



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101772343 A

(43) 申请公布日 2010. 07. 07

(21) 申请号 200880101391. 9

(22) 申请日 2008. 07. 30

(30) 优先权数据

60/953, 062 2007. 07. 31 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 02. 01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/071638 2008. 07. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02009/018373 EN 2009. 02. 05

(71) 申请人 塔格赛普有限公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

(72) 发明人 梅罗勒·本谢里夫

约翰·W·詹姆斯

迈克尔·G·威廉姆斯

约翰内斯·安东厄斯·玛丽亚·内

莉斯森

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 吴贵明 张英

(51) Int. Cl.

A61K 9/70(2006. 01)

A61K 9/06(2006. 01)

A61K 31/465(2006. 01)

A61K 31/44(2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 1 页

(54) 发明名称

(2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶)基)-4- 戊烯 -2- 胺的经皮给药

(57) 摘要

本 发 明 总 体 上 涉 及 经 皮 给 予 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶)基)-4- 戊烯 -2- 胺、或其药用盐。这种经皮给药能够采用穿表皮药物递送器件、半固体剂量形式、或离子电渗疗法来实施。这种药物递送器件和 / 或半固体剂量形式能够提供瞬时释放、缓释、或它们的组合,并包含渗透促进剂和其他组分以辅助药物运输穿过皮肤,尤其是表皮皮层。该组合物能够用于治疗 and / 或预防任何该活性成分能够治疗和预防的适应症,并以有效的方式递送 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶)基)-4- 戊烯 -2- 胺、或其药用盐。这些能够治疗和 / 或预防的病症包括中枢神经系统病症、成瘾、疼痛、和炎症。

1. 一种经皮组合物,包含:
(2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺,或其药用盐,以及药用载体。
2. 根据权利要求 1 所述的组合物,进一步包含渗透促进剂。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的组合物,进一步包含赋形剂、粘合剂、稀释剂、粘结剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、载体、表面活性剂中的一种或多种,或它们的混合物。
4. 根据权利要求 1 ~ 3 所述的组合物,进一步包含速率控制膜。
5. 根据权利要求 1 ~ 5 所述的组合物,其中,所述组合物是透皮贴片的形式。
6. 一种经皮组合物,包含:
 - (1) 防渗背衬,
 - (2) 在缓冲溶液中含有 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺或其药用盐的储层,
 - (3) 膜层,和
 - (4) 接触粘合剂层,其以连续的或不连续的涂层覆盖整个器件表面或围绕所述膜层。
7. 根据权利要求 6 所述的组合物,进一步包含渗透促进剂。
8. 根据权利要求 6 或 7 所述的组合物,其中,所述膜层是致密的聚合物膜或微孔膜。
9. 根据权利要求 6 ~ 8 所述的组合物,其中,所述储层是磷酸缓冲盐溶液。
10. 根据权利要求 6 ~ 9 所述的组合物,包含 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺羟基苯甲酸酯。
11. 根据权利要求 6 ~ 10 所述的组合物,其中所述 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺或其药用盐的浓度为 30 至 200mg/g 盐溶液。
12. 一种用于治疗或预防中枢神经系统病症的方法,包含给予根据权利要求 1 ~ 11 中任一项所述的组合物。
13. 根据权利要求 12 所述的方法,其中,所述中枢神经系统病症与正常的神经递质释放的改变有关。
14. 根据权利要求 12 或 13 所述的方法,其中,所述中枢神经系统病症选自自由诵读困难、包括帕金森综合征的帕金森氏症、皮克氏病、亨廷顿舞蹈症、迟发性运动障碍、运动过度、进行性核上性麻痹、克雅氏病、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、癫痫症、躁狂症、焦虑、抑郁症、惊恐性障碍、双相性情感障碍、泛化性焦虑症、强迫性障碍、愤怒爆发、杜尔雷特综合征与自闭症组成的组。
15. 一种用于治疗或预防成瘾的方法,包括给予根据权利要求 1 ~ 11 中任一项所述的组合物。
16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中,所述成瘾是抽烟、酗酒、赌博或麻醉药品成瘾。
17. 一种用于治疗、预防或改善疼痛的方法,包含给予根据权利要求 1 ~ 11 中任一项所述的组合物。
18. 根据权利要求 17 所述的方法,其中,所述疼痛的类型选自自由急性痛、慢性痛、神经性疼痛、神经病理性疼痛、女性特异性疼痛、手术后疼痛、炎性疼痛和癌症疼痛组成的组。
19. 根据权利要求 1 ~ 11 所述的经皮组合物在制造用于治疗或预防选自自由阿耳茨海默氏病、轻度至中度阿耳茨海默氏型痴呆、注意缺陷障碍、儿童多动症、轻度认知缺损、年龄相

关性记忆力缺陷、精神分裂症、和精神分裂症中的认知功能障碍组成的组中疾病的药物中的用途。

20. 一种经皮给予 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺或其药用盐的方法, 包含采用离子电渗疗法给予所述 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺、或其药用盐。

21. 根据权利要求 20 所述的方法, 其中, 给予所述 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺、或其药用盐以用于治疗中枢神经系统病症。

22. 根据权利要求 21 所述的方法, 其中, 所述中枢神经系统病症与正常的神经递质释放中的改变有关。

23. 根据权利要求 20 或 21 所述的方法, 其中, 所述中枢神经系统病症选自由年龄相关性记忆缺陷、轻度认知缺损、早衰性痴呆、早发性阿耳茨海默氏病、老年性痴呆、阿耳茨海默氏型痴呆、路易体痴呆、HIV- 痴呆、血管性痴呆、阿耳茨海默氏病、AIDS 痴呆综合症、注意力缺陷障碍、儿童多动症、精神分裂症、精神分裂症样精神障碍和情感分裂性精神障碍组成的组。

24. 根据权利要求 20 所述的方法, 其中, 给予所述 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺、或其药用盐以用于治疗成瘾。

25. 根据权利要求 24 所述的方法, 其中, 所述成瘾为抽烟、酗酒、赌博、或麻醉药品成瘾。

26. 根据权利要求 20 所述的方法, 其中, 给予所述 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺、或其药用盐以用于缓解疼痛。

27. 根据权利要求 26 所述的方法, 其中, 所述疼痛类型选自由急性痛、慢性痛、神经性疼痛、神经病理性疼痛、女性特异性疼痛、手术后疼痛、炎性疼痛和癌症疼痛组成的组。

28. 一种用于以 1 至 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 的稳态通量经皮递送 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺、或其药用盐的方法。

**(2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊
烯 -2- 胺的经皮给药**

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请要求于 2007 年 7 月 31 日提交的美国临时专利申请第 60/953,062 号的优先权,其全部内容以引用方式结合于本文作为参考。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及经皮给药 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺、或其药用盐。

背景技术

[0004] 已经提出了利用各种位变异烟碱 (metanictine) 类似物主要经由口服给药来治疗各种病症。参见例如,美国专利第 5,616,716 号、美国专利第 5,861,423 号、美国专利第 6,232,316 号和美国专利第 6,958,399 号,其内容结合于本文中作为参考。然而,这些化合物中一些在体内会发生相对较快的降解,这使得难以将其经由首先通过肝脏中的代谢的途径而给予至作用位点。对于并不快速首先通过代谢的位变异烟碱类似物,除了口服途径之外的给药途径能够是有利的,尤其是当它们提供治疗水平或活性发作的改进时更是如此。

[0005] 提供一种用于给予某些位变异烟碱类似物的新组合物和方法将是有利的。本发明就提供了这样的组合物和方法。

发明内容

[0006] 本发明涉及经皮给予 5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺,及其药用盐(下文称之为活性成分)。当口服给予 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺时,其具有可接受的生物利用度,但是经皮给药提供除口服给药之外的其他优点。

[0007] 在一些实施方式中,经皮递送药物是利用包括用合适的粘合剂附着于皮肤的聚合物载体并且还包括在溶液或分散体中的适合用量的活性成分或其盐的器件,并与皮肤接触或可以在含活性成分的组合物和皮肤之间使用速率控制膜来实施的。换句话说,这种递送采用半固体组合物,如其中包含活性成分的霜剂或洗剂,并施用于皮肤上来实施。在其他实施方式中,利用离子电渗法来递送活性成分,其中通过电渗给予带正电的活性试剂。在另一些实施方式中,可将(一种或多种)活性成分配制于粘合剂基质中。

