



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03815103.0

[43] 公开日 2005 年 9 月 7 日

[11] 公开号 CN 1665492A

[22] 申请日 2003.6.21 [21] 申请号 03815103.0
[30] 优先权
[32] 2002. 6. 27 [33] DE [31] 10228680.9
[86] 国际申请 PCT/IB2003/003467 2003.6.21
[87] 国际公布 WO2004/002444 英 2004.1.8
[85] 进入国家阶段日期 2004.12.27
[71] 申请人 何登发展有限公司
地址 英属维尔京群岛托多拉市
[72] 发明人 尤瓦·西姆哈·蓝德夏夫特

[74] 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理有限公司
代理人 南 霆

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 11 页

[54] 发明名称 用于经皮配方的平台 (PTF)

[57] 摘要

一种可用作经皮给予治疗活性化合物和/或营养物的平台的组合物，其包含：(a) 至少一种治疗活性化合物和/或至少一种营养物，及 (b) 非油性乳剂。

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

1、一种用于经皮给予治疗活性化合物和/或营养物的组合物，包含

(a) 至少一种治疗活性化合物和/或至少一种营养物，及

(b) 非油性乳剂。

2、如权利要求1所述的用于经皮给药的组合物，其特征在于该治
5 疗活性化合物或营养物为离子化合物。

3、如权利要求2所述的用于经皮给药的组合物，其特征在于所述
离子化合物为金属离子。

4、如权利要求1所述的组合物，其特征在于该治疗活性化合物为
多肽。

10 5、如权利要求4所述的组合物，其特征在于所述多肽的分子量达
7000kDa。

6、如权利要求1所述的组合物，其特征在于所述治疗活性化合物
为用于治疗人体、牲畜或家畜的抗寄生的药剂、驱虫或抗菌的药物。

15 7、如上述权利要求中任意一项所述的组合物，其特征在于该非油
性乳剂为卵磷脂、胆盐及胆固醇的混和物。

8、如权利要求7所述的组合物，其特征在于相对于该非油性乳剂，
卵磷脂所占比例为2~15% (w/v)、胆盐所占比例为2~15% (w/v)、胆
固醇所占比例为2~15% (w/v)。

20 9、如权利要求7或8所述的组合物，其特征在于所述卵磷脂、胆
盐及胆固醇的重量比为2:1:1。

10、如上述权利要求中任意一项所述的组合物，其特征在于该卵磷脂、胆盐及胆固醇的总量占该非油性乳剂的 6 ~ 30 % (w/v)。

11、如上述权利要求中任意一项所述之组合物，其特征在于该组合物进一步包含一有机硫化物。

5 12、如权利要求 11 所述的组合物，其特征在于有机硫化物相对于非油性乳剂的比例为 2 ~ 30 % (w/v)，优选比例为 4 ~ 25 % (w/v)。

13、如权利要求 11 或 12 所述的组合物，其特征在于该有机硫化物选自包括二甲基亚砷、甲磺酰甲烷、2, 3-二甲基噻吩烷、2, 4-二甲基噻吩烷和硫酸月桂酸钠的组。

10 14、如权利要求 1 ~ 13 任意一项中的组合物用于制备经皮给予活性物质，优选营养物和/或药物，的乳膏、凝胶、外用药水、栓剂、油膏、贴片(TTS)的应用。

15 15、如权利要求 1 ~ 13 任意一项中的组合物用于经皮给药活性物质，优选营养物和/或药物的应用。

用于经皮配方的平台 (PTF)

技术领域

本发明是关于一种使小分子、离子化合物和多肽渗透过皮肤传递的组合物，及其在制备通过经皮给药而被用于治疗人和动物的特定病症和疾病的药物、具疗效的活性剂和/或营养剂的药物中的应用。

背景技术

现在已知，药物可经由皮肤被吸收入皮下血管内的经皮给予医药活性组分可控制血药浓度在有疗效的剂量范围内，同时避免给药剂量不足及过量，优于常规的口服给药形式或其它非口服的给药剂型。因此，经皮肤的药物递送，为一种便捷又可靠的给药方式。

经皮传递，对于慢性疾病患者特别有助益。许多这类的病人，在每日按时服用某几个不同剂量的药物上有困难，这样的状况再三重复后，造成使用者不愉快的状况。他们发现，同样的药物当经皮给药的系统被给予时，不需多次敷用就有同样效果（在某些情况下，只需每星期一次或两次敷用），且负面反应减少了，广被病人所接受。

经皮的给药系统在很多时候被视为一种“未来给药系统”。在过去几年，药学研究者们已经了解到，许多营养物经由皮肤（身体最大的器官）传递，比口服有更大的效力。由于胃酸破坏了营养物及/或肝脏清除该营养物，因此许多营养物经口服用时，无法有效的被吸收。经皮肤传递，可吸收超过 90 % 的大多数激素，相较之下，口服只能吸收小于 5 % 的量。

经皮的药物传递形式，其更进一步的优势在于，绕过胃肠道和门静脉系统的事实。因此，该传递形式不需考虑到首过效应（the first-pass effect），在口服给予形式中则需要高剂量药剂。如此高剂量的药剂，通常相应地造成体内血浆浓度的高峰期，该血浆浓度高峰与不良副作用有关。

经皮肤的给药，允许大范围的使用药物和天然的物质，来达到有效的治疗，特别是在体内半衰期短的药物，如贺尔蒙。这类的物质通过其它一般剂量形式，需要每天多次服用。持续性的经皮给药，提供一种实际又实用的施药方式，而且又能模拟自体的分泌模式的给药方式。

总言之，经皮肤的药物传递形式，相较于传统的给药方式，有下列这些优点：

- 该形式无需胃肠道吸收。
- 该形式避免了首过效应（the first-pass effect）。
- 该形式允许一次施用的多重疗法。
- 该形式延长了半衰期短的药物活性。
- 在许多情状下，该形式提供快速终结药物作用的能力。
- 该形式可在紧急状况下，快速确认药物。

典型的可经皮肤传递的系统活性剂为，具有足够药效能够充分地有效力的经由皮肤、传送足够量的药剂到达血管、以产生想要的疗效的医疗制剂。一般而言，该活性剂包含了所有主要医疗领域的治疗药

剂。通过经皮传递药剂来治疗特定病情和疾病的主要受该药剂通过皮肤被吸收的能力的限制。许多已知的作为医疗用途的药物，不是皮肤无法吸收，就是吸收效率差。尤其，不论是离子化合物，或是大的多肽（polypeptides）目前还都无法有效率被经皮肤传递。试图经由皮肤来传送多肽和离子化合物已经耗费了许多研究精力。多数建议的解决方案都涉及复杂且昂贵的方法。最新的评论文章总结了这方面的大部分研究，该文章强调了一种被称为“脂基传递系统”（“lipid-base delivery system”）的简单方法，请见：Foldvari, M. et al., Biotechnol. Appl. Biochem., 30:129-137 (1999)。

