



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101262824 B

(45) 授权公告日 2011. 06. 29

(21) 申请号 200680029851. 2

代理人 钟守期 唐铁军

(22) 申请日 2006. 06. 19

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61B 17/20 (2006. 01)

60/691, 898 2005. 06. 17 US

(56) 对比文件

(85) PCT申请进入国家阶段日

US 6022316 A, 2000. 02. 08, 全文 .

2008. 02. 15

CN 2274962 Y, 1998. 02. 25, 全文 .

(86) PCT申请的申请数据

US 6183434 B1, 2001. 02. 06, 全文 .

PCT/US2006/023640 2006. 06. 19

CN 1429102 A, 2003. 07. 09, 全文 .

(87) PCT申请的公布数据

CN 1420795 A, 2003. 05. 28, 全文 .

W02006/138658 EN 2006. 12. 28

审查员 董西健

(73) 专利权人 奥尔蒂治疗学公司

地址 美国佐治亚州

(72) 发明人 J·埃珀斯坦 D·恩斯格

F·塔利亚费里 G·托利亚 S·张

A·史密斯 Y·帕特尔 S·麦克雷

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

权利要求书 3 页 说明书 23 页 附图 22 页

(54) 发明名称

透膜体输送系统及其使用方法

(57) 摘要

公开了一种使透膜体经过至少一个形成的通过受试者皮层的通道而透皮通过进入受试者体内的装置。该装置包括一个输送贮库,所述输送贮库包括:i)一种具有一个底面并在基质内限定多个管路的不可生物降解基质,所述多个管路中的至少一部分与所述底面连通;和ii)一种位于基质多个管路的至少一部分之中的未溶解的亲水性透膜体,其中当基质的底面置于与至少一个形成的通道流体连通的位置时,所述亲水性透膜体可与来自受试者的皮下流体接触。还公开了用于使透膜体经过至少一个形成的通过受试者皮层的通道而透皮通过进入受试者体内的系统和方法。

1. 一种使透膜体经过至少一个形成的通过受试者皮层的通道而透皮通过进入受试者体内的装置，

包括：

一个输送贮库，该输送贮库包括：

一种不可生物降解基质；和

一种位于所述基质内的未溶解的亲水性透膜体，

其中当所述基质置于与所述至少一个形成的通道流体连通的位置时，所述亲水性透膜体可与来自受试者的皮下流体接触。

2. 权利要求 1 的装置，其中所述透膜体包括至少一种生物活性剂。

3. 权利要求 1 的装置，其中所述透膜体为一种生物活性剂。

4. 权利要求 2 的装置，其中所述透膜体包括多种生物活性剂。

5. 权利要求 2 的装置，其中所述透膜体还包括一种或多种选自以下物质的可生物相容的填充剂：赋形剂、渗透剂、吸湿剂、防愈合剂、防凝固剂、消炎剂、上皮细胞再生抑制剂、氮氧化物抑制剂、黑素生成抑制剂、定药量配剂、润滑剂和润湿剂。

6. 权利要求 5 的装置，其中所述吸湿剂为甘露糖醇。

7. 权利要求 5 的装置，其中所述填充剂以一种量存在，所述量与生物活性剂的预定量相关，可提供预定的生物活性剂透皮剂量。

8. 权利要求 1 的装置，其中所述基质为固体，所述透膜体以一种量和组成存在，所述量和组成与该固体基质的预定量相关，可提供预定的透膜体透皮扩散速率。

9. 权利要求 1 的装置，其中所述不可生物降解基质包括一种水不溶性聚合物。

10. 权利要求 9 的装置，其中所述水不溶性聚合物包括一种乙烯-乙酸乙烯酯共聚物。

11. 权利要求 1 的装置，其中所述输送贮库包括 20%（重量）至 80%（重量）的所述基质。

12. 权利要求 1 的装置，其中所述贮库包括 20%（重量）至 50%（重量）的所述基质。

13. 权利要求 2 的装置，其中所述生物活性剂为一种无水亲水盐的形式。

14. 权利要求 2 的装置，其中所述生物活性剂包括氢吗啡酮。

15. 权利要求 2 的装置，其中所述生物活性剂包括一种蛋白质。

16. 权利要求 2 的装置，其中所述生物活性剂包括一种肽。

17. 权利要求 2 的装置，其中所述生物活性剂包括胰岛素。

18. 权利要求 1 的装置，其中所述装置包括多个堆叠放置的输送贮库。

19. 权利要求 18 的装置，其中所述多个输送贮库中的至少两个包含一种不同的透膜体。

20. 权利要求 18 的装置，其中所述多个输送贮库中的每一个包含一种不同的透膜体。

21. 权利要求 18 的装置，其中所述多个输送贮库可在预定的给药期内以预定的输送速率透皮输送至少一种透膜体。

22. 权利要求 21 的装置，其中所述预定的输送速率在预定的给药期内维持基本恒定。

23. 权利要求 22 的装置，其中所述给药期为 0.1 小时至 400 小时。

24. 权利要求 22 的装置，其中所述给药期为 6 小时至 12 小时。

25. 权利要求 22 的装置，其中所述给药期为 12 小时至 30 小时。

26. 权利要求 22 的装置,其中所述给药期为 30 小时至 50 小时。
27. 权利要求 22 的装置,其中所述给药期为 50 小时至 80 小时。
28. 权利要求 21 的装置,其中所述预定的输送速率在给药期内是可变的。
29. 权利要求 1 的装置,其中所述输送贮库具有一个基本平面的且光滑的底面。
30. 权利要求 1 的装置,其中所述输送贮库具有一个构造的底面。
31. 权利要求 1 的装置,其中所述输送贮库具有一个底面并且其中至少部分底面是非平面的。
32. 权利要求 1 的装置,其中所述透膜体直到被流体激活才具有透皮活性。
33. 权利要求 1 的装置,其中所述装置可透皮输送至少 10% 的位于贮库基质中的所述透膜体。
34. 权利要求 1 的装置,其中所述装置可透皮输送至少 20% 的位于贮库基质中的所述透膜体。
35. 权利要求 1 的装置,其中所述装置可透皮输送至少 40% 的位于贮库基质中的所述透膜体。
36. 权利要求 1 的装置,其中所述装置可透皮输送至少 60% 的位于贮库基质中的所述透膜体。
37. 权利要求 1 的装置,其中所述装置可透皮输送至少 80% 的位于贮库基质中的所述透膜体。
38. 权利要求 2 的装置,其中所述装置可透皮输送至少 10% 的位于贮库基质中的生物活性剂。
39. 权利要求 2 的装置,其中所述装置可透皮输送至少 20% 的位于贮库基质中的生物活性剂。
40. 权利要求 2 的装置,其中所述装置可透皮输送至少 40% 的位于贮库基质中的生物活性剂。
41. 权利要求 2 的装置,其中所述装置可透皮输送至少 60% 的位于贮库基质中的生物活性剂。
42. 权利要求 2 的装置,其中所述装置可透皮输送至少 80% 的位于贮库基质中的生物活性剂。
43. 权利要求 1 的装置,其中所述装置可透皮输送至少 90% 的位于贮库基质中的所述透膜体。
44. 权利要求 1 的装置,还包括具有向内相对的表面的背衬支撑层,其中输送贮库具有一个上表面和一个相对的底面,并且其中背衬支撑层的至少一部分向内相对的表面与输送贮库的至少一部分上表面相连。
45. 权利要求 44 的装置,还包括连接到输送贮库的至少一部分底面的防释放层。
46. 权利要求 44 的装置,其中一部分背衬支撑层的外围延伸到输送贮库之外,并且至少一部分的外围延伸的背衬支撑层具有存在于其向内相对的表面上的粘合剂层。
47. 权利要求 45 的装置,其中所述防释放层可除去地固定于至少一部分的外围延伸到输送贮库之外的背衬支撑层上。
48. 权利要求 45 的装置,其中当所述防释放层被除去后,输送贮库的底面可置于与受

试者皮肤内的至少一个通道流体连通的位置。

49. 权利要求 1 的装置,其中所述输送贮库含有一个上表面和一个相对的底面,并且其中将一个第一电极置于与所述上表面电连通的位置并将一个第二电极置于与所述底面电连通的位置。

50. 权利要求 49 的装置,还包括一个置于与输送贮库相距较远的位置并且位置适于与受试者的皮肤电连通的第三电极。

51. 权利要求 49 的装置,其中所述第一和第二电极与一个可控的电压或电流源选择性电连通。

52. 权利要求 50 的装置,其中所述第一、第二和第三电极与一个可控的电压或电流源选择性电连通。

53. 权利要求 1 的装置,其中所述受试者为一种哺乳动物。

54. 权利要求 53 的装置,其中所述受试者为人。

55. 权利要求 1 的装置,其中所述输送贮库的厚度介于 0.01mm 至 10.0mm 范围。

56. 权利要求 55 的装置,其中所述厚度介于 0.5mm 至 1.0mm 范围。

57. 一种用于使透膜体经过至少一个形成的通过受试者皮层的通道而透皮通过进入受试者体内的系统,

包括:

a) 一种旨在用于形成皮层内的至少一个形成的通道的装置;和

b) 一个输送贮库,其包括:

一种不可生物降解基质;和

一种位于所述基质内的未溶解的亲水性透膜体,其中当所述基质置于与至少一个形成的通道流体连通的位置时,所述亲水性透膜体可与皮下流体接触。

透膜体输送系统及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉参引

[0002] 本申请要求 2005 年 6 月 17 日提交的美国临时专利申请 No. 60/691, 898 的优先权，出于所有目的将其公开文本全文以引证的方式纳入本说明书。

[0003] 技术领域

[0004] 本发明总体而言涉及透膜体透皮输送领域，更具体而言，涉及透膜体透皮输送的设备、系统和方法。

[0005] 背景技术

[0006] 透皮药物输送系统在过去 20 年来已被销售用于多种治疗指征。典型地，透皮输送系统被制成多层聚合物薄层的形式，其中贮药库 (drugreservoir) 或药物 - 聚合物基质夹在两个聚合物层之间：较外的不透性背衬层形成一种封闭的环境，防止药物通过背衬表面而损失，而较里的聚合物层作为一种粘合剂膜和 / 或速率控制膜。在贮药库设计时，贮库夹在背衬和速率控制膜之间。药物只能通过速率控制膜释放，所述速率控制膜可以是微孔的或无孔的。在贮药库部分中，药物可以是溶液、悬液或凝胶形式或分散于固体聚合物基质中。在所述聚合物膜的外表面上可施用一个与药物相容的、低变应原的粘合剂聚合物薄层。

[0007] 在药物基质设计时，有两种类型，即药物存在于粘合剂中的系统和基质分散系统。在药物存在于粘合剂中的系统中，贮药库通过将药物分散于粘性聚合物中、然后将含药的聚合物粘合剂通过溶剂浇注或通过使粘合剂熔融（对于热熔性粘合剂）而散布在不透性背衬层上制成。在贮库的上面，施用不含药的粘合剂聚合物层。对于基质分散系统的情况，是将药物均质地分散在一种亲水或亲脂聚合物基质中并固定于药物不可透过的背衬层上。不是在贮药库的表面施用粘合剂，而是将粘合剂施用为形成一个外围的粘合剂圈。

[0008] 大多数常规的透皮产品含有本质上为亲脂性的小分子药物（< 500 道尔顿），使其可溶解进入并扩散通过皮肤外层的脂双层，即角质层。大多数透皮产品含有亲脂基形式的药物，而非亲水的或水溶性盐的形式。透皮输送一般局限于小分子，以使足够的通量通过合适大小的贴面流入体内。为提高透皮通量，已将化学渗透增强剂加入透皮制剂中。但是，使用化学渗透增强剂并没有成功地获得亲水的或水溶性药物或任何大于 1000 道尔顿的分子的足够通量以达到治疗水平。因而，在本领域中需要改进方法、系统和装置，以便将亲水的透膜体以治疗的输送速率透皮输送给受试者。

[0009] 发明内容

[0010] 本发明提供用于使透膜体经过至少一个形成的通过受试者皮层的通道而透皮通过的装置、系统和方法。

[0011] 为此，第一方面，本发明提供一种用于使透膜体经过至少一个形成的通过受试者皮层的通道而透皮通过进入受试者体内的装置。所述装置包括一个含有不可生物降解基质的输送贮库，所述输送贮库具有一个底面并在所述基质内限定多个管路，所述多个管路中至少一部分与所述底面连通。未溶解的亲水性透膜体位于基质内多个管路的至少一部分之中。

[0012] 本发明再提供一种用于使透膜体经过至少一个形成的通过受试者皮层的通道而

透皮通过进入受试者体内的装置,所述装置包括一个输送贮库,该输送贮库包括一种不可生物降解基质和一种位于所述基质内的未溶解的亲水性透膜体,其中当所述基质置于与所述至少一个形成的通道流体连通的位置时,所述亲水性透膜体可与来自受试者的皮下流体接触。

[0013] 第二方面,本发明提供一种用于使透膜体经过至少一个形成的通过受试者皮层的通道而透皮通过进入受试者体内的系统。根据本发明的该方面,所述系统包括一种旨在与皮层内形成至少一个形成的通道的设备及至少一个如本文所述的本发明的输送贮库。

[0014] 第三方面,本发明提供一种用于使透膜体经过至少一个形成的通过受试者皮层的通道而透皮通过进入受试者体内的方法。根据该方面,所述方法包括,提供具有透皮透膜体给药点的受试者,所述给药点包括至少一个形成的通过皮层的通道;并提供如本文所述的本发明的输送贮库。所述输送贮库置于与至少一个形成的通过皮层的通道流体连通的位置,并保持与至少一个形成的通过皮层的通道流体连通,以通过所述的至少一个形成的通道从受试者摄取皮下流体并接着通过所述的至少一个形成的通道以所需的通量透皮输送透膜体。

[0015] 本发明的其它方面部分将在具体实施方式、附图及所附的权利要求书中阐述,部分可从具体实施方式中导出或可通过实施本发明而获知。应理解的是,无论是以上的概述还是以下的详述都只是示例性和解释性的,而并非是对所公开的本发明的限制。

[0016] 附图说明

[0017] 附图并入本说明书并构成本说明书的一部分,其示例说明本发明的某些方面,并与说明书一起用于非限制性地解释本发明的原理。

[0018] 图 1 说明根据本发明的一个方面的透膜体输送贮库的侧视图。

[0019] 图 2 说明根据本发明的一个方面的透膜体输送贮库的侧视图,其中所述输送贮库包括由穿孔提供的增大的表面积。

[0020] 图 3 说明根据本发明的一个方面的透膜体输送贮库的侧视图,其中所述贮库包括多个堆叠放置的输送贮库。

[0021] 图 4 说明根据本发明的一个方面的一种示例性透膜体透皮输送贴片。

[0022] 图 5 说明根据本发明的一个方面的电渗泵组件示意图。

[0023] 图 6 说明根据本发明的一个方面的示例性的透膜体透皮输送贴片,其中所述贴片组件还包括第一、第二和第三电极组件。

[0024] 图 7 为一曲线图,报告了本发明的透膜体输送贮库的示例性体外释放动力学。

[0025] 图 8 为一曲线图,报告了根据本发明的一个方面的透膜体输送贮库的示例性药物代谢动力学曲线数据。

[0026] 图 9 为一曲线图,报告了贮库厚度对根据本发明的一个方面的透膜体贮库的示例性药物代谢动力学曲线的影响。

[0027] 图 10 为一曲线图,报告了一种含水输送贮库与本发明的一个方面的输送贮库相比所获得的示例性药物利用度的比较。

[0028] 图 11 为一曲线图,报告了药物贮库厚度对根据本发明的一个方面的示例性输送贮库的利用度的影响。

[0029] 图 12 为一曲线图,报告了根据本发明的一个方面的示例性透膜体输送贮库装置

的平均药物代谢动力学曲线 (PK 曲线)。

[0030] 图 13 为一曲线图,报告的数据说明能够对本发明的一个方面的给定透膜体输送贮库的药物利用度进行优化的示例性能力。

[0031] 图 14 为一曲线图,报告了透膜体给药点中孔密度对本发明的一个方面的透膜体贮库的平均药物代谢动力学曲线的影响。

[0032] 图 15 为一曲线图,报告了使用本发明的一个方面的透膜体输送贮库时孔密度对 6-24 小时给药期内的平均二氢吗啡酮血清浓度的影响。

[0033] 图 16 为一曲线图,报告了由本发明的一个方面的示例性透膜体输送贮库给药所获得的受试者的平均二氢吗啡酮血清浓度数据。

[0034] 图 17 为一曲线图,报告了一种含水输送贮库与本发明一个方面的输送贮库相比所获得的示例性药物代谢动力学曲线的比较。

[0035] 图 18 为一曲线图,报告了本发明的一个方面的透膜体输送贮库的平均累积胰岛素释放动力学。

[0036] 图 19 为一曲线图,报告了经本发明一个方面的输送贮库给予胰岛素的受试者中的平均胰岛素血清浓度水平。

[0037] 图 20 为一曲线图,报告了经本发明一个方面的透膜体输送贮库透皮给予胰岛素的受试者中葡萄糖血清浓度的平均变化量。

[0038] 图 21 为一曲线图,报告了经本发明的含丙二醇的透膜体输送贮库透皮给予二氢吗啡酮的受试者和经不含丙二醇的透膜体输送贮库透皮给予二氢吗啡酮的受试者中二氢吗啡酮血清 PK 曲线的比较。

[0039] 图 22 报告了对由不含甘油的二氢吗啡酮薄膜与还含有 1.0 重量%甘油的二氢吗啡酮薄膜所获得的二氢吗啡酮释放百分比进行比较的体外溶出研究数据。

[0040] 图 23 报告了由无毛大鼠体内药物代谢动力学研究获得的数据,表明增大甘油浓度对稳态二氢吗啡酮血清水平的影响。

[0041] 图 24 报告了由 1 阶段临床研究所获得的二氢吗啡酮血清 PK 曲线,表明向本发明的二氢吗啡酮聚合物膜加入 1.0 重量%甘油的影响。

[0042] 图 25 报告了本发明的一个方面的透膜体输送贮库在 32°C 时所释放的枸橼酸芬太尼百分比与时间的函数关系。

[0043] 图 26 报告了本发明的透膜体输送贮库中聚合物和枸橼酸芬太尼负载量的变化对无毛大鼠的药物血清浓度的影响。

[0044] 图 27 报告了本发明另一个方面的透膜体输送贮库的平均胰岛素血清水平 PK 曲线。

[0045] 图 28 报告了对于本发明另一个方面的透膜体输送贮库而言甘油可具有的对平均胰岛素血清水平 PK 曲线的增强效果。

[0046] 具体实施方式

[0047] 通过参照以下的详细描述、实施例和权利要求及之前和之后对它们的描述,可更容易地理解本发明。

[0048] 在公开及描述本发明的组合物、装置和 / 或方法之前,应理解的是,除非另有指出,本发明并不限于所公开的特定制品、装置和 / 或方法。还应理解的是,本文所用的术语

只出于为描述具体方面的目的而不意在进行限制。

[0049] 提供以下对本发明的描述作为能够以最优的、目前已知的实施方案地对本发明的教导。相关领域技术人员将意识到的是,可对所述实施方案进行多种改变,而仍可获得本发明的有益效果。还显而易见的是,本发明的某些预期益处可通过选择本发明的某些特征而不使用其它特征获得。因而,本领域技术人员将可意识到,对本发明的多种改进和变化都是可行的,甚至在某些情形下是希望的,其均为本发明的一部分。因此。提供以下描述作为对本发明原理的示例说明而非对其进行限制。

[0050] 如本文所用的,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代物,除非上下文中另有明确指出。因此,例如,提及一个“透膜体输送贮库”时包括具有两个或多个透膜体输送贮库的方面,除非上下文中另有明确指出。

[0051] 范围在本文中可表达为从“约”一个特定值,和 / 或到“约”另一个特定值。当表述为这样一种范围时,另一方面也包括从该一个特定值和 / 或到该另一个特定值。类似地,当在数值前使用“约”将数值表示为近似值时,应当理解为该特定值构成另一个方面。还应当理解的是,每一个范围的端值,不管是与另一端值相关,还是与另一端值不相关,其都是有意义的。

[0052] 如本文所用的,术语“任选的”或“任选地”意指接下来描述的事件或情况可能发生或可能不发生,而且该描述包括了该事件或情况发生的情形及其没有发生的情形。

[0053] 如本文所用的,一种组分的“重量百分比”或“百分比以重量计”,除非特别指明不同情况外,都是基于包含该组分的制剂或组合物的总重量计。

[0054] 如本文所用的,术语或词组“有效的”、“有效量”或“对……有效的条件”指能够起到表述为有效量时所对应的作用或性能的量或条件。正如以下将指出的,所需的确切量或特定条件将随实施方案而不同,其取决于公知的参数如所使用的物料和观察到的处理条件。因此,指定一个确切的“有效量”或“对……有效的条件”并不总是可行的。但是,应当理解的是,合适的有效量或有效条件将可由本领域普通技术人员仅通过常规实验即可很容易地确定。

