



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201029653 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：098132814

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 29 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/445 (2006.01)* *A61K9/70 (2006.01)*

(30)優先權：2008/09/30 美國 61/101,412

(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：溫 真邑 WEN, JIANYE (US)；香取佳子 KATORI, YOSHIKO (JP)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：4 共 36 頁

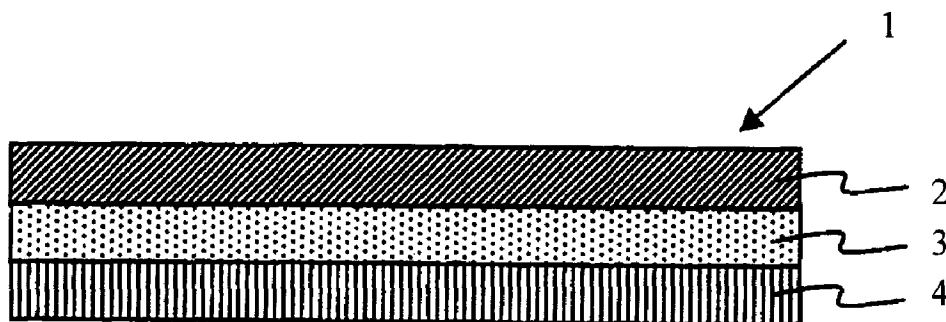
(54)名稱

經皮之擴張—傳送多奈哌齊 (donepezil) 組成物及使用彼等之方法

TRANSDERMAL EXTENDED-DELIVERY DONEPEZIL COMPOSITIONS AND METHODS FOR USING THE SAME

(57)摘要

一種經皮之延長傳送多奈哌齊活性劑組成物。本發明組成物的特徵包括被配製成當該組成物被局部地貼合至病人身上時可多日傳送治療有效量之多奈哌齊活性劑至該病人的多奈哌齊活性劑層。亦提供利用例如用於投予一多奈哌齊活性劑至一病人之配製物的方法，以及含有該配製物的套組。



1：組成物

2：襯墊層

3：活性劑層

4：釋放層



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201029653 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：098132814

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 29 日

(51)Int. Cl. : A61K31/445 (2006.01) A61K9/70 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/30 美國 61/101,412

(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：溫 真邑 WEN, JIANYE (US)；香取佳子 KATORI, YOSHIKO (JP)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：4 共 36 頁

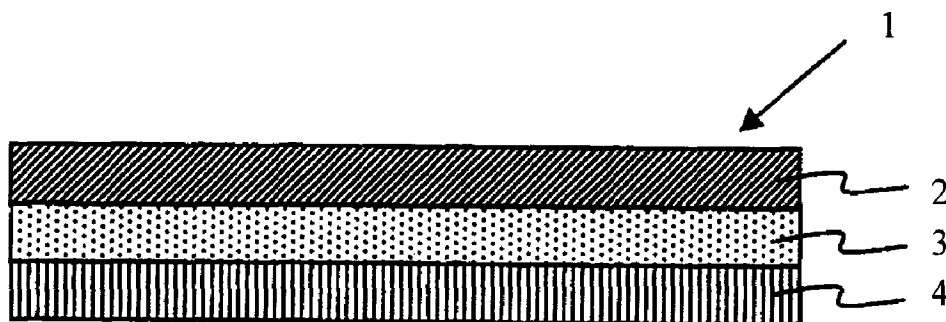
(54)名稱

經皮之擴張—傳送多奈哌齊 (donepezil) 組成物及使用彼等之方法

TRANSDERMAL EXTENDED-DELIVERY DONEPEZIL COMPOSITIONS AND METHODS FOR USING THE SAME

(57)摘要

一種經皮之延長傳送多奈哌齊活性劑組成物。本發明組成物的特徵包括被配製成當該組成物被局部地貼合至病人身上時可多日傳送治療有效量之多奈哌齊活性劑至該病人的多奈哌齊活性劑層。亦提供利用例如用於投予一多奈哌齊活性劑至一病人之配製物的方法，以及含有該配製物的套組。



1：組成物

2：襯墊層

3：活性劑層

4：釋放層

六、發明說明：

相關申請案的交互參照

根據美國專利法第 119 條(e)項，本申請案宣稱擁有 2008 年 9 月 30 日提出之美國專利臨時申請序號 61/101,412 的優先權，藉由引述將其揭示申請案併入於此。

【發明所屬之技術領域】

提供一種經皮之延長傳送多奈哌齊活性劑的組成物。本發明組成物的特徵包括被配製成當該組成物被局部地貼合至病人身上時可多日傳送治療有效量多奈哌齊至該病人的多奈哌齊活性劑層。亦提供利用該配製物的方法，例如用於投予多奈哌齊活性劑至一病人，以及含該配製物的套組。

【先前技術】

阿滋海默症係一種導致失智的退化性腦病，一種超過正常老化可預期之認知功能的進行性衰退。短暫的記憶喪失為最常見的症狀，以及其後的症狀包括精神混亂、發脾氣、情緒波動、語無倫次、長期記憶喪失，以及當病人感官衰退時的全身性退縮。阿滋海默症目前無法治癒，然而可利用活性劑治療其症狀例如乙醯膽鹼酯酶抑制劑(如多奈哌齊、加蘭他敏(galantamine)、利斯的明(rivastigimine)、他克林(tacrine)等)以及 N-甲基-D-天門冬醯胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑(如美金剛胺(memantine))。

化學上已知為(±)-2,3-二氫-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯甲

基)-4-哌啶基]甲基]-1*H*-二氫節-1-酮的多奈哌齊係一種被用於治療阿滋海默症之症狀的可逆性乙醯膽鹼酯酶抑制劑。多奈哌齊通常被配製成鹽酸鹽的口服錠劑(如 Aricept[®]，輝瑞公司，紐約)。

亦已知為經皮貼片或皮膚貼片的經皮活性劑配製物為被置於皮膚上以傳送活性劑通過皮膚之含有活性劑的黏著貼片。經皮貼片藉由經皮吸收傳送該活性劑，其係通過未破損皮膚吸收藥物。經皮貼片貼合皮膚之後，貼片內的活性劑通過或滲透入皮膚及經由全身血流至其作用部位。或者，該經皮貼片可被置於所欲治療的部位而局部性地傳送貼片內的藥物。

【發明內容】

發明之摘要

提供一種經皮之延長傳送多奈哌齊活性劑的組成物。本發明組成物的特徵包括被配製成當該組成物被局部地貼合至病人身上時可多日傳送治療有效量多奈哌齊至該病人的多奈哌齊活性劑層。亦提供利用該配製物的方法，例如用於投予多奈哌齊活性劑至一病人，以及含該配製物的套組。

