



(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 I795446 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：107134828

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 02 日

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

A61K31/439 (2006.01)

A61K47/34 (2017.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/10/04 美國

62/568,028

2018/06/04 美國

62/680,182

(71)申請人：美商神經治療股份有限公司 (美國) SHINKEI THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：波爾沙迪亞 蘇雷許 BORSADIA, SURESH (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

US 6335030B1

期刊 Patatanian E, et al. "Dextromethorphan/quinidine for the treatment of pseudobulbar affect" The Consultant Pharmacist 29(4): 2014; 264-269

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：7 共 100 頁

(54)名稱

右旋美索芬(DEXTROMETHORPHAN)經皮輸送裝置

(57)摘要

本文提供包含右旋美索芬之經皮輸送裝置。該經皮輸送裝置可以特徵在於新穎的設計，舉例來說，有例如能顯著提升右旋美索芬通量的量之黏著層及貯藏層，包含二黏著劑之混合物的黏著層，及/或皮膚滲透增強劑。該經皮輸送裝置亦可以特徵在於其之活體外及/或活體內釋放曲線，舉例來說，其能提供本文所述所欲的藥物動力學曲線。本文亦提供使用本文之經皮輸送裝置投予右旋美索芬的方法，以及治療本文所述的疾病或障礙的方法。

Provided herein are transdermal delivery devices comprising dextromethorphan. The transdermal delivery device can be characterized by the novel design, for example, with an adhesive layer and a reservoir layer, with an adhesive layer comprising a mixture of two adhesives, and/or with a skin permeation enhancer, e.g., in an amount that can significantly enhance the flux of dextromethorphan. The transdermal delivery device can also be characterized by its in vitro and/or in vivo release profile, for example, that can provide a desired pharmacokinetic profile described herein. Also provided herein are methods of administering dextromethorphan, and methods of treating a disease or disorder described herein, using the transdermal delivery device herein.



I795446

【發明摘要】

【中文發明名稱】

右旋美索芬(DEXTROMETHORPHAN)經皮輸送裝置

【英文發明名稱】

DEXTROMETHORPHAN TRANSDERMAL DELIVERY DEVICE

【中文】

本文提供包含右旋美索芬之經皮輸送裝置。該經皮輸送裝置可以特徵在於新穎的設計，舉例來說，有例如能顯著提升右旋美索芬通量的量之黏著層及貯藏層，包含二黏著劑之混合物的黏著層，及/或皮膚滲透增強劑。該經皮輸送裝置亦可以特徵在於其之活體外及/或活體內釋放曲線，舉例來說，其能提供本文所述所欲的藥物動力學曲線。本文亦提供使用本文之經皮輸送裝置投予右旋美索芬的方法，以及治療本文所述的疾病或障礙的方法。

【英文】

Provided herein are transdermal delivery devices comprising dextromethorphan. The transdermal delivery device can be characterized by the novel design, for example, with an adhesive layer and a reservoir layer, with an adhesive layer comprising a mixture of two adhesives, and/or with a skin permeation enhancer, e.g., in an amount that can significantly enhance the flux of dextromethorphan. The transdermal delivery device can also be characterized by its in vitro and/or in vivo release profile, for example, that can provide a desired pharmacokinetic profile described herein. Also provided herein are methods of administering dextromethorphan, and methods of treating a disease or disorder described herein, using the transdermal delivery device herein.

【指定代表圖】 (無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

右旋美索芬(DEXTROMETHORPHAN)經皮輸送裝置

【英文發明名稱】

DEXTROMETHORPHAN TRANSDERMAL DELIVERY
DEVICE

【技術領域】

發明領域

【0001】於各種具體例中，本發明一般而言係有關於包含右旋美索芬之經皮輸送裝置，以及其之製備方法與用途，舉例來說，供用於治療疾病或障礙(disorder)例如神經疾病。

