



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I621448 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：104110802

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 02 日

(51)Int. Cl. : A61K9/70 (2006.01)

A61K31/27 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2014/04/08 美國

61/976,697

(71)申請人：帝國製藥美國股份有限公司(美國) TEIKOKU PHARMA USA, INC. (US)
美國

(72)發明人：村田健介 MURATA, KENSUKE (JP)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希

(56)參考文獻：

US 2011/0066120A1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：12 共 54 頁

(54)名稱

里曼提明(RIVASTIGMINE)經皮組成物及使用其之方法

RIVASTIGMINE TRANSDERMAL COMPOSITIONS AND METHODS OF USING THE SAME

(57)摘要

本發明係提供里曼提明(Rivastigmine)經皮組成物。經皮組成物之態樣包括一活性劑層，其包括里曼提明及溶解度調節劑，如經交聯之丙烯酸聚合物。本發明亦提供使用經皮組成物之方法及含有經皮組成物之套組。

Rivastigmine transdermal compositions are provided. Aspects of the transdermal compositions include an active agent layer which includes rivastigmine and a solubility modulator, e.g., crosslinked acrylic acid polymer. Also provided are methods of using the transdermal compositions and kits containing the transdermal compositions.

指定代表圖：

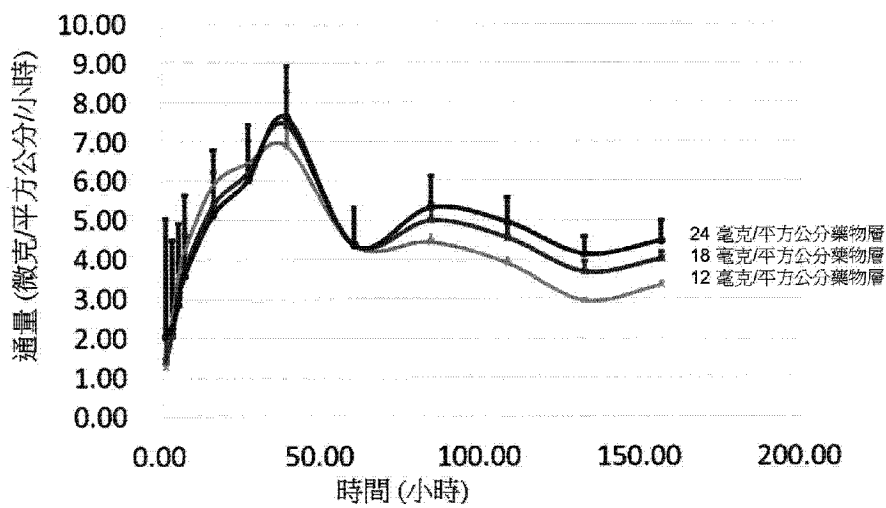


圖 4

(catabolic)酵素乙醯膽鹼酯酶而增加可用之乙醯膽鹼。目前習知，膽鹼酯酶抑制劑，包括多奈派齊(donepezil)、利憶靈(galantamine)及里曼提明，會降低阿茲海默氏症病患一些腦部區域之乙醯膽鹼酯酶活性。乙醯膽鹼酯酶抑制與觀察到的認知能力改進之間亦有顯著相關性。就藥物類別而言，目前核准之膽鹼酯酶抑制劑(多奈派齊、利憶靈、里曼提明及塔克林(tacrine))可提供阿茲海默氏症病患重要效益，且此類藥物於失智症管理上提供顯著進展。

【0005】 里曼提明，即(*S*)-3-[1-(二甲基胺基)乙基]苯基 N-乙基-N-甲基胺甲酸酯(商標名Exelon®)，係同時抑制乙醯膽鹼酯酶及丁醯膽鹼酯酶。藉由抑制膽鹼酯酶介導之乙醯膽鹼分解，里曼提明會增進腦部乙醯膽鹼之耐久性，包括腦部之低乙醯膽鹼濃度區域，其係與阿茲海默氏症及帕金森氏症相關之記憶問題(失智症)相關聯。

【發明內容】

【0006】 本發明係提供里曼提明經皮組成物。經皮組成物之態樣包括一活性劑層，其包括里曼提明及溶解度調節劑，如經交聯之丙烯酸聚合物。本發明亦提供使用經皮組成物之方法及含有經皮組成物之套組。

【圖式簡單說明】

圖 1 係顯示根據本發明之一具體實施例之里曼提明經皮組成物。

圖 2 係顯示根據本發明之一具體實施例之里曼提明經皮組成物。

圖 3 係顯示根據本發明之一具體實施例之里曼提明經皮組成物。

圖 4 係示例性二層經皮組成物於不同之活性劑層塗佈量之里曼提明通量特性示意圖。

圖 5 係活性劑層具有不同量之經交聯之丙烯酸聚合物之示例性二層經

皮組成物及活性劑層不具經交聯之丙烯酸聚合物之貼片之里曼提明通量特性示意圖。

圖 6 係根據本發明示例性二層經皮組成物之里曼提明通量特性示意圖。

圖 7 係根據本發明示例性二層經皮組成物之里曼提明通量特性示意圖，其中活性劑層具 5% 經交聯之丙烯酸聚合物，及不同的皮膚黏合劑層之壓敏黏合劑。

圖 8 係根據本發明示例性三層經皮組成物之里曼提明通量特性示意圖，其具有不含經交聯之丙烯酸聚合物之第一活性劑層、含有經交聯之丙烯酸聚合物之第二活性劑層、及一皮膚黏合劑層。四實例顯示第一活性劑層不具經交聯之丙烯酸聚合物，且第二活性劑層之經交聯之丙烯酸聚合物量不同。

圖 9 係比較根據本發明之含薄膜及含非薄膜之示例性經皮組成物之里曼提明通量特性之示意圖。

圖 10 係比較根據本發明之含薄膜及含非薄膜示例性經皮組成物之里曼提明通量特性之示意圖。

圖 11A 至 11D 係小型豬試驗觀察結果之示意圖，詳見以下實驗乙節。

圖 12 係比較二種局部調配物(一具有且一不具有卡波姆(carbomer))之小型豬試驗觀察結果之示意圖，詳見以下實驗乙節。

【實施方式】

【0007】 本發明係提供里曼提明經皮組成物。經皮組成物之態樣包括一活性劑層，其包括里曼提明及溶解度調節劑，如經交聯之丙烯酸聚合物。本發明亦提供使用經皮組成物之方法及含有經皮組成物之套組。

【0008】 在更詳盡描述本發明之前，應理解到，本發明未侷限於所述之特定具體實施例，當然，因此可變。亦應理解到，本文使用術語之目的僅在於說明特定具體實施例而未旨在侷限，係因本發明之範疇將僅受限於所附申請專利範圍。

【0009】 當提供一範圍之數值時，應理解到，各中間值，直至下限單位之十分之一，除非全文中另有明確說明，該範圍之上限與下限之間，及該規定範圍之任何其他陳述值或中間值，皆涵蓋於本發明之內。該些較小範圍之上限及下限可獨立地涵蓋於較小範圍內且亦涵蓋於本發明之內，且受所述範圍之任何具體排除限制。當所述範圍包括一或兩個限值時，該些涵蓋之限值之一或兩者以外之範圍亦涵蓋於本發明之中。

【0010】 本文某些範圍係以數值呈現，且前面使用術語「約」。本文使用「約」一詞係提供其後確切數值，及該詞後方接近或近似數值之字面上支持。在確定一數值是否接近或近似一具體引用之數值時，該接近或近似之未引用數值可為一出現於全文中之數值，且實質上相當於特定引用之數值。

【0011】 除非另有定義，本文使用之所有技術及科學術語具有本領域技術人員常規理解之相同意義。儘管任何類似或等同於本文所述之方法及材料亦可用於實踐或測試本發明，現將描述代表性說明方法及材料。

【0012】 本說明書引用的所有公開文獻及專利在此併入本案以作為參考，如同個別之公開文獻或專利，其係特別且單獨經指定以併入本案作為參考資料，且於此併入本案作為參考資料以揭示及說明與所引用之公開文獻相關之方法及/或材料。任何公開文獻之引用係因其於提申日之前揭露，不應理解為承認本發明憑藉先前之發明而無權先於該公開文獻。此外，所提供之公開日可不同於實際公開日，其可能需要單獨確認。

【0013】 應注意到，除非另有清楚指明，本文及所附申請專利範圍使用之單數形式「一」、「一者」及「該」包括複數參考體。更應注意到，申請專利範圍可撰寫成排除任何任意元件。因此，該詞係旨在作為使用此類與申請專利範圍元件之陳述相關之排除性術語如「僅」、「只」及其類似詞，或使用「負」限制之先行基礎。

【0014】 如本領域之技術人員於閱讀本發明時顯見，本文描述及圖示之各單獨具體實施例具分立之元件及態樣，其可易於分離自或結合其他數個具體實施例之任一者之態樣，而不違背本發明之範疇或精神。任何列舉方法可以列舉事件之順序或以任何其他邏輯上可能性之順序進行。

【0015】 於進一步描述本發明之各具體實施例時，經皮組成物之態樣係首先更詳盡地審視，之後詳盡描述使用經皮輸送系統之具體實施例及審視涵蓋該經皮輸送系統之套組。

里曼提明經皮組成物

【0016】 如前面之摘錄，本發明係提供里曼提明經皮組成物。經皮組成物包括一活性劑層，其包括里曼提明及經交聯之丙烯酸聚合物。於特定態樣，里曼提明係以10重量%或以上之量存在(如20重量%或以上)。於一些情況下，經皮組成物進一步包括一襯底層(backing layer)及一可剝離釋放襯裡(release liner)。

【0017】 當局部施用至個體皮膚表面時，本發明之經皮組成物之調配物係配置成經皮輸送活性劑，特別是里曼提明，至個體中。本發明之組成物包括含里曼提明之活性劑層，其中當局部施用該組成物至個體時，該含里曼提明活性劑層係配製成提供多日輸送一治療有效量之里曼提明至該個體。「多日輸送」一詞係指當施用組成物至個體皮膚部位一段時間時，即1

天或更長，如2天或更長，如3天或更長，如4天或更長，如5天或更長，如6天或更長，包括7天或更長，如10天或更長，及於一些情況下，14天或更短，如10天或更短，該層係經配製以提供一治療有效量至個體。「治療有效量」乙詞係指當於預定施用時間如7天之施用期內施用至個體皮膚部位時，該組成物提供一全身量之里曼提明，可提供所需之治療活性。於一些具體實施例，組成物提供輸送一標靶劑量之活性劑，其係一週期間(即7天或168小時)4.0毫克/天或更高，包括一週期間9.5毫克/天或更高，如一週期間13.3毫克/天或更高，其中於一些情況下，標靶劑量為一週期間30毫克/天或更低，如20毫克/天或更低。

