



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101902996 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 26

(21) 申请号 200880122166. 3

(22) 申请日 2008. 10. 15

(30) 优先权数据

60/979911 2007. 10. 15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 06. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/080029 2008. 10. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/052204 EN 2009. 04. 23

(73) 专利权人 阿尔扎公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 S·S·王 R·M·盖尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张萍 李连涛

(51) Int. Cl.

A61F 13/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1535142 A, 2004. 10. 06, 权利要求书, 说明书第 11 页第 4 段至第 24 页第 2 段, 图 1-2.

CN 1535142 A, 2004. 10. 06, 权利要求书, 说

明书第 11 页第 4 段至第 24 页第 2 段, 图 1-2.

US 2005/0208117 A1, 2005. 09. 22, 说明书第 49, 51, 116 段.

US 5186939 A1, 1993. 02. 16, 全文.

CN 1713899 A, 2005. 12. 28, 全文.

审查员 方炜园

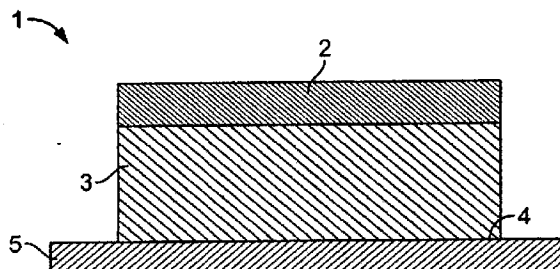
权利要求书3页 说明书29页 附图14页

(54) 发明名称

芬太尼的一天更换一次透皮施用

(57) 摘要

本发明涉及用于透皮施用阿片类以获得镇痛效应的方法和每日更换的贴剂。该贴剂施用于患者以通过皮肤递送阿片类。可以在一个较长的时期内对该贴剂进行每日更换。



1. 用透皮贴剂来施用药物的试剂盒,其包含:

(a) 用于通过皮肤施用芬太尼的透皮贴剂,其包含:

衬垫层;

配置在衬垫层上的存储层,至少所述存储层的皮肤接触表面是粘合性的;所述存储层包含聚合物组合物,所述聚合物组合物含有其量足以在人中诱导并维持镇痛一天而不是三天的芬太尼,其中在皮肤上每日更换施用一个贴剂,获得有效用于镇痛的稳态血浆水平;以及

(b) 说明书印刷物,其包括关于每日更换所述透皮贴剂的说明。

2. 权利要求 1 所述的试剂盒,其中所述聚合物组合物含有聚丙烯酸酯,且在使用一天之后,贴剂中的药物利用率为至少 30wt%。

3. 权利要求 2 所述的试剂盒,其中所述药物是芬太尼碱,所述存储层从粘合剂聚合物形成,所述粘合剂聚合物基本上由聚丙烯酸酯组成,且在使用一天之后,贴剂中的药物利用率为至少 35wt%。

4. 权利要求 3 所述的试剂盒,其中所述贴剂在稳态下显示 15ng/ml (mg/h) 到 60ng/ml (mg/h) 的归一化 $C_{\max}$ 和 10ng/ml (mg/h) 到 55ng/ml (mg/h) 的归一化 $C_{\min}$ 。

5. 权利要求 4 所述的试剂盒,其中所述贴剂显示 0.1 到 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ 的稳态药物通量。

6. 权利要求 3 所述的试剂盒,其中所述贴剂在稳态下显示 15ng-h/ml 到 200ng-h/ml 的 AUC_{inf} 。

7. 权利要求 6 所述的试剂盒,其中所述贴剂显示 0.1 到 20 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$ 的稳态药物通量。

8. 权利要求 2 所述的试剂盒,其中所述存储层包含浓度为 0.14 到 0.3mg/cm² 量的溶解芬太尼碱。

9. 权利要求 1 所述的试剂盒,其中所述贴剂具有归一化至额定用于一天递送 8.5-16.5cm²/mg 芬太尼的剂量强度的面积。

10. 权利要求 8 所述的试剂盒,其中所述存储层包含芬太尼碱的溶解度为 1wt% 到 25wt% 的聚合物,且其中所述存储层在一天使用中具有少于 70wt% 的残留芬太尼碱。

11. 权利要求 8 所述的试剂盒,其中所述存储层包含 0.14-0.3mg/cm² 芬太尼碱/存储层面积,且所述贴剂具有归一化至额定用于一天递送 10.5-15cm²/mg 芬太尼的剂量强度的面积。

12. 权利要求 8 所述的试剂盒,其中所述存储层具有 0.0125mm (0.5 密耳) 到 0.0375mm (1.5 密耳) 的厚度。

13. 权利要求 12 所述的试剂盒,其中所述存储层进一步包含增强剂。

14. 权利要求 3 所述的试剂盒,其中在透皮贴剂中仅存在一个粘合剂层或基质层,且所述存储层不含增强剂。

15. 权利要求 3 所述的试剂盒,其中所述衬垫层包含选自以下至少一种的聚合物:聚氨酯、聚乙酸乙烯酯、聚偏氯乙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET)、PET-聚烯烃层压材料和聚对苯二甲酸丁二醇酯。

16. 权利要求 3 所述的试剂盒,其中所述衬垫层具有 0.012mm (0.5 密耳) 到 0.125mm (5 密耳) 的厚度。

17. 权利要求 3 所述的试剂盒,其中通过以下方式在一天内获得 15ng/ml (mg/h) 到

60ng/ml (mg/h) 的稳态归一化 $C_{\max}$ 和 10ng/ml (mg/h) 到 55ng/ml (mg/h) 的归一化 $C_{\min}$:在第一天施用两个贴剂,且随后在每随后一天施用一个贴剂。

18. 权利要求 3 所述的试剂盒,其中通过以下方式在 3 天内获得 15ng/ml (mg/h) 到 60ng/ml (mg/h) 的归一化 $C_{\max}$ 和 10ng/ml (mg/h) 到 55ng/ml (mg/h) 的归一化 $C_{\min}$:在第一天施用一个贴剂,且随后在每随后一天施用一个贴剂。

19. 权利要求 18 所述的试剂盒,其中所述贴剂显示 0.5ng/ml (mg/h) 到 2ng/ml (mg/h) 的稳态 (归一化 $C_{\max}$ - 归一化 $C_{\min}$) 差值。

20. 权利要求 19 所述的试剂盒,其中在单次施用贴剂之后,所述贴剂显示 0.01 到 0.2ng/ml-cm² 的归一化 $C_{\max}$ 。

21. 权利要求 19 所述的试剂盒,其中所述贴剂显示 1-10 μ g/cm²h 的稳态药物通量。

22. 权利要求 17 所述的试剂盒,其中芬太尼在存储层中具有 7wt% 到 12wt% 的溶解度。

23. 权利要求 3 所述的试剂盒,其中所述存储层是具有聚丙烯酸酯基质的基质存储层,所述聚丙烯酸酯含有 5-10wt% 丙烯酸 2- 羟乙酯单体、20-40wt% 乙酸乙烯酯和 55-75wt% 丙烯酸 2- 乙基己酯。

24. 权利要求 3 所述的试剂盒,其中所述存储层是具有聚丙烯酸酯基质的基质存储层,所述聚丙烯酸酯基质是 National Starch **DURO-TAK**[®] 87-4287 粘合剂。

25. 用于施用芬太尼的透皮贴剂,其包含在衬垫层上的粘合剂芬太尼存储层,所述存储层包含聚合物组合物和在入中有效诱导并维持镇痛一天而不是三天的芬太尼,其中在皮肤上的每日更换施用获得 15ng/ml (mg/h) 到 60ng/ml (mg/h) 的稳态归一化 $C_{\max}$ 和 2ng/ml (mg/h) 到 60ng/ml (mg/h) 的归一化 $C_{\min}$,其中, $C_{\max}$ 是指药物的峰值血液或血浆浓度, $C_{\min}$ 是指药物的谷值血液或血浆浓度,其中所述存储层具有 0.0125mm (0.5 密耳) 到 0.0375mm (1.5 密耳) 的厚度,且所述贴剂在使用一天之后具有至少 35wt% 的芬太尼利用率。

26. 根据权利要求 25 的贴剂,其中,所述存储层含有其量足以诱导并维持镇痛仅一天的芬太尼。

27. 含有聚丙烯酸酯和芬太尼的聚合物组合物在制备用于通过皮肤施用芬太尼的透皮贴剂中的用途,其中所述透皮贴剂含有:

衬垫层;

配置在衬垫层上的存储层,至少所述存储层的皮肤接触表面是粘合性的;所述存储层包含所述聚合物组合物,所述聚合物组合物含有其量足以在入中诱导并维持镇痛一天而不是三天的芬太尼。

28. 权利要求 27 所述的用途,其中在每日更换中,所述贴剂在使用一天之后具有至少 35wt% 的芬太尼利用率。

29. 权利要求 27 所述的用途,其中所述贴剂在稳态下显示 15ng/ml (mg/h) 到 60ng/ml (mg/h) 的归一化 $C_{\max}$ 和 10ng/ml (mg/h) 到 55ng/ml (mg/h) 的归一化 $C_{\min}$ 。

30. 权利要求 27 所述的用途,其中所述贴剂具有 0.1-20 μ g/(cm²h) 的稳态药物通量。

31. 权利要求 27 所述的用途,其中所述贴剂显示 0.5ng/ml (mg/h) 到 2ng/ml (mg/h) 的稳态 (归一化 $C_{\max}$ - 归一化 $C_{\min}$) 差值。

32. 权利要求 27 所述的用途,其中所述贴剂显示 0.1-20 μ g/(cm²h) 的稳态药物通量,且所述存储层具有 0.0125mm (0.5 密耳) 到 0.0375mm (1.5 密耳) 的厚度。

33. 权利要求 27 所述的用途,其中所述存储层包含浓度为 20mg/gm 到 200mg/gm 量的溶解芬太尼。

34. 权利要求 27 所述的用途,其中所述存储层包含芬太尼碱溶解度为 1wt% 到 25wt% 的聚合物。

35. 权利要求 27 所述的用途,其中所述存储层包含 0.14-0.3mg/cm² 芬太尼碱 / 存储层面积,且所述贴剂具有归一化至额定用于一天递送 10.5-15cm²/mg 芬太尼的剂量强度的面积。

36. 权利要求 27 所述的用途,其中所述存储层具有 0.0125mm(0.5 密耳) 到 0.0375mm(1.5 密耳) 的厚度。

37. 权利要求 27 所述的用途,其中在使用一天后,所述存储层具有少于 30wt% 的残留芬太尼碱。

38. 根据权利要求 27 的用途,其中,所述透皮贴剂的存储层含有其量足以诱导并维持镇痛仅一天的芬太尼。

39. 芬太尼碱在制备用于将芬太尼施用于需要其的人以镇痛的透皮贴剂中的用途,其中所述透皮贴剂包含在衬垫层上的芬太尼存储层,所述存储层包含含有聚丙烯酸酯的聚合物组合物和芬太尼碱,对于每天而不是三天使用一个贴剂,所述芬太尼碱在所述人中诱导并维持镇痛,其中在皮肤上的每日更换施用获得 15ng/ml (mg/h) 到 60ng/ml (mg/h) 的稳态归一化 $C_{\max}$ 和 10ng/ml (mg/h) 到 55ng/ml (mg/h) 的归一化 $C_{\min}$,其中所述芬太尼碱在存储层中具有至少 4wt% 的溶解度;所述存储层具有 0.0125mm(0.5 密耳) 到 0.0375mm(1.5 密耳) 的厚度;在使用一天之后,所述贴剂中芬太尼碱的利用率为至少 35wt%。

40. 根据权利要求 39 的用途,其中,所述透皮贴剂的存储层含有其量足以诱导并维持镇痛仅一天的芬太尼。

芬太尼的一天更换一次透皮施用

技术领域

[0001] 本公开涉及用于透皮施用药物的方法和递送装置。例如,描述了用于递送阿片类药物的透皮贴剂以及用于透皮施用阿片类药物的方法。

[0002] 背景

[0003] 阿片类药物是已知的,并且包含在各种药品中。例如,芬太尼及其类似物(例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等)是强效的合成阿片类,已经证明了其在人药和兽药中的实用性。在人药中,已授予正式批准,将阿芬太尼、芬太尼、瑞芬太尼和舒芬太尼用作通用麻醉药。在专利和公布的申请中已经建议将透皮施用芬太尼及其类似物用于治疗急性和慢性疼痛(例如参见美国专利 Nos. 4,466,953 ;4,470,962 ;4,588,580 ;4,626,539 ;5,006,342 ;5,186,939 ;5,310,559 ;5,474,783 ;5,656,286 ;5,762,952 ;5,948,433 ;5,985,317 ;5,958,446 ;5,993,849 ;6,024,976 ;6,063,399 和 6,139,866 ;以及美国申请 Nos. 2003002682、20050208117、2002119187 和 20040234584)。另外,含有芬太尼的产品,包括含有芬太尼的透皮贴剂,也已上市销售,用于在慢性疼痛的治疗中进行镇痛。

[0004] 透皮贴剂构造的实例包括单片(monolithic)和多层装置。单片装置是相对简单的,可表征为粘合剂单片(adhesive monolith),其包含配置在衬垫(backing)上的含药物的存储层(reservoir)。此类装置中的含药物的存储层典型地从药学上可接受的压敏粘合剂形成。在一些情况下,含药物的存储层可形成自非粘性材料,其皮肤接触表面设有合适的粘合剂薄层。由于人与人和皮肤位置与皮肤位置之间在皮肤对药物的渗透性方面存在正常的差别,所以由这些贴剂向患者给药的速度可以变化。多层(multilayer or multilaminate)装置可以包含被一个或多个膜束缚的基质药物存储层或液体存储层。例如,在多层贴剂中,可将药物释放速率控制膜配置在药物存储层和接触皮肤的粘合剂之间。通过控制药物从贴剂中的释放速率,该释放速率控制膜起到减小皮肤渗透性变化效果的作用。

[0005] 除了单片和多层设计以外,透皮贴剂的含药物的存储层可具有完全溶解在存储层中的药物(亚饱和贴剂,参见例如美国专利 Nos. ,4,704,282 ;4,725,439 ;4,867,982 ;4,908,027 ;5,004,610 ;5,152,997 ;5,164,190 ;5,342,623 ;5,344,656 ;5,364,630 ;5,462,745 ;5,633,008 和 6,165,497)或者可含有超过饱和浓度的过量未溶解药物(贮库贴剂(depot patches))。因为透皮贴剂经由通过皮肤扩散来递送药物,所以药物从贴剂中的递送速率一般受菲克定律(Fick's law)支配,并且通常与存储层中的药物的饱和程度成正比。

[0006] 可作为镇痛用透皮贴剂广泛获得的芬太尼产品是 DURAGESIC® 贴剂。参见例如在例如 Physicians Desk Reference 第 58 版,2004,第 1751-1755 页中描述该贴剂及其用途的标签。其中芬太尼溶于压敏粘合剂的另一种芬太尼贴剂,DUROGESIC® DTRANS® (或 DUROGESIC® SMAT) 基质贴剂,在某些国家可作为镇痛用透皮贴剂获得,参见“DUROGESIC® DTRANS® 透皮贴剂”的产品特征概述以及公众可通过互联网 <http://emc.medicines.org>。

uk 获得的 DUROGESIC® DTRANS® 透皮贴剂“患者信息传单”。DUROGESIC® DTRANS® 透皮贴剂是施用芬太尼达 3 天的产品,并被规定用于治疗慢性疼痛,而非手术后或其他急性疼痛。随后有意在每个三天周期的结束时将 DUROGESIC® DTRANS® 基质芬太尼贴剂除去,并用施用于新的皮肤部位的新鲜贴剂替换,以提供对慢性疼痛的缓解,并且预期,可能随时间的推移增加剂量,以及可能同时使用其他镇痛药来处理突破性疼痛 (breakthrough pain)。

[0007] 概述

[0008] 本公开提供了用于透皮递送阿片类药物的装置和方法。例如,在具体实施方案中,本公开提供了一天一次贴剂 (once-a-day patch) (贴一天的贴剂 (1-day patch)),用于以目标速率和足以在持续约一天的治疗期内诱导并维持镇痛的量来透皮递送阿片类药物。在此类实施方案中,包含于贴剂中并由贴剂递送的阿片类可以是芬太尼或芬太尼的类似物,例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等中的一种或多种。在每一个实施方案中,可以制备如本文所述的透皮贴剂,以对人类患者施用。

[0009] 除了透皮贴剂以外,本公开提供了用于施用阿片类药物的方法。在特定实施方案中,本文所述的方法包括施用选自芬太尼或芬太尼类似物 (例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等中的一种或多种) 的阿片类。在此类实施方案的一个实例中,所述方法包括将设计用于递送芬太尼或其类似物中的一种或多种的至少一个贴剂施用于患者,然后比每三天更频繁地 (例如比每两天更频繁地) 或者每天除去并更换所述至少一个贴剂中的至少一个。

[0010] 附图简述

[0011] 通过在实施方案中的实例以及附图中的非限制性实例对本公开进行举例说明,其中在所述附图中,类似的附图标记表示类似的元件 (element)。所述附图没有按比例显示 (not shown to scale),除非文中另有说明。在图中,与数据点相连的垂直线表示标准偏差。

[0012] 图 1 示出了透皮治疗系统的一个实施方案的示意剖视图。

[0013] 图 2 示出了透皮治疗系统的另一个实施方案的示意剖视图。

[0014] 图 3 示出了一天一次施用贴一天的透皮芬太尼贴剂与每三天一次施用贴三天的透皮芬太尼贴剂的模拟试验 (simulation) 在稳态下的血液药物浓度比较。

[0015] 图 4 示出了一天一次施用贴一天的透皮芬太尼贴剂的模拟试验的血液药物浓度与施用贴三天的透皮芬太尼贴剂三天的实际实验数据的比较。

[0016] 图 5 示出了一天一次施用贴一天的透皮芬太尼贴剂的模拟试验的血液药物浓度与施用贴三天的芬太尼贴剂三天的实际实验数据的另一比较。

[0017] 图 6 表示随时间采集的使用不同剂量强度的贴三天的贴剂 (3-day patches) 的实际血清芬太尼浓度。

[0018] 图 7 示出了施用贴三天的芬太尼透皮贴剂且每日用新的贴剂进行更换的血清芬太尼浓度实验结果。

[0019] 图 8 示出了对于不同厚度的基质药物层,对象血液中芬太尼浓度的平均数据 (针对多个对象的平均数据) 的总结。

[0020] 图 9 示出了通过重复施用贴一天的贴剂与贴三天的贴剂直至 336 小时而获得的芬太尼浓度的模拟数据。

[0021] 图 10 示出了贴一天的贴剂与贴三天的贴剂相比,从第 216 小时到第 288 小时的对

象中血清芬太尼浓度的平均数据（针对多个对象的平均数据）的总结。

[0022] 图 11 示出了图 10 的贴三天的贴剂的稳态数据与从图 9 的数据按比例缩放 (scaled) 的贴三天的贴剂的模拟稳态数据的比较。

[0023] 图 12 示出了图 10 的贴一天的贴剂的稳态数据与从图 9 的数据按比例缩放的贴一天的贴剂的模拟稳态数据的比较。

[0024] 图 13 示出了关于施用不同剂量强度 (dose strength) 的贴一天的芬太尼贴剂一天的血清芬太尼浓度数据。

[0025] 图 14 示出了施用贴一天的贴剂与贴三天的贴剂的实施方案的对象血液中芬太尼稳态浓度的平均数据（针对多个对象的平均数据）的总结。

[0026] 图 15 示出了施用贴一天的贴剂与贴三天的贴剂的另一实施方案的对象血液中稳态芬太尼浓度的平均数据（针对多个对象的平均数据）的总结。

[0027] 图 16 为显示通过贴一天的贴剂施用芬太尼的一个对象中芬太尼及其代谢物去甲芬太尼的血清浓度的图。

[0028] 详述

[0029] 本文描述了用于递送阿片类药物的透皮贴剂。还提供了用于递送阿片类药物的方法，并且在具体实施方案中，本发明方法包括将如本文所述的一个或多个透皮贴剂施用于患者。在一些实施方案中，本公开提供了用于镇痛的每日更换的贴一天（有时为了方便起见称为“QD”）镇痛用芬太尼贴剂。在具体实施方案中，如本文所述在患者的皮肤上每日更换施用一个贴剂可以获得在治疗有效范围内的稳态血浆水平。因此，如果皮肤上仅存在一个贴剂，则贴剂的每日更换将确立在治疗有效范围内的稳态血浆分布 (steady state plasma profile)。通过本文所述的贴剂递送的示例性阿片类包括芬太尼及芬太尼的类似物，例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等中的一种或多种。可以在如本文所述的贴剂中递送的芬太尼的示例性形式是芬太尼的碱形式。