[0055] 如本文所用的,术语“亲水的透膜体”一方面指对于皮下流体具有亲合性的透膜体。一方面,所述皮下流体可以是细胞内和 / 或细胞外流体。一方面,一种亲水的透膜体可至少是基本水溶性的,以便所述亲水的透膜体一旦与水或水分源例如皮下流体接触即至少基本地溶于皮下流体中。另一方面,所述亲水的透膜体可以不是基本溶于皮下流体中,而是形成亲水的透膜体微粒在皮下流体中的悬液。

[0056] 如本文所用的,“皮下流体”可包括但不限于水分、血浆、血液、一种或多种蛋白质、间质液、皮肤组织液、汗液、血清、淋巴液和 / 或上述两种或多种物质的任意组合。一方面,本发明的皮下流体为包含水的水分源。

[0057] 如本文所用的,术语“不可生物降解的”指一种材料、化合物或组合物,当与皮下流体接触时,其至少基本不降解或受侵蚀。一方面,一种不可生物降解的材料、化合物或组合物可为一种基本不溶于水的材料、化合物或组合物。

[0058] 如本文所用的,术语“透膜体利用度”指在预定的透膜体给药期内自贮库透皮输送到受试者的位于透膜体输送贮库内的初始透膜体含量的百分比。

[0059] 如本文所用的,术语“受试者”指具有至少一个外层膜并可通过该膜获得流体的任

何活的有机体。一方面,一种示例性的外层膜可为通过其可获得皮下流体的至少一层皮层。例如,一方面,受试者可为一种植物。或者,另一方面,受试者可为一种动物。一方面,所述动物可以是哺乳动物。另一方面,所述动物可以是非哺乳动物。所述动物也可以是冷血动物,例如鱼、爬行动物或两栖动物。或者,所述动物可以是温血动物,例如人、农畜、家畜或者甚至是实验动物。因此,应理解的是,本发明并不局限于与任何一个特定的受试者或受试组相关的用途。

[0060] 如本文所用的,“皮层”可以是受试者的一层或多层表皮层。例如,一方面,皮层包括皮肤的最外层,即角质层。或者,皮层可包括表皮的一层或多层底层,常称为颗粒层、马氏层及生发层。本领域普通技术人员将意识到的是,通过表皮的底层传递或吸收透膜体基本上仅有极小的阻力或没有阻力。因此,在本发明的一个方面,至少一个形成的在受试者皮层中的通道为受试者角质层中的通道。

[0061] 如本文所用的,“增强剂”、“化学增强剂”、“穿透增强剂”、“渗透增强剂”等包括所有的增加透膜体、分析物或其它分子通过生物膜的通量的增强剂,并只受功能的限制。换句话说,旨在包括所有的细胞膜无序化化合物和溶剂及任何其它的化学增强剂。此外,也包括所有的作用力增强技术例如使用声能、机械抽吸、加压或组织的局部变形、超声促渗、离子电渗疗法或电穿孔。一种或多种增强技术可依次结合或同时结合使用。例如,可首先施用一种化学增强剂以使毛细血管壁可透过,然后可施用离子电渗或声能场以有效驱动透膜体进入那些包围或包含毛细血管床的组织中。

[0062] 如本文所用的,“透皮的”或“经皮的”包括透膜体进入并通过生物膜以达到治疗有效的透膜体血液水平或局部组织水平的过程。

[0063] 如本文所用的,术语“生物膜”或“组织膜”意指将有机体的一个区域与另一个区域相分割的结构,例如毛细血管壁、消化道内膜或将有机体与其外部环境相分割的有机体外层,例如上皮组织、皮肤、颊粘膜或其它粘膜。皮肤的角质层也可作为一种生物膜而包括在内。

[0064] 如本文所用的,“人工开口”或“微孔”意指包括微孔在内的任何适合大小的用于输送或提取从其经过的流体的生物膜的物理缺口。因此“人工开口”或“微孔”或任何类似术语指形成的深入生物膜中所需深度或穿过生物膜的小洞、开口或裂缝。所述开口可由如美国专利 No. 5, 885, 211 所述的热能的传导形成,或者通过机械加工或通过焰火技术形成。洞或孔的大小为例如直径约 1-1000 微米。应理解的是,术语微孔为简便起见以单数形式使用,但所述装置和方法可形成多个开口或孔。

[0065] 如本文所用的,“离子电渗疗法”指通过使用两个或多个电极向组织表面施用外部电场,并用水伴以离子转移(电渗)携带离子形式的药物或非离子化的药物输送到组织中或者类似的生物流体或分析物的提取。

[0066] 如本文所用的,“电穿孔”指通过电流在细胞壁上形成尺度小于微孔的开口。用电穿孔形成的开口一般在任意方向只有几个纳米。在一个实例中,电穿孔用于在透膜体已穿过微孔进入组织的较深层之后促进有机体外层下面的靶组织对选择的透膜体的细胞摄取。

[0067] 如本文所用的,“超声促渗”或“超声处理”指通过使交流电流过压电晶体或其它电子机械元件使其发生振荡而产生的声能,其可包括一般描述为超声波的频率。已将使用声能来增大皮肤对药物分子的透过性称为超声促渗或超声渗入疗法。

[0068] 本发明部分基于已开发出的透皮输送的新方法,通过形成穿过至少一层皮肤的微小人工开口使受试者皮肤发生物理改变从而增大受试者皮肤的渗透性。这些开口可提供流体进入角质层下面的含水的、活性的表皮组织层和真皮组织层的通道。为此,可将这些开口或微孔视为含水通道,通过其不仅透膜体可扩散,而且可抽吸流体、可输送微粒或者受试者体内的流体可通过其渗出到皮肤表面。通过利用流体流动的双向性和这种类型的微孔,本发明一方面提供如下详述的使透膜体透皮输送的改进装置、系统和方法。

[0069] 如上所简要概括的并且如图 1 所示,本发明的第一方面提供一种用于使透膜体经过至少一个形成的通过受试者皮层的通道而透皮通过进入受试者体内的装置 10。所述装置由透膜体输送贮库 20 构成,该贮库具有一个上表面 22 和一个相对的底面 24 并包含至少一种位于其中的未溶解的亲水性透膜体。当所述贮库的底面置于与至少一个形成的穿过受试者皮层的通道流体连通的位置时,所述亲水性透膜体可与皮下流体接触。一旦有效量的皮下流体与输送贮库接触,流体接着就会提供扩散路径而将透膜体的至少一部分经皮肤透皮输送回受试者体内。例如,一方面但并不限于,亲水性透膜体可具有对皮下流体的亲合力,以便当贮库的底面置于与至少一个形成的穿过受试者皮层的通道流体连通的位置时,至少部分的未溶解的透膜体可从受试者吸取有效量的皮下流体。

[0070] 当实施本发明时,应当理解的是,一方面,位于不可生物降解的基质中的未溶解的亲水性透膜体是不具有透皮输送活性的、或不可用于透皮输送,直到与从受试者吸取的皮下流体开始接触。

[0071] 此外,常规的使用高水溶性药物形式的可植入的或口服的输送系统从形成的 PK 曲线来看,常经历猝发的结果 (burst effect)。而通过将亲水性透膜体的贮库保持于皮肤表面,并提供可确保指定的释放速率的贮库,该猝发结果可通过本发明的输送贮库被消除。

[0072] 所述透膜体输送贮库,一方面,包括这样一种不可生物降解的基质,所述基质如上所述还包括至少一种位于其中的亲水性透膜体。所述透膜体输送贮库的基质成分由一种生物相容的可外用于受试者的外部皮层用以延长的透膜体施用期的不可生物降解材料、或这种不可生物降解材料的混合物构成。在一个非限制性的方面,所述不可生物降解的材料可占透膜体输送贮库的约 20 重量%至约 80 重量%,包括占透膜体输送贮库的 25 重量%、30 重量%、35 重量%、40 重量%、45 重量%、50 重量%、55 重量%、60 重量%、65 重量%、70 重量%和 75 重量%的附加量,并包括由上述数值得到的任意重量百分比范围。

[0073] 一方面,所述不可生物降解基质可包括一种不可生物降解的聚合物材料或聚合物材料的组合。一方面,所述不可生物降解的聚合物材料是不溶于水的或疏水性的。例如但并不限于,一方面,所述不可生物降解基质可包含一种乙烯-乙酸乙烯酯 (EVA) 共聚物、聚乙烯、聚丙烯酸乙酯及乙烯和丙烯酸乙酯的共聚物,以及上述物质的任意组合。一方面,所述基质由其乙酸乙烯酯的相对百分比介于 0%至约 60%的乙烯-乙酸乙烯酯的共聚物构成,包括约 0%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%和 60%的乙酸乙烯酯附加百分比,以及由这些数值获得的任意百分比范围。再一方面,所述乙烯-乙酸乙烯酯共聚物包含约 28%的乙酸乙烯酯。

[0074] 亲水性透膜体中可含有适合通过本领域之前已知的常规方法或本发明教导的方法给药的任意化学或生物物质、化合物或组合物。为此,所述透膜体可包含任何一种或多种希望通过透皮给药的组分。例如,所述亲水性透膜体可选自一种生物活性剂、填充剂、防愈

合剂、渗透剂和任何其它常规已知的适合提供或提高透膜体的所需透皮输送的添加剂。一方面,所述亲水性透膜体可占透膜体输送贮库的约 20 重量%至约 80 重量%,包括占透膜体输送贮库的 25 重量%、30 重量%、35 重量%、40 重量%、45 重量%、50 重量%、55 重量%、60 重量%、65 重量%、70 重量%和 75 重量%的附加量,并包括由上述数值得到的任意重量百分比范围。

[0075] 如本文所用的,“生物活性剂”包括任何能够引起所需的生物效果或药物效果的药物、化学品或生物物质。所述效果可以是局部的,例如提供局部的麻醉作用,或者可以是全身的。所述物质包括通常输入体内的广泛类型的化合物,所述输入包括通过身体表面和包括皮肤在内的膜。为此,一方面,所述生物活性剂可为小分子试剂。另一方面,所述生物活性剂可为大分子试剂。通常而言,但不限于,示例性的生物活性剂包括但不限于抗感染药,例如抗生素和抗病毒剂;镇痛药和镇痛组合物;减食欲药;驱虫剂;抗风湿药;抗哮喘剂;抗惊厥剂;抗抑郁药;抗糖尿病药;止泻药;抗组胺剂;抗炎药;抗偏头痛制剂;止恶心药;抗肿瘤药;抗帕金森病药;止痒药;抗紧张剂;退热药;解痉药;抗胆碱能药;拟交感神经药;黄嘌呤衍生物;心血管制剂,包括钾和钙通道阻滞剂、 β 阻滞剂、 α 阻滞剂和抗心律失常药;抗高血压药;利尿剂和抗利尿剂;血管舒张药,包括常用的冠状的、周围的和大脑的血管舒张药;中枢神经系统兴奋剂;血管收缩剂;咳嗽和风寒制剂,包括减充血剂;激素类,例如雌二醇和其它类固醇,包括皮质类固醇;安眠药;免疫抑制剂;肌肉弛缓剂;类副交感神经药物;精神兴奋剂;镇静剂和安神剂。

[0076] 本发明的装置和方法也可用于透皮输送肽、多肽、蛋白质或其它已知由于其尺寸较大而用现有的常规技术难以进行透皮输送的大分子。这些大分子物质的分子量一般为至少约 300 道尔顿,更典型地,介于 300 至 40,000 道尔顿之间。可根据本发明进行输送的多肽和蛋白质的实例包括但不限于抗体、LHRH、LHRH 类似物(例如,戈舍瑞林(goserelin),亮丙瑞林(leuprolide),布舍瑞林(buserelin),曲普瑞林(triptorelin),戈那瑞林(gonadorelin),napharelin 和亮丙瑞林(leuprolide))、GHRH、GHRF、胰岛素、促胰岛(激素)、降钙素、善得定(octreotide)、内啡肽、TRH、NT-36(化学名:N-[[(s) -4-氧-2-氮杂环丁基]-羰基]-L-组氨酰基-L-脯氨酰胺)、liprecin、垂体激素(如 HGH、HMG、HCG、醋酸去氨加压素等)、卵泡黄体激素类药(follicleluteoids)、 α -ANF、生长因子例如释放因子(GFRF)、 β -MSH、GH、生长激素抑制素、缓激肽、生长激素、血小板源生长因子、天门冬酰胺酶、硫酸博来霉素(bleomycin sulfate)、木瓜凝乳蛋白酶、缩胆囊素、绒毛膜促性腺素、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促红细胞生成素、依前列醇(血小板聚集抑制剂)、胰高血糖素、水蛭素和水蛭素类似物例如水蛭肽、透明质酸酶、白细胞介素-2、促卵泡激素(尿促卵泡素(FSH)和 LH)、催产素、链激酶、组织纤溶酶原激活物、尿激酶、抗利尿素、去氨基精加压素、ACTH 类似物、ANP、ANP 清除抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂、抗利尿激素激动剂、抗利尿激素拮抗剂、缓激肽拮抗剂、CD4、西利酶、CSI's、脑啡肽、FAB 片段、IgE 肽抑制剂、IGF-I、神经营养因子、集落刺激因子、甲状旁腺激素和激动剂、甲状旁腺激素拮抗剂、前列腺素拮抗剂、细胞活素、淋巴激活素、喷替吉肽(pentigetide)、蛋白 C、蛋白 S、肾素抑制药、胸腺素 α -1、溶血栓药、TNF、GCSF、EPO、PTH、分子量为 3000 至 12,000 道尔顿的肝素、疫苗、抗利尿素拮抗剂类似物、干扰素- α 、- β 和 - γ 、 α -1 抗胰蛋白酶(重组体)和 TGF- β 基因;肽;多肽;蛋白质;寡核苷酸;核酸和多糖。

[0077] 如本文所用的,“肽”指任何长度的肽,并包括蛋白质。术语“多肽”和“寡肽”在本文中使用时,不受任何特定尺寸的限制,除非另外指出特定尺寸。可使用的示例性的肽包括但不限于缩宫素、抗利尿素、促肾上腺皮质激素、表皮生长因子、促乳素、促黄体素释放素或黄体化激素释放激素、生长激素、生长激素释放因子、胰岛素、生长激素抑制素、胰高血糖素、干扰素、促胃液素、四肽胃泌素、五肽胃泌素、尿抑胃素、胰泌素、降钙素、脑啡肽、内啡肽、血管紧张素、肾素、缓激肽、杆菌肽、多粘菌素、粘菌素、短杆菌酪肽、短杆菌肽,及其合成类似物、变体和药物活性片段,单克隆抗体和可溶的疫苗。认为对于可使用的肽或蛋白质的唯一限制在于功能。

[0078] 含有一个或多个氨基的肽和蛋白质类药物的实例包括但不限于抗癌剂、抗生素、镇吐药、抗病毒剂、消炎及镇痛药、麻醉剂、抗溃疡剂、用于治疗高血压的药剂、用于治疗高血钙的药剂、用于治疗高脂血症的药剂等,其中每种物质的分子中至少含有一个伯胺、仲胺或叔胺基团,优选地,可提及肽、蛋白质或酶例如胰岛素、降钙素、生长激素、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、促红细胞生长素(EPO)、成骨蛋白(BMP)、干扰素、白细胞介素、血小板源生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、神经生长因子(NGF)、尿激酶等。蛋白质类药物的其它实例包括但不限于胰岛素、 α -、 β -及 γ -干扰素、人生长激素、 α -及 β -1-转化生长因子、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(G-MCSF)、甲状旁腺素(PTH)、人或鲑降钙素、胰高血糖素、生长激素抑制素、舒血管肠肽(VIP)及LHRH类似物。

[0079] 再一方面,所述生物活性剂可以一种未溶的无水亲水盐的形式存在于输送贮库中。为此,如本文所用的,“亲水盐”及类似术语包括但不限于离子形式的生物活性剂、药物或药剂,例如其钠盐、钾盐、铵盐、三羟甲基氨基甲烷盐(trimethamine)或其它阳离子盐,其硫酸盐或其它阴离子盐,碱性药物的酸加成盐以及酸性药物的碱加成盐。该类盐的示例性的实例包括双氯芬酸钠、色甘酸钠、无环鸟苷钠、氨苄青霉素钠、苄丙酮香豆素钠、酮咯酸氨丁三醇、盐酸阿米洛利、盐酸麻黄素、盐酸洛沙平、盐酸替沃噻吨、盐酸三氟拉嗪(trifluoperazine HCl)、盐酸纳曲酮、盐酸纳洛酮、盐酸环丁甲羟氢吗啡、盐酸丁螺环酮、盐酸bupripion、盐酸苯福林、盐酸苯甲唑啉、马来酸氯苯那敏、盐酸苯丙醇胺、盐酸氯压定、氢溴酸右美沙芬、琥珀酸美托洛尔、酒石酸美托洛尔、重酒石酸肾上腺素、富马酸酮替芬(ketotofin fumarate)、硫酸阿托品、枸橼酸芬太尼、硫酸阿扑吗啡、盐酸普萘洛尔、盐酸吲哚洛尔、盐酸利多卡因、盐酸四环素、盐酸土霉素、盐酸丁卡因、盐酸辛可卡因、硫酸特布他林、氢溴酸东莨菪碱、马来酸溴苯那敏和盐酸氢吗啡酮。

[0080] 除一种或多种生物活性剂之外,所述透膜体还可包含可生物相容的填充剂。所述透膜体或填充剂还可含有任意一种或多种赋形剂、吸湿剂、渗透剂、渗透增强剂、防愈合剂、防凝固剂、消炎剂、抗微生物剂、上皮细胞再生抑制剂、氮氧化物生成抑制剂、黑素生成抑制剂、定药量配剂(dosing agent)、润滑剂、润湿剂等。为此,所述透膜体或可生物相容的填充物还可具有上述两种或多种生物相容填充剂的作用。例如,但不限于,赋形剂也可起到消炎剂和/或甚至是吸湿剂的作用。另一方面,所述生物相容的填充物可占透膜体输送贮库的约20重量%至约80重量%,包括占透膜体输送贮库的25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%和75重量%的附加量,并包括由上述数值得到的任意重量百分比范围。

[0081] 如本文所用的,防愈合剂可包括例如抗凝血剂、消炎剂、抑制细胞迁移的试剂、上皮细胞再生抑制剂和渗透剂。适合的抗凝血剂可包括,例如,分子量为 3000 至 12,000 道尔顿的肝素、戊聚糖聚硫酸酯、柠檬酸、柠檬酸盐、EDTA 以及分子量为 2000 至 10,000 道尔顿的葡聚糖。适合的消炎剂可包括,例如,磷酸钠氢化可的松、倍他米松磷酸钠和去炎松磷酸钠。抑制细胞迁移的适合的试剂可包括,例如,昆布氨酸和 / 或其相关的肽。

[0082] 如本文所用的,渗透剂可包括任何生物相容的在溶液中可产生大于约 2000kPa 渗透压的物质、化合物或组合物,或其混合物。例如但不限于,一方面,所述渗透剂可包括生物相容的盐例如氯化钠,或中性化合物例如葡萄糖,或者在溶液中具有足够高的浓度以产生所需渗透压的两性离子化合物例如甘氨酸。例如,一方面,一种渗透剂可在溶液中产生大于约 2000kPa 的渗透压。另一方面,一种渗透剂可产生大于约 3000kPa 的渗透压。

[0083] 为此,应当理解的是,另一方面,所述生物活性剂也可提供上述任何一种或多种生物相容填充物的功能。例如,但不限于,一种生物活性剂可具有上述的防愈合效果。具体而言,一方面,所述生物活性剂在溶液或悬液中可产生大于约 2000kPa 的渗透压,以便能够抑制至少一个形成的穿过受试者皮肤的通道的愈合过程。

[0084] 如本文所用的,吸湿剂旨在包括对皮下流体具有亲合性的生物相容的物质、化合物或组合物,以便当其存在于透膜体中时,可增强从受试者吸取皮下流体而进入输送贮库的能力。例如,但不限于,一方面,可用于本发明的适合的吸湿剂为甘露醇。添加吸湿的填充物也可起到吸引剂的作用,使流体从被处理的皮肤中渗出、协助将流体带回贮库并与生物活性剂接触、还有助于形成从贮库的皮肤表面一侧到贮库内——在这里可接触到更多的生物活性剂——的更多扩散通道。这类填充物应选择为使生物活性剂一旦溶解和 / 或形成悬液后输送到受试者体内时所受到的任何抑制作用最小。

