



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106074455 A

(43)申请公布日 2016.11.09

(21)申请号 201610517116.1

(22)申请日 2008.03.11

(30)优先权数据

11/725,159 2007.03.16 US

(62)分案原申请数据

200880014519.8 2008.03.11

(71)申请人 迈兰技术公司

地址 美国弗蒙特

(72)发明人 J·唐 J·M·德芙里驰

K·J·米勒二世 R·D·贝斯特

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 黄歆 过晓东

(51)Int.Cl.

A61K 9/70(2006.01)

权利要求书1页 说明书23页

(54)发明名称

无定形药物透皮系统、制备方法和稳定化

(57)摘要

本发明涉及包括背衬层、粘合剂基质层、和释放衬层的透皮递送装置,所述粘合剂基质层包含基本上以无定形形式存在于粘合剂基质中的过饱和浓度的活性成分。本发明还涉及制备包含基本上为无定形形式的至少一种过饱和的活性成分的粘合剂基质的方法。此外,本发明还涉及在制备、储存、运送和处理过程期间使亚稳定的无定形药物透皮体系稳定和重新建立亚稳定的无定形药物透皮体系的方法。

1. 透皮递送装置,其包括:
 - a) 背衬层,
 - b) 粘合剂基质层,其包含基本上以无定形形式存在于所述粘合剂基质中的过饱和浓度的至少一种活性成分,和
 - c) 释放衬层。
2. 如权利要求1所述的透皮递送装置,其中所述活性成分以所述粘合剂基质的约0.1重量%至约50重量%的量存在。
3. 如权利要求2所述的透皮递送装置,其中所述活性成分以所述粘合剂基质的约1重量%至约20重量%的量存在。
4. 如权利要求1所述的透皮递送装置,其中所述活性成分的浓度比所述活性成分在所述粘合剂基质中的溶解度高出约0.1%至约10000%。
5. 如权利要求4所述的透皮递送装置,其中所述活性成分的浓度比所述活性成分在所述粘合剂基质中的溶解度高出约5%至约5000%。

无定形药物透皮系统、制备方法和稳定化

[0001] 本申请是2008年3月11日提交的发明名称为“无定形药物透皮系统、制备方法和稳定化”的第200880014519.8号中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求2007年3月16日提交的名称为“无定形药物透皮系统、制备方法和稳定化”序列号为11/725,159的申请的优先权,其公开的内容通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本申请涉及透皮药物递送系统。

背景技术

[0005] 通过皮肤的药物递送具有很多优点。首先,其是舒适的、方便的和非侵入性的给药方式。此外,此种递送方法提供了不间断的治疗和对血液中药物浓度的更高程度的控制。

[0006] 美国专利5,164,190公开了经由扩散机制的疏水药物的透皮给药,其中药物以饱和浓度的20%和80%之间的浓度溶于载体。然而,此专利未能揭示其中药物是过饱和的,且其中药物的过饱和部分以含无定形药物的粘合剂基质的形式存在的无定形透皮药物递送系统。

[0007] 美国专利第4,409,206号公开了包含其中嵌有无定形活性药物成分的聚丙烯酸酯膜形式的制剂。然而,此专利未公开在粘合剂基质内包含过饱和浓度的无定形药物的透皮递送装置或系统。

[0008] 美国公开第2005/0064022号描述了包含无定形特拉唑嗪的装置。更具体地,此公布公开了用于向皮肤给药无定形特拉唑嗪的透皮治疗系统,其包括背衬层、压敏粘合剂储层和/或基质层、和任选地可去除的保护层。

[0009] 美国公开第2005/0175678 A1号涉及适用于罗替戈汀的透皮给药的聚合物基质和其制备方法。所述聚合物基质包含过饱和量的罗替戈汀碱,使得未溶于基质聚合物中的部分罗替戈汀以无定形颗粒的形式分散在基质中。此公布进一步公开了基质可以是罗替戈汀的透皮给药系统的组分,其中所述系统可以具有如保护层、背衬层、其它聚合物层、和/或控制罗替戈汀释放的膜的组分。

[0010] 美国专利第6,902,741号涉及包含含有性激素的粘合剂基质的透皮系统,包含性激素在亲水性非交联聚合物中的包含物。优选地,包含物中所含的活性物质的无定形物的量大于活性物质的50重量%。包含活性物质的层压制品的特征在于活性物质包含物以溶解或分散的形式包含在粘合剂基质中。

[0011] 已知各种制备其中药物过饱和的透皮系统的方法。美国专利第4,409,206、4,490,322、4,797,284、4,880,633、5,352,457、5,869,089、5,906,830、6,153,216、6,156,335和6,623,763号描述了制备透皮系统的方法。美国专利第4,490,332公开了通过在溶剂中形成药物和冻干乳胶聚丙烯酸酯共聚物的溶液来制备用于长期透皮给药的聚丙烯酸酯膜的方法。美国专利第5,906,830号公开了制备过饱和透皮系统的方法,包括将未溶解药物和储层基

质物质的混合物加热至预定的温度,随后冷却。然而,这些文献未能公开制备包含无定形形式的活性成分的稳定透皮装置的方法。

[0012] 最终,包含过饱和溶液的药物递送装置所遇到的一个问题是由于结晶过程而导致的储存稳定性不足。此结晶过程导致溶解的药物量减少,并导致以结晶态存在的药物的量增加,因此降低此过饱和装置的功效。为了防止透皮递送装置中的结晶过程并能够以治疗上所需的剂量连续地给药,通常向任意递送装置中加入结晶抑制剂。美国专利第6,465,005、5,676,968、6,440,454和6,537,576号中描述了利用这种结晶抑制剂的方法。然而,非粘合剂结晶抑制剂(non-adhesive crystallization inhibitors)的加入通过降低粘合剂的粘合性或通过使系统变软来改变粘合剂的粘合性质。同样地,现有技术未能提示稳定含无定形药物的粘合剂基质递送装置的方法。此外,现有技术未能提示重新建立(reestablish)含无定形药物的粘合剂基质递送装置的方法。

发明内容

[0013] 根据本发明,发现了包括背衬层、粘合剂基质层、和释放衬层的透皮递送装置,所述粘合剂基质层包含基本上以无定形形式存在于粘合剂基质中的过饱和浓度的至少一种活性成分。根据本发明的另一个实施方案,活性成分可以是能够在透皮递送装置中以无定形形式提供的任何活性药物成分。根据本发明的另一个实施方案,活性成分以粘合剂基质层的约0.1重量%至约50重量%的量存在,优选以粘合剂基质层的约1重量%至约20重量%的量存在。根据本发明的另一个实施方案,活性成分的浓度比粘合剂基质中活性成分的溶解度高出约0.1%至约1000%。

[0014] 根据本发明的另一个实施方案,背衬层和释放衬层基本上是非结晶诱导的且不含结晶核或结晶晶种颗粒。背衬层选自由以下组成的组:聚酯膜、聚乙烯膜(polyethylene film)、金属膜、金属化的聚酯膜、尼龙膜、层叠到聚酯上的乙烯-乙酸乙烯酯膜、层叠到金属化的聚酯上的乙烯-乙酸乙烯酯膜、聚偏二氟乙烯膜、硅酮(silicone)涂覆的聚酯膜、硅酮涂覆的聚烯烃膜、和硅酮涂覆的乙烯-乙酸乙烯酯膜。释放衬层选自由以下组成的组:聚酯衬层、聚氨酯衬层、具有硅酮涂层的聚酯衬层、具有硅酮涂层的聚氨酯衬层、具有氟硅酮涂层的聚酯衬层、具有氟硅酮涂层的聚氨酯衬层、硅涂覆的聚酯衬层、硅涂覆的聚氨酯衬层、具有氟聚合物涂层的聚酯衬层、和具有氟聚合物涂层的聚氨酯衬层。

[0015] 根据本发明的另一个实施方案,背衬层和/或释放衬层中的至少一个大于粘合剂基质层。根据本发明的另一个实施方案,背衬层和/或释放衬层中的至少一个与粘合剂基质层的大小相同。

[0016] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质层包含选自由以下组成的组的粘合剂物质:聚异丁烯、聚硅氧烷、丙烯酸粘合剂、天然和合成橡胶粘合剂、和其混合物。根据本发明的另一个实施方案,粘合剂物质以粘合剂基质的约50重量%至约99重量%的量存在,优选以粘合剂基质层的约60重量%至约90重量%的量存在。

[0017] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质层还包含一种或多种增粘剂(tackifier)。一种或多种增粘剂选自由以下组成的组:聚丁烯、矿物油和聚硅氧烷。

[0018] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质层还包含一种或多种粘结增强剂(cohesive enhancer)。所述一种或多种粘结增强剂选自由以下组成的组:胶体二氧化硅

(silicone dioxide)、氧化锌、聚乙烯吡咯烷酮、丙烯酸酯共聚物、交联聚维酮、膨润土、粘土和其混合物。

[0019] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质层还包含一种或多种流动增强剂(flux enhancer)。所述一种或多种流动增强剂选自由以下组成的组:丙二醇、丁二醇、二丙二醇、二乙二醇、棕榈酸丙酯、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸丙酯、甘油单酯、十五烷醇、环十五内酯(pendadecalactone)、十八烷醇、油醇、丙二醇单酯、聚乙二醇单酯、油酸。

[0020] 根据本发明的另一个实施方案,透皮递送装置还包括药物释放调节膜层和储层。根据本发明的另一个实施方案,药物释放调节膜层和/或储层中的至少一个包含一种或多种活性成分。

[0021] 根据本发明,发现了包括背衬层、粘合剂基质层、和释放衬层的透皮递送装置,所述粘合剂基质层包含基本上以无定形形式存在于粘合剂基质中的过饱和浓度的奥昔布宁。根据本发明的另一个实施方案,奥昔布宁以粘合剂基质的约0.1重量%至约50重量%的量存在,优选以粘合剂基质的约1重量%至约20重量%的量存在。根据本发明的另一个实施方案,奥昔布宁的浓度比奥昔布宁在粘合剂基质中的溶解度高出约0.1%至约10000%,优选地,奥昔布宁的浓度比奥昔布宁在粘合剂基质中的溶解度高出约5%至约5000%,最优选地,奥昔布宁的浓度比奥昔布宁在粘合剂基质中的溶解度高出约10%至约1000%。