现有的和市场销售的几种经皮治疗装置，然而，都属于“小”分子量药物和非离子化合物的产品。目前还未出现传递离子化合物或大的多肽的经皮治疗装置。

发明内容

因此，本发明的主要目的是提供一个用于制备具有分子和药物、尤其是多肽和/或离子化合物的改进的经皮传递的药剂的组合物。

很意外地发现，非油性乳剂，可使得活性成分快速的渗透过皮肤，到达血管里，其中，例如该活性成分可选自包括小分子、离子化合物和多肽激素的组。

非油性乳剂的优点为，使离子化合物（如：铁离子）和分子量达7000 道尔顿的多肽如胰岛素能够渗透皮肤。非油性乳剂的进一步的优点为非常快速的吸收活性剂到循环系统中。

该组合物的优选实施例中，该非油性乳剂包含水中的卵磷脂、胆盐、胆固醇的混合物。

卵磷脂为甘油磷脂(glycerol-phospholipids)，由脂肪酸、甘油、磷酸和胆碱所形成。自然产生的卵磷脂是由 1,2-二酰基-sn-甘油-3-磷酸 (1,2-diacyl-sn-glycerol- 3-phosphoric acid) 衍生而来。许多不同的卵磷脂是由脂肪酸残基的变换而来。当从生物体内提取卵磷脂时，通常得到卵磷脂的混合物。

胆盐为胆酸 (cholanic acid) 的盐类，这些胆盐最初与胆汁里的甘氨酸 (glycine) 或牛磺酸 (taurine) 结合。胆酸 (cholanic acid) 本身无法存在胆汁里。

胆固醇为动物固醇 (zoosterol) 的主要代表，几乎可在所有的有生物体里发现。

非油性乳剂的各成分，卵磷脂、胆盐和胆固醇，在总组成中所占的比例优选为 2~15 % (重量/体积) 之间。尤其优选混合物中各组分的重量比为 2:1:1 (卵磷脂:胆盐:胆固醇)。

优选卵磷脂、胆盐和胆固醇的总重量占非油性乳剂的总组成的 6~30 % (w/v)。

在优选实施例中，经皮给予有治疗活性化合物及/或营养物的组合物进一步还包含有机硫化物。

该有机硫化物在非油性乳剂中所占的比例优选为 2~30 % (重量/体积)，更优选为 4-25% (w/v)。

该有机硫化物优选选自包括二甲基亚砷 (dimethylsulfoxide)、甲磺酰甲烷 (methylsulfonylmethane) (MSM)、2,3-二甲基噻吩烷 (2,3-dimethylsulfolane)、2,4-二甲基噻吩烷 (2,

4-dimethylsulfolane) 和硫酸月桂酸钠 (sodium lauryl sulfate), 其中尤其优选 MSM。

美国专利编号 6,183,758 公开了一种皮肤吸收乳膏, 包含两种独立的溶液的组合。第一溶液含有水、MSM 及尿素。另一个溶液含有丙二
5 醇 (propylene glycol) 和药物或分子有机化合物, 如类固醇 (steroid)、生物碱 (alkaloid) 或营养物。

根据本发明的经皮肤给予活性化合物的组合物具有普遍的应用性, 并且用作制备经皮传递分子和药物, 如布洛芬 (ibuprofen) 的非固醇类抗发炎药物 (NSAIDs) 的药剂的平台。本发明的组合物特别适合于
10 促进分子量达 7000 道尔顿的多肽及/或离子化合物的渗透。

可以利用本发明的组合物经皮肤给予的多肽的例子为胰岛素、高血糖激素、降血钙素和其它各类的肽激素。

关于肽和蛋白质药物经由肠、口、鼻和肺部吸收膜的传递, 及经皮渗透, 请参见: Verhoef, J. C., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*,
15 15(2): 83-93 (1990)。

可以利用本发明的组合物经由皮肤给予的离子化合物的例子为丁烯二酸亚铁、硫酸亚铁、谷氨酸亚铁、钙、锌和其它各类离子。

尤其, 胰岛素对于在美国导致死亡率为第四位的严重疾病糖尿病是极为重要的。由于胰岛素分泌不足或缺乏胰岛素而导致的糖尿病是极为普遍的。以注射或灌入胰岛素方式来治疗该疾病 (特别是病况严重的患者) 主要是经由皮下给药, 其次是经由静脉或肌肉给药。这些
20 给药方法的缺点在于, 一旦被给药就无法中断, 如: 在血糖过低或其它负作用的情况下。值得注意的是, 在胰岛素依赖的糖尿病病例中,

高达 7 % 的死亡案例归因于血糖过低。虽然皮下胰岛素替代疗法拯救了无数的生命，但是在过去几年也渐渐清楚非生理的胰岛素给药在预防与该疾病相关的心血管和神经并发症的产生方面远不理想。

5 因此，经皮给予胰岛素（或就此而言其它的蛋白和多肽）将有很大益处，该优点在于经皮给药贴片在病人产生副作用时可以容易地被终止。此外，而且，相对于例如目前临床上广泛使用的用于胰岛素给药的每日注射疗法，经皮施用为更方便且更容易使用的药物给药形式。直到现在，大量的关于给予胰岛素的研究，不论经皮或经其它途径，都未得到任何实用且简单的临床应用。

10 经由皮肤传递胰岛素的各种技术曾被试验，且在学术文章中被描述。例如，以将裸鼠浸入中性胰岛素溶液槽中进行测试的超声震荡技术，请参见：*Tachibana, K. et al., J. Pharm. Pharmacol., 43(4): 270-1 (1991)*。Shichiri, M. 等在 *Diabetologia*, 10: 317-21 (1974) 和 *Diabetes*, 24: 971 (1975) 中描述了各类胰岛素乳剂在兔子或糖尿病的大鼠上的应用。Guo, J. 等在 *Drug Deliv., 7(2): 113-116 (2000)* 中描述了在小鼠中利用卵磷脂囊当作媒介的经皮肤传送胰岛素。在公开学术文章中被提及的许多其它的实例中都没有实用性的解决方案。

附图说明

20 参照附图说明了本发明的 PTF 是安全且有效率的经患者的皮肤给予药物的方式。尤其，本发明的 PTF 使离子化合物和肽激素容易地透过病患皮肤被给药。

图 1: 该新型胰岛素 PTF 对健康个体的血浆葡萄糖浓度的影响。

图 2: 有或无胰岛素贴片时, 新型胰岛素 PTF 对健康个体服用 75 克糖后的血浆葡萄糖浓度 (对于基准水平的百分比变化) 的影响。

图 3: 急性施用新型胰岛素 PTF 对 II 型糖尿病个体的血浆葡萄糖浓度的影响。

5 图 4: 二次持续施用新型胰岛素 PTF 对 II 型糖尿病个体的血浆葡萄糖浓度的影响。

图 5: 新型 PTF 中的高血糖激素对服用 75 克糖后的健康个体的血浆葡萄糖水平 (相对于时间零点的百分比变化) 的影响。

10 图 6: 贴在小牛耳朵上的含硫酸亚铁的贴片对其血浆内铁离子浓度的影响。

图 7: 含布洛芬的贴片敷用至兔子皮肤后, 对其体内布洛芬浓度的影响。

图 8: 施用含降血钙素的 PTF 的贴片后, 小牛体内降血钙素血浆浓度 (平均值 $\pm$ SEM)。

15 图 9: 含降血钙素 PTF 的贴片对小牛体内钙浓度的影响。

图 10: 敷用有或无双氢除虫菌素 (ivermectin) 的 PTF 的贴片后, 母牛体内的三氯苯达唑 (TCBZ) 的浓度 (平均值 $\pm$ 标准差; 样本数 = 5)。

