



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114599349 B

(45) 授权公告日 2024.04.09

(21) 申请号 202080073010.1
 (22) 申请日 2020.10.21
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 114599349 A
 (43) 申请公布日 2022.06.07
 (30) 优先权数据
 19205133.2 2019.10.24 EP
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2022.04.18
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/EP2020/079549 2020.10.21
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02021/078761 EN 2021.04.29
 (73) 专利权人 罗曼治疗系统股份公司
 地址 德国安德纳赫
 (72) 发明人 F.哈姆斯 A.托梅莱里
 T.克鲁德根
 (74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
 11105
 专利代理师 牟科
 (51) Int.Cl.
 A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)
 A61K 47/10 (2006.01)
 A61K 47/38 (2006.01)
 A61K 47/32 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)
 A61P 37/00 (2006.01)

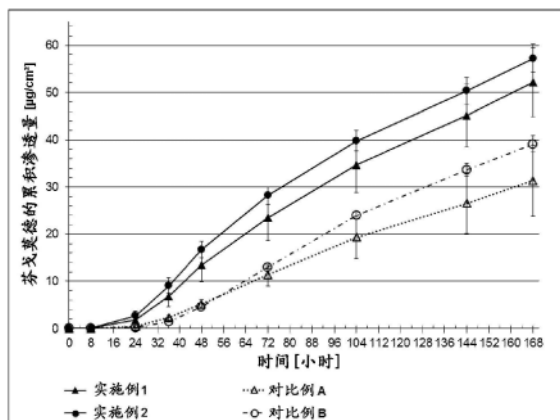
(56) 对比文件
 US 2014220100 A1, 2014.08.07
 WO 2019126256 A1, 2019.06.27
 CN 105611917 A, 2016.05.25
 CN 109789134 A, 2019.05.21
 CN 105395530 A, 2016.03.16
 CN 109789106 A, 2019.05.21
 US 2019029971 A1, 2019.01.31
 M Tamakuwala et al..Fingolimod Hydrochloride Gel for Dermatological Applications: Optimization of Formulation Strength and Effect of Colloidal Oatmeal (Aveeno®) as Penetration Enhancer.《AAPS PharmSciTech》.2015,第17卷(第4期),第907-914页.
 司红彬;李景云;陈朝喜.透皮给药技术及透皮剂的应用.兽医导刊.2007,(02),全文.

审查员 朱佳彧

权利要求书3页 说明书46页 附图7页

(54) 发明名称
 用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统

(57) 摘要
 本发明涉及用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统(TTS)。



1. 一种用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含芬戈莫德的层结构,

所述含芬戈莫德的层结构包括:

A) 背衬层,和

B) 含芬戈莫德的层,所述含芬戈莫德的层包含:

a) 治疗有效量的芬戈莫德,

b) 至少一种聚合物,其选自以下组成的组:有机硅丙烯酸杂化聚合物、基于聚硅氧烷的聚合物、基于聚异丁烯的聚合物和丙烯酸酯聚合物,和

c) 十二烷-1-醇,

其中十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为1.5:1至5:1。

2. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中在所述含芬戈莫德的层中所含的所述至少一种聚合物的量基于所述含芬戈莫德的层为约40重量%至约99重量%。

3. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中在所述含芬戈莫德的层中所含的所述至少一种聚合物的量基于所述含芬戈莫德的层为约50重量%至约99重量%。

4. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中在所述含芬戈莫德的层中所含的所述至少一种聚合物的量基于所述含芬戈莫德的层为约60重量%至约99重量%。

5. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所述至少一种聚合物是基于聚合物的压敏粘合剂。

6. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层是含芬戈莫德的基质层。

7. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所含的所述十二烷-1-醇的量基于所述含芬戈莫德的层为2重量%至40重量%。

8. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所含的所述十二烷-1-醇的量基于所述含芬戈莫德的层为2重量%至30重量%。

9. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所含的所述十二烷-1-醇的量基于所述含芬戈莫德的层为4重量%至20重量%。

10. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所含的所述芬戈莫德的量基于所述含芬戈莫德的层为1重量%至20重量%。

11. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所含的所述芬戈莫德的量基于所述含芬戈莫德的层为1重量%至15重量%。

12. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所含的所述芬戈莫德的量基于所述含芬戈莫德的层为2重量%至10重量%。

13. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层结构基于所述含芬戈莫德的层含有 $0.1\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $2.0\text{mg}/\text{cm}^2$ 的芬戈莫德。

14. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层结构基于所述含芬戈莫德的层含有 $0.1\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $1.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 的芬戈莫德。

15. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层结构基于所述含芬戈莫德的层含有 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $1.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 的芬戈莫德。

16. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层可通过涂布并干燥

含芬戈莫德的涂层组合物获得,所述含芬戈莫德的涂层组合物包含所述至少一种聚合物以及所述十二烷-1-醇和治疗有效量的所述芬戈莫德,十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比为1.5:1至5:1。

17. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层还包含辅助聚合物,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、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、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、纤维素衍生物以及它们的混合物。

18. 根据权利要求17所述的透皮治疗系统,其中所含的所述辅助聚合物的量基于所述含芬戈莫德的层为约0.5%重量%至约20重量%。

19. 根据权利要求17所述的透皮治疗系统,其中所含的所述辅助聚合物的量基于所述含芬戈莫德的层为约0.5重量%至约10重量%。

20. 根据权利要求17所述的透皮治疗系统,其中所含的所述辅助聚合物的量基于所述含芬戈莫德的层为约1重量%至约5重量%。

21. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层不包含聚乙烯吡咯烷酮。

22. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层不包含十二烷醇的酯、有机硫化合物和/或脂肪酸酯。

23. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其提供0.1至1.0mg/天的芬戈莫德平均释放速率。

24. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其在施用至少72小时内提供0.1至1.0mg/天的芬戈莫德平均释放速率。

25. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其在施用约168小时内提供0.1至1.0mg/天的芬戈莫德平均释放速率。

26. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,正如在Franz扩散池中用皮刀切开的人体皮肤测量的,所述透皮治疗系统在施用的前24小时内提供大于 $1.5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的芬戈莫德累积渗透量,和/或在施用的前36小时内提供大于 $6.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的芬戈莫德累积渗透量。

27. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,正如在Franz扩散池中用皮刀切开的人体皮肤测量的,所述透皮治疗系统在施用后16小时提供大于 $0.1\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ 的芬戈莫德的皮肤渗透速率。

28. 根据权利要求1所述的透皮治疗系统,其在向受试者群体单剂量施用后,在施用约168小时内提供0.2:1至0.8:1的磷酸芬戈莫德 C_{max} :芬戈莫德 C_{max} 比率。

29. 根据权利要求1至28中任一项所述的透皮治疗系统,其用于治疗免疫病症的方法中。

30. 根据权利要求1至28中任一项所述的透皮治疗系统,其用于治疗多发性硬化的方法中。

31. 一种制造根据权利要求1至28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) 提供含芬戈莫德的涂层组合物,所述含芬戈莫德的涂层组合物包含

- a) 芬戈莫德,
 - b) 至少一种聚合物,
 - c) 十二烷-1-醇,和
 - d) 任选地溶剂,
- 2) 将所述含芬戈莫德的涂层组合物以提供所需面积重量的量涂布到剥离衬垫上,
 - 3) 干燥所涂布的含芬戈莫德的涂层组合物以提供所述含芬戈莫德的层,
 - 4) 将所述含芬戈莫德的层层压至背衬层以提供含芬戈莫德的层结构,
 - 5) 任选地通过根据步骤2和3涂布并干燥不含活性剂的涂层组合物或含活性剂的涂层组合物来提供附加皮肤接触层,取下所述含芬戈莫德的层的所述剥离衬垫并将所述皮肤接触层的粘合剂侧层压到所述芬戈莫德的层的所述粘合剂侧以提供含芬戈莫德的层结构,
 - 6) 从所述含芬戈莫德的层结构中冲压出单独的系统,
 - 7) 任选地将不含活性剂的自粘层结构粘附至所述单独的系统,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所述含芬戈莫德的层结构的所述单独的系统。
32. 十二烷-1-醇在制备用于减少芬戈莫德渗透的滞后时间的用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统中的用途。

用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统

技术领域

[0001] 本发明涉及用于透皮施用芬戈莫德(fingolimod)的透皮治疗系统(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。

背景技术

[0002] 活性成分芬戈莫德,即2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙烷-1,3-二醇,是一种1-磷酸鞘氨醇受体调节剂。免疫调节药物将淋巴细胞隔绝在淋巴结中,防止它们促成自身免疫反应。

[0003] 含芬戈莫德的产品可商购获得用于治疗复发缓解型多发性硬化症患者。可商购获得产品GILENYA®在用于口服施用的硬胶囊中含有0.5mg盐酸芬戈莫德。

[0004] 已有几种副作用与用于口服施用的产品相关。与口服剂型相比,预计用于透皮施用活性剂的透皮治疗系统(TTS)的副作用更少。此外,由于TTS应用方式简单,为患者带来了更多的便利。具体而言,在人患者皮肤上长时间施用(例如一周)有益于依从性。然而,在需要的时间段内为TTS提供足够的活性剂渗透速率和所需的物理性质在技术上具有挑战性。特别是在芬戈莫德的情况下,需要在细胞中进行酶促激活(磷酸化)以引起1-磷酸鞘氨醇受体的内化,从而将淋巴细胞隔绝在淋巴结中,问题是TTS是否可以以足以实现全身效应的量和速度将芬戈莫德递送给酶进行磷酸化。

[0005] 关于加强活性剂透皮渗透性的物质的报道是已知的,然而,此类透皮渗透加强剂甚至可能由于活性剂的物理或化学转化而减缓活性剂的释放,并且另外可能引起皮肤刺激和对TTS的物理性质(例如粘合性和低温流动性)产生负面影响。由于具有氨基-二醇结构的芬戈莫德倾向于与官能团反应,因此提供在长时间段内具有足够渗透速率的用于透皮施用芬戈莫德的TTS是特别具有挑战性的。

[0006] 本领域需要不具有上述问题的芬戈莫德TTS。具体而言,需要一种用于透皮施用芬戈莫德的TTS,其提供治疗效果的早期开始和芬戈莫德在长时间段内的连续递送,从而提高患者依从性。

[0007] 发明目的和发明内容

[0008] 本发明某些实施方案的一个目的是提供用于透皮施用芬戈莫德(例如,芬戈莫德碱)的TTS。

[0009] 本发明某些实施方案的另一个目的是提供用于透皮施用芬戈莫德(例如,芬戈莫德碱)的TTS,其提供足以实现治疗有效剂量的渗透速率。

[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芬戈莫德(例如,芬戈莫德碱)的TTS,即不需要高度过量的活性剂即可在施用期间提供足够释放性能的TTS。

[0011] 本发明某些实施方案的一个目的是提供用于透皮施用芬戈莫德(例如,芬戈莫德碱)的TTS,其提供芬戈莫德渗透的早期开始。

[0012] 本发明某些实施方案的一个目的是提供用于透皮施用芬戈莫德(例如,芬戈莫德

碱)的TTS,其在所需施用期内(例如,在84小时或168小时内)提供足够的芬戈莫德渗透速率。

[0013] 本发明某些实施方案的一个目的是提供用于透皮施用芬戈莫德(例如,芬戈莫德碱)的TTS,其需要相对少量的芬戈莫德含于其中,提供芬戈莫德渗透的早期开始并且在施用期内(例如,在84小时或168小时内)提供足够的芬戈莫德渗透速率。

[0014] 本发明某些实施方案的一个目的是提供一种易于制造的用于透皮施用芬戈莫德的TTS。

[0015] 这些目的和其它目的通过本发明实现,根据一个方面,本发明涉及用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含芬戈莫德的层结构,所述含芬戈莫德的层结构包括背衬层和含芬戈莫德的层,所述含芬戈莫德的层包含治疗有效量的芬戈莫德(例如芬戈莫德碱)、至少一种聚合物和十二烷-1-醇,其中十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为1.5:1至5:1。

[0016] 已经发现,根据本发明的含芬戈莫德(例如芬戈莫德碱)的TTS在施加TTS之后以短的芬戈莫德渗透滞后时间在长时间段内提供有利的芬戈莫德递送。

[0017] 根据其它方面,根据本发明的TTS用于治疗免疫病症,优选多发性硬化症的方法中。因此,根据一个方面,本发明涉及根据本发明的TTS用于制造药物,优选用于制造用于治疗多发性硬化症的药物的用途和治疗免疫病症的方法,优选治疗多发性硬化症的方法。

[0018] 根据又一方面,本发明涉及根据本发明的TTS的制造方法,其包括以下步骤:

[0019] 1) 提供含芬戈莫德的涂层组合物,所述涂层组合物包含

[0020] a) 芬戈莫德(例如芬戈莫德碱),

[0021] b) 至少一种聚合物,

[0022] c) 十二烷-1-醇,和

[0023] d) 任选地溶剂,

[0024] 2) 将含芬戈莫德的涂层组合物以提供所需面积重量的量涂布到剥离衬垫上,

[0025] 3) 干燥所涂布的含芬戈莫德的涂层组合物以提供含芬戈莫德的层,

[0026] 4) 将含芬戈莫德的层层压至背衬层以提供含芬戈莫德的层结构,

[0027] 5) 任选地通过根据步骤2和3涂布并干燥不含活性剂的涂层组合物或含活性剂的涂层组合物来提供附加皮肤接触层,取下所述含芬戈莫德的层的所述剥离衬垫并将所述皮肤接触层的粘合剂侧层压到所述芬戈莫德的层的所述粘合剂侧以提供含芬戈莫德的层结构,

[0028] 6) 从含芬戈莫德的层结构中冲压出单独的系统,

[0029] 7) 任选地将不含活性剂的自粘层结构粘附至单独的系统,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所述含芬戈莫德的层结构的所述单独的系统。

[0030] 根据又一方面,本发明涉及十二烷-1-醇在用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统中用于减少芬戈莫德(例如芬戈莫德碱)渗透的滞后时间的用途。

[0031] 根据一个具体方面,本发明涉及用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含芬戈莫德的层结构,所述含芬戈莫德的层结构包括:A) 背衬层,和B) 含芬戈莫德的层,其中所述含芬戈莫德的层包含a) 治疗有效量的芬戈莫德(例如芬戈莫德碱),

b) 至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,和c) 十二烷-1-醇,其中十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为1.5:1至5:1。

[0032] 根据另一个具体方面,本发明涉及用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含芬戈莫德的层结构,所述含芬戈莫德的层结构包括:A) 背衬层,和B) 含芬戈莫德的层,其中所述含芬戈莫德的层包含a) 治疗有效量的芬戈莫德(例如芬戈莫德碱),b) 至少一种基于聚合物的压敏粘合剂,c) 十二烷-1-醇,和d) 至少一种纤维素衍生物(例如乙基纤维素),其中十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为1.5:1至5:1。

[0033] 根据又一个具体方面,本发明涉及用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含芬戈莫德的层结构,所述含芬戈莫德的层结构包括:A) 背衬层,和B) 含芬戈莫德的层,其中所述含芬戈莫德的层包含a) 治疗有效量的芬戈莫德(例如芬戈莫德碱),b) 至少一种基于丙烯酸酯的压敏粘合剂,和c) 十二烷-1-醇,其中十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为1.5:1至5:1,其中所述含芬戈莫德的层不包含选自自由以下组成的组的聚合物: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和聚乙烯吡咯烷酮,并且其中所述含芬戈莫德的层不包含有机硫化合物。

[0034] 根据又一个具体方面,本发明涉及用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含芬戈莫德的层结构,所述含芬戈莫德的层结构包括:A) 背衬层,和B) 含芬戈莫德的层,其中所述含芬戈莫德的层包含a) 治疗有效量的芬戈莫德(例如芬戈莫德碱),b) 至少一种基于聚异丁烯或聚硅氧烷的压敏粘合剂,和c) 十二烷-1-醇,其中十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为1.5:1至5:1,其中所述含芬戈莫德的层不包含选自自由以下组成的组的聚合物: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、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物和聚乙烯吡咯烷酮的聚合物,并且其中所述含芬戈莫德的层不包含有机硫化合物。

[0035] 定义

[0036] 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(例如芬戈莫德)施用至体循环的系统,并且是指如下整个单独的给药单元:在取下任选存在的剥离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且任选地在含活性剂的层结构之上包括附加粘性覆层。含活性剂的层结构可位于剥离衬垫(可剥离保护层)上,因此TTS可还包括剥离衬垫。在本发明的含义内,术语“TTS”尤其是指提供透皮递送的系统,不包括例如经由离子电渗疗法或微孔的主动递送。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)。

[0037] 在本发明的含义内,术语“含芬戈莫德的层结构”是指含有治疗有效量的芬戈莫德的层结构并且包括背衬层和至少一个含活性剂的层。优选地,含芬戈莫德的层结构是含芬戈莫德的自粘层结构。

[0038] 在本发明的含义内,术语“治疗有效量”是指TTS中的活性剂的量,如果通过TTS施用于患者,该量足以提供免疫病症例如多发性硬化症的治疗。TTS通常在系统中所含的活性物质多于实际提供至皮肤和体循环的活性物质。为了提供足够的驱动力实现从TTS向体循环递送,通常需要过量的活性剂。

[0039] 在本发明的含义内,术语“活性物质”、“活性剂”等以及术语“芬戈莫德”是指呈任

何药学上可接受的化学及形态形式和物理状态的芬戈莫德。这些形式包括但不限于：游离碱形式的芬戈莫德；质子化或部分质子化的芬戈莫德；芬戈莫德盐，尤其是通过添加无机酸或有机酸形成的酸加成盐，诸如盐酸芬戈莫德或硫酸芬戈莫德、磷酸芬戈莫德、酒石酸芬戈莫德、马来酸芬戈莫德、草酸芬戈莫德、乙酸芬戈莫德、乳酸芬戈莫德；溶剂化物、水合物、包合物、络合物等；以及颗粒形式的芬戈莫德（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。芬戈莫德，当含于诸如溶剂的介质中时，可以溶解或分散或部分溶解和部分分散。在本发明中，芬戈莫德碱优选溶解或分散在聚合物的溶剂中以形成含芬戈莫德的涂层组合物，并以溶解或分散的形式，或以部分溶解和部分分散的形式含于干燥的基质层中。

