



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 107115326 B

(45) 授权公告日 2021.01.22

(21) 申请号 201710323695.0

A61P 25/00 (2006.01)

(22) 申请日 2011.04.13

A61P 29/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107115326 A

(43) 申请公布日 2017.09.01

(30) 优先权数据

61/323,780 2010.04.13 US

(62) 分案原申请数据

201180027559.8 2011.04.13

(73) 专利权人 雷尔玛达治疗股份有限公司

地址 美国宾夕法尼亚

(72) 发明人 N·巴布尔

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

代理人 吴宗颐

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4458 (2006.01)

(56) 对比文件

US 5446070 A, 1995.08.29

CN 1358495 A, 2002.07.17

CN 1931265 A, 2007.03.21

US 6299902 B1, 2001.10.09

CN 106163498 A, 2016.11.23

US 5446070 A, 1995.08.29

CN 101304730 A, 2008.11.12

EP 0488137 B1, 1995.04.05

EP 1125578 A1, 2001.08.22

US 2002006435 A1, 2002.01.17

WO 2005105009 A1, 2005.11.10

CN 101262842 A, 2008.09.10

崔曰新. 盐酸利多卡因喷膜剂的制备. 《中国优秀硕士学位论文全文数据库 (医药卫生科技辑)》. 2017,

审查员 许慧

权利要求书2页 说明书106页 附图7页

(54) 发明名称

1-甲基-N-(2,6-二甲苯基)-2-哌啶甲酰胺
的皮肤用药物组合物及其使用方法

(57) 摘要

本发明涉及施用于皮肤的1-甲基-N-(2,6-二甲苯基)-2-哌啶甲酰胺或其药学上可接受的盐的治疗性药物组合物及其用途。

1. 施用于皮肤的药物剂型, 所述剂型包含含有液体媒介物的局部分配器, 所述液体媒介物包括唯一活性剂和成膜聚合物, 其中,

所述唯一活性剂是甲哌卡因、甲哌卡因的药学上可接受的盐或它们的混合物, 和
所述成膜聚合物的量足以使得使用分配器在皮肤上局部施用液体媒介物后形成阻挡膜。

2. 权利要求1的药物剂型, 其中局部施用后甲哌卡因继续递送至少两天。

3. 权利要求1的药物剂型, 其中局部施用后甲哌卡因继续递送至少三天。

4. 权利要求1的药物剂型, 其中局部施用后甲哌卡因继续递送至少七天。

5. 权利要求1的药物剂型, 其中成膜聚合物是生物学上惰性的、生物相容的聚合物。

6. 权利要求1的药物剂型, 其中成膜聚合物选自聚乙烯醇、纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯基丙烯、聚氨酯、乙烯-乙酸乙烯酯、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、和它们的共聚物。

7. 权利要求1的药物剂型, 其中成膜聚合物是至少一种聚乙烯醇。

8. 权利要求1的药物剂型, 其中成膜聚合物选自丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物和它们的组合。

9. 权利要求1的药物剂型, 其中液体媒介物包括选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和它们的组合中的醇。

10. 权利要求1的药物剂型, 其中液体媒介物包括水、丙酮、异丙醇、二氯甲烷、丁酮、无水乙醇、乙酸乙酯、三氯单氟甲烷和亚甲基二甲醚中的一种或多种。

11. 权利要求1的药物剂型, 其中液体媒介物包括水。

12. 权利要求1的药物剂型, 其中液体媒介物是非水性的媒介物。

13. 权利要求1的药物剂型, 其中分配器选自雾化器、气雾剂容器、管和瓶子。

14. 成膜局部药物剂型, 其中所述剂型包含含有液体媒介物的局部分配器, 所述液体媒介物包括唯一活性剂和成膜聚合物, 其中,

所述唯一活性剂是甲哌卡因、甲哌卡因的药学上可接受的盐或它们的混合物, 和
所述成膜聚合物的量足以使得使用分配器在皮肤上局部施用液体媒介物后形成阻挡膜。

15. 权利要求14的药物剂型, 其中局部施用后甲哌卡因继续递送至少两天。

16. 权利要求14的药物剂型, 其中局部施用后甲哌卡因继续递送至少三天。

17. 权利要求14的药物剂型, 其中局部施用后甲哌卡因继续递送至少七天。

18. 权利要求14的药物剂型, 其中成膜聚合物是生物学上惰性的、生物相容的聚合物。

19. 权利要求14的药物剂型, 其中成膜聚合物选自聚乙烯醇、纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯基丙烯、聚氨酯、乙烯-乙酸乙烯酯、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、和它们的共聚物。

20. 权利要求14的药物剂型, 其中成膜聚合物是至少一种聚乙烯醇。

21. 权利要求14的药物剂型, 其中成膜聚合物选自丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物和它们的组合。

22. 权利要求14的药物剂型, 其中液体媒介物包括选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和它们的组合中的醇。

23. 权利要求14的药物剂型, 其中液体媒介物包括水、丙酮、异丙醇、二氯甲烷、丁酮、无水乙醇、乙酸乙酯、三氯单氟甲烷和亚甲基二甲醚中的一种或多种。

24. 权利要求14的药物剂型,其中液体媒介物包括水。
25. 权利要求14的药物剂型,其中液体媒介物是非水性的媒介物。
26. 权利要求14的药物剂型,其中分配器选自雾化器、气雾剂容器、管和瓶子。
27. 甲哌卡因在制备局部药物组合物中的用途,所述局部药物组合物用于治疗该药物组合物局部施用部位远端的疼痛,其中制备该药物组合物包括在液体媒介物中组合:
唯一活性成分,其中所述唯一活性成分为甲哌卡因、甲哌卡因的药学上可接受的盐或它们的混合物,和
成膜聚合物;
其中所述成膜聚合物的量足以使得局部施用药物组合物后形成阻挡膜。
28. 权利要求27的用途,其中药物组合物配制成在局部施用后将甲哌卡因递送至局部施用部位至少两天。
29. 权利要求27的用途,其中药物组合物配制成在局部施用后将甲哌卡因递送至局部施用部位至少三天。
30. 权利要求27的用途,其中药物组合物配制成在局部施用后将甲哌卡因递送至局部施用部位至少七天。
31. 权利要求28的用途,其中成膜聚合物是生物学上惰性的、生物相容的聚合物。
32. 权利要求27的用途,其中成膜聚合物选自聚乙烯醇、纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯基丙烯、聚氨酯、乙烯-乙酸乙烯酯、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、和它们的共聚物。
33. 权利要求27的用途,其中液体媒介物包括选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和它们的组合中的醇。
34. 权利要求27的用途,其中液体媒介物包括水、丙酮、异丙醇、二氯甲烷、丁酮、无水乙醇、乙酸乙酯、三氯单氟甲烷和亚甲基二甲醚中的一种或多种。
35. 权利要求27的用途,其中液体媒介物包括水。
36. 权利要求27的用途,其中液体媒介物是非水性的媒介物。
37. 权利要求27的用途,其中药物组合物包装在分配器中,分配器选自雾化器、气雾剂容器、管和瓶子。

1-甲基-N-(2,6-二甲苯基)-2-哌啶甲酰胺的皮肤用药物组合 物及其使用方法

[0001] 本申请是同名发明名称的中国专利申请第201180027559.8号的分案申请,原案国际申请号为PCT/US2011/032381,国际申请日为2011年4月13日。

[0002] 本申请要求2010年4月13日提交的本申请人的美国临时专利申请号61/323,780的优先权,在此将其全部内容引入本文作参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及施用于皮肤的1-甲基-N-(2,6-二甲苯基)-2-哌啶甲酰胺或其药学上可接受的盐的治疗性药物组合物及其用途。

背景技术

[0004] 本发明涉及1-甲基-N-(2,6-二甲苯基)-2-哌啶甲酰胺(甲哌卡因)为了治疗甲哌卡因响应性的医学病症(诸如疼痛和神经病)而在皮肤上的应用。

[0005] 甲哌卡因

[0006] 甲哌卡因于二十世纪五十年代中期在瑞典合成,并在1957年作为可注射的局部麻醉药引入临床医学中。目前,可注射的甲哌卡因被指示为“用于通过局部浸润、周围神经传导阻滞技术和中枢神经技术(包括硬膜外阻滞和骶管阻滞)而产生局部或区域性麻醉和镇痛”。据本申请人所知,在现有技术中没有将甲哌卡因施用于皮肤来治疗疼痛的操作原型或治疗试验。

[0007] 为了在施用于皮肤以后提供镇痛,局部麻醉药必须能够到达表皮和真皮(皮肤神经末梢所在之处),到达那里以后,它必须能够阻滞感觉神经纤维中的异常或异位性冲动的产生和/或传播。前一种性质依赖于局部麻醉药的药代动力学性质,即,它穿透角质层(皮肤的最外层)的效率,和它在扩散进基础组织之前在深层皮肤中停留多久。后一种性质依赖于局部麻醉药的药理学活性,即,它结合和抑制特定离子通道的能力,所述离子通道是在感觉神经纤维中产生和/或传播异常或异位性冲动所必需的。

[0008] 尽管利多卡因在被施用于具有某些疼痛状态的患者的皮肤时已经表现出一些效力,这些结果不可推广至其它局部麻醉药。例如,局部麻醉药的皮肤穿透和向受体位点的渗透的一个重要指标是它的辛醇:水的分配系数。在一篇报道中,利多卡因的辛醇:水的分配系数是甲哌卡因的3.6倍(Ferrante FM, Pharmacology of local anesthetics, 第1330-1362页,见:Longnecker DE, Tinker JH, Morgan, Jr., GE(编), Principles and practice of anesthesiology, 1998(第2版), Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri)。在另一项研究中,利多卡因的辛醇:水的分配系数是甲哌卡因的2.6倍。类似地,关于质子化的和中性的药物各自在辛醇和水中的相对浓度之比,利多卡因是甲哌卡因的2.8倍(Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, Chafetz R, Martin D. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. Anesth Analg 1990;71:158-70)。所有前述观察结果支持了

当施用于皮肤时利多卡因的优良的皮肤和随后的神经组织穿透以及据称的甲哌卡因效力缺乏。Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (所有治疗和外科专业的医师、临床药理学家、临床研究专业人员和药剂师所使用的药理学教科书) 宣称, “甲哌卡因不是有效的局部麻醉药”。

[0009] 神经性疼痛

[0010] 疼痛最常见地按照时程、病因学或机制分类为急性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、突破性疼痛、伤害性疼痛、神经性疼痛、慢性疼痛或癌症相关的疼痛。

[0011] 国际疼痛研究协会 (International Association for the study of Pain, IASP) 将神经性疼痛定义为“由神经系统的原发病灶或功能障碍引起或造成的疼痛”。神经性疼痛可分类为周围神经性疼痛和中枢神经性疼痛 (中枢性疼痛)。具有神经病的患者可以使用许多术语来描述他们的疼痛性神经病感觉。假定的镇痛药的临床试验经常会评估: (i) 稳定性疼痛 (患者描述词经常包括“灼热”、“疼痛”、“刺痛”、“搏动”、“瘙痒”、“麻木”、“钉和针扎”、“牵拉”; (ii) 短暂性疼痛 (患者描述词经常包括“尖锐”、“急剧”、“射击”、“电击”; 和 (iii) 唤起性疼痛 (由临床医师评估, 或使用“机械”和“热”刺激自我报告)。(Watson和Babul, Neurology, 1998)。

[0012] 已经在多种疼痛性神经病、尤其是周围神经病中进行了药理学研究。在周围神经病中, 最常用于研究药理学应答的是疼痛性糖尿病性神经病、疱疹后神经痛、三叉神经痛和疼痛的HIV-相关的远端对称性神经病。

[0013] 据估测, 在美国有大约2000万个体具有糖尿病, 且其中约1/5遭受疼痛性糖尿病性神经病, 这是一种远端的、对称的、轴突感觉性的神经病, 通常最初涉及脚和腿, 随后涉及手。有限数目的治疗选项可用于治疗疼痛性糖尿病性神经病, 仅2种药物 (普瑞巴林和度洛西汀) 已经被食品和药品管理局 (FDA) 批准用于治疗该病症。即使对有效的和/或被批准的药物而言, 疼痛缓解经常是欠佳的, 极少数患者得到完全的应答。重要的是, 这些具有药理作用的药物可能具有讨厌的副作用, 这是在许多糖尿病患者中产生共病病状的一个重要问题。

[0014] 据本申请人所知, 不存在能够证实施用于皮肤的任何局部麻醉药治疗疼痛性糖尿病性神经病的效力的来自安慰剂对照的随机临床试验 (其在循证医学中被视作黄金标准) 的数据。

[0015] HIV感染和HIV药物治疗都伴有神经病的发展, 所述神经病经常表现为远端的、对称的、主要感觉性的多神经病 [Bailey等人, 1988; Corblath和MacArthur, 1988; Fuller等人, 1993]。诱发因素包括HIV的神经渗入和诸如去羟肌苷 (ddI) 或扎西他滨 (ddC) 等抗逆转录病毒药的毒性 [Fuller等人, 1991; Grafe和Wiley, 1989; Griffin等人, 1994; Paice等人, 2000; Penfold和Clark, 1992; Rizzuto等人, 1995; Simpson和Olney, 1992]。渐进性和疼痛性的HIV相关神经病显著地损害患者的生活质量, 并且它会通过产生行走困难来损害功能。疼痛性的HIV相关神经病也是抗逆转录病毒疗法的毒性, 因此它会限制患者维持包括这些救命化合物的抗病毒方案的能力。有文献记载, 疼痛性的HIV相关神经病可以导致患者拒绝采用抗逆转录病毒疗法, 这具有潜在地危及生命的后果。

[0016] 迄今为止, 在美国没有被批准用于疼痛性的HIV相关神经病的药物。已经评价了几种用于治疗疼痛性的HIV相关神经病的疗法。除了重组神经生长因子 [McArthur等人,

2000]、拉莫三嗪[Simpson等人,2000;Simpson等人,2003]和高剂量的外用辣椒辣素[Simpson等人,2006]以外,包括美西律、肽T、针灸和阿米替林在内的大多数治疗已经被证实对这种使人虚弱的病症没有显著益处[Kemper等人,1998;Kiebertz等人,1998;Schlay等人,1998;Simpson等人,1996]。

[0017] 据本申请人所知,没有能够证实任何表面施用的局部麻醉药用于治疗疼痛性的HIV相关神经病的效力的来自安慰剂对照的随机临床试验(其在循证医学中被视作黄金标准)的数据。实际上,在外用利多卡因的仅安慰剂对照的随机临床试验中,与安慰剂相比没有显著的效力差异[Estanislao等人,J Acquir Immune Defic Syndr.2004Dec 15;37:1584-6.]。

[0018] 带状疱疹(也称作水痘带状疱疹)是一种病毒感染,其病理学特征在于急性炎症。在少数具有疼痛的、但是自身限制性的带状疱疹(也称作水痘带状疱疹)病症的患者中,所述疼痛在急性损害愈合后仍然持续,并发展成慢性疼痛状态(Watson等人,1991;Watson,1989;Watson等人,1988)。该疼痛称作疱疹后神经痛(PHN)。PHN的疼痛是不间断的,且特征在于灼热、疼痛或瘙痒和重叠的刀刺般疼痛。

[0019] 在美国,有4种药物被批准用于控制疱疹后神经痛:(i)外用利多卡因贴剂(Lidoderm™)、(ii)口服加巴喷丁(Neurontin™)、(iii)口服普瑞巴林(Lyrica™)和高剂量外用辣椒辣素贴剂(Qutenza™)。包括阿片样药物OxyContin™(Watson和Babul,1998)、三环抗抑郁药(Max,1995;Sindrup,1999)和曲马多(Boureau等人,2003)在内的许多药物已经表现出在疱疹后神经痛中的效力,并被“超药品说明书用药”。

[0020] 在疱疹后神经痛中的研究中已经评价了外用利多卡因的效力。除了不大的效力以外,这样的研究遇到了严重的设计缺陷,包括非常短的治疗和评价持续时间以及患者群体的富集(Rowbotham等人Pain,1996;Galer等人,Pain,1999;Galer等人,Clin J Pain,2002)。Meier等人(Pain,2003)使用随机的、安慰剂对照的、双路、交叉研究,在58位具有疼痛性周围神经病的患者(大约55%的患者具有疱疹后神经痛)中评价了外用利多卡因的效力。平均而言,必须治疗4.4位患者才能有1位患者从进行性疼痛中获得 $\geq 50\%$ 的缓解,必须治疗8.4位患者才能有1位患者从痛觉超敏中获得 $\geq 50\%$ 的缓解。

[0021] 英国国立卫生和临床显效研究所(UK National Institute of Health and Clinical Excellence,NICE)对神经性疼痛的临床指南(2010年3月)宣称,“缺乏外用利多卡因用于治疗神经性疼痛的效力的证据”,外用利多卡因应当被视作神经性疼痛的“第三线”治疗(<http://guidance.nice.org.uk/CG9>)。

[0022] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛的高效力方法。

[0023] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗其它周围神经病和周围神经性疼痛的方法。

[0024] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗非周围来源的其它神经性疼痛的方法。

[0025] 据本申请人所知,除了可能的皮肤渗透施用以外,在现有技术中,(i)在现有技术中,(i)不推荐将甲哌卡因施用于皮肤来控制神经病或神经性疼痛;(ii)没有关于将甲哌卡因施用于皮肤来控制神经病或神经性疼痛的公开资料;(iii)没有将外用甲哌卡因施用于皮肤以治疗神经病或神经性疼痛的工作实例;(iv)没有经批准的用于施用于皮肤来控制神

经病或神经性疼痛的甲哌卡因产品；和(v)没有处于开发中、处于管理部门评审中或在任何主要市场上销售的、用于施用于皮肤来治疗神经病或神经性疼痛的甲哌卡因产品。

[0026] 在治疗具有周围神经性疼痛和慢性疼痛的患者的周围源性神经病、机械和热痛觉超敏、痛觉过敏和进行性疼痛中的一项挑战，涉及在疼痛起始、疼痛传播和疼痛维持的周围部位处达到足够的且持续的药物浓度。就透过皮肤施用药物而言，这是特别有问题的。在疼痛起始、疼痛传播和疼痛维持的周围部位处达到足够的且持续的药物浓度的另一个挑战是，如此高的浓度具有产生全身毒性(例如，心脏和CNS毒性)的可能性。

[0027] 与关于据说的外用甲哌卡因无效的确定观点相反，本申请人持下述观点：本发明的外用甲哌卡因也是有益的，因为不同于利多卡因和许多其它的麻醉药，甲哌卡因具有固有的血管收缩作用，因此会降低从周围疼痛部位清除(掉)药物的速率。这允许甲哌卡因在疼痛起始、疼痛传播和疼痛维持的周围部位处提供足够的且持续的药物浓度，并具有减少的全身毒性(例如，心脏和CNS毒性)的风险。

[0028] 周围神经性疼痛的现有外用治疗完全依赖于局部或周围作用、靶向周围的“应激性的”伤害感受器。在文献中没有提及将局部麻醉药施用于皮肤以靶向非周围(例如，深部组织、内脏、脊髓、脑)的疼痛源。实际上，已经认为将药物施用于皮肤来治疗神经性疼痛在某种程度上是有利的，因为它们会将它们的治疗效果局限于皮肤和周围疼痛源(Endo Pharmaceuticals Citizen's Petition to the U.S.FDA, 2006年12月18日, Petition No. 2006P-0522)。

[0029] 因此，需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗周围神经病和周围神经性疼痛的方法，所述方法靶向周围和中枢疼痛机制。

[0030] 因此，需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗非周围性神经病(例如，中枢性疼痛)的方法，所述方法靶向非周围性疼痛源(例如，在脊髓和脑中)。

[0031] 局部施用利多卡因在许多具有周围神经病和周围神经性疼痛的患者中的无效和效力欠佳，为通过调节神经性疼痛的脊椎机制和刺突上(中枢)机制来提高用于治疗周围神经病的局部麻醉药的总效力提供了药理学基础。在已经大量丧失周围神经纤维的具有周围神经病和周围神经性疼痛的患者中、和在不具有机械和触觉性痛觉超敏的患者中，这样的中枢机制可能是特别重要的。

[0032] 本发明的某些方面涉及外用(局部的)透皮甲哌卡因药物组合物和具有稳健效力的用于治疗疼痛性神经病的方法，所述方法靶向甲哌卡因响应性的异常周围和中枢神经性疼痛机制。

[0033] 本发明的其它方面涉及外用透皮甲哌卡因药物组合物和用于治疗疼痛性神经病的方法，所述方法靶向甲哌卡因响应性的异常周围和中枢神经性疼痛机制，且没有显著的不希望的毒性。

[0034] 先前的包括将剂型施用于皮肤的周围神经性疼痛的治疗都以在皮肤中的局部作用为前提。本申请人主张，这样的局部靶向可能部分地成为外用利多卡因贴剂具有欠佳效力的原因。用于施用于皮肤的剂型需要靶向周围伤害感受器致敏以及其它此前没有考虑的神经性疼痛机制，包括：(i) 初级传入的膜兴奋性增强；(ii) 增强的突触传递；(iii) 中枢去抑制；(iv) 降低的易化活性(降低的易化)；和(v) 中枢重构。结果，且不受理论的约束，在有些实施方案中，本申请人的药物组合物和方法靶向对“局部”麻醉药有响应的疼痛起始、

传播、维持和合并的周围、全身性和中枢机制。

[0035] 慢性疼痛

[0036] 非神经性慢性疼痛(或慢性非神经性疼痛,通常称为“慢性疼痛”,与此相比,慢性神经性疼痛通常称为“神经性疼痛”)是影响大量患者的一个甚至更大的健康问题,其导致人身痛苦、降低的生产力和大量的卫生保健费用。慢性疼痛包括背痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性疼痛、非炎性疼痛、肌筋膜痛、纤维肌痛、癌症疼痛、内脏痛、躯体痛、骨盆痛、肌肉骨骼痛和特发性疼痛。

[0037] 神经性疼痛和非神经性疼痛之间存在差异。神经性疼痛被定义为,在损伤神经以后或由神经功能障碍引起的疼痛。相比而言,慢性疼痛可以由多种传染性的、遗传性的、生理学的、病理学的、机械的和炎性的因素造成,且它涉及许多解剖学位置和组织类型。在许多慢性疼痛病例中,慢性疼痛的病因学是不明的。神经性疼痛和非神经性疼痛之间的差别部分地反映了治疗应答的独特机制和模式。

[0038] 慢性非神经性疼痛状态也与脊椎和刺突上的变化有关,该变化可以启动、维持、传播和合并疼痛。例如,慢性背痛患者表现出比对照受试者更小的大脑新皮层的灰质体积。减少数量相当于正常老化10-20年所丧失的灰质体积。

[0039] 骨关节炎(OA)是一种涉及滑膜关节的退行性疾病,其特征在于:软骨的局灶损失、在关节边界处的肥大反应和在软骨成骨中的硬化,据估测,该疾病在美国影响4000万人。它已经被视作局限于来自受累关节的伤害感受的疼痛,且已经使用药理学干预来使受累关节中的局部治疗剂浓度最大化,同时使全身浓度最小化,以便提供具有降低的毒性的效力。但是,该方案没有利用骨关节炎的疼痛症状的非局部或中枢表现。

[0040] 因此,需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗慢性疼痛(包括背痛、骨关节炎和纤维肌痛)的方法。

[0041] 因此,需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗背痛和骨关节炎的方法,所述方法靶向周围和中枢疼痛机制。

[0042] 需要施用于皮肤的甲哌卡因药物组合物和用于治疗慢性疼痛的方法,所述方法靶向甲哌卡因响应性的异常周围和中枢神经性疼痛机制,且没有显著的不希望的毒性。

[0043] 在慢性疼痛的情况下,本申请人主张,在有些实施方案中,局部麻醉药的周围作用在调节伤害感受中不起作用或起可忽略的作用,且最多仅占疼痛过程的靶标之一。其它重要的机制包括:增强的突触传递、中枢去抑制、降低的易化活性(降低的易化)和中枢重构。结果,且不受理论的约束,在有些实施方案中,本申请人的药物组合物和靶向疼痛起始、传播、维持和合并的全身性和中枢机制的方法对于有效缓解疼痛而言是重要的。

[0044] 据本申请人所知,除了可能的皮肤渗透施用以外,在现有技术中,(i)不推荐将甲哌卡因施用于皮肤来控制慢性疼痛;(ii)没有关于将甲哌卡因施用于皮肤以控制慢性疼痛的公开资料;(iii)没有施用于皮肤来控制慢性疼痛的第三方工作原型或经批准的甲哌卡因产品;和(iv)没有处于开发中、处于管理部门评审中或在任何重要市场上销售的、施用于皮肤来治疗慢性疼痛的甲哌卡因产品。

[0045] 需要用于治疗疼痛的新的外用透皮疗法,所述疗法提供稳健的效力、提高的安全性和耐受性,并通过新的且与现有疗法不同的机制起作用。

[0046] 需要其它外用透皮疼痛疗法,所述疗法通过脊椎机制和刺突上机制起作用。

[0047] 神经病、神经性疼痛和慢性疼痛有时可能需要数周、数月、数年、甚至数十年的治疗。因此,长期治疗的安全性是最重要的。因为局部麻醉药有时施用于这样的部位:此处的周围神经可能在损伤(例如,在暴露于化学损伤、机械损伤或神经变性疾病以后)后正在生长或再生,它们对生长中的神经元的影响具有临床重要性。类似地,包括局部麻醉药在内的药物对损伤(例如,在暴露于化学损伤、机械损伤或神经变性疾病以后)后正在生长或再生的神经的影响具有临床重要性,特别是在手术后和创伤后的疼痛中(其中神经纤维正在再生和产生新芽)。Radwan等人(Anesth Analg 2002;94:319-24)已经评价了局部麻醉药利多卡因、布比卡因、甲哌卡因和罗哌卡因在生长中的神经元中产生形态学变化的影响,并证实,甲哌卡因在生长锥塌缩试验中的IC₅₀是最高的,而利多卡因最低,这证实了利多卡因对发育中或再生中的原代培养的神经元存在更大的潜在的神经毒性作用。这些数据证实了以往的组织病理学模型、电生理学模型、行为学模型和神经元细胞模型,其中利多卡因具有比布比卡因更大的神经毒性潜在性(Baiton等人,Anesthesiology 1994;81:657-67;Kanai等人,Anesth Analg 1998;86:569-73;Lambert等人,Anesthesiology 1994;80:1082-93)。另外,在以往的组织病理学研究中,Kanai等人(Anesth Analg 2000;91:944-48)证实,80mM (2.17%)的利多卡因会在大鼠坐骨神经中诱发神经元损伤。

[0048] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疼痛的方法,它们具有最佳的安全性。

[0049] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗急性疼痛、神经病、神经性疼痛和慢性疼痛的方法,它们具有比利多卡因减少的神经毒性潜在性。

[0050] 本发明涉及施用于皮肤的甲哌卡因药物组合物和用于治疗疼痛的方法。本发明还涉及向皮肤的外用透皮施用,以提供治疗上有效的甲哌卡因浓度来靶向异常的中枢和/或周围疼痛机制。本发明另外涉及向皮肤的外用透皮施用,以提供治疗上有效的甲哌卡因浓度来靶向异常的中枢和/或周围疼痛机制。

[0051] 考虑到前述内容,立即会明白,迫切需要改进外用甲哌卡因的递送以实现它的治疗效果。需要提供一种包含外用甲哌卡因的新的治疗组合物,需要提供一种包含外用甲哌卡因的新的剂型,且需要提供一种将甲哌卡因施用给需要甲哌卡因或局部麻醉药治疗的患者的新的方法。本发明提供了一种外用的、相对容易的甲哌卡因施用模式和方式。

发明内容

[0052] 申请人现在已经令人惊讶地发现,甲哌卡因向皮肤的局部(表面)施用可以提供跨皮肤屏障的稳健的穿透。

[0053] 申请人现在还已经令人惊讶地发现,甲哌卡因向皮肤的局部(表面)施用可以在神经性疼痛和非神经性疼痛状态中提供稳健的镇痛作用。

[0054] 本发明涉及为了治疗效果而施用于皮肤(有时称作“外用的”、“表面施用”、“透皮的”、“透皮施用”,它们各自具有与“施用于皮肤”相同的含义,为了任何局部的和/或全身的作用)的甲哌卡因药物组合物及其使用方法。

[0055] 本申请人进行的初步试验证实了外用甲哌卡因在经过验证的周围神经性疼痛模型中的令人惊讶的镇痛。但是,所述镇痛作用是短暂的和高度可变的。申请人已经令人惊讶地发现,可以有利地制备甲哌卡因的剂型,以在施用于皮肤后,提供稳健的、持久的且一致

的镇痛。

[0056] 在有些实施方案中,本发明涉及,与局部施用利多卡因后相比,以更高的通量率将外用甲哌卡因施用于皮肤,以实现同等的或更优越的效力。

[0057] 在有些实施方案中,本发明涉及,与局部施用利多卡因后相比,以更短的延迟时间将外用甲哌卡因施用于皮肤,以实现同等的或更优越的效力。

[0058] 在有些实施方案中,本发明涉及,与局部施用利多卡因后相比,以更大的皮肤保留率将外用甲哌卡因施用于皮肤,以实现同等的或更优越的效力。

[0059] 在有些实施方案中,本发明涉及向皮肤的局部(表面)给药,这会在周围疼痛部位(施用部位)处提供治疗上有效的甲哌卡因浓度。

[0060] 在有些实施方案中,本发明涉及向皮肤的局部(表面)给药,这会在周围神经功能障碍部位处提供治疗上有效的甲哌卡因浓度。

[0061] 在有些实施方案中,本发明涉及向皮肤的局部(表面)给药,这会在全身疼痛和疼痛调节部位处提供治疗上有效的甲哌卡因浓度。

[0062] 在有些实施方案中,本发明涉及向皮肤的局部(表面)给药,这会在全身神经功能障碍部位处提供治疗上有效的甲哌卡因浓度。

[0063] 在有些实施方案中,本发明涉及向皮肤的局部(表面)给药,这会在周围和全身的疼痛和疼痛调节部位处提供治疗上有效的甲哌卡因浓度。

[0064] 在有些实施方案中,本发明涉及向皮肤的局部(表面)给药,这会在周围和全身的神经功能障碍部位处提供治疗上有效的甲哌卡因浓度。

[0065] 在有些实施方案中,本发明涉及向皮肤的局部(表面)给药,其提供治疗上有效的甲哌卡因浓度,以靶向异常的周围疼痛机制。

[0066] 在有些实施方案中,本发明涉及向皮肤的局部(表面)给药,其提供治疗上有效的甲哌卡因浓度,以靶向异常的周围和中枢疼痛机制。

[0067] 在有些实施方案中,本发明涉及向皮肤的局部(表面)给药,其提供治疗上有效的甲哌卡因浓度,以靶向异常的周围和中枢疼痛机制,且没有显著的局部或全身毒性。

[0068] 在有些实施方案中,本发明涉及大幅提高疼痛控制的效率和质量的方法。

[0069] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供施用于皮肤的外用甲哌卡因制剂,所述制剂提供疼痛缓解最多约1、2、4、6、8、12、16、18或24小时。

[0070] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供施用于皮肤的外用甲哌卡因制剂,所述制剂提供疼痛缓解最多约36、48或72小时。

[0071] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供施用于皮肤的外用甲哌卡因制剂,所述制剂提供疼痛缓解最多约1、2、3或4周。

[0072] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供一种外用甲哌卡因制剂,所述制剂提供持久的疗效持续时间。在本发明的有些实施方案中,单次局部给药提供疼痛缓解最多约1、2、4、6、8、12、18或24小时。在其它实施方案中,单次局部给药提供疼痛缓解最多约2、3、4、7、14、21、28天或30天。

[0073] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供一种外用甲哌卡因制剂,所述制剂提供治疗效果的早发和持久时间。

[0074] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供一种外用甲哌卡因制剂,所述制剂适合

大约每4、6、8、12、18、24、48或72小时施用1次。

[0075] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供一种外用甲哌卡因制剂,所述制剂适合大约每1、2、3或4周施用1次。

[0076] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用甲哌卡因制剂,所述制剂施用于皮肤持续最多约4、6、8、12、18、24、48或72小时。

[0077] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用甲哌卡因制剂,所述制剂施用于皮肤持续最多约1、2、3或4周。

[0078] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用甲哌卡因制剂作为贴剂。

[0079] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用甲哌卡因制剂作为外用贴剂。

[0080] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用甲哌卡因制剂作为透皮贴剂。

[0081] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用甲哌卡因制剂作为贴剂,所述贴剂会通过局部透皮递送来提供治疗效果。

[0082] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用甲哌卡因制剂作为具有局部和全身作用的贴剂。

[0083] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供贴剂形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂,其中所述甲哌卡因分散在基质内。

[0084] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供贴剂形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂,其中所述甲哌卡因分散在粘合剂内。

[0085] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供贴剂形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂,其中所述甲哌卡因被包含在贮库内。

[0086] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供用于治疗疼痛的方法和施用于皮肤的甲哌卡因制剂,所述施用是在疼痛部位处。

[0087] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供用于治疗疼痛的方法和施用于皮肤的甲哌卡因制剂,所述施用是在疼痛部位近端。

[0088] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供用于治疗疼痛的方法和施用于皮肤的甲哌卡因制剂,所述施用是在疼痛部位远端。

[0089] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供一种外用甲哌卡因制剂,所述制剂在周围神经系统功能障碍或损伤部位处具有治疗效果。

[0090] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用甲哌卡因制剂,所述制剂在中枢神经系统功能障碍或损伤部位处具有治疗效果。

[0091] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用甲哌卡因制剂,所述制剂在疼痛累积、疼痛扩散、疼痛汇集和下降的疼痛易化部位处具有治疗效果。

[0092] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供具有周围和全身作用的外用甲哌卡因制剂。

[0093] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用的或透皮的甲哌卡因制剂,所述制剂在周围神经系统中具有治疗效果。

[0094] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用的或透皮的甲哌卡因制剂,所述制剂在中枢神经系统中具有治疗效果。

[0095] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用的或透皮的甲哌卡因制剂作为贴

剂,所述贴剂在周围和中枢神经系统中具有治疗效果。

[0096] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用的或透皮的甲哌卡因制剂作为外用贴剂,所述外用贴剂在周围神经系统功能障碍或损伤部位处具有治疗效果。

[0097] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供外用的或透皮的甲哌卡因制剂作为透皮贴剂,所述透皮贴剂在中枢神经系统功能障碍或损伤部位处具有治疗效果。

[0098] 在有些实施方案中,本发明的剂量提供持久的治疗效果,尽管具有低的或不可检测的甲哌卡因浓度。

[0099] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供用于治疗急性疼痛、神经病、神经性疼痛和慢性疼痛的方法和施用于皮肤的甲哌卡因制剂。

[0100] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供用于治疗疼痛的方法和施用于皮肤的甲哌卡因制剂,其靶向中枢神经系统疼痛机制和征状起始、传播、累积、维持和合并。

[0101] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供用于治疗疼痛的方法和施用于皮肤的甲哌卡因制剂,其靶向周围和中枢神经系统神经病机制。

[0102] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供用于缓解疼痛的方法和施用于皮肤的甲哌卡因制剂,其靶向本申请人表征的周围和中枢的“nocistatic”控制。

[0103] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供用于缓解疼痛的方法和施用于皮肤的甲哌卡因制剂,其中重新调节痛觉的“选点”。

[0104] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供用于治疗疼痛的方法和施用于皮肤的甲哌卡因制剂,所述制剂和方法不具有:(i)大量药物蓄积的倾向,(ii)心脏毒性的倾向,(iii)CNS毒性的倾向,或(iv)临床上显著的心律失常的倾向。

[0105] 一些或所有上述目的和其它目的由本发明的实施方案实现,所述实施方案部分地涉及为了局部作用而施用于皮肤的甲哌卡因剂型。

[0106] 一些或所有上述目的和其它目的由本发明的实施方案实现,所述实施方案部分地涉及为了全身作用而施用于皮肤的甲哌卡因剂型。

[0107] 一些或所有上述目的和其它目的由本发明的实施方案实现,所述实施方案部分地涉及为了局部和全身作用而施用于皮肤的甲哌卡因剂型。

[0108] 在一些优选的实施方案中,本发明涉及一种施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的外消旋或对映异构体形式的甲哌卡因或甲哌卡因的药学上可接受的盐或其混合物,所述药物组合物用于治疗神经病、急性疼痛、周围神经性疼痛、中枢神经性疼痛、慢性疼痛、特发性疼痛,无论机制、解剖学位置和病原学。

[0109] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供用于治疗疼痛的方法和施用于皮肤的甲哌卡因制剂,所述制剂和方法不具有下述倾向:(i)大幅峰谷波动、(ii)周围毒性、或(iii)全身毒性。

[0110] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供贴剂形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂,其中所述甲哌卡因被包含在贮库内,所述贮库具有在所述贴剂的靠近皮肤一侧的膜层。

[0111] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供贴剂形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂,其中所述甲哌卡因被包含在贮库内,所述贮库具有在所述贴剂的靠近皮肤一侧的膜层,所述膜层基本上可透过甲哌卡因。

[0112] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供贴剂形式的施用于皮肤的甲哌卡因制

剂,其中所述甲哌卡因被包含在贮库内,所述贮库具有在所述贴剂的靠近皮肤一侧的膜层,所述膜层基本上可透过甲哌卡因,所述膜层提供甲哌卡因的控释。

[0113] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供硬膏剂形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂。

[0114] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供凝胶或乳胶(emulgel)形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂。

[0115] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供乳膏剂形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂。

[0116] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供软膏剂形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂。

[0117] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供脂质体形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂。

[0118] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供溶液形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂。

[0119] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供泡沫形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂。

[0120] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供混悬液形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂。

[0121] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供洗剂形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂。

[0122] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供水凝胶基质形式的施用于皮肤的甲哌卡因制剂。

[0123] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供用于雾化递送的施用于皮肤的甲哌卡因制剂。

[0124] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供施用于皮肤的甲哌卡因制剂,其中所述甲哌卡因是在可喷射的药物剂型中。

[0125] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供施用于皮肤的甲哌卡因制剂,其中所述甲哌卡因是在可喷射的药物剂型中,所述药物剂型能够在表面给药后形成薄膜屏障。

[0126] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供施用于皮肤的甲哌卡因制剂,其中所述甲哌卡因是在可喷射的药物剂型中,所述药物剂型能够在局部给药后形成薄膜屏障。

[0127] 本发明某些实施方案的一个目的是,提供施用于皮肤的甲哌卡因制剂,其中所述甲哌卡因是在可喷射的药物剂型中,所述药物剂型能够在局部给药后形成薄膜,所述膜是基本上可水洗的、部分可水洗的或对用水除去具有抵抗力。

[0128] 一些或所有上述目的和其它目的由本发明的实施方案实现,所述实施方案部分地涉及施用于皮肤的甲哌卡因剂型。

[0129] 本发明还涉及本文公开的剂型的试剂盒。

[0130] 在其它方面,本发明的剂型包括在贮库中的甲哌卡因,所述贮库包含一种或多种聚合物基质和任选的一种或多种用于甲哌卡因的渗透促进剂。

[0131] 在本发明的一些优选实施方案中,施用于皮肤的甲哌卡因的半固体(例如,凝胶、

乳膏剂、洗剂、软膏剂等)和贴剂(例如,药物在粘合剂中)的药物剂型具有约5至约9、或约5.5至约8.5、或约5.8至约8.5、或约6至约8.5、或约6.2至约8.5的pH。

[0132] 在本发明的一些更优选的实施方案中,施用于皮肤的甲哌卡因的半固体(例如,凝胶、乳膏剂、洗剂、软膏剂等)和贴剂(例如,药物在粘合剂中)的药物剂型具有约6.3至约8.3、或约6.5至约8.2、或约6.5至约8.0的pH。

[0133] 在本发明的一些特别优选的实施方案中,施用于皮肤的甲哌卡因的半固体(例如,凝胶、乳膏剂、洗剂、软膏剂等)和贴剂(例如,药物在粘合剂中)的药物剂型具有约6.6至约8、或约6.7至约7.8、或约6.8至约7.5、或约6.8至约7.2、或约7至约7.5的pH。

[0134] 在一些优选的实施方案中,通过施用封闭性或非封闭性材料(其应用在贴剂或凝胶剂型的上面)可辅助甲哌卡因从外用剂型的递送,所述封闭性材料具有或没有粘合剂。

[0135] 在一些优选的实施方案中,所述甲哌卡因剂型是贴剂。所述贴剂可以具有任意形状,例如圆形、正方形或矩形。

[0136] 在一些优选的实施方案中,通过在贴剂剂型上施加粘合材料(绷带、贴剂等),可以辅助甲哌卡因从贴剂剂型的递送。

[0137] 在一些优选的实施方案中,通过包含一部分贴剂剂型层,可以辅助甲哌卡因从贴剂剂型的递送,所述层具有比贴剂的其余部分更大或远远更大的皮肤附着力。在一些优选的实施方案中,所述具有更大或远远更大的皮肤附着力的贴剂剂型部分是沿着所述贴剂的一部分或全部的边界或周边。在一些优选的实施方案中,所述具有更大或远远更大的皮肤附着力的贴剂剂型部分不含或基本上不含甲哌卡因。在一些其它的优选实施方案中,所述具有更大或远远更大的皮肤附着力的贴剂剂型部分含有一些甲哌卡因、大量甲哌卡因或与其余皮肤暴露区大约等量的甲哌卡因,但是具有比贴剂的其余部分更大的皮肤附着力。

[0138] 在一些优选的实施方案中,在所述剂型中包含具有更大或远远更大的皮肤附着力的部分,能够提供:(i)在静止时提高的贴剂保留;(ii)在体育活动时提高的贴剂保留;(iii)在锻炼和流汗时提高的贴剂保留;(iv)在短暂地或持久地暴露于水以后提高的贴剂保留;和/或(v)在睡眠期间提高的贴剂保留。在一些优选的实施方案中,皮肤保留失败率(即,所述剂型没能完全或大部分保留在皮肤上)比LidodermTM贴剂低至少10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%或400%。在一些优选的实施方案中,皮肤保留失败率(即,所述剂型没能完全或大部分保留在皮肤上)比不含具有更大或远远更大的皮肤附着力部分的相同贴剂低至少10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%或400%。

[0139] 在一些优选的实施方案中,在所述剂型中包含具有更大或远远更大的皮肤附着力的部分,能够提供:(i)提高的皮肤水合;(ii)提高的皮肤渗透性;(iii)提高的全身血液水平(AUC);(iv)提高的皮肤组织水平;(v)更快速的作用开始;(vi)更短的到达C_{max}的时间;(vii)更高的C_{max};和/或(viii)更高的效力。在一些优选的实施方案中,所述提高比LidodermTM贴剂高至少10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%或300%。在一些优选的实施方案中,所述提高比不含具有更大或远远更大的皮肤附着力部分的相同贴剂高至少10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%或300%。

[0140] 在一些优选的实施方案中,具有比贴剂其余部分更大或远远更大的皮肤附着力的贴剂剂型的表面积是接触皮肤的贴剂的总表面积的小于约1%、或小于约2%、或小于约3%、或小于约4%、或小于约5%、或小于约6%、或小于约7%、或小于约8%、或小于约9%、或小于约10%、或小于约12%、或小于约15%、或小于约17%、或小于约20%、或小于约25%、或小于约35%。

[0141] 在另一个方面,本发明的剂型包含在贮库中的甲哌卡因,所述贮库包含水性凝胶、甲哌卡因渗透促进剂和胶凝剂。

[0142] 在另一个实施方案中,本发明的剂型包含在贮库或基质中的甲哌卡因,且另外包含甲哌卡因释放控释装置;在将所述剂型安装给人患者最多约6小时的时间以后,所述甲哌卡因释放控释装置会释放出甲哌卡因。在其它实施方案中,所述剂型安装最多约8、12、18或24小时或最多约1、2、3、7、14、21或30天的时间。

[0143] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种包含治疗有效量的甲哌卡因的外用药物组合物;所述剂型提供比基于一般血浆浓度所预期的更久的治疗效果。在本发明的一些优选实施方案中,所述剂型提供持久的治疗效果,尽管有短暂的、低的或可忽略的一般血浆浓度。

[0144] 在本发明的一些优选实施方案中,所述剂型提供持续最多约0.1天、0.2天、0.3天、0.5天、1天、2天、或约3天、或约7天、或约14天、或约21天、或约30天的治疗效果,尽管作为向皮肤的单次施用来给药。

[0145] 在本发明的一些优选实施方案中,所述剂型提供的持续治疗效果是作为外消旋或对映异构体形式的碱或药学上可接受的盐或其混合物施用的甲哌卡因的终末消除半衰期的大约最多800倍。在其它实施方案中,所述施用于皮肤的剂型提供的治疗效果是甲哌卡因的终末消除半衰期的最多约2、或约4、或约6、或约8、或约10、或约12、或约15、或约18、或约20、或约24、或约30、或约40、或约50、或约80、或约100、或约120、或约160、或约200、或约300、或约400、或约600、或约700或最多约800倍。

[0146] 在本发明的一些优选实施方案中,所述剂型提供的持续治疗效果是皮肤施用时间的最多约1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、15、20、25、30、40或60倍。在本发明的一些优选实施方案中,在单次施用于皮肤持续最多24小时后,所述剂型提供最多2、3、4、7、14、21或30天的持续治疗效果。在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的外消旋或对映异构形式的甲哌卡因或甲哌卡因的药学上可接受的盐或其混合物。

[0147] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型在单次施用于皮肤后提供最多约720小时的治疗效果。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供。在其它优选的实施方案中,在单次施用于皮肤后,所述剂型提供最多约504小时、或最多约336小时、或最多约168小时、或最多约140小时、或最多约120小时、或最多约96小时、或最多约72小时、或最多约48小时、或最多约24小时、或最多约18小时、或最多约12小时、或最多约8小时、或最多约6小时、或最多约4小时的治疗效果。

[0148] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;在单次短期施用于皮肤后,所述剂型提供最多约720小时的长效治疗效果;所述短期施用持续不超过治疗效果持续时间的约80%。在其它优选的实施方案中,所述短

期施用持续不超过治疗效果持续时间的约75%、或约60%、或约50%、或约40%、或约30%、或约25%、或约20%、或约15%、或约10%、或约7.5%、或约5%、或约2.5%、或约1%。

[0149] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型适合给人患者施用最多约168小时。在其它优选的实施方案中,所述剂型适合施用于皮肤最多约144小时、或最多约120小时、或最多约96小时、或最多约72小时、或最多约48小时、或最多约24小时、或最多约18小时、或最多约12小时、或最多约8小时、或最多约6小时、或最多约4小时。

[0150] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供的平均通量比来自Lidoderm™贴剂的平均通量大至少10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、400%、450%、500%、600%、700%、800%、900%或1000%。

[0151] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供的平均吸收延迟时间比来自Lidoderm™贴剂的平均吸收延迟时间短至少10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、400%、450%或500%。

[0152] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供的皮肤保留量比来自Lidoderm™贴剂的皮肤保留量高至少10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、400%、450%或500%。

[0153] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供的从所述贴剂释放的药物百分比比从Lidoderm™贴剂释放的量至少10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、400%、450%或500%。

[0154] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供的每 cm^2 贴剂的药物载荷百分比比每 cm^2 Lidoderm™贴剂的载荷百分比小至少10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、400%、450%、500%、600%、700%、800%、900%或1000%;所述剂型提供与Lidoderm™贴剂同等的治疗效果。

[0155] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供的从所述贴剂释放的量的变动系数(测量为:要施用的贴剂中的量减去在给药间隔结束时在所述贴剂中剩余的量,表示为百分比)比Lidoderm™贴剂小至少10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、400%、450%或500%。

[0156] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供下述平均甲哌卡因通量:不小于约 $0.09\text{mg}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 、或不小于约 $0.08\text{mg}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 、或不小于约 $0.07\text{mg}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 、或不小于约 $0.06\text{mg}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 、或不小于约 $0.05\text{mg}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 、或不小于约 $0.04\text{mg}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 、或不小于约 $0.03\text{mg}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 、或不小于约 $0.02\text{mg}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 、或不小于约 $0.01\text{mg}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 、或不小于约 $0.009\text{mg}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 、或不小于约 $0.008\text{mg}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 、或不小于约 $0.007\text{mg}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 、或不小于约 $0.006\text{mg}/\text{cm}^2/\text{小时}$ 、

或不少于约0.005mg/cm²/小时、或不少于约0.004mg/cm²/小时、或不少于约0.003mg/cm²/小时、或不少于约0.002mg/cm²/小时。

[0157] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供下述的平均甲哌卡因通量:不少于约5mg/cm²/小时、或不少于约4mg/cm²/小时、或不少于约3.5mg/cm²/小时、或不少于约3mg/cm²/小时、或不少于约2.75mg/cm²/小时、或不少于约2.5mg/cm²/小时、或不少于约2.25mg/cm²/小时、或不少于约2mg/cm²/小时、或不少于约1.75mg/cm²/小时、或不少于约1.5mg/cm²/小时、或不少于约1.4mg/cm²/小时、或不少于约1.3mg/cm²/小时、或不少于约1.2mg/cm²/小时、或不少于约1.1mg/cm²/小时、或不少于约1mg/cm²/小时、或不少于约0.9mg/cm²/小时、或不少于约0.8mg/cm²/小时、或不少于约0.7mg/cm²/小时、或不少于约0.6mg/cm²/小时、或不少于约0.55mg/cm²/小时、或不少于约0.5mg/cm²/小时、或不少于约0.45mg/cm²/小时、或不少于约0.4mg/cm²/小时、或不少于约0.35mg/cm²/小时、或不少于约0.3mg/cm²/小时、或不少于约0.25mg/cm²/小时、或不少于约0.2mg/cm²/小时、或不少于约0.18mg/cm²/小时、或不少于约0.17mg/cm²/小时、或不少于约0.15mg/cm²/小时、或不少于约0.14mg/cm²/小时、或不少于约0.13mg/cm²/小时、或不少于约0.12mg/cm²/小时、或不少于约0.11mg/cm²/小时、或不少于约0.1mg/cm²/小时。

