

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/70

A61K 31/56

A61P 5/24



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98808860.6

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1195501C

[22] 申请日 1998.6.29 [21] 申请号 98808860.6

[30] 优先权

[32] 1997.7.4 [33] DE [31] 19728517.1

[86] 国际申请 PCT/EP1998/003950 1998.6.29

[87] 国际公布 WO1999/001116 德 1999.1.14

[85] 进入国家阶段日期 2000.3.6

[71] 专利权人 施瓦茨制药有限公司

地址 德国蒙海姆

[72] 发明人 H·-M·沃尔夫 C·阿斯

审查员 曲 燕

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 温宏艳

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 1 页

[54] 发明名称 用于将性甾体激素给药的透皮治疗系统(TTS)

[57] 摘要

本发明涉及长时间透皮给予性甾体激素的透皮治疗系统(TTS)。本发明系统由固着助剂和含甾体激素的聚甲丙烯酸酯基料组成。本发明也涉及其不用溶剂、节省活性物质的制备方法。本发明 TTS 的特征在于是物理和化学稳定的。显示长时间给药时好的粘合特性和在单位表面上经皮肤高速度地释放活性物质。制备方法的一个优点是活性物质遭受尽可能少的热暴露,由此所述活性物质产生最少的分解或崩解反应。

ISSN 1008-4274

1. 用于在长达 7 天的时间经皮给予性甾体激素的透皮治疗系统，该系统具有使其与皮肤结合的固着助剂，其中该系统包含一种含有配置在载体膜上的并以层形式的含性甾体激素的基料物质，所述基料物质包含下述成分的固体溶液：(a)含有 5%甲基丙烯酸三甲铵乙基酯氯化物的丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物，作为其唯一的甲基丙烯酸酯和丙烯酸酯共聚物，(b)至少一种增塑剂和(c)至少 2%重量的以分子分散形式分布在基料物质中的各个性甾体激素，所述性甾体激素选自雄激素、雌激素、促孕激素以及雌激素和促孕激素的混合物，和(d)所述基料物质除在皮肤上的释放表面外，被较大的不含活性组分的用于与使用部位结合的膏药包围，或者其中，在边缘上，在含有性甾体激素的基料物质上，涂敷有不含活性组分的包含交联丙烯酸酯共聚物的粘合膜，该膜将含性甾体激素的基料结合在皮肤上，其中所述膏药或粘合膜作为所述与皮肤结合的固着助剂，其中至少一种性甾体激素遭受最小的热暴露。

2. 权利要求 1 的系统，其中所述基料物质还包含乙烯丙烯酸酯三元共聚物。

3. 权利要求 1 的系统，其中含性甾体激素的基料含有柠檬酸三丁酯作为增塑剂。

4. 权利要求 1 的系统，其中所述系统含雌激素、促孕激素或它们的混合物。

5. 权利要求 1 的系统，其中所述系统含雄激素。

6. 权利要求 1 的系统，其中所述载体膜在其基料侧具有金属蒸汽或金属氧化物涂层。

7. 权利要求 1 的透皮治疗系统的制备方法，该方法包括：

(a)提供剂量装置 1、剂量装置 2 和用于加入各性甾体激素的足够数目的剂量装置，剂量装置 1 用于加入含有 5%甲基丙烯酸三甲铵乙基酯氯化物的丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物，作

为唯一的甲基丙烯酸酯和丙烯酸酯共聚物，剂量装置 2 用于加入增塑剂，

5 (b)在 130℃-150℃用维持性甾体激素的非熔融形式的足够短的时间连续共挤塑含有 5%甲基丙烯酸三甲铵乙基酯氯化物的丙烯酸乙酯与甲基丙烯酸甲酯的共聚物、增塑剂和性甾体激素，作为厚 0.02-0.4mm 的层压基料物质附着到一种保护膜上；和

(c) 将载体膜涂敷到层压基料物质的与上述保护膜相对的一面

8. 权利要求 7 的方法，其中所述增塑剂包含柠檬酸三丁酯。

10 9. 权利要求 7 的方法，其中所述性甾体激素包含 17 β -雌二醇、炔诺酮乙酸盐或它们的混合物。

10. 权利要求 7 的方法，其中所述保护膜包含涂有硅酮的聚酯膜。

11. 权利要求 7 的方法，其中所述载体膜包含聚酯膜。

15 12. 权利要求 1 的系统，其中所述系统经包括下述步骤的方法制备：

20 (a)提供剂量装置 1、剂量装置 2 和用于加入各性甾体激素的足够数目的剂量装置，剂量装置 1 用于加入含有 5%甲基丙烯酸三甲铵乙基酯氯化物的甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸乙酯的共聚物，剂量装置 2 用于加入增塑剂，

(b)在 130℃-150℃用维持性甾体激素的非熔融形式的足够短的时间连续共挤塑含有 5%甲基丙烯酸三甲铵乙基酯氯化物的甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸乙酯的共聚物、增塑剂和性甾体激素，作为厚 0.02-0.4mm 的层压基料物质附着到一种保护膜上；和

