



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110200950 A

(43)申请公布日 2019.09.06

(21)申请号 201910246426.8

(22)申请日 2013.11.21

(30)优先权数据

12193808.8 2012.11.22 EP

(62)分案原申请数据

201380054953.X 2013.11.21

(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·卡韦洛 A·拉佩尔

K·卡斯纳 H-M·沃尔夫

W·米勒 J·J·莱昂哈特

M·埃姆根-布罗伊希

(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 11038

代理人 崔锡强

(51)Int.Cl.

A61K 9/70(2006.01)

A61K 31/381(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

A61P 25/24(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

B32B 37/12(2006.01)

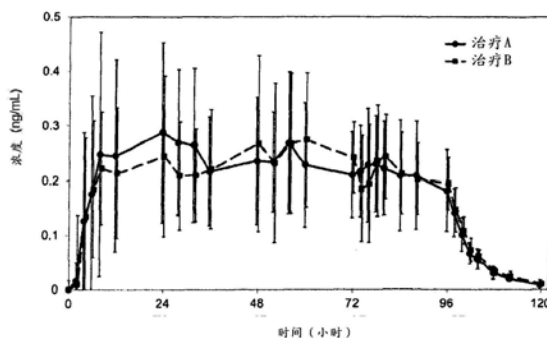
权利要求书1页 说明书41页 附图10页

(54)发明名称

用于罗替戈汀经皮施用的多天型贴剂

(57)摘要

本发明涉及一种经皮治疗系统,其包含(a)背衬层,(b)包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和(c)释放内衬,其中该自粘性的基质层具有约75-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量并包含储库层,该储库层包含基于储库层重量的约9-25wt.-%罗替戈汀,包含本发明的两个经皮治疗系统的药盒,以及用于制备本发明经皮治疗系统的方法。另外,本发明涉及一种包含作为活性成分的罗替戈汀的经皮治疗系统,通过每周一次或两次罗替戈汀的经皮施用,其用于治疗罹患以下疾病的患者:帕金森病,帕金森叠加综合征,抑郁症,纤维肌痛和不宁腿综合征;和用于治疗或预防多巴胺能神经元损失或认知障碍,其中该经皮治疗系统包含背衬层,包含罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,以及释放内衬,和该系统适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天。



1. 经皮治疗系统,其包含

(a) 背衬层,

(b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和

(c) 释放内衬,

其中该自粘性的基质层具有75-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层包含基于储库层重量9-25wt%的罗替戈汀,

其中该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天,且

上述经皮治疗系统通过使用由非质子极性溶剂和质子极性溶剂组成的溶剂系统的方法制备。

2. 根据权利要求1的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少4天。

3. 根据权利要求1的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少5天。

4. 根据权利要求1的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少6天。

5. 根据权利要求1的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少7天。

6. 根据权利要求1-5中任一项的经皮治疗系统,其包含

(a) 背衬层,

(b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和

(c) 释放内衬,

其中该自粘性的基质层具有100-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层包含基于储库层重量9-20wt%的罗替戈汀。

7. 根据权利要求1-5中任一项的经皮治疗系统,其中自粘性的基质层另外包含皮肤粘合性层,该皮肤粘合性层包含基于皮肤粘合性层重量0-10wt%的浓度的罗替戈汀,其中皮肤粘合性层置于储库层和释放内衬之间,并具有低于储库层的罗替戈汀浓度。

8. 根据权利要求7的经皮治疗系统,其中储库层具有75-300g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含基于储库层重量的18wt%的罗替戈汀。

9. 根据权利要求8的经皮治疗系统,其中储库层具有75-200g/m<sup>2</sup>的涂层重量。

10. 根据权利要求8的经皮治疗系统,其中储库层具有100-150g/m<sup>2</sup>的涂层重量。

## 用于罗替戈汀经皮施用的多天型贴剂

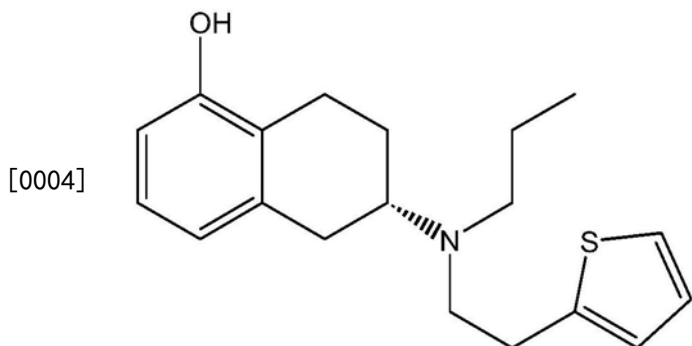
[0001] 本分案申请是基于申请号为201380054953.X,申请日为2013年11月21日,发明名称为“用于罗替戈汀经皮施用的多天型贴剂”的原始中国专利申请的分案申请。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及一种新型多天型的经皮治疗系统(TTS),其适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天到直至至少7天。

### 技术背景

[0003] 罗替戈汀为化合物(-)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基-[2-(2-噻吩基)乙基]-氨基]-1-萘醇的国际非专利名(INN),其结构式如下所示



[0005] 罗替戈汀以两种不同的多晶状态存在,多晶型I和多晶型II,这两种多晶型可通过它们的熔点、红外(IR)光谱、固态核磁共振(SSNMR)或拉曼光谱以及差式扫描量热法(DSC)和X-射线粉末衍射(XRD)来区分。罗替戈汀的两种多晶型的不同物理化学特征在例如W0 2009/068520中描述。

[0006] 罗替戈汀为非-麦角灵的多巴胺D1/D2/D3-受体激动剂,其在结构上与多巴胺类似,并具有相似的受体特性,但是具有更高的受体亲和性。

[0007] 相比其他的非-麦角灵的多巴胺激动剂,罗替戈汀具有显著的D1活性,该活性可能促成更大的生理作用。

[0008] 相比麦角灵的化合物,罗替戈汀对5HT<sub>2B</sub>受体具有非常低的亲和力,并因此具有引起纤维化的低风险。

[0009] 对于非-多巴胺能的受体的作用(例如5-HT<sub>1A</sub>激动作用和A<sub>2B</sub>拮抗作用)可能促成其他有益的效果,例如抗运动障碍活性,神经保护活性和抗抑郁效果。

[0010] 罗替戈汀被公开作为活性剂用于治疗罹患帕金森病(在W0 2002/089777中描述),帕金森叠加综合征(Parkinson's plus syndrome)(在W0 2005/089777中描述),抑郁症(在W0 2005/009424中描述)和不宁腿综合征(在W0 2003/092331中描述)的患者,以及用于治疗或预防多巴胺能神经元损失(在W0 2005/063237中描述)。

[0011] 已知含有罗替戈汀的药物组合物包含:单日的基于溶剂的经皮治疗系统(TTS)(在W0 99/49852中描述),贮库形式(在W0 02/15903中描述),离子电渗入疗法设备(在W0 2004/050083中描述)和鼻内制剂(在W0 2005/063236中描述)。

[0012] 在WO 2004/012721中描述了一种经皮治疗系统(TTS),该系统包含在自粘性层中的罗替戈汀,该自粘性层由热-可熔融的粘性剂制备。WO 2004/012721的经皮治疗系统类被提供用于单日或多日的施加,并使得可以在体外皮肤渗透模型中连续释放罗替戈汀例如直至至少7天。

[0013] 对比WO 2004/012721的热-可熔融的基于粘合剂的经皮治疗系统,现有技术中已知的基于溶剂的经皮治疗系统具有有限容量,该容量用于负载带有罗替戈汀的它们的自粘性层。

[0014] 因此,到目前为止是不可能制备基于溶剂的、提供用于连续释放罗替戈汀3天或更多天的经皮治疗系统。

[0015] 因此,本发明的目的是提供一种基于溶剂的经皮治疗系统,其包含一定量的罗替戈汀,在一次施加后,使得可以连续施用治疗有效量的罗替戈汀至少3天到直至至少7天。

#### [0016] 发明概述

[0017] 本发明基于用于经皮治疗系统的基于溶剂的、自粘性的基质的发展,该经皮治疗系统包含增加量的罗替戈汀,在相应的经皮治疗系统的一次施加后,使得可以连续施用治疗有效量的罗替戈汀至少3天直至至少7天,考虑到大小、厚度和皮肤耐受方面,其中所述经皮治疗系统符合方便施加的需要,该治疗系统可以被简单而经济地制备。

[0018] 此外,令人惊讶地发现:通过本发明的经皮治疗系统持续施用治疗有效量的罗替戈汀最少3天直至至少7天所需要的罗替戈汀的总量低于对于现有技术中已知的单日基于溶剂的经皮治疗系统相应的量所预期的/计算的总量。

[0019] 在第一个方面,本发明因此提供经皮治疗系统,其包含

[0020] (a) 背衬层,

[0021] (b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和

[0022] (c) 释放内衬,

[0023] 其中该自粘性的基质层具有约75-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层包含基于储库层重量约9-25wt.-%的罗替戈汀。

[0024] 在另一个实施方式中,该经皮治疗系统包含

[0025] (a) 背衬层,

[0026] (b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和

[0027] (c) 释放内衬,

[0028] 其中该自粘性的基质层具有约100-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层包含基于储库层重量约9-20wt.-%的罗替戈汀。

[0029] 在本发明的内容中,除非另有说明,术语“约”的意思是其相对应数字的+/-10%。

[0030] 在一个实施方式中,经皮治疗系统的自粘性的基质层另外包含皮肤粘合性层,该皮肤粘合性层包含基于皮肤粘合性层重量约0-10wt.-%浓度的罗替戈汀,该皮肤粘合性层置于所述储库层和释放内衬之间,该皮肤粘合性层具有比所述储库层的更低的罗替戈汀浓度。

[0031] 在另外的实施方式中,经皮治疗系统的储库层具有约75-300g/m<sup>2</sup>、优选约75-200g/m<sup>2</sup>、更优选约100-150g/m<sup>2</sup>的涂层重量并包含基于储库层重量约9-25wt.-%、优选约18wt.-%的罗替戈汀。

[0032] 在另外的实施方式中,经皮治疗系统的储库层具有约75-200g/m<sup>2</sup>、优选约100-150g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含基于该储库层重量的约9-25wt.-%、优选约18wt.-%的罗替戈汀,且该皮肤粘合性层具有约10-150g/m<sup>2</sup>的涂层重量。

[0033] 在一个优选的实施方式中,经皮治疗系统的皮肤粘合性层具有约15-120g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含基于该皮肤粘合性层的重量的约5-10wt.-%的罗替戈汀。

[0034] 在另一个优选的实施方式中,经皮治疗系统的皮肤粘合性层具有约15-50g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含基于该皮肤粘合性层的重量的约0-5wt.-%的罗替戈汀。

[0035] 在另一个优选的实施方式中,经皮治疗系统包含约10-32mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层表面,优选约27mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层表面。

[0036] 在优选的实施方式中,经皮治疗系统的储库层或储库层和皮肤粘合性层,如果包含罗替戈汀,另外包含聚乙烯吡咯烷酮,在相应的层中,罗替戈汀和聚乙烯吡咯烷酮的重量比例为9:2到9:5,优选9:3到9:5,或其倍数。

[0037] 在另外的优选的实施方式中,经皮治疗系统的储库层,和如果存在的皮肤粘合性层,各包含至少一种、优选两种耐胺有机硅压敏粘合剂。

[0038] 在另一个实施方式中,经皮治疗系统适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3-7天。

[0039] 在一个优选的实施方式中,经皮治疗系统适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少7天。

[0040] 对比每日施加的传统型经皮给治疗系统,本发明的多日型经皮治疗系统具有使得可以减少施加频率的益处。对于患有严重多巴胺能病症类,例如帕金森病的患者来说,这是特别有益处的,因为这些患者经常患有运动性残疾,这使得经常操作和施用经皮药物贴剂变得困难。同时,在长期贴剂药物治疗期间,用贴剂处理的皮肤施加部位的数量减少。药物治疗间隔的延长,例如从1天到至少3天或者甚至至少7天,使得将贴剂重复地从患者的选择的用于重复施用贴剂的皮肤施加部位剥离相关的皮肤损伤的潜在危险最小化。另外,个体间和个体内不同的滞后时间对于罗替戈汀吸收的影响可以通过本发明的多日型贴剂消除,在低的皮肤渗透性的情况下,上述影响可能与包含罗替戈汀的贴剂的每日置换有关,并可能导致罗替戈汀血浆水平在治疗上的不必要的波动。最后,将每日贴剂施用替换为可以用于几日的一个单一施用,例如替换为每周一次或两次施用,通过节约材料和生产时间促成相应药物的成本降低。

[0041] 在第二方面,本发明提供了包含两个本发明的经皮治疗系统的药盒,其中所述的两个经皮治疗系统可能具有相同的或者不同的罗替戈汀含量。在一个实施方式中,其中的一个适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天,另一个适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少4天。在优选的实施方式中,上述药盒的两个经皮治疗系统具有相同的罗替戈汀含量,并每一个系统适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少4天。

[0042] 在第三方面,本发明提供了一种用于制备本发明经皮治疗系统的方法。

[0043] 在本发明中,上述制备方法包括使用由非质子极性溶剂和质子极性溶剂组成的溶剂系统。

[0044] 在一个实施方式中,上述制备方法包括使用由比例为2:1到9:1的非质子极性溶剂

和质子极性溶剂组成的溶剂系统。

[0045] 在优选的实施方式中,上述溶剂系统由羧酸酯和脂肪醇组成。在更优选的实施方式中,上述溶剂系统由乙酸乙酯和乙醇组成。在特别优选的实施方式中,上述溶剂系统由比例为2:1到6:1的乙酸乙酯和乙醇组成。

[0046] 在另一个实施方式中,上述制备方法包括使用由比例为1.5:1到1:1.5的庚烷和乙醇组成的溶剂系统。

[0047] 在另一个实施方式中,所述制备方法在室温下进行,并将罗替戈汀分两份加入至溶液中。当罗替戈汀分两份加入时,在加入聚乙烯吡咯烷酮前后分别加入另一份罗替戈汀。

[0048] 在另一个优选的实施方式中,上述制备方法在室温下进行,并将罗替戈汀的总量以一份和聚乙烯吡咯烷酮一起加入至溶剂系统中。

[0049] 在另一个优选的实施方式中,首先将聚乙烯吡咯烷酮溶解于溶剂系统中,然后在室温将罗替戈汀和粘合剂混合物加入至该预溶液中。

[0050] 在另外的优选的实施方式中,在本发明的制备方法中,将多晶型II的罗替戈汀作为起始物质使用。

[0051] 在另外的方面,本发明提供包含作为活性成分的罗替戈汀的经皮治疗系统,通过每周一次或两次罗替戈汀的经皮施用,用于治疗罹患以下疾病的患者:帕金森病,帕金森叠加综合征,抑郁症,纤维肌痛和不宁腿综合征;和用于治疗 and 预防多巴胺能神经元损失或者治疗或预防认知障碍,其中所述经皮治疗系统包含背衬层,基于溶剂的包含罗替戈汀的自粘性的基质层,以及释放内衬,该系统适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天。

[0052] 在一个实施方式中,用于上述用途的经皮治疗系统每周施用一次,并适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少7天。

[0053] 在另外的实施方式中,用于上述用途的经皮治疗系统每周施用两次,按周施用的两个经皮治疗系统具有相同或者不同的罗替戈汀含量,并适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少7天。

[0054] 在一个实施方式中,用于上述用途的按周施用的两个经皮治疗系统具有相同的罗替戈汀含量。

[0055] 在另一个实施方式中,用于上述用途的,按周施用的两个经皮治疗系统具有不同的罗替戈汀含量,其中一个适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天,另一个适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少4天。

[0056] 在另外的实施方式中,用于上述用途的经皮治疗系统的自粘性的基质层具有约75-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层具有基于储库层重量约9-25wt.-%的罗替戈汀。

[0057] 在另一个实施方式中,用于上述用途的经皮治疗系统的自粘性的基质层具有约100-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层具有基于储库层重量约9-20wt.-%的罗替戈汀。

[0058] 在另外的实施方式中,用于上述用途的经皮治疗系统的自粘性的基质层另外包含皮肤粘合性层,该皮肤粘合性层包含相对于该层重量约0-10wt.-%浓度的罗替戈汀,该皮肤粘合性层置于储库层和释放内衬之间,并具有低于储库层罗替戈汀浓度的罗替戈汀浓

度。

[0059] 在优选的实施方式中,用于上述用途的经皮治疗系统的皮肤粘合性层具有的涂层重量不超过储库层的涂层重量。

[0060] 在另外的实施方式中,用于上述用途的该经皮治疗系统包含约10-32mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层表面,优选约27mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层表面。

[0061] 在优选的实施方式中,用于上述用途的经皮治疗系统的储库层或储库层和皮肤粘合性层,如果包含罗替戈汀,另外包括聚(N-乙烯基1-2-吡咯烷酮),在本文缩写为聚乙烯吡咯烷酮或PVP,在相应层中的罗替戈汀和聚乙烯吡咯烷酮的重量比为9:2到9:5,优选9:3到9:5,或其倍数。

[0062] 在另外优选的实施方式中,用于上述用途的经皮治疗系统的储库层和如果存在的皮肤粘合性层各包含至少一种,优选两种,耐胺有机硅压敏粘合剂。

[0063] 附图简述

[0064] 图1显示制备本发明多日型包含罗替戈汀的贴剂的方法的流程图,该方法使用由比例为5:1的乙酸乙酯和乙醇组成的溶剂系统和包括在加热下将罗替戈汀以一份加入。

[0065] 图2a显示制备本发明多日型包含罗替戈汀的贴剂的方法的流程图,该方法使用由比例为5:1的乙酸乙酯和乙醇组成的溶剂系统和包括将罗替戈汀分两份加入,在室温和不加热下,在PVP加入前后分别加入一份罗替戈汀。

[0066] 图2b显示制备本发明多日型包含罗替戈汀的贴剂的方法的流程图,该方法使用由乙酸乙酯和乙醇组成的溶剂系统,包括在室温和不加热下将罗替戈汀以一份加入至PVP溶液和硅烷粘合剂混合物中。

[0067] 图3显示制备本发明多日型包含罗替戈汀的贴剂的方法的流程图,该方法使用由比例为1:1.5的庚烷和乙醇组成的溶剂系统。

[0068] 图4a显示实施例1的一个4-日单-层TTS(治疗A)施用之后在4天中罗替戈汀的血浆浓度的时间图与比较实施例1的4个1-日贴剂(治疗B)(n=12)的每日施用之后的罗替戈汀的血浆浓度的时间图的比较。

[0069] 图4b显示实施例1的一个4-日单-层TTS(治疗A,n=12)施用之后的罗替戈汀的血浆浓度的时间图和实施例2的一种7-日双层TTS(治疗C,n=16)施用之后的罗替戈汀的血浆浓度的时间图。

[0070] 图5a显示在研究1中(n=12):实施例1的一个4-日单-层TTS的单次施用之后经过4天所得的单独的罗替戈汀的血浆浓度比例与比较实施例1的4个1日贴剂的每日一次施加后的所得的单独的罗替戈汀的血浆浓度比例的比较。

[0071] 图5b显示在研究2中(n=16):实施例2的7-日双层TTS的单次施用之后经过7天所得的单独的罗替戈汀的血浆浓度比例与比较实施例1的7个1日贴剂的每日一次施加后的所得的单独的罗替戈汀的血浆浓度比例的比较。

[0072] 图6显示实施例2的7-日双层TTS的膜渗透性质。

[0073] 图7显示实施例2的7-日双层TTS的膜渗透性质与实施例6的7-日双层TTS的膜渗透性质的比较。

[0074] 图8显示实施例2的7-日双层TTS和实施例4的7-日单-层TTS的膜渗透性质与比较实施例2的1-日TTS的膜渗透性质的比较。

[0075] 图9显示从包含皮肤粘合性层的实施例2的7-日双层TTS中的罗替戈汀的累积释放(Q)与从不含皮肤粘合性层的实施例3的7-日单层TTS中的罗替戈汀的累积释放(Q)的比较。

[0076] 图10显示可能的多日型贴剂变型的示意图。

[0077] 详细描述

[0078] 本发明在第一方面提供经皮治疗系统,其包含

[0079] (a) 背衬层,

[0080] (b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性基质层,和

[0081] (c) 释放内衬,

[0082] 其中自粘性基质层具有约75-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,和包含具有基于储库层重量的约9-25wt.-%罗替戈汀的储库层。

