

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00806566.7

[43] 公开日 2002 年 6 月 19 日

[11] 公开号 CN 1354654A

[22] 申请日 2000.4.7 [21] 申请号 00806566.7

[30] 优先权

[32]1999.4.22 [33]DE [31]19918106.3

[86] 国际申请 PCT/EP00/03112 2000.4.7

[87] 国际公布 WO00/64418 德 2000.11.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.10.22

[71] 申请人 罗曼治疗系统股份公司

地址 德国安德纳赫

[72] 发明人 斯蒂芬·布拉克特

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 范明娥

权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图页数 3 页

[54] 发明名称 包括经中和的压力敏感性丙烯酸酯粘附剂的穿皮治疗系统

[57] 摘要

一种可具体化为基质或储藏系统形式的穿皮治疗系统,其特征在於包含:至少一种碱性-或中性-医药活性剂;压力敏感性粘附剂聚合物,其具有作为其链的一部分的丙烯酸或甲基丙烯酸单位,其羧基含量为相对于平均聚合物质量的 0.5 至 10.0% (W/W) 且其羧基中有化学计量为 5 至 100%, 较佳者 10 至 50% 系呈碱金属盐或碱土金属盐形式。此处可含有水结合性添加剂用以减低对湿气的敏感性。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



## 权 利 要 求 书

1. 一种具体化为基质或储藏系统形式的穿皮治疗系统，其特征在于包含：
- 5        - 至少一种碱性 - 或中性 - 医药活性剂
- 压力敏感性粘附剂聚合物，其具有作为其链的一部分的丙烯酸或甲基丙烯酸单元，其羧基含量为相对于平均聚合物质量的 0.5 至 10.0 % (w/w) 且其羧基中有化学计量为 5 至 100 %，较佳者 10 至 50 % 系呈碱金属盐或碱土金属盐形式。
- 10       2. 根据权利要求 1 所述的穿皮治疗系统，其特征在于：  
         其为一种基质系统，其中包括一非粘附性衬背层； 1 至 3 层，较佳者 1 至 2 层，压力敏感性粘附剂层；及一经处理成脱粘附性的可脱除的保护层。
3. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统，其特征在于该金属盐为钠盐或钾盐。
- 15       4. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统，其特征在于该碱土金属盐为镁盐或钾盐。
5. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统，其特征在于医药活性物质在 20 °C 下系呈液体形式。
6. 根据权利要求 5 所述的穿皮治疗系统，其特征在于该医药活性剂的含量为相对于含活性物质基质的 2 至 50 % (m/m)，较佳者 5 至 25 % (m/m)。
- 20       7. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统，其特征在于其含有碱性医药活性物质，其系呈医药可接受的盐形式，较佳者为乙酸盐，柠檬酸盐，反丁烯二酸盐，盐酸盐，乳酸盐，顺丁烯二酸盐，甲磺酸盐，硫酸盐或酒石酸盐。
- 25       8. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统，其特征在于该含羧基聚合物系呈经用铝离子交联的形式，该铝离子的浓度相对于聚合物质量以铝计算的为 0.005 至 0.5 % (m/m)，较佳者 0.01 至 0.1 % (m/m)。
9. 如权利要求 8 所述的穿皮治疗系统，其特征在于所用该交联剂为乙酰丙酮铝。
- 30       10. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统，其特征在于含活性物

质基质含有至少一种增强剂，其系选自通式为  $C_xH_yCH_2OH$ ，其中  $X=9$  至  $17$  且  $y=19$  至  $33$ ，的直链或支链脂肪醇，较佳者癸醇，十二烷醇，2-己基癸醇，2-辛基十二烷醇或油醇。

5 11. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统，其特征在于含活性物质基质含有至少一种增强剂，其系选自通式为  $C_xH_yCOOH$ ，其中  $X=9$  至  $17$  且  $y=19$  至  $33$ ，的饱和或不饱和脂肪酸，较佳者为十一碳烯酸，月桂酸，肉豆蔻酸或油酸。

10 12. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统，其特征在于该含活性物质基质含有至少一种增强剂，其系选自山梨糖醇脂肪酸酯或其经由乙氧基化所得衍生物，较佳者为山梨糖醇单月桂酸酯和山梨糖醇单油酸酯，其可用每山梨糖醇酯分子 5 至 20 分子环氧乙烷予以醚化过。

13. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统，其特征在于该含活性物质基质含有至少一种增强剂，其系选自脂肪醇乙氧化物，较佳者为十二烷醇或油醇与 1 至 5 单位的环氧乙烷的反应产物。

15 14. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统，其特征在于该含活性物质基质含有至少一种增强剂，其系选自脂肪酸与甲醇、乙醇或丙醇的酯，较佳者为月桂酸甲酯，油酸乙酯，肉豆蔻酸异丙酯或棕榈酸异丙酯。

20 15. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统，其特征在于该含活性物质基质含有至少一种增强剂，其系选自脂肪醇与乙酸或乳酸的酯，较佳者为乳酸月桂基酯或乙酸油基酯。

16. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统，其特征在于该含活性物质基质含有至少一种水可混溶性增强剂，其系选自多价脂肪醇或聚乙二醇，较佳者为 1,2-丙二醇，甘油，1,3-丁二醇，二丙二醇及平均分子量 200 至 600Da 的聚乙二醇。

25 17. 如权利要求 16 所述的穿皮治疗系统，其特征在于：该所谓的增强剂系经部分地或完全地分散在该基质内，如于乳液的情况下，该增强剂较佳者为甘油。

30 18. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统，其特征在于该含活性物质基质含有至少一增塑剂，其系选自柠檬酸脂或饱和甘油三酸酯，其较佳者为柠檬酸三乙酯，柠檬酸乙酰基三丁酯，甘油三乙酸酯或甘油中链三酸酯，所述酸具有 8 至 12 个碳原子。

19. 根据权利要求 10 至 18 中一项或多项所述的穿皮治疗系统,其特征  
在于所述增强剂或所述增强剂的混合物或所述增强剂和未提到的增强剂的  
混合物的含量是含有活性物质基质的 10-80 %, 优选 10-5 % (m/m)。

