



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101820838 B

(45) 授权公告日 2013.06.05

(21) 申请号 200880110348.9

A61F 13/00 (2006.01)

(22) 申请日 2008.08.07

A61K 9/70 (2006.01)

(30) 优先权数据

60/954,501 2007.08.07 US

(56) 对比文件

US 2002160043 A1, 2002.10.31, 全文.

WO 2007081949 A2, 2007.07.19, 全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.04.06

审查员 庄崧

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/072445 2008.08.07

(87) PCT申请的公布数据

W02009/021106 EN 2009.02.12

(73) 专利权人 阿塞尔 Rx 制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 帕米拉·帕尔梅

斯泰里奥斯·查尼斯

托马斯·斯科瑞克

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 阴亮

(51) Int. Cl.

A61K 31/44 (2006.01)

权利要求书1页 说明书26页 附图7页

(54) 发明名称

采用口腔经粘膜剂型的用于程序镇静和镇痛的组合物和方法

(57) 摘要

提供了用于程序镇静和镇痛的剂型及其使用方法,所述剂型包含诸如舒芬太尼的类鸦片与诸如三唑仑的苯并二氮杂卓类的组合,其通过口腔经粘膜的途径给药。

1. 用于对警觉、清醒的个体口腔经粘膜给药的固体剂型，其包含 2 微克至 100 微克舒芬太尼与 50 微克至 1000 微克三唑仑的组合，其中所述固体剂型是生物粘附的，并适于粘附在口腔粘膜上直至大多数或所有的药物已经被递送，使得在口腔经粘膜给药之后，所述个体镇静下来。

2. 根据权利要求 1 所述的固体剂型，其中所述剂型的质量选自小于 30mg、29mg、28mg、27mg、26mg、25mg、24mg、23mg、22mg、21mg、20mg、19mg、18mg、17mg、16mg、15mg、14mg、13mg、12mg、11mg、10mg，或者体积选自小于 30 微升、29 微升、28 微升、27 微升、26 微升、25 微升、24 微升、23 微升、22 微升、21 微升、20 微升、19 微升、18 微升、17 微升、16 微升、15 微升、14 微升、13 微升、12 微升、11 微升、10 微升、9 微升、8 微升、7 微升、6 微升或 5 微升。

3. 根据权利要求 2 所述的固体剂型，其中所述剂型的质量小于 15mg 或者体积小于 15 微升。

4. 根据权利要求 2 所述的固体剂型，其中所述剂型包含 5 微克至 50 微克舒芬太尼和 100 微克至 500 微克三唑仑。

5. 根据权利要求 4 所述的固体剂型，其中对个体口腔经粘膜给予所述剂型导致舒芬太尼的 $T_{\max}$ 的总平均变异系数小于 40%。

6. 根据权利要求 1 所述的固体剂型，其中所述口腔经粘膜给药为舌下给药。

7. 根据权利要求 1 所述的固体剂型，其中对所述个体给药之后，与单独给予相等剂量的舒芬太尼相比，当对所述个体给予所述舒芬太尼与三唑仑的组合时，RASS 镇静曲线下的总面积 ($AUC_{\text{总}}$) 更大，所述 $AUC_{\text{总}}$ 是指 Richmond 躁动镇静评分 (RASS) 的结果对时间的图中“曲线下的面积”，该时间为从药物剂型给药后（时间 0）至 640 分钟时 RASS 分析的最后时间点之间的时间段。

8. 根据权利要求 1 所述的固体剂型，其中对所述个体给药之后，与单独给予相等剂量的舒芬太尼相比，当对所述个体给予所述舒芬太尼与三唑仑的组合时，舒芬太尼的平均 $T_{\max}$ 基本相同。

9. 根据权利要求 1 所述的固体剂型，其中对所述个体给药之后，在少于 1 小时内镇静起效明显。

10. 根据权利要求 1 所述的固体剂型，其中给药后镇静的持续时间为 4 小时或少于 4 小时。

11. 根据权利要求 1 所述的固体剂型，其中对个体口腔经粘膜给予所述剂型导致舒芬太尼的相对 $AUC_{0-\text{最后}}$ 高于 80%。

12. 根据权利要求 1 所述的固体剂型，其中对个体口腔经粘膜给予所述剂型导致舒芬太尼的相对 $AUC_{0-\text{最后}}$ 的变异系数小于 40%。

13. 根据权利要求 1 所述的固体剂型，其包含有效地诱导镇静的量的舒芬太尼，但低于诱导呼吸抑制的剂量。

14. 单剂量施药器 (SDA)，其包含权利要求 1 所述的固体剂型。

15. 根据权利要求 1 所述的固体剂型，其用于警觉、清醒个体的程序镇静。

16. 手持式分配装置，其用于将权利要求 1 所述的固体剂型放置在个体的舌下区域。

采用口腔经粘膜剂型的用于程序镇静和镇痛的组合物和方法

[0001] 发明背景

[0002] 其它申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于 2007 年 8 月 7 日提交的美国临时申请第 60/954, 501 号的优先权。

发明领域

[0004] 本发明涉及在诊断或治疗程序中或在诱导全身麻醉之前（程序镇静和镇痛），有效地使个体镇静并为个体提供镇痛的组合物、方法和体系，其包含诸如舒芬太尼的镇痛药物与通常用于治疗焦虑的药物的组合，例如三唑仑等苯并二氮杂卓类药物，其通过口腔经粘膜途径以单一剂型递送。

技术背景

[0005] 目前，用于程序镇静和镇标的标准方案在易于给药、起效、功效和安全性方面具有明确的有限性。除了其它原因，给药途径、制剂和剂量也促成了这些有限性。

[0006] 每类药物都具有益处和危险。例如，老年患者和儿童相对于成年患者通常需要较低的剂量，并且儿童在给药过程中会经历明显的畏惧和不舒服。一些药物为口服给药，而许多药物为静脉内（IV）给药。一些药物起效慢，而其它药物显示出药物相互作用，并且甚至还具有副作用。

[0007] 可重复的和有效的药物递送技术是活跃的研究领域，并且相对于常规剂型，口腔经粘膜药物递送体系提供了许多优势，其包括更舒适和更方便的给药；更快速的起效；改善的功效；减少的副作用和改善的患者接受性。这特别与程序镇静和镇痛有关。

[0008] 类鸦片是强效的镇静剂和镇痛剂，用来治疗中度至重度的急性和慢性疼痛。类鸦片由于能够提供抗焦虑和镇痛，也可用于程序镇静和镇痛。然而，类鸦片如果使用不当，会具有呼吸抑制作用并会经受高滥用潜力。当类鸦片通过 IV 或经粘膜给药时，具有相对快的起效。

[0009] 苯并二氮杂卓类是强效的抗焦虑剂和遗忘剂（amnesic agent），然而，通过口服途径给药时，它们会具有延迟的和不规则的起效以及延迟的术后恢复（Viitanen et al., 1999）。苯并二氮杂卓类或大多数镇静剂没有直接的镇痛作用。因此，由 IV 插管或其它程序引起的治疗疼痛会导致焦虑和烦躁。使用抗焦虑药物的常见副作用包括口干、疲劳、头晕和头痛。也会产生诸如记忆丧失、身体动作不协调、意识模糊和心跳不规则的更严重的副作用。

[0010] Greenblatt D. J, et al., N Engl J Med. 1991 Jun 13 ;324(24) :1691-8 显示，基于其中 26 名健康的年轻个体（平均年龄 30 岁）和 21 名健康的老年个体（平均年龄 69 岁）接受 125mcg 和 250mcg 三唑仑的研究，与接受相同剂量的年轻人相比，接受诸如三唑仑的苯并二氮杂卓类的健康老年人引起更大程度的镇静和更大的心理运动能力损伤。根据研究结果，作者提出用于老年人的三唑仑剂量应该平均减少百分之五十。

[0011] 采用许多干预方案尝试了在许多临床环境中进行程序镇静,所述干预方案通常包括通过 IV、口服片剂、口服液或经粘膜给药使用苯并二氮杂卓类和 / 或类鸦片。这些方法在起效时间、持续时间、使用的容易性、安全性和副作用方面取得了不同程度的成功。

[0012] 当 IV 途径不可用时,经常将口服或鼻内给予诸如咪达唑仑的苯并二氮杂卓类或者鼻内给予诸如舒芬太尼的类鸦片用于程序镇静 (Karl et al., Anesthesiology ;1992 ; 76 :209-215)。采用单一药剂用于程序镇静有缺陷。苯并二氮杂卓类或大多数镇静剂没有直接的镇痛效果,并且单独采用类鸦片来提供程序镇静和镇痛能够导致呼吸抑制的发作以及术后恶心和呕吐 (Friesen and Lockhart, Anesthesiology, 1992 ;76 :46-51 ;Karl et al., 1992)。

[0013] 对用于程序镇静和镇痛的组合物、方法、体系和试剂盒,存在连续的、未满足的需求。本发明即针对这一需求。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明以包含舒芬太尼与三唑仑的组合的单一固体剂型提供用于程序镇静和镇痛的口腔经粘膜组合物和方法,其中当对警觉、清醒的个体进行口腔经粘膜给药时,使该个体镇静。

[0016] 该固体剂型的质量选自小于 100mg、90mg、80mg、70mg、60mg、50mg、40mg、30mg、29mg、28mg、27mg、26mg、25mg、24mg、23mg、22mg、21mg、20mg、19mg、18mg、17mg、16mg、15mg、14mg、13mg、12mg、11mg、10mg、9mg、8mg、7mg、6mg 和 5mg。

[0017] 该固体剂型包含约 5 微克 (mcg) 至约 50mcg 舒芬太尼和约 100mcg 至约 500mcg 三唑仑。

[0018] 对个体进行该剂型的诸如舌下给药的口腔经粘膜给药时,导致一个或多个下述结果 (1) 舒芬太尼的 T_{max} 的总平均变异系数小于 40% ; (2) 与单独给予相等剂量的舒芬太尼相比,当对个体给予舒芬太尼与三唑仑的组合时, RASS 镇静曲线下的总面积 ($AUC_{总}$) 更大 ; (3) 与单独给予相等剂量的舒芬太尼相比,当对个体给予舒芬太尼与三唑仑的组合时,舒芬太尼的平均 T_{max} 基本相同 ; (4) 与单独给予相等剂量的舒芬太尼相比,当对个体给予舒芬太尼与三唑仑的组合时,舒芬太尼的平均 C_{max} 基本相同 ; (5) 给药后少于 1 小时内镇静起效明显 ; (6) 镇静的持续时间为 4 小时或少于 4 小时 ; (7) 舒芬太尼的相对 $AUC_{0-最后}$ 高于 60%、70% 或 80% ; 以及 (8) 舒芬太尼的相对 $AUC_{0-最后}$ 的变异系数小于 40%。

[0019] 该固体剂型包含的舒芬太尼的量有效地诱导镇静、但低于诱导呼吸抑制的剂量。

[0020] 本发明还提供了包含上文所述的剂型的单剂量施药器 (SDA), 以及个体的程序镇静的的方法,所述方法包括使用或不使用诸如 SDA 的手持式分配装置,对警觉、清醒的个体给予这样的剂型。

[0021] 在实施本发明的一示例性方法中,在诊所或临床程序中或在诱导全身麻醉之前,对个体给予所述剂型,其中给药后所述个体或患者镇静下来。

[0022] 附图的简要说明

[0023] 图 1A 和 1B 为示例性的单剂量施药器的示意图。

[0024] 图 2A-C 提供了一种类型的单剂量施药器及其在对个体递送剂型中的应用的图解。

[0025] 图 3A-F 提供了六个另外的单剂量施药器的图解。

[0026] 图 4 提供了多剂量分配器的图解,在使用之前将多个单剂量施药器贮存于其中。

[0027] 图 5A-C 提供了另外的单剂量施药器和多剂量施药器实施方案的图解。

[0028] 图 6A-B 提供了单剂量施药器的一实施方案的应用的两个阶段的图解。

[0029] 图 7A-D 为单剂量施药器 (SDA) 的另外实例的示意图。

[0030] 图 8A-D 提供了用于在使用之前贮存多个 SDA 的多剂量分配器以及将 SDA 用于药物剂型的舌下给药的示意图。

[0031] 图 9A-B 为 SDA 的另一可选择的实施方案的图解,该 SDA 具有销锁 167、罩盖 29 和阀门 33,在将片剂从所述 SDA 注入之前,必须除去销锁 167,并且当将 SDA 插入个体的口中时,罩盖 29 和阀门 33 用来避免使片剂受到唾液侵入。

[0032] 发明的详细说明

[0033] 本发明基于组合物、方法、体系和试剂盒,其依托于用于程序镇静和镇痛的配制用于口腔经粘膜递送的药物组合。

[0034] 本发明提供了新的制剂,其中通过口腔粘膜递送大多数的舒芬太尼。该剂型包含使用或不使用装置进行递送的药物组合,该剂型产生了治疗效果以及可预见的安全的药物动力学特征。

[0035] 这在程序环境中,特别是在非医院的环境中是重要的,因为不能够安全有效地给予标准麻醉。这在住院环境和门诊环境中也是重要的,因为困难的 IV 通路(由于静脉脆弱、肥胖、儿童患者等)需要在 IV 插管之前实施非侵入式途径或需要非侵入式途径取代 IV 插管来减轻患者的焦虑/疼痛。

[0036] 在一实施方案中,本发明提供了组合制剂,其由诸如三唑仑或咪达唑仑的抗焦虑药苯并二氮杂卓类和诸如舒芬太尼或芬太尼的芬太尼同类物组成。

[0037] 下列公开描述了用于实施本发明的组合物、方法、体系和试剂盒。本发明不限于本文所述的具体制剂和方法学或医疗状况,这是由于所述制剂和方法学或医疗状况当然可以变化。还应当理解,本文所用的术语学仅为了描述具体实施方案的目的,而不是要限制本发明的范围。

[0038] 必须注意到,在本文和所附的权利要求中,单数形式“a”、“and”和“the”包括复数含义,除非上下文有明确的相反表示。因此,例如,提到“a drug formulation(药物制剂)”包括多个这样的制剂,并且提到“a drug delivery device(药物递送装置)”包括包含药物制剂和用于容纳、贮存和递送这样的制剂的装置的体系。

[0039] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管在本发明的实施或试验中能够使用任何类似于或等同于本文所述的方法、装置和材料,但现将描述优选的方法、装置和材料。

[0040] 定义

[0041] 在本文中术语“活性剂”或“活性的”可与术语“药物”互换使用,其是指任何治疗活性剂。

[0042] 如本文所用的,当述及药物制剂“粘附”于诸如粘膜的表面时,是指该制剂与所述表面接触并在没有应用外力的情况下保留在所述表面上。粘着不是指任何具体程度的粘附或粘结,也不是指任何程度的持久性。

