



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116270551 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 23

(21) 申请号 202211676624.6

A · 萨基

(22) 申请日 2017.07.26

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

(30) 优先权数据

专利代理师 张静 陈文青

62/367,542 2016.07.27 US
62/367,502 2016.07.27 US
62/423,133 2016.11.16 US
62/444,745 2017.01.10 US
62/444,763 2017.01.10 US
62/457,794 2017.02.10 US
62/504,408 2017.05.10 US
62/504,391 2017.05.10 US

(51) Int.Cl.

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201780059417.7 2017.07.26

(71) 申请人 考里安有限责任公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 E · S · 李 A · K · 简恩 P · 辛格

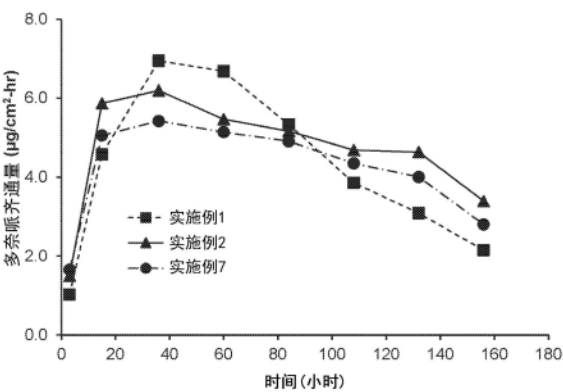
权利要求书1页 说明书17页 附图2页

(54) 发明名称

通过盐至中性药物原位转化的组合物、透皮
贴剂及应用

(57) 摘要

本发明涉及通过盐至中性药物原位转化的
组合物、透皮贴剂及应用,提供了用于透皮给予
盐形式而不是中性形式的活性剂的组合物、装置
和方法。



1. 一种用于透皮递送的组合物, 包含:
药物储库, 所述药物储库包含盐形式的活性剂和质子接受和/或质子供体实体。
2. 一种用于透皮递送的组合物, 包含:
药物储库, 所述药物储库包含胺盐形式的活性剂和质子接受实体。
3. 如权利要求1或2所述的组合物, 其中, 所述活性剂是奈哌齐、卡巴拉汀、美金刚、芬戈莫德或坦索罗辛。
4. 如前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中, 所述药物储库包含约1-70重量%的活性剂。
5. 如前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中, 所述质子接受实体是质子接受聚合物。
6. 如前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中, 所述质子接受实体是胺官能化的聚苯乙烯微球或基于甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的丙烯酸酯。
7. 如前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中, 所述药物储库包含约0.5-35重量%的质子接受实体。
8. 一种用于透皮递送的组合物, 包含:
药物储库, 所述药物储库包含酸盐形式的活性剂和质子供给聚合物。
9. 如权利要求8所述的组合物, 其中, 所述活性剂是酸盐药物, 其选自: 阿仑膦酸钠、特替尼钠、双氯芬酸钠、萘普生钠和酮洛芬钠。
10. 如权利要求8或9所述的组合物, 其中, 所述药物储库包含约5-35重量%的活性剂。

通过盐至中性药物原位转化的组合物、透皮贴剂及应用

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年5月10日提交的美国临时申请62/504,408;2017年5月10日提交的美国临时申请62/504,391;2017年2月10日提交的美国临时申请62/457,794;2017年1月10日提交的美国临时申请62/444,763;2017年1月10日提交的美国临时申请62/444,745;2016年11月16日提交的美国临时申请62/423,133;2016年7月27日提交的美国临时申请62/367,542;2016年7月27日提交的美国临时申请62/367,502的权益,每个临时申请通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本文所述的主题涉及用于以其盐形式而非中性形式提供的活性剂的透皮给予的组合物、装置和方法。

背景技术

[0004] 用于透皮递送的活性剂通常以其中性形式提供,因为中性形式通常比相应的盐形式更具皮肤渗透性。在传统的透皮制剂中,中性形式的活性剂溶解在药物贮库(有时也称为粘合剂基质)中,并且活性剂从药物贮库扩散并进入皮肤。因此,透皮贴剂通常含有溶解在药物储库中的尽可能多的活性剂,只要活性剂在23-30的组分中的溶解度允许,通常使用增溶剂来提高其溶解度。或者,中性固体活性剂颗粒有时分散在药物储库中,只要颗粒的溶出速率使得提供恒定的溶解活性剂供应即可。

[0005] 然而,对于许多活性剂,中性形式难以溶解、配制和/或施用于患者或对象。当药物在药物储库中作为非离子化的中性形式具有低溶解度时,难以掺入足够量的溶解形式以在治疗水平下递送多天。此外,溶解的活性剂可在溶剂化,涂覆和干燥过程中以大晶体重结晶。而且,许多活性剂在中性形式下比在盐形式中更不稳定。

[0006] 本领域需要用于透皮递送活性剂的改进的组合物,装置,贴剂,系统和方法,其解决了这些缺点。

发明内容

[0007] 以下方面以及下文描述和说明的其实施方式是示例性和说明性的,不限制范围。

[0008] 在一个方面,提供了用于透皮递送的组合物。该组合物包含药物储库,所述药物储库包含盐形式的活性剂和质子接受和/或质子供给实体。

[0009] 在一个方面,提供了用于透皮递送的组合物。该组合物包含药物储库,所述药物储库包含胺盐形式的活性剂和质子接受实体。

[0010] 在一个实施方案中,活性剂是多奈哌齐、卡巴拉汀、美金刚、芬戈莫德或坦索罗辛。

[0011] 在一个实施方案中,药物储库包含约1-70重量%的活性剂。

[0012] 在另一个实施方案中,质子接受实体是质子接受聚合物。

[0013] 在另一个实施方案中,质子接受实体是胺官能化的聚苯乙烯微球或基于甲基丙烯酸

酸二甲基氨基乙酯的丙烯酸酯。

[0014] 在又一个实施方案中,质子接受实体是碳酸氢钠。在其他实施方案中,质子接受实体不包括碳酸氢钠。

[0015] 在另一个实施方案中,药物储库包含约0.5-35重量%的质子接受实体。

[0016] 另一方面,用于透皮递送的组合物包含药物储库,所述药物储库包含酸盐形式的活性剂和质子供给聚合物。

[0017] 在一个实施方案中,活性剂是酸盐药物,其选自:阿仑膦酸钠、特普替尼钠(tresprostinil sodium)、双氯芬酸钠、萘普生钠和酮洛芬钠。

[0018] 在一个实施方案中,药物储库包含约5-35重量%的活性剂。

[0019] 在另一个实施方案中,质子供给聚合物是基于甲基丙烯酸的阴离子共聚物或羧化聚苯乙烯微球。

[0020] 在另一个实施方案中,药物储库包含约0.5-35重量%的质子供给聚合物。

[0021] 在另一个实施方案中,组合物可进一步包含选自水、醇、甘油、丙二醇、乙二醇、二甲亚砜和N-甲基吡咯烷酮的盐形式增溶剂。

[0022] 在一个实施方案中,药物储库包含最高至15重量%的盐形式增溶剂。

[0023] 在一个实施方案中,组合物可进一步包含选自下组的中性形式增溶剂:脂肪酸酯、二羧酸酯、甘油酯、乳酸酯、脂肪醇、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、乳酸月桂酯、丙二醇单月桂酸酯、琥珀酸二甲酯、月桂醇和油醇。

[0024] 在另一个实施方案中,药物储库包含最高至15重量%的中性形式增溶剂。

[0025] 在另一个实施方案中,组合物可包含选自二羧酸酯、己二酸酯、癸二酸酯、马来酸酯、三羧酸酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、甘油酯和甘油三乙酸酯的增塑剂。

