

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/70

A61L 26/00

A61P 43/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99812328.5

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1198603C

[22] 申请日 1999.7.20 [21] 申请号 99812328.5

[30] 优先权

[32] 1998. 8. 20 [33] US [31] 09/136,903

[86] 国际申请 PCT/US1999/016386 1999.7.20

[87] 国际公布 WO2000/010540 英 2000.3.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.4.19

[71] 专利权人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 P·J·A·勃兰特 C·M·利尔

D·J·维尔塔宁

审查员 周 英

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陈文青

权利要求书 2 页 说明书 37 页

[54] 发明名称 形成绷带和药物输递系统的喷雾液体

[57] 摘要

本发明提供了新颖的“瓶中贴剂”的技术，其中液体组合物，如气溶胶以液体形式施涂到表面上，然后干燥形成覆盖部分，如贴剂，其不粘的外表面覆盖了底下的将贴剂粘附到基底上的粘合物。液体组合物具有独特的化学配方，使这类复合贴剂能在原位形成。特别是，液体组合物包括粘性组份，如粘合剂和形成膜的非粘性组份。所选择的非粘性组份和粘性组份彼此不相溶混，液体组合物干燥时间组份发生相分离。

ISSN 1008-4274

1. 一种适合在原位形成并粘附于表面上的指触干燥非粘性的覆盖部分的液体组合物，包括：

5 (a)包含丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯聚合物的压敏粘合剂；

(b)形成膜的非粘性组份，其中所述的形成膜的非粘性组份包括含硅氧烷的聚合物，所述压敏粘合剂与非粘性组分的重量比为 3:5 到 20:1；和

(c) 按组合物总重量来计， 5-40%重量的至少一种挥发性溶剂，使液体组合物具有可涂覆的粘度，让液体组合物能涂覆在所述的表面上。

10 2. 根据权利要求 1 所述的液体组合物，其中丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯聚合物是多种单体的共聚物，所述的单体包含 40-100 重量%丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯和 0-60 重量%自由基可共聚单体。

3. 根据权利要求 2 所述液体组合物，其中丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯包含的烷基部分有 1-10 个碳原子，可共聚单体包含的官能团选自羧酸、羧酸酯、羟基、酸酐、环氧基、硫醇基、异氰酸酯、氨磺酰、脒、氨基甲酸酯、甲酰胺、胺、铵、氧基、氧代、硝基、氮、硫、磷酸酯、膦酸酯、氰基和这些的组合。

4. 根据权利要求 1 所述的液体组合物，其中粘性组份包括衍生自单体的共聚物，包括，按单体总重量来计， 40-100 重量%丙烯酸酯或甲基丙烯酸异辛酯， 0-60 重量%丙烯酸酯或甲基丙烯酰胺和 0-30 重量%乙酸乙烯基酯。

5. 根据权利要求 1 所述的液体组合物，其中含硅氧烷的聚合物选自硅氧烷聚脲嵌段聚合物、硅氧烷聚氨酯嵌段聚合物、硅氧烷聚脲/氨酯嵌段聚合物和它们的组合。

6. 根据权利要求 1 所述的液体组合物，其中粘性组份与非粘性组份的 25 重量比为 3:5 到 10: 1。

7. 根据权利要求 1 所述的液体组合物，其中挥发性溶剂选自乙醇、丙酮、异丙醇、水或其组合。

8. 根据权利要求 7 所述的液体组合物，其中挥发性溶剂包括异丙醇。

9. 如权利要求 1 所述的组合物在制备覆盖部分中的应用，所述的覆盖

部分包括：

(a)第一和第二相对主表面；

(b)沉积形成在第一表面附近的第一、粘性相，使得第一表面的粘性足以将覆盖部分粘附到宿主的表面上；和

- 5 (c) 沉积形成在第二表面附近的第二、非粘性的膜相，使得至少基本上所有第二表面都是非粘性的，其中膜相包括至少一种低表面能趋表面的部分。

10. 如权利要求 1 所述的组合物在制备覆盖部分的透皮药物输递系统中的应用，包括：

- 10 (a)第一和第二相对主表面；

(b)沉积形成在第一表面附近的第一、粘性相，使得第一表面的粘性足以将透皮药物输递系统粘附到宿主的表面上；

- (c) 沉积形成在第二表面附近的第二、非粘性的膜相，使得至少基本上所有第二表面都是非粘性的，其中膜相包括至少一种低表面能的趋表面的部分；和

- 15 (d)分散在第一粘性相里的治疗有效量的药物活性剂或其前体药物形式。

11. 一种原位形成并将覆盖部分粘附到表面上的方法，包括下列步骤：

(a)将权利要求 1 所述的液体组合物涂覆在表面上，和

- 20 (b) 使涂覆的组合物干燥来形成覆盖部分，所述的覆盖部分包括：

(i)第一和第二相对主表面；

(ii)沉积形成在第一表面附近的第一、粘性相，使得第一表面的粘性足以将覆盖部分粘附到宿主的表面上；和

- (iii) 沉积形成在第二表面附近的第二、非粘性的膜相，使得至少基本上所有第二表面是非粘性的，其中膜相包括至少一种低表面能趋表面的部分。

形成绷带和药物输递系统的喷雾液体

5

发明领域

本发明涉及组合物和用于形成适合用作跨组织输递治疗剂(如透皮输递、通过口腔组织或其它粘膜吸收输递等)的贴剂和/或用作覆盖伤口的绷带的覆盖部分(element)的相关方法的领域。本发明更特定地涉及液体组合物,所述的组合物涂覆在宿主动物表面,然后干燥,在原处形成触及干燥、非粘外表面和用于将覆盖部分粘附到宿主上的粘性内表面的覆盖部分,如透皮贴剂、绷带等。根据使用时的需要,可将药物活性剂和/或渗透增强剂掺入组合物。

10

发明背景

跨组织药物输递是非侵入性的治疗方法,其中药物首先放在宿主动物的组织上,然后渗透入组织以促进所需的治疗。跨组织药物输递可用来治疗局部、局域或全身医学疾病。可跨越包括皮肤、粘膜、口腔组织等许多不同组织发生输递。通过皮肤的输递通常被称为“透皮”药物输递。

15

透皮药物输递典型地用覆盖部分来进行,所述的覆盖部分为附着在宿主需要药物释放部位的透皮贴剂形式。典型的透皮贴剂结构包括在不可渗透背衬和防粘衬里之间的在粘合剂里的药物层的夹层结构。使用时,方便地除去防粘衬里使贴剂可贴在宿主身上,粘附面向下。不可渗透的背衬因此将在粘合剂里的药物围封在背衬和宿主的附着部位之间。一段时间后,根据所需的治疗,药物渗透入宿主,或局部活化。任选的是,在粘合剂里的药物制剂可包括一种或多种用来增加药物向对象输递的称为渗透增强剂的化合物。

20

25

虽然剥离和放置类型的透皮药物输递设备是极为有效的用于各种医学疾病的药物输递手段,但仍有许多透皮药物输递和跨组织药物输递的方法需要改进。例如,常规的剥离和放置型贴剂的结构目前涉及需要将粘合剂里的药物涂覆在诸如不可渗透的背衬或防粘衬里的基底上的制作操作。这类涂覆步

骤因进行涂覆操作而需要大量设备、用具、操作空间和人力，故会涉及到很大的成本开支。为了避免这类成本开支，很需要有这类涂覆步骤的替代步骤，或完全不需要这类涂覆步骤。

此外，使用防粘衬里会产生废物，因防粘衬里从贴剂上除去后便以一定的方式弃去。人们很需要更有利于环境的替代方式，或完全避免这类废物。

若按个体病人的需要定制贴剂的药物浓度或输递速率，则可进一步改进跨组织药物输递。目前，这在经济上还是不可行的，因为特定药物制剂的贴剂用大批量生产技术进行大量制备。结果，贴剂制造商配制的跨组织释放贴剂是对人群总体一般有效的。当然，这样的方式在许多场合是继续有效的，但一些场合也需要通过定制贴剂制剂使治疗最优化，并进一步减轻病人的痛苦。

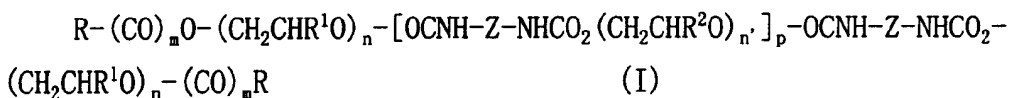
此外，若能更有效地控制药物输递速率则能改进跨组织药物的输递，即，开始时贴剂中药物浓度相对高时，贴剂一般能以相对高的速度释放药物。但是，随着贴剂中药物浓度的耗尽药物输递速率减慢了。因此目前的贴剂的效用随着时间一般会发不发生不需要的改变。在一些场合中，以在较长的时间里以稳定、均匀的速度释放药物为特征的贴剂会提供最优化的治疗选择。

最后，目前可得的跨组织输递系统对使用者不是特别“友善”。即，使用透皮贴剂需要许多步骤：打开贴剂包装，剥去防粘衬里并弃去防粘衬里和包装。另外，一些大尺寸的常规贴剂令使用者不舒服，因为它们可能不能很容易地贴合身体轮廓。结果，有贴剂部位的运动会引起不舒服。

WO 97/01327 揭示了皮肤和头发用组合物，它用于皮肤和头发上时会产生潮湿屏障层，该组合物包括：

(a) 式 (I) 的亲脂烃封端的氨基甲酸酯形成膜聚合化合物，和

(b) 由式 (I) 代表的两亲或亲脂化合物：



发明概述

本发明提供了新颖的“瓶子里的贴剂”技术。更具体的是，本发明提供了一种液体组合物，如一些实施方案里是气雾剂，它以液体喷洒在表面上，接着干燥，在宿主表面上形成了覆盖部分，如贴剂。这样形成的覆盖部分具有不粘的外表面覆盖物而在下面有帮助将贴剂粘附到基底上的粘性表面。

本发明的液体组合物具有独特的化学配方，能在原处形成覆盖部分。特别是，液体组合物包括粘性组份，如粘合剂，和形成膜的非粘性的组份。所选择的非粘性和粘性组份应当彼此不相溶混，以便在液体组合物一旦施加到

宿主表面并接着干燥时各组份发生相分离。非粘性的组份的特征在于它会流向并到达涂覆后的液体组合物的表面，在此干燥形成非粘性的保护膜。粘性组份在该膜下面干燥得到足以粘附到宿主表面上的覆盖部分的底表面。

能很容易地将一种或多种药物活性剂掺入液体组合物，以便使相应的覆盖部分能用于跨组织药物输递，如透皮药物输递、通过粘膜的输递等等。本发明提供了跨组织药物输递的许多优点。首先，可很容易地制备具有不同药物活性剂浓度的本发明液体组合物，它能经济可行且时间上有效地定制液体组合物，以使病人的治疗最优化。事实上，含根据个体病人特定需要定制的药物浓度的特定液体组合物可在医院门诊部、药房等特别配制，而不必到制造厂商处生产。结果，医学从业人员能在个体基础上有更多选择，更灵活地治疗病人。

本发明液体组合物的另一个优点是以可配制得到预定、所需的药物输递速率。特别是(如上所述)，液体组合物的粘性和非粘性组份干燥时发生相分离，得到有一个或多个不连续的粘性区域。这些粘性区域提供了扩散途径，药物活性剂或药物可从粘性相扩散到宿主的表面。因此可通过改变用来形成覆盖部分的液体组合物里的粘性组份的用量来改变来自覆盖部分的药物输递速率。例如，可通过增加液体组合物里粘性组份的用量来增加来自覆盖部分的药物输递速率。相似的是，通过减少液体组合物里的粘性组份的用量来减少药物输递的速率。或者，简单地通过增加或减少液体组合物里药物的用量来相应地增加或减少药物从相应覆盖部分中药物的输递速率，从而可配制得到具有预定所需输递速率的液体组合物。需要时可组合使用这两种控制途径。

