

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/70 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480010281.3

[45] 授权公告日 2009 年 1 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 100450472C

[22] 申请日 2004.4.8

[21] 申请号 200480010281.3

[30] 优先权

[32] 2003.4.17 [33] DE [31] 10317692.6

[86] 国际申请 PCT/EP2004/003748 2004.4.8

[87] 国际公布 WO2004/091590 德 2004.10.28

[85] 进入国家阶段日期 2005.10.17

[73] 专利权人 LTS 罗曼治疗方法有限公司

地址 德国安德奈斯市

[72] 发明人 斯特凡·布拉赫特

[56] 参考文献

WO0234200A 2002.5.2

WO0178678A 2001.10.25

US6361790A 2002.3.26

审查员 刘启明

[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 朱 梅

权利要求书 4 页 说明书 13 页 附图 1 页

[54] 发明名称

具有减小皮肤上视觉显著性的药物活性物质贴片

[57] 摘要

本发明涉及一种包括具有至少一含活性剂层的单层或多层结构基质和与所述基质相连接的背垫层的药物活性剂贴片。所述的贴片的特征在于其为透明或至少为半透明，当该贴片被用于第一人的皮肤时，其在贴片覆盖的皮肤位置具有在不小于 50% 且不大于 200% 亮度色值 L_2 范围内的亮度 - 色值 L_1 ， L_2 为同一人的贴片周围皮肤区域的亮度值，并且在第二人或其他任何人的 L_2 值在 $5^\circ \sim 100^\circ$ 的范围内，尤其是在 $20^\circ \sim 90^\circ$ 的范围内时，该贴片对于所述第二人或其他任何人的皮肤情况相同。

1、一种药物活性物质贴片，包括单层或多层结构的基质和与所述基质相连的背垫层，其中至少一层基质包含活性物质，并且其中所述活性物质贴片的特征在于

- 至少一层基质包含着色的，或在开始状态是无色且具有变色倾向或者在储存中或应用期间变色的一种或多种组分，

- 其是透明的或至少是半透明的，和

- 在所述背垫层和/或所述单层基质层或多层基质层的至少一层中包含选自染料和颜料的组的一种或多种物质，

- 在被用于第一人的皮肤时，在用贴片覆盖的皮肤位置，所述贴片具有不小于亮度色值 L_2 的 50 % 且不大于亮度色值 L_2 的 200 % 的亮度色值 L_1 ，其中 L_2 为同一人的贴片应用的周围皮肤区域的亮度色值，

和

- 所述药物活性物质贴片亮度色值 L_1 适用于在 $5^\circ \sim 100^\circ$ 的范围内的第二人或其他任何人皮肤的亮度色值 L_2 。

2、根据权利要求 1 的活性物质贴片，其特征在于所述药物活性物质贴片亮度色值 L_1 适用于在 $20^\circ \sim 90^\circ$ 的范围内的第二人的皮肤亮度色值 L_2 。

3、根据权利要求 1 的活性物质贴片，其特征在于所述第一人的亮度色值 L_2 为浅色、白肤色人的亮度色值，而所述第二人的亮度色值 L_2 为深色、黑肤色人的亮度色值。

4、根据权利要求1的活性物质贴片，其特征在于所述第一人的亮度色值 L_1 为深色、黑肤色人的亮度色值，而所述第二人的亮度色值 L_2 为浅色、白肤色人的亮度色值。

