



(12) **PATENT**

(11) **344719**

(13) **B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

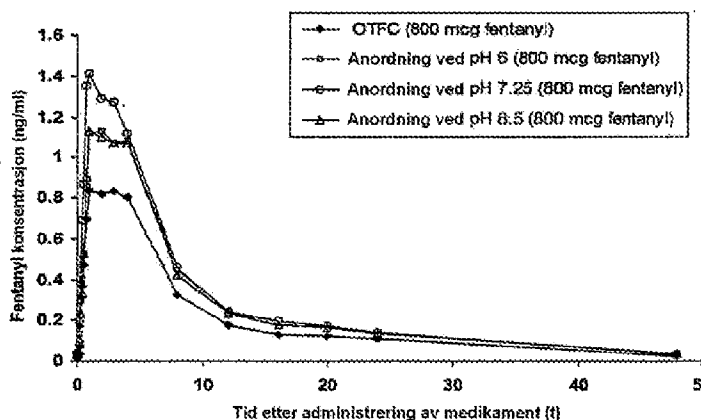
A61K 9/70 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20170380	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.07.23 PCT/US2007/016634
(22)	Inng.dag	2017.03.14	(85)	Videreføringsdag	2017.03.14
(24)	Løpedag	2007.07.23	(30)	Prioritet	2006.07.21, US, 60/832,725 2006.07.21, US, 60/832,726 2006.08.23, US, 60/839,504
(41)	Alm.tilgj	2009.03.12			
(45)	Meddelt	2020.03.23			
(62)	Avdelt fra	20090278, 2009.01.19			
(73)	Innehaver	BioDelivery Sciences International, Inc., 4131 ParkLake Avenue, Suite 225, NC27612 RALEIGH, USA			
(72)	Oppfinner	Niraj Vasisht, 230 Shillings Chase Drive, NC27518 CARY, USA Andrew Finn, 317 West Morgan Street, Unit 405, NC27601 RALEIGH, USA			
(74)	Fullmektig	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	TRANSMUKOSAL LEVERINGSANORDNING MED FORØKET OPPTAK			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 0130288 A1, EP 1642579 A1			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer fremgangsmåter for å forbedre transmukosalt opptak av et medikament, f.eks., fentanyl eller buprenorfin, til et individ og relaterte anordninger. Fremgangsmåten omfatter å administrere til et individ en transmukosal medikamentleveringsanordning omfattende medikamentet. Også gitt er anordninger egnet for transmukosal administrering av et medikament til et individ og fremgangsmåter for administrering og anvendelse derav. Anordningene omfatter et medikament anordnet i et mucoadhesiv polymerdiffusjon miljø og et barriere miljø.

Figur 1. Gjennomsnittlig fentanyl konsentrasjon-tid plott for tre eksempler på anordninger ifølge oppfinnelsen og OTFC



TRANSMUKOSAL LEVERINGSANORDNING MED FORØKET OPPTAK

BAKGRUNN

US-patent nr. 6,264,981 (Zhang *et al.*) beskriver leveringsanordninger, f.eks.,
5 tabletter av sammenpressede pulvere som omfatter et fast løsnings ("solid
solution") mikromiljø dannet innenfor legemiddelformuleringen. Mikromiljøet
omfatter et fast farmasøytisk middel i fast løsnings med et oppløsningsmiddel som
letter rask oppløsning av medikamentet i spyttet. Mikromiljøet tilveiebringer en
fysisk barriere for å forhindre at det farmasøytiske midlet kommer i kontakt med
10 andre kjemikalier i formuleringen. Mikromiljøet kan også skape en pH segregering
i den faste formuleringen. pH i mikromiljøet blir valgt for å beholde medikamentet i
en ionisert form for stabilitetsformål. Resten av formuleringen kan omfatte buffere
slik at pH, ved oppløsning i munnhulen, blir kontrollert i spyttet slik at absorpsjon
av medikamentet blir kontrollert.

15 US Publikasjon 2004/0253307 beskriver også faste doseringsformer som
omfatter buffere som ved oppløsning av den faste doseringsformen opprettholder
det farmasøytiske midlet ved en ønsket pH for å kontrollere absorpsjon, dvs., for å
overvinne påvirkningen av betingelser i det omgivende miljøet, slik som
hastigheten av spyttsekresjon, pH i spyttet og andre faktorer.

20 WO-publikasjon 0130288 beskriver et plaster for oral transmukosal levering av
en farmasøytisk aktiv substans, slik som fentanyl. EP 1642579 beskriver et oralt
mukusmembranadhesivt plaster inneholdende fentanyl for å behandle kreftsmerte.

KORT OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer transmukosale anordninger for forøket
25 opptak av et medikament og fremgangsmåter for fremstilling og anvendelse av
disse. I noen utførelsesformer omfatter anordningene generelt et mucoadhesiv
polymer diffusjon miljø som letter ikke bare absorpsjonen av medikamentet
gjennom den mukosale membranen til hvilken det blir applisert, men i tillegg,
permeabiliteten og/eller motiliteten av medikamentet gjennom mucoadhesiv
30 polymer diffusjon miljøet til mukosa.

Følgelig beskrives, i én utførelsesform, fremgangsmåter for å forbedre direkte
transmukosal levering av et fentanyl eller fentanyl-derivat til et individ.

Fremgangsmåten omfatter generelt å administrere en biodegraderbar medikamentleveringsanordning til en oral mukosal overflate hos individet, hvor anordningen omfatter: et fentanyl eller fentanyl-derivat anordnet i et mucoadhesiv polymerdiffusjon miljø; og et barriere miljø anordnet relativt til polymer diffusjon miljøet slik at en enveis gradient blir dannet ved påføring på den mukosale overflaten og fentanyl eller fentanyl-derivatet blir levert til individet.

I en annen utførelsesform beskrives fremgangsmåter for behandling av smerte hos et individ. Fremgangsmåten omfatter generelt transmukosal administrering, til et individ, av en terapeutisk effektiv mengde av et fentanyl eller fentanyl-derivat anordnet i et mucoadhesiv polymerdiffusjon miljø slik at den effektive mengden av fentanyl eller fentanyl-derivatet blir levert på mindre enn ca. 30 minutter. I noen utførelsesformer blir kronisk smerte lindret hos individet. I andre utførelsesformer blir akutt smerte lindret hos individet. I andre utførelsesformer er smerten gjennombruddssmerte ved kreft.

I enda en annen utførelsesform beskrives mucoadhesive leveringsanordninger egnet for direkte transmukosal administrering av en effektiv mengde av et fentanyl eller fentanyl-derivat til et individ. Den mucoadhesive anordningen omfatter generelt et fentanyl eller fentanyl-derivat anordnet i et polymer diffusjon miljø; og et barriere miljø anordnet i forhold til polymerdiffusjon miljøet slik at en enveis gradient dannes ved påføring på en mukosal overflate.

I en annen utførelsesform beskrives transmukosale leveringsanordninger som leverer et fentanyl eller fentanyl-derivat med minst 50% direkte bukkal absorpsjon og en absolutt biotilgjengelighet på minst ca. 70%. I enda en annen utførelsesform beskrives transmukosale leveringsanordninger som leverer et fentanyl eller fentanyl-derivat direkte til mukosa for å oppnå oppstart av smertelindring ($T_{\text{først}}$) på ca. 0,20 timer eller mindre og tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{maks}) på ca. 1,6 timer eller mer. I enda en annen utførelsesform beskrives anordninger omfattende ca. 800 μg fentanyl, som viser ved transmukosal administrering til et individ minst én *in vivo* plasmaprofil som følger: en C_{maks} på ca. 1,10 ng/ml eller mer; en $T_{\text{først}}$ på ca. 0,20 timer eller mindre; og en AUC_{0-24} på ca. 10,00 timer·ng/ml eller mer. I enda en annen utførelsesform beskrives transmukosale leveringsanordninger som omfatter et fentanyl eller fentanyl-derivat som leverer fentanyl eller fentanyl-derivatet i en mengde som er effektiv for å behandle smerte,

5 hvor oral irritasjon, oral ulcerasjon og/eller forstoppelse forbundet med leveringen av fentanyl eller fentanyl-derivatet er ubetydelig eller eliminert. I én utførelsesform er pH i mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet mellom ca. 6,5 og ca. 8, *f.eks.*, ca. 7,25. I én utførelsesform omfatter anordningen ca. 800 µg fentanyl. I en annen utførelsesform omfatter anordningen videre minst ett ytterligere lag som letter enveis levering av fentanyl eller fentanyl-derivatet til mukosa. I en annen utførelsesform er fentanylet fentanyl citrat.

I én utførelsesform blir mer enn 30% av fentanylet, *f.eks.*, mer enn 55% av fentanylet, i anordningen systemisk tilgjengelig via mukosal absorpsjon.

10 I én utførelsesform beskrives fremgangsmåter for å forbedre direkte transmukosal levering av buprenorfin til et individ. Fremgangsmåten omfatter generelt å administrere en biodegraderbar medikamentleveringsanordning til en oral mukosal overflate hos individet, hvor anordningen omfatter: buprenorfin anordnet i et mucoadhesiv polymer diffusjon miljø; og et barriere miljø anordnet i forhold til polymer diffusjon miljøet slik at en enveis gradient blir dannet ved påføring på den mukosale overflaten og buprenorfinet blir levert til individet.

15 I en annen utførelsesform beskrives fremgangsmåter for behandling av smerte i et individ. Fremgangsmåten omfatter generelt transmukosal administrering til et individ av en terapeutisk effektiv mengde av buprenorfin anbrakt i et mucoadhesiv polymer diffusjon miljø slik at den effektive mengden av buprenorfin blir levert på mindre enn ca. 30 minutter. I noen utførelsesformer blir kronisk smerte lindret hos individet. I andre utførelsesformer blir akutt smerte lindret hos individet. I andre utførelsesformer er smerten gjennombruddssmerte ved kreft.

25 I enda en annen utførelsesform beskrives mucoadhesive leveringsanordninger egnet for direkte transmukosal administrering av en effektiv mengde av buprenorfin til et individ. Den mucoadhesive anordningen omfatter generelt buprenorfin anordnet i et polymer diffusjon miljø; og et barriere miljø anordnet i forhold til polymer diffusjon miljøet slik at en enveis gradient blir dannet ved påføring på en mukosal overflate. I én utførelsesform er pH mellom ca. 4,0 og ca. 7,5, *f.eks.*, ca. 6,0 eller ca. 7,25. I en annen utførelsesform omfatter anordningen videre minst ett ytterligere lag som letter enveis levering av buprenorfinet til mukosa.

30

I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende beskrivelse, omfatter anordningen et pH buffermiddel. I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende beskrivelse, er anordningen tilpasset for bukkal administrering eller sublingval administrering.

5 I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende beskrivelse, er anordningen en mucoadhesiv skive. I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende beskrivelse, er medikamentet formulert som en mucoadhesiv film dannet for å avtegne forskjellige doser. I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende beskrivelse, omfatter anordningen et støtte-lag anordnet i umiddelbar nærhet av mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet.

10 I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende beskrivelse, omfatter anordningen videre en opioidantagonist. I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende beskrivelse omfatter anordningen videre nalokson.

15 I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende beskrivelse, er anordningen en lagdelt, fleksibel anordning. I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende beskrivelse, har mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet et bufret miljø for transmukosal administrering.

20 I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende beskrivelse, er det hovedsakelig ingen irritasjon ved stedet for transmukosal administrering. I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende beskrivelse, opplevde individet ca. 50% reduksjon i smerte over ca. 30 minutter.

25 I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende beskrivelse, omfatter polymerdiffusjon miljøet minst ett ionisk polymer-system, *f.eks.*, polyakrylsyre (eventuelt kryssbundet), natriumkarboksymetylcellulose og blandinger derav. I én utførelsesform omfatter polymer diffusjon miljøet et buffersystem, *f.eks.*, sitronsyre, natriumbenzoat eller blandinger derav. I noen utførelsesformer har anordningen en tykkelse slik at den oppviser minimal munnfølelse. I noen utførelsesformer har anordningen en tykkelse på ca. 0,25 mm.

I noen utførelsesformer tilveiebringer foreliggende beskrivelse en fleksibel, biodegraderbar mucoadhesiv leveringsanordning egnet for direkte transmukosal administrering av en effektiv mengde av et fentanyl, fentanyl-derivat, buprenorfin eller buprenorfin-derivat til et individ. Den mucoadhesive anordningen omfatter et mucoadhesivt lag omfattende et fentanyl, fentanyl-derivat, buprenorfin eller buprenorfin-derivat anordnet i et polymer diffusjon miljø, hvor polymer diffusjon miljøet har en pH på ca. 7,25 for fentanyl eller fentanyl-derivatet eller en pH på ca. 6 for buprenorfin eller buprenorfin-derivatet; og et støtte-lag ("backing layer") omfattende et barriere miljø som er anordnet i umiddelbar nærhet av og grenser til det mucoadhesive laget. Anordningen har ingen eller minimal munnfølelse og er i stand til transmukosalt å levere den effektive mengden av fentanyl-derivat, buprenorfin eller buprenorfin-derivat på mindre enn ca. 30 minutter; og hvor en enveis gradient blir dannet ved applisering av anordningen på en mukosal overflate.

Et aspekt omfatter en bioeroderbar medikamentleveringsanordning for anvendelse i en metode for å forøke transmukosal levering av fentanyl til et individ ved direkte transmukosal levering av fentanyl til et individ. Nevnte anordning omfatter fentanyl anordnet i et mukoadhesivt polymerdiffusjonsmiljø. Det mukoadhesive polymerdiffusjonsmiljøet er et bufret miljø med en pH mellom 6,5 og 8. Nevnte anordning omfatter også et barrieremiljø anordnet i forhold til det mukoadhesive polymerdiffusjonsmiljøet slik at en enveis gradient blir dannet ved applisering på den mukosale overflaten. Fentanyl blir administrert til en oral mukosal overflate til individet i nevnte metode.

