

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1655772 B

(45) 授权公告日 2010.05.26

(21) 申请号 03811998.6

(22) 申请日 2003.05.20

(30) 优先权数据

10223835.9 2002.05.28 DE

60/428,556 2002.11.22 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2004.11.26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/DE2003/001635 2003.05.20

(87) PCT申请的公布数据

W02003/101433 DE 2003.12.11

(73) 专利权人 拉伯泰克技术研发有限公司

地址 德国朗根费尔德

(72) 发明人 京特·科德斯 乌尔丽克·福尔默

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 过晓东

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

(56) 对比文件

US -5474783 A, 1995.12.12, 摘要, 说明书第 2 栏第 32 行 - 第 3 栏页第 22 行, 实施例 1, 3.

Roy, Samir D. et al..

Controlled Transdermal Delivery of Fentanyl: Characterization of Pressure-Sensitive Adhesives for Matrix Patch Design. J. Pharm. Sci. 85 (5), 1996, 85(5), 摘要.

审查员 张志聪

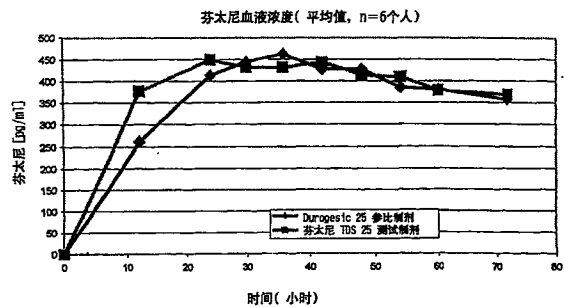
权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 1 页

(54) 发明名称

含有芬太尼的贴剂

(57) 摘要

本发明涉及一种透皮治疗系统, 具有覆盖层和含有芬太尼的粘合剂基质。



1. 一种透皮治疗系统,包括覆盖层、含有芬太尼作为活性成分的粘合剂基质以及可剥离的保护层,其特征在于丙烯酸酯共聚物粘合剂基质不含渗透加速剂,而且该粘合剂基质是以摩尔计包含 0.1-1% 作为交联剂的聚钛酸丁酯的 Durotak 387-2510。

2. 一种透皮治疗系统,包括覆盖层、含有芬太尼作为活性成分的粘合剂基质以及可剥离的保护层,其特征在于丙烯酸酯共聚物粘合剂基质不含渗透加速剂,而且该粘合剂基质是由 Durotak 387-2510 和 Durotak87-4098 在丙烯酸 2-羟基乙基酯与醋酸乙烯酯的比例为 1 : 0.4 至 1 : 5 的条件下得到的,其中所述比例为摩尔比或重量比。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的透皮治疗系统,其特征在于,以含有活性成分的粘合剂基质重量计,芬太尼的含量为 0.1 至 30 重量%。

4. 如权利要求 3 所述的透皮治疗系统,其特征在于,以含有活性成分的粘合剂基质重量计,芬太尼的含量为 5 至 18 重量%。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的透皮治疗系统,其特征在于,以含有活性成分的粘合剂基质重量计,芬太尼溶剂的残留含量小于 0.25 重量%。

6. 如权利要求 5 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述芬太尼溶剂是乙醇。

7. 如权利要求 2 所述的透皮治疗系统,其特征在于,丙烯酸 2-羟基乙基酯与醋酸乙烯酯的比例为 1 : 0.6 至 1 : 5。

8. 如权利要求 7 所述的透皮治疗系统,其特征在于,丙烯酸 2-羟基乙基酯与醋酸乙烯酯的比例为 1 : 2.2 至 1 : 5。

9. 如权利要求 2 所述的透皮治疗系统,其特征在于,丙烯酸 2-羟基乙基酯与醋酸乙烯酯的比例为 1 : 1.5 至 1 : 3.0。

10. 如权利要求 9 所述的透皮治疗系统,其特征在于,丙烯酸 2-羟基乙基酯与醋酸乙烯酯的比例为 1 : 2.2。

11. 如权利要求 1 所述的透皮治疗系统,其特征在于,以摩尔计,聚钛酸丁酯的含量为 0.4-0.6%。

12. 如权利要求 1 或 2 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述粘合剂基质的层厚为 20-500 μm 。

