



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113893231 A

(43) 申请公布日 2022.01.07

(21) 申请号 202111024771.0

A61K 47/10 (2006.01)

(22) 申请日 2016.08.24

A61K 47/12 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/167 (2006.01)

62/208,985 2015.08.24 US

A61P 23/02 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 29/00 (2006.01)

201680049297.8 2016.08.24

A61P 25/00 (2006.01)

(71) 申请人 伊藤忠富隆达化工株式会社

地址 日本东京都

申请人 株式会社大石膏盛堂

(72) 发明人 森達也 财田直之

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51) Int.Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

权利要求书1页 说明书13页 附图1页

(54) 发明名称

包含利多卡因的非水性贴剂

(57) 摘要

本申请公开了包含利多卡因的非水性贴剂，其用于将有效量的利多卡因递送给患者而不引起过度的副作用。本申请公开的所述包含利多卡因的非水性贴剂包含贴膏和基材，其中所述贴膏包含5.4wt%利多卡因、5至15wt%聚异丁烯、0.1至0.5wt%二丁基羟基甲苯、10至20wt%苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、10至50wt%萜烯树脂、0.1至1wt%轻质无水硅酸、40至55wt%液体石蜡、1至3wt%异硬脂酸和0.1至1wt%二丙二醇。所述非水性贴剂能够用于在有需要的患者中治疗疼痛，所述疼痛由带状疱疹后神经痛或肌肉疼痛引起。

1. 一种包含贴膏和基材的非水性贴剂，其中所述贴膏包含5.4wt%利多卡因、5至15wt%聚异丁烯、0.1至0.5wt%二丁基羟基甲苯、10至20wt%苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、10至50wt%萜烯树脂、0.1至1wt%轻质无水硅酸、40至55wt%液体石蜡、1至3wt%异硬脂酸和0.1至1wt%二丙二醇。

2. 根据权利要求1所述的非水性贴剂，其中所述萜烯树脂为10至30wt%。

3. 根据权利要求1所述的非水性贴剂，其中所述萜烯树脂为20wt%。

4. 根据权利要求1所述的非水性贴剂，其中所述基材为无纺布。

5. 根据权利要求1所述的非水性贴剂，其进一步包括聚对苯二甲酸乙二酯剥离衬垫。

6. 一种非水性贴剂，其用于在有需要的患者中治疗疼痛的方法中，所述非水性贴剂包含贴膏和基材，其中，所述贴膏包含5.4wt%利多卡因、5至15wt%聚异丁烯、0.1至0.5wt%二丁基羟基甲苯、10至20wt%苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、10至50wt%萜烯树脂、0.1至1wt%轻质无水硅酸、40至55wt%液体石蜡、1至3wt%异硬脂酸和0.1至1wt%二丙二醇。

7. 根据权利要求6所述的非水性贴剂，其中所述萜烯树脂为10至30wt%。

8. 根据权利要求6所述的非水性贴剂，其中所述萜烯树脂为20wt%。

9. 根据权利要求6所述的非水性贴剂，其中所述基材为无纺布。

10. 根据权利要求6所述的非水性贴剂，其进一步包括聚对苯二甲酸乙二酯剥离衬垫。

11. 根据权利要求6所述的非水性贴剂，其中所述疼痛由带状疱疹后神经痛或肌肉疼痛引起。

## 包含利多卡因的非水性贴剂

[0001] 本申请是申请日为2016年8月24日、申请号为201680049297.8、发明名称为“包含利多卡因的非水性贴剂”的申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及包含利多卡因的非水性贴剂(patch)。

### 背景技术

[0003] 利多卡因用于局部麻醉或表面麻醉(topical anesthesia)的目的。利多卡因的使用形式为包含利多卡因的外用制剂或包含利多卡因的贴剂。外用制剂的实例包括在带状疱疹后神经痛的治疗中用于例如皮肤的表面麻醉的软膏剂(ointment)、霜剂(cream)、胶浆剂(jelly)、喷剂等。贴剂的实例包括水性基质贴剂(巴布(膏)剂(cataplasms))和非水性贴剂(带(belt))。

[0004] 水性基质贴剂的实例为主要在带状疱疹后神经痛的治疗中用于皮肤的表面麻醉、并且还用于减轻肌肉疼痛的Lidoderm<sup>®</sup>。因为许多水性基质贴剂包含水分,所以它们具有厚的贴膏(plaster);因此,水性基质贴剂与皮肤较差地相容,因此难以长期贴附至皮肤。此外,水分从贴剂的蒸发引起粘附性和物理特性的改变。此外,为了使利多卡因渗透肌肉,需要溶解利多卡因,因此需要水分来溶解利多卡因。

[0005] 专利日本专利第3159688号公开了用于缓解带状疱疹后神经痛的技术,其中添加5至30wt.%的利多卡因作为局部麻醉剂。日本未审查专利公开第7-215850号公开了涉及包含5至100wt.%的利多卡因的用于局部麻醉的经皮吸收带的技术。日本未审查专利公开第9-315964号和日本未审查专利公开第2001-392501号公开了涉及包含0.5至5wt%的利多卡因的贴剂的技术。这些专利公开建议使用小量的利多卡因,并且可以用于家用;然而,即使在小量的利多卡因完全溶解之后,利多卡因也不可在长时间段(例如,12小时以上)内稳定地释放、并且不可渗透至皮肤中。因此,所述贴剂的疼痛减轻效果存在问题。

[0006] WO 2009/060629公开了涉及包含10至40wt%的利多卡因的贴剂的技术。因为利多卡因不溶解并且以结晶状态存在,所以这些非水性贴剂对皮肤具有差的渗透性。此外,在其公开的技术使用高浓度的利多卡因。利多卡因对心脏具有不良反应。高浓度的利多卡因的长期使用引起例如休克、发红和刺激性感觉等副作用。将包含大于5wt%的利多卡因的外用制剂指定为强效药物,并且不可用作家用(非处方)药。此外,包含水性基质的利多卡因的制剂具有差的粘附特性,因此这些贴剂容易脱落。此外,虽然利多卡因在例如甲醇、乙醇和二乙醚等有机溶剂中容易溶解,但是其难以在水中溶解,因此利多卡因在水性贴剂中不完全溶解。