【先前技術】

發明背景

【0002】NUEDEXTA®(右旋美索芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊，20 mg/10 mg為組合產品其含有右旋美索芬氫溴酸鹽(非競爭型N-甲基-D-天門冬胺酸[NMDA]受體拮抗劑及西格瑪-1促效劑)和奎寧定硫酸鹽(CYP450 2D6抑制劑)。此產品適用於假性延髓效應(PBA)的治療。右旋美索芬氫溴酸鹽為NUEDEXTA®的藥學活性成分其作用於中樞神經系統(CNS)。奎寧定硫酸鹽為NUEDEXTA®內使用的CYP2D6-依賴性氧化代謝的特異性抑制劑來增加右旋美索芬之全身性生體可用率。

【0003】NUEDEXTA®(右旋美索芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊，20 mg/10 mg的推薦起始劑量為療法起始

的七天每天口服一粒膠囊。於療法的第八天及之後，每日劑量應該為每12小時一粒膠囊每日總計二粒膠囊。應該定期重新評估繼續治療的必要，因一些病患會發生自發性PBA改善。

【0004】服用NUEDEXTA®的病患最普遍的不良反應($\geq 3\%$ 的發病率且為安慰劑的兩倍)按遞降次序為腹瀉、暈眩、咳嗽、嘔吐、無力、周邊水腫、尿道感染、流行性感冒、 γ 羧胺醯轉化酶增高及脹氣。使用個別組分右旋美索芬已有報導下列不良反應：嗜睡、暈眩、緊張或不安、噁心、嘔吐及胃痛。

【發明內容】

發明概要

【0005】於各種具體例中，本發明係針對新穎的包含右旋美索芬之經皮輸送裝置、包含右旋美索芬之藥學組成物，及經皮投予右旋美索芬的方法。本文之經皮輸送裝置、藥學組成物及方法可用於治療各種疾病及障礙，例如神經疾病或神經障礙(如PBA)。

【0006】本文之經皮輸送裝置在各個方面都是新穎的。於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以特徵在於，舉例來說，具有黏著層及貯藏層(reservoir layer)之貼片的設計。典型地，該貯藏層可包含該貯藏層之至少10重量%之右旋美索芬的濃度。於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以特徵在於包含二黏著劑之混合物的黏著層，例如丙烯酸酯黏著劑及聚矽氧黏著劑之混合物。於一些具體例中，

該經皮輸送裝置可以特徵在於具有皮膚滲透增強劑，舉例來說，其與沒有皮膚滲透增強劑、在其他方面等效的經皮輸送裝置相比，能提供較高的通量。於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以特徵在於具有某些特定的釋放曲線，例如於使用人類屍體皮膚測試時之活體外通量曲線及/或活體內釋放曲線。於本文所述任一具體例中，該經皮輸送裝置可以構形成於使用者內提供本文所述的一或多個活體外釋放曲線及/或一或多個PK曲線。於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以在需要其之個體(譬如，具有PBA之個體)內提供具藥學有效血漿濃度的右旋美索芬之藥物動力學(“PK”)曲線歷時所欲的時間期間。於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以構形成供使用每天一次，例如，以提供大約2 mg至大約50 mg的右旋美索芬之每日劑量。於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以構形成供使用至少一天一次，舉例而言，二天或更多天一次(譬如，一週一次)，或一週1、2、3、4、5或6次，例如，以提供大約2 mg至大約50 mg的右旋美索芬之每日劑量。此等特徵/態樣之任一者可與其他組合且此等組合為本揭示內容特別考慮的。

【0007】於一些具體例中，該經皮輸送裝置可包含含有黏著劑的一黏著層，其選擇性地包含該黏著層之大約2重量%至大約12重量%的量、分散於該黏著劑內之右旋美索芬；以及一貯藏層，其包含該貯藏層之至少10重量%(譬如，大約20重量%至大約60重量%)的量之右旋美索芬。於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以包含含有分散於黏著

劑內之右旋美索芬的一黏著層，其包含丙烯酸酯黏著劑及聚矽氧黏著劑，其中該丙烯酸酯黏著劑及聚矽氧黏著劑之重量比，其舉例而言可以落在大約20:1至大約1:20的範圍。於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以包含含有分散於黏著劑內之右旋美索芬的一黏著層，其中該黏著層包含皮膚滲透增強劑，舉例來說，該皮膚滲透增強劑呈一量以當使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供高於無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置至少大約25%(譬如，大約25%、大約50%、大約100%、大約150%、大約200%或在所述值之間的任何範圍)的在施用後24小時滲透之累積右旋美索芬平均數。