[0022] 根据本发明的另一个实施方案,背衬层和释放衬层基本上是非结晶诱导的且不含结晶核或结晶晶种颗粒。背衬层选自由以下组成的组:聚酯膜、聚乙烯膜、金属膜、金属化的聚酯膜、尼龙膜、层叠到聚酯上的乙烯-乙酸乙烯酯膜、层叠到金属化的聚酯上的乙烯-乙酸乙烯酯膜、聚偏二氟乙烯膜、硅酮涂覆的聚酯膜、硅酮涂覆的聚烯烃膜、和硅酮涂覆的乙烯-乙酸乙烯酯膜。释放衬层选自由以下组成的组:聚酯衬层、聚氨酯衬层、具有硅酮涂层的聚酯衬层、具有硅酮涂层的聚氨酯衬层、具有氟硅酮涂层的聚酯衬层、具有氟硅酮涂层的聚氨酯衬层、硅涂覆的聚酯衬层、硅涂覆的聚氨酯衬层、具有氟聚合物涂层的聚酯衬层、和具有氟聚合物涂层的聚氨酯衬层。

[0023] 根据本发明的另一个实施方案,背衬层和释放衬层中的至少一个大于粘合剂基质层。

[0024] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质包含选自由以下组成的组的粘合剂物质:聚异丁烯、聚硅氧烷、丙烯酸粘合剂、天然和合成橡胶粘合剂、和其混合物。根据本发明的另一个实施方案,粘合剂物质以粘合剂基质的约50重量%至约99重量%的量存在,优选以粘合剂基质层的约60重量%至约90重量%的量存在。

[0025] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质层还包含一种或多种增粘剂。

[0026] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质层还包含一种或多种粘结增强剂。

[0027] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质层还包含一种或多种流动增强剂。

[0028] 根据本发明的另一个实施方案,透皮装置还包括药物释放调节膜层和/或储层。

[0029] 根据本发明,发现了包括背衬层、粘合剂基质层、和释放衬层的透皮递送装置,所述粘合剂基质层包含基本上以无定形形式存在于粘合剂基质中的过饱和浓度的至少一种活性成分,其中活性成分选自由以下组成的组:吡罗昔康、芬太尼、纳屈酮、东莨菪碱和类固醇。根据本发明的另一个实施方案,类固醇选自由以下组成的组:雌激素、孕激素、睾酮、炔诺孕酮(noregestrel)、乙酸炔诺酮、乙酸甲羟孕酮、左炔诺孕酮和诺孕曲明。根据本发明的

另一个实施方案,活性成分以粘合剂基质的约0.1重量%至约50重量%的量存在。根据本发明的另一个实施方案,活性成分的浓度比活性成分在粘合剂基质中的溶解度高出约0.1%至约10000%。

[0030] 根据本发明的另一个实施方案,背衬层和释放衬层基本上是非结晶诱导的且不含结晶核或结晶晶种颗粒。背衬层选自由以下组成的组:聚酯膜、聚乙烯膜、金属膜、金属化的聚酯膜、尼龙膜、层叠到聚酯上的乙烯-乙酸乙烯酯膜、层叠到金属化的聚酯上的乙烯-乙酸乙烯酯膜、聚偏二氟乙烯膜、硅酮涂覆的聚酯膜、硅酮涂覆的聚烯烃膜、和硅酮涂覆的乙烯-乙酸乙烯酯膜。释放衬层选自由以下组成的组:聚酯衬层、聚氨酯衬层、具有硅酮涂层的聚酯衬层、具有硅酮涂层的聚氨酯衬层、具有氟硅酮涂层的聚酯衬层、具有氟硅酮涂层的聚氨酯衬层、硅涂覆的聚酯衬层、硅涂覆的聚氨酯衬层、具有氟聚合物涂层的聚酯衬层、和具有氟聚合物涂层的聚氨酯衬层。

[0031] 根据本发明的另一个实施方案,背衬层和释放衬层中的至少一个大于粘合剂基质层。

[0032] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质包含选自由以下组成的组的粘合剂物质:聚异丁烯、聚硅氧烷、丙烯酸粘合剂、天然和合成橡胶粘合剂、和其混合物。根据本发明的另一个实施方案,粘合剂物质以粘合剂基质的约50重量%至约99重量%的量存在,优选以粘合剂基质层的约60重量%至约90重量%的量存在。

[0033] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质层还包含一种或多种增粘剂。

[0034] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质层还包含一种或多种粘结增强剂。

[0035] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质层还包含一种或多种流动增强剂。

[0036] 根据本发明的另一个实施方案,透皮装置还包括药物释放调节膜层和/或储层。根据本发明,发现了制备包含至少一种过饱和的且以无定形形式存在的活性成分的粘合剂基质的方法,其包括以下步骤:a)以在粘合剂基质溶液中提供不完全饱和浓度的活性成分的量将活性成分和粘合剂聚合物溶解在溶剂中,b)将粘合剂基质溶液中的不完全饱和的活性成分浇铸(cast)到释放衬层和背衬层中的一个上,c)在等于、低于或高于活性成分的熔点的温度下去除溶剂以形成其中活性成分为过饱和浓度的干粘合剂基质,和d)将释放衬层和背衬膜中的另一个层叠到干粘合剂基质中的过饱和的活性成分上,使得干粘合剂基质中的过饱和的活性成分处于释放衬层和背衬层之间。根据本发明的另一个实施方案,活性成分可以选自能够以无定形形式包含在透皮递送装置中的任何活性药物成分,条件是活性成分不是特拉唑嗪或罗替戈汀。根据本发明的另一个实施方案,活性成分选自由以下组成的组:奥昔布宁、吡罗昔康、芬太尼、纳屈酮、东莨菪碱或类固醇。

[0037] 根据本发明的另一个实施方案,释放衬层和背衬层是非结晶诱导的且不含结晶核或结晶晶种颗粒。根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质中的过饱和的活性成分还包含溶解在干粘合剂基质中或未溶解但以液体或固体颗粒的形式分散在干粘合剂基质中的一种或多种添加剂。根据本发明的另一个实施方案,所述一种或多种添加剂选自由以下组成的组:渗透增强剂、晶体生长抑制剂、增粘剂、粘结增强剂、增塑剂和抗氧化剂。根据本发明的另一个实施方案,所述一种或多种添加剂以粘合剂基质的约1重量%至约50重量%的量存在。根据本发明的另一个实施方案,所述一种或多种添加剂以粘合剂基质的约2重量%至约25重量%的量存在。根据本发明的另一个实施方案,溶剂以比溶解活性成分和粘合剂

所需的量高出约1%至约200%的量存在。

[0038] 根据本发明的另一个实施方案,溶剂选自由以下组成的组:庚烷、乙酸乙酯、甲苯、二甲苯、异丙醇和乙醇。

[0039] 根据本发明的另一个实施方案,活性成分以粘合剂基质层的约0.1重量%至约50重量%的量存在,优选地,活性成分以粘合剂基质层的约1重量%至约20重量%的量存在。

[0040] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质物质以粘合剂基质层的约50重量%至约99重量%的量存在,优选地,粘合剂基质物质以粘合剂基质层的约60重量%至约90重量%的量存在。

[0041] 根据本发明,发现了制备包含至少一种过饱和的且以无定形式存在的活性成分的粘合剂基质的方法,其包括以下步骤:a)将过饱和浓度的活性成分与粘合剂基质混合,b)将粘合剂基质中过饱和浓度的活性成分加热至一定的温度,使得活性成分完全溶解并均匀分散在粘合剂基质中以获得热熔体,c)在预定的温度下,将热熔体浇铸到释放衬层和背衬层中的一个上,和d)将释放衬层和背衬层中的另一个层叠到热熔体上,使得热熔体处于释放衬层和背衬层之间。根据本发明的另一个实施方案,活性成分可以选自能够以无定形式包含在透皮递送装置中的任何活性药物成分,条件是活性成分不是特拉唑嗪或罗替戈汀。根据本发明的另一个实施方案,活性成分选自由以下组成的组:奥昔布宁、吡罗昔康、芬太尼、纳屈酮、东莨菪碱或类固醇。

[0042] 根据本发明的另一个实施方案,释放衬层和背衬层是非结晶诱导的且不含结晶核或结晶晶种颗粒。根据本发明的另一个实施方案,热熔体还包含溶解在粘合剂基质中或未溶解但分散在粘合剂基质中的一种或多种添加剂。根据本发明的另一个实施方案,所述一种或多种添加剂选自由以下组成的组:渗透增强剂、晶体生长抑制剂、增粘剂、粘结增强剂、增塑剂和抗氧化剂。根据本发明的另一个实施方案,所述一种或多种添加剂以粘合剂基质的约1重量%至约50重量%的量存在。

[0043] 根据本发明的另一个实施方案,所述一种或多种添加剂以粘合剂基质的约2重量%至约25重量%的量存在。根据本发明的另一个实施方案,活性成分以粘合剂基质的约0.1重量%至约50重量%的量存在,优选地,活性成分以粘合剂基质的约1重量%至约20重量%的量存在。

[0044] 根据本发明的另一个实施方案,粘合剂基质以粘合剂基质层的约50重量%至约99重量%的量存在,优选地,粘合剂基质以粘合剂基质层的约60重量%至约90重量%的量存在。

[0045] 根据本发明的另一个实施方案,发现了重新建立透皮药物递送装置的有利的内部粘合剂基质环境的方法,所述透皮药物递送装置具有背衬层、粘合剂基质层和释放衬层,所述粘合剂基质层具有基本上以无定形式存在于粘合剂基质层中的过饱和浓度的活性成分,所述方法包括使透皮递送装置固化。根据本发明的另一个实施方案,活性成分可以选自能够以无定形式包含在透皮递送装置中的任何活性药物成分。根据本发明的另一个实施方案,活性成分选自由以下组成的组:奥昔布宁、吡罗昔康、芬太尼、纳屈酮、东莨菪碱或类固醇。

[0046] 根据本发明的另一个实施方案,加热固化包括将透皮递送装置加热至药物完全溶解的温度或加热至比活性成分的熔点高出约20°C的温度。

[0047] 根据本发明的另一个实施方案,固化包括使装置经受烘箱红外光束。根据本发明的另一个实施方案,固化进行的持续时间为约1秒至约10分钟,优选为约3秒至约5分钟,最优选为约5秒至约60秒。