### 发明内容

[0007] 本发明涉及包含利多卡因的非水性带和贴剂、以及施用这些带和贴剂从而患者接受有效量的利多卡因而不引起过度的副作用的方法。

[0008] 本发明涉及包含较少利多卡因但是与水性利多卡因贴剂生物等效的非水性带和贴剂。本发明涉及包含比水性贴剂少的利多卡因、但是所述制剂的一种或多种药代动力学参数在包含5%利多卡因的水性贴剂的70%至125%内的非水性带和贴剂。

[0009] 本发明涉及通过向患者施用具有约1.8至约5.6wt%利多卡因的利多卡因带从而所述制剂的一种或多种药代动力学参数在包含5%利多卡因的水性贴剂的70%至125%内来在患者中治疗疼痛的方法。

[0010] 本发明涉及通过向患者施用包含约1.0%-5.6wt%利多卡因和约10%-50%萜烯的利多卡因带来在患者中治疗疼痛的方法。

[0011] 本发明涉及通过向患者施用包含1.8wt%利多卡因的利多卡因带来在患者中治疗带状疱疹后神经痛的方法。

## 附图说明

[0012] 图1-Lidoderm<sup>®</sup>与LIDT-185的平均血液浓度随时间的比较图。

## 具体实施方式

[0013] Lidoderm<sup>®</sup>(利多卡因贴剂5%)由应用于无纺聚酯毡背衬(non-woven polyester felt backing)并且用聚对苯二甲酸乙二酯(PET)膜剥离衬垫(release liner)覆盖的包含5%利多卡因的粘合剂材料组成。将剥离衬垫在施用至皮肤之前除去。贴剂的尺寸为10cm×14cm。各粘合剂贴剂(adhesive patch)在水性基质中包含700mg的利多卡因(每克粘合剂50mg)。其还包含以下非活性成分:氨基乙酸二羟基铝、乙二胺四乙酸二钠、明胶、甘油、高岭土、对羟基苯甲酸甲酯、聚丙烯酸、聚乙烯醇、丙二醇、对羟基苯甲酸丙酯、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸钠、D-山梨糖醇、酒石酸和尿素。

[0014] 本发明涉及包含利多卡因的非水性带和贴剂、以及施用这些带和贴剂从而患者接受有效量的利多卡因而不引起过度的副作用的方法。本发明涉及包含较少利多卡因但是与水性利多卡因贴剂生物等效的非水性带和贴剂。药代动力学定量地描述体内药物分布的各种步骤,其包括药物的吸收、药物向各种器官的分布和药物从身体的消除。各药代动力学(PK)参数包括观察到的最大血浆浓度( $C_{max}$ )、血浆浓度-时间曲线下面积( $AUC_{last}$ 和 $AUC_{inf}$ )、一阶矩曲线下面积( $AUMC_{last}$ 和 $AUMC_{inf}$ )、至观察到的最大血浆浓度的时间( $T_{max}$ )、半衰期( $T_{1/2}$ )、表观末端消除速率常数(apparent terminal elimination rate constant,  $\lambda_z$ )和平均通过时间(MTT)。 $C_{max}$ 是指在已经施用药物之后,药物在试验区域达到的最大浓度。曲线下面积(Area Under the Curve,AUC)为血浆中的药物的浓度相对于时间的图。从施用药物的时间至血浆中的浓度为可忽略的点计算所述面积。分布容积(Vd)将体内的药物的量与血浆中的测量的浓度联系。大的分布容积表明药物广泛地分布至身体组织和体液中。剂量比例性(dose proportionality)也是用于药代动力学的通用短语。当施用剂量的增加伴有如AUC或 $C_{max}$ 的暴露的量度的成比例增加时,剂量比例性发生。因此,剂量比例性的评价通常包括3个以上剂量的暴露分析(exposure analysis)从而产生图。各种药代动力学参数和测量它们的方法的讨论可以在临床药代动力学和药效动力学:概念和应用(Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics:Concepts and Applications),M.Rowland和

T.N.Tozer (Lippincott, Williams&Wilkins, 2010) 中找到。

[0015] 统计显著性也可以在5%显著性水平处使用方差分析(ANOVA)和Schuimann双向单侧t-检验(two one-side t-test)过程来测量。例如,可比较对数转换的PK暴露参数 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 和 $AUC_{inf}$ 从而确定剂型之间的统计学上的显著差异。可以计算几何平均值之比(试验/参比)的90%置信区间。在某些实施方案中,如果对数转换的参数的下置信区间和上置信区间在彼此的约70-125%、80%-125%或90-125%的任一种内,则可宣布可称为“生物等效”或“生物等效性”的剂型。优选地,在对数转换的参数的下置信区间和上置信区间为约80%-125%处宣布生物等效或生物等效性。

[0016] 本发明的非水性带和贴剂具有比可比的水性贴剂更低量的利多卡因。本发明的非水性带和贴剂可以以约0.5至约7wt%、或约0.5至约6wt%、或约0.5至约5wt%、或约0.5至约4wt%、或约0.5至约3wt%、或约0.5至约2.5wt%、或约0.5至约2wt%、或约0.5至约1.5wt%、或约0.5至约1wt%、或约1至约7wt%、或约1至约6wt%、或约1至约5wt%、或约1至约4wt%、或约1至约3wt%、或约1至约2.5wt%、或约1至约2wt%、或约1至约1.5wt%、或约1.5至约7wt%、或约1.5至约6wt%、或约1.5至约5wt%、或约1.5至约4wt%、或约1.5至约3wt%、或约1.5至约2.5wt%、或约1.5至约2wt%、或约0.5至约1.8wt%、或约1至约1.8wt%、或约1.8%至约5.6%的量具有利多卡因或其药学上可接受的盐。本发明的非水性带和贴剂可以以0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%，3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4%、5.5%、5.6%、5.7%、5.8%、5.9%和6.0%的量具有利多卡因或其药学上可接受的盐。利多卡因和/或其药学上可接受的盐可以在贴膏中混合,由此产生其中利多卡因完全溶解、并且其在长时间段内对减轻各种肌肉疼痛有效的非水性贴剂。贴膏中的利多卡因和/或其反应物的量优选为0.1至1mg/cm<sup>2</sup>。