發明之詳細說明

提供一種經皮之延長傳送多奈哌齊活性劑的組成物。本發明組成物的特徵包括被配製成當該組成物被局部地貼合至病人身上時可多日傳送治療有效量多奈哌齊至該病人

的多奈哌齊活性劑層。亦提供利用該配製物的方法，例如用於投予多奈哌齊活性劑至一病人，以及含該配製物的套組。

在更詳細說明本發明之前，應瞭解本發明並非僅侷限於所述的特定具體例，因此其必然有許多不同的變化。由於本發明範圍僅限於申請專利範圍附件，因此亦應瞭解此處使用之名詞僅為說明特定具體例之用途而非為侷限性的用法。

當陳述一範圍內之值時，應瞭解除非另外明述該範圍上下限間之值及該陳述範圍內的任何其他陳述值或居間值，否則其居間值之單位下限的十位數仍被包含於本發明的範圍內。這些較小範圍的上下限值可被獨立包含於較小範圍內，以及亦屬於本發明的範圍而其陳述範圍並無任何特殊的排除限制。當陳述範圍包含一或兩種限制值時，不包含其一或兩種限制值的範圍亦包含於本發明的範圍內。

此處以數值表示的某些範圍被冠以"約"的名詞。此處"約"一詞被用於提供其所前導之確實數目的字面上支援，以及接近或大約該前導數目的數目。在決定一數目是否接近或大約一特定引證數目時，該接近或大約的引證數目可為一於本文中出現的數目而實質上相等於該特定的引證數目。

除非另有說明，否則此處使用之全部技術和科學名詞和熟習本技藝之人士對本發明領域內通常所瞭解的意義相同。雖然此處所述之任何類似或相同的方法和材料亦可被

應用於本發明之實務或試驗中，但仍於下文中詳述其代表性方法和材料。

此專利說明書所引述的全部公開案及專利係將各獨立公告案或專利視為藉由引述被併入於此的明確及獨立敘述以及藉由引述被併入於此以便引述與該方法及/或材料有關的揭示和說明。任何引證之公開資料若已揭示於本申請日之前時，並不得因此推斷本發明已承認為瓢竊自先前的發明而喪失先於該公開資料的權利。此外，所述之公告日期可能和實際之公告日期有所不同，因此必需自行加以確認。

應注意除非本文中另有明述否則此處及申請專利範圍附件內所使用的單數型"a"、"an"和"the"包括複數的涵意。其進一步應注意申請專利範圍已排除任何選擇性的元件。依此，此聲明可做為所述專利申請元件有關之"專屬"、"唯一"等專有名詞之使用的前置基礎，或做為否定性的限制。

研讀此揭示內容之熟習本技術的人士將瞭解，此處所述和說明的各別具體例具有不同的組件和特性，其可輕易地和任何其他具體例分開或組合而不偏離本發明的範圍或精神。可依敘述事件的順序或以任何其他邏輯上可行的順序執行任何所引述的方法。

在進一步描述本發明的各種具體實施例之前，首先更詳細地討論該經皮多奈哌齊組成物的特徵，接著詳細地說明利用該組成物的方法以及討論含該經皮配製物的套組。

經皮防失智活性劑配製物

如上所述，提供經皮多奈哌齊組成物。本發明組成物

包含一多奈哌齊活性劑層，其中當該組成物被局部地貼合至病人身上時該多奈哌齊活性劑層被配製成可多日傳送治療有效量的多奈哌齊活性劑至該病人。多日傳送意指該層被配製成可使組成物被貼合至病人皮膚部位達 2 天或更長例如 3 天或更長如 5 天或更長，包括 7 天或更長例如 10 天或更長的一段時間以傳送治療有效量至該病人。治療有效量意指該組成物當被貼合至一病人皮膚部位一段預期貼合時間例如貼合 7 天內可提供所欲治療活性的全身多奈哌齊劑量。在一些具體實施例中，該組成物在一週期間內(即 7 天或 168 小時)傳送多奈哌齊的目標劑量為 5 毫克/天或更高，包括在一週內傳送 10 毫克/天或更高例如在一週內傳送 15 毫克/天或更高。本發明具體實施例的活性劑組成物利用下文中實驗部分所述的皮膚穿透檢測法測定時具有高皮膚穿透率。在某些具體實施例中，該組成物的皮膚穿透率為 $1.5 \text{ 微克/cm}^2/\text{小時}$ 或更高，例如 $2.5 \text{ 微克/cm}^2/\text{小時}$ 或更高包括 $3.5 \text{ 微克/cm}^2/\text{小時}$ 或更高。

可製成不同尺寸(即面積)的經皮組成物。在某些具體實施例中，根據該活性劑和目標劑量的所欲經皮流通率選擇組成物的尺寸。例如若經皮通量為 $3.4 \text{ 微克/cm}^2/\text{小時}$ 及目標劑量為 5 毫克/天，則選擇具有約 43 cm^2 面積的經皮組成物。或例如，若經皮通量為 $3.4 \text{ 微克/cm}^2/\text{小時}$ 及目標劑量為 10 毫克/天，則選擇具有約 87 cm^2 面積的經皮貼片。在某些具體實施例中，當貼合至皮膚部位時該組成物具有從 10 至 200 例如 20 至 150，包括 40 至 140 cm^2 的皮膚覆蓋區

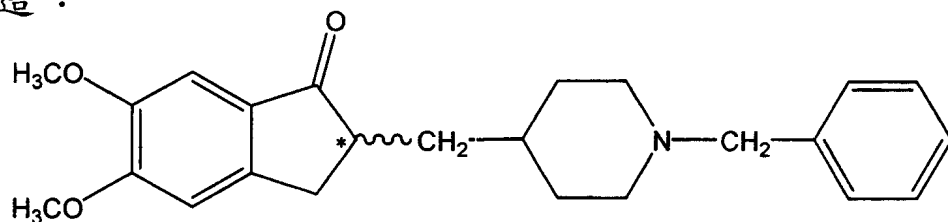
域。

組成物的多奈哌齊活性劑層可具有不同的厚度。在某些情況下，該活性劑層的厚度為從 25 至 250 例如 50 至 200 包括 100 至 150 微米。

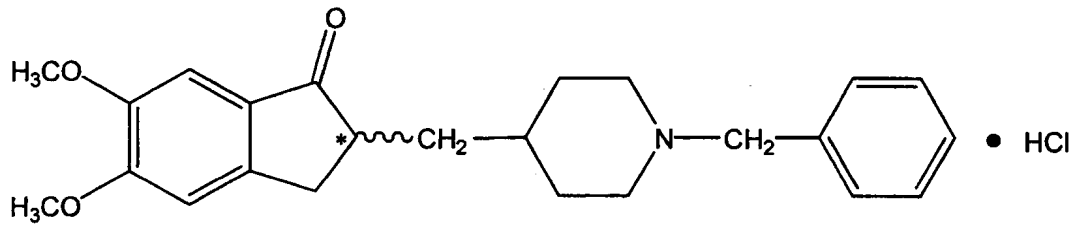
在一些具體實施例中，本發明的組成物包括一多奈哌齊活性劑層、一襯墊層及一釋放層。例如，根據本發明一具體實施例的第 1a 圖組成物 1，其組成物 1 包括一襯墊層 2、一多奈哌齊活性劑層 3，及一釋放層 4。現在更詳細地描述其各層。

