



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102711744 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 25

(21) 申请号 201080059296. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 12. 14

A61K 9/70(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/27(2006. 01)

09180413. 8 2009. 12. 22 EP

A61K 31/445(2006. 01)

10154648. 9 2010. 02. 25 EP

A61K 31/55(2006. 01)

审查员 耿立冬

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 06. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/069654 2010. 12. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/076621 DE 2011. 06. 30

(73) 专利权人 阿西诺股份公司

地址 德国米斯巴赫

(72) 发明人 海克·普林茨 比约恩·舒拉德

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 张春水 田军锋

权利要求书2页 说明书18页

(54) 发明名称

用于施用利凡斯的明和其衍生物的透皮治疗系统

(57) 摘要

本发明涉及一种用于通过皮肤施用活性成分的透皮治疗系统,其包括:a)覆盖层,b)位于覆盖层上的储库,包括包含活性成分的聚合物基体,c)位于储库上的粘合层,包括压敏型粘合剂,和d)位于粘合层上的剥离层,其中活性成分为利凡斯的明、利凡斯的明的生理上兼容的盐、水合物、溶剂化物或者衍生物,其特征在于,储库的聚合物基体既不具有羟基基团又不具有羧基基团。

1. 一种用于通过皮肤施用活性成分的透皮治疗系统,包括

- a) 覆盖层,
- b) 位于所述覆盖层上的储库,所述储库包括含有所述活性成分聚合物基体,
- c) 位于所述储库上的粘合层,所述粘合层包括压敏型粘合剂,和
- d) 位于所述粘合层上的剥离层,

其中所述活性成分是利凡斯的明或者是利凡斯的明的生理上兼容的盐、水合物,

其特征在于,所述储库的所述聚合物基体不具有羟基基团又不具有羧基基团,其中所述储库不包含选自下述的抗氧化剂:生育酚和其酯、芝麻油的芝麻酚,其中所述储库包含相对于所述储库的总重量的 20-30 重量%的活性成分和 70-80 重量%的聚合物基体,其中所述聚合物基体包括选自聚丙烯酸酯、丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物、聚异丁烯、丁二烯苯乙烯共聚物和其混合物中的至少一种聚合物和/或共聚物。

2. 根据权利要求 1 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述系统不包含抗氧化剂。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的透皮治疗系统,其中所述粘合层附加地包含胶凝剂和增塑剂。

4. 根据权利要求 3 所述的透皮治疗系统,所述粘合层包含相对于所述粘合层的所述总重量的 60.0-74.9 重量%的压敏型粘合剂、0.1-2.0 重量%的胶凝剂和 25-39.9 重量%的增塑剂。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述压敏型粘合剂为聚异丁烯。

6. 根据权利要求 5 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述聚异丁烯是由具有不同分子量的两种聚异丁烯聚合物构成的混合物。

7. 根据权利要求 6 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述第一聚异丁烯聚合物具有 40000g/mol 的平均分子量 M_v ,并且所述第二聚异丁烯聚合物具有 400000g/mol 的平均分子量 M_v 。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述第一聚异丁烯聚合物与所述第二聚异丁烯聚合物的重量比为 4:6。

9. 根据权利要求 3 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述胶凝剂是高度分散形式的 SiO_2 或者所述胶凝剂具有热解硅酸的形式。

10. 根据权利要求 3 所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述增塑剂为石蜡、中性油、矿物油或者其混合物。

11. 通过皮肤施用活性成分的透皮治疗系统,包括:

- a) 覆盖层,
- b) 位于所述覆盖层上的储库,所述储库包含相对于所述储库的总重量的 20-30 重量%的活性成分和 70-80 重量%的聚合物基体,其中所述聚合物基体由无羟基基团和无羧基基团的丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物制成,
- c) 位于所述储库上的粘合层,所述粘合层包括 0.1-1 重量%的二氧化硅、25-39.9 重量%的轻质液体石蜡和 60-79.9 重量%的如下混合物,所述混合物由具有 40000g/mol 的平均分子量 M_v 的聚异丁烯和具有 400000g/mol 的平均分子量 M_v 的聚异丁烯制成,和
- d) 位于所述粘合层上的剥离层,

其中所述活性成分为利凡斯的明或者利凡斯的明的生理上兼容的盐、水合物。

12. 用于制造根据权利要求 1 至 11 之一所述的透皮治疗系统的方法, 包括

i) 制造包含所述储库的部件, 所述部件包含所述覆盖层和所述储库, 所述储库位于所述覆盖层的确定为朝向皮肤的侧上。

ii) 制造包含所述粘合层的部件, 所述部件包含所述剥离层和位于所述剥离层上的粘合层, 和

iii) 将来自 i) 和 ii) 的所述部件彼此层压, 使得覆盖层和剥离层在制成的所述透皮治疗系统的横截面中为彼此相对的、最外部的层。

13. 根据权利要求 12 所述的方法, 包括

i) 以在适当介质中的溶液或者分散系的形式将形成所述储库的合成物的膜涂覆到所述覆盖层的确定为朝向皮肤的侧上, 并且随后干燥所述膜,

ii) 以在适当介质中的溶液或者分散系的形式将形成所述粘合层的合成物的膜涂覆到所述剥离层上, 并且随后干燥所述膜, 和

iii) 将来自 i) 和 ii) 的所述部件彼此层压, 使得覆盖层和剥离层在制成的所述透皮治疗系统的横截面中为彼此相对的、最外部的层。

14. 聚合物或者共聚物的应用, 所述聚合物或者共聚物既不具有羟基基团又不具有羧基基团, 以用于在透皮治疗系统中稳定活性成分利凡斯的明, 和 / 或用于在透皮治疗系统中降低所述活性成分利凡斯的明的分解。

15. 根据权利要求 14 所述的聚合物或者共聚物的应用, 所述聚合物或者共聚物不包含游离的羟基基团和游离的羧基基团, 并且选自聚丙烯酸酯、丙烯酸酯 - 醋酸乙烯酯共聚物、聚异丁烯、丁二烯苯乙烯共聚物。

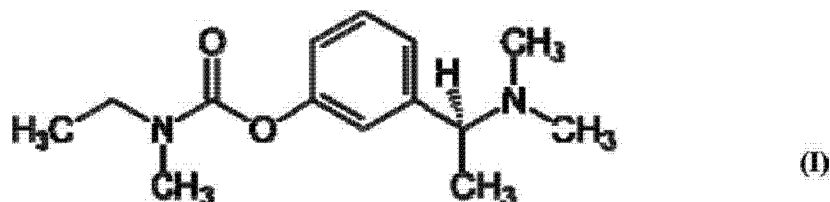
16. 根据权利要求 1 至 11 之一所述的透皮治疗系统, 用于治疗阿尔茨海默氏症和帕金森痴呆症。

用于施用利凡斯的明和其衍生物的透皮治疗系统

[0001] 本申请的主题是一种用于针对治疗目的而透皮施用利凡斯的明(Rivastigmin)、其生理上兼容的盐、水合物、溶剂或衍生物的系统。

[0002] 利凡斯的明为式 I 的氨基甲酸苯酯 (S)-N- 乙基 -3-[(1- 二甲氨基) 乙基]-N- 甲基 - 苯基 - 氨基甲酸盐

[0003]



[0004] 利凡斯的明是在中枢神经系统中起作用的胆碱酯酶抑制剂,并且因此是用于治疗阿尔茨海默氏症和帕金森痴呆症的活性成分。

[0005] 利凡斯的明能够存在为游离碱,但是还存在为酸加成盐、水合物、溶剂化物或者存在为特殊的衍生物。只要没有另加说明,所述衍生物就以名称“利凡斯的明”包括在本发明中。