5 20. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统,其特征在于该系统含  
有经分散在其中的干态水吸附性或水吸收性固体剂, 较佳者为羧甲基纤维  
素的钠盐或钙盐, 交联聚乙基吡咯烷酮, 交联聚丙烯酸或聚甲基丙烯酸的  
钠盐或钙盐, 以及羧甲基淀粉的钠盐或钙盐。

10 21. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统,其特征在于其还含有  
一分离层, 该层为在朝皮肤侧面上的压力敏感性粘附剂且包括含羧基的压  
力敏感性丙烯酸酯粘附剂, 其羧基则不是呈盐形式且其较佳者系经铝离子  
交联过。

15 22. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统,其特征在于还含有一  
分离层, 该层为在朝皮肤侧面上的压力敏感性粘附剂且包括不含羧基但含  
羟基的压力敏感性丙烯酸酯粘附剂, 且其较佳者系经铝离子或钛离子交联  
过。

23. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统,其特征在于还含有一  
分离层, 该层为在朝皮肤侧面上的压力敏感性粘附剂且包括以聚硅氧烷为  
基础的压力敏感性粘附剂。

20 24. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统,其特征在于还含有一  
分离层, 该层为在朝皮肤侧面上的压力敏感性粘附剂且其包括以具有至少  
两种不同中间分子量的聚异丁烯的混合物为基础的压力敏感性粘附剂。

25 25. 如权利要求 21-24 所述的穿皮治疗系统, 其中该在朝皮肤侧上的压  
力敏感性粘附剂层具有 10 至 100 克/平方米, 较佳者 20 至 50 克/平方米的  
重量每单位面积值。

26. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统, 其中该医药活性物质  
为烟碱, xanomeline 或 rivastigmin。

27. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统, 其中该医药活性物质  
为类固醇激素, 较佳者为雌二醇, 左旋甲基炔诺酮, 乙酸炔诺酮, 甲地妊  
娠素或睾酮。

30 28. 根据上述权利要求任一所述的穿皮治疗系统,其特征在于该医药活  
性剂是硝酸有机酯, 较佳者为硝酸甘油, 异山梨醇一硝酸酯或异山梨醇二  
硝酸酯。



## 说明书

包括经中和的压力敏感性丙烯酸酯  
粘附剂的穿皮治疗系统

5

本发明系有关含有结合到聚合物链中的丙烯酸或甲基丙烯酸的壓力敏感性粘着剂聚合物或共聚物的化学中和。

以丙烯酸或甲基丙烯酸及其酯类为基础的聚合物在压力敏感性粘着剂中特具重要性，原因在于它们不仅为主干建造剂并常为压力敏感性粘着剂调配物的主要成分，而其本身拥有压力敏感性粘着剂本质。此点即构成其相对于例如，天然或合成橡胶(主干建造剂)与天然或合成树脂(所谓的增粘剂)的混合物的基本差异。对于以聚丙烯酸酯为主的压力敏感性粘着剂，不需要添加低分子量成分来使其具有压力敏感性粘着剂性质。

除了对于技术应用的多方面可行性之外，后者本质也使压力敏感聚丙烯酸酯粘着剂对于人类或动物的医疗用途特具吸引力。低分子量成分(大部分的树脂，为橡胶的增粘性添加剂所需者)于透过皮肤被吸收时可能引起刺激及甚至过敏性反应。这种危险性对于聚丙烯酸酯却大部分都不存在，这也是为何聚丙烯酸酯也在医疗用途中经叙述为“低过敏性”(hypoallergenic)的原因。

压力敏感性聚丙烯酸酯粘着剂在今日已广泛地用来制造供创伤治疗所用的医疗贴片或在医疗手术中供固定所用(关键词“粘着剂贴片”)。再者，它们也代表供制造穿皮治疗系统(TTSs)所用的最重要种类的压力敏感性粘着剂。

除了彼等的良好皮肤相容性之外，其原因也有赖于下述性质：

聚丙烯酸酯可用大幅选择范围的单体以多样方法构成。于此方式中，可以在广限值内调整聚合物的压力敏感性粘着性质及它们对要粘合的表面(例如人类皮肤)的亲水性。于此方面，系聚丙烯酸酯主干上的侧链所具化学本质具有关键性作用。侧链不仅决定聚合物内的亲水性-亲油性平衡，因而，例如，可吸收的湿气量；而且利用恰当的侧链和其混合物，特别可用来减低聚合物的结晶度。结晶度降低及固而其玻璃化转变温度的降低对于聚合物的压力敏感性粘附性质有正面影响，其可促进流动性及由此所致的表面快速湿

润。

对于 TTSs 的医疗应用而言，低玻璃化转变温度特具重要性：于非晶态中，聚合物，亦即，其侧链系医药活性物质和所含辅助剂所特别可穿透的。此为在施用部位的快速释放所必需的。

5 聚丙烯酸酯对于大部分医药活性物质都有高溶解性。一般，其高于在其它适合用来制造 TTSs 的压力敏感性粘附剂中的溶解度，例如在天然橡胶-树脂混合物中，或在压力敏感性硅氧烷粘着剂中者。

时常地，所需量的活性物质事实上只能溶于-及因此以最适合用于输送的形式混入到 TTS 内-聚丙烯酸酯内。

10 在将未经酯化的丙烯酸-或甲基丙烯酸聚合成聚丙烯酸时，后者可在其链上带有自由羧基。所述羧基适合于后来透过该等基将数条聚合物链彼此连接在一起。本领域技术熟练的人员通常所知的典型药剂为有机金属配合物，例如乙酰丙酮铝或乙酰基丙酮络钛。其可将多价阳离子引入聚合物内，这些阳离子可同时结合到在不同聚合物链上的数个羧基。

15 于此方式中，可三度空间地交联线形聚合物链。典型地，此系在产生最后产物的加工过程中将对应的聚合物溶液加热和干燥时发生的。其它的交联可行性源于用高能量的光量子，如 UV 辐射，配合适当的交联剂进行照射。交联可遏止聚合物物的流动性同时保持可变形性使得其只维持住弹性。