[0083] 在本发明另外的实施方式中,经皮治疗系统包含

[0084] (a) 背衬层,

[0085] (b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性基质层,和

[0086] (c) 释放内衬,

[0087] 其中自粘性基质层具有约100-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含具有基于储库层重量约9-20wt.-%罗替戈汀的储库层。

[0088] 本发明中使用的术语“经皮治疗系统”(TTS)意指在其中心部分具有连续的自粘性基质层的基质-型贴剂。该贴剂由背衬层、自粘性基质层和在使用前除去的释放内衬组成。在本发明中,术语“经皮治疗系统”,“TTS”和“贴剂”等同地使用,以描述本发明的经皮治疗系统。

[0089] 本发明中使用来描述本发明经皮治疗系统自粘性基质层的术语“基于溶剂的”意为:在本发明经皮治疗系统的制备过程中,罗替戈汀和自粘性基质层的其他成分被溶解或分散和混合在有机溶剂中。

[0090] 本发明中使用的术语“自粘性基质层”描述包含粘合剂的层的总和,例如,储库层,皮肤粘合性层和包含罗替戈汀的皮肤粘合性层和如图10中所显示的其所有组合。在经皮治疗系统只含有一种储库层的情况下,该储库层表示自粘性基质层。

[0091] 术语“释放内衬”与保护性箔或膜同义地使用。

[0092] 这是相比热-熔融的制备过程,在该过程中,经皮治疗系统的自粘性基质层的成分在没有任何溶剂的情况下在热熔融态下混合。适合在热-熔融制备过程中使用的粘合剂在160°C的温度下显示不超过60Pa·s、不超过80Pa·s、不超过100Pa·s、不超过120Pa·s、或最多150Pa·s的动力粘度。根据在160°C时使用的粘合剂的动力粘度,在热-熔融制备过程中的适当的方法中,软化剂例如蜡、硅油、甘油、从甘油与脂肪酸类或多元醇类得到的缩合物,或乙酸月桂酯,或特别是甘油单月桂酸酯、乙酸月桂酯、式R-C(O)-OR'的蜡、烷基甲基硅氧烷蜡、硅氧烷化的聚醚蜡、有机蜡或甘油的加入对于调节所述粘合剂、特别是有机硅粘合剂的粘度可能是需要的。

[0093] 不含有任何添加剂的、适合用于制备本发明的经皮治疗系统的基于溶剂的自粘性基质层的有机硅粘合剂在160°C的温度下表现出有高于150Pa·s的动力粘度,并因此需要软化剂的加入以使其适合热-熔融制备过程。



[0094] 在一个实施方式中,本发明的经皮治疗系统的基于溶剂的自粘性基质层因此不包含具有在160°C的温度不超过60Pa·s、不超过80Pa·s、不超过100Pa·s、不超过120Pa·s,或最高150Pa·s的动力粘度的粘合剂。

[0095] 在另一个实施方式中,用于制备本发明的经皮治疗系统的基于溶剂的自粘性基质层的粘合剂不包含软化剂,在160°C的温度将该软化剂加入至粘合剂后,该软化剂降低所述粘合剂的粘度至不超过60Pa·s、不超过80Pa·s、不超过100Pa·s、不超过120Pa·s,或最高150Pa·s。所述软化剂可选自以下组:蜡、硅油、甘油、从甘油与脂肪酸类或多元醇类得到的缩合物,和乙酸月桂酯,或特别选自以下组:甘油单月桂酸酯、月桂酸酯、式R-C(O)-OR'的蜡、烷基甲基硅氧烷蜡、硅氧烷化的聚醚蜡、有机蜡和甘油。

[0096] 包含基于溶剂的自粘性基质层的本发明经皮治疗系统和通过热-熔融制备过程得到的经皮治疗系统通过以下表征:不同的物理-化学性质例如不同药物释放性质,即使各自经皮治疗系统的定性和定量的组成都相同。

[0097] 将一种或更多的软化剂加入至粘合剂中将降低在热熔融态的该粘合剂的动力粘度,但是同时也会降低相应制备的最终TTS的自粘性基质层的粘聚力,因此导致由粘性层增加的冷流引起的结构完整性的损失。这个限制可以由导致本发明的经皮治疗系统的基于溶剂的制备过程避免。

[0098] 本发明的经皮治疗系统的背衬层对于自粘性基质层的成分是惰性的。其为罗替戈汀不可渗透的膜。此膜可由聚酯、聚酰胺、聚乙烯、聚丙烯、聚氨酯、聚氯乙烯或前面提到的物质的组合组成。这些膜可以或不可以涂覆有例如铝膜、或铝蒸气、或有机硅层。背衬层的厚度可为10至100 $\mu\text{m}$ ,优选15至40 $\mu\text{m}$ 。

[0099] 在一个实施方式中,自粘性基质层通过由分散剂和与该分散剂不能混合的分散相组成的固体分散体形成。

[0100] 固体分散体的分散剂可为任何固体或半-固体、半-可渗透性的聚合物或共聚物。该分散剂应该提供对于固体分散体而言充分的活性和稳定性,以及罗替戈汀的充分释放。通常,这种聚合物将会是压敏粘合剂(PSA)或此类粘合剂的混合物。

[0101] 形成本发明经皮治疗系统自粘性基质层的固体分散体包含作为分散剂的粘合剂或粘合剂的混合物和罗替戈汀以及在分散相中的聚乙烯吡咯烷酮。

[0102] 在优选的实施方式中,本发明经皮治疗系统的自粘性基质层包含约10-32mg罗替戈汀/10 $\text{cm}^2$ 自粘性基质层的表面,优选约13.5mg或约27mg罗替戈汀/10 $\text{cm}^2$ 自粘性基质层的表面。

[0103] 本发明经皮治疗系统的自粘性基质层优选包含基于自粘性基质层重量的约6-25wt.-%、更优选约9-25wt.-%、甚至更优选约9-20wt.-%和最优选约9或约18wt.-%的罗替戈汀。

[0104] 在一个实施方式中,自粘性基质层包含储库层。该储库层表示基质层,并通过前述的固体分散体形成。在优选的实施方式中,自粘性基质层仅包含一种储库层和不包含任何另外的基质层,即,在优选的实施方式中,自粘性基质层表示“单-层”基质。

[0105] 在另一个实施方式中,自粘性基质层可包含超过一种的储库层,例如,2,3,4或5种储库层。

[0106] 储库层包含基于储库层重量的约9-25wt.-%、优选约9-20wt.-%和最优选约

9wt.-%或约18wt.-%的罗替戈汀。

[0107] 储库层具有约75-400g/m<sup>2</sup>、优选约100-400g/m<sup>2</sup>、更优选约75-300g/m<sup>2</sup>、更优选约75-200g/m<sup>2</sup>、甚至更优选100-150g/m<sup>2</sup>和最优选约150g/m<sup>2</sup>的涂层重量。

[0108] 在另外的实施方式中,经皮治疗系统的储库层具有约75-300g/m<sup>2</sup>、优选约75-200g/m<sup>2</sup>、更优选约100-150g/m<sup>2</sup>和最优选约150g/m<sup>2</sup>的涂层重量,和包含基于储库层重量的约9-25wt.-%、优选约9-20wt.-%、更优选约9wt.-%或约18wt.-%的罗替戈汀。

[0109] 在另一个实施方式中,经皮治疗系统的储库层具有约75-300g/m<sup>2</sup>、优选约75-200g/m<sup>2</sup>、更优选约100-150g/m<sup>2</sup>和最优选约150g/m<sup>2</sup>的涂层重量,和包括基于储库层重量的约9-25wt.-%、优选约9-20wt.-%、更优选约9wt.-%或约18wt.-%的罗替戈汀和具有约10-150g/m<sup>2</sup>的涂层重量的皮肤粘合性层。

[0110] 在另一个实施方式中,自粘性基质层另外包含皮肤粘合性层。与储库层类似的是,皮肤粘合性层表示基质层,该皮肤粘合性层优选由上述固体分散体形成。皮肤粘合性层置于储库层和释放内衬中间。在一个实施方式中,皮肤粘合性层不包含活性成分,即,不包含罗替戈汀。在另一个实施方式中,皮肤粘合性层包含罗替戈汀。

[0111] 在优选的实施方式中,自粘性基质层包含储库层和皮肤粘合性层,并不包含任何另外的基质层,即,在优选的实施方式中,自粘性基质层表示“二-层”基质。

[0112] 皮肤粘合性层避免储库层的直接皮肤接触,该皮肤粘合性层在一些实施方式中包含可能导致局部皮肤刺激的高浓度罗替戈汀,或者因为高剂量药物的载荷而可能显示减少的皮肤粘性。皮肤粘合性层因此不包含罗替戈汀,或者,如果它包含罗替戈汀,具有低于储库层的罗替戈汀浓度(如果储库层的罗替戈汀浓度超过9wt.-%)。例如,每日施加TTS(具有只包含储库层(即,包含9wt.-%罗替戈汀和4wt.-%PVP的“单-层”基层)的自粘性基质层)得到的结果已经显示良好的皮肤耐受性。对应的储库层的组成因此也表示本发明经皮治疗系统的自粘性双层基质的皮肤粘合性层的合理组成。在优选的实施方式中,自粘性基质层因此由一种或多种储库层和皮肤粘合性层组成,其中罗替戈汀/PVP的浓度从皮肤向背衬层增加,以提供足够的皮肤耐受性、足够的皮肤粘合性层的粘性和储库层中的高药物浓度。另外,适当地调节储库层和皮肤粘合性层中的罗替戈汀/PVP的含量,使得可以改变药物释放的开始和本发明经皮治疗系统的在体内的释放特性。

[0113] 皮肤粘合性层包含基于皮肤粘合性层重量的浓度为约0-10wt.-%、优选约0-9wt.-%、最优选约6-9wt.-%的罗替戈汀,并具有低于储库层的罗替戈汀浓度。

[0114] 由于皮肤粘合性层的较低的罗替戈汀浓度,包含储库层和皮肤粘合性层的本发明经皮治疗系统表示梯度系统,该梯度系统特征于:罗替戈汀的浓度从施用时间与患者皮肤接触的皮肤粘合性层表面至储库层和背衬层增加。

[0115] 皮肤粘合性层具有约10-150g/m<sup>2</sup>、优选约15-120g/m<sup>2</sup>,例如,约15-50g/m<sup>2</sup>或约50-100g/m<sup>2</sup>的涂层重量。

[0116] 在优选的实施方式中,皮肤粘合性层的涂层重量不超过储库层的涂层重量。

[0117] 在另外的优选实施方式中,储库层具有约75-200g/m<sup>2</sup>、优选100-150g/m<sup>2</sup>、更优选150g/m<sup>2</sup>的涂层重量,和包含基于储库层重量的约18wt.-%的罗替戈汀。

[0118] 在另一个优选的实施方式中,储库层具有约75-200g/m<sup>2</sup>、优选100-150g/m<sup>2</sup>、更优选150g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含基于储库层重量的约18wt.-%的罗替戈汀,皮肤粘合性层具有

约10-150g/m<sup>2</sup>的涂层重量。

[0119] 在另一个优选的实施方式中,储库层和皮肤粘合性层具有相同的涂层重量。例如,储库层和皮肤粘合性层可各自具有100g/m<sup>2</sup>或150g/m<sup>2</sup>的涂层重量。

[0120] 在另一个优选的实施方式中,皮肤粘合性层具有约15-120g/m<sup>2</sup>的涂层重量,和包含基于皮肤粘合性层重量的约5-10wt.-%的罗替戈汀。

[0121] 在另一个优选实施方式中,皮肤粘合性层具有约15-50g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含基于皮肤粘合性层重量的约0-5wt.-%的罗替戈汀。

[0122] 在本发明中关于皮肤粘合性层、或储库层、或自粘性基质层所使用的术语“涂层重量”指除背衬层和释放内层以外的、除去溶剂后的每个单独的层或单独层的总和的单位面积的质量。涂层重量在此与面积重量同义。

[0123] 以下的表1A显示本发明经皮治疗系统自粘性基质层的特别优选的实施方式。

[0124] 表1A本发明经皮治疗系统的自粘性基质层的优选实施方式的组成。

[0125]

成分 [mg/10 cm <sup>2</sup> ], 除非另有说明		实施方式 (对应实施例)					
		1 (1)	2 (2)	3 (3)	4 (4, 8, 9)	5 (5, 6)	6 (7)
储库层	罗替戈汀	13.5	27.0	27.0	27.0	27.0	18.0
	罗替戈汀含量 [wt.-%]	9.0	18.0	18.0	18.0	9.0	18.0
	PVP	3.0	6.0	12.0	12.0	12.0	8.0
	PVP含量 [wt.-%]	2.0	4.0	8.0	8.0	4.0	8.0
	罗替戈汀:PVP	9:2	9:2	9:4	9:4	9:4	9:4
	涂层重量 [g/m <sup>2</sup> ]	150.0	150.0	150.0	150.0	300.0	100.0
皮肤粘合性层	罗替戈汀	-	-	-	-	-	9.0
	罗替戈汀含量 [wt.-%]	-	-	-	-	-	9.0
	PVP	-	-	-	-	-	4.0
	PVP含量 [wt.-%]	-	-	-	-	-	4.0
	罗替戈汀:PVP	-	-	-	-	-	9:4
	涂层重量 [g/m <sup>2</sup> ]	-	18.0	18.0	-	-	100.0

[0126] 根据上表实施方式1的具有自粘性基质层的TTS使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少4天,即,其表示4-日贴剂。

[0127] 根据上表实施方式2,3,4,5或6的具有自粘性基质层的TTS使得可以经皮施用治疗

有效量的罗替戈汀持续至少7天,即,其表示7-日贴剂。

[0128] 在本发明中关于描述经皮施用治疗有效量罗替戈汀的持续时间的相应的天数所使用的术语“至少”,意为:施用罗替戈汀持续对应的、或更多天。例如,“至少7天”意为施用治疗有效量的罗替戈汀持续7天或更多天。

[0129] 本发明中使用的术语“施用治疗有效量的罗替戈汀”指:调节患有通过罗替戈汀治疗的疾病的患者中的罗替戈汀血浆浓度,该调节位于治疗各自的疾病的罗替戈汀的治疗窗中。例如,在治疗帕金森病中通过施用治疗有效量的罗替戈汀,调节在维持阶段中的约0.2至1.2ng/ml的罗替戈汀血浆浓度,和在治疗RLS中通过施用治疗有效量的罗替戈汀,调节在维持阶段中的约0.1至0.5ng/ml的罗替戈汀血浆浓度。

[0130] 本申请人的商业上的包含罗替戈汀的Neupro<sup>®</sup>贴剂使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀1天,并包含4.5mg/10cm<sup>2</sup>的罗替戈汀。基于此含量,可以计算4-日贴剂所需要的18.0mg和7-日贴剂的31.5mg的罗替戈汀的理论量。

[0131] 然而,令人惊讶地发现:本发明TTS中的约13.5mg的罗替戈汀的量足以使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续4天,本发明TTS中的约27.0mg的罗替戈汀的量足以使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续7天。

[0132] 表1B给出关于改变储库层的涂层重量和储库层中的罗替戈汀的含量(wt.-%)的组合以得到用于施加时间段在1到7天的治疗有效量的罗替戈汀的概述。

[0133] 表1B:根据涂层重量的储库层中的罗替戈汀的含量,以达到用于目标施加时间段的治疗有效量。

[0134]

储库层中罗替戈汀的含量 [wt.-%]								
施用时间 段 [日]	API 含 量 [mg/ 10cm <sup>2</sup> ]	储库层的涂层重量 [g/m <sup>2</sup> ]						
		50	75	100	150	200	250	300
1* <sup>1</sup>	4.50	9.00	6.00	4.50	3.00	2.25	1.80	1.50
3* <sup>1</sup>	13.5	27.00	18.00	9.00	9.00	6.75	5.40	4.50
3.5* <sup>1</sup>	15.75	31.50	21.00	13.50	10.50	7.88	6.30	5.25
4* <sup>1</sup>	18.00	36.00	24.00	15.75	12.00	9.00	7.20	6.00
7* <sup>1</sup>	31.50	63.00	42.00	18.00	21.00	15.75	12.60	10.50
3* <sup>2</sup>	11.57	23.14	15.43	31.50	7.71	5.79	4.63	3.86
3.5* <sup>2</sup>	13.50	27.00	18.00	11.57	9.00	6.75	5.40	4.50
4* <sup>2</sup>	15.43	30.86	20.57	13.50	10.29	7.71	6.17	5.14
7* <sup>2</sup>	27.00	54.00	36.00	15.43	18.00	13.50	10.80	9.00

[0135] \*<sup>1</sup> TTS中的治疗有效量

[0136] \*<sup>2</sup> TTS中的减少的足够的治疗有效量,例如,足够持续7天的27mg

[0137] 根据图10,在包括含罗替戈汀的皮肤粘合性层的梯度贴剂的情况下,储库层中所需要的罗替戈汀可以由皮肤粘合性层中的罗替戈汀减少,以得到所要求的治疗有效量。

[0138] 即,本发明经皮治疗系统中的罗替戈汀总含量的次可加性增长导致了持续至少3天直至至少7天的施加时间段的目标的、不变的、在体内的药物释放特性。相比现有技术中已知贴剂的每日施用,对于根据本发明的每周两次或每周一次施用的贴剂,这使得可以节省约1个每日罗替戈汀剂量和相关的物品费用。

[0139] 从它们对患者皮肤是生物相容的、非-致敏的和非-刺激性的方面来说,本发明中使用的粘合剂应该优选为药学上可接受的。用于本发明的特别有益的粘合剂应该另外满足以下需要:

[0140] 1. 在正常温度变动下、水分和汗的存在下,保持粘合性和共-粘合性的性质,和

[0141] 2. 与罗替戈汀以及另外的赋形剂的良好相容性。

[0142] 虽然不同类型的压敏粘合剂可以在本发明中使用,但是优选使用同时具有低的药物和低的水吸收容量的亲脂的粘合剂。该粘合剂优选地具有低于罗替戈汀的溶解度参数。该优选的压敏粘合剂为耐-胺有机硅压敏粘合剂。

[0143] 用于本发明的术语“耐-胺”意为特征于无论如何不与罗替戈汀的叔氨基-基团发生反应的耐-胺粘合剂的各自的粘合剂。

[0144] 在一个实施方式中,分散剂包含至少一种有机硅压敏粘合剂和优选至少一种高粘性有机硅压敏粘合剂和至少一种中等粘性有机硅压敏粘合剂的混合物。

[0145] 在优选的实施方式中,本发明的经皮治疗系统的储库层和如果存在的皮肤粘合性层各自包含至少一种、优选两种耐-胺有机硅压敏粘合剂,和最优选至少一种高粘性有机硅压敏粘合剂和至少一种中等粘性有机硅压敏粘合剂的混合物。

[0146] 特别优选的压敏有机硅粘合剂为形成可溶性的缩聚的聚二甲基硅氧烷(PDMS)/树脂网络的类型,其中羟基基团被例如三甲基硅烷基(TMS)类基团封端。此类型优选的粘合剂为Dow Corning生产的BIO-PSA有机硅压敏粘合剂,特别是7-4201和7-4301品以及7-4202和7-4302品。

[0147] 在另一个实施方式中,上述有机硅粘合剂与选自苯乙烯聚合物、聚异丁烯或其混合物的组的其他有机硅粘合剂或另外的压敏粘合剂以及基于丙烯酸酯的非-水性聚合物粘合剂的共混物或共聚物可被用作制备本发明经皮治疗系统的储库层和如果存在的皮肤粘合性层。适当的苯乙烯聚合物例如苯乙烯三嵌段共聚物(例如,苯乙烯-乙烯-苯乙烯(SES),苯乙烯-丁二烯-苯乙烯(SBS),苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯(SIS),苯乙烯-乙烯/丁烯-苯乙烯(S-EB-S),苯乙烯-乙烯/丁烯/丙烯-苯乙烯(S-EBP-S),苯乙烯-异戊二烯/丁二烯-苯乙烯(S-IB-S),或其混合物)任选地组合苯乙烯二嵌段共聚物(例如苯乙烯-乙烯(SE),苯乙烯-丁二烯(SB),苯乙烯-异戊二烯(SI),苯乙烯-乙烯/丁二烯-苯乙烯(SE-BS),苯乙烯-乙烯/丙烯(S-EP),或其混合物)。适当的基于丙烯酸酯的聚合物粘连层优选包含至少两种以下的单体:丙烯酸,丙烯酰胺,丙烯酸己酯,丙烯酸2-乙基己基酯,丙烯酸羟乙酯,丙烯酸辛酯,丙烯酸丁酯,丙烯酸甲酯,丙烯酸缩水甘油酯,甲基丙烯酸,甲基丙烯酰胺,甲基丙烯酸己酯,甲基丙烯酸2-乙基己基酯,甲基丙烯酸辛酯,甲基丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸缩水甘油酯,乙酸乙烯酯或乙烯基吡咯烷酮。