5、根据权利要求1的活性物质贴片，其特征在于该贴片在基质层或在至少一层基质层中包含选自染料和颜料的组的一种或多种所述物质。

6、根据权利要求1的活性物质贴片，其特征在于贴片的与皮肤相背一侧的背垫层覆盖含有一种染料或多种染料或/和一种颜料或多种颜料的涂层。

7、根据权利要求6的活性物质贴片，其特征在于涂层为漆料。

8、根据权利要求1的活性物质贴片，其特征在于至少与皮肤相背的背垫层的表面具有减弱的反射性能。

9、根据权利要求8的活性物质贴片，其特征在于通过物理方法达到反射性能的减弱。

10、根据权利要求1的活性物质贴片，其特征在于在与皮肤相背的背垫层的一侧，应用有抗反射层。

11、根据权利要求10的活性物质贴片，其特征在于在所述抗反射层包括光学消光剂或至少两种光学消光剂的组合。

12、根据权利要求11的活性物质贴片，其特征在于所述抗反射膜另外包括选自染料和颜料的组的至少一种物质。

13、根据权利要求 1 的活性物质贴片，所述的在开始状态是无色而具有变色倾向或者在储存中或应用期间变色的组分为药物活性物质。

14、根据权利要求 13 的活性物质贴片，其特征在于所述药物活性物质为尼古丁。

15、根据权利要求 1 的活性物质贴片，其特征在于该贴片为经皮治疗系统。

16、一种根据前面任意一项权利要求的活性物质贴片的制备方法，其特征在于所述方法包括下面的步骤：

a) 制备包含单层或多层含活性物质的基质和与其相连的背垫层的系统，其中通过使用一种基质聚合物或多种基质聚合物、一种活性物质或多种活性物质和助剂制备基质，并且其中选自染料和颜料的组的一种或多种物质被混合入基质或/和背垫层；

b) 根据步骤(a)制备至少另一系统，该系统在染料或/和颜料的浓度，和/或所使用的染料或/和颜料的类型上不同；

c) 由步骤(a)和(b)得到的系统制备表面切片或冲压片；

d) 制备或提供亮度色值 L_2 在 $5^\circ \sim 100^\circ$ 的范围内的比色图表；

e) 应用或粘贴从步骤(c)中得到的切片或系统到步骤(d)中所述的比色图表上；

f) 测量位于比色图表上的系统的亮度 L_1 的色值并在各个具体情况中确定 L_2 和 L_1 之间的差异；

g) 选择具有亮度 L_1 的色值不小于亮度色值 L_2 的 50% 且不大于亮度色值 L_2 的 200% 的那些系统。

17、根据权利要求 16 的方法，其特征在于所述比色图表具有在 $20^\circ \sim 90^\circ$ 的范围内的亮度色值 L_2 。

具有减小皮肤上视觉显著性的药物活性物质贴片

技术领域

本发明涉及一种药物活性剂贴片，尤其是涉及一种经皮治疗系统，包括单层或多层含有活性物质的基质和与所述基质相连接的背垫层，当所述活性物质贴片特征在于被粘在皮肤上时，改善视觉外观。

本发明还进一步包括能够制备这种活性物质贴片的方法。

背景技术

适合于活性物质贴片或 TTS 的制备中使用的许多活性物质或助剂具有变色的倾向，例如变为黄色。这种不利的变化也可能在实施期间发生。例如，已知尼古丁贴片逐渐变黄。

大部分情况下前述变化是由于氧化分解过程引起，该过程是在活性物质贴片的贮藏中或其被粘在皮肤上逐渐与空气中的氧气和水气接触而进行并且该过程会由光的活化而被促进。例如，尤其受该过程影响的是药物活性物质、抗氧化剂、各种增强剂(即，提高或加速经皮活性物质吸收的物质)，以及存在于活性贴片中如树脂粘合剂的压敏粘合剂中的氧化敏感组分。

活性物质分解的程度未必对产品的医药质量有不利的影响，例如如果发生分解的产物只是起始组分的重量百分比的一部分并且如果这些分解产物是毒理学可接受的。那么，当尽管其药物质量仍未受被削弱时，变色经常已从美容上影响了产品。通常地，尤其是在药物治疗

情况中的使用者或患者会将这种活性物质贴片的视觉外观中的不利变化与不良或恶化联系起来，这就会在这些患者中造成不安全感。

作为在化学分解中典型表现出的，这些变化通常为黄色、棕色或红色变色。甚至颜色上轻微的变化可能被使用者或患者解释为药物质量劣化的征兆。

如果产品在制造后刚开始的条件下，最初对人眼显示无色或白色，尤其会发生变色的问题，并且只在储存一段时间后或当贴片粘在皮肤上后才发生上述变色。使用者会感觉比从一开始就变色且仅在储存中变的更强烈而更加严重和可能更危险。

在药物活性物质贴片领域，因为当被用于使用者皮肤时，使用者自己或其他人认为其是不明显的，考虑到美容性，透明和无色贴片是理想的。药物贴片的使用者逐渐地更喜欢具有这种不明显特性的贴片，因为其降低了其他人会注意到使用者需要治疗并可能发现其疾病的危险。

如果因为美容性的原因，活性物质贴片的透明设计不再有意义，例如由于组分被染色或因为在储存期间发生变色，可能使贴片配有不透明背垫层。然后在使用期间该背垫层可以防止颜色或变色被视觉地观察到。

