



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1829489 B

(45) 授权公告日 2010.12.15

- (21) 申请号 200480021564.8 8-15 行.
CN 1362879 A, 2002.08.07, 说明书第 1 页
14-26 行.
- (22) 申请日 2004.07.26
- (30) 优先权数据
60/490,363 2003.07.25 US
CN 1185317 A, 1998.06.24, 说明书第 1 页
1-10 行.
- (85) PCT 申请进入国家阶段日
2006.01.25
张智. 丁丙诺啡戒毒与镇痛. 厂矿医药卫生
14 1.1998, 14(1), 49-50.
- (86) PCT 申请的申请数据
PCT/US2004/024009 2004.07.26
叶军明等. 硬膜外腔注入丁丙诺啡辅助全
麻用于开胸手术效果观察. 赣南医学院学报 18
4.1998, 18(4), 292-293.
- (87) PCT 申请的公布数据
W02005/011578 EN 2005.02.10
审查员 曹维
- (73) 专利权人 欧洲凯尔特公司
地址 卢森堡卢森堡市
- (72) 发明人 布鲁斯·E·雷登贝格
丹尼尔·A·斯皮克
- (74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 顾晋伟 刘继富
- (51) Int. Cl.
A61F 13/00 (2006.01)
- (56) 对比文件
US 5968548 A, 1999.10.19, 说明书第 3 栏
权利要求书 1 页 说明书 10 页

(54) 发明名称

丁丙诺啡在制备术后疼痛的术前治疗药物中的用途

(57) 摘要

描述了治疗经受手术的患者体内术后疼痛的方法。该方法基于术前施用含丁丙诺啡的透皮剂型。所述剂型例如可以在手术前 1-4 天施用于患者。本发明的替代实施方案包括随后的透皮剂型，以治疗术后疼痛。

1. 丁丙诺啡在制备用于治疗需要这种治疗的患者体内术后疼痛的透皮剂型的药盒方面的用途,所述治疗包括在手术之前向所述患者施用第一种含丁丙诺啡的透皮剂型,以及术后在第二给药期施用第二种含丁丙诺啡的透皮剂型,其中所述第二种剂型包含与第一种剂型相比更大剂量的丁丙诺啡。

2. 权利要求 1 的用途,其中所述治疗包括在手术前 12-96 小时施用含丁丙诺啡的透皮剂型。

3. 权利要求 1 的用途,其中所述治疗还包括随后剂型的延长随后给药期,持续患者需要的给定时间,以达到所期望的镇痛效果。

4. 权利要求 1 的用途,其中所述治疗还包括丁丙诺啡贴剂的快速剂量递增,以达到所期望的术前剂量水平,其中所述的方法涉及:

(a) 向所述患者施用第一种含丁丙诺啡的透皮剂型,持续不超过 5 天的第一给药期;

(b) 向所述患者施用第二种含丁丙诺啡的透皮剂型,持续不超过 5 天的第二给药期,其中第二种剂型包含与第一种剂型相比更大剂量的丁丙诺啡;和

(c) 在第三给药期向所述患者施用第三种含丁丙诺啡的透皮剂型,其中第三种剂型包含比第二种剂型更大剂量的丁丙诺啡,并且第三种剂型是用于术后疼痛控制的期望剂量水平。

5. 权利要求 4 的用途,其中所述治疗在手术之前 4-10 天开始。

6. 权利要求 1 的用途,其中所述第一种剂型包含至少 5mg 丁丙诺啡。

7. 权利要求 1 的用途,其中所述第二种剂型包含 10mg 丁丙诺啡、20mg 丁丙诺啡、30mg 丁丙诺啡或 40mg 丁丙诺啡。

8. 权利要求 1-7 中任一项的用途,其中所述的手术是简单手术。

9. 权利要求 8 的用途,其中所述的简单手术是关节内窥镜手术、切除物质或疝修复。

10. 权利要求 1-7 中任一项的用途,其中手术是脊柱融合术、胸内手术或骨盆手术。

11. 权利要求 10 的用途,其中所述胸内手术是狭窄修复。

12. 权利要求 10 的用途,其中所述骨盆手术是经腹的子宫切除术。

13. 权利要求 1-7 中任一项的用途,其中所述的透皮施用通过选自外用凝胶、洗液、乳膏、经粘膜系统、经粘膜装置和离子电渗递送系统的透皮系统产生。

丁丙诺啡在制备术后疼痛的术前治疗药物中的用途

[0001] 本申请要求 2003 年 7 月 25 日提交的美国系列 No. 60/490, 363 的优先权。该优先权申请通过引用并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及术后疼痛的治疗。具体而言, 本发明涉及改善或消除由简单的手术过程恢复的患者所感受的疼痛。

背景技术

[0003] 疼痛可以分为三类: (1) 急性疼痛; (2) 病入膏肓患者体内的持续疼痛; 和 (3) 其他形式的慢性疼痛。在急性疼痛中, 可以鉴定到有限持续时间的特定有害刺激物。急性疼痛特征经常是明显发作, 通常伴随可鉴定到的病因, 如外伤或手术。