[0040] 当提到芬戈莫德以特定形式用于制造TTS时，这不排除在最终TTS中这种形式的芬戈莫德与含芬戈莫德的层结构的其它成分之间的相互作用，例如盐形成或络合。这意味着，即使芬戈莫德以其游离碱形式包括在内，它也可以质子化或部分质子化的形式或以酸加成盐的形式存在于最终TTS中，或者，如果它以盐形式包括在内，则它的一部分可以游离碱的形式存在于最终TTS中。除非另外指明，否则层结构中的芬戈莫德的量尤其涉及在制造TTS的过程中TTS中所包括的芬戈莫德的量并且是基于游离碱形式的芬戈莫德进行计算。例如，当制造过程中TTS中包括a) 0.1mmol（等于30.75mg）芬戈莫德或b) 0.1mmol（等于34.39）盐酸芬戈莫德时，在本发明的含义内，层结构中的芬戈莫德的量在两种情况下均为30.75mg，即0.1mmol。

[0041] 在制造TTS期间TTS中包括的芬戈莫德原材料可以是颗粒形式。芬戈莫德可以例如以颗粒形式存在于含活性剂的层结构中，其优选均匀分散在含活性剂的层结构中。

[0042] 在本发明的含义内，术语“颗粒”是指包含单个颗粒的固体粒状材料，单个颗粒的尺寸与所述材料相比可忽略不计。具体而言，颗粒为固体，包括塑性/可变形固体，包括无定形材料和结晶材料。

[0043] 在本发明的含义内，术语“分散”是指其中原材料（例如芬戈莫德）不溶解或不完全溶解的步骤或步骤组合。就本发明而言分散包括部分原材料（例如芬戈莫德颗粒）溶解，这取决于原材料的溶解度（例如涂层组合物中芬戈莫德的溶解度）。

[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。与此相反，贮库型TTS通常需要控制活性剂释放的控速膜。原则上，基质型TTS也可以含有控速膜。然而，基质型TTS的优势在于，与贮库型TTS相比，通常不需要速率决定膜，并且不会由于膜破裂而发生剂量倾泻。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。在此类系统中，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，从而不需要其它层之间的密封。因此，在本发明的一个实施方案中，含活性剂的层可以是含活性剂的基质层，其中活性剂均匀分布在聚合物基质内。在某些实施方案中，含活性剂的基质层可包括两个可层压在一起的含活性剂的基质层。尤其基质型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以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。在此类系统中,活性剂的释放优选地由控速膜控制。具体而言,贮库密封于背衬层与控速膜之间。因此,在一个实施方案中,含活性剂的层可以是含活性剂的贮库层,所述含活性剂的贮库层优选地包括包含活性剂的液体贮库。此外,贮库型TTS通常另外包括皮肤接触层,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诸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,其具有含活性物质的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,就药物运输和药物递送概念而言,被视为不同于均匀单相基质型TTS和贮库型TTS,但在本发明的含义内被视为基质型。可通过光学显微镜测量仪(例如包括相机如Leica DSC320的Leica MZ16),以10至400倍的放大倍数(取决于所需的检测极限)在不同位置拍摄微贮库的照片来测定微贮库液滴的大小。通过使用成像分析软件,可测定微贮库的大小。

[0048] 在本发明的含义内,术语“含活性剂的层”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。如果含活性剂的层是含活性剂的基质层,则所述层存在于基质型TTS中。如果聚合物是压敏粘合剂,则基质层还可代表TTS的粘合剂层,使得不存在附加皮肤接触层。可替代地,也可存在附加皮肤接触层作为粘合剂层,和/或提供粘性覆层。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。优选地,含活性剂的基质层具有足够的粘合特性,使得不存在附加皮肤接触层。如果含活性剂的层是含活性剂贮库层,则所述层存在于贮库型TTS中并且层所含活性剂处于液体贮库中。另外,为了提供粘合特性,优选地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] 如本文所用,含活性剂的层优选地是含活性剂的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涂层组合物之后获得含活性剂的基质层。或者,在熔融涂布并冷却之后获得含活性剂的基质层。含活性剂的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),或者所述TTS可包括附加压敏粘合剂皮肤接触层来提供足够的粘结性。优选地,基质层是压敏粘合剂基质层。任选地,可以存在粘性覆层。根据本发明的基质层不含基于基质层为超过40重量%的量的非挥发性溶剂。在本发明的某些实施方案中,含活性剂的基质层含有基于含活性剂的基质层为约5重量%至约20重量%的量的非挥发性溶剂。优选地,含活性剂的基质层不含非挥发性溶剂。

[0050] 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、可从光滑表面取下而无残留的材料。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或附加层即压敏粘合剂皮肤接触层形式。仍可采用粘性覆层来提高粘附性。压敏粘合剂的压敏粘合特性取决于所使用的聚合物或聚合物组合物。

[0051] 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。相反，该术语指聚合杂化物，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以称为“有机硅丙烯酸酯杂化聚合物”，因为术语丙烯酸酯和丙烯酸在本发明中使用的杂化聚合物的上下文中通常可互换使用。

[0052] 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中描述了有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂。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给的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，取决于供给有机硅丙烯酸杂化PSA的溶剂，提供有机硅或丙烯酸连续外相和相应的不连续内相的有机硅相和丙烯酸相的排列不同。如果有机硅丙烯酸杂化PSA在正庚烷中提供，则该组合物含有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给有机硅丙烯酸杂化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。

[0053] 在本发明的含义内，术语“包含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，包含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。

[0054] 如本文所用，含活性剂的基质层是如下层：其含有溶解于或分散于至少一种聚合物中的活性剂，或者含有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(尤其是液滴)形式分散于至少一种聚合物中。优选地，至少一种聚合物是基于聚合物的压敏粘合剂(例如有机硅压敏粘合剂或有机硅丙烯酸混合压敏粘合剂)。在本发明的含义内，术语“压敏粘合剂层”是指含溶剂的粘性涂层组合物涂布于膜上并蒸发溶剂之后获得的压敏粘合剂层。

[0055] 在本发明的含义内，术语“皮肤接触层”是指含活性剂的层结构中所包括的在施用期间将与患者皮肤直接接触的层。该层可以是含活性剂的层。当TTS包括附加皮肤接触层时，含活性剂的层结构的其它层不接触皮肤且无需具有自粘合特性。如上所述，附着于含活性剂的层的附加皮肤接触层可随时间推移吸收部分活性剂。可使用附加皮肤接触层提高粘附性。附加皮肤接触层和含活性剂的层的大小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的层的面积。在这种情况下，释放面积仍指含活性剂的层的面积。

[0056] 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 $\pm 7.5\%$ 。

[0057] 如果没有另外指明,则“%”是指重量%。

[0058] 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。聚合物可以是任何结构,诸如线性聚合物、星形聚合物、梳形聚合物、刷形聚合物,在共聚物的情况下可以是任何单体排列,例如交替、统计、嵌段共聚物或接枝聚合物。最小分子量根据聚合物类型变化并且是技术人员已知的。聚合物可以例如具有高于2000道尔顿,优选高于5000道尔顿并且更优选高于10,000道尔顿的分子量。相应地,分子量低于2000道尔顿,优选低于5000道尔顿或更优选低于10,000道尔顿的化合物通常称为低聚物。

[0059] 在本发明的含义内,术语“交联剂”是指能够交联聚合物中所含的官能团的物质。

[0060] 在本发明的含义内,术语“粘性覆层”是指不含活性剂且面积大于含活性剂的结构并且提供粘附于皮肤的附加区域,但没有活性剂的释放区域的自粘层结构。从而增强了TTS的整体粘合性。粘性覆层包括背衬层和粘合剂层,所述背衬层可提供闭塞或非闭塞特性。优选地,粘性覆层的背衬层提供非闭塞性。

[0061] 在本发明的含义内,术语“背衬层”是指支撑含活性剂的层或形成粘性覆层的背衬的层。TTS中的至少一个背衬层,通常是含活性剂的层的背衬层,在储存和施用期间基本上不渗透该层中所含的活性剂,因此根据监管要求防止活性物质损失或交叉污染。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。用于背衬层的合适材料包括聚对苯二甲酸乙二醇酯(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。

[0062] 根据本发明的TTS可由如在体外皮肤渗透试验中测量的某些参数来表征。

[0063] 在未另外指明的情况下,体外渗透试验使用厚度为 $500\mu\text{m}$ 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°C ,含0.1%甲基- β 环状糊精和0.1%叠氮化物盐)来进行。使用经验证的HPLC法用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。

[0064] 因此,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,在如上所述的体外渗透试验(其中在例如0小时、8小时、24小时、36小时、48小时、72小时、104小时、144小时和168小时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36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36小时时接受介质已完全更换。

[0065] 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,在如上所述的体外渗透试验(其中在例如0小时、8小时、24小时、36小时、48小时、72小时、104小时、144小时和168小时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36小时以及从36小时至48小时的渗透量的总和。

[0066] 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“皮肤渗透速率”的单位为 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$,并通过如上述体外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,在如上所述的体外渗透试验(其中在例如0小时、8小时、24小时、36小时、48小时、72小时、104小时、144小时和168小时时测量渗透到接受介质中的活性物质的量)中的皮肤渗透速率,48小时时的“皮肤渗透速率”是通过从36小时至48小时取样间隔内的渗透量除以12小时计算得到。

[0067] “累积皮肤渗透速率”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,除非另外指明,否则在如上所述的体外渗透试验(其中在例如0小时、8小时、24小时、32小时、48小时、72小时、104小时、144小时和168小时时测量渗透到接受介质中的活性物质的量)中,48小时时的“累积皮肤渗透速率”由48小时时的累积渗透量(参见上文)除以48小时计算得到。

[0068] 在本发明的含义内,术语“活性剂利用率”是指在某段经过时间后,例如在72小时后的累积渗透量除以活性剂的初始负载量。

[0069] 在本发明的含义内,上述参数“渗透量”和“皮肤渗透速率”(以及“累积渗透量”和“累积皮肤渗透速率”)是指根据至少3次体外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:

$$[0070] \quad SD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

[0071] 其中n是样本大小, $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ 是观测值且 \bar{x} 是观测值的平均值。

[0072] 根据本发明的TTS还可由如在体外临床研究中测量的某些参数来表征。

[0073] 在本发明的含义内,参数“平均释放速率”意指施用期内(例如1至7天)活性剂透过人体皮肤释放到体循环中的平均释放速率($\mu\text{g}/\text{h}$ 或 $\text{mg}/\text{天}$),所述平均释放速率基于临床研究中在所述施用期内获得的AUC。

[0074] 在本发明的含义内,术语“长时间段”是指至少或约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”是指在进行实验的实验室室内发现的未经调节的温度,通常在 15°C 至 35°C 范围内,优选在约 18°C 至 25°C 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、接受疾患的防治性或预防性治疗的受试者或经诊断有疾患待治疗的受试者。

[0077] 在本发明的含义内,术语“药代动力学参数”是指描述血液曲线的参数,例如在临床研究中通过向健康人受试者单剂量、多剂量或稳态施用含活性剂的TTS例如含芬戈莫德的TTS而获得的 C_{max} 、 C_t 和 $\text{AUC}_{t_1-t_2}$ 。利用算术和几何平均值(例如平均 C_{max} 、平均AUCt和平均AUCINF)以及附加的统计学指标诸如对应的标准偏差和标准误差、最小值、最大值以及按顺序排列一组数值时的中值(中位数),对个体受试者的药代动力学参数进行汇总。在本发明的上下文中,如未另外指明,则药代动力学参数,例如 C_{max} 、 C_t 和 $\text{AUC}_{t_1-t_2}$ 是指几何平均值。不能排除在临床研究中获得的某个TTS的绝对平均值在一定程度上因研究而异。为了允许比

较研究之间的绝对平均值,参考配方,例如未来基于本发明的任何产品,都可以用作内部标准。在早期和后期研究中,各参考产品的每个释放区域的AUC比较可用于获得校正因子以考虑研究之间的差异。

[0078] 根据本发明的临床研究是指完全按照国际临床试验协调会议(ICH)和所有适用的当地良好临床实践(GCP)和法规进行的研究。

[0079] 在本发明的含义内,术语“受试者群体”是指至少五个,优选至少十个个体受试者。

[0080] 在本发明的含义内,术语“几何平均值”是指反向转换到原比例的对数转换数据的平均值。

[0081] 在本发明的含义内,术语“算术平均值”是指所有观测值的总和除以观测总数。

[0082] 在本发明的含义内,参数“AUC”对应于浓度-时间曲线下面积。AUC值与吸收到血液循环中的活性剂总量成正比例,因此是生物利用率的量度。

[0083] 在本发明的含义内,除非另外指明,否则参数“AUC_{t₁-t₂}”的单位为(ng/ml)h并与从t₁小时至t₂小时的浓度-时间曲线下面积有关,并且通过线性梯形法计算。其它计算方法例如有对数和线性对数梯形法。

[0084] 本发明的含义内,参数“C_{max}”的单位为(ng/ml)并与观测到的活性剂最大血液浓度有关。

[0085] 本发明的含义内,参数“C_t”的单位为(ng/ml)并与t小时时观测到的活性剂血液浓度有关。

[0086] 本发明的含义内,参数“t_{max}”的单位为小时并与达到C_{max}值的时间点有关。换言之,t_{max}是观测到最大浓度的时间点。

[0087] 在本发明的含义内,术语“涂层组合物”是指溶剂中包含所有基质层组分的组合物,所述涂层组合物可涂布于背衬层或剥离衬垫上,从而在干燥后形成基质层。

[0088] 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。

[0089] 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。

[0090] 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

[0091] 图1a描绘了根据实施例1、比较例A、实施例2和比较例B制备的TTS的芬戈莫德在168小时的时间间隔内的累积渗透量。

[0092] 图1b描绘了根据实施例1、比较例A、实施例2和比较例B制备的TTS的芬戈莫德在168小时的时间间隔内的皮肤渗透速率。

[0093] 图2a描绘了根据实施例3、比较例C、实施例4和比较例D制备的TTS的芬戈莫德在168小时的时间间隔内的累积渗透量。

[0094] 图2b描绘了根据实施例3、比较例C、实施例4和比较例D制备的TTS的芬戈莫德在168小时的时间间隔内的皮肤渗透速率。

[0095] 图3a描绘了根据实施例4、比较例D、实施例5和比较例E制备的TTS的芬戈莫德在

168小时的时间间隔内的累积渗透量。

[0096] 图3b描绘了根据实施例4、比较例D、实施例5和比较例E制备的TTS的芬戈莫德在168小时的时间间隔内的皮肤渗透速率。

[0097] 图4a描绘了根据实施例1、比较例A和比较例F制备的TTS的芬戈莫德在168小时的时间间隔内的累积渗透量。

[0098] 图4b描绘了根据实施例1、比较例A和比较例F制备的TTS的芬戈莫德在168小时的时间间隔内的皮肤渗透速率。

[0099] 图5a描绘了根据实施例7-1和实施例7-2制备的TTS的芬戈莫德在168小时的时间间隔内的累积渗透量。

[0100] 图5b描绘了根据实施例7-1和实施例7-2制备的TTS的芬戈莫德在168小时的时间间隔内的皮肤渗透速率。

[0101] 图6描绘了每日口服施用Gilenya™胶囊0.5mg芬戈莫德后在168小时的时间间隔内小型猪全血中芬戈莫德和磷酸芬戈莫德的浓度。

[0102] 图7描绘了在施加根据实施例9-1至9-4制备的TTS后在168小时的时间间隔内小型猪全血中芬戈莫德的浓度。

[0103] 图8描绘了在施加根据实施例9-1至9-4制备的TTS后在168小时的时间间隔内小型猪全血中磷酸芬戈莫德的浓度。

具体实施方式

[0104] TTS结构

[0105] 本发明涉及一种用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含芬戈莫德的层结构。

[0106] 根据本发明的含芬戈莫德的层结构包括A)背衬层和B)含芬戈莫德的层,所述含芬戈莫德的层包含治疗有效量的芬戈莫德、至少一种聚合物和十二烷-1-醇。优选地,含芬戈莫德的层结构优选是含芬戈莫德的自粘层结构。

[0107] 背衬层优选地基本上是芬戈莫德不可渗透的。此外,如上所述,优选地背衬层是闭塞性的。

[0108] 含芬戈莫德的层可直接附着于背衬层,使得在背衬层和含芬戈莫德的层之间不存在另外的层。

[0109] 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。

[0110] 根据本发明的含芬戈莫德的层结构通常位于可剥离保护层(剥离衬垫)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,TTS还可包括剥离衬垫。以这种方式保护的TTS通常在泡罩包装或接缝密封袋中储存。包装可为儿童安全和/或成人友好型。

[0111] 在本发明的一个优选实施方案中,含芬戈莫德的层是含芬戈莫德的压敏粘合剂层并且代表皮肤接触层。即,含芬戈莫德的层结构不包括附着于含芬戈莫德的层的附加皮肤接触层。就此而言,含芬戈莫德的层优选为自粘性的含芬戈莫德的基质层。含芬戈莫德的层结构的自粘性优选由聚合物提供。因此,在本发明的优选实施方案中,至少一种聚合物是压敏粘合剂。下面进一步提供关于根据本发明的含芬戈莫德的层和至少一种聚合物的进一步

细节。

[0112] 在本发明的另一个实施方案中,含芬戈莫德的层结构还包括附加皮肤接触层。皮肤接触层优选是自粘性的并且提供粘性。因此,在本发明的一个实施方案中,含芬戈莫德的层结构还包括C) 在含芬戈莫德的层上的皮肤接触层。就此而言,附加皮肤接触层也可以含有至少一种聚合物,所述聚合物可以是与含芬戈莫德的层中所含的至少一种聚合物相同的聚合物或是不同的聚合物。例如,当附加皮肤接触层包含基于聚硅氧烷的压敏粘合剂时,含芬戈莫德的层可以包含基于聚硅氧烷的相同压敏粘合剂,或基于聚硅氧烷的不同压敏粘合剂或不同的非杂化聚合物或杂化聚合物。附加皮肤接触层优选可通过涂布和干燥粘性涂层组合物获得。

