



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107412202 A

(43)申请公布日 2017.12.01

(21)申请号 201710451001.1

A61K 31/27(2006.01)

(22)申请日 2011.12.14

A61K 47/32(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 25/28(2006.01)

10194968.3 2010.12.14 EP

A61P 25/16(2006.01)

(62)分案原申请数据

201180059614.1 2011.12.14

(71)申请人 绿叶制药股份公司

地址 德国米斯巴赫

(72)发明人 布丽塔·朗格尔 比约恩·舒拉德

海克·普林茨

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 张福誉

(51)Int.Cl.

A61K 9/70(2006.01)

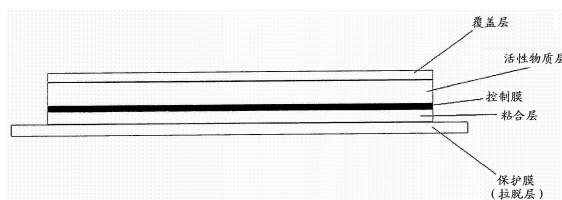
权利要求书1页 说明书24页 附图6页

(54)发明名称

用于施用活性物质的经皮治疗系统

(57)摘要

本申请涉及用于施用活性物质的经皮治疗系统。本发明涉及用于通过皮肤施用活性物质的经皮治疗系统，所述系统适合用于至少三天的施用时期，其包含彼此按以下顺序排列的层：a)覆盖层，b)包含含有所述活性物质之聚合物基质的活性物质层，c)包含接触型粘合剂的粘合层，所述粘合剂由一种或更多种聚异丁烯和一种或更多种聚丁烯的混合物组成，以及d)拉脱层。



1. 用于通过皮肤施用活性物质的经皮治疗系统,其包含彼此按以下顺序排列的层:

- a) 覆盖层;
- b) 活性物质层,其包含含有所述活性物质的聚合物基质;
- c) 控制所述活性物质之释放的膜;
- d) 包含接触型粘合剂的粘合层;和
- e) 拉脱层;

其中所述活性物质是卡巴拉汀或其生理可相容的盐或水合物,其特征在于,所述聚合物基质的聚合物不包含任何游离羟基和游离羧基。

2. 根据权利要求1所述的经皮治疗系统,其特征在于,所述活性物质层不包含任何游离羟基和游离羧基。

3. 根据权利要求1或2所述的经皮治疗系统,其特征在于,其不包含任何抗氧化剂。

4. 根据权利要求1或2所述的经皮治疗系统,其中,基于所述粘合层的总重量,所述粘合层包含按重量计98至100%的含有聚丁烯的所述接触型粘合剂和按重量计0至2.0%的凝胶形成剂。

5. 用于通过皮肤施用活性物质的经皮治疗系统,其包含彼此按以下顺序排列的层:

- a) 覆盖层;
- b) 活性物质层,其包含含有所述活性物质的聚合物基质;
- c) 粘合层,其包含(1)聚异丁烯或数种聚异丁烯的混合物和(2)聚丁烯或数种聚丁烯的混合物;和
- d) 拉脱层。

6. 根据权利要求5所述的经皮治疗系统,其特征在于,所述粘合层包含具有不同平均分子量的至少两种聚异丁烯和具有不同平均分子量的至少两种聚丁烯。

7. 根据权利要求6所述的经皮治疗系统,其特征在于,第一聚异丁烯聚合物具有约40,000g/mol的平均分子量M_v,第二聚异丁烯聚合物具有约400,000g/mol的平均分子量M_v。

8. 用于通过皮肤施用活性物质的经皮治疗系统,其包含彼此按以下顺序排列的层:

- a) 覆盖层;
- b) 活性物质层,其包含含有所述活性物质的聚合物基质;
- c) 控制所述活性物质之释放的膜;
- d) 包含接触型粘合剂的粘合层;和
- e) 拉脱层;

其中所述活性物质是卡巴拉汀或者其生理可相容的盐、水合物、溶剂合物或衍生物,其特征在于,所述经皮治疗系统不包含生育酚。

9. 不含游离羟基并且不含游离羧基的聚合物或共聚物用于稳定TTS中卡巴拉汀的用途。

10. 不含游离羟基并且不含游离羧基的聚合物或共聚物用于降低TTS中卡巴拉汀之降解的用途。

用于施用活性物质的经皮治疗系统

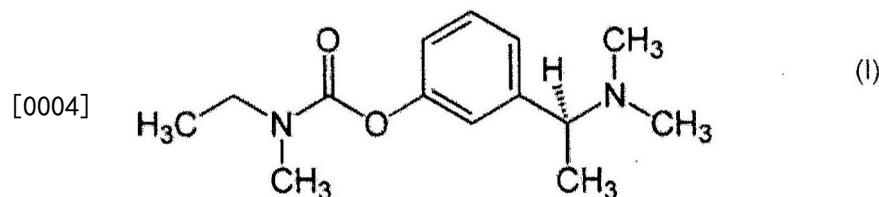
[0001] 本申请是申请日为2011年12月14日的申请号为201180059614.1 (PCT/EP2011/072812)、发明名称为“用于施用活性物质的经皮治疗系统”的分案申请。

技术领域

[0002] 本申请的目的是用于经皮施用活性物质的系统，其适合用于数天的治疗施用时期，所述活性物质优选地为卡巴拉汀、其生理可相容的盐、水合物、溶剂合物或衍生物。

背景技术

[0003] 卡巴拉汀是苯氨基甲酸酯，式I的(S)-N-乙基-3-[(1-二甲氨基)乙基]-N-甲基-苯基-氨基甲酸酯。



[0005] 它是作用于中枢神经系统的胆碱酯酶抑制剂，因此是用于治疗阿尔茨海默病和帕金森痴呆的活性物质。

[0006] 卡巴拉汀可以作为游离碱存在，但也作为酸加成盐、水合物、溶剂合物或作为其他衍生物存在。这些衍生物都包括在本发明名称“卡巴拉汀”中，除非另有所描述。

[0007] 施用卡巴拉汀的优选形式是以经皮 (transdermalen) 治疗系统的方式透皮 (perkutane) 施用，即经皮贴片。通常，经皮贴片是含有待递送之活性物质的小的自粘附绷带。这些绷带可具有多种形式和大小。最简单的类型是在载体 (覆盖层) 上包含活性物质储备物的粘合性整料 (Klebe-Monolith)。通常以可药用压敏粘合剂或接触型粘合剂中的活性物质之活性物质层的形式来形成该活性物质储备物并使其与皮肤区域接触，由此通过经皮扩散使活性物质递送至患者的身体。

[0008] 更复杂的贴片是具有活性物质储备物的多重层压物或贴片，其中可在活性物质层与皮肤之间布置另一粘合层。

[0009] 通过卡巴拉汀之经皮贴片的施用的一个形式已经在关于卡巴拉汀的基本专利 (GB 2203040) 中描述。其中公开的经皮贴片由覆盖层和形成活性物质层的层组成。除了活性物质卡巴拉汀之外，在活性物质层中还包含亲水聚合物、非膨胀丙烯酸酯聚合物和增塑剂。

[0010] 在GB 2203040公开之后，已经开发并描述了包含卡巴拉汀作为活性物质的另一些经皮治疗系统 (transdermale therapeutische systeme, TTS)。在WO 02/03969中，描述了TTS，其中含有活性物质的基质层还包含用于增加皮肤渗透性的高度分散的二氧化硅。

[0011] 在专利申请WO 2008/021113和EP 2 016 939中，有一些具有更复杂结构的公开的贴片，该结构旨在确保在长达七天的时长中施用不同活性物质。在含有活性物质的层与粘合层之间，这些贴片还包含控制活性物质之递送的膜。但是，在该贴片的活性物质层中存在游离羟基，这是因为在该活性物质层中包含多元醇。

[0012] 在DE 199 18 106中,活性物质层包含具有丙烯酸或甲基丙烯酸单元的自粘合聚合物,所述单元具有确定含量的羧基以增加吸水能力以及酸性聚丙烯酸接触型粘合剂对潮湿的耐受性。

[0013] WO 2007/064407 A1公开了实现在卡巴拉汀治疗中在粘合性质、耐受性和安全性之方面的改善的具有基于硅酮之粘合层的TTs。根据WO 2007/064407 A1,特别优选的是,库层包含抗氧化剂(第7页,第4段)。因此,在实施例中所有的制剂均包含抗氧化剂维生素E。其中使用的**Durotak®** 387-2353是具有羧基的聚丙烯酸。根据WO 2007/064407 A1,还认为库层包含作为渗透增强剂的多种物质,例如甘油、脂肪酸等(第7页,第5段)。这些物质常常包含游离羟基或羧基,其因此存在于库层的聚合物基质中。WO 2007/064407 A1没有特别处理卡巴拉汀的稳定性。特别是,WO 2007/064407 A1没有教导选择某些聚合物用于库层的聚合物基质以防止卡巴拉汀的降解。

[0014] US 2008/0044461 A1公开了具有多奈哌齐的TTs制剂(参见实施例)。也提及了卡巴拉汀(权利要求7)。US 2008/0044461 A1没有公开任何具有聚合物基质的活性物质层。相反地,通过膜(所谓的膜贴片)而不是通过嵌入有活性物质的聚合物骨架(所谓的基质贴片)来控制释放。此外,US 2008/0044461 A1的必要特征是库层包含凝胶形成剂和渗透增强剂(参见权利要求1)。将醇类用作渗透增强剂(参见,[0053])。将纤维素聚合物用作凝胶形成剂(参见,[0055])。因此,渗透增强剂和凝胶形成剂均是TTs中存在于库层的具有游离羟基的化合物。

[0015] US 2007/0259028 A1公开了具有多奈哌齐的TTs制剂(参见,实施例)。也提及了卡巴拉汀(权利要求3)。US 2007/0259028 A1的必要特征是库层包含多元醇,例如甘油。即,根据US 2007/0259028 A1,在库层的聚合物基质中不可避免地存在游离羟基。

[0016] US 2004/0086552 A1公开了具有可选自非常长的列表之活性物质的TTs制剂(参见[0070]至[0095])。公开了基质贴片和“膜贴片”二者(分别参见[0057]和[0058])。对于基质贴片,US 2004/0086552 A1没有教导选择某些聚合物用于基质以稳定活性物质。

[0017] US 6,689,379 B1公开了具有特定粘合层的TTs制剂。此外,卡巴拉汀作为可能的活性物质而被提及。优选地,认为活性物质层包含具有羟基的化合物(参见权利要求10)。US 6,689,379 B1没有教导选择某些聚合物用于库层的聚合物基质以防止卡巴拉汀的降解。

[0018] 但是,专利EP 1 047 409报道了通过TTs施用卡巴拉汀的一般问题。已经发现,尤其在氧的存在下,活性物质易于分解。在GB 2203040公开的经皮组合物中,卡巴拉汀分解,根据EP 1 047 409中的公开内容也是如此,尽管形成了围绕活性物质的封闭聚合物基质以及组合物的气密包装。在EP 1 047 409中,将抗氧化剂添加至药物组合物,解决了卡巴拉汀之低稳定性的问题。

[0019] 到目前为止,商业可获得的具有卡巴拉汀的TTs仅允许在24小时中的连续施用。本发明的一个目的是在延长的时间中控制释放。为了卡巴拉汀在更长的时间中的经皮施用,必须确保(1)保证活性物质卡巴拉汀的足够化学稳定性,(2)保证该系统的足够物理稳定性(尤其在冷变形(kalter fluss)方面),以及(3)该系统在施用的时长中具有足够的粘合性。

[0020] 本发明的另一个目的是找到用于经皮施用的包含卡巴拉汀之治疗组合物,其适合用于数天的治疗施用时期。

发明内容

[0021] 已经发现,如果活性物质层的聚合物基质不包含任何游离羟基或羧基,那么经皮贴片中的卡巴拉汀是足够稳定的。尤其,本发明是基于选择特定聚合物用于聚合物基质从而分别防止或最小化卡巴拉汀的降解。

[0022] 因此,本发明提供了足够稳定的包含卡巴拉汀的TTS以及用于产生其的方法。

[0023] 因此,本发明的第一方面是用于使卡巴拉汀施用数天之施用时期的TTS,其包含以下组分:

[0024] a) 覆盖层,

[0025] b) 所述覆盖层上的活性物质层,其包含含有活性物质的聚合物基质,

[0026] c) 所述活性物质层上的膜,其控制卡巴拉汀的释放;

[0027] d) 所述膜上的粘合层,其包含接触型粘合剂;和

[0028] e) 所述粘合层上的拉脱层,

[0029] 其中,所述活性物质层的一种或更多种聚合物不包含任何游离羟基或羧基。

[0030] 此外,本发明提供了不含任何游离羟基或羧基的聚合物或共聚物在包含卡巴拉汀之TTS中的用途以及用于治疗阿尔茨海默病和帕金森痴呆的TTS。

[0031] 虽然在WO 2008/021113中将粘合材料聚异丁烯、聚丙烯酸酯和基于硅酮的粘合剂描述为同样适合,但是目前发现在粘合层中聚异丁烯更好地适合作为接触型粘合剂并且发现通过添加作为增粘剂的聚丁烯进一步改善了该粘合剂的性质。因此,本发明提供了包含活性物质并且具有改善的粘合性质的TTS,以及用于产生其的方法。