20 图 11: 敷用有或无三氯苯达唑 (triclabendazole) (TCBZ) PTF 的贴片后母牛体内的双氢除虫菌素的浓度 (平均值 $\pm$ 标准差; 样本数 = 5)。

具体实施方式

将以下列几个例子来阐明本发明的 PTF 的施用效力、安全和通用性。本发明不受这些例子所限制。

实施例 1:

5 新 PTF 的贴片用含有非油性乳剂、MSM 和胰岛素（配方 I）的本发明的乳剂浸泡。确定个体的葡萄糖基准值后，该贴片被敷用于健康自愿者。葡萄糖浓度基准值约为 102 毫克/dl (mg%)。随后每半小时测量一次血糖浓度。图 1 说明血糖浓度减少 5~8 %。

10 血糖浓度这样温和的下降可能归因于减少内源胰岛素合成及分泌的反馈机制。该结果显示利用本发明的非油性乳剂进行经皮施用胰岛素的安全性，不会因为不当心地使用基于本发明的经皮制剂平台的胰岛素贴片而导致血糖过低的现象产生。

实施例二:

15 当特定非油性乳剂（配方 I）中的含胰岛素的 PTF 被施用于正常健康个体时，它对血糖浓度没有显出特别的影响（例 1）。为了证明本发明的经皮制剂平台的效率，进一步对服用了 75 克糖的健康个体作测试。在确定健康自愿者的体内葡萄糖浓度基准值后，个体服用 75 克溶于水的糖。随后，每两小时监测其血糖浓度。在另一实验中，同样的个体，至少每个礼拜敷用半小时的依据配方 I 的乳剂浸泡的 PTF 贴片（图 2），
20 然后个体再服用同样的 75 克溶于水的糖。

如图 2 可见,以葡萄糖浓度与时间做图(葡萄糖浓度基准值为 100 %),服用糖后,有敷用胰岛素贴片的曲线下面积,约比没有敷用的对照组少 50 %。

实施例三:

5 对相同的健康个体重复与实施例 2 相似的试验,除了非油性乳剂中除去 MSM(图 2,配方 II)。上述个体敷用由卵磷脂、胆盐和胆固醇制成的含胰岛素的非油性乳剂浸泡的贴片。约一个小时后,该个体服用 75 克溶于水的糖。每一个半小时监测一次血糖浓度。去除 PTF 贴片,此时,该个体的血糖浓度比基准值下降约 20 %。如图 2 可见,以葡萄糖浓度与时间做图,配方 I 与配方 II 的曲线下面积相似,且显著小于服用糖的对照组的曲线下面积。在此特定例子中,不含 MSM 的非油性乳剂与含 MSM 的非油性乳剂的效果几乎相同。

实施例四:

PTF 贴片被由非油性乳剂、MSM 和胰岛素(配方 I)组成的本发明的乳剂所浸透。该贴片被敷用于定期服用双胍药物(盐酸二甲双胍(metformin hydrochloride), 850 mg t.i.d.)和磺酰脲类药物(卵杆亚酰胺(repaglimide), 2 mg t.i.d.),而没有施用胰岛素的 II 型糖尿病个体。上述个体在早晨未服用任何药物,且其体内葡萄糖浓度基准值约 184 毫克/dl 时开始做测试。接着敷用该贴片,葡萄糖浓度在之后三小时内渐渐地减少约 23 % (请见图 3)。此时,移除 PTF 贴片。在下一个小时内,观测到血糖浓度又额外减少 3 %,该现象可能起因于皮肤中储藏的胰岛素。然而,一个小时后,摄取一些食物后,葡萄糖

水平再度增加至起始的高浓度。在此阶段，个体重新开始其常规的药物
治疗。

这些实验数据明确地证明 PTF 贴片的经皮肤给予胰岛素的效率。

实施例 5:

5 在两个实验中，两种不同的情况下，另外的 II 型糖尿病个体用由
非油性乳剂、MSM 和胰岛素（配方 I）制成的本发明的乳剂浸透的 PTF
贴片进行一整天的持续施用。该个体定期服用硫脲类药物（格列苯脲
(glibenclamide), 5mg b. i. d.), 而没有施用胰岛素。测试当天，受
测个体不服用任何药物，起始葡萄糖基准浓度范围为 240 ~ 260 mg/dl。
10 敷用贴片 4-8 小时后，受测个体的葡萄糖浓度在正常范围内(请见图 4)。
在每个实验后，经敷用贴片一整天，该个体报告的葡萄糖浓度为平常
药物治疗的约 150 mg/dl。

实施例 6:

 本发明的非油性乳剂在诱导肽经皮肤渗透的普遍性在另一个例子
15 中被说明。高血糖激素为 3500Da 多肽，已知高浓度的高血糖激素会抑
制糖酵解及刺激糖原异生。该激素在肝脏、肾脏及血浆内大量被降解，
因此其半衰期为 3-6 分钟。为了说明高血糖激素渗透过皮肤的作用，
接下来的实验以健康自愿者来测试。在两种不同的条件下，相同自愿
者服用 75 克糖后，通过使用或不使用高血糖激素 PTF (服用糖前 45 分
20 钟，施用贴片)，相对于时间零点（糖服用的时间）血浆葡萄糖的百分
比发生变化。敷用贴片明显地延长了血糖浓度降低持续的时间，唯有
在贴片移除后，葡萄糖浓度快速降低（请见图 5）。

实施例七:

如以下例子所示，本发明的 PTF 中的非油性乳剂极其有效的增加离子渗透过皮肤的效率。

铁剂口服给药的生物利用度及其副作用一直受到关注，如请见：
Thorand, B, et al., Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health,
5 *24(4): 624-30(1993)*。尤其在小牛上研究铁剂服用法，如请见：*Geisser,*
P. et al., Arzneimittelforschung, 41(1): 32-37 (1991)。

新型 PTF 的贴片用包括非油性乳剂、MSM 和硫酸亚铁（盐浓度需调至 10~20%范围内）本发明的乳剂浸透。该贴片被敷于三头血浆中铁离子浓度平均为 245 $\mu\text{g/dl}$ 的小牛的耳朵上。3.5 小时后，铁离子血浆
10 浓度达 410 $\mu\text{g/dl}$ （请见图 6）。铁离子血浆浓度在移除贴片后快速下降（敷用后 4.6 小时）。

实施例 8:

PTF 也明显能够诱导小分子和药物渗透过皮肤。如许多其它药物一样，研究 NSAID 布洛芬（NSAID ibuprofen）透过皮肤的生物利用度，
15 请参见：*Kleinbloesem, C.H., et al., Arzneimittelforschung,*
45(10): 1117-21 (1995)。