多奈哌齊活性劑層

本發明組成物的多奈哌齊活性劑層含有多奈哌齊活性劑。多奈哌齊活性劑意指多奈哌齊游離鹼或其鹽，例如多奈哌齊鹽酸鹽。多奈哌齊游離鹼具有 $C_{24}H_{29}NO_3$ 的實驗式以及 (±)-2,3-二氫-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-二氫茚-1-酮的 IUPAC 名稱。多奈哌齊具有下列的化學構造：



多奈哌齊之鹽包括鹽酸鹽等。多奈哌齊鹽酸鹽或多奈哌齊-HCl 具有 $C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$ 的實驗式以及 (±)-2,3-二氫-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-二氫茚-1-酮鹽酸鹽的 IUPAC 名稱。多奈哌齊-HCl 具有下列的化學構造：



存在於多奈哌齊活性劑層內的多奈哌齊活性劑數量當被貼合至病人的皮膚部位時可延長傳送足夠劑量的多奈哌齊至病人。在某些具體實施例中，該多奈哌齊活性劑層的多奈哌齊活性劑含量為從 10%至 35%(重量/重量)，例如 15 至 30%(重量/重量)包括 20 至 25%(重量/重量)。在某些具體實施例中，該多奈哌齊活性劑層不含有固態和未溶解多奈哌齊活性劑。此意指該多奈哌齊活性劑層不含有結晶或其他固態型的多奈哌齊活性劑，或不存在於該組成物內的多奈哌齊活性劑。

除了多奈哌齊活性劑之外，該多奈哌齊活性劑層的具體實施例含有經皮吸收促進劑。用於組成物具體實施例中的經皮吸收促進劑可幫助病人的皮膚吸收多奈哌齊活性劑。該經皮吸收促進劑由於不僅可幫助活性劑的經皮吸收亦有助於活性劑經皮穿透病人的皮膚，因此亦可被稱為經皮穿透促進劑。

重要的經皮吸收促進劑為醇的聚氧醚類，例如但不侷限於脂肪醇包括飽和或不飽和高級醇例如具有 8 至 22 個碳原子如十八烯醇和月桂醇的聚氧乙醚。在某些具體實施例中，以下列分子式表示該經皮吸收促進劑：



其中：

m 係從 8 至 22 例如 8 至 18 的整數；以及

n 係從 2 至 25 例如 2 至 23 的整數。

特定的重要經皮吸收促進劑包括 laureth-4 和 laureth-23，以及其組合。

在一些實例中，該多奈哌齊活性劑層的經皮吸收促進劑含量為從 2% 至 25% (重量/重量)，例如從 10% 至 25% (重量/重量) 及包括從 15% 至 25% (重量/重量)，在某些具體實施例中的含量為 15% (重量/重量)。

在某些具體實施例中，本發明的經皮多奈哌齊組成物係為一種膠黏型式，例如膠帶或貼片。在某些具體實施例中，該多奈哌齊活性劑層係一黏著層，而當該組成物被貼合至皮膚表面時可使組成物藉由活性劑層的黏著力貼合於皮膚表面。

在某些具體實施例中，該多奈哌齊活性劑層含有壓敏膠黏劑。“壓敏膠黏劑”、“自黏膠”和“自貼黏膠”一詞意指當以壓力施予黏附一表面的黏膠時可形成接合的黏膠。在某些情況下，該黏膠不需溶劑、水或熱以產生黏性。

重要的壓敏黏膠包括，但不侷限於丙烯酸酯共聚物。重要的丙烯酸酯共聚物包括可為“軟”單體、“硬”單體及選擇性“官能基”單體之各種單體的共聚物。重要者亦包括含有此類共聚物的混合物。可構成丙烯酸酯共聚物的共聚物包括二元共聚物(即，以兩種單體製成)、三元共聚物(即，以三種單體製成)，或以更多單體製成的共聚物。該丙烯酸酯共聚物包括交聯和非交聯聚合物。該聚合物可藉由已知方

法被交聯以產生所欲聚合物。

製造丙烯酸酯共聚物的單體包括選自丙烯酸、烷基丙烯酸酯、丙烯酸甲酯、可共聚合二級單體或具有官能基單體之群組的至少二或多種代表性成分。重要的單體(“軟”和“硬”單體)包括，但不侷限於丙烯酸甲氧基乙酯、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、2-丙烯酸乙基丁酯、2-甲基丙烯酸乙基丁酯、丙烯酸異辛酯、甲基丙烯酸異辛酯、2-丙烯酸乙基己酯、2-甲基丙烯酸乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷基酯、甲基丙烯酸十二烷基酯、丙烯酸十三烷基酯、甲基丙烯酸十三烷基酯、丙烯腈、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯等。丙烯酸黏膠單體的其他實例已述於 Satas 的“丙烯酸黏膠”，壓敏膠黏技術手冊第二版第 396~456 頁(D. Satas 編輯)，Van Nostrand Reinhold，紐約(1989)。

重要者為含有極性官能基團單體殘基的丙烯酸酯共聚物。最重要者為具有-COOH 官能基團的單體殘基。具有-COOH 官能基團的有用羧酸單體含有從約 3 至約 6 個碳原子及其中一些包括丙烯酸、甲基丙烯酸、伊康酸(itaconic acid)等。某些具體實施例的酸係使用丙烯酸、甲基丙烯酸及其混合物。某些具體實施例中該官能基單體在共聚物內的含量為 2 重量%或更高，例如 3~10 重量%之間。

在一些具體實施例中，該膠黏劑具有或實質上等同於 DuroTak[®] 87-2852(國家膠黏劑公司，Bridgewater，紐澤西

州)的組成物。此處”實質上等同於”一詞意指有機溶劑溶液內以及具有此處所述官能性的丙烯酸-醋酸乙烯酯共聚物。在一些具體實施例中，該丙烯酸壓敏膠黏劑係 DuroTak[®] 87-2852。

在一些具體實施例中，該膠黏劑具有或實質上等同於 DuroTak[®] 87-2054(國家膠黏劑公司，Bridgewater，紐澤西州)的組成物。此處”實質上等同於”一詞意指有機溶劑溶液內以及具有此處所述官能性的丙烯酸-醋酸乙烯酯共聚物。在一些具體實施例中，該丙烯酸壓敏膠黏劑係 DuroTak[®] 87-2054。