【0018】 根據本發明之特定具體實施例，經皮組成物於一較長時間內呈現治療上足夠通量之里曼提明。可定義一較長時間內之一治療上足夠通量之里曼提明，從而第一天之平均輸送通量不應大於最後一天配戴時平均每日通量之固定標準，例如，於第一天與第三天，或於第一天與第七天。該固定標準可變，範圍由5倍至1倍，如4倍至1.25倍，其中於一些情況下，該固定標準係3倍，或2倍或1.5倍。實質上觀察到通量之該較長時間係可變，且於一些情況下，係24小時或更長，如48小時或更長，包括72小時或更長，如96小時或更長，包括120小時或更長，如144小時或更長，如168小時或更長，包括240小時或更長。雖然實際通量可變，於一些情況下(如以皮膚滲透試驗測定，係於以下實驗部分報導)，組成物提供之皮膚滲透率為1微克/平方公分/小時或更高，如4微克/平方公分/小時或更高，如5微克/平方公分/小時或更高，包括6微克/平方公分/小時或更高，其中於一些情況下，通量為40微克/平方公分/小時或更低，如20微克/平方公分/小時或更低。

【0019】 於特定態樣中，於一較長時間內(如2至10天，包括5天或以上，如7天或以上)，治療通量範圍為1至40微克/平方公分/小時，如1至20微

克/平方公分/小時，如2至20微克/平方公分/小時，如2至15微克/平方公分/小時，包括5至15微克/平方公分/小時。

【0020】 本文所述之經皮組成物提供所需之 C_{min}/C_{max} 。 C_{min}/C_{max} 係指於最長配戴時間內(如3天或以上，如5天或以上，包括7天或以上)，里曼提明之最低血漿濃度，且為一種測量里曼提明於配戴時間內自局部調配物之消耗。若 C_{min}/C_{max} 值低，則結論可為，局部調配物於配戴期間未保留藥物投予，且於配戴期間內，其血中濃度持續減少。於一些情況下，局部調配物提供之 C_{min}/C_{max} 為0.4或更高，如0.5或更高，其中於一些情況下， C_{min}/C_{max} 為1.0或更低，如0.75或更低，如0.6或更低。

【0021】 經皮組成物之尺寸(即面積)可變。於特定具體實施例，所選用之組成物尺寸係鑑於所需活性劑之經皮通量率及標靶劑量。舉例而言，若經皮通量為40微克/平方公分/小時且標靶劑量為12毫克/天，則所選用之經皮組成物之面積範圍為5至15平方公分。或者，舉例而言，若經皮通量為20微克/平方公分/小時且標靶劑量為6毫克/天，則所選用之經皮貼片之面積範圍為5至15平方公分。於特定態樣，當施用於皮膚部位時，所選用之組成物尺寸可覆蓋皮膚區域，其範圍為10至200平方公分，如20至150平方公分，包括40至140平方公分，如60平方公分。根據特定具體實施例，活性劑層之尺寸範圍為5至75平方公分，如15至60平方公分，如10至50平方公分，包括20至50平方公分，如20至40平方公分，包括35平方公分。

【0022】 組成物之含里曼提明活性劑層之塗佈量可變。於一些情況下，活性劑層之塗佈量範圍為2.5毫克/平方公分至100毫克/平方公分，如2.5毫克/平方公分至50毫克/平方公分，如5毫克/平方公分至20毫克/平方公分，如7.5毫克/平方公分至15毫克/平方公分，包括9毫克/平方公分至12毫克/平方公分之塗佈量。由於製造之難度及成本隨活性劑層之厚度而增加，且較厚

層之藥物消耗減少，因此配戴時之通量下降情況較少，於一些情況下，採用能代表該些參數平衡之塗佈量，如塗佈量範圍為10至90毫克/平方公分，如20至70毫克/平方公分，且包括25至50毫克/平方公分。

【0023】 於本發明特定具體實施例之經皮組成物之態樣，其具保存安定性。「保存安定」乙詞係指組成物可保存一較長時間，而不明顯裂解及/或明顯減少里曼提明活性。於特定具體實施例，當維持在25°C及60%相對濕度時，係如WHO技術報導系列號953 (2009)之定義，主體組成物係安定達6個月或更長，如1年或更長，包括18個月或更長，2年或更長，如3年或更長等。於一些情況下，於約60°C下保存至少一個月後，組成物之里曼提明量與組成物之里曼提明初始量之比例為50%或更大、60%或更大，如70%或更大，包括80%或更大，或更大，包括90%或更大、95%更大、98%更大，包括99%更大，於一些情況下，至多100%或更大，其係考慮到塗佈分配時的實驗誤差及變異。

【0024】 於一些情況下，經皮組成物係配置成單層組成物。「單層」乙詞係指經皮輸送裝置包括僅單層之含基質之活性劑，且不包括分離之不同層之壓敏黏合劑、經皮活性劑層等。同樣地，本發明之單層經皮輸送裝置未進一步包括與壓敏黏合劑分開之分離活性劑貯槽(即活性劑貯槽)。因此，本發明之單層經皮組成物可包括，於單一基質中，一定量之實施本發明方法所需之經皮組成物之組分之每一者，如下面更詳盡之描述。舉例而言，於一些具體實施例，感興趣之單層經皮組成物包括一單層基質之里曼提明及黏合劑。根據一些具體實施例，本發明之組成物包括襯底及含里曼提明活性劑層。組成物可進一步包括釋放襯裡。舉例而言，圖1係說明本發明具體實施例之經皮組成物100，其中組成物100包括襯底102、含里曼提明的活性劑層104、及釋放襯裡106。

【0025】 於特定態樣，本發明之組成物包括襯底、含里曼提明活性劑層、及黏合劑層。此類組成物可進一步包括釋放襯裡。舉例而言，圖2係說明本發明具體實施例之經皮組成物200，其中組成物200包括襯底202、含里曼提明的活性劑層204、皮膚黏合劑層206、及釋放襯裡208。組成物可包括薄膜(未顯示)，如介於活性劑層204與皮膚黏合劑層206之間、活性劑層204之內、及/或皮膚黏合劑層206之內。於二層黏合劑彼此接觸之具體實施例中，一多孔性材料，如不織布、織布、紙類、薄膜、或其他局部耐受性佳之多孔性材料，可包括於各黏合劑層之間，以最小化冷流(cold flow)及提供額外之機械強度。

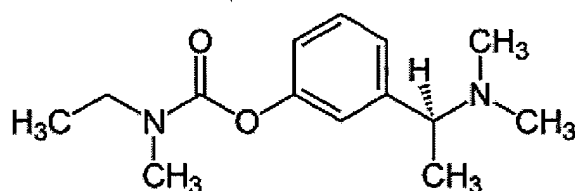
【0026】 根據特定具體實施例，本發明之組成物為三層組成物。於特定態樣，該三層組成物包括一襯底、一第一含里曼提明活性劑層，其包括一經交聯之丙烯酸聚合物、一第二含里曼提明活性劑層，其可或可不包括一經交聯之丙烯酸聚合物、及一黏合劑層。此類組成物可進一步包括釋放襯裡。舉例而言，圖3係說明本發明具體實施例之經皮組成物300，其中組成物300包括襯底302、第一含里曼提明的活性劑層304，其包括經交聯之丙烯酸聚合物、第二含里曼提明的活性劑層306，其不包括經交聯之丙烯酸聚合物、皮膚黏合劑層308、及釋放襯裡310。組成物可包括薄膜(未顯示)，如介於第一含里曼提明活性劑層304與第二含里曼提明活性劑層306之間、介於第二含里曼提明活性劑層306與皮膚黏合劑層308之間、第一含里曼提明的活性劑層304之內、第二含里曼提明的活性劑層306之內、及/或皮膚黏合劑層308之內。該些層及其他組分現將更詳盡說明。

【0027】 本發明之經皮組成物可包括二或多層，其中該組成物包括經交聯之含丙烯酸聚合物活性劑層及皮膚黏合劑層，其不包括經交聯之丙烯酸聚合物。使用時，此類組成物之皮膚黏合劑層係直接接觸個體皮膚部位

表面之層。由於特定經交聯之丙烯酸聚合物呈現吸濕性質，其可自經交聯之含丙烯酸聚合物活性劑層影響里曼提明通量，於特定態樣，皮膚黏合劑層減少或防止濕氣由活性劑層之經交聯之丙烯酸聚合物吸收，該濕氣如局部施用組成物之個體之皮膚部位濕氣(如汗液)。根據特定具體實施例，皮膚黏合劑層減少或消除里曼提明通量之潛在變異性，其係根據個體間不同之皮膚濕氣含量，如個體以不同速率產生皮膚濕氣(如汗液)。據此，皮膚黏合劑層具至少雙重角色，如促進經皮組成物與個體皮膚部位之黏合性，及減少或防止濕氣由活性劑層之經交聯之丙烯酸聚合物吸收。

第一活性劑層

【0028】 如前面之摘錄，本發明之經皮組成物包括含里曼提明活性劑層，例如，存在於襯底表面。里曼提明為乙醯膽鹼酯酶及丁醯膽鹼酯酶之抑制劑，其經驗式為 $C_{14}H_{22}N_2O_2$ 。里曼提明之習知化學式為(*S*)-3-[1-(二甲基胺基)乙基]苯基N-乙基-N-甲基胺甲酸酯，且具下式：



【0029】 感興趣之活性劑層包括里曼提明，其存在之量為10至75重量%，如15至50重量%，包括20至40重量%，如30重量%。於特定態樣，里曼提明存在於活性劑層之量為5重量%或以上、10重量%或以上、15重量%或以上、20重量%或以上、25重量%或以上、30重量%或以上、35重量%或以上、40重量%或以上、或45重量%或以上。根據特定具體實施例，里曼提明存在於活性劑層之量為50重量%或以下、45重量%或以下、40重量%或以下、35重量%或以下、30重量%或以下、25重量%或以下、20重量%或以下、

或15重量%或以下。

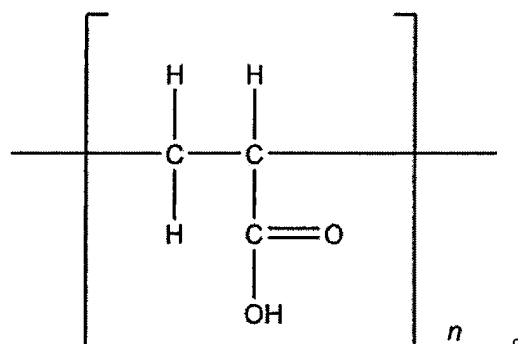
【0030】 里曼提明可以游離鹼或鹽類存在於活性劑層。根據特定態樣，里曼提明係以鹽類存在。感興趣之里曼提明鹽類包括但不侷限於，里曼提明酒石酸鹽、里曼提明鹽酸鹽等。