[0026] 在另一个实施方案中,药物储库包含最高至20重量%的增塑剂。

[0027] 在另一个实施方案中,组合物包含选自交聚维酮和胶体二氧化硅的添加剂。

[0028] 在另一个实施方案中,药物储库包含最高至25重量%的所述添加剂。

[0029] 在另一个实施方案中,药物储库包含选自丙烯酸酯、聚异丁烯、硅氧烷粘合剂和苯乙烯嵌段共聚物基粘合剂的粘合剂。

[0030] 在一个实施方案中,药物储库包含最高至65重量%的粘合剂。

[0031] 在另一方面,提供了透皮贴剂,所述透皮贴剂包含如本文所述的药物储库层,背衬层和接触粘合剂层。

[0032] 在一个实施方案中,背衬层是闭塞性聚合物膜。

[0033] 在一个实施方案中,接触粘合剂层包含选自丙烯酸酯、聚异丁烯、硅氧烷粘合剂和苯乙烯嵌段共聚物基粘合剂的粘合剂。

[0034] 在一个实施方案中,透皮贴剂还包含在药物储库和接触粘合剂层之间的非织造联接层。

[0035] 在一个实施方案中,透皮贴剂还包含在药物储库和接触粘合剂层之间的速率控制膜。

[0036] 在一个实施方案中,透皮贴剂包含至少两个药物储库层。

[0037] 在另一个实施方案中,所述至少两个药物储库层由非织造联接层隔开。

附图说明

[0038] 图1-3是透皮贴剂构造的示例性实施方案的图示。

[0039] 图4是在具有根据实施例1(正方形),实施例2(三角形)和实施例(圆圈)的制剂的装置的体外皮肤渗透试验中,多奈哌齐透皮递送装置的平均皮肤通量,单位微克/平方厘米·小时($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$),在体外作为时间的函数(小时)的图。

[0040] 图5是在具有根据实施例4的制剂的装置的体外皮肤渗透试验中,美金刚透皮递送装置的平均皮肤通量($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$)在体外作为时间的函数(小时)的图。

具体实施方式

[0041] I. 定义

[0042] 现在将在下文中更全面地描述各个方面。然而,这类方面可以按多种不同的形式实施,不应当理解为限于本文提出的实施方式;而是,提供这些实施方式使揭示的内容能够透彻而完整,且能够向本领域技术人员完全地展示其范围。

[0043] 本文描述的组合物,装置和方法不限于本文所述的特定聚合物,赋形剂,交联剂,添加剂,制造方法或粘合剂产品。应当理解,这里使用的特定术语是为了描述特定实施例的目的,而不是限制性的。

[0044] 当提供一个数值范围时,应理解在本发明的范围内包括该范围上下限之间的每一个中间值,以及在该提到的范围内的任何其它所提到的或中间的数值。例如,如果说明 $1\mu\text{m}$ 至 $8\mu\text{m}$ 的范围,其旨在表明也公开了 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $4\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $6\mu\text{m}$ 和 $7\mu\text{m}$,以及大于或等于 $1\mu\text{m}$ 的值的范围和小于或等于 $8\mu\text{m}$ 的值的范围。

[0045] 除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一”,“一个”和“该”包括复数指示物。因此,例如,“聚合物”包括单种聚合物以及两种或多种相同或不同的聚合物,“溶剂”包括单种溶剂以及两种或多种相同或不同的溶剂,等。

[0046] 使用顺序或重要性的术语,包括“第一”和“第二”,是为了区分和识别单个元素,除非通过上下文清楚地指出,否则不表示或暗示特定的顺序或重要性。

[0047] 如本文所用的术语“活性剂”是指适于局部或透皮给药并诱导所需效果的化学物质或化合物。该术语包括治疗有效的,预防有效的和美容有效的试剂。术语“活性剂”,“药物”或“治疗剂”在本文中可互换使用。

[0048] 如本文所述的“粘合剂基质”包括一体制成的基质,例如,通过溶剂浇铸或挤出制成的基质,以及形成为两个或更多个部分然后压制或连接在一起的基质。

[0049] 本文所用的术语“皮肤”是指皮肤或粘膜组织,包括具有粘膜衬里的体腔内表面。术语“皮肤”应解释为包括“粘膜组织”,反之亦然。

[0050] 如本文所用的术语“治疗有效量”是指无毒但足以提供所需治疗效果的活性剂的量。“有效”的量将因对象而异,取决于个体的年龄和一般状况,具体的一种或多种活性剂等,如本领域技术人员已知的那样。

[0051] 本文所用的术语“透皮”或“透皮递送”是指将活性剂施用于个体的体表,使得药剂通过体表(例如通过皮肤)进入个体的血流。术语“透皮”旨在包括经粘膜给药,即将药物施用于个体的粘膜(例如,舌下、颊、阴道、直肠等)表面,使得药剂穿过粘膜组织进入个体的血流。

[0052] II. 组合物/装置

[0053] 提供组合物和/或装置用于透皮给予活性剂。组合物可以用于装置、贴剂和/或系统中,用于透皮递送一种或多种活性剂。考虑本文所述的组合物用于本文所述的透皮递送系统,装置,贴剂和/或方法。

[0054] 用于透皮递送的活性剂通常以其中性形式提供,因为中性形式通常比相应的盐形式更具皮肤渗透性。然而,许多活性剂难以以中性形式足量溶解,难以以稳定的速率以中性形式给药多天,和/或中性形式比盐形式稳定性差。因此,本发明涵盖了某些活性剂更适合以其盐形式给药的认知。

[0055] 通常,本文所述的组合物提供其盐形式的活性剂和至少一种质子供给或质子接受实体。质子供体或质子接受实体促进活性剂从盐转化为其中性形式,以改善活性剂的皮肤渗透性。在一些实施方案中,组合物含有一种或多种另外的成分(例如,增溶剂,增塑剂,基质改性添加剂和/或粘合剂)。在一些实施方案中,本文所述的活性剂组合物可以以透皮药物递送装置的形式提供,例如贴剂。

[0056] A. 用于透皮递送活性剂的组合物

[0057] 在第一方面,提供了包含层或基质的组合物,所述层或基质包含粘合剂,至少一种活性剂的盐形式和至少一种质子接受或质子供给实体。通常,所提供的活性剂的盐形式将与所提供的质子接受或质子供给实体反应,以产生比盐形式更具皮肤渗透性的中性形式的活性剂。在一些实施方案中,粘合剂组合物可包含一种或多种另外的成分,其使得中性形式的活性剂以特定和/或所需的速率产生。在一些实施方案中,这种组合物可提供相对恒定的活性剂活性。

[0058] 该组合物可进一步包含以下一种或多种:一种盐形式增溶剂(总计0-50重量%),一种中性形式增溶剂(总计0-50重量%),一种用于质子接受实体和/或质子供给实体的增塑剂(总计0-50重量%),基质改性添加剂(总计0-50重量%)和粘合剂聚合物(总计0-95重量%)。

[0059] 应理解,本文所述的所有重量%可指组合物的湿重或干重。

[0060] 在一些实施方案中,组合物包含分散在药物储库中的一种或多种活性剂的盐形式的微粉化颗粒。在一些实施方案中,至少一种活性剂的盐形式在药物储库中的含量为约1-70重量%,约1-50重量%,约1-35重量%,约1-25重量%,约2-70重量%,约2-50重量%,约2-35重量%,约5-70重量%,约5-50重量%,约5-35重量%,约5-30重量%,约5-25重量%,约5-20重量%,约5-15重量%,约5-10重量%,约10-35重量%,约10-30重量%,约10-25重量%,约10-20重量%,约10-15重量%,约20-35重量%,约20-30重量%,约20-25重量%,约25-35重量%,约25-30重量%,或约30-35重量%。

[0061] 在一些实施方案中,药物储库还包含对活性剂的盐形式具有有限的溶解度的增溶剂(“盐形式增溶剂”)。在一些实施方案中,活性剂的盐形式的微粉化颗粒将在盐形式增溶剂中离子化。在一些实施方案中,微粉化盐形式颗粒将与溶解的离子化盐形式保持平衡。在一些实施方案中,盐形式增溶剂对微粉化盐颗粒仅具有有限的溶解度,使得平衡有利于微粉化盐颗粒而不是溶解的离子化盐形式。

[0062] 在一些实施方案中,盐形式增溶剂对盐的溶解度为至少约0.1重量%,至少约0.2重量%,至少约0.3重量%,至少约0.4重量%,至少约0.5重量%,或至少约1.0重量%。在一

些实施方案中,盐形式增溶剂对盐的溶解度小于30重量%或小于约25重量%或20重量%。

[0063] 在一些实施方案中,盐形式增溶剂是质子溶剂(例如,具有与氧结合的氢原子(例如,如在羟基中)或氮的溶剂(例如,在胺基中),和/或任何含有不稳定质子的溶剂)。示例性的盐形式增溶剂包括但不限于:水,醇(例如乙醇,甲醇等),甘油,丙二醇,乙二醇,二甲亚砜,N-甲基吡咯烷酮和/或其组合。

[0064] 在一些实施方案中,药物储库包含约0-50重量%,约0-20重量%,约0-10重量%,约0-5重量%,约1-50重量%,约1-20重量%,约2-50重量%,约2-20重量%,约5-50重量%,约5-20重量%,约5-15重量%,约5-10重量%,或约10-15重量%的至少一种盐形式增溶剂。