[0148] 在优选的实施方式中,储库层和皮肤粘合性层都是基于同样的粘合剂。例如,储库层和皮肤粘合性层都可包含一种或多种耐-胺有机硅压敏粘合剂。同样的,如果上述任何共混物或共聚物在储库层中作为粘合剂使用,皮肤粘合性层也可优选地基于这种共混物或共聚物。

[0149] 粘性已被定义为使得粘合剂可以在轻压力和短暂的接触下与另一种物质的表面形成粘合的性质(参见,例如“Pressure Sensitive Tack of Adhesives Using an Inverted Probe Machine”,ASTM D2979-71(1982);H.F.Hammond in D.Satas“Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology”(1989),第2版,Chapter 4, Van Nostrand Reinhold, New York,第38页)。

[0150] 有机硅压敏粘合剂的中等粘性表明:相比高粘性有机硅粘合剂,与另外一种物质表面的迅速粘合是较弱的。

[0151] 用于本发明的有机硅压敏粘合剂的明确的粘性值例如可通过Dow Corning的Corporate Test Method (CTM) 0991确定。

[0152] 对于中等粘性粘合剂,用于本发明的特别优选的压敏有机硅粘合剂的树脂/聚合物的比例为59-61/41-39,而对于高粘性粘合剂该比例是54-56/46-44。对于技术人员已知的是粘合和流变学性质都显著地受树脂/聚合物比例所影响(K.L.Ulman和R.P.Sweet“*The Correlation of Tape Properties and Rheology*”(1998), Information Brochure, Dow

Corning Corp.,USA)。

[0153] 包括含有聚硅氧烷与树脂的高粘性有机硅类型的压敏粘合剂和中等粘性有机硅类型的压敏粘合剂的共混物的益处在于:它们提供了良好粘合和极少的冷流之间的最佳平衡。基于过软的固体分散体的过量冷流是不利的,因为它可能导致在施加部位的TTS的自粘性基质层的结构完整性的损失,并因此导致有机硅残余物黏贴在患者皮肤或衣服上。

[0154] 在这些共混物中的高粘性有机硅压敏粘合剂与中等粘性有机硅压敏粘合剂的重比例优选地为约1:1。然而,这不排除使用任何其他的重比例。

[0155] 上述7-4201/7-4202(中等粘性)和7-4301/7-4302(高粘性)特性的混合物已证明尤其可用于本发明经皮治疗系统的自粘性基质层的制备。在该混合物中,总的树脂/聚合物比例优选为56-58/44-42。

[0156] 对于本发明经皮治疗系统的自粘性基质层的制备,将所使用的有机硅粘合剂溶解于有机溶剂中。本发明的经皮治疗系统因此表示基于溶剂的经皮治疗系统,其在前述中定义并且不同于通过热-熔融过程得到的经皮治疗系统。在自粘性基质层的制备中,有机溶液最后被蒸发。

[0157] 用于本发明经皮治疗系统制备的适当的有机溶剂为烷烃类、羧酸酯、醇类和酮类,例如,庚烷、乙酸乙酯、乙醇和丙酮以及其混合物。

[0158] 在优选的实施方式中,将庚烷和乙醇的混合物作为有机溶剂使用,在特别优选的实施方式中,乙酸乙酯和乙醇的混合物作为有机溶剂使用。

[0159] 表示形成自粘性基质层的固体分散体的分散剂的固体或半-固体半-可渗透的聚合物需要满足以下要求:

[0160] 1.对于罗替戈汀游离碱形式的足够的溶解度和渗透性。

[0161] 2.对于质子化罗替戈汀形式的不渗透性。

[0162] 在一个实施方式中在分散剂中的罗替戈汀(不含稳定剂)的溶解度为约5wt.-%或更低,在另一个实施方式中为约3wt.-%或更低。在仍然另一个实施方式中,在分散剂中的罗替戈汀(不含稳定剂)的溶解度为约2wt.-%或更低,和在另一个实施方式中,该溶解度为约0.1wt.-%或更低。

[0163] 固体分散体的分散相包含非-晶体形式的罗替戈汀和例如聚乙烯吡咯烷酮的稳定剂,和任选的另外的例如渗透增强剂和抗氧化剂的药学上可接受的赋形剂。

[0164] 通过预防罗替戈汀结晶化,聚乙烯吡咯烷酮能够稳定罗替戈汀非-结晶形式的固体分散体。在一个实施方式中,稳定剂选自聚乙烯吡咯烷酮,和在优选的实施方式中,稳定剂选自水溶性的聚乙烯吡咯烷酮。聚乙烯吡咯烷酮和乙酸乙烯酯、聚乙二醇、聚丙二醇、甘油和脂肪酸酯类的共聚物或乙烯和乙烯乙酸酯的共聚物也可考虑作此用途。

[0165] 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)是从N-乙烯吡咯烷酮制备的聚合物。它增加了有机硅粘合剂的粘聚力。聚乙烯吡咯烷酮的分子量可在2,000到2,500,000道尔顿(g/mol)(重均分子量)的范围之间,在一个实施方式中在700,000到1,500,000的范围之间,在另一个实施方式中在1,000,000到1,500,000道尔顿的范围之间。不同等级的PVP可以以例如Kollidon的名称从例如BASF Aktiengesellschaft of Ludwigshafen,德国购得。例如,下列等级的Kollidons为PVP的水溶性形式:K-12PF(分子量=2,000-3,000);K-17PF(分子量=7,000-11,000);K-25(分子量=28,000-34,000);K-30(分子量=44,000-54,000);和K-90F(分子



量=1,000,000-1,500,000)。在优选的实施方式中,聚乙烯吡咯烷酮的分子量在28,000到1,500,000道尔顿(g/mol)的范围内。特别优选的为Kollidon等级K-25,K-30和K-90F。

[0166] 罗替戈汀与聚乙烯吡咯烷酮在分散相中的重量比为9:2到9:5,优选9:3到9:5,和特别优选9:4,或其倍数。本发明中使用的术语“其倍数”意为基于罗替戈汀与聚乙烯吡咯烷酮的重量比,例如9:4,18:8或27:12等都被包括。

[0167] 在优选的实施方式中,本发明经皮治疗系统的自粘性基质层包含储库层,储库层包含罗替戈汀和聚乙烯吡咯烷酮,在储库层中的罗替戈汀与聚乙烯吡咯烷酮的重量比为9:2到9:5,优选9:3到9:5,和特别优选9:4,或其倍数。

[0168] 在另一个优选的实施方式中,本发明经皮治疗系统的自粘性基质层包含储库层和皮肤粘合性层,如果其包含罗替戈汀,储库层和皮肤粘合性层另外包含聚乙烯吡咯烷酮,在相应层中的罗替戈汀与聚乙烯吡咯烷酮的重量比为9:2到9:5,优选9:3到9:5,和特别优选9:4,或其倍数。

[0169] 罗替戈汀与聚乙烯吡咯烷酮的重量比从9:2到9:4的降低已经表明提供给相应单日常经皮治疗系统良好的物理稳定性(参见WO 2011/076879)。同等的稳定效果也可在具有更高的每 $\text{cm}^2$ 的罗替戈汀/PVP加载的本发明的多日型经皮治疗系统中表现出。

[0170] 适当的渗透增强剂可选自以下基团:脂肪醇类,脂肪酸类,脂肪酸酯类,脂肪酰胺类,甘油或其脂肪酸酯,N-甲基吡咯烷酮,萜类例如柠檬烯, $\alpha$ -蒎烯, $\alpha$ -松油醇,香芹酮,香芹醇,氧化柠檬烯,氧化蒎烯,1,8-桉油醇和最优选抗坏血酸棕榈酸酯。在优选的实施方式中,本发明的TTS不包含渗透增强剂。

[0171] 适当的抗氧化剂为偏亚硫酸氢钠,抗坏血酸棕榈酸酯和DL- $\alpha$ 维生素E。

[0172] 在本发明的一个实施方式中,相对于自粘性基质层的总重量,固体分散体的水含量低于1.0wt.-%,和在另一个实施方式中,低于0.5wt.-%。在一个实施方式中,自粘性基质层基本上是不含水的,即,在制备过程中不使用水或在制备过程中水尽量完全被除去。

[0173] 在特别优选的实施方式中,自粘性基质不含可吸附TTS/皮肤界面上的罗替戈汀的盐的颗粒物。可吸附TTS/皮肤界面上的罗替戈汀的盐的颗粒物的实例包括二氧化硅。可吸附罗替戈汀的盐的该颗粒物可代表药物游离碱形式的扩散障碍,并导致通道的形成,该通道引起自粘性基质对质子化罗替戈汀形式的渗透性,这是不利的。

[0174] TTS优选包含低于1wt.-%的无机硅酸盐,其最优选地完全不含无机硅酸盐。

[0175] 在使用前将释放内衬迅速除去,即,在TTS将与患者皮肤接触时迅速除去。释放内衬可由例如经铝膜或铝蒸气或氟聚合物或有机硅层涂覆或未涂覆的聚酯,聚乙烯或聚丙烯组成。典型地,该释放内衬的厚度在50到150 $\mu\text{m}$ 的范围内。

[0176] 因此,当期望应用TTS时,为了促进释放内衬的除去,释放内衬可包含类似在大多数常规膏药中使用的类型的、具有重叠边缘的单独的释放内衬。

[0177] 在一个实施方式中,本发明经皮治疗系统具有5-50 $\text{cm}^2$ 、优选5-40 $\text{cm}^2$ 例如5 $\text{cm}^2$ ,10 $\text{cm}^2$ ,15 $\text{cm}^2$ ,20 $\text{cm}^2$ ,30 $\text{cm}^2$ 或40 $\text{cm}^2$ 的基础表面积。本发明中使用的术语“基础表面积”指在施用,与患者皮肤接触的自粘性基质层的表面。

[0178] 本发明和本申请的权利要求中的任何有关罗替戈汀的引用意为其游离碱形式的罗替戈汀。然而,在一些情况下,微量的盐酸罗替戈汀可能在罗替戈汀的制备中含有,但是这些微量一般不超过基于游离碱量的5wt.-%。盐酸盐杂质的含量优选应该少于2wt.-%、

更优选少于1wt.-%,用于本发明的罗替戈汀最优选包含少于0.1wt.-%或完全不含盐酸盐杂质。

[0179] 有可能被采用以减少罗替戈汀的盐形式的量的另外的步骤是在制备固体分散体前将固体形式的罗替戈汀的游离碱形式分离。或者,在固体分散体的制备过程中通过中和罗替戈汀的酸加成盐在原位制备罗替戈汀的游离碱。

[0180] 本领域技术人员可理解的是罗替戈汀以不同的立体异构的形式存在。因此也可理解:在S-对映异构体(即,罗替戈汀)之外还有R-对映异构体或不同的立体异构体的混合物可用于本发明。因此,罗替戈汀的S-或R-对映异构体或外消旋物或任何其他对映异构体混合物可被使用。最优选使用纯S-对映异构体,即,罗替戈汀。

[0181] 在形成本发明经皮治疗系统的自粘性基质层的固体分散体的分散相中,罗替戈汀以非-晶体形式存在。

[0182] 在一个实施方式中,罗替戈汀的非-晶体形式为无定形的罗替戈汀。

[0183] 用于制备本发明经皮治疗系统的罗替戈汀起始物质以两种不同的多晶型状态存在,多晶型I和多晶型II。罗替戈汀的多晶型II在WO 2009/068520中描述并具有至少一种以下特性:

[0184] 通过Cu-K $\alpha$ 放射(1.54060 Å)测量的、包含在以下至少一个 $^{\circ}2\theta$ 角度( $\pm 0.2$ )的峰的X-射线粉末衍射谱:12.04,13.68,17.72和/或19.01);

[0185] 包含至少一个在以下波数( $\pm 3\text{cm}^{-1}$ )的峰的拉曼光谱:226.2,297.0,363.9,737.3,847.3,1018.7和/或1354.3;

[0186] 通过10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的加热率测量的、具有在97 $^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的T<sub>onset</sub>的差式扫描量热(DSC)峰;和/或

[0187] 97 $^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的熔点。

[0188] 在优选的实施方式中,多晶型II的罗替戈汀用作制备本发明经皮治疗系统的起始物质。

[0189] 尽管不希望被理论所限制,但是可以认为:游离罗替戈汀是分子状态地分散在形成本发明经皮治疗系统自粘性基质层的固体分散体的分散剂中,且罗替戈汀的非-结晶形式通过形成内相或微储库可逆转地与PVP结合。

[0190] 在一个实施方式中,罗替戈汀的非-结晶形式为无定形的罗替戈汀。稳定的固体药物分散体的一种益处为其可以显著减少由在适合于经皮递送的聚合物中的低药物溶解度所经常导致的限制。

[0191] 本发明所使用的术语“微储库”可以理解为:由罗替戈汀和聚乙烯吡咯烷酮组成的微粒的、空间上和功能上分割的隔室,其在如上定义的固体分散体的分散剂中分散(作为分散相)。本发明所使用的术语“微储库”另外可以理解为:分散在聚合物基质中的无定形微球,其与周围外部相可通过根据它们储存功能的高药物载荷来区分。

[0192] 在一个实施方式中,固体分散体包含10<sup>3</sup>到10<sup>9</sup>微储库/cm<sup>2</sup>其表面,在另一个实施方式中,10<sup>6</sup>到10<sup>9</sup>微储库/cm<sup>2</sup>其表面。这另外说明本发明微储库的非常小或“微观”的外观。

[0193] 微储库的最大直径小于固体分散体的厚度,优选高达固体分散体厚度的85%,特别优选固体分散体厚度的5到74%。对于固体分散体50 $\mu\text{m}$ 的典型厚度来说,这对应于微储库在优选直至约40到45 $\mu\text{m}$ 范围内的最大直径。

[0194] 本发明中使用的术语“最大直径”可以理解为：微储库在该维度(x-, y-, 或z-维度)的最大的直径。对于技术人员清楚的是：在球形直径的情况下，最大直径对应于微储库的直径。然而，在微储库未成形为球形的情況下，即，具有不同的几何形式，x-, y-和z-维度可变化非常大。

[0195] 在本发明特别优选的实施方式中，分布在固体分散体中的包含罗替戈汀的微储库的平均直径为固体分散体厚度的1到40%，更优选1到20%。对于固体分散体50 $\mu\text{m}$ 的示例性厚度来说，这对应于微储库在优选0.5到20 $\mu\text{m}$ 范围内的平均直径。

[0196] 本发明中使用的术语“平均直径”被定义为所有微储库的x, y, z-平均直径的平均值。目标微粒大小可通过固体分散体的固体含量和粘性调整。

[0197] 微储库的最大和平均直径以及按固体分散体的表面积微储库数量可以如下确定：通过光显微镜(莱卡显微镜型DM/RBE, 装配有照相机型DS照相机头DS-5M)检查固体分散体的表面。使用200X放大率的显微镜通过入射偏振光分析进行测量。使用尼康LuciaG, 版本5.30软件进行图片分析，产生每个样品的平均和最大直径。

[0198] 在优选的实施方式中，罗替戈汀和聚乙烯吡咯烷酮以多个储库被包含在本发明经皮治疗系统中。

[0199] 由于罗替戈汀以不同的微储库的形式存在于本发明经皮治疗系统的自粘性基质层中，罗替戈汀在自粘性基质层内的均匀分布在储存过程中保持不变。即，本发明的经皮治疗系统特征在于非常良好的储存稳定性。

[0200] 本发明的经皮治疗系统包含作为活性成分的罗替戈汀。罗替戈汀为多巴胺D1/D2/D3-受体激动剂，因而本发明的经皮治疗系统用于治疗易受多巴胺受体激动剂作用影响的疾病。

[0201] 特别的，本发明的经皮治疗系统可用于治疗罹患帕金森病、帕金森叠加综合征、抑郁症、纤维肌痛和不宁腿综合症的患者。另外，本发明的经皮治疗系统可用于治疗或预防多巴胺能神经元损失或认知障碍。

[0202] 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的经皮治疗系统在治疗上述疾病特别是在治疗帕金森病和不宁腿综合症的用途在现有技术中是已知的。该治疗在一种单日型经皮治疗系统每日施用的过程中通常是永久性的治疗。特别的，该永久性治疗包括：将一种或有时多种经皮治疗系统施加在患者身体特定部位，在佩戴一日后除去各自贴剂，和在患者身体另一部位施加一个或多个新的贴剂。

[0203] 相比之下，本发明多日型基于溶剂的经皮治疗系统适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3-7天，包括至少3天、至少4天、至少5天、至少6天和至少7天。即，通过本发明的经皮治疗系统，施用频率和在对于上述疾病永久性治疗中待施用的贴剂的数量可减少，由此提供了增强患者舒适度和顺应性的改进的治疗。此外，因为本发明多日型基于溶剂的经皮治疗系统明确的构建，其皮肤耐性可相比于现有技术已知的单日型基于溶剂的经皮治疗系统的皮肤耐性。

[0204] 由本发明的经皮治疗系统经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3-7天是通过选择自粘性基质层的适当的组成而实现的。如上所述，这特别包括合适地调整涂层重量、罗替戈汀含量和皮肤粘合性层的任意的提供。

[0205] 在优选的实施方式中，本发明的经皮治疗系统适于使得可以经皮施用治疗有效量

的罗替戈汀持续至少3天,至少4天或至少7天。

[0206] 最优选的,本发明经皮治疗系统适于经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少7天。

[0207] 基于对相应组成,本发明多日型基于溶剂的经皮治疗系统可以应用于以下给药方案:

[0208] 表2本发明经皮治疗系统可能的给药方案

[0209]

贴剂*	施用顺序
3-日贴剂	每第3天
3.5-日贴剂	在预定的2天每周2次,例如,每第3和4天或每第4和3天
4-日贴剂	每第4天或在预定的2天每周2次,例如,每第3和4天或每第4和3天
5-日贴剂	每第5天或在预定日每周1次
6-日贴剂	每第6天或在预定日每周1次
7-日贴剂	在预定日每周1次,即,每第7天
一种3-日贴剂和一种4-日贴剂	在预定的2天每周2次,例如每第3天和4天或每第4天和3天

[0210] \*该贴剂的药物含量使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续3,3.5,4,5,6或7天。基于它们相应的药物含量,该贴剂由此被确认为3-日贴剂,3.5日贴剂,4-日贴剂,5-日贴剂,6-日贴剂或7-日贴剂。

[0211] 如先前所论述,本发明的贴剂通常被应用于慢性治疗,因此应该优选地同一时间施用,例如,在早上或晚上的尽可能的同一小时。这特别适用于本发明的贴剂根据如表2所述的给药方案施用。

[0212] 在特别优选的实施方式中,使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续7天的本发明的一个贴剂(即,7-日贴剂)在预定日按周施用,对应于本发明经皮治疗系统的每周

一次的施用。

[0213] 在另一个优选的实施方式中,一个3-日贴剂和一个4-日贴剂,或两个3.5-日贴剂,或特别优选两个4-日贴剂按周施用,对应于本发明经皮治疗系统每周两次的施用。独立施用一个3-日贴剂和一个4-日贴剂,两个3.5-日贴剂,或两个4-日贴剂,相对应的贴剂在每周预定的2天,每第3天和第4天或每第4天和第3天施用。

[0214] 因此,本发明在第二方面提供了包含本发明两种经皮治疗系统的药盒,其中该两种经皮治疗系统可具有相同或不同的罗替戈汀含量。在一个实施方式中,该药盒的两种经皮治疗系统具有不同的罗替戈汀含量,和其中一种适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天,另一种适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少4天。在优选的实施方式中,该药盒的两种经皮治疗系统具有相同的罗替戈汀含量,且每个经皮治疗系统都适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少4天。

[0215] 在第三方面,本发明提供了一种制备如本发明所述的经皮治疗系统的方法。

[0216] 本发明的制备方法包括制备包含罗替戈汀的固体分散体,即,储库层和任选的形成自粘性基质层的皮肤粘合性层(如果其包含罗替戈汀)、任选地制备不包含罗替戈汀的皮肤粘合性层、涂覆、干燥或冷却和层合以得到批量产物,将所得层合物通过切割和包装转化成贴剂。

[0217] 制备不包含罗替戈汀的皮肤粘合性层包括制备一种或多种粘合剂溶液,将该溶液涂覆在释放内衬和干燥所得的层合物。

[0218] 涂覆、干燥和层合以及通过切割和包装将所得层合物转化成单独的贴剂是在经皮治疗系统的制备中公知的步骤,这些步骤可按照现有技术描述进行。例如,可以参考在国际专利申请WO 99/49852中的示例性贴剂的制备的具体描述。

