



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111971032 A

(43) 申请公布日 2020. 11. 20

(21) 申请号 201980025593.8

(22) 申请日 2019.03.11

(30) 优先权数据

18161437.1 2018.03.13 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.10.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/056028 2019.03.11

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2019/175109 EN 2019.09.19

(71) 申请人 罗曼治疗系统股份公司

地址 德国安德纳赫

(72) 发明人 M.埃姆根布罗伊赫 G.沃尔 M.林

R.勃姆 C.施密茨 R.考夫曼

H-W.沃尔夫 N.鲁姆 A.施吕特

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 邹宗亮 许斐斐

(51) Int.Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/26 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

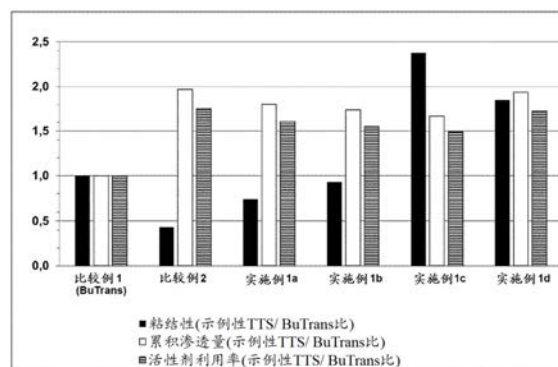
权利要求书3页 说明书60页 附图4页

(54) 发明名称

包含有机硅丙烯酸杂化聚合物的透皮治疗系统

(57) 摘要

本发明涉及用于透皮施用活性剂的透皮治疗系统(TTS),所述透皮治疗系统包括含活性剂的层结构,所述含活性剂的层结构包括A)背衬层;B)含活性剂层,所述含活性剂层包含治疗有效量的所述活性剂;和C)皮肤接触层,所述皮肤接触层包含至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物。



1. 一种用于透皮施用活性剂的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含活性剂的层结构,

所述含活性剂的层结构包括:

A) 背衬层;

B) 含活性剂层,所述含活性剂层包含治疗有效量的所述活性剂;以及

C) 皮肤接触层,所述皮肤接触层包含至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物。

2. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,

其中所述含活性剂层是含活性剂的基质层,优选地是含活性剂的压敏粘合剂层。

3. 根据权利要求1或2所述的透皮治疗系统,

其中所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约30重量%至约100重量%,优选地约50重量%至约100重量%,更优选地约80重量%至约100重量%的所述有机硅丙烯酸杂化聚合物。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的透皮治疗系统,

其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物包含连续的有机硅外相和不连续的丙烯酸内相,或者包含连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的透皮治疗系统,

其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,优选地有机硅与丙烯酸酯的重量比为5:95至95:5,更优选地为40:60至60:40。

6. 根据权利要求5所述的透皮治疗系统,

其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度大于约400cP,优选地为约500cP至约3,500cP,更优选地为约1,200cP至约1,800cP,并且/或者

其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在30℃下在0.1rad/s下复数粘度小于约1.0e9泊,优选地为约1.0e5泊至约9.0e8泊,更优选地为约9.0e5泊至约7.0e6泊。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的透皮治疗系统,

其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂包括以下物质的反应产物:

(a) 包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物;

(b) 烯键式不饱和单体;和

(c) 引发剂,

其中优选地所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物包括以下物质的缩合反应产物:

(a1) 硅树脂,

(a2) 有机硅聚合物,和

(a3) 包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅封端剂。

8. 根据权利要求7中任一项所述的透皮治疗系统,

其中所述烯键式不饱和单体选自以下组成的组:脂族丙烯酸酯、脂族甲基丙烯酸酯、脂环族丙烯酸酯、脂环族甲基丙烯酸酯以及它们的组合,所述化合物各自在烷基中具有最

多20个碳原子,优选地所述烯键式不饱和单体是比例为40:60至70:30,优选地比例为65:35至55:45或55:45至45:50的丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸甲酯的组合。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的透皮治疗系统,

其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物包括有机硅聚合物、有机硅树脂和丙烯酸聚合物的反应产物,其中所述丙烯酸聚合物共价自交联并与所述有机硅聚合物和/或所述有机硅树脂共价结合。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的透皮治疗系统,

其中所述透皮治疗系统还包含至少一种非杂化聚合物,优选地所述至少一种非杂化聚合物是基于聚硅氧烷、聚异丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、丙烯酸酯或它们的混合物的非杂化压敏粘合剂,更优选地所述至少一种非杂化聚合物是基于聚硅氧烷或丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂。

11. 根据权利要求10所述的透皮治疗系统,

其中所述非杂化聚合物包含在所述含活性剂层中,优选地基于所述含活性剂层所述非杂化聚合物的量为约20重量%至约98重量%。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的透皮治疗系统,

其中所述皮肤接触层还包含至少一种非杂化聚合物。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的透皮治疗系统,

其中基于所述含活性剂层,所述活性剂的含量为2重量%至40重量%,优选地为3重量%至40重量%,更优选地为5重量%至35重量%。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的透皮治疗系统,

其中所述含活性剂层的面积重量的范围为20至160g/m²,优选地为30至140g/m²,并且所述皮肤接触层的面积重量的范围为5至150g/m²,优选地为10至100g/m²。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的透皮治疗系统,

其中所述含活性剂层还包含基于所述含活性剂层优选地量为约0.5重量%至约30重量%的辅助聚合物。

16. 根据权利要求15所述的透皮治疗系统,

其中所述辅助聚合物选自由以下组成的组:甲基丙烯酸烷基酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物以及它们的混合物。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的透皮治疗系统,

其中所述含活性剂的层结构提供0.6N至8.0N,优选地大于1.2N至6.0N的粘结性。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的透皮治疗系统,

当在32±1℃的温度下使用含0.1%叠氮化物盐的pH 5.5的磷酸盐缓冲溶液在Franz扩散池中测量时,所述透皮治疗系统提供在施用期的约最后三分之二时间内降低不超过19%点,并且优选地在施用期的约最后三分之二时间内在少于19%点内保持恒定的所述活性剂的渗透速率。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的透皮治疗系统,

其中所述活性剂是丁丙诺啡或卡巴拉汀。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的透皮治疗系统，
所述透皮治疗系统用于治疗方法中，
优选地用于治疗疼痛的方法中，或者

用于阿尔茨海默病、与帕金森病相关的痴呆和/或创伤性脑损伤症状的预防、治疗或进程延缓的方法中，或者用于治疗由阿尔茨海默病或帕金森病引起的轻度至中度痴呆的方法中，优选地其中将所述透皮治疗系统施加至患者皮肤持续至少或约24小时、持续约84小时或持续约168小时。

21. 一种治疗方法，所述方法通过将根据项目1至20中任一项所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤，优选地持续至少或约24小时、持续约84小时或持续约168小时进行。

22. 一种制造根据权利要求1至20中任一项所述的透皮治疗系统的方法，所述方法包括以下步骤：

1) 提供含活性剂的涂布组合物，所述含活性剂的涂布组合物包含

a) 所述活性剂，和

b) 任选的溶剂，

2) 将所述含活性剂的涂布组合物以提供所需面积重量的量涂布于膜上，

3) 干燥所述经涂布的含活性剂的涂布组合物以提供所述含活性剂层，

4) 通过根据步骤2和步骤3涂布和干燥附加涂布组合物来提供附加皮肤接触层，其中所述膜是释放衬垫，

5) 将所述皮肤接触层的粘合剂侧层压到所述含活性剂层的粘合剂侧上，以提供具有所需释放面积的含活性剂的层结构，

6) 从所述含活性剂的层结构中冲压出个别系统，

7) 任选地将不含活性剂的自粘层结构粘附至所述个别系统，所述不含活性剂的自粘层结构还包括背衬层和不含活性剂的压敏粘合剂层，并且所述不含活性剂的自粘层结构大于含活性剂的自粘层结构的所述个别系统，

其中在步骤4中将至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物组合物添加至所述附加涂布组合物。

包含有机硅丙烯酸杂化聚合物的透皮治疗系统

发明领域

[0001] 本发明涉及用于透皮施用活性剂的透皮治疗系统(transdermal therapeutic system, TTS)、所述透皮治疗系统的制造方法和用途,以及利用所述透皮治疗系统的治疗方法。

[0002] 发明背景

[0003] 用于透皮施用活性剂的透皮治疗系统(TTS)相比其他应用系统具有多种优势。例如,与口服剂型相比,观察到更少的副作用。此外,由于应用方式简单,为患者带来了更多的便利。特别地,在人类患者皮肤上长时间施用有益于顺从性。另一方面,在技术上具有挑战性的是提供在所需时间段内具有所需渗透速率并且具有所需物理特性(例如粘结性和耐磨性)的TTS。例如,为了能够在整个施用期内提供足够的活性剂渗透速率,可能需要高活性剂载量。然而,活性剂载量的增加似乎受到限制,特别是在基于溶剂的系统中。例如,由于剩余的可用于皮肤吸收的活性剂的渗透速率不足,因此在储存期间活性剂的结晶可能会阻碍治疗成功。因此,在延长的时间段内维持足够的渗透速率与极小的波动特别具有挑战性。此外,TTS基质中高浓度的活性剂可能会不利地影响TTS的所需物理特性,并可能引起皮肤刺激。

[0004] 使用附着于含活性剂层的附加皮肤接触层可减少对皮肤的不利影响,但是也可能不利地影响活性剂的释放曲线。于是,在给药期开始时,活性剂的递送可能例如太慢和/或不足以提供治疗效果。此外,例如W02013/088254显示,附着于基于聚硅氧烷的含丁丙诺啡的基质层的附加皮肤接触层并不必然使得施用期内活性剂的释放更加恒定,即渗透速率波动减小。

[0005] 为了减少由TTS提供的渗透速率的可变性,还需要在施用期间,使TTS并且特别是TTS的释放区域保持与皮肤接触。TTS并且特别是含活性剂的层结构与皮肤的不连续接触,可能导致在施用期内活性剂的释放减少且不受控制。因此,期望不仅提供具有足够的释放性能的TTS,而且还提供具有足够的含活性剂层结构粘结性的TTS。鉴于对TTS具有化学和物理稳定性且可在商业规模上进行制造的基本要求,因此提供上述TTS有益特征的组合特别具有挑战性。

[0006] 在本领域中仍然需要改进的TTS,所述TTS克服了上述缺点,并且在延长的时间段内足以实现治疗效果的恒定活性剂递送实现活性剂的持续施用。

[0007] 发明目的和概述

[0008] 本发明的一个目的是提供一种用于透皮施用活性剂的TTS,所述TTS提供足以实现治疗有效剂量的渗透速率,而不会不利地影响所述TTS的所需物理特性(例如粘结性和耐磨性)。

[0009] 本发明的另一个目的是提供一种用于透皮施用活性剂的TTS,所述TTS在延长的时间段内提供恒定的活性剂释放,而不会不利地影响所述TTS的所需物理特性(例如粘结性和耐磨性)。

[0010] 本发明的另一个目的是提供一种具有高活性剂利用率的用于透皮施用活性剂的

TTS,即不需要高度过量的活性剂即可在施用期内提供足够释放性能的TTS。

[0011] 本发明的另一个目的是提供一种用于透皮施用活性剂的TTS,其中可调整所述TTS的粘合特性而不会不利地影响所述TTS的释放性能和活性剂利用率。

[0012] 本发明的另一个目的是提供一种用于透皮施用活性剂的TTS,所述TTS具有良好的粘合特性(例如足够的粘结性)、良好的释放性能(例如足够的渗透速率)和较高的活性剂利用率。

[0013] 本发明的另一个目的是提供一种用于透皮施用活性剂的TTS,所述TTS在所需的施用期内提供足够可再现的活性剂释放。

[0014] 本发明某些实施方案的目的是提供一种易于制造的用于透皮施用活性剂的TTS。

[0015] 这些目的和其他目的通过本发明实现,根据一个方面,本发明涉及一种用于透皮施用活性剂的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含活性剂的层结构,

[0016] 所述含活性剂的层结构包括:

[0017] A) 背衬层;

[0018] B) 含活性剂层,所述含活性剂层包含治疗有效量的所述活性剂;以及

[0019] C) 皮肤接触层,所述皮肤接触层包含至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物。

[0020] 已发现,根据本发明的TTS在包括含活性剂的层和皮肤接触层的含活性剂的层结构的皮肤接触层中包含有机硅丙烯酸杂化聚合物,所述TTS提供在恒定且持续的活性剂递送、释放性能、活性剂利用率和粘合特性方面的有利特性。特别地,根据本发明的TTS在延长的时间段内提供有利特性。

[0021] 根据某些方面,根据本发明的TTS用于治疗疼痛的方法中,其中将所述透皮治疗系统施加至患者皮肤,优选地持续约24小时、持续超过3天、持续约3.5天、持续约4天、持续约5天、或持续约6天、更优选地持续约7天。根据某些方面,本发明涉及一种治疗疼痛的方法,所述方法通过将根据本发明的透皮治疗系统施加至患者皮肤,特别地持续约24小时、持续超过3天、持续约3.5天、持续约4天、持续约5天、或持续约6天、更优选地持续约7天进行。就此而言,所述活性剂优选地是丁丙诺啡。

[0022] 根据某些方面,根据本发明的TTS用于阿尔茨海默病、与帕金森病相关的痴呆和/或创伤性脑损伤症状或由阿尔茨海默病或帕金森病引起的轻度至中度痴呆的预防、治疗或进程延缓的方法中,其中将所述透皮治疗系统施加至患者皮肤,优选地持续至少24小时、更优选地持续约24小时。根据某些方面,本发明涉及阿尔茨海默病、与帕金森病相关的痴呆和/或创伤性脑损伤症状或由阿尔茨海默病或帕金森病引起的轻度至中度痴呆的预防、治疗或进程延缓的方法,所述方法通过将如根据本发明的透皮治疗系统施加至患者皮肤,优选地持续至少24小时、更优选地持续约24小时进行。就此而言,所述活性剂优选地是卡巴拉汀。

[0023] 根据另一方面,本发明涉及一种制造根据本发明的透皮治疗系统的方法,所述方法包括以下步骤:

[0024] 1) 提供含活性剂的涂布组合物,所述含活性剂的涂布组合物包含

[0025] a) 所述活性剂,

[0026] b) 任选的溶剂,以及

[0027] 2) 将所述含活性剂的涂布组合物以提供所需面积重量的量涂布于膜上,

[0028] 3) 干燥所述经涂布的含活性剂的涂布组合物以提供含活性剂层,

[0029] 4) 通过根据步骤2和步骤3涂布和干燥附加涂布组合物来提供附加皮肤接触层,其中所述膜是释放衬垫,

[0030] 5) 将所述皮肤接触层的粘合剂侧层压到所述含活性剂层的粘合剂侧上,以提供具有所需释放面积的含活性剂的层结构,

[0031] 6) 从所述含活性剂的层结构中冲压出个别系统,

[0032] 7) 任选地将不含活性剂的自粘层结构粘附至所述个别系统,所述不含活性剂的自粘层结构还包括背衬层和不含活性剂的压敏粘合剂层,并且所述不含活性剂的自粘层结构大于含活性剂的自粘层结构的所述个别系统,

[0033] 其中在步骤4中将至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物组合物添加至所述附加涂布组合物。

[0034] 定义

[0035] 在本发明的含义内,术语“透皮治疗系统(TTS)”是指经由透皮递送将活性剂施用至例如待治疗的局部区域或体循环的系统,并且是指如下整个个别给药单元:在取下任选存在的释放衬垫后其施加至患者皮肤,并在含活性剂的层结构中包含治疗有效量的活性剂,在所述含活性剂的层结构之上任选地包括附加粘性覆层。所述含活性剂的层结构可位于释放衬垫(可剥离保护层)上,因此所述TTS可还包括释放衬垫。在本发明的含义内,术语“TTS”特别指提供透皮递送的系统,而不包括例如经由离子电渗或微穿孔的活性剂递送系统。透皮治疗系统也可称为透皮药物递送系统(TDDS)或透皮递送系统(TDS)。

[0036] 在本发明的含义内,术语“含活性剂的层结构”是指包含治疗有效量的活性剂并且包括背衬层、至少一个含活性剂层和皮肤接触层的层结构。优选地,含活性剂的层结构是含活性剂的自粘层结构。

[0037] 在本发明的含义内,术语“治疗有效量”是指TTS中的如果通过TTS施用至患者足以提供治疗如示例性疼痛治疗的活性剂的量。TTS系统中所含的活性物质通常多于实际供予皮肤和体循环的活性物质。为了提供足够的驱动力实现TTS透过皮肤并且在需要时向体循环递送,通常需要过量的活性剂。

[0038] 在本发明的含义内,术语“活性物质”、“活性剂”等(如示例性术语“卡巴拉汀”和“丁丙诺啡”)是指呈任意药学上可接受的化学及形态形式和物理状态的活性剂。这些形式包括但不限于:游离碱/游离酸形式的活性剂;质子化或部分质子化的活性剂;活性剂的盐,并且特别是通过添加无机或有机酸/碱形成的酸/碱加成盐,如盐酸盐、马来酸盐、溶剂化物、水合物、包合物、络合物等;以及颗粒形式的活性剂(可以是微粉化的、结晶的和/或无定形的);以及前述形式的任意混合物。包含在介质如溶剂中的活性剂可溶解或分散于介质中或者部分溶解和部分分散于介质中。

[0039] 当提及使用特定形式的活性剂制造TTS时,并不排除这种形式的活性剂与含活性剂的层结构的其他成分之间的相互作用,例如在最终的TTS中盐形成或络合化。这表示,即使活性剂以游离碱/酸形式包含在内,但在最终的TTS中也可能以质子化或部分质子化形式或者去质子化或部分去质子化形式或者酸加成盐形式存在,或者,如果活性剂以盐的形式包含在内,则部分活性剂可能在最终的TTS中以游离碱的形式存在。除非另外指明,否则层结构中的活性剂的量特别地涉及在制造TTS的过程中TTS中所含活性剂的量。例如,丁丙诺

啡的量基于游离酸形式的丁丙诺啡进行计算。例如,当制造过程中TTS中包含a) 0.1mmol (等于46.76mg) 丁丙诺啡碱或b) 0.1mmol (等于50.41mg) 盐酸丁丙诺啡时,在本发明的含义内,层结构中的丁丙诺啡含量在两种情况下均为46.76mg,即0.1mmol。

[0040] 在TTS的制造过程中TTS中所含的活性剂原料可呈颗粒和/或溶解形式。活性剂例如可以颗粒和/或溶解形式存在于含活性剂的层结构中。

[0041] 在本发明的含义内,术语“颗粒”是指包括个别颗粒的固体颗粒状材料,单个颗粒的尺度与材料相比可忽略不计。特别地,颗粒为固体,包括塑性/可变形固体,包括无定形和结晶材料。

[0042] 在本发明的含义内,如在提及“分散的沉积物”中使用的术语“沉积物”是指双相基质层内可辨别的(例如目视可辨别的)区域。这样的沉积物是例如液滴和球体。在本发明的含义内,术语液滴优选地用于双相涂布组合物中的沉积物,并且术语球体优选地用于双相基质层中的沉积物。可通过使用显微镜鉴定沉积物。可通过光学显微镜测量仪(例如包括相机例如Leica DSC320的Leica MZ16),以10与400倍之间的放大倍数(取决于所需的检测限)在不同位置拍摄双相基质层的照片,来测定沉积物的尺寸。通过使用成像分析软件,可测定沉积物的尺寸。

[0043] 在本发明的含义内,沉积物的尺寸是指如使用双相基质层的显微照片测量的沉积物的直径。

[0044] 用于递送活性剂的TTS主要有两种类型,即基质型TTS和贮库型TTS。在基质型TTS中活性剂的释放主要由包括活性剂本身的基质控制。与之相对,贮库型TTS通常需要控速膜控制活性剂的释放。原则上基质型TTS也可包含控速膜。然而,基质型TTS的优势在于,相比于贮库型TTS,通常不需要定速膜,不会因膜破裂而发生剂量突释。概括地说,基质型透皮治疗系统(TTS)制造复杂性低且患者使用简便。

[0045] 在本发明的含义内,“基质型TTS”是指其中活性物质均匀地溶解和/或分散于聚合物载体即基质中的系统或结构,所述基质与活性剂和其余任选成分形成基质层。在这种系统中,基质层控制活性剂从TTS中的释放。优选地,基质层具有足够的自支撑内聚力,从而不需要其他层之间的密封。因此,在本发明的一个实施方案中,含活性剂层可以是含活性剂的基质层,其中活性剂均匀地分布于聚合物基质中。在某些实施方案中,含活性剂的基质层可包括两个含活性剂的基质层,这两个含活性剂的基质层可层压在一起。特别地,基质型TTS可呈“粘合剂包药物(drug-in-adhesive)”型TTS形式,所述TTS是指其中活性物质均匀地溶解和/或分散于压敏粘合剂基质中的系统。就此而言,含活性剂的基质层也可称为含活性剂的压敏粘合剂层或含活性剂的压敏粘合剂基质层。根据本发明,活性剂溶解和/或分散于聚合物凝胶例如水凝胶中的TTS也被视为基质型。

[0046] 术语“贮库型TTS”是指具有含活性剂液体贮库的TTS。在这种系统中,活性剂的释放优选地由控速膜控制。特别地,贮库密封于背衬层与控速膜之间。因此,在一个实施方案中,含活性剂层可以是含活性剂贮库层,所述含活性剂贮库层优选地包括包含活性剂的液体贮库。此外,贮库型TTS还包括皮肤接触层,其中贮库层和皮肤接触层可由控速膜隔开。在贮库层中,活性剂优选地溶解于如乙醇或水等溶剂中或者溶解于硅油中。皮肤接触层通常具有粘合特性。

[0047] 在本发明的含义内,贮库型TTS不应理解为基质型。然而,微贮库TTS(双相系统,其

具有含活性物质内相分散于聚合物外相中形成的沉积物(例如球体、液滴))在本领域中被视为基质型TTS与贮库型TTS的混合形式,就药物传输和药物递送概念而言,不同于均匀单一相基质型TTS和贮库型TTS,但在本发明的含义内被视为基质型。如上所述,可通过光学显微镜测量来测定微贮库液滴的尺寸。不希望受任何理论的束缚,据信沉积物的尺寸和尺寸分布影响活性剂从TTS的递送。大的沉积物会过快地释放活性剂,并在给药期开始时提供不期望的高活性剂递送,且在较长给药期中系统出现故障。

[0048] 在本发明的含义内,术语“含活性剂层”是指包含活性剂并提供释放面积的层。该术语涵盖含活性剂的基质层和含活性剂的贮库层。如果含活性剂层是含活性剂的基质层,则所述层存在于基质型TTS中。另外,可提供粘性覆层。附加皮肤接触层通常制成不含活性剂。然而,由于浓度梯度,活性剂会随时间从基质层向附加皮肤接触层迁移,直至达到平衡。附加皮肤接触层可存在于含活性剂的基质层上或通过膜(优选地是控速膜)与含活性剂的基质层隔开。如果含活性剂层是含活性剂贮库层,则所述层存在于贮库型TTS中并且该层所含活性剂处于液体贮库中。为了提供粘合特性,存在附加皮肤接触层。优选地,控速膜将贮库层与附加皮肤接触层隔开。附加皮肤接触层可制成不含活性剂或含活性剂。如果附加皮肤接触层不含活性剂,则活性剂会由于浓度梯度随时间从贮库层向皮肤接触层迁移,直至达到平衡。另外,可提供粘性覆层。

[0049] 在本发明的含义内,术语“皮肤接触层”是指包括在含活性剂的层结构中在施用期间将与患者皮肤直接接触的层。根据本发明的含活性剂的层结构的其他层(例如含活性剂层)不接触皮肤且无需具有自粘合特性。如上所述,附着于含活性剂层的附加皮肤接触层会随时间吸收部分活性剂。皮肤接触层和含活性剂层的尺寸通常是共延的且对应于释放面积。然而,附加皮肤接触层的面积也可大于含活性剂层的面积。在这种情况下,释放面积仍指含活性剂层的面积。根据本发明的TTS的皮肤接触层包含至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物。优选地,至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂。

[0050] 如本文所用,含活性剂层和皮肤接触层优选地是基质层,并且是指最终凝固层。优选地,在涂布并干燥如本文所述的含溶剂的涂布组合物之后获得基质层。或者,在熔融涂布并冷却之后获得基质层。基质层还可通过层压两个或更多个具有相同组成的这种凝固层(例如干燥或冷却层)来制造以提供所需的面积重量。基质层可以是自粘层(呈压敏粘合剂基质层形式)。优选地,基质层是压敏粘合剂基质层。

