

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580030536.7

[51] Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

C08K 3/34 (2006.01)

[43] 公开日 2007年8月15日

[11] 公开号 CN 101018545A

[22] 申请日 2005.9.6

[21] 申请号 200580030536.7

[30] 优先权

[32] 2004.9.13 [33] DE [31] 102004044578.8

[86] 国际申请 PCT/EP2005/009547 2005.9.6

[87] 国际公布 WO2006/029740 德 2006.3.23

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.12

[71] 申请人 LTS 勒曼治疗系统股份公司

地址 德国安德纳赫

[72] 发明人 W·穆勒 J·莱昂哈德

[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 殷 骏

权利要求书2页 说明书4页 附图1页

[54] 发明名称

具有粘着层的经皮治疗系统，将该系统的背衬层加以硅氧烷化的方法以及该背衬层的用途

[57] 摘要

经皮治疗系统5包含背衬层1、粘着层4、聚合物层2及可分离式保护层3。粘着层4为有机硅氧烷层且通过硅氧烷化作用固定在背衬层1上。

1. 经皮治疗系统(5), 其包含背衬层(1)、与背衬层(1)接触且包含硅酮粘着剂的聚合物层(2)以及与聚合物层(2)接触的可分离式保护层(3), 其特征在于, 背衬层(1)的接触面提供通过硅氧烷化作用所获得的粘着层(4)。

2. 如权利要求1的经皮治疗系统, 其特征在于, 粘着层(4)为有机聚硅氧烷层。

3. 如权利要求1的经皮治疗系统, 其特征在于, 粘着层(4)包含含有乙烯基团的有机聚硅氧烷及含有Si-H基团的有机聚硅氧烷。

4. 如权利要求1的经皮治疗系统, 其特征在于, 背衬层(1)为选自聚酯尤其为聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚丙烯、聚乙烯、聚氨基甲酸酯、与聚酯组合的EVA层、聚偏二氯乙烯、聚芳酰胺和乙烯-(甲基)丙烯酸酯共聚物的塑料薄膜。

5. 如权利要求1的经皮治疗系统, 其特征在于, 背衬层(1)是由选自乙基纤维素、纤维素醋酸酯、玻璃纸、纸、金属-聚合物复合物和乙烯-醋酸乙烯酯共聚物的材料所构成。

6. 如权利要求1的经皮治疗系统, 其特征在于, 聚合物层(2)包含基于硅酮聚合物及树脂的硅酮粘着剂。

7. 如权利要求1的经皮治疗系统, 其特征在于, 硅酮粘着剂选自聚硅氧烷或聚硅氧烷的混合物。

8. 如权利要求1的经皮治疗系统, 其特征在于, 聚合物层(2)包含溶解在两亲性溶剂中的活性医药成份的微贮库。

9. 如权利要求1的经皮治疗系统, 其特征在于, 两亲性溶剂是选自1,3-丁二醇、二甘醇单乙醚、二甘醇二甲醚、二丙二醇、丙二醇、四氢糠醇、二甘醇单丁醚、三甘醇和二甘醇的羧酸酯、6-18个碳原子的聚氧乙基化脂肪醇和它们的混合物。

10. 制造在经皮治疗系统中所使用的背衬层的方法, 其特征在于, 将与具备微贮库的聚合物层接触的背衬层的表面加以硅氧烷化。

11. 如权利要求 10 的方法, 其特征在于, 将含有乙烯基团的有机聚硅氧烷与含有 Si-H 官能基团的有机聚硅氧烷混合并在催化剂的存在下以该混合物涂布背衬层表面。

12. 如权利要求 11 的方法, 其特征在于, 将经涂布的背衬层表面热处理, 直到形成牢固地固定在背衬层上的有机聚硅氧烷层。

13. 硅氧烷化背衬层在经皮治疗系统中的用途。

14. 如权利要求 13 的背衬层的用途, 其特征在于, 在该背衬层上通过硅氧烷化作用牢固地固定了有机聚硅氧烷层。

15. 如权利要求 14 的背衬层的用途, 其特征在于, 包含微贮库和至少一种溶解在其中的活性成份以及至少一种硅酮粘着剂的该系统的聚合物层是以自粘式与有机聚硅氧烷层结合的。