Et annet aspekt omfatter en mukoadhesiv medikamentleveringsanordning egnet for direkte transmukosal administrering av en effektiv mengde fentanyl til et individ. Anordningen omfatter fentanyl anordnet i et mukoadhesivt polymerdiffusjonsmiljø. Det mukoadhesive polymerdiffusjonsmiljøet er et bufret miljø med en pH mellom 6,5 og 8. Anordningen omfatter også et barrieremiljø anordnet i forhold til det mukoadhesive polymerdiffusjonsmiljøet slik at en enveis gradient blir dannet ved applisering på en mukosal overflate.

Ifølge det første eller andre aspektet kan pH-en til det mukoadhesive polymerdiffusjonsmiljøet være mellom 7,0 og 7,5. pH-en til det mukoadhesive

polymerdiffusjonsmiljøet kan være 7,25. Ifølge det første eller andre aspektet kan anordningen omfatte et pH-buftringssystem. pH-buftringssystemet kan omfatte sitronsyre, natriumbenzoat eller kombinasjoner derav. Anordningen kan omfatte en opioidantagonist. Opioidantagonisten kan være nalokson.

5

KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

Foregående og andre aspekter, utførelsesformer, formål, trekk og fordeler ifølge oppfinnelsen kan bli mer fullstendig forstått fra den følgende beskrivelsen sammen med de ledsagende figurene.

Figurene 1 og 2 er kurver for sammenligning av fentanyl citrat-opptak hos mennesker over 2 dager etter administrering og 1 time etter administrering, henholdsvis, for eksempler på utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse og en kommersielt tilgjengelig leveringsanordning (Actiq® Oral Transmucosal Fentanyl Citrate) som beskrevet i Eksemplene 1 og 2.

Figur 3 er en kurve for sammenligning av opptak av buprenorfin hos mennesker over 16 timer etter administrering, henholdsvis, for eksempler på utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse og kommersielt tilgjengelige leveringsanordninger som beskrevet i Eksemplene 3 og 4.

Figurene 4A-C er skjematisk representasjoner av eksempler på utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse.

20

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse er basert, i det minste delvis, på det funnet at transmukosalt opptak av medikamenter kan forbedres ved anvendelse av et nytt polymer diffusjon miljø. Et slikt polymerdiffusjon miljø er fordelaktig, *f.eks.*, fordi den absolutte biotilgjengeligheten av medikamentet inneholdt deri er forøket, mens den også gir en rask oppstart. I tillegg er mindre medikament nødvendig i anordningen for å levere en terapeutisk effekt versus anordninger ifølge tidligere teknikk. Dette gjør anordningen mindre egnet for misbruk, en viktig betraktning når medikamentet er en kontrollert substans, slik som et opioid. Polymer diffusjon miljøet beskrevet mer detaljert her, tilveiebringer en forbedret leveringsprofil og mer effektiv levering av medikamentet. Ytterligere fordeler av et polymerdiffusjon miljø er også beskrevet her.

30

For å beskrive innholdet i kravene tydeligere og mer konsist, skal de følgende definisjonene gi veiledning med hensyn til betydningen av betegnelser anvendt her.

Artiklene “et” og “en” betyr, som anvendt her, “én eller flere” eller “minst én,”
5 dersom ikke annet er angitt. Det vil si at referanse til hvilket som helst element ifølge foreliggende oppfinnelse ved den ubestemte artikkelen “et” eller “en” ikke utelukker muligheten for at mer enn ett element er til stede.

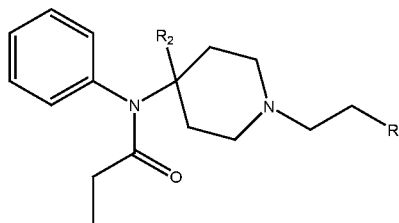
Som anvendt her refererer betegnelsen “akutt smerte” til smerte karakterisert ved en kort varighet, f.eks., tre til seks måneder. Akutt smerte er typisk forbundet
10 med vevskade og manifesterer seg på måter som lett kan beskrives og observeres. Den kan for eksempel føre til svetting eller økt hjerterytme. Akutt smerte kan også øke over tid og/eller forekomme periodisk.

Som anvendt her refererer betegnelsen “kronisk smerte” til smerte som vedvarer lengre enn den vanlige rekonvalesensperioden for en skade eller
15 sykdom. Kronisk smerte kan være konstant eller intermitterende. Vanlige årsaker til kronisk smerte omfatter, men er ikke begrenset til, artritt, kreft, sympatisk refleksdystrofi syndrom (RSDS), repetitive stress-skader, helvetesild, hodepiner, fibromyalgi og diabetisk nevropati.

Som anvendt her refererer betegnelsen “gjennombruddsmerte” til smerte
20 karakterisert ved hyppig og intens oppblussing av moderat til alvorlig smerte som oppstår ovenpå kronisk smerte, selv når et individ regelmessig tar smertemedikamenter. Karakteristika for gjennombruddsmerte omfatter generelt: kort tid til maksimal alvorlighetsgrad (*f.eks.*, tre til fem minutter); uutholdelig alvorlighetsgrad; relativt kort varighet av smerte (*f.eks.*, 15 til 30 minutter); og
25 hyppig forekomst (*f.eks.*, én til fem episoder pr. dag). Gjennombruddsmerte kan forekomme uventet uten noen tydelig fremkallende hendelse eller den kan være fremkalt av en hendelse. Forekomsten av gjennombruddssmerte er forutsigbar ca. 50% til 60% av tiden. Selv om vanlig funnet hos pasienter med kreft, forekommer gjennombruddsmerte også hos pasienter med bekkenløsning, hals og
30 skuldersmerte, moderat til alvorlig osteoartritt og pasienter med alvorlig migrene.

Som anvendt her omfatter betegnelsen “fentanyl”, dersom ikke angitt på annen måte, hvilken som helst farmasøytisk akseptabel form av fentanyl, omfattende, men ikke begrenset til, salter, estere og prodroger derav. Betegnelsen

“fentanyl” omfatter fentanyl-citrat. Som anvendt her refererer betegnelsen “fentanyl-derivat” til forbindelser som har lignende struktur og funksjon som fentanyl. I noen utførelsesformer omfatter fentanyl-derivater slike som har følgende formel:



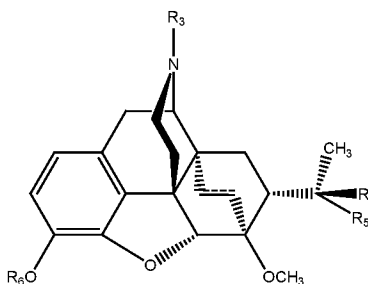
5

eller farmasøytisk akseptable salter eller estere derav, hvor

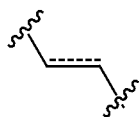
R_1 er valgt fra en arylgruppe, en heteroarylgruppe eller en $-COO-C_{1-4}$ alkylgruppe; og R_2 er valgt fra $-H$, a $-C_{1-4}$ alkyl- $O-C_{1-4}$ alkylgruppe eller en $-COO-C_{1-4}$ alkylgruppe.

10 Fentanyl-derivater omfatter, men er ikke begrenset til, alfentanil, sufentanil, remifentanil og carfentanil.

Som anvendt her omfatter betegnelsen “buprenorfin”, dersom ikke angitt på annen måte, hvilken som helst farmasøytisk akseptabel form av buprenorfin, omfattende, men ikke begrenset til, salter, estere og prodroger derav. Som
 15 anvendt her refererer betegnelsen “buprenorfin-derivat” til forbindelser som har lignende struktur og funksjon som buprenorfin. I noen utførelsesformer omfatter fentanyl-derivater slike som har følgende formel:



eller farmasøytisk akseptable salter eller estere derav, hvor



20

er en dobbelt eller enkeltbinding; R_3 er valgt fra en $-C_{1-4}$ alkylgruppe eller en cykloalkyl-substituert- C_{1-4} alkylgruppe; R_4 er valgt fra et $-C_{1-4}$ alkyl; R_5 er $-OH$ eller tatt under ett, R_4 og R_5 danner en $=O$ gruppe; og R_6 er valgt fra $-H$ eller en $-C_{1-4}$ alkylgruppe.

Buprenorfin-derivater omfatter, men er ikke begrenset til, etorfin og diprenorfin.

Som anvendt her refererer “polymerdiffusjon miljø” til et miljø som er i stand til å tillate flyt av et medikament til en mukosal overflate ved dannelse av en gradient ved adhesjon av polymerdiffusjon miljøet til en mukosal overflate. Flyten av et transportert medikament er proporsjonalt relatert til diffusiviteten av miljøet som kan manipuleres ved, *f.eks.*, pH, tatt i betraktning den ioniske karakteren av medikamentet og/eller den ioniske karakteren av polymer eller polymerer omfattet i miljøet og.

Som anvendt her refererer “barriere miljø” til et miljø i form av, *f.eks.*, et lag eller belegg, som er i stand til å saktne eller stanse flyt av et medikament i dens retning. I noen utførelsesformer stanser barriere-miljøet flyt av et medikament, bortsett fra i retningen av mukosa. I noen utførelsesformer saktner barrieren flyt av et medikament i betydelig grad, *f.eks.*, nok til at lite eller intet medikament blir vasket bort av spytt.

Som anvendt her refererer betegnelsen “enveis gradient” til en gradient som tillater flyt av et medikament (*f.eks.*, fentanyl eller buprenorfin) gjennom anordningen, *f.eks.*, gjennom et polymer diffusjon miljø, i hovedsakelig én retning, *f.eks.*, til mukosa hos et individ. For eksempel kan polymerdiffusjon miljøet være et mucoadhesivt polymerdiffusjon miljø i form av et lag eller film anordnet i umiddelbar nærhet av et støtte-lag eller film. Ved mucosal administrering, blir en gradient dannet mellom mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet og mukosa og medikamentet strømmer fra mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet, hovedsakelig i én retning mot mukosa. I noen utførelsesformer er noe flyt av medikamentet ikke fullstendig ensrettet gjennom gradienten; imidlertid er det typisk ikke fri flyt av medikamentet i alle retninger. Slik enveis flyt er beskrevet mer detaljert her, *f.eks.*, i relasjon til Figur 4.

Som anvendt her omfatter “behandle” eller “behandling av” et individ å administrere et medikament til et individ med det formål å forebygge, kurere, helbrede, lindre, mildne, endre, bøte på, bedre, forbedre, stabilisere eller påvirke en sykdom eller lidelse eller et symptom på en sykdom eller lidelse (*f.eks.*, for å lindre smerte).

Betegnelsen “individ” refererer til levende organismer slik som mennesker, hunder, katter og andre pattedyr. Administrering av medikamentene omfattet i

anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan utføres ved doser og i tidsrom effektive for behandling av et individ. I noen utførelsesformer er individet et menneske. I noen utførelsesformer er de farmakokinetiske profilene for anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse like for mannlige og kvinnelige individer. En "effektiv mengde" av et medikament nødvendig for å oppnå en terapeutisk effekt kan variere i henhold til faktorer slik som alder, kjønn og vekt av individet. Doseregimer kan justeres for å gi optimal terapeutisk respons. For eksempel kan mange oppdelte doser administreres daglig eller dosen kan reduseres proporsjonalt som indikert ved behovet ved den terapeutiske situasjonen.

Betegnelsen "transmukosal," som anvendt her, refererer til hvilken som helst administreringsvei via en mukosal membran. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, bukkal, sublingval, nasal, vaginal og rektal. I én utførelsesform er administreringen bukkal. I én utførelsesform er administreringen sublingval. Som anvendt her refererer betegnelsen "direkte transmukosal" til mukosal administrering via oral mukosa, *f.eks.*, bukkal og/eller sublingval.

Som anvendt her refererer betegnelsen "nedbrytbar i vann" eller "i det minste delvis nedbrytbar i vann" til en substans som oppviser en nedbrytbarhet i vann i området fra ubetydelig til fullstendig nedbrytbar i vann. Substansen kan lett oppløses i vann eller kan kun delvis, med problemer, oppløses i vann over en lang tidsperiode. Videre kan substansen fremvise en ulik nedbrytbarhet i kroppsvæsker sammenlignet med vann på grunn av den mer komplekse karakteren av kroppsvæsker. For eksempel kan en substans som er ubetydelig nedbrytbar i vann vise en nedbrytbarhet i kroppsvæsker som er svak til moderat. Imidlertid kan, i andre tilfeller, nedbrytbarheten i vann og kroppsvæske være omtrent lik.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer transmukosale leveringsanordninger som jevnt og forutsigbart leverer et medikament til et individ. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også fremgangsmåter for levering av et medikament til et individ ved anvendelse av anordninger i henhold til foreliggende oppfinnelse. Følgelig angår foreliggende oppfinnelse, i én utførelsesform, mucoadhesive leveringsanordninger egnet for direkte transmukosal administrering av en effektiv mengde av et medikament, *f.eks.*, fentanyl eller fentanyl-derivat eller buprenorfin til et individ. Den mucoadhesive anordningen omfatter generelt et medikament

anordnet i et polymer diffusjon miljø; og som har en barriere slik at en enveis gradient blir dannet ved påføring på en mukosal overflate, hvor anordningen kan levere på en enveis måte medikamentet til individet. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også fremgangsmåter for levering av et medikament til et individ ved anvendelse av anordningene i henhold til foreliggende oppfinnelse.

