



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105764496 B

(45) 授权公告日 2020.09.25

(21) 申请号 201480064110.2

(22) 申请日 2014.10.03

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105764496 A

(43) 申请公布日 2016.07.13

(30) 优先权数据
61/887,866 2013.10.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2016.05.24

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/059056 2014.10.03

(87) PCT国际申请的公布数据
W02015/054061 EN 2015.04.16

(73) 专利权人 帝国制药美国公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 阿德查拉·蓬皮拉帕特
阿米特·杰恩 布雷特·伯纳
温建业 首藤十太郎

(74) 专利代理机构 北京弘权知识产权代理事务
所(普通合伙) 11363

代理人 郭放 许伟群

(51) Int.Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/417 (2006.01)

审查员 卢少楠

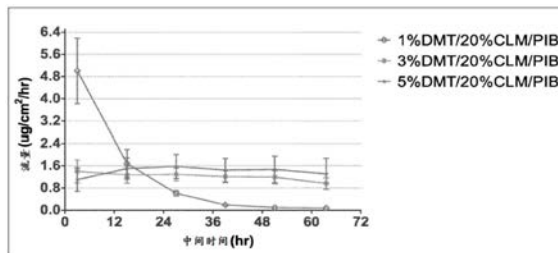
权利要求书2页 说明书37页 附图24页

(54) 发明名称

用于经皮递送非镇静量的右旋美托咪啶的方法和组合物

(57) 摘要

本发明的各方面包括用于向受试者施加经皮递送装置的方法,所述经皮递送装置被配置成递送非镇静量的右旋美托咪啶组合物。在实践根据某些实施方案的方法中,将非镇静量的右旋美托咪啶组合物经皮施加至受试者并且以足以向受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶的方式维持与所述受试者相接触。还提供足以用于实践主题方法的具有非镇静量的右旋美托咪啶的经皮递送装置以及含有所述经皮递送装置的试剂盒。



1. 经皮递送装置在制备药物中的用途,所述药物的使用包括向非镇静受试者的皮肤表面施加所述经皮递送装置,所述经皮递送装置包括:

右旋美托咪啶组合物,其中所述右旋美托咪啶组合物包含:

右旋美托咪啶,其含量为2% w/w至3%w/w;

乳酸月桂酯,其含量为1% w/w至5% w/w;以及

具有羟基官能团的丙烯酸酯压敏粘合剂;以及

背衬层,所述背衬层与所述右旋美托咪啶组合物接触,

其中所述右旋美托咪啶组合物被配制成将治疗有效量的右旋美托咪啶递送至所述受试者。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的使用包括向所述受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶持续1天或更长。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的使用包括向所述受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶持续3天或更长。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的使用包括向所述受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶持续7天或更长。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的使用包括以足以在所述受试者中维持不大于3的Ramsay评分的方式向所述受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的使用包括以足以在所述受试者中维持不大于2的Ramsay评分的方式向所述受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶。

7. 根据权利要求1所述的用途,其中所述受试者是警觉的且能够对口头指令有反应。

8. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的使用包括针对疼痛治疗所述受试者。

9. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的使用包括针对术后疼痛治疗所述受试者。

10. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的使用包括针对偏头痛治疗所述受试者。

11. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的使用包括针对阿片样物质成瘾治疗所述受试者。

12. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的使用包括用所述经皮递送装置以5 μ g/天至500 μ g/天范围内的速率向所述受试者递送右旋美托咪啶。

13. 根据权利要求1所述的用途,其中所述压敏粘合剂包含乙烯基聚合物。

14. 根据权利要求1所述的用途,其中所述经皮递送装置由以下组成:

右旋美托咪啶组合物,所述右旋美托咪啶组合物由以下组成:

右旋美托咪啶,其含量为2% w/w至3%w/w;

乳酸月桂酯,其含量为1%w/w至5%w/w;以及

具有羟基官能团的丙烯酸酯压敏粘合剂;以及

背衬层,所述背衬层与所述右旋美托咪啶组合物接触。

15. 根据权利要求1所述的用途,其中所述经皮递送装置由以下组成:

包含右旋美托咪啶组合物的单层基质,其中所述右旋美托咪啶组合物由以下组成:

右旋美托咪啶,其含量为2% w/w至3%w/w;

乳酸月桂酯,其含量为1%w/w至5%w/w;

交联的亲水性聚合物;以及

压敏粘合剂;以及

背衬层,所述背衬层与所述单层基质的所述右旋美托咪啶组合物接触。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述压敏粘合剂是具有侧羟基官能团的丙烯酸酯共聚物压敏粘合剂。

17. 根据权利要求15所述的用途,其中所述压敏粘合剂是缺少侧羟基官能团的丙烯酸酯共聚物压敏粘合剂。

18. 根据权利要求15所述的用途,其中所述交联的亲水性聚合物是交联的聚乙烯吡咯烷酮。

19. 根据权利要求1所述的用途,其中所述经皮递送装置由以下组成:

右旋美托咪啶组合物,其中所述右旋美托咪啶组合物由以下组成:

右旋美托咪啶,其含量为2% w/w至3%w/w;

乳酸月桂酯,其含量为1%w/w至5%w/w;

交联的亲水性聚合物;以及

具有侧羟基官能团的丙烯酸酯共聚物压敏粘合剂;以及

背衬层,所述背衬层与所述右旋美托咪啶组合物接触。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中所述交联的亲水性聚合物是交联的聚乙烯吡咯烷酮。

21. 根据权利要求1所述的用途,其中所述经皮递送装置由以下组成:

右旋美托咪啶组合物,其中所述右旋美托咪啶组合物由以下组成:

右旋美托咪啶,其含量为2% w/w至3%w/w;

乳酸月桂酯,其含量为1%w/w至5%w/w;

交联的亲水性聚合物;以及

缺少侧羟基官能团的丙烯酸酯共聚物压敏粘合剂;以及

背衬层,所述背衬层与所述右旋美托咪啶组合物接触。

22. 根据权利要求21所述的用途,其中所述交联的亲水性聚合物是交联的聚乙烯吡咯烷酮。

23. 一种经皮递送装置,所述经皮递送装置被配置用于根据权利要求1至22中任一项的用途中。

24. 一种试剂盒,其包括被配置用于根据权利要求1至22中任一项的用途中的经皮递送装置。

用于经皮递送非镇静量的右旋美托咪啶的方法和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 按照美国法典第35篇第119条(e)款,本申请要求2013年10月7日提交的美国临时申请序列号61/887,866的提交日期的优先权,所述申请的公开内容以引用的方式并入本文。

[0003] 引言

[0004] 右旋美托咪啶是美托咪啶的S-对映体并且是用作重症监护病房中的镇静药物且由麻醉师用于需要针对手术或短期程序的镇静的插管或非插管患者的 α_2 肾上腺素能受体的激动剂。 α_2 肾上腺素能受体是与包含三个高度同源的亚型的 G_i 异三聚体G蛋白相关的G蛋白偶联受体,包括 α_{2a} 、 α_{2b} 和 α_{2c} 肾上腺素能受体。 α_2 -肾上腺素能受体的激动剂通过对中枢神经系统的作用牵涉在镇静、肌肉松弛和镇痛中。

[0005] 右旋美托咪啶在临床上用作通过肠胃外、静脉内和口服施用的镇静剂,并且因此需要医院的专业医护人员的密切监督。右旋美托咪啶目前在临床(例如医院)中用于插管或机械通气受试者的镇静以及用于非插管受试者的镇静作为在手术、射线照相术或诊断程序期间的监测麻醉的一部分。右旋美托咪啶还被批准用于在非插管受试者中连续静脉内输注,因为它不会不利地影响呼吸。

[0006] 概述

[0007] 本发明的各方面包括用于向受试者施加经皮递送装置的方法,所述经皮递送装置被配置成递送非镇静量的右旋美托咪啶组合物。在实践根据某些实施方案的方法中,将非镇静量的右旋美托咪啶组合物经皮施加至受试者并且以足以向受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶的方式维持与所述受试者相接触。还提供足以用于实践主题方法的具有非镇静量的右旋美托咪啶的经皮递送装置以及含有所述经皮递送装置的试剂盒。

[0008] 附图简述

[0009] 图1示出根据一个实施方案,随具有聚异丁烯/聚丁烯和交联的聚乙烯吡咯烷酮粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0010] 图2A示出根据一个实施方案随时间推移的累积右旋美托咪啶递送量的实例。图2B示出根据一个实施方案,随具有非官能化的丙烯酸酯粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。图2C示出根据一个实施方案随时间推移的右旋美托咪啶利用的实例。

[0011] 图3示出根据一个实施方案,随具有非官能化的丙烯酸酯粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0012] 图4示出根据一个实施方案,随具有含有乙酸乙烯酯的羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0013] 图5示出根据另一个实施方案,随具有羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0014] 图6示出根据另一个实施方案,随具有羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂和含有乙酸乙烯酯的羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0015] 图7A-7B示出根据一个实施方案,随具有非官能化的丙烯酸酯粘合剂、羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂和含有乙酸乙烯酯的羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0016] 图8示出根据另一个实施方案,随具有羧酸官能化的丙烯酸酯粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0017] 图9示出根据另一个实施方案,随具有含有乙酸乙烯酯的具有羧基和羟基作为官能团的丙烯酸粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0018] 图10示出根据一个实施方案,随具有聚异丁烯/聚丁烯粘合剂与羧酸官能化的丙烯酸酯粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0019] 图11示出根据一个实施方案,随具有聚异丁烯/聚丁烯粘合剂与增溶剂乙酰丙酸的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0020] 图12示出根据一个实施方案,随具有聚异丁烯/聚丁烯粘合剂与增溶剂乳酸月桂酯的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0021] 图13示出根据一个实施方案,随具有聚异丁烯/聚丁烯粘合剂与增溶剂丙二醇单月桂酸酯的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0022] 图14A示出根据一个实施方案,随具有含有乙酸乙烯酯的羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂与乙酰丙酸的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0023] 图14B示出根据一个实施方案,随具有含有乙酸乙烯酯的羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂与聚乙烯吡咯烷酮的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0024] 图14C示出根据一个实施方案,随具有含有乙酸乙烯酯的羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂与羧酸官能化的丙烯酸酯粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0025] 图15示出根据一个实施方案,随在乙酰丙酸、油酸或羧酸官能化的丙烯酸酯粘合剂不存在和存在下具有丙烯酸酯压敏粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0026] 图16示出根据另一个实施方案,随具有含有乙酸乙烯酯的羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂与羧酸官能化的丙烯酸酯粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0027] 图17示出根据另一个实施方案,随具有含有乙酸乙烯酯的羟基官能化的丙烯酸酯

粘合剂与油酸或羧酸官能化的丙烯酸酯粘合剂的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0028] 图18示出根据另一个实施方案,随具有含有乙酸乙烯酯的羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂与增溶剂如羧酸官能化的丙烯酸酯粘合剂、乳酸月桂酯或油酸的右旋美托咪啶经皮组合物的经皮递送装置施加时间变化的平均右旋美托咪啶流量的曲线的实例。

[0029] 图19示出来自各种制剂的相对于时间的平均右旋美托咪啶体外皮肤流量。

[0030] 图20和21示出来自各种制剂的在两种不同皮肤样品上的流量。

[0031] 详述

[0032] 本发明的各方面包括用于向受试者施加经皮递送装置的方法,所述经皮递送装置被配置成递送非镇静量的右旋美托咪啶组合物。在实践根据某些实施方案的方法中,将非镇静量的右旋美托咪啶组合物经皮施加至受试者并且以足以向受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶的方式维持与所述受试者相接触。还提供足以用于实践主题方法的具有非镇静量的右旋美托咪啶的经皮递送装置以及含有所述经皮递送装置的试剂盒。

[0033] 在更详细地描述本发明之前,应理解本发明不限于所描述的特定实施方案,因为此类实施方案当然可变化。还应理解,本文所用的术语仅为出于描述特定实施方案的目的,并且不意图为限制性的,因为本发明的范围将仅受所附权利要求书限制。

[0034] 在提供值的范围的情况下,应理解除非上下文另外清楚指示,否则本发明内涵盖所述范围的上限与下限之间的各插入值(至下限单位的十分之一)以及在所陈述范围内的任何其他陈述值或插入值。这些较小范围的上限和下限可独立地被包括在这些较小范围内并且也涵盖于本发明内,从属于所陈述范围内的任何特定排除的限值。在所陈述范围包括所述限值中的一个或两个的情况下,本发明中还包括排除那些所包括的限值中的任一个或两个的范围。

[0035] 本文中提供的某些范围中数值前面有术语“约”。术语“约”在本文用于准确地指示它后面的确切数字以及与此术语后面的数字接近或近似的数字。在确定数值是接近还是近似具体列举的数值时,接近或近似的未列举的数值可以是在其出现的上下文中提供与具体列举的数值大致等同的数值。

[0036] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本发明所属领域中的普通技术人员通常理解的相同的含义。虽然与本文中所述的那些方法和材料相似或相等的任何方法和材料也可用于实践或测试本发明,但是现在描述代表性例示方法和材料。

[0037] 本说明书中所引用的所有公布和专利均以引用的方式并入本文中,就如同各个别公布或专利特定地且个别地被指示为以引用的方式并入,并且以引用的方式并入本文中以公开并且描述引用所述公布时所涉及的方法和/或材料。对任何公布的引用都是针对其在申请日之前的公开内容并且不应被解释为承认本发明由于先前发明而无权先于所述公布。此外,所提供的公布日期可能不同于可能需要独立确认的实际公布日期。

[0038] 应注意,如本文中和所附权利要求书中所用,除非上下文另外清楚指示,否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数个指示物。此外应注意,可起草权利要求书以排除任何可选要素。因而,对于使用如“唯一”、“仅”等与权利要求书要素的叙述相关的排他性术语或使用“负面”限制来说,这一陈述意图起到前提基础的作用。

[0039] 本领域技术人员在阅读本公开时将显而易见的是,本文所描述且说明的各个个别

实施方案具有离散的组分和特征,所述组分和特征可容易地与任何其他若干实施方案的特征分离或组合而不偏离本发明的范围或精神。任何所陈述方法均可以所陈述事件的顺序或以逻辑上可能的任何其他顺序进行。

[0040] 在进一步描述本发明的各种实施方案中,首先更详细地综述用于向受试者施加具有右旋美托咪啶组合物的经皮递送装置并且以足以向所述受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶的方式维持所述经皮递送装置与所述受试者相接触的方法。接着,描述适合用于实践主题方法的经皮递送装置。然后综述包括目标经皮递送装置的试剂盒。

[0041] 用于施加被配置成递送非镇静量的右旋美托咪啶的经皮递送装置的方法

[0042] 如上文所总结,本发明的各方面包括用于向受试者施加经皮递送装置的方法,所述经皮递送装置被配置成向所述受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶。在实践根据本发明的实施方案的方法中,具有右旋美托咪啶组合物的经皮递送装置被施加至受试者并且以足以将非镇静量的右旋美托咪啶递送至所述受试者的方式维持与所述受试者相接触。术语“经皮”在其常规意义上用于指活性剂(即药物)被递送穿过皮肤(例如局部施用)或粘膜以用于系统分布的施用途径。因而,如本文所述的经皮右旋美托咪啶组合物包括通过皮下组织、真皮和表皮,包括角质层、生发层、棘层以及基底层中的一个或多个递送至受试者的组合物。因此,含有经皮右旋美托咪啶组合物的延长的经皮递送装置可被施加在任何方便的位置处,例如像手臂、腿、臀部、腹部、背部、颈部、阴囊、阴道、面部、耳朵后面、经颊以及舌下。在描述本发明的方法时,术语“受试者”意指经皮组合物所施加至且维持相接触的人或生物体。因而,本发明的受试者可包括但不限于哺乳动物,例如,人和其他灵长类动物,如黑猩猩以及其他猿和猴物种等,其中在某些实施方案中受试者是人。术语受试者还意指包括任何年龄、体重或其他身体特征的人或生物体,其中受试者可以是成人、儿童、幼儿或新生儿。

[0043] 经皮施用右旋美托咪啶可以是被动或主动。“被动”运输意指右旋美托咪啶组合物在不存在所施加能量(例如,摩擦或热量)的情况下被递送穿过皮肤或粘膜并且主要依赖于屏障(例如,皮肤或粘膜)的渗透性且通过递送熵。然而,根据某些实施方案的经皮施用还可包括右旋美托咪啶组合物主动运输穿过皮肤或粘膜。主动运输可以是足以结合所施加的能量将组合物运输穿过皮肤或粘膜的任何方便的方案并且可包括但不限于微型针递送、易化扩散、电化学产生的梯度、离子电渗系统,以及其他方案。

[0044] 在本发明的实施方案中,方法包括将具有右旋美托咪啶组合物的经皮递送装置施加至受试者并且以足以将非镇静量的右旋美托咪啶递送至所述受试者的方式维持所述经皮递送装置与所述受试者相接触。“非镇静”意指右旋美托咪啶组合物被配制成为将不会造成受试者的完全镇静的量的右旋美托咪啶递送至受试者。“非镇静”意指右旋美托咪啶组合物被配制成为将不会造成受试者的完全镇静的量的右旋美托咪啶递送至受试者。在某些实例中,在施用右旋美托咪啶经皮组合物的过程中,受试者保持处于合作、定向和安宁状态。在其他实例中,在施用右旋美托咪啶经皮组合物的过程中,受试者保持警觉且能够对指令(例如,口头或书面指令)有反应。在其他实例中,在施用右旋美托咪啶经皮组合物的过程中,受试者处于警觉、合作、定向和安宁状态且能够对指令(例如,口头或书面指令)有反应。

[0045] 用于测定镇静水平的适合的方案可包括但不限于Ramsay镇静评分、Vancouver镇静恢复评分、由Cook和Palma修改的Glasgow昏迷评分、舒适评分、New Sheffield镇静评分、

镇静-躁动评分、以及运动活动评价评分 (Motor Activity Assessment Scale), 以及用于测定镇静水平的其他方便的方案。

[0046] 在一些实施方案中, 方法还可包括评价受试者的镇静水平以测定反应性或认知或运动活动的任何减少是否由于施用被配制成递送非镇静量的右旋美托咪啶的经皮递送装置引起。镇静水平可通过任何方便的方案评价, 如用以上所提及的那些方案。在某些实施方案中, 使用Ramsey镇静评分 (如Ramsay等人Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone, British Med Journal 1974; 2: 656-659中所公开, 其公开内容以引用的方式并入本文) 评价镇静水平。例如, 每个受试者可通过有资格的专业医护人员评价并且根据以下总结的Ramsey镇静评分针对镇静水平指定评分。

[0047] Ramsay镇静评分

评分	反应性、认知和运动活动的描述
1	患者焦虑且躁动或焦躁不安, 或两者
2	患者合作、定向且安宁
3	患者仅对指令有反应
4	患者对轻叩眉间或大声听觉刺激表现出敏捷反应
5	患者对轻叩眉间或大声听觉刺激表现出迟钝反应
6	患者未表现出反应

[0049] 在一些实施方案中, 在施用主题右旋美托咪啶经皮组合物期间, 评价受试者的镇静水平并且将受试者指定4或更少的Ramsey评分, 如3或更少的Ramsey评分, 如2或更少的Ramsey评分, 并且包括其中受试者被指定1的Ramsey评分。在某些实例中, 在施用右旋美托咪啶经皮组合物过程中, 受试者对轻叩眉间或大声听觉刺激表现出敏捷反应。在其他实例中, 在施用右旋美托咪啶经皮组合物过程中, 受试者对口头指令有反应。在其他实例中, 在施用右旋美托咪啶经皮组合物的过程中, 受试者合作、定向和安宁。在其他实例中, 在施用右旋美托咪啶经皮组合物的过程中, 受试者焦虑、躁动或焦躁不安。

[0050] 可在所述方法期间的任何时间处评价受试者的镇静水平。在一些实例中, 在定期间隔, 例如每0.25小时、每0.5小时、每1小时、每2小时、每4小时或一些其他间隔维持延长的经皮递送装置与受试者相接触时评价镇静水平。例如, 可在维持经皮递送装置与受试者相接触时, 如在将所述经皮递送装置施加至所述受试者之后15分钟、在施加所述经皮递送装置之后30分钟、在施加所述经皮递送装置之后1小时、在施加所述经皮递送装置之后2小时、在施加所述经皮递送装置之后4小时, 包括在施加经皮递送装置之后8小时评价镇静水平。

[0051] 可在剂量间隔期间一次或多次, 如在剂量间隔之前、期间或之后2次或更多次、如3次或更多次、包括5次或更多次评价受试者的镇静水平。可在剂量间隔期间评价受试者的次数的上限在一些实例中是10次或更少次, 如7次或更少次, 如5次或更少次, 如3次或更少次且包括2次或更少次。在某些实施方案中, 可在剂量间隔期间评价的次数在如2次至10次、如3次至9次、如4次至8次且包括5次至7次的范围内。

[0052] 在某些实施方案中, 可在维持经皮递送装置与受试者相接触的整个时间过程中监测镇静水平, 如通过心率监测器、呼吸监测器或通过视觉观察, 包括在视频监测器帮助下监测。

[0053] 在一些实施方案中, 所治疗的受试者处于非镇静状态, 并且是清醒、警觉、定向、相

干的,且能够对口头或书面指令(包括问题或要求)有反应。例如,当施用开始时,受试者可处于非镇静状态。在其他实施方案中,受试者当施用开始时处于非镇静状态并且在一个或多个剂量间隔过程中(即目标右旋美托咪啉经皮递送装置与受试者维持相接触的时间段)保持处于非镇静状态。在其他实施方案中,受试者在施用开始时处于非镇静状态并且在整个治疗方案过程中保持处于非镇静状态。

[0054] 在一些实施方案中,方法包括将右旋美托咪啉延长经皮递送至受试者。“延长的经皮递送”意指经皮施用被配制或在延长的时间段内提供右旋美托咪啉组合物的递送,如在数小时、数天且包括数周的过程内,包括1小时或更长,如2小时或更长、如4小时或更长、如8小时或更长、如12小时或更长、如24小时或更长、如48小时或更长、如72小时或更长、如96小时或更长、如120小时或更长、如144小时或更长且包括168小时或更长。对于以上范围,在一些实例中,时间段上限是168小时或更短,如144小时或更短、如120小时或更短、如96小时或更短、如72小时或更短、如48小时或更短且包括24小时或更短。在某些实施方案中,延长的经皮递送范围是如0.5小时至168小时,如1小时至144小时、如1.5小时至120小时、如2小时至96小时、如2.5小时至72小时、如3小时至48小时、如3.5小时至24小时、如4小时至12小时且包括5小时至8小时。

[0055] 在一些实施方案中,右旋美托咪啉组合物的缓释经皮施用包括施加至受试者的皮肤的治疗有效量的右旋美托咪啉活性剂的多日递送。多日递送意指经皮组合物被配制或在经皮递送装置被施加至受试者的皮肤持续一段时间(1天或更长,如2天或更长,如4天或更长,如7天或更长,如14天或更长且包括30天或更长)时向受试者提供治疗有效量。在某些实施方案中,经皮递送装置向受试者提供治疗有效量的右旋美托咪啉持续10天或更长的时期。对于多日递送,在一些实例中,时间段上限是30天或更短,如28天或更短、如21天或更短、如14天或更短、如7天或更短且包括3天或更短。在某些实施方案中,多日经皮递送范围是如2天至30天、如3天至28天、如4天至21天、如5天至14天且包括6天至10天。

[0056] 在某些实施方案中,方案可包括多个剂量间隔。“多个剂量间隔”意指以顺序方式施加多于一个经皮递送装置且维持与受试者相接触。因而,去除经皮递送装置与受试者的接触且将新的经皮递送装置重新施加至受试者。在实践本发明的方法中,治疗方案可包括两个或更多个剂量间隔,如三个或更多个剂量间隔、如四个或更多个剂量间隔、如五个或更多个剂量间隔,包括十个或更多个剂量间隔。

[0057] 在多剂量间隔治疗方案中剂量间隔之间的持续时间可取决于受试者的生理机能或治疗方案(如由专业医护人员所确定)而变化。例如,多剂量治疗方案中剂量间隔之间的持续时间可以是预先确定的且在定期间隔遵循。因而,剂量间隔之间的时间可变化并且可以是1天或更长、如2天或更长、如3天或更长、如4天或更长、如5天或更长、如6天或更长、如7天或更长、如10天或更长,包括30天或更长。在一些实例中,剂量间隔之间的时间段上限是30天或更短,如28天或更短、如21天或更短、如14天或更短、如7天或更短且包括3天或更短。在某些实施方案中,剂量间隔范围之间的时间是如2天至30天、如3天至28天、如4天至21天、如5天至14天且包括6天至10天。

[0058] 在某些实例中,剂量间隔之间的持续时间可取决于在剂量间隔之间在经皮递送装置未与受试者相接触的时间期间右旋美托咪啉的血浆浓度。例如,随后剂量间隔可在右旋美托咪啉的血浆浓度达到特定阈值以下时开始。

[0059] 在某些实施方案中,经皮递送装置向受试者提供治疗有效的非镇静量的右旋美托咪啶持续10天的时期。

[0060] 根据本发明的方法用于施加右旋美托咪啶组合物且维持所述右旋美托咪啶组合物与受试者相接触的方法适用于其中受试者将受益于经皮施用非镇静量的右旋美托咪啶的任何应用,如可用 α 肾上腺素能受体激动剂活性的刺激治疗的病、疾病、小病或病状。例如,具有右旋美托咪啶组合物的被配置成递送非镇静量的右旋美托咪啶的经皮递送装置可根据某些实施方案用于治疗或管理疼痛综合征,包括神经性疼痛、特发性疼痛、急性疼痛、交感神经介导的疼痛、复杂性局部疼痛、慢性疼痛(如癌症疼痛)、术后疼痛、疱疹后神经痛、肠易激综合症和其他内脏痛、糖尿病性神经病、与肌肉痉挛相关的疼痛、复杂性局部疼痛综合征(CRPS)、交感神经持续性疼痛、头痛疼痛(包括偏头痛)、异常性疼痛、炎性疼痛(如与关节炎相关的疼痛)、胃肠疼痛(如肠易激综合症(IBS)和克罗恩病)、阿片样物质成瘾、图雷特综合征(Tourette's syndrome)、抑郁症和其他精神障碍(如精神分裂症和双相障碍)、高眼压、青光眼、痉挛状态、非典型抑郁症、恐慌症、社交恐惧症、小儿遗尿症、强迫症、贪食症、发作性睡眠病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化症、局部缺血、癫痫、神经病如糖尿病性和缺血性视网膜病变、以及其中受试者将受益于用非镇静量的右旋美托咪啶刺激 α 肾上腺素能受体激动剂活性的其他类型的小病和病状。在某些实施方案中,具有右旋美托咪啶组合物的被配置成递送非镇静量的右旋美托咪啶的经皮递送装置可根据本发明的实施方案用于治疗戒断综合征,如阿片样物质成瘾。在其他实施方案中,具有右旋美托咪啶组合物的被配置成递送非镇静量的右旋美托咪啶的经皮递送装置可用于管理疼痛。