【0031】 於特定具體實施例，如欲於較長配戴時間提供較佳之皮膚附著性，襯底可由多層組成。具體而言，黏合劑層可含或可不含活性劑，其可與襯底接觸。於特定情況下，襯底之表面積比活性劑貯槽的大，如5%或以上，如10%或以上，包括15%或以上。於此類具體實施例，舉例而言，聚異丁烯系黏合劑，其所維持之最小活性劑係與襯底之全表面積接觸。此外，於此具體實施例，此黏合劑層之中央部分與最小活性劑含量可與活性劑黏合劑層或另一襯底層接觸，該襯底層係分開該二黏合劑層。

【0032】 如前面之摘錄，第一活性劑層包括溶解度調節劑。溶解度調節劑可為溶解度增強劑。於一些情況下，溶解度調節劑進一步作為「冷流減少劑」，從而其減緩而非抑制活性劑自活性劑層，如其黏合劑，釋放。於一些情況下，溶解度調節劑，如增強劑，係聚合型溶解度調節劑，如經交聯之丙烯酸聚合物。經交聯之丙烯酸聚合物包括經交聯之聚合物，包括一或多個丙烯酸單體。於特定態樣，10%或以上、20%或以上、30%或以上、40%或以上、50%或以上、60%或以上、70%或以上、80%或以上、90%或以上、或95%或以上之經交聯聚合物單體係丙烯酸單體。根據特定具體實施例，95%或以下、90%或以下、80%或以下、70%或以下、60%或以下、50%或以下、40%或以下、30%或以下、20%或以下、或10%以下之經交聯聚合物單體係丙烯酸單體。

【0033】 經交聯之丙烯酸聚合物可變化。於特定態樣中，經交聯之丙烯酸聚合物係一共聚物，其包括任何所需之比例之丙烯酸單體與非丙烯酸

單體。於其他態樣中，經交聯之丙烯酸聚合物係一經交聯之丙烯酸同元聚合物，其中該聚合物包括丙烯酸單體，且不包括非丙烯酸單體。此類聚合物之通式為：



【0034】 感興趣之經交聯之丙烯酸聚合物包括卡波姆(carbomer)聚合物，其係高分子量、經交聯之非直鏈型聚丙烯酸聚合物。感興趣之卡波姆聚合物包括但不侷限於，商業上可購之Carbopol®聚合物(Lubrizol Corp., Wickliffe, OH)。用於本發明組成物之活性劑層之Carbopol®聚合物包括如 Carbopol® 934P、Carbopol® 974P、Carbopol® 71G、Carbopol® 971P、Carbopol® 980、Carbopol® 981、Carbopol® 5984、Carbopol® ETD 2020、Carbopol® Ultrez 10、Carbopol® 934、Carbopol® 940、Carbopol® 941、Carbopol® 1342、或其任何組合。

【0035】 根據特定具體實施例，經交聯之丙烯酸聚合物為與蔗糖之二烯丙基醚交聯之丙烯酸同元聚合物。於特定態樣，丙烯酸同元聚合物係與蔗糖之二烯丙基醚交聯，其中每一蔗糖分子可具平均4至6個烯丙基。舉例而言，經交聯之丙烯酸聚合物可為Carbopol® 974P聚合物。

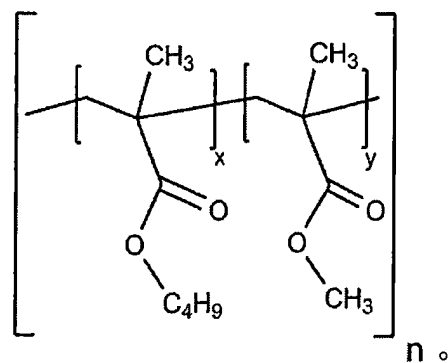
【0036】 於其他態樣，經交聯之丙烯酸聚合物為與新戊四醇之二烯丙基醚交聯之丙烯酸同元聚合物。此一存在於主體經皮組成物活性劑層之與新戊四醇之二烯丙基醚交聯之丙烯酸同元聚合物包括但不侷限於 Carbopol® 974P聚合物。

【0037】 根據特定具體實施例，經交聯之丙烯酸聚合物為與二乙烯基乙二醇交聯之丙烯酸同元聚合物。舉例而言，存在於第一活性劑層之與二乙烯基乙二醇交聯之丙烯酸聚合物包括但不侷限於 Noveon® AA-1 Polycarbophil 聚合物(Lubrizol Corp.，Wickliffe，OH)。

【0038】 雖然經交聯之丙烯酸聚合物之分子量可變化，於一些情況下，分子量範圍為1,000至100,000,000，如3,000至10,000,000，且包括10,000至5,000,000。

【0039】 於特定態樣，存在於第一活性劑層之經交聯之丙烯酸聚合物之量為1至30重量%，如1至20重量%，如1至10重量%，如2至8重量%，包括3至7重量%，如4至6重量%。根據特定具體實施例，存在於活性劑層之經交聯之丙烯酸聚合物之量為2重量%或以上、3重量%或以上、4重量%或以上、5重量%或以上、6重量%或以上、7重量%或以上、8重量%或以上、9重量%或以上、10重量%或以上、11重量%或以上、12重量%或以上、13重量%或以上、14重量%或以上、或15重量%或以上。於特定態樣，存在於活性劑層之經交聯之丙烯酸聚合物之量為10重量%或以下、9重量%或以下、8重量%或以下、7重量%或以下、6重量%或以下、5重量%或以下、4重量%或以下、3重量%或以下、或2重量%或以下。

【0040】 活性劑層可包括額外組分。舉例而言，除了經交聯之丙烯酸聚合物以外，活性劑層可包括一或多個聚合型組分。感興趣之非經交聯之丙烯酸聚合物包括但不侷限於，甲基丙烯酸丁酯與甲基丙烯酸甲酯之共聚物。根據特定具體實施例，活性劑層包括甲基丙烯酸丁酯與甲基丙烯酸甲酯之共聚物，其存在量為2至30重量%、5至25重量%、10至20重量%，包括15重量%。於特定態樣，甲基丙烯酸丁酯與甲基丙烯酸甲酯之共聚物為 Plastoid® B 共聚物，其具下式：



【0041】 活性劑層可進一步包括壓敏黏合劑。「壓敏黏合劑」乙詞係指當施加壓力以使黏合劑與表面黏合時，可形成鍵接之黏合劑。於一些情況下，黏合劑無須溶劑、水、或熱即可活化。於壓敏黏合劑方面，鍵結強度之程度係與用於施加黏合劑至表面之壓力量成正比。

【0042】 感興趣之壓敏黏合劑包括丙烯酸酯共聚物，其係存在於有機溶劑。感興趣之丙烯酸酯共聚物包括各單體之共聚物，其可為「軟」單體、「硬」單體、及任意地「功能性」單體。亦感興趣者為摻合物，包括此類共聚物。丙烯酸酯共聚物可由一類共聚物組成，包括二聚物(即以二單體製成)、三聚物(即以三單體製成)、或四聚物(即以四單體製成)、或以甚至更大數目之單體製成之共聚物。丙烯酸酯共聚物可包括經交聯及非經交聯之聚合物。聚合物可藉習知方法交聯，以提供所需之聚合物。

【0043】 產生丙烯酸酯共聚物之單體包括至少二或多個示例性組分選自於下列群組，包括丙烯酸、丙烯酸烷酯、甲基丙烯酸酯、可共聚化二級單體。感興趣之單體(「軟」及「硬」單體)包括但不侷限於，丙烯酸甲氧乙酯、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、2-乙基丁基丙烯酸酯、2-乙基甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸異辛酯、甲基丙烯酸異辛酯、2-乙基己基丙烯酸酯、2-乙基己基甲基丙烯酸酯、丙烯酸異癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二酯、甲基丙烯酸十二酯、丙烯酸十三酯、甲基丙烯酸十三酯、丙烯腈、丙烯酸甲氧乙酯、甲基丙烯酸甲氧

乙酯、及其類似物。丙烯酸黏合劑單體之額外實例係描述於Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)。

【0044】 於特定態樣，壓敏黏合劑係一共聚物，如丙烯酸酯共聚物。感興趣之丙烯酸酯共聚物系壓敏黏合劑包括但不侷限於，Duro-Tak®及Gelva®壓敏黏合劑。根據特定具體實施例，活性劑層包括丙烯酸酯共聚物系壓敏黏合劑，其係選自於Duro-Tak® 87-2353、Duro-Tak® 387-2353、Duro-Tak® 87-900A、Duro-Tak® 87-9301、Duro-Tak® 87-4098、Duro-Tak® 87-2510、Duro-Tak® 387-2510、Duro-Tak® 87-2287、Duro-Tak® 387-2287、Duro-Tak® 87-4287、Duro-Tak® 87-2516、Duro-Tak® 387-2516、Duro-Tak® 87-2074、Duro-Tak® 87-235A、Duro-Tak® 87-2852、Duro-Tak® 87-2051、Duro-Tak® 387-2051、Duro-Tak® 87-2052、Duro-Tak® 387-2052、Duro-Tak® 87-2054、Duro-Tak® 387-2054、Duro-Tak® 87-2194、Duro-Tak® 87-2196、Gelva® GMS 3083、Gelva® GMS 3253、Gelva® GMS 788、Gelva® GMS 9073、或其任何組合。視需要，亦可包括聚異丁烯(PIB)、聚矽氧、及苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯(styrene-isoprene-styrenes; SIS)(如Kraton® SIS聚合物)。

【0045】 根據特定具體實施例，當活性劑層包括壓敏黏合劑時，壓敏黏合劑之存在量為5至80重量%(如5至75重量%)，如20至80重量%，如25至75重量%，如40至60重量%，包括45至55重量%，如49至51重量%。

【0046】 於特定態樣，活性劑層包括抗氧化劑。活性劑層可使用任何適用之抗氧化劑。根據特定具體實施例，活性劑層包括抗氧化劑，其係選自於維生素E，或其他生育酚(tocopherol)類似物，包括生育酚乙酸酯或TPGS、檸檬酸、抗壞血酸、亞硫酸鈉、抗壞血酸棕櫚酸酯、焦亞硫酸鈉、烷基沒食子酸酯、或其任何組合。抗氧化劑可以任何所需之量存在，包括