[0043] 本文所用的术语“镇痛剂”是指用来减轻疼痛(达到镇痛)的众多药物中的任意

一种。

[0044] 本文所用的术语“AUC”是指在药物的血浆浓度对时间的图中“曲线下的面积”。通常对于零至无限的时间间隔内给出 AUC, 然而, 很明显对于患者不能将血浆药物浓度测定“至无限”, 因此使用数学近似从有限数目的浓度测量来估算 AUC。

[0045] 本文所用的术语“AUC_{0-inf}”是指 AUC (从零至无限) 并表示被身体吸收的药物总量, 而不考虑吸收速率。经粘膜剂型的 AUC 与静脉内给药的相同剂量的 AUC 相比较, 作为测量生物利用度的基础。

[0046] 本文中术语“AUC_{0-最后}”是指 AUC (从零至最后一次测量)。

[0047] 本文中术语“相对 AUC_{0-最后}”是指被测物质通过预期途径递送之后的 AUC_{0-最后} 与相同药物在静脉内给药 (舒芬太尼) 或口服给药 (三唑仑) 之后的 AUC_{0-最后} 的比值。

[0048] 本文所用的关于镇静的术语“AUC_总”是指 Richmond 躁动镇静评分 (Richmond Agitation Sedation Scale) (RASS) 的结果对时间的图中“曲线下的面积”, 该时间为从药物剂型给药后 (时间 0) 至 640 分钟时 RASS 分析的最后时间点之间的时间段。

[0049] 本文所用的术语“抗焦虑药”是指规定用于治疗焦虑症状的药物。

[0050] 本文所用的术语“生物粘附”是指剂型对诸如粘膜的生物表面的粘附过程。

[0051] 本文所用的术语“生物利用度”或“F”是指“百分比生物利用度”, 表示与相同药物在静脉内给药时相比, 从被测物质吸收的药物分数。由被测物质经预期途径递送后的 AUC_∞ 与相同药物在静脉内给药后的 AUC_∞ 的比值来计算生物利用度。由以下公式来计算: 生物利用度 (%) = AUC_∞ (被测物质) / AUC_∞ (静脉内途径 / 物质)。

[0052] 本文所用的术语“同类物”是指共同的化学结构的多种变化或构型中的一种。

[0053] “可控的药物递送”是指药物以可控的方式从给定的剂型中释放或给药, 以在体内实现期望的药物动力学谱。“可控的”药物递送的一方面是操纵制剂和 / 或剂型以建立期望的药物释放动力学的能力。

[0054] 在本文中术语“崩解”可与“溶蚀”互换使用, 是指剂型分解的物理过程, 并且仅涉及剂型的物理完整性。这能够以多种不同的方式发生, 包括破碎成更小的块并且最终破碎成细的和大的微粒, 或者从外部向内溶蚀直至剂型消失。

[0055] 本文所用的术语“制剂”或“药物制剂”或“剂型”是指含有用于递送至个体的至少一种治疗剂或药物的组合物。剂型包含给定的“制剂”或“药物制剂”并可以以糖锭、丸剂、片剂、胶囊、膜、条、液体、贴片、薄膜、凝胶、喷雾剂或其它形式对患者给药。

[0056] 术语“药物 (drug)”、“药物 (medication)”、“药理活性药剂”、“治疗剂”等在本文中可互换使用, 并且通常指改变动物生理学的任何物质。包含制剂的剂型可用于递送可通过口腔经粘膜途径给药的任何药物。本文提到本发明的制剂时所用的术语“药物 (drug)”是指能够通过口腔经粘膜途径有效给药的任何“药物 (drug)”、“活性剂”、“活性的”、“药物 (medication)”或“治疗活性剂”。应当理解, 本发明的“药物 (drug)”制剂可包括一种以上的治疗剂, 其中示例性的治疗剂组合包括类鸦片类似物与通常用于治疗焦虑的药物的组合, 所述类鸦片类似物例如舒芬太尼、芬太尼、阿芬太尼、洛芬太尼、卡芬太尼、瑞芬太尼、曲芬太尼或米芬太尼。

[0057] 本文所用的措辞“粘膜粘附”是指对诸如口腔中粘膜的被粘液覆盖的粘膜的粘附。在本文中术语“粘膜粘附”可与术语“生物粘附”互换使用。

[0058] 术语“粘膜”通常是指体内任何粘液包被的生物膜。因此,尤其考虑口腔粘膜吸收,即颊、舌下、牙龈和上颌吸收。

[0059] 本文所用的术语“程序镇静和镇痛”是指通过对个体或患者给予一种或多种药物,在其诊断或治疗程序期间或诱导全身麻醉之前产生放松或欲睡的状态和减轻疼痛的状态。镇静可以是清醒的或不清醒的,其取决于所递送的药物的剂量以及患者或个体的年龄和体重。清醒的镇静不将呼吸、心脏或反射功能改变至这些生命功能需要外部支持的水平。不清醒的镇静是可控的麻醉状态,以保护性神经反射的部分或完全丧失为特征,包括自主呼吸能力和对命令的反应能力。

[0060] 术语“个体”包括任何个体,通常为哺乳动物(例如人、犬科动物、猫科动物、马科动物、牛科动物、有蹄哺乳动物等)、成年人或儿童,其中期望治疗病症。在本文中,术语“个体”和术语“患者”可以互换使用。

[0061] 术语“口腔经粘膜剂型”是指包含如本文所述的药物制剂的剂型。该口腔剂型用来通过口腔粘膜对循环递送药物活性物质,其通常为“舌下剂型”或“口颊剂型”,但在某些情况下,可以采用其它的口腔经粘膜途径。该剂型提供药物活性物质穿过口腔粘膜的递送,并且能够通过控制制剂实现药物活性物质的定时释放。该剂型包含药物可接受的赋形剂,并且包含该剂型的药物制剂既不起泡,它们也不包含粘附于载体粒子表面的药物微粒的基本上无水的有序混合物,其中该载体粒子基本上大于药物微粒。

[0062] 本文所用的术语“口腔经粘膜药物递送”是指这样的剂型,其中药物递送基本上经由口腔经粘膜途径发生,而不是经由吞咽然后通过GI吸收。制剂和药物剂型被设计为提供药物溶出速率和剂型溶蚀速率,其通过口腔粘膜,通常通过在舌下腔中放置该剂型来允许最大递送。

[0063] 本文所用的术语“镇静”是指镇静剂药物的给药,通常使医疗程序变得容易。采用许多测试来评估镇静。一个实例为Richmond躁动镇静评分(RASS)。如果个体的RASS分数在时间中的给定点上小于0,那么该个体被认为在那个时刻是“镇静的”。该RASS评分在文献中有描述,例如在Sessler, et al., American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 166, pp. 1338-1344, (2002) 中。

[0064] 本文所用的术语“小体积药物剂型”或“小体积剂型”是指体积小于100mcl并且质量小于100mg的小体积剂型。更具体地,该剂型的质量小于100mg、90mg、80mg、70mg、60mg、50mg、40mg、30mg、29mg、28mg、27mg、26mg、25mg、24mg、23mg、22mg、21mg、20mg、19mg、18mg、17mg、16mg、15mg、14mg、13mg、12mg、11mg、10mg、9mg、8mg、7mg、6mg或5mg,或者体积小于100mcl、90mcl、80mcl、70mcl、60mcl、50mcl、40mcl、30mcl、29mcl、28mcl、27mcl、26mcl、25mcl、24mcl、23mcl、22mcl、21mcl、20mcl、19mcl、18mcl、17mcl、16mcl、15mcl、14mcl、13mcl、12mcl、11mcl、10mcl、9mcl、8mcl、7mcl、6mcl或5mcl。该“剂型”可以具有或不具有生物粘附特性,并且当与水溶液接触时可以形成水凝胶。可以将该“小体积药物剂型”或“小体积剂型”称为“NanoTab™”。

[0065] 本文所用的“舌下”字面意思是“舌的下面”,并且指将物质经由口给药的方法,给药的方式使得该物质迅速地经由舌下的血管被吸收,而不是经由消化道吸收。吸收通过高度血管化的舌下粘膜发生并使得物质更直接地进入血液循环,提供直接的全身给药,不受胃肠的影响。

[0066] 术语药物的“经粘膜”递送等是指包括经过或通过粘膜的所有形式的递送。特别是,药物的“口腔经粘膜”递送包括经过口、咽、喉、气管或上胃肠道的任何组织、尤其是舌下、齿龈和上颌粘膜组织的递送。

[0067] 术语“治疗有效量”是指有效促进期望的治疗效果、如减轻疼痛的治疗剂的量,或递送治疗剂的速率(如随时间的量)。精确的期望治疗效果(如减轻疼痛的程度以及被减轻的疼痛的来源等)会根据待治疗的疾病状态、个体的耐受性、待给药的药物和/或药物制剂(如治疗剂(药物)的效力、制剂中药物的浓度等)以及本领域普通技术人员理解的多种其它因素而变化。

[0068] 本文所用的术语“ $T_{\max}$ ”是指观察到最大血浆浓度的时间点。

[0069] 本文所用的术语“ $C_{\max}$ ”是指药物给药之后观察到的最大血浆浓度。

[0070] 本文所定义的术语“最终半衰期”或“ $t^{1/2}$ [h]”以 $\ln(2)/\lambda_z$ 来计算(定义为通过时间对浓度 $\log$ 值的曲线的线性回归来估算的一阶最终速率常数)并也在重复剂量研究中的最后给药之后测定。

[0071] 本文所用的关于镇静的术语“ $T_{\text{起效}}$ ”涉及观察到的“起效时间”,并表示 RASS 分数第一次变成小于 0 所需要的时间。

[0072] 示例性实施方案的描述

[0073] 本发明涉及用于程序镇静和镇痛的组合物、方法、体系和试剂盒。

[0074] 本发明涉及有效用于例如在治疗程序之前或在诱导全身麻醉之前诱导程序镇静和镇痛的包含制剂的小的口腔经粘膜剂型。该剂型包含通常用来治疗焦虑的药物,例如诸如三唑仑的苯并二氮杂卓类药物与诸如舒芬太尼的镇痛药物的组合,其以单一剂型通过口腔经粘膜途径递送。

[0075] 在一示例性应用中,本发明在临床、医生诊所和医院环境中能够用于代替口服或 IV 药物以实现程序镇静和镇痛。这对于诸如儿童患者、肥胖患者、具有脆弱静脉的老年患者、经历了化疗的癌症患者等人群特别重要。

[0076] 苯并二氮杂卓类

[0077] 苯并二氮杂卓类为减轻焦虑的药物,一般认为其作用于边缘系统,大脑内部表现出参与初级情绪反应的深度区域。示例性的苯并二氮杂卓类药物包括但不限于三唑仑、咪达唑仑、替马西泮、艾司唑仑、阿普唑仑、地西泮和劳拉西泮,并通常口服服用。

[0078] 口服的苯并二氮杂卓类起作用相当快(1-2 小时之内),具有有限的副作用,其包括激动、恶化的焦虑、意识紊乱、记忆受损、缺乏协调、语言障碍及其它。

[0079] 某些患者,特别是具有酒精或药物依赖性问题的患者会变得依赖于苯并二氮杂卓类的慢性使用,然而,用于例如程序镇静的非常短期的急性使用苯并二氮杂卓类不显示出导致身体依赖性和成瘾性。先于程序地采用舌下途径来递送苯并二氮杂卓类会导致有效的镇静,这由以下引用的研究所证实。

[0080] 三唑仑

[0081] 三唑仑或 8-氯-6-(邻氯苯基)-1-甲基-4H-s-三氮唑并[4,3- α][1,4]苯并二氮杂卓的分子量为 343 并且以商品名 Halcion[®]、Novodorm[®]和 Songar[®]在市场上销售。三唑仑为苯并二氮杂卓衍生物,通常仅用作镇静剂来治疗失眠。

[0082] 口服给药的三唑仑的血浆半衰期为 1.5-5.5 小时,在临床使用的苯并二氮杂卓类

中是最短的。与年轻的成人相比,对于老年人来说,三唑仑的药物代谢动力学研究显示 $C_{\max}$ 提高 50%,但是 $T_{\max}$ (0.9 小时) 没有改变。在老年人体内三唑仑的清除率比年轻的成人大约低 40%。三唑仑目前被批准用于短期治疗失眠 (通常 7-10 天)。三唑仑可作为口服片剂获得,其有两个剂量强度:0.125mg 和 0.250mg。0.2mg 舌下给药的三唑仑片剂由丹麦的 Dumex Ltd. 以 Dumozolam® 在市场上销售,但是现在其已不再市售了。当口服的三唑仑经常用作失眠患者的睡眠辅助时,也有研究显示这种药物成功用于程序焦虑。与口服给药相比,对于舌下给药途径来说,舌下给药的三唑仑的药物代谢动力学显示出高 28% 的生物利用度和高 20% 的血浆峰值。通过氟马西尼给药将三唑仑的效果逆转。三唑仑代谢的初始步骤为由细胞色素 P450 3A (CYP 3A) 催化的羟基化。

[0083] 三唑仑的舌下给药已被描述为在许多情况下有效用于术前镇静:(1) 与口服三唑仑和安慰剂相比,在对牙科门诊患者实施口腔外科手术前 60 分钟,将 250mcg 三唑仑舌下给药用于术前镇静,会导致在手术进行 15 分钟时的焦虑和疼痛明显减少。由于苯并二氮杂卓类已经显示出不具有直接的镇痛作用,所观察到的疼痛减少可能是间接效果。与口服给药相比,对于舌下给药途径来说,舌下给药的三唑仑的药物代谢动力学显现出高 28% 的生物利用度和更高的血浆峰值。片剂为 325mg 对乙酰氨基酚的效量并在 90 秒内溶解。口服和舌下给药的舒芬太尼的 $T_{\max}$ 大约为 90 分钟。(Berthold CW, et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod; 1997; 84(2): 119-24); (2) 在年龄为 6 至 9 岁的 9 名健康儿童中评价三唑仑的 PK,他们在牙科治疗之前接受口服的三唑仑 (0.025mg/kg, 在 Kool-Aid 中悬浮)。血浆浓度的峰值为 $8.5 \pm 3.0 \text{ ng/mL}$ (平均值 $\pm$ SD)。到达血浆浓度的峰值的时间为 74 ± 25 分钟。从镇静中恢复需要 180 至 240 分钟 (Karl H. W, et al., Journal Clinical Psychopharmacology; 1997; 17(3): 169-172); (3) 在双盲研究中,在计划于局部麻醉下进行眼科手术的 100 名 61-70 岁的老年患者中,将 200mcg 舌下给药的三唑仑片剂的临床效果与 10mg 地西洋片剂的临床效果进行了比较。三唑仑给药后至少 45 分钟开始手术。作者总结出,舌下给予 200mcg 的三唑仑后 60-90 分钟镇静开始发展,200mcg 舌下给药的三唑仑产生了比 10mg 口服地西洋更深度的镇静。(Kontinen V, et al., Canadian Journal of Anesthesia, Vol 40, 829-834, 1993); (4) 评价了通过口服和舌下途径给药后三唑仑的相对和绝对生物利用度。在舌下给药中,吸收入静脉内的部分比口服治疗高 20% ($p = 0.0128$); 治疗之间的最大的不同是在最初的 2 小时内,如从 0 至 2 小时的曲线下的面积所示 ($p < 0.05$),其描述了在 12 名男性中采用 IV 对照,在给予市售的口服片剂 (250mcg Halcion) 和舌下给药的原型圆片 (prototypewafers) 后,评价三唑仑的相对和绝对生物利用度。在舌下给药中,吸收入静脉内的部分比口服治疗高 20% ($p = 0.0128$); 在最初的 2 小时内,治疗之间的差异最大,如 0 至 2 小时的曲线下的面积所示 ($p < 0.05$)。舌下给药的三唑仑的 $T_{\max}$ 为约 1.19 小时 (71.4 分钟) (Kroboth PD et al., J Clin Psychopharmacol; 1995; 15(4): 259-62); (5) 八名健康的成年志愿者以随机的顺序在两个时刻通过舌下和口服途径接受了 500mcg 的三唑仑市售片剂。舌下给药后的三唑仑显示出的生物利用度比相同剂量的口服给药的生物利用度平均高 28%。对于舌下给药,曲线下的平均总面积明显大于口服给药 (28.9 对 22.6 ng-hr/mL, $p < 0.025$)。舌下给药后的血浆浓度峰值也高于口服给药后的血浆浓度峰值 (4.7 对 3.9 ng/mL, $p < 0.1$)。对于给药后三唑仑的消除半衰期 (4.1 对 3.7 hr) 和到达浓度峰值的时间 (1.22 对 1.25 hr),舌下和口服给药之间没有发现明