[0017] 非水性贴剂需要具有低的贴膏重量。当一片贴剂的尺寸为14×10cm时,贴膏重量可以为0.84至2.8g。因为贴膏的利多卡因含量可以为0.5至7wt%,每贴剂的利多卡因的量可以保持为196mg以下。

[0018] 为了使利多卡因均一地并且稳定地存在于贴膏中用于有效的使用,将利多卡因含量设定至0.5至7wt%。其原因在于当利多卡因含量小于0.5wt%时,减轻各种肌肉疼痛的效果低,并且无法实现期望的有效性。相反,当利多卡因含量大于7wt%时,需要大量的溶解剂来确保利多卡因的释放。贴剂的粘附性由此降低,并且不可维持贴剂的物理特性,未能引起贴剂充分地附着至患部(affected part)。另一个原因是期望利多卡因含量是低的。

[0019] 根据本发明,小量的利多卡因有效地溶解,并且由此利多卡因可以在长时间段内稳定地和可靠地释放。特别地,本发明着重于可以在长时间段内有效地溶解利多卡因的溶解剂,显示由有机酸和多元醇的混合物组成的溶解剂允许利多卡因的连续和可靠的溶解。

[0020] 有机酸的实例包括乙酸、油酸、异硬脂酸等。多元醇的实例包括1,3-丁二醇、丙二醇、二丙二醇、聚乙二醇、甘油等。

[0021] 溶解剂与利多卡因的最有效的比例为0.5至5wt%的溶解剂相对于1wt%的利多卡因。以该比例,利多卡因可以稳定地以溶解状态混合,增加利多卡因向皮肤的释放速率,并

且引起药物有效地渗透至肌肉中。这里,该比例、即0.5至5wt%的溶解剂相对于1wt%的利多卡因的原因如下。当溶解剂的量小于0.5wt%时,利多卡因不可稳定地溶解并且因此不可有利地释放。相反,当溶解剂的量大于5wt%时,贴剂的粘附性下降,并且不可实现对皮肤的足够的附着力。

[0022] 虽然用于非水性贴剂的通常的原料可以用于贴膏,但是通过使用弹性体作为基质,贴剂可以维持适度的柔性。作为可用作基质的弹性体,优选使用例如异戊二烯橡胶、聚异丁烯和苯乙烯异戊二烯橡胶。弹性体的量基于100wt%的贴膏优选为10至50wt%,并且更优选20至40wt%。

[0023] 此外,可以自由地添加用于增加粘附力的增粘树脂。其可用的实例包括松香系树脂、合成石油树脂、萜烯树脂、酚醛树脂、脂环族石油树脂、和通常用于贴剂的其它树脂。

[0024] 本发明的非水性带和贴剂可以以约5%至约70wt%、或约5%至约60wt%、或约5%至约50wt%、或约5%至约40wt%、或约5%至约30wt%、或约5%至约25wt%、或约5%至约20wt%、或约5%至约15wt%、或约5%至约10wt%、或约10至约70wt%、或约10至约60wt%、或约10至约50wt%、或约10至约40wt%、或约10至约30wt%、或约10至约25wt%、或约10至约20wt%、或约10至约15wt%、或约15至约70wt%、或约15至约60wt%、或约15至约50wt%、或约15至约40wt%、或约15至约30wt%、或约15至约25wt%、或约15至约20wt%、或约20至约70wt%、或约20至约60wt%、或约20至约50wt%、或约20至约40wt%、或约20至约30wt%的量具有增粘树脂。本发明的非水性带和贴剂可以以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%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%和49%的量具有增粘剂。

[0025] 聚丁烯或液体石蜡可以作为软化剂添加,并且薄荷醇或樟脑等可以作为皮肤刺激剂添加。此外,无水硅酸、氧化锌、或其它无机物质、硬脂酸锌或聚乙烯吡咯烷酮等可以用作调节剂。此外,可以使用抗氧化剂、UV吸收剂、防腐剂、螯合剂(sequestrant)、和设计来防止制剂的降解的其它添加剂。

[0026] 通过混合这些原料制备的贴膏由通常可用于贴剂的包含无纺布、织物(woven fabric)、针织物(knitted fabric)、膜、或其组合的基材(substrate)保持。作为覆盖贴膏表面的剥离膜(peeling film),通常使用适度地进行脱模处理的膜。既然药物可以吸附至基材或剥离膜,那么聚酯通常用作它们的材料;然而,可以使用任何材料,除非它们引起问题。

[0027] 贴膏的重量优选在60至200g/m<sup>2</sup>的范围内,并且更优选80至180g/m<sup>2</sup>。当贴膏重量小于60g/m<sup>2</sup>时,为了维持利多卡因的足够效力,需要增加利多卡因与全部贴膏的比例。然而,在该情况下,利多卡因不充分地溶解并且结晶;结晶的利多卡因不可有效地转移至皮肤。此外,难以控制贴剂的粘附,贴膏相对皮肤不是柔性的并且未能维持适度的粘附性。相反,当贴膏重量大于200g/m<sup>2</sup>时,贴膏过重以致容易发生贴膏滴落。

[0028] 本发明的非水性贴剂的制造方法可以是常规使用的通常的方法,例如热熔法或溶剂法。

[0029] 实施例

[0030] 实施例1

[0031] LIDT-185制剂

[0032] 表1:LIDT-185制剂

[0033]

组分	百分比(%)
利多卡因基质	1.80
聚异丁烯	5-15%
二丁基羟基甲苯	0.1-0.5%
苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	10-20%
萜烯树脂	10-30%
轻质无水硅酸	0.1-1%
液体石蜡	40-55%
异硬脂酸	1-3%
二丙二醇	0.1-1%

[0034] 贴膏的总量60-200g/m<sup>2</sup>

[0035] 背衬带:无纺布(0.8±0.2mm)

[0036] 剥离衬垫:聚对苯二甲酸乙二酯(65-110μm)

