

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 31/565

A61L 15/44

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97196068.2

[43]公开日 1999 年 12 月 1 日

[11]公开号 CN 1237107A

[22]申请日 97.7.3 [21]申请号 97196068.2

[86]国际申请 PCT/US97/12545 97.7.3

[87]国际公布 WO98/00118 英 98.1.8

[85]进入国家阶段日期 98.12.31

[71]申请人 阿尔萨公司

地址 美国加利福尼亚州

[72]发明人 D·J·恩斯克勒 P·S·加普比尔

D·E·尼德彼格 R·D·弗拉姆

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

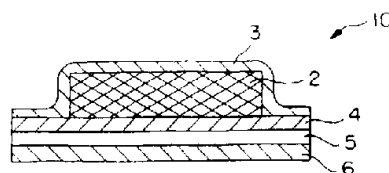
代理人 任宗华

权利要求书 3 页 说明书 14 页 附图页数 3 页

[54]发明名称 给药装置及其制造方法

[57]摘要

一种制造透皮给药装置的改良方法以及由此方法制得的给药装置。本发明提供了一种利用热平衡原理制造给药装置的方法,这种方法避免了要在身体接触层预加药物的步骤。该方法特别适用于制造包括药物含量超过饱和浓度的药物贮库的透皮给药装置。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1、一种用来制造具有一层以上药物含量超过饱和浓度的给药装置的改良方法，该方法包括：

形成一种包含至少一层初始时含有超过饱和浓度和至少另一层初始时不含超过饱和浓度药物的装置；

使该装置经受高温处理一预定的时间，以足以使预定量的药物从初始时含超过饱和浓度药物的所述层向初始时不含超过饱和浓度药物的其它层迁移；并

使该装置快速冷却至环境温度条件。

2、权利要求1的方法还包括对初始时含超过饱和浓度药物量的该层选择药物加载量，以便在经快速冷却步骤后能保证初始时不含超过饱和浓度药物的其它各层中的至少一层中的药物含量超过饱和浓度。