显差异。(Scavone JM, et al., J Clin Pharmacol; 1986; 26: 208-10); (6) 对在儿童中舌下给予三唑仑的药物动力学的研究, 其中九名健康的儿童 (64-98 个月大) 在牙科治疗之前接受了 250mcg 或 375mcg 的舌下给药的三唑仑, 表明 C_{max} 为 $4.9 \pm 2.0 \text{ ng/mL}$ (平均值 $\pm$ SD), 在 $4.0-8.2 \text{ ng/mL}$ 的范围内, T_{max} 为 75 ± 32 分钟, 在 30-120 分钟范围内, 且消除半衰期为 91 ± 32 分钟, 在 51-140 分钟范围内。平均舌下给予片剂的溶解为 4 分钟 (Tweedy et al., J Clin Psychopharmacol. 2001, 21(3): 268-72); (7) 牙科文献的综述表明, 用于产生镇静的口服和舌下给药的剂量范围为 250-500mcg, 并且当在程序之前给药 30-45 分钟时该药物起作用。在一项 10 名健康的成年志愿者 (18-40 岁) 接受舌下给药的三唑仑 (250mcg 的 Halcion), 随后在 60 分钟 (500mcg) 和 90 分钟 (250mcg) 后接受另外的剂量的研究中, C_{max} 大于最后一次给药后 90 分钟, 因此没有测定。给药后片剂在 2-3 分钟内溶解。(Jackson D, et al., Journal Clinical Psychopharmacology; 2006; 26(1): 4-8)。

[0084] 咪达唑仑

[0085] 在外科手术或医疗程序之前或期间, 将口服的咪达唑仑用作镇静剂。咪达唑仑起效非常快, 因此用于麻醉, 因为它产生镇静、致健忘和减轻焦虑。它已经成为在诊断或治疗程序之前和诱导麻醉之前, 用于儿童清醒镇静的常用药剂。

[0086] 咪达唑仑或 8-氯-6-(2-氟苯基)-1-甲基-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮杂卓的分子量为 326。咪达唑仑以商标名 Dormicum、Flormidal、Versed、Hypnovel 和 Dormonid 在市场上销售, 其为苯并二氮杂卓衍生物。它具有强效的抗焦虑、致健忘、催眠、抗惊厥、骨骼肌松弛和镇静的性质。它被认为是消除半衰期短的速效的苯并二氮杂卓类。咪达唑仑的口服生物利用度为约 36% (具有较宽范围), 并且口服给药的咪达唑仑的血浆半衰期为 1.5 至 5 小时。在大于 60 岁的成年人中, 咪达唑仑的血浆半衰期可延长高达 3 倍。咪达唑仑的药物动力学在 7.5-15mg 的口服剂量范围内是线性的。口服以后咪达唑仑被快速和完全地吸收。采用 15mg 的剂量, 在 1 小时内达到 70-120ng/mL 的最大血浆浓度。食物会延长达到血浆浓度峰值的时间。

[0087] 直至最近也仅可使用该药物的静脉内形式, 内科和牙科医生通常将静脉内给药形式的药物用于口服给药以避免在儿童中开始 IV 的另外的创伤。然而, 甚至加入了调味剂, 该液体还是很苦。在 1998 年 11 月, 美国食品和药物管理局批准了透明的、紫红色的、樱桃味的含有咪达唑仑的液体, 该液体含有人工苦味改善剂 (Versed Syrup) 和每 1mL 中 2mg 的咪达唑仑。已报道的儿童接受率为 90%。推荐的儿童剂量为 0.25 至 0.5mg/kg 的单一剂量至 20mg 的最大剂量。咪达唑仑最严重的副作用是呼吸抑制或呼吸停止, 其能够通过氟马西尼 (Romazicon) 来逆转。

[0088] 作为术前用药, 比较了舌下给药的咪达唑仑 (Roche, Dormicum, 7.5mg) 与口服途径的镇静作用。每组 50 名患者, 在舌下给药组中, 通过每 5 分钟检测在舌下的片剂共检测 20 分钟来评测镇静的程度并研究药物完全溶出的时间。给药后 30 和 60 分钟时, 舌下给药组中的镇静分数高于口服组中的镇静分数。在 10 分钟内 72% 的舌下给药组药物完全溶出, 并且在舌下给药组中 64% 的患者发现该片剂在口味方面是可接受的 (Lim et al., Can J Anaesth; 1997; 44(7): 723-6)。

[0089] 在许多情形下, 文献已经描述了咪达唑仑的经粘膜给药有效用于术前镇静: (1) 将咪达唑仑对随机分成 3 个不同的组的 47 名儿童进行经粘膜给药。组 N 接受鼻内给药

0.2mg/kg, 组 R 直肠给药 0.5mg/kg, 组 S 舌下给药 0.2mg/kg。术前用药后 30 分钟, 舌下给药组中的咪达唑仑水平统计上显著地高于鼻内给药组中的水平。(Geldner G, et al., Paediatric Anaesthesia; 1997 (7): 103-109); (2) 文献显示鼻内给药的咪达唑仑可有效治疗急性癫痫发作 (Jeannet P et al., Eur J of Paediatric Neurology, 1999, 3: 73-77); (3) 在预期的、双盲、安慰剂对照试验中, 计划日间手术的儿童或者接受与浓葡萄糖浆混合并以 3 种剂量 (0.25、0.5 或 0.75mg/kg) 之一在舌下放置的可注射的咪达唑仑, 或者接受安慰剂, 并且儿童很容易接受该混合物。给药后 15 分钟, 接受安慰剂的儿童中没有人显示出令人满意的镇静, 而 28% 的接受 0.25mg/kg ($P = 0.02$) 咪达唑仑的儿童、52% 的接受 0.5mg/kg ($P < 0.001$) 咪达唑仑的儿童、64% 的接受 0.75mg/kg ($P < 0.001$) 咪达唑仑的儿童显示出令人满意的镇静 (Khalil et al., Paediatric Anaesthesia, 1998; (8): 461-465); (4) 60 名儿童在诱导麻醉之前约 30 分钟接受了 0.5mg/kg 的口服咪达唑仑或者安慰剂, 作者总结出苯并二氮杂卓类, 特别是通过口服途径给药时, 能够具有延迟和不规则的起效, 导致延迟的术后恢复 (Viitanen H, et al., Can J Anesth., 1999, 46 (8): 766-771); (5) 当作为 60 名年龄为 1/2 至 6 岁、经历 2 小时或更短时间的门诊手术的儿科患者的术前用药, 比较鼻内给药的咪达唑仑与舒芬太尼时, 与舒芬太尼相比, 当给予咪达唑仑时, 之前没有哭泣的儿童更有可能哭泣 (71% 对 20%, $p = 0.0031$), 并且 31 名咪达唑仑给药的患者中, 20 名经历了鼻刺激感。(Zedie N, et al., Clin Pharmacol Ther; 1996; 59: 341-8); 及 (6) McCann 和 Kain 的综述文献 (Anesthesia & Analgesia, 93: 98-105, 2001) 报道了尽管经粘膜给予诸如咪达唑仑的苯并二氮杂卓类起效快, 但是鼻内途径有刺激性并导致哭泣, 并且舌下途径会导致药物吞咽或吐出。

[0090] 焦虑

[0091] 焦虑是经常伴随着肺、心脏和其他身体感觉的忧虑、恐惧和担忧的复杂情绪。它是常见的疾病状态, 其能够是对紧张性刺激的自限性生理反应, 或者它能够持续并导致情绪低落。

[0092] 焦虑可能与具体的条件或情况有关, 例如在医疗或牙科程序之前的强烈的恐惧。当遭遇该情形, 或甚至预期不得不面对这种情形时, 个体的恐惧可能会太严重以至于他们可能经历焦虑的身体症状, 并且甚至具有恐慌发作。

[0093] 个体可能避免经历他们害怕的医疗或牙科程序或者痛苦地忍受这种情形。由于儿童经常不知道他们对情形的恐惧是过度的或不理智的, 因此在儿科情形下这是个特别的问题。

[0094] 医生和护士经常需要对觉得痛苦或害怕的儿童和成年人进行手术。儿童经常将针刺作为疼痛和害怕的来源。在将针刺疼痛最小化的努力中, 在许多儿童医院中, 使用利多卡因和丙胺卡因的混合物 (EMLA) 已经成为标准方法。遗憾的是, EMLA 需要至少 60 分钟才完全起作用, 并且据报道其可能引起血管收缩, 导致难以进行静脉套管插入。

[0095] 程序焦虑和成功镇静是反向相关的。文献显示焦虑低的儿童以 3.8 倍的程度更可能被成功镇静 (Schreiber KM et al., Am J Emerg Med. 2006 Jul; 24 (4): 397-401)。

[0096] 多种诊室或临床程序的患者经常忧虑和恐惧。高度的焦虑可以导致更困难和更疼痛的程序。某些示例性的程序包括乳腺粗针活检、牙科手术、整容手术、皮肤病手术、足科手术、断骨接合或脊髓注射等。

[0097] 许多种类的药物用于治疗焦虑,其包括但不限于苯并二氮杂卓类、 β -受体阻滞剂、其它抗焦虑药、单胺氧化酶抑制剂、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI) 和三环类抗抑郁药。对于特定的焦虑病症,某些种类的药物比其它药物更高效。

[0098] 对于急性焦虑发作,采用苯并二氮杂卓类短期治疗是标准的治疗方法。更多焦虑的慢性发作通常通过 SSRI、SNRI 或丁螺环酮的给药治疗。在其它情况下,将三环类抗抑郁药、 β -受体阻滞剂和不常见地将单胺氧化酶抑制剂单独开处方或与其它药物组合来控制焦虑。

[0099] 舒芬太尼和其它类鸦片

[0100] 类鸦片是强效的镇痛剂并用来治疗中度至重度的急性和慢性疼痛。类鸦片的经粘膜给药已经用来治疗程序焦虑,特别是儿童中的程序焦虑,然而,仅采用类鸦片用于镇静所需要的剂量比用于镇痛目的所需的剂量要高,并可能导致提高呼吸抑制及恶心和呕吐的发生率,这增加了对安全的担忧并能够延迟从手术后恢复室中离开(Clin. Pharmacol and Therapeutics 59 :341,1996)。

[0101] 将舒芬太尼(N-[4-(甲氧基甲基-1-(2-(2-噻吩基)乙基)-4-哌啶基)]-N-苯基丙酰胺)用作主要的麻醉剂,在心脏手术中产生平衡的全身麻醉,在分娩过程中用于硬膜外给药,并已经实验性地以鼻内和液体口服制剂的形式进行给药。用于 IV 递送的市售形式的舒芬太尼为 SUFENTA FORTE®制剂。该液体制剂在水中含有 0.075mg/ml 柠檬酸舒芬太尼(相当于 0.05mg 舒芬太尼碱)和 9.0mg/ml 氯化钠。它的血浆消除半衰期为 148 分钟,且给药剂量的 80% 在 24 小时内排泄掉。本文所用的术语舒芬太尼包括舒芬太尼碱、柠檬酸舒芬太尼或其药物可接受的盐或衍生物。

[0102] 舒芬太尼的临床用途主要限于在手术室和重症监护病房中的 IV 给药。已经研究了鼻内给药的舒芬太尼液体在成年和儿科患者中用于程序镇静,采用 5 至 20mcg 或更高的剂量来提供镇静效果(Vercauteren et al.,1988 ;Karl et al.,1992)。当不小心吞咽了该药物时,会存在某些关于起效较慢和生物利用度降低的问题。例如,Helmerts et al.1989 描述了以关于 16 名患者中疼痛的从 0 到 10 的数字评定量表(NRS)为基础,将用于术后镇痛的 15mcg 舒芬太尼(鼻内与 IV)的效能进行对比的双盲研究。对于鼻内给药的舒芬太尼液体来说, T_{max} 为 10 分钟,生物利用度为 78%,并在 40 分钟时出现镇静的峰值。Gardner-Nix J., J Pain Symptom Management. 2001Aug ;22(2) :627-30 描述了液体舌下给药的舒芬太尼对成年人进行给药,其中给药之后存在镇痛效果,并且在 6 分钟之内发生镇痛起效,疼痛减轻的持续时间为约 30 分钟。Vercauteren M et al., Anaesthesia ;1988 ;43 :270-273 描述了在成年和儿科患者中用于程序镇静的鼻内给药的舒芬太尼液体的效果,采用 10mcg 和 20mcg 或更高的剂量来提供镇静剂效果(5mcg 是不够的)。获得镇静起效的时间的中值为 10 分钟(范围 5-30 分钟),并且 60 分钟时在 5/40 患者中镇静仍然明显。平均持续时间为 40.8 分钟(范围 10-55 分钟)。

[0103] 在本发明人的工作之前,没有公布关于舌下给药的舒芬太尼的任何形式的药物动力学数据。实施例 1(见下文)和第 20070207207 号、第 20080166404 号和第 20080147044 号美国专利公开 ;第 11/650,174 号和第 11/985,162 号美国专利申请 ;和第 WO 2007/081949 号 PCT 公开描述了通过口腔经粘膜途径给予舒芬太尼的人类临床研究的结果。

[0104] 20 世纪 50 年代末,在比利时首次合成了芬太尼(N-(1-苯乙基-4-哌啶基)-N-苯基-丙酰胺),其镇痛效能是吗啡镇痛效能的约 80 倍。芬太尼及其同类物为 μ 类鸦片激动剂,其最初是作为麻醉剂开发的,并由于其镇痛的快速起效,经常用于静脉内给药。芬太尼和其它类鸦片激动剂可能具有有害的副作用,包括呼吸抑制、恶心、呕吐和便秘。