用含氯化布洛芬（ibuprofen chloride）的非油性乳剂浸透的新型 PTF 的贴片被敷于三只兔子的皮肤上（请见图 7）。

通过改变混合物中布洛芬的浓度及/或贴片的尺寸，可以与经皮贴片的普通操作一样，轻易地调整血药浓度至较优的治疗浓度（约 10 $\mu\text{g/ml}$ ）。
20

实施例 9:

人体降血钙素 (calcitonin) 为 32 个氨基酸的肽激素 (MW: 3,527), 在甲状腺的 C-细胞内被合成。降血钙素 (特别是鲑鱼降血钙素, MW 为 3,432) 已被认为是对包括高血钙症 (hypercalcemia)、柏琪氏病 (Paget's disease) 及骨质疏松 (osteoporosis) 的疾病有效的药物。降血钙素当经口服时会快速地失去活性, 因此, 该药物的给予需倚赖不经消化系统的注射或近来使用的鼻用喷剂。鲑鱼降血钙素经皮传递 (主要为离子渗入) 的研究已受到广泛的关注, 如请见: *Chang, SL et al., Intern. J. Pharmac. 200:107-113(2000)*。

最近几年内, 使用副甲状腺激素 (hPTH 1-34) 的每日低剂量、间歇性治疗以增加绝经后妇女的骨形成的重要性已被认识, 如请见: *Rehman, Q et al., Osteoporos Int, 14:77-81(2003)*。为了避免每日注射该 34 个氨基酸的肽激素的不方便性, 该不便显著地影响了依从性, 从而尝试经皮肤来传递该药物, 如: 通过脉动离子电渗疗法的使用, 请见: *Suzuki, Y et al., J. Pharm. Pharmacol. 53:1227-1234(2001)*。也提出了连续使用两种激素 (PTH 和降血钙素) 治疗的可能性。

新 PTF 提供一个能够简单且方便经皮传递这些与治疗及预防骨质疏松密切相关的激素的新方法。为了证实所建议的方法的可行性, 经皮传递降血钙素的研究在小牛身上展开。

含 600 IU 的鲑鱼降血钙素及蛋白酶抑制剂的新 PTF 贴片被敷于三头血浆内平均降血钙素类免疫反应性为 163pg /ml 的小牛的耳朵。另外三头小牛敷用对照的安慰剂贴片。贴片敷用四小时。降血钙素贴片敷用一个小时后至移除该贴片后一小时, 受治疗小牛的血浆中降血钙素免疫反应性高于敷用安慰剂的小牛的血浆中降血钙素免疫反应性 (请见图 8)。此外, 降血钙素的生理作用, 即降低血浆内钙离子浓度,

也被纪录（请见图 9），特别是在进行四小时贴片治疗后的两个小时期间。

实施例 10:

5 由病原原生动物或寄生虫（蠕虫-线虫、吸虫或绦虫）引起的寄生性感染影响全球超过三十亿人口，特别在热带区域，寄生虫病本身就影响超过二十亿人口。由于我们的时代的人类密集的旅游及迁移，寄生虫类的真实威胁正传播至以前认为无寄生虫的地区。寄生虫（如：吸虫）也大规模地感染家畜，增加了大量的健康及经济上的负担。

10 许多最初用于兽医的抗寄生虫药剂已被研制，仅近来才被用于人体。其中一个例为双氢除虫菌素 (MW: 875)，该药为不溶性药物，被广泛地用于控制及治疗感染牲畜及家畜的由寄生性线虫和节肢动物（昆虫、壁虱及小蜘蛛）引起的广谱传染病。近来也发现对于治疗人类疥疮也是十分成功的。三氯苯达唑 (TCBZ)，另一种被成功地应用于兽药的不溶性药物，对于治疗人类传染病（如：并殖吸虫病、蛲虫病等）
15 显示了相当大的前景。双氢除虫菌素与三氯苯达唑配方能够非常有效地抗肝吸虫 (*Fasciola hepatica*)、牛及羊的胃肠线虫和牛虱。另一常见驱虫剂，吐根素，为一种用于治疗由阿米巴引起的肝和肠传染病，包括阿米巴痢疾的药物。该药物为苦味且稍有毒性的生物碱，以注射方式给药（可能会疼痛），且会刺激胃内层和其它粘膜发炎。

20 经皮敷用驱虫剂可为许多药物给予困难的问题提供最佳的解决办法，且对于在牲畜和家畜的应用具有巨大地重要经济价值。

经皮施用药物的另一个重要用途是用抗生素治疗的特定案例。在许多胃肠病变（如：使用红霉素治疗胃轻瘫）中，经皮给药途径可能为其它不稳定药物的给予方式提供了一个最佳的解决方法。

5 为了证实新 PTF 对于使用抗寄生虫药剂治疗的价值，在 PTF 中使用 400mg/ml 的 TCBZ 溶液。对五头母牛进行该研究，每头约 200 公斤，经皮施用 6 毫升药物。在这五天的研究中，收取血样，且在最后一次取样前约 18 小时移除贴片。通过血浆样本的提取和反相 HPLC、使用紫外检测来确定 TCBZ 值。

10 在药物给予后，TCBZ 被快速代谢成其亚砷（TCBZ-SO）和砷（TCBZ-SO₂）衍生物，它们为很慢地被排出体外的活性代谢物。口服剂量后，在动物血浆中几乎没检测到、如果有也是很少的未改变的药物。在最近的研究中，随经皮施用药物（请见图 10），在贴片施用后三小时后，相当大量的 TCBZ 在第一样本中被检测到。在 72 小时中药物的浓度是相当稳定的，仅在贴片移去 18 小时后的最后一次样本中浓度稍有下降。

15 为了测试结合 TCBZ 与双氢除虫菌素疗法的可能性，五只状况相似的母牛施用含 TCBZ 及 100mg/ml 的双氢除虫菌素 PTF 贴片。其药物动力学数据非常相近（请见图 10），唯有在此时 TCBZ 浓度高约 70 %。另外五只母牛只施用双氢除虫菌素，与双氢除虫菌素 + TCBZ 混和物比较（请见图 11）。虽然双氢除虫菌素完全不溶、且具有相当大的分子量，20 但该药物在四天的研究期间内的血浆分析显示了持续稳定的药物浓度。在双氢除虫菌素 + TCBZ 的混合中，双氢除虫菌素的浓度在治疗的第一天稍微降低，治疗期间的其它时期浓度却相当稳定。

本发明之非油性乳剂提供了一个可广泛使用的用于经皮制剂的平台，并且能够制备用于经皮给予治疗人类和/或治疗动物的小分子、离子化合物、抗寄生虫药剂、驱虫剂和/或分子量达 7000 道尔顿的多肽的药物。

