[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/4748 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480011558.4

[43] 公开日 2006 年 5 月 31 日

[11] 公开号 CN 1780605A

[22] 申请日 2004.3.1
[21] 申请号 200480011558.4
[30] 优先权
[32] 2003.2.28 [33] US [31] 60/450,333
[86] 国际申请 PCT/CA2004/000303 2004.3.1
[87] 国际公布 WO2004/075879 英 2004.9.10
[85] 进入国家阶段日期 2005.10.28
[71] 申请人 迪莱克斯治疗技术公司
地址 加拿大安大略
[72] 发明人 奥兰多·里卡多·亨
史蒂文·路易斯·谢弗
黛安娜·海伦·普利乌拉

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 过晓东

权利要求书 7 页 说明书 41 页 附图 22 页

[54] 发明名称

阿片类药物传递系统

[57] 摘要

本发明涉及一种在治疗或处理疼痛中用于肺部给药的阿片类药物的组合物，一种包含该组合物的肺部药物传递装置、给药该组合物的方法、包含该组合物的药盒及该组合物的应用。 所述组合物包含至少一种快速起效的阿片类药物并优选为还包括一种持续作用的阿片类药物以降低给药频率。 本发明应用阿片类药物组合物的副作用以允许患者自身限制药物的服用，从而避免毒性而获得镇痛效果。 应用药物动力学和药效学模型来确定给药的最佳药物配方和最佳参数。

1、一种用于为患者提供镇痛效果的方法中的阿片类药物组合物，所述方法包括以下步骤：

利用肺部药物传递装置连续吸入所述组合物以产生镇痛效果；以及

当获得满意的镇痛效果或副作用发作时停止吸入；

其中所述组合物包含有效量的至少一种快速起效的阿片类药物和药物学可接受的载体；每种阿片类药物的浓度和类型、以及每次吸入时从装置释放的所述组合物的量和粒径经选择以在吸入期间于所述副作用发作之前获得镇痛效果，且所述副作用的发作早于毒性发作，并因此使最大阿片类药物血浆总浓度不达到中毒水平，由此患者可利用所述副作用的发作来终止吸入以避免毒性。

2、如权利要求 1 所述的组合物，其中所述组合物通过肺部药物传递装置以 1 到 5 微米的空气动力学质量中位径释放。

3、如权利要求 2 所述的组合物，其中所述组合物通过肺部药物传递装置以 1 到 3 微米的空气动力学质量中位径释放。

4、如权利要求 3 所述的组合物，其中所述组合物通过肺部药物传递装置以 1.5 到 2 微米的空气动力学质量中位径释放。

5、如权利要求 1 至 4 任一项所述的组合物，其中在副作用发作时的最大阿片类药物血浆总浓度不低于最大阿片类药物血浆总浓度的 66%。

6、如权利要求 5 所述的组合物，其中在副作用发作时的最大阿片类药物血浆总浓度不低于最大阿片类药物血浆总浓度的 80%。

7、如权利要求 1 至 6 任一项所述的组合物，其中所述至少一种快速起效的阿片类药物选自芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼和瑞芬太尼。

8、如权利要求 7 所述的组合物，其中所述至少一种快速起效的阿片类药物选自芬太尼和阿芬太尼。

9、如权利要求 1 至 8 任一项所述的组合物，其还包含有效量的至少一种持续作用的阿片类药物以获得持续的疼痛缓解；其中所述组合物中每种阿片类药物的浓度和类型经选择以在吸入期间于所述副作用发作之前达到镇痛效果，且所述副作用的发作早于毒性发作，并因此使最大阿片类药物血浆总浓度不达到中毒水平，由此患者可利用所述副作用的发作来终止吸入以避免毒性。

10、如权利要求 9 所述的组合物，其中所述至少一种持续作用的阿片类药物选自吗啡、吗啡-6-葡糖苷酸、美沙酮、氢吗啡酮、哌替啶、包封于推迟药物在肺部表面释放的生物相容性载体中的阿片类药物、以及脂质体包封的阿片类药物。

11、如权利要求 10 所述的组合物，其中所述脂质体包封的阿片类药物为脂质体包封的芬太尼。

12、如权利要求 11 所述的组合物，其中所述至少一种持续作用的阿片类药物选自吗啡和脂质体包封的芬太尼。

13、如权利要求 11 所述的组合物，其中在所述组合物中的阿片类药物由芬太尼和脂质体包封的芬太尼组成。

14、如权利要求 13 所述的组合物，其中脂质体包封的芬太尼与芬太尼的浓度的比为 1:2 到 6:1。

15、如权利要求 14 所述的组合物，其中脂质体包封的芬太尼与芬太尼的浓度的比为 1:1 到 5:1。

16、如权利要求 15 所述的组合物，其中脂质体包封的芬太尼与芬太尼的浓度的比为 2:1 到 4:1。

17、如权利要求 16 所述的组合物，其中脂质体包封的芬太尼与芬太尼的浓度的比为约 3:1。

18、如权利要求 13 所述的阿片类药物组合物，其中阿片类药物总浓度为 250 到 1500 mcg/ml。

19、如权利要求 13 所述的阿片类药物组合物，其中包含浓度为 250 到 1500 mcg/ml 的脂质体包封的芬太尼。

20、如权利要求 13 所述的阿片类药物组合物，其中包含浓度为 100 到 750 mcg/ml 的芬太尼。

21、如权利要求 13 所述的阿片类药物组合物，其中阿片类药物总浓度约为 500 mcg/ml，芬太尼浓度约为 200 mcg/ml，并且脂质体包封的芬太尼浓度约为 300 mcg/ml。

22、如权利要求 13 所述的组合物，其中芬太尼的浓度以及从装置中释放的所述组合物的量和粒径经选择以使得 4 至 50 mcg/min 的芬太尼在吸入期间沉积在肺部。

23、如权利要求 22 所述的组合物，其中芬太尼的浓度以及从装置中释放的所述组合物的量和粒径经选择以使得 10 到 20 mcg/min 的芬太尼在吸入期间沉积在肺部。

24、如权利要求 23 所述的组合物，其中芬太尼的浓度以及从装置中释放的所述组合物的量和粒径经选择以使得约 15 mcg/min 的芬太尼在吸入期间沉积在肺部。

25、如权利要求 13 所述的组合物，其中脂质体包封的芬太尼的浓度以及从装置中释放的所述组合物的量和粒径经选择以使得 5 至 150 mcg/min 的脂质体包封的芬太尼在吸入期间沉积在肺部。

26、如权利要求 25 所述的组合物，其中脂质体包封的芬太尼的浓度以及从装置中释放的所述组合物的量和粒径经选择以使得 10 到 90 mcg/min 的脂质体包封的芬太尼在吸入期间沉积在肺部。

27、如权利要求 26 所述的组合物，其中脂质体包封的芬太尼的浓度以及从装置中释放的所述组合物的量和粒径经选择以使得 15 到 60 mcg/min 的脂质体包封的芬太尼在吸入期间沉积在肺部。

28、如权利要求 27 所述的组合物，其中脂质体包封的芬太尼的浓度以及从装置中释放的所述组合物的量和粒径经选择以使得 20 到 45 mcg/min 的脂质体包封的芬太尼在吸入期间沉积在肺部。

29、如权利要求 10 所述的组合物，其中所述组合物中的阿片类药物由阿芬太尼和吗啡组成。

30、如权利要求 29 所述的组合物，其包括浓度为 300 至 6700 mcg/ml 的阿芬太尼。

31、如权利要求 29 所述的组合物，其中阿芬太尼的浓度和从装置中释放的所述组合物的量和粒径经选择以使得 100 至 500 mcg/min 的阿芬太尼在吸入期间沉积在肺部。

32、如权利要求 31 所述的组合物，其中阿芬太尼的浓度和从装置中释放的所述组合物的量和粒径经选择以使得约 250 mcg/min 的阿芬太尼在吸入期间沉积在肺部。

33、如权利要求 29 所述的组合物，其中包含浓度为 650 至 13350 mcg/min 的吗啡。

34、如权利要求 29 所述的组合物，其中吗啡的浓度和从装置中释放的所述组合物的量和粒径经选择以使得 100 至 2000 mcg/min 的吗啡在吸入期间沉积在肺部。

35、如权利要求 34 所述的组合物，其中吗啡的浓度和从装置中释放的所述组合物的量和粒径经选择以使得 200 到 1000 mcg/min 的吗啡在吸入期间沉积在肺部。

36、如权利要求 35 所述的组合物，其中吗啡的浓度和从装置中释放的所述组合物的量和粒径经选择以使得约 500 mcg/min 的吗啡在吸入期间沉积在肺部。

37、一种给药阿片类药物组合物以向患者提供镇痛效果的方法，其包括以下步骤：

利用肺部药物传递装置连续吸入所述组合物以产生镇痛效果；以及

当获得满意的镇痛效果或副作用发作时停止吸入；

其中所述组合物包含有效量的至少一种快速起效的阿片类药物和药物学可接受的载体；每种阿片类药物的浓度和类型、每次吸入时从装置释放的所述组合物的量和粒径经选择以在吸入期间于所述副作用发作之前获得镇痛效果，且所述副作用的发作早于毒性发作，并因此使最大阿片类药物血浆总浓度不达到中毒水平，由此患者可利用所述副作用的发作来终止吸入以避免毒性。

38、如权利要求 37 所述的方法，其中所述肺部药物传递装置包括：

一种容纳所述组合物的容器；

使所述组合物形成用于向患者给药的 1 至 5 微米空气动力学质量中位径的微粒的手段；

组合物释放所通过的出口；以及

通过所述出口释放所述组合物的手段；

其中该装置适于仅通过患者有意识的操作来释放所述组合物。

39、一种肺部药物传递装置，其包括：

一种容纳有组合物的容器，所述组合物包含有效量的至少一种快速起效的阿片类药物和药物学可接受的载体；

使所述组合物形成用于向患者给药的 1 至 5 微米空气动力学质量中位径的微粒的手段；

组合物释放所通过的出口；以及

通过所述出口释放所述组合物的手段；

其中所述装置适于仅通过患者有意识的操作来释放所述组合物；并且每种阿片类药物的浓度和类型、每次吸入时从装置释放的所述组合物的量和粒径经选择以使在吸入期间于所述副作用发作之前获得镇痛效果，且所述副作用的发作早于毒性发作，并因此使最大阿片类药物血浆总浓度不达到中毒水平，由此患者可利用所述副作用的发作来终止吸入以避免毒性。

40、如权利要求 39 所述的装置，其还包括用于将所述组合物的释放速率限制在所选择的阈值以下的传递速率控制手段。

41、如权利要求 39 或 40 所述的装置，其中所述装置重量为 250 到 2500 克。

42、如权利要求 39 到 41 任一项所述的装置，其中所述出口包括必须由患者的嘴唇来密封以释放所述组合物的开口。

43、如权利要求 39 到 42 任一项所述的装置，其中所述释放手段为由呼吸驱动。

44、一种阿片类药物的药盒，其包含：

一种包括容器的肺部药物传递装置；使容纳于该容器中的组合物形成适于向患者给药的 1 至 5 微米空气动力学质量中位径的微粒的手段；组合物释放所通过的出口；以及通过所述出口释放所述组合物的手段；其中该装置适于仅通过患者有意识的操作来释放所述组合物；

容纳于容器中或由容器接收的阿片类药物组合物，所述组合物包含有效量的至少一种快速起效的阿片类药物和药物学可接受的载体；每种阿片类药物的浓度和类型、每次吸入时从装置释放的所述组合物的量和粒径经选择以使在吸入期间于所述副作用发作之前获得镇痛效果，且所述副作用的发作早于毒性发作，并因此使最大阿片类药物血浆总浓度不达到中毒水平，由此患者可利用所述副作用的发作来终止吸入以避免毒性；以及

使用所述药盒的说明书，其包括下列步骤：利用肺部药物传递装置持续吸入所述组合物以产生镇痛效果；以及当获得满意的镇痛效果或在副作用发作时停止吸入。

45、如权利要求 44 所述的药盒，其中所述说明书还包括给药前用所述阿片类药物组合物填充所述装置的步骤。

46、如权利要求 1 到 36 任一项所述的组合物在制备为患者提供镇痛效果的药物中的应用。

47、如权利要求 1 到 36 任一项所述的组合物在为患者提供镇痛效果中的应用。

阿片类药物传递系统

技术领域

本发明涉及药物制剂及其给药方法，更具体而言，涉及基于阿片类药物的镇痛剂及其给药方法。

背景技术

阿片类药物属于现存最古老的药物，并且仍为治疗疼痛的主要方法。最初的阿片类药物是鸦片（opium），其源自罂粟植物。“鸦片剂”为鸦片的天然衍生物，并且包括吗啡、美沙酮和海洛因。“阿片类药物”是一大类药物，它包括鸦片、鸦片剂以及与鸦片具有相同药理作用的合成药物。常用的合成阿片类药物包括哌替啶、芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼和瑞芬太尼。

据认为，阿片类药物是通过与脊髓、大脑和外周组织的μ受体结合而发挥其作用。与μ受体的结合产生多种多样的药理作用，包括治疗作用如镇痛，根据情况不同被认为是副作用或是治疗作用的作用，包括镇静和肠蠕动减少，副作用如恶心、呕吐、尿潴留、瘙痒、呼吸抑制、成瘾，以及毒性如严重呼吸抑制、意识丧失和死亡。

阿片类药物在许多方面彼此不同，包括其传递途径、物理化学成分、药物吸收率、药物动力学及其药效学。阿片类药物传递的非侵入性途径包括口服、直肠、透皮、透粘膜以及通过吸入。阿片类药物传递的侵入性途径包括静脉内、肌肉内、硬膜外、脊髓以及通过注射进入关节。当静脉注射时，一些阿片类药物迅速进入大脑和脊髓，从而药物作用起效迅速（如阿芬太尼和瑞芬太尼），而另一些阿片类药物在作用部位缓慢吸收，从而药物作用起效很慢（如吗啡）。类似地，一些阿片类药物由于代

谢很快从而药物作用很短暂（如瑞芬太尼），而另一些阿片类药物可能代谢很缓慢从而作用延长（如美沙酮）。在药效学方面，阿片类药物的效力几乎覆盖 5 个等级，从特别强效的阿片类药物如卡芬太尼和埃托啡（两者都用于使大象晕眩）到相对低效的药物如美沙酮和吗啡。阿片类药物的等价效能（equivalent potencies）（以“治疗等效比（therapeutic equivalence ratio）”衡量）在文献中已充分确立，并且经常在患者的治疗方案从一种阿片类药物变换到另一种时使用。

尽管存在这些差别，所有的阿片类药物在既产生深度镇痛效果又产生可能致命的缺氧的深度毒性方面具有相同的潜力。由于缺氧的危险，医生们难以使用适当剂量的阿片类药物来治疗急性和慢性疼痛。因此，疼痛可得到较好控制的无数患者接受的阿片类药物剂量不足。相反，尽管卫生保健团体采用可理解的谨慎方法来治疗疼痛，但每年仍有许多患者死于阿片类药物诱导的呼吸抑制。

疼痛具有高度可变性和高度主观性。不同的患者对阿片类药物的反应不同。因此，不同患者需要不同剂量的镇痛剂来治疗其疼痛。由此，允许患者改变他们接受的镇痛剂的量成为需要。

为了更好地调节患者的阿片类药物剂量，已经尝试引入“患者自控式镇痛”（“PCA”）（Ballantyne JC 等，Postoperative patient-controlled analgesia：Meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth* 1993: 5: 182-193.）。使用 PCA 系统，患者必须清醒，并在给药之前必须激活一种传递装置来接受更多的阿片类药物。如果患者服用阿片类药物过量，那么患者将变得失去知觉而不再要求额外的药物。这种方式中，PCA 系统利用阿片类药物镇静的副作用来限制所给阿片类药物的量。PCA 系统的一个难点在于，患者需求后快速注射药物（代表性地，药物给药时间范围在 1 分钟以内），但由于 PCA 系统中最常用的药物为吗啡，它是一种从血浆缓慢转移至作用部位的药物——这导致在患者要求药物和药物镇痛作用之间产生滞后。作为这种滞后的结果，患者通常在第一

次注射的阿片类药物作用水平仍在上升时而要求再一次（或第三次）药物剂量。PCA 系统包括一个“锁定（lockout）”期（通常为 5 分钟），这有助于防止患者在阿片类药物的药物作用仍在增强时给药更多的阿片类药物。锁定期通常是由卫生保健提供者控制、明确规定或进行安排，并且已有许多实例中因使用者过失或锁定期规划中的疏忽而导致患者死亡。由于它削弱了患者对定量给药的控制，患者也经常因锁定而感到沮丧。PCA 的其它缺点包括侵入性非胃肠道（静脉内）给药以及昂贵的输液泵，从而限制了 PCA 仅能用于住院患者（institutionalized patient）。

为更好地调节患者的阿片类药物的剂量，另一种尝试为在分娩期间以一氧化二氮自身给药。在收缩期由患者将一氧化二氮面罩持于面部，当获得足够的镇痛效果时，将其由面部拿开。然而，由于利用这种给药系统一氧化二氮的过量使用并非十分重要，这种装置是对镇痛作用的滴定（titration），而不用作安全装置。此外，一氧化二氮是一种气体，它需要沉重的钢罐来储存并需要复杂的传递系统来给药。因此，一氧化二氮的使用主要限于医院，不适用于非卧床患者。一氧化二氮的另一个潜在问题涉及其低效性，以及因此必需给予在氧气中高浓度（大于 50%）的一氧化二氮，而这有可能是低氧性混合物。

本发明探索利用阿片类药物的两种生理反应：镇静和呼吸抑制来限制患者所接受的阿片类药物的总剂量。通过这种方式，本发明探索增加阿片类药物传递的安全性，使之超过 PCA 或其它现有的阿片类药物给药方法当前所达到的安全性，这些现有给药方法仅利用一种副作用来限制患者免受危险的高水平的阿片类药物作用。本发明也由于无需当前 PCA 系统中所需要的 “锁定”期并消除了其中可能存在的患者沮丧或使用者过失而改善了对镇静的利用。