[0065] 在一些实施方案中,溶解的离子化盐形式将与基质中存在的质子接受实体(对于胺药物盐)或质子供给实体(对于羧酸药物盐)反应。通常,质子接受实体具有伯、仲或叔胺基团。通常,质子供给实体具有羧基。在一些实施方案中,质子接受实体和/或质子供给实体溶解并混杂在药物储库中。在一些实施方案中,质子接受实体和/或质子供给实体分散为细颗粒。在一些实施方案中,质子接受实体和/或质子供给实体被增塑。

[0066] 在一些实施方案中,药物储库包含约0.5-30重量%,约1-30重量%,约5-30重量%,约10-30重量%,约15-30重量%,约20-30重量%,约25-30重量%,约0.5-25重量%,约1-25重量%,约5-25重量%,约10-25重量%,约15-25重量%,约20-25重量%,约0.5-20重量%,约1-20重量%,约5-20重量%,约10-20重量%,约15-20重量%,约0.5-15重量%,约1-15重量%,约5-15重量%,约10-15重量%,约0.5-10重量%,约1-10重量%,约5-10重量%,约0.5-5重量%,或约1-5重量%的至少一种质子接受实体或至少一中质子供给实体。

[0067] 在一些实施方案中,质子接受实体或质子供给实体是聚合物。在一些实施方案中,质子接受实体是胺官能聚合物。示例性的质子接受聚合物包括但不限于胺官能化的聚苯乙烯微球,基于甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的丙烯酸酯(例如 EUDRAGIT[®] EP0 或 EUDRAGIT[®] E100),和/或它们的组合。在一些实施方案中,给质子实体是羧基官能聚合物。示例性的质子供给聚合物包括但不限于:基于甲基丙烯酸和聚丙烯酸的阴离子共聚物(例如,EUDRAGIT[®] L100, EUDRAGIT[®] L100-55, EUDRAGIT[®] S100),羧化聚苯乙烯微球,和/或它们的组合。

[0068] 在一些实施方案中,盐形式的活性剂与质子接受聚合物或质子供给聚合物的反应将产生皮肤可渗透的中性形式的活性剂和固体聚合物。当中性活性剂被消耗(通过扩散到皮肤中)并且聚合物在基质中作为固相分离时,反应继续向前推进,保持中性形式的相对稳定的浓度和/或活性。

[0069] 在一些实施方案中,胺药物盐的质子接受实体是具有温和碱性的无机盐,其pKa低于胺药物盐的pKa。例如,碳酸氢钠的pKa=6.4,低于大多数胺盐药物。在一些实施方案中,胺药物盐的质子接受实体是碳酸氢钠。在这样的实施方案中,反应产物包括皮肤可渗透的中性形式的活性剂,水和二氧化碳。当中性活性剂和CO₂被消耗时(分别通过扩散到皮肤中和逸出的气体),反应继续向前推进,保持中性形式的相对稳定的浓度和/或活性。

[0070] 在一些实施方案中,组合物还包含一种或多种用于中性形式的活性剂的增溶剂(“中性形式增溶剂”)。在一些实施方案中,中性形式增溶剂有助于确保中性活性剂一旦形成,可以持续足够长的时间以扩散到皮肤中。

[0071] 在一些实施方案中,中性形式增溶剂对中性形式的活性剂具有至少约0.1重量%的溶解度。在一些实施方案中,中性形式增溶剂对中性形式的活性剂的溶解度小于30重量%。

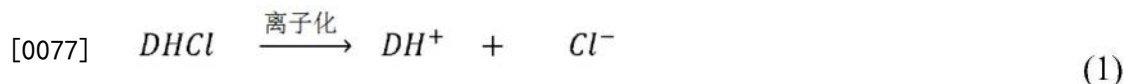
[0072] 在一些实施方案中,示例性中性形式增溶剂通常包括但不限于:脂肪酸酯,乳酸酯,二羧酸酯,柠檬酸酯,甘油酯,脂肪醇和/或其组合。在一些实施方案中,示例性中性形式增溶剂包括但不限于:脱水山梨糖醇单油酸酯,脱水山梨糖醇单月桂酸酯(Span 20),丙二醇单月桂酸酯,月桂醇乳酸酯,琥珀酸二甲酯,柠檬酸三乙酯,甘油三乙酸酯,月桂醇,油醇,和/或它们的组合。

[0073] 在一些实施方案中,药物储库包含约0-40重量%,约0-30重量%,约0-20重量%,约0-15重量%,约0-10重量%,约0-5重量%,约1-40重量%,约1-30重量%,约1-20重量%,约2-40重量%,约2-30重量%,约2-20重量%,约5-20重量%,约1-15重量%,约2-15重量%,约5-15重量%,约5-10重量%,或约10-15重量%的至少一种中性形式增溶剂。

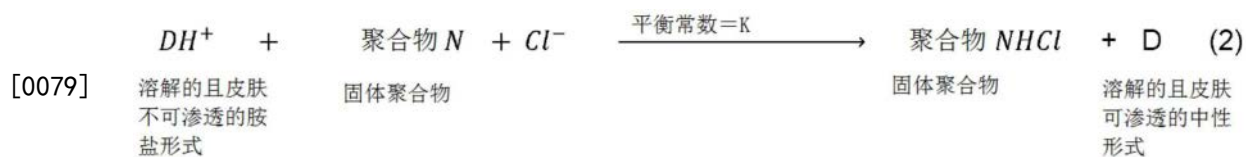
[0074] 在一些实施方案中,活性剂包括胺盐药物或酸盐药物。

[0075] 在一些实施方案中,活性剂是胺盐药物。在一些实施方案中,胺盐药物在药物储库中的溶解度为至少约0.1mg/g,至少约0.2mg/g,至少约0.3mg/g,至少约0.4mg/g,至少约0.5mg/g,或至少约1.0mg/g。在一些实施方案中,胺盐药物在药物储库中的溶解度小于约100mg/g。示例性的胺盐药物包括但不限于:多奈哌齐,卡巴拉汀,美金刚,坦索罗辛,罗替戈汀,芬太尼,依他普仑(escitalopram),罗匹尼罗,普拉克索,丁丙诺啡,芬戈莫德和利多卡因。

[0076] 在一些实施方案中,将微粉化的胺盐形式的活性剂分散在基质中,所述基质还包含至少一种盐形式增溶剂。盐形式的活性剂("DHCl")部分溶解并离子化,如公式1所示:



[0078] 在一些实施方案中,溶解的离子化的活性剂("DH⁺")与质子接受胺聚合物("聚合物N")相互作用,如公式2所示。当中性形式的活性剂("D")通过扩散被消耗时,反应继续向前推进形成D。



[0080] 在一些实施方案中,反应副产物("聚合物NHCl")在基质中作为固相被分离。在一些实施方案中,中性形式的活性剂("D")通过扩散进入皮肤而被消耗。

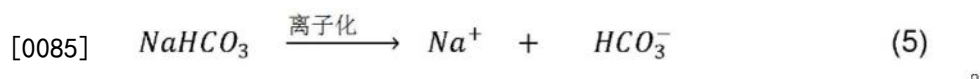
[0081] 由于质子从DH⁺(平衡反应(2)中溶解的离子化的活性剂)分离,平衡常数如公式3所示:

$$[0082] \quad K = \frac{[D]}{[DH^+]} \quad (3)$$

[0083] 在一些实施方案中,pKa低于胺盐药物的碱性无机盐也可用于产生中性形式的药物。例如,碳酸/碳酸氢钠的pKa=6.4。在一些实施方案中,碳酸氢钠可用作胺盐药物的质子接受实体。在一个实施方案中,亚硫酸氢钠(sodium bisulfite)是胺盐药物的质子接受实

体。

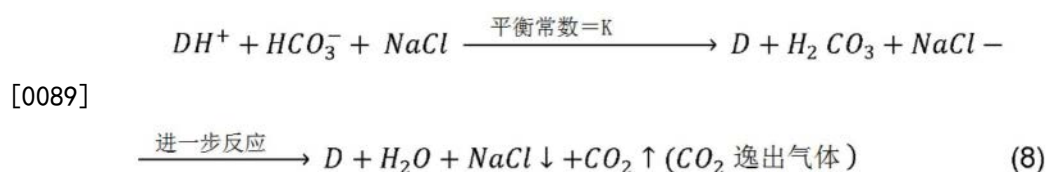
[0084] 碳酸氢钠的离子化如公式5所示,产生钠离子和碳酸氢根离子:



[0086] 盐形式的活性剂(“DHC1”)部分溶解并离子化,如公式6所示:



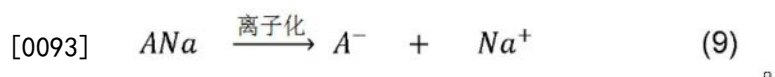
[0088] 在一些实施方案中,碳酸氢根离子接受来自胺盐药物的质子以形成碳酸。碳酸分解成水和二氧化碳,二氧化碳从贴剂中逸出。当二氧化碳逸出并且中性活性剂“D”通过扩散进入皮肤而被消耗时,公式(8)的平衡向右移动(继续形成中性药物“D”)。



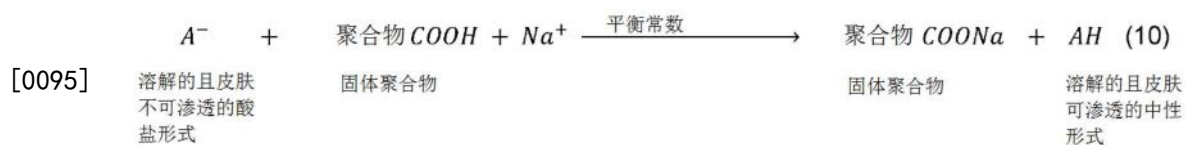
$$[0090] \quad K = \frac{[D]}{[DH^+][HCO_3^-]} \quad (8)$$

[0091] 在一些实施方案中,活性剂是酸盐药物。在一些实施方案中,酸盐药物在药物储库中的溶解度为至少约0.1mg/g,至少约0.2mg/g,至少约0.3mg/g,至少约0.4mg/g,至少约0.5mg/g,或至少约1.0mg/g。在一些实施方案中,酸盐药物在药物储库中的溶解度小于约100mg/g。示例性酸式盐药物包括但不限于:阿仑膦酸钠、特普替尼钠(tresprostini sodium)、双氯芬酸钠、酮洛芬钠等。

[0092] 在一些实施方案中,将微粉化的酸盐形式的活性剂分散在基质中,所述基质还包含至少一种盐形式增溶剂。盐形式的活性剂(“ANa”)部分溶解并离子化,如公式9所示:



[0094] 在一些实施方案中,溶解的离子化的活性剂(“A”)与质子供给聚合物(“聚合物COOH”)相互作用,如公式10所示。当中性形式的活性剂(“AH”)通过扩散被消耗时,反应继续向前推进形成AH。



[0096] 在一些实施方案中,反应副产物(聚合物“COONa”)在基质中作为固相分离。在一些实施方案中,中性形式的活性剂(“AH”)通过扩散进入皮肤而被消耗。”

[0097] 因为公式10中的反应副产物作为固相被分离,所以平衡常数表示为等式11:

$$[0098] \quad K = \frac{[AH]}{[A^-]} \quad (11)$$

[0099] 在一些实施方案中,用于透皮递送活性剂的组合物还包含一种或多种用于质子接受或质子供给实体的增塑剂。在一些实施方案中,已经存在于组合物中的盐形式增溶剂和/或中性形式增溶剂也可以用作质子接受或质子供给实体的增塑剂。在一些实施方案中,组

合物中还包含不用作盐形式和/或中性形式增溶剂的增塑剂。示例性的增塑剂包括但不限于：二羧酸酯(例如己二酸酯,癸二酸酯,马来酸酯等),三羧酸酯(例如柠檬酸三乙酯,柠檬酸三丁酯等),甘油酯(例如甘油三乙酸酯等)和/或它们的组合。

[0100] 在一些实施方案中,粘合剂基质或药物储库包含约0-20重量%,约0-15重量%,约0-10重量%,约0-5重量%,约5-20重量%,约5-15重量%,约5-10重量%,约10-20重量%,约10-15重量%,或约15-20重量%的至少一种增塑剂。

[0101] 在一些实施方案中,用于透皮递送活性剂的组合物还包含至少一种添加剂,也称为基质改性添加剂。在一些实施方案中,基质改性添加剂改变所述活性剂组合物的内聚力和/或扩散性。在一些实施方案中,基质改性添加剂可以吸收在闭塞条件下从皮肤散出的水分和/或水,这改善了对皮肤的粘附。在一些实施方案中,基质改性添加剂有利于药物储库的均质化。示例性基质改性添加剂包括但不限于:交聚维酮(KOLLIDON[®] CL-M等),交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP),可溶性聚乙烯吡咯烷酮(PVP),热解法二氧化硅,胶体二氧化硅,纤维素衍生物(例如羟丙基纤维素(HPC),羟乙基纤维素(HEC)),聚丙烯酰胺,聚丙烯酸,聚丙烯酸盐,粘土(例如高岭土,膨润土等),溶解二氧化硅,和/或它们的组合。示例性的市售热解二氧化硅产品是AEROSIL[®] 200P,一种无定形无水胶体二氧化硅(Evonik Industries)。另一种示例性的热解法二氧化硅产品是Cab-O-Sil[®] (马萨诸塞州波士顿的卡博特公司(Cabot Corporation, Boston, Mass.))。

[0102] 在一些实施方案中,粘合剂基质包含约0-25重量%,约0-20重量%,约0-15重量%,约0-10重量%,约0-5重量%,约5-25重量%,约5-20重量%,约5-15重量%,约5-10重量%,约10-25重量%,约10-20重量%,约10-15重量%,约15-25重量%,约15-20重量%,或约20-25重量%的至少一种粘合剂基质改性添加剂。

[0103] 在一些实施方案中,用于透皮递送活性剂的组合物还包含粘合剂或粘合剂聚合物。示例性的粘合剂或粘合剂聚合物包括但不限于:丙烯酸酯,聚异丁烯,硅氧烷粘合剂,基于苯乙烯嵌段共聚物的粘合剂和/或它们的组合。在一些实施方案中,质子接受和/或质子供给聚合物在盐形式和/或中性形式增溶剂存在下是可成膜的。在这种实施方案中,组合物可不需要单独的粘合剂聚合物。

[0104] 在一些实施方案中,药物储库包含约0-65重量%,约0-60重量%,约0-55重量%,约0-50重量%,约0-45重量%,约0-40重量%,约0-35重量%,约0-30重量%,约0-25重量%,约0-20重量%,约0-15重量%,约0-10重量%,约0-5重量%,5-65重量%,约5-60重量%,约5-55重量%,约5-50重量%,约5-45重量%,约5-40重量%,约5-35重量%,约5-30重量%,约5-25重量%,约5-20重量%,约5-15重量%,约5-10重量%,10-65重量%,约10-60重量%,约10-55重量%,约10-50重量%,约10-45重量%,约10-40重量%,约10-35重量%,约10-30重量%,约10-25重量%,约10-20重量%,约10-15重量%,15-65重量%,约15-60重量%,约15-55重量%,约15-50重量%,约15-45重量%,约15-40重量%,约15-35重量%,约15-30重量%,约15-25重量%,约15-20重量%,20-65重量%,约20-60重量%,约20-55重量%,约20-50重量%,约20-45重量%,约20-40重量%,约20-35重量%,约20-30重量%,约20-25重量%,25-65重量%,约25-60重量%,约25-55重量%,约25-50重量%,约25-45重量%,约25-40重量%,约25-35重量%,约25-30重量%,30-65重量%,约30-60重

量%，约30-55重量%，约30-50重量%，约30-45重量%，约30-40重量%，约30-35重量%，35-65重量%，约35-60重量%，约35-55重量%，约35-50重量%，约35-45重量%，约35-40重量%，40-65重量%，约40-60重量%，约40-55重量%，约40-50重量%，约40-45重量%，45-65重量%，约45-60重量%，约45-55重量%，约45-50重量%，50-65重量%，约50-60重量%，约50-55重量%，55-65重量%，约55-60重量%，或约60-65重量%的至少一种粘合剂聚合物。

[0105] 该组合物还可包括其它常规添加剂，例如粘合剂，抗氧化剂，交联剂，固化剂，pH调节剂，颜料，染料，折射颗粒，导电物质，抗微生物剂，遮光剂，胶凝剂，粘度调节剂，增稠剂，稳定剂等，如本领域已知的那样。在需要减少或消除粘附的那些实施方案中，也可以使用常规的防粘剂。在一些实施方案中，包括诸如抗微生物剂的试剂以防止在储存时变质，例如抑制微生物如酵母和霉菌的生长。合适的抗微生物剂通常选自：对羟基苯甲酸的甲酯和丙酯（即对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯），苯甲酸钠，山梨酸，咪唑脲及它们的组合。选择这些添加剂及其量，使得它们不会显著干扰粘合剂和/或活性剂的所需化学和物理性质。

