

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03816025.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 6 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 100396281C

[22] 申请日 2003.5.5 [21] 申请号 03816025.0

[30] 优先权

[32] 2002. 5. 6 [33] DE [31] 10220230.3

[86] 国际申请 PCT/EP2003/004685 2003.5.5

[87] 国际公布 WO2003/092677 德 2003.11.13

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.6

[73] 专利权人 施瓦茨制药有限公司

地址 德国蒙海姆

[72] 发明人 T·劳特巴赫 E·肖尔迈尔

[56] 参考文献

Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. MEMAN LEO VERHAGEN. CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY, Vol. 24 No. 3. 2001

Effectiveness of the D2 - agonist cabergoline as single - drug clinical and actigraphic evaluation. ZUCCONI M. SLEEP, Vol. 24 . 2001

Ropinirole for restless legs Syndrome (RLS) : An Open - Label and Double - Blind Placebo - controlled study. FREEMAN ALAN. NEUROLOGY, Vol. 56 No. 8. 2001

审查员 周 静

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 李连涛

权利要求书 2 页 说明书 19 页

[54] 发明名称

治疗不宁腿综合症的经皮给药方式

[57] 摘要

本发明涉及用于有效治疗不宁腿综合症(RLS)的包含罗替戈汀的外表皮经皮药物组合物,特别是以基于丙烯酸酯或硅酮的透皮治疗系统(TDS)的形式,所述系统具有 $2.5 \sim 20\text{cm}^2$ 的表面并包含 $1.125 \sim 9.0\text{mg}/\text{cm}^2$ 的罗替戈汀作为抗不宁腿综合症的活性成分,其(依照国际不宁腿综合症研究组(IRLSSG)评定量表)在给药至少8日后导致人不宁腿综合症患者在症状上比安慰剂治疗患者改善2个单位或更高。

1. (-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚在制备用于经皮治疗不宁腿综合症的药物中的用途。

2. 根据权利要求1的用途,其特征在於所述药物适于每日施用 0.5 至 10 mg 的活性物质。

3. 根据权利要求1或2的用途,其中所述药物是透皮治疗系统,所述系统包括对基质成分惰性的背层,包含(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚的自粘性基质层和在使用前将被移去的保护性薄膜,其特征在於所述基质层

a) 包含作为基础基底的、非水性基于丙烯酸酯或硅酮的聚合物粘合剂,

b) 具有对于游离碱(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚以 g/g 表示的 $\geq 5\%$ 溶解度,和

c) 包含有效量的游离碱(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚。

4. 根据权利要求3的用途,其特征在於所述基质包含以 g/g 表示的 $<0.5\%$ 的无机硅酸盐颗粒。

5. 根据权利要求3的用途,其特征在於所述基质包含以 g/g 表示的 $<0.05\%$ 的无机硅酸盐颗粒。

6. 根据权利要求3的用途,其中所述基于丙烯酸酯的聚合物粘合剂包含至少两种如下的单体:

丙烯酸、丙烯酰胺、丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸羧乙基酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸缩水甘油酯、甲基丙烯酸、甲基丙烯酰胺、丙烯酸己基甲基酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯、乙酸乙烯酯或乙烯吡咯烷酮。

7. 根据权利要求3的用途,其中所述基于硅酮的聚合物粘合剂包含用于改进(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚溶解度的以亲水聚合物或甘油形式的添加剂。

8. 根据权利要求3的用途,其中(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚以用 g/g 表示的 10~35 % 的浓度被包含在基于丙烯酸酯的聚合物粘合剂中或以用 g/g 表示的 5~40% 的浓度被包含在基

于硅酮的聚合物粘合剂中。

9. 根据权利要求 8 的用途, 其中透皮治疗系统包含促进(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚透过人皮肤的物质, 所述物质选自脂肪醇、脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪酰胺、甘油、N-甲基吡咯烷酮或萜。

10. 根据权利要求 9 的用途, 其中促透过物质是油酸或油醇。

11. 根据权利要求 7 的用途, 其中所述亲水聚合物是聚乙烯吡咯烷酮、乙烯吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物、聚乙二醇、聚丙二醇或乙烯和乙酸乙烯酯的共聚物。

12. 根据权利要求 11 的用途, 其中所述亲水聚合物是可溶性聚乙烯吡咯烷酮并以用 g/g 表示的 1.5 至 5% 的浓度包含在含有活性物质的基质层中。

13. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述透皮治疗系统包含至少一种高粘性硅酮粘合剂和至少一种中等粘性的硅酮粘合剂的混合物。

14. 根据权利要求 13 的用途, 其中所述透皮治疗系统还包含增溶剂。

15. 根据权利要求 14 的用途, 其中所述增溶剂是聚乙烯吡咯烷酮。

16. 根据权利要求 13 的用途, 其中所述透皮治疗系统包含小于 1 重量%的无机硅酸盐。

17. 根据权利要求 16 的用途, 其中所述透皮治疗系统不包含无机硅酸盐。

18. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述透皮治疗系统的大小为 5 至 20cm² 且其基质中包含 0.4 至 0.5 mg/cm² 罗替戈汀作为活性成分, 所述基质基本上包含至少两种抗胺硅酮粘合剂的混合物。

19. 表面积为 5 至 20cm² 和包含 0.1 至 3.15 mg/cm² 罗替戈汀作为活性成分的基于硅酮的透皮治疗系统用于制备抗-不宁腿综合症药物的用途, 所述系统依照国际不宁腿综合症研究组评定量表在给药至少 8 日后能导致不宁腿综合症患者比安慰剂治疗患者改善 2 个单位或更高。