25 (c) 将载体膜涂到层压基料物质的与上述保护膜相对的一面

用于将性甾体激素给药的透皮治疗系统(TTS)

技术领域

- 5 本发明涉及在较长的一段时间内经皮肤单独地或与其它性甾体激素一起给予性甾体激素的透皮治疗系统(TTS), 以及不使用溶剂来制备该系统的方法, 该方法对活性成分具有特别的保护作用。

背景技术

- 口服给予活性组分的生物利用度常常是不令人满意的。首次通过
10 肝脏时, 多种活性组分在肝中的代谢可导致不理想的与浓度相关的毒副产品和活性降低以及甚至丧失活性。与口服给药相比, 透皮给予活性组分具有各种优点。可在较长的一段时间内较好地控制活性组分的引入, 其结果是避免了血中浓度大幅度波动。另外, 在大多数情况下, 所需治疗有效剂量可明显降低。而且, 在膏剂和片剂中, 病人常常选
15 择前者, 因为片剂每天必须服用一次或多次。

在过去, 为了克服非透皮给予上述活性组分的缺点, 针对治疗不同疾病的各种活性组分来说, 提出了大量具有不同结构的透皮治疗系统(TTS)。

- 因此, 下列技术文献描述了各种各样起全身作用或局部作用的活
20 性组分, 其非胃肠道给药或者基于控释系统或者基于常规的释放系统。

- 例如, 这些文献是美国专利 3598122; 3598123; 3731683; 3797494; 4031894; 4201211; 4286592; 4314557; 4379454; 4435180; 4559222; 4568343; 4573995; 4588580; 4645502; 4702282; 4788062; 4816258;
25 4849226; 4908027; 4943435 和 5004610。

- 在本世纪后 60 年中, 最初从理论上设想所有半衰期短而活性高和透皮好的活性组分会适于通过 TTS 来安全和有效地给药。这些早期对通过 TTS 透皮给予活性组分可能性的期望没有实现。其主要原因是皮肤天然具有未知的各种特性来维持其对体外物质渗透完整屏障的功能。(参见: Transdermal Drug Delivery: Problems and Possibilities, B. M. Knepp 等人, CRC Critical Review and Therapeutic Drug Carrier Systems, 第 4 卷, 第 1 版(1987))
30

所以，透皮给药仅仅适用于少数的那些具有许多有利特性合适组合的活性组分。对于给定的活性组分来说，不能通过理论或实践的方式预见允许安全和有效透皮给药所需的全部特性。

对适于透皮给药的活性组分的要求如下：

- 5 -经皮肤的渗透性，
- 活性组分对膏药的粘合没有不利影响，
- 避免皮肤刺激，
- 避免过敏反应，
- 有利的药代动力学特性，
- 10 -有利的药效学特性，
- 较宽的治疗窗（window），
- 治疗应用与连续给药一致的代谢特性。

无容置疑的是，上文所列的要求不是穷举的。为了使活性组分适于透皮使用，所有这些要求的“正确”组合是合乎需要的。

- 15 上文对活性组分所描述的内容类似地应用于含有特定组分的 TTS 组合物并应用于其结构。

一般来说，透皮治疗系统（TTS）是膏药，它具有不能渗透的覆盖层、可揭去的保护层和含有活性组分的基料或具有半渗透膜的含有活性组分的储药库。前者被称为基料膏药，后者被称为膜系统。

- 20 对于覆盖层，通常使用由聚酯、聚丙烯、聚乙烯、聚尿烷等制备的膜，它们也可被敷以金属或着色。对于可除去的保护层，考虑使用由聚酯、聚丙烯或甚至含有聚硅氧烷和/或聚乙烯敷层的纸制备的膜。

对于通常可药用或医用的含活性组分的基料，可使用以聚丙烯酸酯、聚硅氧烷、聚异丁烯、丁基橡胶、苯乙烯/丁二烯共聚物或苯乙烯

- 25 /异戊二烯共聚物为基础的聚合物材料。

在膜系统中所使用的膜可以是多微孔膜或半透膜并且通常基于惰性聚合物、特别是聚丙烯、聚醋酸乙烯酯或聚硅氧烷。

尽管依赖于所使用的活性组分，活性组分基质组合物可能是自粘性的，但是也可以存在非自粘性包含活性组分的基质，因此膏药或 TTS

- 30 在其结构上必须具有一附加胶布（overtape）。

为了确保所需要的活性组分的流出速度，通常，作为添加剂的皮肤渗透促进剂是必需的，如脂肪族、环脂族和/或芳香-脂肪族醇，它

们可以是单价的或多价的并且可以具有最多 8 个 C-原子, 包括醇/水混合物, 饱和的和/或不饱和的具有 8-18 个碳原子的脂肪醇, 饱和的和/或不饱和的具有 8-18 个碳原子的脂肪酸和/或它们的酯以及维生素。