[0051] 如本文所用,含活性剂的基质层是如下层:其包含溶解于或分散于至少一种聚合物中的活性剂,或者包含溶解于溶剂中的活性剂,形成活性剂-溶剂混合物,该混合物以沉积物(特别是液滴)形式分散于至少一种聚合物中。优选地,所述至少一种聚合物是非杂化压敏粘合剂(例如基于聚硅氧烷或丙烯酸酯的压敏粘合剂)。在本发明的含义内,术语“压敏粘合剂层”和“压敏粘合剂基质层”是指含溶剂的粘合剂涂布组合物涂布于膜上并蒸发溶剂之后获得的压敏粘合剂层。

[0052] 在本发明的含义内,术语“压敏粘合剂”(也简称为“PSA”)是指具体通过指压粘附、具有永久粘结性、持粘力强、可从光滑表面去除而无残留的材料。压敏粘合剂层接触皮肤时“自粘”,即提供对皮肤的粘附性,使得通常无需在皮肤上进一步辅助固定。“自粘”层结构包括用于皮肤接触的压敏粘合剂层,该层可设置为压敏粘合剂基质层形式。仍可采用粘性覆层来提高粘附性。

[0053] 在本发明的含义内,术语“有机硅丙烯酸杂化聚合物”是指包括有机硅亚种和丙烯酸酯亚种重复单元的聚合产物。因此有机硅丙烯酸杂化聚合物包括有机硅相和丙烯酸相。术语“有机硅丙烯酸杂化”旨在表示不仅仅是基于有机硅的亚种和基于丙烯酸酯的亚种的简单共混。该术语而是表示聚合杂化物,所述聚合杂化物包括已聚合在一起的基于有机硅的亚种和基于丙烯酸酯的亚种。有机硅丙烯酸杂化聚合物也可称为“有机硅丙烯酸酯杂化聚合物”,因为在本发明所用杂化聚合物的情形下术语丙烯酸酯和丙烯酸通常可互换使用。

[0054] 在本发明的含义内,术语“有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂”是指压敏粘合剂形式的有机硅丙烯酸杂化聚合物。例如,在EP 2 599 847和WO 2016/130408中对有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂进行了说明。有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的实例包括由Dow Corning制造并在正庚烷或乙酸乙酯中供应的PSA系列7-6100和7-6300 (7-610X和7-630X;X=1基于正庚烷/X=2基于乙酸乙酯)。已发现,取决于供应有机硅丙烯酸杂化PSA时所用的溶剂,提供有机硅或丙烯酸连续外相和相应不连续内相的有机硅相和丙烯酸相的排列不同。如果在正庚烷中供应有机硅丙烯酸杂化PSA组合物,则该组合物包含连续的有机硅外相和不连续的丙烯酸内相。如果在乙酸乙酯中供应有机硅丙烯酸杂化PSA组合物,则该组合物包含连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。

[0055] 在本发明的含义内,术语“非杂化聚合物”作为同义词用于不包括杂化物的聚合物。优选地,非杂化聚合物是压敏粘合剂(例如基于有机硅的或基于丙烯酸酯的压敏粘合剂)。

[0056] 在本发明的含义内,术语“包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物”包括提供所述丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的有机硅树脂、有机硅聚合物和含硅封端剂的缩合反应产物。应当理解,包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物可仅包括丙烯酸酯官能团、仅包括甲基丙烯酸酯官能团、或包括丙烯酸酯官能团和甲基丙烯酸酯官能团两者。

[0057] 在本发明的含义内,术语“面积重量”是指特定层例如基质层的净重,单位为 g/m^2 。由于制造的可变性,面积重量值的公差为 $\pm 10\%$,优选地为 $\pm 7.5\%$ 。

[0058] 除非另外指明,否则“%”是指重量%。

[0059] 在本发明的含义内,术语“聚合物”是指通过聚合一种或多种单体获得的由所谓重复单元组成的任意物质,并且包括由一种类型的单体组成的均聚物以及由两种或更多种类型的单体组成的共聚物。聚合物可具有任意构造,如直链聚合物、星形聚合物、梳形聚合物、刷形聚合物,在共聚物情况下可具有任意单体排列,例如交替共聚物、统计共聚物、嵌段共聚物或接枝聚合物。最小分子量根据聚合物类型而不同并且是本领域技术人员所知的。聚合物的分子量例如可高于2000道尔顿,优选地高于5000道尔顿,且更优选地高于10,000道尔顿。相应地,分子量低于2000道尔顿、优选地低于5000道尔顿或更优选地低于10,000道尔顿的化合物通常称为低聚物。

[0060] 在本发明的含义内,术语“交联剂”是指能够使聚合物中所含官能团交联的物质。

[0061] 在本发明的含义内,术语“粘性覆层”是指自粘层结构,其不含活性剂且面积大于含活性剂结构,提供额外的粘附于皮肤的区域,但非活性剂释放区域。粘性覆层由此增强了TTS的总体粘合特性。粘性覆层包括可提供闭塞或非闭塞特性的背衬层以及粘合剂层。优选地,粘性覆层的背衬层提供非闭塞特性。

[0062] 在本发明的含义内,术语“背衬层”是指支撑含活性剂层或形成粘性覆层背衬的层。在储存和施用期间,TTS中至少一个背衬层以及通常含活性剂层的背衬层对于层中所含活性剂基本上不可渗透,从而避免了活性物质损失或交叉污染,符合法规要求。优选地,背衬层也是闭塞性的,意味着对于水和水蒸气基本上不可渗透。适合用于背衬层的材料包括聚对苯二甲酸乙二酯(PET)、聚乙烯(PE)、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物(EVA)、聚氨酯以及它们的混合物。因此,合适的背衬层例如是PET层压体、EVA-PET层压体和PE-PET层压体。合适的还有织造或非织造背衬材料。

[0063] 根据本发明的TTS可由如在体外皮肤渗透试验或使用EVA膜的体外渗透试验中测量的某些参数来表征。

[0064] 如未另外说明,则皮肤渗透试验使用厚度为800 μm 且表皮完整的取皮刀分离的人体刃厚皮并使用pH 5.5的磷酸盐缓冲液作为接受介质(32 $^{\circ}\text{C}$,含0.1%叠氮化物盐(saline azide))来进行。如未另外指明,则在32 $\pm$ 1 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下使用厚度为50 μm 的EVA膜(9%乙酸乙烯酯;得自3M的Scotchpak Cotran 9702)和含0.1%叠氮化钠的pH 5.5的磷酸盐缓冲液进行使用EVA膜的渗透试验。使用经验证的HPLC法使用UV光度检测器通过取样品体积定期测定渗透到接受介质中的活性物质的量。取样品体积时将接受介质完全或部分替换为新鲜介质,所测得的活性物质渗透量与最后两次取样点之间的渗透量有关,而非与至此为止的总渗透量有关。

[0065] 在本发明的含义内,参数“渗透量”的单位为 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,并且涉及某段经过时间的取样间隔内活性物质的渗透量。例如,在如上所述的渗透试验(其中在例如0小时、8小时、24小时、32小时、48小时和72小时测量渗透到接受介质中的活性物质的量)中,可给定例如从32小时至48小时的取样间隔内活性物质的“渗透量”,该渗透量对应于48小时时的测量值,其中在32小时时所述接受介质已完全更换。

[0066] 渗透量还可以“累积渗透量”给定,累积渗透量对应于某一时间点的活性物质累积渗透量。例如,在如上所述的渗透试验(其中在例如0小时、8小时、24小时、32小时、48小时和72小时测量渗透到接受介质中的活性物质的量)中,48小时时活性物质的“累积渗透量”对应于从0小时至8小时、从8小时至24小时、从24小时至32小时以及从32小时至48小时的渗透量的总和。

[0067] 在本发明的含义内,对于某段经过时间某一取样间隔内的参数“渗透速率”的单位为 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$,并通过如上述渗透试验测量的所述取样间隔内的渗透量(单位为 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)除以所述取样间隔的小时数计算得到。例如,在如上所述的渗透试验(其中在例如0小时、8小时、24小时、32小时、48小时和72小时测量渗透到接受介质中的活性物质的量)中的渗透速率,48小时时的“渗透速率”是通过从32小时至48小时取样间隔内的渗透量除以16小时计算得到。

[0068] “累积渗透速率”可根据对应的累积渗透量通过累积渗透量除以经过时间计算得到。例如,在如上所述的渗透试验(其中在例如0小时、8小时、24小时、32小时、48小时和72小时测量渗透到接受介质中的活性物质的量)中,48小时时的“累积渗透速率”由48小时的累积渗透量(参见上文)除以48小时计算得到。

[0069] 在本发明的含义内,术语“释放性能”是指表示每 cm^2 活性剂释放的参数,如“渗透量”、“累积渗透量”、“渗透速率”和“累积渗透速率”。

[0070] 在本发明的含义内,术语“活性剂利用率”是指一定经过时间后(例如24小时后)的累积渗透量除以活性剂的初始载量。

[0071] 在本发明的含义内,上述参数“渗透量”和“渗透速率”(以及“累积渗透量”和“累积渗透速率”)是指根据至少3次渗透试验计算得到的平均值。如未另外指明,则这些平均值的标准偏差(SD)是指校正样品标准偏差,利用以下公式计算:

$$[0072] \quad SD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

[0073] 其中n为样品尺寸, $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ 为观测值,且 $\bar{x}$ 为观测值的平均值。

[0074] 在本发明的含义内,术语“延长的时间段”是指至少或约24小时(1天)、至少或约32小时、至少或约48小时、至少或约72小时(3天)、至少或约84小时(3.5天)、至少或约96小时(4天)、至少或约120小时(5天)、至少或约144小时(6天)或至少或约168小时(7天)的时间段。

[0075] 在本发明的含义内,术语“室温”是指进行实验的实验室室内未经调节的温度,通常在15℃至35℃范围内,优选地在约18℃至25℃范围内。

[0076] 在本发明的含义内,术语“患者”是指已表现出表明需要治疗的特定一种或多种症状的临床表现的受试者、接受疾患的预防性治疗的受试者、或经诊断疾患待治疗的受试者。

[0077] 在本发明的含义内,术语“涂布组合物”是指溶剂中包含所有基质层组分的组合物,所述涂布组合物可涂布于背衬层或释放衬垫上,从而在干燥后形成基质层。

[0078] 在本发明的含义内,术语“压敏粘合剂组合物”是指至少与溶剂(例如正庚烷或乙酸乙酯)混合的压敏粘合剂。

[0079] 在本发明的含义内,术语“溶解”是指获得溶液的过程,该溶液是澄清的且不含任何肉眼可见颗粒。

[0080] 在本发明的含义内,术语“溶剂”是指任意液体物质,优选地是挥发性有机液体,如甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷、己烷、正庚烷、甲苯以及它们的混合物。

附图说明

[0081] 图1a示出比较例1和比较例2在168小时时间间隔内的渗透速率。

[0082] 图1b示出比较例1和比较例2在168小时时间间隔内的累积渗透量。

[0083] 图2a示出实施例1a、实施例1b、实施例1c、实施例1d和比较例1在168小时时间间隔内的渗透速率。

[0084] 图2b示出实施例1a、实施例1b、实施例1c、实施例1d和比较例1在168小时时间间隔内的累积渗透量。

[0085] 图2c示出与比较例1相比,实施例1a、实施例1b、实施例1c、实施例1d和比较例2的粘结性、活性剂累积渗透量和活性剂利用率的测量结果。

[0086] 图3a示出实施例2a、实施例2b、实施例2c、实施例2d和比较例3在24小时时间间隔内的渗透速率。

[0087] 图3b示出实施例2a、实施例2b、实施例2c、实施例2d和比较例3在24小时时间间隔内的累积渗透量。

具体实施方式

[0088] TTS结构

[0089] 本发明涉及一种用于透皮施用活性剂的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含活性剂的层结构。

[0090] 根据本发明的含活性剂的层结构包括A)背衬层,B)含活性剂层和C)皮肤接触层。所述含活性剂的层结构优选地是含活性剂的自粘层结构。根据本发明的含活性剂层包含治疗有效量的所述活性剂。根据本发明的皮肤接触层包含至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物。

[0091] 因此,在第一方面,本发明涉及一种用于透皮施用活性剂的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含活性剂的层结构,

[0092] 所述含活性剂的层结构包括:

[0093] A)背衬层;

[0094] B)含活性剂层,所述含活性剂层包含治疗有效量的所述活性剂;以及

[0095] C)皮肤接触层,所述皮肤接触层包含至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物。

[0096] 在本发明的一个优选实施方案中,所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂。以下进一步提供有关根据本发明的有机硅丙烯酸杂化聚合物的更多细节。

[0097] 特别地,所述背衬层为活性剂基本上不可渗透的。

[0098] 所述含活性剂层可直接附着于背衬层,使得在所述背衬层与所述含活性剂层之间不存在另外的层。

[0099] 在本发明的一个实施方案中,至少一个附加层可在所述含活性剂层与所述皮肤接触层之间。然而,优选的是所述皮肤接触层附着于所述含活性剂层。

[0100] 根据本发明的TTS可以是基质型TTS或贮库型TTS,且优选地是基质型TTS。

[0101] 根据本发明的含活性剂的层结构通常位于可剥离保护层(释放衬垫)上,在施加至患者皮肤表面之前即刻从所述可剥离保护层上取下。因此,所述TTS可还包括释放衬垫。以此方式得到保护的TTS通常储存在泡罩包装或接缝密封袋中。包装可为儿童安全和/或成人友好型。

[0102] 根据本发明的某些实施方案,所述TTS可还包括粘性覆层。特别地,所述粘性覆层的面积大于所述含活性剂的结构并附着于其上,用于增强整个透皮治疗系统的粘合特性。所述粘性覆层包括背衬层和粘合剂层。所述粘性覆层使粘附于皮肤的面积增加,但不增加活性剂释放面积。所述粘性覆层包含选自由以下组成的组的自粘性聚合物或自粘性聚合物混合物:有机硅丙烯酸杂化聚合物、丙烯酸聚合物、聚硅氧烷、聚异丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物以及它们的混合物,所述自粘性聚合物或自粘性聚合物混合物可与所述含活性剂的层结构中所含的任意聚合物或聚合物混合物相同或不同。在一个实施方案中,所述TTS在所述含活性剂的层结构之上不含粘性覆层。

[0103] 在本发明的某些实施方案中,所述含活性剂的层结构提供0.6N至8.0N、优选地大于0.8N至8.0N、或0.9N至8.0N、或大于0.9N至8.0N、或1.2N至6.0N、或大于1.2N至6.0N的粘结性,优选地根据用倒置探头机测定粘合剂压敏粘结性的标准试验方法(ASTM D 2979-01;于2009年再次批准)测定,其中在试验前将透皮治疗系统样品在受控条件下于大约室温(23

±2℃)和大约50%rh(相对湿度)下平衡24小时。

[0104] 在本发明的某些实施方案中,所述含活性剂的层结构提供约2N/25mm至约16N/25mm、优选地约3.5N/25mm至约15N/25mm、更优选地约4N/25mm至约15N/25mm的粘附力,优选地使用具有铝试验板且拉伸角为90°的拉伸强度试验机测定,其中在试验前将透皮治疗系统样品在受控条件下于大约室温(23±2℃)和大约50%rh(相对湿度)下平衡24小时,并切成25mm固定宽度的片。

[0105] 在本发明的某些实施方案中,所述透皮治疗系统还包含至少一种非杂化聚合物,优选地是至少一种基于聚硅氧烷、聚异丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物或丙烯酸酯的非杂化聚合物。所述至少一种非杂化聚合物可包含在所述含活性剂层中,包含在所述皮肤接触层中,或者包含在所述含活性剂层和所述皮肤接触层两者中。在优选实施方案中,至少一种非杂化聚合物包含在所述含活性剂层中。在一个特定优选实施方案中,所述至少一种非杂化聚合物是非杂化压敏粘合剂,优选地是基于聚硅氧烷、聚异丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物或丙烯酸酯,更优选地是基于聚硅氧烷或丙烯酸酯。以下进一步提供有关根据本发明的非杂化聚合物的更多细节。

[0106] 在一个特定实施方案中,本发明涉及一种用于透皮施用活性剂的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含活性剂的层结构,

[0107] 所述含活性剂的层结构包括:

[0108] A) 背衬层;

[0109] B) 含活性剂的基质层;

[0110] 其中所述含活性剂的基质层包含

[0111] a) 基于所述含活性剂的基质层量为5重量%至35重量%的所述活性剂,和

[0112] b) 基于所述含活性剂的基质层量为约20重量%至约95重量%的基于聚硅氧烷或丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂;

[0113] 以及

[0114] C) 在所述含活性剂的基质层上的皮肤接触层,所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约50重量%至约100重量%的至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物,其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅与丙烯酸酯重量比为40:60至60:40的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,优选地其中形成所述丙烯酸酯的烯键式不饱和单体包括比例为65:35至55:45的丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸甲酯。

[0115] 在一个特定实施方案中,本发明涉及一种用于透皮施用活性剂的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含活性剂的层结构,

[0116] 所述含活性剂的层结构包括:

[0117] A) 背衬层;

[0118] B) 含活性剂的基质层;

[0119] 其中所述含活性剂的基质层包含

[0120] a) 基于所述含活性剂的基质层量为5重量%至35重量%的所述活性剂,和

[0121] b) 基于所述含活性剂的基质层量为约20重量%至约95重量%的基于聚硅氧烷或丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂,

[0122] c) 基于所述含活性剂的基质层量为约0.5重量%至约30重量%的辅助聚合物,所

述辅助聚合物选自自由以下组成的组：甲基丙烯酸烷基酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸铵基烷基酯共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物以及它们的混合物，

[0123] 以及

[0124] C) 在所述含活性剂的基质层上的皮肤接触层，所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约50重量%至约100重量%的至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物。

[0125] 在一个特定实施方案中，本发明涉及一种用于透皮施用卡巴拉汀的透皮治疗系统，所述透皮治疗系统包括含卡巴拉汀的层结构，

[0126] 所述含卡巴拉汀的层结构包括：

[0127] A) 背衬层；

[0128] B) 含卡巴拉汀的基质层；

[0129] 其中所述含卡巴拉汀的基质层包含

[0130] a) 基于所述含卡巴拉汀的基质层量为 $0.3\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $3.0\text{mg}/\text{cm}^2$ 的卡巴拉汀，和

[0131] b) 基于所述含卡巴拉汀的基质层量为约20重量%至约95重量%的基于丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂；

[0132] 以及

[0133] C) 在所述含卡巴拉汀的基质层上的皮肤接触层，所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约50重量%至约100重量%的至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物，其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅与丙烯酸酯重量比为40:60至60:40的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂，优选地其中形成所述丙烯酸酯的烯键式不饱和单体包括比例为65:35至55:45的丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸甲酯。

[0134] 含活性剂层

[0135] 如以上更为详细地概述，根据本发明的TTS的含活性剂的层结构包括背衬层、含活性剂层和皮肤接触层。所述含活性剂层包含治疗有效量的所述活性剂。

[0136] 所述含活性剂层可以是含活性剂的基质层或含活性剂的贮库层。优选的是所述含活性剂层是含活性剂的基质层。

[0137] 在一个实施方案中，所述含活性剂层是自粘性含活性剂层，更优选地是自粘性含活性剂的基质层。

[0138] 在某个实施方案中，所述含活性剂层可通过涂布并干燥包含治疗有效量的所述活性剂的含活性剂的涂布组合物来获得。

[0139] 在优选实施方案中，所述含活性剂层包含至少一种非杂化聚合物，优选地是至少一种基于聚硅氧烷、聚异丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物或丙烯酸酯的非杂化聚合物。在一个特定优选实施方案中，所述至少一种非杂化聚合物是非杂化压敏粘合剂，优选地是基于聚硅氧烷、聚异丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物或丙烯酸酯，更优选地是基于聚硅氧烷或丙烯酸酯。以下进一步提供有关根据本发明的非杂化聚合物的更多细节。

[0140] 在某些优选实施方案中，所述含活性剂层中所含的所述至少一种非杂化聚合物的量基于所述含活性剂层为约20重量%至约98重量%、约30重量%至约95重量%、或约50重

量%至约95重量%。

[0141] 在一个实施方案中,所述含活性剂层是含活性剂的基质层并且包含基于所述含活性剂的基质层量为约20重量%至约95重量%的基于聚硅氧烷或丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂。基于聚硅氧烷或丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂可通过其在25℃下的溶液粘度来表征。所述基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂的特征优选地在于在正庚烷中固体含量为约60%时溶液粘度为约200mPa·s至约700mPa·s,优选地使用Brookfield RVT粘度计测量,所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。所述基于丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂的特征优选地在于在乙酸乙酯中固体含量为约39%时溶液粘度为约4000mPa·s至约12000mPa·s,优选地使用例如Brookfield SSA粘度计测量,所述粘度计装配有转速20RPM的27号主轴。

[0142] 在优选实施方案中,所述含活性剂层不含有机硅丙烯酸杂化聚合物。

[0143] 在某个实施方案中,所述含活性剂层是含活性剂的双相基质层,所述含活性剂的双相基质层具有包含所述治疗有效量的活性剂的内相且具有包含至少一种非杂化聚合物的外相,其中所述内相在所述外相中形成分散的沉积物。就此而言,所述至少一种非杂化聚合物优选地基于聚硅氧烷或聚异丁烯。基于所述双相基质层的体积,所述双相基质层中所述内相的含量优选地为5体积%至40体积%。分散的沉积物的最大球体尺寸优选地为约1μm至约80μm,更优选地为约5μm至约65μm。

[0144] 在某个实施方案中,当所述含活性剂层是双相基质层时,所述活性剂在很大程度上未溶解于所述双相基质层的外相的聚合物中而是溶解于内相中,这形成了并入该相的聚合物中的微贮库。

[0145] 在某些实施方案中,基于所述含活性剂层,活性剂的含量为2重量%至40重量%,优选地为3重量%至40重量%,更优选地为5重量%至35重量%。

[0146] 在一个实施方案中,所述含活性剂层是含活性剂的基质层并且包含a) 基于所述含活性剂的基质层量为5重量%至35重量%的所述活性剂,和b) 基于所述含活性剂的基质层量为约20重量%至约95重量%的基于聚硅氧烷或丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂。

[0147] 在一个实施方案中,所述含活性剂层是含活性剂的基质层并且包含a) 基于所述含活性剂的基质层量为0.3mg/cm²至3.0mg/cm²的所述活性剂,和b) 基于所述含活性剂的基质层量为约20重量%至约95重量%的基于聚硅氧烷或丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂。

[0148] 在某些实施方案中,所述含活性剂层还包含辅助聚合物。基于所述含活性剂层,所述辅助聚合物的含量可为约0.5重量%至约30重量%,优选地基于所述含活性剂层为约2重量%至约25重量%。所述辅助聚合物优选地选自自由以下组成的组:甲基丙烯酸烷基酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸铵基烷基酯共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物以及它们的混合物。在某个优选实施方案中,所述辅助聚合物是聚乙烯基吡咯烷酮。在某个其他优选实施方案中,所述辅助聚合物是甲基丙烯酸烷基酯共聚物,优选地是聚(甲基丙烯酸丁酯,甲基丙烯酸甲酯)。

[0149] 在某些实施方案中,所述含活性剂层是含活性剂的基质层,所述含活性剂的基质层包含a) 治疗有效量的所述活性剂(例如丁丙诺啡或卡巴拉汀),b) 非杂化压敏粘合剂(例如基于聚硅氧烷或丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂),和c) 辅助聚合物,所述辅助聚合物优选地选自自由以下组成的组:甲基丙烯酸烷基酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、甲基丙

烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸烷基酯共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物以及它们的混合物。在一个实施方案中,所述辅助聚合物是聚乙烯基吡咯烷酮并且其含量基于所述含活性剂层为约0.5重量%至约8重量%。在一个特定实施方案中,所述辅助聚合物是甲基丙烯酸烷基酯共聚物并且其含量基于所述含活性剂层为约10重量%至约30重量%。

[0150] 在某些实施方案中,所述含活性剂层是含卡巴拉汀的基质层,所述含卡巴拉汀的基质层包含a) 治疗有效量的卡巴拉汀,b) 非杂化压敏粘合剂(例如基于丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂),和c) 辅助聚合物(例如甲基丙烯酸烷基酯共聚物)。