[0004] 缘于小的非侵入性手术的疼痛常规上通过在手术时或手术后施用镇痛药来治疗。由于随镇痛药达到有效血液浓度和其目标效果的时间推移, 患者在此期间感受疼痛。

[0005] 在过去十年里, 缓解手术后疼痛的方法已经受到了很大关注。除了在术后期间肌肉内施用阿片类物质的传统方法以外, 急性术后疼痛护理已经发展到包括许多其他的治疗形式。治疗形式的改变包括引入镇痛药施用的其他途径、新的镇痛药和产生镇痛效果的不同方法。

[0006] 疼痛控制、预先 (pre-emptive) 或手术前镇痛方面的近期发展一直在保健专业人员中得到支持 (Criado, Lab Anim 2000, 34(3): 252-9)。在预先镇痛方面, 在手术前施用镇痛药, 以增强这些药物的效果。有报道表明在手术之前给予局部镇痛药 (局部、区域性的、通过脊髓或硬膜外途径) 或使用 NSAID 或阿片导致术后疼痛减轻和 / 或镇痛药需求下降。术前施用镇痛药可以通过减少对手术损伤应答的前列腺素合成, 而预防或减轻疼痛过敏并抑制炎症和疼痛 (Desjardins et al., Anesth Analg 2001, 93(3): 721-7)。这种治疗可以减轻焦虑并缓解术前疼痛, 如果这些症状存在的话。

[0007] 例如, 在拔掉受影响的第三颗臼齿的牙科门诊患者中, 用非甾体类抗炎药布洛芬预处理已经表明与常规治疗相比抑制术后疼痛, 而不增加副作用 (Dionne et al., J Clin Pharmacol 1983, 23(1): 37-43)。在同一天手术中经受疝缝术的成年男性患者体内研究了作为传统肌肉注射剂或作为可用栓剂制剂术前施用双氯芬酸的术后镇痛效果 (Pereira et al., Int J Clin Pharmacol Res 1999, 19(2): 47-51)。该初步研究证实两种制剂都提供术后镇痛, 而接受栓剂制剂的患者出院 (discharged) 较早。

[0008] 已经研究的术前镇痛药对减轻术后疼痛的功绩的其他情况包括儿童的扁桃腺切除术和年轻患者的阑尾切除术。在扁桃腺切除术中使用酮洛芬 (Kokki et al., Paediatr Anaesth 2002, 12(2): 162-7), 而对于阑尾切除术使用静脉内施用的氯胺酮 (Kakinohana et al., Masui 2000, 49(10): 1092-6)。术前或手术中施用的丁丙诺啡栓剂被发现对于控制术后疼痛是有用的 (Akatsuka et al., Masui 1996, 45(3): 298-303)。

[0009] 丁丙诺啡是 μ -阿片受体的强的部分激动剂, 已经表明其通过许多不同施用途

径施用于年轻和老年患者体内时有效控制各种患者体内的疼痛,所述施用途径包括静脉内、硬膜外、胸廓内或舌下 (Inagaki et al., Anesth Analg 1996,83:530-536; Brema et al., Int J Clin Pharmacol Res 1996,16:109-116; Capogna et al., Anaesthesia 1988,43:128-130; Adrianensen et al., Acta Anaesthesiol Belg 1985,36:33-40; Tauzin-Fin et al., Eur J Anaesthesiol 1998,15:147-152; Nasar et al., Curr Med Res Opin 1986,10:251-255)。文献中报道了几种类型的丁丙诺啡透皮剂型。例如参见 Hille 等人的美国专利 No. 5, 240, 711; Hidaka 等人的美国专利 No. 5, 225, 199; Sharma 等人的美国专利 No. 5, 069, 909; Chien 等人的美国专利 No. 4, 806, 341; Drust 等人的美国专利 No. 5, 026, 556; Kochinke 等人的美国专利 No. 5, 613, 958; 和 Reder 等人的美国专利 No. 5, 968, 547。Lohmann Therapie-Systeme GmbH&Co. 生产的丁丙诺啡透皮递送系统目前以商品名 TRANSTEC® 在欧洲联盟销售。这些贴剂含有 20、30 和 40mg 的丁丙诺啡,大致的递送或“流出”速率分别为 35、52.5 和 70 μ g/小时。芬太尼作为阿片类镇痛药的透皮递送系统例如包括 Duralgesic。Duralgesic 贴剂据称提供最多为 48-72 小时 (2-3 天) 的足够镇痛效果。

[0010] 虽然有了现有技术中的这些进展,由于减轻或消除镇痛药副作用的同时对施用模式中镇痛药有效剂量的限制,尚未意识到抢先使用镇痛的完全益处。这些限制会导致低于最佳的疼痛治疗,例如:通过仅提供短期的疼痛缓解;作用缓慢、不充分的疼痛缓解;阿片类药物阻断;对炎症和疾病的不充分治疗作用;或不期望的生物学副作用。因此,仍然需要术前施用镇痛药来治疗患者术后疼痛的改进方法。