[0030] 已经发现，如果将用于递送芬太尼的贴多天的透皮贴剂 (multi-day transdermal patches)（例如 DUROGESIC® DTRANS® 基质贴剂）以每天更换一次（而非每三天更换一次）形式施用，则芬太尼的血浆浓度经头三剂 (over the first three doses) 快速增加，导致药物血浆水平处于每三天一次更换同样贴剂时所获得的稳态水平之上。不受特定理论限制或约束，据认为，实现该性能是因为在更换条件下，虽然除去所使用的贴剂，旧贴剂和新贴剂不同时存在于皮肤上，但是来自旧贴剂的一定量的药物保留在使用者的组织中，将其从使用者体内清除需要相当长的时间，导致贮库效应。例如，已经发现，透皮递送的芬太尼的半衰期由于贮库效应而相对于静脉内施用的芬太尼的半衰期是非常长的。

[0031] 对于仅仅每三天或每四天更换的贴剂，针对血浆芬太尼浓度累积的贮库效应可能相对不明显。然而，已经发现，当以每日更换方式将贴三天的贴剂施用于患者时，所得到的血浆中药物的水平高于每三天或每四天施用贴三天的贴剂时得到的血浆药物水平。因此，已经发现，相比于贴多天的贴剂（如贴三天的贴剂），以每日更换方式施用于患者的本发明透皮贴剂可以相对较小，且 / 或装有相对较少的药物，同时仍获得并维持治疗有效的药物血浆水平。尤其，已经发现，为了达到或维持作为贴多天的透皮贴剂的阿片类药物（如芬太尼）的目标血浆浓度，可以使用比目前可获得的贴多天的贴剂（如目前可获得的贴三天的透皮芬太尼贴剂）更小的贴剂系统。在一些实施方案中，本发明的贴一天的贴剂包括现有

的贴三天的贴剂的一半或更少的载药量,然而在每日更换施用时可以用于获得且 / 或维持目标治疗有效的阿片类药物血浆水平。甚至我们还发现,通过每日施用且更换如本文所述的单个透皮贴剂可以获得且 / 或维持目标治疗有效的阿片类药物血浆水平。当然,据预期,即使当每日施用且更换仅单个贴剂时,也可能存在其中超过一个的贴剂仍然施用于患者的一些重叠时间,例如在更换过程中持续几秒钟或甚至几分钟,不会导致所吸收的药物的明显差异。

[0032] 本公开提供了允许使用者递送并维持治疗水平的阿片类药物而不超过目标 $C_{\max}$ 的透皮贴剂和方法。另外,本文所述的透皮贴剂和方法提供了阿片类药物的理想的稳态递送,在所递送的阿片类的 $C_{\max}$ 和 $C_{\min}$ 之间具有窄的波动。对本文所述贴剂和方法所递送的药物的 $C_{\max}$ 和 $C_{\min}$ 波动的控制用于维持该药物的治疗效果和潜在副作用。在本文所述透皮贴剂的实施方案中,该贴剂是递送阿片类药物的贴一天的贴剂,使得由该贴一天的贴剂所提供的 $C_{\max}$ 和 $C_{\min}$ 之间的差值小于由设计用于递送相同阿片类药物的贴多天的贴剂所获得的差值。

[0033] 在具体实施方案中,本文所述的贴剂显示相对于贴多天的贴剂更高的 wt % 药物利用率 / 天。例如,在一个此类实施方案中,将本文所述的贴剂配制并配置,用来递送阿片类药物以及提供与含有相同药物 (例如芬太尼碱 (fentanyl base)) 的贴多天的贴剂 (如 DUROGESIC® DTRANS® 基质贴剂) 相比更高的 wt % 药物利用率 / 天。在一些实施方案中,本文所述的贴剂可以含有比目前可获得的产品或贴多天的阿片类贴剂更低的阿片类药物含量。在一些实施方案中,本公开提供了贴一天的贴剂,其提供的一天后阿片类药物的利用百分率近似于由贴多天的贴剂在使用多天之后提供的阿片类药物的利用百分率。在一个此类实施方案中,描述了贴一天的芬太尼贴剂,其所提供的在一天使用之后的芬太尼利用百分率近似于由贴三天的芬太尼基质贴剂在使用三天之后所提供的芬太尼利用百分率。由本文所述贴剂的实施方案所提供的相对较低的载药量和高 wt % 药物利用率能够导致使用后贴剂中剩余的残留药物较少,此类特征可以减少根据此类实施方案的贴剂可能遭受滥用或非法使用的风险。

[0034] 本文所述的贴一天的贴剂还可以为使用者提供增加的便利,并且导致增加患者的顺从性。在一些情况下,可能理想的是,每日除去透皮贴剂,至少持续短时期。例如,在使用贴多天的阿片类贴剂时,可能理想的是,在洗澡的时候除去这种贴剂,因为浸入或暴露于大量的水可能导致一定量的药物从贴剂中跑出。此外,人类是习性动物 (habit animal),每日常规更换能够比每三天或每四天进行更换要更加容易顺从。

[0035] 根据本说明的透皮贴剂可以包含衬垫层和配置在衬垫层上的药物存储层。在具体实施方案中,该存储层的皮肤接触表面可以是粘合性的,其中该存储层包含聚合物组合物,该聚合物组合物含有足以在患者中诱导并维持镇痛约一天的量的阿片类。在此类实施方案中,该药物存储层可以含有或不含有未溶解的阿片类药物。因此,在一些实施方案中,该药物存储层不包含未溶解的阿片类,且任选在药物存储层粘合剂中不包含未溶解的材料。或者,在其他实施方案中,如本文所述的透皮贴剂的药物存储层可以包含未溶解的阿片类。

[0036] 可以使用如本文所述的贴剂递送的示例性阿片类包括芬太尼和芬太尼的类似物,例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等中的一种或多种。在

每一个实施方案中,可以将本文所述的贴剂构建和配制,用于对人类患者施用。

[0037] 在一个实施方案中,本公开提供没有速率控制膜的非速率控制的单片贴剂,通过每天更换贴剂用于以足够诱导并维持镇痛的给药速率来透皮递送阿片类。在一个此类实施方案中,该药物可以是芬太尼,例如芬太尼的碱形式(存在于存储层中的芬太尼的非离子化形式)。在其他此类实施方案中,该药物可以是芬太尼的类似物,例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等中的一种或多种。在一个此类实施方案中,该贴剂包含衬垫层和配置于衬垫层上的药物存储层。该药物存储层的皮肤接触表面可以是粘合性的,且该存储层可以含有具有或没有未溶解组分的聚合物组合物,该聚合物组合物含有足以在人中诱导并维持镇痛一天的量的阿片类,例如芬太尼碱。此类实施方案可以用于一种方法,其中以每日更换的方式施用单个此类贴剂,并且获得在治疗有效范围内的稳态血浆水平。

[0038] 本公开提供将阿片类药物施用于需要其的对象的方法。在一个实施方案中,本文所述的方法包括在对象皮肤上施用并然后每日更换一个透皮贴剂,以致获得在治疗范围内的稳态血浆分布。在一个此类实施方案中,所使用的贴剂含有衬垫层和具有含阿片类药物的聚合物组合物的药物存储层。在一个此类实施方案中,通过贴剂递送的药物是芬太尼,它可以(非离子化)碱形式存在于存储层中,溶于聚丙烯酸酯粘合剂中。在某些实施方案中,可以存在未溶解的芬太尼。在其他此类实施方案中,通过贴剂递送的药物可以是芬太尼的类似物,例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等中的一种或多种。另外,在每一个此类实施方案中,需要阿片类给药的对象(subject)可以是人类对象。

[0039] 在另一个实施方案中,本公开提供通过以下方式将阿片类药物施用于需要其的患者的方法:最初在第一天施用两个或更多个贴剂,随后从第二天开始每日施用一个新贴剂以更换一个用过一天的贴剂,以致在一天内获得在治疗范围内的阿片类药物的血浆分布。在此类实施方案中,该两个或更多个贴剂中的一些可以在第一天之后的日子除去,并且不进行更换,以致在稳态下,在给定时间仅一个贴剂保留施用在对象的皮肤上用于镇痛。在一个此类实施方案中,所使用的贴剂含有衬垫层和具有聚合物组合物的药物存储层,所述聚合物组合物含有阿片类药物。在一个此类实施方案中,通过贴剂递送的药物是芬太尼,其可以(非离子化)碱形式存在于存储层中,溶于聚丙烯酸酯粘合剂中。在某些实施方案中,可以存在未溶解的芬太尼。在其他此类实施方案中,通过贴剂递送的药物可以是芬太尼的类似物,例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等中的一种或多种。此外,在每一个此类实施方案中,需要阿片类给药的对象可以是人类对象。

[0040] 在其它实施方案中,本发明方法可以包括确定患者是否为麻醉剂阿片类耐受个体或麻醉剂阿片类初次接受者(opioin **naïve**)的额外步骤。此类信息例如可以基于患者的病历来获得,然后可以用于确定可推荐用于该个体的剂量或施用方案。例如,如果患者耐受阿片类,为了提供有效的疼痛控制,可能需要相对快速地将血液中的阿片类药物水平升高至目标稳态水平。在此类情况下,最初将两个或更多个贴剂施用于个体的皮肤,随后减少皮肤上贴剂的数目,这可以快速使阿片类水平达到治疗性稳态水平。或者,如果确定患者为阿片类初次接受者,此类患者可以从血液中阿片类相对较低的浓度受益。阿片类初次接受患者因此可以从最初仅仅施用单个贴剂,随后每日更换的方法中受益。在阿片类初次接受

患者的某些情况下,可能将在 2-3 天内获得目标稳态血浆浓度确定是理想的。最初通过在第一天仅施用一个贴剂的方案将允许出现逐步增加,且由于患者的阿片类初次接受性质而仍获得可接受的镇痛作用。本文所使用的“阿片类初次接受”患者是没有充分接触该药物而产生对该药物的任何明显的耐受的患者。本文所使用的“阿片类耐受”患者是指已经接触该药物而达到已经产生对该药物的某些明显的耐受性的程度的患者。

[0041] 在另外的实施方案中,本公开提供了含有透皮阿片类贴剂连同说明书印刷物的试剂盒。该说明书印刷物可以是插页或者提供于容器或包装上,且为使用者提供使用说明。例如,说明书印刷物可以描述如何施用每一个贴剂,每一个贴剂施用到患者的时间长度,以及多频繁除去每一个贴剂并用新贴剂更换。

[0042] 定义

[0043] 在描述本发明技术时,将使用以下术语,并且如下所述进行定义。本说明书和所附权利要求中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指称,除非文中另有清楚规定。

[0044] 本文所使用的术语“透皮”是指使用皮肤、粘膜和 / 或其他体表作为药物施用入口 (portal),通过对其局部施用该药物进入体循环。

[0045] 本文所使用的术语“药物”是指有意产生一些生物的、有益的、治疗性或其他预期的效果 (例如缓解疾病症状),但其主要作用不是帮助透皮递送其他生物活性剂 (如治疗剂) 的药剂 (例如渗透增强剂) 的任何物质。

[0046] 本文所使用的术语“治疗有效的”是指产生所需治疗结果所需要的药物量或给药速率。

[0047] 本文所使用的术语“渗透增强”是指相比于不存在渗透增强剂下的皮肤对药物的渗透性,在渗透增强剂的存在下的皮肤对药物的渗透性增加。渗透增强剂的“渗透增强量”是指足以增加药物的体表渗透性,以治疗有效速率递送药物的渗透增强剂的量。

[0048] 本文所使用的“丙烯酸酯”、“聚丙烯酸酯”或“丙烯酸聚合物”,在提及用于粘合剂或前粘合剂 (proadhesive) 的聚合物时,是指丙烯酸、丙烯酸酯、丙烯酰胺或丙烯腈的聚合物或共聚物。除非另有说明,它可以是均聚物、共聚物、或均聚物和 / 或共聚物的共混物。

[0049] 本文所使用的术语“芬太尼的类似物” (下文称为“类似物”) 是指强力而有效的镇痛药,例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等。示例性形式是芬太尼或类似物的碱形式。

[0050] 本文所使用的术语“亚饱和贴剂”是指其中药物的浓度低于其溶解度极限的贴剂。“饱和贴剂”是指在存储层中含有浓度高于饱和浓度的分散药物 (例如芬太尼碱) 固体或液体的制剂。

[0051] 本文所使用的术语“单相聚合物组合物”是指一种组合物,其中药物和所有其他组分溶于聚合物中并且以不高于 (例如低于) 其在存储层中的饱和浓度的浓度存在,以致在大部分的给药期间内,该组合物中不存在未溶解的组分;其中所有组分与聚合物一起形成单相。

[0052] 本文所使用的术语“组分”是指药物存储层内的成分,包括但不限于如以上所定义的药物、添加剂、渗透增强剂、稳定剂、染料、稀释剂、增塑剂、增粘剂、颜料、载体、惰性填料、抗氧化剂、赋形剂、胶凝剂、抗刺激剂、血管收缩剂等。

[0053] 本文所使用的“速率控制膜”是指配置在含药物的存储层和体表之间的药物速率

控制膜,其作用在于控制药物从存储层转移入体表中的速率。“非速率控制的”芬太尼贴剂是指没有速率控制膜的贴剂

[0054] “DURAGESIC®芬太尼贴剂”是指如上所讨论的芬太尼贴剂(还参见 Physicians Desk Reference, 第 58 版, 2004, 第 1751-1755 页)。“DUROGESIC®SMAT 基质贴剂”和“DUROGESIC®DTRANS®透皮贴剂”分别指由 Janssen-Cilag 销售的、在德国和英国可获得的芬太尼在聚丙烯酸酯基质中的透皮递送贴剂,参见公众可获得的“DUROGESIC®DTRANS®透皮贴剂”的产品特征概述以及 DUROGESIC®DTRANS®透皮贴剂“患者信息传单”。

[0055] 术语“AUC”是指通过将对象中有益药剂的血清浓度对于时间进行绘图而在对象中获得的曲线下面积,从开始定量给药的时间测量到在开始定量给药之后时间“t”。 AUC_{inf} 是延长至无限大时间的曲线下面积。对于稳态来说, AUC_{ss} 是关于施用剂量到无限大时间的给药期 (dose period) 的曲线下面积。可以通过分析来自患者的血清样本来获得 AUC。对于通过基于从实验获得的数据的模拟所构建的血清芬太尼浓度曲线,也可以获得 AUC。当药物动力学是线性的时,预计 AUC_{ss} 和 AUC_{inf} 是相同的。对于透皮芬太尼产品,已经证明 AUC_{ss} 和 AUC_{inf} 是生物等效的 (Sathyan 等人,“在单次和重复施用之后评价两种透皮芬太尼系统的生物等效性 (Evaluation of the bioequivalence of two transdermal fentanyl systems following single and repeat applications)” Current Medical Research and Opinion 21 (12) 1961-1968, 2005)。

[0056] 本文所使用的术语“ C_{max} ”是指药物(例如芬太尼或其类似物)的峰值 (peak) 血液或血浆浓度。

[0057] 本文所使用的术语“ C_{min} ”是指药物(例如芬太尼或其类似物)的谷值 (valley) 血液或血浆浓度。

[0058] 本文所使用的术语“归一化 (normalized) C_{max} (ng/ml/(mg/h))”是指 C_{max} (ng/ml) 除以额定药物施用速率 (mg/h)。同样,归一化 C_{min} 以类似方式对应于 C_{min} 。额定药物施用速率是药物施用的平均速率。该产品被设计成在使用期间递送(通常以产品标签中所述的速率)。

[0059] 本文所使用的术语“生物利用率”是指从药物产品中吸收活性成分或活性结构部分并且在作用部位变得可利用的速率和程度。通过药代动力学参数(如该药物的峰值血液或血浆浓度 (C_{max}) 和血液或血浆药物浓度-时间曲线 (AUC) 下面积) 来确定该速率和程度。

[0060] 如通过如下文详细描述了几种体内和体外方法所证明的,如果两种不同的产品在类似的实验条件下研究时产生基本上相同的治疗效果,则认为它们是“药理学等效的”。治疗效果取决于各种因素,例如药物的效力、药物存储层中的药物浓度、药物在皮肤中的溶解度和扩散率、皮肤的厚度、皮肤施用部位内的药物浓度等,如在下文更详细描述的。一般地,使用诸如曲线下面积 (AUC) 之类的测量来证明药理学等效性。

[0061] AUC 、 C_{max} 和 C_{min} 是与贴剂的特性有关的参数。针对药物施用速率进行归一化的药物峰值血液或血浆浓度(即,如下文所定义的归一化 C_{max}) 是与贴剂的特性有关的参数。

[0062] 当比较具有相同药物的两种不同产品时,可以按照监管机构(例如 FDA) 生物等效性指南,通过类似的 AUC 和 C_{max} 值来确立生物等效性。

[0063] 透皮贴剂

[0064] 示例性透皮药物递送系统通过图 1 和图 2 中所示的实施方案来举例说明。如图 1

和 2 所示,透皮单片贴剂 1 的一个实施方案具有衬垫层 2、配置在衬垫层 2 上的药物存储层 3 和可剥离的保护层 5。在可以为一个层的存储层 3 中,至少皮肤接触表面 4 是粘合性的。该存储层是适合于携带用于透皮递送的药剂(或药物)的基质(载体)。除非文中另有清楚说明,“基质”可表示具有或没有其他成分(如药物)的载体材料。在一个实施方案中,具有药物和其他任选成分的整个基质是具有所需粘合性能的材料。存储层 3 可以是单相聚合物组合物或者多相聚合物组合物。在单相聚合物组合物中,药物和所有其他组分以不高于(优选低于)它们在存储层 3 中的饱和浓度的浓度存在。这样产生一种组合物,其中所有组分被溶解(即,在存储层中的聚合物粘合剂中)。应理解,在其他实施方案中,该存储层可以含有药物固体或液体,并且高于溶解度浓度。使用药学上可接受的聚合物材料形成存储层 3,该聚合物材料可提供用于施用于体表的可接受的粘合性。在多相聚合物组合物中,至少一种组分(例如治疗药物)以超过饱和浓度的量存在。在一些实施方案中,超过一种的组分(例如药物和渗透增强剂或聚合物材料)以高于饱和浓度的量存在。在图 1 所示的实施方案中,该粘合剂担当存储层并且包含药物。

[0065] 在图 2 所示的实施方案中,存储层 4 的皮肤接触表面可以用薄的粘合剂涂层 6 配制成。存储层 3 可以是如上所述的单相聚合物组合物或多相聚合物组合物。该粘合剂涂层可以含有药物和渗透增强剂以及其他成分。

[0066] 衬垫层 2 可以形成自适合于制备透皮递送贴剂的任何材料,例如透气性的或闭塞的材料,包括由聚乙酸乙烯酯、聚偏氯乙烯、聚乙烯、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、涂布的纸产品、铝片等或它们的组合制成的织物或片材。在一些实施方案中,衬垫层包括低密度聚乙烯(LDPE)材料、中密度聚乙烯(MDPE)材料或高密度聚乙烯(HDPE)材料,例如 SARANEX(Dow Chemical, Midland, Mich.)。衬垫层可以是单片层或多层。在一些实施方案中,衬垫层是多层,其包含非线形 LDPE 层/线形 LDPE 层/非线形 LDPE 层。该衬垫层的厚度可以为约 0.012mm(0.5 密耳)到 0.125mm(5 密耳);例如约 0.018mm(0.75 密耳)到 0.1mm(4 密耳);或者约 0.025mm(1 密耳)到 0.0875mm(3.5 密耳)。

[0067] 粘合剂存储层 3 或者粘合剂涂层 6 可以形成自本领域已知的标准压敏粘合剂。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、苯乙烯嵌段聚合物等。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-苯乙烯嵌段共聚物(SBS)、苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯嵌段共聚物(SEBS)及其二嵌段类似物。

[0068] 聚异丁烯粘合剂是高分子量(HMW)PIB和低分子量(LMW)PIB的混合物。此类混合物在现有技术例如美国专利 No. 5508038 中有描述。HMW PIB 的分子量通常是在约 700,000 到 2,000,000Da 的范围内,而 LMW PIB 的分子量通常是在 35,000 到 60,000 的范围内。本文提及的分子量是重均分子量。该粘合剂中的 HMW PIB 与 LMW PIB 的重量比通常是 1:1 到 1:10。PIB 粘合剂还通常包括增粘剂,例如聚丁烯油和高 Tg、低分子量脂族树脂(例如可从 Exxon Chemical 获得的 ESCOREZ™ 树脂)。聚异丁烯聚合物可以 VISTANEX™ 的商品名从 Exxon Chemical 得到。优选的粘合剂是 PIB 粘合剂组合物,因为可通过较低的芬太尼含量来实现目标递送,这是因为芬太尼在 PIB 中的溶解度较低,因此用于降低消遣(diversion)和滥用的趋势。作为基质用于保持芬太尼、其衍生物和类似物以及其他药物的其他有用的粘

合剂材料包括硅氧烷粘合剂,例如高分子量聚二甲基硅氧烷或聚二甲基二苯基硅氧烷。可用于透皮贴剂的硅氧烷粘合剂的制剂在美国专利 Nos. 5, 232, 702、4, 906, 169 和 4, 951, 622 中有描述。