[0106] 组合物还可含有减轻刺激的添加剂，以尽可能降低或消除由活性剂，质子供给或质子接受实体，盐形式增溶剂，中性形式增溶剂，增塑剂，基质改性添加剂，粘合剂和/或组合物的其他组分引起的皮肤刺激和/或皮肤损伤的可能性。合适的减轻刺激的添加剂包括例如：皮质类固醇； α -生育酚；单胺氧化酶抑制剂，特别是苯基醇，如2-苯基-1-乙醇；甘油；水杨酸和水杨盐/酯；抗坏血酸和抗坏血酸盐/酯；离子载体，例如莫能菌素等；两亲胺；氯化铵；N-乙酰半胱氨酸；顺式尿酸；辣椒素；氯喹；和/或它们的组合。

[0107] 还提供了制备或制造活性剂组合物的方法。示例性方法在实施例部分中列出。制备活性剂组合物的方法通常包括将5-35重量%的活性剂与0.5-30重量%的质子接受或质子供给实体混合，任选地与0-15重量%的盐形式增溶剂，0-15重量%的中性形式的增溶剂，0-25重量%的基质改性添加剂，0-20重量%的增塑剂，0-65重量%的粘合剂聚合物，和/或它们的组合一起。

[0108] B. 透皮装置

[0109] 在某些方面，本文所述的组合物以透皮装置（例如贴剂）提供。通常，透皮贴剂包括背衬层，至少一个药物储库和接触粘合剂层。应当理解，药物储库和接触粘合剂层可以是包含粘合剂和药物的单层或基质的形式。在一些实施方案中，透皮贴剂还包括一种或多种剥离衬垫，联接层，速率控制膜和/或前述的各种组合。

[0110] 在一些实施方案中，透皮贴剂包括一种或多种以下组分：背衬层，药物储库，接触粘合剂层，剥离衬垫，联接层，速率控制膜和/或前述的各种组合。

[0111] 示例性透皮贴剂显示在图1-3中。图1显示了示例性透皮贴剂10，其包括背衬层12，由非织造联接层或速率控制膜18分开的多个药物储库14, 16，接触粘合剂层20和剥离衬垫22。该特定实例提出了由联接层或速率控制膜18分隔开的多个药物储库，但在一些实施方案中，多个粘合剂层可以彼此直接接触而没有联接层，例如任选的联接层19。在透皮贴剂包含多个药物储库的这种实施方案中，每个药物储库可包含相同或不同的活性剂。在透皮贴剂包含多个药物储库的这种实施方案中，每个药物储库可包含不同浓度的相同活性剂。

[0112] 图2显示了示例性透皮贴剂30，其包括背衬层32，药物储库34，联接层或速率控制膜36，接触粘合剂层38和剥离衬垫39。

[0113] 图3显示了示例性透皮贴剂40,其包括背衬层42,药物储库44,接触粘合剂层46和剥离衬垫48。

[0114] 在一些实施方案中,背衬层提供用于保持或支撑粘合剂层的结构元件。背衬层可以由本领域已知的任何合适的材料形成。在一些实施方案中,背衬层是闭塞的。在一些实施方案中,背衬层优选是不可渗透的或基本上不可渗透水分。在一个示例性实施方案中,阻挡层的MVTR(湿气透过率)小于约 $50\text{g/m}^2\cdot\text{天}$ 。在一些实施方案中,背衬层优选是惰性的和/或不吸收包括活性剂在内的粘合剂层的组分。在一些实施方案中,背衬层优选防止粘合剂层的组分通过背衬层释放。背衬层可以是柔性的或非柔性的。背衬层优选地至少部分是柔性的,使得背衬层能够至少部分地贴合施加贴剂的皮肤的形状。在一些实施方案中,背衬层是柔性的,使得背衬层符合施用贴剂的皮肤的形状。在一些实施方案中,背衬层足够柔韧以随着运动(例如皮肤运动)而在施用部位保持接触。通常,用于背衬层的材料应该允许装置遵循皮肤或其他应用部位的轮廓并且舒适地佩戴在皮肤区域上,例如在关节或其他弯曲部位,这些区域通常受到机械应变,装置很少或不可能由于皮肤和装置的柔韧性或弹性的差异而脱离皮肤。

[0115] 在一些实施方案中,背衬层由膜,非织造织物,织造织物,层压材料及其组合中的一种或多种形成。在一些实施方案中,该膜是由一种或多种聚合物组成的聚合物膜。合适的聚合物是本领域已知的,包括但不限于:弹性体,聚酯,聚乙烯,聚丙烯,聚氨酯,聚醚酰胺和/或其组合。在一些实施方案中,背衬层由聚对苯二甲酸乙二醇酯,各种尼龙,聚丙烯,金属化聚酯膜,聚偏二氯乙烯和铝箔和/或其组合中的一种或多种形成。在一些实施方案中,背衬层是由一种或多种聚酯形成的织物,所述聚酯例如聚对苯二甲酸乙二醇酯,聚氨酯,聚乙酸乙烯酯,聚偏二氯乙烯,聚乙烯和/或其组合。在一个特定但非限制性的实施方案中,背衬层由聚酯薄膜层压材料形成。示例性的特定聚酯薄膜层压材料包括但不限于:聚乙烯和/或聚酯层压材料,例如以Scotchpak™#9723,Scotchpak™#1012等名称销售的那些。

[0116] 在一些实施方案中,药物储库通常包含盐形式的活性成分(总计5-35重量%),至少一种盐形式增溶剂(总计0-20重量%),至少一种中性形式增溶剂(总计0-20重量%),至少一种质子接受实体和/或质子供给实体(总计0.5-30重量%),任选地至少一种用于质子接受实体和/或质子供体实体的增塑剂(总计0-20重量%),基质改性添加剂(总计0-25重量%)和任选的粘合剂聚合物(总计0-65重量%)。在一些实施方案中,药物储库包含本文所述的任何用于透皮递送的组合物,例如,在实施例和第II.A节中所述。

[0117] 通常,联接层包括非织造织物和/或速率控制聚合物膜。

[0118] 在一些实施方案中,装置还包括在药物储库层内或药物储库层之间的一个或多个织物或联接层。应当理解,可以在各层中的一个、一些或全部之间包括联接层。在一些实施方案中,联接层可用于增加装置各层之间的粘结。联接层通过提供聚合物结合的化学基团可增加粘结。在一些实施方案中,联接层可用作粘合剂基质层的隔离。

[0119] 在一些实施方案中,联接层不影响活性剂从粘合剂层的释放速率。在一些实施方案中,联接层可包括非织造薄膜,所述非织造薄膜包括但不限于非织造聚酯(例如REEMAY®),多孔聚乙烯薄膜(DELNET®),尼龙,棉等,和/或它们的组合。

[0120] 在一些实施方案中,联接层可包含速率控制聚合物膜。示例性速率控制聚合物膜包括但不限于:微孔聚合物膜,例如CELGARD®2400(微孔聚丙烯),聚乙烯(例如,微孔

聚乙烯), 乙酸乙烯酯聚合物和共聚物, 等等, 和/或它们的组合。通常, 速率控制聚合物膜允许药物实现从药物储库层的速率控制释放。

[0121] 在一些实施方案中, 联接层包含非织造织物并且不包含速率控制聚合物膜。在一些实施方案中, 联接层包含速率控制聚合物膜而不包含非织造织物。在一些实施方案中, 联接层包含非织造织物和速率控制聚合物膜。仅举一个例子, 当联接层嵌入药物储库内以帮助改善药物储库内聚力时, 可以使用非织造织物和速率控制聚合物膜(参见例如图1)。

[0122] 该装置包括至少一个粘合剂层。在一些实施方案中, 至少一个粘合剂层是包含一种或多种如下所述的活性剂的粘合剂基质。粘合剂层可粘附到药物储库, 相邻的粘合剂层, 联接层, 剥离衬垫和/或给药部位的皮肤。在一些实施方案中, 粘合剂层用于将活性剂释放到皮肤上。在一些实施方案中, 药物储库粘合剂和/或接触层粘合剂中的一种或多种由粘合剂基质形成。示例性粘合剂包括但不限于: 丙烯酸酯, 聚异丁烯, 硅氧烷粘合剂, 基于苯乙烯嵌段共聚物的粘合剂等, 和/或它们的组合。