治疗不宁腿综合症的经皮给药方式

本发明涉及罗替戈汀 (rotigotine) 在制备用于治疗不宁腿综合症的以经皮施用形式, 特别是透皮治疗系统 (TDS) 形式的药物中的用途。

发明背景

不宁腿综合症 (下文中也指 RLS) 是一种神经障碍, 其自身表现主要是腿部的感觉异常伴随强烈的运动冲动。RLS 的自身表现主要是刺痛感、拖步感, 拉扯感、搔痒、灼热、痛性痉挛或疼痛和并在患者体内产生移动的强迫冲动。这些症状经常在患者静止时出现。

这些感觉障碍和所导致的运动冲动会导致不宁和睡眠障碍, 特别是在晚间入睡和晚间睡眠时。

RLS 可出现在所有年龄阶段, 但其随着年龄增长会更频繁地出现。一般人群中的患病率大约为 10%。由于症状的性质, RLS 是导致睡眠障碍最常见的病因之一。RLS 是导致 5% 的 20~40 年龄段人, 20% 的 40~60 岁年龄段人和 35% 的超过 60 年龄段人产生睡眠/苏醒障碍的病因。

如果患者的睡眠质量或生活质量愈加受到 RLS 的限制或如果患者遭受到日间疲劳的痛苦, 这就提示治疗是适宜的。通常在 40~50 岁的年龄阶段出现对治疗的需要。

在治疗研究中, 采用多巴胺激动药、阿片制剂、苯二氮杂革类药、酰胺咪嗪、可乐定或左旋多巴 (左旋多巴) 联合多巴脱羧酶抑制剂的单一疗法已取得不同的成功。

针对左旋多巴用于 RLS 的研究是最频繁的。用左旋多巴长期治疗能显著减少症状而且能改善生活和睡眠质量。然而, 该治疗的缺点在于由于左旋多巴的半衰期短故此其效果在很多患者中仅持续很短时间。此外, 长期使用还会导致疗效降低 (产生耐药性) 和/或 RLS 主诉变为早晨 (反跳) 或主诉恶化, 即症状也在日间出现 (加重)。

下面针对 RLS 详细描述加重, 反跳和耐药性

a) 加重

在 RLS 患者中，加重包括

- 晚间 RLS 症状的出现早于治疗前的情况；
 - 日间出现症状；
 - 身体其它部位，通常是手臂的症状；
- 或

- 症状的进展比未处理的病例更为快速。

加重的一种形式特别在 RLS 患者中是不希望出现的。其被描述为日间 RLS 症状严重度增加，如果药物被分别在晚间服用则随后在晚间症状减轻。

b) 反跳

该现象与加重相似，其本身表现特别在于 RLS 症状出现在早晨，苏醒稍后作用水平下降时。

c) 耐药性

其可被描述为 RLS 患者对基于活性物质的治疗的适应。

其自身表现为或者必须给予患者活性物质不断增长的剂量以便缓解 RLS 的相同症状或者相同量的活性物质不能将症状缓解至与治疗开始时相同的程度。

此外对于个别多巴胺激动药的治疗应用已经进行了短期治疗试验。所试验的多巴胺激动药包括：溴麦角环肽，卡麦角林， α 双氢麦角隐亭，麦角乙脲，硫丙麦角林 (pergolide)，普拉克索 (pramipexole) 和罗匹尼罗 (ropinirole)。所有这些多巴胺激动药均被发现具有疗效，但是其具有缺点，即其可导致副作用，例如恶心，呕吐，晕眩，低血压，便秘和失眠，其通常发生于初期并依赖剂量。

苯二氮杂䓬类药物和阿片制剂也已用于 RLS。但是，由于其具有依赖性和耐受性产生的危险，故此这些物质仅可限制性地用于治疗。

对透皮给予可乐定 (clonidine)，即 2-(2,6-二氯苯氨基)-4,5-二氢咪唑（原先作为抗高血压和缩瞳剂的效果而开发）用于治疗 RLS 已进行试验。由此发现虽然睡眠起始潜伏期缩短，但另一方面，睡眠质量，苏醒频率和睡眠期间的周期性腿部运动 (PLMS) 未受影响。因为作为单一疗法的更有效的物质是可以获得的，故此可乐定目前仅被限制性地推荐作为治疗地替代形式。

大多数现有的单一疗法，例如用左旋多巴治疗，均具有缺点，即

为了确保治疗成功，相应活性物质的量必须依赖于治疗持续时间而提高。因此治疗必然与逐渐增高的活性物质耐受性相关联。

由此联合治疗将克服与单一疗法相关的缺点。

WO 01/13903，例如，公开了用于治疗不宁腿综合症的尤其包含于 TDS 中的活性物质的组合，其包含 α_2 激动剂和能以单一疗法减轻 RLS 症状的其它神经心理学药物。

特别地，作为多巴胺激动药族的神经心理药物所述的是 S(-)-2-(N-丙基-N-2-噻吩乙氧基)-5-羟基-萘满酮 (tetralin) (例如 N-0923) 作为活性物质组合中的成分。但是，缺乏关于该方面的实施方式的实例。