[0006] 利凡斯的明的优选给药方式为借助于透皮治疗系统进行的经皮施用,即透皮贴剂。透皮贴剂典型地为包含待递送的活性成分的小的、自粘的绷带。所述绷带能够具有不同的形状和大小。最简单的类型为包括在载体(覆盖层)上的活性成分储备(储库)的粘合单体。储库典型地由在药学上可接受的、压力敏感的粘合剂中的活性成分所形成,并且与表皮直接接触,由此活性成分通过透皮扩散递送到病人体内。

[0007] 较复杂的贴剂是多层压制品或具有活性成分储备的贴剂,在所述贴剂中能够在储库与皮肤之间设置另一粘合层。

[0008] 已经在利凡斯的明的基础专利文献 GB2203040 中描述通过利凡斯的明的透皮贴剂实现的给药方式。在其中所公开的透皮贴剂由覆盖层和形成储库的层组成。除了活性成分利凡斯的明之外,在储库中还包含亲水的聚合物、非溶胀的丙烯酸盐聚合物和增塑剂。

[0009] 在 GB2203040 公开之后,研发并描述尤其包含利凡斯的明作为活性成分的其他透皮治疗系统(TTS)。在 WO 02/03969 中描述一种 TTS,其中包含活性成分的基体层(储库)附加地包含高度分散的二氧化硅以用于提高皮肤渗透。

[0010] 在 DE 199 18 106 中,储库包含压敏粘合的(haftklebendes)聚合物,所述聚合物具有带有限定含量的羧基基团的丙烯酸或者甲基丙烯酸单元,由此将提高酸性聚丙烯压敏型粘合剂相对于湿气的吸水能力以及耐受性。

[0011] WO 2007/064407A1 公开一种具有基于硅树脂的粘合层的 TTS,由此将实现在利凡斯的明治疗中的粘合特性、兼容性和安全性。根据 WO2007/064407A1,尤其优选的是,储库层包含抗氧化剂(第七页第四段)。相应地,在实例中的全部配方包含抗氧化剂维生素 E。在那里所使用的 **Duro-Tak®** 387-2353 为具有羧基基团的聚丙烯酸酯。根据 WO2007/064407A1,储库层还应该具有作为渗透性改进物的不同物质,例如甘油、脂肪酸等(第七页第五段)。所述物质大多包含游离的羟基基团或者羧基基团,其因此存在于储库层

的聚合物基体中。WO 2007/064407A1 不特别地专注于利凡斯的明的稳定性。特别地，WO 2007/064407A1 中没有教导：选择用于储库层的聚合物基体的特定聚合物，以便预防利凡斯的明的分解。

[0012] US 2008/0044461A1 公开具有多奈哌齐(Donepezil)的 TTS 配方(见实例)。还提及利凡斯的明(权利要求 7)。US 2008/0044461A1 没有公开具有聚合物基体的活性成分层。更缺器而言，释放通过膜片(所谓的膜片贴剂)来控制，而不是通过聚合物骨架来控制，活性成分嵌入到所述聚合物骨架中(所谓的基体贴剂)。此外，US 2008/0044461A1 的一个重要特征为，储库层包含胶凝剂和渗透增强剂(见权利要求 1)。醇用作渗透增强剂(见 [0053])。纤维素聚合物用作胶凝剂(见 [0055])。因此，渗透增强剂和胶凝剂为具有游离的羟基基团的化合物，所述化合物在 TTS 中存在于储库层中。

[0013] US 2007/0259028A1 公开具有多奈哌齐的 TTS 配方(见实例)。还提及利凡斯的明(权利要求 3)。US 2007/0259028A1 的一个重要特征为，储库层包含多元醇，例如甘油。因此，根据 US 2007/0259028A1 必然在储库层的聚合物基体中存在游离的羟基基团。

[0014] US 2004/0086552A1 公开具有活性成分的 TTS 配方，所述活性成分能够选自极其长的列表(见 [0070] 至 [0095])。既公开了基体贴剂还公开了“膜片贴剂”(见 [0057] 至 [0058])。对于基体贴剂，US 2004/0086552A1 并未教导选择用于基体的特定的聚合物，以稳定活性成分。

[0015] US 6,689,379B1 中公开具有特殊的粘合层的 TTS 配方。利凡斯的明还提及为可能的活性成分。活性成分优选应该包含具有羟基基团的化合物，见权利要求 10。US 6,689,379B1 没有教导选择用于储库层的聚合物基体的特定的聚合物，以便预防利凡斯的明的分解。

[0016] 然而，专利文献 EP 1 047 409 报道在通过 TTS 施用利凡斯的明时常见的问题。发现了活性成分正好在氧气存在时是容易分解的。在 GB 2203040 中公开的透皮合成物中，根据在 EP 1 047 409 中的公开内容，尽管围绕活性成分形成闭合的聚合物基体并且气密地封装该合成物，利凡斯的明仍然分解。在 EP 1 047 409 中，通过将抗氧化剂添加给药学合成物来解决利凡斯的明的低稳定性的问题。

[0017] 因此，本发明的目的是提出包含用于透皮施用的利凡斯的明的治疗合成物，所述合成物在没有添加抗氧化剂的情况也是足够稳定的。

[0018] 令人惊讶地发现，当储库的聚合物基体既不具有羟基基团也不具有羧基基团时，利凡斯的明在透皮贴剂中是足够稳定的。尤其，本发明基于，选择用于聚合物基体的特殊的聚合物，以便由此避免或者最小化利凡斯的明的分解。

[0019] 因此，本发明提供了一种包含利凡斯的明的足够稳定的 TTS 和用于制造所述 TTS 的方法。此外，本发明提出不具有羟基基团也不具有羧基基团的聚合物和共聚物在包含利凡斯的明的 TTS 中的应用，和提出一种用于治疗阿尔茨海默氏症和帕金森痴呆症的 TTS。

[0020] 因此，本发明的第一方面为一种用于施用利凡斯的明的 TTS，所述 TTS 包含下述部件：

[0021] a) 覆盖层，

[0022] b) 位于覆盖层上的储库，包括其中嵌入有活性成分的聚合物基体，其中活性成分为利凡斯的明或者利凡斯的明的生理上兼容的盐、水合物、溶剂化物或者衍生物，

[0023] c)位于储库上的粘合层,包括具有在 30000g/mol 和 100000g/mol 之间的平均分子量的第一聚异丁烯聚合物,和具有在 300000g/mol 和 500000g/mol 之间的平均分子量的第二聚异丁烯聚合物;和

[0024] d)位于粘合层上的剥离层,

[0025] 其特征在于,储库的聚合物基体既不具有羟基基团又不具有羧基基团。

[0026] 本发明的第二方面为,一种用于施用利凡斯的明的 TTS,所述 TTS 包括下述部件:

[0027] a)覆盖层,

[0028] b)位于覆盖层上的储库,包括其中嵌入有活性成分的聚合物基体,

[0029] c)位于储库上的粘合层,包括压敏型粘合部和

[0030] d)位于粘合层上的剥离层,

[0031] 其中活性成分为利凡斯的明或者利凡斯的明的生理上兼容的盐、水合物、溶剂化物或者衍生物,并且其中储库的聚合物基体既不具有羟基基团又不具有羧基基团。

[0032] “聚合物基体”为具有三维结构的固体或者半固体的合成物,所述“聚合物基体”包括聚合物或者聚合物混合物。聚合物基体还称为聚合物骨架,因为三维的骨架结构通常通过聚合物或者聚合物混合物来提供。例如活性成分的其他材料能够嵌入到聚合物基体中。优选地,活性成分均匀地分布在聚合物基体中。所谓的“基体贴剂”本身对于本领域技术人员已知,其中通过聚合物基体控制活性成分的释放。