[0032] 因此,本发明的第二方面是用于通过皮肤施用活性物质的经皮治疗系统,其包含彼此按以下顺序排列的层:

[0033] a) 覆盖层,

[0034] b) 活性物质层,包含含有所述活性物质的聚合物基质,

[0035] c) 粘合层,其包含(1)由聚异丁烯或数种聚异丁烯之混合物组成的接触型粘合剂,和(2)由聚丁烯或数种聚丁烯之混合物组成的粘合增强剂;以及

[0036] d) 拉脱层。

[0037] 本发明的第三方面是用于通过皮肤施用卡巴拉汀的TTS,其包含覆盖层、包含所述卡巴拉汀的活性物质层、根据第二方面改善的粘合层和拉脱层,所述TTS用于在至少两天(例如两天或三天)的时长中施用卡巴拉汀,其中控制卡巴拉汀之释放的膜存在于所述活性物质层与所述粘合层之间。因此,本发明的第三方面是用于通过皮肤施用活性物质的经皮治疗系统,其包含彼此按以下顺序排列的层:

[0038] a) 覆盖层,

[0039] b) 活性物质层,包含含有活性物质的聚合物基质,

[0040] c) 控制所述卡巴拉汀之释放的膜;

[0041] d) 粘合层,其包含(1)由聚异丁烯或数种聚异丁烯之混合物组成的接触型粘合剂,和(2)由聚丁烯或数种聚丁烯之混合物组成的粘合增强剂;以及

[0042] d) 拉脱层。

[0043] 本发明的第四方面是用于通过皮肤施用卡巴拉汀的TTS,其包含覆盖层、含有卡巴

拉汀的活性物质层、根据第二方面改善的粘合层和拉脱层，其中所述活性物质层不含游离羟基或羧基。因此，本发明的第四方面是用于通过皮肤施用活性物质的经皮治疗系统，其包含彼此按以下顺序排列的层：

- [0044] a) 覆盖层，
- [0045] b) 活性物质层，包含含有所述活性物质的聚合物基质，
- [0046] c) 粘合层，其包含(1)由聚异丁烯或数种聚异丁烯之混合物组成的接触型粘合剂，和(2)由聚丁烯或数种聚丁烯之混合物组成的粘合增强剂，以及
- [0047] d) 拉脱层，
- [0048] 其中，所述活性物质层的一种或更多种聚合物不包含任何游离羟基或羧基。

[0049] 本发明的第五方面是提供了用于通过皮肤施用卡巴拉汀的TTS，其包含覆盖层、含有所述卡巴拉汀的活性物质层、根据本发明改善的的粘合层和拉脱层，其中至少所述活性物质层(但优选整个TTS)不含抗氧化剂。因此，本发明的第五方面是用于通过皮肤施用活性物质的经皮治疗系统，其包含彼此按以下顺序排列的层：

- [0050] a) 覆盖层，
- [0051] b) 活性物质层，其包含含有所述活性物质的聚合物基质，
- [0052] c) 粘合层，其包含(1)由聚异丁烯或数种聚异丁烯之混合物组成的接触型粘合剂，和(2)由聚丁烯或数种聚丁烯之混合物组成的粘合增强剂，以及
- [0053] d) 拉脱层，
- [0054] 其中，至少所述活性物质层(但优选整个TTS)不含抗氧化剂。

[0055] 本发明的上述多个方面可任意地彼此组合。本发明的含义内的所述活性物质是卡巴拉汀或其生理可相容的盐、水合物、溶剂合物或衍生物。

[0056] 发明详述

[0057] 定义

[0058] 本发明的含义内的“抗氧化剂”是减慢、抑制、破坏和/或阻碍氧化过程的可药用化合物或组合物。特别是，抗氧化剂包括以下物质：生育酚及其酯、芝麻油的芝麻酚、安息香的苯甲酸松柏酯、去甲二氢愈创树脂和去甲二氢愈创木酸(NDGA)、没食子酸酯(没食子酸甲酯、乙酯、丙酯、戊酯、丁酯、月桂酯等)、丁基羟基茴香醚(BHT，也称为丁基对甲酚)；抗坏血酸及其盐和酯(例如棕榈酸抗坏血酸酯)、赤藻糖酸(异抗坏血酸)及其盐和酯、单硫代甘油、甲醛次硫酸钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、偏亚硫酸氢钾、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、丙酸。

[0059] 术语“生育酚”还包括生育酚酯。一种已知的生育酚是 α -生育酚。术语“ α -生育酚”包括 α -生育酚的酯(例如乙酸 α -生育酚酯)。

[0060] “聚合物基质”是具有三维结构的固体或半固体组合物，其包括聚合物或聚合物的混合物。聚合物基质也称为聚合物骨架，这是因为通常由聚合物或聚合物的混合物提供三维骨架结构。可将其他物质(例如活性物质)嵌入聚合物基质中。优选地，将活性物质均匀分布在聚合物基质中。

[0061] 在下文中，更详细地描述根据本发明的TTS的特征，除非另有明确陈述，否则对于单个特征的各自解释是指本发明所有前述的方面。

[0062] 此外，本发明的前述方面可任意地与另一些优选实施方案联合。所以，例如在一个

优选的TTS中,活性物质层不含生育酚,并且所述活性物质层之聚合物基质的一种或更多种聚合物不包含羟基或羧基。此外,在该实施方案中,控制卡巴拉汀之释放的膜优选地存在于活性物质层与粘合层之间,并且TTS适合用于至少两天、至少三天或至少四天(例如,两天至七天、三天至六天或四天至五天)的施用时期。

[0063] 在根据本发明的TTS中,活性物质卡巴拉汀是足够稳定的。“足够稳定”意指,基于活性物质在制剂中的期望含量,在40°C和75%相对空气湿度下贮存一个月之后活性物质的杂质总体上不超过按重量计1%,优选不超过按重量计0.5%。在制剂中活性物质的杂质是活性物质卡巴拉汀的降解产物以及伴随活性物质被引入制剂的杂质(例如,痕量的来自活性物质之产生的中间产品)。

[0064] 可如实施例4中的描述分别测定杂质的稳定性和量。优选地,在40°C和75%相对空气湿度下贮存三个月之后分解产物/杂质的总含量低于按重量计1%,优选低于按重量计0.6%。还优选的是,在40°C和75%相对空气湿度下贮存六个月之后分解产物/杂质的总含量低于按重量计1%。还优选的是,在25°C和60%相对空气湿度下贮存一个月之后杂质的总含量低于按重量计0.25%。还优选的是,在25°C和60%相对空气湿度下贮存三个月之后和六个月之后杂质的总含量低于按重量计0.5%。对于“按重量计%”的杂质之信息总是指活性物质在制剂中的期望含量,除非另有所指。

[0065] 根据本发明的TTS的施用时期优选地为至少两天或至少三天。在一个特别的实施方案中,根据本发明的TTS适合用于2至4、2至5、2至6、2至7或3至8天的施用时间。

[0066] 优选地,活性物质层(更优选整个TTS)不含生育酚。在另一个实施方案中,活性物质层(优选整个TTS)不含生育酚并且不含丁基羟基茴香醚(BHT,也称为丁基对甲酚)。在另一个实施方案中,活性物质层(优选整个TTS)不含生育酚、不含丁基羟基茴香醚并且不含丁基羟基甲苯。在一个特定的实施方案中,活性物质层(优选整个TTS)不含以下的抗氧化剂:生育酚及其酯、芝麻油的芝麻酚、安息香的苯甲酸松柏酯、去甲二氢愈创树脂和去甲二氢愈创木酸(NDGA)、没食子酸酯(没食子酸甲酯、乙酯、丙酯、戊酯、丁酯、月桂酯等)、丁基羟基茴香醚(BHT、也称为丁基对甲酚);抗坏血酸及其盐、棕榈酸抗坏血酸酯、赤藻糖酸(异抗坏血酸)及其盐、单硫代甘油、甲醛次硫酸钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、偏亚硫酸氢钾、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、丙酸。在一个特别的实施方案中,活性物质层(更优选整个TTS)完全不含抗氧化剂。

[0067] 但是,很可能的是,在本发明的TTS中,只要抗氧化剂对TTS的作用方式没有负面影响,就可存在抗氧化剂。这里应注意,对于稳定根据本发明的一个方面的卡巴拉汀,抗氧化剂不是必需的。但是,在根据本发明的TTS中,还可将抗氧化剂用于其他目的。因此,尽管不是优选的,但是根据本发明的TTS可能包含抗氧化剂,例如生育酚(如 α -生育酚及其酯)、丁基羟基甲苯和丁基羟基茴香醚。

[0068] 在本发明之TTS中抗氧化剂的总量通常低于按重量计1%或低于按重量计0.1%,更优选低于按重量计0.05%,最优选低于按重量计0.01%,其各自基于总制剂的重量(在没有覆盖层和拉脱层的情况下)。

[0069] TTS的结构

[0070] 根据本发明的TTS的结构包含数层。覆盖层位于TTS在使用中远离皮肤的末端。活性物质层位于覆盖层使用中面向人皮肤的一侧。此外,粘合层位于活性物质层使用中面向

人皮肤的一侧。在使用TTS之前，拉脱层位于粘合层使用中面向人皮肤的一侧，在将要使用TTS之前将拉脱层去除。优选地，控制活性物质之释放的膜存在于活性物质层与粘合层之间。

[0071] 根据本发明的TTS的面积没有特定限制。通常，该面积为约5~40cm²，但完全可以更大或更小。

[0072] 在一个实施方案中，根据本发明的TTS的覆盖层之面积至少分别相当于活性物质层或粘合层之面积。但是，覆盖层之面积还可比活性物质层之面积大，使得其不但完全覆盖活性物质层，而且延伸超出活性物质层的边缘。但是，在这样的一个实施方案中，粘合层之面积应等于覆盖层之面积，或者覆盖层面向皮肤的一侧应具有另一个粘合层以确保使用中TTS面向皮肤的整个表面粘附至皮肤。在另一个实施方案中，覆盖层比活性物质层和/或粘合层之面积稍微小些。

[0073] 活性物质层

[0074] 根据本发明的TTS的活性物质层包含嵌入聚合物基质中的活性物质(优选卡巴拉汀)。根据本发明的第一方面，聚合物基质基本不包含含有游离羟基或游离羧基的聚合物或共聚物。优选地，聚合物基质基本不包含游离羟基并且不包含游离羧基。优选地，聚合物基质基本不包含游离氨基、不包含游离羟基并且不包含游离羧基。优选地，聚合物基质由基本不包含游离羟基并且不包含游离羧基的聚合物和/或共聚物形成。还更优选地，聚合物基质由不包含氨基、不包含游离羟基并且不包含游离羧基的聚合物和/或共聚物形成。

[0075] 形成聚合物基质的不含游离官能团的合适聚合物或共聚物特别是聚丙烯酸酯、丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物、聚异丁烯和苯乙烯-丁二烯共聚物，其可单独或作为共混物存在。

[0076] 作为基本不含有游离官能团的合适的聚丙烯酸酯，可使用基于丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯的聚合物(均聚物、共聚物和嵌段共聚物)。作为在此用于产生合适聚丙烯酸酯的单体特别地可能为丙烯酸正丁酯、甲基丙烯酸正丁酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸叔丁酯、丙烯酸仲丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸环己酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸异龙脑酯、甲基丙烯酸异丁酯、丙烯酸异丙酯、甲基丙烯酸异丙酯以及这些单体的混合物。这些单体分别是不含其他游离官能团的带有线性、支链或环状脂肪族C₁-C₁₂取代基的丙烯酸或甲基丙烯酸的酯。还可将乙酸乙烯酯连同用于产生聚丙烯酸酯的这些单体中的至少一个用作共聚单体。

[0077] 优选地，聚合物基质由基本不包含游离官能团的一种或更多种聚丙烯酸酯组成。更优选地，聚合物基质由通过丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯之聚合而制备的聚丙烯酸酯组成。在一个特定的实施方案中，聚合物基质由通过丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯之聚合而制备的聚丙烯酸酯组成，所述丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯选自丙烯酸正丁酯、甲基丙烯酸正丁酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸叔丁酯、丙烯酸仲丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸环己酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸异龙脑酯、甲基丙烯酸异丁酯、丙烯酸异丙酯、甲基丙烯酸异丙酯及其混合物。在另一个实施方案中，聚合物基质基本由通过丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯与乙酸乙烯酯的共聚作用而制备的聚丙酸酯组成，其中所述丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯选自丙烯酸正丁酯、甲基丙烯酸正丁酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸甲

酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸叔丁酯、丙烯酸仲丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸环己酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸异龙脑酯、甲基丙烯酸异丁酯、丙烯酸异丙酯、甲基丙烯酸异丙酯及其混合物。