WO 01/13902 公开了特别地用于透皮施用的活性物质组合，其包含 α_2 激动剂可乐定和多巴胺激动药普拉克索用于治疗不宁腿综合症。

两个文件的实施例公开了采用包含普拉克索和可乐定的联合疗法对两名患者的治疗。

普拉克索在治疗感觉运动 RLS 症状上已基本上被认可。

疲劳，消化不良 (dyspepsia)，头痛和分泌性充血 (secretory congestion) 作为该物质另外的不需要的作用 (副作用) 而被主要报道。

但是，由于存在于活性物质组合物中的可乐定 (如 WO 公开内容中所建议的) 不具有对睡眠质量、苏醒频率或睡眠其间周期性腿部运动的作用，因此活性物质可乐定不对 RLS 的缓解起主要作用。

如上述，因此 α_2 激动剂可乐定仅作为 RLS 治疗的次选择。

这已被 US 美洲不宁腿综合症基金会在其“RLS 治疗公报”中加以证实。

在名为“治疗”的章节中，在“主要药理学治疗”后实施“次要药理学治疗”。“次要药理学治疗”此处被定义为未被完全阐明的或对 RLS 的治疗效果有限的治疗。

除其它活性物质外，可乐定也已被报道不具有对 RLS 疾病的充分疗效。

综上所述可乐定用于治疗 RLS 是不能被确信推荐的。患者应必须了解该物质的用途的证据是最少的。

最后，采用上面引用的两个 WO 的公开内容中所描述的联合疗法

的治疗仅实施于总数为 2 名的受试者（各有一名（1）男性和一名（1）女性受试者），由此其不能给出关于治疗及其过程的任何证明。

而预期的贴剂组成或者操作繁琐、在技术上难以理解或者在经济上成本高昂。

如果（如上述 WO 公开内容所述）两种活性物质各在分开的贴剂中施用，则对患者来说操作烦琐且没有充足的顺应性。特别存在贴剂被混淆的危险，由此对患者施用两种（2）含有相同活性物质的贴剂。

如果将两种活性物质以混合物储于相同的贴剂中，则其不能保证各成分的治疗所需剂量将能够具有效果。由此不能充分保证所需疗效。

如果将两种活性物质分别储于贴剂中，则所述贴剂的制备设计复杂而且成本高昂。

最后，对疾病的治疗应尽可能地达到各个物质的程度以便与其它给予的物质保持尽可能低的相互作用。该治疗需要对 RLS 疾病是很重要的，因为该疾病（如上述）随着增高的年龄当通常出现多-发病率时而出现。

关于 RLS 治疗必须克服很多障碍。

例如，在给予左旋多巴时，可能发生仅在肠内，特别是在十二指肠内被有限而不规则的吸收，由此不能达到可重现的血浆水平。如果在同一时间进食则其尤为正确。

可用于 RLS 病的大多数活性物质在口服时会经受肝的首过代谢作用。

这些因素可导致（在口服给药的情况下）作用的延迟且非重现性开始以及作用不可预期的持续时间。所导致的波动的左旋多巴/血浆浓度是特别不希望。血浆浓度峰值通常与不需要的副作用的出现相关，但是，如果血浆水平过于低，所述所用减轻。因此左旋多巴必须每日数次给药，其可导致顺应性上的问题。

上述口服给药的缺点导致对左旋多巴或其它抗 RLS 病的活性物质其它、更有效的给药模式的研究。下述，非口服给药模式是指：静脉内、经皮、皮下、肌内、脑室内、鼻内、经肺、舌下或直肠内。

但是，这些模式至今均不能导致治疗上满意的给药系统或导致治疗成功。

预期的非口服的给药模式尤其具有局限性即某些所述模式是侵入性的且可能出现并发症。例如，左旋多巴溶液的长期十二指肠内给药就是上述情况的实例。导管尖的替换尤其经常与创伤和疼痛相关联。

连续静脉内或皮下注射在治疗上均不满意。虽然可以达到稳定的血浆浓度，例如采用皮下给药注射阿扑吗啡，但如果阿扑吗啡必须在长时期内每日数次给药则会出现难以接受的局部刺激。

因此过去和现在均需要提供用于治疗 RLS 的活性物质，所述活性物质

- 可被良好耐受，
- 可被用作单一疗法，和
- 存在于满足治疗需要的药学的/工艺的配方中，

和

据此包含活性物质的配方可以按在工艺和成本方面均有利的模式进行制备。

已经令人惊奇且意外地发现包含罗替戈汀的给药经皮模式，特别是 TDS 模式，具有对 RLS 的治疗价值。该给药模式用于治疗依赖于对 RLS 症状连续性长期治疗的 RLS 患者和对 RLS 加重敏感的 RLS 患者特别有效。

发明详述

本发明因此涉及罗替戈汀在制备经皮药物制剂形式，特别是透皮治疗系统（TDS）形式的药物组合物中的用途，其能够避免目前采用口服给药的活性物质的单一疗法的现有技术的已知缺点。

已经令人吃惊的发现罗替戈汀作为单一疗法经皮的组合物中，特别是以 TDS 药物组合物的形式中的药剂进行给药能够导致 RLS 症状的抑制和减少，其中，活性物质罗替戈汀与目前已知的单一疗法相比还能够以长期非常低的剂量进行给药且能被良好耐受。

根据本发明的给药方式特别适用于治疗中度至重度 RLS 症状。

罗替戈汀是化学物质(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚的 INN（国际非专利（Nonproprietary）药品名称）。

化合物(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚通过本身已知的方法获得。按 EP 0 168 505 B1 所公开的内容制备上述化合