- 5 因此, 通常将稳定剂如聚乙烯吡咯烷酮、 α -生育酚琥珀酸盐(或酯)、没食子酸丙酯、蛋氨酸、半胱氨酸和/或半胱氨酸盐酸盐加到包含活性组分的基质中。

10 如上所述, 所使用的众多 TTS 结构和材料是已知的。无论如何, 当一个药物要满足 TTS 形式中的医学要求时, 应该考虑很多相互影响作用。

在包含活性组分的 TTS 的开发中, 主要应该考虑下列问题:

1. 为了获得治疗上必需的活性组分通过皮肤时的渗透速度, 大多数情况下要求在聚合物基质中加入高含量的活性组分。在敷用结束后, 保留在 TTS 中的活性组分没有起到治疗作用而是滞留在膏药中。
15 然而, 这是不理想的, 特别是在高活性的和昂贵的活性组分的情况下, 从环境保护和费用考虑, 更是如此。

2. 用于负载活性组分和任选地还有皮肤渗透促进剂的聚合物基料在长期贮存时, 其物理性质不稳定。尤其, 可发生活性组分再结晶, 这导致无法控制的、TTS 释放活性组分的能力降低。

- 20 3. 在自粘性聚合物膜中, 高负载活性组分和/或皮肤渗透促进剂的聚合物载体使得透皮系统最佳粘着性的调节困难。

4. 在用不适宜的方法应用几天后, 活性组分的吸收速度降低, 因此, 需要附加的控制层和/或控制组分。

- 25 5. 如果负载活性组分的层是由有机溶液制备的, 那么干燥后, 出现下列问题, 即溶剂残留物滞留在含活性组分的层中。除此之外, 在生产过程中, 存在不希望的、挥发性添加剂蒸发的危险。由于系统的物理稳定性和与皮肤相容性的原因, 通常, 必须尝试制备一种完全不含溶剂的系统, 因此, 如果可以, 必须分数层构建储药库。这再次导致生产费用提高。

- 30 因此, 上述问题需要有各种各样透皮治疗系统的实施方案, 这反映在对本领域技术的描述之中。

例如, 近期在美国专利 5,662,926(Wick 等人,1997)中, 就此提出

综述。该文献描述了包含单片热塑性聚合物膜的透皮系统，在所述膜中均匀地分布着活性组分，优选尼古丁，也描述了通过将活性组分与聚合物载体材料在 170℃-200℃ 的聚合物熔融状态下混合来无溶剂生产包含该活性组分层的方法。为了将包含活性组分的基料附着在皮肤上，有一附加的应用在活性组分基料上的接触粘膜，并且如果需要，有一附加的具有较大面积并应用在远离皮肤基料一侧上的含活性组分聚合物膜上的硬膏。

在开发必须用于治疗更年期病的雌激素膏剂中要解决具体的药物技术问题。每周仅仅使用一次或两次。从花费和病人顺应的原因考虑，被称作 7-天的膏剂越来越受到关注。花费方面是特别重要的，这是因为许多性甾体激素是能产生连续治疗作用的但费用高的药物。另外，从医学的角度来看，给予激素时，常常需要联合治疗。因此，经常连续不断地或者顺序地与促孕激素一起给予天然雌激素-17 β -雌二醇来治疗更年期病。

一种已知的这种 TTS 的具体形式是由单片的活性组分膏剂代表的，它使得从一薄薄的粘着层中控释活性成分成为可能。然而，实际上，含有性甾体激素的该活性组分膏药的开发将会遇到下述一个或几个困难，特别是当使用几天时，通常，仅仅可通过昂贵的手段来解决并且它们增加了开发和/或生产的费用。基本上存在下列问题：

1. 性甾体激素以每单位时间相对低的速度从粘合膜释放透过皮肤，这样，必须应用相对大的膏药以便在经过一段较长的时间后，血液中能够保持治疗必需的激素水平和/或必需与活性组分一起给予所谓的渗透促进剂以便获得所需要的透皮转运速度。

2. 在自粘膜中，性甾体激素是物理上不稳定的，这依赖于贮存条件，也就是说，在贮存期间，特别存在活性组分结晶的危险，这涉及不可控制的活性组分释放能力的降低。

3. 在通过不适宜的方法使用几天后，活性组分的吸收速度降低，这样，需要附加的控制层或控制成分。

4. 高负载活性组分和渗透促进剂使得在开发期间 TTS 最佳粘着性的调节困难。

例如，自粘性储药库层的冷流动表现出特殊的问题，在用于人时，它可导致含活性组分物质在膏药边缘外的渗漏并因此导致弄脏边缘。

此外，由于潮湿的作用（例如在淋浴、游泳、大汗期间）和/或由于导致肌肉和皮肤移动的强拉力的作用引起的 TTS 部分或完全分离可在皮肤/膏药边界观察到。

5. 因为透皮应用的储药库层通常是从溶液中制备的，所以干燥后，
- 5 出现下列问题，即，溶剂残留物滞留在含活性组分的层上，以及在生产过程中，存在或不存在的蒸发和/或不希望的挥发性添加剂的蒸发。通常，由于系统的物理稳定性和与皮肤相容性的原因，任性地应该努力尝试获得一种完全不含溶剂的系统，应该分数层构建储药库，但是，这将导致生产费用更高。

