

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 47/14

A61K 9/70 A61K 45/00

A61M 37/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410039211.2

[43] 公开日 2004年6月30日

[11] 公开号 CN 1507918A

[22] 申请日 1996.4.8

[21] 申请号 200410039211.2

分案原申请号 96193456.5

[30] 优先权

[32] 1995.4.26 [33] US [31] 08/429, 757

[71] 申请人 瑟拉技术有限公司

地址 美国犹他州

[72] 发明人 全丹毅 N·A·德什潘戴

S·温卡特什瓦仁 C·D·埃伯特

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 刘金辉

权利要求书3页 说明书19页

[54] 发明名称 透皮促进剂甘油三醋酸酯

[57] 摘要

描述了用于碱性药物经皮渗透的组合物和方法。该组合物含有基质贴剂，所述基质贴剂含有有效量的碱性药物，优选 pKa 为约 8.0 或更大；有效量的基本由甘油三醋酸酯组成的渗透促进剂；和优选含有压敏型粘合剂的聚合物层。优选的碱性药物是奥昔布宁及其酸加成盐。促进经皮渗透的方法包括向选定的皮肤部位应用所述基质贴剂。

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

1. 促进 pK_a 为约 8.0 或更大的碱性药物的经皮渗透速率的方法, 包括向选定的应用部位施用基质贴剂, 所述基质贴剂含有:

- (a) 生物相容性聚合物层;
- (b) 有效量的可经皮吸收的 pK_a 为约 8.0 或更大的碱性药物; 和
- (c) 有效量的基本由甘油三醋酸酯组成的渗透促进剂。

2. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述的碱性药物选自奥昔布宁、东莨菪碱、氟苯氧苯胺、肾上腺素、吗啡、二氢吗啡酮、阿托品、可卡因、叔丁啡、氯丙嗪、丙咪嗪、去甲丙咪嗪、哌醋甲酯、去氧麻黄碱、利多卡因、普鲁卡因、哌啶心安、萘羟心安、异丙安宁以及它们的酸加成盐。

3. 权利要求 2 所述的方法, 其中所述的渗透促进剂的有效量包括约 0.1% - 约 50% 重的甘油三醋酸酯。

4. 权利要求 3 所述的方法, 其中所述的聚合物层含有粘合剂。

5. 权利要求 4 所述的方法, 其中所述的粘合剂选自丙烯酸类、乙烯基乙酸酯类、天然和合成橡胶、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、聚硅氧烷、聚丙烯酸酯、聚氨酯甲酸乙酯、增塑量的聚醚嵌段酰胺共聚物、增塑的聚苯乙烯橡胶嵌段共聚物, 以及它们的混合物。

6. 权利要求 5 所述的方法, 其中所述的碱性药物选自奥昔布宁及其酸加成盐。

7. 权利要求 6 所述的方法, 其中所述的渗透促进剂的有效量包括约 0.1% - 约 40% 重的甘油三醋酸酯。

8. 权利要求 7 所述的方法, 其中的基质贴剂还含有选自如下组成的成分: 稀释剂、赋形剂、乳化剂、增塑剂、降低对皮肤刺激性的试剂、载体、及其混合物。

9. 权利要求 8 所述的方法, 其中所述的碱性药物是奥昔布宁。

10. 权利要求 9 所述的方法, 其中所述的粘合剂是丙烯酸共聚物。

11. 权利要求 10 所述的方法, 其中的渗透促进剂含有约 2% - 约 20% 重的甘油三醋酸酯。

12. 权利要求 11 所述的方法, 其中所述的基质贴剂含有降低对皮肤刺激性的试剂, 其中所述的降低对皮肤刺激性的试剂是甘油。
13. 权利要求 3 所述的方法, 其中所述的聚合物层压合在粘合剂上。
14. 权利要求 3 所述的方法, 其中所述的聚合物层用粘合剂涂覆。
15. 用于对 pK_a 为约 8.0 或更大的碱性药物进行经皮给药的基质贴剂, 其含有:
 - (a) 生物相容性聚合物层;
 - (b) 有效量的可经皮吸收的 pK_a 为约 8.0 或更大的碱性药物; 和
 - (c) 有效量的基本由甘油三醋酸酯组成的渗透促进剂。
16. 权利要求 15 所述的基质贴剂, 其中所述的碱性药物选自奥昔布宁、东莨菪碱、氟苯氧苯胺、肾上腺素、吗啡、二氢吗啡酮、阿托品、可卡因、叔丁啡、氯丙嗪、丙咪嗪、去甲丙咪嗪、哌醋甲酯、去氧麻黄碱、利多卡因、普鲁卡因、哌啶心安、萘羟心安、异丙安宁以及它们的酸加成盐。
17. 权利要求 16 所述的基质贴剂, 其中所述的渗透促进剂的有效量包括约 0.1% - 约 50%重的甘油三醋酸酯。
18. 权利要求 17 所述的基质贴剂, 其中所述的聚合物层含有粘合剂。
19. 权利要求 18 所述的基质贴剂, 其中所述的粘合剂选自丙烯酸类、乙烯基乙酸酯类、天然和合成橡胶、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、聚硅氧烷、聚丙烯酸酯、聚氨基甲酸乙酯、增塑量的聚醚嵌段酰胺共聚物、增塑的聚苯乙烯橡胶嵌段共聚物, 以及它们的混合物。
20. 权利要求 19 所述的基质贴剂, 其中所述的碱性药物选自奥昔布宁及其酸加成盐。
21. 权利要求 20 所述的基质贴剂, 其中所述的渗透促进剂的有效量包括约 0.1% - 约 40%重的甘油三醋酸酯。
22. 权利要求 21 所述的基质贴剂, 其中的基质贴剂还含有选自如下组成的成分: 稀释剂、赋形剂、乳化剂、增塑剂、降低对皮肤刺激性的试剂、载体、及其混合物。
23. 权利要求 22 所述的基质贴剂, 其中所述的碱性药物是奥昔布宁。
24. 权利要求 23 所述的基质贴剂, 其中所述的粘合剂是丙烯酸共聚