[0219] 本发明经皮治疗系统的自粘性层的包含罗替戈汀的固体分散体可根据图1-3的流程图中所描述的方法制备。

[0220] 本发明中所述的制备方法包含两种溶剂系统,一种由例如比例为5:1的乙酸乙酯和乙醇组成,另一种由例如比例为1:1.5的庚烷和乙醇组成。

[0221] 图1-3所示的不同的制备方法的比较表明:由例如比例为5:1的乙酸乙酯和乙醇组成溶剂系统使得可以显著减少添加/溶解PVP所需要的时间,并因此减少制备最终贴剂所需要的时间。此时间上的减少是基于以下的令人惊讶的发现:罗替戈汀可增强PVP在非质子极性溶剂乙酸乙酯中的溶解度一个数量级。另外由非质子极性溶剂和质子极性溶剂例如比例为2:1到5:1的乙酸乙酯和乙醇组成的溶剂系统对添加高达约18wt.-%的高浓度的罗替戈到本发明的经皮治疗系统的自粘性基质层中是需要的。

[0222] 在优选的实施方式中,本发明的制备方法因此包括使用由比例为2:1到9:1的非质子极性溶剂和质子极性溶剂组成的溶剂系统。在更优选的实施方式中,本发明的制备方法因此包括使用由比例为2:1到6:1的、优选2:1到5:1、更优选3:1到5:1、特别优选3:1或5:1的非质子极性溶剂和质子极性溶剂组成的溶剂系统。

[0223] 在更优选的实施方式中,本发明的制备方法包括使用由羧酸酯和脂肪醇组成的溶剂系统。在特别优选的实施方式中,本发明的制备方法包括使用由比例为2:1到9:1的乙酸乙酯和乙醇组成的溶剂系统。在另外优选的实施方式中,本发明的制备方法包括使用由比例为2:1到6:1、优选2:1到5:1、更优选3:1到5:1、特别优选3:1或5:1的乙酸乙酯和乙醇组成

的溶剂系统。

[0224] 向乙酸乙酯加入小份的乙醇使得可以在基于乙酸乙酯的有机硅粘合剂溶液中形成罗替戈汀/PVP的微滴,并使得可以在室温下在有机硅粘合剂溶液中均匀地分散罗替戈汀/PVP缀合物。

[0225] 如图2a和2b所示,因此本发明的制备方法可以在室温下无需加热而进行。当如此进行时,该方法可包括:(i)将罗替戈汀分两份加入,在聚乙烯吡咯烷酮加入至在溶剂系统中制备的有机硅粘合剂和抗氧化剂的混合物(参见图2a)前后分别加入一份罗替戈汀,或者(ii)将罗替戈汀以一份与聚乙烯吡咯烷酮一起加入至在溶剂系统中制备的有机硅粘合剂和抗氧化剂的混合物中,或者(iii)将罗替戈汀以一份加入至PVP溶液和有机硅粘合剂混合物中(参见图2b)。

[0226] 因此,在另外优选的实施方式中,本发明的制备方法在室温下进行,并包括将罗替戈汀分两份加入:在聚乙烯吡咯烷酮加入前后分别加入一份罗替戈汀,或在另一个优选实施方式中,本发明的制备方法包括将罗替戈汀一次性加入和使用聚乙烯吡咯烷酮溶液和有机硅粘合剂混合物。

[0227] 当在加入聚乙烯吡咯烷酮前将罗替戈汀以一份加入时,适当加热至约40°C是有用的(图1)。然而,这对随后室温下进行的添加/溶解PVP所需要的时间的减少是没有任何影响的。

[0228] 在本发明的另一个实施方式中,提供已知用于制备包括以下的经皮治疗系统的制备方法:

[0229] (a)背衬层,

[0230] (b)包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性基质层,和

[0231] (c)释放内衬,

[0232] 所述方法包含以下步骤

[0233] i)将聚乙烯吡咯烷酮加入至羧酸酯和脂肪醇、优选乙酸乙酯和乙醇的混合物中,

[0234] ii)将偏亚硫酸氢钠溶液加入至步骤i的混合物中,

[0235] iii)将维生素E和抗坏血酸棕榈酸酯加入至步骤ii的混合物中,

[0236] iv)将步骤iii的混合物与在羧酸酯、优选乙酸乙酯中的有机硅粘合剂的混合物合并,

[0237] v)将罗替戈汀加入至步骤iv的合并物中,

[0238] vi)将步骤v的混合物涂覆至基底上,优选释放内衬,并除去溶剂以获得储库层,因此形成基于溶剂的自粘性基质层,

[0239] vii)将步骤vi的储库层与覆盖层(优选背衬层)层合,和

[0240] viii)将步骤vii的层合物冲压成单独的经皮治疗系统。

[0241] 在另一个实施方式中,本发明的制备方法包括使用由比例为1.5:1到1:1.5、优选1.4:1、特别优选1:1.5的庚烷和乙醇组成的溶剂系统。图3显示了使用其中由比例为1:1.5的庚烷和乙醇组成的溶剂系统的本发明的制备方法。

[0242] 由本发明的制备方法所得的最终贴剂中的水含量通常足够低,使得在制备贴剂的过程中水蒸发不是必要的。新制备的贴剂中的水含量通常是低于约2wt.-%。

[0243] 在一个实施方式中,本发明的经皮治疗系统的水含量因此低于约2wt.-%、优选低

于约1wt.-%和更优选低于约0.6wt.-%。

[0244] 对于制备本发明的经皮治疗系统,罗替戈汀的两种晶型的任何一种(即,多晶型I或多晶型II)都可作为起始物质使用。

[0245] 在优选的实施方式中,将多晶型II的罗替戈汀作为起始物质使用来制备本发明的经皮治疗系统。

[0246] 在另外的方面,基于上述的给药方案,本发明提供包含作为活性成分的罗替戈汀的经皮治疗系统,通过每周一次或两次罗替戈汀的经皮施用,用于治疗罹患以下疾病的患者:帕金森病,帕金森叠加综合征,抑郁症,纤维肌痛和不宁腿综合征;和用于治疗或预防中风之后的认知障碍或者多巴胺能神经元损失,其中所述经皮治疗系统包含背衬层、基于溶剂的包含罗替戈汀的自粘性基质层以及释放内衬,该系统适于使得可以经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天。

[0247] 在所有方面,在上文中所述的用于本发明经皮治疗系统的实施方式和优选实施方式以及其组合也可应用于根据本发明第四方面所应用的包含罗替戈汀的经皮治疗系统。

[0248] 本发明和实施本发明的最佳方式将在下列非限定的实施例中更详细的解释。

## 实施例

[0249] 实施例1

[0250] 包括具有150g/m<sup>2</sup>的涂层重量并含有9wt.-%罗替戈汀和2wt.-%PVP的储库层的4-日型单-层TTS;用于制备方法的溶剂系统:庚烷/乙醇(1.4:1(w/w))

[0251] 将18.44kg有机硅粘合剂7-4301(于庚烷中的73wt.-%)与下述成分在持续性搅拌下混合直至得到均匀的分散体:

[0252] 1.包含25wt.-%聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon F 90),0.11wt.-%偏亚硫酸氢钠水溶液(10wt.-%),0.25wt.-%抗坏血酸棕榈酸酯和0.62wt.-%DL- $\alpha$ -维生素E的2.44kg乙醇溶液;

[0253] 2.包含通过将多晶型I的罗替戈汀溶解得到的2.724kg罗替戈汀的9.131kg乙醇溶液;

[0254] 3.18.43kg有机硅粘合剂7-4201(于庚烷中的73wt.-%);和

[0255] 4.1.579kg庚烷。

[0256] 对于自粘性基质层的制备,将所得的分散体涂覆至适当的释放内衬(例如,Scotchpak™9744)上,并在干燥炉中在高达80°C的温度下将溶剂连续除去以得到干燥的具有150g/m<sup>2</sup>涂层重量的包含药物的基质。将干燥的基质层然后与聚酯类背衬箔层合,该箔内表面被硅化处理并将铝蒸气涂覆至其相反表面。

[0257] 最后,将具有10cm<sup>2</sup>大小的单独贴剂从所得层合物冲压出,并将其在氮气下密封入小袋中。

[0258] 实施例2

[0259] 包括以下的7-日型双层TTS:(a)具有150g/m<sup>2</sup>涂层重量和18wt.-%罗替戈汀和4wt.-%PVP的储库层,和(b)不包含罗替戈汀但具有18g/m<sup>2</sup>涂层重量的皮肤粘合性层;用于所述制备方法的溶剂系统:庚烷/乙醇(1.4:1(w/w))

[0260] 储库层基质的制备(步骤1)

[0261] 将9.66kg有机硅粘合剂7-4301(于庚烷中的73wt.-%)与下述成分在持续性搅拌下混合直至得到均匀的分散体:

[0262] 1.包含25wt.-%聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon F 90),0.11wt.-%偏亚硫酸氢钠水溶液(10wt.-%),0.25wt.-%抗坏血酸棕榈酸酯和0.62wt.-%DL- $\alpha$ -维生素E的2.90kg乙醇溶液;

[0263] 2.包含通过将多晶型I的罗替戈汀溶解得到的3.26kg罗替戈汀的6.98kg乙醇溶液;

[0264] 3.9.66kg有机硅粘合剂7-4201(于庚烷中的73wt.-%);和

[0265] 4.0.82kg庚烷。

[0266] 皮肤粘合性层的制备(步骤2)

[0267] 将11.51kg有机硅粘合剂7-4301(于庚烷中的73wt.-%)与7.67kg有机硅粘合剂7-4201(于庚烷中的73wt.-%)和0.82kg庚烷混合。然后将粘合剂溶液涂覆至适当的聚酯内衬(e.g.Scotchpak™ 9744)直至 $18\text{g}/\text{m}^2$ 的涂层重量。在干燥炉中在高达 $80^\circ\text{C}$ ( $\pm 3^\circ\text{C}$ )的温度下将溶剂连续除去以得到具有 $18\text{g}/\text{m}^2$ 的涂层重量的干燥粘合性膜。

[0268] 最终TTS的制备(步骤3)

[0269] 将步骤1所得的分散体涂覆至合适聚酯释放内衬(例如,Scotchpak™ 9744)的两张片材上以得到两个包含药物的储库层,每个层都具有 $75\text{g}/\text{m}^2$ 的涂层重量。将涂覆的释放内衬片材放置于干燥炉中并在高达 $80^\circ\text{C}$ ( $\pm 3^\circ\text{C}$ )的温度干燥以得到两个干燥的粘合性膜,每个膜都具有 $75\text{g}/\text{m}^2$ 的涂层重量。将干燥的包含药物的第一储库层与以下层合:(1)聚酯类背衬箔,该箔内表面被硅化处理并将铝蒸气涂覆至其相反表面,和(2)包含药物的第二储库层,此前从待层合的第一储库层的表面除去释放内衬,以得到具有 $150\text{g}/\text{m}^2$ 涂层重量的包含药物的储库层。

[0270] 然后,将皮肤粘合性层与除去其释放内衬后的包含药物的储库层一起层合,以得到由背衬箔,具有 $150\text{g}/\text{m}^2$ 涂层重量的包含罗替戈汀的储库层,具有 $18\text{g}/\text{m}^2$ 涂层重量的皮肤粘合性层以及释放内衬组成的层合物。将整个层合物在高达 $80^\circ\text{C}$ ( $\pm 3^\circ\text{C}$ )的温度干燥。最后,将具有 $10\text{cm}^2$ 大小的单独的贴剂从完整的层合物中冲压出,并密封入小袋。

[0271] 比较实施例1

[0272] 包括具有 $50\text{g}/\text{m}^2$ 涂层重量和9wt.-%罗替戈汀和2wt.-%PVP的储库层的单日型单-层TTS;用于制备方法的溶剂系统:庚烷/乙醇(1.4:1(w/w))

[0273] 根据实施例1中所述的方法制备比较实施例1的贴剂,但是用具有 $50\text{g}/\text{m}^2$ 的涂层重量代替 $150\text{g}/\text{m}^2$ 的涂层重量。

[0274] 实施例1和2以及比较实施例1的贴剂的组成如表3所示。

[0275] 表3:实施例1和2和比较实施例1的贴剂的组成



成分 [mg/10 cm <sup>2</sup> ], 除非另有说明		实施例		
		实施例 1	实施例 2	比较实 施例 1
[0276] 储库层	罗替戈汀(晶型 I*)	13.5	27.0	4.5
	罗替戈汀(晶型 I*)含量 [wt.-%]	9.0	18.0	9.0
	PVP	3.0	6.0	1.0
	PVP 含量 [wt.-%]	2.0	4.0	2.0
	罗替戈汀:PVP 比例 [wt.-%]	9:2	18:4	9:2
	有机硅粘合剂 7-4301	66.7	58.39	22.24
	有机硅粘合剂 7-4201	66.7	58.39	22.23
	偏亚硫酸氢钠	0.00133	0.00264	0.00045
	抗坏血酸棕榈酸酯	0.030	0.060	0.01
	DL- $\alpha$ -维生素 E	0.075	0.150	0.025
	涂层重量 [g/m <sup>2</sup> ]	150.0	150.0	50.0
[0277] 皮肤粘 合性层	罗替戈汀(晶型 I*)	-	-	-
	罗替戈汀(晶型 I*)含量 [wt.-%]	-	-	-
	PVP	-	-	-
	PVP 含量 [wt.-%]	-	-	-
	罗替戈汀:PVP 比例 [wt.-%]	-	-	-
	有机硅粘合剂 7-4301	-	10.8	-
	有机硅粘合剂 7-4201	-	7.2	-
	偏亚硫酸氢钠	-	-	-
	抗坏血酸棕榈酸酯	-	-	-
	DL- $\alpha$ -维生素 E	-	-	-
[0277]	涂层重量 [g/m <sup>2</sup> ]	-	18.0	-

[0278] \*将罗替戈汀多晶型I作为起始物质用于制备相应实施例的贴剂。最终贴剂包含非晶体形式的罗替戈汀。

[0279] 体内药物吸收测验

[0280] 分别进行2个试验性的生物有效性 (BA) 研究 (经4日 (研究1) 和7日 (研究2)) 以监测使用实施例1和2和比较实施例1的经皮治疗系统由人皮肤吸收的罗替戈汀。

[0281] 研究1

[0282] 在单一部位、开放标记的随机的交叉试验中, 在健康男性受试者中, 将用于4天的实施例1的一个TTS单次施加与比较实施例1的TTS的每日1次经4天施加相比, 以评估两种不同贴剂制剂的药代动力学。受试者以随机的顺序 (A-B或B-A) 接受用于4天的实施例1的一个贴剂 (治疗A) 或在连续的4天接受比较实施例1的4个单独贴剂 (治疗B)。通过液相色谱和质谱分析12个受试者的单独的罗替戈汀血浆浓度。定量下限 (LOQ) 为0.01ng/ml。

[0283] 研究2

[0284] 在单一部位、开放标记的随机的交叉试验中, 在健康男性受试者中, 将用于7天的实施例2的一个TTS单次施加与比较实施例1的TTS的每日1次经7天施加相比, 以评估两种不同贴剂制剂的药代动力学。受试者在随机的顺序下 (C-D或D-C) 接受用于7天的实施例2的一个贴剂 (治疗C) 或在连续的7天接受比较实施例1的7个单独贴剂 (治疗D)。通过液相色谱和质谱分析16个受试者的单独的罗替戈汀血浆浓度。定量下限 (LOQ) 为0.01ng/ml。

[0285] 另外, 在研究1中的施加后, 在贴剂中保留的残余药物含量通过验证过的HPLC方法确定。从这些数据中, 贴剂释放至皮肤施加部位的平均表观剂量 (MEAN APPARENT DOSE) 通过贴剂宣称的药物含量和从皮肤除去该贴剂之后的其平均含量的差别来评估。

[0286] 根据Wagner-Nelson方法 (Malcom Rowland, Thomas N. Tozer (Eds.) "Estimation of Adsorption Kinetics from Plasma Concentration Data" in Clinical Pharmacokinetics, pp. 480-483, Williams&Wilkins, 1995) 从血浆浓度数据计算体内药物吸收;  $100\% = 4$ 天后测量的吸收率。

[0287] 结果-血浆浓度时间性质

[0288] 图4a描述了对于研究1中治疗A和B测量的血浆浓度时间性质。如实施例1所述制备的单独的4日型贴剂的施用被发现与比较实施例1的4个单日的贴剂的每日施用是生物等同的。

[0289] 如实施例2所述制备的单独的7日型贴剂的施用 (治疗C) 在研究2中被发现与比较实施例1的7个单日的贴剂的每日施用 (治疗D) 是几乎生物等同的, 尽管通过实施例2的7日型贴剂只施用27mg罗替戈汀, 而不是通过比较实施例1的7个单一贴剂施用的  $7 \times 4.5$ mg, 即, 31.5mg的罗替戈汀。即, 相比治疗D, 在治疗C的过程中, 可节省4.5mg的一个每日剂量的罗替戈汀。

[0290] 当由表观剂量归一化时, AUC和 $C_{max}$ 的值显示了上述的生物有效性, 即, 120%的AUC和126%的 $C_{max}$ 的明显更大的生物有效性。

[0291] 当7日型贴剂的罗替戈汀含量根据7个单日性贴剂的罗替戈汀含量被改变时, 受试者/患者因此将会接受比基于单日型贴剂施用罗替戈汀的生物有效性所期望的含量多约20%的罗替戈汀。

[0292] 图4b描述了对于研究1中实施例1的4日型贴剂和研究2中实施例2的7日型贴剂测

量的血浆浓度时间性质。

[0293] 通过比较一日内单次施加和经过4和7日的一次每日施加的平均血浆浓度的变化,明显的是:实施例1和2的多日型贴剂的平均血浆浓度平均上特征在于比每日一次施用比较实施例1的贴剂所得的平均血浆浓度在24小时间隔内更少的波动。即,由于除去一个贴剂并在另外一个皮肤施加处连续施加新的贴剂,比较实施例1的贴剂的每日施用明显地导致更大的变化。

[0294] 因此,在实施例1和2的多日型贴剂单一施用之后,和在施用4个或7个比较实施例1的单日型贴剂之后,在比较实施例1的单日贴剂的贴剂置换时间,经过4日和7日所测量的单独的血浆浓度被发现在大多数情况中实施例1和2的多日型贴剂的血浆浓度始终较高。所以,如图5a和5b所示,对大多数受试者来说,在4日以及7日的治疗过程中,实施例1与比较实施例1的贴剂的罗替戈汀血浆浓度比及实施例2与比较实施例1的贴剂的罗替戈汀血浆浓度比高于1。

[0295] 结果-表观剂量的确定

[0296] 表4a显示在BA研究中释放到皮肤的平均表观药物剂量以及基于在对应贴剂中名义罗替戈汀含量计算的平均药物消耗率。表4b显示施加的总剂量(即,施加贴剂的名义罗替戈汀含量)以及与比较实施例1的4个单日型贴剂相比实施例1的多日型贴剂节省的平均药物量。

[0297] 表4a:表观剂量的确定的结果(=估算的在体内的药物释放)和在BA研究1中对应的平均消耗率

样品	经过 4 天的 平均表观剂 量 [mg/10 cm <sup>2</sup> ]	SD	平均消耗率 [%]	n
实施例 1 (治疗 A)	7.5	2.5	55.6	12
比较实施例 1 (治疗 B)	8.7	2.1	48.6	12

[0299] 表4b:BA研究1中在治疗A和治疗B过程中的施加的总的(名义的)罗替戈汀剂量的相比,和相比比较实施例1的4个单日型贴剂,实施例1的多日型贴剂所节省的相应的平均药物量。

[0300]	样品	施加的总剂量 [mg/10 cm <sup>2</sup> ] (=贴剂的总(名义的)药物含量)	涂层重量 150 [g/m <sup>2</sup> ]	相比治疗 B, 治疗 A 节省的平均药物量	n
[0301]	实施例 1 (治疗 A)	13.5	150	4.5 mg/4 天 1.1 mg/24 小时	12
	比较实施例 1 (治疗 B)	18.0	50	-/-	12

[0302] 尽管实施例1的TTS递送较低的平均表观剂量,但是可以证明与经过4天4个每日施加的比较实施例1的贴剂的生物等同性。该发现表明:为在同一时间段中得到生物同等的罗替戈汀血浆浓度,单日型TTS的每日施用比一种多日型TTS的单一施用需要更多的药物。根据表4a所示的两种生物等同的药物的平均表观剂量的差别,单日型贴剂的1次的每日施用平均另外的所需要的罗替戈汀药物可被估计为在稳定状态中约为0.4mg/10cm<sup>2</sup>/日。

