



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109789113 A

(43)申请公布日 2019.05.21

(21)申请号 201780059395.4

(22)申请日 2017.07.26

(30)优先权数据

62/367,502 2016.07.27 US

62/423,133 2016.11.16 US

62/444,745 2017.01.10 US

62/444,763 2017.01.10 US

62/457,791 2017.02.10 US

62/457,794 2017.02.10 US

62/504,391 2017.05.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.03.26

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/044051 2017.07.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/022818 EN 2018.02.01

(71)申请人 考里安国际公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 E·S·李 P·辛格 A·萨基

A·K·简恩

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 张静 陈文青

(51)Int.Cl.

A61K 31/13(2006.01)

A61K 9/70(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

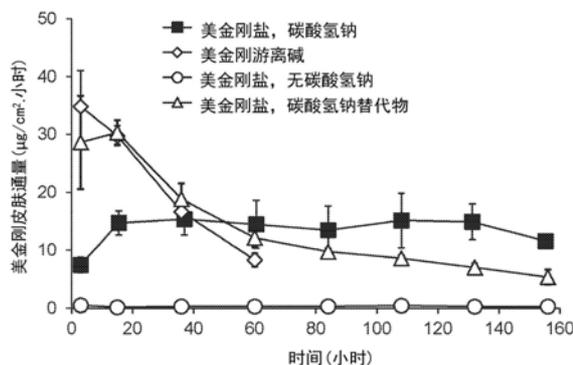
权利要求书3页 说明书37页 附图2页

(54)发明名称

美金刚透皮递送系统

(57)摘要

描述了用于全身递送美金刚的透皮递送系统,其中所述系统包含药物储库层和粘合剂层,任选地与一个或多个中间和/或支撑层一起,其中所述药物储库层包含丙烯酸酯聚合物或共聚物、渗透增强剂、载体和通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱。描述了包含各种组分,例如药物储库和/或粘合剂组合物的组合物和试剂盒。还描述了使用上述透皮递送装置和/或组合物治疗CNS病症例如阿尔茨海默病和/或痴呆的方法。



1. 一种用于全身递送美金刚的透皮递送系统,包括:
 - (a) 皮肤接触粘合剂层,用于将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上;
 - (b) 直接在接触粘合剂层上的中间层;
 - (c) 中间层上的药物储库层,所述药物储库层包含(i) 丙烯酸酯共聚物,(ii) 高级醇的渗透增强剂,(iii) 亲水性溶剂载体,和(iv) 通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱。
2. 如权利要求1所述的透皮递送系统,其中,所述丙烯酸酯共聚物包含丙烯酸/乙酸乙酯的共聚物。
3. 如权利要求2所述的透皮递送系统,其中,所述高级醇选自:月桂醇、异硬脂醇、辛基十二烷醇和油醇。
4. 如权利要求1-3中任一项所述的透皮递送系统,其中,所述载体选自:甘油、丙二醇和液体聚乙二醇。
5. 如权利要求1-4中任一项所述的透皮递送系统,其中,所述皮肤接触粘合剂层还包含渗透增强剂。
6. 如权利要求1-5中任一项所述的透皮递送系统,其中,所述药物储库包含选自聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或聚乙烯醇(PVA)或其交联衍生物的崩解剂。
7. 如权利要求6所述的透皮递送系统,其中,所述崩解剂是聚乙烯吡咯烷酮交联材料(PVP-CLM)。
8. 如前述权利要求中任一项所述的透皮递送系统,其中,所述中间层是速率控制膜微孔膜。
9. 如权利要求8所述的透皮递送系统,其中,所述微孔膜包含微孔聚丙烯,所述微孔聚丙烯具有多个含有渗透增强剂的孔。
10. 如权利要求8所述的透皮递送系统,其中,所述中间层是非织造聚酯。
11. 如前述权利要求中任一项所述的透皮递送系统,其中,所述美金刚胺盐是美金刚卤化物盐。
12. 如权利要求11所述的透皮递送系统,其中,所述美金刚卤化物盐是美金刚盐酸盐。
13. 如前述权利要求中任一项所述的透皮递送系统,其中,所述药物储库层中的碱性盐选自:乙酸钠、硼酸钠、偏硼酸钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、柠檬酸钾、乙酸钾、磷酸钠、磷酸钾、磷酸氢二钠、草酸钠、琥珀酸钠、柠檬酸钠和水杨酸钠。
14. 如权利要求13所述的透皮递送系统,其中,所述药物储库层中的碱性盐是碳酸氢钠或碳酸氢钾。
15. 如前述权利要求中任一项所述的透皮递送系统,其中,所述皮肤接触粘合剂层包含高级醇、生物相容性聚合物或共聚物、以及基质改性剂和分散性二氧化硅中的至少一种。
16. 如权利要求15所述的透皮递送系统,其中,所述高级醇选自:月桂醇、异硬脂醇、辛基十二烷醇和油醇。
17. 如权利要求15所述的透皮递送系统,其中,所述生物相容性聚合物选自:聚异丁烯(PIB)、硅氧烷聚合物、丙烯酸酯共聚物、丁基橡胶、聚丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯(EVA)、它们的混合物或它们的共聚物。

18. 如权利要求15所述的透皮递送系统、其中、所述基质改性剂选自：交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、可溶性PVP、纤维素衍生物、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸和粘土。

19. 一种组合物, 包含:

药物贮库, 所述药物储库包含 (i) 通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱; (ii) 亲水性溶剂载体, 和 (iii) 丙烯酸酯共聚物。

20. 如权利要求19所述的组合物, 其中, 所述亲水性溶剂载体是甘油。

21. 如权利要求19或20所述的组合物, 其中, 所述药物储库还包含渗透增强剂。

22. 如权利要求21所述的组合物, 其中, 所述渗透增强剂是选自以下的高级醇: 月桂醇、异硬脂醇、辛基十二烷醇和油醇。

23. 如权利要求19-22中任一项所述的组合物, 其中, 所述药物储库还包含交联的聚乙烯吡咯烷酮。

24. 如权利要求19-23中任一项所述的组合物, 其中, 所述美金刚盐是美金刚盐酸盐, 所述碱性盐选自: 乙酸钠、硼酸钠、偏硼酸钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、柠檬酸钾、乙酸钾、磷酸钠、磷酸钾、磷酸氢二钠、草酸钠、琥珀酸钠、柠檬酸钠和水杨酸钠。

25. 一种包含药物储库的组合物, 所述药物储库基本上由以下组分构成:

通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱; 渗透增强剂; 亲水性溶剂载体; 和包含交联聚乙烯吡咯烷酮和丙烯酸酯聚合物的聚合物粘合剂基质。

26. 一种包含药物储库的组合物, 所述药物储库基本上由以下组分构成:

(a) 通过约10-30重量%的美金刚盐酸盐与约5-15重量%的碳酸氢钠原位反应产生的美金刚碱;

(b) 约5-15重量%的辛基十二烷醇;

(c) 约5-15重量%的甘油;

(d) 约10-30重量%的交联聚乙烯吡咯烷酮; 和

(e) 约20-65重量%的丙烯酸酯聚合物。

27. 一种包含药物储库的组合物, 所述药物储库基本上由以下组分构成:

(a) 通过约22-27重量%的美金刚盐酸盐与约7-12重量%的碳酸氢钠原位反应产生的美金刚碱;

(b) 约8-12重量%的辛基十二烷醇;

(c) 约8-12重量%的甘油;

(d) 约13-17重量%的交联聚乙烯吡咯烷酮; 和

(e) 约25-50重量%的丙烯酸酯聚合物。

28. 一种组合物, 包含:

(a) 药物贮库, 所述药物储库包含如权利要求19-27中任一项所述的组合物;

(b) 具有多个孔的速率控制膜; 和

(c) 皮肤接触粘合剂。

29. 如权利要求28所述的组合物, 其中, 所述速率控制膜是微孔聚丙烯膜。

30. 如权利要求29所述的组合物, 其中, 所述多个孔含有渗透增强剂或辛基十二烷醇。

31. 如权利要求28-30中任一项所述的组合物, 其中, 所述皮肤接触粘合剂包含高级醇和生物相容性聚合物或共聚物。

32. 如权利要求31所述的组合物,其中,所述高级醇选自:月桂醇、异硬脂醇、辛基十二烷醇和油醇。

33. 如权利要求31所述的组合物,其中,所述生物相容性聚合物包含:聚异丁烯(PIB)、硅氧烷聚合物、丙烯酸酯共聚物、丁基橡胶、聚丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯(EVA)或它们的混合物。

34. 一种向有需要的对象递送美金刚的方法,包括使对象的组织与权利要求1-33中任一项所述的透皮递送系统接触;

由此,所述接触实现向所述对象透皮递送美金刚。

35. 如权利要求34所述的方法,其中,所述组织是皮肤组织。

36. 如权利要求34或权利要求35所述的方法,其中,所述对象患有或已经被诊断患有CNS病症。

37. 如权利要求36所述的方法,其中,所述CNS病症选自:阿尔茨海默病和血管性痴呆。

38. 如权利要求34-37中任一项所述的方法,其中,所述对象是人。

美金刚透皮递送系统

[0001] 相关申请的交叉引用

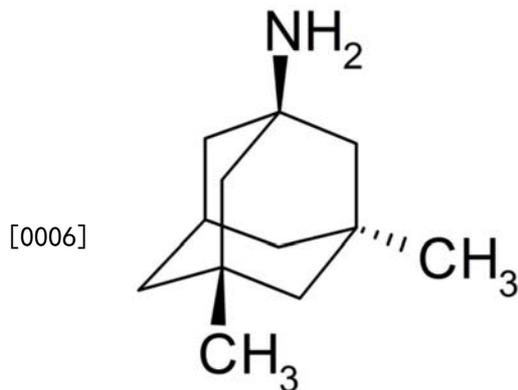
[0002] 本申请要求2017年5月10日提交的美国临时申请62/504,391;2017年2月10日提交的美国临时申请62/457,794;2017年2月10日提交的美国临时申请62/457,791;2017年1月10日提交的美国临时申请62/444,763;2017年1月10日提交的美国临时申请62/444,745;2016年11月16日提交的美国临时申请62/423,133;和2016年7月27日提交的美国临时申请62/367,502的权益,每个临时申请通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本文描述的实施方案涉及用于全身递送美金刚碱的含有美金刚或其盐的透皮递送系统。在其他实施方案中,描述了通过给予含有美金刚化合物的递送系统治疗对象神经障碍的方法。

[0004] 背景

[0005] 美金刚是一种金刚烷胺衍生物,对N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体具有低至中等的亲和力。它是非竞争性NMDA受体拮抗剂,其优先结合NMDA受体操控的阳离子通道。它可阻断可能导致神经元功能障碍的过量水平谷氨酸的作用。它目前处于对治疗阿尔茨海默病的研究中。它具有化学结构3,5-二甲基金刚烷-1-胺(式I):



式I

[0007] 美金刚具有179.31g/mol的分子量并且是亲脂性的(LogP值3.08;报道范围为3.31-2.07;参见DRUGBANK登录号DB01043)。它在医学文献中也经常被称为1-氨基-3,5-二甲基金刚烷;1,3-二甲基-5-金刚烷胺;3,5-二甲基-1-金刚烷胺;3,5-二甲基-1-氨基金刚烷和3,5-二甲基三环(3.3.1.1(3,7))癸-1-胺。

[0008] 美金刚盐酸盐的口服片剂(NAMENDA®;美金刚盐酸盐的分子量为215.77g/mol)在美国被批准用于治疗中度至重度阿尔茨海默病,单独或与乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI)组合。由于认知障碍的性质,口服药物可能会受到患者顺应性的问题,特别是对于需要全天服用的制剂。

[0009] 目前,临床批准的美金刚盐酸盐药物以溶液或片剂的形式口服给药。为了更方便的剂量方案和更低的药丸负担以及改善的治疗依从性,2010年批准了美金刚(NAMENDA XR)

的缓释(ER)制剂用于治疗阿尔茨海默病。然而,可变峰谷波动(PTF)的缺点限制了通过口服途径给予美金刚(Chladek等,J.Appl.Biomed.,6:39-45,2008)。因此,美金刚的透皮给药可能是治疗神经疾病如阿尔茨海默病和血管性痴呆的有吸引力的替代治疗选择。

[0010] 为了改进用于体内递送美金刚的现有制剂和系统,已经提出了各种策略,包括透皮/注射和直肠(栓剂)给药途径。例如,美国专利公开2008-0107719描述了美金刚的经皮吸收制剂,其用作抗青光眼药物。美国专利公开2006-0035888描述了用于治疗精神分裂症的美金刚的持续释放制剂。其他透皮递送系统提出使用增强剂进行药物的透皮递送,参见例如美国专利6,929,801。尽管有这些教导,但在美国没有可用的美金刚透皮贴片或装置。

[0011] FDA已批准透皮贴片用于递送可渗透皮肤的小分子,其具有足够的活性并且满足临床需要(Pastore等,Br J Pharmacol.,172(9):2179-2209,2015)。这些仅限于抗毒蕈碱试剂(例如东莨菪碱,奥昔布宁),激素(例如雌二醇,睾酮),钠通道阻滞剂(例如利多卡因),硝酸盐(例如硝酸甘油),肾上腺素能试剂(例如可乐定),多巴胺能药物(例如,哌甲酯),MAO抑制剂(例如,司来吉兰),多巴胺激动剂(例如,罗替戈汀)和胆碱能试剂(例如卡巴拉汀)。然而,目前只有一种FDA批准的透皮产品用于递送抗痴呆药物(由诺华制药(Novartis Pharmaceuticals)制造的EXELON[®]卡巴拉汀贴片)。

[0012] 由于皮肤渗透性差,透皮递送包括美金刚在内的碱性药物可能特别困难。此外,一些活性剂在典型透皮制剂中使用的粘合剂和/或其他组分中的溶解度差或低。此外,需要稳定、长期给予抗痴呆剂(例如,1-10天或更长时间),其在给药期间提供稳定和有效的药剂释放并且对于长期给药具有合适的粘附性。

[0013] 因此,需要解决这些缺点的透皮组合物、装置和方法。

发明内容

[0014] 以下方面以及下文描述和说明的其实施方式是示例性和说明性的,不限制范围。

[0015] 本文描述的实施方案提供治疗神经疾病的组合物、系统和方法,所述神经疾病例如但不限于阿尔茨海默氏病。本发明的方面和实施方案通过提供已经配制用于透皮递送活性成分的组合物来改进现有方法。

[0016] 具体说,本发明组合物、系统和实施方案的目的和优点是通过在施用部位提供合成布局(machinery)的组分来促进美金刚碱的原位合成。预期使用原位布局不仅将大大提高药物的生物利用度,而且还允许药物恒定和持续地递送用于各种治疗应用。

[0017] 另外,预期本文所述的递送系统应提供与现有递送模式相比提供容易滴定,最佳恒定剂量,改善的患者顺应性和更好的药物依从性。

[0018] 本文描述的实施方案还涉及利用所述系统和装置有利地治疗中枢神经系统(CNS)病症,特别是神经病症,例如阿尔茨海默氏病,帕金森氏病和亨廷顿舞蹈病。本发明的系统和方法可以帮助消除或减少患有上述神经障碍的患者中与口服给予美金刚相关的吸收和高首过代谢的变化。另外,本发明的组合物和系统可以进一步赋予血液快速和广泛的药物吸收,而不需要皮下注射针头和注射系统。此外,本文的系统 and 组合物赋予的易于递送可以增加患者的依从性,同时尽可能降低错误给药的风险。最后,本文描述的系统和方法可以允许患者自我治疗,而不需要健康从业者的持续监督。

[0019] 在一个方面,提供了用于全身递送美金刚碱的透皮递送系统。在实施方案中,该系

统包括,从面向皮肤的那侧依次是(a)用于将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上的皮肤接触粘合剂层,所述皮肤接触粘合剂层包含粘合剂制剂,所述粘合剂制剂任选地不包含美金刚碱和/或美金刚盐;(b)任选地,直接与皮肤接触粘合剂层接触的中间层;(c)与中间层接触的药物贮库;(d)与药物贮库接触的至少第一背衬层。在实施方案中,该系统任选地还包括(e)与第一背衬层接触的粘合剂覆盖层,和/或(f)与第一背衬层或粘合剂覆盖层接触的第二背衬层。在实施方案中,药物贮库包含(i)丙烯酸酯聚合物或共聚物,(ii)溶解剂,(iii)载体,(iv)任选的崩解剂,和(v)通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱。在一些实施方案中,递送系统包含中间层。

[0020] 在实施方案中,药物贮库层包含(i)包含丙烯酸/乙酸乙烯酯的共聚物的丙烯酸酯聚合物,(ii)至少一种溶解剂,(iii)至少一种载体,(iv)任选的崩解剂,(v)通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱。

[0021] 在另一个实施方案中,用于全身递送美金刚的透皮递送系统包含(a)用于将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上的皮肤接触粘合剂层,所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂;(b)任选地,直接在接触粘合剂层上的中间层;(c)中间层上的药物贮库层,药物贮库层包含(i)丙烯酸酯聚合物,其包含乙酸乙烯酯和至少一种选自丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸羟乙酯和丙烯酸缩水甘油酯的丙烯酸酯,(ii)至少一种溶解剂,(iii)至少一种载体,(iv)至少一种崩解剂,和(v)通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱;和(d)一个或多个附加背衬层,如上所述。

[0022] 在另一个实施方案中,用于全身递送美金刚的透皮递送系统包含(a)用于将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上的皮肤接触粘合剂层,所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂;(b)任选地,直接在接触粘合剂层上的中间层;(c)中间层上的药物贮库层,药物贮库层包含(i)丙烯酸酯聚合物,(ii)至少一种高级醇的溶解剂,其是选自:月桂醇,异硬脂醇,辛基十二烷醇(octyldodecanol)和油醇,(iii)至少一种载体,(iv)任选的崩解剂,和(v)通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱;和(d)一个或多个附加背衬层,如上所述。

[0023] 在另一个实施方案中,用于全身递送美金刚的透皮递送系统包含(a)用于将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上的皮肤接触粘合剂层,所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂;(b)任选地,直接在接触粘合剂层上的中间层;(c)中间层上的药物贮库层(如果存在),药物贮库层包含(i)丙烯酸酯聚合物,(ii)至少一种溶解剂,(iii)至少一种载体,选自:甘油、丙二醇和液体聚乙二醇,(iv)至少一种崩解剂,和(v)通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱;和(d)一个或多个附加背衬层,如上所述。

[0024] 在另一个实施方案中,用于全身递送美金刚的透皮递送系统包含(a)用于将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上的皮肤接触粘合剂层,所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂;(b)任选地,直接在接触粘合剂层上的中间层;(c)中间层上的药物贮库层,药物贮库层包含(i)丙烯酸酯聚合物,(ii)至少一种溶解剂或渗透增强剂,(iii)至少一种亲水性溶剂的载体,(iv)至少一种崩解剂,和(v)通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱;和(d)一个或多个附加背衬层,如上所述,其中皮肤接触粘合剂层不包含亲水性溶剂载体。

[0025] 在另一个实施方案中,用于全身递送美金刚的透皮递送系统包含(a)用于将透皮

递送系统粘附到使用者的皮肤上的皮肤接触粘合剂层,所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂;(b) 任选地,直接在接触粘合剂层上的中间层;(c) 中间层上的药物储库层,药物储库层包含(i) 丙烯酸酯聚合物,(ii) 至少一种溶解剂,(iii) 至少一种载体,(iv) 至少一种崩解剂,选自:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或聚乙烯醇(PVA)或其交联衍生物,和(v) 通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱;和(d) 一个或多个附加背衬层,如上所述。在一些实施方案中,崩解剂是交联的聚乙烯吡咯烷酮。