物。

25. 权利要求 24 所述的基质贴剂, 其中的渗促进剂含有约 2% - 约 20% 重的甘油三醋酸酯。

26. 权利要求 25 所述的基质贴剂, 其中所述的基质贴剂含有降低对皮肤刺激性的试剂, 其中所述的降低对皮肤刺激性的试剂是甘油。

27. 权利要求 17 所述的基质贴剂, 其中所述的聚合物层压合在粘合剂上。

28. 权利要求 17 所述的基质贴剂, 其中所述的聚合物层用粘合剂涂覆。

透皮促进剂甘油三醋酸酯

发明领域

本发明总的涉及促进生物活性物质经生物膜释放的组合物和方法，所述生物膜包括皮肤和粘膜。更具体地讲，本发明涉及甘油三醋酸酯促进 pK_a 为约 8.0 或更大的碱性药物如奥昔布宁经膜或经粘膜释放的用途。

发明背景

目前应用的药物口服给药方式因许多原因而不能令人满意。首先，半衰期短的药物需要频繁地服药（每日 2 至 4 次），这将导致患者的依从性不好。第二，药物血浆半衰期短和频繁服药将形成血浆浓度曲线的“峰”和“谷”，这将导致伴随峰浓度的副作用可能性的增加，以及在接近给药间隔的终点时治疗效果的丧失。第三，伴随口服给药的肝脏首过代谢作用将导致药物的生物利用度不好。因此，克服了这些缺点的有效、持续的释药系统将比目前的口服方案优越的多。

药物的经皮释放比起常规的口服给药有许多优点。经皮系统的优点包括方便、不间断的治疗、增加患者的依从性、治疗的可逆性（从皮肤上除去该系统）、无“肝脏首过”效应、对血药浓度的高度控制以及整体治疗的改善。

尽管经皮系统有许多优点，但由于众所周知的皮肤的屏障特性，大多数药物并不适于这种形式的给药。分子从周围环境中进入并穿过完整的皮肤必需首先渗透角质层（皮肤的外部角层）及其上面的所有物质。然后，分子在透过毛细血管壁进入机体循环之前必需渗透活的表皮和真皮乳头层。在此过程中，上述各组织将对同一分子表现出不同的渗透阻力。然而，角质层构成了局部给药的组合物或经皮给药的药物吸收的最大屏障，所述角质层是从细胞外脂质区分离出的紧密的角质化细胞残余物的复合结构。与口腔或胃粘膜相比，角质层对外界分子的通透性要低得多。

可以通过(a)改变阻力(扩散系数),或(b)改变驱动力(药物在角质层中的溶解度以及随后的扩散梯度)来促进药物通过皮肤的吸收量。已经开发出了多种促进剂组合物以改变上述的一种或两种因素。例如,美国专利4006218、3551154和3472931分别记载了二甲基亚砷(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)和N,N-二甲基乙酰胺(DMA)促进局部给药的药物通过角质层吸收的用途。在美国专利4973468中公开了用于促进类固醇如孕激素和雌激素经皮释放的由二甘醇单乙醚或二甘醇单甲醚与丙二醇单月桂酸酯和月桂酸甲酯组成的促进剂组合物。在美国专利4820720中公开了用于药物经皮释放的由甘油单月桂酸酯和乙醇组成的二元促进剂。美国专利5006342列举了大量用于经皮给药的促进剂,所述促进剂由C₂-C₄链烷二醇的脂肪酸酯或脂肪醇醚组成,其中酯/醚中的脂肪酸/醇部分为大约8-22个碳原子。美国专利4863970公开了用于局部应用的渗透促进组合物,该组合物含有包含在渗透促进载体中的活性渗透剂,所述载体中含有特定量的一种或多种破坏细胞被膜功能的化合物如油酸、油醇、油酸甘油酯;C₂或C₃烷醇;和惰性稀释剂如水。

甘油三醋酸酯是已知的用于溶解或稀释药物释放系统中的药物和/或其它成分的溶剂。例如,美国专利4879297(Mahjour等)公开了甘油三醋酸酯在丙二醇和亚油酸组成的促进剂系统中用作溶剂。增加促进剂配方中甘油三醋酸酯的量并相应地减少亚油酸的量将会降低吸收量并延长药物羟氢吗啡酮的渗透滞后时间,这表明甘油三醋酸酯在促进剂配方中的重要性相对较低。另一个例子是WO 9325168-A1(Ebert等),它公开了将甘油三醋酸酯作为溶剂(同时还列举了许多其它的溶剂)与破坏细胞被膜功能的化合物一起使用,用于释放氯压定、孕酮、睾酮及其它药物。其它记载了将甘油三醋酸酯作为溶剂的专利文献包括美国专利4908389;美国专利5019395;美国专利4666926;美国专利4857313;美国专利4789547;美国专利4814173;美国专利4783450;EP-387647-A;JP63255227-A;JP62215537-A。

已知甘油三醋酸酯还可作为增塑剂。例如,美国专利5160743(Edgren等)公开了将甘油三醋酸酯作为常规的增塑剂与乳化剂一起用于片剂、胶囊、粉末剂等用于在胃肠道释放药物。其它公开了将甘油三醋酸酯用作增