发明内容

[0011] 本发明提供对于术后疼痛能够有效镇痛或缓解疼痛的特定丁丙诺啡给药方案。

[0012] 因此,本发明提供了治疗患者术后疼痛的方法,包括在手术之前 16-96 小时施用第一种含丁丙诺啡的剂型。在另一个实施方案中,手术后施用第二种含丁丙诺啡的透皮剂型,所述第二种剂型包含与所述第一种剂型相比相同的剂量或更大的剂量。

[0013] 在具体的实施方案中,本发明还包含在第二给药期后施用至少一次第三种含丁丙诺啡的剂型。

[0014] 在特定的实施方案中,所述方法涉及丁丙诺啡贴剂的快速剂量递增,以达到所期望的术后剂量水平,该方法包括 (1) 在手术前 16-96 小时向患者施用第一种含丁丙诺啡的透皮剂型,持续不超过 5 天的第一给药期; (b) 向所述患者施用第二种含丁丙诺啡的透皮剂型,持续不超过 5 天的第二给药期,其中第二种剂型包含与第一种剂型相比相同剂量或更大剂量的丁丙诺啡; 和 (c) 向所述患者施用第三种含丁丙诺啡的透皮剂型,持续第三给药期,其中第三种剂型包含与第二种剂型相比更大剂量的丁丙诺啡,并且第三种剂型是用于术后疼痛控制的期望剂量水平。

[0015] 在一个优选的实施方案中,其中所述方法在手术之前 4-10 天开始。在另一个实施方案中,第一种剂型包含至少 5mg 丁丙诺啡。在另一个实施方案中,第二种剂型包含 10mg 丁丙诺啡。在再一实施方案中,第二种剂型包含 20mg 丁丙诺啡。在又一实施方案中,第二种剂型包含 30mg 或 40mg 丁丙诺啡。

[0016] 本发明还提供治疗经历简单手术的患者体内的术后疼痛的方法。在一个实施方案

中,简单手术可以是关节内窥镜手术、切除物质或疝修复。在其他实施方案中,手术可以是脊柱融合术、胸内手术如狭窄修复、或骨盆手术如经腹手术。

[0017] 本发明的透皮施用通过选自皮肤贴剂、外用凝胶、洗液、乳膏、经粘膜系统、经粘膜装置和离子电渗递送系统的透皮系统实现。

具体实施方式

[0018] 本发明提供通过在手术之前给患者敷用丁丙诺啡透皮贴剂,在简单手术后患者体内更快速实现有效控制术后疼痛的方法。本发明方法相对于现有技术中的阿片类物质给药方案具有重要的优点,即它不增加副作用例如恶心的发生,同时使得更快速滴定到有效剂量。该方法包括向患者施用镇痛有效量的丁丙诺啡,包括向患者施用具有至少一个丁丙诺啡递增剂量的一系列透皮剂型。本发明部分基于下述发现,即可以从传统 7 日周期快速递增透皮丁丙诺啡剂量,以实现有效镇痛,而不诱导副作用,至少最小化副作用。之前的工作已经表明 7 日透皮丁丙诺啡剂型可以推迟滴定到产生有效疼痛治疗的血液水平,而即刻应用有效剂量会导致副作用,尤其是恶心。

[0019] 此外,优选透皮递送系统提供的丁丙诺啡浓度包括但不限于 BTDS 5、10 和 / 或 20,不诱导阿片阻断,从而允许联合透皮递送丁丙诺啡和其他阿片类药物。因此,丁丙诺啡的透皮递送可以在急性疼痛期间特别有利地用作辅助疼痛治疗,对于术后期间的其余时间特别有利地用作更为明确的治疗。

[0020] 因此,在急性疼痛期,患者可以应用其他药物以进一步减轻疼痛。这些药物包括但不限于胃肠外、经口或直肠施用阿片 μ 激动性和部分或混合的激动性 / 拮抗性阿片类物质。本文所用的这些阿片类物质包括但不限于丁丙诺啡、吗啡、氢吗啡酮、羟考酮 (oxycodon)、曲马多、羟吗啡酮 (oxymorphone)、二氢可待因和氢可酮。此外,可以给予非甾体类抗炎药 (NSAIDS 如布洛芬和阿司匹林) 和对乙酰氨基酚来增强阿片类物质的作用。本发明还可以用于代替现有药物,从而减少对其他类型药物的需要。

[0021] 因此,本方明提供了透皮施用丁丙诺啡、增加患者对药物治疗的依从性和治疗效果的更有效方法。值得注意的是,副作用的减少和并发症的最小化不减低主要治疗效果:疼痛控制。事实上,本发明可以有利地实现疼痛控制的更好效果,并降低通常与预先或术前使用镇痛药相关的副作用。

[0022] 所述方法包括向患者在一个给药方案中施用镇痛有效量的丁丙诺啡,包括向患者施用单一的透皮剂型。本发明的透皮给药方案可以是 5、10、20、30 或 40mg 丁丙诺啡透皮贴剂。

