



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I764951 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：106137654

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 31 日

(51)Int. Cl. : A61K9/70 (2006.01)

A61K31/4164(2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/10/31 美國

62/415,248

2017/08/18 美國

62/547,582

(71)申請人：美商帝國製藥美國股份有限公司 (美國) TEIKOKU PHARMA USA, INC. (US)
美國(72)發明人：首藤十太郎 SHUDO, JUTARO (JP)；宋 皖寧 SONG, WAN-NING (US)；剛薩爾
維斯 蘿絲 GONSALVES, ROSE MARIE (US)；黃 希平 HWANG, STEPHEN
SHIPPING (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

TW 201526927A

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：25 共 151 頁

(54)名稱

用於處理疼痛之右美托咪啉經皮遞送裝置

(57)摘要

本發明之態樣包括透過將含有右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置施用至個體以在個體體內處理疼痛的方法，該右美托咪啉組成物被調配成遞送疼痛緩解有效量的右美托咪啉。在實施依據某些具體例的方法時，具有右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置被施用至個體並且以足以遞送某量之有效在個體體內處理疼痛之右美托咪啉的方式與個體維持接觸。在一些具體例中，方法包括使個體水合，諸如透過向個體投予水合液體組成物。依據某些具體例的方法也包括向個體共同投予類鴉片。亦提供被結構設計成遞送足以實施本方法之右美托咪啉的經皮遞送裝置以及含有該經皮遞送裝置的套組。

Aspects of the invention include methods of managing pain in a subject by applying a transdermal delivery device containing a dexmedetomidine composition formulated to deliver a pain relieving effective amount of dexmedetomidine to a subject. In practicing methods according to certain embodiments, a transdermal delivery device having a dexmedetomidine composition is applied to a subject and is maintained in contact with the subject in a manner sufficient to deliver an amount of dexmedetomidine effective to manage pain in the subject. In some embodiments, methods include hydrating the subject, such as by administering a hydration fluid composition to the subject. Methods according to certain embodiments may also include co-administering an opioid to the subject. Also provided is transdermal delivery device configured to deliver dexmedetomidine sufficient for practicing the subject methods, as well as kits containing the transdermal delivery device.

I764951

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

用於處理疼痛之右美托咪啉經皮遞送裝置

DEXMEDETOMIDINE TRANSDERMAL DELIVERY DEVICES FOR
MANAGING PAIN

【中文】

本發明之態樣包括透過將含有右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置施用至個體以在個體體內處理疼痛的方法，該右美托咪啉組成物被調配成遞送疼痛緩解有效量的右美托咪啉。在實施依據某些具體例的方法時，具有右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置被施用至個體並且以足以遞送某量之有效在個體體內處理疼痛之右美托咪啉的方式與個體維持接觸。在一些具體例中，方法包括使個體水合，諸如透過向個體投予水合液體組成物。依據某些具體例的方法也包括向個體共同投予類鴉片。亦提供被結構設計成遞送足以實施本方法之右美托咪啉的經皮遞送裝置以及含有該經皮遞送裝置的套組。

【英文】

Aspects of the invention include methods of managing pain in a subject by applying a transdermal delivery device containing a dexmedetomidine composition formulated to deliver a pain relieving effective amount of

dexmedetomidine to a subject. In practicing methods according to certain embodiments, a transdermal delivery device having a dexmedetomidine composition is applied to a subject and is maintained in contact with the subject in a manner sufficient to deliver an amount of dexmedetomidine effective to manage pain in the subject. In some embodiments, methods include hydrating the subject, such as by administering a hydration fluid composition to the subject. Methods according to certain embodiments may also include co-administering an opioid to the subject. Also provided is transdermal delivery device configured to deliver dexmedetomidine sufficient for practicing the subject methods, as well as kits containing the transdermal delivery device.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於處理疼痛之右美托咪啉經皮遞送裝置

DEXMEDETOMIDINE TRANSDERMAL DELIVERY DEVICES FOR
MANAGING PAIN

相關申請案的交叉引用

依據35 U.S.C. §119(e)，本申請案主張於2016年10月31日提申之美國臨時專利申請案序號62/415,248，以及於2017年8月18日提申之美國臨時專利申請案序號62/547,582的優先權；該等申請案的揭示內容以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明之態樣包括透過將含有右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置施用至個體以在個體體內處理疼痛的方法，該右美托咪啉組成物被調配成遞送疼痛緩解有效量的右美托咪啉。在實施依據某些具體例的方法時，具有右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置被施用至個體並且以足以遞送某量之有效在個體體內處理疼痛之右美托咪啉的方式與個體維持接觸。在一些具體例中，方法包括使個體水合，諸如透過向個體投予水合液體組成物。依據某些具體例的方法也包括向個體共同投予類鴉片。亦提供被結構設計成遞送足以實施本方法之右美托咪啉的經皮遞送裝置以及含有該經皮遞送裝置的套組。

【先前技術】

在美國，疼痛是醫生會診時最常見的原因。疼痛是與實際或潛在的組織、骨骼、神經或細胞性損傷相關聯的不悅感覺和情緒經驗。大多數的疼痛在疼痛刺激消除且身體已經痊癒之後迅速獲得解決，但有時儘管刺激消除且身體明顯痊癒了，疼痛仍持續著(Foye's Principles of Medicinal Chemistry (Seventh Edition, 2013)，第660頁)。

在美國，每年有兩千多萬例的手術過程是在全身麻醉下進行。手術疼痛或手術或創傷性損傷後發生的疼痛是一個嚴重且經常是棘手的醫學難題。疼痛通常是侷限在手術部位的鄰近處。手術疼痛在臨床上有兩個重要態樣，亦即靜止痛或在患者不移動時發生的疼痛，以及因為運動(咳嗽/打噴嚏、起床、物理治療等)而加劇的機械性疼痛。就重大手術來說，使用手術疼痛處理的主要問題在於目前使用的藥物有多種明顯副作用。

右美托咪啶(dexmedetomidine)是美托咪啶的S-對映異構體，並在加護病房中用作為鎮靜藥物且是麻醉師針對在手術或短期程序需要鎮靜之插管與未插管患者所使用的 α_2 -腎上腺素性受體的激動劑。 α_2 -腎上腺素性受體是與 G_i 異三聚G蛋白締合的G蛋白偶合受體，其包括三個高度同源的亞型，包括 α_{2a} 、 α_{2b} 和 α_{2c} 腎上腺素性受體。透過對中樞神經系統的作用， α_2 -腎上腺素性受體參與鎮靜，肌肉鬆弛和止痛。

右美托咪啶透過靜脈內投藥而在臨床上用作為鎮靜劑，因此在醫院環境中需要醫療專業人員的嚴密監督。右美托咪啶目前在加護環境中於治療期間用於插管或機械換氣患者的鎮靜，以及在非手術程序之前及/或期間用於非插管個體的鎮靜。

【發明內容】

本發明之態樣包括透過將含有右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置施用至個體以在個體體內處理疼痛的方法，該右美托咪啶組成物被調配成

遞送疼痛緩解有效量的右美托咪啶。在實施依據某些具體例的方法時，具有右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置被施用至個體並且以足以遞送某量之有效在個體體內處理手術疼痛之右美托咪啶的方式與個體維持接觸。在一些具體例中，方法包括使個體水合。依據某些具體例的方法也包括向個體共同投予類鴉片。亦提供被結構設計成遞送足以實施本方法之右美托咪啶的經皮遞送裝置以及含有該經皮遞送裝置的套組。

【圖式簡單說明】

圖1顯示依據一個具體例，針對具有聚異丁烯/聚丁烯和交聯聚乙烯吡咯啶酮黏合劑之右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖2，A部分顯示依據一個具體例，遞送的右美托咪啶累積量隨著時間的一個實例。圖2，B部分顯示依據一個具體例，針對具有非官能化丙烯酸酯黏合劑之右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。圖2，C部分顯示依據一個具體例，右美托咪啶利用率隨著時間的一個實例。

圖3顯示依據一個具體例，針對具有非官能化丙烯酸酯黏合劑之右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖4顯示依據一個具體例，針對具有經經基官能化丙烯酸酯黏合劑之右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖5顯示依據另一個具體例，針對具有經經基官能化丙烯酸酯黏合劑之右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖6顯示依據另一個具體例，針對具有經羥基官能化丙烯酸酯黏合劑與含有乙酸乙烯酯之經羥基官能化丙烯酸酯黏合劑的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖7A-7B顯示依據一個具體例，針對具有非官能化丙烯酸酯黏合劑、經羥基官能化丙烯酸酯黏合劑與含有乙酸乙烯酯之經羥基官能化丙烯酸酯黏合劑的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖8顯示依據另一個具體例，針對具有經羧酸官能化丙烯酸酯黏合劑的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖9顯示依據另一個具體例，針對具有帶羧基與羥基作為官能基之丙烯酸酯黏合劑的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖10顯示依據一個具體例，針對具有聚異丁烯/聚丁烯黏合劑與經羧酸官能化丙烯酸酯黏合劑的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖11顯示依據一個具體例，針對具有聚異丁烯/聚丁烯黏合劑與溶解度增強劑酮戊酸的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖12顯示依據一個具體例，針對具有聚異丁烯/聚丁烯黏合劑與溶解度增強劑乳酸月桂酯的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖13顯示依據一個具體例，針對具有聚異丁烯/聚丁烯黏合劑與溶解度增強劑丙二醇單月桂酸酯的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖14A顯示依據一個具體例，針對含有乙酸乙烯酯與酮戊酸之具有經羥基官能化丙烯酸酯黏合劑的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖14B顯示依據一個具體例，針對具有含有乙酸乙烯酯與聚乙烯吡咯啉酮之經羥基官能化丙烯酸酯黏合劑的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖14C顯示依據一個具體例，針對具有含有乙酸乙烯酯的經羥基官能化丙烯酸酯黏合劑與經羧酸官能化丙烯酸酯黏合劑的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖15顯示依據一個具體例，在有或沒有酮戊酸、油酸或經羧酸官能化丙烯酸酯黏合劑的情況下，針對具有丙烯酸酯壓敏性黏合劑的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖16顯示依據另一個具體例，針對具有含有乙酸乙烯酯之經羥基官能化丙烯酸酯黏合劑與經羧酸官能化丙烯酸酯黏合劑的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖17顯示依據另一個具體例，針對具有含有乙酸乙烯酯之經羥基官能化丙烯酸酯黏合劑與油酸或經羧酸官能化丙烯酸酯黏合劑的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖18顯示依據另一個具體例，針對具有含有乙酸乙烯酯之經羥基官能化丙烯酸酯黏合劑與溶解度增強劑(諸如經羧酸官能化丙烯酸酯黏合劑、乳酸月桂酯或油酸)的右美托咪啶經皮組成物，平均右美托咪啶滲透隨著經皮遞送裝置施用時間繪圖的一個實例。

圖19顯示各種調配物相對於時間的平均右美托咪啉活體外皮膚滲透。

圖20和21顯示各種調配物對兩個不同皮膚樣品的滲透。

圖22繪示依據一個具體例，患者在施用含有右美托咪啉的經皮遞送裝置之後，相較於安慰劑的疼痛評分比較結果。

圖23繪示依據一個具體例，患者在施用含有右美托咪啉的經皮遞送裝置之後，在手術後相較於安慰劑隨著時間的救援藥物使用。

圖24A繪示依據另一個具體例，患者在施用含有右美托咪啉的經皮遞送裝置之後，相較於安慰劑的疼痛評分比較結果。

圖24B繪示依據另一個具體例，患者在施用含有右美托咪啉的經皮遞送裝置之後的右美托咪啉血漿濃度。

圖25繪示依據一個具體例，施用含有右美托咪啉的經皮遞送裝置的患者相較於施用安慰劑貼布的患者根據Wilson鎮靜評分量表的鎮靜作用。

【實施方式】

本發明之態樣包括透過將含有右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置施用至個體以在個體體內處理疼痛的方法，該右美托咪啉組成物被調配成遞送疼痛緩解有效量的右美托咪啉。在實施依據某些具體例的方法時，具有右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置被施用至個體並且以足以遞送某量之有效在個體體內處理手術疼痛之右美托咪啉的方式與個體維持接觸。在一些具體例中，方法包括使個體水合。依據某些具體例的方法也包括向個體共同投予類鴉片。亦提供被結構設計成遞送足以實施本方法之右美托咪啉的經皮遞送裝置以及含有該經皮遞送裝置的套組。

在更詳細說明本發明之前，應理解，本發明不限於所述的特定具體例，因此當然可能會改變。亦應理解，本文使用的術語僅僅是為了說明

書特定具體例，而不是意欲要限制，因為本發明的範疇僅受到隨附申請專利範圍所囿限。

在提供數值範圍的情況下，應理解，除非上下文另有明確指明，否則每個中間值至下限單位的十分之一、在該範圍的上限和下限之間以及在該指明範圍的任何其他指明或中間值均含括在本發明內。這些較小範圍的上限和下限可以獨立地包括在較小的範圍內，並且也含括在本發明內，受限於指明範圍內的任何明確排除的限制。在指明範圍包括一個或兩個限制的情況下，排除那些所包括的限制中的任一個或兩個的範圍也含括在本發明中。

本文呈現某些範圍，其中數值之前是術語「約」。術語「約」在本文中用於為其在前的確切數字提供文字支持，以及數字接近或近似於該術語在前的數字。在確定數字是否接近或近似具體引用的數字時，近似或近似未引用的數字可以是在其呈現的上下文中提供具體引用數字的實質等同數字。

除非另外定義，否則本文使用的所有技術和科學術語具有與本發明所屬技藝中具有通常技術者通常理解的相同含義。儘管在實施或測試本發明時也可以使用與本文所述相似或等同的任何方法和材料，但是現在說明代表性的說明性方法和材料。

本篇說明書中引用的所有出版物和專利案均以引用的方式併入本文中，如同每個單獨的出版物或專利案被具體地且單獨地指示為透過引用併入本文中，並且透過引用併入本文以揭示和描述與其相關的方法及/或材料引用了哪些出版物。任何出版物的引用是在申請日之前的揭示內容，並且不應該被解釋為承認本發明由於先前發明而無權先於這種出版物。此外，所提供的出版日期可能與實際出版日期有所不同，可能需要獨立確認。

注意，如本文和隨附申請專利範圍中所使用的，除非上下文另有明確說明，否則單數形式「一、一種」和「該」包括複數個指示對象。還要注意的是，可以起草申請專利範圍來排除任何可選元素。因此，這種陳述旨在作為先前基礎，用於與申請專利範圍元素的列舉或「否定」限制的使用相關的排除性術語，如「單獨」、「僅」與類似者。

熟悉技術者在閱讀本篇揭示內容後將顯而易見的是，本文描述和說明的各個單獨具體例具有分離的組份和特徵，在不偏離本發明的範疇或精神的情況下，其可以容易地與其他幾個具體例中任一者的特徵分離或與之組合。任何引用的方法都可以按所引用事件的順序或以邏輯上可能的任何其他順序來進行。

在進一步說明本發明的各種具體例時，首先將詳細回顧向經歷疼痛的個體施用具有右美托咪啶組成物之經皮遞送裝置，並且以足以向該個體遞送非鎮靜劑量之右美托咪啶的方式使該經皮遞送裝置與個體維持接觸。接著，說明適用於實施本發明方法的經皮遞送裝置。然後回顧包括感興趣之經皮遞送裝置的套組。

使用右美托咪啶經皮遞送裝置處理疼痛的方法

本發明之態樣包括透過將含有右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置施用至經歷疼痛的個體以處理疼痛的方法，該右美托咪啶組成物被調配成遞送疼痛緩解有效量的右美托咪啶。在實施本發明具體例的方法時，具有右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置被施用至個體並以足以向個體遞送疼痛緩解有效量之右美托咪啶的方式與個體維持接觸。術語「經皮」以其常規含義使用，意指將活性劑(即藥物)穿過皮膚(例如局部投藥)或黏膜遞送供全身性分佈的投藥途徑。因此，如本文所述的經皮右美托咪啶組成物包括被調配成經由下列一或多者向個體投予右美托咪啶的組成物：

皮下、真皮和表皮，包括角質層、生長層、棘層和基底層。因此，可以在任何方便的位置施用含有經皮右美托咪啶組成物的延長經皮遞送裝置，任何方便的位置為例如臂、腿、臀、腹、背、頸、陰囊、陰道、臉、耳後和頰，以及舌下。在說明本發明的方法時，術語「個體」是指人或生物體，經皮遞送裝置施用至其並維持接觸。因此，本發明的個體可包括但不限於哺乳動物，例如人類和其他靈長類動物(諸如黑猩猩和其他猿類和猴物種)；以及類似動物，其中在某些具體例中，個體為人類。術語個體還意味著包括任何年齡、體重或其他身體特徵的人或生物體，其中個體可以是成人、兒童、嬰兒或新生兒。

右美托咪啶的經皮投藥可以是被動的或主動的。「被動」運輸表示右美托咪啶組成物在不施加能量(例如摩擦或熱)的情況下跨過皮膚或黏膜被遞送，並且主要取決於屏障(例如皮膚或黏膜)的通透性，以及遞送的熵。然而，根據某些具體例，經皮投藥還可以包括主動運輸右美托咪啶組成物跨過皮膚或黏膜。主動運輸可以是任何組合施加能量而足以將組成物運輸穿過皮膚或黏膜的任何便利方案，並且可以包括(但不限於)尤其是微針遞送、促進擴散、電化學產生的梯度、離子導入系統。

在一些具體例中，方法包括向經歷疼痛的個體施用具有右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置並且以足以向個體遞送疼痛緩解有效量的右美托咪啶的方式使經皮遞送裝置與個體維持接觸。疼痛緩解有效量表示提供至少一些(如果不是大體上)個體所經歷的疼痛緩解的量，其中在一些情況下，疼痛緩解量是感覺或感受疼痛完全停止。可以使用任何便利方案來量化或以其他方式評估疼痛緩解量。

在其他具體例中，方法包括向並未正在經歷疼痛的個體施用具有右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置並且以足以遞送某量之有效在個體體內預防某一疼痛量之右美托咪啶的方式使經皮遞送裝置與個體維持接觸。

「預防某一疼痛量」表示當經皮遞送裝置被施用至並未正在經歷疼痛的個體並與該個體維持接觸時，相較於未施用含有右美托咪啶之本發明經皮遞送裝置的個體，該個體對疼痛誘發事件產生反應而經歷到的疼痛至少少些(例如，諸如手術的身體創傷)。例如，含有右美托咪啶的本發明經皮遞送裝置可以被施用至並未正在經歷疼痛之個體的皮膚表面，並且以該個體對疼痛誘發事件(例如手術)產生反應而經歷到的疼痛量減少5%或更多，諸如10%或更多、諸如15%或更多、諸如25%或更多、諸如50%或更多、諸如75%或更多、諸如90%或更多、諸如95%或更多且包括99%或更多的方式與個體維持接觸。在某些情況下，本發明經皮遞送裝置被結構設計成將足以完全減少個體對疼痛誘發事件產生反應而經歷到之任何疼痛(亦即減少疼痛量達100%)的某一量的右美托咪啶遞送給並未正在經歷疼痛的個體。如下文更詳細描述，經皮遞送裝置在疼痛誘發事件(例如手術)之前被施用至個體的時間量可能有所不同，並且可能取決於許多因素，諸如右美托咪啶存在於經皮遞送裝置中的數量或誘發疼痛事件的類型。在一些情況下，經皮遞送裝置可以在疼痛誘發事件(例如手術)之前1小時或更多，諸如2小時或更多、諸如3小時或更多、諸如4小時或更多、諸如6小時或更多、諸如8小時或更多、諸如12小時或更多、諸如16小時或更多且包括24小時或更多被施用至個體的皮膚表面。

在一些情況下，被遞送至個體的右美托咪啶之量是非鎮靜量。「非鎮靜」表示右美托咪啶組成物被調配成遞送給個體的右美托咪啶數量不會造成個體完全鎮靜。換言之，個體在右美托咪啶經皮遞送至個體的整個時間內維持意識與反應。在某些情況下，在右美托咪啶經皮組成物的投藥期間，個體維持合作的，說話有條理的且平靜的狀態。在其他情況下，在右美托咪啶經皮組成物的投藥期間，個體維持警覺並且能夠對命令(例如口頭或書面命令)做出回應。在又其他情況下，在右美托咪啶經皮

組成物的投藥期間，個體處於警覺的、合作的、說話有條理的且平靜的狀態，並且能夠對命令(例如口頭或書面命令)做出回應。如本文所用，非鎮靜包括其中存在某種鎮靜狀態的情況，例如，如透過使用合適的鎮靜量表所測定的，如上所述。在一些情況下，個體並未完全鎮靜。術語「未完全鎮靜」表示個體經歷至少一些鎮靜，但可對輕度物理刺激或口頭命令有反應。例如，當個體未完全鎮靜時，個體的眼睛閉上同時身體放鬆，但是可能被一或多個物理刺激或命令(諸如因為健康照護實施人員)喚醒。

在用於測定鎮靜程度的其他便利方案中，用於確定鎮靜程度的合適方案可以包括但不限於 Ramsay 鎮靜量表(Ramsay Sedation Scale)、Vancouver 鎮靜復原量表(Vancouver Sedative Recovery Scale)、經 Cook 與 Palma 修訂的 Glasgow Coma 量表(Glasgow Coma Scale modified by Cook and Palma)、舒適量表(Comfort Scale)、New Sheffield 鎮靜量表(New Sheffield Sedation Scale)、鎮靜-不安量表(Sedation-Agitation Scale)，以及活動能力評估量表(Motor Activity Assessment Scale)、Wilson 鎮靜量表(Wilson Sedation Score)。

在一些具體例中，方法可進一步包括評估個體的鎮靜程度，以確定反應性或認知或活動能力的任何降低是否因為投予被調配成遞送非鎮靜量之右美托咪啉的經皮遞送裝置所致。鎮靜程度可以藉由任何便利的方案來評估，諸如使用上文提到的那些方案。在某些具體例中，鎮靜程度是使用 Wilson 鎮靜量表進行評估，其詳細內容可透過在「sedationsolutions.co.uk/training-series6.php」之前加上「<http://www.>」而產生的網站以及下文而取得：

Wilson 鎮靜評分

1. 完全清醒且說話有條理

2. 昏昏欲睡
3. 閉眼但可對命令有反應
4. 閉眼但可對輕度物理刺激(拉耳朵)有反應
5. 閉眼但無法對輕度物理刺激有反應

在一些具體例中，於本發明右美托咪啶經皮組成物投藥期間，評估個體的鎮靜程度且個體被分派一個3或更小的Wilson評分，諸如2或更小的Wilson評分，包括其中個體被分派Wilson評分為1。在這些情況下，於右美托咪啶透過右美托咪啶經皮遞送裝置投藥期間，個體對眉間光(light glbellar tap)或大聲聽覺刺激表現出靈敏(blisk)的反應。在其他情況下，於右美托咪啶經皮組成物的投藥期間，個體對口頭命令有反應。在又其他情況下，於右美托咪啶經皮組成物的投藥期間，個體是合作的、說話有條理的和平靜的。在其他情況下，於右美托咪啶經皮組成物的投予期間，受試者是焦慮的，煩躁的或不安的。在其他情況下，於本發明右美托咪啶經皮組成物的投藥期間，評估個體的鎮靜程度且個體被分派Wilson評分為4。在這些情況下，個體可以被鑑定為未完全鎮靜的。

在方法期間的任何時候都可以評估個體的鎮靜程度。在一些情況下，以規律間隔(例如每0.25小時、每0.5小時、每1小時、每2小時、每4小時或一些其他間隔)評估鎮靜程度，同時使經延長的經皮遞送裝置與個體維持接觸。例如，可以在將經皮遞送裝置施用至個體之後15分鐘、經皮遞送裝置施用之後30分鐘、經皮遞送裝置施用之後1小時、經皮遞送裝置施用之後2小時、經皮遞送裝置施用之後4小時(包括經皮遞送裝置施用之後8小時)評估鎮靜程度，同時使經皮遞送裝置與個體維持接觸。

可以在劑量間隔期間評估個體的鎮靜程度一或多次，在劑量間隔之前、期間或之後諸如2次或更多次、諸如3次或更多次(包括5次或更多次)。

在一些情況下，在劑量間隔期間個體可以被評估的次數上限是10次或更少，諸如7次或更少次、例如5次或更少次、例如3次或更少次並且包括2次或更少次。在某些具體例中，在劑量間隔期間個體可被評估的次數範圍為諸如2次至10次，諸如3次至9次、諸如4次至8次並且包括5次至7次。

在某些具體例中，於經皮遞送裝置與個體維持接觸的整個時間期間監測鎮靜程度，諸如透過心率監測器、呼吸監測器或透過視覺觀察(包括借助錄影監視器)。

在一些具體例中，待處理個體是處於非鎮靜狀態且為清醒、警覺、說話有條理、條理清楚且能夠對口頭或書面命令(包括提問或請求)有反應。例如，當開始投藥時，個體可能是處於非鎮靜狀態。在其他具體例中，當開始投藥時個體是處於非鎮靜狀態且在一或多個劑量間隔期間(亦即感興趣的右美托咪啶經皮遞送裝置與個體維持接觸的時間期)維持非鎮靜狀態。在又其他具體例中，當開始投藥時個體是處於非鎮靜狀態且在整個處理程序期間維持非鎮靜狀態。

在另外其他具體例中，被遞送至個體的右美托咪啶量是鎮靜量。「鎮靜」表示被調配成遞送造成個體鎮靜之某一量右美托咪啶的右美托咪啶組成物。在這樣的具體例中，患者可具有4或更多(包括5)的Wilson評分，其如上文所述，若個體被分派評分為4，則個體可以被視為一個不完全鎮靜者。

如上文歸納，在實施本發明具體例的方法時，具有右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置被施用至個體並以足以遞送某一量右美托咪啶以處理個體之疼痛的方式與個體維持接觸。術語「疼痛」以其常規含義使用，意指與實際或潛在的組織損傷或就損傷來說相關的不悅感覺和情緒經驗(例如，如由國際疼痛研究學會所定義)。在某些情況下，疼痛包括導致個體受苦的任何感覺經驗。在具體例中，疼痛尤其可包括(但不限於)急性疼

痛、慢性疼痛、神經性疼痛、與癌症相關的疼痛、術後疼痛、中度至重度疼痛、分娩疼痛、圍手術期疼痛。在一些具體例中，本發明方法及含有右美托咪啶的經皮遞送裝置被用來增補麻醉劑，用於術前及術後止痛以及用於在分娩和生產期間或之後的產科止痛。

在一些具體例中，疼痛是手術疼痛。手術疼痛(可互換地稱為「手術後」、「切開後」或「創傷後疼痛」)意指起因為或因為外部創傷(諸如個體組織內的割傷、刺傷、切口、撕裂或傷口(包括那些起因為所有手術程序，無論是侵入性或非侵入性))所產生的疼痛。可根據本發明具體例所治療的手術疼痛包括圍手術期疼痛(例如手術程序期間及/或之後經歷的疼痛)，以及手術後疼痛(例如手術程序之後經歷的疼痛)。如本文所用，「手術疼痛」不包括在沒有外部身體創傷的情況下所發生的疼痛。在一些具體例中，手術疼痛是內部或外部的疼痛，並可能會意外地(創傷性傷口)或故意地(如手術切口)發生傷口、切口、創傷、撕裂或切開。如本文所用，「疼痛」包括疼痛與感覺疼痛，且可以客觀地與主觀地使用疼痛評分和其他方法(例如使用技藝中所熟知的規程)來評估疼痛。手術疼痛，如本文所用，包括異常性疼痛(亦即，通常不會引發疼痛所致的刺激引起的疼痛)和痛覺過敏(亦即，對通常會疼痛的刺激反應增加)，其反過來可以是熱或機械(觸覺)性質。在一些具體例中，疼痛的特徵在於熱敏感性、機械敏感性及/或靜止痛(例如，外部刺激不存在下的持續性疼痛)。在一些具體例中，手術疼痛包括機械引起的疼痛或靜止痛。在其他具體例中，手術疼痛包括靜止痛。疼痛可以是原發性(例如，直接是因為致疼痛事件)或繼發性疼痛(例如，與致疼痛事件有關但不直接因其而生的疼痛)。

本發明的態樣包括治療個體疼痛的方法。在一些具體例中，方法包括治療個體的手術疼痛，手術疼痛為諸如以下一或多者：異常性疼痛、痛覺過敏，熱引起的疼痛，機械引起的疼痛，或靜止痛。例如，手術疼

痛可包括機械引起的疼痛及/或靜止痛。在一些情況下，手術疼痛包括靜止痛。「處理或治療」表示至少壓抑或改善與折磨個體之病況有關的症狀，其中壓抑和改善在廣義上用於意指至少降低參數的量級，參數為例如與待治療病況相關的症狀(諸如疼痛)。因此，治療亦包括病況完全受到抑制的情況，例如防止發生或停止(例如終止)，使得個體不再經歷病況。因此，治療包括預防和處理病況。在某些具體例中，異常性疼痛受到壓抑、改善及/或預防，且在一些具體例中，痛覺過敏受到壓抑、改善及/或預防。在一些情況下，疼痛是慢性疼痛。在其他情況下，疼痛是在一或多個外部創傷、傷口或切口部位處、其近端及/或附近。本發明方法的其他態樣包括藉由經皮遞送裝置透過投予本發明右美托咪啉來改善及/或預防手術疼痛的發生或進展。

如上所討論，方法包括在一些情況下將經皮遞送裝置施用至未鎮靜之個體的皮膚表面，該經皮遞送裝置具有含右美托咪啉與壓敏性黏合劑的右美托咪啉組成物；以及在一個時間期間內以足以遞送有效量之右美托咪啉的方式使經皮遞送裝置與個體維持接觸，藉以處理個體的疼痛。如上所討論，該量可視需要為非鎮靜量或鎮靜量。非鎮靜量可以允許患者的反應性或警覺性且可能在Wilson鎮靜量表上與一個不大於3 (包括2或更小)的評分有關。「處理疼痛」表示至少壓抑或改善疼痛，其中壓抑和改善意指至少減少疼痛的量級(magnitude)。

在一些具體例中，方法包括對個體延長經皮遞送右美托咪啉。「延長經皮遞送」表示經皮投藥被調配成提供在一個延長時間期間內遞送右美托咪啉組成物，例如在數小時、數天以及包括數週的時間期間內，包括1小時或更久，諸如2小時或更久、諸如4小時或更久、諸如8小時或更久、諸如12小時或更久、諸如24小時或更久、諸如48小時或更久、諸如72小時或更久、諸如96小時或更久、諸如120小時或更久、諸如144小時

或更久，且包括168小時或更久。在一些情況下，上述時間期間範圍的上限是168小時或更短，諸如144小時或更短、諸如120小時或更短、諸如96小時或更短、諸如72小時或更短、諸如48小時或更短，並且包括24小時或更短。在某些具體例中，延長的經皮遞送範圍如0.5小時至168小時，諸如1小時至144小時、諸如1.5小時至120小時、諸如2小時至96小時、諸如2.5小時至72小時、諸如從3小時至72小時。

在一些具體例中，右美托咪啶組成物的持續釋放經皮投藥包括多日遞送治療有效量之右美托咪啶活性劑，其被施用至個體的皮膚。多日遞送表示經皮組成物被調配成當經皮遞送裝置被施用至個體的皮膚一個時間期間(其為1天或更久，諸如2天或更久、諸如4天或更久、諸如7天或更久、諸如14天且包括30天或更久)時，提供治療有效量給個體。關於多日遞送，時間期間的上限在一些情況下是30天或更短，諸如28天或更短、諸如21天或更短、諸如14天或更短、諸如7天或更短且包括3天或更短。在某些具體例中，多日經皮遞送範圍諸如2天到30天，諸如2天至15天、諸如2天至7天、諸如2天至4天，並包括從2天至4天(例如3天)。

取決於所採用的具體規程，根據本發明具體例的疼痛處理可以包括一或多個處理劑量間隔。術語「劑量間隔」在本文中以其常規意義用來表示施用單次投藥並且使經皮遞送裝置與個體維持接觸的持續時間。換言之，劑量間隔始於將經皮右美托咪啶組成物施用至個體的皮膚或黏膜，並結束於經皮右美托咪啶組成物免除與個體接觸。如此，劑量間隔是某一量的右美托咪啶與個體之皮膚或黏膜接觸的時間期間，並且可能持續約0.5小時或更久，諸如1小時或更久、諸如2小時或更久、諸如4小時或更久、諸如8小時或更久、諸如12小時或更久、諸如16小時或更久、諸如20小時或更久、諸如24小時或更久、諸如30小時或更久、諸如36小時或更久、諸如48小時或更久、諸如72小時或更久、諸如96小時或更久、

諸如120小時或更久、諸如144小時或更久，且包括168小時或更久。在一些情況下，劑量間隔持續時間的上限期是168小時或更短，諸如144小時或更短、諸如120小時或更短、諸如96小時或更短、諸如72小時或更短、諸如48小時或更短並且包括40小時或更短。在某些具體例中，劑量間隔持續時間範圍是0.5小時至168小時，諸如24小時至144小時、諸如30小時至120小時、諸如36小時至96小時、諸如48小時至84小時、諸如60小時至84小時、諸如66小時至78小時，例如72小時。

術語「處理規程」如本文所用意指一或多個依序劑量間隔，其足以產生右美托咪啶經皮遞送裝置的期望治療效果。在某些具體例中，規程可包括單劑量間隔，使得僅一個劑量所組成的一或多個經皮裝置被施用至個體。在這種情況下，一個單一經皮遞送裝置可被施用至個體。在這樣具體例的其他情況下，兩個或更多個不同經皮遞送裝置可在基本上同時被施用至個體。在這些情況下，兩個或多個(諸如三個或更多個，包括四個或更多個)在基本上同時被施用至個體。在某些這些情況下，施用至個體的不同經皮遞送裝置的數量為10個或更少，諸如八個或更少，包括六個或更少，例如五個或更少。「基本上同時」表示多個經皮遞送裝置在每個經皮遞送裝置投藥間的時間間隔為最小的情況下被同時施用至個體，即同時或依序，最小時間間隔可能有所不同，但在某些情況下範圍為十分鐘或更少，諸如五分鐘或更少，包括兩分鐘或更少，諸如一分鐘或更少，例如30秒或更少(包括15秒或更少)。這樣，如果在這些具體例中投予多個經皮遞送裝置間存在有任何時間間隔，就算有的話，間隔對從經皮遞送裝置至個體的活性劑遞送概況的實際衝擊很小。

在某些具體例中，規程可以包括多個劑量間隔。「多劑量間隔」表示多於一個經皮遞送裝置以依序的方式被施用並與個體維持接觸。這樣，使經皮遞送裝置與個體免除接觸而一個新的經皮遞送裝置被重新施

用至個體。在實施本發明的方法時，處理方案可以包括兩個或更多個的劑量間隔，諸如三個或更多個劑量間隔、諸如四個或更多個劑量間隔、諸如五個或更多個劑量間隔，包括十個或更多個劑量間隔。

在多劑量間隔處理規程中，劑量間隔之間的持續時間可能有所不同，這取決於個體的生理學或由健康護理專業人員所決定的處理規程。例如，在多劑量處理規程中，劑量間隔之間的持續時間可以是預定的，並遵循規律的間隔。這樣，劑量間隔之間的時間可以有所不同，並且可以是1天或更久，諸如2天或更久、諸如3天或更久、諸如4天或更久、諸如5天或更久、諸如6天或更久、諸如7天或更久、諸如10天或更久，包括30天或更久。在一些情況下，劑量間隔之間的時間期上限是30天或更短，諸如28天或更短、諸如21天或更短、諸如14天或更短、諸如7天或更短，並且包括3天或更短。在某些具體例中，劑量間隔之間的時間範圍諸例如從2天到30天、諸如從3天到28天、諸如從4天至21天、諸如從5天至14天，並包括從6天到10天。

在某些情況下，劑量間隔之間的持續時間可能取決於經皮遞送裝置在劑量間隔之間未與個體接觸的時間期間的右美托咪啶血漿濃度。例如，當右美托咪啶的血漿濃度達到低於特定閾值時，可以開始接續的劑量間隔。

在某些具體例中，可以在產生外部創傷、傷口或切口(諸如手術)的動作之前藉由經皮遞送裝置投予右美托咪啶。例如，可以在產生外部創傷、傷口或切口的動作之前(諸如手術之前)30分或更多、1小時或更多、2小時或更多、5小時或更多、10小時或更多、15小時或更多、24小時或更多(諸如1天或更多)，藉由經皮遞送裝置投予右美托咪啶。在其他具體例中，可以在手術或產生外部創傷、傷口或切口的動作期間及/或之後藉由經皮遞送裝置投予右美托咪啶。於一些情況下，在手術或產生外部創傷、傷口

或切口的動作之後1小時或更多、2小時或更多、3小時或更多、4小時或更多、6小時或更多、8小時或更多、12小時或更多、18小時或更多、24小時或更多、30小時或更多、36小時或更多藉由經皮遞送裝置投予右美托咪啉。

在一些情況下，組成物的活性劑在圍手術期被投予給個體。術語圍手術期如本文所用表示在手術(例如，進行手術程序)之前、期間與之後。這樣，經皮遞送裝置在手術程序之前被施用至個體，然後在手術程序期間和手術程序後一段時間維持於個體身上。舉例而言，右美托咪啉可以在手術程序之前30分鐘或更多、1小時或更多、2小時或更多、5小時或更多、8小時或更多、9小時或更多、10小時或更多、11小時或更多、12小時或更多、15小時或更多、18小時或更多、24小時或更多(諸如1天或更多)藉由經皮遞送裝置投藥並且在手術程序期間維持於個體身上。在一些情況下，經皮遞送裝置可以在手術之前0.50至30小時(諸如手術之前1至24小時)被施用至隨便哪個地方。本發明組成物繼而在手術程序之後維持在個體身上歷時一段時間期間，其中這個手術後的維持時間期可能有所不同，且在一些情況下為1小時或更久，諸如2小時或更久、諸如4小時或更久、諸如8小時或更久、諸如12小時或更久、諸如24小時或更久、諸如48小時或更久、諸如72小時或更久、諸如96小時或更久、諸如120小時或更久、諸如144小時或更久，且包括168小時或更久。關於上述範圍，時間的上限期在一些情況下為168小時或更短，諸如144小時或更短、諸如120小時或更短、諸如96小時或更短、諸如72小時或更短、諸如48小時或更短，並且包括24小時或更短。在某些具體例中，延長的經皮遞送範圍諸如從0.5小時至168小時，諸如1小時至144小時、諸如1.5小時至120小時、諸如2小時到96小時、諸如2.5小時至72小時、諸如3小時至72小時。在某些具體例中，圍手術期遞送方案是一種多日圍手術期經皮遞送方案，橫跨手

術程序之前和之後的時間期間，在其中一些情況下該方案的範圍為2天至30天，諸如2天至15天、諸如2天至7天、諸如2天至4天且包括2天至4天，例如3天。

在一些具體例中，經皮遞送裝置被施用至個體並與個體維持接觸歷時72小時的總持續時間。在一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前4小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並在總計72小時的持續時間之後被移除。在另一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前6小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並在總計72小時的持續時間之後被移除。在又另一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前12小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並在總計72小時的持續時間之後被移除。在又另一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前18小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並在總計72小時的持續時間之後被移除。在又另一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前24小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並在總計72小時的持續時間之後被移除。在又另一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前24小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並在總計84小時的持續時間之後被移除。在又另一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前24小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並在總計96小時的持續時間之後被移除。

在其他具體例中，一或多個本發明經皮遞送裝置在手術程序開始之前一段預定時間段(例如，4小時、6小時、12小時、18小時、24小時等)被施用至個體，並在手術完成之後與個體維持接觸歷時72小時或更多。這樣，經皮遞送裝置與個體維持接觸的總持續時間可為76小時或更多，諸如80小時或更多、諸如84小時或更多、諸如90小時或更多且包括96小時或更多。在一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前4小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並且在手術之後與個體保持接觸歷時72