0.01%至5.0%，如0.05%至3%，包括0.075%至1%，如0.1%。

【0047】 於特定態樣，第一活性劑層包括一經交聯之丙烯酸，如上述，視需要，包括實質上少量之水。「實質上少量」係指2.5重量%或以下，如1.5重量%或以下、1.0重量%或以下、0.5重量%或以下、0.25重量%或以下，包括無溶劑，如水。根據特定具體實施例，活性劑層不包括任何水，即黏合劑層包括0%之水。

黏合劑層

【0048】 如前面之摘錄，除了活性劑層以外，本發明之經皮組成物可包括一或多層。舉例而言，組成物可包括黏合劑層，如配置於襯底對面之活性劑層上。根據特定具體實施例，當本發明之經皮組成物包括黏合劑層時，該黏合劑層之塗佈量為0.5毫克/平方公分至8毫克/平方公分，如1毫克/平方公分至7毫克/平方公分，如1.5毫克/平方公分至6毫克/平方公分，包括2毫克/平方公分至5毫克/平方公分，如2.5毫克/平方公分至4毫克/平方公分，如3毫克/平方公分。相較於活性劑層之尺寸，黏合劑層之尺寸可相同或不同。舉例而言，黏合劑層之尺寸(平方公分)可相同、大於、或小於活性劑層。根據特定具體實施例，黏合劑層之尺寸範圍為5至75平方公分，如10至50平方公分，如20至40平方公分。

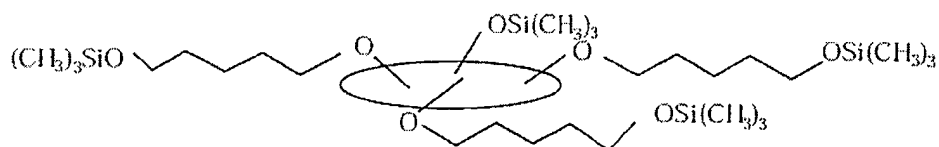
【0049】 黏合劑層可由任何適用組分製成。於特定態樣，黏合劑層包括壓敏黏合劑。壓敏黏合劑之存在量為50%至100%，如75%至100%，如85%至100%，如90%至100%，包括95%至100%，如99%至100% (如98.9%或99.9%) (應注意到，該些百分比係經蒸發移除溶劑後之百分比)。

【0050】 於特定態樣，壓敏黏合劑為聚合型黏合劑，如丙烯酸酯共聚物黏合劑。適用於本發明組成物之丙烯酸酯共聚物黏合劑包括但不侷限於

Duro-Tak®及Gelva®壓敏黏合劑。當黏合劑層包括丙烯酸酯共聚物系壓敏黏合劑時，丙烯酸酯共聚物可缺乏側掛官能基(如共聚物不包括-COOH及/-OH官能基)。缺乏側掛官能基之壓敏黏合劑之非侷限實例包括Duro-Tak® 87-900A、Duro-Tak® 87-9301、Duro-Tak® 87-4098、Gelva® GMS 3083、Gelva® GMS 3253、及其組合。

【0051】 當黏合劑層包括丙烯酸酯共聚物系壓敏黏合劑時，丙烯酸酯共聚物可包括側掛官能基(如共聚物包括-COOH及/或-OH官能基)。包含側掛官能基之壓敏黏合劑之非侷限實例包括Duro-Tak® 87-2510、Duro-Tak® 387-2510、Duro-Tak® 87-2287、Duro-Tak® 387-2287、Duro-Tak® 87-4287、Duro-Tak® 87-2516、Duro-Tak® 387-2516、Duro-Tak® 87-2074、Duro-Tak® 87-235A、Duro-Tak® 87-2353、Duro-Tak® 387-2353、Duro-Tak® 87-2852、Duro-Tak® 87-2051、Duro-Tak® 387-2051、Duro-Tak® 87-2052、Duro-Tak® 387-2052、Duro-Tak® 87-2054、Duro-Tak® 387-2054、Duro-Tak® 87-2194、Duro-Tak® 87-2196、Gelva® GMS 788、及Gelva® GMS 9073。

【0052】 於特定態樣，黏合劑層包括聚矽氧系壓敏黏合劑(如含有聚矽氧之壓敏黏合劑)。感興趣之聚矽氧系壓敏黏合劑包括但不侷限於，經由矽醇末端團聯化聚二甲基矽氧烷(polydimethylsiloxanes；PDMS)與矽酸鹽樹脂之縮合反應產生之黏合劑。之後，殘存之矽醇官能基可以三甲基矽氧基封端，以產生化學安定之胺兼容性黏合劑。此類黏合劑可具下式：



【0053】 此類聚矽氧系壓敏黏合劑之非侷限實例包括商業上可購之黏合劑，係以商標名BIO-PSA (Dow Corning®，Midland，MI)販售，且包括

BIO-PSA 7-4301、BIO-PSA 7-4302、BIO-PSA 7-4101、BIO-PSA 7-4201、BIO-PSA 7-4102、及BIO-PSA 7-4202。於特定態樣，黏合劑層之壓敏黏合劑係含聚丁烯(如聚異丁烯(PIB))之黏合劑。此類黏合劑可進一步包括膠黏劑(tackifier)。舉例而言，本發明經皮組成物之黏合劑層所涵蓋之黏合劑為包含Panalane®聚異丁烯之黏合劑。

【0054】 黏合劑層可包括任何適用之壓敏黏合劑，其係單獨或結合任何其他壓敏黏合劑使用。舉例而言，黏合劑層可包括單一物種之壓敏黏合劑，其係選自於Duro-Tak® 9301及BIO-PSA 7-4302。於其他態樣，黏合劑層可包括壓敏黏合劑之組合物(如摻合物)，包括二或多個上述丙烯酸酯共聚物系及/或矽系壓敏黏合劑之任何組合物。

【0055】 根據特定具體實施例，黏合劑層包括抗氧化劑。黏合劑層可使用任何適用之抗氧化劑。於特定態樣，活性劑層包括抗氧化劑，其係選自於維生素E類似物，包括生育酚乙酸酯或TPGS、檸檬酸、抗壞血酸、亞硫酸鈉、抗壞血酸棕櫚酸酯、焦亞硫酸鈉、烷基沒食子酸酯、或其任何組合。抗氧化劑可以任何所需之量存在，包括0.01%至0.5%，如0.05%至0.25%，包括0.075%至0.2%，如0.1%。

【0056】 黏合劑層可涵蓋之額外組分包括如油。黏合劑層之油量可變，且於特定態樣，係經篩選以達到所需黏性之黏合劑層。根據特定具體實施例，油之存在量為0.1至5重量%，如0.5至2.5重量%，包括0.75至1.5重量%，如1重量%。感興趣之油包括但不侷限於，聚矽氧油(如Q7-9120聚矽氧流體(Dow Corning®, Midland, MI))。

【0057】 本發明經皮組成物之任一層可含經皮吸收增強劑。經皮吸收增強劑可促進里曼提明由個體皮膚吸收。經皮吸收增強劑亦可指經皮滲透增強劑，係因其不僅可促進里曼提明之經皮吸收，亦可經由個體皮膚促進

里曼提明之經皮滲透。

【0058】 經皮吸收增強劑可包括但不侷限於下列：脂族醇，例如但不侷限於，飽和或不飽和高級醇，其具12至22個碳原子，如油醇及月桂醇；脂肪酸，例如但不侷限於，亞油酸、油酸、亞麻酸、硬脂酸、異硬脂酸、及棕櫚酸；脂肪酸酯，例如但不侷限於，肉荳蔻酸異丙酯、己二酸二異丙酯、及棕櫚酸異丙酯；醇胺，例如但不侷限於，三乙醇胺、三乙醇胺鹽酸鹽、及三異丙醇胺；多元醇烷基醚，例如但不侷限於，如甘油、乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇、二甘油、聚甘油、二乙二醇、聚乙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、去水山梨醇、山梨糖醇、異山梨醇、甲基葡萄糖苷、寡糖、及還原性寡糖等多元醇之烷基醚，其中多元醇烷基醚之烷基部分碳原子數目較佳為6至20；聚氧乙烯烷基醚，例如但不侷限於，烷基部分碳原子數目6至20且聚氧乙烯鏈重複單元(如-O-CH₂CH₂-)數目1至9之聚氧乙烯烷基醚，例如但不侷限於聚氧乙烯十二烷基醚、聚氧乙烯十六烷基醚、聚氧乙烯十八烷基醚、及聚氧乙烯油醚；甘油酯(即甘油之脂肪酸酯)，例如但不侷限於具6至18個碳原子之脂肪酸之甘油酯，其中甘油酯可為單甘油酯(即甘油分子經由酯鍵聯共價鍵接至一脂肪酸鏈)、二甘油酯(即甘油分子經由酯鍵聯共價鍵接至二脂肪酸鏈)、三甘油酯(即甘油分子經由酯鍵聯共價鍵接至三脂肪酸鏈)、或其組合，其中形成甘油酯之脂肪酸組分包括但不侷限於辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十八烷酸(即硬脂酸)、及油酸；多元醇之中鏈脂肪酸酯；乳酸烷基酯；二元酸烷基酯；醯化胺基酸；吡咯烷酮；吡咯烷酮衍生物；以及其組合。

【0059】 額外類型之經皮吸收增強劑包括但不侷限於乳酸、酒石酸、1,2,6-己三醇、苧醇、羊毛脂(lanoline)、氫氧化鉀(KOH)、及參(羥基甲基)胺基甲烷。

【0060】 經皮吸收增強劑之具體實例包括但不侷限於甘油單油酸酯(GMO)、去水山梨醇單月桂酸酯(SML)、去水山梨醇單油酸酯(SMO)、月桂醇聚醚-4 (LTH)、及其組合。

【0061】 於一些情況下，含有經皮吸收增強劑之層(如活性劑層及/或黏合劑層)，其含量範圍為2至25重量%，如5至20重量%，且包括5至15重量%。於特定情況下，含有經皮吸收增強劑之層，其含量約5重量%、約10重量%、約15重量%、或約20重量%。

【0062】 於特定態樣，本發明之經皮組成物不包括經皮吸收或滲透增強劑。

第二活性劑層

【0063】 於特定態樣，本發明之經皮組成物包括一第二含里曼提明活性劑層，例如，存在於第一活性劑層與襯底之間。第二活性劑層可包括任何前述關於第一活性劑層之態樣。舉例而言，第二活性劑層可包括前述之聚合型組分(如一或多個經交聯之丙烯酸聚合物、一或多個共聚物(如甲基丙烯酸丁酯與甲基丙烯酸甲酯之共聚物)、壓敏黏合劑聚合物)、抗氧化劑、及其類似物之任一者。