[0151] 根据某个实施方案,所述含活性剂层的面积重量为10至180g/m²、20至160g/m²、60至160g/m²、30至140g/m²、40至140g/m²、50至70g/m²、或大于80至140g/m²。

[0152] 在某些实施方案中,所述含活性剂层还包含羧酸,优选地是其量足以使所述治疗有效量的活性剂溶解于其中。在一个实施方案中,所述治疗有效量的活性剂溶解于所述羧酸中。

[0153] 在某些实施方案中,基于所述含活性剂层,羧酸的含量为2重量%至20重量%,优选地为4重量%至15重量%,更优选地为5重量%至12重量%。

[0154] 在某些实施方案中,所述含活性剂层是含丁丙诺啡的基质层,所述含丁丙诺啡的基质层包含a) 治疗有效量的丁丙诺啡,b) 非杂化压敏粘合剂(例如基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂),c) 羧酸(例如乙酰丙酸),和任选的d) 辅助聚合物(例如聚乙烯基吡咯烷酮)。

[0155] 在某些实施方案中,所述含活性剂层是含活性剂的双相基质层,所述含活性剂的双相基质层具有包含所述治疗有效量的所述活性剂、羧酸和任选的辅助聚合物的内相且具有包含至少一种非杂化聚合物的外相,其中所述内相在所述外相中形成分散的沉积物。

[0156] 在一个实施方案中,活性剂和羧酸以基于所述含活性剂层按重量计不同的量包含在内。然而,活性剂和羧酸也可以基于所述含活性剂层按重量计相同的量包含在内,使得所含羧酸和活性剂的量比例如为约1:1。

[0157] 基于所述含活性剂层,按重量计羧酸的含量可小于活性剂的含量。然而,基于所述含活性剂层,按重量计活性剂的含量也可小于羧酸的含量。优选地,羧酸和活性剂以0.3:1至5:1的量比包含在所述含活性剂层中。

[0158] 合适的羧酸可选自由C₃至C₂₄羧酸组成的组。在某些实施方案中,所述含活性剂层中所含的羧酸选自由以下组成的组:油酸、亚油酸、亚麻酸、乙酰丙酸以及它们的混合物,特别地羧酸是乙酰丙酸。在一个特定实施方案中,羧酸是乙酰丙酸,并且乙酰丙酸和活性剂以0.3:1至5:1的量比包含在所述含活性剂层中。

[0159] 由于羧酸如例如乙酰丙酸同样可通过皮肤吸收,因此TTS中的量会随着施加时间的流逝而变少,并且可导致活性剂的溶解度降低。结果是,由于消耗所致的活性剂热力学活性降低,于是由药物溶解度降低来补偿。

[0160] 根据本发明的TTS可还包含一种或多种抗氧化剂。合适的抗氧化剂是焦亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、生育酚及其酯、抗坏血酸、丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚或没食子酸丙酯,优选地是焦亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯和生育酚。抗氧化剂可合宜地存在于所述含活性剂层中,优选地以所述含活性剂层的约0.001%至约0.5%的量存在。

[0161] 除上述成分之外,根据本发明的TTS可还包含至少一种赋形剂或添加剂,例如来自

下组：交联剂、增溶剂、填充剂、增粘剂、成膜剂、增塑剂、稳定剂、软化剂、护肤物质、渗透促进剂、pH调节剂和防腐剂。一般来讲，优选的是根据本发明不需要额外的赋形剂或添加剂。因此，所述TTS具有低复杂度的组成。在某些实施方案中，在所述TTS中不存在另外的添加剂（例如增粘剂）。

[0162] 皮肤接触层

[0163] 如以上更为详细地概述，根据本发明的TTS的含活性剂的层结构包括背衬层、含活性剂层和皮肤接触层。所述皮肤接触层包含至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物，优选地所述至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂。优选地，所述皮肤接触层与所述含活性剂层接触。

[0164] 在某些实施方案中，所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约30重量%至约100重量%、约50重量%至约100重量%，或约80重量%至约100重量%的有机硅丙烯酸杂化聚合物。

[0165] 在某个实施方案中，所述皮肤接触层中的所述有机硅丙烯酸杂化聚合物包含连续的有机硅外相和不连续的丙烯酸内相。在某另一个实施方案中，所述含活性剂层中的所述有机硅丙烯酸杂化聚合物包含连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。

[0166] 在某个实施方案中，所述皮肤接触层具有连续的有机硅外相和不连续的丙烯酸内相。在某个实施方案中，所述皮肤接触层具有连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。

[0167] 在某个优选实施方案中，所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约50重量%至约100重量%的有机硅丙烯酸杂化聚合物，其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅与丙烯酸酯重量比为40:60至60:40的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂，优选地其中形成所述丙烯酸酯的烯键式不饱和单体包括比例为65:35至55:45的丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸甲酯。

[0168] 在某个优选实施方案中，所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约80重量%至约100重量%的有机硅丙烯酸杂化聚合物，其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅与丙烯酸酯重量比为40:60至60:40的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂，并且其中形成所述丙烯酸酯的烯键式不饱和单体包括比例为65:35至55:45的丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸甲酯，优选地其中所述皮肤接触层具有连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。

[0169] 在某个优选实施方案中，所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约80重量%至约100重量%的有机硅丙烯酸杂化聚合物，其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅与丙烯酸酯重量比为40:60至60:40的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂，并且其中所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度为约1,200cP至约1,800cP，优选地使用Brookfield RVT粘度计测量，所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴，或者特征在于在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为约9.0e5泊至约7.0e6泊，优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量，其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零，优选地其中所述皮肤接触层具有连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。

[0170] 在一个实施方案中，所述皮肤接触层还包含至少一种非杂化聚合物。

[0171] 所述皮肤接触层可包含活性剂。在一个优选实施方案中，所述皮肤接触层不含活性剂，也就是说在不添加活性剂的情况下制备而成。

[0172] 所述皮肤接触层的面积重量可为5至150g/m²、20至150g/m²或20至130g/m²。优选的

是,所述皮肤接触层的面积重量为10至100g/m²,优选地为5至40g/m²,更优选地为10至30g/m²或20至40g/m²。

[0173] 在某些实施方案中,包含所述至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物的所述皮肤接触层还包含至少一种非杂化聚合物。就此而言,所述至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物和所述至少一种非杂化聚合物可以0.1:1至5:1、优选地0.5:1至2:1的量比包含在所述皮肤接触层中。以下进一步提供有关根据本发明的非杂化聚合物的更多细节。

[0174] 活性剂

[0175] 根据本发明的TTS包含治疗有效量的活性剂。

[0176] 并入系统中的活性剂的量取决于许多因素而变化,这些因素包括但不限于特定的活性剂、所需的治疗效果以及系统提供治疗的时间跨度。治疗有效量可在约1mg至约50mg之间变化。

[0177] 在本发明的某些实施方案中,基于所述含活性剂层,活性剂的含量为2重量%至40重量%,优选地为3重量%至40重量%,更优选地为5重量%至35重量%。

[0178] 在本发明的某些实施方案中,所述含活性剂的层结构中所含活性剂的量为0.3mg/cm²至3.0mg/cm²、0.5mg/cm²至2.5mg/cm²、0.6mg/cm²至2.2mg/cm²,或1.3mg/cm²至2.2mg/cm²。在某些实施方案中,基于含活性剂层,所述含活性剂的层结构中所含活性剂的量为0.5mg/cm²至1.6mg/cm²、大于0.6mg/cm²至小于1.8mg/cm²、1.2mg/cm²至小于1.8mg/cm²,或大于0.6mg/cm²至小于1.2mg/cm²。

[0179] 活性剂可以是适于透皮递送至患者的任意组分。

[0180] 在根据本发明的某个实施方案中,活性剂是适用于全身治疗的活性剂,即用于施用至体循环的活性剂。合适的活性剂包括但不限于卡巴拉汀和丁丙诺啡。在一个实施方案中,活性剂是丁丙诺啡。在一个优选实施方案中,活性剂是卡巴拉汀。在本发明的某个实施方案中,活性剂不是丁丙诺啡。

[0181] 根据本发明,活性剂可以如上定义的任意形式存在于TTS中。因此,在某些实施方案中,它们可以游离碱(例如卡巴拉汀碱或丁丙诺啡碱)的形式包含在内。在某些其他实施方案中,所含的活性物质可呈药学上可接受的化学及形态形式和物理状态,如其药学上可接受的盐。

[0182] 在本发明的某些实施方案中,活性剂是卡巴拉汀(例如卡巴拉汀碱)并且在含卡巴拉汀的层结构中的含量为0.3mg/cm²至3.0mg/cm²、0.5mg/cm²至2.5mg/cm²、0.6mg/cm²至2.2mg/cm²,或1.3mg/cm²至2.2mg/cm²。

[0183] 在本发明的某些实施方案中,活性剂是丁丙诺啡(例如丁丙诺啡碱)并且在含丁丙诺啡的层结构中的含量为0.3mg/cm²至3.0mg/cm²、0.5mg/cm²至2.5mg/cm²、0.6mg/cm²至2.2mg/cm²,或1.3mg/cm²至2.2mg/cm²。

[0184] 根据某些实施方案,根据六种不同剂量,所述透皮治疗系统中所含活性剂(例如卡巴拉汀碱)的量的范围为约2.5mg至约6.5mg活性剂并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约1cm²至约4.5cm²,优选地为约1cm²至小于2.5cm²,或者所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约6mg至约12mg活性剂并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约3cm²至约7cm²,优选地为约2.5cm²至小于5cm²,或者所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约10mg至约17mg活性剂并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约

5.5cm²至约10cm²,优选地为约4.5cm²至小于7.5cm²,或者所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约14mg至约22mg活性剂并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约7cm²至约13cm²,优选地为约6.5cm²至小于10cm²,或者所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约21mg至约33mg活性剂并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约11cm²至约19cm²,优选地为约10.5cm²至小于15cm²,或者所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约29mg至约43mg活性剂并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约17cm²至约23cm²,优选地为约16cm²至小于20cm²,其中所述五个不同的透皮治疗系统具有增加的释放面积和活性剂(例如卡巴拉汀碱)量。

[0185] 根据某些实施方案,所述透皮治疗系统中所含活性剂(例如卡巴拉汀碱)的量为约2.5mg至约43mg。

[0186] 有机硅丙烯酸杂化聚合物

[0187] 本发明的TTS包含有机硅丙烯酸杂化聚合物。所述有机硅丙烯酸杂化聚合物包括聚合杂化物,所述聚合杂化物包括已聚合在一起的基于有机硅的亚种和基于丙烯酸酯的亚种。因此有机硅丙烯酸杂化聚合物包括有机硅相和丙烯酸相。优选地,所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂。

[0188] 所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂通常在如正庚烷和乙酸乙酯的溶剂中供应和使用。所述压敏粘合剂的固体含量通常在30%与80%之间。本领域技术人员已知可通过添加适量溶剂来调整固体含量。

[0189] 优选地,在所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂中有机硅与丙烯酸酯的重量比为5:95至95:5,或为20:80至80:20,更优选地为40:60至60:40,且最优选地有机硅与丙烯酸酯的比例为约50:50。合适的有机硅与丙烯酸酯重量比为50:50的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂是例如由Dow Corning在乙酸乙酯中供应的可商购获得的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂7-6102(有机硅/丙烯酸酯比50/50)和7-6302(有机硅/丙烯酸酯比50/50)。

[0190] 根据本发明的优选有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度大于约400cP,或为约500cP至约3,500cP,特别地为约1,000cP至约3,000cP,更优选地为约1,200cP至约1,800cP,或最优选地为约1,500cP,或更优选地为约2,200cP至约2,800cP,或最优选地为约2,500cP,优选地使用Brookfield RVT粘度计测量,所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。

[0191] 这些有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征可还在于在30℃下在0.1rad/s下复数粘度小于约1.0e9泊,或为约1.0e5泊至约9.0e8泊,或更优选地为约9.0e5泊至约1.0e7泊,或最优选地为约4.0e6泊,或可选地更优选地为约2.0e6泊至约9.0e7泊,或最优选地为约1.0e7泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。

[0192] 在本发明的一个实施方案中,所述皮肤接触层包含至少两种选自以下有机硅丙烯酸杂化聚合物组中的至少两者的有机硅丙烯酸杂化聚合物:

[0193] -有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,其特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度为约1,200cP至约1,800cP,优选地使用Brookfield RVT粘度计测量,所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴,以及

[0194] -有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,其特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量

为约50%时溶液粘度为约2,200cP至约2,800cP,优选地使用Brookfield RVT粘度计测量,所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。

[0195] 在本发明的另一个实施方案中,所述皮肤接触层包含至少两种选自以下有机硅丙烯酸杂化聚合物组中的至少两者的有机硅丙烯酸杂化聚合物:

[0196] -有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,其特征在于在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为约 9.0×10^5 泊至约 7.0×10^6 泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零,以及

[0197] -有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,其特征在于在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为约 8.0×10^6 泊至约 9.0×10^7 泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。

[0198] 为制备样品以便使用Rheometrics ARES流变仪测量流变性能,可将2至3克粘性溶液倾倒在SCOTCH-PAK 1022含氟聚合物释放衬垫上并在环境条件下静置60分钟。为获得大体不含溶剂的粘合剂膜,可将它们置于110℃ $\pm$ 10℃的烘箱中60分钟。从烘箱中取出之后平衡至室温。可将膜从释放衬垫上取下并折叠成正方形。可使用Carver压机压膜以消除气泡。可将样品装载于压板之间并在30℃下压至1.5 $\pm$ 0.1mm。裁剪过多的粘合剂并记录最终间距。可采用以下设置在0.01至100rad/s之间进行扫频:温度=30℃;应变=0.5%-1%;10倍频率范围内采集3个数据点(data collected at 3points/decade)。

[0199] 合适的可商购获得的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂包括由Dow Corning制造并在正庚烷或乙酸乙酯中供应的PSA系列7-6100和7-6300(7-610X和7-630X;X=1基于正庚烷/X=2基于乙酸乙酯)。例如,有机硅/丙烯酸酯比为50/50的7-6102有机硅丙烯酸杂化PSA的特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度为2,500cP,且在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为 1.0×10^7 泊。有机硅/丙烯酸酯比为50/50的7-6302有机硅丙烯酸杂化PSA在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度为1,500cP,且在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为 4.0×10^6 泊。

[0200] 取决于供应有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂时所用的溶剂,提供有机硅或丙烯酸连续外相和相应不连续内相的有机硅相和丙烯酸相的排列不同。如果在正庚烷中提供有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,则所述组合物包含连续的有机硅外相和不连续的丙烯酸内相。如果在乙酸乙酯中提供有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,则所述组合物包含连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。在将提供有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂时所用的溶剂蒸发之后,所得压敏粘合剂膜或层的相排列对应于含溶剂的粘合剂涂布组合物的相排列。例如,在没有任何可导致有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂组合物中相排列反转的物质存在时,由正庚烷中的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂制成的压敏粘合剂层提供连续的有机硅外相和不连续的丙烯酸内相,由乙酸乙酯中的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂制成的压敏粘合剂层提供连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。例如,可使用附着于硅化释放衬垫的由有机硅丙烯酸杂化PSA组合物制成的压敏粘合剂膜或层,通过剥离力试验确定组合物的相排列。如果由于两个有机硅表面粘连使得硅化释放衬垫无法或几乎无法从压敏粘合剂膜(层压至背衬膜)上取下,则所述压敏粘合剂膜包含连续的有机硅外相。粘连由包含相似表面能的两个有机硅层之间的粘附造成。有机硅粘合剂在硅化衬垫上表现出良好的铺展性,因此可对衬垫产生良好的粘附性。如果硅化释放衬垫易于取下,则所述压敏粘合剂膜包含连续的丙烯酸

外相。丙烯酸粘合剂由于不同的表面能而不具有良好的铺展性，由此对硅化衬垫的粘附性低或几乎没有粘附性。

[0201] 根据本发明的优选实施方案，所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂，所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂可从包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物获得。应当理解，包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物可仅包括丙烯酸酯官能团、仅包括甲基丙烯酸酯官能团、或包括丙烯酸酯官能团和甲基丙烯酸酯官能团两者。

[0202] 根据本发明的某些实施方案，所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂包括以下物质的反应产物：(a) 包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物，(b) 烯键式不饱和单体，和 (c) 引发剂。也就是说，所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂是这些反应物 ((a)、(b) 和 (c)) 之间化学反应的产物。特别地，所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂包括以下物质的反应产物：(a) 包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物，(b) (甲基) 丙烯酸酯单体，和 (c) 引发剂 (即在引发剂存在下)。也就是说，所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂包括这些反应物 ((a)、(b) 和 (c)) 之间化学反应的产物。

[0203] (a) 包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物、(b) 烯键式不饱和单体、和 (c) 引发剂的反应器产物可包含连续的有机硅外相和不连续的丙烯酸内相，或者 (a)、(b) 和 (c) 的反应产物可包含连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。

[0204] 在所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂中，基于100重量份所述杂化压敏粘合剂，所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物 (a) 的含量通常为5至95重量份，更典型地为25至75重量份。

[0205] 在所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂中，基于100重量份所述杂化压敏粘合剂，所述烯键式不饱和单体 (b) 的含量通常为5至95重量份，更典型地为25至75重量份。

[0206] 在所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂中，基于100重量份所述杂化压敏粘合剂，所述引发剂 (c) 的含量通常为0.005至3重量份，更典型地为0.01至2重量份。

[0207] 根据本发明的某些实施方案，所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物 (a) 包含以下物质的缩合反应产物：(a1) 有机硅树脂，(a2) 有机硅聚合物，和 (a3) 提供所述丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅封端剂。

[0208] 根据本发明的某些实施方案，所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物 (a) 包含以下物质的缩合反应产物：

[0209] (a1) 有机硅树脂，

[0210] (a2) 有机硅聚合物，和

[0211] (a3) 提供所述丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅封端剂，其中所述含硅封端剂具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$ ，其中

[0212] X为具有通式AE-的一价基团

[0213] 其中E为-O-或-NH-，且A为丙烯酰基或甲基丙烯酰基，

[0214] Y为具有1至6个碳原子的二价亚烷基，

[0215] R'为甲基或苯基，

[0216] Z为一价可水解有机基团或卤素，并且

[0217] b为0或1；

[0218] 其中所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物反应形成压敏粘合剂,其中所述含硅封端剂在所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物反应之前、反应过程中或反应之后引入,并且其中:

[0219] 所述含硅封端剂在所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物已进行缩合反应形成所述压敏粘合剂之后与所述压敏粘合剂进行反应;或者

[0220] 所述含硅封端剂与所述有机硅树脂和所述有机硅聚合物原位反应。

[0221] 根据本发明的某些实施方案,所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物包含压敏粘合剂与提供所述丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅封端剂的缩合反应产物。也就是说,所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物实质上是利用提供所述丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅封端剂封端或封闭端基的压敏粘合剂,其中所述压敏粘合剂包含所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物的缩合反应产物。优选地,所述有机硅树脂以30至80重量份的量反应形成所述压敏粘合剂,并且所述有机硅聚合物以20至70重量份的量反应形成所述压敏粘合剂。这些重量份均基于100重量份的所述压敏粘合剂。尽管并不要求,但所述压敏粘合剂可包含催化量的缩合催化剂。多种有机硅树脂和有机硅聚合物适于制造压敏粘合剂。

[0222] 根据本发明的某些实施方案,所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂是以下物质的反应产物:

[0223] (a) 包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物,所述组合物包含以下物质的缩合反应产物:

[0224] (a1) 有机硅树脂,

[0225] (a2) 有机硅聚合物,和

[0226] (a3) 提供所述丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅封端剂,其中所述含硅封端剂具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$,其中

[0227] X为具有通式 $\text{AE}-$ 的一价基团

[0228] 其中E为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$,且A为丙烯酰基或甲基丙烯酰基,

[0229] Y为具有1至6个碳原子的二价亚烷基,

[0230] R' 为甲基或苯基,

[0231] Z为一价可水解有机基团或卤素,并且

[0232] b为0或1;

[0233] 其中所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物反应形成压敏粘合剂,其中所述含硅封端剂在所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物反应之前、反应过程中或反应之后引入,并且其中:

[0234] 所述含硅封端剂在所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物已进行缩合反应形成所述压敏粘合剂之后与所述压敏粘合剂进行反应;或者

[0235] 所述含硅封端剂与所述有机硅树脂和所述有机硅聚合物原位反应;

[0236] (b) 烯键式不饱和单体;和

[0237] (c) 引发剂。

[0238] 用于本发明的有机硅丙烯酸杂化组合物可描述为通过包括以下步骤的方法制备:

[0239] (i) 提供包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物,所述组

合物包含以下物质的缩合反应产物：

[0240] 有机硅树脂，

[0241] 有机硅聚合物，和

[0242] 提供所述丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅封端剂，其中所述含硅封端剂具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$ ，其中

[0243] X为具有通式AE-的一价基团

[0244] 其中E为-O-或-NH-，且A为丙烯酰基或甲基丙烯酰基，

[0245] Y为具有1至6个碳原子的二价亚烷基，

[0246] R'为甲基或苯基，

[0247] Z为一价可水解有机基团或卤素，并且

[0248] b为0或1；

[0249] 其中所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物反应形成压敏粘合剂，其中所述含硅封端剂在所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物反应之前、反应过程中或反应之后引入，并且其中：

[0250] 所述含硅封端剂在所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物已进行缩合反应形成所述压敏粘合剂之后与所述压敏粘合剂进行反应；或者

[0251] 所述含硅封端剂与所述有机硅树脂和所述有机硅聚合物原位反应；

[0252] (i) 任选地在50℃至100℃或65℃至90℃的温度下，在引发剂存在下，使烯键式不饱和单体与步骤(i)的所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物聚合，形成有机硅丙烯酸杂化组合物。

[0253] 在所述烯键式不饱和单体与所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物聚合的过程中，可根据需要控制和优化有机硅与丙烯酸的比例。在所述方法过程中可通过多种机制控制有机硅与丙烯酸的比例。一种这样的机制的说明性实例是将一种或多种所述烯键式不饱和单体控速添加到所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物中。在某些应用中，可能期望基于有机硅的亚种或总有机硅含量超过基于丙烯酸酯的亚种或总丙烯酸含量。在其他应用中，可能期望情况相反。不论最终应用如何，如上所述通常优选的是，在所述有机硅丙烯酸杂化组合物中，基于100重量份的所述有机硅丙烯酸杂化组合物，所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物的含量优选地为约5至约95重量份，更优选地为约25至约75重量份，且进一步更优选地为约40至约60重量份。

[0254] 根据本发明的某个实施方案，用于本发明的有机硅丙烯酸杂化组合物可描述为通过包括以下步骤的方法制备：

[0255] (i) 提供包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物，所述组合物包含以下物质的缩合反应产物：

[0256] 有机硅树脂，

[0257] 有机硅聚合物，和

[0258] 提供所述丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅封端剂，其中所述含硅封端剂具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$ ，其中

[0259] X为具有通式AE-的一价基团

- [0260] 其中E为-O-或-NH-,且A为丙烯酰基或甲基丙烯酰基,
- [0261] Y为具有1至6个碳原子的二价亚烷基,
- [0262] R'为甲基或苯基,
- [0263] Z为一价可水解有机基团或卤素,并且
- [0264] b为0或1;
- [0265] 其中所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物反应形成压敏粘合剂,其中所述含硅封端剂在所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物反应之前、反应过程中或反应之后引入,并且其中:
- [0266] 所述含硅封端剂在所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物已进行缩合反应形成所述压敏粘合剂之后与所述压敏粘合剂进行反应;或者
- [0267] 所述含硅封端剂与所述有机硅树脂和所述有机硅聚合物原位反应;
- [0268] (ii) 在50℃至100℃的温度下,在引发剂存在下,在第一溶剂中使烯键式不饱和单体与步骤(i)的所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物聚合,形成有机硅丙烯酸杂化组合物;
- [0269] (iii) 除去所述第一溶剂;以及
- [0270] (iv) 添加第二溶剂以形成所述有机硅丙烯酸杂化组合物,其中通过选择所述第二溶剂对所述有机硅丙烯酸杂化组合物的相排列进行选择控制。
- [0271] 用于本发明的有机硅丙烯酸杂化PSA组合物还可描述为通过包括以下步骤的方法制备:
- [0272] (i) 提供包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物,所述组合物包含以下物质的缩合反应产物:
- [0273] 有机硅树脂,
- [0274] 有机硅聚合物,和
- [0275] 提供所述丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅封端剂,其中所述含硅封端剂具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$,其中
- [0276] X为具有通式 AE- 的一价基团
- [0277] 其中E为-O-或-NH-,且A为丙烯酰基或甲基丙烯酰基,
- [0278] Y为具有1至6个碳原子的二价亚烷基,
- [0279] R'为甲基或苯基,
- [0280] Z为一价可水解有机基团或卤素,并且
- [0281] b为0或1;
- [0282] 其中所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物反应形成压敏粘合剂,其中所述含硅封端剂在所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物反应之前、反应过程中或反应之后引入,并且其中:
- [0283] 所述含硅封端剂在所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物已进行缩合反应形成所述压敏粘合剂之后与所述压敏粘合剂进行反应;或者
- [0284] 所述含硅封端剂与所述有机硅树脂和所述有机硅聚合物原位反应;
- [0285] (ii) 在50℃至100℃的温度下,在引发剂存在下,在第一溶剂中使烯键式不饱和单体与步骤(i)的所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物聚合,

