

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480003621.X

[43] 公开日 2006 年 5 月 10 日

[11] 公开号 CN 1771025A

[22] 申请日 2004.2.3

[21] 申请号 200480003621.X

[30] 优先权

[32] 2003.2.7 [33] DE [31] 10304989.4

[32] 2004.1.22 [33] DE [31] 102004003224.6

[86] 国际申请 PCT/EP2004/000944 2004.2.3

[87] 国际公布 WO2004/069286 德 2004.8.19

[85] 进入国家阶段日期 2005.8.5

[71] 申请人 LTS 勒曼治疗系统股份公司

地址 德国安德纳赫

[72] 发明人 W·穆勒

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 吴亦华

权利要求书 3 页 说明书 10 页

## [54] 发明名称

适于应用热能来促进活性物质渗透的透皮治疗系统及其应用

## [57] 摘要

本发明涉及一种透皮治疗系统 (TTS)，包含至少一种药学活性物质，它适于加热至高于皮肤温度，因而提高活性物质的渗透速度。这种透皮治疗系统包含至少一个含活性物质的层和一个可剥离的背衬层，而且其特征在于，含活性物质的层主要由聚硅氧烷所组成，活性物质在聚硅氧烷中部份溶解。

1. 透皮治疗系统 (TTS)，其用于在高于皮肤温度的温度下给予至少一种药学活性物质，其包含至少活性物质不能渗透的背衬层，至少一个基于至少一种聚硅氧烷和包含至少一种药学活性物质的基质层，可剥离的保护层，以及内部和/或外部加热部件，其特征在于，

a) 含活性物质层包含，不考虑活性物质，至少 80 重量%的至少一种聚硅氧烷，

b) 以溶解的形式存在的最多 20 重量%的活性物质，和

c) 活性物质在聚硅氧烷中的饱和溶解度最多为 5 重量%。

2. 如权利要求 1 所述的 TTS，其特征在于，其包括内部加热部件。

3. 按照权利要求 1 所述的 TTS，其特征在于，其包括外部加热部件。

4. 按照权利要求 1-3 一项或多项所述的 TTS，其特征在于，它适于在高达 50℃ 在内的温度下给予活性物质。

5. 按照前述权利要求的一项或多项所述的 TTS，其特征在于，所述聚硅氧烷是耐受胺的。

6. 按照前述权利要求的一项或多项所述的 TTS，其特征在于，所述聚硅氧烷具有自粘性。

7. 按照前述权利要求的一项或多项所述的 TTS，其特征在于，所述聚硅氧烷是聚二甲基硅氧烷。

8. 按照前述权利要求的一项或多项所述的 TTS，其特征在于，所

述含活性物质的层在皮肤一侧的是控释膜，其任选地使用用于粘贴在皮肤上的胶粘层。

9. 按照权利要求 8 的 TTS，其特征在于，所述用于粘贴在皮肤上的胶粘层同样负载有活性物质。

10. 按照前述权利要求的一项或多项所述的 TTS，其特征在于，所述含活性物质的层包含减少皮肤屏障作用的辅料。

11. 按照权利要求 10 的 TTS，其特征在于，所述减少皮肤屏障作用的辅料是油酸。

12. 按照前述权利要求的一项或多项所述的 TTS，其特征在于，所述活性物质为具有局部或系统活性的止痛药。

13. 按照权利要求 12 的 TTS，其特征在于，所述活性物质为芬太尼或芬太尼类似物、布托啡诺、羟考酮、痛力克、丁丙诺啡、吗啡、丁卡因、利多卡因、布比卡因、丙胺卡因或苯佐卡因。

14. 按照前述权利要求的一项或多项所述的 TTS，其特征在于，所述活性物质为抗震颤麻痹药、免疫血清、支气管扩张药、抗癫痫药或抗成瘾药。

15. 按照权利要求 1-14 所述的 TTS 用于在比皮肤温度高的温度下透皮给予至少一种药理学活性物质的用途，其特征在于，除去保护层后，将背衬层所复盖的基质层施用于皮肤上且或通过内部加热部件或通过外部加热部件或将 TTS 基质层与外部加热部件（加热包）相连，从而在特定的时间内将基质层加热至高于皮肤温度。