[0113] 在本发明的某些实施方案中,其中含芬戈莫德的层结构包含附加皮肤接触层,所述附加皮肤接触层的面积重量为约10至约160g/m²、约10至约100g/m²,或约10至约60g/m²。皮肤接触层中所含聚合物的总量范围基于皮肤接触层可为约40重量%至约100重量%,优选约50重量%至约100重量%,更优选约60重量%至约100重量%。皮肤接触层可包含活性剂。活性剂也可以是芬戈莫德。皮肤接触层中的活性剂也可以是与芬戈莫德一起合理施用的附加活性剂。在一个优选实施方案中,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。

[0114] 根据本发明的某些实施方案,TTS还可包括粘性覆层。这种粘性覆层的面积尤其大于含芬戈莫德的结构,并附于其上以增强整个透皮治疗系统的粘合性。所述粘性覆层包括背衬层和粘合剂层。粘性覆层使粘附于皮肤的面积增加,但不增加芬戈莫德的释放面积。粘性覆层包含选自以下组成的组的自粘聚合物或自粘聚合物混合物:有机硅丙烯酸杂化聚合物、丙烯酸聚合物、聚硅氧烷、聚异丁烯以及它们的混合物,所述自粘聚合物或自粘聚合物混合物可与所述含芬戈莫德的层结构中所包括的任何聚合物或聚合物混合物相同或不同。在一个实施方案中,TTS在所述含芬戈莫德的层结构之上不含粘性覆层。

[0115] 根据剂量,TTS的释放面积范围为约1cm²至约50cm²,优选约1cm²至小于50cm²。

[0116] 根据本发明的TTS还可包含一种或多种抗氧化剂。抗氧化剂可含在含芬戈莫德的层中或附加皮肤接触层中或含芬戈莫德的层和附加皮肤接触层两者中。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,优选地是丁基羟基甲苯、抗坏血酸棕榈酸酯和生育酚。抗氧化剂可方便地存在于含芬戈莫德的层中,优选以含芬戈莫德的层的约0.001至约1.0%的量存在,更优选以含芬戈莫德的层的约0.02至约0.5%的量存在。

[0117] 除上述成分之外,根据本发明的TTS还可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附加赋形剂或添加剂。因此,TTS具有低复杂度的组成。在某些实施方案中,TTS中不存在其它添加剂(例如透皮渗透促进剂)。

[0118] 含芬戈莫德的层

[0119] 如上文更详细地概述,根据本发明的TTS包括含芬戈莫德的层结构,所述含芬戈莫德的层结构包括含芬戈莫德的层。根据本发明的含芬戈莫德的层包含治疗有效量的芬戈莫德、至少一种聚合物和十二烷-1-醇。在含芬戈莫德的层中十二烷-1-醇与芬戈莫德的重量

比范围为1.5:1-5:1。

[0120] 根据某些实施方案,含芬戈莫德的层含有十二烷-1-醇和芬戈莫德,十二烷-1-醇与芬戈莫德的重量比为1.5:1-4:1,1.5:1-2.5:1,3:1-4:1,约2.0:1,或约3.3:1。

[0121] 含芬戈莫德的层可以是含芬戈莫德的基质层或含芬戈莫德的贮库层。优选含芬戈莫德的层是含芬戈莫德的基质层,其包含均匀分散或溶解在聚合物基质中的芬戈莫德。在另一个优选的实施方案中,含芬戈莫德的层是含芬戈莫德的双相基质层,其包含内相和外相,所述内相包含治疗有效量的芬戈莫德且所述外相包含至少一种聚合物,其中所述内相在所述外相中形成分散的沉积物。基于双相基质层的体积,双相基质层中内相的含量可以为约5体积%至40体积%。

[0122] 根据某些优选实施方案,含芬戈莫德的层是自粘性的含芬戈莫德的基质层。

[0123] 在某个实施方案中,含芬戈莫德的层可通过涂布和干燥包含呈游离碱形式的芬戈莫德的含芬戈莫德的涂层组合物获得,优选通过涂布和干燥包含以下物质的含芬戈莫德的涂层组合物获得:至少一种聚合物,以及十二烷-1-醇和治疗有效量的芬戈莫德,十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比为1.5:1至5:1。

[0124] 根据某些实施方案,含芬戈莫德的层的面积重量为约50至约200g/m²,优选约60至约180g/m²,更优选约80至约160g/m²,约100g/m²,或约150g/m²。

[0125] 根据某些实施方案,含芬戈莫德的层含有十二烷-1-醇,其量基于含芬戈莫德的层为2重量%至40重量%,优选2重量%至30重量%,更优选4重量%至20重量%,约10重量%或约15重量%。

[0126] 根据某些实施方案,含芬戈莫德的层中所含的芬戈莫德的量基于含芬戈莫德的层为1%至20%,优选1重量%至15重量%,更优选2重量%至10重量%,约3重量%或约7.5重量%。

[0127] 在某些实施方案中,含芬戈莫德的层中的芬戈莫德可以药学上可接受的化学形式和形态形式及物理状态诸如其药学上可接受的盐包括在内。在一个实施方案中,含芬戈莫德的层包含芬戈莫德的药学上可接受的盐,诸如盐酸芬戈莫德。然而,根据本发明优选的是,含芬戈莫德的层中的芬戈莫德以游离碱的形式包括在内。

[0128] 根据某些实施方案,含芬戈莫德的层含有至少一种聚合物,其量基于所述含芬戈莫德的层为约40重量%至约99重量%,优选约50重量%至约99重量%,更优选约60重量%至约99重量%。至少一种聚合物优选选自有机硅丙烯酸杂化聚合物、基于聚硅氧烷的聚合物、基于聚异丁烯的聚合物和丙烯酸酯聚合物。下面进一步提供关于根据本发明的至少一种聚合物的进一步细节。

[0129] 在一个实施方案中,含芬戈莫德的层包含另外的聚合物,所述聚合物选自有机硅丙烯酸杂化聚合物、基于聚硅氧烷的聚合物、基于聚异丁烯的聚合物和丙烯酸酯聚合物。因此,含芬戈莫德的层可以包含至少两种聚合物的共混物,所述两种聚合物特征在于不同的化学或物理性质。在一个特定实施方案中,含芬戈莫德的层包含至少两种聚异丁烯的共混物,至少两种聚异丁烯特征在于不同的物理性质。

[0130] 在某些实施方案中,含芬戈莫德的层还包含辅助聚合物。所含的辅助聚合物的量基于含芬戈莫德的层可以为约0.5%至约20%,约0.5%至约10%,或约1重量%至约5重量%。辅助聚合物优选选自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、甲基丙烯酸铵烷基酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、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、纤维素衍生物以及它们的混合物。在一个实施方案中,辅助聚合物是纤维素衍生物,优选乙基纤维素。

[0131] 在某些其它实施方案中,含芬戈莫德的层不包含聚乙烯吡咯烷酮,优选地含芬戈莫德的层不包含选自以下组成的组的聚合物: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、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物和聚乙烯吡咯烷酮。

[0132] 根据某些实施方案,在含芬戈莫德的层中所含的聚合物的总量基于含芬戈莫德的层范围为约50重量%至约99重量%,优选约60重量%至约99重量%,更优选约70重量%至约99重量%。

[0133] 当使用附加皮肤接触层时,含芬戈莫德的层的成分,诸如芬戈莫德和任选的附加活性剂、任选的辅助聚合物、任选的抗氧化剂和任选的附加赋形剂或添加剂可随时间迁移到附加皮肤接触中层。然而,这取决于皮肤接触层的成分和材料。

[0134] 根据特定实施方案,含芬戈莫德的层不包含脂肪酸酯。

[0135] 根据特定实施方案,含芬戈莫德的层不包含十二烷醇的酯(例如乳酸月桂酯)。

[0136] 根据特定实施方案,含芬戈莫德的层不包含有机硫化合物(例如DMSO)。

[0137] 根据特定实施方案,含芬戈莫德的层不包含十二烷醇的酯、有机硫化合物和脂肪酸酯。

[0138] 在本发明的一个实施方案中,含芬戈莫德的层由芬戈莫德、十二烷-1-醇和聚合物(例如基于聚合物的压敏粘合剂)组成。

[0139] 聚合物

[0140] 根据本发明的含芬戈莫德的层包含至少一种聚合物。聚合物可以选自有机硅丙烯酸杂化聚合物、基于聚硅氧烷的聚合物、基于聚异丁烯的聚合物和丙烯酸酯聚合物。

[0141] 在一个优选的实施方案中,至少一种聚合物是基于聚合物的压敏粘合剂。

[0142] 根据本发明的一个实施方案,至少一种聚合物是有机硅丙烯酸杂化聚合物。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,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。

[0143] 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给和使用。压敏粘合剂的固体含量通常在30%至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。

[0144] 优选地,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20:80至80:20,更优选40:60至60:40,最优选有机硅与丙烯酸酯的比率为约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在乙酸乙酯中供给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)。

[0145] 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给的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1.0e7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4.0e6泊。

[0146] 取决于供给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。如果有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂在正庚烷中提供,则该组合物含有连续的有机硅外相和不连续的丙烯酸内相。如果有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂在乙酸乙酯中提供,则该组合物含有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性涂层组合物的相排列。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,可使用附着于硅化剥离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。如果硅化剥离衬垫由于两个有机硅表面的封闭而不能或只能很难从压敏粘合剂膜(层压到背衬膜)上取下,则压敏粘合剂膜含有连续的有机硅外相。封闭是由包含相似表面能的两个有机硅层的粘附引起的。粘合剂在硅化衬垫上表现出良好的铺展性,因此可以对衬垫产生良好的附着力。如果硅化剥离衬垫可以很容易地取下,则压敏粘合剂膜含有连续的丙烯酸外相。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。

[0147] 根据本发明的优选实施方案,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含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,包含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。

[0148] 根据本发明的某些实施方案,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)包含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,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。具体而言,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)包含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,有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂包括这些反应物((a)、(b)和(c))之间的化学反应产物。

[0149] (a)包含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)引发剂的反应产物可以含有连续的有机硅外相和不连续的丙烯酸内相,或(a)、(b)和(c)的反应产物可以含有连续的丙烯酸外相和不连续的有机硅内相。

[0150] 包含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)基于100重量份的杂化压敏粘合剂通常以5至95重量份,更通常25至75重量份的量存在于有机硅丙烯酸

杂化压敏粘合剂中。

[0151] 烯键式不饱和单体 (b) 基于100重量份的杂化压敏粘合剂通常以5至95重量份,更通常25至75重量份的量存在于有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂中。

[0152] 引发剂 (c) 基于100重量份的杂化压敏粘合剂通常以0.005至3重量份,更通常0.01至2重量份的量存在于有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂中。

[0153] 根据本发明的某些实施方案,包含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。有机硅树脂 (a1) 也可以称为硅酸盐树脂或二氧化硅树脂。优选地,有机硅聚合物 (a2) 是聚硅氧烷,优选聚二甲基硅氧烷。应当理解,(a1) 和 (a2) 通过缩聚形成基于有机硅的压敏粘合剂,并且通过与 (a3) 反应引入丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团。

[0154] 根据本发明的某些实施方案,包含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:

[0155] (a1) 有机硅树脂,

[0156] (a2) 有机硅聚合物,和

[0157] (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

[0158] X是通式AE-的一价基团

[0159] 其中E是-O-或-NH-并且A是丙烯酰基或甲基丙烯酰基,

[0160] Y是具有1至6个碳原子的二价亚烷基,

[0161] R'为甲基或苯基,

[0162] Z是一价可水解的有机基团或卤素,并且

[0163] b为0或1;

[0164] 其中有机硅树脂与有机硅聚合物反应形成压敏粘合剂,其中含硅封端剂在有机硅树脂与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:

[0165] 含硅封端剂在有机硅树脂与有机硅聚合物已进行缩合反应形成压敏粘合剂之后与压敏粘合剂反应;或者

[0166] 含硅封端剂与有机硅树脂和有机硅聚合物原位反应;

[0167] 根据本发明的某些实施方案,包含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含硅封端剂的缩合反应产物,所述含硅封端剂提供所述丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯官能团。也就是说,包含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本质上是已经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进行封端或末端封闭的压敏粘合剂,其中所述压敏粘合剂包含有机硅树脂和有机硅聚合物的缩合反应产物。优选地,有机硅树脂以30至80重量份的量反应形成压敏粘合剂,并且有机硅聚合物以20至70重量份的量反应形成压敏粘合剂。这两个重量份均基于100重量份的压敏粘合剂。尽管不需要,但压敏粘合剂可包含催化量的缩合催化剂。广泛的有机硅树脂和有机硅聚合物适合构成压敏粘合剂。

[0168] 根据本发明的某些实施方案,有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂是以下物质的反应产物:

[0169] (a) 包含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,所述含硅压敏粘合剂组合物包含以下物质的缩合反应产物:

[0170] (a1) 有机硅树脂,

[0171] (a2) 有机硅聚合物,和

[0172] (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

[0173] X是通式AE-的一价基团

[0174] 其中E是-O-或-NH-并且A是丙烯酰基或甲基丙烯酰基,

[0175] Y是具有1至6个碳原子的二价亚烷基,

[0176] R'为甲基或苯基,

[0177] Z是一价可水解的有机基团或卤素,并且

[0178] b为0或1;

[0179] 其中有机硅树脂与有机硅聚合物反应形成压敏粘合剂,其中含硅封端剂在有机硅树脂与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:

[0180] 含硅封端剂在有机硅树脂与有机硅聚合物已进行缩合反应形成压敏粘合剂之后与压敏粘合剂反应;或者

[0181] 含硅封端剂与有机硅树脂和有机硅聚合物原位反应;

[0182] (b) 烯键式不饱和单体;和

[0183] (c) 引发剂。

[0184] 本发明中使用的有机硅丙烯酸杂化组合物可以描述为通过包括以下步骤的方法制备:

[0185] (i) 提供包含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,所述含硅压敏粘合剂组合物包含以下物质的缩合反应产物:

[0186] 有机硅树脂,

[0187] 有机硅聚合物,和

[0188] 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

[0189] X是通式AE-的一价基团

[0190] 其中E是-O-或-NH-并且A是丙烯酰基或甲基丙烯酰基,

[0191] Y是具有1至6个碳原子的二价亚烷基,

[0192] R'为甲基或苯基,

[0193] Z是一价可水解的有机基团或卤素,并且

[0194] b为0或1;

[0195] 其中有机硅树脂与有机硅聚合物反应形成压敏粘合剂,其中含硅封端剂在有机硅树脂与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:

[0196] 含硅封端剂在有机硅树脂与有机硅聚合物已进行缩合反应形成压敏粘合剂之后与压敏粘合剂反应;或者

[0197] 含硅封端剂与有机硅树脂和有机硅聚合物原位反应;

[0198] (ii) 使烯键式不饱和单体与步骤(i)的包含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在引发剂的存在下,任选地在50℃至100℃或65℃至90℃的温度下聚合形成有机硅丙烯酸杂化组合物。

[0199] 在烯键式不饱和单体与包含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率。有机硅与丙烯酸的比率可以通过该方法中和该方法过程中的多种机制来控制。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含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。在其它应用中,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,基于100重量份的有机硅丙烯酸杂化组合物,包含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在有机硅丙烯酸杂化组合物中的存在量优选地为约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。

[0200] 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:

[0201] (i) 提供包含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,所述含硅压敏粘合剂组合物包含以下物质的缩合反应产物:

[0202] 有机硅树脂,

[0203] 有机硅聚合物,和

[0204] 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

[0205] X是通式AE-的一价基团

[0206] 其中E是-O-或-NH-并且A是丙烯酰基或甲基丙烯酰基,

[0207] Y是具有1至6个碳原子的二价亚烷基,

[0208] R'为甲基或苯基,

[0209] Z是一价可水解的有机基团或卤素,并且

[0210] b为0或1;

[0211] 其中有机硅树脂与有机硅聚合物反应形成压敏粘合剂,其中含硅封端剂在有机硅树脂与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:

[0212] 含硅封端剂在有机硅树脂与有机硅聚合物已进行缩合反应形成压敏粘合剂之后与压敏粘合剂反应;或者

[0213] 含硅封端剂与有机硅树脂和有机硅聚合物原位反应;

[0214] (ii) 使烯键式不饱和单体与步骤(i)的包含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在引发剂的存在下在50℃至100℃的温度下,在第一溶剂中聚合形成有机硅丙烯酸杂化组合物;

[0215] (iii) 去除第一溶剂;并且

[0216] (iv) 添加第二溶剂以形成有机硅丙烯酸杂化组合物,其中有机硅丙烯酸杂化组合物的相排列通过选择第二溶剂来选择性地控制。

[0217] 本发明中使用的有机硅丙烯酸杂化PSA组合物也可以描述为通过包括以下步骤的方法制备:

[0218] (i) 提供包含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,所述含硅压敏粘合剂组合物包含以下物质的缩合反应产物:

[0219] 有机硅树脂,

[0220] 有机硅聚合物,和

[0221] 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

[0222] X是通式AE-的一价基团

[0223] 其中E是-O-或-NH-并且A是丙烯酰基或甲基丙烯酰基,

[0224] Y是具有1至6个碳原子的二价亚烷基,

[0225] R'为甲基或苯基,

[0226] Z是一价可水解的有机基团或卤素,并且

[0227] b为0或1;

[0228] 其中有机硅树脂与有机硅聚合物反应形成压敏粘合剂,其中含硅封端剂在有机硅树脂与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:

[0229] 含硅封端剂在有机硅树脂与有机硅聚合物已进行缩合反应形成压敏粘合剂之后与压敏粘合剂反应;或者

[0230] 含硅封端剂与有机硅树脂和有机硅聚合物原位反应;

[0231] (ii) 使烯键式不饱和单体与步骤(i)的包含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在引发剂的存在下在50°C至100°C的温度下,在第一溶剂中聚合形成有机硅丙烯酸杂化组合物;

[0232] (iii) 添加加工溶剂,其中加工溶剂具有比第一溶剂更高的沸点;并且

[0233] (iv) 在70°C至150°C的温度下施加热,以便选择性去除大部分第一溶剂;

[0234] (v) 去除加工溶剂;并且

[0235] (vi) 添加第二溶剂以形成有机硅丙烯酸杂化组合物,其中有机硅丙烯酸杂化组合物的相排列通过选择第二溶剂来选择性地控制。

[0236] 根据前述段落的有机硅树脂可以含有包含式 $\text{R}^x\text{SiO}_{1/2}$ 的三有机硅烷氧基单元和式 $\text{SiO}_{4/2}$ 的四官能硅烷氧基单元的共聚物,三有机硅烷氧基单元对于每个四官能硅烷氧基单元的比率为0.1至0.9,优选约0.6至0.9。优选地,每个 R^x 独立地表示具有1至6个碳原子、乙烯基、羟基或苯基的一价烃基。