也可有利地配制本发明的液体组合物，以使相应的覆盖部分与常规的剥离和放置型贴剂相比具有更易于控制、稳定和缓释药物的速率。一些常规的贴剂贴在病人身上后提供了极高的最初药物输递速率，(即仅数小时后)释放速率对数级地降低。相反，根据本发明一些实施方案得到的覆盖部分据信在延长的时段里，如 20-50 小时或更长时间里具有稳定的恒定的药物释放速率。

本发明的液体组合物对最终使用者也有许多优点。特别是，本发明的液体组合物可用一个步骤里施用，喷洒在所需的表面上。在原处形成相应的覆盖部分而不需要使用者再进行其它操作。相反的是，常规剥离和放置型贴剂

需要使用者除去外包装，剥去防粘衬里，然后贴在皮肤上。

另外，因为在原处可形成覆盖部分并以液体形式施加，本发明的覆盖部分能符合各种大小或形状的表面。由于覆盖部分是如此有弹性，因此使使用者相对感觉舒适。另一方面，常规的剥离和放置型贴剂是预定成形的形状和大小，因此可能难以粘合和/或与一些表面贴合。该贴剂也会使使用者更不舒服。

最后，本发明液体组合物提供了许多制备和/或环境益处。例如。制造常规贴剂的步骤涉及在基底上涂覆在粘合剂里的药物的步骤，这是个高成本的步骤。本发明的液体组合物不需要这类涂覆步骤。常规的贴剂在使用前一般包括覆盖在粘合剂表面上的防粘衬里，使用时必须弃去防粘衬里，产生了不需要的废物。相反的是，使用本发明的液体组合物可完全避免使用防粘衬里。

因此，本发明的一个方面提供了适合在表面上原位形成和粘附上一种覆盖部分的液体组合物。该组合物包括使所形成的覆盖部分粘附于表面的有效量粘性组份和形成膜、非粘性组份，其中形成膜的非粘性组份包含至少一种低表面能的趋表面(surface-seeking)部分。另外，形成膜的非粘性组份与粘性组份是不相溶混的，并以有效量存在以使当覆盖部分干燥时原处形成的覆盖部分的外表面是不粘的。组合物也包括足量的至少一种挥发性溶剂，使得液体组合物具有让组合物能涂覆在表面上的可涂覆的粘性。

另一方面，本发明涉及适合在原处形成和粘附于宿主表面上一种指触干燥、非粘性的覆盖部分。组合物包括压敏粘合剂(PSA)组份和含硅氧烷的聚合物。PSA 组份以使覆盖部分能粘附到宿主表面上的有效量存在。含硅氧烷的聚合物以使原处形成的覆盖部分在触觉干燥时是非粘性的有效量存在。组合物也包括足量的至少一种挥发性溶剂，使液体组合物涂覆在宿主表面上时具有可涂覆的粘度。本文使用的“含硅氧烷的聚合物”指其骨架包含多个硅氧烷单元、彼此可连接在一起形成聚硅氧烷单元的聚合物。

本发明的另一方面涉及包括第一和第二相对主表面的覆盖部分。首先，粘性相沉积形成在第一表面附近，结果使第一表面足够地粘，让覆盖部分能粘附于宿主的表面。其次，非粘性的膜相沉积形成在第二表面附近，结果使

第二表面是非粘性的。膜相包括至少一种低表面能的趋表面的部分。

在另一方面，本发明涉及一种透皮输递系统，包括第一和第二相对主表面。第一粘性相沉积形成在第一表面的附近，结果第一表面的粘性足以使透皮药物输递系统粘附到宿主的表面上。第二非粘性膜相沉积形成在第二表面附近，使第二相非粘性。膜相包括至少一种低表面能趋表面的部分。治疗有效量的药物活性剂或其前体药物形式分散在第一粘性相里。

另一方面，本发明涉及原处形成覆盖部分的方法，以及通过该方法形成的覆盖部分，包括将液体组合物涂覆在表面上并使该液体组份干燥。液体组合物包括：(i)有效量的粘性组份，结果形成的覆盖部分能粘附于表面；(ii)形成膜的非粘性组份，其中所述的形成膜的非粘性组份包括至少一种低表面能的趋表面部分，其中所述的形成膜的非粘性组份与粘性组份不相容，其中形成膜的非粘性组份以有效量存在，使得在覆盖部分触觉干燥时，原处形成的覆盖部分的外表面是非粘性的；(iii)足量的至少一种挥发性溶剂，使液体组合物具有可涂覆的粘度，从而让液体组合物能涂覆在所述的表面上。所得的覆盖部分包括：(i)第一和第二相对主表面；(ii)第一粘性相沉积形成在第一表面附近，使第一表面足够粘，让覆盖部分能粘附于宿主的表面；和(iii)第二非粘性膜相沉积形成在第二表面附近，使所有第二表面至少基本上是非粘性的，其中膜相包括至少一种低表面能趋表面的部分。

本发明进一步涉及对宿主给予药物活性剂或其前体药物的方法。特别是，该方法包括将液体组合物涂覆在宿主的表面，让涂覆的液体组合物干燥，结果形成了覆盖部分，使覆盖部分和宿主表面保持接触，使药物活性剂能治疗性地给予宿主。液体组合物包括：(i)有效量的粘性组份，结果形成的覆盖部分能粘附于宿主表面；(ii)形成膜的非粘性组份，其中所述的形成膜的非粘性组份包括至少一种低表面能的趋表面部分，其中所述的形成膜的非粘性组份与粘性组份不相容，其中形成膜的非粘性组份以有效量存在，使得在覆盖部分指触干燥时，原处形成的覆盖部分的外表面是非粘性的；(iii)足量的至少一种挥发性溶剂，使液体组合物具有可涂覆的粘度，从而让液体组合物能涂覆在所述的宿主表面上。所得的覆盖部分包括：(i)第一和第二相对主表面；(ii)第一粘性相沉积形成在第一表面附近，使第一表面足够粘，让覆盖

部分能粘附于宿主的表面；和(iii)第二非粘性膜相沉积形成在第二表面附近，使所有第二表面的至少一个表面非粘，其中膜相包括至少一种低表面能的趋表面的部分；和(iv)分散在第一粘性相里的治疗有效量的药物活性剂或其前体药物形式。

5

优选实施方案的详述

下面揭示的本发明实施方案并非是穷举或将本发明限定为下面详细阐述的确切形式。实施方案旨在使本技术领域的人员能理解、明白本发明的原理和实施。

- 10 本发明提供了施用于各种表面然后在原处干燥形成保护性和/或药物功能的覆盖部分的可涂覆液体组合物。有利的是，虽然以液体形式使用，但这些覆盖部分在原处形成，具有保护性、非粘性、触觉干燥的外表面和让覆盖部分粘附于所需表面上个粘性底表面。虽然本发明的液体组合物、覆盖部分和方法可用于各种不同的场合，但本发明的原理能特别有利地用于形成绷带
- 15 或跨组织药物输递系统而用于宿主动物，优选的是哺乳动物，更优选的是人体。

- 本发明的液体组合物可为乳剂、泡沫剂、凝胶、溶液、液体、分散剂等等形式。本发明的液体组合物优选的是为溶液形式。根据液体组合物的形式，可用常规的涂覆技术，包括通过气溶胶、喷雾、抽吸、刷涂、擦抹、这些方式的组合等将液体组合物涂覆在宿主动物的所需位置。优选的是，液体组合物为包含推进剂的溶液形式，这样液体组合物可用气溶胶喷雾技术喷涂在所需表面。为了局部处理宿主的皮肤或其它暴露表面，如口腔组织，液体组合物可直接涂覆于处理位点。对于液体组合物以在伤口上的保护绷带形式使用的局部施用，伤口区域可首先用衬垫或其它覆盖物覆盖。然后可通过在衬垫
- 20 和宿主的相邻区域上形成本发明的覆盖部分来固定这类衬垫。对于跨组织药物输递应用，掺入所需药物活性剂(或其前体形式)和其它有益赋形剂(如渗透增强剂、乳化剂、抗氧剂、表面活性剂等)的液体组合物可涂覆在所需的输递位点，然后干燥形成覆盖部分。例如，可在完整的皮肤上形成覆盖部分以透皮输递药物，或在粘膜上形成覆盖部分，使药物通过这类膜释放。在覆盖部
- 25

分和组织接触时发生非侵入性的药物输递。

根据本发明原则原处形成覆盖部分的可涂覆组合物一般包括有效量粘性组份，结果形成的覆盖部分能与使用覆盖部分的所需表面粘合。若液体组合
5 物里掺入的粘性组份太少，覆盖部分与所需基底表面的粘合不良。另外，由于药物活性剂(使用时)首先掺入覆盖部分的粘性相，用太少的粘性组份也会限制可掺入覆盖部分的药物活性剂的量。另一方面，若使用太多的粘性组份，则所形成的覆盖部分的外露的顶部表面会不合要求地发粘。还有，若使用太多的粘性组分液体组合物可能太粘稠，不能用所需涂覆技术涂覆到所需的表面上。平衡地考虑这些因素，本发明液体组合物典型地掺入，按液体组合物的总重量来计，约 1-50%重量，优选的是约 5-20%重量，更优选的是约 5-10%
10 重量粘性组份。

能在原处形成粘性材料的各种粘性材料或前体材料可用作粘性组份。优选的是，粘性组份对于液体组合物的其它组份，特别是药物活性剂或其前体药物形式(如果存在)来说基本上是惰性的。对于治疗应用，粘性组份应当与
15 宿主动物所需的治疗位点(在此形成相应的覆盖部分)粘合良好。优选的是，粘性组份是防水的，这样覆盖部分能在所需的治疗阶段粘附于宿主，但应当是可防粘的，使涉及到该覆盖部分的治疗完成时能除去覆盖的部分。粘性组份也应当与宿主相容，以避免治疗位点上不适当的刺激。粘性材料优选的是柔性很足，使覆盖部分能顺从和跟随治疗位点的轮廓，不会发生龟裂和对宿主运动有不适当的限制。
20

满足这些标准的特别有益的粘性材料是(甲基)丙烯酸酯聚合物类物质，优选的是其丙烯酸酯，它们适合用作压敏粘合剂(PSA)。这类(甲基)丙烯酸酯 PSA 的代表性例子如美国专利 4,751,087;4,737,577;和 Re24,906;和本受让人的共同待批 PCT 申请 W096/08229(申请人 James E. Garbe 等)所述，这些
25 都并入本文供参考。

使用于本发明的(甲基)丙烯酸酯 PSA 优选的是其重均分子量足够高，使聚合物具有良好的处理、操作和机械性能。但是，若(甲基)丙烯酸酯 PSA 的重均分子量太高，掺入这类粘合剂的液体组合物的粘度对于所需的涂覆技术来说会太高。因此，优选的(甲基)丙烯酸酯 PSA 的重均分子量范围是使粘
30 剂的比浓对数粘度(inherent viscosity)范围为约 0.2dl/g 到 2dl/g(约

0.02-0.2m³/kg), 更优选的是约 0.4dl/g-1.4dl/g(约 0.04-0.14m³/kg)。比浓对数粘度可通过常规的装置, 在 27℃下的水浴里用 Canon-Fenske #50 粘度计测量 10 毫升聚合物溶液的流动。