[0158] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供小于约1.7小时、或小于约1.6小时、或小于约1.5小时的平均吸收或渗透延迟时间。

[0159] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供小于约1.4小时、或小于约1.4小时、或小于约1.2小时、或小于约1.1小时、或小于约1小时、或小于约0.9小时、或小于约0.8小时、或小于约0.7小时、或小于约0.6小时、或小于约0.5小时、或小于约0.4小时、或小于约0.35小时、或小于约0.3小时、或小于约0.25小时、或小于约0.2小时的平均吸收或渗透延迟时间。

[0160] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供大于约4%、或大于约5%、或大于约6%、或大于约7%、或大于约8%的来自所述贴剂的平均甲哌卡因释放(测量为:在施用前在所述贴剂中的量减去在给药间隔结束时在所述贴剂中剩余的量,将所得差再除以施用前贴剂中的量,表示为百分比)。

[0161] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供大于约4%、或大于约5%、或大于约6%、或大于约7%、或大于约8%的来自所述贴剂的平均甲哌卡因释放(测量为:在施用之前所述贴剂中的甲哌卡因的量减去首次施用于皮肤后12小时在所述贴剂中剩余的甲哌卡因的量,表示为百分比)。

[0162] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供大于约9%、或大于约10%、或大于约12%、或大于约14%、或大于约15%、或大于约16%、或大于约18%、或大于约20%、或大于约22%、或大于约25%、或大于约30%、或大于约35%、或大于约40%、或大于约45%、或大于约50%、或大于约55%、或大于约60%、或大于约65%、或大于约70%、或大于约75%的来自所述贴

剂的平均甲哌卡因释放(测量为:在施用之前所述贴剂中的甲哌卡因的量减去在给药间隔结束时在所述贴剂中剩余的甲哌卡因的量,将所得差再除以施用前贴剂中的量,表示为百分比)。

[0163] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供大于约9%、或大于约10%、或大于约12%、或大于约14%、或大于约15%、或大于约16%、或大于约18%、或大于约20%、或大于约22%、或大于约25%、或大于约30%、或大于约35%、或大于约40%、或大于约45%、或大于约50%、或大于约55%、或大于约60%、或大于约65%、或大于约70%、或大于约75%的来自所述贴剂的平均甲哌卡因释放(测量为:在施用之前所述贴剂中的甲哌卡因的量减去首次施用于皮肤后12小时在所述贴剂中剩余的甲哌卡因的量,表示为百分比)。

[0164] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供小于约170%、或小于约150%、或小于约130%、或小于约120%、或小于约110%、或小于约100%、或小于约90%、或小于约85%的从所述贴剂释放的量的变动系数(测量为:要施用的贴剂中的量减去在给药间隔结束时在所述贴剂中剩余的量,表示为百分比);所述释放的量在体内单次施用于人皮肤后6小时测得。

[0165] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供小于约80%、或小于约75%、或小于约70%、或小于约65%、或小于约60%、或小于约55%、或小于约50%、或小于约85%的从所述贴剂释放的量的变动系数(测量为:要施用的贴剂中的量减去在给药间隔结束时在所述贴剂中剩余的量,表示为百分比);所述释放的量在体内单次施用于人皮肤后6小时测得。

[0166] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供小于约230%、或小于约200%、或小于约180%、或小于约160%、或小于约130%、或小于约110%、或小于约100%的从所述贴剂释放的量的变动系数(测量为:要施用的贴剂中的量减去在给药间隔结束时在所述贴剂中剩余的量,表示为百分比);所述释放的量在体内单次施用于人皮肤后12小时测得。

[0167] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供小于约95%、或小于约90%、或小于约85%、或小于约80%、或小于约75%、或小于约70%、或小于约65%、或小于约60%的从所述贴剂释放的量的变动系数(测量为:要施用的贴剂中的量减去在给药间隔结束时在所述贴剂中剩余的量,表示为百分比);所述释放的量在体内单次施用于人皮肤后12小时测得。

[0168] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供小于约75%、或小于约70%、或小于约65%、或小于约60%的从所述贴剂释放的量的变动系数(测量为:要施用的贴剂中的量减去在给药间隔结束时在所述贴剂中剩余的量,表示为百分比);所述释放的量在体内单次施用于人皮肤后24小时测得。

[0169] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供小于约58%、或小于约55%、或小于约53%、或小于约51%、或小于约50%、或小于约48%、或小于约45%、或小于约42%、或小于约40%、或小于约38%、或小于约36%、或小于约35%、或小于约30%的从所述贴剂释放的量的变动

系数(测量为:要施用的贴剂中的量减去在给药间隔结束时在所述贴剂中剩余的量,表示为百分比);所述释放的量在体内单次施用于人皮肤后24小时测得。

[0170] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供小于约4.7mg、或小于约4.5mg、或小于约4.4mg、或小于约4.3mg、或小于约4.2mg、或小于约4.1mg的每 cm^2 贴剂的载荷百分比(表示为甲哌卡因碱的量)。

[0171] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种贴剂形式的包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供小于约4mg、或小于约3.9mg、或小于约3.8mg、或小于约3.7mg、或小于约3.6mg、或小于约3.5mg、或小于约3.4mg、或小于约3.3mg、或小于约3.2mg、或小于约3.1mg、或小于约3mg、或小于约2.8mg、或小于约2.5mg、或小于约2.2mg、或小于约2mg、或小于约2.5mg、或小于约2.2mg、或小于约2mg的每 cm^2 贴剂的载荷百分比(表示为甲哌卡因碱的量)。

[0172] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供约5ng/mL-约6000ng/mL的甲哌卡因的 C_{max} 。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供下述的 C_{max} :约15ng/mL-约6000ng/mL、或约25ng/mL-约6000ng/mL、或约50ng/mL-约6000ng/mL、或约100ng/mL-约6000ng/mL、或约250ng/mL-约6000ng/mL、或约500ng/mL-约6000ng/mL、或约1000ng/mL-约6000ng/mL、或约1500ng/mL-约6000ng/mL、或约2000ng/mL-约6000ng/mL、或约3000ng/mL-约6000ng/mL、或约4000ng/mL-约6000ng/mL、或约5ng/mL-约5000ng/mL、或约5ng/mL-约4000ng/mL、或约5ng/mL-约3500ng/mL、或约5ng/mL-约3000ng/mL、或约5ng/mL-约3000ng/mL、或约5ng/mL-约2000ng/mL、或约5ng/mL-约1500ng/mL、或约5ng/mL-约1000ng/mL、或约5ng/mL-约750ng/mL、或约5ng/mL-约500ng/mL、或约5ng/mL-约400ng/mL、或约5ng/mL-约300ng/mL、或约50ng/mL-约2000ng/mL、或约50ng/mL-约1500ng/mL、或约50ng/mL-约1000ng/mL、或约100ng/mL-约1000ng/mL、或约100ng/mL-约800ng/mL。

[0173] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;所述剂型提供约5ng/mL-约6000ng/mL的甲哌卡因的 C_{max} 。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供下述的 C_{max} :约15ng/mL-约6000ng/mL、或约15ng/mL-约6000ng/mL、或约25ng/mL-约6000ng/mL、或约50ng/mL-约6000ng/mL、或约100ng/mL-约6000ng/mL、或约250ng/mL-约6000ng/mL、或约500ng/mL-约6000ng/mL、或约1000ng/mL-约6000ng/mL、或约1500ng/mL-约6000ng/mL、或约2000ng/mL-约6000ng/mL、或约3000ng/mL-约6000ng/mL、或约4000ng/mL-约6000ng/mL、或约5ng/mL-约5000ng/mL、或约5ng/mL-约4000ng/mL、或约5ng/mL-约3500ng/mL、或约5ng/mL-约3000ng/mL、或约5ng/mL-约3000ng/mL、或约5ng/mL-约2000ng/mL、或约5ng/mL-约1500ng/mL、或约5ng/mL-约1000ng/mL、或约5ng/mL-约750ng/mL、或约5ng/mL-约500ng/mL、或约5ng/mL-约400ng/mL、或约5ng/mL-约300ng/mL、或约50ng/mL-约2000ng/mL、或约50ng/mL-约1500ng/mL、或约50ng/mL-约1000ng/mL、或约100ng/mL-约1000ng/mL、或约100ng/mL-约800ng/mL。

[0174] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供约5ng/mL-约6000ng/mL的甲哌卡因的 C_{max} ;所述 C_{max} 发生在约1

至约168小时的均值。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供发生在约1至约160小时、或约1至约144小时、或约1至约120小时、或约1至约96小时、或约1至约72小时、或约1至约48小时、或约1至约20小时、或约1至约18小时、或约1至约16小时、或约1至约12小时、或约1至约10小时、或约1至约8小时、或约1至约6小时、或约1至约4小时的均值的甲哌卡因的 $C_{\max}$ 。

[0175] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;所述剂型提供约5ng/mL-约6000ng/mL的甲哌卡因的 $C_{\max}$;所述 $C_{\max}$ 发生在约6至约168小时的均值。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供发生在约1至约160小时、或约1至约144小时、或约1至约120小时、或约1至约96小时、或约1至约72小时、或约1至约48小时、或约1至约20小时、或约1至约18小时、或约1至约16小时、或约1至约12小时、或约1至约10小时、或约1至约8小时、或约1至约6小时、或约1至约4小时的均值的甲哌卡因的 $C_{\max}$ 。

[0176] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;所述剂型提供最多6000ng/mL的甲哌卡因的 $C_{\max}$;所述 $C_{\max}$ 发生在约1至约168小时的均值。

[0177] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因;所述剂型提供约1ng/mL-约3000ng/mL的甲哌卡因的 $C_{\min}$ 。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供小于约2500ng/mL、或小于约2000ng/mL、或小于约1500ng/mL、或小于约1250ng/mL、或小于约1000ng/mL、或小于约750ng/mL、或小于约500ng/mL、或小于约400ng/mL、或小于约300ng/mL、或小于约200ng/mL、或小于约100ng/mL、或小于约75ng/mL、或小于约50ng/mL、或小于约25ng/mL、或小于约15ng/mL、或小于约5ng/mL的 $C_{\min}$ 。

[0178] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;所述剂型提供约1ng/mL-约3000ng/mL的甲哌卡因的 $C_{\min}$ 。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供小于约2500ng/mL、或小于约2000ng/mL、或小于约1500ng/mL、或小于约1250ng/mL、或小于约1000ng/mL、或小于约750ng/mL、或小于约500ng/mL、或小于约400ng/mL、或小于约300ng/mL、或小于约200ng/mL、或小于约100ng/mL、或小于约75ng/mL、或小于约50ng/mL、或小于约25ng/mL、或小于约15ng/mL、或小于约5ng/mL的 $C_{\min}$ 。

[0179] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;所述剂型提供约1ng/mL-约3000ng/mL的甲哌卡因的 $C_{\min}$;所述 $C_{\min}$ 在约2至约168小时的平均值测得。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供小于约2500ng/mL、或小于约2000ng/mL、或小于约1500ng/mL、或小于约1250ng/mL、或小于约1000ng/mL、或小于约750ng/mL、或小于约500ng/mL、或小于约400ng/mL、或小于约300ng/mL、或小于约200ng/mL、或小于约100ng/mL、或小于约75ng/mL、或小于约50ng/mL、或小于约25ng/mL、或小于约15ng/mL、或小于约5ng/mL的 $C_{\min}$ 。

[0180] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因;所述剂型提供最多3000ng/mL的甲哌

卡因的 C_{min} ;所述 C_{min} 在约2至约168小时的平均值测得。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供发生在约2至约160小时、或约1至约144小时、或约1至约120小时、或约1至约96小时、或约1至约72小时、或约1至约48小时、或约1至约20小时、或约1至约18小时、或约1至约16小时、或约1至约12小时、或约1至约10小时、或约1至约8小时、或约1至约6小时、或约1至约4小时的均值的甲哌卡因的 C_{min} 。

[0181] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;所述剂型提供最多3000ng/mL的甲哌卡因的 C_{min} ;所述 C_{min} 在约2至约168小时的平均值测得。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供发生在约2至约160小时、或约1至约144小时、或约1至约120小时、或约1至约96小时、或约1至约72小时、或约1至约48小时、或约1至约20小时、或约1至约18小时、或约1至约16小时、或约1至约12小时、或约1至约10小时、或约1至约8小时、或约1至约6小时、或约1至约4小时的均值的甲哌卡因的 C_{min} 。

[0182] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因;所述剂型提供约50ng·hr/mL-约80000ng·hr/mL的通过平均血浆浓度时间曲线下面积(AUC₀₋₂₄)评估的全身性暴露。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供下述的AUC₀₋₂₄:约50ng·hr/mL-约70,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约60,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约50,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约40,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约30,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约20,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约15,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约10,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约7,500ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约5,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约4,000ng·hr/mL、50ng·hr/mL-约3,000ng·hr/mL、50ng·hr/mL-约2,500ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约2,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约1,500ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约1,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约750ng·hr/mL、50ng·hr/mL-约500ng·hr/mL、50ng·hr/mL-约350ng·hr/mL、或约1000ng·hr/mL-约50,000ng·hr/mL、或约1000ng·hr/mL-约40,000ng·hr/mL、或约2,500ng·hr/mL-约30,000ng·hr/mL、或约5,000ng·hr/mL-约20,000ng·hr/mL、7,500ng·hr/mL-约15,000ng·hr/mL、10,000ng·hr/mL-约15,000ng·hr/mL。

[0183] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;所述剂型提供约50ng·hr/mL-约80000ng·hr/mL的通过平均血浆浓度时间曲线下面积(AUC₀₋₂₄)评估的全身性暴露。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供下述的AUC₀₋₂₄:约50ng·hr/mL-约70,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约60,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约50,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约40,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约30,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约20,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约15,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约10,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约7,500ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约5,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约4,000ng·hr/mL、50ng·hr/mL-约3,000ng·hr/mL、50ng·hr/mL-约2,500ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约2,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约1,500ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约1,000ng·hr/mL、或约50ng·hr/mL-约750ng·hr/mL、50ng·hr/mL-约500ng·hr/mL、50ng·hr/mL-

约350ng·hr/mL、或约1000ng·hr/mL-约50,000ng·hr/mL、或约1000ng·hr/mL-约40,000ng·hr/mL、或约2,500ng·hr/mL-约30,000ng·hr/mL、或约5,000ng·hr/mL-约20,000ng·hr/mL、7,500ng·hr/mL-约15,000ng·hr/mL、10,000ng·hr/mL-约15,000ng·hr/mL。

[0184] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;所述剂型提供最多8000ng·hr/mL的通过平均血浆浓度时间曲线下面积(AUC₀₋₂₄)评估的全身性暴露。

[0185] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因;在以它们预期的给药频率施用≤3剂以后,所述剂型提供甲哌卡因的稳态治疗浓度的至少80%。在其它优选的实施方案中,在以它们预期的给药频率施用≤3剂以后,所述剂型提供稳态治疗浓度的至少约85%、或至少约82.5%、或至少约87.5%、或至少约90%、或至少约92.5%。

[0186] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;在以它们预期的给药频率施用≤3剂后,所述剂型提供甲哌卡因的稳态治疗浓度的至少80%。在其它优选的实施方案中,在以它们预期的给药频率施用≤3剂后,所述剂型提供稳态治疗浓度的至少约85%、或至少约82.5%或至少约87.5%、或至少约90%、或至少约92.5%。

[0187] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因;所述剂型在施用给人患者后,提供0.1至约1.0的C_{min}/C_{max}比;且所述剂型提供治疗效果最多约1周。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供治疗效果最多约4小时、或最多约6小时、或最多约8小时、或最多约12小时、或最多约18小时、或最多约24小时、或最多约36小时、或最多约48小时、或最多约72小时。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供约0.1至约0.9、或约0.1至约0.8、或约0.1至约0.7、或约0.1至约0.6、或约0.1至约0.5、或约0.1至约0.4、或约0.1至约0.3、或约0.2至约1.0、或约0.25至约1.0、或约0.4至约1.0、或约0.5至约1.0、或约0.65至约1.0、或约0.75至约1.0、或约0.2至约0.9、或约0.3至约0.8、或约0.4至约0.8、或约0.4至约0.7、或约0.4至约0.6的C_{min}/C_{max}比。

[0188] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;所述剂型在施用给人患者后,提供0.1至约1.0的C_{min}/C_{max}比;且所述剂型提供治疗效果最多约1周。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供治疗效果最多约4小时、或最多约6小时、或最多约8小时、或最多约12小时、或最多约18小时、或最多约24小时、或最多约36小时、或最多约48小时、或最多约72小时。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供约0.1至约0.9、或约0.1至约0.8、或约0.1至约0.7、或约0.1至约0.6、或约0.1至约0.5、或约0.1至约0.4、或约0.1至约0.3、或约0.2至约1.0、或约0.25至约1.0、或约0.4至约1.0、或约0.5至约1.0、或约0.65至约1.0、或约0.75至约1.0、或约0.2至约0.9、或约0.3至约0.8、或约0.4至约0.8、或约0.4至约0.7、或约0.4至约0.6的C_{min}/C_{max}比。

[0189] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因;所述剂型在施用给人患者后,提供小于400%的波动百分比;且所述剂型提供治疗效果最多约1周。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供小于350%、或小于300%、或小于250%、或小于200%、或小于150%、或小于100%、或小于75%、或小于50%、或小于25%的波动百分比。

[0190] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;所述剂型在施用给人患者后,提供小于400%的波动百分比;且所述剂型提供治疗效果最多约1周。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供小于350%、或小于300%、或小于250%、或小于200%、或小于150%、或小于100%、或小于75%、或小于50%、或小于25%的波动百分比。

[0191] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因;所述剂型在施用给人患者后,对于每6小时时间段的预期给药频率或预期作用持续时间来说,提供约1至约6小时的 W_{50} ;且所述剂型提供治疗效果最多约1周。在其它优选的实施方案中,所述剂型对于每6小时时间段的预期给药频率或预期作用持续时间来说,提供约1至约5小时、或约1至约4小时、或约1至约3小时、或约1至约2小时、或2至约6小时、或约3至约6小时、或约4至约6小时、或约2至约4小时的 W_{50} 。

[0192] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;所述剂型在施用给人患者后,对于每6小时时间段的预期给药频率或预期作用持续时间来说,提供约1至约6小时的 W_{50} ;且所述剂型提供治疗效果最多约1周。在其它优选的实施方案中,所述剂型对于每6小时时间段的预期给药频率或预期作用持续时间来说,提供约1至约5小时、或约1至约4小时、或约1至约3小时、或约1至约2小时、或2至约6小时、或约3至约6小时、或约4至约6小时、或约2至约4小时的 W_{50} 。

[0193] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因;所述剂型在施用给人患者后,对于每6小时时间段的预期给药频率或预期作用持续时间来说,提供约1.5至约6小时的HVD;且所述剂型提供治疗效果最多约1周。在其它优选的实施方案中,所述剂型对于每6小时时间段的预期给药频率或预期作用持续时间来说,提供约1.5至约5小时、或约1.5至约4小时、或约1.5至约3小时、或约1.5至约2小时、或2至约6小时、或约3至约6小时、或约4至约6小时、或约2至约4小时的HVD。

[0194] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;所述剂型在施用给人患者后,对于每6小时时间段的预期给药频率或预期作用持续时间来说,提供约1.5至约6小时的HVD;且所述剂型提供治疗效果最多约1周。在其它优选的实施方案中,所述剂型对于每6小时时间段的预期给药频率或预期作用持续时间来说,提供约1.5至约5小时、或约1.5至约4小时、或约1.5至约3小时、或约1.5至约2小时、或2至约6小时、或约3至约6小时、或约4至约6小时、或约2至约4小时的HVD。

[0195] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因或甲哌卡因的药学上可接受的盐或其混合物;所述剂型提供由电穿孔、离子透入法、局部电穿孔、光机械能、磁泳、热穿孔、热能和/或机械能辅助的脉冲给药;所述剂型在施用给人患者后,提供约0.01x至4x的甲哌卡因 W_{50} ,其中“x”是预期给药频率或预期作用持续时间。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供约0.05x至4x、或约0.05x至2x、或约0.05x至1x、或约0.1x至4x、或约0.1x至3x、或约0.1x至2x、或约0.1x至1x、或约0.1x至0.7x、或约0.1x至0.5x、或约0.05x至1x的甲哌卡因 W_{50} ,其中“x”是预期给药频率或预期作用持续时间。

[0196] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因或甲哌卡因的药学上可接受的盐或其混合物;所述剂型提供由电穿孔、离子透入法、局部电穿孔、光机械能、磁泳、热穿孔、热能和/或机械能辅助的脉冲给药;所述剂型在施用给人患者后,提供约0.01x至4x的甲哌卡因的HVD,其中“x”是预期给药频率或预期作用持续时间。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供约0.05x至4x、或约0.05x至2x、或约0.05x至1x、或约0.1x至4x、或约0.1x至3x、或约0.1x至2x、或约0.1x至1x、或约0.1x至0.7x、或约0.1x至0.5x、或约0.05x至1x的甲哌卡因的HVD,其中“x”是预期给药频率或预期作用持续时间。

[0197] 在一些优选的实施方案中,在本发明的剂型提供具有小于6小时的预期给药频率或预期作用持续时间的用于治疗疼痛的施用于皮肤的甲哌卡因药物组合物的情况下,甲哌卡因的HVD和 W_{50} 是约0.01x至1x,其中“x”是预期给药频率或预期作用持续时间。在前述的其它实施方案中,甲哌卡因的HVD和 W_{50} 是约0.05x至1x、或约0.1x至1x、或约0.25x至1x、或约0.3x至1x,其中“x”是预期给药频率或预期作用持续时间。

[0198] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因;所述剂型在施用给人患者后,提供不超过约3.0的AI;且所述剂型提供治疗效果最多约1周。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供不超过约2.5、或不超过约2、或不超过约1.75、或不超过约1.5、或不超过约1.25、或不超过约1、或不超过约0.75、或不超过约0.5、或不超过约0.25的AI。

[0199] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含:治疗有效量的甲哌卡因;控释材料,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;所述剂型在施用给人患者后,提供不超过约3.0的AI;且所述剂型提供治疗效果最多约1周。在其它优选的实施方案中,所述剂型提供不超过约2.5、或不超过约2、或不超过约1.75、或不超过约1.5、或不超过约1.25、或不超过约1、或不超过约0.75、或不超过约0.5、或不超过约0.25的AI。

[0200] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种包含治疗有效量的甲哌卡因的药物组合物;所述剂型提供的渗透性比来自Lidoderm™贴剂的渗透性大至少10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、400%、450%或500%。

[0201] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因;所述治疗有效量是在贮库中,所述贮库包含:(i)外消旋或对映异构形式的甲哌卡因或甲哌卡因的药学上可接受的盐或其混合

物；(ii)膜层,所述膜基本上可透过甲哌卡因;其中所述剂型释放来自该剂型的甲哌卡因,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;且所述剂型提供治疗效果最多约1周。

[0202] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因;所述治疗有效量掺入在基质中;其中所述剂型释放来自该剂型的甲哌卡因,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;且所述剂型提供治疗效果最多约1周。

[0203] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供一种用于治疗疼痛的施用于皮肤的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因;所述治疗有效量掺入在粘合剂中;其中所述剂型释放来自该剂型的甲哌卡因,以使所述剂型适合施用给人患者最多1周;且所述剂型提供治疗效果最多约1周。

[0204] 在一些优选的实施方案中,所述剂型施用于在疼痛部位处的皮肤。在其它优选的实施方案中,所述剂型施用于在疼痛部位近端的皮肤。在其它优选的实施方案中,所述剂型施用于在疼痛部位远端的皮肤。

[0205] 在一些优选的实施方案中,所述剂型包括外用贴剂。在其它优选的实施方案中,所述剂型包括透皮贴剂。在其它优选的实施方案中,所述剂型包括硬膏剂。在其它优选的实施方案中,所述剂型包括凝胶。在其它优选的实施方案中,所述剂型包括在脂质体中的药物。在其它优选的实施方案中,所述剂型包括选自下述的液体或半固体:溶液、混悬液、洗剂、乳膏剂、软膏剂或泡沫。在其它优选的实施方案中,所述剂型以气雾剂形式递送。在其它优选的实施方案中,所述剂型以可喷射的气雾剂或非气雾剂药物制剂的形式递送。在其它优选的实施方案中,所述可喷射的剂型能够在局部(表面)给药后形成薄膜屏障。在其它优选的实施方案中,所述可喷射的剂型的屏障膜是基本上可水洗的。在其它优选的实施方案中,所述可喷射的剂型能够在局部(表面)给药后形成薄膜屏障。在其它优选的实施方案中,所述可喷射的剂型的屏障膜对用水除去具有基本上部分的或大量的抵抗力。

[0206] 在一些优选的实施方案中,所述剂型用于治疗急性疼痛。在一些优选的实施方案中,所述剂型用于治疗急性慢性疼痛的恶化。在一些优选的实施方案中,所述剂型用于治疗急性手术后疼痛。在一些优选的实施方案中,所述剂型用于治疗急性创伤性疼痛。在一些优选的实施方案中,所述剂型用于治疗急性手术相关疼痛。在一些优选的实施方案中,所述剂型用于治疗神经病。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗神经性疼痛。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗中枢神经性疼痛。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗周围神经病。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗疼痛性周围神经病。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗疼痛性周围多神经病。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗疼痛性周围单神经病。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗慢性疼痛。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗背痛、肌盘膜痛。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗纤维肌痛。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗慢性特发性疼痛。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗肌肉骨骼痛。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗神经根痛。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗I型和II型复杂性局部疼痛综合征。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗癌症疼痛。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗突破性疼痛。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于治疗躯体、内脏或炎性疼痛。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于通过脊椎机制和刺

突上机制来治疗疼痛。在其它优选的实施方案中,所述剂型用于通过周围机制来治疗疼痛。

[0207] 在本发明的一些优选实施方案中,所述药物剂型含有治疗有效量的S(+)-甲哌卡因作为碱或其药学上可接受的盐。

[0208] 在本发明的一些优选实施方案中,所述药物剂型含有治疗有效量的R(-)-甲哌卡因作为碱或其药学上可接受的盐。

[0209] 在本发明的一些优选实施方案中,所述药物剂型含有治疗有效量的1:10至10:1比例的S(+)-甲哌卡因和R(-)-甲哌卡因作为碱或其药学上可接受的盐。

[0210] 还公开了在遭受疼痛的人患者中提供缓解的方法,包括:给皮肤施用治疗有效量的外消旋或对映异构形式的甲哌卡因或甲哌卡因的药学上可接受的盐或其混合物。

[0211] 还公开了通过将甲哌卡因或其药学上可接受的盐或其混合物施用于需要这种治疗的受试者的皮肤来治疗或预防疼痛的试剂盒,所述试剂盒包括:(i)本发明的剂型;(ii)所述剂型的容器;和任选的(iii)至(ix)中的任一种:(iii)所述剂型的单个单位(例如,单个贴剂)的容器;(iv)在任意介质中的关于各种医学病症、它们的病原学、病理生理学、后果和治疗的教育说明书,包括关于药物的适当使用和处置的信息;(v)用于安全地处置任何用过的或剩余的未使用的剂型的容器或袋,优选地不危害儿童的和可冲洗的;(vi)所述试剂盒及其内容物的防拆封的和/或不危害儿童的包装;(vii)手套;(viii)粘合的或非粘合的敷料或紧固件,以覆盖施用部位;(ix)在施用前或施用后使用的清洁拭子、溶液或凝胶。

[0212] 在一些优选的实施方案中,从第一次施用衍生出或测定出说明书和权利要求书的体内药代动力学参数。在其它优选的实施方案中,从稳态施用衍生出或测定出所述体内药代动力学参数。

[0213] 在一些优选的实施方案中,在具有 $18-26\text{kg/m}^2$ (包括端值)的体重指数(BMI)($\text{BMI} = [\text{体重kg}/\text{高度m}^2] \times 10,000$)的受试者中,衍生出或测定出说明书和权利要求书的体内药代动力学参数。在一些优选的实施方案中,在具有 $\geq 38\text{kg/m}^2$ 的体重指数(BMI)的受试者中,衍生出或测定出说明书和权利要求书的体内药代动力学参数。

[0214] 在一些优选的实施方案中,从单个受试者衍生出或测定出说明书和权利要求书的体内药代动力学参数。在其它优选的实施方案中,从受试者群体衍生出或测定出所述体内药代动力学参数。

[0215] 在一些优选的实施方案中,本发明的剂型用于通过周围机制、脊椎机制和刺突上机制来治疗疼痛性周围神经病。

[0216] 在所述剂型中的甲哌卡因的量随多种生理学、药理学、药效学、药代动力学、药理学和物理化学因素而变化,包括:(i)将甲哌卡因选择为外消旋物、对映异构体、碱、药学上可接受的盐或其混合物;(ii)剂型的性质(例如,速释或延时释放);(iii)疼痛减轻靶标(例如,周围神经系统、中枢神经系统、关节、肌肉、筋膜)的解剖学位置;(iv)疼痛的强度和难处理性;(v)全身性机制对疼痛的起始、传播、累积和维持的贡献;(vi)表面地或透皮地施用的甲哌卡因的吸收、代谢、分布和排泄;(vii)共病病状的存在;(viii)患者发展心律失常的风险;(ix)剂量耐受性,包括患者的与甲哌卡因相关的心血管的和CNS副作用的倾向;和(x)剂型的有效性。

[0217] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因或甲哌卡因的药学上可接受的盐或其混合物;当通过USP装

置5 (桨碟法) 在50rpm在500mL醋酸/醋酸钠缓冲液 (pH 4.0) 中在32℃测量时, 所述剂型在30分钟时提供来自所述剂型的0%-约95重量%的甲哌卡因的体外释放。在其它优选的实施方案中, 所述释放是0%-约10%、或0%-约20%、或0%-约30%、或0%-约40%、或0%-约50%、或0%-约60%、或0%-约70%、或0%-约80%、或0%-约85%、或0%-约90%。

[0218] 在一些优选的实施方案中, 所述外用剂型提供了一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因或甲哌卡因的药学上可接受的盐或其混合物; 当通过USP装置5 (桨碟法) 在50rpm在500mL醋酸/醋酸钠缓冲液 (pH 4.0) 中在32℃测量时, 所述剂型在30分钟时提供来自所述剂型的10%-约95重量%的甲哌卡因的体外释放。在其它优选的实施方案中, 所述释放是约10%-约20%、或约10%-约30%、或约10%-约40%、或约10%-约50%、或约10%-约60%、或约10%-约70%、或约10%-约80%、或约10%-约85%、或约10%-约90%。

[0219] 在一些优选的实施方案中, 所述外用剂型提供了一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因或甲哌卡因的药学上可接受的盐或其混合物; 当通过USP装置5 (桨碟法) 在50rpm在500mL醋酸/醋酸钠缓冲液 (pH 4.0) 中在32℃测量时, 所述剂型在60分钟时提供来自所述剂型的0%-约99重量%的甲哌卡因的体外释放。在其它优选的实施方案中, 所述释放是0%-约10%、或0%-约20%、或0%-约30%、或0%-约40%、或0%-约50%、或0%-约60%、或0%-约70%、或0%-约80%、或0%-约85%、或0%-约90%、或0%-约95%。

[0220] 在一些优选的实施方案中, 所述外用剂型提供了一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因或甲哌卡因的药学上可接受的盐或其混合物; 当通过USP装置5 (桨碟法) 在50rpm在500mL醋酸/醋酸钠缓冲液 (pH 4.0) 中在32℃测量时, 所述剂型在60分钟时提供来自所述剂型的10%-约99重量%的甲哌卡因的体外释放。在其它优选的实施方案中, 所述释放是约10%-约20%、或约10%-约30%、或约10%-约40%、或约10%-约50%、或约10%-约60%、或约10%-约70%、或约10%-约80%、或约10%-约85%、或约10%-约90%、或0%-约95%。

[0221] 在一些优选的实施方案中, 所述外用剂型提供了一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因或甲哌卡因的药学上可接受的盐或其混合物; 当通过USP装置5 (桨碟法) 在50rpm在500mL醋酸/醋酸钠缓冲液 (pH 4.0) 中在32℃测量时, 所述剂型提供下述按重量计算的来自所述剂型的甲哌卡因的体外释放: 在10分钟时0%-约40%, 在20分钟时约1%-约60%, 在30分钟时约2%-约80%, 在60分钟时约5%-约95%, 在120分钟时超过30%, 在180分钟时超过40%。在其它优选的实施方案中, 所述释放是: (1) 在10分钟时0%-约30%, 在20分钟时约1%-约50%, 在30分钟时约2%-约60%, 在60分钟约5%-约80%, 在120分钟时超过20%, 在180分钟时超过30%; 或 (2) 在10分钟时0%-约50%, 在20分钟时约2%-约50%, 在30分钟时约5%-约50%, 在60分钟时约10%-约80%, 在120分钟时超过20%, 在180分钟时超过30%; 或 (3) 在10分钟时0%-约60%, 在20分钟时约5%-约60%, 在30分钟时约10%-约90%, 在60分钟时约10%-约100%, 在120分钟时超过50%, 在180分钟时超过60%; 或 (4) 在10分钟时0%-约70%, 在20分钟时约3%-约80%, 在30分钟时约5%-约90%, 在60分钟时约5%-约95%, 在120分钟时约10%-约100%, 在180分钟时约20%-约100%; 或 (5) 在10分钟时5%-约70%, 在20分钟时约5%-约80%, 在30分钟时约

10%-约90%，在60分钟时约10%-约95%，在120分钟时约20%-约100%，在180分钟时约30%-约100%；或(6)在10分钟时0%-约60%，在20分钟时约5%-约80%，在30分钟时约10%-约90%，在60分钟时约20%-约100%，在120分钟时约30%-约100%，在180分钟时约40%-约100%；或(7)在10分钟时0%-约70%，在20分钟时约3%-约80%，在30分钟时约5%-约90%，在60分钟时约5%-约95%，在120分钟时约10%-约100%，在180分钟时约20%-约100%；或(8)在10分钟时0%-约30%，在20分钟时约2%-约50%，在30分钟时约5%-约70%，在60分钟时约10%-约100%，在120分钟时约15%-约100%，在180分钟时约30%-约100%；或(9)在30分钟时大于约5%，在60分钟时大于约10%，在120分钟时大于约15%，在180分钟时大于约20%；或(10)在30分钟时大于约10%，在60分钟时大于约20%，在120分钟时大于约30%，在180分钟时大于约40%；或(11)在30分钟时大于约15%，在60分钟时大于约30%，在120分钟时大于约50%，在180分钟时大于约70%；或(12)在30分钟时大于约5%，在60分钟时大于约10%，在120分钟时大于约20%，在180分钟时大于约30%；或(13)在30分钟时大于约10%，在60分钟时大于约20%，在120分钟时大于约30%，在180分钟时大于约40%；或(14)在30分钟时大于约20%，在60分钟时大于约30%，在120分钟时大于约40%，在180分钟时大于约50%；(15)在30分钟时大于约30%，在60分钟时大于约40%，在120分钟时大于约50%，在180分钟时大于约60%。

[0222] 在一些优选的实施方案中，所述外用剂型提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因或甲哌卡因的药学上可接受的盐或其混合物；当通过USP装置5(桨碟法)在50rpm在900mL蒸馏水中在37℃测量时，所述剂型在1小时时提供来自所述剂型的0%-约50重量%的甲哌卡因的体外释放。

[0223] 在一些优选的实施方案中，所述外用剂型提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的甲哌卡因或甲哌卡因的药学上可接受的盐或其混合物；当通过USP装置5(桨碟法)在50rpm在500mL醋酸/醋酸钠缓冲液(pH 4.0)中在32℃测量时，所述剂型提供下述按重量计算的来自所述剂型的甲哌卡因的体外释放：在0.5小时时0%-约90%，且在1小时时大于约60%；或在1小时时0%-约90%，且在2小时时大于约40%；在1小时时或0%-约90%，且在2小时时大于约70%；或在1小时时0%-约50%，且在2小时时大于约30%；或在0.5小时时0%-约100%，且在1小时时大于约60%；或在1小时时0%-约100%，且在2小时时大于约40%；或在1小时时0%-约100%，且在1小时时大于约60%；或在10分钟时0%-约40%，在20分钟时约1%-约60%，在30分钟时约2%-约80%，在60分钟时约5%-约95%，在120分钟时超过30%，在180分钟时超过40%；或在1小时时0%-约100%，在2小时时约10%-约100%，在3小时时约20%-约100%，在4小时时约30%-约100%，在6小时时大于约60%；或在1小时时10%-约80%，在2小时时约20%-约100%，在3小时时约30%-约100%，在4小时时约50%-约100%，在6小时时大于约70%；或在1小时时10%-约80%，在2小时时约20%-约100%，在3小时时约30%-约100%，在4小时时约50%-约100%，在6小时时大于约70%；或在0.5小时时1%-约90%，在1小时时大于约40%；或在0.25小时时1%-约90%，在0.5小时时大于约60%；在0.17小时时约1%-约90%，在0.25小时时约5%-约90%，在0.5小时时10%-约100%，在1小时时大于约60%；或在0.5小时时大于约5%，在0.75小时时大于约10%，在1小时时大于约40%；或在0.5小时时大于约5%，在0.75小时时大于约10%，在1小时大于约40%。

[0224] 在一些优选的实施方案中,所述体外释放使用下述溶液替代在32℃的醋酸/醋酸钠缓冲液(pH 4.0)介质:(1)在37℃的在蒸馏水中的40%乙醇;或(2)在37℃的、具有1.6-7.2的pH的水性缓冲液;或(3)600mL-900mL的溶出介质体积。

[0225] 本发明的剂型可以施用于皮肤并持续下述时间:最多约30天,优选地最多约1周(例如,最多约1、2、3、4、7或10天)。

[0226] 在所述剂型施用或应用于皮肤持续x小时的一些优选实施方案中,所述剂型中的甲哌卡因总量的至少0.001%、但不超过60%在大约前0.35x小时期间透皮地递送;所述甲哌卡因总量的至少0.002%、但不超过70%在大约前0.7x小时期间透皮地递送;且所述甲哌卡因总量的至少1%、但不超过85%在整个施用期间(即,在x小时内)透皮地递送。

[0227] 在所述剂型在施用或应用于皮肤后提供x小时的作用持续时间的一些优选实施方案中,所述剂型中的甲哌卡因总量的至少0.001%、但不超过60%在大约前0.35x小时期间透皮地递送;所述甲哌卡因总量的至少0.002%、但不超过70%在大约前0.7x小时期间透皮地递送;且所述甲哌卡因总量的至少1%、但不超过85%在整个治疗效果持续时间内(即,在x小时内)透皮地递送。

[0228] 在所述剂型施用于皮肤持续约12小时的一些优选实施方案中,所述剂型中的甲哌卡因总量的至少0.25%、但不超过30%在使用的前8小时期间递送进皮肤中;所述甲哌卡因总量的至少0.5%、但不超过85%在使用的前12小时期间递送进皮肤中。

[0229] 在所述剂型施用于皮肤持续约24小时的一些优选实施方案中,所述剂型中的甲哌卡因总量的至少0.5%、但不超过50%在使用的前8小时期间递送进皮肤中;所述甲哌卡因总量的至少1%、但不超过65%在使用的前12小时期间递送进皮肤中;且所述甲哌卡因总量的至少2%、但不超过85%在24小时施用期间内递送进皮肤中。

[0230] 在所述剂型施用于皮肤持续约48至约168小时的一些优选实施方案中,所述剂型中的甲哌卡因总量的至少0.1%、但不超过60%在使用的前24小时期间递送进皮肤中;所述甲哌卡因总量的至少0.5%、但不超过70%在使用的前48小时期间递送进皮肤中。

[0231] 在所述剂型施用约12或约24小时的一些优选实施方案中,所述剂型中的甲哌卡因总量的至少1%、但不超过50%在使用的大约前8小时期间透皮地递送;所述甲哌卡因总量的至少2%、但不超过65%在使用的大约前12小时期间透皮地递送;且所述甲哌卡因总量的至少5%、但不超过85%在24小时施用期间透皮地递送。

[0232] 在所述剂型大约每2天施用1次的一些优选实施方案中,所述剂型中的甲哌卡因总量的至少1%、但不超过60%在使用的大约前24小时期间透皮地递送;所述甲哌卡因总量的至少4%、但不超过85%在48小时施用期间透皮地递送。

[0233] 在所述剂型大约每周施用2次(每3-4天1次)的一些优选实施方案中,所述剂型中的甲哌卡因总量的至少2%、但不超过60%在使用的大约前24小时期间透皮地递送;所述剂型中的甲哌卡因总量的至少4%、但不超过70%在使用的大约第二个24小时期间透皮地递送,且所述甲哌卡因总量的至少5%、但不超过90%在施用的3天内透皮地递送。

[0234] 在所述剂型大约每周施用1次的一些优选实施方案中,所述剂型中的甲哌卡因总量的至少2%、但不超过60%在使用的大约前24小时期间透皮地递送;所述剂型中的甲哌卡因总量的至少5%、但不超过90%在施用的7天内透皮地递送。

[0235] 本发明还涉及这样的方法:所述方法涉及所述剂型用于治疗甲哌卡因响应性的医

学病症的用途。

[0236] 本发明还涉及这样的方法:所述方法涉及所述剂型用于治疗疼痛的用途。

[0237] 本发明还涉及所述剂型的制备和生产方法。

[0238] 本发明还涉及制备本文公开的剂型的方法。

[0239] 关于将甲哌卡因施用于皮肤的方面

[0240] 疼痛的医学病症是一种复杂的生理学过程,其涉及许多感觉和神经机制。疼痛可定义为,与实际或潜在的组织损伤有关的不愉快的感觉或情绪经历,或者以这种损伤的方式描述。

[0241] 疼痛最常见地按照时程或机制分类为急性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、突破性疼痛、伤害性疼痛、神经性疼痛、慢性疼痛、或与癌症有关的疼痛。急性疼痛是响应于不利的化学刺激、热刺激或机械刺激的正常的可预测的生理应答。急性疼痛通常是自我限制的。当导致疼痛的病症消退时,疼痛即消失。慢性疼痛通常定义为,持续时间比组织愈合的预期时间长(经常超过30、60、90、120或180天)的疼痛。慢性疼痛通常包括:诸如腰痛、肌盘膜痛、骨关节炎、癌症疼痛、神经性疼痛、纤维肌痛等综合征和炎性疼痛状态诸如类风湿性关节炎。

[0242] 急性疼痛状态

[0243] 急性疼痛通常是明显损伤(例如外科手术或其它创伤)的结果,或是疾病(例如肾结石、机械性腰背部疼痛等)的结果。根据卫生统计数据,全世界每年有数以亿计的人经历住院或门诊手术。此外,每年还有数以亿计的就诊者被送往急救室。在这些急诊患者中,调查数据估计,超过20%需要镇痛治疗。近年来的研究表明,超过60%的外科手术患者即使进行镇痛治疗后仍然发生中度到重度的疼痛。

[0244] 目前,医疗从业人员可选择一些广泛接受的药物类型来尝试缓解疼痛。使用多种药物(常常联合使用)来控制急性疼痛,包括阿片类镇痛药,例如,吗啡、氢吗啡酮、氢可酮、羟考酮、曲马多和可待因;对乙酰氨基酚;非甾体抗炎药(NSAID),例如,酮洛芬、布洛芬、萘普生、噻洛芬酸、醋氯芬酸、双氯芬酸、吡罗昔康、洛索洛芬、非诺洛芬、氟比洛芬、替诺昔康、氯诺昔康、乙酰水杨酸、氟芬那酸、甲芬那酸、尼氟酸、托芬那酸、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬、伊索昔康、吡洛芬、舒林酸、托美丁和吡酮洛芬;环氧合酶亚型2(COX-2)选择性的NSAID,例如,塞来考昔、伐地考昔、吡酮洛芬、依托考昔、罗非昔布和芦米考昔;曲马多;和对乙酰氨基酚。

[0245] 急性疼痛的治疗通常采用口服给药途径。然而,肠胃外药物剂型已成为可利用的药物递送选择库中的非常重要的一员,尤其对于具有镇痛、消炎和退热效果的药物来说。对于多种药物来说,肠胃外给药途径(包括皮下、肌内、鞘内、硬膜外和静脉内注射)在特定情况下具有超过口服递送的许多优点。例如,药物的肠胃外施用通常能够在比口服给药可实现的时间更短的时间内达到治疗有效的血药浓度。将药物直接注入血流中的静脉内注射尤其如此。而且,肠胃外给药也可以产生更可预测的药物血清浓度,因为消除了胃肠道中由吸收、分布、代谢、食物结合和其它原因导致的药物损失。肠胃外给药在紧急情况中通常是优选的药物递送方法,也可用于治疗不合作、无意识或由于其它原因不能或不愿接受口服给药的受试者。

[0246] 在以下情况下,肠胃外药物尤其适用于治疗诸如疼痛和炎症等病症:1)病症非常严重;2)需要快速起效;3)需要快速或频繁的剂量调整以控制疾病;4)患者不能接受口服药

物治疗,例如由于恶心、呕吐、意识错乱、迟钝、失去知觉和肠梗阻。

[0247] 使用肠胃外药剂的一个主要缺点是,在大多数具有急性疼痛(包括急性手术后疼痛)的患者中,不能静脉介入,或静脉介入仅可保持有限的时间。另外,肠胃外给药(特别是静脉内给药)需要熟练的护理和无菌条件。

[0248] 在药理学治疗任何疾病或病理学状况(包括疼痛和炎症)时遇到的所有挑战中,通常最大的挑战是,缓解症状而不导致相反的副作用。当医疗从业人员采用药物来治疗疼痛和炎症时,会遇到该挑战。虽然前述药理学类型通常可有效地治疗某些类型的疼痛和/或炎症,采用这些镇痛药会产生许多明显的不希望的副作用。

[0249] 众所周知,阿片类药物具有生理依赖性和成瘾的可能。特别是,在急性条件下,更尤其是在不耐受阿片类药物的或未接受过阿片类药物的患者中,阿片类药物的其它副作用包括:恶心、呕吐、瘙痒、便秘、镇静和潜在的致命性呼吸抑制。一旦受试者耐受阿片类药物,则需要增加剂量来达到令人满意的镇痛效果。为此,广泛地寻找用于控制急性疼痛的替代疗法,以将患者控制疼痛所需的阿片类药物的量最小化。充当阿片类药物替代品或降低所需阿片类药物剂量(节制阿片类药物)的化合物可用于治疗疼痛。

[0250] NSAID是一类非常有效的镇痛药。传统的NSAID抑制两种酶。NSAID还可以抑制其它脂肪生成酶,例如5-脂氧合酶。虽然NSAID没有成瘾性,但它们并非没有显著的毒副作用,例如胃肠道损伤、肝毒性和降低凝血能力。

[0251] 目前,专家一致意见和循证医学指南都推荐急性疼痛的多种方式治疗,以提高的效力和减少的副作用。

[0252] 没有关于将甲哌卡因施用于皮肤来控制任何疼痛状态(包括急性疼痛)的推荐。

[0253] 没有关于将甲哌卡因施用于皮肤来控制任何疼痛状态(包括急性疼痛)的信息。

[0254] 局部麻醉药在急性情况下的使用,主要限于下述目的的肠胃外给药:(i)在外科手术切口之前的局部浸润麻醉和镇痛;(ii)在气管内插管、内窥镜检查、耳鼻喉操作和其它疼痛的侵入性操作之前的局部口腔粘膜麻醉和镇痛;(iii)硬膜外的和鞘内的镇痛;和罕见的(iv)静脉内给药。

[0255] 现有技术描述了使用多种药物递送系统将选择性局部麻醉药局部施用于手术切口后的部位(例如,闭合的伤口)和其它病状。这样的药物组合物、给药装置和方法具有几个缺点,包括:(i)它们仅可用于局部可接近的药理学靶标(例如,在急性手术后疼痛中的闭合的外科手术切口,可接近的关节等);(ii)在没有表面的或皮肤近端的伤害感受部位的情况下,它们不可用于大量的急性疼痛状态;(iii)它们不能靶向组织(例如,器官、肌肉、内脏和骨)中的重要深部疼痛源,所述疼痛源来自外科手术操作和创伤(它们是远端的,且通常不邻近闭合的切口)和来自非外科手术创伤;(iv)它们不能解决疼痛产生、疼痛传播、疼痛累积和疼痛维持的脊椎源和刺突上源。

[0256] 本申请人主张,急性疼痛不仅涉及来自创伤和病状的周围部位的伤害感受。相反,急性疼痛除了涉及来自创伤和病状的周围部位的伤害感受、炎症和异位以外,还涉及疼痛起始、维持、传播和累积的全身和中枢部位的积极参与。本申请人主张,在外科手术创伤、非外科手术创伤和其它急性病理学事件后不久,在周围和中枢神经系统中和在其它组织中存在深远的变化,并且脊椎和刺突上参与在疼痛累积、疼痛扩散、疼痛汇集、疼痛维持和下降疼痛易化中是重要的。

[0257] 因此,不受理论的约束,本申请人主张,甲哌卡因向皮肤的施用,需要靶向疼痛起始、疼痛累积、疼痛扩散、疼痛汇集、疼痛维持和下降疼痛易化的许多源。

[0258] 本发明涉及甲哌卡因药物组合物向皮肤的施用及其使用方法,在有些实施方案中,它们提供来自用于治疗急性疼痛的剂型的全身治疗浓度和作用。

[0259] 没有关于甲哌卡因用于通过局部或透皮途径来治疗急性疼痛的用途的推荐。

[0260] 需要新的药物组合物和用于治疗急性疼痛的方法。

[0261] 需要新的药物组合物和用于治疗急性疼痛的具有高效力的方法。

[0262] 需要新的药物组合物和用于治疗急性疼痛的具有良好耐受性的方法。

[0263] 尽管口服途径对治疗大多数病症而言是优选的,但它并非在所有情况下都是适当的。例如,在全身麻醉、特别是长期全身麻醉以后,和在使用静脉内镇静剂和阿片类药物进行局部麻醉以后,患者经常是镇静的,不能进行口服摄入,且胃肠功能降低。