物。将其全文引入此处作为本发明的参考。

已知(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚可用于治疗帕金森病。

但是，重要的是关于此点应该注意到 RLS 病症并非帕金森氏病的一种形式而是与之不同的疾病。

现已发现(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚以经皮给药模式进行给药能有益地作用于不宁腿综合症疾病。

根据本发明使用的化合物令人惊奇的显示出即使在非常低的剂量时也具有特效，这使其可被用于不宁腿综合症。所述化合物对于不宁腿综合症的适应症在效果的强度及其特异性的方面均优于对所述适应症有效的已知物质。

迄今为止在现有技术中已知用于单一疗法的多种抗 RLS 均未发现该有效且特别的效果，由此所述化合物以根据本发明的剂型用作不宁腿综合症的治疗剂丰富了药学和医学。

根据本发明的给药方式以治疗上有益的模式提供了恒定的血浆水平其避免了在使用口服给药模式时出现的波动血浆水平。其尤其不具有如已知左旋多巴治疗存在的食物相互作用，所述相互作用的结果是血浆水平和疗效不能重现。

本发明的一个优势在于在将经皮给药形式的活性物质罗替戈汀用于治疗不宁腿综合症时，单独的低剂量即足以改善患者的症状而且不会产生由此出现的不可耐受的、不希望有的作用（副作用）；这对于抑制加重是特别重要的。这是特别需要的，因为大约半数加重的 RLS 患者都需要改变治疗方法。RLS 患者的接受性和应答率可得到进一步改善。以 0.5~10 mg/日或 1.0~10 mg/日的量，优选以 0.5~5 mg/日的量施用活性物质根据本发明是特别有益的。

根据本发明的给药形式的另一优势要归因于所述活性物质罗替戈汀在至少 24 小时以恒定血浆水平的良好供应。

所述活性物质以经皮给药的形式可作为软膏、凝胶或霜剂而施用于患者的皮肤，但其优选作为以贴剂形式的 TDS 进行给药。

根据本发明，所述透皮治疗系统包括对基质成分惰性的背层，包含(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚的自粘性基质层和在使用前将被移去的保护性薄膜，其特征在于所述基质层

a) 包含作为基础基底的、非水性基于丙烯酸酯或硅酮的聚合物粘合剂,

b) 对游离碱(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚的溶解度 $>5\%$ (g/g), 和

c) 包含有效量的游离碱(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚。

根据另一方面, 所述 TDS 的基质包含 $< 0.5\%$ (g/g) 的无机硅酸盐颗粒。

根据另一特别的优利方面, 所述透皮治疗系统在基质中包含 $< 0.05\%$ (g/g) 的无机硅酸盐颗粒。

根据本发明的一个实施方案, 所述透皮系统包含基于丙烯酸酯的聚合物粘合剂, 所述基于丙烯酸酯的聚合物粘合剂包括至少两种如下单体:

丙烯酸、丙稀酰胺、丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸羟乙基酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸缩水甘油酯、甲基丙烯酸、甲基丙烯酰胺、丙烯酸己基甲基酯, 甲基丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯、乙酸乙烯酯或乙烯吡咯烷酮。

根据本发明的另一个优利方面, 所述透皮系统包括含有用于增加(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚溶解度的以亲水聚合物或甘油或甘油衍生物形式的添加剂的基于硅酮的聚合物粘合剂。

根据本发明的另一实施方案, 在所述透皮系统中, (-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚以 $10 \sim 35\%$ [g/g] 的浓度被包含在基于丙烯酸酯的聚合物粘合剂中或以 $5 \sim 40\%$ [g/g] 的浓度被包含在基于硅酮的聚合物粘合剂中。

根据本发明的另一方面, 所述透皮系统包含促进(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚透过人皮肤的物质。

根据本发明, 用于所述透皮系统的促透物质选自脂肪醇、脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪酰胺、甘油或其衍生物, N-甲基吡咯烷酮、萜或萜衍生物。

根据本发明的一个实施方案, 透皮治疗系统中的促透物质是油酸或油醇。

根据本发明，透皮系统中的亲水聚合物优选为聚乙烯吡咯烷酮、乙烯吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物、聚乙二醇、聚丙二醇或乙烯和乙酸乙烯酯的共聚物。

在另一实施方案中，透皮系统中的亲水聚合物以可溶性聚乙烯吡咯烷酮的形式且浓度为 1.5 ~ 5% (g/g) 而被包含在含有活性物质的基质层中。

根据本发明，所述透皮系统可进一步包含用于促进粘聚的惰性填料。

所述透皮治疗系统可按照 EP 1 033 978 B1 的实施例中的详细描述进行制备。

根据本发明药剂包括对基质成分惰性的背层，包含有效量罗替戈汀或盐酸罗替戈汀的自粘性基质层和在使用前将被移去的保护性薄膜。

实施例 1

含有(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)-乙基]-氨基]-1-萘酚的聚丙烯酸酯系统

在固体含量为 50% 的 264 g 聚丙烯酸酯粘合剂溶液中加入 66 g 50% Eudragit El00 在乙酸乙酯中的溶液，在加入 36g 油醇后，通过搅拌将混合物均化。

然后将 89.65 g (-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚溶于 200 ml 甲基乙基酮中，然后边搅拌边将其加入上述混合物中。所述混合物被均化后，采用适宜的医用刀片 (doctor blade) 将其涂覆于硅化处理的聚酯薄膜上。设定湿润薄膜的厚度以便在通过 50℃ 干燥 30 分钟的方法将溶剂除去后，最终涂覆重量为 60 g/m²。

