



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102099020 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 18

(21) 申请号 200980128926. 6

(22) 申请日 2009. 05. 29

(30) 优先权数据

61/057, 455 2008. 05. 30 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 01. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/045739 2009. 05. 29

(87) PCT申请的公布数据

W02009/158120 EN 2009. 12. 30

(73) 专利权人 迈兰股份有限公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 J·唐

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 陶家蓉 张静

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006. 01)

A61K 47/48 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 4832953 A, 1989. 05. 23,

US 2006099242 A1, 2006. 05. 11,

审查员 孙镜沂

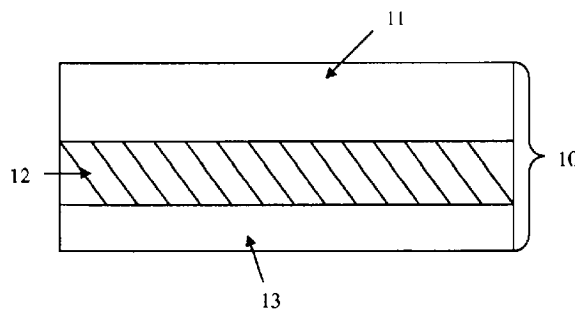
权利要求书3页 说明书14页 附图2页

(54) 发明名称

稳定的透皮药物递送系统

(57) 摘要

本发明提供了一种固体分散体透皮药物递送系统,其包含稳定无定形形式的治疗剂和具有氢键形成官能团的组合聚合稳定和分散剂,以及制造该系统的方法。也揭示了组合聚合稳定和分散剂与治疗剂的重量比。



1. 一种透皮药物递送器件,其包括:

(a) 背衬薄膜;

(b) 包含固体分散体的第一粘合剂层,所述分散体包含:

第一粘合剂,

无定形形式的第一治疗剂,和

包含氢键形成官能团的第一组合聚合稳定和分散剂;和

(c) 保护性可释放衬里;

其中第一治疗剂选自东莨菪碱、纳曲酮、及其药学上可接受的盐;所述组合聚合稳定和分散剂是聚乙烯吡咯烷酮;和其中,所述聚合稳定/分散剂与所述无定形形式的治疗剂的重量比至少为 0.5。

2. 如权利要求 1 所述的药物递送器件,其特征在于,室温下储存至少 6 个月后至少 95% 的所述治疗剂为无定形形式。

3. 如权利要求 2 所述的药物递送器件,其特征在于,室温下储存至少 6 个月后至少 99% 的所述治疗剂为无定形形式。

4. 如权利要求 3 所述的药物递送器件,其特征在于,室温下储存至少 18 个月后至少 99% 的所述治疗剂为无定形形式。

5. 如权利要求 1 所述的药物递送器件,其特征在于,与不含所述聚合稳定/分散剂的相同透皮药物递送中所述治疗剂的皮肤吸收率相比,所述治疗剂的皮肤吸收率提高至少 50%。

6. 如权利要求 1 所述的透皮药物递送器件,其特征在于,所述器件还包括:

(d) 所述第一粘合剂层和所述保护性可释放衬里之间的第二粘合剂层,所述第二粘合剂层包含:

第二粘合剂和无定形形式的第二治疗剂,所述第二粘合剂可以与所述第一粘合剂相同或者不同,所述第二治疗剂可以与所述第一治疗剂相同或者不同,和

第二组合聚合稳定和分散剂,所述第二聚合稳定和分散剂可以与所述第一组合聚合稳定和分散剂相同或者不同,所述试剂包含氢键形成官能团。

7. 如权利要求 6 所述的药物递送器件,其特征在于,所述器件还包括:

(e) 所述第一和第二粘合剂层之间的膜。

8. 如权利要求 1 所述的药物递送器件,其特征在于,所述第一粘合剂层还包含选自下组的成分:皮肤渗透促进剂、增粘剂、粘结促进剂以及任何上述物质的任意组合。

9. 如权利要求 6 所述的药物递送器件,其特征在于,所述第一、第二、或者第一和第二粘合剂层还独立地包含选自下组的成分:皮肤渗透促进剂、增粘剂、粘结促进剂以及任何上述物质的任意组合。

10. 如权利要求 1 所述的药物递送器件,其特征在于,所述无定形形式的治疗剂包含至少一个氢键形成基团。

11. 如权利要求 10 所述的药物递送器件,其特征在于,所述无定形形式的治疗剂与所述聚合稳定/分散剂之间存在一个或多个氢键,与不含所述聚合稳定/分散剂的相同透皮药物递送器件相比,所述药物递送器件具有较高的分散容量。

12. 如权利要求 1 所述的药物递送器件,其特征在于,所述聚合稳定剂与所述无定形形式的治疗剂的重量比为 2 或更高,所述无定形形式的治疗剂的玻璃化转变温度小于 50°C。

13. 如权利要求 12 所述的药物递送器件,其特征在于,所述聚合稳定剂与所述治疗剂的重量比为 2-10,所述无定形形式的治疗剂的玻璃化转变温度小于 40℃。

14. 如权利要求 1 所述的药物递送器件,其特征在于,所述聚合稳定剂与所述治疗剂的重量比为 0.5 或更高,所述无定形形式的治疗剂的玻璃化转变温度至少为 60℃。

15. 如权利要求 14 所述的药物递送器件,其特征在于,所述聚合稳定剂与所述治疗剂的重量比为 0.5-10,所述无定形形式的治疗剂的玻璃化转变温度至少为 70℃。

16. 如权利要求 15 所述的药物递送器件,其特征在于,所述聚合稳定剂与所述无定形形式的治疗剂的重量比为 0.5-2。

17. 如权利要求 1 所述的药物递送器件,其特征在于,所述无定形形式的治疗剂包含小于 1.0% 的结晶度。

18. 如权利要求 1 所述的药物递送器件,其特征在于,所述粘合剂层包含 0.05-40 重量 % 的所述治疗剂。

19. 如权利要求 1 所述的药物递送器件,其特征在于,所述粘合剂层包含 1-20 重量 % 的所述无定形形式的治疗剂。

20. 如权利要求 1 所述的药物递送器件,其特征在于,所述粘合剂选自:聚硅氧烷、聚异丁烯、丙烯酸粘合剂或任何上述物质的任意组合。

21. 一种制造透皮药物递送器件的方法,所述方法包括:

(a) 混合

(i) 包含无定形形式的第一治疗剂和具有氢键形成官能团的第一组合聚合稳定和分散剂的第一均一溶液与

(ii) 第一粘合剂或粘合剂溶液以形成第二溶液或悬浮液,

(b) 用所述第二溶液或悬浮液涂覆可释放衬里以形成第一涂覆的可释放衬里,和

(c) 干燥所述第一涂覆的可释放衬里;

其中第一治疗剂选自东莨菪碱、纳曲酮、及其药学上可接受的盐;所述组合聚合稳定和分散剂是聚乙烯吡咯烷酮;和其中所述聚合稳定/分散剂与所述无定形形式的治疗剂的重量比至少为 0.5。

22. 如权利要求 21 所述的方法,所述方法还包括以下步骤:

(d) 将所述干燥涂覆的可释放衬里层压到背衬薄膜上。

23. 如权利要求 21 所述的方法,所述方法还包括以下步骤:

(e) 从叠层冲切一个或多个单位剂型。

24. 如权利要求 21 所述的药物递送器件,其特征在于,所述均一溶液、粘合剂、粘合剂溶液、第二溶液或悬浮液中的一个或多个还独立包含选自下组的成分:皮肤渗透促进剂、增粘剂、粘结促进剂以及任何上述物质的组合。

25. 如权利要求 21 所述的方法,其特征在于,还包括:

(a') 混合

(i) 包含无定形形式的第二治疗剂和具有氢键形成官能团的第二组合聚合稳定和分散剂的第二均一溶液,所述无定形形式的第二治疗剂与所述第一治疗剂相同或者不同,所述第二组合聚合稳定和分散剂与所述第一组合聚合稳定和分散剂相同或者不同,与