在一些具體實施例中，該膠黏劑具有或實質上等同於 DuroTak[®] 87-2196(國家膠黏劑公司，Bridgewater，紐澤西州)的組成物。此處”實質上等同於”一詞意指有機溶劑溶液內以及具有此處所述官能性的丙烯酸-醋酸乙烯酯共聚物。在一些具體實施例中，該丙烯酸壓敏膠黏劑係 DuroTak[®] 87-2196。

下列為國家澱粉公司(DuroTak[®]為國家澱粉膠黏劑公司的商標)所製造以產品編號分類之重要聚丙烯酸酯膠黏劑的其他實例：87-200A、87-2353、87-2100、87-2051、87-2052、87-2194、87-2677、87-201A、87-2979 和 87-2074。

襯墊層

如上所述，本發明組成物包括一襯墊層。該襯墊具有一定程度可產生緊貼皮膚表面的彈性。在某些具體實施例中，其背面不吸收活性劑以及不從內層釋出該活性劑。該

內層包括，但不侷限於不織布、織布、薄膜(包括薄板)、多孔體、泡沫體、紙類、藉由層壓薄膜於不織布或織布上的複合材料，以及其組合。

不織布包括，但不侷限於如下：聚烯烴樹脂如聚乙烯和聚丙烯；聚脂樹脂如聚對苯二甲酸乙二酯、聚對苯二甲酸丁二酯和聚萘二甲酸乙二酯；及螺縈、聚醯胺、聚(酯醚)、聚胺基甲酸酯、聚丙烯酸樹脂、聚乙烯醇、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯共聚物和苯乙烯-乙烯-丙烯-苯乙烯共聚物；以及其組合。織物包括，但不侷限於棉、螺縈、聚丙烯酸樹脂、聚酯樹脂、聚乙烯醇，以及其組合。

薄膜包括，但不侷限於如下：聚烯烴樹脂如聚乙烯和聚丙烯；聚丙烯酸樹脂如聚甲基丙烯酸甲酯、聚對苯二甲酸丁二酯和聚萘二甲酸乙二酯；及賽璐酚、聚乙烯醇、乙烯-乙醇共聚物、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚胺基甲酸酯、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-醋酸乙烯共聚物、聚醯胺和聚砜；以及其組合。

紙類包括，但不侷限於浸漬紙、銅版紙、模造紙、牛皮紙、日式和紙、玻璃紙、合成紙，以及其組合。複合材料包括，但不侷限於藉由層壓上述薄膜於上述不織布或織布上的複合材料。

釋放層

在一些具體實施例中，釋放層被置於多奈哌齊活性劑層之上，以及特別地置於可能存在之襯墊層遠端(即，反向)

的位置。該釋放層係為保護該活性劑層。該釋放層的製備可藉由矽酮處理一側的塗佈聚乙烯道林紙、塗佈聚烯烴玻璃紙、聚對苯二甲酸乙二酯(聚酯)薄膜、聚丙烯薄膜等。

黏膠塗層

可視需要使用黏膠塗層以當貼合至皮膚時增加組成物的黏性。黏膠塗層包括一層置於襯墊例如多孔、無孔、封閉或透氣襯墊上的黏膠。根據所欲功能性選擇黏膠塗層的尺寸，其在一些情況之下選擇被塗佈於活性劑配製物上時可從該活性劑配製物的一或多邊延伸凸出一些距離的尺寸。在一些情況下，該黏膠塗層的面積超出活性劑配製物面積的 5% 或更多，例如超出 10% 或更多，包括超出 20% 或更多。使用時，病人、照護者可直接使用該黏膠塗層，或被整合於套組內。

方法

亦提供將多奈哌齊活性劑貼合至病人的方法。在某些具體實施例中，該方法包括將本發明的經皮多奈哌齊活性劑組成物依上文中詳述方法貼合至病人的皮膚部位，以及使該組成物於病人皮膚部位維持一段足夠傳送多奈哌齊活性劑至病人的時間。該經皮活性劑組成物可被貼合至病人的皮膚，例如於患部、角化皮膚部位等。該經皮活性劑組成物可被貼合至所欲皮膚部位的皮膚表面而使該組成物藉由活性劑層至皮膚表面的黏著力被貼合至皮膚表面。

該經皮活性劑組成物可被貼合至皮膚部位達一段足夠

傳送多奈哌齊活性劑至病人的時間。在一些實例中，該經皮活性劑組成物可被貼合至皮膚部位達一段足夠傳送有效量多奈哌齊活性劑至病人的時間。”有效量”一詞意指足夠提供所欲效果的劑量。例如，一有效量為當根據此處所述方法貼合至皮膚部位時，若無法完全消除，亦足夠緩和病人至少某種可測程度(例如，利用習知可接受技術測定時)之阿滋海默症及/或失智症相關症狀的組成物內多奈哌齊活性劑數量。

在一些具體實施例中，該經皮活性劑組成物被貼合至皮膚部位達一段足夠傳送目標劑量之活性劑至病人的時間。被傳送的目標劑量係可對標的疾病如阿滋海默症提供足夠所欲活性之活性劑的全身性劑量。例如，該活性劑的目標劑量可為 5 毫克/天或更高，包括 10 毫克/天或更高例如 15 毫克/天或更高。在一些實例中，該經皮活性劑組成物可被貼合至皮膚部位從 1 至 14 天，例如 3 至 10 天包括 7 至 10 天的一段時間。在某些情況下，該經皮活性劑組成物可被貼合至皮膚部位達 7 天(即，一週)的時間。

經皮活性劑組成物已被貼合至皮膚部位達一段所欲時間(即，一段足夠傳送目標劑量活性劑至病人的時間)之後，可從皮膚部位移除該組成物。一塊新的經皮組成物可被貼合至相同或不同的皮膚部位。該新的經皮組成物可被貼合至不同的皮膚部位以減少先前貼合部位皮膚的刺激及/或過敏。

在某些具體實施例中，此處所述方法包括一診斷步

驟。在進行本方法之前，可利用任何習知方法診斷需要以及通常已知需要本方法的個體，例如患有目標疾病症狀或已被測定為具有罹患目標疾病症狀之危險的病人。

阿滋海默症和失智症的診斷或測定已為技術中所習知。可根據但不侷限於下列方法進行測定：病史；來自親屬的間接病史；診斷試驗例如行為之臨床觀察；認知功能包括但不侷限於記憶、言語、知覺能力、注意力、建設性能力、方向感、解決問題和功能能力；身體檢查；神經系統檢查；腦影像檢查例如但不侷限於電腦斷層掃描(CT)、核磁共振影像(MRI)、正子造影術(PET)和單光子放射電腦成像(SPECT)等的心智狀態檢測。