具有粘着层的经皮治疗系统，  
将该系统的背衬层加以硅氧烷化的方法以及该背衬层的用途

### 技术领域

本发明涉及含有背衬层、与背衬层接触且具有硅酮粘着剂的聚合物层以及与聚合物层接触的可分离的保护层的经皮治疗系统，该系统的经硅氧烷化的背衬层的制造方法及该背衬层的用途。

### 背景技术

经皮治疗系统(TTS)或活性成份贴片目前已确立成为一种药物剂型。虽然如此，但是与该药物剂型有关连的一些问题迄今尚未令人满意地解决。这些问题之一特别涉及所谓的基质系统或具有与基质系统有关构造的系统。该种类的基质系统或基质TTS在最简单的情况下由背衬层、包含活性成份的且优选自粘性的基质层和在使用前移除的保护层所组成。在贴敷TTS一段时间之后通常在皮肤上观察到在贴片的周边形成或多或少的微黑色边缘，或在移除TTS时在皮肤上留下粘着剂残余物。在适宜贴用数天的TTS的实例中，该现象出现的程度特别显著。这两种现象的原因是贴片基质与系统的背衬层的粘着性不足。所述不足的粘着性以及贴在身体活动引起在系统边缘露出粘着剂，使露出的粘着剂可能会与衣服接触。与衣服接触的结果使织物纤维挂在露出的粘着剂上，并通常使其成为深暗的外观。在移除TTS之后，露出的粘着剂以深暗的痕迹形式留在皮肤上。如果与背衬层的粘着性特别弱时，则成块的基质也可能从背衬层脱落且留在皮肤上。特别容易引起该现象的是以硅酮为主的粘着剂。这是由于硅酮粘着剂相当非极性，因此相对差地粘附在具有与或高或低的极性的通常由聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)构成的背衬层表面上。其它因素为硅酮粘着剂仅具有低的内聚力，因此具有特别极其显著的从系统露出的倾向。

因此硅酮粘着剂具有粘稠液体的行为，并且在较大面积上扩展，由此也被称为“冷流”。

### 发明内容

因此，本发明的任务在于改进在经皮治疗系统中的背衬层与含有至少一种硅酮粘着剂的活性成份聚合物层的粘着性，而且很大程度上阻止硅酮粘着剂从系统露出。

该任务是根据本发明于文端所述的经皮治疗系统而如此实现的，其在背衬层接触表面具有通过硅氧烷化作用而获得的粘着层。

### 具体实施方式

在本发明的构造中，粘着层为有机聚硅氧烷层。粘着层特别包含含有乙烯基的有机聚硅氧烷及含有 Si-H 基团的有机聚硅氧烷。

在优选的方式中，背衬层为选自聚酯，尤其为聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚丙烯、聚乙烯、聚氨基甲酸酯、与聚酯组合的 EVA 层、聚偏二氯乙烯、聚芳酰胺和乙烯-(甲基)丙烯酸酯共聚物的塑料薄膜。

自权利要求 5 至 9 的特征阐明本发明进一步的构造。

制备用于透皮治疗系统的背衬层的本发明的方法，其特征在于，将与具备微贮库的聚合物层接触的背衬层表面硅氧烷化。该方法优选地通过将含有乙烯基团的有机聚硅氧烷与含有 Si-H 官能团的有机聚硅氧烷混合并在催化剂的存在下用该混合物涂布背衬层表面而实现。然后将经涂布的背衬层表面热处理，直到形成牢固地固定在背衬层上的有机聚硅氧烷层为止。所使用的催化剂为例如铂催化剂。热处理在热烘箱中或热通道中完成。温度为约 80 至 100℃，并也可以小于 80℃。

任何自粘式系统，在此为经皮治疗系统、非活性成份贴片、标签或粘着胶带，在使用前必须通过可再分离的保护层加以保护。保护层可由各种材料组成，例如，PET、聚乙烯或聚丙烯，并且在与粘着剂接触的面上加以特别处理，以便其尽可能轻易地从粘着层分离。对于与

不基于硅酮的粘着剂组合的应用，这种表面处理经常由所谓的硅氧烷化作用构成。该硅氧烷化作用在涂布方程中将例如含有乙烯基团的有机聚硅氧烷与含有 SiH 官能团的有机聚硅氧烷以混合物在铂催化剂的存在下涂布在待处理的薄膜上，在此通过热处理形成坚固地粘着于基底的有机聚硅氧烷层。不基于硅酮的粘着剂（如聚丙烯酸酯粘着剂）与如此处理的表面的结合极差，而硅酮粘着剂极好地粘附于这样的表面。在贴敷试验中显示，基于硅酮粘着剂的非活性成份贴片和以该方式处理的背衬层在移除之后在皮肤上留下相对极少的粘着剂残余物，并使在贴片周边形成“黑色”边缘的倾向减低。