[0078] 特别优选由起始单体丙烯酸2-乙基己酯和乙酸乙烯酯制备的共聚物，例如，由各50%起始单体丙烯酸2-乙基己酯和乙酸乙烯酯制备的丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物(**Duro-Tak[®] 87-4098**)。还优选购自Henkel的丙烯酸酯聚合物**Duro-Tak[®] 87-9088**(也是不含游离官能团的丙烯酸酯聚合物)。在一个特别的实施方案中，将丙烯酸酯聚合物**Duro-Tak[®] 87-900A**或**Duro-Tak[®] 87-9301**用于聚合物基质。

[0079] 基于制备聚合物基质之单体的混合物，包含游离羟基或游离羧基之单体(例如，分别为带有官能团的丙烯酸、甲基丙烯酸以及丙烯酸或甲基丙烯酸的酯，特别是含有羟基的酯)的总比例低于按重量计1%，优选低于按重量计0.5%，更优选低于按重量计0.2%。在一个特定的实施方案中，所述单体的总比例低于按重量计0.1%。在一个特定实施方案中，在单体的混合物中不包含游离羟基并且不包含游离羧基。

[0080] 当然，已经在W0 03/017988 A1中描述了包含作为含有活性物质之聚合物基质的基本不含羟基和羧基之聚丙烯酸酯的TTS，但其没有与活性物质卡巴拉汀相关联。W0 03/017988中所描述的目的是解决TTS之低活性物质利用的缺点。根据该公开内容，通过理想地不含羟基或羧基的聚合物基质解决了所述目的。在该印刷品中，没有提及活性物质卡巴拉汀，更不必说增强卡巴拉汀之稳定性的作用。

[0081] 根据本发明的一个方面，活性物质层基本不包含含有游离羟基或游离羧基的聚合物或共聚物。优选地，活性物质层基本不包含游离羟基并且不包含游离羧基。更优选地，活性物质基本不包含游离氨基、不包含游离羟基并且不包含游离羧基。在一个特定的实施方案中，同样地，粘合层基本不包含含有游离羟基或游离羧基的聚合物或共聚物。优选地，粘合层基本不包含游离羟基并且不包含游离羧基。更优选地，粘合层基本不包含游离氨基、不包含游离羟基并且不包含游离羧基。

[0082] 优选地，基于活性物质层的总重量，活性物质层包含按重量计30-50%的卡巴拉汀和按重量计50-70%的聚合物基质。在根据本发明的TTS的一个特别优选的实施方案中，活性物质层包含按重量计约40%的卡巴拉汀和按重量计约60%的聚合物基质。优选地，除了活性物质和聚合物基质之外，活性物质层不包含其他成分。但是，可能在活性物质层中另外地包含本领域已知的其他添加剂。因此，例如，在活性物质层中可另外地存在增塑剂或凝胶形成剂。

[0083] 卡巴拉汀的绝对量取决于不同的因素，特别是待使用的TTS的大小、基本重量和活性物质层中的活性物质浓度。经干燥的活性物质层基质的基本重量优选地为20-100g/m²，更优选25-80g/m²，并且还更优选30-70g/m²。活性物质层可具有20-400μm或30-200μm或40-100μm的厚度(干厚度)。还可能是除了上文提及的那些之外的另一些厚度。

[0084] 中间膜(Zwischenmembran)

[0085] 优选地，根据本发明的一个方面处于活性物质层与粘合层之间并且控制活性物质之释放的膜(也称为“控制膜”)由聚烯烃(例如聚丙烯(例如，**Celgard[®] 2400**))组成，或者特别优选由聚乙烯(例如，CoTranTM 9719或CoTranTM 9720)组成，或者更优选由具有4.5%

至19%之乙酸乙烯酯比例的聚乙烯(例如,CoTranTM 9707、CoTranTM 9702、CoTranTM 9728)组成。膜还可具有高达90%的孔隙率(例如**Solupor[®]** 10P05A、**Celgard[®]** 2400)。

[0086] 可使用多孔膜或相干膜(**kohärente membranen**)。

[0087] 多孔膜的孔隙率可高达约90%。优选的多孔膜的数据为:

[0088] **Solupor[®]** 10P05A(聚乙烯,孔隙率:83%,厚度:60μm)

[0089] **Celgard[®]** 2400(聚丙烯,孔隙率:41%,厚度:25μm)

[0090] 优选的相干膜的数据为:

[0091] CoTranTM 9719(聚乙烯,厚度:43.2μm)

[0092] CoTranTM 9720(聚乙烯,厚度:76.2μm)

[0093] CoTranTM 9707(具有4.5%乙酸乙烯酯的聚乙烯,厚度:50.8μm)

[0094] CoTranTM 9702(具有9.0%乙酸乙烯酯的聚乙烯,厚度:50.8μm)

[0095] CoTranTM 9728(具有19.0%乙酸乙烯酯的聚乙烯,厚度:50.8μm)

[0096] 通常,膜具有0.01至0.15mm的厚度。优选的膜厚度为0.025至0.080mm。

[0097] 根据本发明,优选使用具有约40至80μm之厚度的基本由聚乙烯组成的相干膜(例如,CoTranTM 9720)。根据本发明,还优选使用基本由具有约19.0%乙酸乙烯酯之聚乙烯组成的相干膜(例如,CoTranTM 9728)。根据本发明,最优选使用具有约40至50μm之厚度的基本由聚乙烯组成的相干膜(例如CoTranTM 9719)。

[0098] 膜是基本制剂成分,以确保活性物质在数天中的受控递送。尤其是,可通过膜中的乙酸乙烯酯比例来控制药物递送。

[0099] 粘合层

[0100] 优选地,根据本发明的TTS的粘合层包含作为接触型粘合剂的聚异丁烯和任选地用于改善粘合性的聚丁烯。聚异丁烯是不会固化的自粘附接触型粘合剂,因此在长时期内保持其粘合性质。优选地,使用作为混合物的具有不同平均分子量的聚异丁烯。可得到多种平均分子量的聚异丁烯。在本申请中与聚异丁烯相关的术语“平均分子量”是指所谓的粘度平均值M_v。在20℃下由聚异丁烯在异辛烷中之溶液的溶液粘度来测定粘度平均值M_v。作为测定设备,使用Ubbelohde粘度计。由以下方程计算粘度平均值M_v:

$$[0101] M_v = \frac{0.65}{\sqrt{\frac{J_o \times 10^2}{3.06}}}$$

[0102] 根据来自所测量之比粘度η_{SP}和溶液浓度的Schulz-Blaschke关系进行对于测定粘度平均值M_v所需要之固有粘度J_o的评估。

[0103] J_o=η_{SP}/C (1+0.31×η_{SP}) cm³/g (Schulze-Blaschke关系)

[0104] 比粘度η_{SP}=t/t₀-1,其中t和t₀分别是溶液或溶剂的流动时间(各自具有Hagenbach-Couette校准),并且c为以g/cm³计的溶液浓度。任选地,可另外地考虑规定DIN 53728。

[0105] 聚异丁烯的合适的平均分子量M_v例如为约40,000g/mol至约4,000,000g/mol。可能的混合物是(1)具有约40,000g/mol之平均分子量M_v的聚异丁烯(例如,**Oppanol[®]** B10,可购自BASF)和(2)具有超过约1,000,000g/mol之平均分子量M_v的聚异丁烯(z.B.

Oppanol® B100, 可购自BASF, 具有约1,110,000g/mol之平均分子量)。将多种分子量以合适的比率进行混合例如以实现粘合层的期望性质, 这是在技术人员的知识内的。

[0106] 粘合层中的聚异丁烯可具有这样的分子量分布, 其具有30,000g/mol至100,000g/mol的第一相对最大值和300,000g/mol至500,000g/mol的第二相对最大值。更优选地, 第一相对最大值为35,000g/mol至50,000g/mol并且独立地第二相对最大值为350,000g/mol至450,000g/mol。最优选地, 第一相对最大值为约40,000g/mol并且独立地第二相对最大值为约400,000g/mol。

[0107] 可通过将具有30,000g/mol至100,000g/mol之平均分子量M_v的第一聚异丁烯聚合物与具有300,000g/mol至500,000g/mol之平均分子量M_v的第二聚异丁烯聚合物相混合来获得接触型粘合剂的聚异丁烯混合物。优选地, 第一聚异丁烯聚合物具有35,000g/mol至50,000g/mol、最优选约40,000g/mol的平均分子量M_v。优选地, 第二聚异丁烯聚合物具有350,000g/mol至450,000g/mol、最优选约400,000g/mol的平均分子量M_v。

[0108] 最优选的混合物是(1)具有约40,000g/mol之平均分子量M_v的聚异丁烯(例如, **Oppanol®** B10 SFN, 可购自BASF) 和(2)具有约400,000g/mol之平均分子量M_v的聚异丁烯(例如, **Oppanol®** B50 SF, 可购自BASF)。

[0109] 两种聚异丁烯聚合物在混合物中的比例可变。第一聚异丁烯聚合物与第二聚异丁烯聚合物在混合物中的重量比可以是10:1至1:10, 优选2:1至1:2, 最优选3:2至2:3。在一些特别优选的实施方案中, 接触型粘合剂的聚异丁烯聚合物由按重量计40至60% **Oppanol®** B10(例如**Oppanol®** B10 SFN) 和按重量计60至40% **Oppanol®** B50SF组成。

[0110] 优选地, 根据本发明改善的粘合层另外地包含聚丁烯。聚丁烯的合适平均分子量M_N例如为约500至10,000g/mol。聚丁烯还优选地以不同平均分子量的混合物存在。优选的混合物为(1)具有约900g/mol之平均分子量M_N的聚丁烯(例如, **Indopol®** H-100, 具有平均分子量M_N=910g/mol, 可购自Ineos) 和(2)具有约6,000g/mol之平均分子量M_N的聚丁烯(例如, **Indopol®** H-18000, 可购自Ineos)。

[0111] 另一个优选的混合物为(1)具有约900g/mol之平均分子量M_N的聚丁烯(例如 **Indopol®** H-100, 具有平均分子量M_N=910g/mol, 可购自Ineos) 和(2)具有约2,500g/mol之平均分子量M_N的聚丁烯(例如 **Indopol®** H-1900, 可购自Ineos)。

[0112] 特别优选的混合物为(1)具有约2,500之平均分子量M_N的聚丁烯(例如 **Indopol®** H-1900, 可购自Ineos) 和(2)具有约6,000g/mol之平均分子量M_N的聚丁烯(例如 **Indopol®** H-18000)。将多种分子量以合适的比率进行混合, 使得在系统中实现粘合层在活性物质之粘合性和释放率方面的期望性质, 这是在技术人员的知识内的。

[0113] 两种聚丁烯在粘合层中的比例可变。第一聚丁烯与第二聚丁烯的重量比优选为2:1至1:2, 最优选3:2至2:3。在一个特别优选的实施方案中, 粘合层中的聚丁烯聚合物由按重量计40%的具有约2,500g/mol之平均分子量M_N的聚丁烯和按重量计约60%的具有6,000g/mol之平均分子量M_N的聚丁烯组成。

[0114] “平均分子量 M_N ”为数均摩尔质量并且可根据“美国标准”ASTM D3536-91或ASTM D5296-05进行确定。

[0115] 根据本发明的改善的粘合层的成分(聚异丁烯和聚丁烯)优选地以4:1至1:2、更优选3:1至1:2的重量比存在。例如,聚异丁烯和聚丁烯可以以约1:1的重量比存在。在另一个实施方案中,聚异丁烯和聚丁烯以约7:3的重量比存在。

[0116] 优选地,基于粘合层的总重量,粘合层包含按重量计约10至约90%、优选按重量计约25至约75%、最优选按重量计约40至约70%的聚异丁烯(例如,按重量计约50%或按重量计约70%)。这些比例表明了聚异丁烯或聚异丁烯混合物在粘合层中的总含量。优选地,基于粘合层的总重量,粘合层还包含按重量计约5至约80%、优选按重量计约15至约60%、最优选按重量计约25至约50%的聚丁烯(例如按重量计约50%或按重量计约30%)。这些比例分别表明了聚丁烯或聚丁烯混合物在粘合层中的总含量。

[0117] 在一个优选的实施方案中,粘合层不包含任何丙烯酸酯聚合物和丙烯酸酯共聚物。

[0118] 不特别地限制粘合层的厚度(干燥厚度)。其可以是约10-300μm,或者70-140μm。粘合层的绝对量可以是约10-50g/m²或20-40g/m²,但不限于此。

[0119] 通常,粘合层包含按重量计60-100%的接触型粘合剂(例如聚异丁烯)或接触型粘合剂之混合物,其分别包含粘合增强剂(例如聚丁烯)。粘合层的另一些可能的成分为增塑剂和凝胶形成剂。

