



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02824354.4

[43] 公开日 2005 年 12 月 14 日

[11] 公开号 CN 1708291A

[22] 申请日 2002.11.16 [21] 申请号 02824354.4
 [30] 优先权
 [32] 2001.12.5 [33] DE [31] 10159745.2
 [86] 国际申请 PCT/EP2002/012875 2002.11.16
 [87] 国际公布 WO2003/047556 德 2003.6.12
 [85] 进入国家阶段日期 2004.6.4
 [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 T·希勒 L·德尤尔

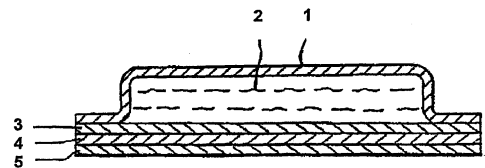
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
 标事务所
 代理人 吴亦华

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 1 页

[54] 发明名称 具有改良的长期附着舒适性的透皮治疗体系

[57] 摘要

本发明揭示一种透皮治疗体系，其包含背衬层、含有至少一种药物活性成分的储库层、以及粘附剂。所述 TTS 的特征在于，能够经历较长治疗期持续粘附在皮肤表面，其中在所述较长治疗期内 a) 至少有一个时间段，其与粘附在皮肤表面的 TTS 充分接触水相关 b) 活性成分可透皮释放。另外本发明介绍了一种经历较长治疗期的用于持续且透皮释放至少一种药物活性物质的方法。



1. 包含背衬层、含有至少一种药物活性成分的储库层、以及粘附剂的透皮治疗体系，其特征在于，能经历较长治疗期持续粘附在皮肤表面，而且在该较长治疗期内

a) 至少有一个时间段，该时间段与粘附在皮肤表面的 TTS 充分接触水相关，以及

b) 活性成分可透皮释放。

2. 如权利要求 1 的透皮治疗体系，其特征在于，所述较长治疗期至少是 24 小时。

3. 如权利要求 1 或 2 的透皮治疗体系，其特征在于，所述较长治疗期至少是 72 小时。

4. 如权利要求 1 至 3 中的一项或多项的透皮治疗体系，其特征在于，所述较长治疗期至少是约 168 小时。

5. 如权利要求 1 至 4 中的一项或多项的透皮治疗体系，其特征在于，粘附在皮肤表面上的 TTS 与水充分接触的时间段至少是 1 分钟。

6. 如权利要求 1 至 5 中的一项或多项的透皮治疗体系，其特征在于，粘附在皮肤表面上的 TTS 与水充分接触的时间段至少是 5 分钟。

7. 如权利要求 1 至 6 中的一项或多项的透皮治疗体系，其特征在于，储库层中至少一种药物活性成分的含量在较长治疗期内足以使活性成分持续地释放到皮肤表面，在此在至少一个与粘附在皮肤表面的 TTS 与水充分接触相关的时间段内，TTS 的粘附不会被中断。