[0303] 耐受性和皮肤粘合性

[0304] 在BA研究1和2中,实施例1和2以及比较实施例1的贴剂普遍上是很好地被耐受的。在每一个治疗中,所有贴剂都有良好的皮肤耐受性和粘合性。

[0305] 令人惊讶地,实施例1和2的多日型贴剂的单一施用的总的不良反应的发生率低于比较实施例1的单日型贴剂的每日施用的总的不良反应的发生率。因此,相比常规单日型经皮治疗系统的每日施用,上述试验性BA研究并没有表明关于本发明的多日型经皮治疗系统耐受性方面是差的。

[0306] 具有150g/m<sup>2</sup>涂层重量的实施例1的多日型贴剂和具有168g/m<sup>2</sup>涂层重量的实施例2的多日型贴剂的体内良好粘合性与在体外观察到的良好的剥离粘合性质是一致的。

[0307] 实施例3

[0308] 包含以下的7-日双-层TTS: (a) 具有150g/m<sup>2</sup>涂层重量和包含18wt.-%罗替戈汀和8wt.-%PVP的储库层和 (b) 不包含罗替戈汀但具有18g/m<sup>2</sup>涂层重量的皮肤粘合性层;用于制备方法的溶剂系统:乙酸乙酯/乙醇(5:1(w/w))

[0309] 储库层基质的制备(步骤1)

[0310] 将0.061g DL- $\alpha$ -维生素E,0.024g抗坏血酸棕榈酸酯和0.020g的偏亚硫酸氢钠水

溶液(10wt.-%)与6.0g无水乙醇混合以得到澄清的溶液。

[0311] 将38.0g有机硅粘合剂7-4202(于乙酸乙酯中的59.1wt.-%)和36.9g有机硅粘合剂7-4302(于乙酸乙酯中的60.9wt.-%)加入至所得的抗氧化剂溶液中并在400rpm搅拌。约10分钟后,将11.0g罗替戈汀多晶型II在搅拌中加入。将混合物加热至40℃并在400rpm搅拌直至得到均匀的分散体。此后在搅拌中将4.9g聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon 90F)加入至该混合物中。将该混合物在600rpm搅拌直至得到均匀的分散体。

[0312] 皮肤粘合性层的制备(步骤2)

[0313] 将33.84g有机硅粘合剂7-4202(于乙酸乙酯中的59.1wt.-%)与49.26g有机硅粘合剂7-4302(于乙酸乙酯中的60.9wt.-%)混合。然后将该粘合性溶液涂覆至适当的聚酯释放内衬(例如,Scotchpak™9744)上直至达到18g/m<sup>2</sup>的涂层重量。将涂覆的释放内衬置于干燥炉中并在50℃干燥约30分钟并在115℃干燥约10分钟。

[0314] 最终TTS的制备(步骤3)

[0315] 将步骤1中所得的分散体涂覆至合适聚酯释放内衬(例如,Scotchpak™ 9744)的两个片材上,以得到各自具有75g/m<sup>2</sup>涂层重量的包含药物的储库层。将涂覆的释放内衬片材置于干燥炉中并50℃干燥约30分钟并然后在115℃干燥约10分钟。将干燥的包含药物的第一储库层与以下层合:(1)聚酯类背衬箔和(2)包含药物的第二储库层,此前从待层合的第一储库层表面除去释放内衬,以得到具有150g/m<sup>2</sup>涂层重量的包含药物的储库层。

[0316] 仅仅将(1)聚酯类的背衬箔层合只产生一种具有75g/m<sup>2</sup>涂层重量的包含药物的储库层,这导致具有例如3.5天的较短施加时间的经皮治疗系统。

[0317] 然后,将皮肤粘合性层与除去其释放内衬后的包含药物的储库层层合以得到层合物,其由背衬箔、具有150g/m<sup>2</sup>涂层重量的包含罗替戈汀的储库层、具有18g/m<sup>2</sup>涂层重量的皮肤粘合性层和释放内衬组成。将整个层合物在115℃的温度下干燥约10分钟。最后,将具有10cm<sup>2</sup>大小的单独的贴剂从整个层合物中冲压出,并密封入小袋。

[0318] 实施例4

[0319] 包括具有150g/m<sup>2</sup>涂层重量并包含18wt.-%罗替戈汀和8wt.-%PVP的储库层的7-日单-层TTS;用于制备方法的溶剂系统:乙酸乙酯/乙醇(5:1(w/w))

[0320] 根据实施例3中所述的方法制备实施例4的贴剂,但是不加入皮肤粘合性层。

[0321] 实施例5

[0322] 包括具有300g/m<sup>2</sup>涂层重量并包含9wt.-%罗替戈汀和4wt.-%PVP的储库层的7-日单-层TTS;用于制备方法的溶剂系统:乙酸乙酯/乙醇(5:1(w/w))

[0323] 储库层基质的制备(步骤1)

[0324] 将0.030g DL- $\alpha$ -维生素E,0.012g抗坏血酸棕榈酸酯和0.010g偏亚硫酸氢钠水溶液(10wt.-%)与7.1g无水乙醇混合以得到澄清的溶液。

[0325] 将44.7g有机硅粘合剂7-4202(于乙酸乙酯中的59.1wt.-%)和43.4g有机硅粘合剂7-4302(于乙酸乙酯中的60.9wt.-%)加入至上述抗氧化剂的溶液中并在400rpm搅拌。约10分钟后,在搅拌下将5.5g罗替戈汀多晶型II加入。将该混合物加热至40℃并在400rpm搅拌直至得到均匀的分散体。然后,在搅拌下将2.4g聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon 90F)加入至此混合物中。将该混合物在600rpm搅拌直至得到均匀的分散体。

[0326] 最终TTS的制备(步骤2)

[0327] 将步骤1中所得的分散体涂覆至适当的聚酯释放内衬(例如,Scotchpak™ 9744)的4个片材上,以得到4个包含药物的储库层,每个储库层都具有75g/m<sup>2</sup>的涂层重量。将涂覆的释放内衬片材置于干燥炉中,并在50℃干燥约30分钟,并然后在115℃干燥约10分钟。将干燥的包含药物的第一储库层在一面与聚酯类背衬箔层合,在另一面连续地与剩余的3个包含药物的储库层层合,之前从待层合的相应的储库层除去释放内衬箔,以得到层合物,其由背衬箔、具有300g/m<sup>2</sup>涂层重量的包含药物的储库层和释放内衬组成。将整个层合物在115℃的温度下干燥约10分钟。最后,将具有10cm<sup>2</sup>大小的单独的贴剂从整个层合物中冲压出,并密封至小袋中。

[0328] 实施例6

[0329] 包括具有300g/m<sup>2</sup>涂层重量并包含9wt.-%罗替戈汀和4wt.-%PVP的储库层的7-日单-层TTS;用于制备方法的溶剂系统:庚烷/乙醇(1:1.5(w/w))

[0330] 储库层基质的制备(步骤1)

[0331] 将5.5g罗替戈汀多晶型II加入至19.0g的乙醇PVP溶液中(包含12.8wt.-%聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon 90F),0.06wt.-%偏亚硫酸氢钠水溶液(10wt.-%),0.06wt.-%抗坏血酸棕榈酸酯和0.16wt.-%DL- $\alpha$ -维生素E)。将混合物在60℃搅拌1.5小时。然后,将36.0g的有机硅粘合剂7-4201(于庚烷中的73.6wt.-%)和36.1g的有机硅粘合剂7-4301(于庚烷中的73.3wt.-%)加入,并将混合物不加热地搅拌直至得到均匀的分散体。

[0332] 最终TTS的制备(步骤2)

[0333] 根据实施例5的步骤2中所述的方法制备实施例6的最终贴剂。

[0334] 实施例7

[0335] 包括以下的7-日双-层TTS(“梯度系统”):(a)具有100g/m<sup>2</sup>涂层重量和包含18wt.-%罗替戈汀和8wt.-%PVP的储库层和(b)具有100g/m<sup>2</sup>涂层重量和包含9wt.-%罗替戈汀和4wt.-%PVP的皮肤粘性层;用于制备方法的溶剂系统:乙酸乙酯/乙醇(5:1(w/w))

[0336] 储库层基质的制备(步骤1)

[0337] 根据实施例3的步骤1中所述的方法制备储库层。

[0338] 皮肤粘性层的制备(步骤2)

[0339] 根据实施例5步骤1中的对于储库层基质所述的方法制备皮肤粘性层。

[0340] 最终TTS的制备(步骤3)

[0341] 根据实施例3步骤3中所述的方法制备实施例7的最终贴剂,但是对于储库层和包含药物的皮肤粘性层的每个只使用一个涂覆步骤,导致上述两个层的每一种都具有100g/m<sup>2</sup>的涂层重量。

[0342] 实施例8

[0343] 包括具有150g/m<sup>2</sup>涂层重量和含有18wt.-%罗替戈汀和8wt.-%PVP的储库层的7-日单-层TTS;用于制备方法的溶剂系统:乙酸乙酯/乙醇(5:1(w/w));不加热地溶解罗替戈汀和PVP;在加入PVP前后分两份加入罗替戈汀

[0344] 储库层基质的制备(步骤1)

[0345] 将0.061g DL- $\alpha$ -维生素E、0.024g抗坏血酸棕榈酸酯和0.020g的偏亚硫酸氢钠水溶液(10wt.-%)与6.0g无水乙醇混合以得到澄清溶液。

[0346] 将38.0g有机硅粘合剂7-4202(于乙酸乙酯中的59.1wt.-%)和36.9g有机硅粘合

剂7-4302(于乙酸乙酯中的60.9wt.-%)加入至所得抗氧化剂的溶液中,并在400rpm搅拌。约10分钟后,在400rpm转速的搅拌下将5.0g罗替戈汀多晶型II加入直至得到均匀的分散体(约15分钟)。然后,在600rpm转速的搅拌下将4.9g聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon 90F)加入至该混合物中直至得到均匀的分散体(约45分钟)。然后,在600rpm转速的搅拌下将6.0g罗替戈汀多晶型II加入至该混合物中直至得到均匀分散体(约60分钟)。

[0347] 最终TTS的制备(步骤2)

[0348] 根据实施例3步骤3中所述方法制备实施例8的最终贴剂,但是不加入皮肤粘合性层。

[0349] 实施例9

[0350] 包括具有150g/m<sup>2</sup>涂层重量和包含18wt.-%罗替戈汀和8wt.-%PVP的储库层的7-日单-层TTS;用于制备方法的溶剂系统:乙酸乙酯/乙醇(3:1(w/w))。

[0351] 储库层基质的制备(步骤1)

[0352] 将35.6g的有机硅粘合剂7-4202(于乙酸乙酯中的59.1wt.-%)和34.6g的有机硅粘合剂7-4302(于乙酸乙酯中的60.9wt.-%)加入至19.6g乙醇PVP溶液(包含23.5wt.-%聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon90F),0.12wt.-%偏亚硫酸氢钠水溶液(10wt.-%),0.12wt.-%抗坏血酸棕榈酸酯和0.29wt.-%DL- $\alpha$ -维生素E和21.4wt.-%乙酸乙酯),并稍后搅拌。然后,在搅拌下将10.3g罗替戈汀多晶型II加入至混合物中。将最终的混合物搅拌直至得到均匀的分散体。

[0353] 最终TTS的制备(步骤2)

[0354] 根据实施例3步骤3中所述方法制备实施例9的最终贴剂,但是不加入皮肤粘合性层。

[0355] 以下也是可能的:只涂覆一个具有150g/m<sup>2</sup>涂层重量的储库层,而不是涂覆每个都具有75g/m<sup>2</sup>涂层重量的储库层并将两个涂覆的层一起层合以达到最终的150g/m<sup>2</sup>涂层重量。

[0356] 比较实施例2

[0357] 包括具有50g/m<sup>2</sup>涂层重量并包含9wt.-%罗替戈汀和4wt.-%PVP的储库层的单-日单-层TTS;用于制备方法的溶剂系统:庚烷/乙醇(1.4:1(w/w))

[0358] 比较实施例2对应于比较实施例1,除了使用罗替戈汀的多晶型II代替罗替戈汀的多晶型I作为起始物质和增加的PVP含量导致罗替戈汀和PVP的wt.-%比例为9:4。

[0359] 比较实施例3

[0360] 包括具有150g/m<sup>2</sup>涂料重量和包含18wt.-%罗替戈汀和8wt.-%PVP的储库层的7-日单-层TTS;用于制备方法的溶剂系统:庚烷/乙醇(1:1.5(w/w))

[0361] 储库层基质的制备(步骤1)

[0362] 将11.0g的罗替戈汀的多晶型II和7.9g乙醇加入至21.5g的乙醇PVP溶液(包含22.7wt.-%聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon 90F),0.1wt.-%偏亚硫酸氢钠水溶液(10wt.-%),0.1wt.-%抗坏血酸棕榈酸酯和0.3wt.-%DL- $\alpha$ -维生素E)中。将混合物在60°C搅拌1.5小时。然后,将30.5g的有机硅粘合剂7-4201(于庚烷中的73.6wt.-%)和30.7g的有机硅粘合剂7-4301(于庚烷中的73.3wt.-%)加入,并不加热地搅拌混合物直至得到均匀的分散体。

[0363] 最终TTS的制备(步骤2)

[0364] 根据实施例3步骤3中所述方法制备比较实施例2的最终贴剂,但是不加入皮肤粘

合性层。

[0365] 实施例3-9和比较实施例2和3各自的组成在表5中总结。

[0366] 表5实施例3-9和比较实施例2和3的贴剂的组成

[0367]

成分 [mg/10 cm <sup>2</sup> ], 除非另有说明		实施例				
		比较实 施例 2	实施 例 3	实施 例 4 实施 例 8 实施 例 9 比较实 施例 3	实施 例 5 实施 例 6	实施 例 7
储库层	罗替戈汀(晶型 II)	4.5	27.0	27.0	27.0	18.0
	罗替戈汀(晶型 II)含 量 [wt.-%]	9.0	18.0	18.0	9.0	18.0
	PVP	2.0	12.0	12.0	12.0	8.0
	PVP 含量 [wt.-%]	4.0	8.0	8.0	4.0	8.0
	罗替戈汀:PVP 比例 [wt.-%]	9:4	18:8	18:8	9:4	18:8
	有机硅粘合剂 7-430x	21.74	55.39	55.39	130.3 9	36.92 8
	有机硅粘合剂 7-420x	21.73	55.39	55.39	130.3 9	36.92 8
	偏亚硫酸氢钠	0.000 45	0.005	0.005	0.005	0.004
	抗坏血酸棕榈酸酯	0.01	0.060	0.060	0.060	0.040
	DL- $\alpha$ -维生素 E	0.025	0.150	0.150	0.150	0.100
	涂层重量 [g/m <sup>2</sup> ]	50.0	150.0	150.0	300.0	100.0
皮肤粘 合性层	罗替戈汀(晶型 II*)	-	-	-	-	9.0
	罗替戈汀(晶型 II*) 含量 [wt.-%]	-	-	-	-	9.0



成分 [mg/10 cm <sup>2</sup> ], 除非另有说明	实施例				
	比较实 施例 2	实施 例 3	实施 例 4 实施 例 8 实施 例 9 比较实 施例 3	实施 例 5 实施 例 6	实施 例 7
PVP	-	-	-	-	4.0
PVP 含量 [wt.-%]	-	-	-	-	4.0
罗替戈汀: PVP 比例 [wt.-%]	-	-	-	-	9:4
有机硅粘合剂 7-430x	-	10.8	-	-	43.46 4
有机硅粘合剂 7-420x	-	7.2	-	-	43.46 4
偏亚硫酸氢钠	-	-	-	-	0.001 8
抗坏血酸棕榈酸酯	-	-	-	-	0.020
DL- $\alpha$ -维生素 E	-	-	-	-	0.050
涂层重量 [g/m <sup>2</sup> ]	-	18.0	-	-	100.0

[0369] \*罗替戈汀的多晶型II作为起始物质用于制备各自的实施例贴剂。最终的贴剂包含非-晶体形式的罗替戈汀。

[0370] X=1用于庚烷中的有机硅粘合剂

[0371] X=2用于乙酸乙酯中的有机硅粘合剂

[0372] 在表6中显示了形成代表性实施例贴剂的包含药物的自粘性基质层的分散体的组成和选择的物理性质。根据实施例3以及比较实施例3中所述的方法制备分散体,并于将其层合前和在干燥步骤中蒸发溶剂前、在液态中研究上述分散体。本发明所述的经皮治疗系统的自粘性基质层表示罗替戈汀/PVP微滴在有机硅粘合剂基质中的分散体并因此可以被视为非-水乳液。根据表6中所显示的数据,明显的是:相比庚烷/乙醇溶剂混合物,乙酸乙酯/乙醇溶剂混合物的使用导致物理性稳定的乳液,并在该乳液的内和外相中具有高浓度的罗替戈汀(参见实施例3对比比较实施例3)。

[0373] 表6形成实施例3以及比较实施例3的TTS的自粘性基质层的分散体(即,非-水乳液)的溶剂和选择的物理性质。

[0374]

实施例 <sup>1</sup> / 溶剂系统	API: P VP %-比 例	药物浓度 [wt. -%]		内/外相比比例		微滴 大小 内相	备注
		内相 <sup>2</sup> (PVP)	外相 <sup>2</sup> (有机 硅粘 合剂)	API浓 度	密度 (23 ° C)		
实施例 3 EtAc: EtOH 5: 1	18: 8	33. 0	2. 4	13. 8	0. 94 7	< 35 μm	稳定
比较实施 例 3 庚烷: EtOH 1: 1. 5	18: 8	25. 1	1. 3	19. 3	0. 91 9	<20 μm	不稳定 3

[0375] API=罗替戈汀

[0376] <sup>1</sup>根据各自实施例中所述的方法制备形成实施例3以及比较实施例3中的经皮治疗系统的自粘性基质层的分散体,并于将其层合前和在干燥步骤中蒸发溶剂前、在液态中研究上述分散体。

[0377] <sup>2</sup>通过离心将内和外相分离;通过HPLC测定将每个相中的药物含量。

[0378] <sup>3</sup>在室温下储存/保持2天后,在室温下观察到罗替戈汀的结晶。

[0379] 令人惊讶地发现PVP在乙酸乙酯中的溶解度由罗替戈汀增加了一个数量级。即,罗替戈汀明显地作为PVP在例如乙酸乙酯的非质子极性溶剂的共-溶剂起作用。这表明罗替戈汀与PVP聚合物形成加合物,并揭示在两性性有机溶剂和在庚烷/乙醇混合物中不同的溶解度。另外,将小份乙醇加入至乙酸乙酯中使得可以在基于乙酸乙酯的有机硅粘合剂溶液中罗替戈汀/PVP微滴的形成,并使得可以在室温下、有机硅粘合剂溶液中均匀地分散罗替戈汀/PVP的缀合物。

[0380] 通过乙烯乙酸乙烯酯(EVA)膜的体外药物渗透测试

[0381] 经过一段延长的时间段,使用在美国药典(USP)中所述的Paddle over Disk仪器和51μm厚度的由含9%乙酸乙烯酯的乙烯乙酸乙烯酯(EVA)共聚物组成的膜(CoTran™ Membrane, 3M),通过膜渗透测试来评估体外药物释放。将磷酸盐缓冲液pH 4.5作为接受体媒介(900ml;32°C;50rpm)使用。使用验证的UV光度计的方法或HPLC的方法在规律的间隔中测定药物渗透进入接受体媒介的速率。

[0382] 体外药物释放测试

[0383] 药物释放测试在与上述药物渗透测试的同等条件下进行,但是不包括将EVA膜置于各自的TTS释放表面和接受体媒介之间。使用验证的HPLC方法在规律的间隔中测定释放进入接受体媒介的累积的药物量。

[0384] 结果-通过EVA膜的体外药物渗透

[0385] 使用实施例3的样品贴剂进行的EVA膜测试的结果在图6中描述。

[0386] 数据显示在经过7天的整个时间段中没有任何显著下降的实施例3的TTS的持续不断的药物渗透性质。

[0387] 通过实施例3和7的样品贴剂进行的EVA膜测试的结果在图7中描述。

[0388] 数据显示在经过7天的整个时间段中没有任何显著下降的实施例3和7的TTS的持续不断的、比得上的药物渗透图。

[0389] 相比包括不含罗替戈汀的皮肤粘合性层的实施例3的TTS,最初的流量速率对于实施例7的TTS(即,梯度系统)是更高的。即,根据实施例7的梯度系统提供了在施加之后立即的轻微增加的药物吸收的可能性。