[0264] 上面已经描述了肠胃外途径的优点和缺点。为了全身作用而将该药物施用于皮肤具有提供下述几个优点的潜力,包括:一致的递送、减小的峰谷波动和提高的患者方便和顺应性。另外,该给药途径能减少在夜间睡醒时服用止痛药的需要,是非侵入的,能避免药物-食物间的相互作用,且可以通过单次施用提供数天的治疗至数周的治疗。

[0265] 需要局麻药物组合物和用于治疗急性疼痛的方法。

[0266] 也需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗急性疼痛的方法。

[0267] 也需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗急性疼痛的方法,其可与其它药物(优选地,具有不同作用机制的药物和具有叠加或协同效应的药物)联合使用。

[0268] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗急性疼痛的方法,它们具有提高的效力,但没有增加局部或全身毒性。

[0269] 需要用于治疗急性疼痛的新疗法,其通过新的且与现有疗法不同的机制起作用。

[0270] 需要用于急性疼痛的其它疗法,所述疗法通过脊椎机制和刺突上机制起作用。

[0271] 慢性神经病、神经性疼痛和非神经性疼痛

[0272] 神经损伤和多种疾病可以促成多种引起慢性神经性疼痛的代谢性和功能性应答。病理生理学变化包括在受损的感觉神经元中形成的电学过度兴奋和异常冲动产生。异位包括在一些神经元中的自发点火,和在其它神经元中对机械、热和化学刺激的异常应答性。异位过度兴奋的根本机制是,细胞膜中的电压敏感的 Na^+ 和 K^+ 通道和受体的重塑。

[0273] 与过度兴奋的初级传入神经元有关的病理生理学现象会产生许多感觉异常,包括进行性的感觉迟钝性疼痛、承重疼痛、对刺激的超敏反应、阵痛和痛觉过敏。

[0274] 神经性疼痛的动物模型的新近开发已经显著地提高了我们对神经性疼痛的基础病理生理学和治疗的理。这些模型提供许多行为量度,通过所述量度可以表征假定的镇痛药的作用。重要的是,这些动物模型表现出对在临床上可用于治疗各种疼痛性神经病的药物的阳性应答。

[0275] 国际疼痛研究协会(IASP)将神经性疼痛定义为“由神经系统的原发病灶或功能障碍引起或造成的疼痛”。

[0276] 神经性疼痛可以以多种方式进行分类。一种宽泛的分类是周围神经性疼痛和中枢神经性疼痛(中枢性疼痛)的分类。在周围神经性疼痛中,通常基于受累神经的解剖学分布模式来分类疼痛。

[0277] 疼痛性周围神经病可以以多种方式进行分类。一种分类是分成：(i) 对称性多神经病，即，同时影响许多神经的疾病，通常以手套和长袜分布，和(ii) 不对称性神经病，其具有影响臂丛或腰骶丛的单路或多路分布。常见的疼痛性周围神经病包括：(i) 创伤性单神经病，诸如残肢痛、神经横断、灼性神经痛、神经卡压病、乳房切除和开胸术后；(ii) 其它单神经病和多单神经病，诸如疏螺旋体病、脉管炎、糖尿病单神经病、带状疱疹、疱疹后神经痛、恶性的丛侵入、辐射丛病和三叉神经痛；(iii) 多神经病，包括代谢病（例如，糖尿病性的）或营养性神经病（例如，嗜酒、脚气病、糙皮病）、药物诱发的神经病（例如，抗逆转录病毒药、癌症化学疗法、异烟肼）、遗传性神经病（淀粉样神经病、法布里病）、恶性的（例如，类肿瘤综合征、骨髓瘤）、感染性的（例如，格-巴二氏综合征、HIV）。

[0278] 由于多种临床病症可以造成疼痛性周围神经病疼痛，已经提出了基于征状的和基于机制的治疗方案。一个主要的挑战是，相同的机制经常可以产生多种神经性疼痛征状，且看起来是机制特异性的药物经常治疗神经性疼痛的超过一种征状。例如，阿片类镇痛药已经表现出缓解进行中的或稳定的疼痛、痛觉超敏和阵痛的效力（Watson和Babul, Neurology, 1998）。关于抗抑郁药加巴喷丁和普瑞巴林，已经报道了类似的观察结果（http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/38640PH1_01_Babul.ppt）。可以将征状进一步分类为“未受刺激而发生的”（不依赖于刺激的）和当“受到刺激”时呈现（刺激诱发的）。刺激可以包括多种机械或热刺激的施加。

[0279] 具有神经病的患者可以使用许多术语来描述他们的疼痛性神经病感觉。假定的镇痛药的临床试验经常会评估：(i) 稳定性疼痛（患者描述词经常包括“灼热”、“疼痛”、“刺痛”、“搏动”、“瘙痒”、“麻木”、“钉和针扎”、“牵拉”；(ii) 短暂性疼痛（患者描述词经常包括“尖锐”、“急剧”、“猛击”、“电击”；和(iii) 唤起性疼痛（由临床医师评估，或使用“机械”和“热”刺激自我报告）。（Watson和Babul, Neurology, 1998）。

[0280] 经常通过病史和征状呈现做出周围神经病的诊断，尽管临床神经生理学试验和神经活组织检查可以提供有用的信息。

[0281] 已经在多种疼痛性神经病、尤其是周围神经病中进行了药理学研究。在周围神经病中，最常用于研究药理学应答的是疼痛性糖尿病性神经病、疱疹后神经痛、三叉神经痛和疼痛的HIV-相关的末端对称性神经病。

[0282] 据估测，在美国有大约2000万个个体患有糖尿病，且其中约1/5遭受疼痛性糖尿病性神经病，这是一种远端的、对称的、轴突感觉性的神经病，通常最初涉及脚和腿，随后涉及手。麻木和感觉异常是常见的呈现主诉。感觉异常经常涉及灼热感。患者还经常具有进行性和阵发性的疼痛。神经活组织检查显示突出的轴突变性，主要涉及小的有鞘的和无髓鞘的纤维。

[0283] 有限数目的治疗选择可用于治疗疼痛性糖尿病性神经病，仅2种药物（普瑞巴林和度洛西汀）已经被食品和药品管理局（FDA）批准。就已经在疼痛性糖尿病性神经病中表现出效力的大多数药物类型而言，治疗所需的平均数或NNT（定义为，为了使一位患者具有 $\geq 50\%$ 的疼痛缓解，所需要治疗的患者的数目）通常是在约3-5的范围内，这意味着，必须治疗大约3-5位患者，才能有一位患者具有 $\geq 50\%$ 的疼痛缓解。另外，极少数有响应的患者得到完全的应答，多种药物疗法的使用是非常常见的。重要的是，这些具有药理作用的药物可能具有讨厌的副作用，这是在许多糖尿病患者中产生共病病状的一个重要问题。

[0284] 据本申请人所知,没有能够证实任何局部施用的局部麻醉药(包括利多卡因和甲哌卡因)用于治疗疼痛性糖尿病性神经病的效力的来自安慰剂对照的随机临床试验的数据。

[0285] 需要新的药物组合物和用于治疗疼痛性糖尿病性神经病的方法。

[0286] 需要新局部药物组合物和用于治疗疼痛性糖尿病性神经病的方法。

[0287] 需要外用的局麻药物组合物和用于治疗疼痛性糖尿病性神经病的方法。

[0288] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疼痛性糖尿病性神经病的具有高效力的方法。

[0289] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疼痛性糖尿病性神经病的具有良好耐受性的方法。

[0290] 也需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疼痛性糖尿病性神经病的方法,其可与其它药物(优选地,具有不同作用机制的药物和具有叠加或协同效应的药物)联合使用。

[0291] HIV感染和HIV药物治疗都伴有神经病的发展,所述神经病经常表现为远端的、对称的、主要感觉性的多神经病(DSPN) [Bailey等人,1988;Corblath和MacArthur,1988;Fuller等人,1993]。具有HIV相关神经病的患者的主要临床主诉是脚底的灼热热以及背部和脚底的感觉异常。通常,感觉问题的主诉是对称的,沿着长袜分布[Penfold和Clark,1992]。其它发现包括:在踝关节的反射降低或缺失,振动和针刺的阈值升高,脚冷,和轻度脚无力。在该疾病的后期经常累及手的感觉和力量。所述临床特征和电生理学特征与主要感觉神经元的末端轴突变性一致,这已经得到形态学研究的证实[Paice等人,2000]。

[0292] 诱发因素包括HIV的神经渗入和诸如去羟肌苷(ddI)或扎西他滨(ddC)等抗逆转录病毒药的毒性[Fuller等人,1991;Grafe和Wiley,1989;Griffin等人,1994;Paice等人,2000;Penfold和Clark,1992;Rizzuto等人,1995;Simpson和Olney,1992]。

[0293] 尽管DSPN的体征和症状(感觉异常,踝反射降低,振动和针刺的阈值升高,和脚无力)可以是讨厌的,大部分是无痛的。少数患者具有疼痛性的HIV相关神经病。也难以理解与该多神经病有关的疼痛征状的机制。作为一组,具有疼痛性多神经病的患者呈现降低的机械性疼痛阈和增加的对阈上机械刺激的应答,这暗示静态机械痛觉超敏(即机械性疼痛阈的降低)和痛觉过敏(即增加的由阈上机械刺激诱发的疼痛)。[Bouhasirra等人,1999;Paice等人,2000]。

[0294] HIV和AIDS的流行病学已经显著的改变,因为高效抗逆转录病毒疗法(HAART)的引入,这对抑制HIV病毒载量、延长寿命和提高疾病的预后具有重大影响。在存在对HAART的接近的发达国家中,HIV感染现在被许多人认为是“慢性疾病”,而不是急性致命疾病。结果,许多具有疼痛性的HIV相关神经病的患者具有可以持续数年至数十年的慢性疼痛综合征。

[0295] 渐进性和疼痛性的HIV相关神经病显著地损害患者的生活质量,并且它会通过产生行走困难来损害功能。疼痛性的HIV相关神经病也是抗逆转录病毒疗法的毒性,因此它会限制患者的维持包括这些救命化合物的抗病毒方案的能力。疼痛性的HIV相关神经病的疼痛的使人丧失劳动能力的性质和有效治疗的缺失,已经导致它被表征为“HIV疾病的最具破坏性的和无应答的并发症之一”[Kemper等人,1998]。Rosenfeld等人[1996]已经证实,疼痛对能走动的AIDS患者的心理健康和生活质量具有极大不利影响。

[0296] 有文献记载,疼痛性的HIV相关神经病可以导致患者拒绝采用抗逆转录病毒疗法,这具有潜在地危及生命的后果。以往的研究已经证实,<95%的坚持服药率可以导致病毒载量的增加。在NIAID资助的SMART (抗逆转录病毒疗法管理策略) 研究中的近期过早的停药登记,进一步突出了使HAART的并发症最小化的需要。该研究设计成将2个方案与抗-HIV药物疗法进行对比:连续的抗-HIV药物疗法相对于由实验室标记指导的“间断式”疗法。由于遵守HAART的困难,部分地进行该研究 (http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/aids_smart.html)。在预期的3.5年随访的仅15个月以后,停止该研究。接受间断式HAART的患者的疾病进展风险是接受连续疗法的人的大约1.7倍。这进一步突出了下述观点:不顺从HAART的并发症(诸如疼痛性的HIV相关神经病)可能导致严重的健康后果。

[0297] 迄今为止,没有被批准用于疼痛性的HIV相关神经病的药物。已经评价了几种用于治疗疼痛性的HIV相关神经病的疗法。除了重组神经生长因子[McArthur等人,2000]和**Lamictal®** (拉莫三嗪) [Simpson等人,2000;Simpson等人,2003]以外,包括美西律、肽T、针灸和阿米替林在内的大多数治疗已经被证实对这种使人虚弱的病症没有显著益处 [Kemper等人,1998;Kiebert等人,1998;Schlay等人,1998;Simpson等人,1996]。

[0298] 不幸的是,拉莫三嗪没有被FDA批准用于该适应症,且可能产生严重的且讨厌的副作用,包括需要住院治疗和治疗中断的严重发疹、斯-约二氏综合征、中毒性表皮坏死松解症、发疹相关死亡、发疹导致的永久残疾或毁损面容的后果、致命的或危及生命的超敏反应、多器官衰竭、肝异常、弥散性血管内凝血和血质不调,所述血质不调包括嗜中性粒细胞减少症、白细胞减少症、贫血、血小板减少症、全血细胞减少症和罕见的再生障碍性贫血和纯红细胞再生障碍 (Lamictal™ United States Prescribing Information,2006)。

[0299] 除了它的严重的且危及生命的毒性潜在性以外,拉莫三嗪在疼痛性的HIV相关神经病中仅表现出不那么大的效力,且极少数有响应的患者得到完全应答。因此,多种药物疗法的使用是非常常见的。

[0300] 据本申请人所知,没有能够证实任何外用的局部麻醉药 (包括利多卡因和甲哌卡因) 用于治疗疼痛性的HIV相关神经病的效力的来自安慰剂对照的随机临床试验的数据。实际上,在外用利多卡因的仅安慰剂对照的随机临床试验中,与安慰剂相比没有显著的效力差异 [Estanislao等人,J Acquir Immune Defic Syndr.2004Dec 15;37:1584-6.]。

[0301] 需要新的药物组合物和用于治疗疼痛性的HIV相关神经病的方法。

[0302] 需要新的局部药物组合物和用于治疗疼痛性的HIV相关神经病的方法。

[0303] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疼痛性的HIV相关神经病的方法。

[0304] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疼痛性的HIV相关神经病的具有高效力的方法。

[0305] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疼痛性的HIV相关神经病的具有良好耐受性的方法。

[0306] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疼痛性的HIV相关神经病的方法,其可与其它药物 (优选地,具有不同作用机制的药物和具有叠加或协同效应的药物) 联合使用。

[0307] 带状疱疹 (也称作水痘带状疱疹) 是一种病毒感染,其病理学特征在于急性炎症。

通过疹和小疱疹以及随后的结痂,可以容易地鉴别与急性带状疱疹相关的临床症候群。疼痛或瘙痒经常比疹出现提前几天。尽管急性带状疱疹是疼痛的,但它是短暂的。

[0308] 在少数具有疼痛的、但是自身限制性的带状疱疹(也称作水痘带状疱疹)病症的患者中,所述疼痛在急性损害愈合后仍然持续,并形成慢性疼痛状态(Watson等人,1991; Watson,1989;Watson等人,1988)。该疼痛称作疱疹后神经痛(PHN)。PHN的疼痛是不间断的,且特征在于灼热、疼痛或瘙痒和重叠的刀刺般疼痛。

[0309] 感觉过敏、感觉迟钝和痛觉超敏经常伴随着神经痛。带状疱疹和疱疹后神经痛的最常见的解剖学部位是胸正中的生皮节和三叉神经的眼分支,但是它们可以发生在任何生皮节。大多数患者具有进行性疼痛(经常不同地描述为灼热、疼痛或撕裂)以及重叠的阵痛(经常描述为刺穿的、射击或电击样)。除了疼痛以外,患者经常报告不愉快的皮肤敏感性。在其它方面,无害的热(例如,轻轻的冷微风)和机械(例如,穿衬衫)经常加重患者的疼痛(痛觉超敏),且该痛觉超敏经常是疱疹后神经痛的最不堪忍受的部分。在大多数具有疱疹后神经痛的患者中,所述疼痛在第一年中自发地消退,尽管有些患者可能具有延长的疼痛(Watson,1989)。

[0310] 在美国,有3种药物被批准用于控制疱疹后神经痛:(i)外用利多卡因贴剂(Lidoderm™)、(ii)口服加巴喷丁(Neurontin™)、(iii)口服普瑞巴林(Lyrica™)。包括阿片类药物**OxyContin®**(Watson和Babul,1998)、三环抗抑郁药(Max,1995;Sindrup,1999)和曲马多(Boureau等人,2003)在内的许多药物已经表现出在疱疹后神经痛中的效力,并被“超药品说明书用药”。

[0311] 外用利多卡因的效力是相当不大的。Rowbotham等人(Pain,1996)证实,利多卡因贴剂在35位患者研究中优于安慰剂,尽管大多数患者报告了仅不大(中度)的疼痛缓解,所述研究包括2次12小时的用药,这不同于FDA和其它主要管理机构目前要求的3个月平行组研究。还在包括32位患者的安慰剂对照的研究中,历时2周评价了利多卡因贴剂的效力(Galer等人,Pain,1999)。利多卡因贴剂优于安慰剂,但是该研究包含富集设计,即,仅包括以往已经用利多卡因成功地治疗过的患者。在另一项有希望的、随机的、双盲的、赋形剂对照的研究中,利多卡因贴剂在3周治疗期间优于安慰剂,尽管药物治疗和安慰剂之间的差异是相当不大的(Galer等人,Clin J Pain,2002)。在另一项研究中,Meier等人(Pain,2003)使用随机的、安慰剂对照的、双向交叉研究,在58位具有疼痛性周围神经病的患者(大约55%的患者具有疱疹后神经痛)中评估了利多卡因贴剂的效力。该研究报告了治疗所需的人数(NNT)。进行性疼痛的NNT是4.4(95%CI 2.5-17.5)。这意味着,平均而言,必须治疗4.4位患者才能有1位患者从进行性疼痛中获得 $\geq 50\%$ 的缓解。痛觉超敏的50%减少的NNT是8.4(95%CI 3.5- ∞)。这意味着,平均而言,必须治疗大约8位患者才能有1位患者从痛觉超敏中获得 $\geq 50\%$ 的缓解。在Meier的研究中,进行性疼痛的减少的效应大小是0.4。Meier等人注解道,“ES(效应大小)的一般解释提示,0.2的效应大小是较小的,0.5的效应大小是中等的,0.8的效应大小是较高的(Cohen,J.Statistical power analysis for behavioral sciences.Hillsdale:Erlbaum;1988)。在PHN患者中使用的其它具有药理作用的药物,诸如加巴喷丁(Rowbotham等人,JAMA,1998)和羟考酮(Watson和Babul,Neurology,1998),表现出最多0.75的更高的效应大小”。没有外用甲哌卡在PHN中的研究。

[0312] 需要新的药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛的方法。

- [0313] 需要新的外用药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛的方法。
- [0314] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛的方法。
- [0315] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛的高效力的方法。
- [0316] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛的方法,其具有比利多卡因贴剂(Lidoderm™)更高的效力。
- [0317] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛的具有良好耐受性的方法。
- [0318] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛的方法,其具有比利多卡因贴剂(Lidoderm™)更高的效力,且没有局部毒性的增加。
- [0319] 也需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛的方法,其具有比利多卡因贴剂(Lidoderm™)更高的效力,且没有全身毒性的增加。
- [0320] 也需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛的方法,其可与其它药物(优选地,具有不同作用机制的药物和具有叠加或协同效应的药物)联合使用。
- [0321] 需要新的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛的方法,其具有比利多卡因贴剂(Lidoderm™)更高的效力。
- [0322] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗神经病、神经性疼痛和慢性疼痛的方法,其具有比利多卡因提高的耐受性。
- [0323] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛的具有良好耐受性的方法。
- [0324] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗神经病、神经性疼痛和慢性疼痛的方法,其具有比利多卡因减少的神经毒性潜在性。
- [0325] 在治疗具有周围神经性疼痛和慢性疼痛的患者的周围源性神经病、机械和热痛觉超敏、痛觉过敏和进行性疼痛中的一项挑战,涉及在疼痛起始、疼痛传播和疼痛维持的周围部位处达到足够的且持续的药物浓度。就透过皮肤施用药物而言,这是特别有问题的。在疼痛起始、疼痛传播和疼痛维持的周围部位处达到足够的且持续的药物浓度的另一个挑战是,如此高的浓度具有产生全身毒性(例如,心脏和CNS毒性)的潜在性。本发明的甲哌卡因的选择在这点上也是有益的,因为不同于利多卡因和许多其它的麻醉药,甲哌卡因具有固有的血管收缩作用,因此会降低从周围疼痛部位清除(掉)药物的速率。这允许甲哌卡因在疼痛起始、疼痛传播和疼痛维持的周围部位处提供足够的且持续的药物浓度,并具有减少的全身毒性(例如,心脏和CNS毒性)的风险。
- [0326] 如前所述,外用利多卡因贴剂在具有疱疹后神经痛的患者中仅提供不大的疼痛缓解,具有4.4的NNT(为了使一位患者从进行性疼痛获得 $\geq 50\%$ 的缓解所需要的患者数)和8.4的NNT(为了使一位患者从痛觉超敏获得 $\geq 50\%$ 的缓解所需要的患者数)。这不同于其它全身性施用的药物的NNT。Collins等人分析了来自随机试验的数据,以计算用于治疗PHN患者的神经性疼痛的抗癫痫药和抗抑郁药的NNT值[J Pain Symptom Manage,2000;Backonja和Serra,Pain Medicine,2004]。他们报道称,就抗癫痫药而言,在一位患者中获得 $\geq 50\%$ 的疼痛缓解的NNT是3.2,抗抑郁药的NNT为2.1。Sindrup和Jensen报道了下述药剂在疱疹后神经痛中的NNT值:TCA为2.3,羟考酮为2.5,外用辣椒辣素为5.3(Pain,1999;Backonja和

Serra, Pain Medicine, 2004)。

[0327] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛和其它神经性疼痛状态的方法。

[0328] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛和其它神经性疼痛状态的高效力的方法。

[0329] 需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛和其它神经性疼痛状态的方法,其具有提高的效力,但是没有增加局部或全身毒性。

[0330] 疱疹后神经痛和其它疼痛性周围神经病不仅仅是特征在于来自应激性的或以其它方式损害的神经元和伤害感受器的异位性冲动的病症。例如,在疱疹后神经痛的情况下,在急性带状疱疹病变以后的数月内,已经发现了在背根神经节、周围神经和神经根中的纤维化。在死后研究中,仅在具有持续性疼痛的患者中证实了背侧角萎缩及细胞、轴突和髓磷脂损失以及感觉神经节纤维化的发现(Watson等人,1991;Watson,1989;Watson等人,1988)。在一位死亡前具有疱疹后神经痛达22个月的患者中,存在显著的炎性变化,在4个相邻区段的背根神经节的两侧具有淋巴细胞性浸润。最近,Petersen和Rowbotham(Pain 2007;1-2:214-28)已经证实,在PHN患者中通过外科手术除去包含整个疼痛和痛觉超敏区域的疼痛性胸廓皮肤,会在手术后第一年中提供疼痛减轻、痛觉超敏消除和药物消耗减少等形式的益处。不幸的是,疼痛随着时间稳步增加,尽管药物用量增加,现在超过外科手术前的水平。这些发现进一步支持了周围和中枢机制(甚至在“周围”神经病和“周围”神经性疼痛的情况下)之间的复杂的相互影响。

[0331] 资料表明,在疱疹后神经痛中,在中枢和周围神经系统中的变化会促进疼痛的起始、维持和传播。

[0332] 因此,需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疱疹后神经痛的方法,所述方法靶向周围和中枢疼痛机制。

[0333] 类似地,在疼痛性糖尿病性神经病中,在背根神经节中存在变化,包括钠通道的异常表达,这指示,除了在周围神经末梢中的应激性伤害感受器以外,脊髓可能提供用于治疗疼痛性糖尿病性神经病的靶标。

[0334] 因此,需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疼痛性糖尿病性神经病的方法,所述方法靶向周围和中枢疼痛机制。

[0335] 在疼痛性的HIV相关神经病中,已经证实,神经性疼痛的2种主要的假定原因,即分泌的病毒包膜糖蛋白(gp 120)和抗逆转录病毒疗法会导致背根神经节的神经元死亡、轴突变性和线粒体膜去极化。

[0336] 因此,需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗疼痛性的HIV相关神经病的方法,所述方法靶向周围和中枢疼痛机制。

[0337] 局部地施用利多卡因在许多具有周围神经病和周围神经性疼痛的患者中的无效和效力欠佳,为通过调节周围神经性疼痛的脊髓机制和刺突上(中枢)机制以及周围机制来提高用于治疗周围神经病的局部麻醉药的总效力提供了药理学基础。在已经大量丧失周围神经纤维的具有周围神经病和周围神经性疼痛的患者中、和在不具有机械和触觉性痛觉超敏的患者中,这样的中枢机制可能是特别重要的。

[0338] 因此,还需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗各种周围神经病的方

法,所述方法靶向周围和中枢疼痛机制。

[0339] 如上面所指出的,周围神经系统(PNS)损伤存在中枢神经系统(CNS)的后果。例如,周围神经横断或部分结扎会导致感觉背根神经节中的大量分子的表达改变。这些分子包括酶、G-蛋白偶联的受体、神经肽和离子通道。有证据表明,神经损伤诱发的背侧角中的表型改变可能引起神经性疼痛。与神经性疼痛相反,在炎性疼痛以后,没有观察到在神经损伤以后表现在DRG中的大量改变。

[0340] 响应于周围神经损伤,在背根神经节和脊髓中发生许多变化。一些变化可能在神经性疼痛的产生和持续中起作用。在脊髓中,感觉传入神经的末梢发生可塑性,包括在脊髓中的减少的抑制性控制、扩大的感受域、进行性活性和放电后。背侧角中的总兴奋性驱动力也可能通过NMDA机制而加强。

[0341] 因此,需要施用于皮肤的新的局麻药物组合物和用于治疗多种周围神经病的方法,所述方法靶向局部麻醉药响应性的异常周围和中枢神经性疼痛机制。

[0342] 在一本关于神经性疼痛的书中,Galer(关于Lidoderm™的4个随机临床试验中的3个试验的研究员和作者)和以往的VP,Scientific Affairs at Endo Pharmaceutical Inc.(该公司目前拥有知识产权并销售Lidoderm™贴剂)指出了**Lidoderm®**贴剂的大致作用机制:“利多卡因是一种局部麻醉剂,认为其在神经性疼痛中的主要作用机制是在损伤的或功能障碍的周围神经中的钠通道阻滞。通过与皮肤神经的钠通道结合,存在减少的异位冲动产生和由此减少的疼痛。....在临床研究中已经证实,利多卡因贴剂不会产生临床上相关的血清水平”(Galer和Dworkin,A Clinical Guide to Neuropathic Pain,Healthcare Information,a Division of McGraw-Hill,2000)。相同作者撰写的另一本教科书,在标题为“作用机制(Mechanism of Action)”的部分下面指出了下述关于**Lidoderm®**贴剂的内容:“认为局部施用的利多卡因会通过减少表面体干神经的异位放电来提供缓解。另外,所述外用贴剂可以保护痛觉超敏的疱疹后神经痛皮肤免于受到直接的机械刺激”(第124页.Galer BS和Argoff CE.Zoster and Postherpetic Neuralgia:In Evaluation and Treatment of Chronic Pain,Aronoff GM(编),第3版,Williams&Wilkins,B)。

[0343] Endo Pharmaceutical Inc.(该公司目前拥有知识产权并销售Lidoderm™贴剂)的总裁和总经理从准备的正文中做出了关于Lidoderm™贴剂的下述陈述:“应当指出,不同于透皮全身性贴剂,Lidoderm是一种仅在施用部位处局部起作用的外用产品,而不是通过活性成分的全身吸收”,“我们认为,全身血液水平与Lidoderm对与疱疹后神经痛相关的疼痛的作用之间不具有治疗相关性或任何经证实的关联。我还要指出,Lidoderm会产生它的局部镇痛的治疗效果,且不会引起完全的感觉神经传导阻滞”(Transcript of Endo Pharmaceutical Press Conference and Webcast,2006年10月17日,标题为“Lidoderm Conference Call”)。

[0344] Endo Pharmaceutical Inc.(该公司目前拥有知识产权并销售Lidoderm™贴剂)的执行副总裁兼研发部门首席科学家指出:“那么,你知道,在施用**Lidoderm®**以后存在可测量的血液水平,即可测量的利多卡因血液水平,但是我们认为那些血液水平与该产品的治疗效果无关,仅具有用于评估该产品的安全性的关联性。在包装说明书中清楚地描述了

要将Lidoderm施用于疼痛部位,这仅仅强化了下述事实:这是一种在局部起作用的产品,它在局部对疼痛的作用机制和产生的任何血液水平仍然不具有全身治疗相关性”,“我们没有理由认为,这些血液水平以任何方式与效力相关联,它们的唯一关联性是用于评估该产品的安全性”(Transcript of Endo Pharmaceutical Press Conference and Webcast,2006年10月17日,标题为“Lidoderm Conference Call”)。在Endo Pharmaceuticals公司向FDA递交的材料中重申了这些概念(<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/06p0522/06p-0522-amd0001-02-vol2.pdf>,2006年12月18日,Petition No.2006P-0522,2008年1月8日访问)。

[0345] 本发明涉及外用透皮甲哌卡因药物组合物和用于治疗疼痛性神经病的方法。

[0346] 本发明涉及外用透皮甲哌卡因药物组合物和用于治疗疼痛性神经病的方法,所述方法靶向甲哌卡因响应性的异常周围和中枢神经性疼痛机制,且没有显著的不希望的毒性。

[0347] 在周围神经性疼痛的情况下,本申请人主张,周围伤害感受器致敏仅是神经性疼痛的许多机制之一。其它重要的机制包括:(i)初级传入的膜兴奋性增强;(ii)增强的突触传递;(iii)中枢去抑制;(iv)降低的易化活性(降低的易化);和(v)中枢重构。结果,且不受理论的约束,本申请人的药物组合物和方法靶向对“局部”麻醉药有响应的疼痛起始、传播、维持和合并的周围、全身性和中枢机制。

[0348] 象神经性疼痛一样,非神经性慢性疼痛或慢性非神经性疼痛(“慢性疼痛”)是一种影响大量患者的重要健康问题,其导致人身痛苦、降低的生产力和大量的卫生保健费用。神经性疼痛和非神经性疼痛之间存在重要差异。神经性疼痛被定义为,在损伤神经以后或由神经功能障碍引起的疼痛。相比而言,慢性疼痛可以由多种传染性的、遗传性的、生理学的、病理学的、机械的和炎性的因素造成,且它涉及许多解剖学位置和组织类型。在许多慢性疼痛病例中,慢性疼痛的病原学是不明的。

[0349] 神经性疼痛和非神经性疼痛之间的差别,部分地反映了治疗应答的独特机制和模式。Dworkin等人(Journal of Pain,In Press,2006.DOI:10.1016/j.jpain.2006.06.005)最近测试了具有神经性疼痛和非神经性疼痛的患者是否具有不同的征状和体征性质。在具有周围神经性疼痛病症(疼痛性糖尿病性周围神经病、疼痛性特发性感觉性多神经病或疱疹后神经痛)的患者中检查了疼痛强度、不愉快感、性质和空间特征,并与具有慢性非神经性疼痛(骨关节炎疼痛或腰痛)的患者中的相应项进行了对比。具有骨关节炎疼痛和腰痛的患者在他们的疼痛性质和空间特征方面彼此没有差异。与具有非神经性慢性疼痛的患者相比,具有周围神经性疼痛的患者报告了显著更强烈的热、冷、敏感、痒和表面疼痛,以及显著更低强度的迟钝而深度的疼痛。在具有神经性疼痛和非神经性疼痛的患者之间,疼痛性质和空间特征的总模式有显著不同。该研究证实,在具有周围神经性疼痛的患者和具有非神经性慢性疼痛的患者之间,具体的疼痛征状有差别。具体地,与具有非神经性慢性疼痛的患者相比,具有神经性疼痛的患者报告了显著更强烈的热、冷、敏感、痒和表面疼痛,以及显著更低强度的迟钝的且深度的疼痛。

[0350] 慢性疼痛包括背痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性疼痛、非炎性疼痛、肌盘膜痛、纤维肌痛、癌症疼痛、内脏痛、躯体痛、骨盆痛、肌肉骨骼痛和特发性疼痛。

[0351] 诸如腰痛、肌盘膜痛和关节痛等肌肉骨骼病症是工作年龄的个体劳动力丧失的主

要原因。国会授权的医学会的疼痛、残疾和慢性疾病行为委员会 (Committee on Pain, Disability and Chronic Illness Behavior of the Institute of Medicine) 指出, 在 1970 年至 1982 年之间, 在美国的工作成年人中的完全劳动力丧失支出不止翻倍, 从 602 亿美元增加至 1982 年的 1215 亿美元, 在 1960 年至 1985 年之间, 社会保障残疾保险福利增加了 778%, 这远远超过了参加残疾保险的就业人口的 135% 增加。根据美国风湿病学会的调查, 骨关节炎 (OA) 影响着超过 2100 万美国人; 它每年造成超过 700 万次就医和 3600 万丧失的工作日, 在 1995 年, 估测的关节炎总成本超过了 820 亿美元。最近, 疾病控制中心 (CDC) 发布, 修正后估测的具有关节炎和慢性关节征状的成年人的数目是 7000 万, 比前一次估测大幅增加。因此, 需要用于控制慢性非恶性疼痛的优化的药理学和非药理学治疗策略。

[0352] 慢性非神经性疼痛状态也与脊椎和刺突上的变化有关, 所述变化可以启动、维持、扩散和合并疼痛。例如, 炎症会造成环氧合酶-2 (COX-2) 的诱导, 这会导致类前列腺素的释放, 所述类前列腺素会敏化周围伤害感受器末梢, 并产生局部的疼痛超敏反应。周围炎症也会在邻近的未受损的组织中产生疼痛超敏反应 (继发性痛觉过敏), 这是由于脊髓中增加的神经元兴奋性 (中枢致敏)。在脊髓神经元和 CNS 的其它区域中, 存在 COX-2 表达的广泛诱导, 这会升高脑脊液中的类前列腺素水平。类前列腺素会通过伤害感受器末梢中的蛋白激酶 A 介导的钠通道磷酸化而促进周围致敏的发展, 从而增加兴奋性和降低痛阈 [Samad 等人, Nature 2001:410:771-75]。

[0353] 腰痛也是重要的, 与高保健利用、病休时间和残疾有关。具有慢性腰痛的患者亚群 (占腰痛患者的大约 5-10%) 会引起该群体中的大部分保健利用。腰痛通常被定义为, 局限在肋缘以下和下臀沟以上的疼痛、肌强直, 伴有或没有腿痛 (坐骨神经痛)。腰痛通常被分类为“特异性的”或“非特异性的”。大约 90% 的患者具有非特异性的腰痛, 这被定义为没有经鉴定的病原学的征状。

[0354] 慢性腰痛的治疗包括锻炼、NSAID、COX-2 抑制剂和阿片类镇痛药。大多数慢性背痛患者从可利用的疗法中得到极微小的效果或没有缓解。

[0355] Apkarian 等人 [J Neurosci 2004;24:10410-15] 近期报道了表明慢性疼痛中的脑形态测定异常的首次研究结果。所述研究使用磁共振成像对比了 26 位慢性背痛 (CBP) 患者和匹配的对照受试者的脑形态学。具有 CBP 的患者表现出比对照受试者减少了 5-11% 的大脑新皮层的灰质体积。该减少的数量相当于正常老化 10-20 年所丧失的灰质体积。减少的体积与疼痛持续时间有关, 这表示每年的慢性疼痛有 1.3 cm³ 的灰质损失。观察到的区域性萎缩模式不同于在慢性抑郁症或焦虑症中看到的模式, 似乎是对慢性疼痛具有特异性, 具体地因为表现出萎缩的区域、丘脑和背外侧前额皮质参与痛知觉。在两侧背外侧前额皮质和右丘脑中的灰质密度下降, 并以神经性和非神经性 CBP 特有的模式与疼痛特征密切相关。结果提示, CBP 伴有脑萎缩, 并提示, 慢性疼痛的病理生理学包括丘脑皮质的过程。

[0356] 需要用于治疗 CBP 的新疗法。

[0357] 需要用于治疗 CBP 的新的外用透皮疗法。

[0358] 需要用于治疗 CBP 的新的外用透皮疗法, 所述疗法通过新的且与现有 CBP 疗法不同的机制起作用。

[0359] 需要用于治疗 CBP 的其它外用透皮疗法, 所述疗法通过脊椎机制和刺突上机制起作用。

[0360] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗CBP的方法。

[0361] 需要施用于皮肤的局部麻醉药药物组合物和用于治疗CBP的方法。

[0362] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗CBP的方法,所述方法具有提高的效力,但是没有增加局部或全身毒性。

[0363] 骨关节炎是一种涉及滑膜关节的退行性疾病,其特征在於:软骨的局灶损失、在关节边界处的肥大反应和在软骨成骨中的硬化。它可以涉及轴关节、脊椎关节或周围关节,包括承重的那些,诸如臀部和膝。软骨中的变化被表征为变性、再生和微小骨折。据估测,在美国有4000万人具有骨关节炎的体征和症状,这使它成为一个重要的公共卫生问题。病理学变化会产生征状,包括关节疼痛、僵硬、肿胀、可动性降低、不稳定性 and 变形。

[0364] 在500位骨关节炎患者的征状观察中,在89%的患者中记录了使用相关的疼痛,与此相比,59%的疼痛是在夜间,44%的疼痛是在静止时。几位研究人员已经描述了滑膜关节的神经支配和它们与伤害感受的联系。被膜、韧带和它们的插入物是最大神经支配的区域,尽管也存在对关节边界附近的骨膜和供给滑膜和软骨成骨的血管的大量神经支配。

[0365] 骨关节炎疼痛已经主要被视作限于来自受累关节的伤害感受的疼痛。Bajaj等人(Pain,2001:93:107-114)近期证实了骨关节炎患者中对肌肉伤害感受器输入的中枢致敏的表现。与健康对照组相比,在腿中输注高渗生理盐水后,骨关节炎患者具有显著更高的局部疼痛持续时间和强度、更大的疼痛面积和显著增加的牵涉痛和放射性痛强度。Bajaj等人提议,来自骨关节炎性关节的长期感受伤害的输入会导致脊髓中的中枢致敏。

[0366] 骨关节炎的当前控制是针对症状的,主要涉及疼痛缓解、关节功能优化和残疾最小化。非药理学控制的目标是,提高关节活动度、增加肌肉强度和恢复有利的机械学。药物治疗包括非甾体抗炎药(NSAID)、Cox-2抑制剂、对乙酰氨基酚和阿片类药物。尽管NSAID可有效地改善骨关节炎的征状,但认为它们对COX-1的抑制会引起许多常见的严重的不良反应,包括凝血病、胃肠损伤和肾损伤。老年患者更可能具有有症状的和失能性的骨关节炎,且特别易于发生NSAID诱发的胃病和肾病。COX-2抑制剂具有多种医源性的不良反应,包括心血管效应。对乙酰氨基酚的长期使用已经与发展成为末期肾病和肝损的风险相关。阿片类药物也已经在骨关节炎的疼痛中表现出效力[Peloso等人,Journal of Rheumatology 2000;27:764-71;Caldwell等人,Journal of Pain and Symptom Management 2002;23:278-91;Babul等人,Journal of Pain and Symptom Management 2004;28:59-71;Matsumoto等人,Pain Medicine 2005;6:357-66]。

[0367] 需要用于治疗慢性骨关节炎疼痛的新疗法。

[0368] 需要用于治疗慢性骨关节炎疼痛的新的外用透皮疗法。

[0369] 需要用于治疗慢性骨关节炎疼痛的新的外用透皮疗法,所述疗法通过新的且与现有对慢性骨关节炎疼痛的疗法不同的机制起作用。

[0370] 需要用于治疗慢性骨关节炎疼痛的其它外用透皮疗法,所述疗法通过脊椎机制和刺突上机制起作用。

[0371] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗慢性骨关节炎疼痛的方法。

[0372] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗慢性骨关节炎疼痛的高效力的方法。

[0373] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗慢性骨关节炎疼痛的方法,所述方

法具有提高的效力,但是没有增加局部或全身毒性。

[0374] 纤维肌痛是一种未知病原学的慢性疼痛综合征,其特征不在于弥漫性痛和压痛点,这些必须呈现超过3个月。大多数纤维肌痛患者是女性患者。患者主诉疼痛、失眠、疲劳和心理痛苦。另外,患者可能具有与纤维肌痛类似的疼痛共病病状,包括风湿性多肌痛、类风湿性关节炎和炎性肌病。大多数纤维肌痛患者报告疼痛和疲劳的起病隐袭。但是,接近50%的患者描述在创伤性事件以后开始慢性疼痛。在1990年,美国风湿病学会制作了纤维肌痛的新诊断标准。该标准要求存在泛发的慢性疼痛(>3个月)和压痛点(11/18)。

[0375] 大量证据表明,在纤维肌痛患者中存在泛发的痛觉过敏。纤维肌痛患者表现出对机械刺激、热刺激和电刺激的敏感性增加。这提示,异常的中枢性疼痛机制可能对纤维肌痛患者的疼痛经历是重要的。纤维肌痛患者表现出机械、热和电痛觉过敏的身心证据。已经描述了纤维肌痛中的伤害感受的周围和中枢异常。在纤维肌痛患者中,在皮肤和肌肉中的重要伤害感受器系统似乎通过未知的机制发生深远的变化。它们包括辣椒素受体、感知酸的离子通道受体和嘌呤受体的致敏。炎症的组织介质和神经生长因子可以激发这些受体,并造成疼痛敏感性的广泛改变,但是纤维肌痛患者缺少炎性软组织异常的一致证据。有证据提示,纤维肌痛由与中枢致敏机制相结合的来自深部组织(诸如肌肉和关节)的激励冲动输入来维持。这种感受伤害输入可能起源于周围组织,从而产生痛觉过敏/痛觉超敏和/或中枢致敏。纤维肌痛中的异常致敏机制的证据包括:响应于重复的热刺激和重复的肌肉刺激的延迟疼痛的时间总和增加,以及纤维肌痛患者中延长的且增强的疼痛的后感觉。已经描述了纤维肌痛患者中的第二次疼痛的异常时间总和(结束)和中枢致敏。结束和中枢致敏(它们依赖于中枢性疼痛机制)发生在延长的C-伤害感受器输入后。最近,在纤维肌痛患者中检测到的其它异常的中枢性疼痛机制包括弥散性伤害抑制性控制。这些疼痛抑制机制依赖于脊髓和刺突上系统,所述系统包括疼痛易化性的和疼痛抑制性的途径。

[0376] 已经评价了用于治疗纤维肌痛的多种具有药理作用的药物,包括环苯扎林、三环抗抑郁药、NSAID、SSRI、SNRI和加巴喷丁类。大多数可利用的治疗在纤维肌痛的治疗中表现出较差的效力,并且都没有得到FDA的批准。需要用于治疗纤维肌痛的新疗法。

[0377] 需要用于治疗纤维肌痛的新的外用透皮疗法。

[0378] 需要用于治疗纤维肌痛的新的外用透皮疗法,所述疗法通过新的且与现有疗法不同的机制起作用。

[0379] 需要用于治疗纤维肌痛的其它外用透皮疗法,所述疗法通过脊椎机制和刺突上机制起作用。

[0380] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗纤维肌痛的方法。

[0381] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗纤维肌痛的高效力的方法。

[0382] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗纤维肌痛的方法,所述方法具有提高的效力,但是没有增加局部或全身毒性。

[0383] 需要用于治疗慢性疼痛的新的外用透皮疗法,所述疗法通过新的且与现有疗法不同的机制起作用。

[0384] 需要用于治疗慢性疼痛的其它外用透皮疗法,所述疗法通过脊椎机制和刺突上机制起作用。

[0385] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗慢性疼痛的方法。

[0386] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗慢性疼痛的具有稳健效力的方法。

[0387] 需要施用于皮肤的局麻药物组合物和用于治疗慢性疼痛的方法,所述方法具有提高的效力,但是没有增加局部或全身毒性。

[0388] 甲哌卡因于二十世纪五十年代中期在瑞典合成,并在1957年作为可注射的局部麻醉药引入临床医学中。目前,甲哌卡因被指示为“用于通过局部浸润、周围神经传导阻滞技术和中枢神经技术(包括硬膜外阻滞和骶管阻滞)而产生局部或区域性麻醉和镇痛”。

[0389] 据本申请人所知,在现有技术中没有描述用于治疗神经性疼痛的甲哌卡因的制剂或治疗试验。据本申请人所知,在现有技术中没有描述用于治疗神经性疼痛的甲哌卡因的外用透皮制剂或治疗试验。

[0390] 据本申请人所知,在现有技术中没有描述用于治疗慢性疼痛的甲哌卡因的制剂或治疗试验。据本申请人所知,在现有技术中没有描述用于治疗慢性疼痛的甲哌卡因的外用透皮制剂或治疗试验。

[0391] 据本申请人所知,尚未通过表面(局部)或透皮途径施用甲哌卡因来治疗任何急性或慢性疼痛的方案。

[0392] 本发明涉及外用透皮甲哌卡因药物组合物和用于治疗急性疼痛、神经病、神经性疼痛和慢性疼痛的方法。在有些实施方案中,本发明涉及向皮肤的外用透皮施用,其提供治疗上有效的甲哌卡因浓度,以靶向神经病、神经性疼痛和慢性疼痛的异常的周围和中枢机制。在有些实施方案中,本发明进一步涉及向皮肤的外用透皮施用,其提供治疗上有效的甲哌卡因浓度,以靶向神经病、神经性疼痛的异常的周围和中枢机制,且没有显著的毒性。

[0393] 据本申请人所知,除了通过皮肤渗透施用来治疗急性手术后疼痛以外,在现有技术中,(i)不推荐将甲哌卡因施用于皮肤来控制疼痛,包括急性疼痛、神经病、神经性疼痛和慢性疼痛;(ii)没有关于将甲哌卡因施用于皮肤以控制疼痛(包括急性疼痛、神经病、神经性疼痛和慢性疼痛)的公开资料或现有技术;(iii)没有经批准的施用于皮肤来控制疼痛(包括急性疼痛、神经病、神经性疼痛和慢性疼痛)的甲哌卡因产品;和(iv)没有处于开发中、处于管理部门评审中或在任何重要市场上销售的、施用于皮肤的甲哌卡因产品。

[0394] 定义

[0395] 为了本发明的目的,将术语“甲哌卡因”定义为外消旋甲哌卡因、R(-)-甲哌卡因、S(+)-甲哌卡因或它们的各种比例的混合物(它们表现为药学上可接受的盐或游离碱)、它们的酯、溶剂化物、复合物、多晶型物和水合物或其混合物。优选地,在所述剂型中的甲哌卡因是未成盐的形式(游离碱)的外消旋甲哌卡因或其药学上可接受的盐或其混合物。

[0396] 在商业上,甲哌卡因($C_{15}H_{22}N_2O$)可作为外消旋甲哌卡因的盐酸盐($C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$)得到,也称作:2-哌啶甲酰胺,(±)-1-甲基-N-(2,6-二甲苯基)-2-哌啶甲酰胺;(RS)-N-(2,6-二甲苯基)-1-甲基-哌啶-2-甲酰胺;N-甲基哌啶甲酰胺-2,6-二甲苯;N-(2,6-二甲苯基)-1-甲基-2-哌啶甲酰胺单盐酸盐;1-甲基-N-(2,6-二甲苯基)-2-哌啶甲酰胺;N-(2,6-二甲苯基)-1-甲基哌啶-2-甲酰胺;和N-(2,6-二甲苯基)-1-甲基-2-哌啶甲酰胺单盐酸盐;其CAS号为1722-62-9(HCl),分子量(HCl)为282.81。

[0397] 本文使用的术语“药学上可接受的盐”是指,对于人和动物施用而言毒理学上安全的盐。盐的非限制性实例包括:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、磷酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、萘磺酸盐、富马酸盐、琥珀酸

盐、乙酸盐、对苯二甲酸盐、扑酸盐和果胶酸盐。任何药学上可接受的盐均可以掺入所述剂型中。一种特别优选的盐是盐酸盐。

[0398] 本文使用的LidodermTM贴剂是指在FDA的橘皮书中列出的5%利多卡因贴剂。在没有市售的LidodermTM贴剂(由Endo Pharmaceuticals公司销售,该公司是它在美国的合作方或被许可方)存在下,可用市售的VersatisTM5%含药硬膏剂(由Grunenthal在欧洲销售,该公司是它的合作方或被许可方)替代进行测试。LidodermTM贴剂和VersatisTM5%含药硬膏剂都由Teikoku Seiyaku Co.,Ltd.生产。在没有市售的LidodermTM贴剂和VersatisTM5%含药硬膏剂存在下,可以使用在橘皮书中作为LidodermTM贴剂的A/B属(生物等效物)列出的利多卡因贴剂。

[0399] 如公知的,本文使用的“橘皮书”是由代表美国食品和药品管理局或由其维持的具有治疗等效评价的经批准的药物产品的数据库(<http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>,2008年2月15日访问),其内容通过引用并入本文。

[0400] 术语“第一次施用”是指,在对单个患者或患者群体的治疗开始时,本发明的单次剂量。

[0401] 术语“稳态”是指,到达系统的药物的量与离开该系统的药物的量大致相同。因而,在“稳态”,患者身体消除药物的速率与该药物通过吸收进血流中而变得可被患者系统利用的速率大致相同。

[0402] 本发明涉及施用于皮肤的所有剂型,包括外用透皮药物剂型(局部透皮药物剂型),这些术语以通常的用法使用,包括乳膏剂、软膏剂、脂质体、液体、半固体、溶液、可喷射的气雾剂、可喷射的非气雾剂、散剂、膜、凝胶、洗剂、搽剂、硬膏剂、外用贴剂、透皮贴剂,它们是无菌的、非无菌的和无热原的形式。