【0064】 於特定態樣，本發明之里曼提明經皮組成物係三層組成物，其包括第一活性劑層，其包括經交聯之丙烯酸聚合物、黏合劑層，以及第二活性劑層，其可或可不包括經交聯之丙烯酸聚合物，其中第二活性劑層係配置於黏合劑層對面之第一活性劑層上，如介於襯底與第一活性劑層之間。第二活性劑層之塗佈量可變化。於特定態樣，第二活性劑層之塗佈量為2.5毫克/平方公分至25毫克/平方公分。根據特定具體實施例，第二活性劑層不包括經交聯之丙烯酸聚合物。

【0065】 根據特定具體實施例，第二活性劑層不包括水，即第二活性劑層包括0%之水。

薄膜或支撐層

【0066】 根據特定具體實施例，本發明之經皮組成物包括一或多個薄膜。當組成物包括薄膜時，該薄膜可配置於二層組成物之間、一層組成物之內(如活性劑層之內或黏合劑層之內)、或配置成任何其他所需組態。舉例而言，當經皮組成物為包括第一活性劑層及黏合劑層之二層組成物時，薄膜可配置於第一活性劑層與黏合劑層之間。同時，實例指出，當經皮組成物為包括第一活性劑層、第二活性劑層、及黏合劑層之三層組成物時，薄膜可配置於第一活性劑層與第二活性劑層之間、第一活性劑層與黏合劑層之間、或兩者皆然。

【0067】 於特定態樣，包括一薄膜位於本發明之經皮組成物，導致活性劑之較可控釋及/或減少或消除任何組成物不存在薄膜時所呈現之「冷流」。冷流係特定壓敏黏合劑之態樣，其中於保存期間或當組成物施用於病患時，黏合劑移出經皮組成物(如貼片)邊緣。過度冷流可能造成過度黏附至保存組成物之包裝之任何內表面、自包裝取出組成物時釋放襯裡之分離、黏合劑沉積於病患皮膚組成物施用處周圍、及/或其類似情況。

【0068】 當一或多個薄膜用於本發明之經皮組成物時，薄膜可由任何適用材料製成。於特定態樣，薄膜之製造材料係選自於單層聚丙烯(如Celgard® PP單層聚丙烯薄膜)、聚乙烯(如Celgard® PE聚乙烯薄膜)、含乙酸乙烯酯材料(如3M™ CoTran™ 乙酸乙烯酯薄膜，如3M™ CoTran™ 9707薄膜，3M™ CoTran™ 9726薄膜，及/或其類似物)、不織布或織布薄片、或其任何組合。

襯底

【0069】 如前面之摘錄，感興趣之經皮組成物可包括襯底(即支撐層)。襯底可具一定程度之撓性，使其可緊密接觸於個體所需之局部位置。襯底可由不吸收活性劑且不使活性劑自支撐側釋出之材料製成。襯底可包括但不侷限於，不織布織品、織布織品、薄膜(包括薄片)、多孔體、發泡體、紙類、於不織布織品或織品上層壓一薄膜而取得之複合材料、及其組合。襯底層亦可層疊至另一黏合劑層，例如，可以PIB黏合劑層作為封閉層(occlusive layer)。

【0070】 不織布織品可包括但不侷限於下列：聚烯烴樹脂，如聚乙烯及聚丙烯；聚酯樹脂，如聚對苯二甲酸乙二醇酯、聚對苯二甲酸丁二酯、及萘二甲酸乙二醇酯；嫻縈(rayon)、聚醯胺、聚(酯醚)、聚胺酯、聚丙烯酸樹脂、聚乙烯醇、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯共聚物、及苯乙烯-乙烯-丙烯-苯乙烯共聚物；以及其組合。織品可包括但不侷限於：棉花、嫻縈、聚丙烯酸樹脂、聚酯樹脂、聚乙烯醇、及其組合。薄膜可包括但不侷限於下列：聚烯烴樹脂，如聚乙烯及聚丙烯；聚丙烯酸樹脂，如聚甲基丙烯酸甲酯及聚乙基甲基丙烯酸酯；聚酯樹脂，如聚對苯二甲酸乙二醇酯、聚對苯二甲酸丁二酯、及萘二甲酸乙二醇酯；以及此外，賽璐凡(cellophane)、聚乙烯醇、乙烯-乙醇共聚物、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚胺酯、聚丙烯腈、氟樹脂、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丁二烯橡膠、聚丁二烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚醯胺、及聚砒；以及其組合。紙類可包括但不侷限於，浸漬紙、塗佈紙、道林紙、牛皮紙、日本紙、玻璃紙、合成紙、及其組合。複合材料可包括但不侷限於，於上述不織布織品或織品上方層壓上述薄膜而取得之複合材料。

【0071】 襯底尺寸可變化，且於一些情況下，襯底係經量測以覆蓋所

需之局部標靶位置。於一些具體實施例，襯底之長度範圍為2至100公分，如4至60公分，且寬度範圍為2至100公分，如4至60公分。

【0072】 於一些具體實施例，襯底層係不溶於水。「不溶於水」係指襯底層可浸入水中1天或更長時間，如1週或更長時間，包括1個月或更長時間，且幾乎無任何溶解情況，例如，未觀察到溶解。

釋放襯裡

【0073】 如前面之摘錄，於一些具體實施例，本發明之經皮組成物包括釋放襯裡。於特定態樣，當需要活性劑層直接接觸於個體皮膚表面時，釋放襯裡可直接配置於活性劑層上，並於使用前移開(參見圖1)。於其他態樣，當一或多個額外之層存在於組成物時(如黏合劑層)，釋放襯裡可直接配置於黏合劑層上，並於使用前移開(參見圖2)。

【0074】 釋放襯裡促進保護經皮組成物之活性劑層及/或任何額外之層(如黏合劑層，視需要)。於特定態樣，釋放襯裡之製備係藉聚矽氧處理聚乙烯塗佈之道林紙、聚烯烴塗佈之玻璃紙、聚對苯二甲酸乙二酯(聚酯)薄膜、聚丙烯薄膜、或其類似物之一面。

黏合劑覆蓋層

【0075】 任意地，當施用至皮膚時，可使用一或多個黏合劑覆蓋層，以增加組成物之附著。黏合劑覆蓋層可包括一層黏合劑存在於襯底材料之上，該襯底材料如多孔性、非多孔性、封閉性、或透氣性襯底材料。黏合劑覆蓋層尺寸係經選取以提供所需之功能性，其中於一些情況下，尺寸係經選取，因此當黏合劑覆蓋層應用於活性劑調配物時，可延伸超出一或多個活性劑調配物邊緣一段距離。於一些情況下，黏合劑覆蓋層之面積超過

活性劑層面積5%或以上，如10%或以上，包括20%或以上。於使用期間，黏合劑覆蓋層可由病患施加、由照顧者施加、或可整合於套組內。

使用方法

【0076】 如前面之摘錄，係提供使用本發明經皮組成物之方法。根據特定具體實施例，該方法包括施用本文所述之經皮組成物至個體皮膚部位，其方式足以於一較長時間內達到一治療通量之里曼提明。於特定態樣，於一較長時間內(如2至10天，包括5天或以上，如7天或以上)，治療通量範圍為1至40微克/平方公分/小時，如1至20微克/平方公分/小時，如2至20微克/平方公分/小時，如2至15微克/平方公分/小時，包括5至15微克/平方公分/小時。

【0077】 使用經皮組成物之方法，包括投予一有效量之里曼提明至個體，以治療個體之感興趣標靶病況，如後面效用乙節之說明。「處理」或「治療」等詞係指至少抑制或改善困擾個體之病況之相關症狀，其中抑制及改善係廣義上使用，意指至少減少與欲治療病況相關聯之參數(如症狀)之規模。因此，治療亦包括病況完全抑制之情況，如預防發生、或停止，如終止，因此個體不再經歷該病況。因此，治療包括預防及管理病況。

【0078】 於實施本方法時，本文所述之經皮組成物可局部投予至個體，即經皮組成物可投予至任何便利之局部位置(如皮膚部位)。感興趣之局部位置包括黏膜位置及角質化皮膚部位，因此包括但不限於：手臂、軀幹(如胸部或背部)、腿、頭、口、鼻、眼、直腸、陰道等。於施用後，由局部組成物覆蓋之表面積係足以提供所需量之藥劑投予，且於一些具體實施例，該表面積之範圍為1至400平方公分，如1至300平方公分，如1至200平方公分，如10至180平方公分(如20至50平方公分)且包括100至150平方公分，如

140平方公分。

【0079】 經皮組成物可於施用局部位置後維持一所需時間，以輸送所需量之活性劑。於一些情況下，組成物於施用位置之維持時間為24小時或更長，如48小時或更長，包括72小時或更長，如96小時或更長，包括120小時或更長，如144小時或更長，如168小時或更長，包括240小時或更長。於特定態樣，本發明經皮組成物於施用之局部位置維持之一較長時間為2至10天(如7天)。

【0080】 於實施本發明方法時，一給定劑量之經皮組成物可於一給定時間內(如欲治療之疾病進程)施用單次或複數次，其中於一給定時間內投予複數個組成物之投劑時間表可為每天、每週、每二週、每月等。

【0081】 於經皮活性劑組成物施用至皮膚部位一所需時間後(即足以輸送一標靶劑量之里曼提明至個體一段時間)，可自皮膚部位移除組成物。新的經皮組成物可施用至相同或不同皮膚部位。新的經皮組成物可施用至不同皮膚部位，以減少先前施用位置發生皮膚刺激及/或皮膚敏感之可能性。

【0082】 於特定具體實施例，本發明方法包括一診斷步驟。可以任何便利步驟診斷個體是否需要本發明方法。此外，個體可能已知需要本發明方法，如患有記憶力問題，如失智症，包括與阿茲海默氏症或帕金森氏症相關聯之失智症。可以任何便利之診斷步驟進行標靶病況之診斷或評估。

【0083】 本發明之方法可進一步包括評估治療步驟之功效，包括經皮投予里曼提明。可以任何便利之步驟進行治療功效評估，且於特定具體實施例，包括評估個體記憶或與阿茲海默氏症或帕金森氏症相關聯之其他症狀。

【0084】 於一些情況下，經皮組成物可配合一或多個針對感興趣標靶病況之額外療法投予。因此，經皮組成物可單獨用於治療標靶疾病，或者，

如阿茲海默氏症之情況，舉例而言，其可用於輔助常規膽鹼酯酶抑制劑及/或美金剛(memantine)治療。如帕金森氏症之情況，舉例而言，其可用於輔助常規L-DOPA治療。

【0085】 本發明之經皮組成物可投予各種不同類型之個體。感興趣之個體包括但不侷限於：人類及非人類之哺乳類動物，包括肉食性動物(如狗及貓)、嚙齒目(如小鼠、天竺鼠、及大鼠)、兔形目(如兔)、及靈長目(如人類、黑猩猩、及猴)。於特定具體實施例，個體，如病患，係人類。