特别优选的(甲基)丙烯酸酯 PSA 是衍生自下列单体的共聚物, 按聚合物的总重量来计, 包含约 40-100%重量, 优选的是约 50-75%重量的(甲基)丙烯酸烷酯(A 单体)和 0 到约 60%重量, 优选的是约 25-50%重量自由基可共聚单体(B 单体)。任选的是, 其它单体也可掺入共聚物。这类其它单体, 如可进一步包括最多达约 30%重量, 优选的是最多达约 15%重量本受让人共同待批 PCT 专利申请 W096/08229 里揭示的可共聚大单体。

10 A 单体优选地选自一种或多种烷基中含有 1 到约 10 个碳原子的(甲基)丙烯酸烷酯。(甲基)丙烯酸烷酯单体的代表性例子包括(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸正丁酯、(甲基)丙烯酸正戊酯、(甲基)丙烯酸正己酯、(甲基)丙烯酸异庚酯、(甲基)丙烯酸环己酯、(甲基)丙烯酸正壬酯、(甲基)丙烯酸正癸酯、(甲基)丙烯酸异己酯、(甲基)丙烯酸 2-乙基辛基酯、(甲基)丙烯酸异辛酯、(甲基)丙烯酸龙脑酯和(甲基)丙烯酸 2-乙基己基酯。需要时可使用这些的组合。优选的是, (甲基)烷酯选自(甲基)丙烯酸异辛酯、(甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯酸 2-乙基己基酯、(甲基)丙烯酸环己基酯、(甲基)丙烯酸异龙脑酯和(甲基)丙烯酸甲酯。

可共聚 B 单体是一种或多种(甲基)丙烯酸酯单体, 它有至少一个选自羧酸、羧酸酯、羟基、酸酐、环氧基、硫醇基、异氰酸酯、氨磺酰、脲、氨基甲酸酯、甲酰胺、胺、铵、氧基、氧代、硝基、氮、硫、磷酸酯、磷酸酯、氰基、这些的组合等的官能团。可作为 B 单体单独使用或组合使用的特定物质的代表性例子包括(甲基)丙烯酸、马来酸、乙酸乙烯酯、(甲基)丙烯酸羟烷酯(羟烷基部分含约 2-4 个碳原子)、(甲基)丙烯酰胺、烷基取代的(甲基)丙烯酰胺(烷基有 1 到约 8 个碳原子)、二丙酮(甲基)丙烯酰胺、二烷基(甲基)丙烯酰胺(每个烷基独立地有 1 或 2 个碳原子)、N-乙烯基-N-甲基乙酰胺、N-乙烯基戊内酰胺、N-乙烯基己内酰胺、N-乙烯基-2-吡咯烷酮、(甲基)丙烯酸缩水甘油酯、烷氧基(甲基)丙烯酸酯(烷氧基部分含有 1-4 个碳原子)、(甲基)丙烯酸 2-乙氧基乙酯、(甲基)丙烯酸 2, 2-乙氧基乙氧基乙酯、(甲基)丙烯酸糠酯、(甲基)丙烯酸四氢糠酯、单(甲基)丙烯酸丙二醇酯、(甲基)丙烯酸聚乙二醇酯、聚乙二醇甲醚(甲基)丙烯酸酯、聚环氧乙烷甲醚(甲基)丙

烯酸酯、二(低级)烷基氨基丙基(甲基)丙烯酰胺(其中低级表示烷基部分有1-4个碳原子)、(甲基)丙烯腈、这些的组合等。优选的可共聚B单体选自丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酰胺、丙烯酸甘油酯、N,N-二甲基丙烯酰胺、丙烯酸2-乙氧基乙酯、丙烯酸2,2-乙氧基乙氧基乙酯、丙烯酸四氢糠酯、乙酸乙烯酯和丙烯酸。所有这些前述的烷基可为直链、支链或环状。

10 优选的粘性组份包括衍生自多个单体的共聚物，以单体总重量来计，40-100重量%(甲基)丙烯酸异辛酯，0-60重量%(甲基)丙烯酰胺和0-30重量%乙酸乙烯酯。一个特别优选的(甲基)丙烯酸酯PSA是使约60-80重量，优选的是约75%重量(甲基)丙烯酸异辛酯(优选的是丙烯酸酯形式)；
 15 约1-10%重量，优选的是约5%重量(甲基)丙烯酰胺(优选的是丙烯酰胺形式)；和约5-30%重量，优选的是约20%重量的乙酸乙烯酯共聚形成的共聚物。该(甲基)丙烯酸酯PSA能极佳地粘附于人体皮肤或其它动物宿主皮肤，且有柔性和防水性，能在治疗上匹配的溶剂里，如异丙醇里溶解，与许多类药物活性剂极为相容，与下述液体组合物的非粘性的成膜组份有所需的不相容性/不相溶性。其它优选的(甲基)丙烯酸酯PSA聚合物可从根据下表综述的配方单体中形成：

PSA 样品	重量份数：						
	IOA	ACM	VOAc	DMACM	AA	HEA	NVP
1	93	7	-	-	-	-	-
2	70	-	-	30	-	-	-
3	63	-	37	-	-	-	-
4	80	-	-	-	20	-	-
5	60	-	-	-	-	40	-
6	91	-	-	-	-	-	9
7	89	-	-	-	-	2	9

20 其中 IOA 是丙烯酸异辛酯，ACM 是丙烯酰胺，VOAc 是乙酸乙烯酯，DMACM 是 N,N-二甲基丙烯酰胺，AA 是丙烯酸，HEA 是丙烯酸 2-羟乙基酯，NVP 是 N-乙烯基吡咯烷酮。

可用本技术领域已知的游离基聚合反应方法，包括，但不限于本体、溶

液、乳剂和悬浮液聚合方法来制备特别优选的(甲基)丙烯酸酯 PSA。例如，根据溶液聚合反应方法，这样制备适合用于本发明的共聚物：将所需的单体溶于合适的溶剂里，加入链转移剂，游离基聚合引发剂和其它该技术领域已知的添加剂，使溶液密封于惰性气氛下，如氮气或氩气，然后在足以活化引发剂的温度下搅拌混合物。

用于这类聚合反应的溶剂可根据单体和添加剂的溶解度而变。典型的溶剂包括酮类，如丙酮、甲乙酮、3-戊酮、甲基异丁基酮、二异丁基酮和环己酮；醇类，如甲醇、乙醇、丙醇、正丁醇、异丙醇、异丁醇、环己醇和甲基环己醇；酯类，如乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯等；芳烃类，如苯、甲苯、二甲苯、甲酚等；醚类，如异丙醚、异丁醚、四氢呋喃、四氢吡喃和二噁烷；和非质子溶剂，如二甲基甲酰胺、二甲亚砜等，和它们的混合物。

适用于溶液聚合反应的链转移剂包括，但不限于，醇类、硫醇类、某些的卤代小分子和它们的混合物。优选的链转移剂选自碳硫醇、乙醇和四氯化碳。最优选的链转移剂是巯基丙二醇。

适用于溶液聚合反应的游离基聚合反应引发剂包括溶于反应溶剂且是热活化的这些，包括，但不限于偶氮化合物、过氧化物和它们的混合物。有用的过氧化物引发剂选自苯甲酰过氧化物、月桂酰过氧化物、二叔丁基过氧化物等和它们的混合物。有用的偶氮化合物引发剂选自 2, 2'-偶氮双(2-甲基丁腈)；2, 2'-偶氮双(异丁腈)和 2, 2'-偶氮双(2, 4-二甲基戊腈)；各以商品名 VAZO 67, VAZO64 和 VAZO52 购自 E. I. DuPont de Nemours & Co.

也可通过乳液聚合反应方法制备本发明的(甲基)丙烯酸酯 PSA 聚合物。根据乳液聚合反应方法，可这样制备适用于本发明的聚合物：在植入氮气或氩气的惰性气氛下形成包含所需单体、链转移剂和水溶氧化还原类型引发剂系统的乳液，然后小心加热乳液直至发生反应放热。搅拌反应混合物，冷却并收集所得的聚合物。任选的是可向反应混合物里加入离子性或非离子性的表面活性剂。也可任选地加入氧化-还原(redox)游离基引发剂。适用于本发明的液体组合物的氧化还原引发剂包括，但不限于，具有有机过氧化物的叔胺(如 N, N-二乙基苯胺-苯甲酰过氧化物对)；具有过度金属络合物的有机卤

化物(如四氯化碳-六羰基钼对);无机氧化-还原系统(如过硫酸钾-焦亚硫酸钠);有机-无机系统(如 2-巯基乙醇- Fe^{3+} 对)。无机氧化还原引发剂优选地用于本发明的共聚,因为它们易于处理,且反应温度范围有用。

5 本发明的液体组合物也包括与粘性组份不相容的形成膜的非粘性的组份。本文使用的术语“不相容”或“不相溶混”表示包含粘性和非粘性组份的溶液在干燥时发生相分离,结果所得的干燥涂层,即覆盖部分包括至少一个第一粘性相和第二非粘性相。第一相的粘性特征由第一相里存在粘性组份赋予(若两个不同的组份不是 100%彼此不相溶混,甚至可有少量非粘性组份存在),第二相的非粘性特性由第二相里存在的非粘性组份赋予(若两个不同的组份不是 100%彼此不相溶混,甚至可有少量粘性组份)。为了本发明的目的,干燥涂层或覆盖部分优选的是指低于,占涂层总总量约 5%重量,优选的是低于约 2%重量,更优选的是低于约 0.5%重量的溶剂。

可单独掺入或组合掺入非粘性组份的形成膜的非粘性聚合物的代表性例子包括一种或多种纤维素聚合物,如乙基纤维素和硝基纤维素,含硅氧烷聚合物,如硅氧烷聚脲和硅氧烷聚氨酯,聚乙酸乙烯酯,聚(甲基)丙烯酸甲酯,15 氟代聚合物,如氟代(甲基)丙烯酸酯和聚偏 1,1-二氟乙烯,氟硅氧烷聚合物,苯乙烯-丁二烯橡胶,聚氨酯,乙烯基共聚物,聚烯烃,聚酰亚胺,聚酰胺,聚酰胺酰亚胺,聚酯,它们的组合物等。对合适非粘性组份的选择很大程度上取决于粘性组份的性质,因为两个组份需要至少部分,优选的是基本上,更优选的是完全彼此不相溶混。优选的是这样选择一种或多种这类形成膜的柔性聚合物来掺入非粘性组份,使所得覆盖部分的非粘性相有足够的弹性和挠性来顺从宿主动物的表面,在宿主运动时不会发生龟裂或脱层。进一步需要的是非粘性相在相分离时沉积形成在覆盖部分的顶部、暴露表面,而粘性相趋于沉积形成在覆盖部分的底部。由于该特性,本发明的液体组合物25 出乎意料和有利地干燥形成了一种覆盖部分,所述的覆盖部分具有非粘性的保护膜作为外表面同时具有有助于将覆盖部分粘附到所需表面上的粘性底部表面。

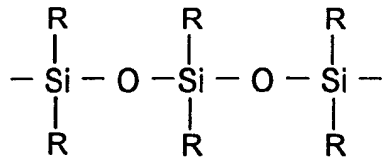
可用各种方式得到沉积形成到覆盖部分顶部附近的非粘性相。作为一个例子,可这样选择掺入非粘性组份的聚合物,使其密度低于掺入粘性组份的