[0085] 一方面,所述生物相容的填充剂可包括甘油、丙二醇 (PG) 或其组合物。当作为生物相容填充剂的至少一部分加入时,甘油和 / 或丙二醇可起到一种或多种润湿剂、吸湿剂、润滑剂、增塑剂、抗微生物剂、皮肤渗透增强剂和 / 或防刺激剂的作用。进一步地,还应当理解的是,甘油和丙二醇对于提高生物活性剂从所述贮库基质中的释放速率和提高生物活性剂的利用率也是有效的。当使用时,甘油和 / 或丙二醇一般占透膜体输送贮库的大于 0.0 重量%至约 5.0 重量%,包括 0.5 重量%、1.0 重量%、1.5 重量%、2.0 重量%、2.5 重量%、3.0 重量%、3.5 重量%、4.0 重量%、4.5 重量%的量,并包括由上述重量百分比得到的任意范围。

[0086] 另一方面,所述生物相容填充剂可选择为使与其接触的流体保持酸性。这可赋予一种固有的抗多种微生物的抗微生物活性,所述微生物包括但不限于细菌、酵母和霉菌。此外,也可向聚合物膜制剂中加入一种或多种抗微生物剂以进一步提高所述膜的抗微生物活性。

[0087] 实施本发明时,应当理解的是,使用含有未溶解透膜体的无水贮库 设计可改善产品的储存稳定性,降低了多数情况下对冷藏的需求。例如,就蛋白质、肽或疫苗抗原而言,无需冷藏就能储存产品是有利的,消除了在整个配送网络中对冷藏的需要。就疫苗贴片而言,该特征使得可以在全世界范围内配发疫苗而无需可靠的冷供应链。使用无水制剂还可提供其它优点,包括不含水的制剂所呈现出的固有的抗微生物活性,以及能够提供外形较小的贮库的能力,因为无需维持稳定的透膜体溶液所需的浓度要求。

[0088] 如上所述,至少一种亲水性透膜体典型地位于或负载于不可生物降解的基质内。为此,在一个示例性的方面,将所述输送贮库构建并布置为具有一个底面并在其中限定多个管路,其中所述的多个管路中至少一部分与基质底面连通。根据本方面,未溶解的亲水性透膜体可位于基质的多个管路的至少一部分之中。这样,就使得所述的示例性输送贮库可使用吸取的由皮肤流体损失所提供的皮下流体来使位于所述基质内的至少部分透膜体溶解或悬浮,从而能够将透膜体扩散或传输到皮肤的更深层中。

[0089] 多种传输机理可实现未溶的透膜体自贮库向皮肤组织中的分散和运动。一般而言,但并非排他性地,位于基质中的透膜体一旦通过脱离微粒形式并且一般在周围组织中形成溶液或悬液而释放时,该透膜体即成为有机体可用的。一旦形成溶液或悬液,扩散即可提供使透膜体微粒经被处理的皮肤外层进入或穿过活性皮层并进入受试者体内的传输机理。随着所述过程随时间的持续进行,离开贮库并移动到皮肤中的透膜体所形成的空隙,形成了穿透入贮库中的通道,从而提供了额外的到达比最初存在于贮库表面的透膜体更多的透膜体的通道。因而,通过将贮库置于与至少一个形成的穿过受试者皮层的通道连通的位置,皮下流体可提供给贮库进行水合的有效量或水平,以使所述透膜体溶解或悬浮。这样,即可提供相对较高浓度的、并且也与皮肤的活性组织层连通的透膜体溶液或悬液。

[0090] 通过形成本发明的输送贮库,将意识到的是,可获得迄今为止通过常规的已知用于透膜体透皮输送的透皮输送装置、系统和方法所无法实现的相对较高的透膜体利用度水平。常规的透皮产品对于存在于贮库内的生物活性剂的利用率很少超过约 30-40%。但通过常规的残余物分析,本发明的输送贮库一方面可提供的透膜体利用率介于 10%至约 100%,包括至少 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%和 95%的透膜体利用率以及由这些数值得到的任何透膜体利用率范围。

[0091] 此外,在实施本发明时还将意识到的是,本发明的输送贮库通过不断地使位于贮库基质内的未溶解透膜体溶解或悬浮能够维持相对恒定的、相对较高的化学势驱动力,从而使与至少一个形成的通道连通的悬浮或溶解的透膜体能够维持在或接近饱和水平以获得延长的给药期。通过使用一种不可生物降解的基质作为透膜体载体,就能够用一种惰性但显著多孔的基质来有效地“填充”在处理的皮肤位置的区域上形成的多个通道之间的空间,保持所需的流体的体积最小。相比之下,为了产生透膜体进入皮肤的同样的驱动力,常规的方法和装置与没有任何初始流体而只有透膜体存在于未溶解固体形式的贮库时相比,需要相对更大量的透膜体来达到饱和点条件。使用常规的纯液体或胶态的含水制剂,与除了由体内经微孔渗出的水之外没有任何水存在、而只有生物活性剂存在于固体形式的贮库中的情况相比,需要活性剂的量大的多,以覆盖被处理的皮肤位置并产生同样的使生物活性剂进入皮肤的饱和水平驱动力。整个系统的功能,一方面,通过以下方式提供的皮肤中的含水通道而实现:改变皮肤的最外层使其在佩戴期内成为可渗透性的、达到足以使皮下流体从受试者体内流出的程度,使生物活性剂溶解或悬浮,然后再使溶解或悬浮的生物活性剂经同样的含水通道迁移到体内。

[0092] 本发明的输送贮库可通过任何常规已知的用来提供由一种其中具有至少一种未溶解的亲水性透膜体的固体基质构成的复合贮库的方式制得。例如,在一个其中输送贮库包含一种聚合物基质的示例性方面,所述聚合物和透膜体——包括任何生物活性剂和 / 或

任选的填充剂——可使用热捏合混合器 (heated kneading mixer) 干混在一起。如果透膜体含有多个组分,所述多个透膜体组分可在需要的情况下预混合,以确保在将透膜体与聚合物基质材料混合之前形成均质的透膜体组合物。这种透膜体的预混合,如果需要,可在例如常规的旋转混合器中进行。

[0093] 混合系统的温度应设定为足够高,以使特定的聚合物软化使其能够捏合,但不应高至使特定的透膜体组分熔融。这类条件当然取决于特定聚合物基质材料和位于其中的透膜体的性质。因而,本领域技术人员无需过多实验即可很容易地获得这类操作参数。然后可将生成的热捏合混合物加工成包括例如薄膜切片在内的单一剂型的输送贮库,或者使其成型为任意所需的形状,比如圆形、椭圆形、长方形、正方形或任意其它所需的形状。

[0094] 所述透膜体输送贮库也可制成任意所需的厚度,包括介于约 0.01mm 至约 30mm 的范围的厚度,包括比如 0.05、0.1、0.5、1.0、5.0、10.0、15.0、20.0 和 25.0 的厚度,或者甚至为由这些数值得到的任意厚度范围。例如,所述贮库的厚度可介于 0.01mm 至 10.0mm 的范围,或者甚至 0.5mm 至 1.0mm 的范围。为此,当实施本发明时应当意识到的是,所需的厚度例如可取决于特定的贮库组分和 / 或对于给定贮库的所需的输送参数。例如,一方面,可能希望提供较厚的输送贮库膜以提供较长的给药期。因而,这类对于具体输送贮库大小的定制及优化将很容易由本领域技术人员仅通过常规实验即可获得。

[0095] 该处理可通过将一定量的热捏合混合物熔融挤压为基本均匀的厚度、然后使用常规的模切法形成输送贮库的最终形状而实现。或者,混合处理可通过下述方式实现:将经过加热的混合物通过一个模具挤出、形成基本均匀宽度和厚度的带状物,由此通过将带状物切成所需长度的形式例如长方形剂型、或者用模具从带状物中切割出最终的剂型可切割成输送贮库。在挤出的带状物上使用模切法时,加工机械还可构造为使模切法后留下的带状物多余的“边角料”循环,回到混合 / 挤出机的进料中,由此获得混合原料组分并形成最终的贮库剂型的接近零损失的加工过程。

[0096] 或者,可将低温碾磨的聚合物粉末与透膜体混合直到获得基本均匀且均质的透膜体和聚合物的分布。形成的混合物然后可热压或冷压成型或熔融挤出成最终所需的输送贮库形状。

[0097] 另一方面,可使用常规的溶剂浇注法,其中使基质材料溶解于有机溶剂例如二氯甲烷中。然后可将未溶解的透膜体添加到溶解的聚合物基质材料中并将形成的悬液倒入具有所需尺寸和形状的贮库成型机中。然后将溶剂例如二氯甲烷蒸发或除去以提供透膜体输送贮库。

[0098] 正如本领域技术人员将意识到的,一种或多种生物活性剂、一种或多种填充剂组分及不可生物降解基质材料的相对量都可进行调整以控制透膜体进入受试者的所需的透皮通量速率。例如,透膜体可以与生物活性剂的预定量相关的量含有一种填充剂组分,例如定药量配剂,这可提供生物活性剂的预定的透皮剂量。或者,透膜体组合物本身可以与固体基质的预定量相关的量和组成存在,这可提供预定的透膜体透皮扩散速率。

[0099] 一方面,位于无水贮库中的未溶解透膜体的浓度设计为提供所需的统计概率,即当暴露于水源时,例如暴露于由皮肤中的微孔所获得的皮下流体时,水将使未溶解的透膜体溶解或悬浮以至形成进入贮库中并穿过贮库的含水通道,并逐渐地在整个贮库中形成,直至将所需量的需要通过微孔输送到受试者的透膜体溶解或悬浮并通过这些通道、通过微

孔扩散而进入受试者皮肤内。通过选择适当的比率,可将贮库构建为当溶剂前沿逐渐地进一步移动进入贮库时,贮库内基本所有的透膜体都可经这些溶剂前沿形成的水通道接触到。

[0100] 此外,在贮库中可包括任选的赋型剂或填充剂以控制生物活性剂的释放速率、改进生物活性剂在皮肤组织中的溶解度、抑制或增强受影响的组织内所选择的生理现象、维持组织内特定的 pH 范围等,所述所选择的生理现象例如但不限于,促进免疫响应、抑制炎症响应、浮肿或红斑。为此,通过构建输送贮库以提供比皮肤组织所能吸收生物活性剂的最低速率更为受限的释放速率,可使系统极度可重复而无需考虑通常影响生物活性剂的输送速率的受试者内部或外部的变化。

[0101] 还应当理解的是,本发明的装置并不限于包含单个输送贮库的方面,而是还包括含有多个输送贮库的实施方案。例如,如图 3 中所描绘的,一方面,本发明的装置可包含堆叠放置的多个输送贮库。如图所示,输送贮库 20 可包含,例如但不限于,堆叠放置的三个透膜体输送贮库 20(a)、20(b) 和 20(c)。

[0102] 或者,本发明的装置可包含相邻或并排放置的多个贮库。另一方面,本发明的装置可包含多个堆叠的贮库和多个相邻的输送贮库的组合。通过提供多层的多个输送贮库——其中由于溶剂前沿是依次地接触到每一层,在预定的透膜体给药期内预定的释放速率可变化,这样就使得本领域技术人员能够制作透膜体在受试者体内形成的 PK 曲线。例如,一方面,可提供多个输送贮库,其中至少两个贮库具有不同的尺寸特征。另一方面,可提供至少两个贮库,每一个具有位于其中的不同的透膜体组成。再一方面,预计可提供多个输送贮库,其中该多个贮库中的每一个包含不同的透膜体组成。

[0103] 另一方面,多个透膜体输送贮库可布置为提供预定的脉动生物活性剂输送方式。这可用一种完全被动的扩散系统实现,其中输送贮库用多个贮库层构建、某些层中含有透膜体而某些层中不含。这样,当溶剂前沿移动通过该贮库时,生物活性剂只有在那些含有其的层处于溶剂前沿的阶段时被输送。类似地,定制上述多重层中的生物活性剂含量使得可设计能够将流入通量调整到最优的透皮输送系统。例如,可将一种胰岛素输送系统构建为符合受试者葡萄糖代谢的自然生理节奏循环,从而在给药阶段以预定方式改变输送的生物活性剂的量以提供更好的治疗。

[0104] 其它可实现对透膜体释放速率进行控制的方法可包括改变贮库的结构设计、改变溶剂前沿移动到贮库中时所形成的扩散路径的弯曲度、选择无水的聚合物或其它基质材料,或者通过在贮库内添加特定的速率控制装置比如指定的膜或层。例如,可制成在皮肤接触表面上具有指定的构造的聚合物贮库,所述构造设计为增大与皮肤接触表面的表面积。通过增大贮库与皮肤之间的表面积,生物活性剂释放进入贴片和微孔之间的流体界面的初始速率将增大,导致更高的生物活性剂初始通量。随着贮库中靠近构造表面处的生物活性剂的消耗,以及穿透进聚合物贮库中的水孔隙进一步延伸到贮库内部,随着增大表面积的效果的减弱,生物活性剂的通量将变小,溶剂前沿进入贮库内更远。示例性的表面积增大方法可包括起皱、打孔,多个洞延伸到贮库中,这些洞或者部分穿过或者全部穿过,或者是部分洞与完全洞相结合,所述部分洞位于同一个深度处或位于多种深度处。基本而言,任何改变暴露于经微孔渗出的溶解性流体的表面积的贮库结构都可用于调整佩戴期内不同时间点的通量。一些可用于形成该方式的贮库的方法可为挤出、冲压、浇注、冲孔、模切、辊压、熔

融、激光加工、碾磨、蚀刻或滚铣，或上述方法的任意结合。这些对贮库层的构造和穿孔不只可施用于位于皮肤表面的层，也可施用于夹在其它层之间的内部层上。参照图 2，图中描绘了一个含有增大的底面积的示例性输送贮库。如图所示，输送贮库 20 可包含一种构造的底面 24，其中所述构造的表面包含一系列的线型孔 28。

[0105] 实施本发明时可意识到的是，本文所述的贮库装置可用于透皮输送透膜体以获得延长的给药期。为此，在预定的给药期，可使用本文所述的输送贮库将透膜体透皮输送到受试者体内，所述的给药期为约 1 小时至最高达约 400 小时或更长，包括约 5、10、50、100、150、200、250、300 和 350 小时的给药期。或者，本发明的装置可用于在预定的给药期 6 至 12 小时、12 至 30 小时、30 至 50 小时以及甚至 50 至 80 小时内透皮输送预定量的透膜体。

[0106] 为此，不希望囿于理论，本发明的装置获得的相对较长的给药期可能是源于在延长的时间段内维持溶解或悬浮的透膜体处于接近饱和点而导致的高扩散梯度之故。还认为这些相对较高的渗透压梯度本身可对形成的穿过受试者皮层开口的通道具有抗愈合的影响，进一步增强了获得延长的给药期的能力。由此，应意识到的是，可将本发明的输送贮库构建和布置为在几乎是任何所需的给药期内输送预定量的透膜体。

[0107] 根据本发明一个方面的一种示例性装置描绘于图 4。如图所示，该示例性装置提供一种透皮贴片组件 10，其包括一个如本文中前述的输送贮库 20。所述输送贮库被构建和布置为具有上表面 22 和相对的底面 24。一个背衬支撑层 30 具有向内相对的表面 32，其至少部分与输送贮库的上表面相连。一方面，为了将输送贮库可去除地粘贴在受试者的皮肤上，可将背衬支撑层的大小和形状制成其外围延长超出输送贮库。此外，所述外围延长的背衬支撑层的向内相对表面的至少一部分上还可含有存在于其上的粘合剂层 40。正如本领域技术人员将意识到的，存在于延长超出贮库外围的背衬支撑层的至少一部分上的粘合剂层可提供外围的粘合附着系统。

[0108] 或者，还可考虑将输送贮库设计为使其皮肤接触表面足够粘，以可去除地直接粘附于受试者的皮肤上。这可使贴片的总尺寸最小化并减少了为维持足够的粘性以便将贴片在贴片佩戴期间（例如，1、2、3 或 7 天）粘附在皮肤上而对外围粘合剂的依赖。在实施本文所公开的发明时将意识到的是，这样一种贮库可通过例如优化聚合物、药物和 / 或生物相容的填充剂即赋形剂的百分比、以及加工过程的参数获得。所述优化可由本领域技术人员无需过多实验而确定。

[0109] 所述背衬支撑层 30 一方面可为至少基本闭合的。或者，所述背衬支撑层可为至少部分半透过的。为此，在某些情况下，半透过的背衬层，例如 3M Tegaderm® 产品，作为一种水气透过性的支撑可使使用者更具舒适感，其在较长佩戴期内通常具有更高的使用者耐受性。此外，通过将半透过的背衬支撑层设计为具有特定的平均水气传输速率 (MVTR) 来控制穿过膜的水传输速率，可控制药物进入皮肤的释放速率。另一些情况下，可优选更完全闭合的背衬，以确保贮库与来自贴片组件下的至少一个形成的通道的皮下流体、以及与通过形成的通道周围和之间的完好皮肤的经上皮损失水分之间的水合最大化。或者，背衬支撑层可制成完全闭合的，以促进膜的水合以及由此与皮下流体的接触，而外围的粘合剂可制成半透过的，以便具有更好的佩戴特性，例如更好地粘附和 / 或更低的刺激。

[0110] 所述贴片组件 10 还可包含可剥离的防释放层 50，其大小和形状被制成保护所述输送贮库的至少部分底面不接触周围元件，直到该装置被使用。一方面，防释放层可以被可

除去地固定于粘合剂层存在于其上的外围延伸的背衬支撑层的至少一部分上。正如将领会到的,本方面释放层的布置不仅可保护输送贮库的底面,而且还对存在于背衬支撑层外围延伸部分上的粘合剂层增加了一层保护层。然后,包括输送贮库、背衬支撑层和粘合剂层以及防释放层的贴片组件可置于单独的袋中并密封。

[0111] 使用时,本发明的示例性输送贮库提供了一种使透膜体经至少一个形成的穿过受试者皮层的通道而透皮通过进入受试者体内的方法。一方面,所述方法包括提供具有包含至少一个形成的穿过皮层的通道的透膜体透皮给药位置的受试者。如文中所用的,受试者可为任何具有至少一个能够进行透膜体透皮给药的皮层的活的生物体。为此,受试者可为哺乳动物,例如人。或者,受试者可为非哺乳动物。再一方面,本发明的方法和系统可用于植物。

[0112] 所述透膜体透皮给药位置由至少一个形成的穿过受试者皮层的通道构成。该通道可由目前已知的用于提供穿过受试者皮层的通道的任何方式形成。为此,皮肤处理方法可以是某种在皮肤上形成一个或多个尺寸为 1-1000 微米宽、10-500 微米深的小的人工开口或微孔的方法,所述人工开口或微孔使得生物活性剂或贮库与生物体皮肤最外层下的皮肤活性细胞层之间流体连通,所述生物体皮肤最外层典型地为人的角质层。这些微孔可使皮下流体穿过微孔而渗出到皮肤的表面。

[0113] 在非限制性的示例方面,受试者皮肤内的微孔或通道可通过使用热成孔装置、用微型操作针、柳叶刀或刀片机械穿刺皮肤、激光烧蚀、电穿刺或烧蚀和 / 或喷水推进装置形成。由机械方法形成通道包括使用凸出物比如固体微型操作针或“棱锥”穿刺皮肤或刮出穿过角质层的路径或印迹。皮肤处理还可包括,但不限于,例如使用声能或超声处理皮肤以提高其透过性、电穿孔、胶粘带剥离 (tape stripping)、磨料剥离或磨料处理、气体喷射磨料处理、借助诸如 PowderJect Pharmaceutical PLC 中所述的装置对皮肤施用高速惰性颗粒的微穿刺、化学处理、热处理或机械处理以使皮肤适当地可透过的方法。用于形成所需微孔的示例性系统、装置及方法在美国专利申请 5,885,211、6,527,716、6,597,794、6,611,707、6,692,456、6,708,060 和 6,711,435 以及美国专利申请 2004-0220456、2004-0039342 和 2004-0039343 中均有论述,所有上述申请的全文通过引证的方式纳入本说明书。