[0069] 如上所述,将药物存储层 3 配置在衬垫层 2 上,且至少存储层 3 的皮肤接触表面是粘合性的。如上所述,该皮肤接触表面可以具有粘合剂层的结构。然而,整个存储层 3 可以基本上具有相同的组成,没有局部的变化或分层,附着于可剥离的保护层 5。存储层 3 可以形成自本领域已知的药物(或生物活性剂)存储层材料。例如,该药物存储层可以形成自聚合物材料,在该聚合物材料中,药物具有合理的溶解度,以便该药物在所需的范围内递送,例如聚氨酯、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物(EVA)、丙烯酸酯、苯乙烯嵌段共聚物等。在一些实施方案中,存储层 3 形成自药学上可接受的粘合剂,例如基于以下更详细描述 PIB 或丙烯酸酯共聚物。其中并入药物和任选的其他成分,该药物存储层具有必要的粘合性能,以将透皮贴剂保持在皮肤上,持续递送时期。该药物存储层或基质层的厚度可以为约 0.2 密耳(0.005mm)到小于 4 密耳(0.1mm),例如约 0.5–1.5 密耳(0.0125–0.0375mm),或者约 0.5–1.25 密耳(0.0125–0.03mm),或者约 0.8–1.2 密耳(0.02–0.03mm),或者约 0.9–1.1 密耳(0.023–0.028mm)。一般地,该厚度小于市售的镇痛药贴剂,后者为大约 2 密耳。

[0070] 选择存储层的厚度,以便通过用一天(大约每 24 小时)更换一次的方案的贴剂获得所需的通量(以 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ 递送的药物)。该通量取决于扩散,扩散是皮肤与存储层之间的浓度差的函数。每一个贴剂递送药物的速率($\mu\text{g}/\text{h}$)也取决于存储层和皮肤之间的接触面积。因此,选择存储层的尺寸(包括面积和厚度)以产生所需的通量和药物递送速率。

[0071] 在选择存储层的尺寸时可以考虑的另一个因素是减少或阻止滥用。如果潜在的滥用者发现,可从单一贴剂获得仅仅相对少量的药物,则该潜在的滥用者较不可能滥用该贴剂。因此,具有相对较小的存储层容积和载药量的贴剂可用于减少或阻止滥用。在一个实施方案中,提供了包括使用 PIB 材料形成的存储层的贴剂。使用 PIB 材料形成的存储层可能是理想的,因为芬太尼在 PIB 中的溶解度较低,从而该存储层可在降低的芬太尼含量下提供相当的皮肤通量。

[0072] 就美观原因而言,可能理想的是,减少贴剂的表面积,因此减少存储层的表面积。在一些实施方案中,贴剂的表面积(以及存储层的表面积)明显小于设计用于贴多天用途的贴剂的表面积。例如,在一个此类实施方案中,本文所述的贴剂的表面积显著小于设计用于递送相同阿片类药物的贴三天的贴剂的表面积。下面将描述贴剂的表面积,即,存储层的表面积。

[0073] 在减少或阻止滥用方面,也可以考虑载药量(例如加载到贴剂中的药物的浓度和/或总量)。在具体实施方案中,用于施用阿片类药物(例如芬太尼,如芬太尼碱,或芬太尼的类似物,例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等中的一种或多种)的透皮贴剂包含药物存储层,其中对于 $100\mu\text{g}/\text{h}$ 剂量强度,加载于药物存储层中的药物总量可以是大约少于 12mg;例如对于 $100\mu\text{g}/\text{h}$ 剂量强度,大约少于 8mg;或者对于 $100\mu\text{g}/\text{h}$ 剂量强度,大约 7.5mg 或更低。对于相同材料但尺寸不同的其他剂量强度(不同于 $100\mu\text{g}/\text{h}$)的装置,贴剂中的药物含量可按与尺寸(面积)成正比进行调节,即,若唯一的差别是面积(通常称为尺寸),则缩放比例与面积(即尺寸)成正比。例如, $50\mu\text{g}/\text{h}$ 剂量强度由于具有 $100\mu\text{g}/\text{h}$ 剂量强度的一半面积,因此 $50\mu\text{g}/\text{h}$ 剂量强度的上述药物含量为

100 μ g/h 剂量强度的药物含量的一半。

[0074] 在减少或阻止滥用方面可以考虑的另一个因素是在用过的贴剂中含有的残留药物（保留在使用后的贴剂中的药物）的量。例如，如果增加贴剂中的药物的 wt% 利用率（当该贴剂在使用期之后除去时），则减少在使用贴剂之后可供潜在滥用的药物量，并且可以减少滥用这种装置的潜在性。在具体实施方案中，如本文所述的贴剂可以包含药物存储层，选择其尺寸以获得对于 100 μ g/h 剂量强度来说大约少于 6mg 或更少的残留阿片类（例如芬太尼，如芬太尼碱，或芬太尼类似物，例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等中一种或多种）的量。在一个此类实施方案中，残留阿片类的量是大约 5mg 或更少。

[0075] 应理解，以上参数是相互关联的，着手减少阿片类药物的载药量，降低阿片类药物的浓度以及减小存储层的尺寸，同时提高例如贴剂中药物的 wt% 利用率，以及提供能够以在患者中获得治疗效果的方式在所需时间内递送阿片类药物的贴剂，这不是件简单的事。如本文所详述的，本公开提供了贴剂的实施方案，相对于贴多天的体系，其包含较少的阿片类药物，并且可使其中含有的阿片类药物在使用之前和 / 或使用之后较不容易滥用。

[0076] 如本文所述的贴剂中所包含的粘合剂存储层 3 或粘合剂涂层 6 可从本领域已知的标准压敏粘合剂形成。适用于本文所述的贴剂的实施方案的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、苯乙烯嵌段聚合物等。适用于本文所述的贴剂的实施方案的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) 以及它们的二嵌段类似物。

[0077] 示例性粘合剂包括聚丙烯酸酯类和 PIB 类，尤其聚丙烯酸酯类。聚丙烯酸酯类（丙烯酸聚合物）可以包括含有至少两种或更多种示例性组分的共聚物或三元共聚物，所述组分选自丙烯酸、丙烯酸烷基酯、甲基丙烯酸酯、可共聚的次级单体 (secondary monomers) 或具有官能团的单体。单体的实例包括但不限于乙酸乙烯酯、丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸甲酯、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、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯 (glycidalmethacrylate) 等。适当的丙烯酸粘合剂的其他实例描述在 Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of pressure-Sensitive Adhesive Technology, 第 2 版, 第 396-456 页 (D. Satas 编辑), Van Nostrand Reinhold, New York (1989) 中。丙烯酸粘合剂可以市购 (National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, NJ; Solutia, MA)。基于聚丙烯酸酯的粘合剂的其他实例如下所示, 以产品编号表示, 由 National Starch 制造 (产品公告, 2000, DURO-TAK® 是 National Starch 粘合剂的商标): 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。DURO-TAK® 87-2287 和 87-4287 二者均

为从类似单体组成获得的聚合物粘合剂:5.2wt%丙烯酸2-羟乙酯、大约20-40wt%乙酸乙酯和大约55-75wt%丙烯酸2-乙基己酯;这两种聚合物粘合剂以大约40-50wt%的固体含量溶于乙酸乙酯。DURO-TAK®87-2287粘合剂由28%乙酸乙酯、67%丙烯酸2-乙基己酯、4.9%丙烯酸羟乙酯和0.1%甲基丙烯酸缩水甘油酯的单体组合物获得,参见美国专利号5,693,335。

[0078] 适用于本文所述的贴剂的实施方案的丙烯酸聚合物可以含有交联聚合物或非交联聚合物或二者。通过已知方法交联聚合物,以提供所需的聚合物。在一些实施方案中,该粘合剂是玻璃化转变温度(T_g)低于-10°C,更优选T_g为约-20°C到约-30°C的聚丙烯酸酯粘合剂。在任何交联反应之前,聚丙烯酸酯粘合剂的分子量(表示为重均(MW))一般为25,000到10,000,000,例如50,000到约3,000,000,或者100,000到1,000,000。一旦交联,MW接近无限大,如聚合物化学领域中相关人员所已知的。

[0079] 在具体实施方案中,在PIB粘合剂组合物中提供PIB粘合剂。在此类实施方案中,PIB组合物可以包含低和高分子量PIB组分、增粘剂树脂和增塑油。另外,如本文所提及的,还可以使用硅氧烷粘合剂。

[0080] 如上所讨论的,可以使用聚合物组合物形成如本文所述的贴剂的存储层(例如图1或图2的存储层3),该聚合物组合物可以不含或含有未溶解的组分。在具体实施方案中,如本文所考虑的存储层包含足以在人中诱导并维持镇痛一天的量的阿片类药物。在一个此类实施方案中,该药物是芬太尼。在其他此类实施方案中,该药物是芬太尼的类似物,例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等中的一种或多种。在一些实施方案中,该药物存储层包含约0.05到约1.75mg/cm²的药物;例如约0.07到约1.50mg/cm²的药物;或者约0.08到约1.25mg/cm²的药物;或者约0.14到0.3mg/cm²。在某些实施方案中,该药物为芬太尼的碱形式,其中芬太尼为碱形式并且被溶解或分散。在其他实施方案中,该药物完全被溶解。

[0081] 在特定实施方案中,形成本发明贴剂的存储层的材料具有的药物溶解度为总聚合物组合物的约0.5wt%到约25wt%;例如约1wt%到约15wt%,或者总聚合物组合物4的约2wt%到约12wt%。如本文所述的贴剂中使用的存储层有或没有涂层6,可以具有约0.2-10密耳(0.005-0.25mm),例如约0.5-1.5密耳(0.0125-0.0375mm)或者约0.5-1.25密耳(0.0125-0.03mm)或者约0.8-1.2密耳(0.02-0.03mm),例如约0.9-1.1密耳(0.023-0.028mm)的厚度。在一些此类实施方案中,药物为碱形式的芬太尼,其中形成存储层3的材料具有的芬太尼溶解度为总聚合物组合物的约0.5wt%到约25wt%;例如总聚合物组合物的约1wt%到约15wt%;或者约2wt%到约12wt%;或者约4wt%到约10wt%。测定药物在粘合剂中的溶解度的一种方法是将不同药物浓度的基质药物存储层层浇注(cast)到衬垫材料上,将该浇注材料在室温下储存一段时间,并测定药物晶体的出现。如果晶体在特定浓度下在储存一个月之后出现,则可认为该浓度是药物在基质粘合剂中的溶解度极限。晶体或未溶解材料的存在可以通过显微镜术或者X射线衍射分析来确定。

[0082] 如本文所述的贴剂中所包含的存储层3可以任选含有其他组分,例如添加剂、渗透增强剂、稳定剂、染料、稀释剂、增塑剂、增粘剂、颜料、载体、惰性填料、抗氧化剂、胶凝剂、抗刺激剂、血管收缩剂和透皮领域公知的其他材料,条件是这些材料以低于饱和浓度存在于存储层中。

[0083] 如果需要,渗透增强剂可用于增加一种或多种药物的皮肤渗透性,达到以治疗有效速率递送。此类渗透增强剂可以通过预处理或者与药物同时(例如通过并入存储层中)施用于皮肤。渗透增强剂应具有增强一种或多种药物或其他生物活性剂的皮肤渗透性的能力。有用的渗透增强剂将以足够从合理大小的贴剂(例如约 2-25cm²,但它可以更大)获得治疗性血浆浓度的速率增强所需药物或生物活性剂的渗透性。一些有用的渗透增强剂包括非离子表面活性剂;一种或多种可选自:包括单油酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、单油酸脱水山梨醇酯、三油酸甘油酯和肉豆蔻酸异丙酯。该非离子表面活性剂的使用量可以为存储层的总组合物的约 0.1-30wt% 固体。渗透增强剂的实例包括但不限于醇(包括甘油)的脂肪酸(例如癸酸、辛酸、十二烷酸、油酸)酯;异山梨醇(isosorbide)、蔗糖、聚乙二醇的脂肪酸酯;己酰基乳酸;月桂基聚氧乙烯(2)醚;月桂基聚氧乙烯(2)醚乙酸酯;月桂基聚氧乙烯(2)醚苯甲酸酯;月桂基聚氧乙烯(3)醚羧酸;月桂基聚氧乙烯(4)醚;月桂基聚氧乙烯(5)醚羧酸;油基聚氧乙烯(2)醚;焦谷氨酸油酸甘油酯;油酸甘油酯;N-月桂酰肌氨酸;N-肉豆蔻酰肌氨酸;N-辛基-2-吡咯烷酮;月桂氨基丙酸;聚丙二醇-4-月桂基聚氧乙烯(2)醚;聚丙二醇-4-月桂基聚氧乙烯(5)醚二甲基-1-月桂酰胺;月桂酰胺二乙醇胺(DEA)。优选的增强剂包括但不限于月桂基焦谷氨酸酯(LP)、单月桂酸甘油酯(GML)、单辛酸甘油酯、单癸酸甘油酯、单油酸甘油酯(GMO)、油酸、N-月桂基肌氨酸、棕榈酸乙酯、月桂基聚氧乙烯(2)醚、月桂基聚氧乙烯(4)醚和脱水山梨醇单月桂酸酯。合适的渗透增强剂的其他实例描述在例如美国专利 Nos. 5,785,991、5,843,468、5,882,676 和 6,004,578 中。然而,在某些实施方案中,不使用渗透增强剂。

[0084] 在某些实施方案中,存储层包含能够降低快速粘性(quick tack)、增加粘度和/或使基质结构坚韧的稀释剂材料,例如聚甲基丙烯酸丁酯(ELVACITE,由 ICI Acrylics 制造,例如 ELVACITE 1010、ELVACITE1020、ELVACITE 20)、高分子量丙烯酸酯,即平均分子量为至少 500,000 的丙烯酸酯等。如果使用的话,此类较大分子量丙烯酸酯材料例如 ELVACITE 不聚合成粘合剂聚合物,而是共混在其中。因此,用于粘合剂聚合的单体不包括这种 ELVACITE 类型的大分子量丙烯酸酯(或大分子单体丙烯酸酯)。

[0085] 在某些实施方案中,将增塑剂或增粘剂并入粘合剂组合物中,以改进粘合剂特性。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;聚萘烯类;氢化木材树脂;增粘树脂,例如 ESCOREZ,它是由石油化学原料的阳离子聚合或石油化学原料的热聚合并随后氢化所制备的脂族烃树脂,松香酯增粘剂等;矿物油及其组合。

[0086] 如果使用的话,所使用的增粘剂应与聚合物或聚合物共混物相容。例如,苯乙烯嵌段共聚物可与橡胶相容性增粘树脂、端基封闭的相容性树脂(如聚甲基苯乙烯)或增塑剂(如矿物油)一起配制。在某些实施方案中,如本文所述的贴剂可以包含使用聚合物材料、增粘剂和矿物油增塑剂形成的存储层,其中聚合物占总粘合剂组合物的约 5-50%,增粘剂占总粘合剂组合物的约 30-85%,以及矿物油占总粘合剂组合物的约 2-40%。

[0087] 如本文所述的贴剂可以进一步包含可剥离的保护层 5。保护层 5 可以由例如聚合物材料制成,该聚合物材料可以任选镀金属。聚合物材料的实例包括聚氨酯、聚乙酸乙烯酯、聚偏氯乙烯、聚丙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二醇酯、纸等以及它们的组合。在一些实施方案中,保护层包含硅化聚酯片材。

[0088] 可以使用各种各样的材料来制造上述透皮递送贴剂的各个层。因此本公开考虑了

使用除了本文具体公开的那些材料以外的材料,包括本领域已知能行使所需功能的那些材料。

[0089] 在一个实施方案中,如本文所述的贴剂具有图 1 中所示的结构,其中该贴剂仅仅具有三层,即,衬垫层、具有全部溶解的麻醉镇痛药的单相存储层基质层和释放衬垫层(release liner)。在此类实施方案中,存储层基质可以使用 PIB 粘合剂制剂或聚丙烯酸酯粘合剂和仅仅一种阿片类药物(如芬太尼碱)来形成。在一个此类实施方案中,不存在明显量的渗透增强剂、增粘剂、填料等。在其他此类实施方案中,其中存在这些材料,它们仅以微量存在,对药物递送没有实质影响。在此类实施方案中使用的聚丙烯酸酯粘合剂可以由单一共聚物化学实体组成,例如单体乙酸乙酯、丙烯酸 2-乙基己酯和丙烯酸羟乙酯的共聚物,例如三元共聚物 DURO-TAK®87-4287 粘合剂或共聚物 DURO-TAK®87-2287 粘合剂。

[0090] 除了使用基质作为保存药物的存储层以外,在本文所述的贴剂的实施方案中可以使用存储层的一种替代形式是含有阿片类药物组合物的小袋(例如成型-充填-密封(form-filled seal),其中存储层以与美国专利 No. 4, 588, 580 中所述类似的方式来形成)。这种存储层可以通过将药物组合物包封在小袋中来制成,所述小袋由不渗透性衬垫层和控制药物递送速率的速率控制膜所形成。该装置也可以具有用于将该装置附着到皮肤上的接触粘合层(它可以是耐胶的)和在置于皮肤上之前保护粘合剂的可剥离的保护层。

[0091] 可在小袋中使用各种药物存储层组合物,包括水性系统和非水性系统两者。下表 1 示出了用于示例性水凝胶系统的一般制剂,其中胶凝剂是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或其他已知的胶凝剂。

[0092] 表 1

[0093] 凝胶存储层组合物(W/W%)

[0094]

材料	宽范围	优选范围
乙醇 95%	0-47	20-35
胶凝剂	1-10	1-5
碱形式的药物	0.1-10	0.1-2%
H ₂ O	余量	余量

[0095] 当与速率控制膜(如低密度聚乙烯(LDPE))、乙烯-乙酸乙酯(EVA)共聚物、(0-40%和优选 5-18% VA)可热封性聚酯和弹性体聚酯嵌段共聚物(例如购自 DuPont 并且在美国专利 No. 4, 127, 127 中有描述的 HYTREL™ 聚合物)组合使用时,上述水-乙醇系统具有某些独特的特性。速率控制膜对芬太尼释放速率进行实质性控制,而不明显影响乙醇释放速率。这样产生了动态状况,其中在使用该系统时,乙醇在存储层中的相对浓度根据水和药物的相对浓度而变化。在芬太尼及其衍生物的情况下,因为它们在乙醇中比在水中溶解度更大,因此,如通常所预计的,当药物从系统中递送时,存储层中的药物的热力学活性不会降低。引起药物通过速率控制膜迁移的驱动力是该药物在溶剂中的热力学活性,而非绝对浓度。因此,更快速的乙醇消耗引起药物在水性存储层中的饱和浓度降低。通过适当调

节乙醇和药物从系统递送的速率,药物的活性可以保持恒定,或者甚至在该系统的使用寿命期间中引起增加。

[0096] 速率控制膜(如果包含的话)可形成例如约 0.5–5 密耳(0.0127–0.1270mm)厚,例如约 1–3 密耳(0.025–0.076mm)厚。另外,在贴剂包含小袋存储层时,存储层的凝胶载量可以是大约 10–50mg/cm²,获得大约 0.01–5mg/cm² 的干载量。类似于基质存储层,小袋中形成的存储层也可以包含如上所述的渗透增强剂、赋形剂(如增粘剂)、填料以及其他药物。

[0097] 药物的施用

[0098] 一旦施用于皮肤,透皮贴剂 1 的药物存储层 3 中的药物扩散到皮肤中,在该处药物被吸收到血流中,产生全身镇痛效果。镇痛的开始取决于各种因素,例如药物的效力、药物在皮肤中的溶解度和扩散性、皮肤的厚度、在皮肤施用部位内的药物浓度、药物存储层中的药物浓度等。

[0099] 在一个实施方案中,为了维持持续镇痛,在放置一天之后,除去在皮肤上已经保留了一天的旧(即用过的)贴剂,将新鲜的贴剂施用于皮肤上,优选施用于新位置上。例如,在血液药物水平已经达到治疗水平之后,随后在给药期结束时除去该贴剂,并用新的贴剂更换,以提供慢性疼痛的缓解。优选地,为了施用方便和提供更可预测的镇痛结果,旧(即用过的)贴剂和新贴剂不同时附着于皮肤上,或者重叠时段非常(insignificantly)短(例如几分钟内)。在稳态下,来自新鲜贴剂的药物进入新施用区域和体循环中的吸收以及前一贴剂施用部位内的残留药物吸收,以将阿片类药物的血液水平维持在可接受的范围内的速率发生。

[0100] 为了更快速获得治疗性血液水平,健康护理人员或患者可以选择最初施用一个贴剂或多个贴剂,在一天(即大约 24 小时)之后,在皮肤上保留较少数目的贴剂,例如在皮肤上仅仅留下一个贴剂,每日(即,大约每 24 小时)更换。

[0101] 在芬太尼为待递送的药物时,已经发现,约 0.02 到约 10ng/ml 的芬太尼血浆浓度通常是治疗上有有效的。在该范围内,可以设定约 0.3 到约 3ng/ml 的血浆浓度。在这种范围内,如大多数药物的通常情况那样,随时间的较少波动比较多波动理想,因为随时间而更加一致的镇痛效果与血液药物浓度的较少波动相关。