20 在省却掉交联的情况中，典型地会促使压力敏感性粘附剂在任何外力，于最单纯的情况中重力的作用下发生不希望有的缓慢流动-称为“冷流”。于施用于皮肤上时，冷流可能导致压力敏感性粘附剂穿透到皮肤孔洞内到达比所要者更深的程度，且因而使其脱除变得更困难，及因而更疼痛，此处，交联的能力还提供相应的优点。

因此此点成为聚丙烯酸酯最重要的诸性质之一。

25 聚丙烯酸酯系从丙烯酸或甲基丙烯酸所含乙烯基的聚合而得。这种机制促成以非常简单的方式结合同样含有乙烯型不饱和分子部分的外来单体(非(甲基)丙烯酸酯)。这些是例如，乙烯，乙酸乙烯酯或乙烯醇的其它酯，及特别是各种乙烯基吡咯烷酮，以及苯乙烯和优乐散(Crotamiton)。于医用压力敏感性粘附剂领域中可发现，例如聚多种有乙烯基吡咯烷酮的混合型聚合物。

30 这些可用来调整某些活性物质的更高溶解度，或者在施用部位的皮肤上更高的湿气吸收性或湿气耐受性。

总而言之，不仅在技术应用领域中，聚丙烯酸酯代表不可缺少的一类压力敏感性粘附剂。而且特别是在医疗应用中，聚丙烯酸酯因所具正面性质与可用低价位取得的组合而更具突出重要性。

5 本发明系有关酸性聚丙烯酸酯压力敏感性粘附剂的化学改进。“酸性聚丙烯酸酯压力敏感性粘附剂”一词意指拥有下列诸性质的聚合物。

- 该聚合物在室温下具有压力的感性粘附性质

- 相对平均聚合物质量而言，其中有至少 50 % (w/w) 的单体来自丙烯酸或甲基丙烯酸或其酯衍生物。

10 - 相对于平均聚合质量而言，其中有 0.5 % (w/w)，但最多 10 % (w/w) 系未经酯化的丙烯酸或甲基丙烯酸。

本发明的目的在于改进酸性聚丙烯酸酯压力敏感性粘附剂的吸水率及其一般湿气耐受性。

15 这是合乎需要的，特别是对于人类或动物的医疗中，系因为经配置在皮肤上的压力敏感性粘着剂会遭遇到皮肤所连续释出的水蒸汽，于人体也会遭遇发汗所产生的湿气。在这些情况下，其压力敏感性粘附剂性质常会显著地减弱，使得医疗贴片会过早变得从皮肤上脱离。

对于传统的酸性聚丙烯酯压力敏感性粘附剂，在将医疗贴片粘贴到湿皮肤上时，可能就已发生这类问题。

湿气吸收性构成又另一范畴中所需要的改良：

20 于穿皮治疗系统中，医药活性剂典型地系包含在压力敏感性粘附剂层内。该活性剂大部分是亲油性物质，其常在聚丙烯酸酯内可高度溶解。不过，在粘附剂基质内的良好溶解性却不利于活性物质对施用部位的释出。在施用部位上压力敏感性粘附基质对湿气(水蒸气，汗)的吸取可能减低亲油性活性剂在该基质中的溶解度。因此，对湿气吸收的增加能力对于许多种亲油性活  
25 性物质从压力敏感性聚丙烯酸酯粘附剂的释出具有正面效应。

本发明的另一目的为改进碱性活性物质从酸性压力敏感性粘附性丙烯酸酯共聚物的活性物质释出。经常地，碱性活性物质从该聚合物的释放会因化学酸碱交互作用而显著地减低或延后，使得这种组合于实际上对于开发具有尽可能高的活性物质对皮肤的释放速率的 TTS 而言几乎没有用。

30 上述目的可根据本发明达到。其中酸性聚丙烯酸酯压力敏感性粘附剂中所含羧基系经由将其转换成碱金属盐或碱土金属盐而予以部分中和或完全中

和。所用药剂包括碱金属或碱土金属的碱性化合物，较佳者为其氢氧化物例如氢氧化钠或钾。

5 所得聚合物盐具有 - 如所有离子性荷电分子或分子部分体的性质 - 对于呈水合物覆盖层形成的水的高结合能力。尤其是抗衡离子钠和钾能够以这种方式结合大量的水。

中和处理或中和作用意指将所含的酸性反应性羧基经由使其与碱反应而转化成盐。中和作用意指将所有酸基以这种方式完全转化。中和度系以百分比表出相对于理论上可能的完全转化所发生的转化比例。

10 超过 100 % 的中和度系应避免，因为碱金属羧酸盐和超量的碱金属所构成的系统不会形成缓冲液，反而可能形成高度碱性且因而具化学分解性的介质。不过，若调配物中含有其它的酸成分，例如，低分子量羧酸，磺酸或脂肪酸时，超过 100 % 的中和度就可能有用。这些物质可能存在于增塑剂，增粘剂或增强剂之中。

15 上述诸目的可以经由将大部分情况中所用的氢氧化钠或氢氧化钾水溶液改换成对应的醇溶液，较佳者甲醇溶液或乙醇溶液，视情况含有低含量水分而达到。在这些情况下，可在上述酸性聚丙烯酸酯压力敏感性粘附剂不会从溶液中沉淀出且其中该产物也仍然保持稳定地溶解着的环境中进行反应。

20 另外可使用碱金属醇化物，如乙醇化钠或乙醇化钾，这些碱性药剂使得中和反应中使用水变成完全多余的，且亦不形成水产物。

“低水含量”，针对醇溶液而言，意指药剂溶液中的水体积分数不超过 20 %，且特别者，不超过 10 %。理想者为使用无水溶液。

根据现有技术，于水可分散性制剂领域中典型地系使用其羧基系经碱转化成盐或至少可在碱性介质中转化成盐的压力敏感性聚丙烯酸酯粘附剂。

25 若聚合物中的羧基数目足够大时，可经由将羧基转化成一定程度的盐到使产生可经处理分散在水中而增加其亲水性。

若聚合物中的羧基含量再增加时，其甚至可以达到在碱性水环境中的溶解性。

30 与此相异，本文所述聚丙烯酸酯仅包括少含量的羧基。此含量不足以使经中和的产物成为水可溶或水可分散的。其在水中的分散性或可溶性事实上对于在皮肤上的施用是不合乎需要的，因为可能会因皮肤发汗而发生脱离现