[0114] 除去防释放层之后,可将贴片组件以下述方式放置在受试者皮肤上:至少基本将输送贮库的底面共定位于具有至少一个形成的穿过受试者皮层的通道的透膜体给药位置,如本说明书所述,从而使含有未溶解的亲水性透膜体的透膜体输送贮库与至少一个形成的穿过受试者皮层的通道流体连通。多种使所述贴片的活性区域共定位于具有微孔的皮肤位置上的过程简化的方法均可引入整合的系统设计中,例如,一种使用致微孔方法后留下可视标记的系统,从而当使用这些标记作为参照点时、可使使用者能够将贴片置于恰当的位置。这些标记可用染料或墨水形成,或者甚至可通过能在皮肤上留下临时图案的机械结构简单地形成;一种折叠共定位系统,其中贴片以下述方式临时地粘附在穿孔系统上:当穿孔完成并将穿孔系统从皮肤位置除去后,留下一个小“铰链”元件支撑贴片,以便当贴片折叠时铰链转动 180 度,从而确保所需的共定位;移开穿孔系统后,外周指示器的定位环留在皮肤上,该定位环可对贴片的正确放置提供所需的引导;使用一种依次施用穿孔系统的完全自动的施用器系统、将其移开、然后以一种非常明显的并且任选为隐蔽的方式将贴片施用于使用者;使用一种其中穿孔器组件是生物相容的完全整合的系统,其直接整合到贴片

的皮肤一侧,并将其设计为当穿孔过程已完成后、可使其留在对着贮库下面的皮肤的位置。因此,穿孔器应为多孔的,足以使所需通量的流体自微孔进入贮库,并使溶解或悬浮的生物活性剂自贮库返回穿孔器附近 / 经过穿孔器并进入微孔中。

[0115] 然后透膜体输送贮库可维持与至少一个形成的通道流体连通,以通过至少一个形成的通道从受试者吸取有效量的皮下流体并接着通过形成的通道以所需通量透皮输送至少部分透膜体。为此,通过至少一个形成的通道吸取的皮下流体可引发位于贮库内的至少部分透膜体的溶解 和 / 或悬浮的过程,并接着可提供可行的扩散通道,以使透膜体通过至少一个形成的皮肤内的通道透皮扩散回受试者体内。透膜体一旦透皮输送到受试者的活性皮层时,该透膜体即可具有局部活性或可被循环系统吸收而分散到全身。例如,一方面,透膜体可被淋巴系统吸收。

[0116] 除本文所述的基于被动化学扩散的驱动力外,还可考虑与本发明的透膜体输送贮库结合使用额外的渗透增强剂。例如,但并不限于,本发明的输送贮库可与一种作用力增强剂技术结合使用,例如施用声能、机械抽吸、加压或组织的局部变形,其中包括超声促渗、离子电渗或电穿孔。

[0117] 此外,还可向透膜体施加额外的电动力,以提高透膜体穿过受试者皮肤中的至少一个形成的通道的透膜体透皮通量。电动力的使用对于较大的大分子试剂诸如蛋白质、肽、甚至基因以治疗量穿过具有微孔的皮肤的透皮输送尤为有利。而且,这类主动输送方式另一方面相比由只有被动扩散的系统输送等量的通量而言,可以使用更少和 / 或更小的通道。因而,一方面,主动电动力的使用可减小皮肤烧蚀的体积,使系统对使用者的伤害更小。

[0118] 为此,一方面,本发明的透膜体输送贮库可构建为提供一种电渗透泵 (EOP) 组件。根据这方面,并且如图 5 所示,含有一个上表面和一个相对的底面的带微孔的输送贮库 20(d),还可包括与所述上表面电连通的一个或多个第一电极的组件 60,和与所述底面电连通的一个或多个第二电极的组件 70。该电极组件可由本领域技术人员已知的任何常规的电极沉积技术提供,例如喷镀、电沉积或无电淀积。然后可通过将该第一和第二电极组件与一个电压或电流源 (V) 选择性的或可控的电联通而形成完整的回路。对带微孔的贮库内的透膜体稳定地施加适当极化的电场可诱使透膜体在微孔贮库的开口附近集聚,从而对扩散梯度驱动的向受试者体内的透皮输送提供推动力。

[0119] 另一方面,本发明的电渗透泵组件还可包括与输送贮库距离较远放置的并适于与受试者皮肤电连通的第三电极或对电极。第三电极或对电极的引入,使得可施加能够增强透膜体从微孔输送贮库的底面横向地到达与至少一个在受试者皮肤内形成的通道重合的焦点处的运动的电动力。正如将意识到的,本发明的这个方面可提供额外的透皮通量效率,因为穿过皮肤完好部分的通量几乎为零,所述皮肤完好部分角质层未破坏而且不具有通到皮肤活性层的形成的通道。

[0120] 使用时,上述三电极组件可根据位于电渗透泵组件中的多个电极组件的选择性开 - 关循环来进行操作。例如,在第一个电渗透泵循环中,电渗透泵 (EOP) 可通过在第一和第二电极组件之间形成回路而被激活,以便在输送贮库底面的微孔开口附近形成较高的生物活性剂浓度。在第二个电子 - 传输循环中,可使第一和第二 EOP 电极组件中的一个或二者充有与待透皮输送的特定生物活性剂上的净电荷相同极性的电荷。然后可将第三电极组件作为对电极运行,所述第三电极组件可置于与输送贮库相距较远的位置并与皮肤的表面

连通。在该电子-传输方式中,施加在生物活性剂上的电排斥力可有效地驱动生物活性剂进入受试者的微孔中。

[0121] 当然,应理解的是,该电子-传输方式(ETM)和电渗透泵方式(EOP)可调节为开关式,或者可处于介于关和最大强度之间的任何值。通过将 ETM 的量和持续时间保持在某些示例性范围内,例如 10ms 开和 50ms 关,在 ETM 过程中流过受试者皮肤组织的平均电流可被保持在足够低的水平,以至于局部 pH 的任何变化都可在 ETM 关的时间内,通过皮肤组织内的正常微流作用和电场不存在时的离子的自然扩散而被中和。正如本领域技术人员将意识到的,这可起到使所有流动物质的浓度保持均匀的作用,从而使 pH 值回到其正常的生理状态。同样,ETM 的这种开时间到关时间的调解还可消除由于对皮肤组织的正常 pH 的破坏而造成的刺激。

[0122] 应当理解的是,EOP 方式或 EOP 循环及 ETM 方式或 ETM 循环的具体工作周期可取决于待透皮输送的具体透膜体以及施加到 EOP 和 ETM 的电流水平。尽管可进行确保活性组织内的 pH 停留在某一预定范围内的粗略计算,但实践中,这些工作周期可通过简单地将一个小的 pH 传感器置于贴片下方以监测不同工作周期的效果来进行实验确定。本发明的另一个特征即为将一个 pH 感应元件引入贴片,并且使用其产生的输出信号作为系统控制器的反馈信号,从而形成一个可确保将 pH 保持在预定范围内的封闭的控制回路,而无需考虑受试者与受试者之间在局部皮肤生理学方面的差异、环境因素或其它可能影响局部环境的因素。

[0123] 参照图 6,图中描绘了还包括一种三电极渗透泵组件的示例性贴片组件。如图所示,该示例性装置包括一个透皮贴片组件 10,该组件含有上述的具有微孔的输送贮库 20(d)。该输送贮库被构建和布置为具有一个上表面 22 和一个相对的底面 24。一个背衬支撑层 30 具有向内相对的表面 32,其至少部分与输送贮库的上表面相连。所述微孔输送贮库 20(d) 包括一个上表面 22 和一个相对的底面 24。一个第一电极组件 60 与所述上表面电连通,一个第二电极组件 70 与所述底面电连通。一个第三电极或对电极 80 置于与输送贮库相距较远的位置并适于与受试者皮肤电连通。通过将第一、第二和第三电极组件中的至少两个与一个电压或电流源(未示出)选择性或可控的电连通,可在第一、第二和第三电极中的至少任两个之间形成完整的回路。

[0124] 实施例

[0125] 提出以下实施例以向本领域普通技术人员提供对本申请要求保护的装置、系统和方法如何制造、运行和评价的充分公开和描述。这些实施例旨在仅对本发明进行示例性的说明而并不意欲限制发明人所认为的其发明的范围。已努力确保数据(例如,量、温度等)的精确;但还是有可能存在某些误差和偏差。除非另有指出,份数为重量份,温度为℃或为室温,压力为常压或接近常压。

[0126] **实施例 1:**包含盐酸氢吗啡酮作为生物活性剂和丙二醇作为生物相容填充剂的透膜体输送贮库的制备

[0127] 一种示例性的包含盐酸氢吗啡酮作为生物活性剂的透膜体输送贮库可根据下述示例性步骤制备。

[0128] 所述贮库可通过将约 1140mg 的含有约 40% 乙酸乙烯酯组分的乙烯-乙酸乙烯酯、约 1330mg 盐酸氢吗啡酮、约 1330mg 甘露糖醇和约 200mg 丙二醇加入一个小瓶中并使该

混合物搅拌过夜而制备。然后将该小瓶在硅油浴中加热到约 80-100℃ 的温度,同时用刮勺持续混合。当混合物具有面团状稠度之后,将混合物转移到背衬膜例如可由 3M® 获得的 Scotchpak 背衬上。

[0129] 一旦置于背衬材料上,即可将面团状贮库材料压在背衬层和防释放衬垫层(例如 1521 单面聚乙烯膜,也可由 3M® 获得)之间以提供所需厚度的贮库。当贮库材料冷却后,即可将生成的膜切割以提供贮库表面积例如约为 1cm² 的贴片。根据前述方法制得的贮库例如可包含约 35mg 盐酸氢吗啡酮/贴片的生物活性剂浓度。在对受试者施用示例的贮库之前,应先除去防释放层以暴露出贮库的底面。

[0130] **实施例 2:**包含胰岛素作为生物活性剂的透膜体输送贮库的制备

[0131] 一种示例性的包含冻干的胰岛素作为生物活性剂的透膜体输送贮库可根据下述示例性步骤制备。

[0132] 首先,冻干的胰岛素可通过将约 40mg 胰岛素原料与 40mg 甘露糖醇、约 3.48mg 精氨酸和约 16mg 海藻糖一起溶于约 0.9mL 蒸馏水中制得。如果需要,可将 pH 用 1N 的氢氧化钠或用约 0.1N 的盐酸调节以使 pH 在约 8.8-9.0 的范围内。然后可将生成的溶液在约 -80℃ 的温度冷冻并接着在真空中干燥至少约 16 小时以提供冻干的胰岛素。

[0133] 而后可通过溶剂浇注法制备含有冻干的胰岛素的透膜体贮库。为此,可在剧烈振摇下将约 350mg 乙烯-乙酸乙烯酯共聚物溶于约 4mL 二氯甲烷中。然后可将约 1225mg 过筛的甘露糖醇和约 174mg 过筛的冻干胰岛素加入该 EVA 和二氯甲烷的溶液中。再将生成的悬液在 1200rpm 下搅拌约 10 分钟,接着再进行管滚动 (tube rolling) 约 30 分钟。

[0134] 混合后,生成的悬液倒在 Scotchpak® 背衬膜上,并用一个微型膜涂布器例如可从 Paul N. Gardner Co., Inc. 购得的 50mil 涂布器拉伸到 50mil 的厚度。然后可将经过拉伸的膜在室温和常压下在通风橱中干燥 3 至 16 小时的时间。干燥的膜然后可贮存于冷冻干燥器中待用。

[0135] **实施例 3:**包含盐酸氢吗啡酮作为生物活性剂和丙二醇作为生物相容填充剂的透膜体输送贮库的制备

[0136] 一种示例性的包含盐酸氢吗啡酮作为生物活性剂和丙二醇作为生物活性填充剂的透膜体输送贮库可根据下述示例性步骤制备。

[0137] 首先,可将大块的盐酸氢吗啡酮和甘露糖醇在使用前用 200 目的筛筛分。然后所述贮库可通过将约 9975mg 盐酸氢吗啡酮和约 9975mg 甘露糖醇加入一个小瓶中并使该混合物掺混至少 4 小时而制备。可向该盐酸氢吗啡酮和甘露糖醇的掺混混合物中加入约 8550mg 的含有约 40% 乙酸乙烯酯组分的乙烯-乙酸乙烯酯和 1500mg 丙二醇。然后可将加入的物料连续搅拌并在温度受控的容器中加热到约 80-120℃ 的温度。当混合物具有面团状稠度之后,可将混合物转移到背衬膜例如由 3M® 获得的 Scotchpak 背衬上。

[0138] 一旦置于背衬材料上,即可将面团状贮库材料压在背衬层和防释放衬垫层(例如 1521 单面聚乙烯膜,也可由 3M® 获得)之间以提供所需厚度的贮库。当贮库材料冷却后,即可将生成的膜切割以提供贮库表面积例如约为 1cm² 的贴片。根据前述方法制得的贮库例如可包含约 21mg 盐酸氢吗啡酮/贴片的生物活性剂浓度。在对受试者施用示例的贮库之前,应先除去防释放层以暴露出贮库的底面。

[0139] **实施例 4**:包含盐酸氢吗啡酮作为生物活性剂和 1% 的甘油作为生物相容填充剂的透膜体输送贮库的制备

[0140] 一种示例性的包含盐酸氢吗啡酮作为生物活性剂和 1 重量%的甘油作为生物活性填充剂的透膜体输送贮库可根据下述示例性步骤制备。

[0141] 同样,大块的盐酸氢吗啡酮和甘露糖醇在使用前可用 200 目的筛筛分。所述贮库可通过将约 10575mg 盐酸氢吗啡酮和约 10575mg 甘露糖醇加入一个小瓶中并将该混合物掺混至少 4 小时而制备。向该盐酸氢吗啡酮和甘露糖醇的掺混混合物中加入约 8550mg 的含有约 40% 乙酸乙烯酯组分的乙烯-乙酸乙烯酯和 300mg 甘油。然后可将加入的物料连续搅拌并在温度受控的容器中加热到约 80-120℃ 的温度。当混合物具有面团状稠度之后,可将混合物转移到背衬膜例如可由 3M® 获得的 Scotchpak 背衬上。

[0142] 一旦置于背衬材料上,即可将面团状贮库材料压在背衬层和防释放衬垫层(例如 1521 单面聚乙烯膜,也可由 3M® 获得)之间以提供所需厚度的贮库。当贮库材料冷却后,即可将生成的膜切割以提供贮库表面积例如约为 1cm² 的贴片。根据前述方法制得的贮库例如可包含约 23mg 盐酸氢吗啡酮/贴片的生物活性剂浓度。在对受试者施用示例的贮库之前,应先除去防释放层以暴露出贮库的底面。

[0143] **实施例 5**:包含盐酸氢吗啡酮作为生物活性剂和 0.5% 的甘油作为生物相容填充剂的透膜体输送贮库的制备

[0144] 一种示例性的包含盐酸氢吗啡酮作为生物活性剂和 0.5 重量%的甘油作为生物活性填充剂的透膜体输送贮库可根据下述示例性步骤制备。

[0145] 为制备所述贮库,大块的盐酸氢吗啡酮和甘露糖醇在使用前可先用 200 目的筛筛分。然后,所述贮库可通过将约 10650mg 盐酸氢吗啡酮和约 10650mg 甘露糖醇加入一个小瓶中并将该混合物掺混至少 4 小时而制备。可向该盐酸氢吗啡酮和甘露糖醇的掺混的混合物中加入约 8550mg 的含有约 40% 乙酸乙烯酯组分的乙烯-乙酸乙烯酯和 150mg 甘油。然后可将加入的物料连续搅拌并在温度受控的容器中加热到约 80-120℃ 温度。当混合物具有面团状稠度之后,可将混合物转移到背衬膜例如可由 3M® 获得的 Scotchpak 背衬上。

[0146] 一旦置于背衬材料上,即可将面团状贮库材料压在背衬层和防释放衬垫层(例如 1521 单面聚乙烯膜,也可由 3M® 获得)之间以提供所需厚度的贮库。当贮库材料冷却后,即可将生成的膜切割以提供贮库表面积例如约为 1cm² 的贴片。根据前述方法制得的贮库例如可包含约 23.5mg 盐酸氢吗啡酮/贴片的生物活性剂浓度。在对受试者施用示例的贮库之前,应先除去防释放层以暴露出贮库的底面。

[0147] **实施例 6**:包含盐酸氢吗啡酮作为生物活性剂而不含甘油或丙二醇生物相容填充剂的透膜体输送贮库的制备

[0148] 一种示例性的包含盐酸氢吗啡酮作为生物活性剂而不含甘油或丙二醇生物活性填充剂的透膜体输送贮库可根据下述示例性步骤制备。

[0149] 为制备所述贮库,大块的盐酸氢吗啡酮和甘露糖醇在使用前可用 200 目的筛筛分。然后,所述贮库可通过将约 10725mg 盐酸氢吗啡酮和约 10725mg 甘露糖醇加入一个小瓶中并将该混合物掺混至少 4 小时而制备。可向该盐酸氢吗啡酮和甘露糖醇的掺混的混合物中加入约 8550mg 的含有约 40% 乙酸乙烯酯组分的乙烯-乙酸乙烯酯。将加入的物料连

续搅拌并在温度受控的容器中加热到约 80–120℃ 温度。当混合物具有面团状稠度之后, 可将混合物转移到背衬膜例如可由 3M® 获得的 Scotchpak 背衬上。

[0150] 一旦置于背衬材料上, 即可将面团状贮库材料压在背衬层和防释放衬垫层 (例如 1521 单面聚乙烯膜, 也可由 3M® 获得) 之间以提供所需厚度的贮库。当贮库材料冷却后, 即可将生成的膜切割以提供贮库表面积例如约为 1cm² 的贴片。根据前述方法制得的贮库例如可包含约 21mg 盐酸氢吗啡酮 / 贴片的生物活性剂浓度。在对受试者施用示例的贮库之前, 应先除去防释放层以暴露出贮库的底面。

[0151] 实施例 7: 包含 10% 枸橼酸芬太尼作为生物活性剂的透膜体输送贮库的制备

[0152] 一种示例性的包含 10% 枸橼酸芬太尼作为生物活性剂的透膜体输送贮库可根据下述示例性步骤制备。

[0153] 为制备所述贮库, 将甘露糖醇在使用前用 200 目的筛筛分。然后, 所述贮库可通过将约 3000mg 枸橼酸芬太尼和约 18450mg 甘露糖醇加入一个小瓶中并将该混合物掺混至少 6 小时而制备。可向该枸橼酸芬太尼和甘露糖醇的掺混的混合物中加入约 8550mg 的含有约 40% 乙酸乙烯酯组分的乙烯-乙酸乙烯酯。可将加入的物料连续搅拌并在温度受控的容器中加热到约 80–120℃ 温度。当混合物具有面团状稠度之后, 可将混合物转移到背衬膜例如可由 3M® 获得的 Scotchpak 背衬上。

[0154] 一旦置于背衬材料上, 即可将面团状贮库材料压在背衬层和防释放衬垫层 (例如 1521 单面聚乙烯膜, 也可由 3M® 获得) 之间以提供所需厚度的贮库。当贮库材料冷却后, 即可将生成的膜切割以提供贮库表面积例如约为 1cm² 的贴片。根据前述方法制得的贮库例如可包含约 3.8mg 枸橼酸芬太尼 / 贴片的生物活性剂浓度。在对受试者施用示例的贮库之前, 应先除去防释放层以暴露出贮库的底面。

[0155] 实施例 8: 包含 5% 的枸橼酸芬太尼作为生物活性剂的透膜体输送贮库的制备

[0156] 一种示例性的包含 5% 的枸橼酸芬太尼作为生物活性剂的透膜体输送贮库可根据下述示例性步骤制备。

[0157] 为制备所述贮库, 甘露糖醇可在使用前先用 200 目的筛筛分。然后, 所述贮库可通过将约 1500mg 枸橼酸芬太尼和约 19950mg 甘露糖醇加入一个小瓶中并将该混合物掺混至少 6 小时而制备。向该枸橼酸芬太尼和甘露糖醇的掺混的混合物中加入约 8550mg 的含有约 40% 乙酸乙烯酯组分的乙烯-乙酸乙烯酯。可将加入的物料连续搅拌并在温度受控的容器中加热到约 80–120℃ 温度。当混合物具有面团状稠度之后, 可将混合物转移到背衬膜例如可由 3M® 获得的 Scotchpak 背衬上。

[0158] 一旦置于背衬材料上, 即可将面团状贮库材料压在背衬层和防释放衬垫层 (例如 1521 单面聚乙烯膜, 也可由 3M® 获得) 之间以提供所需厚度的贮库。当贮库材料冷却后, 即可将生成的膜切割以提供贮库表面积例如约为 1cm² 的贴片。根据前述方法制得的贮库例如可包含约 1.8mg 枸橼酸芬太尼 / 贴片的生物活性剂浓度。在对受试者施用示例的贮库之前, 应先除去防释放层以暴露出贮库的底面。

[0159] 透膜体贮库性能研究

[0160] 为评价本发明的输送贮库的效用, 使用与可根据实施例 1 至 8 所述的方法制得的透膜体输送贮库相似的透膜体输送贮库进行了多种测试。评价本发明透膜体输送贮库的各