[0061] 术语“治疗”在本文中在其常规意义上用于意指实现与困扰受试者的病状相关的症状的至少一些改善,其中改善在广义上用于指与所治疗的病状相关的参数(例如症状)的量级的至少一定程度的减小。因而,治疗还包括完全消除病理病状或至少与其相关的症状的情况,以使得受试者不再患有所述病状或至少以所述病状为特征的症状。术语“管理”在本文中在其常规意义上用于意指与困扰受试者的病状相关的症状至少被保持在控制之下(即,所述症状的量级被保持在预定水平内),其中在一些实例中所述症状在未消除潜在病状的情况下改善。

[0062] 在某些实施方案中,可在用于治疗同一病状或不相关的病状的其他治疗剂之前、同时或之后施用本发明的组合物。如果在与另一种治疗剂同时提供,则主题右旋美托咪啶组合物可在同一或不同的组合物中施用。因此,目标右旋美托咪啶组合物和其他治疗剂可通过同步疗法施用至受试者。“同步疗法”意指施用至受试者以使得在经历疗法的受试者中引起物质的组合的治疗效果。例如,同步疗法可通过施用本发明的右旋美托咪啶组合物与具有至少一种其他药剂的药物组合物来实现,所述其他药剂如镇痛剂(如阿片样物质)、麻醉剂、抗高血压药、化学治疗剂以及其他类型的治疗剂,所述组合物根据特定给药方案组合构成治疗有效剂量。施用分离的药物组合物可同时或在不同时间(即,顺序、按任何顺序、在同一天或在不同天)进行,只要在经历疗法的受试者中引起这些物质的组合的治疗效果。

[0063] 在与第二治疗剂同时施用右旋美托咪啶以治疗同一病状的情况下,右旋美托咪啶与第二治疗剂的重量比可在1:2与1:2.5;1:2.5与1:3;1:3与1:3.5;1:3.5与1:4;1:4与1:4.5;1:4.5与1:5;1:5与1:10;以及1:10与1:25或其范围的范围内。例如,右旋美托咪啶与第

二治疗剂的重量比可在1:1与1:5;1:5与1:10;1:10与1:15;或1:15与1:25之间的范围内。或者,第二治疗剂与右旋美托咪啉的重量比在2:1与2.5:1;2.5:1与3:1;3:1与3.5:1;3.5:1与4:1;4:1与4.5:1;4.5:1与5:1;5:1与10:1;以及10:1与25:1之间或其范围的范围内。例如,第二治疗剂与右旋美托咪啉的比例可在1:1与5:1;5:1与10:1;10:1与15:1;或15:1与25:1之间的范围内。

[0064] 取决于所采用的具体方案和所治疗的病状,方法可包括一个或多个剂量间隔。剂量间隔可持续约0.5小时或更长、如1小时或更长、如2小时或更长、如4小时或更长、如8小时或更长、如12小时或更长、如16小时或更长、如20小时或更长、如24小时或更长、如约48小时或更长、如约72小时或更长、如96小时或更长、如120小时或更长、如144小时或更长且包括约168小时或更长。在一些实例中,剂量间隔的持续时间的时段上限是168小时或更短,如144小时或更短、如120小时或更短、如96小时或更短、如72小时或更短、如48小时或更短且包括24小时或更短。在某些实施方案中,剂量间隔的持续时间在如0.5小时至168小时,如1小时至144小时、如1.5小时至120小时、如2小时至96小时、如2.5小时至72小时、如3小时至48小时、如3.5小时至24小时、如4小时至12小时且包括5小时至8小时的范围内。

[0065] 治疗方案可包括一个或多个剂量间隔(根据需要),如两个或更多个剂量间隔,如五个或更多个剂量间隔,包括十个或更多个剂量间隔。取决于受试者的生理机能和所需的治疗效果,根据本发明的实施方案剂量间隔的持续时间和治疗方案可变化,如下文所述。

[0066] 如上所述,本发明的方面包括向受试者施加具有右旋美托咪啉组合物的经皮递送装置并且在足以将非镇静量的右旋美托咪啉递送至所述受试者的一段时间内维持所述右旋美托咪啉组合物与所述受试者相接触。在一些实施方案中,方法包括以足以向受试者递送靶剂量的右旋美托咪啉的方式维持经皮递送装置与所述受试者相接触,例如像递送如通过总药物暴露或通过平均每日药物暴露所确定的非镇静靶剂量。取决于经皮右美托咪啉组合物的所需治疗效果、治疗方案和受试者的生理机能(例如,体重),靶药物暴露可变化。在某些实施方案中,右旋美托咪啉的靶药物暴露是在受试者的非镇静治疗窗中的量。在本发明的某些实施方案中,非镇静的治疗有效量提供在受试者中实现所需治疗同时维持4或更低的Ramsay评分的右旋美托咪啉的全身量。例如,在剂量间隔(例如,168小时剂量间隔)的过程内,右旋美托咪啉的靶剂量可在5 μ g/天至500 μ g/天、如25 μ g/天至475 μ g/天、如50 μ g/天至450 μ g/天、如100 μ g/天至425 μ g/天、如125 μ g/天至400 μ g/天、如150 μ g/天至375 μ g/天、如175 μ g/天至350 μ g/天、如200 μ g/天至325 μ g/day并且包括200 μ g/天至300 μ g/天的范围内。在某些实施方案中,在剂量间隔(例如,168小时或更长的剂量间隔)的过程内,右旋美托咪啉的靶剂量在147 μ g/天至290 μ g/天的范围内。

[0067] 在一些实施方案中,靶剂量是提供右旋美托咪啉的在治疗期间的特定时间给予右旋美托咪啉的所需平均血浆浓度的全身量的量。在其他实施方案中,靶剂量是当施加至受试者时在剂量间隔或治疗方案过程中提供右旋美托咪啉的稳态平均血浆浓度的量。在其他实施方案中,靶剂量是当施加至受试者时在体内向受试者提供特定右旋美托咪啉递送速率的量。

[0068] 在一些实施方案中,施加含有右旋美托咪啉组合物的经皮递送装置且维持所述经皮递送装置与受试者相接触包括递送靶剂量的右旋美托咪啉,例如像在剂量间隔(例如,7天或更长)的过程中递送的右旋美托咪啉的平均累积量。术语“靶累积量”意指通过皮肤递

送至受试者的右旋美托咪啉的总量,并且可由于皮肤或粘膜渗透性和施加部位的代谢活动而变化。在一些实施方案中,右旋美托咪啉的平均累积量在7天递送间隔内可以是 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大,如 $25\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大、如 $50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大、如 $75\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大、如 $100\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大、如 $125\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大且包括在所述剂量间隔内 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大。对于在剂量间隔内右旋美托咪啉递送的平均累积量,在一些实例中上限是 $500\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更少,如 $400\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更少、如 $300\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更少、如 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更少、如 $100\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更少并且包括 $50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更少。在某些实施方案中,在剂量间隔内右旋美托咪啉递送的平均累积量在如 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $500\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、如 $25\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $400\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 且包括 $50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $300\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的范围内。

[0069] 根据某些实施方案的方法可包括向受试者施加含有右旋美托咪啉组合物的经皮递送装置并且以足以提供在以下范围内的平均血浆浓度的方式维持所述经皮右旋美托咪啉组合物与所述受试者相接触:在剂量间隔的过程内 $0.05\text{ng}/\text{mL}$ 至 $0.5\text{ng}/\text{mL}$,如 $0.1\text{ng}/\text{mL}$ 至 $0.45\text{ng}/\text{mL}$ 、如 $0.15\text{ng}/\text{mL}$ 至 $0.4\text{ng}/\text{mL}$ 、如 $0.2\text{ng}/\text{mL}$ 至 $0.35\text{ng}/\text{mL}$ 且包括 $0.25\text{ng}/\text{mL}$ 至 $0.3\text{ng}/\text{mL}$ 。例如,可以足以提供在剂量间隔(例如,168小时或更长剂量间隔)的过程内在 $0.16\text{ng}/\text{mL}$ 至 $0.36\text{ng}/\text{mL}$ 范围内的平均血浆浓度的方式维持经皮递送装置与受试者相接触。在其他实施方案中,方法包括以足以提供在以下范围内的平均血浆浓度的方式维持右旋美托咪啉经皮组合物与受试者相接触:在整个治疗方案的过程内(即,在一个或多个剂量间隔内) $0.05\text{ng}/\text{mL}$ 至 $0.5\text{ng}/\text{mL}$,如 $0.1\text{ng}/\text{mL}$ 至 $0.45\text{ng}/\text{mL}$ 、如 $0.15\text{ng}/\text{mL}$ 至 $0.4\text{ng}/\text{mL}$ 、如 $0.2\text{ng}/\text{mL}$ 至 $0.35\text{ng}/\text{mL}$ 且包括在整个治疗方案的过程内 $0.25\text{ng}/\text{mL}$ 至 $0.3\text{ng}/\text{mL}$ 。例如,可以足以提供在整个治疗方案的过程内在 $0.16\text{ng}/\text{mL}$ 至 $0.36\text{ng}/\text{mL}$ 范围内的平均血浆浓度的方式维持经皮递送装置与受试者相接触。

[0070] 在某些实施方案中,方法还可包括测定受试者中的右美托咪啉的血浆浓度。可使用任何方便的方案,例如像通过液相色谱-质谱(LCMS)来测定血浆浓度。可在任何所需的时间测定右旋美托咪啉的血浆浓度。在一些实施方案中,可在维持经皮递送装置与受试者相接触的整个时间过程中(如通过实时数据收集)监测右旋美托咪啉的血浆浓度。在其他实例中,在维持经皮递送装置与受试者相接触时通过在定期间隔收集数据,例如每0.25小时、每0.5小时、每1小时、每2小时、每4小时、每12小时、每24小时、包括每72小时或一些其他间隔收集数据来监测右旋美托咪啉的血浆浓度。在其他实例中,在维持经皮递送装置与受试者相接触时通过在将经皮递送装置施加至受试者之后根据特定时间表收集数据来监测右旋美托咪啉的血浆浓度。例如,可在将经皮递送装置施加至受试者之后15分钟、在将经皮递送装置施加至受试者之后30分钟、在将经皮递送装置施加至受试者之后1小时、在将经皮递送装置施加至受试者之后2小时、在将经皮递送装置施加至受试者之后4小时、在将经皮递送装置施加至受试者之后8小时、在将经皮递送装置施加至受试者之后12小时、在将经皮递送装置施加至受试者之后24小时、在将经皮递送装置施加至受试者之后48小时、在将经皮递送装置施加至受试者之后72小时、在将经皮递送装置施加至受试者之后76小时、在将经皮递送装置施加至受试者之后80小时、在将经皮递送装置施加至受试者之后84小时、在将经皮递送装置施加至受试者之后96小时、在将经皮递送装置施加至受试者之后120小时、且包括在将经皮递送装置施加至受试者之后168小时测定右旋美托咪啉的血浆浓度。

[0071] 在某些实施方案中,例如像在将经皮递送装置施加至受试者之前测定右旋美托咪啉的血浆浓度,以测定右旋美托咪啉的基础血浆浓度。例如,可在施加经皮递送装置之前5

分钟,如之前10分钟,如之前30分钟、如之前60分钟、如之前120分钟、如之前240分钟且包括在施加经皮递送装置之前480分钟测定血浆浓度。如下文所详细描述,方法可包括多个剂量间隔,其中可重复施加经皮递送装置且维持所述经皮递送装置与受试者相接触。在这些实施方案中,可在去除第一经皮递送装置之后且在施加第二经皮递送装置之前测定血浆浓度。

[0072] 可在任何给定测量周期一次或多次,如2次或更多次、如3次或更多次、包括在每个测量周期5次或更多次测定右旋美托咪啉的血浆浓度。在一些实例中,在任何给定测量周期测定右旋美托咪啉的血浆浓度的次数的上限是10次或更少次,如7次或更少次,如5次或更少次,如3次或更少次且包括2次或更少次。在某些实施方案中,在任何给定测量周期测定右旋美托咪啉的血浆浓度的次数在如2次至10次、如3次至9次、如4次至8次且包括5次至7次的范围内。

[0073] 根据某些实施方案的方法可包括向受试者施加含有右旋美托咪啉组合物的经皮递送装置并且以足以在达到峰值经皮流量之后维持在峰值经皮右旋美托咪啉流量的30%或更多内的经皮右旋美托咪啉流量的方式维持所述经皮右旋美托咪啉组合物与所述受试者相接触。因而,一旦目标经皮递送装置达到峰值经皮右旋美托咪啉流量,就将所述经皮递送装置配置成对受试者维持在任何给定剂量间隔的过程期间为峰值流量的至少30%,如至少35%、如至少40%且包括在任何给定剂量间隔的过程期间为峰值流量的至少50%的右旋美托咪啉流量。换言之,根据这些具体实施方案,一旦经皮递送装置达到峰值流量,至受试者的右旋美托咪啉的经皮流量就不会降到在剂量间隔期间的任何时间处的峰值流量的30%或更多以下。

[0074] 例如,可以足以在达到峰值经皮流量之后维持在峰值经皮右旋美托咪啉流量的80%或更多内、如85%或更多内、如90%或更多内、如95%内且包括峰值经皮右旋美托咪啉流量的99%内的经皮右旋美托咪啉流量的方式维持经皮右旋美托咪啉组合物与受试者相接触。在某些实施方案中,经皮右旋美托咪啉流量在达到峰值流量之后根本不会降低并且自其达到峰值流量之时起直到给定剂量间隔结束维持100%峰值右旋美托咪啉流量的比率。

[0075] 经皮施用的活性剂的流量是穿过受试者的皮肤或粘膜的活性剂的渗透速率。在一些实例中,可通过以下方程式测定右旋美托咪啉的流量:

$$[0076] \quad (1) J_{\text{皮肤流量}} = P \times C$$

[0077] 其中J是皮肤流量,C是穿过皮肤或粘膜的浓度梯度且P是渗透系数。皮肤流量是相对于时间穿过皮肤或粘膜进入身体的药物的累积量的变化。

[0078] 在一些实例中,以足以提供 $0.05\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大、如 $0.1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大、如 $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大、如 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、如 $2\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、如 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大、如 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大、如 $7.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大的峰值流量的方式维持经皮右旋美托咪啉组合物与受试者相接触,并且包括以足以提供 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大的峰值流量的方式维持单层经皮右旋美托咪啉组合物与受试者相接触。对于经皮右旋美托咪啉递送的峰值流量,在一些实例中上限是 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少、如 $9\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少、如 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少、如 $7\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少、 $6\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少、如 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少且包括 $2\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少。在某些实施方案中,经皮右旋美托咪啉递送的峰值流量在如 $0.05\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、如 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至 $9\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 且

包括 $2\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的范围内。

[0079] 因而,在以足以提供在峰值经皮右旋美托咪啉流量的至少30%内的经皮右旋美托咪啉流量的方式维持经皮右旋美托咪啉组合物与受试者相接触的情况下,可以足以提供在达到 $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的峰值经皮流量之后 $0.15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大,如在达到 $0.6\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的峰值经皮流量之后 $0.18\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大、如在达到 $0.75\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的峰值经皮流量之后 $0.225\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大、如在达到 $0.9\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的峰值流量之后 $0.27\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大、如在达到 $1.0\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的峰值流量之后 $0.3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大、如在达到 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大的峰值流量之后 $1.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的流量的方式维持单层经皮组合物与受试者相接触,并且包括以足以提供在达到 $10.0\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的峰值流量之后 $3.0\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更大的流量的方式维持经皮右旋美托咪啉组合物与受试者相接触。

[0080] 取决于经皮组合物中存在的右旋美托咪啉的量、受试者的生理机能、靶施加部位,达到峰值右旋美托咪啉流量所需的时间可变化。在一些实例中,在将经皮递送装置施加至受试者之后2小时或更多小时,如4小时或更多小时、如6小时或更多小时、如12小时或更多小时、如18小时或更多小时且包括在将经皮递送装置施加至受试者之后24小时或更多小时时达到峰值右旋美托咪啉流量。在其他实例中,在168小时或更早,如144小时或更早、如120小时或更早、如96小时或更早、如72小时或更早、如48小时或更早、如24小时或更早、如12小时或更早、如8小时或更早、如4小时或更早且包括在2小时或更早时达到峰值右旋美托咪啉流量。在一些实施方案中,在将经皮递送装置施加至受试者之后24小时时达到峰值右旋美托咪啉流量。

[0081] 在某些实施方案中,将经皮右旋美托咪啉组合物维持与受试者相接触以足以向所述受试者提供稳态平均右旋美托咪啉流量。因而,在维持经皮递送装置与受试者相接触时,来自目标经皮递送装置的右旋美托咪啉流量在任何时间增加或减少30%或更少,如20%或更少、如15%或更少、如12%或更少、如10%或更少、如6%或更少、如5%或更少、如4%或更少,并且包括在维持经皮递送装置与受试者相接触时在任何时间增加或减少1%或更少。

[0082] 在维持右旋美托咪啉经皮组合物与受试者相接触以足以提供稳态平均右旋美托咪啉流量的情况下,稳态平均右旋美托咪啉流量可被维持持续0.5小时或更长,如1小时或更长、如2小时或更长、如3小时或更长、如4小时或更长、如8小时或更长、12小时或更长、如24小时或更长、如36小时或更长、如48小时或更长、如72小时或更长、如96小时或更长、如120小时或更长、如144小时或更长且包括168小时或更长。对于维持稳态平均右旋美托咪啉流量,在一些实例中,上限是持续168小时或更短,如144小时或更短、如120小时或更短、如96小时或更短、如72小时或更短、如48小时或更短、如24小时或更短、如12小时或更短、如8小时或更短、如4小时或更短且包括2小时或更短。在这些实施方案中,经皮递送装置被配置成如通过引入穿过皮肤或粘膜的浓度梯度或提供右旋美托咪啉剂量的量的过量来提供恒定流量。例如,目标右旋美托咪啉经皮组合物可包含为正常剂量的量的5%或更大过量、如10%或更大过量、如15%或更大过量、如20%或更大过量并且包括正常剂量的量的25%或更大过量的右旋美托咪啉剂量。对于经皮递送装置中存在的提供恒定流量的过量右旋美托咪啉的量,在一些实例中上限是正常剂量的量的50%或更少过量,如45%或更少过量、如25%或更少过量、如20%或更少过量且包括10%或更少过量。虽然目标右旋美托咪啉经皮组合物可包含过量以便提供恒定流量,过量剂量的量不被吸收作为剂量间隔的一部分并且

不足以产生为完全镇静的剂量(即,递送至受试者的右旋美托咪啶剂量仍然保持非镇静量)。因而,在以足以提供恒定流量的方式维持经皮右旋美托咪啶组合物的一些实施方案中,在剂量间隔期间所述经皮组合物中的可用右旋美托咪啶的25%或更少(如20%或更少、如15%或更少、如10%或更少、如5%或更少)可能未被利用,并且包括所述经皮组合物中的可用右旋美托咪啶的1%或更少可能未被利用。

[0083] 根据某些实施方案的方法可包括向所述受试者施加含有右旋美托咪啶组合物的被配置成递送非镇静量的右旋美托咪啶的经皮递送装置,并且以足以在施加所述经皮递送装置之后的任何时间提供约0.005至约5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$,如约0.01至约4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 、如约0.02至约3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 、如约0.05至约2.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 、如约0.1至约2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 且包括约0.1至约1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 的平均体内右旋美托咪啶流量的方式维持所述经皮右旋美托咪啶组合物与所述受试者相接触。在一些实施方案中,方法包括将经皮右旋美托咪啶组合物施加至受试者,并且以足以提供在施加之后24小时时约0.005至约2.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$,如约0.01至约1.75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 、如约0.02至约1.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 、如约0.05至约1.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 且包括在施加之后24小时时约0.1至约1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 的体内平均右旋美托咪啶流量的方式维持所述经皮组合物与所述受试者相接触。在其他实施方案中,方法包括将经皮右旋美托咪啶组合物施加至受试者,并且以足以提供在施加之后168小时时约0.005至约2.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$,如约0.01至约1.75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 、如约0.02至约1.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 、如约0.05至约1.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 且包括在施加之后168小时时约0.1至约1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 的体内平均右旋美托咪啶流量的方式维持所述经皮组合物与所述受试者相接触。

[0084] 在某些实施方案中,方法包括测定经皮右旋美托咪啶流量。可使用任何方便的方法,例如像通过在具有夹紧在一起的供体侧和受体侧以及含有磷酸盐缓冲液的受体溶液的弗朗茨(Franz)细胞中采用具有表皮层(角质层和表皮)的人尸体皮肤的方案来测定经皮右旋美托咪啶流量。渗透的右旋美托咪啶的量还可通过液相色谱法进行表征。可在本发明的方法期间的任何时间测定经皮右旋美托咪啶流量。在一些实施方案中,可在维持经皮右旋美托咪啶组合物与渗透屏障(例如,人尸体皮肤)相接触的整个时间过程中(如通过实时数据收集)监测经皮右旋美托咪啶流量。在其他实例中,通过在定期间隔收集数据,例如每0.25小时、每0.5小时、每1小时、每2小时、每4小时、每12小时、每24小时、包括每72小时或一些其他定期或不定期间隔收集数据来监测经皮右旋美托咪啶流量。在其他实例中,通过根据特定时间表收集数据来监测经皮右旋美托咪啶流量。例如,可在施加经皮递送装置之后15分钟、在施加经皮递送装置之后30分钟、在施加经皮递送装置之后1小时、在施加经皮递送装置之后2小时、在施加经皮递送装置之后4小时、在施加经皮递送装置之后8小时、在施加经皮递送装置之后12小时、在施加经皮递送装置之后24小时、在施加经皮递送装置之后48小时、在施加经皮递送装置之后72小时、在施加经皮递送装置之后76小时、在施加经皮递送装置之后80小时、在施加经皮递送装置之后84小时、在施加经皮递送装置之后96小时、在施加经皮递送装置之后120小时、且包括在施加经皮递送装置之后168小时测定经皮右旋美托咪啶流量。

[0085] 可在任何给定测量周期一次或多次,如2次或更多次、如3次或更多次、包括在每个测量周期5次或更多次测定经皮右旋美托咪啶流量。在一些实例中,测定经皮右旋美托咪啶流量的次数的上限是10次或更少次,如7次或更少次,如5次或更少次,如3次或更少次且包

括2次或更少次。在某些实施方案中,测定经皮右旋美托咪啉流量的次数在如2次至10次、如3次至9次、如4次至8次且包括5次至7次的范围内。

[0086] 在一些实施方案中,在维持右旋美托咪啉经皮组合物与受试者相接触中,渗透的右旋美托咪啉的平均累积量在剂量间隔(例如,7天或更长)的过程内以基本上线性的速率增加。“基本上线性地”意指从经皮组合物释放的右旋美托咪啉的累积量以基本上恒定的速率增加(即,由零级动力学限定)。因而,在维持经皮组合物与受试者相接触时,累积渗透的右旋美托咪啉的速率变化在任何给定时间增加或减少10%或更少,如8%或更少、如7%或更少、如6%或更少、如5%或更少、如3%或更少、如2.5%或更少、如2%或更少,并且包括在维持右旋美托咪啉经皮组合物与受试者相接触时在任何时间增加或减少1%或更少。

[0087] 如上所述,本发明的方面包括向受试者施加具有右旋美托咪啉组合物的经皮递送装置并且在足以将非镇静量的右旋美托咪啉递送至所述受试者的一段时间内维持所述右旋美托咪啉组合物与所述受试者相接触。在一些实施方案中,方法可包括以足以将预定量的右旋美托咪啉递送至受试者的方式维持右旋美托咪啉经皮组合物与所述受试者相接触。在方案包括将预定量的右旋美托咪啉递送至受试者的方案中,目标右旋美托咪啉经皮组合物中的右旋美托咪啉的量可在0.001mg至50mg,如0.005至40mg、如0.01mg至30mg、如0.05至20mg、如0.1mg至15mg、如0.5mg至12.5mg且包括0.5mg至10mg的范围内。

[0088] 在某些实施方案中,递送至受试者的右旋美托咪啉的预定量可以是右旋美托咪啉经皮组合物中存在的右旋美托咪啉的总量的一定百分比。例如,递送至受试者的右旋美托咪啉的预定量可以是右旋美托咪啉经皮组合物中存在的右旋美托咪啉的总量的1%或更多,如2%或更多、如5%或更多、如10%或更多、如25%或更多且包括右旋美托咪啉经皮组合物中存在的右旋美托咪啉的总量的50%或更多。换言之,方法可包括以足以在单个剂量间隔的过程内将右旋美托咪啉经皮组合物中的5%或更多的右旋美托咪啉递送至受试者的方式维持所述右旋美托咪啉经皮组合物与所述受试者相接触。在这些实施方案中,在维持经皮递送装置与受试者相接触的时间期间右旋美托咪啉的利用百分比是5%或更大。因而,在剂量间隔之后95%或更少的右旋美托咪啉的原始量保持在右旋美托咪啉经皮组合物中。如在下文更详细地描述,主题经皮递送装置能够具有高利用百分比。换言之,在给定剂量间隔之后,主题经皮递送装置能够将右旋美托咪啉递送至受试者,而在经皮递送装置中留下很少残余右旋美托咪啉。在剂量间隔的过程内利用百分比可以是5%或更大,如10%或更大、如25%或更大、如40%或更大、如45%或更大,且包括在剂量间隔的过程内50%或更多的右旋美托咪啉。对于利用百分比,在一些实例中,在剂量间隔的过程内的上限是90%或更少,如50%或更少、如25%或更少,且包括在剂量间隔的过程内5%或更少。