8. 一种用于将药物活性成分供给使用者的方法，该使用者需要在较长治疗期内持续被供给该药物活性成分，该方法包括：

a) 将含有背衬层、含有至少一种药物活性成分的储库层、以及粘附剂的透皮治疗体系贴敷到此人的皮肤表面的特定部位上，

b) 经历较长治疗期维持透皮治疗体系的活性成分释放面和皮肤表面特定部位的接触以及

c) 在预计的使用时间过去后揭除透皮治疗体系，其中较长治疗期包括至少一个与粘附在皮肤表面上的 TTS 与水充分接触相关的时间段。

9. 如权利要求 8 的方法，其特征在于，该所述较长治疗期至少是 24 小时。

10. 如权利要求 8 或 9 的方法，其特征在于，所述较长治疗期至少是 72 小时。

11. 如权利要求 8 至 10 中的一项或多项的方法，其特征在于，所述较长时期至少是约 168 小时。

12. 如权利要求 8 至 11 中的一项或多项的方法，其特征在于，粘附在皮肤表面上的 TTS 与水充分接触的时间段至少是 1 分钟。

13. 如权利要求 8 至 12 中的一项或多项的方法，其特征在于，粘附在皮肤表面上的 TTS 与水充分接触的时间段至少是 5 分钟。

具有改良的长期附着舒适性的透皮治疗体系

本发明涉及一种透皮治疗体系（TTS），其用于一种药物活性成分的控制给药。该 TTS 适用于长期地，特别是多日地使用，而且在以充分接触水为特征的时间段内能够使皮肤表面的 TTS 与使用者的皮肤表面持续接触，而不会出现意想不到的脱附。

透皮治疗体系（TTS）是具有分层结构的贴片，其含有至少一种在储库层中的药物活性成分。基质型和储库型 TTS 的区别在于：在第一种情况下包含药物活性成分的储库层是粘附性的，而在第二种情况下存在控制药物活性成分释放速度的膜，及视需要有附加的粘附层。

大多数商购可得的 TTS 是按照 24 小时的使用设计的。然而，也有所谓的三天贴片，其应该在使用者（例如一个需要经历较长治疗期持续被供给药物活性成分的人，患者，等）身上至少被使用超过 72 小时，例如，芬太尼透皮贴剂。对一个特定的透皮治疗体系，预计的使用治疗期是其一个典型特征并且分别从包装附件中的使用说明中得知。

从功能来看 TTS 的效能是建立于储库层中的药物活性成分的浓度明显高于位于贴敷 TTS 体系的使用者皮肤（应用之处）之下的血管内的浓度基础之上的。该浓度梯度导致了定向扩散，其在经过一个短暂的初始阶段后（所谓的滞后时间）达到进一步恒定的活性成分流量。

在这种情况下，在含有活性成分的 TTS 储库层、视需要存在的膜、视需要存在的粘附层、位于贴敷 TTS 的使用者皮肤表面之下的皮肤层、以及血液循环之间形成一种动态平衡。打破这种动态平衡—例如短暂移去 TTS，可能导致在初始时期之后的所建立的动态平衡条件发生相当大

的改变，而且它不再可以确保持续恒定地供给药物活性成分。

在 TTS 的长时间应用期间也可能出现的问题是，患者因为该体系的僵硬程度，特别是背衬层的僵硬程度而逐渐产生一个明显的外来物体的感觉。另外，一个组分（含有活性成分的基质、背衬层等）的这种僵硬程度可能导致 TTS 过早从皮肤上脱附甚至掉落，所以 TTS 的良好粘附性和充分的柔韧性对 TTS 产生足够的粘附是必需的，因为一种 TTS 应该适应于皮肤的移动。

另外，一种 TTS 的附着几乎总是一特别是附着超过 24 小时后一导致应用部位的闭塞，因为此部位的皮肤只能受到限制地排放汗液。一方面这可导致皮肤的水化，另一方面在潮湿温暖的微环境下也有利于微生物的生长。

在药物活性成分给药期间出现的储库层中活性成分流失也可以显著改变该层的组成。当药物活性成分可以作为用于组成储库层的聚合物材料的增塑剂时这也许是重要的。这种影响可以视情况通过加入其他增塑剂和 / 或改变构造储库层的所使用的聚合物材料的聚合度和 / 或交联度而得到补偿。

在较长治疗期（至少 24 小时）使用 TTS 可能出现的另一个问题是，较大量的湿气可进入 TTS 中而导致储库层成分分解和 / 或使其从皮肤表面出现不想要的脱附。

在此所考虑的湿气一方面来自汗水—由 TTS 使用部位之下的皮肤的汗腺分泌的水份—另一方面来源于例如在盆浴（洗澡、淋浴、桑拿浴等）过程中可能沾到贴敷于使用者的皮肤表面的 TTS 的外部的水。