然后将干燥的基质薄膜层压为 13 μm 厚的聚酯薄膜。从所得贴剂层压片中以所需大小冲压出最终的贴剂并装入包装袋。

(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚在贴剂基质中的浓度为 30.8%。适宜的聚丙烯酸酯粘合剂是，例如，Durotak 387-2051, Durotak 387-2287, Durotak 387-2353 和 Durotak 387-2516，其均由 National Starch & Chemical 生产。

实施例 2

含有 (-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)-乙基]-氨基]-1-萘酚的硅酮系统

将溶于 40 g 乙醇的 18 g (-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚加入 24 g 25% Kollidon 90F 溶液然后将混合物均化。然后将 251 g 固体含量为 70%的抗胺性硅酮粘合剂溶液加入该混合物中，然后通过进一步搅拌的方法将混合物均化。

然后采用适宜的医用刀片将该混合物涂覆在备有粘合剂的聚酯薄膜 (Scotchpak 1022) 上，所涂覆的厚度应满足在通过 50℃干燥 30 分钟的方法将溶剂除去后最终得到 50 g/m² 的涂覆重量。

然后将干燥的基质薄膜层压为 13 μm 厚的聚酯薄膜。从所得贴剂层压片中以所需大小冲压出最终的贴剂并装入包装袋。

(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚碱在贴剂基质中的浓度为 9%。

适宜的抗胺性硅酮粘合剂例如是 BIO-PSA Q7-4301 和 BIO-PSA Q7-4201，其均由 Dow Corning 生产。

实施例 3

将 25 g 盐酸(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚和 14.7 g 偏硅酸钠或 16.8 g 三硅酸钠在 40 ml 乙醇中于室温下一起搅拌 48 小时。活性物质溶液可任选地进行过滤然后加入 9.2 g 油醇，63.2 g 52%的聚丙烯酸酯粘合剂 (National Starch & Chemical 公司生产的 Durotak 387-2287) 的溶液和 22.8 g 40% (g/g) 的 Eudragit El00 (Röhm-Pharma) 溶液，随后通过机械搅拌的方法将混合物均化。

随后将涂覆在备有粘合剂的适宜薄膜上以便制备贴剂基质，然后通过 50℃干燥 20 分钟的方法将溶剂除去。干燥的基质薄膜的涂覆重量为 80 g/m²。

然后将干燥的基质薄膜层压为 23 μm 厚的聚酯薄膜。从完成的层压片中冲压出各独立的贴剂。

最后，根据本发明，使用必须包含至少一种抗胺性硅酮化合物作为主要成分的基于硅酮的透皮治疗系统具有特别的优势。

硅酮化合物通常是压敏粘合剂或其混合物并可形成其中埋入 TDS

的其它成分的基质。而且，所述粘合剂应优选是药理学上可接受的，使得对皮肤是生物相容的、不致敏和不刺激的。根据本发明使用的特别有益的硅酮粘合剂应进一步满足下述要求：

- 在存在潮湿或正常体温波动内出汗情况下的持久粘合的和粘聚的特性，
- 与罗替戈汀以及用于配方中的其它载体的优良相容性，所述粘合剂尤其不应与罗替戈汀的胺基团反应

形成可溶性缩聚化聚二甲基硅氧烷（PDMS）/树脂网状结构类型的压敏粘合剂（羟基末端基团被例如三甲基硅烷基（TMS）基团封端）已显示出特别适用于本发明。优选的该类粘合剂是由 Dow Corning 生产的 BIO-PSA 压感硅粘合剂，特别是 Q7-4201 和 Q7-4301 产品。但也可使用其它硅酮粘合剂。

此外且优选地，根据本发明还为相同用途提供了基于硅酮的透皮治疗系统，其包括两种或多种作为粘合剂主要成分的硅酮树脂。有利的是所述硅酮粘合剂的混合物中可包含至少一种高粘性粘合剂和至少一种中等粘性粘合剂以便有利于确保优良粘合和低冷通（cold flux）之间的最优平衡。过量冷通会导致贴剂过软而易于粘着在包装或患者的衣服上。所述粘合剂的混合物进一步显示出特别适用于获得有效透皮治疗系统。大约等量的上述抗胺性压感硅酮粘合剂 Q7-4201（中等粘性）和 Q7-4301（高粘性）的混合物已证明特别适用于本发明。

在其它优选的实施方案中，所述基于硅酮的透皮治疗系统包括增溶剂。不同的表面活性剂-样或两亲性物质可用作增溶剂。其应是药理学上可接受的和已被证实可用于药物。如果增溶剂还能增进所述透皮治疗系统的粘聚将是有益的。所述增溶剂特别优选的实例是可溶性聚乙烯吡咯烷酮。聚乙烯吡咯烷酮可通过商业获得，例如商品名 Kollidon®（Bayer AG）。其它实例包括聚乙烯吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物、聚乙二醇、聚丙二醇、甘油和甘油的脂肪酸酯或乙烯和乙酸乙烯酯的共聚物。