[0105] 阿芬太尼、瑞芬太尼、洛芬太尼、卡芬太尼、曲芬太尼和米芬太尼也是强效的芬太尼同类物,其代谢很快,并可适合用于与诸如三唑仑的抗焦虑药组合的经粘膜制剂中。

[0106] 采用锭剂(例如 Actiq®)经颊粘膜给予芬太尼之后,尽管由于吞咽 75% 的芬太尼(Actiq®说明书)造成不规则的 GI 摄取,导致 200mcg 剂量的 Actiq®的 T_{max} 为 20-120 分钟,但是生物利用度为 50%。关于 Actiq 的 T_{max} 的更近的出版物显示这些初始时间向更快的起效倾斜(Fentora 说明书显示 Actiq 的 T_{max} 范围延长至高达 240 分钟)。据报道吞咽 50% 的 Fentora(芬太尼口颊片剂),其显示出 65% 的生物利用度。与本发明要求保护的剂型相反,Actiq®和 Fentora 的缺点在于患者吞咽大量的以锭剂形式给药的芬太尼。由于来自 GI 途径的芬太尼具有 30% 的生物利用度,该吞咽的药物能够使 C_{max} 血浆水平显著升高并导致使用这些产品观察到不规则的 C_{max} 和 T_{max} 。

[0107] 研究了口腔经粘膜芬太尼锭剂棒(lozenge-on-a-stick)(Oralet®)在经历中央静脉导管移除的儿科患者中用作程序镇静剂和镇痛剂(Wheeler et al., 2002)。起效时间延迟且不规则($T_{max} = 53 \pm 40$ 分钟),并且得出结论,这种芬太尼锭剂用于儿童中的程序镇静是不够的。

[0108] 仍然存在对口腔经粘膜制剂的需求,所述制剂是也能够提供镇痛的有效的镇静剂,不会由于大的唾液反应或鼻液溢流(nasal run-off)而导致该药物的不小心吞咽。

[0109] 类鸦片和其它镇痛剂用于程序镇静和镇痛的用途

[0110] 虽然类鸦片是强效的镇痛剂和镇静剂,但是已知它们产生瘙痒、呼吸抑制和/或急性使用期间的恶性和呕吐,以及长期使用造成的身体依赖、可能的成瘾行为和耐受性。苯并二氮杂卓类是强效的抗焦虑药,然而它们没有镇痛的性能。

[0111] 当 IV 途径不可行时,经常将诸如口服或鼻内给药的咪达唑仑的苯并二氮杂卓类,或诸如鼻内给药的舒芬太尼的类鸦片用于程序镇静(Karl et al., Anesthesiology, 76:209-15, 1992)。采用单一药剂用于程序镇静存在缺陷。苯并二氮杂卓类,特别是经由口服途径给药时,能够具有延迟和不规则的起效,结果导致延迟的术后恢复(Viitanen et al., Anesthesia & Analgesia, 89:75-9, 1999; Viitanen et al, Canadian Journal of Anaesthesia, 46:766-71, 1999)。

[0112] 在诸如潜在疼痛的医疗或牙科程序前的许多门诊环境中,必须将镇静与减轻疼痛的需求结合。明显需要快速起效的剂型,其产生有效的镇静并缓解焦虑和疼痛,并可以在手术环境中安全和方便地使用。

[0113] 单一剂型中的诸如舒芬太尼的类鸦片与诸如三唑仑的苯并二氮杂卓类的组合提供了开发小口腔经粘膜剂型的机会,该口腔经粘膜剂型提供了程序镇静和镇痛的非侵入性的途径。

[0114] 如本文进一步描述的那样,苯并二氮杂卓类或大多数的镇静剂没有直接的镇痛效果,这能够导致增加由未适当治疗疼痛引起的焦虑和烦乱。另外,多项研究已经表明,当将大剂量的口服咪达唑仑用作术前用药时,会延迟术后出院。另一方面,仅用类鸦片治疗来提

供程序镇静和镇痛能导致呼吸抑制的发作和术后的恶心和呕吐 (Friesen and Lockhart, *Anesthesiology*, 76:46-51, 1992; Karl et al., *Anesthesiology*, 76:209-15, 1992)。因此, 在剂型中采用诸如苯并二氮杂卓类的镇静剂与诸如类鸦片的镇痛剂的组合用于程序镇静和镇痛具有显著优势, 会导致高生物利用度以及一致的起效和失效。

[0115] 以单一口腔经粘膜剂型的形式提供了本文所述的新制剂, 所述剂型由于尺寸小相对不易察觉。诸如舒芬太尼的芬太尼同类物与诸如三唑仑的苯并二氮杂卓类的组合的口腔经粘膜给药使得能够降低每种药物的剂量, 同时有效地使个体镇静。

[0116] 所要求保护的药物剂型的一个示例性用途是在医疗或牙科程序之前或过程中实现镇静和镇痛。当所要求保护的药物剂型用于程序镇静和镇痛时, 药物剂型中的类鸦片剂为舒芬太尼或诸如阿芬太尼、芬太尼、洛芬太尼、卡芬太尼、瑞芬太尼、曲芬太尼或米芬太尼的舒芬太尼同类物, 提供该类鸦片剂与诸如三唑仑或咪达唑仑的苯并二氮杂卓类组合。在优选的实施方案中, 舒芬太尼为活性剂。在所要求保护的剂型中可以以许多制剂和形式中的任意一种来提供舒芬太尼, 例如作为柠檬酸舒芬太尼或舒芬太尼碱。

[0117] 另一优选的实施方案依托于舒芬太尼同类物作为活性剂。再一优选的实施方案依托于舒芬太尼与通常用于治疗镇痛的至少一种另外的药剂的组合, 例如舒芬太尼和阿芬太尼的组合。由于各种不同的类鸦片药物具有不同的药物动力学谱和与 μ 类鸦片受体剪接变体的不同相互作用, 因此可以组合使用以提高治疗效果。

[0118] 用于程序镇静和镇痛中的优选剂型含有每剂型约 2mcg 至约 100mcg 的用于口腔经粘膜递送的舒芬太尼, 其与诸如三唑仑或咪达唑仑的苯并二氮杂卓类药物组合。在一示例性的实施方案中, 每一剂型含有约 2mcg 至约 100mcg 舒芬太尼, 其与约 50mcg 至约 1000mcg 三唑仑组合。在另一示例性的实施方案中, 每一剂型含有约 5mcg 至约 50mcg 舒芬太尼, 其与约 0.2mg 至约 10mg 咪达唑仑组合。

[0119] 在本发明的另一方面中, 用于程序镇静和镇痛的剂型含有每剂型约 5mcg 至约 1000mcg 的用于口腔经粘膜递送的芬太尼, 其与诸如三唑仑或咪达唑仑的苯并二氮杂卓类药物组合。在本发明的一示例性实施方案中, 每一剂型含有约 5mcg 至约 1000mcg 芬太尼, 其与约 20mcg 至约 2000mcg 三唑仑组合。在本发明的另一示例性实施方案中, 每一剂型含有约 5mcg 至约 1000mcg 芬太尼, 其与约 0.2mg 至约 10mg 咪达唑仑组合。

[0120] 在一示例性实施方案中, 用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的剂型含有每剂型约 2mcg 至约 100mcg 的舒芬太尼。例如, 用于程序镇静和镇痛, 对年龄为 18-60 岁的成年人给药的剂量可含有约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 100mcg 用于口腔经粘膜递送的舒芬太尼。

[0121] 用于对儿童 (儿科患者) 给药或对 60 岁以上的成年人给药的示例性剂型含有每剂型约 1mcg 至约 50mcg 的舒芬太尼。例如, 用于对儿童或 60 岁以上的成年人给药的本发明制剂可含有约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45 或 50mcg 用于口腔经粘膜递送的舒芬太尼。

[0122] 在一示例性实施方案中, 用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的剂型含有每剂型约 10mcg 至约 1000mcg 的芬太尼。例如, 用于程序镇静和镇痛, 对年龄为 18-60 岁的成年人给药的剂量可含有约 10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900 或 1000mcg 用于口腔经粘膜递送的芬太尼。

[0123] 用于对儿童（儿科患者）给药或对 60 岁以上的成年人给药的示例性剂型含有每剂型约 5mcg 至约 500mcg 的芬太尼。例如，用于对儿童或 60 岁以上的成年人给药的本发明制剂含有约 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、200、300、400 或 500mcg 用于口腔经粘膜递送的芬太尼。

[0124] 在本发明的一方面中，用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的剂型含有约 5mcg 至约 50mcg 舒芬太尼，其与诸如三唑仑或咪达唑仑的苯并二氮杂卓类药物组合。在本发明的一示例性实施方案中，用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的每一剂型含有约 5mcg 至约 50mcg 舒芬太尼，其与约 50mcg 至约 1000mcg 三唑仑组合，例如约 50、60、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、250、300、350、400、500、600、700、800、900 或 1000mcg 三唑仑。在本发明的另一示例性实施方案中，用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的每一剂型含有约 5mcg 至约 50mcg 舒芬太尼，其与约 0.5mg 至约 10mg 咪达唑仑组合，例如 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10mg 咪达唑仑。

[0125] 在本发明的另一方面中，用于对儿童（儿科患者）给药或对 60 岁以上的成年人给药的剂型含有约 1mcg 至约 50mcg 舒芬太尼，其与诸如三唑仑或咪达唑仑的苯并二氮杂卓类药物组合。在本发明的一示例性实施方案中，用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的每一剂型含有约 1mcg 至约 50mcg 舒芬太尼，其与约 20mcg 至约 1000mcg 三唑仑组合，例如约 20、40、60、80、100、200、300、400、500、600、700、800、900 或 1000mcg 三唑仑。在本发明的另一示例性实施方案中，用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的每一剂型含有约 1mcg 至约 50mcg 舒芬太尼，其与约 0.2mg 至约 5mg 咪达唑仑组合，例如 0.2、0.4、0.6、0.8、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5 或 5mg 咪达唑仑。

[0126] 在本发明的一方面中，用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的剂型含有每剂型约 10mcg 至约 1000mcg 的芬太尼，其与约 50mcg 至 1000mcg 三唑仑组合，例如约 50、60、70、75、80、90、100、125、150、175、200、300、400、500、600、700、800、900 或 1000mcg 三唑仑。在本发明的另一示例性实施方案中，用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的每一剂型含有约 10mcg 至约 1000mcg 芬太尼，其与约 0.5mg 至约 10mg 咪达唑仑组合，例如 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10mg 咪达唑仑。

[0127] 在本发明的另一方面中，用于对儿童（儿科患者）给药或对 60 岁以上的成年人给药的剂型含有约 5mcg 至约 500mcg 芬太尼，其与诸如三唑仑或咪达唑仑的苯并二氮杂卓类药物组合。在本发明的一示例性实施方案中，用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的每一剂型含有约 5mcg 至约 500mcg 芬太尼，其与约 20mcg 至约 1000mcg 三唑仑组合，例如约 20、40、60、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、250、300、350、400、500、600、700、800、900 或 1000mcg 三唑仑。在本发明的另一示例性实施方案中，用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的每一剂型含有约 5mcg 至约 500mcg 芬太尼，其与约 0.2mg 至约 5mg 咪达唑仑组合，例如 0.2、0.4、0.6、0.8、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5 或 5mg 咪达唑仑。

[0128] 本领域技术人员可以理解，取决于体重，特别是向对类鸦片耐受的成年人进行长期给药时，对于儿童和 60 岁以上的成年人，所述剂量在范围的较低端，并且对于 18-60 岁的成年人，所述剂量在范围的较高端。

[0129] 舒芬太尼的同类物也能够用于本发明的组合物和方法中，其实例包括芬太尼、瑞芬太尼、阿芬太尼、洛芬太尼、卡芬太尼、曲芬太尼和米芬太尼。

[0130] 阿芬太尼是强效的芬太尼同类物,其代谢很快,并可用于程序镇静和镇痛制剂中。在一示例性实施方案中,用于程序镇静和镇痛的剂型包含约 10mcg 至约 10mg 阿芬太尼。

[0131] 洛芬太尼、卡芬太尼、瑞芬太尼、曲芬太尼和米芬太尼也是强效的芬太尼同类物,其代谢很快,并且适合与诸如三唑仑的抗焦虑药组合,用于程序镇静和镇痛的剂型中。

[0132] 更具体地说,用于程序镇静和镇痛的剂型可包含约 0.25mcg 至 99.9mg 洛芬太尼、约 0.25mcg 至 99.9mg 卡芬太尼、约 0.25mcg 至 99.9mg 瑞芬太尼、约 0.25mcg 至 99.9mg 曲芬太尼、约 0.25mcg 至 99.9mg 米芬太尼。

[0133] 本领域技术人员可以理解,取决于体重,特别是向对类鸦片耐受的成年人进行长期给药时,对于儿童和 60 岁以上的成年人,所述剂量在范围的较低端,并且对于 18-60 岁的成年人,所述剂量在范围的较高端。

[0134] 用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的用于程序镇静和镇痛的这样的示例性剂型含有瑞芬太尼、阿芬太尼、洛芬太尼、卡芬太尼、曲芬太尼或米芬太尼,其与约 50mcg 至约 2000mcg 三唑仑组合,例如约 50、60、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、250、300、350、400、500、600、700、800、900、1000、1200、1400、1600、1800 或 2000mcg 三唑仑。在本发明的另一示例性实施方案中,用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的每一剂型含有瑞芬太尼、阿芬太尼、洛芬太尼、卡芬太尼、曲芬太尼或米芬太尼,其与约 0.5mg 至约 10mg 咪达唑仑组合,例如 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10mg 咪达唑仑。

[0135] 在本发明的另一方面中,用于对儿童(儿科患者)给药或对 60 岁以上的成年人给药的剂型含有瑞芬太尼、阿芬太尼、洛芬太尼、卡芬太尼、曲芬太尼或米芬太尼,其与约 20mcg 至约 1000mcg 三唑仑组合,例如约 20、40、60、80、100、200、300、400、500、600、700、800、900 或 1000mcg 三唑仑。在本发明的另一示例性实施方案中,用于对年龄为 18-60 岁的成年人给药的每一剂型含有瑞芬太尼、阿芬太尼、洛芬太尼、卡芬太尼、曲芬太尼或米芬太尼,其与约 0.2mg 至约 5mg 咪达唑仑组合,例如 0.2、0.4、0.6、0.8、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5 或 5mg 咪达唑仑。

[0136] 药物剂型

[0137] 传统的较大口服剂型意在给药至口腔后吞咽,与其相比,本文所述的小体积口腔经粘膜药物剂型产生较少的唾液反应。这样的传统的较大口服剂型经常导致经由胃肠途径递送大量的药物。

[0138] 要求保护的剂型含有诸如舒芬太尼的类鸦片与诸如三唑仑的苯并二氮杂卓类的混合物,并提供穿过口腔粘膜的药物活性物质的高吸收率和减少的经由胃肠道的摄取,由此提供更一致和可重现的药物动力学谱及相应的药效谱。