塑剂的专利文献和出版物包括 Lin 等, 药物研究 1137(1991); WO 9313753; EP 509335-A1 以及 JP3083917。

还有记载甘油三醋酸酯可起到抗菌剂的作用。美国专利 4895727 (Allen) 公开了甘油三醋酸酯具有抗真菌剂的活性。

还有记载甘油三醋酸酯具有吸收促进剂的活性。WO 9309783-A1 (Ikeda 等) 公开了含有炎痛喜康的硬膏剂, 该硬膏剂可通过炎痛喜康的经皮吸收而达到抗炎和镇痛效果, 并指出了甘油三醋酸酯可促进炎痛喜康的经皮吸收。该硬膏剂由以下物质组成: 水溶性聚合物粘合剂; 甘醇化合物如甘油或丙二醇; 交联剂; 水; 无机粉末; 以及表面活性剂, 例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯单油酸酯、山梨醇单油酸酯或聚氧乙烯蓖麻油。该文献还进一步指出, 如需要, 还可在配方中加入渗透促进剂、防腐剂、抗氧化剂、矫味剂和着色剂。甘醇和表面活性剂是渗透促进领域已知的常规溶剂和破坏细胞被膜功能的化合物(例如美国专利 4855294), 因此所观察到的效果似乎是由于甘醇、表面活性剂和甘油三醋酸酯的组合引起的。

日本专利文献 JP 05148141-A 记载了一种两层的经皮吸收制剂, 该制剂含有粘合剂、异山梨醇二硝酸酯和吸收促进剂。所述的吸收促进剂是甘油三酯, 其中脂肪酸酯的链长为 1 - 4 个碳原子, 优选甘油三醋酸酯。应当注意到, 异山梨醇二硝酸酯本身即具有加溶特性, 即它是中性的“可起溶剂作用的药物(solvent-acting drugs)”, Sablotsky 等, 美国专利 5186938。其它的血管扩张剂, 如特征为碳-氧-氮顺序的硝酸酯类(-C-O-NO₂)和特征为(-C-O-NO)顺序的亚硝酸酯类也属于这类可起溶剂作用的药物, 其中包括甘油三硝酸酯(根据其通俗和官方的命名, 被误称为硝酸甘油)、甘露醇六硝酸酯、赤藓醇四硝酸酯、季四戊醇四硝酸酯。因此, JP 05148141-A 中所报道的甘油三醋酸酯的渗透促进效果仅在与中性的可起溶剂作用的药物一起使用时才表现出来。

以前所没有发现的是, 甘油三醋酸酯本身即是促进无溶剂作用的药物(non-solvent-acting drugs)、特别是 pK_a 为约 8.0 或更大的碱性药物或其酸加成盐经皮释放的有效的渗透促进剂。根据上述内容可以理解, 促进这些碱性药物及其酸加成盐渗透的组合物和方法将是本领域的显著进步。

发明目的和概述

本发明的目的是提供促进碱性药物通过皮肤或粘膜进行经皮释放的组合物和方法。

本发明的另一个目的是提供促进碱性药物奥昔布宁或其酸加成盐通过皮肤或粘膜进行经皮释放的组合物和方法。

本发明的又一个目的是提供促进 pK_a 为约 8.0 或更大的碱性药物，如奥昔布宁或其酸加成盐经皮释放的组合物和方法，其中使用甘油三醋酸酯作为渗透促进剂以促进药物渗透皮肤或粘膜。

这些和其它的目的是通过提供用于促进 pK_a 为约 8.0 或更大的碱性药物的经皮渗透速率的基质贴剂来完成的，所述基质贴剂含有：

- (a) 生物相容性聚合物层；
- (b) 有效量的可经皮吸收的 pK_a 为约 8.0 或更大的碱性药物；和
- (c) 有效量的基本由甘油三醋酸酯组成的渗透促进剂。

优选的 pK_a 为约 8.0 或更大的碱性药物包括奥昔布宁、东莨菪碱、氟苯氧苯胺、肾上腺素、吗啡、二氢吗啡酮、阿托品、可卡因、叔丁啡、氯丙嗪、丙咪嗪、去甲丙咪嗪、哌醋甲酯、去氧麻黄碱、利多卡因、普鲁卡因、哌啶心安、萘羟心安、异丙安宁以及它们的酸加成盐。特别优选奥昔布宁及其酸加成盐。该基质贴剂优选含有约 0.1% - 约 50% 重的甘油三醋酸酯，更优选约 1% - 约 40% 重的甘油三醋酸酯，最优选约 2% - 约 20% 重的甘油三醋酸酯。聚合物层优选为粘合剂，但也可以将其覆盖在粘合剂层上或将其与涂覆层粘合剂一起使用。适宜的聚合物包括丙烯酸类、乙酸乙烯基酯类、天然和合成橡胶、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、聚硅氧烷、聚丙烯酸酯、聚氨基甲酸乙酯、增塑量的聚醚嵌段酰胺共聚物、增塑的聚苯乙烯橡胶嵌段共聚物，以及它们的混合物。优选丙烯酸共聚物粘合剂。该基质贴剂还可含有稀释剂、赋性剂、乳化剂、增塑剂、降低对皮肤刺激性的试剂、载体，以及它们的混合物，条件是这些添加剂不会改变基质贴剂的基本的及新的特征。

促进碱性药物经皮渗透的方法包括对选定的应用部位应用上述基质贴剂。

发明详述

在公开并描述本发明促进碱性药物如奥昔布宁及其酸加成盐经皮释放的组合物和方法之前，应当理解本发明并不限于本文所公开的具体的方法步骤和材料，因为可以对这些方法步骤和材料进行一定程度的改变。还应当理解，本文所用的术语仅仅是用来描述具体实施方案的，并非想要对本发明的范围进行限定，本发明的范围仅由所附的权利要求和其等同物进行限定。