[0089] 例如,在主题右旋美托咪啉经皮组合物包含1mg的右旋美托咪啉的情况下,方法可包括以足以在剂量间隔(例如,7天或更长)的过程内递送右旋美托咪啉经皮组合物中的0.05mg或更多、如0.1mg或更多、如0.25mg或更多、如0.4mg或更多、如0.45mg或更多的右旋美托咪啉的方式维持经皮递送装置与受试者相接触,并且包括以足以递送右旋美托咪啉组合物中的0.5mg或更多的右旋美托咪啉的方式维持经皮递送装置与受试者相接触。因而,在7天或更长之后,0.95mg或更少的右旋美托咪啉保持在右旋美托咪啉经皮组合物中,如0.9mg或更少、如0.75mg或更少、如0.6mg或更少,并且包括在所述剂量间隔之后0.5mg或更少的右旋美托咪啉保持在右旋美托咪啉经皮组合物中。

[0090] 如下文更详细地描述,在某些实施方案中经皮递送装置包括单层基质右旋美托咪啶组合物,其被配置成将非镇静量的右旋美托咪啶递送至受试者。因而,根据某些实例的方法包括向受试者施加具有单层基质右旋美托咪啶组合物的经皮递送装置并且在足以将非镇静量的右旋美托咪啶递送至所述受试者的一段时间内维持所述单层右旋美托咪啶组合物与所述受试者相接触。

[0091] 在某些实施方案中,在下文更详细地描述的主题方法中的每种还可包括在剂量间隔结束时去除经皮递送装置与受试者的接触的步骤。例如,可在维持经皮递送装置与受试者相接触持续0.5小时或更长,如1小时或更长、如2小时或更长、如4小时或更长、如8小时或更长、如12小时或更长、如24小时或更长、如36小时或更长、如48小时或更长、如60小时或更长、如72小时或更长、如96小时或更长、如120小时或更长,包括144小时或更长且包括168小时或更长之后去除经皮递送装置与受试者的接触。在一些实例中,在去除之前维持经皮递送装置与受试者相接触的时间的量的上限是168小时或更短,如144小时或更短、如120小时或更短、如96小时或更短、如72小时或更短、如48小时或更短、如24小时或更短、如12小时或更短、如8小时或更短、如4小时或更短且包括2小时或更短。

[0092] “去除”经皮递送装置与受试者的接触意指无来自经皮组合物的量的右旋美托咪啶保持与受试者相接触,包括当施加经皮递送装置时遗留在皮肤或粘膜表面上的任何残余量的右旋美托咪啶。换言之,当去除经皮递送装置时,所有痕量的右旋美托咪啶不再在施加部位处的皮肤或粘膜的表面上,从而产生零右旋美托咪啶经皮流量至受试者中。

[0093] 如上所述,剂量间隔是施加经皮递送装置且维持所述经皮递送装置与受试者相接触的单个施用,所述单个施用开始于将经皮右旋美托咪啶组合物施加至受试者的皮肤或粘膜并且结束于去除所述经皮递送装置与所述受试者的接触。在某些实施方案中,方案可包括多个剂量间隔。“多个剂量间隔”意指以顺序方式施加多于一个经皮递送装置且维持与受试者相接触。因而,去除经皮递送装置与受试者的接触且将新的经皮递送装置重新施加至受试者。在实践本发明的方法中,治疗方案可包括两个或更多个剂量间隔,如三个或更多个剂量间隔、如四个或更多个剂量间隔、如五个或更多个剂量间隔,包括十个或更多个剂量间隔。

[0094] 在多剂量治疗方案中受试者上的用于重新施加随后经皮递送装置的位置可与所述受试者上的去除先前经皮递送装置的位置相同或不同。例如,如果第一经皮递送装置被施加且维持在受试者的腿上,则一个或多个随后经皮递送装置可被重新施加至所述受试者的腿上的同一位置。另一方面,如果第一经皮递送装置被施加且维持在受试者的腿上,则一个或多个随后经皮递送装置可被重新施加至不同的位置,如所述受试者的腹部或背部。另一方面,如果第一经皮递送装置被施加且维持在受试者的腿上,则一个或多个随后经皮递送装置可被重新施加至不同的位置,如所述受试者的腹部或背部。在某些实例中,治疗方案中的随后剂量间隔可包含比先前剂量间隔更高或更低浓度的右旋美托咪啶。例如,右旋美托咪啶的浓度可在随后剂量间隔中增加10%或更大,如20%或更大、如50%或更大、如75%或更大、如90%或更大且包括100%或更大。在一些实例中,在随后剂量间隔中右旋美托咪啶浓度的增加的上限是10倍或更低,如5倍或更低、如2倍或更低、如1倍或更低、如0.5倍或更低且包括0.25倍或更低。

[0095] 另一方面,右旋美托咪啶的浓度可在随后剂量间隔中减少如10%或更大,如20%

或更大、如50%或更大、如75%或更大、如90%或更大且包括100%或更大。在一些实例中，在随后剂量间隔中右旋美托咪啶浓度的减少的上限是10倍或更低，如5倍或更低、如2倍或更低、如1倍或更低、如0.5倍或更低且包括0.25倍或更低。

[0096] 在其他实例中，随后剂量间隔可含有与先前剂量间隔不同的右旋美托咪啶的制剂，如不同的压敏粘合剂或渗透增强剂的存在或不存在，如上所述。

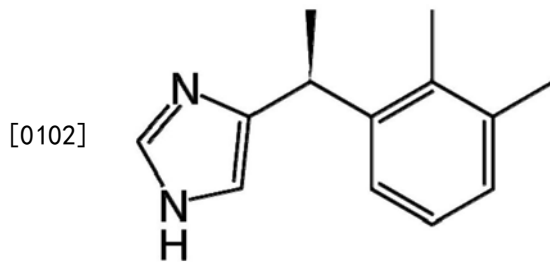
[0097] 根据本发明用于施加具有被配制成将非镇静量的右旋美托咪啶递送至受试者的右旋美托咪啶组合物的经皮递送装置且维持所述经皮递送装置与受试者相接触的方法适用于其中受试者将受益于经皮施用的右旋美托咪啶的任何应用，如可用 α 肾上腺素能受体激动剂活性的刺激治疗的病、疾病、小病或病状。例如，根据本发明的方法可用于治疗或管理疼痛综合征，包括但不限于神经性疼痛、特发性疼痛、急性疼痛、交感神经介导的疼痛、复杂性局部疼痛、慢性疼痛（如癌症疼痛）、术后疼痛、疱疹后神经痛、肠易激综合症和其他内脏痛、糖尿病性神经病、与肌肉痉挛相关的疼痛、复杂性局部疼痛综合征（CRPS）、交感神经持续性疼痛、头痛疼痛（包括偏头痛）、异常性疼痛、炎性疼痛（如与关节炎相关的疼痛）、胃肠疼痛（如肠易激综合症（IBS）和克罗恩病）、阿片样物质成瘾、高血压、图雷特综合征（Tourette's syndrome）、抑郁症和其他精神障碍（如精神分裂症和双相障碍）、高眼压、青光眼、痉挛状态、非典型抑郁症、恐慌症、社交恐惧症、小儿遗尿症、强迫症、贪食症、发作性睡眠病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化症、局部缺血、癫痫、神经病变如糖尿病性和缺血性视网膜病变、以及其中受试者将受益于根据本发明的方法用非镇静量的右旋美托咪啶刺激 α 肾上腺素能受体激动剂活性的其他类型的小病和病状。

[0098] 在某些实施方案中，根据本发明的实施方案的方法可用于管理疼痛，例如像如在2013年10月7日提交的标题为“Methods and Compositions for Managing Pain Comprising Non-sedative Dexmedetomidine Transdermal Compositions”（代理人案号TEIK-067PRV）的美国临时专利申请序列号61/887,870中更全面地描述，所述临时专利申请的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0099] 在其他实施方案中，根据本发明的实施方案的方法可用于治疗戒断综合征，例如像如在2013年10月7日提交的标题为“Methods and Compositions for Treating Withdrawal Syndromes Comprising Non-sedative Dexmedetomidine Transdermal Compositions”（代理人案号TEIK-068PRV）的美国临时专利申请序列号61/887,871中更全面地描述，所述临时专利申请的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0100] 含有右旋美托咪啶组合物的右旋美托咪啶经皮递送装置

[0101] 本发明的方面还包括适用于实践主题方法的用于将非镇静量的右旋美托咪啶递送至受试者的右旋美托咪啶经皮递送装置。目标经皮递送装置包括具有右旋美托咪啶和压敏粘合剂的组合物。右旋美托咪啶是由下式描述的美托咪啶的S-对映异构体：



[0103] 根据本发明的实施方案的右旋美托咪啉可呈游离碱、盐、溶剂化物、水合物或复合物的形式。例如，右旋美托咪啉可呈药学上可接受的盐的形式，包括但不限于甲磺酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯甲酸盐、乙酸盐、磷酸盐以及硫酸盐。根据一些实施方案的右旋美托咪啉可以是游离碱。在其他实例中，右旋美托咪啉可形成复合物。

[0104] 取决于施加部位和受试者的生理机能（例如，体重），目标组合物中的右旋美托咪啉的量可变化，在一些实例中右旋美托咪啉的量在0.001mg至50mg，如0.005mg至40mg、如0.01至30mg、如0.05至20mg且包括0.1mg至10mg的范围内。在一些实施方案中，经皮组合物中的右旋美托咪啉的量在0.1%至20%w/w，如0.5%至18%w/w、如1%至15%w/w、如2%至12.5%w/w且包括3%至10%w/w的范围内。在其他实施方案中，主题经皮组合物中的右旋美托咪啉的量是经皮组合物的总重量的10重量%或更少，如9重量%或更少、如8重量%或更少、如7重量%或更少、如6重量%或更少、如5重量%或更少且包括经皮组合物的总重量的3重量%或更少。在某些实施方案中，右旋美托咪啉组合物包含在右旋美托咪啉的饱和点以下的量。在其他实施方案中，右旋美托咪啉组合物包含饱和量的右旋美托咪啉。在其他实施方案中，右旋美托咪啉组合物包含过饱和量的右旋美托咪啉。

[0105] 在本发明的实施方案中，本文所述的右旋美托咪啉组合物被配制为非镇静性的。如上所述，非镇静意指右旋美托咪啉组合物被配制成将不会造成受试者的完全镇静的量的右旋美托咪啉递送至受试者。换言之，受试者在将目标右旋美托咪啉组合物经皮施用至所述受试者的整个时间过程中保持神志清醒且有反应。在某些实例中，在施用右旋美托咪啉经皮组合物的过程中，受试者保持处于合作、定向和安宁状态。在其他实例中，在施用右旋美托咪啉经皮组合物的过程中，受试者保持警觉且能够对指令（例如，口头或书面指令）有反应。在其他实例中，在施用右旋美托咪啉经皮组合物的过程中，受试者处于警觉、合作、定向和安宁状态且能够对指令（例如，口头或书面指令）有反应。

[0106] 如在下文更详细地描述，在一些实施方案中目标右旋美托咪啉经皮组合物被配制使得在经皮施用过程中，可根据Ramsey镇静评分评价受试者，并且指定4或更小的Ramsey评分，如3或更小的Ramsey评分，如2或更小的Ramsey评分，并且包括其中受试者被指定1的Ramsey评分。在某些实例中，在施用右旋美托咪啉经皮组合物过程中，受试者对轻叩眉间或大声听觉刺激表现出敏捷反应。在其他实例中，在施用右旋美托咪啉经皮组合物过程中，受试者对口头指令有反应。在其他实例中，在施用右旋美托咪啉经皮组合物的过程中，受试者合作、定向和安宁。在其他实例中，在施用右旋美托咪啉经皮组合物的过程中，受试者焦虑、躁动或焦躁不安。

[0107] 在本发明的实施方案中，经皮右旋美托咪啉组合物还包含压敏粘合剂。压敏粘合剂可包括但不限于，聚异丁烯 (poly-isobutene) 粘合剂、聚异丁烯 (poly-isobutylene) 粘

合剂、聚异丁烯 (poly-isobutene) / 聚异丁烯 (polyisobutylene) 粘合剂混合物、羧化聚合物、丙烯酸或丙烯酸酯共聚物, 如羧化丙烯酸酯共聚物。

[0108] 在压敏粘合剂包含聚丁烯的情况下, 聚丁烯可以是饱和的聚丁烯。可替代地, 聚丁烯可以是不饱和的聚丁烯。更进一步, 聚丁烯可以是饱和聚丁烯和不饱和聚丁烯的混合物或组合。在一些实施方案中, 压敏粘合剂可包括为以下组合物或与以下组合物大致上相同的组合物: **Indopol® L-2、Indopol® L-3、Indopol® L-6、Indopol® L-8、Indopol® L-14、Indopol® H-7、Indopol® H-8、Indopol® H-15、Indopol® H-25、Indopol® H-35、Indopol® H-50、Indopol® H-100、Indopol® H-300、Indopol® H-1200、Indopol® H-1500、Indopol® H-1900、Indopol® H-2100、Indopol® H-6000、Indopol® H-18000、Panalane® L-14E、Panalane® H-300E** 及其组合。在某些实施方案中, 聚丁烯压敏粘合剂是 **Indopol® H-1900**。在其他实施方案中, 聚丁烯压敏粘合剂是 **Panalane® H-300E**。

[0109] 目标丙烯酸酯共聚物包含各种单体的共聚物, 如“软”单体、“硬”单体或“功能”单体。丙烯酸酯共聚物可由共聚物组成, 所述共聚物包含二聚物 (即由两个单体制成)、三聚物 (即由三个单体制成), 或四聚物 (即由四个单体制成), 或具有更多数量的单体的共聚物。丙烯酸酯共聚物可以是交联的或非交联的。所述聚合物可通过已知方法进行交联以提供所需的聚合物。产生丙烯酸酯共聚物的单体可包含至少两种或更多种示例性组分, 所述组分选自包括以下的组: 丙烯酸、丙烯酸烷基酯、甲基丙烯酸酯、可共聚的第二单体或具有官能团的单体。单体 (“软”单体和“硬”单体) 可以是丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸2-乙基丁酯、甲基丙烯酸2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯腈、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯等。丙烯酸粘合剂单体的额外实例描述于 Satas, “Acrylic Adhesives,” Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 第2版, 第396-456页 (D. Satas 编辑), Van Nostrand Reinhold, New York (1989) 中, 其公开内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中, 压敏粘合剂是丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物。在一些实施方案中, 压敏粘合剂可包括为以下组合物或与以下组合物大致上相同的组合物: **Duro-Tak® 87-9301、**

Duro-Tak® 87-200A、Duro-Tak® 87-2353、Duro-Tak® 87-2100、Duro-Tak® 87-2051、Duro-Tak® 87-2052、Duro-Tak® 87-2194、Duro-Tak® 87-2677、Duro-Tak® 87-201A、Duro-Tak® 87-2979、Duro-Tak® 87-2510、Duro-Tak® 87-2516、Duro-Tak® 87-387、Duro-Tak® 87-4287、Duro-Tak® 87-2287 以及 **Duro-Tak® 87-2074** 及其组合。如本文所用的术语“大致上相同”是指为有机溶剂溶液中的丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物的组合物。在某些实施方案中, 丙烯酸压敏粘合剂是 **Duro-Tak® 87-2054**。

[0110] 在某些实施方案中, 压敏粘合剂是为非官能化的丙烯酸酯、羟基官能化的丙烯酸酯或酸官能化的丙烯酸酯的丙烯酸酯粘合剂。例如, 丙烯酸酯粘合剂可以是具有一个或多个 -OH 官能团的丙烯酸酯粘合剂。在丙烯酸酯粘合剂具有一个或多个 -OH 官能团的情况下, 在一些实例中, 压敏粘合剂可以是以下组合物或与以下组合物大致上相同的组合物: **Duro-Tak® 87-4287、Duro-Tak® 87-2287、Duro-Tak® 87-2510** 和 **Duro-Tak® 87-2516** 及其组合。丙烯酸酯粘合剂或者可以是具有一个或多个 -COOH 官能团

的丙烯酸粘合剂。在丙烯酸粘合剂具有一个或多个-COOH官能团的情况下,在一些实例中,压敏粘合剂可以是以下组合物或与以下组合物大致上相同的组合物:**Duro-Tak® 87-387**、**Duro-Tak® 87-2979**和**Duro-Tak® 87-2353**及其组合。更进一步,丙烯酸酯粘合剂可以是非官能化的丙烯酸粘合剂。在丙烯酸粘合剂为非官能化的情况下,在一些实例中,压敏粘合剂可以是以下组合物或与以下组合物大致上相同的组合物:**Duro-Tak® 87-9301**。

[0111] 目标经皮右旋美托咪啶组合物中的压敏粘合剂的量可变化,压敏粘合剂的量在0.1mg至2000mg,如0.5mg至1500mg、如1至1000mg、如10至750mg且包括10mg至500mg的范围内。因而,经皮组合物中的压敏粘合剂的量在1%至99%w/w,如5%至95%w/w、如10%至95%w/w、如15%至90%w/w且包括20%至85%w/w的范围内。在其他实施方案中,主题经皮组合物中的压敏粘合剂的量是经皮组合物的总重量的70重量%或更多,如75重量%或更多、如80重量%或更多、如85重量%或更多、如90重量%或更多、如95重量%或更多且包括经皮组合物的总重量的97重量%或更多。

[0112] 主题组合物中的压敏粘合剂与右旋美托咪啶的重量比可在1:2与1:2.5;1:2.5与1:3;1:3与1:3.5;1:3.5与1:4;1:4与1:4.5;1:4.5与1:5;1:5与1:10;1:10与1:25;1:25与1:50;1:50与1:75;以及1:75与1:99或其范围的范围内。例如,目标组合物中的压敏粘合剂与右旋美托咪啶的重量比可在1:1与1:5;1:5与1:10;1:10与1:15;1:15与1:25;1:25与1:50;1:50与1:75或1:75与1:99之间的范围内。或者,主题组合物中的右旋美托咪啶与压敏粘合剂的重量比在2:1与2.5:1;2.5:1与3:1;3:1与3.5:1;3.5:1与4:1;4:1与4.5:1;4.5:1与5:1;5:1与10:1;10:1与25:1;25:1与50:1;50:1与75:1;以及75:1与99:1之间或其范围的范围内。例如,目标组合物中的右旋美托咪啶与压敏粘合剂的比例可在1:1与5:1;5:1与10:1;10:1与15:1;15:1与25:1;25:1与50:1;50:1与75:1;或75:1与99:1之间的范围内。

[0113] 在一些实施方案中,经皮右旋美托咪啶组合物还可包含一种或多种交联的亲水性聚合物。例如,交联的聚合物可以是含胺亲水性聚合物。含胺聚合物可包括但不限于,聚乙烯亚胺、胺封端的聚环氧乙烷、胺封端的聚环氧乙烷/聚环氧丙烷、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯的聚合物以及甲基丙烯酸二甲氨基乙酯与乙烯基吡咯烷酮的共聚物。在某些实施方案中,交联的聚合物是交联的聚乙烯吡咯烷酮,例如像PVP-CLM。

[0114] 取决于所使用的粘合剂,基质可包含其他添加剂。例如,抑制药物结晶的材料如PVP-CLM、PVP K17、PVP K30、PVP K90具有改进磨损持续时间且改进粘合剂的物理特性(例如冷流、粘性、粘着强度)的吸湿特性。

[0115] 目标右旋美托咪啶组合物中的交联聚合物的量可变化,交联聚合物的量在0.1mg至500mg,如0.5mg至400mg、如1至300mg、如10至200mg且包括10mg至100mg的范围内。因而,经皮组合物中的交联聚合物的量在2%至30%w/w,如4%至30%w/w、如5%至25%、如6%至22.5%w/w且包括10%至20%w/w的范围内。在其他实施方案中,主题经皮组合物中的交联聚合物的量是经皮组合物的总重量的8重量%或更多,如10重量%或更多、如12重量%或更多、如15重量%或更多、如20重量%或更多、如25重量%或更多且包括经皮组合物的总重量的30重量%交联聚合物或更多。

[0116] 在某些实施方案中,主题经皮右旋美托咪啶组合物还包含右旋美托咪啶增溶剂。“增溶剂”意指增加主题组合物中的右旋美托咪啶溶解度例如像以防止所述组合物中的右

旋美托咪啶的任何不想要的结晶的化合物或组合物。右旋美托咪啶增溶剂以在0.01%至20% (w/w), 如0.05%至15% (w/w)、如0.1%至10% (w/w)、如0.5%至8% (w/w) 且包括1%至5% (w/w) 范围内的量并入右旋美托咪啶组合物中。

[0117] 示例性增溶剂包括但不限于: 酸, 包括亚油酸、油酸、亚麻酸、硬脂酸、异硬脂酸、乙酰丙酸、棕榈酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十八烷酸(即, 硬脂酸)、N-月桂酰基肌氨酸、L-焦谷氨酸、月桂酸、琥珀酸、丙酮酸、戊二酸、癸二酸、环戊烷羧酸、酰化氨基酸。其他目标增溶剂可包括但不限于脂肪醇, 如具有12至22个碳原子的饱和或不饱和的高级醇(例如油醇或月桂醇); 脂肪酸酯, 如肉豆蔻酸异丙酯、己二酸二异丙酯、乳酸月桂酯、月桂酸丙酯、油酸乙酯和棕榈酸异丙酯; 醇胺, 如三乙醇胺、三乙醇胺盐酸盐和二异丙醇胺; 多元醇烷基醚, 如多元醇的烷基醚, 所述多元醇如甘油、乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇、二甘油、聚甘油、二甘醇、聚乙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、聚丙二醇单月桂酸酯、脱水山梨醇、山梨糖醇、异山梨醇、甲基葡萄糖苷、低聚糖以及还原低聚糖, 其中所述多元醇烷基醚的烷基部分的碳原子的数目优选为6至20个; 聚氧乙烯烷基醚, 如聚氧乙烯烷基醚(其中烷基部分的碳原子的数目是6至20个, 并且聚氧乙烯链的重复单元(例如, $-O-CH_2CH_2-$) 的数目为1至9个), 如但不限于聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯鲸蜡基醚、聚氧乙烯硬脂基醚和聚氧乙烯油烯基醚; 甘油酯(即甘油的脂肪酸酯), 如脂肪酸的具有6至18个碳原子的甘油酯, 其中所述甘油酯可以是甘油单酯(即通过酯键共价键合至一条脂肪酸链的甘油分子)、甘油二酯(即通过酯键共价键合至两条脂肪酸链的甘油分子)、甘油三酯(即通过酯键共价键合至三条脂肪酸链的甘油分子), 或其组合, 其中形成甘油酯的脂肪酸组分包括辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十八烷酸(即硬脂酸)以及油酸; 多元醇的中链脂肪酸酯; 乳酸烷基酯; 二元酸烷基酯; 酰化氨基酸; 吡咯烷酮; 吡咯烷酮衍生物及其组合。额外类型的增溶剂可包括乳酸、酒石酸、1,2,6-己三醇、苯甲醇、羊毛脂、氢氧化钾(KOH)、三(羟甲基)氨基甲烷、单油酸甘油酯(GMO)、脱水山梨醇单月桂酸酯(SML)、脱水山梨醇单油酸酯(SMO)、月桂醇聚醚-4(LTH) 及其组合。在某些实施方案中, 溶解度吸收增强剂是乙酰丙酸、乳酸月桂酯或丙二醇单月桂酸酯。

[0118] 主题经皮右旋美托咪啶组合物的制剂可变化。例如, 本发明的组合物可呈液体溶液或悬浮液、糖浆、凝胶、泡沫或其任何组合的形式以用于通过经皮递送装置施加。

[0119] 在一些实施方案中, 经皮递送装置被配置成包括单层基质右旋美托咪啶组合物。“单层”意指经皮递送装置仅包括设置在经皮递送装置的衬底表面上的右旋美托咪啶组合物的单层并且不包括压敏粘合剂、经皮右旋美托咪啶组合物或(如果存在)任何增溶剂的分开的不同层。同样, 本发明的单层经皮递送装置不进一步包括与压敏粘合剂分开的单独右旋美托咪啶储库(即活性剂储库)。因而, 本发明的单层经皮递送装置可在单一基质中包括一定量的对于实践主题方法来说必要的经皮右旋美托咪啶组合物的组分中的每种, 如下文更详细地描述。例如, 在一些实施方案中, 目标单层经皮递送装置包括被配置成将非镇静量的右旋美托咪啶递送至受试者的右旋美托咪啶和压敏粘合剂单层基质。在另一个实施方案中, 目标单层经皮递送装置包括被配置成将非镇静量的右旋美托咪啶递送至受试者的右旋美托咪啶、压敏粘合剂和增溶剂的单层基质。在另一个实施方案中, 目标单层经皮递送装置包括被配置成将非镇静量的右旋美托咪啶递送至受试者的右旋美托咪啶、压敏粘合剂和脂肪酸酯的单层基质。在某些实施方案中, 目标单层经皮递送装置包括仅具有右旋美托咪

啉和压敏粘合剂的单层基质。取决于剂量间隔的长度和所需的靶剂量,目标单层基质的厚度可变化,在一些实例中厚度在10至260微米,如15至250微米、如25至225微米、如50至200微米、如75至175微米且包括20至130微米如35至110微米的范围内。

[0120] 主题经皮递送装置的大小可变化,在一些实例中大小被设定为覆盖受试者上的整个施加部位。因而,经皮递送装置可具有在1至100cm,如1至60cm范围内的长度和在1至100cm,如1至60cm范围内的宽度。因而,经皮递送装置的面积可在 4cm^2 至 $10,000\text{cm}^2$,如 5cm^2 至 1000cm^2 、如 10cm^2 至 100cm^2 、如 15cm^2 至 50cm^2 且包括 20cm^2 至 40cm^2 的范围内。在某些实施方案中,经皮递送装置的大小被设定为具有 30cm^2 的面积。在某些实例中,所述经皮递送装置不溶于水。不溶于水意指所述经皮递送装置可浸入水中持续1天或更长的时间段,如1周或更长,包括1个月或更长,并且表现出很少的溶解(如果有的话),例如,无可观察到的溶解。