TTS 在整个使用过程中始终接触汗水，汗水总量可能相对较小但是

却对于 TTS 形成持续存在的负担。相反地，在洗澡、淋浴等期间，TTS 在特定的时间段从外部与水接触，但是却会带来更大的负担强度。

美国专利 4,911,916 公开了一种透皮治疗体系 (TTS)，其具有一个弹性背衬层、由网状的、大多孔的泡沫聚合物和疏水的粘附层组成的扩散基质。大孔扩散基质的孔内含有一种粘弹性聚合物，该聚合物含有一种至少部分溶解的活性成分。背衬层的选择可以使其保证封闭 TTS。因此所获得的优点是增加了活性成分的渗透率。

本发明的目的是在较长治疗期内将一种药物活性成分提供给人，其需要经历较长治疗期的可控的和持续的该活性成分的供给。

本发明另一个目的是提供一种透皮治疗体系 (TTS)，其能够使该 TTS 长时期持续附着在皮肤表面的某部位 (施用部位) 并且确保在此治疗期内活性成分的可控和持续的供给。

本发明另一个目的是在长时期内防止该 TTS 出现不想要的脱附，即使在该治疗期内至少有一时间段该透皮治疗体系与水充分接触。

本发明另一个目的是提供一种用于透皮治疗体系 (TTS) 的粘附基质，其能使该 TTS 的持续附着经历较长的时期，特别是处于这样的条件下，即在此治疗期内至少有一时间段，该透皮治疗体系与水充分接触。

本发明另一个目的是提供一种 TTS 结构，其能使汗水 (出汗、汗液蒸发) 通过 TTS 的不同层蒸发出去。

所述目的通过一种方法解决，该方法中的透皮治疗体系 (TTS) 包含至少一种药物活性成分的储库，其在较长治疗期内贴敷到使用者的皮肤表面，并在那儿 (施用的特定部位) 持久地粘附并透皮释放药物活性

成分。在此所使用的透皮治疗体系同样也是本发明目的解决方案的一部分。

所述较长治疗期包括将透皮治疗体系贴敷到使用者皮肤表面和在预计的使用的较长治疗期过去以后而将该透皮治疗体系揭去之间的时间段。该较长治疗期至少为 24 小时，优选至少 48 小时而且特别优选至少 72 小时。在另一个特别优选的实施方案中，该较长治疗期至少大约 168 小时。应当知道在该较长治疗期期间皮肤会排出汗水（汗）。该较长治疗期相应于单个具体的 TTS 的使用治疗期。

预计的使用治疗期对于透皮治疗体系是一个特有的特征量，其通常从包装附条中就可以找到。在使用治疗期间，活性成分通过 TTS 的释放大体上是恒定的。该较长治疗期可以包括至少一个粘附在皮肤表面的 TTS 与水充分接触的时间段。

粘附在皮肤表面的 TTS 与水充分接触的时间段意指，例如，盆浴、淋浴或桑拿浴的情形。这种时间段自然取决于使用者个人，但是在某些的文化圈里，身体清洗的持续时间和程度牵涉到与水接触的时间长短。该时间段可能通常持续 1 分钟至最多 30 分钟，平均持续时间为 5 至 15 分钟。

用于本说明目的的术语“持续的”意指，在贴敷的 TTS 使用者的皮肤表面（也就是施用部位）与透皮治疗体系的一面之间的接触在较长的治疗期内不会中断，该面是至少一种药物活性成分被释放到使用者的皮肤表面的那一面。这意味着从透皮治疗体系贴敷到使用者皮肤表面上的特定施用部位到该透皮治疗体系在预计的使用治疗期过去后被揭去的时间段内，透皮治疗体系从皮肤表面不会发生不想要的脱附。

与皮肤表面的粘附有关的术语“持续的”并不是严格等同于对使用

者持续地供给药物活性成分，因为通常一如上所述—必须首先在含有活性成分的储库层、皮肤层和使用者的血管之间产生动态平衡。这些与扩散相联系的表现所具有的效应是在所谓的滞后时间内，没有或仅仅有小量的至少一个药物活性成分被释放到皮肤。然而，该滞后时间通常相对于整个施用到皮肤表面和揭去透皮治疗体系之间的时间段（即预计的施用时间）短得可忽略不计。此外滞后时间仅仅在开始使用 TTS 时起作用，因为在一个透皮疗程内通常按时间顺序施用多个 TTS。