[0102] 相对于贴多天的贴剂(如贴三天的贴剂)和给药方案,使用根据本发明的一天一次芬太尼贴剂,采用每日更换方案可使血浆中药物浓度的波动小得多。因此,在一个实施方案中,如本文所述的贴剂和给药方法提供了较低的单剂量 $C_{\max}$ 、较高的稳态 $C_{\min}$ 以及稳态下 $C_{\max}$ 和 $C_{\min}$ 之间的较小差值(与由递送相同药物的贴多天的贴剂和给药方案所获得的差值相比)。在一个具体实施方案中,本公开提供了每日更换的贴剂和方法,与贴三天的贴剂和每周三天或两次的施用方案相比,其获得较低的单剂量 $C_{\max}$ 、较高的稳态 $C_{\min}$ 以及稳态下 $C_{\max}$ 和 $C_{\min}$ 之间的较小差值。

[0103] 在特定实施方案中,如本文所述的贴剂是贴一天的贴剂,其提供了阿片类药物的单剂量分布(profile)(即,施用单个贴剂,然后在 24 小时结束时除去,不更换),其中在以 100 μ g/h 的额定递送速率施用一天之后, $C_{\max}$ 是约 0.45 到约 5.5ng/ml,例如约 0.9 到约 2.7ng/ml,或者约 1.2 到约 2.5ng/ml。对于不同于 100 μ g/h 额定递送速率的剂量强度, $C_{\max}$ 范围通过面积差异而相应按比例缩放(scaled)。在一个此类实施方案中,药物是芬太尼。在其他此类实施方案中,药物是芬太尼的类似物,例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬

太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等中的一种或多种。在某些此类实施方案中,药物是芬太尼的碱形式,其中芬太尼为碱形式并且被溶解或分散。在其他实施方案中,药物被完全溶解。

[0104] 在一个具体实施方案中,如本文所述的贴剂是 $100\ \mu\text{g/h}$ 剂量强度的透皮贴剂,其显示的稳态 C_{max} 为约 0.7 到约 12ng/ml,例如约 1.5 到约 6ng/ml,或者约 2 到约 5.5ng/ml,此外约 3 到约 5ng/ml。此类芬太尼贴剂可另外显示约 0.5 到约 10ng/ml,或者约 1 到约 5.5ng/ml 或者约 1 到约 4ng/ml 或者约 1 到约 3ng/ml 的稳态 C_{min} 。对于较低或较高剂量强度的贴剂,稳态 C_{max} 范围相应地按比例缩放 (scaled),例如基于面积差异。存在于此类实施方案中的芬太尼可以是芬太尼的碱形式,其中芬太尼为碱形式且被溶解或分散。在其他此类实施方案中,药物被完全溶解。

[0105] 如本文所公开的贴剂还可以针对给定剂量强度而提供 C_{max} 和 C_{min} 之间的目标差值。例如,在提供 $100\ \mu\text{g/h}$ 剂量强度的如本文所述的贴剂的一个实施方案中, C_{max} 和 C_{min} 之间的每日波动是约 0.025 到约 13.0ng/ml,例如约 0.25 到约 2ng/ml,或者约 0.3 到约 1.6ng/ml,或者约 0.4 到约 0.8ng/ml。在一个此类实施方案中,药物是芬太尼。在其他此类实施方案中,药物是芬太尼的类似物,例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等中的一种或多种。在某些此类实施方案中,药物是芬太尼的碱形式,其中芬太尼为碱形式且被溶解或分散。在其他实施方案中,药物被完全溶解。

[0106] 另外,设计成针对 $100\ \mu\text{g/h}$ 剂量强度提供稳态的如本文所公开的贴剂也可以提供可小于 100%,例如小于 90%,或者小于 80%,或者此外小于 70%,或者约 30%到 65%的药物波动(定义为 $(C_{\text{max}} - C_{\text{min}})/C_{\text{avg}}$)。在一个此类实施方案中,药物是芬太尼。在其他此类实施方案中,药物是芬太尼的类似物,例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等中的一种或多种。在某些此类实施方案中,药物是芬太尼的碱形式,其中芬太尼为碱形式且被溶解或分散。在其他实施方案中,药物被完全溶解。

[0107] 对于剂量强度不同于 $100\ \mu\text{g/h}$ 的装置, C_{max} 和 C_{min} 范围之间的每日波动可以相应地按比例缩放。归一化的 C_{max} 和 C_{min} 之间的每日波动是约 2 到约 100ng/ml (mg/h),例如约 4 到约 50ng/ml (mg/h),或者约 5 到约 20ng/ml (mg/h),或者约 5 到约 15ng/ml (mg/h)。对于剂量强度不同于 $100\ \mu\text{g/h}$ (例如对于 $25\ \mu\text{g/h}$ 、 $50\ \mu\text{g/h}$ 、 $75\ \mu\text{g/h}$ 和 $12.5\ \mu\text{g/h}$ 剂量强度)的装置,归一化的 C_{max} 和归一化的 C_{min} 范围之间的每日波动可以相应地按比例缩放。为了与 DURAGESIC®DTRANS®芬太尼透皮系统生物等效,新透皮系统与 DURAGESIC®DTRANS®系统的稳态 C_{max} 比率的 90%置信区间应在 80%到 125%之内。同样,新透皮系统与相同剂量强度的 DURAGESIC®DTRANS®系统的 AUC_{ss} 比率的 90%置信区间应在 80%到 125%之内。因此,为了测试生物等效性,用于递送芬太尼的新透皮系统应该参照 DURAGESIC®DTRANS®系统来测试,以显示该新系统与 DURAGESIC®DTRANS®系统的上述药代动力学参数比率的 90%置信区间在 80%到 125%之内。

[0108] 以 $100\ \mu\text{g/h}$ 额定递送速率,单剂量施用如本文所述的一天一次芬太尼贴剂的 AUC_{inf} (即,单剂量之后到无限大时间的 AUC) 可以是约 15 到约 200ng-h/ml,例如在每日施用额定递送速率为 $100\ \mu\text{g/h}$ 的透皮芬太尼贴剂之后为约 30 到约 140ng-h/ml。对于透皮芬太尼产品,已经证明 AUC_{ss} 和 AUC_{inf} 是生物等效的(参见 Sathyan 等人,“两种透皮芬太尼系统单次和重复施用之后的生物等效性的评价 (Evaluation of the bioequivalence of twotransdermal fentanyl systems following single and repeat applications)”,

Current Medical Research and Opinion 21 (12) 1961-1968, 2005)。对于较低或较高剂量强度的贴剂,稳态 AUC_{inf} 范围与贴剂面积(或尺寸)成正比。在一些此类实施方案中,药物可以是芬太尼。在某些此类实施方案中,药物是芬太尼的碱形式,其中芬太尼为碱形式,且被溶解或分散。在其他实施方案中,药物被完全溶解。

[0109] 在一些实施方案中,本文所公开的贴剂是透皮芬太尼贴剂,对于递送的药物,其显示了约 7 到约 120ng/ml (mg/h)、例如约 15 到约 60ng/ml (mg/h) 或者约 20 到约 55ng/ml (mg/h) 或者约 30 到约 50ng/ml (mg/h) 的归一化稳态 C_{max} 。一旦在皮肤上施用,如本文所述的贴剂可以提供约 0.1 到约 20 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$;例如约 0.75 到约 10 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$;或者约 1 到约 8 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$;或者约 1.5 到约 5 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$;或者约 2 到约 3 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$ 的稳态药物通量。根据本公开可获得的稳态给药速率是约 0.1 到约 500 $\mu\text{g}/\text{h}$;例如约 1 到约 300 $\mu\text{g}/\text{h}$;或者约 2 到约 250 $\mu\text{g}/\text{h}$;或者约 5 到约 200 $\mu\text{g}/\text{h}$ 。额定稳态给药可以是例如 12.5 $\mu\text{g}/\text{h}$ 、25 $\mu\text{g}/\text{h}$ 、50 $\mu\text{g}/\text{h}$ 、75 $\mu\text{g}/\text{h}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{h}$ 和 125 $\mu\text{g}/\text{h}$ 剂量强度。在一些此类实施方案中,药物可以是芬太尼。在某些此类实施方案中,药物为芬太尼的碱形式,其中芬太尼为碱形式且被溶解或分散。在其他实施方案中,药物完全被溶解。

[0110] 在其他实施方案中,本文所公开的贴剂是透皮芬太尼贴剂,其显示了约 5 到约 100ng/ml (mg/h)、例如约 10 到约 55ng/ml (mg/h) 或者约 10 到约 40ng/ml (mg/h) 或者约 10 到约 30ng/ml (mg/h) 的归一化稳态 C_{min} 。该透皮贴剂是约 1 到约 100 cm^2 ,例如约 1 到约 40 cm^2 ;或者约 5 到约 38 cm^2 ;或者约 10 到约 35 cm^2 ,或者约 10 到约 35 cm^2 。一旦施用于皮肤上,就存在于贴剂中的芬太尼的量和通量而言,该透皮芬太尼贴剂一般可以显示约 0.1 到 20 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$;例如约 1 到约 10 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$;约 1.5 到约 8 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$;约 2.8 到约 5 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$;或者约 3 到约 3.6 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$ 的稳态药物通量。在一些此类实施方案中,药物可以是芬太尼。在某些此类实施方案中,药物为芬太尼的碱形式,其中芬太尼为碱形式且被溶解或分散。在其他实施方案中,药物完全被溶解。

[0111] 在另外的实施方案中,如本文所公开的贴剂是贴一天的芬太尼贴剂,其以近似贴三天的 DURAGESIC®DTRANS®系统的方式(例如以生物等效于贴三天的 DURAGESIC®DTRANS®系统的方式)递送芬太尼。在一个此类实施方案中,相对于贴三天的贴剂,贴一天的贴剂的表面积和厚度均减小。例如,在此类实施方案中,贴一天的贴剂的皮肤接触面积可以为贴三天的贴剂的约 0.5 到 0.85 倍,例如约 0.6 到 0.8 倍,或者 0.7 到 0.77 倍,或者约 0.71 到 0.76 倍。另外,在此类实施方案中,贴一天的芬太尼存储层厚度可以是贴三天的贴剂中所包含的存储层厚度的约 0.25 到 0.75 倍,例如约 0.4 到 0.6 倍,或者约 0.5 倍。在每一个此类实施方案中,所述贴剂可以包含聚丙烯酸酯芬太尼基质。

[0112] 虽然贴一天的贴剂应递送由贴三天的贴剂所递送的芬太尼的量的约 1/3,但我们已经发现,贴一天的贴剂所具有的皮肤接触面积可以大于相同剂量强度的贴三天的贴剂的皮肤接触面积的 1/3,因此在贴三天的贴剂的皮肤接触面积的 1/3 到 0.9 倍之间。为了比较两种贴剂的表面积,考虑通过将贴剂药物存储层面积除以剂量强度,并除以天数定义贴剂归一化面积,该贴剂被用于递送药物(即,对于贴三天的贴剂,归一化面积通过将 42 cm^2 除以 100 $\mu\text{g}/\text{h}$ 再除以 3 = 0.14 cm^2 每 $\mu\text{g}/\text{h}$ 每天 = 5.8 cm^2/mg 额定递送量来获得)。相比而言,贴一天的贴剂的归一化面积大于 0.14 cm^2 每 $\mu\text{g}/\text{h}$ 每天(即,大于 5.8 cm^2/mg 额定递送量),而 0.14 cm^2 每 $\mu\text{g}/\text{h}$ 每天是贴三天的贴剂的归一化面积。即使当贴一天的贴剂的药物

存储层（例如含药物的基质）的厚度小于贴三天的基质贴剂的厚度时，情况也是如此。

[0113] 根据基于额定剂量强度的归一化面积，即除以额定剂量强度的身体接触表面积（例如具有 42cm^2 表面积的 $100\text{ }\mu\text{g/h}$ 递送速率剂量强度贴剂的归一化面积为 $0.42\text{cm}^2/\text{ }\mu\text{g/h}$ ），对于递送根据额定剂量强度计算的一天效用的芬太尼，如本文所公开的贴一天的贴剂的实施方案可以具有约 0.2 到 0.4cm^2 每 $\text{ }\mu\text{g/h}$ 每天（即 8.5 到 $16.5\text{cm}^2/\text{mg}$ ），例如约 0.25 到 0.36cm^2 每 $\text{ }\mu\text{g/h}$ 每天（即 10.5 到 $15\text{cm}^2/\text{mg}$ ）或者大约 0.28 到 0.32cm^2 每 $\text{ }\mu\text{g/h}$ 每天（即 11.5 到 $13.5\text{cm}^2/\text{mg}$ ）的归一化面积。

[0114] 在一个实施方案中，根据本说明的贴一天的芬太尼贴剂中每表面积的芬太尼载药量少于贴三天的芬太尼基质贴剂中每表面积的芬太尼载药量，即少于约 $0.4\text{mg}/\text{cm}^2$ ，因为 DURAGESIC®DTRANS®芬太尼透皮系统具有约 $0.4\text{mg}/\text{cm}^2$ 。然而，我们已经发现，为了与 DURAGESIC®DTRANS®芬太尼贴剂系统生物等效，贴一天的贴剂中的载药量超过贴三天的贴剂的刚好 $1/3$ ，即超过 $0.13\text{mg}/\text{cm}^2$ 。因此，在贴一天的芬太尼贴剂的一个此类实施方案中，每表面积的芬太尼载药量是大约 0.14 到 $0.3\text{mg}/\text{cm}^2$ ，例如大约 0.16 到 $0.25\text{mg}/\text{cm}^2$ ，或者大约 0.18 到 $0.22\text{mg}/\text{cm}^2$ 。

[0115] 在贴剂中加载较少量的药物以及减少用过的贴剂中的残留药物可以提供减少或阻止药物滥用的优点。在根据本说明的贴一天的芬太尼贴剂的实施方案中，对于 $100\text{ }\mu\text{g/h}$ 额定剂量强度的贴剂，每一贴剂的芬太尼含量可以是大约 $4\text{--}8\text{mg}$ ，例如 $5\text{--}7\text{mg}$ ，或者 $5.5\text{--}6.5\text{mg}$ 。根据为了按比例缩放 (scaling) 为不同剂量强度如 $25\text{ }\mu\text{g/h}$ 、 $50\text{ }\mu\text{g/h}$ 、 $125\text{ }\mu\text{g/h}$ 等而计算的归一化值，归一化芬太尼含量（除以剂量强度的芬太尼含量）是大约 0.04 到 $0.08\text{mg.h}/\text{ }\mu\text{g}$ ，例如 0.05 到 $0.07\text{mg.h}/\text{ }\mu\text{g}$ ，或者 0.055 到 $0.065\text{mg.h}/\text{ }\mu\text{g}$ 。已发现，具有这种载药量的贴一天的贴剂提供了与贴三天的 DUROGESIC DTRANS®类似的治疗性镇痛作用。用于比较，贴三天的 DUROGESIC DTRANS® $100\text{ }\mu\text{g/h}$ 贴剂包含大约 17mg 芬太尼，这是约 $0.17\text{mg.h}/\text{ }\mu\text{g}$ 。

[0116] 如本文所述的贴剂可以被设计成提供所需的药物利用率（%利用率）。例如，在一个特定实施方案中，本文所述的贴剂可以是贴一天的贴剂，其提供大于约 30% ，例如至少 35% ，或者至少 40% 、或 $40\text{--}50\%$ 的药物利用率。在一个此类实施方案中，该贴剂是芬太尼贴剂，其提供大于约 30% ，例如至少 35% ，或者至少 40% ，或者 $40\text{--}50\%$ 的芬太尼利用率。在某些此类实施方案中，该药物是芬太尼的碱形式，其中芬太尼为碱形式且被溶解或分散。在其他实施方案中，该药物完全被溶解。或者，根据此类实施方案设计的贴剂被设计成递送芬太尼的类似物，例如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等。

[0117] 贴剂的施用一般保持不超过三天，例如两天，或者一天。应理解，基于本公开，贴剂施用于患者，持续任何小时数（ 8 、 24 、 36 、 48 、 72 小时），然后更换。然而，在一个实施方案中，本文所公开的给药方法要求每日更换（一天使用）。同样，不受特定理论约束或限制，据认为，根据贮库效应，如果在第一天施用仅仅一个贴剂且每日更换，则血浆药物水平将逐渐增加，并可能花费两天或更多天来达到用于治疗效果的稳态。在另一个方面，本公开提供通过以下方式施用包括芬太尼或芬太尼的类似物（如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼等）的阿片类的方法：最初在第一天施用两个或更多个贴剂，随后从第二天开始，每天使用一个新贴剂以更换前一天的贴剂，以致血浆药物水平在一个较短的时期（例如大约一天）内在治疗范围内。两个或更多个贴剂中的一些可以在第一天之后

的日子除去,使得在稳态下,在皮肤上留有仅仅一个贴剂用于镇痛。

[0118] 因此,在一个实施方案中,在将芬太尼递送给患者用于镇痛,并且该患者可能需要相对高的芬太尼血浆浓度(例如对于阿片类耐受患者)以便获得治疗效果时,在第一天可以将大剂量的芬太尼(例如两个、三个或更多个贴剂)施用于患者,以便确保在第一天获得芬太尼的治疗有效血浆水平。在第二天,可以更换一个或多个贴剂,并且在第三天,可以除去所有贴剂,再施用仅仅一个新的贴剂。可以使用上述操作程序的变型,例如在第一天之后更换仅仅一个贴剂和/或除去不同数目的用过的贴剂。最初使用多个贴剂,这特别适合于不是初次接受该药物而已经具有一定程度耐受性的患者。最初使用两个或更多个贴剂且逐步减少皮肤上的贴剂数目可以快速使血液药物水平达到稳态水平。为了确定患者是否是初次接受该药物,在该过程中可以参考病历。

[0119] 在另一个方面,可以(例如基于病历)确定患者初次接受阿片类药物(例如芬太尼),则该患者将从比稳态血液水平低的第一天期间的血液药物水平中受益。基于该确定,施用仅仅一个透皮阿片类贴剂,每日(每24小时)进行更换,以致一次仅仅使用一个贴剂来递送药物。在某些情况下,可以确定,理想的是在2-3天内获得稳态目标血浆药物浓度,例如对于初次接受芬太尼的患者。最初通过在第一天施用仅仅一个贴剂来开始的方案将允许进行这种逐步增加,由于患者初次接受药物,仍可以获得可接受的镇痛。

[0120] 所公开的透皮装置可以包含在试剂盒中,所述试剂盒含有该装置且包括说明书印刷物,例如插页或者容器上的印刷物等,说明书印刷物提供每一个贴剂施用于患者多长时间且多频繁除去该贴剂并用新贴剂更换的说明。使用说明刻包括如上所述的贴剂施用方案,包括诸如以下的说明:最初施用一个贴剂并每日更换,或者最初施用两个贴剂且一天后除去两个贴剂但更换仅仅一个,或者其他可供选择的方案。使用说明还可以包括药物、衬垫、存储层、粘合剂、药代动力学信息、处理控制物质(例如芬太尼)的信息和警告的简要说明。

[0121] 制造方法

[0122] 根据已知方法例如美国专利公开 No. 2003002682 中所述的那些方法来制造透皮装置。简而言之,可以通过以下方式来制备透皮药物递送装置:在衬垫材料上形成含药物基质的粘合剂存储层,将保护膜配置在基质存储层上并切割,以形成所需尺寸的装置。可以通过以下方式在衬垫上形成含药物的基质:在衬垫层上浇注药物/粘合剂溶液并使溶剂蒸发和从药物/粘合剂中逸出,从而形成具有所需厚度和药物浓度的含药物的基质。

[0123] 模拟试验

[0124] 以下是一天一次芬太尼贴剂的具体实施方案的实例:

[0125] 模拟试验 1:稳态,贴一天的贴剂对贴三天的贴剂

[0126] 图3示出了稳态下的血清芬太尼水平的模拟图,其对使用贴一天的透皮芬太尼碱贴剂与使用贴三天的透皮碱贴剂(DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂,从英国的 Janssen-Cilag 获得)进行比较。使用在皮肤上施用三天,然后除去而不更换的贴三天的贴剂的实际数据作为稳态给药的连续效果的基准。贴三天的贴剂的实际数据与图4和图5中所示的那些数据相同。

[0127] 施用单个透皮 DTRANS®芬太尼 100 µg/h 基质系统三天之后的实际个体血清芬太尼浓度数据用于模拟试验的目的。关于单次施用透皮芬太尼系统,在系统的贴附(wearing)