16. 按照权利要求 15 所述的 TTS 的用途, 其特征在于, 所述基质层在外部加热部件的帮助下被加热至 50℃ 在内的温度。

17. 一种包装单元, 其特征在于, 它包括单独包装的

a) 按照权利要求 1 所述的 TTS, 但不含内部加热部件和不含外部部件, 和

b) 一种或多种外部加热部件 (加热包)。

## 适于应用热能来促进活性物质渗透的透皮治疗系统及其应用

透皮治疗系统 (TTS) 现已成为一种确定的药物形式, 由于其治疗优势, 也易于被患者接受。然而, 由于人类皮肤的屏障作用, 具有局部和系统作用的活性物质的透皮给药受到这些物质的限制, 由于它们即使在低剂量也具有的功效和其物化性质, 这些物质能够以药学上足够的量在可接受区域透过皮肤。

因此, 已有和现有大量的努力来改变皮肤的屏障作用并且因此拓宽了适用于透皮治疗的活性物质的范围。达到这一目的的第一个方法是使用称为渗透促进剂的特殊物质, 它同样能扩散入皮肤并影响扩散的主要屏障——角质层的结构。可提及的实例为脂肪醇、脂肪酸和脂肪酸酯、二甲基亚砷、丙三醇衍生物、聚氧乙基化的脂肪醇和脂肪酸。

除了这种所谓的化学促进剂, 也成功使用了物理方法, 如所谓的离子电渗疗法中的电流、所谓的声波疗法中的超声波和热能。

提高皮肤对化学物质渗透性的最简单的物理方法是热作用。

在美国专利 4,898,592 中描述了利用这种作用的透皮系统。其中描述的透皮系统任选地包含导热层, 为了利用身体的热能来提高这种 TTS 应用部位的温度。

然而这个系统完全被动起效, 美国专利 4,230,105 中描述了一种系统, 施用后用水主动发热因而提高活性物质的渗透速度。

美国专利 5,919,479 中描述了一种原理, 披露了受控热能结合局

麻剂的应用。在此，热能是通过空气中的氧与活性炭上的自燃的铁在水的存在下反应产生的。

美国专利 6,261,595 中描述了产热装置如何能方便地与常规透皮系统相结合。它指出：用这种方式配置对透皮系统特别有利，其中产热和放热部件可以随时安置、移除或替换而不破坏透皮系统。当活性物质的释放需要符合特殊患者的需求时，易于替换或移除是特别重要的。如当活性物质是一种止痛药时，这是特别需要的。特别是，使用具有许多副作用的止痛药，如鸦片剂、芬太尼和芬太尼类似物，病人一方面应该在各种情况下接受足量药物以消除症状，但另一方面，由于副作用，应该被给予不超过针对特殊情况的适合剂量。当疼痛时，应用热能可以使系统中活性物质的释放暂时增加并由此达到增加的需求。

然而，上述专利没有涉及对基质性质的特殊要求，这种基质是透皮系统中含活性物质的部份，用于应用热能来提高渗透速度。

因此，本发明的主题是开发一种基质系统的含活性物质部份的制剂，该制剂特别适于在全部或部分给药期间通过应用热能来增加活性物质的释放。

在最简单的情况下，基质系统仅由活性物质不能渗透的背衬层、含活性物质和理想情况下自粘性基质层和使用前除去的保护层所组成。含活性物质的层通常除了活性物质，绝大部份由基于聚丙烯酸酯、聚异丁烯、聚异戊二烯、苯乙烯-聚丁烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚硅氧烷、聚氨基甲酸酯或水凝胶的聚合物所组成。由基于聚异丁烯和嵌段共聚物的特殊基质外包含基于碳氢化合物树脂和/或松脂衍生物的粘合剂。所有基质可以包含其它辅料，其影响活性物质或提高系统吸收速度的促渗剂的溶解度。

在基质系统的情形下，通常很少通过系统控制活性物质的摄取，而是很大程度上通过皮肤本身。然而，可以给在皮肤一侧上的基质使用控释膜，和视需要具有用于将该系统粘贴在皮肤上的含胶粘层的膜，以获得更好的系统控制。

在皮肤一侧以粘贴皮肤的胶粘层同样可以含活性物质。这部分随后在没有膜控制的情况下释放，以便尽可能快速地饱和对于活性物质而言可能的皮肤贮量。

对于简单的单一基质系统 (monolytischen Matrixsystemen) 的活性物质的体内释放来说，除了活性物质的物化性质和渗透促进剂的存在和效力，决定释放速度的重要参数是活性物质的热动力学活性。当活性物质的浓度符合活性物质在基质制剂中的饱和浓度时，在稳定系统中达到最大的热动力学活性。如果超过饱和溶解度的活性物质部分是以纯活性物质，即以晶体形式或，低熔点的活性物质以液相存在于基质中，进一步增加活性物质的浓度不会导致热动力学活性的进一步增加。如果活性物质以超过饱和浓度的量溶于该系统，则所用的术语是超饱和系统。因为在这种系统中活性物质倾向于在储藏期间重结晶或形成分离相，这种系统必定被认为是亚稳定的或不稳定的。