[0121] 在某些实施方案中,如上所述的经皮递送装置还包括覆盖背衬层。覆盖背衬可以是柔性的,如以使得所述覆盖背衬能够与受试者上的所需施加部位进行紧密接触。覆盖背衬可从不会吸收右旋美托咪啉且不允许右旋美托咪啉从基质浸出的材料制成。目标覆盖背衬层可包括但不限于非织造织物、织造织物、薄膜(包括片材)、多孔体、泡沫体、纸、通过非织造织物或织造织物上层压薄膜获得的复合材料及其组合。

[0122] 非织造织物可包括聚烯烃树脂,如聚乙烯和聚丙烯;聚酯树脂,如聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二醇酯和聚萘二甲酸乙二醇酯;人造丝、聚酰胺、聚(酯醚)、聚氨酯、聚丙烯酸树脂、聚乙烯醇、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物,以及苯乙烯-乙烯-丙烯-苯乙烯共聚物;及其组合。织物可包括棉花、人造丝、聚丙烯酸树脂、聚酯树脂、聚乙烯醇及其组合。薄膜可包括聚烯烃树脂,如聚乙烯和聚丙烯;聚丙烯酸树脂,如聚甲基丙烯酸甲酯和聚甲基丙烯酸乙酯;聚酯树脂,如聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二醇酯和聚萘二甲酸乙二醇酯;此外,还有玻璃纸、聚乙烯醇、乙烯-乙醇共聚物、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚氨酯、聚丙烯腈、氟树脂、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物、丁苯橡胶、聚丁二烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚酰胺以及聚砜;及其组合。纸可包括浸渍纸、涂覆纸、无木纸、牛皮纸、日本纸、玻璃纸、合成纸及其组合。

[0123] 取决于剂量间隔和所需的靶剂量,覆盖背衬的大小可变化,并且在一些实例中大小被设定为覆盖受试者上的整个施加部位。因而,背衬层可具有在2至100cm,如4至60cm范围内的长度和在2至100cm,如4至60cm范围内的宽度。在某些实例中,覆盖背衬层可不溶于水。不溶于水意指背衬层可浸入水中持续1天或更长的时间段,如1周或更长,包括1个月或更长,并且表现出很少的溶解(如果有的话),例如,无可观察到的溶解。

[0124] 具有根据本发明的实施方案的右旋美托咪啉组合物的经皮递送装置对受试者的施加部位处的皮肤无刺激。皮肤刺激在本文中在其一般意义上是指不利作用、变色或对皮肤的损伤,例如像发红、疼痛、肿胀或干燥。因而,在用主题经皮递送装置实践方法中,皮肤的质量保持正常并且经皮递送在整个剂量间隔过程中是一致的。

[0125] 在一些实施方案中,评价皮肤刺激以确定在施加部位处的皮肤的质量和颜色并且确定任何损伤、疼痛、肿胀或干燥是否由于维持经皮组合物与受试者相接触而产生。可通过任何方便的方案,例如像使用Draize评分来针对刺激评价皮肤,如在Draize, J. H., Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics, 第46-49页, The Association of Food and Drug Officials of the United States: Austin, Texas

中所公开,所述文献的公开内容以引用的方式并入本文。具体地说,可针对红斑或水肿评价经皮施加部位处的皮肤。例如,可基于视觉观察或触诊来指定红斑和水肿的等级:

[0126] 红斑:0=无可见的发红;1=非常轻微的发红(仅可感知的);2=轻微但清晰的发红;3=中等强度发红;4=严重红斑(皮肤的深红色变色)5=焦痂形成

[0127] 水肿:0=无可见反应或肿胀;1=非常轻微的水肿(仅可感知的肿胀);2=轻微水肿(区域的角部由于肿胀而轮廓分明);3=中度水肿(达1mm肿胀);4=严重水肿(超过1mm肿胀)。

[0128] 可在主题方法期间的任何时间针对皮肤刺激评价施加部位。在一些实例中,在维持经皮递送装置与受试者相接触时通过在定期间隔,例如每0.25小时、每0.5小时、每1小时、每2小时、每4小时、每12小时、每24小时、包括每72小时或一些其他间隔观察或触诊皮肤来针对刺激评价皮肤。例如,可在维持经皮递送装置与受试者相接触时,如在将经皮递送装置施加至受试者之后15分钟、在施加经皮递送装置之后30分钟、在施加经皮递送装置之后1小时、在施加经皮递送装置之后2小时、在施加经皮递送装置之后4小时、在施加经皮递送装置之后8小时、在施加经皮递送装置之后12小时、在施加经皮递送装置之后24小时、在施加经皮递送装置之后48小时、在施加经皮递送装置之后72小时、在施加经皮递送装置之后76小时、在施加经皮递送装置之后80小时、在施加经皮递送装置之后84小时、在施加经皮递送装置之后96小时、在施加经皮递送装置之后120小时、包括在施加经皮递送装置之后168小时针对皮肤刺激评价施加部位。

[0129] 在其他实施方案中,在已经去除经皮递送装置与受试者的接触之后针对皮肤刺激评价经皮施加部位。例如,可在去除经皮递送装置之后30分钟,如在去除经皮递送装置之后1小时、如在去除经皮递送装置之后2小时、如在去除经皮递送装置之后4小时、如在去除经皮递送装置之后8小时、如在去除经皮递送装置之后12小时、如在去除经皮递送装置之后24小时、如在去除经皮递送装置之后48小时、包括在去除经皮递送装置之后72小时针对皮肤刺激评价施加部位。

[0130] 在一些实施方案中,在将经皮递送装置施加至受试者之前针对皮肤刺激评价经皮施加部位,以便记录在开始剂量间隔之前的皮肤颜色和纹理。例如,可在施加经皮递送装置之前5分钟,如10分钟、如30分钟、如60分钟、如120分钟、如240分钟且包括在施加经皮递送装置之前480分钟针对皮肤刺激评价施加部位。在方法包括顺序施加的多个剂量间隔的情况下,可在去除每个经皮递送装置之后且在施加随后经皮递送装置之前针对皮肤刺激评价施加部位。例如,当去除第一经皮递送装置时,可在去除之后2小时、24小时和48小时且在施加第二经皮递送装置之前针对皮肤刺激评价施加部位。随后经皮递送装置可在针对刺激评价皮肤之后立即施加至先前施加部位,或可在针对刺激评价皮肤之后的预定时间,如在针对刺激评价皮肤之后4小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、120小时、144小时或168小时之后施加。

[0131] 可在剂量间隔之前、期间或之后一次或多次,如2次或更多次、如3次或更多次,包括在剂量间隔之前、期间或之后5次或更多次针对皮肤刺激评价施加部位。可在剂量间隔之前、期间或之后针对皮肤刺激评价施加部位的次数的上限在一些实例中是10次或更少次,如7次或更少次,如5次或更少次,如3次或更少次且包括2次或更少次。在某些实施方案中,可在剂量间隔之前、期间或之后针对皮肤刺激评价施加部位的次数在如2次至10次、如3次

至9次、如4次至8次且包括5次至7次的范围内。在某些实施方案中,可在维持经皮递送装置与受试者相接触的整个时间过程中监测(如通过视频监控)皮肤刺激。

[0132] 试剂盒

[0133] 还提供用于实践本文所述的某些方法的试剂盒。在某些实施方案中,所述试剂盒包括一个或多个含有右旋美托咪啶组合物的经皮递送装置,所述右旋美托咪啶组合物具有一定的右旋美托咪啶和压敏粘合剂,如上所述。在某些实施方案中,所述试剂盒包括如上所述的粘合剂覆盖物。在包括两个或更多个主题经皮递送装置的给定的试剂盒中,所述组合物可单独地包装或存在于共同的容器内。

[0134] 在某些实施方案中,所述试剂盒将进一步包括用于实践主题方法的说明书或用于获得主题方法的手段(例如,引导使用者至提供所述说明书的网页的网站URL),其中这些说明书可被打印在基材上,其中所述基材可以是以下中的一个或多个:包装说明书、包装材料、试剂容器等。在主题试剂盒中,在可能方便或需要的情况下,所述一种或多种组分存在于相同或不同容器中。

[0135] 以说明而非限制的方式提供以下实施例。具体地说,以下实施例是用于进行本发明的具体实施方案。所述实施例仅用于示例目的,并且不意图以任何方式限制本发明的范围。对于所使用的数字(例如,量、温度等),已尽力确保精确度,但是当然应该允许一些实验误差和偏差。

[0136] 实验

[0137] 材料和方法

[0138] 示例性右旋美托咪啶经皮制剂的制备

[0139] 通过将右旋美托咪啶和压敏粘合剂在有机溶剂(例如,于乙酸乙酯、异丙醇、己烷或庚烷中30-60wt%固体含量)中混合、接着混合来制备制剂。一旦形成均匀混合物,就将所述溶液浇注在释放衬垫(2-3密耳的硅化聚酯或氟聚合物涂覆的聚酯片材)上并且在60-80°C下干燥10-90分钟。然后将所述单层粘合剂薄膜层压至PET背衬,切割成所需大小且放入袋中。在一些实例中,交联的聚乙烯吡咯烷酮(PVP-CLM)、聚乙烯吡咯烷酮K90(PVP K90)、乙酰丙酸(LA)、油酸(OA)、乳酸月桂酯(LL)和丙二醇单月桂酸酯(PGML)被添加至粘合剂组合物。

[0140] 经皮流量测试

[0141] 使用人尸体皮肤并且将表皮层(角质层和活表皮)从如皮肤膜的全厚皮肤分离。将样品用拱形打洞器冲切至大约2.0cm²的最终直径。移除释放衬垫并且将所述系统放置在所述表皮/角质层的顶部,其中右旋美托咪啶粘合剂层面向所述角质层的外表面。施加轻微压力以在所述粘合剂层与角质层之间产生良好接触。将弗朗茨细胞的供体侧和受体侧夹紧在一起并且将含有磷酸盐缓冲液(pH 6.5)和0.01%庆大霉素的受体溶液添加至弗朗茨细胞。对于实验的持续时间,将所述细胞保持在32°C-35°C。在定期间隔获得所述受体溶液的样品并且通过HPLC测量活性剂浓度。用新鲜的溶液代替去除的受体溶液以维持漏槽状态。从渗透至接收室中的药物的累积量的斜率对时间曲线图计算流量。

实施例

[0142] 实施例1

[0143] 从PIB/PB聚合物中的右旋美托咪啉经皮组合物制剂获得的体外流量

[0144] 用于此实施例中的压敏粘合剂是聚异丁烯/聚丁烯(PIB/PB)粘合剂。PIB/PB粘合剂是高分子量PIB(5%Oppanol B100)、低分子量PIB(25%Oppanol B12)以及聚丁烯增粘剂(例如Indopol H1900或Panalane H-300e)(20%)于有机溶剂(例如庚烷)(50%)中的混合物。将所述组合混合约3天,直到混合物均匀。示例性右旋美托咪啉经皮组合物制剂在表1和表2中示出。

[0145] 如上所述用具有如在表1中所示的不同浓度的右旋美托咪啉的经皮递送装置进行体外皮肤流量研究。相对于时间的平均右旋美托咪啉体外皮肤流量在图1中示出。如图1中所描绘,相较于更高药物负载(制剂2和3),右旋美托咪啉体外皮肤流量在1%制剂(制剂1)的情况下在最初几小时中较高。制剂2和3被发现具有右旋美托咪啉的针状晶体,因此流量分布是恒定的且不随药物负载变化。然而,未在制剂1中观察到晶体。制剂1包含饱和或过饱和量的右旋美托咪啉。

[0146] 还使用从Indopol H1900制备的PIB来制备右旋美托咪啉经皮制剂,如表2中所示。在图2中示出来自用20%PVP-CLM于PIB/PB粘合剂中制备的1%右旋美托咪啉制剂(制剂4)穿过具有不同皮肤渗透性的皮肤的右旋美托咪啉体外渗透的结果。图2(A)示出随时间推移的累积右旋美托咪啉递送量。右旋美托咪啉的体外渗透取决于皮肤的渗透性而有偏差。体外右旋美托咪啉递送量可在第8小时4-35ug/cm²和在第24小时15-67ug/cm²变化。图2(B)示出相对于时间的累积药物递送量的流量或导数。来自制剂2的右旋美托咪啉的递送速率在约第5-7小时达到最大值,然后维持恒定持续至少24小时。在高渗透皮肤(皮肤#14)的情况下,流量可能由于消耗而降低。图2(C)示出随时间推移贴片中剩余的药物%。如在图2(C)中所描绘,在施加贴片持续24小时之后,从制剂4获得的右旋美托咪啉的利用率是20%-70%。

[0147] 表1

组分	% w/w		
	制剂 1 (1%DMT/20% CLM/PIB)	制 剂 2 (3%DMT/20 %CLM/PIB)	制 剂 3 (5%DMT/20% CLM/PIB)
右旋美托咪啉	1.00	3.00	5.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
PIB/PB (Panalane H-300e)	79.00	77.00	75.00

[0149] 表2

组分	% w/w
	制 剂 4 [1%DMT/20%CLM/P IB(Ind)]
右旋美托咪啉	1.00
PVP-CLM	20.00
PIB/PB (Indopol H1900)	79.00

[0151] 实施例2

[0152] 从非官能化的丙烯酸酯聚合物中的右旋美托咪啶经皮组合物制剂获得的体外流量

[0153] 使用非官能化的丙烯酸酯粘合剂测量右旋美托咪啶体外流量。实验上使用的非官能化的丙烯酸酯粘合剂的实例包括非官能化的丙烯酸酯聚合物Duro-Tak 87-9301。如上所述用具有在非官能化的Duro-Tak 87-9301中的不同浓度的右旋美托咪啶的经皮递送装置进行体外皮肤流量研究。右旋美托咪啶经皮组合物制剂在表3中示出。相对于时间的平均右旋美托咪啶体外流量在图3中示出。如在图3中所描绘,较高右旋美托咪啶负载得到增加的体外皮肤流量。

[0154] 表3

组分	% w/w		
	制剂 5 (1%DMT/DT 9301)	制剂 6 (2%DMT/D T9301)	制剂 7 (3%DMT/D T9301)
右旋美托咪啶碱	1.00	2.00	3.00
压敏粘合剂 Duro-Tak 87-9301	99.00	98.00	97.00

[0156] 实施例3

[0157] 从羟基(-OH)官能化的丙烯酸酯聚合物中的右旋美托咪啶经皮组合物制剂获得的体外流量

[0158] 使用羟基(-OH)官能化的丙烯酸酯粘合剂测量右旋美托咪啶体外流量。实验上使用的羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂的实例包括羟基官能化的丙烯酸酯聚合物,例如Duro-Tak 87-4287、Duro-Tak 387/87-2510、Duro-Tak 387/87-2287和Duro-Tak 387/87-2516。如上所述用具有不同浓度的右旋美托咪啶与不同的羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂的经皮递送装置进行体外皮肤流量研究。

[0159] 表4和表5示出具有在Duro-Tak 87-4287(丙烯酸酯-乙酸乙烯酯聚合物)或Duro-Tak 387/87-2510(丙烯酸酯聚合物)中的不同浓度的右旋美托咪啶的右旋美托咪啶组合物制剂。平均右旋美托咪啶体外流量在图4和图5中示出。如图4和图5中所描绘,右旋美托咪啶体外流量随制剂中的右旋美托咪啶负载而增加。

[0160] 表4

组分	% w/w		
	制剂 8 (1%DMT/DT 4287)	制剂 9 (2%DMT/DT 4287)	制剂 10 (3%DMT/D T4287)
右旋美托咪啶碱	1.00	2.00	3.00
压敏粘合剂 Duro-Tak 87-4287	99.00	98.00	97.00

[0162] 表5

[0163]	组分	% w/w		
		制 剂 11	制 剂 12	制 剂 13
[0164]		(1%DMT/D T2510)	(2%DMT/DT 2510)	(3%DMT/DT 2510)
	右旋美托咪啶碱	1.00	2.00	3.00
	制剂 Duro-Tak 387/ 87-2510	99.00	98.00	97.00

[0165] 表6示出含有在另一种含乙酸乙烯酯的羟基官能化的丙烯酸酯聚合物,例如Duro-Tak 87-2287 (未添加交联剂的聚合物)和Duro-Tak 87-2516 (添加交联剂的聚合物)中的1%右旋美托咪啶的右旋美托咪啶经皮组合物制剂。平均右旋美托咪啶体外流量在图6中示出。如图6中所描绘,从Duro-Tak 387/87-2287获得的体外流量稍微高于从Duro-Tak 387/87-2516获得的体外流量,这可能是由于Duro-Tak 387/87-2287相较于Duro-Tak 387/87-2516的更高粘合特性所产生。

[0166] 表6

[0167]	组分	% w/w	
		制 剂 14 (1%DMT/DT2287)	制 剂 15 (1%DMT/DT2516)
	右旋美托咪啶碱	1.00	1.00
	压敏粘合剂 Duro-Tak 387/ 87-2287	99.00	0.00
	压敏粘合剂 Duro-Tak 387/ 87-2516	0.00	99.00

[0168] 实施例4

[0169] 从非官能化的或羟基(-OH)官能化的丙烯酸酯聚合物中的1%右旋美托咪啶经皮组合物制剂获得的体外流量

[0170] 右旋美托咪啶经皮制剂的另一组实例是经皮组合物,所述经皮组合物包含1%w/w右旋美托咪啶与非官能化的丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 87-9301,制剂5)、羟基官能化的丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 387/87-2510,制剂11)和含有乙酸乙烯酯的羟基官能化的丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 87-4287,制剂8)。体外流量实验进行3天和1天,并且结果分别在图7A和7B中示出。如在图7A和7B中所描绘,相较于具有相同药物负载的羟基官能化的粘合剂,右旋美托咪啶体外流量在非官能化粘合剂中较小。

[0171] 实施例5

[0172] 从酸(-COOH)官能化的或酸/羟基(-COOH/OH)官能化的丙烯酸酯聚合物中的右旋美托咪啶经皮组合物制剂获得的体外流量

[0173] 使用酸(-COOH)官能化的或酸/羟基(-COOH/OH)官能化的丙烯酸酯粘合剂测量右旋美托咪啶体外流量。在此研究中使用的酸(-COOH)官能化的丙烯酸酯粘合剂的实例是Duro-Tak 387/87-2353(未添加交联剂的丙烯酸酯聚合物)。在此研究中使用的酸/羟基(-COOH/OH)官能化的丙烯酸酯粘合剂是Duro-Tak 87-2979(添加交联剂的丙烯酸酯-乙酸乙

烯酯聚合物)。

[0174] 表7和表8示出具有不同酸(-COOH)官能化的或酸/羟基(-COOH/OH)官能化的丙烯酸酯聚合物的右旋美托咪啶经皮组合物制剂。所述制剂中的右旋美托咪啶的浓度是基于右旋美托咪啶在每种粘合剂中的溶解度选择的。右旋美托咪啶在Duro-Tak 387/87-2353中的溶解度据发现是约10%-15%，而右旋美托咪啶在Duro-Tak 87-2979中的溶解度据发现小于2%。药物在酸官能化的丙烯酸酯粘合剂中的溶解度大于药物在非官能化的或羟基官能化的丙烯酸酯粘合剂中的溶解度。

[0175] 如上所述进行体外皮肤流量研究。平均右旋美托咪啶体外流量在图8和图9中示出。

[0176] 表7

组分	%w/w
	制剂16 (14%DMT/DT2353)
右旋美托咪啶碱	14.00
压敏粘合剂Duro-Tak 387/87-2353	86.00

[0178] 表8

组分	%w/w
	制剂17 (1.5%DMT/DT2979)
右旋美托咪啶碱	1.00
压敏粘合剂Duro-Tak 87-2979	99.00

[0180] 实施例6

[0181] 从含有PVP-CLM和Duro-Tak 387/87-2353的PIB/PB聚合物中的右旋美托咪啶经皮组合物制剂获得的体外流量

[0182] 右旋美托咪啶经皮组合物制剂的另一个实例在表9中示出。为了增加药物在PIB/PB(例如Indopol H-1900)粘合剂中的溶解度,使用了PVP-CLM和酸(-COOH)官能化的丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 387/87-2353)。用不同的Duro-Tak 387/87-2353负载制备制剂18至21。

[0183] 如在图10中所描绘,含有酸(-COOH)官能化的丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 387/87-2353)的制剂(制剂19、20和21)相较于无Duro-Tak 2353的制剂(制剂18)具有较低初始流量。右旋美托咪啶的体外流量在3%和6%的酸官能化的粘合剂情况下未改变,然而在9%酸官能化的粘合剂下,观察到体外流量的稍微减少。

[0184] 表9

组分	% w/w			
	制剂 18 (3%DMT/20%CLM/PIB)	制剂 19 (3%DMT/3%DT2353/18.8%CLM/PIB)	制剂 20 (3%DMT/6%DT2353/18.2%CLM/PIB)	制剂 21 (3%DMT/9%DT2353/17.6%CLM/PIB)
[0185] 右旋美托咪啶碱	3.00	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	18.8	18.7	18.6
压敏粘合剂 Duro-Tak 387/ 87-2353	-	3.00	6.00	9.00
PIB/PB (Indopol H-1900)	适量添加至 100	适量添加至 100	适量添加至 100	适量添加至 100

[0186] 实施例7

[0187] 从含有PVP-CLM和乙酰丙酸的PIB/PB聚合物中的右旋美托咪啶经皮组合物制剂获得的体外流量

[0188] 右旋美托咪啶经皮组合物制剂的另一个实例在表10中示出。为了增加药物在20% PVP-CLM存在下在PIB/PB(例如, Indopol H-1900) 粘合剂中的溶解度, 不同浓度的酸用于测试增加的右旋美托咪啶溶解度。用不同的乙酰丙酸负载制备制剂22至25。

[0189] 表10

组分	% w/w			
	制剂 22 (3%DMT/0.6%LA/20%CLM/PIB)	制剂 23 (3%DMT/0.9%LA/20%CLM/PIB)	制剂 24 (3%DMT/1.75%LA/20%CLM/PIB)	制剂 25 (3%DMT/6.9%LA/20%CLM/PIB)
[0190] 右旋美托咪啶碱	3.00	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00	20.00
乙酰丙酸	0.60	0.90	1.75	6.90
PIB/PB (Indopol H-1900)	适量添加至 100	适量添加至 100	适量添加至 100	适量添加至 100

[0191] 如在图11中所描绘, 右旋美托咪啶的体外流量显著降低, 其中所述制剂包含6.9%的乙酰丙酸。然而, 在1.75%乙酰丙酸的浓度下, 体外流量可比得上更低浓度的乙酰丙酸(即, 0.6%和0.9%)下的体外流量。从含有乙酰丙酸的制剂(制剂22、23、24和25)获得的初始流量低于从无乙酰丙酸的制剂(制剂18)获得的初始流量。然而, 在24小时之后, 从含有乙酰丙酸的制剂(制剂22、23、24和25)获得的流量似乎高于从无乙酰丙酸的制剂(制剂17)获得的流量。在1.75%和更低的乙酰丙酸浓度下观察到右旋美托咪啶晶体。

[0192] 实施例8

[0193] 从含有PVP-CLM和乳酸月桂酯或丙二醇单月桂酸酯的PIB/PB聚合物中的右旋美托咪啶经皮组合物制剂获得的体外流量

[0194] 右旋美托咪啶经皮组合物制剂的另一个实例在表11和表12中示出。右旋美托咪啶在乳酸月桂酯和丙二醇单月桂酸酯中具有5%至10%的溶解度。乳酸月桂酯和丙二醇单月桂酸酯中的每种增加主题制剂中的右旋美托咪啶在PIB/PB粘合剂中的溶解度。制剂26至28的体外流量分布在图12中示出。制剂29至31的体外流量分布在图13中示出。制剂26至31据发现具有右旋美托咪啶的针状晶体。

[0195] 表11

组分	% w/w		
	制剂 26 (3%DMT/3% LL/20%CLM/ PIB)	制剂 27 (3%DMT/6%L L/20%CLM/PI B)	制剂 28 (3%DMT/9% LL/20%CLM /PIB)
[0196] 右旋美托咪啶碱	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
乳酸月桂酯	3.0	6.0	9.0
PIB/PB (Indopol H-1900)	适量添加至 100	适量添加至 100	适量添加至 100

[0197] 表12

组分	% w/w		
	制 剂 29 (3%DMT/4%P GML/20%CLM /PIB)	制 剂 30 (3%DMT/8%P GML/20%CL M/PIB)	制 剂 31 (3%DMT/12%P GML/20%CLM/ PIB)
[0198] 右旋美托咪啶碱	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
丙二醇单月桂酸酯	4.0	8.0	12.0
PIB/PB (Indopol H-1900)	适量添加至 100	适量添加至 100	适量添加至 100

[0199] 实施例9

[0200] 从含有乙酰丙酸、PVP K90或Duro-Tak 387/87-2353的Duro-Tak 387/87-2287聚合物中的右旋美托咪啶经皮组合物制剂获得的体外流量

[0201] 右旋美托咪啶经皮制剂的另一组实例包括具有1%w/w右旋美托咪啶与增溶剂的经皮组合物,所述增溶剂用于改进所述组合物的物理稳定性。在这些制剂中,采用了乙酰丙酸、PVP K90和Duro-Tak 87-2353。所述制剂组合物在表13、14和15中示出。具有1%右旋美托咪啶与0.3%和0.6%乙酰丙酸的经皮组合物的体外流量分布在图14(A)中示出。具有1%右旋美托咪啶与5%和10%PVP K90的经皮组合物的体外流量分布在图14(B)中示出。具有

1%右旋美托咪啶与2%或3%Duro-Tak 387/87-2353的经皮组合物的体外流量分布在图14(C)中示出。从所述体外流量分布,乙酰丙酸在施加持续15小时之后增强渗透,PVP K90延迟右旋美托咪啶的经皮流量,而Duro-Tak 2353稍微减少经皮流量。

[0202] 表13

组分	% w/w	
	制 剂 32 (1%DMT/0.3%LA/D T2287)	制 剂 33 (1%DMT/0.6%LA/ DT2287)
[0203] 右旋美托咪啶碱	1.00	1.00
乙酰丙酸	0.30	0.60
压敏粘合剂 Duro-Tak 387/ 87-2287	98.70	98.40