在后一种情况中，然而不利的是，相比透明或无色贴片，即，在患者皮肤上，配有不透明背垫层的贴片或 TTS 在使用位置变得更加显著。由现有技术可知并经常应用的测量包括向不透明背垫层应用肤色漆。然而，由于其证明极难找到一种与大量不同肤色使用者相匹配并为美容可接受的肤色，从而导致进一步的问题。考虑到世界人群中所

有的皮肤类型，根本不能确定一种适合不透明背垫层色调的单一的不透明皮肤色调。通过制备具有与世界人群的不同皮肤色调相匹配的不同颜色背垫层的相同活性物质贴片，该问题是可以真正被解决。但是因为复杂的制造和分装后勤，和最终的成本原因，其是不可能的。

发明内容

因而本发明的目的是提供一种活性物质贴片，无论着色已经存在或随时间才发生，尤其是当贴片被粘在实施位置时，该贴片可以确保贴片的视觉上不显著的外观。该目的是优选找到一种适合于世界人群大部分不同皮肤色调的单一的技术方案。

本发明的另一目的是提出一种可以得到这种活性物质贴片的方法。

这些目的可以通过根据本发明所述的药物活性物质贴片及其制备工艺，以及在随后具体实施方式中描述的实施例达到。

因而，如果活性物质贴片为透明或至少为半透明；和如果在已经被用于人皮肤上的状态中，所述贴片在由贴片覆盖的皮肤区域内亮度色值 L_1 不小于亮度色值 L_2 的 50% 且不大于亮度色值 L_2 的 200%，其中 L_2 为围绕应用贴片的同一人的皮肤区域的亮度色值；和如果对所有提到的人， L_2 在 $5^\circ \sim 100^\circ$ 的范围内，尤其是在 $20^\circ \sim 90^\circ$ 的范围内，则对第二人或其他任何人的皮肤同样适应，则现有技术的药物活性物质贴片中上述缺点不会发生或仅以微弱的形式发生。亮度色值 L_1 、 L_2 之间的上述不同可以通过各种皮肤类型的人群的代表性抽样调查测量被确定。

被称为“亮度色值”的亮度 L 的色值是一种比色性能值，该值与其它性质联合被用于色彩的非模糊特性的工程。亮度色值可以“度”表示并且能够由颜色测量装置测定。这里所指的颜色亮度值由 Techkon gmbH (DE-61462 Königstein)公司的"tristimulus colorimeter CP-320"测定。

令人惊奇地，具有本发明的上述特点的活性物质贴片在应用位置，即皮肤上，显示无显著的外观，并且该活性物质贴片在世界人群的大多数不同肤色类型中显示具有视觉不显著性。例如，当被用于白种人使用者的皮肤，浅肤色，或用于黑人使用者的皮肤，深肤色，本发明的活性物质贴片具有相当不显著的视觉外观。基于此原因，根据优选实施例，本发明的活性物质贴片的特征在于在未被贴片覆盖的皮肤区域测量的所述第一人的亮度色值 L_2 为浅色，白肤色人的亮度色值，并且所述第二人的亮度色值 L_2 为深色，黑肤色人的亮度色值，反之亦然。

现有技术中的活性物质贴片的制备和适合于所述制备的物质对本领域技术人员基本上是已知的。可以用于制备基质层的物质为，例如来自的聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、粘合剂树脂、纤维素衍生物、聚异丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚二甲基硅氧烷、乙烯基醋酸乙烯酯共聚物和醋酸乙烯酯的组，任选地还有本领域技术人员共知的辅助物质。至少基质层之一含有活性物质，活性物质尤其是指药物活性物质或一组这种活性物质。

由基质和重叠背垫层组成的本发明的活性物质贴片是完全透明的或至少是半透明的(即,能透过光但不透明)并且任何情况下不会不透明。因此背垫层也完全透明或半透明。

适合的背垫层为,首选聚酯,例如聚乙烯基对苯二酸酯(PET)和聚丁烯基对苯二酸酯,以及几乎其它任何皮肤可相容的塑料,例如聚氯乙烯、乙烯基醋酸乙烯酯、醋酸乙烯酯、聚乙烯、聚丙烯、纤维素衍生物及其它。

根据优选实施例,本发明的活性物质贴片在其至少一层中包含来自染料和颜料的组的一种或多种物质。由于贴片的透明或半透明性质相结合,因而实现光学地掩饰从一开始就存在的基质组分着色或已经开始并仅在贴片被制备后增强的所述组分的变色。同时,因而颜色足以适合于应用位置的肤色从而使贴片在大多数不同肤色类型中不显著。优选地选自染料和颜料的组的用于光学掩饰的物质被包含在多层贴片的基质层的至少一层基质层中。