3、权利要求2的方法，其中药物加载量的选择应使初始时含超过饱和浓度药物的该层在经快速冷却步骤后仍含超过饱和浓度的药物。

4、一种用于制造透皮给药装置的改良方法，该方法包括：

(a)、在背衬层上形成一药物贮库，该药物贮库含有超过饱和浓度药物的药物加载量；

(b)、在防粘衬膜上形成一压敏粘合剂层，所述压敏粘合剂中不含超过饱和浓度药物；

(c)、将药物贮库置于存在药物迁移关系的所述粘合剂层上以形成该装置；

(d)、使该装置经高温处理一段预定的时间，以加快药物从药物贮库向压敏粘合剂层的迁移；和

(e)、快速冷却该装置至环境温度条件。

5、根据权利要求4的一种方法还包括选择药物加载量，以使在经快速冷却步骤后能保证粘合剂层中的药物含量超过饱和浓度。

6、根据权利要求5的一种方法还包括选择药物加载量，以使在经快速冷却步骤后能保证药物贮库中的药物含量超过饱和浓度。



7、根据权利要求4的一种方法还包括选择温度和时间，以使在经快速冷却步骤后能保证粘合剂层中药物含量超过饱和浓度。

8、根据权利要求7的一种方法，其中所选温度在30℃与60℃之间，所选时间在12小时与20天之间。

9、根据权利要求8的一种方法，其中所选温度在35℃与45℃之间，所选时间在1—10天之间。

10、根据权利要求4的一种方法，其中压敏粘合剂与药物贮库之间置有一种控速释药膜。

11、根据权利要求4的一种方法，其中药物贮库含有乙醇。

12、根据权利要求4的一种方法，其中压敏粘合剂包含聚异丁烯和矿物油。

13、根据权利要求4的一种方法，其中压敏粘合剂包含丙烯酸酯粘合剂。

14、根据权利要求10的一种方法，其中控速释药膜包含醋酸乙烯酯含量为6—60%的乙烯醋酸乙烯酯共聚物。

15、一种经无损伤、非阴囊皮肤给药的睾酮透皮给药装置，该装置包括：

(a)、一背衬层；

(b)、一药物贮库，该贮库中含有分散在载体中的睾酮，载体中睾酮含量超过饱和浓度；

(c)、用来保持该装置中睾酮与无损伤、非阴囊皮肤迁移关系的要素，

其中睾酮在整个给药周期的大部分时间内以基本恒定的速率透过皮肤给药。

16、根据权利要求15的一种装置，其中用来保持该装置中睾酮与无损伤、非阴囊皮肤迁移关系的要素是压敏粘合剂。

17、根据权利要求16的一种装置，其中所述过量是足以使睾酮在药物贮库和压敏粘合剂中的浓度在整个给药周期的大部分时间内保持在饱和或超过饱和浓度。



18、根据权利要求 15 的一种装置还包括在药物贮库的靠近皮肤一侧有一控速释药膜。

19、根据权利要求 15 的一种装置，其中载体包含一种水性凝胶。

20、根据权利要求 19 的一种装置，其中载体包含乙醇。

21、根据权利要求 18 的一种装置，其中控速释药膜包含一种醋酸乙烯酯含量为 5 — 30% 的乙烯醋酸乙烯酯共聚物。

22、根据权利要求 21 的一种装置，其中醋酸乙烯酯含量为 9 — 18%。

23、根据权利要求 16 的一种装置，其中粘合剂包含低分子量聚异丁烯和高分子量聚异丁烯的共混物。

24、根据权利要求 23 的一种装置，其中低分子量聚异丁烯与高分子量聚异丁烯的比率为 1.25 : 1。

25、一种经无损伤、非阴囊皮肤给药的睾酮透皮给药装置，该装置包括：

(a)、一背衬层；

(b)、一睾酮含量达饱和浓度或超过饱和浓度的药物贮库，该药物贮库包含：

i) 20 — 30(重量)%睾酮；

ii) 68 — 80(重量)%低级醇载体；及

iii) 1 — 2(重量)%胶凝剂，

c)、一置于药物贮库靠近皮肤一侧的控速释药膜，

d)、用来保持该装置中睾酮与无损伤、非阴囊皮肤迁移关系的要素，

其中睾酮在整个给药周期的大部分时间内以基本恒定的速率透过皮肤给药。

说明书

给药装置及其制造方法

本发明所述范围

本发明涉及一种用于制造给药装置的改良方法,并涉及由此方法制得的给药装置。该改良的方法是一种利用热平衡原理来控制药物从药物贮库经该装置的各相邻层的药物迁移的方法。优选的是,本方法能改善对身体接触层(如透皮给药装置中的压敏粘合剂层)中药物浓度的控制,由此能更有效地控制由此装置释放的初始药物加载剂量。本发明在制造包括含饱和浓度或超过饱和浓度的药物贮库的透皮给药装置方面具有特殊的用途。

本发明背景

一段时间以来,供各种药物释放的透皮给药装置已众所周知。典型的装置包括从简单的单片装置(如公开在美国专利 4758434 中的装置)到公开在美国专利 3598122, 3598123, 3742951, 4031894, 4060084, 4144317, 4201211 及 4379454 中的包括成层粘合剂(in-line adhesive)和控速释药膜的装置。这种释药速率可控的装置通常包含一层不透药的背衬层,一个除含药物外还含一种穿透促进剂或穿透促进剂混合物的药物贮库,一压敏粘合剂层以及置于药物贮库与压敏粘合剂层之间的控速释药膜。上述各层通常是经层压或热合在一起而制成透皮给药装置。

为了保持药物源的单位活性,而使药物从该装置中释放时,会在所预期的释放周期内基本上保持恒定,因而需要提供一种药物初始浓度为饱和或超过饱和的药物贮库,这在透皮给药技术上是众所周知的。但不饱和给药系统,如公开在美国专利 4379454, 4908027, 5004610 及 5344656 中的不饱和给药系统在技术上也是周知的。

除了由药物贮库提供药物外,在压敏粘合剂中预加一定量药物也是大家都知道的。例如,美国专利 4201211, 4588580 及 4832953 公开的透皮给药装置,其中压敏粘合剂层是通过将药物和粘合剂的混合物进行溶剂流延而制成的。一般来论,预加的药物量相当于药物透过皮肤能产生一定

浓度梯度所提供的初始加载剂量,并在此初始加载剂量下能使药物在皮肤粘贴给药装置的位置上达到饱和。此外,美国专利 4832953 公开了为防止晶态水合物的形成而采用加热包括一种液体在一种非水基体中的分散体的层合系统的方法。

此外, Cleary 在“透皮给药系统: 药理学原理 (Transdermal Delivery System: A Medical Rationale)”,药物的生物适用性,生物等效性和渗透作用总论 (Topical Drug Bioavailability Bioequivalence and Penetration), Plenum Press, 1993, pp 17-68 中提供了关于可商购的透皮给药系统的其它背景资料。Govil 在“透皮给药装置 (Transdermal Drug Delivery Devices)”,给药装置 (Drug Delivery Devices), Marcel Dekker, Inc. 1988, pp 385-419; Chien 在“透皮系统给药近期发展及未来展望 (Transdermal Systemic Drug Delivery Recent Development and Future Prospects)”, S. T. P. Pharma Sciences, Vol. 1, No. 1, pp5-23, 1991; 和 Cleary 在“透皮给药 (Transdermal Drug Delivery)”,皮肤渗透特征及应用 (Skin Permeation Fundamentals and Application), pp 207-237, 1993 中都已对影响药物经皮肤吸收的因素作了比较全面的概述。

非肠道释放的透皮给药方式具有许多优点,并已对可用于各种药物或其它有益辅料释放的透皮给药系统作了说明。例如,已对包括睾酮在内的甾族化合物的透皮给药适用性进行了研究,并且现有技术中已公开了用于睾酮的透皮给药系统。现有的睾酮透皮给药系统一般可分为阴囊系统或非阴囊系统。每种系统各自有其优点和缺点。

诸如公开在美国专利 4704282, 4725439 和 4867982 中的阴囊系统对于可利用的药物释放表面是比较有限的,但另一方面,这种系统不需要采用穿透促进剂。诸如公开在美国专利 5152997, 和 5164990 中的非阴囊系统,虽不受利用面积的限制,但需要采用多种穿透促进剂,因此容易引起与此有关的问题,尤其是刺激性问题。当皮肤对所敷物质有反应时,会对皮肤产生刺激性,尤其是保持在封闭情况下的皮肤会发生伴有令人不快的灼烧、发痒及刺痛感的起泡或发红现象。因此希望透皮给药装置中,