[0033] 活性成分利凡斯的明在根据本发明的 TTS 中是足够稳定的。“足够稳定”表示,活性成分的杂质在 40℃和 75%的相对空气湿度下储藏一个月后,相对于在配方中的活性成分的期望含量而言为不多于 1 重量%,优选不多于 0.5 重量%。配方中的活性成分的杂质为活性成分利凡斯的明的分解产物和随着活性成分进入到配方中的杂质(例如来自活性成分制造时的痕量的中间产物)。

[0034] 杂质的稳定性或者量能够如在实例中所描述那样来确定,优选地,分解产物/杂质的总含量在 40℃和 75%的相对空气湿度下储藏三个月后为小于 1 重量%、优选小于 0.6 重量%。还优选的是,分解产物/杂质的总含量在 40℃和 75%的相对空气湿度下储藏六个月后小于 1 重量%。还优选的是,杂质的总含量在 25℃和 60%的相对空气湿度下储藏一个月后为小于 0.25 重量%。还优选的是,杂质的总含量在 25℃和 60%的相对空气湿度下储藏三个和六个月后为小于 0.5 重量%。只要没有另加说明,“重量%”杂质的说明总是相对于在配方中的活性成分的期望含量而言。

[0035] 根据本发明的 TTS 的应用时长优选为大约 24 小时。更长的应用时长是可能的。

[0036] 优选地,并无 TTS 的组分添加抗氧化剂。然而,完全可能的是,只要抗氧化剂没有负面影响 TTS 的作用方式,在本发明的 TTS 中就能够存在抗氧化剂。在此,需要注意的是,根据本发明无需抗氧化剂来稳定利凡斯的明。然而,对于其他目的能够在根据本发明 TTS 中使用抗氧化剂。因此可能而也不优选的是:根据本发明的 TTS 包含抗氧化剂。

[0037] 在本发明的意义中的“抗氧化剂”为药学上兼容的化合物或者合成物,其减慢、妨碍、中断或者停止氧化过程。抗氧化剂尤其包含下述物质:生育酚和其酯、芝麻油的芝麻酚、安息香树脂的松柏醇苯甲酸酯、去甲二氢愈创木树脂和去甲二氢愈创木酸(NDGA)、镓酸盐(甲基-、乙基-、丙基-、戊基-、丁基-、月桂基-等镓酸盐),2,6-二叔丁基对甲酚(Butylhydroxyanisol)(BHT,还称作丁基对甲酚);抗坏血酸及其盐和酯、(例如抗坏血酸棕

桐酸酯)、异抗坏血酸(异抗坏血酸)及其盐和酯、硫代甘油、甲醛次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、偏重亚硫酸钾、丁基羟基茴香醚、二丁基羟基甲苯、丙酸。典型的抗氧化剂为如 α -生育酚的生育酚和其酯,丁基化羟基甲苯和丁基羟基茴香醚。术语“生育酚”包括生育酚酯。已知的生育酚为 α -生育酚。术语“ α -生育酚”包括 α -生育酚的酯(例如 α -生育酚-醋酸酯)。

[0038] 优选地,储库、优选整个 TTS 不包含生育酚。在另一实施形式中,储库、优选整个 TTS 不包含生育酚和 2,6-二叔丁基对甲酚(Butylhydroxydianisole)(BHT,还称作丁基-p-甲酚)。在另一实施形式中,储库,优选整个 TTS 不包含生育酚、二叔丁基对甲酚、叔丁基对羟基茴香醚。在特殊的实施形式中,储库、优选整个 TTS 不包含下述抗氧化剂:生育酚和其酯、芝麻油的芝麻酚、安息香树脂的松柏醇苯甲酸酯、去甲二氢愈创木树脂和去甲二氢愈创木酸(NDGA)、镓酸盐(甲基-、乙基-、丙基-、戊基-、丁基-、月桂基-等镓酸盐),2,6-二叔丁基对甲酚(Butylhydroxydianisole)(BHT,还称作丁基对甲酚);抗坏血酸及其盐、抗坏血酸棕榈酸酯、异抗坏血酸(异抗坏血酸)及其盐、硫代甘油、甲醛次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、偏重亚硫酸钾、丁基羟基茴香醚、二丁基羟基甲苯、丙酸。典型的抗氧化剂为如 α -生育酚的生育酚和其酯,丁基化羟基甲苯和丁基羟基茴香醚。在特殊的实施形式中,储库、优选整个 TTS 根本不包含抗氧化剂。

[0039] 在本发明的 TTS 中的抗氧化剂的量通常分别相对于总配方(不包括覆盖层和剥离层)的重量而言小于 1 重量%或者小于 0.1 重量%,优选小于 0.05 重量%,最优选小于 0.01 重量%。

[0040] 根据本发明的 TTS 的结构包含多个层。在 TTS 的应用时位于皮肤对面的端部上存在覆盖层。在覆盖层的在使用时朝向人皮肤的侧处存在储库。此外,在储库的在使用时朝向人皮肤的侧上存在粘合层。在应用 TTS 之前,在粘合层的在使用时朝向人类皮肤的侧上存在剥离层,所述剥离层直接在使用 TTS 之前被移除。

[0041] 特别地,不限制根据本发明的 TTS 的面积。通常,面积为大约 $5\text{--}30\text{cm}^2$,然而完全能够更大或者更小。

[0042] 在一个实施形式中,根据本发明的 TTS 的覆盖层的面积至少相当于粘合层或者储库的面积。然而,所述覆盖层面积也能够大于储库面积,使得所述覆盖层面积不仅完全地覆盖储库,而且还突出于储库的边缘。然而,在这种实施形式中,粘合层的面积等于覆盖层的面积,或者覆盖层的朝向皮肤的侧具有另一粘合层,以便确保 TTS 的朝向皮肤的整个表面在使用时附着在皮肤上。在另一实施形式中,覆盖层比储库的面积小一些。

[0043] 储库

[0044] 根据本发明的 TTS 的储库包含嵌入到聚合物基体中的活性成分。根据本发明的所述方面,聚合物基体仅仅由不具有羟基基团或者羧基基团的聚合物或者共聚物组成。无形成聚合物基体的官能团的优选聚合物或共聚物为确定的聚丙烯酸酯、丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物、聚异丁烯、丁二烯苯乙烯共聚物,其能够单独地或者作为混合物存在。

[0045] 基于丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯的聚合物(均聚物、共聚物和嵌段共聚物)能够用作适当的聚丙烯酸酯,所述聚丙烯酸酯基本不包含游离的官能团。在此,尤其正丙烯酸丁酯,正甲基丙烯酸丁酯,丙烯酸乙酯,2-丙烯酸乙基己酯,甲基丙烯酸乙酯,丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸甲酯,丙烯酸叔丁酯,丙烯酸仲丁酯,甲基丙烯酸叔丁酯,甲基丙烯酸环

己酯, 2-乙基甲基丙烯酸己酯, 甲基丙烯酸异冰片酯, 甲基丙烯酸异丁酯, 丙烯酸异丙酯, 甲基丙烯酸异丙酯和所述单体的混合物考虑作为用于制造适当的聚丙烯酸酯的单体。所述单体为丙烯酸或者甲基丙烯酸的酯, 所述丙烯酸或者甲基丙烯酸承载没有其他游离官能团的线性的、分支的或者环形的脂肪族的 C_1-C_{12} 取代基。乙酸乙烯酯也能够作为与所述单体中的至少一个的共聚单体以用于制造聚丙烯酸酯。