根据另一特别优选的实施例,通过提供含有选自染料和颜料的组的至少一种物质的透明或半透明背垫层以达到光学掩饰。尤其是通过在贴片外侧,即在避开皮肤的一侧,涂覆含有至少一种染料或/和至少一种颜料的涂料或漆以达到光学掩饰。这种变化具有另外的优点是染料或颜料不会与含有活性物质的基质接触。

其另外还有一个优点是基质层和背垫层可以包含一种染料或多种染料和/或一种颜料或多种颜料。

令人惊奇地发现对各种肤色的染料或颜料的适应性并不是决定性的,而这种效果基本上是由所使用的染料或/和颜料的浓度决定的。活

性物质贴片的视觉显著性主要由其中所含的染料和颜料的浓度决定。此外,在这种连接中贴片的层厚度必须加以考虑。为了使贴片对旁观者视觉而言不明显,染料或/和颜料(包括着色或变色组分,特别是活性物质)的一定浓度决不能被超出。这些浓度可以由下面的条件决定:

包括单层或多层结构的基质和与所述基质相连的背垫层的本申请中的药物活性物质贴片,其中至少一层基质包含活性物质,并且其中所述活性物质贴片的特征在于

- 至少一层基质包含着色的,或在开始状态是无色且具有变色倾向或者在储存中或应用期间变色的一种或多种组分,

- 其是透明的或至少是半透明的,和

- 在所述背垫层和/或所述单层基质层或多层基质层的至少一层中包含选自染料和颜料的组的一种或多种物质,

- 在被用于第一人的皮肤时,在用贴片覆盖的皮肤位置,所述贴片具有不小于亮度色值 L_2 的 50% 且不大于亮度色值 L_2 的 200% 的亮度色值 L_1 , 其中 L_2 为同一人的贴片应用的周围皮肤区域的亮度色值,和

- 所述药物活性物质贴片亮度色值 L_1 适用于在 $5^\circ \sim 100^\circ$ 的范围内的第二人或其他任何人皮肤的亮度色值 L_2 。

包含在基质中的着色或变色组分在低浓度下,即使明显偏离实施部位下皮肤的色调,甚至这样的染料或颜料仍是视觉不显著的。如果贴片具有小的层厚度,可以具有相同的效果。低浓度和/或小的层厚度会导致一个浓度范围或相对应地可以改变层厚度,因而通过混合染料或/和颜料满足活性物质贴片组分变色的视觉掩饰的需要。

根据特别优选实施例，通过提供至少一层避开皮肤并具有减弱的反射性能的背垫层表面，可以达到应用于皮肤的活性物质贴片的视觉外观的进一步的改进。其可以通过物理方法或者应用抗反射层或抗反射涂层而完成。该层或涂层优选地含有光学消光剂或至少两种消光剂的结合。如上所述，该抗反射层可以同时包含一种染料或多种染料或/和一种颜料或多种颜料以掩饰贴片的组分。

此外，可以通过褪光除去或减弱由光线反射造成的活性物质贴片的视觉显著性。在提供有平滑表面结构的透明背垫层的活性物质贴片中这种光线反射经常发生。这些背垫层材料的反射性能极大地不同于人体皮肤的反射性能，这就是为什么胶布在皮肤上视觉地非常显著的原因。

如果基质的至少一层包含一种或多种着色组分，本发明的活性物质贴片是尤其有利的。尤其是，其可以是在其开始状态是无色的且具

有变色倾向或者在储存中或应用期间变色的一种或多种物质。特别优选的是包含作为着色组分或作为具有变色倾向组分的一种或多种药物活性物质的活性物质贴片，特别优选为尼古丁。

优选地，所述活性物质贴片为经皮治疗系统。这些贴片可以通过在预定时间内能够通过皮肤持续地传输活性物质而被区分。这些系统的结构和制备对本领域技术人员基本上是已知的。

本发明还包括上述活性物质贴片的制备方法。这些方法包括下面的步骤：

a)制备包含单层或多层含有活性物质的基质和与其相连的背垫层的系统，其中通过使用基质聚合物、活性物质和助剂制备基质，并且其中选自染料和颜料的组的一种或多种物质被混合入基质或/和背垫层；