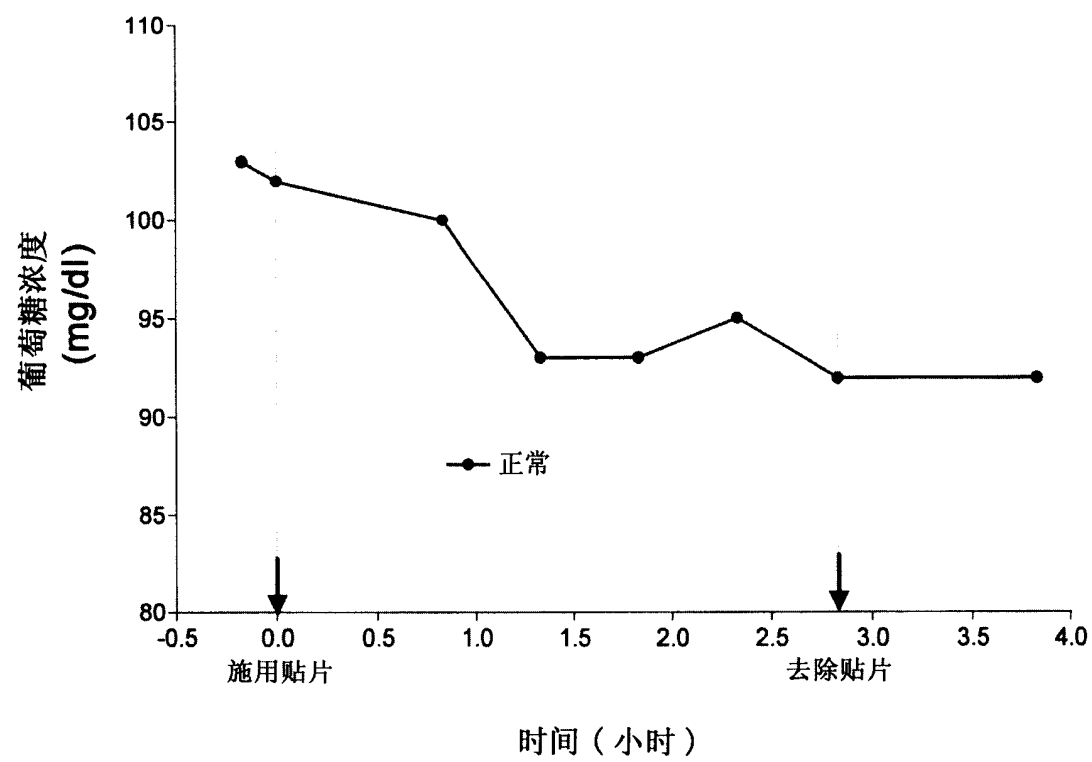


图 1

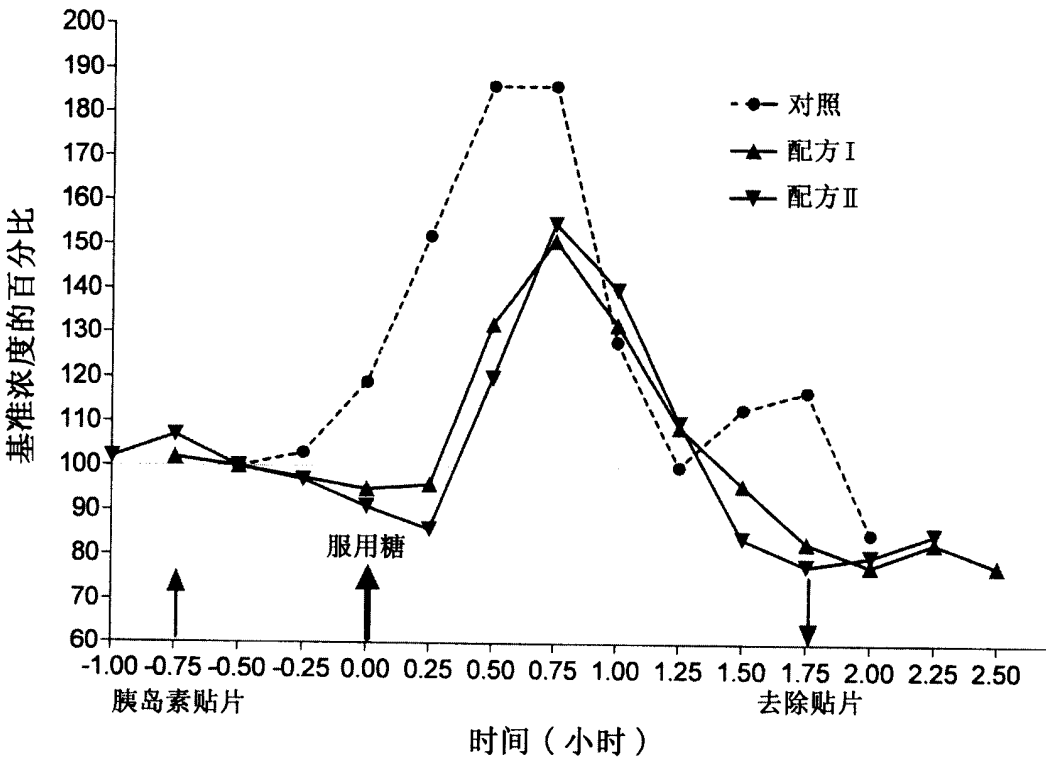


图 2

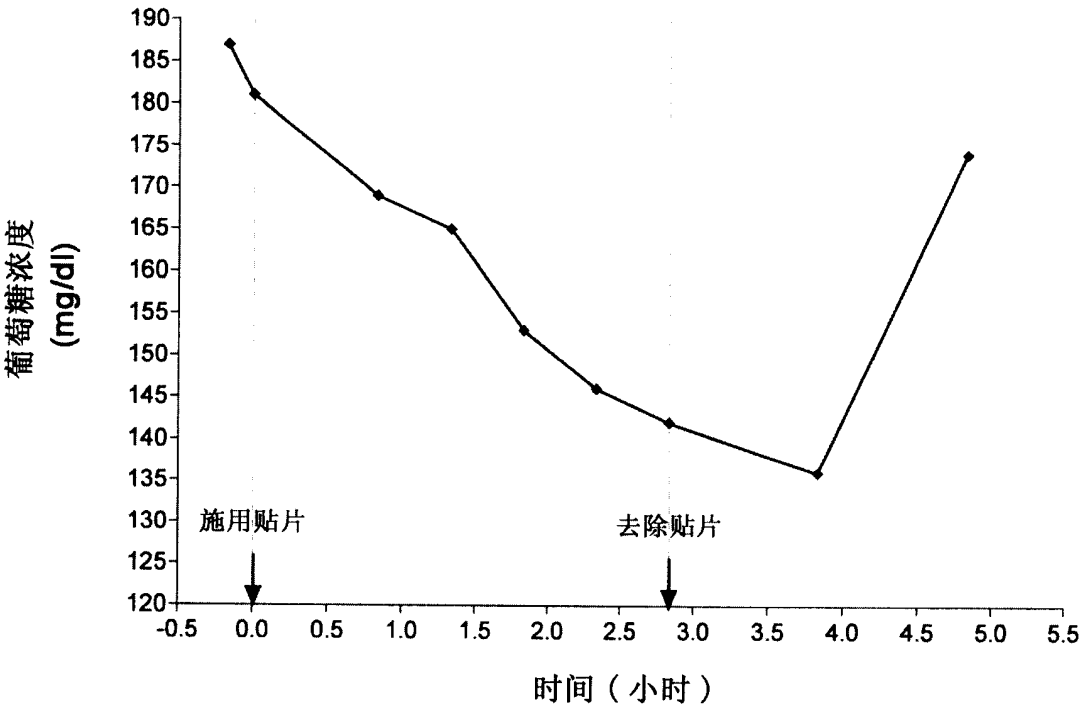