[0037] 将苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚异丁烯、萜烯树脂、轻质无水硅酸、二丁基羟基甲苯和液体石蜡放置在溶解混合器中并且在150℃的加热下溶解。将通过混合利多卡因、二丙二醇和异硬脂酸、随后通过在80℃下溶解来分别制备的溶液添加至其中，并且将混合物在140℃的加热下混合直至混合物变得均匀，由此得到贴膏溶液。将贴膏溶液应用于聚酯膜。将聚酯织物粘贴至膜并冷却。然后将所得物切成矩形(约14cm×10cm)。

[0038] 实施例2

[0039] LIDT-185与*Lidoderm*®的PK比较

[0040] 将LIDT-185(如实施例1包含1.8%利多卡因)与参比药物:*Lidoderm*®(由Endo Pharmaceuticals Inc.分发)比较。根据具有最少7天清洗期(washout period)的双处理、双周期交叉设计(表2)，将具有正常皮肤状况的二十名健康成年男性和女性志愿者随机分为两组(各10名受试者)。为了评价利多卡因的两个制剂、即LIDT-185与*Lidoderm*®之间的生物等效性，根据“仿制药生物等效性研究指南(Guidelines on Bioequivalence Studies of Generic Products)”使用在人类中应用的利多卡因的血浆浓度作为量度来进行药效动力学研究。在皮肤上的单次局部施用进行12小时。对于研究和参比药物二者，将三片贴剂(420cm<sup>2</sup>)施用于志愿者的背部。采血的时间点为施用之前和在施用之后4、6、8、9、10、12、14、16、18和24小时处(所取的血液的量为约7mL)。当脉搏规律时，将血液从前臂收集至肝素化血液收集管中。将收集的血液离心(4℃,3000rpm,15分钟)从而得到血浆(约3mL)，并且立即在冷冻状态下(-20℃以下)保存。样品中的利多卡因的血浆浓度使用LC/MS/MS方法测量。

[0041] 表2:研究设计

给药组		周期 1		清洗期		周期 2	
[0042]	组 A(n=10)	Lidoderm®		最少 7 天		LIDT-185	
	组 B(n=10)	LIDT-185				Lidoderm®	

[0043] 表3.Lidoderm的利多卡因(ng/mL) 血浆浓度和药代动力学参数

受试者ID 编号	给药前	4 hr	6 hr	8 hr	9 hr	10 hr	12 hr	14 hr	16 hr	18 hr	24 hr	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)
S-1	N.D	N.D	11.5	24.1	27.2	30.4	33.1	41.0	37.8	25.2	10.9	14	41.0	489.3
S-2	N.D	N.D	15.1	19.6	22.5	25.8	32.1	41.4	35.3	24.0	15.2	14	41.4	483.0
S-3	N.D	29.1	37.0	46.9	56.7	64.7	68.6	74.3	53.5	39.5	24.7	14	74.3	1010.3
S-4	N.D	23.2	38.5	55.2	59.4	59.6	85.6	72.2	45.4	55.9	36.3	12	85.6	1117.1
S-5	N.D	9.2	14.6	21.4	24.7	28.5	32.2	32.0	28.7	20.8	10.0	12	32.2	455.4
S-6	N.D	10.9	28.2	36.3	37.9	43.1	47.5	69.0	51.3	43.9	15.9	14	69.0	805.0
S-7	N.D	12.9	23.3	41.3	48.7	71.0	77.3	80.4	70.8	53.9	21.8	14	80.4	1040.5
S-8	N.D	11.1	12.7	33.2	41.7	40.7	43.9	35.4	29.4	33.6	18.6	12	43.9	618.9
S-9	N.D	13.6	17.8	39.1	53.1	47.2	51.7	62.6	45.9	32.6	17.8	14	62.6	763.2
S-10	N.D	N.D	10.7	19.1	28.1	32.0	38.6	49.2	42.3	33.9	21.1	14	49.2	585.3
S-11	N.D	8.6	29.4	46.5	69.3	68.9	68.4	68.1	57.9	48.5	26.1	9	69.3	988.1
S-12	N.D	12.7	19.5	32.9	38.5	44.1	38.2	39.0	32.1	30.0	16.3	10	44.1	618.6
S-13	N.D	13.3	22.7	48.4	57.9	52.5	62.3	67.8	64.3	48.0	22.8	14	67.8	943.8
S-14	N.D	42.2	90.5	114.3	151.5	146.6	144.6	139.6	116.6	99.3	44.7	9	151.5	2183.4
S-15	N.D	19.5	37.7	87.5	83.4	78.3	74.4	67.2	64.4	41.5	15.6	8	87.5	1090.8
S-16	N.D	16.5	32.7	61.3	68.1	72.3	70.4	70.2	67.3	56.7	25.7	10	72.3	1103.1
S-17	N.D	N.D	40.7	82.0	80.6	85.2	87.7	81.5	62.8	48.4	17.7	12	87.7	1123.5
S-18	N.D	11.1	17.8	32.9	35.4	33.7	33.3	42.5	36.8	25.2	12.2	14	42.5	566.8
S-19	N.D	12.8	24.8	40.0	49.3	54.1	87.4	103.9	74.9	47.1	22.3	14	103.9	1066.2
S-20	N.D	46.8	62.8	87.9	104.1	93.4	102.9	104.1	67.4	46.4	18.6	14	104.1	1432.3
平均值	0	14.7	29.4	48.5	57.1	58.6	64.0	67.1	54.3	42.7	20.7	12.4	70.5	924.2
SE		2.9	4.3	5.8	6.9	6.4	6.5	6.0	4.7	3.9	1.9		6.4	90.3