象。

于技术与医用压力敏感性粘附剂领域中，也述及同样只具有小含量 0.05 % 至 8.0 % (w/w) 含羧基单体的聚烯酸酯，这些单体系部分地或完全地以碱金属盐形式存在。其优点在于良好的内聚力，良好的耐候性与抗老化性，以及可在将贴片施加于发汗皮肤上时看出。不过，至此对于医药活性药剂从基质的输送的可能改变尚未有进行观察过。

一种颇为类似的情况为 JP 52 - 059636 A，其同样地提供在具有小含量羧基的压力敏感性聚丙烯酸酯粘附剂中的碱反应性碱金属化合物。此外，也提供离子性交联。此处，同样地，对于医药活性剂从基质的释出的可能改变也没有可取得的观察结果。

将聚丙烯酸酯压力敏感性粘附剂中和所用技术也和含羧基的医药活性物质一起使用。此处，在添加更大量的增塑性辅助物质之下，可达到内聚力的增加，且利用活性物质异丁苯丙酸而特别地改良贴片的皮肤相容性。后者与将 pH 值提高到皮表面的生理值有关系。否则，包含有含羧基的医药活性药剂的贴片可能会太酸性反应，而因此引起刺激作用。不过，在可能的医药活性药剂组中，只讨论到在分子中含有羧基且其因而能酸性地反应的活性剂。

与酸性医药活性物质相关的内聚力的增加，粘附性质的改良及对湿气抗性的改良，增塑性辅助物质的可能装载性的增加，以及刺激性减低效应全部都是已知为酸性聚丙烯酸酯压力敏感性粘附剂经中和所得效应。

意想不到地发现与本发明相关联者，特别是在用碱性医药活性物质与经中和的酸性聚丙烯酸酯压力敏感性粘附剂的组合可导致部分非常地该医药活性剂释放速率的增加。

再者，经由酸性聚丙烯酸酯压力敏感性粘附剂的中和度可达到完全预料之外的碱性医药活性药剂释放速的可控制性。

在穿皮治疗系统领域中这种组合所导致的优点远超越上述已知优点。再者，完全意外地发现对于化学中性反应的医药活性物质的释放也含有改良效果。

对于碱性医药活性剂原则上预期由于酸 - 碱反应形成对聚合物的可逆性键结而会阻碍酸性聚丙烯酸酯压力敏感性粘附剂的释放。虽然预期聚合物的中和会导致此键合的松动，不过此效应的程度，及特别者业经观察到其所



致实质呈线型的可控制性都远超出本领域技术熟练的人员的预期值。

对于以化学中性方式反应医药活性剂，根本可预期没有与酸-碱反应类型的酸性聚丙烯酸酯压力敏感性粘附剂的交互作用。即使如此仍讶异地观察到的释放行为的改良可能系关联于立体聚合物构造的改变及其中所包藏的低分子活性物质的溶解度。

除了已知的酸性聚丙烯酸酯压力敏感性粘附剂中和所得正面效应，其中内聚力的增加因而对增塑剂的抗性的改良起最重要的作用，之外，因而尚有至今未知的对于碱性与中性医药活性物质的正面效应。此点导致本发明主体成为，特别是新颖的穿皮治疗系统，其系以经由中和的压力敏感性聚丙烯酸酯粘附剂为基础的用来输送碱性或中性医药活性剂。

碱性医药活性物质为拥有作为其分子构造一部分的至少一个路易斯碱形式化学反应的基团的物质。较佳基团为第一，第二或第三脂族或芳族胺。不过它们也可以为碱性-反应性酰胺，或胍结构。其例子为烟碱，如丁氯喘或 rivastigmin。

“中性”为不能用碱或酸转化成医药可接受盐形式的医药活性药剂。所述药剂为，例如，类固醇活性物质，如睾酮，乙酸炔诺酮或雌二醇以及硝酸有机酯，特别是硝酸甘油及异山梨醇一硝酸酯或二硝酸酯。

由于经中和的压力敏感性聚丙烯酸酯粘附剂所的高内聚力，调配物特别适合用来掺加液体活性物质或辅助物质，特别是增强剂，其量可更大而达到相对于粘附基质的 10 至 80 % (w/w)，较佳者 10 至 50 % (w/w)。

不过，由于经中和的压力敏感性粘附剂膜所具高内聚力和低流动性，其对皮肤的自然粘贴可能更低，使得该膜不会都展现出最适粘附性质。在该情况中可能需要在朝皮肤侧上施加一另外的压力敏感性粘附剂层以改良系统对皮肤的粘附性。此层在原则上可以由适合医疗应用的任何压力敏感性粘附剂来构成。较佳者，其不会显著地减低医药活性物质从经中和聚丙烯酸酯基质层的释放。于此方面，其在任何情况中都应制成尽可能的薄。适合用来形成朝皮肤压力敏感性粘附剂层的聚合物系选自下列组之中：聚丙烯酸酯，聚硅氧烷橡胶，聚异丁烯，聚异戊二烯，以及苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物及苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物。

经中和的丙烯酸酯共聚物，特别是在聚合物中含有高比例未酯化丙烯酸或甲基丙烯酸者(相对于平均聚合物质量的 3 至 10 % w/w)形成的压力敏感性

粘附剂膜于贴于皮肤上一段长时期时经证明对湿气太敏感和相同压力敏感性粘附剂的未中和形式比较，如此可能导致粘附力的过早减弱或从皮肤表面过早脱离。

如此会导致 TTSs 对皮肤发汗的不需要的易感性，加上减低的长期使用  
5 适合性，例如对至少 16 小时者。此点可能成为缺点，特别是对于具有长期作用的 TTSs 而言(于所谓的两天期或三天期贴片的情况中有 24 小时)。

不过，对湿气敏感的问题可经由混合强吸水性添加剂予以解决。能够吸收大量水分而不会溶解在其中的适当添加剂为医药可接受的膨胀剂，较佳者为交联羧甲基纤维素(croscarmellose)的钙盐，交联聚丙烯酸的钠盐或钙盐或  
10 交联聚乙烯基吡咯烷酮(crosspovidone)。