13. 如权利要求 1 或 2 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述覆盖层基于聚丙烯。

14. 如权利要求 13 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述聚丙烯是双轴定向的、纵向和横向制作的聚丙烯膜。

15. 如权利要求 1 或 2 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述覆盖层基于聚酯。

16. 如权利要求 15 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述覆盖层基于聚酯织物。

17. 如权利要求 1 或 2 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述覆盖层构成基质载体。

含有芬太尼的贴剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种透皮治疗系统,其包括覆盖层、含有芬太尼作为活性成分的粘合剂基质以及可剥离的保护层。

背景技术

[0002] 芬太尼早在 1984 年就已经在透皮贴剂的应用中被授予专利 (US 45 88 580)。此后业已证明它在治疗强烈和 / 或慢性疼痛、特别是手术后以及癌症患者的疼痛方面特别有效。在这种类阿片类物质以及芬太尼中可以观察到的副作用是恶心、循环系统紊乱、便秘或搔痒和威胁生命的呼吸不畅,因此要求缓慢而连续地向体内给药。由于口服的生物可利用性很差, < 10%, 所以不能使用口服缓释剂型 (缓释片)。透皮施用可以避免在肝脏中的首过效应 (First-pass-effect), 该物质很容易通过皮肤吸收, 人们可以由此方式达到缓慢而持续不断的、均匀的血液水平, 如果实现了这一点, 就可以开发出合适的透皮制剂。由于这种原因, 芬太尼在透皮贴剂中的应用在强烈疼痛治疗方面占有持续上升的市场份额。

[0003] 在例如 Durogenic™ 的透皮系统中, 由制剂中释放出来的芬太尼穿过皮肤屏障, 以便穿过血液流通的内皮进入血液循环系统, 并从那里借助于鸦片制剂受体的反应在大脑中产生中枢止疼作用。然而, 由于类阿片类似物的亲脂性也很高, 从而在脂肪组织中富集, 以后的某一时刻可能会重新释放到血液循环中; 人们将此称为皮肤储存。

[0004] 药物通过皮肤的渗透力还由物质的物理化学性质决定。在此方面重要的是辛醇 / 水分布系数以及分子大小 (Potts RO, Guy RH 在 Gurny R, Teubner A 中的文章, Dermal and transdermal drug delivery, Wiss. Verlagsges. Stuttgart (1993))。由于患者优选使用尺寸不显眼和尽可能小而有效的贴剂, 在这种情况下也存在提高渗透率的希望。如果不想通过“微注射”、微小损伤或者依靠外部能源 (例如离子电渗疗法) 来提高皮肤的渗透力, 将只剩下两种可能性:

[0005] 1、通过添加渗透加速剂或者应用电压 (离子电渗疗法) 来促进扩散;

[0006] 2、从根本上将药物的浓度提高到溶解度极限之上 (过饱和)。

[0007] 使用例如醇、脂肪酸、脂肪醇、一元或多元醇、月桂癸酰胺 (Laurocapram) 和表面活性剂作为渗透加速剂。但是, 许多这类物质由于干扰了皮肤的屏障功能而被分类为或多或少刺激皮肤的物质。专利文献 (参见 WO 8910108, WO9956782, WO 9932153 等) 已经公开了许多系统。