[0390] 在图8中描述了实施例3的7-日双-层TTS、实施例5的7-日单-层TTS和比较实施例2的1-日TTS的累积渗透性质。

[0391] 上述数据证明可通过以下得到TTS的功能寿命的延长:(a)增加自粘性基质层的厚度/涂层重量从50到300g/m<sup>2</sup>(实施例5),而没有改变从比较实施例2中已知的罗替戈汀和PVP的9:4wt.-%的比例,或(b)使用双-层自粘性基层,其包括具有150g/m<sup>2</sup>涂层重量、包含wt.-%比例为18:8的罗替戈汀和PVP的储库层,并包括具有18g/m<sup>2</sup>涂层重量和不包含罗替戈汀的皮肤粘合性层。

[0392] 结果-体外药物释放进入接受体媒介

[0393] 在图9中,描述了实施例3的7-日双-层TTS、实施例4的7-日单-层TTS的罗替戈汀的累积释放(Q)。实施例3和4的贴剂都包含具有相同组成的储库层,区别仅仅在于实施3另外包括不含罗替戈汀的皮肤粘性层。

[0394] 上述数据显示:实施例3和4的贴剂的药物释放在此两种情况下都遵循典型的时间动力学的平方根,直至相对于储库层总药物含量大于80%的药物消耗率。回归线的斜率是非常类似的,具有18g/m<sup>2</sup>涂层重量的实施3的贴剂的皮肤粘合性层仅仅轻微地延迟了释放的开始。即,根据药物安全需要并无需损害相应的TTS的释放性能,粘合性质以及药物释放的初始爆发可由皮肤粘合性层改变。

[0395] 本申请涉及以下实施方案:

[0396] (1).经皮治疗系统,其包含

[0397] (a)背衬层,

[0398] (b)包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和

[0399] (c)释放内衬,

[0400] 其中该自粘性的基质层具有约75-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层包含基于储库层重量约9-25wt.-%的罗替戈汀。

[0401] (2).根据实施方案(1)的经皮治疗系统,其包含

[0402] (a)背衬层,

- [0403] (b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和
- [0404] (c) 释放内衬,
- [0405] 其中该自粘性的基质层具有约100-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层包含基于储库层重量约9-20wt.-%的罗替戈汀。
- [0406] (3). 根据实施方案(1)-(2)中任一项的经皮治疗系统,其中自粘性的基质层另外包含皮肤粘合性层,该皮肤粘合性层包含基于皮肤粘合性层重量约0-10wt.-%的浓度的罗替戈汀,其中皮肤粘合性层置于储库层和释放内衬之间,并具有低于储库层的罗替戈汀浓度。
- [0407] (4). 根据实施方案(1)-(3)中任一项的经皮治疗系统,其中储库层具有约75-300g/m<sup>2</sup>、优选约75-200g/m<sup>2</sup>、更优选约100-150g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含基于储库层重量的约18wt.-%的罗替戈汀。
- [0408] (5). 根据实施方案(4)的经皮治疗系统,其中储库层具有约75-300g/m<sup>2</sup>、优选约75-200g/m<sup>2</sup>、更优选约100-150g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含基于储库层重量的约18wt.-%的罗替戈汀,皮肤粘合性层具有约10-150g/m<sup>2</sup>的涂层重量。
- [0409] (6). 根据实施方案(5)的经皮治疗系统,其中皮肤粘合性涂层具有约15-120g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含约基于皮肤粘合性层的重量的约5-10wt.-%的罗替戈汀。
- [0410] (7). 根据实施方案(5)的经皮治疗系统,其中皮肤粘合性涂层具有约15-50g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含基于皮肤粘合性层的重量的约0-5wt.-%的罗替戈汀。
- [0411] (8). 根据实施方案(1)-(7)中任一项的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统包含约10-32mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层的表面,优选约27mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层的表面。
- [0412] (9). 根据实施方案(1)-(8)中任一项的经皮治疗系统,其中该储库层或储库层和皮肤粘合性层,如果包含罗替戈汀,那么另外包含聚乙烯吡咯烷酮,和在相应的层中,罗替戈汀和聚乙烯吡咯烷酮的重量比为9:2到9:5,优选9:3到9:5,或其倍数。
- [0413] (10). 根据实施方案(1)-(9)中任一项的经皮治疗系统,其中该储库层和如果存在的皮肤粘合性层各包含至少一种、优选两种耐胺有机硅压敏粘合剂。
- [0414] (11). 根据实施方案(1)-(10)中任一项的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3-7天。
- [0415] (12). 根据实施方案(11)的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少7天。
- [0416] (13). 包含根据实施方案(1)-(12)中任一项的两个经皮治疗系统的药盒,其中所述的两个经皮治疗系统具有相同的或者不同的罗替戈汀含量。
- [0417] (14). 根据实施方案(13)的药盒,其中所述两个经皮治疗系统具有相同的罗替戈汀含量,并且其中每一个系统都适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少4天。
- [0418] (15). 用于制备根据实施方案(1)-(12)中任一项的经皮治疗系统的方法。
- [0419] (16). 根据实施方案(15)的制备方法,其中使用由比例为2:1到9:1的非质子极性溶剂和质子极性溶剂组成的溶剂系统。
- [0420] (17). 根据实施方案(15)或(16)的制备方法,其中使用由比例为2:1到6:1、优选2:

1到5:1、更优选3:1到5:1、特别优选3:1或5:1的非质子极性溶剂和质子极性溶剂组成的溶剂系统。

[0421] (18).根据实施方案(15)到(17)中任一项的制备方法,其中使用由羧酸酯和脂肪醇组成的溶剂系统。

[0422] (19).根据实施方案(15)-(18)中任一项的制备方法,其中使用由乙酸乙酯和乙醇组成的溶剂系统。

[0423] (20).根据实施方案(15)-(19)中任一项的制备方法,其中使用由比例为2:1到6:1、优选2:1到5:1、更优选3:1到5:1、特别优选3:1或5:1的乙酸乙酯和乙醇组成的溶剂系统。

[0424] (21).根据实施方案(15)-(20)中任一项的制备方法,其中该方法在室温下进行,并将罗替戈汀分两份加入:在聚乙烯吡咯烷酮加入前后分别加入一份罗替戈汀。

[0425] (22).根据实施方案(15)-(21)中任一项的制备方法,其中该方法在室温下进行,并将罗替戈汀以一份加入至聚乙烯吡咯烷酮溶液和有机硅粘合剂混合物中。

[0426] (23).根据实施方案(15)-(22)中任一项的方法,其中将多晶型II的罗替戈汀作为起始物质使用。

[0427] (24).根据实施方案(15)的制备方法,其中使用由比例为1.5:1到1:1.5的庚烷和乙醇组成的溶剂系统。

[0428] (25).包含作为活性成分的罗替戈汀的经皮治疗系统,通过每周一次或两次罗替戈汀的经皮施用,用于治疗罹患以下疾病的患者:帕金森病、帕金森叠加综合征、抑郁症、焦虑症、AHDS、纤维肌痛和不宁腿综合征,和用于治疗或预防多巴胺能神经元损失,或治疗或预防认知障碍、痴呆或卢伊体病,其中该经皮治疗系统包含背衬层、基于溶剂的包含罗替戈汀的自粘性的基质层以及释放内衬,并将该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天。

[0429] (26).根据实施方案(25)所使用的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统每周施用一次,并适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少7天。

[0430] (27).根据实施方案(25)所使用的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统每周施用两次,其中按周施用的两个经皮治疗系统具有相同或者不同的罗替戈汀含量,并一起适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少7天。

[0431] (28).根据实施方案(27)所使用的经皮治疗系统,其中按周施用的两个经皮治疗系统具有相同的罗替戈汀含量。

[0432] (29).根据实施方案(27)所使用的经皮治疗系统,其中按周施用的两个经皮治疗系统具有不同的罗替戈汀含量,其中一个适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天,另一个适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少4天。

[0433] (30).根据实施方案(25)-(29)中任一项所使用的经皮治疗系统,其中自粘性的基质层具有约75-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层具有基于储库层重量约9-25wt.-%的罗替戈汀。

[0434] (31).根据实施方案(25)-(30)中任一项所使用的经皮治疗系统,其中自粘性的基质层具有约100-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层具有基于储库层重量约9-20wt.-%的罗替戈汀。

[0435] (32).根据实施方案(30)-(31)中任一项所使用的经皮治疗系统,其中自粘性的基

质层另外包含皮肤粘合性层,该皮肤粘合性层包含基于皮肤粘合性层重量约0-10wt.-%浓度的罗替戈汀,该皮肤粘合性层置于在储库层和释放内衬之间,并具有低于储库层的罗替戈汀浓度。

[0436] (33).根据实施方案(30)-(32)中任一项所使用的经皮治疗系统,其中皮肤粘合性层具有的涂层重量不超过储库层的涂层重量。

[0437] (34).根据实施方案(25)-(33)中任一项所使用的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统包含约10-32mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层表面,优选约27mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层表面。

[0438] (35).根据实施方案(30)-(34)中任一项所使用的经皮治疗系统,其中储库层或储库层和皮肤粘合性层,如果包含罗替戈汀,那么另外包含聚乙烯吡咯酮,在相应层中的罗替戈汀和聚乙烯吡咯酮的重量比为9:2到9:5,优选9:3到9:5,或其倍数。

[0439] (36).根据实施方案(30)-(35)中任一项所使用的经皮治疗系统,其中储库层,和如果存在的皮肤粘合性层各包含至少一种、优选两种耐胺有机硅压敏粘合剂。

[0440] (37).制备根据实施方案(1)-(12)中任一项的经皮治疗系统的方法,所述经皮治疗系统包含:

[0441] (a)背衬层,

[0442] (b)包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和

[0443] (c)释放内衬,

[0444] 所述方法包括以下步骤:

[0445] ix)将聚乙烯吡咯酮加入至羧酸酯和脂肪醇、优选乙酸乙酯和乙醇的混合物中,

[0446] x)将偏亚硫酸氢钠溶液加入至步骤i的混合物中,

[0447] xi)将维生素E和抗坏血酸棕榈酸酯加入至步骤ii的混合物中,

[0448] xii)将步骤iii的混合物与在羧酸酯、优选乙酸乙酯中的有机硅粘合剂的混合物合并,

[0449] xiii)将罗替戈汀加入至步骤iv的合并物中,

[0450] xiv)将步骤v的混合物涂覆至基底、优选释放内衬上,并除去溶剂以获得储库层,因此形成基于溶剂的自粘性的基质层,

[0451] xv)将步骤vi的储库层与覆盖层、优选背衬层层合,和

[0452] xvi)将步骤vii的层合物冲压成独立的经皮治疗系统。

[0453] 本申请还涉及以下实施方案:

[0454] 1.经皮治疗系统,其包含

[0455] (a)背衬层,

[0456] (b)包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和

[0457] (c)释放内衬,

[0458] 其中该自粘性的基质层具有75-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层包含基于储库层重量9-25wt%的罗替戈汀,

[0459] 其中该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天,且

[0460] 上述经皮治疗系统通过使用由非质子极性溶剂和质子极性溶剂组成的溶剂系统

的方法制备。

[0461] 2. 根据实施方案1的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少4天。

[0462] 3. 根据实施方案1的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少5天。

[0463] 4. 根据实施方案1的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少6天。

[0464] 5. 根据实施方案1的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少7天。

[0465] 6. 根据实施方案1-5中任一项的经皮治疗系统,其包含

[0466] (a) 背衬层,

[0467] (b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和

[0468] (c) 释放内衬,

[0469] 其中该自粘性的基质层具有100-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层包含基于储库层重量9-20wt%的罗替戈汀。

[0470] 7. 根据实施方案1-5中任一项的经皮治疗系统,其中自粘性的基质层另外包含皮肤粘合性层,该皮肤粘合性层包含基于皮肤粘合性层重量0-10wt%的浓度的罗替戈汀,其中皮肤粘合性层置于储库层和释放内衬之间,并具有低于储库层的罗替戈汀浓度。

[0471] 8. 根据实施方案7的经皮治疗系统,其中储库层具有75-300g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含基于储库层重量的18wt%的罗替戈汀。

[0472] 9. 根据实施方案8的经皮治疗系统,其中储库层具有75-200g/m<sup>2</sup>的涂层重量。

[0473] 10. 根据实施方案8的经皮治疗系统,其中储库层具有100-150g/m<sup>2</sup>的涂层重量。

[0474] 11. 根据实施方案8的经皮治疗系统,其中储库层具有75-300g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含基于储库层重量的18wt%的罗替戈汀,皮肤粘合性层具有10-150g/m<sup>2</sup>的涂层重量。

[0475] 12. 根据实施方案11的经皮治疗系统,其中储库层具有75-200g/m<sup>2</sup>的涂层重量。

[0476] 13. 根据实施方案11的经皮治疗系统,其中储库层具有100-150g/m<sup>2</sup>的涂层重量。

[0477] 14. 根据实施方案11的经皮治疗系统,其中皮肤粘合性层具有15-120g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含基于皮肤粘合性层的重量的5-10wt%的罗替戈汀。

[0478] 15. 根据实施方案11的经皮治疗系统,其中皮肤粘合性层具有15-50g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含基于皮肤粘合性层的重量的0-5wt%的罗替戈汀。

[0479] 16. 根据实施方案1-5中任一项的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统包含10-32mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层的表面。

[0480] 17. 根据实施方案16的经皮治疗系统,其中该经皮治疗系统包含27mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层的表面。

[0481] 18. 根据实施方案1-5中任一项的经皮治疗系统,其中该储库层或储库层和如果包含罗替戈汀的皮肤粘合性层另外包含聚乙烯吡咯烷酮,和在相应的层中,罗替戈汀和聚乙烯吡咯烷酮的重量比为9:2到9:5,或其倍数。

[0482] 19. 根据实施方案18的经皮治疗系统,其中该储库层或储库层和如果包含罗替戈汀的皮肤粘合性层另外包含聚乙烯吡咯烷酮,和在相应的层中,罗替戈汀和聚乙烯吡咯烷

酮的重量比为9:3到9:5,或其倍数。

[0483] 20. 根据实施方案1-5中任一项的经皮治疗系统,其中该储库层和如果存在的皮肤粘合性层各包含至少一种耐胺有机硅压敏粘合剂。

[0484] 21. 根据实施方案1-5中任一项的经皮治疗系统,其中该储库层和如果存在的皮肤粘合性层各包含至少两种耐胺有机硅压敏粘合剂。

[0485] 22. 根据实施方案1-5中任一项的经皮治疗系统,其包含

[0486] (a) 背衬层,

[0487] (b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和

[0488] (c) 释放内衬,

[0489] 其中该自粘性的基质层具有 $150\text{g}/\text{m}^2$ 的涂层重量,并包含储库层,该储库层包含基于储库层重量18wt%的罗替戈汀和8wt%的PVP。

[0490] 23. 根据实施方案1-5中任一项的经皮治疗系统,其包含

[0491] (a) 背衬层,

[0492] (b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和

[0493] (c) 释放内衬,

[0494] 其中该自粘性的基质层具有 $300\text{g}/\text{m}^2$ 的涂层重量,并包含储库层,该储库层包含基于储库层重量9wt%的罗替戈汀和4wt%的PVP。

[0495] 24. 根据实施方案11的经皮治疗系统,其包含

[0496] (a) 背衬层,

[0497] (b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和

[0498] (c) 释放内衬,

[0499] 其中该自粘性的基质层具有 $150\text{g}/\text{m}^2$ 的涂层重量,并包含储库层,该储库层包含基于储库层重量18wt%的罗替戈汀和8wt%的PVP;另外该自粘性的基质层包含皮肤粘合性层,该皮肤粘合性层不包含罗替戈汀但具有 $18\text{g}/\text{m}^2$ 的涂层重量。

[0500] 25. 根据实施方案11的经皮治疗系统,其包含

[0501] (a) 背衬层,

[0502] (b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和

[0503] (c) 释放内衬,

[0504] 其中该自粘性的基质层具有 $100\text{g}/\text{m}^2$ 的涂层重量,并包含储库层,该储库层包含基于储库层重量18wt%的罗替戈汀和8wt%的PVP;另外该自粘性的基质层包含皮肤粘合性层,该皮肤粘合性层具有 $100\text{g}/\text{m}^2$ 的涂层重量和包含9wt%的罗替戈汀和4wt%的PVP。

[0505] 26. 包含两个根据实施方案1-25中任一项的经皮治疗系统的药盒,其中所述的两个经皮治疗系统具有相同的或者不同的罗替戈汀含量。

[0506] 27. 根据实施方案26的药盒,其中所述两个经皮治疗系统具有相同的罗替戈汀含量,并且其中每一个系统都适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少4天。

[0507] 28. 用于制备根据实施方案1-21中任一项的经皮治疗系统的方法,其中使用由非质子极性溶剂和质子极性溶剂组成的溶剂系统。

[0508] 29. 根据实施方案28的制备方法,其中使用由比例为2:1到6:1的非质子极性溶剂和质子极性溶剂组成的溶剂系统。



[0509] 30. 根据实施方案28的制备方法,其中使用由比例为2:1到5:1的非质子极性溶剂和质子极性溶剂组成的溶剂系统。

[0510] 31. 根据实施方案28的制备方法,其中使用由比例为3:1到5:1的非质子极性溶剂和质子极性溶剂组成的溶剂系统。

[0511] 32. 根据实施方案28的制备方法,其中使用由比例为3:1或5:1的非质子极性溶剂和质子极性溶剂组成的溶剂系统。

[0512] 33. 根据实施方案28的制备方法,其中该方法在室温下进行,并将罗替戈汀分两份加入:在聚乙烯吡咯烷酮加入前后分别加入一份罗替戈汀。

[0513] 34. 根据实施方案28的制备方法,其中该方法在室温下进行,并将罗替戈汀以一份加入至聚乙烯吡咯烷酮溶液和有机硅粘合剂混合物中。

[0514] 35. 根据实施方案28的制备方法,其中将多晶型II的罗替戈汀作为起始物质使用。

[0515] 36. 实施方案1-21中任一项的经皮治疗系统在制备治疗装置中的用途,所述治疗装置通过每周一次或两次罗替戈汀的经皮施用,用于治疗罹患以下疾病的患者:帕金森病、帕金森叠加综合征、抑郁症、焦虑症、AHDS、纤维肌痛和不宁腿综合征,和用于治疗或预防多巴胺能神经元损失,或治疗或预防认知障碍、痴呆或卢伊体病,其中该经皮治疗系统包含背衬层、基于溶剂的包含罗替戈汀的自粘性的基质层以及释放内衬,并将该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天或至少7天。

[0516] 37. 根据实施方案36的用途,其中该经皮治疗系统每周施用一次,并适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少7天。

[0517] 38. 根据实施方案36的用途,其中该经皮治疗系统每周施用两次,其中按周施用的两个经皮治疗系统具有相同或者不同的罗替戈汀含量,并一起适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少7天。

[0518] 39. 根据实施方案38的用途,其中按周施用的两个经皮治疗系统具有相同的罗替戈汀含量。

[0519] 40. 根据实施方案38的用途,其中按周施用的两个经皮治疗系统具有不同的罗替戈汀含量,其中一个适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天,另一个适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少4天。

[0520] 41. 根据实施方案36的用途,其中自粘性的基质层具有75-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层具有基于储库层重量9-25wt%的罗替戈汀。

[0521] 42. 根据实施方案37-40中任一项的用途,其中自粘性的基质层具有75-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层具有基于储库层重量9-25wt%的罗替戈汀。

[0522] 43. 根据实施方案36的用途,其中自粘性的基质层具有100-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层具有基于储库层重量9-20wt%的罗替戈汀。

[0523] 44. 根据实施方案37-41中任一项的用途,其中自粘性的基质层具有100-400g/m<sup>2</sup>的涂层重量,并包含储库层,该储库层具有基于储库层重量9-20wt%的罗替戈汀。

[0524] 45. 根据实施方案41或43的用途,其中自粘性的基质层另外包含皮肤粘合性层,该皮肤粘合性层包含基于皮肤粘合性层重量0-10wt%浓度的罗替戈汀,该皮肤粘合性层置于在储库层和释放内衬之间,并具有低于储库层的罗替戈汀浓度。

