



(51) МПК
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/58 (2017.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/13 (2021.08); A61K 9/70 (2021.08); A61K 31/045 (2021.08); A61K 47/10 (2021.08); A61K 47/58 (2021.08); A61P 25/28 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2019105280, 26.07.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.07.2017

Дата регистрации:
21.01.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

27.07.2016 US 62/367,502;
 16.11.2016 US 62/423,133;
 10.01.2017 US 62/444,745;
 10.01.2017 US 62/444,763;
 10.02.2017 US 62/457,791;
 10.02.2017 US 62/457,794;
 10.05.2017 US 62/504,391

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2020 Бюл. № 24

(45) Опубликовано: 21.01.2022 Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 27.02.2019

(86) Заявка РСТ:
US 2017/044051 (26.07.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/022818 (01.02.2018)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЛИ, Эун Соо (US),
 СИНГХ, Парминдер (US),
 САГИ, Аппала (US),
 ДЖАЙН, Амит К. (US)

(73) Патентообладатель(и):

КОРИУМ ИНТЕРНЭШНЛ, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: RU 2578971 C2, 27.03.2016. WO 2007132476 A2, 22.11.2007. EP 0481443 A1, 22.04.1992. JP 2009013171 A, 22.01.2009. US 2013211353 A1, 15.08.2013. US 4752478 A, 21.06.1988. Кадырова Р.Г. и др., Биогенные свойства солей лития: Ученые записки Казанской Государственной Академии ветеринарной медицины. Казань: Т.209. стр.151-156. 2012 г.

(54) ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ МЕМАНТИНА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицины, а именно к трансдермальной системе доставки для системной доставки мемантина, содержащей: (а) контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы для

трансдермальной доставки на кожу потребителя; (b) промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (с) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, причем слой резервуара лекарственного средства

по существу состоит из соли мемантина и щелочной соли, средства, усиливающего проникновение, которое представляет собой высший спирт, носителя в виде гидрофильного растворителя, сшитого поливинилпирролидона, и сополимера акрилата, где щелочная соль представляет собой ацетат, оксалат, цитрат, тартрат, бикарбонат или гидросульфид Na^+ , K^+ , Mg^{2+} или Ca^{2+} , где после нанесения трансдермальной системы доставки на кожу индивидуума мемантиновое основание образуется *in situ* в результате реакции соли мемантина и щелочной соли, также относится к композициям

для системной доставки мемантина и к способу доставки мемантина индивидууму, нуждающемуся в этом, включающему приведение в контакт ткани индивидуума с трансдермальной системой доставки. Группа изобретений обеспечивает создание трансдермальных композиций с лекарственными средствами, которые способствуют стабильному длительному введению средств против деменции (например, 1-10 дней или более), которое обеспечивает стабильное и эффективное высвобождение средства в течение периода введения и имеет подходящую адгезию для длительного введения. 7 н. и 29 з.п. ф-лы, 3 пр., 2 табл., 2 ил.

R U
2 7 6 4 7 6 4
C 2
4 9 7 4 9 7

R U
2 7 6 4 7 6 4
C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/58 (2017.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/13 (2021.08); *A61K 9/70* (2021.08); *A61K 31/045* (2021.08); *A61K 47/10* (2021.08); *A61K 47/58* (2021.08); *A61P 25/28* (2021.08)

(21)(22) Application: **2019105280, 26.07.2017**(24) Effective date for property rights:
26.07.2017Registration date:
21.01.2022

Priority:

(30) Convention priority:
27.07.2016 US 62/367,502;
16.11.2016 US 62/423,133;
10.01.2017 US 62/444,745;
10.01.2017 US 62/444,763;
10.02.2017 US 62/457,791;
10.02.2017 US 62/457,794;
10.05.2017 US 62/504,391(43) Application published: **27.08.2020 Bull. № 24**(45) Date of publication: **21.01.2022 Bull. № 3**(85) Commencement of national phase: **27.02.2019**(86) PCT application:
US 2017/044051 (26.07.2017)(87) PCT publication:
WO 2018/022818 (01.02.2018)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B.Spaskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

LEE, Eun Soo (US),
SINGH, Parminder (US),
SAGI, Appala (US),
JAIN, Amit K. (US)

(73) Proprietor(s):

CORIUM INTERNATIONAL, INC. (US)(54) **TRANSDERMAL MEMANTINE DELIVERY SYSTEMS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the field of medicine, namely, to a transdermal delivery system for systemic delivery of memantine, containing: (a) an adhesive layer in contact with the skin, for adhering the transdermal delivery system to the skin of

the consumer; (b) an intermediate layer in direct contact with the adhesive layer; (c) a medicinal product container layer on the intermediate layer, wherein the medicinal product container layer substantially consists of a memantine salt and an alkaline salt, a penetration-increasing agent constituting a higher alcohol, a carrier

in the form of a hydrophilic solvent, cross-linked polyvinylpyrrolidone, and a copolymer of acrylate, wherein the alkaline salt constitutes an acetate, oxalate, citrate, tartrate, bicarbonate, or hydrogen sulphide Na⁺, K⁺, Mg²⁺ or Ca²⁺, wherein, after the transdermal delivery system is applied to the skin of the individual, a memantine base is formed in situ as a result of reaction of the memantine salt and the alkaline salt, also relates to compositions for systemic delivery of memantine and to a method for delivering memantine to an

individual in need thereof, including bringing a tissue of the individual in contact with the transdermal delivery system.

EFFECT: group of inventions ensures creation of transdermal compositions with medicinal products contributing to stable long-term introduction of anti-dementia agents (e.g., 1 to 10 days or longer), ensuring stable and efficient release of the agent during the introduction period and having suitable adhesion for prolonged introduction.

36 cl, 3 ex, 2 tbl, 2 dwg

R U 2 7 6 4 7 6 4 C 2

R U 2 7 6 4 7 6 4 C 2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

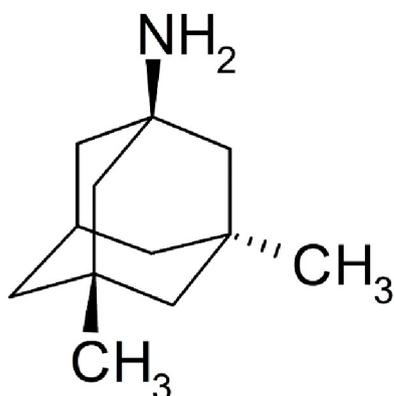
[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявке США № 62/504391, поданной 10 мая 2017 года; предварительной заявке США № 62/457794, поданной 10 февраля 2017 года; предварительной заявке США № 62/457791, поданной 10 февраля 2017 года; предварительной заявке США № 62/444763, поданной 10 января 2017 года; предварительной заявке США № 62/444745, поданной 10 января 2017 года; предварительной заявке США № 62/423133, поданной 16 ноября 2016 года; и предварительной заявке США № 62/367502, поданной 27 июля 2016 года, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Варианты осуществления, описанные в настоящем описании, относятся к трансдермальным системам доставки, содержащим мемантин или его соль для системной доставки основания мемантина. В других вариантах осуществления описаны способы лечения неврологических нарушений у индивидуумов путем применения систем для доставки, содержащих соединения мемантина.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Мемантин представляет собой производное амантадина с аффинностью в отношении рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) от низкой до умеренной. Он является неконкурентным антагонистом рецептора NMDA, который предпочтительно связывается с катионными каналами, управляемыми рецептором NMDA. Он блокирует эффекты избыточных уровней глутамата, которые могут приводить к нейрональной дисфункции. В настоящее время он находится на стадии исследования для лечения болезни Альцгеймера. Он имеет химическую структуру 3,5-диметиладамантан-1-амина (формула I):



Формула I

[0004] Мемантин имеет молекулярную массу 179,31 г/моль и является липофильным (значение $\text{Log}P$ 3,08; описанный диапазон 3,31-2,07; см., номер доступа DRUGBANK № DB01043). Также его часто упоминают в медицинской литературе как 1-амино-3,5-диметиладамантан; 1,3-диметил-5-адамантанамина; 3,5-диметил-1-адамантанамина; 3,5-диметил-1-аминоадамантан и 3,5-диметилтрицикло(3.3.1.1(3,7))декан-1-амин.

[0005] Пероральная таблетка мемантина гидрохлорида (NAMENDA®; молекулярная масса мемантина HCl составляет 215,77 г/моль) одобрена в США для применения для лечения болезни Альцгеймера от умеренной до тяжелой, либо отдельно, либо в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы (AChEI). Вследствие природы когнитивных нарушений, пероральные лекарственные средства могут быть связаны с проблемами соблюдения пациентом режима лечения, особенно в случае составов, которые необходимо принимать в течение дня.

[0006] В настоящее время клинически одобренное лекарственное средство мемантина гидрохлорида вводят перорально в форме раствора или таблетки. Чтобы обеспечить более удобный режим дозирования и более низкое количество принимаемых дозированных единиц с улучшением следования терапии, в 2010 году был одобрен состав мемантина с замедленным высвобождением (ER) (NAMENDA XR®) для лечения болезни Альцгеймера. Однако недостаток, состоящий в переменных колебаниях между максимальной и минимальной концентрациями в равновесном состоянии (PTF), ограничивает введение мемантина пероральным путем (Chladek *et al.*, *J. Appl. Biomed.*, 6: 39-45, 2008). В связи с этим, трансдермальное введение мемантина может быть привлекательной альтернативной терапевтической возможностью лечения неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция.

[0007] Для усовершенствования существующих составов и систем для доставки мемантина *in vivo* были предложены различные стратегии, включая трансдермальный, инъекционный и ректальный (суппозитории) пути введения. Например, в публикации патента США № 2008-0107719 описан впитывающийся через кожу препарат мемантина для применения в качестве лекарственного средства против глаукомы. В публикации патента США № 2006-0035888 описан состав мемантина с замедленным высвобождением для лечения шизофрении. В других трансдермальных системах доставки предлагается использование усиливающих средств для трансдермальной доставки лекарственного средства, см., например, патент США № 6929801. Несмотря на эти идеи, в США отсутствуют трансдермальные пластыри или устройства с мемантином.

[0008] Трансдермальные пластыри одобрены FDA для доставки низкомолекулярных соединений, которые могут проходить через кожу, которые достаточно эффективны, чтобы быть активными, и которые удовлетворяют клиническую потребность (Pastore *et al.*, *Br J Pharmacol.*, 172(9): 2179-2209, 2015). Они ограничиваются антиму斯卡риновыми средствами (например, скополамин, оксibuтинин), гормонами (например, эстрадиол, тестостерон), блокаторами натриевых каналов (например, лидокаин), нитратами (например, нитроглицерин), адренергическими средствами (например, клонидин), дофаминергическими средствами (например, метилфенидат), ингибиторами MAO (например, селегилин), агонистами дофамина (например, ротиготин) и холинэргическими средствами (например, ривастигмин). Однако в настоящее время существует только один одобренный FDA трансдермальный продукт для доставки лекарственного средства против деменции (пластырь с ривастигмином EXELON® , производимый Novartis Pharmaceuticals).

[0009] Трансдермальная доставка основных лекарственных средств, включая мемантин, может быть особенно трудной вследствие низкой способности проходить через кожу. Кроме того, некоторые активные средства имеют плохую или низкую растворимость в адгезивах и/или других компонентах, используемых в типичных трансдермальных составах. Кроме того, существует потребность в стабильном длительном ведении средств против деменции (например, 1-10 дней или более), которое обеспечивает стабильное и эффективное высвобождение средства в течение периода введения и имеет подходящую адгезию для длительного введения.

[0010] Таким образом, существует потребность в трансдермальных композициях, устройствах и способах, которые устраняют эти недостатки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Аспекты и их варианты осуществления, описанные и проиллюстрированные ниже, являются типовыми и иллюстративными, и не ограничивающими объем.

[0012] Варианты осуществления, описанные в настоящем описании, относятся к

композициям, системам и способам лечения неврологических заболеваний, таких как, но не ограничиваясь ими, болезнь Альцгеймера. Аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения являются усовершенствованием относительно существующих способов путем предоставления композиций, которые составлены для трансдермальной

5 доставки активных ингредиентов.

[0013] В частности, задачей и преимуществом композиций, систем и вариантов осуществления настоящего изобретения является обеспечение синтеза основания мемантина *in situ* путем предоставления компонентов аппарата синтеза в области применения. Предусматривается, что применение аппарата *in situ* не только значительно

10 повысит биодоступность лекарственного средства, но также обеспечит постоянную и длительную доставку лекарственного средства для различных терапевтических применений.

[0014] Кроме того, предусматривается, что системы доставки, описанные в настоящем описании, обеспечат простоту титрования, оптимальное постоянное дозирование,

15 лучшее соблюдение пациентом режима лечения и лучшую приверженность терапии по сравнению с существующими способами доставки.

[0015] Кроме того, варианты осуществления, описанные в настоящем описании, преимущественно относятся к лечению нарушений центральной нервной системы (ЦНС), и, в частности, неврологических нарушений, таких как болезнь Альцгеймера,

20 болезнь Паркинсона и болезнь Гентингтона, с использованием систем и устройств.

Системы и способы по настоящему изобретению могут помочь устранить или снизить вариабельность всасывания и высокий метаболизм первого прохождения, ассоциированный с перорально вводимым мемантином у пациентов, страдающих вышеупомянутыми неврологическими нарушениями. Кроме того, композиции и системы

25 по настоящему изобретению могут дополнительно обеспечивать быстрое и эффективное всасывание лекарственного средства в кровоток без необходимости в иглах для подкожных инъекций и инъекционных систем. Более того, простота доставки, обеспечиваемая системами и композициями, описанными в настоящем описании, может улучшить приверженность пациента лечению, одновременно минимизируя риск

30 неправильного дозирования. Наконец, системы и способы, описанные в настоящем описании, могут обеспечить возможность самостоятельного лечения пациентами без необходимости в постоянном наблюдении медицинскими специалистами.

[0016] В одном аспекте предусматриваются системы трансдермальной доставки для системной доставки основания мемантина. В некоторых вариантах осуществления

35 система содержит последовательно от стороны, обращенной к коже, (a) контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы для трансдермальной доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит

адгезивный состав, который необязательно не содержит основание мемантина и/или соль мемантина; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с

40 контактирующим с кожей адгезивным слоем; (c) резервуар лекарственного средства (слой резервуар лекарственного средства) в контакте с промежуточным слоем; и (d)

по меньшей мере первый слой подложки, контактирующий с резервуаром лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления система необязательно

45 дополнительно содержит (e) адгезивный внешний слой, контактирующий с первым слоем подложки, и/или (f) второй слой подложки, контактирующий с первым слоем подложки или адгезивным внешним слоем. В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер или сополимер,

(ii) растворитель, (iii) носитель, (iv) необязательное дезинтегрирующее средство, и (v)

основание мемантина, образующееся *in situ* реакцией соли мемантина с щелочной солью. В некоторых вариантах осуществления система доставки содержит промежуточный слой.

5 [0017] В некоторых вариантах осуществления слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, содержащий сополимер акриловая кислота/винилацетат, (ii) по меньшей мере один растворитель, (iii) по меньшей мере один носитель, (iv) необязательное дезинтегрирующее средство и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* реакцией соли мемантина с щелочной солью.

10 [0018] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для системной доставки мемантина содержит (a) контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы для трансдермальной доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном
15 слое, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, содержащий винилацетат и по меньшей мере один акрилат, выбранный из группы, состоящей из 2-этилгексилакрилата, гидроксипропилакрилата и глицидилакрилата, (ii) по меньшей мере один растворитель, (iii) по меньшей мере один носитель, (iv) по меньшей мере одно дезинтегрирующее средство и (v) основание мемантина, образующееся *in*
20 *situ* реакцией соли мемантина с щелочной солью; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше.

[0019] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для системной доставки мемантина содержит (a) контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы для трансдермальной доставки на кожу потребителя, причем
25 контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один растворитель, который представляет собой высший спирт, выбранный из группы, состоящей из лаурилового спирта, изостеарилового спирта,
30 октилдодеканолола и олеилового спирта, (iii) по меньшей мере один носитель, (iv) необязательное дезинтегрирующее средство и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше.

35 [0020] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для системной доставки мемантина содержит (a) контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы для трансдермальной доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий
40 с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, если имеется, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один растворитель, (iii) по меньшей мере один носитель, выбранный из группы, состоящей из глицерина, пропиленгликоля и жидкого полиэтиленгликоля, (iv) по меньшей мере одно дезинтегрирующее средство
45 и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше.

[0021] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для

системной доставки мемантина содержит (а) контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы для трансдермальной доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один растворитель или средство, усиливающее проникновение, (iii) по меньшей мере один носитель, носитель, который представляет собой гидрофильный растворитель, (iv) по меньшей мере одно дезинтегрирующее средство, и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше, где контактирующий с кожей адгезивный слой не содержит носитель в виде гидрофильного растворителя.

[0022] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для системной доставки мемантина содержит (а) контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы для трансдермальной доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один растворитель, (iii) по меньшей мере один носитель, (iv) по меньшей мере одно дезинтегрирующее средство, выбранное из группы, состоящей из поливинилпирролидона (PVP) или поливинилового спирта (PVA), или их сшитого производного, и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше. В некоторых вариантах осуществления, где дезинтегрирующее средство представляет собой сшитый поливинилпирролидон.

[0023] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для системной доставки мемантина содержит (а) контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы для трансдермальной доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем, где промежуточный слой представляет собой контролируемую скорость мембрану для основания мемантина; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один растворитель, (iii) по меньшей мере один носитель, (iv) по меньшей мере одно дезинтегрирующее средство, и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше. В некоторых вариантах осуществления контролирующая скорость мембрана содержит микропористый полипропилен. В некоторых вариантах осуществления контролирующая скорость мембрана содержит нетканый полиэфир.

[0024] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для системной доставки мемантина содержит (а) контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы для трансдермальной доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном

слое, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один растворитель, (iii) по меньшей мере один носитель, (iv) по меньшей мере одно дезинтегрирующее средство, и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* путем реакции галогенидной соли мемантина с щелочной солью; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше. В одном варианте осуществления галогенидная соль включает хлорид мемантина (мемантин HCl).

[0025] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для системной доставки мемантина содержит (a) контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы для трансдермальной доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один растворитель, (iii) по меньшей мере один носитель, (iv) по меньшей мере одно дезинтегрирующее средство, и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью, выбранной из группы, состоящей из ацетата натрия, бората натрия, метабората натрия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, цитрата калия, ацетата калия, фосфата натрия, фосфата калия, гидрофосфата натрия, оксилата натрия, сукцината натрия, цитрата натрия и салицилата натрия; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше. В некоторых вариантах осуществления щелочная соль включает бикарбонат натрия или бикарбонат калия.

[0026] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для системной доставки мемантина содержит (a) контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы для трансдермальной доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один растворитель; (iii) по меньшей мере один носитель; (iv) по меньшей мере одно дезинтегрирующее средство; (v) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; и (vi) дополнительное средство, выбранное из монолаурата сорбитана и лауриллактата; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше.

[0027] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для системной доставки мемантина содержит (a) контактирующий с кожей адгезивный слой, содержащий высший спирт и биосовместимый полимер, необязательно вместе с модификатором матрикса, и, кроме того, необязательно дисперсный диоксид кремния, для приклеивания трансдермальной системы доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один растворитель; (iii) по меньшей мере один носитель; (iv) необязательное дезинтегрирующее средство; и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше. В некоторых вариантах

осуществления контактирующий с кожей адгезивный слой содержит высший спирт, биосовместимый полимер и модификатор матрикса. В другом конкретном варианте осуществления контактирующий с кожей адгезивный слой содержит высший спирт, биосовместимый полимер и дисперсный диоксид кремния.

5 [0028] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для системной доставки основания мемантина содержит (а) контактирующий с кожей адгезивный слой, содержащий высший спирт, выбранный из группы, состоящей из лаурилового спирта, изостеарилового спирта, октилдодеканола и олеилового спирта, и биосовместимый полимер, необязательно вместе с модификатором матрикса, и, кроме
10 того, необязательно дисперсного диоксида кремния, для приклеивания трансдермальной системы доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, причем слой резервуара
15 лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один растворитель; (iii) по меньшей мере один носитель; (iv) по меньшей мере одно дезинтегрирующее средство; и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше.

20 [0029] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для системной доставки мемантина содержит (а) контактирующий с кожей адгезивный слой, содержащий высший спирт и биосовместимый полимер, выбранный из группы, состоящей из полиизобутилена (PIB), силиконового полимера, акрилатных сополимеров, бутилкаучука, полибутилена, блок-сополимеров стирол-изопрен-стирол, блок-
25 сополимеров стирол-бутадиен-стирол, этилен-винилацетата (EVA), их смеси или их сополимера, необязательно вместе с модификатором матрикса, и, кроме того, необязательно дисперсный диоксид кремния, для приклеивания трансдермальной системы доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный
30 слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один
35 растворитель; (iii) по меньшей мере один носитель; (iv) необязательное дезинтегрирующее средство; и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше. В некоторых вариантах осуществления биосовместимый полимер содержит полиизобутилен, или сочетание или смесь полиизобутилена и полибутена.

[0030] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для
40 системной доставки мемантина содержит (а) контактирующий с кожей адгезивный слой, содержащий высший спирт и биосовместимый полимер, необязательно вместе с модификатором матрикса, выбранным из группы, состоящей из сшитого поливинилпирролидона (PVP), растворимого PVP, производных целлюлозы, полиакриламида, полиакриловой кислоты и глины, и, кроме того, необязательно
45 дисперсного диоксида кремния, для приклеивания трансдермальной системы доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного

средства на промежуточном слое, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один растворитель; (iii) по меньшей мере один носитель; (iv) по меньшей мере одно дезинтегрирующее средство; и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше. В некоторых вариантах осуществления модификатор матрикса представляет собой сшитый поливинилпирролидон.

[0031] В другом варианте осуществления трансдермальная система доставки для системной доставки мемантина содержит (a) контактирующий с кожей адгезивный слой, содержащий высший спирт и биосовместимый полимер, необязательно вместе с модификатором матрикса, и, кроме того, необязательно аморфный безводный коллоидный диоксид кремния фармацевтической категории, для приклеивания трансдермальной системы доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один растворитель; (iii) по меньшей мере один носитель; (iv) по меньшей мере одно дезинтегрирующее средство; и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; и (d) один или несколько дополнительных слоев подложки, как подробно описано выше.

[0032] В другом варианте осуществления предусматриваются трансдермальные системы доставки для системной доставки мемантина. Система доставки содержит (a) контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы для трансдермальной доставки на кожу потребителя, причем контактирующий с кожей адгезивный слой содержит адгезивный состав, который не содержит мемантин; (b) необязательно, промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем; (c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, причем слой резервуара лекарственного средства содержит (i) акрилатный полимер, (ii) по меньшей мере один растворитель, (iii) по меньшей мере один носитель, (iv) по меньшей мере одно дезинтегрирующее средство, и (v) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; и (d) первый слой подложки в контакте с адгезивным матриксным слоем резервуара лекарственного средства; адгезивный внешний слой, содержащий полиизобутилен, полибутен или их смесь, в контакте с первым слоем подложки; и второй слой подложки в контакте с адгезивным внешним слоем. В одном конкретном варианте осуществления адгезивный внешний слой содержит первый слой и второй слой, причем первый слой содержит полиизобутилен, полибутен или их смесь, и второй слой содержит акриловый клей. В другом варианте осуществления адгезивный внешний слой соединен с матриксом резервуара лекарственного средства, наложен на матрикс резервуара или отделен от матрикса резервуара по меньшей мере одним промежуточным слоем. В другом варианте осуществления адгезивный внешний слой представляет собой один слой, содержащий акрилатный полимер или сополимер.