[0204] 表14

组分	% w/w	
	制 剂 34 (1%DMT/5%PVP -K90/DT2287)	制 剂 35 (1%DMT/10%P VP-K90/DT2287)
[0205] 右旋美托咪啶碱	1.00	1.00
PVP K90	5.00	10.00
压敏粘合剂 Duro-Tak 387/ 87-2287	94.00	89.00

[0206] 表15

组分	% w/w	
	制 剂 36 (1%DMT/2%DT2353/ DT2287)	制 剂 37 (1%DMT/3%DT2353/D T2287)
[0207] 右旋美托咪啶碱	1.00	1.00
压敏粘合剂 Duro-Tak 387/ 87-2353	2.00	3.00
压敏粘合剂 Duro-Tak 387/ 87-2287	97.00	96.00

[0208] 实施例10

[0209] 从含有乙酰丙酸、油酸或Duro-Tak 387/87-2353的Duro-Tak 87-9301聚合物中的右旋美托咪啶经皮组合物制剂获得的体外流量

[0210] 右旋美托咪啶经皮制剂的另一组实例包括具有3%w/w右旋美托咪啶和非官能化的丙烯酸酯聚合物Duro-Tak 87-9301与3.3%乙酰丙酸、5%油酸或15%Duro-Tak 387/87-2353的组合物的经皮组合物。所述制剂组合物在表16中示出。这些制剂(制剂38、39和40)相

较于无添加剂的非官能化的丙烯酸酯聚合物Duro-Tak 87-9301中的3%右旋美托咪啶(制剂7)的体外流量分布在图15中示出。具有仅3%右旋美托咪啶和非官能化的丙烯酸酯聚合物Duro-Tak 87-9301的组合物是过饱和的。乙酰丙酸和油酸用作增溶剂和渗透增强剂,并且在体外流量的开始时增加流量,但随时间推移下降。与1%右旋美托咪啶组合物相似,Duro-Tak 87-2353降低流量。

[0211] 表16

组分	% w/w		
	制剂 38 (3%DMT/3.3% LA/DT9301)	制剂 39 (3%DMT/5%O A/DT9301)	制剂 40 (3%DMT/15%D T2353/DT9301)
右旋美托咪啶碱	3.00	3.00	3.00
乙酰丙酸	3.30	0.00	0.00
油酸	0.00	5.00	0.00
压敏粘合剂 Duro-Tak 387/ 87-2353	0.00	0.00	15.00
压敏粘合剂 Duro-Tak 87-9301	93.70	92.00	82.00

[0213] 实施例11

[0214] 从粘合剂的混合物(Duro-Tak 2287中的15%Duro-Tak2353)中的1%、2%、3%和4%右旋美托咪啶获得的右旋美托咪啶的体外渗透

[0215] 含有羟基官能化的丙烯酸酯聚合物(例如Duro-Tak 87-2287)和酸官能化的丙烯酸酯聚合物(例如Duro-Tak 87-2353)的混合物的右旋美托咪啶经皮组合物制剂总结于表17中。用不同的右旋美托咪啶负载制备制剂41至44。

[0216] 表17

组分	%w/w			
	制剂 41 (1%DMT/15 %DT2353/D T2287)	制剂 42 (2%DMT/15 %DT2353/D T2287)	制剂 43 (3%DMT/15 %DT2353/ DT2287)	制剂 44 (4%DMT/1 5%DT2353 /DT2287)
右旋美托咪啶碱	1.00	2.00	3.00	4.00
压敏粘合剂 Duro-Tak 2353	15.00	15.00	15.00	15.00
压敏粘合剂 Duro-Tak 2287	84.00	83.00	82.00	81.00

[0219] 如在图16中所描绘,右旋美托咪啶的体外流量随增加的右旋美托咪啶负载百分比而增加。

[0220] 实施例12

[0221] 从含有油酸的右旋美托咪啶制剂获得的右旋美托咪啶的体外渗透

[0222] 右旋美托咪啶经皮组合物制剂的另一个实例总结于表18中。为了增加右旋美托咪啶在羟基官能化的丙烯酸酯聚合物(例如Duro-Tak 87-2287)中的溶解度,使用了油酸。用不同的油酸和右旋美托咪啶负载制备制剂45至47。

[0223] 表18

组分	%w/w		
	制 剂 45 (3%DMT/5%O A/DT2287)	制 剂 46 3%DMT/7%OA/D T2287	制 剂 47 3%DMT/5%O A/DT2287
[0224] 右旋美托咪啶碱	3.00	3.00	4.00
油酸	5.00	7.00	5.00
压敏粘合剂 Duro-Tak 2287	92.00	90.00	91.00

[0225] 如在图17中所描绘,含有油酸的制剂中的右旋美托咪啶具有比不含油酸的右旋美托咪啶组合物(例如,制剂43)更高的流量。油酸增强右旋美托咪啶穿过皮肤的渗透。相较于含有5%油酸的制剂(例如制剂45),油酸从5%至7%(例如,制剂46)的增加未显示增强作用。这可能是油酸在增加组合物中的右旋美托咪啶的溶解度中的贡献的结果。制剂45与制剂47的比较显示体外流量随增加的药物负载百分比而增加。

[0226] 实施例13

[0227] 从含有乙酰丙酸的右旋美托咪啶制剂获得的右旋美托咪啶的体外渗透

[0228] 还用乙酰丙酸制备了右旋美托咪啶经皮制剂。所述组合物在表19中示出。

[0229] 表19

组分	%w/w	
	制 剂 48 (3%DMT/4%LA/DT 2287)	制 剂 49 (4%DMT/4%LA/D T2287)
[0230] 右旋美托咪啶碱	3.00	4.00
[0231] 乙酰丙酸	4.00	4.00
压敏粘合剂 Duro-Tak 2287	93.00	92.00

[0232] 如在图18中所示,含有乙酰丙酸的制剂(制剂48和49)中的右旋美托咪啶的体外流量随右旋美托咪啶负载百分比增加。乙酰丙酸对右旋美托咪啶穿过皮肤的渗透的增强作用高于油酸。

[0233] 相对于贴片中的右旋美托咪啶的量,制剂43、45和48中的右旋美托咪啶的体外渗透百分比的结果总结于表20中。含有乙酰丙酸和油酸的制剂45和48展示在体外条件下右旋美托咪啶的渗透的显著增强。

[0234] 表20

制剂编号	制剂名称	贴片中的右旋美托咪啶碱的量(μg)	在7天之后,相对于贴片中的药物的量,右旋美托咪啶碱的渗透%	重复实验的数目
[0235] 制剂 43	3%DMT/15%DT2353/DT2287	690 \pm 27	18 \pm 4	4
制剂 45	3%DMT/5%油酸/DT2287	486 \pm 11	52 \pm 4	4
制剂 48	3%DMT/4%乙酰丙酸/DT2287	573 \pm 39	74 \pm 5	5

[0236] 羟基官能化的丙烯酸酯聚合物中的右旋美托咪啶的溶解度小于1%。为了增加右旋美托咪啶溶解度,使用了酸官能化的丙烯酸酯聚合物(例如Duro-Tak2353)、油酸和乙酰丙酸。右旋美托咪啶在Duro-Tak2353、油酸和乙酰丙酸中的溶解度分别是约10-15%、40%和60%。在所述制剂中添加的酸的量根据所述制剂中的每种组分的溶解度进行调整。

[0237] 在制备之后,使用显微镜检查晶体存在。从所述显微镜检查获得的结果指示所有制剂(制剂41至48)都不含有晶体。

[0238] 实施例14

[0239] 从不同背衬获得的体外流量

[0240] 用于此实施例中的压敏粘合剂是聚异丁烯/聚丁烯(PIB/PB)粘合剂。PIB/PB粘合剂是高分子量PIB(5%Oppanol B100)、低分子量PIB(25%Oppanol B12)以及聚丁烯增粘剂(例如Indopol H1900或Panalane H-300e)(20%)于有机溶剂(例如庚烷)(50%)中的混合物。将所述组合混合约3天,直到混合物均匀。示例性右旋美托咪啶经皮组合物制剂在表21中示出。将同一制剂涂覆在释放衬垫上但用三种不同的背衬材料层压:背衬1具有约10的MVTR值($\text{g}/\text{m}^2/24\text{hr}$),背衬2具有约50($\text{g}/\text{m}^2/24\text{hr}$)的MVTR值,并且背衬3具有约150($\text{g}/\text{m}^2/24\text{hr}$)的MVTR值。

[0241] 相对于时间的平均右旋美托咪啶体外皮肤流量在图19中示出。如在图19中所描绘,右旋美托咪啶体外皮肤流量对于背衬1和2是相似的。但在背衬3的情况下右旋美托咪啶体外皮肤流量显著较低。

[0242] 表21

组分	%w/w
右旋美托咪啶	1.00
PVP-CLM	20.00
PIB/PB(Indopol H1900)	79.00

[0244] 实施例15

[0245] 从具有乳酸月桂酯作为增强剂的制剂获得的体外流量

[0246] 右旋美托咪啶经皮制剂的另一组实例包括具有2-4%w/w右旋美托咪啶与增强剂的经皮组合物,所述增强剂用于改进皮肤渗透性。在这些制剂中,采用了乳酸月桂酯(LL)和

Duro-Tak 87-2287。所述制剂组合物在表22中示出。经皮组合物的体外流量分布。图20和21示出在两种不同皮肤样品上的流量。从所述体外流量分布，LL显示其皮肤渗透性增强作用。所述流量还与API负载成比例。

[0247] 表22

组分	% w/w			
	右旋美托咪啶碱	2	2	3
乳酸月桂酯	0	5	5	5
压敏粘合剂 Duro-Tak 87-2287	98	93	92	91

[0249] 所有制剂(制剂41至48)的流量分布显示在最初24小时流量随时间推移的明显增加趋势(图16至18)。在此之后流量随时间推移逐渐减少。因而,在某些实例中,在最初24小时期间的流量增加可适用于实现体内的快速较高初始治疗剂浓度。在存在流量随时间推移减少的情况下,流量的减少可能是由于由贴片中所吸收的水诱导的药物在粘合剂中的结晶所致。

[0250] 尽管具有随附条款,但本文提出的公开内容也由以下条款限定:

[0251] 1. 一种方法,包括向非镇静受试者的皮肤表面施加经皮递送装置,所述经皮递送装置包括:

[0252] 右旋美托咪啶组合物,其中所述右旋美托咪啶组合物包含:

[0253] 右旋美托咪啶;以及

[0254] 压敏粘合剂;以及

[0255] 背衬层,

[0256] 其中所述右旋美托咪啶组合物被配制成将非镇静量的右旋美托咪啶递送至所述受试者。

[0257] 2. 根据条款1所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶持续1天或更长。

[0258] 3. 根据条款1所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶持续3天或更长。

[0259] 4. 根据条款1所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶持续7天或更长。

[0260] 5. 根据条款1所述的方法,其中所述方法包括以足以在所述受试者中维持不大于3的Ramsay评分的方式向所述受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶。

[0261] 6. 根据条款1所述的方法,其中所述方法包括以足以在所述受试者中维持不大于2的Ramsay评分的方式向所述受试者递送非镇静量的右旋美托咪啶。

[0262] 7. 根据条款1所述的方法,其中所述受试者是警觉的且能够对口头指令有反应。

[0263] 8. 根据条款1所述的方法,其中所述方法包括针对疼痛治疗所述受试者。

[0264] 9. 根据条款1所述的方法,其中所述方法包括针对术后疼痛治疗所述受试者。

[0265] 10. 根据条款1所述的方法,其中所述方法包括针对偏头痛治疗所述受试者。

[0266] 11. 根据条款1所述的方法,其中所述方法包括针对阿片样物质成瘾治疗所述受试

者。

[0267] 12. 根据条款1所述的方法,其中所述方法包括用所述经皮递送装置以约5 μ g/天至约500 μ g/天范围内的速率向所述受试者递送右旋美托咪啶。

[0268] 13. 根据条款12所述的方法,其中所述方法包括用所述经皮递送装置以145 μ g/天至约300 μ g/天范围内的速率向所述受试者递送右旋美托咪啶。

[0269] 14. 根据条款1所述的方法,其中所述方法包括以足以在所述受试者中维持约0.01ng/mL至约0.4ng/mL的右旋美托咪啶的平均血浆浓度的方式向所述受试者递送右旋美托咪啶。

[0270] 15. 根据条款1所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含乙烯基聚合物。

[0271] 16. 根据条款15所述的方法,其中所述乙烯基聚合物选自由以下组成的组:聚乙烯、聚丙烯、聚异丁烯、聚丁烯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇以及有机硅酮。

[0272] 17. 根据条款15所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含聚异丁烯或聚丁烯。

[0273] 18. 根据条款17所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含饱和的聚丁烯。

[0274] 19. 根据条款17所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含不饱和的聚丁烯。

[0275] 20. 根据条款1所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含丙烯酸聚合物、丙烯酸酯共聚物、丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物或聚丙烯腈。

[0276] 21. 根据条款1所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含非官能化的聚合物。

[0277] 22. 根据条款21所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含非官能化的丙烯酸酯聚合物。

[0278] 23. 根据条款1所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含羧酸或羟基官能化的聚合物。

[0279] 24. 根据条款23所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含羧酸官能化的聚合物。

[0280] 25. 根据条款24所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含羧酸官能化的丙烯酸酯聚合物。

[0281] 26. 根据条款23所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含羟基官能化的聚合物。

[0282] 27. 根据条款26所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含羟基官能化的丙烯酸酯聚合物。

[0283] 28. 根据条款1所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含羟基官能化的聚合物与羧酸官能化的聚合物的混合物。

[0284] 29. 根据条款28所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含羟基官能化的丙烯酸酯聚合物与羧酸官能化的丙烯酸酯聚合物的混合物。

[0285] 30. 根据条款1所述的方法,其中所述压敏粘合剂与以下各项大致上相同或选自由以下各项组成的组:**Duro-Tak® 87-9301、Duro-Tak®87-2353、Duro-Tak®87-2510、Duro-Tak®87-2516 和 Duro-Tak®87-4287.Duro-Tak®87-2052、Duro-Tak®87-2194、Duro-Tak®87-2677、Duro-Tak®87-201A、Duro-Tak®87-2979 以及 Duro-Tak®87-2074。**

[0286] 31. 根据条款1所述的方法,其中所述压敏粘合剂包含交联的聚乙烯吡咯烷酮或交联的聚丙烯酸。

- [0287] 32. 根据条款1所述的方法,其中所述右旋美托咪啶组合物由右旋美托咪啶和所述压敏粘合剂组成。
- [0288] 33. 根据条款1所述的方法,其中所述经皮递送装置被配置成在所述延长的时间段内递送25%或更多的所述右旋美托咪啶。
- [0289] 34. 根据条款1所述的方法,其中所述经皮递送装置被配置成在所述延长的时间段内递送50%或更多的所述右旋美托咪啶。
- [0290] 35. 根据条款1所述的方法,其中所述组合物中的右旋美托咪啶的量是3%w/w或更少。
- [0291] 36. 根据条款1所述的方法,其中所述组合物中的右旋美托咪啶的量是1%w/w或更少。
- [0292] 37. 一种经皮递送装置,其包括:
- [0293] 被配制成将非镇静量的右旋美托咪啶递送至受试者的右旋美托咪啶组合物,其中所述右旋美托咪啶组合物包含:
- [0294] 右旋美托咪啶;以及
- [0295] 压敏粘合剂;以及
- [0296] 背衬层。
- [0297] 38. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述右旋美托咪啶组合物被配制成将右旋美托咪啶递送至受试者持续6小时或更长。
- [0298] 39. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述右旋美托咪啶组合物被配制成将右旋美托咪啶递送至受试者持续1天或更长。
- [0299] 40. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述右旋美托咪啶组合物被配制成将右旋美托咪啶递送至受试者持续7天或更长。
- [0300] 41. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述组合物中的右旋美托咪啶的量是20%w/w或更少。
- [0301] 42. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述组合物中的右旋美托咪啶的量是10%w/w或更少。
- [0302] 43. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述右旋美托咪啶组合物包含饱和量的右旋美托咪啶。
- [0303] 44. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述右旋美托咪啶组合物包含过饱和量的右旋美托咪啶。
- [0304] 45. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述经皮递送装置被配置成以约10 μ g/天至约1000 μ g/天范围内的速率将非镇静量的右旋美托咪啶递送至受试者。
- [0305] 46. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述经皮递送装置被配置成以约145 μ g/天至约300 μ g/天范围内的速率将非镇静量的右旋美托咪啶递送至受试者。
- [0306] 47. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述经皮递送装置被配置成以足以在受试者中维持约0.01ng/mL至约0.4ng/mL的右旋美托咪啶的平均血浆浓度的方式递送右旋美托咪啶。
- [0307] 48. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述经皮递送装置被配置成以足以在受试者中维持不大于2或3的指定Ramsay评分的方式向所述受试者递送右旋美托咪啶。

- [0308] 49. 根据条款48所述的经皮递送装置,其中所述经皮递送装置被配置成以足以维持不大于2的指定Ramsay评分的方式向受试者递送右旋美托咪啶。
- [0309] 50. 根据条款48所述的经皮递送装置,其中所述经皮递送装置被配置成以足以维持不大于3的指定Ramsay评分的方式向受试者递送右旋美托咪啶。
- [0310] 51. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述经皮递送装置被配置成在延长的时间段内将30%或更多的所述右旋美托咪啶递送至所述受试者。
- [0311] 52. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述经皮递送装置被配置成在延长的时间段内将90%或更多的所述右旋美托咪啶递送至所述受试者。
- [0312] 53. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含乙烯基聚合物。
- [0313] 54. 根据条款53所述的经皮递送装置,其中所述乙烯基聚合物选自自由以下组成的组:聚乙烯、聚丙烯、聚异丁烯、聚丁烯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇以及有机硅酮。
- [0314] 55. 根据条款54所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含聚异丁烯或聚丁烯。
- [0315] 56. 根据条款55所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含饱和的聚丁烯。
- [0316] 57. 根据条款55所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含不饱和的聚丁烯。
- [0317] 58. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含丙烯酸聚合物、丙烯酸酯共聚物、丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物或聚丙烯腈或其混合物。
- [0318] 59. 根据条款58所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含非官能化的聚合物。
- [0319] 60. 根据条款59所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含非官能化的丙烯酸酯聚合物。
- [0320] 61. 根据条款58所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含羧酸或羟基官能化的聚合物。
- [0321] 62. 根据条款61所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含羧酸官能化的聚合物。
- [0322] 63. 根据条款62所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含羧酸官能化的丙烯酸酯聚合物。
- [0323] 64. 根据条款61所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含羟基官能化的聚合物。
- [0324] 65. 根据条款64所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含羟基官能化的丙烯酸酯聚合物。
- [0325] 66. 根据条款58所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含羟基官能化的聚合物与羧酸官能化的聚合物的混合物。
- [0326] 67. 根据条款58所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含羟基官能化的丙烯酸酯聚合物与羧酸官能化的丙烯酸酯聚合物的混合物。
- [0327] 68. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂与以下各项大致上相同或选自自由以下各项组成的组:**Duro-Tak® 87-9301**、**Duro-Tak®87-2353**、**Duro-Tak®87-2510**、**Duro-Tak®87-2516**、**Duro-Tak®87-4287**、**Duro-Tak®87-2287**、

Duro-Tak®87-2052、Duro-Tak®87-2194、Duro-Tak®87-2677、Duro-Tak®87-201A、Duro-Tak®87-2979以及Duro-Tak®87-2074。

[0328] 69. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述压敏粘合剂包含交联的聚乙烯吡咯烷酮或交联的聚丙烯酸。

[0329] 70. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述右旋美托咪啶组合物包含聚乙烯吡咯烷酮、PVP K90、乙酰丙酸、油酸、PGML、乳酸月桂酯或其混合物。

[0330] 71. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述经皮递送装置包括单层基质右旋美托咪啶组合物。

[0331] 72. 根据条款37所述的经皮递送装置,其中所述右旋美托咪啶组合物由右旋美托咪啶和所述压敏粘合剂组成。

[0332] 73. 一种试剂盒,其包括:

[0333] 两个或更多个经皮递送装置,其中每个经皮递送装置包括:被配制成将非镇静量的右旋美托咪啶递送至受试者的右旋美托咪啶组合物,所述右旋美托咪啶组合物包含:右旋美托咪啶;以及压敏粘合剂;以及背衬层。

[0334] 虽然为了清楚理解的目的,已经通过说明和实施例较详细地描述了上述发明,但是对一般技术人员来说容易显而易见的是,根据本发明的教义,可以对其进行某些改变和修改而不脱离所附权利要求书的精神或范围。

[0335] 因此,以上仅仅说明本发明的原理。应了解,本领域的技术人员将能够设想各种安排,虽然这些安排未在本文中明确地描述或展示,但是它们体现了本发明的原理并且包括在其精神和范围内。此外,本文所引用的所有实施例和条件语言主要意图帮助读者理解本发明的原理和由发明人提供的促进技术的构想,并且应解释为不对此类特别引用的实施例和条件构成限制。此外,本文中引述本发明的原理、方面和实施方案以及其特定实施例的所有陈述均意图涵盖其结构等效物和功能等效物。此外,意图此类等效物包括目前已知的等效物和未来开发出来的等效物,即不管结构如何,所开发的执行相同功能的任何元件。因此,本发明的范围并非意图限于本文所示和描述的示例性实施方案。相反,本发明的范围和精神由所附权利要求书体现。