根据本发明使用的基于硅酮的透皮治疗系统包含低于 1 重量%的无机硅酸盐，最优选其完全不含无机硅酸盐。

用于本发明的透皮治疗系统的优选具有低的水含量以便在制备 TDS 期间无需蒸发水分。新制备的贴剂的水含量通常低于 2 重量%，

优选为 1 重量%或更低。

在根据本发明的一个特别优选的实施方案中，透皮治疗系统的表面积为 $10 \sim 30 \text{ cm}^2$ ，优选 $5 \sim 20 \text{ cm}^2$ 。不言而喻的是具有例如， 20 cm^2 表面积的 TDS 在药理学上与具有每 cm^2 相同药量的两个 10 cm^2 贴剂或四个 5 cm^2 贴剂等效且可互换。因此本申请所详细说明的表面积应被理解为涉及同时给予患者的全部 TDS 的总表面积。

在根据本发明的另一个特别优选的实施方案中，所述 TDS 的大小为 5 至 20 cm^2 且其基质中包含 0.4 至 0.5 mg/cm^2 罗替戈汀作为活性成分，所述基质基本上包含至少两种抗胺硅酮粘合剂的混合物。

本发明还涉及表面积为 5 至 20 cm^2 和包含 0.1 至 3.15 mg/cm^2 罗替戈汀作为活性成分的基于硅酮的透皮治疗系统用于制备抗-不宁腿综合症药物的用途，所述系统依照国际不宁腿综合症研究组 (IRLSSG) 评定量表在给药至少 8 日后能导致不宁腿综合症患者比安慰剂治疗患者改善 2 个单位或更高。

根据本发明的一种或多种透皮治疗系统的制备和应用在药理学上比口服治疗具有优势即责任医师能比较快速地、个体地和准确地，例如通过简单地增加给予患者的贴剂的数量或大小而针对患者逐步增加至最优剂量。

如果需要 7 日贴剂，一般需要更高的药物量。已经发现罗替戈汀含量以重量计大约为 0.4 ~ 0.5% 具有特别的优势，因为此时对包含在 TTS 中药物的利用最佳，即在给药后残留于 TTS 中的药物量非常低。采用所述 TTS 的给药量通常是包含在 TTS 中的原始药量的 50% 或更高，可高到 80 ~ 90 %。

本发明所述基于硅酮的透皮治疗系统即使在表面积为 10 至 20 cm^2 ，特别是低于 10 cm^2 ，以及大约为 0.4 至 0.5 mg/cm^2 的低药量，特别是 0.45 g/cm^2 的情况下仍能对不宁腿综合症的症状产生显著疗效的这一事实应被看作本发明更进一步优势。

根据本发明使用的透皮治疗系统优选是具有至少在其中心部分含有药物的连续粘合剂基质的贴剂。但是，本发明还包括所述贴剂的经皮等效物，即其中药物分散于在 TTS 的中心部位的情性而非-粘合剂硅酮基质和粘合剂部分沿贴剂的末端延伸的实施方案。

本发明更进一步涉及治疗 RLS 病症的方法，其中将表面积 5 至 20

cm² 的透皮治疗系统给予患者。

以下更详细地描述了本发明及其最佳实施方案。

实施例 4

按下述内容制备采用压感硅酮粘合剂组合的透皮治疗系统。

将盐酸(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩)乙基]氨基]-1-萘酚（盐酸罗替戈汀，150 g）加入 17.05 g NaOH 在 218 g 乙醇（96%）的溶液中。搅拌所得混合物大约 10 分钟。然后加入 23.7 g 磷酸钠缓冲液（8.35

g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 和 16.07 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 溶于 90.3 g 水)。经过滤从混合物中分离不溶或沉淀的物质。用 60.4g 乙醇 (96 %) 冲洗过滤液以便获得游离碱型罗替戈汀的无颗粒乙醇溶液。

将游离碱型罗替戈汀 (346.4 g) 在乙醇中溶液 (35 % G/G) 与 36.2 g 乙醇混合 (96 %)。所得溶液与包含 25 重量%的聚乙烯吡咯烷酮 (KOLLIDON® 90F) 的 109g 乙醇溶液, 0.077 重量%液体的亚硫酸氢钠溶液 (10 重量%), 0.25 重量%的抗坏血酸棕榈酸酯和 0.63 重量%的 DL α 生育酚混合直至均化。将 817.2 g 抗胺性、高粘性硅酮粘合剂 (BIO-PSA® Q7-4301, Dow Corning 产) (74 重量%的庚烷溶液), 851.8 g 抗胺性中等粘性硅酮粘合剂 (BIO-PSA® Q7-4201, Dow Corning 产) (71 重量%的庚烷溶液) 和 205.8 g 石油醚 (庚烷) 加至所述混合物并搅拌所有组分直至获得均匀分散体。

将该分散体采用适宜的医用刀片置于适宜的聚酯释放衬料 (SCOTCHPAK® 1022) 上并且通过至多 80℃ 的温度下的干燥大约 30 分钟连续除去溶剂由此获得涂覆重量为 50g/m² 的包含药物的粘合剂基质。然后将干燥的基质薄膜层压为聚酯型背薄膜层 (SCOTCHPAK® 1109)。从整个贴剂层压片中以所需大小 (例如 5 cm², 10 cm², 20 cm², 30 cm²) 冲压出各独立的贴剂并在氮气流下密封于袋中。

下表显示了 mg/20 cm² 的根据本发明的透皮治疗系统的组成, 其包括硅酮型 PSA 的组合。

组合物的组分	量 (mg)
罗替戈汀碱	9.00
聚乙烯吡咯烷酮	2.00
硅酮 BIO-PSA® Q7-4301	44.47
硅酮 BIO-PSA® Q7-4201	44.46
抗坏血酸棕榈酸酯	0.02
DL- α 生育酚	0.05
偏亚硫酸氢钠	0.0006
基质的涂覆重量	50g /m ²