一种或多种聚合物。用该方法，密度效应导致非粘性聚合物上升到涂覆液体组合物的顶部，在此这些聚合物随着涂覆干燥而析出。

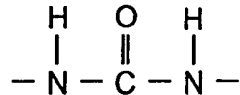
作为另一个更优选的方法是单独或与密度效应组合使用，可选择的非粘性聚合物包括在干燥过程中粘性和非粘性组份的混合物发生相分离时(由于低表面能效应)趋向涂层表面的一种或多种不同类型的部分。例如，在本发明实施方案里，其中粘性组份包含(甲基)丙烯酸酯 PSA，优选的非粘性组份包括含有至少一个硅氧烷部分和/或至少一个含氟部分的一种或多种聚合物。优选的含氟部分是全氟代的。含硅氧烷和含氟的部分都趋于向涂层表面迁移，以达到尽可能低的表面能。随着趋表面部分迁移到涂层的顶部，掺入该部分的非粘性聚合物随之迁移，结果，当非粘性和粘性组份相随着涂覆的组合物的干燥发生相分离并沉积时，富含非粘性的形成膜的组份趋于在覆盖部分的顶部附近沉积形成。另一方面，富含粘性组份的相趋于在涂层和基底表面之间的界面附近沉积形成。

当粘性组份包含丙烯酸酯 PSA 时，非粘性组份最好包含含硅氧烷的聚合物，如硅氧烷聚脲或硅氧烷聚氨酯嵌段聚合物。硅氧烷聚脲/氨酯嵌段聚合物具有许多所需的性质。如这类聚合物溶于与治疗匹配的溶剂，如异丙醇。这些聚合物也与(甲基)丙烯酸酯类 PSA 不相溶混，便于两种物质之间发生所需的相分离。这些聚合物也可相对对许多药物活性剂不渗透，有助于防止这类活性剂从相应的覆盖部分的顶部扩散出去。这些聚合物的硅氧烷部分与(甲基)丙烯酸酯 PSA 不相溶混，它们强烈地趋向涂层的表面以达到低的表面能。这些聚合物也可具有硬和软的区域结构以很好地平衡物理和机械性质。例如，脲/氨酯片段物理上交联，得到同时具有这些聚合物的良好的弹性、强度和耐久性的覆盖部分。另外，这些聚合物的膜是防水的，但能透过水汽。

本文使用的优选的硅氧烷聚脲/氨酯嵌段聚合物指包含一个或多个硅氧烷单元(相应于趋表面的软片段)，优选的是聚硅氧烷单元形式，和一个或多个包含脲、氨基甲酸酯和/或氨基甲酸酯-脲连接的一个或多个单元(相应于硬片段)。代表性的聚硅氧烷单元是：



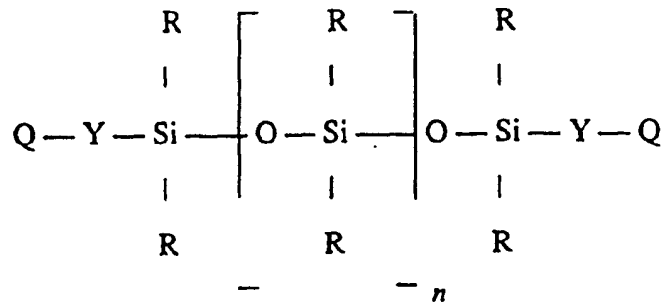
其中每个 R 独立地是直链、支链或环状的烷基或芳基，或它们的组合。代表性的硬片段结构是：



- 5 脲和/或硅氧烷单元可按需并入聚合物的主骨架或可作为主骨架的侧链。本技术领域人员可知道，术语“硅氧烷”和“脲”涵盖了稍不同于上述例子的结构。例如，硅氧烷部分一般如 Carraher, C. E., Jr. 在 Seymour/Carraher 的聚合物化学：引言，第 4 版，Marcel Dekker, Inc., 1996，第 337.338, 355 和 454-456 中所揭示的，在此并入供参考。一般来说，嵌段聚合物的聚硅氧烷含量范围是，按嵌段聚合物的总重量来计，约 1-95%重量，优选的是约 5-50%重量，最好是约 20-30%重量。
- 10 的聚硅氧烷含量范围是，按嵌段聚合物的总重量来计，约 1-95%重量，优选的是约 5-50%重量，最好是约 20-30%重量。

硅氧烷-脲嵌段共聚物特别优选的实施方案衍生自下列单体

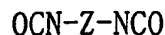
- (1) 含有至少两个可与 NCO 部分和硅氧烷部分共聚的部分的多官能团亲核试剂。这类亲核试剂优选的是二胺官能团或二羟基官能团型的硅氧烷，其数均分子量至少 500，优选地具有下式代表的结构：
- 15



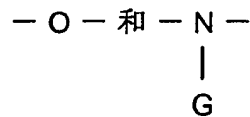
其中 Q 是 -OH 或 $\begin{array}{c} -\text{N}-\text{H} \\ | \\ \text{D} \end{array}$

R、Y、D 和 n 的定义同上；

(2) 至少一个二异氰酸酯，它优选地由下式表示：



- 20 其中 Z 的定义如下；



或其组合，其中 G 选自氢、1-10 个碳原子的烷基、苯基、构成包括 B 以形成杂环的环结构的基团和其混合物，优选的 G 是氢、形成包括 B 来形成杂环的环结构的基团或其混合物；

- 5 n 是 4 或更大的整数，优选的是 65 或更大的整数；
 m 是 0-25 的整数。

本文使用的术语“基团”包括直链、支链或环状的有机基，它们可被取代或未取代，如卤代-或 CN-取代的基团。

- 10 在本发明优选的实施方案中，通过缩-聚反应制备硅氧烷-脲嵌段聚合物，它包含衍生自包括聚二甲基硅氧烷二胺 (PDMS)；1, 3-二氨基戊烷 (DAMP)、异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 和具有末端二胺基团的聚环丙烷 (PPO)，单体的片段。优选的 PDMS 二胺、DAMP、IPDI 和 PPO 的配方如下(占硅氧烷-脲嵌段聚合物的总重量的重量百分数)：

PDMS 二胺	DAMP/IPDI*	PPO
20	25	55
20	30	50
20	35	45

15

*这样选择 IPDI 与 DAMP 的重量比，使 NCO 基团与 PDMS 二胺 DAMP 和 PPO 中胺基团的摩尔比是 0.9:1-1:0.9，优选的是 1: 1。

- 20 现有技术中已知硅氧烷-脲嵌段聚合物，可通过合适的方法，如缩合聚合反应来制备，参见美国专利 5, 214, 119; 5, 290, 615; 5, 461, 134; 5, 512, 650; 5, 670, 598 和 5, 750, 630; 和国际专利公开 96-34029 (Mazurek 等)，在此全文并入供参考。可通过使下列揭示的组份进行缩合聚合反应来制备本发明优选的硅氧烷-脲嵌段聚合物。一般来说，在醇基溶剂，如异丙醇里，于室温下，优选的是在诸如氮气或氩的惰性气氛下进行聚合反应。

形成膜的非粘性组份优选地以有效量存在，使外表面原处形成的覆盖部

件在干燥时是非粘性的。达到该目的所需的非粘性组份的最佳用量取决于各种因素，包括粘性组份的用量和类型、渗透增强剂的用量和类型和溶剂的用量和类型等等。总的原则是粘性组份与非粘性组份的重量比范围是约 1: 20-20: 1，更优选的是约 1: 10 到 10: 1，最好是约 3: 5 到 5: 3。

- 5 液体组合物可进一步任选地包括足量的至少一种挥发性溶剂，使液体组合物的粘度适合用所需的涂覆技术将液体组合物涂覆在所需的表面上。提供适当的、可涂覆粘度的溶剂用量很大程度上取决于在宿主表面上施加液体组合物的方法。例如，以乳液或凝胶施加的液体组合物的粘度比作为气溶胶喷雾施加的液体组合物的粘度高。本技术领域的人员可以根据常规实践来决定提供所需涂覆粘度需要的溶剂量。作为建议的指导原则，优选的液体组合物通常包含，按组合物总重量来计，约 5-40%重量，优选的是约 5-20%重量的溶剂。

- 15 优选的挥发性溶剂应当是治疗上安全、皮肤能耐受的。这类溶剂也应当是不可燃的，还应当在环境条件下有足够高的蒸汽压，使液体组合物涂覆到表面上后 10 分钟里，优选的是 3 分钟里，更好的是 1 分钟里触觉干燥。这类溶剂最好也能使液体组合物的至少一个组份，优选的是所有组份成溶剂化物，结果使组合物可以均匀的浆状物、分散剂或溶液涂覆到所需的表面上。

- 20 对于特定的应用选择合适的挥发溶剂取决于各种因素，包括液体组合物其它组份的性质、将液体组合物涂覆到表面上的方式、所得覆盖部分的应用意向。本技术领域的人员可以根据常规的实践并考虑考虑这些因素，从诸如 2-甲基丁烷、戊烷、己烷、dimethoxycymethane、环戊烷、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、2, 3-二甲基丁烷、2, 2-二甲基丁烷、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、乙醇、异丙醇、六甲基二硅氧烷、水、这些组合等溶剂里选择合适的挥发溶剂。为了施涂包含(甲基)丙烯酸酯 PSA 和硅氧烷-脲嵌段共聚物的液体组合物，25 优选的溶剂选自乙醇、丙酮、异丙醇或它们的组合物。在这之中，最优选的是异丙醇。助溶剂优选地包括，对于每约 1-100 重量份数，优选的是约 90 重量份数的六甲基二硅氧烷，约 1-100 重量份数，优选的是约 10 重量份数的乙醇。

除类粘性组份、非粘性组份和任选的挥发溶剂外，本发明液体组合物可

- 进一步包含其它增加液体组合物性能的组份。例如，涉及局部外用和/或跨组织药物输递应用时，液体组合物可进一步包含治疗有效量的药物活性剂或其前体形式。治疗有效量根据许多因素，包括所用的特定药物、被治疗的疾病、宿主的特征、共同给予的任何药物、治疗所需的持续时间、覆盖部分被放置的宿主表面、液体组合物的其它组份而改变。合适的治疗剂型由本技术领域人员考虑到这些因素来决定。但是，一般的规定是，局部治疗剂的重量占液体组合物非溶剂组份总重量的约 0.01-30%重量。优选的是，当药物活性剂与其它组份组合时基本上完全溶于液体组合物和/或为液体形式，使液体组合物基本上没有任何固体、不溶的药物活性剂。
- 5
- 10 本文使用的“药物活性剂”一般指对宿主有直接或非直接药物作用的药剂。药物活性剂的“前体形式”表示结构相关的化合物或活性化合物的衍生物，当局部施加或跨组织输递(如通过完整皮肤透皮输递或通过粘膜吸收)到宿主时转化为所需的药物活性剂。其前体形式本身几乎没有所需的或完全没有药物活性。
- 15 适用于本发明液体组合物的药物活性剂的代表性例子包括(按治疗类分组)：
- 抗腹泻药，如苯乙哌啶、氯苯哌酰胺和莨菪碱；
- 抗高血压药，如胍苯哒嗪、长压定、巯甲丙脯酸、依那普利拉、氯压定、哌唑嗪、异喹胍、二氮嗪、胍乙啶、甲基多巴、利血平、密噻芬(trimethaphan)；
- 20 钙离子通道拮抗剂，如硫氮草酮、非洛地平、氨氯地平、尼群地平、硝苯地平和维拉帕米；
- 抗心率失常药，如胺碘酮、氟卡尼、丙吡胺、普鲁卡因胺、美司律和奎尼丁；
- 抗绞痛药，如硝酸甘油、丁四硝酯、戊四硝酯、甘露六硝酯、哌克昔林、
- 25 硝酸异山梨醇和尼可地尔；
- β -肾上腺素阻断剂，如阿普洛尔、阿替洛尔、布洛洛尔、卡替洛尔、拉贝洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、蔡肱洛尔、氧烯洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、索他洛尔、噻吗洛尔和噻吗洛尔马来酸盐；
- 强心剂甙类，如地高辛和其它强心剂甙类和茶碱衍生物；