[0139] 该剂型通常为“舌下剂型”,但是在某些情况下,可以采用诸如颊粘膜途径的其它口腔经粘膜途径。用于口腔经粘膜药物递送的优选位置是舌下区域,尽管在某些实施方案中,将该剂型放置在脸颊内或粘附在口的顶部或牙龈上可能会有益处。

[0140] 通常,在药物递送期间并且直至大多数或所有的药物已经从剂型递送至口腔粘膜,所述剂型适于粘附在口腔粘膜上(即生物粘附)。

[0141] 要求保护的剂型的质量小于 100mg,或体积小于 100ml。更具体地,该剂型的质量小于 100mg、90mg、80mg、70mg、60mg、50mg、40mg、30mg、29mg、28mg、27mg、26mg、25mg、24mg、23mg、22mg、21mg、20mg、19mg、18mg、17mg、16mg、15mg、14mg、13mg、12mg、11mg、10mg、

9mg、8mg、7mg、6mg 或 5mg, 或者体积小于 100mc1、90mc1、80mc1、70mc1、60mc1、50mc1、40mc1、30mc1、29mc1、28mc1、27mc1、26mc1、25mc1、24mc1、23mc1、22mc1、21mc1、20mc1、19mc1、18mc1、17mc1、16mc1、15mc1、14mc1、13mc1、12mc1、11mc1、10mc1、9mc1、8mc1、7mc1、6mc1 或 5mc1。该剂型通常具有生物粘附的特性并且与含水溶液接触时可形成水凝胶。

[0142] 剂型的溶蚀时间通常为 30 秒至选自 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25 和 30 分钟的时间。优选的剂型的溶蚀时间小于 6 分钟, 更优选小于 2 分钟。

[0143] 一般地, 在对个体的口腔粘膜给药的剂型中, 舒芬太尼总量的至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99% 通过口腔经粘膜途径被吸收。

[0144] 该剂型基本上可具有任何形状, 实例包括具有平面、凹面或凸面的圆盘, 椭圆体形, 球形, 具有三个或更多的边及平面、凹面或凸面的多边形。该剂型可以是对称的或不对称的, 并可具有使贮存、加工、包装或给药可控、方便和容易的特征和几何形状。

[0145] 口腔经粘膜药物递送是简单的、非侵入的, 并能够通过看护者或患者以最小的不适实现。用于口腔经粘膜递送的剂型可以是固体或非固体。在一优选的实施方案中, 该剂型为固体, 其在与唾液接触后转变成水凝胶。在另一优选的实施方案中, 该剂型为固体, 其在与唾液接触后溶蚀而不形成水凝胶。

[0146] 通常采用诸如锭剂或片剂的固体剂型实现药物活性物质的口腔经粘膜递送, 然而, 也可以使用液体、喷雾剂、凝胶、橡皮糖、粉剂和薄膜等。

[0147] 设计要求保护的药物剂型, 使其适于通过口腔粘膜向个体递送大量药物。

[0148] 在申请号为 11/825, 251 和 11/650, 227 的 US 申请中描述了用于制备要求保护的剂型的配方和制备它们的方法。示例性制剂是生物粘附的, 并包含约 0.0004% 至约 0.04% 的舒芬太尼, 例如 0.0005%、0.001%、0.002%、0.003%、0.004%、0.006%、0.008%、0.01%、0.012%、0.014% 或 0.016% 的舒芬太尼。一般地, 所述制剂包含 (a) 药物的药物活性量的无序混合物; (b) 提供对个体口腔粘膜的粘附的生物粘附材料; 及 (c) 硬脂酸, 其中包含所述制剂的剂型的溶出与 pH 值无关, 例如在约 4 至 8 的 pH 值范围内。

[0149] 在 Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿制药学), 第 17 版, 1985 中能够找到用于口服剂型的许多合适的无毒的药物可接受的载体。

[0150] 可以理解, 使用本领域的技术人员常规采用的操作, 例如直接挤压、湿法制粒等, 将制剂转化成用于对个体口腔经粘膜给药的剂型。为了获得高的剂量含量均匀性, 对于每种制剂, 将剂型的制备方法最优化。

[0151] 在相关的方式中, 在诊断或治疗程序过程中或在诱导全身麻醉之前, 可以将诸如芬太尼同类物的类鸦片与苯并二氮杂卓类的组合通过吸入或升华 (sublimation) 给药以达到镇静并对个体提供镇痛。

[0152] 单剂量施药器

[0153] 本发明进一步提供了分配装置和将该分配装置用于向个体口腔经粘膜递送药物剂型以用于程序镇静和镇痛的方法。

[0154] 用于剂型的口腔经粘膜递送的分配装置或单剂量施药器 (SDA) 在程序镇静和镇痛中的应用不局限于任何具体类型的装置或患者群。这样, 本发明的 SDA 能够用于对儿童、成年人和非人类哺乳动物个体进行药物递送。

[0155] 在一实施方案中,将 SDA 用于各种药物剂型的给药,该药物剂型包括固体片剂、液体胶囊、凝胶胶囊、液体、凝胶、粉末、薄膜、条、带、喷剂(spray)、喷雾(mist)、贴片或任何其它合适的药物剂型。

[0156] SDA 可以提供成一把镊子、注射器、棒或杆、吸管、垫片、胶囊、杯子、勺子、条、管、施药器、滴管、贴片、粘性片、粘性膜、喷雾器、雾化器或任何其它适合将单个药物剂型施用到个体口腔粘膜,例如舌下区域中的口腔粘膜的形式。本领域的技术人员可以理解,SDA 的设计可以变化,只要它可以有效地将诸如片剂的药物剂型以在分配过程中维持药物剂型完整的方式放置在口腔粘膜例如舌下区域的期望位置。使用后,将 SDA 丢弃,以便消除唾液或其它污染物污染药物分配装置的危险。

[0157] SDA 内部可含有剂型,可具有附着或固定在其上的药物剂型,可具有溶解在其中的剂型,可提供抵抗潮气、湿气和光的封口。该 SDA 可以由患者、看护者或其它使用者手工操作将所述剂型放置在合适的位置用于药物递送。

[0158] 该单剂量施药器用于将片剂或其它剂型递送至手、口腔、舌下或适合具体药物递送需要的其它位置。

[0159] 在一实施方案中,使用单剂量施药器或药物分配装置将剂型递送至诸如舌下区域的口腔粘膜。

[0160] 在分配之前,SDA 内部的剂型保持干燥,在分配时将单个剂型从该装置中分配至诸如舌下区域的口腔中,其中患者的唾液会润湿片剂并使片剂崩解/溶蚀及使药物溶出。使用后,将 SDA 丢弃。

[0161] 在本发明的一方面中,将本发明的小体积剂型放置在舌下的空腔中,优选在舌下的舌系带的任意一侧,以使该剂型一接触便粘附。

[0162] 在用于舌下给药的一种方式中,可以通过用镊子将小体积剂型放置在邻近舌系带的舌头下方进行给药。或者,可以通过用注射器、注射器型 SDA、棒或杆、吸管、滴管或适于施用单一药物剂型的任何其它形式,包括但不限于 SDA,将小体积剂型放置在邻近舌系带的舌头下方进行给药。

[0163] 多个 SDA 可以以将一系列独立的 SDA 通过背衬连接或装在多剂量分配器或多剂量贮存单元中的形式提供。

[0164] 在程序镇静和镇痛的情况下,所述分配装置通常为 SDA。在某些情况下,将 SDA 贮存在多剂量贮存单元中,其可以被称作多剂量施药器(MDA)。

[0165] 可以将所述剂型提供在包装中,该包装由具有凹槽(“气泡”)的模制塑料或层压材料组成,剂型放置在所述凹槽中,在本文中称作“吸塑包装”。覆盖物,通常为层压材料或箔,被用来密封该模制的部分。吸塑包装可以具有或不具有预成型或模制的部分,并可用来包装任何类型的 SDA。

[0166] 图 1A-B、2A-C、图 3A-F、图 5A-C、图 6A-B、图 7A-D、图 8C 和图 9A-B 为用于药物剂型的口腔经粘膜给药中的示例性 SDA 的示意图。

[0167] 图 1A 和 1B 显示用于递送药物剂型的 SDA 123 配药装置的一实施方案。图 1A 所示的配药装置描绘了准备分配药物剂型 67 的 SDA 123。在这种实施方案的一方面中,使用者捏住 SDA 123,打开该施药器并如图 1B 所示分配药物剂型 67。

[0168] 图 2A-C 显示 SDA 123 的实施方案,所述 SDA 123 由管状施药器 129 组成,其具有

封口塞 127、手柄 131(例如人体工程学手柄)和单一剂型 67。图 2A 显示在使用之前 SDA 123 的密封构造。图 2B 显示封口塞 127 被移除的 SDA 123,形成开口 133,并准备使用。图 2C 显示倾斜的 SDA 123,用以将剂型 67 分配在诸如舌下区域的口腔粘膜上。

[0169] 图 3A-F 显示 SDA 123 的若干可选的实施方案。在所有这些图中,将施药器封口 127 打开并将施药器倾斜以使药物剂型 67 在口腔粘膜附近滑落进入个体口中,例如舌下区域,用于放置舌下给药剂型。图 3A 显示管状施药器 129,其具有轴向位于管 129 下方的手柄 131。图 3B 显示具有箔封口 135 的成形为热成型或吸塑包装 151 的施药器,剥去所述箔封口 135 用以在放置剂型 67 之前打开施药器包装 141。图 3C 显示为管 129 的施药器,在放置剂型 67 之前,将其打开以破坏密封。图 3D 显示吸塑包装管 151 型剂型包装 141,该包装具有手柄 131,使得在将封口 135 向后剥开后,能够拿起吸塑包装 151 并将其倾斜以将药物剂型 67 放置在口腔粘膜上。图 3E 和 3F 显示具有分别为花朵或动物形状的手柄 131 的吸塑包装 151 型包装,用于为儿科使用而设计的 SDA 123 中。SDA 的其它形状包括卡通人物、动物、超人或用于儿科应用的其它合适的形状。

[0170] 图 5A 显示扁平的刚性施药器 123,其通过例如快速溶解的可摄取粘性材料将剂型 67 粘附在一端,使得当具有剂型的施药器末端被放置在舌下时,粘合剂溶解,将剂型 67 放置在口腔粘膜上,例如在舌下的区域,并能够将施药器移出。图 5B 显示由水可渗透性材料制成的施药器 123,其充满药物,形成材料和剂型基质。当将该施药器 123 的充满药物端放置在口中下方的口腔粘膜上时,唾液中的水分将药物溶出并将其进行经粘膜递送。图 5C 显示溶解性膜剂型 145 和内部具有多个溶解性膜剂型 143 的剂型包装。将溶解性膜剂型 143 从包装 141 中拿出并放置在诸如舌下区域中的口腔粘膜上,在那里,剂型溶解并经粘膜递送药物。

[0171] 图 6A-B 提供了 SDA 123 的一实施方案的使用方法的两个阶段的图解。图 6A 显示使用之前施药器 123 的构造,其具有两个施药器突出部分 147、两条齿孔线 149 和含有剂型 67 的吸塑包装 151。为了将剂型 67 给药,在两条齿孔线 149 的位置将两个施药器突出部分 147 向下弯折,形成手柄 131(图 6B),将封口 135 向后剥开以露出吸塑包装 151 并使剂型 67 落在诸如舌下区域中的口腔粘膜上。

[0172] 图 7A-D 为 SDA 另外实例的示意图,其包括镊子或反交叉型 SDA(7A),其中将药物剂型 67 夹在 SDA 123 的两侧 153 之间,使得当弹簧锁 19 放开时,SDA 不再夹住药物剂型 67,并且使用者能够将其放置在口腔粘膜上;具有圆形通道的注射器型 SDA(7B),其中当使用者推动 155、滑块或活塞 159 时,药物剂型 67 被推出该通道的末端;具有矩形通道的推式 SDA(7C),其中当使用者推动 155、滑块 159 时,药物剂型 67 被推出该通道的末端;或者滑块型 SDA(7D),其中将药物剂型 67 放在开口 161 中,当使用者拉动 157 滑块 159 时,很容易获得药物剂型 67。

[0173] 在另一实施方案中,本发明的药物分配装置可以盒或独立包装的形式含有多个 SDA,并可分配含有单一药物剂型的单个 SDA 供患者、看护者或使用者使用。该药物分配装置可以以相同的方式分配单个 SDA 并具有与本发明所述的对分配单一药物剂型有利的相同的特征。例如参见图 4,其为示例性的多剂量施药器 137 的示意图,该施药器用于递送分配各自独立地包装在 SDA 123 中的药物剂型 67。

[0174] 图 8A-D 提供了多剂量施药器(MDA)137 或在使用之前用于贮存多个 SDA 123 的容

器的示意图；其中在示例性实施方案中，在 MDA 137 的上盖中存在狭长的开口，用于取出独立的 SDA 123 (8B)；使得每一独立的 SDA 123 包含药物剂型 67 (8C)；并且该 SDA 123 有利于在舌头下方的舌下区域放置药物剂型 67 (8D)。

[0175] 图 9A 是用于对个体递送口腔经粘膜剂型的 SDA 的实施方案的示意图。以儿童安全包装的方式提供该 SDA 作为独立的 SDA，或将该 SDA 装在多个分配器包装（即 MDA）中。该 SDA 具有提供上锁特征的销锁 167 和推动钮 163，在能够将片剂从 SDA 中注入之前必须将销锁 167 除去，使用者推动推动钮 163 以将片剂排入个体口中，例如在舌下区域中邻近舌系带的口腔粘膜上。该 SDA 可以拆开并具有底壳 (clamshell) 169 和顶壳 171。该 SDA 还具有罩盖 29 和阀门 33，当将该 SDA 插入个体口中时，罩盖 29 和阀门 33 用来防止唾液进入片剂。图 9B 是图 9A 所示 SDA 的示意图的分解图，其中将底壳 169 和顶壳 171 分离以显示推动器 165 和剂型 67，以及剂型 67、阀门 33 和罩盖 29 的相对位置。

[0176] 效用

[0177] 口腔经粘膜药物递送提供了给予单一药物剂型以实现镇静和镇痛的简单、非侵入的方式。对于某些药物，例如通过胃肠 (GI) 道具有较差生物利用度的药物，以及在诸如麻醉之前患者不能吞咽口服药物的情况下，口腔经粘膜递送相对于其中将药物吞服的传统口服给药方法提供了明显的优势。

[0178] 本文所述的口腔经粘膜剂型能够用于递送用于程序镇静和镇痛的类鸦片（例如舒芬太尼）与苯并二氮杂卓类（例如三唑仑）的组合。本文所述的小体积口腔经粘膜剂型提供了高的相对 $AUC_{0-最后}$ 、 T_{max} 的低变化性、 C_{max} 的低变化性和 AUC 的低变化性。本文所述的药物组合的镇静效果可能是累加效应或协同药效作用的结果，和 / 或可能是由于组合中的类鸦片和苯并二氮杂卓类组分的不同起效和失效时间。