形成有机硅丙烯酸杂化组合物；

[0286] (iii) 添加加工溶剂，其中所述加工溶剂具有比所述第一溶剂更高的沸点；以及

[0287] (iv) 在70℃至150℃的温度下施加热，以便选择性除去大部分所述第一溶剂；

[0288] (v) 除去所述加工溶剂；以及

[0289] (vi) 添加第二溶剂以形成所述有机硅丙烯酸杂化组合物，其中通过选择所述第二溶剂对所述有机硅丙烯酸杂化组合物的相排列进行选择控制。

[0290] 根据前述段落的有机硅树脂可包含共聚物，所述共聚物包含式 $R^X_3SiO_{1/2}$ 的三有机甲硅烷氧基单元和式 $SiO_{4/2}$ 的四官能甲硅烷氧基单元，三有机甲硅烷氧基单元与四官能甲硅烷氧基单元之比为0.1至0.9，优选地为约0.6至0.9。优选地， R^X 各自独立地表示具有1至6个碳原子的一价烷基、乙烯基、羟基或苯基。

[0291] 根据前述段落的有机硅聚合物可包含至少一种聚二有机硅氧烷并且优选地由选自自由羟基、烷氧基、氢化物基团、乙烯基或它们的混合物组成的组的官能团封端（封闭端基）。二有机取代基可选自由以下组成的组：二甲基、甲基乙烯基、甲基苯基、二苯基、甲基乙基、(3,3,3-三氟丙基)甲基以及它们的混合物。优选地，所述二有机取代基仅包含甲基。聚二有机硅氧烷的分子量的范围通常为约50,000至约1,000,000，优选地为约80,000至约300,000。优选地，所述聚二有机硅氧烷包含以 $TR^XASiO_{1/2}$ 端基封闭单元封端的 AR^XSiO 单元，其中所述聚二有机硅氧烷的粘度在25℃下为约100厘泊至约30,000,000厘泊，A基团各自独立地选自 R^X 或具有1至6个碳原子的卤代烷基，T基团各自独立地选自自由 R^X 、OH、H或 OR^Y 组成的组，并且 R^Y 各自独立地为具有1至4个碳原子的烷基。

[0292] 作为使用所述优选有机硅树脂和所述优选有机硅聚合物形式的实例，一种类型的压敏粘合剂如下制得：

[0293] 混合 (i) 30至80重量份（包括端值）的至少一种树脂共聚物，所述至少一种树脂共聚物包含硅键合羟基且大体上由以0.6至0.9的 $R^X_3SiO_{1/2}$ 单元/ $SiO_{4/2}$ 单元摩尔比存在的 $R^X_3SiO_{1/2}$ 单元和 $SiO_{4/2}$ 单元组成；(ii) 约20至约70重量份的至少一种聚二有机硅氧烷，所述聚二有机硅氧烷包含由 $TR^XASiO_{1/2}$ 端基封闭单元封端的 AR^XSiO 单元，其中所述聚二有机硅氧烷的粘度在25℃下为约100厘泊至约30,000,000厘泊，且 R^X 各自为选自具有1至6个碳原子（包括端值）的烷基组成的组的一价有机基，A基团各自独立地选自 R^X 或具有1至6个碳原子（包括端值）的卤代烷基，T基团各自独立地选自自由 R^X 、OH、H或 OR^Y 组成的组，并且 R^Y 各自独立地为具有1至4个碳原子（包括端值）的烷基；足量的 (iii) 至少一种含硅封端剂，通篇也称为端基封闭剂，所述封端剂如下所述且能够提供5,000至15,000ppm，更典型地8,000至13,000ppm范围内的硅烷醇含量或浓度；需要时附加催化量的 (iv) 温和的硅烷醇缩合催化剂（(ii) 未提供的情况下）；以及必要时有效量的 (v) 相对于 (i)、(ii)、(iii) 和 (iv) 为惰性的有机溶剂，用以降低 (i)、(ii)、(iii) 和 (iv) 的混合物的粘度；以及使 (i)、(ii)、(iii) 和 (iv) 的混合物进行缩合，至少直至足量的所述一种或多种含硅封端剂已与 (i) 和 (ii) 的硅键合羟基和T基团反应。附加的有机硅端基封闭剂可与本发明的一种或多种含硅封端剂 (iii) 结合使用。

[0294] 根据前述段落的含硅封端剂可选自下组：丙烯酸酯官能硅烷、丙烯酸酯官能硅氮烷、丙烯酸酯官能二硅氮烷、丙烯酸酯官能二硅氧烷、甲基丙烯酸酯官能硅烷、甲基丙烯酸酯官能硅氮烷、甲基丙烯酸酯官能二硅氮烷、甲基丙烯酸酯官能二硅氧烷以及它们的组合，

并可描述为具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$,其中X为具有通式 $\text{AE}-$ 的一价基团,其中E为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$,且A为丙烯酰基或甲基丙烯酰基,Y为具有1至6个碳原子的二价亚烷基, R' 为甲基或苯基,Z为一价可水解有机基团或卤素,并且b为0、1或2。优选地,所述一价可水解有机基团具有通式 $\text{R}''\text{O}-$,其中 R'' 为亚烷基。最优选地,这种特定的端基封闭剂选自下组:3-甲基丙烯酰氧基丙基二甲基氯硅烷、3-甲基丙烯酰氧基丙基二氯硅烷、3-甲基丙烯酰氧基丙基三氯硅烷、3-甲基丙烯酰氧基丙基二甲基甲氧基硅烷、3-甲基丙烯酰氧基丙基甲基二甲氧基硅烷、3-甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷、3-甲基丙烯酰氧基丙基二甲基乙氧基硅烷、3-甲基丙烯酰氧基丙基甲基二乙氧基硅烷、3-甲基丙烯酰氧基丙基三乙氧基硅烷、(甲基丙烯酰氧基甲基)二甲基甲氧基硅烷、(甲基丙烯酰氧基甲基)甲基二甲氧基硅烷、(甲基丙烯酰氧基甲基)三甲氧基硅烷、(甲基丙烯酰氧基甲基)二甲基乙氧基硅烷、(甲基丙烯酰氧基甲基)甲基二乙氧基硅烷、甲基丙烯酰氧基甲基三乙氧基硅烷、甲基丙烯酰氧基-丙基三异丙氧基硅烷、3-甲基丙烯酰氧基丙基二甲基硅氮烷、3-丙烯酰氧基-丙基二甲基氯硅烷、3-丙烯酰氧基丙基二氯硅烷、3-丙烯酰氧基丙基-三氯硅烷、3-丙烯酰氧基丙基二甲基甲氧基硅烷、3-丙烯酰氧基-丙基甲基二甲氧基硅烷、3-丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷、3-丙烯酰氧基丙基-二甲基硅氮烷以及它们的组合。

[0295] 根据前述段落的烯键式不饱和单体可以是具有至少一个碳-碳双键的任意单体。优选地,根据前述段落的烯键式不饱和单体可以是选自由以下组成的组的化合物:脂族丙烯酸酯、脂族甲基丙烯酸酯、脂环族丙烯酸酯、脂环族甲基丙烯酸酯以及它们的组合。应当理解,所述各化合物即脂族丙烯酸酯、脂族甲基丙烯酸酯、脂环族丙烯酸酯和脂环族甲基丙烯酸酯均包含烷基。这些化合物的烷基可包含最多20个碳原子。可选择作为所述烯键式不饱和单体之一的脂族丙烯酸酯选自由以下组成的组:丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸正丁酯、丙烯酸异丁酯、丙烯酸叔丁酯、丙烯酸己酯、丙烯酸-2-乙基己酯、丙烯酸异辛酯、丙烯酸异壬酯、丙烯酸异戊酯、丙烯酸十三烷基酯、丙烯酸硬脂酯、丙烯酸月桂酯以及它们的混合物。可选择作为所述烯键式不饱和单体之一的脂族甲基丙烯酸酯选自由以下组成的组:甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丙酯、甲基丙烯酸正丁酯、甲基丙烯酸异丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异壬酯、甲基丙烯酸异戊酯、甲基丙烯酸十三烷基酯、甲基丙烯酸硬脂酯、甲基丙烯酸月桂酯以及它们的混合物。可选择作为所述烯键式不饱和单体之一的脂环族丙烯酸酯是丙烯酸环己酯,并且可选择作为所述烯键式不饱和单体之一的脂环族甲基丙烯酸酯是甲基丙烯酸环己酯。

[0296] 应当理解,用于制备所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的烯键式不饱和单体可以是超过一个烯键式不饱和单体。也就是说,烯键式不饱和单体的组合可与所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物和所述引发剂一起进行聚合,更具体地进行共聚。根据本发明的某个实施方案,所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂通过使用至少两种不同的烯键式不饱和单体作为丙烯酸单体来制备,所述烯键式不饱和单体优选地选自下组:丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸甲酯,它们的比例优选地为40:60至70:30,更优选地比例为65:35至55:45或为55:45至45:50,特别优选地比例为50%丙烯酸-2-乙基己酯和50%丙烯酸甲酯,或者比例为60%丙烯酸-2-乙基己酯和40%丙烯酸甲酯。

[0297] 根据前述段落的引发剂可以是适于引发所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能

团的含硅压敏粘合剂组合物与所述烯键式不饱和单体聚合而形成所述有机硅丙烯酸杂化物的任何物质。例如,可使用选自下组的自由基引发剂:过氧化物、偶氮化合物、氧化还原引发剂和光引发剂。

[0298] 此外,在WO 2007/145996、EP 2 599 847 A1和WO 2016/130408中对可根据前述段落使用的合适有机硅树脂、有机硅聚合物、含硅封端剂、烯键式不饱和单体和引发剂进行了详细说明。

[0299] 根据本发明的某个实施方案,所述有机硅丙烯酸杂化聚合物包括有机硅聚合物、有机硅树脂和丙烯酸聚合物的反应产物,其中所述丙烯酸聚合物共价自交联并与所述有机硅聚合物和/或所述有机硅树脂共价结合。

[0300] 根据本发明的某另一个实施方案,所述有机硅丙烯酸杂化聚合物包括有机硅聚合物、有机硅树脂和丙烯酸聚合物的反应产物,其中所述有机硅树脂包含三有机甲硅烷氧基单元 $R_3SiO_{1/2}$ (其中R为有机基)和四官能甲硅烷氧基单元 $SiO_{4/2}$, $R_3SiO_{1/2}$ 单元与 $SiO_{4/2}$ 单元的摩尔比为0.1至0.9。

[0301] 所述丙烯酸聚合物可至少包括烷氧基甲硅烷基官能单体、含聚硅氧烷单体、卤代甲硅烷基官能单体或烷氧基卤代甲硅烷基官能单体。优选地,所述丙烯酸聚合物由选自由(甲基)丙烯酸三烷氧基甲硅烷酯、(甲基)丙烯酸二烷氧基烷基甲硅烷酯以及它们的混合物组成的组的烷氧基甲硅烷基官能单体制备,或者包括烷氧基甲硅烷基官能端基封闭基团。所述烷氧基甲硅烷基官能团可优选地选自由以下组成的组:三甲氧基甲硅烷基、二甲氧基甲基甲硅烷基、三乙氧基甲硅烷基、二乙氧基甲基甲硅烷基以及它们的混合物。

[0302] 所述丙烯酸聚合物还可由包括含聚硅氧烷单体的混合物制备,优选地由包括聚二甲基硅氧烷(甲基)丙烯酸酯的混合物制备。

[0303] 甲硅烷基官能单体的用量通常将为所述丙烯酸聚合物的0.2重量%至20重量%,更优选地甲硅烷基官能单体的量范围将为所述丙烯酸聚合物的约1.5重量%至约5重量%。

[0304] 含聚硅氧烷单体的用量通常将为所述丙烯酸聚合物的1.5重量%至50重量%,更优选地含聚硅氧烷单体的量范围将为所述丙烯酸聚合物的5重量%至15重量%。

[0305] 或者,所述丙烯酸聚合物包括丙烯酸和聚硅氧烷的嵌段或接枝共聚物。聚硅氧烷嵌段共聚物的一个实例是聚二甲基硅氧烷-丙烯酸嵌段共聚物。硅氧烷嵌段的优选量为整个嵌段聚合物的10重量%至50重量%。

[0306] 所述丙烯酸聚合物包括(甲基)丙烯酸烷基酯单体。可使用的优选(甲基)丙烯酸烷基酯在烷基中具有最多约18个碳原子,优选地在烷基中具有1至约12个碳原子。均聚物Tg低于约0°C的优选低玻璃化转变温度(Tg)丙烯酸烷基酯在烷基中具有约4至约10个碳原子,并且包括丙烯酸丁酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸己酯、丙烯酸-2-乙基己酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸异辛酯、丙烯酸癸酯、其异构体以及它们的组合。特别优选的是丙烯酸丁酯、丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸异辛酯。所述丙烯酸聚合物组分可还包括具有高Tg的(甲基)丙烯酸酯单体,如丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸异丁酯。

[0307] 所述丙烯酸聚合物组分可还包括聚异丁烯基团以改善所得粘合剂的冷流特性。

[0308] 所述丙烯酸聚合物组分可包括含氮极性单体。实例包括N-乙烯基吡咯烷酮、N-乙烯基己内酰胺、N-叔辛基丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺、N-叔丁基丙烯酰胺、N-异丙基丙烯酰胺、丙烯酸氰基乙酯、N-乙烯基乙酰胺和N-乙烯基甲酰胺。

[0309] 所述丙烯酸聚合物组分可包括一种或多种含羟基单体,如丙烯酸-2-羟基乙酯、甲基丙烯酸-2-羟基乙酯、丙烯酸羟基丙酯和/或甲基丙烯酸羟基丙酯。

[0310] 所述丙烯酸聚合物组分如果需要可包括含羧酸单体。可用的羧酸优选地包含约3至约6个碳原子,并且包括丙烯酸、甲基丙烯酸、衣康酸、丙烯酸-羧酸乙酯等。特别优选的是丙烯酸。

[0311] 其他可用的众所周知的共聚单体包括乙酸乙烯酯、苯乙烯、丙烯酸环己酯、二(甲基)丙烯酸烷基酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和烯丙基缩水甘油醚,以及大分子单体,如例如聚(苯乙烯基)甲基丙烯酸酯。

[0312] 可用于实践本发明的一种丙烯酸聚合物组分是包含约90wt%至约99.5wt%丙烯酸丁酯和约0.5wt%至约10wt%甲基丙烯酸二甲氧基甲基甲硅烷酯的丙烯酸聚合物。

[0313] 根据本发明的某个实施方案,所述有机硅丙烯酸杂化聚合物可如下制备:a)使有机硅聚合物与有机硅树脂反应形成所得产物,b)使a)中所得产物与含反应官能团的丙烯酸聚合物反应,其中所述组分在有机溶剂中进行反应。

[0314] 根据本发明的某个实施方案,所述有机硅丙烯酸杂化聚合物可如下制备:a)使有机硅树脂与含反应官能团的丙烯酸聚合物反应形成所得产物,b)使a)中所得产物与有机硅聚合物反应,其中所述组分在有机溶剂中进行反应。

[0315] 根据本发明的某个实施方案,所述有机硅丙烯酸杂化聚合物可如下制备:a)使有机硅聚合物与含反应官能团的丙烯酸聚合物反应形成所得产物,b)使a)中所得产物与有机硅树脂反应,其中所述组分在有机溶剂中进行反应。

[0316] 在WO 2010/124187中对根据前述段落可用于与有机硅聚合物、有机硅树脂和丙烯酸聚合物进行化学反应以提供有机硅丙烯酸杂化聚合物的其他合适的丙烯酸聚合物、有机硅树脂和有机硅聚合物进行了详细说明。

[0317] 根据本发明的某些实施方案,用于所述TTS的有机硅丙烯酸杂化聚合物与一种或多种非杂化聚合物共混,优选地所述有机硅丙烯酸杂化聚合物与一种或多种非杂化压敏粘合剂(例如基于聚硅氧烷或丙烯酸酯的压敏粘合剂)共混。

[0318] 非杂化聚合物

[0319] 根据本发明的某个实施方案,除有机硅丙烯酸杂化聚合物之外,所述TTS还包含一种或多种非杂化聚合物(例如非杂化压敏粘合剂)。非杂化聚合物(例如非杂化压敏粘合剂)是不包括杂化物的聚合物(例如基于聚合物的压敏粘合剂)。优选的是基于聚硅氧烷、丙烯酸酯、聚异丁烯或苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物的非杂化聚合物(例如非杂化压敏粘合剂)。

[0320] 在优选实施方案中,在所述含活性剂层中包含至少一种非杂化聚合物(例如至少一种非杂化压敏粘合剂)。在所述皮肤接触层中可另外包含至少一种非杂化聚合物。

[0321] 所述非杂化聚合物(例如非杂化压敏粘合剂)可包含在含活性剂的层结构和粘性覆层中。

[0322] 所述非杂化压敏粘合剂通常在如正庚烷和乙酸乙酯的溶剂中供应和使用。所述压敏粘合剂的固体含量通常在30%与80%之间。

[0323] 根据本发明的合适非杂化聚合物可例如以商品名Bio-PSA(聚硅氧烷)、Oppanol™(聚异丁烯)、JSR-SIS(苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物)或Duro-Tak™(丙烯酸聚合物)商购

获得。

[0324] 基于聚硅氧烷的聚合物也可称为基于有机硅的聚合物或基于聚硅氧烷的聚合物。基于聚硅氧烷的压敏粘合剂也可称为基于有机硅的压敏粘合剂或基于聚硅氧烷的压敏粘合剂。基于聚硅氧烷的压敏粘合剂可具有优选地在60%与80%之间的固体含量。与其他有机压敏粘合剂不同,此类基于有机硅的PSA不需要添加剂,如抗氧化剂、稳定剂、增塑剂、催化剂或其他潜在可提取的成分。这些压敏粘合剂提供合适的粘结性并快速粘合于各类皮肤(包括湿润皮肤),并提供合适的粘合和内聚品质、对皮肤的持久粘合、高柔性、透湿性并与多种活性物质和膜基底相容。有可能为这些压敏粘合剂提供足够的耐胺性,因此提高了胺存在时的稳定性。这些压敏粘合剂是基于树脂-聚合物(resin-in-polymer)概念,其中通过硅烷醇端基封闭聚二甲基硅氧烷与二氧化硅树脂的缩合反应,制得聚硅氧烷,其中为了获得胺稳定性,额外使用三甲基甲硅烷氧基对残余的硅烷醇官能团进行封端。硅烷醇端基封闭聚二甲基硅氧烷含量有助于粘性组分的粘弹性行为并赋予粘合剂湿润性和铺展性特性。树脂发挥增粘增强剂作用,并加入到弹性组分中。硅烷醇端基封闭聚二甲基硅氧烷与树脂之间恰当的平衡提供恰当的粘合特性。

[0325] 可商购获得的基于有机硅的PSA组合物的实例包括由Dow Corning通常在正庚烷或乙酸乙酯中供应的标准BIO-PSA系列(7-4400、7-4500和7-4600系列)、胺相容性(端基封闭)BIO-PSA系列(7-4100、7-4200和7-4300系列)。例如,BIO-PSA 7-4201的特征在于在25℃下且在庚烷中固体含量为约60%时溶液粘度为450mPa·s,且在30℃下在0.01rad/s下复数粘度为 1×10^8 泊。BIO-PSA 7-4301在25℃下且在庚烷中固体含量为约60%时溶液粘度为500mPa·s,且在30℃下在0.01rad/s下复数粘度为 5×10^6 泊。

[0326] 所述基于聚硅氧烷的压敏粘合剂在如正庚烷、乙酸乙酯或其他挥发性有机硅流体的溶剂中供应和使用。对于本发明,正庚烷是优选的。溶剂中基于聚硅氧烷的压敏粘合剂的固体含量通常在60%与85%之间,优选地在70%与80%之间。本领域技术人员已知可通过添加适量溶剂来调整固体含量。

[0327] 根据本发明的优选的基于聚硅氧烷的压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在庚烷中固体含量为约60%时溶液粘度大于约150mPa·s,或为约200mPa·s至约700mPa·s,或为约450mPa·s或约500mPa·s,优选地使用Brookfield RVT粘度计测量,所述粘度计装配有转速50rpm的5号主轴。这些压敏粘合剂的特征还在于在30℃下在0.01rad/s下复数粘度小于约 1×10^9 泊,或为约 1×10^5 至约 9×10^8 泊,或为约 1×10^8 泊,或为约 5×10^6 泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。

[0328] 根据本发明的合适聚异丁烯可以商品名Oppanol®购得。可使用高分子量聚异丁烯(B100/B80)与低分子量聚异丁烯(B10、B11、B12、B13)的组合。低分子量聚异丁烯与高分子量聚异丁烯合适的比例范围为100:1至1:100,优选地为95:5至40:60,更优选地为90:10至80:20。聚异丁烯组合的优选实例是比例为85/15的B10/B100。Oppanol® B100具有1,110,000的粘度平均分子量 M_v 、1,550,000的重均分子量 M_w 和2.9的平均分子量分布 M_w/M_n 。Oppanol® B10具有40,000的粘度平均分子量 M_v 、53,000的重均分子量 M_w 和3.2的平均分子量分布 M_w/M_n 。在某些实施方案中,在聚异丁烯中可添加聚丁烯。溶剂中聚异丁烯的固体含量通常在30%与50%之间,优选地在35%与40%之间。本领域技术人员已知可通过添加适量

溶剂来调整固体含量。

[0329] 基于丙烯酸酯的压敏粘合剂也可称为基于丙烯酸酯的压敏粘合剂或丙烯酸酯压敏粘合剂。基于丙烯酸酯的压敏粘合剂可具有优选地在30%与60%之间的固体含量。此类基于丙烯酸酯的压敏粘合剂可包括或不包括如羟基、羧基、中和的羧基以及它们的混合物的官能团。因此，术语“官能团”特别是指羟基和羧基以及去质子化的羧基团。

[0330] 相应商业产品可以商标名Duro Tak®从Henkel购得。此类基于丙烯酸酯的压敏粘合剂基于选自以下一项或多项的单体：丙烯酸、丙烯酸丁酯、丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯、丙烯酸-2-羟基乙酯、甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯、叔辛基丙烯酰胺和乙酸乙烯酯，并且在乙酸乙酯、庚烷、正庚烷、己烷、甲醇、乙醇、异丙醇、2,4-戊二酮、甲苯或二甲苯或它们的混合物中提供。合适的基于丙烯酸酯的压敏粘合剂基于选自以下两项或更多项的单体：丙烯酸、丙烯酸丁酯、丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯、丙烯酸-2-羟基乙酯、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、叔辛基丙烯酰胺和乙酸乙烯酯。

[0331] 在一个实施方案中，所述至少一种非杂化聚合物是基于丙烯酸酯的压敏粘合剂，所述基于丙烯酸酯的压敏粘合剂是基于丙烯酸、丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和甲基丙烯酸酯的共聚物。

[0332] 在本发明的一个实施方案中，所述至少一种非杂化聚合物是基于丙烯酸酯的压敏粘合剂，所述基于丙烯酸酯的压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约39%时溶液粘度为约4000mPa s至约12000mPa s，优选地使用例如Brookfield SSA粘度计测量，所述粘度计装配有转速20RPM的27号主轴。