肾上腺素刺激剂，如肾上腺素、麻黄碱、非诺特罗、异丙肾上腺素、奥西那林、利米特罗、沙丁胺醇、沙美特罗、特布他林、多巴酚丁胺、苯福林、苯丙醇胺、伪麻黄碱和多巴胺；

5 血管扩张剂，如环扁桃酯、异克舒令、罂粟碱、dipyrimadole、硝酸异山梨醇、酚妥拉明、烟醇、co-dergocrine、烟酸、硝酸甘油、戊四硝酯和羟丙茶碱(xanthinol)；

抗偏头痛制剂，如麦角胺、二氢麦角胺、美西麦角、苯噻啶和舒马坦(sumatriptan)；

10 抗凝固剂和溶解血栓的药物，如化法林、双豆香素、低分子量肝素，如依诺肝素、链激酶和其活性衍生物；

止血剂，如抑肽酶、氨甲环酸和鱼精蛋白；

15 包括鸦片止痛剂的止痛剂和抗发烧药，如丁丙诺啡、右吗拉胺、右丙氧芬、芬他尼、阿芬他尼、舒芬他尼、氢吗啡酮、美沙酮、吗啡、羟考酮、阿片全碱、喷他佐辛、哌替啶、苯哌利定、可待因、二氢可待因；乙酰水杨酸(阿司匹林)、扑热息痛和安替比林；

催眠和镇静剂，如巴比妥类异戊巴比妥、丁巴比妥和戊巴比妥，和其它催眠剂和镇静剂，如水合氯醛、氯美噻唑、羟嗪和甲丙氨酯；

20 抗焦虑剂，如苯并二氮草类阿普唑仑、溴西洋、利眠宁、氯巴占、chlorazepate、安定、氟硝安定、氟胺安定、氯羟去甲安定、硝基安定、去甲羟安定、羟基安定和三唑仑；

精神抑制药和抗精神病药，如吩噻嗪；氯丙嗪、氟奋乃静、哌氟嗪、奋乃静、丙嗪、奋乃静醋酯、甲硫哒嗪、三氟拉嗪；和丁酰苯、达哌啶醇和氟哌啶醇；和其它抗精神病药，如哌迷清、氨矾噻吨和锂；

25 抗抑郁药，如三环类抗抑郁药阿米替林、氯咪嗪、地昔帕明、度硫平、米帕明、去甲替林、奥匹哌醇、普罗替林和曲米帕明，和四环类抗抑郁药，如米安色林，和单胺氧化酶抑制剂，如异卡波肼、苯乙肼、反苯环丙胺和吗氯贝胺，和选择性复合胺再摄入抑制剂，如氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明和舍曲林；

CNS 刺激剂，如咖啡因和 3-(2-氨基丁基)吲哚；

抗-阿尔海默茨病药物，如他克林；

抗帕金森氏病药，如金刚烷、苄丝肼、卡比多巴、左旋多巴、苄扎托品、比哌立登、苯海索、丙环定，和多巴-2 激动剂，如 S-(-)-2-(N-丙基-N-噻吩基乙氨基)-5-羟基-1, 2, 3, 4-四氢化萘(N-0923)；

- 5 抗惊厥药，如苯妥英、新丙戊酸、扑米酮、苯巴比妥、甲苯巴比妥和卡马西平、乙琥胺、甲琥胺、苯琥胺、硫噻嗪和氯硝安定；

抗吐药和抗恶心药，如吩噻嗪、丙氯拉嗪、噻吩基哌嗪，和 5HT-5 受体拮抗剂，如奥丹亚龙(ondansetron)和格兰西龙(granisetron)，以及晕海宁、苯海拉明、胃复安、多潘立酮、秋水仙碱、氢溴酸东莨菪碱、盐酸东莨菪碱、

10 氯波必利和溴必利；

- 非甾族抗炎剂，包括它们的消旋混合物或单个对映异构体，优选的是与皮肤渗透增强剂组合配制，所述的抗炎剂是，如布洛芬、flubiprofen、酮替芬、aclofenac、双氯芬酸、阿洛普令、aproxen、阿司匹林、二氟苯水杨酸、苯氧苯丙酸、吲哚美辛、甲芬那酸、萘普生、保泰松、普罗昔康、水杨酰胺、
- 15 水杨酸、舒林酸、去氧舒林酸、替诺昔康、曲马朵、酮咯酸、氟苯柳、双水杨酸酯、三乙醇胺水杨酸酯、氨基比林、安替比林、羟布宗、阿扎丙宗、辛喷他宗、氟芬那酸、氯尼舍利、甲氯芬那酸、氟尼辛、秋水仙碱、去甲秋水仙碱、别嘌醇、氧嘌醇、盐酸苄达明、二甲法登、吲哚克索、吲四唑、盐酸米姆本、盐酸瑞尼托林(paranylene)、四氢唑林、盐酸苄吡啶啉、氟联苯丙
- 20 酸、异丁苯乙酸、甲氧萘丙醇、联苯丁酮酸、辛可芬、二氟米酮钠、苯四唑胺、氟羧嗪、甲氧苯咪酮、盐酸乙胺噻嗪酮、盐酸胺苯环己醋酯、辛唑酰胺、吗啉苯三嗪酮、新辛克芬、nimazole、柠檬酸普罗沙唑、替昔康、苄叉异喹酮、托美丁和三氟米酯；

- 抗风湿病药，如青霉素、金硫葡萄糖、硫代苹果酸金钠、甲氨喋呤和醋
- 25 硫葡金；

肌肉松弛剂，如氯苯氨丁酸、安定、盐酸胺苯环庚烯、硝苯呋海因、氨甲酸愈甘醚酯、邻甲苯海拉明和奎宁；

用于痛风和尿酸过多的药物，如别嘌醇、秋水仙碱、羧苯磺胺和苯磺唑酮；

雌激素，如雌二醇、雌三醇、雌激素酮、乙炔基雌二醇、炔雌醇甲醚、己烯雌酚、己二烯雌酚、表雌三醇、estropipate 和折仑诺；

孕酮和其它孕激素，如烯丙雌醇、地屈孕酮、炔雌烯醇、异炔诺酮、炔诺酮、乙酸炔诺酮、孕二烯酮、左旋炔雌烯醇、甲羟孕酮和甲地孕酮；

5 抗雄激素药，如甲叉氯地孕酮和炔羟雄烯唑；

抗雌激素药，如他莫昔芬和环硫雄醇，和芳香酶(aromatase)抑制剂，exemestane 和 4-羟基-雄烷二酮和它的衍生物；

雄激素和合成代谢药，如睾酮、甲基睾酮、乙酸氯睾酮、2-甲氢睾酮、呋咱甲氢龙、金刚酸诺龙、氧甲氢龙、康力龙、乙酸去甲雄三烯醇酮、二氢
10 睾酮、17- α -甲基-19-去甲睾酮和氟羟甲睾酮；

5- α 还原酶抑制剂，如非那司提(finasteride)、turosteride、LY-191704 和 MK-306；

皮质类固醇，如倍他米松、倍他米松戊酸酯、可的松、地塞米松、地塞米松 21-磷酸酯、氟氢可的松、氟米松、氟轻松醋酸酯、氟轻松醋酸酯丙缩
15 羟强龙、肤轻松、醋酸肤轻松、氟考龙、哈西奈德、卤泼尼松、氢可的松、氢可的松 17-戊酸酯、氢可的松 17-丁酸酯、氢可的松 21-醋酸酯、甲基泼尼松龙、泼尼松龙、泼尼松龙 21-磷酸酯、泼尼松、曲安西龙、曲安奈德；

甾族抗炎药的进一步例子是，如可托多松、clorcortelone、地西龙、地奈德、二氯松、二氟泼尼酯、氟氯奈德、氟米松、氟尼缩松、氟考龙、氟
20 甲孕龙、醋酸甲氟龙、氟强的松龙、甲泼尼松、甲基甲泼尼松、帕拉米松、醋酸可的松、氢可的松环戊基丙酸酯、可托多松、flucetonide、醋酸氟氢可的松、flurandrenolone acetonide、甲羟松、戊酮缩去炎松、苯乙酮缩去炎松、倍他米松、倍他米松苯甲酸酯、醋酸氯强的松、氯氟吐龙乙酸酯、21-去氧去炎松、去氧米松、二氯松醋酸酯、醋丁二氟龙、氟二氯松、特戊酸二氟
25 美松、醋酸 9-去氟肤轻松、醋酸甲氟龙、氟强的松龙戊酸酯、醋酸对氟米松、二乙胺醋强的松龙、强的松龙戊酸酯、己酸丙炎松、可的伐唑、氟甲酰龙和炔孕吡唑；

垂体激素和它们的活性衍生物或类似物，如促皮质素、虚甲状腺激素、卵泡刺激激素(FSH)、黄体激素(LH)和促性腺释放激素(GnRH)；

降血糖药，如胰岛素、氯磺丙脲、优降糖、格列齐特、格列吡嗪、甲苯磺丁脲和甲福明；

甲状腺激素，如降钙素、甲状腺素和左旋三碘甲氧基甲状腺素，和抗甲状腺药，如甲巯咪唑和丙基硫氧嘧啶；

5 其它各种各样的激素药物，如奥曲肽(octreotide)；

垂体抑制剂，如溴隐亭；

排卵引发剂，如氯米芬；

利尿剂，如噻嗪类，相关的利尿剂和袂性利尿剂，呋塞米，氯噻嗪，氯噻酮，多巴胺，环戊噻嗪，双氢氯噻嗪，苄磺苯酰胺，倍可降，
10 nethycholthiazide, 美扎拉宗，噻乙宗，布美他尼，依他尼酸和呋塞米，和少钾利尿剂(potassium sparing diuretics)，螺内酯，阿米洛利和氨苯喋啶；

抗利尿剂，如去氨加压素、赖氨酸加压素和血管加压素，包括它们的活性衍生物和类似物；

15 产科药物，包括作用于子宫的药物，如麦角新碱、缩宫素和吉美前列素；前列腺素，如前列地尔(PGE1)、前列环素(PGI2)、前列腺素 F_{2α}和米索前列醇；

抗微生物剂，包括头孢菌素类，如头孢氨苄、cefoxytin 和头孢噻吩；

青霉素类，如阿莫西林、具有克拉维酸的阿莫西林、氨苄西林、巴氨西林、苄星青霉素、苄基青霉素、羧苄西林、氯唑西林、甲氧西林、非奈西林、
20 青霉素 V、氟氯青霉素、磺唑氨苄青霉素、氧哌嗪青霉素、羧噻吩青霉素和氧咪苄青霉素；

四环素类，如二甲胺四环素、金霉素、四环素、去甲金霉素、强力霉素、甲烯土霉素和土霉素，和其它四环素类抗菌素；

25 氨基糖甙类，如丁胺卡那霉素、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星和妥布霉素；

抗真菌剂，如阿莫罗芬、异康唑、克霉唑、益康唑、咪康唑、制霉菌素、特比萘芬、联苯苄唑、两性霉素、灰黄霉素、酮康唑、氟康唑和氟胞嘧啶和氟胞嘧啶、水杨酸、非扎硫酮、替克拉酮、托萘酯、三醋汀、吡硫翁锌和吡硫翁钠；