发明内容

因此，本发明第一方面提供一种用于为患者提供镇痛效果的方法中的阿片类药物组合物，该方法包括以下步骤：

利用肺部药物传递装置连续吸入所述组合物以产生镇痛效果；以及

当获得满意的镇痛效果或副作用发作时停止吸入；

其中所述组合物包含有效量的至少一种快速起效的阿片类药物和药物学可接受的载体；每种阿片类药物的浓度和类型、每次吸入从装置释放的所述组合物的量和粒径经选择从而使得在吸入期间于所述副作用发作之前达到镇痛效果，且所述副作用的发作早于毒性发作，并因此使最大总阿片类药物血浆总浓度不达到中毒水平，由此患者可利用所述副作用的发作来终止吸入以避免毒性。

每种阿片类药物的浓度应使得在副作用发作之前且远在毒性之前至少一种阿片类药物以递增和渐进的方式进入患者机体，从而获得镇痛效果。任何适用于肺部给药组合物的常规稀释剂均可使用，如盐水或灭菌水。应意识到，该浓度应基于其它参数来调节，包括所使用的肺部传递装置的类型，以及，特别是，在每次吸入时装置所释放（dispense）的组合物的量以及所释放的组合物的粒径（以"空气动力学质量中位径（mass medium aerodynamic diameter）"表示）。

为使所述组合物是可生物利用的（即在肺中沉积），该组合物应通过肺部药物传递装置以 1 到 5 微米、或 1 到 3 微米、或 1.5 到 2 微米的空气动力学质量中位径释放。

为了避免终止吸入后的毒性，在副作用发作时的最大总阿片类药物血浆浓度优选为不低于最大总阿片类药物血浆浓度的 66%，更优选为不低于最大总阿片类药物血浆浓度的 80%。

快速起效的阿片类药物可选自芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼和瑞芬太尼，并优选为芬太尼和阿芬太尼。当作为单一快速起效的阿片类药物使用时，舒芬太尼的剂量范围为 1.7 至 100 mcg/ml，而瑞芬太尼的剂量范围为 3.3 至 3300 mcg/ml。

为减少给药次数，所述阿片类药物组合物可包含有效量的至少一种持续作用（sustained-effect）阿片类药物来提供持续的疼痛减缓。应意识

到，必须调节持续作用阿片类药物和快速起效的阿片类药物的相对浓度，以使该组合物仍达到其预期的效果，即在产生镇痛效果之后、血浆中的阿片类药物达到中毒水平之前产生至少一种副作用，并避免在终止吸入后达到中毒水平。在包含快速起效和持续作用阿片类药物的混合组合物中，快速起效的阿片类药物用于限制两种药物的剂量在能引起毒性的剂量之下。

持续作用阿片类药物可选自吗啡、吗啡-6-葡糖苷酸、美沙酮、氢吗啡酮、哌替啶、一种包封于生物相容性载体之中以推迟药物在肺部表面释放的阿片类药物（如本领域中所熟知）、以及一种脂质体包封的阿片类药物(如脂质体包封的芬太尼)。吗啡-6-葡糖苷酸可以3.3至3300 mg/ml的浓度存在，美沙酮的浓度可为0.3 至33 mg/ml，氢吗啡酮的浓度可为0.03至7 mg/ml，哌替啶的浓度可为1.7至170 mg/ml。

根据组合物中阿片类药物的不同，所有持续作用阿片类药物的浓度与所有快速起效的阿片类药物的浓度的比值将有所不同。一种既可产生快速起效又可产生持续镇痛作用的优选组合物为其中阿片类药物由芬太尼和脂质体包封的芬太尼组成的组合物。脂质体包封的芬太尼与芬太尼的浓度比可为1:2至6:1，或1:1至5:1，或2:1至4:1，或约3:1。此外，总阿片类药物的浓度可为250至1500 mcg/ml。

所述脂质体包封的芬太尼的浓度可为3.3至3300、或250至1500、或267至330、或100至750 mcg/ml。总阿片类药物的浓度可为约500 mcg/ml，芬太尼浓度为约200 mcg/ml，而脂质体包封的芬太尼的浓度为约300 mcg/ml。

可对芬太尼的浓度、以及从装置中释放的组合物的量和粒径加以选择，从而使4至50、或10至20、或约15 mcg/min的芬太尼在吸入期间沉积在肺部。

可对脂质体包封的芬太尼的浓度、以及从装置中释放的组合物的量和粒径加以选择，从而使 5 至 150、或 10 至 90、或 15 至 60、或 20 至 45 mcg/min 的脂质体包封的芬太尼在吸入期间沉积在肺部。

在另一具体实施方案中，所述组合物中的阿片类药物可由阿芬太尼和吗啡组成。阿芬太尼的浓度可为 300 至 6700 mcg/ml。此外，可对阿芬太尼的浓度和从装置中释放的组合物的量和粒径加以选择，从而使 100 至 500，或约 250 mcg/min 的阿芬太尼在吸入期间沉积在肺部。吗啡的浓度可为 650 至 13350 或 0.3 至 33 mg/ml。同样，可对吗啡的浓度和从装置中释放的组合物的量和粒径加以选择，以使 100 至 2000，或 200 至 1000，或约 500 mcg/min 的吗啡在吸入期间沉积在肺部。

本发明的第二方面提供一种向患者给药阿片类药物组合物以提供镇痛效果的方法，其包括以下步骤：

利用肺部药物传递装置连续吸入所述组合物以产生镇痛效果；以及

当获得满意的镇痛效果或在副作用发作时停止吸入；

其中所述组合物包含有效量的至少一种快速起效的阿片类药物和药物学可接受的载体；每种阿片类药物的浓度和类型、每次吸入时从装置释放的所述组合物的量和粒径经选择从而使得在吸入期间在所述副作用发作之前获得镇痛效果，且所述副作用的发作早于毒性发作，并从而使最大阿片类药物总血浆浓度不达到中毒水平，由此患者可利用所述副作用的发作来终止吸入以避免毒性。

所述肺部药物传递装置可包括：

一种容纳所述组合物的容器；

使所述组合物形成用于向患者传递的具有 1 至 5 微米的空气动力学质量中位径的微粒的手段；

组合物释放所通过的出口；以及

通过所述出口释放所述组合物的手段；

其中该装置适于仅通过患者有意识的操作（exercise of conscious effort）来释放所述组合物。

副作用（如呼吸抑制和/或镇静）发作的时间因患者而不同，并将取决于各种因素如所用的阿片类药物、其浓度、相对的量以及粒径。例如，发作可能出现于开始吸入后的3-15分钟，且副作用会在患者停止吸入该组合物（即在剂量结束时）后的1-2分钟内达到峰值。典型地，患者将在副作用发作之前约2至20分钟期间以正常的吸入速率吸入该组合物。类似地，剂量结束后至达到最大血浆浓度的时间也基于包括上述参数的各种参数而改变。例如，在剂量结束后的0至5分钟内可达到最大血浆浓度。正常吸入速率典型地低于每分钟20次，更常见为每分钟5至15次呼吸。

本发明的第三方面提供一种肺部药物传递装置，其包括：

一种容纳组合物的容器，其中所述组合物包含有效量的至少一种快速起效的阿片类药物和药物学可接受的载体；

使所述组合物形成用于向患者传递的具有从1至5微米的空气动力学质量中位径的微粒的手段；

所述组合物释放所通过的出口；以及

通过所述出口释放所述组合物的手段；

其中该装置适于仅通过患者有意识的操作来释放所述组合物；并且可对每种阿片类药物的浓度和类型、每次吸入时从装置释放的所述组合物的量和粒径进行选择，从而在吸入期间，在副作用发作之前达到镇痛效果，并且所述副作用的发作早于毒性发作，并因此使最大总阿片类药物血浆浓度不达到中毒水平，由此患者可利用所述副作用的发作来终止吸入以避免毒性。需要患者有意识的努力来开动的装置的实例包括那些具有必须人为地施用一定的压力按下的按钮的装置以及由呼吸驱动的（breath actuated）装置。

该装置还可包括机械或电子的传递速率控制手段，其用于将所述组合物的释放速率限制在选定的阈值以下从而可实现本发明目标。该传递速率控制手段可包括用于衡量呼吸抑制的装置，并根据该信息来限制释放速率。呼吸抑制可通过呼吸率、吸气力或患者末潮二氧化碳值来衡量。

该装置重量可为 250 到 2500 克，并且可以设计为其重量可基于个体患者进行调节。此外，可将出口设计为在患者不完全清醒的情况下难以固定在患者口中。例如，所述出口可包括必须通过患者的嘴唇来密封以使所述组合物得以释放的开口。这样，副作用如镇静和呼吸抑制的发作可阻碍所述组合物的持续给药。

根据第四方面，本发明还提供一种阿片类药物的药盒（administration kit），其包括：

一种包括容器的肺部药物传递装置；使容纳于该容器中的组合物形成用于向患者传递的具有 1 至 5 微米的空气动力学质量中位径的微粒的手段；组合物释放所通过的出口；以及通过所述出口释放所述组合物的手段；其中所述装置适于仅通过患者有意识的操作来释放所述组合物；以及

容纳于所述容器中或由容器接收的阿片类药物组合物，所述组合物包含有效量的至少一种快速起效的阿片类药物和药物学可接受的载体；每种阿片类药物的浓度和类型、每次吸入从装置释放的所述组合物的量和粒径经选择从而使得在吸入期间于副作用发作之前获得镇痛效果，且所述副作用的发作早于毒性发作，并从而使最大总阿片类药物血浆浓度不达到中毒水平，由此患者可利用所述副作用的发作来终止吸入以避免毒性；以及

使用所述药盒的说明书，其包括下列步骤：利用肺部药物传递装置持续吸入所述组合物以产生镇痛效果；以及当获得满意的镇痛效果或在副作用发作时停止吸入。该药盒可包括必须在给药之前填充阿片类药物组合物的空装置。因此，该说明书可包括预先填充容器的步骤。

本发明的其他方面提供该组合物在向患者提供镇痛效果以及在制备用于向患者提供镇痛效果的药物中的应用。

可根据本发明给药的药物组合物和参数可由本领域技术人员基于已知的药理学数据以及于此描述的药物动力学和药效学模型来确定。这些模型旨在确保在副作用发作之前实现镇痛效果，且该副作用的发作远先于毒性出现，并且确保一旦患者停止吸入组合物，血浆中的总阿片类药物浓度不会继续升高至中毒水平。

附图说明

图 1 所示为代表计算机模拟镇静模型的流程图。

图 2 所示为代表计算机模拟呼吸抑制模型的流程图。

图 3 所示为代表计算机模拟吸入装置模型的流程图。

图 4 所示为代表计算机模拟通过肺部途径向患者给药的阿片类药物的药物动力学特征测定（pharmacokinetics profiling）模型的流程图。

图 5 所示为代表单一阿片类药物给药的药物动力学 Stella™ 计算机模拟流程图。

图 6 所示为表现为吸入装置中以及患者肺部的阿片类药物的量的时间曲线的图 5 的 Stella™ 计算机模拟的输出图(呼吸抑制和镇静模型被关闭（disabled））。

图 7 所示为图 5 的 Stella™ 计算机模拟中呼吸抑制时间曲线图(呼吸抑制和镇静模型被关闭）。

图 8 所示为图 5 的 Stella™ 计算机模拟中吸入装置及患者肺部的阿片类药物量的时间曲线图（呼吸抑制模型开启、镇静模型被关闭）。

图 9 所示为图 5 的 Stella™ 计算机模拟中的呼吸抑制的时间曲线图（呼吸抑制模型开启、镇静模型被关闭）。

图 10 所示为图 5 的 Stella™ 计算机模拟中在吸入装置及患者肺部的阿片类药物的量的时间曲线图（呼吸抑制和镇静模型开启）。

图 11 所示为图 5 的 Stella™ 计算机模拟中呼吸抑制的时间曲线图（呼吸抑制和镇静模型开启）。

图 12 所示为代表两种阿片类药物给药的计算机模拟模型的流程图。

图 13 所示为代表两种阿片类药物给药的药物动力学 Stella™ 计算机模拟的流程图。

图 14 所示为表现为吸入装置及患者肺部中阿片类药物的总量的时间曲线的图 13 的 Stella™ 计算机模拟的输出图（呼吸抑制和镇静模型开启）。

图 15 所示为图 13 的 Stella™ 计算机模拟中在作用部位的每种阿片类药物的浓度及总阿片类药物浓度的时间曲线图（呼吸抑制和镇静模型开启）。

图 16 所示为在图 13 的 Stella™ 计算机模拟中在阿片类药物传递期间及之后呼吸抑制的时间曲线图（呼吸抑制和镇静模型开启）。

图 17 所示为代表两种阿片类药物给药的药物动力学 Stella™ 计算机模拟流程图，其中所给药的两种阿片类药物为阿芬太尼和吗啡。

图 18 所示为在图 17 的 Stella™ 计算机模拟中阿芬太尼、吗啡和结合阿片类药物在作用部位的浓度的时间曲线图（呼吸抑制和镇静模型开启）。

图 19 所示为在图 17 的 Stella™ 计算机模拟中呼吸抑制的时间曲线图（呼吸抑制和镇静模型开启）。

图 20 所示为给药阿片类药物的患者血浆中阿片类药物的最大浓度对剂量结束时血浆中阿片类药物的浓度的图。图 20A 所示为通过肺部途径以芬太尼和脂质体包封的芬太尼联合给药的患者。图 20B 所示为以芬太尼静脉内给药的患者。

图 21 所示为以芬太尼和脂质体包封的芬太尼通过肺部途径联合给药的患者副作用和毒性作用的副作用 / 毒性作用发作时间对剂量结束时间的图。

图 22 所示为副作用与毒性作用的统计学相关表。

具体实施方式

在本申请中，以下术语具有下述含义：

“镇痛作用”或“镇痛效果”是指因药物作用引起的疼痛减轻。

“药物传递特征”是指在药物作用部位随时间变化的药物浓度，它是由向患者给药的药物的量和速率以及关联吸入剂量与肺部、血浆及药物作用部位浓度的药物动力学确定。

“缺氧”是阿片类药物给药的毒性作用，并在本申请中被定义为血氧浓度减少至低于 90％的饱和度。

“呼吸抑制”是指空气进入肺部的速率、潮气量（tidal volume）和/或流速降低。呼吸抑制可表现为头昏、呼吸短促、或呼吸频率减慢。“阿片类药物诱导的呼吸抑制”是指由阿片类药物在药物作用部位的作用引起的呼吸抑制。

“镇静”是指由阿片类药物引起的注意力、精神意识、集中力、以及意识状态降低，并表现为体力下降（肌肉疲劳）、自发性活动缺乏、嗜睡（lethargy）、倦睡（drowsiness）、及睡眠。“阿片类药物诱导的镇静”是指由阿片类药物在药物作用部位的作用引起的镇静。

当用于描述某一药物组合物时，“快速起效”是指在血浆阿片类药物浓度升高之后迅速表现镇痛效果的组合物。“快速起效的阿片类药物”是给药 5 分钟内就具有镇痛作用的阿片类药物。

“持续作用”是指具有可在几小时内持续具有镇痛作用的组合物。“持续作用的阿片类药物”是指具有能在 2 小时内持续的镇痛作用的阿片类药物。

“副作用”是指阿片类药物具有的非镇痛或非毒性作用。例如，严重的呼吸抑制为阿片类药物毒性的实例，但认为轻度呼吸抑制和镇静不是阿片类药物的毒性症状，而是阿片类药物的副作用。

“作用部位”是指患者体内药物作用的实际部位或假想部位。“作用部位”可以是身体的隔室，如大脑、肝脏、或脾脏，或者可以是基于相关性和药物动力学模型的理论上的且未知的部位。例如，已知阿片类药物部分地在脊髓的脊髓胶状质中发挥其镇痛作用，因而这是阿片类药物镇痛作用的部位之一。阿片类药物在作用部位的浓度可通过直接测定，或通过利用药物动力学和药效学模型来确定。

“有效的量”是指达到镇痛作用所需的药物的量。

“空气动力学质量中位径”是指较小(或较大)直径的微粒中包含所有颗粒的累积质量的一半的悬浮颗粒（aerosol）的空气动力学直径，其中空气动力学直径定义为与所测定的微粒具有相同重力沉降速度的单位密度的球体的直径。

“呼吸率”是指单位时间呼吸的次数。

“效应滴定（titration to effect）”是指给药阿片类药物直至患者感觉到满意的镇痛效果，然后停止阿片类药物的给药。

“副作用滴定（titration to side effect）”是指给药阿片类药物直至感觉到副作用，然后停止给药。给药的停止可以是自发的（例如，当患者开始感到嗜睡、头昏或呼吸短促时指示患者停止阿片类药物的给药）或非自发的（例如，当患者因呼吸抑制或镇静不能再吸入有效剂量的阿片类药物时）。

术语“中毒”、“毒性”、“毒性作用”和“阿片类药物毒性”是指使患者有死亡危险的阿片类药物作用。例如，阿片类药物通常产生中等程度的呼吸抑制，这很少对患者造成危险。这并不被认为是阿片类药物毒性的实例。然而，严重的呼吸抑制造成缺氧、意识丧失和死亡的危险。因此，严重的呼吸抑制是阿片类药物毒性的实例，然而，轻度的呼吸抑制不能被认为是阿片类药物毒性的症兆。

本发明可用于自身给药阿片类药物的患者。本发明利用阿片类药物的副作用来自身调节向患者给药的阿片类药物的量，由此调节剂量以满足患者的镇痛需要，同时避免毒性和死亡。

本发明的使用从患者感知到疼痛开始。有多种治疗轻度至中度疼痛的药征，但阿片类药物是治疗严重疼痛的主要方式。随着严重的疼痛，患者或患者的卫生保健提供者将装有液体溶液或乳剂形式的阿片类药物的事先填充的小瓶打开。将液体加入到喷雾器中。

然后将喷雾器放入嘴中，用手使其于该处维持。喷雾器不能用绷带缚于脸部，因为这妨碍自身限制性装置的工作。

随着每次呼吸，喷雾器以气雾剂形式释放少量的液体阿片类药物。该气雾剂通过患者的口腔进入雾化阿片类药物沉积的气管和肺。

贯穿本专利申请，喷雾器也称之为吸入器或气雾剂肺部药物传递装置。吸入器是指喷雾器或与压缩空气或氧气源相结合的喷雾器或其它任意用于通过肺部给药的气雾剂产生装置。气雾剂肺部药物传递装置是指可将物质雾化以传递进入肺部的任意装置。在本领域有多种喷雾器技术已知且可利用。