[0033] В сходных вариантах осуществления предоставлены композиции, содержащий твердый монолитный резервуар лекарственного средства, содержащий (i) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; (ii) носитель и (iii) акрилатный полимер. В одном варианте осуществления носитель представляет собой глицерин.

[0034] В другом варианте осуществления предоставлены композиции, содержащие адгезивный матрикс, содержащий (i) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; (ii) по меньшей мере один носитель; (iii) акрилатный полимер; и по меньшей мере один растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой высший спирт, выбранный из группы, состоящей из лаурилового спирта, изостеарилового спирта, октилдодеканола и олеилового спирта.

[0035] В другом варианте осуществления предусматриваются композиции, содержащие адгезивный матрикс, содержащий (i) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; (ii) по меньшей мере один носитель и (iii) акрилатный полимер, где адгезивный матрикс содержит сшитый поливинилпирролидон.

[0036] В другом варианте осуществления предусматривается адгезивный матрикс, содержащий (i) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции мемантина гидрохлорида с щелочной солью, выбранной из группы, состоящей из ацетата натрия, бората натрия, метабората натрия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, цитрата калия, ацетата калия, фосфата натрия, фосфата калия, гидрофосфата натрия, оксилата натрия, сукцината натрия, цитрата натрия и салицилата натрия; (ii) носитель; и (iii) акрилатный полимер.

[0037] В другом варианте осуществления предусматриваются композиции, содержащие адгезивный матрикс или полимерный твердый монолит, по существу состоящий из основания мемантина, образованного *in situ* посредством реакции соли мемантина и щелочной соли; по меньшей мере один растворитель; по меньшей мере один носитель; и полимерный адгезивный матрикс, содержащий сшитый поливинилпирролидон и акрилатный полимер.

[0038] В одном варианте осуществления предусматриваются композиции, содержащие резервуар лекарственного средства, по существу состоящий из (a) основания мемантина, образующегося *in situ* путем реакции приблизительно от 5-50 масс.% до 10-30 масс.% соли мемантина и приблизительно 5-15 масс.% щелочной соли; (b) приблизительно 5-15 масс.% растворителя; (c) приблизительно 5-15 масс.% носителя; (d) приблизительно 10-30 масс.% дезинтегрирующего средства; и (e) приблизительно 10-65 масс.% или 20-65 масс.% или 20-50 масс.% акрилатного сополимера. В некоторых вариантах осуществления соль мемантина представляет собой мемантина гидрохлорид (мемантин HCl); в некоторых вариантах осуществления щелочная соль представляет собой бикарбонат натрия или бикарбонат калия; в некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой высший спирт, выбранный из группы, состоящей из лаурилового спирта, изостеарилового спирта, октилдодеканола и олеилового спирта; в некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой глицерин; в некоторых вариантах осуществления дезинтегрирующее средство представляет собой сшитый поливинилпирролидон (PVP-CLM); в некоторых вариантах осуществления акрилатный полимер содержит винилацетат и по меньшей мере один акрилат, выбранный из группы, состоящей из 2-этилгексилакрилата, гидроксиэтилакрилата и глицидилакрилата.

[0039] В другом варианте осуществления предусматриваются композиции, содержащие резервуар лекарственного средства, по существу состоящий из (a) основания мемантина, образующегося *in situ* путем реакции между приблизительно 22-27 масс.% соли мемантина и приблизительно 7-12 масс.% щелочной соли; (b) приблизительно 8-12 масс.% растворителя; (c) приблизительно 8-12 масс.% носителя; (d) приблизительно 13-

17 масс.% дезинтегрирующего средства; и (е) приблизительно 28-35 масс.% акрилатного полимера. В некоторых вариантах осуществления соль мемантина представляет собой мемантина гидрохлорид (мемантин HCl); в некоторых вариантах осуществления щелочная соль представляет собой бикарбонат натрия или бикарбонат калия; в
5 некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой высший спирт, выбранный из группы, состоящей из лаурилового спирта, изостеарилового спирта, октилдодеканолола и олеилового спирта; в некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой глицерин; в некоторых вариантах осуществления дезинтегрирующее средство представляет собой сшитый поливинилпирролидон (PVP-CLM); в некоторых
10 вариантах осуществления акрилатный полимер содержит винилацетат и по меньшей мере один акрилат, выбранный из группы, состоящей из 2-этилгексилакрилата, гидроксиэтилакрилата и глицидилакрилата.

[0040] В другом варианте осуществления предусматриваются композиции, содержащие (а) один или несколько из вышеупомянутых резервуаров лекарственного средства; (b)
15 контролирующую скорость мембрану или нетканый слой; и (с) адгезивный матрикс; и (d) необязательно средство, усиливающее проникновение. В некоторых вариантах осуществления контролирующая скорость мембрана представляет собой микропористую полипропиленовую мембрану.

[0041] В одном варианте осуществления микропористая мембрана имеет множество
20 пор. Множество пор в микропористой мембране содержат растворитель или композицию растворителей. В одном варианте осуществления композиция растворителей в порах микропористой мембраны содержит один или несколько растворителей, присутствующих в любом или обоих из резервуара лекарственного средства и контактного адгезива, за исключением гидрофильного растворителя или носителя в резервуаре лекарственного
25 средства.

[0042] В другом варианте осуществления предусматриваются композиции, содержащие (а) один или несколько из вышеупомянутых резервуаров лекарственного средства; (b)
30 контролирующую скорость мембрану и нетканый слой; и (с) адгезивный матрикс, содержащий высший спирт и биосовместимый полимер, необязательно вместе с модификатором матрикса и, кроме того, необязательно дисперсный диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления адгезивный матрикс содержит высший спирт, биосовместимый полимер и модификатор матрикса. В некоторых вариантах осуществления адгезивный матрикс содержит высший спирт, биосовместимый полимер и дисперсный диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления адгезивный
35 матрикс не содержит гидрофильный растворитель или носитель в резервуаре лекарственного средства, и в конкретном варианте осуществления не содержит глицерин.

[0043] В сходном варианте осуществления предусматриваются композиции, содержащие (а) один или несколько из вышеупомянутых резервуаров лекарственного средства; (b) контролирующую скорость мембрану или нетканый слой; и (с) адгезивный
40 матрикс, содержащий высший спирт, выбранный из группы, состоящей из лаурилового спирта, изостеарилового спирта, октилдодеканолола и олеилового спирта, и биосовместимый полимер, содержащий полиизобутилен (PIB), силиконовые полимеры, акрилатные сополимеры, бутилкаучук, полибутилен, блок-сополимеров стирол-изопрен-стирол, блок-сополимеров стирол-бутадиен-стирол, этиленвинилацетата (EVA) или их смеси, или их сополимер, необязательно вместе с модификатором матрикса, выбранным
45 из группы, состоящей из сшитого поливинилпирролидона (PVP), растворимого PVP, производных целлюлозы, полиакриламида, полиакриловой кислоты и глины, и, кроме того, необязательно высокочистого аморфного безводного коллоидного диоксида

кремния.

[0044] В одном конкретном варианте осуществления предусматриваются композиции, содержащие (а) один или несколько из вышеупомянутых резервуаров лекарственного средства; (b) контролируемую скорость мембрану или нетканый слой; и (с) адгезивный матрикс, содержащий приблизительно 5-15 масс.% высшего спирта и приблизительно 50-95 масс.% биосовместимого полимера, необязательно вместе с приблизительно 10-30 масс.% модификатора матрикса, и, кроме того, необязательно приблизительно 4-12 масс.% дисперсного диоксида кремния. В некоторых вариантах осуществления адгезивный матрикс содержит высший спирт, который представляет собой октилдодеканол, биосовместимый полимер, содержащий полиизобутилен, и необязательно модификатор матрикса, содержащий сшитый поливинилпирролидон (PVP) и, кроме того, необязательно дисперсный диоксид кремния, содержащий высокочистый аморфный безводный коллоидный диоксид кремния.

[0045] В другом конкретном варианте осуществления предусматриваются композиции, содержащие (а) одно или несколько из вышеупомянутых резервуаров лекарственного средства; (b) контролируемую скорость мембрану и нетканый слой; и (с) адгезивный матрикс, содержащий приблизительно 8-12 масс.% высшего спирта и приблизительно 65-90 масс.% биосовместимого полимера, необязательно вместе с приблизительно 15-25 масс.% модификатора матрикса, и, кроме того, необязательно приблизительно 5-10 масс.% дисперсного диоксида кремния. В некоторых вариантах осуществления адгезивный матрикс содержит высший спирт, который представляет собой октилдодеканол, биосовместимый полимер, содержащий полиизобутилен, и необязательно модификатор матрикса, содержащий сшитый поливинилпирролидон (PVP) и, кроме того, необязательно дисперсный диоксид кремния, содержащий высокочистый аморфный безводный коллоидный диоксид кремния.

[0046] В сходном варианте осуществления предусматриваются наборы, содержащие, в одной или нескольких упаковках, (а) один или несколько из вышеупомянутых резервуаров лекарственного средства; (b) контролируемую скорость мембрану и нетканый слой; и (с) адгезивный матрикс, необязательно вместе с инструкциями по сборке компонентов (а)- (с) в систему доставки, и дополнительно или необязательно вместе с инструкциями по введению композиции или системы доставки индивидууму, нуждающемуся в этом.

[0047] В дополнительном аспекте предусматривается набор, содержащий в одной или нескольких упаковках (i) композицию, содержащую (а) резервуар лекарственного средства, содержащий адгезивный матрикс, содержащий (i) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции соли мемантина с щелочной солью; (ii) носитель и (iii) акрилатный полимер; (b) контролируемую скорость мембрану или нетканый слой; и (с) адгезивный матрикс, (ii) инструкции по сборке компонентов в систему доставки, и/или (iii) инструкции по введению композиции или системы доставки индивидууму, нуждающемуся в этом.

[0048] В следующем аспекте предусматриваются способы доставки мемантина индивидууму, нуждающемуся в этом, включающие приведение в контакт ткани индивидуума с трансдермальной системой доставки, как описано в настоящем описании, или трансдермальной системой доставки, содержащей композицию, как описано в настоящем описании. В конкретном варианте осуществления ткань представляет собой кожную ткань, например, кожную ткань кожи или слизистую ткань кожи. В некоторых вариантах осуществления индивидуум представляет собой человека, который страдает от или у которого диагностировано нарушение ЦНС, например, болезнь Альцгеймера,

сосудистая деменция или их комбинация.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0049] На фиг.1А-1D приведены иллюстрации трансдермальных систем доставки согласно некоторым вариантам осуществления.

5 [0050] На фиг.2 представлен график среднего потока через кожу для трансдермальных устройств для доставки мепамтина, в $\text{мкг}/\text{см}^2 \times \text{ч}$, *in vitro* в зависимости от времени в часах в тесте проникновения через кожу *in vitro*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

10 [0051] Далее различные аспекты описаны более подробно. Однако такие аспекты могут быть осуществлены в множестве различных форм и их не следует истолковывать как ограниченные вариантами осуществления, указанными в настоящем описании; скорее, эти варианты осуществления предоставлены для того, чтобы описание было подробным и полным, и они не описывают полностью его объем для специалистов в данной области.

15 [0052] В настоящем описании упоминаются различные патенты США, патентные заявки и публикации. Содержание этих патентов, патентных заявок и публикаций включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме, чтобы более подробно описать уровень техники, известный специалистам в данной области на дату настоящего описания. В случае, когда существует какое-либо противоречие между
20 цитированными патентами, патентными заявками и публикациями и настоящим описанием настоящее описание имеет преимущество.

I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0053] Когда предусматривается диапазон величин, предполагается, что каждая
25 величина между верхним и нижним пределом данного диапазона и любая другая упоминаемая или входящая в этот диапазон величина охватывается настоящим изобретением. Например, если упоминается диапазон от 1 мкм до 8 мкм, подразумевается, что также описывается величина 2 мкм, 3 мкм, 4 мкм, 5 мкм, 6 мкм и 7 мкм, а также диапазон величин, превышающих или равных 1 мкм, и диапазон
30 величин, меньших или равных 8 мкм.

[0054] Форма единственная числа включает множественное число упоминаемых
35 объектов, если контекст явно не указывает на иное. Таким образом, например, указание на "полимер" включает один полимер, а также два или более одинаковых или различных полимеров, указание на "эксципиент" включает один эксципиент, а также два или более одинаковых или различных эксципиентов, и т.п.

[0055] Слово "приблизительно", непосредственно предшествующее числовой величине,
40 означает диапазон, составляющий плюс или минус 10% от этой величины, например, "приблизительно 50" означает от 45 до 55, "приблизительно 25000" означает от 22500 до 27500 и т.д., если контекст изобретения не указывает на иное или не противоречит такой интерпретации. Например, в перечне числовых величин, таком как
45 "приблизительно 49, приблизительно 50, приблизительно 55, "приблизительно 50" означает диапазон от менее чем половины интервала(ов) между предшествующей и последующей величинами, например, от более 49,5 до менее 52,5. Более того, выражения "менее чем приблизительно" величина или "более чем приблизительно" величина следует понимать с учетом определения термина "приблизительно", приведенного в настоящем описании.

[0056] "По существу" или "в сущности" означает практически полностью или
однозначно, например, 90-95% или более от некоторого приведенного количества. "По существу свободный" означает практически полностью или однозначно отсутствие

некоторого данного количества, например, присутствие на уровне менее чем приблизительно 1-5% от некоторого данного количества. В некоторых вариантах осуществления "по существу свободный" означает присутствие на уровне, меньшем или равном 1-5% по массе фармацевтической композиции.

5 [0057] Термины ткань "кожи" или "кожная" ткань, как используют в рамках изобретения, определяют как включающие ткани, покрытые роговым слоем, или блестящим слоем, и/или другие слизистые оболочки. Кроме того, термин включает слизистую ткань, включая внутреннюю поверхность полостей тела, например, 10 буккальной, назальной, ректальной, вагинальной и т.д., которые имеют слизистую выстилку. Термин "кожа" следует интерпретировать как включающий "слизистую ткань" и наоборот.

[0058] Термины "трансдермальный" и "местный" используются в настоящем описании в наиболее широком значении для обозначения введения лекарственного средства, например, соединения мемантина или его композиции, на поверхность кожи или 15 слизистой оболочки животного, включая человека, так что лекарственное средство проходит через поверхность тела, например, кожу, в кровоток индивидуума. Термин "трансдермальный" включает трансмукозальное введение, т.е. введение лекарственного средства на поверхность слизистой оболочки (например, сублингвальную, буккальную, вагинальную, ректальную) индивидуума, так чтобы средство проходило через слизистую 20 ткань и в кровоток индивидуума.

[0059] Термины "система для местной доставки", "трансдермальная система доставки" и "TDS", которая относится к пути доставки лекарственного средства через ткань кожи, используются взаимозаменяемо.

[0060] Выражение "фармацевтически приемлемый" используют в настоящем описании 25 для обозначения соединений, солей, композиций, дозированных форм и т.д., которые по мнению медицинского специалиста пригодны для применения в контакте с тканями человека и/или других млекопитающих без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или другой проблемы или осложнения в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск. В некоторых аспектах, "фармацевтически 30 приемлемый" означает одобренный регуляторным органом федерального правительства или правительства штата или приведенный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у млекопитающих (например, животных) и более конкретно у человека.

35 П. ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ ДОСТАВКИ

[0061] Предусматриваются трансдермальная система доставки для системной доставки мемантина и композиция для применения в трансдермальной системе доставки. Трансдермальная система, как правило, содержит контактирующий с кожей адгезивный 40 промежуточный слой, который обычно, но не всегда, представляет собой ткань, или мембрану, или другой неадгезивный материал. Ниже описаны композиции и слои системы.

[0062] В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного содержит в качестве активного ингредиента одно или несколько лекарственных средств. 45 Предпочтительно каждый из терминов "лекарственное средство", или "активное вещество", или "терапевтическое средство" относится к соединениям мемантина, включая их производные, их соли, их гидраты или алкоголяты, их таутомеры или стереоизомеры, или их смесям. Термины "активное вещество", "лекарственное средство" или

"терапевтически активное средство" используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0063] В одном варианте осуществления слой резервуара лекарственного средства содержит композицию, содержащую один или несколько адгезивных полимеров, основание мемантина, образующееся реакцией *in situ* мемантина, например, соли мемантина, и щелочной соли. В некоторых вариантах осуществления слой резервуара лекарственного средства содержит композицию, содержащую один или несколько адгезивных полимеров, по меньшей мере один растворитель, необязательно вместе со средством, усиливающим проникновение, по меньшей мере один носитель, необязательно по меньшей мере одно дезинтегрирующее средство, основание мемантина, образующееся *in situ* путем реакции мемантина, например соли мемантина, и щелочной соли. Кроме того, композиция может включать другие компоненты и средства, такие как гелеобразующие средства, смягчающие средства, поверхностно-активные вещества, увлажнители, усилители вязкости, эмульгаторы и т.д.

[0064] Термин "резервуар лекарственного средства" означает композицию, изготовленную для удержания и высвобождения лекарственного средства для трансдермальной доставки, которую получают комбинированием лекарственного средства и матриксного материала. Резервуар лекарственного средства может представлять собой композицию резервуара лекарственного средства, твердый слой, твердый адгезивный слой или жидкий слой. В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства может представлять собой твердый слой резервуара лекарственного средства в многослойном медицинском устройстве для трансдермальной доставки лекарственного средства. При комбинировании с адгезивом резервуар лекарственного средства также может представлять собой твердый адгезивный слой, который можно использовать, например, в монолитном медицинском устройстве для трансдермальной доставки лекарственного средства. Резервуар лекарственного средства также может содержать средства, усиливающие проникновение, пластификаторы и любую другую подходящую добавку, если нет иных указаний.

[0065] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит в качестве активного ингредиента соединение мемантина или его производное. Мемантин представляет собой соединение, которое принадлежит к классу адамантановых активных средств. В некоторых вариантах осуществления соединение содержит структуру, приведенную в формуле I выше. В другом варианте осуществления соединение мемантина также известно как 3,5-диметиладамантан-1-амин; 1-амино-3,5-диметиладамантан; 1,3-диметил-5-адамантанамин; 3,5-диметил-1-адамантанамин; 3,5-диметил-1-аминоадамантан и 3,5-диметилтрицикло(3.3.1.1(3,7))декан-1-амин.

[0066] В другом варианте осуществления композиции содержат производные вышеупомянутых соединений мемантина. Термин "производное", как используют в рамках изобретения, включает соли, амиды, сложные эфиры, енольные простые эфиры, енольные сложные эфиры, ацетали, кетали, сложные ортоэфиры, гемиацетали, гемикетали, кислоты, основания, сольваты, гидраты или пролекарства вышеупомянутых соединений. Такие производные могут быть трудны получены специалистами в данной области с использованием известных способов такой дериватизации. В определенных вариантах осуществления производные можно вводить животным или человеку без существенных токсических эффектов, и они либо являются фармацевтически активными, либо представляют собой пролекарства. Репрезентативные типы производных мемантина описаны в патентах США № 3391142; 4122193; 4273774 и 5061703; публикациях патентов США № 2004-0087658; 2005-0113458; 2006-0205822; 2009-0081259;

2009-0124659 и 2010-0227852; публикациях патента Европы № EP2260839A2; EP1682109B1 и международных публикациях патентов № WO2005079779. Например, антиоксидантные производные мемантина, содержащие N-ацетил-Cys-OH и N-ацетил-Cys(Аллил)-OH, описаны в Sacciatore *et al.*, *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.*, 2016 (PMID: 27356627).

5 [0067] В другом варианте осуществления композиции содержат соли вышеупомянутых соединений мемантина. Термин "соль" включает соли, образованные из различных органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области, и включает, в качестве примера, соль хлористоводородной кислоты, соль бромистоводородной кислоты, соль серной кислоты, соль фосфорной кислоты, соль
10 метафосфорной кислоты, соль уксусной кислоты, соль пропионовой кислоты, соль гексановой кислоты, соль циклопентанпропионовой кислоты, соль гликолевой кислоты, соль пировиноградной кислоты, соль молочной кислоты, соль малоновой кислоты, соль янтарной кислоты, соль яблочной кислоты, соль L-яблочной кислоты, соль малеиновой кислоты, соль щавелевой кислоты, соль фумаровой кислоты, соль
15 трифторуксусной кислоты, соль виннокаменной кислоты, соль L-виннокаменной кислоты, соль лимонной кислоты, соль бензойной кислоты, соль 3-(4-гидроксibenzoил)бензойной кислоты, соль коричной кислоты, соль миндальной кислоты, соль метансульфонової кислоты, соль этансульфонової кислоты, соль 1,2-этандисульфоновой кислоты, соль 2-гидроксиэтансульфонової кислоты, соль
20 бензолсульфонової кислоты, соль толуолсульфонової кислоты, соль 2-нафталинсульфонової кислоты, соль 4-метилбицикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновой кислоты, соль глюкогептоновой кислоты, соль 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновой кислоты), соль 3-фенилпропионовой кислоты, соль триметилуксусной кислоты, третичную соль бутилуксусной кислоты, соль лаурилсерной кислоты, соль
25 глюконовой кислоты, соль глутаминовой кислоты, соль гидроксинафтойной кислоты, соль салициловой кислоты, соль стеариновой кислоты, соль муконовой кислоты, соль масляной кислоты, соль фенилуксусной кислоты, соль фенилмасляной кислоты или соль вальпровой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соль соединения представляет собой соль хлористоводородной кислоты.

30 [0068] В некоторых вариантах осуществления соединение мемантина представляет собой галогенид мемантина (например, хлорид, бромид, йодид), особенно гидрохлорид мемантина.

[0069] В некоторых вариантах осуществления соль соединения образована реакцией соединения с неорганической кислотой. В некоторых вариантах осуществления соль
35 соединения образована реакцией соединения с неорганической кислотой, где неорганическая кислота представляет собой хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту или метафосфорную кислоту. В некоторых вариантах осуществления соль соединения образована реакцией соединения с органической кислотой. В некоторых вариантах осуществления соль
40 соединения образована реакцией соединения с органической кислотой, где органическая кислота представляет собой уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гексановую кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, L-яблочную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, трифторуксусную
45 кислоту, виннокаменную кислоту, L-виннокаменную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновою кислоту, этансульфоновою кислоту, 1,2-этандисульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновою кислоту, бензолсульфоновою

кислоту, толуолсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, 4-метилбицикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, 4,4'-метиленис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновую кислоту), 3-фенилпропионовую кислоту, триметилуксусную кислоту, трет-бутилуксусную кислоту, лаурилсерную кислоту, глюконовую кислоту, глутаминовую кислоту, гидроксинафтольную кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, муконовую кислоту, масляную кислоту, фенилуксусную кислоту, фенилмасляную кислоту или вальпроевую кислоту.

[0070] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании описан гидрохлорид соединения, которое имеет структуру формулы (I). В конкретном варианте осуществления соль мемантина включает мемантина гидрохлорид.

[0071] В другом варианте осуществления композиции содержат аддитивные формы с растворителем вышеупомянутых соединений мемантина, например, сольваты и алкоголяты. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворители, и они могут образованы в процессе кристаллизации с приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода; алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем описании, могут быть удобным образом получены или образованы с использованием общепринятых способов. В одном варианте осуществления сольваты содержат комплексы соединения мемантина с одной или несколькими молекулами растворителя (например, воды или спирта), или от 1 до приблизительно 100, или от 1 до приблизительно 10, или от одной до приблизительно 2, 3 или 4 молекул растворителя на молекулу соединения мемантина. В других вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем описании, могут существовать в несольватированной, а также в сольватированной форме.

