



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106456567 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580026639.X

(22)申请日 2015.05.20

(30)优先权数据

14169026.3 2014.05.20 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.11.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/061109 2015.05.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/177209 EN 2015.11.26

(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 M·恩根布洛伊希

J·J·里昂哈德 H·M·沃尔夫

(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 11038

代理人 崔锡强

(51)Int.Cl.

A61K 9/70(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 47/34(2006.01)

权利要求书3页 说明书23页 附图1页

(54)发明名称

在经皮递送系统中调节活性剂释放的方法

(57)摘要

添加剂在具有双相层形式的含活性剂的层的经皮治疗系统中,以不依赖于活性剂在双相层中的浓度的方式控制活性剂的渗透速度的应用,所述双相层具有亲水性内相和疏水性外相,其中内相包含添加剂和溶于其中的活性剂,其中所述添加剂对于水具有比对于活性剂更高的亲和力,其中所述渗透速度的保持与双相层中活性剂的量成比例。

1. 添加剂在具有双相层形式的含活性剂的层的经皮治疗系统中,以不依赖于活性剂在双相层中的浓度的方式控制活性剂的渗透速度的应用,所述双相层具有亲水性内相和疏水性外相,

其中内相包含

添加剂和溶于其中的活性剂,

其中所述添加剂对于水具有比对于活性剂更高的亲和力,

其中所述渗透速度的保持与双相层中活性剂的量成比例。

2. 根据权利要求1的应用,

其中所述添加剂与活性剂形成固溶体。

3. 根据权利要求1或2中任意一项的应用,

其中所述活性剂具有超过3至约6的log P值。

4. 根据权利要求1至3中任意一项的应用,

其中所述活性剂具有约1mg/L至小于100mg/L的水中溶解度。

5. 根据权利要求1至4中任意一项的应用,

其中活性剂以双相层的约1%至约30%的浓度存在。

6. 根据权利要求1至5中任意一项的应用,

其中所述活性剂选自罗替戈汀、芬太尼、奥昔布宁和非索罗定。

7. 根据权利要求1至6中任意一项的应用,

其中活性剂以双相层的0.1mg/cm²至10.0mg/cm²的量存在。

8. 根据权利要求1至7中任意一项的应用,

其中所述添加剂是吸湿性组合物。

9. 根据权利要求1至8中任意一项的应用,

其中所述添加剂是吸湿性聚合物或吸湿性聚合物的混合物,其能吸收约1%至多至约60%的水。

10. 根据权利要求1至9中任意一项的应用,

其中所述添加剂是吸湿性聚合物或吸湿性聚合物的混合物,其选自:

- 聚乙烯吡咯烷酮类,

- 乙烯基己内酰胺、醋酸乙烯酯和乙二醇的共聚物,

- 乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物,

- 乙烯和醋酸乙烯酯的共聚物,

- 聚乙二醇类,

- 聚丙二醇类,

- 丙烯酸类聚合物,

- 改性纤维素。

11. 根据权利要求1至10中任意一项的应用,

其中所述添加剂的量的范围为双相层的0.1mg/cm²至10.0mg/cm²。

12. 根据权利要求1至11中任意一项的应用,

其中所述添加剂在双相层中以约1%至约20%的浓度存在。

13. 根据权利要求1至12中任意一项的应用,

其中所述双相层具有约30g/m²至约400g/m²的面积重量。

14. 根据权利要求1至13中任意一项的应用，

其中所述疏水性外相是包含为一种或多种压敏粘着聚合物的聚合物或聚合物混合物的压敏粘着组合物，所述压敏粘着聚合物选自聚硅氧烷类、聚异丁烯类、聚丙烯酸酯类、苯乙烯和丁二烯的共聚物、苯乙烯和异戊二烯的共聚物。

15. 根据权利要求1至14中任意一项的应用，

其中在向患者的皮肤施用1至7天的施用期间，通过所述经皮治疗系统提供治疗有效量的活性剂达1至7天。

16. 调节经皮治疗系统的渗透时段的方法，其通过以下方式实现：

-提供具有双相层形式的含活性剂的层的经皮治疗系统，所述双相层具有亲水性内相和疏水性外相，

其中内相包含

添加剂和溶于其中的活性剂，

其中所述添加剂对于水具有比对于活性剂更高的亲和力，

-调节双相层的内相中的活性成分的量达到期望的施用时段。

17. 根据权利要求16的方法，

其中所述添加剂与活性剂形成固溶体。

18. 根据权利要求16或17中任意一项的方法，

其中所述活性剂具有超过3至约6的log P值。

19. 根据权利要求16至18中任意一项的方法，

其中所述活性剂具有约1mg/L至少于100mg/L的水中溶解度。

20. 根据权利要求16至19中任意一项的方法，

其中活性剂以双相层的约1%至约30%的浓度存在。

21. 根据权利要求16至20中任意一项的方法，

其中所述活性剂选自罗替戈汀、芬太尼、奥昔布宁和非索罗定。

22. 根据权利要求16至21中任意一项的方法，

其中活性剂以双相层的0.1mg/cm²至10.0mg/cm²的量存在。

23. 根据权利要求16至22中任意一项的方法，

其中所述添加剂是吸湿性组合物。

24. 根据权利要求16至23中任意一项的方法，

其中所述添加剂是吸湿性聚合物或吸湿性聚合物的混合物，其能吸收约1%至多至约60%的水。

25. 根据权利要求16至24中任意一项的方法，

其中所述添加剂是吸湿性聚合物或吸湿性聚合物的混合物，其选自：

-聚乙烯吡咯烷酮类，

-乙烯基己内酰胺、醋酸乙烯酯和乙二醇的共聚物，

-乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物，

-乙烯和醋酸乙烯酯的共聚物，

-聚乙二醇类，

- 聚丙二醇类,
- 丙烯酸类聚合物,
- 改性纤维素。

26. 根据权利要求16至25中任意一项的方法,

其中所述添加剂的量的范围为双相层的 $0.1\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $10.0\text{mg}/\text{cm}^2$ 。

27. 根据权利要求16至26中任意一项的方法,

其中所述添加剂在双相层中以约1%至约20%的浓度存在。

28. 根据权利要求16至27中任意一项的方法,

其中所述双相层具有约 $30\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $400\text{g}/\text{m}^2$ 的面积重量。

29. 根据权利要求16至28中任意一项的方法,

其中所述疏水性外相是包含为一种或多种压敏粘着聚合物的聚合物或聚合物混合物的压敏粘着组合物,所述压敏粘着聚合物选自聚硅氧烷类、聚异丁烯类、聚丙烯酸酯类、苯乙烯和丁二烯的共聚物、苯乙烯和异戊二烯的共聚物。

30. 根据权利要求16至29中任意一项的方法,

其中在向患者的皮肤施用1至7天的施用期间,通过所述经皮治疗系统提供治疗有效量的活性剂达1至7天。

在经皮递送系统中调节活性剂释放的方法

[0001] 发明技术领域

[0002] 本发明涉及添加剂用于在经皮治疗系统 (TTS) 中控制活性剂的渗透速度的应用, 和相应的调节经皮治疗系统的渗透时段的方法。

[0003] 发明背景

[0004] 经皮治疗系统被设计用于在施用期间提供恒定的穿过皮肤和进入血流的活性剂的给药量。因此TTS需要更低的给药频率, 并在给药期间提供恒定的血药水平, 避免血药水平波动而带来危险, 其与副作用增加或治疗不充分有关。有用的给药期间范围为1天至7天, 而由于方便的每周换药计划, 7天是特别有吸引力的。另一方面, 对于所需的时间周期、特别是对于如7天的长的周期而言, 提供具有恒定的释放速度的TTS在技术上是挑战性的。依赖于TTS与血流之间的浓度梯度的浓度依赖性的释放在给药间隔方面具有限制, 且在TTS中需要超过实际上渗透的和如此被施用的大量的活性成分, 且其存在仅用于提供扩散的驱动力。因此具有不依赖于TTS中的活性成分的浓度的释放机制是有利的, 且因此具有提供TTS中用于施用的活性成分的总量的能力, 且其能通过TTS中活性成分的总量来定制施用的周期。

[0005] 发明目的和概述

[0006] 本发明的一个目的是提供用于控制活性剂从经皮治疗系统释放的系统, 其独立于活性剂浓度。

[0007] 本发明的一个目的是提供用于控制活性剂从经皮治疗系统释放的系统, 其能通过调节TTS中活性成分的量来调节施用的时段。

[0008] 本发明的一个目的是提供利用TTS中活性成分的总量来控制活性剂从经皮治疗系统释放的系统。

[0009] 该目的通过本发明实现, 其涉及添加剂在具有双相层形式的含活性剂的层的经皮治疗系统中, 以不依赖于活性剂在双相层中的浓度的方式控制活性剂的渗透速度的应用, 所述双相层具有亲水性内相和疏水性外相,