可能产生刺激性的物质的数量应保持在最低水平。

更具体地说，美国专利 4704282，4725439 和 4867982 公开了通过无损伤阴囊皮肤给药的睾酮透皮给药。这些专利介绍了阴囊皮肤对睾酮的穿透性是非阴囊皮肤穿透性的六倍。睾酮保持在乙烯醋酸乙烯酯共聚物基质中并通过阴囊皮肤给药，而不必采用穿透促进剂。

美国专利 5152997 和 5164990 公开了通过无损伤、非阴囊皮肤表面给药的睾酮透皮给药系统。5164990 专利需要一种醇载体而且还需包含一种穿透促进剂或穿透促进剂混合物(如甘油单油酸酯和月桂酸甲酯)以通过非阴囊皮肤释放有疗效量的睾酮。

此外，美国专利 5223262 公开了一种利用一种低级链烷醇穿透促进剂以恒定速率向皮肤释放憎水性链烷醇可溶的活性剂的透皮给药系统。该系统包括一个含低级链烷醇溶剂的溶剂贮库和一个含溶在水性链烷醇中的活性剂的药物贮库。该两贮库是用一种可透链烷醇溶剂但基本上不透活性剂和水膜隔开的。

WO 96/35427 公开了一种释放睾酮的透皮治疗系统，该系统包括一种经睾酮饱和的醇载体，但不含任何穿透促进剂。活性剂的释放速率是由粘合剂层调整的。

WO 97/10812 公开了用来制造能获得较高药物通量的，含过饱和的药物贮库的透皮给药系统的方法。该方法包括将药物贮库组分加热至预定温度并接着冷却药物贮库组分以形成过饱和药物贮库，这种贮库只含单一的药物相和贮库材料。

如上所述，通常希望在粘合剂中预加超过饱和浓度的药物，并且已通过将药物预先混入粘合剂中而实现。然而，将药物预先混入粘合剂层中的方法，虽然能将超过饱和浓度的药物量一开始就加到粘合剂中，但存在相当多的实际问题。首先必须将药物送到粘合剂供应处以便与粘合剂混合，接着再送回到最后制造该装置的制造场所。这样就增加了不必要的装运操作又多花费了时间以及或者最值得提出的是：这种方法要求粘合剂供应场所安装与制造给药装置的管理要求相一致的特定设备。

本发明的公开内容



根据本发明,我们已经不再需要将给药装置中的身体接触层与药物预先混合的步骤,而制得的最终产品中除药物贮库外,其它层(如透皮给药装置中的压敏粘合剂层)仍含有适当量的超过饱和浓度的药物。

因此,本发明的一个方面是提供一种使给药装置含有一种加载剂量的改良方法。

本发明的另一方面是提供一种制造给药装置的改良方法,以此可由给药装置中各层提供所需的药物量,并提供由此方法制成的装置。

本发明的再一个方面是为获得在粘合剂层中具有超过饱和浓度药物量的最终产品时,不再需要向透皮给药装置中的压敏粘合剂层预先加载药物。

本发明的还有一个方面是提供一种用于经无损伤、非阴囊皮肤给药的,改良的睾酮透皮治疗系统,以使患者血液中的睾酮含量达到具有疗效的水平。

根据下述说明并参照附图,本发明的这些和其它目的及优点是显而易见的。

附图的简要说明

图1是根据本发明的透皮给药系统的一个实施方案的截面图。

图2(a)是透皮给药装置的一个实施方案在热平衡前的截面图。

图2(b)是透皮给药装置的一个实施方案在热平衡期间的截面图。

图2(c)是透皮给药装置的一个实施方案在热平衡后的截面图。

图3图示了系统经不同热平衡过程时睾酮的释放速率。

图4图示了40℃时,热平衡时间对透皮给药装置中芬太尼初始释放速率的影响。

本发明的详细说明

本文采用的名词“药物”从广义上讲是指用来对作用对象(如有机体)产生某种生物性的、有益的、治疗性的或其它预期效果(如促进穿透效果)的任何材料。

本文采用的名词“超过饱和浓度”是指药物在载体中呈饱和溶解相的同时还有表示过量的固相存在时的一种状态。



本文采用的名词“加载剂量”是指粘合剂或其它身体接触层(而不是含超过饱和浓度的药物贮库)中的药物量。

本文采用的名词“快速冷却”是指该装置冷却时所经历的时间较该装置持续高温的时间为短的冷却过程,并优选指在此过程中含药物各层不会接着发生重新平衡过程的这样一段时间。

本文采用的名词“大部分”是指至少 60% 的给药周期。

本文采用的名词“有治疗效果的”是指能产生预期治疗效果所需的药物量或给药速率。

本文采用的名词“透皮的”是指利用皮肤、粘膜和/或其它身体表面作为局部敷药的给药入口。

根据本发明,已经发现,可将预定量的药物导入给药装置中初始时不含超过饱和浓度药物的各层中,并且该预定量可通过使该装置经受一段预定时间的高温,然后快速冷却至环境温度的热平衡过程加以有效地控制。该方法能较只是在室温下达平衡的透皮给药装置有更多的药物以快得多的速率的初始时不含超过饱和浓度药物的各层(如透皮给药装置中控速释药膜和粘合剂层)迁移。该方法也可使初始时不含超过饱和浓度药物的各层在快速冷却至环境温度后仍能保持预定量的超过饱和浓度的药物。该方法可不必为了保证在身体接触层中有所需的加载剂量而在制造该给药装置的场所以外的其它地点将药物混入身体接触层(如透皮给药装置中的粘合剂层)中。