[0120] 合适的增塑剂为本领域已知,并且这些优选地为矿物油、中性油、石蜡、亚麻籽油、棕榈酸辛酯、角鲨烯、角鲨烷、硅油、肉豆蔻酸异丁酯、异硬脂醇和/或油醇,更优选矿物油、中性油和/或石蜡。矿物油为无色透明烃类。将它们从在约300℃以上沸腾的石油的蒸馏级分中回收并通过冷却从固体烃中释放出来。通过合适的分级,可回收这样的矿物油,其在体温(即在约35-37℃)下为液体并且在低温下(特别是在低于20℃的温度下)为固体。优选选择具有约30-35℃之液化点的矿物油。特别地优选石蜡和矿物油,其对应于Ph.Eur.6和/或USP 32-NF 27的要求。

[0121] 通常,基于粘合层的总重量,增塑剂以按重量计0-40%或按重量计1-10%或按重量计2-5%(例如按重量计2%)的量在粘合层中存在。

[0122] 优选地,凝胶形成剂是具有微粒结构和在其表面上高浓度极性基团的凝胶形成剂。这些相应地引起朝向油的高界面张力,其通过颗粒本身之间的凝聚形成凝胶骨架而部分地被补偿。因此,总是油和骨架形成剂的表面之间的极性差异越大,凝胶骨架越坚固。根据本发明,优选使用高度分散的二氧化硅或热解硅酸作为凝胶形成剂。颗粒的大小优选地为纳米级并且例如为400-1500nm,特别地为500-1000nm。热解硅酸例如以名称**CAB-O-SIL®**销售并且是矿物油的已知增稠剂。合适的凝胶形成剂的另一个实例是皂土(Bentonit)。还可使用已知作为凝胶形成剂的卡波姆钠(Natriumcarbomer)。

[0123] 基于粘合层的重量,优选地以按重量计0-4.0%、更优选按重量计0.1-2.0%、仍更优选按重量计0.5-2.0%的量使用凝胶形成剂。

[0124] 在根据本发明的TTS的一个特别优选的实施方案中,基于粘合层的总重量,粘合层由以下组成:按重量计99.5%的具有不同分子量之聚异丁烯和具有不同分子量之聚丁烯的混合物以及按重量计0.5%的凝胶形成剂(优选高度分散的二氧化硅或热解硅酸)。

[0125] 覆盖层

[0126] 优选地,根据本发明的TTS的覆盖层是闭塞的,其为末端。在一个优选的实施方案中,这样的覆盖层可由聚烯烃(特别是聚乙烯)或聚酯以及聚氨酯组成。还可优选地使用包含在互相的顶部布置之数种不同聚合物的层。合适的材料包括聚烯烃、玻璃纸(Zellophan)、乙酸纤维素、乙基纤维素、具有增塑剂的乙酸乙烯酯-氯乙烯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯、尼龙、聚乙烯、聚丙烯、聚偏二氯乙烯、乙烯-甲基丙烯酸酯共聚物、可任选被涂布的纸、纺织面料(textile Gewebe)、铝箔和聚合物-金属复合材料。尤其优选聚酯箔,例如聚对苯二甲酸乙二醇酯箔。在本领域中,通常地,背衬层的厚度可以是例如10μm至100μm,例如约40μm(标称厚度)。尤其优选的是着色的PE、PETP和铝的复合箔。

[0127] 拉脱层

[0128] 根据本发明,在粘合层上存在拉脱层,也称为“离型衬里”。优选地,所述拉脱层由还可任选地被金属化的聚合物材料制备。优选使用的材料的实施例是聚氨酯、聚乙酸乙烯酯、聚偏二氯乙烯、聚丙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二醇酯以及任选地用相应聚合物涂布表面的纸。优选地,其为在一侧或两侧上含氟聚合物涂布或硅化的拉脱层。特别优选常见的含氟聚合物涂布的或硅化的聚酯箔,例如一侧硅化的商品Primeliner 100μm和Perlastic LF 75μm(Loparex, NL and Perlen Converting AG, Switzerland)或者一侧涂布含氟聚合物的产品,例如ScotchPak 1022(3M Drug delivery)。

[0129] 其他方面和实施方案

[0130] 根据本发明的TTS的一个特别优选的实施方案是用于通过皮肤施用活性物质的TTS,其包含:

[0131] a) 覆盖层,

[0132] b) 覆盖层上的活性物质层,基于活性物质层的总重量,其包含按重量计30-50%的活性物质和按重量计50-70%的聚合物基质,其中聚合物基质基本由不含羟基并且不含羧基的丙烯酸酯聚合物组成,或者基本由不含羟基并且不含羧基的丙烯酸酯共聚物组成,其中活性物质是卡巴拉汀或者其生理可相容的盐、水合物、溶剂合物或衍生物;

[0133] c) 活性物质层上的膜,其控制卡巴拉汀的释放;

[0134] d) 膜上的粘合层,其由按重量计0-1%的二氧化硅和按重量计99-100%的以下之混合物组成:具有约40,000g/mol之平均分子量M_v的聚异丁烯聚合物、具有约400,000g/mol之平均分子量M_v的聚异丁烯聚合物、具有约2,500g/mol之平均分子量M_N的聚丁烯聚合物和具有约6,000g/mol之平均分子量M_N的聚丁烯聚合物;以及

[0135] e) 粘合层上的拉脱层。

[0136] 特别地,在不含覆盖层和拉脱层的该实施方案的整个制剂中抗氧化剂的量按重量计低于0.1%,优选低于0.01%。

[0137] 在一个特别优选的实施方案中,根据本发明的TTS不含选自维生素E及其酯、丁基羟基甲苯和丁基羟基茴香醚的抗氧化剂。

[0138] 优选地,根据本发明的TTS具有基本线性的渗透曲线。在此,在至少24小时、优选至少48小时、更优选至少72小时、最优选至少96小时或至少120小时或至少144小时或至少168

小时的时长中的渗透基本是线性的。可通过本领域技术人员已知的渗透测试本身来确定渗透作用,例如通过根据“OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Skin Absorption:in vitro method”Test Guideline 428.Adopted 13April 2004:1-8的体外渗透测试。优选地,术语“基本线性”意指渗透速率(以每单位时间和单位面积渗透的量表示)在长时间中没有显著变化,使得渗透曲线具有基本线性的进程。但是,特别在初始阶段,可发生所谓的潜伏期,其中渗透尚未具有恒定的渗透速率,此外,因很强的系统释出,渗透速率可能在非常迟的时间点降低。

[0139] 在一个特定的实施方案中,体内的平均释放速率为 $0.1\text{mg}/\text{天}/\text{cm}^2$ 至 $2\text{mg}/\text{天}/\text{cm}^2$,优选 $0.2\text{mg}/\text{天}/\text{cm}^2$ 至 $1\text{mg}/\text{天}/\text{cm}^2$ 并且最优先至少 $0.3\text{mg}/\text{天}/\text{cm}^2$ 。

[0140] 本发明的另一个方面是提供用于产生根据本发明的TTS的方法。本方法包括

[0141] i) 制备包含活性物质层的组分,其包含覆盖层和活性物质层,活性物质层在应是覆盖层面向皮肤之侧的一侧;

[0142] ii) 制备包含粘合层的组分,其包含拉脱层和拉脱层上的粘合层以及任选地控制活性物质之释放的膜;

[0143] iii) 将i) 和ii) 的组分层压在彼此上,使得覆盖层和拉脱层在最终TTS的横截面中代表相反的最外层。

[0144] 本方法的一个实施方案包括:

[0145] i) 在应是覆盖层面向皮肤之侧的一侧上应用形成活性物质层之组合物的薄膜并任选地随后干燥,并且任选地用控制活性物质之释放的膜进行衬垫,所述组合物任选地为在合适介质中的溶液或分散体的形式;

[0146] ii) 在拉脱层上应用形成粘合层之组合物的薄膜并任选地随后干燥,所述组合物任选地为在合适介质中的溶液或分散体的形式;以及

[0147] iii) 将i) 和ii) 的组分层压在彼此上,使得覆盖层和拉脱层在最终TTS的横截面中代表相反的最外层。

[0148] 本方法的另一个实施方案包括:

[0149] i) 在硅化拉脱箔(“中间衬里”)上应用形成活性物质层之组合物的薄膜并任选地随后干燥,并用覆盖层进行衬垫,所述组合物任选地为在合适介质中的溶液或分散体的形式;

[0150] ii) 将硅化拉脱箔(“中间衬里”)拉脱并用控制活性物质之释放的膜进行衬垫;

[0151] iii) 在拉脱层上应用形成粘合层之组合物的薄膜并任选地随后干燥,所述组合物任选地为在合适介质中的溶液或分散体的形式;以及

[0152] iv) 将ii) 和iii) 的组分层压在彼此上,使得覆盖层和拉脱层在最终TTS的横截面中代表相反的最外层。

[0153] 可通过以下进行优先TTS的制备:首先将用于活性物质层的组分(其分别为活性物质(优先卡巴拉汀)和基质形成聚合物或共聚物,或者其混合物)分别分散或溶解(除非聚合物已经溶解)在有机溶剂(例如庚烷或乙酸乙酯)中。通常,溶剂中已经存在基质形成聚合物或共聚物或者其混合物。在此,根据本发明,使用如上文定义的与根据本发明的TTS相关的聚合物和/或共聚物,其为不含羟基并且不含羧基的聚合物和/或共聚物。作为优先的上述聚合物基质的一些实施方案相应地适用于根据本发明的方法。在活性物质层的制备中,优

选使用挥发性有机溶剂。之后,将所述混合物应用至作为均一层的覆盖层并干燥。如果要使用控制活性物质之释放的膜,那么活性物质层被干燥之后,可将其应用至与覆盖层相对的活性物质层的一侧,代替“中间衬里”。优选地,用于保护的活性物质层的组分配置有箔,优选硅化聚酯箔,也称为“中间衬里”,将其应用至与覆盖层相对的活性物质层的一侧。可替换地或同等地,首先还可将混合物应用至“中间衬里”并干燥,随后将覆盖层应用至与“中间衬里”相对的活性物质层的一侧。在将要将活性物质层组分与含有粘合层之组分拼合在一起之前,除去“中间衬里”。任选地,拉脱“中间衬里”之后,在与粘合层进行拼合之前还可衬垫控制膜。

[0154] 在一个单独的步骤中,通过将形成接触型粘合剂的聚合物混合物(并溶解在有机溶剂中)(优选不同平均分子量的聚异丁烯)任选地与粘合增强剂、凝胶形成剂和/或增塑剂一起分散于有机溶剂(例如庚烷)中来制备粘合层。但是,优选的是,将接触型粘合剂及粘合增强剂和/或增塑剂溶解于有机溶剂中,随后将凝胶形成剂分散于该溶液中。之后,将所述混合物应用至拉脱薄膜并使其干燥。作为优选的上述粘合层的实施方案相应地适用于根据本发明的方法。

[0155] 随后将在这两个过程步骤中获得的组分一起层压,即优选地使粘合层直接施用至活性物质层。在使用膜的一些实施方案中,将粘合层应用至膜。随后,可由最终经层压的箔冲压出期望大小的片块并包装。

[0156] 在单个过程步骤中,通过使产物经受升高的温度(任选地另外使用部分真空)来除去使各个组分溶解或分散所需要的有机溶剂。

[0157] 本发明的另一个方面是不含氨基或羟基或羧基的聚合物或共聚物在包含卡巴拉汀之TTs中的用途,所述TTs适合用于至少两天或至少三天(例如,两天、三天、四天、五天、六天或七天)的施用时期。使用如上文定义的聚丙烯酸酯、丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物、聚异丁烯和苯乙烯-丁二烯共聚物是优选的。根据本发明,这些聚合物或共聚物表示活性物质层的聚合物基质,其中嵌入了活性物质卡巴拉汀。

[0158] 本发明的另一个方面是不含游离羟基并且不含游离羧基的聚合物或共聚物用于稳定TTs中卡巴拉汀或用于降低TTs中卡巴拉汀之降解的用途。本发明的另一个方面是不含游离氨基或游离羟基或游离羧基的聚合物或共聚物用于稳定TTs中卡巴拉汀或者用于降低TTs中卡巴拉汀之降解的用途。

[0159] 优选地,在根据本发明的用途中,使用不含氨基、不含羟基并且不含羧基的聚丙烯酸酯和聚丙烯酸酯共聚物,例如丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物。

[0160] 在根据本发明的用途的一个特别优选的实施方案中,使用丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物**Duro-Tak®**87-4098。

[0161] 在根据本发明的用途的另一个特别优选的实施方案中,使用丙烯酸酯聚合物**Duro-Tak®**87-9088。

[0162] 本发明的另一个方面是聚异丁烯和聚丁烯作为接触型粘合剂/粘合增强剂的独有成分在TTs之粘合层中的用途,所述TTs适合用于至少两天或至少三天的施用时期。在此,根据本发明的前述方面,聚异丁烯和聚丁烯优选地作为不同平均分子量之混合物存在。

[0163] 本发明的另一个方面是提供用于治疗阿尔茨海默病和帕金森痴呆的根据本发明的TTs。在此,优选地制备的根据本发明的TTs用于至少两天或至少三天的施用时期。还可能