[0010] 其中内相包含

[0011] 添加剂和溶于其中的活性剂,

[0012] 其中所述添加剂对于水具有比对于活性剂更高的亲和力,

[0013] 其中所述渗透速度的保持与双相层中活性剂的量成比例。

[0014] 该目的也通过本发明实现, 其涉及调节经皮治疗系统的渗透时段的方法, 其通过以下方式实现:

[0015] -提供具有双相层形式的含活性剂的层的经皮治疗系统, 所述双相层具有亲水性内相和疏水性外相,

[0016] 其中内相包含

[0017] 添加剂和溶于其中的活性剂,

[0018] 其中所述添加剂对于水具有比对于活性剂更高的亲和力,

[0019] -调节双相层的内相中的活性成分的量达到期望的施用时段。

[0020] 不希望受任何理论所束缚,据认为与活性剂形成溶液且对于水具有比对于活性剂更高的亲和力的添加剂在TTS应用至患者皮肤期间吸收皮肤水分,并由此置换溶解的活性剂。所述被置换的活性剂分子受到了从TTS扩散至皮肤并进入皮肤的高驱动力。因此扩散和相关的活性剂的渗透速度不依赖于TTS中活性剂的浓度,且在期望的施用期间保持符合TTS中活性剂的总量。

[0021] 根据本发明,通过体外渗透试验测定渗透速度,所述渗透试验在延长的时间期美国药典(USP)中描述的使用51 μ m厚的、由具有9%醋酸乙烯酯的乙烯醋酸乙烯酯(EVA)共聚物组成的膜(CoTran™膜,3M)和桨式盘装置进行。使用磷酸盐缓冲液pH 4.5作为受体介质(900ml;32℃;50rpm)。定期使用验证过的UV光度或HPLC方法来测定活性剂进入受体介质的渗透速度,优选通过HPLC测定。根据本发明,所述渗透速度不依赖于TTS的双相系统中的活性剂的浓度。即,当双相层中活性剂的浓度在例如在1%至30%、优选1%至26%的活性剂浓度范围内改变时,本发明的TTS提供的渗透速度不显著变化,即,在20%点内、优选15%点内、更优选10%点内是恒定的。另外,某个TTS的渗透速度的保持与双相层中活性剂的量成比例。即,为在若干天的时间提供充足的和连续的活性剂的渗透速度,需要相应的比设计用于活性剂1-天施用的TTS更高的量的活性剂(mg/cm^2)。根据本发明,活性剂的渗透速度的保持与双相层中的活性剂的量在20%点内、优选在15%点内、更优选在10%点内成比例。

[0022] 在本发明的含义中,参数“活性剂的渗透”以 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 提供,且是指在总渗透时间期间的某个经过的时间所渗透的活性剂的量,如在体外渗透试验中所测量的。测定值为至少3次试验的平均值。

[0023] 在本发明的含义中,参数“渗透速度”以 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 提供,且由某个取样间隔期间(例如从第8小时至第12小时)渗透的活性剂的量(如通过EVA膜的量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)所测定的)除以所述取样间隔的小时数(例如4小时)来计算。

[0024] 根据本发明,通过体外渗透试验测定皮肤渗透速度,所述体外渗透试验在延长的时间期、在流式细胞装备中、使用切皮刀分离的(dermatomized)约300 μ m厚度的人皮肤进行。使用磷酸盐缓冲盐水(PBS) pH 6.2作为受体介质(32℃)。定期使用验证过的UV光度或HPLC方法来测定活性剂进入受体介质的渗透速度,优选通过HPLC测定。根据本发明,皮肤渗透速度不依赖于TTS的双相系统中的活性剂的浓度。即,当双相层中活性剂的浓度在例如在1%至30%、优选1%至26%的活性剂浓度范围内改变时,本发明的TTS提供的渗透速度不显著变化,即,在20%点内、优选15%点内、更优选10%点内是恒定的。另外,某个TTS的渗透速度的保持与双相层中活性剂的量成比例。即,为在若干天的时间提供充足的和连续的活性剂的渗透速度,需要相应的比设计用于活性剂1-天施用的TTS更高的量的活性剂(mg/cm^2)。根据本发明,活性剂的渗透速度的保持与双相层中的活性剂的量在20%点内、优选在15%点内、更优选在10%点内成比例。

[0025] 在本发明的含义中,参数“活性剂的皮肤渗透”以 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 提供,且是指在总渗透时间期间的某个经过的时间所渗透的活性剂的量,如在体外皮肤渗透试验中所测量的。测定值为至少3次试验的平均值。

[0026] 在本发明的含义中,参数“皮肤渗透速度”以 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 提供,且由某个取样间隔期间(例如从第9小时至第12小时)渗透的活性剂的量(如通过皮肤的量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)所测定的)除以所述取样间隔的小时数(例如3小时)来计算。

[0027] 在本发明的含义中,术语“经皮治疗系统”(或TTS)是指一个系统,活性剂通过该系统全身施用,且特别是指应用于患者的皮肤的整个个体单元,且其在自粘层结构中包含有效量的活性剂,且在含活性剂的自粘层结构之上包含任选的另外的更大的无活性自粘层结构(覆盖的粘合剂)。在储存期间,该TTS通常位于可分离的保护层,在即将应用于患者的皮肤之前将其从所述保护层除去。以该方式保护的TTS可被储存在泡罩包装或侧面密封袋中。

[0028] 在本发明的含义中,术语“含活性剂的自粘层结构”是指在施用期间提供活性剂的释放区域的含活性剂的结构。覆盖的粘着剂加在TTS的全部尺寸上,但不添加至释放区域。含活性剂的自粘层结构包括背衬层、含活性剂的双相层和任选的另外的皮肤接触层。

[0029] 在本发明的含义中,术语“双相”是指两种可区分的、例如视觉上可区分的区域(外相和内相)的系统,其中内相为分散在外相中的沉积物的形式。所述沉积物为例如固溶体微滴。可通过使用显微镜来鉴别视觉可区分的沉积物。

[0030] 在本发明的含义中,术语“双相层”是指在通过例如干燥含溶剂的涂覆混合物或冷却热熔的涂覆混合物来将涂覆混合物涂覆后固化的最终的双相层。根据本发明优选含溶剂的涂覆混合物。双相层还可以通过层压两层或更多层(例如干燥层)的相同的组合物来制备以提供期望的面积重量。

[0031] 在本发明的含义中,术语“干燥的双相层”是指在膜上涂覆并蒸发溶剂(基于溶剂的层)后由含溶剂的涂覆混合物得到的双相层,且与从热熔的涂覆混合物得到的双相层(基于热熔的层)不同。

[0032] 在本发明的含义中,术语“log P”是无量纲的,是指辛醇/水分配系数的对数,分配系数定义为化合物在辛醇(非极性溶剂)中的溶解浓度(solubility concentration)与其在水(极性溶剂)中的溶解浓度的比例。分配系数越高,化合物非极性越强。Log P值通常与水溶性逆相关,且已知为亲油性的量度。根据E.Miyamoto等人描述的方法(E.Miyamoto等人“Physico-chemical Properties of Oxybutynin”Analyst(1994),119,1489-1492)在pH 7.4、37℃和在适合的缓冲溶液中0.15的离子强度来测定辛醇/水分配系数(辛-1-醇/水分配系数)。

[0033] 在本发明的含义中,术语“吸湿性”是物质吸收水的能力。

[0034] 使用含最少量的水的物质制备本发明的TTS。

[0035] 在本发明的含义中,术语“固溶体”是指活性剂与添加剂的混合物,提供固态溶液形式的单一均相。

[0036] 在本发明的含义中,术语“聚合物混合物”包括各聚合物的混合物,所述各聚合物包含一种或多种相同的单体但提供不同的等级。不同等级的各聚合物是可通过不同的性质(例如粘度)来区分的聚合物,且通常可以以不同商标商购获得。例如,商购可得到的产品**Kollidon®90**和**Kollidon®30**提供单独的等级的聚乙烯吡咯烷酮(单体乙烯基吡咯烷酮的聚合物);商购可得的产品Dow**Corning®**BI0-PSA 7-4201和BI0-PSA 7-4301提供单独等级的压敏粘着聚硅氧烷。

[0037] 在本发明的含义中,术语“压敏粘着组合物”是指特别是在使用手指压力时粘着的组合物,其持久发粘,产生强持力,且应可从光滑平面移除而不留残余。压敏粘着组合物的压敏粘着特性基于适合的胶粘剂或基于作为一种或多种压敏粘着聚合物的聚合物或者聚合物混合物,或基于两者。一种或多种压敏粘着聚合物可以固体形式或与适合的溶剂(例如