[0045] 表4.LIDT-185的利多卡因(ng/mL) 血浆浓度和药代动力学参数

受试者ID 编号	给药前		4 hr	6 hr	8 hr	9 hr	10 hr	12 hr	14 hr	16 hr	18 hr	24 hr	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)
[0046]	S-1	N.D	12.0	19.8	43.8	40.1	43.6	51.3	52.8	40.8	27.9	9.6	14	52.8	677.0
	S-2	N.D	5.4	9.8	18.2	18.0	36.0	31.8	41.3	41.7	31.3	13.9	16	41.7	531.6
	S-3	N.D	20.7	30.1	44.3	46.9	44.9	49.7	51.6	36.7	28.0	13.8	14	51.6	732.4
	S-4	N.D	10.8	25.5	42.2	43.6	58.6	56.5	66.6	66.3	79.1	37.5	18	79.1	1085.9
	S-5	N.D	9.3	16.1	24.1	22.4	37.6	37.5	50.3	22.2	24.6	9.9	14	50.3	523.2
	S-6	N.D	16.2	22.0	48.1	49.2	66.0	49.6	98.9	45.6	39.8	17.7	14	98.9	913.5
	S-7	N.D	26.3	47.4	73.1	74.6	76.8	96.2	126.6	100.8	68.4	30.4	14	126.6	1488.2
	S-8	N.D	10.1	22.0	34.5	41.2	40.4	48.9	64.3	51.7	37.4	14.0	14	64.3	749.3
	S-9	N.D	20.0	35.2	46.8	55.9	63.4	59.6	91.7	66.7	43.1	18.2	14	91.7	1014.6
	S-10	N.D	N.D	12.5	29.4	38.5	36.6	48.0	72.5	55.9	44.0	14.8	14	72.5	735.7
	S-11	N.D	23.2	50.7	19.2	68.1	60.2	59.8	80.6	68.3	44.4	19.1	14	80.6	1010.5
	S-12	N.D	17.4	28.5	48.7	53.4	47.4	44.3	53.5	36.9	24.8	9.1	14	53.5	702.7
	S-13	N.D	23.8	39.9	41.9	86.9	82.9	64.8	92.8	68.0	43.5	19.1	14	92.8	1107.8
	S-14	N.D	39.6	111.6	106.5	156.2	149.3	140.1	150.6	127.3	85.8	39.1	9	156.2	2178.4
	S-15	N.D	26.7	51.2	62.7	76.2	79.6	82.4	96.0	70.5	42.7	12.8	14	96.0	1179.2
	S-16	N.D	24.0	49.9	72.4	99.9	94.0	79.7	110.0	97.6	70.1	24.8	14	110.0	1450.7
	S-17	N.D	27.7	21.8	30.0	55.4	56.9	44.6	42.1	46.0	24.7	14.9	10	56.9	721.4
	S-18	N.D	11.6	16.1	27.6	26.7	35.1	36.0	61.9	52.6	21.4	13.5	14	61.9	616.9
	S-19	N.D	8.8	22.4	34.3	51.7	43.9	57.6	86.1	79.9	65.2	18.5	14	86.1	1003.7
	S-20	N.D	67.8	71.0	79.5	74.0	80.9	82.9	100.2	78.5	47.6	12.3	14	100.2	1410.5
	平均值	0	20.1	35.2	46.4	59.1	61.8	61.1	79.5	62.7	44.7	18.2	13.9	81.2	991.6
	SE		3.3	5.4	5.0	7.0	6.2	5.6	6.6	5.7	4.3	2.0		6.5	90.7

[0047] 对于药代动力学参数,方差来源(sources of variance)的显著性经由双处理、双周期交叉设计以方差分析检验。为了确定生物等效性,计算研究与参比药物之间的对数AUC<sub>t</sub>和C<sub>max</sub>的平均值的差以及各参数的平均对数转换值的差的90%置信区间。

[0048] 表5.来自基于转换至常用对数的用于生物等效性确定的参数、即C<sub>max</sub>的方差分析的结果

[0049] 用于2×2交叉设计的ANOVA表

方差来源	自由度	平方和	均方值(Mean square)	F	P 值	
受试者间	[0050]	19	0.8627	0.0454	6.2775	0.000137 *
组或延滞效应(carryover effect)		1	0.0462	0.0462	1.0186	0.326
受试者/组		18	0.8165	0.0454	6.2714	0.000150 *
周期		1	0.0013	0.0013	0.1786	0.678
药物		1	0.0467	6.4524	6.4524	0.0205 *
残差(Residual error)		18	0.1302	0.0072		
合计		39	1.0409			

[0051] 平均对数转换值的差的90%置信区间的标准:

[0052]  $\log(0.80) - \log(1.25)$

[0053]	90%CI	1.05	-	1.30	NG
--------	-------	------	---	------	----

[0054] 表6. 来自基于转换至常用对数的用于生物等效性确定的参数、即AUC<sub>0-24h</sub>的方差分析的结果

[0055] 用于2×2交叉设计的ANOVA表

方差来源	自由度	平方和	均方值	F	P 值	
受试者间	[0056]	19	1.0243	0.0539	11.6639	0.00000146 *
组或延滞效应		1	0.0286	0.0286	0.5169	0.481
受试者/组		18	0.9957	0.0553	11.9682	0.00000132 *
周期		1	0.0002	0.0002	0.0501	0.825
药物		1	0.0107	0.0107	2.3227	0.145
残差		18	0.0832	0.0046		
合计		39	1.1184			

[0057] 平均对数转换值的差的90%置信区间的标准:

[0058]  $\log(0.80) - \log(1.25)$

[0059]	90%CI	0.99	-	1.18	OK
--------	-------	------	---	------	----

[0060] 血浆浓度在施用LIDT-185和Lidoderm®之后迅速上升; 分别地,  $T_{max}$  为13.9和12.4小时, 并且  $C_{max}$  为  $81.2 \pm 6.5$  和  $70.5 \pm 6.4 \text{ ng/mL}$ 。AUC<sub>0-24h</sub> 为  $991.6 \pm 90.7$  和  $924 \pm 90.3 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  (表1和2)。在评价的参数中,  $C_{max}$  的90%置信区间为  $\log(1.05)$  至  $\log(1.30)$ 。基于如“仿制药生物等效性研究指南”中定义的生物等效性的标准、即“当平均对数  $C_{max}$  的差的90%置信区间为  $\log(0.8)$  至  $\log(1.25)$  时, 试验和参比药物确定为生物学等效”, 由于试验药物的