[0026] 在另一个实施方案中,用于全身递送美金刚的透皮递送系统包含(a) 用于将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上的皮肤接触粘合剂层,所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂;(b) 任选地,直接在接触粘合剂层上的中间层,其中中间层是美金刚的速率控制膜;(c) 中间层上的药物储库层,药物储库层包含(i) 丙烯酸酯聚合物,(ii) 至少一种溶解剂,(iii) 至少一种载体,(iv) 至少一种崩解剂,(v) 通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱;和(d) 一个或多个附加背衬层,如上所述。在一些实施方案中,速率控制膜包含微孔聚丙烯。在一些实施方案中,速率控制膜包含非织造聚酯。

[0027] 在另一个实施方案中,用于全身递送美金刚的透皮递送系统包含(a) 用于将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上的皮肤接触粘合剂层,所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂;(b) 任选地,直接在接触粘合剂层上的中间层;(c) 中间层上的药物储库层,药物储库层包含(i) 丙烯酸酯聚合物,(ii) 至少一种溶解剂,(iii) 至少一种载体,(iv) 至少一种崩解剂,(v) 通过美金刚的卤化物盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱;和(d) 一个或多个附加背衬层,如上所述。在一个实施方案中,所述卤化物盐包含美金刚的氯化物盐(美金刚HCl)。

[0028] 在另一个实施方案中,用于全身递送美金刚的透皮递送系统包含(a) 用于将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上的皮肤接触粘合剂层,所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂;(b) 任选地,直接在接触粘合剂层上的中间层;(c) 中间层上的药物储库层,药物储库层包含(i) 丙烯酸酯聚合物,(ii) 至少一种溶解剂,(iii) 至少一种载体,(iv) 至少一种崩解剂,(v) 通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱,所述碱性盐选自:乙酸钠,硼酸钠,偏硼酸钠,碳酸钠,碳酸氢钠,碳酸钾,碳酸氢钾,柠檬酸钾,乙酸钾,磷酸钠,磷酸钾,磷酸氢二钠,草酸钠,琥珀酸钠,柠檬酸钠和水杨酸钠;和(d) 一个或多个附加背衬层,如上所述。在一些实施方案中,碱性盐包含碳酸氢钠或碳酸氢钾。

[0029] 在另一个实施方案中,用于全身递送美金刚的透皮递送系统包含(a) 用于将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上的皮肤接触粘合剂层,所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂;(b) 任选地,直接在接触粘合剂层上的中间层;(c) 中间层上的药物储库层,药物储库层包含(i) 丙烯酸酯聚合物,(ii) 至少一种溶解剂;(iii) 至少一种载体;(iv) 至少一种崩解剂;(v) 通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱;(vi) 选自脱水山梨糖醇单月桂酸酯和乳酸月桂酯的其他试剂;和(d) 一个或多个附加背衬层,如上所述。

[0030] 在另一个实施方案中,用于全身递送美金刚的透皮递送系统包含(a) 皮肤接触粘合剂层,所述皮肤接触粘合剂层包含高级醇和生物相容性聚合物,任选地与基质改性剂和另外任选的分散性二氧化硅一起,以将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上,所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂;(b) 任选地,直接在接触粘合剂层上的中间层;(c) 中间层上的药物储库层,药物储库层包含(i) 丙烯酸酯聚合物,(ii) 至少一种溶解剂;

(iii) 至少一种载体; (iv) 可选的崩解剂; (v) 通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱; (d) 一个或多个附加背衬层, 如上所述。在一些实施方案中, 皮肤接触粘合剂层包含高级醇、生物相容性聚合物和基质改性剂。在另一具体实施方案中, 皮肤接触粘合剂层包含高级醇、生物相容性聚合物和分散性二氧化硅。

[0031] 在另一个实施方案中, 用于全身递送美金刚碱的透皮递送系统包含 (a) 皮肤接触粘合剂层, 所述皮肤接触粘合剂层包含高级醇和生物相容性聚合物, 所述高级醇选自: 月桂醇、异硬脂醇、辛基十二烷醇和油醇, 任选地与基质改性剂和另外任选的分散性二氧化硅一起, 以将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上, 所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂; (b) 任选地, 直接在接触粘合剂层上的中间层; (c) 中间层上的药物储库层, 药物储库层包含 (i) 丙烯酸酯聚合物, (ii) 至少一种溶解剂; (iii) 至少一种载体; (iv) 至少一种崩解剂; (v) 通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱; (d) 一个或多个附加背衬层, 如上所述。

[0032] 在另一个实施方案中, 用于全身递送美金刚的透皮递送系统包含 (a) 皮肤接触粘合剂层, 所述皮肤接触粘合剂层包含高级醇和生物相容性聚合物, 所述生物相容性聚合物选自: 聚异丁烯 (PIB)、硅氧烷聚合物、丙烯酸酯共聚物、丁基橡胶、聚丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯 (EVA)、它们的混合物或它们的共聚物, 任选地与基质改性剂和另外任选的分散性二氧化硅一起, 以将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上, 所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂; (b) 任选地, 直接在接触粘合剂层上的中间层; (c) 中间层上的药物储库层, 药物储库层包含 (i) 丙烯酸酯聚合物, (ii) 至少一种溶解剂; (iii) 至少一种载体; (iv) 可选的崩解剂; (v) 通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱; (d) 一个或多个附加背衬层, 如上所述。在一些实施方案中, 生物相容性聚合物包含聚异丁烯或聚异丁烯和聚丁烯的共混物或混合物。

[0033] 在另一个实施方案中, 用于全身递送美金刚的透皮递送系统包含 (a) 皮肤接触粘合剂层, 所述皮肤接触粘合剂层包含高级醇和生物相容性聚合物, 任选地与基质改性剂和另外任选的分散性二氧化硅一起, 所述基质改性剂选自: 交联聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、可溶性 PVP、纤维素衍生物、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸和粘土, 以将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上, 所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂; (b) 任选地, 直接在接触粘合剂层上的中间层; (c) 中间层上的药物储库层, 药物储库层包含 (i) 丙烯酸酯聚合物, (ii) 至少一种溶解剂; (iii) 至少一种载体; (iv) 至少一种崩解剂; (v) 通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱; (d) 一个或多个附加背衬层, 如上所述。在一些实施方案中, 基质改性剂是交联的聚乙烯吡咯烷酮。

[0034] 在另一个实施方案中, 用于全身递送美金刚的透皮递送系统包含 (a) 皮肤接触粘合剂层, 所述皮肤接触粘合剂层包含高级醇和生物相容性聚合物, 任选地与基质改性剂和另外任选的药学级无定形无水胶体二氧化硅一起, 以将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上, 所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂; (b) 任选地, 直接在接触粘合剂层上的中间层; (c) 中间层上的药物储库层, 药物储库层包含 (i) 丙烯酸酯聚合物, (ii) 至少一种溶解剂; (iii) 至少一种载体; (iv) 至少一种崩解剂; (v) 通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱; (d) 一个或多个附加背衬层, 如上所述。

[0035] 在另一个实施方案中,提供了用于全身递送美金刚的透皮递送系统。递送系统包括(a)皮肤接触粘合剂层,以将透皮递送系统粘附到使用者的皮肤上,所述皮肤接触粘合剂层包含不含美金刚的粘合剂制剂;(b)任选地,直接在接触粘合剂层上的中间层;(c)中间层上的药物储库层,药物储库层包含(i)丙烯酸酯聚合物,(ii)至少一种溶解剂,(iii)至少一种载体,(iv)至少一种崩解剂,(v)通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱;和(d)与粘合剂基质药物储库层接触的第一背衬层;与第一背衬层接触的包含聚异丁烯、聚丁烯或其混合物的粘合覆盖层;和与粘合剂覆盖层接触的第二背衬层。在一个具体的实施方案中,粘合剂覆盖层包括第一层和第二层,第一层包含聚异丁烯、聚丁烯或其混合物,第二层包含丙烯酸粘合剂。在另一个实施方案中,粘合剂覆盖层与药物储库基质融合,位于储库基质的顶部,或者通过至少一个中间层与储库基质分离。在另一个实施方案中,粘合剂覆盖层是包含丙烯酸酯聚合物或共聚物的单层。

[0036] 在一个相关的实施方案中,提供了包含固体整体药物储库的组合物包含(i)通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱;(ii)载体和(iii)丙烯酸酯聚合物。在一个实施方案中,载体是甘油。

[0037] 在另一个实施方案中,提供了包含粘合剂基质和至少一种溶解剂的组合物,所述粘合剂基质包含(i)通过美金刚盐与碱性盐的原位反应产生的美金刚碱;(ii)至少一种载体;(iii)丙烯酸酯聚合物。在一些实施方案中,溶解剂是高级醇,选自:月桂醇,异硬脂醇,辛基十二烷醇和油醇。

[0038] 在另一个实施方案中,提供了包含粘合剂基质的组合物,所述粘合剂基质包含(i)通过美金刚盐与碱性盐的原位反应产生的美金刚碱;(ii)至少一种载体和(iii)丙烯酸酯聚合物,其中,所述粘合剂基质包含交联的聚乙烯吡咯烷酮。

[0039] 在另一个实施方案中,提供了粘合剂基质,其包含(i)通过美金刚盐酸盐与选自乙酸钠、硼酸钠、偏硼酸钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、柠檬酸钾、乙酸钾、磷酸钠、磷酸钾、磷酸氢二钠、草酸钠、琥珀酸钠、柠檬酸钠和水杨酸钠的碱性盐原位反应产生的美金刚碱;(ii)载体;和(iii)丙烯酸酯聚合物。

[0040] 在另一个实施方案中,提供了组合物,其包含粘合剂基质或聚合物固体整料,所述粘合剂基质或聚合物固体整料基本上由以下组分组成:美金刚碱与碱性盐原位反应产生的美金刚碱;至少一种溶解剂;至少一种载体;包含交联聚乙烯吡咯烷酮和丙烯酸酯聚合物的聚合物粘合剂基质。

[0041] 在一个实施方案中,提供了组合物,其包含药物储库,所述药物储库基本上由以下组分组成:(a)通过约5-50重量%或10-30重量%的美金刚盐与约5-15重量%的碱性盐原位反应产生的美金刚碱;(b)约5-15重量%的溶解剂;(c)约5-15重量%的载体;(d)约10-30重量%的崩解剂;和(e)约10-65重量%或20-65重量%或20-50重量%的丙烯酸酯共聚物。在一些实施方案中,美金刚盐是美金刚盐酸盐(美金刚HCl);在一些实施方案中,碱性盐是碳酸氢钠或碳酸氢钾;在一些实施方案中,溶解剂是选自月桂醇、异硬脂醇、辛基十二烷醇和油醇的高级醇;在一些实施方案中,载体是甘油;在一些实施方案中,崩解剂是交联的聚乙烯吡咯烷酮(PVP-CLM);在一些实施方案中,丙烯酸酯聚合物包含乙酸乙烯酯和至少一种选自丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸羟乙酯和丙烯酸缩水甘油酯的丙烯酸酯。

[0042] 在另一个实施方案中,提供了组合物,其包含药物储库,所述药物储库基本上由以

下组分组成：(a) 通过约22-27重量%的美金刚盐与约7-12重量%的碱性盐原位反应产生的美金刚碱；(b) 约8-12重量%的溶解剂；(c) 约8-12重量%的载体；(d) 约13-17重量%的崩解剂；和(e) 约28-35重量%的丙烯酸酯聚合物。在一些实施方案中，美金刚盐是美金刚盐酸盐（美金刚HCl）；在一些实施方案中，碱性盐是碳酸氢钠或碳酸氢钾；在一些实施方案中，溶解剂是选自月桂醇、异硬脂醇、辛基十二烷醇和油醇的高级醇；在一些实施方案中，载体是甘油；在一些实施方案中，崩解剂是交联的聚乙烯吡咯烷酮（PVP-CLM）；在一些实施方案中，丙烯酸酯聚合物包含乙酸乙烯酯和至少一种选自丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸羟乙酯和丙烯酸缩水甘油酯的丙烯酸酯。

[0043] 在另一个实施方案中，提供了组合物，其包含(a) 一种或多种上述药物储库；(b) 速率控制膜或非织造层；和(c) 粘附基质；和(d) 任选的渗透增强剂。在一些实施方案中，速率控制膜是微孔聚丙烯膜。

[0044] 在一个实施方案中，微孔膜具有多个孔。微孔膜中的多个孔含有溶剂或溶剂组合物。在一个实施方案中，微孔膜孔中的溶剂组合物包含存在于药物储库和接触粘合剂之一或两者中的一种或多种溶剂，不包括药物储库中的亲水性溶剂或载体。

[0045] 在另一个实施方案中，提供了组合物，其包含(a) 一种或多种上述药物储库；(b) 速率控制膜或非织造层；(c) 粘附基质，其包含高级醇和生物相容性聚合物，任选地与基质改性剂和另外任选的分散性二氧化硅一起。在一些实施方案中，粘附基质包含高级醇、生物相容性聚合物和基质改性剂。在一些实施方案中，粘附基质包含高级醇、生物相容性聚合物和分散性二氧化硅。在一些实施方案中，粘附基质不含在药物储库中的亲水性溶剂或载体，并且在一个具体实施方案中，不含甘油。

[0046] 在相关实施方案中，提供了组合物，其包含(a) 一种或多种上述药物储库；(b) 速率控制膜或非织造层；(c) 粘附基质，其包含高级醇和生物相容性聚合物，所述高级醇选自：月桂醇、异硬脂醇、辛基十二烷醇和油醇，所述生物相容性聚合物包含：聚异丁烯(PIB)、硅氧烷聚合物、丙烯酸酯共聚物、丁基橡胶、聚丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯(EVA)、它们的混合物或它们的共聚物，任选地与基质改性剂和另外任选的高纯度无定形无水胶体二氧化硅一起，所述基质改性剂选自：交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、可溶性PVP、纤维素衍生物、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸和粘土。

[0047] 在一个具体实施方案中，提供了组合物，其包含(a) 一种或多种上述药物储库；(b) 速率控制膜或非织造层；(c) 粘附基质，其包含约5-15重量%的高级醇和约50-95重量%的生物相容性聚合物，任选地与约10-30重量%的基质改性剂和另外任选的约4-12重量%的分散性二氧化硅一起。在一些实施方案中，粘附基质包含：高级醇，其为辛基十二烷醇；生物相容性聚合物，其包含聚异丁烯；以及任选的基质改性剂，其包含交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 和另外任选的分散性二氧化硅，其包含高纯度无定形无水胶体二氧化硅。

[0048] 在另一个具体的实施方案中，提供了组合物，其包含(a) 一种或多种上述药物储库；(b) 速率控制膜或非织造层；(c) 粘附基质，其包含约8-12重量%的高级醇和约65-90重量%的生物相容性聚合物，任选地与约15-25重量%的基质改性剂和另外任选的约5-10重量%的分散性二氧化硅一起。在一些实施方案中，粘附基质包含：高级醇，其为辛基十二烷醇；生物相容性聚合物，其包含聚异丁烯；以及任选的基质改性剂，其包含交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 和另外任选的分散性二氧化硅，其包含高纯度无定形无水胶体二氧化硅。

[0049] 在相关实施方案中,提供了试剂盒,其在一个或多个包装中包括:(a)一种或多种上述药物贮库;(b)速率控制膜或非织造层;(c)粘附基质,任选地与将组分(a)-(c)组装到递送系统中的说明书一起,并且另外或任选的与将组合物或递送系统给予需要的对象的说明书一起。

[0050] 另一方面,提供了试剂盒,其在一个或多个包装中包括:(i)组合物,其包含(a)含有粘合剂基质的药物储库,所述粘合剂基质包含(i)通过美金刚盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱;(ii)载体,和(iii)丙烯酸酯聚合物;(b)速率控制膜或非织造层;(c)粘附基质,(ii)将组分组装成递送系统的说明书,和/或(iii)将组合物或递送系统给予需要的对象的说明书。

[0051] 在另一方面,提供了将美金刚递送至有需要的对象的方法,包括使对象的组织与本文所述的透皮递送系统或包含本文所述的组合物的透皮递送系统接触。在一个具体实施方案中,组织是皮肤组织,例如皮肤组织或粘膜皮肤组织。在一些实施方案中,对象是患有或已经被诊断患有CNS病症例如阿尔茨海默氏病、血管性痴呆或其组合的人。

附图说明

[0052] 图1A-1D显示了根据一些实施方案的透皮递送系统。

[0053] 图2是体外皮肤渗透试验中美金刚透皮递送装置的平均皮肤通量($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)在体外作为时间的函数(小时)的图。

具体实施方式

[0054] 现在将在下文中更全面地描述各个方面。然而,这类方面可以按多种不同的形式实施,不应当理解为限于本文提出的实施方式;而是,提供这些实施方式使揭示的内容能够透彻而完整,且能够向本领域技术人员完全地展示其范围。

[0055] 贯穿本公开内容,引用了各种专利,专利申请和出版物。这些专利、专利申请和出版物的公开内容通过引用结合到本公开中,以便更全面地描述本公开日期的本领域技术人员已知的现有技术。本公开将在所引用的专利、专利申请和出版物与本公开之间存在任何不一致的情况下进行管理。

[0056] I. 定义

[0057] 当提供一个数值范围时,应理解在本发明的范围内包括该范围上下限之间的每一个中间值,以及在该提到的范围内的任何其它所提到的或中间的数值。例如,如果说明 $1\mu\text{m}$ 至 $8\mu\text{m}$ 的范围,其旨在表明也公开了 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $4\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $6\mu\text{m}$ 和 $7\mu\text{m}$,以及大于或等于 $1\mu\text{m}$ 的值的范围和小于或等于 $8\mu\text{m}$ 的值的范围。

[0058] 除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一”,“一个”和“该”包括复数指示物。因此,例如,“聚合物”包括单种聚合物以及两种或多种相同或不同的聚合物,“赋形剂”包括单种赋形剂以及两种或多种相同或不同的赋形剂,等。

[0059] 紧接在数值之前的“约”一词表示该值的正负10%的范围,例如,“约50”表示45至55,“约25,000”表示22,500至27,500等,除非上下文本公开内容另有说明,或与此类解释不一致。例如,在诸如“约49,约50,约55”的数值列表中,“约50”表示延伸至小于前一值和后续值之间的间隔的一半的范围,例如,大于49.5至小于52.5。此外,鉴于本文提供的术语“约”

的定义,应理解短语“小于约”值或“大于约”值。

[0060] “基本上”或“大致”表示接近全部或完全,例如给定量的90-95%或更高。“基本上不含”是指几乎完全或完全不存在某些给定量,例如存在的量小于某些给定量的约1-5%。在一些实施方案中,“基本上不含”是指存在的水平小于或等于药物组合物重量的1-5%。

[0061] 本文使用的术语“皮肤”组织定义为包括由角质层或透明层(stratum lucidum)和/或其他粘膜覆盖的组织。该术语还包括粘膜组织,包括具有粘膜内衬的体腔的内表面,例如颊、鼻、直肠、阴道等。术语“皮肤”应解释为包括“粘膜组织”,反之亦然。

[0062] 术语“透皮”和“局部”在本文中以最广泛的含义使用,是指将药物(例如美金刚化合物或其组合物)施用于动物(包括人)的皮肤表面或粘膜,使得药物通过体表,例如皮肤,进入个体的血流。术语“透皮”旨在包括经粘膜给药,即将药物施用于个体的粘膜(例如、舌下、颊、阴道、直肠)表面,使得药剂穿过粘膜组织进入个体的血流。