必需注意，在说明书和权利要求书中使用的单数形式“一个”、“一种”等均包括复数的情况，除非从上下文中可以清楚地看出不是这样。因此，例如对于含有“药物”的药物释放装置的解释包括两种或多种药物的混合物，对“粘合剂”的解释包括一种或多种这样的粘合剂，对“赋形剂”的解释包括两种或多种这样的赋形剂的混合物。

在本发明的说明书和权利要求书中，下列术语具有以下所定义的意义。

本文所用的术语“促进”、“通透促进”或“渗透促进”是指生物膜（即皮肤或粘膜）对药物通透性的增加，从而增加药物通过该膜渗透的速率。“通透促进剂”、“促进剂”、“渗透促进剂”或类似的术语是指可以产生渗透促进的材料，促进剂的“有效量”是指足以将选定的试剂对皮肤或粘膜的通透性提高到所选程度的量。使用这些促进剂所引起的通透性增强可以观察到，例如使用扩散池测定药物通过动物或人皮肤扩散的速率进行观察。所述扩散池的描述参见 Merritt 等，用于皮肤通透性的扩散装置，1 控释杂志 61 (1984)，该文献引入本文作为参考。

本文使用的术语“经皮肤”或“经皮”释放是指通过进入并透过皮肤或粘膜组织的途径来释放药物。在此，除非另有具体说明，术语“经皮肤”或“经皮”可以互换使用。同样，除非另有具体说明，术语“皮肤”、“皮”、“表皮”、“粘膜”等均可以互换使用。

术语“渗透剂”或“药物”是指任何适用于经皮或经粘膜给药的化学物质或化合物，它以适宜的游离碱或酸加成盐的形成存在，可以通过经皮释放产生所需的生理学或药理学效果。所述物质包括一大类通常通过身体

表面如皮肤进行释放的化合物。通常包括所有主要治疗领域中的治疗剂，包括但不限于抗感染剂如抗菌剂和抗病毒剂、镇痛剂和镇痛联合剂、减食欲剂、止泻剂、抗组胺剂、抗炎剂、抗偏头痛制剂、抗运动恶心剂、止恶心剂、抗肿瘤剂、抗帕金森氏病的药物、止痒剂、抗精神病药物、解热剂、解痉剂（包括胃肠道和泌尿系）、抗胆碱能药物、拟交感神经药、黄嘌呤衍生物、心血管制剂（包括钙通道阻滞剂、 β -受体阻滞剂、抗心律失常药、抗高血压药、利尿药）、血管扩张剂（包括主冠脉、外周和脑血管）、中枢神经系统兴奋药（包括咳嗽和感冒制剂）、减轻充血剂、诊断制剂、激素、免疫抑制剂、肌肉松弛剂、抗副交感神经药、拟副交感神经药、精神兴奋药、镇静药和安定药。术语“渗透剂”或“药物”还包括混合物。混合物是指不同类型的渗透剂的联合、同一类型的渗透剂的混合物、以及相同或不同类型的同种或不同种渗透剂的游离碱和盐形式的混合物。

“碱性药物”是指游离碱或其酸加成盐形式的药物或渗透剂。优选的碱性药物含有使药物具有碱性特征的氨基。更优选 pK_a 为约 8.0 或更大的强碱性药物。优选的可以通过本发明的渗透促进系统释放的碱性药物例子包括奥昔布宁、东莨菪碱、氟苯氧苯胺、肾上腺素、吗啡、二氢吗啡酮、阿托品、可卡因、叔丁啡、氯丙嗪、丙咪嗪、去甲丙咪嗪、哌醋甲酯、去氧麻黄碱、利多卡因、普鲁卡因、咪唑心安、茶羟心安、异丙安宁以及它们的酸加成盐。更优选奥昔布宁及其酸加成盐。

药物或渗透剂的“有效量”是指无毒但足以提供所需的局部或全身效果的化合物量。本文使用的渗透促进剂的“有效量”是指所选定的用于产生所需的膜通透性的增加以及相应的所需渗透深度、给药速率以及药物量的渗透促进剂的量。

“药物释放系统”、“药物/促进剂组合物”或任何类似的术语是指所配制的含有需经皮释放的药物以及渗透促进剂的组合物。在所述药物/促进剂组合物中还可有其它可药用的材料或添加剂，例如稀释剂、降低对皮肤刺激性的试剂、载体、赋形剂、增塑剂、乳化剂、或其它添加剂以及它们的混合物，条件是这些添加剂不会影响基质贴剂的基本的及新的特征。

术语“基质”、“基质系统”或“基质贴剂”是指溶于或悬浮在生物相容性聚合物相中的渗透剂或药物，优选压敏型的粘合剂，其中还可含有

其它成分或溶解或悬浮在其中的促进剂。该定义包括聚合物相被压合在压敏型粘合剂上或与涂覆层粘合剂一起使用的实施方案。基质系统通常并优选包括一层粘合剂层，该粘合剂层在其外表面上压合有一层无渗透性的薄膜被衬，并在经皮施用前，在粘合剂的内表面上有一层释放内衬。薄膜被衬包含基质贴剂的聚合物相并防止药物和/或促进剂向环境中释放。释放内衬的功能与无渗透性被衬相似，但在贴剂施用于应用部位前将其从基质贴剂上除去。基质贴剂是经皮药物释放领域已知的，通常含有被衬和释放内衬，本发明的基质贴剂应理解为含有所述被衬和释放内衬或其功能等同物。美国专利 5122383 描述了所述被衬和释放内衬，在此将其引入本文作为参考。因此，基质系统是在聚合物载体中的药物组合物的单位剂量形式，所述组合物中还含有促进剂以及掺入用于维持聚合物层中的药物组合物与皮肤（即皮肤或粘膜）之间的药物转运关系的其它成分。基质贴剂与“液体储库贴剂”不同，后者是将活性渗透剂或药物溶于凝胶化的液体并将该液体装入密闭的装置中，所述装置有一个无渗透性的背面，其另一面通过用于经皮给药的可渗透膜和粘合剂成形，例如美国专利 4983395。