庚烷类或乙酸乙酯)的混合物形式获得。根据某个实施方案,聚合物或聚合物混合物为一种或多种压敏粘着聚硅氧烷。商购可得的可用的压敏粘着聚硅氧烷类的实例包括标准的BIO-PSA系列(7-4400、7-4500和7-4600系列)、胺相容的(封端的(endcapped))BIO-PSA系列(7-4100、7-4200和7-4300系列)、柔软的皮肤粘合剂系列(7-9800)和BIO-PSA热熔粘合剂,其由Dow Corning制造。优选的压敏聚硅氧烷类为庚烷-和乙酸乙酯-溶剂化的压敏粘着聚硅氧烷类,其包括BIO-PSA 7-4201、BIO-PSA 7-4301、BIO-PSA 7-4202和BIO-PSA 7-4302。

[0038] 在本发明的含义中,术语“压敏粘着混合物”是指至少与一种溶剂(例如,庚烷类或乙酸乙酯)混合的一种或多种压敏粘着聚合物。

[0039] 在本发明的含义中,术语“聚乙烯吡咯烷酮”是指聚乙烯吡咯烷酮,其有多于10%可至少溶于乙醇中、优选还溶于水、二乙二醇、甲醇、正丙醇、2-丙醇、正-丁醇、氯仿、二氯甲烷、2-吡咯烷酮、聚乙二醇400、1,2-丙二醇、1,4-丁二醇、丙三醇、三乙醇胺、丙酸和乙酸中。商购可得的聚乙烯吡咯烷酮的实例包括BASF提供的**Kollidon®**12PF、**Kollidon®**17PF、**Kollidon®**25、**Kollidon®**30和**Kollidon®**90F。根据反映聚乙烯吡咯烷酮等级的平均分子量的K-值来定义**Kollidon®**的不同等级。**Kollidon®**12PF特征为10.2至13.8的K-值范围,相当于标称K-值12。**Kollidon®**17PF特征为15.3至18.4的K-值范围,相当于标称K-值17。**Kollidon®**25特征为22.5至27.0的K-值范围,相当于标称K-值25,**Kollidon®**30特征为27.0至32.4的K-值范围,相当于标称K-值30。**Kollidon®**90F特征为81.0至97.2的K-值范围,相当于标称K-值90。优选的**Kollidon®**等级为**Kollidon®**30和**Kollidon®**90F。

[0040] 在本发明的含义中,术语“K-值”是指根据欧洲药典(Ph.Eur.)和USP用于“聚维酮”的专题、由聚乙烯吡咯烷酮在水中的相对粘度计算的值。

[0041] 在本发明的含义中,术语“面积重量”是指单独层或各单独层的总和(除背衬层和释放衬垫之外)的干重,且以g/m²提供。面积重量可以是一层的涂布重量,或各单独层的涂布重量的总和。层中活性剂或聚合物的量(以mg/cm²或%提供)是指或基于所述层的面积重量。

[0042] 除非另外指定,“%”是指重量-%。

[0043] 附图简述

[0044] 图1描述了实施例1、实施例2和实施例3的渗透速度。

[0045] 图2描述了实施例5、实施例6和实施例7的皮肤渗透速度。

[0046] 发明详述

[0047] 根据本发明,在具有双相层形式的含活性剂的层的经皮治疗系统中使用添加剂,所述双相层具有亲水性内相和疏水性外相,

[0048] 其中内相包含

[0049] 添加剂和溶于其中的活性剂,

[0050] 其中所述添加剂对于水具有比对于活性剂更高的亲和力,

[0051] 用于以不依赖于活性剂在双相层中的浓度的方式来控制活性剂的渗透速度,其中所述渗透速度的保持与双相层中活性剂的量成比例。

[0052] 根据本发明,提供调节经皮治疗系统的渗透时段的方法,其通过以下方式实现:

[0053] -提供具有双相层形式的含活性剂的层的经皮治疗系统,所述双相层具有亲水性内相和疏水性外相,

[0054] 其中内相包含

[0055] 添加剂和溶于其中的活性剂,

[0056] 其中所述添加剂对于水具有比对于活性剂更高的亲和力,

[0057] -调节双相层的内相中的活性成分的量达到期望的施用时段。

[0058] 根据本发明,所述添加剂与活性剂形成固溶体。

[0059] 根据本发明的添加剂可以是吸湿性组合物。根据某些实施方案,所述添加剂是吸湿性聚合物或吸湿性聚合物的混合物。吸湿性聚合物或吸湿性聚合物的混合物可以能吸收约1%至多至约60%、优选约10%至多至约60%、更优选约30%至多至约60%的水。

[0060] 根据某些实施方案,所述添加剂是吸湿性聚合物或吸湿性聚合物的混合物,其选自:

[0061] -聚乙烯吡咯烷酮,

[0062] -乙烯基己内酰胺、醋酸乙烯酯和乙二醇的共聚物,

[0063] -乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物,

[0064] -乙烯和醋酸乙烯酯的共聚物,

[0065] -聚乙二醇类,

[0066] -聚丙二醇类,

[0067] -丙烯酸类聚合物,

[0068] -改性纤维素。

[0069] 根据某些特定的实施方案,所述添加剂是吸湿性聚合物或吸湿性聚合物的混合物,其选自:

[0070] -具有至少80或80至200的K-值的聚乙烯吡咯烷酮,

[0071] -具有小于80、或10至79的K-值的聚乙烯吡咯烷酮,

[0072] -乙烯基己内酰胺、醋酸乙烯酯和乙二醇的共聚物,

[0073] -乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物,

[0074] -乙烯和醋酸乙烯酯的共聚物,

[0075] -聚乙二醇类,

[0076] -聚丙二醇类,

[0077] -甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物,

[0078] -甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物,

[0079] -羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯。

[0080] 根据某些实施方案,所述添加剂是具有至少80或80至200的K-值的聚乙烯吡咯烷酮或具有至少80或80至200的K-值的聚乙烯吡咯烷酮和具有小于80或10至79的K-值的聚乙烯吡咯烷酮的混合物。

[0081] 根据某个实施方案,所述添加剂不单独是聚乙烯吡咯烷酮(特别地具有至少80或80至200的K值的PVP)。

[0082] 根据某些实施方案,双相层的添加剂的量范围为0.1mg/cm²至10.0mg/cm²或0.1mg/cm²至5.0mg/cm²或0.3mg/cm²至3.0mg/cm²。所述添加剂在双相层中可以以约1%至约20%或

约1%至约15%约1%至约10%的浓度存在。

[0083] 可用于根据本发明的TTS的活性剂可具有约2.8至约6或约3至约6、优选超过3至约6或超过3至约5的log P值。

[0084] 根据某些实施方案,所述活性剂具有约1mg/L至少于100mg/L或约5mg/L至约50mg/L或约5mg/L至约25mg/L的水中溶解度,优选所述活性剂具有超过3至约6的log P值和约5mg/L至约50mg/L的水中溶解度。

[0085] 在优选的实施方案中,活性剂是胺官能团的药物,其在pH 7.4具有约2.8的log P值。在另一个优选的实施方案中,胺官能团的药物具有7.4至8.4的pKa。在一个尤其优选的实施方案中,胺官能团的药物在pH 7.4具有约2.8的log P值,并具有7.4至8.4的pKa。pKa值可以通过标准方法测定。一个特别优选的方法是在室温药物水溶液的电位滴定法(未添加有机共溶剂)。

[0086] 特别优选的胺官能团的药物是多巴胺D2激动剂,其可用于例如治疗帕金森病。尤其优选的多巴胺D2受体激动剂是氨基四氢萘化合物,诸如5,6,7,8-四氢-6-[丙基-[2-(2-噻吩基)乙基]氨基]-1-萘酚(INN:罗替戈汀)。

[0087] 特别优选的胺官能团的药物的其他实例为N-苯基-N-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]-丙酰胺(INN:芬太尼),其可用于治疗疼痛,并且是抗胆碱能药,对平滑肌显示解痉作用,并抑制乙酰胆碱对平滑肌的毒蕈碱样作用。可用于本发明的所述抗胆碱药的实例是甘醇酸4-二乙基氨基-2-丁炔基酯苯基环己基酯(INN:奥昔布宁)和异丁酸2-[3-(二异丙基氨基)-1-苯基丙基]-4-(羟甲基)苯基酯(INN:非索罗定)。奥昔布宁和非索罗定可用于治疗尿失禁。本领域技术人员会理解胺官能团的药物、诸如罗替戈汀、芬太尼、奥昔布宁和非索罗定均可以以多种异构形式存在。需理解的是在该情况中胺官能团的药物可以是任何单一异构体或不同异构体的混合物。如果胺官能团包含不对称碳原子,则可使用任何单一对映异构体或对映异构体的混合物。罗替戈汀、芬太尼、奥昔布宁和非索罗定均包含一个不对称原子。因此,这些化合物的S-或R-对映异构体或外消旋物或任何其他对映异构体混合物可用作所述胺官能团的药物。