【0008】於一些具體例中，本揭示內容提供一種投予右旋美索芬至一有需要之個體(如人類個體)的方法。於一些具體例中，該方法包含施用一經皮輸送裝置至該個體的皮膚。於一些具體例中，該施用導致本文所述之一或多個PK曲線。於一些具體例中，該經皮輸送裝置係構形成具有一通量特徵以使得該施用會經皮輸送大約2 mg/天至大約50 mg/天的右旋美索芬至該個體。於一些具體例中，該經皮輸送裝置包含一黏著層，其中該黏著層包含分散於黏著劑內之右旋美索芬，以及一皮膚滲透增強劑，其中該皮膚滲透增強劑呈一量該施用產生高於施用無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置至少大約25%(譬如，大約25%、大約50%、大約100%、大約150%、大約200%或在所述值之間的任何範圍)的在施用後24小時滲

透之累積右旋美索芬平均數。於一些具體例中，該經皮輸送裝置係每天施用一次。於一些具體例中，該經皮輸送裝置係施用至少一天一次，例如，一週一次、一週二次或一週三次。

【0009】於一些具體例中，本揭示內容提供一種在需要之一個體(如人類個體)中治療一疾病或障礙(譬如，神經疾病或神經障礙如PBA)的方法。於一些具體例中，該方法包含施用包含右旋美索芬之經皮輸送裝置至該個體的皮膚，其中該施用導致本文所述之一或多個PK曲線。於一些具體例中，該經皮輸送裝置係每天施用一次。於一些具體例中，該經皮輸送裝置係施用至少一天一次，例如，一週一次、一週二次或一週三次。

【0010】本文之方法不限於特定個體或特定類別的個體。於一些具體例中，該個體係特徵在於迅速代謝者(extensive metabolizer)。於一些具體例中，該個體係特徵在於慢速代謝者。於一些具體例中，該個體沒有共同投予CYP2D6抑制劑。於一些具體例中，該個體沒有共同投予奎寧定。於一些具體例中，該個體係共同投予CYP2D6抑制劑例如奎寧定、安非他酮(bupropion)等等。然而，於本文所述任一具體例中，該個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。

【0011】於一些具體例中，本文之方法可進一步包含投予右旋美索芬以外的活性製劑至該個體。舉例而言，於一些具體例中，該方法包含投予抗抑鬱劑至該個體。於一

些具體例中，本文所述之方法進一步包含投予選自於下列的一或多個額外的活性製劑至該個體：氨氯地平(amlodipine)、辣椒素類物質(capsaicinoid)(如辣椒素或其酯類)、類鴉片促效劑(如 μ -鴉片劑止痛劑(如曲馬多(tramadol)))、腺苷能促效劑、3-(3-二甲基胺基-1-乙基-2-甲基-丙基)-酚、加巴噴丁(gabapentin)及其藥學上可接受之鹽。此等額外的製劑可經由相同或不同途徑同時或連續地投予。

【圖式簡單說明】

【0012】圖1提供顯示具有不同黏著劑的調配物A與B之經皮輸送裝置的活體外通量研究的結果的圖，來自具調配物A(丙烯酸酯黏著劑)之貼片右旋美索芬(DXM)之通量顯示在頂部其具有比具調配物B(聚矽氧黏著劑)之貼片更快的通量。

【0013】圖2提供顯示具有調配物C1-C3之貼片的活體外通量研究的結果的圖，調配物C1-C3含有不同的聚矽氧黏著劑對丙烯酸黏著劑比例，54:46(中間)、18:92(底部)及9:91(頂部)。

【0014】圖3提供顯示皮膚滲透增強劑(肉豆蔻酸異丙酯，IPM)對於活體外通量功效的圖：10% IPM(頂部)、7.7% IPM(中間)及0% IPM(底部)。

【0015】圖4A顯示人類臨床研究整個96小時的過程中右旋美索芬血漿濃度，其比較投予DXM經皮貼片24小時與口服投予Neudexta(20 mg DXM/10 mg奎寧定)一天二