是更长的施用时期。

[0164] 下文中,关于实验性实施例描述了根据本发明的TTS的一些优选实施方案并且在稳定性方面确定了其性质。

附图说明

[0165] 下文中,参数“n”表示导致平均结果而进行的测量之重复数目。

[0166] 图1:具有膜的卡巴拉汀TTS的横截面示意图(非实际比例)。

[0167] 图2:关于在25°C/60% r.h.和40°C/75% r.h.下贮存9周后活性物质层的最大冷变形的图(n=2)。

[0168] 图3:关于根据实施例制备的粘合层之粘合性的图(n=3)。

[0169] 图4:来自**Exelon®**的卡巴拉汀的体外渗透曲线(n=6)。

[0170] 图5:来自具有或不具有膜之两层层压物的卡巴拉汀的体外渗透曲线(n=4)。

[0171] 图6:来自基于聚丙烯酸酯粘合剂之粘合层的两层层压物的卡巴拉汀的体外渗透曲线(n=4)。

[0172] 图7:与**Exelon®**相比来自具有不同膜和粘合层之两层层压物的卡巴拉汀的体外渗透曲线(n≥4)。

[0173] 图8:来自具有不同膜之两层层压物的卡巴拉汀的体外渗透曲线(n≥4)。

[0174] 图9:来自具有不同膜之两层层压物的卡巴拉汀的体外释放曲线(n≥4)。

具体实施方式

[0175] 如下可更详细地描述在以下制剂实施例中使用的组分:

[0176] 表1:制剂实施例之组分的总结

[0177]

组分名称	化学描述	功能
Duro-Tak® 87-4098	丙烯酸酯/乙酸乙烯酯共聚物	基质聚合物
Duro-Tak® 87-9088	丙烯酸酯共聚物	基质聚合物
Cab-O-Sil®	热解硅石	凝胶形成剂
Oppanol® B10	聚异丁烯 ($M_V = \text{约 } 4 \times 10^4 \text{ g/mol}$)	接触型粘合剂
Oppanol® B50 SF	聚异丁烯 ($M_V = \text{约 } 4 \times 10^5 \text{ g/mol}$)	接触型粘合剂
Indopol H-100, H-1900, H-6.000, H-18.000	聚丁烯 ($M_N = 910, 2.500, 4.200$ 或 6.000 g/mol)	增粘剂
Eudragit® E100	丙烯酸酯共聚物	基质聚合物

[0178] 实施例1

[0179] 不同活性物质层制剂的制备

[0180] 制备了包含卡巴拉汀基底的三种不同活性物质层制剂。表2中给出了不同制剂之成分的总结。

[0181] 表2:使用的活性物质层

[0182]

装载物	活性物质层 (R)	基质重量 mg/10cm ²
010RIDTDS	40 % 卡巴拉汀; 60 % DT® 87-9088	64
011RIDTDS	40 % 卡巴拉汀; 60 % DT® 87-4098	62
012RIDTDS	40 % 卡巴拉汀; 60 % Eudragit® E100	54

[0183] 在图2中,给出了对于前述库制剂之物理稳定性(冷变形)的结果。具有DT®87-9088(010RIDTDS)的制剂在贮存9周后显示出最低的冷变形,因此其作为用于活性物质层之基质形成剂是特别合适的。

[0184] 实施例2

[0185] 制备了六种不同的粘合层制剂。表3给出了不同制剂之成分的总结。

[0186] 表3:使用的粘合层

[0187]

装载物	粘合层 (A)	基质层 mg/10 cm ²
019RIDTDS	17,91 % Oppanol® B10 SFN; 31,84 % Oppanol® B50SF; 29,85 % Indopol® H-100; 19,90 % Indopol® H-1900; 0,50 % Cab-O-Sil® M5P	30
005RIDTDS	24,88 % Oppanol® B10 SFN; 24,88 % Oppanol® B50SF; 24,88 % Indopol® H-100; 24,88 % Indopol® H-1900; 0,50 % Cab-O-Sil® M5P	32
013RIDTDS	24,88 % Oppanol® B10 SFN; 24,88 % Oppanol® B50SF; 24,88 % Indopol® H-100; 24,88 % Indopol® H-6000; 0,50 % Cab-O-Sil® M5P	32
014RIDTDS	24,88 % Oppanol® B10 SFN; 24,88 % Oppanol® B50SF; 24,88 % Indopol® H-100; 24,88 % Indopol® H-18000; 0,50 % Cab-O-Sil® M5P	30
015RIDTDS	29,85 % Oppanol® B10 SFN; 19,90 % Oppanol® B50SF; 19,90 % Indopol® H-1900; 29,85 % Indopol® H-18000; 0,50 % Cab-O-Sil® M5P	35
C006RIVTDS	64,5 % Oppanol® B10 SFN/B50SF (4/6); 35,0 % 石蜡; 0,5 % Cabo-O-Sil®	30

[0188] 在图3中,示出了所制备粘合层之粘合性的测量结果。这些示出,与使用石蜡相比,通过向Oppanol®粘合剂添加Indopol®,显著地改善了粘合性。还可通过特定选择所使用聚合物之分子量来进一步提高和控制粘合性。

[0189] 实施例3

[0190] 最后,制备了六种不同装载物(Chargen, charge)的TTS制剂。表4对不同装载物的组成进行了总结。

[0191] 表4:使用的装载物:

[0192]

装载物	活性物质层 (R)	粘合层 (A)	膜	基质重量 mg/10 cm ²
015/017 RIDTDS (无膜)	40% 卡巴拉汀; 60% DT® 87-9088	29,85% Oppanol® B10 SFN 19,90% Oppanol® B50SF 19,90% Indopol® H-1900 29,85% Indopol® H-18000 0,50% Cap-O-Sil M5P	----	015RIDTDS (A): 35 017RIDTDS (R): 60
015/017 RIDTDS CoTran 9719	40% 卡巴拉汀; 60% DT® 87-9088	29,85% Oppanol® B10 SFN 19,90% Oppanol® B50SF 19,90% Indopol® H-1900 28,85% Indopol® H-18000 0,50% Cap-O-Sil M5P	CoTran™ 9719	015RIDTDS (A): 35 017RIDTDS (R): 60
009/010 RIDTDS Celgard 2400	40% 卡巴拉汀; 60% DT® 87-9088	10% 卡巴拉汀; 90% DT® 87-2516	Celgard® 2400	009RIDTDS (A): 33 010RIDTDS (R): 64
009/010 RIDTDS Solupor 10P05A	40% 卡巴拉汀; 60% DT® 87-9088	10% 卡巴拉汀; 90% DT® 87-2516	Solupor® 10P05A	009RIDTDS (A): 33 010RIDTDS (R): 64
029/030 RIDTDS Solupor 10P05A	40% 卡巴拉汀; 60% DT® 87-9088	20% Oppanol® B10 SFN 30% Oppanol® B50SF 30% Indopol® H-100 20% Indopol® H-1900	Solupor® 10P05A	029RIDTDS (A): 34 030RIDTDS (R): 61

[0193]

装载物	活性物质层 (R)	粘合层 (A)	膜	基质重量 mg/10 cm ²
028/030 RIDTDS CoTran 9719	40% 卡巴拉汀; 60% DT® 87-9088	30% Oppanol® B10 SFN 20% Oppanol® B50SF 20% Indopol® H-1900 30% Indopol® H-18000	CoTran™ 9719	028RIDTDS (A): 28 030RIDTDS (R): 61
070/071 RIDTDS CoTran 9720	40% 卡巴拉汀; 60% DT® 87-9088	30% Oppanol® B10 SFN 20% Oppanol® B50SF 20% Indopol® H-1900 30% Indopol® H-18000	CoTran™ 9720	070RIDTDS (A): 30 071RIDTDS (R): 60

[0194] 制备方法

[0195] 1. 活性物质层的制备

[0196] 首先添加丙烯酸酯粘合剂, 称重添加卡巴拉汀和乙酸乙酯。随后, 通过搅拌器在足够的乙酸乙酯中使组分混合, 使得形成可涂抹的均质涂层浆状物。

[0197] 将均质涂层浆状物作为薄薄膜施应用至硅化箔 (“中间衬里”)。以60°C/20分钟和80°C/5分钟使基质薄膜干燥, 随后用PET的覆盖层进行衬垫。

[0198] 随后, 将“中间衬里”拉脱并且其衬垫了控制膜。

[0199] 2. 粘合层和整体层压物的制备

[0200] 将聚异丁烯粘合剂一起称重并混合。随后, 搅拌下添加庚烷和**Cab-O-Sil®** 并搅拌直到浆状物为均质。

[0201] 将浆状物作为薄薄膜应用至拉脱层 (“离型衬里”), 随后在60°C/20分钟和80°C/5分钟下除去溶剂。干燥后, 层压物衬垫了活性物质层。

[0202] 由所获得的层压物冲压出合适大小的贴片。

[0203] 3. 体外小鼠皮肤渗透测试

[0204] 用表4的装载物和商品 **Exelon®**TDS (单日制剂), 进行体外小鼠皮肤渗透测试。

[0205] 图4至7给出了这些测试的结果。图4示出来自市售 **Exelon®**TDS之卡巴拉汀的渗透曲线。图4中的曲线痕迹清楚地显示了在24小时之后卡巴拉汀的递送速率已经显著降低。因此, 该系统没有确保在超过24小时的施用时长中的连续并均一的活性物质递送。

[0206] 图5示出只有通过插入的膜才使在数天中的连续并均一的活性物质递送成为可能。

[0207] 与 **Exelon®**TDS的动力学相比, 包含聚丙烯酸酯作为用于粘合层之基质形成剂的制剂装载物009/010RIDTDS **Celgard®** 2400和009/010RIDTDS **Solupor®** 10P05A出乎意料地具有相似的动力学(参照图4和6)。这显示了来自聚丙烯酸酯的聚合物及其共聚物不适合作为用于粘合层的基质形成剂, 这是因为即使在具有插入的膜的情况下它们也没有确保对

活性物质递送在数天的施用时间内的足够控制。

[0208] 图5和7显示了,通过组合控制活性物质之释放的膜和基于聚异丁烯/聚丁烯混合物的粘合层,使经数天的时间间隔控制药物递送成为可能。

[0209] 图8显示了,用两种制剂“C008RIDTDS”和“070/071RIDTDS CoTran 9720”,实现了在七天中的均一线性渗透曲线。因此,这些制剂特别适合作为5天贴片、6天贴片和7天贴片。制剂“C008RIDTDS”来源于临床装载物,并且具有与实施例4中描述的制剂I (060/062RIDTDS_Cotran9719) 相同的组成。

[0210] 4. 体外释放

[0211] 用根据Ph.Eur.5.0<2.9.4>的“Disk assembly Method”测定体外释放。

[0212] 图9示出,制剂“C008RIDTDS”和“070/071 RIDTDS CoTran 9720”二者均表现出在至少七天中的活性物质的均一释放。

[0213] 实施例4:稳定性测试

[0214] 根据上述方法,还制备了两种另外的制剂:

[0215] 表5

[0216]

	制剂 I (060/062RIDTDS_Cotran9719)	制剂 II (058/062RIDTDS_Cotran9728)
活性物质层 60 g/m²	卡巴拉汀 (40%) DT® 87-9088 (60%)	卡巴拉汀 (40%) DT® 87-9088 (60%)
膜	CoTran™ 9719	CoTran™ 9728
粘合层 30 g/m²	Oppanol® B10 SFN (30%) Oppanol® B50 SF (20%) Indopol® H-1900 (20%) Indopol® H-18000 (30%)	Oppanol® B10 SFN (30%) Oppanol® B50 SF (40%) Indopol® H-1900 (30%)

[0217] 在铝复合箔的袋中密封经冲压的TTS,分别在25℃和60%相对空气湿度下或在40℃和75%相对空气湿度下各自贮存至少一个月。随后,通过HPLC和UV吸收测定因卡巴拉汀之分解而形成的任选杂质含量。

[0218] 根据本发明的TTS显示出在数月内的极好的稳定性。贮存后,虽然活性物质层不包含任何抗氧化剂,但是仅鉴定出了非常低量的杂质/分解产物。这是通过使用不含羟基并且不含羧基的聚合物基质来实现的。

[0219]