临床试验

将按照实施例 4 制备的罗替戈汀 TDS 在以安慰剂对照的, 双盲和

随机模式在多个中心按包括含有患有不宁腿综合症中度至非常严重的自发症状的, 63 名患者的平行组的三臂实验 (three-armed study) 实施进行研究。

患者的平均年龄为 58.3 岁。对三个治疗组的随机化按性别、年龄和先前疾病的严重度进行适度平衡。

按现在渐增并完全终止用左旋多巴的治疗后用罗替戈汀 TDS 治疗患者和并在 7 ± 4 日时中断治疗 (清洗 (washout))。

在八 (8) 日治疗期间, 一组患者用 5 cm^2 TDS 治疗, 另一组患者用 10 cm^2 TDS 治疗。为对比起见, 安慰剂组中的患者使用安慰剂 TDS。

所有组接受作为真实和安慰剂贴剂的 4 贴剂。这样, 第一组接受两剂 2.5 cm^2 的真实贴剂和两剂安慰剂贴剂而第二组接受四剂 2.5 cm^2 的真实贴剂。安慰剂组接受四剂安慰剂贴剂。 2.5 cm^2 TDS 含有 1.125mg 罗替戈汀。因此 5 cm^2 TDS 含有 2.25 mg 罗替戈汀而 10 cm^2 TDS 含有 4.5 mg 罗替戈汀。约 50% 活性物质 (表观剂量) 罗替戈汀在 24 小时内从各自上述包含活性物质的 TDS 释放至各个患者

仅在一 (1) 周后即发现患有该疾病的患者的不宁腿综合症症状达到有效缓解。此时所述患者不接受任何抗 RLS 有效的其它药物。

作为预先确定的主要疗效的结果, 日常生活活动和运动力 (依据被一般接受的国际不宁腿综合症研究组 (IRLSSG) 评定量表) 在初始值和最终治疗评估值 (第 8 天) 之间发生改变。

IRLSSG 检测并分类了不宁腿综合症患者的如下基于 10 个问题的临床参数

1. 总体上, 你如何评价手臂或腿的 RLS 不适感

0 = 无 = 无症状

1 = 轻微

2 = 中度

3 = 严重

4 = 非常严重症状

2. 总体上, 你如何评定由于 RLS 症状而产生的对运动的需要?

0 = 无

1 = 轻微

2 = 中度

3 = 严重

4 = 非常严重

3. 总体上, 当你运动后 RLS 手臂或腿部的不适得到多少缓解?

0 = 没有需要被缓解的 RLS 不适

1 = 完全或几乎完全

2 = 中等

3 = 轻微

4 = 无缓解

4. 由于 RLS 症状所导致的睡眠障碍有多严重?

0 = 基本无

1 = 轻微

2 = 中度

3 = 严重

4 = 非常严重

5. 由于 RLS 症状所导致的日间疲劳或嗜睡有多严重?

0 = 基本无

1 = 轻微

2 = 中度

3 = 严重

4 = 非常严重

6. 你的 RLS 就整体而言有多严重?

0 = 无

1 = 轻微

2 = 中度

3 = 严重

4 = 非常严重

7. 出现 RLS 症状的频率如何?

0 = 基本无

1 = 偶尔 (即最近 7 日出现 1 天)

2 = 有时 (即 7 日出现 2~3 天)

3 = 频繁 (即最近 7 日出现 4~5 天)

4 = 非常频繁 (即最近 7 日出现 6~7 天)

8. 何时产生 RLS 症状，其平均有多严重？

0 = 无

1 = 轻微（即 24 小时内低于 1 小时）

2 = 中度（即 24 小时内 1~3 小时）

3 = 严重（即 24 小时内 3~8 小时）

4 = 非常严重（即 24 小时内 8 或更多小时）

9. 总体上，RLS 症状对你实施日常事务，例如家庭、个人、学校或工作生活的冲击有多严重？

0 = 基本无

1 = 轻微

2 = 中度

3 = 严重

4 = 非常严重

10. 由于 RLS 症状所导致的情绪紊乱有多严重-例如，是否会生气、抑郁、忧伤、焦虑或过激？

0 = 基本无

1 = 轻微

2 = 中度

3 = 严重

4 = 非常严重

通过下述各个值测定总体 IRLSSG 评定：

首先全部测定纳入本研究的每位患者的初值。更具体地，其通过在 0 日即治疗前将各个 IRLSSG 参数值加在一起即告完成。然后将治疗期间的 IRLSSG 值与该初值比较并记录关于该初值的变化。

最后，在第 8 日通过对所有受试者求平均值而确定与初值相比的 IRLSSG 值的平均提高。所得值称为 FAS（全分析组）其随机平均变化自完整 IRLSSG 评定的初值。术语“随机化”是指患者预先按关于不同预先确定的剂量的双盲模式而被随机化的分配。

患有不宁腿综合症疾病的患者已知接受相对强的安慰剂作用，也就是即使在使用安慰剂治疗的情况下不宁腿综合症患者的 IRLSSG 值也会有特定程度的改善。因此将任何药物治疗效果与在同一时期安慰剂治疗相比较对所获得的 IRLSSG 改善的评价是非常重要的 a。因此