[0237] 根据前述段落的有机硅聚合物可以包含至少一种聚二有机硅氧烷并且优选选自羟基、烷氧基、氢化物基团、乙烯基或其混合物的官能团封端(末端封闭)。二有机取代基可选自二甲基、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,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,聚二有机硅氧烷包含以 $\text{TR}^x\text{ASiO}_{1/2}$ 末端封闭单元终止的 AR^xSiO 单元,其中聚二有机硅氧烷的粘度在25°C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个碳原子的卤代烃基,T基团各自独立地选自 R^x 、OH、H或 OR^y ,并且 R^y 各自独立地为具有1至4个碳原子的烷基。

[0238] 作为使用优选有机硅树脂和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:

[0239] 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含有硅键合羟基且基本上由以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 $TR^XASiO_{1/2}$ 末端封闭单元终止的 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)的烃基的一价有机基团,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)的卤代烃基,T基团各自独立地选自 R^X 、OH、H或 OR^Y ,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,通篇也称为末端封闭剂,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,至少直至大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。附加的有机硅末端封闭剂可与本发明的一种或多种含硅封端剂 (iii) 结合使用。

[0240] 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 XYR'_bSiZ_{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、1或2。优选地,一价可水解有机基团具有通式 $R''O-$,其中 R'' 为亚烷基。最优选地,这种特定的末端封闭剂选自下组: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。

[0241] 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可以是选自脂族丙烯酸酯、脂族甲基丙烯酸酯、脂环族丙烯酸酯、脂环族甲基丙烯酸酯及其组合的化合物。应当理解,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。可选择作为烯键式不饱和单体之一的脂族甲基丙烯酸酯选自自由以下组成的组：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。

[0242] 应当理解，用于制备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一种以上的烯键式不饱和单体。也就是说，烯键式不饱和单体的组合可与包含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，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：丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸甲酯，它们的比率优选地为40:60至70:30，更优选地比率为65:35至55:45或为55:45至45:50，特别优选地比率为50%丙烯酸-2-乙基己酯和50%丙烯酸甲酯，或者比率为60%丙烯酸-2-乙基己酯和40%丙烯酸甲酯。

[0243] 根据前述段落的引发剂可以是适于引发包含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，可以使用选自过氧化物、偶氮化合物、氧化还原引发剂和光引发剂的自由基引发剂。

[0244] 根据前述段落可使用的其它合适的有机硅树脂、有机硅聚合物、含硅封端剂、烯键式不饱和单体和引发剂在WO 2007/145996、EP 2599 847A1和WO 2016/130408中有详述。

[0245] 根据本发明的某个实施方案，有机硅丙烯酸杂化聚合物包含有机硅聚合物、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。

[0246] 根据本发明的某另一个实施方案，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。

[0247] 丙烯酸聚合物可包含至少一种烷氧基甲硅烷基官能单体、含聚硅氧烷的单体、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，丙烯酸聚合物由选自三烷氧基甲硅烷基（甲基）丙烯酸酯、二烷氧基烷基甲硅烷基（甲基）丙烯酸酯以及它们的混合物的烷氧基甲硅烷基官能单体制备，或包含封端的烷氧基甲硅烷基官能团。烷氧基甲硅烷基官能团可优选地选自三甲氧基甲硅烷基、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。

[0248] 丙烯酸聚合物还可由包含含聚硅氧烷单体的混合物制备，优选地由包含聚二甲基硅氧烷单（甲基）丙烯酸酯的混合物制备。

[0249] 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%。

[0250] 含聚硅氧烷的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的单体的量范围将为所述丙烯酸聚合物的5重量%至15重量%。

[0251] 可替代地,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为聚二甲基硅氧烷-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至50重量%。

[0252] 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、其异构体及其组合。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。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。

[0253] 丙烯酸聚合物组分可进一步包含聚异丁烯基团以改善所得粘合剂的低温流动性。

[0254] 丙烯酸聚合物组分可包含含氮极性单体。实例包括N-乙基吡咯烷酮、N-乙基己内酰胺、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-乙基乙酰胺和N-乙基甲酰胺。

[0255] 丙烯酸聚合物组分可包含一种或多种含羟基的单体,诸如丙烯酸2-羟乙酯、甲基丙烯酸2-羟乙酯、丙烯酸羟丙酯和/或甲基丙烯酸羟丙酯。

[0256] 如果需要,丙烯酸聚合物组分可以包含含羧酸的单体。有用的羧酸优选含有约3至约6个碳原子并且其中包括丙烯酸、甲基丙烯酸、衣康酸、丙烯酸 β -羧基乙酯等。特别优选的是丙烯酸。

[0257] 其它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。

[0258] 可用于实践本发明的一种丙烯酸聚合物组分是包含约90重量%至约99.5重量%的丙烯酸丁酯和约0.5重量%至约10重量%的甲基丙烯酸二甲氧基甲基甲硅烷酯的丙烯酸聚合物。

[0259] 根据本发明的某个实施方案,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。

[0260] 根据本发明的某个实施方案,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。

[0261] 根据本发明的某个实施方案,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。

[0262] 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一起进行化学反应以提供有机硅丙烯酸杂化聚合物的其它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。

[0263] 根据本发明的某些实施方案,至少一种聚合物是非杂化聚合物。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、聚异丁烯和丙烯酸酯的非杂化聚合物(例如非杂化压敏粘合剂)。

[0264] 非杂化聚合物(例如非杂化压敏粘合剂) 可含在含活性剂的层结构和/或粘性覆层中。

[0265] 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给和使用。压敏粘合剂的固体含量通常在30%至80%之间。

[0266] 根据本发明的合适的非杂化聚合物可商购获得, 例如以商标名BIO-PSA(基于聚硅氧烷的压敏粘合剂)、Oppanol™(聚异丁烯)或Duro-Tak™(丙烯酸聚合物)商购获得。

[0267] 根据本发明的一个实施方案, 至少一种聚合物是基于聚硅氧烷的聚合物。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。基于聚硅氧烷的合适聚合物优选为基于聚硅氧烷的压敏粘合剂。基于聚硅氧烷的压敏粘合剂也可以称为基于有机硅的粘合剂、基于有机硅的压敏粘合剂、基于聚硅氧烷的粘合剂或基于聚硅氧烷的压敏粘合剂。这些基于聚硅氧烷的压敏粘合剂提供合适的粘结性以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、对皮肤的持久粘附、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。此类压敏粘合剂是基于树脂-聚合物(resin-in-polymer)概念, 其中通过硅烷醇末端封闭的聚二甲基硅氧烷与二氧化硅树脂(也称为硅酸酯树脂)的缩合反应, 制得基于聚硅氧烷的压敏粘合剂, 其中为了获得胺稳定性, 另外用三甲基硅烷氧基对残余的硅烷醇官能团进行封端。硅烷醇末端封闭的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。树脂起增粘和增强剂的作用, 并参与弹性组分中。硅烷醇末端封闭的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。

[0268] 可商购获得的基于有机硅的PSA组合物的实例包括由Dow Corning制造且通常在正庚烷或乙酸乙酯中供给的标准BIO-PSA系列(7-4400、7-4500和7-4600系列)以及胺相容性(末端封闭的)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°C下且在庚烷中固体含量为约60%时溶液粘度为450mPa·s, 且在30°C下在0.01rad/s下复数粘度为 1×10^8 泊。BIO-PSA 7-4301在25°C下且在庚烷中固体含量为约60%时溶液粘度为500mPa·s, 且在30°C下在0.01rad/s下复数粘度为 5×10^6 泊。

[0269] 基于聚硅氧烷的压敏粘合剂在如正庚烷、乙酸乙酯或其它挥发性有机硅流体的溶剂中供给和使用。溶剂中基于聚硅氧烷的压敏粘合剂的固体含量通常在60至85%之间, 优选在70至80%之间或在60至75%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。

[0270] 根据本发明的一个实施方案, 至少一种聚合物是基于聚异丁烯的聚合物, 优选基于聚异丁烯的压敏粘合剂。根据本发明的合适聚异丁烯可以商品名Oppanol®购得。可以使用高分子量聚异丁烯(例如N100、N80)与中等分子量聚异丁烯(例如B10、B12)的组合。中等分子量聚异丁烯与高分子量聚异丁烯的合适比率在100:1至1:100, 优选95:5至40:60, 更优选90:10至80:20的范围内。聚异丁烯组合的一个优选实例是比率为85:15的B10:N100。Oppanol®N100的粘度平均分子量 M_v 为1,110,000且重均分子量 M_w 为1,550,000, 以及平均分子量分布 M_w/M_n 为2.9。Oppanol®B10的粘度平均分子量 M_v 为40,000且重均分子量 M_w 为

53,000,以及平均分子量分布 M_w/M_n 为3.2。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%至50%之间,优选地在35%至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。

[0271] 根据本发明的一个实施方案,至少一种聚合物是基于丙烯酸酯的聚合物,优选基于丙烯酸酯的压敏粘合剂。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%至60%之间的固体含量。此类基于丙烯酸酯的压敏粘合剂可包含或不包含诸如羟基、羧酸基团、中和的羧酸基团以及它们的混合物的官能团。因此,术语“官能团”尤其是指羟基和羧酸基团,以及去质子化的羧酸基团。

[0272] 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种或多种的单体: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。

[0273] 在一个优选的实施方案中,基于丙烯酸酯的压敏粘合剂不含乙酸乙烯酯。

[0274] 在本发明的一个实施方案中,至少一种聚合物是基于丙烯酸酯的压敏粘合剂,其是基于丙烯酸-2-乙基己酯、丙烯酸-2-羟基乙酯和甲基丙烯酸酯的共聚物。

[0275] 可购得如下特定的基于丙烯酸酯的压敏粘合剂:

[0276] -Duro-Tak™ 387-2510或Duro-Tak™ 87-2510(一种基于丙烯酸-2-乙基己酯、丙烯酸-2-羟基乙酯和丙烯酸甲酯的共聚物,以在乙酸乙酯和己烷中的溶液形式提供),

[0277] -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,以在乙酸乙酯溶液形式提供,不含交联剂),

[0278] -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),

[0279] -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,含钛交联剂),

[0280] -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中的溶液形式提供),

[0281] -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),

[0282] -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)。

[0283] 在一个优选实施方案中,基于丙烯酸酯的压敏粘合剂不含交联剂。

[0284] 在本发明的优选实施方案中,基于丙烯酸酯的压敏粘合剂不含羧基作为官能团。

[0285] 在一个实施方案中,基于丙烯酸酯的压敏粘合剂不含官能团。

[0286] 例如,可以添加辅助聚合物以增强内聚力和/或附着力,或降低聚合物层的冷流,作为增溶剂,或作为结晶抑制剂。

[0287] 辅助聚合物可以选自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、甲基丙烯酸铵烷基酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、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、纤维素衍生物以及它们的混合物。在一个实施方案中,辅助聚合物是纤维素衍生物,优选乙基纤维素。

[0288] 释放特征

[0289] 根据本发明的TTS被设计用于在预定延长时间段(例如至少或约72小时、约84小时或约96小时,优选约168小时)内将芬戈莫德透皮施用至体循环。

[0290] 在一个方面,如上所述的根据本发明的TTS在延长时间段(例如至少或约72小时、约84小时、约96小时或约168小时)内提供0.1至1.0mg/天,优选0.3至0.7mg/天,更优选0.4至0.6mg/天的芬戈莫德平均释放速率。例如,如上所述的根据本发明的TTS在至少72小时内提供0.1至1.0mg/天的芬戈莫德平均释放速率。

[0291] 在某些实施方案中,正如在Franz扩散池中用皮刀切开的人体皮肤测量的,优选通过在Franz扩散池中用500 μm 厚度的皮刀切开的人体皮肤测量芬戈莫德的渗透量所测定的,当含0.1%的甲基- β -环糊精和0.1%的叠氮化盐作为防细菌剂的pH 5.5的磷酸盐缓冲溶液在 $32 \pm 1^\circ\text{C}$ 下使用时,如上所述的根据本发明的TTS在施用的前24小时内提供超过 $1.5\mu\text{g}/\text{cm}^2$,或超过 $1.5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $15.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$,约 $2.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $15.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 2.5 至 $15.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 3.0 至 $15.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$,或 5.0 至 $15.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的芬戈莫德累积渗透量。

[0292] 在某些实施方案中,正如在Franz扩散池中用皮刀切开的人体皮肤测量的,优选通过在Franz扩散池中用500 μm 厚度的皮刀切开的人体皮肤测量芬戈莫德的渗透量所测定的,当含0.1%的甲基- β -环糊精和0.1%的叠氮化盐作为防细菌剂的pH 5.5的磷酸盐缓冲溶液在 $32 \pm 1^\circ\text{C}$ 下使用时,如上所述的根据本发明的TTS在施用的前36小时内提供超过 $6.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$,或超过 $6.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $40.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$,约 $7.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $40.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 9.0 至 $40.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 10.0 至 $40.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$,或 15.0 至 $40\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的芬戈莫德累积渗透量。

[0293] 在某些实施方案中,正如在Franz扩散池中用皮刀切开的人体皮肤测量的,优选通过在Franz扩散池中用500 μm 厚度的皮刀切开的人体皮肤测量芬戈莫德的渗透量所测定的,当含0.1%的甲基- β -环糊精和0.1%的叠氮化盐作为防细菌剂的pH 5.5的磷酸盐缓冲溶液在 $32 \pm 1^\circ\text{C}$ 下使用时,如上所述的根据本发明的TTS在施用后第16小时提供超过 $0.1\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$,或超过 $0.1\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ 至 $1.0\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$,约 $0.15\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ 至 $1.0\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$, $0.2\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ 至 $1.0\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$,或 $0.2\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ 至 $1.0\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ 的芬戈莫德皮肤渗透速率。

[0294] 根据本发明的某些方面,TTS在向受试者群体单剂量施用后,在施用约168小时内提供0.2:1至0.8:1、0.3:1至0.7:1或约0.5:1的磷酸芬戈莫德 C_{max} :芬戈莫德 C_{max} 比率。

[0295] 治疗方法/医药用途

[0296] 根据本发明的一个具体方面,根据本发明的TTS用于治疗免疫病症诸如多发性硬化症的方法中。

[0297] 根据本发明的某些方面,TTS用于治疗免疫病症的方法中,其中将透皮治疗系统施

加于患者的皮肤至少或约72小时(3天),或约84小时(3.5天)或约168小时(7天)。优选地, TTS施加约168小时(7天)。

[0298] 根据本发明的某些方面, TTS在向受试者群体单剂量施用后, 在施用药约168小时内提供0.2:1至0.8:1、0.3:1至0.7:1或约0.5:1的磷酸芬戈莫德 C_{\max} :芬戈莫德 C_{\max} 比率。

[0299] 根据一个方面, 本发明涉及用于治疗免疫病症, 优选多发性硬化症的方法中的芬戈莫德碱, 其中在根据本发明的透皮治疗系统中将芬戈莫德碱施用于患者的皮肤。

[0300] 根据一个方面, 本发明涉及根据本发明的TTS用于制造用于治疗免疫病症的药物的用途。具体而言, 本发明涉及根据本发明的TTS用于制造用于治疗多发性硬化症的药物的用途, 其中优选地将TTS施加至患者皮肤持续至少约72小时(3天)或持续84小时(3.5天)或持续168小时(7天)。

[0301] 根据另一方面, 本发明涉及通过将根据本发明的透皮治疗系统施加于患者的皮肤来治疗免疫病症, 优选多发性硬化症的方法。就此而言, 如上所述的TTS优选施加于患者皮肤持续至少约72小时(3天), 或持续约84小时(3.5天), 或持续约168小时(7天)。

[0302] 制造方法

[0303] 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:

[0304] 1) 提供含芬戈莫德的涂层组合物, 所述组合物包含

[0305] a) 芬戈莫德(例如芬戈莫德碱,

[0306] b) 至少一种聚合物(例如基于聚合物的压敏粘合剂),

[0307] c) 十二烷-1-醇, 和

[0308] d) 任选地溶剂,

[0309] 2) 将所述含芬戈莫德的涂层组合物以提供所需面积重量的量涂布到剥离衬垫上,

[0310] 3) 干燥所涂布的含芬戈莫德的涂层组合物以提供含芬戈莫德的层,

[0311] 4) 将所述含芬戈莫德的层层压至背衬层以提供含芬戈莫德的层结构,

[0312] 5) 任选地通过根据步骤2和3涂布并干燥不含活性剂的涂层组合物或含活性剂的涂层组合物来提供附加皮肤接触层, 取下所述含芬戈莫德的层的所述剥离衬垫并将所述皮肤接触层的粘合剂侧层压到所述芬戈莫德的层的所述粘合剂侧以提供含芬戈莫德的层结构,

[0313] 6) 从所述含芬戈莫德的层结构中冲压出单独的系统,

[0314] 7) 任选地将不含活性剂的自粘层结构粘附至所述单独的系统, 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芬戈莫德的自粘层结构的所述单独的系统。

[0315] 在一个优选的实施方案中, 至少一种聚合物是压敏粘合剂聚合物并且作为溶液, 优选在乙酸乙酯、正庚烷或己烷中溶液提供。

[0316] 在一个实施方案中, 在步骤1) 中, 芬戈莫德以芬戈莫德碱的形式存在并与十二烷醇和至少一种聚合物在乙酸乙酯、正庚烷或己烷中组合以提供含有芬戈莫德的涂层组合物。