[0063] 术语“局部递送系统”、“透皮递送系统”和“TDS”可互换使用,是指通过皮肤组织递送药物的途径。

[0064] 术语“药学上可接受的”在本文中用于指在合理的医学判断范围内适合用于与人体组织和/或其他哺乳动物接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症的那些化合物、盐、组合物、剂型等,与合理的利益/风险比相称。在一些方面,“药学上可接受的”意指由联邦或州政府的管理机构批准,或在美国家药典或其他公认的药典中列出的用于哺乳动物(例如动物),更具体地,用于人类。

[0065] II. 透皮递送系统和用于透皮递送系统的组合物

[0066] 提供了用于全身递送美金刚的透皮递送系统和用于透皮递送系统的组合物。透皮系统通常包括皮肤接触粘合剂层和药物储库,其中两者可以通过中间层分开,所述中间层通常但不总是织物或膜或其他非粘合剂材料。现在描述该系统的组合物和层。

[0067] 在一些实施方案中,药物储库包含一种或多种药物作为活性成分。优选地,术语“药物”或“活性剂”或“治疗剂”各自是指美金刚化合物,包括其衍生物,其盐,其水合物或醇化物,其互变异构体或立体异构体,或其混合物。术语“活性剂”,“药物”或“治疗活性剂”在本文中可互换使用。

[0068] 在一个实施方案中,药物储库层包含组合物,所述组合物包含一种或多种粘合剂聚合物,通过美金刚(例如美金刚盐)与碱性盐原位反应产生的美金刚碱。在一些实施方案中,药物储库层包含组合物,所述组合物包含一种或多种粘合剂聚合物,至少一种溶解剂,任选地与渗透增强剂一起,至少一种载体,任选地至少一种崩解剂,通过美金刚(例如美金刚盐)与碱性盐原位反应产生的美金刚碱。该组合物可进一步包含其他组分和试剂,例如胶凝剂,润肤剂,表面活性剂,保湿剂,粘度增强剂,乳化剂等。

[0069] 术语“药物储库”是指用于保留和释放用于透皮递送的药物的组合物,该组合物通过组合药物和基质材料产生。药物储库可以是药物储库组合物,固体层,固体粘合剂层或液体层。在一些实施方案中,药物储库可以是多层膜透皮药物递送医疗装置中的药物储库固体层。当与粘合剂组合时,药物储库也可以是固体粘合剂层,其可以用于例如整体透皮药物递送医疗装置中。除非另有说明,药物储库还可包含渗透增强剂,增塑剂和任何其它合适的添加剂。

[0070] 在一些实施方案中,组合物包含作为活性成分的美金刚化合物或其衍生物。美金

刚是一种属于金刚烷类活性剂的化合物。在一些实施方案中,该化合物包括以上式I中所示的结构。在另一个实施方案中,美金刚化合物也称为3,5-二甲基金刚烷-1-胺;1-氨基-3,5-二甲基金刚烷;1,3-二甲基-5-金刚烷胺;3,5-二甲基-1-金刚烷胺;3,5-二甲基-1-氨基金刚烷;和3,5-二甲基三环(3.3.1.1(3,7))癸-1-胺。

[0071] 在另一个实施方案中,组合物包含前述美金刚化合物的衍生物。本文所用的术语“衍生物”包括上述化合物的盐,酰胺,酯,烯醇醚,烯醇酯,缩醛,缩酮,原酸酯,半缩醛,半缩酮,酸,碱,溶剂化物,水合物或前药。本领域技术人员可以使用用于这种衍生化的已知方法容易地制备这些衍生物。在某些实施方案中,衍生物可以施用于动物或人,而没有实质的毒性作用,并且是药学活性的或是前药。代表性的美金刚衍生物类型描述于美国专利3,391,142;4,122,193;4,273,774;和5,061,703;美国专利公开2004-0087658;2005-0113458;2006-0205822;2009-0081259;2009-0124659;和2010-0227852;欧洲专利公开EP2260839A2;EP1682109B1;和国际专利公开W02005079779。例如,在Cacciatore等人,Cent Nerv Syst Agents Med Chem.,2016 (PMID:27356627) 中描述了含有N-乙酰基-Cys-OH和N-乙酰基-Cys(烯丙基)-OH的抗氧化美金刚衍生物。

[0072] 在另一个实施方案中,组合物包含前述美金刚化合物的盐。术语“盐”包括衍生自本领域熟知的各种有机和无机抗衡离子的盐,并且包括,例如,盐酸盐,氢溴酸盐,硫酸盐,磷酸盐,偏磷酸盐,乙酸盐,丙酸盐,己酸盐,环戊烷丙酸盐,乙醇酸盐,丙酮酸盐,乳酸盐,丙二酸盐,琥珀酸盐,苹果酸盐,L-苹果酸盐,马来酸盐,草酸盐,富马酸盐,三氟乙酸盐,酒石酸盐,L-酒石酸盐,柠檬酸盐,苯甲酸盐,3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐,肉桂酸盐,扁桃酸盐,甲磺酸盐,乙磺酸盐,1,2-乙二磺酸盐,2-羟基乙磺酸盐,苯磺酸盐,甲苯磺酸盐,2-萘磺酸盐,4-甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸盐,葡庚糖酸盐,4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)盐,3-苯基丙酸盐,三甲基乙酸盐,叔丁基乙酸盐,十二烷基硫酸盐,葡萄糖酸盐,谷氨酸盐,羟基萘甲酸盐,水杨酸盐,硬脂酸盐,粘康酸盐,丁酸盐,苯乙酸盐,苯基丁酸盐或丙戊酸盐。在一些实施方案中,化合物的盐是盐酸盐。

[0073] 在一些实施方案中,美金刚化合物是美金刚卤化物盐(例如氯化物,溴化物,碘化物),尤其是美金刚的盐酸盐。

[0074] 在一些实施方案中,化合物的盐通过使化合物与无机酸反应而形成。在一些实施方案中,化合物的盐通过使化合物与无机酸反应形成,其中无机酸是盐酸,氢溴酸,硫酸,磷酸或偏磷酸。在一些实施方案中,化合物的盐通过使化合物与有机酸反应而形成。在一些实施方案中,化合物的盐通过使化合物与有机酸反应形成,其中有机酸是乙酸,丙酸,己酸,环戊烷丙酸,乙醇酸,丙酮酸,乳酸,丙二酸,琥珀酸,苹果酸,L-苹果酸,马来酸,草酸,富马酸,三氟乙酸,酒石酸,L-酒石酸,柠檬酸,苯甲酸,3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸,肉桂酸,扁桃酸,甲磺酸,乙磺酸,1,2-乙二磺酸,2-羟基乙磺酸,苯磺酸,甲苯磺酸,2-萘磺酸,4-甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸,葡庚糖酸,4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸),3-苯基丙酸,三甲基乙酸,叔丁基乙酸,月桂基硫酸,葡萄糖酸,谷氨酸,羟基萘甲酸,水杨酸,硬脂酸,粘康酸,丁酸,苯乙酸乙酯,苯基丁酸或丙戊酸。

[0075] 在一些实施方案中,本文描述的是具有式(I)结构的化合物的盐酸盐。在一个具体实施方案中,美金刚盐包括美金刚盐酸盐。

[0076] 在另一个实施方案中,组合物包含上述美金刚化合物的溶剂加成形式,例如溶剂

化物和醇化物。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的溶剂,并且可以在结晶过程中用可接受的溶剂如水、乙醇等形成。当溶剂是水时形成水合物;当溶剂是醇时形成醇化物。可以使用常规技术方便地制备或形成本文所述化合物的溶剂化物。在一个实施方案中,溶剂化物包含美金刚化合物与一种或多种溶剂(例如水或醇)分子的复合物,或每分子美金刚化合物1至约100,或1至约10,或1至约2,3或4个溶剂分子。在其他实施方案中,本文提供的化合物可以非溶剂化形式和溶剂化形式存在。

[0077] 在另一个实施方案中,组合物包含前述美金刚化合物的酰胺或酯。术语“酰胺”是指 $\text{--N(R}^1\text{)--C(=O)--}$ 或 $\text{--C(=O)--N(R}^1\text{)--}$,其中 R^1 在本文中定义为包括氢以及其他基团。术语“取代的酰胺”是指 R^1 不是氢的情况,而术语“未取代的酰胺”是指 R^1 是氢的情况。在一个实施方案中,酰胺基团是未取代的或通过氮原子被烷基($\text{C}_1\text{--C}_8$)基团、芳基($\text{C}_1\text{--C}_8$)基团、苯基、碳环($\text{C}_3\text{--C}_8$)基团、杂环($\text{C}_3\text{--C}_8$)基团、酰基、烷基($\text{C}_1\text{--C}_8$)卤化物或烯基($\text{C}_1\text{--C}_8$)基团取代。术语“酯”是指衍生自酸(有机或无机)的化合物,其中至少一个羟基被烷氧基取代。代表性类型的“酯”包括但不限于酸性基团的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基和杂环基酯,所述酸性基团包括但不限于羧酸、磷酸、次磷酸酸、磺酸、亚磺酸和硼酸。

[0078] 在另一个实施方案中,组合物包含前述美金刚化合物的异构体。术语“异构体”包括具有相同通式但在分子中具有不同原子排列的化合物。优选地,美金刚化合物的异构体是式I化合物的“互变异构体”或“立体异构体”。术语“立体异构体”是指一个或多个立体中心的手性不同的化合物。立体异构体包括对映体和非对映体。术语“互变异构体”是指质子位置不同的化合物的替代形式,例如烯醇-酮和亚胺-烯胺互变异构体,或含有与环-NH-部分和环-N-部分连接的环原子的杂芳基的互变异构形式,例如吡唑,咪唑,苯并咪唑,三唑和四唑。优选地,式I化合物的互变异构体和立体异构体具有与母体化合物相似或相同的生物学性质,例如关于NMDA受体拮抗。

[0079] 在一些实施方案中,组合物包含前述美金刚化合物的前药。术语“前药”是指在给予对象时能够直接或间接提供实施方案的化合物或其活性代谢物或残余物的实施方案化合物的任何衍生物。特别有利的衍生物和前药是当将这些化合物给予对象时(例如,通过使透皮施用的化合物更容易被吸收到皮肤组织中)增强其递送的实施方案的化合物的生物利用度或提高相对于母体物质的母体化合物到生物隔室(例如,脑)的递送的那些衍生物和前药。前药包括化合物的酰胺和酯形式。酯形式的前药的实例包括甲酸酯,乙酸酯,丙酸酯,丁酸酯,丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯衍生物。前药的一般概述参见Higuchi等人,《作为新型递送系统的前药》(Pro drugs as Novel Delivery Systems),美国化学学会研讨会系列第14卷和Edward B.Roche编撰,《药物设计中的生物可逆性载体》(Bioreversible Carriers in Drug Design),美国药学会和培格曼出版社(American Pharmaceutical Association and Pergamon Press),1987,两者都通过引用并入本文。

[0080] 在一些实施方案中,化合物包括前述美金刚化合物的混合物。术语“混合物”是指两种或更多种物质混合在一起而不会发生它们将失去各自性质的反应。例如,化合物A和化合物B的混合物可含有化合物A和化合物B的任何重量比,使得混合物的总重量为100%,例如化合物A/化合物B的重量比为99:1或化合物A/化合物B的重量比为1:99。典型的混合物可含有约2,3,4,5或更多种上述美金刚化合物。

[0081] 在一个实施方案中,含有美金刚的活性成分是微粉化形式。术语“微粉化”是指直径为几微米的极细颗粒。用于微粉化化合物的方法是本领域已知的,例如公开的PCT申请W02011/070361中公开的喷射研磨粉碎技术。在一个实施方案中,组合物和系统中使用的微粉化美金刚HCl的平均粒度小于约20 μm ,小于约5 μm ,或小于约1 μm ,例如约0.5 μm 或甚至约0.1 μm 。

[0082] 在一个实施方案中,美金刚化合物的活性成分为铵离子形式。尽管离子形式更易溶于水(和血液),但其通过膜的速度稍慢。游离碱形式的美金刚(游离胺)是亲脂性的并且比盐形式(亲水性)更容易通过皮肤细胞被吸收和更快地穿透真皮屏障。在该系统的一些实施方案中,通过将组分例如碳酸氢盐和美金刚HCl一起或彼此非常接近地提供,将盐形式的药物转化成游离碱形式。任选地,可包括亲脂性溶剂以溶解药物更疏水的游离碱形式。原位合成方法的其他组分,例如用于进行反应的两亲性介质,可以包括在组合物中或者可以在外部提供。

[0083] 本文所用的术语“化合物”是指本文公开的通式所涵盖的化合物,那些通式的任何亚类,以及通式和子通式中的任何特定化合物。特别地,本文所用的“美金刚”是指美金刚作为游离碱以及包含3,5-二甲基金刚烷-1-胺的盐酸盐的美金刚盐。

[0084] 在一个实施方案中,透皮递送系统包含游离碱形式的美金刚,例如其作为游离碱的经验通式 $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}$ (pK_a 为约10.7)的化合物。术语“游离碱”是指胺的共轭碱(去质子化)形式,与其共轭酸(质子化)形式相反。胺可以是伯胺(例如, RNH_2 ,其中R是烷基),仲胺(例如, $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$,其中 R^1 和 R^2 各自独立地是相同或不同的烷基)或叔胺(例如, $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{N}$,其中 R^1 , R^2 和 R^3 各自独立地是相同或不同的烷基)。

[0085] 在某些实施方案中,胺盐通过分解原位反应转化为碱形式。如本文所用,术语“原位”是指在系统或装置的环境(包括周围环境,例如与装置接触的生物材料)中存在或发生的过程,事件,对象或组分。作为实例,原位反应可以指装置中存在的各种组分的反应(例如,美金刚盐与碱性盐如碳酸氢盐),包括由人类皮肤组织提供的组分(例如水,这允许组分通过溶解美金刚盐和碱金属盐如碳酸氢盐以水性形式反应)。该术语与非原生境形成对比,非原生境指环境之外。

[0086] 在一些实施方案中,分解反应包括与包含在药物储库层中的碱性盐反应。如本文所用的“碱性盐”是指当其溶解在水中时产生 pH 大于7.0的溶液的盐。在一些实施方案中,碱性盐是弱酸的无机盐,例如选自乙酸钠、硼酸钠、偏硼酸钠、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾、柠檬酸钾、乙酸钾和磷酸钾、磷酸氢二钠、草酸钠、琥珀酸钠、柠檬酸钠和水杨酸钠的弱酸的碱金属盐。在一些实施方案中,碱性盐是碳酸氢钠或碳酸氢钾。在特定的实施方案中,碱性盐是来自弱酸的共轭碱水解形成碱性溶液的盐。例如,对于碳酸钠(Na_2CO_3),来自碳酸(弱酸)的碳酸盐(共轭碱)在水或其他极性介质中水解形成碱性溶液。这种碱性盐的代表性实例包括: Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Rb^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Sr^{2+} 或 Ba^{2+} 的盐,优选 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 的盐,其中共轭碱是例如硫酸根(SO_4^-)、硝酸根(NO_3^-)、磷酸二氢根(H_2PO_4^-)、乙酸根(CH_3COO^-)、草酸根、柠檬酸根、酒石酸根、碳酸氢根(HCO_3^-)、碳酸根(CO_3^{2-})、磷酸根(PO_4^{3-})、磷酸氢根(HPO_4^{2-})和硫化氢根(HS^-)。在一些实施方案中,碱性盐是碱金属或碱土金属的碳酸氢盐,尤其是 Na^+ 或 K^+ 。

[0087] 在实施方案中,盐选自: Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 的乙酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐,

碳酸氢盐或硫化氢盐,例如 $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$ 、 K^+HCO_3^- 、 $\text{Mg}^{2+}(\text{HCO}_3^-)_2$ 或 $\text{Na}^+\text{CH}_3\text{COO}^-$ 等。

[0088] 在一些实施方案中,碱性盐是碳酸氢盐。代表性的碳酸氢盐包括例如碳酸氢钠,碳酸氢钾,碳酸氢铵或其混合物。优选地,碳酸氢盐是碳酸氢钠。

[0089] 纯粹作为代表性实例,其中盐是碳酸氢盐,它以下列方式与美金刚HCl盐原位反应,释放水、 CO_2 和游离胺:

[0090] $\text{Me}^x(\text{HCO}_3^-)_{x+x*}(\text{R}-\text{NH}_3^+\text{Cl}^-) \rightarrow \text{Me}^x\text{Cl}_x + x\text{H}_2\text{O} + x\text{CO}_2 + x\text{R}-\text{NH}_2$,其中Me是金属(例如 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Rb^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Sr^{2+} 或 Ba^{2+}),x是金属的化合价(例如,1至3),R是美金刚的金刚烷环,- NH_2 是美金刚的胺基。

[0091] 在一个实施方案中,反应在极性介质中进行。在另一个实施方案中,反应在两亲性介质中进行。

[0092] 在另一个实施方案中,可以使用其他本领域已知技术产生美金刚游离碱。例如,在一个实施方案中,使用离子交换剂从盐产生游离碱。优选的阴离子交换树脂是含有碱性(阳离子)基团,如季铵基、叔铵基、季磷基或烷基吡啶鎓基的市售树脂。特别优选的阴离子交换树脂是含有季胺的那些,例如REXYN™ 201(费舍尔科学公司(Fisher Scientific Co.)), AMBERLITE™ IR A-400,(MCW公司(Mallinckrodt Chemical Works)), IONAC™ A-540(Matheson, Coleman和Bell), DOWEX™ I和21K(陶氏化学品公司(Dow Chemical Co.))以及 DUOLITE™ A-101D和ES-109(DS化学品公司(Diamond Shamrock Chemical Co.))。

[0093] 在某些实施方案中,美金刚化合物和碱性盐,任选地与任何其他成分或辅助试剂一起,可以一起共微粉化成制剂。共微粉化成分的方法是本领域已知的。参见,例如,美国专利5,424,077,其公开了通过空气喷射研磨法使山梨糖醇、甘油和碳酸氢钾共微粉化(0.05-0.5 μm 粒度范围)的方法。

[0094] 在一些实施方案中,相对于粘合剂基质药物储库的重量,药物储库包含至少约1-50重量%、5-50重量%或5-35重量%的美金刚化合物(包括子范围)。在一些实施方案中,粘合剂基质药物储库包含至少约5-30%,至少约5-25%,至少约5-20%,至少约5-15%,至少约5-10%,至少约10-35%,至少约10-30%,至少约10-25%,至少约10-20%,至少约10-15%,至少约20-35%,至少约20-30%,至少约20-25%,至少约25-30%或至少约30-35%的美金刚化合物(所有百分比均以重量%计)。在一个实施方案中,药物储库包含至少约22-27重量%的美金刚化合物。在一些实施方案中,药物储库包含重量百分比至少约0.1%,包括至少0.5%,至少1%,至少2%,至少5%,至少10%,至少15%,至少16%,至少17%,至少18%,至少19%,至少20%,至少21%,至少22%,至少23%,至少24%,至少25%,至少25%至少26%,至少27%,至少28%,至少29%,至少30%,至少31%,至少32%,至少33%,至少34%,至少35%,至少35%,至少36%,至少37%,至少38%,至少39%,至少40%或更多重量百分比的美金刚化合物,其中所有值均相对于整个储库的重量。

[0095] 在一些实施方案中,相对于粘合剂基质药物储库的重量,药物储库组合物包含至少约1-20重量%的一种或多种碱性盐(包括子范围)。在一些实施方案中,药物储库包含至少约1-15%,至少约1-10%,至少约1-5%,至少约5-20%,至少约5-15%,至少约5-10%,至少约10-20%,至少约10-15%,或至少约15-20%的至少一种碱性盐(所有百分比均以重量百分比计)。在一些实施方案中,相对于整个储库的重量,粘合剂基质药物储库组合物包含重量百分比至少约0.1%,包括至少0.5%,至少1%,至少2%,至少3%,至少4%,至少5%,