I en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse fremgangsmåter for å forbedre direkte transmukosal levering av et medikament, *f.eks.*, fentanyl, fentanyl-derivater og/eller buprenorfin, til et individ. fremgangsmåten omfatter generelt å administrere en biodegraderbar medikamentleveringsanordning til en oral mukosal overflate hos individet, hvor anordningen omfatter: et medikament anordnet i et mucoadhesiv polymer diffusjon miljø; og et barriere miljø anordnet i forhold til polymerdiffusjon miljøet slik at en enveis gradient blir dannet ved påføring på en mukosal overflate, hvor en effektiv mengde av medikamentet blir levert til individet.

I en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse fremgangsmåter for behandling av smerte i et individ. Fremgangsmåten omfatter generelt transmukosal administrering til et individ av en terapeutisk effektiv mengde av et medikament, *f.eks.*, fentanyl, fentanyl-derivater og/eller buprenorfin, anordnet i et mucoadhesiv polymerdiffusjon miljø som har en tykkelse slik at den effektive mengden av medikamentet blir levert på mindre enn ca. 30 minutter og slik at smerte blir behandlet. I noen utførelsesformer blir medikamentet levert på mindre enn ca. 25 minutter. I noen utførelsesformer blir medikamentet levert på mindre enn ca. 20 minutter.

I noen utførelsesformer av fremgangsmåtene og anordningene ovenfor, blir en effektiv mengde levert transmukosalt. I andre utførelsesformer blir en effektiv mengde levert transmukosalt og ved gastrointestinal absorpsjon. I enda andre utførelsesformer blir en effektiv mengde levert transmukosalt og levering gjennom gastrointestinal absorpsjon forøker og/eller opprettholder behandling, *f.eks.*, smertelindring i en ønsket tidsperiode, *f.eks.*, minst 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 eller 4 eller flere timer.

I enda en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse transmukosale leveringsanordninger som leverer et fentanyl eller fentanyl-derivat direkte til mukosa for å oppnå oppstart av smertelindring ($T_{\text{først}}$) på ca. 0,20 timer eller

mindre og tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{maks}) på ca. 1,6 timer eller mer. Kombinasjonen av en rask oppstart med en forsinket maksimal konsentrasjon er spesielt fordelaktig når behandling av smerte, *f.eks.*, lindring av gjennombruddssmerte ved kreft (BTP) hos opioid-tolerante pasienter med kreft, fordi umiddelbar lindring blir gitt for å lindre en oppblussing av moderat til alvorlig smerte men persistens også blir gitt for å lindre påfølgende oppblussinger. Konvensjonelle leveringssystemer kan ta fatt på enten umiddelbar lindring eller påfølgende oppblussinger, men anordningene ifølge denne utførelsesformen er fordelaktig fordi de rettes til begge.

Tabell 1: Utvalgte farmakokinetiske egenskaper av transmukosale anordninger.

	$T_{først}$	T_{maks}	Total Biotilgjengelighet
BEMA pH 7,25	0,15 timer	1,61 timer	70%
Actiq®	0,23 timer	2,28 timer	47%
Fentora®	0,25 timer*	0,50 timer	65%

* - angitt som oppstart av vesentlig lindring, første tidspunkt målt.

Anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan ha flere ytterligere eller alternative ønskelige egenskaper, som beskrevet mer detaljert her. Følgelig angår foreliggende oppfinnelse, i en annen utførelsesform transmukosale leveringsanordninger som leverer et fentanyl eller fentanyl-derivat med minst 50% direkte bukkal absorpsjon og en absolutt biotilgjengelighet på minst ca. 70%. I enda en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse anordninger omfattende ca. 800 µg fentanyl, som oppviser, ved transmukosal administrering til et individ, minst én *in vivo* plasmaprofil som følger: en C_{maks} på ca. 1,10 ng/ml eller mer; en $T_{først}$ på ca. 0,20 timer eller mindre; og en AUC_{0-24} på ca. 10,00 timer·ng/ml eller mer.

Smerten kan være hvilken som helst smerte kjent på området, forårsaket av hvilken som helst sykdom, lidelse, tilstand og/eller omstendighet. I noen utførelsesformer blir kronisk smerte lindret hos individet ved anvendelse av fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse. I andre utførelsesformer blir akutt smerte lindret hos individet ved anvendelse av fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse. Kronisk smerte kan oppstå fra mange kilder omfattende, kreft, sympatisk refleksdystrofi syndrom (RSDS) og migrene. Akutt smerte er typisk direkte relatert til vevskade og varer i et relativt kort tidsrom, *f.eks.*, tre til seks måneder. I andre utførelsesformer er smerten gjennombruddssmerte ved

kreft. I noen utførelsesformer kan fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes for å lindre gjennombruddssmerte i et individ. For eksempel kan anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes for å behandle gjennombruddssmerte hos et individ som allerede mottar kronisk opioid-
5 terapi. I noen utførelsesformer gir anordningene og fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse rask analgesi og/eller unngår "first-pass" metabolisme av fentanyl, hvilket derved resulterer i raskere lindring av gjennombruddssmerte enn andre behandlinger, *f.eks.*, oral medisinerings.

I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse opplevde individet ca. 50% reduksjon i smerte over ca. 30 minutter. I én utførelsesform ifølge fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse opplevde individet ca 60% reduksjon i smerte over ca. 30 minutter. I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse opplevde individet ca. 70% reduksjon i smerte over ca. 30 minutter. I
15 én utførelsesform ifølge fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse opplevde individet ca. 80% reduksjon i smerte over ca. 30 minutter. I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse opplevde individet ca. 90% reduksjon i smerte over ca. 30 minutter. I én utførelsesform ifølge fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende
20 oppfinnelse opplevde individet ca. 100% reduksjon i smerte over ca. 30 minutter. I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse opplevde individet ca. 50% reduksjon i smerte over ca. 25 minutter. I én utførelsesform av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse opplevde individet ca. 50% reduksjon i smerte over ca. 20 minutter.

25 Uten ønske om å være bundet til noen som helst bestemt teori, er det antatt at levering av medikamentet er spesielt effektivt fordi mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet (*f.eks.*, pH og den ioniske karakteren av polymerene) er slik at medikamentet (*f.eks.*, et svakt basisk medikament slik som fentanyl eller buprenorfin) raskt kan bevege seg gjennom mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet
30 til mukosa, mens det også tillater effektiv absorpsjon ved mukosa. For eksempel er pH i noen utførelsesformer, lav nok til å tillate bevegelse av medikamentet, mens den er høy nok for absorpsjon.

I noen utførelsesformer er mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet et lag med en bufret pH slik at en ønsket pH blir opprettholdt ved stedet for mukosal administrering. Følgelig blir effekten av enhver variasjon i pH i et individ eller mellom individer (*f.eks.*, på grunn av mat eller drikke nylig inntatt), inkludert hvilken som helst effekt på opptak, redusert eller fjernet.

Følgelig er én fordel ifølge foreliggende oppfinnelse at variabilitet i egenskapene til anordningen (*f.eks.*, på grunn av endringer i pH i bestanddelene) mellom anordninger og fra lot til lot blir redusert eller fjernet. Uten ønske om å være bundet av noen som helst bestemt teori, er det antatt at polymerdiffusjon miljøet ifølge foreliggende oppfinnelse reduserer variasjon, *f.eks.*, ved å opprettholde en bufret pH. Enda en annen fordel er at pH variabilitet ved administreringsstedet (*f.eks.*, på grunn av hvilken mat eller drikke eller annen medisineringsstedet (*f.eks.*, på grunn av hvilken mat eller drikke eller annen medisinering som nylig ble konsumert) blir redusert eller fjernet, slik at, *f.eks.*, variabiliteten av anordningene blir redusert eller fjernet.

Et medikament for anvendelse ved foreliggende oppfinnelse omfatter ethvert medikament som kan administreres transmukosalt. Medikamentet kan være egnet for lokal levering til en spesiell mukosal membran eller område, slik som bukkal og nesebor, hals, vagina, fordøyelseskanalen eller bukhinne. Alternativt kan medikamentet være egnet for systemisk levering via slike mukosale membraner.

I én utførelsesform kan medikamentet være et opioid. Opioider egnet for anvendelse ved foreliggende oppfinnelse omfatter, *f.eks.*, alfentanil, allylprodin, alfaprodin, apomorfin, anileridin, apokodein, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazen, kodein, cyclorphan, cyprenorphin, desomorfin, dekstromoramid, dekstropropoksyfen, dezocin, diampromid, diamorfon, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoksadol, eptazocine, etylmorfin, etonitazen, etorfin, fentanyl, fenkamfamin, fenetyllin, hydrokodon, hydromorfon, hydroksymetylmorfinan, hydroksypetidin, isometadon, levometadon, levofenacylmorfan, levorfanol, lofentanil, mazindol, meperidin, metazocin, metadon, metylmorfin, modafinil, morfin, nalbufen, necomorfin, normetadon, normorfin, opium, oksykodon, oksymorfon, folkodin, profadol remifentanil, sufentanil, tramadol, tilsvarende derivater, fysiologisk akseptable forbindelser, salter og baser. I noen utførelsesformer er medikamentet fentanyl, *f.eks.*, fentanyl citrat. I noen utførelsesformer er medikamentet buprenorfin.

Mengden av medikament, *f.eks.* fentanyl eller buprenorfin, som skal innføres i anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse avhenger av den ønskede behandlingsdosen som skal administreres, *f.eks.*, fentanyl eller fentanyl-derivatet kan være til stede i ca. 0,001% til ca. 50 vekt% av anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse og i noen utførelsesformer mellom ca. 0,005 og ca. 35 vekt% eller buprenorfinet kan være til stede i ca. 0,001% til ca. 50 vekt% av anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse og i noen utførelsesformer mellom ca. 0,005 og ca. 35 vekt%. I én utførelsesform omfatter anordningen ca. 3,5% til ca. 4,5 vekt% fentanyl eller fentanyl-derivat. I én utførelsesform omfatter anordningen ca. 3,5% til ca. 4,5% buprenorfin etter vekt. I en annen utførelsesform omfatter anordningen ca. 800 µg av et fentanyl slik som fentanyl citrat. I en annen utførelsesform omfatter anordningen ca. 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 900, 1000, 1200, 1500, 1600 eller 2000 µg av et fentanyl slik som fentanyl citrat eller fentanyl-derivat. Det skal forstås at alle verdier og områder mellom disse verdiene og områdene er ment å være omfattet av foreliggende oppfinnelse. I en annen utførelsesform omfatter anordningen ca. 800 µg buprenorfin. I en annen utførelsesform omfatter anordningen ca. 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 900, 1000, 1200, 1500 eller 2000 µg buprenorfin. I en annen utførelsesform omfatter anordningen ca. 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 900, 1000, 1200, 1500, 1600 eller 2000 µg av hvilke som helst av medikamentene beskrevet her.

En metode for å oppnå en effektiv dose er gjennom titrering med mangfoldige doseenheter slik at pasienter starter med en enkelt 200 mcg enhet og progressivt øke antallet enheter anvendt inntil det oppnås en effektiv dose eller 800 mcg (4 enheter) dose som de multiple skivene straks en effektiv dose er identifisert. Følgelig omfatter, i noen utførelsesformer, fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse også en titreringsfase for å identifisere en dose som lindrer smerte og gir minimal toksisitet, fordi dosen av opioid, *f.eks.*, fentanyl, nødvendig for å kontrollere episoder med gjennombruddssmerte ofte ikke lett kan predikeres. Det lineære forholdet mellom overflateareal av anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse og farmakokinetisk profil kan utnyttes i dosetitreringsprosessen gjennom applisering av enkelt eller multiple skiver for å identifisere en passende

dose og deretter substitusjon av en enkelt skive inneholdende samme mengde av medikament.

I én utførelsesform kan anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse levere en større mengde av fentanyl systemisk til individet enn konvensjonelle anordninger. I henhold til merket for Actiq® Oral Transmucosal Fentanyl Citrat, 5 blir omtrent 25% av fentanylet i ACTIQ-produktet absorbert via bukkal mukosa og av det resterende 75% som blir svelget, blir enda 25% av det totale fentanylet tilgjengelig via absorpsjon i GI-kanalen hvilket gir totalt 50% total biotilgjengelighet. I henhold til Fentora Fentanyl Buccal tablett-litteratur, blir omtrent 48% av 10 fentanylet i FENTORA-produkt absorbert via bukkal mukosa og av de resterende 52%, blir enda 17% av det totale fentanyl tilgjengelig via absorpsjon i GI-kanalen hvilket gir totalt 65% total biotilgjengelighet. Følgelig blir, i noen utførelsesformer, mer enn ca. 30% av fentanyl anordnet i anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse systemisk tilgjengelig eller biotilgjengelig via absorpsjon ved mukosa. I 15 noen utførelsesformer blir mer enn ca. 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% eller 80% systemisk tilgjengelig via mukosal absorpsjon. I noen utførelsesformer blir mer enn ca. 55%, 60%, 65% eller 70% av fentanylet anordnet i anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse systemisk tilgjengelig eller biotilgjengelig ved hvilken som helst administreringsvei, mukosal og/eller GI- 20 kanalen. I noen utførelsesformer blir mer enn ca. 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% eller 95% systemisk tilgjengelig.