期间在时间 t 处的血清芬太尼浓度 $C(t)$ 以所采集的数据为基础。透皮芬太尼系统除去后的血清芬太尼浓度通过使用用于每一个个体的消除速率常数 k 的一阶衰减函数 (first-order decay function) 来近似计算, 当该系统在使用 24 小时之后被除去时, 假定该常数是相同的。在施用第二系统并同时除去第一系统之后, 根据基于叠加原理的下述方程式来模拟 t 小时处的血清芬太尼浓度 $C(t)^{2nd}$:

$$[0128] \quad C(t)^{2nd} = C(t) + C(\tau)e^{-kt}$$

[0129] 其中 τ 是给药间隔, 例如如果在 24 小时结束时除去第一系统并施用第二系统, 则为 24 小时; $C(t)$ 是在施用单一系统之后, 在 t 小时观察到的血清浓度; $C(\tau)$ 是在施用单一系统之后, 在 τ 小时的血清浓度; 以及 k 是表观 (apparent) 一阶衰减速率常数, 其描述在 τ 小时除去系统后的血清芬太尼浓度。在施用第 N 个系统之后的血清芬太尼浓度根据以下方程式来模拟。 $C(\tau)e^{-kt}$ 是归因于在 τ 施用的旧贴剂的衰减浓度; τ 是给药间隔, 24 或 72 小时等, 而 t 涉及从施用最后一个贴剂所流逝的时间 (elapsed time)。

$$[0130] \quad C(t)^{N-th} = C(t) + C(\tau)e^{-kt} \frac{1 - e^{-k(N-1)\tau}}{1 - e^{-k\tau}}$$

[0131] 在稳态下 (当 N 接近无限时), 血浆芬太尼浓度根据以下方程式来模拟 :

$$[0132] \quad C(t)^{ss} = C(t) + C(\tau)e^{-kt} \frac{1}{1 - e^{-k\tau}}$$

[0133] 对 37 位健康对象单次施用贴三天的丙烯酸酯基质芬太尼贴剂之后的血清芬太尼浓度数据用作模拟贴三天的系统和贴一天的系统的基准。尺寸为 DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂 $100 \mu\text{g/h}$ 的大约一半 (52%), 且具有相同组成的贴剂用作模拟用贴一天的贴剂。因此, 用于通过基于贴三天的贴剂的数据的模拟获得相同材料结构 (表面积除外) 的贴一天的系统的参数的比例因子 (scaling factor) 为 0.52。通过将施用仅仅一天的贴三天的丙烯酸酯基质芬太尼贴剂 (DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂) 的 C_{avg} (平均浓度) 除以施用三天的贴三天的丙烯酸酯基质芬太尼贴剂的 C_{avg} 来获得 52% 的值。因为贴三天的贴剂起作用三天, 将其第一天的递送假定为如果重复三次则等效于贴三天的贴剂递送三天的量。使用 DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂 (剂量强度 $100 \mu\text{g/h}$) 作为贴三天的贴剂。因此, 贴一天的贴剂具有与 DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂相同的基质厚度和药物浓度, 但各自为 21cm^2 , 而非 42cm^2 。在本模拟试验中, 施用贴三天的贴剂, 每三天 (72 小时) 更换一次, 在任何给定时间有一个贴剂在皮肤上。将贴一天的贴剂模拟为按每天 (24 小时) 更换一次的方式施用, 在任何给定时间有一个贴剂在皮肤上。

[0134] 该图显示了数学模拟稳态 (当时间接近无限大时) 72 小时部分的摘录。为了方便起见, 在图 3 中, 显示小时数跨越了稳态下在 0 小时开始的 72 小时的时间 (即, 曲线是连续的, 在 0 小时之前和 72 小时之后重复)。在图 3 中, 具有开放圆形数据点 (open circle data points) 的虚线 (---) 曲线表示贴三天的贴剂的模拟血清芬太尼浓度值, 具有菱形数据点的实线曲线表示贴一天的贴剂的模拟值。在本模拟试验中, 虽然没有包括在图 3 所示的摘录中, 但贴一天的贴剂花费大约 3 天来达到基本上稳态条件。在头两天中 (在达到稳态之前), 当浓度升高时, 24 小时之后的浓度仅仅是稳态 C_{max} 浓度的约一半, 而 48 小时之后的浓度仅仅为稳态 C_{max} 浓度的约 70%, 类似于图 5 中所示的施用贴一天的贴剂的情况。贴三天

的 $100 \mu\text{g/h}$ 贴剂每三天更换一次。应注意,对于 $100 \mu\text{g/h}$ 贴剂,平均 $C_{\max}$ 是大约 4.7ng/ml , 且平均 $C_{\min}$ 是大约 2.1ng/ml 。对于贴一天的贴剂,平均 $C_{\max}$ 是大约 3.5ng/ml , 且平均 $C_{\min}$ 是大约 2.9ng/ml 。因此,贴一天的贴剂的 $C_{\max}$ 低于贴三天的贴剂的 $C_{\max}$ 。然而,贴一天的贴剂的 $C_{\min}$ 高于贴三天的贴剂的 $C_{\min}$, 从而在贴一天的贴剂的 $C_{\max}$ 和 $C_{\min}$ 之间具有更小的波动。

[0135] 模拟试验 2:将贴一天的贴剂施用三天,双倍(double)初次剂量

[0136] 图 4 示出了在使用透皮芬太尼产品开始时的血液芬太尼水平的模拟图,其将使用贴一天的透皮芬太尼碱贴剂与使用贴三天的透皮碱贴剂(DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂)一次而不更换的实际数据进行比较。使用与模拟试验 1 相同的皮肤和贴剂参数。

[0137] 使用尺寸为 DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂的一半,且具有相同组成的贴剂作为用于本模拟试验的贴一天的贴剂。DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂各自为 42cm^2 的 $100 \mu\text{g/h}$ 贴剂。因此,贴一天的贴剂具有与 DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂相同的基质厚度和药物浓度,但各自为大约 21cm^2 。对于贴三天的贴剂,在实际实验中,在 0 小时最初施用仅仅一个 DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂,保持在原处,直到在 72 小时之后除去。每 24 小时将贴一天的贴剂更换。在模拟试验中,在 0 小时施用两个贴一天的贴剂。在 24 小时,除去两个最初的贴剂,仅仅用一个新的贴一天的贴剂进行更换。随后,每天用一个新贴剂将贴一天的贴剂更换。对于该两种情况,在 72 小时除去最终用过的贴剂。该模拟试验产生的数据点在贴三天的贴剂的实际的第 24 小时数据点开始,因为在两种情况下,在头 24 小时期间使用相同的贴剂材料和量。在图 4 中,具有开放圆形数据点的虚线(---)曲线表示贴三天的贴剂的数据,具有三角形数据点的实线曲线表示贴一天的贴剂的曲线。

[0138] 实际实验数据显示了贴三天的贴剂的每日波动,血液中芬太尼浓度总体上逐渐降低。该模拟数据表明,当使用尺寸为 DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂尺寸的一半的贴剂时,血液芬太尼浓度可以维持在从第 24 小时开始的合理的稳定治疗水平。事实上,每日波动比贴三天的贴剂小得多。

[0139] 模拟试验 3:将贴一天的贴剂施用三天,单个(single)初始剂量

[0140] 图 5 示出了透皮芬太尼产品开始时的血清芬太尼水平的模拟图,其将使用贴一天的透皮芬太尼碱贴剂与使用贴三天的透皮碱贴剂(DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂)的实际数据进行比较。使用与图 4 相同的贴三天的贴剂的实际数据。使用与模拟试验 1 相同的药代动力学参数。

[0141] 使用尺寸为 DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂的一半,且具有相同组成的贴剂作为用于本模拟的贴一天的贴剂。DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂各自为 42cm^2 的 $100 \mu\text{g/h}$ 贴剂。因此,贴一天的贴剂具有与 DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂相同的基质厚度和药物浓度,但各自为大约 21cm^2 。模拟试验 2 所获得的相同实际物理实验数据用于贴三天的贴剂。在本模拟试验中,在 0 小时仅仅施用一个贴一天的贴剂。在 24 小时(即 24 小时后)除去该初始的贴剂,用一个新的贴一天的贴剂进行更换。随后,每天用新鲜贴剂将贴一天的贴剂更换。对于该两种情况,在 72 小时除去最终用过的贴剂。本模拟产生的数据点在 0 小时开始。在图 5 中,具有开放圆形数据点的虚线(---)曲线表示贴三天的贴剂的数据,具有菱形数据点的实线曲线表示贴一天的贴剂的模拟数据。该模拟数据显示,一次仅仅使用一个尺寸为 DUROGESIC®DTRANS®基质贴剂的一半的贴剂,血液芬太尼浓度将逐渐增加,在三天后达到治疗水平。该贴一天的贴剂花费约 3 天达到与使用贴一天的贴剂的模拟试验 1 的稳态条件

类似的基本峰值条件。在头两天中,当浓度升高时,24 小时之后的浓度仅仅是峰值 $C_{\max}$ 浓度的约一半,而 48 小时之后的浓度仅仅是峰值 $C_{\max}$ 浓度的约 75%。在更换时刻血液芬太尼水平的下降是非常小的,因为血液芬太尼浓度继续向上波动,达到稳态水平。

[0142] 实验

[0143] 以下包括具体实施方案的实施例。提供实施例仅用于举例说明的目的,无意以任何方式限制本公开的范围。尽管可以使用充满药物的存储层,但在以下实施例中公开了粘合剂-存储层贴剂,其中该存储层包含不含未溶解组分的单相聚合物组合物,所述组合物含有等于或低于亚饱和浓度的芬太尼。在以下实施例中,除非另有说明,所有百分比按重量计。应注意,对于以下实施例,代替制备贴三天的贴剂用于实验,还可以从销售商那里获得 DUROGESIC®DTRANS 或 DUROGESIC®SMAT (其在结构上等效于 DUROGESIC®DTRANS) 贴剂,并且将它们切割为实验所需的适当表面积。

[0144] 实施例 1:贴三天的贴剂,一次施用达三天

[0145] 制备和使用根据图 1 的单片透皮贴剂,其具有与含有约 8wt% 芬太尼碱的市购 DUROGESIC®DTRANS®贴剂相同的结构。基质粘合剂是 National Starch DURO-TAK®87-4287 聚丙烯酸酯粘合剂。所得基质是大约 2 密耳 (0.05mm) 厚。将所述贴剂制备成尺寸为约 5.5cm^2 、 11cm^2 、 21cm^2 、 32cm^2 和 42cm^2 , 对应于 $12.5\mu\text{g/h}$ 、 $25\mu\text{g/h}$ 、 $50\mu\text{g/h}$ 、 $75\mu\text{g/h}$ 和 $100\mu\text{g/h}$ 的额定芬太尼剂量强度递送速率。在制备贴剂的过程中,制备聚丙烯酸酯粘合剂溶液 (98.35kg 的大约 39wt% 固体的 National Starch 87-4287, 用 18.3kg 乙酸乙酯稀释)。然后,将 3.35kg 芬太尼碱加入到聚丙烯酸酯粘合剂溶液中 (其量足以产生在粘合剂溶液中含有 2.8wt% 芬太尼的混合物), 并进行搅拌以溶解药物。将该溶液浇注,将溶剂蒸发,获得 2 密耳 (0.05mm) 厚的存储层层。使用标准操作程序,将包括多层的聚乙烯 / 聚氨酯 / 聚酯层的 1.7 密耳 (0.04mm) 厚的衬垫层层压到粘合剂药物存储层层上。以各自包含 4.4、8.5、13 和 17mg 芬太尼的 11cm^2 、 21cm^2 、 32cm^2 和 42cm^2 尺寸,从该层压材料模切出单个贴剂,以产生含有约 $0.4\text{mg}/\text{cm}^2$ 的芬太尼碱的单片透皮贴剂。

[0146] 将对象随机分配治疗程序 (treatment sequence), 按照随机名单将研究系统贴附 (wear) 在上外臂、上胸或上背。存在四个治疗期。所选择的对象不依赖阿片类。在各治疗期间,在对象随机分配到的施用区域 (上外臂、上胸或上背) 的新施用皮肤部位上贴附该研究系统 72 小时。对于每一名对象,在整个研究中使用相同的身体区域。在各治疗之间具有至少 6 天且不超过 14 天的最低清除期 (washout period)。一经除去该研究系统,开始清除期。

[0147] 图 6 示出了归一化形式 (即,通过将具有额定剂量强度递送速率的比率因子 (ratio factor) 的芬太尼浓度除以 $25\mu\text{g/h}$ 额定剂量强度递送速率,将该数据归一化到 $25\mu\text{g/h}$ 剂量率 (dose rate) (即剂量强度)) 的对象血液中芬太尼浓度的平均数据的总结。因此,将 $100\mu\text{g/h}$ 剂量率的数据除以 4,与初始的 $25\mu\text{g/h}$ 的曲线进行比较。在图 6 中,具有菱形数据点的实线曲线表示 $25\mu\text{g/h}$ 剂量率的数据。具有开放圆形数据点的虚线曲线表示 $50\mu\text{g/h}$ 剂量率的数据。具有星形数据点的点划线曲线表示 $75\mu\text{g/h}$ 剂量率的数据。具有星号数据点的虚线 / 点划线 (-----) 曲线表示 $100\mu\text{g/h}$ 剂量强度的数据。图 6 显示,不同剂量率在芬太尼浓度上具有大约相同比例的随时间的变化。以无量纲归一化形式,各剂量率的曲线是大约相同的 (在实验误差内,没有显著的统计差异)。因此,在其中血液芬太

尼浓度除以 C_{avg} 的另一归一化形式中, 其中 C_{avg} 是平均血浆芬太尼浓度, 不同剂量强度的曲线 (在这里的图中没有示出) 几乎是相同的。例如, 在头 48 小时内, 每一剂量率的 C_{max}/C_{avg} 和 C_{min}/C_{avg} 是大约相同的。

[0148] 实施例 2: 贴三天的贴剂, 每日更换, 持续 3 天

[0149] 图 7 表示使用每 24 小时更换一次的贴三天的贴剂 (具有与含有大约 8wt% 芬太尼碱的市购 DURAGESIC® 存储层贴剂相同的结构) 时随时间而采集的实际血清芬太尼浓度。因为将 DUROGESIC® DTRANS 基质贴剂制备成与 DURAGESIC® 存储层贴剂生物等效, 因此使用这些贴剂的任何一种将获得类似的血清芬太尼浓度。使用具有 $75 \mu\text{g/h}$ 剂量强度的贴剂。在本研究 (其中测试 11 名结肠-直肠手术患者) 中, 开始在 0 小时施用第一个 $75 \mu\text{g/h}$ 贴剂 (在诱导镇痛之前大约 2 小时)。一般镇痛用 2-4mg/kg 硫喷妥和最大剂量为 $400 \mu\text{g}$ 的 3-5 $\mu\text{g/kg}$ 芬太尼大丸剂诱导。此后, 每 24 小时更换该贴剂。在 72 小时 (之后), 除去该贴剂 (即, 第三贴剂)。

[0150] 数据表明, 血清浓度随着每一新贴剂施用而逐步增加。该结果是出乎意料的, 因为假定贴多天的贴剂将以与芬太尼的恒定静脉内输注相一致的动力学递送药物。因为在任何给定时间仅仅将一个贴剂施用于皮肤, 预期 (类似于恒定输注模型的情况) 血清芬太尼水平将类似于将单个贴三天的贴剂施用在皮肤上三天的情况, 在该情况下, 血清芬太尼浓度将升高至并保持在 24 小时后获得的大致稳态浓度下。然而, 在阿片类麻醉药 (如芬太尼) 的递送中发现, 每日更换的累积效应导致血清药物水平在多天内逐渐 (或逐步) 增高。

[0151] 实施例 3: 贴一天的贴剂 (含 87-2287 粘合剂), 每日更换, 持续 3 天或更多天

[0152] 以对应于 (基于 0.52 的比例因子) $25 \mu\text{g/h}$ 、 $50 \mu\text{g/h}$ 、 $100 \mu\text{g/h}$ 、 $150 \mu\text{g/h}$ 和 $200 \mu\text{g/h}$ 的包含约 7wt% 芬太尼碱的 5、11、21、31 和 42cm^2 尺寸制备根据图 1 的单片透皮贴剂。

[0153] 基质粘合剂是 National Starch DURO-TAK® 87-2287 聚丙烯酸酯粘合剂。DURO-TAK® 87-2287 粘合剂聚合物是从 28% 乙酸乙烯酯、67% 丙烯酸 2-乙基己酯、4.9% 丙烯酸羟乙酯和 0.1% 甲基丙烯酸缩水甘油酯 (参见 USP N5, 693, 335) 聚合的粘合剂。制备大约 43wt% 聚丙烯酸酯粘合剂溶液 (乙酸乙酯中的 National Starch 87-2287)。以足以产生在粘合剂溶液中含有约 3.4wt% 芬太尼的混合物的量, 将芬太尼碱加入到聚丙烯酸酯粘合剂溶液中, 并搅拌, 以溶解该药物。将该溶液浇注到存储层层中, 将溶剂蒸发, 获得 1 密耳 (0.025mm) 厚的基质层。在溶剂蒸发之后, 使用标准操作程序, 将包含非线形 LDPE 层 / 线形 LDPE 层 / 非线形 LDPE 层的多层结构的 3 密耳厚衬垫层层压到粘合剂药物存储层层上。以 5、11、21、31 和 42cm^2 的尺寸从该层压材料中模切出单个贴剂, 使得各自具有约 7wt% 的芬太尼, 从而形成含有约 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 芬太尼碱的单片透皮贴剂。

[0154] 此类贴剂将要施用于初次接受阿片类的患者, 其中最初仅仅施用一个贴剂, 并且每 24 小时更换。结果预计为: 贴一天的贴剂花费大约 3 天达到基本上稳态条件。24 小时后的浓度仅仅是稳态 C_{max} 浓度的大约 50% 到 60%, 且 48 小时后的浓度仅仅是稳态 C_{max} 浓度的大约 70% 到 80%。基于模拟试验, 预计头三天的结果类似于图 5 中所示的结果, 在大约三天之后类似于在接近稳态下的图 3 的结果。这些值可以基于尺寸差别按照剂量强度进行按比例缩放, 并且根据剂量强度的归一化曲线将基本上重叠。

[0155] 在另一个试验中, 通过最初在 0 小时施用两个贴剂而将此类贴剂施用于其血液中

基本上没有此类药物的人。在 24 小时结束时将最初的两个贴剂均除去,并且用仅仅一个贴一天的贴剂进行更换,此后每 24 小时进行更换。预计结果是:贴一天的贴剂花费约 1 天达到基本上稳态条件的水平。在头 24 小时期间的芬太尼浓度 $C_{\max}$ 是大约 3ng/ml。第二天和第三天的结果预计类似于图 4(接近稳态)所示的结果,此后类似于图 3 的结果。在大约 3 天之后,芬太尼浓度将达到稳态。这些值可以基于尺寸差别按照剂量强度进行按比例缩放,并且根据剂量强度的归一化曲线将基本上重叠。

[0156] 实施例 4:贴一天的贴剂(含 87-4287 粘合剂)、每日更换,持续三天或更多天

[0157] 采用实施例 1 的方法,以各自包括大约 8wt% 芬太尼碱的 5、11、21、31 和 42cm² 尺寸制备根据图 1 的单片透皮贴剂,分别对应于 25 μ g/h、50 μ g/h、100 μ g/h、150 μ g/h 和 200 μ g/h 剂量强度。

[0158] 将聚丙烯酸酯粘合剂(National Starch DURO-TAK® 87-4287, 100g)溶解在溶剂(乙酸乙酯, 160ml)中。以足以产生在粘合剂溶液中含有约 2.8wt% 芬太尼的混合物的量,将芬太尼碱加入到聚丙烯酸酯粘合剂溶液中,并搅拌,以溶解该药物。将该溶液浇注到存储层层中,将溶剂蒸发,获得约 1 密耳(0.025mm)厚的基质层。在溶剂蒸发之后,使用标准操作程序,将包含聚乙烯/聚氨酯层的多层结构的 1.7 密耳厚衬垫层层压到粘合剂药物存储层层上。以 5、11、21、31 和 42cm² 的尺寸从该层压材料中模切出单个贴剂,使得各自包含约 8wt% 的芬太尼,从而形成作为贴一天的贴剂的、含有约 0.2mg/cm² 芬太尼碱的单片透皮贴剂。

[0159] 低剂量的此类贴剂将要施用于初次接受阿片类的患者,其中最初仅仅施用一个贴剂,并且每 24 小时进行更换。因此,例如,如果患者将接受 100 μ g/h 剂量强度装置,则对患者的给药从较低剂量强度例如 25 μ g/h 剂量强度开始向上滴定。预计结果为:贴一天的贴剂花费大约 3 天达到基本上稳态条件。24 小时后的 $C_{\max}$ 仅仅是稳态 $C_{\max}$ 的大约 50% 到 60%,且 48 小时后的 $C_{\max}$ 仅仅是稳态 $C_{\max}$ 的大约 70% 到 80%。预计头三天的结果在形状上类似于图 5 中所示的结果,在大约三天之后类似于在接近稳态下的图 3 的形状,除了所述数值将低于 100 μ g/h 剂量强度。这些值可以基于尺寸差别按照剂量强度进行按比例缩放,并且根据剂量强度的归一化曲线将基本上重叠。