[0088] 根据本发明的某些实施方案,所述活性剂选自罗替戈汀、芬太尼、奥昔布宁和非索罗定。

[0089] 根据某个实施方案,所述活性剂表示罗替戈汀碱。

[0090] 根据某个特定的实施方案,所述添加剂不单独是聚乙烯吡咯烷酮(特别地具有至少80或80至200的K值的PVP),且活性剂不是罗替戈汀碱。

[0091] 根据某些实施方案,活性剂与添加剂的比例为1:0.2至1:1、优选1:0.2至1:0.8或1:0.4至1:0.6。

[0092] 根据本发明,活性剂在TTS的双相层中可以以任何浓度存在。根据某些实施方案,活性剂以双相层的约1%至约30%、优选约2%至约25%或约5%至约25%的浓度存在。

[0093] 根据某些实施方案,双相层的活性剂以0.1mg/cm²至10.0mg/cm²的量存在、优选以0.3mg/cm²至1.0mg/cm²或1.0mg/cm²至1.5mg/cm²或1.5mg/cm²至5.0mg/cm²的量存在。

[0094] 根据本发明的TTS的双相层包含疏水性外相和亲水性内相。根据某个优选的实施方案,所述亲水性内相在外相中形成分散的沉积物。

[0095] 可以以任何面积重量对双相层涂覆,但优选以约30g/m²至约400g/m²或约30g/m²至

约200g/m²或约100g/m²至约200g/m²的面积重量进行涂覆。

[0096] 根据某些实施方案,制备具有亲水性内相的双相层,所述亲水性内相包含90%至100%、优选95%至100%或99%至100%的由所述添加剂和活性剂组成的溶液。

[0097] 根据某些实施方案,所述双相层是干燥的双相层。在膜上涂覆并蒸发溶剂后从含溶剂的双相涂覆混合物得到所述干燥的双相层。所得到的层(基于溶剂的层)区别于从热熔的涂覆混合物得到的双相层(基于热熔的层)。

[0098] 根据本发明的TTS的双相层还可包含一种或多种抗氧化剂。适合的抗氧化剂为焦亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、生育酚及其酯类、抗坏血酸、丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚或辛酸丙酯、优选焦亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯和生育酚。抗氧化剂可以方便地以双相层的约0.001%至约0.5%的量存在。

[0099] 除上文提及的成分之外,本发明的双相层还可包含其他的各种赋形剂或添加剂,例如增溶剂、填充剂、增粘剂、在增加活性剂渗透性方面影响角质层的屏障性能的物质、pH调节剂和防腐剂。适合的渗透促进剂可选自脂肪醇类、脂肪酸类、脂肪酸酯类、脂肪酸酰胺类、丙三醇或其脂肪酸酯类、N-甲基吡咯烷酮、萜类,诸如苧烯、[α]-蒎烯、[α]-萜品醇、香芹酮、香芹醇、氧化苧烯、氧化蒎烯、1,8-桉叶油素,且最优选抗坏血酸棕榈酸酯。在一个优选的实施方案中,根据本发明的TTS不包含渗透促进剂。

[0100] 根据本发明,TTS的双相层的外相是疏水性外相。根据本发明的某个实施方案,所述疏水性外相是压敏粘着组合物。

[0101] 根据本发明的某个实施方案,所述疏水性外相是压敏粘着组合物,其包含为压敏粘着聚合物的聚合物或聚合物混合物,所述压敏粘着聚合物选自聚硅氧烷类、聚异丁烯类、聚丙烯酸酯类、苯乙烯和丁二烯的共聚物、苯乙烯和异戊二烯的共聚物,优选选自聚硅氧烷类或聚异丁烯类。

[0102] 适用于热熔涂覆的压敏粘着聚合物在160℃显示不超过60Pa·s、不超过80Pa·s、不超过100Pa·s、不超过120Pa·s或最多150Pa·s的动态粘度。根据压敏粘着聚合物在160℃的动态粘度,可能需要添加软化剂、诸如蜡类、硅油类、甘油、甘油与脂肪酸类或多元醇类的缩合物、或乙酸月桂酯、或特别是甘油单月桂酸酯、乙酸月桂酯、式R-C(O)-OR'的蜡类、烷基甲基硅氧烷蜡类、硅氧基化的(siloxated)聚醚蜡类、有机蜡类或甘油,以在热熔制备过程期间以适合的方式调节压敏粘着聚合物的粘度。

[0103] 适用于含溶剂的涂覆混合物的压敏粘着聚合物在160℃显示150Pa·s以上的动态粘度,因此需要加入软化剂以适合用于热熔制备过程。

[0104] 根据本发明的某个实施方案,所述压敏粘着组合物不包含软化剂,在添加压敏粘着组合物后,所述软化剂在160℃使得所述压敏粘着组合物的粘度降低至不超过60Pa·s、不超过80Pa·s、不超过100Pa·s、不超过120Pa·s或至多150Pa·s。

[0105] 根据本发明的某个实施方案,外相不包含压敏粘着组合物,其在160℃具有不超过60Pa·s、不超过80Pa·s、不超过100Pa·s、不超过120Pa·s或至多150Pa·s的动态粘度。

[0106] 在本发明的某些实施方案中,外相中的聚合物或聚合物混合物是压敏粘着聚合物,其选自聚硅氧烷类、聚异丁烯类、聚丙烯酸酯类、苯乙烯和丁二烯的共聚物、苯乙烯和异戊二烯的共聚物、优选选自聚硅氧烷类或聚异丁烯类。

[0107] 在本发明的某个优选的实施方案中,外相中的聚合物或聚合物混合物是压敏粘着

聚硅氧烷。压敏粘着聚硅氧烷类为与各种类型的皮肤(包括湿的皮肤)的快速结合提供适合的粘性、适合的粘着性和粘合性质、多至7天的与皮肤的长效粘附、高度柔性、水分的渗透性及与多种活性和膜物质的相容性。为它们提供足够的耐胺性、在胺的存在下增强的稳定性是可能的。所述压敏粘着聚合物基于在聚合物中的树脂概念,其中,通过硅烷醇封闭的聚二甲基硅氧烷与二氧化硅树脂的缩合反应制备聚硅氧烷,为了胺稳定性该残留的硅烷醇官能团又用三甲基硅氧基封端。二甲基硅氧烷醇含量对粘性-弹性性能的粘性组分有帮助,并影响粘着剂的湿润和覆盖性。树脂用作增粘剂和增强剂,且参与弹性成分。二甲基硅氧烷醇和树脂的正确平衡提供了正确粘着性。

[0108] 压敏聚硅氧烷类的粘着强度对于期望的皮肤接触可以是充足的。在本发明的某些实施方案中,将增塑剂或增粘剂掺入制剂中以改善双相层的粘着特性。在一个单独的情况中,通过添加少量增粘剂来改善粘性是有利的。

[0109] 优选的压敏粘着聚合物在溶剂如庚烷、乙酸乙酯或其他挥发性硅氧烷液中被提供或使用。对于本发明,优选压敏粘着聚硅氧烷在庚烷或乙酸乙酯中的压敏粘着混合物。固体含量通常为60至80%。

[0110] 根据本发明的优选的压敏粘着聚硅氧烷在庚烷中的压敏粘着混合物特征为超过150mPa s或约200mPa s至约700mPa s、特别是约350mPa s至约600mPa s、更优选约480mPa s至约550mPa s、或最优选约500mPa s、或可选择地约400mPa s至约480mPa s、或最优选约450mPa s的溶液粘度(在25℃,60%固体含量,在庚烷中)。其特征还在于小于约 1×10^9 泊(Poise)或约 1×10^5 至约 9×10^8 泊、或更优选约 1×10^5 至约 1×10^7 泊、或最优选约 5×10^6 泊、或可选择地更优选为约 2×10^7 至约 9×10^8 泊、或最优选 1×10^8 泊的复数粘度(在0.01rad/s,在30℃)。

[0111] 根据本发明的优选的压敏粘着聚硅氧烷在乙酸乙酯中的压敏粘着混合物特征为超过350mPa s、或约400mPa s至约1500mPa s、特别是约600mPa s至约1300mPa s、更优选约1100mPa s至约1300mPa s、或最优选约1200mPa s、或可选择地约700mPa s至约900mPa s、或最优选约800mPa s的溶液粘度(25℃,60%固体含量,乙酸乙酯)。其特征还在于小于约 1×10^9 泊或约 1×10^5 至约 9×10^8 泊、或更优选约 1×10^5 至约 1×10^7 泊、或最优选约 5×10^6 泊、或可选择地更优选约 2×10^7 至约 9×10^8 泊、或最优选约 1×10^8 泊的复数粘度(在0.01rad/s,30℃)。

[0112] 根据某个实施方案,优选以下的压敏粘着混合物:特征为500mPa s的溶液粘度(在25℃、约60%固体含量、在庚烷中)的在庚烷中的压敏粘着聚硅氧烷和特征为450mPa s的溶液粘度(在25℃,60%固体含量,在庚烷中)的在庚烷中的压敏粘着聚硅氧烷。