(ii) 第二粘合剂或粘合剂溶液以形成第三溶液或悬浮液,所述第二粘合剂或粘合剂溶

液可以与所述第一粘合剂或粘合剂溶液相同或者不同，

(b') 用所述第三溶液或悬浮液涂覆第二可释放衬里，所述第二可释放衬里可以与所述第一可释放衬里相同或者不同，

(c') 干燥涂覆的第二可释放衬里，

(d) 将所述第一干燥的涂覆的可释放衬里层压至背衬薄膜，

(e) 从所述第一涂覆的可释放衬里去除所述第一可释放衬里以形成第一干燥的涂覆层，和

(f) 将第二干燥的涂覆的可释放衬里层压至所述第一干燥的涂覆层。

26. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，所述第一均一溶液、第一粘合剂或粘合剂溶液、第二溶液或悬浮液、第二均一溶液、第二粘合剂或粘合剂溶液、或第三溶液或悬浮液中的一个或多个还独立包含选自下组的成分：皮肤渗透促进剂、增粘剂、粘结促进剂以及任何上述物质的任意组合。

27. 如权利要求 21 所述的方法，其特征在于，还包括：

(a') 混合

(i) 包含无定形形式的第二治疗剂和具有氢键形成官能团的第二组合聚合稳定和分散剂的第二均一溶液，所述无定形形式的第二治疗剂与所述第一治疗剂相同或者不同，所述第二组合聚合稳定和分散剂与所述第一组合聚合稳定和分散剂相同或者不同，与

(ii) 第二粘合剂或粘合剂溶液以形成第三溶液或悬浮液，所述第二粘合剂或粘合剂溶液可以与所述第一粘合剂或粘合剂溶液相同或者不同，

(b') 用所述第三溶液或悬浮液涂覆第二可释放衬里，所述第二可释放衬里可以与所述第一可释放衬里相同或者不同，

(c') 干燥涂覆的第二可释放衬里，

(d) 将所述第一干燥的涂覆的可释放衬里层压至膜、织造网或非织造物的一侧，和

(e) 将所述第二干燥的涂覆的可释放衬里层压至所述膜、织造网或非织造物的第二侧。

28. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于，步骤 (d) 和 (e) 同时发生。

29. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于，步骤 (d) 在步骤 (e) 之前发生。

30. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于，所述第一均一溶液、第一粘合剂或粘合剂溶液、第二溶液或悬浮液、第二均一溶液、第二粘合剂或粘合剂溶液、或第三溶液或悬浮液中的一个或多个还独立包含选自下组的成分：皮肤渗透促进剂、增粘剂、粘结促进剂以及任何上述物质的任意组合。

## 稳定的透皮药物递送系统

[0001] 本申请要求 2008 年 5 月 30 日提交的美国临时专利申请 61/057,455 的优先权,该申请的内容被纳入本文作为参考。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及一种包含稳定无定形形式的治疗剂和能够与所述治疗剂氢键结合的聚合稳定剂的固体分散体透皮药物递送系统,以及所述系统的制造方法。而且,本发明涉及聚合稳定剂与治疗剂的重量比在稳定治疗剂中的重要性。

### [0003] 发明背景

[0004] 透皮药物递送,即药物通过皮肤递送,提供了许多优点。首先,它是一种舒适、方便且非侵入性的给药方式。透皮递送的药物直接进入皮下血管,通过绕开首过肝脏代谢和分解而转运至靶部位。该方法的药物生物利用度较高。所述系统要求相对少量的药物并且是持续药物递送的有效方法,能够降低给药频率。而且,这种给药方式提供了不间断的治疗以及对血中药物浓度较高程度的控制。这些特点有助于避免伴随口服剂型和注射剂给药的药物暂时高血浓导致的副作用。

[0005] 然而,对于几乎所有化合物而言,称为角质层的皮肤外层形成药物吸收的屏障,常常阻止有效量的药物递送。由于角质层的疏水性,药物亲水盐的吸收尤其困难。大分子和极端疏水的药物通过皮肤吸收也存在困难。

[0006] 一般使用化学促进剂来克服角质层屏障。然而,这些促进剂可能引入诸如皮肤刺激和制剂不相容性等副作用,常常仍然不能充分提高药物吸收以符合药物的治疗剂量要求。

[0007] 此外,物理方式也是一种用于克服角质层屏障功能的常用方法。这些方法包括离子透入法、电穿孔、超声促渗和皮肤微擦除。

[0008] 美国专利 4,409,206 揭示了一种其中包埋有无定形活性药物成分的聚丙烯酸酯薄膜形式的制剂。

[0009] 美国专利公开 2005/0064022 描述了一种特拉唑嗪透皮器件及其使用方法。该专利公开揭示了先通过喷雾干燥、滚筒干燥、冷冻干燥制备无定形形式的特拉唑嗪,然后掺入透皮递送器件中。更具体说,该专利公开揭示了对皮肤给予无定形特拉唑嗪的透皮治疗系统,其包括背衬层、压敏型粘合剂储器层和 / 或基质层以及任意的可除去保护层。

[0010] 美国专利公开 2005/0175678 涉及一种适用于罗替戈汀的透皮给药的聚合物基质及其制备方法。该聚合物基质包括过饱和量的罗替戈汀碱,使得在基质聚合粘合剂中未溶解的罗替戈汀部分以无定形颗粒形式分散在粘合剂基质中。该专利公开还揭示,基质粘合剂可以是罗替戈汀透皮给药系统的一个组分,其中所述系统具有诸如保护层、背衬层、其它聚合粘合剂层和 / 或控制罗替戈汀的释放的膜等组分。

[0011] 美国专利 6,902,741 涉及一种透皮系统,其包括含性激素的粘合剂基质,含有在亲水非交联的聚合物中的性激素包合体。包含在包合体中的活性性激素优选在超过 50 重量%的活性物质的程度上是无定形的。含活性性激素的叠层的特征在于,活性性激素包含

体包含在溶解或分散形式的粘合剂基质中,并且在掺入粘合剂基质之前预先制备活性性激素包合体。因此,该过程要求:预先制备活性性激素的步骤,然后将包合体掺入粘合剂基质聚合物溶液中的另一步骤。

[0012] 制备药物过饱和的透皮系统的各种方法是已知的。美国专利 4,409,206, 4,490,322, 4,797,284, 4,880,633, 5,352,4575, 869,089, 5,906,830, 6,153,216, 6,156,335 和 6,623,763 描述了制造透皮系统的方法。U.S. 美国专利 4,490,332 揭示了一种制造长时间透皮给药的聚丙烯酸酯薄膜的方法,该方法包括在溶剂中形成药物和冷冻干燥的胶乳聚丙烯酸酯共聚物的溶液。美国专利 5,906,830 揭示了一种制造过饱和透皮系统的方法,该方法包括加热未溶解的药物和储器基质材料的混合物至预定温度,然后冷却。

[0013] 东莨菪碱是一种透皮给药困难的分子,因为分子在叠层和贴片递送系统中发生重结晶。因为这种重结晶的发生,递送率降低。一些美国专利(4,832,953, 5,662,928, 6,569,448, 6,238,700)描述了使叠层和贴片退火以去除或防止结晶东莨菪碱或其水合物的形成的退火方法。这些方法非常复杂,并且成本很高。

[0014] 奥昔布宁也是一种对于透皮递送而言较麻烦的分子。美国专利 5,164,190 揭示了经扩散机制透皮给予疏水药物,其中,所述药物以饱和浓度的 20% -80% 的浓度溶解在载体中。美国专利申请 2004/0057985 揭示了一种透皮系统,其中,基质层包含相互不溶解的两相,即内相和外相。

[0015] 美国专利申请 2004/0081683 揭示了一种透皮系统,其包含由粘合剂聚合物和包括奥昔布宁的胺官能性药物构成的自粘合的基质,不含吸收胺官能性药物的盐的颗粒。