图 3

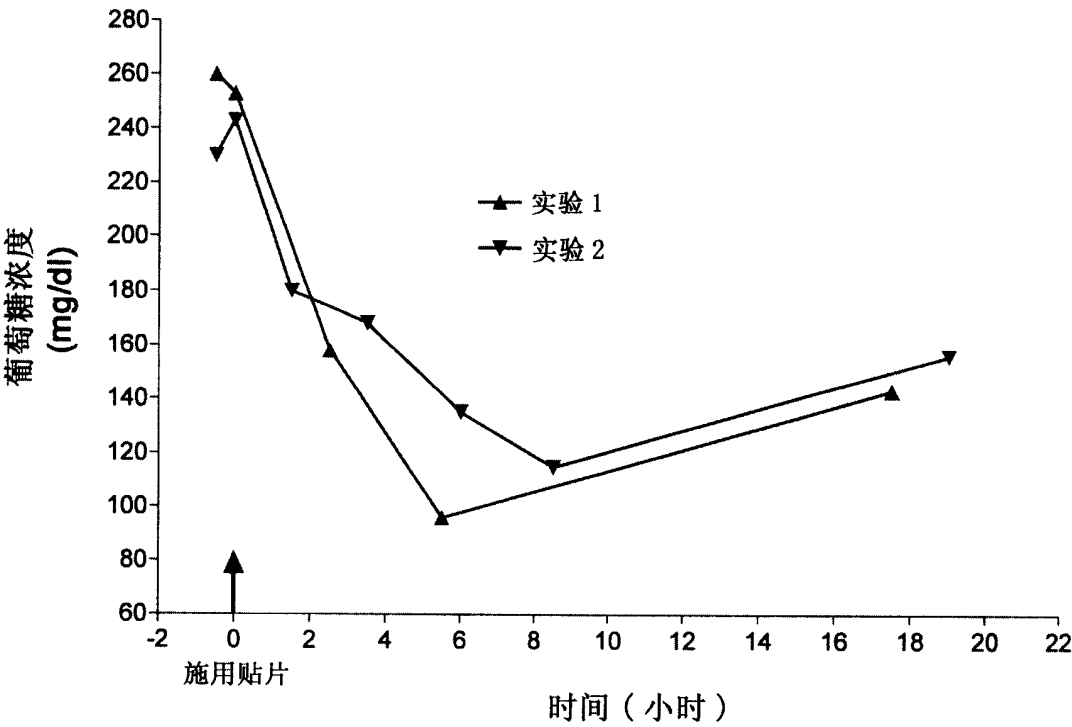


图 4

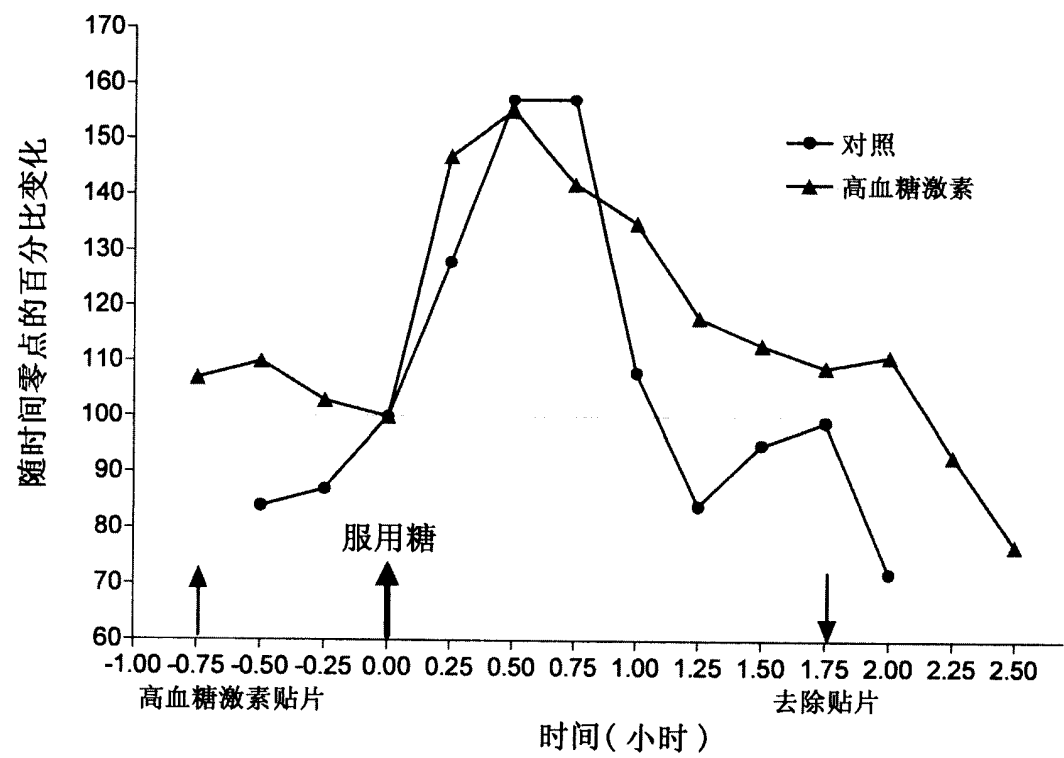


图5

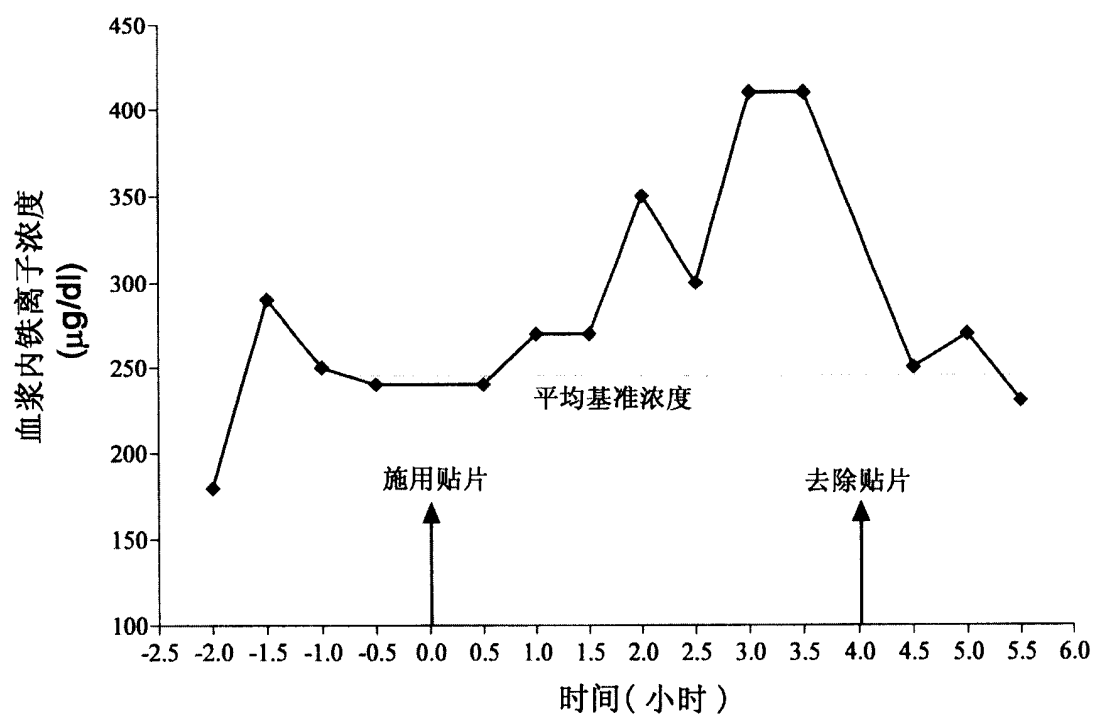