效用

【0086】 本發明之經皮組成物可用於任何施用情況，其中個體將受益於經皮投予里曼提明。里曼提明可用於治療各種不同疾病病況，例如但不侷限於：與記憶力喪失相關聯之疾病，如失智症，包括與阿茲海默氏症相關聯之失智症、與帕金森氏症相關聯之失智症、及其類似疾病。「治療」一詞係指至少達成改善困擾個體之病況相關聯之症狀，其中改善係廣義上使用，意指至少減少與欲治療病況相關聯之參數(如症狀)之規模。因此，治療亦包括完全抑制病理狀態或至少與其相關聯症狀之情況，如預防發生、或停止(如終止)，因此個體不再患有該病況或可確認該病況之至少之症狀。

套組

【0087】 本發明亦提供用於實施本文所述特定方法之套組。於特定態樣，套組包括一或多個本文另外說明之經皮組成物之任一者。根據特定態樣，套組包括主體經皮組成物之二或多者。於一給定之包含二或多個組成物之套組，組成物可單獨包裝或存在於共同容器內，其中該包裝及/或容器可為無菌，如無菌袋。

【0088】 於特定具體實施例，套組將進一步包括實施本發明方法之說

明書或用於取得相同條件之工具(如網站URL可引導使用者至提供說明書之網頁)，其中該些說明書可印刷於底材上，其中底材可為一或多個：包裝仿單、包裝、試劑容器、及其類似物。於本發明之套組，一或多個組分係存在於相同或不同容器中，視便利或需求。

【0089】 下列實施例之提供僅用於說明而非侷限。具體而言，下列實施例係用於實施本發明態樣之特定具體實施例。實施例係僅用於說明之目的，且未旨在以任何方式侷限本發明之範疇。

實施例

I. 材料及方法

A. 製備包括含里曼提明活性劑層及黏合劑層之經皮組成物

【0090】 欲製備活性劑層，將里曼提明、賦形劑、及有機溶劑秤於一容器以調劑塗佈混合物，並混合以取得均質之活性劑層溶液(例如，將維生素E、卡波姆(如Carbopol 974P)、里曼提明、乙酸乙酯加入適當容器，之後充分混合。當所得之混合一致時，將預溶於乙酸乙酯之Plastoid B及黏合劑加入混合物，以產生溶液)。將溶液倒入釋放襯裡之釋放塗佈面，並以洩降塗佈機(drawdown coating machine)(GARDCO® Automatic Drawdown Machine 2)鑄型。將塗佈桿之計量錶設定成取得目標塗佈厚度。具黏合劑混合物鑄型之釋放襯裡係於75°C之烘箱(BINDER，FEP 115-VL)乾燥12分鐘，以取得活性劑層薄片，並以襯底層壓。之後，移開釋放襯裡，並以下述製備之黏合劑層層壓黏合面。

【0091】 於製備皮膚黏合劑層方面，將維生素E及壓敏黏合劑(如Duro-tak 9301、Bio-PSA 4302)加入一容器，之後加入乙酸乙酯，以達所需之固體含量(如20至50重量%，如30至40重量%)。於混合後，將混合物倒入

釋放襯裡之釋放塗佈面、以洩降塗佈機鑄型所需之塗佈量及厚度、及於75°C烘箱(其中適用範圍為 $70 \pm 5^\circ\text{C}$)乾燥12分鐘，以取得皮膚黏合劑層薄片。

【0092】 於製備活性劑層及皮膚黏合劑層薄片時，將活性劑層及皮膚黏合劑層之黏合面層壓在一起，並將經皮組成物沖壓出所需尺寸(平方公分)。

【0093】 具體實例所呈現之組成物係以重量為基礎製備(毫克/平方公分)。調配物可以厚度(微米)為基礎呈現，為方便起見，密度假設為1.0克/立方公分。

B. 經皮通量測試

【0094】 於經皮通量測試方面，將人類屍體皮膚之表皮分離，並沖壓出所需尺寸。將製備之表皮置於10毫升垂直型弗朗茲槽(Frantz cell)，並施力沖壓出所需尺寸之經皮貼片，且小心檢查針孔或氣泡。將磷酸鹽緩衝液(TAKARA BIO, PBS片劑, pH 7.5)及0.01%慶大黴素(Gentamicine)抗生素填入弗朗茲槽，作為受體溶液。於各取樣時間點，自垂直型弗朗茲槽取出全部10毫升受體溶液，並替換新的10毫升受體溶液。以HPLC分析一部分之經選取之樣本，其係使用XDB-C18管柱(管柱尺寸4.6毫米x 50毫米，粒徑：5微米)，並於AGILENT 1200 LC System上操作。將20微升之樣本注入，並於215奈米波長下偵測訊號。移動相包括75 mM $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (pH = 7.00)、乙腈、及MeOH，其比例分別為2:1:1。

II. 具體實例

A. 各經皮組成物之通量

1. 活性劑層塗佈量對里曼提明通量之影響

【0095】 以具活性劑層塗佈量12毫克/平方公分、18毫克/平方公分、及24毫克/平方公分之調配物評估活性劑層塗佈量對里曼提明通量之影響。

該些組成物之具體內容顯示於下表1。

表1 - 顯示於圖4之經皮組成物

	組成物 1	組成物 2	組成物 3
活性劑層	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 934P 0.1%維生素 E 49.9% Duro-Tak 2353 12 毫克/平方公分之塗佈量	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 934P 0.1%維生素 E 49.9% Duro-Tak 2353 18 毫克/平方公分之塗佈量	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 934P 0.1%維生素 E 49.9% Duro-Tak 2353 24 毫克/平方公分之塗佈量
黏合劑層	98.9% BIO-PSA 4302 1.0% 9120 矽油 0.1% 維生素 E 3 毫克/平方公分之塗佈量	98.9% BIO-PSA 4302 1.0% 9120 矽油 0.1% 維生素 E 3 毫克/平方公分之塗佈量	98.9% BIO-PSA 4302 1.0% 9120 矽油 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公分之塗佈量

【0096】 圖4顯示其結果，指出於第7天時，活性劑層厚度與里曼提明持續釋放之間存在正相關。

2. 經交聯之丙烯酸聚合物對里曼提明通量之影響

【0097】 以具活性劑層塗佈量12毫克/平方公分之調配物評估經交聯之丙烯酸聚合物之存在及量對里曼提明通量之影響。具體而言，以經皮組成物通量，其中包括3重量% Carbopol、5% Carbopol、及7% Carbopol，相較於活性劑層或黏合劑層中不含經交聯之丙烯酸聚合物之組成物(一日型 Exelon® 貼片，由Novartis (Basel，CH)販售)。該些組成物之具體內容顯示於下表2 (當載藥量固定在XX毫克/平方公分時，黏合劑之乾燥厚度變薄(每平方公分之毫克數降低)，且載藥量重量%變高。載藥量毫克/平方公分係乾燥黏合劑厚度(毫克/平方公分) * 載藥量重量%)。

表2 - 顯示於圖5之經皮組成物

	組成物 4	組成物 5	組成物 6	組成物 7
活性劑層	30%里曼提明 20% Plastoid 0% Carbopol 974P 0.1%維生素 E 49.9% Duro-Tak 2353 24 毫克/平方公分之塗佈量	30%里曼提明 17% Plastoid 3% Carbopol 974P 0.1%維生素 E 49.9% Duro-Tak 2353 24 毫克/平方公分之塗佈量	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 974P 0.1%維生素 E 49.9% Duro-Tak 2353 24 毫克/平方公分之塗佈量	30%里曼提明 13% Plastoid 7% Carbopol 974P 0.1%維生素 E 49.9% Duro-Tak 2353 24 毫克/平方公分之塗佈量
黏合劑層	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公分之塗佈量	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公分之塗佈量	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公分之塗佈量	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公分之塗佈量

【0098】 如圖5所示，當經交聯之丙烯酸聚合物存在於活性劑層時，可意外導致組成物明顯改變通量型態，並與一日型Exelon®貼片有所差別，其活性劑層(或黏合劑層)不含經交聯之丙烯酸聚合物。圖5顯示通量特性係受活性劑層之經交聯之丙烯酸聚合物量影響，且相較於第1天，經交聯之丙烯酸聚合物於第7天導致里曼提明更持續釋放。於7天之研究過程中，不含經交聯之丙烯酸聚合物之組成物顯示通量明顯減少。

3. 具不同經交聯之丙烯酸聚合物之組成物之里曼提明通量

【0099】 評估本發明之三個示例性組成物之通量特性。於此實例中，所涵蓋之組成物具不同之經交聯之丙烯酸聚合物，其皆以5重量%之量存在。該些組成物之具體內容顯示於下表3。

表3 - 顯示於圖6之經皮組成物

	組成物 8	組成物 9	組成物 10
活性劑層	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 974P 0.1%維生素 E	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 934P 0.1%維生素 E	30%里曼提明 15% Plastoid 5% AA-1 Polycarbophil 0.1%維生素 E

	49.9% Duro-Tak 2353 24 毫克/平方公分之塗佈量	49.9% Duro-Tak 2353 24 毫克/平方公分之塗佈量	49.9% Duro-Tak 2353 24 毫克/平方公分之塗佈量
黏合劑層	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公分之塗佈量	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公分之塗佈量	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公分之塗佈量

【0100】 如圖6所示，調配物之每一者呈現持續通量7天，而Exelon®貼片於第1天後通量呈現明顯減少。

4. 具不同皮膚黏合劑層之組成物之里曼提明通量

【0101】 評估本發明之六個示例性組成物之通量特性。於此實例中，組成物涵蓋具經交聯之丙烯酸聚合物之活性劑層，其以5重量%之量存在，且皮膚黏合劑層不同。該些組成物之具體內容顯示於下表4。

表4 - 顯示於圖7之經皮組成物

	組成物 11	組成物 12	組成物 13
活性劑層	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 934P 0.1%維生素 E 49.9% Duro-Tak 2353 12 毫克/平方公分之塗佈量	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 934P 0.1%維生素 E 49.9% Duro-Tak 2353 12 毫克/平方公分之塗佈量	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 934P 0.1%維生素 E 49.9% Duro-Tak 2353 12 毫克/平方公分之塗佈量
黏合劑層	無黏合劑層	98.9% BIO-PSA 4302 1.0% 9120 矽油 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公分之塗佈量	99.9% PIB-Panalane 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公分之塗佈量
	組成物 14	組成物 15	組成物 16
活性劑層	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 934P