[0008] 可以接受的是应用其中活性成分以过饱和形式存在的系统。物质透过皮肤的最大流量通常由其在角质化皮肤 (角质层) 中的溶解度限定, 角质化皮肤形成了皮肤的渗透屏障。当使用载体例如透皮系统的基质承载活性成分时, 应当调整该饱和浓度成为与载体中的溶解度相应的浓度。进一步提高这种最大热力学活性的可能在于, 将药品以高于载体溶解度的浓度承载。例如将芬太尼承载到丙烯酸酯共聚物中 (WO 20024386)。然而, 必须敏感地调节过饱和度, 使得过饱和度尽可能高, 而且必须足够稳定, 原因是过饱和系统已知是次稳定的, 储存后将通过结晶转化为饱和状态。其缺点是, 该系统由于结晶造成缺陷和粘合力

下降而使人们对产品产生抱怨。同样,为了使得有效量的芬太尼进入血液循环的目标范围,透皮系统必须与皮肤紧密接触。

[0009] 尽管如此,芬太尼属于少数由于其物理化学性质而能够很好地穿过皮肤屏障和容易地转移到聚合物中并在其中富集的药物之一。由于芬太尼的治疗幅度很小,而且和所有类阿片一样有上瘾的可能,所以在开发芬太尼透皮贴剂时,希望加入尽可能少但足够用的物质,以便使得治疗的血液水平能够保持许多天。

发明内容

[0010] 本发明的目的在于形成一种改进的开头所述种类的透皮治疗系统。

[0011] 本发明解决该目的的技术方案是使用一种不含渗透加速剂的丙烯酸酯共聚物粘合剂基质,其中该粘合剂基质选自以下组中:

[0012] a) 碱性丙烯酸酯共聚物,特别是含有丙烯酸羟乙基酯单元以及作为交联剂的有机钛化合物的丙烯酸酯共聚物;和

[0013] b) 含有醋酸乙烯酯单元但不含交联剂的碱性丙烯酸酯共聚物,特别是含有丙烯酸羟乙基酯单元和醋酸乙烯酯单元的丙烯酸酯共聚物。

[0014] 根据本发明的透皮治疗系统优选包括覆盖层、含有芬太尼作为活性成分的粘合剂基质以及可剥离的保护层,其特征在于丙烯酸酯共聚物粘合剂基质不含渗透加速剂,而且该粘合剂基质选自以下组中:是以摩尔计包含 0.1-1% 作为交联剂的聚钛酸丁酯的 Durotak 387-2510。

[0015] 根据本发明的透皮治疗系统优选包括覆盖层、含有芬太尼作为活性成分的粘合剂基质以及可剥离的保护层,其特征在于丙烯酸酯共聚物粘合剂基质不含渗透加速剂,而且该粘合剂基质选自以下组中:是由 Durotak387-2510 和 Durotak 87-4098 在丙烯酸 2- 羟基乙基酯与醋酸乙烯酯的比例为 1 : 0.4 至 1 : 5 的条件下得到的,其中所述比例为摩尔比或重量比。

[0016] 在根据本发明的透皮治疗系统中,以含有活性成分的粘合剂基质重量计,芬太尼的含量为 0.1 至 30 重量%,特别是 5 至 18 重量%。以含有活性成分的粘合剂基质重量计,芬太尼溶剂、特别是乙醇的残留含量小于 0.25 重量%。

[0017] 在根据本发明的透皮治疗系统中,

[0018] a) 丙烯酸酯共聚物由仅来源于丙烯酸 2- 乙基己基酯、丙烯酸甲酯和丙烯酸 2- 羟基乙基酯的单元形成,或者

[0019] b) 丙烯酸酯共聚物由仅来源于丙烯酸 2- 乙基己基酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸 2- 羟基乙基酯和醋酸乙烯酯的单元形成。

[0020] 所述丙烯酸酯共聚物作为粘合剂基质,而该共聚物是通过在约 70°C 的温度下或 70°C 以上的温度下干燥而得到的。

[0021] 优选地,用上述 a) 中所述的丙烯酸酯共聚物作为粘合剂基质,该共聚物是通过交联丙烯酸酯共聚物的羟基基团并随后添加活性成分而得到的。

[0022] 优选地,用上述 b) 中所述的粘合剂基质,该基质是由丙烯酸 2- 乙基己基酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸 2- 羟基乙基酯和醋酸乙烯酯在丙烯酸 2- 羟基乙基酯与醋酸乙烯酯的比例为 1 : 0.3 至 1 : 5、优选 1 : 0.4 至 1 : 5、特别优选 1 : 0.6 至 1 : 5、尤其是 1 : 2.2