在下表6中总结了该结果：

	装载体	温度 ℃/% r. h.	初始	1个月	2个月	3个月
		25 / 60	杂质1: 0,05% (< RL); 杂质4: 0,06% (< RL); 杂质5: 0,14%; → 总计: 0,14%	杂质1: 0,02% (< RL); 杂质4: 0,07% (< RL); 杂质5: 0,18%; → 总计: 0,18%	杂质1: 0,02% (< RL); 杂质2: 0,02% (< RL); 杂质4: 0,06% (< RL); 杂质5: 0,17%; → 总计: 0,17%	杂质1: 0,02% (< RL); RRT=0,84; 0,01% (< RL); 杂质2: 0,02% (< RL); 杂质4: 0,06% (< RL); 杂质5: 0,17%; → 总计: 0,17%
060/062RIDTDS _CoTran9719		40 / 75	杂质1: 0,04% (< RL); 杂质4: 0,02% (< RL); 杂质5: 0,05% (< RL); → 总计: 0,0%	杂质1: 0,04% (< RL); RRT=0,85; 0,06% (< RL); 杂质2: 0,02% (< RL); 杂质4: 0,11%; 杂质5: 0,23%; → 总计: 0,34%	杂质1: 0,05% (< RL); 杂质4: 0,06% (< RL); 杂质5: 0,18%; → 总计: 0,18%	杂质1: 0,02% (< RL); RRT=0,84; 0,02% (< RL); 杂质2: 0,02% (< RL); 杂质4: 0,09% (< RL); 杂质5: 0,18%; → 总计: 0,18%
纯度 n=3		25 / 60	杂质1: 0,04% (< RL); 杂质4: 0,02% (< RL); 杂质5: 0,05% (< RL); → 总计: 0,0%	杂质1: 0,05% (< RL); 杂质4: 0,05% (< RL); 杂质5: 0,15%; → 总计: 0,15%	杂质1: 0,05% (< RL); RRT=0,85; 0,04% (< RL); 杂质2: 0,03% (< RL); 杂质4: 0,09% (< RL); 杂质5: 0,22%; → 总计: 0,22%	杂质1: 0,02% (< RL); RRT=0,84; 0,02% (< RL); 杂质2: 0,02% (< RL); 杂质4: 0,09% (< RL); 杂质5: 0,18%; → 总计: 0,18%
058/062RIDTDS _CoTran9728		40 / 75				

[0220] 本发明还涉及以下实施方案：

[0221] 1. 用于通过皮肤施用活性物质的经皮治疗系统，其包含彼此按以下顺序排列的

RL = “报到极限”（检测极限）
 RRT = 相对保留时间（HPLC）

层：

- [0222] a) 覆盖层；
 - [0223] b) 活性物质层，其包含含有所述活性物质的聚合物基质；
 - [0224] c) 控制所述活性物质之释放的膜；
 - [0225] d) 包含接触型粘合剂的粘合层；和
 - [0226] e) 拉脱层；
- [0227] 其中所述活性物质是卡巴拉汀或其生理可相容的盐、水合物、溶剂合物或衍生物，其特征在于，所述聚合物基质的聚合物不包含任何游离羟基和游离羧基。
- [0228] 2. 根据实施方案1所述的经皮治疗系统，其特征在于，所述活性物质层不包含任何游离羟基和游离羧基。
- [0229] 3. 根据实施方案1或2所述的经皮治疗系统，其特征在于，其不包含任何生育酚。
- [0230] 4. 根据实施方案1至3中任一项所述的经皮治疗系统，其特征在于，其不包含任何选自生育酚、丁基羟基茴香醚和丁基羟基甲苯的抗氧化剂。
- [0231] 5. 根据实施方案1至4中任一项所述的经皮治疗系统，其特征在于，其不包含任何抗氧化剂。
- [0232] 6. 根据实施方案1至5中任一项所述的经皮治疗系统，其特征在于，所述接触型粘合剂包含聚异丁烯或数种聚异丁烯的混合物。
- [0233] 7. 根据实施方案6所述的经皮治疗系统，其特征在于，所述粘合层还包含聚丁烯或数种聚丁烯的混合物。
- [0234] 8. 根据实施方案1至7中任一项所述的经皮治疗系统，其中，基于所述粘合层的总重量，所述粘合层包含按重量计98至100%的含有聚丁烯的所述接触型粘合剂和按重量计0至2.0%的凝胶形成剂。
- [0235] 9. 根据实施方案1至8中任一项所述的经皮治疗系统，其用于时长至少为两天的施用。
- [0236] 10. 根据实施方案1至9中任一项所述的经皮治疗系统，其特征在于，所述接触型粘合剂由具有不同平均分子量的至少两种聚异丁烯和具有不同平均分子量的至少两种聚丁烯组成。
- [0237] 11. 根据实施方案10所述的经皮治疗系统，其特征在于，第一聚异丁烯聚合物具有约40,000g/mol的平均分子量M_v，第二聚异丁烯聚合物具有约400,000g/mol的平均分子量M_v。
- [0238] 12. 根据实施方案10至11中任一项所述的经皮治疗系统，其特征在于，第一聚丁烯聚合物具有700至2,800g/mol的平均分子量M_n，第二聚丁烯聚合物具有2,200至6,500g/mol的平均分子量M_n。
- [0239] 13. 根据实施方案1至12中任一项所述的经皮治疗系统，其中，基于所述活性物质层的总重量，所述活性物质层包含按重量计30至50%的所述活性物质和按重量计50至70%的所述聚合物基质。
- [0240] 14. 根据实施方案1至13中任一项所述的经皮治疗系统，其中所述活性物质层的所述聚合物基质包含不含游离羟基并且不含游离羧基的至少一种聚合物和/或共聚物，其选自聚丙烯酸酯、丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物、聚异丁烯、苯乙烯-丁二烯共聚物及其混合

物。

[0241] 15. 根据实施方案1至14中任一项所述的经皮治疗系统,其特征在于,所述TTS在至少48小时的时长中显示出所述活性物质的基本线性的渗透曲线。

[0242] 16. 根据实施方案1至15中任一项所述的经皮治疗系统,其特征在于,所述控制所述活性物质之释放的膜基本由聚乙烯组成。

[0243] 17. 用于通过皮肤施用活性物质的经皮治疗系统,其包含彼此按以下顺序排列的层:

[0244] a) 覆盖层;

[0245] b) 活性物质层,其包含含有所述活性物质的聚合物基质;

[0246] c) 粘合层,其包含(1)聚异丁烯或数种聚异丁烯的混合物和(2)聚丁烯或数种聚丁烯的混合物;和

[0247] d) 拉脱层。

[0248] 18. 根据实施方案17所述的经皮治疗系统,其特征在于,所述粘合层包含具有不同平均分子量的至少两种聚异丁烯和具有不同平均分子量的至少两种聚丁烯。

[0249] 19. 根据实施方案18所述的经皮治疗系统,其特征在于,第一聚异丁烯聚合物具有约40,000g/mol的平均分子量 M_v ,第二聚异丁烯聚合物具有约400,000g/mol的平均分子量 M_v 。

[0250] 20. 根据实施方案18或19所述的经皮治疗系统,其特征在于,第一聚丁烯聚合物具有700至2,800g/mol的平均分子量 M_n ,第二聚丁烯聚合物具有2,200至6,500g/mol的平均分子量 M_n 。

[0251] 21. 根据实施方案17至20中任一项所述的经皮治疗系统,其中,基于所述活性物质层的总重量,所述活性物质层包含按重量计30至50%的所述活性物质和按重量计50至70%的所述聚合物基质。

[0252] 22. 根据实施方案17至20中任一项所述的经皮治疗系统,其特征在于,所述聚合物基质的聚合物不包含任何游离羟基和游离羧基。

[0253] 23. 根据实施方案22所述的经皮治疗系统,其特征在于,所述活性物质层不包含任何游离羟基和游离羧基。

[0254] 24. 根据实施方案22或23所述的经皮治疗系统,其特征在于,所述活性物质层的所述聚合物基质包含不含游离羟基并且不含游离羧基的至少一种聚合物和/或共聚物,其选自聚丙烯酸酯、丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物、聚异丁烯、苯乙烯-丁二烯共聚物及其混合物。

[0255] 25. 根据实施方案17至24中任一项所述的经皮治疗系统,其特征在于,所述TTS在至少48小时中显示出所述活性物质的基本线性的渗透曲线。

[0256] 26. 根据实施方案17至25中任一项所述的经皮治疗系统,其特征在于,将控制所述活性物质之释放的膜布置在所述活性物质层与所述粘合层之间。

[0257] 27. 根据实施方案26所述的经皮治疗系统,其特征在于,所述控制所述活性物质之释放的膜基本由聚乙烯或聚乙烯和乙酸乙烯酯组成。

[0258] 28. 根据实施方案17至27中任一项所述的经皮治疗系统,其特征在于,其不包含生育酚。

[0259] 29. 根据实施方案17至28中任一项所述的经皮治疗系统, 其特征在于, 其不包含任何选自生育酚、丁基羟基茴香醚和丁基羟基甲苯的抗氧化剂。

[0260] 30. 根据实施方案17至29中任一项所述的经皮治疗系统, 其特征在于, 其不包含任何抗氧化剂。

[0261] 31. 用于通过皮肤施用活性物质的经皮治疗系统, 其包含:

[0262] a) 覆盖层,

[0263] b) 所述覆盖层上的活性物质层, 基于所述活性物质层的总重量, 所述活性物质层包含按重量计30至50%的活性物质和按重量计50至70%的聚合物基质, 其中所述聚合物基质基本由不含羟基并且不含羧基的丙烯酸酯聚合物组成, 或者基本由不含羟基并且不含羧基的丙烯酸酯共聚物组成, 并且其中所述活性物质是卡巴拉汀或其生理可相容的盐、水合物、溶剂合物或衍生物;

[0264] c) 所述活性物质层上的膜, 其控制所述卡巴拉汀的释放;

[0265] d) 所述膜上的粘合层, 其由按重量计0至1%的二氧化硅和按重量计99至100%的以下之混合物组成: 具有约40,000g/mol之平均分子量M_v的聚异丁烯聚合物、具有约400,000g/mol之平均分子量M_v的聚异丁烯聚合物、具有约2,500g/mol之平均分子量M_N的聚丁烯聚合物和具有约6,000g/mol之平均分子量M_N的聚丁烯聚合物; 以及

[0266] e) 所述粘合层上的拉脱层。

[0267] 32. 用于通过皮肤施用活性物质的经皮治疗系统, 其包含彼此按以下顺序排列的层:

[0268] a) 覆盖层;

[0269] b) 活性物质层, 其包含含有所述活性物质的聚合物基质;

[0270] c) 控制所述活性物质之释放的膜;

[0271] d) 包含接触型粘合剂的粘合层; 和

[0272] e) 拉脱层;

[0273] 其中所述活性物质是卡巴拉汀或者其生理可相容的盐、水合物、溶剂合物或衍生物, 其特征在于, 所述经皮治疗系统不包含生育酚。

[0274] 33. 根据实施方案32所述的经皮治疗系统, 其特征在于, 其不包含任何选自生育酚、丁基羟基茴香醚和丁基羟基甲苯的抗氧化剂。

[0275] 34. 根据实施方案33所述的经皮治疗系统, 其特征在于, 其不包含任何抗氧化剂。

[0276] 35. 根据实施方案1至34中任一项所述的经皮治疗系统, 其特征在于, 其适合用于在至少2天中的施用。

[0277] 36. 根据实施方案35所述的经皮治疗系统, 其特征在于, 其适合用于在至少3天中的施用。

[0278] 37. 根据实施方案36所述的经皮治疗系统, 其特征在于, 其适合用于在至少4天中的施用。

[0279] 38. 根据实施方案37所述的经皮治疗系统, 其特征在于, 其适合用于在至少5天中的施用。

[0280] 39. 根据实施方案38所述的经皮治疗系统, 其特征在于, 其适合用于在至少6天中的施用。

[0281] 40. 根据实施方案39所述的经皮治疗系统,其特征在于,其适合用于在至少7天中的施用。

[0282] 41. 根据实施方案1至34中任一项所述的经皮治疗系统,其特征在于,如通过体外皮肤渗透测试测量的,其在至少48小时的时长中显示出所述活性物质的基本线性的皮肤渗透。

[0283] 42. 根据实施方案41所述的经皮治疗系统,其特征在于,如通过体外皮肤渗透测试测量的,其在至少72小时的时长中显示出所述活性物质的基本线性的皮肤渗透。

[0284] 43. 根据实施方案42所述的经皮治疗系统,其特征在于,如通过体外皮肤渗透测试测量的,其在至少96小时的时长中显示出所述活性物质的基本线性的皮肤渗透。

[0285] 44. 根据实施方案43所述的经皮治疗系统,其特征在于,如通过体外皮肤渗透测试测量的,其在至少120小时的时长中显示出所述活性物质的基本线性的皮肤渗透。

[0286] 45. 根据实施方案44所述的经皮治疗系统,其特征在于,如通过体外皮肤渗透测试测量的,其在至少144小时的时长中显示出所述活性物质的基本线性的皮肤渗透。

[0287] 46. 根据实施方案45所述的经皮治疗系统,其特征在于,如通过体外皮肤渗透测试测量的,其在至少168小时的时长中显示出所述活性物质的基本线性的皮肤渗透。

[0288] 47. 用于制备根据实施方案1至46中任一项的经皮系统的方法,其包括:

[0289] i) 制备包含所述活性物质层的组分,其包含所述覆盖层和所述活性物质层,所述活性物质层在所述覆盖层应面向皮肤的一侧上;

[0290] ii) 制备包含所述粘合层的组分,其包含所述拉脱层和所述拉脱层上的所述粘合层并任选地包含控制所述活性物质之释放的膜;

[0291] iii) 将i) 和ii) 的组分层压在彼此上,使得所述覆盖层和所述拉脱层在最终TTS的横截面中代表相反的最外层。

[0292] 48. 根据实施方案47的方法,其包括:

[0293] i) 在所述覆盖层的应面向皮肤的一侧上应用形成所述活性物质层之组合物的薄膜并任选地随后干燥,并且任选地用控制所述活性物质之释放的所述膜进行衬垫,所述组合物任选地为在合适介质中的溶液或分散体的形式;

[0294] ii) 在所述拉脱层上应用形成所述粘合层之组合物的薄膜并任选地随后干燥,所述组合物任选地为在合适介质中的溶液或分散体的形式;以及

[0295] iii) 将i) 和ii) 的组分层压在彼此上,使得所述覆盖层和所述拉脱层在最终TTS的横截面中代表相反的最外层;

[0296] 或者

[0297] i) 在硅化或涂布含氟聚合物的拉脱箔(“中间衬里”)上应用形成所述粘合层之组合物的薄膜并任选地随后干燥,并用所述覆盖层进行衬垫,所述组合物任选地为在合适介质中的溶液或分散体的形式;

[0298] ii) 将所述硅化的拉脱箔(“中间衬里”)拉脱,然后用所述控制所述活性物质之释放的膜进行衬垫;

[0299] iii) 在所述拉脱层上应用形成所述粘合层之组合物的薄膜并任选地随后干燥,所述组合物任选地为在合适介质中的溶液或分散体的形式;以及

[0300] iv) 将ii) 和iii) 的组分层压在彼此上,使得所述覆盖层和所述拉脱层在最终TTS

的横截面中代表相反的最外层。

[0301] 49. 根据实施方案1至46中任一项所述的经皮治疗系统, 其用于在治疗阿尔茨海默病和帕金森痴呆中使用。

[0302] 50. 根据实施方案49所述的用于使用的经皮治疗系统, 其特征在于, 使其在至少48小时的时长中施用。

[0303] 51. 根据实施方案50所述的用于使用的经皮治疗系统, 其特征在于, 使其在至少72小时的时长中施用。

[0304] 52. 根据实施方案51所述的用于使用的经皮治疗系统, 其特征在于, 使其在至少96小时的时长中施用。

[0305] 53. 根据实施方案52所述的用于使用的经皮治疗系统, 其特征在于, 使其在至少120小时的时长中施用。

[0306] 54. 根据实施方案53所述的用于使用的经皮治疗系统, 其特征在于, 使其在至少144小时的时长中施用。

[0307] 55. 根据实施方案54所述的用于使用的经皮治疗系统, 其特征在于, 使其在至少168小时的时长中施用。

[0308] 56. 不含游离羟基并且不含游离羧基的聚合物或共聚物用于稳定TTS中卡巴拉汀的用途。

[0309] 57. 不含游离羟基并且不含游离羧基的聚合物或共聚物用于降低TTS中卡巴拉汀之降解的用途。

[0310] 58. 用于稳定TTS中卡巴拉汀的方法, 其特征在于, 将卡巴拉汀或其盐或溶剂合物嵌入不含游离羟基并且不含游离羧基的聚合物基质中。

[0311] 59. 用于稳定TTS中卡巴拉汀的方法, 其特征在于, 将卡巴拉汀或其盐或溶剂合物引入不包含游离羟基并且不包含游离羧基的活性物质层中。