[0403] 本文使用的术语:(i)“AUC₀₋₂₄”是指,从时间零点至一直到24小时的最终可计量时间点,在血浆药物浓度-时间曲线下的面积,其由前24小时给药内在将所述剂型连续施用于皮肤期间得到的定时血浆浓度数据计算出;(ii)“C_{max}”是指,在预期的给药间隔(即,给药区间)内观察到的最大药物浓度;(iii)“半值持续时间”或“HVD”是指,给药后药物血浆浓度大于或等于C_{max}的一半的持续时间,这通过计算下述时间区间而得到:从实际的或插入的血浆浓度首次等于或超过C_{max}的一半时开始,在实际的或插入的血浆浓度下降到低于C_{max}的一半的首个时间点结束;(iv)为了本发明的目的,“W₅₀”是指,在给药间隔内,在C_{max}的高度的50%处的血浆浓度时间曲线的宽度;(v)“C_{min}”是指,在给药间隔内或在权利要求指定的区间内得到的药物的最小血浆浓度;(vi)“C_{av}”是指,在给药间隔内药物的平均血浆浓度;(vii)“波动百分比”是指,如下计算的药物血浆浓度的变化:(a) $(C_{\max} - C_{\min}) / C_{\min} \times 100$ (对于单个患者)和 $(\text{平均}C_{\max} - \text{平均}C_{\min}) / \text{平均}C_{\min} \times 100$ (对于群体);和(b) $(C_{\max} - C_{\min}) / C_{\text{av}} \times 100$ (对于单个患者)和 $(\text{平均}C_{\max} - \text{平均}C_{\min}) / \text{平均}C_{\text{av}} \times 100$ (对于群体);(viii)“累积指数”或“AI”是指,在给药后在预期的给药间隔(给药区间)(例如,就Q12H剂型而言,12小时;就Q24H剂型而言,24小时)结束时在稳态测得的药物血浆浓度与在第一次施用(即,在第一剂后)测得的在预期的给药间隔(给药区间)结束时的药物血浆浓度之比;(ix)“稳态”是一种平衡状态,其中到达系统的药物的量与离开该系统的药物的量大致相同,或换而言之,患者身体消除药物的速率与该药物通过吸收进血流中而变得可被患者系统利用的速率大致相同,所述“达到稳态的时间”(如下测量:计算在以预期给药频率施用的每次连续给药后的C_{min},直到2个连续

的 C_{min}) 在5%显著性水平没有统计学差异($p=0.10$)。

[0404] 本发明的药代动力学参数(包括单个患者或群体的 AUC_{0-24} 、 C_{max} 、到达 C_{max} 的时间、 C_{min} 、 C_{av} 、 C_{min}/C_{max} 比、HVD、 W_{50} 、 $(C_{max}-C_{min})/C_{min} \times 100$ 和 $(C_{max}-C_{min})/C_{av} \times 100$)，可以从单次剂量(即，第一次施用)和/或在禁食或进食状态下进行的稳态药代动力学研究计算出。AI计算需要单次剂量(即，第一次施用)和稳态药代动力学评估。稳态百分比计算需要单次剂量(即，第一次施用)和重复的(连续的)施用至稳态。

[0405] 为了本发明的目的，在提及药代动力学参数时使用的术语“患者”是指，所述讨论(或权利要求)涉及单个患者或受试者的药代动力学参数。

[0406] 术语“患者群体”是指，所述讨论(或权利要求)涉及至少2位患者或受试者的平均药代动力学参数。

[0407] 在某些实施方案中，在给人患者或人患者群体第一次施用(经常称作“单剂量给药”)所述剂型以后，达到任一个或所有上述体内参数。

[0408] 在某些替代实施方案中，在给人患者或人患者群体稳态施用所述剂型以后，达到任一个或所有上述体内参数。

[0409] 术语“USP装置5”、“桨碟法”或“USP装置5(桨碟法)”是指，在由美国药典委员会出版的美国药典USP-28NF-23(2005)中指定的USP装置5(桨碟法)，其使用在说明书或权利要求中指定的溶出介质、温度、体积和旋转频率来进行。

[0410] 单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指示物，除非上下文另外清楚地指明。因而，例如，对“一种聚合物”的提及包括单个聚合物以及2种或更多种不同聚合物的混合物，对“一种渗透促进剂”的提及包括单个渗透促进剂以及相组合的2种或更多种不同渗透促进剂，等等。

[0411] 本文公开的一些药物可能含有一个或多个不对称中心，因而可能产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构体形式。本发明也包括所有这些可能的形式以及它们的外消旋形式和拆分形式及其混合物。当本文所述的化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心时，除非另有说明，否则其包括E型和Z型几何异构体。本发明还包括所有互变异构体。

[0412] 在有些实施方案中，所述剂型含有等摩尔量的R(-)-甲哌卡因和S(+)-甲哌卡因。

[0413] 本文使用的“甲哌卡因控释装置”是指，用于调节甲哌卡因释放速率的装置，诸如本领域通常已知的速率控制膜。

[0414] 本文使用的术语“外用的(局部的)”、“外用(局部)剂量”或“外用(局部)剂型”和“透皮的”、“透皮剂量”或“透皮制剂”包括为了局部和/或全身治疗效果而施用于皮肤的所有形式(例如，乳膏剂、软膏剂、溶液、液体和气雾喷雾剂、散剂、膜、凝胶、乳胶、微乳剂、洗剂、搽剂、硬膏剂、脂质体、外用贴剂、透皮贴剂，它们各自是无菌的、非无菌的或无热原的形式)。

[0415] 当提及本发明时，短语“透皮制剂”、“透皮药物组合物”、“外用剂型”、“外用制剂”、“制剂”、“剂型”、“外用系统”、“外用剂量”或“外用剂型”和“透皮系统”都表示，将本发明的包含甲哌卡因的剂型施用于皮肤。

[0416] 在有些实施方案中，所述剂型是施用于受伤的皮肤或受损的皮肤。在特别优选的实施方案中，所述剂型是施用于完整的皮肤。在有些实施方案中，所述局部剂型(外用剂型)是用于治疗对甲哌卡因治疗有响应的任何医学病症。在特别优选的实施方案中，所述外用

剂型用于治疗疼痛。在一些特别优选的实施方案中,所述外用剂型用于治疗慢性疼痛、神经性疼痛和神经病。在有些实施方案中,所述剂型施用于在疼痛部位或神经病处的皮肤。在其它实施方案中,所述剂型施用于在这样的部位处的皮肤:所述部位不是感觉到疼痛或神经病的部位,但是可能是在感觉到疼痛或神经病的地方的近端或远端。在有些实施方案中,所述剂型是施用于健康的皮肤、痛觉超敏的皮肤、痛觉过敏的皮肤、形成溃疡的皮肤、烧伤的皮肤、糖尿病溃疡、褥疮溃疡、外科手术切口、撕裂的皮肤等等,以实现局部和/或全身治疗效果。痛觉超敏

[0417] 本发明涉及所有疼痛状态,不论解剖学位置、病原学、机制、治疗应答性或病理生理学。本文使用的术语“疼痛”包括:(i) 神经病(其可以是疼痛的、无痛的或讨厌的);(ii) 周围神经性疼痛,例如,急性和慢性炎性的脱髓鞘性多发性神经根病、酒精性多发性神经病、化学疗法诱发的多神经病、I型和II型复杂性局部疼痛综合征(CRPS)、神经卡压病(例如,腕管综合征)、HIV感觉神经病、医源性神经痛(例如,开胸术后疼痛、乳房切除术后疼痛)、特发性感觉神经病、疼痛性糖尿病性神经病、幻肢痛、疱疹后神经痛、三叉神经痛、神经根病(例如,颈胸部、腰骶部)、坐骨神经痛、急性带状疱疹疼痛、颞颌关节病症疼痛和辐射后丛病;和(iii) 中枢神经性疼痛,例如,脊椎狭窄引起的压迫性脊髓病、HIV脊髓病、多发性硬化疼痛、帕金森病疼痛、缺血后脊髓病、辐射后脊髓病、中风后疼痛、创伤后脊髓损伤和脊髓空洞症;和(iv) 与癌症相关的神经性疼痛,例如,化学疗法诱发的多神经病、肿瘤浸润或神经压迫引起的神经病、幻觉乳房痛、乳房切除术后疼痛、辐射后丛病和脊髓病;(v) 慢性疼痛,例如,背痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性疼痛、非炎性疼痛、肌筋膜痛、纤维肌痛、癌症疼痛、内脏痛、躯体痛、骨盆痛、肌肉骨骼痛、创伤后疼痛、骨痛和特发性疼痛;(vi) 急性疼痛,例如,急性手术后疼痛(包括腹腔镜检查的、腹剥除(laparotomy)、妇科的、泌尿外科的、心胸的、关节镜的、胃肠道的、神经学的、矫形外科的、肿瘤学的、颌面部的、眼科的、耳鼻咽喉科的、软组织的、整形的、美容的、血管的和足的外科手术,包括腹部外科手术、腹壁成形术、腺样体切除术、截肢术、血管成形术、阑尾切除术、关节融合术、关节成形术、关节镜检查、两侧扣带回切开术、活组织检查、脑外科手术、乳腺活组织检查、烧灼、剖宫产术、胆囊切除术、包皮环切术、口角开大术、脊髓切断术、角膜移植、环胸廓切开、椎间盘切除术、憩室切除术、会阴切开术、动脉内膜切除术、内窥镜胸交感神经切除术、包皮恢复、瘘管切开术、系带切除术、额提升、底部切除术、胃切除术、移植、心脏移植、半体切除术、痔切除术、肝切除术、疝修复、睡眠外科手术(hypnosurgery)、子宫切除术、肾移植、椎板切除术、腹腔镜检查、剖腹术、喉切除术、碎石术、脑叶切除术、病灶切除术、肺移植、乳腺切除术、乳房成形术、乳房切除术、乳突切除术、颞成形术、肌切开术、鼓膜切开术、肾切除术、尼森胃底折叠术、卵巢切除术、睾丸切除术、甲状旁腺切除术、阴茎切除术、阴茎成形术、肺切除术、全肺切除术、前列腺切除术、精神外科手术、放射外科手术、ritidoplasty、旋转成形术、乙状结肠造口术、括约肌切开术、脾切除术、镫骨切除术、胸廓切开术、血栓切除术、胸腺切除术、甲状腺切除术、扁桃体切除术、气管切开术、气管造口术、输卵管结扎术、尺侧副韧带重构、输尿管乙状结肠吻合术、阴道切除术、输精管切除术、外阴切除术;肾绞痛;切口疼痛;炎性切口疼痛;感受伤害的切口疼痛;外科手术以后的急性神经性切口疼痛)、肾绞痛、创伤、急性背痛、烧伤痛、烧伤敷料更换痛、偏头痛、紧张性头痛、急性肌肉骨骼痛、慢性背痛的急性加剧或暴发、骨关节炎的急性加剧或暴发、慢性疼痛的急性加剧或暴发、穿透性慢性非癌症疼痛、穿透性癌症疼痛、

纤维肌痛的急性加剧或暴发、类风湿性关节炎的急性加剧或暴发、肌盘膜痛的急性加剧或暴发、慢性特发性疼痛的急性加剧或暴发、神经性疼痛的急性加剧或暴发、手术相关疼痛(例如,关节镜检查、腹腔镜检查、内窥镜检查术、插管法、骨髓活组织检查、软组织活组织检查、导管插入术)和其它自身限制性的疼痛状态;和(vii)其它疼痛状态。

[0418] 本文使用的术语“神经性疼痛”包括:(i)周围神经性疼痛,例如,急性和慢性炎性的脱髓鞘性多发性神经根病,酒精性多发性神经病,化学疗法诱发的多神经病,I型和II型复杂性局部疼痛综合征(CRPS)、神经卡压病(例如,腕管综合征)、HIV感觉神经病、医源性神经痛(例如,开胸术后疼痛、乳房切除术后疼痛)、特发性感觉神经病、疼痛性糖尿病性神经病、幻肢痛、疱疹后神经痛、三叉神经痛、神经根病(例如,颈胸部、腰骶部)、坐骨神经痛、急性带状疱疹疼痛、颞颌关节病症疼痛和辐射后丛病;和(ii)中枢神经性疼痛,例如,脊椎狭窄引起的压迫性脊髓病、HIV脊髓病、多发性硬化疼痛、帕金森病疼痛、缺血后脊髓病、辐射后脊髓病、中风后疼痛、创伤后脊髓损伤和脊髓空洞症;和(iii)癌症相关的神经性疼痛,例如,化学疗法诱发的多神经病、肿瘤浸润或神经压迫引起的神经病、幻觉乳房痛、乳房切除术后疼痛、辐射后丛病和脊髓病。

[0419] 本文使用的术语“神经病”是指周围神经系统的疾病。神经损伤的4种主要形式是:多神经病、自主神经病、单神经病和多发性单神经炎。最常见的形式是周围多神经病,其主要影响脚和腿。神经病经常导致麻木、称作感觉迟钝的异常感觉、感觉减退、稳定的灼热和/或“钉和针”和/或“电击”感觉、痛觉减退、感觉缺失和异位。神经病和神经性疼痛可以共存于同一位患者中。

[0420] 本文使用的术语“慢性疼痛”包括持续约1个月或更久的所有非神经性慢性疼痛,包括背痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性疼痛、非炎性疼痛、肌盘膜痛、纤维肌痛、癌症疼痛、内脏痛、躯体痛、骨盆痛、肌肉骨骼痛、创伤后疼痛、骨痛和特发性疼痛,不论病理生理学、强度、持续时间、位置、机制或病原学。

[0421] 为了本发明的目的,术语“镇痛有效性”定义为疼痛的令人满意的预防、减少或消除,并具有可耐受的副作用水平,这由人患者测得。

[0422] 为了本发明的目的,术语“治疗有效性”定义为神经病、神经性疼痛和慢性疼痛的令人满意的预防、减少或消除,并具有可耐受的副作用水平,这由人患者测得。

[0423] “药物”、“药用物质”、“物质”、“治疗剂”、“药理学药物”、“药剂”、“活性剂”和“试剂”可互换使用,并将它们最广泛地解释为,递送给活生物体以产生希望的、通常有益的效果的任何治疗活性物质。一般而言,包括在所有主要治疗领域中的治疗药(治疗剂)。

[0424] 用于治疗目的的术语“受试者”与“患者”、“男性”、“女性”可互换使用,包括具有适合用本发明剂型治疗的医学病症的任何人。

[0425] “药学上或治疗上可接受的赋形剂或载体”或“赋形剂”是指这样的物质:其不会妨碍活性成分的有效性或生物活性,且对受试者是无害的。在本发明的有些实施方案中,药学上或治疗上可接受的赋形剂或载体可能起赋予或优化药物组合物中的甲哌卡因或其它药物的吸收速率和程度的作用。在本发明的有些实施方案中,药学上或治疗上可接受的赋形剂或载体可能起稳定化药物组合物中的甲哌卡因或其它药物的作用。

[0426] “药学上或治疗上可接受的赋形剂或载体”或“赋形剂”可以包括在下述来源中发现的化合物:FDA EAFUS数据库(<http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/eafus.html>);FDA食品

添加剂状况列表 (<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-appa.html>) ;FDAGRAS列表和数据库;FDA着色添加剂状况列表 (<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-appc.html>) ;FDA惰性成分数据库 (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>) ;Rowe,Sheskey和Owen,Handbook of Pharmaceutical Excipients,APhA Publications;第5版(2006);Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Brunton,Lazo和Parker,编,第11版,McGraw Hill (2005);Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams&Wilkins (2005);Martindale:The Complete Drug Reference,第35版,Pharmaceutical Press (2007);United States Pharmacopeia-National Formulary (USP-NF), (USP 30-NF 25,2007),国际化学安全性计划 (<http://www.inchem.org/>),加拿大卫生部的可接受的非药用成分列表 (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/nmi-imm_list1_e.html);Ash,Michael (编译),Pharmaceutical Additives Electronic Handbook,Synapse Information Resources, Inc.;第3版(2007年2月19日);Allured,M,2009McCutcheon's Functional Materials,McCutcheon's Publications (2009年4月1日);和Allured,M.2009McCutcheon's Emulsifiers and Detergents,McCutcheon's Publications,2009年4月1日,它们全部通过引用整体并入本文。

[0427] “治疗有效量”或“治疗上有效的”是指,足以诱发希望的生物学结果的活性剂的量。所述结果可以是疾病的征象、症状或原因的减轻,或生物系统的任何其它希望的变化。

[0428] 术语“医学病症”、“病”、“疾病”、“障碍”和“病理状态”可互换使用,且将它们最广泛地解释为表示人的任何生理学的、病理学的或病理生理学的状态,所述状态可以被预防、治疗、控制或改变,以产生希望的、通常有益的效果。

[0429] 本文使用的短语“适合施用最多1周”是指,施用最多约1周的任何时间段(例如,最多0.1、0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、18、24和36小时;2、3、4、5、6、7、8、9和10天)。

[0430] 本文使用的短语“提供治疗效果最多约1周”和“提供治疗效果最多约7天”是指,提供治疗效果最多约1周的任意时间段(例如,最多0.1、0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、18、24和36小时,和最多2、3、4、5、6、7、8、9和10天)。

[0431] 术语“有效量”是指,预防、治愈或至少部分地阻止症状所需的本发明的化合物的量,针对所述症状已经给受试者开出甲哌卡因处方。

[0432] 活性剂

[0433] 本发明涉及治疗上有效的施用于皮肤的甲哌卡因的所有剂量。在有些实施方案中,本发明的施用于皮肤的剂型优选地包括下述剂量:每次施用约0.0001至约100g、或约0.001mg至约50g、或约1mg至约10g、或约1mg至约5g、或约10mg至约2g的甲哌卡因碱或其药学上可接受的盐。

[0434] 在一些优选的实施方案中,本发明提供了施用于约0.5至约500cm²、优选约1至约300cm²、更优选地2至约150cm²、更优选约4至约100cm²或约10至约50cm²的皮肤的甲哌卡因剂型。

[0435] 本发明涉及施用于皮肤的甲哌卡因的所有方法和组合物,包括但不限于:(i) 贮库贴剂,其具有在所述贴剂的靠近皮肤一侧的膜层;(ii) 基质贴剂;(iii) 在粘合贴剂中的药物;(iv) 离子电渗疗法递送;(v) 乳膏剂;(vi) 软膏剂;(vii) 脂质体;(viii) 溶液;(ix) 泡沫;

(x) 混悬液; (xi) 洗剂; (xii) 乳剂; (xiii) 水凝胶基质; (xiv) 气雾剂; (xv) 可喷射的药物剂型; (xvi) 基本上可水洗的可喷射的药物剂型; (xvii) 可喷射的药物剂型, 其基本上可抵抗与水偶然接触造成的除去。

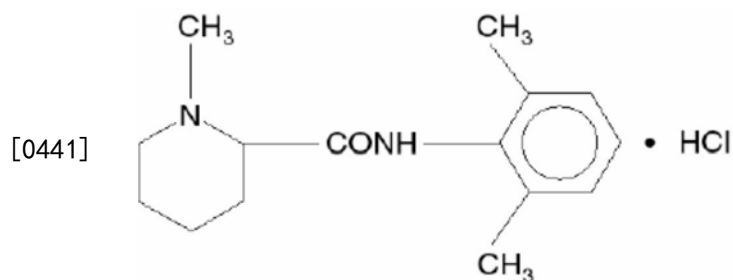
[0436] 本发明的某些优选实施方案的一个目的是, 提供施用于皮肤的甲哌卡因制剂, 所述甲哌卡因的跨皮肤递送由电穿孔、离子透入法、渗透促进剂、局部电穿孔、微孔化、显微操作针、光机械能、磁泳、热穿孔、化学能、热能和/或机械能产生或提供大量帮助。

[0437] 在有些实施方案中, 在甲哌卡因施用于皮肤后, 由机械能、热能、电能和/或化学能辅助透皮吸收。在有些实施方案中, 在甲哌卡因施用于皮肤后, 由溶剂、载体、赋形剂和/或渗透促进剂辅助透过皮肤的吸收。在有些实施方案中, 在甲哌卡因施用于皮肤后, 通过暂时或永久破坏皮肤或皮肤表面的完整性, 辅助透过皮肤的吸收。

[0438] 在一些优选的实施方案中, 所述甲哌卡因被包含在施用于皮肤的贮库(例如, 装置)中, 并由患者自己施用, 或者为了患者的利益由护理人员或医护人员施用; 所述贮库含有一次或多次剂量的甲哌卡因; 所述剂型可用于治疗任意疼痛病症、优选地为急性疼痛(例如, 急性手术后疼痛); 所述剂型提供疼痛缓解数分钟至数小时或最多数天或数周的持续时间。在有些实施方案中, 用诸如在美国专利号5,697,896和6,425,892中描述的装置递送甲哌卡因。

[0439] 甲哌卡因于二十世纪五十年代中期在瑞典合成, 并在1957年引入临床医学中。目前, 甲哌卡因被指示为“用于通过局部浸润、周围神经传导阻滞技术和中枢神经技术(包括硬膜外阻滞和骶管阻滞)而产生局部或区域性麻醉和镇痛”。据本申请人所知, 在现有技术中没有描述施用于皮肤来治疗疼痛(包括急性疼痛、慢性疼痛、神经病和神经性疼痛)的甲哌卡因制剂。

[0440] 在商业上, 甲哌卡因可作为盐酸甲哌卡因以外消旋形式得到, 它是N-(2,6-二甲苯基)-1-甲基-2-哌啶甲酰胺单盐酸盐, 其具有下述结构式:



[0442] 它是一种白色的结晶性的无臭粉末, 可溶于水, 但是非常耐受酸和碱水解。甲哌卡因是一种局部麻醉药, 可作为1%、1.5%、2%和3%浓度的无菌等渗溶液获得而用于注射, 经由局部浸润、周围神经传导阻滞以及尾部和腰部硬膜外阻滞起作用。甲哌卡因含有在芳族核和氨基之间的酰胺键。

[0443] 局部麻醉药的皮肤穿透和向受体位点的渗透的一个重要指标是它的辛醇: 水的分配系数。在一篇报道中, 利多卡因的辛醇: 水的分配系数是甲哌卡因的3.6倍 (Ferrante FM, Pharmacology of local anesthetics, 第1330-1362页, 见: Longnecker DE, Tinker JH, Morgan, Jr., GE (编), Principles and practice of anesthesiology, 1998 (第2版), Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri)。在另一项研究中, 利多卡因的辛醇: 水的分配系数是甲哌卡因的2.6倍。类似地, 关于质子化的和中性的药物各自在辛醇和水中的相对浓

度之比,利多卡因是甲哌卡因的2.8倍(Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, Chafetz R, Martin D. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol: buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. *Anesth Analg* 1990;71:158-70)。这些观察结果支持了当施用于皮肤时利多卡因的优良的皮肤和随后的神经组织穿透以及据称的甲哌卡因缺乏效力。例如, Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (所有治疗和外科手术专业的医师、临床药理学家、临床研究专业人员和药剂师使用的药理学教科书) 宣称,“甲哌卡因不是有效的外用麻醉药”。

[0444] 甲哌卡因有大约75%与血浆蛋白结合。甲哌卡因的药代动力学可以被下述因素显著地改变:肝或肾病损的存在、肾上腺素的使用、尿pH、肾血流量、给药途径和患者年龄。甲哌卡因在成年人中的半衰期是2-3小时。

[0445] 由于它的酰胺结构,甲哌卡因不会被循环的血浆酯酶生物转化。由于甲哌卡因是双环结构,它的生物转化途径不同于利多卡因。它会被快速地代谢,小于10%的甲哌卡因无变化地排泄到尿中。肝是生物转化的主要部位,超过50%的施用剂量作为代谢物被排泄到胆汁中。有人假设,大部分被代谢的甲哌卡因可能在肠中再吸收,然后排泄到尿中。主要的排泄途径是通过肾脏。

[0446] 甲哌卡因通常不会产生刺激或组织损伤,且不同于丙胺卡因,不会造成高铁血红蛋白血症。

[0447] 甲哌卡因可以用于渗透麻醉。甲哌卡因也被用于实现周围传导阻滞。它的当前指示已经形成了甲哌卡因的不利经验数据库,即“用于通过局部浸润、周围神经传导阻滞技术和中枢神经技术(包括硬膜外阻滞和骶管阻滞)而产生局部或区域性麻醉和镇痛”。最常遇到的需要即时应对的急性不利经验与中枢神经系统和心血管系统有关。这些不利经验通常是剂量相关的和归因于高血液水平。

[0448] 在过去的十年中,许多报道已经涉及肠胃外利多卡因可能是麻醉后神经系统并发症(短暂的神经学征状或TNS)的原因。一项新近的研究指示,利多卡因与比其它局部麻醉药(包括布比卡因、丙胺卡因、普鲁卡因和甲哌卡因)更高的TNS发病率有关,具有4.35的相对危险度(95%置信区间,1.98-9.54) [Zaric等人 *Anesth Analg* 2005;100:1811-6]。

[0449] 神经病、神经性疼痛和慢性疼痛有时可能需要数周、数月、数年、甚至数十年的治疗。因此,长期治疗的安全性是最重要的。因为局部麻醉药有时施用于这样的部位:此处的周围神经可能在损伤(例如,在暴露于化学损伤、机械损伤或神经变性疾病以后)后正在生长或再生,它们对生长中的神经元的影响具有临床重要性。类似地,包括局部麻醉药在内的药物对损伤(例如,在暴露于化学损伤、机械损伤或神经变性疾病以后)后正在生长或再生的神经的影响具有临床重要性,特别是在手术后和创伤后的疼痛中(其中神经纤维正在再生和产生新芽)。最近, Radwan等人 (*Anesth Analg* 2002;94:319-24) 通过使用从鸡胚分离出的背根神经节神经元进行体外细胞生物学实验,评价了局部麻醉药利多卡因、布比卡因、甲哌卡因和罗哌卡因在生长中的神经元中产生形态学变化的影响,随后使用生长锥塌陷试验进行了评估。生长锥(在生长中的轴突和树突的末端处的高度能动的结构)在神经系统的发育中起重要作用,包括神经突延伸的引导和神经突体系结构的建立。生长锥的塌陷是一种经过验证的用于检查药物对发育中的神经突的影响的方法。通过生长锥塌陷试验测得的

甲哌卡因的 IC_{50} 是最高的,利多卡因最低,这证实了利多卡因对发育中或再生中的原代培养的神经元存在更大的潜在的神经毒性效应。这些数据证实了以往的组织病理学模型、电生理学模型、行为学模型和神经元细胞模型,其中利多卡因具有比布比卡因更大的神经毒性潜在性(Baiton等人,Anesthesiology 1994;81:657-67;Kanai等人,Anesth Analg 1998;86:569-73;Lambert等人,Anesthesiology 1994;80:1082-93)。另外,在以往的组织病理学研究中,Kanai等人(Anesth Analg 2000;91:944-48)证实,80mM(2.17%)的利多卡因会在大鼠坐骨神经中诱发神经元损伤,0.75%(23.1mM)的布比卡因则没有(Hodgson等人,Anesth Analg 1999;88:797-809)。

[0450] 在本发明的某些优选实施方案中,本发明允许使用更低剂量的甲哌卡因,这是由于包括或共同施用用于治疗疼痛的其它药物。通过使用更低量的任一种或两种药物,可以减少人类的与治疗有关的副作用。

[0451] 在本发明的某些优选实施方案中,速释形式的甲哌卡因的有效量被包括在要施用的控释单位剂量的甲哌卡因制剂中。优选地,以有效地缩短到达血液(例如,血浆)中的甲哌卡因的 C_{max} 的时间的量,包括速释形式的甲哌卡因。本领域技术人员会认识到将速释甲哌卡因掺入单位剂量中的不同形式。通过在单位剂量中包括这样的有效量的速释甲哌卡因,患者可以经历疼痛和神经病征状的优良缓解。

[0452] 治疗和其它活性药物

[0453] 预见到,本发明可以单独使用,或与其它药物联合使用,以提供叠加的、互补的或协同的治疗效果,或用于治疗完全不同的医学病症。

[0454] 来自不同治疗类别的其它药理学活性成分也可与本发明联合使用。在有些实施方案中,可以使用联合施用来提供叠加的、互补的、超叠加的或协同的治疗效果。在有些实施方案中,可以使用联合施用来提供不同于本发明的治疗效果,或治疗本发明的副作用。它们包括但不限于:解充血药、镇痛佐剂、抗组胺药、祛痰药、镇咳药、利尿药、抗炎药、解热药、抗风湿药、抗氧化剂、泻药、质子泵抑制剂、运动性变调剂、血管扩张剂、强心剂(inotropes)、 β -阻滞剂、 β -肾上腺素能激动剂、治疗哮喘和COPD的药物、抗感染药、抗高血压药、抗心绞痛药、抗凝血药、脂质和胆固醇降低药、抗糖尿病药、激素、平滑肌松弛药、骨骼肌松弛药、支气管扩张剂、维生素、微量矿物质、氨基酸和生物肽。它们包括但不限于:在Harrison's Principles of Internal Medicine,第16版,2004,Kasper DL,Braunwald W,Fauci A,Hauser S,Longo D,和Jameson JL(编)]中提及的障碍、疾病和病和它们的体征和症状,该文献通过引用整体并入本文。与本发明一起用于联合治疗中的药物可以通过任意途径来施用,包括肠胃外、口服、局部、透皮、舌下给药等。

[0455] 在有些实施方案中,甲哌卡因向皮肤的施用是为了预防或治疗疼痛。共同施用的药物(在相同或不同的剂型中,通过任意给药途径)可以用于提供叠加的、互补的、超叠加的或协同的治疗镇痛作用,包括其它NSAID、COX-2选择性的抑制剂、对乙酰氨基酚、曲马多、其它局部麻醉药、抗抑郁药、 β -肾上腺素能激动剂、 α -2激动剂、选择性的类前列腺素受体拮抗剂、大麻素激动剂、阿片类药物受体激动剂、NMDA拮抗剂、加巴喷丁、普瑞巴林、加巴喷丁类、神经元烟碱性受体激动剂、钙通道拮抗剂、钠通道阻滞剂、超氧化物歧化酶模拟物、p38MAP激酶抑制剂、TRPV1激动剂、右美沙芬、右啡烷、氯胺酮、甘氨酸受体拮抗剂、抗癫痫药和可以被本领域技术人员证实用于预防或治疗疼痛的任意其它药物。

[0456] 在一些优选实施方案中,所述剂型除了包含甲哌卡因以外,还包含发赤药。发赤药的非限制性实例包括水杨酸盐(例如,冬青油、水杨酸甲酯)、烟酸盐酯、辣椒辣素、异丙醇、薄荷脑、樟脑和丁香油、以及它们各自的衍生物及其混合物。

[0457] 在一些优选实施方案中,所述剂型除了包含甲哌卡因以外,还包含NSAID。所述NSAID可以是非选择性的(抑制COX-1和COX-2同工酶)或COX-2选择性的(优选抑制COX-2同工酶)。NSAID或COX-2选择性抑制剂的非限制性实例包括:布洛芬、噻洛芬酸、双氯芬酸、吡罗昔康、洛索洛芬、非诺洛芬、吲哚洛芬、奥沙普秦、替诺昔康、氯诺昔康、乙酰基水杨酸、甲芬那酸、萘普生、氟比洛芬、氟布芬、酮洛芬、吲哚洛芬、卡洛芬、普拉洛芬、莫罗洛芬(muopropfen)、硫噻洛芬、氨洛芬、噻洛芬酸、氟洛芬、尼氟酸、托芬那酸、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬、吲哚美辛、伊索昔康、舒多昔康、吡洛芬、舒林酸、托美丁、布氯酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、佐美酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、环氯茛酸、欧比那酸(oxpinac)、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟酸、托芬那酸、二氟尼柳、氟苯柳、美洛昔康和萘丁美酮、塞来考昔、伐地考昔、依托考昔、罗非昔布和芦米考昔、以及它们的药学上可接受的盐、前体药物、酯、类似物、衍生物、溶剂化物、复合物、多晶型物、水合物和代谢物,作为它们的外消旋物或单一非对映异构体或对映异构的异构体或其混合物。

附图说明

[0458] 包括的附图是示例性的,不限制本发明的方法和组合物。本领域技术人员通常遇到的和显而易见的对各种条件和参数的其它合适的修改和改编,是在本发明的精神和范围内。

[0459] 图1描绘了本发明的透皮制剂的一个优选实施方案,其包含:(1)贴剂、(2)不可渗透的屏障或背衬层、(3)在粘合剂中的甲哌卡因、(4)可剥落的保护层或释放衬里。

[0460] 图2描绘了本发明的透皮制剂的一个优选实施方案,其包含:(1)贴剂、(2)不可渗透的屏障或背衬层、(3)在粘合剂中的甲哌卡因、(4)可剥落的保护层或释放衬里、和(5)甲哌卡因可渗透的限速或控速膜。

[0461] 图3描绘了本发明的透皮制剂的一个优选实施方案,其包含:(1)贴剂、(2)不可渗透的屏障或背衬层、(4)可剥落的保护层或释放衬里、(5)甲哌卡因可渗透的限速或控速膜、(6)液体形式的甲哌卡因、和(7)和粘合剂。

[0462] 图4描绘了本发明的透皮制剂的一个优选实施方案,其包含:(1)贴剂、(2)不可渗透的屏障或背衬层、(4)可剥落的保护层或释放衬里、(7)粘合剂层、和(8)在半固体基质中的甲哌卡因。

[0463] 图5-11被完整地描述在说明书中,在实施例1至实施例3A中,包括这些实施例。

[0464] 图12显示了剂型的pH对甲哌卡因通量的影响。

[0465] 图13和14显示了剂型MH39和MH40(参见实施例28)的渗透性。

具体实施方式

[0466] 本发明的药物组合物和方法含有甲哌卡因碱、其药学上可接受的盐或其混合物,且它们施用于皮肤。本发明涉及施用于皮肤的所有药物组合物和剂型,包括外用贴剂、透皮贴剂、硬膏剂、糊剂、凝胶、脂质体、液体、半固体、溶液、混悬液、洗剂、乳膏剂、软膏剂、泡沫、

可喷射的气雾剂和可喷射的非气雾剂。在本文中和在本领域中公开了功能性药物赋形剂(例如,合适的渗透促进剂、润肤剂、增稠剂、增溶剂、乳化剂和佐剂)、各种加工助剂、贴剂材料和用于制备施用于皮肤的剂型的方法,所述剂型包括下述形式:外用贴剂、透皮贴剂、硬膏剂、糊剂、凝胶、脂质体、液体、半固体、溶液、混悬液、洗剂、乳膏剂、软膏剂、泡沫、可喷射的气雾剂、可喷射的非气雾剂(例如,Williams AC.Transdermal and Topical Drug Delivery,Pharmaceutical Press,London,2003;Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,2005;Walters KA.Dermatological and Transdermal Formulations,Informa Healthcare,第1版,2002;Transdermal Drug Delivery,Hadgraft J(编),第2版,2002;Transdermal and Topical Drug Delivery Systems,Hosh TK,Pfister W&Yum SI(编),CRC,1997;Transdermal Controlled Systemic Medications;Chien YW(编),Marcel Dekker,1987;Topical Drug Delivery Formulations,Osborne DW和Amann AH(编),Informa Healthcare,1989;Topical Drug Bioavailability,Bioequivalence,and Penetration Shah VP和Maibach HI(编),Springer,1993),Jaroszeski MJ.Electrochemotherapy,Electrogenetherapy, and Transdermal Drug Delivery:Electrically Mediated Delivery of Molecules to Cells.Humana Press,第1版2000;Wille JJ.Skin Delivery Systems:Transdermals, Dermatologicals,and Cosmetic Actives.Blackwell Publishing,第1版,2006;Gurny R和Teubner A(编).Dermal and Transdermal Drug Delivery:New Insights and Perspectives.CRC Press,1993],它们整体通过引用并入本文,和美国专利号4,466,953、4,470,962、4,588,580、4,626,539、4,645,502、4,806,341、4,814,173、4,906,463、4,911,707、4,911,916、4,915,950、4,917,676、4,927,408、4,938,759、4,956,171、5,006,342、5,026,556、5,069,909、5,080,646、5,135,480、5,147,296、5,149,538、5,169,382、5,186,939、5,203,768、5,225,199、5,232,438、5,236,714、5,240,711、5,310,559、5,374,645、5,411,738、5,462,744、5,464,387、5,474,783、5,503,844、5,556,635、5,601,839、5,629,014、5,635,204、5,656,286、5,662,926、5,679,373、5,686,112、5,705,186、5,762,952、5,827,529、5,834,010、5,843,979、5,908,846、5,948,433、5,958,379、5,958,446、5,985,317、5,993,849、6,010,715、6,024,976、6,063,399、6,110,488、6,113,921、6,139,866、6,171,294、6,181,963、6,203,817、6,216,033、6,219,576、6,365,178、6,379,696、6,425,892、6,488,959、6,756,052、6,791,003、6,835,184、6,868,286、6,881,208、6,893,655、6,916,486、6,955,819、7,018,370和7,054,682,全部通过引用整体并入本文)。

[0467] 透皮制剂

[0468] 给药维持大约数分钟、大约数小时、大约数天、大约数周或大约1个月;认为0.5、1、2、3和7天的方案是优选的。在作为2、3或7天方案的剂型的优选实施方案中,在使用的大约前24小时期间施用所述剂型中的甲哌卡因总量的至少1%、但不超过50%;在使用的大约前48小时期间施用所述甲哌卡因总量的至少2%、但不超过60%;在给药期间内施用所述甲哌卡因总量的至少2%、但不超过80%。在作为12或24小时方案的剂型的优选实施方案中,在使用的大约前6小时期间施用所述剂型中的甲哌卡因总量的至少1%、但不超过50%;在使用的大约前8小时期间施用所述甲哌卡因总量的至少2%、但不超过70%;在给药期间内施用所述甲哌卡因总量的至少4%、但不超过80%。

[0469] 在施用于皮肤后,所述透皮制剂中的甲哌卡因会扩散进皮肤中,在那里它被吸收进周围组织和/或血流中,以产生它的预期的治疗效果。效果的开始取决于多种因素,例如,甲哌卡因在皮肤中的效能、溶解度和扩散性,皮肤的厚度,在甲哌卡因皮肤施用部位内的浓度,和甲哌卡因在贮库中的浓度。在确立透皮制剂的尺寸上限时,在皮肤施用部位内的甲哌卡因浓度也是重要的。

[0470] 当需要治疗效果时,除去耗尽的透皮制剂,施用新的剂型,在有些实施方案中,通常施用于新位置。例如,在给药期间结束时依次除去透皮制剂并用新剂型替代,以提供需要的治疗效果。由于来自新透皮制剂的甲哌卡因向新施用区域中的吸收通常以与身体在前一透皮制剂施用部位内对残余甲哌卡因的吸收基本上相同的速率进行,血液水平将维持基本上恒定。另外,预见到,剂量可以随时间增加,并且可以并行使用用于治疗相同病或不同病的其它药物。在有些实施方案中,一致地将甲哌卡因的剂型施用于相同皮肤部位,以产生局部和/或全身治疗效果。

[0471] 含有活性成分的透皮药物递送系统(“贴剂”)基本上分为2种主要的技术系统:贮库系统和基质系统。两类装置都采用背衬层,所述背衬层形成完成的透皮系统的保护性外表面,且在使用过程中暴露于环境。形成内表面的释放衬里或保护层覆盖聚合粘合剂,所述粘合剂用于将所述系统附着在用户的皮肤或粘膜上。在施用之前除去释放衬里或保护层,暴露出粘合剂,通常是压敏粘合剂。

[0472] 在“经典的”贮库型装置中,活性剂通常溶解或分散在载体中,以产生非定式的载体形式,例如,流体或凝胶。在贮库型装置中,活性剂通常保持与粘合剂分开。所述装置具有袋或“贮库”,其在物理上用于容纳活性剂和载体,且形成在背衬层中或由背衬层形成。然后使用周围粘合剂层将所述装置附着于用户。

[0473] 在基质型装置中,将活性剂溶解、分散或嵌入由单个聚合物或聚合物的混合物制成的半固体基质(通常具有确定载体形式的载体)中。所述载体形式可以是自粘合的或不粘合的。不粘合的基质型装置(即,它们仍然依赖于单独的粘合装置来将所述装置附着于用户)采用药物可渗透的粘合剂层(经常称作“线内粘合剂”,因为药物必须穿过该层),所述粘合剂层施加在药物基质载体层上。为了更好地控制可释放的药物释放速率,不粘合的基质型装置经常采用一个或多个额外的药物可渗透层,例如,控速膜。不粘合的基质型装置经常含有赋形剂,诸如药物递送促进剂,以帮助控制释放速率。这些装置经常称作多层或多片。

[0474] 在“一体式的”或“单层”的基质型装置中,活性剂通常溶解或均匀混合在粘性的载体组合物(通常是压敏粘合剂或生物粘合剂)中,所述载体组合物的功能是作为药物载体和将所述系统附着于皮肤或粘膜上的装置。在现有技术中描述了这样的装置,通常称为药物在粘合剂中的装置。

[0475] 合适的柔性的、有限的递送系统包括这样的系统:其中药物直接溶解或包含在粘合剂基质(通常优选地是压敏粘合剂)中,所述粘合剂基质也充当用于附着患者的皮肤或粘膜的装置。除了该粘合剂药物层以外,药物在粘合剂中的系统或基质透皮系统另外包括:在粘合剂层的一侧上的药物不可渗透的背衬层或膜,和在另一侧上的释放衬里。所述背衬层保护透皮贴剂的粘合剂层避开环境,并防止药物丢失和/或其余粘合剂层组分释放到环境中。在局部施用之前,从透皮贴剂除去释放衬里,以暴露出粘合剂层。

[0476] 简单的一体式透皮系统将它们的活性剂(即,药物)直接掺入单个压敏粘合剂层

中。这些系统具有薄、精致和相对容易生产的优点,但是必须在优化用于药物递送的粘合剂基质和它的附着于皮肤的能力之间折中。

[0477] 在本发明的有些实施方案中,皮肤用制剂包含药学上可接受的载体,所述载体中均匀地分散着一定量的皮肤可渗透形式的甲哌卡因碱、其药学上可接受的盐或其混合物。所述组合物可以从其容器(诸如瓶子或管)直接施用于皮肤上,如果需要的话,随后用防护覆盖层覆盖。但是,优选地,为了定量剂量和施用面积,将所述组合物放入正确尺寸的不可渗透的容器中,以提供单位剂量,所述单位剂量可以用粘合装置或其它适当的固定装置保持在皮肤上。在实施中,该组合物会透过皮肤施加甲哌卡因,以产生预期的治疗效果。除了甲哌卡因以外,所述剂型还可以含有甲哌卡因渗透促进剂、增稠剂和其它添加剂,它们都是本领域已知的。

[0478] 在另一个实施方案中,本发明的甲哌卡因皮肤用制剂包括贮库组合物。所述剂型包括药物贮库组合物,后者通常是在其中具有均匀地分散的甲哌卡因的凝胶或聚合物载体的形式。所述组合物优选地配置在不可渗透的衬垫、甲哌卡因释放装置(诸如控制释放速率的膜)和甲哌卡因可渗透的粘合剂之间,它们都是本领域已知的。将不可渗透的甲哌卡因释放衬里施加在粘合剂层上,并在施用之前除去。适用于生产各个层的材料是本领域众所周知的。在本发明的一个实施方案中,甲哌卡因存在于可透过速率控制膜的形式贮库组合物中。在实践中,本发明的剂型以治疗效果所期望的速率透过皮肤施加甲哌卡因。

[0479] 在有些实施方案中,本发明提供了一种在长时间内透过完整的、受损的或受伤的皮肤给受试者透皮递送甲哌卡因的剂型。具体地,本发明的剂型提供了甲哌卡因的控释。

[0480] 在有些实施方案中,本发明提供了一种透皮剂量,其在人患者中的治疗效果持续最多1、2、3、4、6、8、12或24小时的期间,或持续最多1、2、3、7、14、21或30天的期间。

[0481] 在施用于皮肤后,所述透皮制剂的贮库中的甲哌卡因会扩散进皮肤中,在那里它被吸收,从而:(i)产生局部治疗效果,和/或(ii)产生全身治疗效果。效果的开始取决于多种因素,例如,甲哌卡因在皮肤中的效能、溶解度和扩散性,皮肤的厚度,在皮肤施用部位内的甲哌卡因浓度,和在贮库中的甲哌卡因浓度。在确立透皮制剂的尺寸上限时,在皮肤施用部位内的甲哌卡因浓度也是重要的。

[0482] 当需要治疗效果时,除去耗尽的透皮制剂,施用新剂型到同一位置或新的位置。例如,在给药期间结束时依次除去透皮制剂并用新剂型替代,以提供需要的治疗效果。在有些实施方案中,所述透皮施用是非连续的,例如,施用约12小时,随后暂停约12小时(此时不施用贴剂),随后再进行新的施用。

[0483] 在一些优选的实施方案中,本发明提供了一种透皮制剂,其包括约0.5至约500cm²、优选约1至约300cm²、更优选2至约250cm²、进一步优选约4至约150cm²、或约10至约100cm²的透皮制剂。

[0484] 可以改变控释装置的参数诸如甲哌卡因负荷、贮库厚度、膜选择和表面活性剂改性,以实现用于多种情形的靶向释放速率。

[0485] 可以使用任意类型的透皮递送系统来制备本发明的剂型,包括在下述文献中描述的那些:美国专利号5,240,711、4,806,341、5,225,199、5,069,909、5,026,556、4,588,580、4,806,341、5,225,199、5,069,909、5,026,556、4,588,580、6,004,969、5,240,711和5,069,909;WO 96/19975;美国专利申请号20040013716、20050208117、20050095279、

20040213832、20040013716、20030026829和20020034535,以及国际专利申请号W0 96/19975,它们整体通过引用并入本文。

[0486] 基于单个贮库的透皮制剂

[0487] 在某些实施方案中,本发明的皮肤透皮制剂包含药学上可接受的载体,所述载体中均匀地分散着一定量的皮肤可渗透形式的甲哌卡因。所述组合物可以从其容器(诸如瓶子或管)直接施用于皮肤上,如果需要的话,随后用防护覆盖层覆盖。但是,优选地,为了定量剂量和施用面积,将所述组合物放入正确尺寸的不可渗透的容器中,以提供单位剂量,所述单位剂量可以用粘合装置或其它适当的固定装置保持在皮肤上。在实施中,该组合物会透过皮肤施加甲哌卡因,以产生预期的治疗效果。除了甲哌卡因以外,所述剂型还可以含有甲哌卡因渗透促进剂、增稠剂和其它添加剂,它们都是本领域已知的。本发明的剂型可以是例如软膏剂、贴剂、乳膏剂、凝胶、糊剂、溶液或洗涤剂的形式。

[0488] 在另一个实施方案中,本发明的甲哌卡因包括贮库组合物。所述剂型包括药物贮库组合物,后者通常是在其中具有均匀分散的甲哌卡因的凝胶或聚合物载体的形式。所述组合物优选地安置在不可渗透的衬垫、甲哌卡因释放装置(诸如控制释放速率的膜)和甲哌卡因可渗透的粘合剂之间,它们都是本领域已知的。将不可渗透甲哌卡因的释放衬里施加在粘合剂层上,并在施用之前除去。适用于生产各个层的材料是本领域众所周知的。在本发明的该实施方案中,甲哌卡因存在于可透过速率控制膜的形式贮库组合物中。

[0489] 在有些实施方案中,本发明提供了一种在长时间内透过完整的、受损的或受伤的皮肤给受试者局部地或透皮地递送甲哌卡因的剂型。

[0490] 在本发明的透皮制剂中,甲哌卡因的控释装置可以是一体式的层或多片的层,所述层包含在偶然暴露于水分时基本上防止释放的材料。具体地,所述控释装置包含可呼吸的或封闭性的材料,所述材料包括织物、多孔的、微孔的、纺粘的、水刺的、径迹蚀刻的或不可渗透的材料,包括聚乙酸乙烯酯、聚偏二氯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚氨酯、聚酯、乙烯-乙酸乙烯酯(EVA)、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二醇酯、人造丝(使纤维素溶液穿过细的吐丝器并固化得到的纤丝而生成的合成织物纤维)、木浆、水刺的聚酯、压膜纸产品、铝片等等和它们的组合。在优选的实施方案中,所述控释装置包含低密度聚乙烯(LDPE)材料、中密度聚乙烯(MDPE)材料或高密度聚乙烯(HDPE)材料等等。在优选的实施方案中,所述控释装置是单个LDPE层。在其它优选的实施方案中,所述控释装置包含选自下述的微孔层: Solupor微孔超高密度聚乙烯(UHDPE)材料/膜(丹麦DSM Desotech公司生产的Solupor™),微孔聚丙烯(Celgard™)、RoTrac聚酯毛细管孔膜(OYPHEN GmbH,德国)、水刺而成的聚酯、聚丙烯或聚乙烯。所述微孔层可以用下述物质进一步修饰:表面活性剂诸如Pluracare聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段共聚物(BASF, Wyandotte, Mich.),或亲水聚合物诸如聚乙烯吡咯烷酮,以提供对释放的其它控制,这在下面更详细地讨论。

[0491] 所述控释装置具有下述厚度:约0.012mm(0.5密耳)至约0.125mm(5密耳);优选地0.025mm(1密耳)至约0.1mm(4密耳);更优选地0.0375mm(1.5密耳)至约0.0875mm(3.5密耳);进一步优选地0.05mm(2密耳)至约0.0625mm(2.5密耳)。

[0492] 本发明的一些实施方案的透皮制剂包括在贮库中的甲哌卡因。所述贮库可以从本领域已知的标准材料形成。例如,所述贮库从疏水的、亲脂的和/或非极性的聚合材料形成,所述材料例如,乙烯辛烯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物(EVA)、低密度聚乙烯(LDPE)、高

密度聚乙烯 (HDPE)、中密度聚乙烯 (MDPE)、苯乙烯嵌段共聚物热塑性弹性体等等。

[0493] 在优选的实施方案中,所述贮库由药学上可接受的压敏粘合剂(优选基于聚丙烯酸酯或苯乙烯嵌段共聚物的粘合剂)形成。

[0494] 粘合剂贮库或粘合剂包衣由本领域已知的标准压敏粘合剂形成。压敏粘合剂的实例包括但不限于:聚丙烯酸酯、聚硅氧烷、聚异丁烯 (PIB)、聚异戊二烯、聚丁二烯、苯乙烯嵌段共聚物等等。基于苯乙烯嵌段共聚物的粘合剂的实例包括但不限于:苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (SIS)、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物 (SBS)、苯乙烯-乙烯丁烯-苯乙烯共聚物 (SEBS) 和它们的二段类似物。