通过在给药装置的一层中(通常为药物贮库)选择适当的超过饱和浓度的药物加载量,并选择进行热平衡过程的适当时间和温度就可以实施本发明方法,以便使最终给药系统中的任何特定层中含有任何药物的所需浓度。平衡过程所选的温度必须低于会引起药物降解或会产生其它有害作用(如装置中各组分不希望发生的相变化)的温度,而且温度的选择还应使该层中的药物在高温下至少仍处于饱和状态。适用于本发明的温度为约 30 ° — 60 °C, 优选为 35 ° — 45 °C。一旦温度选定,所选时间可随所需释放的药物加载剂量而在约 8 小时 — 3 星期间不等。适用于实施本发明的优选时间范围为约 1 — 10 天之间。

经加热过程后，将该装置迅速冷却至环境温度条件。实施冷却步骤要使在该装置中所要求的各层有超过饱和浓度的药物。冷却过程优选包括使该装置经受一比高温为低的温度一段时间，这段时间比该装置经受加热过程的时间短。优选在环境条件下实施快速冷却，优选的冷却时间为 6 小时—5 天，而最优选为 6—36 小时。

本发明可在采用其中一层加载药物剂量的任何类型的给药装置中获得应用。例如，如美国专利 3854480 和 3938515 中公开的给药系统就可用于实施本发明来使其外部聚合物膜具有药物加载剂量。

本发明优选的实施方案涉及控制药物迁移入透皮给药装置中压敏粘合剂层中的药量。通过控制从药物贮库迁移入压敏粘合剂层中的药量，就能有效地控制释放的初始药物加载剂量，以达到皮肤粘合处的药物浓度呈饱和和所需的药物输入而不需要将药物直接预加在粘合剂中。

一个特别优选的实施方案涉及在整个预期给药期间内以基本恒定释放速率给药的透皮给药装置，其中药物贮库在整个释药期间内含有饱和浓度或超过饱和浓度的药物。根据这一特别优选的实施方案，药物贮库初始时就拥有超过饱和浓度的药物，而粘合剂和控速释药膜初始时都不含药物。在实施热平衡期间，药物在贮库和其它各层中的溶解度较在环境条件下有所提高，而且其它各层中的药物浓度会在此提高的溶解度水平上达到饱和。该装置经热平衡过程并冷却至环境温度后，其它各层中药物溶解度的降低会促使超过饱和浓度的药物产生沉淀，于是这些药物沉淀作为一种加载剂量保留在其它各层中。在药物贮库中的初始药物加载量是经过优选的，因此贮库在整个热平衡过程中都保持饱和状态。

本发明的实施避免了预先将药物直接加在粘合剂层中所引起的各种问题，并可保证在粘合剂层中的药物含量高于在常规条件下达到平衡时可能拥有的含量。此外，使药物贮库和压敏粘合剂各自具有饱和浓度或超过饱和浓度的药物，会有助于阻止药物从压敏粘合剂向药物贮库返流。

根据该特别优选的实施方案，本发明人也已发现，采用对皮肤刺激影响较低的、含有在乙醇载体中达到超过饱和浓度的睾酮，但不含辅助的穿透促进剂的本发明装置，可将睾酮以透皮方式有效地通过非阴囊

皮肤向生殖腺官能不足的男子给药。在 24 小时内可透皮给药释放约 5—6 毫克睾酮，从而能使生殖腺官能不足的男子血清中的平均睾酮浓度达到高于男子正常范围的低限(275—300 纳克/分升)，即平均最高睾酮浓度达到正常范围的中间值，约 500—600 纳克/分升。这与美国专利 5152997 和 5164990 所提出的不同，这两篇专利提出为了使经非阴囊皮肤的透皮给药装置释放的睾酮达到有效浓度，需要提供的是除乙醇外还含有穿透促进剂的浓度低于饱和程度的睾酮。而且，乙醇和睾酮是贮存在单一贮库中的，因此简化了这种装置的制造。

参看图 1，该图显示了根据本发明的包括一个水性凝胶贮库 2 的给药装置 10。给药装置 10 包括一个用作该装置保护盖的、赋予结构性支撑的并基本上能防止该装置 10 中各成分逸出该装置的背衬层 3。装置 10 也包括含伴有穿透促进剂或无穿透促进剂的药物贮库 2 和支撑贮库 2 远离背衬层 3 的一个表面的、用来控制药物和/或穿透促进剂从装置 10 中释放的控速释药膜 4。背衬层 3 的外边缘覆盖贮库 2 的边缘并与控速释药膜 4 的外缘沿周边以液体密封结构方式接合在一起。可采用加压法、熔融法、粘合法、将粘合剂涂敷在边缘上或技术上已知的其它方法实施贮库的密封。按这种方式，贮库 2 整个被容纳在背衬层 3 与控速释药膜 4 之间。在控速释药膜 4 的近皮肤一侧是一粘合剂层 5 和在装置 10 贴到皮肤前应除去的防粘衬膜 6。