[0113] 根据某个其他的实施方案,优选以下的压敏粘着混合物:特征为1200mPa s的溶液粘度(在25℃,约60%固体含量,在乙酸乙酯中)的在乙酸乙酯中的压敏粘着聚硅氧烷和特征为800mPa s的溶液粘度(在25℃,约60%固体含量,在乙酸乙酯中)的在乙酸乙酯中的压敏粘着聚硅氧烷。

[0114] 适合的压敏粘着聚硅氧烷类可从Dow **Corning®** B10-PSA Standard Silicone Adhesives获得。优选的压敏粘着聚硅氧烷在庚烷中的压敏粘着混合物为B10-PSA 7-4301和B10-PSA 7-4201Silicone Adhesives,且优选的在乙酸乙酯中的压敏粘着混合物为B10-PSA 7-4302和B10-PSA 7-4202Silicone Adhesives。根据本发明的某些实施方案,优选

BIO-PSA 7-4301和BIO-PSA 7-4201的混合物,且根据某些其他实施方案,优选BIO-PSA 7-4302和BIO-PSA 7-4202的混合物。根据某些实施方案,优选的混合物提供50:50的比例,根据某些其他实施方案,混合物提供60:40或70:30的比例。

[0115] BIO-PSA 7-4301具有500mPa·s的溶液粘度(在25℃,约60%固体含量,在庚烷中)和 5×10^6 泊的复数粘度(在0.01rad/s,在30℃)。BIO-PSA 7-4201具有450mPa·s的溶液粘度(在25℃,约60%固体含量,在庚烷中)和 1×10^8 泊的复数粘度(在0.01rad/s,在30℃)。BIO-PSA 7-4302具有1200mPa·s的溶液粘度(在25℃,约60%固体含量,在乙酸乙酯中)和 5×10^6 泊的复数粘度(在0.01rad/s,在30℃)。BIO-PSA 7-4202具有800mPa·s的溶液粘度(在25℃,约60%固体含量,在庚烷中)和 1×10^8 泊的复数粘度(在0.01rad/s,在30℃)。

[0116] 根据本发明的某些实施方案,在向患者的皮肤施用1至7天的施用期间,通过所述经皮治疗系统提供治疗有效量的活性剂达1至7天。

[0117] 根据本发明的某些实施方案,在向患者的皮肤施用1天的施用期间,通过本发明的经皮治疗系统提供治疗有效量的活性剂达1天。

[0118] 根据本发明的某些实施方案,在向患者的皮肤施用3天的施用期间,通过本发明的经皮治疗系统提供治疗有效量的活性剂达3天,优选在向患者的皮肤施用4天的施用期间提供4天,或者在向患者的皮肤施用7天的施用期间提供7天。

实施例

[0119] 现在将根据附属实施例更详尽地描述本发明。然而,应理解以下描述仅用于说明性目的,且不因当以任何方式被认为是本发明的限制。

[0120] 实施例1

[0121] 含活性剂的双相涂覆混合物的组成在以下表1中概述。

[0122] 表1

[0123]

	固体	溶液
赋形剂	[%]	[%]
罗替戈汀	7.50	4.665
聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon 90F)	3.33	2.07
乙醇	—	14.04
焦亚硫酸钠溶液(10%w/w)	0.0015	0.0093
抗坏血酸棕榈酸酯	0.017	0.010
DL- α -生育酚	0.042	0.026
BIO-PSA Q7-4301 (70.0%w/w)	53.47	47.515
BIO-PSA Q7-4201 (70.0%w/w)	35.64	31.67
总计	100.00	100.005

[0124] 含罗替戈汀的双相涂覆混合物的制备(步骤1):

[0125] 将6.66g聚乙烯吡咯烷酮(PVP,Kollidon 90F)、0.083g DL- α -生育酚、0.033g抗坏血酸棕榈酸酯和0.030g焦亚硫酸钠水溶液(10%重量)与25.93g无水乙醇混合,得到澄清的溶液(300-2000rpm,螺旋桨式搅拌器)。加入15.00g罗替戈汀的多晶型物II,同时以300rpm

搅拌,并加热至60℃达90min。将该混合物加入152.80g硅氧烷粘着剂BIO-PSA 7-4301 (70.0%重量,在正庚烷中)中,并加入101.84g硅氧烷粘着剂BIO-PSA 7-4201 (70.0%重量,在正庚烷中),以2000rpm搅拌10min(涡轮搅拌机),得到稳定的分散液。

[0126] 经皮治疗系统(TTS)的制备(步骤2):

[0127] 将步骤1中得到的混合物涂布至适合的聚酯释放衬垫(例如Scotchpak™9744)上。将涂布的释放衬垫片置于干燥箱中,并在50℃干燥约30min,然后在110℃干燥约10min。选择涂布厚度使得除去溶剂后含罗替戈汀的层的面积重量为60g/m²。将含罗替戈汀的层与聚酯-型背衬箔层压。

[0128] 最后,从所述含罗替戈汀的自粘层结构冲压出尺寸10cm²的单个系统(TTS),并密封至小药袋中。

[0129] 实施例2

[0130] 含活性剂的双相涂覆混合物的组成在以下表2中概述。

[0131] 表2

[0132]

	固体	溶液
赋形剂	[%]	[%]
罗替戈汀	9.00	5.48
聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon 90F)	4.00	2.43
乙醇	—	16.48
焦亚硫酸钠溶液(10%w/w)	0.0018	0.011
抗坏血酸棕榈酸酯	0.020	0.012
DL-α-生育酚	0.050	0.031
BIO-PSA Q7-4301 (70.0%w/w)	43.46	37.78
BIO-PSA Q7-4201 (70.0%w/w)	43.46	37.78
总计	100.00	100.00

[0133] 含罗替戈汀的双相涂覆混合物的制备(步骤1):

[0134] 将7.01g聚乙烯吡咯烷酮(PVP,Kollidon 90F)、0.089g DL-α-生育酚、0.035g抗坏血酸棕榈酸酯和0.031g焦亚硫酸钠水溶液(10%重量)与47.45g无水乙醇混合,得到澄清的溶液(300-2000rpm,螺旋桨式搅拌器)。加入15.76g罗替戈汀的多晶型物II,同时以300rpm搅拌,并加热至60℃达90min。将该混合物加入至108.75g硅氧烷粘着剂BIO-PSA 7-4301 (70.0%重量,在正庚烷中)中,并加入108.75g硅氧烷粘着剂BIO-PSA 7-4201 (70.0%重量,在正庚烷中),以2000rpm搅拌10min(涡轮搅拌机),得到稳定的分散液。

[0135] 经皮治疗系统(TTS)的制备(步骤2):

[0136] 将步骤1中得到的混合物涂布至适合的聚酯释放衬垫(例如Scotchpak™9744)上。将涂布的释放衬垫片置于干燥箱中,并在50℃干燥约30min,然后在110℃干燥约10min。选择涂布厚度使得除去溶剂后含罗替戈汀的层的面积重量为50g/m²。将含罗替戈汀的层与聚酯-型背衬箔层压。

[0137] 最后,从所述含罗替戈汀的自粘层结构冲压出尺寸10cm²的单个系统(TTS),并密封至小药袋中。

[0138] 实施例3

[0139] 含活性剂的双相涂覆混合物的组成在以下表3中概述。

[0140] 表3

[0141]

	固体	溶液
赋形剂	[%]	[%]
乙醇	-	10.750
聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon 90 F)	8.000	4.560
焦亚硫酸钠溶液 10% (w/w)	0.0036	0.020
抗坏血酸棕榈酸酯	0.0401	0.0228
全 - 外消旋的 - 生育酚 (all-rac-Tocopherol)	0.0994	0.0566
罗替戈汀	18.00	10.260
BIO PSA 7-4302 (60%)	36.93	35.080
BIO PSA 7-4202 (60%)	36.93	35.080
乙酸乙酯	-	4.175
总计	100.00	100.00
固体含量		57.0 %

[0142] 含罗替戈汀的双相涂覆混合物的制备(步骤1):

[0143] 向13.68g聚乙烯吡咯烷酮(PVP,Kollidon 90F)在32.23g乙醇和12.52g乙酸乙酯中的溶液中加入0.171g DL- α -生育酚、0.068g抗坏血酸棕榈酸酯和0.062g焦亚硫酸钠水溶液(10%重量),并混合,得到澄清的溶液(1000rpm,螺旋桨式搅拌器)。将105.24g硅氧烷粘着剂BIO-PSA 7-4202(60%重量,在乙酸乙酯中)和105.24g硅氧烷粘着剂BIO-PSA 7-4302(60%重量,在乙酸乙酯中)加入至得到的PVP溶液中,并以500rpm搅拌直至完全混合。加入30.78g罗替戈汀的多晶型物II,同时搅拌。将该混合物加热高至40℃,并以500rpm搅拌最少60min直至得到均质的分散液。