[0495] 丙烯酸聚合物包括二元共聚物或三元共聚物,它们包括至少2种或更多种选自下述的示例性组分:丙烯酸、丙烯酸烷基酯、甲基丙烯酸酯、可共聚的第二单体或具有官能团的单体。单体的实例包括但不限于:丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸2-乙基丁酯、甲基丙烯酸2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷基酯、甲基丙烯酸十二烷基酯、丙烯酸十三烷基酯、甲基丙烯酸十三烷基酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲氨乙酯、甲基丙烯酸二甲氨乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧乙酯、甲基丙烯酸甲氧乙酯等等。适用于本发明实践中的适当的丙烯酸粘合剂的其它实例参见:Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 第2版, 第396-456页 (D.Satas, 编), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)。丙烯酸粘合剂可商业获得的 (National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N.J.; Solutia, Mass.)。基于聚丙烯酸酯的粘合剂的其它实例如下,用产品编号指示,由National Starch生产(产品公告、2000):87-4098、87-2287、87-4287、87-5216、87-2051、87-2052、87-2054、87-2196、87-9259、87-9261、87-2979、87-2510、87-2353、87-2100、87-2852、87-2074、87-2258、87-9085、87-9301和87-5298。

[0496] 丙烯酸聚合物包括交联的和非交联的聚合物。所述聚合物通过已知的方法交联,以产生希望的聚合物。在优选的实施方案中,所述粘合剂是聚丙烯酸酯粘合剂,其具有小于-10℃的玻璃化转变温度 (T_g),更优选地具有约-20℃至约-35℃的T_g。聚丙烯酸酯粘合剂的分子量(表示为重量均值,MW)在任何交联反应之前通常是在下述范围内:25,000至10,000,000,优选地50,000至约3,000,000,更优选地100,000至1,000,000。在交联后,MW接近无穷大,这是聚合物化学领域的技术人员已知的。

[0497] 在其它实施方案中,甲哌卡因贮库可以任选地含有其它组分,例如,添加剂、渗透促进剂、稳定剂、染料、稀释剂、增塑剂、增粘剂、色素、载体、惰性填充剂、抗氧化剂、赋形剂、胶凝剂、抗刺激剂、血管收缩剂和透皮领域通常已知的其它材料,条件是,这样的材料在贮库中以低于饱和浓度存在。

[0498] 渗透促进剂的实例包括但不限于:甘油的脂肪酸酯,诸如癸酸、辛酸、十二烷酸、油酸;异山梨醇、蔗糖、聚乙二醇的脂肪酸酯;己酰乳酰乳酸;月桂醇聚醚-2;月桂醇聚醚-2-乙酸酯;月桂醇聚醚-2-苯甲酸酯;月桂醇聚醚-3羧酸;月桂醇聚醚-4;月桂醇聚醚-5羧酸;油醇聚醚-2;焦谷氨酸油酸甘油酯;油酸甘油酯;N-月桂酰基肌氨酸;N-肉豆蔻酰基肌氨酸;N-辛基-2-吡咯烷酮;月桂氨基丙酸;聚丙二醇-4-月桂醇聚醚-2;聚丙二醇-4-月桂醇聚醚-5-

二甲基-1-月桂酰胺；月桂酰胺二乙醇胺 (DEA)。优选的促进剂包括但不限于：焦谷氨酸月桂酯 (LP)，单月桂酸甘油酯 (GML)，单辛酸甘油酯，单癸酸甘油酯，单油酸甘油盐 (GMO)，和脱水山梨醇单月桂酸酯。在现有技术中描述了合适的渗透促进剂的其它实例。

[0499] 在某些优选的实施方案中，所述贮库包含稀释剂材料，所述稀释剂材料能够降低快速的粘性、增加粘度和/或韧化基质结构，诸如聚甲基丙烯酸甲酯或聚甲基丙烯酸丁酯 (ELVACITE, ICI Acrylics 生产，例如，ELVACITE 1010、ELVACITE 1020、ELVACITE 20)、高分子量丙烯酸酯，即具有至少 500,000 的平均分子量的丙烯酸酯，等等。

[0500] 在某些优选的实施方案中，具体地与苯乙烯嵌段共聚物粘合剂系统一起，将增塑剂或增粘剂掺入粘合剂组合物中，以提高粘合特征。合适的增粘剂的实例包括但不限于：脂族烃类；芳族烃类；氢化酯类；多萜类；氢化木树脂类；增粘树脂类诸如 ESCOREZ (从石化原料的阳离子聚合或从石化原料的热聚合和随后氢化而制成的脂族烃树脂)、松香酯增粘剂，等等；矿物油和它们的组合。

[0501] 采用的增粘剂应当与聚合物的混合物相容。例如，可与橡胶相容的增粘树脂、封端的相容的树脂 (诸如聚甲基苯乙烯) 或增塑剂 (诸如矿物油) 一起配制苯乙烯嵌段共聚物。

[0502] 所述透皮制剂另外包括可剥落的保护层。所述保护层由聚合材料制成，所述聚合材料可以任选地金属化。聚合材料的实例包括，聚丙烯、聚苯乙烯、聚酰亚胺、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二醇酯、纸等等和它们的组合。在优选的实施方案中，所述保护层包含硅化的聚酯片。

[0503] 本发明的透皮制剂的一个优选实施方案包括贴剂，所述贴剂包括：安置在远端的不可渗透的屏障层，含有甲哌卡因的贮库，控释装置，和被可剥落的保护层覆盖的胺抗性的接触粘合剂层。

[0504] 尽管本发明的优选实施方案使用胺抗性的线内粘合剂，但也可以采用用于将所述剂型维持在皮肤上的其它装置。这样的装置包括：在甲哌卡因从所述剂型至皮肤的路径的外侧的周围粘合剂环，在该情况下，所述粘合剂不需要是胺抗性的。本发明也涉及使用粘合剂覆盖层或其它固定装置，诸如卡扣、束带和弹性臂带。

[0505] 上面已经描述了用于制造本发明的透皮制剂的各个层的多种材料。因此，本发明涉及使用除了本文具体地公开的那些材料以外的材料，包括将来本领域可能知道的能够实现所需功能的那些材料。

[0506] 粘性的甲哌卡因贮库或粘合剂包衣是从本领域已知的标准压敏粘合剂形成。压敏粘合剂的实例包括但不限于：聚丙烯酸酯、聚硅氧烷、聚异丁烯 (PIB)、聚异戊二烯、聚丁二烯、苯乙烯嵌段共聚物等等。基于苯乙烯嵌段共聚物的粘合剂的实例包括但不限于：苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (SIS)、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物 (SBS)、苯乙烯-乙烯丁烯-苯乙烯共聚物 (SEBS) 和它们的二段类似物。

[0507] 丙烯酸聚合物包括二元共聚物或三元共聚物，它们包括至少 2 种或更多种选自下述的示例性组分：丙烯酸、丙烯酸烷基酯、甲基丙烯酸酯、可共聚的第二单体或具有官能团的单体。单体的实例包括但不限于：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷基酯、甲基丙烯酸十二烷基酯、丙烯酸十三

烷基酯、甲基丙烯酸十三烷基酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲氨乙酯、甲基丙烯酸二甲氨乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧乙酯、甲基丙烯酸甲氧乙酯等等。适用于本发明实践中的适当的丙烯酸粘合剂的其它实例参见:Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 第2版, 第396-456页 (D.Satas, 编), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)。丙烯酸粘合剂是市售的 (National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N.J.; Solutia, Mass.)。基于聚丙烯酸酯的粘合剂的其它实例如下, 用产品编号指示, 由National Starch生产 (产品公告、2000): 87-4098、87-2287、87-4287、87-5216、87-2051、87-2052、87-2054、87-2196、87-9259、87-9261、87-2979、87-2510、87-2353、87-2100、87-2852、87-2074、87-2258、87-9085、87-9301和87-5298。

[0508] 丙烯酸聚合物包括交联的和非交联的聚合物。所述聚合物通过已知的方法交联, 以产生希望的聚合物。在优选的实施方案中, 所述粘合剂是聚丙烯酸酯粘合剂, 其具有小于 -10°C 的玻璃化转变温度(T_g), 更优选地具有约 -20°C 至约 -35°C 的 T_g 。聚丙烯酸酯粘合剂的分子量(表示为重量均值, MW)在任何交联反应之前通常是在下述范围内: 25,000至10,000,000, 优选地50,000至约3,000,000, 更优选地100,000至1,000,000。在交联后, MW接近无穷大, 这是聚合物化学领域的技术人员已知的。

[0509] 所述透皮制剂包含含有组分的甲哌卡因贮库, 其包括大于、等于或小于饱和浓度的甲哌卡因浓度。如以上所讨论的, 在优选的实施方案中, 所述甲哌卡因贮库包含单相聚合物组合物, 不含未溶解的组分, 含有足以在人类中诱导和维持所需的甲哌卡因治疗效果达下述时间的量的甲哌卡因: 至少4、6、8、12、16、18或24小时, 或任选地, 至少2、3、7、14、21或30天。所述甲哌卡因应当以下面讨论的形式可溶于形成贮库的聚合物中。在优选的实施方案中, 所述甲哌卡因是未成盐的形式。

[0510] 在一些优选的实施方案中, 所述甲哌卡因优选地是未成盐的形式, 其中形成贮库的材料具有下述甲哌卡因溶解度: 总聚合物组合物的约0.5wt%-约40wt%, 优选地总聚合物组合物的约1wt%-约25wt%, 更优选约2wt%-约15wt%, 进一步优选总聚合物组合物的约4wt%-约12wt%。具有或没有粘合剂包衣的贮库具有下述厚度: 约0.0125mm (0.5密耳) 至约0.1mm (4密耳); 优选约0.025mm (1密耳) 至约0.075mm (3密耳); 更优选地0.0375mm (1.5密耳) 至约0.0625 (2.5密耳); 和进一步优选约0.04mm (1.6密耳) 至约0.05mm (2密耳)。

[0511] 在其它实施方案中, 所述甲哌卡因贮库可以任选地含有其它组分, 例如, 添加剂、渗透促进剂、稳定剂、染料、稀释剂、增塑剂、增粘剂、色素、载体、惰性填充剂、抗氧化剂、赋形剂、胶凝剂、抗刺激剂、血管收缩剂和透皮领域通常已知的其它材料, 条件是, 这样的材料在贮库中以低于饱和浓度存在。

[0512] 在某些实施方案中, 所述甲哌卡因贮库包含稀释剂材料, 所述稀释剂材料能够降低快速的粘性、增加粘度和/或韧化基质结构, 诸如聚甲基丙烯酸甲酯或聚甲基丙烯酸丁酯 (ELVACITE™、ICI Acrylics生产, 例如, ELVACITE™ 1010、ELVACITE™ 1020、ELVACITE™ 20)、高分子量丙烯酸酯, 即具有至少500,000的平均分子量的丙烯酸酯, 等等。

[0513] 在某些实施方案中, 具体地与苯乙烯嵌段共聚物粘合剂系统一起, 将增塑剂或增粘剂掺入粘合剂组合物中, 以提高粘合特征。合适的增粘剂的实例包括但不限于: 脂族烃类; 芳族烃类; 氢化酯类; 多萜类; 氢化木树脂类; 增粘树脂类诸如ESCOREZ™ (从石化原料的

阳离子聚合或从石化原料的热聚合和随后氢化而制成的脂族烃树脂)、松香酯增粘剂,等等;矿物油和它们的组合。

[0514] 采用的增粘剂应当与聚合物的混合物相容。例如,可与橡胶相容的增粘树脂、封端的相容的树脂(诸如聚甲基苯乙烯)或增塑剂(诸如矿物油)一起配制苯乙烯嵌段共聚物。通常,所述聚合物是总粘合剂组合物的约5-50%,所述增粘剂是总粘合剂组合物的约30-85%,且所述矿物油是总粘合剂组合物的约2-40%。

[0515] 所述透皮制剂另外包括甲哌卡因控释装置,所述装置安置在甲哌卡因贮库的皮肤接触表面,其中至少所述甲哌卡因控释装置的皮肤接触表面是粘性的。所述甲哌卡因控释装置由诸如下述聚合材料制成:乙烯-乙酸乙烯酯(EVA)、聚氯乙烯(PVC)、乙烯-丙烯酸乙酯共聚物、乙烯丙烯酸丁酯共聚物、聚异丁烯(PIB)、聚乙烯(PE),诸如低密度聚乙烯(LDPE)、中密度聚乙烯(MDPE)、高密度聚乙烯(HDPE)等等,和它们的组合;所述聚合材料可以塑化。在优选的实施方案中,所述甲哌卡因控释装置用丙烯酸、有机硅或PIB粘合材料附着于皮肤上。所述甲哌卡因控释装置具有下述厚度:约0.012mm(0.5密耳)至约0.125mm(5密耳);优选地0.025mm(0.6密耳)至约0.1mm(4密耳);更优选地0.0625mm(0.8密耳)至约0.0875mm(3.5密耳)。

[0516] 所述透皮制剂另外包括可剥落的保护层。所述保护层由聚合材料制成,所述聚合材料可以任选地金属化。聚合材料的实例包括,聚丙烯、聚苯乙烯、聚酰亚胺、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二醇酯、纸等等和它们的组合。在优选的实施方案中,所述保护层包含硅化的聚酯片。

[0517] 上面已经描述了用于制造本发明的透皮制剂的各个层的多种材料。因此,本发明涉及使用除了本文具体地公开的那些材料以外的材料,包括将来本领域可能知道的能够实现所需功能的那些材料。

[0518] 基于基质和药物在粘合剂中的透皮外用剂型

[0519] 在一些优选的实施方案中,本发明是有机硅压敏粘合剂制剂,所述制剂包含悬浮于溶剂化的有机硅压敏粘合剂中的甲哌卡因掺合物。选择的溶剂是可以基本上或完全溶剂化或溶解粘合剂的溶剂,并同时保持甲哌卡因悬浮于溶剂化的粘合剂中。

[0520] 本发明的制剂可以如下制备:使甲哌卡因颗粒与一种或多种溶剂化的有机硅粘合剂直接掺混,以形成甲哌卡因颗粒在溶剂化的粘合剂中的混悬液。或者,所述制剂可以如下制备:首先混合甲哌卡因颗粒和有机硅流体,以润湿所述颗粒并形成浆液,然后将所述浆液与溶剂化的有机硅粘合剂一起掺混,也形成甲哌卡因在溶剂化的粘合剂中的混悬液。

[0521] 上述配方可用于制备本发明的透皮给药所用的一体式装置。

[0522] 在一些优选的实施方案中,制备层压体的方法包括下述步骤:(i)选择溶剂,所述溶剂可以基本上或完全溶剂化有机硅粘合剂,同时当与所述溶剂化的粘合剂掺合时,保持甲哌卡因颗粒悬浮于所述溶剂化的粘合剂中;(ii)掺合甲哌卡因颗粒和一种或多种用上述溶剂溶剂化的有机硅粘合剂,以形成掺合制剂,其中甲哌卡因颗粒悬浮于所述溶剂化的粘合剂中;(iii)将所述掺合制剂流延在支持材料上;和(iv)除去溶剂,以产生含有支持材料的层压体和含有甲哌卡因混悬液的粘合剂层。在一个优选的实施方案中,在流延步骤之前,进一步处理在步骤(ii)中形成的掺合制剂。

[0523] 优选地将所述掺合制剂流延在背衬层或释放衬里上。在干燥过程中,所述溶剂通

过蒸发从粘合剂层中除去。可以进一步加工所述层压体,以生产一体化装置,所述一体化装置含有:背衬层、含有甲哌卡因混悬液的粘合剂层和释放衬里。

[0524] 在一些优选的实施方案中,用于将甲哌卡因透皮地施用给皮肤的一体式贴剂包括:(i) 背衬层,其基本上不能透过要透皮施用的甲哌卡因;(ii) 与所述背衬层的至少一部分相接触的含有甲哌卡因的粘合剂层,所述粘合剂层从包含甲哌卡因颗粒悬浮于一种或多种溶剂化的有机硅粘合剂中的掺合物的制剂流延得到;和(iii) 与所述粘合剂层相接触的可去除的释放衬里。

[0525] 在一些优选的实施方案中,用于将甲哌卡因透皮地施用给皮肤的一体式贴剂包括:(i) 背衬层,其基本上不能透过要透皮施用的甲哌卡因;(ii) 与所述背衬层的至少一部分相接触的含有甲哌卡因的粘合剂层,所述粘合剂层从包含甲哌卡因颗粒悬浮于一种或多种溶剂化的有机硅粘合剂中的掺合物的制剂流延得到。

[0526] 在一些优选的实施方案中,所述选择的溶剂是庚烷。

[0527] 在一些优选的实施方案中,本发明提供了一种透皮制剂,其在人患者中的治疗效果持续下述时间:最多约4、或最多约6、或最多约8、或最多约12或约最多约24小时,或持续下述时间:最多约2、或最多约3、或最多约4、或最多约7天。在一些优选的实施方案中,本发明提供了一种透皮制剂,其在人患者中的治疗效果持续下述时间:最多约10天、或最多约14天、或最多约21天、或最多约28天、或最多约30天。

[0528] 在一些优选的实施方案中,本发明提供了制剂,其中甲哌卡因颗粒悬浮于基于溶剂的有机硅粘合剂中。所述甲哌卡因混悬液如下制备:掺合甲哌卡因颗粒和基于溶剂的有机硅粘合剂。所述选择的溶剂是可以基本上或完全溶剂化或溶解所述有机硅粘合剂的溶剂。所述选择的溶剂还必须适用于阻止高浓度(例如,大于约1.0%w/w(干重))的甲哌卡因颗粒溶解在所述溶剂化的粘合剂中。

[0529] 不需要全部甲哌卡因药剂量都悬浮于所述溶剂化的粘合剂中,因而允许例如,一部分甲哌卡因溶解在所述溶剂化的粘合剂中。

[0530] 所述溶剂优选地是庚烷,但是也可以选自其它有机溶剂,优选为密切相关的脂族溶剂,诸如己烷和辛烷,例如,只要所选择的溶剂表现出上述溶出度特征。

[0531] 根据本发明制备的制剂被用于生产用于透皮递送甲哌卡因的改良装置,尤其是一体式的透皮贴剂。所述装置可以如下生产:将所述制剂流延在支持材料(诸如背衬层或释放衬里)上,以形成含有甲哌卡因混悬液的粘合剂层,所述粘合剂层可以进一步加工,以制备用于递送甲哌卡因的透皮贴剂。

[0532] 因而,为了生产具有本发明优点的装置,在有些实施方案中,必须首先生产包含甲哌卡因颗粒悬浮于溶剂化的有机硅粘合剂中的掺合物的制剂,然后进一步加工所述制剂,以制备所述装置。本领域技术人员显而易见用于生产或获得根据本发明的含有甲哌卡因混悬液的粘合剂层的替代方法,这些替代方法因而也落入本发明的范围内。

[0533] 在一个优选的实施方案中,将一种或多种有机硅压敏粘合剂溶解在庚烷中,同时将甲哌卡因颗粒与有机硅流体相混合,以形成浆液。然后将甲哌卡因在有机硅流体中的浆液与一部分用庚烷溶剂化的有机硅粘合剂掺混,并穿过高剪切胶体磨或其它混合装置,以形成混悬液。然后将该混悬液与剩余的庚烷溶剂化的有机硅粘合剂掺混,以形成最终的(和更稀的)混悬液。然后将所述组合物流延到释放衬里上,并穿过烘箱,以除掉庚烷。然后将背

衬膜层压在干燥的粘合剂基质上。

[0534] 在另一个优选的实施方案中,通过流延庚烷溶剂化的粘合剂和悬浮的(固体)甲哌卡因颗粒的掺合物,生产所述装置或贴剂。通过将甲哌卡因与一部分庚烷溶剂化的有机硅粘合剂直接混合来生产浆液。不使用有机硅流体。然后使该浆液穿过胶体磨或类似的混合装置,以形成混悬液。然后将该混悬液与剩余的庚烷溶剂化的有机硅粘合剂掺混,以形成最终的(和更稀的)混悬液,所述混悬液可以流延到释放衬里上,并穿过烘箱,以除掉庚烷。然后将背衬膜层压在干燥的粘合剂基质上。

[0535] 所述有机硅压敏粘合剂优选地在约20%-约50%的庚烷中、更优选在约30%的庚烷中溶剂化。除了促成甲哌卡因混悬液的形成以外,使用庚烷的其它优点包括:与其它溶剂相比毒性降低,所述其它溶剂通常包括,例如,甲苯、二甲苯和其它芳族化合物。

[0536] 在一些优选的实施方案中,将甲哌卡因颗粒均匀地悬浮于溶剂化的有机硅粘合剂中,成为小颗粒,优选结晶性颗粒。

[0537] 在一些优选的实施方案中,据信,随着甲哌卡因在施用过程中离开系统,在该系统中悬浮的甲哌卡因会溶解和补充递送的药物。

[0538] 合适的有机硅粘合剂包括从有机硅聚合物和树脂制成的压敏粘合剂。聚合物与树脂之比可以变化,以实现不同的粘性水平。市售的有用的有机硅粘合剂的实例包括:Dow Corning生产的标准的BioPSA系列(7-4400,7-4500和7-4600系列)和胺相容的(末端加帽的)BioPSA系列(7-4100,7-4200和7-4300系列)。优选的庚烷溶剂化的有机硅粘合剂包括: BIO-PSA 7-4201、BIO-PSA 7-4301和BIO-PSA 7-4501。

[0539] 在使用有机硅药用流体的一些优选实施方案中,使用的有机硅压敏粘合剂的优选量是约75%-约99%w/w(干重),更优选约80%-约90%w/w(干重)。

[0540] 在可以使用一种或多种不同的有机硅粘合剂的一些优选实施方案中,任选在有机硅药用流体的存在下,有机硅压敏粘合剂的优选组合量是约75%-约99%w/w(干重),更优选约85%-约95%w/w(干重),最优选约91%w/w(干重)。

[0541] 优选的有机硅流体包括高分子量聚二甲基硅氧烷,二甲硅油NF(Dow 360Silicone Medical Fluid,100厘沱和其它粘度)。有机硅流体的优选量是约0%w/w至约25%w/w(干重),更优选约2%w/w至约10%w/w(干重),进一步优选约5%w/w至约8.5%w/w(干重),、最优选约6.5%w/w(干重)。有机硅流体的优选粘度是约20厘沱至约350厘沱,、最优选约100厘沱。

[0542] 在一些优选的实施方案中,也可以使用有机硅流体的替代物,诸如矿物油,且是在本发明的范围内。

[0543] 粘合剂层的宽度或厚度是,至少提供所述装置与宿主皮肤的足够粘附的宽度。所述宽度或厚度也可以随诸如下述因素而变化:要从所述组合物或粘合剂层递送的药物的量,和希望的佩戴期。在一些优选的实施方案中,粘合剂层的厚度通常在下述范围内:约10至300 μm ,更优选地70至约140 μm 。换言之,在一些优选的实施方案中,所述粘合剂层以约1至约30 mg/cm^2 、更优选约7至约14 mg/cm^2 的范围存在。本领域普通技术人员也可以确定变体,作为例行试验的内容。所述宽度也不需要是均匀的,且可以围绕所述装置的周边而变化,例如,以提供特定的几何形状,或以提供除去保护性衬里的垂片。

[0544] 在一些优选的实施方案中,优选地分别以未成盐的和成盐的形式施用甲哌卡因。

所述粘合剂层中的甲哌卡因的量,优选地是足以提供活性剂向人受试者的药学或生理学有效剂量率的量。甲哌卡因的量还足以维持甲哌卡因在溶剂化的粘合剂中的至少部分悬浮。该量可以由本领域普通技术人员容易地确定,无需过多实验。

[0545] 在一些优选的实施方案中,量是约1%-约10%w/w(干重)、更优选约3%-约7%w/w(干重)、最优选约4.0%w/w(干重)的甲哌卡因。在一些优选的实施方案中,量是约5%-约15%w/w(干重)、更优选约8%-约12%w/w(干重)、最优选约9.1%w/w(干重)的甲哌卡因。

[0546] 在一些优选的实施方案中,在粘合剂层中包括用于促进甲哌卡因在皮肤中的穿透的通量促进剂。合适的通量促进剂包括在美国专利号4,573,966中描述的那些,包括:单价的、饱和的和饱和的具有6-12个碳原子的脂族和脂环族醇类,诸如环己醇、月桂醇等等;脂族和脂环族烃类,诸如矿物油;脂环族和芳族醛类和酮类,诸如环己酮;N,N-二(低级烷基)乙酰胺类,诸如N,N-二乙基乙酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-(2-羟乙基)乙酰胺,等等;脂族和脂环族酯类,诸如肉豆蔻酸异丙酯和十二烷酸二羟丙基酯;N,N-二(低级烷基)亚砷类,诸如癸基甲基亚砷;芳香油类、硝化的脂族和脂环族烃类诸如N-甲基-2-吡咯烷酮和氮酮;水杨酸盐类、聚亚烷基二醇硅酸酯类;脂肪族酸类诸如油酸和月桂酸、萜类诸如桉油素、表面活性剂诸如月桂基硫酸钠、硅氧烷类诸如六甲基硅氧烷;上述材料的混合物;等等。

[0547] 所述背衬层优选地是薄膜或片。在某些情况下,因为所述装置要附着的皮肤区域,所述装置为了美观原因可以是不透明的或染色的,因此背衬层也是如此。在一个实施方案中,它是封闭的活性剂或药物的透明层,其上印有印刷品。所述背衬层通常为所述装置提供支持和防护罩。

[0548] 优选地,所述背衬层由优选地不可渗透、或至少基本上不可渗透粘合剂层和其中含有的甲哌卡因的材料或这些材料组合制成。

[0549] 适用于背衬层的材料包括本领域已知的与压敏粘合剂一起使用的那些材料。例如,所述背衬层可以包含聚烯烃,包括聚乙烯;聚酯;多层EVA膜和聚酯;聚氨酯;或其组合。一种优选的背衬材料是MEDIFLEX™ 1000,即由Mylan Technologies, Inc.生产的一种聚烯烃。其它合适的材料包括,例如,塞璐玢、醋酸纤维素、乙基纤维素、塑化的乙酸乙烯酯-氯乙烯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯、尼龙、聚乙烯、聚丙烯、聚偏二氯乙烯(例如,SARAN™)、乙烯-甲基丙烯酸酯共聚物(Surlin)、纸、布料、铝箔和聚合物-金属复合材料。

[0550] 形成背衬层的材料可以是柔性的或非柔性的。优选地,采用柔性的背衬层来适应所述装置要附着的身體部位的形状。

[0551] 在一个实施方案中,所述医疗装置含有保护性的释放衬里,所述释放衬里在要附着皮肤的表面(即含有甲哌卡因的粘合剂层)处贴在所述装置上。在将所述装置置于皮肤上之前,除去所述释放衬里。所述释放衬里因而由这样的材料制成:所述材料允许所述衬里从邻近的压敏粘合剂层容易地剥去或剥落。所述释放衬里可以由与上面讨论的适用于背衬层的同样的材料制成。这样的材料优选地制成可从粘合剂层除去或释放,例如,通过在其表面上用硅聚合物、氟聚合物(例如,Teflon™)或其它合适的涂层进行常规处理。通过机械处理所述释放衬里,例如,通过凹凸轧花所述释放衬里,也可以提供所述释放衬里从装置的除去。

[0552] 合适的释放衬里包括本领域已知的与压敏粘合剂组合物一起使用的那些。例如,

所述释放衬里可以包含用含氟有机硅包覆的聚酯。一种优选的释放衬里是由Mylan Technologies, Inc.生产的MEDIRELEASE™ 2500,或用含氟聚合物处理过的聚酯,诸如3M Pharmaceuticals生产的Scotchpak™ 1022。但是,所述释放衬里可以包含多个层,包括纸或含纸的层或层压体;各种热塑性材料,诸如挤出的聚烯烃类,诸如聚乙烯;各种聚酯膜;箔衬里;其它这样的层,包括织物层(包覆或层压在各种聚合物上),以及挤出的聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、各种聚酰胺,等等。

[0553] 在一个实施方案中,所述释放衬里包括箔外层和塑料(诸如聚乙烯等等)内层的层压体,其不仅借助于硅化涂层而成为可释放的,而且包括凹凸不平的或粗糙的表面。凹凸不平参见美国专利号6,010,715,它通过引用全部并入本文。

[0554] 在本发明的一个实施方案中,所述贴剂另外包括不含甲哌卡因的粘合剂层,该层在所述背衬层和含有不含甲哌卡因的粘合剂层的粘合剂层之间。该额外粘合剂层延伸超出含有不含甲哌卡因的粘合剂层的粘合剂层的至少一部分,以提供可以附着佩戴者皮肤的其它表面积,由此增加所述装置或贴剂的粘合性。所述背衬层的大小和形状与该额外粘合剂层的大小和形状基本上同延。该不含甲哌卡因的粘合剂层可以包含任意常规粘合剂,诸如聚异丁烯或丙烯酸聚合物,诸如丙烯酸烷基酯或甲基丙烯酸酯聚合物,如在多种市售的透皮贴剂或胶带中的任一种所发现的。

[0555] 本发明的组合物具有足够的粘合性,一旦除去所述释放衬里并将所述组合物施加于皮肤上,所述组合物可以在合适的位置保持足以分布所需量的包含在其中的药物的时间段,具有较低的分离发生率。

[0556] 透皮领域的技术人员会容易地认识到根据本发明的装置或贴剂的可行尺寸。所述贴剂尺寸优选地随下述因素而变化:多种患者相关的和疼痛相关的因素(例如,药代动力学、药效学、效力、安全性、耐受性、镇痛应答、先前的阿片类药物暴露、病理生理学、疼痛对甲哌卡因的应答性等),物理化学因素和药学因素(例如,药物和赋形剂的物理性质、药物-赋形剂的相互作用、希望的剂量和给药频率、希望的贴剂尺寸或皮肤施用面积、剂量系统/装置的性质、药物剂型等),优选地,尺寸随着希望的递送速率的增加而增加。

[0557] 所述装置一旦形成,可以在使用前保持密封在不透气的袋中。本发明的装置以与现有技术中的常规装置相同的方式使用。具体地,去除贴在所述装置的粘合剂层的皮肤侧表面(用于接触宿主的皮肤或粘膜)上的释放衬里,并将所述粘合剂层的这个表面施加在皮肤的目标区域上。

[0558] 成膜的外用透皮制剂

[0559] 成膜的外用透皮制剂和用于制备所述剂型的方法是本领域已知的,例如参见:美国专利号7,029,659、7,083,781、7,005,557、6,962,691、6,838,078、6,797,262、6,759,032、6,730,288、6,716,419、6,582,680、6,500,407、6,458,339、6,432,423、6,306,411、6,296,858、6,254,877、6,238,679、6,238,654、6,228,354、6,126,920、5,989,570、5,948,882、5,911,980、5,906,822、5,906,814、5,869,600、5,888,494、5,807,957、5,776,479、5,711,943、5,667,773、5,589,195、5,525,358、5,508,024、5,173,291、5,017,369、4,990,501、4,978,527、4,950,475、4,584,192、4,542,012、4,393,076、4,374,126、4,199,564和美国专利申请号20070025943、20060193789、20060165626、20060064068、20050191249、20050186154、20050186153、20050186152、20050025794、20040161402、20040071760、

20040022755、20030224053、20030194415、20030194387、20030118655、20030086954、20030082221、20030077307、20020142042、20020132008、20030026816、20030026815、20030007944、20020022009,它们整体通过引用并入本文。

[0560] 成膜的剂型可以提供甲哌卡因、其药学上可接受的盐或其混合物的外用透皮递送,且具有下述优点:不引人注目,更易于剂量调整,且容易地施用在贴剂难以施用的皮肤区域(身体轮廓、缝隙、多毛的皮肤、身体四肢)。例如,已知具有疼痛性糖尿病性神经病、疼痛的HIV-神经病和表现出“长袜和手套”分布的其它周围神经病的患者难以施用外用贴剂,因为手和脚的皮肤本身不容易被施加贴剂。甚至当向皮肤的施用不涉及四肢时,施用区域也会随患者不同而变化。这要求患者切割贴剂制剂以将它施用于受累区域。成膜制剂在很大程度上避免了该缺点。

[0561] 在一些优选的实施方案中,所述剂型的成膜制剂会在皮肤上形成膜,所述膜表现出优良的弹性、柔性和附着力,且是不粘的。

[0562] 在一些优选的实施方案中,所述剂型包括这样的组合物:所述组合物包括聚合物、甲哌卡因、其药学上可接受的盐或其混合物、溶剂和任选的药用赋形剂、佐剂和助剂的混合物,所述组合物能够在容器中保存,使得从所述容器取出以后,所述组合物会在皮肤表面上形成可剥落的、水可除去的或防水的释放药物的膜,从而将甲哌卡因递送至皮肤以实现局部和/或全身作用。

[0563] 在一些优选的实施方案中,所述剂型包括成膜材料,其中在将所述制剂施用于人皮肤后,形成膜。在一些优选的实施方案中,所述组合物可以生产为在适当的装置/器械中的商业产品,用于将所述组合物施用于受试者皮肤上。由所述装置向皮肤递送的组合物的量,可以含有有效量的在组合物中的甲哌卡因。在一些优选的实施方案中,所述组合物还可以包括具有多功能性质的药用赋形剂、佐剂和助剂。在喷洒、滚轧、铺展或以其它方式施用所述组合物以后,直接在施用部位上形成膜,且当干燥时,所述组合物会在皮肤上形成膜。

[0564] 在一些优选的实施方案中,所述膜可以容易地用水除去,或可以剥离。在一些其它的优选实施方案中,所述膜可以对用水除去基本上具有抵抗力,或可以剥离;为了容易除去,所述膜需要使用去污剂、摩擦或溶剂(例如,水性的、含水醇或有机溶剂)。

[0565] 在一些优选的实施方案中,所述剂型含有聚合物,例如,聚乙烯醇(PVA),例如,第一种聚乙烯醇和具有不同粘度的第二种聚乙烯醇的混合物。其它生物相容的聚合物(作为生物学上惰性的聚合物)包括:纤维素、羧甲基纤维素、PVP/聚乙烯基丙烯、聚氨酯、乙烯-乙酸乙烯酯、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯或它们的共聚物。在一些优选的实施方案中,一种优选的聚合物是聚乙烯醇,其赋予所述组合物足够的粘度使得它可以形成膜,在蒸发和浓缩溶剂后,所述组合物可以形成附着于皮肤上的膜。

[0566] 在一些优选的实施方案中,可以任选地在基于醇的溶剂系统中,更具体地,在低级烷基醇(低级烷醇)(例如,甲醇、正丙醇、1-丙醇、更优选地乙醇)或醇溶液或混悬液(优选地乙醇溶液或混悬液)中,配制甲哌卡因、其药学上可接受的盐或其混合物。

[0567] 在一些优选的实施方案中,可以在所述制剂中包括一种或多种疏水物质,例如,气相二氧化硅,以修改制剂系统的释放和皮肤通量特征。

[0568] 在一些优选的实施方案中,所述制剂可以包括本领域已知适合施用于皮肤的添加剂,诸如溶剂、增塑剂、增溶剂、润肤剂和防腐剂。

[0569] 在一些优选的实施方案中,使用多种可利用的装置,包括球触点容器(例如,rollette涂药器)、雾化器、气雾剂容器、加压容器,可以将所述制剂施用于皮肤,或从管或瓶子直接施用。

[0570] 在一些优选的实施方案中,用于施用于皮肤的成膜剂型包括甲哌卡因在媒介物中的混悬液,所述混悬液任选地含有一种聚合物或多种聚合物的组合。本发明的组合物优选地包含最多约50%(例如,0.0001%-约50%)、更优选地最多约10%(例如,0.0001%-约10%)、最优选地最多约5%(例如,0.0001%-约5%)的甲哌卡因,所述甲哌卡因溶解或悬浮在一种或多种媒介物中,所述媒介物占所述组合物的最多99%(例如,0.0001%-约99%)。在一些优选的实施方案中,所述组合物可以另外含有一种或多种成膜剂、增溶剂、渗透促进剂和增塑剂。在一些优选的实施方案中,所述组合物可以含有下述量的一种或多种这样的添加剂:最多约20%的成膜剂(例如,0.0001%-约20%)、最多约20%的增溶剂(例如,0.0001%-约20%)、最多约20%的渗透促进剂(例如,0.0001%-约20%)和最多约20%的增塑剂(例如,0.0001%-约20%)。所述组合物可以喷洒或涂敷在皮肤上,以在所述部位上形成稳定的可呼吸的膜,来自该膜的甲哌卡因局部地作用于皮肤表面上,或可透皮地利用。优选地,所述组合物另外包括最多约15%(w/w)的一种或多种水溶性的添加剂(例如,0.0001%-约15%)。如此沉积在成膜剂基质中的甲哌卡因可以保持溶解或悬浮。所述组合物的确切配方可以随下述因素而变化:活性剂或药物的选择,使用的具体药物的性质(例如,溶解度特性),预期的治疗效果,解剖学位置,和希望的释放特性。可以从任意分配器分配所述组合物,优选地,所述分配器提供所述组合物作为喷雾,且可以用于全身作用或表面作用。来自所述组合物的甲哌卡因可以在一段时间内释放或速释。

[0571] 在一些优选的实施方案中,本发明的组合物优选地以可计测剂量施用于预定的表面积上。优选地,从泵分配器或从气雾剂分配器分配所述组合物。在后一种情况下,所述组合物可以额外地包含约10%-90%的推进剂,以便在气雾剂分配器内提供合适的压力。通常,就从泵分配器分配的组合物而言,不需要推进剂。但是,如果需要的话,这样的组合物也可以包含约10%-90%的在室温下为液体的推进剂,例如,三氯单氟甲烷。

[0572] 在一些优选的实施方案中,所述成膜剂优选地包括丙烯酸聚合物或共聚物,包括甲基丙烯酸聚合物和共聚物。优选的成膜剂包括甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸丁酯的非离子型共聚物(Plastoid™ B)、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和中性甲基丙烯酸酯的共聚物(Eudragit™ E100)、季氨基甲基丙烯酸酯共聚物B型(Eudragit RS、USP/NF)、季氨基甲基丙烯酸酯共聚物A型(Eudragit™ RL、USP/NF)、甲基丙烯酸共聚物A型(Eudragit™ L100、USP/NF)、甲基丙烯酸共聚物B型(Eudragit™ S100USP/NF)、聚乙酸乙烯酯、醋酸纤维素、聚乙烯醇、聚维酮、聚维酮乙酸乙烯酯、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素和乙基纤维素。

[0573] 在一些优选的实施方案中,通过任何封闭性背衬膜的缺失以及成膜聚合物的通常亲水的性质,实现膜的可呼吸性。在一些优选的实施方案中,这些聚合物在暴露于水分(来自皮肤或空气)以后可以部分地溶解,所述溶解导致多孔膜的形成。通过包括其它水溶性的添加剂,诸如下面详述的那些,可以增加该孔隙率。

[0574] 在一些优选的实施方案中,增溶剂包括:甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和中性甲基丙烯酸酯的共聚物(Eudragit™ E100,USP/NF);表面活性剂,例如,月桂基硫酸钠;多元醇,例

如,丙二醇或聚乙二醇;维生素E、维生素E TPGS(生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯;或上述任意2种或更多种的组合。优选地,所述增溶剂是,与甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸丁酯的非离子型共聚物(Plastoid™ B)相组合的甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和中性甲基丙烯酸酯的共聚物(Eudragit™ E100)。所述增溶剂用于将甲哌卡因溶解在选择媒介物中。许多增溶剂也会增强甲哌卡因的经皮穿透和/或充当湿润剂。

[0575] 在一些优选的实施方案中,优选的增塑剂包括柠檬酸三乙酯、二甲基异山梨醇、柠檬酸乙酰基三丁基酯、蓖麻油、丙二醇和聚乙二醇或上述任意2种或更多种的组合。

[0576] 在一些优选的实施方案中,所述渗透促进剂优选地是:亲脂溶剂,例如,二甲亚砜、二甲基甲酰胺或肉豆蔻酸异丙酯;表面活性剂,例如,吐温或月桂基硫酸钠;薄荷脑;油酸、二甲基对氨基苯甲酸辛酯(二甲氨基苯甲酸辛酯);癸酸和辛酸的混合酯;或多元醇,例如,丙二醇或二甘醇单乙基醚EP(transcutol);或上述任意2种或更多种的组合。

[0577] 在一些优选的实施方案中,所述媒介物可以是水或非水性的溶剂。优选的非水性的媒介物包括:丙酮、异丙醇、二氯甲烷、丁酮、无水乙醇、乙酸乙酯和三氯单氟甲烷、亚甲基二甲醚或上述任意2种或更多种的组合。

[0578] 在一些优选的实施方案中,所述水性的或非水性的媒介物可以另外包含最多20%(重量/媒介物重量)的一种或多种湿润剂。在一些优选的实施方案中,所述湿润剂包括多元醇和聚乙烯吡咯烷酮。优选的多元醇是丙二醇、丁二醇、聚乙二醇、甘油和山梨醇。

[0579] 在一些优选的实施方案中,所述水溶性的添加剂是丙二醇、月桂基硫酸钠、一种或多种泊洛沙姆、聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚西托醇、聚乙二醇或二甘醇单乙基醚或上述任意2种或更多种的组合。

[0580] 在一些优选的实施方案中,当所述组合物作为气雾剂来配制时,所述媒介物可以部分地包含占所述组合物的约10%-约90%(w/w)的量的推进剂。所述推进剂可以是任意药理学上可接受的推进剂,其会在气雾剂分配器内提供合适的压力,优选地为约20p.s.i.g.至约130p.s.i.g.的压力。优选的推进剂包括烃类,例如,丙烷、丁烷、异丁烷或二甲醚;含氢氟烃和氢化含氯氟烃,例如,二氯二氟甲烷、三氯单氟甲烷、二氯氟乙烷、单氯二氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氟乙烷、四氟乙烷、七氟丙烷;或压缩的气体,例如,氮或二氧化碳。

[0581] 在一些优选的实施方案中,所述外用组合物是快速干燥的、非封闭性制剂,与现有的透皮贴剂相比,其会造成甲哌卡因的体外和体内皮肤渗透的显著增强。与现有的透皮贴剂相比,它们提供下述优点:更低的皮肤刺激,更大的使用便利,增加的剂量灵活性,和更简单的生产方法。

[0582] 在一些优选的实施方案中,通常如下制备所述组合物:在没有液化的推进剂存的下,在0℃至100℃的温度,在环境压力,混合所述成分。如果要加入推进剂,在一些优选的实施方案中,然后将得到的混合物与液化的推进剂一起装入气雾剂分配器中,以得到最终的组合物。混合优选地在10℃至25℃的温度进行。在一些优选的实施方案中,将所述混合的组合物放入泵分配器(例如,可计测的剂量泵)中,所述泵分配器通常在没有液化推进剂存在下分配所述组合物,因为不需要加压的气氛。但是,在一些优选的实施方案中,可以在泵分配器组合物中包括在室温下为液体的推进剂,作为水性媒介物的一部分。如此制备的组合物从分配器喷洒在表面部位上,在所述部位处,它形成稳定的塑料膜或贴剂。

[0583] 在一些优选的实施方案中,所述容器是常规气雾剂,其可以具有常规的可计测的

喷雾气雾剂阀。在一些优选的实施方案中,所述泵分配器优选为具有常规的可计测的喷雾泵的常规的罐或瓶。在一些优选的实施方案中,所述气雾剂分配器具有全部位置的阀(all position valve),所述全部位置的阀具有护罩,所述护罩允许所述分配器保持在任意角度进行喷射。以此方式,可以喷射水平的底表面以及水平的顶表面和垂直的表面。在一些优选的实施方案中,所述阀致动器可以是在喷嘴处产生喷雾且不产生泡沫的任意致动器。在一些优选的实施方案中,所述阀致动器可以是在喷嘴处产生泡沫的任意致动器。在一些优选的实施方案中,所述阀致动器是机械分解致动器,其采用机械力(而不是推进剂的扩张和蒸发)来产生喷雾。在一些优选的实施方案中,典型的机械分解致动器具有圆锥形或圆柱形涡旋室,所述涡旋室具有与其轴线垂直朝向的入口通道。该结构使气雾剂混合物在喷出以后产生涡旋运动。所述涡旋运动绕着涡旋室的轴线进行,从而形成喷出的混合物的圆锥形薄膜,所述薄膜随着它离开涡旋室而分散成微滴,并在其轴线方向移动。结果是细的、软的、分散的喷雾,其可以容易地控制,以产生均匀厚度的稳定薄膜,从而完全接触施用部位。在分配本发明的组合物时,所述分配器通常保持距离施用部位约2.5-5cm或2-20cm,并产生均匀厚度的膜。在一些优选的实施方案中,在本发明中使用的分配器是紧凑的单元,其可以方便地用于快速地且容易地将药物施用在大的表面上。

[0584] 一般而言,可以使用在施用于皮肤后可以形成膜的聚合物,诸如聚(乙烯醇)、热塑性的聚氨酯、纤维素、羧乙烯基聚合物、聚(乙烯基吡咯烷酮)等。

[0585] 在一些优选的实施方案中,所述成膜聚合物具有高弹性以减少对日常生活活动的妨碍,具有低玻璃化转变温度以减少所述剂型在干燥以后的劣化,并具有较低从皮肤剥脱的倾向。

[0586] 在一些优选的实施方案中,所述成膜制剂是这样的聚合物,所述聚合物包含:(i) 聚氨酯;(ii) 其它聚合聚合物,其主链或侧链处包括羧酸衍生物,即,羧酸烷基酯和/或羧酸烷基酰胺和/或羧酸烷基氨基烷基酯基团;(iii) 活性剂或药物;(iv) 溶剂,成膜剂可以溶解在其中;和任选地,(v) 其它添加剂。

[0587] 在一些优选的实施方案中,所述成膜组合物包括水可溶性的或水可分散的乙烯基聚合物,所述聚合物包括含有氨基的侧链和共聚的疏水性单体。

[0588] 在一些优选的实施方案中,所述成膜组合物包括:水可溶性的或水可分散的乙烯基聚合物,所述聚合物包括含有氨基的侧链和共聚的疏水性单体;水;和表面活性剂。

[0589] 在一些优选的实施方案中,所述表面活性剂是非离子表面活性剂,优选地具有至少约14、且更优选地不大于约19的HLB。在某些实施方案中,所述组合物也包括具有小于约14或大于约19的HLB的表面活性剂。在其它实施方案中,所述组合物也包括阴离子性表面活性剂或两性表面活性剂,诸如选自下述的表面活性剂:硫酸盐、磺酸盐、磷酸盐、膦酸酯、磺酸铵、两性表面活性剂、及其混合物。

[0590] 在一些优选的实施方案中,所述组合物包括羟基羧酸缓冲剂,这包括,例如, α -羟基羧酸诸如乳酸、苹果酸、柠檬酸或其混合物。

[0591] 在一些优选的实施方案中,所述乙烯基聚合物具有至少约30°C、更优选至少约50°C的玻璃化转变温度。在一些优选的实施方案中,所述组合物另外包括这样的聚合物:所述聚合物的T_g高于含有氨基的乙烯基聚合物的T_g。优选地,这样的聚合物是聚乙烯醇。

[0592] 在一些优选的实施方案中,所述剂型是成膜组合物,所述组合物包括:水可溶性的

或水可分散的乙烯基聚合物,所述聚合物包括含有氨基的侧链和疏水性单体;甲哌卡因;水;和表面活性剂。

[0593] 在一些优选的实施方案中,所述组合物包括:水可溶性的或水可分散的乙烯基聚合物,所述聚合物从单体制备而成,所述单体包括含有氨基的单体、约1wt%-约30wt%的(甲基)丙烯酸(C₆-C₂₂)烷基酯单体和约15wt%-约75wt%的(甲基)丙烯酸(C₁-C₄)烷基酯单体;水;和甲哌卡因。

[0594] 在一些优选的实施方案中,所述优选的乙烯基聚合物从二甲胺氧化物甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸异丁酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸(C₁₂-18)烷基酯制备而成。在某些其它优选的实施方案中,优选的乙烯基聚合物从三甲基氨乙基丙烯酸酯氯化物、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸(C₁₂-18)烷基酯制备而成。

[0595] 在一些优选的实施方案中,所述成膜组合物包括:水可溶性的或水可分散的乙烯基聚合物,所述聚合物包含含有氨基的侧链和共聚的疏水性单体;水;和甲哌卡因。

[0596] 在一些优选的实施方案中,所述成膜剂型是基于水性的,且具有下述特征:(i)相对较短的干燥时间;(ii)透明膜,以便于清楚地看到下面的皮肤和组织;(iii)当干燥时,对皮肤的良好粘附;(iv)当干燥时,几乎没有或没有粘性;(v)能够释放甲哌卡因一段时间;(vi)相对容易的除去,优选地不需要基于有机溶剂的去除剂。在其它实施方案中,所述膜是半透明的或不透明的,且可以任选地含有赋形剂、染料和/或着色剂,以给膜赋予优选的颜色。

[0597] 在一些优选的实施方案中,所述成膜剂型是非常稳定的,且可以长时间暴露于高温最多1天、或最多1周、或最多1个月。在一些优选的实施方案中,所述成膜剂型没有表现出颜色、浊度等的可见的变化。在一些优选的实施方案中,所述成膜剂型在暴露于低温以后是稳定的。

[0598] 在一些优选的实施方案中,所述组合物的干燥膜是柔性的且持久的(即,对裂缝或剥落具有抵抗力)。

[0599] 在一些优选的实施方案中,所述成膜剂型具有这样的粘度:所述粘度确保该制剂容易地铺开和并形成相对薄的膜,所述膜可以快速干燥。在一些优选的实施方案中,组合物的Brookfield粘度不大于约1000厘泊(cps),更优选地不大于约500cps,甚至优选地不大于约250cps,进一步优选地不大于约100cps,最优选地不大于约50cps。该低粘度确保,所述组合物可以在几乎无需努力的情况下在皮肤上涂上均匀的薄膜,而且所述膜可以快速干燥。