至 1 : 5 的条件下得到的,其中所述比例为摩尔比或重量比。

[0023] 优选地,用上述 b) 中所述的粘合剂基质,该基质是由丙烯酸 2- 乙基己基酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸 2- 羟基乙基酯和醋酸乙烯酯在丙烯酸 2- 羟基乙基酯与醋酸乙烯酯的比例为 1 : 1.5 至 3 : 0、尤其是 1 : 2.2 的条件下得到的,其中所述比例为摩尔比或重量比。

[0024] 在根据本发明的透皮治疗系统中,用上述 a) 中所述的含有聚钛酸丁酯作为交联剂的丙烯酸酯共聚物作为粘合剂基质。以摩尔计,该聚钛酸丁酯的含量为 0.1-1%, 优选 0.4-0.6%。

[0025] 在根据本发明的透皮治疗系统中,所述粘合剂基质的层厚为 20-500 μm 。

[0026] 在根据本发明的透皮治疗系统中,所述覆盖层基于聚丙烯,特别是双轴定向的、纵向和横向制作的聚丙烯膜。所述覆盖层基于聚酯,特别是聚酯织物。优选地,所述覆盖层构成基质载体。

具体实施方式

[0027] 业已证明,将芬太尼作为碱引入到一种以特殊形式交联的丙烯酸酯共聚物中,不但达到了稳定的饱和,不必添加渗透加速剂就可以得到有效的产物,而且可以保持对皮肤的最佳粘附,其结果是,在几天至最多半个星期内,虽然可以随时揭下,但一直可以保持透皮系统与外部皮肤屏障的密切接触,既不感到疼痛也不刺激皮肤。

[0028] 已经试验了 National Starch & Chemical, BV 公司 (Zutphen, 荷兰) 的许多丙烯酸酯共聚物 (商品名 Durotak)。得出的结论是,含有少量丙烯酸的共聚物 (Durotak 387-4350) 以及虽然不含酸或碱基但含有辛基丙烯酰胺接枝的接枝共聚物 (Durotak 87-9301 elite) 是可以反应的,并且可以在最短的时间内导致芬太尼的明显降解。不含官能团的粘合剂 (Durotak 87-4098) 已被证明是足够稳定的,但含有少量丙烯酸羟乙基酯的粘合剂 (Durotak 387-2510) 在同样的浓度下热力学活性明显提高,这表示在活体外试验中对 Franz 细胞的 exzedierte 人类皮肤有更好的渗透率。

[0029] 尽管如此,在芬太尼存在下使用含有丙烯酸羟乙基酯的粘合剂 (Durotak387-2510) 会导致聚合物软化,这会增强粘结力和提高粘合剂基质的“冷流量”。这两者都是不希望的,从而使得贴剂不适用。

[0030] 正如 National Starch & Chemical, BV 公司 (Zutphen, 荷兰) 以商品名 Durotak 提供的丙烯酸酯共聚物那样,还试验了基于溶剂来调节许多种类完全确定的丙烯酸酯共聚物的粘合力。下表列出了各配方的组成:

[0031]

参数	对比例 1	对比例 2	对比例 3	本发明实施例 1
Durotak387-2510	X	X	X	X
交联剂	-	0.5% 乙酰基醋酐酸铝	5% 聚钛酸丁酯	0.5% 聚钛酸丁酯
体外粘合力 [N/25mm]	9.1	6.8	0.6	3.0
体内粘合性能	揭去时疼痛,包括角质化皮肤擦伤	撕掉后在皮肤上留下残迹	粘合力弱	粘合性能良好