[0023] 本发明的给药方案还可以替代性地描述为在简单手术之前 24-96 小时施用一系列透皮剂型,包含施用至少一个剂量的丁丙诺啡。该治疗方案指在手术前最少 12 小时应用透皮剂型,并可能最多 7 天,如果患者已经正在接受疼痛治疗。另外,佩带最初的贴剂 2-7 天后,将之去下,如果术后疼痛没有得到控制,更换为相同或更大剂量的另一贴剂。

[0024] 本文所用的“BTDS”指“丁丙诺啡透皮系统”,“BTDS X”指含有 X 毫克丁丙诺啡的透皮剂型,其中“X”是大于 0 的数。因此,“BTDS 5”含有 5mg 丁丙诺啡。如下讨论,本发明提供含有所期望剂量系列的药盒。优选的是,BTDS 含有碱或盐形式的丁丙诺啡,更优选含有碱形式的丁丙诺啡。

[0025] 本发明的方法可以施用于需要术后疼痛治疗的任意患者。患者可以是,但不是必须是经历简单手术的患者。本文所用的“简单手术”指不需要进入主要体腔的手术。简单手术包括但不限于关节内窥镜手术、切除物质和疝修复。

[0026] 本文所用的术语“预定天数”指药物剂型施用于患者的预定时间长度。优选的是,药物是阿片类物质,更优选的是,阿片类物质是丁丙诺啡。预定天数可以依个体不同而不同,可以由本领域普通技术人员使用本申请中讨论的准则确定。在另一实施方案中,预定天数是 1-3 天。

[0027] 本文中术语“副作用 (AE)”或“不良感受”指使用药品的患者或临床考察对象中的不幸医疗事件,其没有必要必须与该治疗具有因果关系。严重的副作用(感受)或反应是任意剂量的任意医疗事件:导致死亡、危及生命、需要住院病人住院或延长现有住院期、导致持久或明显残疾/无能力,或是先天畸形/出生缺陷。(Guideline for Industry-Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited reporting. ICH-E2A, March 1995. 万维网 (www.) 地址 fda.gov/MedWatch/report/iche2a.pdf, pp. 5-7)。治疗方案的示例性副作用包括但不限于呼吸窘迫、cholecystitis、腹痛、头晕、体位低血压和恶心。

[0028] 镇痛药的“镇痛有效”量指能够降低患者感受的疼痛水平的药剂的量。患者感受的疼痛水平可以使用视觉近似评价量尺 (VAS) 或李克特式量表来评价。VAS 是直线,线的一端代表无疼痛、线的另一端代表可想象的最严重疼痛。要求患者在每个时间点在线上标记他们认为其疼痛所在的位置,从无疼痛到标记处的长度可以与整个量尺的长度相关。李克特式量表是等级量表,通常在 1-5 的范围内,基于与陈述一致或不一致的程度。一种相似类型的量表,虽然基于 11 点量表 (从 0 到 10),也可以使用。这种疼痛量表可以用于可视化治疗期间患者所感受疼痛水平的变化,如启动疼痛治疗之前和之后患者或患者群体感受的疼痛水平的下降。

[0029] 丁丙诺啡

[0030] 本发明涉及丁丙诺啡或其药学上可接受的盐、醚衍生物、酯衍生物、酸衍生物、对映异构体、非对映异构体 (diastereomer)、外消旋物、多晶型物,或其溶剂化物。在药理学上,不局限于任何特定的理论,丁丙诺啡在本领域中认为是中枢神经系统 (“CNS”) 和外周组织中 μ 阿片受体的部分激动剂。丁丙诺啡具有完全 μ 阿片激动剂的许多作用,如镇痛。部分激动剂通常包括与受体具有亲和力的化合物,但是和完全激动剂不同,仅刺激小程度的药理学作用,即使在高比例的受体被所述化合物占据也是如此。在许多动物模型中证明了丁丙诺啡对镇痛的“天花板效应”(即增加剂量不产生更强的镇痛效果)。其高度亲脂,并且从阿片受体的解离缓慢。还认为丁丙诺啡以高亲和力和 μ 与 $\kappa 1$ 受体结合,以低亲和力与 δ 受体结合。在 κ 受体上的固有激动剂活性似乎受限制,大多数证据表明丁丙诺啡在 κ 受体上具有拮抗剂活性。 κ 激动作用的缺失使丁丙诺啡没有激动剂/拮抗剂药物经常可见的烦躁不安和拟精神病作用。其他研究表明丁丙诺啡的阿片拮抗剂作用可以通过与 δ 阿片受体相互作用而介导。

[0031] 在本领域已知丁丙诺啡与 μ 受体缓慢结合,并与之缓慢解离。丁丙诺啡对 μ 受体的高亲和性以及丁丙诺啡与受体缓慢结合并与之解离被认为可解释延长镇痛的持续时间,并部分解释导致对该药物观察到的受限的生理依赖性潜力。高亲和性的结合还解释了丁丙