- 10 关于以单片系统透皮应用雌激素和/或促孕激素和/或雄激素，其中将活性组分或活性组分的混合物混入自粘性基料，根据现有技术的描述-其中，由于它们对该组活性组分具有较好的溶剂特性-优选使用不加（EP04168412，WO93/10772）或加有（WO96/08255，DE4405898）渗透促进剂、结晶抑制剂（WO95/09618，WO93/08795）、活性组分
- 15 增溶剂（DE OS4405898）和结合水（DE3933460）物质的基于丙烯酸酯共聚物的粘合剂。

- 通常，所述制剂要求使用有机溶剂，该有机溶剂必须是在生产过程中又定量地除去。而且，尽管单片 TTS 结构相对简单，但由于上文所述的困难，对粘着性、活性成分释放的重现性和储存稳定性的常规药
- 20 物质量要求需要高额的开发和生产技术费用才能实现。常常是为了维持使用的几天内血液中所需的活性组分浓度，必须使用大面积的膏药，特别是给予促孕激素时更是如此，其结果是，首先，使用特性和相关病人的顺应性变得更坏，另一方面，制备费用进一步增加。

- 而且，文献中公开了以聚苯乙烯嵌段共聚物作为载体材料的性甾
- 25 体单片系统，该系统的使用原则上允许经熔融而不使用有机溶剂来生产自粘性活性组分储药库。因此，在 WO94/26257 中描述含有载体物质的粘合剂，其中含有松香的酯并因此可通过长时间在高温下熔融或强化捏和来制备含有雌二醇和/或左炔诺孕酮的粘合基料。以这种方式生产的透皮治疗系统有这样一些缺点，即，活性组分和/或药物添加剂
- 30 在制备过程的条件下部分分解，在几天内膏药的粘合性和/或皮肤相容性不足，和特别是对于促孕激素成分来说，可得到的血浆浓度不足以达到治疗水平。

再者，EP0186019 公开了活性组分膏药，其中将可膨胀的聚合物加到在水中的橡胶粘合物质中，由此可释放雌二醇，为此，在某些具体情况下，可能使用热溶法来制备。这些制剂仍难以保持溶液状态的膏药基料中足够量的性甾体激素并且也难以在长的时间内以大约恒定的速率将这些活性组分通过皮肤释放。

另外，DE4429667 中公开了透皮释放雌二醇的制剂，不使用有机溶剂而通过熔融制剂成分来制备，加入甘油来防止储存期间雌二醇半水合物沉淀。在本申请说明书和实施例命名的基于聚苯乙烯嵌段共聚物的的粘合制剂相应于现有技术状态，即该类型 TTS 的活性组分摄取和释放容量通常在使用激素膏药的几天内太低，特别是促孕激素和雄激素为活性组分时更是如此。

除了单片系统外，文献中也充分公开了多层基料和储药库的系统，其中活性组分储药库层、粘合层和/或释放控制层在功能上和/或空间地相互分离。EP0285563 描述了结合使用雌激素和促孕激素的 TTS。其中，活性组分储药库中含有作为活性成分溶剂和释放控制剂的乙醇。而且，膜也参与控制性甾体激素的释放，位于储药库和分别安置的粘合层之间。使用此 TTS 可能的期限极大地取决于储药库中乙醇的含量(J. A. Simon 等人(1991), Fertility and Sterility, 56: 1029-1033)，在人使用期间，此 TTS 在吸收期间持续减少并因此限制了系统起作用期限。因此，除了活性组分，增加吸收的另一成分也以较高的速率释放，这取决于环境、储存和使用的条件，有物理不稳定、减少粘合力 and/或局部皮肤刺激的危险。

被称作“增强”的系统是已知的，其中除将活性组分外渗透促进剂也被释放到皮肤上和还含有分离的储药库、控制和粘合层，这些在现有技术中有所描述，而且也描述了透皮使用睾酮(US5152997)。

这种 TTS 对病人有益处，不再需要粘合到较易渗透的阴囊皮肤，相反地，由于无渗透助剂的睾酮膏药的活性组分低吸收性，不得不将其粘合于阴囊皮肤（参见 DE OS3523065）。然而，使用超过 24 小时，这种“增强”的系统的应用会增加局部刺激皮肤的危险，这是由控制睾酮皮肤渗透的添加剂引起的。特别是在不适宜的使用条件下（出汗、皮肤强烈运动、淋湿），问题的发生涉及粘合特性。