[0123] 在一些实施方案中, 递送系统的药物储库提供活性剂的体外皮肤通量为约0.5-30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ (小时), 持续至少约2天的时间。

[0124] 在一些实施方式中, 剥离衬垫至少部分地与至少一个粘合剂层接触, 以在施用之前保护粘合剂层。剥离衬垫通常是一次性层, 其在将装置应用于治疗部位之前被移除。在一些实施方案中, 剥离衬垫不吸收粘合剂层的组分, 包括活性剂。在一些实施方案中, 剥离衬垫对粘合剂层的组分(包括活性剂)是不可渗透的, 并且防止粘合剂层的组分通过剥离衬垫释放。在一些实施方案中, 剥离衬垫由薄膜, 非织造织物, 织造织物, 层压材料及其组合中的一种或多种形成。在一些实施方案中, 剥离衬垫是涂有硅氧烷的聚合物膜或纸。在一些非限制性实施方案中, 剥离衬垫是涂有硅氧烷的聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)薄膜, 碳氟化合物薄膜, 涂有碳氟化合物的PET薄膜和/或它们的组合。

[0125] 透皮装置和系统(例如贴剂)可通过本领域已知的任何合适方法制备。在一些一般的实施方案中, 透皮装置通过将适量的粘合剂聚合物组合物(含或不含活性剂)涂布到基材如剥离衬垫或背衬层上来制备。在一些实施方案中, 将粘合剂聚合物组合物涂覆到剥离衬垫上。在一些实施方案中, 将粘合剂聚合物组合物涂覆到基材或衬垫上至所需厚度。本领域技术人员可以至少基于耐磨性和/或所需剂量的考虑来确定装置和/或药物储库的厚度和/或尺寸。应当理解, 由于施用部位的可用尺寸和施用部位的使用(例如, 需要支持移动的灵活性), 装置的施用部位将影响可穿戴性考虑因素。在一些实施方案中, 装置和/或药物储库的厚度为约25-500 μm 。将粘合剂聚合物组合物和基材至少部分干燥以除去任何溶剂。将剥离衬垫或背衬层施加到基材的相对侧。在基材不是剥离衬垫或背衬层的情况下, 可用适当的剥离衬垫或基材代替该基材。在包括多个粘合剂聚合物层的实施方案中, 将第一粘合剂聚合物组合物施加或涂覆到基材上, 将联接层材料施加到该制剂上, 并将第二粘合剂聚合物组合物施加到联接层材料上。可使用本领域已知的任何合适方法层压粘合剂聚合物组合物和联接层。在一些实施方案中, 将粘合剂层涂覆到单独的基材或衬垫上, 然后连接以形成透皮递送装置。在递送装置包括储库粘合剂层和接触粘合剂层的情况下, 可以将粘合剂聚合物组合物涂覆到基材或衬里上并层压。应当理解, 可以在层压各层之前干燥任何或所有粘合剂聚合物组合物层。

[0126] III. 治疗方法

[0127] 在另一个方面,提供了通过本文所述的透皮组合物、装置和/或系统透皮施用至少一种活性剂来治疗疾病、病症和/或病症的方法,并且描述了若干非限制性示例性实施方案。

[0128] 在一些实施方案中,包含哌甲酯(RITALIN®)作为活性剂的组合物用于治疗注意力缺陷多动障碍(ADHD),发作性睡病和/或抑郁症,例如通过透皮贴剂给予哌甲酯。FDA批准了2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg, 18mg, 20mg, 27mg, 30mg, 36mg, 40mg, 50mg, 54mg和60mg的哌甲酯剂量。

[0129] 在其他实施方案中,本文所述的包含多奈哌齐(ARICEPT)作为活性剂的组合物用于治疗阿尔茨海默病,例如通过透皮贴剂施用多奈哌齐。FDA批准的多奈哌齐剂量为5mg, 7mg, 10mg, 14mg和23mg。在一些实施方案中,本文所述的组合物允许给予对应于FDA批准剂量的剂量。

[0130] 在一些实施方案中,本文所述的包含卡巴拉汀(EXELON®)作为活性剂的组合物用于治疗阿尔茨海默病和/或帕金森病痴呆,例如通过透皮贴剂给予卡巴拉汀。FDA已经批准卡巴拉汀的日剂量为1.5mg, 2.0mg, 3.0mg, 4.5mg, 4.6mg, 6.0mg, 9.0mg, 9.5mg和13.3mg。在一些实施方案中,本文所述的包含美金刚作为活性剂的组合物用于治疗阿尔茨海默病,强迫症,焦虑症,ADHD和阿片类药物依赖性,例如通过透皮贴剂给予美金刚。FDA已批准美金刚的剂量为2mg, 5mg, 7mg, 10mg, 14mg, 21mg和28mg。

[0131] 在一些实施方案中,本文所述的包含坦索罗辛作为活性剂的组合物用于治疗良性前列腺增生和/或急性尿潴留,例如通过透皮贴剂给予坦索罗辛。FDA批准的坦索罗辛的剂量为0.4mg和0.5mg。

[0132] 本文所述的透皮组合物,装置和/或系统可以设计用于长期使用和/或连续给予至少一种活性剂。应当理解,每个透皮装置的活性剂的总剂量将由活性剂的性质,装置的尺寸和/或药物储库内活性剂的负载量决定。在一些实施方案中,透皮装置的施用期为约1-10天,1-7天,1-5天,1-2天,1-3天,1-4天,3-10天,3-7天,3-5天,5-10天和5-7天,包括端值。在一些实施方案中,活性剂在施用期间作为连续和/或持续释放从药物储库中释放。

[0133] IV. 实施例

[0134] 以下实施例本质上是说明性的且绝非限制性的。

[0135] 除非另有说明,否则在下述实施例中使用以下材料:背衬层为SCOTCHPAK™ 9723;剥离衬垫是涂有硅氧烷的聚酯(PET)薄膜;非织造联接层是REEMAY®2250;速率控制膜是CELGARD®2400微孔聚丙烯;接触粘合剂层是丙烯酸酯,聚异丁烯(PIB)和/或硅氧烷粘合剂。

[0136] 实施例1

[0137] 多奈哌齐透皮制剂

[0138] 制备药物储库:

[0139] 将9克EUDRAGIT®EP0(质子接受聚合物)溶解在74.71克乙酸乙酯中。向所得溶液中加入6克甘油三乙酸酯,6克甘油和3克SPAN®20(脱水山梨糖醇单月桂酸酯)并混合。向该混合物中分散12.6克多奈哌齐盐酸盐粉末。向药物分散溶液中加入7.8克KOLLIDON®CL-M后,将混合物充分均质化。向均质化的药物分散体中加入30.89克

DURO-TAK® 387-2287 (固含量50.5%) 并充分混合。将湿粘合剂制剂涂覆在剥离衬垫上, 并使用实验室涂布机(Werner Mathis coater)干燥, 得到 $10\text{mg}/\text{cm}^2$ 的干涂层重量。

[0140] 制备接触粘合剂:

[0141] 将4.00克甘油三乙酸酯与2.00克脱水山梨糖醇单月桂酸酯和34.52克乙酸乙酯混合。加入8克**KOLLIDON® CL-M**后, 将所得混合物均质化。向均质化的混合物中加入51.48克**DURO-TAK® 387-2287** (固含量50.5%) 并充分混合。将湿粘合剂制剂涂覆在剥离衬垫上, 并使用Werner Mathis涂布机干燥, 得到 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 的干涂层重量。

[0142] 层压和模切:

[0143] **CELGARD® 2400** 速率控制膜或 **Reemay® 2250** 层压在药物储库的粘合剂侧。然后将接触粘合剂层压在与药物储库层压的**CELGARD® 2400**膜的顶部。更换药物储库侧的剥离衬垫并与背衬膜层压。将最后的五层层压材料模切成透皮贴剂。

[0144] 体外皮肤通量测试

[0145] 从皮肤银行获得人尸体皮肤并冷冻直至准备使用。解冻后将皮肤置于 60°C 的水中1-2分钟, 并将表皮与真皮小心地分开。表皮立即使用或包裹并冷冻以备后用。

[0146] 使用具有 0.64cm^2 的有效扩散面积的Franz型扩散池进行体外皮肤通量研究。表皮安装在扩散池的供体和受体隔室之间。将透皮递送系统置于皮肤上, 并将两个隔室紧紧地夹在一起。