[0016] 纳曲酮透皮吸收较差,因而开发了它的前药以提高皮肤吸收。然而,前药的吸收率仍然不足以实现治疗剂量。

[0017] 睾酮的皮肤吸收也较差,即使在高水平促进剂的存在下。

[0018] 虽然所需的治疗剂量较低,结晶雌二醇的透皮递送率常常不能实现治疗水平。

[0019] 因此,仍然需要一种稳定的透皮系统,该系统能够改善各种治疗剂的透皮吸收率。

[0020] 发明概述

[0021] 根据本发明,提供了一种固体分散体透皮药物递送系统,其对于各种治疗剂具有改善的稳定性和皮肤吸收率。本发明的透皮药物递送系统包括稳定无定形形式的治疗剂和聚合稳定剂,聚合稳定剂也是能够与治疗剂形成氢键结合的分散剂。本发明的透皮药物递送系统的特征还在于治疗剂的长期稳定性,取决于治疗剂与聚合稳定剂的比率。

[0022] 本发明的透皮药物递送系统进一步包括至少三层:背衬薄膜、粘合剂层和保护性可释放衬里(release liner)。粘合剂层包含粘合剂、无定形形式的治疗剂以及包含氢键形成官能团的组合聚合稳定和分散剂及保护性可释放衬里。

[0023] 本发明尤其适用于以下透皮药物递送系统,其中治疗剂例如可以是(i)东莨菪碱、奥昔布宁、纳曲酮、睾酮、雌二醇、罗替戈汀、芬太尼、乙炔雌二醇或甲基孕妥(norelgestral), (ii) (i) 中任一种的任何药学上可接受的盐,或(i)、(ii)中任一种或(i)和(ii)的任意组合。

[0024] 本发明的另一个实施方式包括第四层。该第二粘合剂层或皮肤接触的粘合剂层也包括粘合剂、无定形形式的治疗剂、包含氢键形成官能团的组合聚合稳定和分散剂。第二粘合剂层位于第一粘合剂层(药物储器粘合剂层)和保护性可释放衬里之间。第二粘合剂可

以与第一粘合剂相同或者不同,第二无定形形式的治疗剂可以与第一治疗剂相同或不同。第二组合聚合稳定和分散剂可以与所述第一组合聚合稳定和分散剂相同或不同。

[0025] 本发明的另一个实施方式包括第五层。第五层包括位于药物储器粘合剂层和皮肤接触粘合剂层之间的膜。

[0026] 在本发明的另一实施方式中,粘合剂层(药物储器粘合剂层和/或皮肤接触粘合剂层)可以额外包括皮肤渗透促进剂、增粘剂和/或粘结促进剂。

[0027] 根据本发明,当分散到也包含至少一个氢键形成基团的聚合材料基质中时,包含至少一个氢键形成基团的无定形形式的治疗剂长时间保持稳定。治疗剂分子与聚合材料间的氢键缔合也提供了额外的分散容量。较大的分散容量匹敌不具有聚合稳定/分散剂的相同药物递送系统。较大的分散容量可包括例如,与无氢键结合的分散体相比,提高量的治疗剂分散在聚合材料中或者通过聚合材料分散的治疗剂更高的均一性。

[0028] 根据本发明,如果包含至少一个氢键形成基团的聚合材料与治疗剂的重量比至少为 0.5,治疗剂的稳定性提高。

[0029] 根据本发明,透皮药物递送系统中治疗剂的稳定性的特征在于,治疗剂能够长时间保持无定形而不形成结晶。

[0030] 在本发明的一方面,室温下储存至少 6 个月后至少 95% 的所述治疗剂为无定形形式。根据本发明,室温下储存至少 6 个月后至少 99% 的所述治疗剂是无定形形式。根据本发明的另一方面,室温下储存至少 18 个月后至少 99% 的所述治疗剂是无定形形式。

[0031] 根据本发明的另一方面,与不含所述聚合稳定/分散剂的相同透皮药物递送中治疗剂的皮肤吸收率相比,治疗剂的皮肤吸收率提高至少 25%。根据本发明的另一方面,吸收率提高至少 50%。在本发明的另一方面,皮肤吸收率提高至少 75%。

[0032] 此外,如果治疗剂的玻璃化转变温度较低,分散无定形形式的治疗剂所需的聚合材料与无定形形式的治疗剂的重量比为 2 或更高。在本发明的一方面,低玻璃化转变温度是小于 50°C。在本发明的另一方面,低玻璃化转变温度是小于 40°C。

[0033] 稳定具有高玻璃化转变温度的无定形形式的治疗剂所需的聚合材料与无定形形式的治疗剂的重量比为 0.5 或更高。在本发明一方面,高玻璃化转变温度是至少 60°C。在本发明的另一方面,高玻璃化转变温度是至少 70°C。在本发明的一方面,稳定具有高玻璃化转变温度的无定形形式的治疗剂所需的聚合材料与无定形形式的治疗剂的重量比为 0.5-10; 在另一方面,为 0.5-2。

[0034] 附图简要说明

[0035] 图 1 是本发明三层透皮递送器件的放大横截面示意图。

[0036] 图 2 是本发明四层透皮递送器件的放大横截面示意图。

[0037] 图 3 是本发明五层透皮递送器件的放大横截面示意图。

## 具体实施方式

[0038] 本发明涉及一种固体分散体透皮药物递送系统,其中,所述系统包括稳定无定形形式的治疗剂和能够与治疗剂形成氢键的聚合稳定剂和分散剂。并且,可以通过优化治疗剂与聚合稳定剂的重量比来提高本发明固体分散体透皮药物递送系统中治疗剂的稳定性。意外地发现,通过优化治疗剂与聚合稳定剂的重量比可提高稳定性,并且该最优比取决于

治疗剂的玻璃化转变温度。如本文所述,“透皮”表示活性药物成分递送进入或通过皮肤或粘膜组织。附图显示了本发明的一些实施方式,其中透皮递送器件是皮肤贴片的形式,一旦施用于皮肤,能够透皮递送活性药物成分。

[0039] 如本文所用,术语“玻璃化转变温度”或 T<sub>g</sub> 表示在标准大气压下测量,材料从液态转变为玻璃态的温度。具有高玻璃化转变温度的药物包括例如, T<sub>g</sub> 至少为 60°C (例如, 80°C) 的药物。具有低玻璃化转变温度的药物包括例如, T<sub>g</sub> 小于 50°C (例如, 30°C) 的药物。

[0040] 如本文所用,术语治疗剂的“结晶”和“结晶性”表示治疗剂的 X 射线衍射图显示不同于无定形化合物漫广泛散射 X 射线的有序尖锐图。或者,可通过校正至 X 射线结晶性的技术,例如 FT-IR、密度柱或 DSC 来测量结晶性。如本文所述,术语“无定形”表示治疗剂不是结晶。参见例如,《雷明登药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences),第 18 版,第 173 页;《美国药典》,第 23 版 (1995),第 1843-1844 页。通常,通过 X 射线衍射测定,本发明的无定形治疗剂的结晶性小于约 5%,优选小于约 2%,更优选小于约 1%,最优选约 0.5% -0% 的结晶性。

[0041] 本发明的固体分散体透皮药物递送系统包括至少三层:图 1 描绘了一种三层透皮递送器件 10,包括背衬层 11、包含无定形形式的治疗剂的粘合剂层 12、以及具有能够与治疗剂形成氢键结合的氢键形成官能团的稳定剂和保护性可释放衬里 13。图 2 描绘了一种四层透皮递送器件 20,包括药物储器层 22、皮肤接触层 23、背衬层 21 和保护性可释放衬里 24,所述药物储器层 22 和皮肤接触层 23 各自包含无定形形式的治疗剂以及具有能够与治疗剂形成氢键结合的氢键形成官能团的稳定剂。图 3 描绘了一种五层透皮递送器件 30,包括药物储器层 32、皮肤接触层 34、夹在药物储器层 32 和皮肤接触层 34 之间的膜 33、背衬层 31 和保护性可释放衬里 35,所述药物储器层 32 和皮肤接触层 34 各自包含无定形形式的治疗剂以及具有能够与治疗剂形成氢键结合的氢键形成官能团的稳定剂。