对改善的最终评定关于在同一时期安慰剂治疗的效果进行实施。

结果

IRLSSG 值在初值和施用根据本发明的 TDS 后 8 日的值之间具有显著的、剂量相关性改善。与安慰剂组相比，特别是用含有 4.5 mg (表观剂量 2.25 mg) 罗替戈汀的 TDS 治疗组表现出治疗上特别有利的 IRLSSG 值。该结果可见于下表。

贴剂的大小 (TDS)	罗替戈汀的量	在第 8 日平均 IRLSSG 值比安 慰剂治疗的降低	p (单侧)
5cm ²	2.25mg	3.6	0.09
10cm ²	4.5mg	6.3	0.04

上表中的表示为“p”的酯是指获自对实验数据统计学评估的单侧 p 值。

在 8 天治疗结束时，两个患者组均报告几乎所有主观症状例如刺痛，痛性痉挛，腿痛，夜间腿不宁和入睡或睡眠中的问题不再存在或被降至可接受的最小状态，由此其日常生活质量不再受到负面影响。

根据活性物质罗替戈汀的给药量，患者进一步报告在治疗期间他们仅经受轻微的或没有经受到日间疲劳，无恶心、眩晕、呕吐或失眠等。

当采用根据本发明的 TDS 给药时罗替戈汀通常被良好耐受。

给药位点的皮肤反应一般非常轻微。

结论

上述结果以双盲安慰剂对照的长期研究第一次揭示了每日一次经皮给予多巴胺激动药 (罗替戈汀) 可导致中度至重度不宁腿综合症患者显著的临床改善并被很好地耐受。该给药方法的优势可特别在日间 RLS 症状出现更为剧烈的患者中得到确证。

迄今为止还不能提供在单一疗法中的口服给药达到所述结果，其中与安慰剂相比即使 IRLSSG 值增加 2 也被看作成功。因此增加 3 或 6 或更多单位构成了甚至更大的治疗进步并由此是根据本发明优选

的。

长期研究

根据上述临床实验模型实施四（4）个月或 120 日的长期研究。

再次使用按照实施例 4 制备的罗替戈汀 TDS。

以安慰剂对照的，双盲和随机模式按包括含有患有不宁腿综合症中度至非常严重的自发症状的十二（12）名患者的平行组的三臂实验（three-armed study）实施所述研究。

患者的平均年龄为 60 岁。对三个治疗组的随机化按性别、年龄和先前疾病的严重程度进行适度平衡。

按现在渐增并完全终止用左旋多巴的治疗后用罗替戈汀 TDS 治疗患者和并在 8 ± 4 日时中断治疗（清洗（washout））。

在四（4）个月治疗期间，一组患者用 5 cm^2 TDS 治疗，另一组患者用 10 cm^2 TDS 治疗且为对比起见，安慰剂组中的患者使用安慰剂 TDS。 5 cm^2 TDS 含有 2.25 mg 罗替戈汀而 10 cm^2 TDS 含有 4.5 mg 罗替戈汀的。50%活性物质（表观剂量）罗替戈汀在 24 小时内从各自上述包含活性物质的 TDS 释放至各个患者。

仅在一（1）周后即发现患有该疾病的患者的不宁腿综合症症状达到有效缓解。此时所述患者不接受任何抗 RLS 有效的其它药物。

作为预先确定的主要疗效的结果，日常生活活动和运动力（依据被一般接受的国际不宁腿综合症研究组（IRLSSG）评定量表）在初始值和最终治疗评估值（第 120 天）之间发生改变。

IRLSSG 检测（如上述）并分类了不宁腿综合症患者的基于 10 个问题的临床参数

结果

IRLSSG 值在初值和施用根据本发明的 TDS 后 120 日的值之间具有显著的、剂量相关性改善。与安慰剂组相比，特别是用含有 4.5 mg（表观剂量 2.25 mg）罗替戈汀的 TDS 治疗组表现出治疗上特别有利的 IRLSSG 值。

在 120 天治疗结束时，两个患者组均报告所有主观症状和入睡或睡眠中的问题不再存在或被降至最小由此其日常生活质量不再受到负

面影响。没有显著的加重。用含有 2.25 mg 罗替戈汀的 TDS 治疗组的 IRLSSG 值为 12.8 和而用含有 4.5 mg 罗替戈汀的 TDS 治疗组的 IRLSSG 值为 15.7。

根据活性物质罗替戈汀的给药量，患者进一步报告在治疗期间他们仅经受轻微的或没有经受到日间疲劳，无恶心、眩晕、呕吐或失眠等。

当采用根据本发明的 TDS 给药时罗替戈汀通常被良好耐受。

给药位点的皮肤反应一般非常轻微。在需要时，可将 TDS 施用于皮肤的不同位点。前面的应用位点恢复快速而可被用于进一步的治疗。

结论

上述结果以双盲安慰剂对照长期研究第一次揭示了每日一次经皮给予多巴胺激动药（罗替戈汀）可被很好地耐受而且安全并且可以导致中度至重度不宁腿综合症患者显著的临床改善。

迄今为止还不能提供在单一疗法中的口服给药达到所述结果，其中与安慰剂相比即使 IRLSSG 值增加 2 也被看作成功。因此增加 10 或更多单位构成了甚至更大的治疗进步并由此是根据本发明优选的。

所述实验特别显示了根据本发明的给药方式在缓解 RLS 患者的疾病状况中的功效，在所述患者中可观测到由于早先的不同给药方法所导致的 RLS 症状的增加。