阿片类药物药物作用的起效速率被认为是由阿片类药物进入肺部的速度及阿片类药物穿过血脑屏障的速率决定。某些阿片类药物，如阿芬太尼和瑞芬太尼，能很快穿过血脑屏障，因此药物作用的起效非常迅速。其它阿片类药物如吗啡和吗啡-6-葡糖苷酸非常缓慢地穿过血脑屏障，从而产生起效缓慢但持久的作用。

当阿片类药物穿过血脑屏障时，其开始在药物作用部位发挥作用。虽然在某些情况下，患者可能通常由于阿片类药物浓度的升高而感觉到不同的作用，所感觉到的作用依次为镇痛作用、副作用和毒性作用。

呼吸抑制是由阿片类药物（抑制换气）和二氧化碳（增加换气）的相反作用来上下调节。这出现在下列反馈回路中：阿片类药物最初将抑制换气。由于患者不能呼出同样多的二氧化碳，患者血中的二氧化碳水

平将会升高。随二氧化碳水平升高，其将刺激换气，从而部分抵消阿片类药物诱导的呼吸抑制。阿片类药物诱导的呼吸抑制必须足够迅速的产生，从而当患者吸入阿片类药物时就出现，由此用以限制阿片类药物的吸入量。然而，也不必那么快就产生以致于在二氧化碳水平有机会升高并抵消阿片类药物诱导的呼吸抑制之前将患者置于毒性作用的危险中。

患者每分钟吸入的阿片类药物的量与每分钟内的换气成比例。当换气减弱时，阿片类药物传递到肺部的速率会按比例减少。这样，传递速率因呼吸抑制而减慢，使患者自身给药中毒剂量的阿片类药物的能力减弱。因呼吸抑制引起的阿片类药物的缓慢摄取造成有可能通过镇静作用起效而导致药物传递完全停止。

由于阿片类药物发挥其镇痛作用，患者部分由于其疼痛减轻，部分由于阿片类药物的副作用而变得镇静。当患者的镇静作用加强时，则很难将装置固定在口中，维持以唇密封，及通过该装置呼吸以给药更多的阿片类药物。患者开始改为通过鼻子或通过嘴但环绕喷雾器的吹口来呼吸。随着镇静的加强，手臂下垂而远离通气口，将该装置从嘴中去除。通过有意使该装置沉重或通过向该装置添加重物而鼓励在较低水平的镇静作用下使手臂下垂。该装置的重量可根据个别患者在镇静前的力量来调整。

由于阿片类药物的副作用典型地发生在较低的阿片类药物浓度（与阿片类药物毒性作用相比）下，已经建立一种安全的、患者自身限制性的阿片类药物给药方式，它以足够慢的速度通过肺部给药阿片类药物（或阿片类药物组合）以酌留副作用发作和毒性作用发作之间的时间间隔。该速率必须足够慢（与阿片类药物起效的速率相比）以允许副作用在给药时发作。

在有关本发明的临床研究中，指挥健康受试者在 2－20 分钟内吸入由快速起效的游离芬太尼和持续作用的脂质体包封的芬太尼组成的芬太尼组合物。在本项研究中，若干受试者尝试自身限制剂量并需要外部援

助以获取全部剂量。一些受试者因为阿片类药物诱导的呼吸抑制而自身限制了剂量，随着呼吸率的降低而减少了药物吸入量。另一些受试者因镇静以及不能将该所述装置固定在嘴上以继续吸入芬太尼从而自身限制了剂量。一些受试者表现出两种副作用。该试验证明，事实上在给药毒性水平的芬太尼之前，患者将在下列情况下自身限制芬太尼通过肺部途径的给药：1）药物用于在预期长度的时间段内（如 2-20 分钟）吸入，2）当药物正给药时（及毒性剂量给药之前）出现阿片类药物诱导的呼吸抑制，和 / 或 3）当药物正给药时（以及毒性剂量给药之前）出现镇静作用。我们已发现可通过相应地设计向患者给药阿片类药物的速率来控制这些因素。

该阿片类药物组合物优选为在 2-20 分钟内给药。在 2-20 分钟内给药的阿片类药物的总量将取决于若干因素，包括所传递的阿片类药物的种类或阿片类药物的组合、以及所吸入的微粒的空气动力学质量中位径（MMED）。该给药期产生受给药速率影响的发作速率，并使患者能够通过呼吸抑制和镇静的发作非自发性地自身限制剂量。我们已发现，对于阿芬太尼 / 吗啡复方药物，100-500 mcg/min 范围的阿芬太尼和 200-1000 mcg/min 的吗啡为最佳（当药物传递至患者肺部时测定（“可全身利用的药物”））。

对于游离的和脂质体包封的芬太尼组合物，我们已发现可全身利用的药物的水平在游离芬太尼为 5-50 mcg/min 以及脂质体包封的芬太尼为 15-150 mcg/min 时为最佳。我们发现具有 1-5 微米 MMED 的雾状微粒典型地具有约 20%的生物利用度，这意味着由喷雾器流出的最佳药物量应为介于 25-250 mcg/min 的游离芬太尼和 75-750 mcg/min 的微粒体包封的芬太尼。本发明现有的优选具体实施方案包括由吸入器流出的药物量为 75 mcg/min 游离芬太尼和 250 mcg/min 脂质体包封的芬太尼。

对于其它阿片类药物组合物，我们预期可全身利用的药物的治疗学等效速率具有相似的优势。

在含有至少一种迅速起效的阿片类药物和至少一种持续作用的阿片类药物的多种阿片类药物的组合物中，为了预防阿片类药物的作用峰值比患者停止给药时的浓度更强，根据治疗等效性，我们预期所给药的持续作用的阿片类药物与快速起效的阿片类药物的比例应小于 1:1。

影响阿片类药物给药速率的另一个因素为患者的呼吸率。我们发现每分钟 10－15 次（即"正常的"呼吸率）的呼吸率为优选。

阿片类药物反应高度个体化。这部分反映了不同水平的疼痛刺激。在存在非常剧烈的疼痛的情况下，可给药很高剂量的阿片类药物而无过度的毒性。长期给药阿片类药物的患者需要较高的剂量以产生预期的治疗作用和阿片类药物毒性。这也反应了阿片类药物耐受性的形成。某些程度上由于充分适应具体患者需要的阿片类药物所需的宽范围的剂量，医生们已寻找改良的阿片类药物给药手段。

根据本发明所述，需要大剂量阿片类药物来镇痛的患者可选择以大体积的药物（在较长时间内吸入）给药，或可接受较高浓度的药物溶液在预期的 2-20 分钟内吸入。无论那种方法，阿片类药物诱导的呼吸抑制和镇静仍会减弱，并在吸入毒性剂量之前最终停止药物的给药。优选地，该患者将在较长时间内吸入药物。相反地，仅需要小剂量的患者将在吸入期间体验到预期的疼痛减轻。该患者可以选择不再吸入额外的药物。尽管达到预期的疼痛减轻但仍不明智地继续自身给药阿片类药物的患者将经历呼吸抑制和镇静，然后在毒性剂量的阿片类药物吸入之前自发（根据给予患者的指示）或非自发（由于其自身的副作用）减少并随后停止给药。因此该患者具有镇痛作用自我滴定（self-titrate to analgesic effect）的能力，而的阿片类药物及阿片类药物浓度的选择需要考虑阿片类药物从肺部吸收进入血浆的时间曲线以及阿片类药物从血浆转移到药物作用部位（如大脑或脊髓）的时间曲线。

某些阿片类药物从肺部快速吸收进入体循环。例如游离芬太尼从肺部到血浆的吸收几乎为即时的。瑞芬太尼、阿芬太尼和舒芬太尼也可能

是这样的。从脂质体包封的芬太尼释放的游离芬太尼从肺部到血浆的吸收要慢得多。

一些阿片类药物从血浆快速转移至药物作用部位。例如阿芬太尼和瑞芬太尼在药物作用部位的浓度在静脉注射后 2 分钟内出现峰值。另一些阿片类药物非常缓慢地从血浆转移至药物作用部位。例如静脉剂量的吗啡的药物作用峰值可从注射时间延长 10-15 分钟。

为了使自身限制的阿片类药物传递系统起作用，其中一种阿片类药物应同时可从肺部快速转移到血浆并从血浆快速转移到阿片类药物的药物作用部位。芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼和瑞芬太尼都具有这些特性（快速起效）。哌替啶和美沙酮可能也具有这种性质，但是目前不为大家所知。尽管使用单一的阿片类药物有可能达到所需的参数，我们已发现将快速起效的阿片类药物与缓慢起效但持续作用的阿片类药物相结合可得出优选的结果，这是由于使用这种组合的患者通常可感觉到更长时间的镇痛效果。

如果需要维持阿片类药物的镇痛效果，那么有必要将快速起效的阿片类药物与缓慢起效但持续作用的阿片类药物相结合。这种组合物的实例包括（1）芬太尼和脂质体包封的芬太尼的组合物，（2）瑞芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼或芬太尼与吗啡的组合物，（3）瑞芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼或芬太尼与美沙酮的组合物。在持续作用阿片类药物的最大作用时间，必须小心预防高于使患者在他或她给药时感觉到副作用的快速起效的阿片类药物引起的峰的第二作用“峰”。

当快速起效的阿片类药物与缓慢起效且持续作用的阿片类药物结合时，需调节两种阿片类药物的浓度以使快速起效的阿片类药物的自身限制作用可限制患者暴露于缓慢起效的阿片类药物。快速起效的阿片类药物作为一种各种早期警告系统之一，在适当的期限内触发副作用。

我们发现副作用在毒性达到之前出现。更具体而言，在给药末期或给药结束后不久感觉到副作用的受试者未发展至毒副作用，然而在给药

时感觉到副作用并继续吸入药物的患者发展到中毒，更具体而言为缺氧。

由以上所述应意识到，该发明的创立需要（1）彻底了解一种或更多种阿片类药物的药物动力学和药效学，（2）彻底了解阿片类药物、二氧化碳生成和消除、以及换气之间的关系，（3）谨慎选择一种或更多种阿片类药物，以及（4）精密确定最终组合物中每种阿片类药物的最佳浓度以达到药物的预期临床效果（clinical profile）。该最终组合物是由系统参数的药物动力学及药效学建模，并进行剂量优化以寻找具有最佳的患者安全性而仍然能提供足够的镇痛反应的剂量药物动力学来确定。

附图

图 1 所示为代表计算机模拟镇静模型的流程图。在所有的流程图中，方块代表数量，箭头代表速率（每单位时间的量），圆圈代表计算结果、速率或常量。

图 2 所示为代表计算机模拟呼吸抑制模型的流程图。

图 3 所示为代表计算机模拟吸入装置模型的流程图。

图 4 所示为代表计算机模拟通过肺部途径向患者给药的阿片类药物药物动力学特征测定模型的流程图。

图 5 所示为代表单一阿片类药物给药的药物动力学 Stella™ 计算机模拟流程图。

图 6 所示为表现为吸入装置中以及患者肺部的阿片类药物的量的时间曲线的图 5（呼吸抑制和镇静模型被关闭）的 Stella™ 计算机模拟的输出图。X 轴表示以分钟为单位的时间，Y 轴表示以 mg 为单位的组合物的剂量单位。在刺激开始的第一个 10 分钟内，吸入器中的药量平稳下降。肺部药物的量反映了药物吸入至肺部以及药物从肺部吸收进入体循环的净过程（net processes）。

图 7 所示为图 5（呼吸抑制和镇静模型被关闭）的 Stella™ 计算机模拟中呼吸抑制的时间曲线图。呼吸抑制 (表示为基线换气的分数)表示为随模拟时间（以分钟计）的变化。

图 8 所示为图 5（呼吸抑制模型开启、镇静模型被关闭）的 Stella™ 计算机模拟中在吸入装置及患者肺部的阿片类药物的量的时间曲线图。X 轴表示以分钟为单位的时间，Y 轴表示以 mg 为单位的组合物的剂量单位。患者换气下降至基线换气的约 25%，这种抑制持续大约 5-10 分钟。

图 9 所示为图 5（呼吸抑制模型开启、镇静模型被关闭）的 Stella™ 计算机模拟中呼吸抑制的时间曲线图。呼吸抑制 (表示为基线呼吸的分数)表示为随模拟时间（以分钟为单位）的变化。由阿片类药物摄取的自身限制引起的换气变化为患者提供可观的安全性（与图 7 相比）。

图 10 所示为图 5（呼吸抑制和镇静模型开启）的 Stella™ 计算机模拟中在吸入装置及患者肺部的阿片类药物的量的时间曲线图。X 轴表示以分钟为单位的时间，Y 轴表示以 mg 为单位的组合物的剂量单位。由于达到镇静状态以及药物摄取的自身限制，在约 8 分钟时彻底停止吸入药物。

图 11 所示为图 5（呼吸抑制和镇静模型开启）的 Stella™ 计算机模拟中呼吸抑制的时间曲线图。呼吸抑制 (表示为基线呼吸的分数)表示为随模拟时间（以分钟为单位）的变化。由源于镇静作用的阿片类药物摄取的自身限制引起的换气变化为患者提供可观的安全性（与图 7 或 9 相比）。

图 12 所示为代表两种阿片类药物给药的计算机模拟模型的流程图。

图 13 所示为代表两种阿片类药物给药的药物动力学 Stella™ 计算机模拟流程图。

图 14 所示为表现为吸入装置及患者肺部的阿片类药物的总量的时间曲线的图 13（呼吸抑制和镇静模型开启）的 Stella™ 计算机模型输出图。Y 轴为表示为 ng/ml（芬太尼当量）药物随时间（以分钟为单位）的

变化的在吸入器中的组合物（1）、肺部快速起效的阿片类药物（2）、以及肺部持续作用的阿片类药物（3）的芬太尼当量。大约 12 分钟后，患者停止吸入更多的阿片类药物，反映出阿片类药物诱导的镇静。

图 15 所示为图 13 的 Stella™ 计算机模拟中在作用部位的每种阿片类药物的浓度及总阿片类药物的浓度的时间曲线图（呼吸抑制和镇静模型开启）。快速起效的阿片类药物（1）、持续作用的阿片类药物（2）、以及快速起效的阿片类药物和持续作用的阿片类药物的联合作用（3）在作用部位的量显示为 ng/ml 芬太尼当量随时间(以分钟为单位)的变化。

图 16 所示为在图 13 的 Stella™ 计算机模拟中在阿片类药物传递期间及之后呼吸抑制的时间曲线图（呼吸抑制和镇静模型开启）。呼吸抑制(表示为基线换气的分数)表示为随模拟时间（以分钟为单位）的变化。两种阿片类药物的结合在第一种阿片类药物给药期间达到峰值。

图 17 所示为代表两种阿片类药物给药的药物动力学 Stella™ 计算机模拟流程图，其中所给药的两种阿片类药物为阿芬太尼和吗啡。

图 18 所示为在图 17 的 Stella™ 计算机模拟中阿芬太尼、吗啡和结合阿片类药物在作用部位的浓度的时间曲线图（呼吸抑制和镇静模型开启）。曲线 1 表示阿芬太尼的浓度；曲线 2 表示吗啡的浓度，曲线 3 表示结合浓度。所有药物水平都在作用部位显示，并表示为 ng/ml 芬太尼等价物随时间(以分钟为单位)的变化。在传递 90％的药物后因患者镇静而终止给药。如曲线 3 所示，所接触的阿片类药物最高值出现在吸入期间。

图 19 所示为在图 17 的 Stella™ 计算机模拟中呼吸抑制的时间曲线图（呼吸抑制和镇静模型开启）。呼吸抑制（表示为基线换气的分数）表示为随模拟时间（以分钟为单位）的变化。给药期间换气减弱至基线的约 65％。

图 20 所示为给药阿片类药物的患者血浆中阿片类药物的最大浓度对剂量结束时血浆中阿片类药物的浓度的图。图 20A 所示为通过肺部途

径以芬太尼和脂质体包封的芬太尼联合给药的患者。图 20B 所示为以芬太尼静脉内给药的患者。阿片类药物的最大浓度不明显高于剂量结束时的浓度，表明如果"剂量结束"的量无毒，则患者服用的阿片类药物最大浓度很可能也无毒。

图 21 所示为以芬太尼和脂质体包封的芬太尼通过肺部途径联合给药的患者副作用和毒性作用的副作用 / 毒性作用发作时间对到剂量结束时的时间的图。在所有情况下，毒性发作的时间等同或长于副作用发作的时间。

图 22 所示为副作用与毒性作用的统计学相关表。副作用与毒性作用的相关性 $p<0.04$。

实施例

以下实施例的目的为举例说明而非限制本发明的具体实施方案。

实施例 1：阿片类药物传递的理论模型

实施例 2-4 基于阿片类药物传递的理论模型；该理论模型更为醒目地于此在实施例 1 中加以描述。

阿片类药物传递的理论模型编入计算机模拟包"Stella"（High Performance Systems，黎巴嫩，NH）。在实施例中以图形及文本两种形式显示的原理（elements）是根据 Stella 模型法改编，并解释了两种模拟程序以及该模拟如何工作。

在图中，矩形是代表显示物质累积的变量（下列注明的除外）。开放箭头代表流入或流出累加器，而封闭式箭头代表控制该流程的原理。为表述的简化，某些封闭式箭头被省略。椭圆形代表模型参数（输入）以及非时间依赖性计算。许多模型参数及常量从现有技术中获得（参见 Scott JC, Stanski DR Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. J Pharmacol Exp Ther. 1987 Jan; 240 (1): 159-66）。

（a）镇静模型

设计一种阿片类药物诱导的镇静模型（图 1-镇静模型）。作用部位的阿片类药物 1010 被用作指示阿片类药物在药物作用部位的浓度的变量。如果在该药物作用部位出现一种以上的阿片类药物，则作用部位的阿片类药物 1010 用来代表存在的阿片类药物的总和，各自标准化为其相对效力（例如，下述实施例 3 和实施例 4）。

镇静阈 1020 被定义为可致使患者无法使用吸入器的阿片类药物浓度 1010。镇静阈 1020 可通过试验或通过已知的阿片类药物药物动力学确定。

镇静评估器 1030 是对阿片类药物浓度 1010 是否超过镇静阈 1020 的测试。如果阿片类药物浓度 1010 超过镇静阈 1020，则镇静评估器将镇静状态 1040 的值从 0 转为 1。镇静状态 1040 是矩形代表物质累积这一规则的例外：该模型中镇静状态 1040 的作用为能够记住该阿片类药物已经超过镇静阈的记忆元件。在后来的模型中，来自镇静状态 1040 的数据的作用为关闭进一步阿片类药物给药、模拟患者镇静并导致吸入器从口中移除。