其它例子为下列产物：例如半乳糖葡萄糖甘露聚糖，纤维素产物，黄耆胶，聚糖苷，细粉聚酰胺，水溶性聚丙烯酰胺，羧基乙烯基聚合物，琼脂状藻类产物，得自甲基乙烯基醚和顺丁烯二酸酐的混合聚合物，瓜尔胶，羟丙基瓜尔胶和瓜尔胶粉，阿拉伯胶，糊精和葡聚糖，微生物产生的多醣胶例如  
15 多醣 B 1459 或高水溶性类型的 Keltrol，或合成方式制成的多醣类例如产品 ficoll，甲基葡萄糖的衍生物，羟甲基丙基纤维素，聚半乳糖醛酸衍生物例如果胶或经酰胺化产物果胶酰胺(pectinamide)。

其中特别较佳者为半乳糖葡萄糖甘露聚糖和微晶纤维素。

彼等物质根据欧洲药典 1997 测定的膨胀指数(swelling number)应该为至  
20 少 2，不过较佳者为 4。粒度应为 1 至 50 微米，不过较佳者为 5 至 25 微米。结果是含有上述物质粘附剂的液体溶液能用来涂覆至少 100 至 100 微米的小层厚度而没有问题。

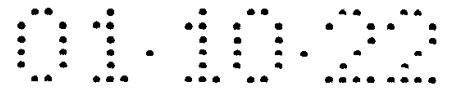
水结合剂的添加量应该按需要保持尽可能地低，因为此剂在 TTS 中所占容积通常会失去以供活性物质装载所用。0.1 至 5 重量%(相对于含活性物质  
25 的压力敏感性粘着性聚合物膜的总重量)的水结合性添加剂的量通常足以供此目的所用。

本发明要在下文经由具体实施例予以阐明。

对乙烯乙酸乙烯酯(EVA)共聚物膜穿透模型的热力学研究。

对于三种碱性医药活性剂，研究其从酸性聚合丙烯酸酯压力敏感性粘附  
30 剂膜的释出行为对为此目的所用粘附剂与药剂的中和作用的相关性。

对 EVA 膜所作的所有检测都用 n=3 样品进行。



为此目的，系将含活性物质的压力敏感性粘附剂膜粘贴在作为载体膜的 EVA 膜上，并用恰当的 HPLC 方法定量分析随着时间从此膜穿过释放到经缓冲到 pH5.5 且位于相反侧的水性介质中的活性剂的量。

5 相对于生物膜例如皮肤而言，EVA 膜具有高度可标准化性的优点，使得极具意义的比较心生测量成为可能。穿透装置为根据在 TTS 开发领域中一般已知的 Franz 改进的穿透小匣。

在这种检验设计中使用 EVA 膜作为载体膜可促成对于活性物质在压力敏感性粘附剂基质中的热力学活性的分隔观察。

10 由于在具体实施例中，活性物质代表低分子且能够迁移的唯一成分，因记录只此活性物质从压力敏感性粘附剂聚合物基质渗出且于穿过 EVA 载体膜后迁移接受介质中的倾向。

与上述活性物质对人类皮肤的穿透性质相无关，该系统针对该活性物质的释放倾向，如此处所测量者，是利用此种系统进行穿皮治疗的最必要性推动力。

15 所测试的 TTSs 全都是用有 80 克/平方米的重量/单位面积值的含活性物质压力敏感性粘附剂层所构成。于 tulobuterol, rivastigmin 和 xanomeline 情况中，活性物质量为 5 % (w/w)，而于鞣酮情况中为 2.5 % (w/w)。

20 要制备 TTSs 时，可将市面上可取得的压力敏感性粘附剂溶液 Durotak<sup>®</sup>387 - 2051(National Starch 制品)与其量相应于 100 % 聚丙烯酸酯中和度的 10 % (w/w)碱金属氢氧化物的甲醇溶液混合。只有在其后才将活性物质加入且溶解在此物质中。

将此溶液涂覆在经硅氧烷处理的聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)载体膜上并在 80 °C 抽气烘箱内干燥 10 分钟到形成膜为止。用 15 - 微米厚 PET 膜覆盖上干膜。

25 从该积层体采取经恰当冲出的片并脱除载体膜后将含活性物质膜粘贴在 EVA 载体膜上。

表 1: EVA 穿透检测用的调配物

调配物 No.	活性剂	中和剂	中和度[%]
1	丁氯喘	---	0
2	丁氯喘	KOH	100
3	丁氯喘	NaOH	100
4	Rivastigmin	---	0
5	Rivastigmin	KOH	100
6	Rivastigmin	NaOH	100
7	Xanomeline	---	0
8	Xanomeline	KOH	100
9	Xanomeline	NaOH	100
10	Rivastigmin	KOH	20
11	Rivastigmin	KOH	40
12	Rivastigmin	KOH	60
13	Rivastigmin	KOH	80
14	鞣酮	KOH	0
15	鞣酮	KOH	50
16	鞣酮	KOH	100

NaOH=氢氧化钠; KOH=氢氧化钾

实施例 17 用烟碱作为活性物质:

5 此实施例显示出有碱性活性物质烟碱的两层基质式 TTS。经中和的丙烯酸酯共聚物压力敏感性粘附剂层含有一水结合性添加剂(所谓的吸水剂,于此具体情况下:交联羧甲基纤维素钠,亦即交联羧甲基纤维素的钠盐)。对于 24 小时贴期,该成品 TTS 皆完美地粘附,不会从皮肤脱离开。

10 此第一基质层所用的聚合物溶液具有根据表 2 的组成。此溶液系经用涂布单元平整地以 54 克/平方微米的重量/每单位面积值涂覆在聚对苯二甲酸乙二醇酯(19 微米 PET)上。其后即用具有根据表 3 的组成且有 144 克/平方米的层厚度的压力敏感性粘附剂层积层在此涂覆产品上。

将此积层产品加热 10 分钟到 60 °C 后,将其卷绕到卷曲产品。该卷曲产品紧接着,或在中间贮存后,以习用方式加工进行纵向切割及冲压形成

TTSs。

表 2:

说明	量[%]	功能
烟碱	32.41	碱性活性物质
Eudragit® EPO	27.00	增稠性聚合物
Miglyol® 812	40.23	共溶剂
维生素 E	0.36	抗氧化剂

表 3:

说明	量[%]	功能
Durotak 387 - 2051	95.18	丙烯酸酯共聚物压力敏感性粘附剂
KOH	0.77	中和剂
乙酰丙酮铝	0.05	丙烯酸酯共聚物的交联剂
交联羧甲基纤维素钠	4.00	吸水剂

5 根据表 3 的粘附剂层系以习用的溶剂涂覆方法制备随后干燥。涂覆溶剂为乙酸乙酯、甲醇和乙酰基丙酮。所示的量部分系相关于干层中的含量。

通过扩散，第一基质层的液体成分(例如，活性物质与共溶剂)会迁移到最初设有活性物质的基质层内。于数天后，此工艺即完成且成品 TTS 即可供使用。

10 图 1 至 3 显示出实施例 1 至 16 中三种检测的碱性活性物质从含有经中和形式的聚烯酸酯的压力敏感性粘附剂基质释放出的极端增加。再者，可以看出使用氢氧化钾比氢氧化钠的明显较优点。有关此种效应，只能假设其系以至今尚未知的方式关联于钾离子的较大离子半径。

图 4 显示出以 rivastigmin 作为活性物质示范的情况中与中和度的强烈相关的效应。

15 图 5 显示出与图 4 相同的数据但于此图中系用经穿透的活性物质量直接相对于中和度作图(注: 0 至 100 % 的中和度依次对应于调配物 4, 10, 11, 12, 13, 5)。

此图非常令人讶异地示出实际上自 0 至 100 % 的整个中和度范围内，存在着一线性相关性。此种相关性系由线性回归以虚线表示。

20 随时间释出的活性质量因而可利用中和度予以准确地控制。

图 6 显示出压力敏感性粘附剂的中和对于中性活性物质释放的影响。此处，同样，可以看出释放速率有因为中和所致显著增加，和所检测的碱性活性物质相对照，其中显然没有存在着释放速率对中和度的线性相关性。