[0008] 药物递送器件和/或半固体剂量形式能够提供瞬时释放、持续释放,或它们的组合,并且能够包括渗透促进剂和其他组分以辅助药物输送到真皮中(经由穿过表皮皮层的角质层的输送),其中活性成分可以用于系统吸收有效或局部起效。

[0009] (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶) 基)-4- 戊烯 -2- 胺、或其药用盐的经皮递送能够用于治疗 and/或预防该活性成分能够治疗和/或预防的任何适应症,同时能够以有效的方式递送该活性成分。

[0010] 一些实施方式涉及治疗或预防中枢神经系统病症的方法。中枢神经系统病症包括特征为烟碱类胆碱能的神经递质功能障碍的病症,包括涉及神经递质释放,如多巴胺释放的神经调节的病症。中枢神经系统 (CNS) 病症的特征是在正常的神经递质释放中的改变。其他方法涉及治疗某些其他病症 (例如,缓解疼痛和炎症)。该方法涉及经由经皮途径对受治疗者给予治疗有效量的本文中所述的组合物,来治疗或预防病症,或缓解或消除疼痛和 / 或炎症。

[0011] 经皮组合物也能够适用于戒烟,这是理想的情况且不存在与尼古丁斑相关的副作用。除了戒烟之外,该组合物也能够用于治疗其他成瘾症,如对酒精、麻醉药物 (包括阿片类药物,如羟可酮、吗啡、海洛因等)、处方药、赌博等成瘾。

[0012] 经皮给药的组合物包括有效量的 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶)基)-4- 戊烯 -2- 胺或其药用盐,以及药用载体和 / 或赋形剂。该组合物可以是以含有活性成分或其药用盐的贴片 (patch) 形式。该组合物能够可选地包括一些组分,如渗透促进剂、粘合剂,以及用于提供活性成分的立即释放和 / 或持续释放的手段 (means)。该组合物可以包含或不包含速率控制膜来调节活性成分从该器件中向皮肤释放。

[0013] 该药物组合物包含有效量的 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶)基)-4- 戊烯 -2- 胺、或其药用盐。因此,该化合物从组合物中释放、被吸收、并与受治疗者的相关尼古丁受体位点相互作用,从而发挥用于治疗或预防广泛的各种疾病和病症,尤其是中枢神经系统病症 (包括那些特征为正常神经递质释放中的改变的病症)、疼痛和 / 或炎症的治疗剂的作用。

[0014] 该药物组合物为患有这样的病症并表现出这种病症的临床表现的个体提供治疗益处,因为当按照有效剂量施用这些组合物中的活性成分时,可以:(i) 表现出尼古丁药效并影响相关尼古丁受体位点 (例如,对活化的尼古丁受体起到药理学激动剂作用),和 (ii) 引起神经递质分泌,并由此预防和抑制与这些疾病有关的症状。另外,还预期该活性成分可以:(i) 使患者大脑中的尼古丁胆碱能受体的数目增加,(ii) 表现出神经保护性作用,和 (iii) 当以有效量施用时不会引起明显的有害副作用 (例如,血压和心律显著升高、进入胃肠道后而产生显著的消极效应、以及到达骨骼肌后产生显著的作用)。本文中描述的药物组合物被认为是安全的并且是对于治疗和预防广泛的各种疾病和病症是有效的。

[0015] 本发明的范围包括所有方面、实施方式和本文中描述的优选方式的组合。本发明前述方面和其他方面将在详细描述和下文所述的实施例中进行详细阐释。

附图说明

[0016] 图 1 示出了在 24 小时内本发明组合物的测试浓度的累积渗透量和递送稳态通量。

具体实施方式

[0017] 本发明涉及经皮给予 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶)基)-4- 戊烯 -2- 胺、及其药用盐。本文中所使用的术语“经皮递送”是指通过皮肤、或穿过表皮皮层的角质层而进入真皮中而被吸收进入系统循环或局部起效的药物吸收方法。

[0018] 经皮途径能够在递送 (2S)-(4E)-N- 甲基 -5-(3-(5- 异丙氧基吡啶)基)-4- 戊烯 -2- 胺时是有效的,这种物质对于 $\alpha 4 \beta 2$ 神经烟碱受体 (NNR) 亚型表现出高亲和性和高

选择性,并在 $\alpha 4 \beta 2$ 神经烟碱受体 (NNR) 亚型处表现出活性。

[0019] 经皮途径还能够比口服途径更为有效,即这种途径能够提供相对更快的或更慢的(延长的)吸收和治疗作用的发作。

[0020] 而且,这种途径可以是优选的,从而对吞咽药片、胶囊或其他固体有困难的患者(例如,老年人、幼儿、和那些机能受损的人,如痴呆)、患有肠衰竭的患者、给药方案不允许全日剂量给药的患者和长期使用护理设施的患者改善了顺应性。

[0021] 因此,经皮给予 (2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-(5-异丙氧基吡啶)基)-4-戊烯-2-胺、和/或其药用盐(本文统称为“活性成分”或“活性剂”)具有许多优点。

[0022] 参照以下定义将能够更好地理解本发明:

[0023] 术语“活性成分”、“药物”或“活性药物”或“活性剂”是指 (2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-(5-异丙氧基吡啶)基)-4-戊烯-2-胺,以及其任何前药和药用盐、水合物、共晶物(cocrystal)、以及活性成分和前药的溶剂化物。

[0024] 术语“其他成分”是指任何赋形剂、稀释剂、粘结剂、润滑剂、载体、表面活性剂、及它们与活性成分配制而成的混合物。

[0025] 术语“适当的时间周期”或“合适的时间周期”是指实现所需疗效或效果所必需的时间周期。例如,可以对混合物进行掺混直至达到对于该掺混的混合物的给定施用或应用可接受范围内的效力分布。

[0026] 本文中所使用的“载体”或“媒介物”是指适用于经皮给予药物的载体物质,并且包括本领域中已知的任何这种物质,例如,任何液体、凝胶、溶剂、液体稀释剂、增溶剂等,其是无毒的且不会与组合物的其他组分以有害的方式发生作用。本文中适用的合适赋形剂的实例包括水、醇如异丙醇和异丁醇、多元醇如甘油、以及二醇如丙二醇,和这种多元醇的酯(例如,甘油单酯、甘油二酯、或甘油三酯)。

[0027] 对于“受控的”是指活性成分的计量或定量释放以降低或最小化血液、血浆、或正常存在于一些药物活性剂的给药途径中的其他生物流体中的峰值和谷值暴露循环。

[0028] 本文中所使用的“有效的”或“适量的”渗透促进剂,是指为皮肤提供所需的渗透性增加及相应地所需的渗透深度、给药速率和所递送的活性成分的量增加的渗透促进剂。

[0029] 本文中所使用的术语“有效量”是指通过本领已知的这种考虑因素确定的用于治疗或预防个体中的中枢神经系统病症,或治疗成瘾、炎症或疼痛的剂量,其中该剂量必须为所治疗的个体有效提供可测的症状缓解,例如表现出的改善包括,但不限于,更快速的恢复、更持续的恢复、症状的改善或消除或并发症的减轻、或医疗领域中技术人员理解和已知的其他度量值。

[0030] 本文中所使用的“透过促进”或“渗透促进”涉及皮肤对药物活性剂的渗透性提高,即,使得活性成分渗透通过皮肤的速率(即,通量)增加并进入血流或发挥疗效的局部位点。通过采用这些促进剂发挥的渗透性增强作用能够通过利用如本文的实验中描述的扩散细胞仪(diffusion cell apparatus)测量活性成分通过动物或人类皮肤或合适的聚合物膜的扩散速率(或通量)来观察。

[0031] 对于“经皮”递送,申请人预想包括经皮和透皮给药,即,使活性成分穿过皮肤而进入血流中而进行递送。

[0032] 对于“持续的”是指延长活性成分的稳定状态血浆水平的维持时间。

[0033] 术语“单位剂量”、“单位的剂量”或“单位剂量形式”是指含有经计算产生所需治疗效的活性成分的预定量的身体离散单位。该剂量形式能够是对于经皮给药而言的任何合适形式,这些形式对于本领域普通技术人员而言是公知的。