[0333] 可购得如下特定的基于丙烯酸酯的压敏粘合剂：

[0334] -Duro-Tak™ 87-4287 (基于乙酸乙烯酯、丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸-2-羟基乙酯的共聚物，以在乙酸乙酯中的溶液形式提供，不含交联剂)，

[0335] -Duro-Tak™ 387-2287或Duro-Tak™ 87-2287 (基于乙酸乙烯酯、丙烯酸-2-乙基己酯、丙烯酸-2-羟基乙酯和甲基丙烯酸缩水甘油酯的共聚物，以在乙酸乙酯中的溶液形式提供，不含交联剂)，

[0336] -Duro-Tak™ 387-2516或Duro-Tak™ 87-2516 (基于乙酸乙烯酯、丙烯酸-2-乙基己酯、丙烯酸-2-羟基乙酯和甲基丙烯酸缩水甘油酯的共聚物，以在乙酸乙酯、乙醇、正庚烷和甲醇中的溶液形式提供，含有钛交联剂)，

[0337] -Duro-Tak™ 387-2051或Duro-Tak™ 87-2051 (基于丙烯酸、丙烯酸丁酯、丙烯酸-2-乙基己酯和乙酸乙烯酯的共聚物，以在乙酸乙酯和庚烷溶液中的溶液形式提供)，

[0338] -Duro-Tak™ 387-2353或Duro-Tak™ 87-2353 (基于丙烯酸、丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和甲基丙烯酸酯的共聚物，以在乙酸乙酯和己烷中的溶液形式提供)，

[0339] -Duro-Tak™ 87-4098 (基于丙烯酸-2-乙基己酯和乙酸乙烯酯的共聚物，以在乙酸乙酯中的溶液形式提供)。

[0340] 还可添加其他聚合物，以提高内聚力和/或粘附性。

[0341] 某些聚合物尤其会降低冷流性，因此尤为适合作为附加的聚合物。聚合物基质可能会表现出冷流性，因为此类聚合物组合物尽管粘度极高但常常表现出流动极为缓慢的能力。因此，在储存过程中，基质可能会以一定程度流动越过背衬层边缘。这涉及储存稳定性

问题,可通过添加某些聚合物来避免。例如可使用基础丙烯酸酯聚合物(例如 **Eudragit®** E100)来降低冷流性。因此,在某些实施方案中,基质层组合物额外包括基础聚合物,特别是胺官能丙烯酸酯,例如 **Eudragit®** E100。**Eudragit®** E100是基于比例为2:1:1的甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物。单体沿共聚物链无规分布。基于SEC法,**Eudragit®** E100的重均摩尔质量(M_w)为大约47,000g/mol。

[0342] 释放特征

[0343] 根据本发明的TTS被设计用于在预定延长时间段(例如约24小时、约84小时或约168小时)内将活性剂透皮施用至患者,优选地施用至体循环。活性剂的皮肤渗透速率是否足以达到治疗效果,可通过将包含相同活性剂的可商购获得的参考TTS(例如,对于丁丙诺啡为 **BuTrans®**,或对于卡巴拉汀为 **Exelon®**)的Franz扩散池渗透速率与根据本发明的TTS的Franz扩散池渗透速率进行比较来确定。

[0344] 根据本发明,在 $32\pm 1^\circ\text{C}$ 的温度下使用含0.1%叠氮化物盐作为防细菌剂的pH 5.5的磷酸盐缓冲溶液,根据OECD指南(于2004年4月13日采用),使用厚度为800 μm 且表皮完整的取皮刀分离的人体皮肤,在Franz扩散池中测量皮肤渗透速率。可通过使用参考TTS(例如 **BuTrans®**)作为内标来比较从不同的渗透研究中获得的绝对平均值。

[0345] 在 $32\pm 1^\circ\text{C}$ 的温度下使用含0.1%叠氮化钠的pH 5.5的磷酸盐缓冲液,根据透皮贴剂质量EMA指南(于2014年10月23日采用),使用厚度为50 μm 的EVA膜,在Franz扩散池中测量使用EVA膜的渗透速率。可通过使用参考TTS(例如 **Exelon®**)作为内标来比较从不同的渗透研究中获得的绝对平均值。

[0346] 在某个实施方案中,当在与商业活性剂参考透皮治疗系统的比较试验中测量时,根据本发明的TTS提供优选地在8小时、12小时、16小时、24小时、32小时、48小时、72小时、84小时、96小时或168小时内在治疗上有效的活性剂渗透速率。

[0347] 在某个实施方案中,当在与商业丁丙诺啡参考TTS(例如 **BuTrans®**)的比较试验中测量时,根据本发明的TTS提供优选地在48小时、72小时、84小时、96小时或168小时内在治疗上有效的丁丙诺啡渗透速率。

[0348] 在某个实施方案中,当在与商业卡巴拉汀参考TTS(例如 **Exelon®**)的比较试验中测量时,根据本发明的TTS提供优选地在24小时内在治疗上有效的卡巴拉汀渗透速率。

[0349] 在一个实施方案中,根据本发明的TTS提供在施用期的约最后三分之二时间内,例如在24小时施用期的最后16小时内在20%点内保持恒定的活性剂渗透速率。渗透速率优选地在施用期的约最后三分之二时间,例如在24小时施用期的最后16小时内在少于19%点、少于18%点或少于17%点内保持恒定。

[0350] 为了确定根据本发明渗透速率是否在20%点内保持恒定,从某个经过时间点(例如8小时)至施用期结束(例如24小时)的相对累积渗透速率修正通过将某个经过时间(例如在24小时)时的累积渗透速率减去整个施用期(例如在24小时)内的累积渗透速率,并将结果除以所计算的某个经过时间(例如在24小时)时的累积渗透速率计算得到。

[0351] 在一个实施方案中,活性剂(例如卡巴拉汀)的渗透速率在24小时施用期的最后16小时,即从8小时至24小时内在20%点内保持恒定,优选地在 $32\pm 1^\circ\text{C}$ 的温度下使用含0.1%

叠氮化物盐的pH 5.5的磷酸盐缓冲液,根据透皮贴剂质量EMA指南(于2014年10月23日采用),使用厚度为50 μ m的EVA膜,在Franz扩散池中测量。渗透速率优选地在施用期的约最后三分之二时间,例如从8小时至24小时内在于少于19%点、少于18%点或少于17%点内保持恒定。

[0352] 在一个实施方案中,根据本发明的TTS提供在施用期的约最后三分之二时间内,例如在24小时施用期的最后16小时内或在7天施用期的最后4天内降低不超过19%点的活性剂(例如卡巴拉汀或丁丙诺啡)渗透速率,优选地在32 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C的温度下使用含0.1%叠氮化物盐的pH 5.5的磷酸盐缓冲液,根据透皮贴剂质量EMA指南(于2014年10月23日采用),使用厚度为50 μ m的EVA膜,在Franz扩散池中测量;或者在32 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C的温度下使用含0.1%叠氮化物盐的pH 5.5的磷酸盐缓冲溶液,根据OECD指南(于2004年4月13日采用),使用厚度为800 μ m且表皮完整的取皮刀分离的人体皮肤,在Franz扩散池中测量。渗透速率优选地在施用期的约最后三分之二时间,例如在24小时施用期的最后16小时内或在7天施用期的最后4天内降低不超过18%点或不超过17%点。

[0353] 治疗方法/医药用途

[0354] 根据本发明的一个特定方面,根据本发明的TTS用于治疗人类患者的方法中。

[0355] 所述方法包括将根据本发明的TTS施加至患者皮肤,特别地持续约24小时、持续至少24小时、持续超过3天、持续约3.5天、持续约4天、持续约5天、持续约6天或持续约7天。

[0356] 根据某些方面,根据本发明的TTS用于治疗疼痛的方法中。就此而言,所述TTS优选地包含治疗有效量的丁丙诺啡,并且优选地施加至患者皮肤持续超过3天,例如持续约3.5天,特别优选地持续约7天(约168小时或一周)。

[0357] 根据一个方面,本发明涉及一种治疗疼痛的方法,所述治疗疼痛的方法通过将本文所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤持续约24小时、持续至少24小时、持续超过3天、持续约3.5天、持续约4天、持续约5天、持续约6天或持续约7天进行。就此而言,所述TTS优选地包含治疗有效量的丁丙诺啡,并且优选地施加至患者皮肤持续超过3天,例如持续约3.5天,特别优选地持续约7天(约168小时或一周)。

[0358] 根据某些方面,根据本发明的TTS用于阿尔茨海默病、与帕金森病相关的痴呆和/或创伤性脑损伤症状或由阿尔茨海默病或帕金森病引起的轻度至中度痴呆的预防、治疗或进程延缓的方法中。就此而言,所述TTS优选地包含治疗有效量的卡巴拉汀,并且优选地施加至患者皮肤持续约24小时(1天)。

[0359] 根据另一方面,本发明涉及阿尔茨海默病、与帕金森病相关的痴呆和/或创伤性脑损伤症状或由阿尔茨海默病或帕金森病引起的轻度至中度痴呆的预防、治疗或进程延缓的方法,所述方法通过将如本文所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤持续约24小时、持续至少24小时进行。就此而言,所述TTS优选地包含治疗有效量的卡巴拉汀,并且优选地施加至患者皮肤持续约24小时(1天)。

[0360] 根据一方面,本发明涉及根据本发明的TTS用于制造药剂的用途。特别地,本发明涉及根据本发明的TTS用于制造用于治疗疼痛、或用于阿尔茨海默病、与帕金森病相关的痴呆和/或创伤性脑损伤症状或由阿尔茨海默病或帕金森病引起的轻度至中度痴呆的预防、治疗或进程延缓的药剂的用途,优选地将所述TTS施加至患者皮肤持续至少24小时、持续超过3天、持续约3.5天、持续约4天、持续约5天、持续约6天或持续约7天。

[0361] 制造方法

[0362] 本发明还涉及一种制造根据本发明的透皮治疗系统的方法,所述方法包括以下步骤:

[0363] 1) 提供含活性剂的涂布组合物,所述含活性剂的涂布组合物包含

[0364] a) 所述活性剂,和

[0365] b) 任选的溶剂,

[0366] 2) 将所述含活性剂的涂布组合物以提供所需面积重量的量涂布于膜上,

[0367] 3) 干燥所述经涂布的含活性剂的涂布组合物以提供含活性剂层,

[0368] 4) 通过根据步骤2和步骤3涂布和干燥附加涂布组合物来提供附加皮肤接触层,其中所述膜是释放衬垫,

[0369] 5) 将所述皮肤接触层的粘合剂侧层压到所述含活性剂层的粘合剂侧上,以提供具有所需释放面积的含活性剂的层结构,

[0370] 6) 从所述含活性剂的层结构中冲压出个别系统,

[0371] 7) 任选地将不含活性剂的自粘层结构粘附至所述个别系统,所述不含活性剂的自粘层结构还包括背衬层和不含活性剂的压敏粘合剂层,并且所述不含活性剂的自粘层结构大于含活性剂的自粘层结构的所述个别系统,

[0372] 其中在步骤4中将至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物组合物添加至所述含活性剂的涂布组合物。

[0373] 在一个优选实施方案中,所述至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物组合物是有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,优选地在乙酸乙酯或正庚烷中。

[0374] 在另一个优选实施方案中,步骤1)的含活性剂的涂布组合物包含非杂化聚合物。在一个实施方案中,在步骤1)中,添加正庚烷或乙酸乙酯中的基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂。在另一个实施方案中,在步骤1)中,添加基于丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂。

[0375] 在一个实施方案中,步骤2)中的膜是释放衬垫,其中在步骤3)之后将含活性剂层层压至背衬层,并且其中在步骤5)之前将步骤2)的释放衬垫取下。在另一个实施方案中,步骤2)中的膜是背衬层。

[0376] 在另一个实施方案中,在步骤4)中,添加正庚烷或乙酸乙酯中的基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂。在又一个实施方案中,在步骤4)中,添加基于丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂。

[0377] 在一个实施方案中,步骤1)的含活性剂的涂布组合物还包含辅助聚合物,所述辅助聚合物优选地选自由以下组成的组:甲基丙烯酸烷基酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸铵基烷基酯共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物以及它们的混合物。

[0378] 在一个实施方案中,步骤1)的含活性剂的涂布组合物还包含羧酸。

[0379] 优选地在20℃至90℃,更优选地30℃至80℃的温度下进行干燥。

[0380] 实施例

[0381] 现参考所附实施例对本发明进行更全面的说明。然而,应当理解,以下说明仅为示例性的,而不应以任何方式视为对本发明的限制。实施例中提供的有关组合物中各分量

或面积重量的数值可能会由于制造可变性而略有变化。

[0382] 比较例1

[0383] 可商购获得的产品 **BuTrans[®]** (也称为 **Norspan[®]**) 用作参考TTS (比较例1)。特别地,可使用 **BuTrans[®]**作为内标来比较从体外渗透研究 (可能因研究不同而异) 获得的绝对平均值。**BuTrans[®]**是基于聚丙烯酸酯的均匀基质系统,其涂层重量为80g/m²,且丁丙诺啡含量为800μg/cm² (API载量)。

[0384] 比较例2

[0385] 比较例2 (比较例2) 的含丁丙诺啡碱的涂布组合物的配比汇总于下表1.1中。

[0386] 表1.1

成分(商品名)	比较例 2	
	量[kg]	固体[%]
丁丙诺啡碱	1.368	10
乙酰丙酸	0.958	7
乙醇	1.938	-
聚乙烷基吡咯烷酮(PVP) K90 (25% PVP 预溶液)	0.342	2.5
抗坏血酸棕榈酸酯	0.027	0.20
正庚烷中的基于聚硅氧烷的 PSA 固体含量为 73 重量% (得自 Dow)	15.048	80.3
Corning Healthcare 的 BIO-PSA 7-4201)		
正庚烷	0.319	-
总计	20	100.0

[0389] 涂布组合物的制备

[0390] 在10l容器中,将1.00kg聚乙烷基吡咯烷酮和3.00kg乙醇溶解以形成25%的PVP预溶液。在均质化/混合容器Becomix Lab混合器RW 30Ex中,通过搅拌使1.368kg PVP预溶液、0.958kg乙酰丙酸、0.027kg抗坏血酸棕榈酸酯和0.912kg乙醇的主要部分悬浮。将规定量的丁丙诺啡碱进行称重并添加到均质化/混合容器中,随后用剩余部分的乙醇冲洗用于丁丙诺啡的称重容器。将混合物在搅拌下保持至少1小时,直至形成含丁丙诺啡碱的溶液。将15.048kg的固体含量为73重量%的呈正庚烷溶液形式的基于聚硅氧烷的粘合剂和0.319kg正庚烷添加至混合/均质化容器。将混合物搅拌至少2小时,直至形成固体含量为68%的含6.8%丁丙诺啡的含丁丙诺啡碱的粘合剂混合物 (含丁丙诺啡碱的粘合剂混合物)。此后,使用转予-定子装置利用均质化单元以大约2250rpm均质化该混合物。

[0391] 涂布组合物的涂布

[0392] 在24小时内,使用包括干燥道、若干干燥段、解绕站 (unwinding station) 和层压站 (laminating station) 的小型试验工厂 (pilot plant) 辊涂机将含丁丙诺啡碱的粘合剂

混合物涂布于聚对苯二甲酸乙二醇酯箔(得自3M的Scotchpak)上。通过在大约30℃-50℃下干燥除去溶剂。基质层留在干燥道内大约8分钟。

[0393] 选择涂层厚度,使得溶剂的除去产生大约90g/m²的基质层面积重量。这在该基质层中产生10重量%的丁丙诺啡(API载量为0.9mg/cm²)、7重量%的乙酰丙酸、2.5重量%的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、0.2重量%的抗坏血酸棕榈酸酯和80.3重量%的基于聚硅氧烷的粘合剂。然后将经干燥的膜与背衬层(例如聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)箔,19μm)层压在一起以提供含丁丙诺啡的自粘层结构。

[0394] TTS的制备

[0395] 然后从含丁丙诺啡的自粘层结构中冲压出个别系统(TTS)。

[0396] 在特定实施方案中,如上所述的TTS可具有表面积更大的另外的自粘层,所述自粘层优选地具有圆角,包含无活性成分且具有优选地为米色的背衬层(盖带(overtape))的压敏粘合剂基质层。这在当TTS仅基于物理特性不能充分粘附于皮肤和/或当出于避免浪费的目的含丁丙诺啡的基质层具有明显的角(正方形或矩形)时是有利的。

[0397] 然后通过仅冲压盖带将包含TTS的盖带冲压出来并密封在初级包装材料的袋中。

[0398] 粘附力的测量

[0399] 使用拉伸强度试验机对TTS进行粘附力试验。在试验前将样品在受控条件下于大约室温(23±2℃)和大约50%rh(相对湿度)下平衡24小时。此外,将样品切成具有25mm固定宽度和合适长度的片。将可粘箔的前几毫米拉下,并在含丁丙诺啡的层结构的敞开的粘合剂侧上施加粘接带。然后,完全除去可粘箔,并将样品以其粘合剂表面沿纵向方向放置在清洁的试验板(铝)的中心上。将试验板固定至拉伸强度试验机的下部夹具。将机器调整为零,将粘接带夹入机器的上部夹具中。拉力角设置为90°。在测量三个样品的粘附力之后,计算粘附力的平均值。测量值基于单位“N/样品宽度”[N/25mm]。

[0400] 表1.2

[0401]	粘附力[N/25mm] (n=3)		比较例 2/比较例 1 (BuTrans [®])粘附力比
	比较例 2	比较例 1 (BuTrans [®])	
	5.2	3.1	

[0402] 粘结性的测量

[0403] 根据用倒置探头机测定粘合剂压敏粘结性的标准试验方法(ASTM D 2979-01;于2009年再次批准),使用探头粘结性试验机PT-1000(ChemInstruments)对TTS进行粘结性(在短间接接触后将物体从粘合剂表面分离所需的力)试验。在试验前将样品在受控条件下于大约室温(23±2℃)和大约50%rh下平衡24小时。为了测定粘结性,将直径为5mm的清洁探头的尖端在给定温度(23±2℃)下在限定压力(9.79±0.10kPa)下以限定速率(10±0.1mm/s)与含丁丙诺啡的层结构的粘合剂表面接触1秒钟,随后以相同的速率打破探头与粘合剂之间所形成的键。粘结性被测量为打破粘合键所需的最大力(参见ASTM D2979-01;于2009年再次批准)。最终确定后,根据三个相关样品的各个结果计算平均值,并以[N]为单位报告平均粘结性值。

[0404] 表1.3

[0405]	粘接力[N] (n=3)		比较例 2/比较例 1 (BuTrans[®])粘接力比
	比较例 2	比较例 1 (BuTrans[®])	
	0.52	1.19	0.4

[0406] 渗透测量

[0407] 通过根据OECD指南(于2004年4月13日采用)用9.0ml Franz扩散池进行的体外实验测定了比较例1和比较例2的渗透量和相应的渗透速率。使用了来自整容手术的人体刃厚皮(女性腹部,出生于1988年)。针对所有TTS,使用取皮刀准备厚度为800 μ m且表皮完整的皮肤。由于测试时间长(168小时),因此使用800 μ m皮肤而非推荐的200至400 μ m皮肤。从TTS中冲压出面积为1.191cm²的切模。在32 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C的温度下测量Franz扩散池的接受介质(pH 5.5的磷酸盐缓冲液,含0.1%叠氮化物盐作为防细菌剂)中丁丙诺啡碱的浓度,并计算相应渗透速率。

[0408] 比较例1和比较例2的结果示于表1.4至表1.7以及图1a和图1b中。

[0409] 表1.4

[0410]	渗透量与 SD [μg/cm²]				
		比较例 1 (n = 3)		比较例 2 (n = 3)	
		量	SD	量	SD
	0	0	0	0	0
	8	1.54	0.29	1.71	0.39
	24	15.27	0.55	18.67	1.72
	32	10.70	0.44	14.77	1.07
	48	19.37	0.76	31.30	3.05
	72	24.60	0.98	47.33	6.25
	144	47.73	3.75	117.40	18.66
	168	15.13	0.70	33.10	10.38
	168 小时时的 累积量	134.34	7	264.28	41

[0411] 表1.5

[0412]

渗透速率与 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$]				
	比较例 1 (n = 3)		比较例 2 (n = 3)	
	速率	SD	速率	SD
0	0	0	0	0
8	0.19	0.04	0.21	0.05
24	0.95	0.03	1.17	0.11
32	1.34	0.05	1.85	0.13
48	1.21	0.05	1.96	0.19
72	1.03	0.04	1.97	0.26
144	0.66	0.05	1.63	0.26
168	0.63	0.03	1.38	0.43

[0413] 表1.6

[0414]

168 小时内的累积渗透速率 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$]		比较例 2/比较例 1 (BuTrans [®])释放 168 小时后累积渗透量比
比较例 1 (BuTrans [®])	比较例 2	2.0
0.8	1.6	

[0415] 表1.7

[0416]

释放 168 小时后的累积渗透量 /API 载量比(活性剂利用率)		比较例 2/比较例 1 (BuTrans [®])活性剂利用率比
比较例 1 (BuTrans [®])	比较例 2	1.75
0.17	0.29	

[0417] 实施例1A-实施例1D

[0418] 涂布组合物

[0419] 实施例1a-实施例1d的含丁丙诺啡的涂布组合物的配比以及实施例1a-实施例1d的用于皮肤接触层的不含活性剂的涂布组合物的配比汇总于下表2.1中。配比基于重量百分比。

[0420] 表2.1

[0421]

成分(商品名)	实施例 1a-实施例 1d	
	含 API 的组合物	
	量[kg]	固体[%]
丁丙诺啡碱	1.368	10
乙酰丙酸	0.958	7
乙醇	1.938	-
聚乙烯基吡咯烷酮(PVP) K90 (25% PVP 预溶液)	0.342	2.5
抗坏血酸棕榈酸酯	0.027	0.2
正庚烷中的基于聚硅氧烷的 PSA 固体含量为 73 重量% (得自 Dow Corning Healthcare 的 BIO-PSA 7- 4201)	15.048	80.3
正庚烷	0.319	-
总计	20	100.0
	用于皮肤接触层的 不含 API 的涂布组合物	
	固体[%]	
	实施例 1a	实施例 1b 实施例 1c 实施例 1d

[0422]

正庚烷中的有机硅丙烯酸杂化 PSA 固体含量为 50 重量% (得自 Dow Corning Healthcare 的 SilAc-PSA 7-6101)	100.0	-	-	-
乙酸乙酯中的有机硅丙烯酸杂化 PSA 固体含量为 50 重量% (得自 Dow Corning Healthcare 的 SilAc-PSA 7-6102)	-	100.0	-	-
乙酸乙酯中的有机硅丙烯酸杂化 PSA 固体含量为 50 重量% (得自 Dow Corning Healthcare 的 SilAc-PSA 7-6302)	-	-	100.0	-
正庚烷中的有机硅丙烯酸杂化 PSA 固体含量为 50 重量% (得自 Dow Corning Healthcare 的 SilAc-PSA 7-6301)	-	-	-	100.0

[0423] API涂布组合物的制备

[0424] 根据比较例2制造含API的涂布组合物,产生固体含量为68%的含6.8%丁丙诺啡的含丁丙诺啡碱的粘合剂混合物(含丁丙诺啡碱的粘合剂混合物)。此后,使用转子-定子装置利用均质化单元以大约2250rpm均质化该混合物。

[0425] API涂布组合物的涂布

[0426] 根据比较例2涂布含丁丙诺啡的粘合剂混合物。选择涂层厚度,使得溶剂的除去产生大约90g/m²的基质层面积重量。这在该基质层中产生10重量%的丁丙诺啡、7重量%的乙酰丙酸、2.5重量%的聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、0.2重量%的抗坏血酸棕榈酸酯和80.3重量%的基于聚硅氧烷的粘合剂。然后将经干燥的膜与背衬层(例如聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)箔,19μm)层压在一起。

[0427] 不含API的涂布组合物(皮肤接触层)的涂布和层压

[0428] 使用实验室手动刮刀涂布设备(Erichson涂布机)将不含活性剂的涂布组合物涂布于可粘箔上。

[0429] 选择各涂层厚度,使得溶剂的除去产生大约20g/m²的皮肤接触层面积重量。这在该皮肤接触层中产生100重量%的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂。