（b）呼吸抑制模型

设计一种呼吸抑制模拟程序（图 2）。在该模型中，通过机体的代谢活动以 CO2 生成 2010 的速度产生 CO2、流入血浆中（血浆 CO2 2020）。CO2 生成 2010 可通过实验方法确定，或从现有技术中获知（参见，如，Bouillon T, Schmidt C, Garstka G, Heimbach D, Stafforst D, Schwilden H, Hoeft A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of alfentanil. Anesthesiology. 1999 Jul; 91 (1) : 144-55 以及 Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Andresen C, Cohane C, Shafer SL. A model of the ventilatory depressant potency of remifentanil in the

non-steady state. Anesthesiology. 2003 Oct; 99 (4): 779-87.）。血浆 CO2 2020 与脑内 CO2（脑部 CO2 2040）在某速度上平衡（脑部－血浆 CO2 平衡 2030）。采用模拟空气从肺部呼出的方式以由参数呼吸抑制 2060 介导的 CO2 消除 2050 速率将 CO2 从血浆消除。

呼吸抑制 2060 随着药物作用部位的阿片类药物浓度（作用部位的阿片类药物 1010）的增加而增加。呼吸抑制降低 CO2 从肺部的消除（CO2 消除 2050）、导致脑内 CO2 升高，（脑部 CO2 2040）。当脑部 CO2 2040 升高时，它通过对呼吸抑制 2060 的负效应刺激换气，部分抵消对呼吸抑制 2060 有正效应的作用部位的阿片类药物 1010 的镇静作用。

设计其它参数以影响呼吸抑制 2060；这些参数的总和在该模型中作为模型参数 2070 例举说明；包括模型参数 2070 的参数在图 5 中有更详细的描述。这些模型参数 2070 影响呼吸抑制 2060，呼吸抑制 2060 又影响 CO2 消除 2050 和脑部 CO2 2040。

尽管浆这种模拟的程序设计入 Stella 中是新颖的，但该呼吸抑制模型在本领域已知，并被称为“间接反应模型”。

（c）装置模型

图 3 中显示了一种吸入装置的模型。剂量 3050 代表加入至吸入器中的阿片类药物的总量。阿片类药物剂量 3050 以填充吸入器 3010 的速率加至吸入器中。该速率对于模拟工作是必须的，但以瞬时速率来计算。吸入器中的组合物 3020 代表包含在吸入器中的阿片类药物。患者以吸入（吸入 3030）至肺部的速率吸入所述组合物，（肺部的组合物 3040）。吸入 3030 受呼吸抑制 2060 以及镇静状态 1040 的影响。具体而言，吸入 3030 由于呼吸抑制 2060 的增强而减慢。例如，如果呼吸抑制 2060 为基线的 50%，那么药物是以为基线速率一半的速率吸入（吸入 3030 为基线的一半）。然而，如果镇静状态 1040＝1，那么药物吸入肺结束，不再进一步吸入药物。

（d） 药物动力学模型

设计用于全身阿片类药物的药物动力学模型的程序。肺部的组合物 3040 以系统吸收 4010 的速率全身吸收进入血浆（血浆内阿片类药物 4020）。血浆内阿片类药物 4020 与药物作用部位的阿片类药物（作用部位的阿片类药物 1010）以血浆作用部位药物平衡 4030 的速率保持平衡。阿片类药物还以阿片类药物再分布 4050 的速率再分布于组织内（组织内阿片类药物 4060），或者以阿片类药物消除 4070 的速率自血浆内被消除。组织内阿片类药物 4060 与阿片类药物再分布 4050 作为任选参数编入程序，这些参数根据所使用的特定阿片类药物的药物动力学模型而可使用或不使用。全身吸收 4010、血浆作用部位药物平衡 4030、阿片类药物消除 4070、以及阿片类药物再分布 4050 的速率都是由药物动力学所给药的特定阿片类药物的在该模型中表示为阿片类药物药物动力学参数 4080、并通过药物动力学建模来计算的药物动力学参数的矢量来确定药物动力学。

尽管将这种模拟程序设计入 Stella 中是新颖的，但该药物动力学模型在本领域已知，并被称为“作用部位的乳房药物动力学模型（Mammillary Pharmacokinetic Model With An Effect Site）”。上述乳房模型代表性地拥有 0、1 或 2 个组织隔室，所产生的模型分别被称为作用部位的 1、2、或 3 隔室模型。

实施例 2：单一阿片类药物的给药

本实施例是实施例 1：用于阿片类药物传递的理论模型的应用。该实施例是为了阐述所用的阿片类药物传递的理论模型；该模型参数不反映任何具体的阿片类药物。相反，本实施例中的模型参数设计为明确证实所提出的阿片类药物传递系统的自身限制性方面。本实施例显示如实施例 1 所述的四种模拟的整合，以及当进行模拟时来自该模型的输出。

（a）该模型的整合

图 5 显示如实施例 1 所述的模型的元件，其中单一阿片类药物通过吸入给药。图 5 涵盖：相当于作为整个图 3 在实施例 1 中显示及说明的装置模型的装置模型 5010；相当于作为整个图 4 在实施例 1 中显示及说明的药物动力学模型的药物动力学模型 5020（例外是不包括任选参数组织内阿片类药物 4060 以及阿片类药物再分布 4050，另一例外是将阿片类药物药物动力学参数 4080 内建入全身吸收 4010、阿片类药物消除 4070、以及血浆作用部位平衡 4030 之中，并且不作为单独参数显示——参见源代码以获得更多信息）；相当于作为整个图 2 在实施例 1 中显示及说明的呼吸抑制模型的呼吸抑制模型 5030（例外是模型参数 2070 为扩展形式，显示为拥有包含于模型参数 2070 中的各种元件，即 PACO2@0 2071、KelCO2 2072、ke0 CO2 2073、C50 2074、Gamma 2075、以及 F 2076）；以及相当于图 1 所示的镇静模型的镇静模型 5040。这四个模型的机制在实施例 1 中有深入的描述，但模型参数 2070 的扩展除外，其机制解释如下：

在阿片类药物给药之前，基线 CO2 2071 为 CO2 基线。Kel CO2 2072 是将血浆 CO2 2020 与 CO2 消除 2050 向关联的消除率，因此在基线（即，无呼吸抑制的情况下）：

CO2 消除 2050 = kel CO2 2072×血浆 CO2 2020

因而断定在基线，二氧化碳在体内为稳态，并因此该 CO2 消除 2050＝CO2 生成 2010。这允许根据基线 CO2 2071 以及 kel CO2 2072 来计算 CO2 生成速率（为常量）：

CO2 生成 2010 = kel CO2 2072×基线血浆 CO2 2071。

脑部血浆平衡 2020 的速率由参数 ke0 CO2 2073 确定，因此：

脑部血浆平衡 2020＝ke0 CO2 2073×（血浆 CO2 2020-脑部 CO2 2040）

作为作用部位的阿片类药物、以及与50%最大作用有关的阿片类药物浓度参数C50 2074、以及浓度对响应关系的陡度γ2075的Σ形函数，阿片类药物抑制呼吸，其中阿片类药物对呼吸抑制的贡献表示为：

$$1-\frac{\text{作用部位的阿片类药物浓度1030}^{\gamma 2075}}{\text{C50 2074}^{\gamma 2075}+\text{作用部位的阿片类药物浓度1030}^{\gamma 2075}}$$

相反地，二氧化碳刺激换气。换气的增加可作为基线 CO2 2071、脑部CO2 2040、以及 描述这种关系的陡度F 2076的函数来建模：

$$\left(\frac{\text{脑部}CO2\ 2040}{\text{基线}CO2\ 2071}\right)^{F2076}$$

将这些合并，呼吸抑制2060可描述为：

呼吸抑制2060＝

$$\left(1-\frac{\text{作用部位的阿片类药物浓度1030}^{\gamma 2075}}{\text{C50 2074}^{\gamma 2075}+\text{作用部位的阿片类药物浓度1030}^{\gamma 2075}}\right)\times\left(\frac{\text{脑部}CO2\ 2040}{\text{基线}CO2\ 2071}\right)^{F2076}$$

现在定义了呼吸抑制2060，在出现阿片类药物诱导的呼吸抑制的情况下，我们能够充分地将CO2消除2050定义为：

CO2消除2050 = kel CO2 2072×血浆CO2 2020×呼吸抑制2060

从而完成本模型的描述。

以这种方式，将实施例1的模型与一种阿片类药物作用模型相结合。图5所示的这种模型也能通过以Stella程序设计语言（源代码）所表述的下列数学模型来描述：

Brain_CO2_2040 (t) = Brain_CO2_2040 (t-dt) + (Brain_Plasma_CO2_Equilibration_2020)* dt

INIT Brain_CO2_2040 = Baseline_CO2_2071

INFLOWS:

Brain_Plasma_CO2_Equilibration_2020 = ke0_CO2_2073*(Plasma_CO2_2020-Brain_CO2_2040)

Formulation_in_Inhaler_3020 (t) = Formulation_in_Inhaler_3020 (t-dt) + (Fill_
Inhaler_3010- Inhalation_3030) * dt
INIT Formulation_in_Inhaler 3020 = 0
INFLOWS :
Fill_Inhaler_3010 = if time = 0 then Dose_3050/DT else 0
OUTFLOWS:
Inhalation_3030 = If Sedation_state_1040 = 0 then .5* (Ventilatory_Depression
_2060) else 0
Formulation_in_Lung_3040 (t) = Formulation_in_Lung_3040 (t-dt) +
(Inhalation_3030- Systemic_Absorption_4010) * dt
INIT Formulation_in_Lung_3040 = 0
INFLOWS :
Inhalation_3030 = If Sedation_State_1040 = 0 then .5*
(Ventilatory_Depression_2060) else 0
OUTFLOWS:
Systemic_Absorption_4010 = Formulation_in_Lung_3040*.693/1
Opioid_in_Effect_Site_1010 (t) = Opioid_in_Effect_Site_1010 (t-dt) +
(Plasma_Effect_Site_Equilibration_4030) * dt
INIT Opioid_in_Effect_Site_1010 = 0
INFLOWS :
Plasma_Effect_Site_Equilibration_4030 = (Opioid_in_Plasma_4020-
Opioid_in_Effect_Site_1010) *. 693/1
Opioid_in_Plasma_4020 (t) = Opioid_in_Plasma 4020 (t-dt) + (Systemic_Absorption
_4010- Opioid_Elimination_4070 - Plasma_Effect_Site_Equilibration_4030) * dt
INIT Opioid_in_Plasma_4020 = 0
INFLOWS :
Systemic_Absorption_4010 = Formulation_in_Lung_3040*.693/1
OUTFLOWS:
Opioid_Elimination_4070 = Opioid_in_Plasma_4020*.693/10
Plasma_Effect_Site_Equilibration_4030 = (Opioid_in_Plasma_4020-
Opioid_in_Effect_Site_1010) *. 693/1
Plasma_CO2_2020 (t) = Plasma_CO2_2020 (t-dt) + (CO2_Production_2010 -
Brain_Plasma_CO2_Equilibration_2020 - CO2_Elimination_2050) * dt
INIT Plasma_CO2_2020 = Baseline_CO2_2071
INFLOWS :
CO2_Production_2010 = Baseline_CO2_2071*kelCO2_2072
OUTFLOWS:
Brain_Plasma_CO2_Equilibration_2020 = ke0_CO2_2073 * (Plasma_CO2_2020-
Brain_CO2_2040)
CO2_Elimination_2050 = Plasma_CO2_2020*kelCO2_2072*Ventilatory_
Depression_2060
Sedation_State_1040 (t) = Sedation_State_1040 (t-dt)+ (Sedation_Evaluator_1030)*
dt
INIT Sedation_State_1040 = 0

```
INFLOWS:
Sedation_Evaluator_1030 = if (Opioid_in_Effect_Site_1010>Sedation_Threshhold
_1020) then 1 else 0
Baseline_CO2_2071 = 40
C50_2074 =. 3
Dose_3050 = 5
F_2076 = 4
Gamma_2075 = 1.2
Ke0_CO2_2073 = 0.92
kelCO2_2072 = 0.082
Sedation_Threshhold_1020= 1. 5
Ventilatory_Depression_2060 = (1- Opioid_in_Effect_Site_1010^Gamma_2075/
(C50_2074^Gamma_2075+Opioid_in_Effect_Site1010^Gamma_2075)) *
(Brain_CO2_2040/Baseline_CO2_2071) ^F_2076
```

（b）当呼吸抑制模型及镇静模型被关闭时运行模型的输出

利用下列起始参数运行在（a）中所设计和描述的模型作为对阿片类药物作用的模拟：当时间＝0 时，吸入器中的组合物 3020＝5 毫升。允许该模型在两小时以上的时程中运行。在该模拟中，对呼吸抑制模型（即，呼吸抑制 2060 对装置模型 5010 作用的反馈）以及镇静模型的药物摄取方面的反馈回路被关闭。当运行时，该模型的输出在图 6 和 7 中以各种参数作图。

图 6 显示当不存在患者自身限制性吸入阿片类药物的情况下（即，呼吸抑制模型和镇静模型被关闭）时运行模型的输出。图 6 显示在缺乏本发明的自身限制性方面时在吸入器（吸入器中的组合物 3020－曲线 1）、以及肺部（肺部组合物 3040－曲线 2）的药物的时间曲线。吸入器中药物的量在模拟的第一个 10 分钟内以吸入 3030 的速率稳步下降。在肺部的药物的量反映药物吸入肺部以及药物从肺部吸收进入体循环的净过程。

图 7 显示对于同一模拟（呼吸抑制模型和镇静模型被关闭）呼吸抑制 2060 随时间的变化。该图表输出显示在该模拟中患者的换气下降至基线换气的约 25％。呼吸抑制持续约 5－10 分钟。当二氧化碳在患者血浆并以同一速率在患者肺部（未模拟）累积时逆转换气的下降，同时抵消

阿片类药物对换气的抑制作用。这种换气下降使患者面临因缺氧而引起损伤的危险。

（c）呼吸抑制模型开启时运行模型的输出

通过开启呼吸抑制模型从而改变（b）中所用的模拟，以相同的起始参数再次运行：当时间＝0 时，吸入器中的组合物 3020＝5 毫升。将各种参数的输出对时间作图。图 8 显示当出现本发明的两种自身限制性方面之一的呼吸抑制时（另一种为镇静），描述吸入器中剩余药物的量的吸入器中的组合物 3020（曲线 1），以及描述肺部药物的量的肺部组合物 3040（曲线 2）。如本文所料，与实施例 2（b）相比，当开启呼吸抑制模型运行该模拟时吸入该药物需要花费更长时间——与图 6 中的 10 分钟相比，在图 8 中药物吸入发生在约 17 分钟内。这归因于呼吸抑制导致的换气减弱，它限制患者接触阿片类药物。这种换气减弱在图 9 中得到最佳阐述，它对于同一模拟以呼吸抑制 2060 对时间作图。呼吸抑制 2060 在图 9 中抑制 50%。当与图 7 中所示的模拟相比时，该患者的呼吸（图 9）为关闭呼吸抑制模型运行该模拟时（图 7）的一半。该模拟显示，因阿片类药物摄取的自身限制引起的换气变化为患者提供可观的安全性。

（d）当呼吸抑制模型和镇静模型开启运行模型的输出

运行同一模拟（在时间＝0 时，吸入器中的组合物 3020＝5 毫升），这次呼吸抑制模型 5030 和镇静模型 5040 两者都开启。将各种参数输出对时间作图。图 10 显示当出现呼吸抑制和镇静时吸入器中的组合物 3020（曲线 1）与肺部组合物 3040（曲线 2）的时间曲线。正如图中所示，8 分钟后药物吸入彻底停止。其原因为患者已经镇静，并且不能再将吸入器放置于口中（此处模拟为镇静状态 1040 从 0 变为 1）。这次，在吸入器中的组合物 3020 中保留约 2 毫升，因此约 40%的阿片类药物剂量残留在吸入器中而未被吸入。图 11 将呼吸抑制 2060 在该模拟时程中作图。

图 11 中最大呼吸抑制为约 60%。当与图 9 相比时，由于阿片类药物诱导的镇静使安全性得到明显的改善。

这样，如图 5 至 11 所阐述，实施例 2 通过模拟证实了如本文所述的自身限制性阿片类药物传递系统的各种作用和优势。

实施例 3：两种阿片类药物的给药

在该模拟中，该模型参数不反映任何具体的阿片类药物，但已调整为明确证明所提出的阿片类药物传递系统的自身限制性方面。该模拟对相同的变量建模并测量这些相同的变量，这次，阿片类药物的组合物包含具有不同药物动力学的两种不同的阿片类药物。

（a）建立两种阿片类药物的模型

图 12 提出两种阿片类药物如何组合成用于该模型的单一阿片类药物浓度。在该两种阿片类药物的模拟中，作用部位的快速阿片类药物 12010 代表快速起效的阿片类药物浓度；作用部位的慢速阿片类药物 12020 代表慢速起效的阿片类药物。它们中的每种都平行地并以与一种阿片类药物模型中（实施例 2）相同的方式测定。然而，各个单独测定，然后组合以确定作用部位阿片类药物的联合浓度 12030。作用部位阿片类药物的联合浓度 12030 是利用各阿片类药物的已知相对效力，相对效力 12040 计算的。作用部位阿片类药物的联合浓度 12030 等于并描述为在图 13 和 17 中所阐述的两种阿片类药物模型中的作用部位阿片类药物 1010。

图 13 阐述了用于这两种阿片类药物模型模拟的算法。它涵盖：装置模型 13010，相当于并阐述为如实施例 1 和 2 所述的装置模型 5010；由包括药物动力学模型 5020 的各自如图 4 和图 5 所示、并如实施例 1 和 2 所述两种实例（一种用于快速阿片类药物，一种用于慢速阿片类药物）的结合的药物动力学模型 13020，它们各自平行地运行，然后利用如图 12 所述的两种药物模型 13050 进行组合；如图 2 和图 5 所示并如实施例