诺啡能阻断施用的其他阿片类物质的 μ 激动剂作用的事实。

[0032] 和其他阿片激动剂类似,丁丙诺啡产生剂量相关的镇痛作用。尚未完全解释其确切的作用机制,但是镇痛作用似乎缘自丁丙诺啡对中枢神经系统中 μ 受体和可能的 κ 阿片受体的高亲和力。该药物还改变痛觉阈值(传入神经末端对有害刺激的阈值)。以重量为基,胃肠外丁丙诺啡的镇痛效力是胃肠外吗啡的约 25- 约 50 倍,是喷他佐辛的约 200 倍,是哌替啶的约 600 倍。

[0033] 盐和衍生物

[0034] 本发明也包括使用活性化合物的各种药学上可接受的盐、醚衍生物、酯衍生物、酸衍生物和改变水溶性的衍生物。本发明还包括使用所述化合物的所有有活性的、单独的对映异构体、非对映异构体、外消旋物和其他异构体。本发明还包括使用该化合物的所有多晶型物和溶剂化物,如水合物和用有机溶剂形成的那些。这些异构体、多晶型物和溶剂化物可以通过本领域公知的方法制备,如通过区域专一的和 / 或对映体选择性的合成及拆分来制备。

[0035] 所述化合物合适的盐包括但不限于酸加成盐,如用盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、碳酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸(salicyclic)、对氨基水杨酸、2- 苯氧基苯甲酸和 2- 乙酰氧基苯甲酸制备的盐;用糖精制备的盐;碱金属盐,如钠盐和钾盐;碱土金属盐,如钙盐和镁盐;和用有机或无机配体形成的盐,如季铵盐。

[0036] 其他合适的盐包括但不限于化合物的乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸盐、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、clavulanate、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐(edisylate)、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸基阿散酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、哈胺、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘酸盐、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲溴化物、甲基硝酸盐、甲磺酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N- 甲基葡萄糖胺铵盐、油酸盐、双羟萘酸盐、棕榈酸盐、pantothenate、磷酸盐 / 二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、唾液酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、8- 氯茶碱盐、甲苯磺酸盐、三乙碘化物和戊酸盐。

[0037] 本发明包括化合物的前药。前药包括但不限于在体内易于转化为丁丙诺啡的丁丙诺啡功能性衍生物。选择和制备合适前药衍生物的常规程序例如描述在"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中。

[0038] 透皮剂型

[0039] 透皮剂型是递送许多活性治疗有效药剂的方便剂型,所述药剂包括但不限于镇痛药,例如阿片类镇痛药。典型的阿片类镇痛药包括但不限于芬太尼、丁丙诺啡、羟戊甲吗啡和其他高效麻醉剂。透皮剂型对于活性药剂的定时释放和持续释放尤其有用。

[0040] 透皮剂型可以分为透皮给药制品和透皮给药组合物。最常见的透皮给药制品是使用流体储存器(fluid reservoir)或药物存在于粘合剂中(drug-in-adhesive)的基质系统的扩散驱动透皮系统(透皮贴剂)。透皮给药组合物包括但不限于外用凝胶、洗液、乳膏、

经粘膜系统和装置,以及离子电渗(电扩散)递送系统。优选的是,透皮剂型是透皮贴剂。

[0041] 根据本发明使用的透皮贴剂型包括由不能透过丁丙诺啡的药理学上可接受材料制成的衬层。衬层优选充当丁丙诺啡的保护性覆盖物,还提供支撑功能。适于制备衬层的合适材料的实例是和高和低密度聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚氨酯、聚酯如聚邻苯二甲酸乙二醇酯的膜、金属箔、这些合适聚合物膜的金属箔叠片、织物,如果储库的组分由于其物理性能不能透过织物的话,等等。优选的是,用于衬层的材料是这些聚合物膜与金属箔如铝箔的叠片。衬层可以是提供所期望保护和支撑功能的任意合适厚度。合适的厚度可以是约 10- 约 200 μm 。所期望的材料和厚度对于技术人员而言将是显而易见的。

[0042] 在其他实施方案中,根据本发明使用的透皮剂型含有生物学上可接受的聚合物基体层。通常,用于形成聚合物基体的聚合物是能够形成薄壁或涂层的聚合物,药物能够以受控速率通过它们。适于包含在聚合物基体中的示例性材料的非限制性名单包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、硅氧烷、橡胶、合成的橡胶样均聚物、共聚物或嵌段共聚物、聚丙烯酸酯及其共聚物、聚氨酯、聚异丁烯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、聚甲基丙烯酸酯聚合物(水凝胶)、聚偏二氯乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、乙烯-乙烯醇共聚物、乙烯-乙烯氧基乙醇共聚物、包括硅氧烷共聚物如聚硅氧烷-聚甲基丙烯酸酯共聚物的硅氧烷、纤维素聚合物(如乙基纤维素和纤维素酯)、聚碳酸酯、聚四氟乙烯,及其混合物。包含在聚合物基体层中的示例性材料是具有常见聚二甲基硅氧烷结构的硅氧烷弹性体(如硅氧烷聚合物)。优选的硅氧烷聚合物交联,并且是药理学上或生物学上可以接受的。包含在聚合物基体层中的其他优选材料包括:硅氧烷聚合物,其是具有二甲基和/或二甲基乙烯基硅氧烷单元的可交联共聚物,可使用合适的过氧化物催化剂进行交联。还优选的是由基于苯乙烯和 1,3-二烯的嵌段共聚物(具体是线形苯乙烯-异戊二烯嵌段共聚物或苯乙烯-丁二烯嵌段共聚物)、聚异丁烯、基于丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯的聚合物组成的那些聚合物。