[0430] 然后将经干燥的膜与含丁丙诺啡的基质层层压在一起,所述含丁丙诺啡的基质层与背衬层层压在一起。为此,将涂布和干燥含丁丙诺啡的基质层(其随后与背衬层层压在一起)所用的可粘箔取下,并将经涂布和干燥的不含丁丙诺啡的皮肤接触层与此膜层压在一起,产生含丁丙诺啡的自粘层结构。

[0431] 表2.2

	实施例 1a	实施例 1b	实施例 1c	实施例 1d
[0432] 含 API 基质面积重量[g/m ²]	90	90	90	90
皮肤接触层面积重量[g/m ²]	20	20	20	20
API 载量[mg/cm ²]	0.9	0.9	0.9	0.9

[0433] TTS的制备

[0434] 然后从含活性剂的自粘层结构中冲压出个别系统(TTS)。在特定实施方案中,如上所述的TTS可具有粘性覆层,即表面积更大的另外的自粘层结构,所述自粘层结构优选地具有圆角,包含无活性成分的压敏粘合剂基质层和优选的皮肤色背衬层。然后将TTS冲压出来并密封在初级包装材料的袋中。

[0435] 粘附力的测量

[0436] 参见比较例2。

[0437] 表2.3

	粘附力[N/25mm] (n=3)				
[0438]	实施例 1a	实施例 1b	实施例 1c	实施例 1d	比较例 1
	1.8	8.7	14.5	6.4	3.1

[0439] 粘结性的测量

[0440] 参见比较例2。

[0441] 表2.4

[0442]	粘结性[N] (n=3)				
	实施例 1a	实施例 1b	实施例 1c	实施例 1d	比较例 1
	0.89	1.11	2.84	2.21	1.19

[0443] 渗透测量

[0444] 通过根据OECD指南 (于2004年4月13日采用) 用9.0ml Franz扩散池进行的体外实验测定了根据实施例1a-实施例1d以及比较例1制备的TTS的渗透量和相应的渗透速率。使用了来自整容手术的人体刃厚皮 (女性腹部, 出生于1953年)。针对所有TTS, 使用取皮刀准备厚度为800 μ m且表皮完整的皮肤。由于测试时间长 (168小时), 因此使用800 μ m皮肤而非推荐的200至400 μ m皮肤。从TTS中冲压出面积为1.188cm²的切模。在32 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C的温度下测量Franz扩散池的接受介质 (pH 5.5的磷酸盐缓冲液, 含0.1%叠氮化物盐作为防细菌剂) 中丁丙诺啡碱的浓度, 并计算相应渗透速率。

[0445] 实施例1a-实施例1d和比较例1的结果示于表2.5至表2.10以及图2a至图2c中。

[0446] 表2.5

渗透量与 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]							
[0447]	经过的时间[h]	实施例 1a (n = 3)		实施例 1b (n = 3)		实施例 1c (n = 3)	
		量	SD	量	SD	量	SD
		0	0	0	0	0	0

8	0.05	0.07	0.64	0.23	0.36	0.38
24	8.84	1.93	13.80	2.01	11.33	2.06
32	10.72	2.03	13.47	1.76	12.57	1.46
48	30.60	4.06	34.20	2.99	32.77	2.76
72	63.10	3.72	63.03	2.76	60.43	3.59
144	224.67	15.37	209.33	21.36	203.67	10.21
168	95.80	4.70	84.47	4.51	81.03	5.39
168 小时的累积量	433.78	15	418.94	25	402.16	18

[0448]

	实施例 1d (n = 3)		比较例 1 (n = 3)	
0	0	0	0	0
8	1.56	1.49	0.59	0.42
24	19.20	6.80	19.93	6.69
32	17.53	4.11	17.27	4.00
48	42.07	7.46	35.30	5.37
72	73.70	9.14	47.90	3.73
144	226.00	9.85	92.23	8.78
168	85.23	2.44	27.90	3.16
168 小时的累积量	465.29	36	240.45	19

[0449] 表2.6

渗透速率与 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$]						
经过的时间[h]	实施例 1a (n = 3)		实施例 1b (n = 3)		实施例 1c (n = 3)	
	量	SD	量	SD	量	SD
0	0	0	0	0	0	0
8	0.01	0.01	0.08	0.03	0.05	0.05
24	0.55	0.12	0.86	0.13	0.71	0.13
32	1.34	0.25	1.68	0.22	1.57	0.18
48	1.91	0.25	2.14	0.19	2.05	0.17
72	2.63	0.16	2.63	0.11	2.52	0.15
144	3.12	0.21	2.91	0.30	2.83	0.14

[0450]

[0451]

168	3.99	0.20	3.52	0.19	3.38	0.22
	实施例 1d (n = 3)		比较例 1 (n = 3)			
0	0	0	0	0		
8	0.20	0.19	0.07	0.05		
24	1.20	0.43	1.25	0.42		
32	2.19	0.51	2.16	0.50		
48	2.63	0.47	2.21	0.34		
72	3.07	0.38	2.00	0.16		
144	3.14	0.14	1.28	0.12		
168	3.55	0.10	1.16	0.13		

[0452] 表2.7

[0453]

168 小时内的累积渗透速率[$\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$]				
实施例 1a	实施例 1b	实施例 1c	实施例 1d	比较例 1
2.6	2.5	2.4	2.8	1.4

[0454] 表2.8

[0455]

示例性 TTS/比较例 1 (BuTrans[®])释放 168 小时后累积渗透量比				
实施例 1a	实施例 1b	实施例 1c	实施例 1d	比较例 1
1.8	1.7	1.7	1.9	1.0

[0456] 表2.9

[0457]

释放 168 小时后的累积渗透量/API 载量比(活性剂利用率)				
实施例 1a	实施例 1b	实施例 1c	实施例 1d	比较例 1
0.48	0.47	0.45	0.52	0.30

[0458] 表2.10

[0459]

示例性 TTS/比较例 1 (BuTrans[®])活性剂利用率比				
实施例 1a	实施例 1b	实施例 1c	实施例 1d	比较例 1
1.6	1.6	1.5	1.7	1.0

[0460] 比较例3

[0461] 可商购获得的产品 Exelon[®]用作参考TTS(比较例3)。特别地,可使用 Exelon[®]作为内标来比较从体外渗透研究(可能因研究不同而异)获得的绝对平均值。Exelon[®]是由 Novartis Pharma供应的可商购获得的含卡巴拉汀的TTS产品,具有含卡巴拉汀的基于丙烯酸的层($60\text{g}/\text{m}^2$)和不含卡巴拉汀的基于有机硅的皮肤接触层($30\text{g}/\text{m}^2$),并且卡巴拉汀的含量为 $1.8\text{mg}/\text{cm}^2$ (API载量)。

[0462] 实施例2A-实施例2D

[0463] 涂布组合物

[0464] 实施例2a-实施例2d的含卡巴拉汀的涂布组合物的配比以及实施例2a-实施例2d的用于皮肤接触层的不含活性剂的涂布组合物的配比汇总于下表3.1中。配比基于重量百分比。

[0465] 表3.1

成分(商品名)	实施例 2a	实施例 2b	实施例 2c	实施例 2d
	含 API 的组合物 固体[%]			
卡巴拉汀碱	30.0			
聚(甲基丙烯酸丁酯, 甲基丙烯酸甲酯) (Plastoid® B)	20.0			
α -生育酚	0.1			
乙酸乙酯和己烷中的丙烯酸 PSA; 固体含量为 37.5 重量% (得自 Henkel 的 DURO-TAK® 387-2353)	49.9			
总计	100.0			
	用于皮肤接触层的不含 API 的涂布组合物 固体[%]			
正庚烷中的有机硅丙烯酸杂化 PSA; 固体含量为 50 重量% (得自 Dow Corning Healthcare 的 SilAc-PSA 7-6101)	100.0	-	-	-
乙酸乙酯中的有机硅丙烯酸杂化 PSA; 固体含量为 50 重量% (得自 Dow Corning Healthcare 的 SilAc-PSA 7-6102)	-	100.0	-	-
正庚烷中的有机硅丙烯酸杂化 PSA; 固体含量为 50 重量% (得自 Dow Corning Healthcare 的 SilAc-PSA 7-6301)	-	-	100.0	-
乙酸乙酯中的有机硅丙烯酸杂化 PSA; 固体含量为 50 重量% (得自 Dow Corning Healthcare 的 SilAc-PSA 7-6302)	-	-	-	100.0

[0468] API涂布组合物的涂布

[0469] 将含卡巴拉汀的涂布组合物涂布于可粘箔(涂布含氟聚合物, 厚度为75 μ m, 可充当释放衬垫)上。选择涂层厚度, 使得溶剂的除去产生大约60g/m²的基质层面积重量。然后将经干燥的膜与背衬层(聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)箔, 23 μ m; 皮肤色)层压在一起。所述含

卡巴拉汀的基质层对应于比较例3的含卡巴拉汀的基质层。

[0470] 不含API的涂布组合物(皮肤接触层)的涂布和层压

[0471] 将不含活性剂的涂布组合物,即即有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂溶液涂布于聚对苯二甲酸乙二醇酯膜(涂布氟聚合物,厚度为75 μm ,可充当释放衬垫)上,并在室温下干燥大约10分钟,随后在70 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥大约10分钟。选择涂层厚度,使得溶剂的除去产生大约30 g/m^2 的皮肤接触层面积重量。这在该皮肤接触层中产生100重量%的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂。

[0472] 在取下释放衬垫之后,将与背衬层层压在一起的含卡巴拉汀的基质层的粘合剂侧层压在经涂布和干燥的不含卡巴拉汀的皮肤接触层的粘合剂侧上,得到含卡巴拉汀的自粘层结构。

[0473] 表3.2

	实施例 2a	实施例 2b	实施例 2c	实施例 2d
[0474] 含 API 基质面积重量 $[\text{g}/\text{m}^2]$	60	60	60	60
皮肤接触层面积重量 $[\text{g}/\text{m}^2]$	30	30	30	30
API 载量 $[\text{mg}/\text{cm}^2]$	1.8	1.8	1.8	1.8

[0475] TTS的制备

[0476] 参见实施例1。

[0477] 渗透测量

[0478] 通过根据透皮贴剂质量EMA指南(于2014年10月23日采用)用10.0ml Franz扩散池进行的实验测定了根据实施例2a-实施例2d制备的TTS和比较例3的渗透量,其中使用厚度为50 μm 的EVA膜(9%乙酸乙烯酯;得自3M的Scotchpak Cotran 9702)。从TTS中冲压出释放面积为1.188 cm^2 的切模。通过使用粘性覆层将TTS施加至EVA膜。在32 $\pm$ 1 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下测量Franz扩散池的接受介质(pH 5.5的磷酸盐缓冲液,含0.1%叠氮化钠作为防细菌剂)中的卡巴拉汀渗透量,并计算相应累积渗透量。结果显示在表3.3至表3.7以及图3a和图3b中。

[0479] 表3.3

[0480]

累积渗透量与 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]						
经过的时间[h]	实施例 2a (n = 3)		实施例 2b (n = 3)		实施例 2c (n = 3)	
	量	SD	量	SD	量	SD
0	0	0	0	0	0	0
3	75.5	1.5	75.1	0.5	74.0	2.5
6	152.6	2.2	151.5	0.7	151.3	3.9
8	202.5	3.1	202.7	0.9	201.9	5.0
24	506.5	6.9	508.7	2.3	508.9	10.5
	实施例 2d (n = 3)		比较例 3 (n = 3)			

[0481]

	量	SD	量	SD
	0	0	0	0
3	78.0	1.9	88.7	1.0
6	158.0	3.9	178.1	2.8
8	211.1	4.7	235.9	4.2
24	526.1	9.3	571.9	8.7

[0482] 表3.4

[0483]

渗透速率与 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$]						
经过的时间[h]	实施例 2a (n = 3)		实施例 2b (n = 3)		实施例 2c (n = 3)	
	量	SD	量	SD	量	SD
0	0	0	0	0	0	0
3	25.2	0.5	25.0	0.2	24.7	0.8
6	25.7	0.3	25.5	0.1	25.8	0.5
8	25.0	0.5	25.6	0.4	25.3	0.6
24	19.0	0.2	19.1	0.1	19.2	0.3
	实施例 2d (n = 3)		比较例 3 (n = 3)			
	量	SD	量	SD		
	0	0	0	0		
3	26.0	0.6	29.6	0.3		
6	26.7	0.7	29.8	0.6		
8	26.5	0.4	28.9	0.7		
24	19.7	0.3	21.0	0.3		

[0484] 表3.5

累积渗透速率[$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$]					
	实施 例 2a	实施 例 2b	实施 例 2c	实施 例 2d	比较 例 3
[0485] 8 小时内	25.3	25.3	25.2	26.4	29.5
24 小时内	21.1	21.2	21.2	21.9	23.8
从 8 小时至 24 小时的相对修正	- 16.6%	- 16.3%	- 16.0%	- 16.9%	- 19.2%

[0486] 表3.6

释放 24 小时后的累积渗透量/API 载量比(活性剂利 用率)				
实施例 2a (n = 3)	实施例 2b (n = 3)	实施例 2c (n = 3)	实施例 2d (n = 3)	比较例 3 (n = 3)
0.28	0.28	0.28	0.29	0.32

[0488] 表3.7

示例性 TTS/比较例 3 (Exelon [®])活性剂利用率比				
实施例 2a (n = 3)	实施例 2b (n = 3)	实施例 2c (n = 3)	实施例 2d (n = 3)	比较例 3 (n = 3)
0.9	0.9	0.9	0.9	1.0

[0490] 本发明具体涉及以下更多项目：

[0491] 1. 一种用于透皮施用活性剂的透皮治疗系统，所述透皮治疗系统包括含活性剂的层结构，

[0492] 所述含活性剂的层结构包括：

[0493] A) 背衬层；

[0494] B) 含活性剂层，所述含活性剂层包含治疗有效量的所述活性剂；以及

[0495] C) 皮肤接触层，所述皮肤接触层包含至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物。

[0496] 2. 根据项目1所述的透皮治疗系统，

[0497] 其中所述皮肤接触层与所述含活性剂层接触。

[0498] 3. 根据项目1或2所述的透皮治疗系统，

[0499] 其中所述含活性剂层是含活性剂的基质层。

[0500] 4. 根据项目1至3中任一项所述的透皮治疗系统，

[0501] 其中所述含活性剂层不含有机硅丙烯酸杂化聚合物。

[0502] 5. 根据项目1至4中任一项所述的透皮治疗系统，

[0503] 其中所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约30重量%至约100重量%的所述有机硅丙烯酸杂化聚合物。

[0504] 6. 根据项目1至5中任一项所述的透皮治疗系统，

[0505] 其中所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约50重量%至约100重量%的所述有机硅丙烯酸杂化聚合物。

[0506] 7. 根据项目1至6中任一项所述的透皮治疗系统，

[0507] 其中所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约80重量%至约100重量%的所述有机硅丙烯酸杂化聚合物。

[0508] 8. 根据项目1至7中任一项所述的透皮治疗系统，

[0509] 其中所述皮肤接触层中的所述有机硅丙烯酸杂化聚合物包含连续的有机硅外相和不连续的丙烯酸内相。

[0510] 9. 根据项目1至7中任一项所述的透皮治疗系统，

[0511] 其中所述皮肤接触层中的所述有机硅丙烯酸杂化聚合物包含连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。

[0512] 10. 根据项目1至9中任一项所述的透皮治疗系统，

[0513] 其中所述皮肤接触层具有连续的有机硅外相和不连续的丙烯酸内相。

[0514] 11. 根据项目1至9中任一项所述的透皮治疗系统，

[0515] 其中所述皮肤接触层具有连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。

[0516] 12. 根据项目1至11中任一项所述的透皮治疗系统，

[0517] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂。

[0518] 13. 根据项目12所述的透皮治疗系统，

[0519] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的有机硅与丙烯酸酯重量比为5:95至95:5。

[0520] 14. 根据项目12或13所述的透皮治疗系统，

[0521] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的有机硅与丙烯酸酯重量比为40:60至60:40。

[0522] 15. 根据项目12至14中任一项所述的透皮治疗系统，

[0523] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的有机硅与丙烯酸酯重量比为约50:50。

[0524] 16. 根据项目12至15中任一项所述的透皮治疗系统，

[0525] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度大于约400cP, 优选地使用Brookfield RVT粘度计测量, 所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。

[0526] 17. 根据项目12至16中任一项所述的透皮治疗系统，

[0527] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度为约500cP至约3,500cP, 优选地使用Brookfield RVT粘度计测量, 所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。

[0528] 18. 根据项目12至17中任一项所述的透皮治疗系统，

[0529] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度为约1,000cP至约3,000cP, 优选地使用Brookfield RVT粘度计测量, 所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。

[0530] 19. 根据项目12至18中任一项所述的透皮治疗系统，

[0531] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度为约1,200cP至约1,800cP,优选地使用Brookfield RVT粘度计测量,所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。

[0532] 20.根据项目12至19中任一项所述的透皮治疗系统,

[0533] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度为约1,500cP,优选地使用Brookfield RVT粘度计测量,所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。

[0534] 21.根据项目12至18中任一项所述的透皮治疗系统,

[0535] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度为约2,200cP至约2,800cP,优选地使用Brookfield RVT粘度计测量,所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。

[0536] 22.根据项目21所述的透皮治疗系统,

[0537] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度为约2,500cP,优选地使用Brookfield RVT粘度计测量,所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。

[0538] 23.根据项目12至22中任一项所述的透皮治疗系统,

[0539] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在30℃下在0.1rad/s下复数粘度小于约1.0e9泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。

[0540] 24.根据项目12至23中任一项所述的透皮治疗系统,

[0541] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为约1.0e5泊至约9.0e8泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。

[0542] 25.根据项目12至24中任一项所述的透皮治疗系统,

[0543] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为约9.0e5泊至约1.0e7泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。

[0544] 26.根据项目12至25中任一项所述的透皮治疗系统,

[0545] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为约9.0e5泊至约7.0e6泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。

[0546] 27.根据项目12至26中任一项所述的透皮治疗系统,

[0547] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为约4.0e6泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。

[0548] 28.根据项目12至24中任一项所述的透皮治疗系统,

[0549] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为约2.0e6泊至约9.0e7泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。

- [0550] 29. 根据项目12至24中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0551] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为约8.0e6泊至约9.0e7泊, 优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量, 其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。
- [0552] 30. 根据项目29所述的透皮治疗系统,
- [0553] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为约1.0e7泊, 优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量, 其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。
- [0554] 31. 根据项目1至30中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0555] 其中所述皮肤接触层包含至少两种选自以下有机硅丙烯酸杂化聚合物组中的至少两者的有机硅丙烯酸杂化聚合物:
- [0556] -有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂, 其特征是在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度为约1,200cP至约1,800cP, 优选地使用Brookfield RVT粘度计测量, 所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴, 以及
- [0557] -有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂, 其特征是在25℃下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度为约2,200cP至约2,800cP, 优选地使用Brookfield RVT粘度计测量, 所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。
- [0558] 32. 根据项目1至31中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0559] 其中所述皮肤接触层包含至少两种选自以下有机硅丙烯酸杂化聚合物组中的至少两者的有机硅丙烯酸杂化聚合物:
- [0560] -有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂, 其特征是在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为约9.0e5泊至约7.0e6泊, 优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量, 其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零, 以及
- [0561] -有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂, 其特征是在30℃下在0.1rad/s下复数粘度为约8.0e6泊至约9.0e7泊, 优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量, 其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。
- [0562] 33. 根据项目1至32中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0563] 其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物能够从以下物质获得:
- [0564] (a) 包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物。
- [0565] 34. 根据项目1至33中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0566] 其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂, 所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂包括以下物质的反应产物:
- [0567] (a) 包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物;
- [0568] (b) 烯键式不饱和单体; 和
- [0569] (c) 引发剂。
- [0570] 35. 根据项目33或34所述的透皮治疗系统,
- [0571] 其中所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物是以下物质的缩合反应产物:
- [0572] (a1) 有机硅树脂, 和

- [0573] (a2) 有机硅聚合物, 和
- [0574] (a3) 包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅封端剂。
- [0575] 36. 根据项目33至35中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0576] 其中所述包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物是以下物质的缩合反应产物:
- [0577] (a1) 有机硅树脂, 和
- [0578] (a2) 有机硅聚合物, 和
- [0579] (a3) 包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅封端剂, 其中所述含硅封端剂具有通式 $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$, 其中X为具有通式AE的一价基团, 其中E为-O-或-NH-, 且A为丙烯酰基或甲基丙烯酰基, Y为具有1至6个碳原子的二价亚烷基, R'为甲基或苯基, Z为一价可水解有机基团或卤素, 并且b为0或1;
- [0580] 其中所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物反应形成压敏粘合剂, 其中所述含硅封端剂在所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物反应之前、反应过程中或反应之后引入,
- [0581] 并且其中所述含硅封端剂在所述有机硅树脂与所述有机硅聚合物已进行缩合反应形成所述压敏粘合剂之后与所述压敏粘合剂进行反应, 或者所述含硅封端剂与所述有机硅树脂和所述有机硅聚合物原位反应。
- [0582] 37. 根据项目34至36中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0583] 其中所述烯键式不饱和单体选自由以下组成的组: 脂族丙烯酸酯、脂族甲基丙烯酸酯、脂环族丙烯酸酯、脂环族甲基丙烯酸酯以及它们的组合, 所述化合物各自在烷基中具有最多20个碳原子。
- [0584] 38. 根据项目34至37中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0585] 其中所述烯键式不饱和单体是丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸甲酯的组合。
- [0586] 39. 根据项目34至38中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0587] 其中所述烯键式不饱和单体是比例为40:60至70:30, 优选地比例为65:35至55:45或55:45至45:50的丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸甲酯的组合。
- [0588] 40. 根据项目34至39中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0589] 其中以下物质的反应产物包含连续的有机硅外相和不连续的丙烯酸内相:
- [0590] (a) 包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物;
- [0591] (b) 烯键式不饱和单体; 和
- [0592] (c) 引发剂。
- [0593] 41. 根据项目34至39中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0594] 其中以下物质的反应产物包含连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相:
- [0595] (a) 包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团的含硅压敏粘合剂组合物;
- [0596] (b) 烯键式不饱和单体; 和
- [0597] (c) 引发剂。
- [0598] 42. 根据项目1至32中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0599] 其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物包括有机硅聚合物、有机硅树脂和丙烯酸聚合物的反应产物, 其中所述丙烯酸聚合物共价自交联并与所述有机硅聚合物和/或所述有机硅树脂共价结合。

- [0600] 43. 根据项目1至42中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0601] 其中所述透皮治疗系统还包含至少一种非杂化聚合物。
- [0602] 44. 根据项目1至43中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0603] 其中所述透皮治疗系统还包含至少一种基于聚硅氧烷、聚异丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、丙烯酸酯或它们的混合物的非杂化聚合物。
- [0604] 45. 根据项目43或44中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0605] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于聚硅氧烷的聚合物、基于聚异丁烯的聚合物、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚丙烯酸酯或它们的混合物。
- [0606] 46. 根据项目43至45中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0607] 其中所述至少一种非杂化聚合物是非杂化压敏粘合剂。
- [0608] 47. 根据项目43至46中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0609] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于聚硅氧烷、聚异丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、丙烯酸酯或它们的混合物的非杂化压敏粘合剂。
- [0610] 48. 根据项目43至47中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0611] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂。
- [0612] 49. 根据项目43至48中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0613] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂,所述基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在正庚烷中固体含量为约60%时溶液粘度大于约150mPa s,优选地使用Brookfield RVT粘度计测量,所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。
- [0614] 50. 根据项目43至49中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0615] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂,所述基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在正庚烷中固体含量为约60%时溶液粘度为约200mPa s至约700mPa s,优选地使用Brookfield RVT粘度计测量,所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。
- [0616] 51. 根据项目43至50中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0617] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂,所述基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂的特征在于在25℃下且在庚烷中固体含量为约60%时溶液粘度为约450mPa s或约500mPa s,优选地使用Brookfield RVT粘度计测量,所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴。
- [0618] 52. 根据项目43至51中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0619] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂,所述基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂的特征在于在30℃下在0.01rad/s下复数粘度小于约 1×10^9 泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。
- [0620] 53. 根据项目43至52中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0621] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂,所述基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂的特征在于在30℃下在0.01rad/s下复数粘度为约 1×10^5 至约 9×10^8 泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。