上面描述的关系显示实际活性物质的浓度和各基质制品的溶解性之间存在复杂的相互作用。对于在给药期间或至少在部分给药期间通过应用热能来增加活性物质释放的透皮系统来说，这些相互作用必须引起特别的重视。

这种系统需要满足的要求如下：

1. 在应用外部热能之后活性物质的热动力学活性应不改变。
2. 在应用热能之后活性物质的热动力学活性必须快速地恢复到

初始水平。

3. 必须设计这种系统以至于，即使当应用热能和与此相关的释放速度暂时升高时，也能确保在整个给药期间活性物质在所需水平上的释放，且这种系统不会过早耗尽。

本发明的目的是通过如本申请的权利要求 1 请求保护的透皮治疗系统来达到的。

因此，本申请涉及一种透皮治疗系统 (TTS)，适用于在高于皮肤温度的温度范围内给予至少一种药学活性物质，包含活性物质不能渗透的背衬层，至少一种含活性物质的基于至少一种聚硅氧烷的基质，可剥离的保护层，和内部和/或外部加热部件，其特征在于，

- a) 含活性物质的层包含，不考虑活性物质，至少 80 重量%的聚硅氧烷，
- b) 以溶解形式存在的最多 20 重量%的活性物质，和
- c) 活性物质在聚硅氧烷中的饱和溶解度最多为 5 重量%。

在一个实施方式中，本发明的 TTS 包含一种内部加热部件，如以基质层形式存在。

本发明的一个优选实施方式是一种 TTS，其与称为加热包的外部加热部件相连，它可以除去或替换，但不损坏该透皮系统。按照其它实施方式，这种部件也可与 TTS 分开存在，但存在于同一个包装单元中。

本发明进一步涉及上述定义的 TTS 在超过皮肤温度的温度下的活性物质透皮给药的应用，其特征在于，除去保护层后，将背衬层覆盖的基质层施用于皮肤上，而且在特定时间内将基质层加热至高于皮肤温度，或通过内部加热部件或通过 TTS 与外部加热部件（称为加热

包)连接。在这种应用的一个优选实施方式中,将基质加热至 50℃ 在 内的温度。

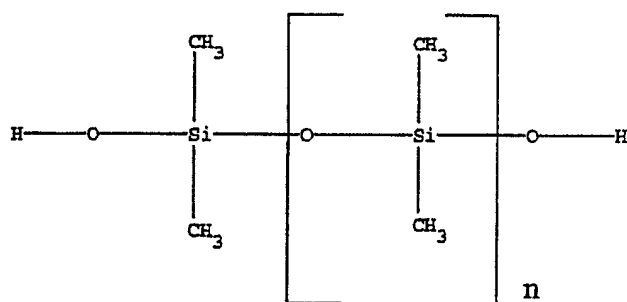
本发明进一步涉及一种包装单元,其中 TTS 和外部加热部件(加热包)彼此分开包装。

按照本发明的内部或外部加热部件可以如美国专利 5,919,479 和 6,261,595 所描述。

聚硅氧烷(更确切地为:聚有机硅氧烷)是以溶液形式存在或作为非溶剂两组分系统获得。聚硅氧烷有机部份的变化产生大量不同的聚硅氧烷,但是,只有聚二甲基硅氧烷至今仍被用于透皮系统。

在两组分系统中,聚硅氧烷具有相对低的分子量并且在室温中是液态至粘滞的。仅当两个组分混合时交联,以产生各别的可使用的产品。

透皮系统优选通过应用经溶解的具有下述结构式的聚二甲基硅氧烷来制备。



通过额外使用在这里作为单体的单甲基硅氧烷在此达到某种三维的、改善聚合力的交联。

本发明的其它聚硅氧烷中,甲基基团可以完全或部份被其它烷基或苯基所取代。

分子量和交联度是重要参数，它决定除去溶剂后聚合物的聚合力和粘性。

由于游离的 OH 基团，在有碱性物质如氨基存在时，符合上述结构式的聚硅氧烷倾向于发生缩合反应，在此期间降低粘度。因此，在这些聚合物的特殊的耐受胺形式中，所有游离的 Si-OH 基团转换为 Si-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 基团。