[0032] 如人们可以看到的那样,通过交联 Durotak 实现了承载性能。有许多办法可以影响 National Starch & Chemical 公司这种粘合剂 (Durotak 387-2510, 387-2516) 的内聚力和粘合性能,例如通过钛交联剂,或者通过添加固体如 Aerosil 或者滑石粉,这在其它系统中效果是非常明显的 (JP 2000 04447),或者通过添加其它聚合物如聚硅氧烷、树脂、聚异丁烯 (WO 9902141、WO 9300058),但是当单独使用上述 Durotak 387-2510 时,使用聚钛酸丁酯可以令人惊奇地得到最好的结果。似乎以一种特殊而未知的方式实现了将活性成分引入相应地通过交联形成的丙烯酸酯共聚物的空穴中,而不会引起粘结或不可逆的包封。如表所示,还可以清楚地看到,在包含芬太尼的配方中添加聚钛酸丁酯在体外产生了 3N/25mm 的粘合力,而对照组,不含芬太尼的配方,其具有的粘合力数值要高 2 倍 (6N/25mm)。

[0033] 钛交联剂的引入需要技术人员的几种技巧。按照聚钛酸丁酯的不同来源,有可能必须以不同的方式引入。Aldrich (德国) 的交联剂例如可以简单地在溶解到乙醇中以后一次性添加到含有活性成分的粘合剂物料中。如果以同样的方式处理 Syntex (Vertec™, UK) 的交联剂,则在几周后会在层状物中形成棕色颗粒。所以必须将这种交联剂溶解在庚烷中,然后掺入乙醇进行混合 (混合比 60 : 40),从而形成 3% 的交联剂溶液。将其在强烈搅拌下缓慢地添加到含有活性成分的粘合剂物料中。这时候才得到一种在存放后仍然毫无问题的基质。

[0034] 对技术人员的建议是,通过预先试验来保证交联剂的添加谨慎地进行,以便不增加芬太尼的分解,特别是不产生杂质 D (欧洲药典)。这种产品在 40°C /75% 相对湿度下加压存放仅 1 个月就会出现约 1% 的芬太尼。首先在不含活性成分的粘合剂物料中均化交联剂,然后才添加活性成分,这样得到的层状物就不会含有杂质 D 了。

[0035] 降低芬太尼对使用的碱性粘合剂软化影响的另一种可能是通过掺入一种“固化”粘合剂来调节,特征是在丙烯酸酯共聚物中含有一定量的醋酸乙烯酯。这可以通过掺入一种不含官能团的粘合剂如 Durotak 87-4098 来成功地实现。如果使用 Durotak 类型例如 Durotak 87-2979 或 387-2287 或其后续类型,则丙烯酸 2-羟乙基酯对醋酸乙烯酯的比例不再是 1 : 0.4 至 1 : 5,而是 1 : 5.2 或 1 : 6,因此不再具有本发明粘合剂混合物所具有的高热力学活性和体外高释放及体外皮肤渗透的有用性能,在本发明中丙烯酸羟乙基酯对醋酸乙烯酯的比例是 1 : 0.4 至 1 : 5。下表列出了所试验的那些配方所得到的数值的情况:

[0036]

参数	对比例 1	对比例 2	本发明 实施例 2	本发明 实施例 3	本发明 实施例 4
Durotak387-2510	0%	100%	90%	67%	50%
Durotak87-4098	100%	0%	10%	33%	50%
丙烯酸 2-羟乙基酯与 醋酸乙烯酯的比例	0%醋酸乙 烯酯	0%丙烯酸 2-羟乙基 酯	1 : 5	1 : 2.2	1 : 0.6
体外粘合力 [N/25mm]	3.9	9.1	8.3	7.1	6.7