至少6%，至少7%，至少8%，至少9%，至少10%，至少11%，至少12%，至少13%，至少14%，至少15%，至少16%，至少17%，至少18%，至少19%，至少20%，至少25%或更多重量百分比的一种或多种碱性盐。

[0096] 药物储库中的粘合剂组分可以是各种粘合剂材料中的任何一种，例如压敏粘合剂聚合物。聚丙烯酸酯压敏粘合剂聚合物是一个实例，并且通常包含聚丙烯酸酯，其是选自丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的一种或多种单体的聚合物或共聚物。可以存在其他单体，例如丙烯酸和乙酸乙烯酯。在一些实施方案中，丙烯酸聚合物基于丙烯酸酯，例如丙烯酸2-乙基己酯(2-EHA)和丙烯酸乙酯。在一些实施方案中，聚丙烯酸酯聚合物是选自丙烯酸和乙酸乙烯酯的一种或多种单体的聚合物或共聚物。在一些实施方案中，丙烯酸聚合物粘合剂具有侧链羧基(-COOH)或羟基(-OH)官能团。在一些实施方案中，丙烯酸聚合物粘合剂包含聚丙烯酸酯，聚甲基丙烯酸酯，其衍生物和其共聚物中的至少一种。在一些实施方案中，丙烯酸粘合剂包含丙烯酸酯共聚物，所述丙烯酸酯共聚物包含丙烯酸酯单体、丙烯酸和/或乙酸乙烯酯单体。丙烯酸和乙酸乙烯酯的共聚物是一个例子。丙烯酸酯共聚物以商品名DURO-TAK[®]出售，包括但不限于DURO-TAK 387-2516, 387-2051, 387-2074和387-2287(具有单体组合物乙酸乙烯酯，丙烯酸2-乙基己酯，丙烯酸羟乙酯和丙烯酸缩水甘油酯，参见PCT公开W0 96/40087)。在一些实施方案中，粘合剂聚合物是丙烯酸酯聚合物或共聚物，例如选自丙烯酸/乙酸乙烯酯的共聚物，例如含羟基的聚丙烯酸酯，并包括其交联衍生物。

[0097] 药物储库还可包含聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。PVP是由N-乙烯基吡咯烷酮单体组成的水溶性聚合物，并且可以各种形式获得，包括交联和非交联。在本文的一些工作实施例中，交联的PVP包含在粘合剂基质药物储库中，例如以KOLLIDON出售的交联聚乙烯吡咯烷酮，包括KOLLIDON CL-M。

[0098] 在一些实施方案中，相对于粘合剂基质药物储库的重量，药物储库包含至少约20-80重量%的粘合剂聚合物(包括子范围)。在一些实施方案中，粘合剂基质药物储库包含至少约35-80%、30-75%、至少约40-75%、至少约50-75%、至少约60-75%、至少约25-70%、至少约30-70%、至少约40-70%、至少约50-70%、至少约60-70%、至少约25-60%、至少约30-60%、至少约40-60%、至少约50-60%、至少约20-50%、至少约25-50%、至少约30-50%、至少约35-50%、至少约40-50%、至少约20-45%、至少约25-45%、至少约30-45%、至少约40-45%、至少约50-45%、至少约20-40%、至少约25-40%、至少约30-40%、至少约35-40%、至少约20-35%、至少约25-35%、至少约30-35%、至少约25-30%、至少约20-30%、至少约20-25%的粘合剂聚合物或共聚物或聚合物和/或共聚物的混合物(所有百分比均以重量百分比计)。在一些实施方式中，药物储库包含至少约8%、约10%、约12%、约14%、约16%、约18%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约45%、约50%或更多的粘合剂聚合物或共聚物或聚合物和/或共聚物的混合物(所有百分比均以重量百分比计)。应理解，药物储库粘合剂基质可包括一种或多种或至少一种粘合剂聚合物或共聚物。在一些实施方案中，相对于基质中聚合物总重量，粘合剂基质药物储库包含至少约5-75%的单独聚合物。在实施方案中，粘合剂基质药物储库包含至少约5-10%、5-15%、5-20%、5-25%、5-30%、5-40%、5-50%、5-60%、5-70%、5-75%、10-15%、10-20%、10-20%、10-25%、10-30%、10-40%、10-50%、10-60%、10-70%、10-75%、15-

20%、15-25%、15-30%、15-40%、15-50%、15-60%、15-70%、15-75%、20-25%、20-30%、20-40%、20-50%、20-60%、20-70%、20-75%、25-30%、25-40%、25-50%、25-60%、25-70%、25-75%、30-40%、30-50%、30-60%、30-70%、30-75%、40-50%、40-60%、40-70%、40-75%、50-60%、50-70%、50-75%、60-70%、60-75%或70-75%的单独聚合物。在一个实施方案中,粘合剂基质药物储库包含约28-35重量%或约13-17重量%的单独的粘合剂聚合物或共聚物或共聚物的混合物。

[0099] 在一些实施方案中,药物储库层的组合物另外包含至少一种载体。如本文所用,术语“载体”包括溶液,乳液,悬浮液,凝胶,溶胶,胶体和固体,设计用于将上述美金刚化合物递送至组织,例如血液组织,皮肤组织,脂肪组织,神经组织。术语“溶液”是指液体混合物,其中次要组分(例如,美金刚化合物)均匀地分布在主要组分(例如缓冲液)中。“乳液”是指一种液体在不溶或不可混溶的另一种液体中的微小液滴的精细分散(例如油和水)。“悬浮液”是指其中溶质颗粒不溶解但是悬浮在整个介质中的非均相混合物。“凝胶”是指固体胶状物质,其具有从柔软和柔弱到坚硬和坚韧的性质,并且被定义为不显示流动的基本上稀的交联体系。“溶胶”是指在连续液体介质中的非常小的固体颗粒的胶体悬浮液。术语“胶体”可与术语“凝胶”、“溶胶”和“悬浮液”互换使用,并且是指通过第二物质分散的一种物质的超微粒子的均匀混合物。

[0100] 在一些实施方案中,载体是液体。在一些实施方案中,载体是亲水性溶剂。液体载体可包括适用于皮肤或粘膜的赋形剂。合适的载体和/或赋形剂包括水性或非水性稀释剂或其组合。水性载体和/或赋形剂的实例包括但不限于:盐水,水,右旋糖或其组合。非水载体和/或赋形剂包括但不限于醇,特别是多羟基醇,例如丙二醇,聚乙二醇,甘油,以及植物油和矿物油。这些水性和/或非水性载体和/或赋形剂可以各种浓度和组合加入,以形成溶液,悬浮液,水包油乳液或油包水乳液。在某些实施方案中,载体和/或赋形剂是选自C3-C4二醇,C₃-C₆三醇及其混合物的极性溶剂材料,和/或选自脂肪醇酯,脂肪酸酯的极性脂质材料。也可以使用极性溶剂材料和脂质材料的混合物,例如,溶剂材料与脂质材料的重量比为约60:40至约99:1。其他合适的载体参见美国专利号5,026,556(Drust等人)。

[0101] 在一个实施方案中,载体是包含两种或更多种醇的组合物。在该实施方案中,载体可包含例如辛基十二烷醇和甘油的混合物,其中辛基十二烷醇与甘油的重量比为2:1至1:2,特别是3:2至2:3,尤其是10:7至7:10,例如1:1。整篇说明书中,除非上下文需要另外说明,术语“包括”、“包含”和“含有”应理解为指示包括所述步骤或元素或者步骤或元素组而不排除任何其他步骤或元素或者步骤或元素组。因此,当载体包含辛基十二烷醇和甘油时,该组合物可包括其他元素,例如缓冲剂,表面活性剂,润肤剂等。

[0102] 在一些实施方案中,载体是二醇,尤其是选自甘油,丙二醇和液体聚乙二醇的二醇。在另一个实施方案中,载体是包含甘油的混合物。混合物包含甘油和任何亲水性溶剂(包括水)。

[0103] 在一些实施方案中,相对于药物储库的重量,药物储库包含至少约5-20重量%的一种或多种载体(包括子范围)。在一些实施方案中,药物储库包含至少约5-15%,至少约5-10%,至少约8-12%,至少约10-20%,至少约10-15%,或至少约15-20%的一种或多种载体(所有百分比均以重量百分比计)。在一些实施方案中,相对于整个储库的重量,药物储库组合物包含重量百分比至少约0.1%,包括至少0.5%,至少1%,至少2%,至少3%,至少4%。

至少5%，至少6%，至少7%，至少8%，至少9%，至少10%，至少11%，至少12%，至少13%，至少14%，至少15%，至少16%，至少17%，至少18%，至少19%，至少20%，至少25%的一种或多种载体，其中所有值均相对于整个储层的重量。在其他实施方案中，药物储库包含0.1-50重量%，0.1-25重量%，0.5-25重量%，1-50重量%，1-25重量%，2-25重量%，5-25重量%，5-20重量%，或5-15重量%的载体。

[0104] 在另一个实施方案中，载体基本上由两种或更多种醇组成。在另一个实施方案中，载体由两种醇组成。

[0105] 在一些实施方案中，皮肤接触粘合剂层和药物储库层中的任一者或两者的组合物还有一种或多种促进美金刚穿过上皮层的组分。这些组分可以与增加局部pH的试剂(例如碱化剂和/或缓冲剂)组合包含在内。可通过使用包衣如卵磷脂、如果是分散体则保持所需粒度以及使用表面活性剂，来维持组合物的流动性。在许多情况下，组合物中可包含等渗剂，例如糖、多元醇如甘露醇、山梨糖醇和/或氯化钠。

[0106] 在某些实施方案中，药物储库和/或皮肤接触粘合剂还包括增强活性剂穿过真皮的渗透的组分。组合物中使用的合适的渗透增强剂还包括壳聚糖，其增加粘膜跨细胞和/或细胞旁通渗透性而与pKa和log P无关，从而促进立即局部吸收。其它合适的渗透增强剂包括间苯二酚，表面活性剂，聚乙二醇或生物酸如柠檬酸，乳酸等。或者，美金刚与脂质体、多糖的微胶囊化也可用于限制酶促降解以及增强渗透性。适用于本发明的其它渗透增强剂包括肽转运剂，例如美国专利7,176,185中公开的那些。此外，合适的渗透增强剂可包括但不限于：二甲基亚砜(DMSO)，二甲基甲酰胺(DMF)，N,N-二甲基乙酰胺(DMA)，癸基甲基亚砜(CIOMSO)，聚乙二醇单月桂酸酯，甘油单月桂酸酯，卵磷脂，1-取代的氮杂环庚烷-2-酮，例如1-正-十二烷基环氮杂环庚烷-2-酮(AZONE[®]，美国加利福尼亚州爱尔兰文的奈尔森研究与开发公司(Nelson Research&Development Co., Irvine, CA))，低级链烷醇(例如乙醇)，SEPA[®](获自马萨诸塞州列克星敦的麦克凯姆公司(MACROCHEM Co., Lexington, MA))，胆酸，牛磺胆酸，胆盐类增强剂，和表面活性剂如TERGITOL[®]，NONOXYNOL-9[®]和TWEEN-80[®]。在一个具体实施方案中，渗透增强剂是薄荷醇(通常是天然存在的立体异构体1R,2S,5R-薄荷醇，尽管可以使用任何其他立体异构体)。

[0107] 在系统和装置设置在粘膜中的某些实施方案中，例如口腔粘膜，阴道粘膜，直肠粘膜等，可以使用本领域已知的渗透(或透过)增强剂，例如参见美国专利7,682,628。合适的渗透增强剂包括但不限于：聚氧乙烯23-月桂基醚，抑肽酶(aprotin)，氮酮，苯扎氯铵，氯化十六烷基吡啶，十六烷基三甲基溴化铵，环糊精，硫酸葡聚糖，月桂酸，丙二醇，溶血磷脂酰胆碱，薄荷醇，甲氧基水杨酸盐，羟甲酸盐，油酸，磷脂酰胆碱，聚氧乙烯，聚山梨醇酯，乙二胺四乙酸钠(EDTA)，脱氧胆酸钠，甘氨酸胆酸钠，甘氨酸脱氧胆酸钠，十二烷基硫酸钠，水杨酸钠，牛磺胆酸钠，牛磺脱氧胆酸钠，亚砷和糖苷，及其组合。

[0108] 在一些实施方案中，相对于粘合剂基质的重量，渗透或透过增强剂的含量为约1-15%，约1-10%，约1-5%，约5-15%，约5-10%，约2-15%，约2-10%或约2-5%(包括子范围)。

[0109] 在某些实施方案中，药物储库中的载体或其他组分可以是缓冲的。在一个实施方案中，药物储库用碱性缓冲液缓冲，例如铵缓冲液。在另一个实施方案中，载体用酸性缓冲液缓冲，例如乙醇酸盐，柠檬酸盐，乳酸盐，乙酸盐等。在另一个实施方案中，缓冲的载体含

有两性离子缓冲液,例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和苯丙氨酸、TRIS、MES、ADA、ACES、PIPES、MOPSO、氯化胆碱、MOPS、BES、TES、HEPES、DIPSO、MOBS、TAPSO、乙酰氨基甘氨酸、TEA、POPSO、HEPPSO、EPS、HEPPS、N-三(羟甲基)甲基甘氨酸(Tricine)、TRIZMA、甘氨酸酰胺、甘氨酸甘氨酸、HEPBS、N,N-二(2-羟基乙基)甘氨酸(Bicine)、TAPS、AMPB、CHES、AMP、AMPSO、CAPSO、CAPS和CABS。视作GRAS(通常认为安全)的缓冲剂是特别优选的。配制缓冲组合物的方法,例如,通过使用适当校准的pH探针,是本领域已知的。

[0110] 在一些实施方案中,药物储库组合物还包含一种或多种溶解剂或渗透增强剂。溶解剂的实例可包括高级脂肪酸酯(棕榈酸异丙酯,油酸油酯等),高级醇(月桂醇,异硬脂醇,辛基十二烷醇,油醇等),脂肪酸(异硬脂酸,月桂酸,己二酸,癸二酸,肉豆蔻酸等),二元酸二酯(癸二酸二乙酯,癸二酸二异丙酯,己二酸二异丙酯等),甘油三乙酸酯,苯甲醇,乳酸十六烷基酯,乳酸辛基十二烷基酯,液体石蜡,以及其中两种或更多种的混合物。

[0111] 在一些实施方案中,溶解剂或渗透增强剂是高级醇,例如C₁₀₋₃₀醇,其特别是单价饱和或不饱和脂族醇,在一些实施方案中其中烷基部分是直链或支链的。在一些实施方案中,高级醇具有至少40°C的熔点。本文使用的C₁₀₋₃₀高级醇包括例如月桂醇,肉豆蔻醇,棕榈醇,硬脂醇,山嵛醇,十六烷醇,油醇,异硬脂醇,己基二十二烷醇,辛基十二烷醇,十六十八醇,2-癸基十四烷醇,胆固醇,谷甾醇,植物甾醇,羊毛甾醇,羊毛脂醇,氢化羊毛脂醇等。在特定的实施方案中,高级醇选自月桂醇,异硬脂醇,辛基十二烷醇和油醇。

[0112] 在一些实施方案中,相对于药物储库的重量,药物储库包含至少约2-20重量%的一种或多种溶解剂或渗透增强剂(包括子范围)。在一些实施方案中,药物储库包含至少约2-10%、至少约5-20%、至少约5-15%、至少约5-10%、至少约7-8%、至少约8-12%、至少约10-20%、至少约10-15%、或至少约15-20%的一种或多种溶解剂或渗透增强剂(所有百分比均以重量百分比计)。在其他实施方案中,药物储库层中溶解剂或渗透增强剂的重量百分比相对于这个储库的重量为至少约0.1%、至少约0.5%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约11%、至少约12%、至少约13%、至少约14%、至少约15%、至少约16%、至少约17%、至少约18%、至少约19%、至少约20%、至少约25%,且通常小于约50%、小于约45%、小于约30%、小于约25%、小于约20%,其中所有值均相对于整个储库层的重量。

[0113] 在一些实施方案中,皮肤接触粘合剂层和药物储库层中的任一者或两者的组合物还包含一种或多种渗透增强剂。各种渗透增强剂在工业上是已知的并且预期在本文中使用。组合物中使用的渗透增强剂的实例包括但不限于:月桂酸甲酯,丙二醇单月桂酸酯,甘油单月桂酸酯,甘油单油酸酯,乳酸月桂酯,肉豆蔻基乳酸酯和十二烷基乙酸酯。另外的渗透增强剂描述于美国专利8,874,879中,其通过引用并入本文。应理解,本文的组合物可包含一种或多种或至少一种渗透增强剂。

[0114] 在某些实施方案中,药物储库层组合物还包含一种或多种释放限制剂。这种释放限制剂的代表性实例包括,例如,聚碳酸酯(例如碳酸的线性聚酯,其中碳酸酯基团在聚合物链中重复),聚氯乙烯,聚酰胺(例如聚己二酰己二胺,包括NYLON);改性丙烯酸共聚物(例如DYNEL);聚砜;卤化聚合物(如KYNAR);聚氟乙烯(例如,TEDLAR);聚氟卤烃(例如ACLAR);聚氯醚(例如PENTON);缩醛聚合物(例如聚甲醛);丙烯酸树脂(例如聚丙烯腈聚甲基丙烯酸甲酯,聚甲基丙烯酸正丁酯);聚氨酯,聚酰亚胺,聚苯并咪唑,聚乙酸乙烯酯,芳香族和脂肪

族聚醚,纤维素酯(例如三乙酸纤维素;纤维素;火棉胶);环氧树脂;烯烃(如聚乙烯聚丙烯);多孔橡胶;交联聚环氧乙烷;交联聚乙烯吡咯烷酮;交联聚乙烯醇;由两种离子缔合的聚合物形成的聚电解质结构,如美国专利3,549,016和3,546,141中所述。在其他实施方案中,释放限制剂包括聚苯乙烯的衍生物,例如苯乙烯磺酸钠和聚乙烯基苄基三甲基氯化铵;聚甲基丙烯酸羟乙酯;聚异丁基乙烯基醚等。可以通过使来自前述所述聚合物列表的各种比例的单体反应形成的大量共聚物也可用于制备本文所用的释放限制剂。

[0115] 在某些实施方案中,释放限制剂还可以用作崩解剂和/或溶解增强剂。在实施方案中,崩解剂是聚乙烯吡咯烷酮(PVP),包括其交联衍生物,例如聚乙烯基聚吡咯烷酮(PVPP)和聚乙烯吡咯烷酮交联材料(PVP-CLM)。在其他实施方案中,也可以使用聚乙烯醇(PVA)或交联聚乙烯醇(PVA)。优选地,崩解剂选自平均分子量为约1,000至2,000,000的聚乙烯吡咯烷酮(例如,KOLLIDON[®] 12PF,KOLLIDON[®] 17PF,KOLLIDON[®] 25PF,KOLLIDON[®] 30,KOLLIDON[®] 90;BASF公司),乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(如KOLLIDON[®] VA 64;BASF公司),交联聚乙烯吡咯烷酮(例如KOLLIDON[®] CL;BASF公司),聚乙烯醇,羟丙基纤维素,乙基纤维素,明胶,淀粉(衍生物),糊精和葡聚糖(例如, α -、 β -和 γ -环糊精,二甲基- β -环糊精和2-羟丙基- β -环糊精),甾醇(如胆固醇)或胆汁酸(如胆酸或石胆酸)。