- 喹诺酮类，如萘啶酸、西诺沙星、环丙沙星、依诺沙星和诺氟沙星；
- 磺胺类，如酞磺胺噻唑(phthalysulphthiazole)、磺胺多辛、磺胺嘧啶、磺胺甲二唑和磺胺甲噁唑；
- 砒类，如氨苯砒；
- 5 其它各种各样的抗生素，如氯霉素、克林霉素、红霉素、红霉素碳酸乙酯、无味红霉素、葡庚糖酸红霉素、红霉素琥珀酸乙酯、乳糖醛酸红霉素、罗红霉素、林可霉素、那他霉素、呋喃妥因、大观霉素、万古霉素、氨曲南、多粘菌素 E IV、甲硝唑、替硝唑、夫西地酸、甲氧苄啶和 2-硫代吡啶 N-氧化物；
- 10 卤素化合物，特别是碘和碘化合物，如碘代-PVP 络合物和双碘喹啉、六氯酚；洗必太；氯胺化合物；和苯甲酰基过氧化物；
- 抗肺结核药，如乙胺丁醇、异烟肼、吡嗪酰胺、利福霉素和氯苯吩嗪；
- 抗疟疾药，如伯氨喹、乙胺嘧啶、氯喹、羟基氯喹、喹啉、甲氟喹和氯氟菲醇；
- 抗病毒药，如阿昔洛韦和阿昔洛韦前体药物、famcyclovir、齐多夫定、15 didanosine、stavudine、lamivudine、zalcitabine、saquinavir、indinavir、ritonavir、正-二十二烷醇、醋酸金刚烷和碘苷；
- 驱蛔虫药，如甲苯咪唑、噻苯咪唑、氯硝柳胺、吡喹酮、双羟萘酸噻嘧啶和乙胺嗪；
- 细胞毒药物，如普卡霉素、环磷酰胺、达卡巴嗪、氟尿嘧啶和它的前体20 药物(如在国际药理学世界杂志(International Journal of Pharmaceutics) 111, 223-233(1994)里揭示的前体药物)、甲氨喋呤、丙卡巴肼、6-巯基嘌呤和粘酚酸(mucophenolic acid)；
- 用于血钙过多症的药物，如骨化三醇、二氢速甾醇和它们的活性衍生物或类似物；
- 25 止咳药，如乙基吗啡、右甲吗喃和吗啡乙吗啡；
- 化痰药，如羧甲半胱氨酸、溴己新、依米丁、quanifesin、ipecacuanha 和皂素；
- 去充血药，如苯福林、苯丙醇胺和伪麻黄碱；
- 支气管松弛剂，如麻黄碱、酚丙喘宁、异丙喘宁、哌喘定、舒喘宁、色

甘酸钠、色甘油酸和它的前体药物(如药世界杂志 7, 63-75(1980)所述)、叔丁喘宁、溴化异丙托品、沙美特罗和氨茶碱衍生物;

抗组胺药, 如美克洛嗪、赛克利嗪、氯赛克利嗪、羟嗪、溴苯那敏、氯苯那敏、氯马斯汀、赛庚啉、右氯苯那敏、苯海拉明、二苯胺、多西拉敏、
5 美海屈林、非尼拉敏、tripolidine、哌吡庚啉、二苯甲氧甲哌啉、甲吡咯嗪、丁苯哌丁醇、苻苯哌咪唑、loratidine 和西替利嗪;

局部麻醉剂, 如布比卡因、丁卡因、lignocaine、利多卡因、辛可卡因、地布卡因、甲哌卡因、丙胺卡因; 依替卡因; 和普鲁卡因;

用于促进皮肤屏障修复的角质层脂质, 如神经酰胺、胆固醇和游离脂肪酸;
10 酸; [Man 等, Invest. Dermatol., 106(5), 1096(1996)];

神经肌肉阻断剂, 如琥珀胆碱、双烯丙毒马钱碱、双哌雄双酯、阿曲库铵(atracurium)、加拉碘铵(gallamine)、筒箭毒碱(tubocuraine)和维库溴铵(vecuronium);

戒烟药, 如烟碱、丁氨苯丙酮和伊波加因;

15 适合于局部或全身使用的杀昆虫剂和其它杀虫剂;

皮肤病药物, 如维生素 A、C、B₁、B₂、B₆、B_{12a} 和 E、维生素 E 乙酸酯和维生素 E 山梨酸酯;

使房屋、灰尘或螨虫过敏源脱敏的过敏剂;

营养剂, 如维生素类、必需氨基酸和必需的脂肪;

20 角质层分离剂, 如 α -羟基酸、乙醇酸和水杨酸;

抗痤疮药, 如 13-顺维生素 A 酸、全反维生素 A 酸和过氧化本家酰;

抗牛皮癣药, 如苯壬四烯酯、环孢菌素和 calcipotriol;

止痒剂, 如辣椒碱和它的衍生物, 如香草壬酰胺[Tsai 等, Drug. Dev. Ind. Pharm., 20(4), 719, 1994];

25 用来抑制腋下汗液和用来控制多余热量的抗拟胆碱药;

止汗药, 如 methatropine nitrate、普鲁本辛、东莨菪碱、甲溴东莨菪碱和酰氧基甲基季铵盐(如 Bodor 等在 J. Med. chem. 23, 474(1980)和英国申请 2010270, 1979, 6, 27 公开所述); 和

其它药物活性肽和蛋白质、小到中等大小的肽, 如加压素和人体生长激

素。

包括药物活性剂，打算用作跨组织药物输递的液体组合物的实施方案，优选地进一步包括渗透增强剂。渗透增强剂是促进药物活性剂通过组织，如皮肤、粘膜或其它组织的跨组织渗透速率(不论这类跨组织药物输递是局部还是全身释放)。一般来说，液体组合物包括足以使药物以所需的速率释放的渗透增强剂的量。达到该目的所需的渗透增强剂的用量可通过本技术领域的人员用常规实践来测定。为了决定渗透增强剂的合适用量，熟练人员应当适当考虑这些因素，如液体组合物里其它组份的性质、渗透增强剂的性质、液体组合物将涂覆来形成覆盖部分的宿主表面的性质等等。一般的原则是，本发
5 明的优选液体组合物包括，对于每 100 重量份液体组合物的粘性组份来说，有约 1-50，较好的是约 5-40，更好是约 10-30 重量份数的渗透增强剂。

渗透增强剂的代表性例子包括 PCT 公开 WO 97/29735 里揭示的遮光剂酯类、月桂氮草酮和它的衍生物，如美国专利 5,196,410 揭示的 1-烷基氮杂环庚-2-酮；油酸和它的酯衍生物，如油酸甲酯、油酸乙酯、油酸丙酯、油酸异丙酯油酸丁酯、油酸乙烯基酯和单油酸甘油酯；脱水山梨醇酯，如单月桂酸
15 脱水山梨醇酯和单油酸山梨醇酯；其它脂肪酸酯，如单月桂酸甘油酯、月桂酸异丙基酯、肉豆蔻酸异丙基酯、棕榈酸异丙基酯、己二酸异丙基酯、单月桂酸丙二醇酯和单油酸丙二醇酯；2-吡咯烷酮的长链烷基酯，如 2-吡咯烷酮的 1-月桂基酯、1-己基酯和 1-(2-乙基己基)酯；美国专利 5,082,866 揭示的
20 渗透增强剂，如(N,N-二甲氨基)乙酸十二烷基酯和(N,N-二甲氨基)丙酸十二烷基酯；美国专利 4,861,764 揭示的渗透增强剂，如 2-正壬基-1-3-二氧戊环；这些渗透增强剂的组合等等。特别优选的渗透增强剂，对于每 100 重量份的渗透增强剂来说，包括约 10-70 重量份肉豆蔻酸异丙基酯，约 1-25 重量份单月桂酸甘油酯和约 5-70 重量份的油酸乙基酯。

25 要以气溶胶通过喷涂施加到表面也可任选地掺入推进剂的液体组合物。优选的推进剂一般是卤代烃、氟代烃、醚或惰性气体，它们与至少一种，优选的是与所有的挥发性溶剂、粘性组份和/或非粘性组份是相溶混的。推进剂的具体例子包括二氧化碳、压缩空气、2-氢全氟代丙烷(hydroperfluoropropane)、四氟乙烷、全氟丙烷、八氟环丁烷、二氟乙烷、

二甲醚、丁烷、氮气、这些的组合等的。在液体组合物包括(甲基)丙烯酸酯 PSA 和硅氧烷聚脲或硅氧烷聚氨酯嵌段聚合物的本发明实施方案中,推进剂优选的是甲醚。甲醚是易于溶解这两种材料的溶剂,具有中等的蒸发压,其毒性很低。氟代烃、丁烷和氮气本身不能溶解丙烯酸酯 PSA 材料,因此除非与其它溶剂化推进剂的一种或多种组份组合使用,它们不是该类技术方案里优选的推进剂。一般来说,液体组合物,对于每 100 重量份液体组合物来说,包括约 40-85 重量份,优选的是约 50-75 重量份推进剂。

本发明的液体组合物根据常规实践可进一步包括一种或多种另外的辅剂。这类辅剂的例子包括药物复合剂(compounding agent)、表面活性剂、乳化剂、抗氧剂、防腐剂、稳定剂、稀释剂或这些的组合。

为了制备本发明的液体组合物,合并且混合各组份直至得到所需的均匀的溶液、浆状液、分散剂、凝胶等。例如,为了得到能喷雾在宿主上供透皮药物输递的特别优选的液体组合物(下面称为“优选的透皮制剂”),将硅氧烷-脲嵌段共聚物溶于诸如异丙醇的溶剂。接着,加入除了推进剂外的组合物其它组份,如(甲基)丙烯酸酯 PSA、药物活性剂(如雌二醇等)和其它任选的辅剂,并在混合下溶于异丙醇,得到优选的透皮制剂。若液体组合物里也有推进剂,在其它组份放入合适的喷雾装置后,可用常规的技术,如冷冻填充或加压填充技术,加入推进剂。

需要时,可让所得的优选透皮制剂静置来排去空气气泡。备用时,优选的透皮制剂可喷洒在宿主的所需区域。优选的是用合适的定量喷雾器喷洒以控制剂量、涂覆厚度和涂层的几何形状。特别优选的系统上定量喷雾器如本申请人的待批美国专利(名称为:在宿主上硼制剂的推进系统(ACTUATOR SYSTEM FOR SPRAYING A FORMULATION ONTO A HOST),文档号 54387USA2A)里述及,在此全文并入本文供参考。

形成的涂层应当有适当的厚度使粘性和非粘性组份发生相分离。本技术领域人员会根据常规的实践,通过适当考虑诸如用于液体组合物里组份的性质、宿主的性质、透皮药物输递需要的速率等等因素来选择合适的涂层厚度。例如,对于优选的透皮制剂,合适的涂层厚度一般是低于约 1000 微米,优选的是约 250-750 微米,更优选的是约 300-600 微米。

涂覆后，涂覆组合物里的挥发性组份，如挥发性溶剂、推进剂等马上蒸发。随着挥发性组份的蒸发，沉积形成了独立的粘性相和非粘性相。由于粘性和非粘性组份的性质，非粘性相在顶部附近、覆盖部分的暴露表面处沉积形成了一个保护覆盖物。同时，一个或多个区域的粘性相在覆盖部分里面形成，靠近覆盖部分的底部表面并与宿主表面接触。这使覆盖部分能粘附于宿主。