本文所用的术语“应用部位”是指适于局部应用的部位如耳后、胳膊、背、胸、腹部、腿、脚面等，所述局部应用可以使用或不用机械缓释装置、贴剂或绷带的方式。

如上所述，本发明包括用于促进 pK_a 为约 8.0 或更大的碱性药物经皮释放的基质贴剂，所述基质贴剂含有：

- (a) 生物相容性聚合物层；
- (b) 有效量的可经皮吸收的 pK_a 为约 8.0 或更大的碱性药物；和
- (c) 有效量的基本由甘油三醋酸酯组成的渗透促进剂。

出人意料的是，甘油三醋酸酯对于促进碱性药物，尤其是 pK_a 为约 8.0 或更大的碱性药物的经皮制剂有效，而对中性或酸性药物无效。在这些可被甘油三醋酸酯促进其渗透性的碱性药物中，奥昔布宁游离碱及其酸加成盐为优选。仍然令人惊奇的是，虽然甘油三醋酸酯在基质贴剂制剂中是碱性药物如奥昔布宁游离碱的有效渗透促进剂，但对于含有凝胶化药物制剂的液体储库贴剂，却没有观察到对碱性药物（包括奥昔布宁）或其它药物的渗透促进作用。

可用于基质贴剂的生物相容性聚合物层的适宜聚合物包括适于和皮肤长期接触的压敏型粘合剂。所述粘合剂必需与药物和促进剂、以及掺入药物/促进剂组合物中的任何载体或其它添加剂是物理和化学相容性的。用于基质贴剂的适宜粘合剂包括丙烯酸粘合剂，包括交联和非交联的丙烯酸共聚物；乙酸乙烯基酯粘合剂；天然和合成橡胶，包括聚异丁烯、氯丁橡胶、聚丁二烯、和聚异戊二烯；乙烯乙酸乙烯酯共聚物；聚硅氧烷；聚丙烯酸酯；聚氨基甲酸乙酯；增塑量的聚醚嵌段酰胺共聚物；增塑的聚苯乙烯橡胶嵌段共聚物。用于本文基质贴剂的优选的接触粘合剂是丙烯酸粘合剂如 TSR (Sekisui Chemical Co., Osaka, Japan) 和 DuroTak[®] 粘合剂 (National Starch & Chemical Co. Bridgewater, N.J.), 和聚异丁烯粘合剂如 ARcare[™]MA-24 (Adhesive Research , Glen Rock, Pennsylvania) 。

在使用时，基质贴剂包含一层压合在聚合物层上的外侧被衬。该外侧被衬是基质贴剂朝向外界环境的一侧，即远离皮肤或粘膜的一侧。被衬层的功能是保护基质聚合物层和药物/促进剂组合物，并提供无渗透性的层，从而防止药物向外界环境的流失。因此，所选用于被衬的材料应与聚合物层、药物和促进剂是相容性的，并且对基质贴剂中任意组分的渗透性最小。被衬最好是不透明的，以防止基质贴剂中的组分由于接触紫外线而降解。此外，该被衬应能粘合并支持聚合物层并应是柔韧的，从而使用该基质贴剂的人仍可以运动。用于被衬的适宜材料包括金属箔、金属化的聚合箔 (polyfoils)、复合箔或薄膜，所述复合箔或薄膜含有聚酯如对苯二酸酯聚酯、聚酯或铝化聚酯、聚四氟乙烯、聚醚嵌段酰胺共聚物、聚乙烯异丁烯酸甲酯嵌段共聚物、聚氨基甲酸乙酯、聚偏二氯乙烯、尼龙、硅氧烷弹性体、橡胶基质的聚异丁烯、苯乙烯、苯乙烯-丁二烯和苯乙烯异戊二烯共聚物、聚乙烯和聚丙烯。优选大约 0.0005-0.01 英寸的厚度。释放内衬可以用与被衬相同的原料制成，或用其它合适的涂覆有适宜释放表面的膜制成。

除聚合物层、碱性药物、含有甘油三醋酸酯的渗透促进剂这些经皮药物释放系统的基本成分外，该基质贴剂还可含有各种添加剂。这些添加剂通常是药物释放领域、特别是经皮药物释放领域已知的可药用成分，条件是这些添加剂成分不会改变所述基质贴剂的基本的及新的特征。例如，适

宜的稀释剂可以包括矿物油、低分子量聚合物、增塑剂等。许多经皮药物释放制剂与皮肤接触较长时间后都易产生皮肤刺激性，因此，添加降低对皮肤刺激性的试剂将有助于得到皮肤更易忍受的组合物。优选的降低对皮肤刺激性的试剂是甘油，美国专利 4855294。还应注意，本发明无需加入所谓的加速促进剂或渗透促进剂成分，如溶剂和破坏细胞被膜功能的化合物。

根据本发明，为了释放碱性药物，将含有聚合物层、碱性药物如奥昔布宁以及含有甘油三醋酸酯的渗透促进剂的基质贴剂在限定的应用部位与皮肤或粘膜接触，并用适宜的压敏型粘合剂固定。基质贴剂的聚合物层优选为粘合剂，但也可将聚合物层压合在粘合剂上或将其与涂覆层粘合剂一起使用。