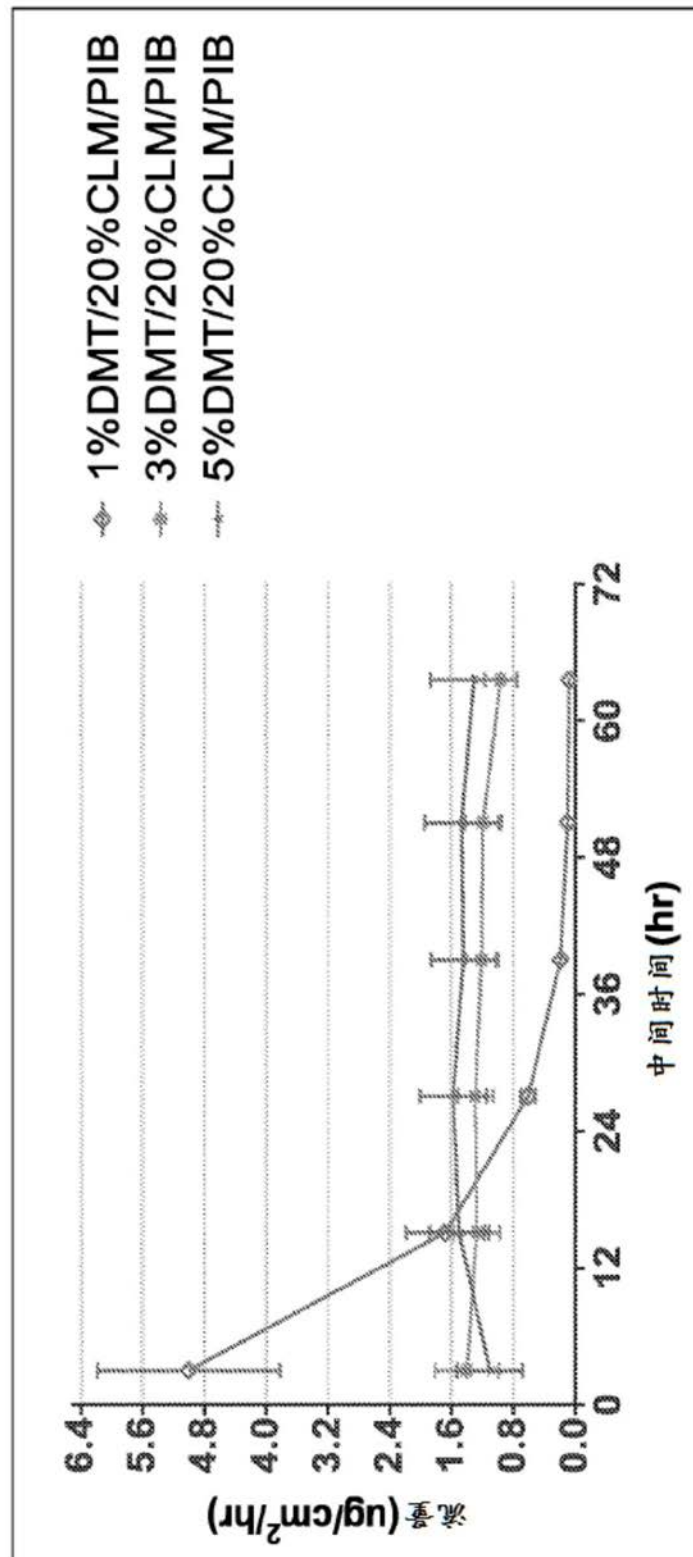


图1

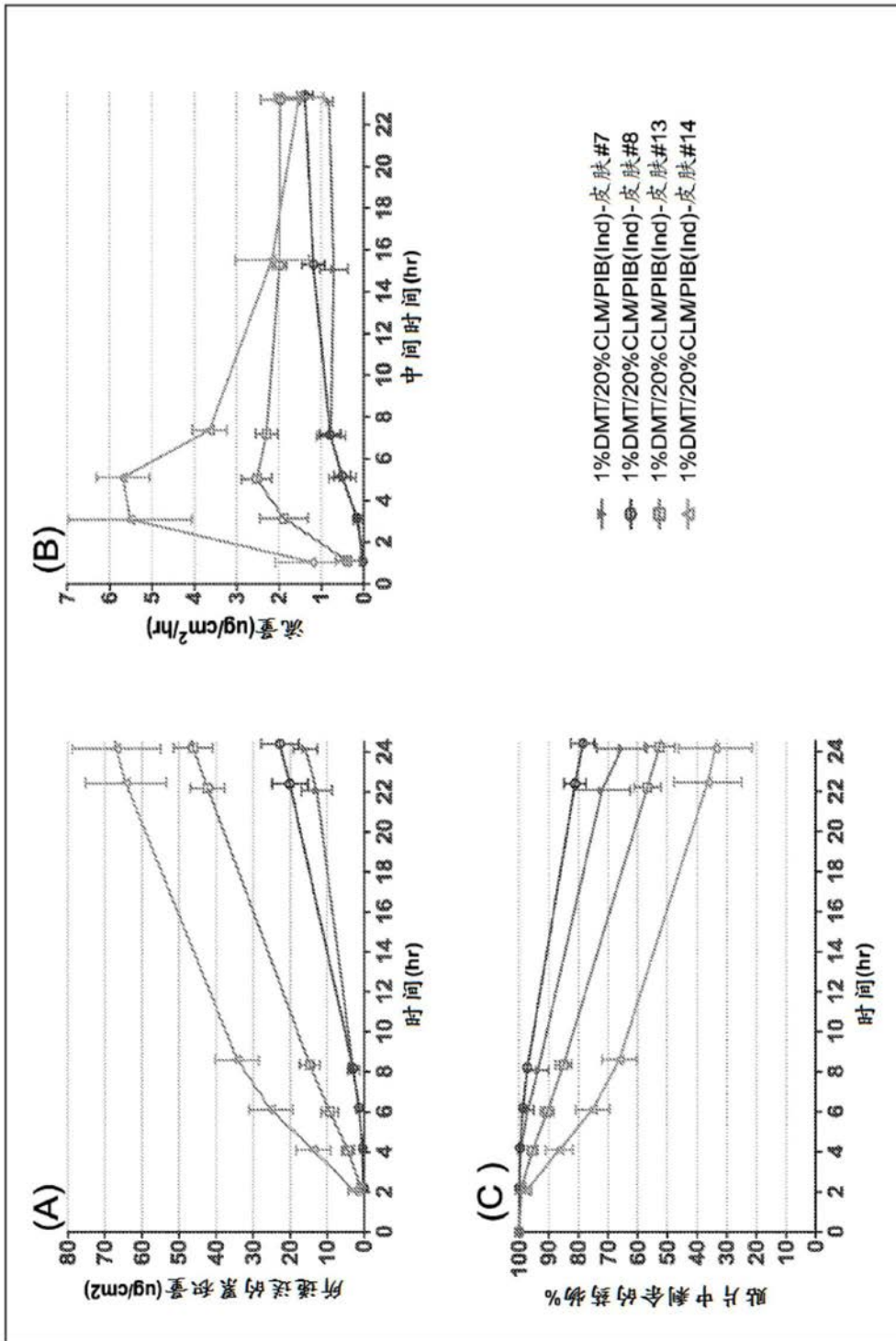


图2

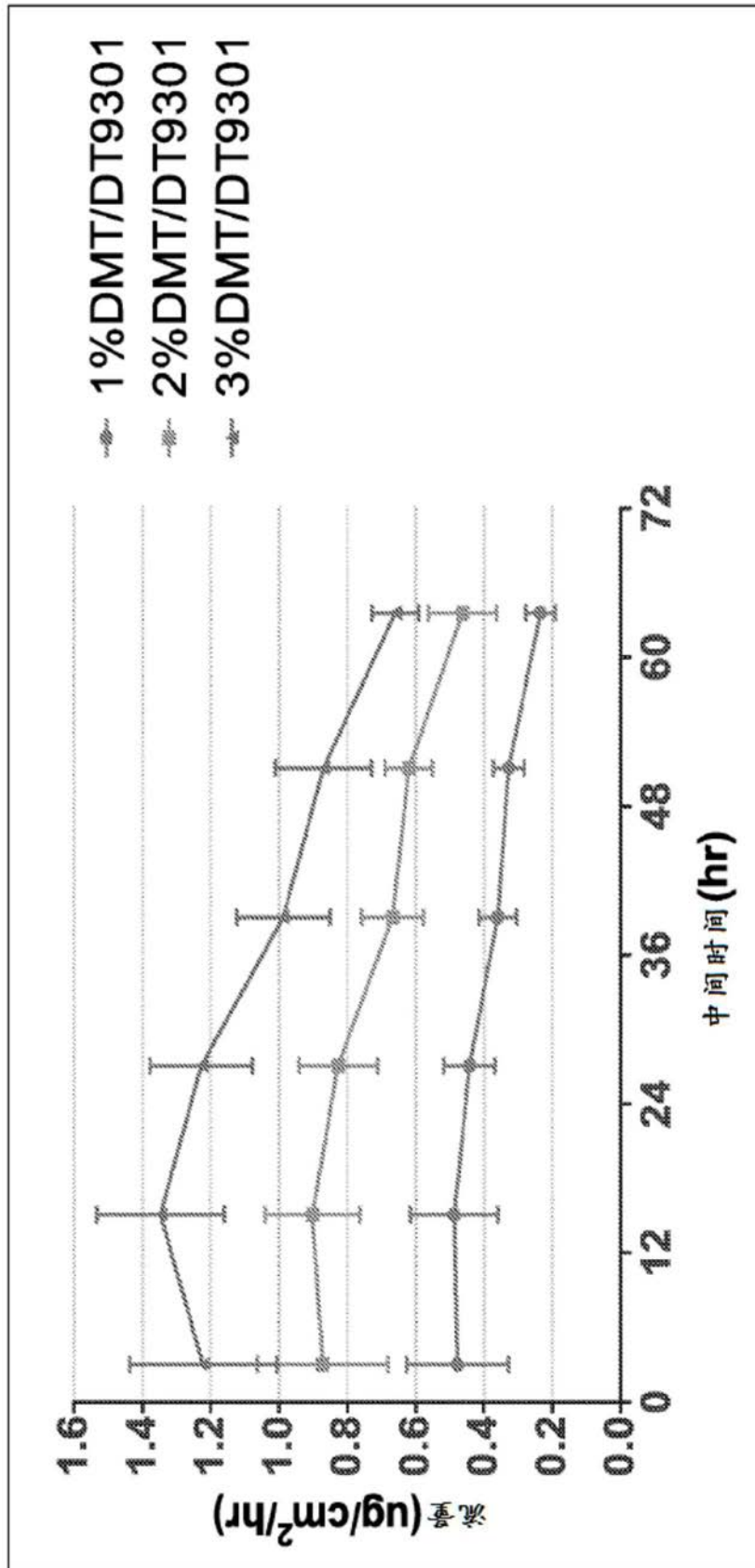


图3

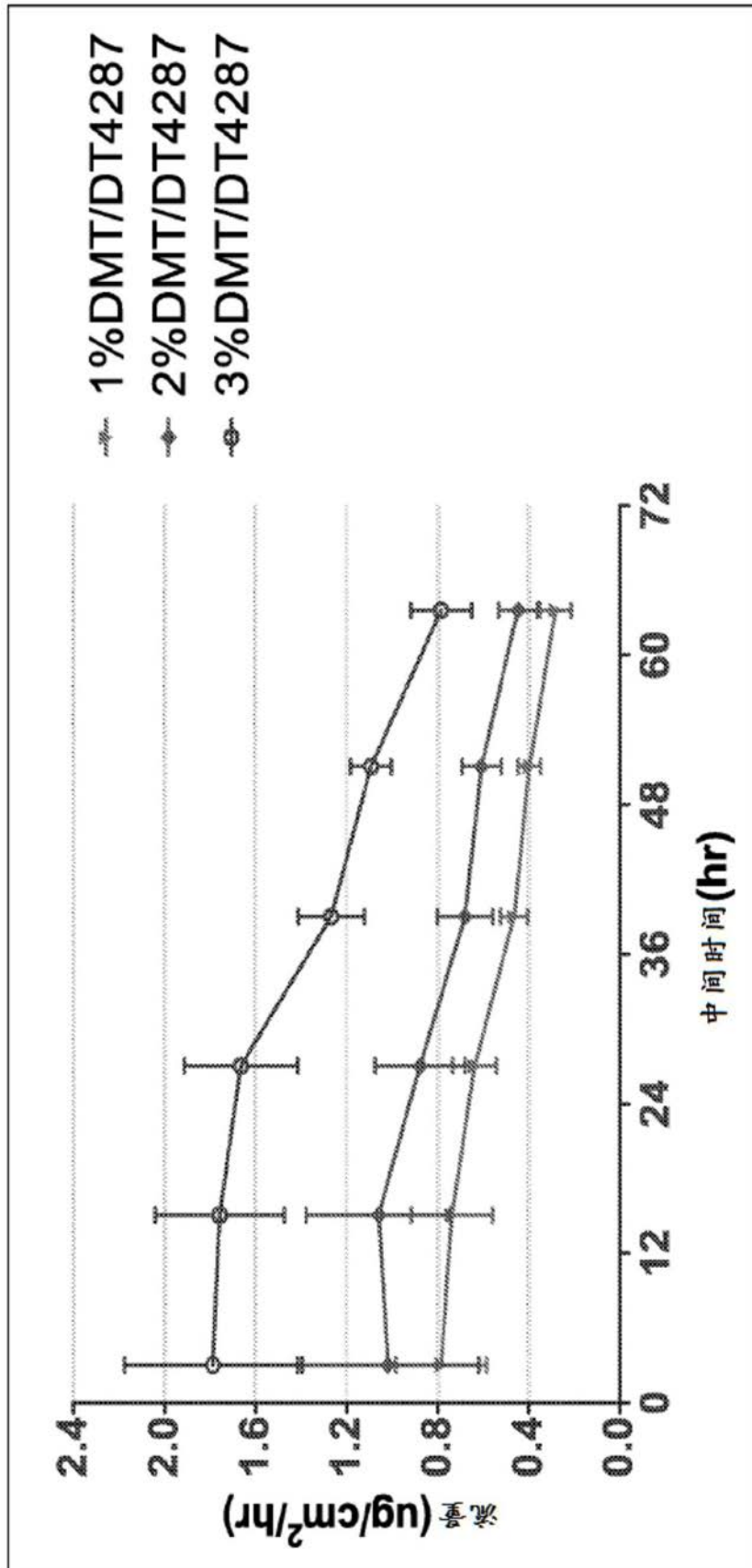


图4

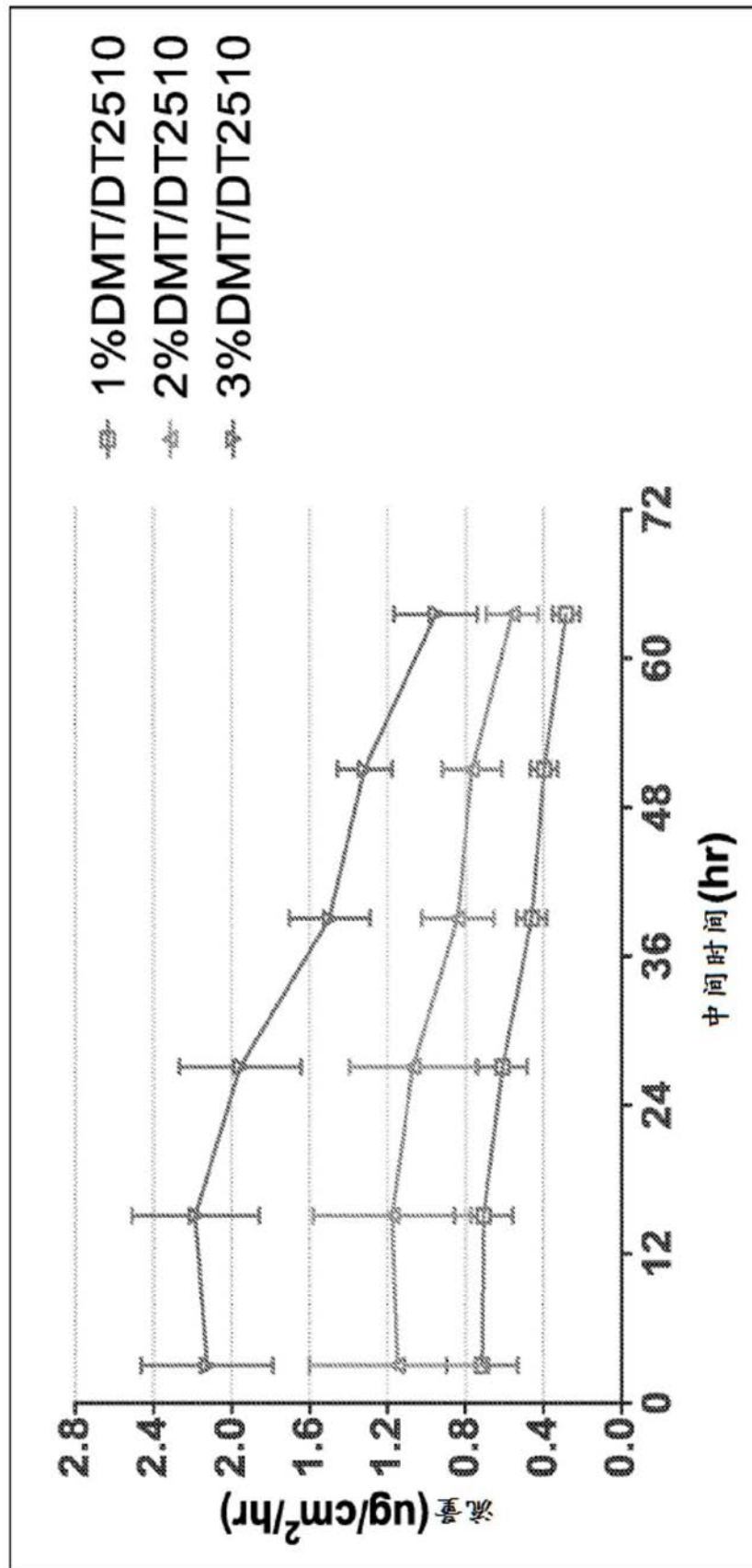


图5

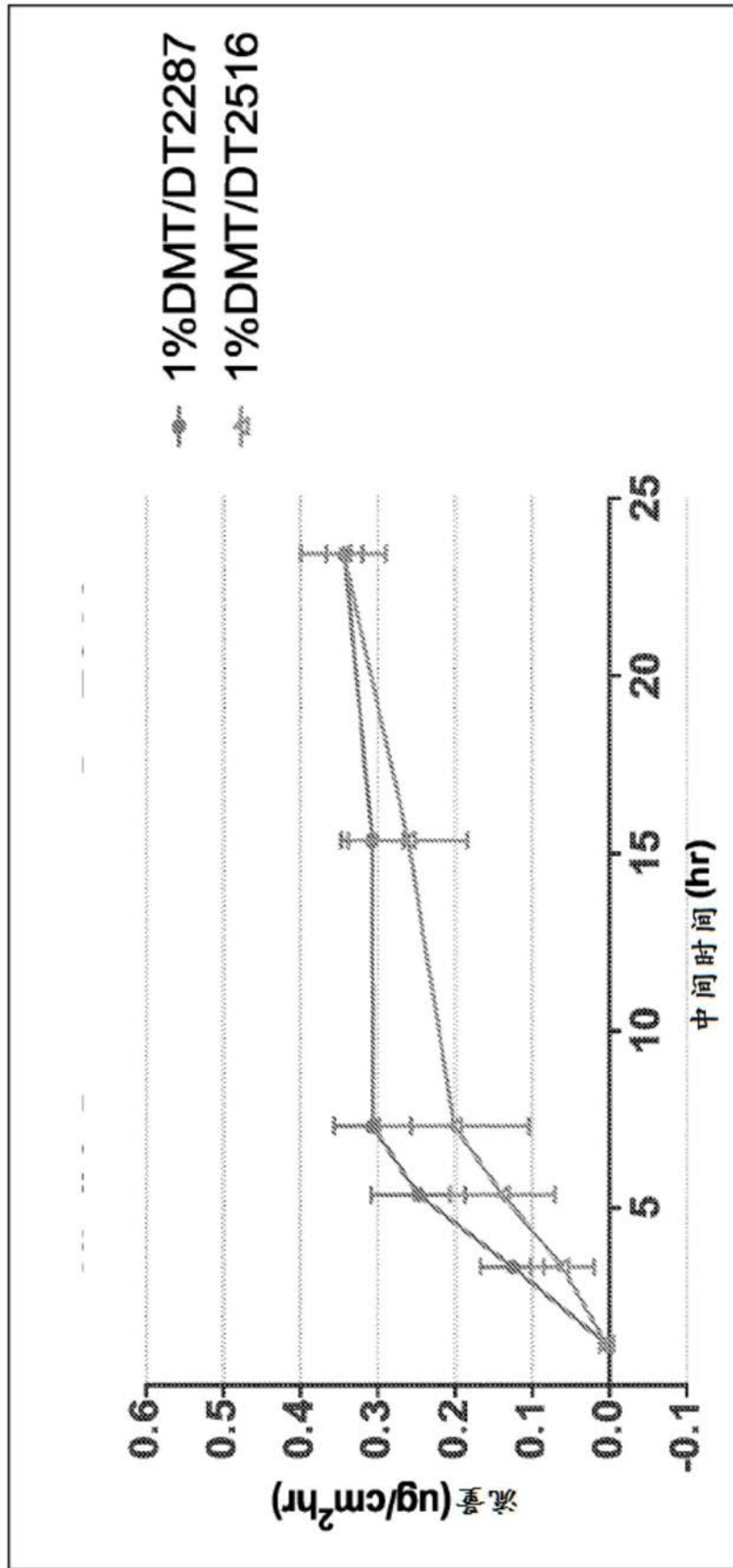


图6

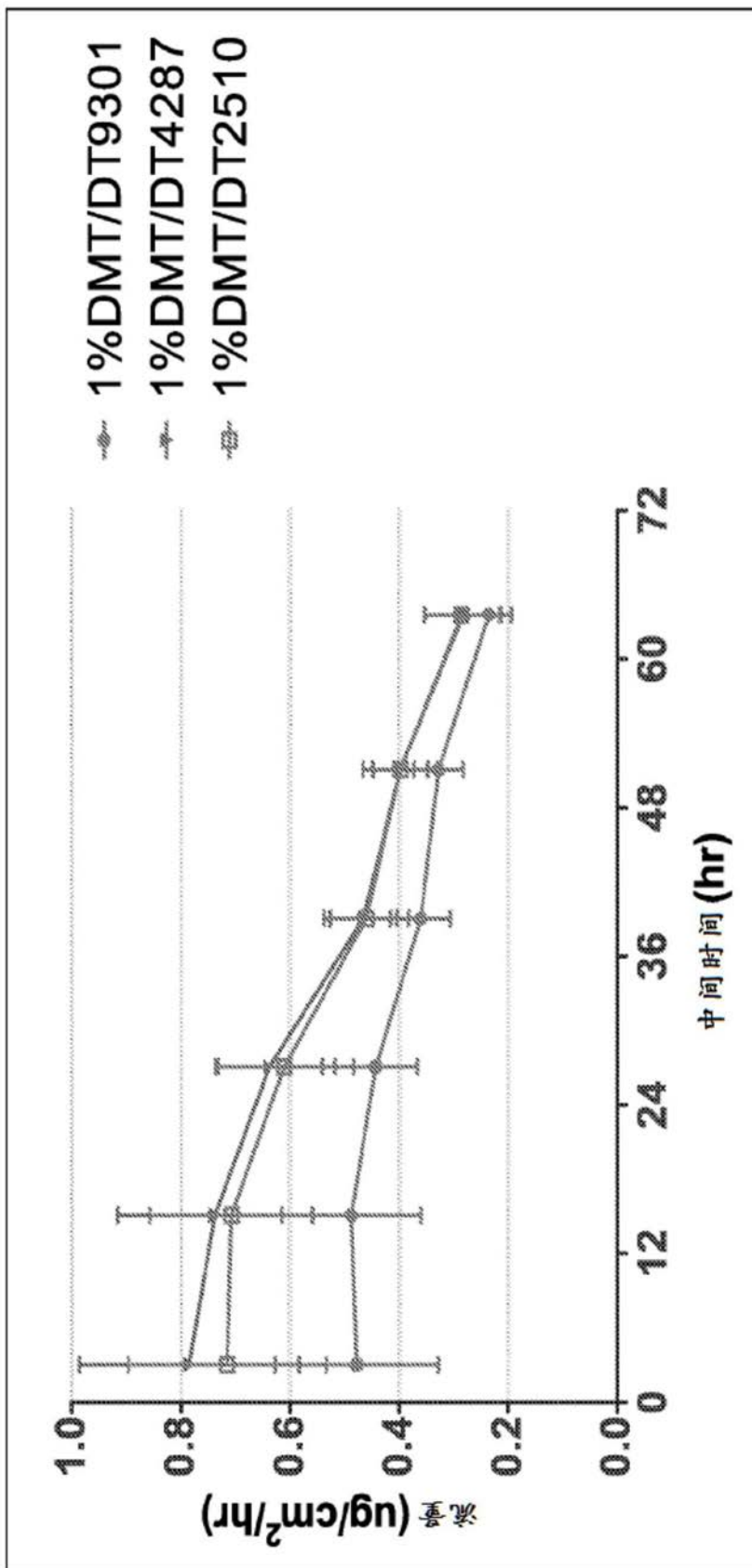


图7 (A)

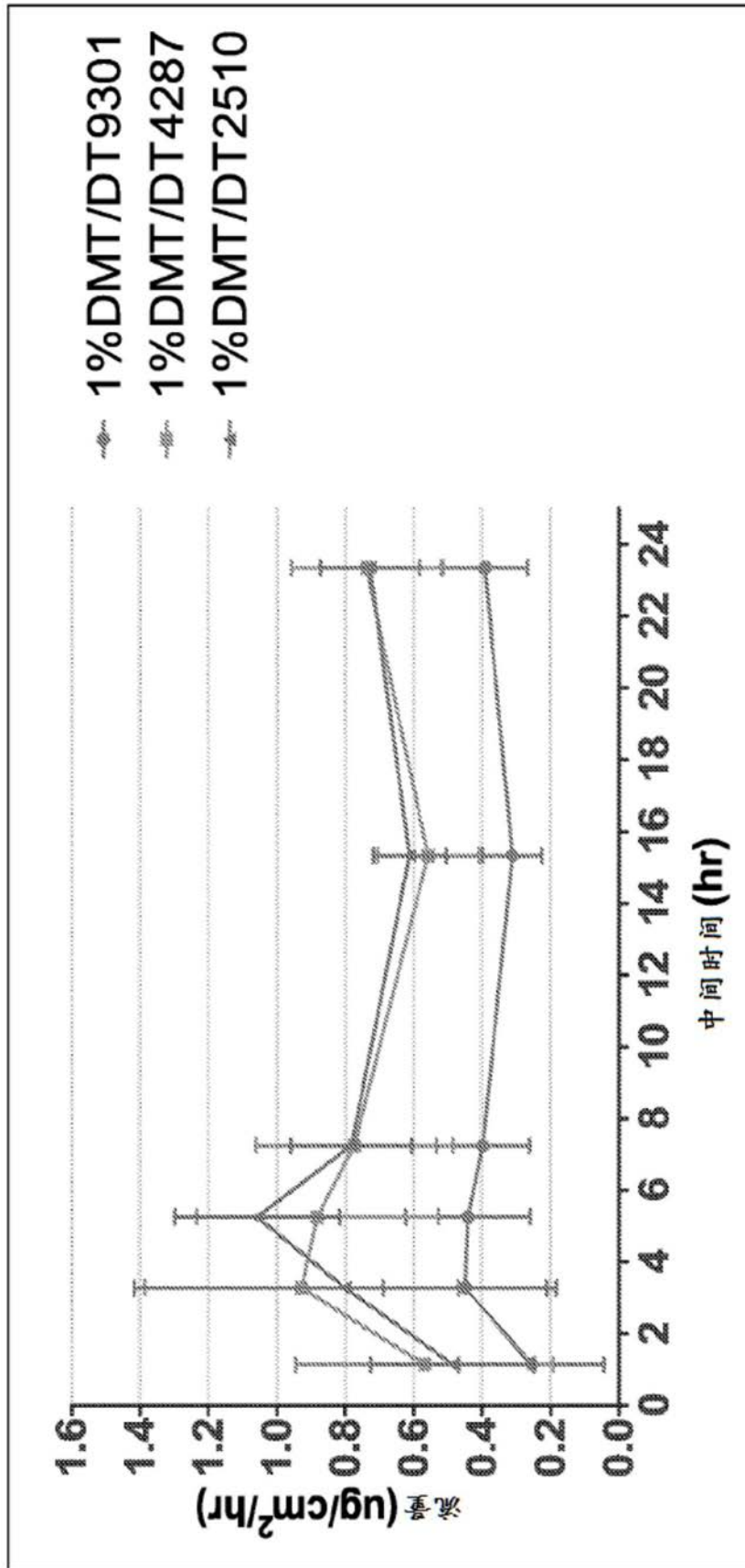


图7 (B)