小時或更多。在另一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前6小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並且在手術之後與個體保持接觸歷時72小時或更多。在又另一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前12小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並且在手術之後與個體保持接觸歷時72小時或更多。在又另一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前18小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並且在手術之後與個體保持接觸歷時72小時或更久。在又另一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前24小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並且在手術之後與個體保持接觸歷時72小時或更久。在又另一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前24小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並且在手術之後與個體保持接觸歷時84小時或更久。在又另一個實例中，經皮遞送裝置在手術程序開始之前24小時被施用，在手術期間與個體維持接觸並且在手術之後與個體保持接觸歷時96小時或更久。

如上所述，本發明的態樣包括處理個體的疼痛，其是藉由將含有調配成遞送有效量之右美托咪啶的右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置施用至個體。在一些情況下，本發明之態樣包括圍手術期疼痛處理，在一些情況下能治療手術後疼痛，而在一些情況下能處理圍手術期疼痛，其中圍手術期疼痛包括手術後疼痛以及手術期間經歷的疼痛。在一些具體例中，方法包括以足以遞送目標劑量之右美托咪啶來處理個體疼痛的方式使經皮遞送裝置與個體維持接觸，諸如例如藉由會處理疼痛之藉由總藥物暴露或藉由平均每日藥物暴露決定的遞送目標劑量。術語目標劑量表示所需量的經吸收右美托咪啶。取決於經皮右美托咪啶組成物的期望治療效果，處理規程、個體的生理學以及個體在投藥時的鎮靜程度、用於處理疼痛的目標藥物暴露可能會有所不同。在某些具體例中，右美托咪啶的目標藥物暴露是非鎮靜治療範圍(non-sedative therapeutic window)之

量。

術語「非鎮靜治療範圍」在本文中用於意指在治療上有效處理個體疼痛的右美托咪啶劑量範圍，即便有鎮靜的話也極少。換言之，待處理疼痛之特定單獨個體的右美托咪啶非鎮靜治療範圍是定義成就處理個體疼痛方面低於被認為是「完全鎮靜」或「引起完全鎮靜」之量但高於被認為是「無效」之量。本發明的某些具體例中，非鎮靜治療有效量提供了一種用於使得所期望之處理變成可能，同時維持個體之Wilson評分為3或更少之全身性右美托咪啶量。例如，在處理個體的疼痛時，右美托咪啶在劑量間隔過程中(例如，168小時劑量間隔)的目標非鎮靜劑量範圍可以從50 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至350 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，諸如從100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至340 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、諸如從145 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至330 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、諸如從155 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至320 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、諸如從165 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至310 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、諸如從175 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至300 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、諸如從185 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至290 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、諸如從195 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至280 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，並且包括從50 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至250 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。在某些具體例中，右美托咪啶在劑量間隔過程中(例如，168小時或更長的劑量間隔)的目標劑量範圍從147 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至290 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。

在一些具體例中，目標劑量是當施用於個體時，其在疼痛處理期間於特定時間提供所需平均右美托咪啶血漿濃度之全身性右美托咪啶量之量。在其他具體例中，目標劑量是當施用於個體時，其在劑量間隔或處理規章期間提供穩態平均右美托咪啶血漿濃度之量。在其他具體例中，目標劑量是當施用於個體時，其在活體內對個體提供特定遞送速率之右美托咪啶之量。

在一些具體例中，施用並維持含有右美托咪啶組成物之經皮遞送裝置與個體接觸包括遞送目標量之右美托咪啶，諸如例如在劑量間隔的過程期間(例如，7天或更長)所遞送之右美托咪啶的平均累積量。術語「目標累積量」表示右美托咪啶的總量，其穿過皮膚被遞送至個體且可能因

為皮膚或黏膜通透性和施用部位的代謝活性而有所不同。在一些具體例中，右美托咪啶在7天遞送間隔期間的平均累積量可為5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大，諸如25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大、諸如50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大，諸如在劑量間隔期間75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大、諸如100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大、諸如125 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大，並且包括200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更大。關於整個劑量間隔期間的右美托咪啶遞送平均累積量，在一些情況下，上限是500 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更少，諸如400 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更少、諸如300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更少、諸如200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更少、諸如100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更少，且包括50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或更少。在某些具體例中，整個劑量間隔期間的右美托咪啶遞送平均累積量範圍為諸如從5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至500 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，諸如從25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至400 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，並且包括從50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

根據某些具體例，方法可以包括向個體施用一或多個經皮遞送裝置，例如二至四個，諸如三個經皮遞送裝置，其含有右美托咪啶組成物並以足以提供下列範圍之平均血漿濃度的方式與個體維持接觸：在劑量間隔過程期間0.05 ng/mL至0.5 ng/mL，諸如0.1 ng/mL至0.45 ng/mL、諸如0.15 ng/mL至0.4 ng/mL、諸如0.2 ng/mL至0.35 ng/mL並且包括0.25 ng/mL至0.3 ng/mL。例如，經皮遞送裝置可以足以提供下列範圍之平均血漿濃度的方式與個體維持接觸：在劑量間隔過程期間(例如，168小時或更長的劑量間隔) 0.16 ng/mL至0.36 ng/mL。在其他具體例中，方法包括以足以提供下列範圍之平均血漿濃度的方式使右美托咪啶組成物與個體維持接觸：在整個處理規程過程期間(亦即，在一或多個劑量間隔過程) 0.05 ng/mL至0.5 ng/mL，諸如在整個處理規程過程期間0.1 ng/mL至0.45 ng/mL、諸如0.15 ng/mL至0.4 ng/mL、諸如0.2 ng/mL至0.35 ng/mL且包括0.25 ng/mL至0.3 ng/mL。例如，經皮遞送裝置可在整個處理規程過程期間以足以提供平均血漿濃度範圍在0.16 ng/mL至0.36 ng/mL的方式與個體維持接觸。

如上所討論的，方法包括向個體遞送右美托咪啉以處理個體的手術疼痛歷時一段延長的時間期間，諸如超過6小時或更多、諸如超過12小時或更多、諸如超過24小時或更多、諸如超過48小時或更多、諸如超過72小時或更多、諸如超過96小時或更多、諸如超過120小時或更多、諸如超過144小時或更多，並且包括超過168小時或更多。在某些具體例中，方法包括使經皮右美托咪啉組成物在72小時內足以提供目標平均量之經吸收右美托咪啉而與個體維持接觸。取決於經皮遞送裝置的表面積(例如，6 cm²、4 cm²、2 cm²等)，右美托咪啉在72小時內的平均吸收量可能有所不同，例如從150 mcg至600 mcg，諸如175 mcg至575 mcg、諸如100 mcg至400 mcg、諸如125 mcg至375 mcg、諸如50 mcg至200 mcg，並且包括60 mcg到190 mcg。在一些情況下，經皮遞送裝置具有6 cm²的表面積而經皮右美托咪啉組成物以在72小時內足以提供下列平均吸收量之右美托咪啉的方式與個體的皮膚表面維持接觸：192.7 mcg至551.7 mcg，諸如224 mcg至437 mcg、諸如278 mcg至384 mcg、諸如304 mcg至357 mcg，並且包括320 mcg至341 mcg。在其他情況下，經皮遞送裝置具有4 cm²的表面積而經皮右美托咪啉組成物以在72小時內足以提供下列平均吸收量之右美托咪啉的方式與個體的皮膚表面維持接觸：100 mcg至400 mcg，諸如125 mcg至375 mcg、諸如128.5 mcg至367.8 mcg、諸如150 mcg至292 mcg、諸如185 mcg至256 mcg、諸如203 mcg至238 mcg，並且包括213 mcg至228 mcg。在又其他情況下，經皮遞送裝置具有2 cm²的表面積而經皮右美托咪啉組成物以在72小時內足以提供下列平均吸收量之右美托咪啉的方式與個體的皮膚表面維持接觸：50 mcg至200 mcg，諸如60 mcg至190 mcg、諸如64 mcg至184 mcg、諸如75 mcg至146 mcg、諸如93 mcg至128 mcg、諸如101 mcg至119 mcg且包括107 mcg至114 mcg。

在其他具體例中，方法可包括使經皮右美托咪啉組成物以在72小時

內足以提供平均右美托咪啉吸收而與個體的皮膚表面維持接觸。取決於經皮遞送裝置的表面積(例如，6 cm²、4 cm²、2cm²等)，在72小時內的平均右美托咪啉吸收可能會有所不同，範圍在一些情況下從1 mcg/h至10 mcg/h、2 mcg/h至8 mcg/h、0.5 mcg/h至6 mcg/h、1 mcg/h至5.5 mcg/h、0.1 mcg/h至5 mcg/h，並且包括0.5 mcg/h至3 mcg/h。在一些情況下，經皮遞送裝置具有6 cm²的表面積而經皮右美托咪啉組成物以在72小時內足以提供下列平均右美托咪啉吸收的方式與個體的皮膚表面維持接觸：1 mcg/h至10 mcg/h，諸如2 mcg/h至8 mcg/h、諸如3.1 mcg/h至6.1 mcg/h、諸如3.9 mcg/h至5.3 mcg/h、諸如4.2 mcg/h至5.0 mcg/h，並且包括4.4 mcg/h至4.7 mcg/h。在其他情況下，經皮遞送裝置具有4 cm²的表面積而經皮右美托咪啉組成物以在72小時內足以提供下列平均右美托咪啉吸收的方式與個體的皮膚表面維持接觸：0.5 mcg/h至6 mcg/h，諸如1 mcg/h至5.5 mcg/h、諸如1.8 mcg/h至5.1 mcg/h、諸如2.1 mcg/h至4.1 mcg/h、諸如2.6 mcg/h至3.6 mcg/h、諸如2.8 mcg/h至3.3 mcg/h，並包括3.0 mcg/h至3.2 mcg/h。在又其他情況下，經皮遞送裝置具有2 cm²的表面積而經皮右美托咪啉組成物以在72小時內足以提供下列平均右美托咪啉吸收的方式與個體的皮膚表面維持接觸：0.1 mcg/h至5 mcg/h，諸如0.5 mcg/h至3 mcg/h、諸如0.9 mcg/h至2.6 mcg/h、諸如1.0 mcg/h至2.0 mcg/h、諸如1.3 mcg/h至1.8 mcg/h、諸如1.4 mcg/h至1.7 mcg/h，並包括1.5 mcg/h至1.6 mcg/h。

在其他具體例中，方法可包括使經皮右美托咪啉組成物以在72小時內足以提供右美托咪啉平均最大血漿濃度的方式與個體的皮膚表面維持接觸。取決於經皮遞送裝置的表面積(例如，6 cm²、4 cm²、2 cm²等)，右美托咪啉平均最大血漿濃度在72小時內可能會有所不同，範圍從50 pg/mL至250 pg/mL、70 pg/mL至225 pg/mL、25 pg/mL至150 pg/mL、40 pg/mL至140 pg/mL、10 pg/mL至80 pg/mL，並且包括20 pg/mL至70 pg/mL。在

一些情況下，經皮遞送裝置具有6 cm²的表面積而經皮右美托咪啶組成物以在72小時內足以提供下列右美托咪啶平均最大血漿濃度的方式與個體的皮膚表面維持接觸：50 pg/mL至250 pg/mL，諸如70 pg/mL至225 pg/mL、諸如70.1 pg/mL至205 pg/mL、諸如77 pg/mL至153 pg/mL、諸如96 pg/mL至134 pg/mL、諸如106 pg/mL至125 pg/mL並且包括111 pg/mL至119 pg/mL。在其他情況下，經皮遞送裝置具有4 cm²的表面積而經皮右美托咪啶組成物以在72小時內足以提供下列右美托咪啶平均最大血漿濃度的方式與個體的皮膚表面維持接觸：25 pg/mL至150 pg/mL，諸如40 pg/mL至140 pg/mL、諸如47 pg/mL至137 pg/mL、諸如51 pg/mL到102 pg/mL、諸如64 pg/mL至90 pg/mL、諸如70 pg/mL至83 pg/mL並且包括74 pg/mL至79 pg/mL。在又其他情況下，經皮遞送裝置具有2 cm²的表面積而經皮右美托咪啶組成物以在72小時內足以提供下列右美托咪啶平均最大血漿濃度的方式與個體的皮膚表面維持接觸：10 pg/mL至80 pg/mL，諸如20 pg/mL至70 pg/mL、諸如23.4 pg/mL至68.3 pg/mL、諸如26 pg/mL至51 pg/mL、諸如32 pg/mL至45 pg/mL並且包括35 pg/mL至42 pg/mL。

在其他具體例中，方法可包括使經皮右美托咪啶組成物從施用至無限的時間以足以提供血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式與個體的皮膚表面維持接觸。取決於經皮遞送裝置的表面積(例如，6 cm²、4 cm²、2 cm²等)，血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積在72小時內可能會有所不同，範圍從3000 h x pg/mL至10000 h x pg/mL、3500 h x pg/mL至9000 h x pg/mL、2000 h x pg/mL至7500 h x pg/mL、2250 h x pg/mL至6000 h x pg/mL、1000 h x pg/mL至3500 h x pg/mL，並且包括1100 h x pg/mL至3000 h x pg/mL。在一些情況下，經皮遞送裝置具有6 cm²的表面積而經皮右美托咪啶組成物以在72小時內足以提供下列血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式與個體的皮膚表面維持接觸：3517 h x pg/mL至8954 h x

pg/mL，諸如4548 h x pg/mL至7712 h x pg/mL、諸如5339 h x pg/mL至6921 h x pg/mL、諸如5735 h x pg/mL至6525 h x pg/mL，並且包括5972 h x pg/mL至6288 h x pg/mL。在其他情況下，經皮遞送裝置具有4 cm²的表面積而經皮右美托咪啶組成物以在72小時內足以提供下列血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式與個體的皮膚表面維持接觸：2345 h x pg/mL至5969 h x pg/mL，諸如3032 h x pg/mL至5141 h x pg/mL、諸如3559 h x pg/mL至4614 h x pg/mL、諸如3823 h x pg/mL至4350 h x pg/mL，並且包括3981 h x pg/mL至4192 h x pg/mL。在又其他具體例中，經皮遞送裝置具有2 cm²的表面積而經皮右美托咪啶組成物以在72小時內足以提供下列血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式與個體的皮膚表面維持接觸：1172 h x pg/mL至2985 h x pg/mL，諸如1516 h x pg/mL至2571 h x pg/mL、諸如1780 h x pg/mL至2307 h x pg/mL、諸如1912 h x pg/mL至2175 h x pg/mL，並且包括1991 h x pg/mL至2096 h x pg/mL。

在某些具體例中，方法還可以在處理個體疼痛期間，測定個體體內的右美托咪啶血漿濃度。可以使用任何方便規程來測定血漿右美托咪啶濃度，諸如例如透過液相層析-質譜(LCMS)。右美托咪啶的血漿濃度可以在任何需要的時間測定。在一些具體例中，右美托咪啶的血漿濃度可以在經皮遞送裝置與個體維持接觸的整個時間內，諸如藉由即時數據收集來進行監測。在其他情況下，監控右美托咪啶的血漿濃度，在以規律間隔收集數據的同時使經皮遞送裝置與個體維持接觸，規律間隔收集數據為例如每0.25小時、每0.5小時、每1小時、每2小時、每4小時、每12小時、每24小時(包括每72小時)，或某些其他間隔收集數據。在又其他情況下，監測右美托咪啶的血漿濃度，在將經皮遞送裝置施用至個體之後依據特定時間表收集數據同時使經皮遞送裝置與個體維持接觸。例如，在將經皮遞送裝置施用至個體之後15分鐘、在將經皮遞送裝置施用至個體之後

30分鐘、在將經皮遞送裝置施用至個體之後1小時、在將經皮遞送裝置施用至個體之後2小時、在將經皮遞送裝置施用至個體之後4小時、在將經皮遞送裝置施用至個體之後8小時、在將經皮遞送裝置施用至個體之後12小時、在將經皮遞送裝置施用至個體之後24小時、在將經皮遞送裝置施用至個體之後48小時、在將經皮遞送裝置施用至個體之後72小時、在將經皮遞送裝置施用至個體之後76小時、在將經皮遞送裝置施用至個體之後80小時、在將經皮遞送裝置施用至個體之後84小時、在將經皮遞送裝置施用至個體之後96小時、在將經皮遞送裝置施用至個體之後120小時並且包括在將經皮遞送裝置施用至個體之後168小時可測定右美托咪啉的血漿濃度。

在某些具體例中，在經皮遞送裝置被施用至個體之前測定右美托咪啉的血漿濃度，諸如例如測定右美托咪啉的基礎血漿濃度。舉例而言，在經皮遞送裝置施用之前5分鐘可測定血漿濃度、諸如在經皮遞送裝置施用之前10分鐘、諸如之前30分鐘、諸如之前60分鐘、諸如之前120分鐘、諸如之前240分鐘並且包括之前480分鐘。如下面所詳細描述，方法可以包括多劑量間隔，其中可重複地施用並維持經皮遞送裝置與個體接觸。在這些具體例中，在第一經皮遞送裝置被移除後且在第二經皮遞送裝置施用前可測定血漿濃度。

可以在任何預定測量期測定右美托咪啉的血漿濃度一或多次，諸如在每個測量期2次或更多次，諸如3次或更多次，包括5次或更多次。在一些情況下，在任何預定測量期測定右美托咪啉血漿濃度的次數上限是10次或更少次，諸如7次或更少次、諸如5次或更少次、諸如3次或更少次，並且包括2次或更少次。在某些具體例中，在任何預定測量期測定右美托咪啉的血漿濃度的次數範圍為諸如2次至10次，諸如3次至9次、諸如4次至8次，並且包括5次至7次。

依據某些具體例，用於處理疼痛的方法可包括向個體施用包含右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置，並且以在達到峰經皮滲透(flux)之後足以保持經皮右美托咪啶滲透在峰經皮右美托咪啶滲透之30%或更多內的方式使經皮右美托咪啶組成物與個體維持接觸。這樣，在感興趣的經皮遞送裝置達到峰經皮右美托咪啶滲透之後，該經皮遞送裝置被結構設計成在任何預定劑量間隔過程期間維持右美托咪啶至個體的滲透為至少30%峰滲透，諸如在任何預定劑量間隔過程期間至少35%、諸如至少40%，並且包括至少50%。換言之，依據這些特定具體例，在經皮遞送裝置達到峰滲透之後，右美托咪啶在劑量間隔期間的任何時間至個體的經皮滲透為不落至30%或更多峰滲透以下。

舉例而言，經皮右美托咪啶遞送裝置可以足以保持經皮右美托咪啶滲透在峰經皮右美托咪啶滲透之50%或更多內的方式與個體維持接觸，諸如在達到峰經皮滲透之後峰經皮右美托咪啶滲透的55%或更多、諸如60%或更多、諸如65%或更多、諸如70%或更多、諸如75%或更多、諸如80%或更多、諸如85%或更多、諸如90%或更多、諸如95%並且包括99%。在某些具體例中，經皮右美托咪啶滲透不會在達到峰滲透之後減少，且自其達到峰滲透至預定劑量間隔結束均保持100%的峰右美托咪啶滲透率。

活性劑透過經皮投藥的滲透是活性劑通過個體之皮膚或黏膜的滲透率。在一些情況下，右美托咪啶的滲透可藉由以下公式來決定：

$$(1) J_{\text{皮膚滲透}} = P \times C$$

其中J為皮膚滲透，C為橫跨過皮膚或黏膜的濃度梯度，而P為滲透係數。皮膚滲透是跨過皮膚或黏膜進入身體的藥物累積量相對於時間的變化。

在一些情況下，經皮右美托咪啶遞送裝置以足以提供下列峰滲透的方式與個體維持接觸：0.05 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高，諸如0.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高、

諸如0.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高、諸如1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、諸如2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、諸如3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高、諸如5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高、諸如7.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高，並且包括以足以提供10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高峰滲透的方式使經皮右美托咪啶遞送裝置與個體維持接觸。關於經皮右美托咪啶遞送的峰滲透，在一些情況下，上限是10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少，諸如9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少、諸如8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少、諸如7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少、6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少、諸如5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少，並且包括2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更少。在某些具體例中，經皮右美托咪啶的峰滲透範圍為諸如0.05 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，諸如1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 並且包括2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 至8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 。

這樣，當經皮右美托咪啶遞送裝置以足以提供經皮右美托咪啶滲透在峰經皮右美托咪啶滲透之至少30%內的方式與個體維持接觸，經皮遞送裝置可在達到0.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的峰經皮滲透之後以足以提供0.15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高滲透的方式與個體維持接觸，諸如在達到0.6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的峰經皮滲透之後提供0.18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高、如在達到0.75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的峰經皮滲透之後提供0.225 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高、如在達到0.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的峰滲透之後提供0.27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高、如在達到1.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的峰滲透之後提供0.3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高、如在達到5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的峰滲透之後提供1.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高，並且包括在達到10.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的峰滲透之後以足以提供3.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 或更高滲透的方式使經皮右美托咪啶遞送裝置與個體維持接觸。

取決於經皮遞送裝置之右美托咪啶組成物中存在的右美托咪啶量、個體的生理學、施用的目標部位，達到峰右美托咪啶滲透所需時間可能會有不同。在一些情況下，在經皮遞送裝置被施用至個體後2小時或更久達到峰右美托咪啶滲透，在經皮遞送裝置被施用至個體後諸如4小時或更久、諸如6小時或更久、諸如12小時或更久、諸如18小時或更久並且包括24小時或更久。在其他情況下，在168小時會更早，諸如144小時或更早、

諸如120小時或更早、諸如96小時或更早、諸如72小時或更早、諸如48小時或更早、諸如24小時或更早、諸如12小時或更早、諸如8小時或更早、諸如4小時或更早，並且包括在2小時或更早達到峰右美托咪啉滲透。在一些具體例中，在經皮遞送裝置被施用至個體後24小時達到峰右美托咪啉滲透。

在某些具體例中，在處理個體的疼痛期間，經皮組成物以足以對個體提供穩態平均右美托咪啉滲透的方式與個體維持接觸。術語「穩態」以其常規意義用來表示右美托咪啉從經皮遞送裝置所釋放的量保持實質上恆定的平均右美托咪啉滲透。這樣，在經皮遞送裝置與個體維持接觸的同時，感興趣的經皮遞送裝置的右美托咪啉滲透於任何時間增加或減少50%或更少，在經皮遞送裝置與個體維持接觸的同時於任何時間增加或減少諸如45%或更少、諸如40%或更少、諸如35%或更少、諸如30%或更少、諸如25%或更少、諸如20%或更少、諸如15%或更少、諸如12%或更少、諸如10%或更少、諸如6%或更少、諸如5%或更少、諸如4%或更少，並且包括1%或更少。

當右美托咪啉經皮遞送裝置與個體維持接觸足以提供穩態平均右美托咪啉滲透時，穩態平均右美托咪啉滲透可維持0.5小時或更久，諸如1小時或更久、諸如2小時或更久、諸如3小時或更久、諸如4小時或更久、諸如8小時或更久、諸如12小時或更久、諸如24小時或更久、諸如36小時或更久、諸如48小時或更久、諸如72小時或更久、諸如96小時或更久、諸如120小時或更久、諸如144小時或更久，並且包括168小時或更久。關於維持穩態平均右美托咪啉滲透，在一些情況下，上限是歷時168小時或更短，諸如144小時或更短、諸如120小時或更短、諸如96小時或更短、諸如72小時或更短、諸如48小時或更短、諸如24小時或更短、諸如12小時或更短、諸如8小時或更短、諸如4小時或更短，並且包括2小時或更短。

在這些具體例中，經皮遞送裝置被結構設計成提供恆定滲透，諸如藉由將某個濃度梯度引導跨越皮膚或黏膜或提供過量的右美托咪啶劑量。舉例而言，所關注的右美托咪啶經皮組成物可包括比正常劑量過量5%或更多的右美托咪啶劑量，比正常劑量過量諸如10%或更多、諸如15%或更多、諸如20%或更多，並且包括25%或更多。關於提供恆定滲透之經皮遞送裝置中所存在的過量右美托咪啶數量，在一些情況下，上限是比正常劑量過量50%或更少，諸如過量45%或更少、諸如過量25%或更少、諸如過量20%或更少，並且包括過量10%或更少。儘管所關注之右美托咪啶經皮組成物可過量以提供恆定的滲透，但是過量劑量不會作為劑量間隔的一部分被吸收，而且不足以產生是完全鎮靜的劑量(意即，遞送至個體的右美托咪啶劑量仍維持非鎮靜量)。這樣，在一些具體例中，當經皮右美托咪啶遞送裝置被維持在足以提供恆定滲透的方式，經皮組成物中25%或更少的可用右美托咪啶可能未被使用，在劑量間隔期間經皮組成物中諸如20%或更少、諸如15%或更少、諸如10%或更少、諸如5%或更少並且包括1%或更少的可用右美托咪啶可能未被使用。

依據某些具體例，用於在個體中處理疼痛(例如，手術疼痛)的方法可包括向個體施用含有右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置，該經皮遞送裝置被結構設計成遞送非鎮靜量的右美托咪啶並且以足以提供下列活體內平均右美托咪啶滲透的方式使經皮右美托咪啶組成物與個體維持接觸：在施用經皮遞送裝置之後任何時間約0.005至約5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ ，諸如約0.01至約4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ 、諸如約0.02至約3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ 、諸如約0.05至約2.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ 、諸如約0.1至約2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ ，並且包括約0.1至約1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ 。在一些具體例中，方法包括將經皮右美托咪啶組成物施用至個體並且以足以提供下列活體內平均右美托咪啶滲透的方式使經皮遞送裝置與個體維持接觸：施用之後24小時約0.005至約2.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ ，施用之後24小時諸如約0.01至約

1.75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ 、諸如約0.02至約1.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ 、諸如約0.05至約1.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ 並且包括約0.1至約1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ 。在又其他具體例中，方法包括將經皮右美托咪啉組成物施用至個體並且以足以提供下列活體內平均右美托咪啉滲透的方式使經皮遞送裝置與個體維持接觸：施用之後168小時約0.005至約2.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ ，施用之後168小時諸如約0.01至約1.75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ 、諸如約0.02至約1.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ 、諸如約0.05至約1.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ 並且包括約0.1至約1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$ 。

在某些具體例中，方法包括測定經皮右美托咪啉滲透。經皮右美托咪啉滲透可以使用任何方便規程來測定，規程為諸如例如藉由採用具表皮層(角質層和表皮)的人類屍皮的規程，其在Franz槽中具有被鉗在一起之供體側與受體側以及含有磷酸鹽緩衝劑的受體溶液。可透過液相層析來進一步特徵鑑定右美托咪啉的滲透量。經皮右美托咪啉滲透可在本發明方法期間的任何時間測定。在一些具體例中，可以在經皮右美托咪啉遞送裝置與滲透障蔽(例如人類屍皮)維持接觸的整個時間期間監測經皮右美托咪啉滲透，諸如藉由即時數據收集。在其他情況下，經皮右美托咪啉滲透是透過以規律間隔收集數據來進行監測，例如每0.25小時、每0.5小時、每1小時、每2小時、每4小時、每12小時、每24小時(包括每72小時)或一些其他規律或不規律間隔收集數據。在又其他情況下，經皮右美托咪啉滲透是依據特定時間表透過收集數據來進行監測。舉例而言，經皮右美托咪啉滲透可在施用經皮遞送裝置之後15分鐘、施用經皮遞送裝置之後30分鐘、施用經皮遞送裝置之後1小時、施用經皮遞送裝置之後2小時、施用經皮遞送裝置之後4小時、施用經皮遞送裝置之後8小時、施用經皮遞送裝置之後12小時、施用經皮遞送裝置之後24小時、施用經皮遞送裝置之後48小時、施用經皮遞送裝置之後72小時、施用經皮遞送裝置之後76小時、施用經皮遞送裝置之後80小時、施用經皮遞送裝置之後84

小時、施用經皮遞送裝置之後96小時、施用經皮遞送裝置之後120小時，並且包括施用經皮遞送裝置之後168小時測定經皮右美托咪啶滲透。

可以在任何給定測量期測定經皮右美托咪啶滲透一或多次，諸如在每個測量期2次或更多次，諸如3次或更多次，包括5次或更多次。在一些情況下，經皮右美托咪啶滲透的測定次數上限為10次或更少次，諸如7次或更少次、諸如5次或更少次、諸如3次或更少次，並且包括2次或更少次。在某些具體例中，經皮右美托咪啶滲透的測定次數範圍為諸如2次至10次、諸如3次至9次、諸如4次至8次，並且包括5次至7次。

在一些具體例中，於右美托咪啶經皮遞送裝置與個體維持接觸時，經滲透右美托咪啶的平均累積量隨著劑量間隔(例如2天或更久，諸如3天或更久)呈基本上線性的速率增加。「基本上線性」表示從經皮組成物所釋放之右美托咪啶的累積量以基本上恆定的速率(亦即，由零級動力學所定義)增加。因此，在經皮組成物與個體維持接觸時，在任何給定時間下累積經滲透右美托咪啶的速率變化增加或減少10%或更少，在右美托咪啶經皮遞送裝置與個體維持接觸時在任何時間下增加或減少諸如8%或更少、諸如7%或更小、諸如6%或更少、諸如5%或更少、諸如3%或更少、諸如2.5%或更少、諸如2%或更少，並且包括1%或更少。

如上所述，本發明之態樣包括藉由以下來處理個體的疼痛：施用含有右美托咪啶組成物之經皮遞送裝置，以及以足以向個體遞送疼痛緩解有效量之右美托咪啶的方式使右美托咪啶遞送裝置與個體維持接觸歷時一段時間期間。在一些具體例中，用於處理疼痛的方法可包括以足以向個體遞送預定量之右美托咪啶的方式使右美托咪啶經皮遞送裝置與個體維持接觸。若規程包括向個體遞送預定量之右美托咪啶，則所關注之右美托咪啶經皮組成物中的右美托咪啶數量範圍可為0.001 mg至50 mg，諸如0.005至40 mg、諸如0.01 mg至30 mg、諸如0.05至20 mg、諸如0.1 mg至

15 mg、諸如0.5 mg至12.5 mg，並且包括0.5 mg至10 mg，諸如0.5 mg至2 mg或0.7 mg至1.5 mg、2至10 mg，包括4至9 mg，例如6到8 mg。

在某些具體例中，被遞送至個體的右美托咪啉預定量可以是某個百分率之存在於經皮遞送裝置之右美托咪啉經皮組成物中的右美托咪啉總量。例如，被遞送至個體之右美托咪啉預定量可以是存在於右美托咪啉經皮組成物中之右美托咪啉總量的1%或更多，存在於右美托咪啉經皮組成物中之右美托咪啉總量的諸如2%或更多，諸如5%或更多、諸如10%或更多、諸如25%或更多，並且包括50%或更多。換言之，用於處理疼痛的方法可包括在單一劑量間隔過程中以足以向個體遞送右美托咪啉經皮組成物中之右美托咪啉之5%或更多的方式使右美托咪啉經皮組成物與個體維持接觸。在這些具體例中，於經皮遞送裝置與個體維持接觸的時間期間，右美托咪啉的利用百分率是5%或更多。因此，95%或更少的右美托咪啉初始量在劑量間隔之後留存在右美托咪啉經皮組成物中。如下文更詳細描述的，本發明經皮遞送裝置能夠具有高利用百分率。換言之，本發明經皮遞送裝置能夠向個體遞送右美托咪啉而在給定劑量間隔之後於經皮遞送裝置中留下少量殘餘右美托咪啉。劑量間隔過程的利用百分率可以是5%或更大，劑量間隔過程右美托咪啉的諸如10%或更大、諸如25%或更大、諸如40%或更大、諸如45%或更大並且包括50%或更大。關於利用百分率，在一些情況下，劑量間隔過程的上限為90%或更少，劑量間隔過程的諸如50%或更少、諸如25%或更少並且包括5%或更少。

例如，當本發明右美托咪啉經皮組成物含有1 mg右美托咪啉時，用於處理疼痛的方法可包括以足以在劑量間隔過程(例如2至3天或更久)遞送右美托咪啉經皮組成物之0.05 mg或更多右美托咪啉的方式使經皮遞送裝置與個體維持接觸，諸如0.1 mg或更多、諸如0.25 mg或更多、諸如0.4 mg或更多、諸如0.45 mg或更多並且包括以足以遞送右美托咪啉組成物之0.5

mg或更多右美托咪啶的方式使經皮遞送裝置與個體維持接觸。如此，在劑量間隔之後2至3天或更久，0.95 mg或更少的右美托咪啶留存在右美托咪啶經皮組成物中，諸如0.9 mg或更少、諸如0.75 mg或更少、諸如0.6 mg或更少並且包括0.5 mg或更少。

如上文所述，依據某些具體例，方法包括將一或多個具有右美托咪啶組成物的本發明經皮遞送裝置施用至並未正在經歷疼痛的個體，並以足以遞送在個體體內有效防止某個疼痛量之某一右美托咪啶量的方式使對經皮遞送裝置與個體維持接觸。在一個具體例中，經皮遞送裝置在個體經歷(或預期經歷)到疼痛(例如對諸如手術程序的疼痛誘發事件做出回應)之前被施用至個體的皮膚表面，在經歷(或預期經歷)疼痛之前諸如1小時或更久，諸如在疼痛誘發事件之前諸如2小時或更久、諸如3小時或更久、諸如4小時或更久、諸如6小時或更久、諸如8小時或更久、諸如12小時或更久、諸如16小時或更久、諸如20小時或更久，並且包括24小時或更久。

依據本發明之具體例，在個體經歷疼痛之前，於某些具體例中，相較於未施用含有右美托咪啶之本發明經皮遞送裝置的個體，施用含有右美托咪啶的經皮遞送裝置足以降低個體所經歷之疼痛量達5%或更多，諸如10%或更多、諸如15%或更多、諸如25%或更多、諸如50%或更多、諸如75%或更多、諸如90%或更多、諸如95%或更多，並且包括99%或更多。在某些情況下，方法包括將含有右美托咪啶的經皮遞送裝置施用至未經經歷疼痛的個體，並且以足以完全消除任何個體對疼痛誘發事件做出回應而經歷之疼痛(亦即減少疼痛量達100%)的方式使經皮遞送裝置與個體維持接觸。例如，當經皮遞送裝置在手術發生前被施用(諸如手術發生前1小時或更久)，則個體可經歷到對手術程序做出回應之疼痛量降低，諸如手術發生前2小時或更久、諸如3小時或更久、諸如4小時或更久、諸如6

小時或更久、諸如8小時或更久、諸如12小時或更久、諸如16小時或更久、諸如20小時或更久，並包括24小時或更久。

如下文更詳細描述，在某些具體例中，經皮遞送裝置可包括一個單層基質右美托咪啉組成物，其被設計成向個體遞送非鎮靜量的右美托咪啉。因此，根據某些情況，方法包括向個體施用具有單層基質右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置，並且以足以向個體遞送有效量之右美托咪啉的方式使該單層右美托咪啉組成物與個體維持接觸。

在某些具體例中，各個在下文更詳細描述的本發明方法可進一步包括在劑量間隔結束時移除該(等)經皮遞送裝置與個體接觸的步驟。例如，經皮遞送裝置可以在經皮遞送裝置與個體維持接觸歷時0.5小時或更久之後移除與個體接觸，諸如1小時或更久、諸如2小時或更久、諸如4小時或更久、諸如8小時或更久、諸如12小時或更久、諸如24小時或更久、諸如36小時或更久、諸如48小時或更久、諸如60小時或更久、諸如72小時或更久、諸如96小時或更久、諸如120小時或更久，包括144小時或更久，並且包括168小時或更久。在一些情況下，經皮遞送裝置與個體維持接觸的時間上限為168小時或更短，諸如144小時或更短、諸如120小時或更短、諸如96小時或更短、諸如84小時或更短、諸如78小時或更短，諸如72小時或更短。

「移除」經皮遞送裝置與個體的接觸表示經皮遞送裝置未與個體維持接觸。換言之，當經皮遞送裝置被移除，它不再於施用部位處接觸皮膚或黏膜的表面。

如上文所述，劑量間隔是單次投予，包括施用並使一或多個(例如兩個)經皮遞送裝置與個體維持接觸，始於將經皮右美托咪啉組成物(等)施用至個體的皮膚或黏膜並結束於移除經皮遞送裝置與個體的接觸。如上綜述，在一些具體例中，規程包括一個單一劑量間隔。或者，在某些具

體例中，規程可以包括多劑量間隔。「多劑量間隔」表示多於一個經皮遞送裝置以依序的方式被施用並與個體維持接觸。因此，經皮遞送裝置移除與個體的接觸並且向個體重新施用一個新的經皮遞送裝置。在實施本發明的方法中，處理方案可包括兩個或更多個劑量間隔，諸如三個或更多個劑量間隔、諸如四個或更多個劑量間隔、諸如五個或更多個劑量間隔，包括十個或更多個劑量間隔。

在某些具體例中，方法進一步包括使個體水合。術語「水合」在本文中以其常規意義用以提供個體水合作用，例如藉由向個體投予水合液體組成物(例如水性液體)。水合液體組成物可以藉由任何合適規程被提供給個體，包括(但不限於)口服或靜脈內投予。在某些具體例中，某一量的液體被靜脈內投予給個體。投予給個體的水合液體可以是任何合適的組成物，其對個體提供增加的水合作用，諸如透過合格的健康照護專業人員確定，包括但不限於鹽水溶液、電解質補充液、緩衝液，營養液及類似物。在一些情況下，水合液體是靜脈內投藥，諸如平衡鹽/電解質溶液，包括等張、高張和低張電解質溶液。依據某些具體例，實例水合液體尤其可為經乳酸化林格氏溶液、生理鹽水、D5乳酸化林格氏右旋糖溶液、D5生理鹽水葡萄糖溶液、D5,45生理鹽水葡萄糖溶液、D5,25生理鹽水葡萄糖溶液、7.5%生理鹽水溶液、無D5葡萄糖溶液、6%羥乙基起始溶液。

個體可以在本發明方法期間任何方便的時間進行水合作用。某一量之水合液體組成物可在手術程序之前、手術程序期間、手術程序之後或其任何組合被投予給個體。在一些具體例中，水合液體組成物與施用經皮遞送裝置組合一起被投予給個體，並且可以持續，只要經皮遞送裝置與個體維持接觸即可。在某些情況下，水合液體組成物在將經皮遞送裝置施用至個體之前被投予歷時一段持續時間，在將經皮遞送裝置施用至個體之前諸如1分鐘或更久，在將經皮遞送裝置施用至個體之前諸如2分

鐘或更久、諸如之前5分鐘或更久、諸如之前10分鐘或更久、諸如之前15分鐘或更久、諸如之前30分鐘或更久、諸如之前1小時或更久、諸如之前2小時或更久、諸如之前3小時或更久、諸如之前6小時或更久，並且包括之前12小時或更久。在一些具體例中，水合液體組成物被連續投予給個體，同時經皮遞送裝置與個體維持接觸。水合作用也可以在將經皮遞送裝置移除與個體的接觸之後繼續進行，在將經皮遞送裝置移除與個體的接觸之後歷時諸如1分鐘或更久、諸如2分鐘或更久、諸如5分鐘或更久、諸如10分鐘或更久、諸如15分鐘或更久、諸如30分鐘或更久、諸如1小時或更久、諸如2小時或更久、諸如3小時或更久、諸如6小時或更久，並且包括12小時或更久。

在其他情況下，水合液體組成物在對個體開始進行手術程序之前的一個時間被投予，在對個體開始進行手術程序之前諸如1分鐘或更久，在對個體開始進行手術程序之前諸如2分鐘或更久、之前諸如5分鐘或更久、之前諸如10分鐘或更久、之前諸如15分鐘或更久、之前諸如30分鐘或更久、之前諸如1小時或更久、之前諸如2小時或更久、之前諸如3小時或更久、之前諸如6小時或更久，並且包括之前12小時或更久。在一些具體例中，水合液體組成物是被連續投予給個體，同時經皮傳遞裝置與個體維持接觸且在手術程序期間。在對個體的手術程序完成之後也可以繼續進行水合作用，在對個體的手術程序完成之後歷時諸如1分鐘或更久、諸如歷時2分鐘或更久、諸如歷時5分鐘或更久、諸如歷時10分鐘或更久、諸如歷時15分鐘或更久、諸如歷時30分鐘或更久、諸如歷時1小時或更久、諸如歷時2小時或更久、諸如歷時3小時或更久、諸如歷時6小時或更久並且包括歷時12小時或更久。