[0116] 在一些实施方案中,相对于粘合剂基质药物储库的重量,药物储库层包含至少约5-30重量%的一种或多种崩解剂(包括子范围)。在一些实施方案中,粘合剂基质药物储库包含至少约5-20%,至少约5-15%、至少约5-10%、至少约10-30%、至少约10-25%、至少约10-20%、至少约10-15%、至少约12-18%、至少约13-17%、至少约15-30%,至少约15-25%,或至少约15-20%的一种或多种载体(所有百分比均以重量百分比计)。在其他实施方案中,粘合剂基质药物储库层包含至少约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%或更大,其中所有值都相对于整个储库的重量计。

[0117] 在某些实施方案中,药物储库组合物可任选地还含有一种或多种表面活性剂。合适的另外的表面活性剂的实例包括,例如,阴离子表面活性剂,阳离子表面活性剂,两性表面活性剂,两性离子表面活性剂,非离子表面活性剂,以及它们的组合。合适的表面活性剂的具体实例是本领域已知的,包括适合掺入组合物和擦拭物中的那些。该组合物可适当地包括一种或多种表面活性剂,其量为组合物重量的约0.01%至组合物重量的约2%。当使用一种或多种表面活性剂时,组合物中存在的量将根据所选的特定表面活性剂、特定的给药方式(例如皮肤或粘膜)和所需的效果而变化。

[0118] 药物储库组合物还可以进一步含有一种或多种另外的乳化剂。例如,天然脂肪酸、酯和醇及其衍生物及其组合可在组合物中用作乳化剂。合适的乳化剂的其他实例包括非离子表面活性剂如聚山梨醇酯20,聚山梨醇酯80,阴离子表面活性剂如DEA磷酸盐,阳离子表面活性剂如山嵛基三甲基铵甲基硫酸盐等。该组合物可适当地包括一种或多种乳化剂,其量为组合物重量的约0.01%至组合物重量的约2%。

[0119] 本发明的药物储库组合物可包括一种或多种增加粘度的试剂,其用量优选不刺激皮肤并增加保留时间。优选的增加粘度的试剂包括但不限于甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,乙基纤维素,角叉菜胶,卡波姆和/或其组合。用于增加粘度和增加保留时间的最优选的试剂是甲基纤维素或卡波姆。通常,增加粘度的试剂以约0.1%至约10%重量的量加入组合物

中。

[0120] 当然,不同实施方案的组合物还可包含其他成分,例如可接受的表面活性剂,共溶剂,粘合剂,调节pH和渗透压的试剂。

[0121] 药物储库组合物可以以其本领域确定的方式和它们本领域确定的水平另外包括药物组合物中常规使用的辅助组分。例如,组合物可以含有用于联合治疗的其他相容的药物活性物质,例如多奈哌齐(ARICEPT[®]),卡巴拉汀(EXCELON[®]),加兰他敏(RAZADYNE[®]),艾考哌齐,吡啶斯的明,依酚氯铵(edrophonium),新斯的明,毒扁豆碱(physostigmine),石杉碱甲,毒扁豆酚碱(phenserine),他克林,包括选自以下的L型钙通道阻滞剂:氨氯地平,非洛地平,伊拉地平,拉西地平,乐卡地平,尼卡地平,硝苯地平,尼莫地平,尼群地平,尼索地平,或(+)-异丙基2-甲氧基乙基4-(2-氯-3-氰基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基吡啶-3,5-二羧酸酯,或它们的组合。参见美国专利公开2009/0156639。

[0122] 在一些实施方案中,药物储库层中每种任选成分的量,例如渗透促进剂,胶凝剂,润肤剂,表面活性剂,保湿剂,粘度增强剂,乳化剂,可各自为这个储库重量的约0.1%至约10%,包括约0.2%、约0.4%、约0.6%、约0.8%、约1.0%、约1.5%、约2.0%、约2.5%、约3.0%、约3.5%、约4.0%、约4.5%、约5.0%、约6.0%、约6.5%、约7.0%、约7.5%、约8.0%、约9.0%、约10%或更高重量百分比,其中所有值均以整个储库层的重量计。

[0123] 在某些实施方案中,组合物是包含美金刚化合物和亲水性溶剂载体的药物组合物。术语“药物组合物”对于本发明目的而言意指包含全部或部分归因于治疗(例如,药物)作用的至少一种化合物或其组合作为活性化合物的任何组合物,以及任选地还可包含至少一种药学上可接受的非活性成分,作为赋形剂、载体等。

[0124] 在另一个实施方案中,药物组合物是药物级的,例如,配制成具有预期用于临床测试和/或医学用途的纯度和稠度。

[0125] 具体说,与含有美金刚的标准制剂相比,药物组合物具有相当的效力。在一个实施方案中,标准制剂是含有美金刚盐酸盐(例如NAMENDA)的药物组合物。在一个实施方案中,与标准制剂相比,药物组合物具有至少60%,至少70%,至少80%,至少90%,至少95%,至少99%或更高的效力。因此,与含有美金刚盐酸盐(例如NAMENDA)的药物组合物相比,药物组合物的效力可以是约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%、约99.9或更高。用于确定含有美金刚的药物制剂的效力的方法是本领域已知的,例如,使用体外NMDA受体结合测定法或体内抗痴呆活性测定法。

[0126] 在一个实施方案中,药物储库组合物是干燥组合物。在另一个实施方案中,药物储库组合物是半固体或凝胶组合物。

[0127] 包含本文和上文所述的组合物的药物储库预期用于透皮递送系统,其中该系统另外包含皮肤接触粘合剂。在一些实施方案中,本文考虑的透皮递送系统配置成当局部施用于对象的皮肤表面时将活性剂(特别是美金刚)经皮递送至对象。在一些实施方案中,所述

系统和组合物配制成在将所述组合物局部施用于对象时,向所述对象提供治疗有效量的美金刚的多日递送。多日递送是指所述层配制成当将组合物施用于对象的皮肤部位约1天,约2天,约3天,约4天,约5天,约6天,约7天,约8天,约9天,约10天或更长,例如2周时,向所述对象提供治疗有效量。治疗有效量是指当组合物在其预期施用期间(例如施用后3天或7天内)施用于对象的皮肤部位时提供实现所需的治疗活性的全身量的美金刚。在一些实施方案中,所述组合物在3天期间(即,3天;72小时)提供目标剂量的活性剂的递送,即约1.0mg/天。在其他实施方案中,在相同的3天期间,活性剂的目标剂量为约3mg/天,约5mg/天,约8mg/天,约10mg/天,约12mg/天,约15mg/天,约20mg/天,约25mg/天,约30mg/天或更高。在一个相关的实施方案中,所述组合物在1周时间内(即7天;168小时)提供目标剂量的活性剂的递送,即约7.0mg/天。在其他实施方案中,在相同的7天期间,活性剂的目标剂量为约3mg/天,约5mg/天,约8mg/天,约10mg/天,约12mg/天,约15mg/天,约20mg/天,约25mg/天,约30mg/天或更高。

[0128] 根据本公开的某些实施方案的透皮组合物在延长的时间段内表现出治疗上足够的美金刚皮肤通量。可以定义在延长的时间段内治疗上足够的美金刚通量,使得第一天的平均递送通量不应大于佩戴最后一天的平均每日通量的固定标准,例如,第1天和第3天或第1天和第7天。固定标准可以变化,从因子5到因子1,例如因子4到因子1.25,在某些情况下,固定标准是因子3,或因子2或因子1.5。观察到显著通量的延长的时间段可以变化,并且在一些情况下是24小时或更长,例如48小时或更长,包括72小时或更长,例如96小时或更长,包括120小时或更长,例如144小时或更长,例如168小时或更长,包括240小时或更长。虽然实际通量可以变化,但在一些情况下组合物提供的皮肤渗透速率为至少约 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (小时),例如约 $4\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$,约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$,约 $6\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 或更高,包括约 $40\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 或更低,例如 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 或更低的通量。

[0129] 在某些方面,治疗性皮肤通量为1至 $40\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$,例如1至 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$,例如2至 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$,例如2至 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$,包括4至 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 或5至 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$,例如持续延长的时间段(例如,2至10天,包括5天或更多天,例如,7天或更多天)。在一些实施方案中,本文所述的装置、系统和组合物提供的体外美金刚皮肤通量为约 $1-35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$, $1-30\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $1-25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $1-20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $1-15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $1-12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $1-10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $1-7.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $1-5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $2-40\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $2-35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$, $2-30\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $2-25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $2-20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $2-15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $2-12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $2-10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $2-7.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $2-5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $4-40\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $4-35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $4-30\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $4-25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $4-20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $4-15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $4-12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $4-10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $4-7.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $4-5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $5-40\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $5-35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $5-30\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $5-25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $5-20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $5-15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $5-12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $5-10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $5-7.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $10-40\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $10-35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $10-30\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $10-25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $10-20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $10-15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $10-12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $15-40\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $15-35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $15-30\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $15-25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $15-20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $20-40\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $20-35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $20-30\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $20-25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $30-40\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 或 $30-35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$,持续至少约1-10天。在一些实施方案中,用于系统的透皮装置提供上述皮肤通量约1-5天,约2-5天,约2-10天或约5-10天。在一些实施方案中,用于系统的透皮装置提供上述皮肤通量约1,2,3,4,5,6,7,8,9或10天的时间。

[0130] 如本文所述的透皮组合物提供所需的 $C_{\text{最小}}/C_{\text{最大}}$ 。 $C_{\text{最小}}/C_{\text{最大}}$ 是指在佩戴期间(例如,3

天或更多天,例如5天或更多天,包括7天或更多天)美金刚的最小血浆水平相对于最大血浆水平,并且是在佩戴期间局部制剂美金刚消耗的量度。如果 $C_{\text{最小}}/C_{\text{最大}}$ 低,则可以得出以下结论:局部制剂在佩戴期间不能保持药物给予,并且血液浓度在佩戴期间持续降低。在一些情况下,局部制剂提供至少约0.4,约0.5,约0.6,约0.7的 $C_{\text{最小}}/C_{\text{最大}}$,其中在一些情况下, $C_{\text{最小}}/C_{\text{最大}}$ 为1.0或更低,例如0.8或更低,例如0.6或更低。

[0131] 在一些实施方案中,该系统还包含皮肤接触粘合剂层。

[0132] 透皮装置和系统或其任何层的尺寸(即面积)可根据需要和/或组成而变化。在某些实施方案中,考虑活性剂的所需透皮通量率和目标剂量选择组合物的大小。例如,如果透皮通量为 $40\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 且目标剂量为 $12\text{mg}/\text{天}$,那么透皮组合物可具有 5 至 15cm^2 的面积。或者,例如,如果透皮通量为 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 并且目标剂量为 $6\text{mg}/\text{天}$,那么透皮贴片可具有 5 至 15cm^2 的面积。在某些方面,所述组合物具有的尺寸是为了在施用于皮肤部位时覆盖皮肤区域,尺寸范围为 10 至 200cm^2 ,例如 20 至 150cm^2 ,包括 40 至 140cm^2 ,例如 60cm^2 。根据某些实施方案,活性剂层的尺寸为 5 至 75cm^2 ,例如 15 至 60cm^2 ,例如 10 至 50cm^2 ,包括 20 至 50cm^2 ,例如 20 至 40cm^2 ,包括 35cm^2 。

[0133] 组合物中含有美金刚的活性剂层的涂层重量可以变化。在一些情况下,活性剂层的涂层重量范围为 $2.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $100\text{mg}/\text{cm}^2$,例如 $2.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $50\text{mg}/\text{cm}^2$,例如 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $20\text{mg}/\text{cm}^2$,例如 $7.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $15\text{mg}/\text{cm}^2$,包括 $9\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $12\text{mg}/\text{cm}^2$ 的涂层重量。由于制造中的难度和成本随着较厚的活性剂层而增加,并且较厚的层允许较少的药物消耗并因此在佩戴期间减少通量,在一些情况下,使用代表这些参数的平衡的涂层重量,例如涂层重量为 10 至 $90\text{mg}/\text{cm}^2$,例如 20 至 $70\text{mg}/\text{cm}^2$,并且包括 25 至 $50\text{mg}/\text{cm}^2$ 。

[0134] 根据本公开的某些实施方案的透皮组合物的一个方面是它们是储存稳定的。储存稳定是指组合物可以储存延长的时间段而没有显著的降解,美金刚活性的损失和/或显著降低。在某些实施方案中,当保持在WHO技术报告系列第953(2009)号中所定义的 25°C 、 60% 相对湿度(RH)时,本发明组合物稳定6个月或更长,例如1年或更长,包括18个月或更长,2年或更长,例如3年或更长等。在一些情况下,在约 60°C 下储存至少一个月后,组合物中美金刚的量与组合物中美金刚的初始量的比率为 50% 或更多, 60% 或更多,例如 70% 或更多,包括 80% 或更多,包括 90% 或更多, 95% 或更多, 98% 或更多,包括 99% 或更多,在某些情况下最高达 100% 或更多,考虑到实验误差和涂层变化。

[0135] 如本文所用,术语“系统”定义为含有美金刚化合物或其组合物的制品、设备或装置,用于施用于皮肤、皮肤下的局部组织、循环系统或其他部位或通过皮肤渗透部位靶向人体。

[0136] 在一些情况下,透皮组合物配置为单层组合物。“单层”是指透皮递送装置仅包括单层含活性剂的基质,并且不包括用于压敏粘合剂、透皮活性剂层等的单独的不同层。类似地,单层透皮递送装置不再进一步包括与压敏粘合剂分开的单独的活性剂储库(即,活性剂储库)。因此,单层透皮组合物可以在单一基质中包括实施本发明方法所必需的透皮组合物的每种组分的量,如下文更详细描述的那样。例如,在一些实施方案中,感兴趣的单层透皮组合物包括美金刚和粘合剂单层基质。根据一些实施方案,本公开的组合物包括背衬和含美金刚的活性剂层。该组合物可进一步包括剥离衬垫。

[0137] 在一个实施方案中,递送系统包含多层。如本文所用,术语“多层”是指两层或更多

层聚合物,共聚物,聚合物共混物,共聚物的共混物,其任意组合,至少具有第一底层和第二顶层。作为代表性实例,多层贴片可以包含另一含药物的粘合剂层,通常由膜(但在不是在所有情况下)与其他层分开。这样,一层可以提供药物的立即释放,另一层可以提供药物从储库的控制释放。多层贴片可任选地包含临时衬垫层和永久背衬。来自各层的药物释放速率取决于膜渗透性和药物分子的扩散。图1B中提供了多层贴片的一个代表性示例。

[0138] 在一个示例性药物储库层中,考虑基质包含以下组分或者基本上由这些组分构成:通过美金刚盐酸盐与碳酸氢钠原位反应生成的美金刚碱;辛基十二烷醇的渗透促进剂和甘油作为载体;交联聚乙烯吡咯烷酮和丙烯酸/乙酸乙烯酯共聚物的聚合物粘合剂基质。在包含粘合剂基质的另一个示例性药物储库中,考虑粘合剂基质包含以下组分或者基本上由这些组分构成:通过约10-30重量%的美金刚盐酸盐与约5-15重量%的碳酸氢钠原位反应产生的美金刚碱;约5-15重量%的辛基十二烷醇;约5-15重量%的甘油;约5-30重量%交联聚乙烯吡咯烷酮;和约20-50重量%的丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物。在又一个实例中,考虑包含药物储库的组合物基本上由以下组分构成:通过约20-30重量%的美金刚盐酸盐与约8-10重量%的碳酸氢钠原位反应产生的美金刚碱;约8-12重量%的辛基十二烷醇;约8-12重量%的甘油;约13-17重量%的交联聚乙烯吡咯烷酮;和约30-35重量%的丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物。

[0139] 包含本文和上文所述的组合物的药物储库预期用于透皮递送系统,其中该系统另外包含皮肤接触粘合剂。皮肤接触粘合剂层可以由本文列出的任何粘合剂材料制成。在一个实施方案中,皮肤接触粘合剂包含高级醇和生物相容性聚合物。在一个实施方案中,皮肤接触粘合剂不包括药物储库中存在的亲水性溶剂载体,并且在一个实施方案中不包括甘油。

[0140] 在一个实施方案中,皮肤接触粘合剂层包含C₁₀₋₃₀高级醇。特别地,高级醇选自:月桂醇,异硬脂醇,辛基十二烷醇和油醇。

[0141] 在一个实施方案中,皮肤接触粘合剂层中高级醇(例如辛基十二烷醇)的量相对于粘合剂层的重量为至少约0.5或1重量%,包括至少约4%,例如约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%,或更大重量百分比,并且通常小于约50%、小于约45%、小于约30%、小于约25%、或小于约20%或小于约15%,其中所有值均相对于粘合剂层的重量。特别地,粘合剂层中高级醇的重量百分比为整个粘合剂层的约1-25重量%,5-20重量%,5-15重量%,特别是约8-12重量%。

[0142] 在一个实施方案中,皮肤接触粘合剂层包含一种或多种生物相容性聚合物,选自以下一种或多种:聚异丁烯(PIB),硅氧烷聚合物,丙烯酸酯共聚物,丁基橡胶,聚丁烯,苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物,苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物,乙烯-乙酸乙烯酯(EVA),它们的混合物或它们的共聚物。在一个实施方案中,生物相容性聚合物是聚异丁烯。

[0143] 在一个实施方案中,生物相容性聚合物是基于PIB的基质,其包含PIB Oppanol B100(BASF,MW=1,100,000),PIB Oppanol B 12(BASF,MW=51,000,MW/MN=3.2)和聚丁烯(PB) Indopol H1900(INEOS低聚物,MW=4500,MW/MN=1.8)。PIB基质组分之间的重量比如下:PIB Oppanol B100:PIB Oppanol B 12:Indopol H1900=10:50:40(参见Brantseva等人,European Polymer Journal,76,228-244,2016)。

[0144] 在一个实施方案中,皮肤接触粘合剂层包含生物相容性聚合物,含有约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%、约99.9%或更高重量百分比,其中所有值均相对于粘合剂层的重量。特别地,粘合剂层中生物相容性聚合物的重量百分比为整个皮肤接触粘合剂层的约50%-95%,特别是约60%-80%。在一些实施方案中,皮肤接触粘合剂层中生物相容性聚合物的量为至少约50-90%、50-85%、50-80%、50-75%、50-70%、50-65%、50-60%、50-55%、55-95%、55-90%、55-85%、55-80%、55-75%、55-70%、55-65%、55-60%、60-95%、60-90%、60-85%、60-80%、60-75%、60-70%、60-65%、65-95%、65-90%、65-85%、65-80%、65-75%、65-70%、70-95%、70-90%、70-85%、70-80%、70-75%、75-95%、75-90%、75-85%、75-80%、80-95%、80-90%、80-85%、85-95%、85-90%或90-95%。

[0145] 在一些实施方案中,皮肤接触粘合剂层任选地包含高度分散的二氧化硅,例如疏水性胶体二氧化硅,其可以有效地吸附疏水性药物和其他疏水性成分。通过使用一定百分比的疏水性胶体二氧化硅作为赋形剂(在制剂中约3%至约20%,优选约5%至约10%),可以在储存期间控制活性成分通过基质的扩散。组合中使用的分散性二氧化硅的实例包括但不限于用于以名称AEROSIL[®]销售的药物产品的高纯度无定形无水胶体二氧化硅,例如AEROSIL[®] 90、AEROSIL[®] 130、AEROSIL[®] 150、AEROSIL[®] 200、AEROSIL[®] 300、AEROSIL[®] 380、AEROSIL[®] 0X50、AEROSIL[®] TT600、AEROSIL[®] MOX80、AEROSIL[®] COK84、AEROSIL[®] R202、AEROSIL[®] R805、AEROSIL[®] R812、AEROSIL[®] 812S、AEROSIL[®] R972、和/或AEROSIL[®] R974或任何其他高度分散的二氧化硅,特别是AEROSIL[®] 200和/或AEROSIL[®] R972可用作高度分散的二氧化硅。