[0042] 这些固体分散体透皮递送器件相对于皮肤的最外层是背衬层 11、21 或 31。背衬层是一种柔性基质,提供了防止活性药物成分背离药物递送的指定方向迁移的屏障并为器件提供支撑。背衬层的组成不是关键。本发明可使用任何具有这些品质的公知的背衬层。例如,可采用由以下材料组成的背衬层:聚对苯二甲酸乙酯、尼龙、聚丙烯、聚酯、聚酯/乙烯-乙酸乙酯、金属化的聚酯薄膜、聚偏二氯乙烯、金属薄膜如铝箔、聚偏乙烯氟化物薄膜、或者这些材料的混合物或共聚物或叠层。可使用的具体的背衬层包括:Mediflex® 1200 (得自迈兰科技有限公司 (Mylan Technologies, Inc.)), Mediflex® 1501, Mediflex® 1502, Mediflex® 1503 和 Scotchpak® 1109。优选的是由聚乙烯和聚酯组成的背衬层。最优选使用 Mediflex® 1501 和 Mediflex® 1200 作为背衬层。

[0043] 背衬层的厚度也不是关键。本发明实践中可采用厚度约 1 密耳至约 10 密耳的背衬层。优选地,背衬层的厚度约为 1.5-6 密耳。最优选地,背衬层的厚度约为 3 密耳。

[0044] 至少一个粘合剂层可以在施用器件时面向患者的背衬层一侧紧邻背衬层定位。粘合剂层包含粘合剂、至少一种无定形形式的治疗剂、以及具有能够与治疗剂形成氢键结合的至少一个氢键形成官能团的稳定剂。稳定剂也可用作分散剂,从而提高粘合剂层对治疗剂的容量。

[0045] 粘合剂层可以是药物储器粘合剂层或皮肤接触粘合剂层,取决于所需的系统结



构、递送的药物以及透皮器件的释放特征。而且,器件可包含一个或多个药物储器粘合剂层。虽然药物储器粘合剂层和皮肤接触粘合剂层可包含相同的组成成分,但两层间任一种组分的量和 / 或具体类型可以不同。

[0046] 粘合剂层的尺寸和形状不是关键,取决于器件的结构和释放特征以及递送的药物。唯一的限制在于,粘合剂层不能延伸超出背衬层。

[0047] 粘合剂层中包含的“粘合剂材料”可以是本领域已知的任何生物相容性聚合物或聚合物材料。例如,粘合剂材料可选自:硅酮、天然和合成橡胶、聚乙烯-苯乙烯-乙烯嵌段聚合物、聚苯乙烯-丁二烯、聚异丁烯(“PIB”)、聚丁烯、氯丁二烯橡胶、聚丁二烯、聚异丁烯、聚异戊二烯、聚硅氧烷、包括交联和未交联丙烯酸共聚物的丙烯酸粘合剂、乙酸乙烯酯粘合剂、聚丙烯酸酯、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、苯乙烯-异戊二烯共聚物、聚氨酯、增塑权重(plasticized weight)的聚醚嵌段酰胺共聚物、增塑的苯乙烯-橡胶嵌段共聚物以及它们的混合物。在包含超过一个粘合剂层的实施方式中,对于每个粘合剂层选择的粘合剂材料的类型可以相同或者不同。优选地,粘合剂材料选自:聚硅氧烷、PIB和丙烯酸类。最优选地,粘合剂材料是一种或多种聚硅氧烷。

[0048] 至少一个粘合剂层中存在的粘合剂材料的量占粘合剂层重量约30%-95%,优选占粘合剂层重量约35%-90%,最优选占粘合剂层重量约36%-80%。在包含超过一个粘合剂层的实施方式中,对于每个粘合剂层粘合剂材料的量可以相同或者不同。

[0049] 在一个优选的实施方式中,粘合剂材料是PIB。在另一个优选的实施方式中,使用包含低分子量PIB(粘均分子量约25,000-50,000)和高分子量PIB(粘均分子量约700,000-1,500,000)的PIB掺混物。在使用PIB掺混物的实施方式中,低分子量PIB与高分子量PIB的比率约为95:5至约55:45。

[0050] 粘合剂层中包含的稳定剂包括能够与器件内的治疗剂形成氢键结合的至少一个氢键形成官能团。粘合剂层的稳定剂上存在的氢键形成官能团的非限制性例子包括:羟基、低级烷氧基、醚、氨基、氟和羰基。

[0051] 稳定剂是降低储存环境条件下治疗剂降解速率的化合物或中性药物碱。稳定剂可改善治疗剂的长期稳定性,其中术语“长期”包括至少6个月。在一个方面,至少12个月的稳定性得到改善。在一个方面,至少18个月的稳定性得到改善。在一个方面,至少24个月的稳定性得到改善。在一个实施方式中,改善的稳定性表示小于5%的治疗剂是结晶。在另一个实施方式中,改善的稳定性表示小于1%的治疗剂是结晶。

[0052] 粘合剂层中使用的稳定剂的非限制性例子包括:聚乙烯吡咯烷酮、聚(乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯)共聚物、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、乙基纤维素或它们的组合。在优选实施方式中,稳定剂是聚乙烯吡咯烷酮或聚(乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯)共聚物。更优选地,稳定剂是聚乙烯吡咯烷酮。

[0053] 粘合剂层中稳定剂的量可变化,取决于稳定剂的身份以及粘合剂材料和 / 或治疗剂的用量和身份。通常,以粘合剂材料的重量计,稳定剂的用量约为2-40重量%。优选地,用量约为5-30重量%。最优选地,用量约为5-20重量%,或者约为10-20重量%。

[0054] 术语“治疗剂”或“活性药物成分”用于描述固体透皮递送器件的主要活性成分,它是对器件的使用者具有治疗、预防和 / 或生理学作用的生物活性化合物或化合物的混合物。它以稳定的无定形形式存在,与能够与治疗剂氢键结合的聚合物稳定剂形成固体分散

体。

[0055] 活性药物成分的非限制性例子包括：抗炎物质、阿片受体拮抗剂、抗胆碱能药、冠状扩张剂、脑血管扩张剂、外周血管扩张剂、 $\alpha$ -肾上腺素能阻断剂、抗感染药、拟精神药物、抗狂躁药、兴奋药、抗组胺剂、解充血药、胃肠镇静剂、抗心绞痛药、血管扩张剂、抗心律不齐药、抗高血压药、血管收缩药、偏头痛治疗、抗凝药和抗血栓形成药、镇痛药、解热药、安眠药、镇静药、止吐药、止恶心药、抗惊厥药、神经肌肉药、升血糖药和降血糖药、甲状腺和抗甲状腺制剂、利尿剂、解痉药、止吐药、子宫松弛药、减肥药、组织代谢药、红细胞生成药物、抗哮喘药、支气管扩张剂、祛痰剂、粘液溶解药、抗尿酸药等。

[0056] 粘合剂层的治疗剂是包含氢键形成官能团的任何药学活性成分。这种官能团包括但不限于：羟基、低级烷氧基、醚、氨基、氟和羰基。能够在粘合剂层中使用的优选治疗剂的非限制性例子包括：东莨菪碱、奥昔布宁、纳曲酮、睾酮、雌二醇、罗替戈汀、芬太尼、乙炔雌二醇、哌甲酯、甲基孕妥和吡罗昔康。治疗剂也包括它们的盐、溶剂合物、水合物、前药以及任何前述物质的衍生化合物。例如，东莨菪碱包括衍生化合物丁基东莨菪碱。