术语“透皮”意指至少一个药物活性成分经皮释放给使用者（患者），其中至少一种药物活性成分从透皮治疗体系释放到使用者皮肤表面然后通过位于 TTS 施用部位之下的皮肤各层（例如角质层、真皮、皮肤、皮下组织）移行，直到它被下面的血管吸收。

可以在上述方法的范围内使用的本发明的透皮治疗体系（TTS）包括背衬层、包含至少一种药物活性成分的储库层、以及粘附剂。在储藏期，这种 TTS 通常被置于可剥离的保护层上，其直接在 TTS 施用到使用者皮肤表面之前被去除。以这种方式保护的 TTS 被贮存于砂眼包装或封边的袋中。

背衬层位于 TTS 远离皮肤的一侧。其可以是以膜网（Folienbahn）、织物或这两种实施方式的形式存在。背衬层优选是柔韧的，对于此功能的理解是，在微小的垂直于层面的力的作用下容易弯曲。

膜网指的是一个片状材料，其优选是柔韧的。这种膜网的厚度可在 2 至 50 μm 之间，优选在 5 至 36 μm 之间而且特别优选在 9 至 23 μm 之间。膜网可由塑料或金属构成或在一复合薄片制品中包含至少这些材料的一种。膜网可是透明的或不透明的。

任何可合成制备的聚合物材料原则上可适合作为构成背衬层的塑

料，然而聚酯，特别是聚对苯二甲酸乙二醇酯，为优选的。但是聚氨基甲酸酯以及聚醚/酯弹性体（聚对苯二甲酸丁二醇酯和聚醚二醇或长链脂族二羧酸酯的嵌段聚合物）对此也特别适合。特别适合的金属是铝。

作为复合薄片制品应用的是那些通过将至少一种第一种塑料和一种其它的塑料或金属胶合、层压、复合或挤压而得到的膜网。在一个特别的实施方案中，膜网可被穿孔，孔的直径可在 $2\mu\text{m}$ 至 $150\mu\text{m}$ 之间。孔密度可在 200 至 2500 孔 / cm^2 ，优选在 500 至 1700 孔之间。优选的孔的形状具有产生特有的毛细管性质的漏斗形孔洞结构。这类膜网的“平滑”面确保水的自由通过，而粗糙面作为屏障。因此一个作为背衬层的具有漏斗形孔洞结构的开孔膜网在 TTS 中如此配置，即其粗糙面向向远离皮肤的一侧。

织物指的是纺织产品，其通常由经线和纬线形成。织物的线形起始材料可由天然或合成的聚合物材料组成。作为天然聚合物材料可以考虑，例如，纤维素、蚕丝以及绵纤，作为合成聚合物材料可以是，例如，聚氯乙烯、聚氨基甲酸酯、聚酯、聚酰胺、芳纶 1313、凯芙拉、聚丙烯、聚丙烯酰（Polyacryl）、派洛克（Preox）、聚酯纤维、尼龙或者人造丝。

对于活性成分，背衬层是不可渗透的，这意味着背衬层能阻止药物活性成分穿过背衬层流出。对于潮气，背衬层是可渗透的，通过其意味背衬层对水汽和 / 或液体形式的水是可渗透的。然而在优选的实施方案中，背衬层对液体形式的水是不可渗透的。

背衬层还可是有弹性的，这对附着的舒适性是很重要的。这意味着，当施加外部拉力时，背衬层能够伸展，而在撤除拉力的情形下，这种伸展同样会取消。背衬层然后恢复到原始尺寸。在尺寸方面的可逆变化的这种能力是至少在一个方向上构造的而且变化量可达到至少 10%，优选