次的功效。圖4B顯示相同的研究整個96小時的過程中代謝物，右啡烷(dextrophan)的血漿濃度。

【0016】圖5顯示一種多層貼片的設計。頂層為接觸皮膚的黏著層，中間層為一貯藏層，以及底層為一背襯層(backing layer)或黏著層，其與頂層可能是相同或不同的。

【0017】圖6A及6B顯示投予DXM經皮貼片，45 cm²(圖6A)、60 cm²(圖6B)或90 cm²貼片(圖6B)，每天一次歷時7天後隨著時間之模擬的右旋美索芬血漿濃度。亦顯示口服投予Neudexta(20 mg DXM/10 mg奎寧定)一天二次歷時7天後隨著時間之右旋美索芬(DM)血漿濃度供比較。

【0018】圖6C及6D顯示投予DXM經皮貼片，45 cm²(圖6C)、60 cm²(圖6D)或90 cm²貼片(圖6D)，每天一次歷時7天後隨著時間之模擬的右啡烷(Dor)血漿濃度。亦顯示口服投予Neudexta(20 mg DXM/10 mg奎寧定)一天二次歷時7天後隨著時間之右啡烷血漿濃度供比較。

【0019】圖7顯示一種雙區貼片的設計。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

【0020】經皮投予之不可預測性是惡名昭彰的。在本發明人的經驗中，睪固酮可無增強劑而以比 β 雌二醇高三個數量級的速率予以經皮輸送。此等化合物在結構上且通過計算LogP，是非常相似的，而使得此種差異無法預期。參見，2017年10月4日提申之美國臨時專利申請案第

62/568,028號，其之內容係以其之整體併入以作為參考資料。

【0021】右旋美索芬(DXM)已被用於口服治療神經障礙例如假性延髓效應(PBA)、情緒不穩、阿茲海默症的激動、重度抑鬱障礙、難治型障礙、疼痛管理、其他CNS障礙等等。但是，要有效，其必須與能競爭性抑制肝臟酵素細胞色素P450 2D6(CYP2D6)的一物質一起輸送。特別地，這意味著其與奎寧定共同投予。否則，通過肝臟勤奮消化食物者會太少了。U.S. 6,335,030 B1描述一些右旋美索芬貼片的實例。已知沒有關於經皮投予右旋美索芬的藥物動力學資料。

【0022】如本文詳述，本揭示內容首次證明右旋美索芬能以治療有效量予以經皮輸送。經皮輸送右旋美索芬在許多不同態樣上會是有利的。舉例而言，因為經皮途徑避開了首渡(first-pass)代謝，本文之經皮輸送裝置不管是否共同投予CYP2D6抑制劑例如奎寧定，可以投予來達成治療有效的血漿濃度。確切而言，本文之經皮輸送裝置及方法可予以投予來經皮輸送右旋美索芬至個體，該個體舉例而言對CYP2D6抑制劑例如奎寧定是敏感或不耐受的(譬如，有一或多個與奎寧定相關的副作用，或與一種代謝受CYP2D6抑制劑例如奎寧定影響的藥物共同投予)。再者，本文之經皮輸送裝置及方法可合宜地投予以經皮輸送右旋美索芬至個體，不管例如，有/沒有首先判定，該個體是否為右旋美索芬之慢速代謝者、中等代謝者或迅速代謝者。

為簡潔起見，當使用於本文中，除非從上下文中顯而易見，否則慢速代謝者(PM)、中等代謝者(IM)或迅速代謝者(EM)係指該個體代謝右旋美索芬的能力。個體分類為PM、IM或EM(或標記為超級代謝者或超級快速代謝者或UM)為本技藝已知的。參見譬如，Treducu A.L.D. 等人之*Frontiers in Pharmacology, vol. 9, Article 305* (2018年4月)，其係基於基因型設若含有“ ≥ 3 正常功能基因複本”而指定個體為UM)。