[0057] 粘合剂层中治疗剂的含量可变化，取决于其身份、器件的指定剂量、存在的粘合剂层的数量以及治疗剂的用量和身份等其它因素。通常，以粘合剂材料的重量计，治疗剂的用量约为 0.5-40 重量%。优选地，用量约为 1-25 重量%。最优选地，用量约为 5-15 重量%。

[0058] 在包含单一粘合剂层的实施方式中，例如图 1 所示，粘合剂层中活性药物成分的含量占粘合剂材料重量约 1-25%，优选占粘合剂材料重量约 5-20%，最优选占粘合剂材料重量约 7-9%。

[0059] 在包含两个粘合剂层的实施方式中，例如图 2 和 3 所示，药物储器粘合剂层中活性药物成分的含量占药物储器粘合剂材料重量约 1-30%，优选占药物储器粘合剂材料重量约 4-20%，最优选占药物储器粘合剂材料重量约 5-15%。类似地，在包含两个粘合剂层的实施方式中，例如图 2 和 3 所示，皮肤接触粘合剂层中活性药物成分的含量占皮肤接触粘合剂材料重量约 0-5%，优选占皮肤接触粘合剂材料重量约 2-4%，最优选占皮肤接触粘合剂材料重量约 1-2.5%。

[0060] 在一个实施方式中，稳定剂与治疗剂的重量比约为 0.5 或更高。采用的具体比率取决于治疗剂的玻璃化转变温度。当稳定剂与治疗剂的比率为 2 或更高时，具有较低玻璃化转变温度的治疗剂在透皮药物递送系统中保持稳定。这种具有较低玻璃化转变温度的治疗剂，例如东莨菪碱和奥昔布宁，要求提高量（以重量计）的稳定剂以分散和稳定治疗剂。当稳定剂与治疗剂的比率为 0.5 或更高时，具有较高玻璃化转变温度的治疗剂在透皮药物递送系统中保持稳定。这种具有较高玻璃化转变温度的治疗剂，例如纳曲酮，要求较少量的稳定剂（以重量计）以分散和稳定治疗剂。因此，透皮药物递送系统中治疗剂的稳定性是基于治疗剂的玻璃化转变温度与稳定剂和治疗剂的重量比之间反比形式的相关性。

[0061] 在东莨菪碱的情况下，以粘合剂材料的重量计，通常稳定剂的用量最高达约 18%。优选地，用量最高达约 13 重量%。最优选地，用量约为 1-12 重量%。而且，稳定剂与东莨菪碱的重量比约为 0.5 或更高。优选地，重量比约为 2 或更高。

[0062] 在奥昔布宁的情况下，以粘合剂材料的重量计，通常稳定剂的用量最高达约 25%。优选地，用量最高达约 20 重量%。最优选地，用量约为 1-15 重量%。而且，稳定剂与奥昔布宁的重量比约为 0.5 或更高。优选地，重量比约为 2 或更高。

[0063] 在纳曲酮的情况下,以粘合剂材料的重量计,通常稳定剂的用量约为 5-25 重量%。优选地,用量约为 7.5-20 重量%。最优选地,用量约为 10-15 重量%。而且,稳定剂与纳曲酮的重量比约为 0.5 或更高。优选地,稳定剂与纳曲酮的重量比约为 1-1.5。

[0064] 在睾酮的情况下,以粘合剂材料的重量计,通常稳定剂的用量约为 5-25 重量%。优选地,用量约为 5-20 重量%。最优选地,用量约为 5-15 重量%。而且,稳定剂与睾酮的重量比约为 0.5 或更高。

[0065] 在雌二醇的情况下,以粘合剂材料的重量计,通常稳定剂的用量约为 1-10 重量%。优选地,用量约为 1-8 重量%。最优选地,用量约为 1-6 重量%。而且,稳定剂与雌二醇的重量比约为 0.5 或更高。

[0066] 在罗替戈汀的情况下,以粘合剂材料的重量计,通常稳定剂的用量约为 1-20 重量%。优选地,用量约为 5-15 重量%。最优选地,用量约为 5-10 重量%。而且,稳定剂与罗替戈汀的重量比约为 0.5 或更高。

[0067] 在芬太尼的情况下,以粘合剂材料的重量计,通常稳定剂的用量约为 1-20 重量%。优选地,用量约为 2-10 重量%。最优选地,用量约为 2-5 重量%。而且,稳定剂与芬太尼的重量比约为 0.5 或更高。

[0068] 在乙炔雌二醇的情况下,以粘合剂材料的重量计,通常稳定剂的用量约为 0.1-10 重量%。优选地,用量约为 0.2-6 重量%。最优选地,用量约为 0.5-5 重量%。

[0069] 在哌甲酯的情况下,以粘合剂材料的重量计,通常稳定剂的用量约为 1-25 重量%。优选地,用量约为 5-20 重量%。最优选地,用量约为 5-15 重量%。而且,稳定剂与哌甲酯的重量比约为 0.5 或更高。

[0070] 在甲基孕妥的情况下,以粘合剂材料的重量计,通常稳定剂的用量约为 0.5-10 重量%。优选地,用量约为 0.5-8 重量%。最优选地,用量约为 0.5-5 重量%。而且,稳定剂与甲基孕妥的重量比约为 0.5 或更高。

[0071] 在吡罗昔康的情况下,以粘合剂材料的重量计,通常稳定剂的用量约为 0-18 重量%。优选地,用量约为 0-13 重量%。最优选地,用量约为 1-12 重量%。而且,稳定剂与吡罗昔康的重量比约为 0.5 或更高。

[0072] 粘合剂层还可包含一种或多种药学上可接受的添加剂。添加剂的非限制性例子包括:粘结促进性添加剂、穿透促进剂、增塑剂、增粘剂以及类似的添加剂。适用于该目的的物质是本领域技术人员所知的。

[0073] 粘合剂层中存在的添加剂的量占粘合剂材料重量约 0.05% -40%,优选占粘合剂材料重量约 1% -20%,最优选占粘合剂材料重量约 3% -20%。在包含超过一个粘合剂层的实施方式中(即具有第一粘合剂层和至少第二粘合剂层),每个粘合剂层中添加剂的用量和类型可以相同或不同。

[0074] 粘结促进性试剂的非限制性例子包括:胶体二氧化硅、氧化锌、聚乙烯基吡咯烷、丙烯酸酯共聚物、交联聚维酮、乙基纤维素、丙烯酸共聚物、膨润土、粘土以及它们的混合物。在优选实施方式中,粘结促进剂是胶体二氧化硅。

[0075] 粘合剂层中存在的粘结促进剂的量占粘合剂材料重量约 0% -15%,优选占粘合剂材料重量约 3% -10%,最优选占粘合剂材料重量约 5% -8%。在包含超过一个粘合剂层的实施方式中,每个粘合剂层中粘结促进剂的用量和 / 或类型可以相同或者不同。

[0076] 渗透促进剂的非限制性例子包括：月桂酸甲酯、油酸乙酯、单油酸甘油酯、油酸、油醇、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、辛基十二烷醇、 $\omega$ -十五内酯、环十五酮、丙二醇单月桂醇酯、桉叶脑、Ceraphyl 31、1-十二醇、乙二醇单乙基醚 P(transcutol P)、三醋汀、丙二醇、二丙二醇、丁二醇、乙醇、辛醇、苧烯、去水山梨糖醇单油酸酯、n-烷基酚醚乙氧基化物、n-烷基醚乙氧基化物以及它们的混合物。

[0077] 粘合剂层中存在的渗透促进剂的量占粘合剂材料重量约 0% -40%，优选占粘合剂材料重量约 0% -30%，最优选占粘合剂材料重量约 0% -20%。在包含超过一个粘合剂层的实施方式中，每个粘合剂层中渗透促进剂的用量和 / 或类型可以相同或者不同。

[0078] 增塑剂的非限制性例子包括：矿物油、硅酮液体以及它们的混合物。

[0079] 粘合剂层中存在的增塑剂的量占粘合剂材料重量约 0% -40%，优选占粘合剂材料重量约 0% -30%，最优选占粘合剂材料重量约 0% -20%。在包含超过一个粘合剂层的实施方式中，每个粘合剂层中增塑剂的用量和 / 或类型可以相同或者不同。