[0147] 在接收隔室中装入0.01M磷酸盐缓冲液, pH 6.5, 含有0.01%庆大霉素。接收隔室中使用磁力搅拌棒连续搅拌接收隔室中的溶液。温度保持在 $32\pm 0.5^\circ\text{C}$ 。以定期间隔从接收溶液中取出样品, 并用新鲜的磷酸盐缓冲溶液替换接收溶液。使用多奈哌齐的HPLC分析样品中的药物含量。

[0148] 结果以每单位时间每平方厘米通过表皮扩散的药物量计算。每个数据点是扩散细胞的四个复本的平均值。图4显示了根据实施例1配制的多奈哌齐的体外皮肤通量曲线(正方形)。

[0149] 实施例2

[0150] 多奈哌齐透皮制剂

[0151] 制备药物储库:

[0152] 将1.20克**SPAN® 20**溶解在6.00克柠檬酸三乙酯的混合物中, 并与1.80克乳酸月桂酯和89.69克乙酸乙酯混合。加入6.00克甘油并与**SPAN® 20**溶液混合。向该混合物中分散9.00克多奈哌齐盐酸盐和1.82克碳酸氢钠。向药物分散溶液中加入12.00克**KOLLIDON® CL-M**后, 将混合物充分均质化。向均质化的药物分散体中加入43.93克**DURO-TAK® 387-2287** (固含量50.5%) 并充分混合。将湿粘合剂制剂涂覆在剥离衬垫上, 并使用实验室涂布机(Werner Mathis coater)干燥, 得到 $12\text{mg}/\text{cm}^2$ 的干涂层重量。

[0153] 制备接触粘合剂:

[0154] 将0.60克**SPAN® 20** (脱水山梨糖醇单月桂酸酯) 溶解在3.00克柠檬酸三乙酯中, 并与0.9克乳酸月桂酯, 25.45克乙酸乙酯和1.34克异丙醇混合。加入6.00克**KOLLIDON® CL-M**后, 将混合物均质化。向均质化的混合物中加入38.61克**DURO-TAK® 387-2287** (固含

量50.5%)并充分混合。将湿粘合剂制剂涂覆在剥离衬垫上,并使用Werner Mathis涂布机干燥,得到得到 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 的干涂层重量。

[0155] 层压和模切:

[0156] CELGARD®2400 速率控制膜或 Reemay®2250 层压在药物储库的粘合剂侧。然后将接触粘合剂层压在与药物储库层压的 CELGARD®2400膜的顶部。更换药物储库侧的剥离衬垫并与背衬膜层压。将最后的五层层压材料模切成透皮贴剂。

[0157] 体外皮肤通量测试

[0158] 如实施例1中所述测量来自透皮系统的多奈哌齐的体外皮肤通量。图4显示多奈哌齐的体外皮肤通量分布(三角形)。

[0159] 实施例3

[0160] 坦索罗辛透皮制剂

[0161] 制备药物储库:

[0162] 将3.00克 EUDRAGIT®EP0溶解在24.51克乙酸乙酯中。向所得溶液中加入/混合2.00克柠檬酸三乙酯,2.00克甘油和1.00克 SPAN®20(脱水山梨糖醇单月桂酸酯)。向该混合物中分散4.00克盐酸坦索罗辛粉末。向药物分散溶液中加入2.4克 KOLLIDON®CL-M后,将混合物充分均质化。向均质化的药物分散体中加入11.09克 DURO-TAK®387-2287(固含量50.5%)并充分混合。将湿粘合剂制剂涂覆在剥离衬垫上,并使用实验室涂布机(Werner Mathis coater)干燥,得到 $10\text{mg}/\text{cm}^2$ 的干涂层重量。

[0163] 制备接触粘合剂:

[0164] 将3.00克柠檬酸三乙酯与1.50克脱水山梨糖醇单月桂酸酯(SPAN®20)和25.89克乙酸乙酯混合。加入6.00克 KOLLIDON®CL-M后,将混合物均质化。向均质化的混合物中加入38.61克 DURO-TAK®387-2287(固含量50.5%)并充分混合。将湿粘合剂制剂涂覆在剥离衬垫上,并使用Werner Mathis涂布机干燥,得到得到 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 的干涂层重量。

[0165] 层压和模切:

[0166] CELGARD®2400 速率控制膜或 Reemay®2250 层压在药物储库的粘合剂侧。然后将接触粘合剂层压在与药物储库层压的 CELGARD®2400膜的顶部。更换药物储库侧的剥离衬垫并与背衬膜层压。将最后的五层层压材料模切成透皮贴剂。

[0167] 实施例4

[0168] 美金刚透皮制剂

[0169] 制备药物储库:

[0170] 将18.00克 EUDRAGIT®EP0溶解在14.53克乙酸乙酯中。向所得溶液中加入5.00克柠檬酸三乙酯并混合。向所得溶液中加入5.25克美金刚盐酸盐粉末并通过均质化充分分散,然后加入2.50克甘油并混合。向药物分散溶液中加入1.75克 AEROSIL®200P后,将分散混合物充分均质化。向均质化的分散体中加入2.97克 DURO-TAK®387-2287(固含量50.5%)并充分混合。将湿粘合剂制剂涂覆在剥离衬垫上,并使用实验室涂布机(Werner Mathis coater)干燥,得到 $15\text{mg}/\text{cm}^2$ 的干涂层重量。

[0171] 制备接触粘合剂:

[0172] 将3.00克柠檬酸三乙酯与17.26克乙酸乙酯混合。加入4.00克 KOLLIDON® CL-M 后,将混合物均质化。向均质化的混合物中加入25.74克 DURO-TAK® 387-2287 (固含量 50.5%) 并充分混合。将湿粘合剂制剂涂覆在剥离衬垫上,并使用Werner Mathis涂布机干燥,得到得到 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 的干涂层重量。

[0173] 层压和模切:

[0174] 将 CELGARD®2400 速率控制膜层压到药物储库。然后将接触粘合剂层压在与药物储库层压的 CELGARD®2400 膜的另一侧。更换药物储库的剥离衬垫并与背衬膜层压。将最后的五层层压材料模切成透皮贴剂。

[0175] 体外皮肤通量测试

[0176] 如实施例1中所述测量来自透皮系统的美金刚的体外皮肤通量,其中使用LCMS分析从接收溶液中抽取的样品中的美金刚含量。图5显示美金刚的体外皮肤通量分布。

[0177] 实施例5-8

[0178] 其他透皮制剂

[0179] 根据表1中列出的成分和含量以及实施例1中列出的一般方法制备其他制剂。图4显示根据下表1中确定为实施例7的制剂配制的多奈哌齐的通量分布(圆圈)。

[0180] 表1

[0181]

实施例编号-->		1	2	3	4	5	6	7	8
		组合物 (w/w %)							
药物储库	多奈哌齐盐酸盐	21	15	-	-	15	25	24	25.2
	坦索罗辛盐酸盐	-	-	20	-	-	-	-	-
	美金刚盐酸盐				21				
	柠檬酸三乙酯	-	10	10	20	10	10	-	-
	甘油三乙酸酯	10	-	-	-	-	-	10	-
	脱水山梨醇单月桂酸酯	5	2	-	-	5	-	5	-
	乳酸月桂酯	-	3	-	-	-	6	-	5
	琥珀酸二甲酯	-	-	-	-	-	-	-	5
	甘油	10	10	10	10	10	10	10	-
	二甲亚砜	-	-	-	-	-	-	-	1
	EUDRAGIT EPO	15	-	15	36	-	17.7	17	17.8
	碳酸氢钠	-	3.03	-	-	0.75	-	-	-
	KOLLIDON CL-M	13	15	12	-	20	-		-
	AEROSIL 200P		-	-	7	-	7	7	7
	DURO-TAK 387-2287	26	36.9 7	28	6	37.7		27	-
	DURO-TAK 387-2516	-	-	-	-	-	31.3	-	29
RCM 或 联接层	CELGARD 2400	是	是	是	是	-	是	是	是
	REEMAY 2250	-	-	-	-	是	-	-	-
接触粘合 剂	柠檬酸三乙酯	-	10	10	15	10	10	-	-
	甘油三乙酸酯	10	-	-	-	-	-	10	-
	脱水山梨醇单月桂酸酯	5	2	5	-	5	-	5	-
	乳酸月桂酯	-	3	-	-	-	6	-	5
	琥珀酸二甲酯	-	-	-	-	-	-	-	5
	二甲亚砜	-	-	-	-	-	-	-	1
	KOLLIDON CL-M	20	20	20	20	20	20	-	-
	AEROSIL 200P		-	-	-	-	-	7	7
	DURO-TAK 387-2287	65	65	65	65	65	64	78	-
	DURO-TAK 387-2516	-	-	-	-	-	-	-	82
	168 小时平均通量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$)	4.88	5.09	N/A	8.16	8.16	4.61	4.58	3.25