Følgelig er en annen fordel med anordningene og fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse at fordi anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse mer effektivt leverer medikamentet, *f.eks.*, fentanyl eller buprenorfin, enn 25 konvensjonelle anordninger, kan mindre medikament omfattes enn det som må være omfattet i konvensjonelle anordninger for å levere samme mengde av medikament. Følgelig er, i noen utførelsesformer, anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse ikke irriterende for den mukosale overflaten på hvilken den festes. I noen utførelsesformer forårsaker anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse liten eller ingen forstoppelse, selv ikke når anordningene omfatter en 30 opioidantagonist slik som nalokson. I enda en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse transmukosale leveringsanordninger som omfatter et fentanyl eller fentanyl-derivat som leverer fentanyl eller fentanyl-derivatet i en

mengde som er effektiv for å behandle smerte, hvor oral irritasjon, oral ulcerasjon og/eller forstoppelse forbundet med leveringen av fentanyl eller fentanyl-derivatet ikke er signifikant eller fjernet.

5 En annen fordel er at anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse er mindre utsatt for misbruk enn konvensjonelle anordninger fordi mindre medikament, *f.eks.*, fentanyl eller buprenorfin, er nødvendig i anordningen, *dvs.*, det er mindre medikament å ekstrahere av en misbruker for injeksjon inn i blodstrømmen.

I noen utførelsesformer har anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse en dose-respons som er hovedsakelig direkte proporsjonal med mengden av
10 medikament til stede i anordningen. For eksempel dersom C_{maks} er 10 ng/ml for en 500 dose, så er det forventet i noen utførelsesformer at en 1000 µg dose vil gi en C_{maks} på omtrent 20 ng/ml. Uten ønske om å være bundet av noen som helst bestemt teori, er det antatt at dette er fordelaktig for bestemmelse av en riktig dose i et individ.

15 I noen utførelsesformer omfatter anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse videre en opioidantagonist i hvilken som helst av forskjellige former, *f.eks.*, som salter, baser, derivater eller andre tilsvarende fysiologisk akseptable former. Opioidantagonister for anvendelse med foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, nalokson, naltrekson, nalmefen, nalide, nalmexon, nalorfin,
20 naluphin, cyclazocine, levallorphan og fysiologisk akseptable salter og solvater derav eller kombinasjoner derav. I én utførelsesform omfatter anordningen videre nalokson.

I noen utførelsesformer blir egenskapene av polymer diffusjon miljøet bevirket ved dets pH. I én utførelsesform, *f.eks.*, når medikamentet er fentanyl, er pH i
25 mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet i anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse mellom ca. 6,5 og ca. 8. I en annen utførelsesform er pH i mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet ca. 7,25. I en annen utførelsesform er pH mellom ca. 7,0 og ca. 7,5 eller mellom ca. 7,25 og 7,5. I andre utførelsesformer er pH ca. 6,5, 7,0, 7,5, 8,0 eller 8,5 eller hvilken som helst inkrementell verdi derav.
30 Det skal forstås at alle verdier og områder mellom disse verdiene og områdene menes å være omfattet av foreliggende oppfinnelse.

I én utførelsesform, *f.eks.*, når medikamentet er buprenorfin, er pH i mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet i anordningene ifølge foreliggende

oppfinnelse mellom ca. 4,0 og ca. 7,5. I en annen utførelsesform er pH i mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet ca. 6,0. I én utførelsesform er pH i mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet ca. 5,5 til ca. 6,5 eller mellom ca. 6,0 og 6,5. I enda en annen utførelsesform er pH i mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet ca. 7,25. I en annen utførelsesform er pH mellom ca. 7,0 og 7,5 eller mellom ca. 7,25 og 7,5. I andre utførelsesformer kan pH i anordningen være ca. 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0 eller 7,5 eller hvilken som helst inkrementell verdi derav. Det skal forstås at alle verdier og områder mellom disse verdiene og områdene menes å være omfattet av foreliggende oppfinnelse.

pH i mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet kan justeres og/eller opprettholdes ved fremgangsmåter omfattende, men ikke begrenset til, anvendelse av buffermidler eller ved å justere sammensetningen av anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse. For eksempel vil justering av komponentene av anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse som påvirker pH, f.eks., mengden av anti-oksidant, slik som sitronsyre, inneholdt i anordningen regulere pH av anordningen.

I noen utførelsesformer blir egenskapene til polymerdiffusjon miljøet bevirket ved dets bufningskapasitet. I noen utførelsesformer er buffermidler omfattet i mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet. Buffermidler egnet for anvendelse med foreliggende oppfinnelse omfatter for eksempel fosfater, slik som natriumfosfat; monobasiske fosfater, slik som natriumdihydrogenfosfat og kaliumdihydroge fosfat; dibasiske fosfater, slik som dinatriumhydrogenfosfat og dikaliumhydrogenfosfat; citrater, slik som natriumcitrat (vannfri eller dehydrert); bikarbonater, slik som natriumbikarbonat og kaliumbikarbonat kan anvendes. I én utførelsesform blir et enkelt buffermiddel, f.eks., et dibasisk buffermiddel anvendt. I en annen utførelsesform blir en kombinasjon av buffermidler anvendt, f.eks., en kombinasjon av et tri-basisk buffermiddel og et monobasisk buffermiddel.

I én utførelsesform vil mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet av anordningen ha et bufret miljø, dvs., en stabilisert pH, for transmukosal administrering av et medikament. Det bufrede miljøet av anordningen tillater optimal administrering av medikamentet til et individ. For eksempel kan det bufrede miljøet gi en ønsket pH ved mukosa når det er i anvendelse, uavhengig av omstendighetene for mukosa før administrering.

Følgelig omfatter anordningene, i forskjellige utførelsesformer, et mucoadhesiv polymerdiffusjon miljø som har et bufret miljø som reduserer eller eliminerer pH-variabilitet ved administreringsstedet beroende på, for eksempel medisinsk behandling, mat og/eller drikke konsumert av individet før eller under administrering. Følgelig kan pH-variasjon som møtes ved administreringsstedet i et individ fra én administrering til neste ha minimal eller ingen effekt på absorpsjonen av medikamentet. Videre vil pH-variasjon ved administreringsstedet mellom forskjellige pasienter ha liten eller ingen effekt på absorpsjonen av medikamentet. Følgelig tillater det bufrede miljøet redusert inter- og intra-subjekt variabilitet under transmukosal administrering av medikamentet. I en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse fremgangsmåter for å forbedre opptak av et medikament som omfatter å administrere til et individ en anordning omfattende et medikament anordnet i et mucoadhesiv polymer diffusjon miljø som har et bufret miljø for transmukosal administrering. I enda en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse fremgangsmåter for å levere en terapeutisk effektiv mengde av et medikament til et individ som omfatter å administrere en anordning omfattende et medikament anordnet i et mucoadhesiv polymerdiffusjon miljø som har et bufret miljø for transmukosal administrering.

Anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan omfatte hvilken som helst kombinasjon eller under-kombinasjon av bestanddeler, lag og/eller sammensetninger av, *f.eks.*, anordningene beskrevet i US-patent nr. 6,159,498, US-patent nr. 5,800,832, US-patent nr. 6,585,997, US-patent nr. 6,200,604, US-patent nr. 6,759,059 og/eller PCT Publikasjon nr. WO 05/06321.

I noen utførelsesformer blir egenskapene til polymerdiffusjon miljøet bevirket ved den ioniske karakteren av polymerene anvendt i miljøet. I én utførelsesform er mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet nedbrytbart i vann og kan fremstilles fra en bioadhesive polymer(er) og eventuelt, en første filmdannende polymer(er) som er nedbrytbar i vann. I én utførelsesform omfatter polymerdiffusjon miljøet minst ett ionisk polymer-system, *f.eks.*, polyakrylsyre (eventuelt kryssbundet), natriumkarboksymetylcellulose og blandinger derav.

I noen utførelsesformer kan mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet omfatte minst én farmakologisk akseptabel polymer som er i stand til bioadhesjon (den "bioadhesive polymeren") og kan eventuelt omfatte minst én første filmdannende

polymer som er nedbrytbar i vann (den "filmdannende polymeren"). Alternativt kan mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet dannes av en enkelt polymer som virker som både den bioadhesive polymeren og den første filmdannende polymeren. I tillegg eller alternativt kan mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet som er nedbrytbart i vann omfatte andre første filmdannende polymer(er) som er nedbrytbare i vann og mykner(e) som er nedbrytbar i vann, slik som glyserin og/eller polyetylenglykol (PEG).

I noen utførelsesformer kan den bioadhesive polymeren av mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet som er nedbrytbart i vann omfatte hvilken som helst vannnedbrytbar substituert cellulose polymer eller substituert olefinsk polymer hvor substituentene kan være ionisk eller hydrogen binding, slik som karboksylsyregrupper, hydroksyl alkylgrupper, amin grupper og amidgrupper. For hydroksyl-inneholdende cellulose polymerer, vil en kombinasjon av alkyl og hydroksyalkylgrupper være foretrukket for bestemmelse av den bioadhesive karakteren og forholdet av disse to gruppene vil ha en effekt ved vann-svellbarhet og dispergerbarhet. Eksempler omfatter polyakrylsyre (PAA), som eventuelt kan være delvis kryssbundet, natriumkarboksymetylcellulose (NaCMC), moderat til svært substituert hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), polyvinylpyrrolidon (PVP, som eventuelt kan være delvis kryssbundet), moderat til svært substituert hydroksyetylmetylcellulose (HEMC) eller kombinasjoner derav. I én utførelsesform kan HEMC anvendes som den bioadhesive polymeren og den første filmdannende polymeren som beskrevet ovenfor for et mucoadhesiv polymer diffusjon miljø dannet av én polymer. Disse bioadhesive polymerene er foretrukket fordi de har gode og øyeblikkelige mucoadhesive egenskaper i en tørr, system tilstand.

Den første filmdannende vann-nedbrytbare polymeren(e) av mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet kan være hydroksyalkyl cellulosederivater og hydroksyalkyl alkyl cellulosederivater som fortrinnsvis har et forhold av hydroksyalkyl til alkylgrupper som effektivt fremmer hydrogenbinding. Slik første filmdannende vann-nedbrytbar polymer(er) kan omfatte hydroksyetylcellulose (HEC), hydroksypropyl cellulose (HPC), hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), hydroksyetylmetylcellulose (HEMC) eller en kombinasjon derav. Fortrinnsvis vil graden av substitusjon av disse cellulose polymerene strekke seg fra lav til litt over moderat.

Lignende filmdannende polymer(er) som er nedbrytbare i vann kan også anvendes. Den filmdannende polymeren(e) som er nedbrytbar i vann kan eventuelt være kryssbundet og/eller plastisert for å endre dens oppløsningskinetikk.

5 I noen utførelsesformer består mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet, *f.eks.*, et biodegraderbart mucoadhesiv polymerdiffusjon miljø, generelt av polymerer som er nedbrytbare i vann, som omfatter, men er ikke begrenset til, hydroksyetylcellulose, hydroksypropyl cellulose, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksyetylmetylcellulose, polyakrylsyre (PAA) som kan, eller ikke kan, være
10 delvis kryssbundet, natriumkarboksymetylcellulose (NaCMC) og polyvinylpyrrolidon (PVP) eller kombinasjoner derav. Andre mucoadhesive polymerer som er nedbrytbare i vann kan også anvendes i foreliggende oppfinnelse. Betegnelsen "polyakrylsyre" omfatter både ikke kryssbundne og delvis kryssbundne former, *f.eks.*, polykarbofil.

15 I noen utførelsesformer er mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet et mucoadhesivt lag, *f.eks.*, et biodegraderbart mucoadhesivt lag. I noen utførelsesformer omfatter anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse et biodegraderbart mucoadhesivt lag som omfatter et mucoadhesiv polymerdiffusjon miljø.

20 I noen utførelsesformer blir egenskapene til polymerdiffusjon miljøet bevirket av barriere miljøet. Barriere miljøet er anordnet slik at flyten av medikament er hovedsakelig enveis. For eksempel kan, i et eksempel på lagdelt anordning ifølge foreliggende oppfinnelse, som har et lag omfattende et medikament dispergert i et polymerdiffusjon miljø og et ko-terminalt barriere-lag (se *f.eks.*, Figur 4B), ved
25 påføring på mukosa, noe medikament bevege seg til og til og med krysse grensen ikke begrenset av mukosa eller barriere-laget. I et annet eksempel på lagdelt anordning ifølge foreliggende oppfinnelse, begrenser ikke et barriere-lag fullstendig den delen av mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet som ikke vil være i direkte kontakt med mukosa ved påføring av anordningen (se *f.eks.*, Figur 4C).
30 Mesteparten av medikamentet i begge disse tilfellene flyter imidlertid mot mukosa. I et annet eksempel på lagdelt anordning ifølge foreliggende oppfinnelse, som har et barriere-lag som begrenser den delen av mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet som ikke vil være i direkte kontakt med mukosa ved applisering av anordningen

(se *f.eks.*, Figur 4A), ved applisering til mukosa, flyter hovedsakelig alt medikament typisk mot mukosa.

Barriere miljøet kan være, *f.eks.*, et støtte-lag. Et støtte-lag kan omfattes som et ytterligere lag anordnet i umiddelbar nærhet av mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet. Laget kan grense til, eller, *f.eks.*, barriere-laget kan begrense den delen av mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet som ikke vil være i direkte kontakt med mukosa ved applisering av anordningen. I én utførelsesform omfatter anordningen et støtte-lag anordnet i umiddelbar nærhet av mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet. Anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse kan også omfatte et tredje lag eller belegg. Et støtte-lag kan også være omfattet i anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse som et lag anordnet i umiddelbar nærhet av et lag som i sin tur er anordnet i umiddelbar nærhet av mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet (dvs. en trelags anordning).