【0023】再者，出乎意料地，當與口服投予Neudexta觀察的相應參數相比時，投予本文之經皮輸送裝置能提供較長的右旋美索芬 $T_{1/2}$ ，減少的代謝物量(從較高的右旋美索芬與右啡烷比例得到證明)，較低的峰谷比。本文之經皮輸送裝置亦可以構形成一天貼片、2天貼片、3天貼片、4天貼片、5天貼片、6天貼片或7天貼片，其適用於範圍一天一次至一週一次的給藥頻率，舉例而言，超過24小時、超過36小時、超過48小時一次等等，或一週1、2、3、4、5或6次。因而，使用本文之經皮輸送裝置能提供改善的患者順應性，至少藉由避免Neudexta一天二次的給藥方案。包含右旋美索芬之經皮輸送裝置

【0024】本揭示內容的某些具體例係針對新穎的包含右旋美索芬之經皮輸送裝置。

【0025】本文之經皮輸送裝置可使用各種貼片的設計。本文之經皮輸送裝置典型包含一背襯層；一黏著層(譬如，含藥黏著層)，其於使用時為接觸皮膚層；以及選擇性

一貯藏層。該黏著層典型包含分散(譬如，均質分散，其也包括溶解)於黏著劑內之右旋美索芬，較佳為壓敏型黏著劑。本文之經皮輸送裝置可使用一種以上的黏著層。該黏著層典型調配成使得該經皮輸送裝置能附著於使用者的皮膚歷時所欲的時間期間。舉例而言，於一些具體例中，該經皮輸送裝置能持續附著於使用者的皮膚大約8小時、大約12小時、大約18小時、大約24小時、大約2天、大約3天、大約4天、大約5天、大約6天，或大約7天或更多天。

【0026】於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以為一種含藥黏著層(DIA)貼片。於一些具體例中，該DIA貼片為一單層貼片，舉例而言，該單層包括均質分散於黏著劑內之右旋美索芬。於一些具體例中，該DIA貼片為一種多層貼片。舉例而言，貼片可包括二種含藥黏著層，其選擇性地由一膜，例如，一速率控制膜，或由貯藏層隔開。於一些具體例中，含藥黏著層的一者可為，舉例而言，有比另一層更高的右旋美索芬濃度的貯藏層。於一些具體例中，二種含藥黏著層可夾著一貯藏層在中間。

【0027】本文之經皮輸送裝置亦可使用含藥貯槽(drug-in-reservoir) (DIR)設計。於一些具體例中，該貯藏層及該黏著層可彼此層壓或是，舉例而言，由速率控制膜隔開。舉例而言，於一些具體例中，該貯藏層，例如藥物基質，能以黏著層予以層壓。熟悉此藝者會明瞭，此黏著層亦可舉例而言，通過平衡而包含一定數量的藥物。

【0028】本文之經皮輸送裝置亦可使用其他貼片設

計。舉例而言，於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以為活性貼片，例如離子電滲貼片。於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以為最小侵入性貼片，例如微針基礎的貼片。

【0029】該經皮輸送裝置可包括右旋美索芬為唯一的藥物或與另一種藥物組合。除非明顯矛盾，否則於本文所述任一具體例中，右旋美索芬可以為該經皮輸送裝置內唯一的藥物。右旋美索芬可以以各種形式存在，舉例而言，如游離鹼或藥學上可接受的鹽。當使用於本文中，關於右旋美索芬之重量百分比、濃度、通量等應該理解為測量及/或計算的右旋美索芬的總量，且以右旋美索芬鹼當量的數值表達。再者，除非從上下文中顯而易見，否則所有的重量百分比應該視情況意指基於最終調配物(譬如，最終黏著層或貯藏層等等)或經皮輸送裝置的重量百分比。於本文所述任一具體例中，右旋美索芬除了通過與其他成分平衡而質子化之外，其可以以其之游離鹼形式存在。舉例而言，於本文所述任一具體例中，本文所述之經皮輸送裝置或藥學組成物可藉由直接或間接混合所述量的右旋美索芬鹼與其他成分來製備。

【0030】於本文所述任一具體例中，該經皮輸送裝置內之右旋美索芬可以氘化右旋美索芬予以部分或完全代替，例如，d3類似物(O-CD₃或N-CD₃)或d6類似物(N-CD₃,O-CD₃)參見，例如，U.S. 7,973,049之請求項1及17，其之內容係以其之整體併入以作為參考資料。明顯地，在此等具體例中，使用氘化右旋美索芬貼片的方法會