在一些具體例中，方法包括以第一速率向個體投予水合液體組成物歷時第一預定時間段；以及以第二速率向個體投予水合液體組成物歷時

第二預定時間段。

在一個實例中，方法包括以第一速率向個體經口投予水合液體組成物歷時第一預定時間段；以及以第二速率向個體經口投予水合液體組成物歷時第二預定時間段。舉例而言，方法可以包括以450 mL/h至550 mL/h的速率向個體經口投予水合液體組成物歷時兩小時；以及在起初兩小時之後以100 mL/h至150 mL/h的速率向個體經口投予水合液體組成物歷時12小時。在某些情況下，用於水合個體的方法包括以500 mL/h的速率向個體經口投予水合液體組成物歷時兩小時；以及在起初兩小時之後以125 mL/h的速率向個體經口投予水合液體組成物歷時12小時。

在另一個實例中，方法包括以第一輸注率向個體靜脈內投予水合液體組成物歷時第一預定時間段；以及以第二輸注率向個體靜脈內投予水合液體組成物歷時第二預定時間段。舉例而言，方法可包括以450 mL/h至550 mL/h的速率向個體靜脈內投予水合液體組成物歷時兩小時；以及在起初兩小時之後以100 mL/h至150 mL/h的速率向個體靜脈內投予水合液體組成物歷時12小時。在某些情況下，用於水合個體的方法包括以500 mL/h的速率向個體靜脈內投予水合液體組成物歷時兩小時；以及在起初兩小時之後以125 mL/h的速率向個體靜脈內投予水合液體組成物歷時12小時。

在某些具體例中，右美托咪啶經皮遞送裝置可以在其他用於治療或處理疼痛的治療劑之前、同時或之後被投予。如果同時作為另一種治療劑提供時，本發明右美托咪啶可以藉由經皮遞送裝置以相同或不同的組成物被投予。因此，所關注的右美托咪啶遞送裝置和其他治療劑可以透過同時療法被投予給個體。「同時療法」是意欲投予給個體，使得物質組合在經歷療法的個體體內造成治療效果。例如，同時療法可以藉由本發明經皮遞送裝置透過投予右美托咪啶並且投予具有至少一種其他藥劑

的醫藥組成物來達成，此一疼痛治療組成物包括(但不限於)麻醉劑，包括麻醉劑，例如靜脈內藥劑，包括非類鴉片全身性麻醉靜脈內藥劑(例如但不限於丙泊酚(Propofol)、依托咪酯(Etomidate)、氯胺酮(Ketamine)、巴比妥酸鹽(Barbiturates)(例如，異戊巴比妥(Amobarbitol)、美索比妥(Methohexital)、硫阿米妥(Thiamylal)，和戊硫代巴比妥(Thiopental))，苯二氮平類(Benzodiazepine)(例如地西泮(Diazepam)、勞拉西泮(Lorazepam)和咪達唑侖(Midazolam))、鴉片類全身性靜脈內麻醉劑(例如但不限於阿芬太尼(Alfentanil)、芬太尼(Fentanyl)、瑞芬太尼(Remifentanyl)、舒芬太尼(Sufentanyl)、丁丙諾啡(Buprenorphine)、布托啡諾(Butorphanol)、二乙醯嗎啡(diacetyl morphine)、氫嗎啡酮(Hydromorphone)、左啡諾(Levorphanol)、配西汀(Meperidine)、美沙酮(Methadone)、嗎啡(Morphine)、納布啡(Nalbuphine)、羥考酮(Oxycodone)、羥嗎啡酮(Oxymorphone)、噴他佐辛(Pentazocine))；吸入全身性麻醉劑(例如地氟烷(Desflurane)、安氟醚(Enflurane)、氟烷(Halothane)、異氟醚(Isoflurane)、加氧甲乙醚(Methoxyflurane)、一氧化二氮(Nitrous oxide)、七氟烷(Sevoflurane)和氙)；局部麻醉劑(諸如但不限於普魯卡因(procaine)、丁卡因(amethocaine)、利多卡因(lidocaine)、丙胺卡因(prilocaine)、布比卡因(bupivacaine)、左布比卡因(levobupivacaine)、羅哌卡因(ropivacaine)、甲哌卡因(mepivacaine)和丁卡因(dibucaine))；NSAID和COX2抑制劑(阿司匹林(aspirin)、伊布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、塞來考昔(celecoxib)、對乙醯胺基酚(acetaminophen))；類鴉片，諸如可待因(codeine)、羥考酮、嗎啡、美沙酮、丁丙諾啡和芬太尼；抗抑鬱劑；抗驚厥劑；右美托咪啶劑；大麻素；N-甲基-D-天冬胺酸，神經調節劑，其依據特定給藥方案而組成治療有效劑量。可以同時或者在不同時間(即，依序、以任何順序、在同一天，或在不同天)實施個別醫藥組成物的投予，只要這些物質組合在經歷療法之個

體體內造成治療效果即可。

取決於所投予的第二治療劑和要治療的病況，與右美托咪啶同時投藥可減少第二治療劑的所需投藥量。例如，與右美托咪啶同時投藥可以減少有效治療或處理疼痛(例如手術後疼痛，化療引起的疼痛或放射治療引起的疼痛)所需的類鴉片或其他止痛劑的數量。與右美托咪啶同時投藥可以減少第二治療劑的所需投藥量達10%或更多，諸如25%或更多、諸如35%或更多並且包括減少第二治療劑的所需投藥量達50%或更多。

在某些具體例中，方法包括向個體共同投予一或多種類鴉片。術語「類鴉片」在本文中以其常規意義上意指透過在類鴉片受體(亦即 μ 、 κ 與 δ 類鴉片受體)處的交互作用展現藥理學作用的天然或合成化學物質。在某些具體例中，類鴉片是生物合成苄基異喹啉生物鹼且可以是類鴉片受體激動劑、拮抗劑與反向激動劑。類鴉片可在本發明期間的任何時間被投予給個體，諸如在將右美托咪啶經皮遞送裝置施用至個體的皮膚表面之前或者在將右美托咪啶經皮遞送裝置施用至個體的皮膚表面之後。任何方便的規程可用於將類鴉片遞送至個體，包括但不限於經口、靜脈內、注射、經皮或其他遞送規程。在一些具體例中，方法包括靜脈內投予類鴉片。在一些具體例中，類鴉片在圍手術期被投予。

在根據這些具體例的方法中，共同投予至個體的類鴉片類型可能會有所不同，包括但不限於可待因、嗎啡、東洋罌粟鹼(oripavine)、假嗎啡(pseudomorphine)、蒂巴因(thebaine)、14-羥基嗎啡(14-dihydroxymorphine)、2,4-二硝基苯基嗎啡(2,4-dinitrophenylmorphine)、6-甲基二氫嗎啡(6-methyldihydromorphine)、6-亞甲基二氫脫氧嗎啡(6-methylenedihydrodesoxymorphine)、6-乙酰基二氫嗎啡(6-acetyldihydromorphine)、疊氮嗎啡(azidomorphine)、氯代那曲胺(chlornaltrexamine)、氯氫啡酮胺(chloroxymorphamine)、地索嗎啡

(desomorphine)(二氫脫氧嗎啡(dihydrodesoxymorphine))、二氫嗎啡、乙基二氫嗎啡(ethyldihydromorphine)、氫嗎啡醇(hydromorphinol)、甲地索啡(methyldesorphine)、N-苯乙基去甲嗎啡(N-phenethylnormorphine)、RAM-378、6-菸鹼醯基二氫嗎啡(6-nicotinoyldihydromorphine)、乙醯基丙醯基嗎啡(acetylpropionylmorphine)、二乙醯基二氫嗎啡(diacetyldihydromorphine)(二氫海洛因(dihydroheroin))、乙醯基嗎啡(acetylmorphinol)、二丁醯基嗎啡(dibutyrylmorphine)、二苯甲醯基嗎啡(dibenzoylmorphine)、二甲醯基嗎啡(diformylmorphine)、二丙醯基嗎啡(dipropionylmorphine)、海洛因(二乙醯基嗎啡)、尼可嗎啡(nicomorphine)、6-單乙醯基可待因(6-monoacetylcodeine)、苯甲基嗎啡(benzylmorphine)、可待因甲基溴(codeine methylbromide)、二氫脫氧可待因(desocodeine)、二甲基嗎啡(dimethylmorphine)(6-O-甲基可待因(6-O-methylcodeine))、乙基二氫嗎啡(ethyldihydromorphine)、甲基二氫嗎啡(methyldihydromorphine)(二氫異可待因(dihydroheterocodeine))、乙基嗎啡(狄奧甯(dionine))、異可待因(heterocodeine)、異可待因(isocodeine)、福爾可定(pholcodine)(嗎啉基乙基嗎啉(morpholinylethylmorphine))、麥羅啡(myrophine)、那羅待因(nalodeine)(N-烯丙基-去甲可待因)、反式異可待因(transisocodeine)、14-肉桂醯基氧基可待因(14-cinnamoyloxycodeinone)、14-乙氧基美托酮(14-ethoxymetopon)、14-甲氧基美托酮(14-methoxymetopon)、14-苯基丙氧基美托酮(14-phenylpropoxymetopon)、7-螺二氫茛菪基氧基美托酮(7-spiroindanyloxymorphine)、8,14-二羥基二氫嗎啡酮(8,14-dihydroxydihydromorphinone)、乙醯基可酮(acetylcodone)、乙醯基嗎啡酮(acetylmorphone)、 α -氫可酮(α -hydrocodol)、溴異丙基二氫嗎啡酮(bromoisopropylidihydromorphinone)、可待因酮、考諾封(codorphone)、codol、可待因酮肟(codoxime)、IBNtxA、乙醯基二氫可待

因酮(acetyldihydrocodeinone)、二氫可待因酮醋酸烯醇(dihydrocodeinone enol acetate)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮、羥可待因(hydroxycodone)、甲基二氫嗎啡酮(methyldihydromorphinone)、嗎啡醇(morphenol)、嗎啡酮、嗎啡酚(morphol)、N-苯乙基-14-乙氧基美托酮、羥考酮、氧嗎啡酚(oxymorphol)、氧嗎啡酮、五嗎啡酮(pentamorphone)、司嗎啡酮(semorphone)、 α -chlorocodide、 β -chlorocodide、 α -chloromorphide、bromocodide、bromomorphide、chlorodihydrocodide、chloromorphide、codide、14-羥基二氫可待因(14-hydroxydihydrocodeine)、乙醯基二氫可待因(acetyldihydrocodeine)、二氫可待因、二氫去氧可待因(dihydrodesoxycodone)、二氫異可待因(dihydroisocodeine)、菸鹼可待因(nicocodeine)、菸鹼二可待因(nicodicodone)、1-硝基可待因(1-nitrocodeine)、可待因-N-氧化物、嗎啡-N-氧化物、oxymorphazone、1-溴可待因(1-bromocodone)、1-氯可待因(1-chlorocodone)、1-碘可待因(1-iodomorphine)、可待因-N-氧化物、海洛因-7,8-氧化物、嗎啡-6-葡萄糖醛酸苷、6-單乙醯嗎啡、嗎啡-N-氧化物、那曲醇(naltrexol)、去甲可待因(norcodeine)、去甲嗎啡、4-氯苯基吡啶嗎啡喃(4-chlorophenylpyridomorphinan)、賽克羅啡烷(cyclorphan)、地佐洛啡烷(dextrallorphan)、左洛啡烷(levargorphan)、左啡諾、左芬啡烷(levophenacymorphan)、左甲啡烷(levomethorphan)、甲左啡諾、N-甲基啡喃、奧昔啡烷(oxilorphan)、非諾啡烷(phenomorphan)、甲嗎喃、morphanol、Ro4-1539、地不容新鹼(stephodeline)、佐爾啡諾(Xorphanol)、1-硝基汝蘭酮鹼(1-nitroaknadinine)、14-表青藤鹼(14-episinomenine)、5,6-二氫多花罌粟鹼(5,6-dihydronorsalutaridine)、6-酮納布啡、汝蘭酮鹼(aknadinine)、布托啡諾、cephakicine、cephasamine、cyprodime、羥甲嗎喃醇(drotebanol)、粉防己鹼G(fenfangjine G)、納布啡、中國木防己鹼(sinococuline)、青藤鹼、

堂那鹼(tannagine)、5,9 α -二乙基-2-羥基苯并啡烷(5,9-DEHB)、8-甲醯胺基環佐辛(8-carboxamidocyclazocine, 8-CAC)、阿拉佐辛(alazocine)、阿那佐辛(anazocine)、布馬佐辛(bremazocine)、布替佐辛(butinazocine)、卡巴佐辛(carbazocine)、可加佐辛(cogazocine)、環佐辛(cyclazocine)、地佐辛(dezocine)、依他佐辛(eptazocine)、伊他佐辛(etazocine)、乙基酮基環佐辛(ethylketocyclazocine)、非多托辛(fedotozine)、氟苯酚(fluorophen)、吉馬佐辛(gemazocine)、尹巴佐辛(ibazocine)、酮佐辛(ketazocine)、美他佐辛(metazocine)、莫沙佐辛(moxazocine)、噴他佐辛(pentazocine)、非那佐辛(phenazocine)、夸達佐辛(quadazocine)、塞佐辛(thiazocine)、托那佐辛(tonazocine)、伏拉佐辛(volazocine)、澤來佐辛(zenazocine)、4-氟配西汀(4-fluoromeperidine)、烯丙基去甲哌替啶(allylnorpethidine)、阿尼利定(anileridine)、苧替啶(benzethidine)、卡哌利定(carperidine)、地芬諾辛(difenoxin)、地芬諾酯(diphenoxylate)、依托利定(etoxeridine)、卡培替啶(carbetidine)、氟哌替啶(furethidine)、羥基哌替啶(hydroxypethidine)、羥哌替啶(bemidone)、嗎啡里丁(morpheridine)、哌替啶-N-氧化物、羥芬利定(oxpheneridine)、卡巴美替啶(carbamethidine)、哌替啶、配西汀、去甲哌替啶(norpethidine)、哌替啶酸(pethidinic acid)、嗎哌利定、苯哌利定(phenoperidine)、匹米諾定(piminodine)、丙哌替啶(properidine)、異丙哌替啶(ipropethidine)、沙美利定(sameridine)、烯丙利定(allylprodine)、(α/β)-美羅定(meproline)、去甲基哌啶(MPPP)、PEPAP、(α/β)-普洛丁(prodine)、普羅西度(prosidol)、三配西汀(二甲哌替啶(promedol))、乙醯氧基酮酚哌丙酮(acetoxyketobemidone)、羥哌丙酮(droxypropine)、凱托米酮(ketobemidone)、甲基凱托米酮(methylketobemidone)、丙基凱托米酮(propylketobemidone)、愛維莫潘(alvimopan)、洛哌丁胺(loperamide)、哌西那朵(picenadol)、右美沙酮(dextromethadone)、地匹派酮(dipipanone)、

異美沙酮(isomethadone)、左異美沙酮(levoisomethadone)、左美沙酮、美沙酮、去甲美沙酮、諾匹哌酮(norpipanone)、非那多松(phenadoxone)(苯嗎庚酮(heptazone))、哌苯庚酮(pipidone)(6-哌啶-4,4-二苯基-5-甲基-己酮-3-鹽酸鹽)、 α 乙醯基美沙多(alphaacetylmethadol)、地美庚醇(dimepheptanol)(消旋美沙多(racemethadol))、左醋美沙多(levacetylmethadol)、去甲基乙醯美沙多(noracetylmethadol)、去甲嗎拉胺(desmethylmoramide)、右嗎拉胺(dextromoramide)、左嗎拉胺、嗎拉胺中間體、消旋嗎拉胺、二乙噻丁(diethylthiambutene)、二甲噻丁(dimethylthiambutene)、乙甲噻丁、哌啶噻丁(piperidylthiambutene)、吡咯啶噻丁(pyrrolidinythiambutene)、噻丁(thiambutene)、替培啶(tipepidine)、右旋丙氧吩(dextropropoxyphene)(丙氧芬(propoxyphene))、地美沙多(dimenoxadol)、嗎苯丁酯(dioxaphetyl butyrate)、左旋丙氧吩(levopropoxyphene)、去甲基丙氧芬(norpropoxyphene)、地恩丙胺(diampromide)、非那丙胺(phenampromide)、丙吡蘭(propiram)、IC-26、異米尼爾(isoaminile)、利非他明(lefetamine)、R-4066、3-烯丙基芬太尼(3-allylfentanyl)、3-甲基芬太尼(3-methylthiofentanyl)、4-苯基芬太尼(4-phenylfentanyl)、阿芬太尼(alfentanil)、 α 甲基乙醯基芬太尼(alphamethylacetylfentanyl)、 α 甲基芬太尼(alphamethylfentanyl)、 α 甲基硫代芬太尼、苯甲基芬太尼(benzylfentanyl)、 β 羥基芬太尼(betahydroxyfentanyl)、 β 羥基硫代芬太尼(betahydroxythiofentanyl)、 β 甲基芬太尼(betamethylfentanyl)、布芬太尼(brifentanil)、卡芬太尼(carfentanil)、芬太尼、洛芬太尼(lofentanil)、米芬太尼(mirfentanil)、奧芬太尼(ocfentanil)、羥甲芬太尼(ohmefentanyl)、對氟芬太尼(parafluorofentanyl)、苯乙利定(phenaridine)、瑞芬太尼(remifentanil)、舒芬太尼(sufentanil)、噻吩甲基芬太尼(thenylfentanyl)、硫代芬太尼、曲芬太尼(trefentanil)、7-PET、

醋托啡(acetorphine)、烯丙托啡(alletorphine)(N-烯丙基去甲托啡)、BU-48、
 右美托咪啶、環丙諾啡(cyprenorphine)、二氫埃托啡(dihydroetorphine)、
 埃托啡(etorphine)、胡丙諾啡(homprenorphine)、18,19-去氫右美托咪啶
 (18,19-dehydrexmedetomidine)、N-環丙基甲基諾啡
 (N-cyclopropylmethylnoretorphine)、nepenthone、去甲右美托咪啶
 (nordexmedetomidine)、thevinone、噻吩諾啡(thienorphine)、依索庚嗪
 (ethoheptazine)、美普他酚(meptazinol)、美庚嗪(metheptazine)、美索庚嗪
 (metethoheptazine)、丙庚嗪(proheptazine)、苯腈米特(bezitramide)、哌腈
 米特(piritramide)、氯尼他秦(clonitazene)、依托尼他秦(etonitazene)、尼他
 秦(nitazene)、18-甲氧基冠狗牙花定鹼(18-methoxycoronaridine)、7-乙醯氧
 基帽柱木鹼(7-acetoxymitragynine)、7-羥基帽柱木鹼
 (7-hydroxymitragynine)、阿枯米定鹼(akuammidine)、阿枯胺(akuammine)、
 毒扁豆酚鹼(eseroline)、霍金素(hodgkinsine)、帽柱木鹼、pericine、去氧
 阿枯明(pseudoakuammigine)、BW373U86、DPI-221、DPI-287、DPI-3290、
 SNC-80、強啡肽A (dynorphin A)、強啡肽B、 β -內啡肽(endorphin)、 α -內
 啡肽、 γ -內啡肽• α -neo-內啡肽• β -neo-內啡肽、DADLE、DAMGO、皮腦啡
 肽(dermenkephalin)、met-腦啡肽、leu-腦啡肽、adrenorphin、amidorphin、
 酪啡肽(casomorphin)、DALDA (Tyr-D-Arg-Phe-Lys-NH₂)、 δ 啡肽、皮啡
 肽、DPDPE、內嗎啡、gliadorphin、嗎啡感受素(morphiceptin)、傷害感受
 (nociception)、奧曲肽(octreotide)、opiorphin、rubiscolin、TRIMU 5、3-(3-
 甲氧基苯基)-3-乙氧基羰基托品烷(ethoxycarbonyltropane)、AD-1211、
 AH-7921、奧沙普秦(azaprocine)、BDPC、雙去甲替利定(bisnortilidine)、
 BRL-52537、溴朵林(bromadoline)、C-8813、西拉馬多(ciramadol)、多匹
 可明(doxpicomine)、依那朵林(enadoline)、faneladol、GR-89696、
 herkinorin、ICI-199,441、ICI-204,448、J-113,397、JTC-801、氯胺酮、

KNT-42、LPK-26、甲氧夫啉(methopholine)、MT-45、去甲氯氮平、NNC 63-0532、去甲替利定(nortilidine)、O-去甲基曲馬多(O-desmethyiltramadol)、非那酮(phenadone)、苯環利定(phencyclidine)、普地利定(prodilidine)、普羅法多(profadol)、Ro64-6198、salvinorin A、SB-612,111、SC-17599、RWJ-394,674、TAN-67、他噴他多(tapentadol)、經考酮、替氟朵(tifluadom)、替利定(tilidine)、曲馬多(tramadol)、曲美布汀(trimebutine)、U-50,488、U-69,593、氯苄吡醇(viminol)、1-(4-硝基苯基)伸哌啶基-2-(4-氯苯基)磺醯胺(W-18)、5'-胍基那曲吡啶(5'-guanidinonaltrindole)、 β -富那曲胺(β -funaltrexamine)、6 β -那曲醇(6 β -naltrexol)、愛維莫潘、賓那托芬(binaltorphimine)、氯納屈胺(chlornaltrexamine)、clocinnamox、環佐辛、cyprodime、二醋納洛芬(diacetylnalorphine)、二苯米唑(difenamizole)、二丙諾啡(diprenorphine)、非多托秦(fedotozine)、JDTic、左洛啡烷(levallorphan)、methocinnamox、甲基那曲酮(methylnaltrexone)、納呋拉啡(nalfurafine)、納美芬(nalmefene)、納美酮(nalmexone)、納洛剎脞(naloxazone)、納洛肼(naloxonazine)、納洛酮(naloxone)、納洛酮苯甲醯脞(naloxone benzoylhydrazone)、納洛芬(nalorphine)、那曲酮、那曲苯(naltriben)、那曲吡啶、去甲賓那托芬(norbinaltorphimine)、奧昔啡烷、S-烯丙基-3-羥基-17-硫代嗎啡喃(thioniamorphinan)、阿利馬朵(alimadol)、阿尼洛洋HCl(anilopam HCl)、阿西馬朵林(asimadoline)、FE 200665、非多托秦(fedotozine)、MCOPPB、納呋拉啡(nalfurafine)、納洛芬、納洛芬二菸鹼酸酯、SoRI-9409。

在某些具體例中，當與類鴉片共同投予時，所施用之如本文所述的右美托咪啶經皮遞送裝置可減少有效治療或處理疼痛(例如手術後疼痛)所需的類鴉片量。在一些情況下，根據上述方法，施用右美托咪啶經皮遞送裝置減少處理疼痛所需之共同投予類鴉片量以重量計達1%或更多，

諸如以重量計2%或更多、諸如以重量計3重量%或更多、諸如以重量計5%或更多、諸如以重量計10%或更多、諸如以重量計15%或更多、諸如以重量計25%或更多並且包括處理疼痛所需之共同投予類鴉片量以重量計減少50%或更多。換言之，相較於處理疼痛所需的單獨類鴉片量，處理疼痛所需的類鴉片量以重量計減少1%或更多，諸如以重量計2%或更多、諸如以重量計3%或更多、諸如以重量計5%或更多、諸如以重量計10%或更多、諸如以重量計15%或更多、諸如以重量計25重量%或更多並且包括相較於處理疼痛所需的單獨類鴉片量，處理疼痛所需的類鴉片量以重量計減少50%或更多。

在一些具體例中，類鴉片在將經皮遞送裝置施用至個體之前被投予，諸如在將經皮遞送裝置施用至個體之前1分鐘或更久，在將經皮遞送裝置施用至個體之前諸如2分鐘或更久、之前諸如5分鐘或更久、之前諸如10分鐘或更久、之前諸如15分鐘或更久、之前諸如30分鐘或更久、之前諸如1小時或更久、之前諸如2小時或更久、之前諸如3小時或更久、之前諸如6小時或更久並且包括之前12小時或更久。在其他具體例中，類鴉片在將經皮遞送裝置施用至個體之後被投予，諸如在將經皮遞送裝置施用至個體之後1分鐘或更久，在將經皮遞送裝置施用至個體之後諸如2分鐘或更久、諸如5分鐘或更久、諸如10分鐘或更久、諸如15分鐘或更久、諸如30分鐘或更久、諸如1小時或更久、諸如2小時或更久、諸如3小時或更久、諸如6小時或更久並且包括12小時或更久。

在其他具體例中，類鴉片在對個體的手術程序開始之前被投予，諸如在對個體的手術程序開始之前1分鐘或更久，在對個體的手術程序開始之前諸多2分鐘或更久、之前諸如5分鐘或更久、之前諸如10分鐘或更久、之前諸如15分鐘或更久、之前諸如30分鐘或更久、之前諸如1小時或更久、之前諸如2小時或更久、之前諸如3小時或更久、之前諸如6小時或更

久並且包括之前12小時或更久。在其他具體例中，類鴉片在手術程序開始之後被投予給個體，諸如在對個體的手術程序開始之後1分鐘或更久，諸如在對個體的手術程序開始之後2分鐘或更久、諸如5分鐘或更久、諸如10分鐘或更久、諸如15分鐘或更久、諸如30分鐘或更久、諸如1小時或更久、諸如2小時或更久、諸如3小時或更久、諸如6小時或更久並且包括12小時或更久。

在某些具體例中，方法包括在類鴉片疼痛處理方案中用如本文所述含有右美托咪啶之經皮遞送裝置取代一或多個劑量的投予類鴉片(例如類鴉片激動劑)。術語「類鴉片疼痛處理方案」意指疼痛處理規程(例如，依據在醫療保健機構的健康照護專業人士、在健康照護專業人士的監督下或在家遵循健康照護專業人士指導/處方)，其具有排定的類鴉片給藥投予以處理個體的疼痛。例如，感興趣的類鴉片疼痛處理方案可包括採用多個排定的類鴉片劑量投藥的疼痛處理方案，以處理、減少或消除尤其是已知透過類鴉片處理的急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、與癌症有關的疼痛、手術後疼痛、中度至重度疼痛、分娩疼痛、圍手術期疼痛。在某些具體例中，被施用如本文所述之含有右美托咪啶的經皮遞送裝置所取代或補充的類鴉片疼痛處理方案為中度至重度疼痛，其通常需要類鴉片且其替代性疼痛減輕規程經證明不足。

根據這些具體例，方法包括藉由施用如本文所述之含有右美托咪啶的經皮遞送裝置取代類鴉片的一或多個排定投藥，諸如2個或更多個、諸如3個或更多個、諸如4個或更多個、諸如5個或更多個、諸如6個或更多個、諸如7個或更多個、諸如8個或更多個、諸如9個或更多個、諸如10個或更多個、諸如15個或更多個、諸如25個或更多個、諸如50個或更多個、諸如75或更多個，並且包括100個或更多個類鴉片排定投藥以處理疼痛。因此，施用並維持如本文所述之含有右美托咪啶的經皮遞送裝置可能就

足以減少類鴉片疼痛處理方案之類鴉片排定投藥次數達5%或更多，諸如10%或更多、諸如15%或更多、諸如20%或更多、諸如25%或更多、諸如50%或更多、諸如75%或更多、諸如90%或更多、諸如95%或更多，並且包括減少類鴉片疼痛處理方案之類鴉片排定投藥次數達99%或更多。在某些具體例中，本發明方法適於用含有右美托咪啶的經皮遞送裝置完全取代類鴉片疼痛處理方案的類鴉片(即，100%的投予類鴉片劑量)。在某些具體例中，方法包括施用並維持如上所述含有右美托咪啶之本發明經皮遞送裝置與在類鴉片疼痛處理方案中之類鴉片投藥組合。在一些情況下，當右美托咪啶經皮遞送裝置與個體接觸時，降低劑量的類鴉片可以類鴉片疼痛處理方案被投予給個體，諸如在類鴉片疼痛處理方案中類鴉片的各個排定投藥劑量減少達5%或更多，諸如10%或更多、諸如15%或更多、諸如20%或更多、諸如25%或更多、諸如50%或更多，並且包括75%或更多。在一些情況下，一或多個排定給藥的類鴉片投藥被消除(即，跳過)，諸如每個其他排定給藥的類鴉片投藥、每2個排定給藥、每3個排定給藥、每4個排定給藥或一些其他間隔。在某些情況下，施用一或多個本發明右美托咪啶經皮遞送裝置就足以忽略類鴉片疼痛處理方案之依序排定給藥的類鴉片投藥，類鴉片疼痛處理方案之諸如2個或更多個依序排定給藥、諸如3個或更多個依序排定給藥，並且包括4或更多個依序排定給藥。

在某些具體例中，方法包括施用一或多個本發明右美托咪啶經皮遞送裝置以處理與生產(childbirth)(例如，分娩和生產(delivery))有關的產科疼痛。在這些具體例中，經皮遞送裝置可以在分娩開始之後(被例如在分娩收縮起初開始之後)或者在分娩開始之前被施用至個體，然後在整個分娩與生產過程維持在個體身上並且歷時產後的一段時間。例如，右美托咪啶可以在分娩開始之前30分鐘或更久、1小時或更久、2小時或更久、5

小時或更久、8小時或更久、9小時或更久、10小時或更久、11小時或更久、12小時或更久、15小時或更久、18小時或更久、24小時或更久，諸如1天或更久藉由經皮遞送裝置被投予並且在整個分娩與生產期間維持在個體身上。在一些情況下，經皮遞送裝置從分娩開始前0.50到30小時，諸如手術前1至24小時被施用於任一處。本發明組成物接而維持於個體身上歷時產後的一段時間，其中產後維持期間的時間可能有所不同，且在一些情況下為1小時或更久，諸如2小時或更久、諸如4小時或更久、諸如8小時或更久、諸如12小時或更久、諸如24小時或更久、諸如48小時或更久、諸如72小時或更久、諸如96小時或更久、諸如120小時或更久、諸如144小時或更久，並且包括168小時或更久。關於上述時間期的上限範圍在一些情況下是168小時或更短，諸如144小時或更短、諸如120小時或更短、諸如96小時或更短、諸如72小時或更短、諸如48小時或更短，並且包括24小時或更短。在某些具體例中，延長的經皮遞送範圍諸如從0.5小時至168小時，諸如1小時至144小時、諸如1.5小時至120小時、諸如2小時至96小時、諸如2.5小時至72小時、諸如3小時至72小時。在某些具體例中，分娩和生產方案是一個多日經皮右美托咪啶遞送方案，其為一段橫跨分娩與生產程序之前以及之後的時間期，在一些情況下此方案範圍從2天至30天，諸如2天至15天、諸如2天至7天、諸如2天至4天並且包括2天至4天，例如3天。

在一些具體例中，經皮遞送裝置被施用並與個體維持接觸歷時72小時的總持續時間。在一個實例中，經皮遞送裝置在分娩開始前4小時被施用，在生產期間與個體維持接觸並且在72小時的總持續時間之後被移除。在另一實例中，經皮遞送裝置在分娩開始前6小時被施用，在生產期間與個體維持接觸並且在72小時的總持續時間之後被移除。在又另一個實例中，經皮遞送裝置在分娩開始前12小時被施用，在生產期間與個體

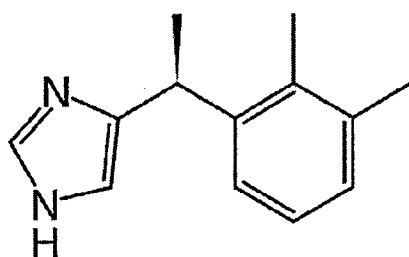
維持接觸並且在72小時的總持續時間之後被移除。在又一個實例中，經皮遞送裝置在分娩開始前18小時被施用，在生產期間與個體維持接觸並且在72小時的總持續時間之後被移除。在又一個實例中，經皮遞送裝置在分娩開始前24小時被施用，在生產期間與個體維持接觸並且在72小時的總持續時間之後被移除。在又另一個實例中，經皮遞送裝置在分娩開始前24小時被施用，在生產期間與個體維持接觸並且在84小時的總持續時間之後被移除。在又另一個實例中，經皮遞送裝置在分娩開始前24小時被施用，在生產期間與個體維持接觸並且在96小時的總持續時間之後被移除。

在其他具體例中，一或多個本發明經皮遞送裝置在分娩開始前一段預定時間段(例如4小時、6小時、12小時、18小時、24小時等)被施用至個體，並且在產後與個體維持接觸歷時72小時或更久。因此，經皮遞送裝置與個體維持接觸的總持續時間可以是76小時或更久，諸如80小時或更久、諸如84小時或更久、諸如90小時或更久，並且包括96小時或更久。在一個實例中，經皮遞送裝置在分娩開始之前4小時被施用，在生產期間與個體維持接觸，並且在手術後與個體維持接觸歷時72小時或更久。在另一實例中，經皮遞送裝置在分娩開始之前6小時被施用，在生產期間與個體維持接觸，並且在產後與個體維持接觸歷時72小時或更久。在又另一實例中，經皮遞送裝置在分娩開始之前12小時被施用，在生產期間與個體維持接觸，並且在產後與個體維持接觸歷時72小時或更久。在又另一實例中，經皮遞送裝置在分娩開始之前18小時被施用，在生產期間與個體維持接觸，並且在產後與個體維持接觸歷時72小時或更久。在又另一實例中，經皮遞送裝置在分娩開始之前24小時被施用，在生產期間與個體維持接觸，並且在產後與個體維持接觸歷時72小時或更久。在又另一實例中，經皮遞送裝置在分娩開始之前24小時被施用，在生產期間與

個體維持接觸，並且在產後與個體維持接觸歷時84小時或更久。在又另一實例中，經皮遞送裝置在分娩開始之前24小時被施用，在生產期間與個體維持接觸，並且在產後與個體維持接觸歷時96小時或更久。

含有右美托咪啶組成物的右美托咪啶經皮遞送裝置用於處理個體的手術疼痛

本發明之態樣還包括用以向個體遞送有效(例如鎮靜或非鎮靜量)量之右美托咪啶的右美托咪啶經皮遞送裝置，該經皮遞送裝置適於實施本發明方法。所關注之經皮遞送裝置包括具有右美托咪啶和壓敏性黏合劑的組成物。右美托咪啶是美托咪啶的S-對映異構體，由下式所述：



根據本發明的具體例，右美托咪啶可以呈游離鹼、鹽，溶劑合物、水合物或複合物的形式。例如，右美托咪啶可以呈醫藥學上可接受之鹽的形式，包括但不限於甲磺酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、乙磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、醋酸鹽，磷酸鹽和硫酸鹽。根據一些具體例，右美托咪啶可以是游離鹼。在其他情況下，右美托咪啶可以形成複合物。

取決於施用的部位，要被處理的疼痛類型以及個體的生理學(例如，身體質量)，右美托咪啶在所關注之組成物中的數量可能會有所不同，在一些情況下，右美托咪啶數量的範圍為0.001 mg至50 mg，諸如0.005 mg至40 mg、諸如0.01至30 mg、諸如0.05至20 mg，並且包括0.1 mg至10 mg。

在一些具體例中，右美托咪啶在經皮組成物中的數量範圍為0.1%至20% w/w，諸如0.5%至18% w/w、諸如1%至15%、如2%至12.5% w/w並且包括3%至10% w/w。在其他具體例中，右美托咪啶在本發明經皮組成物中的數量是經皮組成物總重量的依重量計10%或更少，經皮組成物總重量的諸如以重量計9%或更少、諸如以重量計8%或更少、諸如以重量計7%或更少、諸如以重量計6%或更少、諸如以重量計5%或更少，並且包括以重量計3%或更少。在某些具體例中，右美托咪啶組成物包括數量在飽和點以下的右美托咪啶。在其他具體例中，右美托咪啶組成物包括飽和量的右美托咪啶。在又其他具體例中，右美托咪啶組成物包括超飽和量的右美托咪啶。

在本發明的一些具體例中，本文所述的右美托咪啶組成物被調配成遞送非鎮靜量的右美托咪啶。如上文所述，非鎮靜表示右美托咪啶組成物被調配成向個體遞送不會引起個體完全鎮靜之量的右美托咪啶。換言之，在所關注之右美托咪啶組成物經皮遞送至個體的整個時間期間，個體維持意識和反應。在某些情況下，在右美托咪啶經皮組成物的投藥期間，個體維持在合作，說話有條理和平靜的狀態。在其他情況下，在右美托咪啶經皮組成物的投藥期間，個體維持警覺並且能夠對指令(例如，口頭或書面指令)做出回應。在又其他情況下，在右美托咪啶經皮組成物的投藥期間，個體處於警覺、合作，說話有條理和平靜的狀態，並且能夠對命令(例如，口頭或書面命令)做出回應。

如下文更詳細描述，在一些具體例中，感興趣的右美托咪啶經皮組成物被調配成在經皮投藥期間使得個體可以根據Wilson鎮靜評分系統予以評估並且被分派Wilson評分為3或更小，諸如Wilson評分為2或更小，包括個體被分派一個Wilson評分為1。在某些情況下，在右美托咪啶經皮組成物的投藥期間，個體對眉間光或大聲聽覺刺激的反應靈敏。在其他情

況下，在右美托咪啶經皮組成物的投藥期間，個體對口頭命令有反應。在又其他情況下，在右美托咪啶經皮組成物的投藥期間，個體是合作的，說話有條理和平靜的。在又其他情況下，在右美托咪啶經皮組成物的投藥期間，個體是焦慮的，煩躁的或不安的。

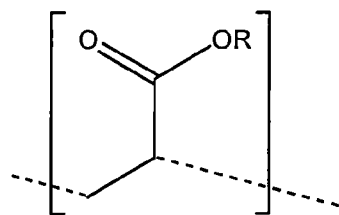
在本發明的具體例中，經皮右美托咪啶組成物還包含壓敏性黏合劑。壓敏性黏合劑可包括，但不限於聚異丁烯(poly-isobutene)黏合劑、聚異丁烯(poly-isobutylene)黏合劑、聚異丁烯/聚異丁烯黏合劑混合物、羧化聚合物、丙烯酸或丙烯酸酯共聚物，諸如羧化丙烯酸酯共聚物。

若壓敏性黏合劑包括聚丁烯，則聚丁烯可以是飽和聚丁烯。或者，聚丁烯可是不飽和聚丁烯。更進一步說，聚丁烯可以是飽和聚丁烯和不飽和聚丁烯的混合物或組合。在一些具體例中，壓敏性黏合劑可包括一個組成物，其為下列組成物或與下列基本上相同的組成物：Indopol® L-2、Indopol® L-3、Indopol® L-6、Indopol® L-8、Indopol® L-14、Indopol® H-7、Indopol® H-8、Indopol® H-15、Indopol® H-25、Indopol® H-35、Indopol® H-50、Indopol® H-100、Indopol® H-300、Indopol® H-1200、Indopol® H-1500、Indopol® H-1900、Indopol® H-2100、Indopol® H-6000、Indopol® H-18000、Panalane® L-14E，Panalane® H-300E及其組合。在某些具體例中，聚丁烯壓敏性黏合劑是Indopol® H-1900。在其他具體例中，聚丁烯壓敏性黏合劑是Panalane® H-300E。

感興趣的丙烯酸酯共聚物包括各種單體的共聚物，單體為諸如「軟」單體，「硬」單體或「功能性」單體。丙烯酸酯共聚物可以由包括以下的共聚物組成：二聚物(即，以兩個單體製成)、三元共聚物(即，以三個單體製成)或四元共聚物(即，以四個單體製成)，或具有更多數目之單體的共聚物。丙烯酸酯共聚物可以是經交聯或未經交聯的。聚合物可以是藉由已知方法進行交聯，以提供所需聚合物。丙烯酸酯共聚物的單體可

