层叠到不含药物的粘性皮肤接触层上的疏水基体层的经皮贴剂的例子

[0085] 制备了经皮贴剂,包括:疏水基体层,也被称为药物储层;叠层到疏水基体层的一个表面上的药物不可透过的背衬;和释放衬垫。在疏水基体层和释放衬垫之间,有一个不含药物的粘性皮肤接触层。粘性皮肤接触层有助于控制哌醋甲酯从经皮贴剂扩散的速率,并因此也被称为限速层。

[0086] 疏水基体层包括含量为18%重量的作为疏水药物的哌醋甲酯。疏水基体层还包含矿物油(MO)和聚异丁烯(PIB)的组合,作为聚合物基体。具体地,经皮贴剂在药物储层包含18.00%的哌醋甲酯和20.00%的疏水二氧化硅胶体,且在粘性皮肤接触层包含2.00%的疏水二氧化硅胶体和0%哌醋甲酯,如表2所示。

[0087] 表2提供了两个经皮贴剂制剂。每种制剂是双层组合物,包括疏水基体层或药物储层和粘性皮肤接触层。疏水基体层在各配方中是相同的。两种制剂的限速层在组分上是相同的,但被涂覆为不同的厚度。在表2的制剂中,哌醋甲酯出现在药物储层中作为被吸收到疏水二氧化硅胶体表面上的分散的固体。在表2的制剂中,哌醋甲酯未完全溶解在聚合物基体中,并且在经皮贴剂制剂中没有可见的药物晶体。

[0088] 表2. 含粘性皮肤接触层的哌醋甲酯经皮制剂

[0089]

	样本 1		样本 2	
	%w/w	gsm	%w/w	gsm
限速层	33.33%	30	53.85%	70
脲酯甲酯	0.00%	0.00	0.00%	0.00
疏水二氧化硅胶体 NF (Aerosil R972 Pharma)	2.00%	0.60	2.00%	1.40
轻矿物油 NF (Drakeol 7)	32.67%	9.80	32.67%	22.87
聚异丁烯粘合剂 (Duro-Tak™ 87-613A)	65.33%	19.60	65.33%	45.73

[0090]

药物储层	66.67%	60	46.15%	60
脲酯甲酯	18.00%	10.80	18.00%	10.80
疏水二氧化硅胶体 NF (Aerosil R972 Pharma)	20.00%	12.00	20.00%	12.00
轻矿物油 NF (Drakeol 7)	20.67%	12.40	20.67%	12.40
聚异丁烯粘合剂 (Duro-Tak™ 87-613A)	41.33%	24.80	41.33%	24.80

[0091]

组合的叠层	100%	90	100%	130
脲酯甲酯	12.00%	10.80	8.31%	10.80
疏水二氧化硅胶体 NF (Aerosil R972 Pharma)	14.00%	12.60	10.31%	13.40
轻矿物油 NF (Drakeol 7)	24.67%	22.20	27.13%	35.27
聚异丁烯粘合剂 (Duro-Tak™ 87-613A)	49.33%	44.40	54.25%	70.53

[0092] 通过在疏水基体层上添加另一粘合剂层,其是皮肤接触层,成品剂型的层叠的疏

水基体层和粘性皮肤接触层表现出良好的稳定性并表现出很少或没有倾向会在皮肤接触层和释放衬垫之间的界面处形成油性层或结晶。具体而言,在室温和冰箱储存条件下在皮肤接触层和释放衬垫之间的界面处没有观察到晶体。然而,在极端的储存条件,如储存在冰库中,例如温度为-20℃,有时可观察到结晶物的形成。

[0093] 一般地,表1中的工作例和表2中的实施例均优于表1的比较例。与表1的工作例或表2的实施例相比,表1的比较例具有较大的倾向会在疏水基体层或药物储层与释放衬垫之间的界面处形成油状的层或晶体。因此,在药物储层中包含高含量的包括疏水二氧化硅胶体的疏水赋形剂,的实施例的,可以通过降低或防止疏水药物自由扩散通过疏水基体而稳定经皮剂型。另外,表2的实施例优于表1的比较例和工作实施例。因此,在不含药物的皮肤接触粘合剂层中含有低含量水平的包括疏水二氧化硅胶体的疏水赋形剂,通过降低或防止疏水药物从疏水基体扩散到与释放衬垫的界面处而进一步稳定了经皮剂型。

[0094] 虽然通过具体参考它们的某些示例性方面已经详细地描述了各种示例性实施例,但是应当理解,本发明能够具有其它实施例,并且其细节能够在各种明显的方面进行修改。由于本领域技术人员容易明白的,可以在本发明的精神和范围之内进行各种变化和修改。因此,前述公开的内容和描述仅用于说明目的,不以任何方式限制本发明,其仅由权利要求限定。