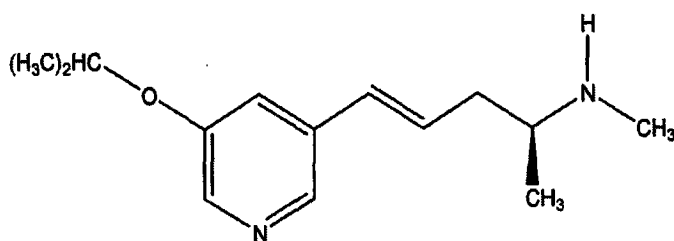
[0034] 在本文中所描述的任何实施方式中,剂量形式的活性掺混物一般包括药用粘合剂、赋形剂、载体、稀释剂、粘结剂、润滑剂、助流剂或崩解剂中的一种或多种,这取决于活性成分的应用目的。一般而言,经皮组合物包括其他成分,包括但不限于,赋形剂、稀释剂、载体、渗透促进剂、及它们的混合物。

[0035] 以下将更详细地描述活性成分,(2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-(5-异丙氧基吡啶)-4-戊烯-2-胺、其药用盐,它们的合成方法,包含这些活性成分的经皮组合物,以及利用该成分和组合物的治疗方法。

[0036] I. 位变异烟碱(metanicotine)化合物

[0037] 本发明主题的活性成分是(2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-(5-异丙氧基吡啶)-4-戊烯-2-胺、及其药用盐。游离碱的结构式如下所示:

[0038]



[0039] 美国专利第 6,958,399 号描述了(2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-(5-异丙氧基吡啶)-4-戊烯-2-胺、及其药用盐,其全部内容以引用方式结合于本文中作为参考。

[0040] 活性成分的盐

[0041] 经皮药物递送的理想 pH 的典型范围为约 3.5 至约 9.5。由于本发明的(instant)活性成分自身呈碱性(即,其含有两个碱性氮原子),因此当游离碱形式放入水中时,其倾向于形成 pH 值为上述 pH 范围的上限的溶液。因此,可以按需利用药用酸来中和至少一个氮原子,从而形成游离碱的一种或多种药用盐。

[0042] 合适的药用盐的实例包括无机酸加成盐,如氯化物、溴化物、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐;有机酸加成盐,如乙酸盐、半乳糖二酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯甲酸盐、羧基苯甲酸盐、乙二磺酸盐、乳清酸盐(orotate)、R-扁桃酸盐和抗坏血酸盐;与氨基酸形成的盐,如赖氨酸单盐酸盐、天门冬氨酸盐和谷氨酸盐。这些盐在一些情况下可以是水合物或乙醇溶剂化物。典型的盐由授予 Dull 等的美国专利第 5,597,919 号、授予 Dull 等的美国专利第 5,616,716 号和授予 Ruecroft 等的美国专利第 5,663,356 号提供,每一个专利均结合于本文中作为参考。

[0043] 在一些实施方式中,这些酸也有助于活性剂穿过皮肤的渗透性。即,当中和剂是脂肪酸时,其能够中和活性成分上的一个或两个碱性氮原子,同时提高活性剂穿过皮肤的渗透性。因此,在一种实施方式中,该活性成分是以脂肪酸盐的形式存在的,其中一个或两个碱性氮原子与脂肪酸中的酸性基团反应而形成盐。因此,这些盐能够以活性成分与脂肪酸的摩尔比为 1:1 或 1:2 存在。脂肪酸与胺反应而形成脂肪酸酸盐是本领域普通技术

人员公知的。脂肪酸典型地具有 4 至 20 个碳原子,且更典型地为 10 个和 18 个碳原子。硬脂酸是一种代表性的脂肪酸。

[0044] II. 活性成分的制备

[0045] (2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-(5-异丙氧基吡啶)基)-4-戊烯-2-胺的合成能够采用例如美国专利第 6,958,399 号描述的方法来进行,上述专利结合于本文作为参考。(2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-(5-异丙氧基吡啶)基)-4-戊烯-2-胺盐的合成能够通过将(2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-(5-异丙氧基吡啶)基)-4-戊烯-2-胺与各种无机酸和有机酸在合适的溶剂中化合而完成,正如美国专利第 6,432,954 号和 PCT WO 06/053082 中所提出的,每一专利均结合于本文作为参考。(2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-(5-异丙氧基吡啶)基)-4-戊烯-2-胺的半乳糖二酸半酸盐(hemigalactarate)可以利用美国专利第 6,958,399 号中所述的技术来制备,以上提及的专利结合于本文作为参考。

[0046] III. 经皮组合物

[0047] 经皮给药的组合物包括(2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-(5-异丙氧基吡啶)基)-4-戊烯-2-胺,或其药用盐,包括脂肪酸盐,并且可选地还包含其他成分,包括但不限于,载体和赋形剂,如渗透促进剂,其能够在经皮给药之后促进活性成分经皮吸收。

[0048] 所吸收的活性成分的量取决于许多因素。这些因素包括活性成分的浓度、活性成分递送载体、皮肤接触时间、给药的皮肤面积、在吸收部位的 pH 下活性成分离子化和未离子化形式的比率、活性成分分子的分子大小、和活性成分的相对脂溶性。

[0049] 经皮器件

[0050] 用于递送本文中所述活性成分经皮器件可以是本领域已知的任何类型的器件,包括单片、基质、膜和其他典型地通过经皮途径给药活性成分所使用的类型。这些器件公开于美国专利第 3,996,934 号、第 3,797,494 号、第 3,742,951 号、第 3,598,122 号、第 3,598,123 号、第 3,731,683 号、第 3,734,097 号、第 4,336,243 号、第 4,379,454 号、第 4,460,372 号、第 4,486,193 号、第 4,666,441 号、第 4,615,699 号、第 4,681,584 号、和第 4,558,580 等,它们的公开内容结合于本文作为参考。

[0051] 这些器件倾向于是柔性的,能良好地粘附于皮肤上,并且具有所递送活性成分不可渗透的聚合物背衬(覆盖物),以使活性成分单向通过皮肤给药。活性成分,或其药用盐,典型地以溶液或分散体的形式存在,可以是凝胶、溶液、或半固体的形式,并辅助活性成分穿过表皮皮层的角质层到达真皮而被吸收。

[0052] 膜器件

[0053] 膜器件典型地具有 4 层:(1) 防渗背衬、(2) 储层、(3) 膜层(其可以是致密的聚合物膜或微孔膜)、和(4) 接触粘附层,其或者以连续或不连续涂层覆盖于整个器件表面或者围绕该膜层。可以用于作为不可渗透层的物质的实例有高、中和低密度聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚偏氯乙烯、聚碳酸酯、聚对苯二甲酸乙二酯、和与铝箔层压层或用铝箔涂覆的聚合物。本文中提到的专利披露了其他标准经皮渗透器件。在某些实施方式中,其中储层是流体或聚合物,背衬层的外边缘可以与储层的边缘重叠并通过粘结或融合于扩散膜层。在这种情况下,储层并不需具有暴露的表面。

[0054] 储层在防渗背衬层之下并含有载液,典型地为水和/或醇,或多元醇或其酯,并且可以含有或不含有活性成分。除了载液和活性成分之外,储层还可以包含稀释剂、稳定剂、

载体、胶凝剂等。

[0055] 层压器件的扩散膜层可由具有活性成分和载液所必要的渗透性的致密或微孔聚合物膜制成。优选地,该膜对于除了活性成分和载液之外的其他成分是不可渗透的,但是当在皮肤表面需要缓冲时,该膜对组合物中缓冲液应该同样是可渗透的。可以用于制造这种膜层的聚合物膜的实例公开于美国专利第 3,797,454 号和第 4,031,894 号,每一个专利均结合于本文作为参考。优选的材料是聚氨酯、乙烯乙烯醇聚合物、和乙烯 / 醋酸乙烯酯。

[0056] 本发明一种实施方式涉及一种经皮组合物,包含:

[0057] (1) 防渗背衬,

[0058] (2) 储层,在缓冲溶液中含有活性成分并可选地进一步含有渗透促进剂,

[0059] (3) 膜层(其可以是致密的聚合物膜或微孔膜),和

[0060] (4) 接触粘附层,其以连续的或不连续的涂层覆盖整个器件表面或围绕所述膜层。

[0061] 在另一种实施方式中,上述组合物的储层中包含磷酸盐缓冲盐溶液中的活性成分。

[0062] 在另一种实施方式中,在上述组合物中使用了活性成分的羟基苯甲酸盐。

[0063] 在另一种实施方式中,上述组合物的储层中存在的活性成分的浓度为 30 至 200mg/g 盐溶液。在另一种实施方式中,上述组合物的储层中的活性成分的浓度为 35 或 135mg/g 盐溶液。

[0064] 单片基层 (Monolithic Matrices)

[0065] 第二类经皮系统以单片基层为代表。这种单片器件的实例有美国专利第 4,291,014 号、美国专利第 4,297,995 号、美国专利第 4,390,520 号和美国专利第 4,340,043 号,每一专利结合于本文作为参考。其他的对于本领域那些技术人员是已知的。

[0066] 单片和基质型的阻隔经皮器件典型地包括:

[0067] (1) 多孔聚合物或开孔泡沫聚合物,如聚氯乙烯 (PVC)、聚氨酯、聚丙烯等;

[0068] (2) 高度溶胀或塑化的聚合物,如纤维素、HEMA 或 MEMA 或它们的共聚物、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟乙基甲基纤维素 (HEMC) 等、聚乙烯醇 (PVA) / 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、或其他水凝胶、或 PVC、聚氨酯、乙烯 / 醋酸乙烯酯、或它们的共聚物;

[0069] (3) 液体的凝胶,典型地包括含水和 / 或含羟基的溶剂如乙醇,且经常含有胶凝剂如 PVP、羧甲基纤维素 (CMC)、羟丙基纤维素如以商标 **Klucel®** 销售的羟丙基纤维素、HPMC、海藻酸盐、高岭土、膨润土、或蒙脱石、其他粘土填料、硬脂酸盐、二氧化硅颗粒等;

[0070] (4) 由织物、纤维素、聚氨酯、聚酯或其他纤维制成的无纺物质;

[0071] (5) 海绵,其能够由天然的或泡沫化的聚合物形成;和

[0072] (6) 粘合剂,理想地为皮肤病理学可接受的压力敏感型粘合剂,例如,硅树脂粘合剂或丙烯酸粘合剂。

[0073] 以下将更详细地描述经皮组合物的各种组分。

[0074] 聚合物阻隔物质

[0075] 代表性的聚合物阻隔物质包括,但不限于:

[0076] 聚碳酸酯,例如由双羟基芳香族物质如双酚 A 的光气化作用形成的物质,包括以商标名 **Lexan®** (General Electric Company) 销售的那些;

[0077] 聚氯乙烯,如 **Geon®** 121 (B. G. Goodrich Chemical Company);

[0078] 聚酰胺 (“尼龙”), 如聚六亚甲基己二酰胺, 包括 **NOMEX®** (E. I. DuPont de Nemours & Co.)。

[0079] 改性的丙烯酸共聚物, 如 **DYNEL®**, 由聚氯乙烯 (60%) 和丙烯腈 (40%) 形成、苯乙烯-丙烯酸共聚物等。

[0080] 聚砜, 例如, 那些含有二亚苯基砜基团的聚砜, 例如, P-1700 (Union Carbide Corporation)。

[0081] 卤代聚合物, 例如, 聚偏氟乙烯, 如 **Kynar®** (Pennsalt Chemical Corporation)、聚氟乙烯, 如 **Tedlar®** (E. I. DuPont de Nemours & Co.)、和聚氟代卤化烃 (polyfluorohalocarbon), 如 **Aclar®** (Allied Chemical Corporation)。

[0082] 聚氯醚 (Polychlorether), 例如, **Penton®** (Hercules Incorporated)、和其他热塑性聚醚。

[0083] 缩醛聚合物, 例如, 聚甲醛, 如 **Delrin®** (E. I. DuPont de Nemours & Co.)。

[0084] 丙烯酸树脂, 例如, 聚丙烯腈、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、聚甲基丙烯酸正丁酯等。

[0085] 也可以使用其他聚合物, 如聚氨酯、聚酰亚胺、聚苯并咪唑、聚醋酸乙烯酯、芳族和脂族的聚醚、纤维素酯, 例如三乙酸纤维素; 纤维素; collodion (含 11% 氮的硝酸纤维素); 环氧树脂; 烯烃类, 例如, 聚乙烯, 聚丙烯; 聚偏氯乙烯; 多孔橡胶; 交联聚 (环氧乙烷); 交联聚乙烯吡咯烷酮; 交联聚 (乙烯醇); 由按照美国专利第 3, 549, 016 号和第 3, 546, 141 号中所列出的两种离子性相关的聚合物类型构成的聚电解质结构, 关于这样的聚合物组合物结合于本文中作为参考; 也可以使用聚苯乙烯的衍生物, 例如聚 (苯乙烯磺酸钠) 和聚 (乙烯基苄基三甲基氯化铵); 聚 (甲基丙烯酸羟乙酯); 聚 (异丁基乙烯基醚) 等。能够通过各种比例的以上所列聚合物的单体发生反应而形成的大量的共聚物。

[0086] 如果膜或其他阻隔层不具有足够高的通量, 则应减小膜或阻隔层的厚度。然而, 该厚度不应该降低到其易于撕裂的程度, 或使得所给予的活性成分的量太低的程度。

[0087] 粘合剂

[0088] 经皮药物递送组合物通常包括接触粘合层以使将器件粘附到皮肤上。在一些实施方式中, 活性剂可以存在于粘合剂中。

[0089] 典型粘合剂包括聚氨酯; 丙烯酸或甲基丙烯酸树脂如丙烯酸或甲基丙烯酸与醇如正丁醇、正戊醇、异戊醇、2-甲基丁醇、1-甲基丁醇、1-甲基戊醇、2-甲基戊醇、3-甲基戊醇、2-乙基丁醇、异辛醇、正癸醇, 或正十二醇的酯的聚合物, 单独的或与烯基性不饱和单体如丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、N-烷氧基甲基丙烯酰胺、N-烷氧基甲基甲基丙烯酰胺、N-叔丁基丙烯酰胺、衣康酸、醋酸乙烯酯、其中烷基具有 10 至 24 个碳原子的 N-枝化烷基马来酰胺酸 (maleamic acid)、二丙烯酸二醇酯发生共聚, 或这些的混合物; 天然或合成橡胶, 如苯乙烯丁二烯、丁基醚、氯丁橡胶、聚异丁烯、聚丁二烯、和聚异戊二烯; 聚醋酸乙烯酯; 脲醛树脂; 酚醛树脂; 间苯二酚甲醛树脂; 纤维素衍生物, 如乙基纤维素、甲基纤维素、硝基纤维素、纤维素醋酸丁酸酯、和羧甲基纤维素; 以及天然树胶, 如瓜尔胶、阿拉伯胶、果胶、淀粉、糊精, 白蛋白、明胶、酪蛋白等。这种粘合剂能够与增稠剂和稳定剂复合, 这一点在本领域是公知的。

[0090] 代表性的硅树脂粘合剂包括基于硅烷、卤代硅烷或 C_{1-18} 烷氧基硅烷的单体的硅树脂弹性体, 尤其是聚二甲基硅氧烷, 其可以单独使用或与选自医用硅树脂流体, 即基于硅

烷、卤代硅烷或 C_{1-18} 烷氧基硅烷的非弹性体硅树脂的硅树脂增粘剂或硅树脂增塑剂一起配制。典型的硅树脂粘合剂可以从 Dow Corning 以商标名 **SILASTIC®** 商购获得。

[0091] 液态载体

[0092] 经皮组合物可以包括各种组分,包括液态载体,典型地是 C_{2-4} 烷醇如乙醇、异丙醇、正丙醇、丁醇,多元醇或二醇如丙二醇、丁二醇、己二醇、乙二醇、和 / 或净化的水。载体的存在量通常为约 5% 至约 75% w/w,更典型地为约 15.0% 至约 65.0% w/w,且优选约 20.0% 至 55.0% w/w。