[0525] 46. 根据实施方案42的用途,其中自粘性的基质层另外包含皮肤粘合性层,该皮肤

粘合性层包含基于皮肤粘合性层重量0-10wt%浓度的罗替戈汀,该皮肤粘合性层置于在储库层和释放内衬之间,并具有低于储库层的罗替戈汀浓度。

[0526] 47. 根据实施方案44的用途,其中自粘性的基质层另外包含皮肤粘合性层,该皮肤粘合性层包含基于皮肤粘合性层重量0-10wt%浓度的罗替戈汀,该皮肤粘合性层置于在储库层和释放内衬之间,并具有低于储库层的罗替戈汀浓度。

[0527] 48. 根据实施方案41、43、46、47中任一项的用途,其中皮肤粘合性层具有的涂层重量不超过储库层的涂层重量。

[0528] 49. 根据实施方案45的用途,其中皮肤粘合性层具有的涂层重量不超过储库层的涂层重量。

[0529] 50. 根据实施方案36的用途,其中该经皮治疗系统包含10-32mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层表面。

[0530] 51. 根据实施方案50的用途,其中该经皮治疗系统包含27mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层表面。

[0531] 52. 根据实施方案37-41、43、46、47、49中任一项的用途,其中该经皮治疗系统包含10-32mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层表面。

[0532] 53. 根据实施方案52的用途,其中该经皮治疗系统包含27mg的罗替戈汀/10cm<sup>2</sup>自粘性的基质层表面。

[0533] 54. 根据实施方案41、43、46、47、49-51、53中任一项的用途,其中储库层或储库层和如果包含罗替戈汀的皮肤粘合性层另外包含聚乙烯吡咯酮,在相应层中的罗替戈汀和聚乙烯吡咯烷酮的重量比为9:2到9:5,或其倍数。

[0534] 55. 根据实施方案54的用途,其中储库层或储库层和如果包含罗替戈汀的皮肤粘合性层另外包含聚乙烯吡咯酮,在相应层中的罗替戈汀和聚乙烯吡咯烷酮的重量比为9:3到9:5,或其倍数。

[0535] 56. 根据实施方案41、43、46、47、49-51、53、55中任一项的用途,其中储库层和如果存在的皮肤粘合性层各包含至少一种耐胺有机硅压敏粘合剂。

[0536] 57. 根据实施方案56的用途,其中储库层和如果存在的皮肤粘合性层各包含至少两种耐胺有机硅压敏粘合剂。

[0537] 58. 制备根据实施方案1-21中任一项的经皮治疗系统的方法,所述经皮治疗系统包含:

[0538] (a) 背衬层,

[0539] (b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层,和

[0540] (c) 释放内衬,

[0541] 所述方法包括以下步骤:

[0542] i) 将聚乙烯吡咯酮加入至非质子极性溶剂和质子极性溶剂的混合物中,

[0543] ii) 将偏亚硫酸氢钠溶液加入至步骤i的混合物中,

[0544] iii) 将维生素E和抗坏血酸棕榈酸酯加入至步骤ii的混合物中,

[0545] iv) 将步骤iii的混合物与在非质子极性溶剂中的有机硅粘合剂的混合物合并,

[0546] v) 将罗替戈汀加入至步骤iv的合并物中,

[0547] vi) 将步骤v的混合物涂覆至基底上,并除去溶剂以获得储库层,因此形成基于溶

剂的自粘性的基质层，

[0548] vii) 将步骤vi的储库层与覆盖层层合，和

[0549] viii) 将步骤vii的层合物冲压成独立的经皮治疗系统。

[0550] 59. 根据实施方案58的方法，其中在i)中，将聚乙烯吡咯酮加入至非质子极性溶剂和质子极性溶剂的混合物中。

[0551] 60. 根据实施方案58的方法，其中在iv)中，将步骤iii的混合物与在非质子极性溶剂中的有机硅粘合剂的混合物合并。

[0552] 61. 根据实施方案58的方法，其中在vi)中，将步骤v的混合物涂覆至释放内衬上，并除去溶剂以获得储库层，因此形成基于溶剂的自粘性的基质层。

[0553] 62. 根据实施方案58的方法，其中在vii)中，将步骤vi的储库层与背衬层层合。

[0554] 63. 经皮治疗系统在制备治疗装置中的用途，所述治疗装置通过每周一次或两次罗替戈汀的经皮施用，用于治疗罹患以下疾病的患者：帕金森病、帕金森叠加综合征、抑郁症、焦虑症、AHDS、纤维肌痛和不宁腿综合征，和用于治疗或预防多巴胺能神经元损失，或治疗或预防认知障碍、痴呆或卢伊体病，其中该经皮治疗系统包含：