至少 30%。在一个特别优选的实施方案中，背衬层是弹性的而且对水汽是可渗透的。

储库层包括至少一种药物活性成分和至少一种聚合物载体材料。在储库层中的至少一个药物活性成分的含量按重量计算在 0.5 至 45% 之间，优选按重量计算在 3 至 25% 之间。储库层中的至少一个药物活性成分的含量足以在较长治疗期内使活性成分持续释放到皮肤表面。另外至少一个药物活性成分的含量足以使 TTS 的粘附不被粘附在皮肤表面的 TTS 与水充分接触的至少一个时间段（在该较长治疗期内）所中断，即 TTS 的脱附不会发生。

适合用作药物活性成分的是减肥剂、食欲抑制剂、酸中毒治疗剂、阿尔茨海默氏药物、回苏药、抗低氧症药、镇痛剂、抗风湿剂、驱虫药、抗变态反应剂、抗贫血药、抗心律失常药、抗生素、抗感染药、抗痴呆药（促智药）、抗糖尿病药、解毒剂、Antieetika、抗眩晕药、抗癫痫药、抗出血药（抗纤维蛋白溶解药）、抗高血压药、抗低血糖药、抗低血压药、抗凝结剂、抗霉菌剂、抗寄生虫药、消炎药、止咳药、祛痰药、动脉硬化药、浴疗剂以及用于温热疗法的药物、 β -受体阻滞剂、钙离子通道抑制剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂、支气管扩张药、平喘药、利胆药、胆道治疗剂、胆碱能药、皮质激素类、皮肤病药物、消毒剂、抗菌剂、食疗剂、营养治疗剂、利尿剂、血流促进剂、抗瘾药、酶抑制剂、酶制剂、转移的蛋白质、纤维蛋白溶解剂、老年病药物、抗痛风药、用于流感感染和感冒的药物（流感药）、妇科学药物、痔疮药（直肠病药）、治肝病药、安眠药、镇静剂、垂体激素、下丘脑激素、调节肽及其抑制剂、免疫治疗剂、细胞因子、心脏病药物、骨疽药、牙周病药物、冠心病药物、泻药、降脂药、局麻剂、神经治疗剂、胃肠药物、偏头痛药、矿物质、肌肉松弛剂、麻醉剂、甲状旁腺激素、钙代谢调节剂、骨质疏松药、神经病制剂、神经营养剂、眼科药物、耳科药、抗帕金森氏药、用于椎体束外紊乱的药物、精神病药物、鼻科药、鼻窦炎药、强壮剂、

滋补药、甲状腺治疗剂、血清、免疫球蛋白以及疫苗、性激素及其抑制剂、解痉剂、血小板聚集抑制剂、抗肺结核药、兴奋剂、泌尿学药物、血管治疗剂、维生素、创伤治疗剂、细胞抑制剂以及肿瘤转移抑制剂。

对此还包括其它的成分特别是： 17β -雌二醇、炔诺酮、毒扁豆碱、Norelgestromin、乙酸炔诺酮酯、硝酸甘油、烟碱、可乐定、莫索尼定（Moxonidin）、芬太尼、睾酮、丁丙诺菲、加兰他敏、利凡斯的明、吗啡（Morphin）、二乙酰吗啡、安非他酮（Buprion）、西地那非、(-)-5,6,7,8,-四氢-6-[丙基[2-(2-噻吩基)乙基]氨基]-1-萘酚、哌醋甲酯（Methylphenidat）、乙炔基雌二醇以及(S)-N-乙基-3-[1-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基-苯基-氨基甲酸酯。

在TTS的储库层中的至少有一个药物活性成分，其量足以使该至少一个药物活性成分在预计的较长治疗期内（使用周期）以有效量释放到血液循环中。对此的理解是，视情况可能出现一个初始阶段（滞后时间），在该阶段活性成分释放并不与活性成分在所述较长治疗期中的主要时段基本恒定的活性成分释放相一致。