1 和 2 所述的呼吸抑制模型 5030；以及如图 2 和图 5 所示并如实施例 1 和 2 所述的镇静模型，5040。

图 13 所示的模型也能够通过下列以 Stella 程序语言（源代码）所表述的数学模型来描述。

```
Brain_CO2_2040 (t) = Brain_CO2_2040 (t-dt) + (Brain_Plasma_CO2_
Equilibration_ 2020 * dt
INIT Brain_CO2_2040 = Baseline_CO2_2071
INFLOWS:
Brain_Plasma_CO2_Equilibration_2020 = ke0_CO2_2073 * (Plasma_CO2_2020-
Brain_CO2_2040)
Formulation_in_Inhaler_3020 (t) = Formulation_in_Inhaler_3020 (t-dt) +
(Fill_Inhaler_3010- Inhalation_1_3031 - Inhalation_2_3032) * dt
INIT Formulation_in_Inhaler_3020 = 0
INFLOWS :
Fill_Inhaler_3010 = if time = 0 then Dose_3050/DT else 0
OUTFLOWS:
Inhalation_1_3031 = if Sedation_State_1040 = 0 then 0. 25*Ventilatory_Depression
else 0
Inhalation_2_3032 = if Sedation_State_1040 = 0 then 0. 25*Ventilatory_Depression_
2060 else 0
Opioid_in_Effect_Site_1010 (t) = Opioid_in_Effect_Site_1010 (t-dt)
INIT Opioid_in_Effect_Site_1010 = 0
Plasma_CO2_2020 (t) = Plasma_CO2_2020 (t-dt) + (CO2_Production_2010 -
Brain_Plasma_CO2_Equilibration_2020 - CO2_Elimination_2050)* dt
INIT Plasma_CO2_2020 = Baseline_CO2_2071
INFLOWS:
CO2_Production_2010 = {Place right hand side of equation here...}
OUTFLOWS:
Brain_Plasma_CO2_Equilibration_2020=ke0_CO2_2073* (Plasma_CO2_2020-
Brain CO2_2040)
CO2_Elimination_2050=Plasma_CO2_2020*kelCO2_2072*Ventilatory_Depression
_2060
Rapid_Drug_Effect_Site (t) = Rapid_Drug_Effect_Site (t-dt) +
(Rapid_Drug_plasma_Effect_Site_Equilibration * dt
INIT Rapid_Drug_Effect_Site = 0
INFLOWS:
Rapid_Drug_Plasma_Effect_Site_Equilibration = (Rapid_Drug_In_Plasma-
Rapid_Drug_Effect_Site) *. 693/1
Rapid_Drug_In_Plasma (t) = Rapid_Drug_In_Plasma (t-dt) +
(Rapid_Drug_Absorption- Rapid_Drug_Clearance - Rapid_Drug_Plasma
_Effect_Site _Equilibration) * dt
```

INIT Rapid_Drug_In_Plasma = 0
INFLOWS :
Rapid_Drug_Absorption =
Rapid_Formulation_in_Lung* .693/1*Rapid_Drug_Concentration
OUTFLOWS:
Rapid_Drug_Clearance = Rapid_Drug_In_Plasma*. 693/10
Rapid_Drug_Plasma_Effect_Site_Equilibration = (Rapid_Drug_In_Plasma-
Rapid_Drug_Effect_Site)*.693/1
Rapid_Formulation_in_Lung (t) = Rapid_Formulation_in_Lung (t-dt) +
(Inhalation_1_3031 - Rapid_Drug_Absorption) * dt
INIT Rapid_Formulation_in_Lung = 0
INFLOWS :
Inhalation_1_3031 = if Sedation_State_1040 = 0 then 0. 25*Ventilatory_Depression
else 0
OUTFLOWS:
Rapid_Drug_Absorption = Rapid_Formulation_in_Lung*.693/1*Rapid
_Drug_Concentration
Sedation_State_1040 (t) = Sedation State_1040 (t-dt) + (Sedation Evaluator 1030) *
dt
INIT Sedation_State_1040 = 0
INFLOWS:
Sedation_Evaluator_1030 =
if(Opioid_in_Effect_Site_1010>Sedation_Threshhold_1020) then 1 else 0
Slow_Drug_Effect_Site (t) = Slow_Drug_Effect_Site (t-dt) +
(Slow_Drug_Plasma_Effect_Site_Equilibration) * dt
INIT Slow_Drug_Effect_Site = 0
INFLOWS :
Slow_Drug_Plasma_Effect_Site_Equilibration = (Slow_Drug_In_Plasma-
Slow_Drug_Effect_Site) *. 693/10
Slow_Drug_In_Plasma (t) = Slow_Drug_In_Plasma (t-dt) +
(Slow_Drug_Absorption- Slow_Drug_Clearance -
Slow_Drug_Plasma_Effect_Site_Equilibration) * dt
INIT Slow_Drug_In_Plasma = 0
INFLOWS:
Slow_Drug_Absorption =
Slow_Formulation_In_Lung*.693/12*Slow_Drug_Concentration
OUTFLOWS:
Slow_Drug_Clearance = Slow_Drug_In_Plasma*. 693/300
Slow_Drug_Plasma_Effect_Site_Equilibration = (Slow_Drug_In_Plasma-
Slow_Drug_Effect_Site) *. 693/10
Slow_Formulation_In_Lung (t) = Slow_Formulation_In_Lung (t-dt) +
(Inhalation_2_3032- Slow_Drug_Absorption) * dt
INIT Slow_Formulation_In_Lung = 0
INFLOWS:

```
Inhalation_2_3032 = if Sedation_State_1040 = 0 then 0. 25*Ventilatory_Depression
_2060 else 0
OUTFLOWS :
Slow_Drug_Absorption =
Slow_Formulation_In_Lung*.693/12*Slow_Drug_Concentration
Baseline_CO2_2071 = 40
C50_2074 =. 3
Dose 3050 = 5
F_2076=4
Gamma_2075 = 1.2
Ke0_CO2_2073 = 0.92
kelCO2_2072 = 0.082
Opioid_in_Effect_Site_1010 = Rapid_Drug_Effect_Site+Slow_Drug_Effect_Site
Rapid_Drug_Concentration = 1
Sedation_Threshhold_1020 = 1.5
Slow_Drug_Concentration = 1
Ventilatory_Depression_2060 = (1-Opioid_in_Effect_Site_1010^Gamma_2075/
(C50_2074^Gamma_2075+Opioid_in_Effect_Site1010^Gamma_2075)) *
(Brain_CO2_2040/Baseline_CO2_2071)^F_2076
```

（b）呼吸抑制模型及镇静模型开启时运行模型的输出

以如实施例 3（a）和图 13 所阐述的两种阿片类药物模型运行相同的模拟（当时间＝0 时，吸入器中的组合物 3020＝5 毫升）。图 14 显示当出现呼吸抑制和镇静时吸入器中的组合物 3020（曲线 1）、肺部组合物（快速阿片类药物）3040（曲线 2）、以及肺部组合物（慢速阿片类药物）3040（曲线 3）的时间曲线。该模拟显示，在运行 12 分钟内，药物被患者吸入。吸入器中药物量下降的速度并非完全线性，反映由于阿片类药物诱导的呼吸抑制引起的呼吸缓慢。约 12 分钟之后，患者停止吸入更多的阿片类药物，反映阿片类药物诱导的镇静。迅速起效的阿片类药物被快速吸收进入体循环，它限制了肺部累积的量，并且当患者停止吸入更多的阿片类药物时，在肺部引起浓度快速下降。慢速起效的阿片类药物被肺部缓慢吸收，其允许在吸入过程中更多的药物在肺部累积，并且在向患者传递阿片类药物 2 小时之后，阿片类药物给药进入体循环。

图 15 显示同一模拟的不同变量。在图 15 中，曲线 1 显示在作用部位（快速药物作用部位）的快速起效的阿片类药物浓度随时间的变化，

并证实了由于快速吸收和迅速血浆作用部位平衡引起的浓度迅速生长，以及由于迅速代谢引起的浓度迅速下降。曲线 2 是在作用部位（慢速药物作用部位）的慢速起效的阿片类药物浓度随时间的变化，并证实了由于缓慢吸收和缓慢的血浆作用部位平衡引起的浓度缓慢上升，以及由于慢速代谢引起的浓度随时间缓慢下降。曲线 3 显示快速和慢速起效药物的组合浓度（作用部位阿片类药物组合浓度）。正如所见，该组合浓度在第一种阿片类药物给药期间达到峰值。

图 15 和图 14 在相同 X 轴（时间）上显示同一模拟运行的不同变量。因此可以参照图 14 以观察到患者在约 12 分钟时停止自身给药。当将图 15 插入图 14 时，我们可以观察到由于慢速起效的阿片类药物浓度在 12 分钟时可以忽略不计，这反映了患者对快速起效阿片类药物的反应。然而，阿片类药物的总浓度随时间仍保持相当稳定。这反映了由于快速起效的阿片类药物通过迅速药物清除从机体消除，使得慢速起效的阿片类药物在作用部位逐渐取代快速起效的阿片类药物。

图 16 显示在同一模拟运行中两种阿片类药物的传递系统在阿片类药物传递期间或之后呼吸抑制 2060 的时间曲线。图 16 图示了呼吸开始下降至基线的约 60%。如之前所述（在对图 11 的描述中），患者容易忍受这些。当 CO2 增多，换气将受刺激。注意在最初的下降之后，换气减弱很少。其原因是此时患者有足够的 CO2 累积以继续驱动换气。

如图 13、14 及 15 所展示，在装置的两种药物的具体实施方案中，第一种药物用作患者对阿片类药物敏感度的“探测器”，并限制第一及第二种阿片类药物的剂量。以这种方式，患者可接受慢速起效的阿片类药物而不会接受过多的剂量。因此其中之一可快速起效的两种阿片类药物的组合可用于增加任一种单独的阿片类药物或特别是慢速起效的阿片类药物的安全性。

实施例 4：在两种药物模型中阿芬太尼和吗啡作为阿片类药物实例

本实施例显示将实施例 3 应用于两种特定的药物，即阿芬太尼和吗啡，其中阿芬太尼为快速起效的阿片类药物而吗啡为慢速起效的阿片类药物。

图 17 涵盖：如图 5 所述及实施例 1 所说明的包含 2 个装置模型 5010 的装置模型 17010，它们各自平行运行，但各自对阿片类药物阿芬太尼和吗啡具体的已知参数进行修饰和重新标记；如图 2 所述的呼吸抑制模型 5030，如图 1 所述的镇静模型 5040 以及如图 12 所述但经重新标记以反映特定药物阿芬太尼和吗啡的两种药物模型 17050。图 17 展示了呼吸抑制模型 17030 的所有参数 2070。吗啡和阿芬太尼的药物动力学模型 17020 的参数 4080 被完全公开。阿芬太尼和吗啡各自代表作用部位的 3 隔室乳房模型。

图 17 所示的模型还能够用下列以 Stella 程序设计语言所述的数学模型来描述。阿芬太尼和吗啡的各项常数基于这些药物的现有文献。

```
Alfentanil_in_Inhaler (t) = Alfentanil_in_Inhaler (t-dt) + (-Inhale_Alfentanil) * dt
INIT Alfentanil_in_Inhaler = Alfentanil_Dose_ug
OUTFLOWS:
Inhale-Alfentanil = If Sedation_State = 0 then
Alfentanil_Dose_ug/Dose_Duration*Ventilatory_Depression else 0
Alfentanil_in_Lung (t) = Alfentanil_in_Lung (t-dt) + (Inhale_Alfentanil-Alfentanil_
Uptake)* dt
INIT Alfentanil_in_Lung = 0
INFLOWS :
Inhale_Alfentanil = If Sedation_State = 0 then
Alfentanil_Dose_ug/Dose_Duration*Ventilatory_Depression else 0
OUTFLOWS:
Alfentanil_Uptake = Alfentanil_in_Lung*. 693/Alfentanil_ Absorption_ Half_Life
Alfentanil_X1 (t) = Alfentanil_X1 (t-dt) + (Alfentanil_C12 + Alfentanil_C13 +
Alfentanil_CLe + Alfentanil_Uptake-Alfentanil Cll) * dt
INIT Alfentanil_X1 = 0
INFLOWS :
Alfentanil_C12 = Alfentanil_X2*Alfentanil_K21-Alfentanil_X1*Alfentanil_K12
Alfentanil_C13 = Alfentanil_X3*Alfentanil_K31-Alfentanil_X1*Alfentanil_K13
Alfentanil_CLe = Alfentanil_Xeffect*Alfentanil_Ke0-
Alfentanil_X1*Alfentanil_Ke0*.001/Alfentanil_V1
```

Alfentanil_Uptake = Alfentanil_in_Ling*.693/Alfentanil_Absorption_Half_Life
OUTFLOWS:
Alfentanil_Cll = Alfentanil_Xl*Alfentanil_K10
Alfentanil_X2 (t) = Alfentanil_X2 (t-dt) + (-Alfentanil_C12) * dt
INIT Alfentanil_X2 = 0
OUTFLOWS:
Alfentanil_C12 = Alfentanil_X2*Alfentanil_K21-Alfentanil_X1*Alfentanil_K12
Alfentanil_X3 (t) = Alfentanil_X3 (t-dt) + (-Alfentanil C13) * dt
INIT Alfentanil_X3 = 0
OUTFLOWS:
Alfentanil_C13 = Alfentanil_X3*Alfentanil_K31-Alfentanil_X1*Alfentanil_K13
Alfentanil_Xeffect (t) = Alfentanil-Xeffect (t-dt) + (-Alfentanil_CLe) * dt
INIT Alfentanil_Xeffect = 0
OUTFLOWS:
Alfentanil_CLe = Alfentanil_Xeffect*Alfentanil_Ke0-
Alfentanil_X1*Alfentanil_Ke0*.001/Alfentanil_V1
Morphine_in_Inhaler (t) = Morphine_in_Inhaler (t-dt) + (- Inhale_Morphine) * dt
INIT Morphine_in_Inhaler = Morphine_Dose_mg*1000
OUTFLOWS:
Inhale_Morphine = If sedation_state = 0 then
Morpline_Dose_mg*1000/Dose_Duration*Ventilatory_Depression else 0
Morphine_in_Lung (t) = Morphine_in_Lung (t-dt) +
(Inhale_Morphine-Morphine_Uptake) * dt
INIT Morphine_in_Lung = 0
INFLOWS :
Inhale_Morphine = If sedation_state = 0 then
Morphine_Dose_mg*1000/Dose_Duration*Ventilatory_Depression else 0
OUTFLOWS:
Morphine_Uptake = Morphine_in_Lung*. 693/Morphine_Absorption_Half_Life
Morphine_Xl (t) = Morphine_X1 (t-dt) + (Morphine_C12 + Morphine_C13 +
Morphine_CLe + Morphine_Uptake-Morphine_Cll) * dt
INIT Morphine_Xl = 0
INFLOWS:
Morphine_Cl2 = Morphine_X2*Morphine_K21-Morphine_X1*Morphine_K12
Morphine_Cl3 = Morphine_X3*Morphine_K31-Morphien_X1*Morphine_K13
Morphine_CLe = Morphine_Xeffect*Morphine_Ke0-
Morphine_X1*Morphine_Ke0*.001/Morphine_V1
Morphine_Uptake = Morphine_in_Lung*.693/Morphine_Absorption_Half_life
OUTFLOWS:
Morphine_Cl1 = Morphine_X1*Morphine_K10
Morphines_X2 (t) = Morphine_X2 (t-dt) + (-Morphine_Cl2) * dt
INIT Morphine_X2 = 0
OUTFLOWS:

Morphine_Cl2 = Morphine_X2*Morphine_K21-Morphine_X1*Morphine_K12
Morphine_X3 (t) = Morphine_X3 (t-dt) + (-Morphine_C13) * dt
INIT Morphine_X3 = 0
OUTFLOWS:
Morphine_C13 = Morphine_X3*Morphine_K31-Morphine_X1*Morphine_K13
Morphine_Xeffect (t) = Morphine_Xeffect (t-dt) + (-Morphine_CLe) * dt
INIT Morphine_Xeffect = 0
OUTFLOWS:
Morphine_CLe = Morphine_Xeffect*Morphine_Ke0-
Morphine_X1*Morphine_Ke0*.001/Morphine_V1
PaCO2 (t) = PaCO2 (t-dt) + (CO2_Accumulation - CO2Equib) * dt
INIT PaCO2 = PaCO2@0
INFLOWS:
CO2_Accumulation = KelCO2*PaCO2@0-KelCO2*Ventilatory_Depression*PaCO2
OUTFLOWS:
CO2Equilb = ke0CO2* (PaCO2-PeCO2)
PeCO2 (t) = PeCO2 (t-dt) + (CO2Equilb) * dt
INIT PeCO2 = PaCO2@0
INFLOWS:
CO2Equilb = ke0CO2* (PaCO2-PeCO2)
Sedation State (t) = Sedation_State (t-dt) + (Sedation_Evaluator) * dt
INIT Sedation_State = 0
INFLOWS:
Sedation_Evaluator = if Combined_Opioid_Effeci_Site_Concentration<Sedation_
Threshold then 0 else 1
Alfentanil_Absorption_Half_Life = 1
Alfentanil_Ce = Alfentanil_Xeffect/. 001
Alfentanil_Cp = Alfentanil_X1/Alfentanil_V1
Alfentanil_Dose_ug = 1500
Alfentanil_K10 = 0.090957
Alfentanil_K12 = 0.655935
Alfentanil_K13 = 0.112828
Alfentanil_K21 = 0.214
Alfentanil_K31 = 0. 017
Alfentanil_Ke0 = 0.77
Alfentanil_V1 = 2.18
C50 = 1.1
Combined_Opioid_Effeci_Site_Concentration = Alfentanil_Ce/60+Morphine_Ce/70
Dose_Duration = 12
F=4
Gamma = 1.2
ke0CO2 = 0. 92
KelCO2 = 0.082
Morphine_Absorption_Half_Life = 2

Morphine_Ce = Morphine_Xeffect/. 001
Morphine_Cp = Morphine_X1/Morphine_V1
Morphine_Dose_mg = 20
Morphine_K10 = 0.070505618
Morphine_K12 = 0.127340824
Morphine_K13 = 0.018258427
Morphine_K21 = 0.025964108
Morphine_K31 = 0.001633166
Morphine_Ke0 = 0.005
Morphine_Vl = 17.8
PaCO2@0=40
Sedation_Threshold = 1.5
Ventilatory_Depression = (1-
Combined_Opioid_Effeci_Site_Concentration^Gamma/
(C50^Gamma+Combined_Opioid_Effeci_ Site_Concentration^Gamma)) *
(PeCO2/PaCO2@0)^F