實用性

經皮活性劑組成物可用於任何應用上，其病人將受益被投予抗失智症活性劑例如但不侷限於多奈哌齊。在某些具體實施例中，該組成物被用於症狀的治療。”治療”意指至少可改善與影響病人之疾病有關的症狀，廣義而言該改善指至少降低一參數例如與被治療疾病有關之症狀的幅度。依此，治療亦包括完全抑制其病理狀態或至少伴隨而來的症狀，例如預防發生或停止如結束，而使該病人不再受該疾病或至少該疾病的特徵性症狀之苦。

一般而言，根據本方法的多奈哌齊投藥可被用於治療包括但不侷限於阿滋海默症、失智症等的疾病或症狀。該經皮活性劑組成物被用於投予多奈哌齊至一病人。在這些情況下，本方法包括如此處所述將經皮活性劑組成物貼合

至病人的皮膚表面。本方法進一步包括使該活性劑組成物於病人皮膚上維持一段足夠傳送活性劑至病人的時間。重要的病人包括人類。

在某些具體實施例中，該經皮活性劑組成物被製成可貼合至皮膚表面的黏性貼片，因而組成物內的該活性劑可藉由皮膚的經皮滲透被投藥。當該經皮活性劑組成物被貼合至皮膚表面時，其活性劑可滲透通過接觸貼片的皮膚而經由全身血流到達作用部位。

套 組

亦提供用於執行此處所述方法的套組。在某些具體實施例中，該套組包括如上所述的黏膠塗層。在某些具體實施例中，該套組將進一步包括用於執行本方法的說明書或獲得其之手段(例如，引導使用者至提供該說明書之網頁的URL 網站)，這些說明書可被印刷於一載體上，其為下列一或多種的載體：包裝附頁、包裝盒、試劑容器等。在本套組中，在相同或不同容器內視方便性或需要性可容納一或多種元件。

下列非限制性實施例僅提供作為說明的用途。明確而言，下列實例係用於執行本發明的特定具體實施例。實施例僅提供做為說明的用途，以及無論如何本發明均非僅侷限於該範圍。

【實施方式】

材料和方法

A. 製備活性劑儲藏層

在有機溶劑內藉由混合各種混合成分的儲備溶液(通常為醋酸乙酯、甲醇及/或乙醇內 30~60 重量%的固體成分)及其後續的混合攪拌以製備配製物。形成均質混合物之後，於釋放層(2~3 mils 的矽化聚酯板)上鑄塑該溶液以及在 65~80°C 乾燥 10~90 分鐘。將膠膜層疊於一 PET 襯底上。

B. 經皮流量試驗

使用人類屍體的皮膚及從全層皮膚的皮膚黏膜分離表皮層(角質層和上皮)。以弧形壓模沖切樣本至約 2.0 cm² 的終直徑。移除釋放層及以藥物黏著層面向角質層的方式將系統置於上皮/角質層之上。施予溫和壓力而使黏著層和角質層之間有良好的接觸。將 Franz 擴散分析儀的供體和受體端夾在一起及將含 pH 6.5 磷酸鹽緩衝劑的受體溶液加至擴散分析儀。試驗期間使該儀器保持在 33°C。在固定間隔時間取出該受體溶液的樣本以及藉由 HPLC 測定該活性劑的濃度。以新鮮溶液更換經取出的受體溶液以維持漏槽(sink)狀態。從接收腔內藥物之累積量的斜率計算其通量。

C. 具體的實例

C1. 促進劑載量的效應

利用先前所述的一般方法，以詳列於下表的成分製備一系列含 0 至 15% laureth-4 的經皮吸收系統。測定通過人類屍體皮膚的穩態通量，當 laureth-4 的載量從 0 增加至 15% 時可從 0.5 微克/cm² 小時增加至 3.3 微克/cm² 小時。其結果

列於下表 1 以及第 2 圖。

樣本	配製物			穩態通量 微克/cm ² 小時
	膠黏劑	多奈哌齊	Laureth-4	
1	Duro-tak 87-2852	20%	0%	0.5
2	Duro-tak 87-2852	20%	5%	0.8
3	Duro-tak 87-2852	20%	10%	1.9
4	Duro-tak 87-2852	20%	15%	3.3

C2. 不同促進劑的效應

利用先前所述的一般方法，製備一系列含不同促進劑的經皮吸收系統。其結果列於下表 2 以及第 3 圖。

樣本	配製物			穩態通量 微克/cm ² 小時
	膠黏劑	多奈哌齊	促進劑	
1	Duro-tak 87-2852	20%	10% laureth-4	1.9
2	Duro-tak 87-2852	20%	10% SML	0.7
3	Duro-tak 87-2852	20%	10% IPM	1.0
4	Duro-tak 87-2852	20%	無	0.5

C3. 不同膠黏劑的通量

利用先前所述的一般方法，製備不同膠黏劑的經皮吸收系統。其結果列於下表 3 以及第 4 圖。

樣本	配製物			穩態通量 微克/cm ² 小時
	膠黏劑	多奈哌齊	促進劑	
1	Duro-tak 87-2054	12%	10% laureth-4	2.5
2	Duro-tak 87-2852	20%	10% laureth-4	3.0
3	Duro-tak 87-2196	12%	10% laureth-4	2.7
4	Duro-tak 87-2196	18%	10% laureth-4	3.4

此專利說明書中所引述的全部公開案及專利申請案係將各獨立公告案或專利視為藉由引述被併入於此的明確及

獨立敘述。任何引證之公開資料若已揭示於本申請日之前時，並不得因此推斷本發明已承認為瓢竊自先前的發明而喪失先於該公開資料的權利。

為清礎瞭解之目的上述發明雖然已藉由圖表及實施例進行詳細說明，但熟習本技藝之人士極明顯可藉由本發明之提示而進行某種程度的變化和修改，而其仍未偏離本發明之申請專利範圍附件的精神或範圍。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為此處所述經皮活性劑配製物之一具體實施例的橫截面圖。

第 2 至 4 圖為繪圖表示下文中實驗部分的結果。

【主要元件符號說明】

- | | |
|---|------|
| 1 | 組成物 |
| 2 | 襯墊層 |
| 3 | 活性劑層 |
| 4 | 釋放層 |

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98/32814

A61K 31/445 (2006.01)

※申請日：98.9.29

※IPC 分類：A61K 9/70 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

經皮之延長-傳送多奈哌齊組成物及使用彼等之方法

Transdermal extended-delivery donepezil compositions and methods for using the same

二、中文發明摘要：

一種經皮之延長傳送多奈哌齊活性劑組成物。本發明組成物的特徵包括被配製成當該組成物被局部地貼合至病人身上時可多日傳送治療有效量之多奈哌齊活性劑至該病人的多奈哌齊活性劑層。亦提供利用例如用於投予一多奈哌齊活性劑至一病人之配製物的方法，以及含有該配製物的套組。

三、英文發明摘要：

A transdermal extended-delivery donepezil active agent composition is provided. Aspects of the compositions of the invention include a donepezil active agent layer that is formulated to provide for multi-day delivery of a therapeutically effective amount of a donepezil active agent to a subject when the composition is topically applied to the subject. Also provided are methods of using the formulations, e.g., for administering a donepezil active agent to a subject, and kits containing the formulations.