[0048] 根据本发明的另一个实施方案是储存和保护透皮递送装置的方法,所述透皮递送装置具有背衬层、粘合剂基质层和释放衬层,所述粘合剂基质层包含基本上以无定形式存在于粘合剂基质中的过饱和浓度的至少一种活性成分,其中所述方法包括将透皮递送装置装入袋中。袋的大小可以与释放衬层相同或大于释放衬层。袋可以由纸、聚合物膜、金属箔或其任意组合构成。

[0049] 无定形式的活性成分在存储温度下的稳定性取决于活性成分的玻璃化转变温度(Tg)和玻璃化转变温度和存储温度之间的差异。申请人已经发现具有较高Tg的活性成分的无定形式比具有较低Tg的活性成分的无定形式更稳定。

[0050] 具体地,申请人已经发现奥昔布宁、芬太尼和东莨菪碱的无定形式的Tg很低(低于20°C至25°C的正常存储温度)。例如,申请人已经发现奥昔布宁的无定形式的玻璃化转变温度为约-20°C,其比室温低约40°C至45°C。另一方面,特拉唑嗪和罗替戈汀的玻璃化转变温度高于正常存储温度。因此,奥昔布宁、芬太尼和东莨菪碱的无定形式比特拉唑嗪或罗替戈汀的无定形式更难以稳定化。

[0051] 此外,申请人已经发现相对于包含在不完全饱和的溶液中的晶体形式的一种或多种活性成分的透皮递送装置,含无定形药物的粘合剂基质提供更高的皮肤流动。此外,申请人已经发现通常非常难以以无定形式稳定化的无定形式的活性成分加入透皮递送装置而形成透皮递送装置的方法。

具体实施方式

[0052] 本发明的一个实施方案是包括背衬层、粘合剂基质层、和释放衬层的透皮递送装置,所述粘合剂基质层包含基本上以无定形式存在于粘合剂基质中的过饱和浓度的至少一种活性成分。

[0053] 本文中使用的“透皮”是指通过进入和穿过皮肤或粘膜组织的药物递送。因此除非另有说明,否则术语“透皮”和“透粘膜”可以互换使用。同样地,除非另有说明,否则术语“皮肤”、“真皮”、“表皮”、“粘膜”等也可以互换使用。

[0054] 背衬层是柔软的基底,其为活性药物向远离预期的药物递送方向的迁移设置了屏障。满足此目的的任何公知的背衬层都可以用于本发明。

[0055] 优选地,背衬层包含基本上是非结晶促进的且不含结晶核的物质。此类背衬层通过防止晶体形成而有助于含无定形药物的粘合剂基质的保存。可以构成背衬层的物质的实例包括聚对苯二甲酸乙二醇酯、各种尼龙、聚丙烯、聚酯、聚酯/乙烯-乙酸乙烯酯、金属化的聚酯膜、聚偏二氯乙烯、金属膜如铝箔、聚偏二氟乙烯膜、或其混合物或共聚物。

[0056] 其它背衬层包括层叠到聚酯上的乙烯-乙酸乙烯酯膜、层叠到金属化的聚酯上的乙烯-乙酸乙烯酯膜、可购自Mylan Technologies, Inc.的Mediflex® 1200、可购自Mylan Technologies Inc.的Mediflex® 1501、可购自Mylan Technologies, Inc.的Mediflex® 1201、可购自Mylan Technologies, Inc.的Mediflex® 1502、可购自Dupont的Dupont S型聚酯、可购自The Dow Chemical Company的Dow BLF® 2050、可购自3M的3M™ Scotchpak®

1109、可购自3M的3M™Scotchpak®9723、可购自3M的3M™Scotchpak®9733、可购自3M的3M™Scotchpak®9735和可购自3M的3M™Scotchpak®9730。

[0057] 硅酮涂覆的聚乙烯背衬如涂覆有硅酮层的Mediflex®1000、涂覆有硅酮层的3M™Cotran®9722和涂覆有硅酮层的3M™Cotran™9720可保持粘合剂基质中的药物的无定形形式。类似地,硅酮涂覆的聚酯背衬如涂覆有硅酮层的Mediflex®1200可保持粘合剂中药物的无定形形式。

[0058] 在一些实施方案中,背衬层的大小可以与粘合剂基质层相同,和/或可以与释放衬层相同。在其它实施方案中,与粘合剂层相比,背衬层可以为超尺寸的(oversized),即背衬层可以大于粘合剂层。在其它实施方案中,背衬层可以比粘合剂基质层大约0.01mm至至少10mm,优选地,比粘合剂基质层大约0.05mm至约5mm,最优选地,比粘合剂基质层大约0.1mm至约3mm。使用超尺寸的背衬层有助于防止粘合剂基质在处理 and 运送过程期间变得变形或松弛。特别是在将装置长时间储存时或当装置暴露在温度波动下时,这种超尺寸的背衬层可以有助于防止晶体生长,。

[0059] 与背衬层相邻的是粘合剂基质层,其包含溶解和/或分散在粘合剂物质中的过饱和浓度的至少一种活性成分。

[0060] “粘合剂物质”或“粘合剂基质”(可互换使用)可以是本领域已知的任何生物相容性聚合物或聚合物物质。粘合剂基质物质可以选自:硅酮、天然和合成橡胶、聚异丁烯(“PIB”)、氯丁橡胶、聚丁二烯、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、增塑的重量聚醚嵌段酰胺共聚物(plasticized weight polyether block amide copolymer)、增塑的苯乙烯-橡胶嵌段共聚物、和其混合物。

[0061] 粘合剂基质物质也可以选自National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N. J., USA以商标Duro-Tak 80-1194、80-1196、80-1197、2287、2516、2852、387-2051、387-2052、387-2054、387-2287、387-2353、387-2510、387-2516、387-2620、387-2825、387-2070、87-2074、87-2097、87-2100、87-2154、87-2194、87-2196、87-2852和87-2979出售的丙烯酸粘合剂和聚丙烯酸酯粘合剂。其它适合的丙烯酸粘合剂包括由Monsanto, St Louis, Mo. USA以商标Gelva-Multipolymer Solution GMS 737、788、263、1151、1159、1430、1753、2450、2465、2480、2495、2497和2539出售的那些。

[0062] 包含压敏硅酮的粘合剂可以自Dow Corning以商标BIO-PSA®7-4101、7-4201、7-4301、7-4102、7-4202、7-4302、7-4103、7-4203和7-4303获得,且可以用作粘合剂基质物质。

[0063] 粘合剂基质物质通常以粘合剂基质层的约50重量%至约99重量%的量存在于粘合剂基质层中,优选地,以粘合剂基质层的约60重量%至约90重量%的量存在于粘合剂基质层中。

[0064] 活性成分溶解或分散在粘合剂基质中,并基本上以无定形形式存在。本文中使用的术语“活性成分”或“药物”(可以互换使用)用于描述透皮递送装置的主要活性药物成分,其是对装置的受试者具有治疗、预防和/或生理学作用的生物学活性化合物或化合物的混合物。本文中使用的术语“基本上”是指在本领域技术人员应理解的程度上符合以下标准:

达到待获得的益处或符合期望的条件或性质值。

[0065] 活性成分可以是能够以无定形形式包含在透皮递送装置中的任何活性药物成分，条件是活性成分不是特拉唑嗪或罗替戈汀。

[0066] 活性成分的非限定性实例包括抗炎物质、阿片受体拮抗剂、抗胆碱能药、冠状动脉扩张药(dilator)、脑扩张药、外周血管扩张药、 α -肾上腺素能阻滞剂、抗感染药、精神药物、抗躁狂药、兴奋药、抗组胺药、解充血药、胃肠镇静药、抗心绞痛药、血管扩张药、抗心律失常药、抗高血压药、血管收缩药、偏头痛治疗药、抗凝血药和抗血栓形成药、镇痛药、退烧药、催眠药、镇静药、止吐药、防晕药、抗惊厥药、神经肌肉药、高血糖症药和低血糖症药、甲状腺和抗甲状腺制剂、利尿药、抗痉挛药、止吐药、子宫松弛药、抗肥胖药、合成代谢药、红血球生成药、平喘药、支气管扩张药、祛痰药、黏液溶解药、抗尿酸血症药、麻醉药、抗抑郁药、用于治疗酒精滥用或酒精依赖的活性成分等。

[0067] 在本发明的一些实施方案中，活性成分是奥昔布宁。本文中使用的术语“奥昔布宁”是指奥昔布宁、奥昔布宁的盐、溶剂合物和水合物，和其相关的化合物。在一个优选的实施方案中，活性成分是游离碱形式的奥昔布宁。

[0068] 在本发明的其它实施方案中，活性成分是东莨菪碱。本文中使用的术语“东莨菪碱”是指东莨菪碱、东莨菪碱的盐、溶剂合物和水合物，和其衍生化合物(包括但不限于丁基东莨菪碱)。

[0069] 在本发明的其它实施方案中，活性成分是纳屈酮。本文中使用的术语“纳屈酮”是纳屈酮、纳屈酮的盐、溶剂合物和水合物，和其相关的化合物。

[0070] 在本发明的其它实施方案中，活性成分是类固醇。可用于本文的类固醇的实例包括孕激素如烯丙雌醇、阿那孕酮、乙酸氯地孕酮、乙酸地马孕酮、地美孕酮、去氧孕烯、3-酮去氧孕烯、地美炔酮、屈螺酮、去氢孕酮、炔孕酮、炔诺醇、乙酸氟孕酮、孕二烯酮、己酸孕诺酮、17-羟基-16-亚甲基- δ -孕酮、17 α -羟孕酮、羟孕酮、乙酸羟孕酮、己酸羟孕酮、左炔诺孕酮、利奈孕酮、美屈孕酮、甲羟孕酮、乙酸甲羟孕酮、乙酸甲地孕酮、美仑孕酮、炔诺酮(norethindrone)、乙酸炔诺酮、异炔诺酮、诺孕酮、诺孕酯、炔诺孕酮、诺孕烯酮、炔诺酮(norethisterone)、异炔诺酮、诺乙炔酮、喷他孕酮、孕酮、普美孕酮、群孕酮。