	934P 0.1%維生素 E 49.9% Duro-Tak 2353 12 毫克/平方公 分之塗佈量	934P 0.1%維生素 E 49.9% Duro-Tak 2353 12 毫克/平方公 分之塗佈量	0.1%維生素 E 49.9% Duro-Tak 2353 12 毫克/平方公 分之塗佈量
黏合劑層	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量	99.9% Duro-Tak 2287 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量	99.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量

【0102】 如圖7所示，於7天時間內，以PIB-Panalane作為皮膚黏合劑之組成物顯示較大初始通量，而具Duro-Tak 2353之組成物呈現最低通量。以Duro-tak 2287、Duro-tak 9301、及BIO-PSA 4302作為皮膚黏合劑之組成物通量相當。

5. 具三層之組成物之里曼提明通量

【0103】 評估本發明之四個具三層之示例性組成物之通量特性 - 第一活性劑層，其不含經交聯之丙烯酸聚合物、第二活性劑層，其不含經交聯之丙烯酸聚合物、及皮膚黏合劑層。該些組成物之具體內容顯示於下表5。

表5 - 顯示於圖8之三層經皮組成物

	組成物 17	組成物 18	組成物 19	組成物 20
第二 活性 劑層	30%里曼提明 20% Plastoid 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 12 毫克/平方公 分之塗佈量	30%里曼提明 20% Plastoid 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 12 毫克/平方公 分之塗佈量	30%里曼提明 20% Plastoid 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 12 毫克/平方公 分之塗佈量	30%里曼提明 20% Plastoid 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 12 毫克/平方公 分之塗佈量
第一 活性 劑層	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 974P 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E	30%里曼提明 10% Plastoid 10% Carbopol 974P 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E	30%里曼提明 5% Plastoid 15% Carbopol 974P 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E	30%里曼提明 0% Plastoid 20% Carbopol 974P 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E

	3 毫克/平方公 分之塗佈量	3 毫克/平方公 分之塗佈量	3 毫克/平方公 分之塗佈量	3 毫克/平方公 分之塗佈量
黏合 劑層	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量

【0104】 如圖8所示，三層調配物呈現持續通量7天，而Exelon®貼片於第1天後通量呈現明顯減少。

6. 具一或多個薄膜之三層組成物之里曼提明通量

【0105】 評估本發明之示例性組成物之通量特性，該組成物具三層 - 第一活性劑層，其不含經交聯之丙烯酸聚合物、第二活性劑層，其包含經交聯之丙烯酸聚合物、及皮膚黏合劑層 - 且各特定層間配置一或多個薄膜。該些組成物之具體內容顯示於下表6。如表6所示，組成物21之第一活性劑層與第二活性劑層間、或第二活性劑層與皮膚黏合劑層間不含薄膜。組成物22之第一活性劑層與第二活性劑層間、及第二活性劑層與皮膚黏合劑層間包含薄膜。組成物23之第一活性劑層與第二活性劑層間，而非第二活性劑層與皮膚黏合劑層間包含薄膜。組成物24之第一活性劑層與第二活性劑層間不含薄膜，但第二活性劑層與皮膚黏合劑層間包含薄膜。

表6 - 顯示於圖9之三層經皮組成物

	組成物 21	組成物 22	組成物 23	組成物 24
第二 活性 劑層	30%里曼提明 20% Plastoid 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 12 毫克/平方公 分之塗佈量	30%里曼提明 20% Plastoid 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 12 毫克/平方公 分之塗佈量	30%里曼提明 20% Plastoid 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 12 毫克/平方公 分之塗佈量	30%里曼提明 20% Plastoid 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 12 毫克/平方公 分之塗佈量
薄膜	無	Celgard PP	Celgard PP	無
第一 活性	30%里曼提明 5% Plastoid 15% Carbopol	30%里曼提明 5% Plastoid 15% Carbopol	30%里曼提明 5% Plastoid 15% Carbopol	30%里曼提明 5% Plastoid 15% Carbopol

劑層	974P 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量	974P 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量	974P 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量	974P 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量
薄膜	無	Celgard PP	無	Celgard PP
黏合 劑層	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量

【0106】 如圖9所示，特定層間配置一或多個薄膜之三層調配物呈現持續通量7天，而Exelon®貼片於第1天後通量呈現明顯減少。

7. 含乙烯乙酸乙烯酯/乙酸乙烯酯薄膜之調配物之里曼提明通量

【0107】 評估示例性組成物之通量特性，其具二層 - 第一活性劑層，其包含經交聯之丙烯酸聚合物，及皮膚黏合劑層。二組成物(組成物26及27)包含乙烯乙酸乙烯酯/乙酸乙烯酯薄膜(CoTran™ 9726薄膜或CoTran™ 9707薄膜)配置於該二層之間。該些組成物之具體內容顯示於下表7。

表7 - 顯示於圖10之乙烯乙酸乙烯酯/乙酸乙烯酯薄膜組成物

	組成物 25	組成物 26	組成物 27
活性 劑層	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 974P 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 24 毫克/平方公 分之塗佈量	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 974P 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 24 毫克/平方公 分之塗佈量	30%里曼提明 15% Plastoid 5% Carbopol 974P 49.9% Duro-Tak 2353 0.1%維生素 E 24 毫克/平方公 分之塗佈量
薄膜	無	CoTran 9726	CoTran 9707
黏合 劑層	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E	99.9% Duro-Tak 9301 0.1%維生素 E 3 毫克/平方公 分之塗佈量

	3 毫克/平方公分 之塗佈量	3 毫克/平方公分 之塗佈量	
--	-------------------	-------------------	--

【0108】 如圖10所示，含有乙烯乙酸乙烯酯/乙酸乙烯酯薄膜配置於活性劑層與黏合劑層間之組成物呈現持續通量7天，而Exelon®貼片於第1天後通量呈現明顯減少。

8. 小型豬研究

A. 調配物測試

【0109】 製備四個不同調配物，如下表8之摘錄。

表 8				
調配物	調配物#1	調配物#2	調配物#3	調配物# 4
里曼提明	15	15	20	20
Carbopol 974P	0	0	2	2
維生素 E	0.1	0.1	0.1	0.1
Plastoid B	10	10	10	10
DT-2353	74.9	74.9	67.9	67.9
總重量%	100	100	100	100
塗佈量(毫克/平方公分)	24	48	18	36

B. 步驟

【0110】 以約6個月大之哥廷根(Gottingen)小型豬用於研究(針對各調配物，n=5)。於研究中，於第一天開始時(t=0)，將待測局部調配物施用至小型豬皮膚，並於第7天結束時(t=168小時)移除。於局部調配物施用後，總貼片配戴時間為168小時。血樣收集時間為t = 0、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96、120、168、172、176、180、192、216、240小時。

C. 結果

【0111】 所觀察到之結果以圖11A至11D說明。

【0112】 觀察7天貼片配戴期間之Cmin/Cmax (即里曼提明最小血漿濃度比上最大血漿濃度，其係代表耗盡情況)。結果列於下表9。

表9

	Cmax (納克/毫升)		Cmin (納克/毫升)		Cmin /Cmax
	平均值	STDEV	平均值	STDEV	
調配物 1	4.22	0.48	1.40	0.65	0.33
調配物 2	4.90	1.48	2.68	0.38	0.55
調配物 3	4.94	1.26	1.38	0.49	0.28
調配物 4	5.16	0.56	2.59	0.40	0.50

【0113】 應注意到，若Cmin/Cmax值低，意指配戴期間局部調配物未維持藥物投予，且局部調配物配戴期間血中濃度持續下降。於一些情況下，比例選擇0.4或以上，以達到所需之Cmin/Cmax值。調配物2及4滿足此標準。

【0114】 圖12係說明及比較調配物2及4所觀察到之結果。如圖12及下表10所示，調配物2及4之PK輪廓相當，而調配物4具卡波姆(Carbopol 974P)且較薄(即更容易製造)。因此，調配物4優於調配物2。

表10

	塗佈量 (毫克/平方公分)	AUC (0-240) (納克/毫升*小時)	Cmax (納克/毫升)	Cmin (納克/毫升)
調配物 2	48	643.3±140.2	4.9±1.5	2.68±0.38
調配物 4	36	648.8±70.8	5.2±0.6	2.59±0.40
比例 (形式 4/形式 2)	0.75	1.01	1.06	0.97

【0115】 儘管有附加條款，本文闡述之公開內容亦可由下列條款定義：

1. 一種經皮組成物，該組成物包含：一活性劑層，其包含里曼提明，其係以 10 重量%或以上之量存在；以及一溶解度調節劑；以及一襯底。
2. 如條款 1 之組成物，其中里曼提明係以 10 至 75 重量%之量存在。

3. 如條款 1 或 2 之組成物，其中溶解度調節劑係溶解度增強劑。
4. 如條款 1 至 3 中任一款之組成物，其中溶解度調節劑係聚合型溶解度調節劑。
5. 如條款 1 至 4 中任一款之組成物，其中聚合型溶解度調節劑係經交聯之丙烯酸聚合物。
6. 如條款 5 之組成物，其中經交聯之丙烯酸聚合物係以 1 至 30 重量%之量存在。
7. 如條款 6 之組成物，其中經交聯之丙烯酸聚合物係以 1 至 6 重量%之量存在。
8. 如條款 5 至 7 中任一款之組成物，其中經交聯之丙烯酸聚合物係經交聯之丙烯酸同元聚合物。
9. 如條款 5 至 8 中任一款之組成物，其中經交聯之丙烯酸聚合物係與蔗糖、新戊四醇、或二乙烯基乙二醇之二烯丙基醚交聯。
10. 如條款 9 之組成物，其中經交聯之丙烯酸聚合物係丙烯酸同元聚合物交聯於蔗糖之二烯丙基醚，其中每個蔗糖分子具平均 4 至 6 個烯丙基。
11. 如條款 9 之組成物，其中經交聯之丙烯酸聚合物係丙烯酸同元聚合物與烯丙基新戊四醇交聯。
12. 如條款 9 之組成物，其中經交聯之丙烯酸聚合物係丙烯酸同元聚合物與二乙烯基乙二醇交聯。
13. 如前述條款中任一款之組成物，其中活性劑層包含甲基丙烯酸丁酯與甲基丙烯酸甲酯之共聚物。
14. 如條款 13 之組成物，其中甲基丙烯酸丁酯與甲基丙烯酸甲酯之共聚物係以 5 至 20 重量%之量存在。
15. 如前述條款中任一款之組成物，其中活性劑層包含壓敏黏合劑。