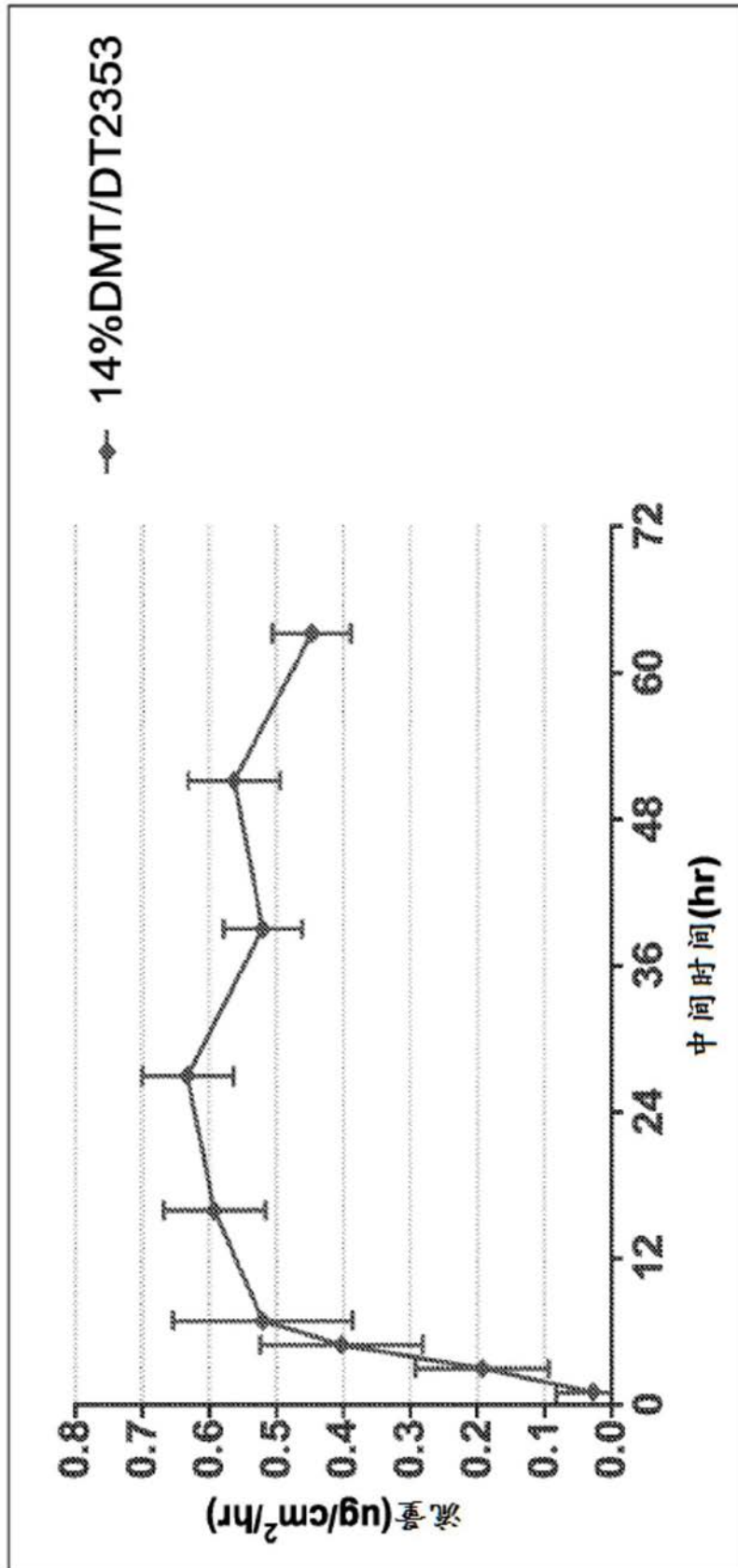


图8

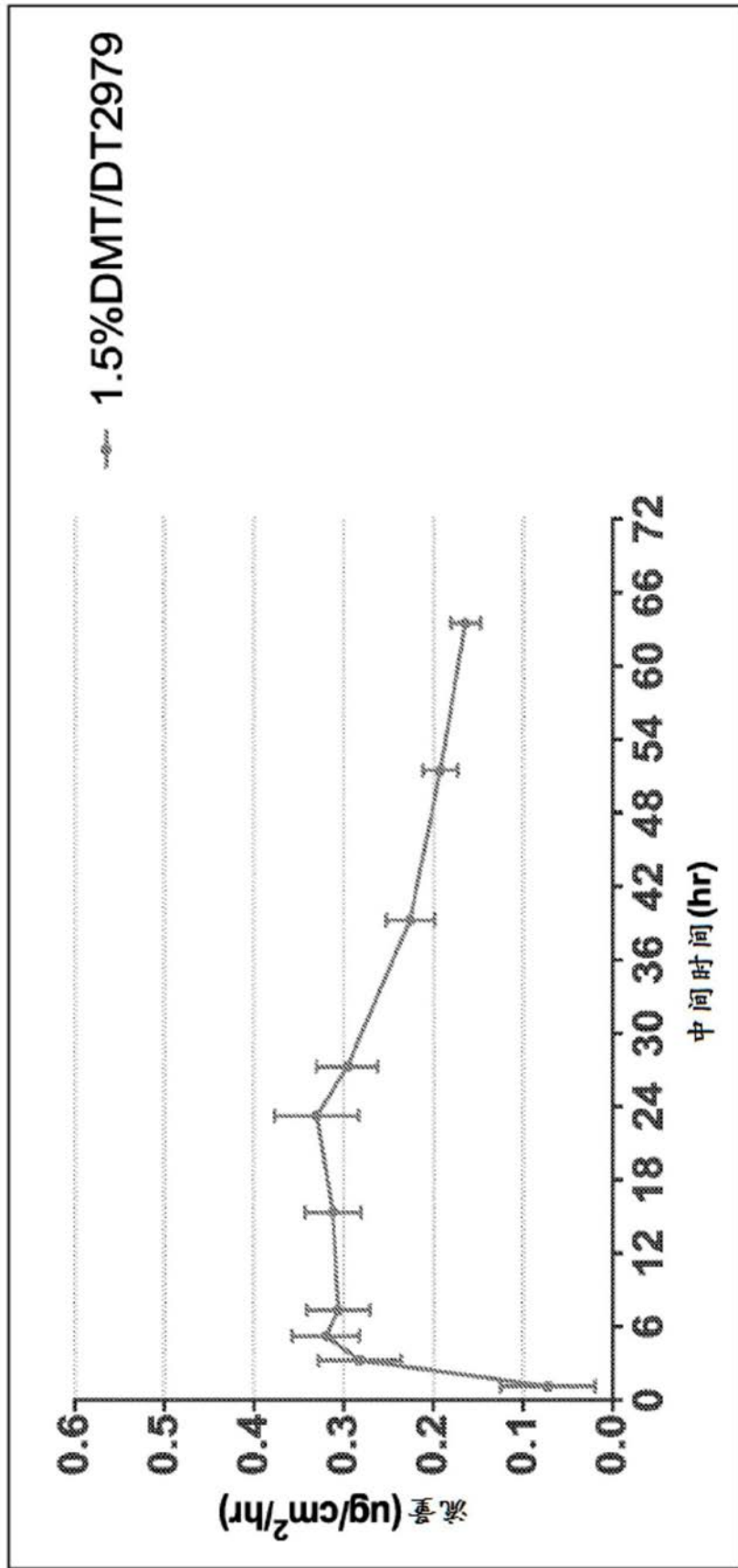


图9

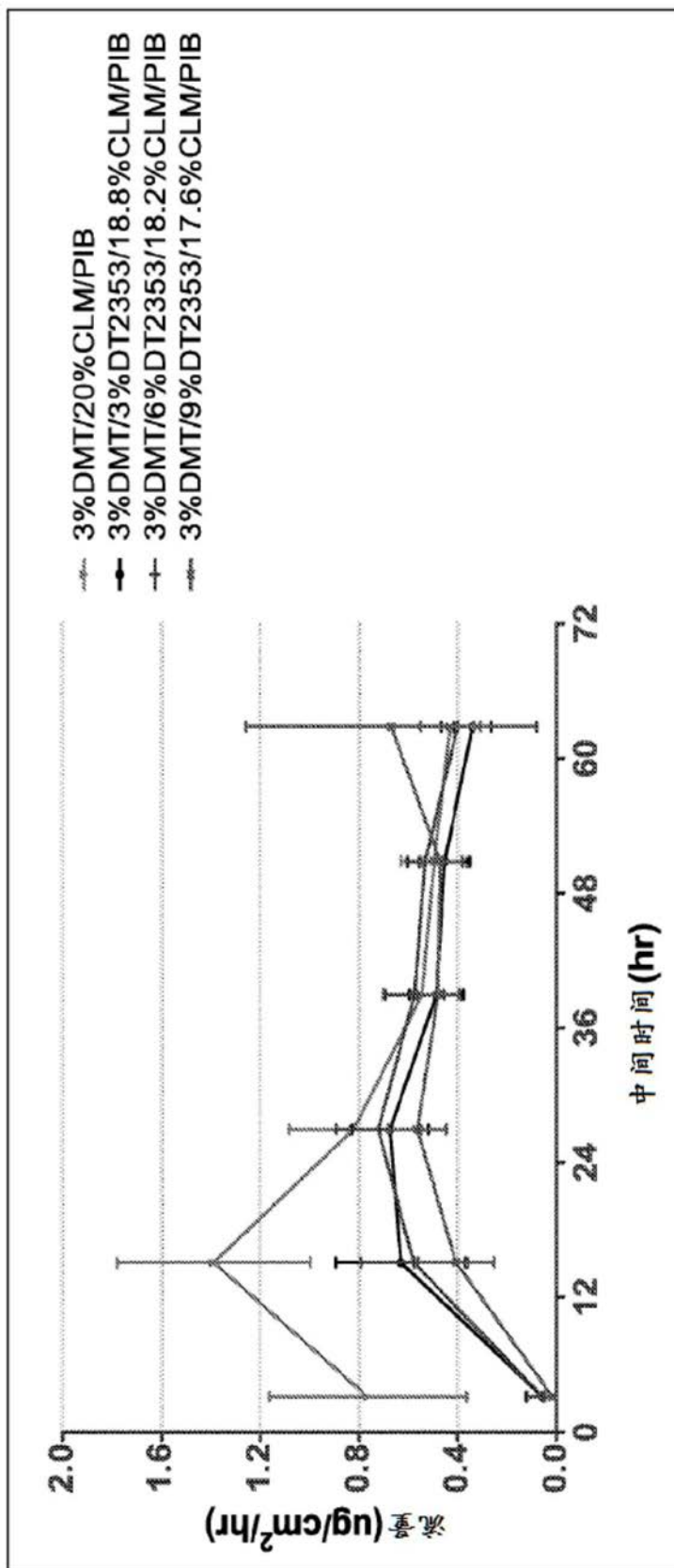


图10

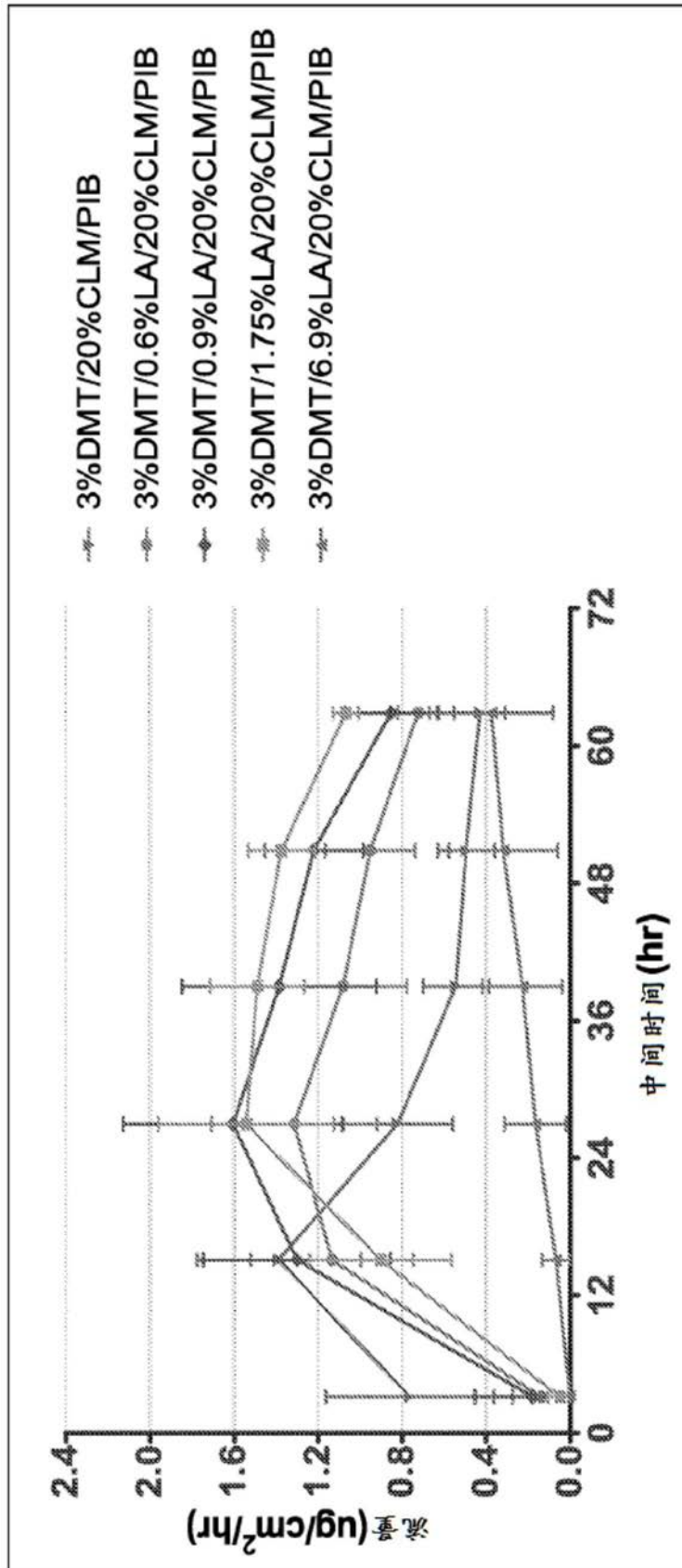


图11

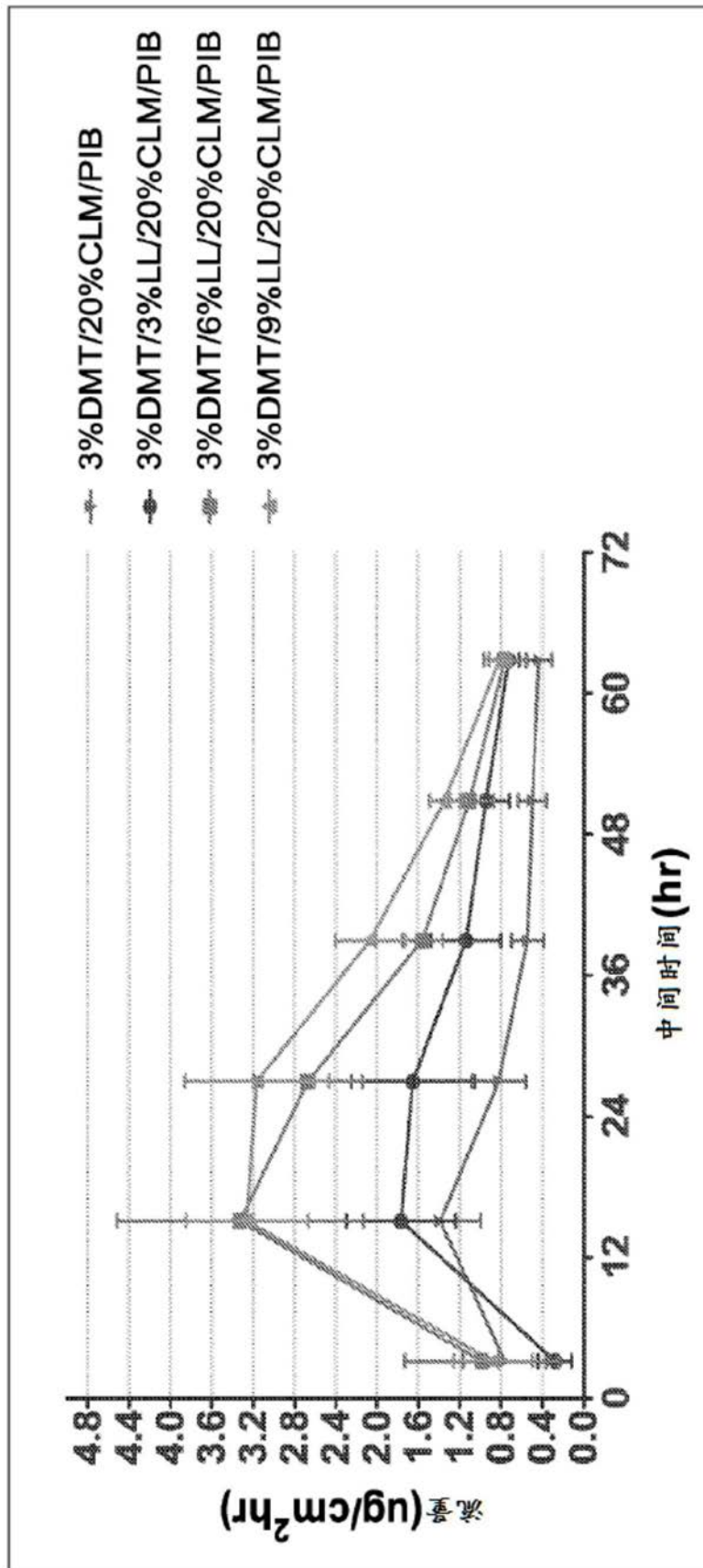


图12

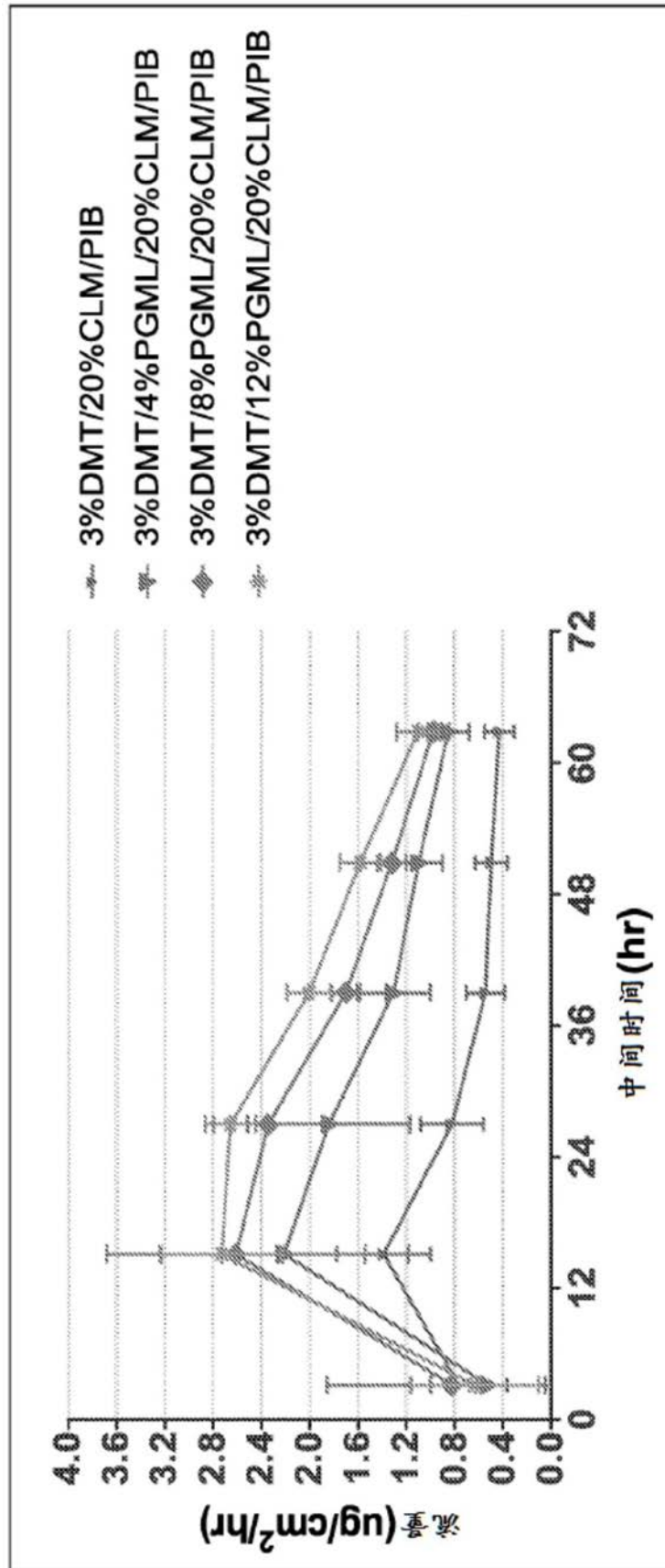


图13

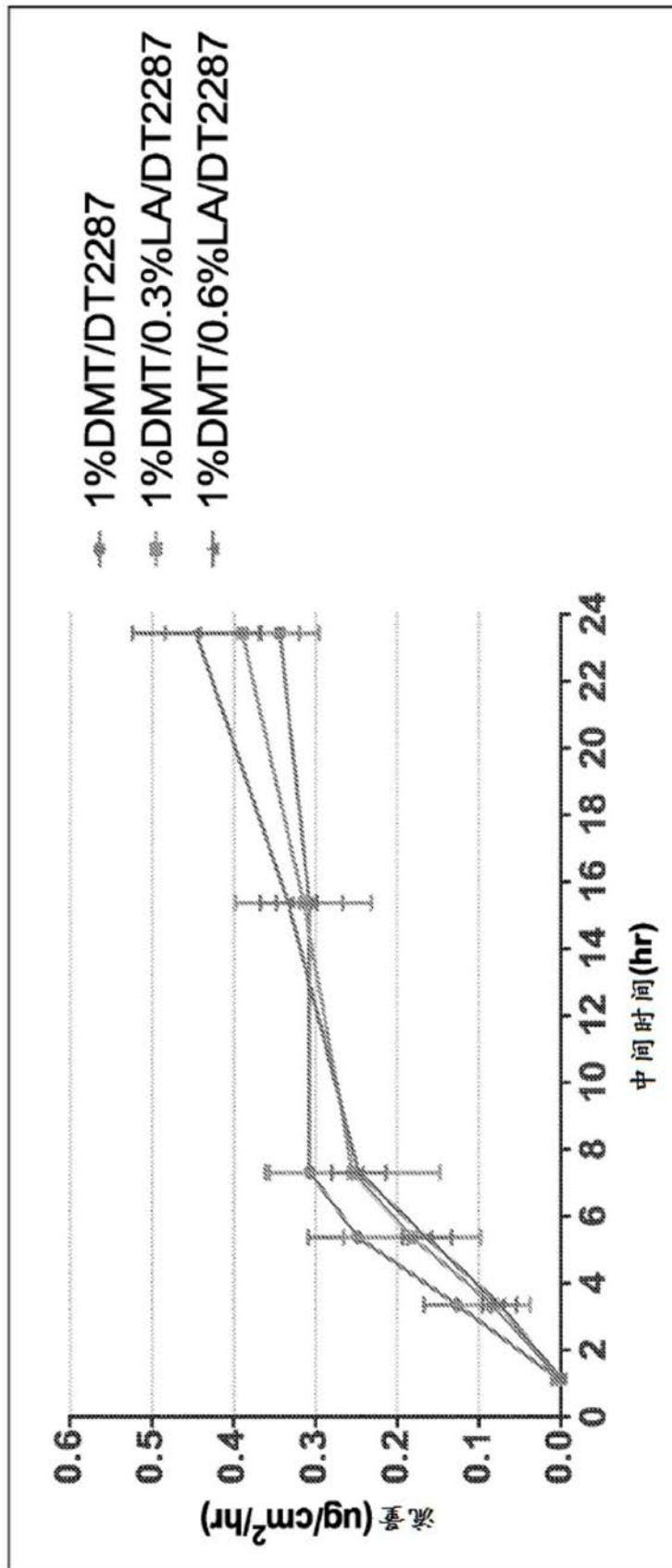


图14 (A)

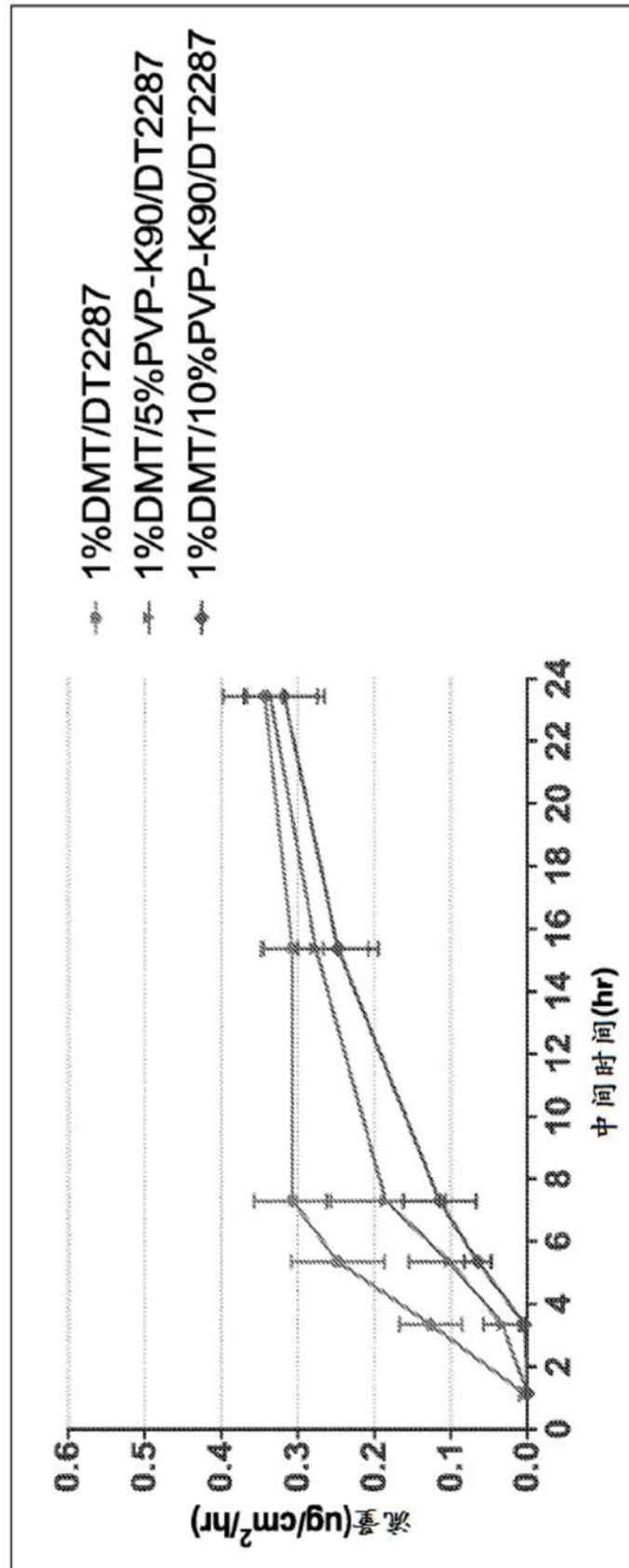


图14 (B)