包括選自包括選自包括下列之群中的至少兩個或更多個例示性組份：丙烯酸、丙烯酸烷基酯、甲基丙烯酸酯，可共聚第二單體或具有官能基的單體。單體(「軟」和「硬」單體)可以是丙烯酸甲氧基乙酯、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、丙烯酸異辛酯、甲基丙烯酸異辛酯、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、丙烯腈、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯以及類似物。丙烯酸黏合劑單體的其他實例描述於Satas, 「Acrylic Adhesives,」 Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 第2版, pp. 396-456 (D. Satas編), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)中, 其揭示內容以引用的方式併入本文。在一些具體例中, 壓敏性黏合劑是丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物。在一些具體例中, 壓敏性黏合劑可包括一種組成物, 其為下列組成物或是與下列基本上相同的組成物: Duro-Tak® 87-9301、Duro-Tak® 87-200A、Duro-Tak®87-2353、Duro-Tak®87-2100、Duro-Tak®87-2051、Duro-Tak®87-2052、Duro-Tak®87-2194、Duro-Tak®87-2677、Duro-Tak®87-201A、Duro-Tak®87-2979、Duro-Tak®87-2510、Duro-Tak®87-2516、Duro-Tak®87-387、Duro-Tak®87-4287、Duro-Tak®87-2287, 與Duro-Tak®87-2074及其組合。如上下文所用的術語「基本上相同」意指其為在有機溶劑溶液中的丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物的組成物。在某些具體例中, 丙烯酸壓敏性黏合劑是Duro-Tak® 87-2054。

舉例而言, 感興趣的丙烯酸酯共聚物可以由具有下式的單體形成:



其中R是氫、直鏈烷基、支鏈烷基或其經取代的烷基。在某些具體例中，壓敏性黏合劑是一種丙烯酸酯黏合劑，其為一種非官能化丙烯酸酯、經經基官能化丙烯酸酯或經酸官能化丙烯酸酯。例如，丙烯酸酯黏合劑可以是具有一或多個-OH官能基的丙烯酸黏合劑。若丙烯酸黏合劑具有一或多個-OH官能基，則在一些情況下，壓敏性黏合劑可以是下列組成物或與下列基本上相同的組成物：Duro-Tak® 87-4287、Duro-Tak® 87-2287、Duro-Tak® 87-2510與Duro-Tak® 87-2516及其組合。丙烯酸酯黏合劑也可以是具有一或多個-COOH官能基的丙烯酸黏合劑。若丙烯酸黏合劑具有一或多個-COOH官能基，則在一些情況下，壓敏性黏合劑可以是下列組成物或與下列基本上相同的組成物：Duro-Tak® 87-387、Duro-Tak® 87-2979與Duro-Tak® 87-2353及其組合。更進一步說，丙烯酸酯黏合劑可以是非官能化丙烯酸黏合劑。若丙烯酸黏合劑是非官能化，則在一些情況下，壓敏性黏合劑可以是Duro-Tak® 87-9301的組成物或與Duro-Tak® 87-9301基本上相同的組成物。

壓敏性黏合劑在感興趣之經皮右美托咪啶組成物中的數量可能會有所不同，壓敏性黏合劑的數量範圍為0.1 mg至2000 mg，例如0.5 mg至1500 mg、諸如1至1000 mg、諸如10至750 mg，並且包括10 mg至500 mg。因此，經皮組成物中的壓敏性黏合劑數量範圍為1%至99% w/w，諸如5%至95% w/w、諸如10%至95%、諸如15%至90% w/w並且包括20%至85% w/w。在其他具體例中，本發明經皮組成物中的壓敏性黏合劑數量以重量計是經皮組成物總重量的70%或更大，以重量計經皮組成物總重量的諸如75%或更大、以重量計諸如80%或更大、以重量計諸如85%或更大、以重量計諸

如90%或更大、以重量計諸如95%或更大，並且包括以重量計97%或更大。

壓敏性黏合劑相對於右美托咪啉在本發明組成物中的重量比範圍可為1：2和1：2.5；1：2.5和1：3；1：3和1：3.5；1：3.5和1：4；1：4和1：4.5；1：4.5和1：5；1：5和1：10；1：10和1：25；1：25和1：50；1：50和1：75；以及1：75和1：99或其範圍。例如，壓敏性黏合劑相對於右美托咪啉在感興趣組成物中的重量比範圍介於1：1和1：5；1：5和1：10；1：10和1：15；1：15和1：25；1：25和1：50；1：50和1：75或1：75和1：99。或者，右美托咪啉相對於壓敏性黏合劑在本發明組成物中的重量比範圍介於2：1和2.5：1；2.5：1和3：1；3：1和3.5：1；3.5：1和4：1；4：1和4.5：1；4.5：1和5：1；5：1和10：1；10：1和25：1；25：1和50：1；50：1和75：1；以及75：1和99：1或其範圍。例如，右美托咪啉相對於壓敏性黏合劑在感興趣組成物中的比率範圍可以為1：1和5：1；5：1和10：1；10：1和15：1；15：1和25：1；25：1和50：1；50：1和75：1；或75：1和99：1。

在一些具體例中，經皮右美托咪啉組成物可進一步包括一或多種經交聯親水性聚合物。例如，經交聯聚合物可以是含胺的親水性聚合物。含胺聚合物可包括，但不限於聚乙烯亞胺、胺封端的聚氧化乙烷、胺封端的聚氧化乙烷/聚氧化丙烷、二甲基胺基乙基甲基丙烯酸酯的聚合物，以及二甲基胺基乙基甲基丙烯酸酯和乙烯吡咯啉酮的共聚物。在某些具體例中，經交聯聚合物是經交聯的聚乙烯吡咯啉酮，諸如例如PVP-CLM。

基質可包含其他添加物，取決於所使用的黏合劑。例如，諸如PVP-CLM、PVP K17、PVP K30、PVP K90之抑制藥物結晶的物質具有改善磨損持續時間的吸濕性，並增進諸如黏合劑之冷流、黏著性、內聚強度的物理性質。

經交聯聚合物在感興趣之右美托咪啉組成物中的數量可能會有所不

同，經交聯聚合物的數量範圍為0.1 mg至500 mg，諸如0.5 mg至400 mg、諸如1至300 mg、諸如10至200mg，並且包括10 mg至100 mg。因此，經交聯聚合物在經皮組成物中的數量範圍為2%至30% w/w，諸如4%至30% w/w、諸如5%至25%、諸如6%至22.5% w/w並且包括10%至20% w/w。在其他具體例中，本發明經皮組成物中的經交聯聚合物數量為以重量計經皮組成物總重量的8%或更大，經皮組成物總重量的諸如以重量計10%或更大、諸如以重量計12%或更大、諸如以重量計15%或更大、諸如以重量計20%或更大、諸如以重量計25%或更大，並且包括以重量計30%經交聯聚合物或更大。

在某些具體例中，本發明經皮右美托咪啶組成物進一步包括右美托咪啶溶解度增強劑。「溶解度增強劑」表示在本發明組成物中增加右美托咪啶溶解度的化合物或組成物，諸如例如防止右美托咪啶在組成物中有任何不樂見的結晶。右美托咪啶溶解增強劑可以下列數量範圍被併入至右美托咪啶組成物中：0.01%至20% (w/w)，諸如0.05%至15% (w/w)、諸如從0.1%至10% (w/w)、諸如從0.5%至8% (w/w)，並且包括1%至5% (w/w)。

實例溶解度增強劑包括但不限於：酸，包括亞麻油酸、油酸、次亞麻油酸、硬脂酸、異硬脂酸、酮戊酸、棕櫚酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十八烷酸(即，硬脂酸)、N-月桂鹽基肌胺酸、L-焦麩胺酸、月桂酸、琥珀酸、丙酮酸、戊二酸、癸二酸、環戊烷羧酸；鹽化的胺基酸。感興趣的其他溶解度增強劑可包括但不限於脂族醇，例如具有12至22個碳原子的飽和或不飽和高級醇(例如，油醇或月桂醇)；脂肪酸酯，諸如肉荳蔻酸異丙酯、己二酸二異丙酯、乳酸月桂酯、月桂酸丙酯、油酸乙酯與棕櫚酸異丙酯；醇胺，諸如三乙醇胺、三乙醇胺鹽酸鹽，和二異丙醇胺；多元醇烷基醚，諸如多元醇(如甘油、乙二醇、丙二

醇、1,3-丁二醇、雙甘油、聚甘油、二甘醇、聚乙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、聚丙二醇單月桂酸酯、山梨糖醇、山梨醇、異山梨醇、甲基葡糖苷、寡糖，和還原寡糖)的烷基醚，其中在多元醇烷基醚中的烷基部分的碳原子數較佳為6至20個；聚氧乙烯烷基醚，諸如聚氧乙烯烷基醚，其中烷基部分的碳原子數為6至20個，且聚氧乙烯鏈的重複單元(例如 $-O-CH_2CH_2-$)數是1至9，諸如但不限於聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯十六烷基醚、聚氧乙烯硬脂基醚，和聚氧乙烯油基醚；甘油酯(即，甘油的脂肪酸酯)，諸如具有6至18個碳原子的甘油酯，其中甘油酯可以是單甘油酯(即，甘油分子藉由一個酯鍵結而共價鍵接至一個脂肪酸鏈)、雙甘油酯(即，甘油分子透過酯鍵結而共價鍵接至兩個脂肪酸鏈)、三甘油酯(即，甘油分子透過酯鍵而共價鍵接至三個脂肪酸鏈)，或其組合，其中形成甘油酯的脂肪酸組份包括辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十八烷酸(即，硬脂酸)和油酸；多元醇的中鏈脂肪酸酯；乳酸烷基酯；二元酸烷基酯；醯化胺基酸；吡咯啉酮；吡咯啉酮衍生物及其組合。其他類型的溶解度增強劑可包括乳酸、酒石酸、1,2,6-己三醇、苜醇、羊毛脂、氫氧化鉀(KOH)、參(羥甲基)胺基甲烷、單油酸甘油酯(GMO)、山梨糖醇單月桂酸酯(SML)、山梨糖醇單油酸酯(SMO)、月桂醇聚醚-4 (LTH)，及其組合。在某些具體例中，溶解度吸收增強劑是酮戊酸，乳酸月桂酯或丙二醇單月桂酸酯。

本發明經皮右美托咪啉組成物的調配物可能會有所不同。例如，本發明的組成物可以是呈液體溶液或懸浮液、糖漿劑、凝膠、泡沫劑或其任何組合供透過經皮遞送裝置施用。

在一些具體例中，經皮遞送裝置被結構設計成包括單層基質右美托咪啉組成物。「單層」表示經皮遞送裝置只包括單層設置在經皮遞送裝置的基材表面上的右美托咪啉組成物，而不包括關於壓敏性黏合劑、經

皮右美托咪啉組成物或任何溶解度增強劑(若有的話)的分離個別層。同樣地，本發明的單層經皮遞送裝置未進一步包括與壓敏性黏合評分開來的單獨右美托咪啉儲器(即，活性劑儲器)。因此，本發明的單層經皮遞送裝置在單一基質內可包括實施本發明方法所必需之某一量之經皮右美托咪啉組成物的每一組份，如下文更詳細地描述。例如，在一些具體例中，感興趣的單層經皮遞送裝置包括右美托咪啉以及壓敏性黏合劑的單層基質，其被結構設計成向個體遞送非鎮靜量的右美托咪啉。在另一個具體例中，感興趣的單層經皮遞送裝置包括右美托咪啉，壓敏性黏合劑和溶解度增強劑的單層基質，其被結構設計成向個體遞送非鎮靜量的右美托咪啉。在另一個具體例中，感興趣的單層經皮遞送裝置包括右美托咪啉，壓敏性黏合劑和脂肪酸酯的單層基質，其被結構設計成向個體遞送非鎮靜量的右美托咪啉。在某些具體例中，感興趣的單層經皮遞送裝置包括僅具有右美托咪啉和壓敏性黏合劑的單層基質。根據劑量間隔的長度和期望的目標劑量，感興趣之單層基質的厚度可能會有所不同，在一些情況下厚度範圍為10至260 微米，諸如15至250微米、諸如25至225微米、諸如50至200微米、諸如75至175微米並包括20至130微米，諸如35至110微米。

本發明經皮遞送裝置的尺寸可能會有所不同，在一些情況下，估算能覆蓋個體的整個施用部位。因此，經皮遞送裝置可具有範圍為1到100 cm的長度(諸如1至60 cm)，以及1至100 cm的寬度(諸如1至60 cm)。因此，經皮遞送裝置的面積範圍可以從4 cm²至10,000 cm²，諸如5 cm²至1000 cm²、諸如10 cm²至100 cm²、諸如15 cm²至50 cm²並且包括20 cm²至40 cm²。在某些具體例中，經皮遞送裝置的尺寸設計成具有30 cm²的面積。在某些情況下，經皮遞送裝置不溶於水。不溶於水表示經皮遞送裝置可在水中浸漬歷時1天或更久的時間段(諸如1週或更久，包括1個月或更久)，並且如

果有任何溶解時表現出少許溶解(例如，沒有可觀察到的溶解)。

在某些具體例中，如上文所述的經皮遞送裝置進一步包括覆蓋背襯層。覆蓋背襯可以是彈性的，例如使得其可與個體身上的所需施用部位緊密接觸。覆蓋背襯可由不吸收右美托咪啶，並且不允許右美托咪啶從基質漏出的材料製成。感興趣的覆蓋背襯層可以包括，但不限於非織物、織物、薄膜(包括片材)、多孔體、發泡體、紙、藉由在非織物或織物上層壓膜而得到的複合材料，及其組合。

非織物可包括聚烯烴樹脂，諸如聚乙烯和聚丙烯；聚酯樹脂，諸如聚對苯二甲酸乙二酯、聚對苯二甲酸丁二酯與聚萘二甲酸乙二酯；人造絲、聚醯胺、聚(酯醚)、聚胺基甲酸酯、聚丙烯酸樹脂、聚乙烯醇、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯共聚物，以及苯乙烯-乙烯-丙烯-苯乙烯共聚物；及其組合。織物可以包括棉、人造絲、聚丙烯酸樹脂、聚酯樹脂、聚乙烯醇，及其組合。膜可包括聚烯烴樹脂，諸如聚乙烯和聚丙烯；聚丙烯酸樹脂，諸如聚甲基丙烯酸甲酯和聚甲基丙烯酸乙酯；聚酯樹脂，諸如聚對苯二甲酸乙二酯、聚對苯二甲酸丁二酯和聚萘二甲酸乙二酯；之外還有玻璃紙、聚乙烯醇、乙烯-乙醇共聚物、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚胺基甲酸酯、聚丙烯腈、氟樹脂、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丁二烯橡膠、聚丁二烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚醯胺和聚砒；及其組合。紙可包括浸漬紙、塗佈紙、道林紙、牛皮紙、日本紙、玻璃紙、合成紙，及其組合。

根據劑量間隔和期望的目標劑量，覆蓋背襯的尺寸可能有所不同，並且在一些情況下尺寸設計成可覆蓋個體的整個施用部位。因此，背襯層可具有範圍為2到100 cm的長度(諸如4至60 cm)，以及2至100 cm的寬度(諸如4至60 cm)。在某些情況下，覆蓋背襯層不溶於水。不溶於水表示背襯層可在水中浸漬歷時1天或更久的時間段(諸如1週或更久，包括1個月或

更久)，並且如果有任何溶解時表現出少許溶解(例如，沒有可觀察到的溶解)。

根據本發明的具體例，具有右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置在施用部位對個體的皮膚是無刺激性。皮膚的刺激以其一般意義上在本文中意指對皮膚的不良作用，變色或傷害，諸如例如發紅、疼痛，腫脹或乾燥。因此，在用本發明經皮遞送裝置實施方法時，皮膚的實質維持正常且經皮遞送是在整個劑量間隔期間是前後一致的。

在一些具體例中，評估皮膚刺激以確定在施用部位的皮膚實質和顏色，並確定是否有任何因為經皮組成物與個體接觸所致的損傷、疼痛，腫脹或乾燥。可以藉由任何方便的規程來評估皮膚的刺激，諸如例如使用Draize量表，如在Draize, J. H., *Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics*, pp. 46-49, The Association of Food and Drug Officials of the United States: Austin, Texas中所揭示，其揭示內容以引用的方式併入本文中。具體而言，可在經皮施用部位評估皮膚的紅斑或水腫。例如，紅斑和水腫等級可以基於視覺觀察或觸診來分派：

紅斑：0 =沒有可見的發紅；1 =非常輕微的發紅(剛剛可察覺)；2 =輕微但清晰的發紅；3 =中等強度的發紅；4 =嚴重的紅斑(皮膚暗紅色變色)；5 =焦痂形成

水腫：0 =沒有可見的反應或腫脹；1 =非常輕微的水腫(剛剛可察覺的腫脹)；2 =輕度水腫(因為腫脹而有十分清晰的邊角區域)；3 =中度水腫(至多1 mm腫脹)；4 =嚴重水腫(大於1 mm腫脹)。

可於本方法期間的任何時間針對皮膚刺激來評估施用部位。在一些情況下，透過按規律間隔觀察或觸診皮膚以針對刺激來評估皮膚，同時維持經皮遞送裝置與個體接觸，規律間隔為例如每0.25小時、每0.5小時、每1小時、每2小時、每4小時、每12小時、每24小時，包括每72小時，或

一些其他間隔。例如，可針對皮膚刺激來評估施用部位，同時使經皮遞送裝置與個體維持接觸，諸如在將經皮遞送裝置施用至個體後15分鐘、施用經皮遞送裝置後30分鐘、施用經皮遞送裝置後1小時、施用經皮遞送裝置後2小時、施用經皮遞送裝置後4小時、施用經皮遞送裝置後8小時、施用經皮遞送裝置後12小時、施用經皮遞送裝置後24小時、施用經皮遞送裝置後48小時、施用經皮遞送裝置後72小時、施用經皮遞送裝置後76小時、施用經皮遞送裝置後80小時、施用經皮遞送裝置後84小時、施用經皮遞送裝置後96小時、施用經皮遞送裝置後120小時，包括施用經皮遞送裝置後168小時。

在其他具體例中，於經皮遞送裝置已移除與個體的接觸之後，針對皮膚刺激對經皮施用部位進行評估。例如，在移除經皮遞送裝置之後30分鐘，針對皮膚刺激對經施用部位進行評估，諸如在移除經皮遞送裝置後1小時、諸如在移除經皮遞送裝置後2小時、諸如在移除經皮遞送裝置後4小時、諸如在移除經皮遞送裝置後8小時、諸如在移除經皮遞送裝置後12小時、諸如在移除經皮遞送裝置後24小時、諸如在移除經皮遞送裝置後48小時，包括在移除經皮遞送裝置後72小時。

在一些具體例中，於經皮遞送裝置被施用至個體之前，針對皮膚刺激對經皮施用部位進行評估，諸如於開始劑量間隔之前記錄膚色和紋理。例如，在施用經皮遞送裝置之前5分鐘，諸如在施用經皮遞送裝置之前10分鐘、諸如30分鐘、諸如60分鐘、諸如120分鐘、諸如240分鐘，並且包括480分鐘針對皮膚刺激對施用部位進行評估。若方法包括依序施用多個劑量間隔，則可在每個經皮遞送裝置移除之後以及在後續經皮遞送裝置施用之前針對皮膚刺激對施用部位進行評估。例如，當第一經皮遞送裝置被移除時，在移除之後2小時、24小時與48小時以及施用第二經皮遞送裝置之前評估施用部位的皮膚刺激。隨後的經皮遞送裝置可在評估

過皮膚刺激之後立刻被施用至先前的施用部位，或可以在評估皮膚刺激之後的一段預定時間後(評估皮膚刺激之後諸如4小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、120小時，144小時或168小時)被施用。

可以在劑量間隔之前、期間或之後針對皮膚刺激對施用部位進行評估一或多次，在劑量間隔之前、期間或之後諸如2次或更多次、諸如3次或更多次，並且包括5次或更多次。在劑量間隔之前、期間或之後針對皮膚刺激對施用部位進行評估的次數上限在一些情況下為10次或更少次，諸如7次或更少次、諸如5次或更少次、諸如3次或更少次，並且包括2次或更少次。在某些具體例中，在劑量間隔之前、期間或之後針對皮膚刺激對施用部位進行評估的次數範圍為諸如2次至10次、諸如3次至9次、諸如4次至8次，並且包括5次至7次。在某些具體例中，可在經皮遞送裝置與個體維持接觸的整個時間期間監測皮膚刺激，諸如藉由錄影監測。

本發明方法的更多態樣包括提高疼痛閾值的方法。如本文所用，「提高疼痛閾值」意指降低，減少及/或最小化與手術、切口，創傷或傷口相關的疼痛(包括降低、減少，及/或最小化主觀疼痛感覺)。在又另一個態樣中，本發明方法提供改善手術復原，以及改善傷口、創傷，及/或切口復原。

在某些具體例中，本發明方法包括診斷步驟。個體可使用任何規程而被診斷為需要本發明方法的個體。此外，個體可以是已知需要本發明方法者，例如他們在實施本發明方法之前正罹患目標疾病病況或已確定處於罹患目標疾病病況的風險下。診斷或評估疼痛在技藝中已確立。可以基於客觀測量法來進行評估，諸如觀察行為(諸如對刺激的反應、臉部表情及類似者)。評估也可以基於主觀測量法，諸如使用各種疼痛量表對患者的疼痛進行特徵鑑定。參見，例如Katz et al, Surg. CHn. North Am. (1999) 79 (2):231 -52; Caraceni et al. J. Pain Symptom Manage (2002)

23(3):239-55。

疼痛緩解也可以透過緩解的時間過程來進行特徵鑑定。因此，在一些具體例中，在1、2或數小時後(且在一些具體例中，高峰在約12至18小時)主觀或客觀地觀察到疼痛緩解。在其他具體例中，在手術(或與傷口或創傷有關的活動)之後24、36、48、60、72或更多小時主觀遞或客觀地觀察到疼痛緩解。

實用性

本發明右美托咪啶經皮遞送裝置以及方法可用於各式應用中，包括預防或治療手術疼痛。因此，本發明右美托咪啶經皮遞送裝置以及方法可用於在個體中治療手術疼痛、延緩手術疼痛的生成及/或預防手術疼痛，個體包括所有的哺乳動物(人類和非人類)，包括食肉目(例如狗和貓)、嚙齒目(例如小鼠，天竺鼠和大鼠)、兔形目(例如兔)和靈長類動物(例如人類，黑猩猩和猴子)。在某些具體例中，個體(例如患者)為人類。此外，本發明右美托咪啶經皮遞送裝置以及方法可用於組織有切開性傷口的個體，不論是切口，刺傷或撕裂，也不論是內部或外部。這樣的切開性傷口可能是意外發生創傷或在手術時特意造成的。

在一些具體例中，例如如上文所述的本發明方法以及經皮遞送裝置用於治療因為手術程序所致的手術疼痛，手術程序為例如涉及對患者產生進行切開。手術疼痛可能是圍手術期疼痛及/或手術後疼痛。可與經皮遞送裝置及方法一起使用的手術程序可能會有所不同，其中手術程序可以是骨模型手術或軟組織手術，包括但不限於：正中胸骨切開術、腹腔鏡術、乳房切除術、關節形成術、骨切開術、癌症手術、膝手術、肩手術、其他類型手術。在具體例中，手術為囊腫切除術(bunionectomies)、全膝關節形成術、疝氣修補、開放膽囊切除術、全髖關節形成術，或患

者之肩與膝的關節鏡術程序。在一些具體例中，手術程序是牙科手術程序，諸如臼齒的外科拔除(例如，第一，第二或第三成年臼齒)。

在一些情況下，本發明方法以及經皮遞送裝置用於治療與囊腫切除術有關的手術疼痛。拇囊尖腫(bunion)或拇指外翻(hallux valgus)是拇趾的關節囊發炎或增厚。這種發炎會導致損傷以及關節因為異常骨生長而變形。拇趾被迫朝向其餘的腳趾，使得第一蹠骨的頭部突出並摩擦鞋的側面；下面的組織變得發炎且形成會疼痛的生長。因為這種骨生長的發展，拇趾被強制朝著其餘腳趾以角度增加的方式生長而形成拇囊尖腫。拇囊尖腫也可能發生在第五蹠骨，在這種情況下，它被稱為小趾囊腫或裁縫的拇囊尖腫。拇囊尖腫經常是因為穿著窄款、尖頭高跟鞋而產生，這在腳的前部給予巨大壓力，並且使腳和腳趾放在不自然的角度。關節的損傷也可能會隨著時間而生成拇囊尖腫。遺傳學占有拇囊尖腫問題的10%至15%因素；遺傳的變形、拇指外翻使得大拇趾的骨與關節移位且向內生長，從而使第二腳趾越過它。扁平足、痛風和關節炎會增加拇囊尖腫的風險。拇囊尖腫手術通常被稱為囊腫切除術，幾乎是以門診程序完成。程序本身取決於變形的類型和嚴重程度而異。雖然程序可能會有不同，但復原都是一樣的。一些囊腫切除術程序被稱為Akin、Austin Akin、Keller、Silver、Silver Akin以及Kalish，端視哪個區域的骨被切下以及進行哪種類型的切除而定。當個體在手術室且已經開始麻醉之後，止血帶被施用到大腿或腳踝，這取決於麻醉的類型而定。止血帶用於防止手術期間的出血。在施用止血帶後，以無菌方式清洗腳和小腿來防止感染。然後，外科醫生在大拇趾的頂部處切開至關節囊中。

在骨暴露出來之後，外科醫生切入骨頭中，以矯正變形。這就是所謂的「截骨術」。如本文所定義，截骨術是一種手術程序，其中骨被切開以縮短，延長或改變其排列。其例如用於拉直在骨折後已經歪斜癒合

的骨頭。骨在本文中被定義為結締組織，由建骨成骨細胞、固定骨細胞以及骨破壞破骨細胞所組成，埋在充滿空間以及管的礦化基質中。在拇趾外翻的情況下，一小片骨被去除，並且重新調整骨以矯正變形。可能也需要校正肌腱和其他軟組織以確保充分校正。

取決於囊腫切除術的類型，可能需要固定。固定可以是內部的，經皮或藉由外部裝置(如鑄件或夾板、手術鞋，黏合劑形式或敷料)。在囊腫切除術中，固定往往是內部的。這通常是用螺絲或絲來完成。在重新調整骨之後，用溫的無菌鹽水沖洗傷口，然後縫合閉合並施用敷料。取決於手術程序的程度和美味個體的癒合速率，復原可能會有不同。

通常的術後護理包括前3至5天的休息、抬高並且冰敷。根據進行的程序而定，在這段時間可以穿著特殊鞋子略行散步。在辦公室進行檢查，並且更換繃帶。通常，個體在3-7天後回到工作崗位，這取決於工作的要求。通常皮膚會在兩週內癒合，且在此時拆線。骨需要6-8週癒合。按規律間隔拍攝X射線可以評估骨癒合的速率。任何拇囊尖腫手術都會造成若干僵硬。物理治療在第二週或第三週時開始，以將這種僵硬降至最低，通常在家練習就足夠了。如果不執行這些練習，便可能會因為過於僵硬而發生不良結果。腫脹逐漸減小，並在兩個月時(假設骨已充分癒合)可以穿上普通的鞋子。要是能忍受，通常在兩個月或三個月時可恢復正常活動。有些腫脹可能存在持續六個月或更久。復原期是依照程序和每位個體的癒合速率而有不同。一些因素(諸如循環、吸煙、骨質和整體健康)也會有影響。

如上綜述，本發明之方法以及經皮遞送裝置用於在囊腫切除術之後治療疼痛，並能在手術程序後有效向患者提供立即有效緩解中度至重度急性疼痛，特別是門診手術程序(諸如囊腫切除術)之後，使得對於替代性疼痛緩解劑(諸如NSAID、類鴉片等)的需求可被延遲，減少或完全消除。

術語「急性疼痛」如本文所用表示具有突發性和普遍在短時間(數天、數小時、數分鐘)內減少，且在身體的損傷治癒之後消失。在囊腫切除術之後的急性疼痛強度可能是輕度至中度，中度至中重度或中度至重度。在日常臨床實務中使用疼痛評定量表來測量疼痛強度。常用的測量量表包括視覺類比量表(VAS)、圖形評定量表(GRS)、簡單描述量表(SDS)、數值評定量表(NRS)，以及臉部評定量表(FRS)。所有這些量表已被證明為疼痛強度的有效測量法。在美國最常用的三種量表是數值，文字和臉部量表。視覺類比量表(VAS)是與在諸如一端點「無疼痛」以及另一端點「最痛」的極端處的字詞錨點垂直或平行的10 cm線。患者被要求沿著那條線做一個標記來表示疼痛強度。圖形評定量表(GRS)是視覺量表的變化，在端點之間增加字詞或數字。所添加的用語可能包括「無疼痛」、「輕度」、「重度」。描述量表(SDS)是描述不同程度的疼痛強度的形容詞列表。例如疼痛強度可以被描述為「無疼痛」、「輕度」、「中度」或「重度」。數值疼痛評定量表(NPRS)意指使用字詞和數字的0至10或0至5的數值評定或視覺量表。患者被要求用0為無疼痛而10是最痛來評定疼痛。臉部量表是針對兒童使用而開發。這個量表存在一些變異，但依靠一系列臉部表情來傳達疼痛強度。

將用範圍從0到10的數值量表測量之患者的疼痛強度評比分為輕度，中度和重度疼痛的類別可用來告知治療決定，並解釋研究結果。在1995年，Serlin和他的同事(Pain, 1995, 277-84)開發出一種技術，藉由將疼痛強度和功能推論來建立輕度、中度與重度疼痛的分割點。自此，已經進行大量研究來校正數值量表，例如NPRS，其中分割點與疼痛強度的程度有關。常見的嚴重程度程度分割點是：輕度疼痛(1至4)，中度疼痛(5至6)，以及重度疼痛(7至10)。

術語「患者」如本文所用意指溫血動物，諸如哺乳動物，其為手術

創傷的對象。據了解，至少有狗、貓，小鼠和人類落在該術語含義的範圍內。如本文中所用，當本發明經皮遞送裝置在急性疼痛開始之後被投予，術語「治療」或其衍生詞預期部分或完全抑制急性疼痛。在一個具體例中，提供一種用於在手術程序之後治療急性疼痛的方法，特別是在諸如囊腫切除術的截骨術之後。

套組

亦提供用於實施本文所述某些方法的套組。在某些具體例中，該等套組如上所述包括一或多個含有右美托咪啶組成物以及壓敏性黏合劑的經皮遞送裝置，該右美托咪啶組成物具有某一量的右美托咪啶。在某些具體例中，該等套組如上所述包括黏合劑覆蓋層。在包括兩個或更多個本發明經皮遞送裝置的給定套組中，該等組成物可被單獨包裝或存於同一容器內。

在某些具體例中，套組將進一步包括用於實施本發明方法的說明書或用於獲得說明書的方式(例如，指引使用者至提供說明書之網頁的網站 URL)，其中這些說明書可以印在基材上，而基材可以是下列的一或多者：包裝插頁、包裝、試劑容器及類似物。在本發明套組中，一或多個組份存在於相同或不同容器中，可以是方便或期望的。

下面的實例是透過舉例說明的方式，而不是藉由限制的方式提供。具體而言，以下實例是實施本發明的特定具體例。這些實例僅用於說明性目的，並且未意欲以任何方式限制本發明的範疇。已盡力確保所使用的數字(例如數量、溫度等)的準確性，但是容許應有一些實驗誤差和偏差。

實驗

I. 材料與方法

製備實例右美托咪啶經皮調配物

藉由在有機溶劑(例如，30至60 wt%固體含量於乙酸乙酯、異丙醇、己烷，或庚烷)中混合右美托咪啶以及壓敏性黏合劑，接著透過混合來製備調配物。在形成均勻混合物之後，將溶液澆注在離型襯墊(2-3密耳的矽化聚酯或經氟聚合物塗覆的聚酯片)上，並且在在60°C-80°C下乾燥歷時10-90分鐘。單層黏合劑膜接著被層壓至PET背襯、切割成所需尺寸並且裝入袋中。在一些情況下，經交聯聚乙烯吡咯啶酮(PVP-CLM)、聚乙烯吡咯啶酮K90 (PVP K90)、酮戊酸(LA)、油酸(OA)、乳酸月桂酯(LL)，或丙二醇單月桂酸酯(PGML)被添加至黏合劑組成物中。

經皮滲透測試

使用人類屍皮並且自完整厚度的皮膚分出表皮層(角質層和可用表皮)作為皮膚膜。用弓形打孔器將樣品切成約2.0 cm²的最終直徑。除去離型襯墊，並將系統置於表皮/角質層的頂部上，其中右美托咪啶黏合劑層面向角質層的外表面。施加溫和的壓力，以使得黏合劑層和角質層之間充分接觸。Franz槽的供體側和受體側被箝夾在一起且含有pH為6.5和0.01%建他黴素的磷酸鹽緩衝劑的受體溶液被添加至Franz槽。將槽維持在32°C-35°C歷時實驗的持續時間。以規律間隔取出受體溶液的樣品，並且藉由HPLC測量活性劑濃度。用新鮮溶液取代被移除的受體溶液以維持漏槽條件。滲透是由滲透到接收室的藥物累積量相對於時間曲線的斜率來計算。

II. 實例

實例1

在PIB/PB聚合物中自右美托咪啶經皮組成物調配物獲得的活體外滲透

在本實例中使用的壓敏性黏合劑是聚異丁烯/聚丁烯(PIB/PB)黏合劑。PIB/PB黏合劑是高分子量PIB (5% Oppanol B100)、低分子量PIB (25% Oppanol B12)與聚丁烯增黏劑(例如ndopol H1900或Panalane H-300e (20%) 在例如庚烷(50%)的有機溶劑中)的混合物。該組成物混合歷時約3天，直至混合物均勻。實例右美托咪啶經皮組成物調配物顯示於表1和2中。

如上文所述，使用具有如表1中所示不同濃度之右美托咪啶的經皮遞送裝置來實施活體外皮膚滲透研究。相對於時間的平均右美托咪啶活體外皮膚滲透繪示於圖1中。如圖1中所示，相較於更高的藥物負載(調配物2與3)，在1%調配物(調配物1)的情況下，於最初數小時內的右美托咪啶活體外皮膚滲透為高的。調配物2和3發現有針樣的右美托咪啶結晶，因此滲透分佈是恆定的且不隨著藥物負載而變化。然而，在調配物1中沒有觀察到結晶。調配物1包括飽和或超飽和量的右美托咪啶。

如表2中所示，亦使用由Indopol H1900製成的PIB來製造右美托咪啶經皮調配物。右美托咪啶從用20% PVP-CLM在PIB/PB黏合劑中製成之1%右美托咪啶調配物穿過皮膚之具有不同皮膚滲透率的活體外滲透結果繪示於圖2中。圖2(A)顯示隨著時間的累積右美托咪啶遞送量。依據皮膚的滲透率，右美托咪啶的活體外滲透有偏離。活體外右美托咪啶遞送量可以在8小時的4-35 ug/cm²與在24小時的15-67 ug/cm²之間變化。圖2(B)顯示相對於時間的累積藥物遞送量的滲透或導式(derivative)。來自調配物2的右美托咪啶遞送率在約5-7小時達到最大，然後保持恆定歷時至少24小時。在高可滲透皮膚(皮膚 # 14)的情況下，滲透可能已經因損耗而減少。圖2(C)顯示隨著時間而殘留在貼布中的藥物%。如圖2(C)中所示，在施用貼布歷時24小時之後，自調配物4獲得的右美托咪啶利用率為20至70%。

表1

組份	% w/w
----	-------

	調配物 1 (1%DMT/20% CLM/PIB)	調配物 2 (3%DMT/20%C LM/PIB)	調配物 3 (5%DMT/20%CL M/PIB)
右美托咪啶	1.00	3.00	5.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
PIB/PB (Panalane H-300e)	79.00	77.00	75.00

表2

組份	% w/w
	調配物 4 [1%DMT/20%CLM/PIB(Ind)]
右美托咪啶	1.00
PVP-CLM	20.00
PIB/PB (Indopol H1900)	79.00

實例2

在非官能化丙烯酸酯聚合物中自右美托咪啶經皮組成物調配物獲得的活體外滲透

使用非官能化丙烯酸酯黏合劑來測量右美托咪啶活體外滲透。實驗中使用的非官能化丙烯酸酯黏合劑的實例包括非官能化丙烯酸酯聚合物Duro-Tak 87-9301。如上文所述，在非官能化Duro-Tak 87-9301中使用具有不同濃度右美托咪啶的經皮遞送裝置來實施活體外皮膚滲透研究。右美托咪啶經皮組成物調配物顯示於表3中。相對於時間的平均右美托咪啶活體外滲透闡明於圖3中。如圖3中所示，越高的右美托咪啶負載會增加活體外皮膚滲透。

表3

組份	% w/w
----	-------

	調配物 5 (1%DMT/DT9301)	調配物 6 (2%DMT/DT9301)	調配物 7 (3%DMT/DT9301)
右美托咪啶基底	1.00	2.00	3.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 87-9301	99.00	98.00	97.00

實例3

在經羟基(-OH)官能化丙烯酸酯聚合物中自右美托咪啶經皮組成物調配物獲得的活體外滲透

使用經羟基(-OH)官能化丙烯酸酯黏合劑測量右美托咪啶活體外滲透。實驗中使用的經羟基官能化丙烯酸酯黏合劑的實例包括經羟基官能化丙烯酸酯聚合物，例如Duro-Tak 87-4287、Duro-Tak 387/87-2510、Duro-Tak 387/87-2287以及Duro-Tak 387/87-2516。如上文所述，在不同羟基官能化丙烯酸酯黏合劑的情況下，使用具有不同濃度右美托咪啶的經皮遞送裝置來實施活體外皮膚滲透研究。

表4和5顯示在Duro-Tak 87-4287 (丙烯酸酯-乙酸乙烯酯聚合物)或Duro-Tak 387/87-2510 (丙烯酸酯聚合物)中具有不同濃度右美托咪啶之右美托咪啶經皮組成物調配物。平均右美托咪啶活體外滲透闡明於圖4和5中。如圖4和5中所示，右美托咪啶活體外滲透隨著調配物中的右美托咪啶負載而增加。

表4

組份	% w/w		
	調配物 8 (1%DMT/DT4287)	調配物 9 (2%DMT/DT4287)	調配物 10 (3%DMT/DT4287)

右美托咪啶基底	1.00	2.00	3.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 87-4287	99.00	98.00	97.00

表5

組份	% w/w		
	調配物 11 (1%DMT/DT2510)	調配物 12 (2%DMT/DT2510)	調配物 13 (3%DMT/DT2510)
右美托咪啶基底	1.00	2.00	3.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 387/ 87-2510	99.00	98.00	97.00

表6顯示在另一種含有乙酸乙烯酯之經經基官能化丙烯酸酯聚合物 (例如Duro-Tak 87-2287 (無添加交聯劑的聚合物)與Duro-Tak 87-2516 (添加交聯劑的聚合物)中含有1%右美托咪啶的右美托咪啶經皮組成物調配物。平均右美托咪啶活體外滲透闡明於圖6中。如圖6中所示，自Duro-Tak 387/87-2287獲得的活體外滲透略高於自Duro-Tak 387/87-2516獲得者，可能是因為Duro-Tak 387/87-2287的黏著性相較於Duro-Tak 387/87-2516更高。

表6

組份	% w/w	
	調配物 14 (1%DMT/DT2287)	調配物 15 (1%DMT/DT2516)
右美托咪啶基底	1.00	1.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 387/	99.00	0.00

87-2287		
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 387/ 87-2516	0.00	99.00

實例4

在經羥基(-OH)官能化丙烯酸酯聚合物中自1%右美托咪啶經皮組成物調配物獲得的活體外滲透

右美托咪啶經皮調配物的另一組實例是包括1% w/w右美托咪啶以及以下的經皮組成物：非官能化丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 87-9301，調配物5)、經羥基官能化丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 387/87-2510，調配物11)以及經羥基官能化丙烯酸酯聚合物(含乙酸乙烯酯(Duro-Tak 87-4287，調配物8)。進行活體外滲透實驗歷時3天和1天，而結果分別顯示於圖7A和7B中。如圖7A和圖7B中所示，相較於具有相同藥物負載的經羥基官能化黏合劑，非官能化黏合劑中的右美托咪啶活體外滲透更少。