在基于硅酮粘着剂的 TTS 的情况下，通过对贴敷的 TTS 施予外部的热来提高透过皮肤的活性成份渗透率。在例如 US 6,488,959 A1 及 US 6,261,595 A1 中详细描述了这类系统。通过在此一定会提高至约 45°C 的温度，使通过冷流的硅酮粘着剂的扩展倾向大幅度地增强。在这样的条件下更有可能在移除贴片之后在贴片周边形成深暗的边缘且使粘着剂残余物留在皮肤上。在这样的系统中，背衬层的硅氧烷化具有很大的优点，因为尽管有加热，很大程度上阻止了粘着剂的扩展。

经证实，所述背衬层的硅氧烷化作用对于基于硅酮粘着剂和用于活性成份的两亲性溶剂的所谓微贮库系统是同样特别重要的。在 EP 1 191 927 B1 中详细描述了这样的微贮库系统。在制造这样的系统时，将活性成份溶解在两亲性溶剂中，例如二丙二醇或 1,3-丁二醇，并将溶液分散在粘着剂溶液中。随后将分散液涂布在之后的 TTS 的保护层上，去除粘着剂的溶剂，并将该经干燥的膜压迭于背衬层上。在此显示了未加以硅氧烷化的背衬层实质上不粘附于这样的膜。其原因是在经干燥的含有活性成份的膜的表面上形成了非常薄的两亲性溶剂膜。改变制造方法，例如直接涂布在背衬层上，并不会改进经干燥的膜的粘着性。但是，加以硅氧烷化的背衬层在与微贮库层接触之后立即产生非常好的粘着性，而不取决于膜材料本身的化学性质。虽然通过使用较低惰性的材料（例如，乙烯与醋酸乙烯酯的共聚物）于这样的系统的背衬层也可以达到改进的粘着性，但是这种材料具有吸收活性成

份与溶剂的缺点。因此最好使用由聚酯或类似的情性材料所构成的加以硅氧烷化的背衬层实现如上述的微贮库系统。

唯一的附图展示经皮治疗系统 5, 其包含背衬层 1、牢固地固定在背衬层上的粘着层 4、聚合物层 2 及可分离式保护层 3。粘着层 4 为有机聚硅氧烷层, 其包含含有乙烯基团的有机聚硅氧烷及含有 Si-H 官能团的有机聚硅氧烷。背衬层 1 是由聚合物膜材料所构成的。适宜的聚合物为聚酯, 尤其为聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚丙烯、聚乙烯、氨基甲酸酯、与聚酯组合的 EVA 层、PVDC、聚芳酰胺及乙烯-(甲基)丙烯酸酯共聚物。更多适宜的材料为乙基纤维素、纤维素醋酸酯、玻璃纸、纸、金属-聚合物复合物及乙烯-醋酸乙烯酯共聚物。

在聚合物层 2 中的硅酮粘着剂是选自例如聚硅氧烷及聚硅氧烷混合物。

在聚合物层 2 中存在的是微贮库, 其包括至少一种在两亲性溶剂中溶解的活性成份。适宜的两亲性溶剂为 1, 3-丁二醇、二甘醇单甲醚、二甘醇二甲醚、二丙二醇、丙二醇、四氢糠醇、二甘醇单丁醚、三甘醇和二甘醇的羧酸酯及 6-18 个碳原子的聚氧乙基化脂肪醇。

保护层 3 悬于聚合物层 2 的两面上, 所以其毫无问题地可粘牢且可分离。

加以硅氧烷化的背衬层的使用对微贮库系统的制造毫无任何影响。甚至对于已上市的 TTS 可从纯粹技术的观点而言毫无问题地通过经硅氧烷化的背衬层置换未经硅氧烷化的背衬层。涉及活性成份释放的 TTS 的特性在置换中保持不变, 因为所贴敷的厚度小于 10 微米的硅酮层实质上不吸收任何活性成份。

由此综上所述可以说明通过加以硅氧烷化的背衬层的应用改进了基于硅酮粘着剂的 TTS 的贴敷特性, 并使特别的系统例如基于硅酮粘着剂和两亲性溶剂的微贮库系统在技术上可行。