[0317] 在上述制造方法的步骤3) 和任选地步骤5) 中, 优选在20至90°C的温度下进行干燥。

[0318] 实施例

[0319] 现将参考所附实施例更全面地描述本发明。然而,应理解,以下描述仅是说明性的,不应以任何方式视为对本发明的限制。

[0320] 实施例1

[0321] 涂层组合物

[0322] 下面汇总了含芬戈莫德碱的涂层组合物的配方。

[0323] 表1

成分(商品名)	比较例 A		比较例 F		实施例 1	
	[g]	[%]	[g]	[%]	[g]	[%]
芬戈莫德碱	0.15	3.0	0.15	3.0	0.15	3.0
乙基纤维素	0.05	1.0	0.05	1.0	0.05	1.0
辛基十二烷醇(Eutanol™ G)	-	-	0.51	10.0	-	-
1-十二烷醇	-	-	-	-	0.51	10.0
在正庚烷中的基于聚异丁烯的压敏粘合剂;	12.52	96.0	11.27	86.0	11.24	86.0
固体含量为 38 重量% (DURO-TAK™ 87-6908)						
正庚烷	0.85	-	1.56	-	1.55	-
总计	13.57	100.0	13.54	100.0	13.50	100.0
面积重量[g/m ²]	100.1		97.5		97.0	
负载 API [μg/cm ²]	302.1		293.5		294.0	

[0326] 涂层组合物的制备

[0327] 将芬戈莫德碱放入合适的混合容器(烧杯)中并添加正庚烷。随后,将压敏粘合剂(基于聚异丁烯在正庚烷中呈混合物形式,固体含量为38重量%,购自Henkel的DURO-TAK 87-6908)添加到浆料中。在搅拌的同时将乙基纤维素(购自IMCD)添加到混合物中,并将物质搅拌大约3小时。

[0328] 对于比较例F,在添加正庚烷之前添加辛基十二烷醇(Eutanol™ G,购自Sigma Aldrich)。

[0329] 对于实施例1,在添加正庚烷之前添加1-十二烷醇(购自Alfa Aesar)。

[0330] 涂层组合物的涂布

[0331] 在24小时内将含芬戈莫德碱的涂层组合物涂布在可用作剥离衬垫的粘附性配备的聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)箔上,并在室温和60℃下各干燥15分钟。

[0332] 选择涂层厚度,使得去除溶剂产生大约100g/m²的基质层面积重量。然后将干燥的膜与背衬层(聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)箔19μm)层压在一起以提供含芬戈莫德的自粘层结构。

[0333] TTS的制备(所有实施例)

[0334] 然后从含芬戈莫德的自粘层结构中冲压出单独的系统(TTS)。

[0335] 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。

[0336] 实施例2

[0337] 涂层组合物

[0338] 下面汇总了含芬戈莫德碱的涂层组合物的配方。

[0339] 表2

成分(商品名)	比较例 B		实施例 2	
	[g]	[%]	[g]	[%]
芬戈莫德碱	0.15	3.0	0.15	3.0
聚维酮 K90F (来自 BASF 的 Kollidon™ 90 F)	0.25	5.0	0.25	5.0
1-十二烷醇	-	-	0.51	10.0
[0340] 在正庚烷中的基于聚异丁烯的压敏粘合剂； 固体含量为 38 重量% (来自 Henkel 的 DURO-TAK™ 87-6908)	12.07	92.0	10.72	82.0
正庚烷	1.09	-	1.87	-
总计	13.56	100.0	13.50	100.0
面积重量[g/m ²]	101.8		97.8	
负载 API [μg/cm ²]	304.5		298.3	

[0341] 涂层组合物的制备

[0342] 将芬戈莫德碱放入合适的混合容器(烧杯)中并添加正庚烷。将压敏粘合剂(基于聚异丁烯在正庚烷中呈混合物形式,固体含量为38重量%,购自Henkel的DURO-TAK 87-6908)添加到浆料中。在搅拌的同时将聚乙烯吡咯烷酮(来自BASF的Kollidon™ 90F)添加到混合物中,并将物质搅拌大约3小时。

[0343] 对于实施例2,在添加正庚烷之前添加1-十二烷醇(购自Alfa Aesar)。

[0344] 涂层组合物的涂布

[0345] 参见实施例1。

[0346] TTS的制备

[0347] 参见实施例1。

[0348] 实施例3

[0349] 涂层组合物

[0350] 下面汇总了含芬戈莫德碱的涂层组合物的配方。

[0351] 表3

成分(商品名)	比较例 C		实施例 3	
	[g]	[%]	[g]	[%]
芬戈莫德碱	0.15	3.0	0.15	3.0
交联聚维酮	1.01	20.2	1.01	20.2
1-十二烷醇	-	-	0.52	10.2
[0352] 在正庚烷中的基于聚异丁烯的压敏粘合剂; 固体含量为 38 重量% (来自 Henkel 的 DURO-TAK™ 87-6908)	10.05	76.8	8.72	66.7
正庚烷	2.29	-	3.10	-
总计	13.50	100.0	13.50	100.0
面积重量[g/m ²]	104.1		103.2	
负载 API [μg/cm ²]	314.1		308.4	

[0353] 涂层组合物的制备

[0354] 将芬戈莫德碱放入合适的混合容器(烧杯)中并添加正庚烷。将压敏粘合剂(基于聚异丁烯在正庚烷中呈混合物形式,固体含量为38重量%,购自Henkel的DURO-TAK 87-6908)添加到浆料中。在搅拌的同时将交联聚维酮添加到混合物中,并将物质搅拌大约3小时。

[0355] 对于实施例3,在添加正庚烷之前添加1-十二烷醇(购自Alfa Aesar)。

[0356] 涂层组合物的涂布

[0357] 参见实施例1。

[0358] TTS的制备

[0359] 参见实施例1。

[0360] 实施例4

[0361] 涂层组合物

[0362] 下面汇总了含芬戈莫德碱的涂层组合物的配方。

[0363] 表4

成分(商品名)	比较例 D		实施例 4	
	[g]	[%]	[g]	[%]
芬戈莫德碱	0.15	3.0	0.15	3.0
1-十二烷醇	-	-	0.50	10.0
[0364] 在乙酸乙酯和己烷中的丙烯酸 酸粘合剂; 固体含量为 41.2 重量% (来自 Henkel 的 DURO-TAK™ 387-2510)	11.77	97.0	10.55	87.0
正庚烷	0.62	-	1.29	-
总计	12.54	100.0	12.49	100.0
面积重量[g/m ²]	111.7		107.1	
负载 API [μg/cm ²]	333.8		320.2	

[0365] 涂层组合物的制备

[0366] 将芬戈莫德碱放入合适的混合容器(烧杯)中并添加正庚烷。将压敏粘合剂(在乙酸乙酯和己烷中的丙烯酸粘合剂,固体含量为41.2重量%,购自Henkel的DURO-TAK 387-2510)添加到浆料中。将物质搅拌大约3小时。

[0367] 对于实施例4,在溶剂正庚烷之前添加1-十二烷醇(购自Alfa Aesar)。

[0368] 涂层组合物的涂布

[0369] 参见实施例1。

[0370] TTS的制备

[0371] 参见实施例1。

[0372] 实施例5

[0373] 涂层组合物

[0374] 下面汇总了含芬戈莫德的涂层组合物的配方。

[0375] 表5

成分(商品名)	比较例 E		实施例 5	
	[g]	[%]	[g]	[%]
芬戈莫德碱	0.15	3.0	0.15	3.0
聚维酮 K90F (来自 BASF 的 Kollidon™ 90 F)	0.50	10.0	0.51	10.1
1-十二烷醇	-	-	0.51	10.0
[0376] 在乙酸乙酯和己烷中的丙烯 酸粘合剂; 固体含量为 41.2 重量% (来自 Henkel 的 DURO-TAK™ 387-2510)	10.57	87.0	9.34	76.9
正庚烷	1.29	-	2.01	-
总计	12.51	100.0	12.52	100.0
面积重量[g/m ²]	110.6		102.3	
负载 API [μg/cm ²]	336.2		309.2	

[0377] 涂层组合物的制备

[0378] 将芬戈莫德碱放入合适的混合容器(烧杯)中并添加正庚烷。将压敏粘合剂(在乙酸乙酯和己烷中的丙烯酸粘合剂,固体含量为41.2重量%,购自Henkel的DURO-TAK 387-2510)添加到浆料中。在搅拌的同时将聚乙烯吡咯烷酮(来自BASF的Kollidon™ 90F)添加到混合物中,并将物质搅拌大约3小时。

[0379] 对于实施例5,在添加正庚烷之前添加1-十二烷醇(购自Alfa Aesar)。

[0380] 涂层组合物的涂布

[0381] 参见实施例1

[0382] TTS的制备

[0383] 参见实施例1。

[0384] 实施例6

[0385] 皮肤渗透测量

[0386] 通过根据OECD指南(于2004年4月13日采用)用7.0ml Franz扩散池进行的体外实验测定了根据实施例1至5制备的TTS的芬戈莫德渗透量和相应的皮肤渗透速率。使用来自整容手术的刃厚人体皮肤(女性腹部,出生日期1996年)。使用皮刀将皮肤制备成500 μm 的厚度,对于所有TTS都具有完整的表皮。从TTS中冲压出面积为1.16 cm^2 的模切件。在 $32 \pm 1^\circ\text{C}$ 的温度下测量Franz扩散池的接受介质(pH5.5的磷酸盐缓冲液,含0.1%甲基- β -环糊精和0.1%叠氮化盐作为防细菌剂)中的芬戈莫德渗透量,并计算相应的累积渗透量和皮肤渗透速率。

[0387] 结果示于下表6-1至6-4和图1a至4b中,表6-1

渗透量与 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]								
经过的时间[h]	比较例 A (n=3)		实施例 1 (n=3)		比较例 B(n=3)		实施例 2 (n=3)	
	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0.46	0.18	1.81	0.77	0.19	0.02	2.66	0.97
36	1.79	0.36	4.99	1.39	1.28	0.14	6.43	0.67
48	2.89	0.57	6.60	1.33	3.12	0.17	7.57	0.12
72	6.27	1.64	10.1	1.31	8.37	0.35	11.6	0.49
104	7.93	2.19	11.2	1.20	11.1	0.59	11.6	0.37
144	7.22	2.07	10.4	1.26	9.66	0.63	10.5	0.97
168	4.79	1.07	7.01	0.94	5.43	0.55	6.80	0.17
168 小时时的累积量	31.3	7.6	52.1	7.4	39.1	1.8	57.2	3.0
渗透量与 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]								
经过的时间[h]	比较例 C (n=3)		实施例 3 (n=3)		比较例 D (n=3)		实施例 4 (n=3)	
	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0.38	0.33	6.54	1.79	1.23	0.13	8.60	0.86
36	4.21	1.94	9.72	0.63	5.26	0.39	11.8	0.94
48	8.83	2.08	8.91	0.72	7.09	1.59	10.3	1.07
72	14.3	1.12	13.7	1.52	12.0	2.67	11.8	1.73
104	11.8	0.62	13.8	2.88	11.3	3.06	11.4	1.10
144	9.47	0.55	15.7	2.81	9.18	1.47	10.4	0.98
168	5.73	0.29	8.69	2.36	4.99	0.89	6.54	0.81
168 小时时的累积量	54.7	5.9	77.1	9.9	51.1	9.8	70.8	5.6
渗透量与 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]								
经过的时间[h]	比较例 E (n=3)		实施例 5 (n=3)		比较例 F (n=3)			
	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD		
0	0	0	0	0	0	0		
8	0	0	0	0	0	0		
24	0.73	0.31	5.12	0.33	0.49	0.37		
36	3.67	0.73	9.66	0.45	2.00	0.71		
48	6.57	0.46	9.82	1.77	3.45	0.93		
72	14.3	1.27	11.8	1.83	6.85	1.15		
104	14.5	2.09	12.0	1.18	8.36	0.97		
144	10.8	1.39	11.20	1.53	7.89	1.05		

[0388]

	168	5.20	0.86	6.94	0.32	4.91	0.70
[0389]	168小时的累积量	55.8	5.0	66.5	5.3	34.0	2.1

[0390] 表6-2

皮肤渗透速率与 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$]								
经过的时间[h]	比较例 A (n=3)		实施例 1 (n=3)		比较例 B(n=3)		实施例 2 (n=3)	
	速率	SD	速率	SD	速率	SD	速率	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0.03	0.01	0.11	0.05	0.01	0.00	0.17	0.06
30	0.15	0.03	0.42	0.12	0.11	0.01	0.54	0.06
42	0.24	0.05	0.55	0.11	0.26	0.01	0.63	0.01
60	0.26	0.07	0.42	0.05	0.35	0.01	0.48	0.02
88	0.25	0.07	0.35	0.04	0.35	0.02	0.36	0.01
124	0.18	0.05	0.26	0.03	0.24	0.02	0.26	0.02
156	0.20	0.04	0.29	0.04	0.23	0.02	0.28	0.01
皮肤渗透速率与 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$]								
经过的时间[h]	比较例 C (n=3)		实施例 3 (n=3)		比较例 D (n=3)		实施例 4 (n=3)	
	速率	SD	速率	SD	速率	SD	速率	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0.02	0.02	0.41	0.11	0.08	0.01	0.54	0.05
30	0.35	0.16	0.81	0.05	0.44	0.03	0.98	0.08
42	0.74	0.17	0.74	0.06	0.59	0.13	0.86	0.09
60	0.60	0.05	0.57	0.06	0.50	0.11	0.49	0.07
88	0.37	0.02	0.43	0.09	0.35	0.10	0.36	0.03
124	0.24	0.01	0.39	0.07	0.23	0.04	0.26	0.02
156	0.24	0.01	0.36	0.10	0.21	0.04	0.27	0.03
皮肤渗透速率与 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$]								
经过的时间[h]	比较例 E (n=3)		实施例 5 (n=3)		比较例 F (n=3)			
	速率	SD	速率	SD	速率	SD		
0	0	0	0	0	0	0		
4	0	0	0	0	0	0		
16	0.05	0.02	0.32	0.02	0.03	0.02		
30	0.31	0.06	0.81	0.04	0.17	0.06		
42	0.55	0.04	0.82	0.15	0.29	0.08		
60	0.60	0.05	0.49	0.08	0.29	0.05		
88	0.45	0.07	0.37	0.04	0.26	0.03		

[0391]

[0392]	124	0.27	0.03	0.28	0.04	0.20	0.03
	156	0.22	0.04	0.29	0.01	0.21	0.03

[0393] 表6-3

168 小时平均累积渗透量比率 实施例/对比例					
实施例 1/ 对比例 A	实施例 2/ 对比例 B	实施例 3/ 对比例 C	实施例 4/ 对比例 D	实施例 5/ 对比例 E	实施例 1/ 对比例 F
1.7	1.5	1.4	1.4	1.2	1.5

[0395] 表6-4

168 小时平均累积渗透量/API 负载量比率 实施例/对比例 (活性剂利用率比)					
实施例 1/ 对比例 A	实施例 2/ 对比例 B	实施例 3/ 对比例 C	实施例 4/ 对比例 D	实施例 5/ 对比例 E	实施例 1/ 对比例 F
1.7	1.5	1.4	1.4	1.3	1.5

[0397] 实施例7-1和7-2

[0398] 涂层组合物

[0399] 下面汇总了含芬戈莫德的涂层组合物的配方。

[0400] 表7

成分(商品名)	实施例 7-1		实施例 7-2	
	[g]	[%]	[g]	[%]
芬戈莫德碱	0.15	2.95	0.15	3.0
乙基纤维素	0.05	1.0	0.05	1.0
1-十二烷醇	0.52	10.05	0.36	7.0
在正庚烷/正己烷中的基于聚异丁烯的压敏粘合剂 固体含量为 41.28 重量% (来自 BASF 的比率为 85/15 的 Oppanol™ B10/N100)	10.59	86.0	10.75	89.0
正己烷	1.38	-	1.17	-
总计	12.69	100.0	12.48	100.0
面积重量[g/m ²]	101.2		98.5	
负载 API [μg/cm ²]	297.8		296.3	

[0402] 涂层组合物的制备

[0403] 将芬戈莫德碱放入合适的混合容器(烧杯)中并添加1-十二烷醇。将溶剂正己烷添加到浆料中并且在搅拌的同时将乙基纤维素(购自IMCD)添加到混合物中。将物质搅拌大约1.5小时。添加压敏粘合剂(基于聚异丁烯在正庚烷中呈混合物形式,固体含量为41.28重量%,来自BASF的85/15比率的Oppanol™ B10/N100)并且将物质搅拌大约1小时。

[0404] 涂层组合物的涂布

[0405] 参见实施例1。

[0406] TTS的制备

[0407] 参见实施例1。

[0408] 实施例8

[0409] 皮肤渗透测量

[0410] 通过根据OECD指南(于2004年4月13日采用)用7.0ml Franz扩散池进行的体外实验测定了根据实施例7-1和7-2制备的TTS的芬戈莫德渗透量和相应的皮肤渗透速率。使用来自整容手术的刃厚人体皮肤(女性腹部,出生日期1991年)。使用皮刀将皮肤制备成500 μm 的厚度,对于所有TTS都具有完整的表皮。从TTS中冲压出面积为1.16 cm^2 的模切件。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%甲基- β -环糊精和0.1%叠氮化盐作为防细菌剂)中的芬戈莫德渗透量,并计算相应的累积渗透量和皮肤渗透速率。

[0411] 结果示于下表8-1和表8-2以及图5a和图5b中。

[0412] 表8-1

渗透量与 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]				
经过的时间[h]	实施例 7-1 (n=3)		实施例 7-2 (n=3)	
	平均值	SD	平均值	SD
0	0	0	0	0
8	0	0	0	0
24	4.02	1.28	3.36	0.49
36	7.69	2.10	7.01	0.61
48	8.61	1.62	7.44	0.22
72	10.72	1.57	10.54	0.34
104	10.61	1.38	10.19	0.33
144	10.44	1.28	9.69	0.21
168	8.50	1.14	7.44	0.27
168 小时时的 累积量	60.6	10.3	55.67	1.68

[0414] 表8-2

皮肤渗透速率与 SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$]				
经过的 时间[h]	实施例 7-1 (n=3)		实施例 7-2 (n=3)	
	速率	SD	速率	SD
0	0	0	0	0
4	0	0	0	0
16	0.25	0.08	0.21	0.03
30	0.64	0.17	0.58	0.05
42	0.72	0.13	0.62	0.02
60	0.45	0.07	0.44	0.01
88	0.33	0.04	0.32	0.01
124	0.26	0.03	0.24	0.01
156	0.35	0.05	0.31	0.01