實例5

在經酸(-COOH)官能化或經酸/羥基(-COOH/-OH)官能化丙烯酸酯聚合物中自右美托咪啶經皮組成物調配物獲得的活體外滲透

使用經酸(-COOH)官能化或經酸/羥基(-COOH/-OH)官能化丙烯酸酯黏合劑來測量右美托咪啶活體外滲透。本研究使用的經酸(-COOH)官能化丙烯酸酯黏合劑的實例為Duro-Tak 387/87-2353 (無添加交聯劑的丙烯酸酯聚合物)。本研究使用的經酸/羥基(-COOH/-OH)官能化丙烯酸酯黏合劑為Duro-Tak 87-2979 (添加交聯劑的丙烯酸酯-乙酸乙烯酯聚合物)。

表7和8顯示具有不同經酸(-COOH)官能化或經酸/羥基(-COOH/-OH)官能化丙烯酸酯聚合物的右美托咪啶經皮組成物調配物。根據右美托咪

啖在各個黏合劑中的溶解度來選擇右美托咪啖在調配物中的濃度。右美托咪啖在Duro-Tak 387/87-2353中的溶解度發現是約10-15%，而在Duro-Tak 87-2979發現是小於2%。在經酸官能化丙烯酸酯黏合劑中的藥物溶解度是大於在非官能化或經經基官能化丙烯酸酯黏合劑中的藥物溶解度。

如上所述進行活體外皮膚滲透研究。平均右美托咪啖活體外滲透分別闡明於圖8和9中。

表7

組份	% w/w
	調配物 16 (14%DMT/DT2353)
右美托咪啖基底	14.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 387/ 87-2353	86.00

表8

組份	% w/w
	調配物 17 (1.5%DMT/DT2979)
右美托咪啖基底	1.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 87-2979	99.00

實例6

在含有PVP-CLM與Duro-Tak 387/87-2353的PIB/PB聚合物中自右美托咪啖經皮組成物調配物獲得的活體外滲透

右美托咪啖經皮組成物調配物的另一個實例顯示於表9中。為了增加藥物在PIB/PB (例如Indopol H-1900)黏合劑中的溶解度，使用PVP-CLM和經酸(-COOH)官能化丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 387/87-2353)。使用不同負

載的Duro-Tak 387/87-2353來製備調配物18至21。

如圖10中所示，相較於沒有Duro-Tak 2353的調配物(調配物18)，含經酸(-COOH)官能化丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 387/87-2353)的調配物(調配物19，20和21)似乎具有較低的起始滲透。在3%與6%經酸官能化黏合劑的情況下，右美托咪啶的活體外滲透沒有改變，但是9%經酸官能化黏合劑的情況下，活體外滲透觀察到略微下降。

表9

組份	% w/w			
	調配物 18 (3%DMT/20% CLM/PIB)	調配物 19 (3%DMT/3%D T2353/18.8%C LM/PIB)	調配物 20 (3%DMT/6 %DT2353/18 .2%CLM/PI B)	調配物 21 (3%DMT/9% DT2353/17.6 %CLM/PIB)
右美托咪啶基底	3.00	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	18.8	18.7	18.6
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 387/87-2353	-	3.00	6.00	9.00
PIB/PB (Indopol H-1900)	q.s.至 100	q.s.至 100	q.s.至 100	q.s.至 100

實例7

在含有PVP-CLM與酮戊酸的PIB/PB聚合物中自右美托咪啶經皮組成物調配物獲得的活體外滲透

右美托咪啶經皮組成物調配物的另一個實例顯示於表10中。於存在有20% PVP-CLM的情況下，為了增加藥物在PIB/PB (例如Indopol H-1900) 黏合劑中的溶解度，使用各種濃度的酸來測試增加的右美托咪啶溶解

度。調配物22至25是使用不同負載的酮戊酸來製備。

表10

組份	% w/w			
	調配物 22 (3%DMT/0.6 %LA/20%C LM/PIB)	調配物 23 (3%DMT/0.9 %LA/20%C LM/PIB)	調配物 24 (3%DMT/1.7 5%LA/20%C LM/PIB)	調配物 25 (3%DMT/6.9 %LA/20%CL M/PIB)
右美托咪啶基底	3.00	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00	20.00
酮戊酸	0.60	0.90	1.75	6.90
PIB/PB (Indopol H-1900)	q.s.至 100	q.s.至 100	q.s.至 100	q.s.至 100

如圖11中所示，右美托咪啶的活體外滲透在調配物包括6.9%酮戊酸時顯著下降。然而，在1.75%酮戊酸的濃度下，活體外滲透與較低濃度的酮戊酸相當(即，0.6%和0.9%)。從含有酮戊酸的調配物(調配物22、23，24和25)獲得的起始滲透低於不含酮戊酸的調配物(調配物18)所獲得者。然而，在24小時之後，從含有酮戊酸的調配物(調配物22、23，24和25)獲得的滲透似乎高於從不含酮戊酸之調配物(調配物17)所獲得者。在酮戊酸濃度為1.75%與更低時觀察到右美托咪啶結晶。

實例8

在含有PVP-CLM與乳酸月桂酯或丙二醇單月桂酸酯的PIB/PB聚合物中自右美托咪啶經皮組成物調配物獲得的活體外滲透

右美托咪啶經皮組成物調配物的另一個實例顯示於表11和12中。右美托咪啶在乳酸月桂酯以及丙二醇單月桂酸酯中具有5至10%的溶解度。

在本發明調配物中，乳酸月桂酯以及丙二醇單月桂酸酯的每一者增加右美托咪啶在PIB/PB黏合劑中的溶解度。調配物26至28的活體外滲透概況顯示於圖12中。調配物29至31的活體外滲透概況顯示於圖13中。調配物26至31發現有右美托咪啶的針狀結晶。

表11

組份	% w/w		
	調配物 26 (3%DMT/3%L L/20%CLM/PI B)	調配物 27 (3%DMT/6%LL /20%CLM/PIB)	調配物 28 (3%DMT/9%LL/20 %CLM/PIB)
右美托咪啶基底	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
乳酸月桂酯	3.0	6.0	9.0
PIB/PB (Indopol H-1900)	q.s.至 100	q.s.至 100	q.s.至 100

表12

組份	% w/w		
	調配物 29 (3%DMT/4%PG ML/20%CLM/PI B)	調配物 30 (3%DMT/8%PG ML/20%CLM/PI B)	調配物 31 (3%DMT/12%PG ML/20%CLM/PIB)
右美托咪啶基底	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
丙二醇單月桂酸酯	4.0	8.0	12.0
PIB/PB (Indopol H-1900)	q.s.至 100	q.s.至 100	q.s.至 100

實例9

在含有酮戊酸、PVP K90或Duro-Tak 387/87-2353的Duro-Tak 387/87-2287
聚合物中自右美托咪啶經皮組成物調配物獲得的活體外滲透

右美托咪啶經皮調配物的另一組實例包括具有1% w/w右美托咪啶加上增溶劑以增進組成物之物理穩定性的經皮組成物。在這些調配物中，採用酮戊酸、PVP K90與Duro-Tak 87-2353。調配物組成物顯示於表13，14和15中。具有1%右美托咪啶加上0.3%與0.6%酮戊酸之經皮組成物的活體外滲透概況顯示於圖14(A)中。具有1%右美托咪啶加上5%與10% PVP K90之經皮組成物的活體外滲透概況顯示於圖14(B)。有1%右美托咪啶加上2%或3% Duro-Tak 387/87-2353之經皮組成物的活體外滲透概況顯示於圖14(C)。在施用歷時15小時之後，由活體外滲透概況看來，酮戊酸增進滲透，PVP K90延遲右美托咪啶的經皮滲透，而Duro-Tak 2353略微降低經皮滲透。

表13

組份	% w/w	
	調配物 32 (1%DMT/0.3%LA/DT2287)	調配物 33 (1%DMT/0.6%LA/DT2287)
右美托咪啶基底	1.00	1.00
酮戊酸	0.30	0.60
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 387/ 87-2287	98.70	98.40

表14

組份	% w/w
----	-------

	調配物 34 (1%DMT/5%PVP-K90/DT2287)	調配物 35 (1%DMT/10%PVP-K90/DT2287)
右美托咪啶基底	1.00	1.00
PVP K90	5.00	10.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 387/ 87-2287	94.00	89.00

表15

組份	% w/w	
	調配物 36 (1%DMT/2%DT2353/DT2287)	調配物 37 (1%DMT/3%DT2353/DT2287)
右美托咪啶基底	1.00	1.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 387/ 87-2353	2.00	3.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 387/ 87-2287	97.00	96.00

實例10

在含有酮戊酸、油酸或Duro-Tak 387/87-2353的Duro-Tak 87-9301聚合物中自右美托咪啶經皮組成物調配物獲得的活體外滲透

右美托咪啶經皮調配物的另一組實例包括具有3% w/w右美托咪啶和非官能化丙烯酸酯聚合物Duro-Tak 87-9301組合3.3%酮戊酸、5%油酸或

Duro-Tak 387/87-2353的經皮組成物。調配物組成物顯示於表16中。相較於在沒有添加物之非官能化丙烯酸酯聚合物Duro-Tak 87-9301中具有3%右美托咪啶(調配物7)，這些調配物(調配物38、39及40)的活體外滲透概況顯示於圖15中。具有剛好3%右美托咪啶以及非官能化丙烯酸酯聚合物Duro-Tak 87-9301的組成物為超飽和的。酮戊酸和油酸用作增溶劑與滲透增強劑並在活體外滲透開始時增加滲透，但隨著時間下降。與1%右美托咪啶組成物類似，Duro-Tak 87-2353降低滲透。

表16

組份	% w/w		
	調配物 38 (3%DMT/3.3%L A/DT9301)	調配物 39 (3%DMT/5%OA /DT9301)	調配物 40 (3%DMT/15%DT 2353/DT9301)
右美托咪啶基底	3.00	3.00	3.00
酮戊酸	3.30	0.00	0.00
油酸	0.00	5.00	0.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 387/ 87-2353	0.00	0.00	15.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 87-9301	93.70	92.00	82.00

實例11

在黏合劑混合物(15%Duro-Tak2353於Duro-Tak 2287中)中自1%、2%、3%與4%右美托咪啶獲得的右美托咪啶活體外滲透

含有經經基官能化丙烯酸酯聚合物(例如Duro-Tak 87-2287)以及經酸官能化丙烯酸酯聚合物(例如Duro-Tak 87-2353)之混合物的右美托咪啶經

皮組成物調配物彙整於表17中。調配物41至44是使用不同負載的右美托咪啉來製備。

表17

組份	%w/w			
	調配物 41 (1%DMT/15 %DT2353/DT 2287)	調配物 42 (2%DMT/15 %DT2353/DT 2287	調配物 43 3%DMT/15 %DT2353/D T2287	調配物 44 4%DMT/15 %DT2353/D T2287
右美托咪啉基底	1.00	2.00	3.00	4.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 2353	15.00	15.00	15.00	15.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 2287	84.00	83.00	82.00	81.00

如圖16中所示，右美托咪啉的活體外滲透隨著右美托咪啉負載百分率增加而增加。

實例12

自含有油酸之右美托咪啉調配物中獲得的右美托咪啉活體外滲透

右美托咪啉經皮組成物調配物的另一個實例歸納於表18中。為了要增加右美托咪啉在經經基官能化丙烯酸酯聚合物(例如Duro-Tak 87-2287)中的溶解度，使用油酸。調配物45至47是使用不同負載的油酸與右美托咪啉來製備。

表18

組份	%w/w
----	------

	調配物 45 (3%DMT/5%OA/DT 2287)	調配物 46 3%DMT/7%OA/DT 2287	調配物 47 3%DMT/5%OA/DT 2287
右美托咪啶基底	3.00	3.00	4.00
油酸	5.00	7.00	5.00
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 2287	92.00	90.00	91.00

如圖17中所示，在含有油酸之調配物中的右美托咪啶比不含有油酸的右美托咪啶組成物(例如調配物43)具有更高的滲透。油酸增強右美托咪啶滲透穿過皮膚。相較於含有5%油酸的調配物(例如調配物45)，油酸從5%增加至7% (例如調配物46)沒有顯示出效果增強。這可能是因為油酸貢獻在增加右美托咪啶於該組成物中的溶解度。調配物45和調配物47的比較顯示，活體外滲透隨著藥物負載百分率增加而增加。

實例13

自含有酮戊酸之右美托咪啶調配物中獲得的右美托咪啶活體外滲透

亦使用酮戊酸製備右美托咪啶經皮調配物。該組成物顯示於表19中。

表19

組份	%w/w	
	調配物 48 (3%DMT/4%LA/DT2287)	調配物 49 (4%DMT/4%LA/DT2287)
右美托咪啶基底	3.00	4.00
酮戊酸	4.00	4.00
壓敏性黏合劑	93.00	92.00

Duro-Tak 2287		
---------------	--	--

如圖18中所示，右美托咪啉的活體外滲透在含有酮戊酸的調配物(調配物48及49)中隨著右美托咪啉負載百分率而增加。酮戊酸對於右美托咪啉滲透穿過皮膚的增強效果比油酸還高。

右美托咪啉在調配物43、45與48中的活體外滲透百分率相對於貼布中的右美托咪啉數量的結果歸納於表20中。調配物45和48 (含有酮戊酸和油酸)證明在活體外條件下大幅增強右美托咪啉滲透。

表20

調配物 No.	調配物名稱	貼布中的右美托咪啉基底量(μg)	在 7 天後，貼布中右美托咪啉基底滲透 %相對於藥物量	重複次數
調配物 43	3%DMT/15%D T2353/DT2287	690±27	18±4	4
調配物 45	3%DMT/5%油酸/DT2287	486±11	52±4	4
調配物 48	3%DMT/4%酮戊酸/DT2287	573±39	74±5	5

右美托咪啉在經經基官能化丙烯酸酯聚合物中的溶解度小於1%。為了要增加右美托咪啉，使用經酸官能化丙烯酸酯聚合物(例如 Duro-Tak2353)，油酸和酮戊酸。右美托咪啉在Duro-Tak2353、油酸及酮戊酸中的溶解度分別為約10-15%，為40%和60%。根據各組份在調配物中的溶解度，調整被添加至調配物中之酸的量。

製備後，使用顯微鏡檢查結晶存在。從顯微鏡檢查得到的結果指出，

所有調配物(調配物41至48)不含有結晶。

所有調配物(調配物41至48)的滲透概況顯示，在第一個24小時顯示滲透隨著時間有明確增加的趨勢(圖16至18)。其次，滲透隨著時間逐漸減少。因此，在第一個24小時期間的滲透增加，在某些情況下，可用於在體內達到快速較高的初始治療濃度。若滲透隨著時間降低，則滲透降低可能是因為黏合劑中的藥物因為水分被吸收至貼布中而引起結晶。

實例14

自不同背襯中獲得的活體外滲透

在此實例中使用的壓敏性黏合劑是聚異丁烯/聚丁烯(PIB/PB)黏合劑。PIB/PB黏合劑是高分子量PIB (5% Oppanol B100)，低分子量PIB (25% Oppanol B12)和聚丁烯增黏劑(例如Indopol H1900或Panalane H-300e (20%))在有機溶劑(例如庚烷(50%))中的混合物。混合該組合歷時約3天，直至混合物均勻為止。實例右美托咪啶經皮組成物調配物顯示於表21中。相同的調配物塗佈而非層壓在離型襯墊上，有三種不同的背襯材料：背襯1具有MVTR值($\text{g/m}^2/24\text{hr}$)約10，背襯2具有MVTR值約50($\text{g/m}^2/24\text{hr}$)，而背襯3具有MVTR值約150($\text{g/m}^2/24\text{hr}$)。

相對於時間的平均右美托咪啶活體外滲透顯示於圖19中。如在圖19中所示，背襯1與2的右美托咪啶活體外皮膚滲透相似。但是背襯3明顯較低。

表21

組份	% w/w
右美托咪啶	1.00
PVP-CLM	20.00
PIB/PB (Indopol H1900)	79.00

實例15

自使用乳酸月桂酯作為增強劑之調配物中獲得的活體外滲透

右美托咪啉經皮調配物的另一組實例包括具有2-4% w/w右美托咪啉與增強劑以增進皮膚滲透性的經皮組成物。在這些調配物中，採用乳酸月桂酯(LL)及Duro-Tak 87-2287。調配物組成物顯示於表22中。經皮組成物的活體外滲透概況。圖20和圖21顯示兩個不同皮膚樣品的滲透。從活體外滲透概況來看，LL顯示其皮膚滲透性增強效果。滲透也與API負載呈正比。

表22

組份	% w/w			
右美托咪啉基底	2	2	3 (TPU-006)	4
乳酸月桂酯	0	5	5	5
壓敏性黏合劑 Duro-Tak 87-2287	98	93	92	91

實例16

在囊腫切除術之後，用於手術後止痛的右美托咪啉經皮系統

在3天期間內進行諸如上文所述之右美托咪啉經皮系統(DMTS)或相匹配之安慰劑貼布的隨機化、雙盲、安慰劑對照的單劑量研究。DMTS在3天施用期間提供延長的右美托咪啉釋放。每個DMTS具有3 cm²的表面積，並含有0.73 mg右美托咪啉。在本研究中，受試者接受2個DMTS，右美托咪啉總劑量為1.46 mg。DMTS中的賦形劑包括乳酸月桂酯和基於丙烯酸酯的共聚物。匹配的安慰劑貼布與DMTS相同，除了它不含有右美托

咪啉以外。

在手術之前至多28天，篩選出排定進行單側拇趾外翻(第一跖骨拇囊尖腫，未伴隨有鐵鎚趾)手術矯正的受試者。合格的受試者以1：1的比率隨機接受2個DMTS或2個匹配安慰劑貼布，並且手術前當天開始到手術後3天住在臨床研究機構。手術是在醫院或門診手術中心進行。手術程序(即Austin囊腫切除術)和手術中麻醉(區域麻醉(Mayo block))經標準化。

在本研究中，受試者依據隨機化而接受2個DMTS或2個相匹配的安慰劑貼布。在排定囊腫切除術之前的第1天的第12±2小時，由經過訓練的研究現場人員將貼布施用到受試者的上臂非多毛部位。DMTS/匹配安慰劑貼布是在禁食隔夜之後被施用(按照手術中心的手術要求)。戴著2個DMTS/匹配安慰劑貼布歷時3天。

在手術之後與手術後復原期，受試者返回臨床研究單位。在臨床研究單元的3天術後期期間，復原過程是經標準化(包括使用救援止痛藥物)；並且實施下列：疼痛評估(利用NRS)、鎮靜程度評估、安全性評估(生命徵象，包括氧飽和度[SpO₂])、貼布黏附，以及皮膚刺激。此外，針對受試者子集取得右美托咪啉血漿濃度。

在治療期間，受試者接受2個DMTS (劑量為1.46 mg)或2個匹配安慰劑貼布的3日施用。若需要的話，受試者接受救援止痛藥物。

在治療期間進行下文所述的程序和評估；除了這些程序以外，在所有研究日將會評估AES，生命徵象和伴隨藥物。

在第1天，疼痛強度是由受試者評定，鎮靜程度是由研究人員/現場工作人員評估，並在手術後4小時開始評估救援止痛藥物的使用；收集血液樣品用於PK分析；以及評估黏合。

在第2天及第3天，疼痛強度是由受試者評定、鎮靜程度是由研究人員/現場工作人員評估、評估救援止痛藥物的使用、收集血液樣品用於PK

分析，並且評估貼布黏附。

在第4天，於移除DMTS/匹配安慰劑貼布之前，疼痛強度是由受試者評定、鎮靜程度是由研究人員/現場工作人員評估、評估救援止痛藥物的使用、收集血液樣品用於PK分析，並且評估貼布黏附。然後，移除DMTS/匹配安慰劑貼布。貼布移除之後，收集血液樣品用於PK分析、中止心臟遙測術監測；並且針對皮膚刺激評估貼布施用部位(貼布移除後1小時；若皮膚刺激評分 > 0 ，則排定追蹤訪視)。1小時的皮膚刺激評估之後，用濕布從貼布施用區域中去除任何可見的殘餘物。

所有的研究程序完成後，於第4天，受試者離開診所。

在上述研究中，觀察到使用如上文所述的DMTS能有效地處理因為囊腫切除術所產生的患者疼痛。

實例17

在囊腫切除術之後，用於手術後止痛的TPU-006

進行3天右美托咪啶經皮貼布(上文提供的調配物)的TPU-006第2階段概念驗證研究，以確定貼布對於處理因囊腫切除術所致之手術後疼痛的有效性。具體而言，雙盲、安慰劑對照、單一劑量研究評估TPU-006在囊腫切除術之後的止痛效力與安全性。總計有87名患者施用貼布(不論是具有活性劑或安慰劑)。

初步結果證實，TPU-006在數個參數方面提供有效的疼痛控制，且在手術後環境下未產生任何出乎預期的安全性事件。在整個研究過程中，相較於安慰劑，使用TPU-006治療就疼痛評分降低並且減少使用類鴉片救援藥物來說顯示統計上顯著關鍵結果。TPU-006充分耐受，沒有出乎預期的嚴重不良事件，最低至無施用部位皮膚刺激或昏昏欲睡。經TPU-006治療的患者經歷較少因為減少使用類鴉片救援藥物所導致的便秘與噁心。

TPU-006顯示提供增進現有手術後或長期疼痛處理實務的潛力。TPU-006也顯示提供更為需要的策略以降低使用麻醉性止痛劑。如在此研究中所見，簡化投藥(施用與移除)表示TPU-006貼布可用於住院以及門診環境中。

實例18

在囊腫切除術之後，用於手術後止痛的經皮右美托咪啶

如上文所述，採用具有右美托咪啶組成物以及壓敏性黏合劑的3日右美托咪啶經皮遞送裝置(2x3 cm²貼布)來研究貼布用於處理囊腫切除術後手術疼痛的有效性。具體而言，雙盲、安慰劑對照、單一劑量研究評估右美托咪啶經皮遞送裝置在囊腫切除術手術之後的止痛效力與安全性。貼布施用於87名患者，其中貼布為右美托咪啶貼布或安慰劑。每個經皮遞送裝置在各患者經歷過Austin囊腫切除術手術與標準手術中麻醉之前10小時與14小時之間被施用至受試者。經皮遞送裝置表現出很少至沒有皮膚刺激，而受試者經充分水合並經歷低程度的便秘和噁心。

從就在手術之後至手術後72小時的時間使用疼痛強度數值評分量表(NRS)以及歸納疼痛強度(NRSSPI)來評估患者的疼痛。也基於時間以及第一次使用救援疼痛藥物還有救援藥物的總使用來評估疼痛。

研究結果證實，具有右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置在數個參數方面提供有效的疼痛控制，且在手術後環境下未產生出乎預期的安全性事件。圖22繪示隨著時間的疼痛強度控制，比較使用含右美托咪啶之經皮遞送裝置的患者相較於安慰劑的數值評定量表。如圖22中所繪示，相較於投予安慰劑的患者，投予右美托咪啶的患者在手術後72小時內表現出較低的疼痛評分。除了具有較低的疼痛評分以外，在手術之後的頭六個小時裡，施用具有右美托咪啶組成物之貼布的患者有較低比例要求救

援藥物。相較於安慰劑，使用具有右美托咪啶之貼布的患者較不經常要求救援藥物。圖23繪示第一次使用救援藥物的時間以供比較使用具有含右美托咪啶之組成物的經皮遞送裝置與安慰劑的患者。如圖23中所示，使用安慰劑貼布的患者比使用含右美托咪啶貼布的患者更早要求救援藥物。依據施用安慰劑經皮遞送裝置的患者以及施用含有右美托咪啶之經皮遞送裝置的患者，下表23歸納救援藥物(經考酮)的使用。如表23中所歸納，當施用含右美托咪啶的經皮遞送裝置時，在測試時間期的所有時間(0至24小時；0至48小時以及0至72小時)，比施用安慰劑貼布還少的患者要求救援藥物。

表23

		安慰劑 (n = 43)	右美托咪啶 (n = 43)
手術後 0 至 24 小時	平均(SD)	28.3 (13.08)	23.5 (11.98)
	(最小,最大)	(0, 52.5)	(0, 60)
	p-值		0.087
手術後 0 至 48 小時	平均(SD)	47.6 (22.96)	37.5 (22.74)
	(最小,最大)	(0, 82.5)	(0, 105)
	p-值		0.044
手術後 0 至 72 小時	平均(SD)	60 (31.69)	46.4 (30.80)
	(最小,最大)	(0, 112.5)	(0, 112.5)
	p-值		0.048

也組合上文所述的疼痛評估一起來評估使用經皮遞送裝置的右美托咪啶投藥的藥動學。在手術後第一天的平均血漿右美托咪啶濃度為最高，而在第三天為最低。圖24A-B比較平均血漿右美托咪啶濃度與歸因數

值歸納疼痛強度之間的關係。圖24A繪示施用具有右美托咪啉組成物與安慰劑之經皮遞送裝置之患者的數值疼痛評比(歸因為最後觀察推進、歸因為調整對NRSPI之救援藥物的LOCF)。圖24B繪示施用具有右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置的患者的右美托咪啉血漿濃度。如圖24A-24B所證實，右美托咪啉與安慰劑之間的疼痛強度差異在4倍平均血漿右美托咪啉濃度範圍內是恆定的。換言之，右美托咪啉的疼痛強度降低效用於血漿濃度約4倍差異下幾乎維持不變。

依據Wilson鎮靜評分量表，圖25繪示施用含右美托咪啉之經皮遞送裝置的患者相較於施用安慰劑貼布的患者之鎮靜作用。如圖25中所示，施用至受試者之含有右美托咪啉的經皮遞送裝置以非鎮靜量之右美托咪啉展現出上述疼痛降低作用。

實例19

在人類受試者中，含有右美托咪啉之經皮遞送裝置的藥動學以及藥效學評估

方法

第1部分是開放標籤、單一遞增劑量研究而第2部分是隨機交叉研究，其比較在10分鐘內投予之DMTS (右美托咪啉經皮遞送裝置)(最大耐受劑量(MTD)或以下)與IV劑量的PRECEDEX™右美托咪啉IV輸注(1 µg/kg)。

研究的第1部分被設計成評估DMTS劑量遞增直到確定MTD。每個劑量組招募三名受試者。若認為適當的話，便重複劑量。在達到MTD之後，另一組招募BMI ≥ 18 kg/m²且< 22 kg/m²的受試者。每位受試者接受3天施用DMTS，然後是3天廓清期(在移除貼布時開始)。在第一個劑量組(組1)中，受試者接受2個DMTS。若組1中的2個DMTS不耐受，則在組2中將劑

量降低至1個DMTS。若在組2中的1個DMTS不耐受，便停止研究。但若組1中的2個DMTS耐受，則在下一組中增加1個DMTS的劑量且在組2中的受試者各接受3個DMTS。每個後續組的劑量將會增加1個DMTS，只要前一組的劑量能耐受。以這個方式，劑量增加至多為最大8個DMTS。若在任何時間有劑量不耐受的話，則停止劑量遞增，而前一組所能耐受的劑量被認為是MTD。DMTS劑量遞增只會發生在安全性監測委員會已審視過前一組的72小時安全性數據並認為該劑量已耐受之後。若是認為適宜的話，可招募其他受試者以獲得額外的安全性數據並且能夠就劑量遞增進行判斷。

在研究的第2部分，招募BMI為22至29 kg/m² (包括在內)的12名受試者並且隨機分配至下列治療順序中的一者：

- 順序A：PRECEDEX™右美托咪啉IV輸注，2個DMTS (6 cm²)
- 順序B：2個DMTS (6 cm²)，PRECEDEX™右美托咪啉IV輸注

所有12名受試者接受2個DMTS以及一個靜脈內(IV)劑量的PRECEDEX™右美托咪啉IV輸注；2個劑量是由一個3日廓清期分隔開。廓清期是以右美托咪啉在投予DMTS之後的血漿半衰期(T_{1/2})(在研究TPU-DMT-01-1501中確定)，以及在DMTS中止之後72小時期間觀察到的不良事件(AE)為基礎。關於研究的第1部份以及第2部分，在研究藥物投藥之前至多28天篩選受試者。合格的受試者於研究期間居住在診所內以便收集血液用於測定右美托咪啉的血漿濃度。在整個研究過程中也進行鎮靜程度、安全性以及貼片附著的評估。

每個DMTS具有3 cm²的表面積且含有0.73 mg的右美托咪啉。在第1部分中，組1與組2中的受試者接受2個DMTS，組3與組4中的受試者接受1個DMTS，組5中的受試者接受2個DMTS，組6中的受試者接受3個DMTS，組7中的受試者接受4個DMTS，而組8中的受試者接受3個DMTS。在第2

部分中，受試者接受2個DMTS。在研究的兩個部份中，每個DMTS在第1天被施用至上臂的非多毛部位，且為維持在正確位置歷時3天。

使用算術平均數、標準偏差(SD)、中位數、範圍、95%信賴區間、幾何平均數以及變異係數(%CV)，在每個時間點的右美托咪啶血漿濃度是依照第1部分的組別以及第2部分的治療來進行歸納。

藥動學以及藥效學結果

在研究的第1部分中，在8組內，幾何平均數 $C_{\max}$ 值範圍在58.5至274 pg/mL而幾何平均數 $AUC_{0-\infty}$ 值範圍在3353至11085 pg×h/mL，這些數值大體隨著劑量而增加。中位數 $T_{\max}$ 值範圍在14至30小時，而中位數 $T_{1/2}$ 範圍在7.9至16.4小時。在研究的第2部分，於DMTS治療的情況下，幾何平均數 $C_{\max}$ 為115.1 pg/mL，幾何平均數 $AUC_{0-\infty}$ 為6130 pg×h/mL，中位數 $T_{\max}$ 為24.0小時，而中位數 $T_{1/2}$ 為12.1小時。

相較之下，在PRECEDEX™右美托咪啶IV輸注治療的情況下，幾何平均數 $C_{\max}$ 為993.3 pg/mL，幾何平均數 $AUC_{0-\infty}$ 為1478 pg×h/mL，中位數 $T_{\max}$ 為0.17小時，而中位數 $T_{1/2}$ 為2.0小時。右美托咪啶的平均(SD)廓清(在PRECEDEX™右美托咪啶IV輸注治療之後測定)為54.6 (9.46) L/h。DMTS (6 cm²)的幾何平均生物可用率測定為330.8 μg，而對應劑量速率為4.6 μg/h。

在第1部分中，於所有組別內，大部分時間點的鎮靜程度與Wilson鎮靜評分為1 (完全清醒或說話有條理)相符。在所有組別中，於特定時間點觀察評分為2 (昏昏欲睡)或3 (閉眼但對命令有反應)。在任一組別中於任何時間點，沒有受試者的鎮靜評分為4 (閉眼但對輕度物理刺激有反應)或5 (閉眼且對輕度物理刺激沒反應)。

在第2部分中，於DMTS (6 cm²)治療期間，11名受試者中的大多數於

所有時間點具有Wilson鎮靜評分為1；不超過2名受試者在任何時間點具有2或3的評分，且沒有受試者在任何時間點具有4或5的評分。在PRECEDEX™右美托咪啶IV輸注治療的情況下，大多數受試者於輸注結束時具有Wilson鎮靜評分為2，然後在輸注後1小時時間點評分為2或3，而在輸注後2小時時間點評分為2。在2小時時間點之後，大部分受試者具有1的評分，除了在輸注後4小時時間點以外，大多數受試者具有2或3的評分。

揭示內容的例示性非限制性態樣

上文所述的本發明請求標的態樣(包括具體例)可能有利於單獨或與一或多個其他態樣或具體例組合。在不限制先前說明的情況下，下面提供本揭示內容的某些非限制性態樣，編號為1-171。如那些熟悉技術者在閱讀過本揭示內容後便會明白，可以使用個別編號態樣的每一者或者與任何之前或之後個別編號的態樣組合。這意欲為所有這些態樣之組合提供支持，且不受限於下面明確提供之態樣的組合。

1. 一種處理個體之疼痛的方法，該方法包含：

以足以處理個體之疼痛的方式向個體的皮膚表面施用一經皮遞送裝置，該經皮遞送裝置包含：

包含右美托咪啶以及壓敏性黏合劑的右美托咪啶組成物；以及
背襯層。

2. 如第1款之方法，其中該疼痛選自於由下列組成之群：手術疼痛、圍手術期疼痛、手術後疼痛、癌症疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、痛覺過敏疼痛、胃疼痛、內臟疼痛、神經病性疼痛、分娩疼痛或其任何組合。

3. 如第2款之方法，其中手術疼痛是因為骨模型手術程序或軟組織模型手術程序。
4. 如第3款之方法，其中手術疼痛是因為選自由下列組成之群的手術程序：正中胸骨切開術、腹腔鏡術、乳房切除術、關節形成術、骨切開術、癌症手術、膝手術以及肩手術。
5. 如第3款之方法，其中手術疼痛是因為牙齒手術。
6. 如第5款之方法，其中牙齒手術為一或多顆臼齒的手術拔除。
7. 如第3款之方法，其中手術程序為骨切開術。
8. 如第7款之方法，其中骨切開術為囊腫切除術。
9. 如第3至8款中任一款之方法，其中經皮遞送裝置在手術程序之前12小時至24小時之時被施用至個體的皮膚表面。
10. 如第9款之方法，其中該個體在施用經皮遞送裝置之前不是完全鎮靜的個體。
11. 如第6款之方法，其中該方法包含向個體遞送非完全鎮靜量的右美托咪啶。
12. 如第6至7款中任一款之方法，其中該方法包含向個體遞送非完全鎮靜量的右美托咪啶歷時1天或更久。
13. 如第8款之方法，其中該方法包含向個體遞送非完全鎮靜量的右美托咪啶歷時3天或更久。
14. 如第1至13款中任一款之方法，其中該方法包含將該裝置在圍手術期施用至個體。
15. 如第10至14款中任一款之方法，其中該方法包含以足以在個體體內維持Wilson鎮靜評分不大於4的方式向個體遞送非完全鎮靜量的右

美托咪啉。

16. 如第15款之方法，其中該方法包含以足以及在個體體內維持Wilson鎮靜評分不大於3的方式向個體遞送非完全鎮靜量的右美托咪啉。
17. 如第1至16款中任一款之方法，其中該個體是警覺的並且能夠對口頭命令做出反應。
18. 如第1至17款中任一款之方法，其中該方法包含用經皮遞送裝置以範圍在約5 μg /天至約500 μg /天的速率向個體遞送右美托咪啉。
19. 如第1至17款中任一款之方法，其中該方法包含用經皮遞送裝置以範圍在1 mcg/h至10 mcg/h的速率向個體遞送右美托咪啉。
20. 如第1至19款中任一款之方法，其中該方法包含以足以及在個體體內維持平均右美托咪啉血漿濃度在約0.01 ng/mL至約0.4 ng/mL的方式向個體遞送右美托咪啉。
21. 如第1至20款中任一款之方法，其中該方法進一步包含向個體共同投予選自由下列組成之群的化合物：止痛劑、麻醉劑、抗抑鬱劑、抗驚厥劑、大麻素、N-甲基-D-天冬胺酸與神經調節物質及其組合。
22. 如第21款之方法，其中該方法進一步包含向個體共同投予麻醉劑。
23. 如第22款之方法，其中麻醉劑為全身性麻醉劑。
24. 如第21款之方法，其中該全身性麻醉劑為非類鴉片靜脈內全身性麻醉劑。
25. 如第21至24款中任一款之方法，其中該方法足以降低共同投予之化合物數量達10%或更多。
26. 如第1至24款中任一款之方法，其中該方法包含向個體共同投予類鴉片。

27. 如第26款之方法，其中在個體體內處理疼痛所需的類鴉片量降低達50%或更多。
28. 如第1至20款中任一款之方法，其中該方法在類鴉片疼痛處理方案中足以取代一或多個類鴉片的排定投藥。
29. 如第1至28款中任一款之方法，其中該壓敏性黏合劑為具有側接羥基官能基的丙烯酸酯壓敏性黏合劑。
30. 如第29款之方法，其中該右美托咪啶組成物進一步包含滲透增強劑。
31. 如第30款之方法，其中該滲透增強劑為乳酸月桂酯。
32. 如第1至31款中任一款之方法，其中該經皮遞送裝置包含含有右美托咪啶組成物的單層基質，該單層基質被調配成向個體遞送非鎮靜量的右美托咪啶。
33. 如第1至31款中任一款之方法，其中該經皮遞送裝置被結構設計成遞送右美托咪啶組成物中20%或更多的右美托咪啶。
34. 如第1至33款中任一款之方法，其中組成物中的右美托咪啶量為1-5% w/w。
35. 如第1至33款中任一款之方法，其中組成物中的右美托咪啶量為3% w/w。
36. 如第1至35款中任一款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供150 mcg至600 mcg之右美托咪啶平均吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
37. 如第36款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供175 mcg至575 mcg之右美托咪啶平均吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體

的皮膚表面維持接觸。

38. 如第36款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供192.7 mcg至551.7 mcg之右美托咪啉平均吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
39. 如第36款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供224 mcg至437 mcg之右美托咪啉平均吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
40. 如第36款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供278 mcg至384 mcg之右美托咪啉平均吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
41. 如第36款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供304 mcg至357 mcg之右美托咪啉平均吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
42. 如第36款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供320 mcg至341 mcg之右美托咪啉平均吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
43. 如第1至35款中任一款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1 mcg/h至10 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
44. 如第43款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供2 mcg/h至8 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
45. 如第43款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供2.7 mcg/h

至7.7 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。

46. 如第43款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供3.1 mcg/h至6.1 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
47. 如第43款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供3.9 mcg/h至5.3 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
48. 如第43款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供4.2 mcg/h至5.0 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
49. 如第43款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供4.4 mcg/h至4.7 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
50. 如第1至35款中任一款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供50 pg/mL至250 pg/mL之平均最大右美托咪啉血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
51. 如第50款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供70 pg/mL至225 pg/mL之平均最大右美托咪啉血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
52. 如第50款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供70.1 pg/mL至205 pg/mL之平均最大右美托咪啉血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。

53. 如第50款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供77 pg/mL至153 pg/mL之平均最大右美托咪啶血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
54. 如第50款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供96 pg/mL至134 pg/mL之平均最大右美托咪啶血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
55. 如第50款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供106 pg/mL至125 pg/mL之平均最大右美托咪啶血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
56. 如第50款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供111 pg/mL至119 pg/mL之平均最大右美托咪啶血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
57. 如第1至35款中任一款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供3000 h x pg/mL至10000 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
58. 如第57款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供3500 h x pg/mL至9000 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
59. 如第57款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供3517 h x pg/mL至8954 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
60. 如第57款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供4548 h x pg/mL至7712 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的

方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。

61. 如第57款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供5339 h x pg/mL至6921 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
62. 如第57款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供5735 h x pg/mL至6525 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
63. 如第57款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供5972 h x pg/mL至6288 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
64. 如第35至63款中任一款之方法，其中該經皮遞送裝置具有約6 cm²的表面積。
65. 如第1至35款中任一款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供100 mcg至400 mcg之平均右美托咪啶吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
66. 如第65款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供125 mcg至375 mcg之平均右美托咪啶吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
67. 如第65款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供128.5 mcg至367.8 mcg之平均右美托咪啶吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
68. 如第65款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供150 mcg至292 mcg之平均右美托咪啶吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體

的皮膚表面維持接觸。

69. 如第65款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供185 mcg至256 mcg之平均右美托咪啶吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
70. 如第65款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供203 mcg至238 mcg之平均右美托咪啶吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
71. 如第65款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供213 mcg至228 mcg之平均右美托咪啶吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
72. 如第1至35款中任一款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供0.5 mcg/h至6 mcg/h之平均右美托咪啶吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
73. 如第72款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1 mcg/h至5.5 mcg/h之平均右美托咪啶吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
74. 如第72款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1.8 mcg/h至5.1 mcg/h之平均右美托咪啶吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
75. 如第72款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供2.1 mcg/h至4.1 mcg/h之平均右美托咪啶吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
76. 如第72款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供2.6 mcg/h