[0160] 在另一个试验中,通过最初在 0 小时施用两个贴剂而将此类贴剂施用于其血液中基本上没有此类药物的人。在 24 小时结束时将最初的两个贴剂均除去,并且用仅仅一个贴一天的贴剂进行更换,此后每 24 小时进行更换。预计结果是:贴一天的贴剂花费约 1 天达到基本上稳态条件的血液水平。第二天和第三天的结果预计在形状上类似于图 4 所示(接近稳态),此后类似于图 3 的形状。这些值可以基于尺寸差别按照剂量强度进行按比例缩放,并且根据剂量强度的归一化曲线将基本上重叠。

[0161] 实施例 5:三天施用:贴一天的贴剂对贴三天的贴剂(50 μ g/h)

[0162] 制备根据图 1 的单片透皮贴剂,其使用用于 50 μ g/h 剂量强度的 National Starch DURO-TAK® 87-4287 粘合剂,在类似于实施例 1 的方法中引入大约 8wt% 的芬太尼碱。贴三天的贴剂的面积是 21cm²,且芬太尼基质层是约 2 密耳(0.05mm = 50 μ m)厚。为了比较,还制备更薄和更小的 16cm² 贴剂用于使用一天的贴剂。对于这些更薄的贴剂,浇注芬太尼溶液,以形成 0.038mm(38 μ m) 和 0.025mm(25 μ m) 的基质厚度(在溶剂蒸发之后),从而形成 16cm² 贴剂。该 2 密耳的贴三天的单片透皮贴剂含有 0.4mg/cm² 的芬太尼碱。该 1 密耳的

贴一天的单片透皮贴剂含有 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 的芬太尼碱。

[0163] 将此类贴剂施用于初次接受阿片类的患者。每一对象将接受贴一天的贴剂和贴三天的贴剂二者,但不一起接受。所选择的对象不依赖于阿片类。对 18 名对象测试贴剂,不同厚度的贴剂使用不同时间。在每一个治疗期间,在施用区域的新施用皮肤部位贴附研究系统,持续设定的时间。对于每一名对象,在整个研究中使用相同的身体区域。在各治疗之间具有至少 6 天且不超过 14 天的最低清除期。一经除去该研究系统,开始清除期。将贴三天的贴剂 ($50\text{ }\mu\text{m}$) 贴 72 小时,然后除去。将 $25\text{ }\mu\text{m}$ 贴剂贴 24 小时,在第 24 小时和第 48 小时变换为一个新贴剂。将 $38\text{ }\mu\text{m}$ 贴剂贴 24 小时,在第 24 小时和第 48 小时变换为一个新贴剂。有段时间,将 $25\text{ }\mu\text{m}$ 贴剂贴 24 小时,除去,监测血液芬太尼浓度,直至第 72 小时结束时。

[0164] 图 8 示出了针对各种基质厚度的对象血液中芬太尼浓度的平均数据(对所有对象 $N = 18$ 取平均值)的总结。菱形数据点表示将贴三天的贴剂施用三天的数据。圆形数据点表示将贴一天的 $38\text{ }\mu\text{m}$ 贴剂施用三天且每日进行更换的数据。方形数据点(在圆形数据点下方)表示将贴一天的 $25\text{ }\mu\text{m}$ 贴剂施用三天且每日进行更换的数据。三角形数据点表示贴一天的 $25\text{ }\mu\text{m}$ 贴剂的数据,其中在使用一天之后将该贴剂除去而不进行更换。结果显示,在三天之后, $38\text{ }\mu\text{m}$ 贴剂可能导致比贴三天的贴剂更高的稳态芬太尼血液含量。在三天之后,该 $25\text{ }\mu\text{m}$ 贴剂获得了大约等于贴三天的贴剂稳态血液含量的稳态芬太尼血液含量。 16cm^2 的 $25\text{ }\mu\text{m}$ 贴剂仅仅具有贴三天的贴剂的芬太尼含量的 38%,低于由以上模拟试验 1 所预计的 52%。这些 $25\text{ }\mu\text{m}$ 贴剂具有大约 $0.4\text{mg}/\text{cm}^2$ 。芬太尼少于模拟试验 1 的这些贴剂能够满足或超过由模拟试验 1 所预计的芬太尼递送速率。

[0165] 如下所示通过从在 0 时 ($t = 0$) 的该系统的初始平均芬太尼含量减去平均残留芬太尼含量来计算每一治疗的平均芬太尼递送量:

[0166] 平均递送量 (mg) = 初始含量 (mg) - 平均残留含量 (mg)

[0167] 数据表明,贴一天的系统的芬太尼平均递送量对于 QD $38\text{ }\mu\text{m}$ 系统是 1.59mg ,对于 QD $25\text{ }\mu\text{m}$ 系统是 $1.39\text{--}1.54\text{mg}$ 。贴三天的 $50\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ 系统的平均递送量为 3.85mg 。为了计算,初始平均芬太尼量 ($t = 0$ 时的该系统的实际芬太尼含量)对于 QD $38\text{ }\mu\text{m}$ 、QD $25\text{ }\mu\text{m}$ 和贴三天的 ($50\text{ }\mu\text{m}$) $50\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ 系统分别为 5.47mg 、 3.42mg 和 8.01mg 。在系统施用期间的平均递送量分别占 QD $38\text{ }\mu\text{m}$ 、QD $25\text{ }\mu\text{m}$ 和贴三天的 ($50\text{ }\mu\text{m}$) $50\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ 系统中的芬太尼的大约 29%、43% 和 48%。因此,较薄的贴一天的 QD 贴剂 ($25\text{ }\mu\text{m}$) 能够具有接近贴三天 ($50\text{ }\mu\text{m}$) 的系统的芬太尼%利用率,优于较厚的贴一天的 ($38\text{ }\mu\text{m}$) QD 系统。

[0168] 采用模拟试验 1 的模拟方法,使用 $50\text{ }\mu\text{m}$ 贴三天的贴剂的数据和 $25\text{ }\mu\text{m}$ 贴一天的贴剂的数据来模拟使用贴三天的贴剂且每三天进行更换以及使用贴一天的贴剂且每日进行更换的稳态分布的药代动力学分布。图 9 示出了直至 336 小时的模拟数据。贴三天的贴剂(实线)的最后变化发生在第 216 小时。贴一天的贴剂(虚线)的最后变化发生在第 264 小时。模拟数据显示,贴三天的 $50\text{ }\mu\text{m}$ 、 21cm^2 贴剂具有与贴一天的 $25\text{ }\mu\text{m}$ 、 18cm^2 贴剂相似的稳态分布。对于除了 $50\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ 以外的剂量强度,可以按比例缩放该数据信息以用于评估。例如, $100\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ 模拟数据可以通过将 $50\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ 数据的芬太尼浓度加倍来获得。

[0169] 实施例 6A:12 天施用:贴一天的贴剂对贴三天的贴剂 ($100\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$)

[0170] 制备根据图 1 的单片透皮贴剂,使用用于 $100\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ 剂量强度的 National Starch DURO-TAK® 87-4287 粘合剂,用类似于实施例 1 的方法引入大约 8wt% 芬太尼碱。贴三天的

贴剂的面积是 42cm^2 ，芬太尼基质层是大约 2 密耳 ($0.05\text{mm} = 50\text{ }\mu\text{m}$) 厚。为了比较，还制备更薄的 $25\text{ }\mu\text{m}$ 厚的基质、 36cm^2 贴剂用于使用一天的贴剂。贴一天的贴剂因此具有贴三天的贴剂的芬太尼量的约 43%。这些贴一天的 $25\text{ }\mu\text{m}$ 贴剂具有约 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 。

[0171] 将此类贴剂施用于初次接受阿片类的患者。所选择的对象不依赖阿片类。对 17 名对象测试贴剂，不同厚度的贴剂使用的不同时期。在每一个治疗期间，在施用区域的新施用皮肤部位贴附研究系统，持续设定的时间。对于每一名对象，在整个研究中使用相同的身体区域。在各治疗之间具有至少 6 天且不超过 14 天的最低清除期。一经除去该研究系统，开始清除期。将贴三天的 $50\text{ }\mu\text{m}$ 贴剂贴 72 小时，然后除去，并用新贴剂更换（总共 4 个贴剂）。将贴一天的 $25\text{ }\mu\text{m}$ 贴剂贴 24 小时，然后除去，并用新贴剂更换（总共 12 个贴剂）。令人惊奇地，两种尺寸的对象平均 ($N = 17$) 芬太尼浓度甚至在第 144 小时之后持续增加（这里图中没有示出第 216 小时之前的数据）。在第 216 小时或之前达到了稳态。图 10 示出了从第 216 小时到第 288 小时对象血液中芬太尼浓度的平均数据 ($N = 17$) 的总结。具有菱形数据点的曲线表示贴三天的贴剂。具有开放圆形数据点的曲线表示贴一天的贴剂。数据表明，贴一天的贴剂的血液中的稳态芬太尼浓度高于（超过 1.25 倍）贴三天的贴剂。

[0172] 图 11 示出了图 10 的贴三天的贴剂的稳态数据与从图 9 的数据按比例缩放至 $100\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ 额定剂量强度的贴三天的贴剂的模拟稳态数据的比较。模拟的曲线是没有菱形数据点的曲线。该两个曲线非常匹配。图 12 示出了图 10 的贴一天的贴剂的稳态数据（具有菱形数据点的顶部曲线）与从图 9 的数据按比例缩放至 $100\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ 额定剂量强度的贴一天的贴剂的模拟稳态数据（底部曲线）的比较。实际稳态数据（顶部曲线）具有比模拟稳态数据高大约 29% 的 AUC_{avg} 。因此，即使模拟试验充分预测到贴三天的贴剂的结果，在本情况中，它不会同样充分地预测贴一天的贴剂的结果。

[0173] 实施例 6B : 12 天施用 : 贴一天的贴剂

[0174] 根据实施例 6A 制备单片贴一天的透皮贴剂。使用三个剂量强度 (12.5 、 50 和 $100\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$)。

[0175] 在本研究中，评价贴一天（简称为 QD）芬太尼基质 ($25\text{ }\mu\text{m}$ 粘合剂厚度）系统与假设的大约 $12.5\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ 、 $50\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ 和 $100\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ 的额定递送速率和变化的系统面积尺寸（分别为 4.5cm^2 、 18cm^2 和 36cm^2 ）的剂量关系，以便覆盖该产品的整个剂量范围。按照随机分配程序，以交叉方式，使对象接受以下三种治疗：治疗 A：（图 13 中用菱形表示的数据点，对象 $n = 16$ ）芬太尼基质 QD $12.5\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ ， 4.5cm^2 系统面积，单次施用。治疗 B：（图 13 中用开放圆形表示的数据点，对象 $n = 16$ ）芬太尼基质 QD $50\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ ， 18cm^2 系统面积，单次施用。治疗 C：（图 13 中用开放三角形表示的数据点，对象 $n = 17$ ）芬太尼基质 QD $100\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ ， 36cm^2 系统面积，单次施用。十三名对象完成了本研究。贴一天的贴剂因此具有贴三天的贴剂的芬太尼量的大约 38%。将此类贴剂施用于初次接受阿片类的患者。所选择的对象不依赖阿片类。对对象测试贴剂，不同厚度的贴剂使用的不同时期。在每一个治疗期间，在施用区域的新施用皮肤部位贴附研究系统，持续设定的时间。对于每一名对象，在整个研究中使用相同的身体区域。在各治疗之间具有至少 6 天且不超过 14 天的最低清除期。一经除去该研究系统，开始清除期。每一治疗的平均血清芬太尼浓度在图 13 中提供。图 13 的数据表明，血液芬太尼浓度是剂量强度的函数。通过测定的血清芬太尼浓度表示的芬太尼血液浓度，当通过除以相应的剂量强度来归一化时，显示了在形状和数值上彼此非常接近的曲线。

[0176] 初始平均芬太尼量（在 $t = 0$ 时 $12.5 \mu\text{g/h}$ 、 $50 \mu\text{g/h}$ 和 $100 \mu\text{g/h}$ 系统的测定芬太尼含量）分别是 0.97mg 、 3.5mg 和 7.1mg 。因为所有三种剂量强度（ $12.5 \mu\text{g/h}$ 、 $50 \mu\text{g/h}$ 和 $100 \mu\text{g/h}$ ）由相同的层压材料制造，所以它们应具有基于 mg/cm^2 计的不同芬太尼含量（ $0.20\text{mg}/\text{cm}^2$ ，作为三组释放值的平均值）。然后使用分别用于 $12.5 \mu\text{g/h}$ 、 $50 \mu\text{g/h}$ 和 $100 \mu\text{g/h}$ 系统的初始芬太尼计算含量 0.91mg 、 3.64mg 和 7.29mg 来计算芬太尼递送量。数据表明，用于额定 $12.5 \mu\text{g/h}$ 、 $50 \mu\text{g/h}$ 和 $100 \mu\text{g/h}$ 剂量强度系统的平均芬太尼递送量分别是 0.38mg 、 1.24mg 和 2.92mg 。在系统施用（%利用率）期间的平均芬太尼递送量在 $12.5 \mu\text{g/h}$ 、 $50 \mu\text{g/h}$ 和 $100 \mu\text{g/h}$ 系统中分别代表约 42%、34% 和 40% 芬太尼。相比而言，DUROGESIC® DTRANS® 芬太尼贴剂的 % 利用率与这些值相差不大。在 DUROGESIC® DTRANS® 芬太尼贴剂的研究中，十二名对象使用了在接受 DUROGESIC® DTRANS® 芬太尼 $100 \mu\text{g/h}$ 和 $12.5 \mu\text{g/h}$ （至多 8 个系统）之后分析残留芬太尼含量的系统。在接受 $100 \mu\text{g/h}$ 芬太尼贴剂之后的平均残留芬太尼含量是 9.34mg 。在接受至多 8 个 $12.5 \mu\text{g/h}$ 芬太尼贴剂之后的平均残留芬太尼含量是 1.05mg 。

[0177] $100 \mu\text{g/h}$ 和 $12.5 \mu\text{g/h}$ DUROGESIC® DTRANS® 芬太尼系统在总清除率 (lot clearance) 下的平均芬太尼含量分别是 16.3mg 和 2.0mg 。因此，对于 $100 \mu\text{g/h}$ 和 $12.5 \mu\text{g/h}$ DTRANS® 芬太尼系统，基于残留芬太尼含量的芬太尼平均吸收量据估计分别为 6.96mg 和 0.95mg 。对于 $100 \mu\text{g/h}$ 和 $12.5 \mu\text{g/h}$ 剂量强度，利用率分别为 43% 和 48%。当然，DUROGESIC® DTRANS® 芬太尼系统的 % 利用率值是使用三天后的值。DUROGESIC® DTRANS® 芬太尼系统的每个使用日的平均 % 利用率仅仅是该三天值的 1/3，并且将分别为 $100 \mu\text{g/h}$ 和 $12.5 \mu\text{g/h}$ 剂量强度贴剂的大约 12.5% 和 16%。

[0178] 实施例 7：12 天施用：贴一天的 32cm^2 贴剂对贴三天的贴剂 ($100 \mu\text{g/h}$)

[0179] 制备根据图 1 的单片透皮贴剂，使用用于 $100 \mu\text{g/h}$ 剂量强度的 National Starch DURO-TAK® 87-4287 粘合剂，用类似于实施例 1 的方法引入大约 8wt% 芬太尼碱。贴三天的贴剂的面积是 42cm^2 ，芬太尼基质层是大约 2 密耳 ($0.05\text{mm} = 50 \mu\text{m}$) 厚。为了比较，还制备更薄的 $25 \mu\text{m}$ 、 32cm^2 贴剂用于使用一天的贴剂。贴一天的贴剂因此具有贴三天的贴剂的芬太尼量的约 38%。

[0180] 将此类贴剂施用于初次接受阿片类的患者。所选择的对象不依赖阿片类。对 17 名对象测试贴剂，不同厚度的贴剂使用的不同时期。在每一个治疗期间，在施用区域的新施用皮肤部位贴附研究系统，持续设定的时间。对于每一名对象，在整个研究中使用相同的身体区域。在各治疗之间具有至少 6 天且不超过 14 天的最低清除期。一经除去该研究系统，开始清除期。将贴三天的 $50 \mu\text{m}$ 贴剂贴 72 小时，然后除去，并用新贴剂更换（总共 4 个贴剂）。将贴一天的 $25 \mu\text{m}$ 贴剂贴 24 小时，然后除去，并用新贴剂更换（总共 12 个贴剂）。采集数据到第 360 小时。两种尺寸的对象平均 ($N = 17$) 芬太尼浓度甚至在第 144 小时之后持续增加。在第 216 小时或之前达到了稳态。图 14 示出了从第 216 小时到第 288 小时的对象血液中芬太尼浓度的平均数据 ($N = 17$) 的总结。具有开放圆形数据点的曲线表示贴一天的贴剂。具有菱形数据点的曲线表示贴三天的贴剂。数据显示，贴一天的贴剂的血液中的稳态 AUC 芬太尼浓度稍高于贴三天的贴剂。

[0181] 表 2 示出了贴三天的贴剂与贴一天的贴剂的药代动力学参数比较。对于稳态条件，考虑从第 216 小时到第 288 小时的 72 小时时期的数据。AUC_{ss} 数据作为几何平均值和

平均值 (% CV) 提供。CV 是除以平均值的标准偏差。 $C_{\max}$ 和 $C_{\min}$ 作为平均值 (% CV) 提供。

[0182] 贴一天的贴剂 (Trt C) 的 AUC_{ss} 是贴三天的贴剂 (Trt A) 的 AUC_{ss} 的大约 1.07 倍。贴一天的贴剂的 $C_{\max}$ 是贴三天的贴剂的 $C_{\max}$ 的大约 0.94 倍。贴一天的贴剂的 $C_{\min}$ 是贴三天的贴剂的 $C_{\min}$ 的大约 1.2 倍。因此,贴一天的贴剂与贴三天的贴剂具生物等效性。在表 2 中,一个显著区别是波动 (定义为 $(C_{\max}-C_{\min})/C_{avg}$),其中在该情况下 $C_{avg} = AUC_{ss}/72$ 。该波动是血液芬太尼浓度在稳态期间 (以无量纲数表示) 波动多少的指示。在贴三天的贴剂的情况下, $C_{\max}$ 和 $C_{\min}$ 之间的波动几乎与平均浓度 C_{avg} 一样大,在贴一天的贴剂的情况下,波动仅仅是大约 64%,明显小于贴三天的贴剂的波动。因此,贴一天的贴剂提供了更稳定的血液浓度。

[0183] 表 2 平均 (CV%) 药代动力学参数

[0184]

治疗	AUC _{ss} (ng. h/mL)	C _{max, ss} (ng/mL)	C _{min, ss} (ng/mL)	波动 (%)
Trt A 贴三天	171 (15)	3.6 (23)	1.5 (15)	90.2 (28)
Trt C 贴一天	184 (20)	3.4 (22)	1.8 (16)	63.8 (22)

[0185] 表 3 示出了贴三天的贴剂 (Trt A) 与贴一天的贴剂 (Trt C) 的数据统计。

[0186] 表 3

[0187]

参数	对比	比 率 (%)	P 值	90%置信区间	
				下限	上限
AUC(216-288)	Trt C/Trt A	106	0.215	97.81	115.94
Cmin	Trt C/Trt A	120	<0.001	112.85	128.77
Cmax	Trt C/Trt A	94	0.319	85.38	103.58

[0188] 因此,统计学证明,贴一天的贴剂与 DUROGESIC®DTRANS®的 $C_{\max}$ 及 AUC_{ss} 比率的 90%置信区间在 80%和 125%之内。因此,贴一天的贴剂与贴三天的贴剂 DUROGESIC®DTRANS® 100 μ g/h 具有生物等效性。32cm² 的贴一天的贴剂含有 6.7mg 芬太尼,DUROGESIC®DTRANS® 100 μ g/h 贴剂含有 16.8mg 芬太尼。因此,花费三个贴一天的贴剂 (总共 20.1mg 芬太尼,以递送来自含有 16.8mg 芬太尼的贴三天的贴剂的生物等效量的芬太尼,大约 18.5%差别)。从%利用率来看,它从 43%下降到 35%。然而,贴一天的贴剂的这种%利用率性能是相当好的,这考虑到与贴三天的贴剂相比,仅仅花费贴三天的贴剂的 1/3 时间来使用贴剂中的芬太尼。从每天的%利用率来看,贴一天的贴剂的%利用率比贴三天的贴剂高得多。考虑到单独的贴剂,贴一天的贴剂中的每一贴剂的残留芬太尼明显低于贴三天的贴剂。

[0189] 实施例 8:12 天施用:贴一天的 28cm² 贴剂对贴三天的贴剂 (100 μ g/h)

[0190] 制备根据图 1 的单片透皮贴剂,其使用用于 100 μ g/h 剂量强度的 National Starch DURO-TAK® 87-4287 粘合剂,用类似于实施例 1 的方法引入大约 8wt% 芬太尼碱。贴三天的

贴剂的面积是 42cm^2 ，芬太尼基质层是大约 2 密耳 ($0.05\text{mm} = 50\mu\text{m}$) 厚。为了比较，还制备更薄的 $25\mu\text{m}$ 、 28cm^2 贴剂用于使用一天的贴剂。贴一天的贴剂因此具有贴三天的贴剂的芬太尼量的约 33%。