[0072] В другом варианте осуществления композиции содержат амиды или сложные эфиры вышеупомянутых соединений мемантина. Термин "амид" относится к либо к $\text{--N(R}^1\text{)--C(=O)--}$, либо к $\text{--C(=O)--N(R}^1\text{)--}$, где R^1 , как определено в настоящем описании, включает водород, а также другие группы. Термин "замещенный амид" относится к ситуации, где R^1 не является водородом, в то время как термин "незамещенный амид" относится к ситуации, где R^1 представляет собой водород. В одном варианте осуществления амидная группа является незамещенной или замещена через атом азота алкильной ($\text{C}_1\text{--C}_8$) группой, арильной ($\text{C}_1\text{--C}_8$) группой, фенилом, карбоциклической ($\text{C}_3\text{--C}_8$) группой, гетероциклической ($\text{C}_3\text{--C}_8$) группой, ацилом, алкил ($\text{C}_1\text{--C}_8$) галогенидом или алкенильной ($\text{C}_1\text{--C}_8$) группой. Термин "сложный эфир" относится к химическому соединению, образованному из кислоты (органической или неорганической), в которой по меньшей мере одна гидроксильная группа заменена алкоксигруппой. Репрезентативные типы "сложных эфиров" включают, но не ограничиваются ими, алкиловые, алкениловые, алкиниловые, ариловые, гетероариловые, аралкиловые, гетероаралкиловые, циклоалкиловые и гетероциклические сложные эфиры кислотных групп, включая, но не ограничиваясь ими, карбоновые кислоты, фосфорные кислоты, фосфиновые кислоты, сульфоновые кислоты, сульфиновые кислоты и бороновые кислоты.

[0073] В другом варианте осуществления композиции содержат изомеры вышеупомянутых соединений мемантина. Термин "изомер" включает соединения с одинаковой формулой, но с различным расположением атомов в молекуле. Предпочтительно, изомеры соединений мемантина представляют собой "таутомеры" или "стереоизомеры" соединений формулы I. Термин "стереоизомер" относится к

соединениям, которые отличаются хиральностью одного или нескольких стереоизомеров. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Термин "таутомер" относится к альтернативным формам соединения, которые различаются положением протона, таким как таутомеры енол-кето и имин-енамин, или таутомерные формы гетероарильных групп, содержащих атом кольца, связанный как с частью -NH-кольца, так и с частью =N- кольца, таких как пиразолы, имидазолы, бензимидазолы, триазолы и тетразолы. Предпочтительно, таутомеры и стереоизомеры соединений формулы I имеют сходные или одинаковые биологические свойства, например, в отношении антагонизма рецепторам NMDA, в качестве исходных соединений.

5 [0074] В некоторых вариантах осуществления композиции содержит пролекарства вышеупомянутых соединений мемантина. Термин "пролекарство" относится к любому производному соединения согласно вариантам осуществления, которое способно прямо или непрямо обеспечивать соединение согласно вариантам осуществления или его активный метаболит или остаток при введении индивидууму. Особенно
10 предпочтительными производными и пролекарствами являются те, которые повышают биодоступность соединений согласно вариантам осуществления, когда такие соединения вводят индивидууму (например, позволяя трансдермально вводимому соединению легче всасываться в кожную ткань) или которые повышают доставку исходного соединения в биологический компартмент (например, головной мозг), относительно
15 исходного типа. Пролекарства включают амидные и сложноэфирные формы соединений. Примеры сложноэфирных пролекарств включают формиатные, ацетатные, пропионатные, бутиратные, акрилатные и этилсукцинатные производные. Общий обзор пролекарств приведен в Higuchi *et al.*, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the American Chemical Society Symposium Series и Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из которых
20 включены в настоящее описание в качестве ссылок.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединения включают смеси вышеупомянутых соединений мемантина. Термин "смесь" относится к объединению двух или более веществ без возникновения реакции, посредством которой они могут
25 утратить их индивидуальные свойства. Например, смесь соединения А и соединения В может содержать любое соотношение по массе соединения А и соединения В, так что общая масса смеси составит 100%, например, соотношение масс соединение А/соединение В 99:1 или соотношение масс соединение А/соединение В 1:99. Типичная смесь может содержать приблизительно 2, 3, 4, 5 или более вышеупомянутых соединений мемантина.

30 [0076] В одном варианте осуществления активный ингредиент, содержащий мемантин, имеет микронизированную форму. Термин "микронизированный" относится к чрезвычайно мелким частицам, имеющим диаметр несколько микрометров. Способы микронизации соединений известны в данной области, например, способы измельчения на струйной мельнице, описанные в публикации РСТ № WO2011/070361. В одном
35 варианте осуществления средний размер частиц микронизированного мемантина HCl, использованного в композициях и системах, составляет менее чем приблизительно 20 мкм, менее чем приблизительно 5 мкм или менее чем приблизительно 1 мкм, например, приблизительно 0,5 мкм или даже приблизительно 0,1 мкм.

[0077] В одном варианте осуществления активный ингредиент соединения мемантина имеет форму иона аммония. Хотя ионная форма является более растворимой в воде (и крови), ее прохождение через мембраны является в некоторой степени более низкой. Мемантин в форме свободного основания (свободного амина) является липофильным и быстрее всасывается через клетки кожи и проходит через кожный барьер, чем в
45

солевой форме (гидрофильной). В некоторых вариантах осуществления систем конвертирование солевой формы лекарственного средства в форму свободного основания проводят *in situ* путем предоставления компонентов, например, бикарбоната и мемантина HCl, вместе или близко друг к другу. Необязательно, липофильный растворитель может быть включен для растворения более гидрофильной формы свободного основания лекарственного средства. Другой компонент(ы) процесса синтеза *in situ*, например, полярная или амфипатическая среда для проведения реакции, может быть включен в композицию или может быть предоставлен извне.

[0078] Термины "соединение" и "соединения", как используют в рамках изобретения, относится к соединению, охватываемому общими формулами, описанными в настоящем описании, любым подродом этих общих формул и любыми конкретными соединениями общих и подродовых формул. В частности, "мемантин", как используют в рамках изобретения, относится к мемантину в форме свободного основания, а также к солям мемантина, включающим гидрохлорид 3,5-диметиладамантан-1-амина.

[0079] В одном варианте осуществления трансдермальная система доставки содержит мемантин в форме свободного основания, например, соединение, эмпирическая формула свободного основания которого представляет собой $C_{12}H_{21}N$ (имеющая рКа приблизительно 10,7). Термин "свободное основание" или "свободно-основная форма" относится к форме сопряженного основания (депротонированной) амина, в противоположность его форме сопряженной кислоты (протонированной). Амин может представлять собой первичный амин (например, RNH_2 , где R представляет собой алкильную группу), вторичный амин (например, R^1R^2NH , где каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой одинаковые или различные алкильные группы) или третичный амин (например, $R^1R^2R^3N$, где каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой одинаковые или различные группы).

[0080] В определенных вариантах осуществления соль амина конвертируется в форму основания *in situ* посредством реакции разложения. Как используют в рамках изобретения, термин "*in situ*" относится к процессам, событиям, объектам или компонентам, которые присутствуют или происходят в контексте системы или устройства, в том числе к окружающей среде, например, биологическом материале, с которым устройство контактирует. В качестве примера реакция *in situ* может относиться к реакции различных компонентов, присутствующих в устройстве (например, соль мемантина и щелочная соль, такая как бикарбонат), включая компоненты, предоставляемые тканью кожи человека (например, вода, которая позволяет компонентам реагировать в водной форме путем растворения соли мемантина и щелочной соли, такой как бикарбонат). Противоположностью этого термина является термин *ex situ*, который относится к условиям вне окружающей среды.

[0081] В некоторых вариантах осуществления реакция разложения включает реакцию с щелочной солью, которая включена в слой резервуара лекарственного средства. "Щелочная соль" или "основная соль", как используют в рамках изобретения, относится к соли, которая при растворении в воде обеспечивает раствор с рН более 7,0. В некоторых вариантах осуществления основная или щелочная соль представляет собой неорганическую соль слабой кислоты, например, соль щелочного металла и слабой кислоты, выбранную из группы, состоящей из ацетата натрия, бората натрия, метабората натрия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, фосфата натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, цитрата калия, ацетата калия и фосфата калия, гидрофосфата натрия, оксилата натрия, сукцината натрия, цитрата натрия и салицилата натрия. В

некоторых вариантах осуществления щелочная соль представляет собой бикарбонат натрия или бикарбонат калия. В конкретных вариантах осуществления щелочная соль представляет собой соль, сопряженное основание которой из слабой кислоты гидролизуется с образованием основного раствора. Например, в случае карбоната натрия (Na_2CO_3), карбонат (сопряженное основание) из угольной кислоты (слабая кислота) гидролизуется в воде или другой полярной среде с образованием основного раствора. Репрезентативные примеры таких щелочных солей включают соли Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} или Ba^{2+} , предпочтительно Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , где сопряженные основания представляют собой, например, сульфат (SO_4^-), нитрат (NO_3^-), дигидрофосфат (H_2PO_4^-), ацетат (CH_3COO^-), оксалат, цитрат, тартрат, гидрокарбонат (HCO_3^-), карбонат (CO_3^{2-}), фосфат (PO_4^{3-}), гидрофосфат (HPO_4^{2-}) и гидросульфид (HS^-). В некоторых вариантах осуществления щелочная/основная соль представляет собой бикарбонат щелочного металла или щелочноземельного металла, особенно Na^+ или K^+ .

[0082] В некоторых вариантах осуществления соль выбрана из ацетата, оксалата, цитрата, тартрата, бикарбоната или гидросульфида Na^+ , K^+ , Mg^{2+} или Ca^{2+} , например, $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$, K^+HCO_3^- , $\text{Mg}^{2+}(\text{HCO}_3^-)_2$ или $\text{Na}^+\text{CH}_3\text{COO}^-$ и т.д.

[0083] В некоторых вариантах осуществления щелочная соль представляет собой бикарбонат. Репрезентативные бикарбонаты включают, например, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, бикарбонат аммония или их смесь. Предпочтительно, бикарбонат представляет собой бикарбонат натрия.

[0084] Исключительно в качестве репрезентативного примера, когда соль представляет собой бикарбонат, он претерпевает реакцию *in situ* с мемантином HCl с выделением воды, CO_2 и свободного амина следующим образом:

[0085] $\text{Me}^x(\text{HCO}_3^-)_x + x^*(\text{R-NH}_3^+\text{Cl}^-) \rightarrow \text{Me}^x\text{Cl}_x + x\text{H}_2\text{O} + x\text{CO}_2 + x\text{R-NH}_2$, где Me представляет собой металл (например, Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} или Ba^{2+}), x представляет собой валентность металла (например, от 1 до 3), R представляет собой адамантановое кольцо мемантина и $-\text{NH}_2$ представляет собой аминогруппу мемантина.

[0086] В одном варианте осуществления реакция происходит в полярной среде. В другом варианте осуществления реакция происходит в амфипатической среде.

[0087] В другом варианте осуществления свободное основание мемантина может быть получено с использованием других известных в данной области способов. Например, в одном варианте осуществления свободное основание получают из соли с использованием ионообменных материалов. Предпочтительные анионообменные смолы представляют собой коммерчески доступные смолы, содержащие основные (катионные) группы, такие как четвертичные группы аммония, третичные группы сульфония, четвертичные соли фосфония или группы алкилпиридиния. Особенно предпочтительными анионообменными смолами являются смолы, содержащие четвертичные амины, такие как REXYNTM 201 (Fisher Scientific Co.), AMBERLITETM IR A-400, (Mallinckrodt Chemical Works), IONACTM A-540 (Matheson, Coleman and Bell), DOWEXTM I и 21K (Dow Chemical Co.), и DUOLITETM A-101D и ES-109 (Diamond Shamrock Chemical Co.).

[0088] В определенных вариантах осуществления соединение мемантина и щелочная

соль, необязательно вместе с любым другими ингредиентами или адъювантами, могут быть совместно микронизированы в состав. Способы совместной микронизации ингредиентов известны в данной области. См., например, патент США № 5424077, в котором описан способ совместной микронизации сорбита, глицерина и бикарбонат калия (диапазон размера частиц 0,05-0,5 мкм) с использованием воздушоструйной мельницы.

[0089] В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 1-50 масс.%, 5-50 масс.% или 5-35 масс.% соединения мемантина относительно массы адгезивного матрикса резервуара лекарственного средства (включая поддиапазоны). В некоторых вариантах осуществления адгезивный матрикс резервуара лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 5-30%, по меньшей мере приблизительно 5-25%, по меньшей мере приблизительно 5-20%, по меньшей мере приблизительно 5-15%, по меньшей мере приблизительно 5-10%, по меньшей мере приблизительно 10-35%, по меньшей мере приблизительно 10-30%, по меньшей мере приблизительно 10-25%, по меньшей мере приблизительно 10-20%, по меньшей мере приблизительно 10-15%, по меньшей мере приблизительно 20-35%, по меньшей мере приблизительно 20-30%, по меньшей мере приблизительно 20-25%, по меньшей мере приблизительно 25-30% или по меньшей мере приблизительно 30-35% соединения мемантина (все проценты в масс.%).

В одном варианте осуществления резервуар лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 22-27 масс.% соединения мемантина. В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 0,1% масс.%, в том числе по меньшей мере 0,5%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40% или более % по массе соединения мемантина, где все величины приведены относительно массы всего резервуара.

[0090] В некоторых вариантах осуществления композиция резервуара лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 1-20 масс.% одной или нескольких щелочных солей относительно массы адгезивного матрикса резервуара лекарственного средства (включая поддиапазоны). В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 1-15%, по меньшей мере приблизительно 1-10%, по меньшей мере приблизительно 1-5%, по меньшей мере приблизительно 5-20%, по меньшей мере приблизительно 5-15%, по меньшей мере приблизительно 5-10%, по меньшей мере приблизительно 10-20%, по меньшей мере приблизительно 10-15%, или по меньшей мере приблизительно 15-20% по меньшей мере одной щелочной соли (все проценты приведены в масс.%). В некоторых вариантах осуществления композиция адгезивного матрикса резервуара лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 0,1% по массе относительно массы всего резервуара, включая по меньшей мере 0,5%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%,

по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, или более % по массе одной или нескольких щелочных солей.

5 [0091] Адгезивный компонент в резервуаре лекарственного средства может представлять собой любой из множества адгезивных материалов, таких как чувствительные к давлению адгезивные полимеры. Примером являются полиакрилатные чувствительные к давлению полимеры и, как правило, они содержат полиакрилат, который представляет собой полимер или сополимер мономера или мономеров, 10 выбранных из сложных эфиров акриловой кислоты и сложных эфиров метакриловой кислоты. Могут присутствовать другие мономеры, такие как акриловая кислота и винилацетат. В некоторых вариантах осуществления акриловый полимер основан на акриловых сложных эфирах, таких как 2-этилгексилакрилат (2-ЕНА) и этилакрилат. В некоторых вариантах осуществления полиакрилатный полимер представляет собой 15 полимер или сополимер мономера или мономеров, выбранных из акриловой кислоты и винилацетата. В некоторых вариантах осуществления клей на основе акрилового полимера имеет выступающие карбоксильные (-COOH) или гидроксильные (-OH) функциональные группы. В некоторых вариантах осуществления клей на основе акрилового полимера содержит по меньшей мере один из полиакрилата, 20 полиметакрилата, их производных и их сополимеров. В некоторых вариантах осуществления акриловый клей содержит акрилатный сополимер, содержащий мономеры в виде акрилового сложного эфира, акриловой кислоты и/или винилацетата. Одним из примеров является сополимер акриловой кислоты и винилацетата. Акрилатные сополимеры продаются под торговым названием DURO-TAK[®] и включают, но не 25 ограничиваются ими, DURO-TAK 387-2516, 387-2051, 387-2074 и 387-2287 (имеющие мономерный состав: винилацетат, 2-этилгексилакрилат, гидроксиэтилакрилат и глицидилакрилат, см. публикацию РСТ № WO 96/40087). В некоторых вариантах осуществления адгезивный полимер представляет собой акрилатный полимер или сополимер, например, сополимер акриловая кислота/винилацетат, такой как содержащие 30 гидроксильную группу полиакрилаты, включая его сшитые производные.

[0092] Резервуар лекарственного средства также может содержать поливинилпирролидон (PVP). PVP представляет собой растворимый в воде полимер, содержащий мономер *N*-винилпирролидон, и является доступным в различных формах, в том числе сшитой и несшитой. В некоторых из рабочих примеров сшитый PVP включен 35 в адгезивный матрикс резервуара лекарственного средства, такой как сшитый поливинилпирролидон, продаваемый как KOLLIDON, включая KOLLIDON CL-M.

[0093] В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 20-80 масс.% адгезивных полимеров относительно массы адгезивного матрикса резервуара лекарственного средства (включая 40 поддиапазоны). В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства адгезивного матрикса содержит по меньшей мере приблизительно 35-80%, 30-75%, по меньшей мере приблизительно 40-75%, по меньшей мере приблизительно 50-75%, по меньшей мере приблизительно 60-75%, по меньшей мере приблизительно 25-70%, по меньшей мере приблизительно 30-70%, по меньшей мере приблизительно 40-70%, по меньшей мере приблизительно 50-70%, по меньшей мере приблизительно 60-70%, по меньшей мере приблизительно 25-60%, по меньшей мере приблизительно 30-60%, по меньшей мере приблизительно 40-60%, по меньшей мере приблизительно 50-60%, по меньшей мере приблизительно 20-50%, по меньшей мере приблизительно 25-

50%, по меньшей мере приблизительно 30-50%, по меньшей мере приблизительно 35-50%, по меньшей мере приблизительно 40-50%, по меньшей мере приблизительно 20-45%, по меньшей мере приблизительно 25-45%, по меньшей мере приблизительно 30-45%, по меньшей мере приблизительно 40-45%, по меньшей мере приблизительно 50-45%, по меньшей мере приблизительно 20-40%, по меньшей мере приблизительно 25-40%, по меньшей мере приблизительно 30-40%, по меньшей мере приблизительно 35-40%, по меньшей мере приблизительно 20-35%, по меньшей мере приблизительно 25-35%, по меньшей мере приблизительно 30-35%, по меньшей мере приблизительно 25-30%, по меньшей мере приблизительно 20-30%, по меньшей мере приблизительно 20-25% адгезивного полимера или сополимера или смеси полимеров и/или сополимеров (все проценты приведены в масс.%). В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 8%, приблизительно 10%, приблизительно 12%, приблизительно 14%, приблизительно 16%, приблизительно 18%, приблизительно 20%, приблизительно 21%, приблизительно 22%, приблизительно 23%, приблизительно 24%, приблизительно 25%, приблизительно 26%, приблизительно 27%, приблизительно 28%, приблизительно 29%, приблизительно 30%, приблизительно 31%, приблизительно 32%, приблизительно 33%, приблизительно 34%, приблизительно 35%, приблизительно 36%, приблизительно 37%, приблизительно 38%, приблизительно 39%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50% или более адгезивного полимера или сополимер, или смеси полимеров и/или сополимеров (все проценты приведены в масс.%). Будет понятно, что адгезивный матрикс резервуара лекарственного средства может включать один или несколько или по меньшей мере один адгезивный полимер или сополимер. В некоторых вариантах осуществления адгезивный матрикс резервуара лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 5-75% отдельного полимера относительно общей массы полимеров в матриксе. В некоторых вариантах осуществления адгезивный матрикс резервуара лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 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% или 70-75% отдельного полимера. В одном варианте осуществления адгезивный матрикс резервуара лекарственного средства содержит приблизительно 28-35 масс.% или приблизительно 13-17 масс.% индивидуального адгезивного полимера или сополимера, или смеси сополимеров.

[0094] В некоторых вариантах осуществления композиции слоя резервуара лекарственного средства, кроме того, содержат по меньшей мере один носитель. Как используют в рамках изобретения, термин "носитель" включает растворы, эмульсии, суспензии, гели, золи, коллоиды и твердые вещества, предназначенные для доставки вышеупомянутых соединений мемантина в ткань, например, кровь, кожную ткань, жировую ткань, нервную ткань и т.д. Термин "раствор" относится к жидкой смеси, в которой меньший компонент (например, соединение мемантина) равномерно распределен в большем компоненте (например, буфере). "Эмульсии" относятся к тонкой дисперсии мелких капель одной жидкости в другой, в которой они не растворяются или с которой они не смешиваются (например, масло и вода). "Суспензии" относятся к гетерогенным смесям, в которых частицы растворяемого компонента не растворяются, а суспендируются по всей среде. "Гели" относятся к твердому желеподобному материалу,

который может иметь свойства от мягких и хрупких до твердых и прочных и определяются как по существу разбавленная сшитая система, которая не демонстрирует текучести. "Золи" относятся к коллоидным суспензиям очень мелких твердых частиц в непрерывной жидкой среде. Термин "коллоид" может быть использован
5 взаимозаменяемо с терминами "гель", "золь" и "суспензия" и относится к однородным смесям ультрамикроскопических частиц одного вещества, диспергированных во втором веществе.

[0095] В некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой жидкость. В некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой гидрофильный
10 растворитель. Жидкий носитель может включать эксципиент, пригодный для нанесения на кожу или слизистую оболочку. Подходящие носители и/или эксципиенты включают водные или неводные разбавители или их комбинацию. Примеры водных носителей и/или эксципиентов включают, но не ограничиваются ими, солевой раствор, воду, декстрозу или их комбинации. Неводные носители и/или эксципиенты включают, но не
15 ограничиваются ими, спирты, в частности полигидроксиспирты, такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и растительные и минеральные масла. Эти водные и/или неводные носители и/или эксципиенты могут быть добавлены в различных концентрациях и комбинациях для получения растворов, суспензий, эмульсий типа "масло в воде" или эмульсий типа "вода в масле". В определенных вариантах
20 осуществления носитель и/или эксципиент представляет собой полярный материал растворителя, выбранный из группы, состоящей из C₃-C₄ диолов, C₃-C₆ триолов и их смесей, и/или полярный липидный материал, выбранный из группы, состоящей из сложных эфиров жирных спиртов, сложных эфиров жирных кислот. Также можно использовать смесь полярного материала растворителя и липидного материала,
25 например, в весовом соотношении материала растворителя и липидного материала от приблизительно 60:40 до приблизительно 99:1. Другие подходящие носители представлены в патенте США № 5026556 (Drust *et al.*).

[0096] В одном варианте осуществления носитель представляет собой композицию, содержащую два или более спиртов. В этих вариантах осуществления носитель может
30 содержать, например, смесь октидодеканола и глицерина, где весовое соотношение октидодеканола и глицерина составляет от 2:1 до 1:2, в частности, от 3:2 до 2:3, особенно от 10:7 до 7:10, например, 1:1. В настоящем описании, если иное не следует из контекста, слова "содержать", "содержит" и "содержащий" следует понимать как включающие
35 указанную стадию, или элемент, или группу стадий или элементов, но не исключающую никакую другую стадию, или элемент, или группу стадий или элементов. Таким образом, когда носитель содержит октидодеканол и глицерин, композиция может включать другие элементы, например, буферы, поверхностно-активные вещества, смягчающие вещества и т.п.

[0097] В некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой гликоль, особенно гликоль, выбранный из глицерина, пропиленгликоля и жидкого
40 полиэтиленгликоля. В другом варианте осуществления носитель представляет собой смесь, содержащую глицерин. Смесь может содержать глицерин и любой гидрофильный растворитель, в том числе воду.