## 说明书附图

丁氯喘EVA 穿透率

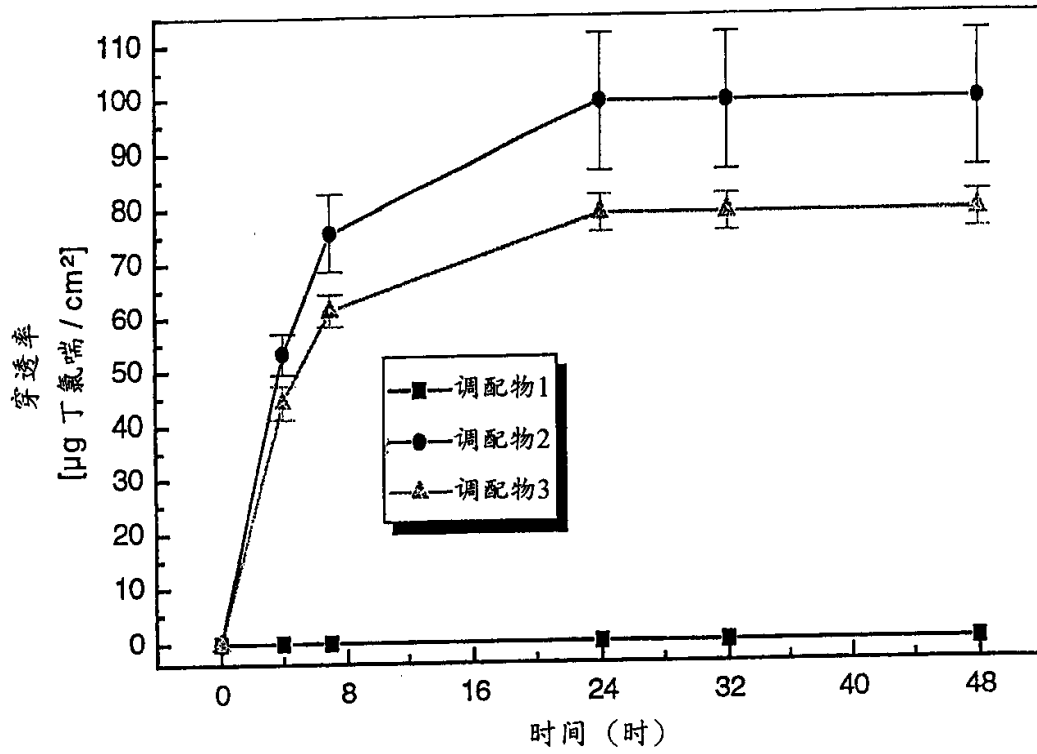


图 1

Rivastigmin EVA 穿透率

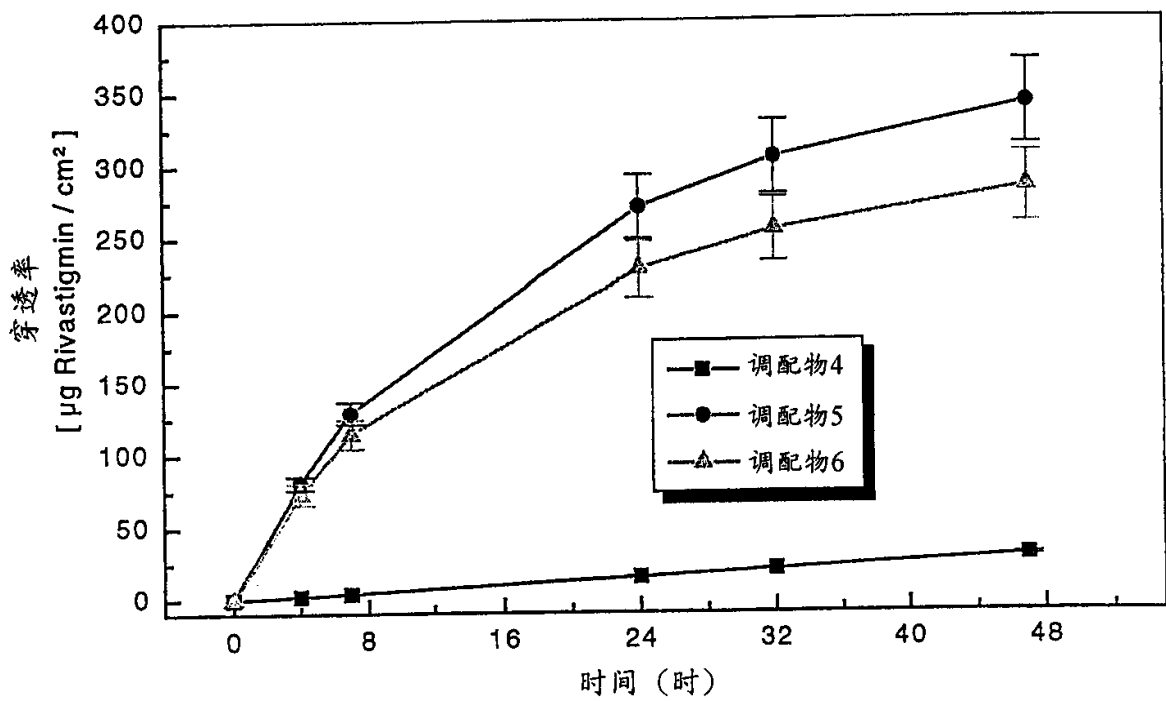


图 2



Xonomeline 1 EVA 穿透率

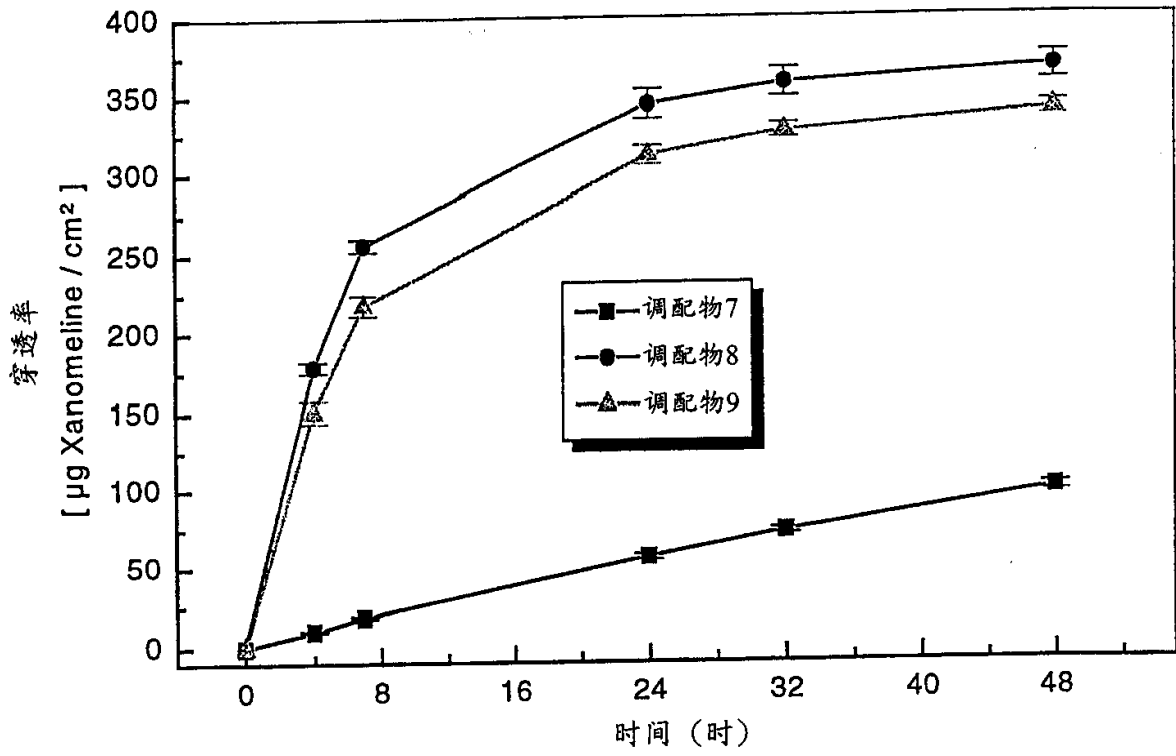