[0071] 类固醇的其它实例包括：雌激素如非类固醇雌激素，如苯雌酚、溴帕雌烯、氯烯雌醚、双烯雌酚、己烯雌酚、二丙酸己烯雌酚、甲基己烯雌酚、磷雌酚、己雌酚、美沙雌酸和美雌酚、和甾体雌激素如双醋酸雌酮、共轭的(conjugated)雌激素、马萘雌酮、马烯雌酮、雌二醇和其酯(如苯甲酸雌二醇、戊酸雌二醇、环戊丙酸雌二醇、癸酸雌二醇和乙酸雌二醇)、雌三醇、雌酮、乙炔雌二醇、苯甲酸雌二醇、美雌醇、莫克雌醇、双甲雌三醇(mytatrienediol)、环戊雌三醇(quinestradiol)、炔雌醚。

[0072] 类固醇的其它实例包括皮质类固醇如倍他米松、乙酸倍他米松、可的松、氢化可的松、乙酸氢化可的松、皮质甾酮、乙酸氟轻松、泼尼松龙、泼尼松和曲安西龙；和雄激素和合成代谢药如醛甾酮、雄酮、睾酮和甲基睾酮。

[0073] 雄激素如勃地酮、氯索睾酮、氟甲睾酮、美他诺龙、mesteronolone、17-甲基睾酮、17 α -甲基睾酮、3-环戊基烯醇醚、诺乙雄龙、甲基诺龙、氧雄龙、羟甲睾酮、羟甲烯龙、普拉睾酮、雄诺龙、stanolozol、睾酮、硫甲睾酮。

[0074] 糖皮质激素如21-乙酰氧基孕烯醇酮、阿氯米松、阿尔孕酮、安西奈德、倍氯米松、

倍他米松(bethamethasone)、布地奈德、氯泼尼松、氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氯泼尼醇、皮质甾酮、可的松、可的伐唑、地夫可特、地索奈德、去羟米松、地塞米松、双氟拉松、双氟可龙、二氟泼尼酯、甘草次酸、氟扎可特、氟氯奈德、氟美松、氟尼缩松、乙酸氟轻松、醋酸氟轻松(fluocinonide)、氟可丁、氟可龙、氟米龙、乙酸氟培龙、醋酸氟泼尼定(flupredninene acetate)、氟泼尼龙、氟氢缩松、丙酸氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、卤贝他索丙酸酯、卤米松、乙酸卤泼尼松、氢可他酯、氯化可的松、依碳氯替泼诺、马泼尼酮、甲羟松、甲泼尼松、甲基泼尼松龙、糠酸莫美他松、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松龙25-二乙氨基乙酸酯、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松、泼尼松龙戊酸酯(prednival)、泼尼立定、利美索龙、替可的松、曲安西龙、曲安奈德、苯曲安奈德、己曲安奈德。

[0075] 其它类固醇包括炔诺孕酮、左炔诺孕酮、诺孕曲敏(norelgestromin)和其衍生物。

[0076] 在优选的类固醇实施方案中,类固醇选自雌二醇、norelgestramine和睾酮。

[0077] 在本发明的其它实施方案中,活性成分是吡罗昔康。本文中使用的术语“吡罗昔康”是指吡罗昔康、吡罗昔康的盐和水合物,和其相关的化合物。

[0078] 在本发明的其它实施方案中,活性成分是芬太尼。本文中使用的术语“芬太尼”是指芬太尼、芬太尼的盐和水合物,和其相关的化合物。

[0079] 活性成分通常以粘合剂基质层的约0.1重量%至约50重量%的量存在,优选以粘合剂基质层的约1重量%至约20重量%的量存在。

[0080] 活性成分以过饱和浓度存在于粘合剂基质中。在一个实施方案中,活性成分的浓度比活性成分在粘合剂基质中的溶解度高出约0.1%至约10000%。在另一个实施方案中,活性成分的浓度比活性成分在粘合剂基质中的溶解度高出约5%至约5000%。在另一个实施方案中,活性成分的浓度比活性成分在粘合剂基质中的溶解度高出约10%至约1000%。

[0081] 在装置中以无定形形式存在的活性成分的量通常是活性成分总量的约1重量%至约100重量%,优选是活性成分总量的约20重量%至约80重量%,最优选是活性成分总量的约40重量%至约60重量%。

[0082] 粘合剂基质层可以包含一种或多种选自以下的添加剂:增粘剂、粘结增强剂、渗透增强剂、晶体生长抑制剂、增塑剂、抗氧化剂、流动增强剂、穿透增强剂、和/或其它药学上可接受的添加剂或赋形剂。添加剂通常以粘合剂基质层的约1重量%至约50重量%的量存在于组合物中,优选以粘合剂基质层的约2重量%至约25重量%的量存在于组合物中。

[0083] 在一些实施方案中,粘合剂基质层包含一种或多种增粘剂。本文中使用的术语“增粘剂”是指除PIB之外的被添加到粘合剂中以增加其粘性或粘着性的物质。如果包含增粘剂,其通常以粘合剂基质层的约0.1重量%至约50重量%的量存在,优选以粘合剂基质层的约5重量%至约40重量%的量存在。增粘剂通常包含如天然存在的树脂性、松脂性物质或完全合成的聚合物物质的物质。增粘剂的实例包括松香的氢化的或部分氢化的甘油酯、多萜、聚丁烯或聚硅氧烷。

[0084] 在一些实施方案中,粘合剂基质层包含一种或多种粘结增强剂。向粘合剂基质中加入粘结增强剂增强了粘合剂基质的存储模量(storage modulus)。粘结增强剂通常以粘合剂基质层的约0.1重量%至约25重量%的量存在,优选以粘合剂基质层的约1重量%至约15重量%的量存在。粘结增强剂的实例包括胶体二氧化硅、氧化锌、粘土、膨润土、聚乙烯吡咯烷酮(“PVP”)、聚乙烯吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯、Eudragit®共聚物、乙基纤维素或交联

聚维酮。

[0085] 在一些实施方案中,粘合剂基质层包含一种或多种流动增强剂作为药物制剂的一部分。本文中使用的术语“流动增强剂”用于描述有助于增强药物穿过皮肤进入血流的渗透性的化合物。如果包含流动增强剂,则其通常以粘合剂基质层的约0.1重量%至约40重量%的量存在,优选以粘合剂基质层的约1重量%至约20重量%的量存在。

[0086] 适合的流动增强剂包括二甲亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、癸基甲基亚砜(C₁₀ MSO)、聚乙二醇单月桂酸酯(PEGML)、丙二醇(PG)、丙二醇单月桂酸酯(PGML)、丁二醇、二丙二醇、二甘醇、棕榈酸丙酯、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸丙酯、甘油单酯、甘油单月桂酸酯(GML)、丙二醇单酯、聚乙二醇单酯、月桂酸甲酯(ML)、乳酸月桂酯(LL)、肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、萜类如薄荷酮、C₂-C₆二醇,特别是1,2-丁二醇、卵磷脂、1-取代的氮杂环庚-2-酮、1-n-十二烷基环氮杂环庚-2-酮、C₂至C₁₈醇、三乙酰甘油酯等。也可以使用如美国专利第5,229,130号中所述的植物油渗透增强剂。此类油包括红花油、棉籽油和玉米油。

[0087] 与粘合剂基质层相邻的是释放衬层。在本发明中可以使用本领域公知的释放衬层。可以构成释放衬层的物质的实例包括聚对苯二甲酸乙二醇酯/硅酮(即聚二甲基硅氧烷) (“PET/SI”)、聚对苯二甲酸乙二醇酯/涂覆有硅酮(即聚二甲基硅氧烷)的铝化聚酯 (“PET/MET/SI”)、具有硅酮涂层的聚酯或聚氨酯衬层、具有氟硅酮涂层的聚酯或聚氨酯衬层、或具有硅涂层的聚酯或聚氨酯衬层。

[0088] 优选地,释放衬层包含基本上是非结晶促进的且不含结晶核的物质。这类释放衬层有助于含无定形药物的粘合剂基质的保存。具体的释放衬层包括Medirelease® 2249、Medirelease® 2226、Medirelease® 2500、3M™ Scotchpak® 1020、3M™ Scotchpak® 1022、3M™ Scotchpak® 9741、3M™ Scotchpak® 9742、3M™ Scotchpak® 9744、CPFilms Inc. Clearsil® UV5A和CPFilms Inc.、Clearsil® UV510、CPFilms Inc. Sil® UV5A和CPFilms Inc. Sil® UV510。

[0089] 在一些实施方案中,释放衬层的大小可以与粘合剂基质层相同,和/或可以与背衬层相同。在一些实施方案中,释放衬层可以大于粘合剂基质层,和/或可以大于背衬层。在其它实施方案中,释放衬层可以比圆形背衬层或圆形粘合剂基质层的直径大约0.1mm至至少约20mm,优选比背衬层或粘合剂基质层大约0.5mm至约10mm,最优选比背衬层或粘合剂基质层大约1mm至约5mm。释放衬层也可以比矩形或正方形背衬层或粘合剂基质层的每个边大约0.1mm至至少约20mm,优选比背衬层或粘合剂基质层大约0.5mm至约10mm,最优选比背衬层或粘合剂基质层大约1mm至约5mm。

[0090] 使用超尺寸的释放衬层有助于防止粘合剂基质在处理 and 运送过程期间变得变形或松弛。特别是在将透皮递送装置长时间储存时、当装置暴露在温度波动下时、或当装置暴露在运送和/或移动压力(stress)下时,这种超尺寸的释放衬层可以有助于防止晶体生长。例如,当将粘合剂基质层叠在背衬层和与粘合剂基质大小相同的释放衬层之间并同时加热固化时,观察到晶体生长从贴剂的边缘开始并向中心发展。然而,当将相同的粘合剂基质层叠在背衬层和超尺寸的释放衬层之间同时进行加热固化时,即使在将贴剂储存2个月后,进行10个循环的冻融稳定性测试,或进行反复的显微镜观察,仍未观察到晶体生长。

[0091] 在一个实施方案中,将粘合剂基质层层叠在超尺寸的释放衬层和超尺寸的背衬层之间。在另一个实施方案中,将粘合剂基质层层叠在超尺寸的释放衬层和与粘合剂层大小相同的背衬层之间。在另一个实施方案中,将粘合剂基质层层叠在超尺寸的释放衬层和与粘合剂层大小相同且其上具有覆盖膜的背衬层之间。如果使用覆盖膜,覆盖膜可以是与释放衬层相同或不同的物质。