应当理解，尽管通过优选的具体实施方案对本发明进行了描述，但这些实施方案仅是用来说明而非限定本发明的范围。本发明的其它方面对于本发明相关领域的技术人员是显而易见的。

实验

皮肤吸收量研究

人尸体皮肤吸收量的体外研究用改性的 Franz 无夹套渗透池进行。通过将渗透池放置在置于搅拌装置上的循环水浴中将池的温度保持在 32 °C。通过 Kligman 和 Christopher 的热分离方法 [88 Arch. Dermatol. 702 (1963)，该文献引入本文作为参考] 从人尸体的完整皮肤上分离表皮膜，该方法包括将整个厚皮肤在 60 °C 处理 60 秒，然后将角质层和表皮（表皮膜）从皮肤上轻轻剥离。

为了对基质装置进行皮肤吸收量研究，将表皮膜切割成四方形的块，并将基质装置切割成 0.96cm² 的圆片。从圆片上剥离释放内衬，将圆片压合到表皮膜角质层的表面上以形成皮肤-基质叠层。然后将皮肤-基质叠层放置在扩散池的供给室和接受室之间，并使表皮侧朝向接受室。将叠层用夹子固定，然后向接受室中注满用于选定药物的适宜接受溶液。选择接受溶液的条件是：药物在该溶液中稳定，对随后进行的药物分析没有干扰，并且对药物有足够的溶解度以确保在整个实验过程中保持汇集条件（sink

condition)。然后将扩散池置于循环水浴中，并对该循环水浴进行校准以便将皮肤表面的温度维持在 32 ± 1 °C。按照预定的取样间隔，收集接受室内的全部内容物进行药物定量，并向接受室内充满新的接受溶液，并注意清除皮肤/溶液界面上的所有气泡。

为了对凝胶制剂进行皮肤吸收量研究（即，为了液体储库贴剂设计），切下表皮膜并将其置于渗透池的中间，角质层朝向供给室。将皮肤用 0.02% (w/v) 叠氮化钠溶液于 32 °C 下在接受室内水合过夜。第二天早晨，将聚四氟乙烯垫圈放置在角质层表面形成空腔并将 75 μ l 凝胶化的制剂放置在空腔内。然后在垫圈和凝胶上固定一闭合衬垫将空腔封闭。然后向接受室中放置用于选定药物的适宜接受溶液并与表皮的真皮侧接触。选择接受室溶液的条件是：药物在该溶液中稳定，对随后进行的药物分析没有干扰，并且对药物有足够的溶解度以确保在整个实验过程中保持汇集条件。按照预定的取样间隔，收集接受室内的全部内容物进行药物定量，并向接受室内充满新的接受溶液，并注意清除皮肤/溶液界面上的所有气泡。

在任意时间点 t ，透过表皮膜的药物累加量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 用下式计算：

$$Q_t = \sum_{n=0}^t (C_n * V) / A$$

其中 C_n 是在相应的取样时间，接受室样品中的药物浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)， V 是接受室中的液体体积 (6.3cm^3)， A 是池的扩散面积 (0.64cm^2)。 Q_t 对 t 图的最佳拟合线的斜率给出了稳定状态的吸收量 (J_{ss} , $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{小时}$)；该线在时间轴上的交点给出了延迟时间 (t_i , h)。

实施例 1

奥昔布宁游离碱 ($\text{pK}_a=10.3$) 是经皮给药用于解痉和抗胆碱能治疗的强碱性药物。制备含不同量的奥昔布宁游离碱和渗透促进剂的基质贴剂并按上述方法进行实验。基质系统由包含在药物级丙烯酸共聚物粘合剂中的 5-20% (重) 奥昔布宁游离碱和 0-20% (重) 促进剂组成。

按如下制备基质制剂。首先，通过称重在称重过的铝盘中的少量粘合剂溶液来确定粘合剂的固体含量。通过在 80 °C 的对流烤箱中干燥过夜来蒸

发溶剂，确定残留物（干粘合剂）的重量和溶液中固体粘合剂的百分含量。在确定了固体含量后，在玻璃瓶中称量已知重量的丙烯酸共聚物粘合剂溶液。从粘合剂溶液的重量和固体粘合剂的百分含量计算出溶液中粘合剂的量。将奥昔布宁游离碱和促进剂以可得到所选最终组合物的比例加到瓶中。然后将瓶子盖紧，用实验室薄膜密封并旋转过夜，直到所有的成分完全溶解并且肉眼观察所得溶液是透明的。

然后将约 8 ml 溶液分散到硅烷化的聚酯释放层上，然后用 10 ml 缺口的成模刀成型。然后将模型在 70 °C 的对流烤箱中干燥 15 分钟以蒸发掉溶剂并得到约 0.002 英寸厚的干燥膜。用橡胶滚柱将 0.003 英寸厚的聚乙烯被衬膜压合到干燥的粘合剂膜上。然后用这些基质叠层按上述方法完成体外皮肤吸收量研究。皮肤吸收量实验的结果列于表 1-3。