种测试的结果报告于图 7 至 28 中并简述如下。

[0161] 图 7 通过比较的方式报告了对于本发明的多种透膜体输送贮库,透膜体输送贮库厚度对体外药物释放动力学的影响。根据本发明制备了四种透膜体输送贮库。该四种贮库的基质各自都含有乙烯-乙酸乙烯酯共聚物(EVA)。位于EVA贮库内的透膜体制剂中含有盐酸氢吗啡酮(HM)作为生物活性剂以及甘露糖醇和丙二醇(PG)作为填充剂组分,面积为约 1.44cm^2 。第一个贮库的厚度为约1.00mm并含有约67mg氢吗啡酮。第二个贮库的厚度为约0.50mm并含有约25mg盐酸氢吗啡酮。第三个贮库的厚度为约0.44mm并含有约22mg氢吗啡酮。第四个贮库的厚度为约0.22mm并含有约11mg盐酸氢吗啡酮。

[0162] 分别使用该四个贮库进行的体外测试的给药期约为24小时。使用常规分析方法,该四个透膜体释放贮库各自在24小时给药期内的累计盐酸氢吗啡酮释放量和盐酸氢吗啡酮释放量的相对百分比如图7中的曲线所示。

[0163] 图8报导了在四只不同的无毛大鼠受试者的腹部测试的本发明示例性的透膜体输送贮库装置的平均药物代谢动力学曲线(PK曲线)。该透膜体贮库为厚度约1.4mm的膜并含有50重量%的含约40%乙酸乙烯酯组分的乙烯-乙酸乙烯酯共聚物基材。透膜体组合物包括25重量%的盐酸氢吗啡酮(相对于透膜体贮库的总重量计)作为生物活性剂和25重量%的甘露糖醇(相对于透膜体贮库的总重量计)作为附加的填充剂组分。无毛大鼠体内的平均氢吗啡酮血清浓度与24小时给药期的函数关系示于图8中。

[0164] 图9示出了图8中所报导的药物代谢动力学曲线与厚度为约0.7mm的相似的透膜体输送贮库的药物代谢动力学曲线的比较。如图所示,厚度为约1.4mm的透膜体贮库显示的盐酸氢吗啡酮平均利用率为约80%,而厚度为约0.7mm的贮库显示的氢吗啡酮平均利用率为约100%。

[0165] 图10示例说明了含氢吗啡酮的含水贮库与本发明的含氢吗啡酮的透膜体贮库的平均药物代谢动力学曲线的比较。该含水贮库含有存在于4%HPMC(羟丙基甲基纤维素)凝胶中的氢吗啡酮。本发明示例的透膜体贮库包含约40重量%的EVA(含40%乙酸乙烯酯组分)、约30重量%的甘露糖醇和约30重量%的氢吗啡酮。各透膜体贮库各自在8只无毛大鼠受试者上通过将贮库施用于 1cm^2 的微孔化给药位置进行测试。无毛大鼠受试者皮肤上的给药位置通过使用具有一个80条热穿孔丝阵列的装置经热穿孔提供,所述装置例如购自Altea Therapeutics的PassPort™热穿孔系统。所述热穿孔装置以10毫秒的脉冲操作4次。如所示,含水贮库提供的氢吗啡酮平均利用率约低于5%,而本发明的透膜体贮库的氢吗啡酮平均利用率约95%。

[0166] 图11报导了本发明的两种不同的透膜体输送装置的平均药物代谢动力学曲线与透膜体贮库厚度的函数关系的比较。上方曲线代表由其组成为约35mg的氢吗啡酮并包括约28.5重量%EVA、33.25重量%甘露糖醇、5重量%丙二醇和33.25重量%氢吗啡酮的贮库得到的数据。下方曲线代表由含有约67mg的氢吗啡酮且厚度约为含35mg氢吗啡酮的贮库厚度的两倍的相似的贮库得到的数据。如所示,当对11只无毛大鼠受试者进行测试时,含有约67mg盐酸氢吗啡酮的较厚的贮库提供的平均利用率为约50%。相比之下,当对7只无毛大鼠受试者进行测试时,厚度较小的含有约35mg盐酸氢吗啡酮的贮库提供的平均利用率为约95%。

[0167] 图12报导了在十六只无毛大鼠受试者的腹部测试的本发明的示例性透膜体输送

贮库装置的平均药物代谢动力学曲线 (PK 曲线)。该透膜体贮库为根据与实施例 1 相似的方法制得的膜贮库,其厚度约 0.22mm 并含有约 15.5mg 盐酸氢吗啡酮。在 16 只无毛大鼠受试者上通过将贮库施用于 1cm^2 的微孔给药位置对透膜体贮库进行测试。无毛大鼠受试者皮肤上的给药位置通过使用具有一个 42 条热穿孔丝阵列的装置经热穿孔提供,所述装置例如购自 Altea Therapeutics 的 PassPort™ 热穿孔系统。所述 42 热穿孔丝阵列以 2 毫秒的脉冲操作。如图 12 中所示,24 小时的给药期结束时,输送贮库中氢吗啡酮平均残留量为约 10.7mg 的氢吗啡酮。此外,该贮库提供的平均通量约 $0.18\text{mg}/\text{cm}^2\text{-小时}$,目标通量为约 $0.13\text{mg}/\text{cm}^2\text{-小时}$ 。

[0168] 利用从图 12 中所报导并获得的平均数据,图 13 报导了能够对给定的透膜体输送贮库的药物利用率进行优化的示例性能力。为此,图 12 中所报导的数据表明,其中所测试的透膜体贮库所提供的氢吗啡酮平均利用率为约 31%。通过对该数据的线性外推,可计算出通过使贮库厚度为约 0.08mm,可提供平均利用率约 90%的贮库。

[0169] 图 14 报导了给药位置内的孔密度对本发明的透膜体贮库的平均药物代谢动力学曲线的影响。如图所示,改变孔密度一方面可导致不同的通量。同样如图所示,一方面,可利用孔密度的增大来提供更高的通量。

[0170] 图 15 报导了孔密度对 6-24 小时给药期内的氢吗啡酮平均血清浓度的影响。正如所报导的,平均血清浓度可表达为用来提供热穿孔给药位置的热穿孔丝密度的函数。由此可以看出,另一种用于优化和 / 或定制给定透膜体贮库的所需输送性能的方式,一方面,包括选择在给定的透膜体给药位置内的具体微孔密度。

[0171] 图 16 报导了使用本发明提供的透膜体贮库将氢吗啡酮给予受试者的 24 小时给药期内、在 8 个正常测试受试者中的氢吗啡酮平均血清浓度随时间的变化。如图所示,本发明的透膜体贮库一方面可提供约 87.5%的平均利用率,在该实例中,该值是由从约 79.3%至约 92.7%的利用率范围得出的。

[0172] 图 17 通过比较的方式报导了,使用本发明的贮库输送到 9 个正常的人类受试者体内的氢吗啡酮平均药物代谢动力学曲线、与使用含有饱和或接近饱和的氢吗啡酮的含水贮库输送到 10 个正常的人类受试者体内的氢吗啡酮平均药物代谢动力学曲线。

[0173] 图 18 报导了可由实施例 2 提供的一种透膜体输送贮库的平均累计胰岛素释放动力学。在 24 小时给药期内对四个受试者进行了透膜体贮库的测试。输送贮库中包含约 20 重量%的含有约 40%乙酸乙烯酯组分的乙烯-乙酸乙烯酯共聚物。EVA 基质内具有相对输送贮库的总重量计为 20 重量%的胰岛素、相对输送贮库的总重量计为 52 重量%的甘露糖醇和相对输送贮库的总重量计为 8 重量%的海藻糖。

[0174] 图 19 报导了从 15 只经本发明的输送贮库给予胰岛素的无毛大鼠受试者得到的胰岛素平均血清浓度水平。至此,图 19 中所报导的数据说明了,本发明的包含胰岛素生物活性剂的输送贮库能够在 24 小时给药期内向受试者透皮输送有效量的胰岛素。

[0175] 图 20 报导了经本发明的透膜体输送贮库透皮给予胰岛素的 4 只无毛大鼠受试者中葡萄糖血清浓度的平均变化。至此,图 20 中所报导的数据再一次表明使用本发明的贮库可成功地透皮输送胰岛素,这已被葡萄糖血清浓度的相应变化所表征。

[0176] 图 21 通过比较的方式报导了在对健康的人类受试者进行的临床药物代谢动力学曲线的研究中,丙二醇可具有的对稳态氢吗啡酮血清水平的提高效果。制备了一系列

的含盐酸氢吗啡酮生物活性剂和丙二醇生物相容填充剂的透膜体输送贮库膜,其组成为 33.25% (w/w) 盐酸氢吗啡酮、28.5% (w/w) 乙烯-乙酸乙烯酯 (40% VA) 膜、33.25% (w/w) 甘露糖醇和 5% (w/w) 丙二醇。类似地,还制备了一系列的含盐酸氢吗啡酮生物活性剂但不含丙二醇生物相容填充剂的透膜体输送贮库膜,其组成为 35.75% (w/w) 盐酸氢吗啡酮、28.5% (w/w) 乙烯-乙酸乙烯酯 (40% VA) 膜和 35.75% (w/w) 甘露糖醇。

[0177] 对不含丙二醇的透膜体输送贮库在 13 位健康的人类受试者的上臂区域形成的 1cm² 微孔给药位置上进行了 24 小时给药期的测试。同样地,对含丙二醇的透膜体输送贮库在 7 位健康的人类受试者的上臂区域形成的 1cm² 微孔给药位置上也进行了 24 小时给药期的测试。所述给药位置通过使用一种具有一个 120 条热穿孔丝阵列的装置经热穿孔在受试者皮肤上提供,所述装置例如购自 Altea Therapeutics, Tucker, Georgia, USA 的 PassPort™ 热穿孔系统。所述热穿孔丝列以 2 毫秒的脉冲操作。如图 21 所示,由不含丙二醇的制剂得到的氢吗啡酮的平均稳态血清水平比含丙二醇的制剂得到的氢吗啡酮的平均稳态血清水平低约 2.5 倍。

[0178] 图 22 示例说明了一种体外溶解度研究的结果,比较了根据一种与实施例 4 相似的方法制得的并含有甘油作为生物相容填充剂的贮库基质的氢吗啡酮释放百分比、以及根据一种与实施例 6 相似的方法制得的但不含有甘油生物相容填充剂的类似贮库基质的氢吗啡酮释放百分比。

[0179] 图 23 图示说明了一种无毛大鼠体内药物代谢动力学研究的结果,其显示了增大甘油含量对于稳态氢吗啡酮血清水平的影响。在该研究中,对根据与以上实施例 4、5 和 6 所述的示例性方法相似的方法制得的、分别含有 1% 甘油、0.5% 甘油和 0.0% 甘油的盐酸氢吗啡酮输送贮库各自在四只无毛大鼠上进行了 24 小时给药期的测试。

[0180] 图 24 报导了从 24 小时的给药期内被给予氢吗啡酮的 7 位人类受试者得到的氢吗啡酮平均血清浓度水平,给药过程通过一个根据与以上实施例 4 的方法相似的方法制得的含 1.0% 甘油的输送贮库进行。该数据还与用不含甘油的输送贮库给予氢吗啡酮的 8 位人类受试者的氢吗啡酮平均血清浓度水平进行了比较,后者也是在同样的 24 小时给药期内给药,并且所述输送贮库是根据与以上实施例 6 的方法相似的方法制得。通过将贮库施用于 1cm² 的微孔给药位置对人类受试者进行透膜体贮库的测试。所述给药位置通过使用一种具有一个 120 条热穿孔丝阵列的装置经热穿孔在受试者皮肤上提供,所述装置例如购自 AlteaTherapeutics 的 PassPort™ 热穿孔系统。所述热穿孔丝阵列以 2 毫秒的脉冲操作。形成的 PK 曲线表明,与以上所示的丙二醇的效果相似,甘油可显著提高所获得的氢吗啡酮稳态血清水平以及氢吗啡酮自膜内的释放速率,正如通过药物利用率提高所证实的。

[0181] 图 25 报导了本发明的含枸橼酸芬太尼生物活性剂的三批示例性透膜体输送贮库装置的平均药物代谢动力学曲线。每批透膜体输送贮库根据与以上实施例 7 中所述的方法相似或相同的方法制备,并含有约 28.5% EVA、10% 枸橼酸芬太尼和 61.5% 甘露糖醇。通过将贮库施用于无毛大鼠受试者腹部的 1cm² 的微孔给药位置对来自每批的四个输送贮库进行了测试。所述给药位置通过使用一种具有一个 120 条热穿孔丝阵列的装置经热穿孔在受试者皮肤上提供,所述装置例如购自 AlteaTherapeutics 的 PassPort™ 热穿孔系统。所述热穿孔丝阵列以 2 毫秒的脉冲操作。给药期延续约 24 小时的时间。形成的平均 PK 曲线表明了,本发明的输送贮库能够在 24 小时给药期内可再现地提供相对稳定的枸橼酸芬太尼

的输送。

[0182] 图 26 通过比较的方式报导了含不同浓度枸橼酸芬太尼的本发明透膜体输送贮库的平均枸橼酸芬太尼血清水平 PK 曲线。具体而言,显示了根据与实施例 7 和 8 的方法相似的方法制得的、枸橼酸芬太尼含量分别为 10%和 5%的输送贮库的平均枸橼酸芬太尼血清水平 PK 曲线的比较。图 26 表明,在本发明的一个方面,枸橼酸芬太尼可通过皮肤内的微孔输送,并且表明稳态水平可通过输送贮库内的芬太尼含量来控制。

[0183] 图 27 报导了四批含冻干胰岛素生物活性剂的本发明示例性透膜体输送贮库装置的平均胰岛素血清水平 PK 曲线。每批透膜体输送贮库包含约 20 重量% EVA、约 76 重量%赋形剂和约 4 重量%胰岛素。该贮库通过磁力搅拌和溶剂浇注的方法处理。通过将贮库施用于无毛大鼠受试者腹部的 1cm^2 的微孔给药位置对来自每批的四个输送贮库进行了测试。所述给药位置通过使用一种具有一个 80 条热穿孔丝阵列的装置经热穿孔在受试者皮肤上提供,所述装置例如购自 Altea Therapeutics 的 PassPort™ 热穿孔系统。所述热穿孔丝阵列以 7.5 毫秒的脉冲操作。一旦施用,即延续给药期约 24 小时的时间。如图 27 所示,每批的贮库形成的平均 PK 曲线表明,本发明的输送贮库能够在 24 小时给药期内可再现地提供相对稳定的胰岛素输送,并且药物利用率在例如 53%至 93%的范围内。

[0184] 图 28 通过比较的方式报导了在用无毛大鼠受试者进行的药物代谢动力学曲线研究中,甘油可具有的对最大胰岛素血清水平的提高效果。对以上与图 27 相关部分所述的一系列三个透膜体输送贮库再次在三只无毛大鼠受试者的腹部进行了测试。类似地,对一系列三个含有约 20 重量% EVA、约 70.17 重量%赋形剂、约 8 重量%胰岛素、约 1.0 重量%甘油和约 0.83 重量%甲酚的透膜体输送贮库也在三只无毛大鼠受试者的腹部进行了测试。具体而言,将所述透膜体输送贮库各自施用于 1cm^2 的微孔给药位置,所述给药位置通过使用一种具有一个 120 条热穿孔丝阵列的装置经热穿孔在受试者皮肤上提供,所述装置例如购自 Altea Therapeutics 的 PassPort™ 热穿孔系统。所述热穿孔丝阵列以 7.5 毫秒的脉冲操作。一旦施用,即延续给药期约 24 小时的时间。如图 28 所示,与不含甘油的制剂相比,含甘油的制剂导致明显更高的胰岛素平均稳态血清水平。