[0080] 增粘剂的非限制性例子包括：硅酮液体、矿物油、聚丁烯以及它们的混合物。

[0081] 粘合剂层中存在的增粘剂的量占粘合剂材料重量约 0% -40%，优选占粘合剂材料重量约 0% -30%，最优选占粘合剂材料重量约 0% -10%。在包含超过一个粘合剂层的实施方式中，每个粘合剂层中增粘剂的用量和 / 或类型可以相同或者不同。

[0082] 这些固体分散体透皮递送器件的最内层是保护性可释放衬里 13、24 或 35。该层紧邻背离背衬层的粘合剂层一侧定位。在施用和使用固体分散体透皮递送器件之前，从粘合剂层 / 皮肤接触层 12、23 或 34 剥去保护性可释放衬里并丢弃。它提供了在器件施用之前防止药物迁移的屏障并且容易从粘合剂层去除。保护性可释放衬里的组成不是关键。本发明可使用任何具有这些品质的任何公知的可释放衬里层。通常，可释放衬里包括用硅酮或氟聚合物涂覆的基质薄膜，在光敏引发剂 / 催化剂的存在下热固化或用紫外光固化。

[0083] 在图 1 所示三层固体透皮递送器件中，只有一个粘合剂层，即药物储器粘合剂层 12，该层位于背衬层 11 和保护性可释放衬里 13 之间。在该实施方式中，去除可释放衬里 13 并施用器件后，药物储器粘合剂层 12 接触并粘附于皮肤。

[0084] 在图 2 的四层固体透皮递送器件中，存在药物储器粘合剂层 22 和皮肤接触粘合剂层 23 并且它们相互紧邻。药物储器粘合剂层 22 位于背衬层 21 和皮肤接触粘合剂层 23 之间，而皮肤接触粘合剂层 23 位于药物储器粘合剂层 22 和保护性可释放衬里 24 之间。在该实施方式中，去除可释放衬里 24 并施用器件后，皮肤接触粘合剂层 23 接触并粘附于皮肤。

[0085] 在图 3 的五层固体透皮递送器件中，存在药物储器粘合剂层 32 和皮肤接触粘合剂层 34，但它们被膜层 33 隔开。药物储器粘合剂层位于背衬层 31 和膜层 33 之间，而皮肤接触粘合剂层位于膜层 33 和保护性可释放衬里 35 之间。在该实施方式中，去除可释放衬里 35 并施用器件后，皮肤接触粘合剂层 34 接触并粘附于皮肤。

[0086] 如五层固体透皮递送器件中所示，包含两个粘合剂层的实施方式还可包括膜、织造网或非织造物 33。膜 33 位于药物储器粘合剂层 32 和皮肤接触粘合剂层 34 之间。膜层可用作各种目的，例如控制活性药物成分的扩散和提供活性药物成分的受控释放。选择膜层以实现速率控制，即与不具有膜的类似器件相比，器件中膜层的存在可改变器件的皮肤渗透特征。膜、织造网或非织造物也可用作两个粘合剂层制剂之间的锚定层以减少粘合剂转移。

[0087] 合适的膜包括连续薄膜和微孔膜,可以是织造或非织造材料。膜优选由本领域技术人员常规使用的柔性、聚合物材料构成。可用于制备膜层的聚合物薄膜包括但不限于:包含低密度聚乙烯、高密度聚乙烯、乙基乙烯基乙酸酯共聚物(ethyl vinyl acetate copolymer)、聚丙烯和其它合适的聚合物的那些。在一个实施方式中,膜层是由包含约0.5-28重量%乙酸乙烯酯的乙烯:乙酸乙烯酯共聚物制成的微孔薄膜。合适的织造网包括Saatifil® PES,例如萨蒂科技有限公司(Saatitech, Inc.)出品的PES 105/52。合适的非织造物是从杜邦非织造索塔科技公司(DuPont Nonwovens Sontara Technologies)购得的Sontara®。

[0088] 在优选实施方式中,膜层是微孔聚丙烯膜,例如Celgard® 2400(得自苏普塞尔格特有限公司(Celgard, Inc., Solupor); Cotran 9702, Cotran 9705, Cotran 9706, Cotran 9707, Cotran 9712, Cotran 9715, Cotran 9716, Cotran 9728(得自3M公司(3M™))和Solupor® 10P05A(得自DSM苏普科技公司(DSM SoluTech))。膜厚度通常约为10-100 μm,优选厚度约为15-50 μm。

[0089] 本发明也涉及制造本文所述固体透皮递送器件的方法。

[0090] 一个实施方式涉及一种制造三层透皮器件10的方法,所述器件包括背衬层11、粘合剂层12和保护性可释放衬里13,所述粘合剂层12包含无定形形式的治疗剂以及具有能够与治疗剂氢键结合的氢键形成基团的稳定剂。首先,制备药物储器粘合剂层,包括将治疗剂和聚合稳定剂完全溶解在溶剂中以形成均一溶液,将该溶液与粘合剂或粘合剂溶液混合以形成新的溶液或悬浮液,然后用该溶液或悬浮液涂覆可释放衬里。溶液或悬浮液也可包含任选成分如渗透促进剂。然后,干燥涂覆的可释放衬里以形成干燥粘合剂。然后将干燥粘合剂层压至背衬薄膜以形成三层薄膜。从叠层冲切出包含三层的各器件(或贴片)。可采用本领域已知的传统方法从叠层冲切各层。另一个实施方式涉及一种制造透皮药物递送器件的方法,该方法包括a)将包含无定形形式的第一治疗剂和具有氢键形成官能团的第一组合聚合稳定和分散剂的第一均一溶液与(ii)第一粘合剂或粘合剂溶液混合以形成第二溶液或悬浮液,(b)用所述第二溶液或悬浮液涂覆可释放衬里以形成第一涂覆的可释放衬里,和(c)干燥第一涂覆的可释放衬里。

[0091] 另一个实施方式涉及一种制备四层透皮递送器件20的方法,所述器件包括药物储器层22、皮肤接触层23、背衬层21和保护性可释放衬里24,所述药物储器层22和皮肤接触层23各自包含无定形形式的治疗剂以及具有能够与治疗剂形成氢键结合的氢键形成官能团的稳定剂。首先,在可释放衬里上制备药物储器粘合剂层。药物储器粘合剂层的制备包括:将治疗剂和聚合稳定剂完全溶解在溶剂中以形成均一溶液,将该溶液与粘合剂或粘合剂溶液混合以形成新的溶液或悬浮液,然后用该溶液或悬浮液涂覆可释放衬里。溶液或悬浮液也可包含任选成分,例如渗透促进剂。然后,干燥涂覆的可释放衬里以形成干燥粘合剂。然后将干燥粘合剂层压至背衬薄膜以形成三层薄膜。

[0092] 其次,在可释放衬里上制备皮肤接触粘合剂层。皮肤接触粘合剂层的制备包括:将治疗剂和聚合稳定剂完全溶解在溶剂中以形成均一溶液,将该溶液与粘合剂或粘合剂溶液混合以形成新的溶液或悬浮液,然后用该溶液或悬浮液涂覆可释放衬里。溶液或悬浮液也可包含任选成分,例如渗透促进剂。然后,干燥涂覆的可释放衬里以形成干燥粘合剂。

[0093] 最后,为形成四层叠层,将皮肤接触粘合剂层和药物储器层的可用侧层压到一起。

从叠层冲切出包含四层的各器件（或贴片）。采用本领域已知的传统方法从叠层冲切各层。

[0094] 另一个实施方式包括一种制造透皮药物递送器件的方法，该方法包括：该方法包括 a) 将 (i) 包含无定形形式的第一治疗剂和具有氢键形成官能团的第一组合聚合稳定和分散剂的第一均一溶液与 (ii) 第一粘合剂或粘合剂溶液混合以形成第二溶液或悬浮液，(b) 用所述第二溶液或悬浮液涂覆可释放衬里以形成第一涂覆的可释放衬里，和 (c) 干燥第一涂覆的可释放衬里。