最后，在透皮系统的开发中，基于丙烯酸酯和甲丙烯酸酯的聚合

物是特别有意义的，这是因为对各种活性组分的溶解和释放具有较好的能力。为了避免在制备基于聚(甲)丙烯酸酯的基料系统中使用溶剂，DE4310012 描述了皮肤治疗系统，其中一层或多层是由聚(甲)丙烯酸酯混合物制成的并且通过熔融来生产，首先混合的成分由含有功能基的(甲)丙烯酸酯聚合物组成，其次混合的成分控制流动行为并且只含有少量的功能基。具有功能基的聚(甲)丙烯酸酯复合系统应该使控制活性组分在皮肤上或通过皮肤的释放成为可能并且使制备方法简单。然而，虽然与使用溶剂的方法相比在制备方法具有优点，但根据经验这些系统显示各种缺点并由下列原因引起：

- 10 1.在(1)聚合物熔融物制备，(2)活性组分或活性组分的混合物均匀混合和/或(3)热的含有活性组分的物质在合适载体材料上涂敷过程中所有 TTS 成分较长时间的热暴露，并且聚合物熔融物和/或含有活性组分的聚合物膜储存期间增加了降解或分解反应的危险。
- 15 2.含有聚(甲)丙烯酸酯层最佳粘合/粘着平衡方面的困难，因为在熔融制备含活性组分聚合物基料过程中丙烯酸酯共聚物不可能以共价键交联，以及因在皮肤上应用和/或储存期间聚合物冷流动发生的问题。

在聚(甲)丙烯酸酯的聚合物基料中活性组分/性甾体激素，特别是17 β -雌二醇与高含量的游离氨基强烈结合，其结果是与不含游离氨基的聚(甲)丙烯酸酯基料相比在相同负载活性组分的情况下降低了性甾体的流动速度（参见图 1，对比实施例）。

如上所示，已知许多用于这些目的的膏药结构和材料。类似地，今天对于许多混入透皮治疗系统的并且可以使用的活性组分仍然极大地需要，该系统可以释放治疗所需的活性组分，不昂贵并且总的来说各种成分具有最佳的关系。

这种系统也应用于经皮给药时性甾体类型的活性组分，特别是雌激素、促孕激素和雄激素。

所以，本发明的任务是避免上文所述的性甾体 TTS 的缺陷并且提供具有好的粘合特性单独或与其它性甾体一起透皮给药的 TTS，该 TTS 制备简单，与皮肤相容并且在长的储存和使用期间物理和化学性质是稳定的，并且

a)在单位区域内在皮肤上和通过皮肤释放尽可能多的活性组分，

b)不含溶剂, 并且

c)其中所使用的活性组分或活性组分的混合物遭受尽可能少的热暴露。

5 为了完成这项任务, 获得了含有性甾体激素的 TTS 及其不使用溶剂的制备方法, 这种特定的组合物令人惊奇地完成了上文所述的任务。

发明内容

10 本发明的透皮治疗系统(TTS)含有层形式的含性甾体激素的基料物质, 其中基料物质具有在最高 200℃熔融挤出的含铵基的(甲)丙烯酸酯共聚物, 并且也含有至少一种单一的或与乙烯丙烯酸酯三元共聚物和/或聚乙二醇混合的增塑剂以及至少 2%重量的存在于基料物质中且没有熔融的各性甾体激素, 并且在外侧具有覆盖层。由覆盖层和含有甾体的基料物质构成的层压材料, 除了对皮肤的释放表面外, 由较大的不含活性组分的皮肤膏包围, 该皮肤膏用来将 TTS 结合到使用的位置和/或覆盖开口边缘的含活性组分的基料, 或者在其释放表面具有不含活性组分的粘
15 合膜。有利的是, 共价交联的丙烯酸酯共聚物或聚硅氧烷基聚合物可用作不含活性组分的粘合膜。本发明 TTS 所产生的释放速度是如此的高以致于与现有技术中已知的膏药系统相比可延长应用时间而没有增加应用面积(参见图 1)。

20 在另一个方面, 本发明涉及的是用于在长达 7 天的时间经皮给予性甾体激素的透皮治疗系统, 该系统具有使其与皮肤结合的固着助剂, 其中该系统包含一种含有配置在载体膜上的并以层形式的含性甾体激素的基料物质, 所述基料物质包含下述成分的固体溶液: (a)含有 5%甲基丙烯酸三甲铵乙基酯氯化物的丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物, 作为其唯一的甲基丙烯酸酯和丙烯酸酯共聚物, (b)在其本身上的至少一种
25 增塑剂和(d)至少 2%重量的以分子分散形式分布在基料物质中的各个性甾体激素, 所述性甾体激素选自雄激素、雌激素、促孕激素以及雌激素和促孕激素的混合物, 和(e)所述基料物质除在皮肤上的释放表面外, 被较大的不含活性组分的用于与使用部位结合的膏药包围, 或者其中, 在边缘上, 在含有性甾体激素的基料物质上, 涂敷有不含活性组分的包含
30 交联丙烯酸酯共聚物的粘合膜, 该膜将含性甾体激素的基料结合在皮肤上, 其中所述膏药或粘和膜作为所述与皮肤结合的固着助剂, 其中至少一种性甾体激素遭受最小的热暴露。