根据特别优选的实施方案，药物贮库 2 初始时充装有超过贮库中药物饱和浓度的过量的药物加载量，因此，根据本发明实施热平衡步骤后，贮库在整个预定给药周期的大部分时间内仍保持饱和或高于饱和的状态。这就保证了该系统能含有足够的药物供给压敏粘合剂在热平衡期间所需的药物加载剂量，并保证了该药物贮库会含有足够的药物以满足在预期的给药周期内能达到所需的血清浓度水平的要求。此外，药物贮库保持饱和浓度或超过饱和浓度能提供基本上恒定的供药速率。

为了按照这一特别优选的实施方案来实施本发明的热平衡过程，可使具有含超过饱和浓度药物的药物贮库的给药装置经一段预定时间的高温处理。图 2(a)图示了热平衡前、药物贮库 22 中有过量药物 21 的给药装置

20。该装置 20 还包括背衬层 23、控速释药膜 24、压敏粘合剂 25 及防粘衬膜 26。当装置 20 加热到预定温度时，药物在所有层中的溶解度就会上升。因此，只要在预定时间周期内药物贮库层中的药物浓度保持饱和状态，那末由于平衡的移动，药物就会以加速的速率从药物贮库向装置中的邻近层 24 和 25 迁移(如图 2(b)所示)。平衡的移动也能使有更多的药物迁入邻近的各层如压敏粘合剂层 25，这是由于高温时药物在粘合剂中溶解度增加所致。经预定的时间后，让该装置离开高温源并让其冷却至环境温度条件。当温度下降时，药物在粘合剂层中的溶解度也随之降低，这样就使药物 21 在压敏粘合剂层中的浓度于环境条件下达到超过饱和程度，如图 2(c)所示。

为达到有效治疗的效果，药物在治疗性给药装置中的用量决定于许多因素，例如，所治疗的具体指征的最低必须药物剂量，药物在载体和粘合剂层中的溶解度和渗透性，以及该装置粘贴在皮肤上的时间。药物的最低剂量是根据在指定的使用时间内，为保持所希望的释药速率，该装置中必须具有足够的药物量这一要求来确定的。出于安全考虑的最大剂量是根据药物的含量不会产生毒副作用这一要求来确定的。一般来说，药物的最高浓度是由在不会对组织产生不利影响的情况下载体能接受的药物量来确定的，这些不利影响因素有如刺激性、无法接受的高初始药物加载剂量进入体内、或者是对给药装置的特征有不利的影晌，如粘着性、粘度下降或使其它性能变坏。

载体中初始加载的药物量就决定了该装置的有效使用期限，一般使用期为 8 小时—7 天。不过，本发明可用于这样的使用期，即某些优选实施方案特别适用的给药周期达约 24 小时的使用期。根据对特别优选实施方案的讨论，药物在载体中的初始浓度是饱和的或超过饱和的。然而，在不违背本发明精神的前提下，只要在一定时间内，能以一定数量的药物连续地向皮肤或粘膜位置供药，而足以保证所需的治疗速率的话，则在使用期间药物浓度也可低于饱和程度。

背衬材料可以是透气的或闭塞的材料，这类材料包括(但不受此限制)聚乙烯、聚氨酯、聚酯或乙烯醋酸乙烯酯膜。由聚对苯二甲酸乙二醇酯/

乙烯醋酸乙烯酯制的背衬是优选的。如果采用乙烯醋酸乙烯酯作为背衬层，则酯酸乙烯酯含量为 33% 或 40% 是优选的。

控速释药膜可以由渗透性的、半透性的或微孔材料制成，这些材料在技术上是众所周知用来控制药剂进、出给药装置速率的，并且对穿透促进剂的渗透率低于药物贮库 12 对穿透促进剂的渗透率。适用的材料包括(但不受此限制)聚乙烯、聚丙烯、聚醋酸乙烯酯、乙烯醋酸正丁酯和乙烯醋酸乙烯酯共聚物。如美国专利 3797494 所公开的，控速释药膜也可包含一定量矿物油或其它扩散介质。

贮库配方可以是水基或非水基的。水基配方一般包含水或水/乙醇以及约 1 至 5(重量)%胶凝剂，其中一个实例是亲水性聚合物如羟乙基纤维素或羟丙基纤维素。典型的非水性凝胶是由硅氧烷液或矿物油构成的。矿物油基凝胶通常也含 1 — 2(重量)%胶凝剂如胶态二氧化硅。具体凝胶的溶解度除了配方中任何其它组分(如果采用的话)外，还取决于其组分与药物及穿透促进剂混合物的相容性。

当采用非水基配方时，贮库基体优选由憎水性聚合物构成。适用的聚合物基体在透皮给药技术领域是众所周知的，其实例已列入上述专利中。一种典型的层压系统主要由聚合物膜和/或聚合物基体(如乙烯醋酸乙烯酯(EVA)共聚物)所组成，诸如美国专利 4144317 所公开的层压系统中的那些聚合物，聚合物中的醋酸乙烯酯(VA)含量优选为约 9% 至高达 60%，更优选为约 9% — 40% VA。含 4 — 25% 高分子量聚异丁烯和 20 — 81% 低分子量聚异丁烯及余量为一种油(如矿物油或聚丁烯)的聚异丁烯/油聚合物也可用作基体材料。

适用的粘合剂在技术上是众所周知的，包括(但不受此限制)聚硅氧烷和/或丙烯酸酯聚合物(包括其混合物及接枝共聚物)，包含低分子量和高分子量 PIB 的混合物及任选量的矿物油或聚丁烯的聚异丁烯(PIB)粘合剂，(如美国专利 5508038 中公开的那些聚异丁烯粘合剂)，苯乙烯—丁二烯共聚物以及含增粘剂的苯乙烯—异戊二烯共聚物。