[0043] 聚合物基体层可以任选地包括药理学上可接受的交联剂。合适的交联剂例如包括四丙氧基硅烷。根据本发明方法使用的优选透皮递送系统包括持续所期望给药期的将剂型固定于患者皮肤的粘合层。如果剂型的粘合层不能提供持续所期望时期的粘合,例如可以通过用粘合带如橡皮膏将剂型固定于患者的皮肤,以维持剂型与皮肤的接触。

[0044] 粘合层优选包括使用本领域公知的、与所述剂型药理学上相容且优选低致敏性的任意粘合剂,如聚丙烯酸粘合聚合物、丙烯酸酯共聚物(如聚丙烯酸酯)和聚异丁烯粘合聚合物。在本发明的其他优选实施方案中,粘合剂是低致敏性且压力敏感性接触粘合剂。

[0045] 可以根据本发明使用的透皮剂型还任选包括渗透增强剂。渗透增强剂是促进丁丙诺啡的渗透和/或吸收以透过患者的皮肤并进入血流的化合物。渗透增强剂的非限制性名单包括聚乙二醇、表面活性剂等。

[0046] 作为替代方案,可以通过在敷到患者的所期望部位之后用例如封闭绷带(occlusive bandage)封闭剂型来增强丁丙诺啡的渗透。还可以通过例如夹、剃或使用脱毛剂去除敷用部位的毛发来增加渗透。另一种渗透增强方法是热。人们认为可以在透皮剂型敷用于皮肤或黏膜的至少一部分时间内在敷用部位使用诸如红外线灯的辐射热形式来增强渗透。本发明的保护范围中也包括增强丁丙诺啡渗透的其他手段,例如使用离子电渗装置。

[0047] 可以根据本发明使用的优选透皮剂型包括例如由聚酯制成的非渗透性衬层；例如由聚丙烯酸酯和含有丁丙诺啡及其他期望药用助剂如软化剂、渗透增强剂、粘度剂等组成的粘合层。

[0048] 活性剂丁丙诺啡可以包括在药物储存器中的装置、药物基质或药物 / 粘合层中。贴剂的面积和单位面积上活性剂的量决定极限剂量，本领域的普通技术人员易于确定。

[0049] 某些优选的透皮递送系统还包括储存器或基质中的软化剂。合适的软化剂包括诸如十二醇、十一醇、辛醇的高级醇，羧酸酯，其中醇成分还可以是聚乙氧基化的醇，二羧酸酯如二正丁基己二酸酯，和甘油三酸酯，尤其是辛酸 / 癸酸的中级链甘油三酸酯或椰子油。合适软化剂的其他实例是例如多价醇、乙酰丙酸、辛酸 (coprylic acid)、甘油和 1,2- 丙二醇，其也可以用聚乙二醇醚化。

[0050] 本发明的透皮递送系统也可以包括丁丙诺啡溶剂。优选的是，溶剂将丁丙诺啡溶解到足够的程度，从而避免完全的盐形成。合适溶剂的非限制性名单包括具有至少一个酸性基团的溶剂。尤其合适的是二羧酸的单酯，如戊二酸单甲酯和己二酸单甲酯。

[0051] 包括在储存器或基质中的其他药学上可接受的成分包括溶剂，例如醇，如异丙醇；如上述渗透增强剂；和粘度剂，如纤维素衍生物、天然或合成树胶，如瓜尔胶，等等。

[0052] 在替代实施方案中，透皮剂型包括可移除的保护性或保护性剥离层。可移除的保护层在敷用之前取下，可以由用于上述衬层的材料制成，只要其可以通过例如硅氧烷处理而易于移除。其他可移除的保护层例如是聚四氟乙烯、处理的纸、水铝英石、聚氯乙烯等。通常，可移除的保护层与粘合层接触，提供将粘合层的完整性维持到所希望的敷用时间的方便手段。

[0053] 根据本发明使用的透皮剂型的组合物和所用装置的类型对于本发明的方法并不关键，只要所述装置递送活性剂如丁丙诺啡持续所期望的时间，并且以所期望的流动速率和 / 或所期望的递送速率，即透皮剂型中活性剂渗入个体皮肤的速率。