[0179] 尽管诸如三唑仑和咪达唑仑的苯并二氮杂卓类已经被用于程序镇静，但是当给予口服剂量超过 250mcg 的苯并二氮杂卓类时，研究已经显示经常发生暂时性残留失忆。尽管三唑仑是起效快的苯并二氮杂卓类，但其仍会引起残留损伤至第二天，以及诸如嗜睡、心理运动和认知功能受损的“宿醉”作用，这些中的任何一种均能损害使用者安全驾驶等的能力 (Vermeeren A., 2004, CNS Drugs. 18(5) ;297-328)。已经显示在健康的老年人中，与接受相同剂量的年轻人相比，诸如三唑仑的苯并二氮杂卓类引起更高程度的镇静和更大的心理运动能力的损伤 (Greenblatt et al., 1991)。因此，通过例如加入诸如舒芬太尼的能够提高三唑仑的镇静效果的另一种药剂以将三唑仑的剂量最小化是非常重要的。

[0180] 本文所述的结果表明，在人类临床试验中，口腔经粘膜递送舒芬太尼与三唑仑的组合有效地使警觉、清醒的个体镇静。通过 RASS 镇静评分的总 AUC 测量镇静量，对于舒芬太尼与三唑仑的组合，其镇静量高于单独使用相等剂量的舒芬太尼的镇静量。因此，舒芬太尼与三唑仑的组合与单独使用舒芬太尼相比，能产生更高程度的镇静，然而镇痛的持续不会延长，对于两种治疗均为大约 4 小时。

[0181] 要求保护的药物组合尤其能够用于儿科应用，这是由于该剂型的舒适和安全的特性使年幼的儿童容易接受这种治疗模式并且该剂型会可靠地经粘膜递送药物。具体的实例包括但不限于与医疗或牙科程序有关的或在急诊情况下的镇静和镇痛，特别是当 IV 途径不能使用或不方便时，当儿童为 NPO（不能口服摄入）时或当需要药物快速起效时。

[0182] 本发明的剂型还能够用于兽医应用，具体实例包括但不限于 IV 给药不易使用或

不方便的任何紧急状况、医疗或牙科程序,例如程序镇静和镇痛、焦虑/压力/疼痛减轻等。

[0183] 本文提及的所有出版物均被引用用于描述和揭示在这些出版物中描述的可以与本文描述的发明结合使用的组合物和方法的目的。提供本文所讨论的出版物仅仅是因为它们公开先于本申请的提交日。不应将本文中的任何内容解释为承认本发明没有资格由于之前的发明而早于这样的公开。

[0184] 提供以下实施例用来说明本发明,这些实施例并不旨在限制上文所述的或下文的权利要求所述的本发明的任何方面。

实施例

[0185] 实施例 1. 舌下给药的舒芬太尼的第一期临床研究

[0186] 将两种不同的舌下给药的舒芬太尼制剂预先在第一期临床试验中进行评价,包括较慢溶蚀形式(约 15-25 分钟的溶蚀时间)和较快溶蚀形式(约 6-12 分钟的溶蚀时间)。采用 μ -类鸦片受体拮抗剂纳曲酮(口服 50mg,每天两次)对患者进行阻断。在第 11/985,162 号美国申请中详细描述的研究中,相对于时间将舒芬太尼血浆浓度进行分析并列表。对于每一剂量组,评价了舒芬太尼的最大血浆浓度(C_{max})、达到 C_{max} 的时间(T_{max})、曲线下的面积(AUC_{inf})、F 以及包括 C_{max} 、 T_{max} 和 $t_{1/2}$ 的最终 $t_{1/2}$ 。相关结果总结在以下的表 1A 和 1B 中。

[0187] 实施例 1A :

[0188] 所有个体均接受了 5mcg 舒芬太尼的 10 分钟 IV 输液。经过一天的清洗期之后,然后每一个体接受了含有 2.5mcg 舒芬太尼的剂型(包含较慢溶蚀制剂)的单次舌下给药。在随后的两天研究中,剂量逐步增加,并且每一个体接受了含有 5mcg 和 10mcg 舒芬太尼的剂型(包含较慢溶蚀制剂)。

[0189] 实施例 1B :

[0190] 所有个体均接受了以 10 分钟的间隔进行的含有 5mcg 舒芬太尼的剂型(包含较慢溶蚀制剂)的四次重复的舌下给药。

[0191] 表 1A 提供了包括 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{inf} 、F 和 $t_{1/2}$ 的药物动力学参数的汇总。多次舌下给药之后 C_{max} 为 46.36pg/mL。平均 AUC_{inf} 随着舒芬太尼的多次舌下给药而增加,并通常与单次舌下给药时的剂量成正比。

[0192] 表 1A. 舒芬太尼药物动力学参数汇总

[0193]

参数		5 mcg IV	2.5 mcg	5 mcg	10 mcg	4×5 mcg
C_{max}	(pg/mL)	81.3±28.1	6.8±2.1	10.9±3.5	27.5±7.7	46.4±12.4
T_{max}	(hr)	0.16±0.03	0.73±0.13	0.77±0.29	0.68±0.22	1.16±0.23
AUC_{inf}	(hr*pg/mL)	38.4±8.5	18.0±4.5	27.4±9.1	71.2±20.7	146.5±39.1
$t_{1/2}$	(hr)	1.66±0.72	1.71±0.51	1.56±0.57	1.97±0.85	3.29±1.10
F	(%)	—	95.3±19.1*	74.5±26.3*	95.5±29.2*	97.2±21.2*

[0194] *% F 用 5mcg 的 IV AUC 计算出

[0195] 实施例 1C：

[0196] 对个体给予 5mcg 舒芬太尼的 10 分钟 IV 输液、含有 10mcg 舒芬太尼的剂型（较快溶蚀制剂）的单次舌下给药和以 20 分钟的间隔进行的含有 10mcg 舒芬太尼的剂型（较快溶蚀制剂）的四次重复舌下给药。

[0197] 实施例 1D：

[0198] 对个体给予 50mcg 舒芬太尼的 20 分钟 IV 输液和含有 80mcg 舒芬太尼的剂型（较快溶蚀制剂）的单次舌下给药。

[0199] 表 1B 提供了包括 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 AUC_{inf} 、F 和 $t_{1/2}$ 的药物动力学参数的汇总。

[0200] 表 1B：舒芬太尼药物动力学参数汇总

[0201]

参数		5 mcg IV	10 mcg	4×10 mcg	80 mcg	50 mcg IV
$C_{\max}$	(pg/mL)	63.9±28.2	16.5±6.8	78.7±20.1	127.2±42.3	561.1±277.7
$T_{\max}$	(hr)	0.17±0.0	0.84±0.35	1.41±0.25	0.89±0.35	0.34±0.11
AUC_{inf}	(hr*pg/mL)	39.4±9.6	44.9±24.6	253.4±70.1	382.1±88.2	528.0±134.4
$t_{1/2}$	(hr)	1.72±0.47	1.67±0.67	3.54±1.02	4.23±0.90	3.69±0.78
F	(%)	-	60.9±27.7*	87.8±22.2*	70.1±20.1*	-

[0202] *% F 采用 5mcg 的 IV AUC 计算出

[0203] 实施例 2. 用于程序镇静和镇痛的舌下给药的舒芬太尼和三唑仑的第一期临床研究

[0204] 在第一期临床试验中评价了用 3 种不同强度的片剂经由舌下途径给药的舒芬太尼和 / 或三唑仑的药物动力学和药效学。实验设计为在第一至第二天中随机的 2 个群组、5 臂交叉、非盲,第三至五天双盲、单剂量、空腹设计。该研究涉及 24 名正常、健康、不吸烟的男性和女性个体,分为如下 2 个群组:群组 1:年龄为 18 至 60 岁的 12 名男性和女性个体,及群组 2:年龄为 61 至 80 岁的 12 名男性和女性个体。

[0205] 该研究依靠每一个体单一 7 天的研究期,并且每个群组均接受了:第一天:125mcg 的 Halcion® (三唑仑) 口服片剂;第二天:5mcg 的舒芬太尼 IV 给药(慢输液)。在第 3 至 5 天的随机、盲法设计中群组 1 也接受了含有 10mcg 舒芬太尼和 200mcg 三唑仑、15mcg 舒芬太尼和 200mcg 三唑仑或仅 10mcg 舒芬太尼的舌下片剂。在第 3 至 5 天的随机、盲法设计中群组 2 也接受了含有 10mcg 舒芬太尼和 200mcg 三唑仑、10mcg 舒芬太尼和 100mcg 三唑仑或仅 10mcg 舒芬太尼的舌下片剂。舒芬太尼和三唑仑的每一剂型 / 片剂的制剂百分比组成显示在表 2 中。

[0206] 表 2:舒芬太尼 / 三唑仑的每一片剂的百分比组成

[0207]

成分	10mcg 舒芬太尼 /100mcg 三唑仑 (% w/w)	10mcg 舒芬太尼 /200mcg 三唑仑 (% w/w)	15mcg 舒芬太尼 /200mcg 三唑仑 (% w/w)
柠檬酸舒芬太尼, USP	0.256	0.256	0.385
三唑仑, (依照 USP)	1.709	3.419	3.419
甘露醇, EP/USP/JP	68.784	67.075	66.947
磷酸二钙二水合物, USP/FCC/EP	20.000	20.000	20.000
羟丙基甲基纤维素 (Methocel) K4M Premium CR, EP	3.000	3.000	3.000
硬脂酸, NF/EP/BP/JP	5.000	5.000	5.000
硬脂酸镁, NF	1.000	1.000	1.000
丁基化羟基甲苯, USP	0.250	0.250	0.250
合计	100.00	100.00	100.00

[0208] 对于每一强度的舒芬太尼和三唑仑片剂,每一片剂的质量 (mg) 组成显示在表 3 中。

[0209] 表 3 :对于每一浓度的舒芬太尼 / 三唑仑片剂,每一片剂的质量 (mg) 组成

[0210]

成分	10mcg 舒芬太尼 /100mcg 三唑仑 (mg/片)	10mcg 舒芬太尼 /200mcg 三唑仑 (mg/片)	15mcg 舒芬太尼 /200mcg 三唑仑 (mg/片)
柠檬酸舒芬太尼, USP	0.015	0.015	0.0225
三唑仑, (依照 USP)	0.1000	0.2000	0.200
甘露醇, EP/USP/JP	4.024	3.924	3.916
磷酸二钙二水合物, USP/FCC/EP	1.170	1.170	1.170
羟丙基甲基纤维素 (Methocel)	0.176	0.176	0.176

[0211]

K4M Premium CR, EP			
硬脂酸, NF/EP/BP/JP	0.293	0.293	0.293
硬脂酸镁, NF	0.059	0.059	0.059
丁基化羟基甲苯, USP	0.0146	0.0146	0.0146
合计 (mg)	5.85	5.85	5.85

[0212] 10mcg 强度的舒芬太尼片剂的百分比 (%) 和质量 (mg) 组成显示在表 4 中。

[0213] 表 4 :10mcg 舒芬太尼片剂的百分比和质量组成

[0214]

成分	10mcg 舒芬太尼 (% w/w)	10mcg 舒芬太尼 (mg/ 片剂)
柠檬酸舒芬太尼, USP	0.256	0.015
甘露醇, EP/USP/JP	74.9	4.122
磷酸二钙二水合物, USP/FCC/EP	20.000	1.170
羟丙基甲基纤维素 (Methocel) K4M Premium CR, EP	3.000	0.176
硬脂酸, NF/EP/BP/JP	5.000	0.293
硬脂酸镁, NF	1.000	0.059
丁基化羟基甲苯, USP	0.250	0.0146
合计	100.00	5.85

[0215] 在研究过程中抽取了一系列血液样品,以如下时间表为例:第 1 至 5 天:在给药之前抽取了一个样品并在给药之后约 5、10、15、20、40、60、90、120、160、240、320、480 和 640 分钟各抽取一个样品。

[0216] 计算了舒芬太尼和三唑仑的如下药物动力学 (PK) 参数: $AUC_{0-\text{最后}}$ 、 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 和相对 $AUC_{0-\text{最后}}$ 。

[0217] 按照如下方法对舒芬太尼和三唑仑进行分析。通过固相萃取从 0.2ml 人血浆中将舒芬太尼、三唑仑以及内标芬太尼和三唑仑-D4 萃取进入有机介质中并在 200mc1 重构溶液中重构。将等分试样注入高效液相色谱法体系中并采用 TSQ 量子串联质谱仪检测并采用峰

比值法进行量化。在 Biovail Contract Research 进行舒芬太尼和三唑仑的分析。

[0218] 用镇静评分 [对于 RASS 为 +4 至 -5, 及对于数字评分法 (NRS) 为 0 至 10] 来评价药效学 (PD) 参数。每次给药后在多个时间点测定并记录每一患者的 RASS 分数和 NRS 分数。RASS 被用作镇静的基本上客观的评估, 并包括 -5 (昏迷) 至 +4 (斗志旺盛) 的等级, 及包括为患者评估和指定镇静评分的步骤。数字评分法 (NRS) 采用 11 点 NRS 提供个体自己的镇静评估, 其中询问患者他们从 0 至 10 的等级的镇静水平, 其中 0 = 感觉清醒和警觉及 10 = 处于睡眠状态。

[0219] 在采用研究药物的任何剂量对每个个体进行的过程中没有发生与恶心 / 呕吐或呼吸镇静有关的不良反应事件。

[0220] 在年龄小于 61 岁的个体中 RASS 镇静起效 (小时) 的分析结果显示在表 5 中。

[0221] 表 5. RASS 镇静起效 (小时) 的分析 : 年龄小于 61 岁的个体

[0222]

N	12	12	9
	舒芬太尼 10/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 15/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 10mcg
平均	0.841	0.584	0.964
(SD)	0.69	0.352	0.908

[0223] 在年龄小于 61 岁的个体中 RASS 镇静的总 AUC 分析结果显示在表 6 中。

[0224] 表 6. RASS 镇静的 AUC 总分析 : 年龄小于 61 岁的个体

[0225]

N	12	12	9
	舒芬太尼 10/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 15/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 10mcg
RASS 平均	7.537	8.116	4.259
RASS (SD)	3.939	4.435	3.252

[0226] 在年龄小于 61 岁的个体中 RASS 镇静的总持续时间的分析结果显示在表 7 中。

[0227] 表 7. RASS 镇静的总持续时间的 AUC 分析 : 年龄小于 61 岁的个体

[0228]

N	12	12	9
	舒芬太尼 10/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 15/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 10mcg
RASS 平均	4.048	3.972	2.843
RASS (SD)	1.486	1.839	2.388

[0229] 在年龄至少 61 岁的个体中 RASS 镇静起效 (小时) 的分析结果显示在表 8 中。

[0230] 表 8. RASS 镇静起效 (小时) 的分析 : 年龄至少 61 岁的个体

[0231]