[0093] 水使得亲水性活性剂在组合物中的溶解性增加,并加速了组合物中亲脂性活性剂的释放。醇类,如乙醇,提高了角质层液体流动性或从角质层提取脂类物的功能。如本文中讨论的,二醇也能起到渗透促进剂作用。

[0094] 渗透促进剂

[0095] 成功的经皮递送取决于其中活性成分穿过皮肤的足够通量,和足够的皮肤表面积,从而产生活性成分的有效血浆浓度。出于使用者所能够接受的理由,经皮系统的实际表面积被限制为约 4 至 100 cm^2 。由于对表面积的限制,许多活性成分的治疗性经皮给药就需要增加固有的皮肤渗透性来获得所需通量。因此,已经开发出使所给予的活性成分的透皮渗透吸收增强的活性成分。

[0096] 渗透促进剂,例如描述于美国专利第 5,785,991 号、第 4,764,381 号、第 4,956,171 号、第 4,863,970 号、第 5,453,279 号、第 4,883,660 号、第 5,719,197 号和文献 "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement", J. Hadgraft, Marcel Dekker, Inc. 1993; "Percutaneous Absorption", R. Bronaugh, H. Maibach, Marcel Dekker, Inc. (1989), B. W. Barry, "Penetration Enhancers in Skin Permeation", Proceedings of the 13th international Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, Chaudry & Thies 编著, Controlled Release Society, Lincolnshire, Ill., pp. 136-137 (1986), 以及 Cooper & Berner, "Penetration Enhancers", in The Transdermal Delivery of Ingredients, Vol. II Kydonieus 和 Berner 编著, CRC Press, Boca Raton, Fla. pp. 57-62 (1986) 中,这些文献中每一篇的内容均结合于本文作为参考。

[0097] 渗透促进剂不仅应该能够增强角质层的渗透性,而且应该是无毒的、非刺激性的且对于重复暴露不敏感的。代表性的渗透促进剂包括,例如,蔗糖单椰油酸酯、单油酸甘油酯、蔗糖单月桂酸酯、单月桂酸甘油酯、二乙二醇单烷基醚如二乙二醇单乙醚或二乙二醇单甲醚 (**Transcutol®** P)、酯组分如单月桂酸丙二醇酯、月桂酸甲酯和醋酸月桂酯、单甘油酯如单月桂酸甘油酯、脂肪醇如月桂醇和 2-乙基-1,3-己二醇单独地或与油酸组合使用。

[0098] 在一种实施方式中,经皮组合物通过使活性成分与饱和脂肪醇混合,或使活性成分与一种或多种脂肪酸形成盐而提供了皮肤渗透增强益处,其中脂肪醇和脂肪酸的结构式例如分别为 $CH_3-(CH_2)_n-CH_2OH$ 或 $CH_3-(CH_2)_n-CH_2COOH$, 其中 n 为 8 至 22 的整数,优选 8 至 12, 最优选 10, 或分别由结构式 $CH_3-(C_nH_{2(n-x)})-OH$ 或 $CH_3-(C_nH_{2(n-x)})-COOH$ 提供的不饱和脂肪醇或脂肪酸,其中 n 为 8 至 22 的整数而 x 为双键的数目;并且优选还有第二组分,该第二组分为二乙二醇单烷基醚,优选二乙二醇单乙醚或二乙二醇单甲醚,在赋形剂或载体组合物中,由 C_{1-4} 烷醇,优选乙醇;多元醇,优选丙二醇和净化的水组合。

[0099] 也可以使用包含油酸或油醇和低级醇的组合,或聚羧酸的低级烷基酯、脂肪族单

羟基醇和脂肪族二醇的组合的二组分体系。

[0100] 代表性的渗透促进剂包括脂肪醇和脂肪酸、以及二乙二醇的单烷基醚,例如二乙二醇单乙醚或二乙二醇单甲醚。脂肪醇典型地存在量为约 0.1% 至约 20.0% w/w,优选约 0.2% 至约 10.0% w/w,且更优选约 0.4% 至约 3.0% w/w。二乙二醇单烷基醚典型地存在量高达 40.0% w/w,优选约 0.2% 至约 25.0% w/w,且更优选约 2.0% 至约 8.0% w/w。

[0101] 尽管并不期望受到具体理论的束缚,仍认为某些渗透促进剂发挥使活性成分通过角质层的渗透性增强是按照如下的作用机制进行的:

[0102] 脂肪醇由于其亲脂性而主要分布于角质层并与角质层脂质发生相互作用。

[0103] 二乙二醇单烷基醚在其中既能够溶解亲水性活性剂又能够溶解亲脂性的活性剂,从而有利于活性剂向皮肤渗透。

[0104] 二醇,如丙二醇,起到活性剂的共溶剂作用,并由此提高了活性剂在组合物中的溶解性。而且,它们倾向于使角质层的胞内角蛋白形成溶剂化物,由此增强药物迁移率和皮肤水合作用。

[0105] 胶凝剂

[0106] 胶凝剂,如卡波姆、丙烯酸(羧基乙烯, carboxyethylene)或聚丙烯酸如 **Carbopol®** 980 或 940NF、981 或 941NF、1382 或 1342NF、5984 或 934NF、ETD 2020、2050, 934P NF、971P NF、974PNF、**Noveon®** AA-1 USP,等;纤维素衍生物,如乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、乙基羟乙基纤维素 (EHEC)、羧甲基纤维素 (CMC)、羟丙基纤维素 (HPC) (**Klucel®**,不同等级)、羟乙基纤维素 (HEC) (**Natrosol®**级)、HPMCP 55、**Methocel®** 级,等;天然树胶,如阿拉伯胶、黄原胶、瓜尔胶、藻酸盐等;聚乙烯吡咯烷酮衍生物,如 **Kollidon®** 级;聚氧乙烯基聚氧丙烯共聚物,如 **Lutrol®** F 级 68、127 等;也可以存在其他物质,如壳聚糖、聚乙烯醇、果胶、veegun 级等。本领域普通技术人员都了解适用于本发明的其他胶凝剂或稠化剂。

[0107] 代表性的胶凝剂包括,但不限于, **Carbopol®** 980NF、**Lutrol®** F 127、**Lutrol®** F 68 和 **Noveon®** AA-1USP。根据聚合物类型,胶凝剂的存在量为约 0.2% 至约 30.0% w/w。

[0108] 防腐剂

[0109] 经皮组合物也可以包含一种或多种防腐剂和/或抗氧化剂。代表性的防腐剂包括季铵盐,如劳拉氯铵 (lauralkonium chloride)、杀藻胺 (benzalkonium chloride)、苯度氯铵 (benzododecinium chloride)、氯化十六烷基吡啶鎓、西曲溴铵 (cetrimide)、溴化度米芬 (domiphenbromide);醇,如苯醇、氯丁醇、邻甲酚、苯基乙醇;有机酸或其盐,如苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸钾、对羟基苯甲酸酯;或络合物形成剂,如乙二胺四乙酸 (EDTA)。代表性的抗氧化剂包括丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚、乙二胺四乙酸及其钠盐、D, L- α 生育酚。

[0110] 其他组分

[0111] 其他组分可以包括稀释剂,如纤维素、微晶纤维素、羟丙基纤维素、淀粉、羟丙基甲基纤维素等。可以加入赋形剂来调节组合物的张性 (tonicity),如氯化钠、葡萄糖、右旋糖、甘露醇、山梨醇、乳糖等。也可以加入酸或碱缓冲液来控制 pH 值。其中也可以加入共溶剂或增溶剂,如甘油、聚乙二醇、聚乙二醇衍生物、聚乙二醇 660 羟基硬脂酸酯 (BASF 的 Solutol HS15)、丁二醇、己二醇等。