[0092] 覆盖膜的大小通常与超尺寸的释放衬层相同,但大于背衬层。覆盖层可以比圆形背衬层的直径或比矩形或正方形背衬层的每个维度大约0.01mm至至少约20mm。此外,覆盖层通常覆盖背衬层的边缘。覆盖膜的实例包括3M™ Scotchpak™ 1022、Medirelease®2249和Medirelease®2226。

[0093] 透皮递送装置可以包括一种或多种其它层。一种这种其它层是储层。优选地,储层包含不含结晶晶种颗粒的物质。储层可以包含一种或多种活性成分和一种或多种药学上可接受的添加剂。

[0094] 通常,储层是置于背衬膜和药物释放调节膜层之间的层。在此实施例中,储层包含的活性成分的量大于存在于粘合剂基质层(其位于膜层和释放衬层之间)中的活性成分的量。活性成分可以在粘合剂基质中为无定形式或在储层中为凝胶。皮肤接触层可以不包含活性成分或可以包含基本上为无定形式至少一种活性成分。

[0095] 透皮递送系统也可以包括药物释放调节膜层。这种膜层可以存在于透皮递送装置之下,且通常紧邻药物储层,且通常位于药物储层本身和用于将装置粘贴到皮肤的粘合剂基质层之间。

[0096] 用于形成速率控制膜层的代表性物质包括聚烯烃如聚乙烯和聚丙烯、聚酰胺、聚酯、乙烯-ethacrylate共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯-甲基乙酸乙烯酯共聚物、乙烯-乙基乙酸乙烯酯共聚物、乙烯-丙基乙酸乙烯酯共聚物、聚异戊二烯、聚丙烯腈、乙烯-丙烯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物等。优选地,药物释放调节膜层包含非结晶促进的且不含结晶核的物质。

[0097] 药物释放调节膜层可以包含一种或多种活性成分和一种或多种药学上可接受的添加剂。

[0098] 在透皮治疗中施用之前,可以将透皮递送装置单位剂量形式置于用于储存和保护的适当的包装如纸、聚合物膜和/或金属箔袋中。在一个维度或全部维度上,包装和袋的大小可以与覆盖物或释放衬层相同或大于覆盖物或释放衬层。包装和袋可以比覆盖物和/或释放衬层大约0.1mm至约20mm,优选比覆盖物和/或释放衬层大约0.2mm至约10mm,最优选比覆盖物和/或释放衬层大约0.5mm至约2mm。贴剂和袋之间的紧密配合可防止贴剂在袋内部的运动,并因此防止贴剂的粘合剂边缘在运送和处理过程期间遭到损坏。

[0099] 提供了两种制备包含至少一种过饱和的且以无定形式存在的活性成分的粘合剂基质的方法。第一种方法包括以下步骤:第一步,将活性成分和粘合剂聚合物溶解在溶剂体系中,以在粘合剂基质溶液中提供不完全饱和浓度的活性成分(但是一旦将溶剂去除,活性成分将以过饱和浓度存在于干粘合剂基质中);第二步,将粘合剂基质溶液中的不完全饱和和活性成分浇铸到释放衬层或背衬层中的至少一个上;第三步,在等于、低于或高于活性成分的熔点的温度下从粘合剂基质溶液中去除溶剂,以自发地形成过饱和浓度的含无定形药物的粘合剂基质;第四步,将释放衬层或背衬膜中的另一个层叠到粘合剂基质中的过饱和

的活性成分上,使得粘合剂基质中的过饱和的活性成分处于释放衬层和背衬层之间。活性成分可以是能够以无定形形式包含在透皮递送装置中的任何活性药物成分,条件是活性成分不是特拉唑嗪或罗替戈汀。在优选的实施方案中,药物选自奥昔布宁、吡罗昔康、芬太尼、纳屈酮、东莨菪碱或类固醇。

[0100] 在此第一种方法的一个实施方案中,释放衬层和/或背衬层是非结晶诱导的且不含结晶核。在此第一种方法的另一个实施方案中,含过饱和药物的粘合剂基质包含溶解在粘合剂基质中或未溶解但以液体或固体颗粒的形式分散在粘合剂基质中的一种或多种添加剂或赋形剂。此方法所需的溶剂的量比溶解药物和粘合剂所需的溶剂的量多约1%至约200%。溶剂可以选自有机溶剂,包括戊烷、己烷、庚烷、辛烷、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、甲苯、二甲苯和其混合物。对于粘合剂体系,如果粘合剂基质溶液中存在的溶剂的类型对药物的溶解度低于对粘合剂的溶解度,可以加入第二溶剂以溶解药物和粘合剂两者。第一溶剂与第二溶剂的比例是可以完全溶解粘合剂和药物两者以形成单一相的比例。形成粘合剂和药物的单一相溶液所需的两种溶剂的最佳比例和其中每一种溶剂的量根据不同的药物和所用药物的量而变化。

[0101] 制备包含至少一种过饱和的且以无定形形式存在的活性成分的粘合剂基质的第二种方法包括以下步骤:将过饱和浓度的活性成分与粘合剂基质混合;将粘合剂基质加热至一定的温度,使得活性成分完全溶解在粘合剂熔体中,或熔化并很好地分散在粘合剂基质中,以获得热熔体;将热熔体浇铸到释放衬层或背衬层中的至少一个上;和将释放衬层或背衬层中的另一个层叠到热熔体上,使得热熔体处于释放衬层和背衬层之间。当热熔体冷却至环境温度时,含无定形药物的粘合剂基质自发地形成,由此,固体无定形药物很好地分散在粘合剂基质中。活性成分可以是能够以无定形形式包含在透皮递送装置中的任何活性药物成分。在优选的实施方案中,药物选自奥昔布宁、吡罗昔康、芬太尼、纳屈酮、东莨菪碱或类固醇。

[0102] 在此第一种方法的一个实施方案中,热熔体包含溶解在粘合剂基质中或未溶解但分散在粘合剂基质中的一种或多种添加剂或赋形剂。

[0103] 在此方法的另一个实施方案中,释放衬层和背衬层是非结晶促进的且不含结晶核。

[0104] 药物的晶体形式是热力学上最稳定的形式。因此,药物分子将以结构上有序的方式自组织以形成具有最低的可能能量的晶体。在热力学有利的条件下,药物的无定形形式或次有利的晶体形式将最终转变为最稳定的晶体形式。结晶或转变可能发生的一种方式是通过粘合剂基质中存在的有助于晶体生长形成的先前存在的药物晶体或其它固体颗粒(核)进行。此方法被称为晶种法。因此,为避免晶体生长形成,使用非结晶促进的且不含结晶核的背衬层和/或释放衬层。这种非结晶促进的背衬层和/或非结晶释放衬层已经显示出能防止含无定形药物的粘合剂基质中的晶体形成和生长。此外,在贴剂中使用超尺寸的背衬层或超尺寸的释放衬层可以进一步避免无定形形式的结晶。实际上,在处理和运送过程期间,或当装置长时间储存或暴露在温度波动下时,使用这种超尺寸的释放衬层或超尺寸的背衬层有助于防止粘合剂基质的边缘变得变形或松弛。

[0105] 固体药物可以以一种或多种晶体形式或无定形形式存在。结构上有序分子形成晶体。在全部可能的晶体形式中,一种晶体形式是所有晶体形式中热力学上最稳定的。然

而,药物的无定形式是亚稳定的(meta stable),意味着其是热力学上不稳定的。与晶体形式不同,无定形药物分子结构上是以随机顺序组织的。在热力学有利的条件下,亚稳定的晶体形式和无定形形式将最终转变为最稳定的晶体形式。在结晶开始前药物具体可保持的亚稳定的无定形形式多长时间取决于内部和外部环境。有利的外部环境条件包括在低温下储存无定形药物产物例如在不超过比其T_g高50℃的温度下储存无定形形式的药物,和不破坏包含无定形药物的基质。可以延长无定形形式的寿命的有利的内部条件包括可以通过在基质分子和药物分子间形成疏水缔合和/或氢键而减少无定形药物分子的运动的那些类型的粘合剂基质。

[0106] 对于应该开始结晶的无定形形式药物,希望能够将结晶核熔化或再溶解且重新建立内部粘合剂基质。因此,重新建立用于无定形形式的内部粘合剂基质环境的方法包括在特定的温度下将模切贴剂加热固化充分的一段时间。优选地,加热固化在活性成分的熔点温度至比活性成分的熔点高出约20℃的温度下进行。优选地,加热固化在模切后和包装后进行,或在模切后和包装前进行。优选地,加热固化在任何晶体形成前进行或在大量晶体形成前进行。加热固化源包括烘箱电加热和红外光束。

[0107] 以下的实施例进一步说明了本发明和其区别特征。这些实施例不以任何方式限制本发明。

[0108] 实施例

[0109] 在实施例1至9中,活性成分是游离碱形式的奥昔布宁。在pH 7.4下其在水中的溶解度为约15μg/ml。在这些实施例中,奥昔布宁碱在干粘合剂Bio-PSA 7-4302以及干粘合剂Bio-PSA 7-4302和胶体二氧化硅(CSD)的混合物中的溶解度小于3重量%。如果粘合剂基质包含2.5%棕榈酸异丙酯作为穿透增强剂,则奥昔布宁碱的溶解度保持在约3%。

[0110] 表1. 聚硅氧烷基干粘合剂基质的组成

[0111]

实施例	重量百分数								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
奥昔布宁碱	24.85	17.5	15	17.5	17.5	10	10	10	10
Bio-PSA 7-4302	69.65	77	0	77	79.5	84.5	87	86	85
Bio-PSA-4301	0	0	82.5	0	0	0	0	0	0
IPP	2.5	2.5	2.5	2.5	0	2.5	0	0	0
CSD	3	3	0	3	3	3	3	4	5
总计	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[0112] IPP:棕榈酸异丙酯。CSD:胶体二氧化硅。

[0113] 实施例1. 通过溶剂法制备含晶体药物的聚硅氧烷粘合剂基质

[0114] 在此实施例中,向玻璃瓶中加入42.84克Bio-PSA 7-4302(溶解在乙酸乙酯中的60%聚硅氧烷粘合剂固体)、7.00克微粉化的奥昔布宁碱、1.00克棕榈酸异丙酯和1.20克胶体二氧化硅(CSD)。在将容纳物超声处理1分钟后,将固体与木刮刀混合。将容纳物进一步超声处理9分钟以使CSD溶剂化并使用机械混合器搅拌3分钟。在将玻璃瓶转动过夜以除去空气后,获得包含分散的CSD和一些未溶解的奥昔布宁碱晶体的液体混合物。将混合物涂覆在