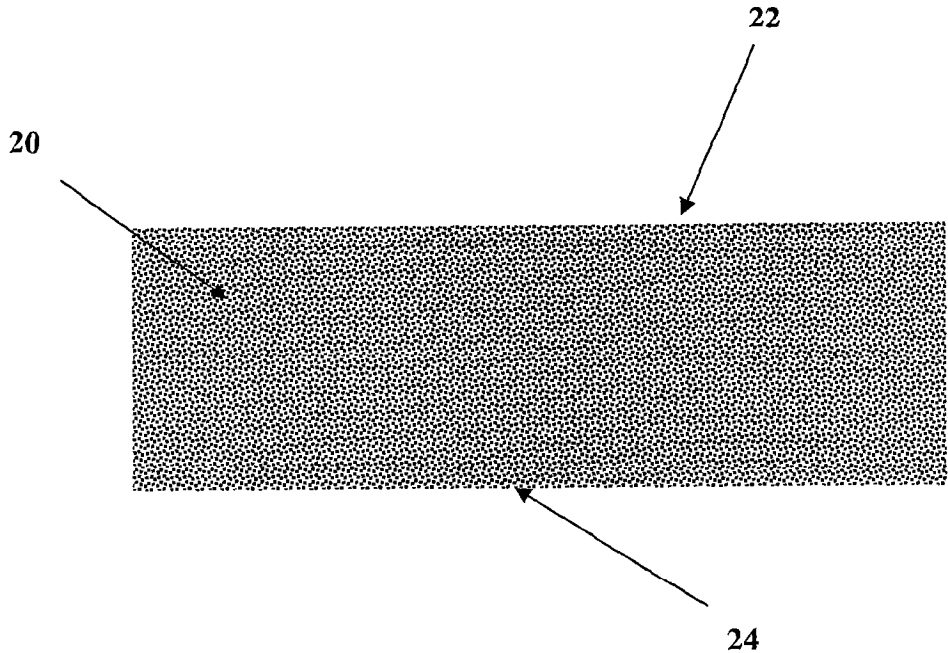


图 1

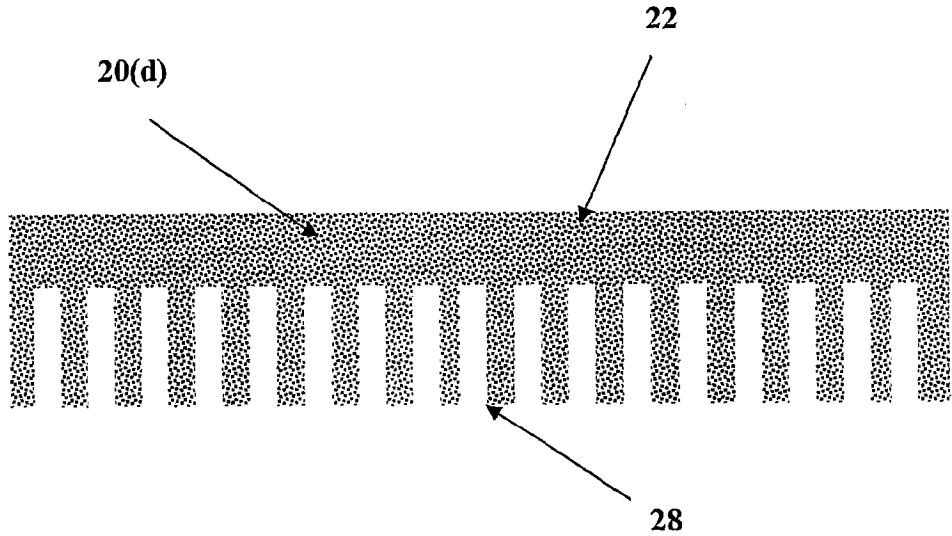


图 2

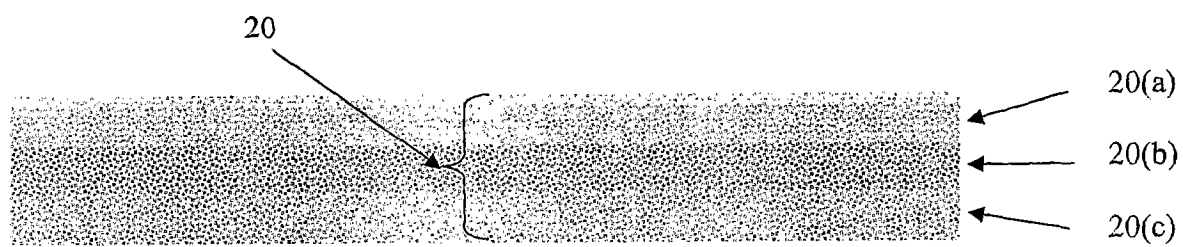


图 3

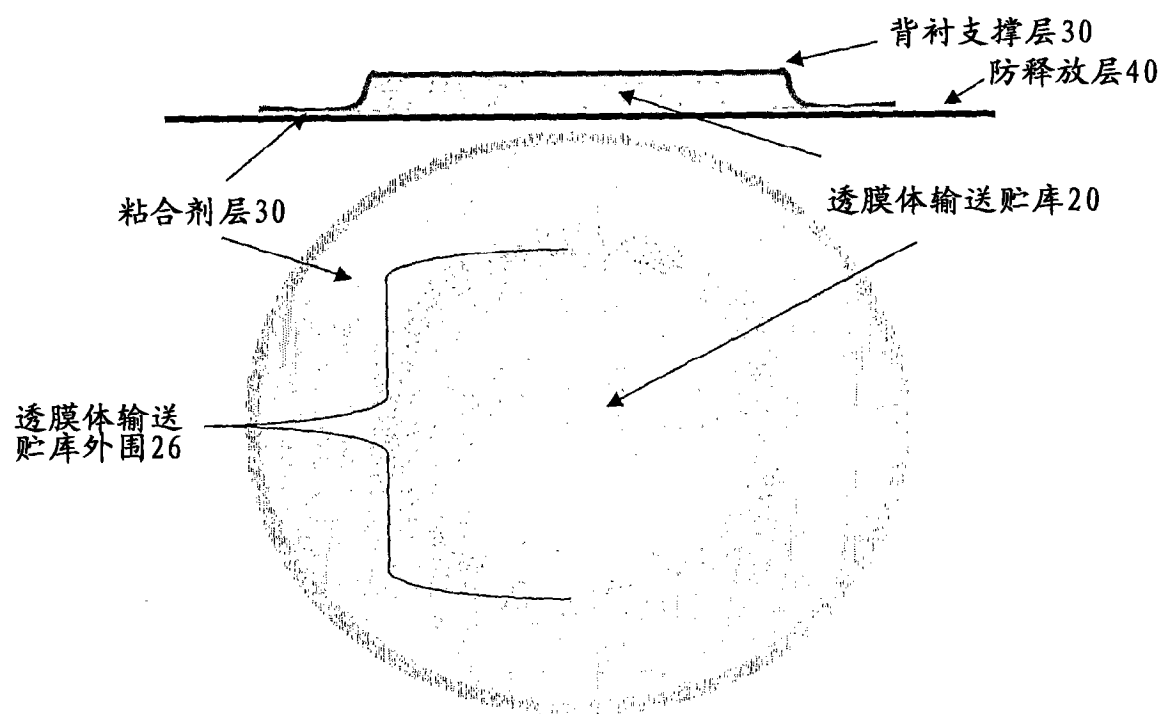


图 4

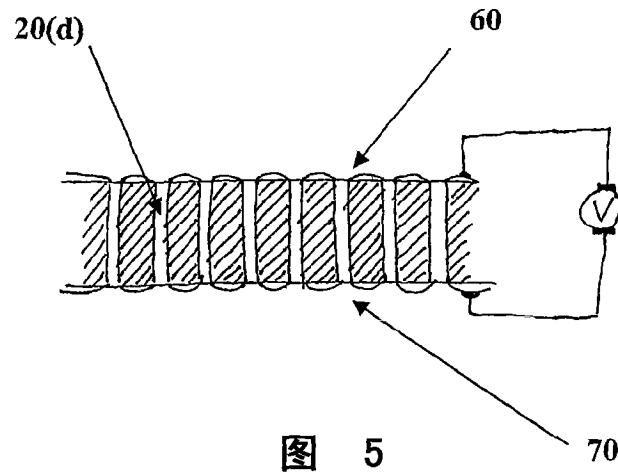


图 5

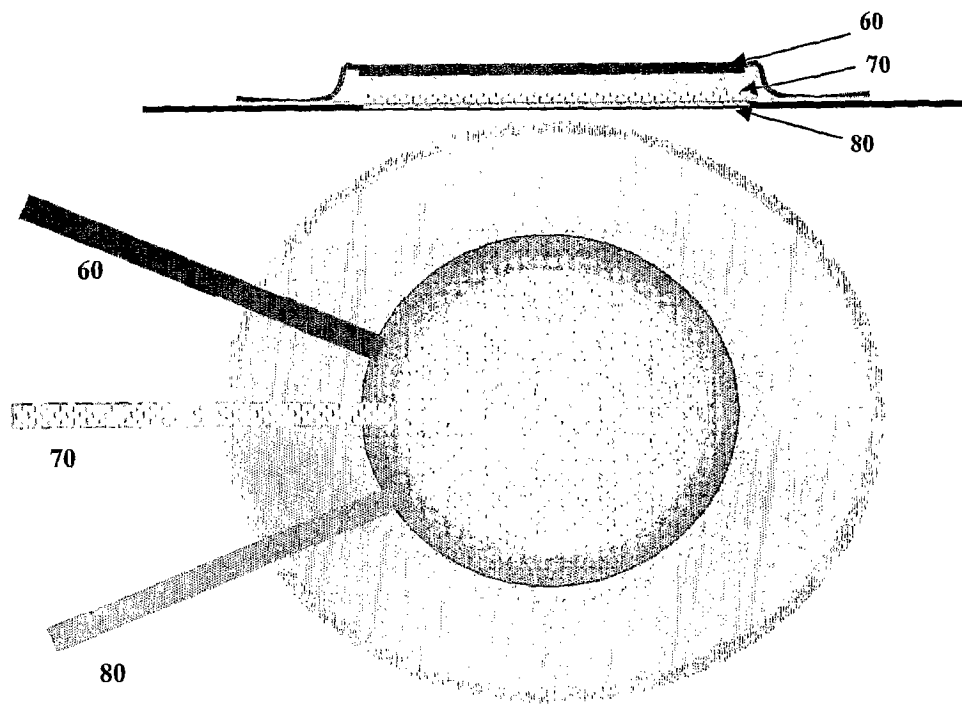


图 6

体外药物释放动力学
贮库厚度的影响

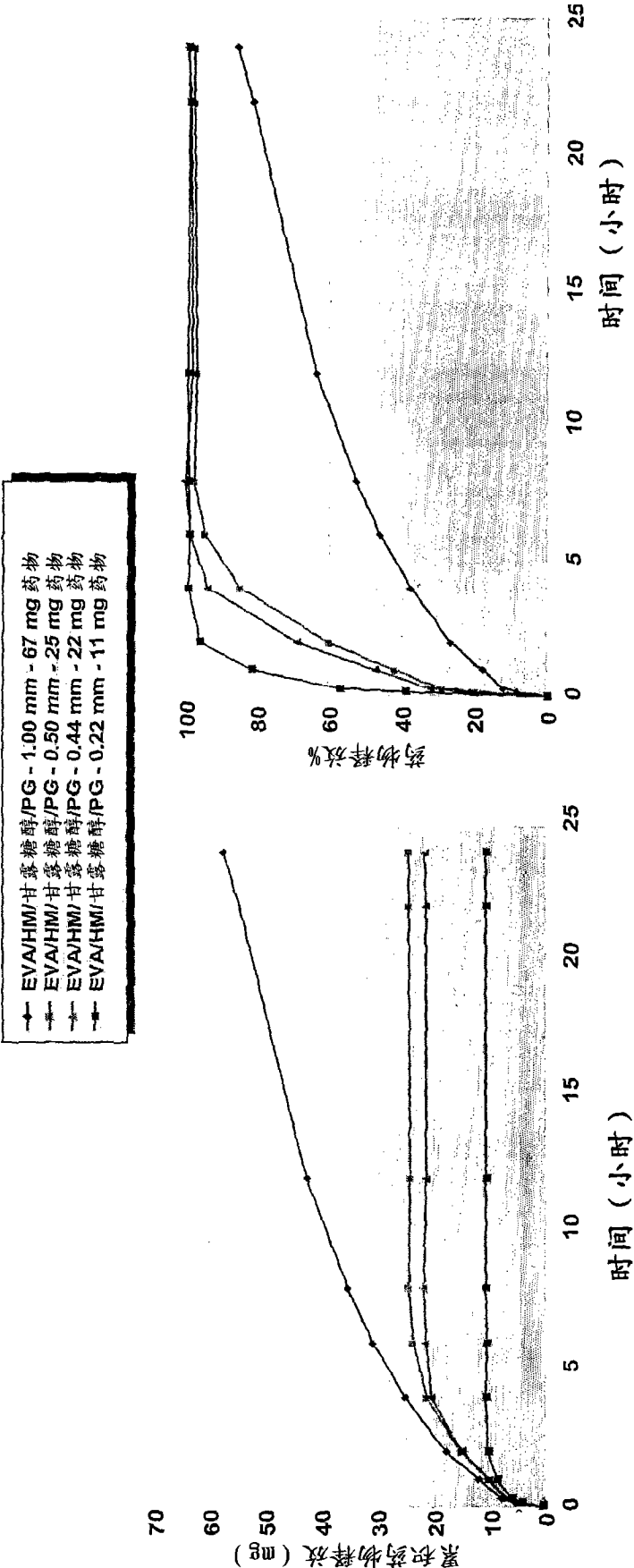


图 7

基于EVA的制剂
使用EVA膜中的药物单一24小时施用

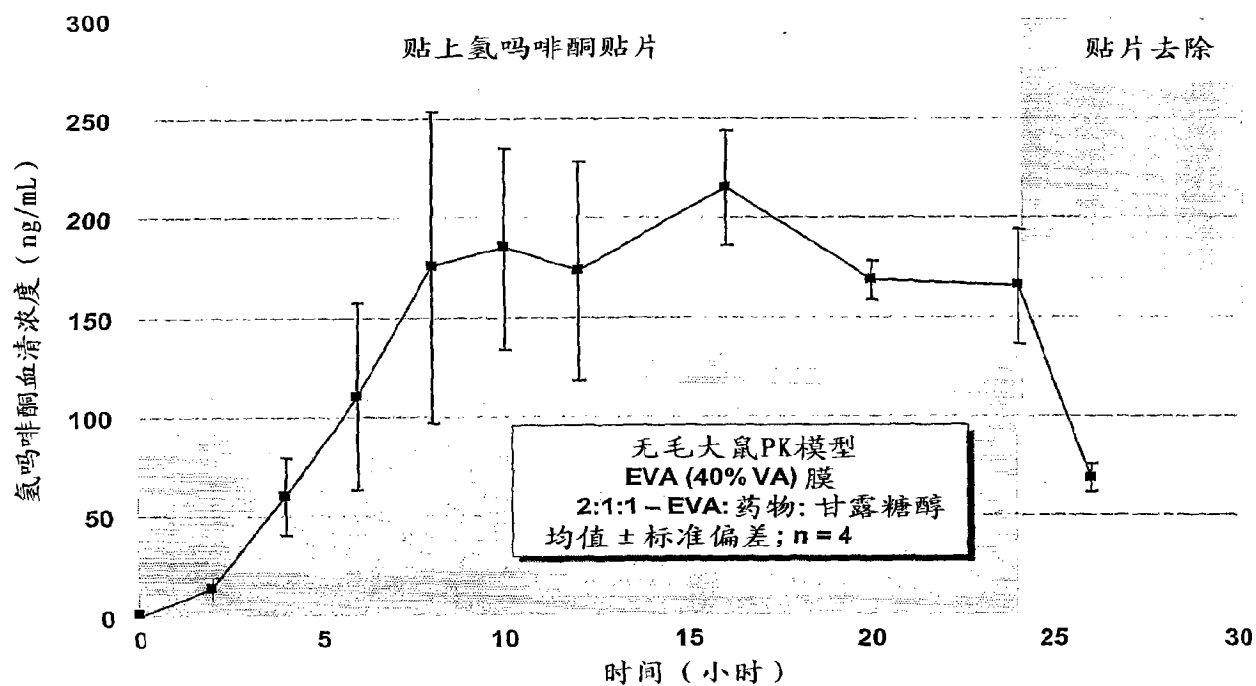


图 8

基于EVA的制剂 贮库厚度的影响

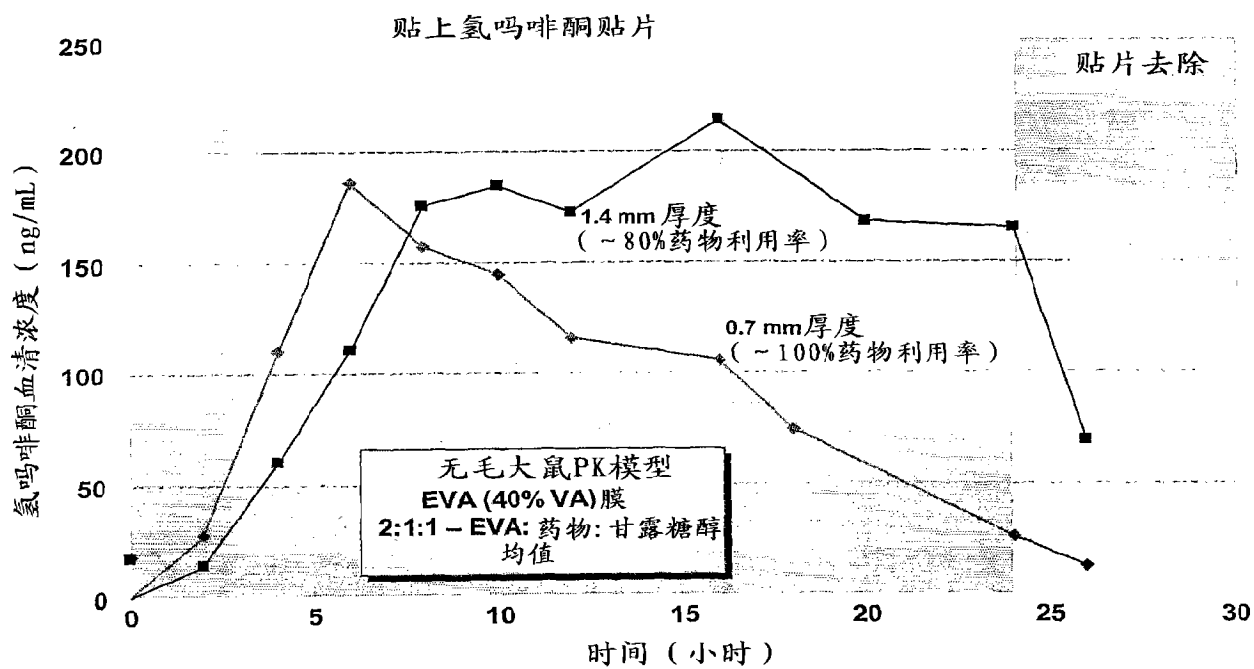


图 9

药物利用率 含水凝胶贮库和聚合物贮库

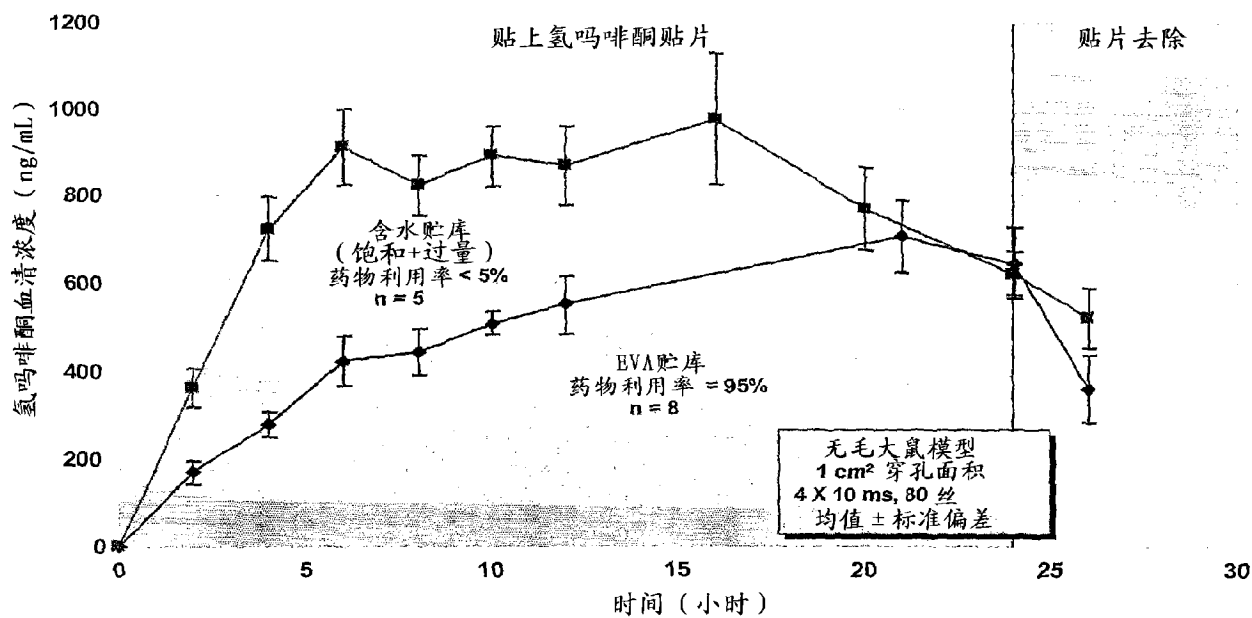


图 10

药物利用率-聚合物贮库