90%高置信界限 (confidence bound) 略高于 $\log(1.25)$  ,因此两种药物不确定为生物等效 (表5)。

[0061]  $AUC_{0-24h}$ 的90%置信区间为 $\log(0.99)$ 至 $\log(1.18)$ 。基于生物等效性的标准,两种药物确定为生物等效 (表6)。

[0062] 为了研究方差来源的显著性,针对计算的药代动力学参数进行方差分析。对于除了受试者间以外的所有方差来源,未注意到显著差异。因此认为研究设计没有问题。此外,由于未在两种药物之间观察到显著差异 (表5和6),因此越大的样本量 (sample size) 可允许生物等效性的较高准确度的试验。

[0063] LIDT-185和Lidoderm<sup>®</sup>施用12小时在两组中均不引起任何不良事件,表明两种药物的安全性没有差异。

[0064] 实施例3

[0065] LIDT-185与Lidoderm<sup>®</sup>的总体PK比较

[0066] 参加研究的生物等效性部分的研究志愿者 (群组1) 包括52名普通人群受试者,年龄为 $\geq 18$ 岁至 $< 65$ 岁,总共18名男性和34名女性。这些受试者的多数 (51.9%) 为白种人 (Caucasian)。该组中的两人未完成研究。还包括在群组1中的为4名 $\geq 65$ 岁 (平均 $68.5 \pm 4.4$ 岁) 的老年受试者,2名男性和2名女性,其中50%为白种人并且50%为黑人。所有老年受试者均完成了研究。在双向交叉研究期间,各受试者接受施用利多卡因贴剂1.8%或Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%的三片贴剂,治疗持续时间12小时。在7天的清洗期之后,各受试者接受另一贴剂方案。根据经验证的分析方法分析在多个时间点 (给药前直至给药后48小时) 收集的血浆的利多卡因浓度。

[0067] 研究终点为 (1) 两种贴剂之间的比较药代动力学 (PK),包括生物等效性评估, (2) 两种贴剂的绝对利多卡因生物利用度, (3) 利多卡因贴剂1.8%的相对生物利用度, 和 (4) 安全性。使用已确立的生物等效性标准,通过几何最小二乘平均值 (LSM) 的试验/参比比值 (利多卡因贴剂1.8%/Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%) 来说明生物等效性。 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 和 $AUC_{0-inf}$ 的90%置信区间 (CI) 在80-125%CI可接受范围内 (即,已确立的生物等效性标准)。用于确定生物等效性的方差分析 (ANOVA) 统计学分析的结果在表7中报告。源自观察到的利多卡因的血浆浓度的平均描述性值也在表7中报告。

[0068] 表7组合的普通和老年受试者<sup>1</sup>的IV推注 (Bolus) 、利多卡因贴剂1.8%和Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%的概述的平均利多卡因药代动力学参数值 (算术平均值)

治疗组 (treatment arm)	N	C <sub>max</sub> (ng/mL) [±SD]	T <sub>max</sub> (小时) <sup>1</sup> [95% CI 范 围]	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL) [±SD]	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL) [±SD]	T <sub>1/2</sub> (小时) [±SD]	k <sub>e</sub> (小时) <sup>3</sup> [±SD]	绝对 BA <sup>2</sup> (%) [±SD]	
[0069]	利多卡因贴 剂 1.8%	56	80.45 (±25.53)	13.95 (13.59, 14.58)	1160.27 (394.46)	1207.41 (387.62)	5.56 (1.67)	0.13 (0.03)	87.16 (30.33)
	Lidoderm® 贴剂 5%	56	75.38 (29.96)	12.69 (12.47, 13.92)	1121.01 (453.05)	1183.39 <sup>3</sup> (437.38)	6.27 (1.77)	0.12 (0.03)	22.97 (10.37)
	0.7mg/kg 利 多卡因 IV 推注	56	1778.39 (2555.09)	0.13 (0.14, 0.49)	1981.94 (1660.51)	1998.56 (1667.92)	2.92 (0.52)	0.24 (0.04)	不适用

[0070] <sup>1</sup>中值。

[0071] <sup>2</sup>绝对生物利用度(BA) 定义为  $(D^{(2)} \times AUC_{0-\infty}^{(1)}) / (D^{(1)} \times AUC_{0-\infty}^{(2)})$  , 其中1=贴剂参  
数并且2=

[0072] 静脉内(IV)参数。

[0073] <sup>3</sup>将两名超过65岁的受试者(受试者055和056)从AUC<sub>0-inf</sub>、T<sub>1/2</sub>和生物利用度的计算  
中排除,因为他们不具有足够的数据来计算k<sub>e</sub>。

[0074] 群组1的可比较PK结果示出除了其中利多卡因贴剂1.8%为87%而Lidoderm®贴  
剂5%为23%的生物利用度以外,两种贴剂的利多卡因血浆浓度曲线几乎可重叠,并且在所有  
值中是可比较的。考虑到各贴剂中的药物的量的差异,该差异是可预期的。由于对于老年  
受试者缺乏足够的时间点,因此不可确定老年子集人群的Lidoderm®贴剂5%的值k<sub>e</sub>、T<sub>1/2</sub>、  
AUC<sub>0-inf</sub>和生物利用度数据。因为利多卡因贴剂1.8%研发为具有比Lidoderm®贴剂5%优  
异的粘附性,将研究设计为允许所述带加固有两种贴剂,从而确保贴剂在研究期间维持与  
皮肤接触并且确保最佳药物递送和暴露。在没有加强下,粘附特性的差异会人工地导致  
Lidoderm®贴剂5%的较低并且可变的结果,这将会在生物等效性评估中影响(危害  
(compromise))参考目录药物(reference listed drug, RLD)。选择用于加固和加固步骤的  
带,从而确保贴剂与皮肤的接触,并且不是为了具有除了确保可影响在试验中得到的PK  
结果的粘附性以外的任何特性。