聚合物载体材料是储库层的一个必要组份。可以考虑的载体材料是：憎水的聚合物、遇水膨胀的聚合物、水溶性聚合物、水蒸汽可透过的聚合物，这些聚合物对本领域的工作人员来说是熟知的。

储库层的下面可以与透皮治疗体系的一面完全一致，从该面活性药物成份被释放到使用者的皮肤表面（“皮肤面”=TTS释放活性成份的一面）。然而，如果存在控制活性成份释放速率的膜和/或附加的粘附层，它们置于储库层之下，这些膜和粘附层也就相应地形成了TTS的这一面。

具有粘附作用的储库层组分可以用作为粘附剂。粘附剂也可以是独

立的粘附层，其贴附于 TTS 面向皮肤的一侧，或者是一个覆盖的贴片。

可以使用增粘剂作为储库层的组分，其使储库层具有粘附性。合适的增粘剂的实例是松香醇及其衍生物，例如松香酯。

储库层的聚合载体材料也可以使用“粘附性”层。在这种情况下，使用具有粘附性的单体作为聚合载体材料成分制备聚合物载体材料。适合的单体是：聚硅氧烷、聚异丁烯以及聚丙烯酸酯，优选那些由丙烯酸和 / 或甲基丙烯酸和 / 或其酯的组成单体，例如丙烯酸异辛基酯、丙烯酸-2-乙基己基酯等。粘附性是指干燥形式的以及处于室温下的材料具有持久的初始粘着力，其使得材料能牢固地粘附在许多不同的材料上，而不需要用超过手指所施加的压力。

在另一个的实施方案中，可以应用一个额外的粘附层，其使用较高份额的增粘剂。在另一个实施方案中可以使用贴片。在这种情况下，包含至少一个药物活性成分的储库层在某种程度上被一个背衬层和粘附层的复合层所覆盖，其形成了一个突出的边缘。突出边缘的粘附层能确保皮肤表面和储库层之间的持续接触。

根据本发明的解决方案在于一种方法，该方法将至少一种药物活性成分供给使用者，该使用者（患者）需要较长时间持续地被供给该药物活性成分。该方法包括步骤 a) 将含有背衬层、含有至少一个药物活性成分的储库层、以及粘附剂贴敷到人皮肤表面的特定部位上， b) 在较长治疗期内维持透皮治疗体系活性成分释放面和皮肤表面特定部位的接触以及 c) 在预计的使用时间过去后去除透皮治疗体系，此处的较长治疗期包括至少一个时间段，该时间段与粘附在皮肤表面的 TTS 充分接触水相关。

下面的实施例有助于阐明本发明的方法。

1. 与来源于现有技术已知 TTS 的对比实施例。

将按照在 DE3843239 的实施例 1 中制备的而且预计附着于患者身上超过 72 小时较长治疗期的 TTS 粘敷到测试者的皮肤上。在 24 小时粘附时间测试后，测试者进行超过 5 分钟的充分淋浴，在此期间粘附在皮肤上的 TTS 与淋浴的水接触。观察到 TTS 在淋浴的过程期间从皮肤上脱附。用于较长治疗期内活性成分的持续释放因而不是可能的。

2. 本发明 TTS 的实施例

将一个含有由 PET-织物组成的背衬层和粘附性储库层的 TTS 贴敷到另一个的测试者皮肤上，该储库层药物活性成分丁丙诺啡的含量按重量计为 10%。该 TTS 预计附着较长治疗期超过 72 小时。在此期间，测试者进行 3 次盆浴，每次持续 10min，在此期间粘附在皮肤表面的 TTS 与盆浴水接触。在盆浴期间并未观察到 TTS 从皮肤表面的脱附。活性成分因而在 72 小时的较长治疗期内持续地释放到皮肤表面。