[0416] 实施例9

[0417] 涂层组合物

[0418] 下面汇总了含芬戈莫德的涂层组合物的配方。

[0419] 表9-1

成分(商品名)	实施例 9-1		实施例 9-2		实施例 9-3		实施例 9-4	
	量[g]	固体 [%]	量[g]	固体 [%]	量[g]	固体 [%]	量[g]	固体 [%]
芬戈莫德碱	1.50	7.5	1.50	7.5	1.51	7.5	1.51	7.5

	1-十二烷醇	3.04	15.0	3.06	15.0	3.04	15.0	-	-
	聚维酮 K90F (来自 BASF 的 Kollidon™ 90 F)	-	-	1.00	5.0	1.00	5.0		
	在乙酸乙酯、乙醇、正庚烷和甲醇中的丙烯酸粘合剂。固体含量为 42.8 重量% (DURO-TAK™ 387-2516)	36.22	77.5	-	-	-	-	-	-
	在正庚烷/正己烷中的基于聚异丁烯的压敏粘合剂 固体含量为 41.28 重量% (来自 BASF 的比率为 85/15 的 Oppanol™ B10/N100)	-	-	35.51	72.5	-	-	-	-
[0421]	在乙酸乙酯中的有机硅丙烯酸杂化 PSA 固体含量为 50 重量% (来自 Dow Corning Healthcare 的 SilAc-PSA 7-6302)	-	-	-	-	28.55	72.5	26.71	67.5
	乳酸月桂酯	-	-	-	-	-	-	2.03	10.0
	聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝物 (PCL-PVAc-PEG, Soluplus™)	-	-	-	-	-	-	2.00	10.0
	1,2-丙二醇	-	-	-	-	-	-	1.01	5.0
	乙酸乙酯	16.41	-	8.93	-	23.50	-	11.23	-
	总计	57.17	100.00	50.00	100.00	57.60	100.00	44.49	100.00
	面积重量[g/m ²]	151.2		151.2		154.1		157.1	
	负载 API [μg/cm ²]	1131.4		1133.1		1157.1		1179.2	

[0422] 涂层组合物的制备

[0423] 对于实施例9-1:将芬戈莫德碱放入合适的混合容器(烧杯)中,并且添加1-十二烷醇。将溶剂乙酸乙酯添加到浆料中并且将压敏粘合剂(在乙酸乙酯、乙醇、正庚烷和甲醇中的丙烯酸粘合剂,固体含量为42.8重量%) (购自Henkel的DURO-TAK™ 387-2516)添加到浆料中。将物质搅拌大约3小时。

[0424] 对于实施例9-2:将芬戈莫德碱放入合适的混合容器(烧杯)中,并且添加1-十二烷醇。将溶剂乙酸乙酯添加到浆料中并且添加压敏粘合剂(基于聚异丁烯在正庚烷中呈混合

物形式,固体含量为41.28重量%,来自BASF的85/15比率的Oppano1™ B10/N100)。在搅拌的同时将聚乙烯吡咯烷酮(来自BASF的Kollidon™ 90F)添加到混合物中,并将物质搅拌大约4小时。

[0425] 对于实施例9-3:将芬戈莫德碱放入合适的混合容器(烧杯)中,并且添加1-十二烷醇。将溶剂乙酸乙酯添加到浆料中并添加压敏粘合剂(在乙酸乙酯中的有机硅丙烯酸杂化PSA,固体含量为50重量%,来自Dow Corning Healthcare的SilAc-PSA 7-6302)。在搅拌的同时将聚乙烯吡咯烷酮(来自BASF的Kollidon™ 90F)添加到混合物中,并将物质搅拌大约3.5小时。

[0426] 对于实施例9-4:将芬戈莫德碱放入合适的混合容器(烧杯)中并添加乳酸月桂酯。将1,2-丙二醇以及溶剂乙酸乙酯添加到浆料中。在搅拌的同时将聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝物(PCL-PVAc-PEG, Soluplus™)添加到混合物中,并将物质搅拌大约1小时。添加压敏粘合剂(在乙酸乙酯中的有机硅丙烯酸杂化PSA,固体含量为50重量%,来自Dow Corning Healthcare的SilAc-PSA 7-6302)并将物质搅拌大约3.5小时。

[0427] 涂层组合物的涂布

[0428] 在24小时内将含芬戈莫德碱的涂层组合物涂布在可用作剥离衬垫的粘附性配备的聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)箔上,并在室温和60℃下各干燥15分钟。

[0429] 选择涂层厚度,使得去除溶剂产生大约150g/m²的基质层面积重量。然后将干燥的膜与背衬层(聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)箔19μm)层压在一起以提供含芬戈莫德的自粘层结构。

[0430] TTS的制备

[0431] 参见实施例1。

[0432] 使用哥廷根小型猪的体内研究

[0433] 在第一阶段,在每天口服施用0.5mg芬戈莫德(Gilenya™胶囊)7天后,在哥廷根小型猪(雄性,约3-4个月)中研究芬戈莫德向磷酸芬戈莫德的代谢,以显示研究模型的适用性。

[0434] 一只哥廷根小型猪用于每日一剂0.5mg芬戈莫德。

[0435] 该研究在21℃±3℃的温度下在提供过滤空气的动物房间中进行。在研究期间每小时记录动物房间的温度和相对湿度并保留记录。每天两次以每只动物每餐大约125g的量提供来自Special Diets Services, Witham Essex, CM8 3AD, U.K.的SDS小型猪食物(SMP(E)SQC)。

[0436] 在0小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、8小时、24小时、48小时、72小时、96小时、120小时、144小时、168小时采集3ml血样。以用于测量小型猪K3EDTA全血中的分析物的合格LC-MS/MS方法进行分析。由全血浓度计算AUC值。结果示于表9-2和表9-3以及图6。

[0437] 表9-2

血液浓度[ng/ml] (Gilenya™ 胶囊)				
经过的时间[h]	芬戈莫德 (n=3)		磷酸芬戈莫德 (n=3)	
	平均值	SD	平均值	SD
[0438] 0	BLQ	不适用	BLQ	不适用
0.5	0.385	0.000	BLQ	不适用
	1	0.782	0.000	0.345
	2	0.718	0.747	0.534
	4	1.129	0.694	0.600
	8	1.463	0.525	0.790
	24	1.250	0.113	0.803
	48	2.173	0.171	1.342
[0439] 72	2.980	0.183	1.830	0.653
96	3.137	0.203	2.057	0.909
120	3.157	0.187	2.230	0.813
144	3.523	0.538	2.453	0.997
168	3.243	0.395	2.330	0.904
AUC ₍₀₋₁₆₈₎ [(ng/ml) h]	443	21	292	108
C _{max} [ng/ml]	3.60	0.41	2.46	0.98

[0440] BLQ: 低于定量限。

[0441] 表9-3

[0442] 磷酸芬戈莫德平均C_{max}/芬戈莫德平均C_{max} 比率
0.68

[0443] 出于比较的目的, 在人中稳态下施用0.5mg/天后磷酸芬戈莫德C_{max}/芬戈莫德C_{max} 为约0.5。在每天一次给药期间, 在1至2个月之间达到稳态暴露, 估计从第一剂到稳态时血液水平累积11倍。

[0444] 在第二阶段, 使用哥廷根小型猪(雄性, 约6-7个月) 在体内研究(通过简单随机样本法随机化) 中测试根据实施例9-1至9-4制备的TTS。从TTS冲压出面积为10cm²的模切件, 并将一只哥廷根小型猪用于一种TTS配方。每头小型猪使用七种含有TTS的药物和两种安慰剂TTS(各10cm²)。每只小型猪全部9种贴剂(7种活性物贴剂和2种安慰剂贴剂) 的总佩戴时间为168小时。

[0445] 该研究在21±3℃的温度下在提供过滤空气的动物房间中进行。在研究期间每小时记录动物房间的温度和相对湿度并保留记录。提供来自Special Diets Services, Witham Essex, CM8 3AD, U.K. 的SDS小型猪食物(SMP(E)SQC) 每天两次。从到达第1天第一次喂食, 每只动物每餐的食物量为大约125g; 此后动物每餐接受150g食物。

[0446] 在上述单剂量施加TTS(7种活性物和2种安慰剂, 各10cm²) 之后, 在0小时、4小时、8小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、120小时、144小时、168小时(取下贴剂) 和192小时采集3ml血样。以用于测量小型猪K3EDTA全血中的分析物的合格LC-MS/MS方法进行分析。由全血浓度计算AUC值。结果示于表9-4至表9-6以及图7和图8中。

[0447] 表9-4

芬戈莫德血液浓度[ng/ml]				
经过的时间[h]	实施例 9-1	实施例 9-2	实施例 9-3	实施例 9-4
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
12	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
24	0.72	0.13	0.25	BLQ
48	4.15	1.53	2.30	0.50
72	5.40	2.54	4.47	2.53
96	4.81	3.31	5.17	4.96
120	4.93	3.76	6.42	6.55
144	4.09	4.29	6.90	7.18
168	3.70	3.62	5.77	5.92
192	3.40	3.96	5.47	5.94
AUC ₍₀₋₁₆₈₎ [(ng/ml) h]	619	416	680	592
C _{max} [ng/ml]	5.40	4.29	6.90	7.18

[0449] BLQ: 低于定量限。

[0450] 表9-5

磷酸芬戈莫德血液浓度[ng/ml]				
经过的时间[h]	实施例 9-1	实施例 9-2	实施例 9-3	实施例 9-4
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
12	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
24	0.24	BLQ	BLQ	BLQ
48	2.06	0.30	0.80	0.15
72	2.82	0.71	1.78	0.93
96	2.96	0.81	2.06	2.16
120	2.82	1.04	2.55	3.54
144	3.05	1.14	3.01	3.83
168	2.60	1.17	2.90	4.02
192	2.19	1.04	2.54	3.79
AUC ₍₀₋₁₆₈₎ [(ng/ml) h]	365	110	280	303
C _{max} [ng/ml]	3.05	1.17	3.01	4.02

[0453] BLQ: 低于定量限。

[0454] 表9-6

磷酸芬戈莫德 C _{max} /芬戈莫德 C _{max} 比率			
实施例 9-1 (n=3)	实施例 9-2 (n=3)	实施例 9-3 (n=3)	实施例 9-4 (n=3)
0.56	0.27	0.44	0.56

[0455]

[0456] 取下TTS后,宏观确定皮肤状况并基于以下评分方案获得Draize评分。表皮和真皮的组织病理学检查显示最小到轻微/中等的局部刺激。通过定量HPLC测定取下的TTS中的芬戈莫德残留量,并按照与TTS中包含的芬戈莫德初始量的差计算芬戈莫德的皮肤递送量。结果示于表10。

[0457] 表10

值	实施例 9-1	实施例 9-2	实施例 9-3	实施例 9-4
组织病理学检查	最小到轻微的局部刺激	最小到轻微的局部刺激	最小到轻微的局部刺激	最小到中等的局部刺激
在 168 小时时的 Draize*评分红斑/水肿(7 种真的/2 种安慰剂)	真的: 0/0; 2/0; 2/0; 2/0; 1/0; 2/0; 2/0 安慰剂: 0/0; 0/0	真的: 1/0; 0/0; 0/0; 1/0; 1/0; 1/0; 1/0; 安慰剂: 0/0; 0/0	真的: 2/0; 1/0; 1/0; 1/0; 2/0; 2/0; 2/0 安慰剂: 1/0; 0/0	真的: 2/0; 2/0; 2/0; 2/0; 1/0; 2/0; 1/0 安慰剂: 0/0; 0/0
在 192 小时时的 Draize*评分红斑/水肿(7 种真的/2 种安慰剂)	真的: 0/0; 2/0; 1/1; 2/0; 1/0; 2/0; 2/0 安慰剂: 0/0; 0/0	真的: 1/1; 0/0; 1/0; 1/0; 1/0; 1/0; 1/0; 安慰剂: 0/0; 0/0	真的: 3/0; 0/0; 1/0; 2/0; 1/0; 1/0; 1/0 安慰剂: 0/0; 0/0	真的: 2/1; 1/0; 1/0; 2/0; 1/0; 2/0; 0/0 安慰剂: 0/0; 0/0
168 小时后经皮递送的芬戈莫德的量 [%]	34 ± 3.3	41 ± 8.1	26 ± 9.8	45 ± 6.2

[0459] *:根据Draize评价皮肤刺激潜力的评分方案:

[0460] 0=无红斑、无水肿,1=非常轻度的红斑(几乎无法察觉)、非常轻度的水肿(几乎无法察觉),2=界限清楚的红斑、轻度水肿,3=中度至重度红斑、中度水肿,4=重度红斑、重度水肿。

[0461] 本发明尤其涉及以下更多项目:

[0462] 1.一种用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含芬戈莫德的层结构,

[0463] 所述含芬戈莫德的层结构包括:

[0464] A) 背衬层,和

[0465] B) 含芬戈莫德的层,所述含芬戈莫德的层包含:

[0466] a) 治疗有效量的芬戈莫德,

[0467] b) 至少一种聚合物,和

[0468] c) 十二烷-1-醇,

[0469] 其中十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为1.5:1至5:1。

[0470] 2.根据项目1所述的透皮治疗系统,其中

[0471] 十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为1.5:1至4:1。

[0472] 3.根据项目2所述的透皮治疗系统,其中

[0473] 十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为1.5:1至2.5:1。

[0474] 4.根据项目2所述的透皮治疗系统,其中

[0475] 十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为3:1至4:1。

[0476] 5. 根据项目1至4中任一项所述的透皮治疗系统,其中所述至少一种聚合物选自由以下组成的组:有机硅丙烯酸杂化聚合物、基于聚硅氧烷的聚合物、基于聚异丁烯的聚合物和丙烯酸酯聚合物。

[0477] 6. 根据项目1至4中任一项所述的透皮治疗系统,其中所述至少一种聚合物是有机硅丙烯酸杂化聚合物。

[0478] 7. 根据项目1至4中任一项所述的透皮治疗系统,其中所述至少一种聚合物是基于聚异丁烯或聚硅氧烷的聚合物。

[0479] 8. 根据项目1至4中任一项所述的透皮治疗系统,其中所述至少一种聚合物是丙烯酸酯聚合物。

[0480] 9. 根据项目1至8中任一项所述的透皮治疗系统,其中在所述含芬戈莫德的层中所含的所述至少一种聚合物的量基于所述含芬戈莫德的层为约40重量%至约99重量%,优选约50重量%至约99重量%,更优选约60重量%至约99重量%。

[0481] 10. 根据项目1至9中任一项所述的透皮治疗系统,其中所述至少一种聚合物是基于聚合物的压敏粘合剂。

[0482] 11. 根据项目6所述的透皮治疗系统,

[0483] 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。

[0484] 12. 根据项目7所述的透皮治疗系统,

[0485] 其中所述基于聚异丁烯的聚合物是基于聚异丁烯的压敏粘合剂。

[0486] 13. 根据项目7所述的透皮治疗系统,其中所述基于聚硅氧烷的聚合物是基于聚硅氧烷的压敏粘合剂。

[0487] 14. 根据项目8所述的透皮治疗系统,

[0488] 其中所述丙烯酸酯聚合物是基于丙烯酸酯的压敏粘合剂。

[0489] 15. 根据项目14所述的透皮治疗系统,

[0490] 其中所述基于丙烯酸酯的压敏粘合剂基于选自以下一种或多种的单体: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、

[0491] 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,优选所述基于丙烯酸酯的压敏胶粘合剂基于丙烯酸-2-乙基己酯、

[0492] 丙烯酸-2-羟基乙酯和甲基丙烯酸酯。

[0493] 16. 根据项目1至15中任一项所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层包含另一种选自由以下组成的组的聚合物:有机硅丙烯酸杂化聚合物、基于聚硅氧烷的聚合物、基于聚异丁烯的聚合物和丙烯酸酯聚合物。

[0494] 17. 根据项目1至16中任一项所述的透皮治疗系统,

[0495] 其中在所述含芬戈莫德的层中所含的所述聚合物的总量基于所述含芬戈莫德的层范围为约50重量%至约99重量%,优选约60重量%至约99重量%,更优选约70重量%至约99重量%。

[0496] 18. 根据项目1至17中任一项所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层是含芬戈莫德的基质层。

[0497] 19. 根据项目1至18中任一项所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层的面积重量范围为约50至约200g/m²。

- [0498] 20. 根据项目19所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层的面积重量范围为约60至约180g/m²。
- [0499] 21. 根据项目20所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层的面积重量范围为约80至约160g/m²。
- [0500] 22. 根据项目1至21中任一项所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层代表所述皮肤接触层。
- [0501] 23. 根据项目1至21中任一项所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层结构包括附加皮肤接触层。
- [0502] 24. 根据项目1至23中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0503] 其中所述含芬戈莫德的层结构是自粘性的。
- [0504] 25. 根据项目1至24中任一项所述的透皮治疗系统,其中基于所述含芬戈莫德的层,所述所含的十二烷-1-醇的量为2重量%至40重量%。
- [0505] 26. 根据项目25所述的透皮治疗系统,其中基于所述含芬戈莫德的层,所述所含的十二烷-1-醇的量为2重量%至30重量%。
- [0506] 27. 根据项目26所述的透皮治疗系统,其中基于所述含芬戈莫德的层,所述所含的十二烷-1-醇的量为4重量%至20重量%。
- [0507] 28. 根据项目1至27中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0508] 其中基于所述含芬戈莫德的层,所述所含的芬戈莫德的量为1重量%至20重量%。
- [0509] 29. 根据项目28所述的透皮治疗系统,
- [0510] 其中基于所述含芬戈莫德的层,所述所含的芬戈莫德的量为1重量%至15重量%。
- [0511] 30. 根据项目29所述的透皮治疗系统,
- [0512] 其中基于所述含芬戈莫德的层,所述所含的芬戈莫德的量为2重量%至10重量%。
- [0513] 31. 根据项目1至30中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0514] 其中所述含芬戈莫德的层结构基于所述含芬戈莫德的层含有0.1mg/cm²至2.0mg/cm²的芬戈莫德。
- [0515] 32. 根据项目31所述的透皮治疗系统,
- [0516] 其中所述含芬戈莫德的层结构基于所述含芬戈莫德的层含有0.1mg/cm²至1.5mg/cm²的芬戈莫德。
- [0517] 33. 根据项目32所述的透皮治疗系统,
- [0518] 其中所述含芬戈莫德的层结构基于所述含芬戈莫德的层含有0.2mg/cm²至1.2mg/cm²的芬戈莫德。
- [0519] 34. 根据项目1至33中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0520] 其中所述芬戈莫德以游离碱的形式存在。
- [0521] 35. 根据项目1至34中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0522] 其中所述含芬戈莫德的层可通过涂布并干燥含芬戈莫德的涂层组合物获得,所述含芬戈莫德的涂层组合物包含所述至少一种聚合物以及所述十二烷-1-醇和治疗有效量的所述芬戈莫德,十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比为1.5:1至5:1。
- [0523] 36. 根据项目1至35中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0524] 其中所述含芬戈莫德的层还包含辅助聚合物。