[0112] 活性剂的控释

[0113] 可以通过采用控释组合物来控制活性剂的给药,这根据组合物而提供快速释放或持续释放,或者两种情况。

[0114] 对于本领域普通技术人员而言,已知存在许多包括活性成分并能够以受控方式递送的许多颗粒药物递送载体。实例包括颗粒聚合物药物递送载体,例如,可生物降解的聚合物,以及由非聚合物组分形成的颗粒。这些颗粒药物递送载体可以是粉末、微粒、纳米颗粒、微胶囊、脂质体等形式。通常,如果活性剂是无外加组分的颗粒形式,则其释放速率取决于活性剂自身的释放。相反,如果活性剂是作为活性剂和聚合物的掺混物的颗粒形式,活性剂的释放则至少部分地通过聚合物的去除,通常是通过溶解或生物降解来控制的。

[0115] 在一种实施方式中,该组合物能够使活性成分在开始时快速释放,接着是活性成分的持续释放。美国专利第 5,629,011 号提供了这种类型的组合物实例,以其全文结合于本文中作为参考。现有许多采用经皮递送而以随时间释放的方式(如速控膜)来递送烟碱的经皮组合物,包括当前市售的烟碱替代疗法。这些也适合用于给予本文中所述的位变异烟碱。

[0116] 半固体剂量形式

[0117] 在一种实施方式中,经皮剂量形式并不是“贴片”,而是半固体剂量形式,如凝胶剂、霜剂、膏剂、液体等。在这种实施方式中,经皮剂量形式能够增加患者的顺应性,并覆盖比贴片所覆盖的表面积更大的表面积。

[0118] 在这种实施方式中,尤其是当用于疼痛治疗时,这种剂量形式能够包括在用于治疗疼痛的半固体剂量形式中所见的其他活性和惰性组分。这些组分包括,但不限于,薄荷醇、冬青油、辣椒碱、阿司匹林、NSAID、麻醉剂(例如,芬太尼)、醇类、油类如鸕鹚油,和溶剂如 DMSO。

[0119] IV. 离子电渗疗法

[0120] 除了通过经皮药物递送器件和半固体剂量形式的递送之外,也可以经由离子电渗疗法来递送活性成分。离子电渗疗法是一种通过皮肤的排斥电动势来驱动如本文中描述的活性成分的高浓度的带电物质的非侵袭性方法。这种技术涉及利用施加于含有类似电荷的活性剂及其载体的离子导入室上的小电荷。施加电荷后皮肤渗透性就会发生改变,而这使得活性成分向表皮层内的迁移增加。

[0121] 在应用中,在一个或两个室中装入含有一种或多种活性剂和溶剂(“载体”)的溶液。带正电的室(“阳极”)将会排斥带正电的化学物质进入皮肤。带负电的室(“阴极”)将会排斥带负电化学物质进入皮肤。因为活性成分是阳离子性质的,因此它们经由阳极离子渗入性地进行给药。

[0122] 离子电渗疗法能够用于利用电场中的活性传输典型地是通过电迁移和电渗作用来经皮递送活性剂。这些运动典型地是以化学通量的单位,常见的有 $\mu\text{mol}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ 来测定的。

[0123] 皮肤的等电点约为 4。在生理条件下,皮肤表面被缓冲为 7.4 或接近 7.4,膜具有净负电荷,而电渗流从阳极(-)流向阴极(+).电渗作用增加了本文中所述活性成分(带正电)的阳极递送。

[0124] 有许多因素影响离子电渗传输,包括皮肤的 pH、活性剂的浓度和特性、离子竞争、

分子大小、电流、电压、所施加时间和皮肤电阻。相对于离子迁移度而言,治疗电极电流密度可能是最重要的变量。以低电流长时间递送相似的离子电渗剂量比通过高电流短时间递送更为有效。

[0125] 离子电渗疗法器件包括两个电极,它们通常附着于患者,每一个都经由导线连接至由微处理器控制的电子装置。活性剂被放置于一个或两个电极之下,并随着装置的激活(启动)而被递送到体内。

[0126] 该装置通常被设计为能够调节电流和施加时间。这样的装置的实例描述于美国专利第 5,254,081 号和第 5,431,625 号中,其内容结合于本文中作为参考。这些器件的供电通常由 DC 电池提供,当向由微处理器控制的电路供电时,能够对电极施加电压以产生调节的电流。

[0127] 已经开发了将电路和电源集成到单片贴片中的可佩戴的离子电渗系统。这种系统是有利的,因为它们并没有外露的电线,并且它们的尺寸更小。这样的系统的实例能够在美国专利第 5,358,483 号、第 5,458,569 号、第 5,466,217 号、第 5,605,536 号、和第 5,651,768 中找到,其内容结合于本文中作为参考。

[0128] 通常,离子从包含在离子电渗器件中的含水药物储层而被递送到体内,而相反电荷的反离子从“反储层”被递送。含活性成分的溶液,以及含反离子的溶液,能够远程储存并在使用时引入到离子电渗疗法电极的吸附剂层中。这样的系统的实例描述于美国专利第 5,087,241 号、第 5,087,242 号、第 5,846,217 号、和第 6,421,561 中,其内容结合于本文中作为参考。可替代地,按照结合于本文中作为参考的美国专利第 5,685,837 号中的描述,活性剂可以干燥形式预装于电极中。这种方法要求在使用时实施一个水分活化步骤。

[0129] 活性剂溶液能够与离子电渗器件一起包装,理想地是在使用前将其与电极和其他金属组件分开放置。这种技术以及合适的器件,描述于例如美国专利第 5,158,537 号、第 5,288,289 号、第 5,310,404 号、第 5,320,598 号、第 5,385,543 号、第 5,645,527 号、第 5,730,716 号、和第 6,223,075 号中,其中的每一篇均结合于本文中作为参考。在这些器件中,共同包装的电解质组分液体远离电极而储存于可破裂的容器中,并且在使用时利用一个机械作用步骤致使流体转移至电极附近的接受储层中。这种系统能够在制造时精确确定需要引入的流体体积,而避免过量填充。

[0130] 除了溶液之外,活性剂能够以预形成的凝胶形式存在,如美国专利第 4,383,529 号中描述的,其结合于本文中作为参考。因此,含有活性成分的预形成凝胶能够在使用时转移至电极储槽中。该系统能够是有利的,因为其提供了凝胶的精确预定体积,由此防止发生过量填充。而且,由于活性剂存在于凝胶组合物中,在储存或运输期间不易于发生泄漏。

[0131] V. 治疗方法

[0132] 经皮组合物能够用于治疗或预防易感这种病症或功能障碍的受治疗者体内的疾病或病症。治疗包括这种病症症状的缓解。正如本文中所使用的术语“预防”或“预防法”包括抑制病症的发展,包括但不限于,提供保护效应、抑制或延迟病症的发作、或改善病症的复发。该方法涉及给予治疗有效剂量的 (2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-(5-异丙氧基吡啶)-基)-4-戊烯-2-胺、或其药用盐之一,包括脂肪酸盐,如硬脂酸盐。

[0133] 本发明的活性成分是 $\alpha 4 \beta 2$ NNR 亚型的调节剂,具有 CNS 特性,且能够用于在那些患有或易感这种疾病或病症的受治疗者体内通过调节 $\alpha 4 \beta 2$ NNR 来预防和/或治疗各种疾

病或病症,包括 CNS 病症。该活性成分能够选择性地结合于 $\alpha 4 \beta 2$ NNR 并表达烟碱的药效(例如,起到部分激动剂、激动剂、拮抗剂和 / 或反激动剂的作用)。例如,当以有效剂量向需要这种治疗的患者给予本文中描述的活性成分时,对 CNS 病症的进展提供一定程度的预防作用(即提供保护效应),对 CNS 病症症状的改善作用,和 / 或对 CNS 病症复发的改善作用。

[0134] 该活性成分能够用于治疗 and / 或预防已经提出利用其他类型的烟碱化合物作为其疗法的那些类型的疾病和病症。参见例如,先前列于“背景技术”部分中的参考文献,以及 Williams et al., Drug NewsPerspec. 7(4):205(1994), Arneric et al., CNS Drug Rev. 1(1):1-26(1995), Arneric et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1):79-100(1996), Bencherif et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 279:1413(1996), Lippiello et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 279:1422(1996), Damaj et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 291:390(1999); Chiari et al., Anesthesiology 91:1447(1999), Lavand'homme 和 Eisenbach, Anesthesiology 91:1455(1999), Holladay et al., J. Med. Chem. 40(28):4169-94(1997), Bannon et al., Science 279:77(1998), PCT WO 94/08992、PCT WO96/31475、PCT WO 96/40682、以及授予 Bencherif 等的美国专利第 5,583,140 号、授予 Dull 等的美国专利第 5,597,919 号、授予 Smith 等的美国专利第 5,604,231 号和授予 Cosford 等的美国专利第 5,852,041 号,其全文公开内容以引用方式结合于本文作为参考。