[0098] В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства
45 содержит по меньшей мере приблизительно 5-20 масс.% одного или нескольких носителей относительно массы резервуара лекарственного средства (включая поддиапазоны). В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 5-15%, по меньшей мере

приблизительно 5-10%, по меньшей мере приблизительно 8-12%, по меньшей мере приблизительно 10-20%, по меньшей мере приблизительно 10-15%, или по меньшей мере приблизительно 15-20% одного или нескольких носителей (все проценты в масс.%). В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства композиция
5 содержит по меньшей мере приблизительно 0,1% по массе относительно массы всего резервуара, включая по меньшей мере 0,5%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере
10 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25% одного или нескольких носителей, где все величины приведены относительно массы всего слоя резервуара. В других вариантах осуществления резервуар лекарственного средства содержит 0,1-50 масс.%, 0,1-25 масс.%, 0,5-25 масс.%, 1-50 масс.%, 1-25 масс.%, 2-25
15 масс.%, 5-25 масс.%, 5-20 масс.% или 5-15 масс.% носителя.

[0099] В другом варианте осуществления носитель по существу состоит из двух или более спиртов. В другом варианте осуществления носитель состоит из двух спиртов.

[0100] В некоторых вариантах осуществления композиция любого или обоих из контактирующего с кожей адгезивного слоя и слоя резервуара лекарственного средства
20 дополнительно содержит один или несколько компонентов, которые облегчают проникновение мемантина через эпителиальные слои. Такие компоненты могут быть включены в комбинации со средствами, которые повышают локальное значение pH (например, подщелачивающие средства и/или буферы). Текучесть композиции можно поддерживать, например, с использованием покрытия, такого как лецитин, путем
25 поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с использованием поверхностно-активных веществ. Во многих случаях в композицию могут быть включены обеспечивающие изотоничность средства, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит и/или хлорид натрия.

[0101] В определенных вариантах осуществления резервуар лекарственного средства
30 и/или контактирующий с кожей адгезив также включают компонент, повышающий проникновение активного вещества через кожу. Подходящие средства, усиливающие проникновение, для применения в композициях также включают хитозан, который повышает способность к транселлюлярному и/или парацеллюлярному проникновению через слизистые оболочки независимо от рKa и log P, тем самым способствуя
35 немедленному локальному всасыванию. Другие подходящие средства, усиливающие проникновение, включают резорцинол, поверхностно-активные вещества, полиэтиленгликоль или биокислоты, такие как лимонная кислота, молочная кислота и т.д. Альтернативно также можно использовать микроинкапсулирование мемантина в липосомы, полисахариды, чтобы ограничить ферментативную деградацию, а также
40 повысить способность к проникновению. Другие средства, усиливающие проникновение, пригодные для применения в рамках настоящего изобретения, включают средства для транспортировки пептидов, такие как средства, описанные в патенте США № 7176185. Кроме того, подходящие средства, усиливающие проникновение, могут включать, но не ограничиваются ими, диметилсульфоксид (DMSO), диметилформамид (DMF), N,N-
45 диметилацетамид (DMA), децилметилсульфоксид (CIOMSO), полиэтиленгликоль монолаурат, глицерин монолаурат, лецитин, 1-замещенные азациклопептан-2-оны, такие как 1-н-додецилциклазациклогептан-2-он (AZONE®, Nelson Research & Development Co., Irvine, CA), низшие алканола (например, этанол), SEPA® (доступный от

MACROCHEM Co., Lexington, MA), холевую кислоту, таурохолевую кислоту, усилители типа желчных кислот и поверхностно-активные вещества, такие как TERGITOL®, NONOXYNOL-9® и TWEEN-80®. В конкретном варианте осуществления средство, усиливающее проникновение, представляет собой ментол (обычно встречающийся в природе стереоизомер 1R,2S,5R-ментол, хотя можно использовать любые другие стереоизомеры).

[0102] В определенных вариантах осуществления, где системы и устройства применяют на слизистых оболочках, например, слизистой оболочке полости рта, вагинальной слизистой оболочке, ректальной слизистой оболочке и т.п., можно использовать известные в данной области усилители проникновения (или всасывания), например, такие как средства, описанные в патенте США № 7682628. Подходящие усилители проникновения включают, но не ограничиваются ими, полиоксиэтилен 23-лауриловый эфир, апртоин, азон, хлорид бензалкония, хлорид цетилпиридиния, бромид цетилтриметиламмония, циклодекстрин, декстрана сульфат, лауриновую кислоту, пропиленгликоль, лизофосфатидилхолин, ментол, метоксисалицилат, метилолеат, олеиновую кислоту, фосфатидилхолин, полиоксиэтилен, полисорбат, натрий этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), дезоксихолат натрия, гликохолат натрия, гликодезоксихолат натрия, лаурилсульфат натрия, салицилат натрия, таурохолат натрия, тауродезоксихолат натрия, сульфоксиды и гликозиды, и их комбинации.

[0103] В некоторых вариантах осуществления усилитель проникновения или всасывания включен в количестве приблизительно 1-15%, приблизительно 1-10%, приблизительно 1-5%, приблизительно 5-15%, приблизительно 5-10%, приблизительно 2-15%, приблизительно 2-10% или приблизительно 2-5% относительно массы адгезивного матрикса (включая поддиапазоны).

[0104] В определенных вариантах осуществления носитель или другой компонент в резервуаре лекарственного средства может быть забуференным. В одном варианте осуществления резервуар лекарственного средства является забуференным щелочными буферами, например, аммониевым буфером. В другом варианте осуществления носители забуферены кислотными буферами, например, этаноатами, цитратами, лактатами, ацетатами и т.д. В другом варианте осуществления забуференные носители содержат цвиттерионные буферы, такие как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин и фенилаланин, TRIS, MES, ADA, ACES, PIPES, MOPSO, холамина хлорид, MOPS, BES, TES, HEPPES, DIPSO, MOBS, TAPSO, ацетамидоглицин, TEA, POPSO, HEPPSO, EPS, HEPPS, трицин, TRIZMA, глицинамид, глицил-глицин, HEPPBS, бицин, TAPS, AMPB, CHES, AMP, AMPSO, CAPSO, CAPS и CABS. Особенно предпочтительными являются буферы, обозначенные как GRAS (общепризнанный безвредным). Способы составления забуференных композиций, например, с использованием надлежащим образом откалиброванного pH-зонда, известны в данной области.

[0105] В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства композиция дополнительно содержит один или несколько растворителей или средств, усиливающих проникновение. Примеры растворителя могут включать сложный эфир высшей жирной кислоты (изопропилпальмитат, олеилолеат и т.д.), высший спирт (лауриловый спирт, изостеариловый спирт, октилдодеканол, олеиловый спирт и т.д.), жирную кислоту (изостеариновая кислота, лауриновая кислота, адипиновая кислота, себациновая кислота, миристиновая кислота и т.д.), сложный диэфир двухосновной кислоты (диэтилсебакат, диизопропилсебакат, диизопропиладипат и т.д.), триацетин, бензиловый спирт, цетиллактат, октилдодециллактат, вазелиновое масло и смесь двух или более их типов.

[0106] В некоторых вариантах осуществления растворитель или средство, усиливающее проникновение, представляет собой высший спирт, например, C₁₀₋₃₀ спирт, который, в частности, представляет собой одновалентный насыщенный или ненасыщенный алифатический спирт, где в некоторых вариантах осуществления часть в виде гидрокарбильной группы является неразветвленной или разветвленной. В некоторых вариантах осуществления высший спирт имеет температуру плавления по меньшей мере 40°C. C₁₀₋₃₀ высший спирт, используемый в рамках настоящего изобретения, включает, например, лауриловый спирт, миристиловый спирт, пальмитиловый спирт, стеариловый спирт, бегениловый спирт, гексадециловый спирт, олеиловый спирт, изостеариловый спирт, гексилдодеканол, октилдодеканол, цетостеариловый спирт, 2-децилтетрадецинол, холестерин, ситостерин, фитостерин, ланостерин, ланолиновый спирт, гидрогенизированный ланолиновый спирт и т.д. В конкретных вариантах осуществления высший спирт выбран из лаурилового спирта, изостеарилового спирта, октилдодеканола и олеилового спирта.

[0107] В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 2-20 масс.% одного или нескольких растворителей или средств, усиливающих проникновение, относительно массы резервуара лекарственного средства (включая поддиапазоны). В некоторых вариантах осуществления резервуар лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 2-10%, по меньшей мере приблизительно 5-20%, по меньшей мере приблизительно 5-15%, по меньшей мере приблизительно 5-10%, по меньшей мере приблизительно 7-8%, по меньшей мере приблизительно 8-12%, по меньшей мере приблизительно 10-20%, по меньшей мере приблизительно 10-15%, или по меньшей мере приблизительно 15-20% одного или нескольких растворителей или средств, усиливающих проникновение (все проценты в масс.%). В других вариантах осуществления % по массе растворителя или средства, усиливающего проникновение, в слое резервуара лекарственного средства, составляет по меньшей мере приблизительно 0,1% по массе относительно массы всего резервуара, по меньшей мере приблизительно 0,5%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 11%, по меньшей мере приблизительно 12%, по меньшей мере приблизительно 13%, по меньшей мере приблизительно 14%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 16%, по меньшей мере приблизительно 17%, по меньшей мере приблизительно 18%, по меньшей мере приблизительно 19%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, и как правило менее чем приблизительно 50%, менее чем приблизительно 45%, менее чем приблизительно 30%, менее чем приблизительно 25%, менее чем приблизительно 20%, где все величины приведены относительно массы всего резервуарного слоя.

[0108] В некоторых вариантах осуществления композиция любого или обоих из контактирующего с кожей адгезивного слоя и слоя резервуара лекарственного средства дополнительно содержит одно или несколько средств, усиливающих проникновение. Различные средства, усиливающие проникновение, известны в промышленности и предусматриваются для применения в рамках настоящего изобретения. Примеры средств, усиливающих проникновение, для применения в композициях, включают, но

не ограничиваются ими, метиллаурат, пропиленгликоль монолаурат, глицерин монолаурат, глицерин моноолеат, лауриллактат, миристиллактат и додецилацетат. Дополнительные средства, усиливающие проникновение, описаны в патенте США № 8874879, который включен в настоящее описание в качестве ссылки. Будет понятно, что композиции, описанные в настоящем описании, могут включать одно или несколько, или по меньшей мере одно средство, усиливающее проникновение.

[0109] В определенных вариантах осуществления слой резервуара лекарственного средства композиции дополнительно включает один или несколько средств, ограничивающих высвобождение. Репрезентативные примеры таких ограничивающих высвобождение средств включают, например, поликарбонаты (например, линейные полиэферы угольной кислоты, где карбонатные группы также присутствуют в полимерной цепи), поливинилхлориды, полиамиды (например, полигексаметилен адипамид, включая NYLON); модакриловые сополимеры (например, DYNEL); полисульфоны; галогенированные полимеры (например, KYNAR); поливинилфторид (например, TEDLAR); полифторгалогенуглерод (например, ACLAR); простые полихлорэфиры (например, PENTON); полимеры ацеталя (например, полиформальдегид); акриловые смолы (например, полиакрилонитрил полиметилметакрилат, поли-н-бутилметакрилат); полиуретаны, полиимиды, полибензимидазолы, поливинилацетат, ароматические и алифатические простые полиэферы, сложные эфиры целлюлозы (например, триацетат целлюлозы; целлюлоза; коллодион); эпокси смолы; олефины (например, полиэтилен, полипропилен); пористый каучук; сшитый полиэтилен оксид; сшитый поливинилпирролидон; сшитый поливиниловый спирт; полиэлектролитные структуры, образованные двумя ассоциированными ионными связями полимерами типа, указанного в патентах США № 3549016 и 3546141. В других вариантах осуществления ограничивающее высвобождение средство включает производные полистирола, такие как полинатрийстиролсульфонат и поливинилбензилтриметиламмония хлорид; полигидроксиэтилметакрилат; полиизобутилвиниловый эфир и т.п. Также для получения ограничивающих высвобождения средств, используемых в рамках настоящего изобретения, может использоваться большое количество сополимеров, которые могут быть образованы реакцией различных соотношений мономеров из вышеуказанного перечня полимеров.

[0110] В определенных вариантах осуществления ограничивающие высвобождение средства также могут выполнять роль дезинтегрирующих средств и/или усилителей растворения. В некоторых вариантах осуществления дезинтегрирующее средство представляет собой поливинилпирролидон (PVP), включая его сшитые производные, такие как поливинилполипирролидон (PVPP) и сшитый материал поливинилпирролидона (PVP-CLM). В других вариантах осуществления также могут быть использованы поливиниловый спирт (PVA) или сшитый поливиниловый спирт (PVA). Предпочтительно, дезинтегрирующие средства выбраны из поливинилпирролидонов, имеющих среднюю молекулярную массу приблизительно от 1000 до 2000000 (например, KOLLIDON® 12 PF, KOLLIDON® 17 PF, KOLLIDON® 25 PF, KOLLIDON® 30, KOLLIDON® 90; BASF Company), сополимеров винилпирролидон-винилацетат (таких как KOLLIDON® VA 64; BASF Company), сшитых поливинилпирролидонов (таких как KOLLIDON® CL; BASF Company), поливинилового спирта, гидроксипропилцеллюлозы, этилцеллюлозы, желатина, крахмала (производные), декстринов и декстранов, например, таких как α -, β - и γ -циклодекстрин, диметил- β -циклодекстрин и 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин), стероинов (таких как холестерин) или желчных кислот (таких как холевая кислота или литохолевая кислота).

[0111] В некоторых вариантах осуществления слой резервуара лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 5-30 масс.% одного или нескольких дезинтегрирующих средств относительно массы адгезивного матрикса резервуара лекарственного средства (включая поддиапазоны). В некоторых вариантах осуществления адгезивный матрикс резервуара лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 5-20%, по меньшей мере приблизительно 5-15%, по меньшей мере приблизительно 5-10%, по меньшей мере приблизительно 10-30%, по меньшей мере приблизительно 10-25%, по меньшей мере приблизительно 10-20%, по меньшей мере приблизительно 10-15%, по меньшей мере приблизительно 12-18%, по меньшей мере приблизительно 13-17%, по меньшей мере приблизительно 15-30%, по меньшей мере приблизительно 15-25%, или по меньшей мере приблизительно 15-20% одного или нескольких носителей (все проценты представляют собой масс.%). В других вариантах осуществления адгезивный матрикс слой резервуара лекарственного средства содержит по меньшей мере приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11%, приблизительно 12%, приблизительно 13%, приблизительно 14%, приблизительно 15%, приблизительно 16%, приблизительно 17%, приблизительно 18%, приблизительно 19%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 26%, приблизительно 27%, приблизительно 28%, приблизительно 29%, приблизительно 30% или более носителей, где все величины приведены относительно массы всего резервуара.

[0112] В определенных вариантах осуществления композиция резервуара лекарственного средства композиция необязательно может дополнительно содержать одно или несколько поверхностно-активных веществ. Примеры подходящих дополнительных поверхностно-активных веществ включают, например, анионные поверхностно-активные вещества, катионные поверхностно-активные вещества, амфотерные поверхностно-активные вещества, цвиттерионные поверхностно-активные вещества, неионные поверхностно-активные вещества и их комбинации. Конкретные примеры подходящих поверхностно-активных веществ известны в данной области и включают поверхностно-активные вещества, подходящие для включения в композиции и влажные салфетки. В подходящем случае композиция может включать одно или несколько поверхностно-активных веществ в количестве от приблизительно 0,01% по массе композиции до приблизительно 2% по массе композиции. Когда используют одно или несколько поверхностно-активных веществ, количество, присутствующее в композициях, варьируется в зависимости от конкретного выбранного поверхностно-активного вещества, конкретного пути введения (например, через кожу или слизистую оболочку) и желаемого эффекта.

[0113] Композиции резервуара лекарственного средства также дополнительно могут содержать один или несколько дополнительных эмульгаторов. Например, также в качестве эмульгаторов в композиции могут выступать природные жирные кислоты, сложные эфиры и спирты и их производные, и их комбинации. Другие примеры подходящих эмульгаторов включают неионные средства, такие как полисорбат 20, полисорбат 80, анионные средства, такие как DEA фосфат, катионные средства, такие как метосульфат бегентримония и т.п. В подходящем случае композиция может включать один или несколько эмульгаторов в количестве от приблизительно 0,01% по массе композиции до приблизительно 2% по массе композиции.

[0114] Композиции резервуара лекарственного средства по настоящему изобретению могут включать одно или несколько средств, которые повышают вязкость, выбранное в количествах, которые предпочтительно не раздражают кожу и увеличивают время

удержания. Предпочтительные средства, которые повышают вязкость, включают, но не ограничиваются ими, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, каррагенан, карбопол и/или их комбинации. Наиболее предпочтительные средства, используемые для повышения вязкости и увеличения времени удержания, представляют собой метилцеллюлозу или карбопол. Как правило, средство, которое повышает вязкость, добавляют к композициям в количествах от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% по массе.

[0115] Композиции согласно различным вариантам осуществления могут, безусловно, также включать дополнительные ингредиенты, такие как приемлемые поверхностно-активные вещества, сорастворители, адгезивы, средства для коррекции pH и осмолярности.

[0116] Композиция резервуара лекарственного средства, кроме того, может включать вспомогательные компоненты, обычно присутствующие в фармацевтических композициях в их общепринятой форме и на их общепринятых уровнях. Например, композиции могут содержать дополнительные совместимые фармацевтически активные материалы для комбинированной терапии, например, донепезил (ARICEPT®), ривастигмин (EXCELON®), галантамин (RAZADYNE®), икопезил, пиридостигмин, эдрофоний, неостигмин, физостигмин, хуперзин А, фенсерин, такрин, включая блокатор кальциевых каналов L-типа, выбранный из амлодипина, фелодипина, израдипина, лацидипина, лерканидипина, никардипина, нифедипина, нимодипина, нитрендипина, низолдипина или (+) изопропил 2-метоксиэтил 4-(2-хлор-3-циано-фенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилата, или их комбинации. См., публикацию патента США № 2009/0156639.

[0117] В некоторых вариантах осуществления количество каждого из необязательных ингредиентов в слое резервуара лекарственного средства, например, средств, усиливающих проникновение, гелеобразующих средств, смягчающих средств, поверхностно-активных веществ, увлажнителей, средств, повышающих вязкость, может индивидуально находиться в диапазоне от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% по массе всего резервуара, включая приблизительно 0,2%, приблизительно 0,4%, приблизительно 0,6%, приблизительно 0,8%, приблизительно 1,0%, приблизительно 1,5%, приблизительно 2,0%, приблизительно 2,5%, приблизительно 3,0%, приблизительно 3,5%, приблизительно 4,0%, приблизительно 4,5%, приблизительно 5,0%, приблизительно 6,0%, приблизительно 6,5%, приблизительно 7,0%, приблизительно 7,5%, приблизительно 8,0%, приблизительно 9,0%, приблизительно 10% или более % по массе, где все величины приведены относительно массы всего слоя резервуара.

[0118] В определенных вариантах осуществления композиции представляют собой фармацевтические композиции, содержащие соединение мемантина с носителем в виде гидрофильного растворителя. Термин "фармацевтическая композиция" означает для целей настоящего описания любую композицию, которая содержит в качестве активного соединения, которому является присущим, полностью или частично, терапевтический (например, фармацевтический) эффект, по меньшей мере одно из соединений или их комбинаций и которая может необязательно дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент в качестве эксципиента, носителя и т.п.

[0119] В другом варианте осуществления фармацевтические композиции относятся к фармацевтической категории, например, составлены с чистотой и стабильностью, ожидаемыми для клинического тестирования и/или медицинского применения.

[0120] В частности, фармацевтические композиции имеют сравнимую эффективность

со стандартными составами или препаратами, содержащими мемантин. В одном варианте осуществления стандартный состав представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую мемантина гидрохлорид (например, NAMENDA). В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция обладает по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% или более эффективностью по сравнению со стандартным составом. Таким образом, эффективность фармацевтических композиций может составлять приблизительно 40%, приблизительно 41%, приблизительно 42%, приблизительно 43%, приблизительно 44%, приблизительно 45%, приблизительно 46%, приблизительно 47%, приблизительно 48%, приблизительно 49%, приблизительно 50%, приблизительно 51%, приблизительно 52%, приблизительно 53%, приблизительно 54%, приблизительно 55%, приблизительно 56%, приблизительно 57%, приблизительно 58%, приблизительно 59%, приблизительно 60%, приблизительно 61%, приблизительно 62%, приблизительно 63%, приблизительно 64%, приблизительно 65%, приблизительно 66%, приблизительно 67%, приблизительно 68%, приблизительно 69%, приблизительно 70%, приблизительно 71%, приблизительно 72%, приблизительно 73%, приблизительно 74%, приблизительно 75%, приблизительно 76%, приблизительно 77%, приблизительно 78%, приблизительно 79%, приблизительно 80%, приблизительно 81%, приблизительно 82%, приблизительно 83%, приблизительно 84%, приблизительно 85%, приблизительно 86%, приблизительно 87%, приблизительно 88%, приблизительно 89%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,9 или более по сравнению с фармацевтической композицией, содержащей мемантина гидрохлорид (например, NAMENDA). Способы определения эффективности фармацевтических препаратов, содержащих мемантин, например, с использованием анализов связывания рецепторов NMDA *in vitro* или анализа активности против деменции *in vivo*, известны в данной области.

[0121] В одном варианте осуществления композиция резервуара лекарственного средства представляет собой сухую композицию. В другом варианте осуществления композиция резервуара лекарственного средства представляет собой полутвердую или гелеобразную композицию.

[0122] Резервуар лекарственного средства, содержащий композицию, как описано в настоящем описании и выше, предусматривается для применения в трансдермальной системе доставки, где система дополнительно содержит контактирующий с кожей адгезив. В некоторых вариантах осуществления трансдермальные системы доставки, предусматриваемые в рамках настоящего изобретения, организованы для трансдермальной доставки активного вещества, в частности, мемантина, индивидууму при местной аппликации на поверхность кожи индивидуума. В некоторых вариантах осуществления системы и композиции составляют для обеспечения многодневной доставки терапевтически эффективного количества мемантина индивидууму, когда композицию применяют местным путем у указанного индивидуума. Под многодневной доставкой подразумевают, что слой составлен для предоставления терапевтически эффективного количества индивидууму, когда композицию применяют на область кожи индивидуума в течение периода времени, составляющего приблизительно 1 сутки, приблизительно 2 суток, приблизительно 3 суток, приблизительно 4 суток, приблизительно 5 суток, приблизительно 6 суток, приблизительно 7 суток, приблизительно 8 суток, приблизительно 9 суток, приблизительно 10 суток или более, например, 2 недель. Под терапевтически эффективным количеством подразумевают,

что композиции при применении на области кожи индивидуума в течение предполагаемого периода времени после применения, например, в пределах 3 дней или в пределах 7 дней после применения, обеспечивают системное количество мемантина, которое обеспечивает требуемую терапевтическую активность. В некоторых вариантах осуществления композиции обеспечивают доставку заданной дозировки активного вещества, которая составляет приблизительно 1,0 мг/сутки в течение 3 дней (т.е. 3 суток; 72 часов). В других вариантах осуществления в течение того же 3-дневного периода заданная дозировка активного вещества составляет приблизительно 3 мг/сутки, приблизительно 5 мг/сутки, приблизительно 8 мг/сутки, приблизительно 10 мг/сутки, приблизительно 12 мг/сутки, приблизительно 15 мг/сутки, приблизительно 20 мг/сутки, приблизительно 25 мг/сутки, приблизительно 30 мг/сутки или более. В сходном варианте осуществления композиции обеспечивают доставку заданной дозировки активного вещества, которая составляет приблизительно 7,0 мг/сутки, в течение 1 недели (т.е. 7 суток; 168 часов). В других вариантах осуществления в течение того же 7-дневного периода заданная дозировка активного вещества составляет приблизительно 3 мг/сутки, приблизительно 5 мг/сутки, приблизительно 8 мг/сутки, приблизительно 10 мг/сутки, приблизительно 12 мг/сутки, приблизительно 15 мг/сутки, приблизительно 20 мг/сутки, приблизительно 25 мг/сутки, приблизительно 30 мг/сутки, или более.