参数	对比例 1	对比例 2	本发明 实施例 2	本发明 实施例 3	本发明 实施例 4
体内粘合性能	粘合比较弱	揭去时疼痛,包括角质化皮肤擦伤	粘合性能良好,稍有粘合边沿残迹	粘合性能良好,稍有粘合边沿残迹	粘合性能良好
冷流量	强烈存在	不存在	几乎不存在	几乎不存在	不存在
1/2/3/4/6 小时后限定含量的体外释放 [%]	-/29/-/46/103	-/62/-/88/104	-/69/-/89/95	-/57/-/75/84	不确定

[0037] 很明显,掺入总粘合剂数量的 1/10 就足以使体外粘合性能降低,这对体内承载性能的影响也很明显。在添加 10% 时对体外释放的影响与 100% Durotak387-2510 的释放仍然相当;但 Durotak 87-4098 的掺入量上升到 30% 却降低了释放率。因此,出乎意料的是,掺入 10% 的 Durotak 87-4098 可以在释放不变的情况下产生最佳的粘合性能。在本发明的配方中,Verum 与对照组显示了相同的体外释放。

[0038] 另外,基质对载体的承载性能也很重要。由于该透皮系统在最强剂量每小时 100 μm 芬太尼的释放率下即可实现 40 cm^2 的尺寸,很明显,其优点是比较灵活,携带方便。

[0039] 已经测试了不同的透明膜材料,从材料化学延伸到 PET(聚酯)、BOPP(双轴定向的聚丙烯)、PE(聚乙烯,聚烯烃)、PU(聚氨酯)和 PS(聚苯乙烯共聚物)。同样重要的是,芬太尼相对于材料的迁移度有多大。业已证明,PU 对粘合剂基质没有内聚性,因此是不合适的。PE 具有良好的承载性能,但在 40 $^{\circ}\text{C}$ /75% 相对湿度下存放不到 1 个月就会有 8-10% 的活性成分迁移到载体膜中,所以不适合用于透皮吸收。由于芬太尼作为原料是很昂贵的,所以人们不愿意引起生产成本提高。不适合的另一个原因是迁移到膜中的芬太尼的数量随时间而改变。除了 BOPP 外,已经确定 PE 没有迁移,由于其柔韧性大,因此也是优选的。

[0040] 可以使用技术人员熟知的聚硅氧化的聚酯膜例如德国 Mitsubishi 的 Hostaphan RN 100、聚硅氧化 easy/easy 作为保护膜。该保护膜不应该太薄(至少 36 μm 的层厚,优选 100 μm 的层厚),以便使患者容易处理 30 cm^2 以上的较大的系统。

[0041] 本发明的透皮治疗系统优选由活性成分不能渗透的覆盖层、粘附在覆盖层上的含有活性成分的粘合剂层以及可以剥离的保护层构成。

[0042] 这种简单形式的 TDS 可以使用技术人员熟悉的方法制备,使粘合剂或粘合剂混合物溶液在低沸点溶剂中与活性成分混合,将混合物均匀地涂到一种可以揭掉的保护层上,通过加热定量地脱除溶剂,再用一种承载物覆盖得到的产物。含有活性成分的粘合剂层的涂覆厚度为 20-500 μm 。

[0043] 下面用实施例进一步说明本发明:

[0044] 根据本发明的实施例 1

[0045] 在强烈搅拌条件下向 23.44g 42% (m/m) 的丙烯酸酯粘合剂(荷兰 Zutphen, National Starch & Chemical, BV 公司的 Durotak 387-2510) 溶液中加入以 3% 庚烷/乙醇(60:40) 溶液形式的 0.056g 聚钛酸丁酯,并搅拌均匀。向其加入溶解在 11.4g 乙醇中的 1.1g 芬太尼。通过 1 小时搅拌均化含有活性成分的粘合剂混合物物料,接着用刮刀以 310 μm 的湿层厚涂覆到 100 μm 厚的聚硅氧化聚酯膜 (FL2000100 μl -S, Loparex B. V.,