七、申請專利範圍：

1. 一種經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，該組成物包含：

一多奈哌齊活性劑層，其中該多奈哌齊活性劑層被配製成當該組成物被局部地貼合至病人身上時可多日傳送治療有效量的多奈哌齊活性劑至該病人。

2. 如申請專利範圍第 1 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該多奈哌齊活性劑層包含：

(a) 該多奈哌齊活性劑；

(b) 一經皮吸收促進劑；以及

(c) 一壓敏膠黏劑。

3. 如申請專利範圍第 1 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該多奈哌齊活性劑層的厚度為從 50 至 200 微米。

4. 如申請專利範圍第 1 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該組成物被配製成當該組成物被局部地貼合至病人身上時可於 7 天或更長時間傳送治療有效量的多奈哌齊活性劑至該病人。

5. 如申請專利範圍第 1 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該多奈哌齊活性劑層含有從 10% 至 25% (重量/重量) 的多奈哌齊活性劑。

6. 如申請專利範圍第 5 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該多奈哌齊活性劑係多奈哌齊游離鹼。

7. 如申請專利範圍第 1 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該多奈哌齊活性劑層不含有固態和未溶解多奈哌齊活性劑。

8. 如申請專利範圍第 2 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該經皮吸收促進劑係聚氧醚醇。

9. 如申請專利範圍第 8 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該聚氧醚醇的分子式為：



其中：

m 係從 8 至 18 的整數；以及

n 係從 2 至 23 的整數。

10. 如申請專利範圍第 9 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該經皮吸收促進劑係 laureth-4。

11. 如申請專利範圍第 9 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該經皮吸收促進劑係 laureth-23。

12. 如申請專利範圍第 2 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該壓敏膠黏劑含有丙烯酸聚合物。

13. 如申請專利範圍第 11 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該丙烯酸聚合物係丙烯酸酯共聚物。

14. 如申請專利範圍第 13 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該丙烯酸聚合物含有羧酸官能性。

15. 如申請專利範圍第 14 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該壓敏性膠黏劑係或實質上等同於

Duro Tak[®] 87-2852 壓敏性膠黏劑。

16. 如申請專利範圍第 1 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該組成物被配製成具有 $1.5 \text{ 微克/cm}^2/\text{小時}$ 或更高的多奈哌齊活性劑皮膚穿透率。

17. 如申請專利範圍第 16 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該組成物被配製成具有 $2.5 \text{ 微克/cm}^2/\text{小時}$ 或更高的多奈哌齊活性劑皮膚穿透率。

18. 如申請專利範圍第 1 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該組成物進一步包括一襯墊層。

19. 如申請專利範圍第 1 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該組成物進一步包括一釋放層。

20. 一種經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，該組成物的構成基本上為：

- (a) 一襯墊層；
- (b) 一多奈哌齊活性劑層其構成基本上為：
 - (i) 多奈哌齊活性劑；
 - (ii) 一經皮吸收促進劑；以及
 - (iii) 一壓敏性膠黏劑；以及
- (c) 一釋放層；

其中該多奈哌齊活性劑層被配製成當該組成物被局部地貼合至病人身上時可多日傳送治療有效量的多奈哌齊至該病人。

21. 如申請專利範圍第 20 項之經皮延長傳送之多奈哌

齊活性劑組成物，其中該多奈哌齊活性劑係多奈哌齊游離鹼。

22. 如申請專利範圍第 21 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該多奈哌齊活性劑層含有從 5% 至 25% (重量/重量) 的多奈哌齊游離鹼。

23. 如申請專利範圍第 22 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該經皮吸收促進劑係 laureth-4。

24. 如申請專利範圍第 23 項之經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該壓敏膠黏劑係或實質上等同於 Duro Tak[®] 87-2852 壓敏性膠黏劑。

25. 一種投予多奈哌齊活性劑至個體的方法，該方法包括：

- (a) 將經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物貼合該個體的皮膚部位，該組成物包含一多奈哌齊活性劑層，其中該多奈哌齊活性劑層被配製成當該組成物被局部地貼合至個體身上時可多日傳送治療有效量的多奈哌齊活性劑至該個體；且
- (b) 使該組成物於個體皮膚部位維持一段足夠傳送多奈哌齊活性劑至個體的時間。

26. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該多奈哌齊活性劑層包含：

- (a) 該多奈哌齊活性劑；
- (b) 一經皮吸收促進劑；以及

(c) 一壓敏性膠黏劑。

27.如申請專利範圍第 26 項之方法，其中該多奈哌齊活性劑層的厚度為從 50 至 200 微米。

28.如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該組成物被配製成當該組成物被局部地貼合至個體身上時可於 7 天或更長時間傳送治療有效量的多奈哌齊活性劑至該個體以及該方法包括使該組成物於該皮膚部位維持 7 天或更長時間。

29.如申請專利範圍第 26 項之方法，其中該多奈哌齊活性劑層含有從 10%至 25% (重量/重量)的多奈哌齊活性劑。

30.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該多奈哌齊活性劑係多奈哌齊游離鹼。

31.如申請專利範圍第 30 項之方法，其中該多奈哌齊活性劑層不含有固態和未溶解多奈哌齊活性劑。

32.如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該經皮吸收促進劑係聚氧醚醇。

33.如申請專利範圍第 32 項之方法，其中該聚氧醚醇的分子式為：



其中：

m 係從 8 至 18 的整數；以及

n 係從 2 至 23 的整數。

34.如申請專利範圍第 33 項之方法，其中該經皮吸收

促進劑係 laureth-4。

35.如申請專利範圍第 33 項之方法，其中該經皮吸收促進劑係 laureth-23。

36.如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該壓敏性膠黏劑含有丙烯酸聚合物。

37.如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該丙烯酸聚合物係丙烯酸酯共聚物。

38.如申請專利範圍第 37 項之方法，其中該丙烯酸聚合物含有羧酸官能性。

39.如申請專利範圍第 38 項之方法，其中該壓敏性膠黏劑係或實質上等同於 DuroTak[®] 87-2852 壓敏性膠黏劑。

40.如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該組成物被配製成具有 1.5 微克/cm²/小時或更高的多奈哌齊活性劑皮膚穿透率。