[0600] 在一些优选的实施方案中,干燥时间优选地不大于约5分钟,更优选地不大于约3分钟,进一步优选地不大于约2分钟,最优选地不大于约1.5分钟,这在45-55%的相对湿度下在23℃在皮肤上测得。

[0601] 在一些优选的实施方案中,将所述成膜剂型施用于皮肤,并使其干燥和保持就位最多约4小时、或最多约12小时、或最多约24小时、或最多约2天、或最多约3天、或最多约4天、或最多约7天、或最多约10天、或最多约14天、或最多约1个月。

[0602] 成膜的聚合物

[0603] 在一些优选的实施方案中,在本发明的组合物中包括一种或多种成膜聚合物,以提高对洗掉的抵抗力,提高粘附力,和/或降低所述组合物的粘性。在一些优选的实施方案

中,所述组合物的成膜聚合物可以是直接染色的(substantive),且耐受长时间暴露于流体(诸如水、盐水、汗)所造成的除去,然而在不需要有机溶剂的情况下可以容易地且轻轻地除去。

[0604] 在一些优选的实施方案中,所述组合物包含具有亲水部分和疏水部分两者的成膜聚合物。在一些优选的实施方案中,所述成膜聚合物从至少2种单体(即,亲水单体和疏水性单体)和/或从至少3种单体制备而成。

[0605] 在一些优选的实施方案中,所述成膜聚合物是包括含有氨基的(即,含胺的)的侧链和疏水特性的乙烯基聚合物。术语乙烯基聚合物是指,由单烯属不饱和单体制备成的聚合物。所述氨基可以是季胺(即,季铵)基团、氧化胺基团和/或质子化的叔氨基。

[0606] 在一些优选的实施方案中,所述含有单烯属不饱和氨基的单体是单烯属不饱和的季铵、氧化胺和/或含有质子化的叔氨基的单体。在一些优选的实施方案中,所述含有侧链氨基单体是单烯属不饱和的季胺、氧化胺、叔胺或含有质子化的叔氨基的(甲基)丙烯酸单体。在一些优选的实施方案中,用于形成成膜聚合物的含有单烯属不饱和氨基的单体是含有季铵和氧化胺基团的单体。如果需要的话,可以在聚合之前或之后,通过本文所述的适当的化学反应将含有叔氨基的单体容易地转化成质子化的叔氨基、氧化胺基团或季铵基团。在含有季铵基的聚合物的情况下,优选地,从含有季铵基的单体制备所述聚合物。在含有质子化的叔氨基和氧化胺基团的聚合物的情况下,优选地,首先从对应的叔胺制备聚合物,随后将所述聚合物上的叔氨基转化成质子化的叔胺或氧化胺基团。

[0607] 在一些优选的实施方案中,用于制备成膜聚合物的含有氨基的单体通常以至少约15wt%、优选至少约20wt%、更优选至少约25wt%、最优选至少约30wt%的量使用,这基于可聚合的组合物的总重量(优选地,基于聚合物的总重量)。用于制备成膜聚合物的含有氨基的单体通常以不大于约70wt%、优选地不大于65%、更优选地不大于约60wt%、最优选地不大于约55wt%的量使用,这基于可聚合的组合物的总重量(优选地,基于聚合物的总重量)。

[0608] 在一些优选的实施方案中,所述含有单烯属不饱和氨基的单体是丙烯酸单体。所述丙烯酸单体理解为包括:(甲基)丙烯酸酯(即,丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯)和/或(甲基)丙烯酰胺(即,丙烯酰胺或甲基丙烯酰胺)单体。在一些优选的实施方案中,所述单体包括甲基丙烯酸三甲氨基乙酯、丙烯酸三甲氨基乙酯、三甲氨基丙基丙烯酰胺、三甲氨基丙基甲基丙烯酰胺的盐,和甲基丙烯酸二甲氨基乙酯的质子化盐。特别优选的单体是甲基丙烯酸三甲氨基乙酯的氯化物和甲基硫酸盐。

[0609] 在一些优选的实施方案中,所述含有单烯属不饱和氨基的单体是(甲基)丙烯酸酯和/或(甲基)丙烯酰胺单体。优选的单体包括甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、丙烯酸二甲氨基乙酯、二甲氨基丙基丙烯酰胺和二甲氨基丙基甲基丙烯酰胺的氧化胺。

[0610] 在一些优选的实施方案中,所述含有氨基的单体以足以确保所述组合物的水溶解度或水分散性和亲和性(substantivity)的浓度存在。在一些优选的实施方案中,所述含有氨基的单体会为所述聚合物提供亲水特性。但是,其它含有非氨基的亲水单体可以用于制备成膜聚合物,以辅助水溶解度和/或稳定性。其包括含有羟基官能团的丙烯酸酯、含有聚乙二醇官能团的丙烯酸酯、乙烯基-内酰胺诸如N-乙烯基吡咯烷酮和N-乙烯基己内酰胺、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、水解的乙酸乙烯酯(乙烯醇)和其均聚物产生水溶性聚合物的其它

单体。

[0611] 在一些优选的实施方案中,除了含有氨基的单体以外,使用至少一种疏水性单体来制备成膜聚合物。

[0612] 在一些优选的实施方案中,在所述组合物中使用的乙烯基聚合物含有至少一种共聚的疏水性单烯属不饱和(甲基)丙烯酸烷基酯单体。如本文使用的,在(甲基)丙烯酸烷基酯单体中的术语“单烯属不饱和”表示丙烯酸不饱和。优选地,“(甲基)丙烯酸烷基酯”单体包括(甲基)丙烯酰胺(例如,辛基丙烯酰胺)、(甲基)丙烯酸酯和它们的组合。更优选地,所述(甲基)丙烯酸烷基酯单体是(甲基)丙烯酸烷基酯(即,丙烯酸烷基酯或甲基丙烯酸烷基酯),其中所述烷基具有至少1个碳原子(平均而言)。优选地,所述烷基具有不大于50个碳原子,更优选地,不大于36个碳原子,最优选地,不大于22个碳原子(平均而言)。换言之,这些(甲基)丙烯酸烷基酯单体是烷醇(优选地,非叔烷醇)的(甲基)丙烯酸酯,其烷基优选地包括1-22个碳原子(平均而言)。在它们中,一种优选的烷基包括1-4个碳原子。另一种优选的烷基包括6-22个碳原子、更优选地8-22个碳原子、进一步优选地8-18个碳原子(平均而言)。所述烷基可以任选地含有杂原子,且可以是直链、支链或环状。

[0613] 用于本发明的具有更短烷基(C_1-C_4)的(甲基)丙烯酸烷基酯单体的合适的实例包括但不限于:丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸正丙酯、丙烯酸正丁酯和丙烯酸异丁酯、甲基丙烯酸异丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯,等等。其中特别优选的是,甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸异丁酯。

[0614] 用于本发明中的具有更长烷基(C_6-C_{22})的(甲基)丙烯酸烷基酯单体的合适的实例包括但不限于:甲基丙烯酸环己酯、丙烯酸癸酯、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸正己酯、丙烯酸异戊酯、丙烯酸异癸酯、丙烯酸异壬酯、丙烯酸异辛酯、丙烯酸月桂酯、甲基丙烯酸月桂酯、丙烯酸十八烷基酯、甲基丙烯酸十八烷基酯、甲基丙烯酸山嵛酯、丙烯酸2-甲基丁酯、丙烯酸4-甲基-2-戊基酯、丙烯酸乙氧基乙氧基乙酯、丙烯酸异冰片基酯、它们的混合物,等等。其中特别优选的是甲基丙烯酸异丁酯、丙烯酸正丁酯、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸月桂基酯、甲基丙烯酸十八烷基酯、及其混合物。

[0615] 在一些优选的实施方案中,所述单烯属不饱和(甲基)丙烯酸烷基酯单体可以以至少约35重量%、更优选至少约45wt%、最优选至少50wt%的量使用,这基于可聚合的组合物的总重量(且优选地,基于聚合物的总重量)。在一些优选的实施方案中,所述单烯属不饱和的(甲基)丙烯酸烷基酯单体可以以不大于约85wt%、更优选地不大于约75wt%、最优选地不大于约65wt%的量使用,这基于可聚合的组合物的总重量(且优选地,基于聚合物的总重量)。

[0616] 在一些优选的实施方案中,含有氨基的单体与长链单体的某些组合是特别有用的。所述长链烷基单体有助于降低聚合物系统的玻璃化转变温度(T_g),并提高聚合物和组合物的亲和性。一般而言,该更低的 T_g 有助于促进二者向皮肤的粘附。

[0617] 在一些优选的实施方案中,所述组合物不具有或具有相对较低的粘性。在一些优选的实施方案中,所述成膜聚合物至少由含有氨基的单体、长链(甲基)丙烯酸单体和短链(甲基)丙烯酸单体形成。

[0618] 在一些优选的实施方案中,优选地以至少约1wt%、更优选至少约3wt%、最优选至少约5wt%的量使用长链(甲基)丙烯酸单体(例如,(甲基)丙烯酸(C_6-C_{22})烷基酯单体)来制

备聚合物,所述量基于可聚合的组合物的总重量(且优选地,基于聚合物的总重量)。优选地以不大于约40wt%、更优选地不大于约30wt%、进一步优选地不大于约20wt%、最优选地不大于约15wt%的量使用长链(甲基)丙烯酸单体来制备聚合物,所述量基于可聚合的组合物的总重量(且优选地,基于聚合物的总重量)。最优选的聚合物包括约5wt%-约15wt%的长链(甲基)丙烯酸单体。

[0619] 在一些优选的实施方案中,优选地以至少约15wt%、更优选至少约25wt%、最优选至少约30wt%的量使用短链(甲基)丙烯酸单体(例如,(甲基)丙烯酸(C₁-C₄)烷基酯单体)来制备聚合物,所述量基于可聚合的组合物的总重量(且优选地,基于聚合物的总重量)。优选地以不大于约75wt%、更优选地不大于约65wt%、最优选地不大于约60wt%的量使用短链丙烯酸单体来制备聚合物,所述量基于可聚合的组合物的总重量(且优选地,基于聚合物的总重量)。最优选的聚合物包括约30wt%-约60wt%短链(甲基)丙烯酸单体。

[0620] 在一些优选的实施方案中,成膜聚合物由2种不同的短链丙烯酸单体形成。第一种是(甲基)丙烯酸(C₁-C₂)烷基酯单体诸如甲基丙烯酸甲酯,第二种是(甲基)丙烯酸(C₃-C₄)烷基酯单体,丙烯酸正丁酯、丙烯酸叔丁酯或丙烯酸异丁酯。存在非常短链的单体,以增加玻璃化转变温度、降低组合物粘性以及提供一些疏水性。存在(甲基)丙烯酸(C₃-C₄)烷基酯单体,以给成膜聚合物提供疏水性以及一些柔性,以确保它在使用中不容易剥落。

[0621] 在一些优选的实施方案中,所述乙烯基聚合物的分子量也优选地保持较低,以便维持低粘度组合物。在一些优选的实施方案中,所述乙烯基聚合物的分子量通常不大于约350,000道尔顿、不大于约250,000道尔顿、不大于约150,000道尔顿和不大于约100,000道尔顿。

[0622] 在一些优选的实施方案中,在本发明的组合物中存在一种或多种直接染色(substantive)的成膜乙烯基聚合物,它们的总量为至少约2wt%、优选至少约3wt%、更优选至少约5wt%,这基于组合物的总重量。在一些优选的实施方案中,在所述组合物中存在一种或多种直接染色的成膜乙烯基聚合物,它们的总量不大于约10wt%、更优选地不大于约8wt%,这基于组合物的总重量。

[0623] 在一些优选的实施方案中,所述直接染色的成膜乙烯基聚合物以大于表面活性剂的量存在。

[0624] 表面活性剂

[0625] 在一些优选的实施方案中,所述制剂包括一种或多种表面活性剂,以增强所述聚合物在所述组合物中的溶解度和稳定性,并帮助所述组合物润湿皮肤并确保光滑而均匀的包覆。

[0626] 在一些优选的实施方案中,通常以至少约0.5wt%的量将一种或多种表面活性剂加入本发明的组合物中,这基于组合物的总重量。在一些优选的实施方案中,以不大于约10wt%、更优选地不大于约7wt%、进一步优选地不大于约5wt%、最优选地不大于约3wt%的量将一种或多种表面活性剂加入所述组合物中,这基于组合物的总重量。

[0627] 在一些优选的实施方案中,所述表面活性剂是非离子表面活性剂,包括聚烷氧基化的和聚乙氧基化的非离子表面活性剂。在一些优选的实施方案中,所述非离子表面活性剂是:(i)聚环氧乙烷扩展的脱水山梨糖醇单烷基化物(即,聚山梨酯);(ii)聚烷氧基化的烷醇;(iii)聚烷氧基化的烷基酚;(iv)泊洛沙姆;(v)聚烷氧基化的酯;和(vi)烷基聚葡萄糖

昔。

[0628] 在一些优选的实施方案中,所述表面活性剂是非离子表面活性剂,包括两性表面活性剂。在一些优选的实施方案中,所述两性表面活性剂包括:(i) 羧酸铵两性表面活性剂;和(ii) 磺酸铵两性表面活性剂。

[0629] 在一些优选的实施方案中,所述表面活性剂是阴离子表面活性剂(例如,磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐)和氧化胺(例如,烷基氧化物和烷基酰氨基烷基二烷基胺氧化物)。

[0630] 媒介物

[0631] 在一些优选的实施方案中,适用于所述组合物的液体媒介物包括水,所述水任选地与丙酮或醇相组合,所述醇具体地是(C₁-C₄)醇(即,低级醇)诸如乙醇、2-丙醇和正丙醇、及其混合物。优选的媒介物是注射级水,即,美国药典级“注射用水”,但是,其它形式的净化水可能是合适的,诸如蒸馏水和去离子水。

[0632] 在施用于完整皮肤的一些优选实施方案中,可能希望包括低级醇,诸如乙醇、异丙醇或正丙醇。

[0633] 在一些优选的实施方案中,所述剂型含有一种或多种缓冲剂。

[0634] 在一些优选的实施方案中,所述剂型含有一种或多种其它任选的成分,包括但不限于:防腐剂、抗氧化剂、增溶剂、润肤剂、湿润剂、香料、着色剂、增粘剂、增塑剂、渗透促进剂(例如,月桂醇、油醇、月桂酰胺DEA、吡咯烷酮-5-甲酸月桂基酯、抗坏血酸棕榈酸酯、甘油、丙二醇和四甘醇)。

[0635] 在一些优选的实施方案中,所述剂型提供低粘性的或无粘性的干燥膜,所述膜可以用水或去污剂容易地去除。

[0636] 在本发明的有些实施方案中,皮肤外用制剂包含药学上可接受的载体,所述载体具有均匀地分散在其中的一定量的皮肤可渗透形式的甲哌卡因碱、其药学上可接受的盐或其混合物。所述组合物可以从其容器(诸如瓶子或管)直接施用于皮肤上,如果需要的话,随后用防护覆盖层覆盖。但是,优选地,为了定量剂量和施用面积,将所述组合物放入正确尺寸的不可渗透的容器中,以提供单位剂量,所述单位剂量可以用粘合装置或其它适当的固定装置保持在皮肤上。在实施中,该组合物会透过皮肤施用甲哌卡因,以产生预期的治疗效果。除了甲哌卡因以外,所述剂型还可以含有甲哌卡因渗透促进剂、增稠剂和其它添加剂,它们都是本领域已知的。

[0637] 外用制剂

[0638] 粘性凝胶

[0639] 在本发明的有些实施方案中,所述药物组合物是粘性凝胶的形式。在有些实施方案中,所述粘性凝胶包含水溶性的高分子量物质、水和保水剂作为必需组分。在本发明的有些实施方案中,所述水溶性的高分子量物质可以包括明胶、淀粉、琼脂、甘露聚糖、海藻酸、聚丙烯酸、聚丙烯酸盐、糊精、甲基纤维素、甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物、阿拉伯胶、黄蓍胶、刺梧桐胶、刺槐豆胶等。

[0640] 在本发明的有些实施方案中,所述药物组合物是粘性凝胶的形式。在有些实施方案中,所述粘性凝胶包含水溶性的高分子量物质、水和保水剂作为必需组分。在本发明的有些实施方案中,所述水溶性的高分子量物质可以包括明胶、淀粉、琼脂、甘露聚糖、海藻酸、

聚丙烯酸、聚丙烯酸盐、糊精、甲基纤维素、甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物、阿拉伯胶、黄蓍胶、刺梧桐胶、刺槐豆胶等。

[0641] 在本发明的有些实施方案中,还可以使用上述物质的金属盐和交联产物(与有机或无机交联剂的交联产物)。

[0642] 在本发明的有些实施方案中,在粘性凝胶基质中使用一种或多种水溶性的高分子量物质。水溶性的高分子量物质的量是在0.25-75% (重量%,在下文中也是如此)、优选在3-40%的范围内。含水量优选地是在5-85%、更优选在10-60%的范围内。在本发明的有些实施方案中,所述保水剂会防止在粘性凝胶基质中的水的蒸发,使得所述粘性凝胶基质中的含水量在所述制品的贮存和使用过程中维持在相对恒定的水平。在本发明的有些实施方案中,所述保水剂包括,例如,二醇类或糖类,诸如乙二醇、二甘醇、聚乙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和丙二醇、1,3-丁二醇。在本发明的有些实施方案中,在所述粘性凝胶基质中的保水剂优选地是在2-65%、更优选在5-60%的范围内。为了使所述粘性凝胶中的水保留效率最大化,可以使用具有大水吸收能力的高分子量物质。非限制性实例包括:淀粉和丙烯腈的共聚物、淀粉和丙烯酸共聚物、淀粉和苯乙烯磺酸的共聚物、淀粉和乙烯基磺酸的共聚物、聚乙烯醇的交联产物、丙烯酸的皂化产物/乙酸乙烯酯共聚物和聚乙二醇二丙烯酸酯的交联产物。在所述粘性凝胶基质中的可吸水的高分子量物质的量,优选在0至30%、更优选在0.01-20%的范围内。在有些实施方案中,可以包括常规的吸收剂,诸如水杨酸、透明质酸、油酸N,N-二乙基-间甲苯酰胺、硬脂酸正丁酯、苯甲醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、聚丙二醇、克罗米通、癸二酸二乙酯、N-甲基吡咯烷酮、N-乙基吡咯烷酮和月桂醇。在有些实施方案中,可以包括表面活性剂,用于乳化所述凝胶基质中的吸收剂。非限制性实例是聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯和脱水山梨糖醇单棕榈酸酯。

[0643] 在有些实施方案中,可以使用防腐剂、抗氧化剂和其它药用赋形剂和助剂。在有些实施方案中,包含上述组分的粘性凝胶基质优选地具有5-9的pH值。根据需要,可以通过加入碱性物质(诸如氢氧化钠或胺,诸如三乙醇胺和二异丙醇胺等)或酸性物质(诸如酒石酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、醋酸和酞酸)来调节pH。

[0644] 可以如下制备本发明的施用于皮肤的、含有甲哌卡因、药学上可接受的盐(诸如盐酸甲哌卡因)或其混合物的剂型:将有效量的药物加入上述的粘性凝胶基质中,以制备药物保留层,所述药物的含量是在0.25-40%、优选在1-20%的范围内,将所述药物保留层铺展在合适的支持物上。然后将所述药物保留层铺展在支持物上。为了保护药物保留层免于被水蒸发,还可以将用合适材料制成的衬里附着在所述层的表面上。所述支持物优选地由柔性材料制成。这种材料的非限制性实例包括:无纺布、织物、斯潘德克斯弹力纤维、法兰绒或这些材料与下述膜的层压体:聚乙烯膜、聚乙二醇对苯二甲酸酯膜、聚氯乙烯膜、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物膜、聚氨酯膜,等等。本发明的施用于皮肤的外用制剂能够定量地释放药物,易于操作,且能够施用长时间段。

[0645] 外用凝胶

[0646] 本发明的剂型可以制成外用凝胶的形式。在有些实施方案中,所述外用制剂在室温下为液体,但是当局部施用于皮肤时,在身体温热下会变成半固体或凝胶。在一个这样的

实施方案中,所述药物组合物包含在室温下或更低温度时澄清的生理学可接受的溶液,但是当温热至体温时,其会形成半固体或凝胶。根据该实施方案的药物递送媒介物的一个实例是,例如选择性的四取代的聚(氧乙烯)-聚(氧丙烯)的乙二胺嵌段共聚物的水溶液,其中在氮处的取代是针对聚(氧丙烯)段,且所述聚合物由约40-80%的聚(氧乙烯)单元和约20-60%的聚丙烯单元组成,且其具有7,000至50,000的总平均分子量,其中优选的范围是7,000-30,000。这样的聚合物被包括在由BASF在商标“Tetronic™”多元醇下销售的聚合物内。根据本领域已知的方法(Block and Graft Copolymerization,第2卷,R.J.Ceresa编,John Wiley and Sons出版,1976),使用适当的引发剂,例如丙二胺、丁二胺、戊二胺和己二胺,可以制备其它聚合物。优选的聚合物是在下述浓度范围形成凝胶的那些聚合物:在水中的聚合物为10-50%。根据该实施方案的药物递送媒介物的优选实例是Tetronic™ 1307,其在水中在约15-35%的浓度范围内热胶凝,在中性pH时的胶凝温度为约30℃至10℃。在35%的凝胶强度远远大于15%凝胶。就根据该实施方案将甲哌卡因施用于皮肤而言,该系统的pH可以在2-9的范围内,优选的pH范围是4-8。落入被本发明覆盖的类别内的任何一个聚合物的pH、浓度和胶凝温度会变化,且这些因素可以由具有该概念的本领域技术人员来确定。如下调节药物递送系统的pH:加入适当量的药学上可接受的酸或碱,以得到所需的pH。所述酸或碱可以是本领域技术人员已知的任一种,但是优选地是盐酸或氢氧化钠。

[0647] 一般而言,根据该实施方案制备的药物递送媒介物含有约0.01%至约20%的甲哌卡因或药物、约10%至约50%的聚合物和90%至约45%的水。但是,在特殊情形下,可以改变所述量,以增加或减少剂量方案。

[0648] 如果需要的话,所述药物递送媒介物除了含有甲哌卡因以外,还可以含有缓冲剂和防腐剂,可用于所述药物递送媒介物中的合适的水溶性的防腐剂是亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸盐、苯扎氯铵、三氯叔丁醇、硫柳汞、硼酸苯汞、对羟基苯甲酸类、苯甲醇和苯基乙醇。这些试剂可以以0.01-5重量%和优选地0.01-2%的量存在。合适的水溶性的缓冲剂是碱金属或碱土金属的碳酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐、柠檬酸盐、硼酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐等等,诸如磷酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠、乙酸钠、碳酸氢钠和碳酸钠。这些试剂可以以足以维持所述系统的pH为2-9、优选4-8的量存在。如此,所述缓冲剂可以多达5%,基于其重量与总组合物重量之比。

[0649] 可以在根据本发明的该实施方案的药物递送系统中递送任何药学活性物质。优选地,甲哌卡因是水溶性的。甲哌卡因也可以是不溶性的,且可以悬浮于聚合物媒介物中。

[0650] 通过改变离子强度,可以调节药物递送媒介物或药物组合物的胶凝温度。这可以如下实现:加入药学上可接受的盐,诸如氯化钠、氯化钾或其混合物,或甚至合适的碱金属盐诸如硫酸钠等等。通常,如前所述,本发明的液体药物递送系统含有约0.01%至约10%的甲哌卡因,这基于重量与重量之比。

[0651] 可以如下制备根据该实施方案的药物递送系统。因为本发明的tetronic聚合物系统能在低温下更好地溶解,优选的溶解方法是,将需要的量的聚合物加入要使用的量的水中。通常,在通过振动润湿聚合物以后,给所述混合物盖上帽,并置于在约0℃至10℃的冷藏室或恒温容器中,以溶解聚合物。可以搅动或振动所述混合物,以实现聚合物的更快溶解。然后加入甲哌卡因和各种添加剂诸如缓冲剂、盐和防腐剂,并溶解。通过加入适当的酸或碱诸如盐酸或氢氧化钠,可以进行最终的希望的pH调节。可以使用任何方便的方法来将药物

组合物施用于皮肤,诸如从其中倒出溶液的瓶子、球滚子、滴管型敷药器、气雾化的或非气雾化的喷雾剂等。

[0652] 在一些优选的实施方案中,所述外用剂型包含渗透促进剂。可以使用任意量的渗透促进剂。渗透促进剂的量将随下述因素而变化:所述剂型中的甲哌卡因浓度、要达到的渗透速率、希望的起效开始、甲哌卡因的性质(例如,碱或盐)、所述剂型的性质(凝胶、乳膏剂、乳胶、洗剂、贴剂)、其它赋形剂的存在。

[0653] 用于制备外用剂型的渗透促进剂的实例包括但不限于:甘油的脂肪酸酯,诸如癸酸、辛酸、月桂酸、油酸、异山梨醇的脂肪酸酯,蔗糖,聚乙二醇,己酰乳酰乳酸,月桂醇聚醚-2,月桂醇聚醚-2-乙酸酯,月桂醇聚醚-2-苯甲酸酯,月桂醇聚醚-3-羧酸,月桂醇聚醚-4,月桂醇聚醚-5羧酸,油醇聚醚-2,焦谷氨酸油酸甘油酯,油酸甘油酯,N-月桂酰基肌氨酸,N-肉豆蔻酰基肌氨酸,N-辛基-2-吡咯烷酮,月桂氨基丙酸,聚丙二醇-4-月桂醇聚醚-2,聚丙二醇-4-月桂醇聚醚-5-二甲基-1-月桂酰胺,月桂酰胺二乙醇胺,焦谷氨酸月桂酯,单月桂酸甘油酯,单辛酸甘油酯,单癸酸甘油酯,单油酸甘油酯,脱水山梨醇单月桂酸酯,醇(例如,甲醇、乙醇、辛醇、月桂醇),酰胺(二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺),阴离子表面活性剂(例如,十二烷基硫酸钠、月桂基硫酸钠),氮酮(例如,月桂氮卓酮,氮杂环烷酮),阳离子表面活性剂(例如,十六烷基三甲基硼酸铵),脂肪酸(例如,油酸、十一烷酸),非离子表面活性剂(例如,聚氧乙烯-16-乙醚),多元醇(例如,丙二醇、聚乙二醇),吡咯烷酮(例如,十二烷基吡咯烷酮、甲基吡咯烷酮),亚砷(例如,二甲亚砷、癸基甲基亚砷),萜(例如,薄荷脑、麝香草酚、柠檬烯、萜品油烯、薄荷酮),两性离子表面活性剂(例如,十二烷基二甲基胺基丙烷硫酸盐),脲,环糊精,薄荷酮,1-(1-金刚烷基)-2-吡咯烷酮,R-3-氨基-1-羟基-2-吡咯烷酮,和1-(4-硝基-苯基)-吡咯烷-2,5-二酮,表面活性剂(例如,阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂),胆汁盐(例如,牛磺胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛胆酸钠),二元体系(例如,丙二醇、油酸、1,4-丁二醇、亚油酸)。

[0654] 本发明的剂型还可以包括 α -肾上腺素激动剂或血管收缩剂,诸如肾上腺素、萘甲唑啉、去氧肾上腺素、或四氢唑啉,以增加甲哌卡因在皮肤中的保留,和/或促进剂型的作用保持时间。

[0655] 本发明剂型的渗透促进剂和功能赋形剂可以以任何的量使用,并且可以进行任意组合以实现本发明的药学可接受的剂型。在一些实施方式中,渗透促进剂和/或功能赋形剂可以按w/w计占剂型的最多98%、或95%、或90%、或80%、或60%、或40%、或20%、或10%。在一些实施方式中,渗透促进剂和/或功能赋形剂可以按w/w计占剂型的最多9%、8%、7%、6%、4%、2%、1%、0.5%、或0.1%。

[0656] 用于制备外用剂型的渗透促进剂和功能赋形剂的其它实例包括但不限于:乙氧基二甘醇油酸酯(Softcutol™ 0)、乙氧基二甘醇(Transcutol™ CG)、丁二醇椰油酸酯(椰油酸酯BG)、甘油山嵛酸酯、Emulfree™ P、Brij-35™(聚氧乙二醇十二烷基醚或聚氧乙烯月桂基醚)、聚氧乙烯2-油基醚(Brij-92™)、聚氧乙烯2-硬脂基醚(Brij-92™)、精油、白千层油、樟脑、(-)香芹酮、香芹酚、异壬酸鲸蜡硬脂醇酯、桉油素、丁香油、椰油酰基辛酸癸酸酯(cocyl caprylocaprate)、d-柠檬烯、十二烷基甲基亚砷、油酸癸酯、磺基琥珀酸二辛基酯、桉叶脑、桉叶脑、丁香酚、香叶醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、辛/癸酸甘油三酯(labrafac)、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、薄荷脑、柠檬草油、柠檬油、中链甘油三

酯、辛基十二烷醇、油酸、油醇、油酸油酯、薄荷油、聚氧乙烯20、鲸蜡基硬脂基醚、丙二醇、松油醇、二甘醇单乙基醚、PluronicTM F127和PluronicTM F68(即,泊洛沙姆)、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(二甘醇单乙醚或TranscutolTM P)、油酸、亚油酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、月桂酸、硬脂酸、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇单月桂酸酯、2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、聚乙烯-吡咯烷酮、辛酸己酸聚乙二醇-8-甘油酯、和油酸聚乙二醇-8-甘油酯。

[0657] 本发明剂型的渗透促进剂和功能赋形剂还可以包括涉及以下文献中的那些: Williams AC和Barry BW, Penetration Enhancers, Advanced Drug Delivery Reviews 2004;56:603-18、以及Osborne DW和Henke JJ, Skin Penetration Enhancers Cited in the Technical Literature, Pharmaceutical Technology, 2007年11月, 将它们全部通过引用并入本文用于全部目的。

[0658] 乳化剂, 包括APIFILTM、EMULCIRETM 61WL 2659、GELOTTM 64、PLUROLTM STEARIQUE WL 1009、TEFOSETM 63、TEFOSETM 1500、PLUROLTM DIISOSTEARIQUE、SEDEFOSTM 75。

[0659] 增溶剂包括CAPRYOLTM 90、CAPRYOLTM PGMC、LABRAFILTM M 1944CS、LABRAFILTM M 2125CS、LABRAFILTM M 2130CS、LABRASOLTM、LAUROGLYCOLTM 90、LAUROGLYCOLTM FCC、PLUROLTM OLEIQUE CC 497。

[0660] 增稠剂包括COMPRITOLTM 888(甘油山嵛酸酯)、GELEOLTM(甘油基单硬脂酸酯)、MONOSTEOLTM(丙二醇)。

[0661] 润肤剂包括丙二醇二壬酸酯、异硬脂酰异硬脂酸酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯。

[0662] 表面活性剂和助表面活性剂包括辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯, 丙二醇单辛酸酯, 聚甘油基-6-二油酸酯。

[0663] 用于制备外用剂型的其它功能性的药用赋形剂(例如, 合适的渗透促进剂、润肤剂、增稠剂、增溶剂、乳化剂和佐剂)和各种加工助剂描述在现有技术中, 包括FDA EAFUS数据库; FDA食品添加剂状况列表; FDA GRAS列表和数据库; FDA着色添加剂状况列表; FDA惰性成分数据库; Rowe, Sheskey和Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, APhA Publications; 第5版(2006); Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Brunton, Lazo和Parker, 编, 第11版, McGraw Hill (2005); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Williams&Wilkins (2005); Martindale: The Complete Drug Reference, 第35版, Pharmaceutical Press (2007); United States Pharmacopeia-National Formulary (USP-NF), (USP 30-NF 25, 2007), 国际化学安全性计划; 加拿大卫生部的可接受的非药用成分列表; Allured, M, 2009McCutcheon's Functional Materials, McCutcheon's Publications (2009年4月1日); 和Allured, M. 2009McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, McCutcheon's Publications, 2009年4月1日, 全部通过引用整体并入本文。

[0664] 在一些更优选的实施方案中, 所述外用剂型是半固体剂型, 所述半固体剂型包含选自下述的渗透促进剂: (-) 香芹酮、Brij 35、d-柠檬烯、桉叶脑、丁香酚、香叶醇、肉豆蔻酸异丙酯、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、薄荷脑、薄荷酮、油酸、DMSO和二甘醇单乙基醚(Transcutol P)。

[0665] 在一些更优选的实施方案中, 所述外用剂型是半固体剂型, 所述半固体剂型包含: 约0.01%-约5%、更优选约0.1%-约2%、最优选约0.2%-约1%的(-) 香芹酮。

[0666] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:约0.01%-约5%、更优选约0.1%-约2%、最优选约0.2%-约1%的聚氧乙烯月桂基醚(例如,Brij-35™)。

[0667] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:约0.01%-约8%、更优选约0.1%-约6%、最优选约0.2%-约4%的聚氧乙烯月桂基醚(例如,Brij-35™)。

[0668] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:约0.01%-约8%、更优选约0.1%-约6%、最优选约0.2%-约4%的桉叶脑。

[0669] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:约0.01%-约5%、更优选约0.1%-约4%、最优选约0.2%-约1%的丁香酚。

[0670] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:约0.01%-约8%、更优选约0.1%-约6%、最优选约0.2%-约4%的香叶醇。

[0671] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:约0.01%-约8%、更优选约0.1%-约6%、最优选约0.2%-约4%的肉豆蔻酸异丙酯。

[0672] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:约0.1%-约10%、更优选约0.1%-约8%、最优选约0.2%-约5%的肉豆蔻酸异丙酯。

[0673] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:约0.01%-约5%、更优选约0.1%-约4%、最优选约0.2%-约2%的薄荷脑。

[0674] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:约0.01%-约5%、更优选约0.1%-约4%、最优选约0.2%-约2%的薄荷酮。

[0675] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:0.01%-约8%、更优选约0.1%-约6%、最优选约0.2%-约4%的油酸。

[0676] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:约0.1%-约10%、更优选约0.1%-约8%、最优选约0.2%-约5%的二甘醇单乙醚(例如,Transcutol™ P)。

[0677] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:约0.1%-约50%、更优选约0.5%-约40%、进一步优选约1%-约30%、最优选约3%-约20%的DMSO。

[0678] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:每次施用约0.1mg至约4mg、更优选约0.2mg至约3mg、进一步优选约0.5mg至约2mg、最优选约0.5mg至约1mg的DMSO剂量。

[0679] 在一些更优选的实施方案中,所述外用剂型是半固体剂型,所述半固体剂型包含:每天约0.1mg至约40mg、更优选约0.2mg至约30mg、进一步优选约0.5mg至约15mg、最优选约0.5mg至约8mg的DMSO剂量。

[0680] 施用于皮肤的其它制剂

[0681] 在本发明的有些实施方案中,皮肤外用制剂包括药物组合物,所述药物组合物含有约1%-约99.9%的皮肤病学上可接受的载体,在所述载体中包含本发明的甲哌卡因,以使所述甲哌卡因以及其它任选的活性剂以适当浓度递送给皮肤。

[0682] 载体可以包含一种或多种皮肤病学上可接受的固体、半固体或液体填充剂、稀释

剂、溶剂、填量剂等等。载体可以是固体、半固体或液体。在有些实施方案中,优选的载体基本上是半固体。载体本身可以是惰性的,或者它可以具有其自身的皮肤病学效益。载体的浓度可以随所选择的载体以及甲哌卡因和任选组分的所需浓度而变化。

[0683] 合适的载体包括常规或其它已知的皮肤病学上可接受的载体。载体也应该是这样的载体:其在物理性质上和化学性质上与本文所描述的必要组分相容,并且不应该不适当地削弱与本发明组合物有关的稳定性、功效或其它应用效益。本发明的组合物的优选组分应该能够在普通施用状态下无任何大幅降低组合物功效的相互作用的方式混合。

[0684] 用于本发明中的载体的类型取决于组合物所需的产品形式的类型。可用于主题发明中的外用组合物可以制成各种本领域已知的产品形式。这些形式包括但不限于:洗剂、乳膏剂、凝胶、棒剂、喷雾剂、软膏剂、油、泡沫、散剂和糊剂。这些产品形式可以包含若干种类的载体,这些载体种类包括但不限于溶液、气溶胶、乳剂、凝胶、固体和脂质体。

[0685] 优选的载体包括皮肤病学上可接受的亲水稀释剂。本文使用的“稀释剂”包括颗粒状物质可以分散、溶解或者以其它方式掺入其中的物质。亲水稀释剂的非限制性实例是水、诸如低级单价醇(例如 C_1-C_4)之类的有机亲水稀释剂和低分子量的二元醇类和多元醇类,包括丙二醇、聚乙二醇(例如,分子量200-600g/摩尔)、聚丙二醇(例如,分子量425-2025g/摩尔)、丙三醇、丁二醇、1,2,4-丁三醇、山梨醇酯、1,2,6-己三醇、乙醇、异丙醇、山梨醇酯、丁二醇、醚丙醇、乙氧基化醚、丙氧基化醚及其混合物。水是优选的稀释剂。组合物优选包含约60%-约99.99%的亲水稀释剂。

[0686] 根据主题发明的溶液通常包含皮肤病学上可接受的亲水稀释剂。在主题发明中有用的溶液优选包含约60%-约99.99%的亲水稀释剂。

[0687] 根据主题发明的气雾剂可以通过在如上描述的溶液中加入推进剂来形成。示例性推进剂包括氯氟化的低分子量烃类。气雾剂通常作为喷雾产品施用于皮肤上。

[0688] 优选的载体包括乳剂,所述乳剂含有:包含亲水性组分(例如水或其它亲水稀释剂)的亲水相,和包含疏水性组分(例如脂质、油或油性物质)的疏水相。正如本领域技术人员所熟知的,亲水相将分散在疏水相中,或者反之亦然,以分别形成亲水或疏水的分散相和连续相,其中所形成的相形式取决于组合物成分。在乳剂技术中,术语“分散相”是本领域技术人员所熟知的术语,其意指,该相作为悬浮在连续相中并被连续相包围的小微粒或小滴而存在。分散相也被称为内相或不连续相。乳剂可以是或包括(例如在三相或其它多相乳剂中)水包油型乳剂或者油包水型乳剂(如有机硅包水乳剂)。水包油型乳剂通常包含约1%-约50%的分散的疏水相和约1%-约98%的连续的亲水相;油包水型乳剂通常包含约1%-约98%的分散的亲水相和约1%-约50%的连续的疏水相。乳剂也可以包括凝胶网络。在下面进一步描述了优选的乳剂。

[0689] 在有些实施方案中,施用于皮肤的组合物包括但不限于洗剂和乳膏剂,且可以包含皮肤病学上可接受的润肤剂。这样的组合物优选包含约2%-约50%的润肤剂。润肤剂倾向于润滑皮肤,增加皮肤的光滑性和柔软性,防止或避免皮肤干燥,和/或保护皮肤。润肤剂通常是水不混溶的、油性的或蜡状物质。本文描述了润肤剂的非限制性实例。

[0690] 本发明的一些实施方案的洗剂和乳膏剂优选地包含溶液载体系统和一种或多种润肤剂。洗剂通常包含约1%-约20%(优选为约5%-约10%)的润肤剂;约50%-约90%(优选为约60%-约80%)的水。乳膏剂通常包含约5%-约50%(优选为约10%-约20%)的润肤

剂;和约45%-约85%(优选为约50%-约75%)的水。

[0691] 本发明的一些实施方案的软膏剂可以包含:动物或植物油或半固体烃(油脂性的)的简单载体基质;吸收水以形成乳剂的吸收性软膏剂基质;或者水溶性载体(例如水溶性溶液载体)。软膏剂还可以包含增稠剂。例如,软膏剂可以包含约2%-约10%的润肤剂和约0.1%-约2%的增稠剂。本文描述了增稠剂的非限制性实例。

[0692] 本发明的一些实施方案的优选外用组合物包括乳剂。本发明的乳剂可以包含一种或多种下列物质:

[0693] a) 疏水性组分

[0694] 本发明的一些实施方案的乳剂包含疏水相,该疏水相包括脂质、油、油性或者其它疏水性组分。本发明的组合物优选包含以组合物重量计约1%-约50%(优选约1%-约30%,更优选约1%-约10%)的疏水性组分。疏水性组分可以得自动物、植物或石油,并且可以是天然的或合成的(即人造的)。优选的疏水性组分是大体上水不溶性的,更优选的为基本上水不溶性的。

[0695] 合适的疏水性组分的非限制性实例包括选自下述的那些:

[0696] (1) 矿物油,这也被称为矿脂液体,它是得自石油的液态烃的混合物。

[0697] (2) 矿脂,这也被称为凡士林,它是非直链固体烃和高沸点液态烃的胶体系统,其中大多数液态烃保持在胶束内部。

[0698] (3) 具有约7至约40个碳原子的直链和支链烃。这些烃物质的非限制性实例包括十二烷、异十二烷、角鲨烷、胆固醇、氢化的聚异丁烯、二十二烷、十六烷、异十六烷。属于C₇₋₄₀支链烃的C₇₋₄₀异链烷烃也是有用的,例如,C₁₃₋₁₄异链烷烃。

[0699] (4) C₁-C₃₀羧酸和C₂-C₃₀二羧酸的C₁-C₃₀醇酯,包括直链和支链物质以及芳香族衍生物(正如本文在谈到疏水性组分时所使用的,单和多羧酸包括直链、支链和芳基羧酸)。非限制性实例包括癸二酸二异丙基酯、己二酸二异丙基酯、肉豆蔻酸异丙基酯、棕榈酸异丙基酯、棕榈酸甲基酯、丙酸肉豆蔻基酯、棕榈酸2-乙基己基酯、新戊酸异癸基酯、马来酸二-2-乙基己基酯、棕榈酸鲸蜡基酯、肉豆蔻酸肉豆蔻基酯、硬脂酸硬脂基酯、硬脂酸异丙基酯、硬脂酸甲基酯、硬脂酸鲸蜡基酯、山嵛酸山嵛基酯、马来酸二辛基酯、癸二酸二辛基酯、己二酸二异丙基酯、辛酸酸鲸蜡基酯、二亚油酸二异丙基酯。

[0700] (5) C₁-C₃₀羧酸的单、二和三甘油酯,例如辛酸/癸酸甘油三酯、PEG-6辛酸/癸酸甘油三酯、PEG-8辛酸/癸酸甘油三酯。

[0701] (6) C₁-C₃₀羧酸的亚烷基二醇酯,例如C₁-C₃₀羧酸的乙二醇单或二酯和丙二醇单或二酯,例如,乙二醇二硬脂酸酯。

[0702] (7) 上述物质的丙氧基化和乙氧基化衍生物。

[0703] (8) 糖和有关物质的C₁-C₃₀单和多酯。这些酯得自糖或多元醇部分和一种或多种羧酸部分。这些酯在室温下可以是液体或固体形式,这取决于组分酸与糖。液态酯的实例包括:葡萄糖四油酸酯、大豆油脂肪酸(不饱和)的葡萄糖四酯、混合大豆油脂肪酸的甘露糖四酯、油酸的半乳糖四酯、亚油酸的阿拉伯糖四酯、木糖四亚油酸酯、半乳糖五油酸酯、山梨醇四油酸酯、不饱和大豆油脂肪酸的山梨醇六酯、木糖醇五油酸酯、蔗糖四油酸酯、蔗糖五油酸酯、蔗糖六油酸酯、蔗糖七油酸酯、蔗糖八油酸酯和它们的混合物。固体酯的实例包括:山梨醇六酯,其中羧酸酯部分是1:2摩尔比的十六碳烯酸酯和二十烷酸酯;棉子糖的八酯,其

中羧酸酯部分是1:3摩尔比的亚油酸酯和山嵛酸酯;麦芽糖的七酯,其中酯化羧酸部分是3:4摩尔比的向日葵籽油脂肪酸和二十四烷酸酯;蔗糖的八酯,其中酯化羧酸部分是2:6摩尔比的油酸酯和山嵛酸酯;和蔗糖的八酯,其中酯化羧酸部分是1:3:4摩尔比的月桂酸酯、亚油酸酯和山嵛酸酯。优选的固体物质是蔗糖多酯,其中酯化程度为7-8,并且其中脂肪酸部分是C₁₈单和/或二不饱和脂肪酸和山嵛酸,其中不饱和脂肪酸和山嵛酸的摩尔比为1:7至3:5。特别优选的固体糖多酯是蔗糖八酯,其中在分子中有约7个山嵛酸脂肪酸部分和约1个油酸部分。其它物质包括蔗糖的棉籽油或大豆油脂肪酸酯。

[0704] (9) 有机聚硅氧烷油。有机聚硅氧烷油可以是易挥发的硅氧烷、不挥发的硅氧烷或易挥发和不挥发的硅氧烷的混合物。在该背景下使用的术语“不挥发性的”是指,在环境条件下为液态的那些硅氧烷。在该背景下使用的术语“易挥发的”是指所有其它的硅氧烷油。合适的有机聚硅氧烷可以选自跨广挥发性和粘性范围的多种硅氧烷。不挥发的聚硅氧烷是优选的。合适的有机聚硅氧烷油的实例包括聚烷基硅氧烷、环状聚烷基硅氧烷和聚烷基芳基硅氧烷。

[0705] 优选用于本文的是选自下述的有机聚硅氧烷:聚烷基硅氧烷、烷基取代的聚二甲基硅氧烷、环二甲基硅酮、三甲基甲硅烷氧基硅酸酯、聚二甲基硅氧烷醇、聚烷基芳基硅氧烷及它们的混合物。更优选用于本文的是聚烷基硅氧烷和环二甲基硅酮。在聚烷基硅氧烷中优选的是在美国专利号5,968,528中描述的聚二甲基硅氧烷。

[0706] (10) 植物油和氢化植物油。植物油和氢化植物油的实例包括红花油、蓖麻油、椰子油、棉籽油、鲱油、棕榈仁油、棕榈油、花生油、大豆油、油菜籽油、亚麻籽油、米糠油、松油、芝麻油、向日葵籽油、氢化红花油、氢化蓖麻油、氢化椰子油、氢化棉籽油、氢化鲱油、氢化棕榈仁油、氢化棕榈油、氢化花生油、氢化大豆油、氢化菜子籽油、氢化亚麻籽油、氢化米糠油、氢化芝麻油、氢化向日葵籽油及它们的混合物。

[0707] (11) 动物脂肪和油,例如羊毛脂及其衍生物、鳕鱼肝油。

[0708] (12) 也有用的是聚丙二醇类的C₄-C₂₀烷基醚、聚丙二醇类的C₁-C₂₀羧酸酯和二-C₈-C₃₀烷醚。这些物质的非限制性实例包括PPG-14丁基醚、PPG-15硬脂醇聚醚、二辛基醚、十二烷基辛基醚及它们的混合物。

[0709] b) 亲水性组分

[0710] 在有些实施方案中,本发明的乳剂也包含亲水性组分,例如水或其它亲水稀释剂。因此亲水相可以包含水或水与一种或多种水溶性或水分散性成分的混合物。包含水的亲水性组分是优选的。

[0711] (c) 其它组分

[0712] 在有些实施方案中,本发明的乳剂和其它外用组合物可以包含本文所公开的多种其它成分。技术人员应该明白,给定的组分将主要分布在亲水相或疏水相中,这取决于组合物中的组分的亲水性。

[0713] 本发明的乳剂优选包含一种或多种选自乳化剂、表面活性剂、构造剂和增稠剂的化合物。

[0714] (1) 乳化剂/表面活性剂

[0715] 乳剂一般可以包含乳化剂和/或表面活性剂,以有助于分散和悬浮不连续相于连续相之内。可以使用各种这样的试剂。只要所选择的试剂是化学性质上和物理性质上可与

组合物的必要组分相容的,并提供所需的分散特征,已知的和常规的乳化剂/表面活性剂就可以用于组合物中。合适的试剂包括不包含硅氧烷的乳化剂/表面活性剂、硅氧烷乳化剂/表面活性剂及它们的混合物。

[0716] 在优选的实施方案中,组合物包含亲水乳化剂或表面活性剂。本发明的组合物优选包含约0.05%-约5% (更优选约0.05%-约1%) 的至少一种亲水表面活性剂。

[0717] 优选的亲水表面活性剂选自非离子表面活性剂。在本文中有用的非离子表面活性剂是可以广泛地定义为长链醇(例如C₈₋₃₀醇)与糖或淀粉聚合物(即糖苷)的缩合产物的那些。可以衍生出烷基的长链醇的实例包括癸醇、鲸蜡醇、硬脂醇、月桂醇、肉豆蔻醇、油醇等等。这些表面活性剂的市售的实例包括癸基聚葡萄糖苷和月桂基聚葡萄糖苷。

[0718] 其它有用的非离子表面活性剂包括环氧烷与脂肪酸的缩合产物(即脂肪酸的环氧烷酯)。其它的非离子表面活性剂是环氧烷与脂肪醇的缩合产物(即脂肪醇的环氧烷醚)。另一些其它的非离子表面活性剂是环氧烷与脂肪酸和脂肪醇二者的缩合产物[即其中聚环氧烷部分在一端被脂肪酸酯化,并在另一端被脂肪醇醚化(即经由醚键连接)]。这些环氧烷衍生的非离子表面活性剂的非限制性实例包括:鲸蜡醇聚醚-6、鲸蜡醇聚醚-10、鲸蜡醇聚醚-12、鲸蜡硬脂醇聚醚-6、鲸蜡硬脂醇聚醚-10、鲸蜡硬脂醇聚醚-12、硬脂醇聚醚-6、硬脂醇聚醚-10、硬脂醇聚醚-12、PEG-6硬脂酸酯、PEG-10硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-12硬脂酸酯、PEG-20硬脂酸甘油基酯、PEG-80牛脂酸甘油基酯、PEG-10硬脂酸甘油基酯、PEG-30椰油酸甘油基酯、PEG-80椰油酸甘油基酯、PEG-200牛脂酸甘油基酯、PEG-8二月桂酸酯、PEG-10二硬脂酸酯及它们的混合物。