I én utførelsesform omfatter anordningen videre minst ett ytterligere lag som letter enveis levering av medikamentet til mukosa. I én utførelsesform omfatter anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse videre minst ett ytterligere lag anordnet i umiddelbar nærhet av mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet. Slikt lag kan omfatte ytterligere medikament eller forskjellige medikamenter og/eller kan være til stede for å ytterligere redusere mengden av medikament (opprinnelig i mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet) som blir vasket vekk i spyttet.

Spesial polymerer og ikke-polymerer materialer kan også eventuelt anvendes for å meddele smøring, ytterligere oppløsnings beskyttelse, hastighetskontroll av medikamentlevering og andre ønskede egenskaper til anordningen. Dette tredje laget eller belegg materialene kan også omfatte en komponent som tjener til å regulere kinetikken av nedbrytbarheten av anordningen.

Støtte-laget er et ikke-adhesivt lag som er nedbrytbart i vann som kan omfatte minst én filmdannende polymer som er nedbrytbar i vann. I noen utførelsesformer vil støtte-laget i det minste delvis eller hovedsakelig nedbrytes eller oppløses før vesentlig nedbrytning av mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet.

Barriere miljøet og/eller støtte-laget kan anvendes i forskjellige utførelsesformer for å fremme enveis levering av medikamentet (*f.eks.*, fentanyl) til mukosa og/eller for å beskytte mucoadhesive polymer diffusjon miljøet mot betydelig nedbrytning før levering av det aktive midlet til mukosa. I noen

utførelsesformer kontrollerer oppløsning eller nedbrytning av det ikke-adhesive støtte-laget som er nedbrytbart i vann, primært residenstiden av anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse etter påføring på mukosa. I noen utførelsesformer kontrollerer oppløsning eller nedbrytning av barriere miljøet og/eller støtte-laget primært retningen av medikament flyt fra anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse etter applisering på mukosa.

Barriere miljøet og/eller støtte-laget (*f.eks.*, et ikke-adhesivt støtte-lag som er nedbrytbart i vann) kan videre omfatte minst én filmdannende polymer som er nedbrytbar i vann. Polymeren eller polymerene kan omfatte polyetere og polyalkoholer så vel som hydrogenbinding cellulose polymerer som har enten hydroksyalkylgruppe substitusjon eller hydroksyalkylgruppe og alkylgruppe substitusjon fortrinnsvis med et moderat til høyt forhold av hydroksyalkyl til alkylgruppe. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, hydroksyetylcellulose (HEC), hydroksypropyl cellulose (HPC), hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), hydroksyetylmetylcellulose (HEMC), polyvinylalkohol (PVA), polyetylenglykol (PEG), polyetylenoksid (PEO), etylenoksid-propylen oksid kopolymerer og kombinasjoner derav. Den ikke-adhesive støtte-lag komponenten som er nedbrytbar i vann kan eventuelt være kryssbundet. I én utførelsesform omfatter det ikke-adhesive støtte-laget, som er nedbrytbart i vann, hydroksyetylcellulose og hydroksypropyl-cellulose. Det ikke-adhesive støtte-laget, som er nedbrytbart i vann kan fungere som en glatt overflate, for å unngå klebing til slimhinneoverflater.

I noen utførelsesformer består barriere miljøet og/eller støtte-laget, *f.eks.*, et biodegraderbart ikke-adhesivt støtte-lag, generelt av filmdannende farmasøytisk akseptable polymerer som er nedbrytbare i vann, som omfatter, men er ikke begrenset til, hydroksyetylcellulose, hydroksypropyl cellulose, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksyetylmetylcellulose, polyvinylalkohol, polyetylenglykol, polyetylenoksid, etylenoksid-propylen oksid kopolymerer eller kombinasjoner derav. Støtte-laget kan omfatte andre film-dannende polymerer som er nedbrytbare i vann.

Anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan omfatte bestanddeler som blir anvendt for å gi, i det minste delvis, en ønsket residenstid. I noen utførelsesformer er dette et resultat av valg av passende støtte-lag formulering, som gir en langsommere nedbrytningshastighet av støtte-laget. Følgelig blir det

ikke-adhesive støtte-laget ytterligere modifisert for å gi kontrollert nedbrytbarhet som kan oppnås ved å belegge støtte-lag filmen med en mer hydrofob polymer valgt fra en gruppe FDA-godkjente Eudragit™ polymerer, etylcellulose, cellulose acetat ftalat og hydroksyl propyl metylcellulose ftalat, som er godkjent for
5 anvendelse i andre farmasøytiske doseringsformer. Andre hydrofobe polymerer kan anvendes, alene eller i kombinasjon med andre hydrofobe eller hydrofile polymerer, forutsatt at laget avledet fra disse polymerene eller kombinasjonen av polymerer nedbrytes i et fuktig miljø. Oppløsningsegenskaper kan justeres for å modifisere residenstiden og frigjøringsprofilen av et medikament når omfattet i
10 støtte-laget.

I noen utførelsesformer kan hvilke som helst av lagene i anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse også inneholde et plastiseringsmiddel, slik som propylenglykol, polyetylenglykol eller glyserin i en liten mengde, 0 til 15 vekt%, for å forbedre "fleksibilitet" av dette laget i munnen og for å regulere
15 nedbrytningshastighet av anordningen. I tillegg kan fuktighetsbevarende midler slik som hyaluronsyre, glykolsyre og andre alfa hydrokysylsyrer også tilsettes for å forbedre "mykhet" og "følelse" av anordningen. Til slutt kan farger og opacifiers tilsettes for å bidra til å skjelve det resulterende ikke-adhesive støtte-laget fra mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet. Noen opacifiers omfatter titandioksid,
20 sinkoksid, zirkonium-silikat, osv.

Kombinasjoner av forskjellige polymerer eller lignende polymerer med bestemte molekylvekt-egenskaper kan anvendes for å oppnå foretrukne filmdannende evner, mekaniske egenskaper og kinetikk for oppløsning. For eksempel kan polylaktid, polyglykolid, laktid-glykolid kopolymerer, poly-e-
25 caprolakton, polyortoestere, polyanhydrider, etylcellulose, vinylacetat, cellulose, acetat, polyisobutylene eller kombinasjoner derav anvendes.

Anordningen kan også eventuelt omfatte et farmasøytisk akseptabelt middel som modifiserer oppløsningshastigheten, et farmasøytisk akseptabelt desintegreringsmiddel (f.eks., polyetylenglykol, dekstran, polykarbofil,
30 karboksymetylcellulose eller poloksamerer), en farmasøytisk akseptabel mykner, et farmasøytisk akseptabelt fargemiddel (f.eks., FD&C Blue nr. 1), en farmasøytisk akseptabel opacifier (f.eks., titan dioksid), farmasøytisk akseptabel anti-oksidant (f.eks., tokoferol acetat), en farmasøytisk akseptabel system forming enhancer

(f.eks., polyvinylalkohol eller polyvinyl pyrrolidon), et farmasøytisk akseptabelt konserveringsmiddel, smaksmidler (f.eks., sakkarin og peppermynte), nøytraliserende midler (f.eks., natriumhydroksid), buffermidler (f.eks., monobasisk eller tribasisk natriumfosfat) eller kombinasjoner derav. Fortrinnsvis er disse komponentene individuelt til stede ved ikke mer enn ca. 1% av den endelige vekten av anordningen, men mengden kan variere avhengig av de andre komponentene av anordningen.

Anordningen kan eventuelt omfatte én eller flere myknere, for å myke opp, øke seigheten, øke fleksibiliteten, forbedre formingsegenskapene og/eller på annen måte modifisere egenskapene av anordningen. Myknere for anvendelse ved foreliggende oppfinnelse kan omfatte, f.eks., de myknere som har en relativt lav flyktighet slik som glyserin, propylenglykol, sorbitol, etylenglykol, dietylenglykol, trietylenglykol, propylenglykol, polypropylenglykol, dipropylenglykol, butylenglykol, diglyserol, polyetylenglykol (f.eks., lavmolekylvekts PEG'er), oleylalkohol, cetylalkohol, cetostearylalkohol og andre alkoholer og dioler av farmasøytisk kvalitet som har kokepunkt over ca. 100°C ved standard atmosfærisk trykk. Ytterligere myknere omfatter, f.eks., polysorbat 80, trietyl titrat, acetyl trietyl titrat og tributyl titrat. Ytterligere egnede myknere omfatter, f.eks., dietylftalat, butyl ftalyl butyl glykolat, glyserin triacetin og tributyrin. Ytterligere egnede myknere omfatter, f.eks., hydrokarboner av farmasøytisk kvalitet slik som mineralolje (f.eks., lett mineralolje) og petrolatum. Ytterligere egnede myknere omfatter, f.eks., triglyserider slik som mellomlange triglyserider, soyaolje, fargetistelolje, jordnøttolje og andre triglyserider av farmasøytisk kvalitet, Pegylerte triglyserider slik som Labrifil®, Labrasol® og PEG-4 bivoks, lanolin, polyetylenoksid (PEO) og andre polyetylenglykoler, hydrofobe estere slik som etyloleat, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, cetylester voks, glyseryl monolaurat og glyseryl-monostearat.

Ett eller flere desintegreringsmidler kan eventuelt anvendes for å øke desintegreringshastigheten og forkorte residenstiden av anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse. Desintegreringsmidler anvendelige i foreliggende oppfinnelse omfatter, f.eks., hydrofile forbindelser slik som vann, metanol, etanol eller lave alkylalkoholer slik som isopropylalkohol, aceton, metyletylacetone, alene eller i kombinasjon. Spesifikke desintegreringsmidler omfatter de som har mindre flyktighet slik som glyserin, propylenglykol og polyetylenglykol.

Ett eller flere midler som modifierer oppløsningshastigheten kan eventuelt anvendes for å redusere desintegrasjonshastigheten og forlenge residenstiden av anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse. Anvendelige midler som modifierer oppløsningshastigheten i foreliggende oppfinnelse omfatter, *f.eks.*, hydrofobe forbindelser slik som heptan og dikloretan, polyalkylestere av di og trikarboksylsyrer slik som ravsyre og sitronsyre forestret med C6 til C20 alkoholer, aromatiske estere slik som benzyllbenzoat, triacetin, propylen karbonat og andre hydrofobe forbindelser som har lignende egenskaper. Disse forbindelsene kan anvendes alene eller i kombinasjon i anordningen ifølge oppfinnelsen.

Anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan omfatte forskjellige former. For eksempel kan anordningen kan være en skive eller film. I én utførelsesform omfatter anordningen en mucoadhesiv skive. I én utførelsesform ifølge fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse er anordningen en lagdelt, fleksibel anordning. Tykkelsen av anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse, i dens form som en fast film eller skive, kan variere, avhengig av tykkelsen av hvert av lagene. Typisk er tykkelsen av dobbeltlaget i området fra ca. 0,01 mm til ca. 1 mm og mer spesifikt, fra ca. 0,05 mm til ca. 0,5 mm. Tykkelsen av hvert lag kan variere fra ca. 10% til ca. 90% av den totale tykkelsen av anordningen og kan spesifikt variere fra ca. 30% til ca. 60% av den totale tykkelsen av anordningen. Følgelig kan den foretrukne tykkelsen av hvert lag variere fra ca. 0,005 mm til ca. 1,0 mm og nærmere bestemt fra ca. 0,01 mm til ca. 0,5 mm.

I én utførelsesform har mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet av anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse en tykkelse på ca. 0,03 mm til ca. 0,07 mm. I én utførelsesform har mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet av anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse en tykkelse på ca. 0,04 mm til ca. 0,06 mm. I enda en annen utførelsesform har mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet ifølge foreliggende oppfinnelse en tykkelse på ca. 0,05mm. Tykkelsen av mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet er utformet til å være tykt nok til at det lett kan fremstilles, men likevel tynt nok til å tillate maksimal permeabilitet av medikamentet gjennom laget og maksimal absorpsjon av medikamentet inn i det mukosale laget.

I én utførelsesform har støtte-laget av anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse en tykkelse på ca. 0,050 mm til ca. 0,350 mm. I én utførelsesform har

støtte-laget av anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse en tykkelse på ca. 0,100 mm til ca. 0,300 mm. I enda en annen utførelsesform har støtte-laget ifølge foreliggende oppfinnelse en tykkelse på ca. 0,200 mm. Tykkelsen av støtte-laget er utformet til å være tykt nok til at det tillater hovedsakelig enveis levering av medikamentet (mot mukosa), men likevel tynt nok til å oppløses slik at det ikke må fjernes manuelt av individet.

I disse utførelsesformene er det relativt minimal munnfølelse og lite ubehag på grunn av tynnheten og fleksibiliteten av anordningene sammenlignet med konvensjonell tablett eller sugetablett anordninger. Dette er spesielt fordelaktig for pasienter som har inflammasjon i mukosa og/eller som på annen måte ikke kan være i stand til å komfortabelt anvende konvensjonelle anordninger. Anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse er små og fleksible nok til at de kan adherere til et ikke-betent område av mukosa og fortsatt være effektive, dvs., det er ikke nødvendig å pensle mukosa med anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse.

I forskjellige utførelsesformer kan anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse være i hvilken som helst form eller fasong slik som et flak eller skive, sirkulær eller kvadratisk i profil eller tverrsnitt, osv., forutsatt at formen tillater levering av det aktive midlet til individet. I noen utførelsesformer kan anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse være merket, perforert eller på annen måte markert for å avtegne visse doser. For eksempel kan en anordning være et kvadratisk flak, perforert inn i fjerdedeler, hvor hver fjerdedel omfatter en dose på 200 µg. Følgelig kan et individ anvende hele anordningen for en 800 µg dose eller fraskille hvilken som helst andel derav for en dose på 200 µg, 400 µg eller 600 µg.

Anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være tilpasset for hvilken som helst mukosal administrering. I noen utførelsesformer av fremgangsmåtene og anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse er anordningen tilpasset for bukkal administrering og/eller sublingval administrering.

Enda en annen fordel av anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse er bekvemmeligheten med hvilken de blir administrert. Med konvensjonelle anordninger må brukeren holde anordningen på stedet eller gni anordningen over mukosa under hele varigheten av administrering, som kan vare fra tjue til tretti minutter eller mer. Anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse adhererer til den

mukosale overflaten på mindre enn ca. fem sekunder og nedbrytes naturlig på ca. tjue til tretti minutter, uten noe behov for å holde anordningen fast.

Uten ønske om å være bundet av noen som helst spesiell teori, er det også antatt at anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse er hovedsakelig lettere å anvende enn anordninger ifølge tidligere teknikk. Når anordninger ifølge tidligere teknikk blir anvendt, er de ofte utsatt for stor variabilitet, *f.eks.*, på grunn av variasjon i munnstørrelse, flittighet av individet med hensyn til korrekt administrering av anordningen og mengde av spytt produsert i individets munn. Følgelig tilveiebringer i noen utførelsesformer foreliggende oppfinnelse en variabel-fri fremgangsmåte for behandling av smerte i et individ. Betegnelsen "variabel-fri" som anvendt her, refererer til det faktum at anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse gir hovedsakelig lignende farmakokinetisk profil i alle individer, uavhengig av munnstørrelse og spyttproduksjon.

Uten ønske om å være bundet til noen som helst spesiell teori, er det også antatt at tilstedeværelsen av et støtte-lag også gir en resistens til anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse. Følgelig er, i noen utførelsesformer, anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse resistent mot konsum av mat eller drikke. Det vi si at inntak av mat eller drikke under anvendelse av anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse ikke hovedsakelig forstyrrer effektiviteten av anordningen. I noen utførelsesformer er yteevnen av anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse, *f.eks.*, maksimale fentanyl-konsentrasjoner og/eller total eksponering for medikamentet upåvirket av konsum av mat og/eller varm drikke.

I forskjellige utførelsesformer kan anordningene ha hvilken som helst kombinasjon av lagene, bestanddeler eller sammensetninger beskrevet her omfattende men ikke begrenset til de beskrevet ovenfor.

EKSEMPLER

Eksempel 1: Fremstilling av anordninger i henhold til foreliggende oppfinnelse

Transmukosale anordninger ble bygget opp i form av en skive, rektangulær i form med runde hjørner, rosa på én side og hvit på den andre siden. Medikamentet er til stede i det rosa laget, som er mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet og denne siden skal plasseres i kontakt med bukkal mukosa (inne i kinnet).

Medikamentet blir levert til mukosa etter hvert som skiven nedbrytes i munnen. Den hvite siden er det ikke-adhesive, støtte-laget som tilveiebringer en kontrollert nedbrytning av skiven og begrenser oralt opptak av medikamentet induisert ved konstant svelging, hvilket følgelig begrenser eller forhindrer first-pass
5 metabolisme. Mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet og støtte-laget er bundet sammen og delaminerer ikke under eller etter applisering.

Støtte-laget ble fremstilt ved tilsetning av vann (ca. 77% total formulering, med hensyn til vekt) til en blandingsbeholder fulgt av sekvensiell tilsetning av natriumbenzoat (ca. 0,1% total formulering, med hensyn til vekt), metylparaben
10 (ca. 0,1% total formulering, med hensyn til vekt) og propylparaben (ca. 0,03% total formulering, med hensyn til vekt), sitronsyre (ca. 0,1% total formulering, med hensyn til vekt) og vitamin E acetat (ca. 0,01% total formulering, med hensyn til vekt) og natrium sakkarin (ca. 0,1% total formulering, med hensyn til vekt). Deretter ble en blanding av polymerene hydroksypropyl cellulose (Klucel EF, ca.
15 14% total formulering, med hensyn til vekt) og hydroksyetylcellulose (Natrosol 250L, ca. 7% total formulering, med hensyn til vekt) tilsatt og omrørt ved en temperatur mellom ca. 49 og 54,5°C (120 og 130°F), til den var jevnt dispergert. Etter avkjøling til romtemperatur ble titan dioksid (ca. 0,6% total formulering, med
hensyn til vekt) og peppermynteolje (ca. 0,2% total formulering, med hensyn til
20 vekt) deretter tilsatt til beholderen og omrørt. Den fremstilte blandingen ble lagret i et luftforseglet beholder inntil den var klar for anvendelse i belegningsoperasjonen.

Mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet ble fremstilt ved tilsetning av vann (ca. 89% total formulering, med hensyn til vekt) til en blandingsbeholder fulgt av
25 sekvensiell tilsetning av propylenglykol (ca. 0,5% total formulering, med hensyn til vekt), natriumbenzoat (ca. 0,06% total formulering, med hensyn til vekt), metylparaben (ca. 0,1% total formulering, med hensyn til vekt) og propylparaben (ca. 0,03% total formulering, med hensyn til vekt), vitamin E acetat (ca. 0,01% total formulering, med hensyn til vekt) og sitronsyre (ca. 0,06% total formulering, med
30 hensyn til vekt), rødt jernoksid (ca. 0,01% total formulering, med hensyn til vekt) og monobasisk natriumfosfat (ca. 0,04% total formulering, med hensyn til vekt). Etter at komponentene var oppløst, ble 800 µg fentanyl citrat (ca. 0,9% total formulering, med hensyn til vekt) tilsatt og beholderen ble oppvarmet til 49 og

54,5°C. Etter oppløsning ble polymerblandingen [hydroksypropyl cellulose (Klucel EF, ca. 0,6% total formulering, med hensyn til vekt), hydroksyetylcellulose (Natrosol 250L, ca. 1,9% total formulering, med hensyn til vekt), polykarbofil (Noveon AA1(ca. 0,6% total formulering, med hensyn til vekt) og karboksy metylcellulose (Aqualon 7LF, ca. 5,124% total formulering, med hensyn til vekt)] tilsatt til beholderen og omrørt til det var dispergert. Deretter ble varme fjernet fra blandingsbeholderen. Som siste tilsetningstrinn ble tribasisk natriumfosfat og natriumhydroksid tilsatt for å justere blandingen til en ønsket pH. For eksempel kan ca. 0,6% total formulering, med hensyn til vekt av natriumhydroksid og ca. 0,4% total formulering, med hensyn til vekt av tribasisk natriumfosfat tilsettes til formuleringen. Batcher som har pH på ca. 6, 7,25 og 8,5, ble fremstilt. Blandingene ble blandet under vakuum i noen få timer. Hver fremstilt blanding ble lagret i en luftforseglet beholder inntil dens anvendelse i belegningsoperasjonen.

Laget ble formet i serier på en St. Gobain polyester liner. Først ble støtte-laget formet ved anvendelse av en "knife-on-a-blade" belegningsmetode. Støtte-laget ble deretter herdet i en kontinuerlig ovn ved ca. 65 til 95°C og tørket. Etter to belegning og tørkings gjentakelser, ble et omtrent 8 tusendels tomme ("mil") (203 til 213 mikrometer) tykt støtte-lag oppnådd. Deretter ble mucoadhesiv polymerdiffusjon miljøet formet på støtte-laget, herdet i en ovn ved ca. 65 til 95 °C og tørket. Anordningene ble deretter utstanset ved "kiss-cut" metode og fjernet fra støpeoverflaten.

Eksempel 2: Studie av fentanyl citrat-opptak hos mennesker for leveringsanordninger ifølge foreliggende oppfinnelse og en kommersielt tilgjengelig leveringsanordning

Effekten av system pH på opptaket av fentanyl citrat i tre eksempler på leveringsanordninger ifølge foreliggende oppfinnelse ble evaluert og sammenlignet med den observert i Actiq® Oral Transmucosal Fentanyl Citrate produkt (Cephalon, Inc., Salt Lake City, UT), referert til her som "OTFC". Et randomisert, open-label, enkeltdose, fire-perioder, Latinsk kvadrat ("Latin-square") cross-over studie ble utført i 12 friske frivillige. En etisk nemnd godkjente studiet og alle individer ga informert samtykke før deltagelse. Bioanalytisk arbeid ved anvendelse

av en validert væskekromatografi/massespektrometri/massespektrometri (LC/MS/MS)-metode ble utført ved CEDRA Clinical Research, LLC (Austin, TX).

Tolv (9 mannlige, 3 kvinnelige) friske frivillige med en alder i området fra 21 til 44 år ble rekruttert for det omgående studiet. Individuer testet var fri fra enhver signifikant klinisk abnormitet på grunnlag av medisinsk historie og fysisk undersøkelse, elektrokardiogram og screening laboratories. Individuer veiet mellom ca. 50 kg og 100 kg og var innenfor 15% av deres ideelle kroppsvekt basert på Metropolitan Life tabeller for høyde og vekt. Individuer ble instruert om å ikke drikke alkohol, koffein, xanthin eller matvarer/drikkevarer inneholdende grapefrukt i 48 timer før den første dosen av studiemedisineringen og under hele studiets varighet. Individuer ble også instruert om å ikke anvende tobakk eller nikotin-inneholdende produkter i minst 30 dager før den første dosen av medisinering. Ingen individer hadde deltatt i noe forsknings medikamentstudie på minst 30 dager før det omgående studiet; hadde noen signifikant medisinsk lidelse verken på tidspunktet for studiet eller tidligere (omfattende glaukom og slag lidelser); hadde et positivt medikament screen; hadde anvendt noen ledsagende medisinering forskjellig fra orale prevensjonsmidler eller acetaminofen i minst 72 timer før den første dosen; eller hadde en historie med allergisk reaksjon eller intoleranse mot narkotika. Premenopausale kvinner som ikke anvender prevensjon eller som har en positiv urin beta HCG-test ble utelukket. Tabell 2, nedenfor, viser demografi for individene omfattet i dette studiet.

Tabell 2. Individ demografi (N=12)

Alder, år	
Gjennomsnitt (standard avvik)	32 (7)
Median	31
Område	21-44
Kjønn, n (%)	
Kvinne	3 (25)
Mann	9 (75)
Rase, n (%)	
Sort	3 (25)
Kaukasisk	4 (33)
Latinamerikansk	5 (42)
Høyde (cm)	
Gjennomsnitt (standard avvik)	171,6 (9,3)
Median	172,0
Område	155,0 – 183,5

Vekt (kg)	
Gjennomsnitt (standard avvik)	70,5 (9,0)
Median	70,7
Område	52,0 – 86,5

Studiet besto av en utvelgings-visitt og en 9-dagers sykehuspasient periode under hvilken hvert individ mottok enkelt bukkale transmukosale doser av hver av de fire studie-behandlingene med 48 timer mellom dosene. De fire studie-behandlingene, hver omfattende 800 µg fentanyl citrat, var: OTFC og anordningene fremstilt som beskrevet i Eksempel 1 og bufret ved en pH på ca. 6 ("anordning ved pH 6"), en pH på ca. 7,25 ("anordning ved pH 7,25") og en pH på ca. 8,5 ("anordning ved pH 8,5").

Ved utvelgings-visitten, opptil 21 dager før de gikk inn i studie-fasilitetene, ble det bestemt om subjektene var berettiget. Individuer ankom studie-fasilitetene kl. 18.00 dagen før dosering (dag 0). Predoserings prosedyrer (fysisk undersøkelse, kliniske laboratorietester, elektrokardiogram og stoffmisbruk screening) ble utført. Etter en faste over natten på minst 8 timer, mottok individer en oral dose av naltrekson kl. 6.00. En standard lett frokost ble servert omtrent 1 time før dosering av studiemedikament. Et venøst kateter ble plassert i en stor underarms- eller håndvene for blodprøvetaking og et pulsoksimeter og non-invasiv blodtrykksmansjett ble festet. Individuer ble plassert i en halvt liggende stilling, som de holdt i 8 timer etter hver dose.

Individer mottok den første dosen av medikament kl. 8.00 på dag 1 og påfølgende doser samtidig på dagene 3, 5 og 7. Blodprøver (7 ml) ble oppsamlet i etylendiamintetraeddiksyre (EDTA) for måling av plasma fentanyl som før dose 1 og 5, 7,5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 og 60 minutter og 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24 og 48 timer etter hver dose. Prøven tatt 48 timer etter dosering ble oppsamlet like før administrering av den påfølgende dosen. Totalt ble 511 ml blod oppsamlet over studie-perioden for farmakokinetisk analyse. Prøver ble sentrifugert og plasmadelen avledet og frosset ved -20°C eller kaldere.

Finger pulsoksimetri ble overvåket kontinuerlig i 8 timer etter hver dose og deretter beleilig i ytterligere fire timer. Dersom individets oksyhemoglobinmetning vedvarende ble redusert til mindre enn 90%, fikk en individet til å inhalere dypt mange ganger og ble observert for tegn på redusert oksyhemoglobinmetning. Dersom verdien for oksyhemoglobinmetning umiddelbart økte til 90% eller høyere,

ble ingen ytterligere affære tatt. Dersom oksyhemoglobinmetningen forble under 90% i mer enn 1 minutt, ble oksygen administrert til individet via en nese-kanyle. Hjertetak, respirasjonsrate og blodtrykk ble målt like før dosen og hvert 15. minutt i 120 minutter og ved 4, 6, 8 og 12 timer etter dosering. Gjennom hele studiet ble
5 subjekter instruert om å informere studiepersonale om hvilke som helst ugunstige hendelser.