NL-Apeldoorn) 上。干燥 (70°C 下 10 分钟, 100°C 下 5 分钟) 后用聚酯膜 (Hostaphan, RN15, Mitsubishi, D-Frankfurt) 覆盖该透明且均匀的层状物。10cm² 大小的贴剂在基质重量为 55.0g/m² 时含有 5.5mg 芬太尼。

[0046] 根据本发明的实施例 2

[0047] 向由 6.29g 42% (m/m) 的丙烯酸酯粘合剂 Durotak 387-2510 溶液和 0.86g 38.3% (m/m) 丙烯酸酯粘合剂 Durotak 87-4089 溶液形成的混合物中加入 0.33g 芬太尼在 3.7g 乙醇中的溶液。通过 1 小时搅拌均化该溶液, 接着用刮刀以 400 μm 的湿层厚涂覆到 100 μm 厚的聚硅氧化聚酯膜 (FL 2000 100 μl-S, Loparex B. V., NL-Apeldoorn) 上。干燥 (70°C 下 15 分钟) 后用 BOPP 膜 (Trespaphan NAA40 μm, Trespaphan, D-Frankfurt) 覆盖该稍显混浊的层状物。10cm² 大小的贴剂在基质重量为 55.0g/m² 时含有 5.5mg 芬太尼。

[0048] 根据本发明的实施例 3

[0049] 向由 4.71g 42% (m/m) 的丙烯酸酯粘合剂 Durotak 387-2510 溶液和 2.58g 38.3% (m/m) 丙烯酸酯粘合剂 Durotak 87-4089 溶液形成的混合物中加入 0.33g 芬太尼在 3.7g 乙醇中的溶液。通过 1 小时搅拌均化该溶液, 接着用刮刀以 400 μm 的湿层厚涂覆到 100 μm 厚的聚硅氧化聚酯膜 (FL 2000 100 μl-S, Loparex B. V., NL-Apeldoorn) 上。干燥 (70°C 下 15 分钟) 后用 BOPP 膜 (Trespaphan NAA 40 μm, Trespaphan, D-Frankfurt) 覆盖该稍显混浊的层状物。10cm² 大小的贴剂在基质重量为 55.0g/m² 时含有 5.5mg 芬太尼。

[0050] 根据本发明的实施例 4

[0051] 向由 3.54g 42% (m/m) 的丙烯酸酯粘合剂 Durotak 387-2510 溶液和 3.87g 38.3% (m/m) 丙烯酸酯粘合剂 Durotak 87-4089 溶液形成的混合物中加入 0.33g 芬太尼在 3.7g 乙醇中的溶液。通过 1 小时搅拌均化该溶液, 接着用刮刀以 400 μm 的湿层厚涂覆到 100 μm 厚的聚硅氧化聚酯膜 (FL 2000 100 μl-S, Loparex B. V., NL-Apeldoorn) 上。干燥 (70°C 下 15 分钟) 后用 BOPP 膜 (Trespaphan NAA40 μm, Trespaphan, D-Frankfurt) 覆盖该稍显混浊的层状物。10cm² 大小的贴剂在基质重量为 55.0g/m² 时含有 5.5mg 芬太尼。

[0052] 下面的实施例表明, 本发明制备的贴剂在生物当量交换试验中在 6 个健康的受试者身上具有与原始产品 Durogesic 相当的生物可承受性, 两种贴剂产品各贴了三天:

[0053] 产品配方与本发明实施例 1 相当, 不同之处在于用 BOPP 膜 Trespaphan NAA40 μm, Trespaphan, D-Frankfurt) 代替聚酯膜 (Hostaphan, RN15, Mitsubishi, D-Frankfurt)。每种测试的 10cm² 大小的贴剂在基质重量为 55.0g/m² 时含有 5.5mg 芬太尼。对比的制品是 Durogesic[™] 25 μg 膜贴剂。下表汇总了动力学试验结果:

[0054]

名称	本发明实施例 1, 芬太尼 TDS25	Durogesic [™] 25 μg 膜贴剂
AUC(0-72 小时)	26.723pg/ml*h	24.911pg/ml*h
Cmax	496pg/ml	499pg/ml
Tmax	33h(9h)	42h