41.如申請專利範圍第 40 項之方法，其中該組成物被配製成具有 2.5 微克/cm²/小時或更高的多奈哌齊活性劑皮膚穿透率。

42.如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該組成物進一步包括一襯墊層。

43.如申請專利範圍第 42 項之方法，其中該組成物進一步包括一釋放層以及該方法包括於貼合該組成物至皮膚部位之前移除該釋放層。

44.一種套組，其包含：

一經皮延長傳送之多奈哌齊活性劑組成物，其中該含

有多奈哌齊活性劑層的組成物被配製成當該組成物被局部地貼合至個體身上時可多日傳送治療有效量的多奈哌齊活性劑至該個體；以及

一黏膠塗層。

45.如申請專利範圍第 44 項之套組，其中該多奈哌齊活性劑層包含：

- (a) 該多奈哌齊活性劑；
- (b) 一經皮吸收促進劑；以及
- (c) 一壓敏性膠黏劑。

46.如申請專利範圍第 44 項之套組，其中該多奈哌齊活性劑層的厚度為從 50 至 200 微米。

47.如申請專利範圍第 44 項之套組，其中該組成物被配製成當該組成物被局部地貼合至個體身上時可於 7 天或更長時間傳送治療有效量的多奈哌齊活性劑至該個體。

48.如申請專利範圍第 44 項之套組，其中該多奈哌齊活性劑層含有從 10%至 25% (重量/重量)的多奈哌齊活性劑。

49.如申請專利範圍第 47 項之套組，其中該多奈哌齊活性劑係多奈哌齊游離鹼。

50.如申請專利範圍第 49 項之套組，其中該多奈哌齊活性劑層不含有固態和未溶解多奈哌齊活性劑。

51.如申請專利範圍第 45 項之套組，其中該經皮吸收促進劑係聚氧醚醇。

52. 如申請專利範圍第 51 項之套組，其中該聚氧醚醇的分子式為：



其中：

m 係從 8 至 18 的整數；以及

n 係從 2 至 23 的整數。

53. 如申請專利範圍第 52 項之套組，其中該經皮吸收促進劑係 laureth-4。

54. 如申請專利範圍第 52 項之套組，其中該經皮吸收促進劑係 laureth-23。

55. 如申請專利範圍第 45 項之套組，其中該壓敏膠黏劑含有丙烯酸聚合物。

56. 如申請專利範圍第 55 項之套組，其中該丙烯酸聚合物係丙烯酸酯共聚物。

57. 如申請專利範圍第 55 項之套組，其中該丙烯酸聚合物含有羧酸官能性。

58. 如申請專利範圍第 57 項之套組，其中該壓敏膠黏劑係或實質上等同於 DuroTak[®] 87-2852 壓敏膠黏劑。

59. 如申請專利範圍第 44 項之套組，其中該組成物被配製成具有 1.5 微克/cm²/小時或更高的多奈哌齊活性劑皮膚穿透率。

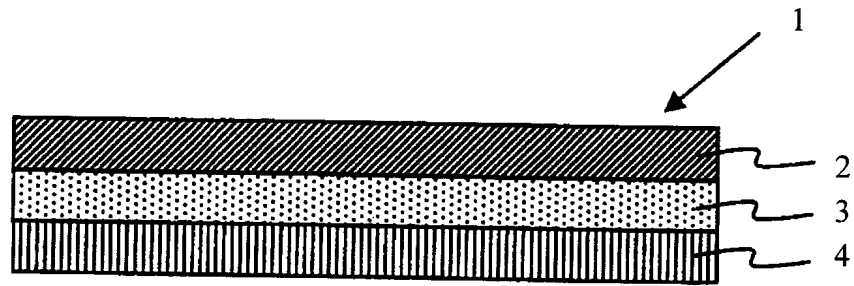
60. 如申請專利範圍第 59 項之套組，其中該組成物被配製成具有 2.5 微克/cm²/小時或更高的多奈哌齊活性劑皮膚穿透率。