例如，对于优选的透皮制剂，在制剂涂覆在宿主上后，异丙醇和甲醚相当快地蒸发。随着涂层干燥，硅氧烷-脲嵌段聚合物和(甲基)丙烯酸酯 PSA 发生相分离，分别形成独立的非粘性相和粘性相。硅氧烷-脲嵌段共聚物的硅氧烷部分与(甲基)丙烯酸酯 PSA 不相容，具有朝向涂层低表面能表面的趋向。结果，硅氧烷-脲嵌段聚合物迁移到覆盖部分和周围空气交接处的低表面能位置。在此，硅氧烷-脲嵌段聚合物干燥形成物理上交联的保护屏障层，这样提供了具有非粘性外表面的覆盖部分。同时，(甲基)丙烯酸酯 PSA 沉积形成一个或多个粘性相区域，其至少一个区域与宿主的表面接触。结果，来自优选的透皮制剂的覆盖部分粘附于宿主。

根据粘性组份的性质，可通过简单的拉扯掉宿主表面上的覆盖部分来除去覆盖部分，而不会流下残留物。或者，在另一个掺入了(甲基)丙烯酸酯 PSA 的实施方案中，可用诸如异丙醇的溶剂擦洗或洗涤覆盖部分，来溶解足量的粘性相，而使覆盖部分从宿主上防粘。

优选的是，根据探头粘性试验可定量出与材料有关的粘性程度(或非粘性程度)。该试验用数字化 Polyken 探头粘性试验仪(digital Polyken Probe Tack Tester, TMI 型 80-02-01)进行，该试验仪装有“A”环形砝码和“F”辅助砝码附件，由 Testing Machines, Inc. (美国纽约)出售。

探头粘性试验一般过程是：通过使扁平圆形的探头的顶端(由不锈钢制备，接触面积 0.5cm^2 ，或由铝合金制备，接触面积 0.7cm^2 。若用这两种探头分析样品，在两种探头得到的值彼此差异大于 10%时，以不锈钢探头得到的值为准。或者采取两个探头得到的平均值。)与材料接触，然后测量将探头从材料上分开所需的力。粘性由该力来定义。更具体的是，制备将被试验的两个贴剂。为了制备每个贴剂，将液体组合物的样品喷雾到非硅氧烷基底上，

形成约 6.25cm²(约 1 英寸²)面积的贴剂,使材料的涂层足够大到覆盖住“A”环形砝码的开口。

- 同时,接通 Polyken 探头粘性试验仪,在试验前温热至少 20 分钟。这样可得到稳定的数字显示。用甲醇清洁探头的顶部表面和环形的“A”砝码。
- 5 将仪器速率设置到 0.5cm/秒,停留时间设置到 2 秒。模式开关设置为“轨迹(track)”,显示为零。在调零后将模式开关改变为“峰值(peak)”。若再需要调零,则可压下再设定按钮。

- “A”砝码被放置在探头上。放上贴剂,完全覆盖掉砝码的开口。贴剂也不应当在任何方向上过度地垂挂于“A”砝码的边缘上方。然后将贴剂和砝码的组合放在承载体的坑里。将“F”砝码放在贴剂的顶部,“F”砝码的开口向下。然后使探头通过环形砝码里的洞与表面接触。
- 10

- 在预先设定的停留时间后,以预先设定的速度上升承载体,将砝码/贴剂组合从探头上拉下。测量从表面上分开探头所需的最大的力,单位为“粘性克数”。然后用相同的方式试验其它贴剂样品。粘性通过平均两次测量值得到。根据该测量粘性的优选技术,若材料的粘性克数大于 10,优选的是约 25 或更高,则该材料适合用于本发明,是粘性的。另一方面,若材料的粘性克数是 10 或更小,优选的是约 5 或更低,更好的是 0 时,则该材料被认为是非粘性的。
- 15

本发明将根据下列实施例进一步的阐述。

- 20 制备本发明的非粘性组份

1. 非粘性组份 1(NTC1)

- 在氮气氛下,搅拌下将 4.34 克异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI,购自 Bayer Corporation,美国宾夕法尼亚匹兹堡)慢慢加到 4.50 克数均分子量为 5400 的聚二甲基硅氧烷二胺(PDMS,根据 W0 96-34029 揭示的制备“聚二甲基硅氧烷二胺 A”的方法制备)、12.38 克数均分子量为 2000 的聚环氧丙烷二胺(PP0,购自 Huntsman Corporation 的 Jeffamine® D2000,美国得克萨斯奥斯汀)和 1.28 克 1,3-二氨基戊烷(DAMP,商品名 DYTEKEP,购自 E. I. DuPont de Nemours & Co.,美国 DE 威明顿)在 127.50 克异丙醇(IPA)中的溶液里。使反应混合物搅拌 30 分钟。这样得到了 15%重量 NTC 在 IPA 中的溶液。聚合物含有 20%重
- 25

量 PDMS、25%重量 DAMP/IPDI 和 55%重量 PPO。

2. 非粘性组份 2 (NTC2)

用与上述相同一般方法和单体，但改变单体的用量来制备 15%重量 NTC 在 IPA 里的溶液。聚合物含有 20%重量 PDMS、30%重量 DAMP/IPDI 和 55%重量 PPO。

3. 非粘性组份 (NTC3)

用与上述相同一般方法和单体，但用 Jeffamine D400 来代替 Jeffamine D2000 来制备 15%重量 NTC 在 IPA 里的溶液。聚合物含有 20%重量 PDMS、25%重量 DAMP/IPDI 和 55%重量 PPO。

4. 制备“干燥的”非粘性组份

通过将非粘性组份溶液部分喷洒在氟聚合物涂覆的防粘衬里 (1022scotchpak™, 购自 3M 公司, 美国明尼苏达圣保罗) 来制备干燥的非粘性组份, 即 NTC1、NTC2 或 NTC3。涂覆衬里然后在氛围条件下干燥。所得的干的非粘性组份从防粘衬里上剥下, 放置在玻璃容器里。

粘性组份的制备

根据下述的方法来制备用于以下实施例的粘性组份。通过常规的手段, 用 Canon-Fenske#50 粘度计, 在 27°C 的水浴里测量 10 毫升聚合物溶液来测定其比浓对数粘度。试验过程和所用的仪器如“聚合物科学教科书”(F.W. Billmeyer, Wiley Interscience), 第二版, 1971, 84 和 85 页里作了详细的描述。

1. 丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯基酯(75/5/20)(TC1)

向 1 夸脱(0.95 升)琥珀玻璃瓶里加入 96.75 克丙烯酸异辛酯、6.45 克丙烯酰胺、25.8 克乙酸乙烯基酯、0.129 克 2,2'-偶氮双(2, 4-二甲基戊腈)、464.4 克乙酸乙酯和 51.6 克甲醇。瓶子用 1 升/分钟的氮气冲洗 2 分钟。密封瓶子, 放在 45°C 旋转的水浴上达 24 小时。从水浴上取出瓶子, 打开, 然后加入 0.129 克 2,2'-偶氮双(2,4-二甲基戊腈)。瓶子用 1 升/分钟氮气冲洗 2 分钟。密封瓶子, 再放在 45°C 旋转水浴中达 24 小时。浓度为 0.15g/dl 的粘性组份 TC1 在乙酸乙酯里的比浓对数粘度为 0.7dl/g。

2. 丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯基酯(75/5/20)(TC2)

除了所用的溶剂量将其在乙酸乙酯里的比浓对数粘度调节到 1.2dl/g 外,

其它用制备 TC1 的相同方法制备粘性组份 TC2。

3. 制备“干的”粘性组份

5 通过将粘性组份溶液涂覆在防粘衬里上来制备干的粘性组份，即 TC1 或 TC2。涂覆的衬里烘干(如在 43°C 下烘 4 分钟，在 85°C 下烘 2 分钟，149°C 下 10 分钟)来除去溶剂，并减少残留单体的水平。干燥的粘性组份从防粘衬里上剥下，贮存在剥离容器里。

实施例 1

10 将 0.0132 克干燥的 NTC2、0.2495 克干燥的 TC2 和 1.1410 克异丙醇(IPA) 放在 10 毫升塑料涂覆的玻璃瓶里。装有溶液垫片(solution gasket)(垫片由 FLEXOMER™ 1085 聚烯烃制备，购自 Union Carbide,美国 CT)的连续阀在瓶子上卷曲。通过阀的主干向瓶子里加入甲醚(DME, 3.6273 克)。将瓶子放在旋转器上，使之混合。得到澄清的溶液。所得液体组合物的特定配方如表 1 所示(%重量/重量)。

15 液体组合物通过连接到在微孔聚乙烯膜(CoTran™9710,购自 3M 公司)上的漏斗状间隔器的垂直传动装置来分散。这样选择漏斗，使试验覆盖部分有 5 厘米²表面积。让覆盖部分在氛围条件下干燥。

除了使用不锈钢探头外，其它使用上述的试验方法来测量干的覆盖部分的表面粘性。

20

实施例 2-13

用实施例 1 的一般方法，改变 NTC 类型和 IPA 的用量来制备和试验一系列液体组合物。液体组合物的特定制剂(%重量/重量)如表 1 所示。实施例 1-7 的液体组合物用 NTC1 制备；实施例 8-14 的液体组合物用 NTC2 制备。实施
25 例 1、2、3 和 8-14 的液体组合物是澄清溶液。实施例 4-7 的液体组合物含有沉淀物。在分散前剧烈振摇液体组合物。粘性值如表 1 所示，每个值是两份操作的平均值。

液体组合物	NTC	TC	IPA	DME	粘性(克)
1	0.3	5.0	22.7	72.0	0
2	0.4	5.0	26.7	67.9	0
3	0.8	5.0	26.9	67.3	0
4	1.0	5.0	21.8	72.2	0
5	0.8	5.0	16.1	78.1	0
6	0.4	5.0	16.1	78.5	0
7	0.6	5.1	21.8	72.5	0
8	0.2	5.0	22.0	72.8	0
9	0.4	5.0	26.5	68.1	0
10	0.8	5.0	26.7	67.5	0
11	1.1	5.1	21.7	72.1	0
12	0.8	4.9	16.0	78.3	0
13	0.4	5.0	16.2	78.4	0
14	0.6	5.0	21.8	72.6	0

实施例 15

通过用 7.5338 克 IPA 稀释 0.5020 克 15%重量 NTC2 在 IPA 里的溶液来制备含 6.2%重量 NTC2 的 IPA 溶液。将 0.5118 克 6.2%溶液和 0.2532 克干的 TC2 放在 10 毫升塑料涂覆的玻璃瓶里。装有溶液垫片(solution gasket)(垫片由 FLEXOMER™ 1085 聚烯烃制备, 购自 Union Carbide, 美国 CT)的连续阀在瓶子上卷曲。通过阀的主干向瓶子里加入甲醚(DME, 4.2451 克)。将瓶子放在旋转器上, 使之混合。得到澄清的溶液。所得液体组合物的特定配方如表 2 所示(%重量/重量)。

液体组合物通过连接到在微孔聚乙烯膜(CoTran™9710, 购自 3M 公司)上的漏斗状间隔器的垂直传动装置来分散。这样选择漏斗, 使试验覆盖部分有 5 厘米²表面积。让覆盖部分在氛围条件下干燥。