[0123] Трансдермальные композиции согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения демонстрируют терапевтически достаточный поток мемантина через кожу в течение длительного периода времени. Терапевтически достаточный поток мемантина в течение длительного периода времени может быть определен как то, что средний поток доставки на первые сутки не должен превышать более чем на фиксированный показатель средний суточный поток в последний день ношения, например, на 1 сутки и 3 сутки или на 1 сутки и 7 суток. Фиксированный показатель может варьироваться в диапазоне от коэффициента 5 до коэффициента 1, например, от коэффициента 4 до коэффициента 1,25, где в некоторых случаях фиксированный показатель представляет собой коэффициент 3, или коэффициент 2 или коэффициент 1,5. Длительный период времени, в ходе которого по существу наблюдают поток, может варьироваться, и в некоторых случаях составляет 24 часа или более, например, 48 часов или более, включая 72 часов или более, например, 96 часов или более, включая 120 часов или более, как например, 144 часов или более, например, 168 часов или более, включая 240 часов или более. В то время как истинный поток может варьироваться, в некоторых случаях композиции обеспечивают скорость проникновения через кожу по меньшей мере приблизительно 1 мкг/см²/ч, например, приблизительно 4 мкг/см²/ч, приблизительно 5 мкг/см²/ч, приблизительно 6 мкг/см²/ч или более, включая поток приблизительно 40 мкг/см²/ч или менее, такой как 20 мкг/см²/ч или менее.

[0124] В некоторых аспектах терапевтический поток через кожу находится в диапазоне от 1 до 40 мкг/см²/ч, как например, от 1 до 20 мкг/см²/ч, как например, от 2 до 20 мкг/см²/ч, как например, от 2 до 15 мкг/см²/ч, в том числе от 4 до 15 мкг/см²/ч или от 5 до 15 мкг/см²/ч, например, в течение длительного периода времени (например, от 2 до 10 дней, включая 5 или более дней, например, 7 или более дней). В некоторых вариантах осуществления устройства, системы и композиции, описанные в настоящем описании, обеспечивают поток мемантина через кожу *in vitro* приблизительно 1-35 мкг/см²/ч, 1-30 мкг/см²/ч, 1-25 мкг/см²/ч, 1-20 мкг/см²/ч, 1-15 мкг/см²/ч, 1-12 мкг/см²/ч, 1-10 мкг/см²/ч,

1-7,5 мкг/см²/ч, 1-5 мкг/см²/ч, 2-40 мкг/см²/ч, 2-35 мкг/см²/ч, 2-30 мкг/см²/ч, 2-25 мкг/см²/ч, 2-20 мкг/см²/ч, 2-15 мкг/см²/ч, 2-12 мкг/см²/ч, 2-10 мкг/см²/ч, 2-7,5 мкг/см²/ч, 2-5 мкг/см²/ч, 4-40 мкг/см²/ч, 4-35 мкг/см²/ч, 4-30 мкг/см²/ч, 4-25 мкг/см²/ч, 4-20 мкг/см²/ч, 5-40 мкг/см²/ч, 5-35 мкг/см²/ч, 5-30 мкг/см²/ч, 5-25 мкг/см²/ч, 5-20 мкг/см²/ч, 5-15 мкг/см²/ч, 5-12 мкг/см²/ч, 5-10 мкг/см²/ч, 5-7,5 мкг/см²/ч, 10-40 мкг/см²/ч, 10-35 мкг/см²/ч, 10-30 мкг/см²/ч, 10-25 мкг/см²/ч, 10-20 мкг/см²/ч, 10-15 мкг/см²/ч, 10-12 мкг/см²/ч, 15-40 мкг/см²/ч, 15-35 мкг/см²/ч, 15-30 мкг/см²/ч, 15-25 мкг/см²/ч, 15-20 мкг/см²/ч, 20-40 мкг/см²/ч, 20-35 мкг/см²/ч, 20-30 мкг/см²/ч, 20-25 мкг/см²/ч, 30-40 мкг/см²/ч или 30-35 мкг/см²/ч в течение периода по меньшей мере приблизительно 1-10 суток. В некоторых вариантах осуществления трансдермальные устройства для систем обеспечивают указанный выше поток через кожу в течение периода приблизительно 1-5 дней, приблизительно 2-5 дней, приблизительно 2-10 дней или приблизительно 5-10 дней. В некоторых вариантах осуществления трансдермальные устройства для систем обеспечивают указанный выше поток в течение периода приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней.

[0125] Трансдермальные композиции, как описано в настоящем описании, обеспечивают желаемое C_{\min}/C_{\max} . C_{\min}/C_{\max} относится к соотношению минимального уровня мепантина в плазме и максимального в ходе периода ношения (например, 3 или более дней, как например, 5 или более дней, включая 7 или более дней) и является мерой истощения мепантина из состава для местного применения в ходе периода ношения. Если соотношение C_{\min}/C_{\max} является низким, может быть сделано заключение, что состав для местного применения не поддерживает введение лекарственного средства в ходе периода ношения и концентрация в крови продолжает снижаться в ходе периода ношения. В некоторых случаях типичные составы обеспечивают C_{\min}/C_{\max} по меньшей мере приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, где в некоторых случаях C_{\min}/C_{\max} составляет 1,0 или менее, как например, 0,8 или менее, например, 0,6 или менее.

[0126] В некоторых вариантах осуществления система дополнительно содержит контактирующий с кожей адгезивный слой.

[0127] Размер (т.е. площадь) трансдермальных устройств и систем или любого их слой варьируется в зависимости от потребности и/или композиции. В определенных вариантах осуществления размер композиции выбирают с учетом желаемой скорости трансдермального потока активного вещества и желаемой дозировки. Например, если трансдермальный поток составляет 40 мкг/см²/ч и желаемая дозировка составляет 12 мг/сутки, тогда трансдермальная композиция может иметь площадь в диапазоне от 5 до 15 см². Альтернативно, например, если трансдермальный поток составляет 20 мкг/см²/ч и желаемая дозировка составляет 6 мг/сутки, тогда трансдермальный пластырь может иметь площадь в диапазоне от 5 до 15 см². В некоторых аспектах композиции имеют размеры, требуемые для охвата площади кожи при аппликации на область кожи, которая находится в диапазоне от 10 до 200 см², таком как от 20 до 150 см², включая от 40 до 140 см², например, 60 см². Согласно определенным вариантам осуществления размеры слоя активного вещества находятся в диапазоне от 5 до 75 см², таком как от

15 до 60 см², таком как от 10 до 50 см², включая от 20 до 50 см², например, от 20 до 40 см², включая 35 см².

5 [0128] Содержащий мемантин слой активного вещества в композициях может варьироваться в отношении массы покрытия. В некоторых случаях масса покрытия слоя активного вещества находится в диапазоне от 2,5 мг/см² до 100 мг/см², таком как от 2,5 мг/см² до 50 мг/см², таком как от 5 мг/см² до 20 мг/см², например, от 7,5 мг/см² до 15 мг/см², включая от 9 мг/см² до 12 мг/см². Поскольку сложность и стоимость
10 производства возрастает в случае более толстых слоев активного средства и в то же время более толстые слои позволяют меньшее истощение лекарственного средства и, таким образом, меньшее снижение потока в ходе ношения, в некоторых случаях используют массу покрытия, которая соответствует равновесию этих параметров, например, массу покрытия в диапазоне от 10 до 90 мг/см², таком как от 20 до 70 мг/см²
15 и включая от 25 до 50 мг/см².

[0129] Один аспект трансдермальных композиция согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения состоит в том, что они являются стабильными при хранении. Под стабильным при хранении подразумевают, что композиции могут
20 храниться в течение длительных периодов времени без значительной деградации, потери и/или значительного уменьшения активности мемантина. В определенных вариантах осуществления рассматриваемые композиции являются стабильными в течение 6 месяцев или более, как например, в течение 1 года или более, включая 18 месяцев или более, 2 года или более, например, 3 года или более и т.д. при поддержании при 25°C и относительной влажности 60% (RH) как определено в техническом отчете ВОЗ серии
25 № 953 (2009). В некоторых случаях соотношение количества мемантина в композиции и исходного количества мемантина в композиции после хранения при приблизительно 60°C в течение по меньшей мере одного месяца составляет 50% или более, 60% или более, как например, 70% или более, включая 80% или более, или выше, включая 90%
30 или более, 95% или более, 98% или более, включая 99% или более, в некоторых случаях вплоть до 100% или более с учетом погрешности эксперимента и вариативности покрытия.

[0130] Термин "система", как используют в рамках изобретения, определяют как аппарат или устройство, содержащие соединение мемантина или его композицию для
35 введения на кожу, локальные ткани под кожей, в кровеносную систему или в других области или нацеливания на организм человека через области проникновения через кожу.

[0131] В некоторых случаях трансдермальные композиции организованы в качестве однослойной композиции. Под "однослойным" подразумевают, что устройство для
40 трансдермальной доставки включает только один слой содержащего активное вещество матрикса и не включает отдельные единичные слои чувствительного к давлению адгезива, слой трансдермального активного средства и т.д. Аналогично, однослойные устройства для трансдермальной доставки, кроме того, не включают отдельные резервуары активных веществ (т.е. резервуар активного вещества) отдельно от чувствительного к давлению адгезива. По существу, однослойные трансдермальные
45 композиции могут включать в одном матриксе количество каждого из компонентов трансдермальных композиций, необходимое для применение рассматриваемых способов на практике, как более подробно описано ниже. Например, в некоторых вариантах осуществления представляющие интерес однослойные трансдермальные композиции

включают однослойный матрикс мемантина и адгезив. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции по настоящему изобретению включают подложку и содержащий мемантин слой активного вещества. Кроме того, композиция может включать высвобождающее покрытие.

5 [0132] В одном варианте осуществления системы доставки включают множество слоев. Как используют в рамках изобретения, термин "многослойный" относится к двум или более слоям полимера, сополимера, смеси полимеров, смеси сополимером, любой их комбинации, которые имеют по меньшей мере первый нижний слой и второй верхний слой. В качестве репрезентативного примера многослойный пластырь может
10 содержать другой слой лекарственного средства в адгезиве, обычно отделенный мембраной (но не во всех случаях) от других слоев. Таким образом, один слой может обеспечивать немедленное высвобождение лекарственного средства, а другой слой может обеспечивать контролируемое высвобождение лекарственного средства из резервуара. Многослойные пластыри необязательно могут содержать временную
15 защитную пленку и постоянную подложку. Скорость высвобождения лекарственного средства из различных слоев зависит от проницаемости мембраны и диффузии молекул лекарственного средства. Один репрезентативный пример многослойного пластыря представлен на **фиг.1В**.

[0133] В одном иллюстративном слое резервуара лекарственного средства
20 предусматривается матрикс, который содержит или по существу состоит из основания мемантина, образующегося *in situ* посредством реакции мемантина HCl и бикарбоната натрия; средства, усиливающего проникновение октилдодеканолола и глицерина, в качестве носителя; и полимерного адгезивного матрикса из сшитого поливинилпирролидона и сополимера акриловая кислота/винилацетат. В другом
25 иллюстративном варианте осуществления предусматривается резервуар лекарственного средства, содержащий адгезивный матрикс, который содержит или по существу состоит из основания мемантина, образующегося *in situ* посредством реакции между приблизительно 10-30 масс.% мемантина HCl и между приблизительно 5-15 масс.%
30 бикарбоната натрия; приблизительно 5-15 масс.% октилдодеканолола; приблизительно 5-15 масс.% глицерина; приблизительно 5-30 масс.% сшитого поливинилпирролидона; и приблизительно 20-50 масс.% акрилат-винилацетатного сополимера. В другом примере предусматривается композиция, содержащая резервуар лекарственного средства, по существу состоящий из основания мемантина, образованного *in situ* реакций между
35 приблизительно 20-30 масс.% мемантина HCl и между приблизительно 8-10 масс.% бикарбоната натрия; приблизительно 8-12 масс.% октилдодеканолола; приблизительно 8-12 масс.% глицерина; приблизительно 13-17 масс.% сшитого поливинилпирролидона; и приблизительно 30-35 масс.% акрилат-винилацетатного сополимера.

[0134] Резервуар лекарственного средства, содержащий композицию как описано в настоящем описании и выше, предусматривается для применения в трансдермальной
40 системе доставки, где система дополнительно содержит контактирующий с кожей адгезив. Контактующий с кожей адгезивный слой может быть изготовлен из любого из адгезивных материалов, приведенных в настоящем описании. В одном варианте осуществления контактирующий с кожей адгезив содержит высший спирт и биосовместимый полимер. В одном варианте осуществления контактирующий с кожей
45 адгезив не включает носитель в виде гидрофильного растворителя, присутствующий в резервуаре лекарственного средства, и в одном варианте осуществления он не включает глицерин.

[0135] В одном варианте осуществления контактирующий с кожей адгезивный слой

содержит C₁₀₋₃₀ высший спирт. В частности, высший спирт выбран из группы, состоящей из лаурилового спирта, изостеарилового спирта, октилдодеканолола и олеилового спирта.

[0136] В одном варианте осуществления количество высшего спирта, например, октилдодеканолола, в контактирующем с кожей адгезивном слое составляет по меньшей мере 0,5 или 1% по массе относительно массы адгезивного слоя, включая по меньшей мере приблизительно 4%, например, приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11%, приблизительно 12%, приблизительно 13%, приблизительно 14%, приблизительно 15%, приблизительно 16%, приблизительно 17%, приблизительно 18%, приблизительно 19%, приблизительно 20%, или более % по массе и, как правило, менее чем приблизительно 50%, менее чем приблизительно 45%, менее чем приблизительно 30%, менее чем приблизительно 25%, или менее чем приблизительно 20% или менее чем приблизительно 15%, где все величины приведены относительно массы адгезивного слоя. В частности, % по массе высшего спирта в адгезивном слое составляет приблизительно 1-25 масс.%, 5-20 масс.%, 5%-15%, в частности, приблизительно 8%-12%, всего адгезивного слоя.

[0137] В одном варианте осуществления контактирующий с кожей адгезивный слой содержит один или несколько биосовместимых полимеров, выбранных из одного или нескольких из полиизобутилена (PIB), силиконового полимера, акрилатных сополимеров, бутилкаучука, полибутилена, блок-сополимеров стирол-изопрен-стирол, блок-сополимеров стирол-бутадиен-стирол, этилен-винилацетата (EVA), их смесей и сополимеров. В одном варианте осуществления биосовместимый полимер представляет собой полиизобутилен.

[0138] В одном варианте осуществления биосовместимый полимер представляет собой матрикс на основе PIB, содержащий PIB Orpanol B100 (BASF, MW=1 100000), PIB Orpanol B 12 (BASF, MW=51000, MW/MN=3,2) и полибутен (PB) Indopol H1900 (олигомеры INEOS, MW=4500, MW/MN=1,8). Соотношение масс между компонентами матрикса PIB является следующим: PIB Orpanol B100:PIB Orpanol B 12:Indopol H1900=10:50:40 (См., Brantseva *et al.*, *European Polymer Journal*, 76, 228-244, 2016).

[0139] В одном варианте осуществления контактирующий с кожей адгезивный слой содержит биосовместимый полимер, содержащий приблизительно 40%, приблизительно 41%, приблизительно 42%, приблизительно 43%, приблизительно 44%, приблизительно 45%, приблизительно 46%, приблизительно 47%, приблизительно 48%, приблизительно 49%, приблизительно 50%, приблизительно 51%, приблизительно 52%, приблизительно 53%, приблизительно 54%, приблизительно 55%, приблизительно 56%, приблизительно 57%, приблизительно 58%, приблизительно 59%, приблизительно 60%, приблизительно 61%, приблизительно 62%, приблизительно 63%, приблизительно 64%, приблизительно 65%, приблизительно 66%, приблизительно 67%, приблизительно 68%, приблизительно 69%, приблизительно 70%, приблизительно 71%, приблизительно 72%, приблизительно 73%, приблизительно 74%, приблизительно 75%, приблизительно 76%, приблизительно 77%, приблизительно 78%, приблизительно 79%, приблизительно 80%, приблизительно 81%, приблизительно 82%, приблизительно 83%, приблизительно 84%, приблизительно 85%, приблизительно 86%, приблизительно 87%, приблизительно 88%, приблизительно 89%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,9 или более % по массе, где все величины приведены относительно массы адгезивного слоя. В частности, % по массе биосовместимого полимера в адгезивном слое составляет приблизительно

50%-95%, в частности, приблизительно 60%-80%, от всего контактирующего с кожей адгезивного слоя. В некоторых вариантах осуществления количество биосовместимого полимера в контактирующем с кожей адгезивном слое составляет по меньшей мере приблизительно 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% или 90-95%.

[0140] В некоторых вариантах осуществления контактирующий с кожей адгезивный слой необязательно содержит высокодисперсный диоксид кремния, например, гидрофобный коллоидный диоксид кремния, который может эффективно адсорбировать гидрофобные лекарственные средства и другие гидрофобные ингредиенты. С использованием гидрофобного коллоидного диоксида кремния в определенной процентной доле в качестве эксципиента (от приблизительно 3% до приблизительно 20%, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 10% в составе) можно контролировать диффузию активного ингредиента через матрикс в ходе хранения. Примеры дисперсного диоксида кремния для применения в композициях включают, но не ограничиваются ими, высокочистый аморфный безводный коллоидный диоксид кремния для применения в фармацевтических продуктах, продаваемых под названием AEROSIL, например, AEROSIL®90, AEROSIL®130, AEROSIL®150, AEROSIL®200, AEROSIL®300, AEROSIL®380, AEROSIL®OX50, AEROSIL®TT600, AEROSIL®MOX80, AEROSIL®COK84, AEROSIL®R202, AEROSIL®R805, AEROSIL®R812, AEROSIL®812S, AEROSIL®R972 и/или AEROSIL® R974, или в качестве высокодисперсного диоксида кремния можно использовать любой другой высокодисперсный диоксид кремния, в частности, AEROSIL®200 и/или AEROSIL®R972.

[0141] В одном варианте осуществления контактирующий с кожей адгезивный слой содержит высокодисперсный диоксид кремния в количестве по меньшей мере приблизительно 40% по массе относительно массы всего адгезивного слоя, включая по меньшей мере приблизительно 1% по массе относительно массы адгезивного слоя, включая по меньшей мере приблизительно 3%, например, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11%, приблизительно 12%, приблизительно 13%, приблизительно 14%, приблизительно 15%, приблизительно 16%, приблизительно 17%, приблизительно 18%, приблизительно 19%, приблизительно 20% или более % по массе, где все величины приведены относительно массы всего адгезивного слоя.

[0142] В некоторых вариантах осуществления контактирующий с кожей адгезивный слой необязательно содержит один или несколько модификаторов матрикса. Без связи с теорией полагают, что модификатор матрикса способствует гомогенизации адгезивного матрикса. Возможным механизмом этого процесса является сорбция гидрофильных частей. Таким образом, можно использовать известные модификаторы матрикса, которые в некоторой степени сорбируют воду. Например, возможные модификаторы матрикса включают коллоидный диоксид кремния, пирогенный кремнезем, сшитый поливинилпирролидон (PVP), растворимый PVP, производные целлюлозы (например, гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилцеллюлоза (HEC)), полиакриламид, полиакриловая кислота, соль полиакриловой кислоты или глина, такая как каолин или бентонит. Иллюстративным коммерческим продуктом пирогенного кремнезема является Cab-O-Sil (Cabot Corporation, Boston, Mass.). Также можно использовать гидрофильные

смеси, описанные в опубликованной патентной заявке США № 2003/0170308, например, смеси PVP и PEG, или PVP, PEG и набухающего в воде полимера, такого как EUDRAGIT® L100-55.

5 [0143] В некоторых вариантах осуществления модификатор матрикса включен индивидуально в количестве приблизительно 1-40%, приблизительно 10-30%,
приблизительно 15-25%, приблизительно 5-7%, приблизительно 7-20%, или
приблизительно 7-25% относительно массы адгезивного матрикса (включая
поддиапазоны), включая по меньшей мере приблизительно 3%, например,
10 приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%,
приблизительно 8%, приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11%,
приблизительно 12%, приблизительно 13%, приблизительно 14%, приблизительно 15%,
приблизительно 16%, приблизительно 17%, приблизительно 18%, приблизительно 19%,
15 приблизительно 20% или более% по массе, где все величины приведены относительно
массы всего адгезивного контактного слоя. В некоторых вариантах осуществления
модификатор матрикса не включает этилцеллюлозу. В некоторых вариантах
осуществления количество модификатора матрикса в контактирующем с кожей
адгезивном слое составляет по меньшей мере приблизительно 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%,
20 15-30%, 15-25%, 15-20%, 20-40%, 20-35%, 20-30%, 20-25%, 25-40%, 25-35%, 25-30%, 30-
40%, 30-35% или 35-40%.

[0144] В некоторых вариантах осуществления гидрофобное лекарственное средство
(например, мемантин) и другие гидрофобные ингредиенты могут быть адсорбированы
25 на гидрофобную поверхность частиц диоксида кремния с использованием известной в
данной области технологии. В таких вариантах осуществления гидрофобный
коллоидный диоксид кремния имеет большую удельную площадь поверхности для
нанесения лекарственного средства, а также демонстрирует выраженную адсорбцию
к гидрофобным лекарственным средствам.

30 [0145] В одном варианте осуществления адгезивный контактный слой содержит по
меньшей мере один высший спирт, по меньшей мере один биосовместимый полимер и
по меньшей мере один модификатор матрикса (без дисперсного диоксида кремния). В
другом варианте осуществления адгезивный контактный слой содержит по меньшей
мере один высший спирт, по меньшей мере один биосовместимый полимер и дисперсный
35 диоксид кремния (без модификатора матрикса). В других вариантах осуществления
адгезивный контактный слой содержит по меньшей мере один высший спирт, по меньшей
мере один биосовместимый полимер, модификатор матрикса и дисперсный диоксид
кремния.

40 [0146] Контактующий с кожей адгезивный слой также может содержать по меньшей
мере одно средство, усиливающее проникновение, и различные такие усилители известны
в промышленности и описаны выше. В некоторых вариантах осуществления
контактующий с кожей адгезивный слой содержит в качестве средства, усиливающего
проникновение один или несколько из триэтилцитрата, сорбитана монолаурата и/или
лауриллактата.

45 [0147] Средство, усиливающее всасывание или проникновение, в любом или обоих
из контактирующего с кожей адгезивного слоя и слоя адгезивного матрикса резервуара
лекарственного средства может быть выбрано из широкого диапазона таких соединений
известны в данной области. В некоторых вариантах осуществления средства,
усиливающие проникновение, для применения в адгезивном матриксе включают, но

не ограничиваются ими, метиллаурат, пропиленгликоль монолаурат, глицерина монолаурат, глицерина моноолеат, лауриллактат, миристиллактат и додецилацетат. В некоторых вариантах осуществления также может быть включено средство, усиливающее проникновение, выбрано из триэтилцитрата, сорбитана монолаурата, усилителя α -гидроксикислот (например, сложный эфир молочной кислоты или гликолевой кислоты, т.е. лауриллактат). Дополнительные средства, усиливающие проникновение, описаны в патенте США № 8874879, который включен в настоящее описание в качестве ссылки. Будет понятно, что композиции, описанные в настоящем описании, могут включать одно или несколько или по меньшей мере одно средство, усиливающее проникновение. В некоторых вариантах осуществления средство, усиливающее всасывание или проникновение, включено в количестве приблизительно 1-10%, приблизительно 2-5%, приблизительно 2-10% относительно массы адгезивного матрикса.