[0182] 虽然上面已经讨论了许多示例性方面和实施例,但是本领域技术人员将认识到其某些修改、替换、添加和子组合。因此,以下所附权利要求和之后导入的权利要求旨在被理解为包括所有这类修改、排列、添加及其子项组合,如在其真正精神和范围内那样。

[0183] 本文中提及的所有专利、专利申请、专利出版物和其他出版物均以参考的方式用全文纳入本文。在专利、申请或出版物包含明确定义的情况下,除非另有说明,否则应将这

些定义理解为适用于发现它们的结合的专利、申请或出版物而不应用于本申请。

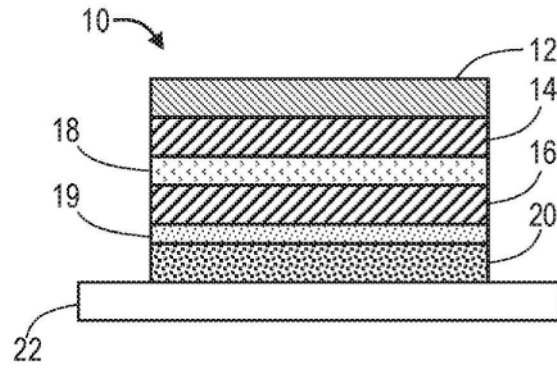


图1

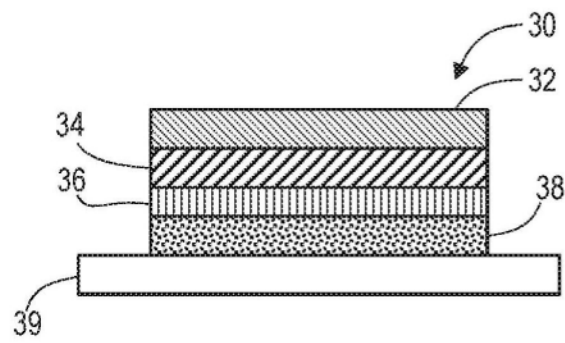


图2

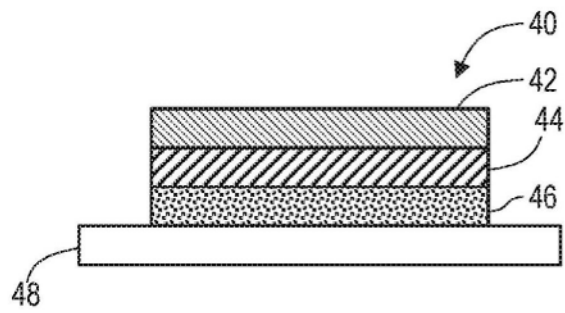


图3

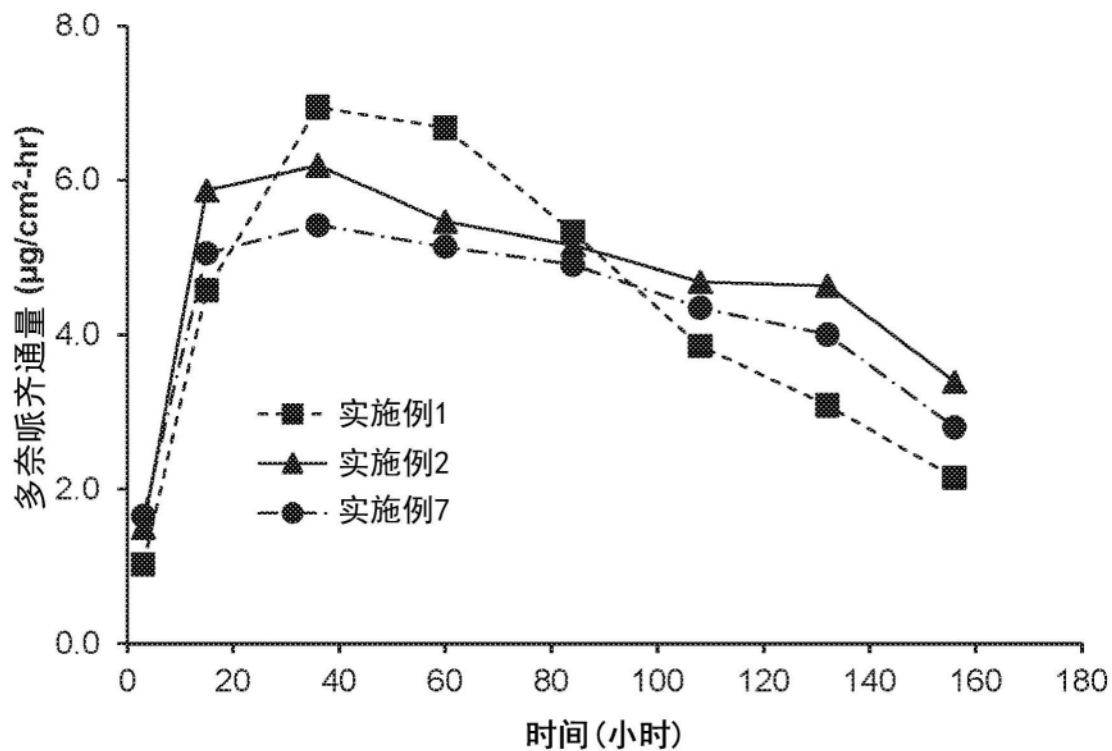


图4

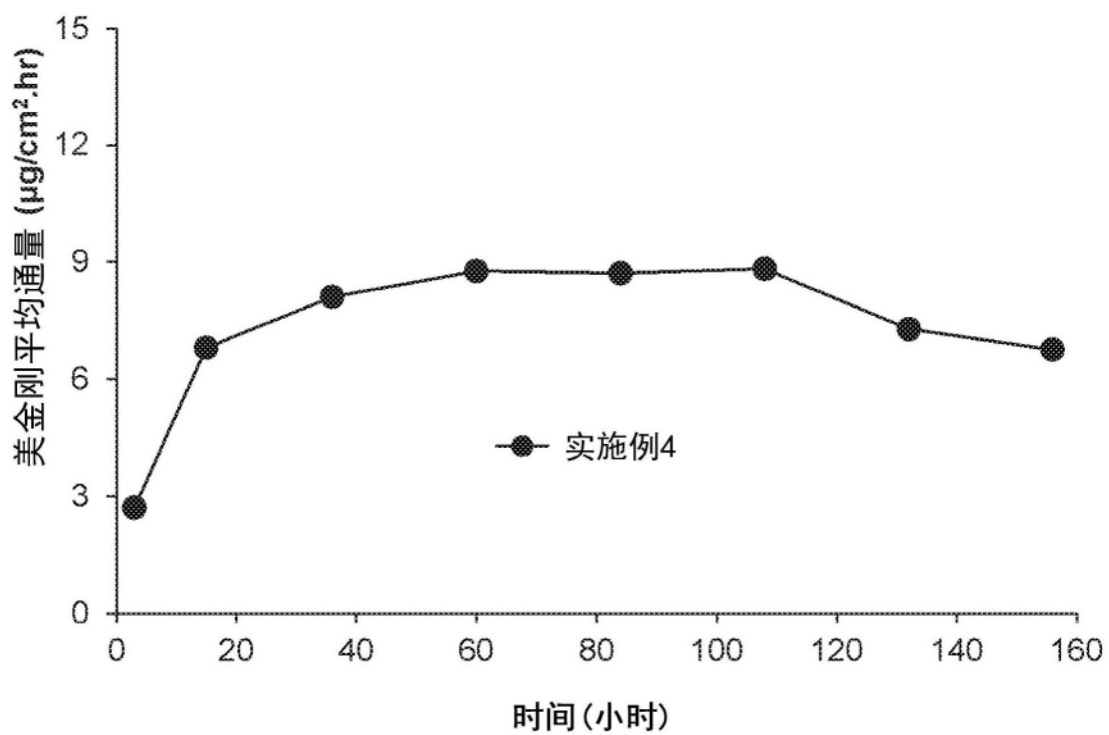


图5