氟聚合物涂覆的释放衬层Scotchpak™ 1022上,在室温下干燥5分钟,并在50℃下干燥90分钟。将聚酯背衬膜(Mediflex 1200,光滑聚酯面)层叠到干粘合剂上。刚制备的层压制品是不透明的,但其会变得透明,包含致密的微小透明晶体。通过肉眼和显微镜观察晶体。通过将层压制品模切制备三层贴剂。含药物的粘合剂基质夹在背衬膜和释放衬层之间。表1中描述了干粘合剂基质的组成。由于粘合剂基质中的药物浓度高于其溶解度(约3重量%),因此药物在粘合剂基质中是饱和的。因此,粘合剂基质既包含溶解的奥昔布宁碱又包含未溶解的奥昔布宁碱。在此实施例中,未溶解的奥昔布宁碱以分散在粘合剂基质中的晶体形式存在。因此,贴剂是含晶体药物的粘合剂基质贴剂。在实施例1中,奥昔布宁碱晶体未完全溶解在混合物中。因此,混合物包含溶解的奥昔布宁碱和未溶解的奥昔布宁碱晶体,即混合物是奥昔布宁碱的饱和溶液。这可以通过控制奥昔布宁碱与乙酸乙酯的比例来完成。在溶剂除去后,作为结晶核的未溶解的奥昔布宁碱晶体促进溶解的奥昔布宁碱的快速重结晶。由于干燥温度(50℃)低于奥昔布宁碱晶体的熔点,因此混合物中的晶体和在干燥过程中形成的晶体不会被熔化。

[0115] 实施例2.通过溶剂法制备含晶体药物的聚硅氧烷粘合剂基质

[0116] 表1中描述了此实施例中粘合剂基质的组成。实施例2的层压制品和贴剂的制备类似于实施例1。实施例2的贴剂是含晶体药物的粘合剂基质贴剂。

[0117] 实施例3.通过溶剂法制备含晶体药物的聚硅氧烷粘合剂基质

[0118] 除了将Bio-PSA 7-4302替换为Bio-PSA 7-4301以外,此实施例中粘合剂基质的制备类似于实施例1。Bio-PSA 7-4301是聚硅氧烷粘合剂的庚烷溶液。Bio-PSA-7-4301中的聚硅氧烷与Bio-PSA7-4302中的聚硅氧烷粘合剂完全相同。由于庚烷是奥昔布宁碱的不良溶剂,因此大部分奥昔布宁碱晶体并未溶解在混合物中。未溶解的奥昔布宁碱晶体作为预先溶解的奥昔布宁碱的快速重结晶的晶种。所获得的贴剂是含晶体药物的粘合剂基质层压制品。

[0119] 实施例4.通过溶剂法制备含无定形药物的聚硅氧烷粘合剂基质

[0120] 在此实施例中,向玻璃瓶中加入89.53克Bio-PSA 7-4302(溶解在乙酸乙酯中的60.2%聚硅氧烷粘合剂固体)、12.25克微粉化的奥昔布宁碱、1.75克棕榈酸异丙酯、2.10g胶体二氧化硅(CSD)和10.73克额外的乙酸乙酯。在将容纳物超声处理1分钟后,将容纳物与木刮刀混合。将容纳物进一步超声处理9分钟以使CSD溶剂化并使用机械混合器搅拌3分钟以溶解全部奥昔布宁碱。在将玻璃瓶摇晃过夜以除去空气后,获得包含分散的CSD但不含未溶解的奥昔布宁碱晶体的液体混合物。将混合物涂覆在氟聚合物涂覆的释放衬层Scotchpak®1022上,在室温下干燥4分钟并在50℃下干燥90分钟,或在室温下干燥4分钟,在40℃下干燥4分钟并在85℃下干燥15分钟。将聚酯背衬膜(Mediflex 1200,光滑聚酯面)层叠到干粘合剂上。刚制备的层压制品是不透明的且不含奥昔布宁晶体,并保持不透明且保持不含奥昔布宁晶体。由于混合物不包含未溶解的奥昔布宁碱晶体,并且由于背衬膜的粘合剂接触面是非结晶促进的聚酯面,而且由于释放衬层的硅酮涂覆的面(光滑氟聚合物涂覆面)是位于聚酯上的非结晶促进的硅酮涂层,因此获得的层压制品不含奥昔布宁碱晶体。由于粘合剂基质中的药物浓度高于其溶解度(3重量%),因此药物在粘合剂基质中是过饱和的。因此,粘合剂基质既包含溶解的奥昔布宁碱又包含未溶解的奥昔布宁碱。在此实施例中,未溶解的奥昔布宁碱以分散在粘合剂基质中的无定形形式存在。层压制品是含无定

形药物的粘合剂基质层压制品。显微镜观察表明粘合剂基质中不存在晶体。

[0121] 实施例5-9.通过溶剂法制备含无定形药物的聚硅氧烷粘合剂基质

[0122] 实施例5-9中的层压制品的制备类似于实施例4.粘合剂基质夹在背衬Mediflex®的光滑聚酯面和释放衬层Scotchpak™ 1022之间.实施例4-实施例9的层压制品是不透明的且不含晶体。

[0123] 表2.PIB基于粘合剂基质的组成

[0124]

实施例	重量百分数							
	10 ¹	11 ¹	12 ¹	13 ²	14 ³	15	16 ³	17
奥昔布宁碱	17.5	17.5	17.5	23.81	19.08	17.5	14.80	17.5
PIB	31.59	31.14	30.68	50.00	32.95	38.75	37.77	45.5
聚丁烯	37.91	37.36	36.82	21.43	37.90	38.75	44.14	0
1,3-丁二醇	3	3	3	1.90	0.92	0	0	0
二丙二醇	5	0	5	2.86	0.97	0	0	0
丙二醇	0	6	2	0	0	0	0	32
矿物油	0	0	0	0	0	0	0	32
CSD	5	5	5	0	8.18	5	3.20	5
总计	100	100	100	100	100	100	100	100

[0125] ¹在实施例8-10中所述的干燥条件下对干层压制品的GC分析表明损失了40%至50%的1,3-丁烯、40%至50%的二丙二醇和40%至50%的丙二醇。²在实施例11中所述的干燥条件下对干层压制品的GC分析表明损失了50%至60%的1,3-丁烯和50%至60%的二丙二醇。³干层压制品中存在的1,3-丁烯和二丙二醇的量是GC所获得的实际量。

[0126] 实施例10:通过溶剂法制备含晶体药物的PIB粘合剂基质

[0127] 在此实施例中,向瓶中加入49.95克聚异丁烯溶液(溶解在庚烷中的25.3%聚异丁烯,平均分子量为1,200,000的高分子量(“HMW”)聚异丁烯与平均分子量为350,000的低分子量(“LMW”)聚异丁烯的比例为55/45)和15.16克聚丁烯、1.20克1,3-丁二醇和2.00克二丙二醇.在搅拌下加入2.00克胶体二氧化硅.加入7.00克微粉化的奥昔布宁碱和额外的36.98克庚烷.在将混合物混合后,将瓶转动过夜以除去其中的空气.获得包含分散的CSD和未溶解的奥昔布宁碱晶体的液体混合物.将混合物涂覆在硅酮涂覆的释放衬层上,在室温下干燥5分钟,并在500℃下干燥90分钟.将聚酯背衬膜(Mediflex®1200,光滑聚酯面)层叠到干粘合剂上.刚制备的层压制品是透明的,但会变得不透明,包含致密的微小晶体.通过肉眼和显微镜观察晶体.通过将层压制品模切制备三层贴剂.含药物的粘合剂基质夹在背衬膜和释放衬层之间.表2中描述了干粘合剂基质的组成.由于粘合剂基质中的药物浓度高于其溶解度(3重量%),因此药物在粘合剂基质中是过饱和的.因此,PIB粘合剂基质既包含溶解的奥昔布宁碱又包含未溶解的奥昔布宁碱.在此实施例中,未溶解的奥昔布宁碱以晶体形式存在于PIB基质中.贴剂是含晶体药物的粘合剂基质贴剂.在实施例8中,奥昔布宁碱晶体未完全溶解在包含庚烷(奥昔布宁碱在其中具有低溶解度)的混合物中.因此,混合物包含溶解的奥昔布宁碱和未溶解的奥昔布宁碱晶体,即混合物是奥昔布宁碱的饱和溶液.在除

去溶剂后,构成结晶晶种的未溶解的奥昔布宁碱晶体促进溶解的奥昔布宁碱的快速重结晶。由于干燥温度(500℃)低于奥昔布宁碱晶体的熔点,因此混合物中的晶体和在干燥过程中形成的晶体不会被熔化。

[0128] 实施例11和12:通过溶剂法制备含晶体药物的PIB粘合剂基质。

[0129] 实施例11和12中的粘合剂基质的制备类似于实施例10。表2中描述了实施例11和12中基质的组成。

[0130] 实施例13:通过加热使溶解的含药物的粘合剂基质结晶

[0131] 此实施例中层压制品的制备类似于实施例10的层压制品。在将粘合剂涂覆在释放衬层Medirelease® 2249上之后,将包含未溶解的奥昔布宁碱晶体的粘合剂基质在室温下干燥5分钟并在85℃下干燥12分钟。将光滑背衬膜Mediflex® 1200聚酯面层叠到粘合剂上。起初层压制品是透明的且不含晶体,但在其制备一个月后形成致密的晶体。这表明如果药物未完全溶解在湿粘合剂混合物中,即使在高于药物熔点的温度下加热也不能均匀地将药物分子以微小颗粒的形式分散在粘合剂基质中,或形成稳定的含无定形药物的粘合剂基质。