[0148] В одном варианте осуществления производимый контактирующий с кожей адгезивный слой не включает фармацевтически активное вещество, предназначенное для системной доставки. Например, ингредиенты, объединенные для формирования контактирующего с кожей адгезивного слоя, не включают основание мемантина или соль мемантина. Однако контактирующий с кожей адгезивный слой, когда он изготовлен в виде трансдермальной системы доставки и хранится в течение некоторого периода времени и/или в ходе применения, может содержать фармацевтически активное средство, предназначенное для системной доставки, поскольку средство может диффундировать из адгезивного матрикса резервуара лекарственного средства в контактирующий с кожей адгезивный слой.

[0149] Любой или оба из контактирующего с кожей адгезивного слоя и адгезивного матрикса резервуара лекарственного средства могут дополнительно включать другие общепринятые добавки, такие как адгезивные средства, антиоксиданты, сшивающие или отверждающие средства, регуляторы pH, пигменты, красители, рефракционные частицы, проводящие материалы, противомикробные средства, замутнители, гелеобразующие вещества, модификаторы вязкости или загустители, стабилизаторы и т.п., как известно в данной области. В вариантах осуществления, где адгезию необходимо снизить или устранить, также можно использовать общепринятые снижающие клейкость средства. Также можно добавлять другие средства, такие как противомикробные средства, для предупреждения повреждения при хранении, т.е. для ингибирования роста микроорганизмов, таких как дрожжи и плесень. Подходящие противомикробные средства обычно выбирают из группы, состоящей из метиловых и пропиловых сложных эфиров p -гидроксibenзойной кислоты (т.е. метил и пропилпарабен), бензоата натрия, сорбиновой кислоты, имидомочевины и их комбинации. Эти добавки и их количества выбирают таким образом, что они не препятствуют в значительной степени желаемым химическим и физическим свойствам адгезива и/или активного вещества.

[0150] Любой или оба из контактирующего с кожей адгезивного слоя и адгезивного матрикса резервуара лекарственного средства может также содержать смягчающие раздражение добавки для минимизации или устранения возможности раздражения кожи и/или повреждения кожи вследствие лекарственного средства, усиливающее средство или другие компоненты композиции. Подходящие смягчающие раздражение добавки включают, например: α -токоферол; ингибиторы моноаминоксидазы, в частности, фениловый спирты, такие как 2-фенил-1-этанол; глицерин; салициловые кислоты и салицилаты; аскорбиновые кислоты и аскорбаты; ионофоры, такие как моненсин; амфифильные амины; хлорид аммония; N-ацетилцистеин; цис-урокановую кислоту;

капсаицин; хлороквин и кортикостероиды.

[0151] Трансдермальная система доставки, содержащая резервуар лекарственного средства и контактирующий с кожей адгезив, может иметь различные конфигурации, и несколько неограничивающих примеров представлены на **фиг.1A-1D**. На **фиг.1A** иллюстрируется трансдермальная система доставки **10**, содержащая резервуар **12** лекарственного средства и контактный адгезив **14**, разделенные контролирующей скоростью мембраной или не контролирующим скоростью материалом, таким как стягивающий слой, состоящий из нетканого полиэфира или полипропилена, **16**. Также присутствует подложка **18** и защитная пленка **20**. На **фиг.1B** проиллюстрирован второй вариант осуществления трансдермальной системы доставки **22**, содержащей первый резервуар лекарственного средства **24** и второй резервуар лекарственного средства **26**, причем первый и второй резервуары лекарственного средства разделены не контролирующим скоростью материалом, таким как стягивающий слой, содержащий нетканый полиэфир или полипропилен, **28**. Контактный адгезивный слой **30** обеспечивает приклеивание системы к коже потребителя, где контролирующая мембрана **32** контролирует высвобождение терапевтического средства из второго резервуара лекарственного средства в контактный адгезив и в конечном итоге на кожу потребителя. Также присутствуют защитная пленка **34** и подложка **36**. На **фиг.1C** представлен другой вариант осуществления трансдермальной системы доставки **40**, содержащей резервуар лекарственного средства **42** и контактный адгезивный слой **44**, который обеспечивает приклеивание системы к коже потребителя. Также присутствуют подложка **46** и защитная пленка **48**.

[0152] На **фиг.1D** представлен другой вариант осуществления трансдермальной системы доставки для системной доставки основания мемантина. Система **50** содержит, последовательно от стороны **54**, обращенной к коже, до наружной обращенной к внешней среде стороны **52**, контактирующий с кожей адгезивный слой **56** для приклеивания системы к коже потребителя. В одном варианте осуществления производимый контактирующий с кожей адгезивный слой производится из адгезивного состава, который не содержит основание мемантина или соль мемантина. В непосредственном контакте с контактирующим с кожей адгезивным слоем находится промежуточный слой **58**. Промежуточный слой может представлять собой, например, нетканый полиэфирный материал или контролирующую скорость высвобождения лекарственного средства мембрану, такую как микропористый полиэтилен или полипропилен. Промежуточный слой имеет противоположные стороны: обращенную к коже сторону (которая контактирует с контактирующим с кожей адгезивным слоем **54**) и обращенную к внешней среде сторону. С обращенной к внешней среде стороне промежуточного слоя находится адгезивный матриксный слой резервуара лекарственного средства **60**. Слой резервуара лекарственного средства производится с адгезивным материалом, мемантином HCl и щелочной солью. Последние два компонента реагируют *in situ* с образованием основания мемантина в слое резервуара лекарственного средства, которое доставляется потребителю после аппликации системы на кожу. В контакте с адгезивным матриксом слоя резервуара лекарственного средства **60** находится первый слой подложки **62**, и в контакте с первым слоем подложки находится адгезивный внешний слой **64**. Второй слой подложки **66** контактирует с адгезивным внешним слоем и с внешней средой. В одном варианте осуществления адгезивный внешний слой **64** содержит два различных адгезивных слоя, например, первый слой из полиизобутилена и полибутена со сшитым поливинилпирролидоном или без него, и второй слой акрилового адгезива.

[0153] Таким образом, в одном варианте осуществления предусматривается трансдермальная система доставки для системной доставки основания мемантина. Система содержит, последовательно от стороны, обращенной к коже, к внешней среде, контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы к коже потребителя, контактирующий с кожей адгезивный слой, необязательно произведенный из адгезивного состава, который не содержит основание мемантина или соль мемантина. Непосредственно в контакте с контактирующим с кожей адгезивным слоем находится промежуточный слой. На противоположной поверхности промежуточный слой находится слой резервуара лекарственного средства, содержащий (i) акрилатный сополимер, (ii) октилдодеканол и глицерин, и (iii) основание мемантина, образующееся *in situ* посредством реакции мемантина HCl и щелочной соли. В контакте со слоем резервуара лекарственного средства находится первый слой подложки и необязательно в контакте с первым слоем подложки находится адгезивный внешний слой. Необязательный второй слой подложки находится в контакте с адгезивным внешним слоем и с внешней средой.

[0154] Промежуточный слой, также называемый тканым слоем, мембраной или стягивающим слоем, может быть образован из любого подходящего материала, включая, но не ограничиваясь ими, полиэферы, полимеры и сополимеры винилацетата, полиэтилены и их комбинации. В одном варианте осуществления промежуточный слой представляет собой нетканый слой полиэфировых волокон, такой как пленка, продаваемая под торговым названием Reemay® (Kavon Filter Products Co.). В некоторых вариантах осуществления промежуточный слой не влияет на скорость высвобождения активного вещества из адгезивных слоев. В другом варианте осуществления промежуточный слой представляет собой контролируемую скорость мембрану для основания мемантина. Например, контролирующая скорость мембрана может представлять собой микропористый полипропилен или полиэтилен.

[0155] В одном варианте осуществления промежуточный слой представляет собой микропористую мембрану, содержащую множество пор. В иллюстративных трансдермальных системах, полученных, как описано в рабочих примерах, множество пор в микропористой мембране содержат один растворитель или композицию растворителей. В одном варианте осуществления композиция растворителей в порах микропористой мембраны содержит один или несколько растворителей, присутствующих в любом или обоих из резервуара лекарственного средства и контактного адгезива. Однако в одном варианте осуществления множество пор в микропористой мембране не содержат носитель в виде гидрофильного растворителя, присутствующий в резервуаре лекарственного средства. Иллюстративная композиция растворителей, содержащаяся в порах микропористой мембраны, представляет собой одно или несколько из средства, усиливающего проникновение, и поверхностно-активного вещества. Иллюстративные растворители включают триэтилцитрат и октилдодеканол. Иллюстративным вариантом осуществления является тот, где поры микропористой мембраны заполнены, или частично заполнены, или содержат, или частично содержат растворитель октадодеканол. В одном варианте осуществления в порах микропористой мембраны содержится один растворитель октадодеканол. Микропористую мембрану можно предварительно обрабатывать растворителем или композицией растворителей, так чтобы ее поры были насыщены, заполнены или частично заполнены растворителем или композицией растворителей. В одном варианте осуществления микропористая мембрана представляет собой полипропиленовую микропористую мембрану и может иметь средний размер пор в диапазоне от приблизительно 0,001 мкм до приблизительно 100 мкм, от

приблизительно 1 мкм до приблизительно 10 мкм, от приблизительно 0,010 мкм до приблизительно 0,100 мкм, или от приблизительно 0,040 мкм до приблизительно 0,050 мкм. Например, средний размер пор может составлять приблизительно 0,035 мкм, 0,036 мкм, 0,037 мкм, 0,038 мкм, 0,039 мкм, 0,040 мкм, 0,041 мкм, 0,042 мкм, 0,043 мкм, 0,044 мкм, 0,045 мкм, 0,046 мкм, 0,047 мкм, 0,048 мкм, 0,049 мкм или 0,050 мкм. В некоторых вариантах осуществления микропористая мембрана имеет средний размер пор приблизительно 0,043 мкм. В одном варианте осуществления микропористая мембрана представляет собой полипропиленовую микропористую мембрану и имеет пористость в диапазоне от приблизительно 30% до приблизительно 50%, от приблизительно 35% до приблизительно 45%, или от приблизительно 40% до приблизительно 42%. Например, микропористая мембрана может иметь пористость приблизительно 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49% или 50%.

[0156] В одном варианте осуществления адгезивный внешний слой в системе доставки согласно **фиг.1D** содержит смесь полиизобутилена и полибутена. В другом варианте осуществления адгезивный внешний слой содержит первый слой и второй слой, причем первый слой содержит смесь полиизобутилена, полибутена и сшитого поливинилпирролидона, а второй слой содержит акриловый адгезив. Полиизобутилен представляет собой виниловый полимер, содержащий изобутиленовый мономер. Полибутен представляет собой вязкий не высыхающий жидкий полимер, полученный сополимеризацией 1- и 2-бутена с небольшим количеством изобутилена. В некоторых вариантах осуществления полибутен имеет молекулярную массу приблизительно 750-6000 Дальтон, предпочтительно приблизительно 900-4000 Дальтон и предпочтительно приблизительно 900-3000 Дальтон. В некоторых вариантах осуществления смесь содержит полибутен смеси с полиизобутиленом в количестве приблизительно 40 процентов по массе. Более часто, полибутен присутствует в смеси полиизобутилена в количестве 20-50 процентов по массе или 25-45 процентов по массе. В другом варианте осуществления адгезивный внешний слой представляет собой единичный слой и содержит акрилатный сополимер, который образует однослойный адгезивный внешний слой. Иллюстративным акрилатным сополимером является DuroTak[®] 387-2052.

[0157] В некоторых вариантах осуществления трансдермальная система доставки содержит по меньшей мере один слой подложки, который обеспечивает структурный элемент для удержания или поддержания подлежащего адгезивного слоя(ев). Слой подложки может быть образован из любого подходящего материала, как известно в данной области. В некоторых вариантах осуществления слой подложки является закрывающим. В некоторых вариантах осуществления предпочтительно подложка является непроницаемой или по существу непроницаемой для влаги. В одном иллюстративном варианте осуществления барьерный слой имеет скорость проницаемости водяных паров менее чем приблизительно 50 г/м²-сутки. В некоторых вариантах осуществления слой подложки предпочтительно является инертным и/или не впитывает компоненты адгезивного слоя, включая активное вещество. В некоторых вариантах осуществления слой подложки предпочтительно препятствует высвобождению компонентов адгезивного слоя через слой подложки. Слой подложки может быть гибким или негибким. Предпочтительно слой подложки является по меньшей мере частично гибким, так что слой подложки способен по меньшей мере частично принимать форму кожи, где осуществлена аппликация пластыря. В некоторых вариантах осуществления слой подложки является гибким, так что слой подложки принимает форму кожи, где осуществлена аппликация пластыря. В некоторых вариантах

осуществления слой подложки является достаточно гибким для поддержания контакта в области аппликации при движении, например, движении кожи. Как правило, материал, используемый для слоя подложки, должен позволить устройству соответствовать контурам кожи или другой области аппликации и должен комфортно носиться на области кожи, таких как суставы или другие области сгиба, которые обычно подвергаются механической нагрузке, с небольшой вероятностью или нулевой вероятностью того, что устройство отклеится от кожи вследствие различий в гибкости или эластичности кожи или устройства.

[0158] В некоторых вариантах осуществления слой подложки образован из одного или нескольких из пленки, нетканого полотна, тканого полотна, многослойной пластины и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления пленка представляет собой полимерную пленку, содержащую один или несколько полимеров. Подходящие полимеры известны в данной области и включают эластомеры, полиэферы, полиэтилен, полипропилен, полиуретаны и амиды простых полиэфиров. В некоторых вариантах осуществления слой подложки образован одним или несколькими из полиэтилентерефталата, различных нейлонов, полипропилена, металлизированных полиэфирных пленок, поливинилиден хлорида и алюминиевой фольги. В некоторых вариантах осуществления слой подложки представляет собой ткань, образованную из одного или нескольких полиэфиров, таких как полиэтилен терефталат, полиуретан, поливинилацетат, поливинилиден хлорид и полиэтилен. В одном конкретном, но неограничивающем варианте осуществления слой подложки образован из многослойной полиэфирной пленки. Одна конкретная многослойная полиэфирная пленка представляет собой многослойную пластину из полиэтилена и полиэфера, такую как многослойная пластина, продаваемая под названием SCOTCHPAK™ #9723.

[0159] В некоторых вариантах осуществления устройство включает защитный лист, по меньшей мере частично контактирующий по меньшей мере с контактным адгезивным слоем для защиты адгезивного слоя перед применением. Защитный лист, как правило, представляет собой выбрасываемый слой, который удаляют перед аппликацией устройства на область лечения. В некоторых вариантах осуществления защитный лист предпочтительно не впитывает компоненты адгезивного слоя, в том числе активное вещество. В некоторых вариантах осуществления защитный лист предпочтительно является непроницаемым для компонентов адгезивного слоя (включая активное вещество) и препятствует прохождению компонентов адгезивного слоя через защитный лист. В некоторых вариантах осуществления защитный лист образован одним или несколькими из пленки, нетканого полотна, тканого полотна, многослойной пластины и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления защитный лист представляет собой покрытую силиконом полимерную пленку или бумагу. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления защитный лист представляет собой покрытую силиконом пленку из полиэтилентерефталата (PET), фторуглеродную пленку или покрытую фторуглеродом пленку из PET.

[0160] Толщину и/или размер устройства и/или адгезивных матриц может определить специалист в данной области с учетом по меньшей мере факторов изнашиваемости и/или требуемой дозы. Будет понятно, что область аппликации устройства будет влиять на изнашиваемость вследствие доступного размера области аппликации и применения области аппликации (например, необходимость в подвижности для поддержания движения). В некоторых вариантах осуществления устройство и/или адгезивный матрикс имеет толщину приблизительно 25-500 мкм. В некоторых вариантах осуществления устройство и/или адгезивный матрикс имеет толщину приблизительно

50-500 мкм. В некоторых вариантах осуществления пластырь имеет размер в диапазоне приблизительно 16 см²-225 см². Будет понятно, что указанная толщина и размер являются только иллюстративными и фактическая толщина и/или размер может быть тоньше/меньше или толще/больше в зависимости от конкретного состава.

5 [0161] Как описано в настоящем описании, устройство пластыря (например, устройства пластырей, приведенные на фиг. 1A-1D), кроме того, может содержать по меньшей мере один дополнительный неадгезивный полимерный материал, например, слой подложки. Этот слой находится рядом с адгезивным полимерным диффузионным
10 материалом и служит для облегчения доставки активного ингредиента на кожу. Этот дополнительный слой может содержать ту же или отличающуюся комбинацию полимеров, что и адгезивный полимерный диффузионный материал или нетканый полимерный диффузионный материал.

[0162] В некоторых вариантах осуществления слой подложки включает дополнительное лекарственное средство, например, такое как донепезил (ARICEPT®),
15 ривастигмин (EXCELON®), галантамин (RAZADYNE®), метилфенидат, икопезил, пиридостигмин, эдрофоний, неостигмин, физостигмин, хуперзин А, фенсерин, такрин, включая блокатор кальциевых каналов L-типа, выбранный из амлодипина, фелодипина, израдипина, лацидипина, лерканидипина, никардипина, нифедипина, нимодипина,
20 нитрендипина, низолдипина или (+) изопропил 2-метоксиэтил 4-(2-хлор-3-цианофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилата или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления слой подложки служит в качестве барьера для облегчения однонаправленного потока лекарственного средства, например, мемантина, находящегося в резервуаре. В другом варианте осуществления слой подложки может
25 служить в качестве размываемого полимера, который облегчает всасывание лекарственного средства в ткани. В некоторых вариантах осуществления слой подложки препятствует рассеиванию с поверхности ткани. В таких случаях основная часть лекарственного средства, т.е. по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 90% или более проходит в направлении ткани, с которой оно контактирует. В
30 других вариантах осуществления неадгезивный полимерный материал может ограничивать адгезивного полимерного диффузионного материала, тем самым обеспечивая поток лекарственного средства в направлении ткани-мишени.

[0163] Слой подложки (например, размываемый водой неадгезивный слой подложки), кроме того, может включать по меньшей мере один размываемый водой образующий
35 пленку полимер. Необязательно слой может включать лекарственное средство. Полимер или полимеры могут включать сложные полиэферы и полиспирты, а также образующие водородные связи целлюлозные полимеры, имеющие либо замещение гидроксиалкильной группы, или замещение гидроксиалкильной группы или алкильной группы, предпочтительно с соотношением гидроксиалкильных и алкильных групп от умеренного до высокого. Примеры включают, но не ограничиваются ими, гидроксиэтилцеллюлозу
40 (HEC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксиэтилметилцеллюлозу (HEMC), поливиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль (PEG), полиэтиленоксид (PEO), сополимеры этиленоксид-пропиленоксид, сополимеры этиленоксид-пропиленоксид и их комбинации. Компонент в виде размываемого водой неадгезивного слоя подложки необязательно может быть сшитым.

45 [0164] В определенных вариантах осуществления неадгезивный слой подложки свободен от сшитых полимеров. В некоторых вариантах осуществления неадгезивный слой подложки свободен от полиакриловой кислоты. Без связи с какой-либо конкретной теорией, полагают, что время нахождения средства уменьшается в отсутствие указанной

полиакриловой кислоты. В предпочтительном варианте осуществления размываемый водой неадгезивный слой подложки включает гидроксиэтилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу.

5 [0165] Трансдермальные устройства, описанные в настоящем описании, могут включать ингредиенты, используемые, по меньшей мере частично, для обеспечения желаемого времени нахождения. В некоторых вариантах осуществления это является результатом выбора подходящего состава слоя подложки, обеспечивающего меньшую скорость размывания слоя подложки. Таким образом, неадгезивный слой подложки, кроме того, модифицирован для обеспечения контролируемого размывания, которое
10 может быть осуществлено путем покрытия пленки слоя подложки более гидрофильным полимером, выбранным из группы одобренных FDA полимеров EUDRAGIT™, этилцеллюлозы, целлюлозы ацетата фталата и гидроксилпропилметилцеллюлозы фталата, которые одобрены для применения в других фармацевтических дозированных формах. Можно использовать другие гидрофобные полимеры, отдельно или в
15 комбинации с другими гидрофобными или гидрофильными полимерами, при условии, что слой, образованный этими полимерами или комбинацией полимеров, размывается в жидкой среде. Характеристики растворения можно корректировать для модификации времени нахождения и профиля высвобождения лекарственного средства, когда оно включено в слой подложки.

20 [0166] В некоторых вариантах осуществления другие дополнительные слои в трансдермальных устройствах содержат любые из вышеупомянутых материалов. В определенных вариантах осуществления дополнительные слои, например, поддерживающие слои, также могут содержать пластификатор, такой как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или глицерин, в небольшом количестве,
25 составляющем от 0 до 15% по массе, для повышения "гибкости" этого слоя в ткани и для коррекции скорости размывания устройства, например, в частности, в коже, имеющие высокую плотность потовых желез. Кроме того, также могут быть добавлены увлажнители, такие как гиалуроновая кислота, гликолевая кислота и другие альфа-гидроксикислоты, для повышения "мягкости" и улучшения "осязания" устройства.
30 Наконец, могут быть добавлены красители и замутнители, чтобы помочь отличить конечный неадгезивный слой подложки от мукоадгезивного полимерного диффузионного материала. Некоторые замутнители включают диоксид титана, оксид цинка, силикат циркония и т.д.

35 [0167] Трансдермальное устройство необязательно также может включать одно или несколько фармацевтически приемлемых модифицирующих скорость растворения средств, фармацевтически приемлемых дезинтегрирующих добавок (например, полиэтиленгликоль, декстран, поликарбофил, карбоксиметилцеллюлоза или
40 полоксамеры), фармацевтически приемлемых пластификаторов, фармацевтически приемлемых красителей (например, FD&C Blue #1), фармацевтически приемлемых замутнителей (например, диоксид титана), фармацевтически приемлемых антиоксидантов (например, токоферола ацетат), фармацевтически приемлемых системных формирующих усиливающих средств (например, поливиниловый спирт или поливинилпирролидон),
45 фармацевтически приемлемых консервантов, вкусовых добавок (например, сахарин и мята перечная), нейтрализующих средств (например, гидроксид натрия), буферных средств (например, одноосновный или трехосновный фосфат натрия) или их комбинаций. Предпочтительно, эти компоненты присутствуют по отдельности в количестве не более чем приблизительно 1% от конечной массы устройства, однако это количество может варьироваться в зависимости от других компонентов.

[0168] В некоторых вариантах осуществления неадгезивный полимерный диффузионный материал, например, слой подложки, представляет собой забуференный материал. В некоторых вариантах осуществления рН слоя подложки составляет от 5,0 до 9,0, более конкретно от 6,2 до 8,5, и еще более конкретно от 7,0 до 8,0. В одном варианте осуществления рН слоя подложки составляет приблизительно 7,4. Следует понимать, что охватываются все величины и диапазоны между этими величинами и диапазонами.

[0169] рН слоя подложки можно корректировать и/или поддерживать способами, включающими, но не ограничивающимися ими, применение забуферивающих средств или корректирование композиции устройства. В некоторых вариантах осуществления на свойства полимерного диффузионного материала влияет его буферная способность.

[0170] Изготовление трансдермальной системы доставки обычно осуществляется специалистами в данной области, и оно вовлекает отливку или экструзию каждого из адгезивных слоев на подходящую пленку, такую как защитный лист, или на другой слой трансдермальной системы доставки, и высушивание при необходимости для удаления растворителей и/или летучих соединений. Слои трансдермальной системы доставки могут быть наложены друг на друга с получением конечной системы.