[0135] 活性成分和它们的药物组合物适用于治疗和 / 或预防各种 CNS 病症,包括神经变性病、神经精神病症、神经病和成瘾。在这些病症中,本文中所述的活性成分和药物组合物能够用于治疗 and / 或预防的疾病和病症有:年龄相关性记忆缺陷、轻度认知缺损、早衰性痴呆、早发性阿耳茨海默氏病、老年性痴呆、阿耳茨海默氏型痴呆、路易体痴呆、HIV- 痴呆、血管性痴呆、阿耳茨海默氏病、中风、AIDS 痴呆综合症 (AIDS dementia complex)、注意缺陷障碍、儿童多动症 (attention deficit hyperactivity disorder)、诵读困难、精神分裂症、精神分裂症样精神障碍、情感分裂性精神障碍、包括帕金森综合症的帕金森氏症、皮克氏病 (Pick's disease)、亨廷顿舞蹈症、迟发性运动障碍、运动过度、进行性核上性麻痹、克雅氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease)、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、癫痫症、躁狂症、焦虑、抑郁症、惊恐性障碍、双相性精神障碍、泛化性焦虑症、强迫性障碍、愤怒爆发 (rage outbursts)、杜尔雷特综合征 (儿童秽语综合征, Tourette's syndrome)、自闭症、非法药品和处方药物以及酒精成瘾,包括烟草成瘾、肥胖症、恶病质、牛皮癣、狼疮、急性胆管炎、口腔溃疡性口炎、哮喘、病毒性肺炎和关节炎(例如,类风湿性关节炎和骨关节炎)、内毒素血症、败血症、动脉粥样硬化、特发性肺纤维变性和瘤形成。

[0136] 本发明一个方面进一步提供了本发明的包含活性成分的经皮组合物在制造用于治疗或预防选自阿耳茨海默氏病、轻度至中度阿耳茨海默氏型痴呆、注意缺陷障碍、儿童多动症、轻度认知缺损、年龄相关性记忆缺陷、精神分裂症、和精神分裂症中的认知机能障碍组成的组中的病症的药物中的用途。本发明另一方面包括本发明的经皮组合物用于治疗或预防选自阿耳茨海默氏病、轻度至中度阿耳茨海默氏型痴呆、注意缺陷障碍、儿童多动症、轻度认知缺损、年龄相关性记忆缺陷、精神分裂症、和精神分裂症中的认知机能障碍组成的组中病症的用途。

[0137] 本发明另一方面包括用于治疗或预防选自阿耳茨海默氏病、轻度至中度阿耳茨

海默型痴呆、注意缺陷障碍、儿童多动症、轻度认知缺损、年龄相关性记忆力缺陷、精神分裂症和精神分裂症中的认知机能障碍组成的组中的病症的方法，该方法包括给予本发明的组合物。

[0138] 活性成分和其药物组合物能够用于治疗 and / 或预防注意力缺陷障碍 (attentional disorder) ; 提供神经性保护 ; 治疗惊厥和多发性脑梗死 ; 治疗认知障碍、心境障碍、强迫性冲动和成瘾行为 ; 止痛 ; 控制发炎 (例如由细胞因子和核因子 κB 的介导调节) 和治疗炎性病症 ; 疼痛减轻 (例如, 缓解急性痛、慢性痛、神经性疼痛、神经病理性疼痛、女性特异性疼痛、手术后疼痛、或癌症疼痛) ; 以及治疗感染 (如作为治疗细菌、真菌和病毒感染的抗感染药剂) 。

[0139] 治疗或预防疾病、病状和病症的发生而不会产生明显的有害副作用 (例如, 血压和心律明显增加、经过胃肠道后会产生显著的负面作用、以及经过骨骼肌后的显著作用) 是有利的。当本文所述的活性成分和组合物以有效量施用, 能够调节 $\alpha 4 \beta 2$ NNR 的活性, 而不会与表现人类神经节 (这已经通过其不能引发在肾上腺嗜铬组织中的烟碱功能而得到证实) 或骨骼肌 (这已经通过其不能引发在细胞制备表达肌肉型 NNR 中的烟碱功能而得到证实) 特征的 NNR 亚型发生可察觉的相互作用。因此, 这些活性成分能够治疗和 / 或预防疾病、病状和病症, 而不会引起与神经节和神经肌肉位置处的与活性有关的显著副作用。由此, 给予活性成分提供了一种提供对某些疾病、病况和病症的治疗的治疗窗。也就是说, 有效量的该活性成分足以提供对该疾病、病状和病症的所需疗效, 但却不足以 (即, 并没有足够高的水平) 提供有害副作用。

[0140] 戒烟

[0141] 本文中所述的经皮组合物也能够用于替代传统用于戒烟的经皮烟碱贴片器件或“戒烟贴”。由于患者之间的烟碱血液水平基本上是不同的, 使单剂量烟碱替代物疗法能够对于所有人都起到最佳的效果是不可能的, 因此, 应该能够提供各种剂量水平以适用于不同的患者。

[0142] 我们认为本文中描述的组合物将会根据足够的安全性而提供可接受的风险 / 受益并提供戒烟疗法。对于患者之间吸烟的固有可变性而言, 我们认为本文中所描述的对患者的受控的且灵活的治疗将会完全消除, 或至少实质上降低正在经受这种治疗的人群中的烟草的使用。这样的烟草使用形式是众所周知的, 包括卷烟、雪茄和烟斗、以及“无烟”烟草产品如在人嘴中咀嚼烟草或其他放置和保持在人嘴中的烟草。

[0143] 在本申请中, 活性成分存在量通常为每贴约 1mg 至 200mg。贴片被设计成各种尺寸, 给出皮肤接触表面积的一定范围从而调节所吸收的剂量。对于每一位患者, 合适的剂量将受控于人的个人烟碱耐受性和活性成分有效穿过表皮皮层角质层并足量吸收而引起所需治疗响应的能力。因此, 基于这些因素, 例如人的体重、个人耐受性等, 在治疗人群中易于观察到较宽范围的日剂量暴露。

[0144] 在一些实施方式中, 患者可以根据需要提高或降低用量。理想地, 由于患者想要吸烟的感觉降低了, 因此活性成分的浓度随时间降低。

[0145] 对于需要长时间治疗的某些个体而言, 长期治疗可以是合适的。例如, 开始治疗之后可能需要例如长达一年, 或短至 6 到 10 周 (或更短) 。

[0146] 因为该疗法能够是患者可控的, 因此为了减少、避免或使他 / 她吸烟的需要最小

化,患者可以在疗程进行过程中确定所需活性剂的水平,或在不同的治疗阶段所需活性剂的水平。例如,当患者产生吸食烟草产品的强烈愿望时,就指示患者需要更高的剂量水平。患者可以参照和 / 或按照行为性支持方案 (behavioral support program),其可以包括,例如打印的说明书和 / 或标签,或由那些经过给出有关使用本文所述组合物进行治疗的方法建议的训练并合格的人给出的其他口头指导、建议或信息。另外,患者可以向健康保健提供者进行咨询。然而,患者自身在受到教导和行为支持方案和 / 或健康保健提供者的指导之后,能够理想地评价自己的进展,并正确地调节其剂量水平。

[0147] 理想地,由于活性成分比烟碱更具选择性,这种形式的疗法将避免与其他烟碱疗法相关的症状,包括但不限于,兴奋增盛、坐立不安、失眠、倦睡、注意力难以集中 (例如,工作能力下降)、焦虑、饥饿、渴望 (cravings)、呕吐、腹泻、出冷汗、视力模糊、听力下降、心智错乱、虚弱、和 / 或昏厥。