N	9	9	10
	舒芬太尼 10/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 10mcg	舒芬太尼 10/ 三唑仑 100 (mcg)
平均	0.446	0.436	0.343
(SD)	0.34	0.129	0.167

[0232] 在年龄至少 61 岁的个体中 RASS 镇静的总 AUC 分析结果显示在表 9 中。

[0233] 表 9. RASS 镇静评估的 AUC_总 分析 : 年龄至少 61 岁的个体

[0234]

N	12	12	12
	舒芬太尼 10/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 10mcg	舒芬太尼 10/ 三唑仑 100 (mcg)
RASS 平均	9.732	5.203	6.724
RASS (SD)	8.501	4.651	4.866

[0235] 在年龄至少 61 岁的个体中 RASS 镇静的总持续时间的分析结果显示在表 10 中。

[0236] 表 10. RASS 镇静的总持续时间的 AUC 分析 : 年龄至少 61 岁的个体

[0237]

N	12	12	9
	舒芬太尼 10/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 10mcg	舒芬太尼 10/ 三唑仑 100 (mcg)
RASS 平均	4.388	4.618	5.548
RASS (SD)	3.533	3.601	3.293

[0238] 在年龄小于 61 岁的个体中舒芬太尼的药物动力学分析结果显示在表 11 中。

[0239] 表 11. 舒芬太尼的药物动力学参数汇总 : 年龄小于 61 岁的个体

参数		舒芬太尼 10/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 15/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 10 mcg
C _{max}	(pg/mL)	21.64+/-6.59	33.00+/-15.17	20.0+/-5.87
T _{max}	(hr)	0.94+/-0.39	0.82+/-0.17	0.74+/-0.28
AUC _{0-最后}	(hr*pg/mL)	43.30+/-19.36	75.88+/-41.35	35.68+/-10.60
t _{1/2}	(hr)	4.65+/-3.40	2.64+/-0.78	3.37+/-1.60
相对 AUC _{0-最后}	(%)	95%	101%	84%

[0241] 数据以平均值 +/-SD 表示。

[0242] 通过将剂量标准化至 5mcg 的 IV 给药的舒芬太尼对照获得相对 AUC_{0-最后} 值。

[0243] 在年龄小于 61 岁的个体中三唑仑的药物动力学分析结果显示在表 12 中。

[0244] 表 12. 三唑仑的药物动力学参数汇总 : 年龄小于 61 岁的个体

参数		三唑仑 125 mcg	舒芬太尼 10/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 15/ 三唑仑 200 (mcg)
C _{max}	(pg/mL)	1224.8+/-385.0	1528.9+/-520.6	1553.5+/-448.0
T _{max}	(hr)	0.94+/-0.46	2.54+/-1.43	1.86+/-0.99

[0246]

AUC _{0-最后}	(hr*pg/mL)	5151.9+/-2364.7	9451.1+/-3721.4	9501.8+/-3639.3
t _{1/2}	(hr)	3.10+/-1.27	3.46+/-1.03	4.08+/-2.45
相对 AUC _{0-最后}	(%)	NA	120%	121%

[0247] 数据以平均值 +/-SD 表示。

[0248] 通过将剂量标准化至 125mcg 的口服给药的三唑仑对照获得相对 AUC_{0-最后} 值。

[0249] 在年龄至少 61 岁的个体中舒芬太尼的药物动力学分析结果显示在表 13 中。

[0250] 表 13. 舒芬太尼的药物动力学参数汇总 : 年龄至少 61 岁的个体

[0251]

参数		舒芬太尼 10/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 10 mcg	舒芬太尼 10/ 三唑仑 100 (mcg)
$C_{\max}$	(pg/mL)	21.83+/-11.50	24.83+/-16.33	25.33+/-6.49
$T_{\max}$	(hr)	1.00+/-0.29	0.88+/-0.48	0.75+/-0.21
$AUC_{0-\text{最后}}$	(hr*pg/mL)	53.65+/-49.04	47.65+/-26.84	52.26+/-17.69
$t_{1/2}$	(hr)	5.32+/-5.20	5.02+/-6.32	3.65+/-2.44
相对 $AUC_{0-\text{最后}}$	(%)	107%	87%	108%

[0252] 数据以平均值 +/-SD 表示。

[0253] 通过将剂量标准化至 5mcg 的 IV 给药的舒芬太尼对照获得相对 $AUC_{0-\text{最后}}$ 值。

[0254] 在年龄至少 61 岁的个体中三唑仑的药物动力学分析结果显示在表 14 中。

[0255] 表 14. 三唑仑的药物动力学参数汇总 :年龄至少 61 岁的个体

[0256]

参数		三唑仑 125 mcg	舒芬太尼 10/ 三唑仑 200 (mcg)	舒芬太尼 10/ 三唑仑 100 (mcg)
$C_{\max}$	(pg/mL)	1139.8+/-490.3	1599.7+/-554.3	947.2+/-351.6
$T_{\max}$	(hr)	0.97+/-0.45	2.53+/-1.19	2.22+/-1.45
$AUC_{0-\text{最后}}$	(hr*pg/mL)	5437.2+/-3441.5	10867.1+/-5566.5	6007.2+/-3372.3

[0257]

$t_{1/2}$	(hr)	3.46+/-1.23	4.66+/-2.21	4.45+/-1.79
相对 $AUC_{0-\text{最后}}$	(%)	NA	132%	140%

[0258] 数据以平均值 +/-SD 表示。

[0259] 通过将剂量标准化至 125mcg 的口服给药的三唑仑对照获得相对 $AUC_{0-\text{最后}}$ 值。

[0260] 尽管为了清楚和便于理解目的,已经通过附图和实施例比较详细地描述了在前的内容,对于本领域技术人员来说,显然可以进行某些变化和改进。发明的各个方面已经通过一系列实验得以实现,其中的一些方面是通过随后的非限制性实施例描述的。因此,不应该将说明书和实施例理解成为限制了本发明的范围,通过示例性实施方案的附加描述阐述了本发明的范围。