与单片基料系统相反, 在本发明 TTS 开发中, 可以有利地一方面将 TTS 的粘合/粘着特性而另一方面将活性组分的溶解性、溶出速度和释放
35 行为相互尽可能分别地调到最佳。而且, 本发明 TTS 有下列惊奇之处:

(1)聚合物基料中活性组分的浓度比现有技术高,在长期储存过程中系统提供了足够的物理稳定性,并且

(2)可以省去引入含活性组分层和不含活性组分层之间的独立的分离层或膜。

5 令人惊奇的是,在本发明的 TTS 类型中,含有活性组分的基料和作为结合助剂的皮肤膏药的粘合特性以特定的方式相互补充,这种方式是 TTS 粘合后,活性组分基料和皮肤之间立即产生紧密接触,甚至在使用仅仅约 3.5mm 宽度的不含活性组分粘合边缘的较小面积皮肤膏药时(例如,总面积 20cm² 具有圆形边缘(包括结合助剂)的正方形 TTS,含有活
10 性组分基料的面积可高达约 15cm²),可保持数天。如果按照本发明将作为结合助剂的可交联粘合层直接涂敷在活性组分层上,由此获得的由覆盖层、活性组分层和粘合层构成的自粘性 TTS 也在长期的应用过程中提供令人惊奇高的甾体释放速度(参见图 1,实施例 2)。

15 尽管高负载基料物质具有至少 2% 的重量活性组分,但由于基料物质的特别的定性和定量组合物,没有观察到混合的活性组分有再结晶的趋向,虽然,尤其是在含激素膏药的情况下,对潮湿的敏感性是一个大的问题。其结果是,保持小的 TTS 的活性粘合表面,可延长 TTS 的功能期并因此可考虑病人的顺应性。惊奇的是可以将超过 10% 重量的 NETa (= 炔诺酮乙酸盐)混入基料物质。

20 而且,惊奇的是,本发明基料组合物中,柠檬酸三丁酯作为增塑剂是特别有利的。

其中含有性甾体激素的基料物质是固体溶液本发明的实施方案是特别有利的。

此外,本发明 TTS 可含有单一的雌激素或促孕激素或其组合物。

25 最后,作为一个实施方案,本发明的 TTS 可含有雄激素。

有利的是,用于 TTS 的在基料侧的载体膜具有金属蒸气或金属氧化物涂层。

附图说明

30 图 1 中显示了试验膏药和对比膏药 6 天(各自在 3 天后更换 TTS)所获得的雌二醇血浆浓度的随时间的正态分布曲线。

具体实施方式

本发明中,如下给出下列术语的定义:

a) “无溶剂”:在制备聚合物基料时不使用溶剂,在“基于溶剂”的方法中,制备期间不得不再大量地除去溶剂。

35 b) “较长的使用期”:本发明 TTS 可用于皮肤上,治疗性使用长达 7 天。

c) “固体溶液”：药物活性组分以分子分散的形式存在于膏药基料中。

d) “经皮”：与透皮具有相同的意思和功能。

5 e) “热最少暴露活性组分”：活性组分不用熔融即被加到通过熔融挤出加热的基料物质中，在加入活性组分后冷却。

10 本发明制备 TTS 方法的特征在于通过熔融挤出来生产可涂敷的含性甾体激素的基料物质，其中称重活性成分并且不用预熔融使其连续混入加热最高达 200℃的熔融的热聚合物中，然后将热的含活性组分聚合物熔融物直接以 0.02-0.4mm 的厚度涂敷在可剥离的保护层（=底物）上并且然后用覆盖层覆盖获得的 2-层层压材料。为了将活性组分基料结合在皮肤上和/或为了覆盖开口边缘的基料，可使用较大的不含活性组分的皮肤膏药或将不含活性组分的由交联的丙烯酸酯共聚物制备的粘合膜直接层压在含有活性组分的聚合物基料上。本发明 TTS 具有保护膜，该膜在将制剂用于皮肤前被揭去。

15 在本发明的透皮治疗系统的一个优选制备方法中，其包括：

(a)提供具有剂量装置 1、剂量装置 2 和用于加入各性甾体激素的足够数目的剂量装置，剂量装置 1 用于加入含有 5%甲基丙烯酸三甲铵乙基酯氯化物的丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物，作为唯一的甲基丙烯酸酯和丙烯酸酯共聚物，剂量装置 2 用于加入增塑剂，

20 (b)在 130℃-150℃用维持性甾体激素的非熔融形式的足够短的时间连续共挤塑丙烯酸乙酯与甲基丙烯酸甲酯的共聚物、增塑剂和性甾体激素，作为厚 0.02-0.4mm 的层压基料物质附着到一种保护膜上；和