[0719] 另一些其它的有用的非离子表面活性剂包括多羟基脂肪酸酰胺表面活性剂。

[0720] 在所述非离子表面活性剂中,优选的是选自下述的那些:硬脂醇聚醚-21、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-12、蔗糖椰油酸酯、硬脂醇聚醚-100、PEG-100硬脂酸酯和它们的混合物。

[0721] 适合用于本文的其它非离子表面活性剂包括糖酯和多酯、烷氧基化糖酯和多酯、C₁-C₃₀脂肪醇的C₁-C₃₀脂肪酸酯、C₁-C₃₀脂肪醇的C₁-C₃₀脂肪酸酯的烷氧基化衍生物、C₁-C₃₀脂肪醇的烷氧基化醚、C₁-C₃₀脂肪酸的聚甘油酯、多元醇的C₁-C₃₀酯、多元醇的C₁-C₃₀醚、烷基磷酸酯、聚亚氧烷基脂肪醚磷酸酯、脂肪酸酰胺、酰基乳酸酯和它们的混合物。这些不含硅的乳化剂的非限制性实例包括:聚乙二醇20脱水山梨糖醇单月桂酸酯(聚山梨酯20)、聚乙二醇5大豆甾醇、硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、PPG-2甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、鲸蜡醇聚醚-10、聚山梨酯80、磷酸鲸蜡基酯、磷酸鲸蜡基酯钾、二乙醇胺磷酸鲸蜡基酯、聚山梨酯60、硬脂酸甘油基酯、聚氧乙烯20三油酸山梨坦(聚山梨酯85)、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯4月桂醇聚醚硬脂酸钠、聚甘油基-4异硬脂酸酯、月桂酸己酯、PPG-2甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯及它们的混合物。

[0722] 在本文中有用的另一乳化剂是基于脱水山梨糖醇或山梨醇脂肪酸酯和蔗糖脂肪酸酯的混合物的脂肪酸酯混合物。优选的脂肪酸酯乳化剂是脱水山梨糖醇或山梨醇C₁₆-C₂₀脂肪酸酯与蔗糖C₁₀-C₁₆脂肪酸酯(尤其是硬脂山梨坦和蔗糖椰油酸酯)的混合物。

[0723] 在本文中有用的亲水表面活性剂可以替换地或额外地包含本领域所知的多种阳离子的、阴离子的、两性离子的和兼性的表面活性剂中的任一种。参见,例如,Allured, M. 2009 McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, McCutcheon's Publications, 2009

年4月1日。

[0724] 在本文中有用的示例性阳离子表面活性剂包括在美国专利号5,968,528中公开的那些。在本文中有用的阳离子表面活性剂包括阳离子铵盐(如季铵盐)和氨基-酰胺。

[0725] 各种阴离子表面活性剂也在本文中有用。参见例如,美国专利号5,968,528。阴离子表面活性剂的非限制性实例包括:烷氧基羟乙基磺酸酯(例如,C₁₂-C₃₀)、烷基和烷基醚硫酸酯及其盐、烷基和烷基醚磷酸酯及其盐、烷基甲基牛磺酸酯(例如,C₁₂-C₃₀)以及脂肪酸的皂(例如碱金属盐,例如钠或钾盐)。

[0726] 两性和兼性离子表面活性剂也在本文中有用。可以用于本发明组合物的两性和兼性离子表面活性剂的实例是被广泛地描述为脂族仲胺和叔胺的衍生物的那些,其中脂族基团可以是直链或支链,并且其中脂族取代基之一包含约8至约22个碳原子(优选地C₈-C₁₈),而另一个则包含阴离子水增溶性基团,例如羧基、磺酸基、硫酸基、磷酸基或膦酸基。实例是烷基亚氨基醋酸盐、亚氨基二链烷酸盐和氨基链烷酸盐、咪唑啉鎓和铵衍生物。其它合适的两性与兼性离子表面活性剂是选自下述的那些:甜菜碱、磺基甜菜碱、羟基磺基甜菜碱、烷基肌氨酸盐(例如,C₁₂-C₃₀)和烷酰基肌氨酸盐。

[0727] 在有些实施方案中,本发明的优选乳剂包括含有硅氧烷的乳化剂或表面活性剂。各种硅氧烷乳化剂都是在本文中有用的。这些硅氧烷乳化剂通常是有机地改性的有机聚硅氧烷,本领域技术人员也称之为硅氧烷表面活性剂。有用的硅氧烷乳化剂包括聚二甲基硅氧烷共聚多元醇。这些物质是已得到改性从而包含聚醚侧链(诸如聚环氧乙烷链、聚环氧丙烷链、这些链的混合物和包含得自环氧乙烷和环氧丙烷的部分的聚醚链)的聚二甲基硅氧烷。其它实例包括烷基改性的聚二甲基硅氧烷共聚多元醇,即包含C₂-C₃₀补充侧链的化合物。另一些其它的有用的聚二甲基硅氧烷共聚多元醇包括具有各种阳离子的、阴离子的、两性的和兼性离子的侧链部分的物质。

[0728] 在本文中可用作乳化剂的聚二甲基硅氧烷共聚多元醇和其它聚硅氧烷表面活性剂的非限制性实例包括具有悬垂的聚环氧乙烷侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有悬垂的聚环氧丙烷侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有悬垂的混合的聚环氧乙烷和聚环氧丙烷侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有悬垂的混合的聚(环氧乙烷)(环氧丙烷)侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有悬垂的有机甜菜碱侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有悬垂的羧酸酯侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有悬垂的季铵侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物;也包括含有悬垂的C₂-C₃₀直链、支链或环状烷基部分的上述共聚物的其它变体。由Dow Corning Corporation出售的、在本文中有用的市售的聚二甲基硅氧烷共聚多元醇的实例是Dow Corning™ 190、193、Q2-5220、2501蜡、2-5324流体和3225C(这后一种物质作为与环二甲基硅酮的混合物出售)。

[0729] 鲸蜡基聚二甲基硅氧烷共聚多元醇可作为与聚甘油基-4异硬脂酸酯(和)月桂酸己酯的混合物商业得到,并且在商业名称ABIL™ WE-09下出售。鲸蜡基聚二甲基硅氧烷共聚多元醇也可作为与月桂酸己酯(和)聚甘油基-3油酸酯(和)鲸蜡基聚二甲基硅氧烷的混合物商业得到,并且在商业名称ABIL™ WS-08下出售。聚二甲基硅氧烷共聚多元醇的其它非限制性实例也包括月桂基聚二甲基硅氧烷共聚多元醇、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇乙酸酯、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇己二酸酯、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇胺、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇山嵛酸酯、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇丁基醚、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇羟基

硬脂酸酯、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇异硬脂酸酯、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇月桂酸酯、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇甲基醚、聚二甲基硅氧烷共聚多元醇磷酸酯和聚二甲基硅氧烷共聚多元醇硬脂酸酯。

[0730] 在本文中有用的聚二甲基硅氧烷共聚多元醇乳化剂描述在例如美国专利号5,968,528中。

[0731] (2) 构造剂

[0732] 本文的组合物,尤其是本文的乳剂,可以包含构造剂。构造剂特别优选存在于本发明的水包油型乳剂中。如果不为理论所限,一般认为构造剂有助于给组合物提供对组合物稳定性有贡献的流变学特性。例如,构造剂倾向于帮助形成液态水晶凝胶网质地。构造剂也可以起乳化剂或表面活性剂的作用。本发明的优选组合物包含约1%-约20%(更优选的为约1%-约10%,最优选的为约2%-约9%)的一种或多种构造剂。

[0733] 优选的构造剂是具有约1至约8的HLB且具有至少约45℃的熔点的那些构造剂。合适的构造剂是选自下述的那些:饱和的C₁₄至C₃₀脂肪醇、包含约1至约5摩尔环氧乙烷的饱和的C₁₆至C₃₀脂肪醇、饱和的C₁₆至C₃₀二元醇、饱和的C₁₆至C₃₀一甘油醚、饱和的C₁₆至C₃₀羟基脂肪酸、C₁₄至C₃₀羟基化和非羟基化的饱和脂肪酸、C₁₄至C₃₀饱和的乙氧基化脂肪酸、包含约1至约5摩尔环氧乙烷二元醇的胺和醇、含有至少40%的甘油单酯的C₁₄至C₃₀饱和的甘油基单酯、具有约1至约3个烷基和约2至约3个饱和的丙三醇单位的C₁₄至C₃₀饱和的聚甘油酯、C₁₄至C₃₀甘油单醚、C₁₄至C₃₀脱水山梨糖醇单/二酯、具有约1至约5摩尔环氧乙烷的C₁₄至C₃₀饱和的乙氧基化脱水山梨糖醇单/二酯、C₁₄至C₃₀饱和的甲基葡萄糖苷酯、C₁₄至C₃₀饱和的蔗糖单/二酯、具有约1至约5摩尔环氧乙烷的C₁₄至C₃₀饱和的乙氧基化甲基葡萄糖苷酯、具有平均值为1-2个葡萄糖单位的C₁₄至C₃₀饱和的聚葡萄糖苷及它们的混合物,此外这些物质都具有至少约45℃的熔点。

[0734] 在有些实施方案中,本发明的优选的构造剂选自:硬脂酸、棕榈酸、硬脂醇、鲸蜡醇、山嵛醇、硬脂酸、棕榈酸、具有平均为约1至约5个环氧乙烷单位的硬脂醇的聚乙二醇醚、具有平均为约1至约5个环氧乙烷单位的鲸蜡醇的聚乙二醇醚和它们的混合物。本发明的更优选的构造剂选自:硬脂醇、鲸蜡醇、山嵛醇、具有平均为约2个环氧乙烷单位的硬脂醇的聚乙二醇醚(硬脂醇聚醚-2)、具有平均为约2个环氧乙烷单位的鲸蜡醇的聚乙二醇醚和它们的混合物。更优选的构造剂选自:硬脂酸、棕榈酸、硬脂醇、鲸蜡醇、山嵛醇、硬脂醇聚醚-2、及其混合物。

[0735] (3) 增稠剂(包括增稠剂和胶凝剂)

[0736] 在有些实施方案中,本发明的组合物也可以包含增稠剂,优选约0.1%-约5%、更优选约0.1%-约3%、最优选约0.25%-约2%的增稠剂。

[0737] 增稠剂的非限定性种类包括选自下述的那些:

[0738] (i) 羧酸聚合物

[0739] 这些聚合物是包含得自丙烯酸、取代的丙烯酸和这些丙烯酸和取代的丙烯酸的盐和酯的一种或多种单体的交联化合物,其中交联剂包含两或多个碳-碳双键并且得自多元醇。优选的羧酸聚合物具有两种一般类型。第一种类型的聚合物是丙烯酸单体或其衍生物的交联均聚物(例如其中丙烯酸在两和三个碳位置上具有取代基,其分别选自C₁₋₄烷基、-CN、-COOH和它们的混合物)。第二种类型的聚合物是交联共聚物,该交联共聚物具有选自丙

烯酸单体或其衍生物(与在前一句中刚刚描述的一样)、短链醇(即 C_{1-4})丙烯酸酯单体或其衍生物(例如,其中酯的丙烯酸部分在两和三个碳位置上具有取代基,其分别选自 C_{1-4} 烷基、 $-CN$ 、 $-COOH$ 和它们的混合物)和它们的混合物的第一单体和第二单体,该第二单体是长链醇(即 C_{8-40})丙烯酸酯单体或其衍生物(例如,其中酯的丙烯酸部分在两和三个碳位置上具有取代基,其分别选自 C_{1-4} 烷基、 $-CN$ 、 $-COOH$ 和它们的混合物)。这两种类型的聚合物的混合物也在本文中有用。

[0740] 在第一种类型的交联均聚物中,单体优选地选自丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸及它们的混合物,其中丙烯酸是最优选的。在第二种类型的交联共聚物中丙烯酸单体或其衍生物,单体优选选自丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸及它们的混合物,其中丙烯酸、甲基丙烯酸及它们的混合物是最优选的。短链醇丙烯酸酯单体或其衍生物优选地选自 C_{1-4} 醇丙烯酸酯、 C_{1-4} 醇甲基丙烯酸酯、 C_{1-4} 醇乙基丙烯酸酯及它们的混合物,其中 C_{1-4} 醇丙烯酸酯、 C_{1-4} 醇甲基丙烯酸酯及它们的混合物是最优选的。长链醇丙烯酸酯单体选自 C_{8-40} 烷基丙烯酸酯,其中 C_{10-30} 烷基丙烯酸酯是优选的。

[0741] 在这两类聚合物中的交联剂是每分子包含一个以上烯基醚基团的多元醇的聚烯基聚醚,其中母多元醇包含至少3个碳原子和至少3个羟基。优选的交联剂是选自下述的那些:蔗糖的烯丙基醚和季戊四醇的烯丙基醚及它们的混合物。

[0742] 在本文中有用的第一种类型的市售均聚物的实例包括卡波姆,这是与蔗糖或季戊四醇的烯丙基醚交联的丙烯酸的均聚物。卡波姆可作为卡波普™ 900系列得到。在本文中有用的第二种类型的市售均聚物的实例包括 C_{10-30} 烷基丙烯酸酯与丙烯酸、甲基丙烯酸或它们的短链(即 C_{1-4} 醇)酯的一或多个单体的共聚物,其中交联剂是蔗糖或季戊四醇的烯丙基醚。这些共聚物已知为丙烯酸酯/ C_{10-30} 烷基丙烯酸酯交联聚合物,并且其市售商品名为卡波普™ 1342、卡波普™ 1382、Pemulen TR-1和Pemulen TR-2。换句话说,在本文中有用的羧酸聚合物增稠剂的实例是选自下述的那些:卡波姆、丙烯酸酯/ C_{10-30} 烷基丙烯酸交联聚合物及它们的混合物。

[0743] (ii) 交联聚丙烯酸酯聚合物

[0744] 用作增稠剂或胶凝剂的交联聚丙烯酸酯聚合物包括阳离子和非离子聚合物,其中阳离子聚合物通常是优选的。合适的交联的聚丙烯酸酯聚合物的非限制性实例公开在美国专利号5,968,528中。

[0745] (iii) 聚丙烯酰胺聚合物

[0746] 也在本文中有用的是聚丙烯酰胺聚合物,尤其是包括取代的支链或者无支链聚合物的非离子聚丙烯酰胺聚合物。这些聚合物可以形成自包含没有被或被一或两个烷基(优选的为 C_{1-5})取代的丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺的各种单体。优选的是其中的酰胺氮未被取代或被一或两个 C_{1-5} 烷基(优选的为甲基、乙基和丙基)取代的丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺单体,例如丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、N-甲基丙烯酰胺、N-甲基甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基甲基丙烯酰胺、N-异丙基丙烯酰胺、N-异丙基甲基丙烯酰胺和N,N-二甲基丙烯酰胺。这些聚合物具有大于约1,000,000的分子量,优选的为大于约1,500,000并可高达约30,000,000。在这些聚丙烯酰胺聚合物中,最优选的是给出CTFA命名聚丙烯酰胺和异链烷烃和月桂醇聚醚-7的非离子聚合物。

[0747] 在本文中有用的其它聚丙烯酰胺聚合物包括丙烯酰胺和取代的丙烯酰胺与丙烯

酸和取代的丙烯酸的多嵌段共聚物。这些多嵌段共聚物的市售的实例包括Hypan SR150H、SS500V、SS500W、SSSA100H。

[0748] (iv) 多糖

[0749] 各种多糖都可用于本文。“多糖”意指包含重复的糖(即碳水化合物)单位的主链的胶凝剂。多糖胶凝剂的非限制性实例包括那些选自由下列物质组成的组中的胶凝剂:纤维素、羧甲基羟乙基纤维素、纤维素乙酸丙酸羧酸酯、羟乙基纤维素、羟乙基乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基羟乙基纤维素、微晶纤维素、纤维素硫酸钠及它们的混合物。烷基取代的纤维素也是在本文中有用的。在这些聚合物中,纤维素聚合物的羟基得到羟烷基化(优选的为羟乙基化或羟丙基化),从而形成羟烷基化纤维素,然后通过醚键用C₁₀₋₃₀直链或支链烷基进一步改性该纤维素。这些聚合物通常是C₁₀₋₃₀直链或支链醇与羟烷基纤维素的醚。在本文中有用的烷基的实例包括选自下列的那些:硬脂基、异硬脂基、月桂基、肉豆蔻基、鲸蜡基、异鲸蜡基、椰油基(即得自椰子油的醇的烷基)、棕榈基、油酸基、亚油酸基(linoleyl)、亚麻酸基(linolenyl)、蓖麻油基、山嵛基及它们的混合物。在烷基羟烷基纤维素醚中,优选的是给出CTFA命名鲸蜡基羟乙基纤维素的物质,这是鲸蜡醇和羟乙基纤维素的醚。

[0750] (v) 树胶

[0751] 在本文中有用的其它的附加增稠剂和胶凝剂包括主要得自天然源的物质。这些胶凝剂树胶的非限制性实例包括选自下述的物质:阿拉伯胶、琼脂、藻胶、藻酸、藻酸铵、支链淀粉、藻酸钙、角叉菜胶钙、肉碱、角叉菜胶、糊精、明胶、结冷胶、瓜尔胶、瓜尔豆羟丙基三甲基氯化铵、锂蒙脱石、透明质酸、水合二氧化硅、羟丙基脱乙酰壳多糖、羟丙基瓜尔胶、刺梧桐胶、昆布、刺槐豆胶、纳豆胶、藻酸钾、角叉菜胶钾、丙二醇藻酸酯、菌类植物胶、羧甲基葡聚糖钠、角叉菜胶钠、黄蓍胶、黄原胶及它们的混合物。

[0752] (vi) 交联的乙烯基醚/马来酸酐共聚物

[0753] 在本文中有用的其它的附加增稠剂和胶凝剂包括烷基乙烯基醚和马来酸酐的交联共聚物。

[0754] (vii) 交联的聚(N-乙烯基吡咯烷酮)

[0755] 交联的聚乙烯基(N-吡咯烷酮)在本文中可用作附加的增稠剂和胶凝剂。这些胶凝剂通常包含约0.25%-约1%(重量百分比)的交联剂,该交联剂选自:包含约2至约12个碳原子的末端二醇的二乙烯基醚和二烯丙基醚,包含约2至约600单位的聚二醇类的二乙烯基醚和二烯丙基醚,具有约6至约20个碳原子的二烯,二乙烯苯,季戊四醇的乙烯基和烯丙基醚等等。

[0756] 本发明的优选组合物包含增稠剂,所述增稠剂选自:羧酸聚合物、交联聚丙烯酸酯聚合物、聚丙烯酰胺聚合物和它们的混合物,更优选地选自交联聚丙烯酸酯聚合物、聚丙烯酰胺聚合物和它们的混合物。

[0757] 任选的组分

[0758] 本发明的外用组合物可以包含各种任选的组分,只要这样的任选的组分物理和化学性质上可与本文描述的必要组分相容,并且不过分削弱与本发明组合物有关的稳定性、功效或其它使用效益。任选的组分可以分散、溶解(等等)于本发明的组合物的载体中。

[0759] 任选的组分包括美学剂和活性剂。例如,除本发明的必要组分之外,组合物可以包

含:吸收剂(包括油吸收剂,如粘土和聚合吸收剂),研磨剂,防结块剂,消泡剂,抗微生物剂(例如能够摧毁微生物、防止微生物的发育或抑制微生物的致病作用的化合物,且其可用于例如控制痤疮和/或保存外用组合物),粘合剂,生物添加剂,缓冲剂,填充剂,化学添加剂,化妆品杀生物剂,变性剂,化妆品收敛剂,药物收敛剂,外部镇痛剂,成膜剂,湿润剂,遮光剂,香味剂,香料,色素,着色剂,精油,皮肤致敏物,润肤剂,皮肤安抚剂,皮肤愈合剂,pH调节剂,增塑剂,防腐剂,防腐剂促进剂,推进剂,还原剂,皮肤调理剂,皮肤穿透增强剂,皮肤保护剂,溶剂,助悬剂,乳化剂,增稠剂,增溶剂,有助于组合物的成膜性质和亲和性的聚合物(如二十碳烯和乙烯基吡咯烷酮的共聚物),蜡,防晒剂,遮阳剂,紫外线吸收剂或散射剂,非日晒型晒黑剂,抗氧化剂和/或自由基清除剂,螯合剂,多价螯合剂。这样的其它物质是本领域已知的。这样的物质的非排他性实例描述在:Pharmaceutical Dosage Forms-Disperse Systems;Lieberman,Rieger&Banker,第1卷(1988)和第2卷(1989);或美国专利号5,968,528。

[0760] 本发明的组合物可以包含润肤剂。所述润肤剂可以选自下述种类中的一种或多种:甘油三酯,其包括但不限于:植物和动物脂肪和油,如蓖麻油、可可脂、红花油、棉籽油、玉米油、橄榄油、鱼肝油、杏仁油、鳄梨油、棕榈油、芝麻油、角鲨烯、菊油和大豆油;乙酰甘油酯,如乙酰化单酸甘油酯;乙氧基化甘油酯,如乙氧基化甘油基单硬脂酸酯;具有10-20个碳原子的脂肪酸的烷基酯,其包括但不限于:脂肪酸的甲基、异丙基和丁基酯,如月桂酸己基酯、月桂酸异己基酯、棕榈酸异己基酯、棕榈酸异丙基酯、棕榈酸甲基酯、油酸癸基酯、油酸异癸基酯、硬脂酸十六烷基酯、硬脂酸癸酯、异硬脂酸异丙基酯、异硬脂酸甲基酯、己二酸二异丙基酯、己二酸二异己基酯、己二酸二己基癸基酯、癸二酸二异丙基酯、乳酸月桂基酯、乳酸十四烷基酯和乳酸鲸蜡基酯;具有10-20个碳原子的脂肪酸的烯基酯,如肉豆蔻酸油烯基酯、硬脂酸油烯基酯和油酸油烯基酯;具有10-20个碳原子的脂肪酸,如壬酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、异硬脂酸、羟基硬脂酸、油酸、亚油酸、蓖麻酸、花生酸、山嵛酸和芥酸;具有10-20个碳原子的脂肪醇,如月桂醇、肉豆蔻醇、鲸蜡醇、六癸醇、硬脂醇、异硬脂醇、羟基硬脂醇、油醇、蓖麻油醇、山嵛醇、芥醇和2-辛基十二烷醇;羊毛脂和羊毛脂衍生物,如羊毛脂、羊毛脂油、羊毛脂蜡、羊毛脂醇、羊毛脂脂肪酸、羊毛脂酸异丙基酯、乙氧基化胆固醇、丙氧基化羊毛脂醇、乙酰化羊毛脂醇、羊毛脂醇亚油酸酯、羊毛脂醇蓖麻油酸酯、羊毛脂醇蓖麻油酸酯的乙酸酯、乙氧基化醇-酯的乙酸酯、羊毛脂氢解物、乙氧基化氢化羊毛脂和液体和半固体羊毛脂吸收基质;多元醇酯,如乙二醇单和二-脂肪酸酯、二甘醇单和二-脂肪酸酯、聚乙二醇(200-6000)单和二-脂肪酸酯、丙二醇单和二-脂肪酸酯、聚丙二醇2000单油酸酯、聚丙二醇2000单硬脂酸酯、乙氧基化丙二醇单硬脂酸酯、甘油基单和二-脂肪酸的酯、聚丙三醇多脂族酯、乙氧基化单硬脂酸甘油基酯、1,2-丁二醇单硬脂酸酯、1,2-丁二醇二硬脂酸酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯和聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯;蜡酯,如蜂蜡、鲸蜡、肉豆蔻酸十四烷基酯、硬脂酸硬脂基酯;蜂蜡衍生物,如聚氧乙烯山梨醇蜂蜡,其是蜂蜡与乙氧基化山梨醇(其环氧乙烷含量有所变化)的反应产物(形成醚酯的混合物);植物蜡,其包括但不限于:巴西棕榈蜡和小烛树蜡;磷脂,如卵磷脂和衍生物;甾醇,其包括但不限于:胆固醇和胆固醇脂肪酸酯;和酰胺,如脂肪酸酰胺、乙氧基化脂肪酸酰胺和固体脂肪酸链烷醇酰胺。

[0761] 所述组合物可以包含湿润剂,例如,多元醇型的湿润剂。典型的多元醇包括聚亚烷

基二醇类、更优选的亚烷基多元醇和它们的衍生物,包括丙二醇、双丙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇及其衍生物、山梨醇、羟丙基山梨醇、赤藓醇、苏糖醇、季戊四醇、木糖醇、葡糖醇、甘露醇、己二醇、丁二醇(例如1,3丁二醇)、己三醇(例如1,2,6-己三醇)、丙三醇、乙氧基化丙三醇、丙氧基化丙三醇、2-吡咯烷酮-5-羧酸钠、可溶性胶原、邻苯二甲酸二丁酯、明胶及它们的混合物。

[0762] 其它任选的组分是:胍;乙醇酸和乙醇酸盐(例如铵和四元烷基铵);乳酸和乳酸盐(例如铵和四元烷基铵);以其任一形式存在的库拉索芦荟(例如库拉索芦荟凝胶);糖和淀粉衍生物(例如烷氧基化葡萄糖);透明质酸及其衍生物(例如诸如透明质酸钠之类的盐衍生物);乳酰胺-乙醇胺;乙酰胺-乙醇胺;脲;泛醇;糖;淀粉;硅氧烷液体;硅氧烷树胶以及它们的混合物。也有用的是丙氧基化甘油。

[0763] 使用涂药器、喷雾剂、细雾、泡沫、摩丝或气雾剂的施用

[0764] 在有些实施方案中,特别优选的药物组合物包括溶液、液体、混悬液和散剂。在有些实施方案中,特别优选的药物组合物包括,通过喷雾剂、细雾、泡沫、摩丝或气雾剂,将所述组合物递送至受累的皮肤。在有些实施方案中,特别优选的药物组合物包括,通过喷雾剂、细雾、泡沫、摩丝或气雾剂,将所述组合物递送至受累的皮肤,所述组合物在施用后在皮肤上或在原位形成膜、屏障、封闭性膜或非封闭性膜。

[0765] 使用滚涂或其它施用装置,可以将这样的制剂施用于皮肤上,作为泡沫、摩丝、细喷雾或雾,或以气溶胶形式。药物组合物及其施用方法是现有技术众所周知的。

[0766] 合适的媒介物的一些实例参见美国专利号3,598,122、3,598,123、3,742,951、3,814,097、3,921,636、3,993,072、3,993,073、3,996,934、4,031,894、4,060,084、4,069,307、4,201,211、4,230,105、4,292,299、4,292,303、5,323,769、5,023,085、5,474,783、4,941,880、4,077,407、6,916,486、6,818,226、6,916,487、6,923,983、6,929,801、6,978,945、6,998,138和7,094,422,全部通过引用整体并入本文。

[0767] 优选实施方案的详细描述

[0768] 下述实施例例证了本发明的不同方面。它们不应当以任何方式解释为限制权利要求。本领域已知的用于制备速释和控释剂型的多种方法,可以整合进本发明中。通过修改本文中的实施例,和通过使用除了在本文中具体地公开的那些以外的材料,包括本领域将来可能知晓的能够执行必需功能的那些,也可以制备其它合适的剂型。类似地,通过修改本文中的实施例,和通过使用除了在本文中具体地公开的那些以外的方法,包括本领域将来可能知晓的能够执行必需功能的那些,也可以使用用于评价剂型的其它合适的方法。本领域技术人员通常遇到的和显而易见的各种条件和参数的其它合适的修改和改编,是在本发明的精神和范围内。

[0769] 可以在同一剂型中包括用于治疗疼痛的其它药物。还可以在同一剂型中包括用于治疗甲哌卡因的副作用的其它药物。所述甲哌卡因制剂和其它掺入的治疗剂的负荷百分比可以随下述因素而变化:所述制剂和成分(赋形剂)的生理化学性质和药学性质,所述制剂的药理学作用,和来自所述剂型的希望的释放或不释放程度,和在本文中指出的其它因素。

[0770] 可以修改用于制备所述剂型的成分或赋形剂(包括功能性赋形剂),这取决于甲哌卡因的选择、剂量和希望的效应持续时间。

[0771] 所述甲哌卡因制剂的剂量和给药频率将随下述因素而变化:患者群体的性质,要

治疗的医学病症的特征,和本文描述的其它因素。类似地,基于患者的临床需要和本文描述的其它因素,可以修改所述甲哌卡因剂型的体外和体内释放特征,包括:体外、体内和离体释放,渗透性和皮肤保留速率,体外溶出速率,和血浆浓度时间曲线。

[0772] 本申请人已经制备和评价了施用于皮肤的多种甲哌卡因制剂。

[0773] 体内药理学评价

[0774] 实施例1

[0775] 前言和目的

[0776] 本研究评价了外用的在DMSO中的甲哌卡因对疼痛的HIV-相关的周围神经病的作用。通过将坐骨神经暴露于gp120,在大鼠中诱导HIV周围神经病。

[0777] 方法

[0778] 外科手术:在麻醉下,在不破坏神经束膜的情况下,通过钝剥离二头肌,分离出雄性大鼠的左坐骨神经。将HIV-1病毒包膜蛋白gp120嵌入载体基质中,并直接递送至坐骨神经。使用3-0丝,封闭肌肉层,并用兽医级氰基丙烯酸酯密封皮肤。

[0779] 甲哌卡因施用:用在DMSO(媒介物)中的甲哌卡因或单独的媒介物饱和纱布垫,并在左后爪底上固定5min。在去除该垫以后,立即测试大鼠。然后在去除该垫以后5、10和15分钟,再次测试大鼠。在不同的浓度,测试甲哌卡因。掩蔽治疗分配。在大鼠的再测试之间,允许48小时的时段。在每个实验天,通过药物前体施用基线试验,证实痛觉过敏在大鼠中的继续存在。

[0780] 行为学测试:在坐骨神经外科手术以往和以后1周,评价后爪底对有害的热和压力施加的应答,以证实在gp120施用以后痛觉过敏的开始。在试验室中顺应15-20min以后,在大鼠站在玻璃表面上的同时,将热量热刺激瞄准后爪底中央。电子地记录收缩应答的潜伏期。调节刺激强度,以产生大约12秒的平均外科手术前基线潜伏期。每个后爪测试1次,以得到后爪收缩潜伏期。通过随时间向后爪底施加递增的压力(32g/秒),评估机械痛觉超敏。当大鼠从所述装置缩回它的爪时,达到缩足阈值(按克测量)。原初大鼠的外科手术前缩足阈值是约175g。每个后爪测试1次,以得到后爪收缩阈值。将抗痛或镇痛定量地定义为在基线以上的应答增加。

[0781] 统计分析:进行热痛觉过敏和机械痛觉超敏的统计分析,如果双侧p-值 ≤ 0.05 ,则宣告统计显著性。使用用于Windows™ 3.5版的SigmaStat™,进行所有计算。

[0782] 结果

[0783] 机械痛觉超敏。外用甲哌卡因在疼痛的HIV-相关的周围神经病的gp120模型中表现出对机械痛觉超敏的短暂的且变化的镇痛作用。2mg/mL、4mg/mL和8mg/mL的甲哌卡因剂量显著不同于对照(≤ 0.05 ,所有治疗)。图6显示了甲哌卡因碱在基线时和在局部施用2mg/mL、4mg/mL和8mg/mL(在DMSO中)以后的抗痛觉超敏作用。

[0784] 热痛觉过敏。外用甲哌卡因在疼痛的HIV-相关的周围神经病的gp120模型中表现出对热痛觉过敏的短暂的且变化的镇痛作用。2mg/mL、4mg/mL和8mg/mL的甲哌卡因剂量显著不同于对照(≤ 0.05 ,所有治疗)。图7显示了甲哌卡因碱在基线时和在局部施用2mg/mL、4mg/mL和8mg/mL以后对热痛觉过敏的作用。媒介物对照没有表现出可辨别的作用。

[0785] 实施例2

[0786] 前言和目的

[0787] 本研究评价了外用的在DMSO中的甲哌卡因对疼痛的HIV-相关的周围神经病的作用。通过将坐骨神经暴露于扎西他滨和gp120,在大鼠中诱导HIV周围神经病。

[0788] 方法

[0789] 外科手术:在麻醉下,在不破坏神经束膜的情况下,通过钝剥离二头肌,分离出雄性大鼠的左坐骨神经。将HIV-1病毒包膜蛋白gp120嵌入载体基质中,并直接递送至坐骨神经。使用3-0丝,封闭肌肉层,并用兽医级氰基丙烯酸酯密封皮肤。大鼠接受扎西他滨的静脉内尾注射。

[0790] 甲哌卡因施用:用在DMSO(媒介物)中的甲哌卡因或单独的媒介物饱和纱布垫,并在左后爪底上固定5min。在去除该垫以后,立即测试大鼠。然后在去除该垫以后5、10和15分钟,再次测试大鼠。在不同的浓度,测试甲哌卡因。掩蔽治疗分配。在大鼠的再测试之间,允许48小时的期间。在每个实验天,通过药物前体施用基线试验,证实痛觉过敏在大鼠中的继续存在。

[0791] 行为学测试:在坐骨神经外科手术以往和以后1周,评价后爪底对有害的热和压力施加的应答,以证实在gp120施用以后痛觉过敏的开始。在试验室中顺应15-20min以后,在大鼠站在玻璃表面上的同时,将热量热刺激瞄准后爪底中央。电子地记录收缩应答的潜伏期。调节刺激强度,以产生大约12秒的平均外科手术前基线潜伏期。每个后爪测试1次,以得到后爪收缩潜伏期。通过随时间向后爪底施加递增的压力(32g/秒),评估机械痛觉超敏。当大鼠从所述装置缩回它的爪时,达到缩足阈值(按克测量)。原初大鼠的外科手术前缩足阈值是约175g。每个后爪测试1次,以得到后爪收缩阈值。将抗痛或镇痛定量地定义为在基线以上的应答增加。

[0792] 统计分析:进行热痛觉过敏和机械痛觉超敏的统计分析,如果双侧p-值 ≤ 0.05 ,则宣告统计显著性。使用用于Windows™ 3.5版的SigmaStat™,进行所有计算。

[0793] 结果

[0794] 机械痛觉超敏。外用甲哌卡因在疼痛的HIV-相关的周围神经病的组合的HIV病毒包膜蛋白(gp120)和核苷类逆转录酶抑制剂(NRTI)模型中表现出对机械痛觉超敏的短暂的且变化的镇痛作用。2mg/mL和4mg/mL的甲哌卡因剂量显著不同于对照(≤ 0.05 ,两种治疗)。图8显示了甲哌卡因碱在基线时和在局部施用2mg/mL和4mg/mL以后的抗痛觉超敏作用。媒介物对照没有表现出可辨别的作用。

[0795] 热痛觉过敏。外用甲哌卡因在疼痛的HIV-相关的周围神经病的组合的HIV病毒包膜蛋白(gp120)和核苷类逆转录酶抑制剂(NRTI)模型中表现出对热痛觉过敏的短暂的且变化的镇痛作用。2mg/mL和4mg/mL的甲哌卡因剂量显著不同于对照(≤ 0.05 ,两种治疗)。图9显示了甲哌卡因碱在基线时和在局部施用2mg/mL和4mg/mL以后对热痛觉过敏的作用。媒介物对照没有表现出可辨别的作用。

[0796] 实施例3

[0797] 前言和目的

[0798] 本研究评价了外用的在DMSO中的甲哌卡因在尾轻打模型中的作用。

[0799] 方法

[0800] 将雄性小鼠维持在12-h光照/黑暗周期,食物和水可随意获取。在测试之前,将小鼠每组5只圈养。

[0801] 治疗:通过将尾巴在治疗溶液中浸渍5分钟,在尾巴上表面地施用在DMSO (媒介物) 中的药物。然后在浸入药物中的尾巴区域上测定尾轻打潜伏期,除非另有说明。在从治疗溶液中取出尾巴以后,立即测试小鼠,并在5和10分钟时再测试。在不同的浓度测试甲哌卡因。掩蔽治疗分配。

[0802] 行为学测试:使用尾轻打试验,评估镇痛。通过将尾巴的末端部分暴露于热刺激,测量应答,并测定暴露的潜伏期。尾轻打潜伏期是热刺激开始和尾巴响应于热刺激而收缩之间的时间间隔。基线潜伏期范围为2-3s。在终止向尾部局部给药以后和在此后5和10分钟,立即进行测试。将抗痛或镇痛定量地定义为在基线以上的应答增加。

[0803] 统计分析:进行统计分析,如果双侧p-值 ≤ 0.05 ,则宣告统计显著性。使用用于Windows™ 3.5版的SigmaStat™,进行所有计算。

[0804] 结果

[0805] 外用甲哌卡因表现出短暂的且变化的镇痛。通过治疗,在ANOVA中存在统计学上显著的总治疗作用($P \leq 0.038$)。4mg/mL和8mg/mL甲哌卡因剂量显著不同于对照(≤ 0.05 ,两种治疗)。图10显示了甲哌卡因碱在基线时和在短暂的表面施用4mg/mL和8mg/mL以后的镇痛作用。媒介物对照没有表现出可辨别的作用。

[0806] 实施例3A

[0807] 前言和目的

[0808] 本研究评价了本发明的半固体药物剂型对皮肤镇痛的镇痛作用。

[0809] 方法

[0810] 将雄性小鼠维持在12-h光照/黑暗周期,食物和水可随意获取。在测试之前,有10至14天的顺应期。在短暂麻醉以后,如下准备动物:使用电推发剪,剪掉背部和左右肋腹的毛,随后将侧胸腰区的2.5cm x 2.5cm区域脱毛大约24小时,然后施用实验物或媒介物。使用永久的标志物,勾勒出胸腰区的施用部位,即稍微大于2cm x 2cm的区域。将实验物或媒介物施用于勾勒的皮肤表面,并将纱布垫附着在施用区域上。使用Touch-Test™感觉评价器(Semmes-Weinstein Monofilaments),以26g的力,在每个计划的时间点(治疗起始后0、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、24和26小时),在6个位置评估皮肤的镇痛。

[0811] 结果

[0812] 本发明的半固体外用甲哌卡因剂型表现出稳健的、持久的和一致的镇痛。通过治疗,在ANOVA中存在统计学上显著的总治疗作用。图11显示了本发明的甲哌卡因剂型的镇痛作用。

[0813] 药物开发和皮肤渗透性评价

[0814] 实施例4

[0815] 甲哌卡因水凝胶贴剂

[0816]	成分	目的
--------	----	----

[0817]	甲哌卡因碱	活性药物
	明胶	粘度增强剂
	高岭土	稀释剂
	D-山梨醇	湿润剂
	甘油	湿润剂
	丙二醇	湿润剂
	聚丙烯酸钠, 在 H ₂ O 中的 45%溶液	粘度增强剂
	羧甲基纤维素钠 (250, 000)	粘度增强剂
	聚丙烯酸 (4, 000, 000)	水凝胶基质组分
	聚丙烯酸 (450, 000)	水凝胶基质组分
	豚	湿润剂
	酒石酸	pH 调节
	甲基-4-羟基苯甲酸酯	防腐剂
	丙基-4-羟基苯甲酸酯	防腐剂
	甘羟铝	交联剂
	乙醇	溶剂
	净化水	溶剂
	聚对苯二甲酸乙二醇酯膜 (PET)	释放衬里
	Sigmacote (硅油溶液)	释放剂
	无纺聚酯毡	背衬材料

[0818] 甲哌卡因碱溶液

[0819] 将2.5g甲哌卡因碱悬浮于2.5g丙二醇中。在该比例,它在丙二醇中不能充分溶解以形成溶液,所以加入5g无水乙醇(甲哌卡因碱在EtOH中的溶解度是40g/100ml)。在搅拌后,形成澄清溶液。

[0820] 明胶、聚丙烯酸、高岭土和D-山梨醇混合物

[0821] 将20g乙醇加入在烧杯中的1g聚丙烯酸(450,000级)中,搅拌该混合物,直到得到澄清的流动溶液。将0.5g明胶加入19g净化水中,并在搅拌下加热该混合物,直到得到澄清溶液。在搅拌下,在维持加热的同时,将聚丙烯酸的乙醇溶液加入该热明胶溶液中。在一些最初的凝胶状沉淀以后,所述物质重新溶解,以形成乳状流动溶液/混悬液。在维持加热和搅拌的同时,加入0.5g高岭土和7.5g d-山梨醇。

[0822] 赋形剂混合物

[0823] 将10g甘油和5.5g聚丙烯酸钠盐(作为45%水溶液)加入烧杯中。在连续搅拌下,将2.5g羧甲基纤维素钠(250,000)、0.5g脲、0.75g酒石酸、0.05g对羟基苯甲酸甲酯(尼泊金甲酯)、0.03g对羟基苯甲酸丙酯(尼泊金丙酯)和0.15g二羟氨基醋酸铝(甘氨酸铝)逐渐加入该烧杯中。该混合物形成流动分散系,其缓慢地增稠成粘稠的糊剂。

[0824] 甲哌卡因碱/粘合剂混合物

[0825] 在连续加热和搅拌下,将含有丙二醇和乙醇的甲哌卡因碱溶液缓慢地加入热的明胶、聚丙烯酸、高岭土和d-山梨醇混合物中。该混合物呈现糊剂的粘度,但是保持均匀,且没有团块。在剧烈搅拌下,将剩余的赋形剂混合物加入该热混合物中。这产生粘性的均匀混合物。该粘合剂混合物因为太厚且太粘而不能立即施用,所以加入10g乙醇来降低它的粘度。最初,形成粘性的凝胶,但是,在持续混合和随后的高剪切混合以后,其重新分散以形成流动的、不透明的白色混悬液。

[0826] 贴剂制备

[0827] 使用无纺聚酯毡作为背衬材料。使用100mm正方形块。将与上述总量的1/5相对应的重量铺展在每个贴剂上面。使用药刀,将来自热混合物的材料均匀地铺展在每个贴剂上面。该混合物容易地铺展,并较好地粘附到无纺毡上。它没有浸渍(这发生在粘度太低的情况下),而是保持作为在毡衬垫上面的粘合剂层,并与毡衬垫粘合。均匀地铺展该混合物足够的时间,尽管它快速地冷却,变成粘性的和凝胶状的。允许所述贴剂风干数小时,然后在干烤箱中在50℃进一步干燥过夜。稍微超过尺寸地切割PET膜,以应用作为撕下衬里。在施用之前,使用Sigmacote™溶液润湿接触侧,这是将硅油薄膜加入衬里中作为释放助剂的一种方便方式。

[0828] 甲哌卡因贴剂

[0829] 使用的有活性的/粘合剂制剂产生热的、看起来均匀的混合物,其具有乳膏剂的一致性,其均匀地铺展,并看起来较好地粘附背衬。在干燥以后,该混合物在毡衬垫上剩下看起来均匀的粘性涂层。在施用以后立即和在最多2周以后,从实验贴剂除去撕下衬里。在所有情况下,撕下衬里与粘合剂层分离,材料或损伤没有转移至粘合剂层。将贴剂应用在多种材料上,包括木、金属、玻璃和皮肤,并在压紧以使粘附最大化以后,将其撕开。在所有情况下,粘合剂层牢固地粘附于实验材料,但是可干净地除去。没有物质从粘合剂层除去和转移至实验材料上。

[0830] 实施例5

[0831] 甲哌卡因凝胶制剂

[0832]

成分	目的	%w/w
甲哌卡因碱或盐酸盐	活性药物	1.0-20.0%
丙二醇	溶剂	1.0-20.0%
乙醇	溶剂	1.0-20.0%
卡波普	粘度增强剂	0.5-10.0%
羟丙基甲基纤维素	粘度增强剂	0.5-10.0%
乙基纤维素	粘度增强剂	0.5-10.0%
二甘醇单乙基醚P	渗透促进剂	0.1-20.0%
其它渗透促进剂	渗透促进剂	0.1-20.0%

三乙醇胺	pH调节	适量
盐酸	pH调节	适量
偏亚硫酸氢钠	抗氧化剂	0.01-5.0%
对羟基苯甲酸甲酯	防腐剂	0.01-1.0%
对羟基苯甲酸丙酯	防腐剂	0.01-1.0%
净化水	溶剂	补至100%

[0833] 药物溶液

[0834] 将甲哌卡因碱或盐酸盐溶解于丙二醇和乙醇中。在搅拌和声处理以后,形成澄清溶液。

[0835] 胶凝剂分散

[0836] 将不同量的胶凝剂(诸如卡波普971P、卡波普980P和/或Methocel K4M)分散在少量水中。继续混合,直到得到没有团块的分散系。

[0837] 凝胶形成

[0838] 然后将药物溶液缓慢地加入凝胶分散系中。连续搅拌所述分散系,直到得到均匀的均质的凝胶。然后在连续搅拌下,将偏亚硫酸氢钠和对羟基苯甲酸甲酯加入该凝胶中。在连续搅拌下,将不同量的渗透促进剂加入该凝胶中。用三乙醇胺和/或盐酸调节pH至预定的pH。

[0839] 体外药物释放

[0840] 使用Franz-扩散池,使用尼龙膜(0.22 μ m)或无毛大鼠腹部皮肤,研究来自凝胶制剂的体外药物释放。有效表面积是3.14cm²,受体池体积为18mL。给受体室装入pH 6.8或7.4的磷酸盐缓冲液,并在恒定搅拌下维持在37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C。将0.4-0.5克凝胶放入供体室中。在预定的时间间隔,从受体室收集1mL样品,并用等体积的新鲜受体溶液替换,以维持恒定体积。通过将该图的线性部分的斜率除以扩散池的面积,得到在稳态的渗透速率J_{ss}(药物通量)。

[0841] 实施例6[0842] 甲哌卡因凝胶制剂

成分	目的	%w/w
盐酸甲哌卡因	活性药物	10.0%
丙二醇	溶剂	10.0%
乙醇	溶剂	10.0%
Methocel K4M	粘度增强剂	3.0%
三乙醇胺	pH调节	适量
盐酸	pH调节	适量
偏亚硫酸氢钠	抗氧化剂	0.01%
对羟基苯甲酸甲酯	防腐剂	0.1%
净化水	溶剂	补至100%

[0844] 观察结果

[0845] 得到的凝胶在pH约7.30是澄清的、透明的且均质的凝胶。使用尼龙膜,在pH 6.8的磷酸盐缓冲液中测得在稳态时的药物通量(J_{ss})是1.0035(mg/cm²/小时)。

[0846] 实施例7

[0847] 甲哌卡因凝胶制剂

[0848]	成分	目的	%w/w
	盐酸甲哌卡因	活性药物	10.0%
	丙二醇	溶剂	10.0%
	乙醇	溶剂	10.0%
	卡波普 980P	粘度增强剂	2.5%
	二甘醇单乙基醚 P (Transcutol P)	渗透促进剂	5.0%
	三乙醇胺	pH 调节	适量
	盐酸	pH 调节	适量
	偏亚硫酸氢钠	抗氧化剂	0.01%
	对羟基苯甲酸甲酯	防腐剂	0.1%
	净化水	溶剂	补至 100%

[0849] 观察结果

[0850] 得到的凝胶在pH约7.24是澄清的、透明的且均质的凝胶。使用尼龙膜,在pH 6.8的磷酸盐缓冲液中测得在稳态时的药物通量(J_{ss})是1.0837 (mg/cm²/小时)。

[0851] 实施例8

[0852] 甲哌卡因凝胶制剂

[0853]	成分	目的	%w/w
	盐酸甲哌卡因	活性药物	10.0%
[0854]	丙二醇	溶剂	10.0%
	Methocel K4M	粘度增强剂	4.0%
	对羟基苯甲酸甲酯	防腐剂	0.07%
	对羟基苯甲酸丙酯	防腐剂	0.03%
	净化水	溶剂	补至 100%

[0855] 得到的凝胶在pH约6.5是澄清的、透明的且均质的凝胶。使用无毛的大鼠皮肤,在pH 7.4的磷酸盐缓冲液中测得在稳态时的药物通量(J_{ss})是0.428 (mg/cm²/小时)。

[0856] 实施例9

[0857] 甲哌卡因凝胶制剂

[0858]	成分	目的	%w/w
--------	----	----	------

甲哌卡因碱	活性药物	10.0%
丙二醇	溶剂	10.0%
乙醇	溶剂	10.0%
Methocel K4M	粘度增强剂	2.5%
三乙醇胺	pH调节	适量
盐酸	pH调节	适量
偏亚硫酸氢钠	抗氧化剂	0.01%
对羟基苯甲酸甲酯	防腐剂	0.1%
净化水	溶剂	补至100%

[0859] 观察结果

[0860] 得到的凝胶在pH约7是澄清的、透明的且均质的凝胶。使用尼龙膜,在pH 6.8的磷酸盐缓冲液中测得在稳态时的药物通量(J_{ss})是0.863 (mg/cm²/小时)。

[0861] 实施例10

[0862] 甲哌卡因凝胶制剂

[0863]

成分	目的	%w/w
甲哌卡因碱	活性药物	10.0%
丙二醇	溶剂	10.0%
乙醇	溶剂	10.0%
Methocel K4M	粘度增强剂	0.5%
卡波普980P	粘度增强剂	2.5%
三乙醇胺	pH调节	适量
盐酸	pH调节	适量
偏亚硫酸氢钠	抗氧化剂	0.01%
对羟基苯甲酸甲酯	防腐剂	0.1%
净化水	溶剂	补至100%

[0864] 观察结果

[0865] 得到的凝胶在pH约7是澄清的、透明的且均质的凝胶。使用尼龙膜,在pH 6.8的磷酸盐缓冲液中测得在稳态时的药物通量(J_{ss})是1.0143 (mg/cm²/小时)。

[0866] 甲哌卡因微乳剂系统

[0867] 实施例11

[0868] 微乳剂的组成

[0869]

组分	甲哌卡因碱5%
油酸	5%w/v
吐温-80	30
乙醇	30
EDTA二钠	0.1
偏亚硫酸氢钠	0.1
水补至	100

[0870] 基于微乳剂的凝胶的制备:

[0871] 将所述微乳剂掺入基于卡波普的凝胶中。

[0872] 卡波普凝胶的制备方法

[0873] 称量出所需量的卡波普940 (1%w/w), 并分散在少量蒸馏水中, 以制备水性分散系。允许所述分散系水合4-5小时。掺入等量的含有药物的微乳剂。如果必要的话, 在轻轻搅拌下, 用三乙醇胺中和所述分散系, 以避免空气被包含进来。将pH调节至6-7之间。用蒸馏水将凝胶的最终重量调节至100克。使凝胶静置过夜, 以从凝胶中除去夹带的空气。

[0874] 负载药物的卡波普凝胶制剂

[0875]	组分	甲哌卡因碱 凝胶 5%
	卡波普 940	1%w/w
	三乙醇胺	适量以调节 pH
	优化的微乳剂	80%w/v
	蒸馏水	补至 100%w/w

[0876] 将微乳剂加入卡波普凝胶中, 使得甲哌卡因碱在卡波普凝胶中的终浓度是5%w/w。基于凝胶5%的甲哌卡因微乳剂的测得含量是98.8%。

[0877] 实施例12

[0878] 在HPMC中的盐酸甲哌卡因凝胶的制备

[0879] 取出所需量的HPMC K4M, 并在连续搅拌下, 分散在足够量的蒸馏水中, 并水合过夜。将足够量的药物溶解在水中。将对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯溶解于丙二醇中。将该混合物加入药物混合物中, 然后加入HPMC凝胶基质中。用蒸馏水将凝胶的最终重量调节至100克。使凝胶静置过夜, 以从凝胶中除去夹带的空气。

[0880] 盐酸甲哌卡因10%凝胶的配方

[0881]	组分	%w/w
	盐酸甲哌卡因	10
	HPMC K4M	4
	丙二醇	10
	对羟基苯甲酸甲酯	0.07
	对羟基苯甲酸丙酯	0.03
	蒸馏水	补至100

[0882] 盐酸甲哌卡因HPMC 10%凝胶的测得含量是98.9%

[0883] 实施例13

[0884] 盐酸甲哌卡因乳膏

[0885] 负载药物的乳膏剂的制备方法

[0886] 取出所需量的十六十八醇和聚西托醇1000, 用于制备乳化蜡。取出所需量的白软石蜡和液体石蜡, 并与乳化蜡混合。熔化并混合所述成分。

[0887] 将盐酸甲哌卡因溶解于蒸馏水中, 并加热至45℃。在连续搅拌下, 将油相加入水相

中,直到它达到室温。加入防腐剂和香料。使用Germaben II E作为防腐剂[Germaben II E的组成是:尿素醛(30%)、对羟基苯甲酸甲酯(11%)、对羟基苯甲酸丙酯(3%)和丙二醇(56%)]。

[0888] 乳膏基质的配方

[0889]	乳化蜡	十六十八醇 聚西托醇 1000	80% 20%
	乳化软膏	乳化蜡 液体石蜡 白软石蜡	30% 35% 35%
	乳膏基质	水 乳化软膏	70% 30%

[0890] 乳膏的配方

[0891]	组分	盐酸甲哌卡因乳膏
	药物	10%
	乳化软膏	30%
	玫瑰花油	0.1%
	Germaben II E	0.1%
	水	补至100%

[0892] 盐酸甲哌卡因10%乳膏的测得含量是99.2%。

[0893] 还可以制备其它表面递送系统,诸如乳膏剂、微乳剂、纳米凝胶、水凝胶、乳胶、纳米颗粒等。

[0894] 尽管卡波普被广泛地用于制备半固体外用剂型,大量含有甲哌卡因的卡波普凝胶没有在早期被证实是可行的。实施例14-20表明,基于卡波普的外用甲哌卡因凝胶被证实是欠佳的。

[0895] 实施例14

[0896] 使用灵敏的且特异性的分析型HPLC方法,在1、3和6个月时,在30℃/65%RH和40℃/75%RH一式三份地评价了实施例11、12和13的甲哌卡因半固体剂型的稳定性。所有3个剂型都在测试条件下表现出稳健的稳定性。

[0897] 实施例15

[0898]	组分	%w/w
	甲哌卡因	5%
	油酸	10%
	吐温80	40%
	正丁醇	25%
	水	补至100%

卡波普940	0.90%
三乙胺	适量

[0899] 该凝胶是非常粘的,并在2-3天内变浑浊。

[0900] 实施例16

[0901]	组分	%w/w
	甲哌卡因	5%
	吐温80	13%
	PG	30%
	卡波普940	1%
	甘油	0.08%
	三乙胺	适量
	水	适量(至100%)

[0902] 在pH 7时形成澄清的、不粘的、透明的凝胶,但是该凝胶在几天内变浑浊。

[0903] 实施例17

[0904]	组分	%w/w
	甲哌卡因	5%
	油酸	5%
	吐温80	30%
	乙醇	30%
	卡波普940	1%
	三乙胺	适量
	水	适量(至100%)

[0905] 在pH 7时形成澄清的、不粘的、透明的凝胶,但是该凝胶在几天内变浑浊。

[0906] 实施例18

[0907]	组分	%w/w
	甲哌卡因	5%
	油酸	5%
	吐温80	30%
	乙醇	30%
	EDTA二钠	0.1%
	偏亚硫酸氢钠	0.1%
	卡波普940	1%
	三乙胺	适量
	水	适量(至100%)

[0908] 将凝胶的pH调节至5.0,但是在该pH不会形成适当的凝胶。

[0909] 实施例19

[0910]	组分	%w/w
	甲哌卡因	5%

油酸	5%
吐温80	30%
乙醇	30%
EDTA二钠	0.1%
偏亚硫酸氢钠	0.1%
卡波普940	1%
三乙胺	适量
水	适量(至100%)

[0911] 将pH调节至8.0,但是在该pH不会形成适当的凝胶。

[0912] 实施例20

[0913]	组分	%w/w
	甲哌卡因	5%
	油酸	5%
	吐温80	30%
	乙醇	30%
	EDTA二钠	0.1%
	偏亚硫酸氢钠	0.1%
	卡波普940	1%
	三乙胺	适量
	水	适量(至100%)

[0914] 将pH调节至6.0-7.0。形成澄清的、不粘的、透明的凝胶。但是,该批次稳定性较差。

[0915] 实施例21

[0916]	组分	%w/w
	盐酸甲哌卡因	10%
	十六十八醇	7.2%
	聚西托醇1000	1.8%
	液体石蜡	10.50%
	白软石蜡	10.50%
	水	适量(至100%)

[0917] 生成白色乳膏制剂。但是,它在几天后变色。在上述剂型中包含玫瑰花油和 Germaben II E,提供不会变色的稳定制剂(参见实施例13)

[0918] 实施例22

[0919]	组分	%w/w
	盐酸甲哌卡因	10%
	HPMC K4M	3%
	PG	30%
	水	适量(至100%)

[0920] 在pH 6时形成澄清的、不粘的、透明的凝胶。但是,它的粘度是欠佳的。

[0921] 实施例23

[0922]	组分	%w/w
	盐酸甲哌卡因	10%
	HPMC K4M	4%
	PG	10%
	水	适量(至100%)

[0923] 在pH 6时形成澄清的、不粘的、透明的凝胶。但是,它在数天内变浑浊和发黄。对羧基苯甲酸酯的包含提供令人满意的凝胶(参见实施例12)。

[0924] 实施例24

[0925] 制备了许多剂型,以理解甲哌卡因在施用于皮肤的半固体剂型中的性能。然后评价所述剂型的:(i)目测的物理外观(例如,以透明度和澄清度的方式)和均质性;(ii)pH;(iii)通量和渗透性;(iv)制剂pH对通量的影响,和(v)离体渗透。

[0926] 使用pH计,测定凝胶制剂的pH。将1克凝胶溶解于100ml蒸馏水中,并使用数字式pH计进行测量。

[0927] 为了测定在凝胶中的药物,将0.3-0.5g准确称量的凝胶溶解于在100ml容量瓶内的PBS pH 6.8中,并进行声处理30分钟,并用所述PBS补充体积至100mL。通过Whatmann滤纸(0.2 μ)过滤得到的混合物。在263nm,通过分光光度计法测定样品的吸光度。从校正曲线的回归方程式,估测甲哌卡因浓度。

[0928] 使用Franz-扩散池(有效表面积是3.14cm²,受体池体积为18mL),跨尼龙6,6膜(0.22 μ m)研究来自凝胶制剂的体外药物释放。给受体室装入PBS pH 6.8,并在恒定磁性搅拌下维持在37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C。将0.3-0.5克凝胶放入供体室中。在预定的时间间隔,从受体室收集样品(1mL,如果必要的话,进行稀释),持续6-8h,并用等体积的新鲜受体溶液替换,以维持恒定体积。在263nm,相对于适当的空白,通过分光光度计法测定样品中的药物的量。

[0929] 在Franz扩散池中进行跨猪皮的离体皮肤渗透研究。将新切离的猪皮夹在所述池的供体室和受体室之间,使角质层朝向供体室。所有离体实验的扩散面积是3.14cm²。接收室的容量是16mL。用受体介质(磷酸盐缓冲液pH 6.8)使该皮肤平衡6小时。从受体室抽出1mL空白样品,并进行分析,以确保扩散池不具有任何残余吸光度。在每30min以后,替换缓冲溶液。6-小时样品没有表现出指示皮肤完全稳定化的吸光度。然后将受体溶液(PBS pH 6.8)导入通过电水浴维持在37 $^{\circ}$ C的磁搅拌的受体室中。所述供体室维持在环境温度37 $^{\circ}$ C。在角质层的表面上,施加500mg凝胶,并用箔覆盖它。在指定的0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、24小时的间隔,从受体室取出1mL样品,并用等量的受体介质替代。使用PBS pH 6.8作为空白,在263nm,通过紫外分光光度测定法,分析样品的药物含量。用铝箔覆盖取样孔,以防止受体介质的蒸发。使用Franz-扩散池,测定透皮通量。将药物的通量(渗透速率, μ g/cm²/小时)直接测定为,渗透药物的量(μ g/cm²)相对于时间(小时)的曲线的线性部分的斜率。通过将通量除以初始药物浓度,计算出渗透系数。

[0930] 制剂14-20

[0931]

组分	制剂 (%w/w)						
	MH 14	MH 15	MH 16	MH 17	MH 18	MH 19	MH 20
盐酸甲哌卡因	10	10	10	10	10	10	10
丙二醇	10	10	10	10	10	10	10
乙醇	10	10	10	10	10	10	10
肉豆蔻酸异丙酯	0.5	1	2				
二甘醇单乙基醚 P				0.5	1	2	5
卡波普 980P NF	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
三乙醇胺	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
偏亚硫酸氢钠	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
对羟基苯甲酸甲酯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
蒸馏水适量	100	100	100	100	100	100	100

[0932] 制剂21-27

[0933]

组分	制剂 (%w/w)						
	MH 21	MH 22	MH 23	MH 24	MH 25	MH 26	MH 27
盐酸甲哌卡因	10	10	10	10	10	10	10
丙二醇	10	10	10	10	10	10	10
乙醇	10	10	10	10	10	10	10
辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯	0.5	1	2	5			
油酸					0.5	1	2
卡波普 980P NF	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
三乙醇胺	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
偏亚硫酸氢钠	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
对羟基苯甲酸甲酯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
蒸馏水适量	100	100	100	100	100	100	100

[0934] 制剂28-36

[0935]

组分	制剂 (%w/w)								
	MH 28	MH 29	MH 30	MH 31	MH 32	MH 33	MH 34	MH 35	MH 36
盐酸甲哌卡因	10	10	10	10	10	10	10	10	10
丙二醇	10	10	10	10	10	10	10	10	10
乙醇	10	10	10	10	10	10	10	10	10
d-柠檬烯	0.5	1	2						
香叶醇				0.5	1	2			
桉叶脑							0.5	1	2
卡波普 980P NF	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
三乙醇胺	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
偏亚硫酸氢钠	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
对羟基苯甲酸甲酯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
蒸馏水适量	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[0936] 制剂37-41

[0937]

组分	制剂 (%w/w)				
	MH 37	MH 38	MH 39	MH 40	MH 41
盐酸甲哌卡因	10	10	10	10	10
丙二醇	10	10	10	10	10
乙醇	10	10	10	10	10
薄荷脑	0.5				
薄荷酮		0.5			
丁香酚			0.5		
(-)-香芹酮				0.5	
Brij 35					0.5
卡波普 980 P NF	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
三乙醇胺	适量	适量	适量	适量	适量
偏亚硫酸氢钠	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
对羟基苯甲酸甲酯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
蒸馏水适量	100	100	100	100	100

[0938] 实施例25

[0939] 评价了pH对来自多种凝胶剂型的盐酸甲哌卡因的渗透性的影响。使用Franz-扩散池(有效表面积是3.14cm²,受体池体积为18mL),跨尼龙6,6膜(0.22μm)研究来自凝胶制剂的体外药物释放。给受体室装入PBS pH 6.8,并在恒定磁性搅拌下维持在37±0.5℃。将

0.3-0.5克凝胶放入供体室中。在预定的时间间隔,从受体室收集样品(1mL,如果必要的话,进行稀释),持续6-8h,并用等体积的新鲜受体溶液替换,以维持恒定体积。在263nm,相对于适当的空白,通过分光光度计法测定样品中的药物的量。使用HPMC K4M 3%作为胶凝剂,使用或不使用香芹酮(0.5%)作为渗透促进剂,进行研究,从而评估pH自身和pH在有渗透促进剂存在下的影响。当使用卡波普3%作为胶凝剂时,它在低于5的pH沉淀出来。在pH 8.5的HPMC凝胶制剂导致甲哌卡因从凝胶中沉淀出来。得到物理外观为不透明的且砂样的凝胶。因此,没有进行制剂编号50和51的扩散研究。随着制剂的pH下降,得到的通量也下降。在pH 7.5得到最大通量。但是,它没有显著高于在pH 6.8得到的通量。甲哌卡因凝胶制剂的该最佳通量是大于约6且小于约8,更优选地,大于约6.5且小于约8。该研究的结果显示在下表中。

[0940] pH对通量的影响

[0941]	甲哌卡因% w/w	香芹酮 %w/w	pH	总通量 (mg/cm ² /小时)
	10	—	4.5	0.4095
	10	0.5	4.5	0.4251
	10	—	5.5	0.6000
	10	0.5	5.5	0.5847
	10	—	6.8	0.7531
	10	0.5	6.8	0.7245
	10	—	7.5	0.7442
	10	0.5	7.5	0.8035
	10	—	8.5	未实施
	10	0.5	8.5	未实施

[0942] 实施例26

[0943] 下面显示了凝胶制剂的物理化学评价的结果。

[0944]

剂量	渗透促进剂	物理外观	均质性	pH	药物含量 (%)
MH 14	IPM 0.5%	透明的	均质的	7.24	99.65 $\pm$ 0.12
MH 15	IPM 1%	不透明的	均质的	7.15	99.74 $\pm$ 0.32
MH 16	IPM 2%	不透明的	均质的	6.90	99.5 $\pm$ 0.52
MH 17	二甘醇单乙基醚 P 0.5%	澄清的、透明的	均质的	7.25	99.25 $\pm$ 0.45
MH 18	二甘醇单乙基醚 P 1%	澄清的、透明的	均质的	7.10	99.45 $\pm$ 0.68
MH 19	二甘醇单乙基醚 P 2%	澄清的、透明的	均质的	7.15	99.40 $\pm$ 0.89
MH 20	二甘醇单乙基醚 P 5%	澄清的、透明的	均质的	7.24	99.86 $\pm$ 0.78
MH 21	辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 0.5%	澄清的、透明的	均质的	7.32	99.25 $\pm$ 0.94
MH 22	辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 1%	澄清的、透明的	均质的	6.90	99.63 $\pm$ 0.58
MH 23	辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 2%	澄清的、透明的	均质的	7.10	99.32 $\pm$ 0.67
MH 24	辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 5%	澄清的、透明的	均质的	7.25	99.48 $\pm$ 0.72
MH 25	油酸 0.5%	透明的	均质的	7.10	99.63 $\pm$ 0.41
MH 26	油酸 1%	不透明的	均质的	7.15	99.45 $\pm$ 0.64
MH 27	油酸 2%	不透明的	均质的	7.05	99.75 $\pm$ 0.83
MH 28	d-柠檬烯 0.5%	澄清的、透明的	均质的	7.28	99.24 $\pm$ 0.76
MH 29	d-柠檬烯 0.5%	不透明的	均质的	6.85	99.84 $\pm$ 0.55
MH 30	d-柠檬烯 0.5%	不透明的	均质的	7.20	99.55 $\pm$ 0.49
MH 31	香叶醇 0.5%	澄清的、透明的	均质的	7.15	99.76 $\pm$ 0.84
MH 32	香叶醇 1%	不透明的	均质的	7.20	99.63 $\pm$ 0.63
MH 33	香叶醇 2%	不透明的	均质的	7.28	99.54 $\pm$ 0.56
MH 34	桉叶脑 0.5%	澄清的、透明的	均质的	7.42	99.47 $\pm$ 0.84
MH 35	桉叶脑 1%	不透明的	均质的	7.15	99.74 $\pm$ 0.91
MH 36	桉叶脑 2%	不透明的	均质的	7.20	99.64 $\pm$ 0.63
MH 37	薄荷脑 0.5%	半透明的	均质的	7.24	99.21 $\pm$ 0.15
MH 38	薄荷酮 0.5%	半透明的	均质的	7.15	99.82 $\pm$ 0.30
MH 39	丁香酚 0.5%	澄清的、透明的	均质的	6.90	99.05 $\pm$ 0.47
MH 40	(-)-香芹酮 0.5%	澄清的、透明的	均质的	7.25	99.25 $\pm$ 0.45
MH 41	Brij 35 0.5%	澄清的、透明的	均质的	7.10	99.65 $\pm$ 0.25

[0945] 实施例27

[0946] 下面显示了凝胶制剂的通量和渗透系数数据的结果。

[0947]

剂量	渗透促进剂	在稳态时的药物通量 J_{ss} (mg/cm ² /小时)	渗透系数 K_p (cm ² /秒)
MH 14	IPM 0.5%	1.0796	2.1592×10^{-2}
MH 15	IPM 1%	0.9652	1.9304×10^{-2}
MH 16	IPM 2%	因为凝胶外观是不透明的, 所以没有进行扩散	
MH 17	二甘醇单乙基醚 P 0.5%	0.7799	1.5598×10^{-2}
MH 18	二甘醇单乙基醚 P 1%	0.8968	1.7936×10^{-2}
MH 19	二甘醇单乙基醚 P 2%	0.9076	1.8152×10^{-2}
MH 20	二甘醇单乙基醚 P 5%	1.1092	2.2184×10^{-2}
MH 21	辛酸癸酸聚乙二醇甘 油酯 0.5%	0.8614	1.7228×10^{-2}
MH 22	辛酸癸酸聚乙二醇甘 油酯 1%	0.926	1.8520×10^{-2}
MH 23	辛酸癸酸聚乙二醇甘 油酯 2%	0.950	1.900×10^{-2}
MH 24	辛酸癸酸聚乙二醇甘 油酯 5%	0.7232	1.4464×10^{-2}
MH 25	油酸 0.5%	0.8729	1.7458×10^{-2}
MH 26	油酸 1%	因为凝胶是不透明的, 所以没有进行	
MH 27	油酸 2%	因为凝胶是不透明的, 所以没有进行	
MH 28	d-柠檬烯 0.5%	0.8566	1.7132×10^{-2}
MH 29	d-柠檬烯 1%	因为凝胶是不透明的, 所以没有进行	
MH 30	d-柠檬烯 2%	因为凝胶是不透明的, 所以没有进行	
MH 31	香叶醇 0.5%	0.9340	2.9745×10^{-2}
MH 32	香叶醇 1%	因为凝胶是不透明的, 所以没有进行	
MH 33	香叶醇 2%	因为凝胶外观是不透明的, 所以没有进行扩散	
MH 34	桉叶脑 0.5%	0.8617	1.7234×10^{-2}
MH 35	桉叶脑 1%	因为凝胶是不透明的, 所以没有进行	
MH 36	桉叶脑 2%	因为凝胶是不透明的, 所以没有进行	
MH 37	薄荷脑 0.5%	因为凝胶是半透明的, 所以没有进行	
MH 38	薄荷酮 0.5%	因为凝胶是半透明的, 所以没有进行	
MH 39	丁香酚 0.5%	1.078	2.1560×10^{-2}
MH 40	(-)-香芹酮 0.5%	0.8503	1.7006×10^{-2}
MH 41	Brij 35 0.5%	0.7732	1.5464×10^{-2}

[0948] 实施例28

[0949] 使用包含0.5%丁香酚和0.5% (-) 香芹酮(作为盐酸甲哌卡因凝胶制剂的渗透促进剂)的剂型, 进行离体研究。图13和图14显示了剂型MH 39和MH 40的渗透性。

[0950] 使用猪耳朵皮肤进行的离体渗透研究

组分	剂型 (%w/w)	
	MH 39	MH 40
盐酸甲哌卡因	10	10
丙二醇	10	10
乙醇	10	10
丁香酚	0.5	—
[0951] 香芹酮	—	0.5
卡波普 980P NF	2.5	2.5
*三乙醇胺(调节 pH)	适量	适量
偏亚硫酸氢钠	0.01	0.01
对羟基苯甲酸甲酯	0.1	0.1
蒸馏水适量	100	100
通量 (mg/cm ² /小时)	0.4977	0.4675

[0952] 评价了pH对来自多种凝胶剂型的盐酸甲哌卡因的渗透性的影响(见图12)。

[0953] 包括的实施例是示例性的,但是不限制本发明的方法和组合物。本领域技术人员通常遇到的和显而易见的对各种条件和参数的其它合适的修改和改编,是在本发明的精神和范围内。

[0954] 所述剂型可以包含任意所需量的任意药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂具有任意希望的物理化学形式或机械性质(例如,粒度、熔点、粘度)。优选地,所述药用赋形剂是约0.000001%-约99.99%,更优选地,约0.001%-约95%,和进一步优选地,约0.01%-约90%。

[0955] 构成所述剂型的甲哌卡因和任意赋形剂可以以任意希望的次序掺入,以制备所述剂型。甲哌卡因和任意掺入的赋形剂可以在掺入所述剂型以往进行加工(例如,固化、研磨、共混合、加热、制成液体、调节含水量、纯化),且所述剂型也可以在生产以后在包装和销售以往进一步加工(例如,在环境温度下固化、在指定的温度下固化)。可以调整用于制备所述剂型的成分的比例。在有些实施方案中,甲哌卡因的剂量或量的变化不要求其它成分的量的显著变化。在其它实施方案中,为了维持希望的性质,需要其它成分的量的成比例变化。在其它实施方案中,甲哌卡因的剂量或量的变化需要成分的性质和/或量的变化,以提供所需的甲哌卡因特征(例如,效应开始、效应持续时间、吸收速率和程度、治疗浓度和效果等)。

[0956] 本领域普通技术人员考虑到本文的公开内容,会容易地明白本发明的这些和其它实施方案。包括的实施例是示例性的,但是不限制本发明的方法和组合物。本领域技术人员通常遇到的和显而易见的对各种条件和参数的其它合适的修改和改编,是在本发明的精神和范围内。另外,应当理解,本文所述的药物组合物的多种实施方案中的每一个可与本文描

述的本发明方法所述的多种实施方案中的每一个一起使用。

[0957] 在本文中引用的所有专利文献(例如,专利和专利申请)和非专利文献(例如,教科书、教科书章节、期刊论文、其它出版物、参考文献、软件、数据和数据库)都通过引用整体并入本文用于所有目的。

[0958] 现已充分描述了本发明,本领域普通技术人员将理解,所述内容可在许多同等的条件、制剂和其它参数范围内进行,而不影响本发明及其任何实施方案的范围。

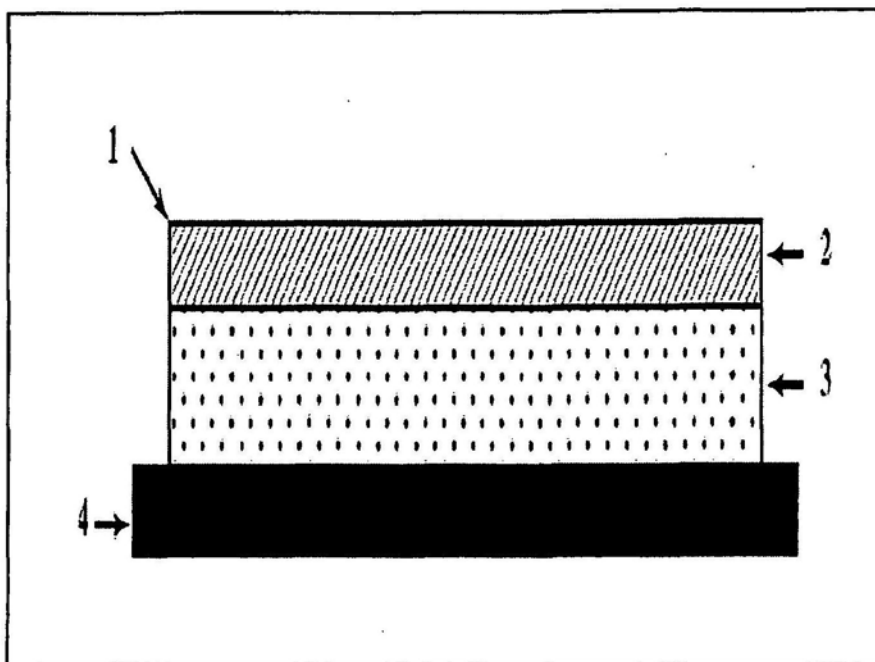


图1

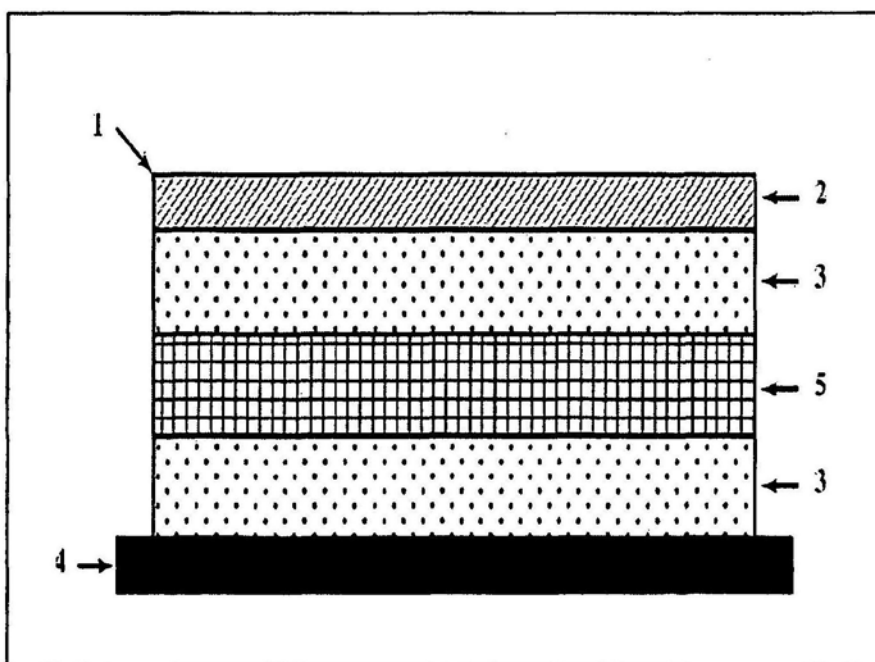


图2

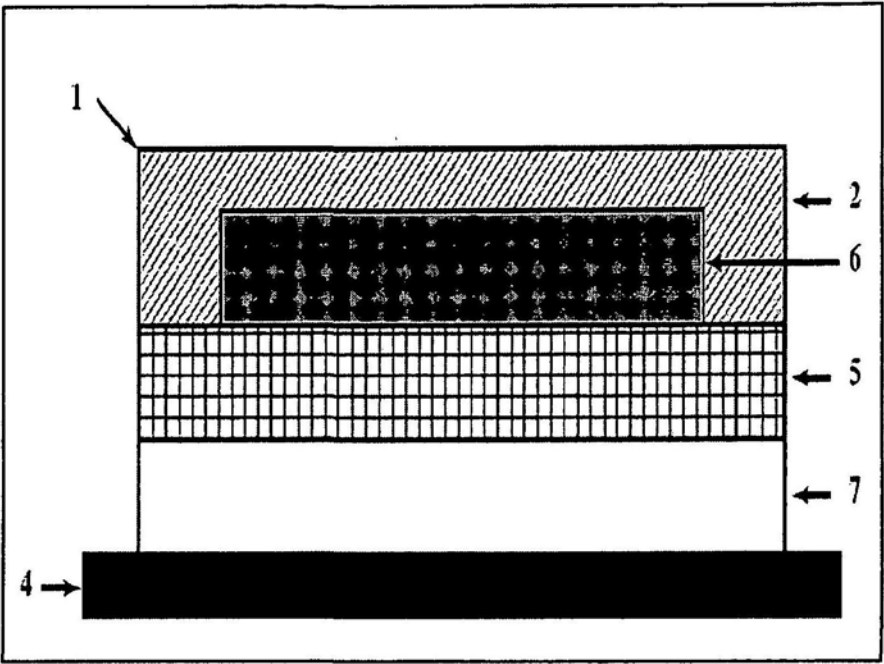


图3

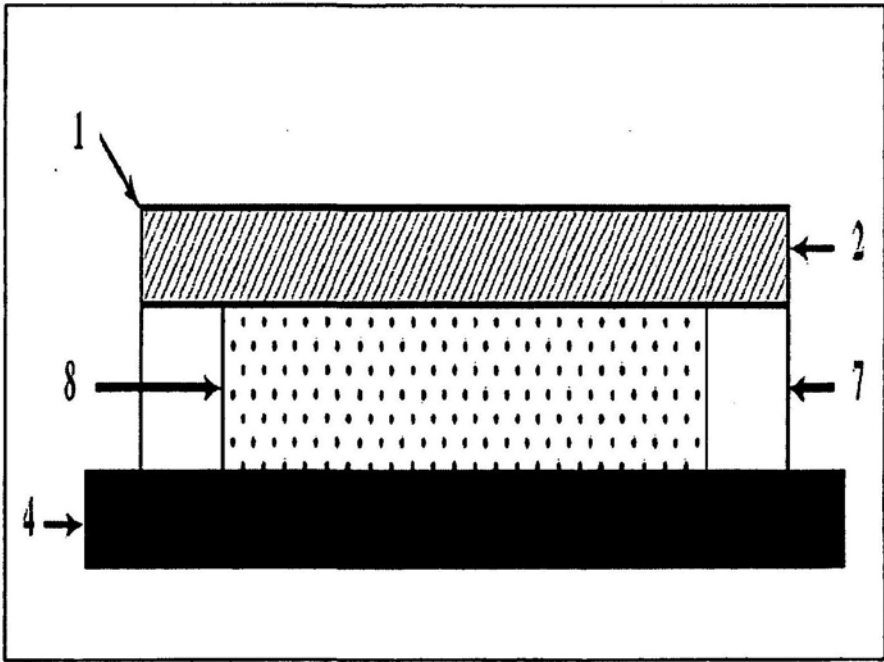


图4

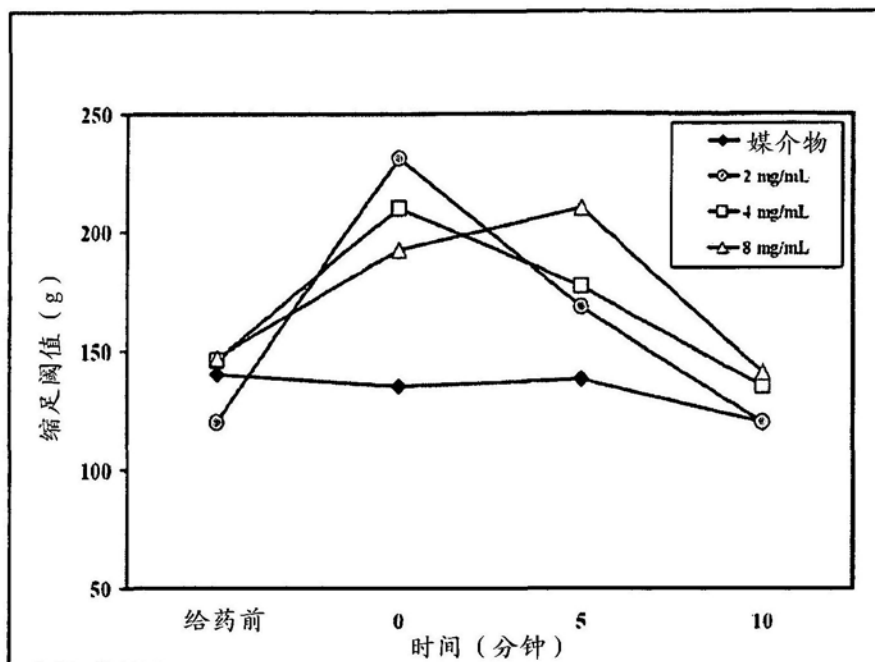


图5

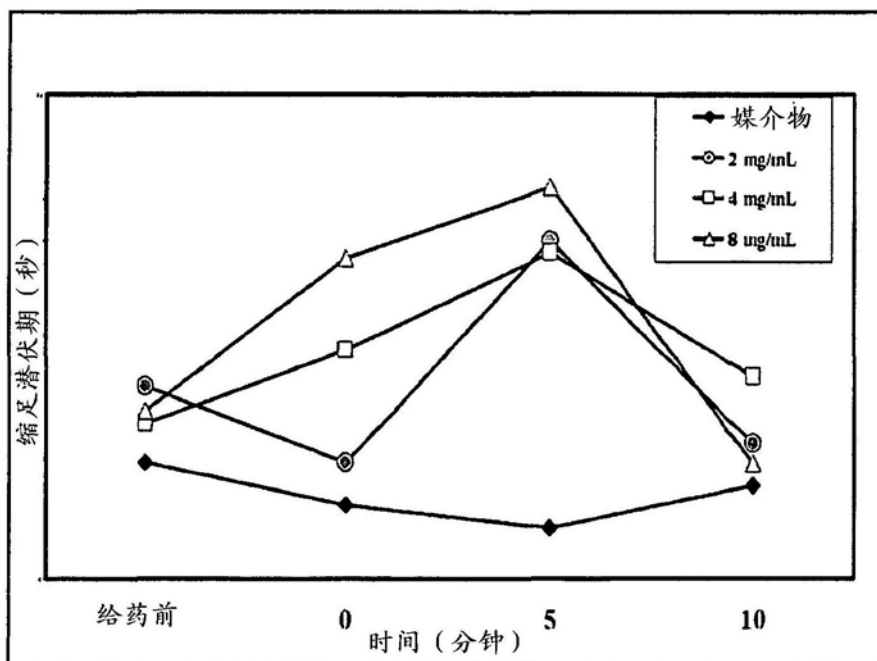


图6

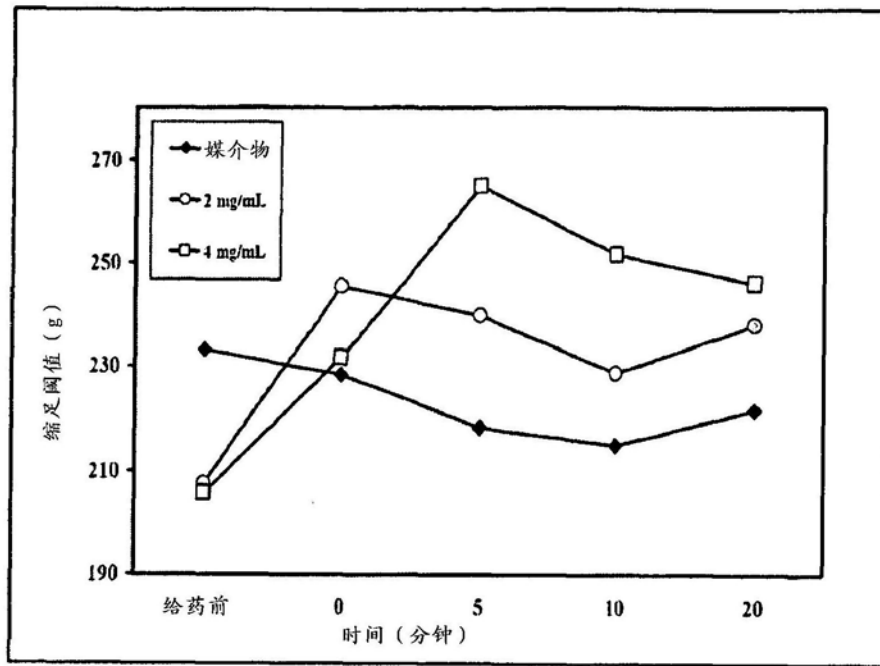


图7

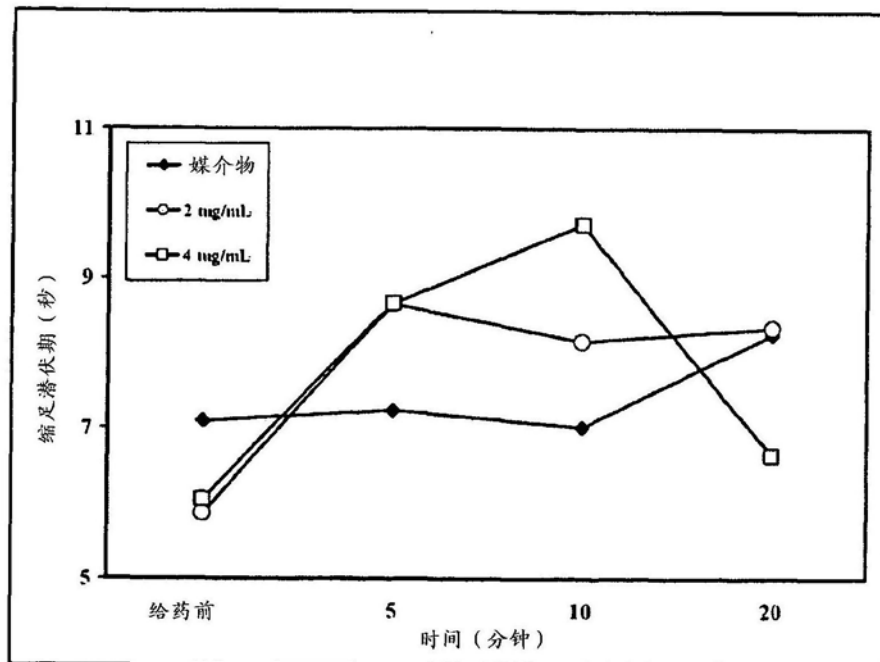


图8

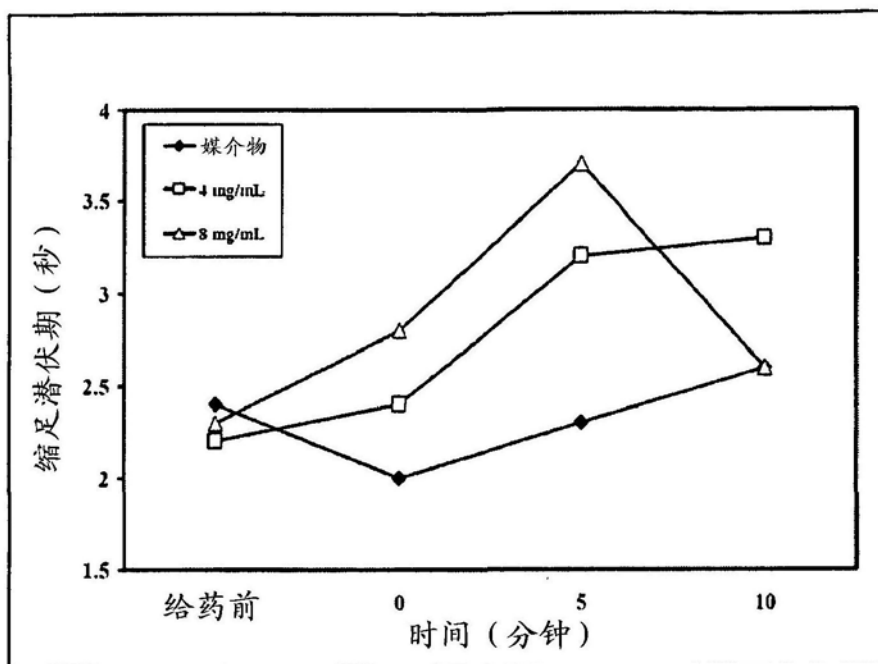


图9

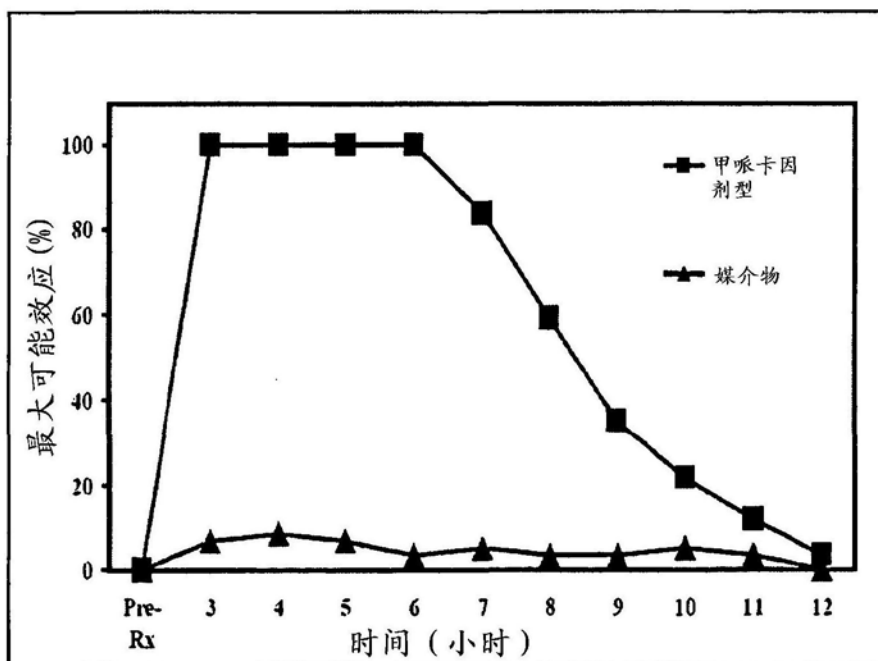


图10

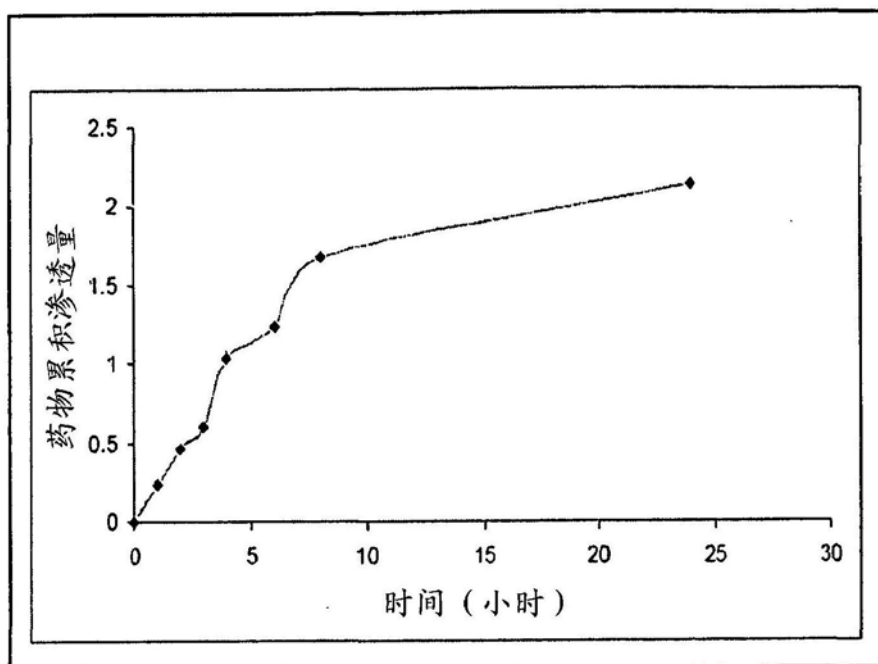


图11

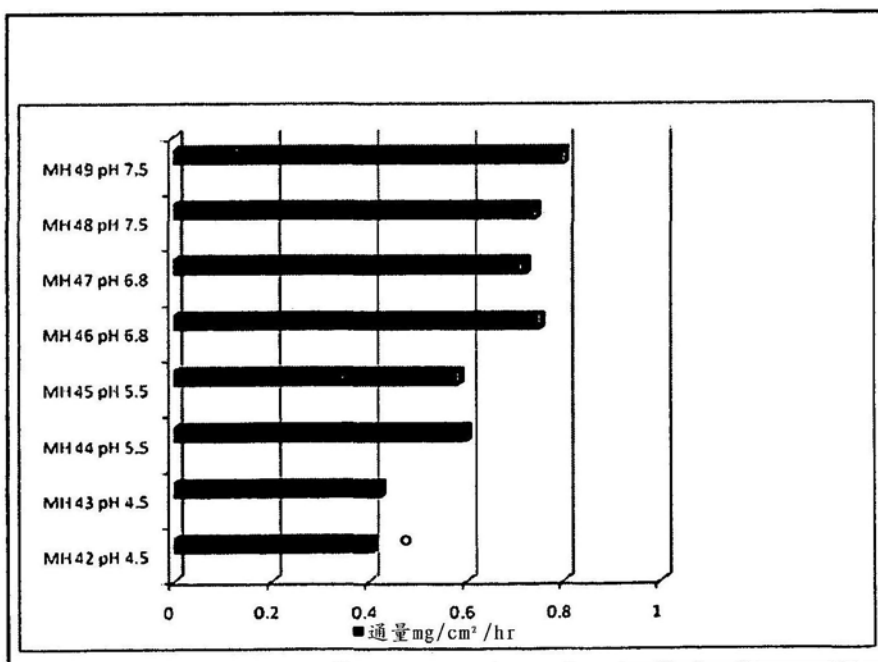


图12

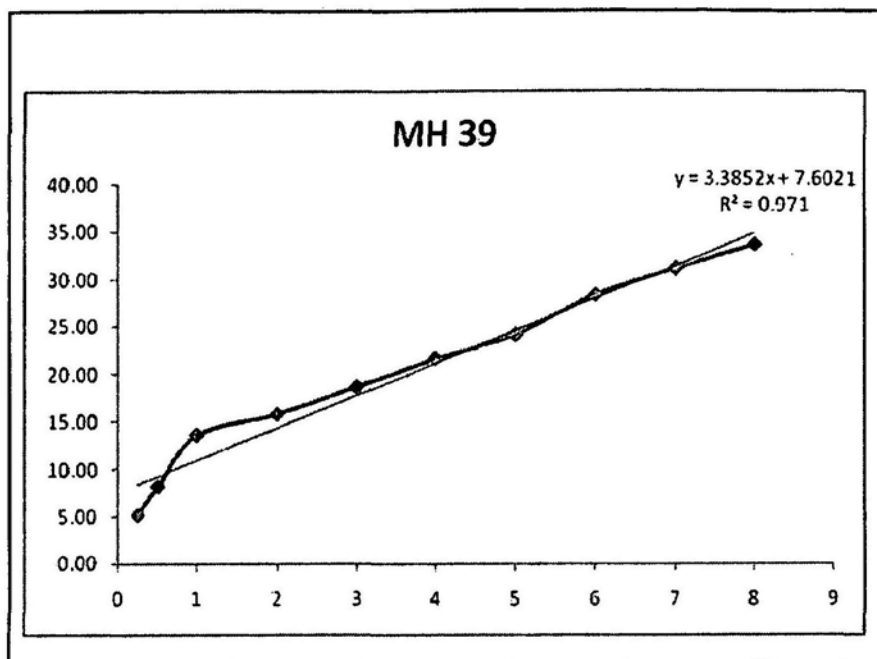


图13

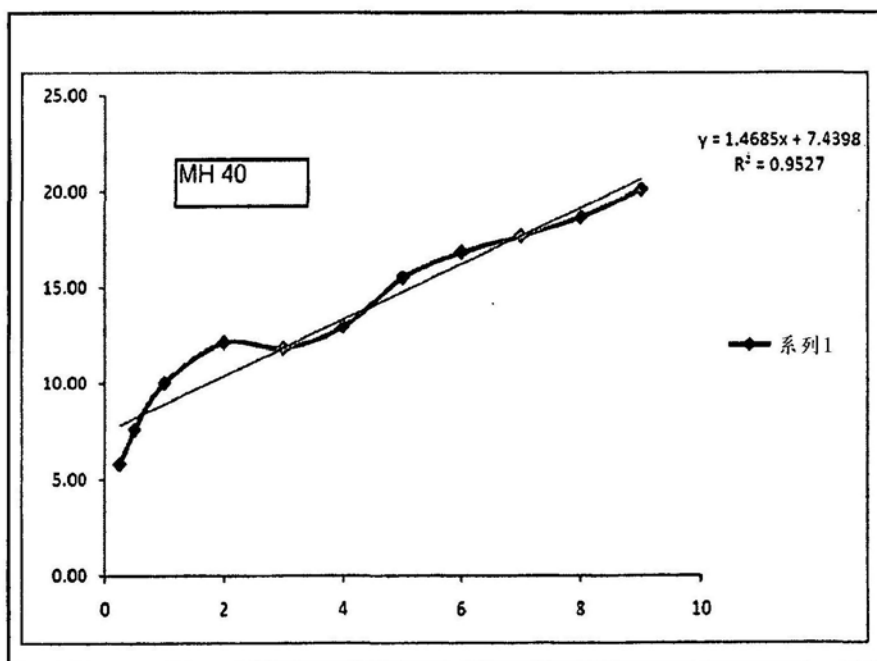


图14