图 3

Rivastigmin EVA 穿透率

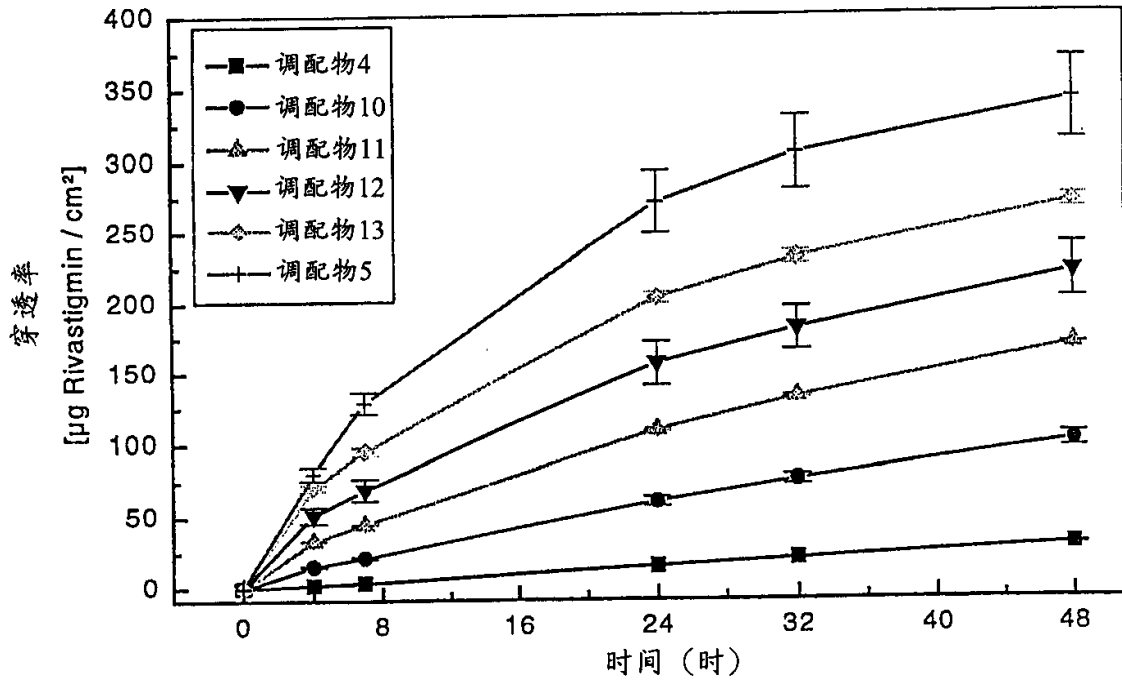


图 4

Rivastigmin EVA 穿透率

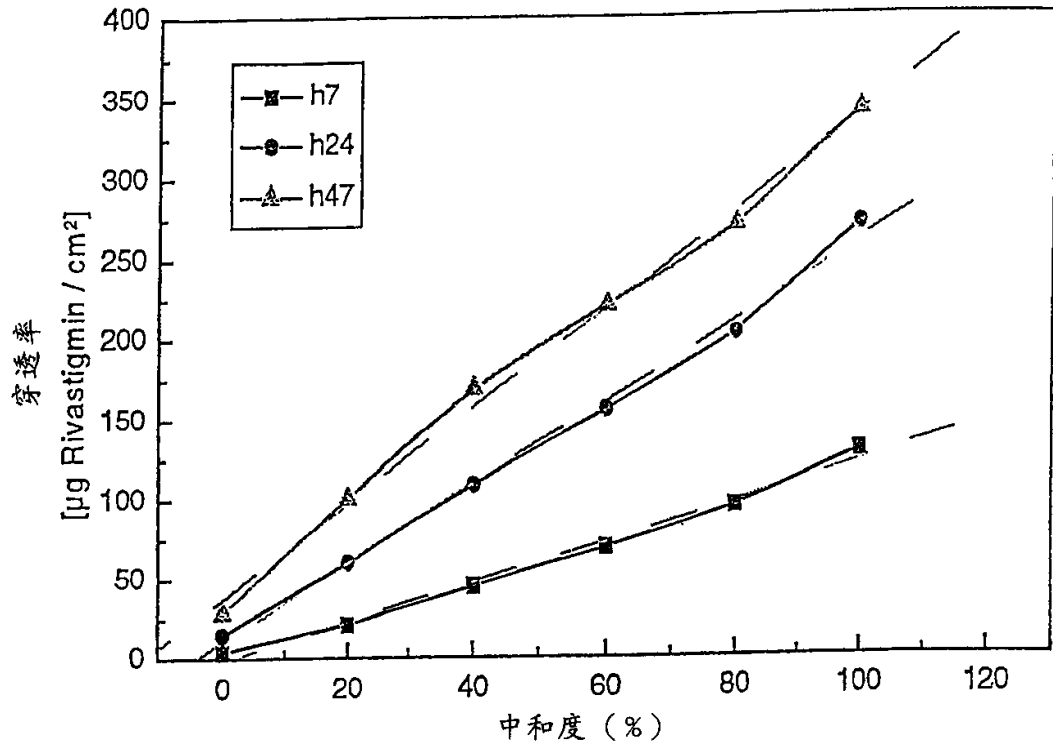


图 5

睾酮 EVA 穿透率

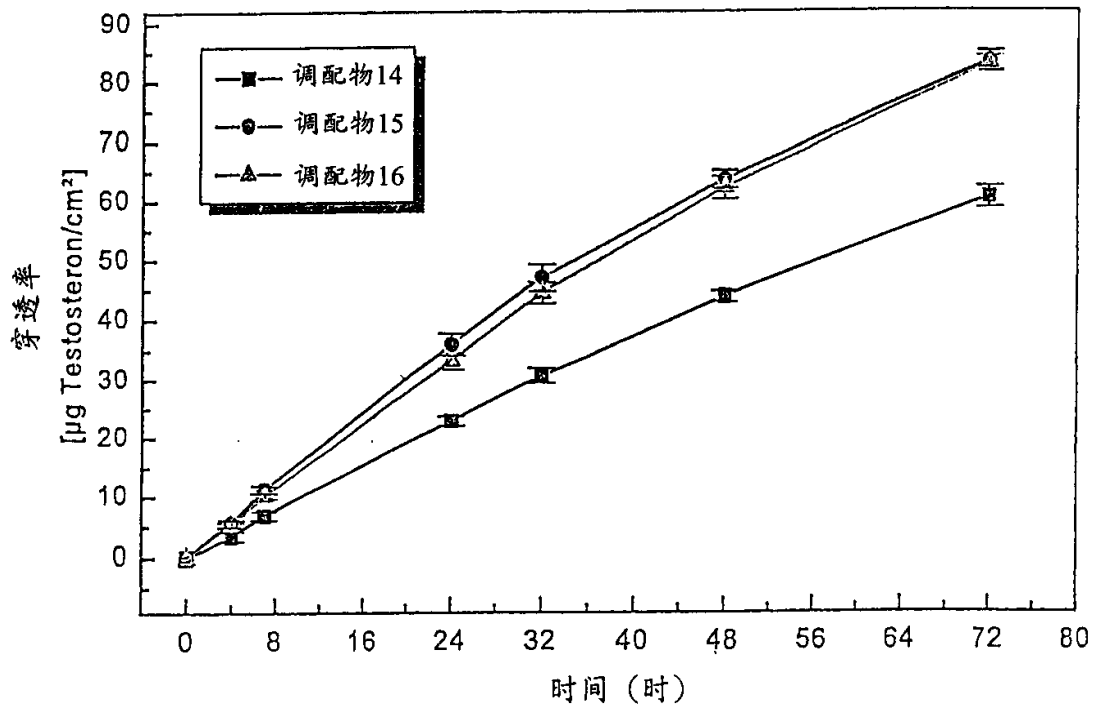


图 6