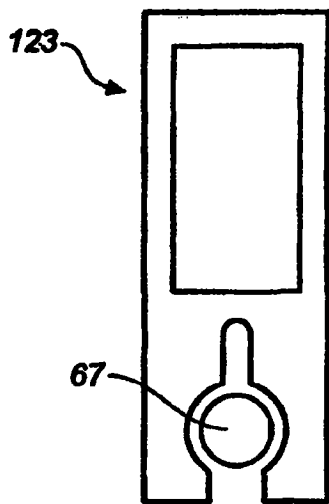


图 1A

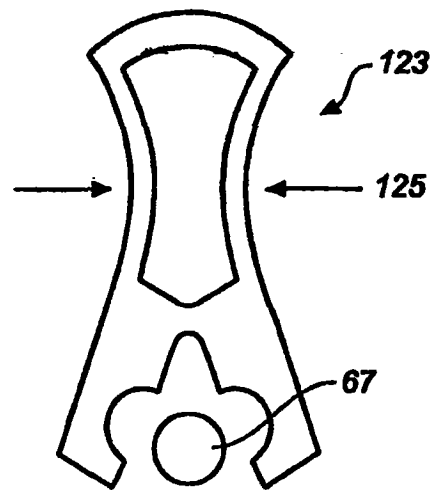


图 1B

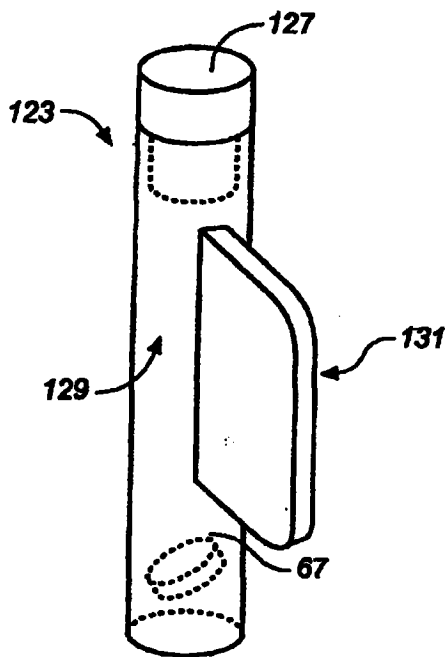


图 2A

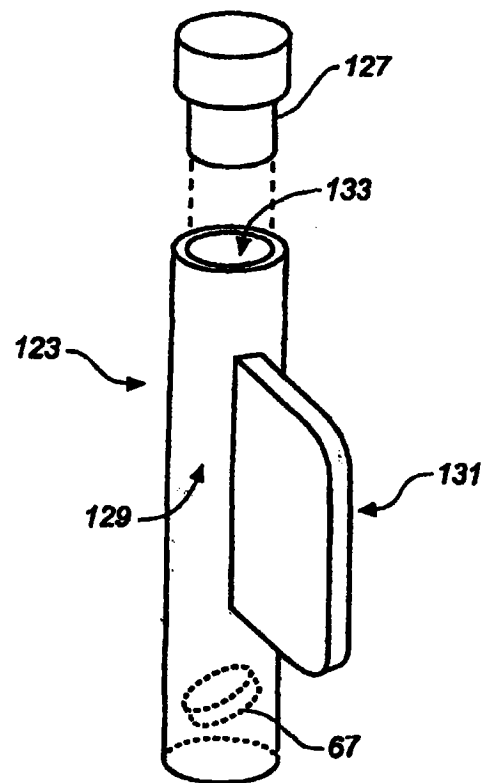


图 2B

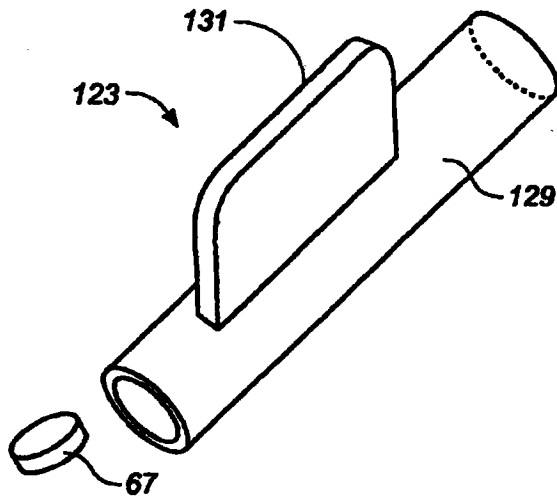


图 2C

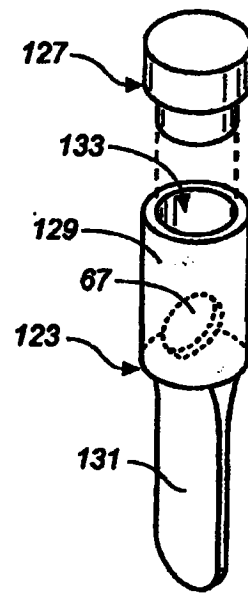


图 3A

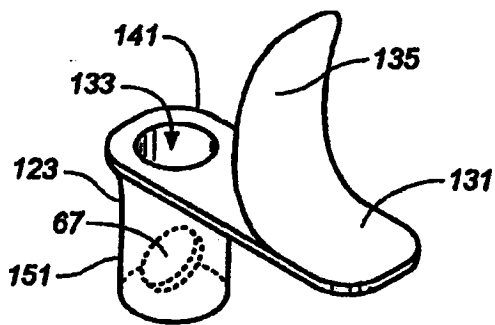


图 3B

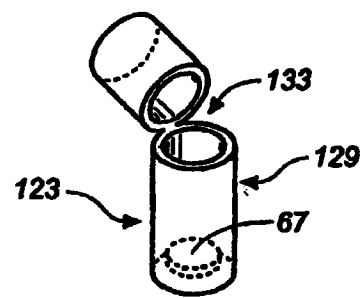


图 3C

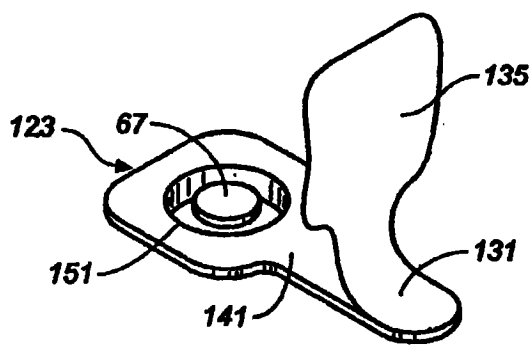


图 3D

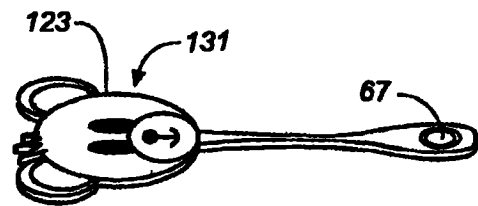


图 3E

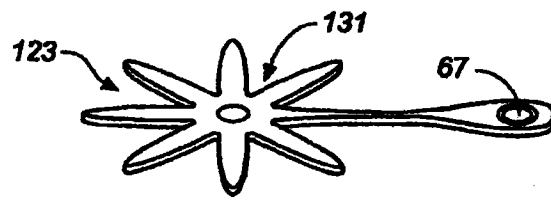


图 3F

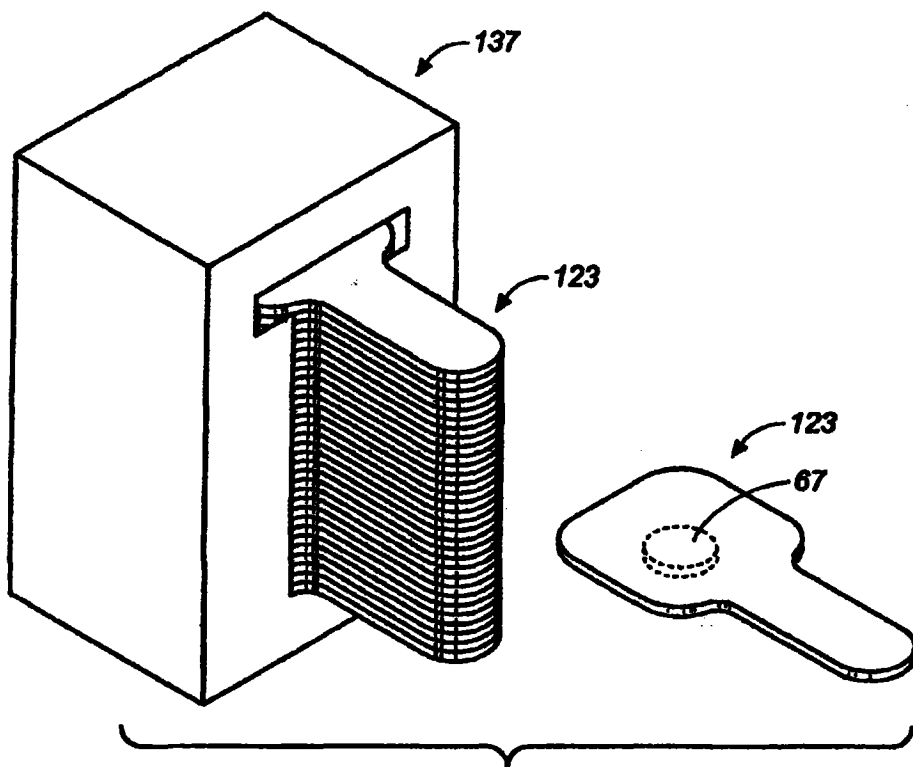


图 4

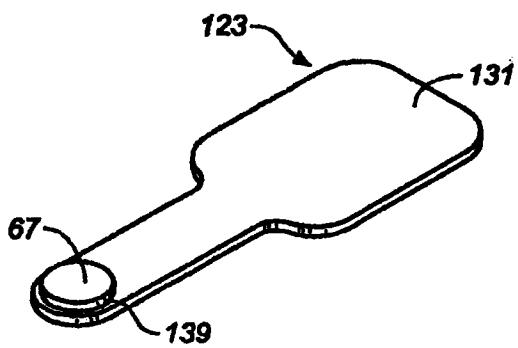


图 5A

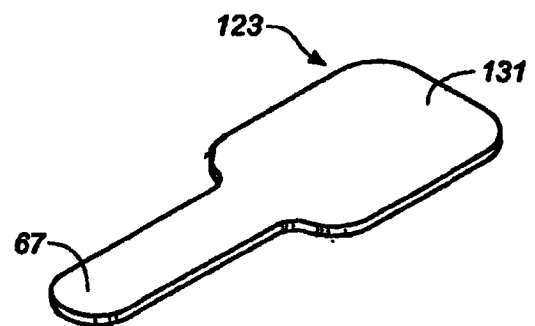


图 5B

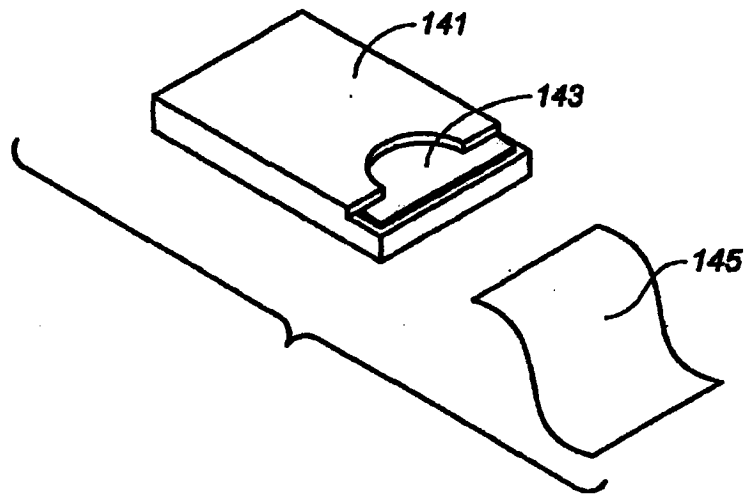


图 5C

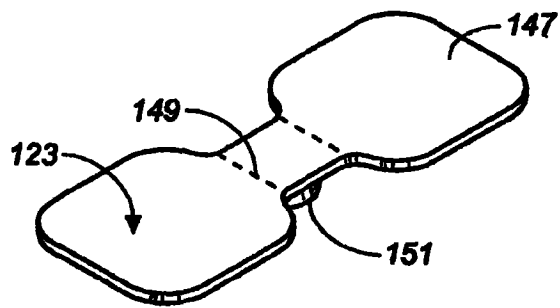


图 6A

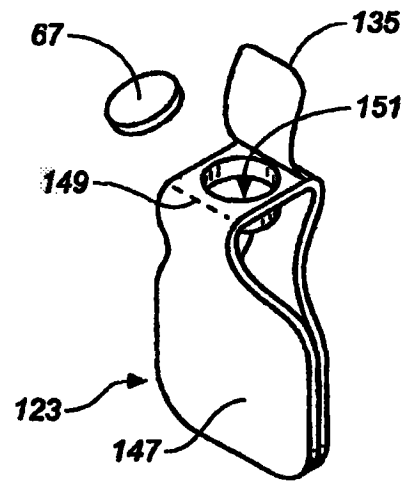


图 6B

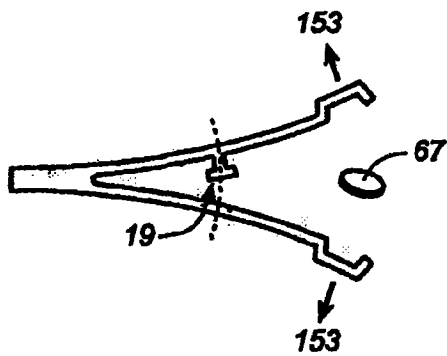


图 7A

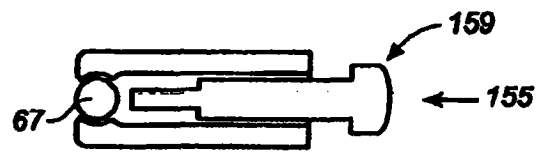


图 7B

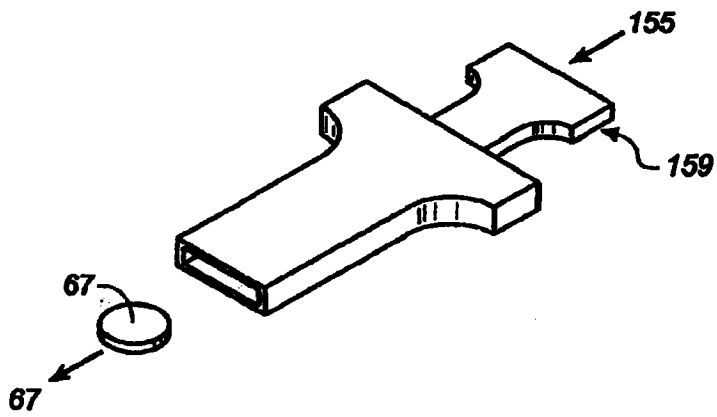


图 7C

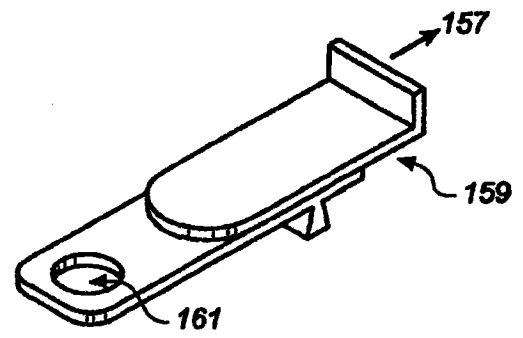


图 7D

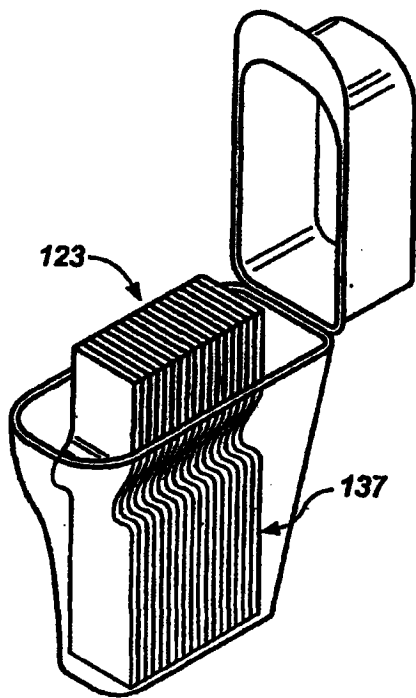


图 8A

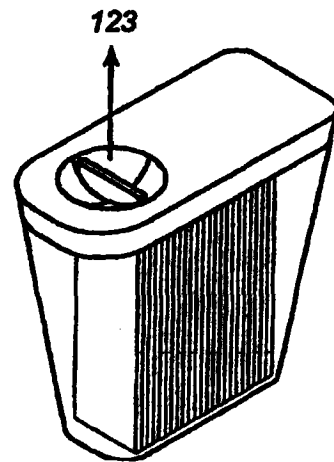


图 8B

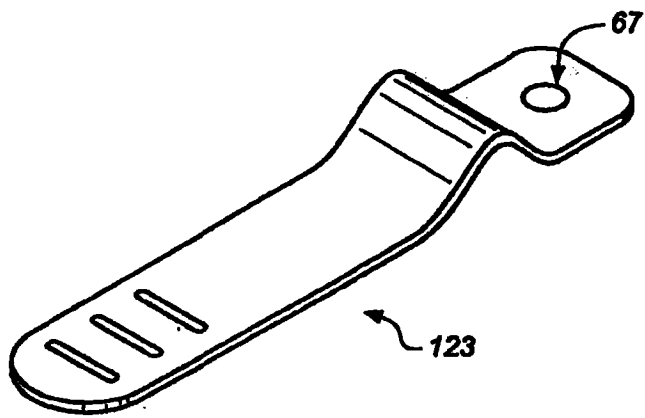


图 8C

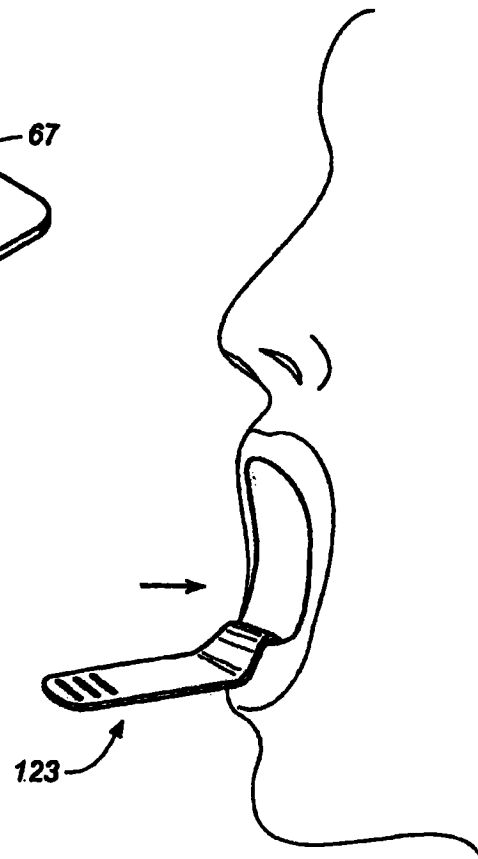


图 8D

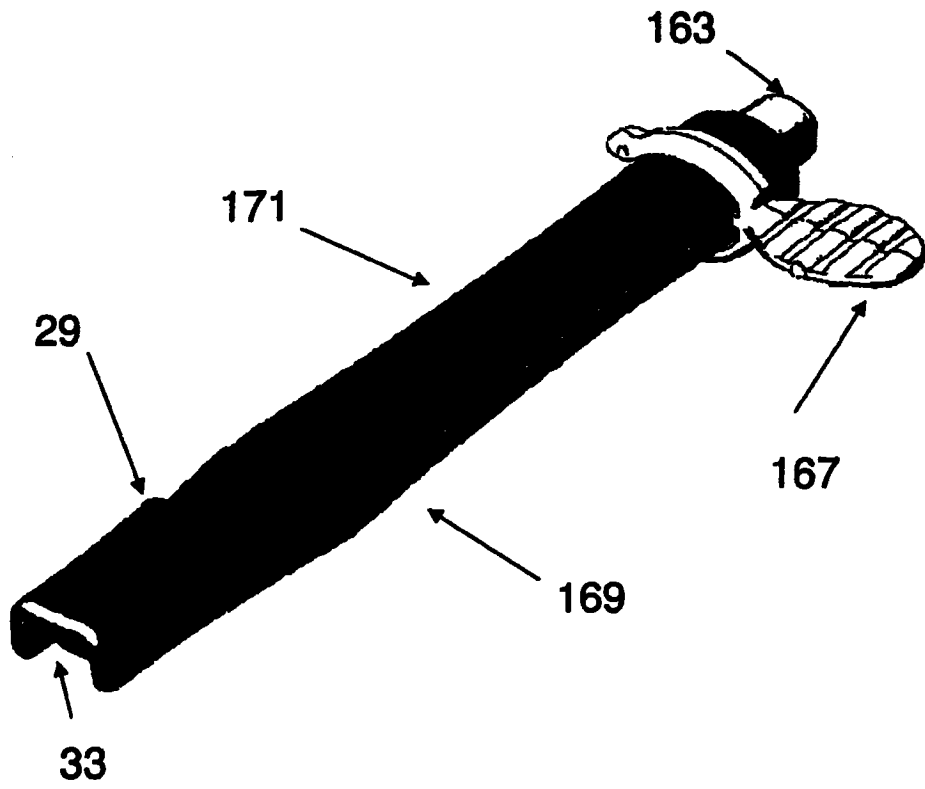


图 9A

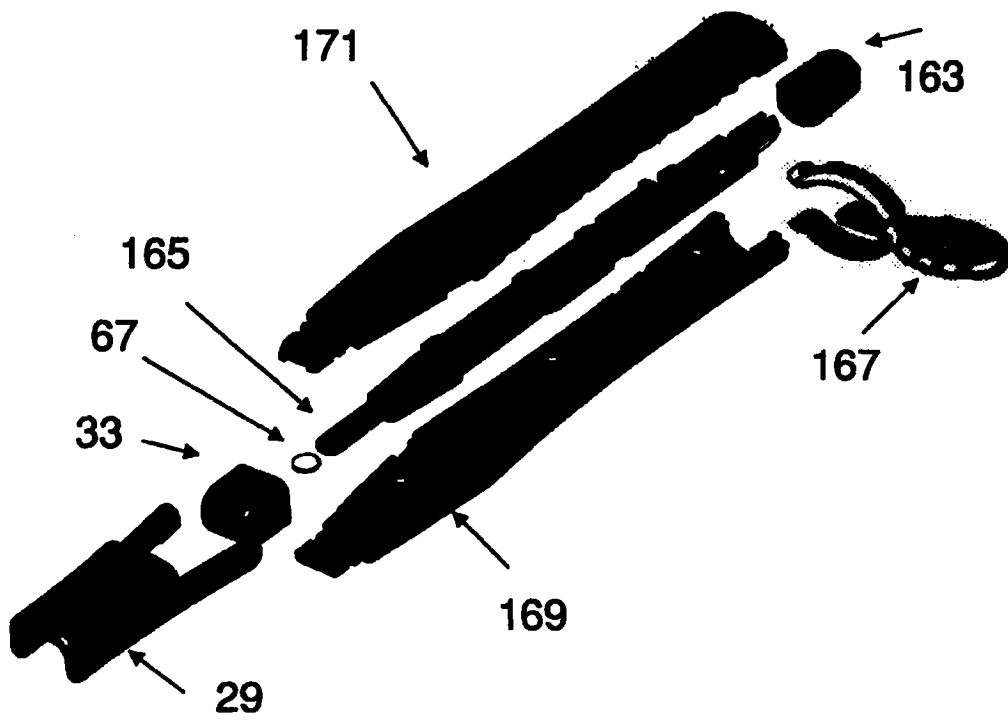


图 9B