[0046] 聚合物基体优选由基本上不包含游离的官能团的一种或多种聚丙烯酸酯制成。更优选的是, 聚合物基体由通过丙烯酸酯和 / 或甲基丙烯酸酯的聚合来制造的聚丙烯酸酯制成。在特别的实施形式中, 聚合物基体由通过丙烯酸酯和 / 或甲基丙烯酸酯的聚合来制造的聚丙烯酸酯制成, 其中丙烯酸酯和 / 或甲基丙烯酸酯选自正丙烯酸丁酯, 正甲基丙烯酸丁酯, 丙烯酸乙酯, 2-丙烯酸乙基己酯, 甲基丙烯酸乙酯, 丙烯酸甲酯, 甲基丙烯酸甲酯, 丙烯酸叔丁酯, 丙烯酸仲丁酯, 甲基丙烯酸叔丁酯, 甲基丙烯酸环己酯, 2-乙基甲基丙烯酸己酯, 甲基丙烯酸异冰片酯, 甲基丙烯酸异丁酯, 丙烯酸异丙酯, 甲基丙烯酸异丙酯和其混合物。在另一实施形式中, 聚合物基体基本上由通过丙烯酸酯和 / 或甲基丙烯酸酯与乙酸乙烯酯的共聚来制造的聚丙烯酸酯制成, 其中丙烯酸酯和 / 或甲基丙烯酸酯选自正丙烯酸丁酯, 正甲基丙烯酸丁酯, 丙烯酸乙酯, 2-丙烯酸乙基己酯, 甲基丙烯酸乙酯, 丙烯酸甲酯, 甲基丙烯酸甲酯, 丙烯酸叔丁酯, 丙烯酸仲丁酯, 甲基丙烯酸叔丁酯, 甲基丙烯酸环己酯, 2-乙基甲基丙烯酸己酯, 甲基丙烯酸异冰片酯, 甲基丙烯酸异丁酯, 丙烯酸异丙酯, 甲基丙烯酸异丙酯和其混合物。

[0047] 尤其优选的是: 丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物 **Duro-Tak®** 87-4098, 其以分别大约 50% 由初始单体 2-丙烯酸乙基己酯和醋酸乙烯酯制成, 以及丙烯酸酯 **Duro-Tak®** 87-9088(同样为没有官能团的丙烯酸酯聚合物), 获得自汉高(Henkel)公司。在特殊的实施形式中, 将丙烯酸酯 **Duro-Tak®** 87-900A 或者 **Duro-Tak®** 87-9301 用于聚合物基体。

[0048] 相对于制成聚合物基体的单体混合物, 含有游离的羟基基团或游离的羧基基团的单体(例如承载官能团的丙烯酸、甲基丙烯酸以及丙烯酸或甲基丙烯酸的酯, 尤其为含有羟基基团的酯)的总份额位于 1 重量%之下, 优选位于 0.5 重量%之下, 更优选位于 0.2 重量%之下。在特别的实施形式中, 所述单体的总份额位于 0.1 重量%之下。在特殊的实施形式中, 在单体混合物中不含有游离的羟基基团和游离的羧基基团。

[0049] 尽管在 WO 03/017988A1 中已经描述了包含没有羟基基团和羧基基团的聚丙烯酸酯作为含有活性成分的聚合物基体的 TTS, 然而没有结合活性成分利凡斯的明来描述。在 WO 03/017988 中所描述的目的为, 解决 TTS 的低的活性成分利用率的缺点。根据所述公开文献, 该目的通过聚合物基体来实现, 所述聚合物基体在理想情况下没有羟基基团和羧基基团。活性成分利凡斯的明在所述参考文献中没有被提及, 也没有描述提高利凡斯的明的稳定性的作用。

[0050] 储库在本发明的实施形式中基本上不包含含有游离的羟基基团和游离的羧基基团的聚合物或者共聚物。优选地, 储库基本上不含有游离的羟基基团和游离的羧基基团。更优选地, 储库基本上不含有游离的氨基基团、游离的羟基基团和游离的羧基基团。在特别的实施形式中, 粘合层也基本上不包含含有游离的羟基基团和游离的羧基基团的聚合物或者共聚物。优选地, 粘合层基本上不含有游离的羟基基团和游离的羧基基团。更优选地, 粘合层基本上不包含游离的氨基基团、游离的羟基基团和游离的羧基基团。

[0051] 储库优选包含相对于储库总重量而言 20-40 重量 % 的利凡斯的明和 60-80 重量 % 的聚合物基体。在根据本发明的 TTS 的尤其优选的实施形式中, 储库包含 25 重量 % 的利凡斯的明和 75 重量 % 的聚合物基体。优选地, 储库除了活性成分和聚合物基体之外不具有其他的成分。然而可能的是, 附加地, 在现有技术中已知的添加材料还包含在储库中。因此, 附加地能够在储库中存在例如增塑剂或者胶凝剂。

[0052] 利凡斯的明的绝对量与不同的因素相关, 尤其是与待使用的 TTS 的大小、在储库中的活性成分浓度和单位面积重量相关。干燥的储库基体的单位面积重量优选位于 $20-100\text{g/m}^2$ 的范围内, 更优选在 $25-80\text{g/m}^2$ 的范围内并且还更优选在 $30-70\text{g/m}^2$ 的范围内。储库能够具有在 $20-400\text{ }\mu\text{m}$, 或者 $30-200\text{ }\mu\text{m}$ 或者 $40-100\text{ }\mu\text{m}$ 范围内的厚度(干厚度)。不同于所述厚度的其他厚度也是可能的。

[0053] 粘合层

[0054] 根据本发明的 TTS 的粘合层包含优选由聚异丁烯制成的压敏型粘合剂。聚异丁烯为自粘的压敏型粘合剂, 其不硬透并且因此在长的时间段保持其粘性。优选地, 具有不同平均分子量的聚异丁烯用作混合物。聚异丁烯在不同的平均分子量中获得。与聚异丁烯相关的表述的“平均分子量”在本申请中涉及所谓的粘度平均分子量 M_v 。粘度平均分子量 M_v 从在处于 20°C 的异辛烷中的聚异丁烯溶液的溶液粘度中确定。厄布洛德粘度计用作测量设备。从下式中算出粘度平均分子量 M_v :

[0055]

$$M_v = \frac{0.65}{3.06} \sqrt{J_0 \times 10^2}$$

[0056] 根据舒兹—布拉施克关系从所测量的比粘度 η_{sp} 和溶液浓度中求出用于确定粘度平均分子量 M_v 所必需的史纸粘度指数 J_0 。

[0057] $J_0 = \eta_{sp}/c(1+0.31 \times \eta_{sp})\text{cm}^3/\text{g}$ (舒兹—布拉施克关系)

[0058] 比粘度 $\eta_{sp}=t/t_0-1$, 其中 t 和 t_0 为溶液或者溶剂(分解借助哈根巴赫—库埃特校正(Hagenbach-Couette-Korrektur))的流动时间, 并且 c 是以 g/cm^3 为单位的溶液浓度。可能地, 能够补充性地考虑规定 DIN 53728。

[0059] 聚异丁烯的适当的平均分子量 M_v 例如位于大约 40000g/mol 至大约 4000000g/mol 的范围内。优选的混合物为(1) 具有大约 40000g/mol 的平均分子量 M_v 的聚异丁烯(例如 **Oppanol®** B10, 获得自巴斯夫公司)和具有大于大约 1000000g/mol 的平均分子量 M_v 的聚异丁烯(例如 **Oppanol®** B100, 获得自巴斯夫公司, 具有大约 1110000g/mol 的平均分子量 M_v)的混合物。本领域技术人员已知的是, 以适当的比例混合不同的分子量, 以便实现粘合层的所希望的特性。