[0095] 另一个实施方式涉及一种制造五层透皮递送器件 30 的方法，所述器件包括药物储器层 32、皮肤接触层 34、夹在药物储器层 32 和皮肤接触层 34 之间的膜 33、背衬层 31 和保护性可释放衬里 35，所述药物储器层 32 和皮肤接触层 34 各自包含无定形形式的治疗剂以及具有能够与治疗剂形成氢键结合的形成氢键的官能团的稳定剂。首先，在可释放衬里上制备药物储器粘合剂层。药物储器粘合剂层的制备包括：将治疗剂和聚合稳定剂完全溶解在溶剂中以形成均一溶液，将该溶液与粘合剂或粘合剂溶液混合以形成新的溶液或悬浮液，然后用该溶液或悬浮液涂覆可释放衬里。溶液或悬浮液也可包含皮肤渗透促进剂。然后，干燥涂覆的可释放衬里以形成干燥粘合剂。然后将干燥粘合剂层压至背衬薄膜以形成三层薄膜。然后剥去可释放衬里，在背衬薄膜上留下药物储器粘合剂层。

[0096] 另一个实施方式包括一种制造透皮药物递送器件的方法，该方法包括：a) 将 (i) 包含无定形形式的第一治疗剂和具有氢键形成官能团的第一组合聚合稳定和分散剂的第一均一溶液与 (ii) 第一粘合剂或粘合剂溶液混合以形成第二溶液或悬浮液，(b) 用所述第二溶液或悬浮液涂覆可释放衬里以形成第一涂覆的可释放衬里，和 (c) 干燥第一涂覆的可释放衬里。所述方法还包括：(a') 将 (i) 包含无定形形式的第二治疗剂和包含氢键形成官能团的第二组合聚合稳定和分散剂的第二均一溶液与 (ii) 第二粘合剂或粘合剂溶液混合以形成第三溶液或悬浮液，其中，所述第二治疗剂可以和第一治疗剂相同或者不同，所述第二组合聚合稳定和分散剂可以与第一组合稳定和分散剂相同或者不同，所述第二粘合剂或粘合剂溶液可以与第一粘合剂或粘合剂溶液相同或者不同；(b') 用所述第三溶液或悬浮液涂覆第二可释放衬里，所述第二可释放衬里可以与第一可释放衬里相同或者不同；(c') 干燥涂覆的第二可释放衬里；(d) 将第一干燥的涂覆的可释放衬里层压到膜、织造网或非织造网的一侧；和 (e) 将第二干燥的涂覆的可释放衬里层压到膜、织造网或非织造网的第二侧。

[0097] 皮肤接触粘合剂层和药物储器层可以同时层压至膜、织造网或非织造物。为了同时层压，首先制备皮肤接触粘合剂层，包括将治疗剂和聚合稳定剂完全溶解在溶剂中以形成均一溶液。将该溶液与粘合剂或粘合剂溶液混合以形成新的溶液或悬浮液。该溶液或悬浮液也包含任选成分，例如渗透促进剂。然后，将该溶液或悬浮液涂覆到可释放衬里上。然后，干燥涂覆的可释放衬里以形成干燥粘合剂。然后，将膜、织造网或非织造物层压至皮肤接触粘合剂层的可用侧，同时将药物储器粘合剂层层压至膜、织造网或非织造物的另一侧，以形成五层叠层。从叠层冲切出包含五层的各器件（或贴片）。

[0098] 对于非同时层压，制备具有膜、皮肤接触粘合剂层和可释放衬里的叠层。制备皮肤接触粘合剂层，包括将治疗剂和聚合稳定剂完全溶解在溶剂中以形成均一溶液。将该溶液与粘合剂或粘合剂溶液混合以形成新的溶液或悬浮液。该溶液或悬浮液也可包含任选成分，例如渗透促进剂。然后，将该溶液或悬浮液涂覆到可释放衬里上。然后，干燥涂覆的可释放衬里以形成干燥粘合剂。然后将膜层压至皮肤接触粘合剂层的可用侧。最后，为形成

五层叠层,将皮肤接触粘合剂层中膜的可用侧层压至药物储器粘合剂层的可用侧。从叠层冲切出包含五层的各器件(或贴片)。采用本领域已知的传统方法从叠层冲切各层。

[0099] 在实施本发明的方法时,当然应理解,述及具体的缓冲剂、介质、试剂、细胞、培养条件等并非限制性的,而是应解读为包括本领域普通技术人员在提供讨论的特定内容中认为有兴趣或有价值的所有相关材料。例如,常常可以用另一种代替一种缓冲系统或培养基,仍然能够实现类似(如果不是相同)的结果。本领域技术人员对于这种系统和方法具有足够的知识,无需过多实验即可以在使用本文所述方法和过程中进行这种替换以最佳地实现其目的。

[0100] 现在通过以下非限制性实施例来进一步描述本发明。在应用这些实施例的描述时,应清楚认识到根据本发明所述方法的其它且不同的实施方式将毫无疑问提示相关领域的技术人员其本身。

[0101] 本发明引用的所有申请、专利和公开出版物的全部内容都参考结合入本文中。

[0102] 以下实施例进一步说明本发明及其独特特征。这些实施例并不以任何方式限制本发明。

[0103] 实施例

[0104] 实施例 1-9:包含稳定的无定形形式东莨菪碱和能够与东莨菪碱形成氢键的聚合分散和稳定剂的东莨菪碱透皮系统的固体分散体。

[0105] 实施例 1:在玻璃瓶中加入 Plastone 29/32(12g)和乙醇(7.56g)。用刮刀混合该混合物,在 45°C 的水浴中加热并超声处理直到形成粘稠溶液。向该溶液中加入东莨菪碱(4.00g)。用刮刀混合该混合物,加热、超声处理、涡旋混合直到形成澄清粘稠溶液。溶液冷却一段时间之后,加入道康宁硅酮粘合剂 7-4302(40.82g,60%固体)和乙酸乙酯(8.34g)。材料在高剪切下快速混合以提供乳膏状均一悬浮液。辊压过夜去除气泡之后,将悬浮液涂覆至可释放衬里,室温干燥 5 分钟,在 40°C 的烘箱中干燥 5 分钟,在 85°C 的烘箱中干燥 5 分钟,可释放衬里上形成粘合剂薄层。将背衬薄膜 Mediflex® 1502 层压至粘合剂侧。冲切各贴片并装袋。显微镜分析观察可知,所得背衬层和可释放衬里之间的粘合剂层不透明且不含东莨菪碱结晶。冲切贴片的 DSC 分析表明,东莨菪碱以无定形形式分散在 Plastone(PVP)基质中,所述 Plastone(PVP)基质分散在硅酮粘合剂基质中。贴片中分散的无定形东莨菪碱的玻璃化转变温度(Tg)为 29°C。未分散的无定形东莨菪碱的玻璃化转变温度约为 10°C。分散的无定形东莨菪碱较高的玻璃化转变温度是分散剂 PVP 和包括氢键结合的东莨菪碱分子之间分子间相互作用的结果。X-射线衍射表明,贴片中东莨菪碱为无定形形式。体外通量研究表明,72 小时内递送 211  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。这种包含稳定的无定形形式东莨菪碱的固体透皮系统的通量比结晶东莨菪碱制剂(88  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )高得多。

[0106] 将独立装袋的贴片在 40°C 和室温储存。在 40°C 储存 8 个月或在室温储存 19 个月之后,显微镜、DSC 和 X 射线粉末衍射分析均未观察到结晶,表明贴片中东莨菪碱保持无定形形式。

[0107] 表 1:固体分散体东莨菪碱透皮系统总结

[0108]