至3.6 mcg/h之平均右美托咪啶吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。

77. 如第72款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供2.8 mcg/h至3.3 mcg/h之平均右美托咪啶吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
78. 如第72款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供3.0 mcg/h至3.2 mcg/h之平均右美托咪啶吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
79. 如第1至35款中任一款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供25 pg/mL至150 pg/mL之平均最大右美托咪啶血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
80. 如第79款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供40 pg/mL至140 pg/mL之平均最大右美托咪啶血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
81. 如第79款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供47 pg/mL至137 pg/mL之平均最大右美托咪啶血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
82. 如第79款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供51 pg/mL至102 pg/mL之平均最大右美托咪啶血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
83. 如第79款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供64 pg/mL至90 pg/mL之平均最大右美托咪啶血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。

84. 如第79款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供70 pg/mL至83 pg/mL之平均最大右美托咪啶血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
85. 如第79款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供74 pg/mL至79 pg/mL之平均最大右美托咪啶血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
86. 如第1至35款中任一款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供2000 h x pg/mL至7500 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
87. 如第86款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供2250 h x pg/mL至6000 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
88. 如第86款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供2345 h x pg/mL至5969 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
89. 如第86款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供3032 h x pg/mL至5141 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
90. 如第86款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供3559 h x pg/mL至4614 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
91. 如第86款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供3823 h x pg/mL至4350 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的

方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。

92. 如第86款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供3981 h x pg/mL至4192 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
93. 如第65至92款中任一款之方法，其中該經皮遞送裝置具有約4 cm²的表面積。
94. 如第1至35款中任一款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供50 mcg至200 mcg之平均右美托咪啶吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
95. 如第94款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供60 mcg至190 mcg之平均右美托咪啶吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
96. 如第94款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供64 mcg至184 mcg之平均右美托咪啶吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
97. 如第94款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供75 mcg至146 mcg之平均右美托咪啶吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
98. 如第94款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供93 mcg至128 mcg之平均右美托咪啶吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
99. 如第94款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供101 mcg至119 mcg之平均右美托咪啶吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體

的皮膚表面維持接觸。

100. 如第94款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供107 mcg至114 mcg之平均右美托咪啉吸收量的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
101. 如第1至35款中任一款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供0.1 mcg/h至5 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
102. 如第101款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供0.5 mcg/h至3 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
103. 如第101款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供0.9 mcg/h至2.6 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
104. 如第101款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1.0 mcg/h至2.0 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
105. 如第101款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1.3 mcg/h至1.8 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
106. 如第101款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1.4 mcg/h至1.7 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
107. 如第101款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1.5

mcg/h至1.6 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。

108. 如第1至35款中任一款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供10 pg/mL至80 pg/mL之平均最大右美托咪啉血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
109. 如第108款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供20 pg/mL至70 pg/mL之平均最大右美托咪啉血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
110. 如第108款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供23.4 pg/mL至68.3 pg/mL之平均最大右美托咪啉血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
111. 如第108款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供26 pg/mL至51 pg/mL之平均最大右美托咪啉血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
112. 如第108款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供32 pg/mL至45 pg/mL之平均最大右美托咪啉血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
113. 如第108款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供35 pg/mL至42 pg/mL之平均最大右美托咪啉血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
114. 如第108款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供37 pg/mL至40 pg/mL之平均最大右美托咪啉血漿濃度的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。

115. 如第1至35款中任一款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1000 h x pg/mL至3500 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
116. 如第115款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1100 h x pg/mL至3000 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
117. 如第115款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1172 h x pg/mL至2985 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
118. 如第115款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1516 h x pg/mL至2571 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
119. 如第115款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1780 h x pg/mL至2307 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
120. 如第115款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1912 h x pg/mL至2175 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
121. 如第115款之方法，其中該方法包含以在72小時內足以提供1991 h x pg/mL至2096 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式使經皮遞送裝置與個體的皮膚表面維持接觸。
122. 如第94至121款中任一款之方法，其中該經皮遞送裝置具有約2 cm²的表面積。

123. 如第1至122款中任一款之方法，其中該方法進一步包含向個體投予某一量的水合液體。
124. 如第123款之方法，其中該水合液體經靜脈內投予給個體。
125. 如第123款之方法，其中該水合液體經口投予給個體。
126. 如第123至125款中任一款之方法，其中該水合液體在圍手術期被投予給個體。
127. 如第123至125款中任一款之方法，其中該水合液體與施用經皮遞送裝置組合一起被投予給個體。
128. 如第123至125款中任一款之方法，其中該水合液體在施用經皮遞送裝置之前一個預定時間被投予給個體。
129. 如第123至128款中任一款之方法，其中該方法包含：
以第一輸注率向個體靜脈內投予水合液體歷時第一預定時間段；以及
以第二輸注率向個體靜脈內投予水合液體歷時第二預定時間段。
130. 如第129款之方法，其中該方法包含：
以450 mL/h至550 mL/h的速率向個體靜脈內投予水合液體歷時兩小時；以及
在起初兩小時之後以100 mL/h至150 mL/h的速率向個體靜脈內投予水合液體歷時12小時。
131. 如第130款之方法，其中該方法包含：
以500 mL/h的速率向個體靜脈內投予水合液體歷時兩小時；以及
及

在起初兩小時之後以125 mL/h的速率向個體靜脈內投予水合液體歷時12小時。

132. 如第125款之方法，其中該方法包含：

以第一輸注率向個體經口投予水合液體歷時第一預定時間段；

以及

以第二輸注率向個體經口投予水合液體歷時第二預定時間段。

133. 如第132款之方法，其中該方法包含：

以450 mL/h至550 mL/h的速率向個體經口投予水合液體歷時兩小時；以及

在起初兩小時之後以100 mL/h至150 mL/h的速率向個體經口投予水合液體歷時12小時。

134. 如第130款之方法，其中該方法包含：

以500 mL/h的速率向個體經口投予水合液體歷時兩小時；以及

在起初兩小時之後以125 mL/h的速率向個體經口投予水合液體歷時12小時。

135. 如第1至134款中任一款之方法，其中該方法進一步包含向個體共同投予類鴉片。

136. 如第135款之方法，其中類鴉片經口投予給個體。

137. 如第135款之方法，其中類鴉片靜脈內投予給個體。

138. 如第135至137款中任一款之方法，其中類鴉片為經考酮。

139. 如第135至138款中任一款之方法，其中類鴉片在將經皮遞送裝置施用至個體之後被投予給個體。

140. 如第135至138款中任一款之方法，其中類鴉片與經皮遞送裝置

組合一起被授予給個體。

141. 如第1至140款中任一款之方法，其中該經皮遞送裝置在疼痛開始之前被施用至個體的皮膚表面。
142. 如第141款之方法，其中該經皮遞送裝置在疼痛開始之前1小時或更多被施用至個體的皮膚表面。
143. 如第141款之方法，其中該經皮遞送裝置在疼痛開始之前12小時或更多被施用至個體的皮膚表面。
144. 如第1至35款中任一款之方法，其中該經皮遞送裝置具有1 cm²至10 cm²的表面積。
145. 如第1至35款中任一款之方法，其中該經皮遞送裝置具有2 cm²至6 cm²的表面積。
146. 如第1至145款中任一款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含乙烯基聚合物。
147. 如第146款之方法，其中該乙烯基聚合物選自由下列組成之群：聚乙烯、聚丙烯、聚異丁烯、聚丁烯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇，及有機矽。
148. 如第146款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含聚異丁烯或聚丁烯或其組合。
149. 如第148款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含飽和聚丁烯。
150. 如第148款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含不飽和聚丁烯。
151. 如第1至145款中任一款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含丙烯酸聚合物、丙烯酸酯共聚物、丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物或聚丙烯酸腈。

152. 如第1至145款中任一款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含非官能化聚合物。
153. 如第152款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含非官能化丙烯酸酯聚合物。
154. 如第1至145款中任一款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含經羧酸或羥基官能化聚合物。
155. 如第154款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含經羧酸官能化聚合物。
156. 如第155款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含經羧酸官能化丙烯酸酯聚合物。
157. 如第154款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含經羥基官能化聚合物。
158. 如第157款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含經羥基官能化丙烯酸酯聚合物。
159. 如第1至145款中任一款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含經羥基官能化聚合物以及經羧酸官能化聚合物的混合物。
160. 如第159款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含經羥基官能化丙烯酸酯聚合物以及經羧酸官能化丙烯酸酯聚合物的混合物。
161. 如第1至145款中任一款之方法，其中該壓敏性黏合劑實質上與下列相同或選自由下列組成之群：Duro-Tak® 87-9301、Duro-Tak®87-2353、Duro-Tak®87-2510、Duro-Tak®87-2516 與Duro-Tak®87-4287、Duro-Tak®87-2052、Duro-Tak®87-2194、Duro-Tak®87-2677、Duro-Tak®87-201A、Duro-Tak®87-2979，以

及Duro-Tak®87-2074。

162. 如第1至161款中任一款之方法，其中該壓敏性黏合劑包含經交聯聚乙烯吡咯啉酮或經交聯聚丙烯酸或其組合。
163. 如第1至162款中任一款之方法，其中該方法包含向個體遞送鎮靜量的右美托咪啶。
164. 如第135至138款中任一款之方法，其中類鴉片在將經皮遞送裝置施用至個體之前被投予給個體。
165. 如第135至138款中任一款之方法，其中類鴉片在將經皮遞送裝置施用至個體的同時被投予給個體。
166. 一種用於處理個體之手術疼痛的套組，該套組包含：
 - (a) 一或多個經皮遞送裝置，其中各經皮遞送裝置包含：
 - 右美托咪啶組成物，其包含：
 - 右美托咪啶；以及
 - 壓敏性黏合劑；以及
 - 背襯層；以及
 - (b) 在如第1至147款中任一款之處理個體之手術疼痛的方法中，關於使用兩個或更多個經皮遞送裝置的說明書。
167. 如第166款之套組，其進一步包含水合液體組成物。
168. 如第166款之套組，其中該水合液體為口服水合液體。
169. 如第166款之套組，其中該水合液體組成物為靜脈內水合液體組成物。
170. 如第167至169款中任一款之套組，其中該水合液體組成物包含生理鹽水。

171. 如第167至169款中任一款之套組，其中該水合液體組成物包含葡萄糖。

172. 如第166至171款中任一款之套組，其進一步包含關於水合個體的說明書。

173. 如第166至172款中任一款之套組，其進一步包含一或多種用於共投藥給個體的類鴉片。

174. 如第173款之套組，其中類鴉片為經考酮。

儘管前述發明為了清楚理解起見已藉由說明和實例的方式充分詳細描述，對於本技藝中具有通常技術者來說，依據本發明的教示在不偏離隨附申請專利範圍的精神或範疇的情況下做出某些改變與修改可以是容易清楚的。

因此，前述僅僅說明了本發明的原理。應當理解，儘管本文沒有明確說明或示出，但習於本技藝者將能夠設計各種改造，具體呈現本發明的原理並包括在其精神和範疇內。此外，本文列舉的所有實例和條件語言主要旨在幫助讀者理解發明人所貢獻之本發明的原理與概念以促進技藝，並且應被解釋為不限於這些具體列舉的實例和條件。而且，所有在本文中列舉之本發明的原理，態樣和具體例以及其具體實例的說明，意在含括其結構和功能等效物。另外，這樣的等效物意欲包括目前已知的等效物以及在未來開發的等效物，即，執行相同的功能，而不管結構所開發的任何元件。因此，本發明的範疇並不希望受限於本文所示和描述的例示性具體例。而是，本發明的範疇以及精神由隨附申請專利範圍具體呈現。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

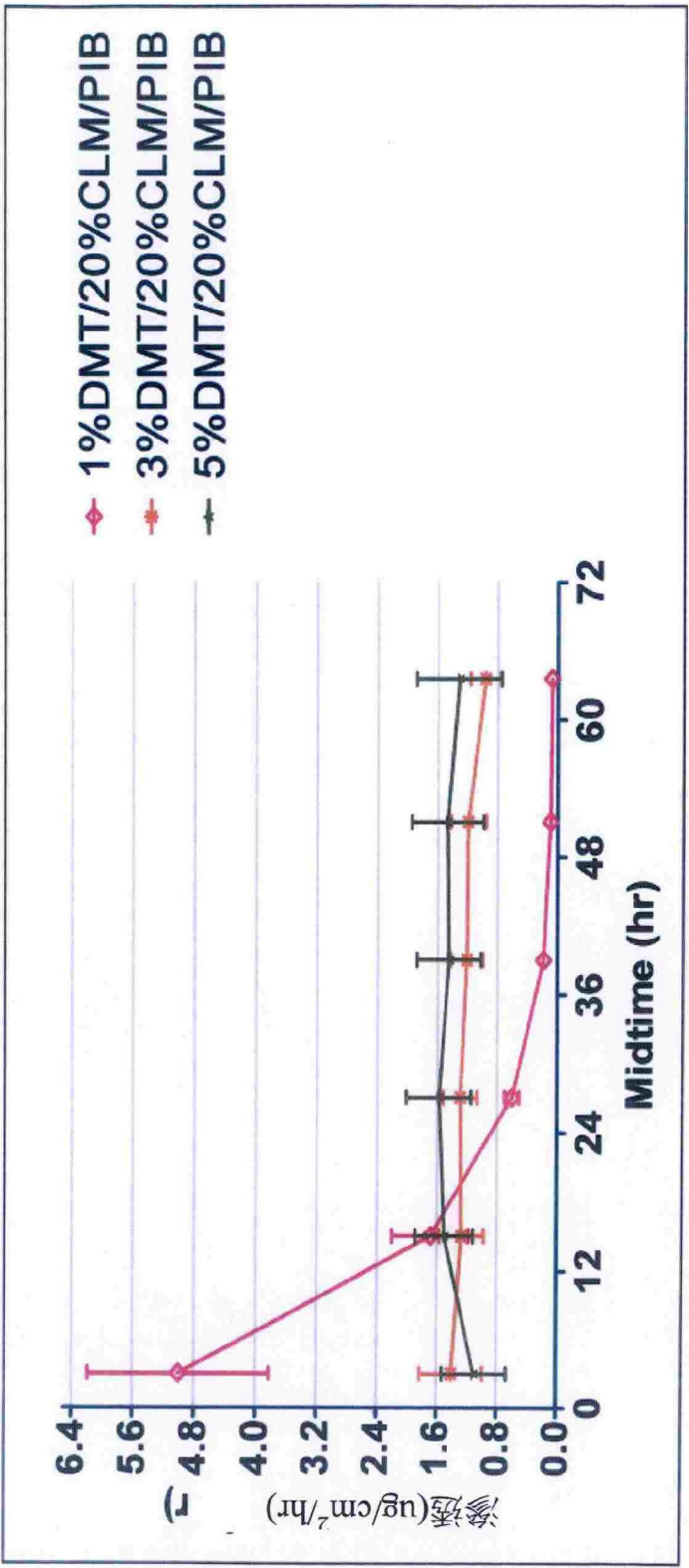
無

申請專利範圍

1. 一種右美托咪啉(dexmedetomidine)組成物用於製造處理非鎮靜的個體之手術後疼痛的經皮遞送裝置之用途，其中該經皮遞送裝置包含：
包含右美托咪啉以及壓敏性黏合劑的右美托咪啉組成物；以及
背襯層，
其中該經皮遞送裝置被設計成當在手術前被施用至皮膚表面時足以處理該個體之手術後疼痛而遞送右美托咪啉於手術後一段延長的時間期間。
2. 如請求項1之用途，其中手術後疼痛是因為骨模型手術程序或軟組織模型手術程序。
3. 如請求項1之用途，其中手術後疼痛是因為選自由下列組成之群的手術程序：正中胸骨切開術、腹腔鏡術、乳房切除術、關節形成術、骨切開術、癌症手術、膝手術以及肩手術。
4. 如請求項2之用途，其中手術程序為骨切開術。
5. 如請求項4之用途，其中骨切開術為囊腫切除術。
6. 如請求項1至5中任一項之用途，其中經皮遞送裝置在手術程序之前12小時至24小時之時被施用至個體的皮膚表面。
7. 如請求項1之用途，其中該經皮遞送裝置以在72小時內足以提供150 mcg至600 mcg之右美托咪啉平均吸收量的方式與個體的皮膚表面維持接觸。
8. 如請求項1之用途，其中該經皮遞送裝置以在72小時內足以提供1 mcg/h至10 mcg/h之平均右美托咪啉吸收的方式與個體的皮膚表面維持接觸。
9. 如請求項1之用途，其中該經皮遞送裝置以在72小時內足以提供50 pg/mL至250 pg/mL之平均最大右美托咪啉血漿濃度的方式與個體的皮膚表面維持接觸。

10. 如請求項1之用途，其中該經皮遞送裝置以在72小時內足以提供3000 h x pg/mL至10000 h x pg/mL之血漿右美托咪啶濃度曲線下平均面積的方式與個體的皮膚表面維持接觸。
11. 如請求項1之用途，其中該個體進一步被某一量的水合液體投予。
12. 如請求項11之用途，其中該水合液體係：
以第一輸注率歷時第一預定時間段；以及
以第二輸注率歷時第二預定時間段，
向個體投予。
13. 如請求項1之用途，其中該經皮遞送裝置與類鴉片共同投予。
14. 如請求項13之用途，其中類鴉片為經考酮(oxycodone)。
15. 如請求項1之用途，其中該經皮遞送裝置被設計成當在手術之前10至14小時被施用至皮膚表面時足以處理手術後個體之疼痛而遞送右美托咪啶。
16. 如請求項15之用途，其中該經皮遞送裝置被設計成當在手術之前10至14小時被施用至皮膚表面時足以處理個體之手術後疼痛而遞送右美托咪啶，且維持與皮膚表面接觸維持72小時總期間。
17. 如請求項11之用途，其中該向個體經口投予水合液體。
18. 如請求項 1 之用途，其中該經皮遞送裝置被設計成當在手術前被施用至皮膚表面時足以處理個體之手術後疼痛而遞送右美托咪啶於手術後3天或更久。

圖式



中時(hr)

圖 1

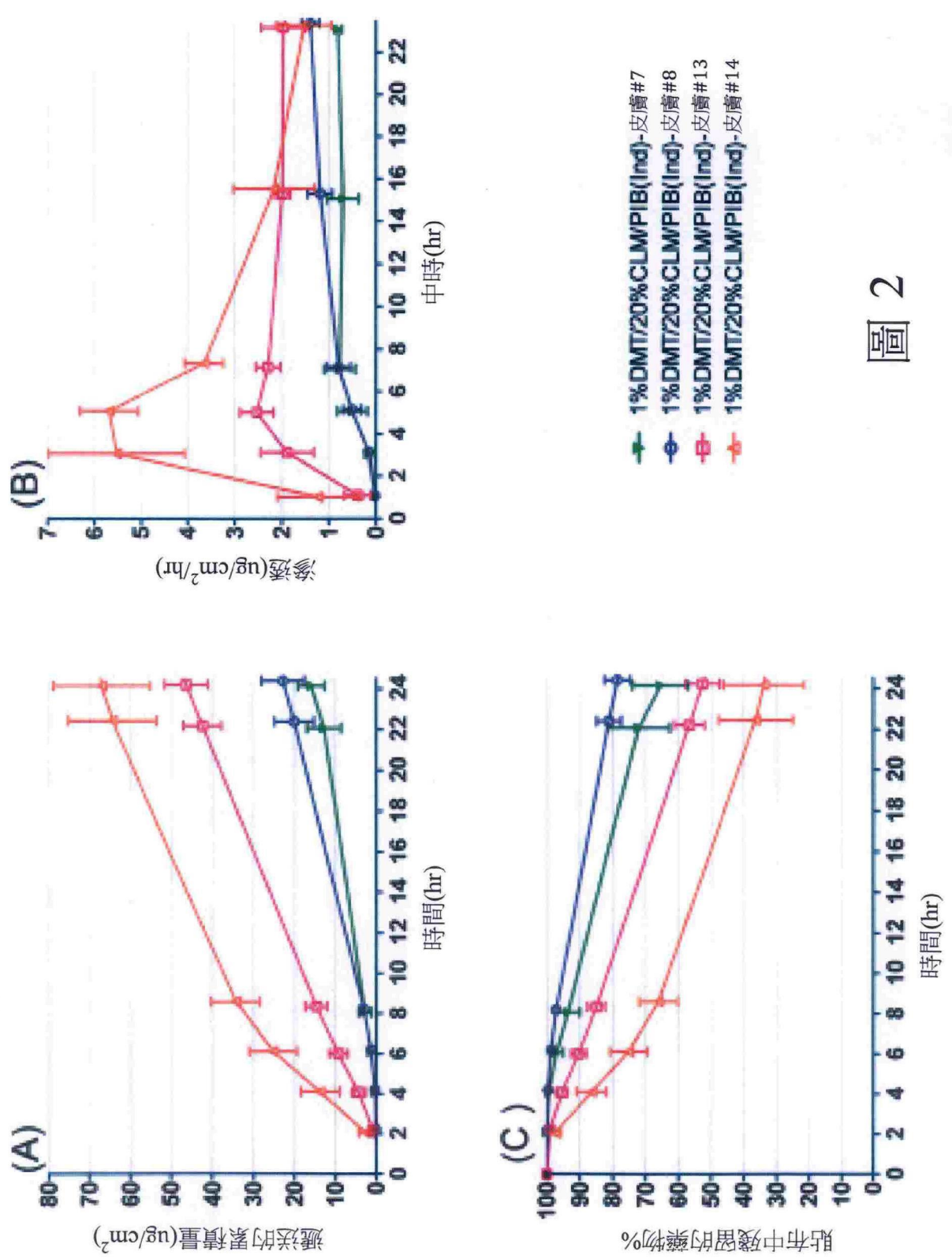


圖 2

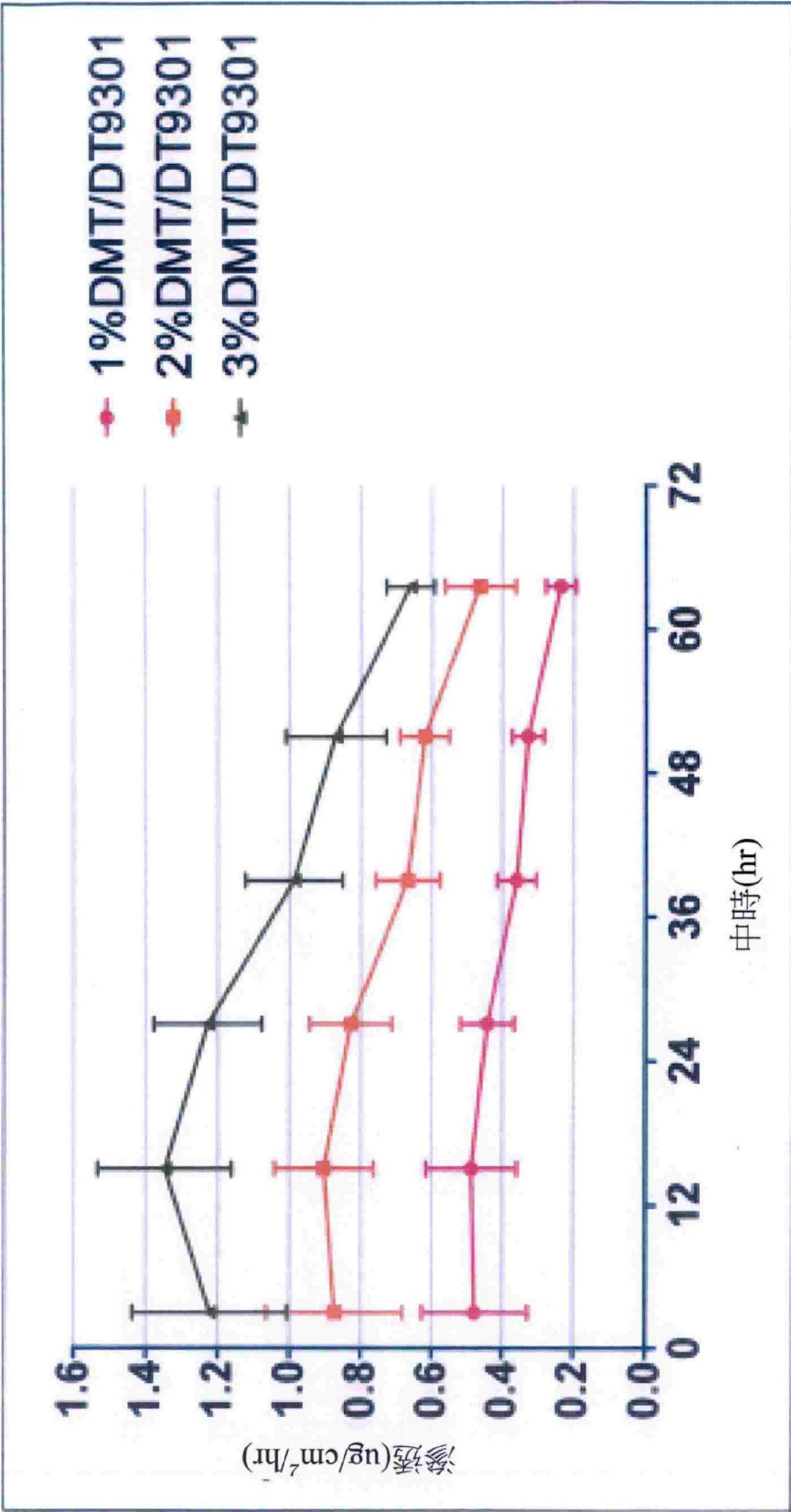


圖 3

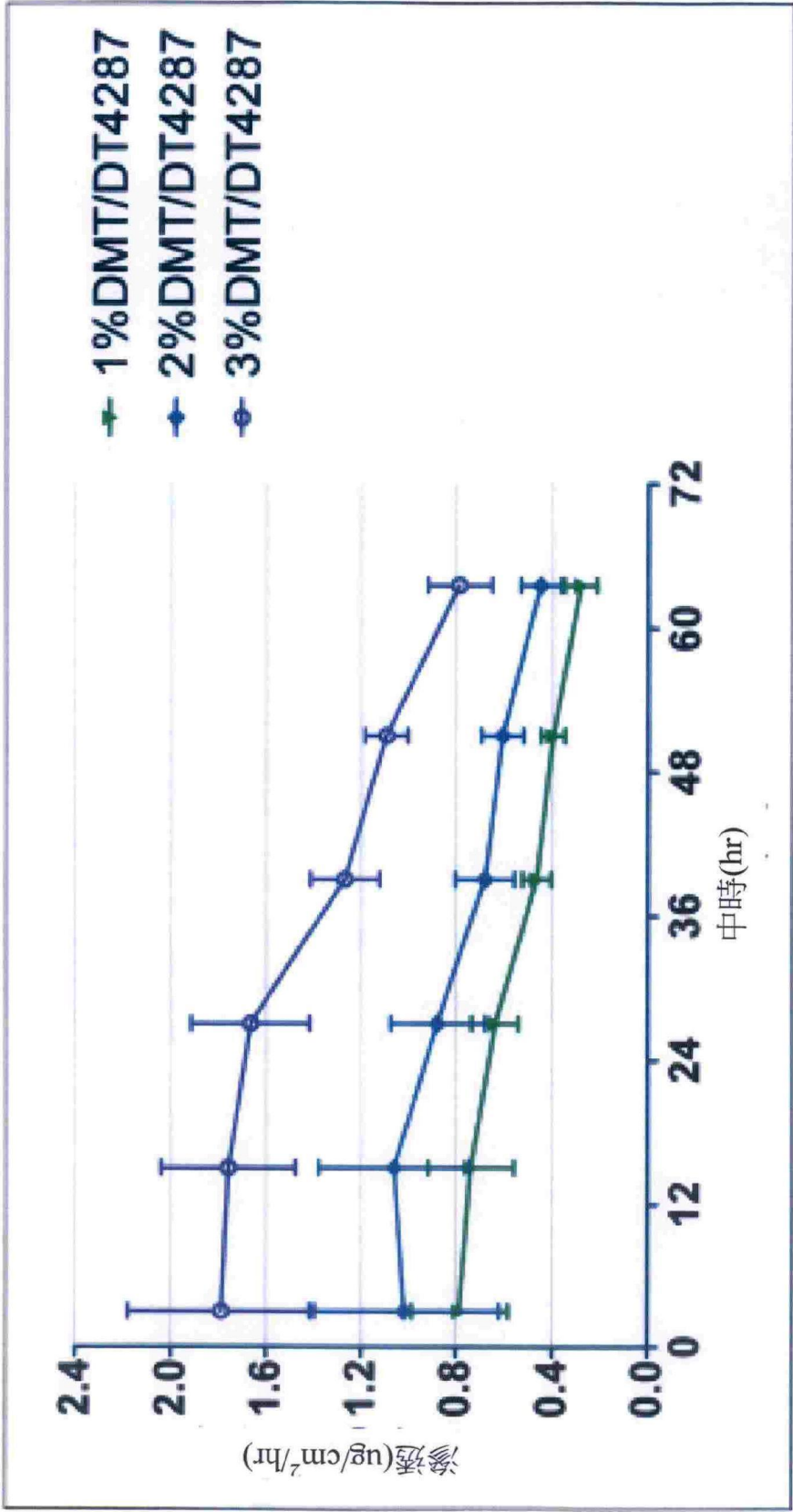


圖 4

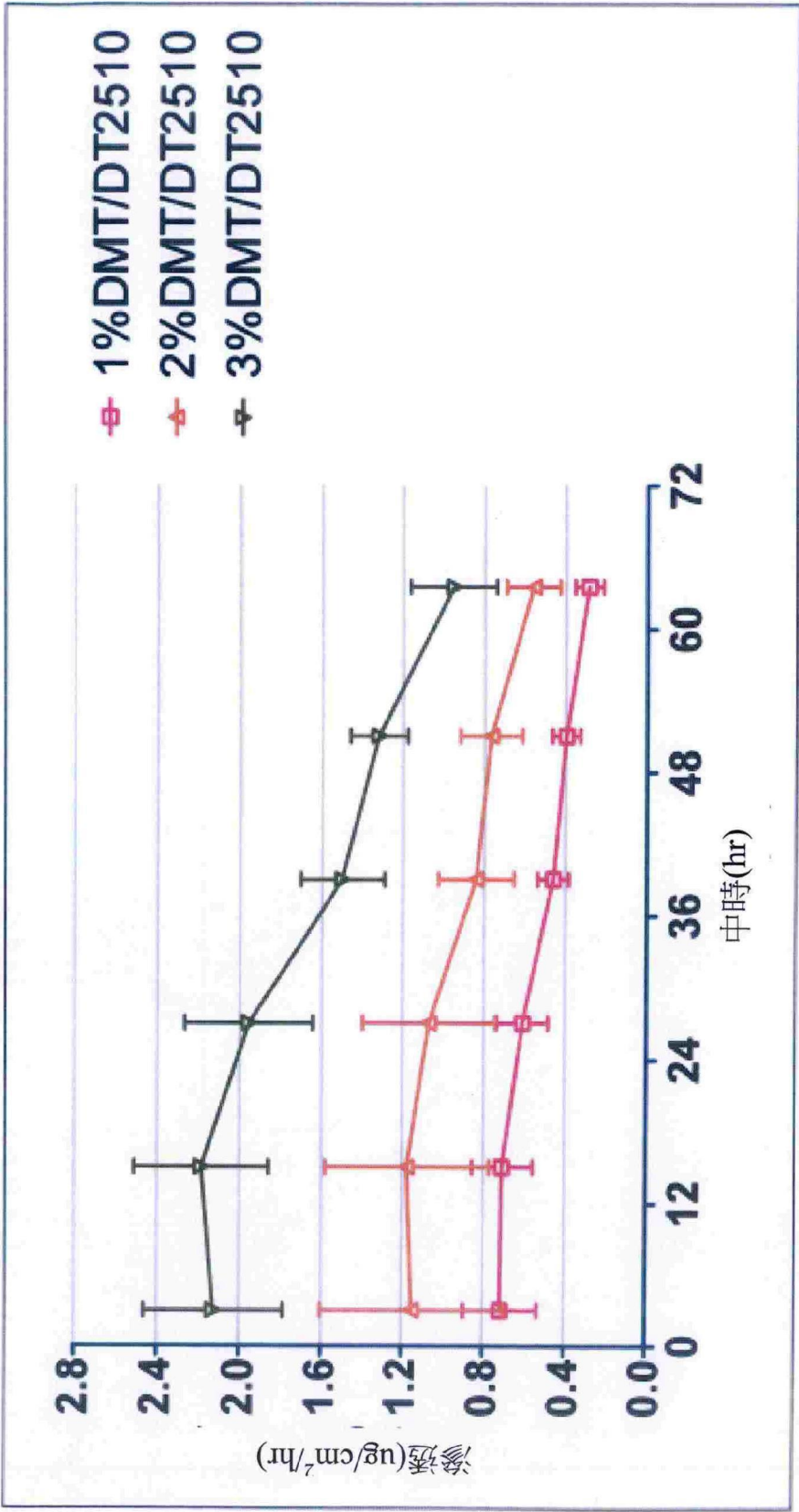


圖 5

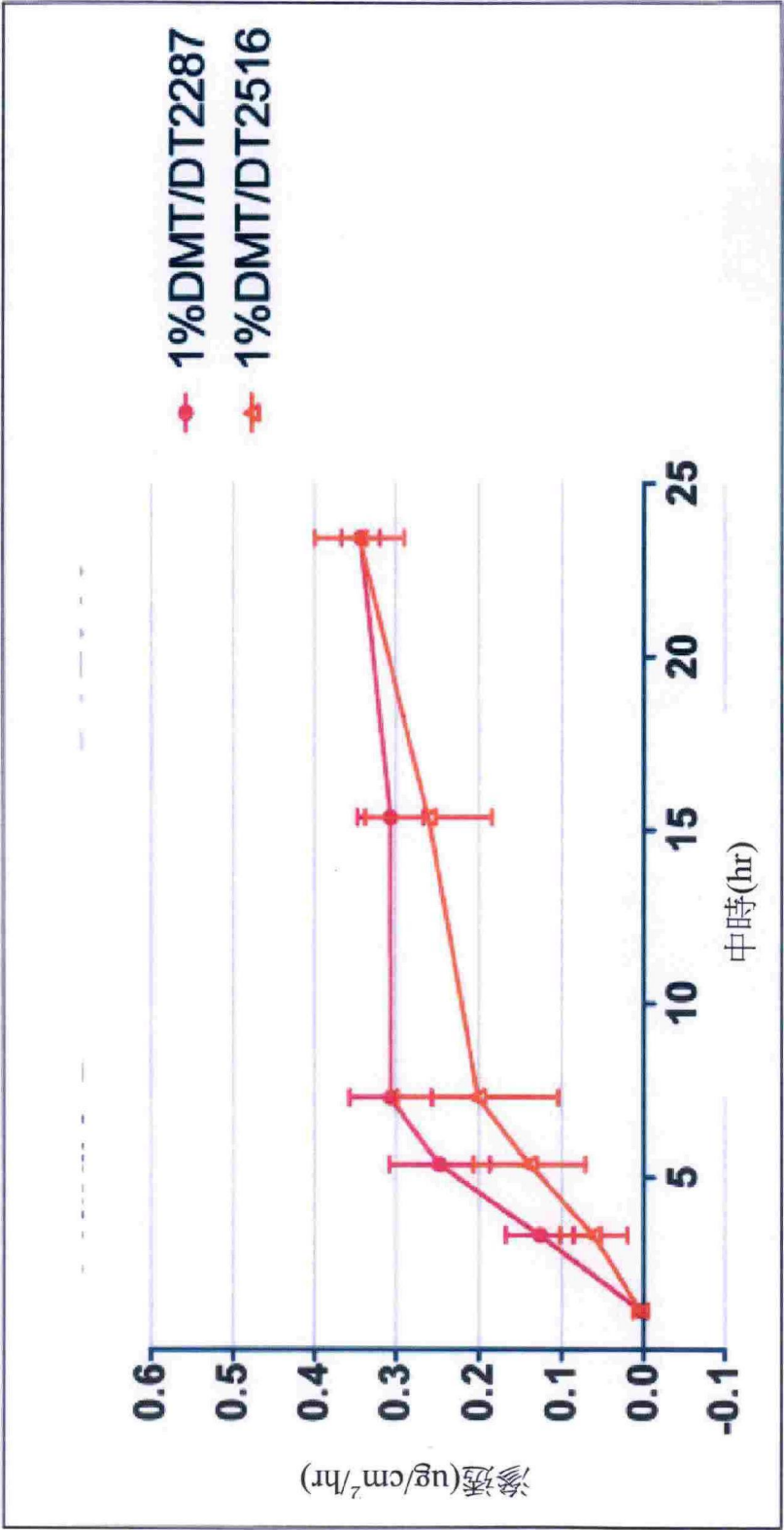


圖 6

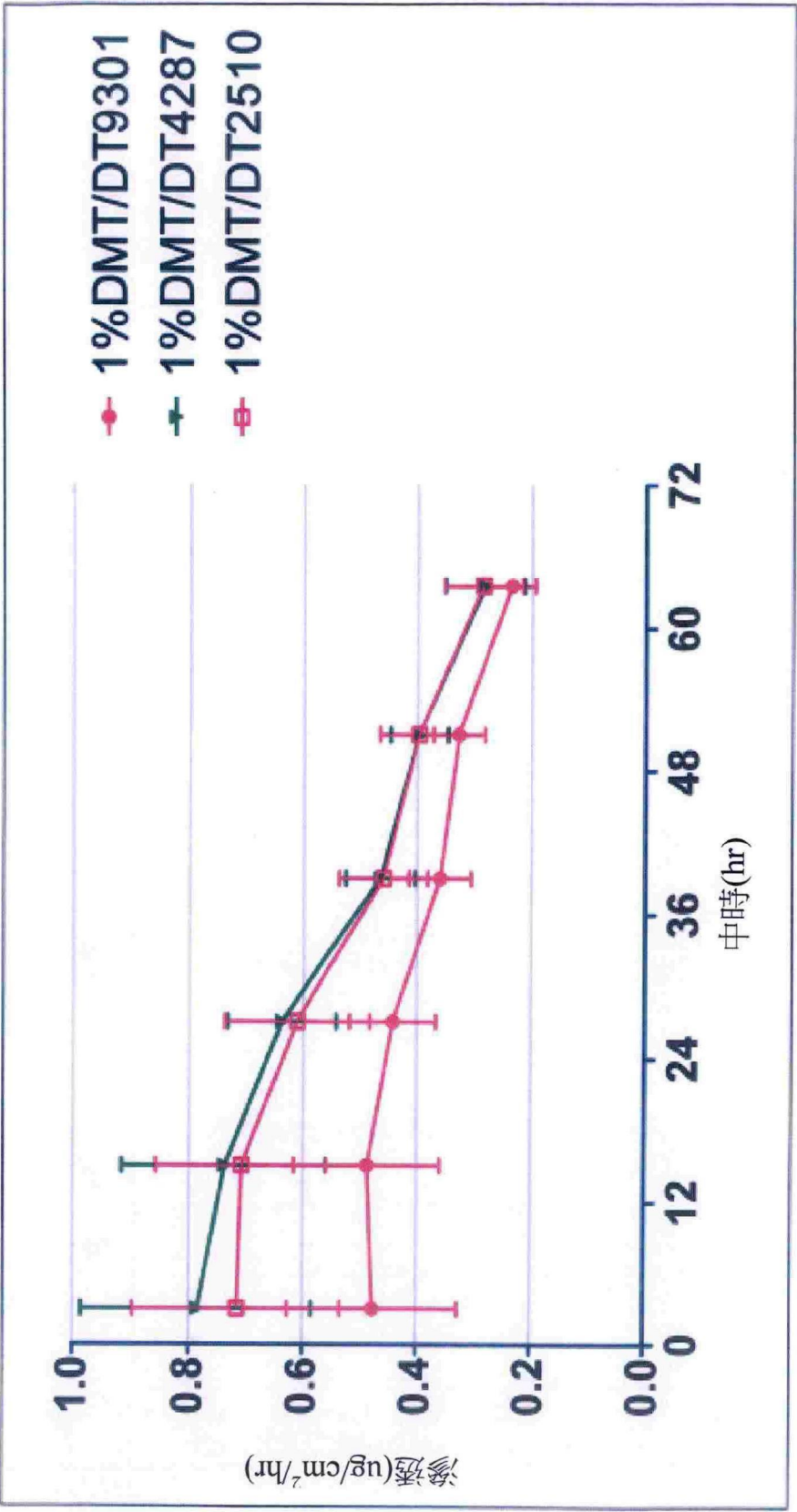


圖 7(A)