图 6

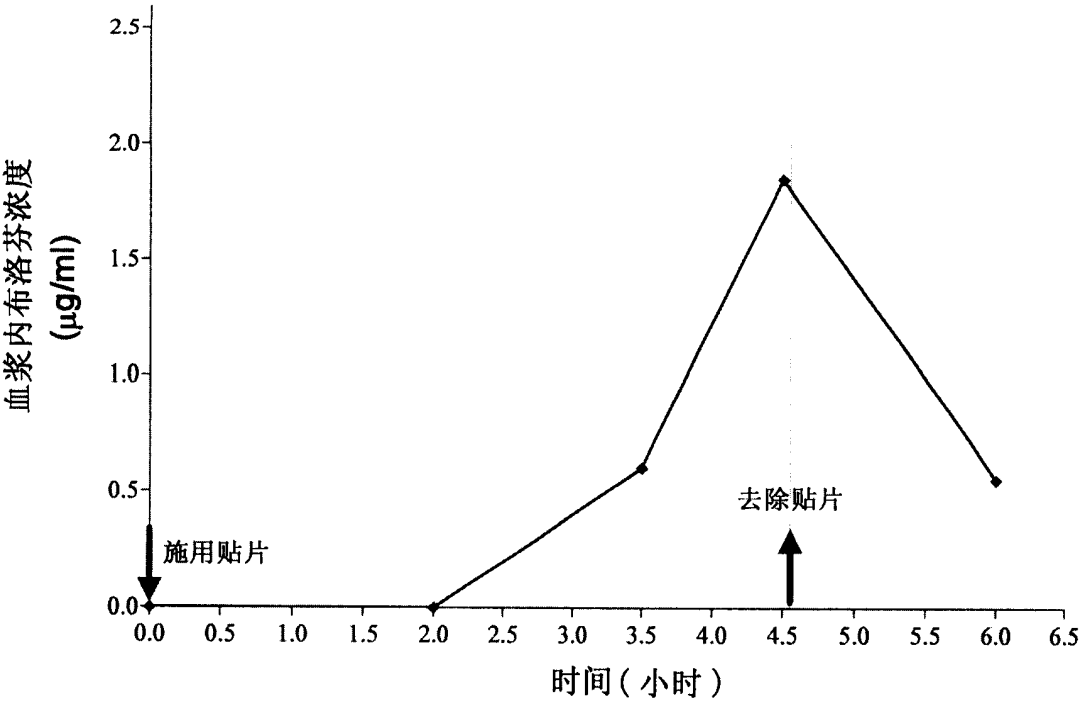


图 7

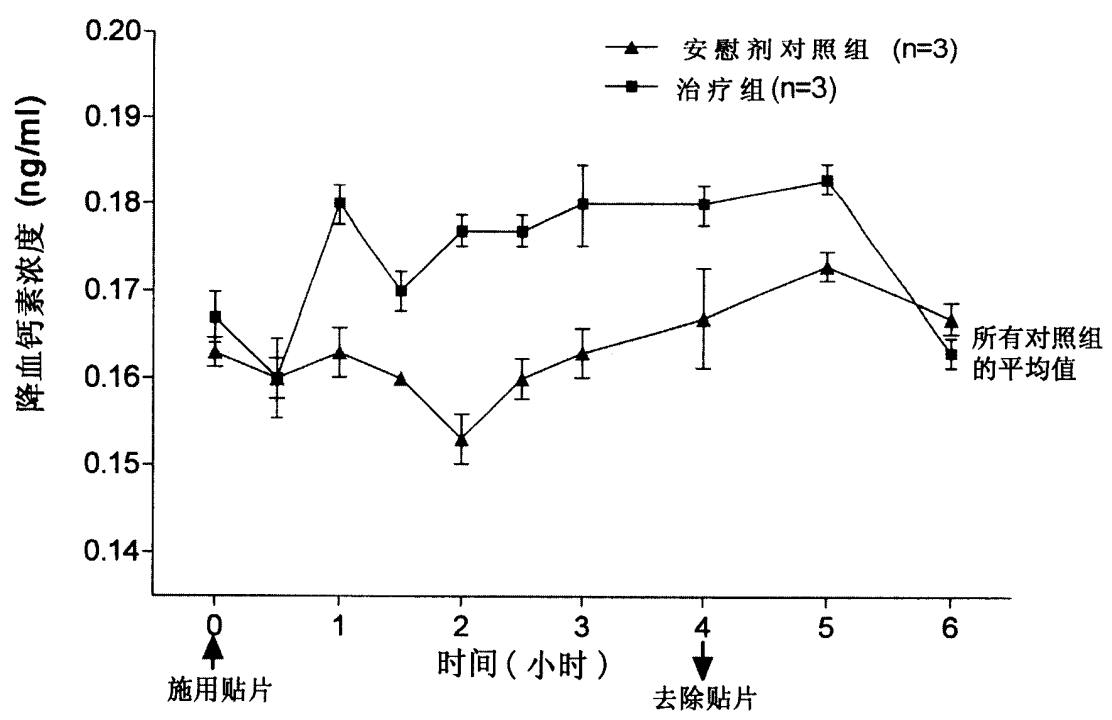


图 8