[0075] 为了确定两种贴剂和静脉内(IV)推注输注的绝对利多卡因生物利用度和表观剂  
量,在利多卡因暴露之前一天志愿者允许进入研究诊所来随机化、开放标记、双向交叉研  
究,并且在给药后排出(discharge)24小时。根据随机化和方案过程,各受试者接受单次IV  
推注输注、三片利多卡因贴剂1.8%和三片Lidoderm®贴剂5%。在如由用于测定血浆利多  
卡因的方案所规定的给药前和给药后的时间处抽取系列血液样品。为了得到准确的结果,  
所有贴剂在施用时必须保持完全粘附。在临床中,将贴剂的角用3M纸带加固。在整个施用期  
间监测贴剂的粘附的完整性。如果观察到边缘的任何抬起,则用额外的带加固松动的边缘。  
三种关键PK参数的结果在表8中列出。

[0076] 表8所有研究受试者的利多卡因贴剂1.8%相对于Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%的T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>和绝对生物利用度的比较

	T <sub>1/2</sub> (小时) 平均值±SD	T <sub>max</sub> (小时) 中值(min, max)	BA(%) 平均值±SD
N	54	56	54
利多卡因贴剂 1.8%	5.56±1.67	13.95 (13.59, 14.58)	87.16±30.33
Lidoderm <sup>®</sup> 贴剂 5%	6.27±1.77	12.69 (12.47, 13.92)	22.97±10.37
P	0.0077 <sup>1</sup>	0.0005 <sup>1</sup>	<.0001 <sup>2</sup>

[0077] [0078]<sup>1</sup>使用威尔科克森(Wilcoxon)方法比较。

[0079]<sup>2</sup>未转换的数据的方差分析。

[0080] BA=生物利用度; SD=标准偏差。

[0081] 利多卡因贴剂1.8%受试者与Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%受试者之间的T<sub>1/2</sub>和T<sub>max</sub>的比较显示出统计学差异,其中两种参数在利多卡因贴剂1.8%组中较大。利多卡因贴剂1.8%的绝对生物利用度显著更高(统计学上),考虑到包含于贴剂中的较低量的药物,这是期望的。测定药代动力学按性别的比较从而评估在用于确立两种产品之间的生物等效性的人群的群组1的男性与女性之间是否存在利多卡因系统PK值(systemic PK values)的任何显著差异。对于两种产品,女性平均对于C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub>和AUC<sub>0-∞</sub>通常具有相对于男性更高的利多卡因暴露。然而,当跨性别比较总体系统利多卡因浓度时,可以确定没有制剂之间的临床上有意义的差异。

[0082] 在正常贴剂施用(即,单剂量三片贴剂施用12-小时时段)之后,还进行药代动力学按年龄的比较从而评估相比于年龄<65岁的受试者(即,普通人群),对于≥65岁的群组1受试者(即,老年人群)是否存在利多卡因系统PK值的任何显著差异。由于固有PK差异与年龄相关,因此评估两种制剂的固有PK差异。不认为在年龄组之间观察到的PK参数的微小差异是统计学上显著的,并且对于老年人群,所述差异不可转化为在总体安全性或效力方面的任何临床差异。在老年组内的较高的受试者内变异性可能为小的样本量(n=4)的函数。因此,结果表征老年PK通常与总体普通人群PK数据一致,而没有任何统计学差异。

[0083] 实施例4

[0084] 光刺激、局部耐受性和光敏性

[0085] 为了确定利多卡因贴剂1.8%相对于Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%的药效,分别进行两项试验来使用受控光斑贴(photopatch)试验过程诱导光变应性皮肤反应和在向皮肤局部施用之后是光暴露时引起刺激。在两个所比较的未经照射的利多卡因贴剂施用位点处的刺激显著地小于经照射的利多卡因贴剂1.8%位点处( $p=<.001$ )。当与经照射的Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%位点比较时,在经照射的利多卡因贴剂1.8%位点之间不存在刺激的统计学差异。当与未经照射的Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%位点比较时,在未经照射的利多卡因贴剂1.8%位点之间不存在刺激的统计学差异。使用任一贴剂的受试者均未发展由于剂量限制性刺激而需要改变贴剂位置或中止治疗的反应。任一产品不存在光敏作用和显著刺激的证据。照射与红斑相关。在照射之后,利多卡因贴剂有效地减少红斑。使用哪种利多卡因贴剂产品不造成差

异。在任一研究中、对任一贴剂产品、在任意受试者中不存在光毒性的指征。

[0086] 实施例5

[0087] 粘附性能

[0088] 利多卡因贴剂1.8%设计为与Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%生物等效,但是具有较少的利多卡因和优异的粘附特性。因为这些特性通过在层叠至背衬材料上的粘合剂混合物内配混药物来实现,粘附性能是非常重要的特性。在通过随机化顺序地接受利多卡因贴剂1.8%和对照(comparator) Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%、具有产品之间7天的无贴剂休息周期的41名受试者中,在施用之后48小时测量粘附性能。对皮肤的粘附性如下评分:0—大于或等于90%粘附;1—大于或等于75%粘附但小于90%粘附;2—大于或等于50%粘附但小于75%粘附;3—大于0%粘附但小于50%粘附;和4—0%粘附。

[0089] 表9频率计数

	利多卡因 1.8%贴剂	Lidoderm <sup>®</sup>
[0090]	0	20
	1	6
	2	6
	3	11
	4	10
	N	41

[0091] 表10平均值/标准偏差(Standard Deviation)/中值/合计

	利多卡因 1.8%贴剂	Lidoderm <sup>®</sup>
[0092]	平均值	1.1
	标准偏差	1.4
	中值	1
	总分	45
	N	41

[0093] 在48小时的粘附之后,与17.1%的Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%相比,48.8%的利多卡因贴剂1.8%保持基本上粘附至皮肤。总体上,与51.2%的Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%相比,仅17.1%的利多卡因贴剂1.8%已从皮肤脱离50%以上。

[0094] 使用统计学方法,针对利多卡因贴剂1.8%观察到的粘附性不劣于Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%。即席(ad hoc)统计学分析示出利多卡因贴剂1.8%证明了比Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%好的粘附性( $P<0.0001$ )。

[0095] 实施例6

[0096] 皮肤致敏和刺激

[0097] 为了评价皮肤致敏和刺激,用218名受试者(其在21天内每48-72小时接受两种利多卡因贴剂的部分)进行研究。在10-17天的“无贴剂”休息周期之后,采用单次48小时挑战施用。在整个研究中监测局部耐受性从而评估皮肤致敏潜力和应激性(irritability)。