[0132] 实施例14:通过溶剂法制备含无定形药物的聚异丁烯粘合剂基质

[0133] 在此实施例中,向瓶中加入119.02克聚异丁烯(溶解在庚烷中的25%聚异丁烯,平均分子量(“MW”)为1,200,000的高分子量聚异丁烯与平均MW为350,000的低分子量聚异丁烯的比例为55/45)、34.77克聚丁烯、6.00克1,3-丁二醇和4.00克二丙二醇。在搅拌下加入7.50克胶体二氧化硅。加入17.50克微粉化的奥昔布宁碱、96.59克乙酸乙酯和27.12克额外的庚烷。在将混合物混合并将瓶转动过夜以除去其中的空气后,获得包含分散的CSD但不含未溶解的奥昔布宁碱晶体的液体混合物。将混合物涂覆在硅酮涂覆的Medirelease® 2249释放衬层上,在室温下干燥4分钟并在50℃下干燥90分钟;或在室温下干燥4分钟,在85℃下干燥15分钟并在400℃下干燥4分钟。将聚酯背衬膜(Mediflex® 1200,光滑聚酯面)层叠到干粘合剂上。制备后的层压制品是透明的且不含奥昔布宁晶体,且其保持透明且不含奥昔布宁晶体。由于在除去溶剂后混合物不包含作为引起重结晶的晶种的未溶解的奥昔布宁碱晶体,并且由于背衬膜的粘合剂接触面(光滑聚酯面)和释放衬层的粘合剂接触面(光滑硅酮涂覆面)是非结晶促进的,因此获得的层压制品不含奥昔布宁碱晶体。由于粘合剂基质中的药物浓度高于其溶解度(3重量%),因此药物在粘合剂基质中是过饱和的。因此,PIB粘合剂基质既包含溶解的奥昔布宁碱又包含未溶解的奥昔布宁碱。在此实施例中,未溶解的奥昔布宁碱以无定形形式存在于PIB基质中。层压制品是含无定形药物的粘合剂基质层压制品。显微镜观察表明粘合剂基质中不存在晶体。

[0134] 实施例15和17的制备类似于实施例14。在这些实施例中,层压制品是含无定形药物的粘合剂基质。

[0135] 实施例16:通过热熔挤出法制备含无定形药物的PIB粘合剂

[0136] 在此实施例中,通过热熔挤出法制备粘合剂基质。挤出温度是1100℃,在此温度下将PIB、聚丁烯和奥昔布宁碱熔化。将CSD和二醇分散在粘合剂中。在挤出温度下将全部的奥昔布宁碱溶解或以分子水平分散在粘合剂基质中。将基质的薄膜挤出到光滑释放衬层上并与光滑释放衬层层叠。

[0137] 实施例16中获得的层压制品是透明的且不含奥昔布宁碱晶体,并保持透明且不含

奥昔布宁碱晶体。由于粘合剂基质中的药物浓度高于其溶解度(3重量%),因此药物在粘合剂基质中是过饱和的。因此,PIB粘合剂基质既包含溶解的奥昔布宁碱又包含未溶解的奥昔布宁碱。在此实施例中,未溶解的奥昔布宁碱以无定形形式分散存在于PIB基质中。层压制品是含无定形药物的粘合剂基质层压制品。显微镜观察表明粘合剂基质中不存在晶体。

[0138] 体外流动数据

[0139] 在32°C下,在保温箱中使用Franz细胞和人尸体表皮进行体外流动研究。奥昔布宁碱在长至96小时的若干不同时间点透过皮肤进入接受者相。用HPLC进行分析。每个研究由不同的皮肤供者组成,每个供者重复4次。

[0140] 表3中描述了96小时穿过人尸体表皮的累积流动的结果。含无定形奥昔布宁碱粘合剂基质的流动比含晶体奥昔布宁碱粘合剂基质高约250%至约600%倍。

[0141] 表3. 96小时的累积的皮肤(人尸体表皮)流动

[0142]

	药物形式	起始时间点, 累积的皮肤流动, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	40°C下3个月后, 累积的皮肤流动, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
实施例 18	与实施例 1 相同的含晶体药物的聚硅氧烷粘合剂	78 ¹	-
实施例 19	与实施例 4 相同的含无定形药物的聚硅氧烷粘合剂	210 ¹	-
实施例 20	与实施例 5 相同的含无定形药物的聚硅氧烷粘合剂	213 ²	218 ¹
实施例 21	与实施例 6 相同的含无定形药物的聚硅氧烷粘合剂	203 ¹	-
实施例 22	与实施例 7 相同的含无定形药物的聚硅氧烷粘合剂	212 ³	219 ¹
实施例 23	与实施例 10 相同的含晶体药物的 PIB 粘合剂	61 ¹	-
实施例 24	与实施例 11 相同的含晶体药物的 PIB 粘合剂	57 ¹	-
实施例 25	与实施例 12 相同的含晶体药物的 PIB 粘合剂	35 ¹	-
实施例 26	与实施例 14 相同的含无定形药物的 PIB 粘合剂	199 ¹	-
实施例 27	与实施例 16 相同的含无定形药物的 PIB 粘合剂	179 ¹	198 ¹
实施例 28	与实施例 17 相同的含无定形药物的 PIB/矿物油粘合剂	246 ¹	-

[0143] 表4.Gurley 4340自动密度计测得的光滑度

[0144]

背衬膜	内侧		外侧	
	光滑度 (标准 Gurley 秒)	化学品	光滑度 (标准 Gurley 秒)	化学品
Mediflex® 1000	13360	LLDPE/LDPE	13397	LLDPE/LDPE
3M Cotran™ 9722	21620	聚烯烃	12555	聚烯烃
Mediflex® 1201	7240	PET	17871	PE/9%EVA
Mediflex® 1200	20719	PET	14245	PE/9%EVA
DOW Chemical BLF 2050	16783	EVA/烯烃	17620	EVA/烯烃

[0145] 表4包括使用Gurley 4340密度计测得的背衬膜表面光滑度的数据。表4还指出了各种背衬膜表面的不同化学组成。本申请的发明人发现如果将基质夹在较光滑的Mediflex®1200聚酯面和Scotchpak™ 1022之间,则含无定形奥昔布宁碱的硅酮粘合剂基质不会结晶。然而,如果将相同的含无定形奥昔布宁碱粘合剂基质夹在较粗糙的Mediflex®1000聚烯烃/EVA共聚物面和Scotchpak™ 1022之间,则形成晶体。

[0146] 表5:背衬膜表面对含无定形奥昔布宁碱粘合剂基质的结晶的作用

[0147]

实施例	与以下实施例相同的粘合剂基质组成	背衬膜	释放衬层	层压制品内背衬和衬层之间的含无定形奥昔布宁碱的粘合剂
实施例 29	实施例 4	Mediflex® 1200, 有光泽的聚酯面, 光滑	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	不含晶体
实施例 30	实施例 5	Mediflex® 1200, 有光泽的聚酯面, 光滑	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	不含晶体
实施例 31	实施例 6	Mediflex® 1200, 有光泽的聚酯面, 光滑	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	不含晶体
实施例 32	实施例 7	Mediflex® 1200, 有光泽的聚酯面, 光滑	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	不含晶体
实施例 33	实施例 5	Dupont 聚酯 S 型, 光滑	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	不含晶体
实施例 34	实施例 7	Dupont 聚酯 S 型, 光滑	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	不含晶体

[0148]

实施例 35	实施例 5	Mediflex® 1200, 不光滑的 EVA 面, 粗糙	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	约 1 周内形成晶体
实施例 36	实施例 7	Mediflex® 1200, 不光滑的 EVA 面, 粗糙	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	约 1 周内形成晶体
实施例 37	实施例 7	Mediflex® 1000, 有光泽的聚乙烯面, 比另一不光滑的面光滑	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	约 2 周内形成晶体
实施例 38	实施例 7	Mediflex® 1000, 不光滑的聚乙烯面, 比其它面粗糙	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	约 2 周内形成晶体
实施例 39	实施例 8	Cotran™ 9722, 与 Mediflex® 1200 聚酯面一样光滑	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	约 2 周内形成晶体
实施例 40	实施例 8	Mediflex® 1201, 比 Mediflex® 1200 粗糙	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	不含晶体
实施例 41	实施例 8	Mediflex® 1200, 用手使劲揉皱	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	不含晶体
实施例 42	实施例 7	Dow BLF 2050	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	不含晶体
实施例 43	实施例 8	Dow Corning 硅酮膜 7-4107	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	不含晶体
实施例 44	实施例 8	Mediflex® 1000 上的 Dow Corning 硅酮涂层	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	不含晶体
实施例 45	实施例 8	Mediflex® 1000 上的硅酮 7-4302/CSD 安慰剂层	Scotchpak™ 1022 氟聚合物面, 光滑	不含晶体
实施例 46	实施例 14	Mediflex® 1200 聚酯面	Medirelease® 2249	不含晶体
实施例 47	实施例 16	Mediflex® 1000	Medirelease® 2249	约 2 周内形成晶体

[0149] 表5包括的数据说明衬层或膜的表面化学组成影响结晶的数据。无论聚酯背衬膜(Mediflex® 1200和Mediflex® 1201)多么粗糙,在夹在聚酯背衬膜和Scotchpak™ 1022释放衬层之间的含无定形药物的粘合剂基质上都不会发生结晶。然而,无论聚烯烃膜或聚乙烯背衬膜(Mediflex® 1000和3M Cotran™ 9722)多么光滑,在夹在聚烯烃背衬膜和Scotchpak™ 1022释放衬层之间的含无定形奥昔布宁碱粘合剂基质中都会形成晶体。因此,测试结果表明聚酯背衬膜没有能引起奥昔布宁碱的结晶的适合的核或晶种颗粒。然而,聚烯烃和烯烃/低水平EVA共聚物背衬膜没有能引起奥昔布宁的结晶的适合的核。

[0150] 此外,当将相同的含无定形奥昔布宁碱的硅酮粘合剂基质层叠在氟聚合物涂覆的释放衬层(如Scotchpak™ 1022)和非聚烯烃背衬膜(如Dupont聚酯S型膜)、硅酮涂覆的聚烯烃背衬膜或Bio-PSA 7-4302/胶体二氧化硅安慰剂层之间时,不发生结晶。

[0151] 类似地,当将含无定形奥昔布宁碱的PIB粘合剂基质层叠在硅释放衬层和聚烯烃

背衬膜如Mediflex®1000和Mediflex 1200的烯烃/EVA面之间时,发生奥昔布宁碱的结晶。但是,当将相同的含无定形奥昔布宁碱的PIB粘合剂基质层叠在硅酮涂覆的释放衬层和聚酯背衬膜如Mediflex®1200的聚酯面之间时,不发生结晶。