提供氘化右旋美索芬給使用者。當使用於本文中，氘化右旋美索芬係指一種化合物，其源於用氘來取代右旋美索芬的一或多個氫原子以使得各取代的位置有高於天然豐度的氘含量，即取代的位置富含氘。於一些具體例中，氘化右旋美索芬具有帶有氘的至少一個位置其濃化至至少10%氘、至少50%氘、至少90%氘、至少95%氘或至少98%氘。於本文所述任一具體例中，該經皮輸送裝置內之右旋美索芬亦可以用右旋美索芬類似物予以部分或完全代替，例如氘化右旋美索芬或右旋美索芬之可滲透的前驅藥等等。

【0031】黏著層典型包括壓敏型黏著劑(PSA)。壓敏型黏著劑有用的特徵包括充分的黏著力、良好的黏附力及內聚強度。另外有用的屬性包括生物相容性(譬如，無刺激性、無致敏性無毒性)、調配相容性、輸送系統相容性等等。有用的壓敏型黏著劑包括舉例而言聚丙烯酸酯(polyacrylates)、聚丙烯酸酯類(poly acrylic esters)、聚矽氧、聚異丁烯等等。

【0032】PSAs為本技藝眾所周知的。參見，例如，Tan等人，Pharm Sci & Tech Today, 2:60-69 (1999)。非限制性有用的PSAs包括聚異丁烯(PIB)、聚矽氧聚合物、丙烯酸酯共聚物及其等之組合。於一些具體例中，壓敏性黏著劑包含聚異丁烯黏著劑、聚矽氧聚合物黏著劑、丙烯酸酯共聚物黏著劑或其等之組合。於一些具體例中，壓敏性黏著劑包含丙烯酸酯共聚物黏著劑。非限制性有用的丙烯酸酯共聚物包括，舉例而言，丙烯酸壓敏性黏著劑

例如聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物，例如，Duro-Tak 87-2287、Duro-Tak 87-4098、Duro-Tak 87-4287，或 Duro-Tak 87-2516、Duro-Tak 87-2852 或 Duro-Tak 87-2194)，其等為漢高黏著劑(Henkel Adhesives)製造。PIBs為PSAs普遍使用的彈性聚合物，二者均作為一級鹼聚合物(primary-base polymers)且作為膠黏劑(tackifier)。PIBs為異丁烯之同元聚合物以及特色在於規則的碳-氫主鏈結構且只有末端不飽和。非限制性有用的PIBs包括在市場上銷售BASF之商品名Oppanol的該等。聚矽氧聚合物為高分子量聚二甲基聚矽氧烷其於聚合物鏈的末端含有殘基矽醇官能性(SiOH)。供用於藥學應用之非限制性有用的聚矽氧PSAs包括可向道康寧公司(Dow Corning Corporation)購買的該等，舉例而言商品名BIO-PSA，例如，BIO-7-4202。於一些具體例中，黏著層為大約0.1 mils至大約10 mils，例如，大約1.5 mils至大約10 mils(譬如，大約1.5 mils至大約2 mils)厚。

【0033】於一些具體例中，合適的黏著劑包括舉例而言來自道康寧之下列聚矽氧黏著劑：BIO-PSA 7-410X、BIO-PSA 7-420X、BIO-PSA 7-430X、BIO-PSA 7-440X、BIO-PSA 7-450X、BIO-PSA 7-460X 及 BIO-PSA熱熔黏著劑。於一些具體例中，合適的黏著劑包括舉例而言來自漢高黏著劑之下列聚丙烯酸酯/聚丙烯酸酯類黏著劑：Duro-Tak 87-900A、87-9301、87-4098、87-2510、87-2287、87-4287、87-2516、87-2074、

87-235A、87-2353、87-2852、87-2051、87-2052、87-2054、87-2194、87-2196、87-6908、387-2510、387-2287、387-2516、387-2353、387-2051、387-2051以及387-2054、GELVA GMS 3083、3253、788及9073。此等可舉例而言具有羥基官能基、羧基、羥基及羧基，或沒有官能基(與前述一樣活躍)。此等舉例而言可包括，或不包括乙酸乙烯酯單體。