[0171] Были получены трансдермальные системы доставки и адгезивные матрицы резервуара лекарственного средства для иллюстрации вариантов осуществления, описанных в настоящем описании. В примерах 1-2 указаны иллюстративные композиции и системы доставки. Как описано в примере 1, получают трансдермальную систему доставки, содержащую слой резервуара лекарственного средства и контактный адгезивный слой, причем между резервуаром лекарственного средства и контактными адгезивными слоями расположен слой контролирующей скорость мембраны, как представлено на **фиг.1А**. Резервуар лекарственного средства в форме твердого монолитного адгезивного резервуара получают с использованием адгезива из сополимера акриловая кислота/винилацетат и сшитого поливинилпирролидона (PVP-CLM), вместе с указанными растворителями, носителями и необязательно средствами, усиливающими проникновение (**таблица 1**). Резервуар лекарственного средства содержит приблизительно 25 масс.% мемантина гидрохлорида и 9,73 масс.% бикарбоната натрия для образования основания мемантина *in situ*. Синтезируют контактный адгезивный слой, содержащий высший спирт и биосовместимый полимер. Во втором варианте контактный адгезивный слой содержит высший спирт и биосовместимый полимер, а также дисперсный диоксид кремния. Для контроля диффузионного высвобождения основания мемантина из резервуара лекарственного средства можно добавлять контролируемую скорость мембрану между резервуаром лекарственного средства и контактным адгезивом.

Таблица 1. Трансдермальные системы доставки с двумя составами контактного адгезива

КОМПОНЕНТЫ	Резервуар лекарственного средства	Контактный адгезив #1	Контактный адгезив #2
	Сухой состав (%)	Сухой состав (%)	Сухой состав (%)
Мемантин HCl	25%	0	0
Бикарбонат натрия	9,73%	0	0
Октилдодеканол	10%	10%	10%
Глицерин	10%	0	0
пирогенный кремнезем (AEROSIL® 200)	0	0	7%
Сшитый поливинилпирролидон (KOLLIDON® CL-M)	15%	20%	0

Сополимер акриловая кислота/винилацетат (DURO-TAK® 387/87-2287)	30,3%	0	0
Полиизобутилен/полибутен	0	70%	83%
Итого	100%	100%	100%

[0172] Как описано в примере 1, получают трансдермальные системы доставки, и они содержат резервуар лекарственного средства и контактирующий с кожей адгезивный слой, отделенный промежуточным слоем. Резервуар лекарственного средства в иллюстративных системах содержит сополимер акриловая кислота/винилацетат и сшитый поливинилпирролидон (KOLLIDON-CLM). Эти основные материалы смешивают с указанными носителями и растворителями, мемантина гидрохлоридом и бикарбонатом натрия (Таблица 2). Резервуар лекарственного средства содержит приблизительно 25 масс.% мемантина гидрохлорида и 9,73 масс.% бикарбоната натрия для образования *in situ* основания мемантина. Контактный адгезивный слой содержит высший спирт и биосовместимый полимер.

Таблица 2. Трансдермальная система доставки

	Резервуар лекарственного средства	Контактный адгезив
	Сухой состав (%)	Сухая состав (%)
Мемантин HCl	25%	0
Бикарбонат натрия	9,7%	0
Октилдодеканол	7%	10%
Глицерин	10%	0
Сшитый поливинилпирролидон (KOLLIDON® CL-M)	15%	20%
Сополимер акриловая кислота/винилацетат (DURO-TAK® 387/87-2287)	33,3%	0
полиизобутилен/полибутен	0	70%
Итого	100%	100%

[0173] Трансдермальную систему с мемантином получали, как описано в примере 2, чтобы продемонстрировать доставку активного вещества, составлено из формы соли амина активного вещества и соединения амфотерного неорганического основания.

Трансдермальную систему с мемантином оценивали *in vitro* путем количественного определения высвобождения мемантина из системы и через кожу человека, и результаты представлены на фиг.2 (квадраты). Приблизительно через 18 часов после аппликации трансдермальной системы на кожу достигалась стабильная скорость потока

приблизительно 12-15 мкг/см²-ч. Скорость потока оставалась постоянной в течение приблизительно 6,5 суток перед снижением. Таким образом, в одном варианте осуществления трансдермальную систему доставки для доставки основной формы активного вещества получают из формы соли амина активного вещества и бикарбоната натрия для обеспечения скорости потока через кожу или скорости проникновения, которая является терапевтической, в течение периода по меньшей мере приблизительно 3 суток, или 5 суток, или 7 суток (или 3-7 суток). В одном варианте осуществления устойчивая скорость потока через кожу *in vitro* остается в пределах 15%, 20%, 25% или 30% в течение периода по меньшей мере приблизительно 3 суток, или 5 суток, или 7 суток (или 3-7 суток). Таким образом, поток через кожу *in vitro*, измеренный в момент времени *y*, отличается от потока через кожу *in vitro*, измеренного в более ранний ближайший момент времени *x*, где каждый из *x* и *y* представляет собой моменты времени в пределах периода измерения, составляющего 3 суток, 5 суток или 7 суток, менее чем на 15%, 20%, 25% или 30%.

[0174] Также осуществляли сравнительные примеры для иллюстрации композиции,

системы и способов по изобретению, описанных в настоящем описании. На фиг.2 проиллюстрировано, что адгезивные композиции (трансдермальные системы), полученные с формой свободного основания лекарственного средства (ромб), с солью амина лекарственного средства но без бикарбоната натрия (круг) или солевой формой амина лекарственного средства и амфотерным неорганическим основным соединением, но где рКа амфотерного неорганического соединения основания является не более низким, чем у формы соли амина активного вещества, но является более высоким (треугольник). В этих сравнительных примерах поток лекарственного средства через кожу *in vitro* является недостаточным для терапии.

Наборы/изделия, содержащие композиции

[0175] В некоторых аспектах в рамках настоящего изобретения описаны наборы, содержащие системы, содержащие соединение мемантина с носителем, необязательно вместе с инструкциями по составлению пластыря или суппозитория, содержащего соединение мемантина. Компоненты набора, например, системы, содержат соединение мемантина и носитель, необязательно вместе с другими ингредиентами, например, гелеобразующими средствами, поверхностно-активными веществами, увлажнителями, средствами, повышающими вязкость, эмульгаторами и т.д., в одном или нескольких отделениях. Наборы необязательно могут содержать инструкции по составлению систем и/или применению компонентов, либо индивидуально, либо вместе, при лечении заболеваний ЦНС.

[0176] В сходном варианте осуществления наборы по настоящему изобретению содержат изделие (например, внутрикожный, подкожный или трансдермальный пластырь или имплантат), содержащее вышеупомянутые композиции. Альтернативно, наборы могут включать индивидуальные компоненты, например, композиции и изделия для введения композиций, по отдельности, необязательно вместе с дополнительной информацией по сборке и/или применению компонентов.

[0177] В некоторых вариантах осуществления предусматриваются системы доставки, заполненные количествами композиции, соответствующими однократной или многократным дозам. Предпочтительно, устройство заполнено однократной дозой композиции. В предпочтительном варианте осуществления резервуар, в котором содержится фармацевтическая композиция, и средства для ее герметизации поддаются стерилизации, наиболее предпочтительно, по меньшей мере части системы доставки, контактирующие с композицией, сконструированы и собраны в конфигурации, в которой их можно стерилизовать. Системы доставки с однократной или многократными дозой (ами) можно стерилизовать либо до, либо после упаковывания, с использованием способов и технологии, которые хорошо известны в данной области. Отдельные системы доставки могут быть упакованы, стерилизованы и транспортированы; альтернативно целые упаковки для транспортировки и хранения можно стерилизовать за один раз и устройства извлекать по отдельности для распространения без влияния на стерильность остальных элементов.

Способы лечения

[0178] В других аспектах предусматриваются способы лечения заболевания, состояния и/или нарушения посредством трансдермального введения по меньшей мере одного активного вещества посредством трансдермальных композиций, устройств и/или систем, описанных в настоящем описании.

[0179] В некоторых вариантах осуществления описана терапия нарушений ЦНС с использованием композиций и систем доставки. Примеры нарушений ЦНС, которые можно лечить с использованием комбинаций и способов, описанных в настоящем

описании, включают, но не ограничиваются ими, деменцию (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Пика, лобно-височную деменцию, сосудистую деменцию, гидроцефалию нормального давления, болезнь Гентингтона (HD) и мягкое когнитивное расстройство (MCI)), нервные состояния, связанные с деменцией состояния, такие как эпилепсия, эпилептические расстройства, острая боль, хроническая боль, хроническая невропатическая боль. Эпилептические расстройства включают комплексные парциальные припадки, простые парциальные припадки, парциальные припадки с вторичной генерализацией, генерализованные, включая абсанс, большой судорожный припадок (тонико-клонический), тонические, атонические, миоклонические, неонатальные и младенческие судороги. Дополнительными конкретными эпилептическими синдромами являются ювенильная миоклоническая эпилепсия, синдром Леннокса-Гасто, мезиальная височная эпилепсия, ночная лобная эпилепсия, прогрессирующая эпилепсия с задержкой умственного развития и прогрессирующая миоклоническая эпилепсия. Комбинации также являются пригодными для лечения и предупреждения боли, вызываемой нарушениями, включающими цереброваскулярное заболевание, болезни двигательных нейронов (например, ALS, спинальная двигательная атрофия, болезнь Тая-Сакса, болезнь Сандоффа, семейная спастическая параплегия), нейродегенеративные заболевания (например, семейная болезнь Альцгеймера, обусловленные прионами заболевания, церебральная атаксия, атаксия Фридрейха, SCA, болезнь Вилсона, RP, ALS, аденолейкодистрофия, синдром Менке, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами (CADASIL); спинальная мышечная атрофия, семейный ALS, мышечные дистрофии, болезнь Шарко-Мари-Тута, нейрофиброматоз, синдром фон Гиппеля-Линдау, синдром ломкой X-хромосомы, спастическая параплегия, психические расстройства (например, панический синдром, общее тревожное расстройство, фобические синдромы всех типов, мания, маниакально-депрессивный синдром, гипомания, униполярная депрессия, депрессия, обусловленные стрессом нарушения, PTSD, соматоформные расстройства, расстройства личности, психоз и шизофрения) и наркотическая зависимость (например, алкоголь, психостимуляторы (например, крэк, кокаин, спид, мет), опиоиды и никотин), туберозный склероз и синдром Ваарденбурга), инсульты (например, тромботический, эмболический, тромбоэмболический, геморрагический, обусловленный сужением сосудов и венозный), двигательные нарушения (например, PD, дистонии, доброкачественный эссенциальный тремор, тардивная дистония, тардивная дискинезия и синдром Туретта), атаксические синдромы, расстройства симпатической нервной системы (например, синдром Шая-Дрейджера, оливопонтocerebellлярная дегенерация, стриатонигральная дегенерация, болезнь Паркинсона (PD), болезнь Гентингтона (HD), синдром Гийена-Барре, каузалгия, комплексный регионарный болевой синдром типов I и II, диабетическая невропатия и алкогольная невропатия), нарушения черепных нервов (например, тригеминальная невропатия, тригеминальная невралгия, синдром Меньера, невралгия языкоглоточного нерва, дисфагия, дисфония и паралич черепно-мозговых нервов), миелопатии, травматическое повреждение головного и спинного мозга, радиационное повреждение головного мозга, рассеянный склероз, постменингитный синдром, прионные заболевания, миелит, радикулит, невропатии (например, синдром Гийена-Барре, диабет, ассоциированный с диспротеинемиями, индуцируемые транстиретином невропатии, ассоциированная с ВИЧ невропатия, ассоциированная с болезнью Лайма невропатия, ассоциированная с вирусом герпеса зостер невропатия, синдром запястного канала, синдром предплюсневоего канала, индуцируемые амилоидом невропатии, лепрозная

невропатия, паралич Белла, компрессионная невропатия, индуцируемая саркоидозом невропатия, полиневрит черепной, индуцируемая тяжелыми металлами невропатия, индуцируемая переходными металлами невропатия, индуцируемая лекарственными средствами невропатия), аксональное повреждение головного мозга, энцефалопатии и синдром хронической усталости. Все из описанных выше нарушений можно лечить с использованием систем и способов, описанных в настоящем описании.

[0180] Термины "лечение", "терапия", "терапевтический" и т.п., как используют в рамках изобретения, охватывают любое медицинское вмешательство, нацеленное на патологическое состояние, и они включают не только излечение заболевания, но предупреждение заболевания, контроль или даже шаги, предпринимаемые для смягчения заболевания или симптомов заболевания. Например, что касается способов лечения нарушения, такого как болезнь Альцгеймера, варианты осуществления обычно включают введение соединения или композиции, которые снижают частоту или замедляют возникновение симптомов медицинского состояния (например, болезни Альцгеймера) у индивидуума относительно индивидуума, которому не вводят соединение или композицию. Это может включать обращение вспять, уменьшение или остановку симптомов, клинических признаков и основополагающей патологии состояния для улучшения или стабилизации состояния индивидуума (например, восстановление умственных способностей).

[0181] Композиции по настоящему изобретению могут содержать, по существу состоять или состоять из описанных компонентов.

[0182] В одном варианте осуществления терапевтические варианты осуществления осуществляются путем приведения ткани индивидуума, например, кожной ткани, в контакт с трансдермальной системой доставки. Как определено в настоящем описании, "приведение в контакт" означает, что композицию, содержащую активный ингредиент, вводят в образец, содержащий мишень, например, клеточную мишень, в пробирке, колбе, культуре ткани, на чипе, матрице, чашке, в микропланшете, капилляре и т.п., и инкубируют при температуре и в течение периода времени, достаточных для обеспечения связывания композиции с мишенью. Способы приведены образцов в контакт с соединением или другими специфически связывающимися компонентами известны специалистам в данной области и могут быть выбраны в зависимости от типа протокола проводимого анализа. Способы инкубации также являются стандартными и известны специалистам в данной области. В другом варианте осуществления термин "приведение в контакт" означает, что используемое соединение вводят пациенту или индивидууму для лечения нарушения ЦНС, например, болезни Альцгеймера или деменции, и других сходных заболеваний и состояний, и соединению позволяют контактировать с пациентом или индивидуумом *in vivo*.

[0183] В другом варианте осуществления терапевтические варианты осуществления осуществляют путем введения композиций и наборов индивидууму, например, пациенту, страдающему нарушением ЦНС, таким как болезнь Альцгеймера и/или деменция. Термин "введение" означает применение в качестве лекарственного средства, например, путем помещения лекарственного средства так, чтобы происходило введение лекарственного средства, например, трансдермально, и чтобы оно было эффективным в отношении его предполагаемого назначения.

[0184] "Индивидуумом" или "пациентом", для которого введение терапевтического соединения является эффективным терапевтическим режимом для лечения заболевания или нарушения, предпочтительно является человек, а также им может быть любое животное, включая лабораторное животное в контексте испытания или скрининга, или

эксперимента по активности. Таким образом, как может без труда понять специалист в данной области, способы, соединения и композиции являются особенно пригодными для введения любому животному, в частности, млекопитающему, включая, но не ограничиваясь ими, человека, домашних животных, таких как животные семейства кошачьих или собачьих, сельскохозяйственных животных, таких как, но не ограничиваясь ими, животные семейства бычьих, лошадиных, козьих, овечьих и свиных, диких животных (как в естественной среде, так и в зоопарках), используемых в исследованиях животных, таких как мыши, крысы, кролики, козы, овцы, свиньи, собаки, кошки и т.д., видам птиц, индейкам, певчим птицам, и т.д., например, для ветеринарного применения.

[0185] Термин "терапевтически эффективное количество", как используют в рамках изобретения, относится к количеству активного вещества, которое является достаточным для обеспечения желаемого терапевтического эффекта. Количество, которое является "эффективным", варьируется от индивидуума к индивидууму в зависимости от возраста и общего состояния здоровья индивидуума, конкретного активного вещества или веществ и т.п., как известно специалистам в данной области.

[0186] Мониторинг лечения индивидуума комбинацией можно проводить с использованием способов, известных в данной области. См., например, Forchetti *et al.*, "Treating Patients with Moderate to Severe Alzheimer Disease: Implications of Recent Pharmacologic Studies." *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 7(4): 155-161, 2005 (PMID: 16163398). Эффективность лечения с использованием комбинации предпочтительно оценивают путем исследования симптомов индивидуума количественным образом, например, отмечая снижение частоты неблагоприятных симптомов, поведения или приступов, или увеличение времени до устойчивого ухудшения симптомов. При успешном лечении состояние индивидуума улучшается (т.е. частота рецидивов снижается или увеличивается время до устойчивого прогрессирования). Термин "лечение" используют в настоящем описании, например, в отношении способов лечения нарушения, такого как болезнь Альцгеймера, и он, в основном, включает введение соединения или композиции, которые снижают частоту или замедляют возникновение симптомов медицинского состояния (например, болезнь Альцгеймера) у индивидуума относительно индивидуума, которому не вводили соединение или композицию. Это может включать обращение вспять, уменьшение или остановку симптомов, клинических признаков или основной патологии состояния, так, чтобы состояние индивидуума улучшалось или стабилизировалось (например, восстановление умственных способностей).

[0187] Исходя из иллюстративных композиций и трансдермальных систем доставки (также называемых трансдермальными устройствами, или устройствами), описанных в настоящем описании, предусматривается способ лечения подходящего состояния мемантином. В некоторых вариантах осуществления композиции и устройства, содержащие мемантин, являются пригодными для лечения, отсрочивания прогрессирования, отсрочивания возникновения, замедления прогрессирования, предупреждения, обеспечения ремиссии и улучшения симптомов когнитивных нарушений или заболеваний. В некоторых вариантах осуществления композиции и устройства, содержащие мемантин, предоставляются для сохранения ментальной функции, включая, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере одно из сохранения мышления, памяти, речи, а также контроля или смягчения одного или нескольких поведенческих симптомов когнитивного расстройства или заболевания. В некоторых вариантах осуществления когнитивное расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера. В конкретных вариантах осуществления когнитивное расстройство представляет собой деменцию по

типу болезни Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления композиции и устройства, содержащие мемантин, предоставляются для применения для лечения и т.д. мягкой, умеренной или тяжелой болезни Альцгеймера.

Лечение болезни Альцгеймера и ее симптомов

5 [0188] Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной причиной старческой деменции и характеризуется когнитивным расстройством, обусловленным дегенерацией холинэргических нейронов. Болезнью Альцгеймера страдает 6-8% человек в возрасте 65 лет и практически 30% человек в возрасте 85 лет (Sozio *et al.*, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2012, 8:361-368), с вовлечением снижения

10 когнитивной функции и поведенческих способностей. Причины болезни Альцгеймера до конца еще не ясны. Поскольку болезнь Альцгеймера ассоциирована со сниженными уровнями нескольких церебральных нейротрансмиттеров, включая ацетилхолин (ACh), современные способы лечения включают введение ингибиторов холинэстеразы. Ингибиторы холинэстеразы снижают гидролиз ацетилхолина в синаптической щели

15 путем ингибирования холинэстеразы и/или бутирилхолинэстеразы, что приводит к повышению уровней ацетилхолина, приводящему к улучшению нейротрансмиссии (там же).

[0189] Трансдермальные устройства, описанные в настоящем описании, могут быть предназначены для длительного применения и/или непрерывного введения активного

20 вещества. Одобренные FDA дозы мемантина составляют 2 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг, 14 мг, 21 мг и 28 мг. Будет понятно, что общая доза активного вещества на трансдермальное устройство будет определяться размером устройства и нагрузкой лекарственным средством адгезивного матрикса. В одном варианте осуществления активное вещество представляет собой мемантин в форме свободного основания. По сравнению с солевой

25 формой (например, мемантина гидрохлорид) для основания мемантина может быть эффективной более низкая нагрузка лекарственным средством. Возможность включать более низкую нагрузку лекарственным средством для достижения эффективности приводит к более низкому профилю (толщине) устройства и/или меньшему его размеру, что в обоих случаях является желательным для уменьшения дискомфорта. В некоторых

30 вариантах осуществления период применения трансдермального устройства составляет приблизительно 1-10 суток, 1-7 суток, 1-5 суток, 1-2 суток, 3-10 суток, 3-7 суток, 3-5 суток, 5-10 суток и 5-7 суток включительно. В некоторых вариантах осуществления активное вещество высвобождается из адгезивного матрикса посредством непрерывного и/или длительного высвобождения в ходе периода применения.

35 [0190] В некоторых вариантах осуществления трансдермальные системы доставки можно применять с другими фармацевтически активными материалами для комбинированной терапии, например, донепезилом (ARICEPT®), ривастигмином (EXCELON®), галантамином (RAZADYNE®), метилфенидатом, икопезилом, пиридостигмином, эдрофонием, неостигмином, физостигмином, хуперзином А,

40 фенсеринном, такрином, включая, блокатор кальциевых каналов L-типа, выбранный из амлодипина, фелодипина, израдипина, лацидипина, лерканидипина, никардипина, нифедипина, нимодипина, нитрендипина, низолдипина или (+) изопропил 2-метоксиэтил 4-(2-хлор-3-циано-фенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилата, или их комбинацией. Одобренные FDA суточные дозировки являются следующими: (a)

45 донепезил: 5 мг, 10 мг и 23 мг; (b) ривастигмин: 1,5 мг, 2,0 мг, 3,0 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 6,0 мг, 9,0 мг, 9,5 мг и 13,3 мг; (c) метилфенидат: 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 18 мг, 20 мг, 27 мг, 30 мг, 36 мг, 40 мг, 50 мг, 54 мг и 60 мг; (d) галантамин: 4 мг, 8 мг, 12 мг, 4 мг/мл, 16 мг, 24 мг; (e) пиридостигмин: 5 мг/мл, 180 мг, 60 мг, 60 мг/5 мл; (f) эдрофоний: 10 мг/

мл; (g) неостигмин/физостигмин: 0,5-2,0 мг (внутривенный; внутривенный); (h) блокаторы кальциевых каналов L-типа, например, израдипин: 5-20 мг/сутки.

[0191] Предусматривается способ доставки основания мемантина трансдермально индивидууму. В способе трансдермальную систему доставки накладывают на кожу и при аппликации трансдермальной системы доставки на кожу индивидуума происходит трансдермальная доставка основания мемантина, обеспечивая системную концентрацию вещества (или метаболита) в крови, биологически эквивалентную пероральному введению терапевтического средства. Как рассмотрено ниже, биоэквивалентность определяется следующим: (a) 90% доверительный интервал соответствующих средних значений C_{max} и AUC терапевтического средства, вводимого через трансдермальную систему доставки и посредством пероральной доставки составляет от 0,80 до 1,25, или (b) 90% доверительный интервал соотношений AUC и C_{max} терапевтического средства, вводимого через трансдермальную систему доставки и посредством пероральной доставки, составляет от 0,80 до 1,25.

[0192] Стандартные фармакокинетические (PK) параметры, обычно используемые для оценки поведения дозированной формы *in vivo* (иными словами при введении животному или человеку) включают C_{max} (максимальная концентрация лекарственного средства в плазме крови), T_{max} (время, когда достигается максимальная концентрация лекарственного средства) и AUC (площадь под кривой концентрации в плазме против времени). Способы определения и оценки этих параметров хорошо известны в данной области. Желаемый фармакокинетический профиль трансдермальных систем доставки, описанных в настоящем описании, включает, но не ограничивается ими, следующее: (1) C_{max} для трансдермально доставляемой формы мемантина при оценке в плазме млекопитающего после введения, которая биоэквивалентна C_{max} для перорально доставляемой или внутривенно доставляемой формы лекарственного средства, вводимой в той же дозировке; и/или (2) AUC для трансдермально доставляемой формы мемантина при оценке в плазме млекопитающего после введения, которая предпочтительно биоэквивалентна AUC для перорально доставляемой или внутривенно доставляемой формы лекарственного средства, вводимой в той же дозировке; и/или (3) T_{max} для трансдермально доставляемой формы мемантина при оценке в плазме млекопитающего после введения, которое находится в пределах приблизительно 80-125% от T_{max} для перорально доставляемой или внутривенно доставляемой формы лекарственного средства, вводимой в той же дозировке. Предпочтительно трансдермальная система доставки демонстрирует профиль PK, имеющий комбинацию двух или более из признаков (1), (2) и/или (3), описанных в предыдущем предложении. Альтернативно трансдермальная система доставки демонстрирует профиль PK, имеющий признаки (1) и/или (2).