[0144] 经皮治疗系统(TTS)的制备(步骤2):

[0145] 将步骤1中得到的混合物涂布至两片适合的聚酯释放衬垫(例如Scotchpak™ 9755)上。将涂布的释放衬垫片置于干燥箱中,并在50℃干燥约30min,然后在115℃干燥约10min。选择涂布厚度使得除去溶剂后两层含罗替戈汀的层中每一层的涂布重量为75g/m²。将第一含罗替戈汀的层与(1)聚酯-型背衬箔和(2)第二含罗替戈汀的层(在从第一层的表面除去释放衬垫后)层压在一起,提供具有含罗替戈汀的双相层的含罗替戈汀的自粘层结构,所述含罗替戈汀的双相层具有150g/m²的面积重量。

[0146] 最后,从所述含罗替戈汀的自粘层结构冲压出尺寸10cm²的单个系统(TTS),并密封至小药袋中。

[0147] 实施例4

[0148] 在实施例4中,通过膜渗透试验评价实施例1至3的体外渗透,所述膜渗透试验使用美国药典(USP)中描述的51 μ m厚的膜(由具有9%醋酸乙烯酯的乙烯醋酸乙烯酯(EVA)共聚物组成(CoTran™膜,3M))和桨式盘装置。使用磷酸盐缓冲液pH 4.5作为受体介质(900ml;32℃;50rpm)。测试实施例1、2和3的10cm²面积的TTS。通过HPLC测定罗替戈汀至受体介质中的渗透。结果在表4和5和图1中显示。

[0149] 表4

[0150]

罗替戈汀渗透[μ g/cm ²] n=3 (SD)			
时间[h]	实施例 1	实施例 2	实施例 3
0	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
4	23.26 (0.92)	28.00 (1.55)	37.27 (4.40)
8	63.42 (1.84)	74.67 (2.16)	82.49 (7.09)

[0151]

12	115.33 (2.16)	125.67 (2.80)	128.82 (4.17)
16	166.67 (2.64)	179.33 (2.42)	183.90 (2.07)
20	220.03 (2.99)	232.67 (1.63)	235.10 (2.48)
24	272.01 (4.10)	284.83 (0.75)	287.11 (2.31)
28	324.33 (4.42)	336.50 (1.05)	339.69 (2.26)
32	376.14 (5.34)	386.83 (1.83)	392.64 (1.98)
36	411.96 (2.53)	431.50 (3.39)	445.75 (1.95)
40	427.08 (2.17)	457.67 (7.06)	498.61 (1.63)
44	433.77 (1.47)	468.67 (9.79)	551.23 (1.58)
48	-	-	602.71 (1.72)
52	-	-	656.10 (1.77)
56	-	-	709.57 (2.04)
60	-	-	762.62 (2.69)
64	-	-	815.21 (3.78)
68	-	-	867.34 (4.32)
72	-	-	919.19 (5.34)
76	-	-	969.86 (5.59)
80	-	-	1021.38 (6.16)
84	-	-	1073.09 (6.43)
88	-	-	1123.22 (7.52)
92	-	-	1172.30 (8.19)
96	-	-	1221.74 (9.81)
100	-	-	1271.46 (10.86)
104	-	-	1320.81 (11.32)
108	-	-	1369.46 (12.72)
112	-	-	1415.27 (13.63)
116	-	-	1460.86 (13.10)
120	-	-	1507.33 (14.18)

[0152]

124	-	-	1553.71 (15.26)
128	-	-	1600.48 (16.81)
132	-	-	1646.49 (17.41)
136	-	-	1691.47 (19.29)
140	-	-	1736.65 (20.78)
144	-	-	1780.74 (21.97)
148	-	-	1825.03 (22.41)
152	-	-	1869.91 (24.75)
156	-	-	1914.56 (25.78)
160	-	-	1958.29 (26.57)
164	-	-	2000.87 (27.32)
168	-	-	2045.11 (28.02)
172	-	-	2087.75 (29.56)
176	-	-	2130.92 (30.79)
180	-	-	2174.24 (32.05)
184	-	-	2216.06 (35.01)
188	-	-	2257.11 (35.84)
192	-	-	2299.36 (37.55)

[0153] 表5

[0154]

罗替戈汀渗透速度[$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$] n=3 (SD)			
时间[h]	实施例 1	实施例 2	实施例 3
0	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
4	5.82 (0.23)	7.00 (0.39)	9.32 (1.10)
8	10.04 (0.31)	11.67 (0.26)	11.30 (0.77)
12	12.98 (0.39)	12.75 (0.27)	11.58 (1.12)
16	12.83 (0.32)	13.42 (0.20)	13.77 (1.11)
20	13.34 (0.34)	13.33 (0.26)	12.80 (0.11)
24	13.00 (0.47)	13.04 (0.29)	13.00 (0.18)
28	13.08 (0.38)	12.92 (0.26)	13.14 (0.16)
32	12.95 (0.65)	12.58 (0.34)	13.24 (0.13)
36	8.96 (0.80)	11.17 (0.44)	13.28 (0.02)
40	3.78 (0.44)	6.54 (1.03)	13.21 (0.19)
44	1.67 (0.48)	2.75 (0.69)	13.15 (0.10)
48	-	-	12.87 (0.06)
52	-	-	13.35 (0.09)
56	-	-	13.37 (0.36)
60	-	-	13.26 (0.26)
64	-	-	13.15 (0.28)
68	-	-	13.03 (0.18)
72	-	-	12.96 (0.26)
76	-	-	12.67 (0.10)
80	-	-	12.88 (0.16)
84	-	-	12.93 (0.09)
88	-	-	12.53 (0.28)
92	-	-	12.27 (0.17)

[0155]

96	-	-	12.36 (0.41)
100	-	-	12.43 (0.34)
104	-	-	12.34 (0.12)
108	-	-	12.16 (0.36)
112	-	-	11.45 (0.25)
116	-	-	11.40 (0.13)
120	-	-	11.62 (0.28)
124	-	-	11.60 (0.27)
128	-	-	11.69 (0.40)
132	-	-	11.50 (0.18)
136	-	-	11.25 (0.47)
140	-	-	11.30 (0.37)
144	-	-	11.02 (0.30)
148	-	-	11.07 (0.27)
152	-	-	11.22 (0.61)
156	-	-	11.16 (0.26)
160	-	-	10.93 (0.20)
164	-	-	10.64 (0.28)
168	-	-	11.06 (0.31)
172	-	-	10.66 (0.44)
176	-	-	10.79 (0.40)
180	-	-	10.83 (0.41)
184	-	-	10.45 (0.74)
188	-	-	10.26 (0.24)
192	-	-	10.56 (0.43)

[0156] 实施例5

[0157] 含罗替戈汀的双相涂覆混合物的组成在以下表6中概述。

[0158] 表6

[0159]

	固体	溶液
赋形剂	[%]	[%]

乙醇	—	12.28
乙酸乙酯	—	3.39
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon 90F)	4.00	2.28
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon 30)	6.00	3.42
焦亚硫酸钠溶液10% (w/w)	0.0045	0.03
抗坏血酸棕榈酸酯	0.04	0.02
全-外消旋的-生育酚	0.10	0.06
罗替戈汀	18.00	10.26
BIO PSA 7-4302 (60%)	35.93	34.13
BIO PSA 7-4202 (60%)	35.93	34.13
总计	100.00	100.00
固体含量		57.0%

[0160] 含罗替戈汀的双相涂覆混合物的制备 (步骤1) :

[0161] 将13.68g聚乙烯吡咯烷酮 (PVP, Kollidon 90F) 和20.53g聚乙烯吡咯烷酮 (PVP, Kollidon 30) 溶于73.67g乙醇和20.53g乙酸乙酯中。加入0.34g DL- α -生育酚、0.14g抗坏血酸棕榈酸酯和0.15g焦亚硫酸钠水溶液 (10%重量), 并混合, 得到澄清的溶液 (1000rpm, 螺旋桨式搅拌器)。将204.81g硅氧烷粘着剂BIO-PSA 7-4202 (60%重量, 在乙酸乙酯中) 和204.81g硅氧烷粘着剂BIO-PSA 7-4302 (60%重量, 在乙酸乙酯中) 加入至得到的PVP溶液中, 并以500rpm搅拌直至完全混合。加入61.56g罗替戈汀的多晶型物II, 同时搅拌。将该混合物加热高至40℃, 并以500rpm搅拌最少60min直至得到均质的分散液。

[0162] 经皮治疗系统 (TTS) 的制备 (步骤2) :