虽然任何适用于透皮给药的物质都可按本发明进行给药，但是某些物质特别适用于用本发明给药装置进行给药。睾酮及其酯是一种适用于

本发明给药装置给药的优选药物，特别是适用于生殖腺官能不足的男子的治疗。其它优选的药物包括激素，特别是甾族化合物、雌激素如雌二醇及其酯，合成代谢剂如诺龙(19-去甲-17 β -羟基-3-酮-雄甾-4-烯)及其酯，孕激素类如黄体酮及其酯，皮质甾类以及麻醉剂。

本发明装置的表面积可在约 5 厘米²—约 75 厘米²不等。不过，一种常用装置的表面积在约 20—60 厘米²内。根据本发明的一种典型透皮给药装置是按约 60 厘米²，一般呈椭圆或带圆角的长方形膏药状制造的。

本发明的给药装置也可包含其它如技术上已知的穿透促进剂，稳定剂，染料，稀释剂，颜料，载体，惰性填料，抗氧化剂，赋形剂，胶凝剂，抗刺激剂，血管收缩剂。

本发明的给药装置可设计成在几小时至达 7 天或更长的持续时间内都能有效地释放药物的装置。一般来说，单个装置最长使用期限是 7 天，因为皮肤闭塞所产生的不利影响会随使用期的延长而增加，而且皮肤细胞的脱落和更新的正常周期为约 7 天。

根据睾丸甾酮透皮给药的特别优选实施方案，药物贮库包含 20—30(重量)%睾丸甾酮，68—80(重量)%乙醇，以及 1—2(重量)%胶凝剂(如羟丙基纤维素)，控速释药膜包含醋酸乙烯酯含量为 5—30(重量)%，优选为 9—18%的乙烯醋酸乙烯酯共聚物，以及粘合剂包含一种高分子量 PIB/低分子量 PIB/矿物油，其比例为 0.75-1.25/1-1.5/1.5-2.5，最优选为 1/1.25/2 的聚异丁烯混合物

上述专利说明了能用来制造本发明给药装置中各层和各组分的各种各样材料。因此，本发明考虑采用包括那些在下文从技术上会了解的并能起重要作用的，而与上述专利中具体公开的那些不同的材料。

下列实施例是用来说明实施本发明的，而不是以任何方式对本发明的限制。

实施例 1

制备经非阴囊皮肤给药的睾丸甾酮透皮给药装置的步骤如下。将睾丸甾酮、95%乙醇并添加羟丙基纤维素经混合制成含 26(重量)%睾丸甾酮，1—2(重量)%羟丙基纤维素及其余为 95%乙醇的贮库凝胶。凝胶加

载量为 21 毫克辜丸甾酮/厘米²。

将聚异丁烯(MW1200000)，聚异丁烯(MW35000)及轻矿物油以重量比 1 : 1.25 : 2 相混合制成压敏粘合剂组合物。将该压敏粘合剂在 75 微米厚的硅化聚对苯二甲酸乙二醇酯防粘衬膜上流延成 50 微米厚的压敏粘合剂层。将由此得到的两层单组件的压敏粘合面一侧层合到 50 微米厚的乙酸乙烯酯(EVA)共聚物(含 9%醋酸乙烯酯)膜上。将凝胶化的辜丸甾酮—乙醇混合物置于 EVA 膜上。将由含有 EVA 热封涂料的镀铝聚对苯二甲酸乙二醇酯构成的背衬层盖在凝胶上并采用旋转热封机将其热封到 EVA 共聚物上。采用圆形冲头将层合制品冲压成成品给药系统并将其置于密封袋中以防止挥发性组分的损失。

然后，将系统在 35 ℃、40 ℃或 50 ℃下分别处理 7 天并于室温下测定释药速率，为了观察温度对加载剂量的影响，将测定结果与在室温下保持 1 个月的系统的释药速率进行比较。

除去层合系统中的防粘衬膜，然后将该系统粘贴在 Teflon[®]棒上，然后将一种已知体积的受体溶液(0.10%苯酚/水)置于试管中并使其在 35 ℃下达到平衡。然后将粘附有给药系统的 Teflon 棒放入 35 ℃水浴中。用一能产生恒定垂直混合的电机来实施混合。

按指定的时间间隔，从试管中取出全部受体溶液并补加等体积预先在 35 ℃平衡过的新受体溶液。将受体溶液贮于 4 ℃的带盖玻璃瓶中，直至用 HPLC 测定辜丸甾酮含量。从受体溶液的药物浓度和体积、透过面积及间隔时间，可按下式计算药物通量：

(药物浓度 × 受体体积)/(面积 × 时间) = 药物通量(微克/厘米² · 小时)

图 3 显示热平衡对辜丸甾酮释放速率的影响。由图 3 所示的结果可以看出，在 0 — 2 小时开始释放周期内温度对辜丸甾酮的释放速率的影响最显著，释放速率与加载剂量的释放相对应。该系统的加载剂量约相当在 0 — 2 小时期间辜丸甾酮的积累释放量。热平衡对加载剂量(根据 0 — 2 小时周期内辜丸甾酮的积累释放量所测定)的影响列于表 1。如表 1 所示，加载剂量随热平衡过程的温度上升而增加。