[0312] 60. 用于降低TTS中卡巴拉汀之降解的方法, 其特征在于, 将卡巴拉汀或其盐或溶剂合物嵌入不含游离羟基并且不含游离羧基的聚合物基质中。

[0313] 61. 用于降低TTS中卡巴拉汀之降解的方法, 其特征在于, 将卡巴拉汀或其盐或溶剂合物引入不包含游离羟基并且不包含游离羧基的活性物质层中。

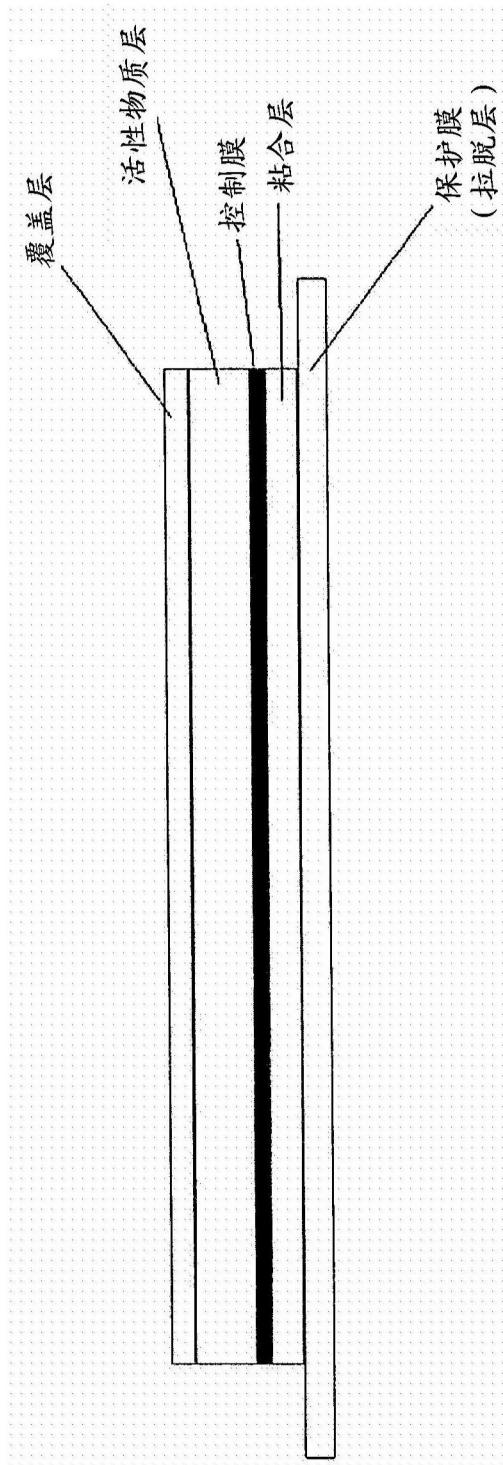


图1

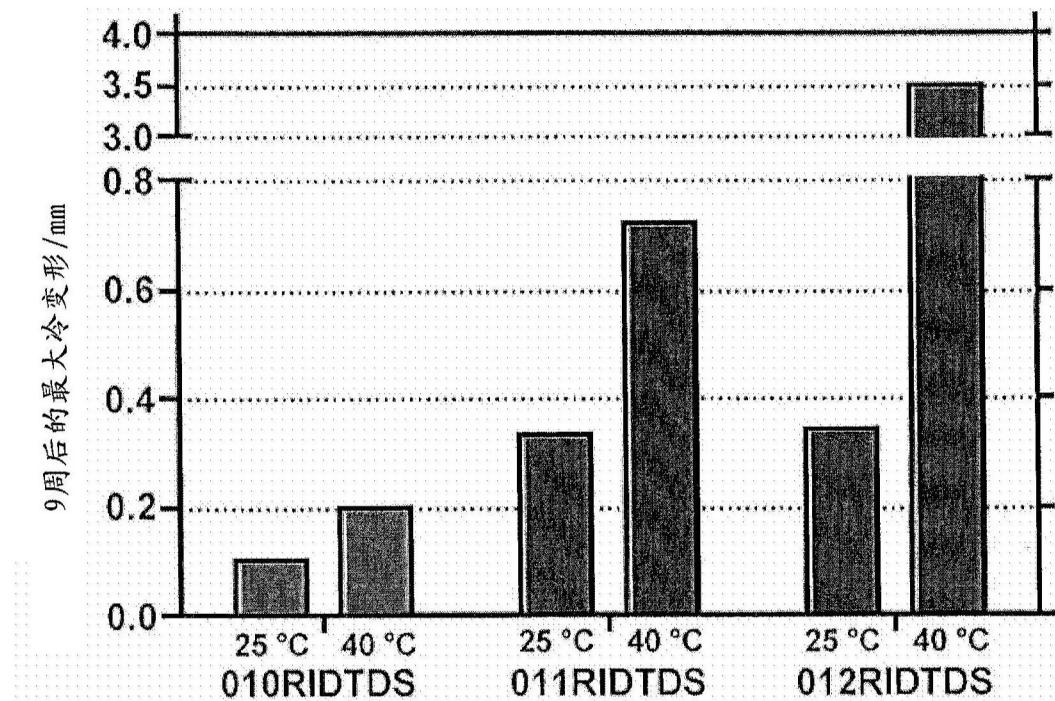


图2

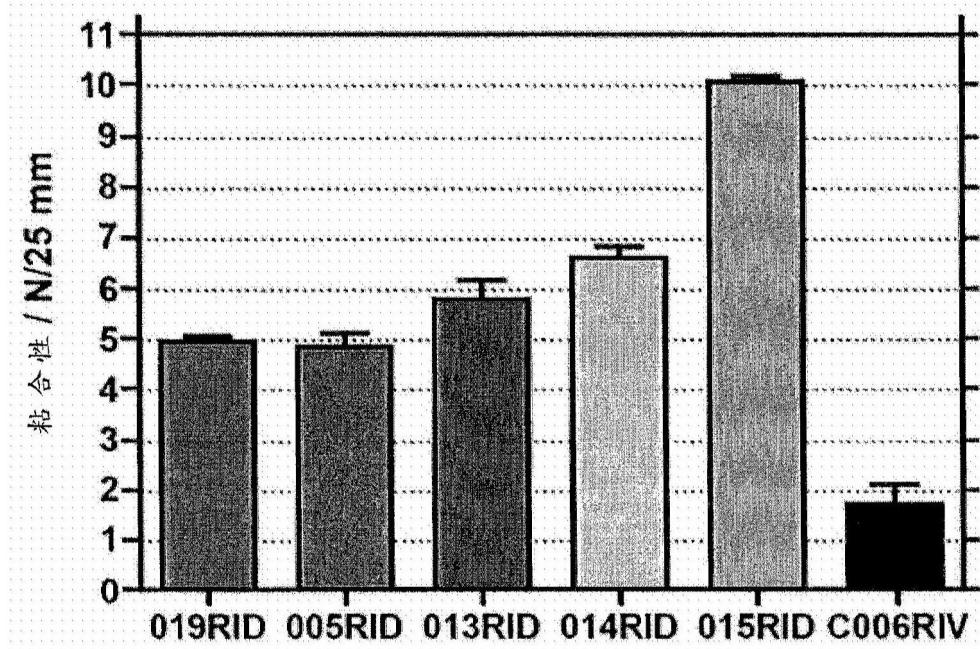


图3

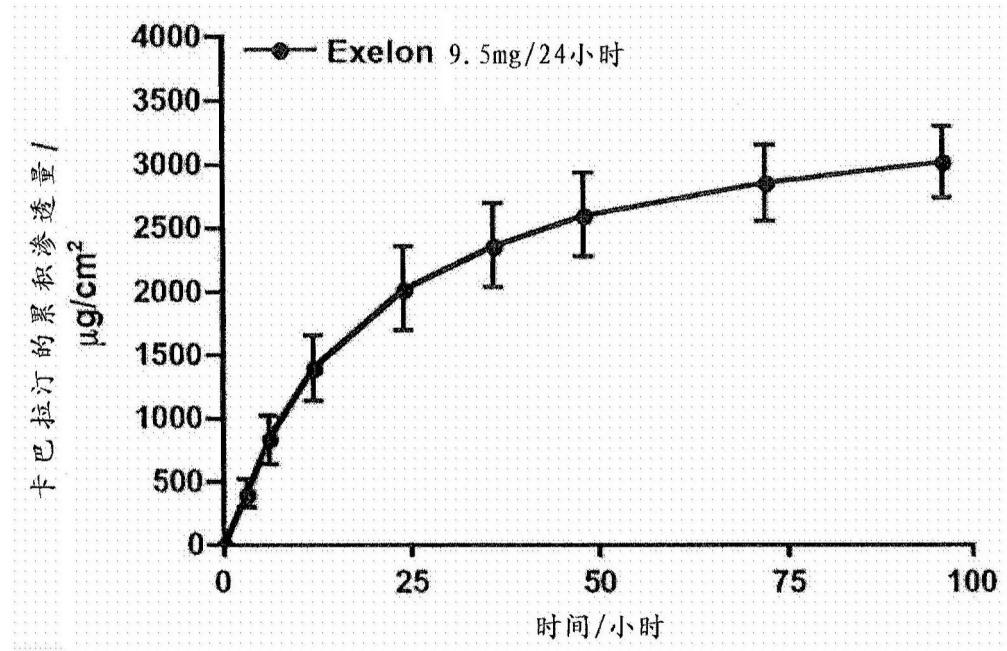


图4

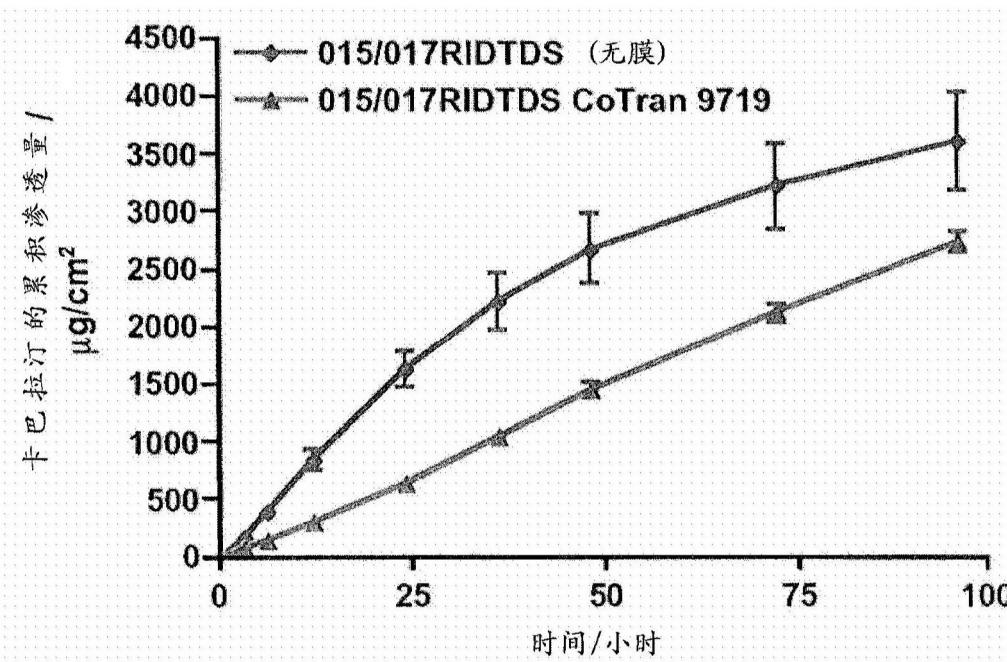


图5

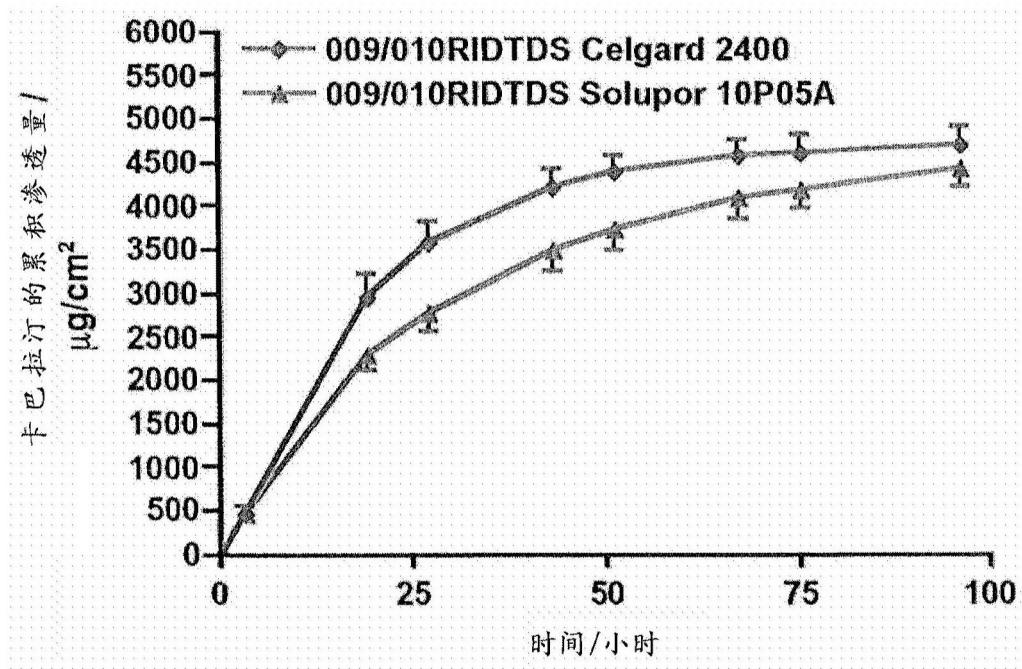


图6

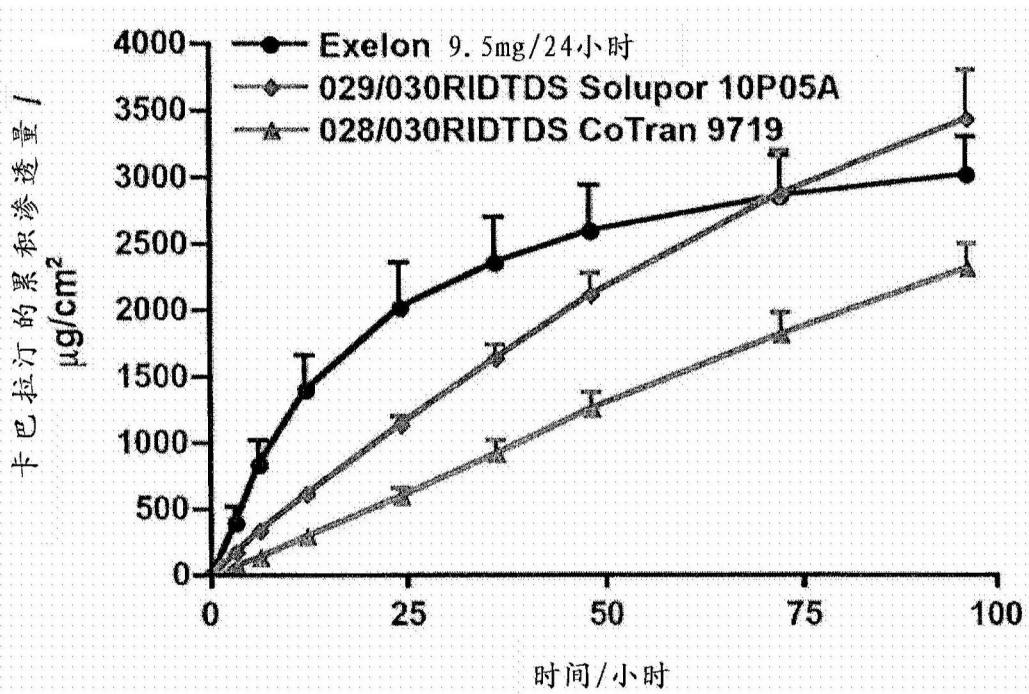


图7

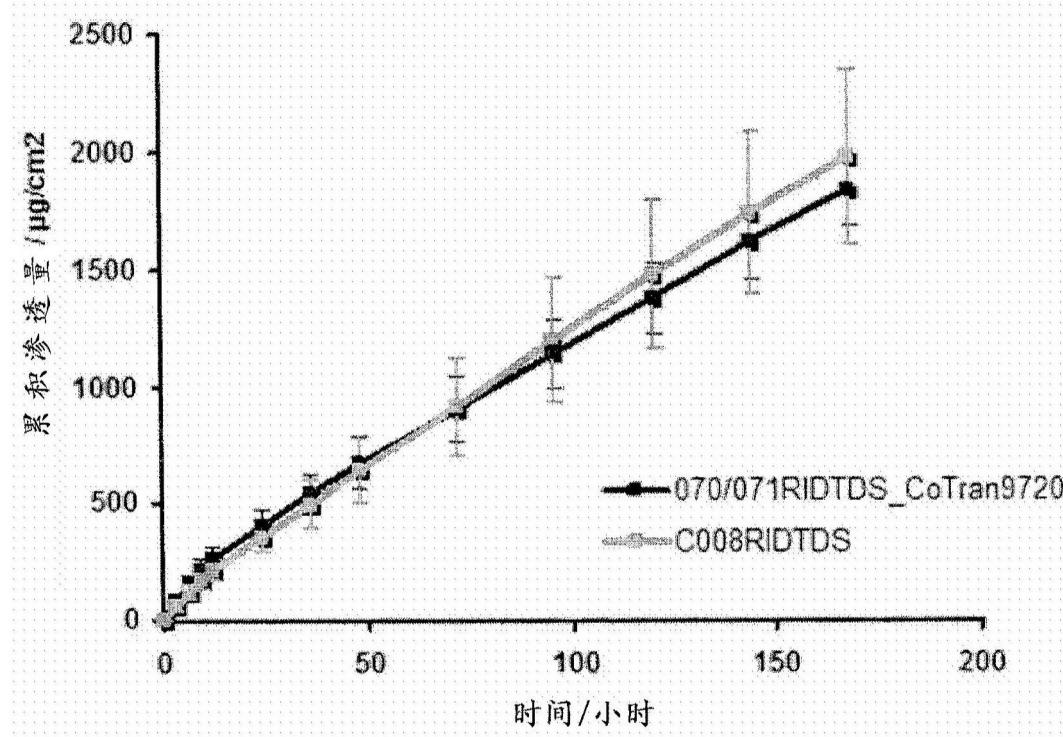


图8

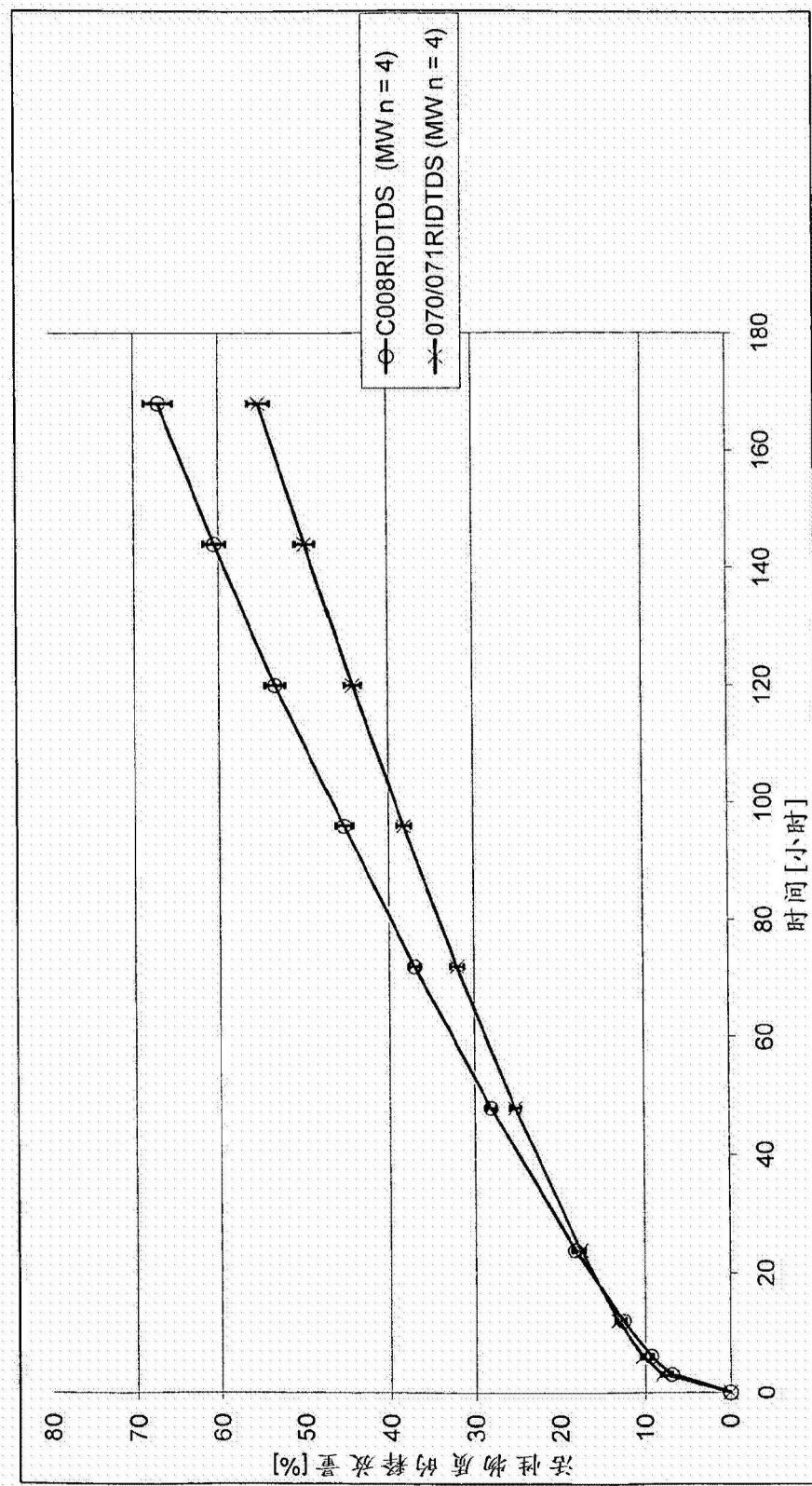


图9

Abstract

Disclosed is a transdermal therapeutic system for application of an active agent. The present invention relates to a transdermal therapeutic system for application of an active agent through skin. The system is suitable for a period of at least three days of administration, comprising layers that lie one another in the following order: a) cover layer; b) active layer which includes a polymer substrate containing the active agent; c) adhesive layer containing contact adhesive which consists of a mixture of one or more than one polyisobutylene and one or more than one polybutene; and d) pull-off layer.