配方 ^a A/D/E (%W/W)	Q_t (t=24 小时) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$) ^b	J_{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) ^b
80/20/0	47.05±21.01	2.03±0.95
75/20/5	63.90±23.45	3.07±1.06
70/20/10	125.75±56.00	6.08±2.62
60/20/20	155.08±74.55	7.46±3.44

a A = 粘合剂 = TSR; D = 药物 = 奥昔布宁; E = 促进剂 = 甘油三醋酸酯

b 平均值±SD

配方 ^a A/D/E (%W/W)	Q_t (t=24 小时) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$) ^b	J_{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) ^b
80/20/0	28.12±13.74	1.13±0.52
75/20/10	84.41±30.72	3.64±1.23
60/20/20	132.31±42.61	5.92±1.85

a A = 粘合剂 = DuroTak 87-2196; D = 药物 = 游离碱; E = 促进剂 = 甘油三醋酸酯

b 平均值±SD

配方 ^a A/D/E (%W/W)	Q_t (t=24 小时) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$) ^b	J_{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) ^b
80/15/0	61.57±33.19	2.58±1.39
75/15/10	135.36±23.85	5.80±0.90

a A = 粘合剂 = Arcare MA-24; D = 药物 = 奥昔布宁游离碱; E = 促进剂 = 甘油三醋酸酯

b 平均值±SD

这些结果表明,与不含甘油三醋酸酯的粘合剂/奥昔布宁对照相比,甘油三醋酸酯可显著增加奥昔布宁游离碱的皮肤吸收量。在这些基质制剂中测试的所有三种粘合剂中,均观察到了甘油三醋酸酯的促进效果。对于 TSR 粘合剂,在 20% 上药量的条件下,与对照相比,5% (w/w) 甘油三醋酸酯引起的增加为大约 50%, 10% (w/w) 甘油三醋酸酯为 3 倍, 20% (w/w) 甘油三醋酸酯为近乎 4 倍。对于 DuroTak[®] 87-2196 粘合剂,在 20% 上药量的条件下,与对照相比,10% (w/w) 甘油三醋酸酯引起的皮肤吸收量的增加为大约 3 倍, 20% (w/w) 甘油三醋酸酯为 5 倍。对于 Arcare[®] MA-24 粘合剂,在 15% 上药量的条件下,与对照相比在 10% (w/w) 甘油三醋酸酯中观察到皮肤的吸收量增加 2 倍。

实施例 2

根据实施例 1 的方法,对多种已知的促进剂促进奥昔布宁游离碱经皮吸收量的活性进行了评估,所不同的是用这些促进剂代替甘油三醋酸酯。体外皮肤吸收量实验的结果列于表 4。

促进剂	配方 ^a A/D/E (%W/W)	Q_t (t=24 小时) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$) ^b	J_{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) ^b
无	80/20/0	47.05±21.01	2.03±0.95
脱水山梨醇单油酸酯	70/20/10	42.47±21.63	1.92±0.98
N-甲基吡咯烷酮	60/20/20	54.36±1.98	2.42±0.97

月桂醇	70/20/10	24.29±8.73	1.25±0.41
肉豆蔻酸异丙酯	70/20/10	48.26±13.08	2.05±0.54
单油酸甘油酯	70/20/10	52.78±8.25	2.25±0.32

a A = 粘合剂 = TSR; D = 药物 = 奥昔布宁游离碱; E = 促进剂 = 甘油三醋酸酯

b 平均值±SD

这些结果表明, 在所实验的熟知的渗透促进剂脱水山梨醇单油酸酯 (ARLANCEL 80, ICI Americas, Wilmington, Delaware)、N-甲基吡咯烷酮 (Pharmasolve[®], International Specialty Chemicals, Wayne, NJ)、月桂醇、肉豆蔻酸异丙酯或单油酸甘油酯中, 没有一种表现出增加基质系统中碱性药物 (奥昔布宁游离碱) 的经皮皮肤吸收量的活性。

实施例 3

炎痛喜康是一种弱碱性抗炎、镇痛、解热剂, 其 pK_a 为 6.3。根据实施例 1 的方法对甘油三醋酸酯促进炎痛喜康经皮吸收量的活性进行评估, 所不同的是用炎痛喜康代替奥昔布宁。结果列于表 5。

实施例号	配方 ^a A/D/E (%W/W)	Q _i (t=24 小时) (μg/cm ² /t) ^b
1	99.75/0.25/0	0.56±0.30
	99.25/0.25/0.5	0.58±0.07
	97.75/0.25/2.0	0.32±0.08
	95.75/0.25/4.0	0.45±0.17
2	99.75/0.25/0	0.55±0.31
	99.25/0.25/0.5	0.27±0.15
	97.75/0.25/2.0	0.03±0.02
	95.75/0.25/4.0	0.18±0.04
3	99.75/0.25/0	0.60±0.20
	99.25/0.25/0.5	0.36±0.14

	97.75/0.25/2.0	0.42±0.09
	95.75/0.25/4.0	0.31±0.14

- a A = 粘合剂 = TSR; D = 药物 = 炎痛喜康游离碱; E = 促进剂 = 甘油三醋酸酯
- b 平均值±SD

这些结果表明甘油三醋酸酯降低了炎痛喜康的皮肤吸收量。这些结果明显说明, WO 9309783-A1 (Ikeda 等) 中所指出的凝胶中炎痛喜康的吸收量增加并不仅仅是由于甘油三醋酸酯, 而似乎是甘醇和表面活性剂联合的结果。

实施例 4

按照上述方法对含有奥昔布宁游离碱和甘油三醋酸酯的液体储库凝胶制剂进行实验。所述液体储库凝胶制剂以 10ml 的量进行制备。将乙醇、水、甘油和甘油三醋酸酯以选定的比例在带盖的瓶中混合。然后, 将 400mg 奥昔布宁游离碱加入瓶中, 将瓶子盖紧并超声以使药物完全溶解。然后向该混合物中加入 0.3g 改性的羟乙基纤维素 (NATROSOL PLUS 330CS, Aqualon, Wilmington, Delaware) 作为胶凝剂, 将全部内容物充分混合并轻轻旋转过夜以使胶凝剂完全溶解。然后将得到的凝胶由于皮肤吸收量研究, 结果列于表 6。