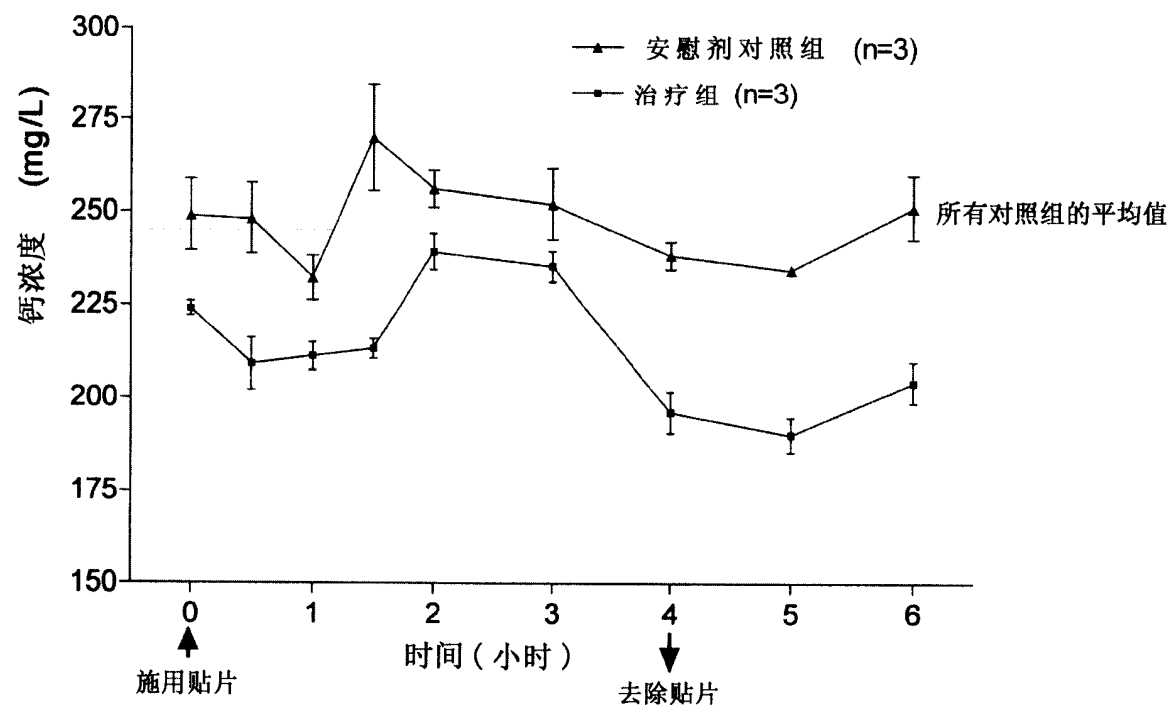


图 9

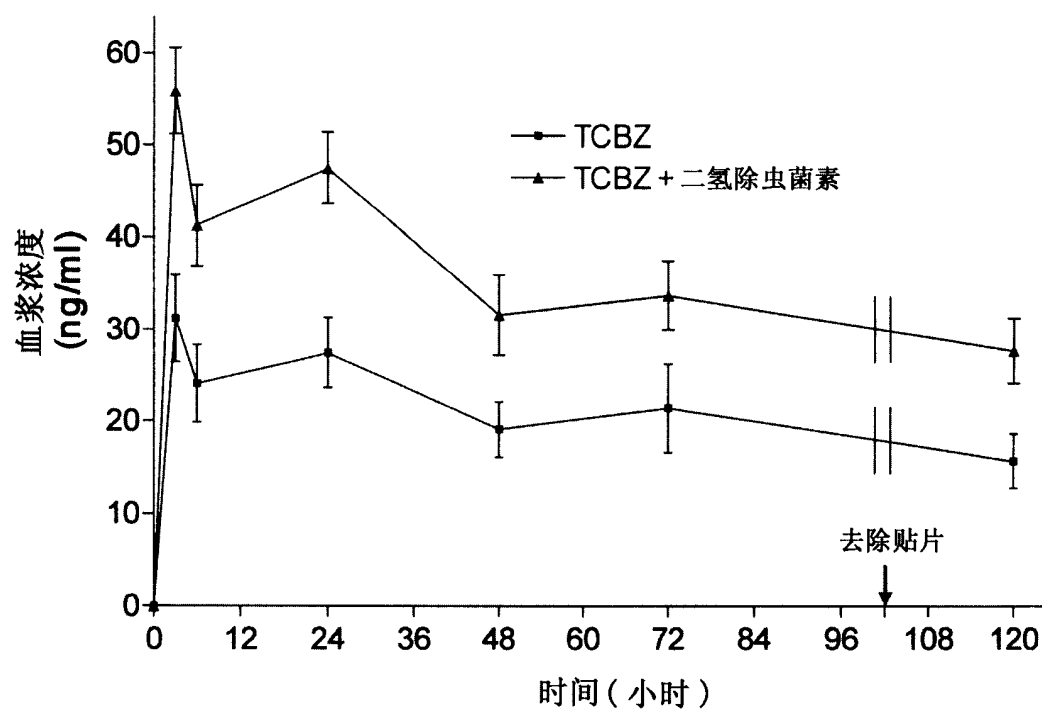


图 10

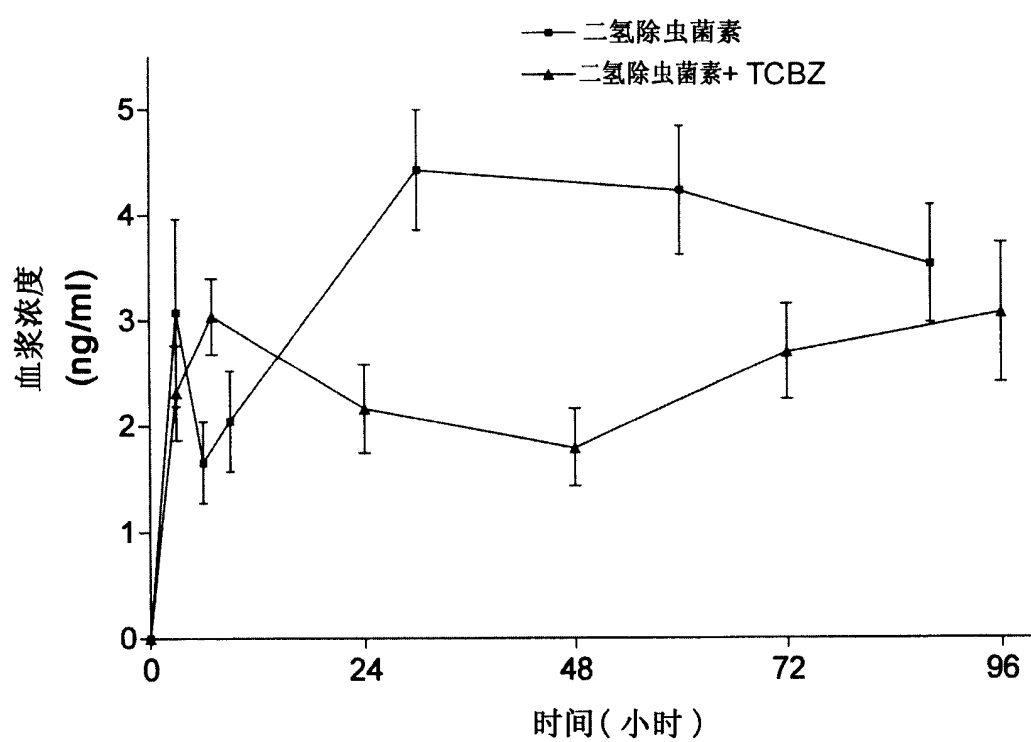


图 11