通常，聚硅氧烷以具有对皮肤有良好的适应性，对大部分活性物质的溶解能力低和对活性物质被溶解部份有极高的分散系数而著称。出于本发明的目的，特殊的低溶解能力和高分散系数是特别重要的。

由于溶解能力低，即使只有少量活性物质，大部份活性物质不溶解。在每种情况下，可以通过对活性物质与聚硅氧烷之比的适当选择来确保当活性物质在基质中的溶解度最多为 5 重量 % 时，至少 80 % 活性物质不溶解。因此，因为在给药期间活性物质的释放量的只有一小部份以溶解的形式存在于基质中，活性物质的后续溶解和在释放区域的快速扩散是重要的，以便保持在基质中溶解的活性物质的浓度接近饱和浓度和因而确保活性物质在给药期间有持续高的热动力学活性。由于其高度的扩散能力，在理想模式中，聚硅氧烷也满足这种条件。

外部应用热能，将 TTS 和所述基质加热至 50℃ 在内的温度。在此无一例外地导致，由于温度的升高总会导致活性物质的饱和溶解度的提高和溶解的活性物质的浓度的增加。由于基质中的活性物质的热动力学活性和活性物质在角质层中的扩散系数增加，活性物质从 TTS 至机体的释放速度也增加。

因为回到正常情况(即皮肤温度)最初溶解的活性物质的量不变,由于现在的饱和溶解度再次降低,该基质过饱和。因为这种作用导致在皮肤温度下同样提高的热力学活动,并由此导致通过皮肤的活性物质的流动增加,重要的是,迅速地消除过饱和。由于它们对活性物质的溶解能力差,作为基础聚合物用于基质的聚硅氧烷以理想的方式满足这一条件,因为活性物质在这种基质中的低饱和溶解度,通过活性物质向机体释放,经溶解的活性物质的浓度在短时间内达到至饱和浓度的恢复。通过在饱和溶解度以上溶解的部分活性物质的重结晶而恢复到饱和溶解度只在理论上是可能的,因为在聚合物中,活性物质和其它溶解的物质析出结晶很难或非常缓慢。

上述事实可以用对2种典型TTS的模型计算来阐明。在此将根据本发明的基于硅氧烷粘合剂的TTS在对于TTS最不合适情况下与基于聚丙烯酸酯粘合剂的完全典型的TTS相比较。

假设:

|                    |                     |
|--------------------|---------------------|
| TTS 面积:            | 10 cm <sup>2</sup>  |
| 活性物质负载量:           | 20 mg/TTS           |
| 在硅氧烷系统中的饱和溶解度:     | 5 % (g/g)           |
| 硅氧烷系统的包衣重量:        | 80 g/m <sup>2</sup> |
| 聚丙烯酸酯系统中的饱和溶解度:    | 20 %                |
| 聚丙烯酸酯系统的包衣重量:      | 50 g/m <sup>2</sup> |
| 活性物质释放:            | 50 µg/h             |
| 温度升高:              | 32 °C → 40 °C       |
| 在 40 °C, 饱和溶解度的增加: | 10 %                |

|                                 | 硅氧烷 TTS              | 聚丙烯酸酯 TTS          |
|---------------------------------|----------------------|--------------------|
| 基质重量                            | 16 mg                | 10 mg              |
| 活性物质负载量                         | 4 mg                 | 4 mg               |
| 在 32℃ 的溶解量                      | 0.8 mg <sup>1)</sup> | 2 mg <sup>2)</sup> |
| 在 40℃ 的溶解量                      | 0.88 mg              | 2.2 mg             |
| 在 32℃ 恢复到饱和溶解度的时间 <sup>3)</sup> | 1.6 小时               | 4.0 小时             |

1) 饱和溶解度 5 重量 %；相当于活性物质总量的 20 %

2) 饱和溶解度 20 重量 %，相当于活性物质总量的 50 %

3) 计算：

(在 40℃ 溶解的活性物质 mg - 在 32℃ 溶解的活性物质 mg) \* 1000

释放速度 [ μg/h ]