[0146] 在一个实施方案中,皮肤接触粘合剂层包含相对于整个粘合剂层的重量至少约40重量%的高度分散的二氧化硅,包括相对于粘合剂层的重量至少约1重量%,包括至少约3%,例如约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%或更高重量百分比,其中所有值均相对于整个粘合剂层的重量。

[0147] 在一些实施方案中,皮肤接触粘合剂层任选地包含一种或多种基质改性剂。不希望受理论束缚,据信基质改性剂有助于粘合剂基质的均匀化。亲水部分的吸附是该过程的可能机制。因此,可以使用在某种程度上是水吸附剂的已知基质改性剂。例如,可能的基质改性剂包括胶体二氧化硅,热解二氧化硅,交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP),可溶性PVP,纤维素衍生物(例如羟丙基纤维素(HPC),羟乙基纤维素(HEC)),聚丙烯酰胺,聚丙烯酸,聚丙烯酸盐,或粘土,如高岭土或膨润土。示例性的商业热解二氧化硅产品是Cab-0-Si1(马萨诸塞州波士顿的卡博特公司(Cabot Corporation, Boston, Mass))。也可以使用美国公开专利申请2003/0170308中描述的亲水性混合物,例如PVP和PEG或PVP、PEG的混合物,以及水溶胀性聚合物,例如EUDRAGIT[®] L100-55。

[0148] 在一些实施方案中,相对于粘合剂基质的重量,基质改性剂各自包含的量为约1-40%、约10-30%、约15-25%、约5-7%、约7-20%或约7-25%(包括子范围),包括至少约3%,例如约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%或更高重量百分比,其中所有值均以整个粘合剂接触层的重量计)。在一些实施方案中,基质改性剂不包括乙基纤维素。在一些实施方案中,皮肤接触粘合剂层中基质改性剂的量为至少约1-35%、1-30%、1-25%、1-20%、1-15%、1-10%、1-5%、5-40%、5-35%、5-30%、5-25%、5-20%、5-15%、5-10%、10-40%、10-35%、10-30%、10-35%、10-20%、10-30%、10-35%、10-25%、10-20%、10-15%、15-40%、15-35%、15-30%、15-25%、15-20%、20-40%、20-35%、20-30%、20-25%、25-40%、25-35%、25-30%、30-40%、30-35%或35-40%。

[0149] 在一些实施方案中,可以使用本领域已知技术将疏水性药物(例如美金刚)和其他疏水性成分吸附到二氧化硅颗粒的疏水表面上。在这样的实施方案中,疏水性胶体二氧化硅具有大的药物沉积比表面积,并且对疏水性药物表现出强吸附性。

[0150] 在一个实施方案中,粘合剂接触层包含至少一种高级醇,至少一种生物相容性聚合物和至少一种基质改性剂(不含分散性硅酸盐)。在另一个实施方案中,粘合剂接触层包含至少一种高级醇,至少一种生物相容性聚合物和分散性二氧化硅(不含基质改性剂)。在其他实施方案中,粘合剂接触层包含至少一种高级醇,至少一种生物相容性聚合物,基质改性剂和分散性二氧化硅。

[0151] 皮肤接触粘合剂层还可包含至少一种渗透增强剂,各种这样的增强剂在工业上是已知的并且如上所述。在实施方案中,皮肤接触粘合剂层包含作为渗透增强剂的柠檬酸三乙酯,脱水山梨糖醇单月桂酸酯和/或乳酸月桂酯中的一种或多种。

[0152] 皮肤接触粘合剂层和药物储库粘合剂基质层中的任一个或两者中的渗透增强剂可选自本领域已知的各种这样的化合物。在一些实施方案中,用于粘合剂基质的渗透增强剂包括但不限于:月桂酸甲酯,丙二醇单月桂酸酯,甘油单月桂酸酯,甘油单油酸酯,乳酸月桂酯,肉豆蔻基乳酸酯和十二烷基乙酸酯。在一些实施方案中,渗透增强剂选自:柠檬酸三乙酯,脱水山梨糖醇单月桂酸酯, α -羟基酸增强剂(例如,乳酸或乙醇酸的酯,即乳酸月桂酯)也可包括在内。另外的渗透增强剂描述于美国专利8,874,879中,其通过引用并入本文。应理解,本文的组合物可包含一种或多种或至少一种渗透增强剂。在一些实施方案中,渗透增强剂的含量相对于粘合剂基质的重量为约1-10%,约2-5%,约2-10%。

[0153] 在一个实施方案中,制造的皮肤接触粘合剂层不包括用于全身递送的药物活性剂。例如,组合形成皮肤接触粘合剂层的成分不包括美金刚碱或美金刚盐。然而,当制成透皮递送系统并且储存一段时间和/或在使用期间,皮肤接触粘合剂层可含有用于全身递送的药物活性剂,因为活性剂可从药物储库粘合剂基质扩散到皮肤接触粘合剂层中。

[0154] 皮肤接触粘合剂层和药物储库粘合剂基质中的任一个或两者可以进一步包括其他常规添加剂,例如粘合剂,抗氧化剂,交联剂或固化剂,pH调节剂,颜料,染料,折射颗粒,导电物质,抗微生物剂,遮光剂,胶凝剂,粘度调节剂或增稠剂,稳定剂以及本领域已知的其他添加剂。在需要减少或消除粘附的那些实施方案中,也可以使用常规的防粘剂。还可以加入其它试剂,例如抗微生物剂,以防止贮存时的腐败,即抑制微生物如酵母和霉菌的生长。合适的抗微生物剂通常选自:对羟基苯甲酸的甲酯和丙酯(即对羟基苯甲酸甲酯和对羟基

苯甲酸丙酯), 苯甲酸钠, 山梨酸, 咪唑脲及其组合。选择这些添加剂及其量, 使得它们不会显著干扰粘合剂和/或活性剂的所需化学和物理性质。

[0155] 皮肤接触粘合剂层和药物储库粘合剂基质中的任一个或两者还可以含有减轻刺激的添加剂, 以最小化或消除由药物、增强剂或组合物的其它组分引起的皮肤刺激和/或皮肤损伤的可能性。合适的减轻刺激的添加剂包括例如: α -生育酚; 单胺氧化酶抑制剂, 特别是苯基醇, 如2-苯基-1-乙醇; 甘油; 水杨酸和水杨酸盐/酯; 抗坏血酸和抗坏血酸盐/酯; 离子载体, 例如莫能菌素; 两亲胺; 氯化铵; N-乙酰半胱氨酸; 顺式尿酸; 辣椒素; 氯喹; 和皮质类固醇。

[0156] 由药物储库和皮肤接触粘合剂组成的透皮递送系统可以具有多种构型, 并且在图1A-1D中示出了几个非限制性实施例。图1A示出了透皮递送系统10, 其包括药物储库12和接触粘合剂14, 它们被速率控制膜或非速率控制材料, 例如由非织造聚酯或聚丙烯构成的联接层16分隔开。还存在背衬层18和剥离衬垫20。图1B示出了第二实施方案的透皮递送系统22, 其包括第一药物储库24和第二药物储库26, 第一和第二药物储库由非速率控制材料, 例如由非织造聚酯或聚丙烯构成的联接层28分隔开。接触粘合剂层30用于将系统粘附到使用者的皮肤上, 其中速率控制膜32控制治疗剂从第二药物储库释放到接触粘合剂中并最终到达使用者的皮肤上。还存在剥离衬垫34和背衬层36。图1C示出了另一个实施方案的透皮递送系统40, 其包括药物储库42和接触粘合剂层44, 所述接触粘合剂层44提供系统粘附到使用者的皮肤。还存在背衬层46和剥离衬垫48。

[0157] 图1D显示了用于全身递送美金刚碱的透皮递送系统的另一个实施方案。系统50包括从面向皮肤的一侧54到面向外部环境的一侧52的用于将系统粘附到使用者的皮肤的皮肤接触粘合剂层56。在一个实施方案中, 制造的皮肤接触粘合剂层由不含美金刚碱或美金刚盐的粘合剂制剂制成。与皮肤接触粘合剂层直接接触的是中间层58。中间层可以是例如非织造聚酯材料或药物速率控制膜, 例如微孔聚乙烯或聚丙烯。中间层具有相对侧, 即面向皮肤的一侧(与皮肤接触粘合剂层54接触)和面向环境的一侧。在中间层的面向环境的一侧是粘合剂基质药物储库层60。药物储库层用粘合剂材料、美金刚HCl和碱性盐制造。后两种组分原位反应以在药物储库层中产生美金刚碱, 在系统施用于皮肤后将美金刚碱递送给使用者。与粘合剂基质药物储库层60接触的是第一背衬层62, 并且与第一背衬层接触的是粘合剂覆盖层64。第二背衬层66与粘合剂覆盖层和环境接触。在一个实施方案中, 粘合剂覆盖层64由两种不同的粘合剂层组成-例如第一层聚异丁烯和聚丁烯, 有或没有交联的聚乙烯吡咯烷酮, 第二层丙烯酸粘合剂。

[0158] 因此, 在一个实施方案中, 提供了用于全身递送美金刚碱的透皮递送系统。该系统包括从面向皮肤的一侧到面向外部环境的一侧的用于将系统粘附到使用者的皮肤的皮肤接触粘合剂层, 皮肤接触粘合剂层任选地由不包含美金刚碱或美金刚盐的粘合剂制剂制成。直接与皮肤接触粘合剂层接触的是中间层。在中间层的相对表面上是药物储库层, 其包含(i) 丙烯酸酯共聚物, (ii) 辛基十二烷醇和甘油, 和(iii) 通过美金刚盐酸盐与碱性盐原位反应产生的美金刚碱。与药物储库层接触的是第一背衬层, 并且任选地与第一背衬层接触的是粘合剂覆盖层。可选的第二背衬层与粘合剂覆盖层和环境接触。

[0159] 中间层, 也称为织物层、膜或联接层, 可由任何合适的材料形成, 包括但不限于聚酯, 乙酸乙烯酯聚合物和共聚物, 聚乙烯及其组合。在一个实施方案中, 中间层是聚酯纤维

的非织造层,例如以名称Reemay[®](卡文过滤产品公司(Kavon Filter Products Co.))出售的薄膜。在实施方案中,中间层不影响活性剂从粘合剂层的释放速率。在另一个实施方案中,中间层是美金刚碱的速率控制膜。例如,速率控制膜可以是微孔聚丙烯或聚乙烯。

[0160] 在一个实施方案中,中间层是包含多个孔的微孔膜。在如工作实施例所述制备的示例性透皮系统中,微孔膜中的多个孔含有单一溶剂或溶剂组合物。在一个实施方案中,微孔膜孔中的溶剂组合物包含存在于药物储库和接触粘合剂之一或两者中的一种或多种溶剂。然而,在一个实施方案中,微孔膜中的多个孔不含药物储库中存在的亲水性溶剂载体。包含在微孔膜的孔中的示例性溶剂组合物是渗透增强剂和表面活性剂中的一种或多种。示例性溶剂包括柠檬酸三乙酯和辛基十二烷醇。一个示例性实施方案是微孔膜的孔被填充或部分填充或含有或部分含有溶剂辛基十二醇(octadodecanol)。在一个实施方案中,包含在微孔膜的孔中的是单一溶剂辛基十二醇。可以用溶剂或溶剂组合物预处理微孔膜,使得其孔隙被溶剂或溶剂组合物饱和、填充或部分填充。在一个实施方案中,微孔膜是聚丙烯微孔膜,并且可以具有约0.001 μm 至约100 μm ,约1 μm 至约10 μm ,约0.010 μm 至约0.100 μm ,或0.040 μm 至约0.050 μm 的平均孔径。例如,平均孔径可以是约0.035 μm ,0.036 μm ,0.037 μm ,0.038 μm ,0.039 μm ,0.040 μm ,0.041 μm ,0.042 μm ,0.043 μm ,0.044 μm ,0.045 μm ,0.046 μm ,0.047 μm ,0.048 μm ,0.049 μm 或0.050 μm 。在一些实施方案中,微孔膜的平均孔径为约0.043 μm 。在一个实施方案中,微孔膜是聚丙烯微孔膜,孔隙率为约30%至约50%,约35%至约45%,或约40%至约42%。例如,微孔膜的孔隙率可为约30%,31%,32%,33%,34%,35%,36%,37%,38%,39%,40%,41%,42%,43%,44%,45%,46%,47%,48%,49%或50%。

[0161] 在一个实施方案中,图1D的递送系统中的粘合剂覆盖层包含聚异丁烯和聚丁烯混合物。在另一个实施方案中,粘合剂覆盖层包含第一层和第二层,第一层包含聚异丁烯、聚丁烯和交联聚乙烯吡咯烷酮混合物,第二层包含丙烯酸粘合剂。聚异丁烯是由异丁烯单体组成的乙烯基聚合物。聚丁烯是一种粘稠的、非干燥的液体聚合物,通过1-和2-丁烯与少量异丁烯的共聚合制备。在一些实施方案中,在一个实施方案中,聚丁烯的分子量为约750-6000道尔顿,优选约900-4000道尔顿,优选约900-3000道尔顿。在一些实施方案中,该混合物在聚异丁烯共混物中包含约40重量%的聚丁烯。更一般地,聚丁烯在聚异丁烯共混物中的存在量为20-50重量%,或25-45重量%。在另一个实施方案中,粘合剂覆盖层是单层并且包含形成单层粘合剂覆盖层的丙烯酸酯共聚物。示例性的丙烯酸酯共聚物是DuroTak[®] 387-2052。

[0162] 在实施方案中,透皮递送系统包括至少一个背衬层,该背衬层提供用于保持或支撑下面的粘合剂层的结构元件。背衬层可以由本领域已知的任何合适的材料形成。在一些实施方案中,背衬层是闭塞的。在一些实施方案中,背衬优选是不可渗透的或基本上不可渗透水分。在一个示例性实施方案中,阻挡层的湿气透过率小于约50g/m²-天。在一些实施方案中,背衬层优选是惰性的和/或不吸收包括活性剂在内的粘合剂层的组分。在一些实施方案中,背衬层优选防止粘合剂层的组分通过背衬层释放。背衬层可以是柔性的或非柔性的。背衬层优选地至少部分是柔性的,使得背衬层能够至少部分地贴合施加贴片的皮肤的形状。在一些实施方案中,背衬层是柔性的,使得背衬层符合施用贴片的皮肤的形状。在一些实施方案中,背衬层足够柔韧以随着运动(例如皮肤运动)而在施用部位保持接触。通常,用于背衬层的材料应该允许装置遵循皮肤或其他应用部位的轮廓并且舒适地佩戴在皮肤区

域上,例如在关节或其他弯曲部位,这些区域通常受到机械应变,装置很少或不可能由于皮肤和装置的柔性或弹性的差异而脱离皮肤。

[0163] 在一些实施方案中,背衬层由膜,非织造织物,织造织物,层压材料及其组合中的一种或多种形成。在一些实施方案中,该膜是由一种或多种聚合物组成的聚合物膜。合适的聚合物是本领域已知的,包括弹性体,聚酯,聚乙烯,聚丙烯,聚氨酯和聚醚酰胺。在一些实施方案中,背衬层由聚对苯二甲酸乙二醇酯,各种尼龙,聚丙烯,金属化聚酯膜,聚偏二氯乙烯和铝箔中的一种或多种形成。在一些实施方案中,背衬层是由一种或多种聚酯形成的织物,所述聚酯例如聚对苯二甲酸乙二醇酯,聚氨酯,聚乙酸乙烯酯,聚偏二氯乙烯和聚乙烯。在一个特定但非限制性的实施方案中,背衬层由聚酯薄膜层压材料形成。一种具体的聚酯薄膜层压材料是聚乙烯和聚酯层压材料,例如以名称SCOTCHPAK™#9723销售的层压材料。

[0164] 在一些实施方式中,装置包括至少部分地与接触粘合剂层接触的剥离衬垫,以在施加之前保护粘合剂层。剥离衬垫通常是一次性层,其在将装置应用于治疗部位之前被移除。在一些实施方案中,剥离衬垫优选不吸收粘合剂层的组分,包括活性剂。在一些实施方案中,剥离衬垫优选地对粘合剂层的组分(包括活性剂)是不可渗透的,并且防止粘合剂层的组分通过剥离衬垫释放。在一些实施方案中,剥离衬垫由薄膜,非织造织物,织造织物,层压材料及其组合中的一种或多种形成。在一些实施方案中,剥离衬垫是涂有硅氧烷的聚合物膜或纸。在一些非限制性实施方案中,剥离衬垫是涂有硅氧烷的聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)薄膜,碳氟化合物薄膜或涂有碳氟化合物的PET薄膜。

[0165] 本领域技术人员可以至少基于耐磨性和/或所需剂量的考虑来确定装置和/或粘合剂基质的厚度和/或尺寸。应当理解,由于施用部位的可用尺寸和施用部位的使用(例如需要支持运动的灵活性),装置的施用部位将影响可穿戴性考虑因素。在一些实施方案中,装置和/或粘合剂基质的厚度为约25-500 μm 。在一些实施方案中,装置和/或粘合剂基质的厚度为约50-500 μm 。在一些实施方案中,贴片的尺寸为约16 cm^2 -225 cm^2 。应当理解,这里提供的厚度和尺寸仅仅是示例性的,并且实际厚度和/或尺寸可以根据特定配方的需要更薄/更小或更厚/更大。

[0166] 如本文所讨论的,贴片装置(例如,图1A-1D中的贴片装置)可进一步包含至少一个另外的非粘合剂聚合物环境,例如背衬层。该层邻近粘合剂聚合物扩散环境设置,并起到促进活性成分向皮肤的递送的作用。该另外的层可包含与粘合剂聚合物扩散环境或非粘合剂聚合物扩散环境相同或不同的聚合物组合。

[0167] 在一些实施方案中,背衬层包括另外的药物,例如,多奈哌齐(ARICEPT®),卡巴拉汀(EXCELON®),加兰他敏(RAZADYNE®),哌甲酯,艾考哌齐,吡啶斯的明,依酚氯铵(edrophonium),新斯的明,毒扁豆碱(physostigmine),石杉碱甲,毒扁豆酚碱(phenserine),他克林,包括选自以下的L型钙通道阻滞剂:氨氯地平,非洛地平,伊拉地平,拉西地平,乐卡地平,尼卡地平,硝苯地平,尼莫地平,尼群地平,尼索地平,或(+)异丙基2-甲氧基乙基4-(2-氯-3-氰基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基吡啶-3,5-二羧酸酯,或它们的组合。在一些实施方案中,背衬层用作屏障以促进设置在储库中的药物(例如美金刚)的单向通量。在另一个实施方案中,背衬层可以用作可溶蚀的聚合物,其有助于药物在组织中的吸收。在一些实施方案中,背衬层防止扩散远离组织表面。在这种情况下,大部分药物,即至少50%,至少75%,至少90%或更多,流向接触组织。在其他实施方案中,非粘合剂聚合物环