- [0622] 54. 根据项目43至53中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0623] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂,所述基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂的特征在于在30℃下在0.01rad/s下复数粘度为 1×10^8 泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。
- [0624] 55. 根据项目43至53中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0625] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂,所述基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂的特征在于在30℃下在0.01rad/s下复数粘度为 5×10^6 泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零。
- [0626] 56. 根据项目43至47中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0627] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂。
- [0628] 57. 根据项目43至47中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0629] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于丙烯酸酯的压敏粘合剂,所述基于丙烯酸酯的压敏粘合剂基于选自以下一项或多项的单体:丙烯酸、丙烯酸丁酯、丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯、丙烯酸-2-羟基乙酯、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、叔辛基丙烯酸酰胺和乙酸乙烯酯。
- [0630] 58. 根据项目43至47中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0631] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于丙烯酸酯的压敏粘合剂,所述基于丙烯酸酯的压敏粘合剂基于选自以下两项或更多项的单体:丙烯酸、丙烯酸丁酯、丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯、丙烯酸-2-羟基乙酯、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、叔辛基丙烯酸酰胺和乙酸乙烯酯。
- [0632] 59. 根据项目43至47中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0633] 其中所述至少一种非杂化聚合物是基于丙烯酸、丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和甲基丙烯酸酯的基于丙烯酸酯的压敏粘合剂。
- [0634] 60. 根据项目43至59中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0635] 其中所述非杂化聚合物包含在所述含活性剂层中。
- [0636] 61. 根据项目43至60中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0637] 其中所述非杂化聚合物包含在所述含活性剂层中,基于所述含活性剂层所述非杂化聚合物的量为约20重量%至约98重量%。
- [0638] 62. 根据项目43至61中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0639] 其中所述非杂化聚合物包含在所述含活性剂层中,基于所述含活性剂层所述非杂化聚合物的量为约30重量%至约95重量%。
- [0640] 63. 根据项目43至62中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0641] 其中所述非杂化聚合物包含在所述含活性剂层中,基于所述含活性剂层所述非杂化聚合物的量为约50重量%至约95重量%。
- [0642] 64. 根据项目1至63中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0643] 其中所述含活性剂层是含活性剂的双相基质层,所述含活性剂的双相基质层具有包含所述治疗有效量的所述活性剂的内相且具有包含至少一种非杂化聚合物的外相,其中所述内相在所述外相中形成分散的沉积物。
- [0644] 65. 根据项目1至64中任一项所述的透皮治疗系统,

[0645] 其中所述含活性剂层是含活性剂的双相基质层,所述含活性剂的双相基质层具有包含所述治疗有效量的所述活性剂和羧酸的内相且具有包含至少一种非杂化聚合物的外相,其中所述内相在所述外相中形成分散的沉积物。

[0646] 66. 根据项目64或65所述的透皮治疗系统,

[0647] 其中所述分散的沉积物的最大球体尺寸为 $5\mu\text{m}$ 至 $65\mu\text{m}$ 。

[0648] 67. 根据项目65所述的透皮治疗系统,

[0649] 其中所述治疗有效量的活性剂溶解在所述羧酸中。

[0650] 68. 根据项目1或67所述的透皮治疗系统,

[0651] 其中所述含活性剂层是含活性剂的双相基质层,所述含活性剂的双相基质层具有包含所述治疗有效量的所述活性剂的内相且具有包含至少一种基于聚硅氧烷的非杂化聚合物的外相,其中所述内相在所述外相中形成分散的沉积物。

[0652] 69. 根据项目1至68中任一项所述的透皮治疗系统,

[0653] 其中所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约80重量%至约100重量%的所述有机硅丙烯酸杂化聚合物,

[0654] 其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅与丙烯酸酯重量比为40:60至60:40的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,并且其中形成所述丙烯酸酯的烯键式不饱和单体包括比例为65:35至55:45的丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸甲酯,优选地其中所述皮肤接触层具有连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。

[0655] 70. 根据项目1至69中任一项所述的透皮治疗系统,

[0656] 其中所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约80重量%至约100重量%的所述有机硅丙烯酸杂化聚合物,

[0657] 其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅与丙烯酸酯重量比为40:60至60:40的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,并且其中所述有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂的特征在于在 25°C 下且在乙酸乙酯中固体含量为约50%时溶液粘度为约1,200cP至约1,800cP,优选地使用Brookfield RVT粘度计测量,所述粘度计装配有转速50RPM的5号主轴,或者特征在于在 30°C 下在 0.1rad/s 下复数粘度为约 $9.0\text{e}5$ 泊至约 $7.0\text{e}6$ 泊,优选地使用Rheometrics ARES流变仪测量,其中所述流变仪装配有8mm板且间距归零,优选地其中所述皮肤接触层具有连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。

[0658] 71. 根据项目1至70中任一项所述的透皮治疗系统,

[0659] 其中所述皮肤接触层还包含至少一种非杂化聚合物。

[0660] 72. 根据项目1至71中任一项所述的透皮治疗系统,

[0661] 其中所述皮肤接触层不含活性剂。

[0662] 73. 根据项目1至72中任一项所述的透皮治疗系统,

[0663] 其中所述皮肤接触层还包含活性剂。

[0664] 74. 根据项目1至73中任一项所述的透皮治疗系统,

[0665] 其中基于所述含活性剂层,所述活性剂的含量为2重量%至40重量%。

[0666] 75. 根据项目1至74中任一项所述的透皮治疗系统,

[0667] 其中基于所述含活性剂层,所述活性剂的含量为3重量%至40重量%。

[0668] 76. 根据项目1至75中任一项所述的透皮治疗系统,

- [0669] 其中基于所述含活性剂层,所述活性剂的含量为5重量%至35重量%。
- [0670] 77.根据项目1至76中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0671] 其中所述含活性剂层可通过涂布并干燥包含治疗有效量的所述活性剂的含活性剂的涂布组合物来获得。
- [0672] 78.根据项目1至77中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0673] 其中所述活性剂以游离碱形式存在于所述含活性剂层中。
- [0674] 79.根据项目1至78中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0675] 其中所述含活性剂层还包含羧酸。
- [0676] 80.根据项目79所述的透皮治疗系统,
- [0677] 其中所述羧酸的含量足以使得所述治疗有效量的活性剂溶解于其中。
- [0678] 81.根据项目79或80所述的透皮治疗系统,
- [0679] 其中基于所述含活性剂层,所述羧酸的含量为2重量%至20重量%。
- [0680] 82.根据项目79至81中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0681] 其中基于所述含活性剂层,所述羧酸的含量为4重量%至15重量%。
- [0682] 83.根据项目79至82中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0683] 其中基于所述含活性剂层,所述羧酸的含量为5重量%至12重量%。
- [0684] 84.根据项目79至83中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0685] 其中所述羧酸选自由C₃至C₂₄羧酸组成的组。
- [0686] 85.根据项目79至84中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0687] 其中所述羧酸选自由以下组成的组:油酸、亚油酸、亚麻酸、乙酰丙酸以及它们的混合物。
- [0688] 86.根据项目79至85中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0689] 其中所述羧酸是乙酰丙酸。
- [0690] 87.根据项目79至86中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0691] 其中所述活性剂和所述羧酸以基于所述含活性剂层按重量计不同的量包含在内。
- [0692] 88.根据项目79至87中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0693] 其中所述羧酸和所述活性剂的含量比为0.3:1至5:1。
- [0694] 89.根据项目79至88中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0695] 其中基于所述含活性剂层,按重量计所述羧酸的含量小于所述活性剂的含量。
- [0696] 90.根据项目79至88中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0697] 其中所述羧酸是乙酰丙酸,并且其中所述乙酰丙酸和所述活性剂的含量比为0.3:1至5:1。
- [0698] 91.根据项目1至90中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0699] 其中所述含活性剂层的面积重量的范围为20至160g/m²。
- [0700] 92.根据项目1至91中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0701] 其中所述含活性剂层的面积重量的范围为30至140g/m²。
- [0702] 93.根据项目1至92中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0703] 其中所述含活性剂层的面积重量的范围为40至140g/m²。
- [0704] 94.根据项目1至93中任一项所述的透皮治疗系统,

- [0705] 其中所述含活性剂层的面积重量的范围为50至70g/m²。
- [0706] 95. 根据项目1至94中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0707] 其中所述皮肤接触层的面积重量的范围为5至150g/m²。
- [0708] 96. 根据项目1至95中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0709] 其中所述皮肤接触层的面积重量的范围为10至100g/m²。
- [0710] 97. 根据项目1至95中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0711] 其中所述皮肤接触层的面积重量的范围为5至40g/m²。
- [0712] 98. 根据项目1至95中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0713] 其中所述皮肤接触层的面积重量的范围为10至30g/m²。
- [0714] 99. 根据项目1至95中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0715] 其中所述皮肤接触层的面积重量的范围为20至150g/m²。
- [0716] 100. 根据项目1至95中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0717] 其中所述皮肤接触层的面积重量的范围为20至130g/m²。
- [0718] 101. 根据项目1至95中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0719] 其中所述皮肤接触层的面积重量的范围为20至40g/m²。
- [0720] 102. 根据项目1至101中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0721] 其中基于所述含活性剂层，所述含活性剂的层结构包含0.3mg/cm²至3.0mg/cm²的活性剂。
- [0722] 103. 根据项目1至102中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0723] 其中基于所述含活性剂层，所述含活性剂的层结构包含0.5mg/cm²至1.6mg/cm²的活性剂。
- [0724] 104. 根据项目1至102中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0725] 其中基于所述含活性剂层，所述含活性剂的层结构包含大于0.6mg/cm²至小于1.2mg/cm²的活性剂。
- [0726] 105. 根据项目1至102中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0727] 其中基于所述含活性剂层，所述含活性剂的层结构包含大于0.6mg/cm²至小于1.8mg/cm²的活性剂。
- [0728] 106. 根据项目1至102中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0729] 其中基于所述含活性剂层，所述含活性剂的层结构包含1.3mg/cm²至2.2mg/cm²的活性剂。
- [0730] 107. 根据项目1至102中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0731] 其中基于所述含活性剂层，所述含活性剂的层结构包含1.2mg/cm²至小于1.8mg/cm²的活性剂。
- [0732] 108. 根据项目1至107中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0733] 其中所述透皮治疗系统所含活性剂的量的范围为约2.5mg至约6.5mg活性剂，并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约1cm²至约4.5cm²。
- [0734] 109. 根据项目1至107中任一项所述的透皮治疗系统，
- [0735] 其中所述透皮治疗系统所含活性剂的量的范围为约6mg至约12mg活性剂，并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约3cm²至约7cm²。

- [0736] 110. 根据项目1至107中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0737] 其中所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约10mg至约17mg活性剂,并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约 5.5cm^2 至约 10cm^2 。
- [0738] 111. 根据项目1至107中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0739] 其中所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约14mg至约22mg活性剂,并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约 7cm^2 至约 13cm^2 。
- [0740] 112. 根据项目1至107中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0741] 其中所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约21mg至约33mg活性剂,并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约 11cm^2 至约 19cm^2 。
- [0742] 113. 根据项目1至107中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0743] 其中所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约29mg至约43mg活性剂,并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约 17cm^2 至约 23cm^2 。
- [0744] 114. 根据项目1至107中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0745] 其中所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约2.5mg至约6.5mg活性剂,并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约 1cm^2 至小于 2.5cm^2 。
- [0746] 115. 根据项目1至107中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0747] 其中所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约6mg至约12mg活性剂,并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约 2.5cm^2 至小于 5cm^2 。
- [0748] 116. 根据项目1至107中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0749] 其中所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约10mg至约17mg活性剂,并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约 4.5cm^2 至小于 7.5cm^2 。
- [0750] 117. 根据项目1至107中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0751] 其中所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约14mg至约22mg活性剂,并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约 6.5cm^2 至小于 10cm^2 。
- [0752] 118. 根据项目1至107中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0753] 其中所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约21mg至约33mg活性剂,并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约 10.5cm^2 至小于 15cm^2 。
- [0754] 119. 根据项目1至107中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0755] 其中所述透皮治疗系统中所含活性剂的量的范围为约29mg至约43mg活性剂,并且提供释放区域的含活性剂层的尺寸的范围为约 16cm^2 至小于 20cm^2 。
- [0756] 120. 根据项目1至119中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0757] 其中所述含活性剂层还包含辅助聚合物。
- [0758] 121. 根据项目120所述的透皮治疗系统,
- [0759] 其中基于所述含活性剂层,所述辅助聚合物的含量为约0.5重量%至约30重量%。
- [0760] 122. 根据项目121所述的透皮治疗系统,
- [0761] 其中基于所述含活性剂层,所述辅助聚合物的含量为约2重量%至约25重量%。
- [0762] 123. 根据项目120至122中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0763] 其中所述辅助聚合物选自由以下组成的组:甲基丙烯酸烷基酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸铵基烷基酯共

聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物以及它们的混合物。

[0764] 124. 根据项目120或121所述的透皮治疗系统,

[0765] 其中所述辅助聚合物是聚乙烯基吡咯烷酮, 基于所述含活性剂层, 其含量优选地为约0.5重量%至约8重量%。

[0766] 125. 根据项目120或121所述的透皮治疗系统,

[0767] 其中所述辅助聚合物是甲基丙烯酸烷基酯共聚物, 优选地是聚(甲基丙烯酸丁酯, 甲基丙烯酸甲酯), 优选地基于所述含活性剂层含量为约10重量%至约30重量%。

[0768] 126. 根据项目1至122中任一项所述的透皮治疗系统,

[0769] 其中所述含活性剂层是含活性剂的基质层, 所述含活性剂的基质层包含:

[0770] a) 治疗有效量的所述活性剂,

[0771] b) 基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂, 和

[0772] c) 辅助聚合物, 所述辅助聚合物选自由以下组成的组: 甲基丙烯酸烷基酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸铵基烷基酯共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物以及它们的混合物,

[0773] d) 任选的羧酸。

[0774] 127. 根据项目1至122中任一项所述的透皮治疗系统,

[0775] 其中所述含活性剂层是含活性剂的基质层, 所述含活性剂的基质层包含:

[0776] a) 治疗有效量的所述活性剂,

[0777] b) 基于丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂, 和

[0778] c) 辅助聚合物, 所述辅助聚合物选自由以下组成的组: 甲基丙烯酸烷基酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸铵基烷基酯共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物以及它们的混合物,

[0779] d) 任选的羧酸。

[0780] 128. 根据项目1至127中任一项所述的透皮治疗系统,

[0781] 其中所述含活性剂的层结构提供0.6N至8.0N的粘结性, 优选地根据用倒置探头机测定粘合剂压敏粘结性的标准试验方法 (ASTM D 2979-01; 于2009年再次批准) 测定, 其中在试验前将所述透皮治疗系统样品在受控条件下于大约室温 ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) 和大约50%rh (相对湿度) 下平衡24小时。

[0782] 129. 根据项目1至128中任一项所述的透皮治疗系统,

[0783] 其中所述含活性剂的层结构提供大于1.2N至6.0N的粘结性, 优选地根据用倒置探头机测定粘合剂压敏粘结性的标准试验方法 (ASTM D 2979-01; 于2009年再次批准) 测定, 其中在试验前将所述透皮治疗系统样品在受控条件下于大约室温 ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) 和大约50%rh (相对湿度) 下平衡24小时。

[0784] 130. 根据项目1至129中任一项所述的透皮治疗系统,

[0785] 其中所述含活性剂的层结构提供约2N/25mm至约16N/25mm的粘附力, 优选地使用具有铝试验板且拉伸角为 90° 的拉伸强度试验机测定, 其中在试验前将所述透皮治疗系统

样品在受控条件下于大约室温 ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) 和大约50%rh (相对湿度) 下平衡24小时,并切成25mm固定宽度的片。

[0786] 131. 根据项目1至130中任一项所述的透皮治疗系统,

[0787] 其中所述含活性剂的层结构提供约3.5N/25mm至约15N/25mm的粘附力,优选地使用具有铝试验板且拉伸角为 90° 的拉伸强度试验机测定,其中在试验前将所述透皮治疗系统样品在受控条件下于大约室温 ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) 和大约50%rh (相对湿度) 下平衡24小时,并切成25mm固定宽度的片。

[0788] 132. 根据项目1至131中任一项所述的透皮治疗系统,

[0789] 其中所述含活性剂的层结构提供约4N/25mm至约15N/25mm的粘附力,优选地使用具有铝试验板且拉伸角为 90° 的拉伸强度试验机测定,其中在试验前将所述透皮治疗系统样品在受控条件下于大约室温 ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) 和大约50%rh (相对湿度) 下平衡24小时,并切成25mm固定宽度的片。

[0790] 133. 根据项目1至132中任一项所述的透皮治疗系统,

[0791] 当在与商业活性剂参考透皮治疗系统的比较试验中测量时,所述透皮治疗系统提供在治疗上有效的活性剂渗透速率。

[0792] 134. 根据项目1至133中任一项所述的透皮治疗系统,

[0793] 当在与商业活性剂参考透皮治疗系统的比较试验中测量时,所述透皮治疗系统提供在24小时、32小时、48小时、72小时、84小时、96小时或168小时内在治疗上有效的活性剂渗透速率。

[0794] 135. 根据项目1至134中任一项所述的透皮治疗系统,

[0795] 当在 $32 \pm 1^\circ\text{C}$ 的温度下使用含0.1%叠氮化物盐的pH 5.5的磷酸盐缓冲液,根据透皮贴剂质量EMA指南(于2014年10月23日采用),使用厚度为50 μm 的EVA膜,在Franz扩散池中测量时,所述透皮治疗系统提供在施用期的约最后三分之二时间内在20%点内保持恒定的活性剂渗透速率。

[0796] 136. 根据项目1至135中任一项所述的透皮治疗系统,

[0797] 当在 $32 \pm 1^\circ\text{C}$ 的温度下使用含0.1%叠氮化物盐的pH 5.5的磷酸盐缓冲液,根据透皮贴剂质量EMA指南(于2014年10月23日采用),使用厚度为50 μm 的EVA膜,在Franz扩散池中测量时,所述透皮治疗系统提供在24小时施用期的最后16小时内在20%点内保持恒定的活性剂渗透速率。

[0798] 137. 根据项目135或136所述的透皮治疗系统,

[0799] 其中所述活性剂渗透速率在少于19%点内保持恒定。

[0800] 138. 根据项目135至137中任一项所述的透皮治疗系统,

[0801] 其中所述活性剂渗透速率在少于18%点内保持恒定。

[0802] 139. 根据项目135至138中任一项所述的透皮治疗系统,

[0803] 其中所述活性剂渗透速率在少于17%点内保持恒定。

[0804] 140. 根据项目1至139中任一项所述的透皮治疗系统,

[0805] 当在 $32 \pm 1^\circ\text{C}$ 的温度下使用含0.1%叠氮化物盐的pH 5.5的磷酸盐缓冲液,根据透皮贴剂质量EMA指南(于2014年10月23日采用),使用厚度为50 μm 的EVA膜,在Franz扩散池中测量时,所述透皮治疗系统提供在施用期的约最后三分之二时间内降低不超过19%点的活

性剂渗透速率。

[0806] 141. 根据项目1至140中任一项所述的透皮治疗系统,

[0807] 当在 $32\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的温度下使用含0.1%叠氮化物盐的pH 5.5的磷酸盐缓冲液,根据透皮贴剂质量EMA指南(于2014年10月23日采用),使用厚度为 $50\mu\text{m}$ 的EVA膜,在Franz扩散池中测量时,所述透皮治疗系统提供在24小时施用期的最后16小时内降低不超过19%点的活性剂渗透速率。

[0808] 142. 根据项目1至141中任一项所述的透皮治疗系统,

[0809] 当在 $32\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的温度下使用含0.1%叠氮化物盐的pH 5.5的磷酸盐缓冲溶液,根据OECD指南(于2004年4月13日采用),使用厚度为 $800\mu\text{m}$ 且表皮完整的取皮刀分离的人体皮肤在Franz扩散池中测量时,所述透皮治疗系统提供在施用期的约最后三分之二时间内降低不超过19%点的活性剂渗透速率。

[0810] 143. 根据项目142所述的透皮治疗系统,

[0811] 当在 $32\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的温度下使用含0.1%叠氮化物盐的pH 5.5的磷酸盐缓冲溶液,根据OECD指南(于2004年4月13日采用),使用厚度为 $800\mu\text{m}$ 且表皮完整的取皮刀分离的人体皮肤在Franz扩散池中测量时,所述透皮治疗系统提供在7天施用期的最后4天内降低不超过19%点的活性剂渗透速率。

[0812] 144. 根据项目140至143中任一项所述的透皮治疗系统,

[0813] 其中所述活性剂渗透速率降低不超过18%点。

[0814] 145. 根据项目140至144中任一项所述的透皮治疗系统,

[0815] 其中所述活性剂渗透速率降低不超过17%点。

[0816] 146. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统,

[0817] 所述透皮治疗系统用于治疗方法中。

[0818] 147. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统,

[0819] 所述透皮治疗系统用于治疗疼痛的方法中。

[0820] 148. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统,

[0821] 所述透皮治疗系统用于治疗疼痛的方法中,其中将所述透皮治疗系统施加至患者皮肤持续约24小时。

[0822] 149. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统,

[0823] 所述透皮治疗系统用于治疗疼痛的方法中,其中将所述透皮治疗系统施加至患者皮肤持续超过3天、或持续3.5天、4天、5天或6天。

[0824] 150. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统,

[0825] 所述透皮治疗系统用于治疗疼痛的方法中,其中将所述透皮治疗系统施加至患者皮肤持续7天。

[0826] 151. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统

[0827] 用于制造药剂的用途。

[0828] 152. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统

[0829] 用于制造用于治疗疼痛的药剂的用途。

[0830] 153. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统

[0831] 用于制造用于治疗疼痛的药剂的用途,所述药剂被施加至患者皮肤持续约24小

时。

[0832] 154. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统

[0833] 用于制造用于治疗疼痛的药剂的用途,所述药剂被施加至患者皮肤持续超过3天、或持续3.5天、4天、5天或6天。

[0834] 155. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统

[0835] 用于制造用于治疗疼痛的药剂的用途,所述药剂被施加至患者皮肤持续7天。

[0836] 156. 一种治疗方法,所述方法通过将根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤进行。

[0837] 157. 一种治疗疼痛的方法,所述方法通过将根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤进行。

[0838] 158. 一种治疗疼痛的方法,所述方法通过将根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤持续约24小时进行。

[0839] 159. 一种治疗疼痛的方法,所述方法通过将根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤持续超过3天、或持续3.5天、4天、5天或6天进行。

[0840] 160. 一种治疗疼痛的方法,所述方法通过将根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤持续7天进行。

[0841] 161. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统,

[0842] 所述透皮治疗系统用于阿尔茨海默病、与帕金森病相关的痴呆和/或创伤性脑损伤症状的预防、治疗或进程延缓的方法中。

[0843] 162. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统,

[0844] 所述透皮治疗系统用于治疗由阿尔茨海默病或帕金森病引起的轻度至中度痴呆的方法中。

[0845] 163. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统,

[0846] 用于阿尔茨海默病、与帕金森病相关的痴呆和/或创伤性脑损伤症状的预防、治疗或进程延缓的方法中,或者用于治疗由阿尔茨海默病或帕金森病引起的轻度至中度痴呆的方法中,其中将所述透皮治疗系统施加至患者皮肤持续至少24小时。

[0847] 164. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统,

[0848] 用于阿尔茨海默病、与帕金森病相关的痴呆和/或创伤性脑损伤症状的预防、治疗或进程延缓的方法中,或者用于治疗由阿尔茨海默病或帕金森病引起的轻度至中度痴呆的方法中,其中将所述透皮治疗系统施加至患者皮肤持续约24小时。

[0849] 165. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统

[0850] 用于制造用于治疗阿尔茨海默病、与帕金森病相关的痴呆和/或创伤性脑损伤症状的预防、治疗或进程延缓的药剂的用途。

[0851] 166. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统

[0852] 用于制造用于治疗由阿尔茨海默病或帕金森病引起的轻度至中度痴呆的药剂的用途。

[0853] 167. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统

[0854] 用于制造用于治疗阿尔茨海默病、与帕金森病相关的痴呆和/或创伤性脑损伤症状的预防、治疗或进程延缓的药剂的用途,所述药剂被施加至患者皮肤持续至少24小时,优选地