[0163] 将步骤1中得到的混合物涂布至两片适合的聚酯释放衬垫 (例如Scotchpak™ 9755) 上。将涂布的释放衬垫片置于干燥箱中, 并在50℃干燥约30min, 然后在115℃干燥约10min。选择涂布厚度使得除去溶剂后两个含罗替戈汀的层中每一层的涂布重量为80-82g/m²。将第一含罗替戈汀的层与 (1) 聚酯-型背衬箔和 (2) 第二含罗替戈汀的层 (在从第一层的表面除去释放衬垫后) 层压在一起, 提供具有含罗替戈汀的双相层的含罗替戈汀的自粘层结构, 所述含罗替戈汀的双相层的涂布重量为160-164g/m²。最后, 从所述含罗替戈汀的自粘层结构冲压出尺寸10cm²的单个系统 (TTS), 并密封至小药袋中。

[0164] 实施例6

[0165] 含罗替戈汀的双相涂覆贮库混合物的组成与实施例5相同。

[0166] 无罗替戈汀的皮肤接触层的组成在以下表7中概述。

[0167] 表7

[0168]

	固体	溶液
赋形剂	[%]	[%]
BIO PSA 7-4302 (60%)	80.00	80.00
BIO PSA 7-4202 (60%)	20.00	20.00
总量	100.00	100.00

[0169] 无罗替戈汀的粘着混合物的制备 (步骤1) :

[0170] 将80.01g硅氧烷粘着剂BIO-PSA 7-4202 (60%重量,在乙酸乙酯中)加入至320.01g硅氧烷粘着剂BIO-PSA 7-4302 (60%重量,在乙酸乙酯中)中,并以500rpm搅拌直至完全混合。

[0171] 无罗替戈汀的表层(TTS)的制备(步骤2):

[0172] 将步骤1中得到的粘着混合物涂布至数片适合的聚酯释放衬垫(例如Scotchpak™ 9755)上。将涂布的释放衬垫片置于干燥箱中,并在50℃干燥约30min,然后在115℃干燥约10min。选择涂布厚度使得除去溶剂后各粘着层的涂布重量为28g/m²。

[0173] 含罗替戈汀的双相涂覆混合物的制备(步骤3)与实施例5的步骤1相同。

[0174] 经皮治疗系统(TTS)的制备(步骤4):

[0175] 将步骤3中得到的混合物涂布至数片适合的聚酯释放衬垫(例如Scotchpak™ 9755)上。将涂布的释放衬垫片置于干燥箱中,并在50℃干燥约30min,然后在115℃干燥约10min。选择涂布厚度使得除去溶剂后含罗替戈汀的层的涂布重量为139g/m²。将含罗替戈汀的层与(1)聚酯-型背衬箔和(2)步骤2的无罗替戈汀的表层进行层压,以提供具有含罗替戈汀的双相层的含罗替戈汀的自粘层结构,所述含罗替戈汀的双相层的涂布重量为167g/m²。最后,从所述含罗替戈汀的自粘层结构冲压出尺寸10cm²的单个系统(TTS),并密封至小药袋中。

[0176] 实施例7

[0177] 作为含罗替戈汀的皮肤接触层的含罗替戈汀的双相涂覆混合物的组成在以下表8中概述。

[0178] 表8

[0179]

	固体	溶液
赋形剂	[%]	[%]

[0180]

乙醇	-	7.84
聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon 90 F)	3.33	1.93
焦亚硫酸钠溶液 10% (w/w)	0.015	0.01
抗坏血酸棕榈酸酯	0.02	0.01
全-外消旋的-生育酚	0.04	0.02
罗替戈汀	7.50	4.34
BIO PSA 7-4302 (60%)	71.29	68.68
BIO PSA 7-4202 (60%)	17.82	17.17
总计	100.00	100.00
固体含量		57

[0181] 含罗替戈汀的双相涂覆混合物的制备(步骤1):

[0182] 将3.34g聚乙烯吡咯烷酮(PVP,Kollidon 90F)溶于13.56g乙醇中。加入0.02g DL- α -生育酚、0.04g抗坏血酸棕榈酸酯和0.15g焦亚硫酸钠水溶液(10%重量),并混合,得到澄清的溶液(1000rpm,螺旋桨式搅拌器)。将29.70g硅氧烷粘着剂BIO-PSA 7-4202(60%重量,在乙酸乙酯中)和118.80g硅氧烷粘着剂BIO-PSA 7-4302(60%重量,在乙酸乙酯中)加入至得到的PVP溶液中,并以500rpm搅拌直至完全混合。加入7.51g罗替戈汀的多晶型物II,同时搅拌。将该混合物加热高至40℃,并以500rpm搅拌最少60min直至得到均质的分散液。

[0183] 经皮治疗系统(TTS)的制备(步骤2):

[0184] 将步骤1中得到的混合物涂布至数片适合的聚酯释放衬垫(例如Scotchpak™ 9755)上。将涂布的释放衬垫片置于干燥箱中,并在50℃干燥约30min,然后在115℃干燥约10min。选择涂布厚度使得除去溶剂后各含罗替戈汀的层的涂布重量为28g/m²。将含罗替戈汀的层与(1)聚酯-型背衬箔和(2)188-192g/m²的涂布重量的实施例6的含罗替戈汀的层(在从第一层的表面移去释放衬垫后)层压,提供具有含罗替戈汀的双相层的含罗替戈汀的自粘层结构,所述含罗替戈汀的双相层的总涂布重量为160-164g/m²。最后,从所述含罗替戈汀的自粘层结构冲压出尺寸10cm²的单个系统(TTS),并密封至小药袋中。

[0185] 实施例8

[0186] 在实施例8中,通过体外皮肤渗透试验进行实施例5、6和7的体外皮肤渗透,所述膜渗透试验经192小时在流式细胞装备中、使用切皮刀分离的约300μm厚度的人皮肤进行。使用磷酸盐缓冲盐水(PBS) pH 6.2作为受体介质(32℃),且受体小室的面积为0.52cm²。前6小时每小时采样,6-18小时每3小时采样,实验的剩余时间每6小时采样。通过HPLC测定罗替戈汀至受体介质中的渗透。结果在表9和10和图2中显示。

[0187] 表9

[0188]

罗替戈汀皮肤渗透[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] n=3 (SD)			
时间[h]	实施例 5	实施例 6	实施例 7
0	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
1	0.08 (0.06)	0.11 (0.02)	0.12 (0.01)
2	0.40 (0.07)	0.43 (0.15)	0.77 (0.56)
3	1.57 (0.16)	1.35 (0.60)	2.48 (1.61)
4	3.95 (0.38)	3.08 (1.24)	5.24 (2.89)
5	7.57 (0.73)	5.69 (1.98)	9.04 (4.28)
6	12.36 (1.20)	9.18 (2.79)	13.91 (5.69)
9	32.46 (3.07)	24.19 (5.30)	32.94 (9.63)
12	58.53 (5.22)	44.27 (7.71)	57.17 (13.11)
15	88.64 (7.35)	67.75 (10.09)	85.12 (16.34)
18	121.66 (9.38)	93.70 (12.50)	115.73 (19.40)
21	156.98 (11.35)	121.63 (14.84)	148.41 (22.29)
24	193.94 (13.04)	150.86 (17.22)	182.68 (25.08)
30	272.15 (16.19)	213.11 (22.01)	255.45 (30.34)
36	353.62 (18.88)	278.34 (26.84)	331.15 (35.72)
42	437.33 (21.09)	345.64 (31.65)	409.14 (40.97)
48	522.53 (22.85)	414.33 (36.44)	488.38 (46.06)
54	608.55 (24.49)	484.11 (41.37)	568.40 (51.16)
60	695.40 (25.73)	554.21 (46.28)	649.42 (56.18)
66	781.61 (26.99)	624.16 (50.92)	729.93 (60.86)
72	868.28 (28.02)	694.63 (55.52)	810.85 (65.41)
78	955.51 (28.77)	765.50 (60.06)	892.13 (69.80)
84	1040.63 (30.06)	836.39 (64.27)	973.52 (74.00)
90	1124.99 (32.68)	907.33 (68.39)	1055.32 (78.31)
96	1210.24 (35.12)	978.08 (72.67)	1137.45 (82.47)

[0189]

102	1296.73 (37.18)	1049.66 (76.80)	1220.56 (86.66)
108	1384.60 (38.69)	1121.75 (81.20)	1303.98 (90.84)
114	1473.52 (39.81)	1194.00 (85.44)	1387.47 (95.07)
120	1563.25 (40.67)	1267.62 (90.44)	1471.27 (99.28)
126	1653.44 (41.87)	1342.30 (95.93)	1554.91 (103.32)
132	1743.80 (42.84)	1416.98 (101.50)	1638.61 (107.32)
138	1834.18 (43.78)	1492.10 (107.37)	1722.20 (111.18)
144	1924.70 (44.69)	1567.82 (113.79)	1805.90 (115.12)
150	2015.42 (45.48)	1643.71 (120.18)	1889.45 (119.23)
156	2106.00 (46.33)	1718.18 (125.54)	1972.81 (123.60)
162	2196.52 (47.00)	1792.63 (130.85)	2055.97 (128.00)
168	2286.50 (47.82)	1866.46 (136.22)	2138.73 (132.36)
174	2375.57 (48.91)	1938.38 (140.51)	2220.66 (136.65)
180	2462.37 (51.96)	2009.42 (144.89)	2301.77 (140.58)
186	2549.97 (54.03)	2079.95 (149.31)	2382.35 (144.54)
192	2637.99 (55.34)	2150.31 (153.14)	2462.66 (148.56)