[0193] В области фармацевтической разработки термин "биоэквивалентность" хорошо понятен и признан специалистами в данной области. Различные регулирующие органы имеют конкретные критерии и тесты для оценки того, являются ли два лекарственных продукта биоэквивалентными. Эти критерии и тесты часто используются в фармацевтической промышленности, и оценка биоэквивалентности признана стандартной формой действий в программах разработки лекарственных средств, где характеристики и эффективность одного продукта сравниваются с характеристиками и эффективностью другого продукта. Действительно для одобрения для выпуска на рынок определенных типов продуктов (например, продуктов, оцениваемых согласно

процедуре FDA "Abbreviated New Drug Application"), необходимо, чтобы было показано, что усовершенствованный продукт является биоэквивалентным эталонному продукту.

[0194] В одном варианте осуществления способ охватывает предоставление и/или применение трансдермальной системы доставки, содержащей основание мемантина, у индивидуума натошак, которое биоэквивалентно введению средства (в форме основания или соли) перорально или внутривенно индивидууму также натошак, в частности, как определяется руководством в отношении C_{max} и AUC, приводимым U.S. Food and Drug Administration и соответствующим европейским регулирующим органом (ЕМЕА). Согласно руководству FDA США и европейского ЕМЕА, два продукта или способа являются биоэквивалентными, если 90% доверительный интервал (CI) для AUC и C_{max} составляет от 0,80 до 1,25 (показатели T_{max} не существенны для биоэквивалентности для целей регулирования). Европейский ЕМЕА ранее использовал другой стандарт, который требовал 90% CI для AUC от 0,80 до 1,25 и а 90% CI для C_{max} от 0,70 до 1,43. Способы определения C_{max} и AUC хорошо известны в данной области.

[0195] Таким образом, в одном варианте осуществления предусматривается способ доставки основания мемантина индивидууму. Способ включает предоставление трансдермальной системы доставки, содержащей мемантин, и аппликацию или инструктирование по аппликации трансдермальной системы доставки на кожу индивидуума. Способ обеспечивает трансдермальную доставку мемантина в стационарном состоянии, которая биоэквивалентна введению терапевтического средства перорально, где биоэквивалентность определяется (а) 90% доверительным интервалом относительного среднего значения C_{max} и AUC терапевтического средства, вводимого через трансдермальную систему доставки и посредством пероральной доставки от 0,70 до 1,43 или от 0,80 до 1,25, или (б) 90% доверительным интервалом для геометрических средних соотношений AUC и C_{max} терапевтического средства, вводимого через трансдермальную систему доставки и посредством пероральной доставки от 0,70 до 1,43 или от 0,80 до 1,25.

ПРИМЕРЫ

[0196] Следующие примеры являются иллюстративными и не предназначены для ограничения.

ПРИМЕР 1

Трансдермальная система доставки мемантина

[0197] Трансдермальную систему доставки, содержащую мемантин, получают следующим образом.

[0198] Подготовка резервуара лекарственного средства: Соль мемантина и щелочную соль растворяют в смеси этилацетата, изопропилового спирта, пропиленгликоля и леулиновой кислоты до получения прозрачного раствора. В одном варианте добавляют пирогенный кремнизем (AEROSIL[®] 200P) и смесь гомогенизируют. К однородной смеси добавляют сополимер акриловая кислота/винилацетат (DURO-TAK[®] 387-2287) и перемешивают до тех пор, пока смесь не станет однородной.

[0199] Смесь адгезивного состава наносят на лист силиконизированного полиэтилентерефталата и сушат в устройств для нанесения покрытия Werner Mathis при 60°C в течение 8 минут с получением сухого адгезивного слоя.

[0200] Трансдермальную систему доставки изготавливают с использованием двух сухих адгезивных слоев, между которыми находится нетканое полиэфирное полотно. Затем покрытый лист полиэтилентерефталата заменяют пленкой подложки.

[0201] Получение контактного адгезива: Октилдодеканол, сшитый миронизированный поливинилпирролидон (KOLLIDON[®] CL-M) и необязательный растворитель смешивают и смесь гомогенизируют. К гомогенизированной смеси добавляют полиизобутилен/полибутен (PIB/PB) и хорошо перемешивают. Адгезивный раствор полиизобутилен/полибутен представлял собой смесь 10% полиизобутилена, известного как Orpanol[®] В-100, 50% полиизобутилена, известного как Orpanol[®] В-12, и 40% полибутена, известного как Indopol[®] Н 1900. Влажный адгезивный состав наносят на защитный лист и сушат.

[0202] Ламинирование и штамповка: Контролирующую скорость мембрану (CELGARD[®] 2400) или слой нетканой мембраны (Reemay[®] 2250) наносят на адгезивную сторону резервуара лекарственного средства. Затем контактный адгезив наносят на контролирующую скорость мембрану, на которую наложен резервуар лекарственного средства. Защитный лист стороны резервуара лекарственного средства заменяют и наслаивают подложку.

[0203] Затем из многослойной пластины вырезают штамповкой трансдермальную систему доставки.

ПРИМЕР 2

Трансдермальный состав соли мемантина с бикарбонатом натрия

[0204] Получение лекарственного средства в адгезиве: Глицерин в количестве 2,0 г и 2,0 г октилдодеканола смешивали со смесью 29,35 г этилацетата и 1,86 г изопропилового спирта. В растворе 5,0 г мемантина гидрохлорида и 1,95 г бикарбоната натрия диспергировали путем перемешивания. К дисперсии добавляли 3,0 г сшитого поливинилпирролидона (Kollidon[®] CL-M) и гомогенизировали с использованием гомогенизатора Silverson. К гомогенизированной дисперсии лекарственное средство/сшитый поливинилпирролидон добавляли 11,99 г акрилатного сополимера (Duro-Tak[®] 387-2287, содержание твердого вещества 50,5%) и хорошо перемешивали. На защитный лист наносили адгезивный состав и сушили с использованием устройства для нанесения покрытия Werner Mathis, достигая сухой массы покрытия 15 мг/см².

[0205] Получение контактного адгезива: Октилдодеканол в количестве 2,0 г смешивали с 20,67 г н-гептана. После добавления к раствору 4,00 г сшитого поливинилпирролидона (Kollidon[®] CL-M) смесь гомогенизировали с использованием гомогенизатора Silverson. К гомогенизированной смеси добавляли 23,33 г адгезивного раствора полиизобутилен/полибутен (60/40) (содержание твердого вещества 60%) и хорошо перемешивали. Адгезивный раствор полиизобутилен/полибутен представлял собой смесь 10% полиизобутилена, известного как Orpanol[®] В-100, 50% полиизобутилена, известного как Orpanol[®] В-12, и 40% полибутена, известного как Indopol[®] Н 1900. Влажный адгезивный состав наносили на защитную пленку и сушили, достигая сухой массы покрытия 5 мг/см².

[0206] Ламинирование и штамповка: Полипропиленовую микропористую мембрану (Celgard[®] 2400) наслаивали между адгезивным слоем с лекарственным средством и контактным адгезивным слоем. Перед наслаиванием микропористой мембраны ее предварительно обрабатывали путем покрытия октилдодеканолом для заполнения пор мембраны. Защитную пленку со стороны адгезива с лекарственным средством заменяли, наслаивая подложку 3M Scotchpak[®] 1012. Конечный пятислойный материал штамповали в виде пластырей. На фиг.4 представлена структура пластыря.

[0207] Оценка потока через кожу In Vitro : Рассеченную кожу человеческого трупа

получали из банка кожи и замораживали до применения. Кожу помещали в воду при 60°C на 1-2 мин через минуту после размораживания и эпидермис осторожно отделяли от дермы. Эпидермис либо использовали сразу, либо заворачивали и замораживали для последующего применения.

5 [0208] Исследование потока через кожу *in vitro* проводили с использованием диффузионной ячейки Франца с активной площадью диффузии 0,64 см². Эпидермис помещали между донорным и рецепторным отделениями диффузионной ячейки. Трансдермальную систему доставки накладывали на кожу и два отделения прочно сжимали вместе.

10 [0209] Рецепторное отделение заполняли 0,01 М фосфатным буфером, pH =6,5, содержащим 0,01% гентамицин. Раствор в рецепторном отделении непрерывно перемешивали с использованием магнитной мешалки в рецепторном отделении. Температуру поддерживали при 32±0,5°C. Образцы отбирали из рецепторного раствора с периодическими интервалами и рецепторный раствор заменяли свежим фосфатным
15 буферным раствором. Содержание лекарственного средства в образцах анализировали с использованием LCMS для мемантина.

[0210] Результаты профиля потока представлены на фиг.2 (квадраты). Поток в этом примере является относительно высоким и остается относительно постоянным в течение 7 дней.

20 ПРИМЕР 3

Введение мемантина *in vivo* с использованием трансдермальной системы доставки

[0211] Трансдермальные системы доставки, содержащие мемантин, получают, как описано в примере 1. Людей случайным образом распределяют на две группы для
25 лечения с помощью трансдермальной системы доставки или посредством перорально вводимого мемантина (NAMENDA[®]), 7 мг на первые сутки и на 7 сутки исследования. Трансдермальную систему доставки накладывают на кожу и носят в течение одной недели, а затем удаляют. У индивидуумов, которых лечат с помощью трансдермальной системы доставки каждые сутки проводят взятие образцов крови. Взятие образцов
30 крови проводят с частыми интервалами по часам на 1 сутки и 7 суток в группе, в которой перорально вводили мемантин, и вновь на 8, 10, 12 и 14 суток. Измеряют концентрацию мемантина в плазме в группах лечения.

[0212] Хотя ряд иллюстративных аспектов и вариантов осуществления описан выше, специалистам в данной области будут понятны определенные модификации,
35 перестановки, дополнения и их подкомбинации. Таким образом, подразумевается, что прилагаемую формулу изобретения и формулу изобретения в настоящем описании ниже следует интерпретировать как включающую все такие модификации, перестановки, дополнения и подкомбинации в их истинную сущность и объем.

[0213] Для удобства определенные термины, используемые в описании, примерах и формуле изобретения, представлены в настоящем описании. Если не определено иначе,
40 все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно подразумевают специалисты в области, к которой относится изобретение.

[0214] Все проценты, части и соотношения основаны на общей массе композиций для
45 местного применения и все измерения проведены при приблизительно 25°C, если нет иных указаний.

[0215] Сохраняя право на ограничение или исключение любых индивидуальных членов любой такой группы, включение любых поддиапазонов или комбинаций поддиапазонов в группу, которая может быть заявлена в соответствии с диапазоном

или любым сходным образом, может быть заявлена менее чем полная описанная величина по любой причине. Кроме того, сохраняя право на ограничение или исключение любых индивидуальных заместителей, аналогов, соединений, лигандов или их групп, или любых представителей заявленной группы, может быть заявлена менее

5 чем полная описанная величина по любой причине.
[0216] На протяжении настоящего писания приводятся различные патенты США, патентные заявки и публикации. Содержание этих патентов, патентных заявок, информации для доступа (например, номера доступа PUBMED или PUBCHEM) и публикации в их полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылки
10 для более полного описания уровня техники, как известно квалифицированному специалисту на дату настоящего описания. В случае противоречия между цитированными патентами, патентными заявками и публикациями и настоящим описанием следует руководствоваться настоящим описанием.

15 (57) Формула изобретения

1. Трансдермальная система доставки для системной доставки мемантина, содержащая:

(a) контактирующий с кожей адгезивный слой для приклеивания системы для трансдермальной доставки на кожу потребителя;

20 (b) промежуточный слой, прямо контактирующий с адгезивным слоем;

(c) слой резервуара лекарственного средства на промежуточном слое, причем слой резервуара лекарственного средства по существу состоит из соли мемантина и щелочной соли, средства, усиливающего проникновение, которое представляет собой высший спирт, носителя в виде гидрофильного растворителя, сшитого поливинилпирролидона, и сополимера акрилата,

25 где щелочная соль представляет собой ацетат, оксалат, цитрат, тартрат, бикарбонат или гидросульфид Na^+ , K^+ , Mg^{2+} или Ca^{2+} ,

где после нанесения трансдермальной системы доставки на кожу индивидуума мемантиновое основание образуется *in situ* в результате реакции соли мемантина и щелочной соли.

2. Трансдермальная система доставки по п.1, где акрилатный сополимер содержит сополимер акриловая кислота/винилацетат.

3. Трансдермальная система доставки по п.2, где высший спирт выбран из группы, состоящей из лаурилового спирта, изостеарилового спирта, октилдодеканола и
35 олеилового спирта.

4. Трансдермальная система доставки по любому из пп.1-3, где носитель выбран из группы, состоящей из глицерина, пропиленгликоля и жидкого полиэтиленгликоля.

5. Трансдермальная система доставки по любому из пп.1-4, где контактирующий с кожей адгезивный слой дополнительно содержит средство, усиливающее проникновение.

40 6. Трансдермальная система доставки по любому из пп.1-5, где резервуар лекарственного средства содержит дезинтегрирующее средство, выбранное из поливинилпирролидона (PVP) или поливинилового спирта (PVA), или их сшитого производного.

7. Трансдермальная система доставки по п.6, где дезинтегрирующее средство представляет собой сшитый материал поливинилпирролидона (PVP-CLM).

8. Трансдермальная система доставки по любому из предшествующих пунктов, где промежуточный слой представляет собой контролирующую скорость микропористую мембрану.

9. Трансдермальная система доставки по п.8, где микропористая мембрана содержит микропористый полипропилен с множеством пор, которые содержат средство, усиливающее проникновение.

5 10. Трансдермальная система доставки по п.8, где промежуточный слой представляет собой нетканый полиэфир.

11. Трансдермальная система доставки по любому из предшествующих пунктов, где соль мемантина представляет собой галогенид мемантина.

12. Трансдермальная система доставки по п.11, где галогенид мемантина представляет собой мемантина гидрохлорид.

10 13. Трансдермальная система доставки по любому из предшествующих пунктов, где контактирующий с кожей адгезивный слой содержит высший спирт, биосовместимый полимер или сополимер и по меньшей мере один из модификатора матрикса и дисперсного диоксида кремния.

15 14. Трансдермальная система доставки по п.13, где высший спирт выбран из группы, состоящей из лаурилового спирта, изостеарилового спирта, октилдодеканола и олеилового спирта.

15 15. Трансдермальная система доставки по п.13, где биосовместимый полимер выбран из группы, состоящей из полиизобутилена (PIB), силиконового полимера, акрилатных сополимеров, бутилкаучука, полибутилена, блок-сополимеров стирол-изопрен-стирол, 20 блок-сополимеров стирол-бутадиен-стирол, этилен-винилацетат (EVA), их смесь или их сополимер.

16. Трансдермальная система доставки по п.13, где модификатор матрикса выбран из группы, состоящей из сшитого поливинилпирролидона (PVP), растворимого PVP, производных целлюлозы, полиакриламида, полиакриловой кислоты и глины.

25 17. Композиция для системной доставки мемантина, содержащая:
резервуар лекарственного средства с адгезивным матриксом, содержащий (i) соль мемантина, (ii) щелочную соль; (iii) носитель в виде гидрофильного растворителя, и (iv) акрилатный сополимер, где после нанесения композиции на кожу индивидуума соль мемантина и щелочная соль реагируют *in situ* в резервуаре лекарственного средства с 30 образованием терапевтически эффективного количества основания мемантина,
где соль представляет собой ацетат, оксалат, цитрат, тартрат, бикарбонат или гидросульфид Na^+ , K^+ , Mg^{2+} или Ca^{2+} .

18. Композиция по п.17, где носитель в виде гидрофильного растворителя представляет собой глицерин.

35 19. Композиция по п.17 или 18, где резервуар лекарственного средства дополнительно содержит средство, усиливающее проникновение.

20. Композиция по п.19, где средство, усиливающее проникновение, представляет собой высший спирт, выбранный из группы, состоящей из лаурилового спирта, изостеарилового спирта, октилдодеканола и олеилового спирта.

40 21. Композиция по любому из пп.17-19, где резервуар лекарственного средства дополнительно содержит сшитый поливинилпирролидон.

22. Композиция по любому из пп.17-21, где соль мемантина представляет собой мемантина гидрохлорид.

45 23. Композиция для системной доставки мемантина, содержащая резервуар лекарственного средства, по существу состоящий из:

соли мемантина и щелочной соли; средства, усиливающего проникновение; носителя в виде гидрофильного растворителя; и полимерного адгезивного матрикса, содержащего сшитый поливинилпирролидон и акрилатный сополимер,

где щелочная соль представляет собой ацетат, оксалат, цитрат, тартрат, бикарбонат или гидросульфид Na^+ , K^+ , Mg^{2+} или Ca^{2+} ,

где после нанесения композиции на кожу индивидуума мемантиновое основание образуется *in situ* в результате реакции соли мемантина и щелочной соли.

5 24. Композиция для системной доставки мемантина, содержащая резервуар лекарственного средства, по существу состоящий из:

(a) 10-30 масс.% мемантина HCl и 5-15 масс.% бикарбоната натрия;

(b) 5-15 масс.% октилдодеканолола;

(c) 5-15 масс.% глицерина;

10 (d) 10-30 масс.% сшитого поливинилпирролидона; и

(e) 20-65 масс.% акрилатного сополимера,

где после нанесения композиции на кожу индивидуума мемантиновое основание образуется *in situ* в результате реакции мемантина HCl и бикарбоната натрия.

15 25. Композиция для системной доставки мемантина, содержащая резервуар лекарственного средства, по существу состоящий из:

(a) 22-27 масс.% мемантина HCl и 7-12 масс.% бикарбонат натрия;

(b) 8-12 масс.% октилдодеканолола;

(c) 8-12 масс.% глицерина;

(d) 13-17 масс.% сшитого поливинилпирролидона; и

20 (e) 25-50 масс.% акрилатного сополимера,

где после нанесения композиции на кожу индивидуума мемантиновое основание образуется *in situ* в результате реакции мемантина HCl и бикарбоната натрия.

26. Композиция для системной доставки мемантина, содержащая:

25 (a) резервуар лекарственного средства, содержащий композицию по любому из п.п.17-25;

(b) контролируемую скорость мембрану с множеством пор; и

(c) контактирующий с кожей адгезив.

27. Композиция по п.26, где контролирующая скорость мембрана представляет собой микропористую полипропиленовую мембрану.

30 28. Композиция по п.27, где множество пор содержат средство, усиливающее проникновение, или октилдодеканол.

29. Композиция по любому из пп.26-28, где контактирующий с кожей адгезив содержит высший спирт и биосовместимый полимер или сополимер.

35 30. Композиция по п.29, где высший спирт выбран из группы, состоящей из лаурилового спирта, изостеарилового спирта, октилдодеканолола и олеилового спирта.

31. Композиция по п.29, где биосовместимый полимер содержит полиизобутилен (PIB), силиконовые полимеры, акрилатные сополимеры, бутилкаучук, полибутилен, блок-сополимеры стирол-изопрен-стирол, сополимеры стирол-бутадиен-стирол, этилен-винилацетат (EVA) или их смесь.

40 32. Способ доставки мемантина индивидууму, нуждающемуся в этом, включающий приведение в контакт ткани индивидуума с трансдермальной системой доставки по любому из пп.1-16;

причем указанное приведение в контакт обеспечивает трансдермальную доставку мемантина индивидууму.

45 33. Способ по п.32, где ткань представляет собой ткань кожи.

34. Способ по п.32 или 33, где индивидуум страдает или у него диагностировано нарушение ЦНС.

35. Способ по п.34, где нарушение ЦНС выбрано из болезни Альцгеймера и

сосудистой деменции.

36. Способ по любому из пп.32-35, где индивидуум представляет собой человека.

5

10

15

20

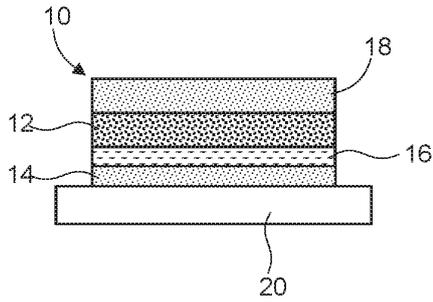
25

30

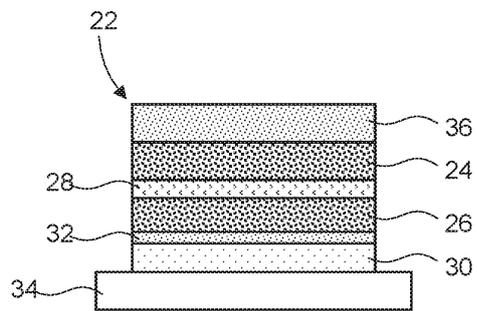
35

40

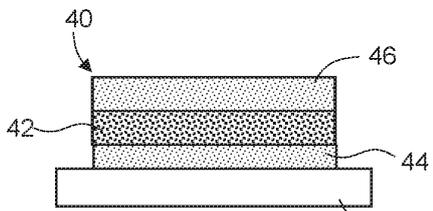
45



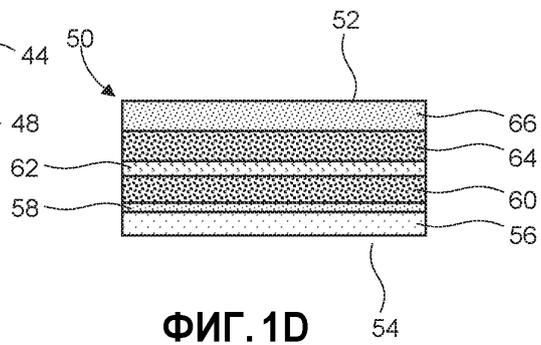
ФИГ. 1А



ФИГ. 1В

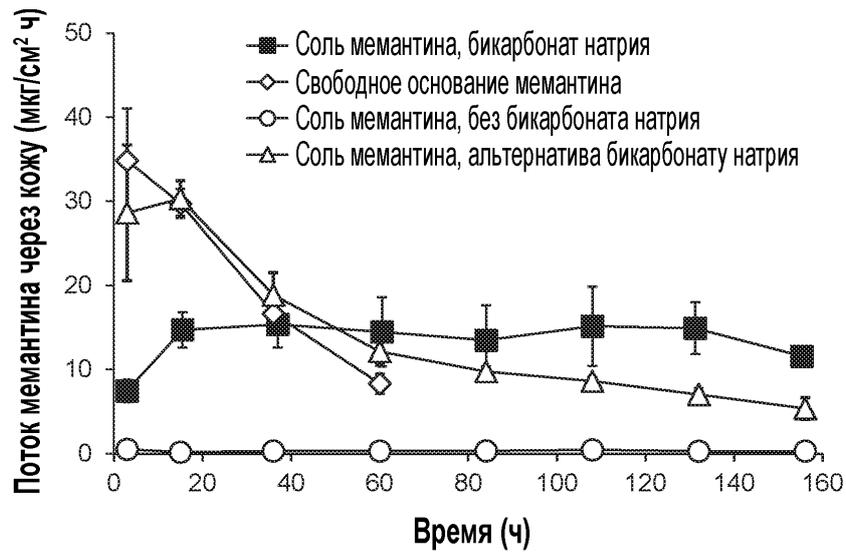


ФИГ. 1С



ФИГ. 1D

2/2



ФИГ. 2