实施例编号	组成	PVP/东莨菪碱比率	72 小时的体外通量, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	存在结晶	完全以无定形形式存在, 0 时间	老化样品中完全以分散的无定形形式存在			
						40 °C 下 8 个月	室温下 19 个月	40 °C 下 6 个月	室温下 6 个月
1	10% 东莨菪碱, 30% PVP, 60% 硅酮粘合剂	3-2.0	211	否	是	是	是	是	是
2	10% 东莨菪碱, 20% PVP, 70% 硅酮粘合剂	2-2.0	463	否	是	是	是	是	是
3	5% 东莨菪碱, 10% PVP, 80% 硅酮粘合剂, 5% 硅酮液体	2-2.0	295	否	是			是	是
4	4% 东莨菪碱, 8% PVP, 88% 硅酮粘合剂	2-2.0	249	否	是			是	是

[0109]



5	4%东莨菪碱，8%PVP，83%硅酮粘合剂,5%硅酮液体	2-2.0	213	否	是			是	是
6	6%东莨菪碱，12%PVP，82%硅酮粘合剂	2-2.0	271	否	是			是	是
7	6%东莨菪碱，12%PVP，77%硅酮粘合剂,5%硅酮液体	2-2.0	251	否	是			是	是
8	5%东莨菪碱，10%PVP，85%硅酮粘合剂	2-2.0	307	否	是			是	是
9	6%东莨菪碱，12%PVP,79%硅酮粘合剂，3%硅酮液体	2-2.0	627	否	是			是	是

[0110] 表1的数据表明，PVP和东莨菪碱的重量比为2：1足以长时间稳定分散的无定形形式的东莨菪碱。

[0111] 实施例10-15：包含稳定的无定形形式纳曲酮和能够与纳曲酮形成氢键的聚合分散和稳定剂的纳曲酮透皮系统的固体分散体。表2的数据表明，无定形形式的玻璃化转变温度（79.5℃）比东莨菪碱的玻璃化转变温度更高的纳曲酮要求较少的PVP以实现分散和稳定。固体分散体透皮系统的通量比结晶悬浮液透皮系统实施例15更高。

[0112] 表2. 固体分散体纳曲酮透皮系统总结

[0113]

实施 例号	组成	PVP/ 东莨 菪碱 比率	168 小时 的体外 通量, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	存在结 晶	0 时间完 全以无定 形形式存 在?	老化样品中完 全以分散的无 定形形式存 在-1 个月
10	15% NTX, 20% PVP, 65% 硅酮 7- 4302	1.3-1	488	否	是	是
11	10% NTX, 10% PVP, 80% 硅酮 7-4301	1-2.0	279	否	是	是
12	10% NTX, 10% PVP, 45% 硅酮 7-4302, 35% 十 二醇	1-2.0	1185	否	是	是
13	15% NTX, 15% PVP, 35% 硅酮 7-4302, 35% 十 二醇	1-2.0	1297	否	是	是
14	20% NTX, 20% PVP, 35% 丙烯 酸 87-2979, 25% 十二醇	1-2.0	669	否	是	是
15	15% NTX, 85% 丙烯酸 87-2979	0-2.0	106	是	否	否

[0114] 表 2 的数据表明, PVP 和纳曲酮的重量比为 1 : 1 足以长时间稳定分散的无定形形式的纳曲酮。

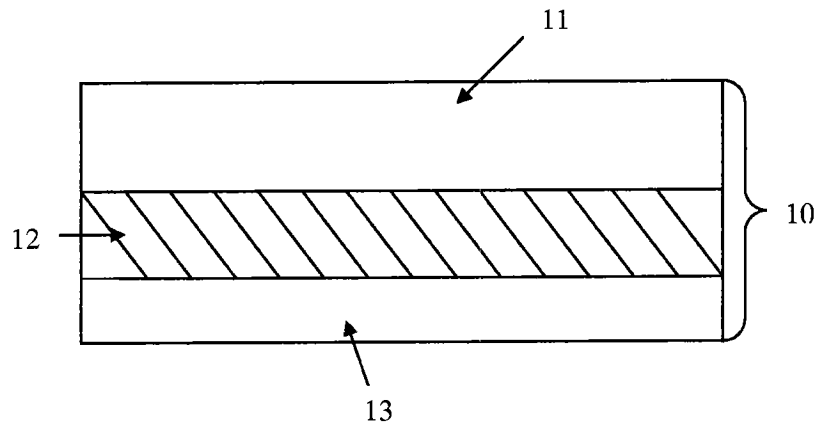
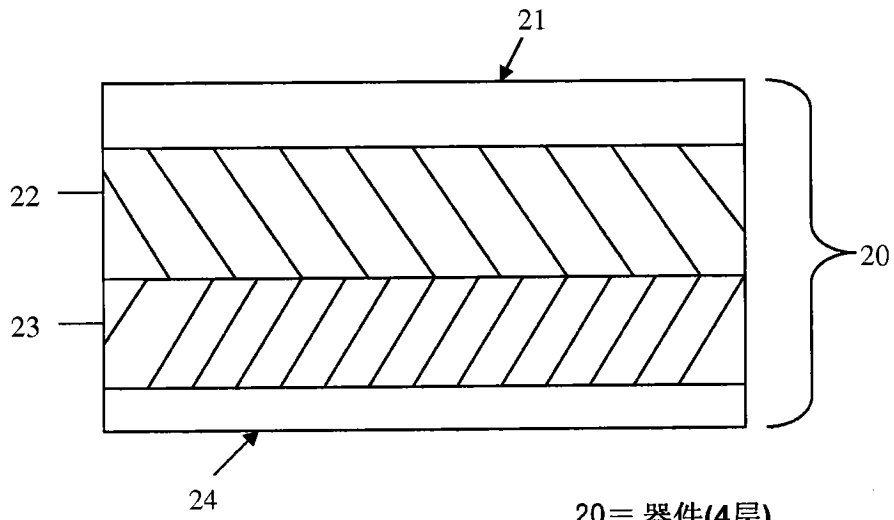
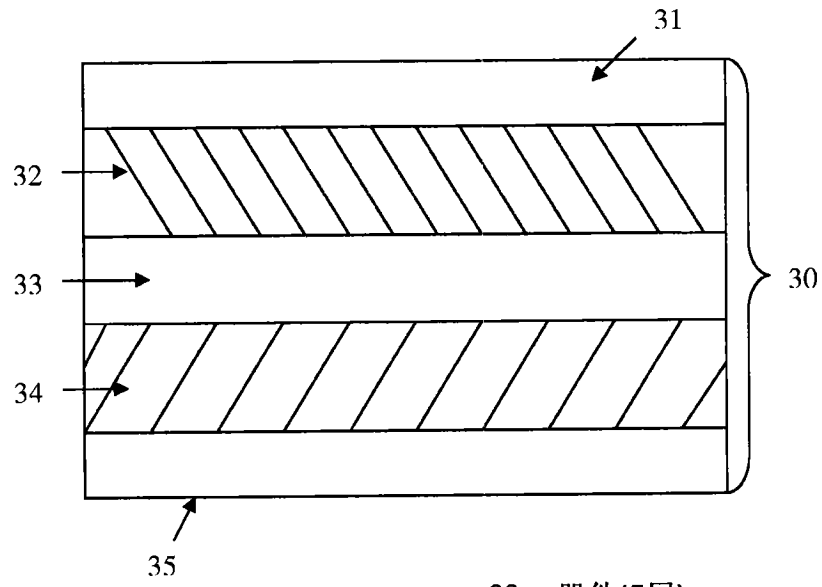


图 1



- 20 = 器件(4层)
- 21 = 背衬层
- 22 = 药物储器层
- 23 = 皮肤接触层
- 24 = 保护性可释放衬里

图 2



- 30 = 器件(5层)
- 31 = 背衬层
- 32 = 药物储器层
- 33 = 膜、织造网或非织造物
- 34 = 皮肤接触层
- 35 = 保护性可释放衬里

图 3