[0190] 表10

[0191]

罗替戈汀皮肤渗透速度[$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$] n=3 (SD)			
时间[h]	实施例 5	实施例 6	实施例 7
0	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
1	0.09 (0.06)	0.11 (0.02)	0.14 (0.03)
2	0.32 (0.03)	0.32 (0.17)	0.66 (0.55)
3	1.17 (0.09)	0.92 (0.46)	1.70 (1.05)
4	2.38 (0.22)	1.73 (0.63)	2.76 (1.28)
5	3.61 (0.35)	2.61 (0.74)	3.80 (1.39)
6	4.79 (0.47)	3.48 (0.81)	4.86 (1.41)
9	6.70 (0.62)	5.00 (0.85)	6.34 (1.31)
12	8.69 (0.72)	6.69 (0.84)	8.08 (1.16)
15	10.04 (0.71)	7.83 (0.83)	9.32 (1.08)
18	11.00 (0.68)	8.65 (0.84)	10.20 (1.02)
21	11.77 (0.67)	9.31 (0.81)	10.89 (0.96)
24	12.32 (0.57)	9.74 (0.81)	11.42 (0.93)
30	13.04 (0.54)	10.37 (0.81)	12.13 (0.88)
36	13.58 (0.47)	10.87 (0.81)	12.62 (0.90)
42	13.95 (0.39)	11.22 (0.81)	13.00 (0.88)
48	14.20 (0.31)	11.45 (0.80)	13.21 (0.85)
54	14.34 (0.29)	11.63 (0.82)	13.34 (0.85)
60	14.47 (0.22)	11.68 (0.82)	13.50 (0.84)
66	14.37 (0.21)	11.66 (0.78)	13.42 (0.78)
72	14.44 (0.17)	11.74 (0.78)	13.49 (0.76)
78	14.54 (0.13)	11.81 (0.78)	13.55 (0.73)
84	14.19 (0.62)	11.81 (0.73)	13.56 (0.70)
90	14.06 (0.92)	11.82 (0.73)	13.63 (0.72)
96	14.21 (0.73)	11.79 (0.78)	13.69 (0.69)

[0192]

102	14.42 (0.57)	11.93 (0.77)	13.85 (0.70)
108	14.64 (0.33)	12.02 (0.82)	13.90 (0.70)
114	14.82 (0.20)	12.04 (0.80)	13.92 (0.71)
120	14.95 (0.15)	12.27 (0.84)	13.97 (0.70)
126	15.03 (0.20)	12.45 (0.92)	13.94 (0.68)
132	15.06 (0.16)	12.45 (0.94)	13.95 (0.67)
138	15.06 (0.16)	12.52 (1.00)	13.93 (0.65)
144	15.09 (0.15)	12.62 (1.09)	13.95 (0.67)
150	15.12 (0.14)	12.65 (1.08)	13.92 (0.70)
156	15.10 (0.15)	12.41 (0.90)	13.89 (0.74)
162	15.09 (0.12)	12.41 (0.89)	13.86 (0.75)
168	15.00 (0.14)	12.31 (0.90)	13.79 (0.75)
174	14.85 (0.18)	11.99 (0.88)	13.66 (0.75)
180	14.47 (0.54)	11.84 (0.95)	13.52 (0.70)
186	14.60 (0.35)	11.75 (0.98)	13.43 (0.71)
192	14.67 (0.22)	11.73 (0.91)	13.39 (0.73)

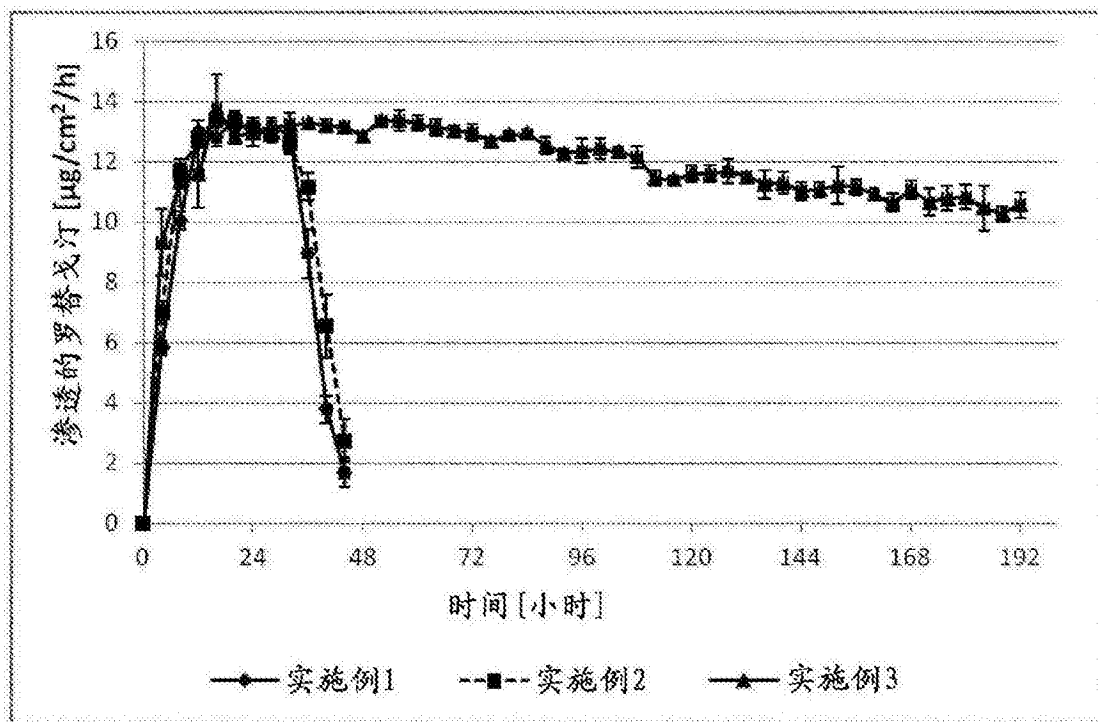


图1

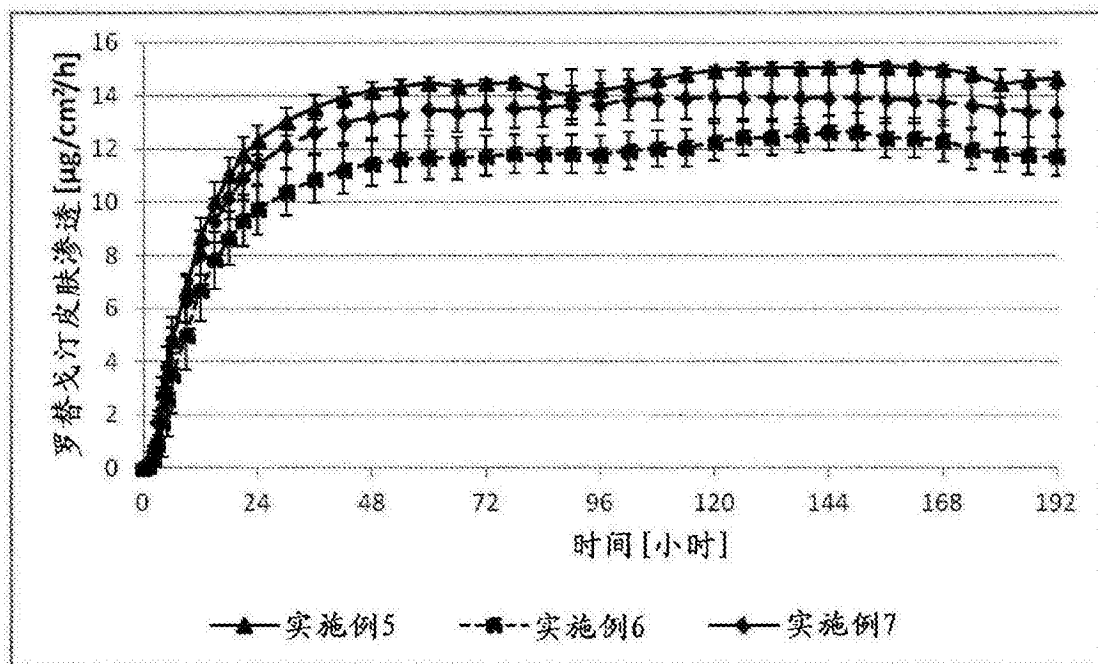


图2