3. 本发明另一个 TTS 的对比实施例

将另一个含有由 PET 织物组成的背衬层和粘附性储库层的 TTS 贴敷到另一个的测试者皮肤上，该储库层药物活性成分丁丙诺啡的含量按重量计为 10%。该 TTS 预计附着较长治疗期超过 168 小时。在此期间，测试者进行 4 次淋浴，每次持续 5min，然后再进行 3 次盆浴，每次持续 10min，在这些淋浴及盆浴期间粘附在皮肤表面的 TTS 与水接触。并未观察到 TTS 从皮肤表面的脱附。

由此表明本发明透皮治疗体系（TTS）的构造可使活性成分在较长治疗期内持续地释放到皮肤上，即使在此期间出现至少一个时间段，该时间段与粘附在皮肤表面的 TTS 充分接触水相关。

该透皮治疗体系用于通过人的皮肤供给至少一种药物活性成分，此人需要在较长治疗期内持续地被供给该活性成分，长治疗期包括至少一个透皮治疗体系与水充分接触的时间段，该透皮治疗体系包含背衬层、

储库层以及粘附剂而且其所具有的创新是粘附剂在所述较长治疗期内保持其粘附性。

图示表现透皮治疗体系三种不同的实施方案，其包含在说明书所述的构造要素。其中所引用的数字具有如下的含义：

1 = 背衬层

2 = 储库层

3 = 控制膜

4 = 粘附层

5 = 支持膜

此处活性成分透皮给药的实施方案的修改对本领域的技术人员来说是显而易见的而且落在本发明的保护范围之内。

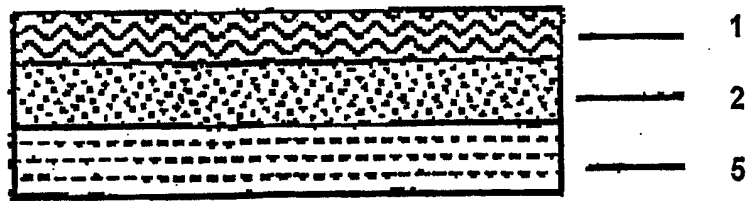


图1

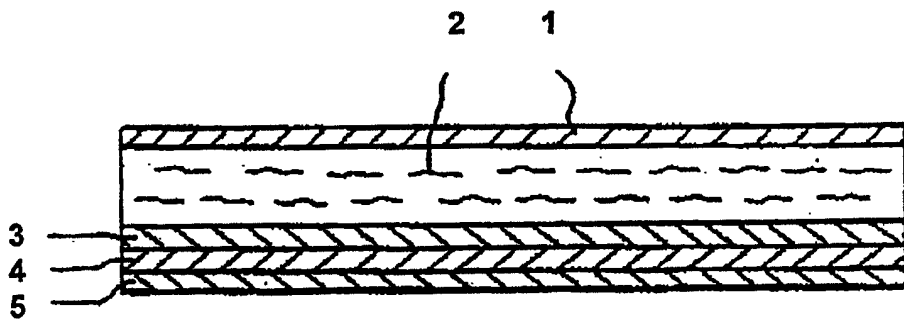


图2

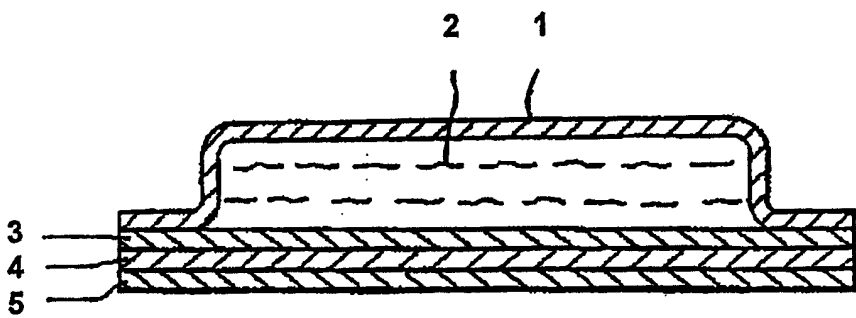


图3