进行该模拟的初始参数为：时间为 0 时吸入器含 700 mcg 生物可利用的阿芬太尼和 67 mcg 生物可利用的吗啡（时间＝0 时，吸入器中的阿芬太尼＝700 mcg；时间＝0 时，吸入器中的吗啡＝67 mcg；）。图 18 和 19 显示当运行该模拟时不同参数的浓度。图 18 显示在作用部位吸入该复方产品之后阿芬太尼（以 ng/ml 为单位，曲线 1）、吗啡（以 ng/ml 为单位，曲线 2）以及组合阿片类药物（以 ng/ml 芬太尼当量为单位，曲线 3）的浓度随时间（分钟）的变化。 在本实施例中，由于患者的镇静，在吸入 90％药物后终止药物给药。正如所见，阿芬太尼浓度在作用部位（曲线 1）快速上升产生快速药物作用。吗啡药物作用在作用部位（曲线 2）的上升相当慢产生慢速药物作用。曲线 3 显示阿片类药物作用部位的组合浓度，其中各药物调整为其相对于芬太尼的效力。正如 Y 轴上可见，所有这三条曲线都具有不同的 Y 刻度，以将作用部位浓度标准化为相对效力。正如在曲线 3 中可见，最高的阿片类药物接触出现在吸入时，而且几乎完全归因于阿芬太尼。然而，当阿芬太尼从作用部位洗净时，几乎完全被流入至作用部位的吗啡所代替。作用部位浓度少于 25 ng/ml 的阿芬太尼范围（由于其相对效力，相当于 37.5 ng/ml 的吗啡范围以及 0.5 ng/ml 的芬太尼范围）被认为是亚治疗性的（sub-therapeutic）；

患者代表性地在 50 ng/ml 与 100ng/ml 之间（阿芬太尼范围）感觉到镇痛效果，在 75 与 125 ng/ml 之间（阿芬太尼范围）感觉到副作用以及在大于 125 ng/ml（阿芬太尼范围）时感觉到毒性作用。

图 19 显示由阿芬太尼吗啡组合阿片类药物传递系统的吸入引起的呼吸抑制。如图 19 所示，在药物给药期间换气减弱至基线的约 65%，然后当 CO2 聚集时恢复至约 80%的基线水平。在接下来的 4 小时中由于吗啡持续作用，换气维持在 80%基线水平。

如图 17、18、及 19 所展示，在阿芬太尼吗啡组合阿片类药物传递系统中，基于利用来自文献的参数值的模拟，这种患者自身限制性阿片类药物传递系统能防止阿片类药物中毒剂量的给药，并且通过将慢速起效阿片类药物与快速起效阿片类药物相结合，并利用快速起效阿片类药物的作用以限制总的阿片类药物接触以提供慢速起效阿片类药物的安全传递。

实施例 5：芬太尼制剂在人类受试者中的临床试验

（a）游离和脂质体包封的芬太尼制剂的制备方法

包含游离芬太尼和脂质体包封的芬太尼的混合物的制剂是通过将乙醇相与水相混合来制备。该乙醇相包含乙醇、柠檬酸芬太尼、卵磷脂以及胆固醇。该水相包括注射用水。在混合之前，两相都加热至温度约 56 至 60 摄氏度。将这两相混合并在 56-60 摄氏度将该混合物再搅拌 10 分钟。在约两小时内将该混合物冷却至室温。典型地，每 ml 的最终含水组合物包含 500 mcg 芬太尼、40 mg 卵磷脂、4 mg 胆固醇、以及 100 mg 乙醇。填充之后，组合物经高压灭菌以保证最终灭菌。最终制剂包含 35－45%的游离药物芬太尼，而剩下的为被包封部分。

（b）治疗方案

下列实施例的方法显示游离和脂质体包封的芬太尼混合物的给药是如何通过患者肺部传递治疗有效的浓度至血流中，以及缺氧的副作用通常（但不总是）出现在给药期间的嗜眠、头昏或镇静之后。

健康志愿者利用将压缩空气设在 8 升 / 分钟的 AeroEclipse™ 喷雾器呼吸驱动单元以单一或多剂量的游离和脂质体包封的芬太尼的混合物治疗。在每次给药期间，该喷雾器装有 3 ml 游离（40%）和脂质体包封的（60%）芬太尼的混合物，并且指示受试者吸入雾化的药物直至该装置不再产生供吸入的悬浮颗粒。鼓励在吸入期间变得昏昏欲睡、困乏、或头晕的患者继续自身给药该药物直至该喷雾器不再产生悬浮颗粒。在给药期间以及开始给药后 12 小时内收集血浆样品以监控血浆芬太尼浓度。监测患者的各种不良事件，包括呼吸频率的变化以及缺氧。

对照受试者静脉内给予芬太尼。

（c）最大血浆浓度以及剂量结束时血浆浓度的测量

为确定患者是否可以通过在出现中毒作用之前自身限制药物以防止药物的中毒水平，将最大血浆浓度（Cmax）对给药结束时的血浆浓度（Ceod）作图（图 20A）。已发现在大多数情况下 Ceod 处于 80% 的 Cmax 内，这表明阿片类药物的最大浓度并不显著高于患者停止接受阿片类药物时的浓度。这与其中静脉给药芬太尼的患者显示 Cmax 浓度显著高于 Ceod 的对照组患者（图 20B）形成鲜明对比。由于阿片类药物的浓度（以及所导致的毒性作用）在患者停止接受阿片类药物后不会显著增加，这就表明受试者滴定药物时安全性增加。这表明，在于相对长的时期内（2-20 分钟）吸入的所公开浓度的阿片类药物组合物中，如果“剂量结束时”的量为非毒性，则患者所摄取的阿片类药物的最大浓度很可能也是非毒性的。

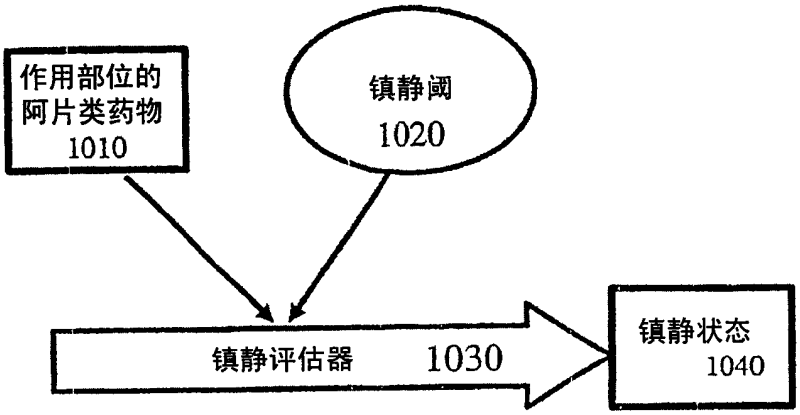
（d）副作用及毒性作用的时间点的确定

为使受试者有效地进行自身滴定，药物的副作用如嗜睡、头昏或呼吸抑制应该在毒性作用发作之前出现。在本实验中毒性作用定义为导致血氧饱和度低于90%的受试者正常值的血液缺氧。为确定副作用是否出现在毒性作用之前，将到副作用发作的时间、以及到毒性作用发作的时间对剂量结束的时间进行作图（图21）。对于任何剂量结束时间，副作用时间等于或短于毒性时间，这表明嗜睡、头昏或呼吸抑制总是发生在毒性作用之前或毒性作用之时。

（e）毒性作用和副作用相关性的确定

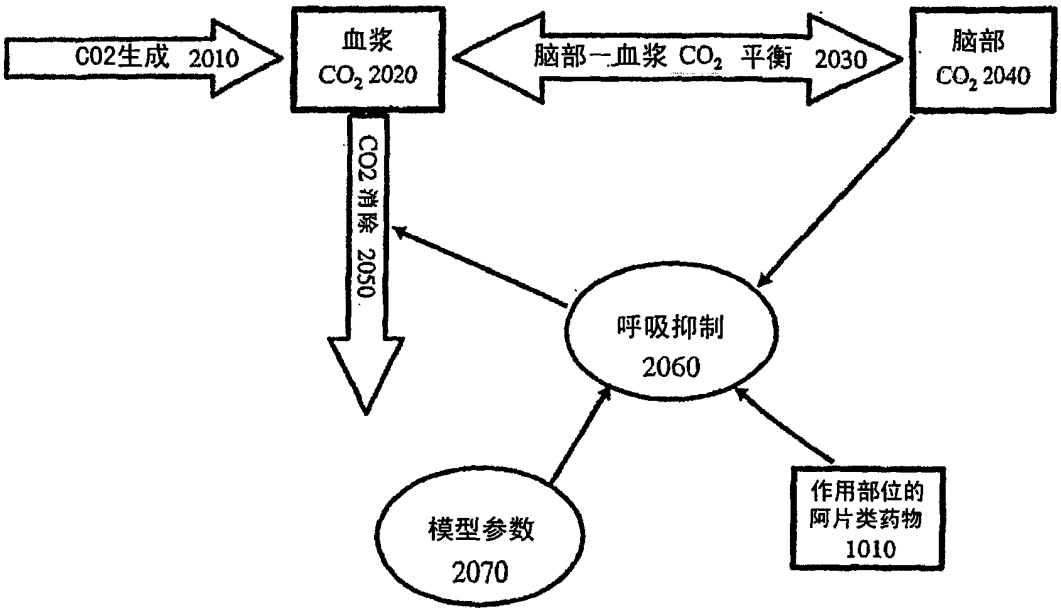
为使受试者有效地进行自身滴定，毒性作用应该几乎总是后于引起（导致）停止药物给药的副作用。图22显示，对于所研究的总人数，副作用与毒性作用紧密相关，这表明很有可能显现毒性作用的患者也显现副作用。

本实施例表明，在人类受试者的对照实验中，（1）副作用几乎总是先于毒性作用，以及（2）在本实施例所给的剂量图中，所吸入的阿片类药物的Cmax近似于Ceod。因此，当感觉到副作用时停止阿片类药物给药的患者将很可能不会达到毒性作用所需的阿片类药物浓度水平。



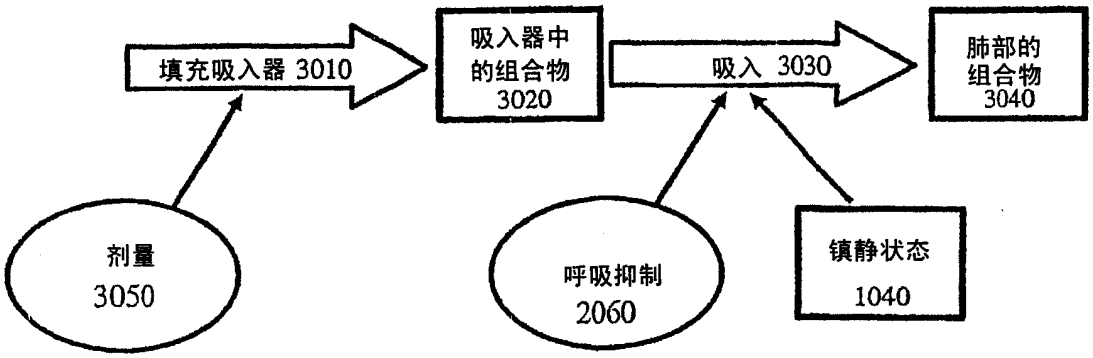
镇静模型

图1


CO2生成 2010
血浆
CO_2 2020
脑部一血浆 CO_2 平衡 2030
脑部
CO_2 2040
CO2 消除 2050
呼吸抑制
2060
模型参数
2070
作用部位的
阿片类药物
1010

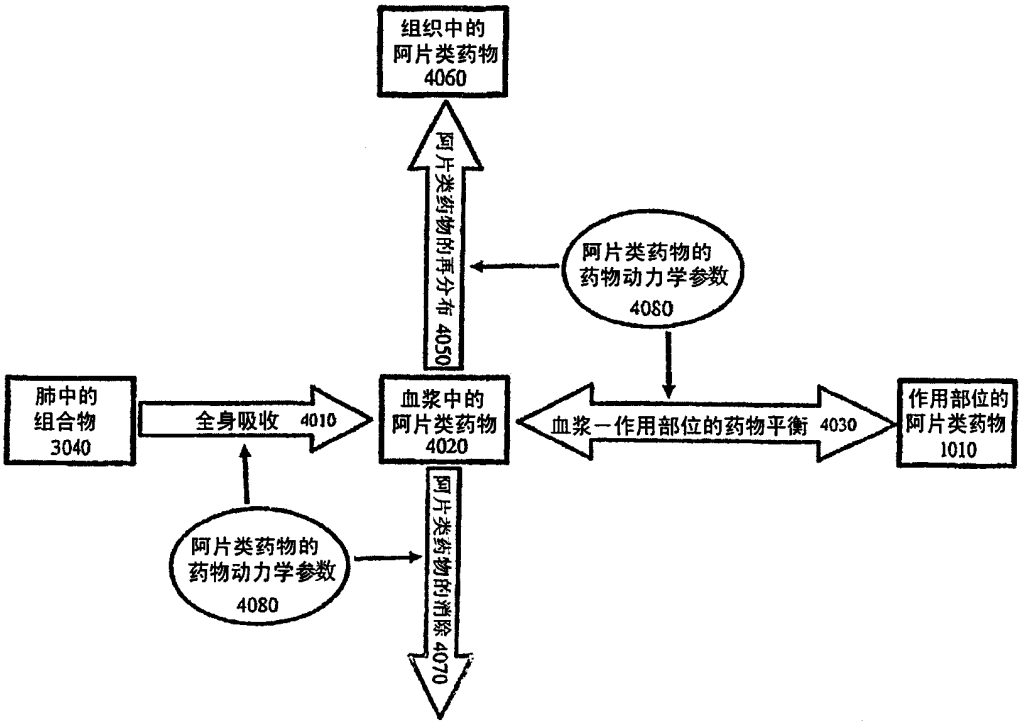
呼吸抑制模型

图2


填充吸入器 3010
吸入器中的组合物 3020
吸入 3030
肺部的组合物 3040
剂量 3050
呼吸抑制 2060
镇静状态 1040

装置模型

图3


组织中的
阿片类药物
4060
阿片类药物的再分布 4050
阿片类药物的
药物动力学参数
4080
肺中的
组合物
3040
全身吸收 4010
血浆中的
阿片类药物
4020
血浆—作用部位的药物平衡 4030
作用部位的
阿片类药物
1010
阿片类药物的
药物动力学参数
4080
阿片类药物的消除 4070

药物动力学模型

图4

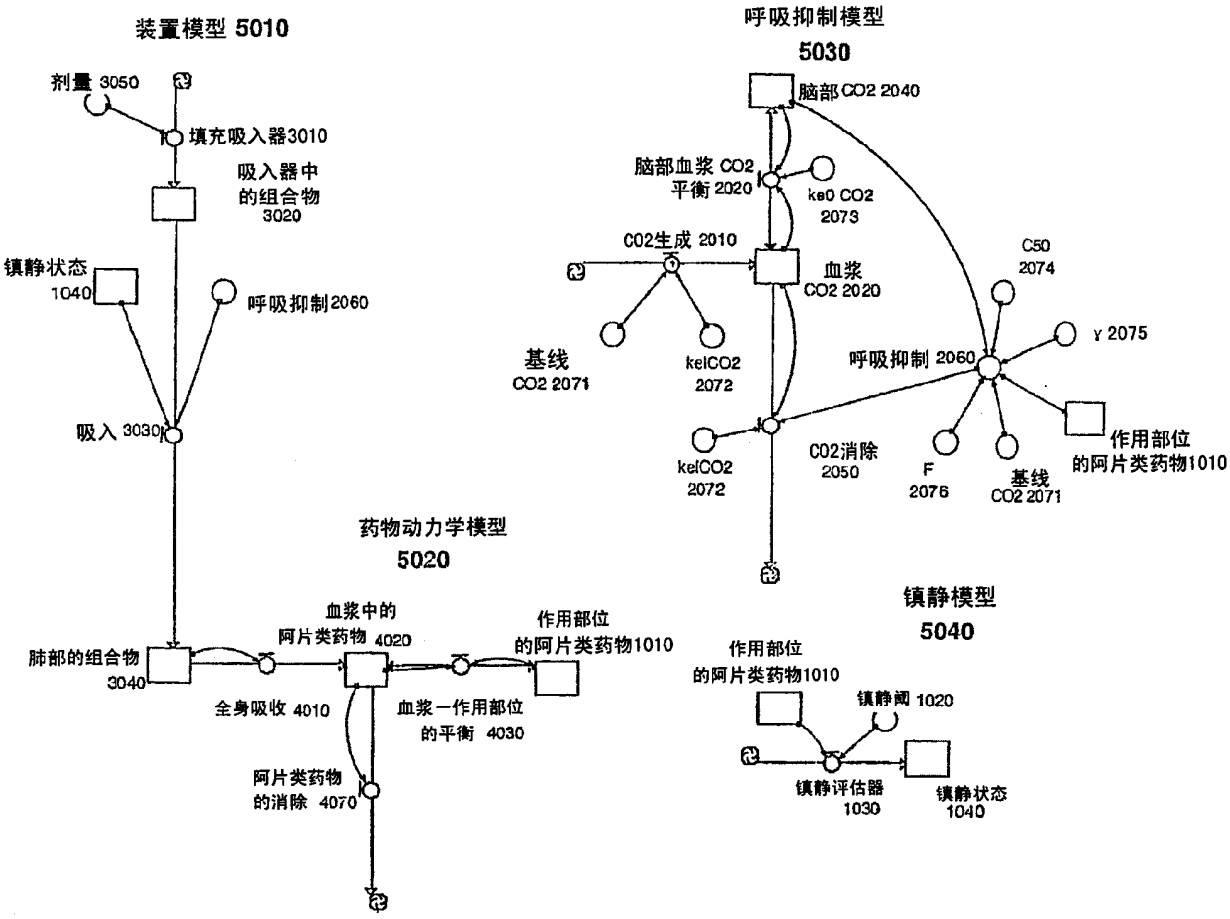

装置模型 5010
剂量 3050
填充吸入器3010
吸入器中
的组合物
3020
镇静状态
1040
呼吸抑制2060
吸入 3030
药物动力学模型
5020
血浆中的
阿片类药物 4020
作用部位
的阿片类药物1010
肺部的组合物
3040
全身吸收 4010
血浆一作用部位
的平衡 4030
阿片类药物
的消除 4070
呼吸抑制模型
5030
脑部CO2 2040
脑部血浆 CO2
平衡 2020
ke0 CO2
2073
CO2生成 2010
血浆
CO2 2020
C50
2074
γ 2075
基线
CO2 2071
kelCO2
2072
呼吸抑制 2060
kelCO2
2072
CO2消除
2050
F
2076
基线
CO2 2071
作用部位
的阿片类药物1010
镇静模型
5040
作用部位
的阿片类药物1010
镇静阈 1020
镇静评估器
1030
镇静状态
1040