实施例号	配方 Et/W/G/E (%W/W) ^a	Q_t (t=24hr) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$) ^b	J_{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) ^b
1	30/60/10/0	178.41±24.02	7.40±0.98
	30/58/10/2	191.54±35.48	7.91±1.48
	30/50/10/10	110.58±20.06	4.49±0.83
2	30/60/10/0	172.41±45.51	7.16±1.89
	30/58/10/2	144.05±40.63	5.94±1.68
	30/50/10/10	155.74±61.53	6.43±2.60

3	30/60/10/0	118.23±52.30	4.86±2.15
	30/58/10/2	65.27±10.81	2.65±0.44
	30/50/10/10	54.75±12.91	2.22±0.52

a Et = 乙醇; W = 水; G = 甘油; E = 促进剂 = 甘油三醋酸酯

b 平均值±SD

这些结果表明甘油三醋酸酯不能提高凝胶制剂（例如可用于液体储库装置的凝胶制剂）中奥昔布宁的吸收量。在含有甘油三醋酸酯的系统中，吸收量确实降低，这与美国专利 4879297（Mahjour 等）相一致。因此，即使甘油三醋酸酯可以非常有效地在基质制剂中促进奥昔布宁的渗透，却不能在储库制剂中促进同种药物的渗透。

实施例 5

下列配方是本发明范围内的其它组合物的例子，这些组合物在基质贴剂中含有甘油三醋酸酯和其它强碱性活性渗透剂。所述基质贴剂可根据实施例 1 的方法制备。可以使用多种不同类型的压敏型的可与皮肤接触的药物级粘合剂，例如丙烯酸共聚物粘合剂或“丙烯酸粘合剂”（例如 DuroTak 80-1196, National Starch; Gelva 737, Monsanto Co., St. Louis, Missouri）、橡胶基质的粘合剂或“橡胶粘合剂”如聚异丁烯或“PIB 粘合剂”（例如 Adhesive Research MA-24）、以及硅氧烷基质的粘合剂或“硅氧烷粘合剂”如 Dow Bio-PSA。所有组合物用以重量百分比所表示的范围给出。

配方 5-A

吗啡	0.1-2.5%
丙烯酸粘合剂	82.5-94.9%
甘油三醋酸酯	5.0-15.0%

配方 5-B

二氢吗啡酮	30.0-40.0%
PIB 粘合剂	55.0-68.0%
甘油三醋酸酯	2.0-20.0%

配方 5-C

东莨菪碱	2.0-10.0%
PIB 粘合剂	75.0-93.0%
甘油三醋酸酯	5.0-15.0%

配方 5-D

阿托品	1.0-10.0%
硅氧烷粘合剂	85.0-98.0%
甘油三醋酸酯	1.0-5.0%

配方 5-E

可卡因	0.5-5.0%
丙烯酸粘合剂	80.0-94.5%
甘油三醋酸酯	5.0-15.0%

配方 5-F

叔丁啡	0.5-5.0%
PIB 粘合剂	85.0-97.5%
甘油三醋酸酯	2.5-10.0%

配方 5-G

东莨菪碱	0.1-5.0%
丙烯酸粘合剂	90.0-96.4%
甘油三醋酸酯	1.0-5.0%

配方 5-H

氯丙嗪	0.5-7.5%
丙烯酸粘合剂	78.5-94.5%
甘油三醋酸酯	1.0-20.0%

配方 5-I

丙咪嗪	0.5-5.0%
丙烯酸粘合剂	85.0-97.0%
甘油三醋酸酯	2.5-10.0%

配方 5-J

去甲丙咪嗪	0.5-5.0%
丙烯酸粘合剂	87.5-94.0%
甘油三醋酸酯	2.5-7.5%

配方 5-K

哌醋甲酯	0.1-1.0%
硅氧烷粘合剂	94.0-97.4%
甘油三醋酸酯	2.5-5.0%

配方 5-L

去甲麻黄碱	2.5-10.0%
丙烯酸粘合剂	82.5-95.0%
甘油三醋酸酯	2.5-7.5%

配方 5-M

利多卡因	0.1-5.0%
丙烯酸粘合剂	90.0-98.9%
甘油三醋酸酯	1.0-5.0%

配方 5-N

普鲁卡因	0.1-5.0%
PIB 粘合剂	80.0-97.4%
甘油三醋酸酯	1.0-5.0%

配方 5-0

吲哚心安	0.1-10.0%
丙烯酸粘合剂	65.0-94.9%
甘油三醋酸酯	5.0-25.0%

配方 5-P

萘羟心安	0.1-10.5%
丙烯酸粘合剂	74.5-94.9%
甘油三醋酸酯	5.0-15.0%

配方 5-Q

氟苯氧苯胺	5.0-40.0%
丙烯酸粘合剂	35.0-84.9%
甘油三醋酸酯	5.0-25.0%

配方 5-R

氟苯氧苯胺	5.0-40.5%
PIB 粘合剂	55.5-90.0%
甘油三醋酸酯	5.0-15.0%

配方 5-S

氟苯氧苯胺	5.0-40.5%
硅氧烷粘合剂	55.5-89.5%
甘油三醋酸酯	5.0-15.0%

配方 5-T

氟苯氧苯胺	5.0-40.5%
EVA 共聚物	55.5-89.5%
甘油三醋酸酯	5.0-15.0%

配方 5-U

氟苯氧苯胺	5.0-40.5%
苯乙烯-橡胶嵌段共聚物	55.5-89.5%
甘油三醋酸酯	5.0-15.0%

配方 5-V

异丙安宁	5.0-40.5%
苯乙烯-橡胶嵌段共聚物 (PIB 粘合剂)	55.5-89.5%
甘油三醋酸酯	5.0-15.0%