名称	本发明实施例 1, 芬太尼 TDS25	Durogesic™25 μg 膜贴剂
C 峰值	24-42h	30-71.8h
吸收	稍微快些	-
释放率	相同	-
BV (AUC)	107.2% (89-129.3%)	稍微低些
BV (Cmax)	99.5% (80.1-123.5%)	相同
AnovaCV (AUC) n = 6	15.2%	-
AnovaCV (Cmax) n = 6	17.7%	-

[0055] 已经证明,两种产品的皮肤可承受性和副作用相当。

[0056] 图 1 表示两种产品血液水平的走向。

[0057] 实施例中给出的干燥条件是制造贴剂的试验室所用的条件。大规模制造时的条件可以与此不同。例如,工业规模的产品可以在具有 4 个干燥区的干燥通道中以每分钟 2 米的速度输送,各个干燥区的温度分别为 40°C、60°C、90°C 和 120°C。生产规模的制造也可以使用其他的条件,这些都要通过规模放大试验确定。

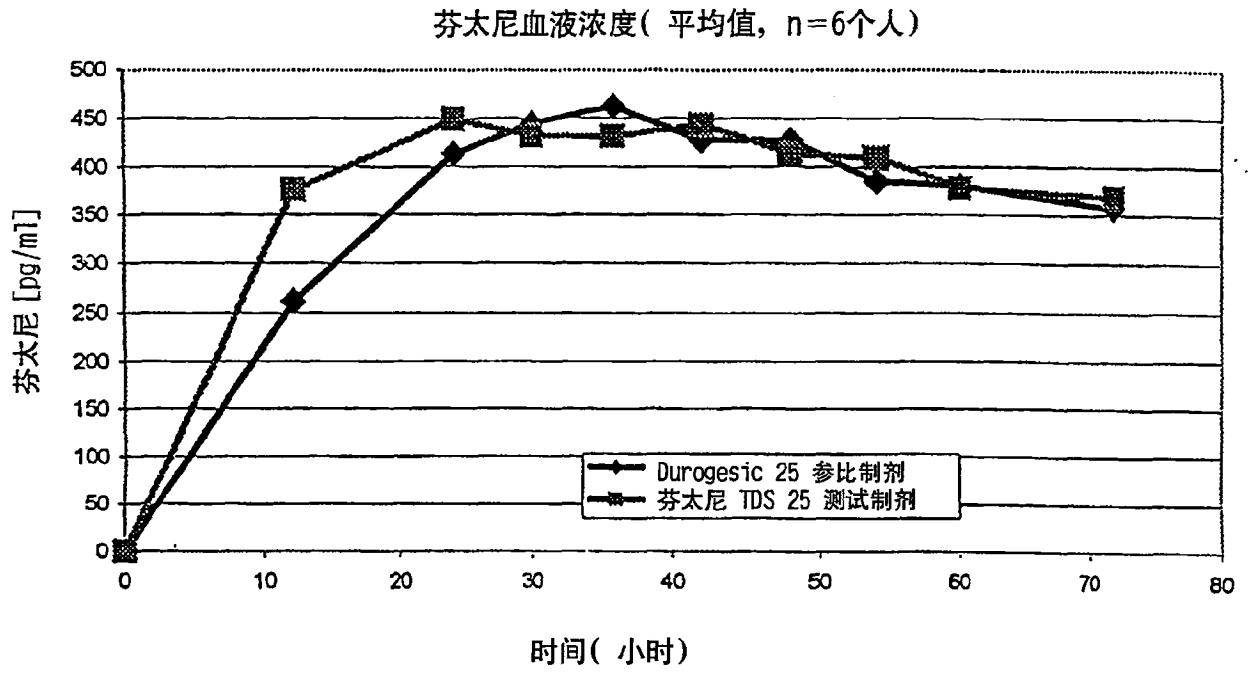


图 1