[0060] 在粘合层中的聚异丁烯能够具有下述分子量分布, 所述分子量分布具有在 30000g/mol 和 100000g/mol 之间的第一相对最大值和在 300000g/mol 和 500000g/mol 之间的第二相对最大值。更优选地, 第一相对最大值位于 35000g/mol 和 50000g/mol 之间, 并且, 与其无关地, 第二相对最大值位于 350000g/mol 和 450000g/mol 之间。最优选地, 第一相对最大值为大约 40000g/mol , 并且, 与其无关地, 第二相对最大值为大约 400000g/mol 。

[0061] 压敏型粘合剂的聚异丁烯混合物能够通过如下方式获得: 将具有在 30000g/mol

和 100000g/mol 之间的平均分子量 M_v 的第一聚异丁烯聚合物与具有在 300000g/mol 和 500000g/mol 之间的平均分子量 M_v 的第二聚异丁烯聚合物混合。第一聚异丁烯聚合物优选具有在 35000g/mol 和 50000g/mol 之间的平均分子量 M_v , 最优选为大约 40000g/mol。第二聚异丁烯聚合物优选具有在 350000g/mol 和 450000g/mol 之间的平均分子量 M_v , 最优选为大约 400000g/mol。

[0062] 优选的混合物为(1)具有大约 40000g/mol 的平均分子量 M_v 的聚异丁烯(例如 **Oppanol®** B10 SFN, 获得自巴斯夫公司)和具有大于大约 400000g/mol 的平均分子量 M_v 的聚异丁烯(例如 **Oppanol®** B50SF, 获得自巴斯夫公司)的混合物。

[0063] 在混合物中的两种聚异丁烯聚合物的份额能够变化。在混合物中的第一聚异丁烯聚合物与第二聚异丁烯聚合物的重量比能够为 10:1 至 1:10, 优选 2:1 至 1:2, 最优选地, 比例大约为 4:6。在尤其优选的实施形式中, 压敏型粘合剂的聚异丁烯聚合物由 4 重量份的 **Oppanol®** B10 (例如 **Oppanol®** B10SFN) 和 6 重量份的 **Oppanol®** B50SF 组成。

[0064] 根据本发明, 压敏型粘合剂在粘合层中相对于粘合层的总重量而言在 40-100 重量%, 优选 50-90 重量%, 更优选 55-80 重量% 并且还更优选 60-69.9 重量% 的范围中。

[0065] 不特别地限制粘合层的厚度(干厚度)。其能够位于大约 10-300 μm 的范围内, 或者位于 70-140 μm 的范围内。粘合层的绝对量能够为大约 10-50g/m², 或者 20-40g/m², 但不限制于此。

[0066] 粘合层优选附加地包含增塑剂和胶凝剂。适当的增塑剂在现有技术中已知, 其中优选为矿物油、中性油、石蜡、聚丁烯、亚麻子油、棕榈酸辛酯、鲨烯、角鲨烷、硅油、肉豆蔻酸异丁酯、异硬脂醇和 / 或油醇, 尤其优选地为矿物油、中性油、聚丁烯和 / 或石蜡。矿物油是无色清澈的烃。矿物油从在石油的大约 300°C 之上沸腾的蒸馏馏份中获取, 并且通过固态烃的冷却而释放。通过适当的馏份能够获取矿物油, 其大致在即在体温、即大约 35-37°C 时是液态的, 并且在更低的温度、尤其在 20°C 的温度时是固态的。具有大约 30-35°C 的融点温度的矿物油的选择是优选的。尤其优选的是符合欧洲药典 6 和 / 或美国药典 32-NF 27 的要求的石蜡和矿物油。

[0067] 增塑剂在粘合层中优选存在于相对于粘合层的总重量的 0-60 重量% 的范围中的量, 还优选为 10-50 重量%, 更优选在 25-39.9 重量% 的范围内, 例如为 35 重量%。

[0068] 胶凝剂优选为具有特定结构的胶凝剂, 所述胶凝剂在其表面上具有高浓度的极性基团。所述高浓度的极性基团引起朝向油相应高的边界面应力, 所述边界面应力通过微粒彼此间凝聚成凝胶骨架来部分地进行补偿。因此, 在油和骨架形成表面之间的极性差越大, 凝胶骨架总是就越坚实。优选地, 根据本发明, 高度分散的二氧化硅或者热解硅酸用作胶凝剂。微粒的大小优选在纳米范围中变动并且位于例如 400-1500nm 范围中, 尤其在 500-1000nm 的范围中。热解硅酸例如以商品名 CAB-O-SI **L®** 销售并且为用于矿物油的增稠剂。用于适当的胶凝剂的另一实例为膨润土。还能够使用已知为胶凝剂的卡波姆钠。胶凝剂优选以相对于粘合层重量 0.1-4.0 重量%, 还优选 0.1-2.0 重量%, 更优选 0.5-2.0 重量% 的量使用。

[0069] 在根据本发明的 TTS 的尤其优选的实施形式中, 粘合层包含 60-69.9 重量% 的压敏型粘合剂或者聚异丁烯, 其中所述聚异丁烯能够如上面所描述由具有不同的分子量的聚

异丁烯的混合物制成,相对于粘合层的总重量的 0.1-2.0 重量 % 的胶凝剂或者高度分散的二氧化硅或者热解硅酸,和 25-39.9 重量 % 的增塑剂或者矿物油。

[0070] 根据本发明的 TTS 的覆盖层优选是闭塞的,即封闭的。这种覆盖层能够在优选的实施形式中由尤其是聚乙烯的聚烯烃,或者由聚酯以及聚氨酯制成。也能够有利地使用包含多个彼此重叠设置的不同的聚合物的层。适当的材料包含聚烯烃、玻璃纸、醋酸纤维素、乙基纤维素、设有增塑剂的乙酸乙烯酯-氯化乙烯共聚物,乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、聚对苯二甲酸乙二酯、尼龙、聚乙烯、聚丙烯、聚偏氯乙烯、乙烯-甲基丙烯酸酯共聚物、如需可能能够覆层的纸、织物、铝箔和聚合物金属成分材料。尤其优选的是如聚对苯二甲酸乙二酯膜的聚酯膜。背衬层的厚度能够如在现有技术中常见的例如为 10 μm 至 100 μm ,例如大约 40 μm (标称厚度)。更尤其优选的是,由染色的 PE (聚乙烯)、PETP (聚对苯二甲酸乙二酯) 和铝制成敷料膜。

[0071] 在粘合层上根据本发明存在剥离层,还称作为“释放衬垫(release liner)”。所述剥离层优选由如需可能还能够金属化的聚合物材料制成。优选使用的材料的实例为聚氨酯、聚醋酸乙烯酯、聚偏氯乙烯、聚丙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二酯、聚对苯二甲酸丁二酯以及可能地借助相应的聚合物进行表面覆层的纸。在此,优选的是,其为单侧或者双侧以含氟聚合物覆层的或者硅化处理的剥离层。尤其优选的是市面上常见的以含氟聚合物覆层的或者硅化处理的聚酯膜,如单侧硅化处理的商用产品 Primeliner 100 μm 和 Perlasic LF 75 μm (Loparex 公司,荷兰和 Perlen Converting AG,瑞士) 或者单侧以含氟聚合物覆层的产品,例如 ScotchPak 1022 (3M 药物控释 (3M Drug delivery))。

[0072] 根据本发明的 TTS 的尤其优选的实施形式为用于通过皮肤使用活性成分的 TTS,包括:

[0073] a) 覆盖层,

[0074] b) 位于覆盖层上的储库,包含相对于储库的总质量的 20-30 重量 % 的活性成分和 70-80 重量 % 的聚合物基体,其中聚合物基体基本上由无羟基基团和无羧基基团的丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物制成,并且其中活性成分为利凡斯的明或者其生理上兼容的盐、水合物、溶剂化物或者衍生物;

[0075] c) 位于储库上的粘合层,包括 0.1-1 重量 % 的二氧化硅、25-39.9 重量 % 的轻质矿物油(轻质液体石蜡)和作为压敏型粘合剂的 60-79.9 重量 % 的混合物,所述混合物由具有大约 40000g/mol 的平均分子量 M_v 的聚异丁烯聚合物和具有大约 400000g/mol 的平均分子量 M_v 的聚异丁烯聚合物制成;和

[0076] d) 位于粘合层上的剥离层,

[0077] 其中在无覆盖层和剥离层的总配方中的抗氧化剂的量小于 0.1 重量 %,优选小于 0.01 重量 %。

[0078] 在特别的实施形式中,根据本发明的 TTS 不包含由选自维生素 E 和其酯、二丁基羟基甲苯和丁基羟基茴香醚的抗氧化剂。

[0079] 本发明的第三方面为用于通过皮肤使用活性成分的透皮治疗系统,包括:

[0080] a) 覆盖层,

[0081] b) 位于覆盖层上的储库,包括含有活性成分的聚合物基体,

[0082] c) 位于储库上的粘合层, 包括压敏型粘合剂, 和

[0083] d) 位于粘合层上的剥离层,

[0084] 其中活性成分为利凡斯的明或者其生理上兼容的盐、水合物、溶剂化物或者衍生物, 其特征在于, TTS 不含有抗氧化剂。

[0085] 优选地, (本发明的第三方面的 TTS 的) 储库的聚合物基体不含有羟基基团和羧基基团。上面针对本发明的第一和 / 或第二方面所描述的其他的实施形式相应地适用于本发明的第三方面, 而不在此将其再次复述。

[0086] 本发明的第四方面为提供制造根据本发明的 TTS 的方法。该方法包括

[0087] i) 制造包含储库的部件, 包含覆盖层和储库, 所述储库位于覆盖层的确定为朝向皮肤的侧上。

[0088] ii) 制造包含粘合层的部件, 包含剥离层和位于剥离层上的粘合层, 和

[0089] iii) 将来自 i) 和 ii) 中的部件彼此层压, 使得覆盖层和剥离层在制成的 TTS 的横截面中为彼此相对的、最外部的层。

[0090] 该方法的优选实施形式包括

[0091] i) 以在适当介质中的溶液或者分散系的形式将形成储库的合成物的膜涂覆到覆盖层的确定为朝向皮肤的侧上并且如需可能接下来干燥所述膜, 并且可能地将所述膜借助硅化处理的剥揭膜(衬层)来覆盖; 或者需可能地以在适当介质中的溶液或者分散系的形式将形成储库的合成物的膜施加到硅化处理的剥揭膜(衬层)上并且需可能地接下来干燥所述形成储库的合成物的膜, 并且借助覆盖层来覆盖该膜;

[0092] ii) 需可能地以在适当介质中的溶液或者分散系的形式将形成粘合层的合成物的膜涂覆到剥离层上, 并且如需可能接下来干燥该膜, 和

[0093] iii) 将来自 i) 和 ii) 中的部件彼此层压, 可能地在剥揭衬层的情况下, 使得覆盖层和剥离层在制成的 TTS 的横截面中为彼此相对的、最外部的层。

[0094] 优选通过如下方式制造 TTS: 首先将储库的组分, 即利凡斯的明和形成基体的聚合物或共聚物或者其混合物在如庚烷或乙酸乙酯的有机溶剂中分散或者溶解(只要聚合物并不以已溶解的方式存在)。通常, 形成基体的聚合物或者共聚物或其混合物已经位于溶剂中。在此, 根据本发明, 使用聚合物和 / 或共聚物, 其如在上面结合根据本发明的 TTS 限定那样, 即, 没有羟基基团和羧基基团聚合物和 / 或共聚物。聚合物基体的上面作为优选所述的实施形式相应地适用于根据本发明的方法。在制造储库时, 优选使用挥发的有机溶剂。然后, 所述混合物作为均匀的层在覆盖层上施加并且干燥。优选地, 储库的组分设有还称作“中间衬垫”的优选硅化处理的聚酯膜以用于保护, 所述膜施加在储库的对置于覆盖层的侧上。替选地或者于此等价的是, 混合物还首先涂覆到“中间衬垫”上并且干燥, 其中覆盖侧接下来施加到储库的对置于“中间衬垫”的侧上。紧接在储库组分与含有粘合层的部件接合之前, 移除“中间衬垫”。

[0095] 通过如下方式在单独的工作步骤中制造粘合层: 将形成压敏型粘合剂的(在有机溶剂中溶解的) 聚合物混合物, 优选不同平均分子量的聚异丁烯连同胶凝剂和增塑剂一起在如庚烷的有机溶剂中分散, 而。然而优选的是, 将压敏型粘合剂和增塑剂在有机溶剂中溶解并且接下来将胶凝剂在所述溶剂中分散。所述混合物然后能够施加到剥离膜上并且干燥。

[0096] 接下来,将在两个方法步骤中获得的部件彼此层压,并且使得将粘合层直接地施加到储库上。接下来,能够从制成的层压膜中冲裁出期望大小的膜并且包装。

[0097] 在各个方法步骤中,所需要以便将各个组分溶解的有机溶剂通过如下方式移除:将产物暴露于上升的温度,可能地还在使用负压的情况下进行。

[0098] 本发明的第五方面为不具有羟基基团和羧基基团的聚合物或者共聚物在包含利凡斯的明的 TTS 中的应用。在此,优选的是聚丙烯酸酯、丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物、聚异丁烯、丁二烯苯乙烯共聚物的应用。根据本发明,所述聚合物或者共聚物为储库的聚合体基体,活性成分利凡斯的明嵌入到所述聚合物基体中。

[0099] 在根据本发明的应用中,优选使用无羟基基团和羧基基团的聚丙烯酸酯和聚丙烯酸酯共聚物,如丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物。

[0100] 在本发明的应用的尤其优选的实施形式中,使用丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物 **Duro-Tak®** 87-4098。

[0101] 本发明的第六方面为提供用于治疗阿尔茨海默氏症和帕金森痴呆症的根据本发明的 TTS。在此,根据本发明的 TTS 优选安排用于大约 24 小时的应用时段。

[0102] 下面,根据试验的实例描述根据本发明的 TTS 的优选实施形式,并且确定所述 TTS 的相对于稳定性的特性。

[0103] 实例

[0104] 例 1

[0105] 不同配方的制造

[0106] 制造四种不同批次 A-D 的 TTS 配方,所述配方包含利凡斯的明碱。对于储库,使用丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物作为形成基体的聚合物。在表格 1 中编辑不同批次的成分的概述。

[0107] 表格 1: 批次 A 至 D 的组成

[0108]

批次	组成
A	30% 利凡斯的明碱 70% Duro-Tak® 87-4098
B	储库: 30% 利凡斯的明碱 70% Duro-Tak® 87-4098 粘合层: 30% Klearol® 1% Cab-O-Sil® 69% Oppanol® B10/B100 (7/3)
C	储库: 20% 利凡斯的明碱 80% Duro-Tak® 87-4098 粘合层: 30% Klearol® 0.5% Cab-O-Sil® 69.5% Oppanol® B10/B100 (7/3)
D	储库: 25%利凡斯的明碱 75% Duro-Tak® 87-4098 粘合层: 30% Klearol® 1% Cab-O-Sil® 69% Oppanol® B10/B100 (7/3)