- [0525] 37. 根据项目36所述的透皮治疗系统,
- [0526] 其中基于所述含芬戈莫德的层,所述所含的辅助聚合物的量为约0.5重量%至约20重量%。
- [0527] 38. 根据项目37所述的透皮治疗系统,
- [0528] 其中基于所述含芬戈莫德的层,所述所含的辅助聚合物的量为约0.5重量%至约10重量%。
- [0529] 39. 根据项目38所述的透皮治疗系统,
- [0530] 其中基于所述含芬戈莫德的层,所述所含的辅助聚合物的量为约1重量%至约5重量%。
- [0531] 40. 根据项目36至39中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0532] 其中所述辅助聚合物选自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、甲基丙烯酸铵烷基酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、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、纤维素衍生物以及它们的混合物,优选选自纤维素衍生物。
- [0533] 41. 根据项目1至40中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0534] 其中所述含芬戈莫德的层不包含聚乙烯吡咯烷酮。
- [0535] 42. 根据项目1至41中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0536] 其中所述含芬戈莫德的层不包含选自由以下组成的组的聚合物: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、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物和聚乙烯吡咯烷酮。
- [0537] 43. 根据项目1至42中任一项所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层不包含十二烷醇的酯。
- [0538] 44. 根据项目1至43中任一项所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层不包含有机硫化物。
- [0539] 45. 根据项目1至44中任一项所述的透皮治疗系统,其中所述含芬戈莫德的层不包含脂肪酸酯。
- [0540] 46. 根据项目1至45中任一项所述的透皮治疗系统,其优选在施用至少72小时、约84小时、约96小时或约168小时内提供0.1至1.0mg/天的芬戈莫德平均释放速率。
- [0541] 47. 根据项目1至46中任一项所述的透皮治疗系统,正如在Franz扩散池中用皮刀切开的人体皮肤测量的,所述透皮治疗系统在施用的前24小时内提供大于 $1.5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的芬戈莫德累积渗透量,和/或在施用的前36小时内提供大于 $6.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的芬戈莫德累积渗透量。
- [0542] 48. 根据项目1至47中任一项所述的透皮治疗系统,正如在Franz扩散池中用皮刀切开的人体皮肤测量的,所述透皮治疗系统在施用后16小时提供大于 $0.1\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ 的芬戈莫德的皮肤渗透速率。
- [0543] 49. 根据项目1至48中任一项所述的透皮治疗系统,其在向受试者群体单剂量施用后,在施用约168小时内提供0.2:1至0.8:1的磷酸芬戈莫德 C_{max} :芬戈莫德 C_{max} 比率。
- [0544] 50. 根据项目1至49中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0545] 其用于治疗免疫病症的方法中。

- [0546] 51. 根据项目1至49中任一项所述的透皮治疗系统,
- [0547] 其用于治疗多发性硬化症的方法中。
- [0548] 52. 一种用于治疗免疫病症的方法中的芬戈莫德碱,其中所述芬戈莫德碱在根据项目1至49中任一项所述的透皮治疗系统中施用于患者的皮肤。
- [0549] 53. 一种用于治疗多发性硬化症的方法中的芬戈莫德碱,其中所述芬戈莫德碱在根据项目1至49中任一项所述的透皮治疗系统中施用于患者的皮肤。
- [0550] 54. 根据项目1至49中任一项所述的透皮治疗系统
- [0551] 制造用于治疗免疫病症的药物的用途。
- [0552] 55. 根据项目1至49中任一项所述的透皮治疗系统
- [0553] 制造用于治疗多发性硬化症的药物的用途。
- [0554] 56. 一种治疗患者的免疫病症的方法,所述方法通过将根据项目1至49中任一项所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤进行。
- [0555] 57. 一种治疗多发性硬化症的方法,所述方法通过将根据项目1至49中任一项所述的透皮治疗系统施加至患者皮肤进行。
- [0556] 58. 一种制造根据项目1至51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:
- [0557] 1) 提供含芬戈莫德的涂层组合物,所述含芬戈莫德的涂层组合物包含
- [0558] a) 芬戈莫德,
- [0559] b) 至少一种聚合物,
- [0560] c) 十二烷-1-醇,和
- [0561] d) 任选地溶剂,
- [0562] 2) 将所述含芬戈莫德的涂层组合物以提供所需面积重量的量涂布到剥离衬垫上,
- [0563] 3) 干燥所涂布的含芬戈莫德的涂层组合物以提供所述含芬戈莫德的层,
- [0564] 4) 将所述含芬戈莫德的层压至背衬层以提供含芬戈莫德的层结构,
- [0565] 5) 任选地通过根据步骤2和3涂布并干燥不含活性剂的涂层组合物或含活性剂的涂层组合物来提供附加皮肤接触层,取下所述含芬戈莫德的层的所述剥离衬垫并将所述皮肤接触层的粘合剂侧层压到所述芬戈莫德的层的所述粘合剂侧以提供含芬戈莫德的层结构,
- [0566] 6) 从所述含芬戈莫德的层结构中冲压出单独的系统,
- [0567] 7) 任选地将不含活性剂的自粘层结构粘附至所述单独的系统,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所述含芬戈莫德的层结构的所述单独的系统。
- [0568] 59. 十二烷-1-醇在用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统中用于减少芬戈莫德渗透的滞后时间的用途。
- [0569] 60. 一种用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含芬戈莫德的层结构,
- [0570] 所述含芬戈莫德的层结构包括:
- [0571] A) 背衬层,和
- [0572] B) 含芬戈莫德的层;

- [0573] 其中所述含芬戈莫德的层包含
- [0574] a) 治疗有效量的芬戈莫德碱,
- [0575] b) 至少一种有机硅丙烯酸杂化压敏粘合剂,和
- [0576] c) 十二烷-1-醇,
- [0577] 其中十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为1.5:1至5:1。
- [0578] 61. 一种用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含芬戈莫德的层结构,
- [0579] 所述含芬戈莫德的层结构包括:
- [0580] A) 背衬层,和
- [0581] B) 含芬戈莫德的层;
- [0582] 其中所述含芬戈莫德的层包含
- [0583] a) 治疗有效量的芬戈莫德碱,
- [0584] b) 至少一种基于聚合物的压敏粘合剂,
- [0585] c) 十二烷-1-醇,和
- [0586] d) 至少一种纤维素衍生物,
- [0587] 其中十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为1.5:1至5:1。
- [0588] 62. 一种用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含芬戈莫德的层结构,
- [0589] 所述含芬戈莫德的层结构包括:
- [0590] A) 背衬层,和
- [0591] B) 含芬戈莫德的层;
- [0592] 其中所述含芬戈莫德的层包含
- [0593] a) 治疗有效量的芬戈莫德碱,
- [0594] b) 至少一种丙烯酸酯基压敏粘合剂,和
- [0595] c) 十二烷-1-醇,
- [0596] 其中十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为1.5:1至5:1,
- [0597] 其中所述含芬戈莫德的层不包含选自以下组成的组的聚合物: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、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物和聚乙烯吡咯烷酮,并且
- [0598] 其中所述含芬戈莫德的层不包含有机硫化合物。
- [0599] 63. 一种用于透皮施用芬戈莫德的透皮治疗系统,所述透皮治疗系统包括含芬戈莫德的层结构,
- [0600] 所述含芬戈莫德的层结构包括:
- [0601] A) 背衬层,和
- [0602] B) 含芬戈莫德的层;
- [0603] 其中所述含芬戈莫德的层包含
- [0604] a) 治疗有效量的芬戈莫德碱,
- [0605] b) 至少一种基于聚异丁烯或聚硅氧烷的压敏粘合剂,和
- [0606] c) 十二烷-1-醇,

[0607] 其中十二烷-1-醇:芬戈莫德的重量比范围为1.5:1至5:1,

[0608] 其中所述含芬戈莫德的层不包含选自由以下组成的组的聚合物: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、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物和聚乙烯吡咯烷酮,并且