61.如申請專利範圍第 44 項之套組，其中該組成物進一步包括一襯墊層。

62.如申請專利範圍第 61 項之套組，其中該組成物進一步包括一釋放層。

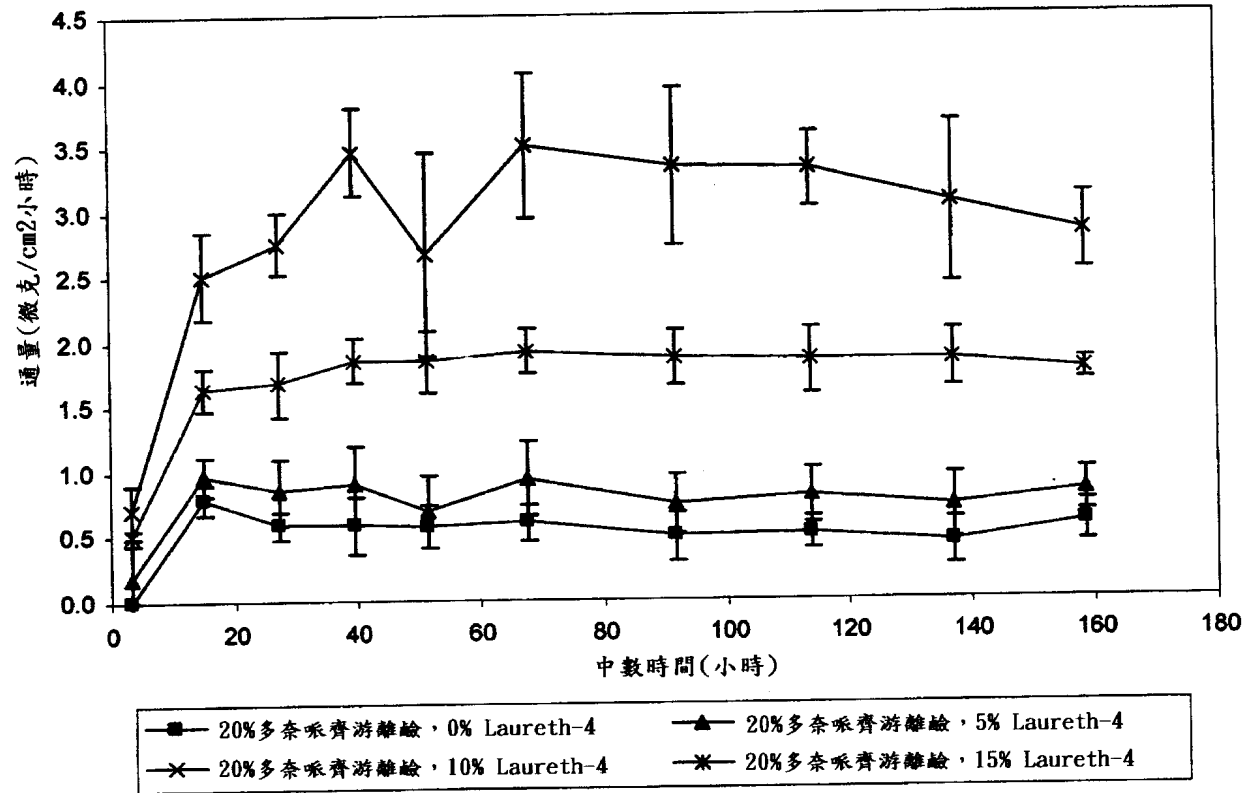
八、圖式：

1/4



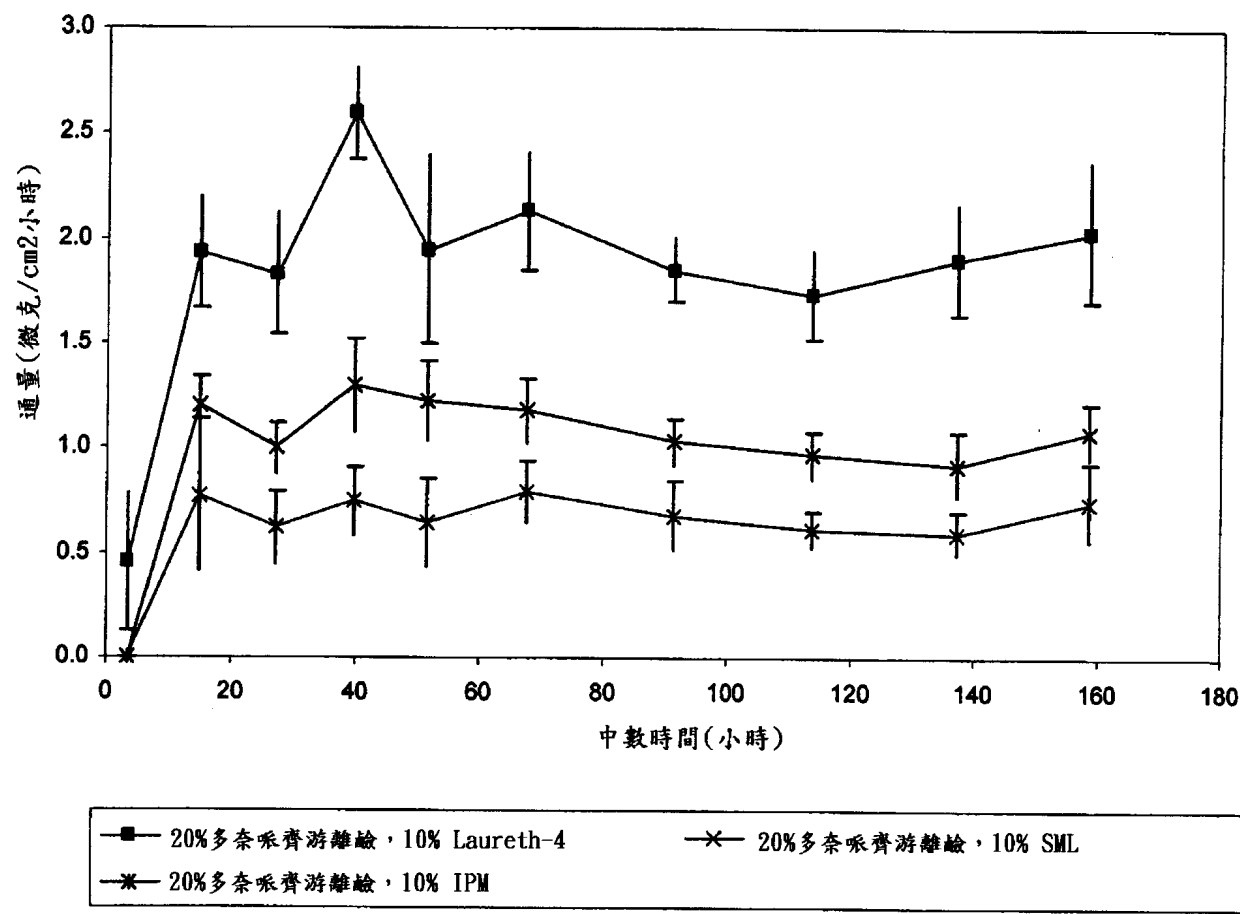
第 1 圖

2/4



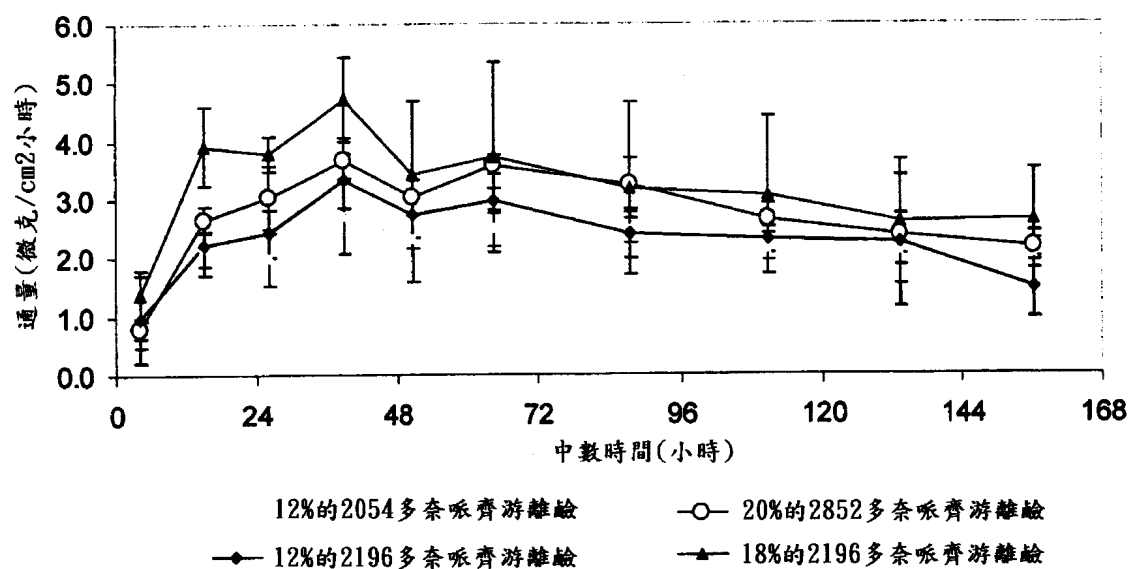
第 2 圖

3/4



第 3 圖

4/4



第 4 圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

- 1 組成物
- 2 襯墊層
- 3 活性劑層
- 4 釋放層

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無