(c)将载体膜涂敷到层压基料物质的与上述保护膜相对的一面上。

25 本发明方法的重要优点是不用有机溶剂来生产活性组分储药库(I)以及(II)以连续的并且特别是节省成本的方法来制备含有活性组分的基料物质并进一步制备成含有活性组分的层。制备时间可被缩短到几分钟并且同时含活性组分聚合物熔融物中分解反应的危险被降到最低。惊奇的是，发现聚合物熔融物中的性甾体于下文实施例所述条件下完全溶解，而不受短的制备时间影响。

30 此外，因连续制备含性甾体激素聚合物物质，避免了放大问题。也就是说，为了增加批量规模或装料量，不需要为了制备含活性组分聚合物熔融物或层压物而更换较大的生产设备，这种更换通常需要花费时间和昂贵的设备、鉴定和批准工作以及可能也需要改变配方。

用下列实施例来解释本发明：

35 A)载有一种活性组分的 TTS

I、实施例 1

将 Eudragit RS100(丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯并具有约 5% 甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯氯化物的共聚物)、柠檬酸三丁酯(TBC)和 17 β -雌二醇半水合物在相继工艺区连续装载在装备有三个剂量装置的二螺杆挤压机,并在 130-150 $^{\circ}$ C 的温度下以 150g/分钟的物质总输出量熔融挤出混合物。从剂量装置 1,将 Eudragit RS100 以 97.2g/分钟的速度引入挤压机的工艺部分,从剂量装置 2,以 45.82g/分钟的速度引入柠檬酸三丁酯,并且最后从剂量装置 3 以 6.975g/分钟的速度引入 17 β -雌二醇半水合物。离开挤压机后,将获得的热雌二醇聚合物熔融物经加热的入口管以连续流的方式直接引入并到涂敷设备的出口,用狭缝型喷嘴层压在大约 100 μ m 厚的聚硅氧烷化的聚酯膜(=保护膜)上,以使得含活性组分的基料层的面积重量约为 80g/m²。经过滚动冷却装置后,用约 20 微米厚的聚酯膜(=载体膜)覆盖两层层压物。由此获得的网状三层层压物在滚上滚动,然后压印为 8cm² 的片。按半水合物计算,所得 TTS 含有约 2.88mg 的 17 β -雌二醇。为了用于皮肤,揭去聚硅氧烷化的聚酯膜后,在 TTS 上粘含有 16cm² 不含活性组分的膏药(“覆盖带”(overtape)),由基于交联的丙烯酸酯共聚物的粘合膜和载体膜构成。

II. 实施例 2

(1) 制备含活性组分的储药库层

按实施例所述方法,通过熔融挤压和热溶涂敷来制备含活性组分的储药库层。

(2) 制备不含活性组分的粘合膜

用医用叶片涂敷器,将 750g 基于丙烯酸酯共聚物(具有至少一种丙烯酸和甲基丙烯酸衍生物)的可交联粘合剂溶液(例如, Duro-Tak 87-2852)涂敷在约 100 μ m 厚的聚酯膜上,该膜的一面涂敷有蒸发的铝并且两面都涂敷有聚硅氧烷,以便在 40-80 $^{\circ}$ C 除去溶剂并干燥大约 18 分钟后,得到 20g/m² 面积重量的含活性组分的粘合膜。

(3) 制备 TTS

揭去保护膜后,将(1)中获得的储药库层覆盖在(2)中获得的不含活性组分的粘合膜上,并将所得 4-层层压物(由保护膜、粘合膜、含有活性组分的基料层和载体膜构成)压印成 10cm² 片。按半水合物计算,获得的自粘性 TTS 大约含有 3.6mg 的 17 β -雌二醇。

III. 对比实施例

(在与 DE4310012 相对应的组合物中的聚甲丙烯酸酯混合物)

将 Eudragit RS100(丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯并具有约 5% 甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯氯化物的共聚物)、Eudragit E100(甲丙烯酸丁酯、甲丙烯酸甲酯和氨基含量为 25% 的 2-二甲基氨基乙基甲丙烯酸酯的共聚

物)、柠檬酸三丁酯(TBC)和 17β-雌二醇半水合物在相继工艺区连续装载在装备有四个剂量装置的二螺杆挤压机。在 130-150℃的温度下以 150g/分钟的物质总输出量熔融挤出混合物。从剂量单位 1 和 2, 将 Eudragit RS100(1)和 Eudragit E100 (2) 分别以(1)42.75g/分钟和(2)59.85g/分钟的速度引入挤压机的第一个工艺区, 在接下来的两个工艺区, 以 39.9g/分钟的速度借助剂量装置 3 引入 TBC 并且以 7.5 g/分钟的速度借助剂量装置 4 引入雌二醇半水合物。进一步的过程按实施例 1 来进行, 由此, 将涂敷后的 3-层层压物(网状的、由保护膜、具有 80g/ m² 面积重量的含有活性组分基料和载体膜构成)压印为 16 cm² 的片。按半水合物计算, 所得自粘性 TTS 含有约 6.4mg 的 17β-雌二醇。