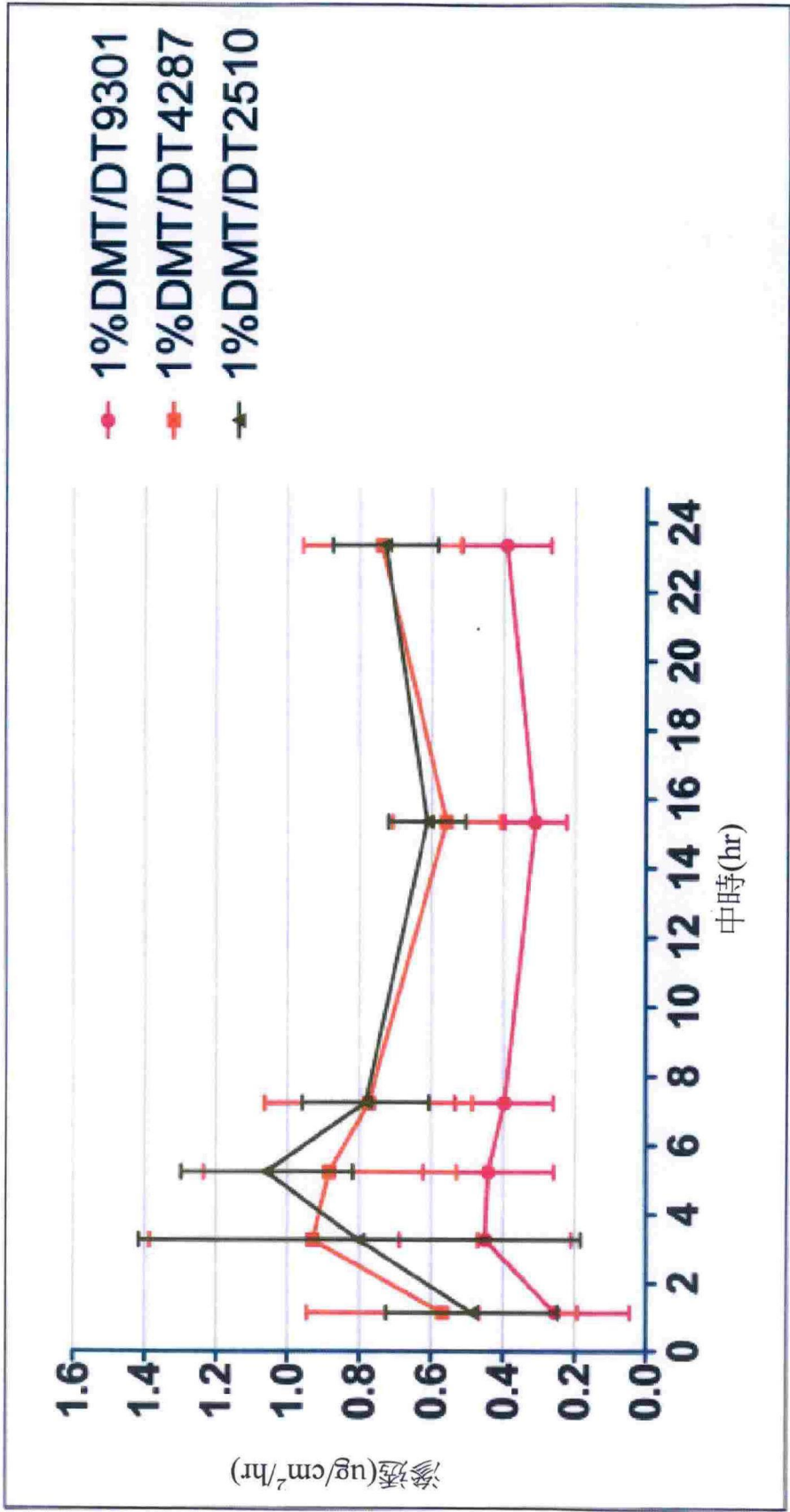


圖 7(B)

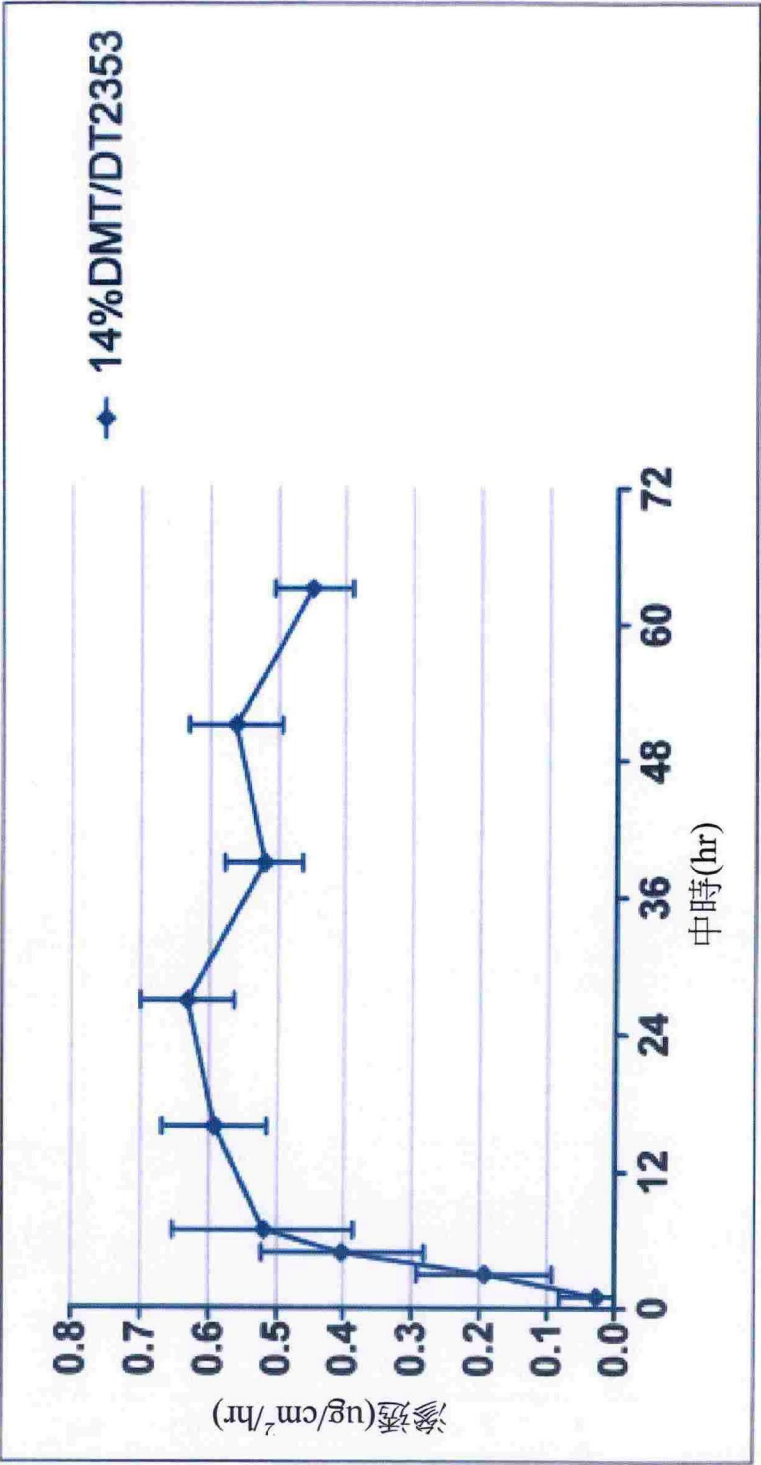


圖 8

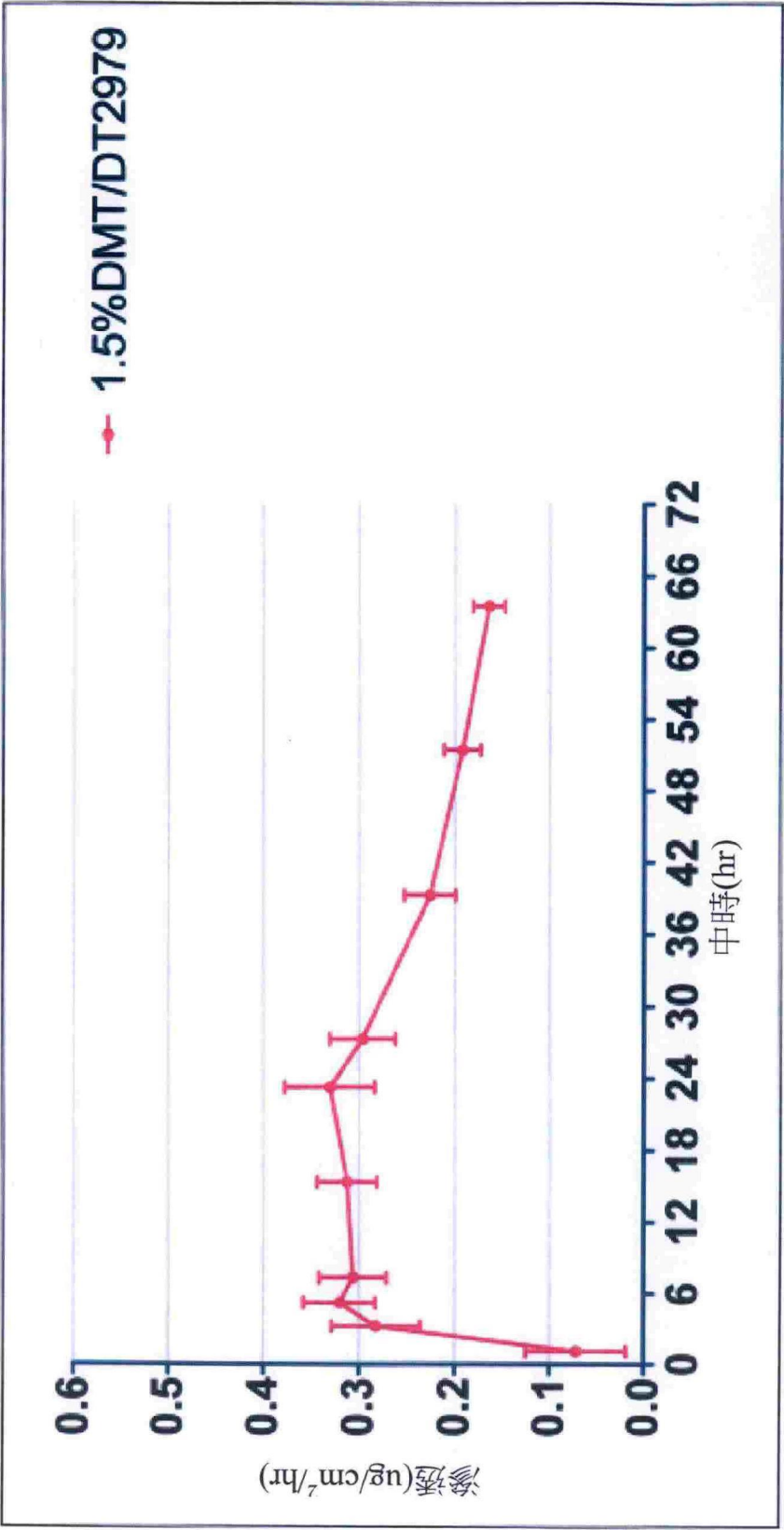


圖 9

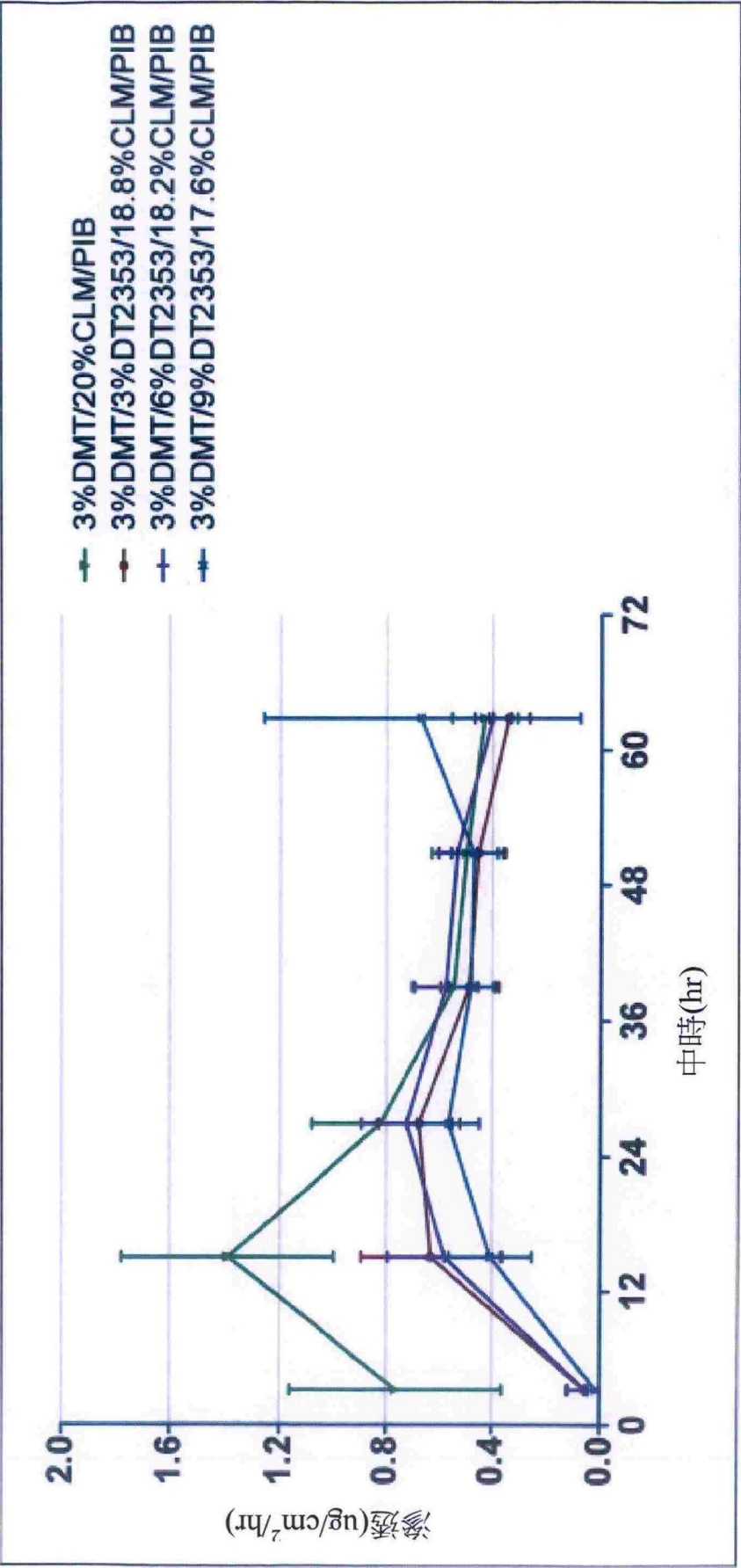


圖 10

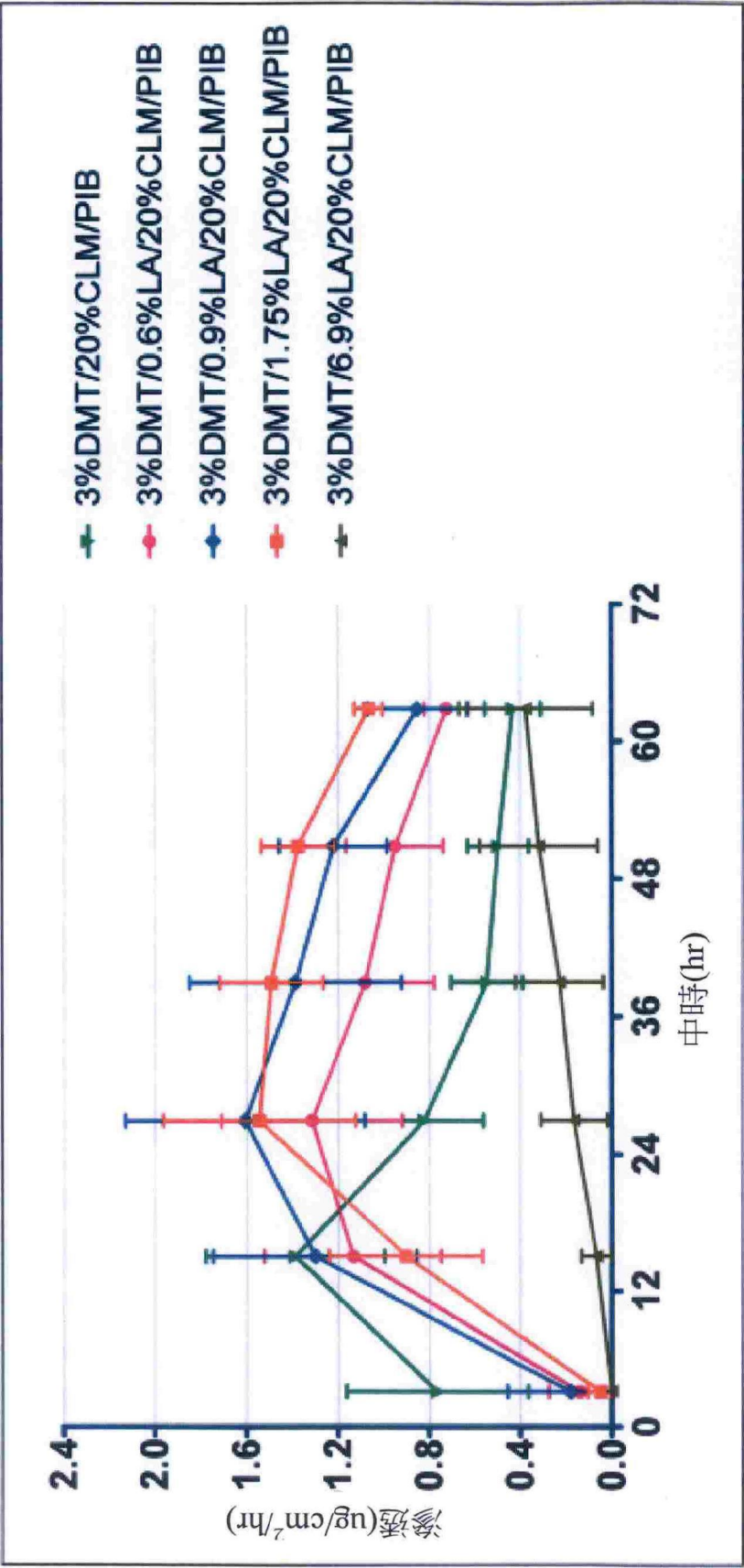


圖 11

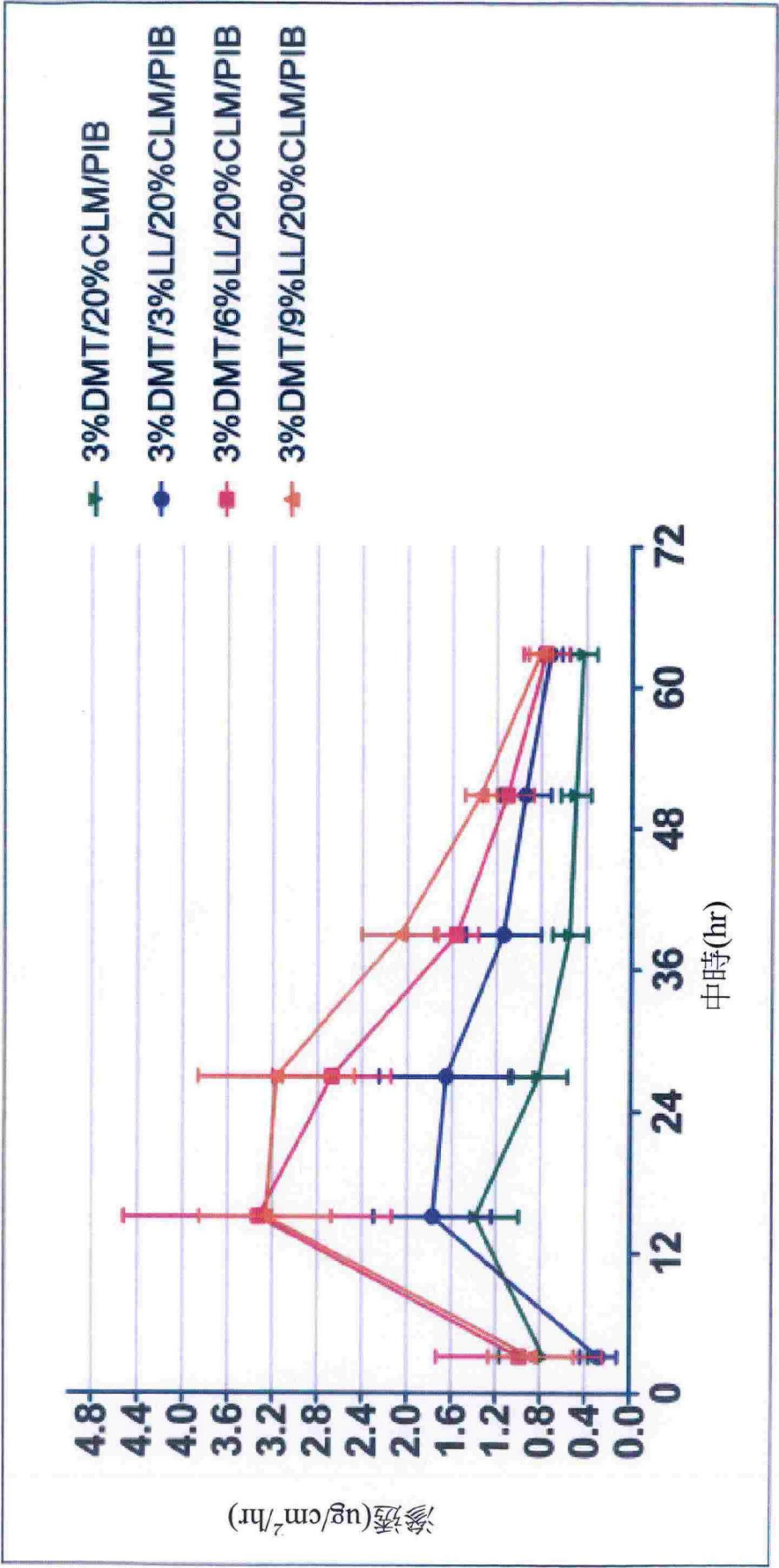


圖 12

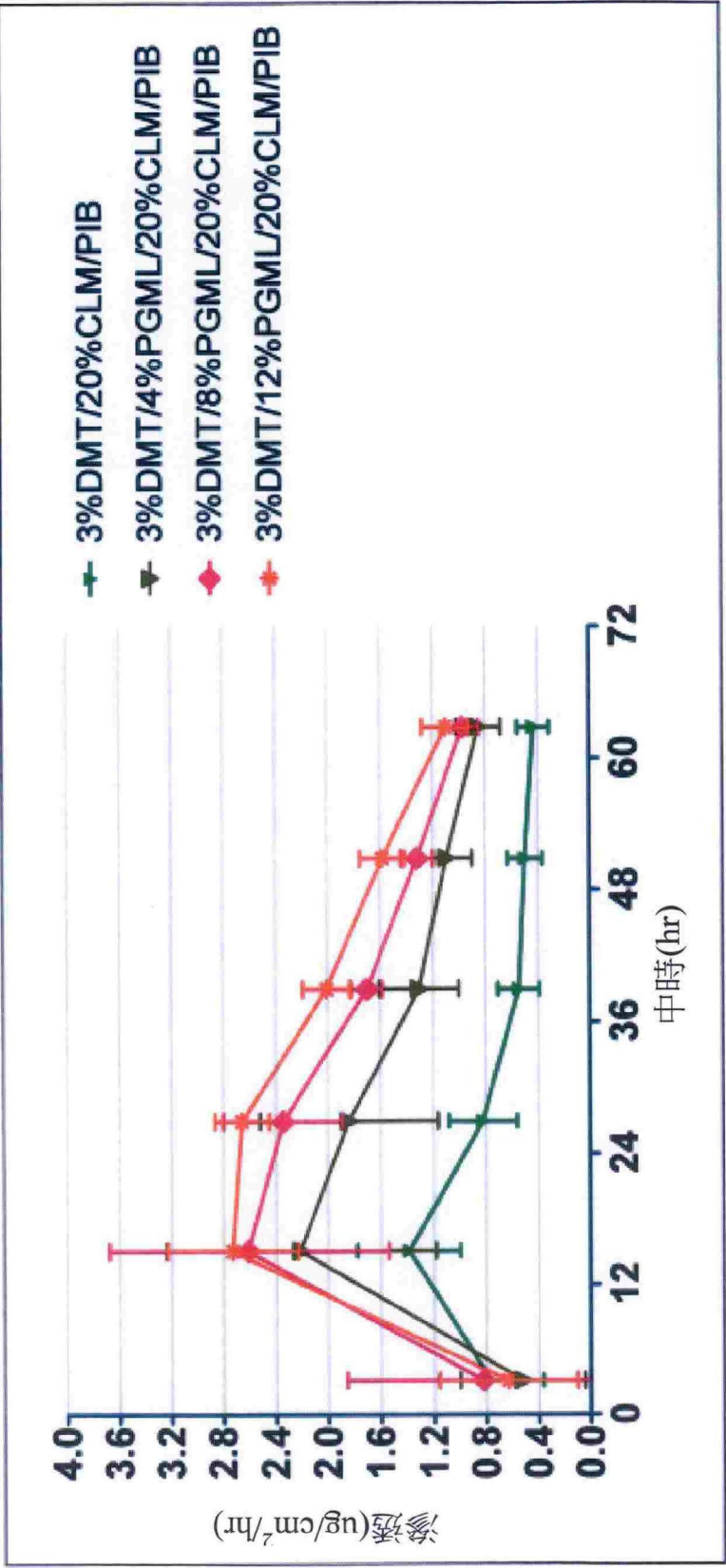


圖 13

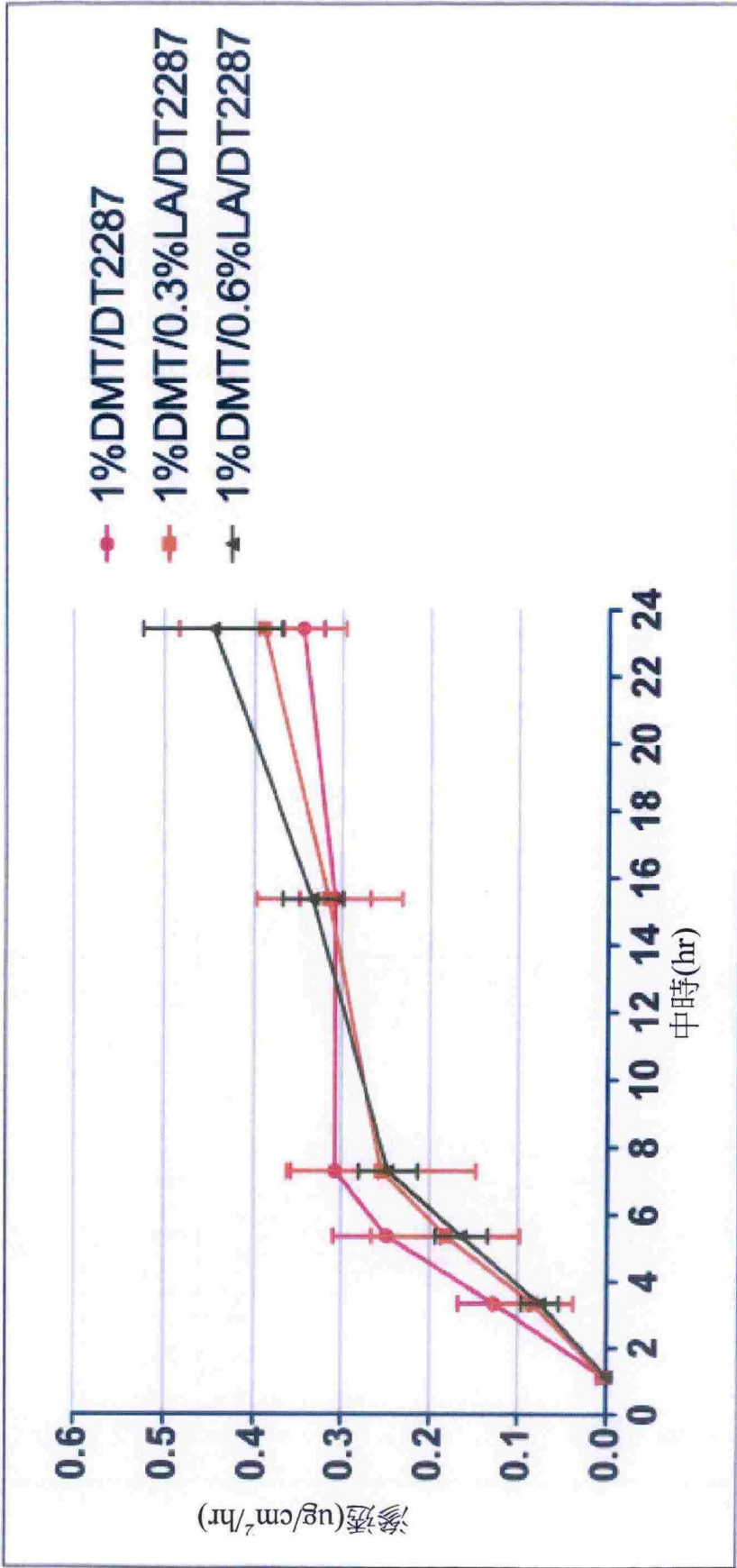


圖 14(A)

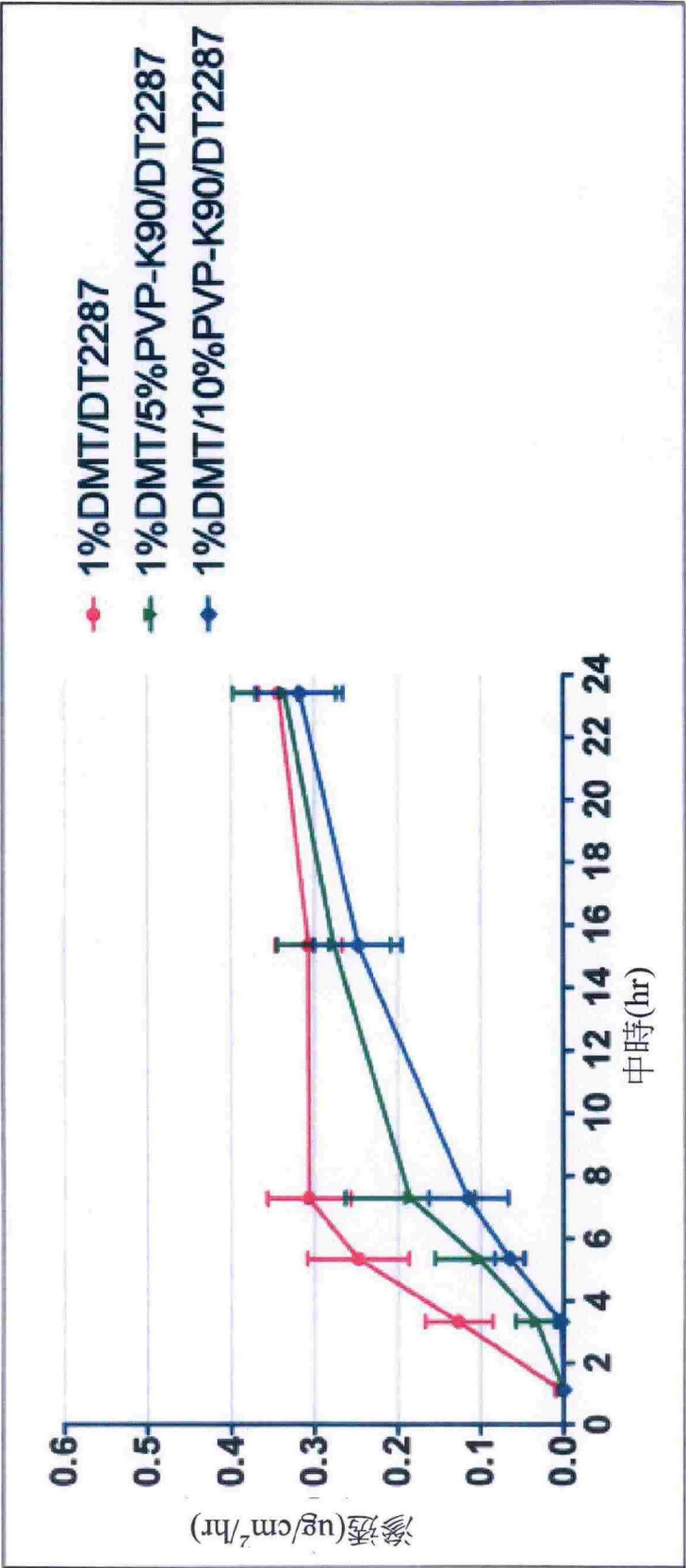


圖 14(B)

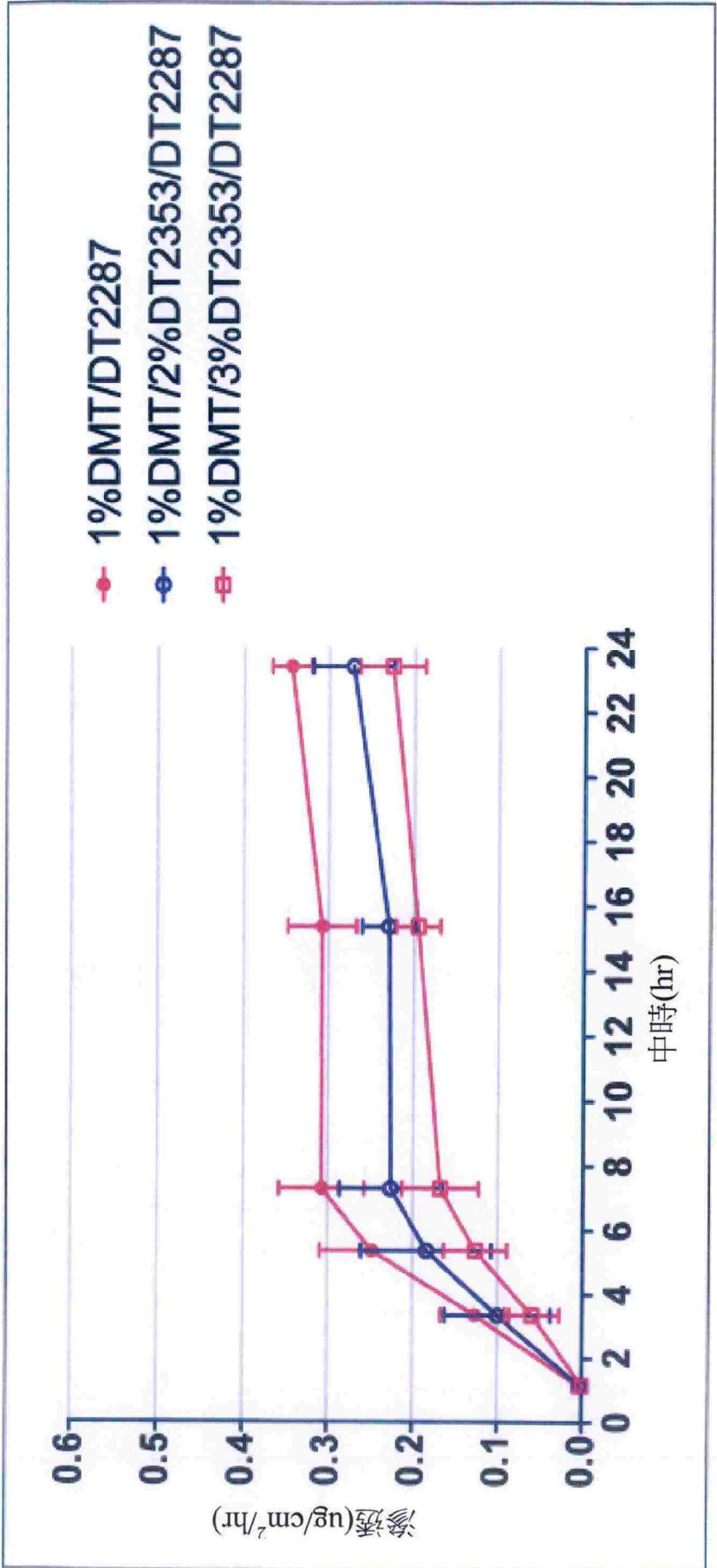


圖 14(C)