[0098] 没有皮肤致敏与任一贴剂相关。然而,利多卡因贴剂1.8%导致比使用Lidoderm<sup>®</sup>贴剂5%时观察到的更严重的更多皮肤反应。然而,认为利多卡因贴剂1.8%反应一般是温和的、对受试者可接受的、并且不是临幊上显著的。

[0099] 在本公开中,特征是任选的任何指示旨在为参考任选特征包括封闭式或排他式或否定式语言的权利要求提供充分的支持(例如,在35U.S.C.112或EPC的条款83和84下)。排他式语言具体地从包括任何其他主题排除特别说明的特征。例如,如果表明A可以为药物X,则这类语言旨在为明确地说明A仅由X组成、或A不包含除了X以外的任何其它药物的权利要求提供支持。“否定式”语言将任选的特征本身从权利要求的范围明确地排除。例如,如果表明的是要素A可以包括X,则这类语言旨在为明确地说明A不包括X的权利要求提供支持。排他式或否定式术语的非限制性实例包括“仅”、“唯一地”、“由…组成”、“基本上由…组成”、“单独”、“没有”、“在没有(例如,相同类型、结构和/或功能的其它物品)下”、“排除”、“不包括”、“不”、“不可”,或这类语言的任意组合和/或变化。

[0100] 相似地,除非上下文中另有说明,否则例如“一个/种(a,an)”、“所述(said)”或“所述(the)”等指示对象旨在支持单数和/或复数情况二者。例如,“一只犬(a dog)”旨在包括对一只犬、不超过一只犬、至少一只犬、多只犬等的支持。表示单数的限定术语的非限制性实例包括“单个”、“一个/种”、“单独”、“仅一个/种”、“不超过一个/种”等。表示(可能的或实际的)复数的限定术语的非限制性实例包括“至少一个/种”、“一个/种或多个/种”、“多于一个/种”、“两个/种以上”、“多个/种(a multiplicity,a plurality)”、“…的任意组合”、“…的任意排列”、“任意一种或多种”等。除非相反地说明或从上下文另有证明,如果一个/种、大于一个/种、或所有组成员存在于、应用于、或者另外与给定的产品或过程相关,则认为满足在一组的一种或多种成员之间包括“或”的权利要求或说明。

[0101] 在本文中给出范围处,包括端点。此外,应当理解,除非另有说明或从上下文和本领域普通技术人员的理解另有证明,表示为范围的值可设想在本发明的不同实施方案中的所述范围内的任何具体的值或子范围,至所述范围的下限的单位的十分之一,除非上下文清楚地另有指明。

[0102] 本说明书中的所有公开和引用的专利犹如各个独立的公开或专利特别地且单独地表明以参考的方式引入而以参考的方式引入本文。任何公开的引用是对于其在提交日期之前的公开,并且不应解释为承认本发明无权凭借在先发明先于这类公开。

[0103] 虽然已经参考其实例实施方案特别地示出和描述本发明,但是本领域技术人员将理解,在不偏离由所附权利要求涵盖的本发明的范围的情况下,可以在其中进行形式和细节的各种改变。

[0104] 本发明的本免疫组合物和佐剂的其他优势可以通过本领域技术人员基于本文所述的实施方案来实现,因此具体地在本发明的范围内。

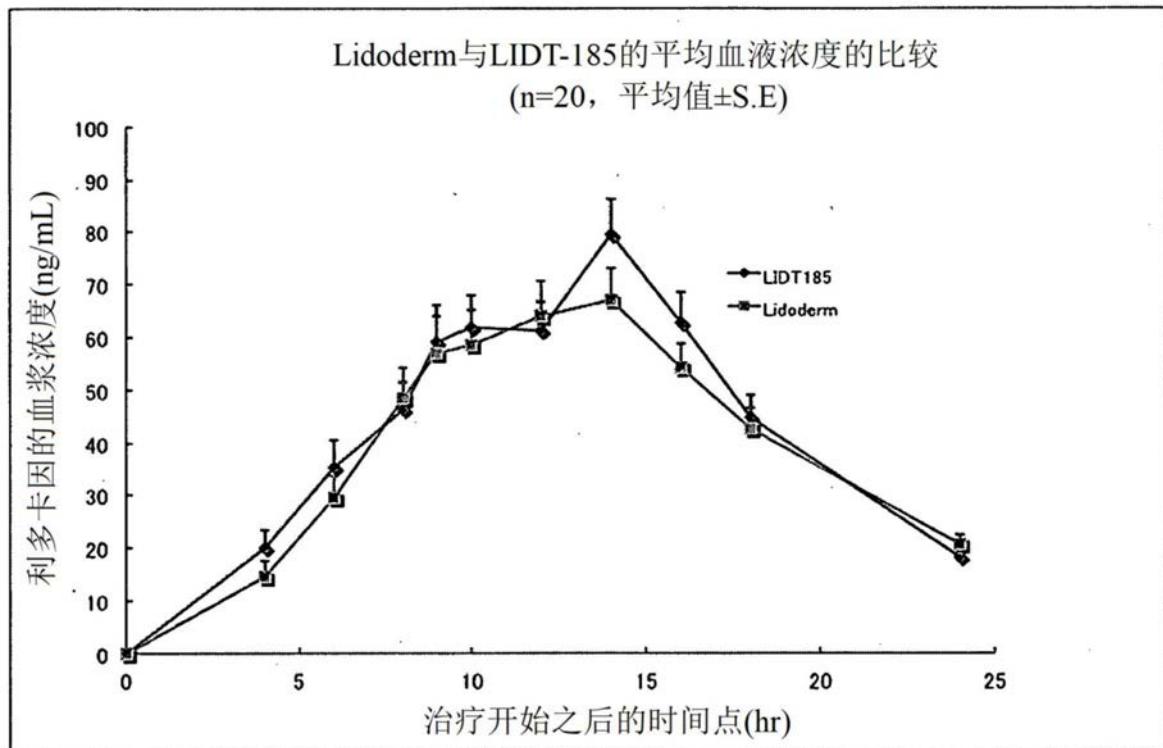


图1