[0191] 将此类贴剂施用于初次接受阿片类的患者。所选择的对象不依赖阿片类。对 19-20 名对象测试贴剂，不同厚度的贴剂使用的不同时期。在每一个治疗期间，在施用区域的新施用皮肤部位贴附研究系统，持续设定的时间。对于每一名对象，在整个研究中使用相同的身体区域。在各治疗之间具有至少 6 天且不超过 14 天的最低清除期。一经除去该研究系统，开始清除期。将贴三天的 $50\mu\text{m}$ 贴剂贴 72 小时，然后除去，并用新贴剂更换（总共 4 个贴剂）。将贴一天的 $25\mu\text{m}$ 贴剂贴 24 小时，然后除去，并用新贴剂更换（总共 12 个贴剂）。采集数据到第 260 小时。两种尺寸的对象平均芬太尼浓度甚至在第 144 小时之后持续增加。在第 216 小时或之前达到了稳态。图 15 示出了从第 216 小时到第 288 小时的对象血液中芬太尼浓度的平均数据的总结。数据显示，贴一天的贴剂 ($n = 20$) 与贴三天的贴剂 ($n = 19$) 的血液中稳态 AUC_{ss} 芬太尼浓度相当。20 名对象中的一名不用贴三天的贴剂进行测试。菱形表示贴三天的贴剂的数据点。开放圆形表示贴一天的贴剂的数据点。在图 15 中，虽然两种类型的贴剂的 AUC_{ss} 接近，但存在四个数据点（例如在第 242、243、245、252 小时）在个体对象之中差别很大，因此影响数据的统计学意义。

[0192] 表 4A 和表 4B 示出了贴三天的贴剂与贴一天的贴剂的药代动力学参数比较。对于稳态条件，考虑从第 216 小时到第 288 小时的 72 小时时期的数据。 AUC_{ss} 数据作为几何平均值和平均值 (% CV) 提供。CV 是除以该平均值的标准偏差。 C_{max} 和 C_{min} 作为平均值 (% CV) 提供。

[0193] 表 4A 提供独立地施用贴一天的贴剂和贴三天的贴剂的 19 名对象 ($N = 19$) 的数据。因此，将仅仅施用贴一天的贴剂（但没有独立地施用贴三天的贴剂）的对象排除。

[0194] 表 4A 平均 (CV%) 药代动力学参数

[0195]

治疗	AUC_{ss} (ng. h/mL)	$C_{\text{max, ss}}$ (ng/mL)	$C_{\text{min, ss}}$ (ng/mL)	波动 (%)
Trt A 贴三天	147(30)	3.0(35)	1.3(24)	79.3(30)
Trt C 贴一天	149(62)	6.1(186)	1.3(31)	158(164)

[0196] 19 名对象中的 5 名具有离群数据点（即明显不同于相邻数据点的数据点）。在第 216 小时和第 288 小时之间采集的样本中的芬太尼代谢物去甲芬太尼的分析显示，具有离群数据的所有 5 名对象的代谢物浓度是稳定的，表明 5 名对象的离群数据不归因于透皮芬太尼递送。该大的波动可能归因于所分析的 5 名对象的某些样品中的污染。例如，图 16 显示了具有离群数据的示例性对象的芬太尼和去甲芬太尼的血清浓度。具有菱形数据点的曲线 F 表示贴一天的贴剂的芬太尼数据，而具有开放圆形数据点的曲线 NOR 表示相同贴剂递送的去甲芬太尼数据。240 小时之后的一些数据点在芬太尼浓度上具有宽范围的变化，而相同时期的代谢物去甲芬太尼浓度是稳定的。通过透皮递送，血清芬太尼浓度波动如此大

且如此快速在身体上来说是不可能的。因此,在该时期,去甲芬太尼浓度是所递送的芬太尼量的变动的更佳指标。表 4B 示出了排除来自具有离群数值的对象的数据之后的表 4A 的数据。表 4B 中的对象数目是 14 ($N = 14$)。

[0197] 表 4B 平均 (CV%) 药代动力学参数

[0198]

治疗	AUC _{ss} (ng·h/mL)	C _{max, ss} (ng/mL)	C _{min, ss} (ng/mL)	波动 (%)
Trt A 贴三天	147(33)	3.0(39)	1.3(25)	75(33)
Trt C 贴一天	132(30)	2.6(33)	1.3(32)	70(38)

[0199] 表 4B 显示,基于几何平均数据计,贴一天的贴剂的 AUC_{ss} (用从第 216 小时到第 218 小时的 AUC (216-288) 表示) 为贴三天的贴剂的 AUC_{ss} 的大约 0.9 倍。贴一天的贴剂的 C_{max} 的几何平均值为贴三天的贴剂的 C_{max} 的几何平均值的大约 0.9 倍。贴一天的贴剂的几何平均 C_{min} 是贴三天的贴剂的几何平均 C_{min} 的大约 1.0 倍。贴一天的贴剂的波动量 (%) 是大约 70,而贴三天的贴剂的波动量 (%) 是大约 75。如果仅仅考虑表 4B,因为在表 4B 中贴一天的贴剂和贴三天的贴剂之间的 AUC_{ss}、C_{max} 和 C_{min} 接近,所以可认为贴一天的贴剂与贴三天的贴剂生物等效。从表 4B 数据可以看出,贴一天的 28cm² 贴剂为身体提供与 DUROGESIC® DTRANS® 100 μg/h 生理等效量的芬太尼。每个 28cm² 贴剂中的芬太尼量是大约 5.9mg。因此,贴一天的贴剂中的总共 17.7mg (3×5.9) 芬太尼与 DUROGESIC® DTRANS® 100 μg/h 贴剂中的 16.8mg 芬太尼递送相同量的芬太尼。使用后的贴一天的 28cm² 贴剂的利用率据估计是 39%,这仅仅稍低于 DUROGESIC® DTRANS® 100 μg/h 贴剂的 43% 的利用率。然而,贴一天的贴剂的每天利用率明显更高。

[0200] 除非另有说明,采用本领域技术人员能力范围内的药物开发中所用的那些常规方法来实施本发明。此类技术在文献中得到充分解释。

[0201] 上述示例性实施方案有意在所有方面举例说明本发明,而非限制本发明。因此,本发明能在详细的实施方面做出许多变化,这些变化可由本领域技术人员从本文所包含的说明中得到。所有此类变化和修改都认为是本发明的精神和范围内。