b)根据步骤(a)制备至少另一系统，该系统在所使用的染料或/和颜料的浓度，和/或染料或/和颜料的类型上不同；

c)从步骤(a)和(b)得到的系统制备表面切片或冲压片；

d)制备或提供亮度色值 L_2 在 $5^\circ \sim 100^\circ$ 的范围内，尤其是在 $20^\circ \sim 90^\circ$ 的范围内的比色图表；

e)应用或粘贴从步骤(c)中得到的切片或系统到步骤(d)中所述的比色图表中；

f)在各个具体情况中，测量位于比色图表上的系统的亮度 L_1 的色值并确定 L_2 和 L_1 之间的差异；

g)选择具有亮度 L_1 的色值不小于亮度色值 L_2 的50%且不大于亮度色值 L_2 的200%的那些系统。

通过实施本发明可以制备活性物质贴片，单独地不论贴片被粘贴在浅肤色或深肤色人的皮肤上，尽管含有着色或变色组分，但该贴片不易被观察者觉察并且当被用于皮肤时是视觉不明显的。

附图说明

在图1中单独的试验贴片1~8以条形图形式按其视觉不显著性(垂直轴)表示。贴片1和对比贴片7在大部分比色图表中不能察觉或几乎不能察觉。

具体实施方式

本发明通过下面的实施例将被更详细地描述。

实施例

1、不同颜料浓度的背垫层的制备

由乙基纤维素和不同含量的颜料混合物(见表1)制备涂覆化合物，且用刮刀将这些化合物以15 μ m厚度涂覆在PET薄膜上(单位面积重量7~10g/m²)。

表 1

序号	乙基纤维素(%-wt)	颜料混合物(%-wt)
1	99.75	0.25
2	99.5	0.5
3	99.0	1.0
4	98.0	2.0
5	96.0	4.0

颜料混合物:

50.0%-wt 的 Naturell BB Plv 颜料

50.0%-wt 的 Naturell Pulver 颜料

(来自 Cosnaderm Chemische Rohstoffe GmbH, D-68526 Ladenburg)

用作控制实施例为:

(6) PET 薄膜, 镀铝且抗尼古丁(非半透明的)

(7) PET 薄膜, 15 μ m, 透明

(8) Scotchpak 1006

2、皮肤贴片的制备

使用在 1 中制备的背垫层制备皮肤贴片。为此, Durotak® 2052 (National Starch & Chemical B.V.) 以单位面积重量 80g/m² 被分散并且在各个实施例中覆盖 1 中所述的背垫层之一。结果, 每片 1cm² 大小的单个贴片被冲压出。

3、根据人体肤色制备比色图表

通过软件“PowerPoint”(微软)和彩色打印机(HP-C LaserJet 4500; Hewlett-Packard)建立代表世界人群的各种皮肤色调的 8 个比色图表。

比色图表的色调在“PowerPoint”中由下面列出的 6 个参数表示, 色调, 红、绿、蓝、饱和度、强度, 并且比色图表的色调可以由这些参数被重现。

表 2

比色图表序号	色调	红	绿	蓝	饱和度	亮度
A	16	255	215	191	255	223
B	21	50	25	0	255	25
C	21	80	40	0	255	40
D	21	255	236	217	255	236
E	21	197	137	77	130	137
F	21	72	36	0	255	36
G	21	117	78	39	128	78
H	25	255	226	183	255	219

使用 Techkon GmbH (DE-61462 Königstein)公司的 "tristimulus colorimeter CP-320"测量比色图表序号 A~H。亮度 L、红-绿轴 a、黄-蓝轴 b 的值(度数)被测定。对于每个比色图表,进行 10 次测量并测定平均值。平均值由下面表 3 表示。

表 3

比色图表序号	L 值 (L ₂)	a 值	b 值
A	82.464	10.986	13.634
B	21.791	-3.203	8.877
C	25.776	5.905	14.758
D	88.086	4.945	9.572
E	50.596	10.893	36.304
F	25.811	3.747	12.968
G	32.562	5.519	21.015
H	83.228	6.712	24.95
平均值	51.289	5.688	17.758

*使用 8 个比色图表的值测定各个平均值。

可以看出,亮度 L 的色值变化最大,另外 a 值仅轻微地不同。

可有利地应用本发明的原理的肤色范围,根据上述“L、a、B”,系统尤其包括从“5、8、60”上达“100、4、0”的范围。

4、测定亮度值的差别

2 中所述的冲压皮肤贴片被粘贴在 3 中所述的比色图表中。随后，使用 3 中描述的测量方法测定粘贴贴片的亮度色值 L_1 。从获得的测量值 L_1 ，测定每种情况中各个背景(即，比色图表)的亮度值 L_2 的不同。一方面粘贴在比色图表 A~H 的贴片类型(序号 1~5 和控制序号 6~8)的亮度色值 L_1 之间的百分比不同并且另一方面各个比色图表 A~H 的亮度值 L_2 都表示于表 4。