IV.体外研究

体外测定雌二醇的流出

为了体外评价活性组分的释放情况, 将 5 cm² 压印面积的 TTS 固定在由裸鼠皮肤制备的改良 Franz 扩散池中。此后立即使用作为释放介质的蒸馏水填充该池, 除去气泡并将温度保持在 37±0.5℃。

每次取样时, 使用新鲜的温度保持在 37±0.5℃的水替代释放介质。

使用高效液相色谱法测定取出的释放介质中雌二醇的含量。实施例 1 和 2 以及对比实施例和声称每天释放 50μg 雌二醇的商购基料膏药的研究结果显示在表 1 中。如流出速度比较表明, 本发明 TTS 中雌二醇经皮肤的释放量明显高于对比系统。

表 1: 雌二醇的流出速度

TTS	雌二醇含量 (半水合物)mg/cm ²	重量 %	累计流出速度 (μg/cm ²), 平均值,n=3		
			24 小时后	48 小时后	72 小时后
实施例 1	0.36	4.65	74.2	131.6	171.1
实施例 2	0.36	3.72	33.1	71.0	104.4
对比实施例 (DE4310012)	0.40	5.00	24.0	48.0	70.5
商购制剂(基料膏药)	0.20	2.50	22.9	38.8	51.8

V.本发明 TTS 中雌二醇的生物利用度

在开放的人药理学研究中, 使用表 1 所示的 TTS, 按 4-重交叉研

究设计方案对 8 名绝经后的妇女进行雌二醇生物利用度试验。在 6 天的时间内重复给予各自类型的 TTS，即，3 天后更换膏药。与对比和试验制剂号相对应，总共治疗 4 次，每次有 2 个紧跟在后面的膏药施用。

- 5 两次治疗之间的洗出期至少为 1 周。为了测定透皮吸收活性组分的量，以特定的时间间隔从受试者中取血。使用灵敏的 GC/MS 方法（定量限度：5pg/mL）来定量测定血浆的雌二醇浓度。

图 1 中显示了试验膏药和对比膏药 6 天（各自在 3 天后更换 TTS）所获得的雌二醇血浆浓度的随时间的正态分布曲线。由该图可见，与
10 相应于对比实施例和试验的商购制剂的 TTS 相比，使用本发明 TTS 时血浆中每单位面积下雌二醇的浓度明显要高。

B)载有多种活性组分的 TTS

实施例 3

- 将 Eudragit RS100(丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯并具有约 5% 三
15 甲基铵乙基丙烯酸酯氯化物的共聚物)、柠檬酸三丁酯(TBC)、17 β -雌二醇半水合物和炔诺酮乙酸盐在相继工艺区连续装载在装备有四个剂量装置的的二螺杆挤压机，并在 130-150℃ 的温度下以 116.7g/分钟的物质总输出量熔融挤出混合物。从剂量装置 1，将 Eudragit RS100 以 62.24g/分钟的速度引入挤压机的工艺部分，从剂量装置 2，以 29.34g/
20 分钟的速度引入柠檬酸三丁酯，从剂量装置 3，以 4.667g/分钟的速度引入 17 β -雌二醇半水合物，最后从剂量装置 4，以 20.417g/分钟的速度引入炔诺酮乙酸盐。离开挤压机后，将获得的热雌二醇-炔诺酮乙酸盐聚合物熔融物经可加热的进料管以连续流的方式直接引入并到涂敷设备的出口，用狭缝型喷嘴层压在大约 100 μ m 厚的聚硅氧烷化的聚酯
25 膜(=保护膜)上，使得储药库层的面积重量约为 80g/ μ m。经过滚动冷却装置后，用约 20 微米厚的聚酯膜(=载体膜)覆盖两层层压物。由此获得的网状三层层压物在滚上滚动，然后压印为 16cm² 的片。所得 TTS 储药库含有约 5.12mg 的 17 β -雌二醇（按半水合物计算）和大约 22.40mg 的炔诺酮乙酸盐。为了用于皮肤，揭去聚硅氧烷化的聚酯膜
30 后，在 TTS 上粘合有 32cm² 不含活性组分的膏药(“覆盖带”(overtape))，由基于交联的丙烯酸酯共聚物的粘合膜和载体膜构成。

表 4

雌二醇(E2)和炔诺酮乙酸盐(NETa)经切除的鼠皮肤的流出速度

实施例 6	活性组分含量		累计流出速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), 平均值, n=3		
	mg/cm ²	重量 %	24 小时后	48 小时后	72 小时后
E2(半水合物)	0.3	4.0	16.0	33.2	48.9
NETa	1.4	17.5	34.3	73.9	114.5

体外研究

- 5 按 II 中所述方法进行测定。与试验样品的活性组分含量一起, 表 4 中给出了所测定的流出速度。由表 4 可见, 使用本发明的方法可产生高 NETa 含量和高的经切除皮肤制品的流出速度相结合的 TTS。