[0148] 除了戒烟之外,该组合物也能用于治疗其他成瘾,如酒精、麻醉类药物 (包括阿片类药物,如羟可酮、吗啡、海洛因等)、处方药、赌博等。

[0149] 提供以下实施例以用于举例说明本发明,而不应该解释为对其进行限制。在这些实施例中,除非另外指出,所有部分和百分数都是基于重量计的。

[0150] 实施例

[0151] 实施例 1 :

[0152] 药物吸收的测定

[0153] 可以通过实施豚鼠腹部皮肤的体外药物渗透实验来评价经皮组合物以药物效用的水平向需要这种治疗的受治疗者递送活性成分的能力。这些实验可以利用扩散室来实施,例如 Franz 垂直扩散池 (Franz Vertical Diffusion Cell)。能够从 8 ~ 16 月龄,理想地是被剃过毛且无损伤的雌性豚鼠获得皮肤。可以对全厚度腹部皮肤的部分实施手术式切割并以上皮层朝上的方式放置于垂直扩散池的部分之间。将经皮器件施加于上皮层之上,同时使真皮层与 PBS 的受体溶液 (或其他合适的等渗溶液) 接触,加入或不加入适量的聚氧乙烯基 20 油烯基醚 (Oleth 20) 或其他表面活性剂以防止起泡 (pH 为 7.4)。使受体室维持在合适的温度,例如,约 35℃,渗透研究在封闭或非封闭条件下进行。在给定的时间点,从受体溶液中撤出样品,并用新鲜溶液重新填充受体室。采用例如高效液相色谱 (HPLC) 方法来分析样品。

[0154] 通量的确定

[0155] 经皮通量 ($\text{mcg}/\text{cm}^2/\text{h}$) 能够由渗透通过皮肤的活性成分的累积量对时间的作图的稳态斜率来确定。在建立稳态之后,图的线性部分就能够用于由斜率计算通量。

[0156] 从体外数据就能够合理地推出体内结果,尤其是当经皮组合物相同,但对于活性完全相同,就可以类似地比较体外和体内的相关模式。

[0157] 实施例 2 :

[0158] 利用猪耳进行的体外皮肤渗透研究

[0159] Bronaugh 扩散池用于体外渗透研究,实施这种研究来测定 ^{14}C - 活性成分渗透的通量 (即,该化合物渗透通过皮肤的速度) 和总累积量。将化合物以 35 和 135mg/g 的浓度溶解于水中。使用猪耳全厚度皮肤 (取皮肤的厚度约为 900 μm) 作为膜。接收室含有磷酸盐缓冲盐水 (pH 7.4) 并将温度维持在 32℃。将化合物溶液施加到角质层上。通过液体闪烁

计数来分析接收室样品 (2, 4, 8, 12 和 14h)。经皮渗透的通量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) 能够由渗透通过皮肤的活性成分的累积量对时间的作图的稳态斜率来确定。在建立稳态之后, 图的线性部分就能够用于从斜率计算通量。

[0160] 在 24 小时的时间内对于两种测试浓度的累积渗透量和得到的稳态通量示于图 1 和表 1 中。

[0161] 活性成分对于经皮渗透的用途具有有利的性能, 因为稳态通量落入与其他分类为成功透过皮肤的活性成分相同的通量范围, 即 $0.2\text{--}40\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (即可乐定、雌二醇、芬太尼、尼古丁、东莨菪碱、睾酮)。活性成分在水中的最大溶解度为例如 $200\text{mg}/\text{g}$, 浓度越高, 就能预计通量越高。

[0162] 表 1

[0163]

试验浓度 mg/g 水	稳态通量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, 平均值 $\pm$ SD)	累积渗透量 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
35	2.6 ± 3.6	27 ± 36
135	5.1 ± 9.0	55 ± 88

[0164] 所观察的特异性药物响应可以根据和取决于所选的特定组合物或是否存在药物载体, 以及组合物类型和所采用的给药方式而不同, 而根据本发明的实践可以设想结果的这样的预计变化或差异。

[0165] 尽管在本文中举例说明和详细地描述了本发明的特定实施方式, 但本发明并不仅限于此。以上的详细描述作为本发明的举例而提供, 而不应该解释为构成本发明的限制。对于本领域的技术人员而言, 一些修改是显而易见的, 而且所有不偏离本发明精神的修改都预想包含在所附权利要求的范围内。

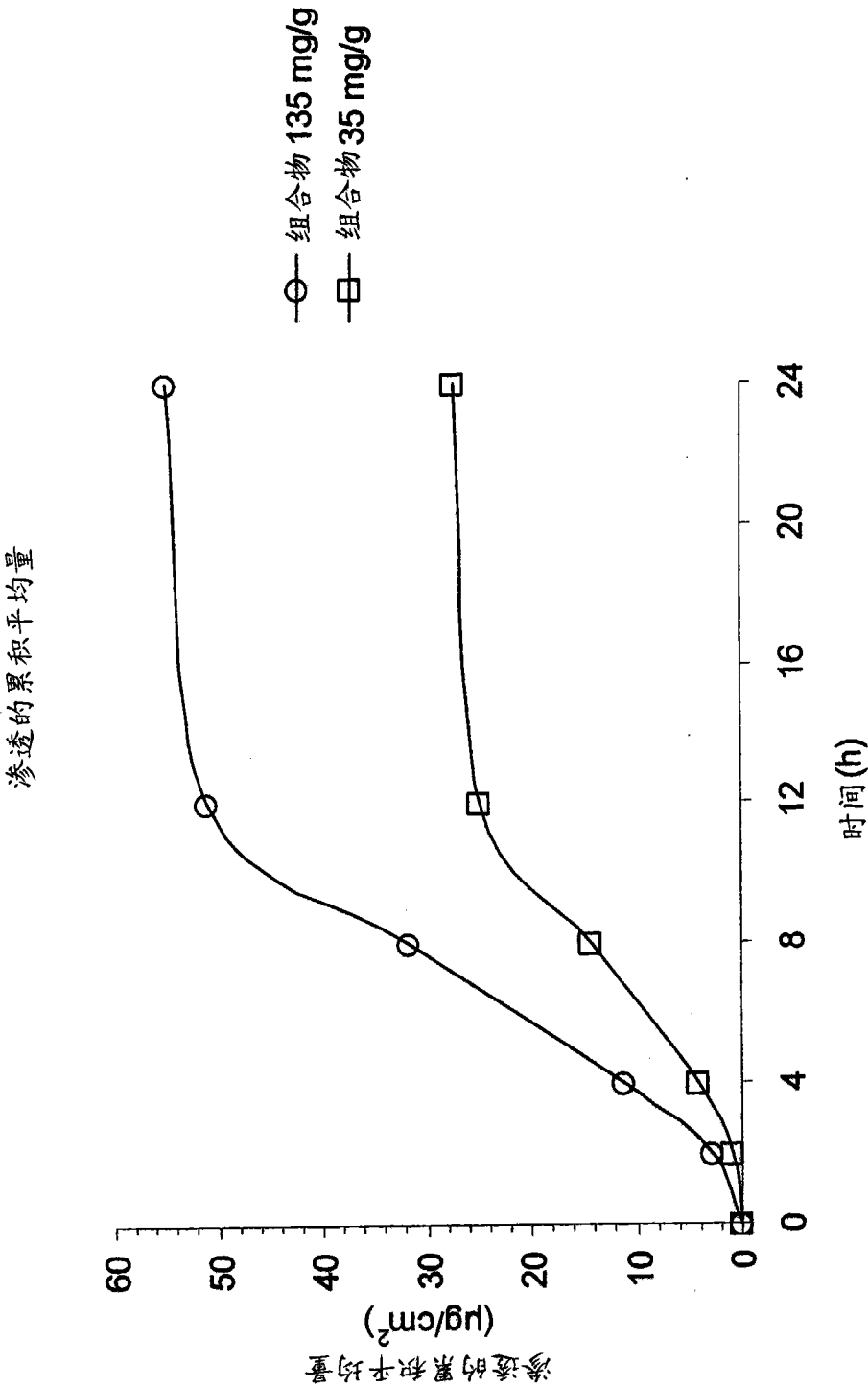


图 1