[0609] 其中所述含芬戈莫德的层不包含有机硫化合物。

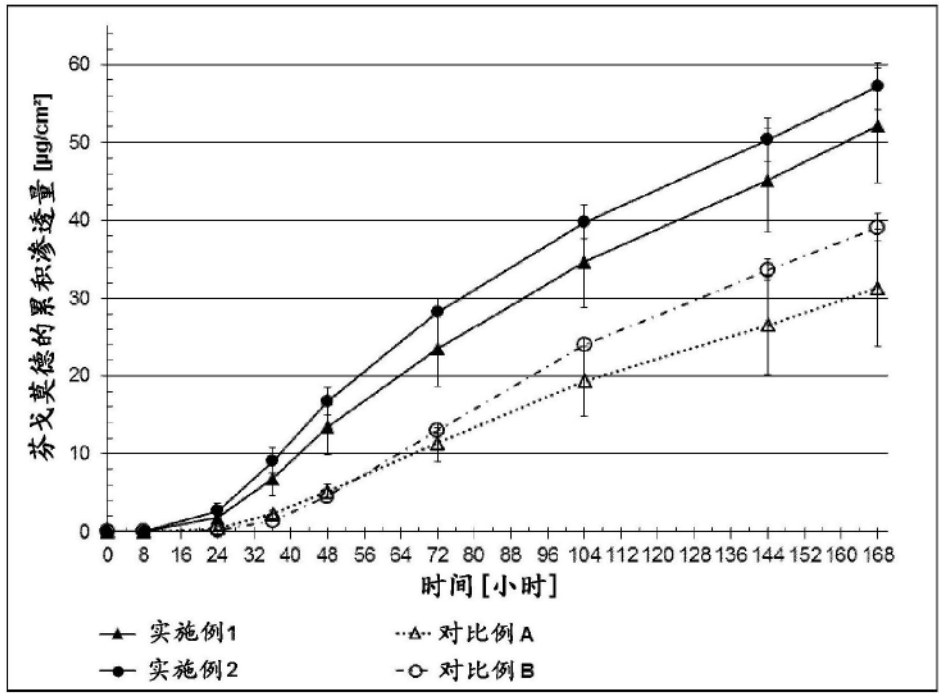


图1a

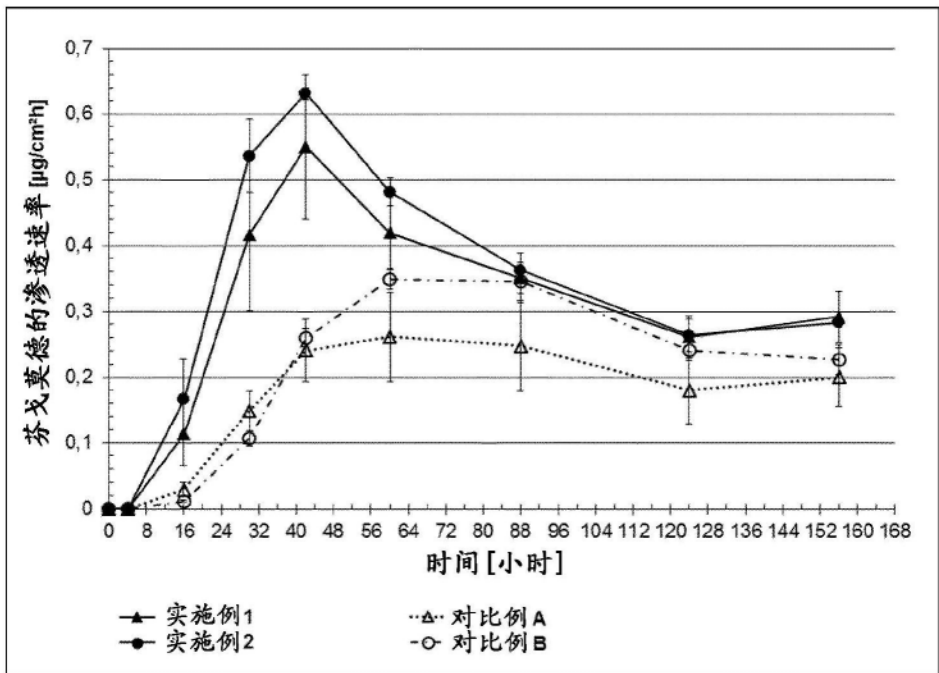


图1b

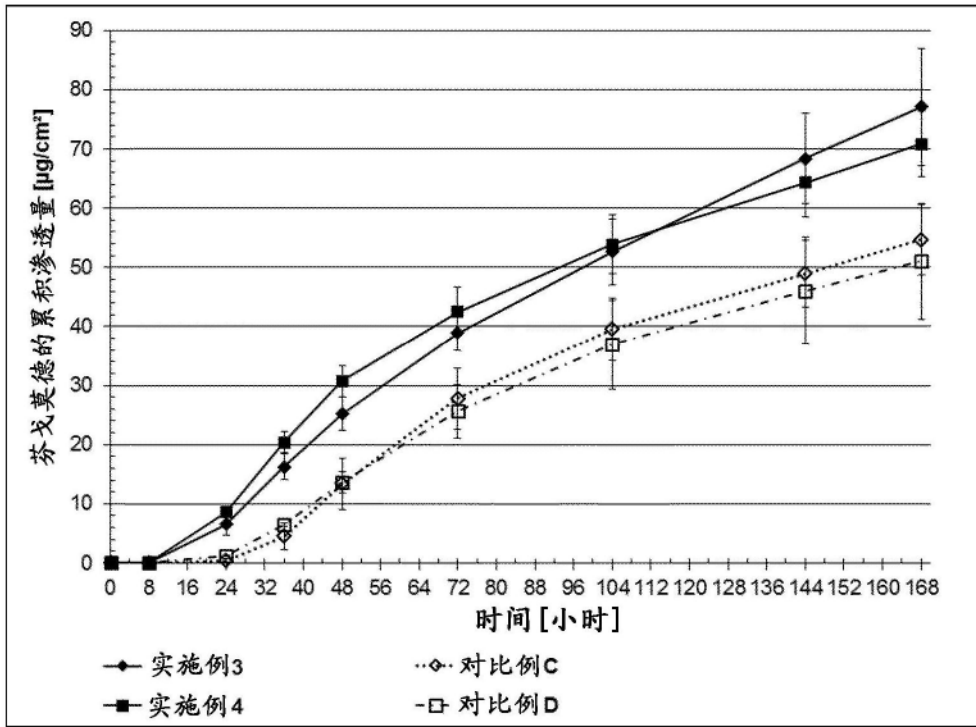


图2a

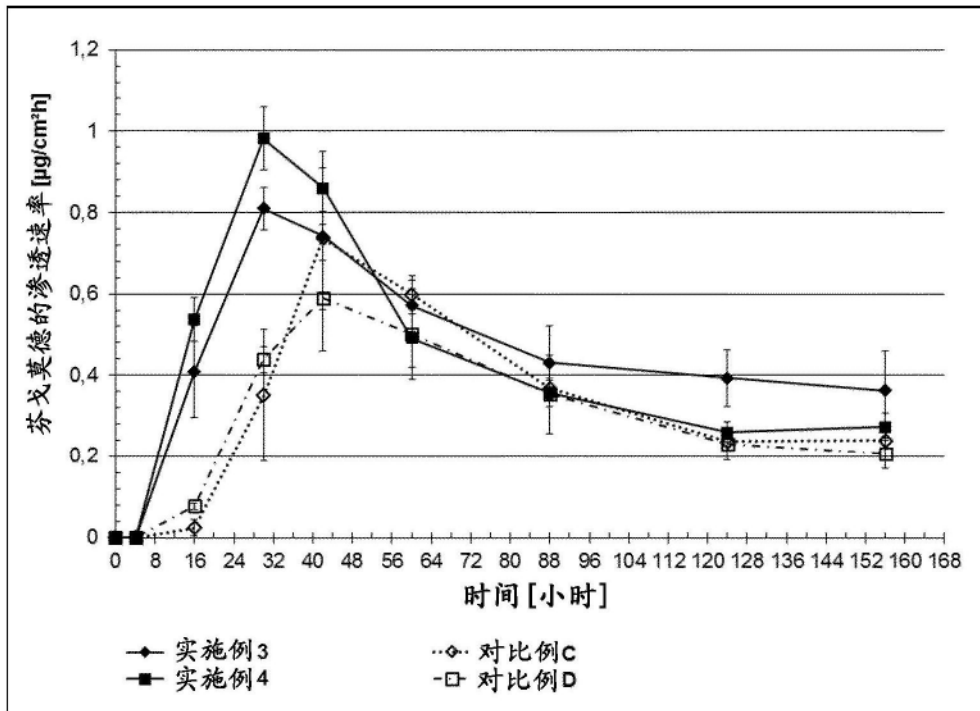


图2b

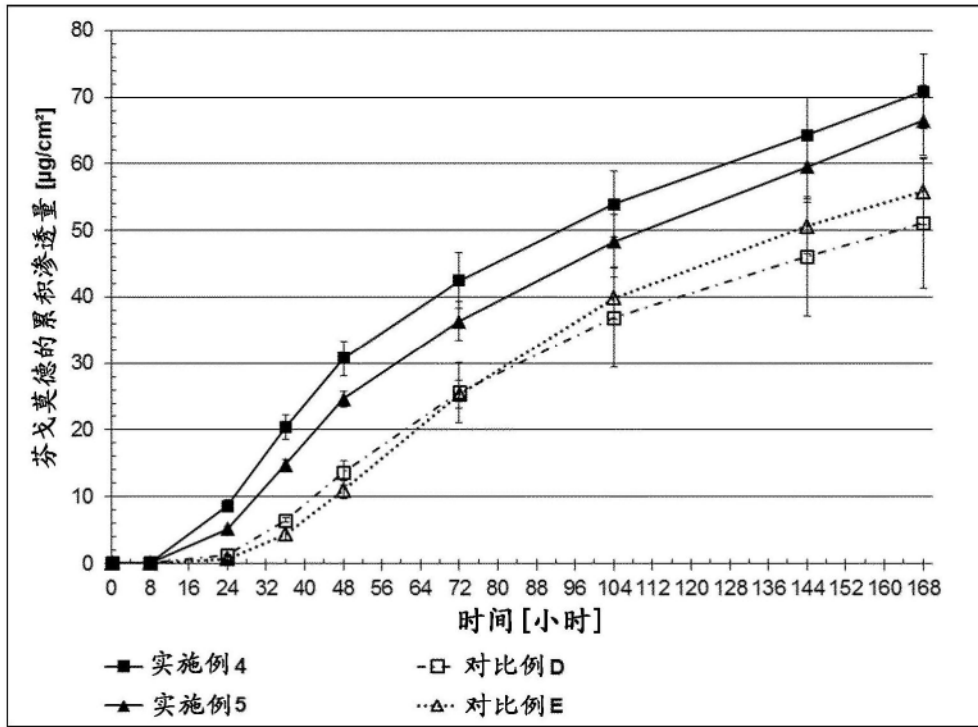


图3a

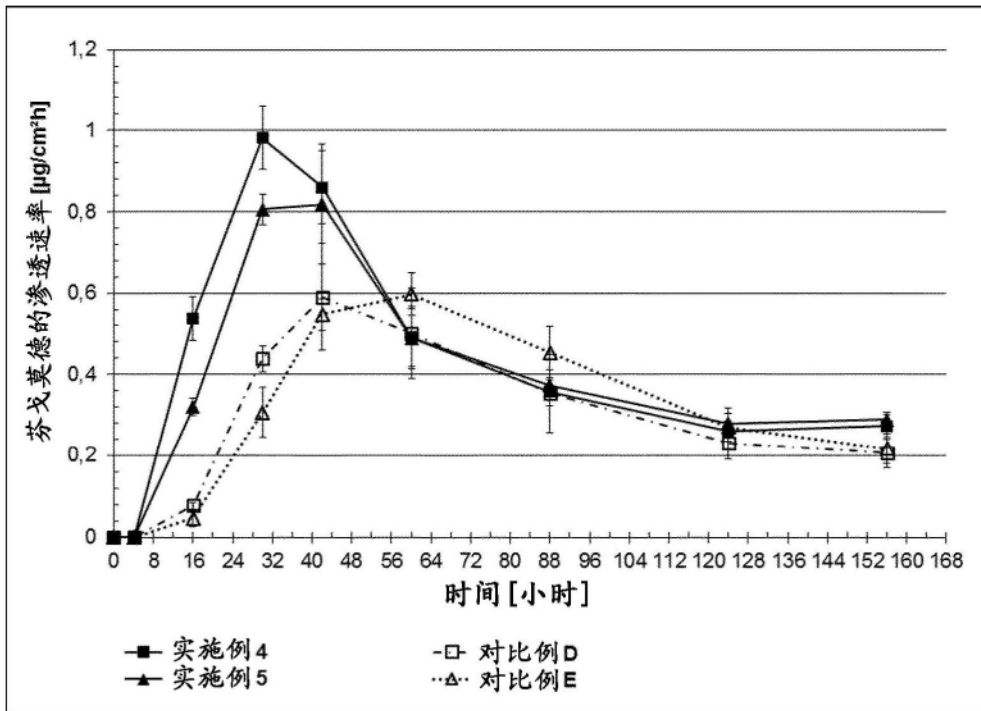


图3b

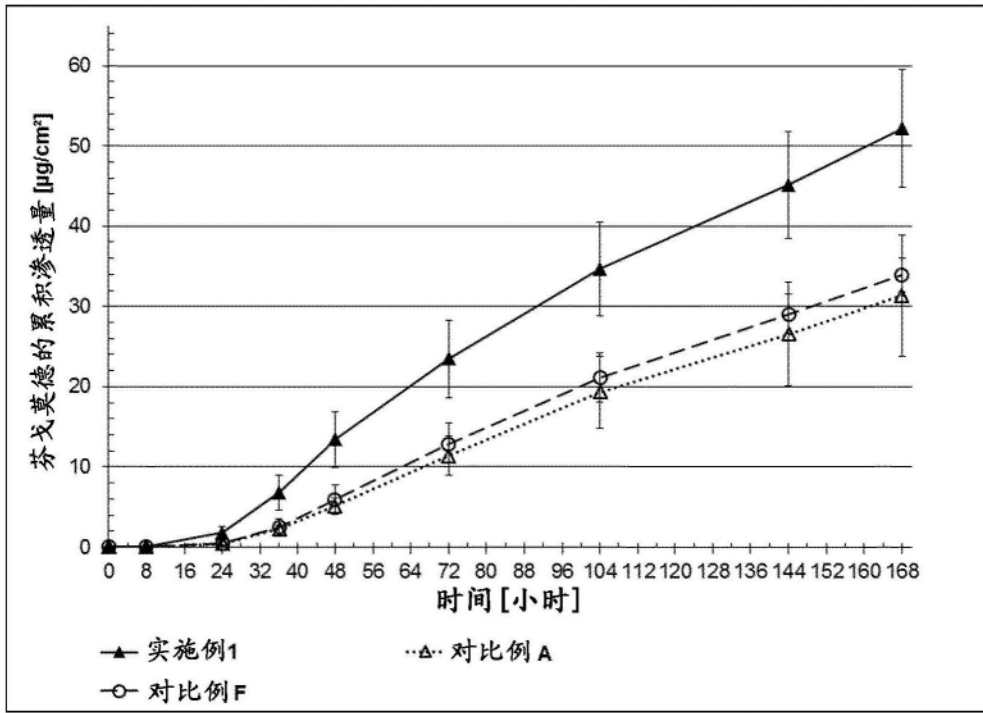


图4a

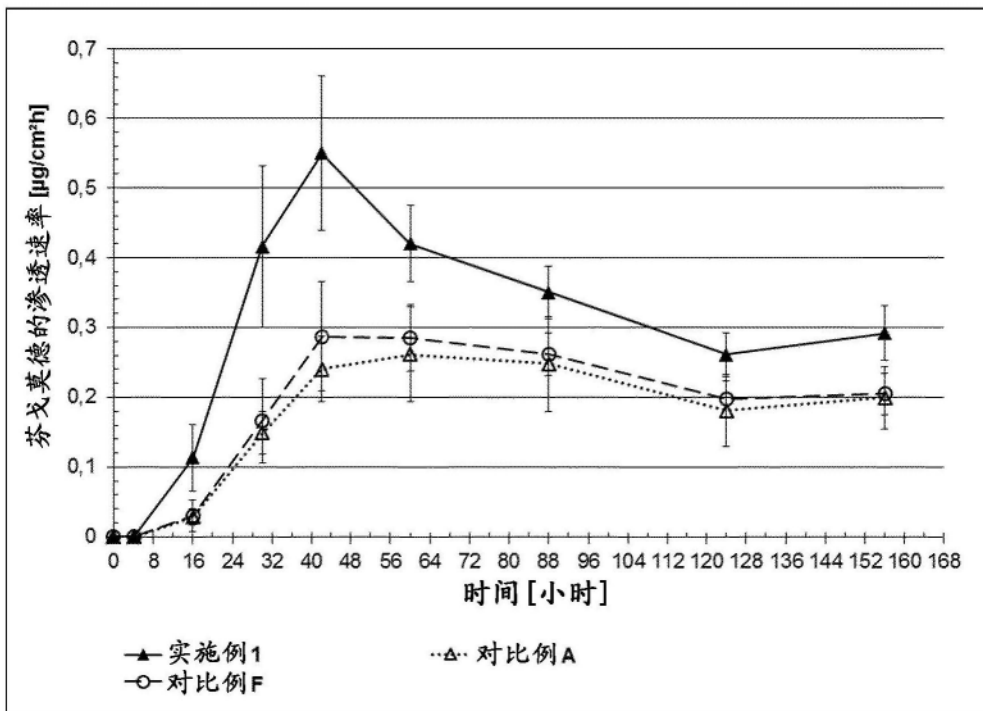


图4b

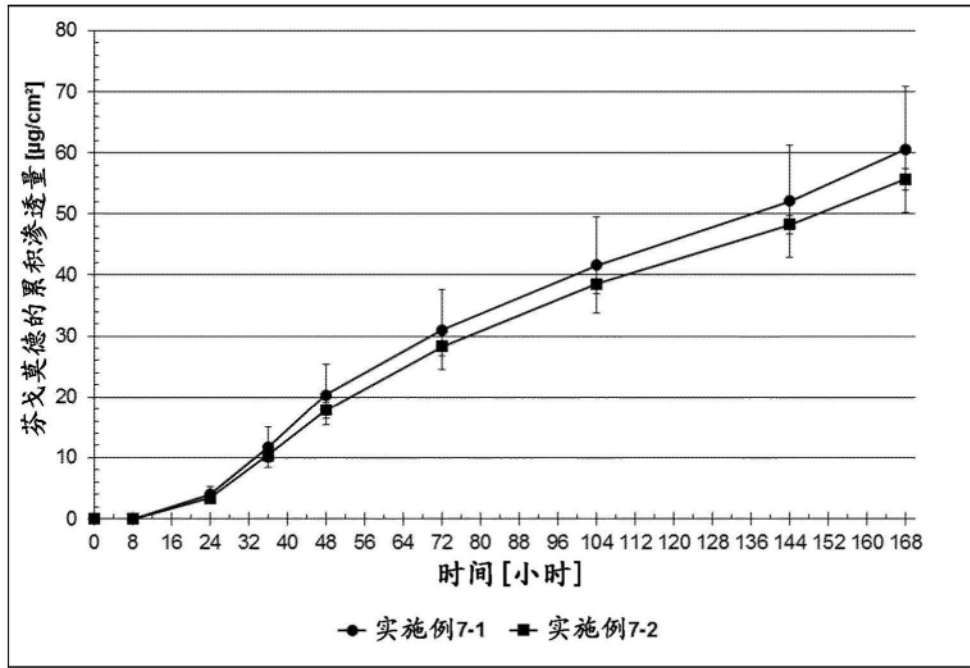


图5a

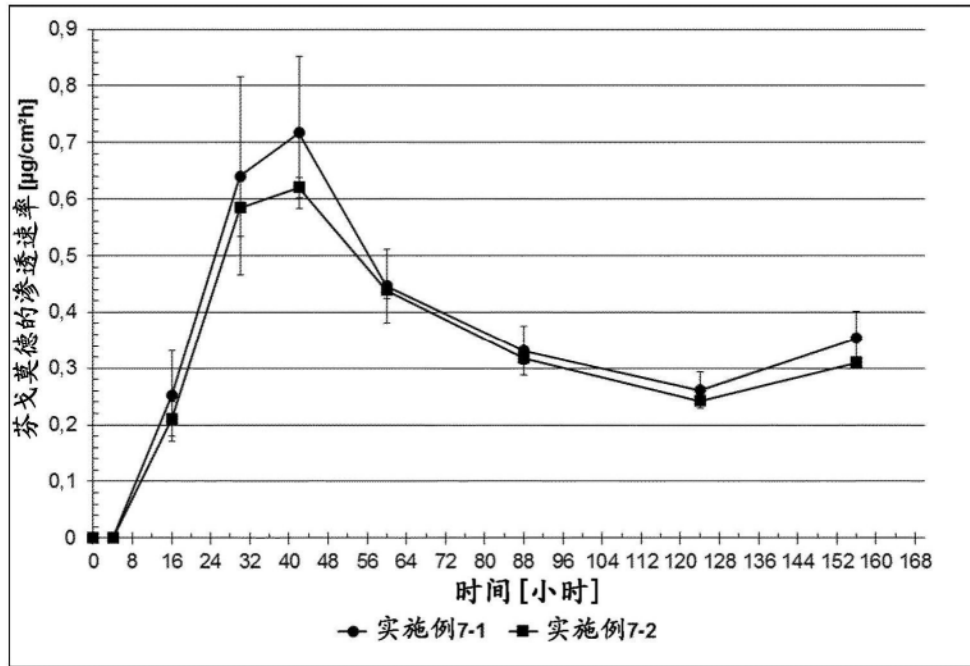


图5b

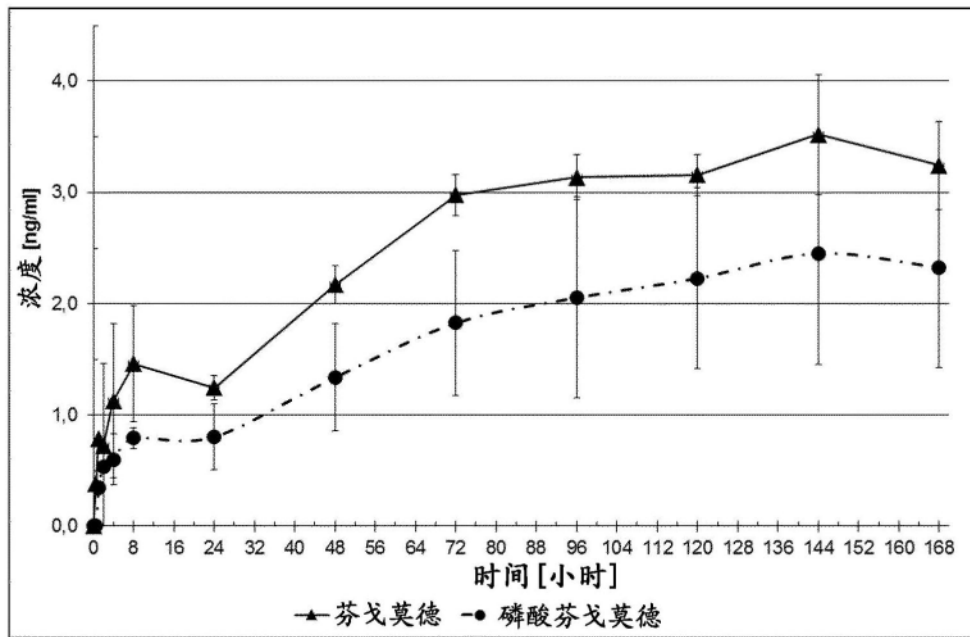


图6

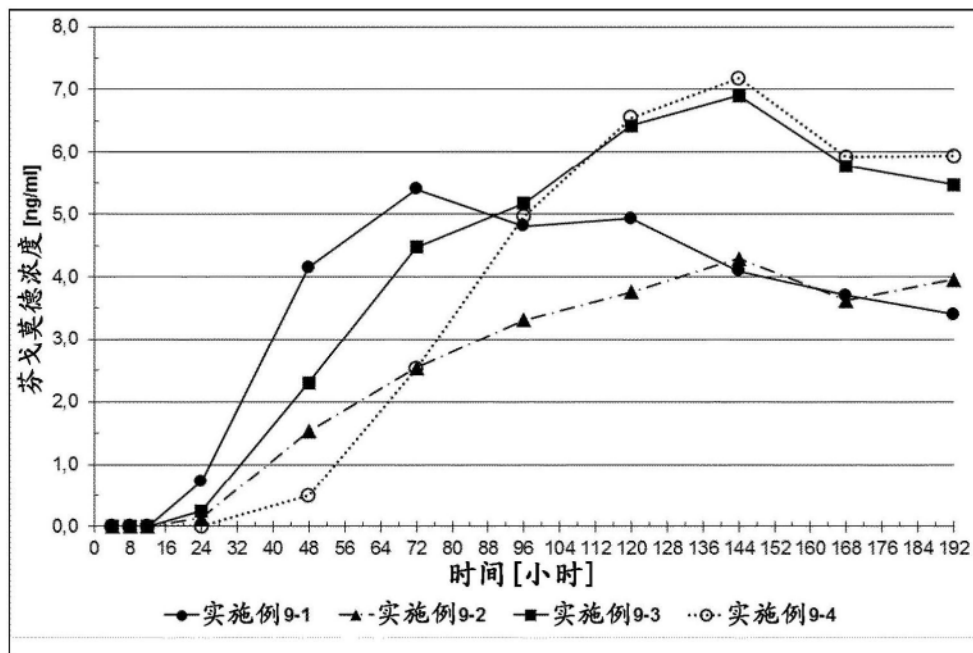


图7

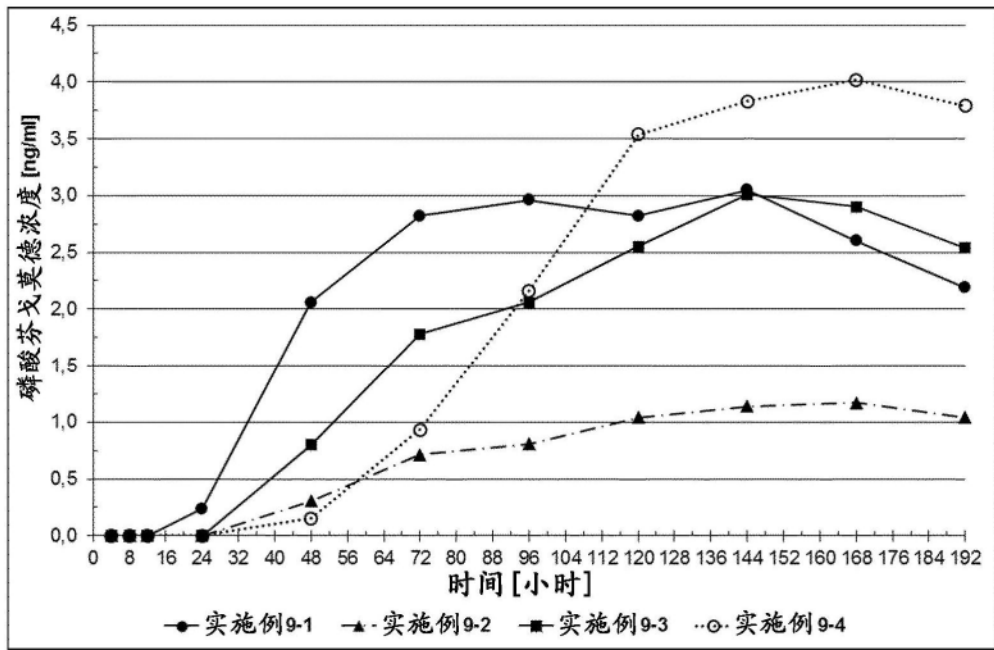


图8