[0109] 在下面详细描述在批次中所使用的组分：

[0110] 表格 2：配方实例 A 至 D 的组分的概述

[0111]

组分名称	化学描述	功能
------	------	----

[0112]

Duro-Tak® 87-4098	丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物	基体聚合物
Cab-O-Sil®	热解二氧化硅	胶凝剂
Klearol®	轻质矿物油	增塑剂
Oppanol® B10	聚异丁烯 ($M_w = 4 \times 10^4$ g/mol)	压敏型粘合剂
Oppanol® B100	聚异丁烯 ($M_w = 1,1 \times 10^6$ g/mol)	压敏型粘合剂

[0113] 制造方法

[0114] 1. 储库层的制造

[0115] 提供丙烯酸酯-醋酸乙烯酯粘合剂,并且对其称量利凡斯的明和乙酸乙酯。接下来,将组分借助于搅拌器混合在充足的乙酸乙酯中,使得形成易被涂开的、均质的覆层料。

[0116] 均质的覆层料作为薄膜涂覆在硅化处理的膜上(“中间衬垫”)。基体膜在 60°C /20 分钟和 80°C /5 分钟的情况下干燥,并且接下来借助由 PET (聚对苯二甲酸乙二酯) 制成的覆盖层覆盖。

[0117] 2. 粘附层和总层压物的制造

[0118] 共同称量并且混合聚异丁烯粘合剂。接下来,在搅拌的情况下添加庚烷、**Klearol®**、**Cab-O-Sil®**、并且搅拌至所述料是均质的。

[0119] 所述料作为薄膜涂覆到剥离层(“释放衬垫”)上,并且接下来在 60°C /20 分钟和 80°C /5 分钟的情况下取出溶剂。在干燥之后,以储库层覆盖层压物,其中之前移除“中间衬垫”。

[0120] 从所获得的层压物中冲裁出适当大小的贴剂。

[0121] 稳定性测试

[0122] 批次 A 和 B 经受了稳定性测试。在此,冲裁出的 TTS 封装在铝箔袋中,并且分别在 25°C 和 60% 的相对空气湿度的情况下,或者在 40°C 和 75% 的相对空气湿度的情况下储藏一个月。接下来,借助于 HPLC (高效液相色谱法) 和 UV 吸收确定由于利凡斯的明的分解而可能形成的杂质的含量。在表格 3 中总结所述试验的结果。

[0123] 表格 3

[0124]

批次	杂质		储藏时间
	25 °C / 60% 相对湿度	40°C / 75% 相对湿度	
A	RT = 46 min: 0.18% Total: 0.18%	---	初始
	RT = 46 min: 0.22% Total: 0.22%	RT = 46 min: 0.29% Total: 0.29%	一个月
B	RT = 46 min: 0.34% Total: 0.34%	RT = 46 min: 0.35% Total: 0.35%	两周
	RT = 46 min: 0.36% Total: 0.36%	RT = 46 min: 0.38% Total: 0.38%	一个月

[0125] 所确定的杂质以其相应的保留时间(RT)来说明。杂质的百分比数为在所涉及的配方的总重量上的份额。所说明的测量值 RL (Reporting Limit (报告限)) 的下限为 0.1%, 因为位于其下的数值位于测量不精确性的范围内。

[0126] 所述研究的结果明显显示出, 根据本发明的 TTS 配方是足够稳定的。在全部配方实例中, 在 40°C 和 75% 的相对空气湿度的情况下, 在一个月后, RT=46min 的杂质为在 0.4% 之下。

[0127] 实例 2

[0128] 不同配方的制造

[0129] 制造两个不同批次的 TTS 配方, 所述配方包含利凡斯的明。对于储库, 使用丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物作为形成基体的聚合物。在表格 4 中编辑不同批次的成分的概述。

[0130] 表格 4: 批次 179/181 和 179/182 的组成:

[0131]

批次	组成
179/181	储库: 25% 利凡斯的明碱 75% Duro-Tak® 87-4098 粘合层: 30% Pionier® 7028P (汉胜罗圣泰集团 公司) 0.5% Cab-O-Sil® 69.5% Oppanol® B10 SFN / B50 SF (4/6)
179/182	储库: 25 % 利凡斯的明碱 75 % Duro-Tak® 87-4098 粘合层: 35% 石蜡, 稀液(默克公司) 0.5 % Cab-O-Sil® 64.5% Oppanol® B10 SFN / B50 SF (4/6)

[0132] 在下面详细描述在批次中所使用的组分：

[0133] 表格 5 :配方实例组分的概述

[0134]

组分名称	化学描述	功能
Duro-Tak® 87-4098	丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物	基体聚合物
Cab-O-Sil®	热解二氧化硅	胶凝剂
Pionier® 7028P	轻质矿物油 (轻质液体石蜡)	增塑剂
Oppanol® B10 SFN	聚异丁烯($M_v =$ 大约 4×10^4 g/mol)	压敏型粘合剂
Oppanol® B50 SF	聚异丁烯($M_v =$ 大约 4×10^5 g/mol)	压敏型粘合剂

[0135] 制造方法

[0136] 1. 储库层的制造

[0137] 提供丙烯酸酯-醋酸乙烯酯粘结剂,并且为此称量利凡斯的明和乙酸乙酯。接下来,将组分借助于搅拌器混合在充足的乙酸乙酯中,使得形成易于涂开的、均质的覆层料。

[0138] 均质的覆层料作为薄膜涂覆在硅化处理的膜上(“中间衬垫”)。基体膜在 60°C /20 分钟和 80°C /5 分钟的情况下干燥,并且接下来借助由 PET 制成的覆盖层覆盖。

[0139] 2. 粘附层和总层压物的制造

[0140] 共同称量并且混合聚异丁烯粘合剂。接下来,在搅拌的情况下添加庚烷、**Pionier® 7028/** 石蜡(稀液)和**Cab-O-Sil®**,并且搅拌至所述料是均质的。

[0141] 所述料作为薄膜涂覆到剥离层(“释放衬垫”)上,并且接下来在 60°C /20 分钟和 80°C /5 分钟的情况下取出溶剂。在干燥之后,层压物借助储库层覆盖,其中之前移除“中间衬垫”。

[0142] 从所获得的压层中冲裁出适当大小的贴剂。

[0143] 稳定性测试

[0144] 两个批次经受了稳定性测试。在此,冲裁出的 TTS 封装在由铝复合物膜制成的袋中,并且分别在 25°C 和 60% 的相对空气湿度的情况下,或者在 40°C 和 75% 的相对空气湿度的情况下储藏一个月。接下来,借助于 HPLC 和 UV 吸收确定由于利凡斯的明的分解而可能形成的杂质的含量。在表格 6 和 7 中总结所述试验的结果。

[0145]

表格6: 在配方 179/181 中的杂质

初始	一个月		三个月			六个月	
	25 °C	40 °C	5 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL
Imp 4: < RL	Imp 4: < RL	Imp 4: 0,13%	Imp 4: 0,12%	Imp 4: 0,12%	Imp 4: 0,25%	Imp 4: 0,14%	Imp 4: 0,30%
Imp 5: < RL	Imp 5: 0,11%	Imp 5: 0,14%	Imp 5: 0,17%	Imp 5: 0,17%	Imp 5: 0,26%	Imp 5: 0,18%	Imp 5: 0,36%
总共: < RL	总共: 0,11%	总共: 0,27%	总共: 0,29%	总共: 0,29%	总共: 0,51%	总共: 0,32%	总共: 0,66%