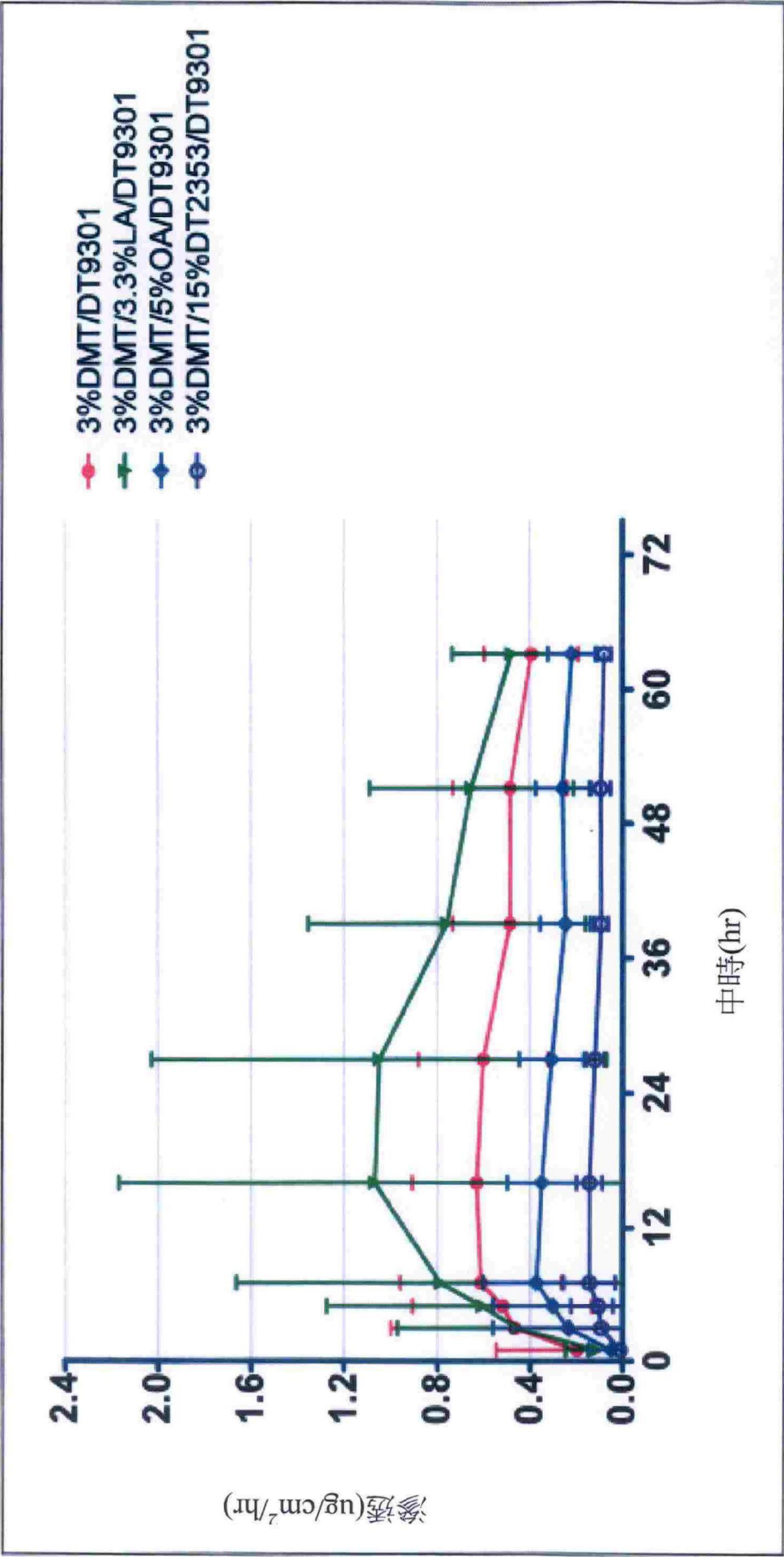


圖 15

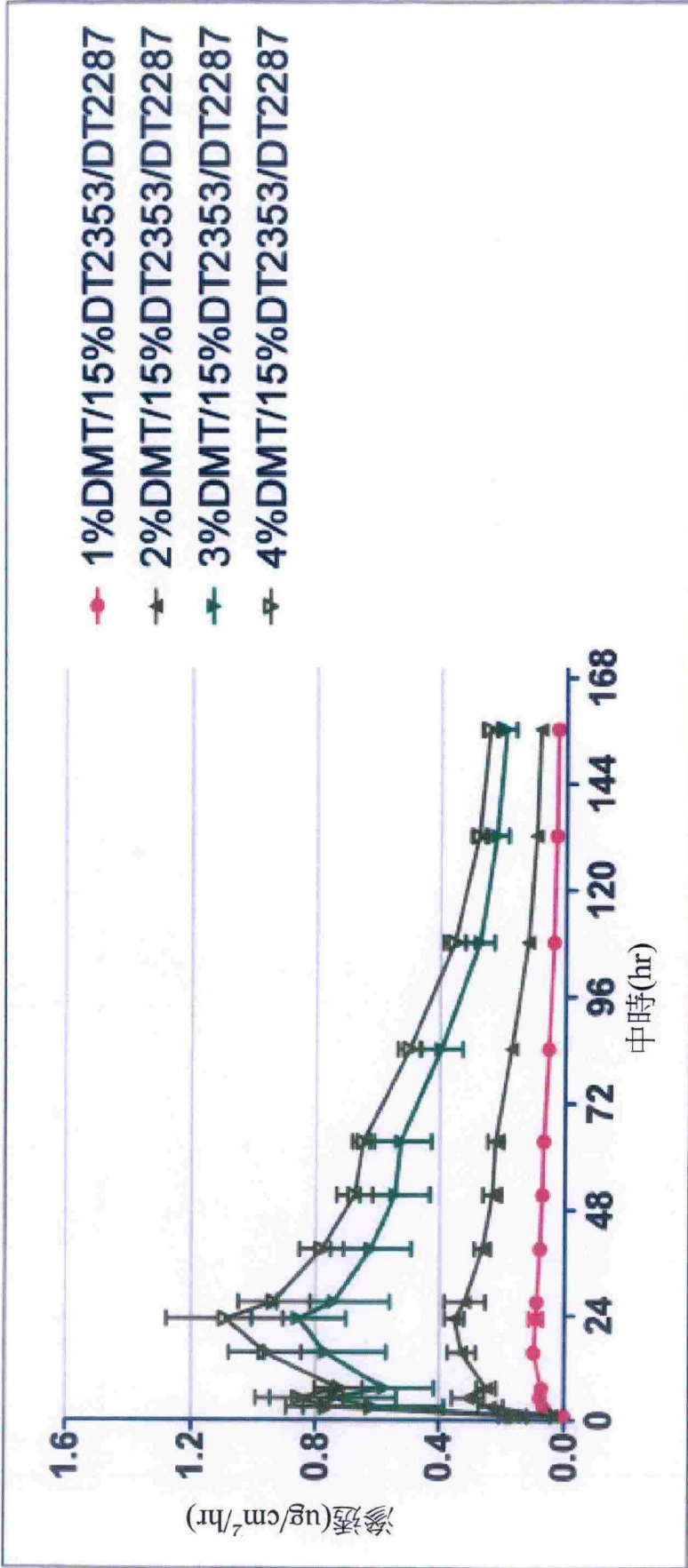


圖 16

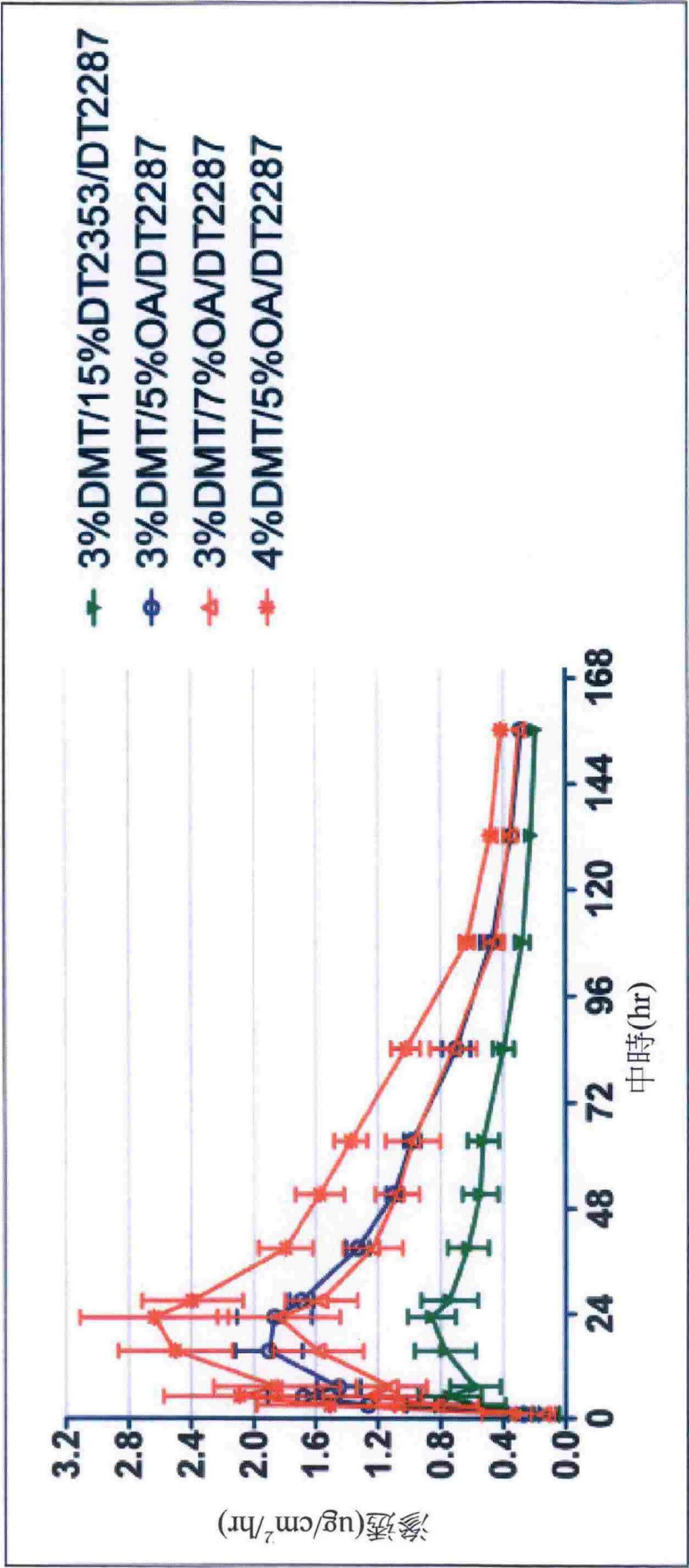


圖 17

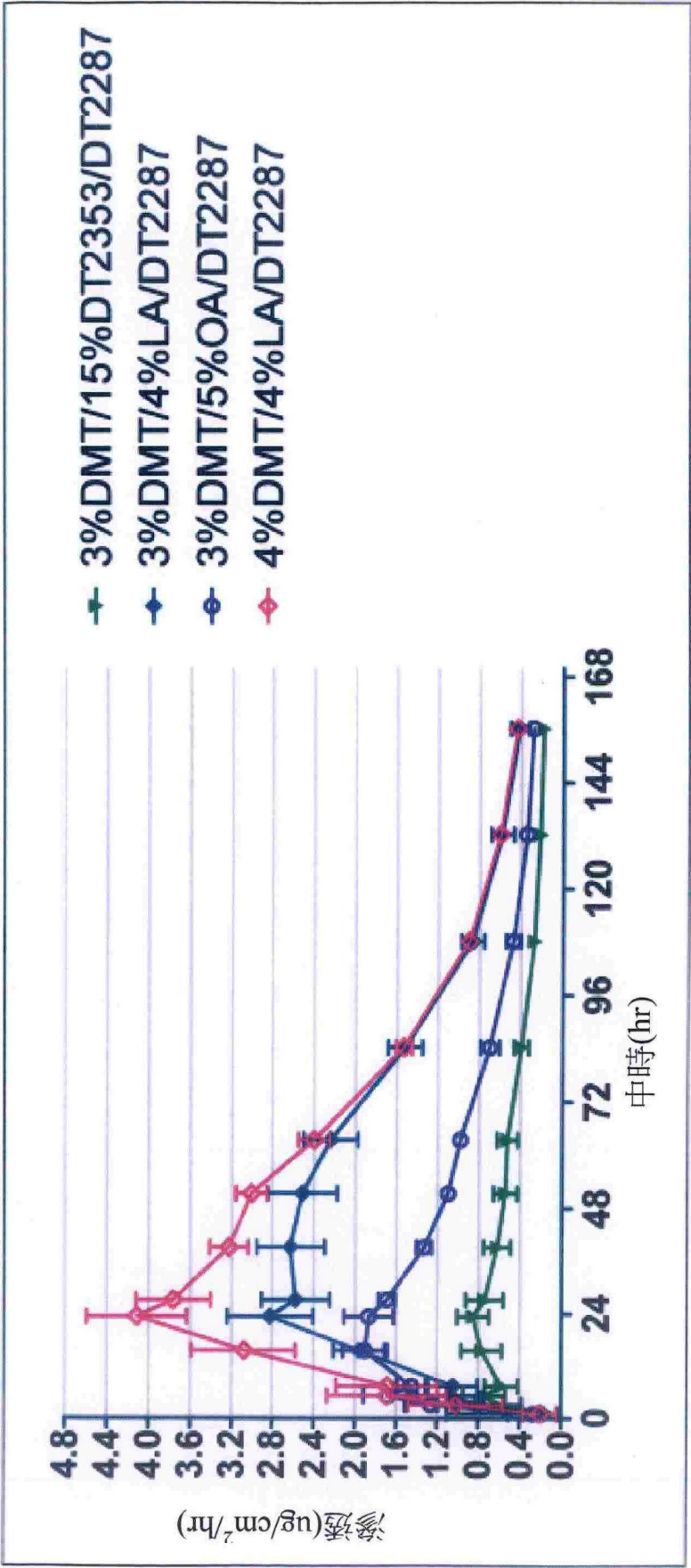


圖 18

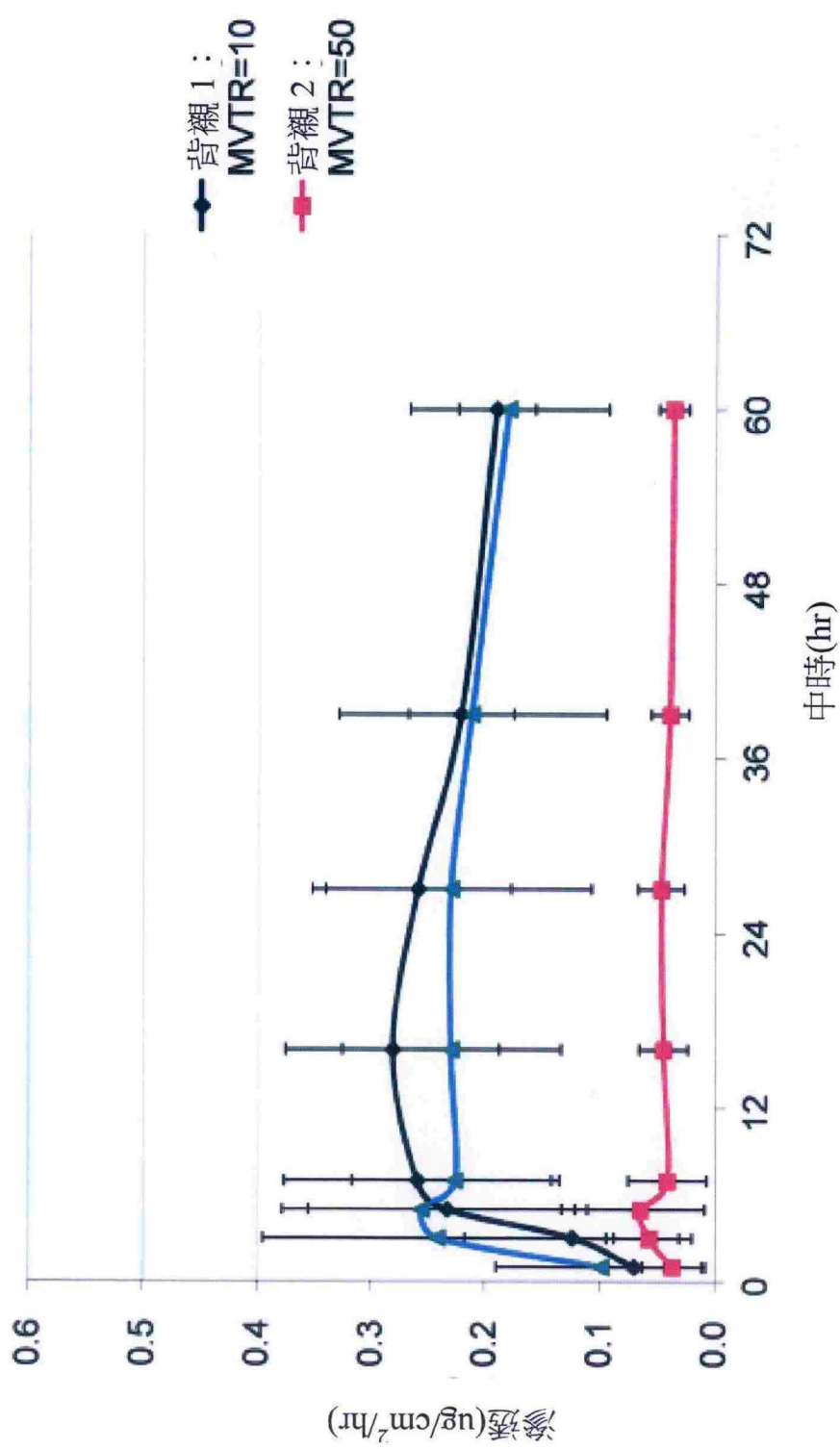


圖 19

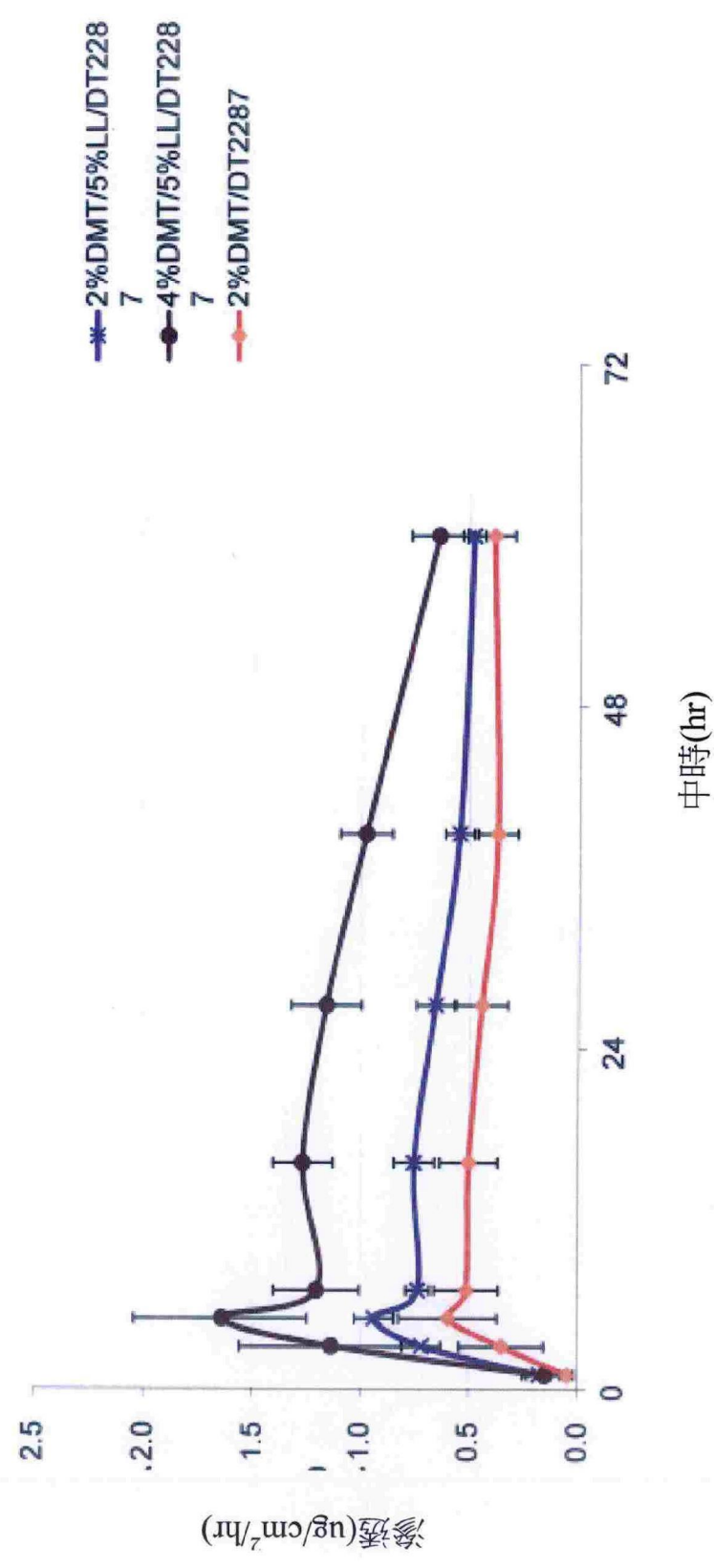


圖 20

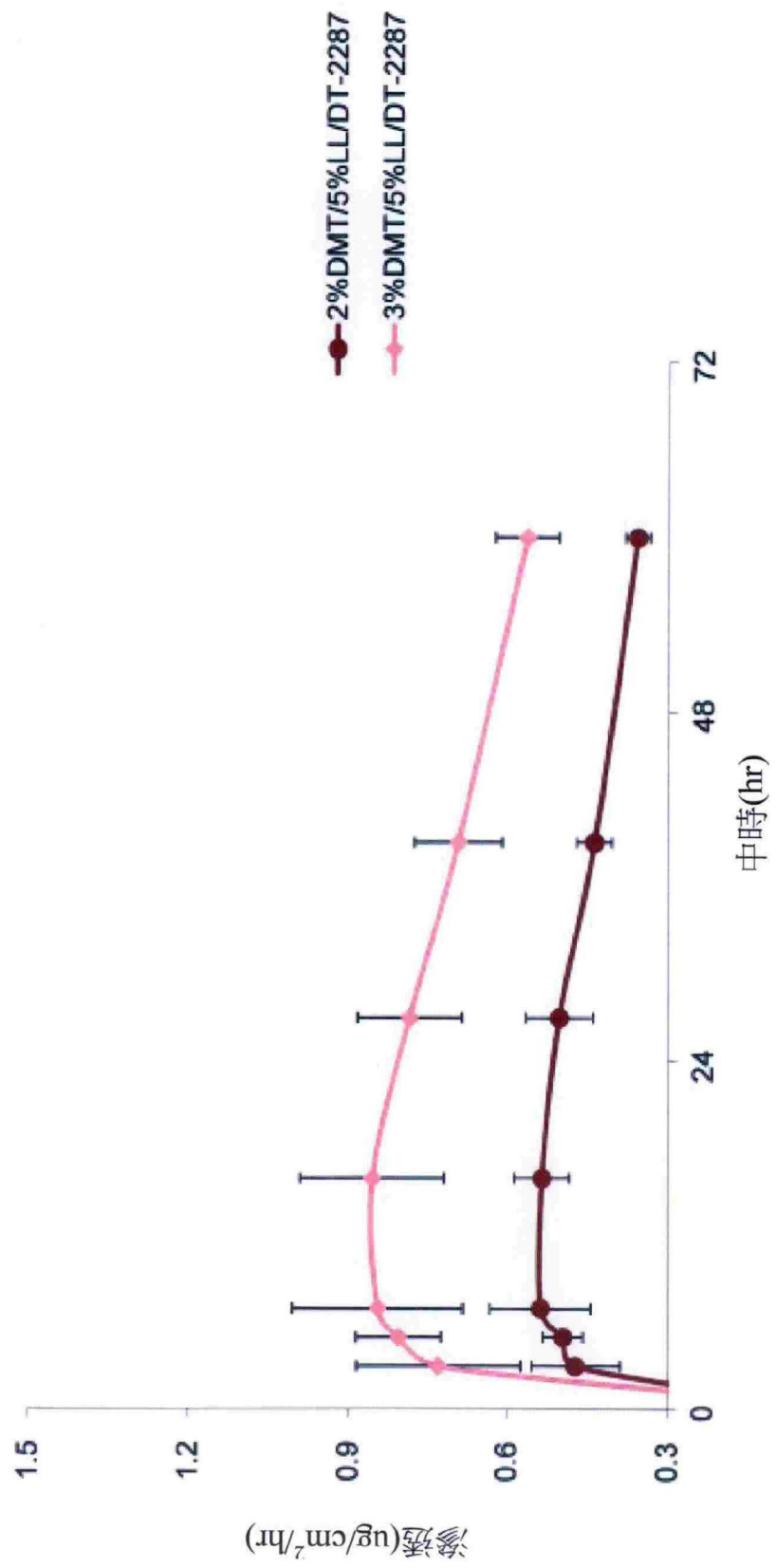


圖 21

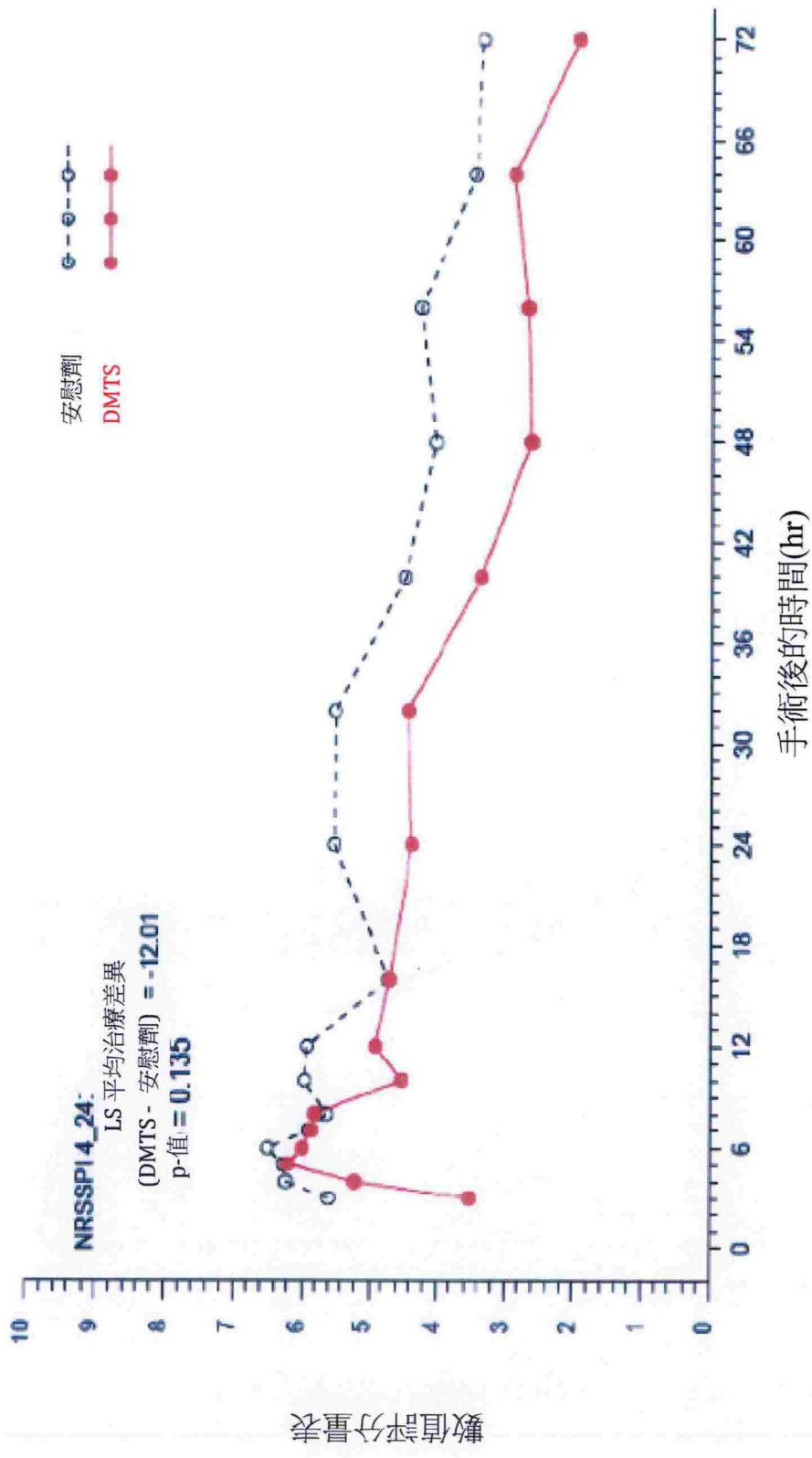


圖 22

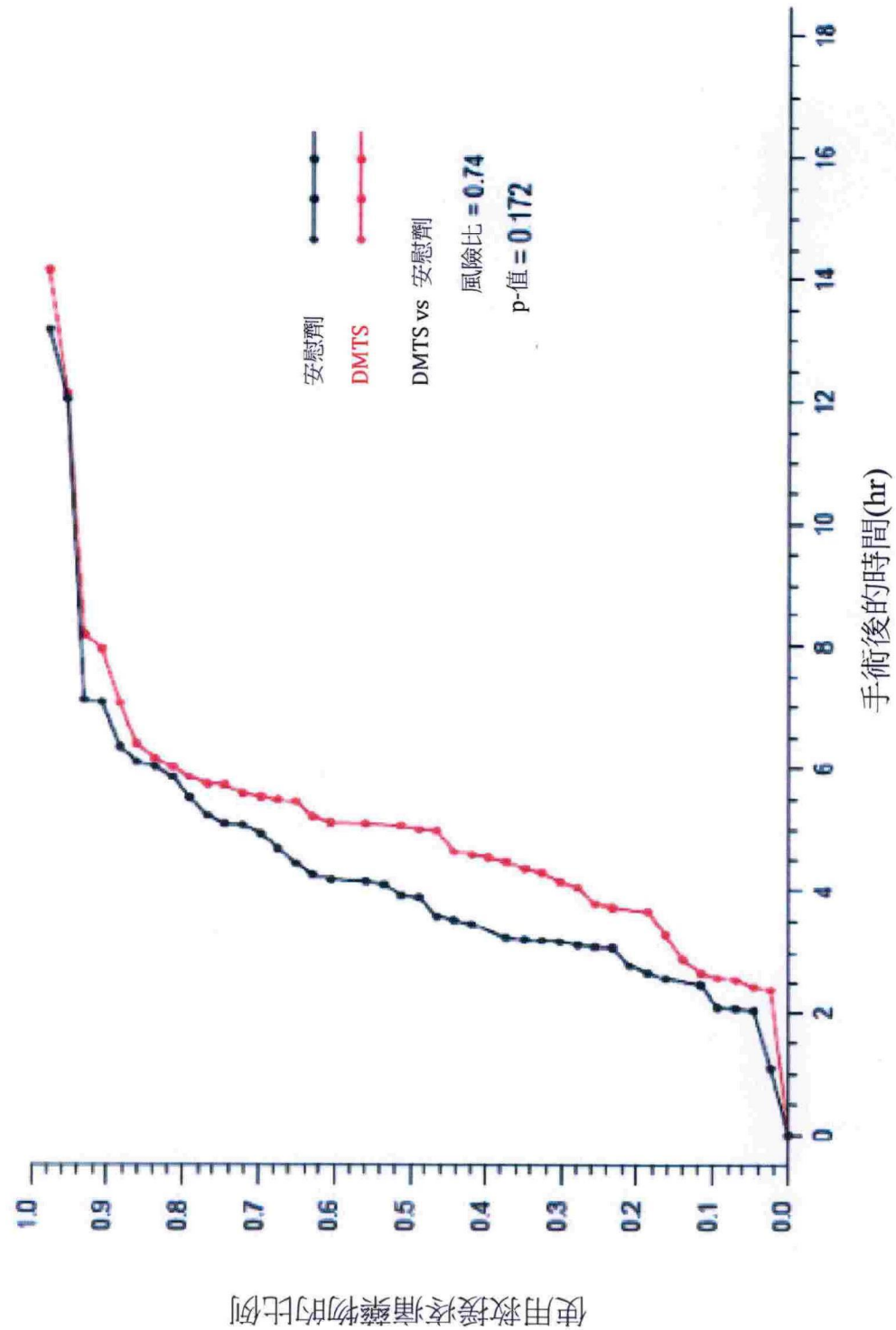


圖 23

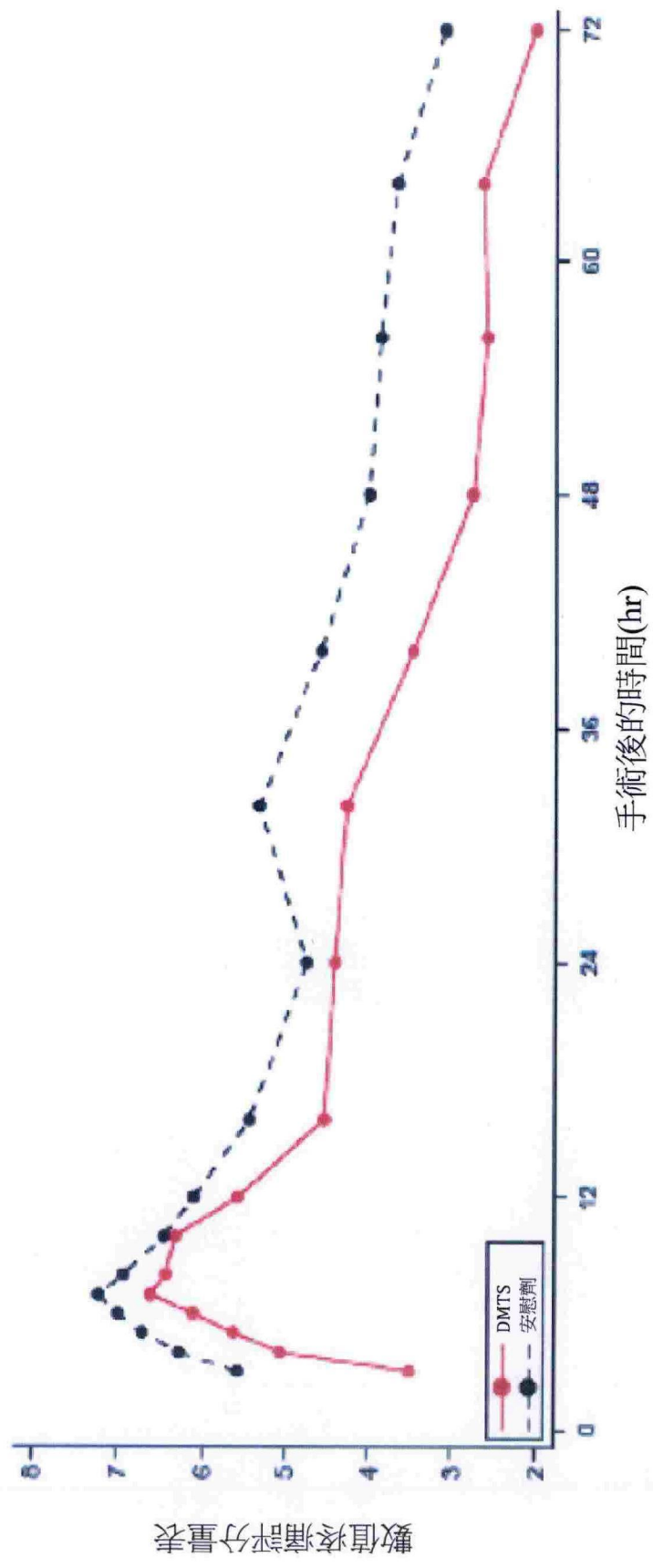


圖 24(A)

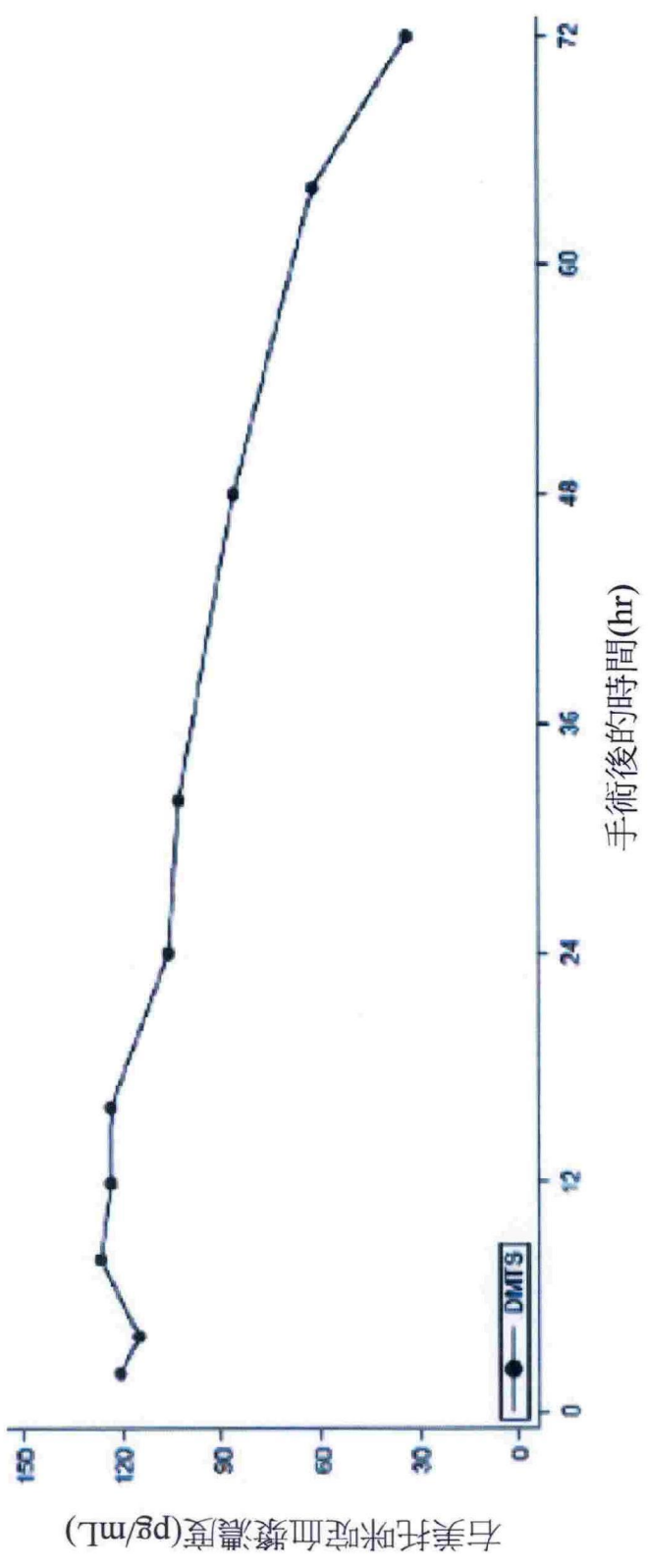


圖 24(B)

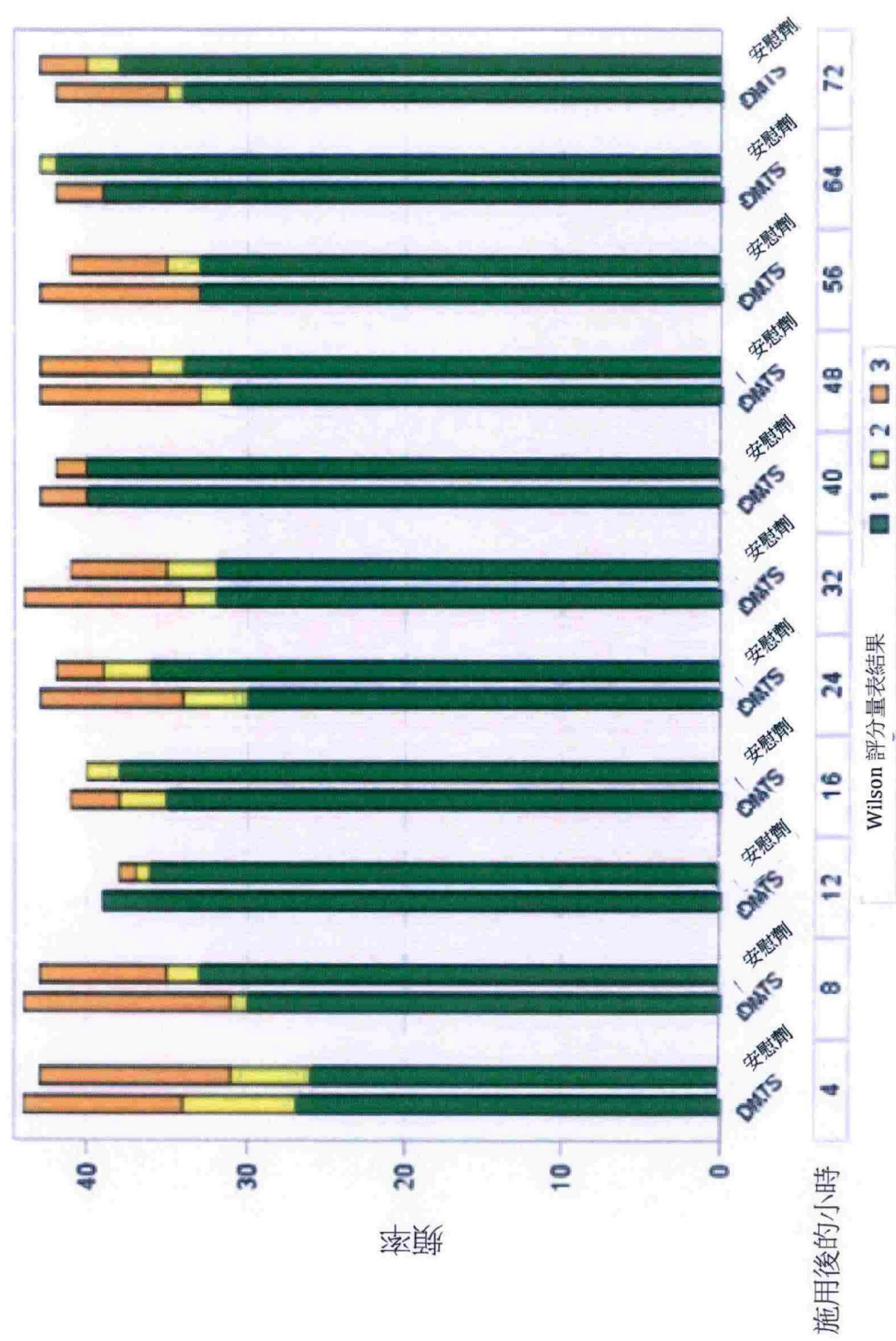


圖 25