与贮库厚度成比例

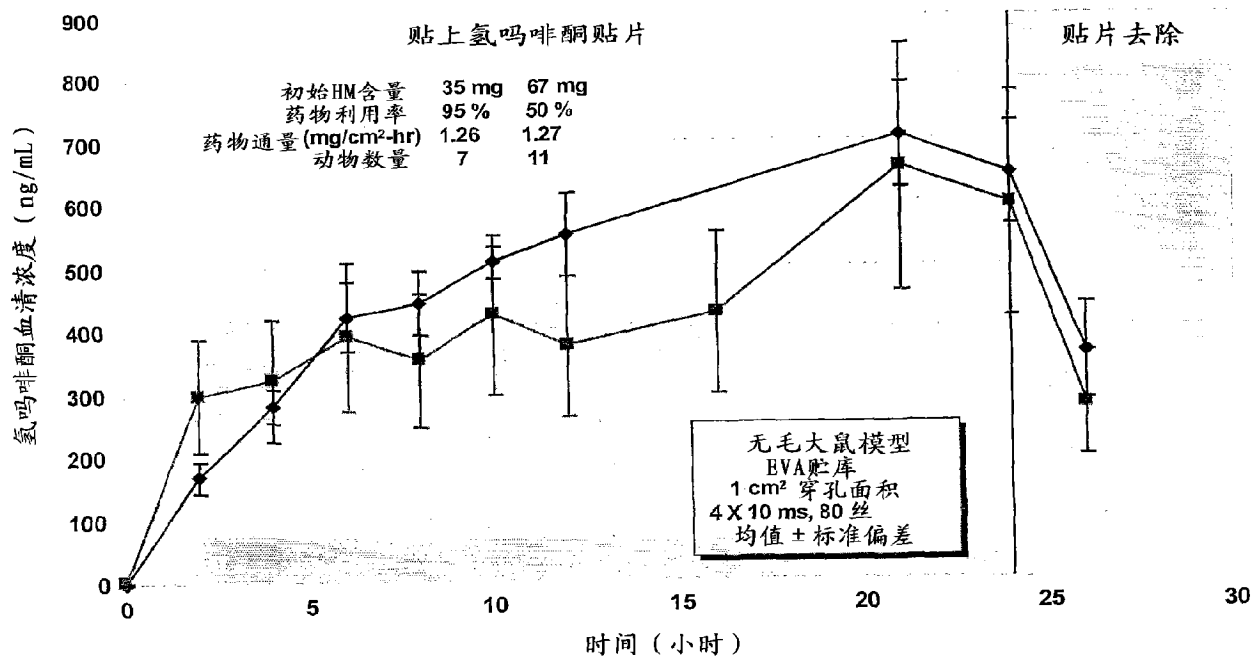


图 11

聚合物贮库 人体研究中采用的穿孔条件

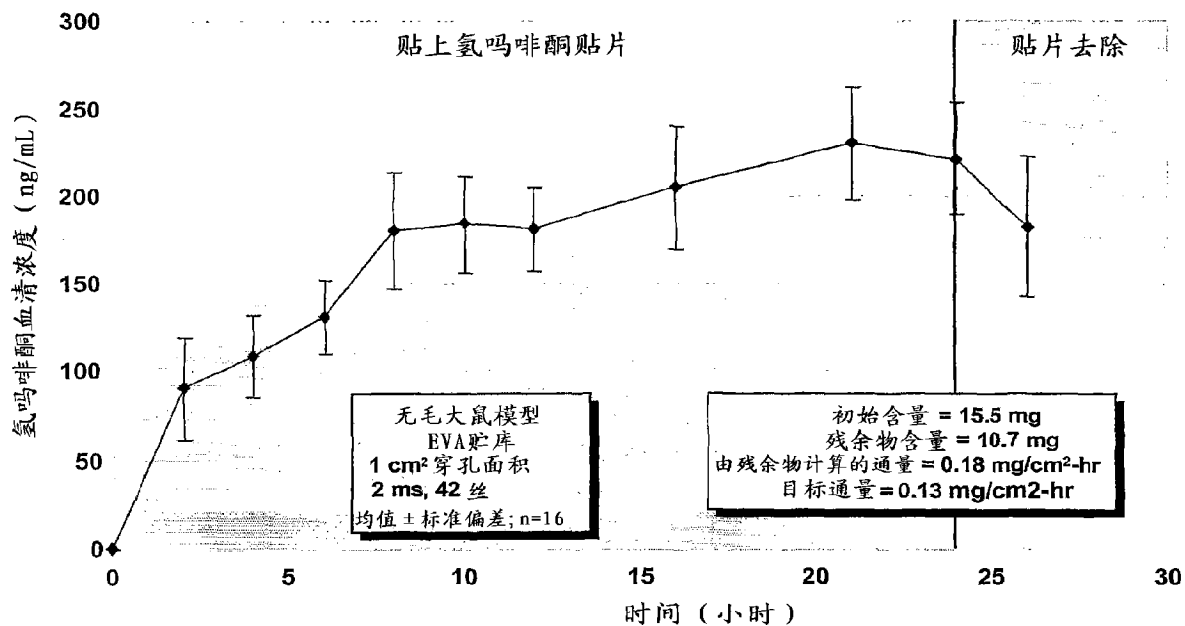


图 12

药物利用率的优化 基于无毛大鼠模型

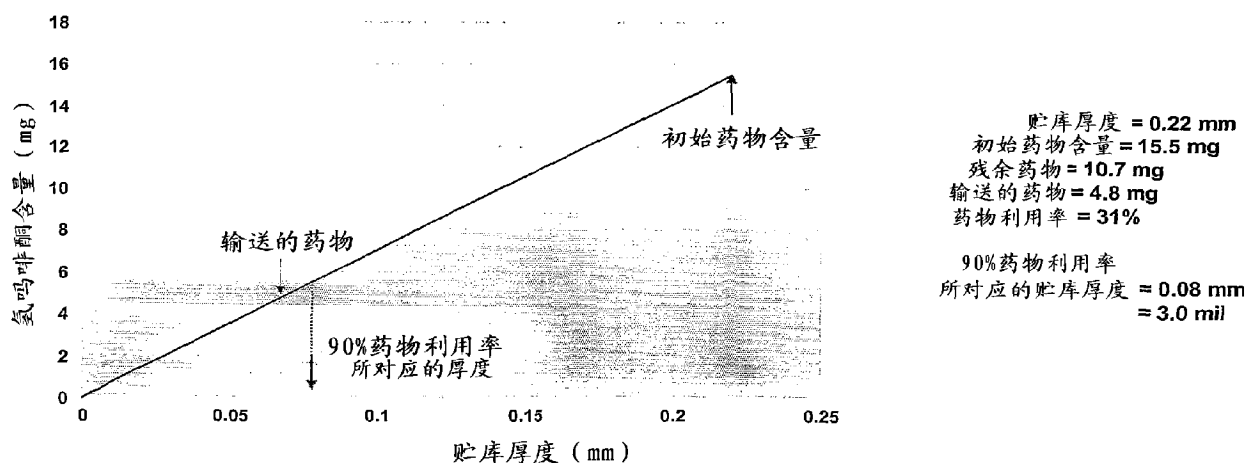


图 13

孔密度的影响

EVA制剂 / 2 ms穿孔脉冲

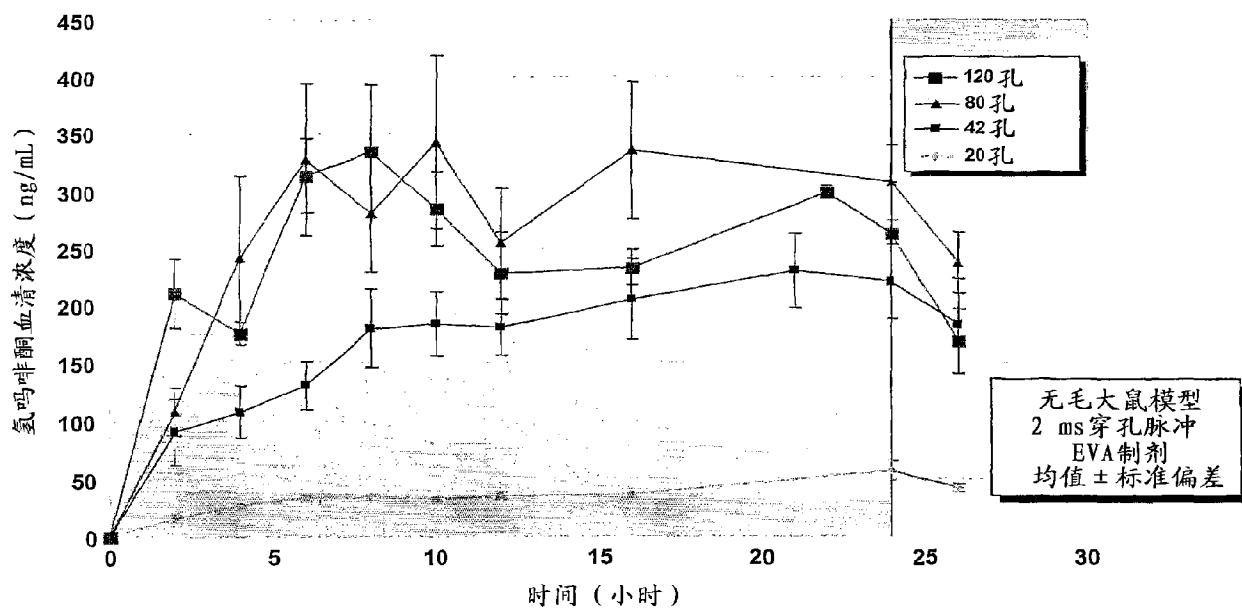


图 14

孔密度的影响
EVA制剂 / 2 ms穿孔脉冲

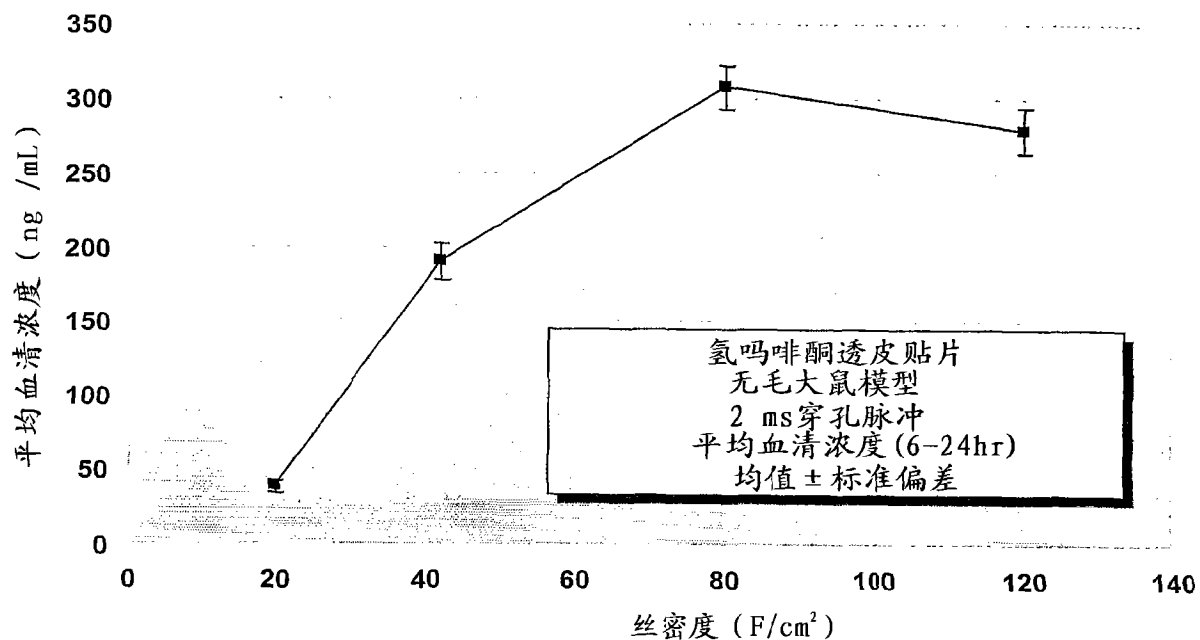


图 15

氢吗啡酮透皮贴片 第1阶段研究：聚合物制剂

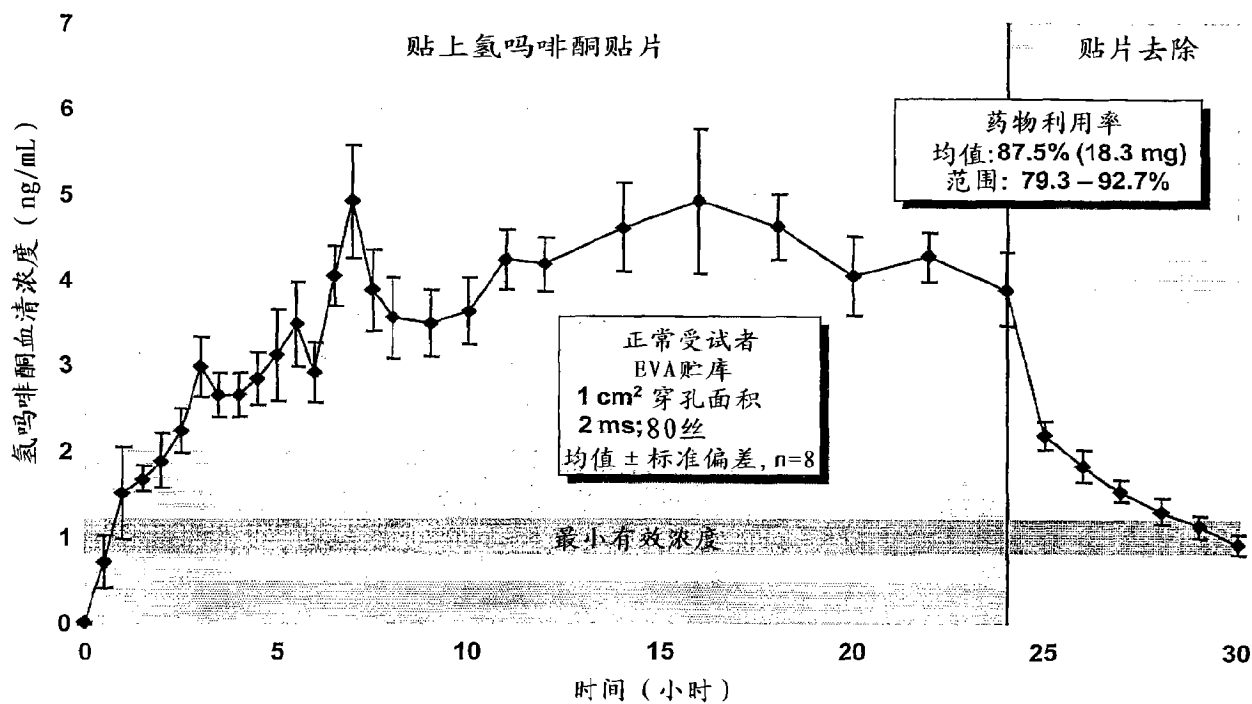


图 16

氢吗啡酮透皮贴片 EVA贮库和含水凝胶贮库的比较

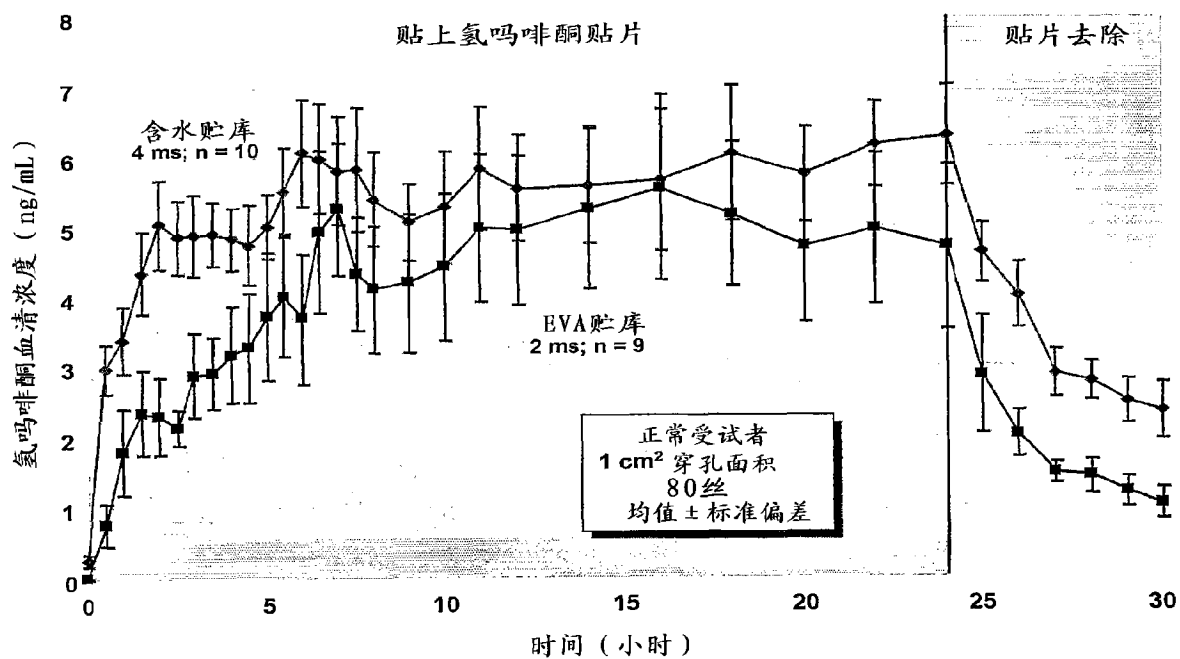


图 17

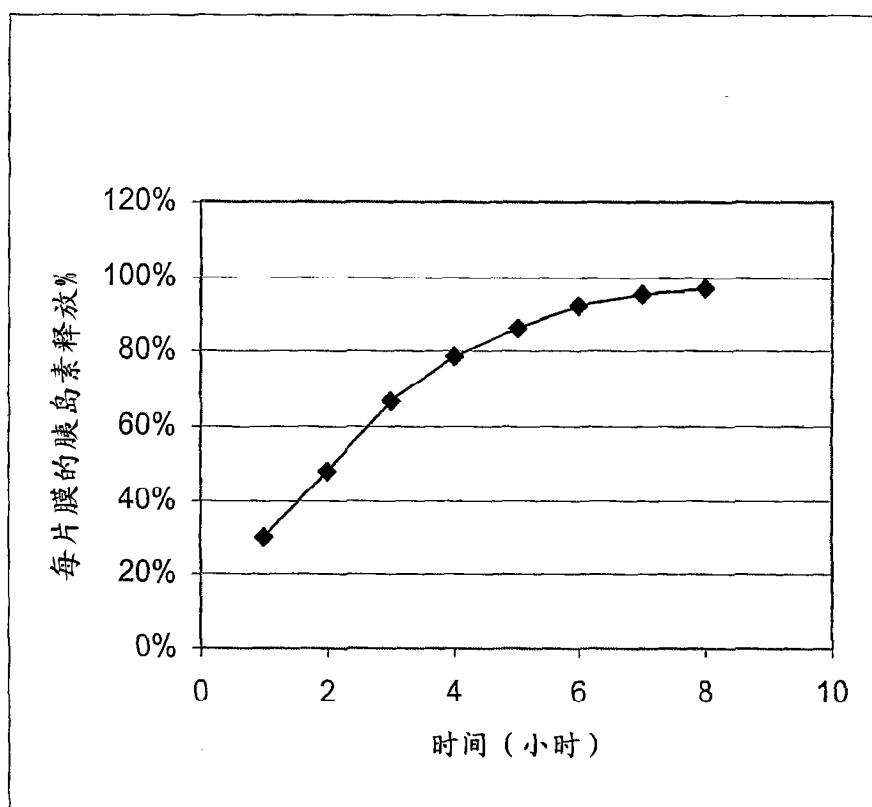


图 18

基于EVA的胰岛素贮库 无毛大鼠体内的PK

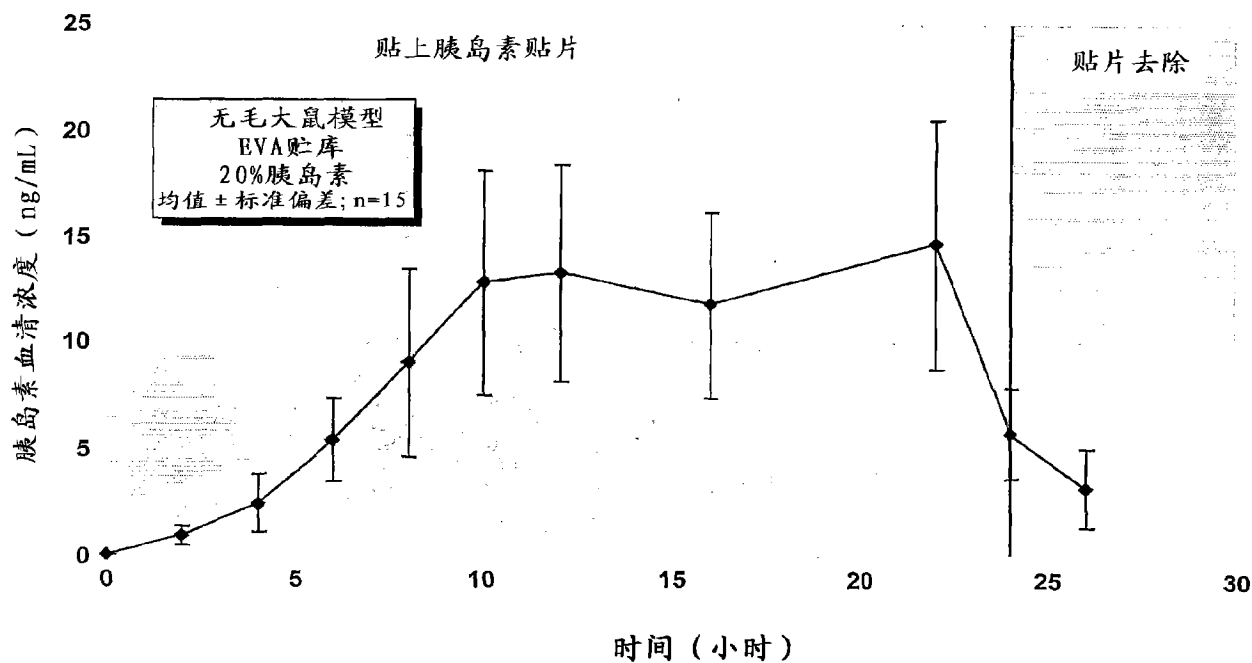