[0054] 根据本发明使用的某些优选透皮剂型在 Hille 等人的美国专利 No. 5, 240, 711 (转让给 LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co.) 中进行了描述，其通过引用并入本文。这种丁丙诺啡透皮递送系统可以是具有含丁丙诺啡和任选的渗透增强剂与压敏粘合剂的不可渗透衬层的复合叠层。根据美国专利 No. 5, 240, 711 的优选透皮剂型包括：(i) 不可渗透丁丙诺啡的聚酯衬层；(ii) 聚丙烯酸酯粘合层；(iii) 隔离聚酯层；和 (iv) 含有丁丙诺啡或其盐、丁丙诺啡溶剂、软化剂和聚丙烯酸酯粘合剂的基质。丁丙诺啡溶剂可以存在或不存在于最终制剂中。其中所述的透皮递送装置包括可透过活性物质的衬层、压敏粘合性库层和任选的可移除保护层。优选的是，基质包括约 10- 约 95% (重量) 的聚合物材料，约 0.1- 约 40% (重量) 的软化剂，和约 0.1- 约 30% (重量) 的丁丙诺啡。丁丙诺啡碱或其药学上可接受盐的溶剂含量可以是约 0.1- 约 30% (重量)。

[0055] 本发明的剂型还可以包括一种或多种灭活剂。术语“灭活剂”指灭活或交联活性剂以降低透皮剂型滥用可能性的化合物。灭活剂的非限制性实例包括但不限于聚合剂、光引发剂和福尔马林。交联或聚合剂的实例包括二异氰酸酯、过氧化物、二酰亚胺、二元醇、三元醇、环氧化物、氰基丙烯酸酯和 UV 活化的单体。

[0056] 本领域中公知的任意合适的添加剂、灭活剂和剂型也可以与本发明方法组合使用。

[0057] 局部用制剂通常含有悬浮剂和任选的削泡剂。这种局部用制剂可以是液体灌药、醇溶液、外用清洗剂、清洁乳、皮肤凝胶、皮肤洗液,和乳霜或凝胶配方形式的洗发精(包括但不限于水溶液和悬液)。

[0058] 作为替代方案,丁丙诺啡可以以脂质体递送系统形式施用,所述的脂质体递送系统例如可以包括在透皮制品或透皮组合物中的小单层(unilamellar)囊泡、大单层囊泡和/或多层囊泡。脂质体可以由诸如胆固醇、十八胺或磷脂酰胆碱的各种磷脂形成。

[0059] 透皮剂型可以通过本领域公知的任意方法配制,可以根据建议施用。这些剂型在美国专利 No. 4,806,341 ;5,240,711 和 5,968,547 中进行了描述。

[0060] 施用

[0061] 本发明的单位剂型施用于术后疼痛的患者,优选人患者。在替代实施方案中,所述患者计划进行简单手术。本发明的单位剂型可以以规定的给药方案施用,以降低任何潜在毒性的同时获得最佳活性。例如,该方法涉及以包含逐渐增加丁丙诺啡剂量的一系列透皮剂型的给药方案向患者施用有效量的丁丙诺啡。优选的是,给药方案包括下列步骤:

[0062] (a) 在简单手术之前,第一种含丁丙诺啡的透皮剂型持续第一给药期;和

[0063] (b) 手术后,第二种含丁丙诺啡的透皮剂型持续第二给药期,其中第二种剂型包含与第一种剂型相比相同剂量或更高剂量的丁丙诺啡。

[0064] 在另一实施方案中,在手术之后,可以施用第三种含丁丙诺啡的透皮剂型持续第三给药期,其中第三种剂型包含与第二种剂型相比同样更高剂量的丁丙诺啡。

[0065] 在另一实施方案中,本发明可以用于更严重创伤性的手术,如大范围的整形外科手术,包括但不限于脊柱融合术、胸内手术(即狭窄修复)或骨盆手术(即经腹的子宫切除术)。

[0066] 本发明的给药方案包括手术之前的给药期。给药期是一系列透皮剂型中的一种施用于患者的时间,给药方案将由一系列透皮剂型中的每种施用的离散的给药期组成。因此,例如,手术前,患者可以佩带一系列的透皮剂型至少一天,或者在另一个实施方案中,连续三天。贴剂例如可以放置在中腋线(mid-axillary line)的第五肋间隙处。取下时,患者可以佩带第二种剂型持续另外连续3-7天,然后,如果疼痛持续,患者佩带第三种剂型再持续七天。在另一个实施方案中,给药方案的总治疗时间是7天,包括术前时间。然后该剂量可以维持无限长。如果需要增加剂量,则可以以合适间隔如每3-7天增加剂量。

[0067] 在具体的实施方案中,第一种剂型包含至多5mg的丁丙诺啡,第一给药期是至少3天;第二种剂型包含至多10mg的丁丙诺啡,第二给药期是至少3天;第三种剂型包含至多20mg的丁丙诺啡,第三给药期是2-3天。

[0068] 在另一个实施方案中,可以施用随后的剂量。例如,如果第三给药期达到了目标镇痛水平,可以重复施用新的第三种剂型持续更长的时间,其间以约每2天至每周的频率更换贴剂。如果第三给药期没有达到目标镇痛水平,可以敷用包含递增水平丁丙诺啡的随后剂型,从30mg丁丙诺啡和40mg丁丙诺啡载量开始。