[0152] 表6. 加热固化模切贴剂对聚硅氧烷基质中无定形形式的奥昔布宁碱的稳定性的作用(全部贴剂都使用背衬Mediflex®1200光滑聚酯面和Scotchpak®1022释放衬层)

[0153]

实施例编号	与以下实施例相同的基质组成	释放衬层的大小	在 85°C 下加热固化 15 分钟	在 20°C 或 40°C 下 1 个月 ¹	在 20°C 或 40°C 下 3 个月	10 个循环冻融后的稳定性
实施例 48	实施例 5	与粘合剂基质层的大小相同。未剥离释放衬层, 没有背部裂缝	无	在贴剂边缘观察到晶体	观察到比 1 个月时更多的晶体	在贴剂边缘观察到晶体
实施例 49	实施例 5	与粘合剂基质层大小相同。未剥离释放衬层, 没有背部裂缝	有	未观察到晶体	在来自新打开的袋的贴剂中未观察到晶体。但在来自更早月份打开的袋的贴剂中观察到少量晶体	未观察到晶体
实施例 50	实施例 5	将衬层剥离, 并用超尺寸的衬层替代	无	在贴剂的边缘和随机地在贴剂的中心形成晶体	-	在贴剂的边缘和随机地在贴剂的中心形成晶体

[0154]

实施例 51	实施例 5	将衬层剥离, 并用超尺寸的衬层替代, 有或没有背部裂缝	有	未观察到晶体	未观察到晶体	未观察到晶体
实施例 52	实施例 7	与粘合剂基质层大小相同, 未剥离释放衬层, 没有背部裂缝	无	在贴剂边缘观察到晶体	在大于 1 个月时观察到更多晶体	在贴剂边缘观察到晶体
实施例 53	实施例 7	与粘合剂基质层大小相同, 未剥离释放衬层, 没有背部裂缝	有	未观察到晶体	在来自新打开的袋的贴剂中未观察到晶体。但在来自更早月份打开的袋的贴剂中观察到少量晶体	未观察到晶体
实施例 54	实施例 7	将衬层剥离, 并用超尺寸的衬层替代	无	在贴剂的边缘和随机地在贴剂的中心形成晶体		在贴剂的边缘和中心都观察到晶体
实施例 55	实施例 7	将衬层剥离, 并用超尺寸的衬层替代, 有或没有背部裂缝	有	未观察到晶体	未观察到晶体	未观察到晶体

[0155] ¹一个月后, 将贴剂模切、装袋并在 22°C 和 40°C 下储存。²三个月后, 将贴剂模切、装袋并在 22°C 和 40°C 下储存。

[0156] 如表 6 和 7 中所示, 发现模切使粘合剂基质中无定形形式的奥昔布宁碱不稳定。因此, 在贴剂的边缘发生结晶并向中心发展。还发现层离 (delamination) (剥离释放衬层, 并用相同的释放衬层或新的释放衬层片替代) 使粘合剂基质中无定形形式的奥昔布宁碱不稳定。因此, 晶体在三周内贴在剂面积的约 5% 中形成。此外, 晶体在层离的贴剂中随机地形成。晶体的量和结晶的速率取决于剥离力。

[0157] 还发现加热固化的模切贴剂 (有或没有背部裂缝和有或没有层离) 使粘合剂基质中无定形形式的奥昔布宁碱再稳定, 并防止无定形药物的结晶。

[0158] 在表 6 和 7 中, 将加热固化贴剂的稳定性与包含超尺寸的释放衬层的未热固化的贴剂的稳定性进行比较。发现在高于奥昔布宁碱的熔点的温度 (约 56°C) 下进行 15 分钟的热固化使得粘合剂基质中无定形形式的奥昔布宁碱再稳定。因此, 对于聚硅氧烷基粘合剂基质, 即使在室温下或 40°C 下将加热固化的贴剂老化 3 个月也未观察到晶体生长。

[0159] 当比较其中释放衬层与粘合剂层大小相同的加热固化贴剂的稳定性时, 发现在各个时间点 (1、2、3、6、8 个月) 处用显微镜未在从袋中新移出的贴剂中观察到晶体。然而, 由于

粘合剂边缘与袋接触且从袋中移出贴剂的过程会损坏粘合剂边缘,因此在较早时间点从袋中移出的贴剂上观察到晶体。因此,损坏粘合剂的边缘使结晶开始进行。然而,使用与粘合剂层接触的超尺寸释放衬层可防止粘合剂边缘与袋接触。此外,当将超尺寸释放衬层与加热固化组合使用时,可在处理过程中避免结晶。此外,在10个循环的冻融后,加热固化贴剂未发生晶体形成。这些结果表明在未模切层压制品的粘合剂基质中的无定形形式的奥昔布宁碱会在充分长的时间内稳定。这些结果还表明在加热固化的模切贴剂的粘合剂基质中的无定形形式的奥昔布宁碱(有或没有背部裂缝和有或没有层离)会在充分长的时间内稳定。

[0160] 表7. 加热固化的模切贴剂对PIB基质(背衬 Mediflex® 1200 和释放衬层 Medirelease®2249)中无定形形式的奥昔布宁碱的稳定性的作用

[0161]

	基质组成	释放衬层的大小	在 85°C 下加热固化 15 分钟	在 20°C 或 40°C 下 1 个月 ¹	在 20°C 或 40°C 下 3 个月 ²	4 个循环冻融后的稳定性
实施例 56	实施例 12	与粘合剂基质层大小相同。未剥离释放衬层	无	在贴剂边缘观察到晶体	观察到更多的晶体	观察到晶体
实施例 57	实施例 12	用超尺寸的衬层替代原始衬层	有	未观察到晶体	未观察到晶体	未观察到晶体
实施例 58	实施例 14	与粘合剂基质层大小相同。未剥离释放衬层	无	在贴剂边缘观察到晶体	观察到更多的晶体	观察到晶体

[0162] 使用Olympus BX51进行偏振光显微镜分析。使用TA Q-1000 DSC仪器进行差示扫描量热法(“DSC”)和调整的DSC,其用来表征含无定形奥昔布宁碱粘合剂基质并用来确定层压制品和贴剂中是否存在晶体。

[0163] 晶体奥昔布宁碱粉末的DSC显示在约56°C处有强烈的吸热熔融峰且在-90°C至80°C之间没有玻璃化转变温度。将从第一次运行获得的DSC图中的熔体迅速冷却至-90°C,并随后将温度从-90°C梯度升温至约80°C。此熔体显示在约-20°C处的玻璃化转变温度,但没有吸热熔融峰,表明熔体是无定形形式。含晶体奥昔布宁碱的硅酮粘合剂的DSC显示在约-120°C处吸热熔融峰和T_g,其被认为是包含一些溶解的奥昔布宁碱的硅酮粘合剂的T_g。含无定形奥昔布宁碱的硅酮粘合剂的DSC显示在约-120°C处的T_g,其被认为是包含溶解的奥昔布宁碱的硅酮粘合剂的T_g,和在约-20°C处的T_g,其被认为是分散的无定形奥昔布宁碱的T_g。对于未经加热固化的贴剂,通过肉眼和显微镜都观察到贴剂边缘上的晶体。部分结晶的贴剂的DSC显示两个玻璃化转变温度(分别在-120°C和-20°C区域)和吸热熔融峰。这与在部分结晶的贴剂中既存在结晶奥昔布宁碱又存在无定形奥昔布宁碱相一致。

[0164] 实施例59(包含东莨菪碱作为活性成分的透皮递送装置):向4克东莨菪碱游离碱中加入23.83克乙酸乙酯。搅拌溶液直到东莨菪碱晶体完全溶解。向此溶液中加入92.31克PIB的庚烷溶液(25%聚合物固体)。将混合物和推进剂高速混合3分钟以形成均匀的溶液。然而,在将溶液转动1小时后形成许多晶体。因此,加入再加入27.11克乙酸乙酯以完全溶解

东莨菪碱晶体并形成均匀的溶液。将溶液转动过夜以除去其中空气后,溶液保持透明。将该粘性溶液涂覆在释放衬层**Medirelease®**2249上,在烘箱中干燥以去除溶剂,层叠到背衬膜**Mediflex®**1200聚酯面上。形成不含晶体的层压制品。

[0165] 实施例60(包含纳屈酮作为活性成分的透皮递送装置):向包含3.15克纳屈酮和0.63克胶体二氧化硅的瓶中加入24.5克乙醇。在超声器中将混合物混合并加热至44°C以形成褐色的混浊溶液。纳屈酮晶体全部被溶解,但胶体二氧化硅被分散。在将该混浊溶液冷却至约30°C后,加入38.16克Duro-Tak 87-2979(45.12%聚合物固体)。将混合物和推进剂高速混合3分钟以形成均匀的混浊溶液。同样,纳屈酮晶体全部被溶解,但胶体二氧化硅被分散。将溶液转动过夜以除去其中空气后,将溶液涂覆到释放衬层**Mediflex®**2249上并在烘箱中干燥。将释放衬层的粘合剂面层叠到背衬膜**Mediflex®**1200上。所得到的层压制品不含纳屈酮晶体。

[0166] 实施例61(包含纳屈酮作为活性成分的透皮递送装置):向包含3.55克纳屈酮和0.71克胶体二氧化硅的玻璃瓶中加入8.33克乙醇。在水浴超声器中将混合物混合并加热至约50°C。在形成混浊溶液后(同样,全部纳屈酮晶体被溶解,但胶体二氧化硅被分散。),将溶液冷却至约30°C。加入34gBio-PSA 7-4302。将混合物和推进剂高速混合2分钟以形成均匀的混浊溶液(只有胶体二氧化硅被分散,而全部其它成分被溶解)。将溶液转动过夜以除去其中空气后,将其涂覆到释放衬层**Scotchpak®**1022上并在烘箱中干燥。将背衬膜**Mediflex®**层叠到粘合剂面上。形成的层压制品不含纳屈酮晶体。

[0167] 虽然已经通过参照具体实施方案对本发明进行描述,但是应该理解这些实施方案仅仅是对本发明原理和应用的说明。因此应理解可以对说明性实施方案进行多种修改,且在不脱离如所附权利要求书所限定的本发明的精神和范围下可以设计出其它排列。