图 19

基于EVA的胰岛素贮库
无毛大鼠体内的葡萄糖响应

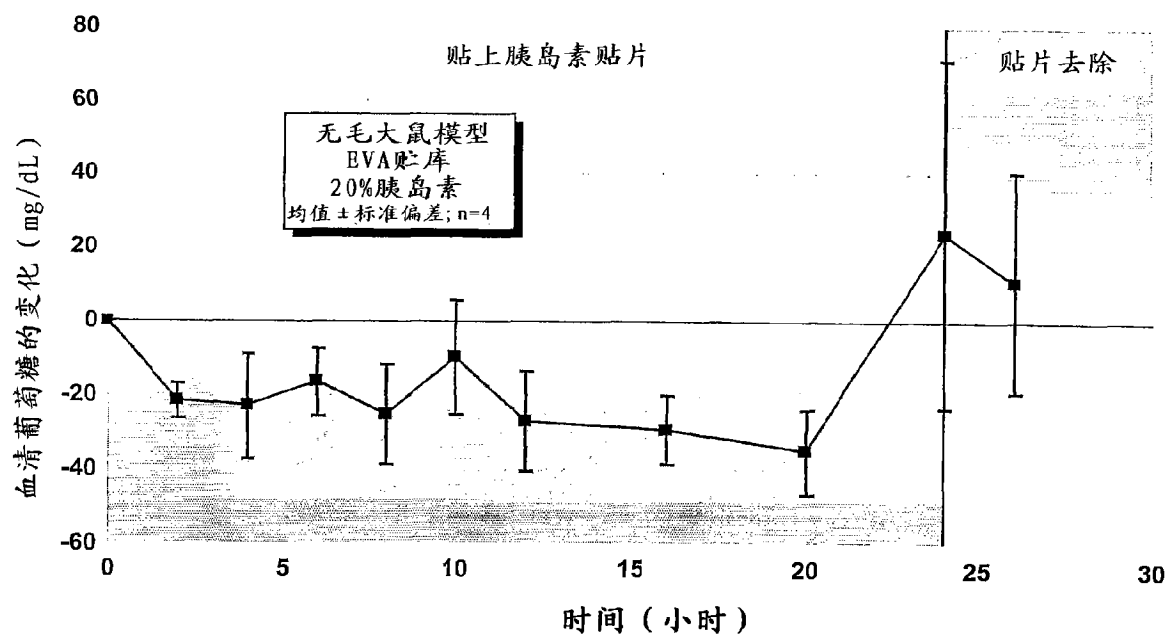


图 20

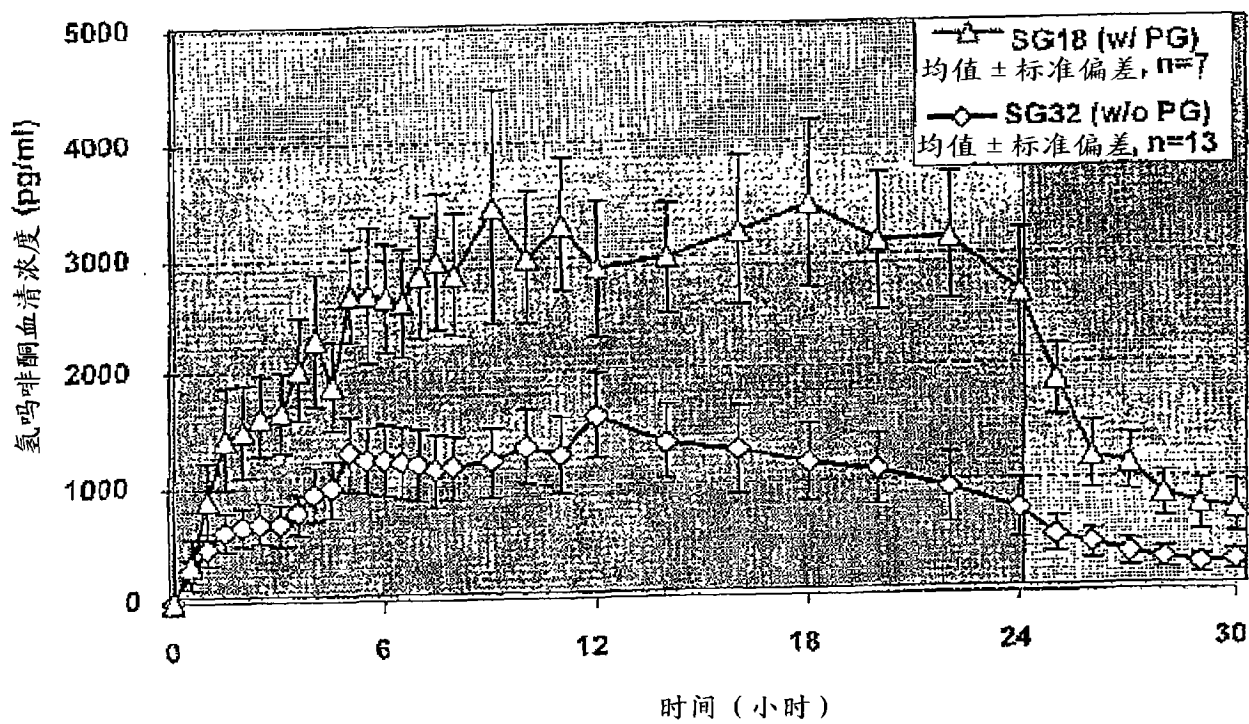


图 21

HM HCL自EVA (40% EVA) 膜的体外释放
添加和不添加1%甘油

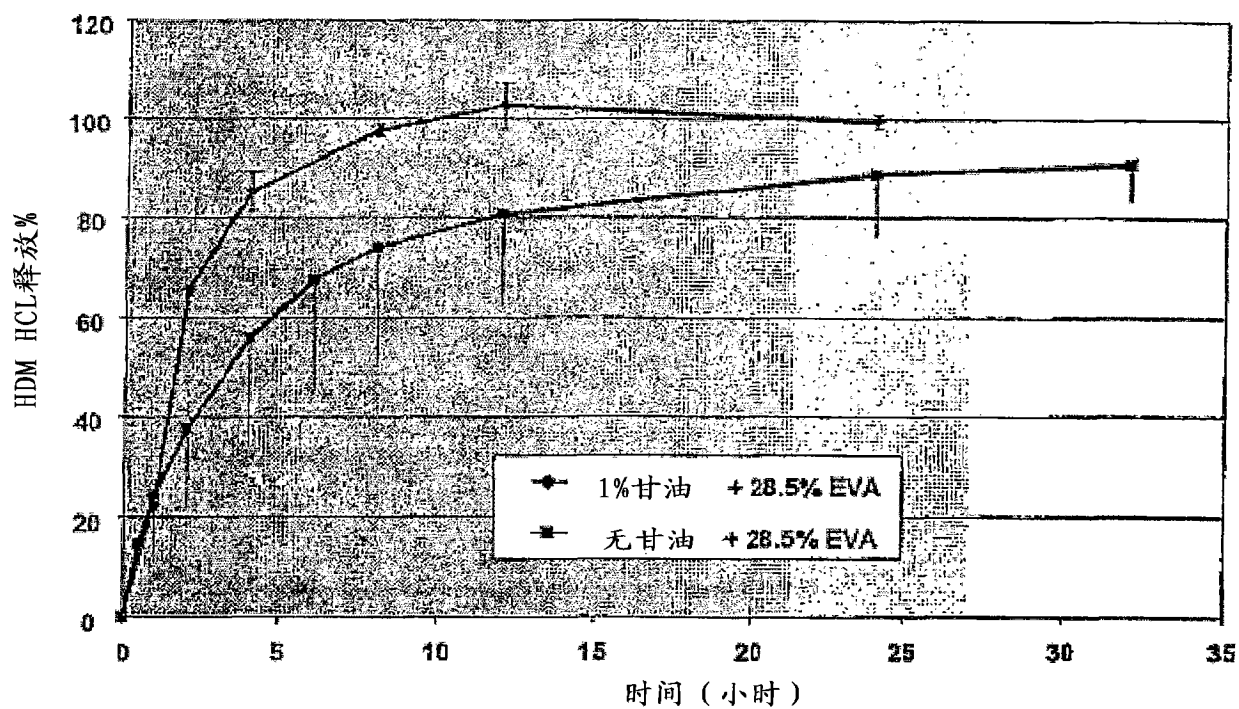


图 22

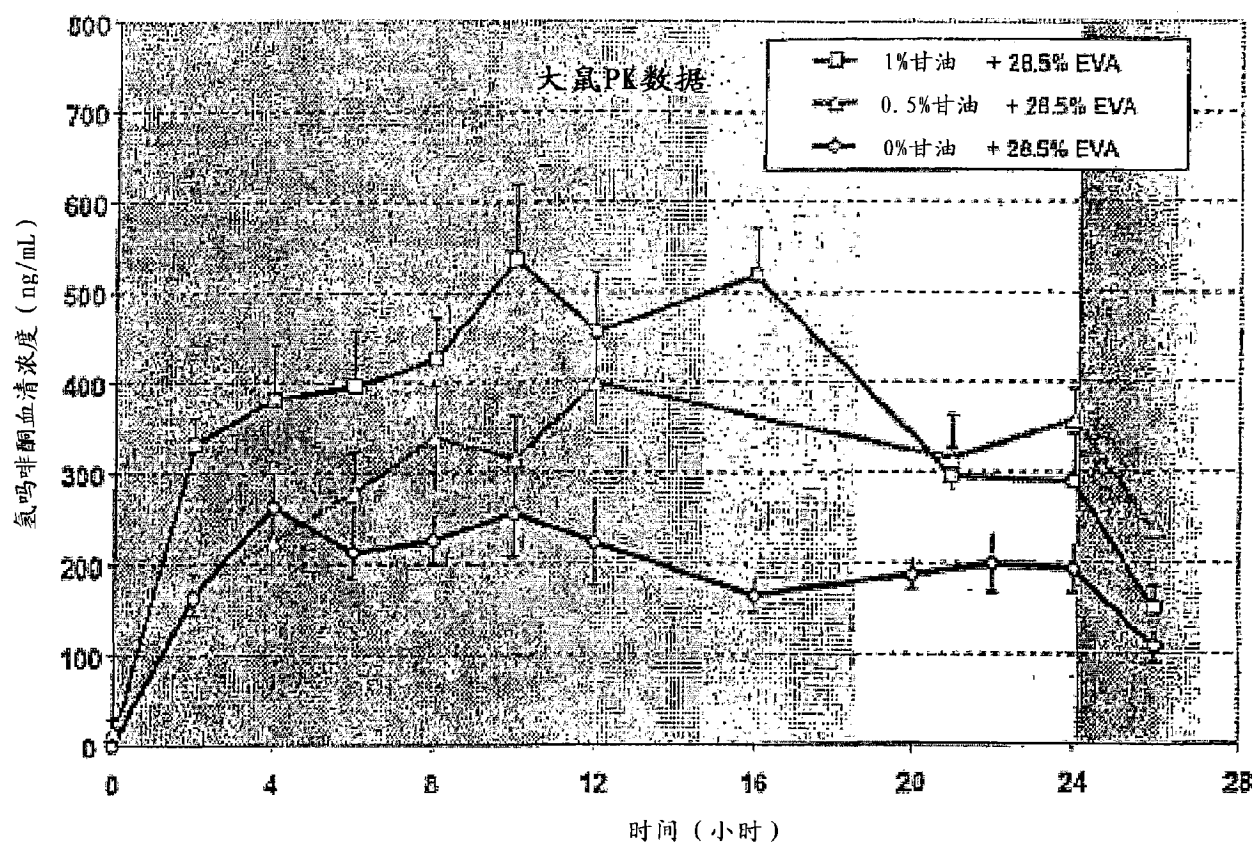


图 23

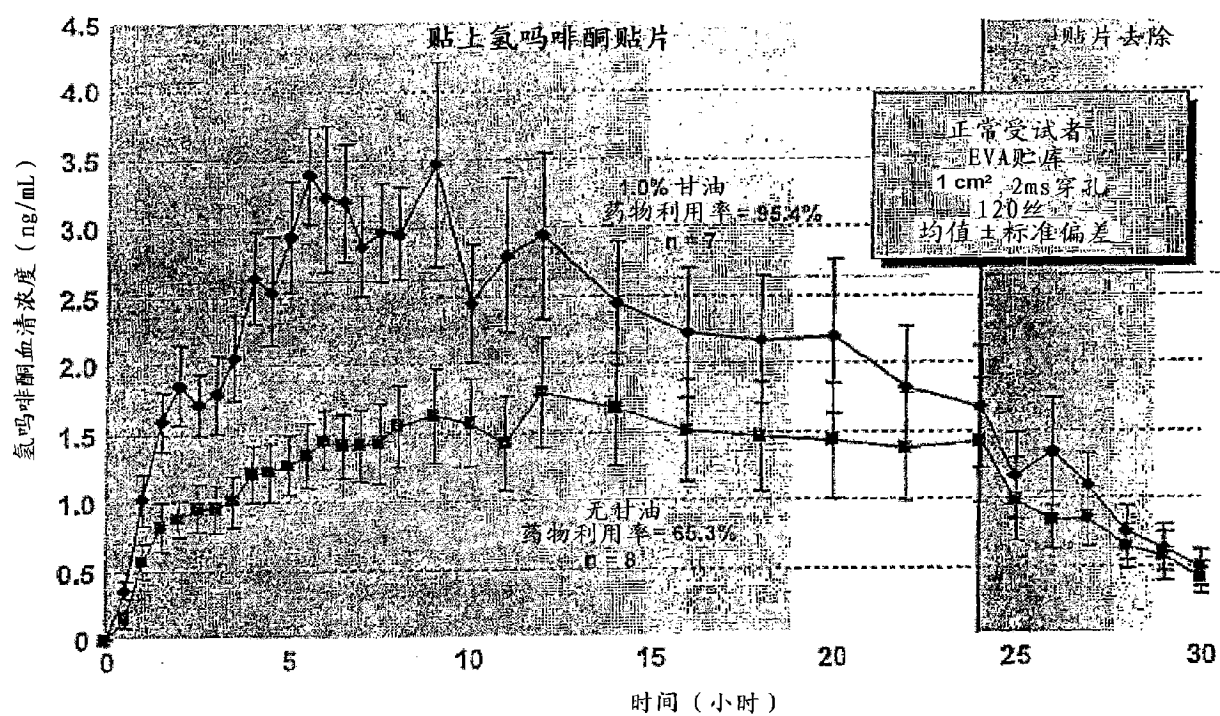


图 24

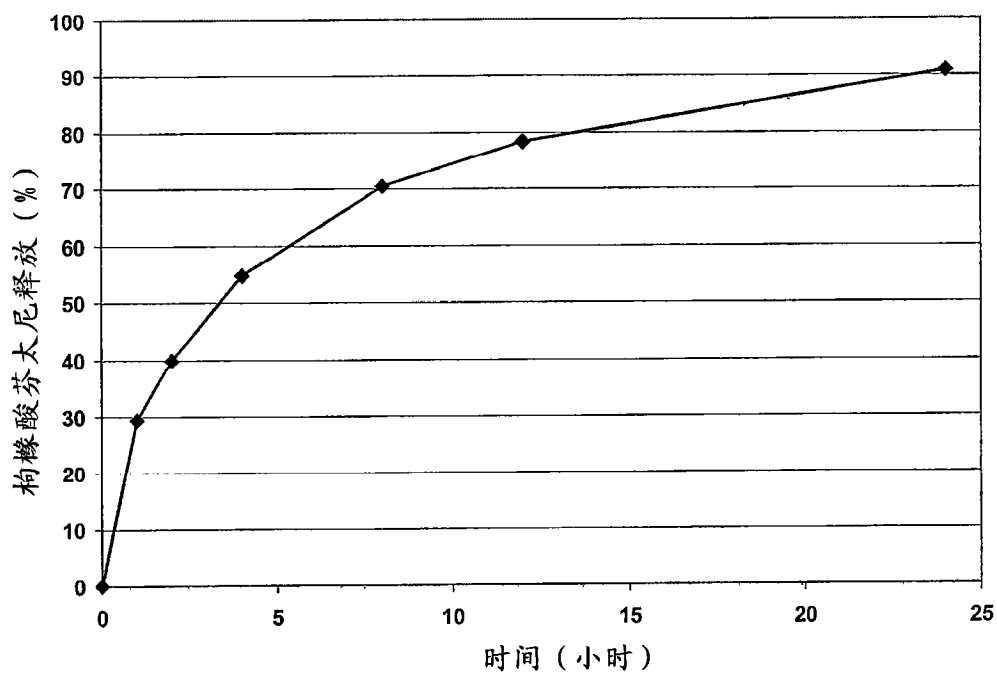


图 25

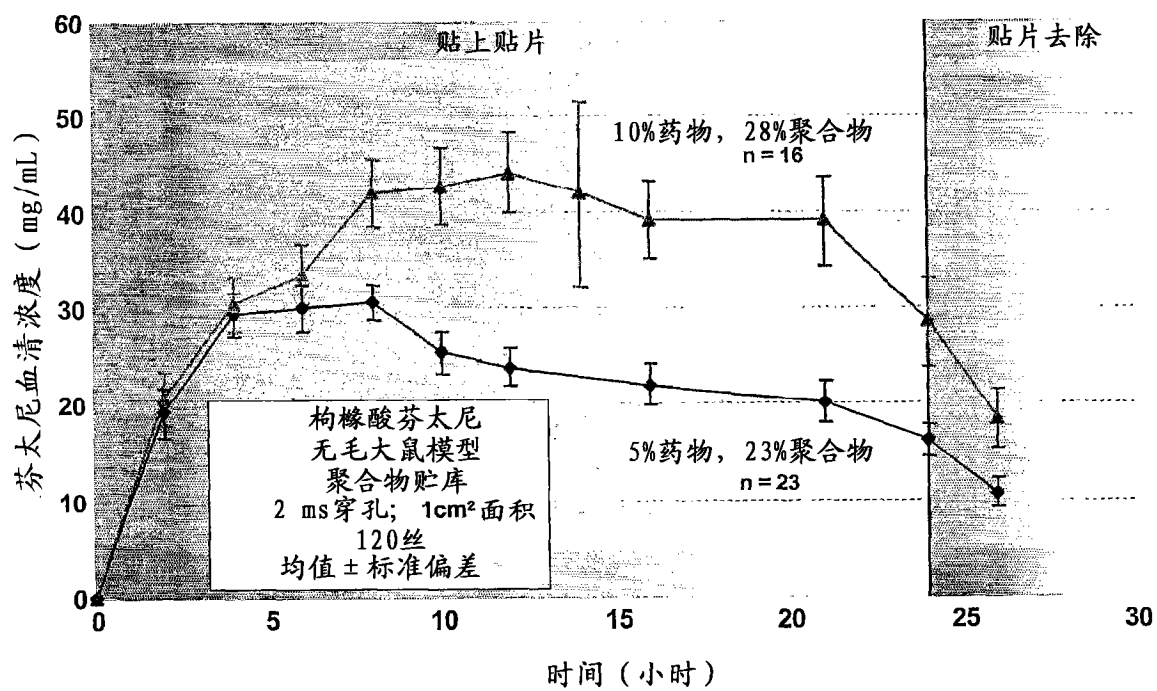


图 26

无毛大鼠中可再现的胰岛素膜输送 高水平、高利用率、多批次

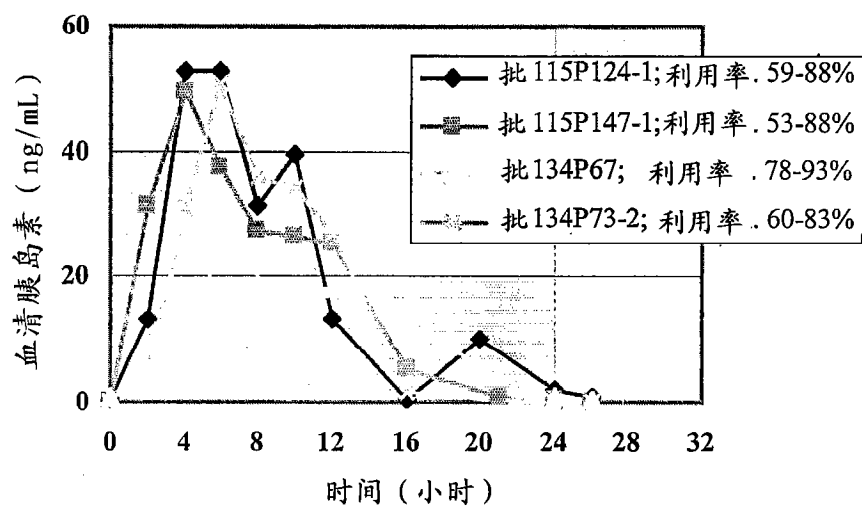


图 27

胰岛素PK - 大鼠模型 添加甘油的影响

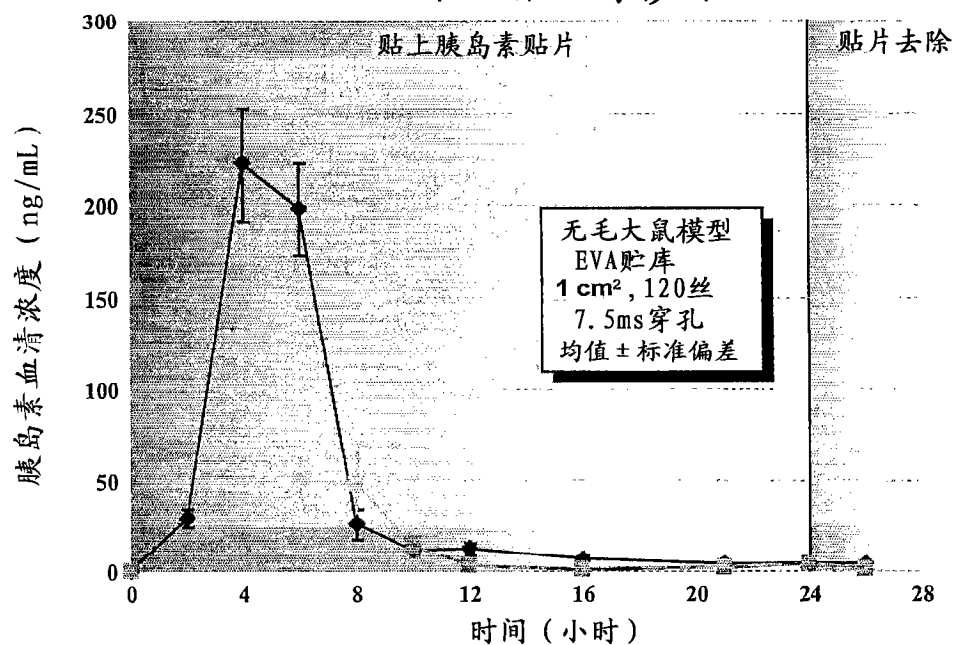


图 28