图5

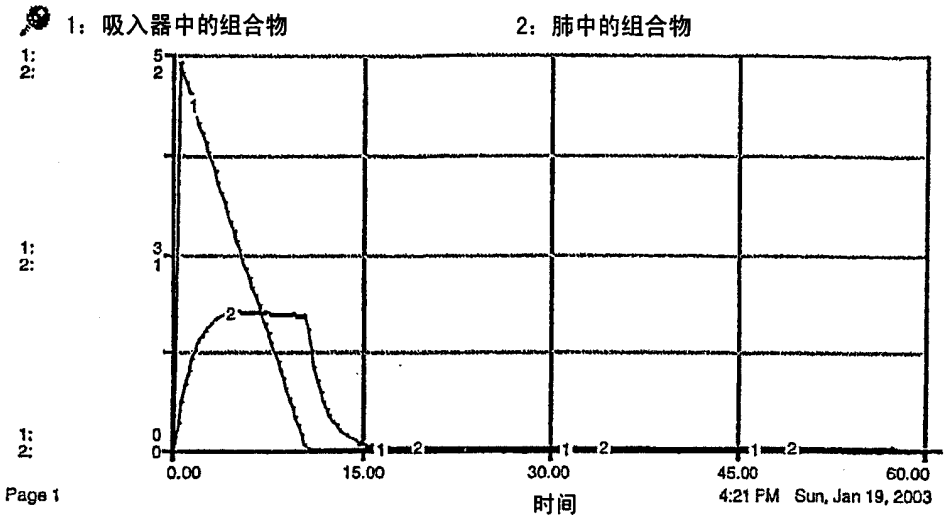

1：吸入器中的组合物
2：肺中的组合物
1:
2:
5
2
1
3
1
2
0
0
0.00
15.00
30.00
45.00
60.00
时间
Page 1
4:21 PM Sun, Jan 19, 2003

图6

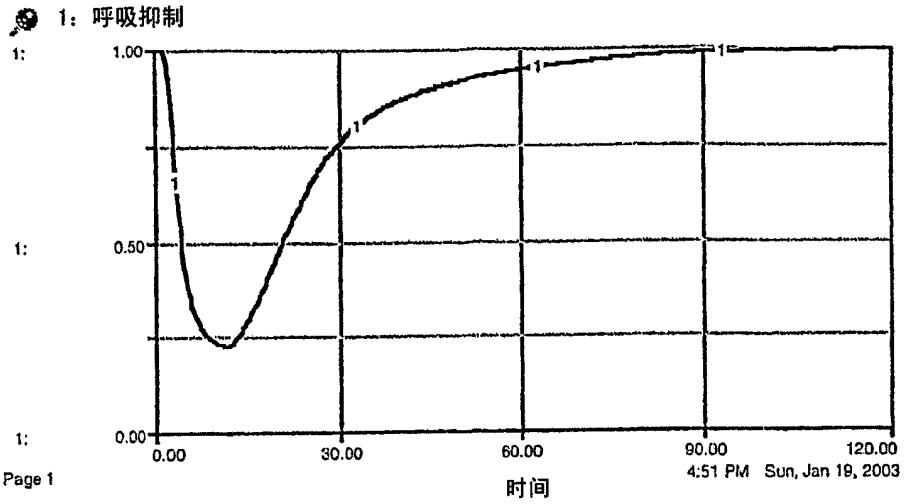

1：呼吸抑制
1:
1:
1:
1.00
0.50
0.00
0.00
30.00
60.00
90.00
120.00
Page 1
4:51 PM Sun, Jan 19, 2003
时间

图7

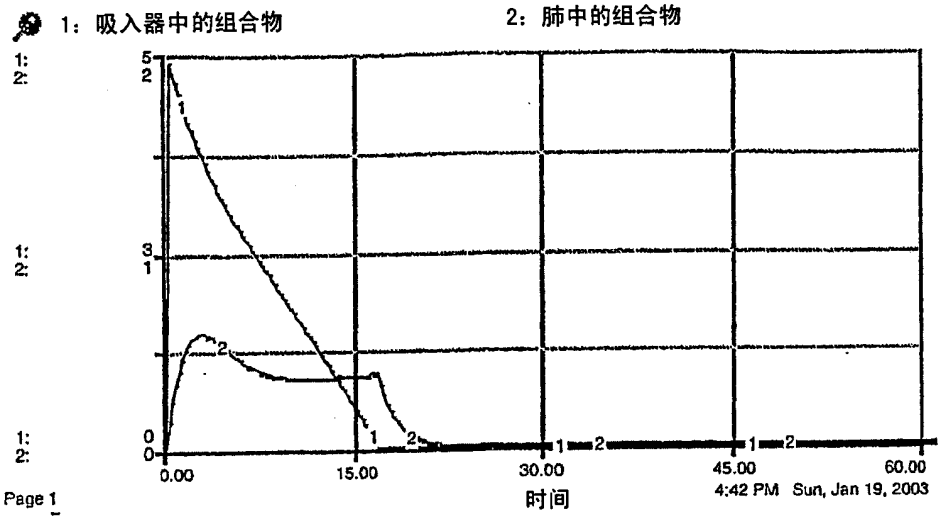

1：吸入器中的组合物
2：肺中的组合物
1:
2:
5
2
3
1
0
0
1
2
0.00
15.00
30.00
45.00
60.00
时间
Page 1
4:42 PM Sun, Jan 19, 2003

图8

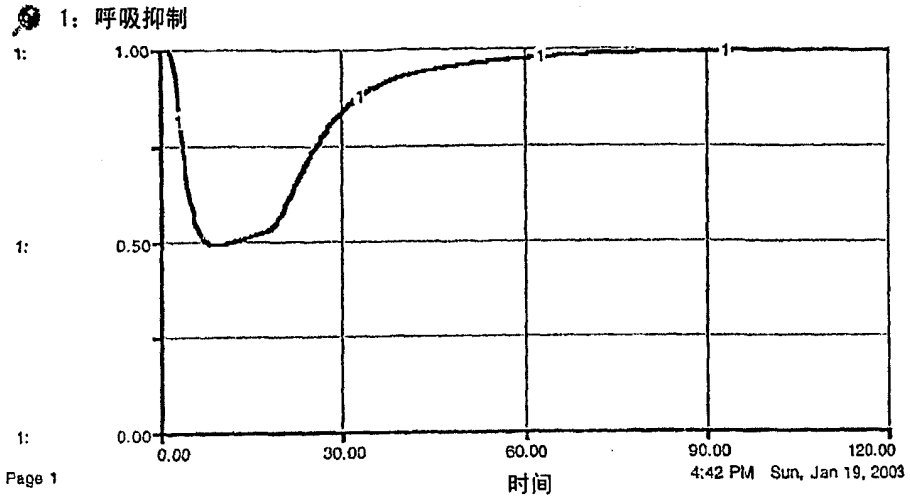

1：呼吸抑制
1:
1.00
1:
0.50
1:
0.00
0.00
30.00
60.00
90.00
120.00
时间
Page 1
4:42 PM Sun, Jan 19, 2003

图9

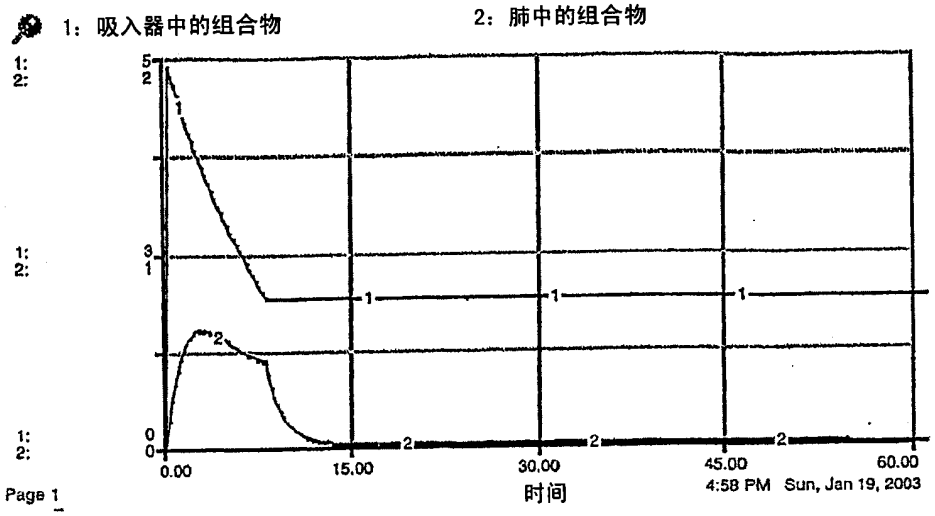

1：吸入器中的组合物
2：肺中的组合物
1:
2:
5
2
1
3
1
0
0
1
2
0.00
15.00
30.00
45.00
60.00
时间
Page 1
4:58 PM Sun, Jan 19, 2003

图10

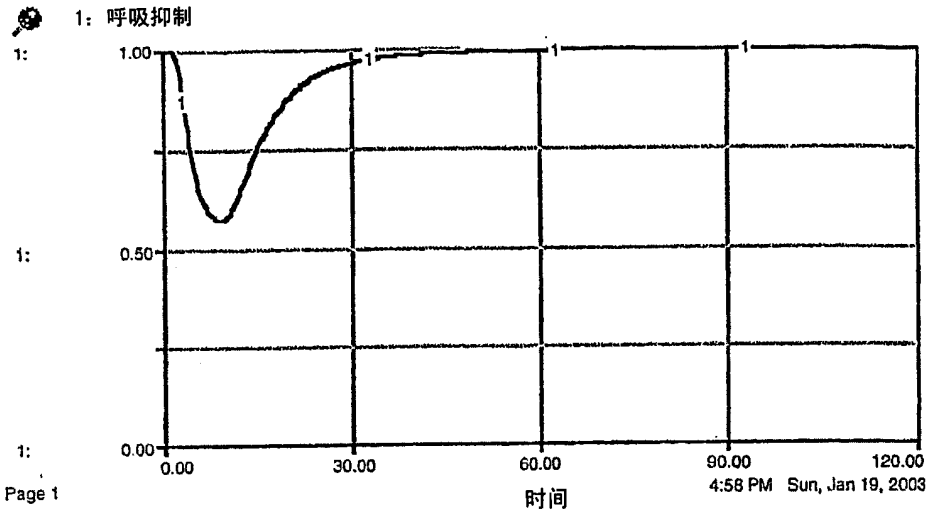
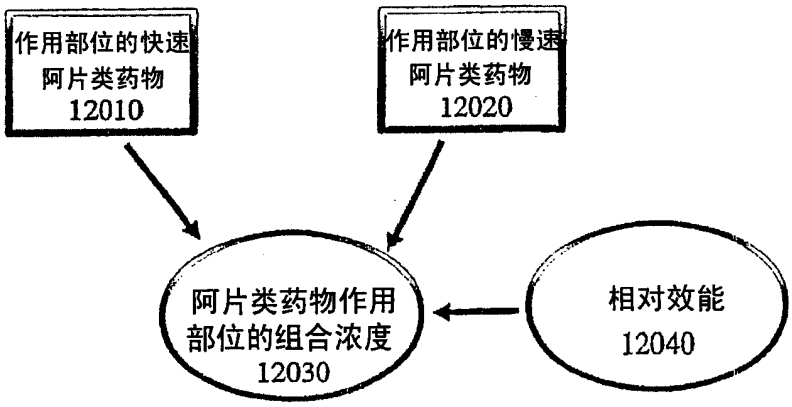
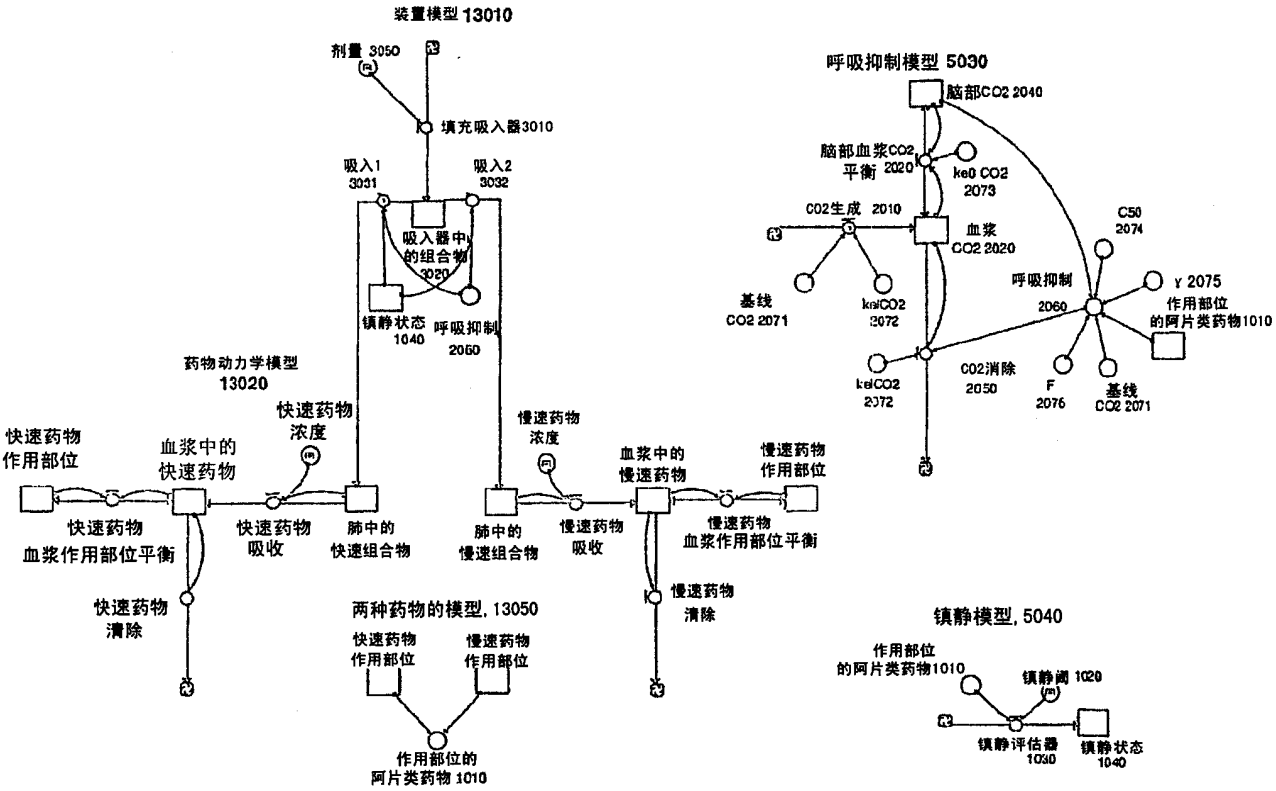

1：呼吸抑制
1:
1.00
0.50
0.00
0.00
30.00
60.00
90.00
120.00
时间
Page 1
4:58 PM Sun, Jan 19, 2003

图11



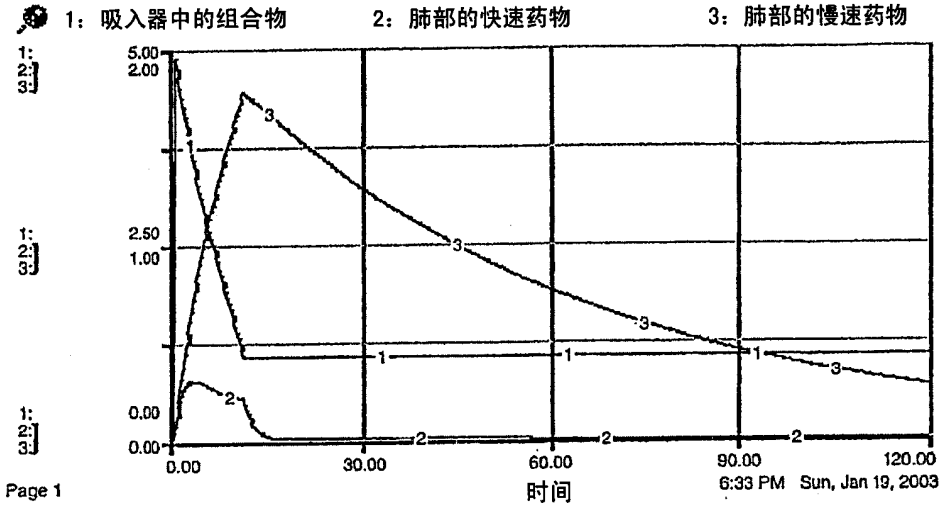
两种阿片类药物的模型

图12



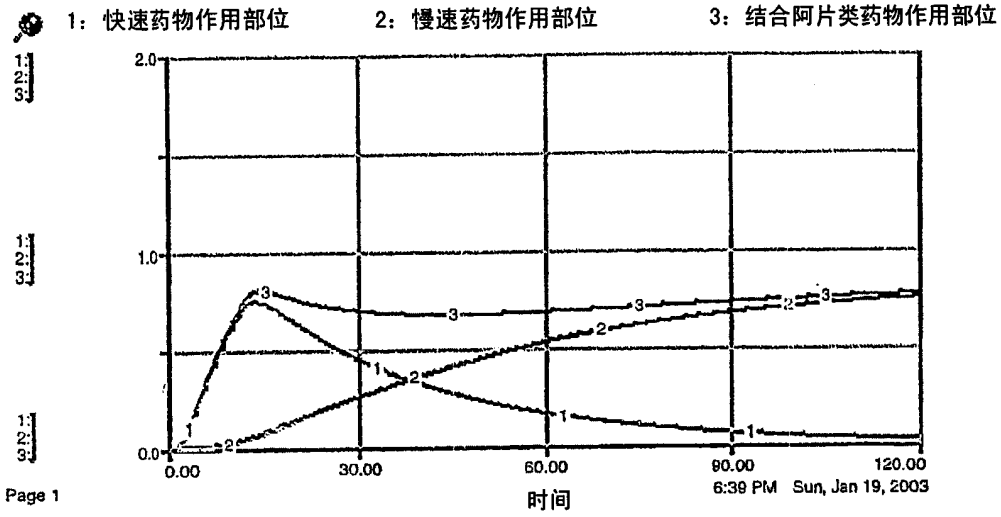
其中两种阿片类药物通过吸入给药的本发明的原理

图13



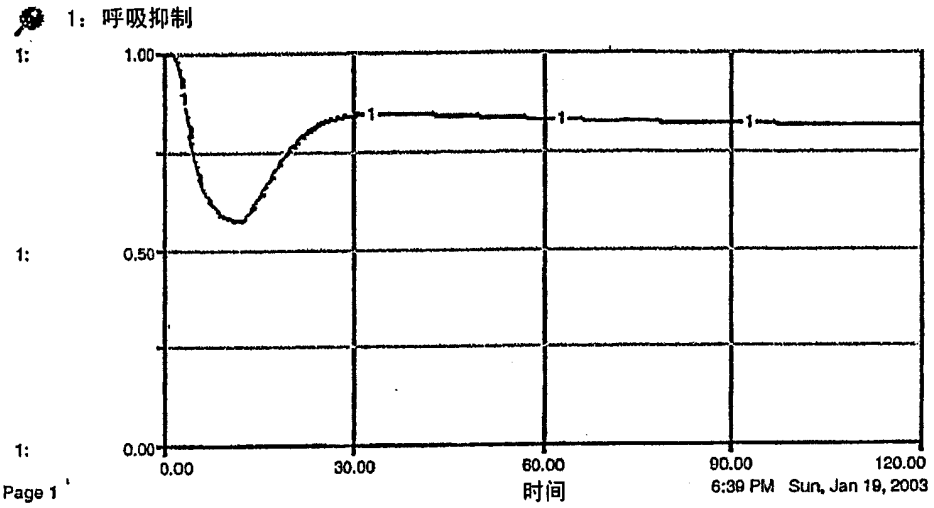
在阿片类药物诱导的呼吸抑制和镇静存在下
两种阿片类药物模型的吸入器和肺部中的药物