约24小时。

[0855] 168. 根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统

[0856] 用于制造用于治疗由阿尔茨海默病或帕金森病引起的轻度至中度痴呆的药剂的用途,所述药剂被施加至患者皮肤持续至少24小时,优选地约24小时。

[0857] 169. 一种用于阿尔茨海默病、与帕金森病相关的痴呆和/或创伤性脑损伤症状的预防、治疗或进程延缓的方法,所述方法通过将根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤进行。

[0858] 170. 一种治疗由阿尔茨海默病或帕金森病引起的轻度至中度痴呆的方法,所述方法通过将根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤进行。

[0859] 171. 一种用于阿尔茨海默病、与帕金森病相关的痴呆和/或创伤性脑损伤症状的预防、治疗或进程延缓的方法,所述方法通过将根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤持续至少或约24小时进行。

[0860] 172. 一种治疗由阿尔茨海默病或帕金森病引起的轻度至中度痴呆的方法,所述方法通过将根据项目1至145中任一项所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤持续至少或约24小时进行。

[0861] 173. 根据项目1至160中任一项所述的透皮治疗系统,

[0862] 其中所述活性剂是丁丙诺啡。

[0863] 174. 根据项目1至172中任一项所述的透皮治疗系统,

[0864] 其中所述活性剂不是丁丙诺啡。

[0865] 175. 根据项目1至145和161至172中任一项所述的透皮治疗系统,

[0866] 其中所述活性剂是卡巴拉汀。

[0867] 176. 一种制造根据项目1至175中任一项所述的透皮治疗系统的方法,所述方法包括以下步骤:

[0868] 1) 提供含活性剂的涂布组合物,所述含活性剂的涂布组合物包含

[0869] a) 所述活性剂,和

[0870] b) 任选的溶剂,

[0871] 2) 将所述含活性剂的涂布组合物以提供所需面积重量的量涂布于膜上,

[0872] 3) 干燥所述经涂布的含活性剂的涂布组合物以提供含活性剂层,

[0873] 4) 通过根据步骤2和步骤3涂布和干燥附加涂布组合物来提供附加皮肤接触层,其中所述膜是释放衬垫,

[0874] 5) 将所述皮肤接触层的粘合剂侧层压到所述含活性剂层的粘合剂侧上,以提供具有所需释放面积的含活性剂的层结构,

[0875] 6) 从所述含活性剂的层结构中冲压出个别系统,

[0876] 7) 任选地将不含活性剂的自粘层结构粘附至所述个别系统,所述不含活性剂的自粘层结构还包括背衬层和不含活性剂的压敏粘合剂层,并且所述不含活性剂的自粘层结构大于含活性剂的自粘层结构的所述个别系统,

[0877] 其中在步骤4中将至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物组合物添加至所述附加涂布组合物。

[0878] 177. 根据项目176所述的制造方法,

[0879] 其中所述至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物组合物是在乙酸乙酯或正庚烷中的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂。

[0880] 178. 根据项目176或177所述的制造方法, 其中步骤1) 的所述含活性剂的涂布组合物包含非杂化聚合物。

[0881] 179. 根据项目176至178中任一项所述的制造方法,

[0882] 其中在步骤1) 中添加基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂。

[0883] 180. 根据项目176至179中任一项所述的制造方法,

[0884] 其中在步骤1) 中添加基于丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂。

[0885] 181. 根据项目176至180中任一项所述的制造方法,

[0886] 其中步骤1) 的所述含活性剂的涂布组合物还包含辅助聚合物, 所述辅助聚合物优选地选自自由以下组成的组: 甲基丙烯酸烷基酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸铵基烷基酯共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物以及它们的混合物。

[0887] 182. 根据项目176至181中任一项所述的制造方法,

[0888] 其中步骤1) 的所述含活性剂的涂布组合物还包含羧酸。

[0889] 183. 根据项目176至182中任一项所述的制造方法,

[0890] 其中步骤2) 中的所述膜是释放衬垫,

[0891] 其中在步骤3) 之后将所述含活性剂层层压至背衬层, 并且

[0892] 其中在步骤5) 之前将步骤2) 的所述释放衬垫取下。

[0893] 184. 根据项目176至182中任一项所述的制造方法,

[0894] 其中步骤2) 中的所述膜是背衬层。

[0895] 185. 根据项目176至184中任一项所述的制造方法,

[0896] 其中在步骤4) 中添加基于聚硅氧烷的非杂化压敏粘合剂。

[0897] 186. 根据项目176至185中任一项所述的制造方法,

[0898] 其中在步骤4) 中添加基于丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂。

[0899] 187. 一种用于透皮施用活性剂的透皮治疗系统, 所述透皮治疗系统包括含活性剂的层结构,

[0900] 所述含活性剂的层结构包括:

[0901] A) 背衬层;

[0902] B) 含活性剂的基质层;

[0903] 其中所述含活性剂的基质层包含

[0904] a) 基于所述含活性剂的基质层量为5重量%至35重量%的所述活性剂, 和

[0905] b) 基于所述含活性剂的基质层量为约20重量%至约95重量%的基于聚硅氧烷或丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂,

[0906] 以及

[0907] C) 在所述含活性剂的基质层上的皮肤接触层, 所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约50重量%至约100重量%的至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物, 其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅与丙烯酸酯重量比为40:60至60:40的有机硅丙烯酸杂化

压敏粘合剂,优选地其中形成所述丙烯酸酯的烯键式不饱和单体包括比例为65:35至55:45的丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸甲酯。

[0908] 188.一种用于透皮施用活性剂的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含活性剂的层结构,

[0909] 所述含活性剂的层结构包括:

[0910] A) 背衬层;

[0911] B) 含活性剂的基质层;

[0912] 其中所述含活性剂的基质层包含

[0913] a) 基于所述含活性剂的基质层量为5重量%至35重量%的所述活性剂,和

[0914] b) 基于所述含活性剂的基质层量为约20重量%至约95重量%的基于聚硅氧烷或丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂,

[0915] c) 基于所述含活性剂的基质层量为约0.5重量%至约30重量%的辅助聚合物,所述辅助聚合物选自由以下组成的组:甲基丙烯酸烷基酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸铵基烷基酯共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物以及它们的混合物,

[0916] 以及

[0917] C) 在所述含活性剂的基质层上的皮肤接触层,所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约50重量%至约100重量%的至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物。

[0918] 189.一种用于透皮施用卡巴拉汀的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含卡巴拉汀的层结构,

[0919] 所述含卡巴拉汀的层结构包括:

[0920] A) 背衬层;

[0921] B) 含卡巴拉汀的基质层;

[0922] 其中所述含卡巴拉汀的基质层包含

[0923] a) 基于所述含卡巴拉汀的基质层量为0.3mg/cm²至3.0mg/cm²的卡巴拉汀,和

[0924] b) 基于所述含卡巴拉汀的基质层量为约20重量%至约95重量%的基于丙烯酸酯的非杂化压敏粘合剂;

[0925] 以及

[0926] C) 在所述含卡巴拉汀的基质层上的皮肤接触层,所述皮肤接触层包含基于所述皮肤接触层量为约50重量%至约100重量%的至少一种有机硅丙烯酸杂化聚合物,其中所述有机硅丙烯酸杂化聚合物是有机硅与丙烯酸酯重量比为40:60至60:40的有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,优选地其中形成所述丙烯酸酯的烯键式不饱和单体包括比例为65:35至55:45的丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸甲酯。

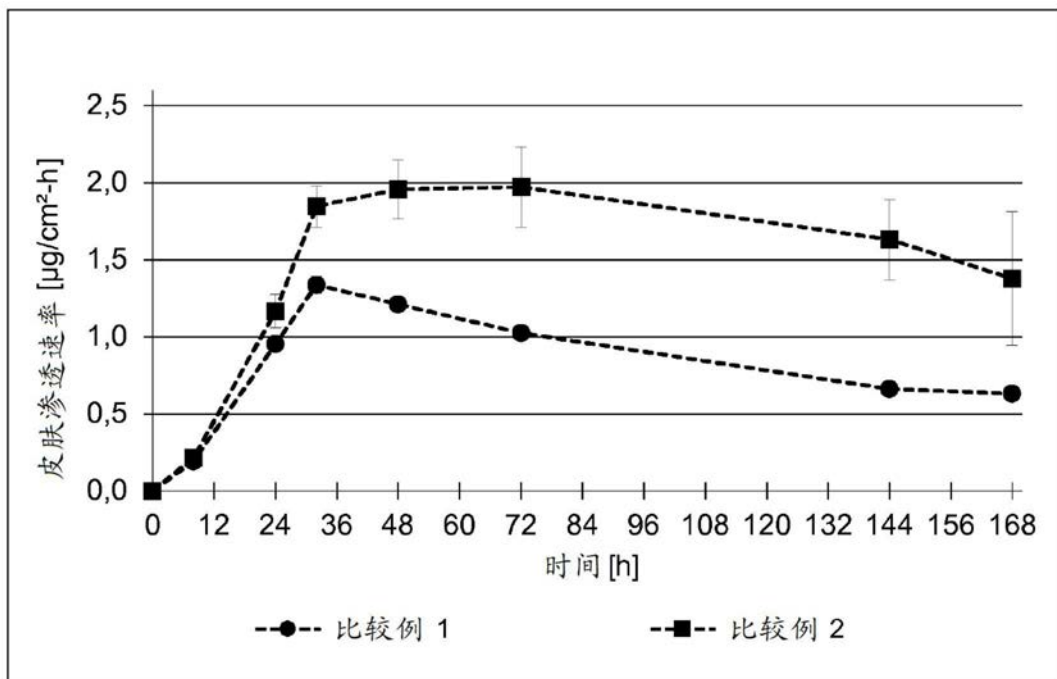


图1a

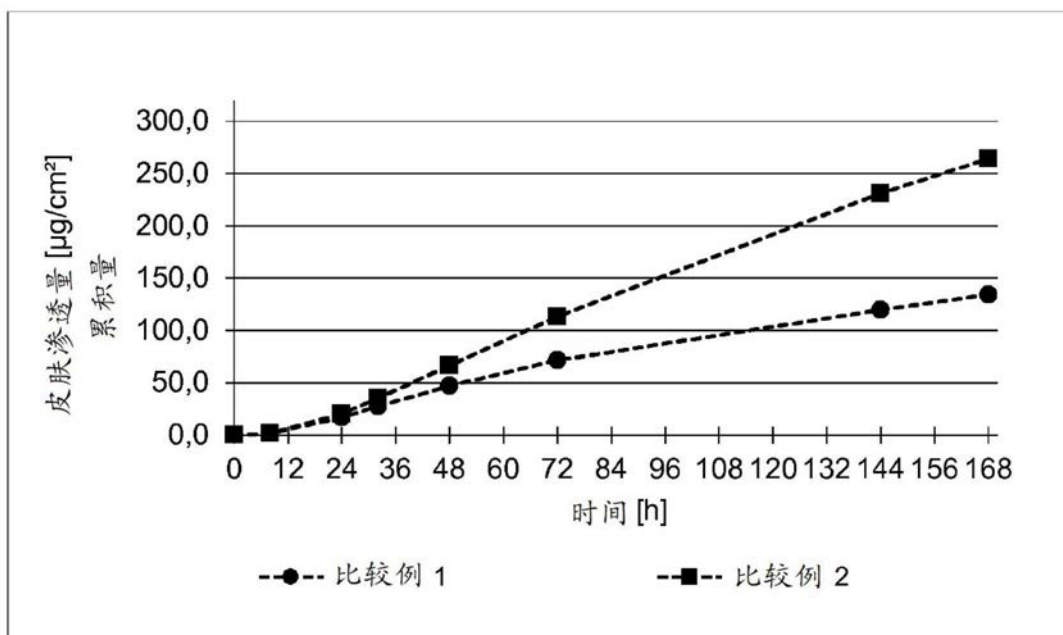


图1b

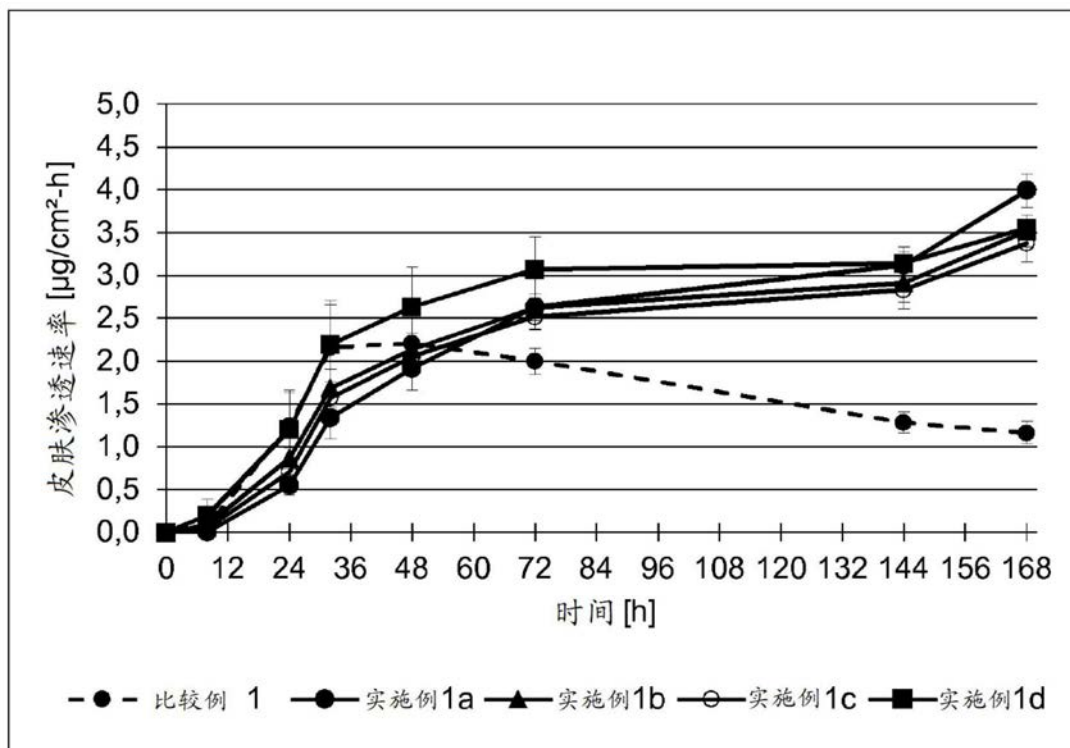


图2a

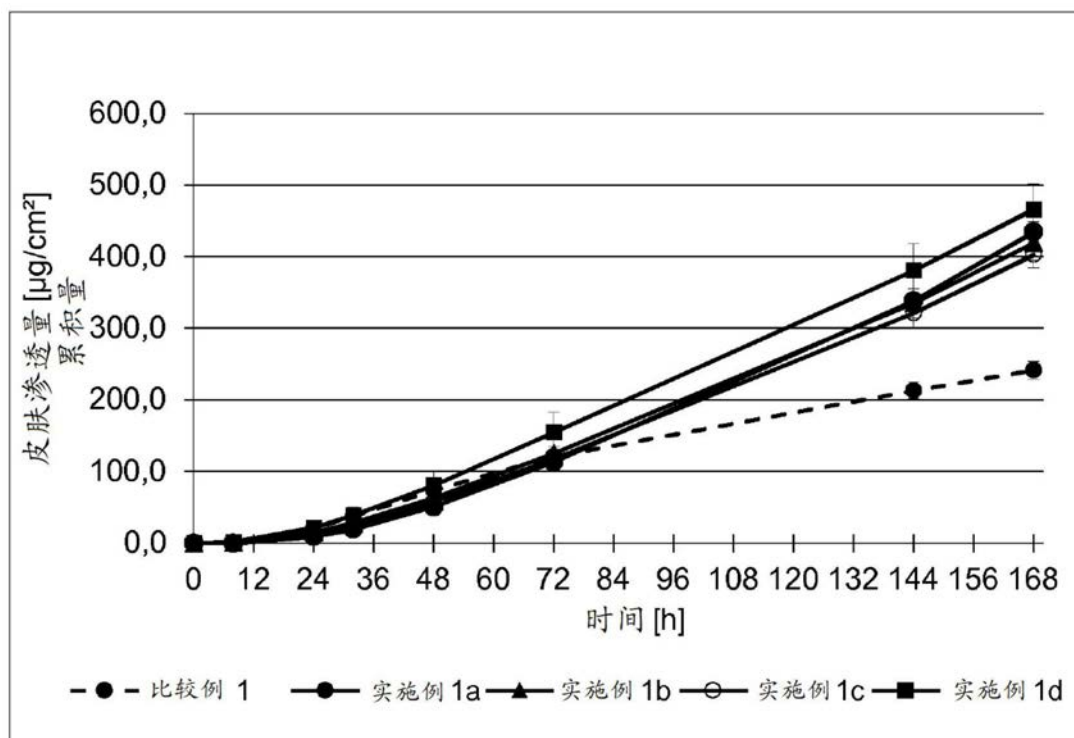


图2b

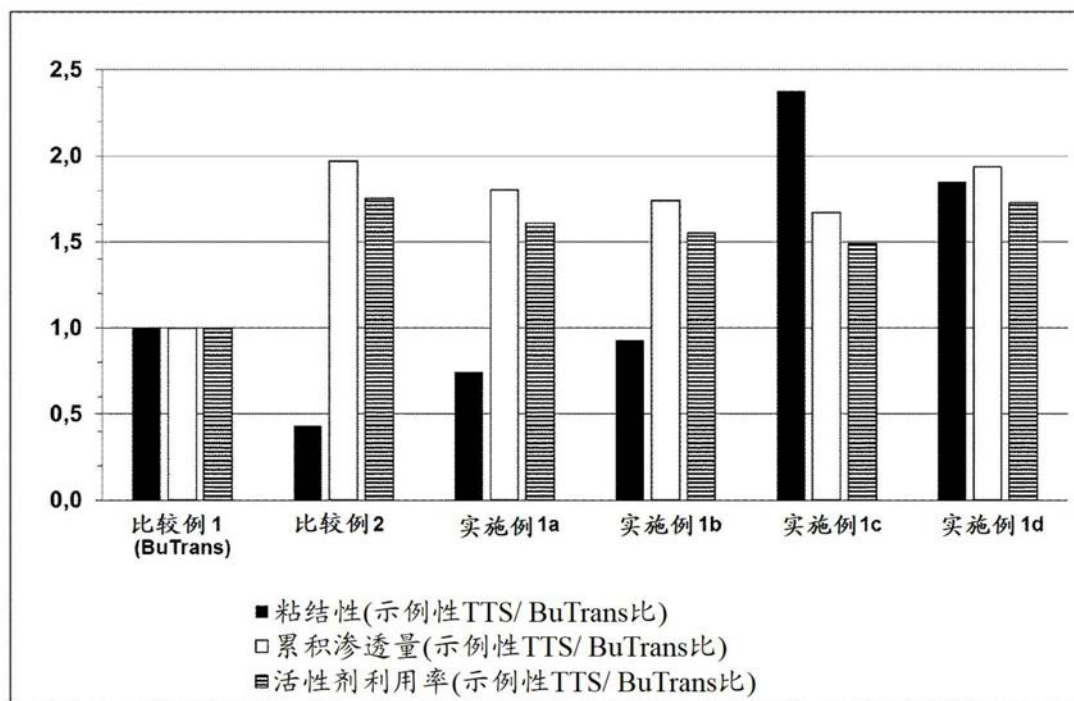


图2c

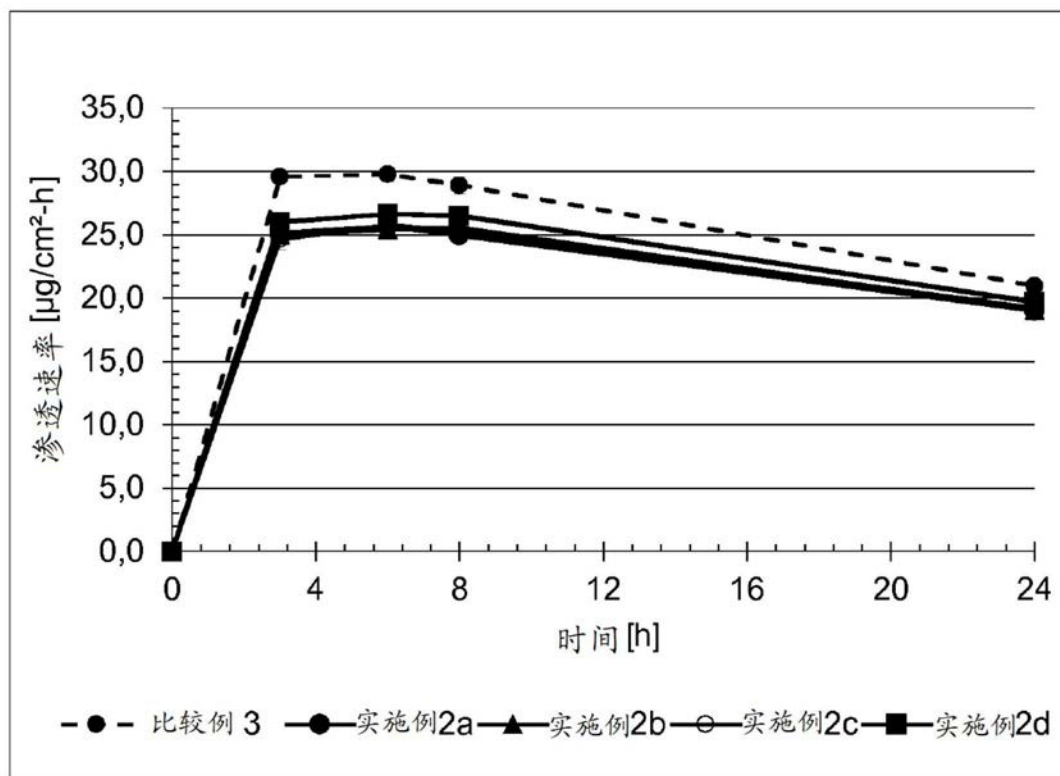


图3a

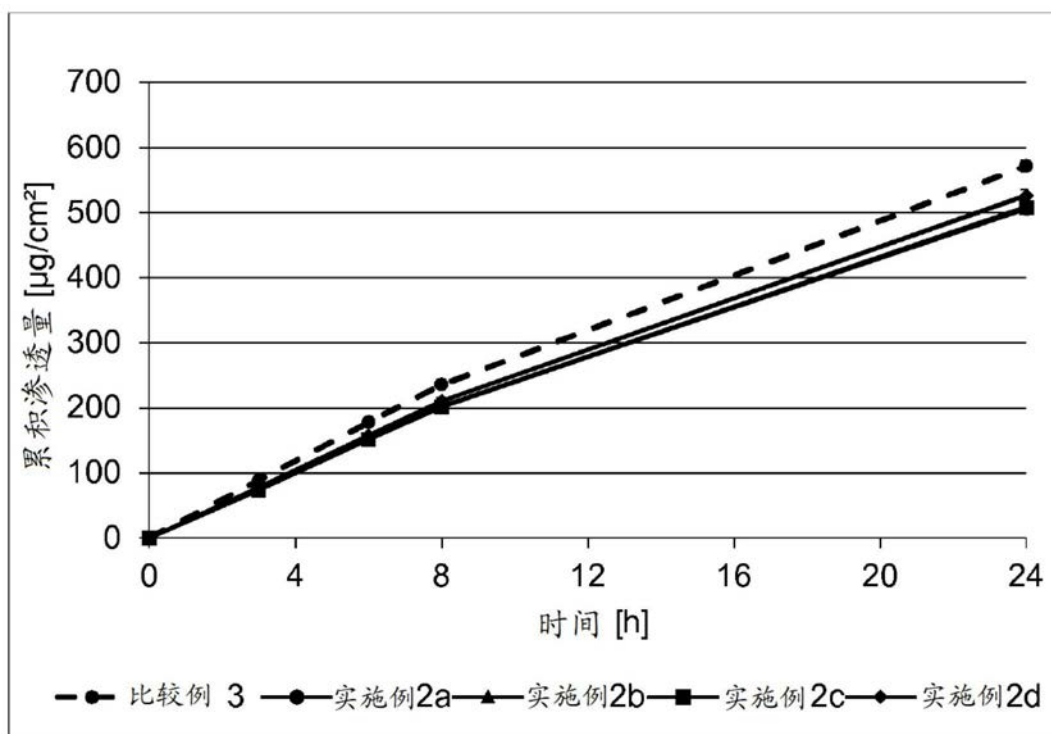


图3b