Hvert individ mottok en enkelt bukkal dose av hver av de 4 studie-behandlingene i et open-label, randomisert cross-over design. Den målte pH i de tre anordningene under fremstillingsprosessen i henhold til Eksempel 1 var 5,95
10 for anordningen ved pH 6,0, 7,44 for anordningen ved pH 7,25 og 8,46 for anordningen ved pH 8,5. Etter at individer hadde skyllet munnen med vann, ble leveringsanordningene ifølge foreliggende oppfinnelse påført på den orale mukosa ved en lokalisering omtrent på høyde med de nedre tennene. Anordningene ble holdt i ro i 5 sekunder inntil anordningen var fuktet av spytt og adhererte til
15 mukosamembranen. Etter applisering ble individer instruert om å unngå å gni anordningen med tungen, da dette ville fremskynde oppløsning av anordningen.

OTFC-doser ble administrert i henhold til pakningsvedlegget. Etter at hver munn var skyllet med vann, ble OTFC-enheten plassert i munnen mellom kinnet og nedre tannekjøtt. OTFC-enheten ble en gang imellom flyttet fra én side av
20 munnen til den andre. Individer ble instruert til å suge, ikke tygge, OTFC-enheten over en 15-minutters periode. For å blokkere de respiratorisk depressive effektene av fentanyl, ble en 50 mg oral dose av naltrekson administrert til hvert individ ved omtrent 12 timer og 0,5 time før hver dose av studie-medikament og 12 timer etter studie-medikament. Naltrekson er vist å ikke forstyrre fentanyl farmakokinetikk i
25 opioid naïve individer. Lor M, et al., *Clin Pharmacol Ther*, 77: P76 (2005).

Ved slutten av studiet ble EDTA plasmaprøver analysert for konsentrasjoner av fentanyl i plasma ved anvendelse av en validert væskekromatografi med tandem massespektrofotometri (LC/MS/MS) prosedyre. Prøver ble analysert i et
30 SCIEX API 3000 spektrofotometer ved anvendelse av penta deuterert fentanyl som en intern standard. Metoden ble validert for et område på 0,0250 til 5,00 ng/ml basert på analysen av 0,500 ml EDTA humant plasma. Kvantifisering ble utført ved anvendelse av en vektet (1/X²) lineær regresjonsanalyse med minste kvadraters metode generert fra kalibreringsstandarder.

Farmakokinetiske data ble analysert ved ikke-kompartmentale metoder i WinNonlin (Pharsight Corporation). I den farmakokinetiske analysen ble konsentrasjoner under grensen for kvantifisering ($<0,0250$ ng/ml) behandlet som null fra tid-null opptil tiden ved hvilken den første kvantifiserbare konsentrasjonen ($C_{\text{først}}$) ble observert. Etter $C_{\text{først}}$, ble konsentrasjoner under denne grensen behandlet som tapt. Full presisjon konsentrasjonsdata ble anvendt for alle farmakokinetiske og statistiske analyser. $C_{\text{først}}$ ble definert som den første kvantifiserbare konsentrasjonen over pre-dose konsentrasjonen fordi kvantifiserbare data ble observert i pre-dose prøver i noen individer. λ_z ble beregnet ved anvendelse av uvektet lineær regresjonsanalyse for minst tre log-transformerte konsentrasjoner visuelt bedømt å være i den lineære delen av den terminale hellingen ("slope"). $t_{1/2}$ ble beregnet som forholdet av $0,693$ til λ_z . Farmakokinetiske parametere ble oppsummert ved behandling ved anvendelse av deskriptiv statistikk. Verdier av $t_{\text{først}}$, t_{maks} , C_{maks} og AUC_{inf} fra de tre eksemplene på anordninger ifølge foreliggende oppfinnelse ble sammenlignet med OTFC ved anvendelse av en variansanalyse (ANOVA) modell og Tukey's test for multiple sammenligninger. Statistisk analyse ble foretatt ved anvendelse av SAS (SAS Institute Inc.). Tabell 3, nedenfor, presenterer fentanyl farmakokinetikken for alle 4 behandlinger etter en enkelt dose.

20

Tabell 3. Farmakokinetiske parametere for OTFC og tre formuleringer av BEMA fentanylcitrat

Parameter	OTFC 800 µg (N=12)		Anordning ved pH 6 Fentanyl 800 µg (N=12)		Anordning ved pH 7,25 Fentanyl 800 µg (N=12)		Anordning ved pH 8,5 Fentanyl 800 µg (N=12)	
	Gjennomsnitt (SD)	CV%	Gjennomsnitt (SD)	CV %	Gjennomsnitt (SD)	CV%	Gjennomsnitt (SD)	CV %
t_{first} (timer)	0,23 (0,18)	78,03	0,13 (0,04)	27,99	0,15 (0,08)	54,18	0,21 (0,11)	55,21
$C_{\text{først}}$ (ng/ml)	0,07 (0,05)	64,95	0,05 (0,02)	35,25	0,06 (0,02)	41,59	0,06 (0,02)	30,08
t_{maks} (timer)	2,28 (1,32)	58,04	2,15 (1,14)	53,23	1,61 (1,04)	64,49	2,21 (1,34)	60,64
C_{maks} (ng/ml) ¹	1,03 (0,25)	24,19	1,40 (0,49)	35,12	1,67 (0,75)	45,07	1,39 (0,41)	29,44
AUC_{last} (timer·ng/ml)	9,04 (3,53)	39,01	12,17 (4,28)	35,19	12,98 (5,59)	43,04	11,82 (4,54)	38,37

Parameter	OTFC 800 µg (N=12)		Anordning ved pH 6 Fentanyl 800 µg (N=12)		Anordning ved pH 7,25 Fentanyl 800 µg (N=12)		Anordning ved pH 8,5 Fentanyl 800 µg (N=12)	
AUC ₀₋₂₄ (timer•ng/ml)	7,75 (2,52)	32,48	10,43 (3,00)	28,7 4	11,38 (4,30)	37,78	10,18 (3,20)	31,4 4
AUC _{inf} (timer•ng/ml)	10,30 (3,84)	37,29	13,68 (4,55)	33,2 4	14,44 (5,39)	37,33	13,11 (4,77)	36,4 0
% AUC _{ekstrap}	12,15 (8,31)	68,40	11,53 (6,84)	59,3 3	11,72 (6,91)	58,96	10,31 (4,49)	43,4 9
λ _z (timer ⁻¹)	0,05 (0,02)	37,83	0,05 (0,02)	31,1 0	0,05 (0,01)	21,18	0,06 (0,02)	26,9 8
t _{1/2} (timer)	15,33 (6,85)	44,67	15,12 (5,09)	33,6 6	14,28 (2,75)	19,23	13,33 (4,14)	31,0 4
MRT	15,92 (6,17)	38,73	15,73 (4,19)	26,6 3	14,45 (3,12)	21,61	14,31 (4,45)	31,0 9

1. gjennomsnittlige forskjeller for BEMA fentanyl-formuleringer og OTFC betydelig forskjellig ved ANOVA, p=0,0304.

Forkortelser anvendt her er som følger: C_{først} er de første kvantifiserbare medikamentkonsentrasjonen i plasma bestemt direkte fra individuelle konsentrasjon-tid data; t_{først} er tiden til den første kvantifiserbare konsentrasjonen; C_{maks} er maksimal medikamentkonsentrasjon i plasma bestemt direkte fra individuelle konsentrasjon-tid data; t_{maks} er tiden for å nå maksimal konsentrasjon; λ_z er den observerte eliminasjons hastighetskonstanten; t_{1/2} er den observerte terminal eliminasjons halveringstiden beregnet som ln(2)/λ_z; AUC₀₋₂₄ er området under konsentrasjon-tid kurven fra tid null til 24 timer etter dosering; beregnet ved anvendelse av lineær trapesregelen og ekstrapolert ved anvendelse av eliminasjons hastighetskonstanten dersom kvantifiserbare data ikke ble observert gjennom 24 timer; AUC_{last} er området under konsentrasjon-tid kurven fra tid null til tiden for den siste kvantifiserbare konsentrasjonen; beregnet ved anvendelse av lineær trapesregelen; AUC_{inf} er området under konsentrasjon-tid kurven fra tid null ekstrapolert til uendelig, beregnet som AUC_{last} + C_{last} / λ_z; AUC_{ekstrap} (%) er prosentdelen av AUC_{inf} basert på ekstrapolering; MRT er gjennomsnittlig residenstid, beregnet som AUMC_{inf}/AUC_{inf}, hvor AUMC_{inf} er området under første moment kurven (konsentrasjon-tid versus tid), beregnet ved anvendelse av lineær trapesregelen fra tid null til T_{last} (AUMC_{last}) og ekstrapolert til uendelig. Det skal bemerkes at, fordi kvantifiserbare data ble observert i pre-dose prøver for noen individer, ble C_{først} redefinert som den første kvantifiserbare konsentrasjonen over

pre-dose konsentrasjonen, som ble fastsatt til null ved beregning av gjennomsnittlige fentanyl-konsentrasjoner.

Figur 1 illustrerer konsentrasjonene av fentanyl i plasma fra 0 til 48 timer etter dosering for OTFC-dosen og dosene gitt ved de tre eksemplene på anordninger ifølge foreliggende oppfinnelse. Anordningen ved pH 7,25 ga de høyeste maksimale konsentrasjonene av fentanyl av de tre anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendt i dette studiet. Generelt ga OTFC lavere fentanyl-konsentrasjoner for de fleste tidspunkter sammenlignet med anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse. Anordningen ved pH 6 og anordningen ved pH 8,5 ga svært like konsentrasjon-tid profiler, med C_{maks} -verdier på 1,40 ng/ml og 1,39 ng/ml, henholdsvis. Disse verdiene er midtveis mellom maksimale plasma fentanyl-verdier på 1,03 ng/ml for OTFC og 1,67 ng/ml for anordningen ved pH 7,25. Etter omtrent 6 timer etter dosering, var fentanyl konsentrasjon-tid profilene for de tre anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse like. Forskjellene i fentanyl C_{maks} verdier var statistisk signifikante ved sammenligning av alle anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse med OTFC ($p=0,0304$) og for parvise sammenligninger av anordningen ved pH 7,25 med OTFC ($p<0,05$).

Generelt ble kvantifiserbare konsentrasjoner av fentanyl observert tidligere etter administrering av én av de tre eksemplene på anordninger ifølge foreliggende oppfinnelse (gjennomsnittlig $t_{først}$ på 8 til 13 minutter) sammenlignet med OTFC (gjennomsnittlig $t_{først}$ på 14 minutter). Anordningen ved pH 7,25 ga den tidligste gjennomsnittlige t_{maks} (1,61 time) og høyeste C_{maks} (gjennomsnittlig 1,67 ng/ml). Som vist i Figur 2 var fentanyl-absorpsjon fra en anordning ved pH 7,25 raskere gjennom den første timen etter dosering enn fra OTFC, med 30-minutts gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på 0,9 ng/ml for anordningen ved pH 7,25 og 0,5 ng/ml for OTFC.

Leveringsanordningene ifølge foreliggende oppfinnelse ga totalt større eksponering for fentanyl, basert på AUC_{0-24} sammenlignet med OTFC. Fentanyl-eksponering som målt ved AUC_{0-24} -verdier, var lik på tvers av grupper behandlet med én av anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse, hvilket indikerer at sammenlignbare mengder av fentanyl går inn i systemisk sirkulasjon fra hver av

anordningene. Anordningen ved pH 7,25 viste imidlertid omtrent 19% høyere maksimal konsentrasjon av fentanyl i plasma.

5 Totalt ble fentanyl-konsentrasjoner observert tidligere og økte raskere etter administrering av en anordning ifølge foreliggende oppfinnelse sammenlignet med OTFC. Gjennomsnittlige 30 og 60 minutters konsentrasjoner av fentanyl i plasma observert med anvendelse av anordningen ved pH 7,25 var 1,8 og 1,7 ganger høyere enn med OTFC, henholdsvis. Tilsvarende var maksimal konsentrasjon av fentanyl i plasma 60% høyere ved anvendelse av en anordning ifølge foreliggende oppfinnelse (gjennomsnittlig 1,67 ng/ml) sammenlignet med anvendelse av OTFC (gjennomsnittlig 1,03 ng/ml). C_{maks} for OTFC identifisert i dette studiet er nesten identisk med 1,1 ng/ml C_{maks} verdi angitt av Lee og medarbeidere med både en enkelt 800 mcg sugetablett så vel som to 400 mcg pastiller. Lee, M., et al., *J Pain Symptom Manage* 2003; 26:743-747. Totalt var fentanyl eksponering for fentanyl formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse større enn for OTFC.

10

15 Gjennomsnittlige estimater for AUC_{last} og AUC_{inf} var litt større, men samme generelle tendenser ble observert. Dette indikerer at det transmukosale opptaket er betydelig forbedret i anordningene ifølge foreliggende oppfinnelse sammenlignet med OTFC.

Gjennomsnittlige $t_{1/2}$ -verdier og MRT-verdier var lignende for alle 20 behandlingsgrupper og verdiene fulgte i begge tilfeller samme tendens. I tillegg, fordi MRT etter ekstravaskulær administrering er avhengig av absorpsjon og eliminasjonsrate, indikerer MRT-verdiene at fentanyl absorberes raskere fra en leveringsanordning ifølge foreliggende oppfinnelse, spesielt med anordningen ved pH 7,25 og anordningen ved pH 8,5. Denne observasjonen er i overensstemmelse med t_{maks} for leveringsanordningene ifølge foreliggende oppfinnelse relativt til OTFC.