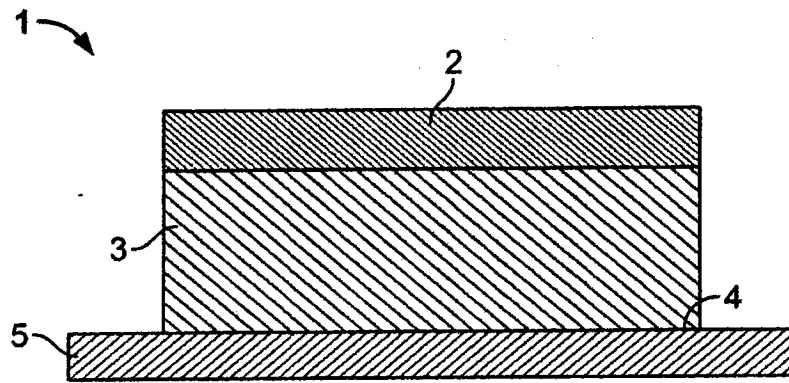


图 1

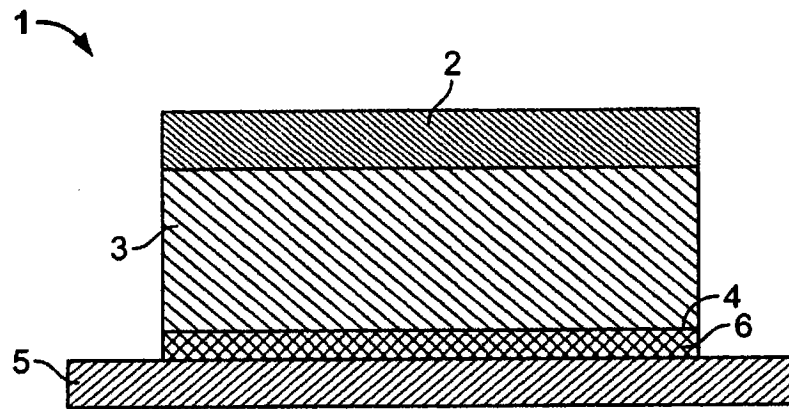


图 2

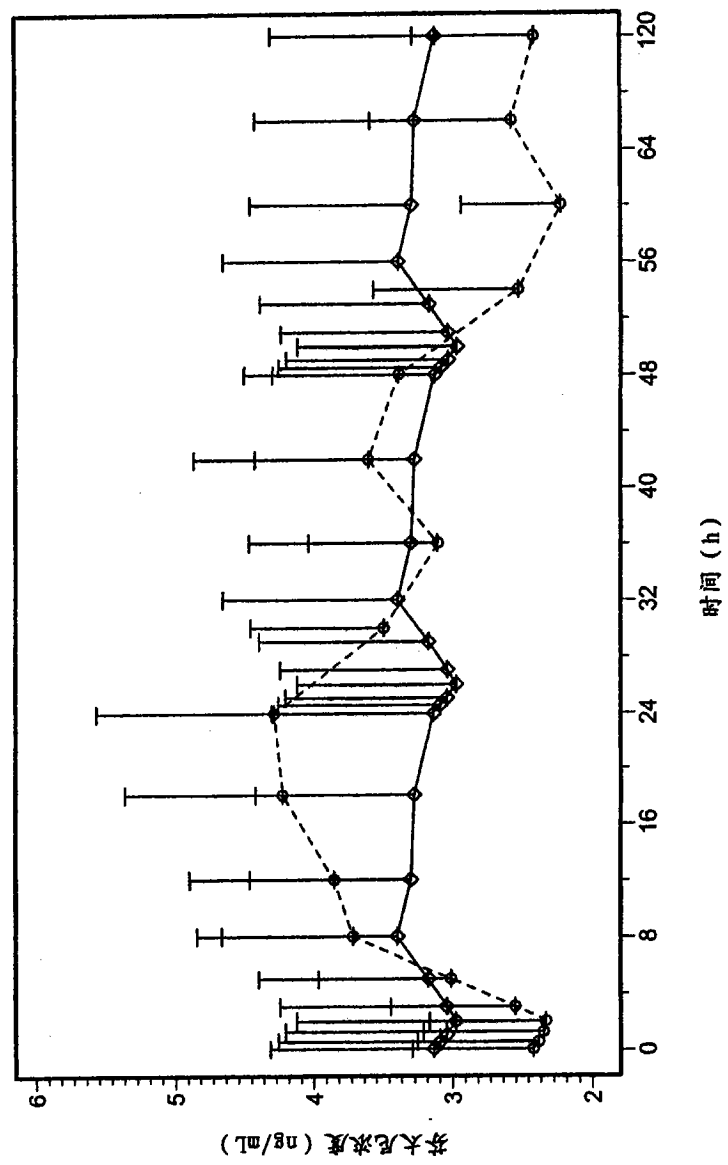


图 3

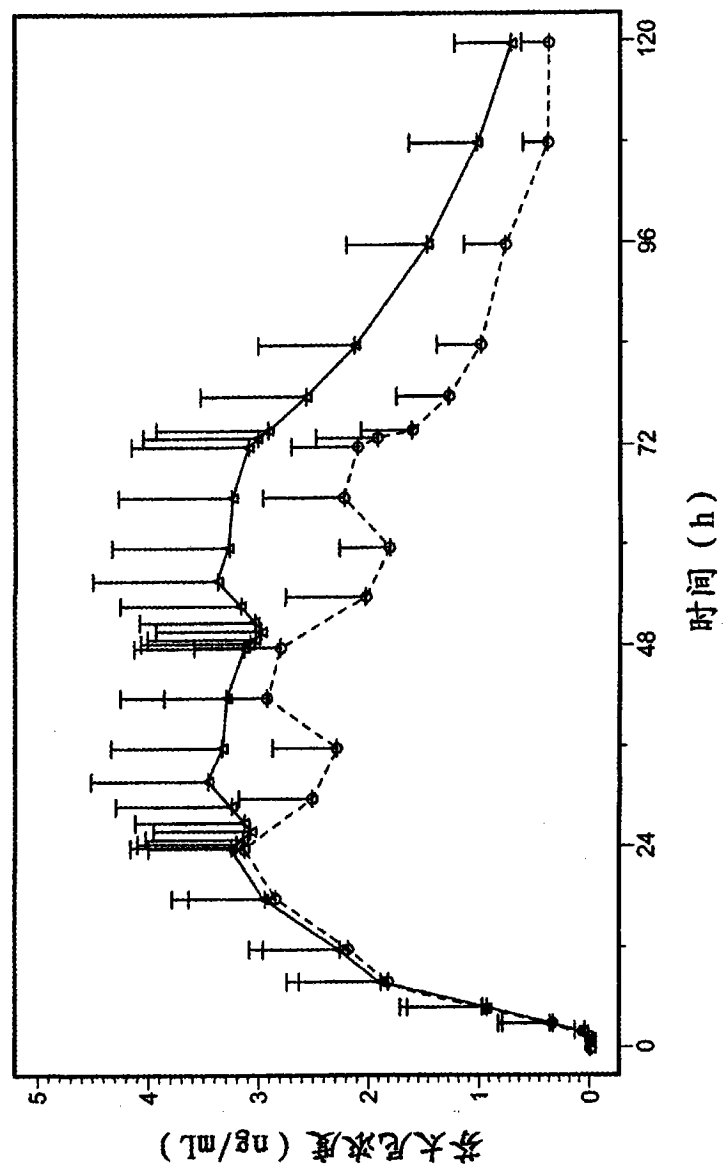


图 4

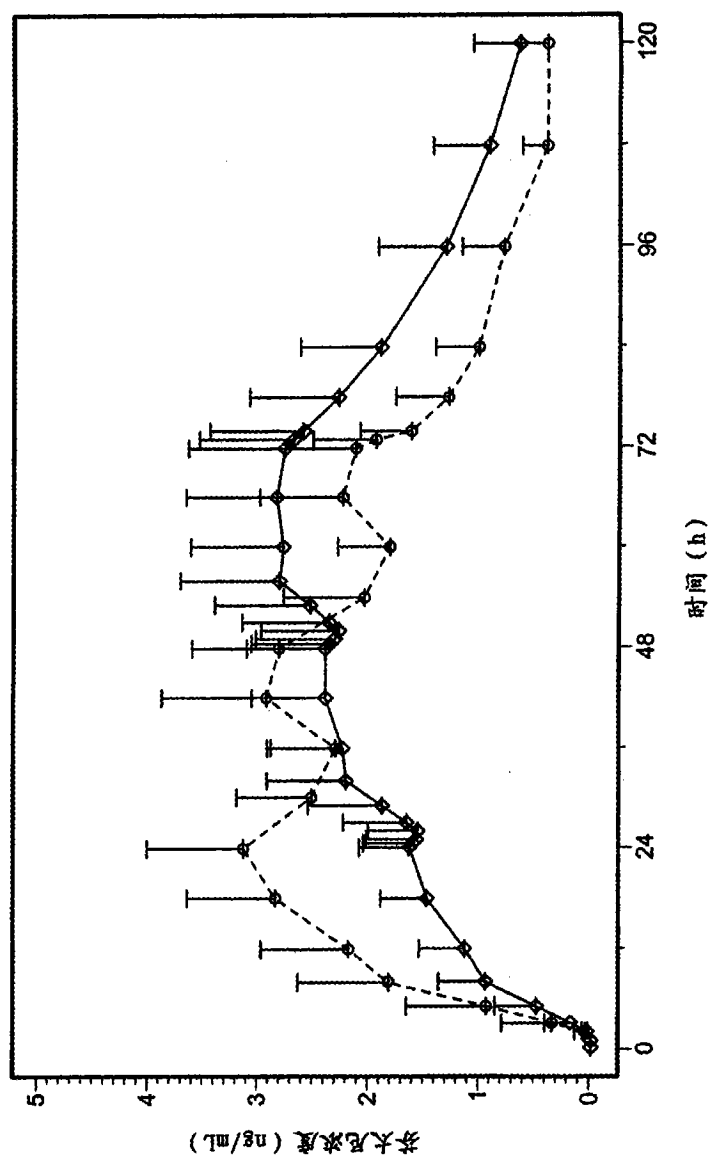


图 5

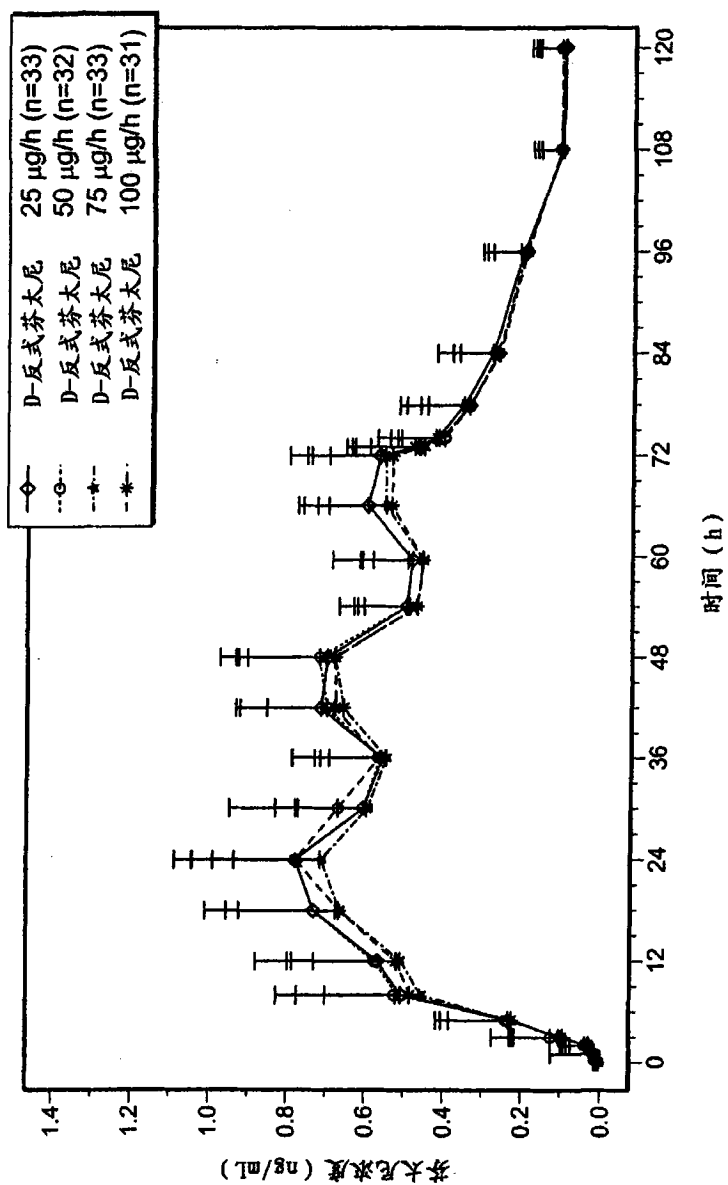


图 6

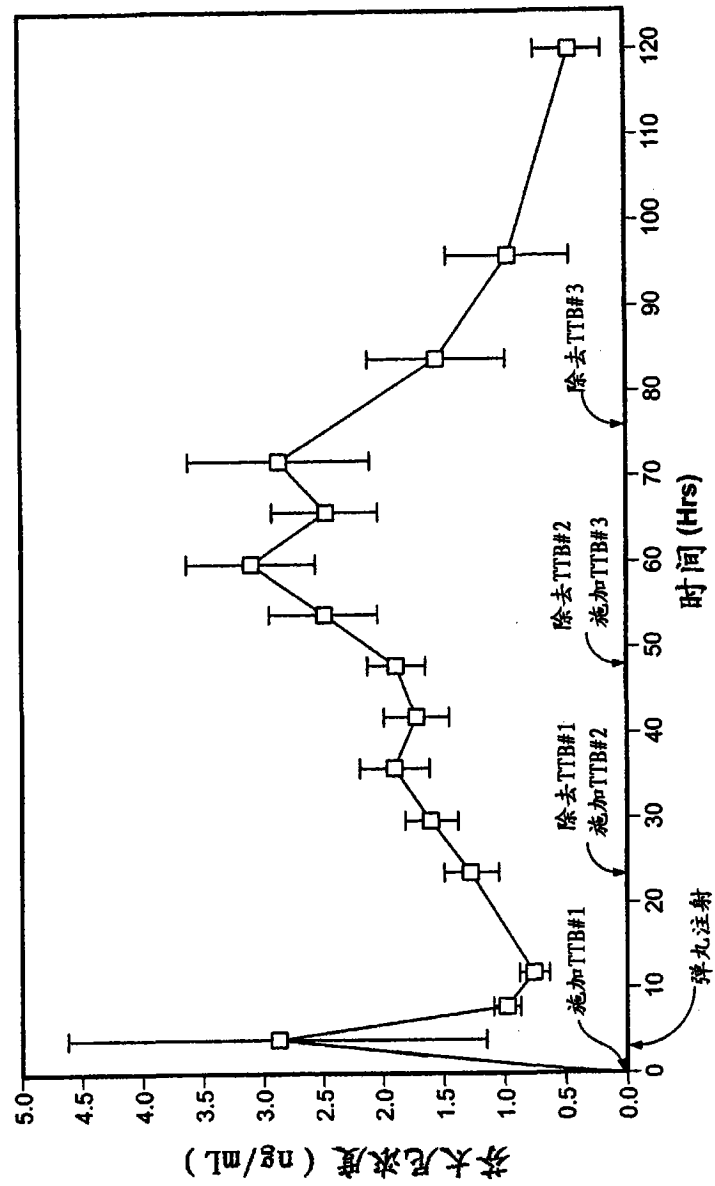


图 7

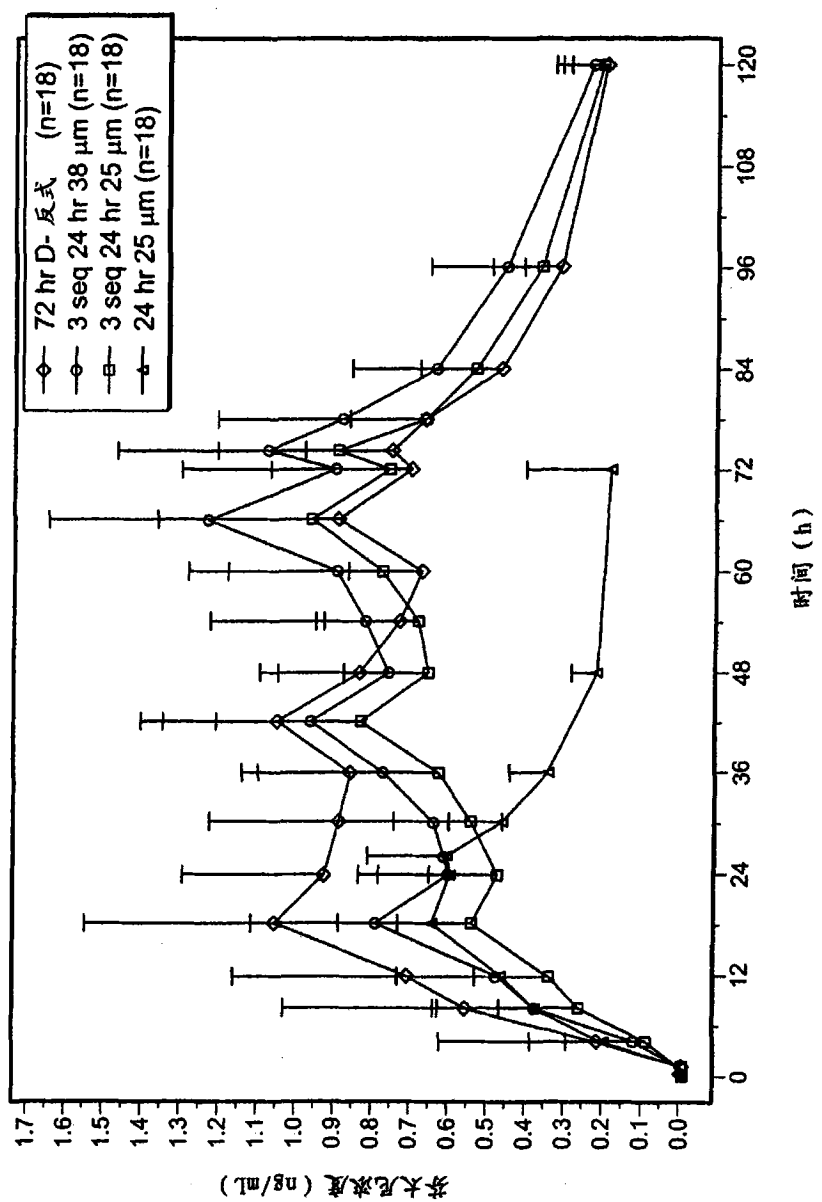


图 8

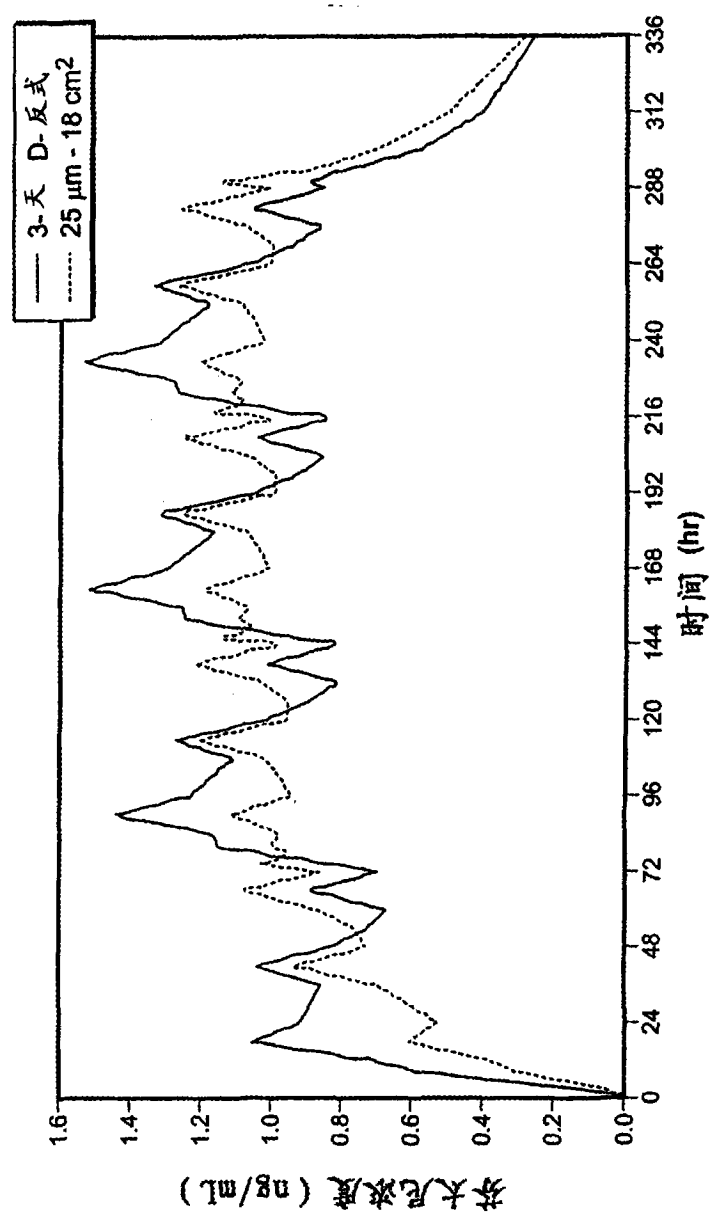


图 9

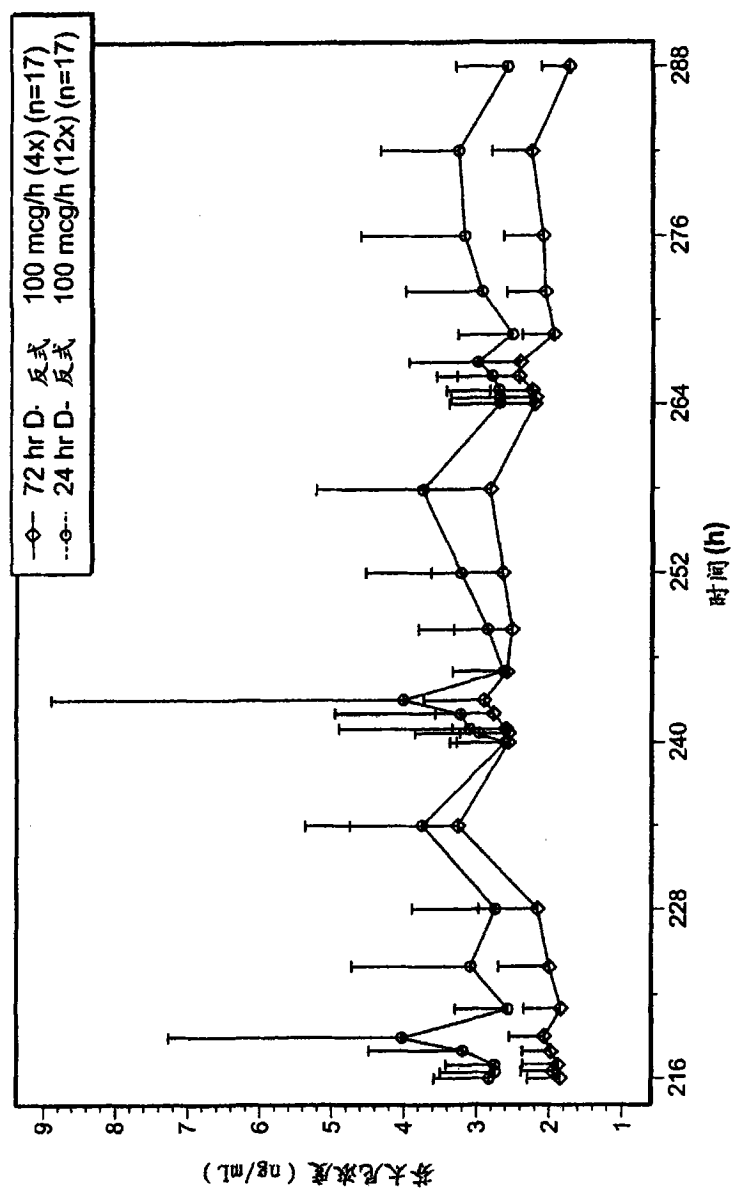


图 10

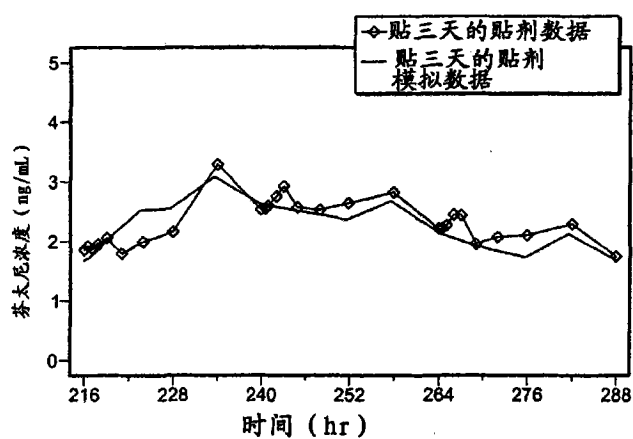


图 11

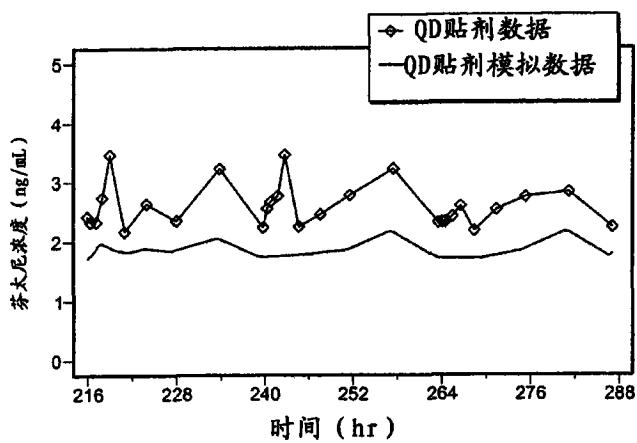


图 12

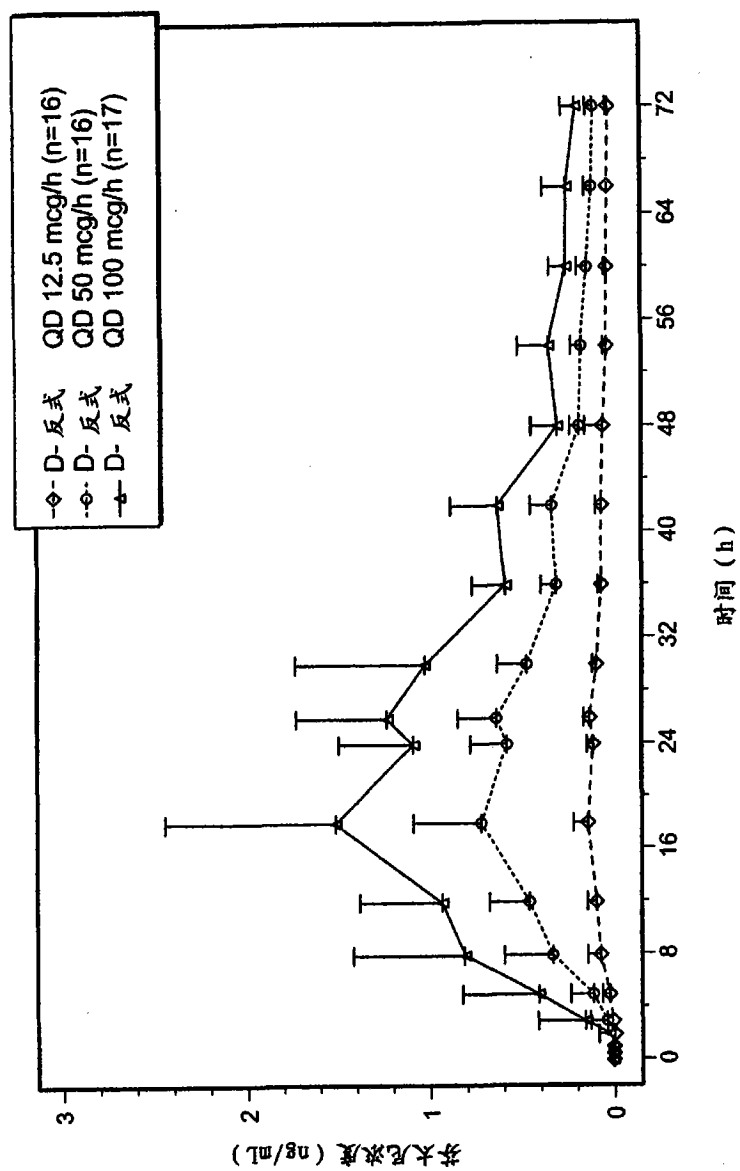


图 13

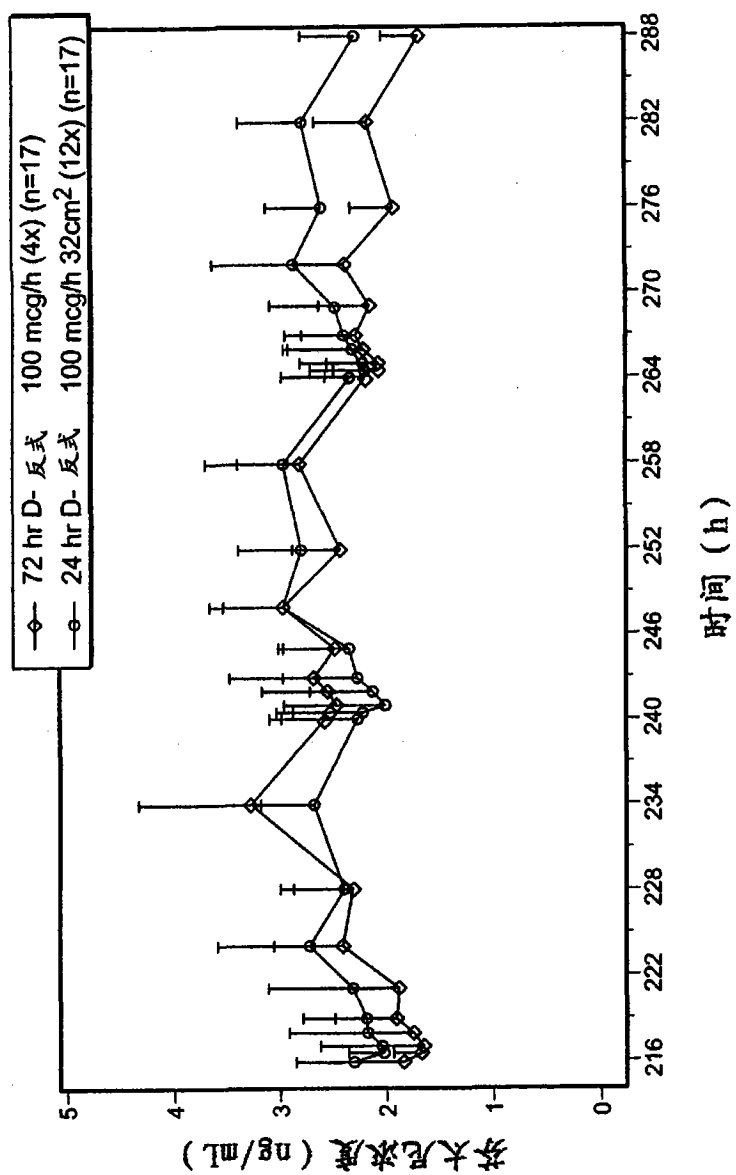


图 14

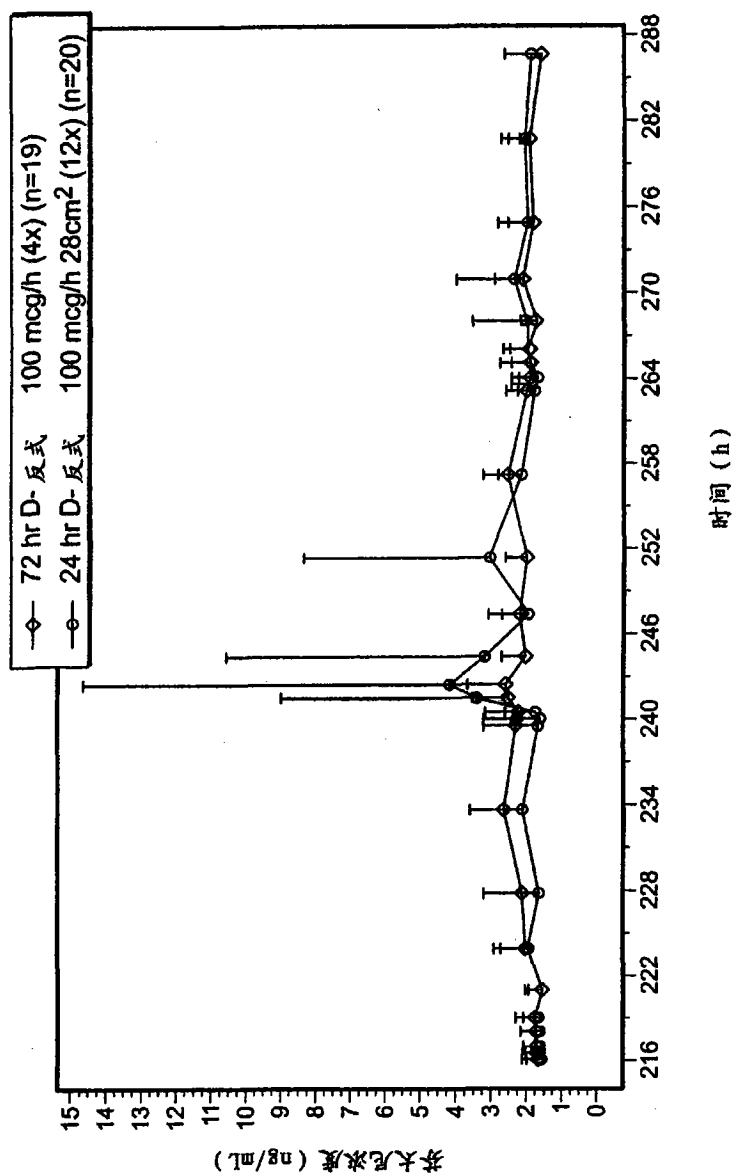


图 15

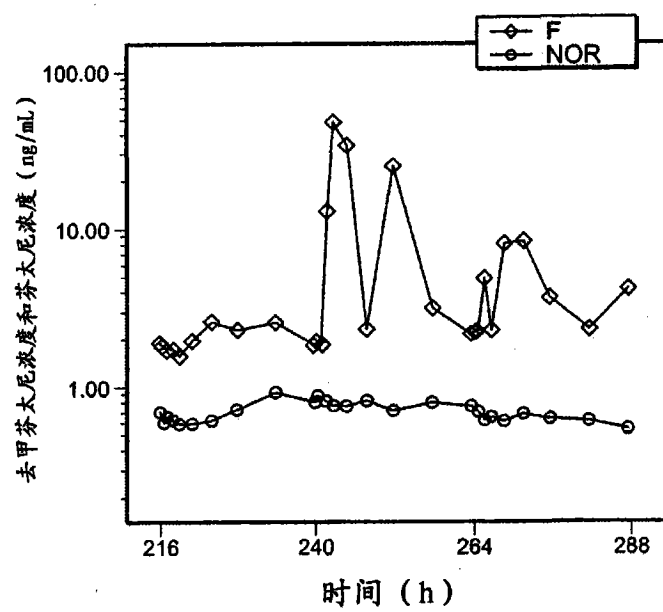


图 16