表格7: 在配方 179/182 中的杂质

初始	一个月		三个月			六个月	
	25 °C	40 °C	5 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL
Imp 4: < RL	Imp 4: < RL	Imp 4: 0,16%	Imp 4: < RL	Imp 4: 0,13%	Imp 4: 0,25%	Imp 4: 0,14%	Imp 4: 0,36%
Imp 5: < RL	Imp 5: 0,11%	Imp 5: 0,17%	Imp 5: 0,13%	Imp 5: 0,15%	Imp 5: 0,28%	Imp 5: 0,18%	Imp 5: 0,41%
总共: < RL	总共: 0,11%	总共: 0,33%	总共: 0,13%	总共: 0,28%	总共: 0,53%	总共: 0,32%	总共: 0,77%

[0146] 杂质的百分比的量说明为在所涉及的配方的活性成分的期望含量上的份额。各杂质的所说明的测量值 RL (报告限) 的下限为 0.1%, 因为位于其下的数值位于测量不精确性的范围内。除了在表格 6 和 7 中所说明的杂质之外, 没有观察到在 0.1% 的“报告限”之上的杂质。

[0147] 所述研究的结果明显显示出, 根据本发明的 TTS 配方是足够稳定的。

[0148] 此外, 本发明的涉及下述主题(1)至(17):

[0149] (1) 一种用于通过皮肤施用活性成分的透皮治疗系统, 包括

[0150] a) 覆盖层,

[0151] b) 位于所述覆盖层上的储库,所述储库包括含有所述活性成分的聚合物基体,其中所述活性成分为利凡斯的明或者利凡斯的明的生理上兼容的盐、水合物、溶剂化物或者衍生物,

[0152] c) 位于所述储库上的粘合层,所述粘合层包括作为压敏型粘合剂的第一聚异丙烯聚合物和第二聚异丙烯聚合物,所述第一聚异丙烯聚合物具有在 30000g/mol 和 100000g/mol 之间的平均分子量 M_v ,所述第二聚异丙烯聚合物具有在 300000g/mol 和 500000g/mol 之间的平均分子量 M_v ,和

[0153] d) 位于所述粘合层上的剥离层,

[0154] 其特征在于,所述储库的所述聚合物基体既不具有羟基基团又不具有羧基基团。

[0155] (2) 根据主题(1)所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述系统不包含抗氧化剂。

[0156] (3) 根据主题(1)或(2)所述的透皮治疗系统,其中所述储库包含相对于所述储库的总重量的 20-30 重量 % 的活性成分和 70-80 重量 % 的聚合物基体。

[0157] (4) 根据主题(1)至(3)之一所述的透皮治疗系统,其中所述粘合层附加地包含胶凝剂和增塑剂。

[0158] (5) 根据主题(4)所述的透皮治疗系统,所述粘合层包含相对于所述粘合层的所述总重量的 60.0-74.9 重量 % 的压敏型粘合剂、0.1-2.0 重量 % 的胶凝剂和 25-39.9 重量 % 的增塑剂。

[0159] (6) 根据主题(1)至(5)之一所述的透皮治疗系统,其中所述聚合物基体包括选自聚丙烯酸酯、丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物、聚异丁烯、丁二烯苯乙烯共聚物和其混合物中的至少一种聚合物和 / 或共聚物。

[0160] (7) 根据主题(1)至(6)之一所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述第一聚异丁烯聚合物具有大约 40000g/mol 的平均分子量 M_v ,所述第二聚异丁烯聚合物具有大约 400000g/mol 的平均分子量 M_v 。

[0161] (8) 根据主题(1)至(7)之一所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述所述第一聚异丁烯聚合物与所述第二聚异丁烯聚合物的重量比为大约 4:6。

[0162] (9) 根据主题(4)至(8)之一所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述胶凝剂是高度分散形式的 SiO_2 或者是所述胶凝剂具有热解硅酸的形式。

[0163] (10) 根据主题(4)至(9)之一所述的透皮治疗系统,其特征在于,所述增塑剂为石蜡、中性油、矿物油或者其混合物。

[0164] (11) 根据主题(1)至(10)之一所述的透皮治疗系统,其中所述粘合层的面积符合所述储库的面积。

[0165] (12) 通过皮肤施用活性成分的透皮治疗系统,包括:

[0166] a) 覆盖层,

[0167] b) 位于所述覆盖层上的储库,所述储库包含相对于所述储库的总重量的 20-30 重量 % 的活性成分和 70-80 重量 % 的聚合物基体,其中所述聚合物基体基本上由无羟基基团和无羧基基团的丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物制成;

[0168] c) 位于所述储库上的粘合层,所述粘合层包括 0.1-1 重量 % 的二氧化硅、25-39.9 重量 % 的轻质液体石蜡(欧洲药典)和 60-79.9 重量 % 的混合物,所述混合物由具有大约

40000g/mol 的平均分子量 M_v 的聚异丁烯和具有大约 400000g/mol 的平均分子量 M_v 的聚异丁烯制成,和

[0169] d) 位于所述粘合层上的剥离层。

[0170] (13) 用于制造根据主题(1)至(12)之一所述的透皮治疗系统的方法,包括

[0171] i) 制造包含所述储库的部件,所述部件包含所述覆盖层和所述储库,所述储库位于所述覆盖层的确定为朝向皮肤的侧上。

[0172] ii) 制造包含所述粘合层的部件,所述部件包含所述剥离层和位于所述剥离层上的粘合层,和

[0173] iii) 将来自 i) 和 ii) 的所述部件彼此层压,使得覆盖层和剥离层在制成的所述透皮治疗系统的横截面中为彼此相对的、最外部的层。

[0174] (14) 根据主题(13)所述的方法,包括

[0175] i) 必要时以在适当介质中的溶液或者分散系的形式将形成所述储库的合成物的膜涂覆到所述覆盖层的确定为朝向皮肤的侧上,并且必要时随后干燥所述膜,

[0176] ii) 必要时以在适当介质中的溶液或者分散系的形式将形成所述粘合层的合成物的膜涂覆到所述剥离层上,并且必要时随后干燥所述膜,

[0177] iii) 将来自 i) 和 ii) 的所述部件彼此层压,使得覆盖层和剥离层在制成的所述透皮治疗系统的横截面中为彼此相对的、最外部的层。

[0178] (15) 根据主题(13)所述的方法,包括

[0179] i) 必要时以在适当介质中的溶液或者分散系的形式将形成所述储库的合成物的膜涂覆到规划处理过的剥离膜(衬垫)上,并且必要时随后干燥所述形成所述储库的所述合成物的所述膜,并且以覆盖层来覆盖所述膜,

[0180] ii) 必要时以在适当介质中的溶液或者分散系的形式将形成所述粘合层的合成物的膜涂覆到所述剥离层上,并且必要时随后干燥所述膜,

[0181] iii) 在剥离衬垫之后,将来自 i) 和 ii) 的所述部件彼此层压,使得覆盖层和剥离层在制成的所述透皮治疗系统的横截面中为彼此相对的、最外部的层。

[0182] (16) 聚合物或者共聚物的应用,所述聚合物或者共聚物既不具有羟基基团又不具有羧基基团,并且选自聚丙烯酸酯、丙烯酸酯-醋酸乙烯酯共聚物、聚异丁烯、丁二烯苯乙烯共聚物,以用于制造包含利凡斯的明的透皮治疗系统。

[0183] (17) 根据主题(1)至(12)之一所述的透皮治疗系统,用于治疗阿尔茨海默氏症和帕金森痴呆症。

[0184] 主题(1)至(17)能够与在该申请中描述的其他实施形式组合。