表 1

热平衡对羧九甾酮加载剂量的影响

组别	0 - 2 小时积累释放量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
I	6.7
II	26.0
III	28.2
IV	46.8

第 I 组在室温下贮存 1 个月

第 II 组在 35 °C 烘箱中放 7 天

第 III 组在 40 °C 烘箱中放 7 天

第 IV 组在 50 °C 烘箱中放 7 天

实施例 2

按照下列步骤制备包含水性乙醇凝胶的透皮治疗系统。向 95% 乙醇中添加芬太尼基液并搅拌至使药物溶解。然后加入纯净水以得到 30% 乙醇水溶剂中含 14.7 毫克/克芬太尼的混合物，借助搅拌缓慢地向该溶液添加 2% 羟乙基纤维素胶凝剂并混合至成为均匀的凝胶(大约需 1 小时)。以溶液流延法将耐胺剂聚硅氧烷医用粘合剂的三氯三氟乙烷溶液流延在作为系统防粘衬膜的经氟碳—二丙烯酸酯处理过的聚酯膜上以形成 0.05 毫米厚的压敏粘合剂层。0.05 毫米厚的由 EVA(含 9%VA)构成的控速释药膜经加压层压在粘合剂表面上。背衬层是由多层的聚乙烯、铝、聚酯和 EVA 构成的，并在旋转热封机上以 15 毫克/厘米²的凝胶加载量，将水性凝胶封入背衬层与防粘衬/粘合剂/控速释药膜之间。将封装好的装置模切成 10 厘米²大小并立即封入口袋中以避免乙醇的损失。

热平衡对根据上述步骤制成的 10 厘米²系统的影响进行试验。将系统以不同的温度/时间组合进行处理，然后保持 25 °C。采用实施例 1 所述的测定释药速率步骤，测定开始 0 — 2 小时周期内芬太尼的积累释放量。测定了在 25 °C 下贮存两个月后的释药速率，结果列于表 2。

表 2
热平衡对芬太尼加载剂量的影响

组别	0-2 小时释放量 (μ g/hr)
I	208.9
II	246.3
III	404.2
IV	445.1

第 I 组, 25 ℃ 贮存前在 30 ℃ 烘箱中放 7 天。

第 II 组, 25 ℃ 贮存前在 40 ℃ 烘箱中放 3 天。

第 III 组, 25 ℃ 贮存前在 51 ℃ 烘箱中放 1 天。

第 IV 组, 25 ℃ 贮存前在 60 ℃ 烘箱中放 1 天。

表 2 结果显示, 在开始 0—2 小时的给药周期内, 药物的积累释放量随热平衡加工温度的升高而增加。该最初 0—2 小时释放周期内药物的积累释放量约相当于加载剂量的释放量。在室温下贮存 2 个月后, 没有检测到芬太尼从粘合剂层返回到药物贮库的现象。从表 2 可看到, 在 0—2 小时周期内芬太尼的释放量(加载剂量)随热平衡温度升高而增加。

实施例 3

研究了高温热平衡过程中热平衡时间对释药速率的影响。按照实施例 2 制得的系统保持在 40 ℃ 并以 0, 3, 7 和 14 天的间隔测定释药速率。图 4 显示 40 ℃ 下保温时间对释药开始后的 0—2 小时周期内芬太尼的初始释放量(加载剂量)的影响。如图 4 所见, 加载剂量随保温时间增加而增加。

实施例 4

按实施例 2 步骤制备 10 厘米² 系统。其中一些系统在 40 ℃ 下保温 4 天, 而其余系统保持在室温下, 采用实施例 1 所述步骤测定每组试样的体外释药分布曲线。以 0—2 小时积累释放量量度的这些系统的平均加载剂量, 保持在室温下的系统为 199.00 微克/小时, 而在 40 ℃ 下保温 4 天的系

统为 282.25 微克/小时。在进行释药速率试验前，在每组系统的药物贮库凝胶中可观密到有固态药物，这表明药物贮库中含有超过饱和的药物量。当热平衡系统从烘箱中取出时，在热平衡系统中的药物贮库凝胶中仍观察到有固态药物。

虽然上述实施例已经介绍了关于密封袋装系统的制作过程，但对于完成制作过程来说，在系统冲切前完成装袋系统或者在不涉及挥发性成分损失的情况下，在完成系统冲切后装袋都是可能的。