16. 如條款 12 之組成物，其中壓敏黏合劑係以範圍 5%至 90%之量存在。
17. 如條款 15 至 16 中任一款之組成物，其中壓敏黏合劑係丙烯酸酯共聚物。
18. 如前述條款中任一款之組成物，其中活性劑層包含抗氧化劑。
19. 如前述條款中任一款之組成物，其中活性劑層之塗佈量範圍為 10 至 90 毫克/平方公分。
20. 如條款 19 之組成物，其中活性劑層之塗佈量範圍為 20 至 70 毫克/平方公分。
21. 如條款 20 之組成物，其中活性劑層之塗佈量範圍為 25 至 50 毫克/平方公分。
22. 如前述條款中任一款之組成物，其中局部調配物之表面積範圍為 15 至 60 平方公分。
23. 如前述條款中任一款之組成物，其中局部調配物之表面積範圍為 20 至 50 平方公分。
24. 如前述條款中任一款之組成物，其中局部調配物係配置成單層局部調配物。
25. 如條款 1 至 23 中任一款之組成物，其中經皮組成物包含一黏合劑層配置於襯底對面之活性劑層上。
26. 如條款 25 之組成物，其中黏合劑層包含壓敏黏合劑。
27. 如條款 26 之組成物，其中黏合劑層包含壓敏黏合劑，其係以 75%至 100% 之量存在。
28. 如條款 26 或 27 之組成物，其中黏合劑層包含丙烯酸酯共聚物壓敏黏合劑。
29. 如條款 28 之組成物，其中丙烯酸酯共聚物不含側掛官能基。

30. 如條款 28 之組成物，其中丙烯酸酯共聚物包含側掛官能基。
31. 如條款 26 或 27 之組成物，其中黏合劑層之壓敏黏合劑係聚矽氧黏合劑。
32. 如條款 26 或 27 之組成物，其中黏合劑層之壓敏黏合劑包含聚異丁烯。
33. 如條款 25 至 32 中任一款之組成物，其中黏合劑層包含抗氧化劑。
34. 如條款 25 至 33 中任一款之組成物，其中黏合劑層之塗佈量為 2 毫克/平方公分至 5 毫克/平方公分。
35. 如條款 25 至 34 中任一款之組成物，其中組成物包含一薄膜配置於第一活性劑層與黏合劑層之間。
36. 如條款 1 至 23 或條款 25 至 35 中任一款之組成物，其中組成物包含第二活性劑層配置於襯底與活性劑層之間。
37. 如條款 36 之組成物，其中第二活性劑層不含經交聯之丙烯酸聚合物。
38. 如條款 36 或 37 之組成物，其中第二活性劑層包含里曼提明，其係以 10 至 75 重量%之量存在。
39. 如條款 36 至 38 中任一款之組成物，其中第二活性劑層包含甲基丙烯酸丁酯與甲基丙烯酸甲酯之共聚物。
40. 如條款 39 之組成物，其中甲基丙烯酸丁酯與甲基丙烯酸甲酯之共聚物係以 5 至 20 重量%之量存在。
41. 如條款 36 至 40 中任一款之組成物，其中第二活性劑層包含壓敏黏合劑。
42. 如條款 41 之組成物，其中壓敏黏合劑係以 25%至 75%之量存在。
43. 如條款 41 至 42 中任一款之組成物，其中壓敏黏合劑係丙烯酸酯共聚物。
44. 如條款 36 至 43 中任一款之組成物，其中第二活性劑層包含抗氧化劑。

45. 如條款 36 至 44 中任一款之組成物，其中第二活性劑層之塗佈量為 2.5 毫克/平方公分至 25 毫克/平方公分。
46. 如條款 36 至 45 中任一款之組成物，其中組成物包含一薄膜配置於第一活性劑層與第二活性劑層之間。
47. 如條款 36 至 46 中任一款之組成物，其中組成物包含黏合劑層，且其中組成物包含一薄膜配置於第一活性劑層與第二活性劑層之間、一薄膜配置於第一活性劑層與黏合劑層之間、或兩者皆然。
48. 如前述條款中任一款之組成物，其中組成物包含釋放襯裡。
49. 如前述條款中任一款之組成物，其中當施用至個體皮膚部位時，組成物於 5 天或以上期間內提供 1 至 20 微克/平方公分/小時之通量。
50. 如前述條款中任一款之組成物，其中當施用至個體皮膚部位時，組成物於 5 天或以上期間內提供的 C_{min}/C_{max} 為 0.4 或以上。
51. 一種方法，其包含：
施用如條款 1 至 50 中任一款之經皮組成物至個體皮膚部位，該方式足以於一較長時間內達到一治療通量之里曼提明。
52. 如條款 51 之方法，其中治療通量為 1 至 20 微克/平方公分/小時。
53. 如條款 51 或 52 之方法，其中該較長時間為 2 至 10 天。
54. 如條款 50 至 53 中任一款之方法，其中個體係患有失智症。
55. 如條款 54 之方法，其中失智症係與阿茲海默氏症或帕金森氏症相關聯。
56. 一種套組，其包含二或多個如條款 1 至 50 中任一款之經皮組成物。

【0116】 儘管前面以圖示及實例描述本發明之一些細節，其目的在於清楚理解，本領域該些一般技術人員應易於顯見，鑑於本發明之教導，可進行其之某些變更及改良，而不背離所附申請專利範圍之精神或範疇。

【0117】 據此，前述僅用於說明本發明之原理。應理解到，本領域之

技術人員將能擬出各種安排，雖然本文未明確說明或顯示，其能體現本發明之原理且涵蓋於其精神及範疇之內。此外，本文引用之所有實例及條件語言係主要旨在協助讀者理解本發明之原理及發明人貢獻之概念，以深化本領域，且應理解為，不受限於此類具體引用之實例及條件。此外，本文之所有陳述，包括本發明之原理、態樣、及具體實施例，以及其特定實例，係旨在涵蓋其結構及功能等同物。此外，其意圖為，此類等同物包括現有習知之等同物及未來開發之等同物，亦即不論結構，能執行相同功能之任何經開發元件。因此，本發明之範疇未旨在侷限於本文所示及所述之示例性具體實施例。反之，本發明之範疇及精神係藉所附之申請專利範圍而體現。

【符號說明】

100	經皮組成物
102	襯底
104	含里曼提明的活性劑層
106	釋放襯裡
200	經皮組成物
202	襯底
204	含里曼提明的活性劑層
206	皮膚黏合劑層
208	釋放襯裡
300	經皮組成物
302	襯底
304	第一含里曼提明的活性劑層

306	第二含里曼提明的活性劑層
308	皮膚黏合劑層
310	釋放襯裡

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 4 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

里曼提明(RIVASTIGMINE)經皮組成物及使用其之方法

RIVASTIGMINE TRANSDERMAL COMPOSITIONS AND
METHODS OF USING THE SAME

參考相關申請案

【0001】 根據35 U.S.C. §119(e)，本申請案係申請美國臨時專利申請案系列號61/976,697於2014年4月8日提申申請日之優先權，其揭示內容在此併入本案以作為參考。

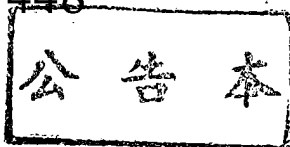
【技術領域】

【0002】 本發明係提供里曼提明(Rivastigmine)經皮組成物。經皮組成物之態樣包括一活性劑層，其包括里曼提明及一溶解度調節劑，如經交聯之丙烯酸聚合物。本發明亦提供使用經皮組成物之方法及含有經皮組成物之套組。

【先前技術】

【0003】 乙醯膽鹼為一種與記憶相關聯之重要神經傳導物質。罹患失智症(如阿茲海默氏症)的個體缺乏膽鹼神經傳導物質，已促使開發膽鹼酯酶抑制劑作為此疾病症狀之第一線療法。這類藥劑之臨床效益包括認知能力改進、穩定性、或認知、功能及行為低於預期之退化。

【0004】 膽鹼酯酶抑制劑之常見作用機制為經由抑制異化代謝



發明摘要

※ 申請案號：

A61K 9/70 (2006.01)

※ 申請日：※ IPC 分類：

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 27/08 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

里曼提明(RIVASTIGMINE)經皮組成物及使用其之方法

RIVASTIGMINE TRANSDERMAL COMPOSITIONS AND

METHODS OF USING THE SAME

【中文】

本發明係提供里曼提明(Rivastigmine)經皮組成物。經皮組成物之態樣包括一活性劑層，其包括里曼提明及溶解度調節劑，如經交聯之丙烯酸聚合物。本發明亦提供使用經皮組成物之方法及含有經皮組成物之套組。

【英文】

Rivastigmine transdermal compositions are provided. Aspects of the transdermal compositions include an active agent layer which includes rivastigmine and a solubility modulator, e.g., crosslinked acrylic acid polymer. Also provided are methods of using the transdermal compositions and kits containing the transdermal compositions.

申請專利範圍



1. 一種經皮組成物，該組成物包含：

活性劑層，其包含：

里曼提明(rivastigmine)，其係以10 %至75%重量/重量之量存在；

黏合劑成分，其包含一或多種壓敏黏合劑；

以及

交聯之丙烯酸聚合物溶解度調節劑；以及

襯底(backing)，

其中活性劑層不含水。

2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該經交聯之丙烯酸聚合物係經交聯之丙烯酸同元聚合物。
3. 如申請專利範圍第2項之組成物，其中該經交聯之丙烯酸聚合物係與蔗糖、新戊四醇、或二乙基乙二醇之二烯丙基醚交聯。
4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之組成物，其中該活性劑層包含甲基丙烯酸丁酯與甲基丙烯酸甲酯之共聚物。
5. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該壓敏黏合劑係丙烯酸酯共聚物。
6. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之組成物，其中該活性劑層包含抗氧化劑。
7. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之組成物，其中該局部調配物係配置成單層局部調配物。
8. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之組成物，其中該經皮組成物包含一黏合劑層，其配置於該襯底對面之該活性劑層上。
9. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之組成物，其中該組成物包含一第二活性劑層，其配置於該襯底與該活性劑層之間。

10. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之組成物，其中當施用至個體皮膚部位時，該組成物提供於5天至10天之期間內1至20微克/平方公分/小時之通量(flux)。
11. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之組成物，其中當施用至個體皮膚部位時，該組成物提供於5天至10天之期間內0.4或更高的Cmin/Cmax。
12. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中溶解度調節劑包含丙烯酸同聚物。
13. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中組成物進一步包含黏合劑層，該黏合劑層包含壓敏黏合劑，其不同於活性劑層之壓敏黏合劑。
14. 如申請專利範圍第 13 項之組成物，其中活性劑層中之壓敏黏合劑包含具側掛(pendant)-COOH 官能基之丙烯酸酯共聚物且黏合劑層中之壓敏黏合劑包含不具側掛官能基之丙烯酸酯共聚物。
15. 一種里曼提明之用途，其用於製造如申請專利範圍第1至3項中任一項之經皮組成物，其在個體中達到里曼提明治療通量達5天至10天之期間。