简化地假设在应用热能结束后活性物质的释放立即又为 50 μg/h。

两种 TTS 性质上的差异由下列图表定性说明。

图 1: 在应用热能后硅氧烷 TTS 和聚丙烯酸酯 TTS 对提高渗透速度的性质

在已包含最初低于饱和浓度活性物质的 TTS 中，当由于温度升高饱和溶解度增加而且实际浓度和饱和浓度之间的差别变得更大时，后续活性物质不能溶解。因而，渗透速度的提高与饱和系统相比较弱，而在角质层中的分散系数的增加作出实质性贡献。当这种系统中的渗透速度经加热而提高，由于在应用热能期间活性物质释放的增加，活性物质的浓度降低更快。这意味着，恢复到正常状态时，取决于额外释放活性物质质量，活性物质的释放被降低。因此，当需要活性物质在给药期间在应用热能期间恒速释放时，这种不饱和系统在应用热能来

增加渗透速度中毫无用处。在这种情况下，只有高的活性物质负载量和低的活性物质释放的系统才适合，因为在这种条件下，在给药期间活性物质的浓度和释放速度相对不改变，或在应用热能期间活性物质的释放增加。

然而，以较小的活性物质利用率为代价，且对于昂贵的活性物质来说，这种系统是不经济的。

本发明的 TTS 可以通过将活性物质悬浮于聚硅氧烷溶液中，加入所有其它辅料并将组合物搅拌均匀来制备。涂敷在适合的薄膜上之后，蒸发掉粘合剂的溶剂且用 TTS 的背衬层覆盖经干燥的膜片。然后将这种片层物压制成 TTS 成品。整个步骤干燥薄膜在实施例 1 中用芬太尼作为碱进行示范。含附加的控释膜的 TTS 产品的制备在实施例 2 中描述。

可以提及的适于本发明透皮治疗系统的活性物质如下：

止痛药，如芬太尼或芬太尼类似物、布托啡诺、羟考酮(Oxycodon)、痛力克、丁丙诺啡、吗啡、丁卡因、利多卡因、布比卡因、丙胺卡因和苯佐卡因；

抗震颤麻痹药，如二环己内醇、司来吉兰(Selegillin)、普拉克索

支气管扩张药，如沙丁胺醇、妥布特罗

抗癫痫剂，如氯硝西泮、硫加宾

实施例 1：没有控释膜的含芬太尼作为活性物质的 TTS

将 3 g 芬太尼碱加入 138 g 70% 在正庚烷中的硅氧烷粘合剂溶液

(BIO-PSA 4301, Dow Corning) 并搅拌悬浮于这种溶液中。然后将悬浮液涂于合适的可除去的保护薄膜 (Scotchpak 1022, 3 M) 上, 在除去溶剂后得到包衣重量为  $100 \text{ g/m}^2$  的稠度。然后, 用作为 TTS 背衬层的  $23 \text{ }\mu\text{m}$  厚的聚酯层覆盖经干燥的膜片, 且由此片层物压成 TTS。单个 TTS 包装于由隔热包装材料片层制成的包装袋中。

## 实施例 2: 有控释膜的含芬太尼作为活性物质的 TTS

### a. 储库层的制备

将 3 g 芬太尼碱加入 138 g 70% 在正庚烷中的硅氧烷粘合剂溶液 (BIO-PSA 4301, Dow Corning) 并搅拌悬浮于这种溶液中。然后将悬浮液涂于合适的可除去的保护薄膜 (Scotchpak 1022, 3 M) 上, 在除去溶剂后得到包衣重量为  $100 \text{ g/m}^2$  的稠度。然后, 用作为 TTS 背衬层的  $23 \text{ }\mu\text{m}$  的聚酯层覆盖经干燥的膜片。

### b. 皮肤胶粘层的制备

将在正庚烷中固体含量为 70% 的硅氧烷粘合剂溶液 (BIO-PSA 4301, Dow Corning) 涂于合适的可除去的保护薄膜 (Scotchpak 1022, 3 M) 上, 在除去溶剂后得到包衣重量为  $30 \text{ g/m}^2$  的稠度。然后, 将控释膜 (含 19 % 醋酸乙烯的  $50 \text{ }\mu\text{m}$  厚 EVA 膜) 压制在干燥的膜片上。

### c. 完整片层制品的制备

从按照 a 制备的储库层上剥离可除去的保护薄膜, 并将按照 b 制备的皮肤胶粘层压制在膜片上。由完整片层制品压制出单个 TTS 并包装于由隔热包装材料片层制成的包装袋中。