境可以限制粘合剂聚合物扩散环境的边界,从而确保药物流向靶组织。

[0168] 背衬层(例如,水可溶蚀的非粘合剂背衬层)可进一步包括至少一种水可水溶蚀的成膜聚合物。该层可任选地包括药物。所述聚合物可包括聚醚和多元醇以及具有羟烷基取代或羟烷基和烷基取代的氢键纤维素聚合物,优选具有中等至高比率的羟烷基与烷基。实例包括但不限于:羟乙基纤维素(HEC),羟丙基纤维素(HPC),羟丙基甲基纤维素(HPMC),羟乙基甲基纤维素(HEMC),聚乙烯醇(PVA),聚乙二醇(PEG),聚环氧乙烷(PEO)环氧乙烷-环氧丙烷共聚物,环氧乙烷-环氧丙烷共聚物,及其组合。水可溶蚀的非粘合剂背衬层组分可任选地交联。

[0169] 在某些实施方案中,非粘合剂背衬层不含交联聚合物。在一些实施方案中,非粘合剂背衬层不含聚丙烯酸。尽管不希望受任何具体理论的束缚,但据估计,由于不存在所述聚丙烯酸,试剂的停留时间减少。在优选的实施方案中,水可溶蚀的非粘合剂背衬层包括羟乙基纤维素和羟丙基纤维素。

[0170] 本文所述的透皮装置可包括用于至少部分地提供所需停留时间的成分。在一些实施方案中,这是选择合适的背衬层制剂的结果,提供了较慢的背衬层溶蚀速率。因此,非粘合剂背衬层进一步改性以提供可控的溶蚀性,这可以通过用选自FDA批准的EUDRAGIT™聚合物,乙基纤维素,乙酸邻苯二甲酸纤维素,和批准用于其他药物剂型的羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯的更疏水的聚合物涂覆背衬层膜来实现。其他疏水聚合物可单独使用或与其它疏水或亲水聚合物组合使用,条件是衍生自这些聚合物或聚合物组合的层在潮湿环境中溶蚀。当包含在背衬层中时,可以调节溶解特性以改变药物的停留时间和释放曲线。

[0171] 在一些实施方案中,透皮装置中的其他附加层包含任何上述材料。在某些实施方案中,附加层,例如支撑层,还可含有少量的增塑剂,例如丙二醇,聚乙二醇或甘油,0至15重量%,以改善组织中的该层的“柔性”和调节装置的溶蚀速率,例如特别是在含有高密度的发汗腺的皮肤中。此外,还可以加入保湿剂如透明质酸,乙醇酸和其它 α 羟基酸,以改善装置的“柔性”和“感觉”。最后,可以添加颜色和遮光剂以帮助将所得的非粘合剂背衬层与粘膜粘附性聚合物扩散环境区分开。一些不透明剂包括二氧化钛,氧化锌,硅酸锆等。

[0172] 透皮装置还可任选地包括一种或多种药学上可接受的溶出速率调节剂,药学上可接受的崩解助剂(例如,聚乙二醇,葡聚糖,聚卡波非,羧甲基纤维素或泊洛沙姆),药学上可接受的增塑剂,药学上可接受的着色剂(例如,FD&C蓝#1),药学上可接受的遮光剂(例如二氧化钛),药学上可接受的抗氧化剂(例如,生育酚乙酸酯),药学上可接受的系统形成增强剂(例如,聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮),药学上可接受的防腐剂,矫味剂(例如,糖精和胡椒薄荷),中和剂(例如,氢氧化钠),缓冲剂(例如,一元碱式或三元碱式磷钠),或其组合。优选地,这些组分各自以不超过装置最终重量的约1%存在,但是该量可以根据其他组分而变化。

[0173] 在一些实施方案中,非粘合剂聚合物扩散环境(例如背衬层)是缓冲环境。在一些实施方案中,背衬层的pH为5.0至9.0,更具体地,6.2至8.5,甚至更具体地,7.0至8.0。在一个实施方案中,背衬层的pH为约7.4。应理解,涵盖这些值和范围之间的所有值和范围。

[0174] 背衬层的pH可通过包括但不限于使用缓冲剂的方法或通过调节装置的组成来调节和/或维持。在一些实施方案中,聚合物扩散环境的性质受其缓冲能力的影响。

[0175] 透皮递送系统的制备通常由技术人员完成,并且包括将每个粘合剂层浇铸或挤出

到合适的膜上,例如剥离衬垫或透皮递送系统的另一层上,并且如果需要干燥以除去溶剂和/或挥发性化合物。透皮递送系统的层可以层压在一起以形成最终系统。

[0176] 制备透皮递送系统和药物储库粘合剂基质以说明本文所述的实施方案。实施例1-2列出了示例性组合物和递送系统。如实施例1中所述,制备透皮递送系统,其包含药物储库层和接触粘合剂层,其中速率控制膜层位于药物储库和接触粘合剂层之间,如图1A所示。使用丙烯酸/乙酸乙烯酯共聚物粘合剂和交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP-CLM)以及所述溶解剂、载体和任选的渗透增强剂制备固体整体粘合剂储库形式的药物储库(表1)。药物储库含有约25重量%的美金刚盐酸盐和9.73重量%的碳酸氢钠,以原位产生美金刚碱。合成含有高级醇和生物相容性聚合物的接触粘合剂层。在第二个变体中,接触粘合剂含有高级醇和生物相容性聚合物,以及分散性二氧化硅。为了控制美金刚碱从药物储库中的扩散释放,可以在药物储库和接触粘合剂之间引入速率控制膜。

[0177] 表1:具有两种接触粘合剂制剂的透皮递送系统

[0178]

组分	药物储库	接触粘合剂#1	接触粘合剂#2
	干组合物 (%)	干组合物 (%)	干组合物 (%)
美金刚盐酸盐	25%	0	0
碳酸氢钠	9.73%	0	0
辛基十二烷醇	10%	10%	10%
甘油	10%	0	0
热解法二氧化硅 (AEROSIL® 200)	0	0	7%

[0179]

组分	药物储库	接触粘合剂#1	接触粘合剂#2
	干组合物 (%)	干组合物 (%)	干组合物 (%)
交联聚乙烯吡咯烷酮 (KOLLIDON® CL-M)	15%	20%	0
丙烯酸/乙酸乙烯酯共聚物 (DURO-TAK® 387/87-2287)	30.3%	0	0
聚异丁烯/聚丁烯	0	70%	83%
总量	100%	100%	100%

[0180] 如实施例1中所述,制备透皮递送系统,其包含由中间层分隔开的药物储库和皮肤

接触粘合剂层。示例性系统中的药物储库包含共聚物丙烯酸/乙酸乙烯酯和交联聚乙烯吡咯烷酮 (KOLLIDON-CLM)。将这些基础材料与指定的载体和溶解剂、美金刚盐酸盐和碳酸氢钠混合(表2)。药物储库含有约25重量%的美金刚盐酸盐和9.73重量%的碳酸氢钠,以原位产生美金刚碱。皮肤接触粘合剂层含有高级醇和生物相容性聚合物。

[0181] 表2:透皮递送系统

	药物储库	接触粘合剂
	干组合物 (%)	干组合物 (%)
美金刚盐酸盐	25%	0
碳酸氢钠	9.7%	0
辛基十二烷醇	7%	10%
甘油	10%	0
[0182] 交联聚乙烯吡咯烷酮 (KOLLIDON [®] CL-M)	15%	20%
丙烯酸/乙酸乙烯酯共聚物 (DURO-TAK [®] 387/87-2287)	33.3%	0
聚异丁烯/聚丁烯	0	70%
总量	100%	100%

[0183] 如实施例2中所述制备美金刚透皮系统,以证明由胺盐形式的活性剂和两性无机碱化合物配制的活性剂的递送。通过测量美金刚从系统中和人皮肤上的释放来体外评价美金刚透皮系统,结果示于图2(正方形)。在将透皮系统施用于皮肤后约18小时,实现约12-15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-小时}$ (h) 的稳态通量率。在下降之前,通量率保持稳定约6.5天。因此,在一个实施方案中,用于递送碱形式的活性剂的透皮递送系统由活性剂的胺盐形式和碳酸氢钠制备,以提供在至少约3天或5天或7天(或3-7天)的一段时间内治疗的皮肤通量率或渗透率。在一个实施方案中,稳态体外皮肤通量率在至少约3天或5天或7天(或3-7天)的时间内保持在15%,20%,25%或30%内。也就是说,在时间点y测量的体外皮肤通量与在较早的相邻时间点x处测量的体外皮肤通量不同,其中x和y是在3天、5天或7天测量期内的每个时间点,差异少于15%,20%,25%或30%。

[0184] 还进行对比实施例以说明本文所述的本发明组合物、系统和方法。图2说明了用游离碱形式的药物(菱形),具有药物的胺盐形式但不含碳酸氢钠(圆形),或胺盐形式的药物和两性无机碱化合物(其中,两性无机碱化合物的pKa不是低于活性剂的胺盐形式的pKa,而是更高)(三角形)制备的粘合剂组合物(透皮系统)。在这些对比实施例中,药物的体外皮肤通量不足以进行治疗。

[0185] 包含该组合物的试剂盒/制品

[0186] 在某些方面,本文描述了包含含有美金刚化合物和载体的系统的试剂盒,任选地连同配制包含美金刚化合物的贴剂或栓剂的说明书。试剂盒的组分,例如含有美金刚化合物和载体的系统,任选地与一个或多个隔室中的其它成分,例如胶凝剂,润肤剂,表面活性剂,保湿剂,粘度增强剂,乳化剂等一起。试剂盒可任选地包含用于在CNS疾病的治疗中单独或一起配制系统和/或使用组分的说明书。

[0187] 在相关的实施方案中,本发明的试剂盒包含含有上述组合物的制品(例如,皮内、皮下或透皮贴剂或植入物)。或者,试剂盒可以单独包括各个组分,例如组合物和用于组合物施用的制品分开,任选地与用于组装和/或使用组分的辅助信息一起。

[0188] 在一些实施方案中,提供了填充有单剂量或多剂量组合物的递送系统。优选地,该装置填充有单剂量的组合物。在一个优选的实施方案中,保持药物组合物的储库及其密封装置是可灭菌的,最优选地,至少部分与组合物接触的递送系统以可灭菌的构型构建和组装。具有一个或多个单位剂量的递送系统可以在包装之前或之后使用本领域熟知的方法和技术进行灭菌。个体输送系统可以包装,灭菌和运输;或者,可以立即对整个运输和储存包装进行灭菌,并且单独地移除装置用于分配,而不影响其余单元的无菌性。

[0189] 治疗方法

[0190] 在其他方面,通过本文所述的透皮组合物、装置和/或系统经皮施用至少一种活性剂来治疗疾病、病症和/或障碍的方法。

[0191] 在一些实施方案中,描述了使用组合物和递送系统治疗CNS病症。CNS病症的实例包括但不限于:痴呆(例如,阿尔茨海默病,帕金森病,皮克病,额颞痴呆,血管性痴呆,正常压力脑积水,亨廷顿氏病(HD)和轻度认知障碍(MCI)),神经相关病症,痴呆相关病症,例如癫痫,癫痫症,急性疼痛,慢性疼痛,慢性神经性疼痛,它们可以使用本文所述的组合和方法进行治疗。癫痫病症包括复杂的部分,简单的部分,部分伴有继发性泛发,全身性-包括缺乏,大发作(强直阵挛),强直,失张力,肌阵挛,新生儿和婴儿痉挛。其他特异性癫痫综合征是青少年肌阵挛性癫痫,Lennox-Gastaut综合症,颞叶内侧癫痫,夜间额叶癫痫,伴有精神发育迟滞的进行性癫痫和进行性肌阵挛性癫痫。这些组合还可用于治疗 and 预防由病症引起的疼痛,所述病症包括脑血管疾病,运动神经元疾病(如ALS,脊柱运动性萎缩症,泰伊-萨克斯二氏病,散道夫病(Sandoff disease),家族性痉挛性截瘫),神经退行性疾病(如家族性阿尔茨海默氏症,朊病毒相关疾病,小脑性共济失调,弗里德里希共济失调,SCA,威尔逊氏病,RP,ALS,肾上腺脑白质营养不良,门克丝疾病(Menke's Sx),伴有皮层下梗死的脑常染色体显性遗传性动脉病(CADASIL);脊髓性肌萎缩,家族性肌萎缩侧索硬化,肌营养不良症,恰克-马利-杜斯氏病,神经纤维瘤病,VHL病(von-Hippel Lindau),脆弱X,痉挛性瘫痪,精神疾病(例如,恐慌综合症,一般焦虑症,所有类型的恐怖综合症,躁狂症,躁狂抑郁症,轻躁狂,单相抑郁症,抑郁症,应激障碍,创伤后应激障碍,躯体形式障碍,人格障碍,精神病和精神分裂症)和药物依赖(如酒精,精神兴奋剂(如分裂(crack),可卡因,速度,迈斯(meth)),阿片类药物和尼古丁),结节性硬化症和沃登堡综合征),中风(如血栓形成,栓塞,血栓栓塞,血瘀,静脉曲张和静脉),运动障碍(如,PD,肌张力障碍,良性特发性震颤,迟发性肌张力障碍,迟发性运动障碍和妥瑞氏综合征),共济失调综合征,交感神经系统疾病(如直立性低血压(Shy Drager),橄榄体脑桥小脑变性(Olivopontoicerebellar degeneration),纹状体黑质变性,帕金森病(PD),亨廷顿舞蹈病(HD),格林-巴利病(Gullian Barre),灼性神经

痛, I型和II型复杂区域性疼痛综合征, 糖尿病神经病变和酒精性神经病变), 颅神经疾病(例如, 三叉神经病, 三叉神经痛, 梅尼尔综合征, 舌下神经痛, 吞咽困难, 发音困难和颅神经麻痹), 脊髓损伤, 创伤性脑和脊髓损伤, 放射性脑损伤, 多发性硬化, 胰腺炎后综合征, 朊病毒病, 髓炎, 脊神经根炎, 神经病变(例如, 格林-巴利病 (Guillain-Barre), 与蛋白血症紊乱 (dysproteinemias) 相关的糖尿病, 转甲状腺素蛋白诱导的神经病变, 与HIV相关的神经病变, 与莱姆病相关的神经病变, 与带状疱疹相关的神经病变, 腕管综合征, t骨隧道综合征, 淀粉样蛋白诱导的神经病变, 麻风神经病, 贝尔麻痹, 压迫性神经病, 结节病引起的神经病, 颅神经炎, 重金属诱发的神经病, 过渡金属诱发的神经病, 药物诱发的神经病变), 轴索性脑损伤, 脑病和慢性疲劳综合症。可以用本文描述的系统和方法治疗所有上述病症。

[0192] 本文所用的术语“治疗”、“疗法”、“治疗性”等包括针对病理状况的任何医学干预过程, 并且不仅包括疾病的永久性治愈, 还包括预防疾病, 控制或甚至采取措施减轻疾病或疾病的症状。例如, 关于治疗诸如阿尔茨海默氏病的病症的方法, 该实施方案通常包括相对于未接受化合物或组合物的对象, 在对象中给予化合物或组合物可降低医学病症(例如阿尔茨海默氏症)症状的频率或延迟其发作。这可以包括以改善或稳定对象状况(例如, 精神问题的消退)的方式逆转, 减少或阻止病症的症状、临床体征和潜在病理学。

[0193] 本公开的组合物可包含所公开的组分, 基本上由所公开的组分构成或者由所公开的组分构成。

[0194] 在一个实施方案中, 治疗实施方案通过使对象的组织(例如皮肤组织)与透皮递送系统接触来实施。如本文所定义, “接触”是指将包含活性成分的组合物引入含有靶(例如细胞靶)的样品中, 例如试管, 烧瓶, 组织培养物, 芯片, 阵列, 平板, 微孔板, 毛细管或细胞中, 并在足以使组合物与靶标结合的温度和时间下孵育。使样品与化合物或其他特异性结合组分接触的方法是本领域技术人员已知的, 并且可以根据待运行的测定方案的类型进行选择。孵育方法也是标准的并且是本领域技术人员已知的。在另一个实施方案中, 术语“接触”是指将所用化合物引入患者或对象中以治疗CNS病症, 例如阿尔茨海默氏病或痴呆, 以及其他相关疾病和病症, 并允许该化合物在体内与患者或对象接触。

[0195] 在另一个实施方案中, 治疗实施方案通过将组合物和试剂盒给予对象, 例如患有中枢神经系统疾病如阿尔茨海默病和/或痴呆的患者来实施。术语“给予”是指用作补救剂, 例如通过以例如透皮接受这种药物的方式放置药物, 并有效地实现其预期目的。

[0196] 给予治疗化合物作为疾病或病症的有效治疗方案的“对象”或“患者”优选是人, 但可以是任何动物, 包括在试验或筛选或活性实验的背景下的实验动物。因此, 如本领域普通技术人员容易理解的, 所述方法、化合物和组合物特别适合给予任何动物, 特别是哺乳动物, 并且包括但不限于人, 家畜, 例如猫科动物或犬科动物, 农场动物, 例如但不限于牛, 马, 山羊, 绵羊和猪科目, 野生动物(无论是在野外还是在动物园中), 研究动物, 如小鼠, 大鼠, 兔, 山羊, 绵羊, 猪, 狗, 猫等, 禽类, 如鸡, 火鸡, 鸣禽等, 例如用于兽医医学用途。

[0197] 如本文所用的术语“治疗有效量”是指无毒但足以提供所需治疗效果的活性剂的量。“有效”的量将因对象而异, 取决于个体的年龄和一般状况, 具体的一种或多种活性剂等, 如本领域技术人员已知的那样。

[0198] 可以使用本领域已知的方法监测组合对对象的治疗。参见, 例如, Forchetti等, “治疗患有中度至重度阿尔茨海默病的患者: 近期药理学研究的意义 (Treating Patients

with Moderate to Severe Alzheimer's Disease: Implications of Recent Pharmacologic Studies)", Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 7(4):155-161, 2005 (PMID:16163398)。使用该组合治疗的功效优选通过以定量方式检查对象的症状来评估,例如通过注意不良症状、行为或发作的频率降低,或症状持续恶化的时间增加。在成功治疗中,对象的状态将得到改善(即,复发的频率将降低,或持续进展的时间将增加)。术语“治疗”在本文中关于治疗诸如阿尔茨海默氏病的病症的方法,通常包括相对于未接受化合物或组合物的对象,在对象中给予化合物或组合物可降低医学病症(例如阿尔茨海默氏症)症状的频率或延迟其发作。这可以包括以改善或稳定对象状况(例如,精神问题的消退)的方式逆转,减少或阻止病症的症状、临床体征和潜在病理学。

[0199] 基于本文所述的示例性组合物和透皮递送系统(也称为透皮装置),提供了用美金刚治疗合适病症的方法。在一些实施方案中,本文提供了包含美金刚的组合物和装置,其用于治疗,延迟进展,延迟发作,减缓进展,预防,提供缓解,以及改善认知障碍或疾病的症状。在一些实施方案中,提供包含美金刚的组合物和装置用于维持心理功能,包括但不限于维持思维,记忆,说话技巧以及管理或调节认知障碍或疾病的一种或多种行为症状中的至少一种。在一些实施方案中,认知障碍是阿尔茨海默氏病。在具体的实施方案中,认知障碍是阿尔茨海默氏型痴呆。在一些实施方案中,提供包含美金刚的组合物和装置用于治疗轻度、中度或重度阿尔茨海默病等。

[0200] 治疗阿尔茨海默病及其症状

[0201] 阿尔茨海默病是老年性痴呆的最常见原因,其特征在于与胆碱能神经元变性相关的认知缺陷。阿尔茨海默氏症影响了6-8%的65岁以上人群和近30%的85岁以上人群(Sozio等, Neurophysiatrie Disease and Treatment, 2012, 8:361-368),涉及认知功能和行为能力的丧失。阿尔茨海默病的病因尚不完全清楚。由于阿尔茨海默病与几种脑神经递质(包括乙酰胆碱(Ach))的水平降低有关,目前的治疗包括给予胆碱酯酶抑制剂。胆碱酯酶抑制剂通过抑制胆碱酯酶和/或丁酰胆碱酯酶来降低突触间隙中乙酰胆碱的水解,其增加乙酰胆碱水平,从而改善神经传递(同上)。