25

Ugunstige hendelser var lik på tvers av behandlingsgrupper og blandet sammen ved koadministrering av naltrekson med hver studiebehandling. De hyppigste ugunstige hendelsene var sedasjon og svimmelhet. Ett individ opplevde oral mukosal irritasjon med OTFC. Ingen individer opplevde mukosal irritasjon med noen av de tre eksemplene på anordninger ifølge foreliggende oppfinnelse. Alle rapportert ugunstige hendelser var milde eller moderate i karakter.

30

Som vist ovenfor gir leveringsanordningene ifølge foreliggende oppfinnelse betydelig høyere konsentrasjoner av fentanyl i plasma enn OTFC.

Leveringsanordningen ved pH 7,25 syntes å gi forbedret opptak antatt å kunne tilskrives en fordelaktig balanse mellom medikamentoppløselighet og ionisering.

5 Lignende studier har vist at leveringsanordningene ifølge foreliggende oppfinnelse gir en absolutt biotilgjengelighet på ca. 70,5% og bukkal absorpsjon var ca. 51% (beregnet ved å subtrahere AUC_{inf} etter en oral dose av fentanyl fra AUC_{inf} etter BEMA fentanyl påført på bukkal mukosa, dividere med enkelt skive BEMA Fentanyl AUC_{inf} og multiplisere med 100).

10

Eksempel 3: Fremstilling av anordninger i henhold til foreliggende oppfinnelse

Anordninger inneholdende buprenorfin ble også fremstilt ved anvendelse av samme fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 1, bortsett fra at buprenorfin ble til satt til mucoadhesiv polymer diffusjon miljøet, heller enn fentanyl-citrat.

15

Eksempel 4: Studie av buprenorfin-opptak hos mennesker for leveringsanordninger ifølge foreliggende oppfinnelse

Et studie lik det beskrevet i Eksempel 2 ble også utført med buprenorfin i eksempler på anordninger ifølge foreliggende oppfinnelse (ved pH 6 og 7,25), suboxon sublingval og buprenex intramuskulær. Resultater fra dette studiet er oppsummert i kurven i Figur 3. Som vist i Tabell 4, syntes leveringsanordningene ifølge foreliggende oppfinnelse ved pH 6 å gi forøket opptak antatt å kunne tilskrives en fordelaktig balanse mellom medikamentoppløselighet og ionisering.

20

Tabell 4: Farmakokinetikk data for buprenorfin

pH	6	7,25
$t_{f\text{ørst}}$ (timer)	0,75	0,75
$C_{f\text{ørst}}$ (ng/ml)	0,0521	0,0845
$t_{m\text{aks}}$ (timer)	3	3
$C_{m\text{aks}}$ (ng/ml) ¹	1,05	0,86

25

EKVIVALENTER

En rekke modifikasjoner og alternative utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse vil være innlysende for fagfolk på området i betraktning av foregående beskrivelse. Følgelig skal foreliggende beskrivelse oppfattes som illustrativ kun og

har det formålet å lære fagfolk på området den beste metoden for utøvelse av foreliggende oppfinnelse. Detaljer av strukturen kan variere vesentlig uten å avvike fra oppfinnelsens idé og eksklusiv anvendelse av alle modifikasjoner som er innenfor omfanget av de tilhørende kravene er forbeholdt. Det er ment at foreliggende oppfinnelse skal være begrenset kun i den grad som er krevet ved de tilhørende kravene og de gjeldende rettsreglene.

All litteratur og lignende materiale omtalt i foreliggende søknad, omfattende, patenter, patentsøknader, artikler, bøker, overenskomster, avhandlinger og web-områder, uavhengig av formatet av slik litteratur og lignende materialer, er hver uttrykkelig inntatt ved referanse i sin helhet. I tilfelle at én eller flere av den inkorporerte litteraturen og lignende materialer skiller seg fra eller står i strid med foreliggende søknad, omfattende definerte betegnelser, bruk av betegnelser, beskrevne teknikker eller lignende, skal foreliggende søknad råde.

Overskriftene på avsnittene anvendt her er kun for organisatoriske formål og skal ikke oppfattes som begrensende for emnet beskrevet på noen måte.

Selv om foreliggende oppfinnelse har blitt beskrevet i forbindelse med forskjellige utførelsesformer og eksempler, er det er ikke ment at foreliggende lære skal være begrenset til slike utførelsesformer eller eksempler. Tvertom omfatter foreliggende oppfinnelse forskjellige alternativer, modifikasjoner og ekvivalenter, som vil forstås av fagfolk på området.

Kravene skulle ikke leses som begrenset til det beskrevne system eller elementer dersom ikke angitt med det for øyet. Det skal forstås at forskjellige endringer i form og detaljer kan foretas uten å avvike fra omfanget av de tilhørende kravene. Derfor er alle utførelsesformer som kommer innenfor omfanget og idéen ifølge de følgende kravene og ekvivalenter dertil omfattet.

Patentkrav

1. Bioeroderbar medikamentleveringsanordning for anvendelse i en metode for å forøke transmukosal levering av fentanyl til et individ ved direkte transmukosal levering av fentanyl til et individ, idet nevnte anordning omfatter:
 - (a) fentanyl anordnet i et mukoadhesivt polymerdiffusjonsmiljø, hvor det mukoadhesive polymerdiffusjonsmiljøet er et bufret miljø med en pH mellom 6,5 og 8; og
 - (b) et barrieremiljø anordnet i forhold til det mukoadhesive polymerdiffusjonsmiljøet slik at en enveis gradient blir dannet ved applisering på den mukosale overflaten; hvor fentanyl blir administrert til en oral mukosal overflate til individet i nevnte metode.

2. Mukoadhesiv medikamentleveringsanordning egnet for direkte transmukosal administrering av en effektiv mengde fentanyl til et individ, idet anordningen omfatter;
 - (a) fentanyl anordnet i et mukoadhesivt polymerdiffusjonsmiljø, hvor det mukoadhesive polymerdiffusjonsmiljøet er et bufret miljø med en pH mellom 6,5 og 8; og
 - (b) et barrieremiljø anordnet i forhold til det mukoadhesive polymerdiffusjonsmiljøet slik at en enveis gradient blir dannet ved applisering på en mukosal overflate.

3. Anordning for anvendelse ifølge krav 1 eller anordning ifølge krav 2, hvor pH-en til det mukoadhesive polymerdiffusjonsmiljøet er mellom 7,0 og 7,5.

4. Anordning for anvendelse eller anordning ifølge krav 3, idet pH-en til det mukoadhesive polymerdiffusjonsmiljøet er 7,25.

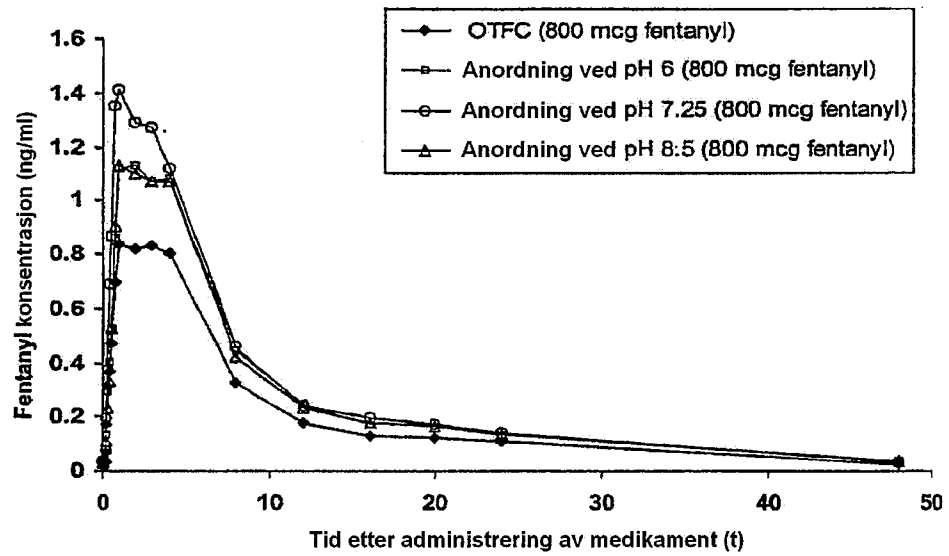
5. Anordning for anvendelse ifølge krav 1 eller anordning ifølge krav 2, idet anordningen omfatter et pH-bufringsssystem, idet pH-bufringssystemet omfatter sitronsyre, natriumbenzoat eller kombinasjoner derav.

6. Anordning for anvendelse ifølge krav 1 eller anordning ifølge 2, idet anordningen videre omfatter en opioidantagonist.

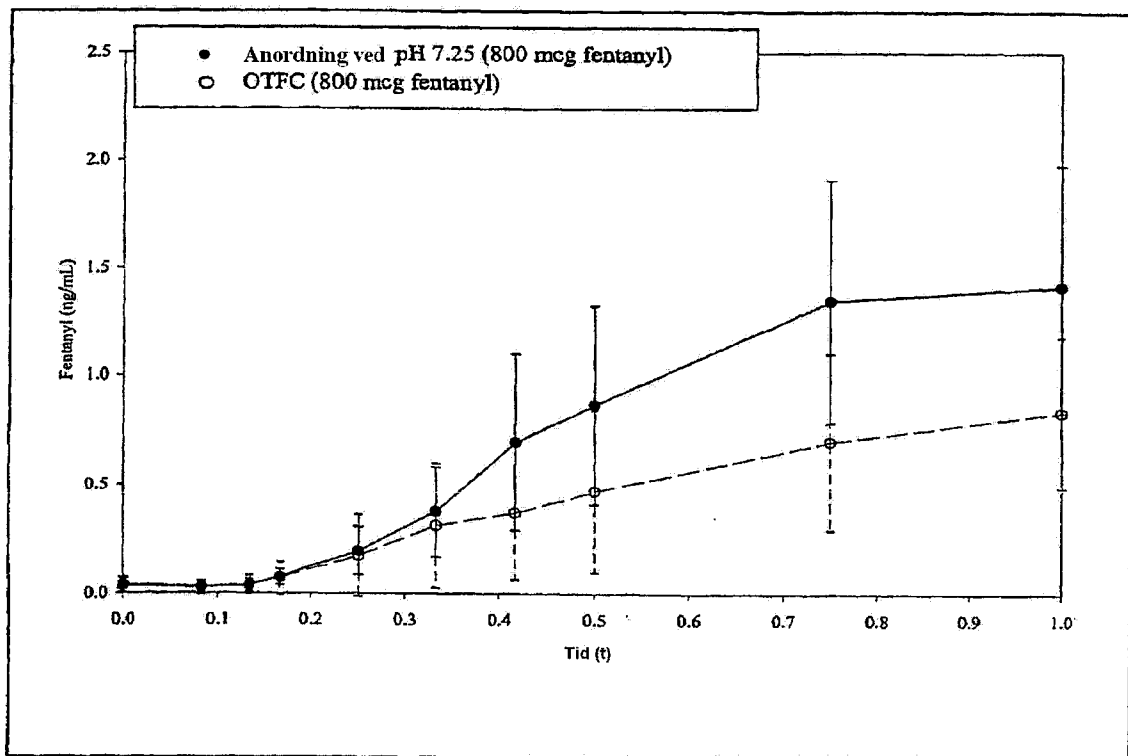
5

7. Anordning for anvendelse eller anordning ifølge krav 6, idet opioidantagonisten er nalokson.

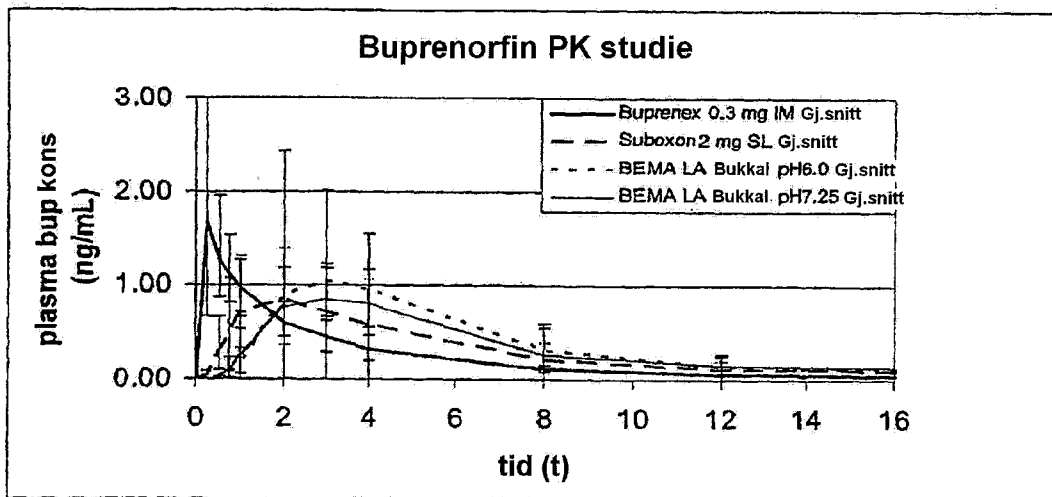
Figur 1. Gjennomsnittlig fentanyl konsentrasjon-tid plott for tre eksempler på anordninger ifølge oppfinnelsen og OTFC



Figur 2. Gjennomsnittlig (SD) fentanyl-konsentrasjon over tid for sammenligning av et eksempel på anordning ifølge foreliggende oppfinnelse og OTFC



Figur 3. Gjennomsnittlig (SD) buprenorfin-konsentrasjon over tid for sammenligning av et eksempel på anordning ifølge foreliggende oppfinnelse og konvensjonell buprenorfin-levering



Figur 4: Eksempler på utførelsesformer ifølge foreliggende oppfinnelse

Figur 4A



Figur 4B



Figur 4C