[0069] 本发明的方法优选以达到患者体内丁丙诺啡血浆浓度快速增加、更优选不诱导恶心或其他副作用的方式施用。在另一个实施方案中,本发明方法实现的血浆分布如下所述,开始手术时丁丙诺啡平均血浆浓度为400-2000pg/ml(2ng/ml)或更高,这取决于患者需要。

[0070] 丁丙诺啡的剂量可以根据诸如疾病状态、个体情况、体重、性别和年龄以及给药方式的多种因素而变。根据多种因素选择预定的给药间隔或方案,所述因素包括患者物种、年龄、重量、性别和医疗条件;待治疗疾病的严重程度;所选的透皮递送系统;患者的肾和肝功能;和所用丁丙诺啡的特定形式。根据本公开内容,具有普通技术的医生或兽医将易于确定和开出有效量的所需药物,以预防、对抗或抑制病症的进程。获得产生疗效而无毒性的范围内的药物浓度的最佳决定需要基于目标部位对药物利用性动力学的治疗方案。这涉及考虑药物的吸收、分布、代谢和排泄。

[0071] 作为透皮剂型施用,本发明的组合物或剂型可以提供到本领域普通技术人员确定的任意身体部位。例如,组合物或剂型可以提供至患者的臂、腿或胸部。在对于儿童的优选实施方案中,优选放置在背部,以防止其取下透皮单元。重复剂量可以每次施用于相同部位,或不施用于相同部位。

[0072] 通常,局部用制剂含有约 0.01-约 100 重量%、优选约 3-约 80 重量%的化合物,这是基于局部用制剂的 100%总重量。通常,透皮剂型含有约 0.01-约 100 重量%、优选约 3-约 50 重量%的化合物,基于剂型中丁丙诺啡制剂的 100%总重量。

[0073] 用于本发明方法的剂型可以单独施用,或者和其他活性剂组合施用。对于和多于一种的活性剂联合治疗,在活性剂是单独的剂量制剂时,可以同时施用活性剂,或者以相互交错的时间施用它们中的每一种。当和上述其他活性剂组合施用时可以调整给药量,以达到所期望的效果。作为替代方案,这些多种活性剂的单位剂型可以单独优化和组合,以达到与单独使用其中一种活性剂相比病态减轻的协同效果。

[0074] 在示例性实施方案中,镇痛前访视时,手术前的夜里,麻醉学家对患者进行评定并考虑 BTDS 适当护理。患者当夜接受 BTDS5。第二天,患者佩带 BTDS 5 进入手术室,平衡麻醉下进行成功程序。手术后,用患者控制的静脉内 μ 激动剂阿片处理患者。如果患者每天需要 2 次以上的营救阿片剂量,以每 3 天为基础增加 BTDS。当患者能够服用口服药物时,除了仍给患者使用 BTDS 外,还给予患者非甾体类抗炎药 (NSAID, 如布洛芬) 和短时间作用的口服 μ 激动性阿片 (如羟考酮)。当患者不再需要营救药物并且医生感觉愈合完全时,预期不会疼痛,则取下 BTDS。

[0075] 药盒

[0076] 本发明还提供实施本发明的组分可以方便地以药盒形式提供的实施方案。在其最简单的实施方案中,本发明的药盒提供设定数目的设定剂量的丁丙诺啡贴剂,其中剂量根据患者的需要而设定。每个药盒将包括起始药盒,以及关于敷用和选自 BTDS5、10、30 或 40mg 的适当给药方案的说明。

[0077] 在另一个实施方案中,药盒将含有用于快速剂量递增以达到所期望术前剂量水平的给药方案。另外,剂量递增将包括选自 BTDS5、10、20、30 或 40mg 的合适给药方案。有关如何敷用贴剂、保存单位和治疗方案细节的印刷说明书也包括在内。

[0078] 本发明的优选药盒优选包括包装和印刷使用说明书,如包装或包装插页上的使用说明书,其中包括何时启动预防性治疗和何时转换为高剂量贴剂或剂型。药盒中的丁丙诺啡贴剂可以针对患者进行标记 (即颜色、天数或剂量数等)。例如,印刷说明书可以描述如何使用给药方案来治疗或预防腹泻或其他胃肠病症或疾病。

[0079] 在另一个实施方案中,药盒将包括用于处理用过的丁丙诺啡贴剂的处理容器或装

置。可以使用任意容器或装置来防止或限制贴剂内药物的潜在性滥用。本文所用的术语容器具有其最广义的含义,即盛材料的任意容器。

[0080] 本发明的范围并不受本文所述具体实施方案的限制。事实上,除了本文描述的那些之外,根据前面的说明书和附图,本发明的多种修改对于本领域的技术人员而言将是显而易见的。这些修改落在所附权利要求的范围之内。还应理解:所述数值是大约值,是为了说明而提供的。

[0081] 整篇申请中引用了专利、专利申请、出版物、常规方法等,其全部公开内容通过引用并入本文。