图14



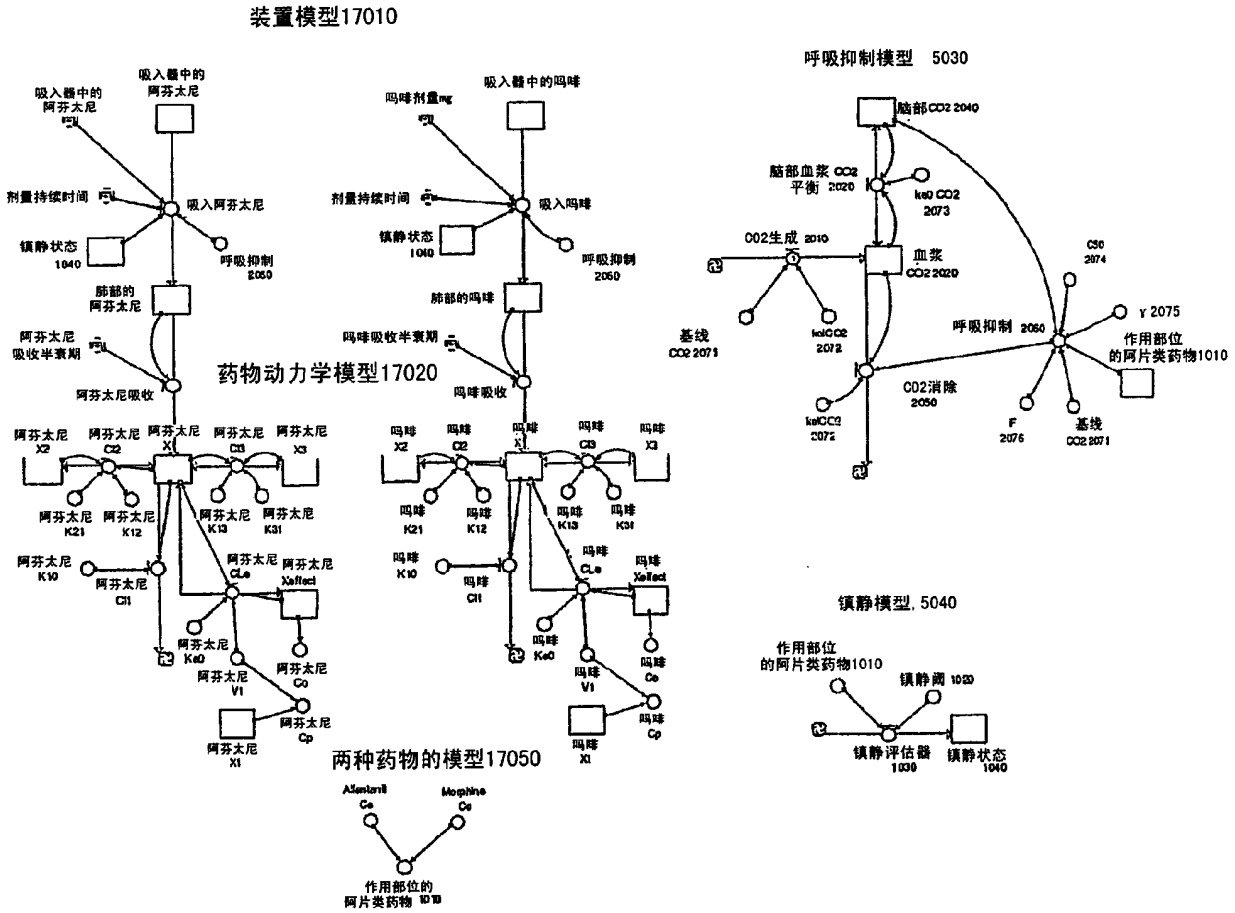
在使用该装置给药两种阿片类药物期间，
作用部位快速起效的阿片类药物浓度、
作用部位慢速起效的阿片类药物浓度及作用部位阿片类药物的组合浓度

图15



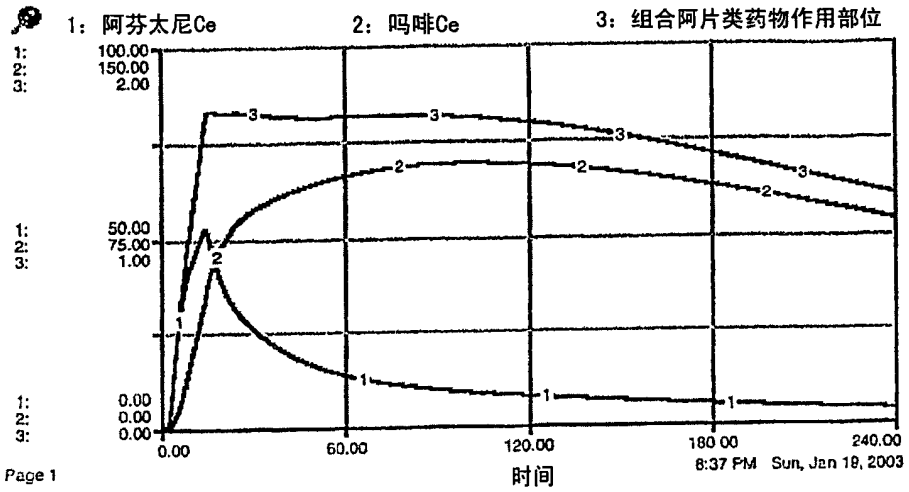
该两种阿片类药物的传递系统在由呼吸抑制和
镇静作用引起的对阿片类药物传递的自身限制存在下的呼吸抑制

图16



其中两种阿片类药物通过吸入给药，
并且快速起效阿片类药物为阿芬太尼、
而慢速起效的阿片类药物为吗啡的本发明原理

图17



阿芬太尼、吗啡及组合阿片类药物作用部位的浓度

图18

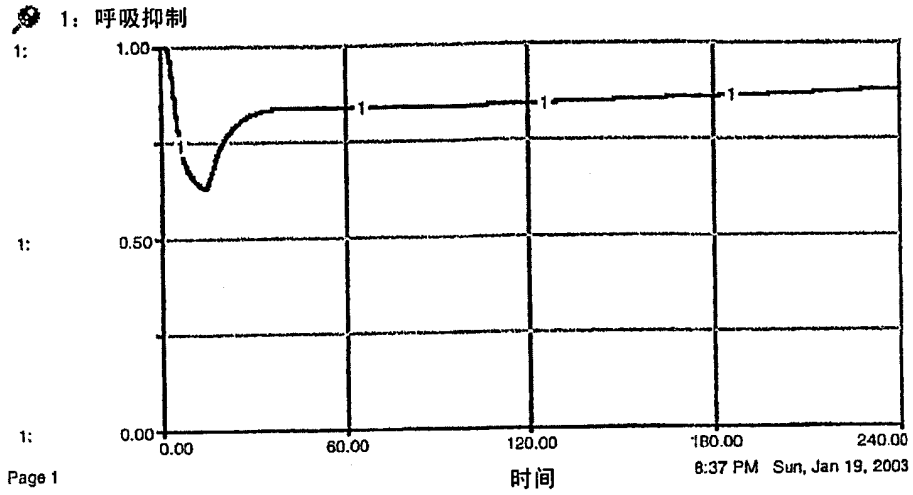

1：呼吸抑制
1:
1:
1:
1.00
0.50
0.00
0.00
60.00
120.00
180.00
240.00
时间
Page 1
8:37 PM Sun, Jan 19, 2003

图19

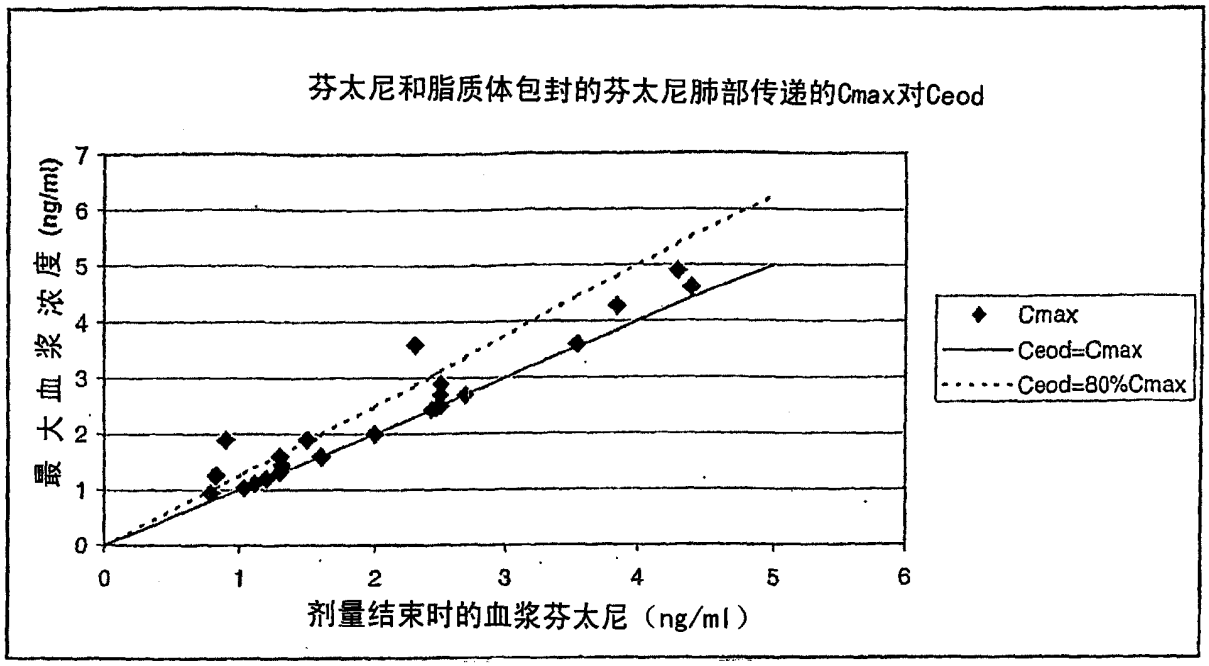

芬太尼和脂质体包封的芬太尼肺部传递的Cmax对Ceod
最大血浆浓度 (ng/ml)
剂量结束时的血浆芬太尼（ng/ml）
Cmax
Ceod=Cmax
Ceod=80%Cmax

图20A

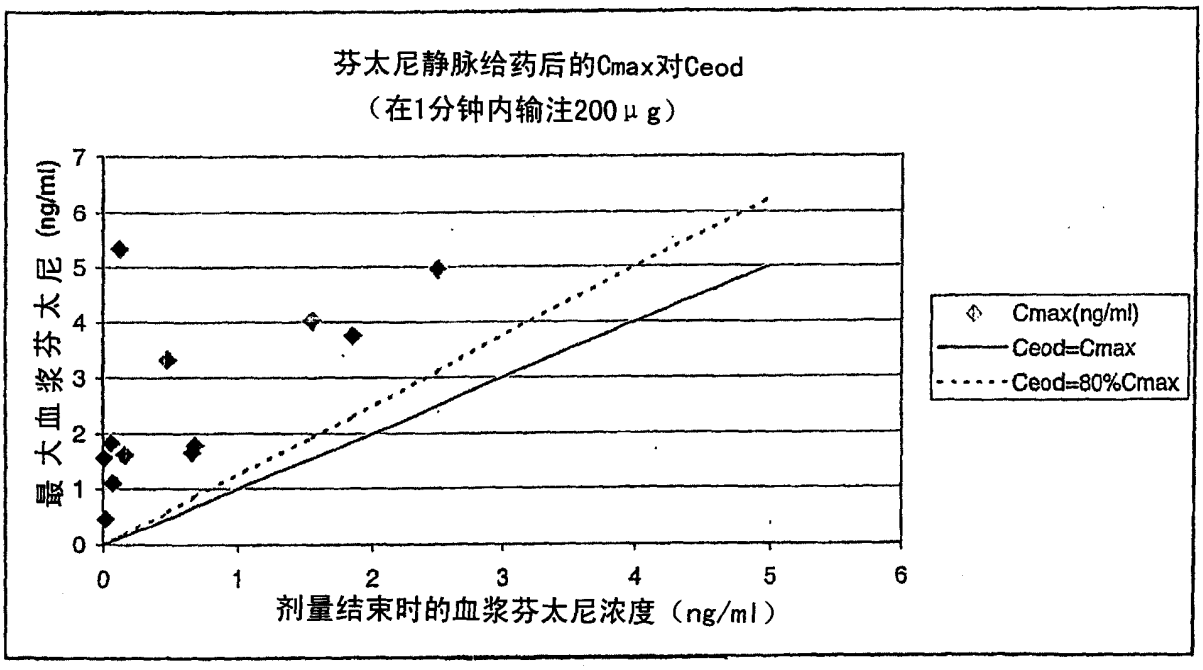

芬太尼静脉给药后的Cmax对Ceod
（在1分钟内输注200μg）
最大血浆芬太尼 (ng/ml)
剂量结束时的血浆芬太尼浓度（ng/ml）
Cmax(ng/ml)
Ceod=Cmax
Ceod=80%Cmax

图20B

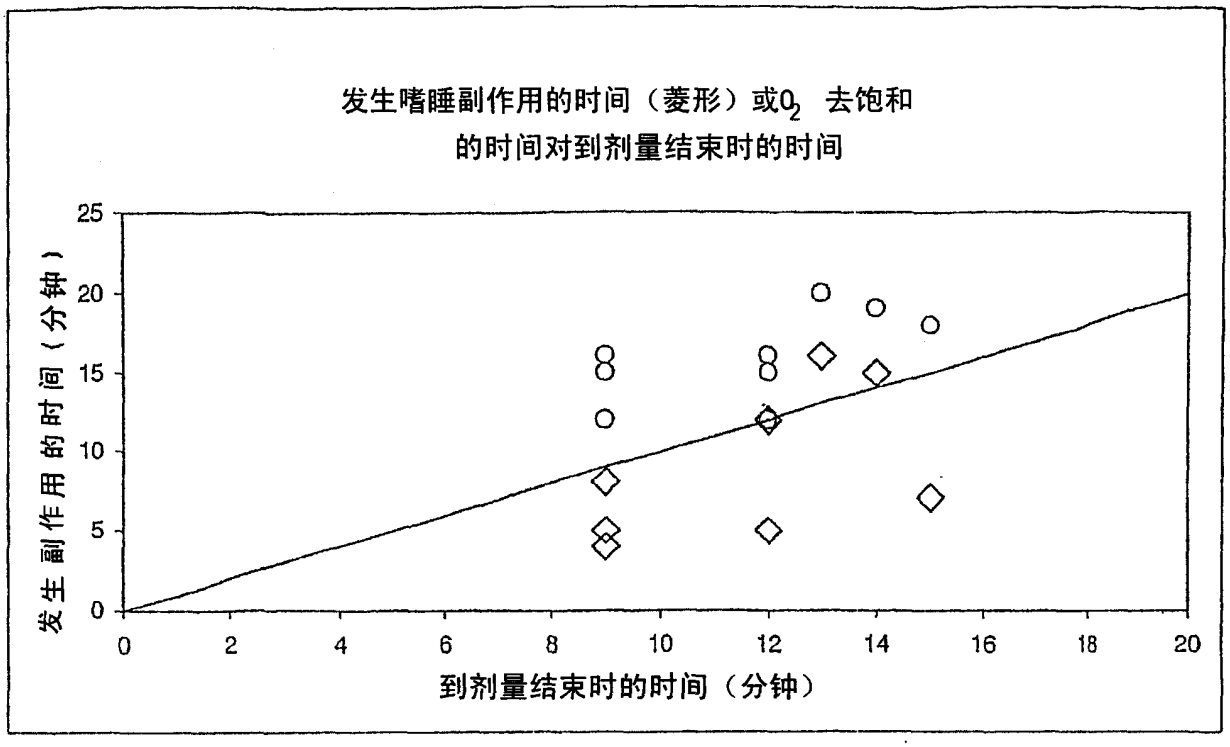

发生嗜睡副作用的时间（菱形）或O_2 去饱和
的时间对到剂量结束时的时间
发生副作用的时间（分钟）
25
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
到剂量结束时的时间（分钟）

图21

	无副作用	副作用	
N	26	24	
不缺氧	22	14	36
缺氧	4	10	14
无效事件			
不缺氧	18.72	17.28	36
缺氧	7.28	6.72	14
P值	0.038653124		

副作用与毒性事件的相关性

图22