[0202] 本文所述的透皮装置可设计用于长期使用和/或连续给予活性剂。FDA已批准美金刚的剂量为2毫克,5毫克,7毫克,10毫克,14毫克,21毫克和28毫克。应当理解,每个透皮装置的活性剂的总剂量将由装置的尺寸和粘合剂基质内活性剂的负载量决定。在一个实施方案中,活性剂是游离碱形式的美金刚。与盐形式(例如美金刚盐酸盐)相比,较低的美金刚碱的药物负载可能是有效的。包括较低药物负载以实现功效的能力导致装置的较低侧轮廓(较薄)和/或较小尺寸,这两者都是减少不适所希望的。在一些实施方案中,透皮装置的施用期为约1-10天,1-7天,1-5天,1-2天,3-10天,3-7天,3-5天,5-10天和5-7天,包括端值。在一些实施方案中,活性剂在施用期间作为连续和/或持续释放从粘合剂基质中释放。

[0203] 在一些实施方案中,透皮递送系统可以与其他药物活性物质一起施用以用于组合疗法,例如多奈哌齐(ARICEPT[®]),卡巴拉汀(EXCELON[®]),加兰他敏(RAZADYNE[®]),哌甲酯,艾考哌齐,吡啶斯的明,依酚氯铵(edrophonium),新斯的明,毒扁豆碱(physostigmine),石杉碱甲,毒扁豆酚碱(phenserine),他克林,包括选自以下的L型钙通道阻滞剂:氨氯地平,非洛地平,伊拉地平,拉西地平,乐卡地平,尼卡地平,硝苯地平,尼莫地平,尼群地平,尼索地平,或(+)异丙基2-甲氧基乙基4-(2-氯-3-氰基-苯基)-1,

4-二氢-2,6-二甲基吡啶-3,5-二羧酸酯,或它们的组合。FDA批准了以下日剂量:a)多奈哌齐:5mg,10mg和23mg;(b)卡巴拉汀:1.5mg,2.0mg,3.0mg,4.5mg,4.6mg,6.0mg,9.0mg,9.5mg和13.3mg;(c)哌甲酯:2.5mg,5mg,10mg,15mg,18mg,20mg,27mg,30mg,36mg,40mg,50mg,54mg和60mg;(d)加兰他敏:4mg,8mg,12mg,4mg/mL,16mg,24mg;(e)吡啶斯的明:5mg/mL,180mg,60mg,60mg/5mL;(f)依酚氯铵:10mg/mL;(g)新斯的明/毒扁豆碱:0.5-2.0mg(静脉内;腹膜内);(h)L-型钙通道阻滞剂,例如,伊拉地平:5-20mg/天。

[0204] 提供了一种将美金刚碱透皮递送至对象的方法。在该方法中,将透皮递送系统应用于皮肤,并且在将透皮递送系统应用于对象的皮肤时,发生美金刚碱的透皮递送,以提供与口服给予治疗剂生物等效的药剂(或代谢物)的全身血液浓度。如下所述,通过以下方法建立生物等效性:(a)自透皮递送系统给予和通过口服递送给予的治疗剂的相对平均 $C_{\text{最大}}$ 和AUC的90%置信区间在0.80和1.25之间,或(b)自透皮递送系统给予和通过口服递送给予的治疗剂的AUC和 $C_{\text{最大}}$ 的比率的90%置信区间在0.80和1.25之间。

[0205] 常规用于评估体内(即给予动物或人对象时)剂型行为的标准药代动力学(PK)参数包括 $C_{\text{最大}}$ (血浆中药物的峰值浓度), $T_{\text{最大}}$ (达到峰值药物浓度的时间)和AUC(血浆浓度对时间曲线下的面积)。用于确定和评估这些参数的方法是本领域熟知的。本文所述的透皮递送系统的理想药代动力学特征包括但不限于:(1)以相同剂量给药,给予后在哺乳动物对象的血浆中测定时,透皮递送形式的美金刚的 $C_{\text{最大}}$ 与口服递送或静脉内递送形式的药物的 $C_{\text{最大}}$ 生物等效;和/或(2)以相同剂量给药,给予后在哺乳动物对象的血浆中测定时,透皮递送形式的美金刚的AUC与口服递送或静脉内递送形式的药物的AUC优选生物等效;和/或(3)以相同剂量给药,给予后在哺乳动物对象的血浆中测定时,透皮递送形式的美金刚的 $T_{\text{最大}}$ 在口服递送或静脉内递送形式的药物的 $T_{\text{最大}}$ 的约80-125%内。优选地,透皮递送系统表现出具有上述特征(1)、(2)和/或(3)中的两个或更多个的组的PK曲线。或者,透皮递送系统显示具有特征(1)和/或(2)的PK曲线。

[0206] 在药物开发领域中,本领域技术人员将容易了解和理解术语“生物等效性”。各种监管机构都有严格的标准和测试,用于评估两种药品是否具有生物等效性。这些标准和测试通常用于整个制药行业,生物等效性评估被认为是药物开发计划中的标准活动形式,其中一种产品的特性和性能与另一种产品的特性和性能进行比较。实际上,在寻求批准销售某些类型的产品(例如根据FDA的“简化新药申请”程序评估的那些产品)时,要求后续产品与参考产品生物等效。

[0207] 在一个实施方案中,所述方法包括向禁食状态的对象提供和/或施用包含美金刚碱的透皮递送系统与口服或静脉内给予同样在禁食状态的对象所述药剂(碱或盐形式)生物等效,特别是由美国食品药品监督管理局和相应的欧洲监管机构(EMA)给出的 $C_{\text{最大}}$ 和AUC指南所定义的那样。根据美国FDA和欧洲的EMA指南,如果AUC和 $C_{\text{最大}}$ 的90%置信区间(CI)在0.80至1.25之间($T_{\text{最大}}$ 测量与监管目的的生物等效性无关),则两种产品或方法是生物等效的。欧洲的EMA之前使用了不同的标准,要求AUC的90%CI在0.80到1.25之间, $C_{\text{最大}}$ 的90%CI在0.70到1.43之间。确定 $C_{\text{最大}}$ 和AUC的方法是本领域熟知的。

[0208] 因此,在一个实施方案中,提供了将美金刚碱递送至对象的方法。该方法包括提供包含美金刚的透皮递送系统,和施用或指导将透皮递送系统施用于对象的皮肤。该方法实现了在稳定状态下透皮递送美金刚,其与口服给予治疗剂生物等效,其中生物等效性通过

以下方式确定：(a) 自透皮递送系统给予和通过口服递送的治疗剂的相对平均 $C_{\text{最大}}$ 和AUC的90%置信区间在0.70至1.43或0.80至1.25之间，或(b) 自透皮递送系统给予和通过口服递送的治疗剂的AUC和 $C_{\text{最大}}$ 的几何平均比率的90%置信区间在0.70至1.43或0.80至1.25之间。

[0209] 实施例

[0210] 以下实施例本质上是说明性的且绝非限制性的。

[0211] 实施例1

[0212] 美金刚透皮递送系统

[0213] 包含美金刚的透皮递送系统如下制备。

[0214] 制备药物储库：将美金刚盐和碱性盐溶解在乙酸乙酯、异丙醇、丙二醇和乙酰丙酸的混合物中，形成澄清溶液。在一个变体中，加入热解法二氧化硅(AEROSIL[®]200P)并将混合物均质化。向均质混合物中加入丙烯酸/乙酸乙烯酯的共聚物(DURO-TAK[®]387-2287)并混合直至混合物变得均质。

[0215] 将粘合剂配方混合物涂覆在硅化的聚对苯二甲酸乙二醇酯衬垫上，并在Werner Mathis涂布机中在60°C下干燥8分钟，得到干燥的粘合剂层。

[0216] 使用两个干燥粘合剂层制造透皮递送系统，所述干燥粘合剂层之间用非织造聚酯织物夹在一起。然后，用背衬膜代替涂覆的聚对苯二甲酸乙二醇酯衬垫。

[0217] 制备接触粘合剂：将辛基十二烷醇、交联的微粉化聚乙烯吡咯烷酮(KOLLIDON[®]CL-M)和任选的溶剂混合，并将混合物均质化。向均质化的混合物中加入聚异丁烯/聚丁烯(PIB/PB)并充分混合。聚异丁烯/聚丁烯粘合剂溶液是10%聚异丁烯(称为Oppanol[®]B-100)，50%聚异丁烯(称为Oppanol[®]B-12)和40%聚丁烯(称为Indopol[®]H1900)的混合物。湿粘合剂配方涂在剥离衬垫上并干燥。

[0218] 层压和模切：速率控制膜(CELGARD[®]2400)或非织造膜层(Reemay[®]2250)层压在药物储库的粘合剂侧。然后将接触粘合剂层压在与药物储库层压的速率控制膜的顶部。替换药物储库侧的剥离衬垫并用背衬膜层压。

[0219] 然后从层压材料模切透皮递送系统。

[0220] 实施例2

[0221] 美金刚盐透皮制剂与碳酸氢钠

[0222] 制备含药粘合剂：将2.0g甘油和2.0g辛基十二烷醇与29.35g乙酸乙酯和1.86g异丙醇的混合物混合。在该溶液中，通过搅拌分散5.0g美金刚盐酸盐和1.95g碳酸氢钠。向分散体中加入3.0g交联聚乙烯吡咯烷酮(KOLLIDON[®]CL-M)并使用Silverson混合器均化器均质化。向均质化的药物/交联聚乙烯吡咯烷酮分散体中加入11.99g丙烯酸酯共聚物(DURO-TAK[®]387-2287，固含量50.5%)并充分混合。将湿粘合剂制剂涂覆在剥离衬垫上，并使用Werner Mathis涂布机干燥，得到15mg/cm²的干涂层重量。

[0223] 制备接触粘合剂：将2.0g辛基十二烷醇与20.67g正庚烷混合。向溶液中加入4.00g交联聚乙烯吡咯烷酮(KOLLIDON[®]CL-M)后，使用Silverson混合均化器将混合物均质化。向均质化的混合物中加入23.33g聚异丁烯/聚丁烯(60/40)粘合剂溶液(固含量60%)并充分混合。聚异丁烯/聚丁烯粘合剂溶液是10%聚异丁烯(称为Oppanol[®]B-100)，50%聚异

丁烯(称为Oppanol[®] B-12)和40%聚丁烯(称为Indopol[®] H1900)的混合物。将湿粘合剂制剂涂覆在剥离衬垫上,并使用Werner Mathis涂布机干燥,得到得到5mg/cm²的干涂层重量。

[0224] 层压和模切:将聚丙烯微孔膜(Celgard[®] 2400)层压在含药粘合剂层和接触粘合剂层之间。在层压微孔膜之前,通过用辛基十二烷醇涂覆它来预处理以填充膜的孔。替换含药粘合剂一侧的剥离衬垫并用背衬3MSCOTCHPAK[®] 1012层压。将最后的五层层压材料冲切成贴片。图4描绘了贴片的设计。

[0225] 体外皮肤通量的评价:从皮肤银行获得人尸体皮肤并冷冻直至准备使用。解冻后将皮肤置于60℃的水中1-2分钟,并将表皮与真皮小心地分开。表皮立即使用或包裹并冷冻以备后用。

[0226] 使用具有0.64cm²的有效扩散面积的Franz型扩散池进行体外皮肤通量研究。表皮安装在扩散池的供给和接收隔室之间。将透皮递送系统置于皮肤上,并将两个隔室紧紧地夹在一起。

[0227] 在接收隔室中装入0.01M磷酸盐缓冲液,pH=6.5,含有0.01%庆大霉素。接收隔室中使用磁力搅拌棒连续搅拌接收隔室中的溶液。温度保持在32±0.5℃。以定期间隔从接收溶液中取出样品,并用新鲜的磷酸盐缓冲溶液替换接收溶液。使用美金刚的LCMS分析样品中的药物含量。

[0228] 通量分布结果显示在图2中(正方形)。该实施例中的通量相对较高并且在7天内保持相对恒定。

[0229] 实施例3

[0230] 用透皮递送系统体内给予美金刚

[0231] 如实施例1中所述制备包含美金刚的透皮递送系统。将人对象随机分成两组,用透皮递送系统或口服给予美金刚(NAMENDA[®])治疗,在研究的第1天和第7天服用7mg。将透皮递送系统施用于皮肤并佩戴一周,然后移除。每天从用透皮递送系统治疗的对象中采集血样。在用口服递送的美金刚治疗的组中,在第1天和第7天以频繁的小时间隔采集血液样品,并且在第8,10,12和14天再次采集血液样品。测量治疗组中美金刚的平均血浆浓度。

[0232] 虽然上面已经讨论了许多示例性方面和实施例,但是本领域技术人员将认识到其某些修改、排列、添加和子项组合。因此,以下所附权利要求和之后导入的权利要求旨在被理解为包括所有这类修改、排列、添加及其子项组合,如在其真正精神和范围内那样。

[0233] 方便起见,将说明书、实施例和权利要求中使用的特定术语汇集在此。除非另外定义,否则,本文中所使用的所有技术和科学术语都具有本文所属领域普通技术人员通常所理解的含义。

[0234] 除非另有说明,否则所有百分比、份数和比例均基于局部组合物的总重量,并且所有测量均在约25℃下进行。

[0235] 通过保留对任何此类群组的任何个体成员进行限制或排除的权利,包括群组内的任何子范围或子范围的组合,可以根据范围或以任何类似方式声明,小于本发明的完整量度可以出于任何原因要求保护。此外,通过保留对任何个体取代基,类似物,化合物,配体,结构或其群组或要求保护的群组的任何成员进行限制或排除的权利,小于本发明的完整量度可以出于任何原因要求保护。

[0236] 贯穿本公开内容,引用了各种专利,专利申请和出版物。这些专利、专利申请,登录信息(例如,由PUBMED或PUBCHEM登录号识别的)和出版物的公开内容通过引用结合到本公开中,以便更全面地描述本公开日期的本领域技术人员已知的现有技术。本公开将在所引用的专利、专利申请和出版物与本公开之间存在任何不一致的情况下进行管理。

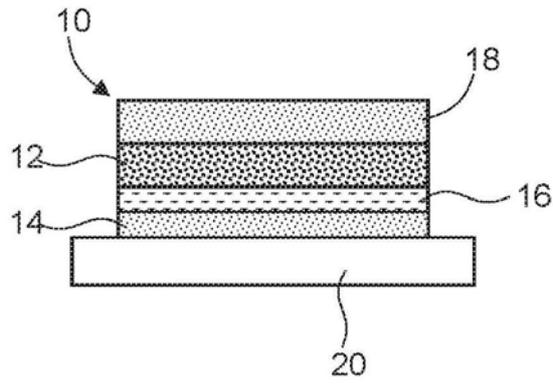


图1A

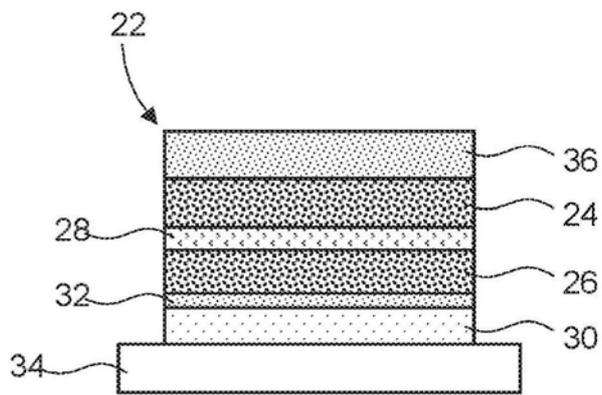


图1B

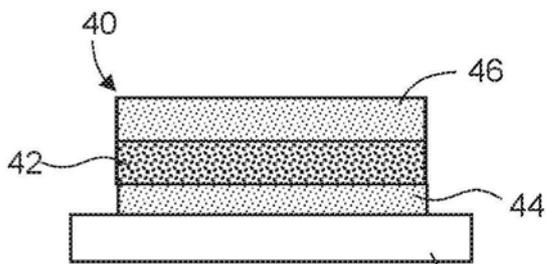


图 1C

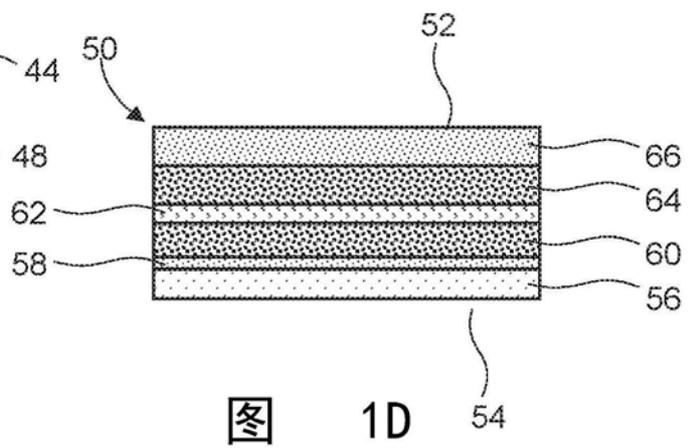


图 1D

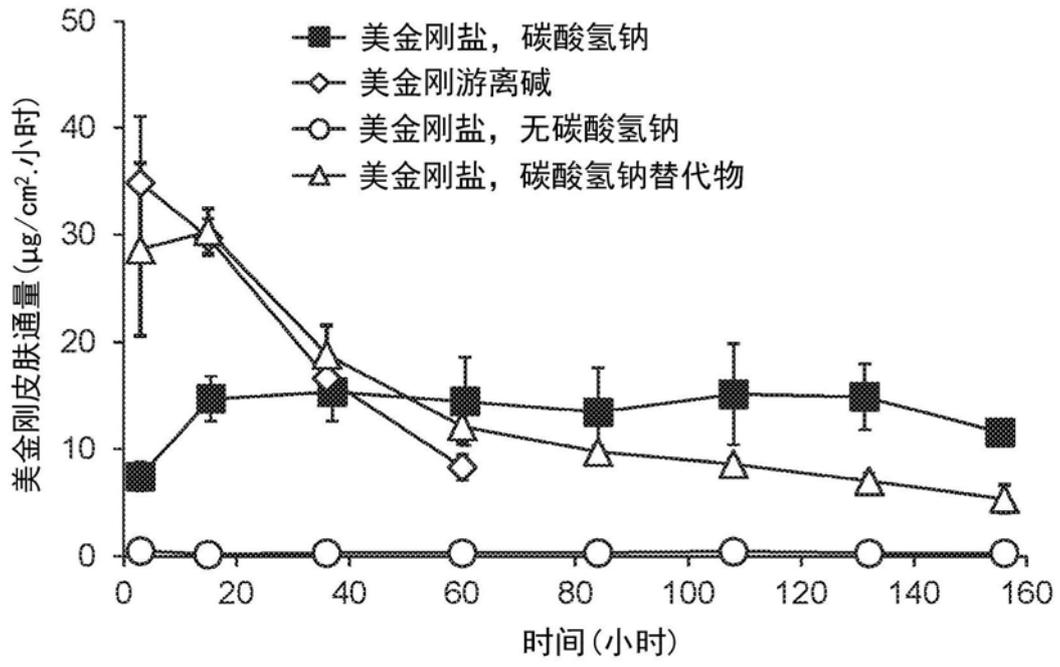


图2