根据亮度值(实际控制)可以明显地从所有的比色图表看出透明 PET 薄膜(7)显示有最小的偏移。相反地，在控制实施例(6)和(8)中发现偏移最大。

5、视觉评估

因为已知人体的色知觉会偏离比色测定的数据，所以由试验人员对粘贴在比色图表 A~H，包括对比实施例 6~8，的试验贴片进行视觉评估。

为此，一定数量(例如 10)的每个试验贴片(1~8)被粘贴在比色图表 A~H 上。这些比色图表在标准条件(亮度、距离、观察时间)下被给予一组试验者。在对数据统计评估后，先证者未发觉的贴片的数量被作为对贴片的视觉不显著性和因此的视觉掩饰有效性的测量。

表 4

15 μm 透明 (No. 7)

	L
A	2.733
B	13.735
C	3.236
D	5.244
E	1.435
F	12.254
G	1.388
H	5.022

不透明

PET 薄膜 15 μm , 镀铝

	L
A	1.42
B	273
C	215
D	7.89
E	60.3
F	215
G	150
H	2.65

Scotchpak 1006 (No. 8)

	L
A	2.903
B	267.078
C	210.289
D	9.157
E	58.254
F	209.79
G	144.61
H	4.059

0.25 % 颜料 (No. 1)

	L
A	6.5
B	25.5
C	12.6
D	8.13
E	6.35
F	17.8
G	7.07
H	7.51

0.50 % 颜料 (No. 2)

	L
A	6.978
B	22.133
C	7.294
D	5.325
E	4.577
F	17.144
G	4.53
H	3.189

1.00 % 颜料 (No. 3)

	L
A	9.94
B	7.81
C	1.51
D	10.6
E	6.4
F	10.8
G	3.19
H	10.2

2.00 % 颜料 (No. 4)

	L
A	14.387
B	1.647
C	4.058
D	8.295
E	33.528
F	1.794
G	2.709
H	13.731

4.00 % 颜料 (No. 5)

	L
A	9.29
B	54.5
C	19.2
D	21.6
E	4.53
F	28.4
G	17.9
H	20

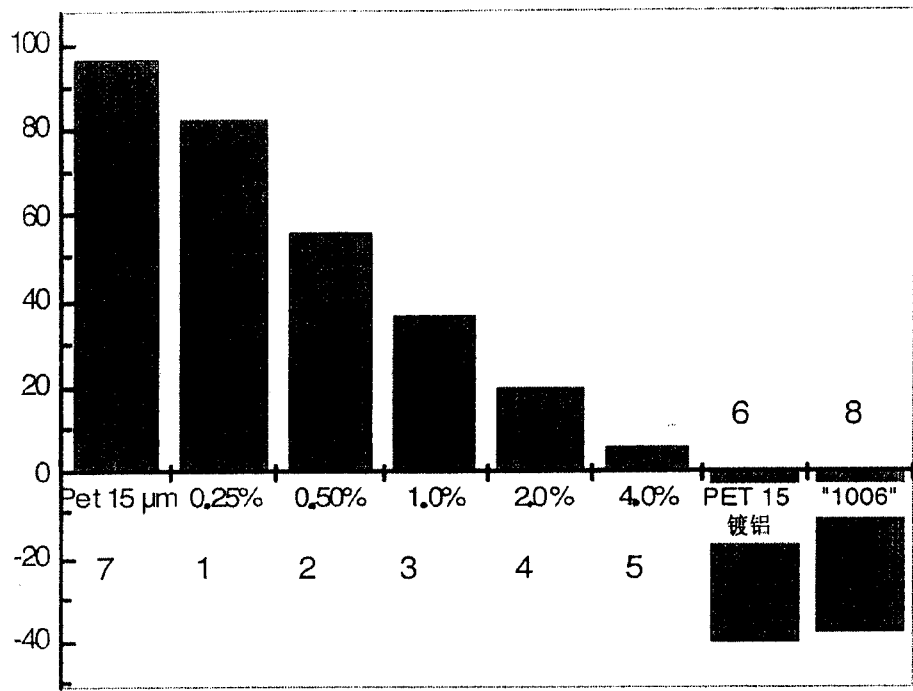


图 1