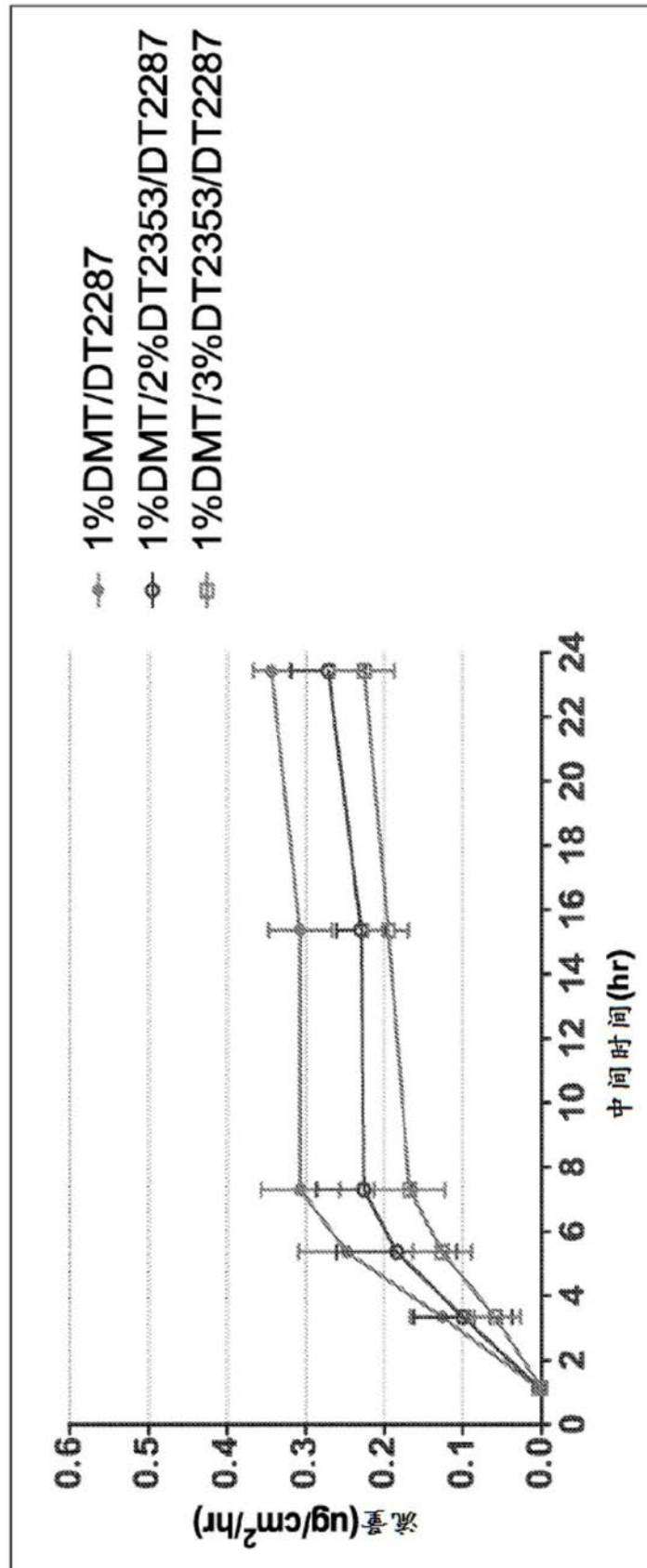


图14 (C)

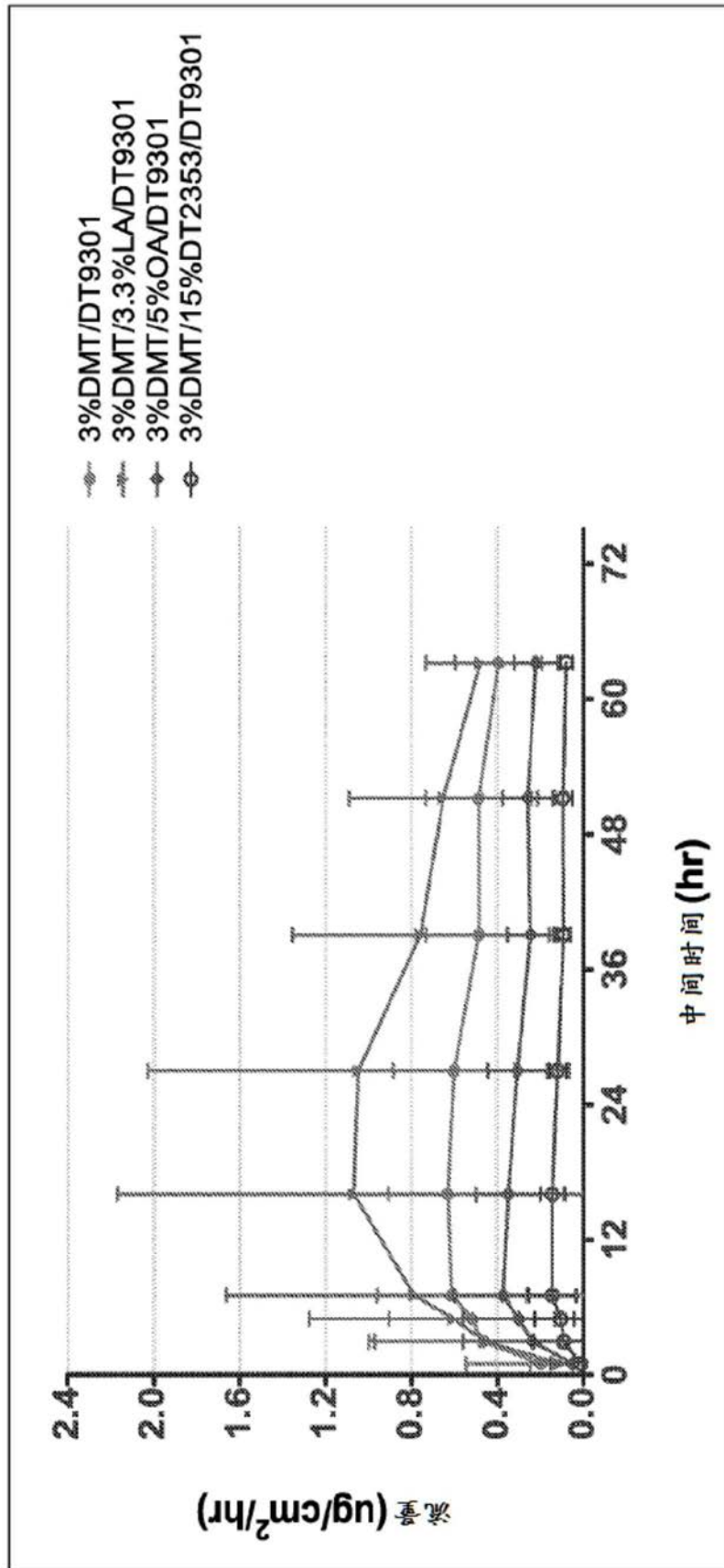


图15

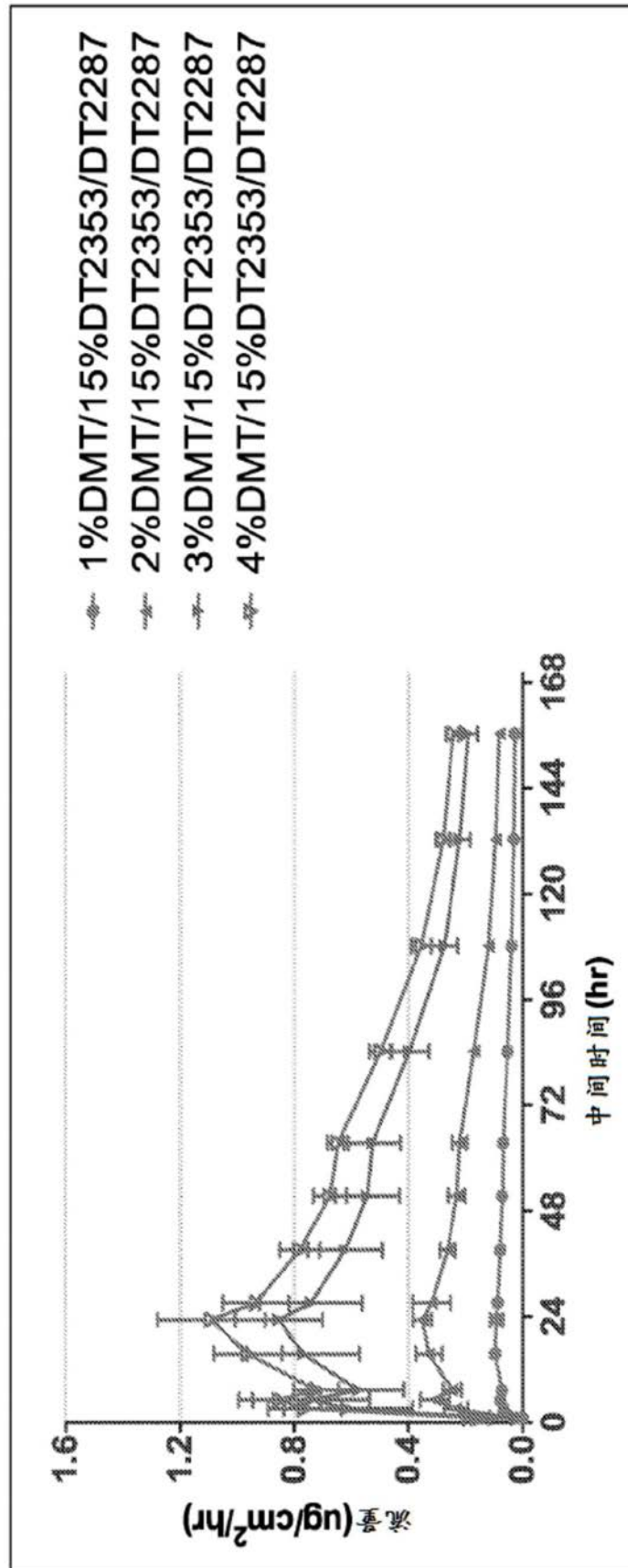


图16

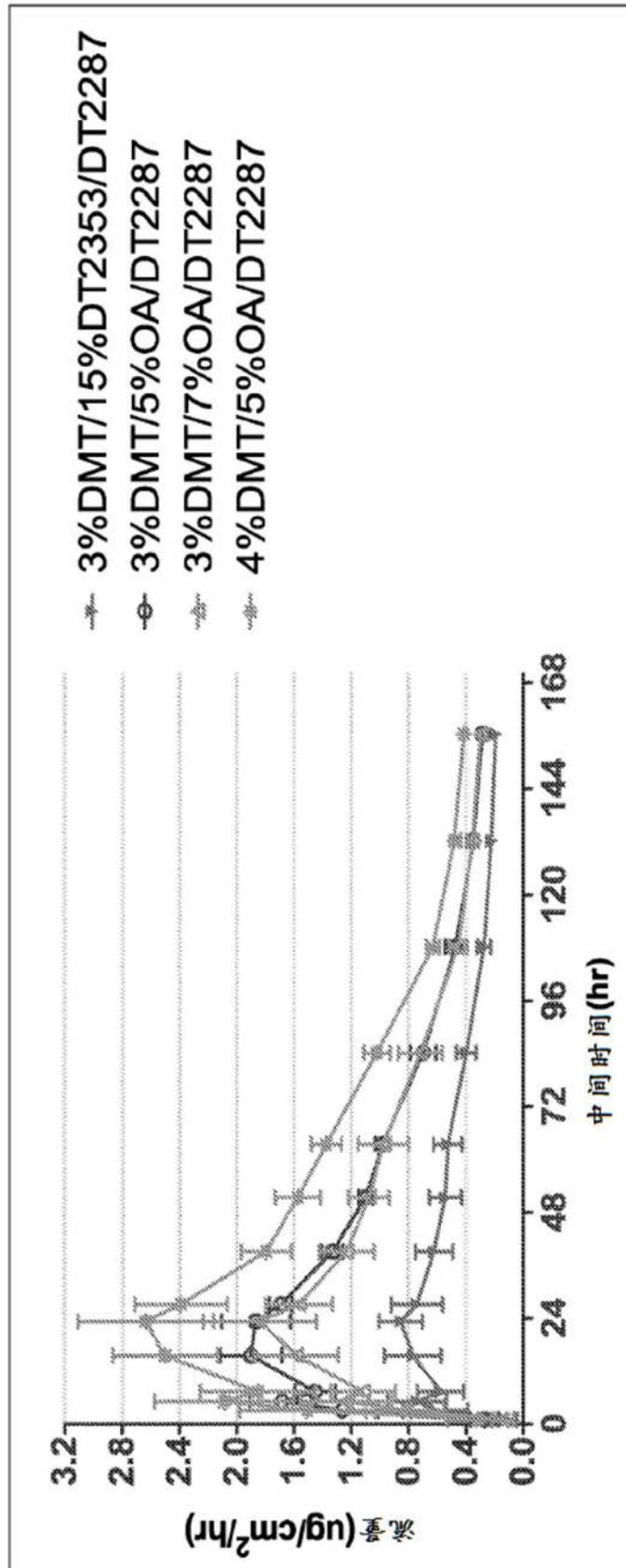


图17

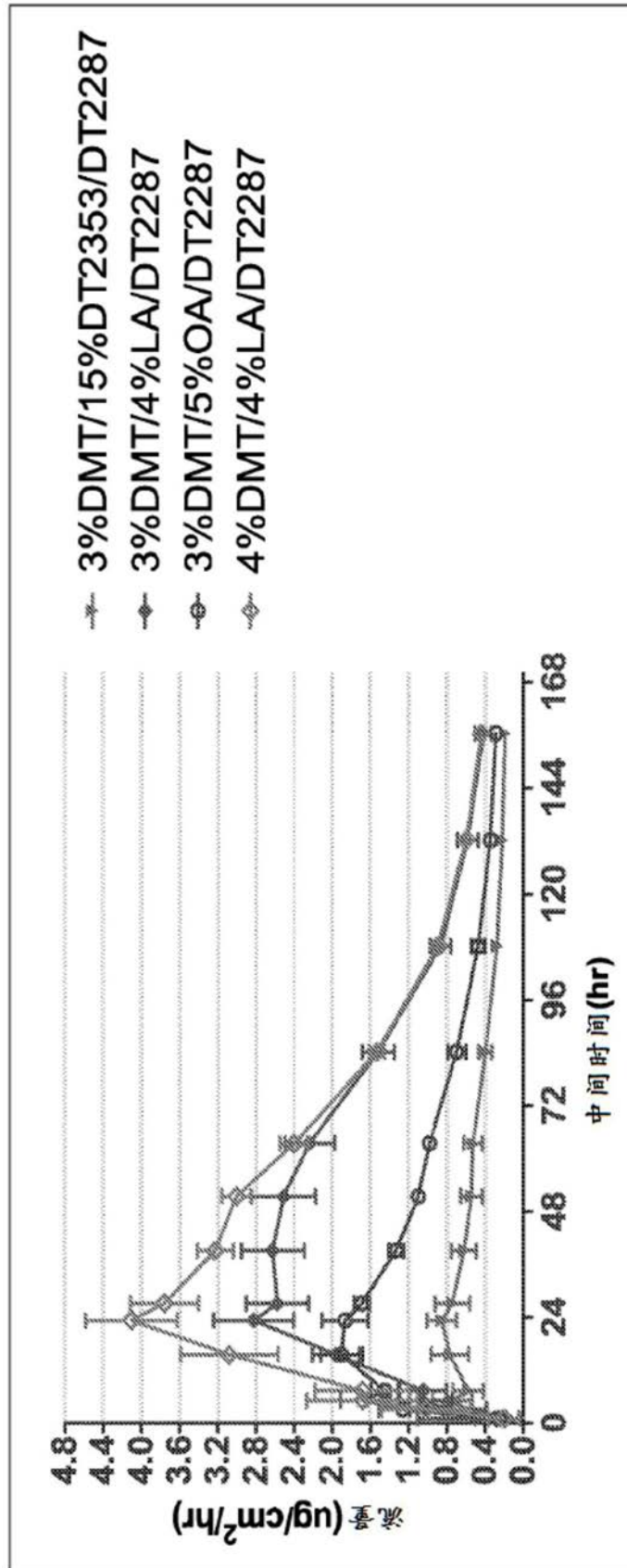


图18

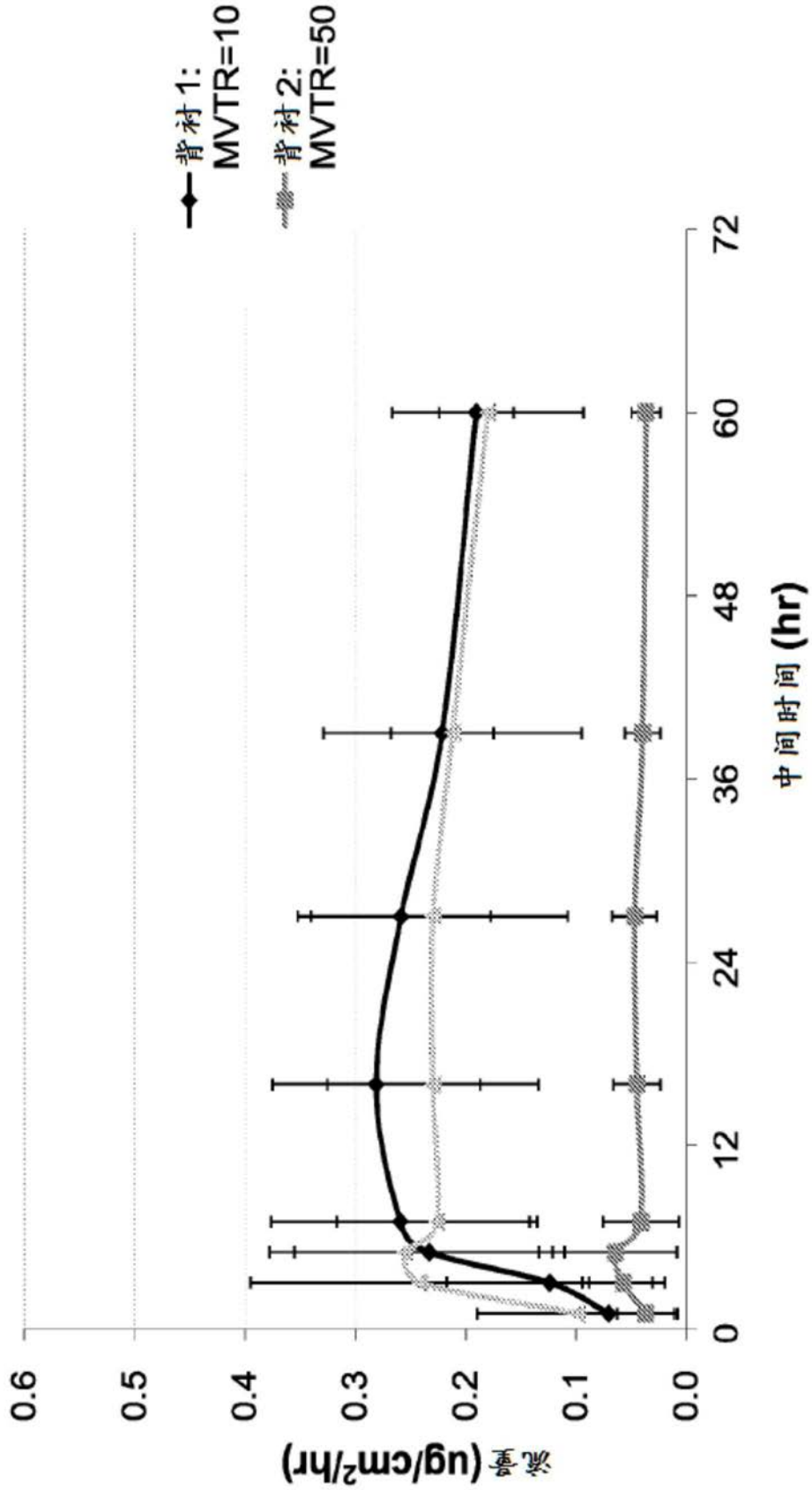


图19

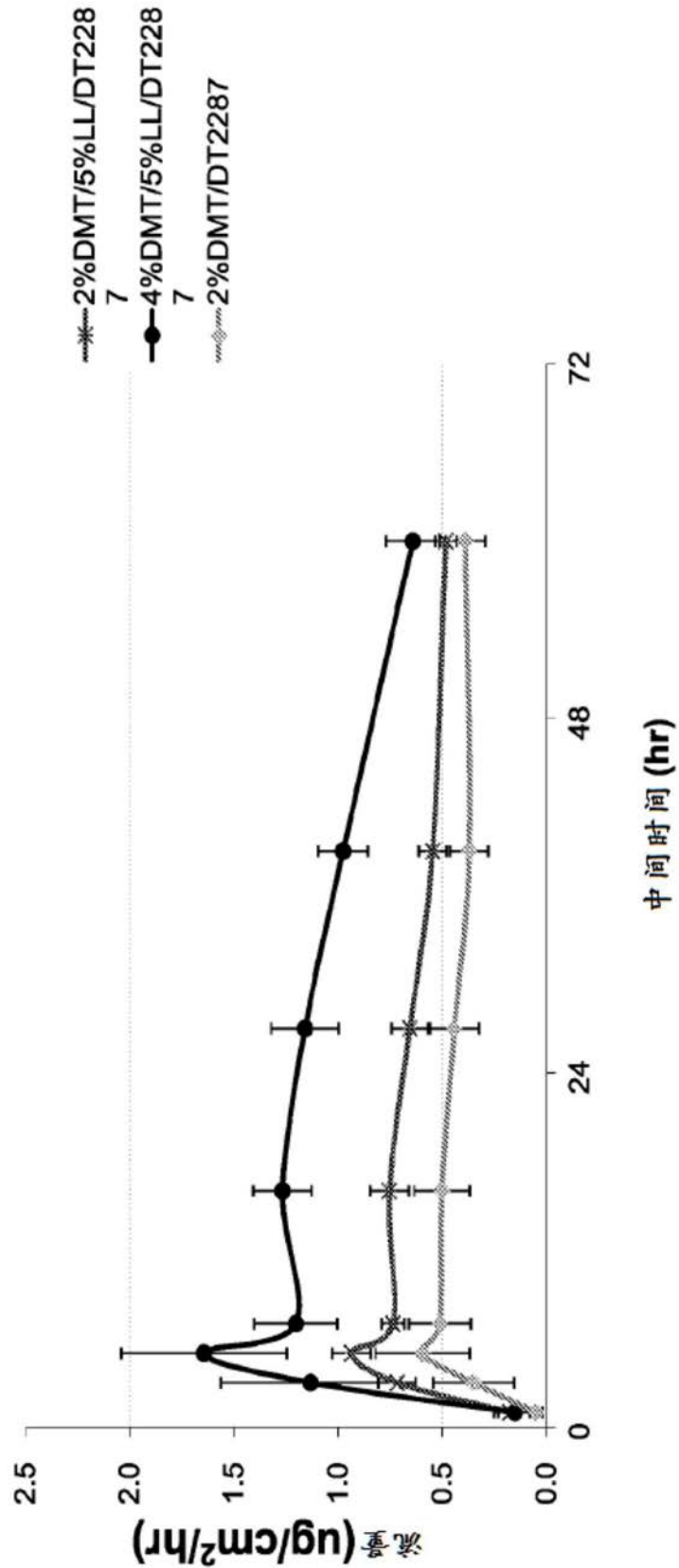


图20

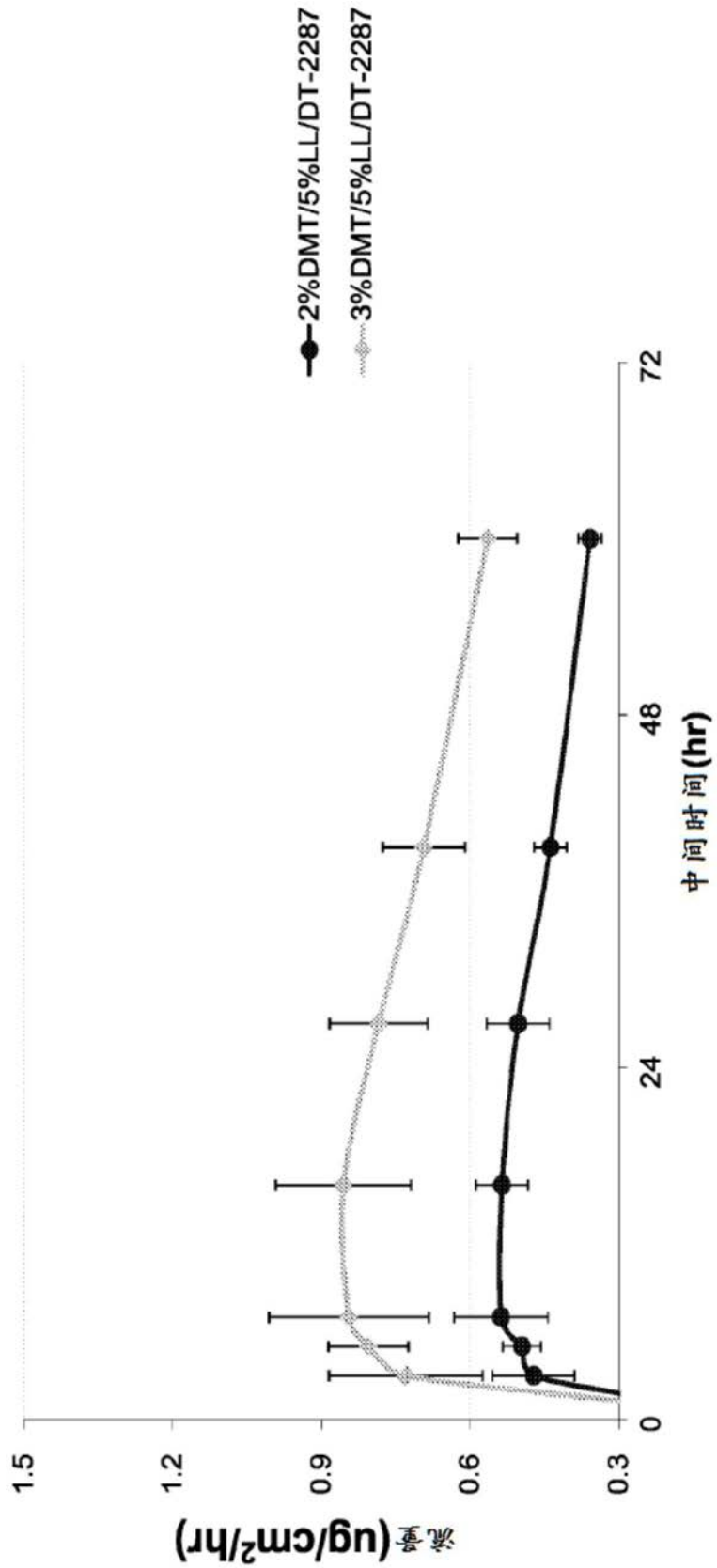


图21