已具体参照本发明的几个优选实施方案对本发明作了详细的说明，但在本发明的精神和范围内可进行各种变更和改变，这是可以理解的。

说明书附图

图 1

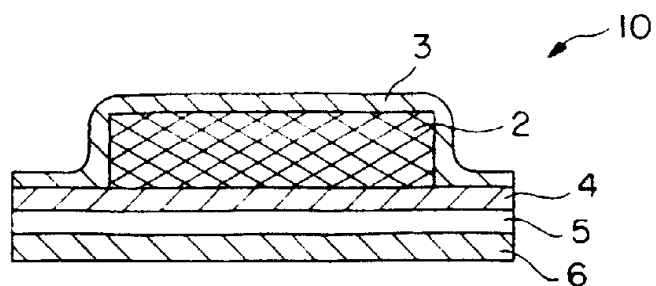


图 2A

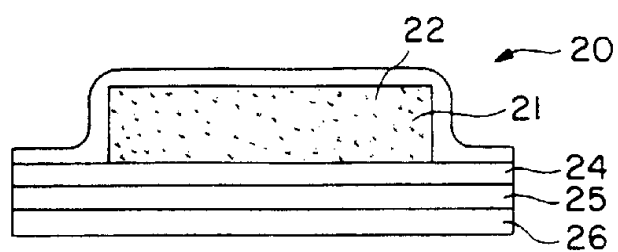


图 2B

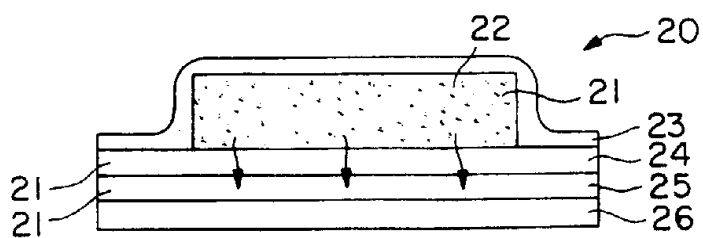


图 2C

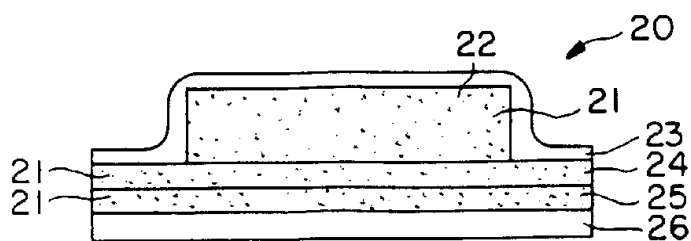


图 3

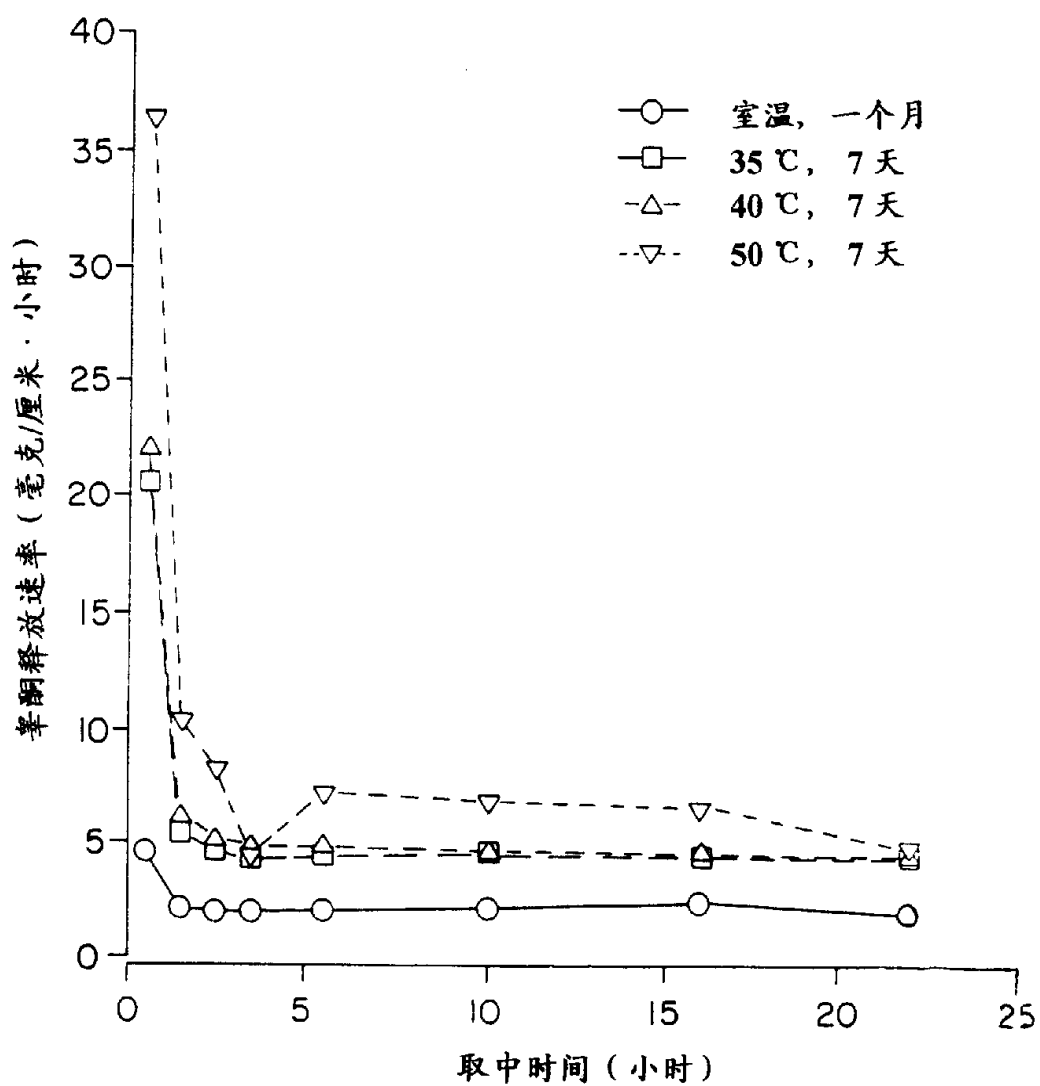


图 4