除了使用不锈钢探头外，其它使用上述的试验方法来测量干的覆盖部分的表面粘性。

实施例 16-32

- 5 用实施例 15 的一般方法，改变 NTC 类型和 IPA 的用量来制备和试验一系列液体组合物。液体组合物的特定制剂(%重量/重量)如表 2 所示。实施例 15-23 的液体组合物用 NTC2 制备；实施例 24-32 的液体组合物用 NTC3 制备。所有液体组合物里的粘性组份是 TC2。实施例 17，20 和 32 的液体组合物是澄清溶液。实施例 23，24，25，26 和 29 的液体组合物是浑浊的溶液，其它
- 10 液体组合物含有沉淀物，对照组合物(不含 NTC)是澄清溶液。在分散前剧烈振摇液体组合物。粘性值如表 2 所示，每个值是两份操作的平均值。

液体组合物	NTC	TC	IPA	DME	粘性(克)
对照	0	5.2	20.8	74.0	69
15	0.09	5.1	10.1	84.71	26
16	0.2	5.0	20.3	74.5	13
17	0.3	5.0	29.8	64.9	0
18	0.3	5.0	10.7	84.0	0
19	0.5	5.1	19.7	74.7	0
20	0.8	5.1	29.8	64.3	0
21	0.4	5.1	10.2	84.3	0
22	0.8	5.0	20.7	73.5	0
23	1.1	5.0	28.9	65.0	0
24	0.1	5.0	10.3	84.6	32
25	0.2	5.0	19.9	74.9	0
26	0.3	5.1	30.1	64.5	30
27	0.3	5.0	10.6	84.1	14
28	0.5	5.0	19.4	75.1	0
29	0.8	5.0	29.4	64.8	0
30	0.4	5.1	10.0	84.5	0
31	0.8	5.1	19.6	74.5	0
32	1.1	5.0	29.0	64.9	0

实施例 33-50

用实施例 15 的一般方法，改变 NTC 类型和 IPA 的用量来制备和试验一系列液体组合物。液体组合物的特定制剂(%重量/重量)如表 3 所示。实施例 33-41 的液体组合物用 NTC2 制备；实施例 42-50 的液体组合物用 NTC3 制备。

5 所有液体组合物里的粘性组份是 TC1。实施例 41、42、43、44、47 和 50 的液体组合物是澄清溶液。剩余的液体组合物含有沉淀。对照组合物(没有 NTC)是澄清溶液。在分散前剧烈振摇液体组合物。粘性值如表 3 所示，每个值是两份操作的平均值。

液体组合物	NTC	TC	IPA	DME	粘性(克)
对照	0	10.4	20.0	69.6	86
33	0.09	10.1	10.0	79.81	47
34	0.2	10.2	19.9	69.7	38
35	0.3	10.0	29.7	60.0	39
36	0.3	10.0	9.9	79.8	27
37	0.5	10.1	19.8	69.6	19
38	0.8	10.1	29.7	59.4	25
39	0.4	9.9	9.9	79.8	32
40	0.8	10.0	19.2	70.0	13
41	1.1	10.0	29.1	59.8	0
42	0.1	10.1	10.2	79.6	49
43	0.2	10.0	19.9	69.9	28
44	0.3	10.0	29.9	59.8	28
45	0.3	9.9	11.6	78.2	14
46	0.5	10.0	20.1	69.4	0
47	0.7	10.0	29.2	60.1	0
48	0.4	10.1	9.6	79.9	0
49	0.8	10.3	20.0	68.9	0
50	1.1	9.9	28.3	60.7	0

实施例 51-58

用实施例 15 的一般方法，改变 IPA 的用量来制备和试验一系列液体组合物。液体组合物的特定制剂(%重量/重量)如表 4 所示。所有的液体组合物用 NTC2 制备。在所有的液体组合物中，粘性组份是 TC2。实施例 55、56、57 和 58 的液体组合物是澄清溶液。实施例 51 的液体组合物是浑浊的溶液；剩余的液体组合物含有沉淀。对照组合物(没有 NTC)是澄清溶液。在分散前剧烈振摇液体组合物。粘性值如表 4 所示，每个值是两份操作的平均值。

液体组合物	NTC	TC	IPA	DME	粘性(克)
对照	0	5.0	20.2	74.8	58
51	1.9	2.9	20.9	74.3	0
52	1.8	3.1	18.6	76.5	0
53	1.8	3.1	16.4	78.7	0
54	1.8	3.1	15.0	80.0	0
55	1.8	3.0	24.1	71.0	0
56	1.8	3.0	28.5	66.6	0
57	1.8	3.2	34.5	60.5	0
58	1.8	3.1	42.6	52.6	0

实施例 59

10 将 0.0112 克干燥的 NTC2、0.2517 克干燥的 TC2、0.1105 克油酸乙酯(EO)和 1.0660 克异丙醇(IPA)放在 10 毫升塑料涂覆的玻璃瓶里。装有溶液垫片(solution gasket)(垫片由 FLEXOMER™ 1085 聚烯烃制备，购自 Union Carbide, 美国 CT)的连续阀在瓶子上卷曲。通过阀的主干向瓶子里加入甲醚(DME, 3.6331 克)。将瓶子放在旋转器上，使之混合。得到澄清的溶液。所得液体组

15 组合物的特定配方如表 5 所示(%重量/重量)。

液体组合物通过连接到在微孔聚乙烯膜(CoTran™9710,购自 3M 公司)上的漏斗状间隔器的垂直传动装置来分散。这样选择漏斗，使试验覆盖部分有 5 厘米²表面积。让覆盖部分在氛围条件下干燥。

除了使用不锈钢探头外，其它使用上述的试验方法来测量干的覆盖部分的表面粘性。

实施例 60-72

- 5 用实施例 59 的一般方法，改变 NTC 类型和 IPA 的用量来制备和试验一系列液体组合物。液体组合物的特定制剂(%重量/重量)如表 5 所示。实施例 60-65 的液体组合物用 NTC2 制备；实施例 66-72 的液体组合物用 NTC1 制备。在所有的液体组合物中粘性组份是 TC2。实施例 59、60、61、66-69、71 和 72 的液体组合物是澄清溶液；剩余的液体组合物含有沉淀物。在分散前剧烈
- 10 振摇液体组合物。粘性值如表 5 所示，每个值是两份操作的平均值。

液体组合物	NTC	TC	EO	IPA	DME	粘度(克)
59	0.2	5.0	2.0	21.0	71.6	23
60	0.4	5.1	2.3	26.0	66.2	15
61	0.8	4.9	2.0	26.1	66.2	11
62	1.0	5.1	2.1	20.7	71.1	12
63	0.8	5.0	2.2	15.5	76.5	11
64	0.5	5.0	2.0	15.4	77.1	24
65	0.6	5.0	2.1	20.7	71.7	0
66	0.2	4.9	2.2	21.3	71.4	15
67	0.4	5.1	2.1	26.1	66.3	13
68	0.8	5.1	2.1	26.2	65.8	12
69	1.1	5.0	2.0	20.9	71.0	0
70	0.8	5.0	2.1	15.6	76.5	0
71	0.4	5.0	2.2	15.5	76.9	16
72	0.6	5.0	2.1	20.7	71.6	25

实施例 73-81

用实施例 59 的一般方法，改变 NTC 类型和 IPA 的用量来制备和试验一系列液体组合物。液体组合物的特定制剂(%重量/重量)如表 6 所示。所有的液体组合物用 NTC1 和 TC2 制备。实施例 73 和 75 的液体组合物是澄清溶液；
5 剩余的液体组合物相静置时分离。对照组合物(没有 NTC)为澄清溶液。在分散前剧烈振摇液体组合物。粘性值用铝探头按前述方法测定并示于表 6，每个值是两份操作的平均值。

液体组合物	NTC	TC	EO	IPA	DME	粘度(克)
对照	0	5.0	2.2	25.6	67.2	97
73	3.1	5.1	2.2	25.0	64.6	12
74	4.0	5.0	2.2	20.3	68.5	0
75	4.0	5.4	2.3	30.4	58.3	0
76	5.0	5.1	2.2	15.0	72.7	0
77	5.0	5.0	2.3	25.1	62.6	0
78	5.0	5.1	2.2	34.7	53.0	0
79	6.0	5.0	2.2	19.6	67.2	0
80	6.0	5.0	2.4	29.9	56.7	0
81	7.0	5.0	2.4	24.8	60.8	0

10 实施例 73-81 的液体组合物和对照组合物通过连接到在 Teflon®涂覆的
织物衬里上的漏斗状间隔器的垂直传动装置来分散。这样选择漏斗，使试验
覆盖部分有 5 厘米²表面积。让覆盖部分在氛围条件下干燥。根据上述的试
验方法，用铝探头测定暴露于空气表面的粘性。测量了暴露于空气表面的粘
15 性后，将覆盖部分从衬里上撕下。用双面带将刚暴露于空气的表面粘附到聚
乙烯背衬上。然后用相同的方法测量基底表面，即最初对着衬里的表面的粘
性。粘性测量如下表 7 所示，其中每个值是两次的平均。

液体组合物	空气暴露表面粘性(克)	基底表面粘性(克)
对照	117	125
73	28	87
74	0	35
75	0	15
76	0	80
77	0	14
78	0	29
79	0	63
80	0	12
81	0	37

实施例 82

如下制备和试验本发明的透皮药物输递系统。将 0.1165 克雌二醇、0.2429 克肉豆蔻酸异丙酯、0.1202 克单月桂酸甘油酯、0.4920 克油酸乙酯、2.5309 克 TC2、1.9955 克干的 NTC1 和 12.5714 克异丙醇放在 4 盎司(118 毫升)塑料涂覆的玻璃瓶里。装有溶液垫片(solution gasket)(垫片由 FLEXOMER™ 1085 聚烯烃制备, 购自 Union Carbide, 美国 CT)的连续阀在瓶子上卷曲。通过阀的主干向瓶子里加入甲醚(32.162 克)。将瓶子放在旋转器上, 使之混合。得到澄清的溶液。瓶子在干冰上冷却 10 分钟。除去连续阀, 取而代之的是装有 FLEXOMER™ 1085 聚烯烃制备的垫片的 100 微升计量阀(Spraymiser™ M3654, 3M 公司, 美国明尼苏达)。让瓶子平衡到室温。

将人尸皮肤安装在 2 厘米² Franz 扩散池中。液体组合物通过在皮肤上的垂直传动装置和漏斗间隔器分散。分散的体积从 400 到 1000 微升。可以观察到一些液体组合物粘附于扩散池的盖上, 而不在皮肤上。让覆盖部分干燥。向池内加入接受溶液(30%在水里的 N-甲基-2-吡咯烷酮)将扩散池放在恒湿(32 °C)和恒湿(40%相对湿度)的小室。在 12、24 和 48 小时取出接受溶液的样品, 用高效液相色谱[(HPLC, Supelcosil™ LC-18 柱, 150×46 毫米, 5 微米粒

径，购自 Supelco);流动相：水/乙腈(60/40 v/v); 流动速率为 2 毫升/分钟；在 280 纳米、0.2AUFS 下的检测器 UV；流动时间为 6 分钟；注入体积 20 微升] 分析雌二醇的含量。结果如下表 8 所示，每个值是 4 个独立测定得到的平均值。

5

液体组合物 体积	平均累积雌二醇渗透量(微克/厘米 ²)		
	12 小时	24 小时	48 小时
400 微升	1.8	3.4	5.1
600 微升	1.6	2.5	3.5
800 微升	1.8	3.9	6.9
1000 微升	2.2	4.3	7.0

本技术领域的技术人员可以根据该说明书或从本发明揭示的实施情况里很明显地看出本发明的其它实施方案。本技术领域的技术人员可以对本文揭示的原理和实施方案作出各种省略、修饰和改变，而不背离本发明的范围和

10

精神。