[0555] (a) 背衬层，

[0556] (b) 包含作为活性成分的罗替戈汀的基于溶剂的自粘性的基质层，和

[0557] (c) 释放内衬，

[0558] 且该经皮治疗系统适于使得能够经皮施用治疗有效量的罗替戈汀持续至少3天或至少7天。

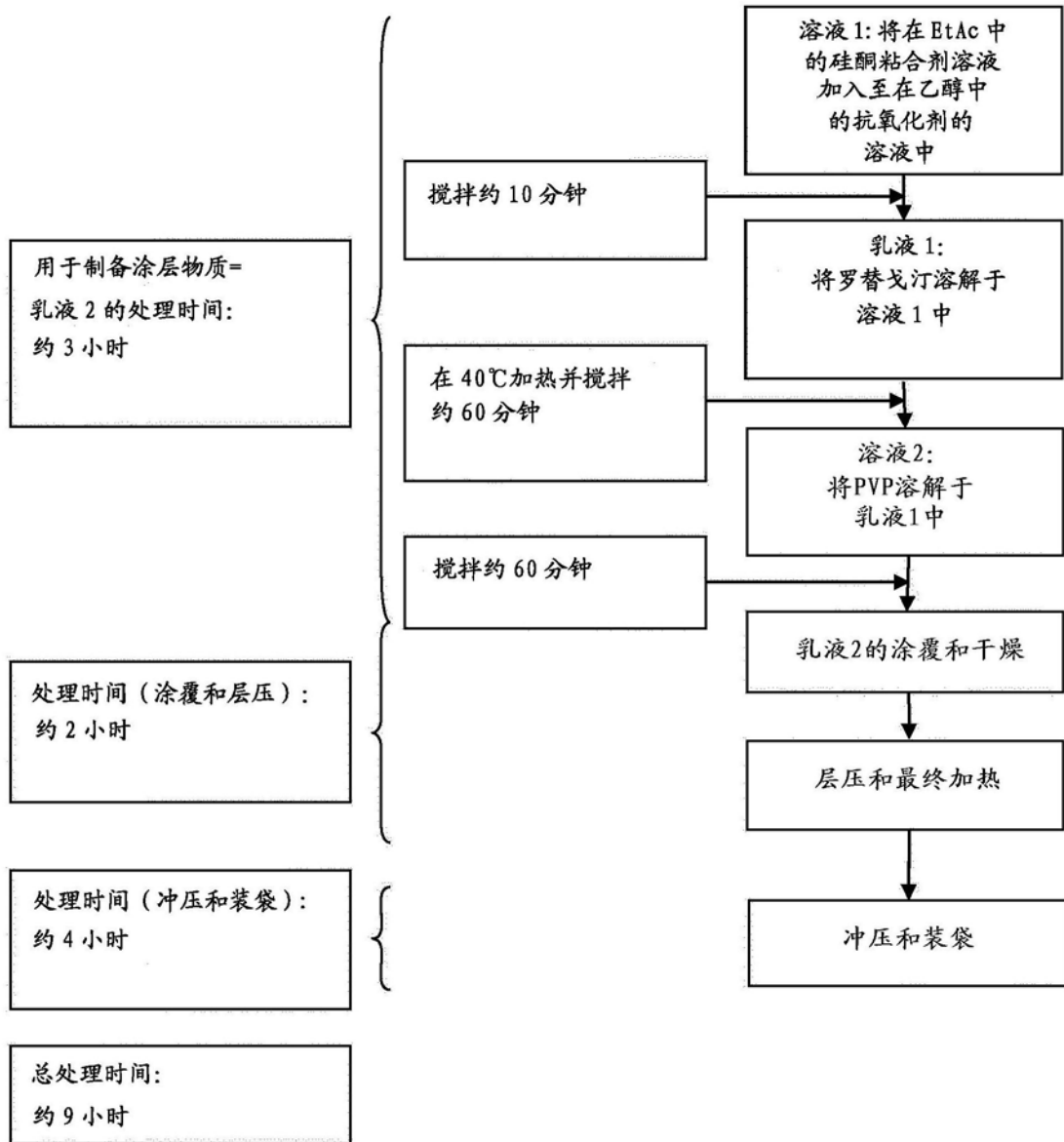


图1

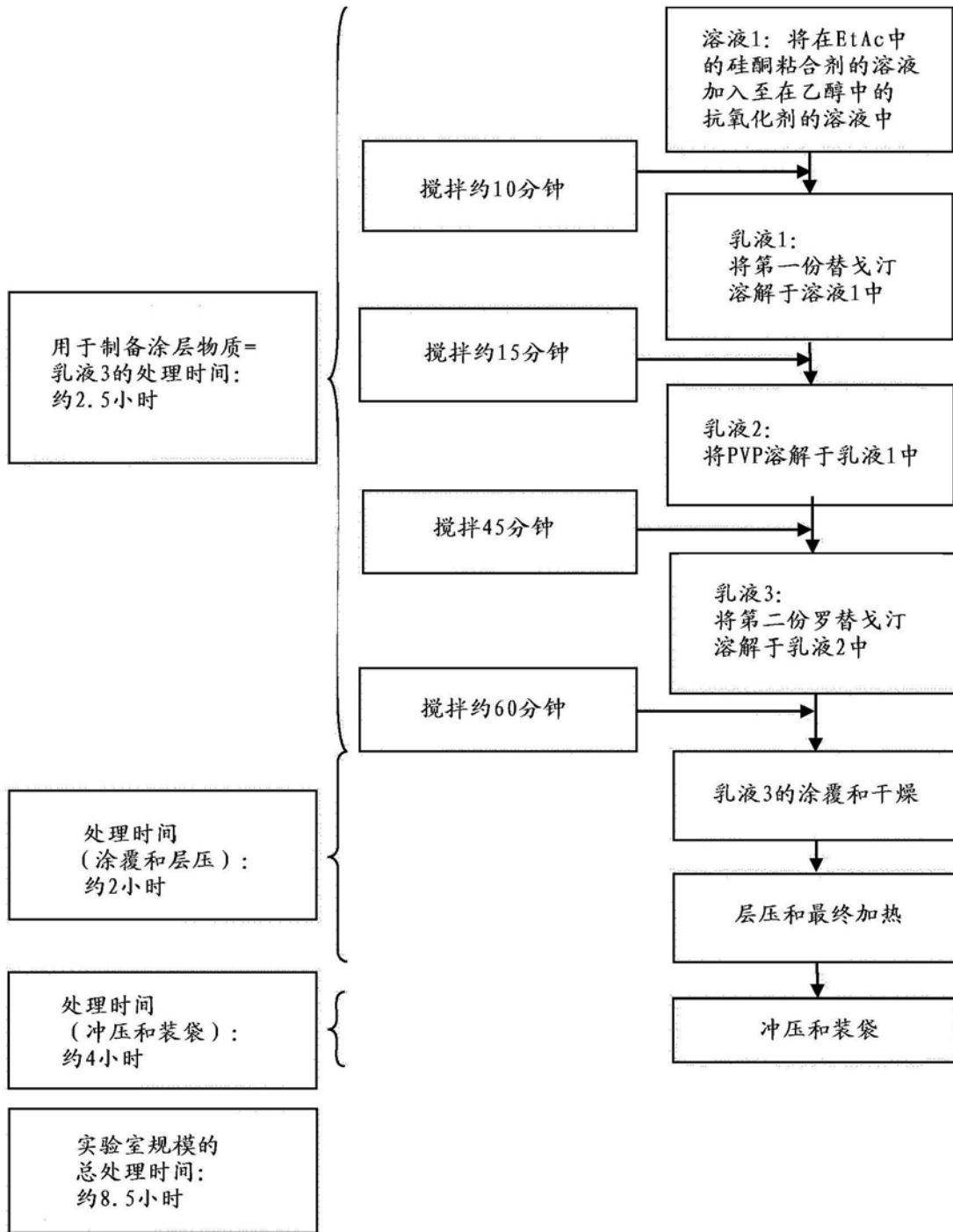


图2a

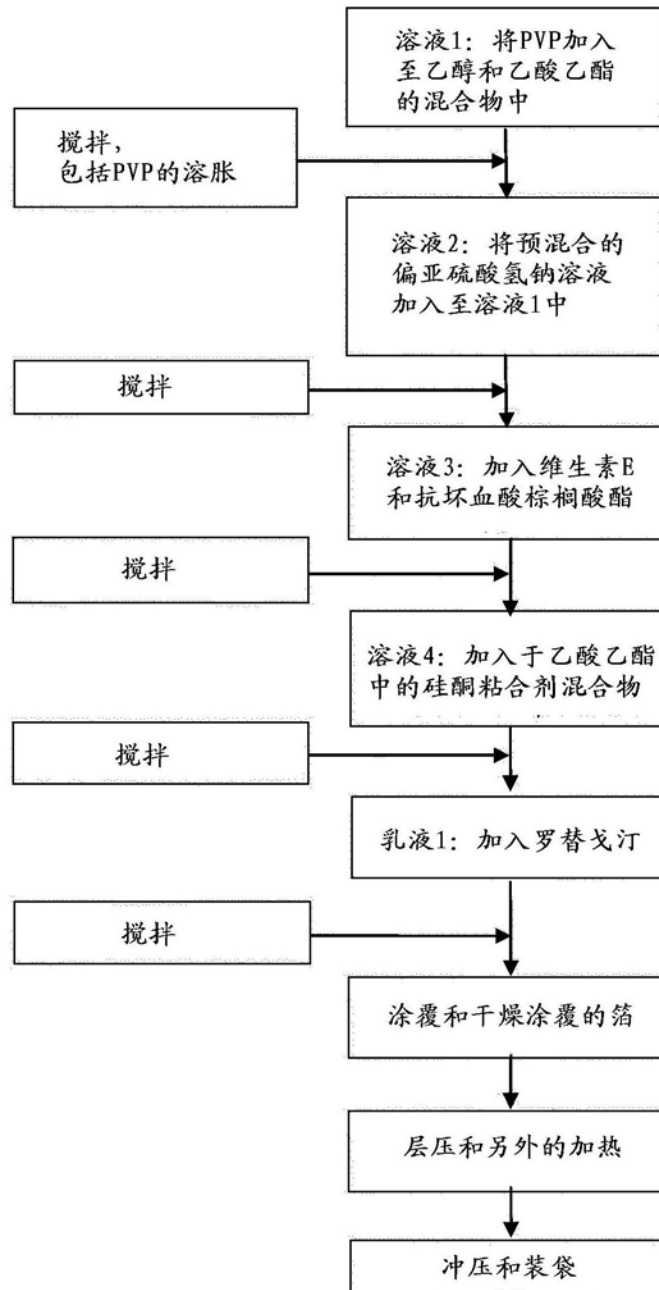


图2b

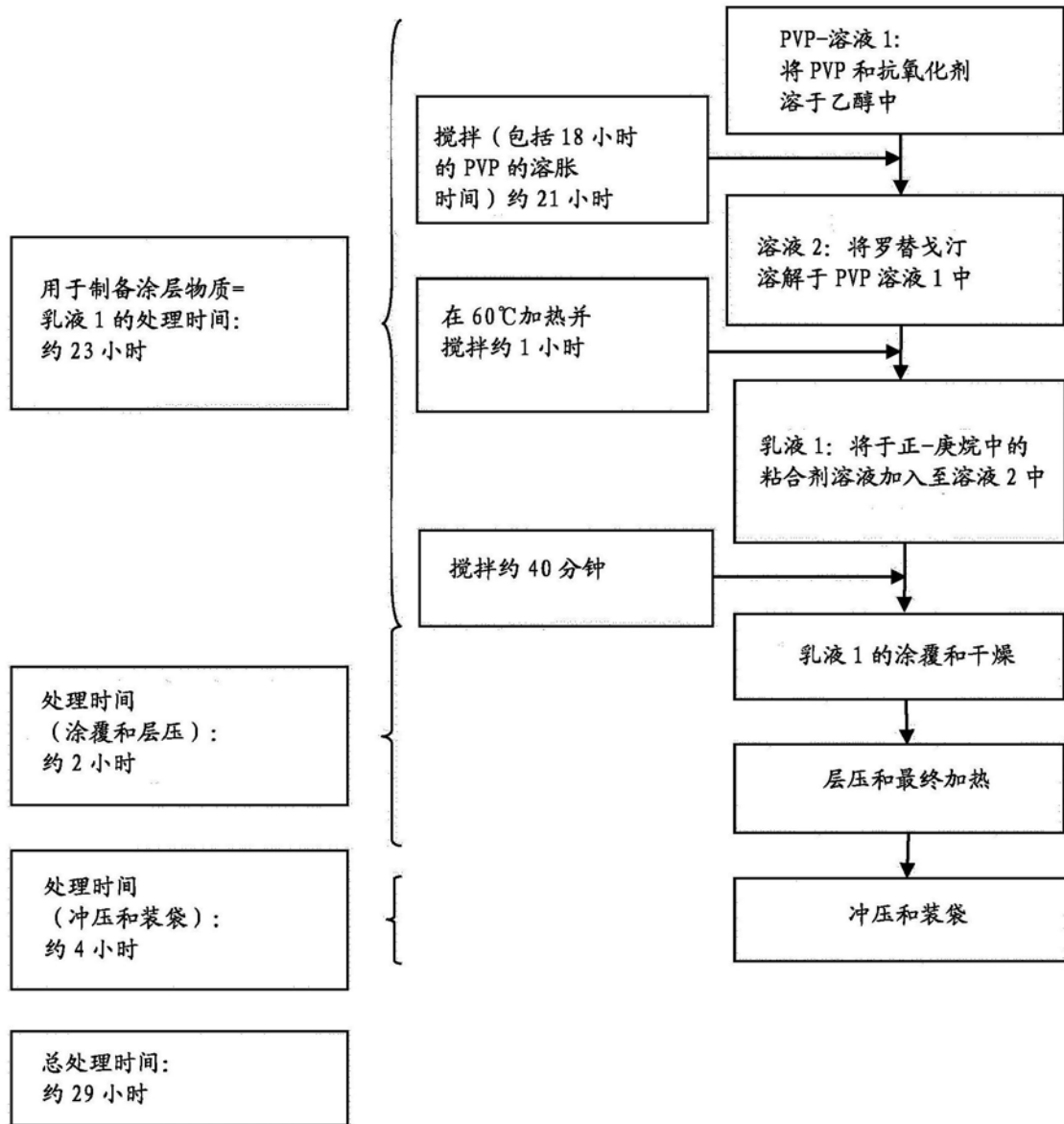


图3

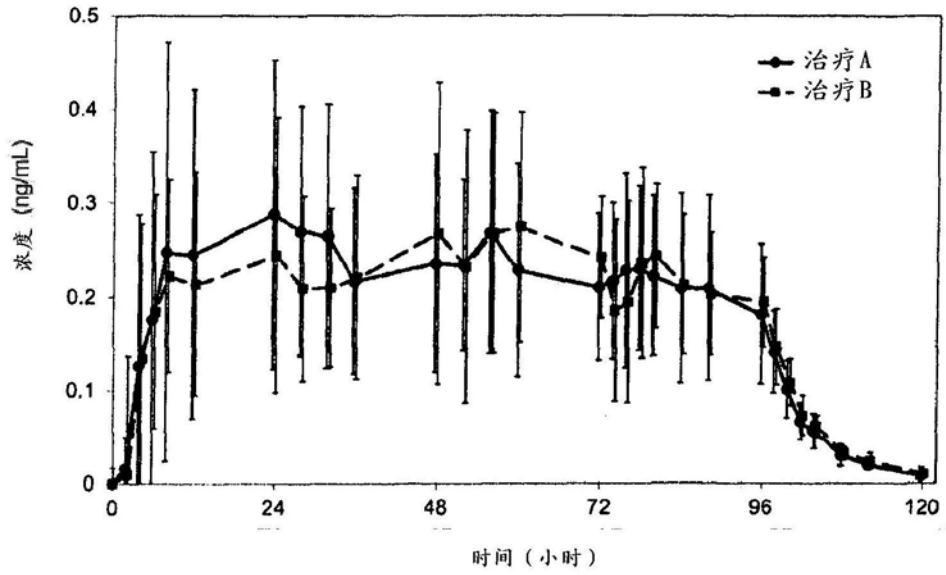


图4a

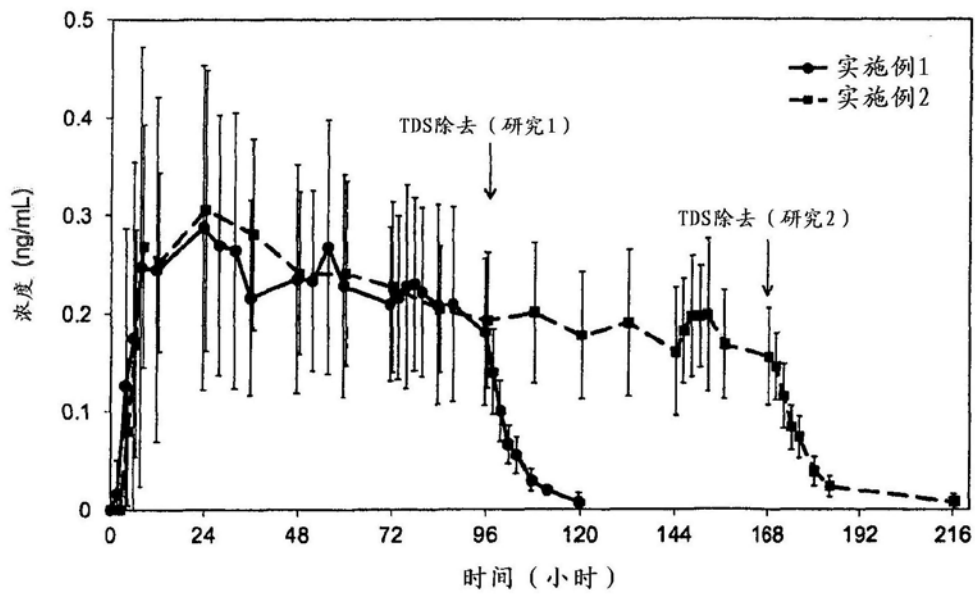


图4b



SP886-4天贴剂的罗替戈汀浓度与1天贴剂的罗替戈汀浓度的商数

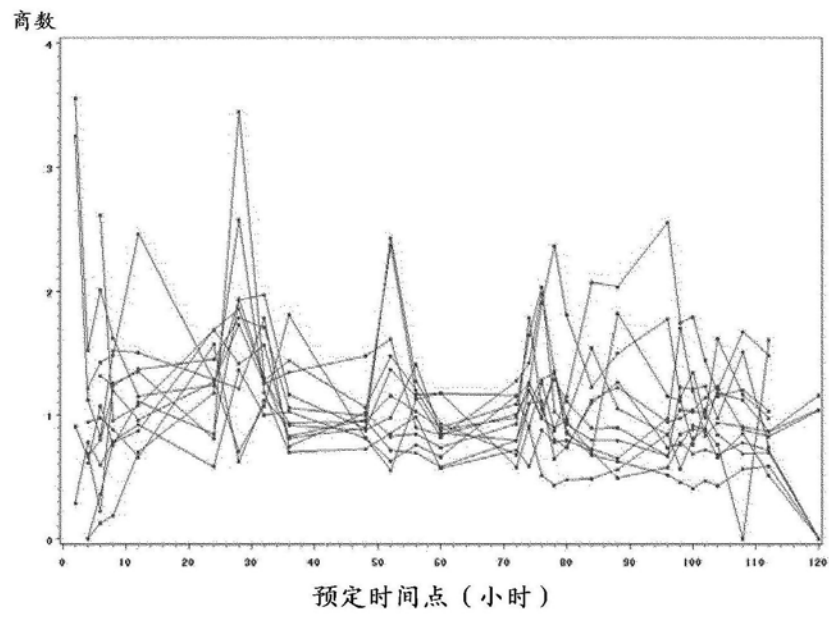


图5a

SP901-7天贴剂的罗替戈汀浓度与1天贴剂的罗替戈汀浓度的商数

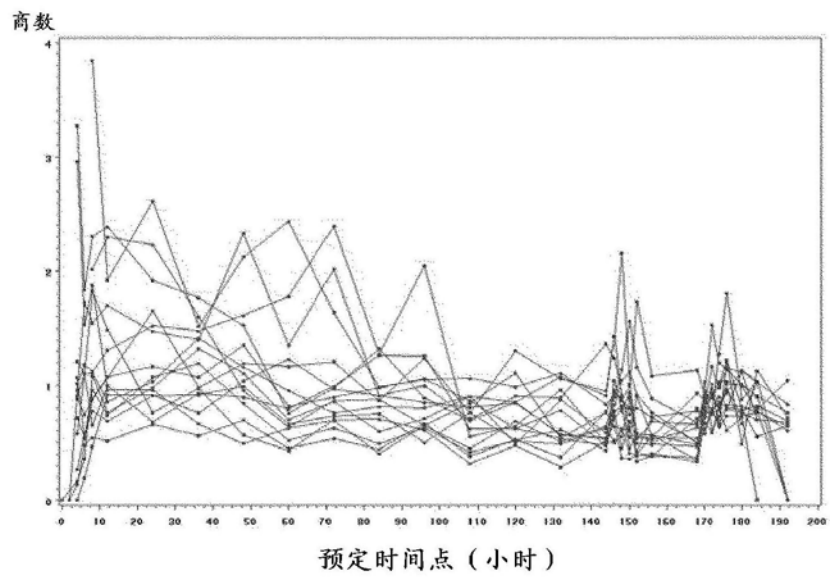


图5b

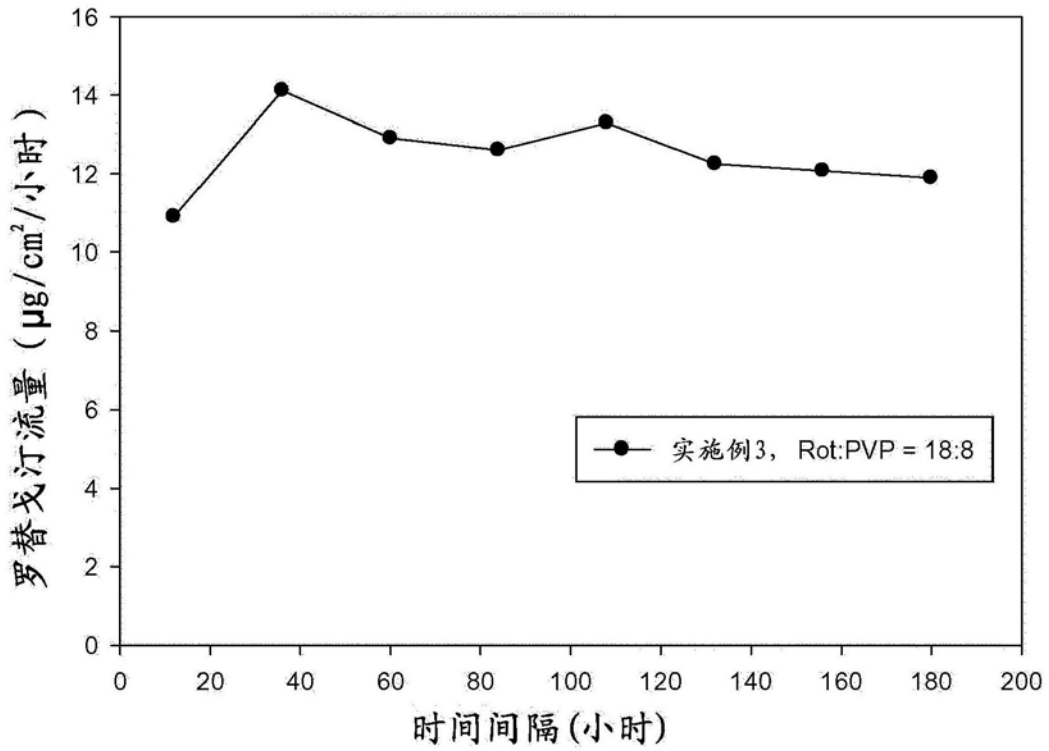


图6

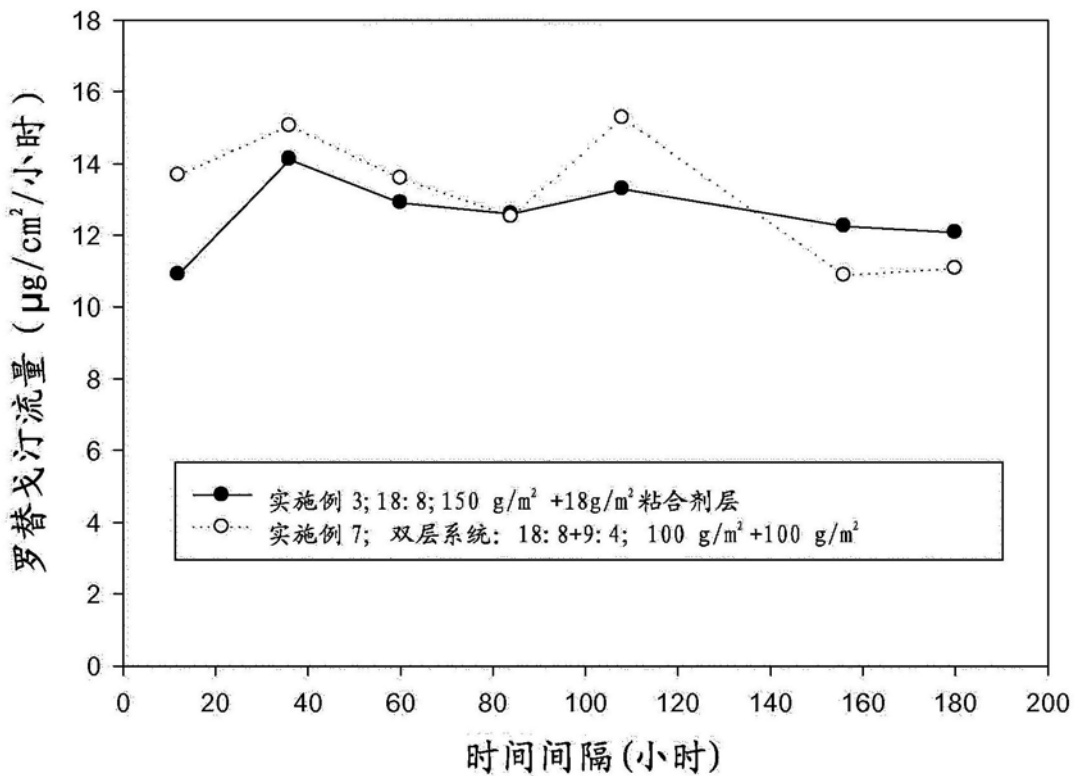


图7

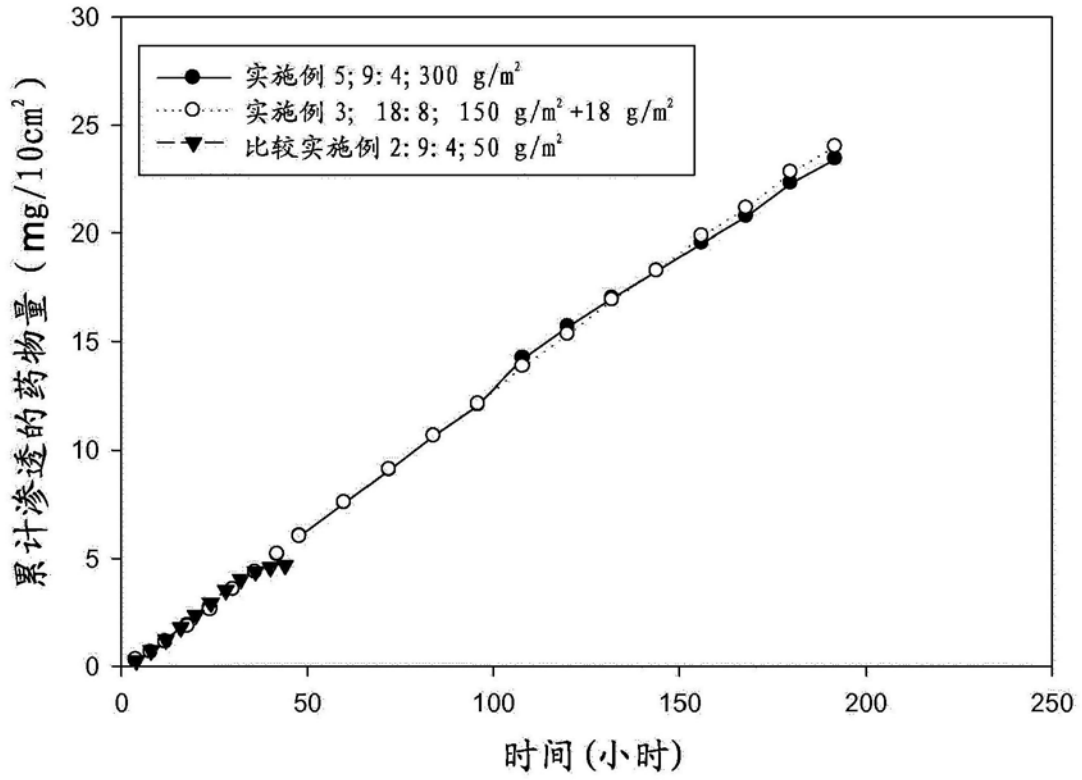


图8

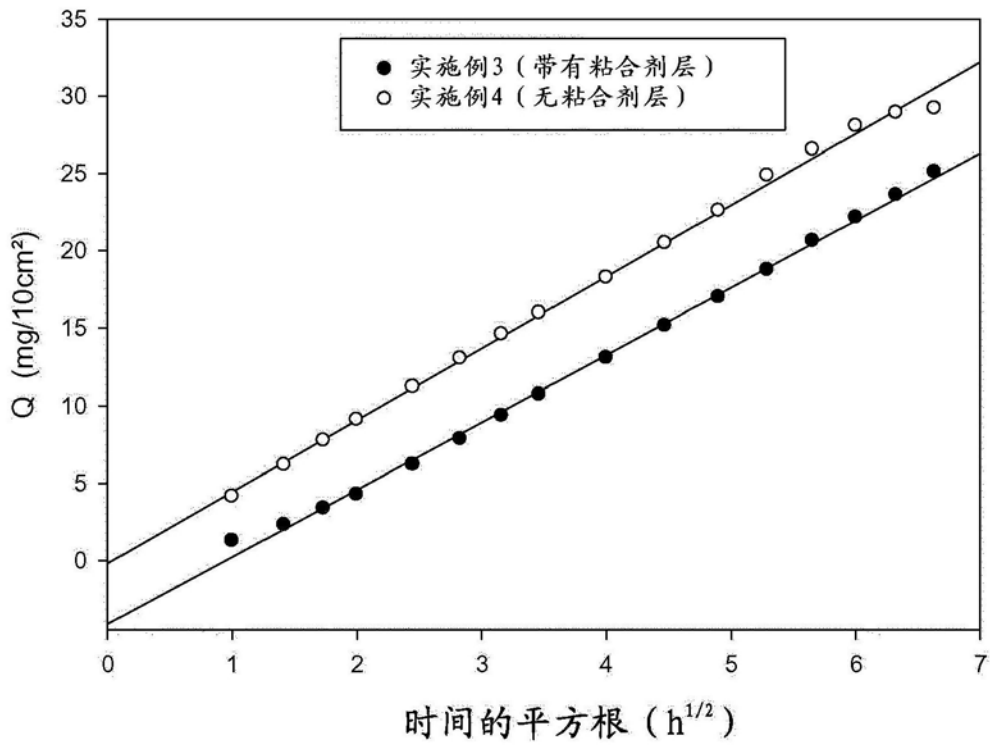
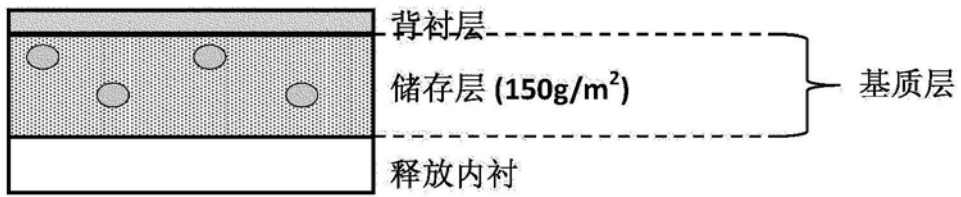
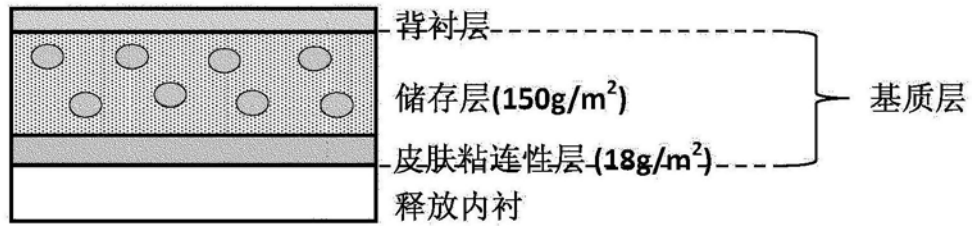


图9

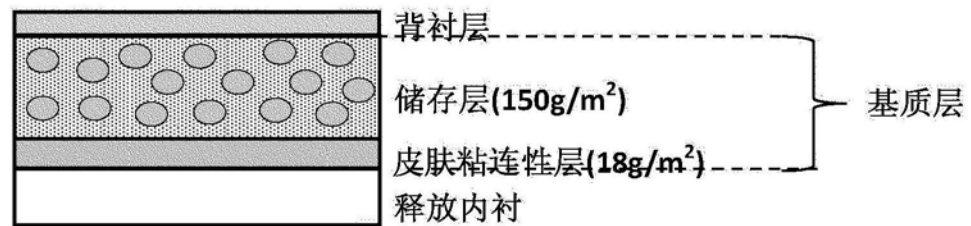
实施例 1 (API: PVP 9: 2)



实施例2 (API: PVP 18: 4)



实施例3 (API: PVP 18: 8)



实施例4, 8, 9 (API: PVP 18: 8)

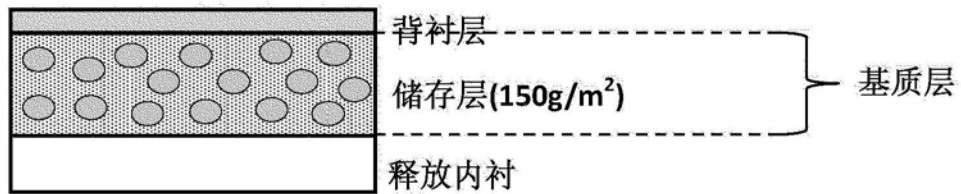
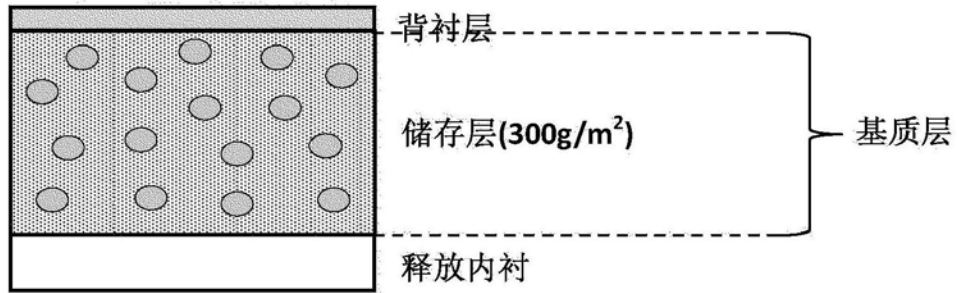


图10

实施例5, 6 (API: PVP 9: 4)



实施例7 (API: PVP 9: 4) / (API: PVP 18: 8)

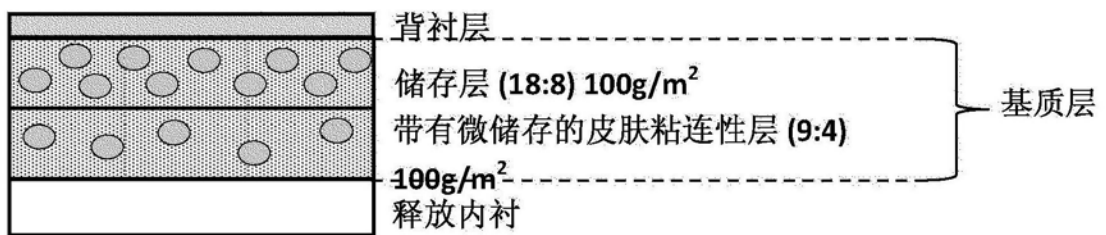


图10 (续)