【0034】典型地，該經皮輸送裝置(譬如，DIA貼片)係由一背襯層例如不透性背襯膜支撐，且黏著劑表面在使用前係用釋放襯墊保護。可以使用各種材料作為本文之經皮輸送裝置的背襯層。典型地，該背襯層為不透性的。舉例而言，該背襯層可由不透性聚合膜組成譬如聚酯(PET)或聚乙烯(PE)膜。於一些具體例中，該背襯層可包含聚酯，例如Scotchpak 9736或Scotchpak 1012，聚胺甲酸酯膜，例如Scotchpak 9701，或聚乙烯膜，例如CoTran 9720。於一些具體例中，該背襯為覆蓋物的一部分，且可以為不織布、聚胺甲酸酯膜，或其他柔韌的材料以提供可撓性以及更好的使用。

【0035】釋放襯墊可以製成本發明所欲的大小。釋放襯墊可由聚矽氧或氟聚合物塗覆的聚酯膜組成。釋放襯墊於儲存期間保護經皮輸送裝置且在其使用前移去。聚矽氧塗覆的釋放襯墊包括邁蘭(Mylan)公司、耐恒(Loparex)公司及3M藥物輸送系統(3M's Drug Delivery Systems)製造的該等。氟聚合物塗覆的釋放襯墊包括3M藥物輸送系統

及耐恒製造及供應的該等。於一些具體例中，釋放襯墊包含3M的ScotchPak 9744或Scotchpak 1022。

【0036】本文之經皮輸送裝置亦可以選擇性地包括其他合適的賦形劑譬如保濕劑、塑化劑、抗氧化劑、抗刺激劑、凝膠形成劑、結晶抑制劑、藥物釋放調節劑等等。此等賦形劑係在熟悉此藝者知識範圍內，且可於，舉例而言，Handbook of Pharmaceutical Excipients, (7th ed. 2012)內找到，其之整體內容係藉此併入以作為參考資料。於一些具體例中，本文之經皮輸送裝置亦可以包括額外的活性成分。

【0037】本文之經皮輸送裝置(譬如，DIA貼片)取決於其應用可具有不同的大小(貼片大小)。典型地，貼片大小可以為大約5 cm²至大約300 cm²(譬如，大約5 cm²、大約10 cm²、大約20 cm²、大約30 cm²、大約40 cm²、大約50 cm²、大約60 cm²、大約80 cm²、大約100 cm²、大約120 cm²、大約150 cm²、大約200 cm²或在指定值之間的任何範圍)，舉例而言，大約10 cm²至大約100 cm²。

【0038】當施用本文之經皮輸送裝置(譬如，DIA貼片)至個體的皮膚時，黏著劑的全部表面理論上會變得與皮膚接觸。因而，黏著劑表面面積定義了皮膚接觸面積，其於本文亦稱為活性表面積。於一些具體例中，黏著劑表面是施用時經皮輸送裝置與皮膚接觸的唯一表面，且活性表面積與黏著劑表面面積是一致的。於一些具體例中，黏著劑表面及經皮輸送裝置的一或多個其他表面於施用時會與

皮膚接觸，且全部的皮膚接觸面積為活性表面積。於典型的DIA貼片方面，貼片大小與活性表面積是一致的。除非從上下文中顯而易見，否則單位“/cm²”應理解為如本文所定義之每平方公分的活性表面積。

【0039】活性表面積可決定要輸送的藥物劑量。典型地，活性表面積可以為大約5 cm²至大約300 cm²(譬如，大約5 cm²、大約10 cm²、大約20 cm²、大約30 cm²、大約40 cm²、大約50 cm²、大約60 cm²、大約80 cm²、大約100 cm²、大約120 cm²、大約150 cm²、大約200 cm²或在指定值之間的任何範圍)，舉例而言，大約10 cm²至大約100 cm²。

【0040】於一些具體例中，本文所述之經皮輸送裝置可構形成提供至少大約2 mg/天(譬如，大約2 mg/天至大約50 mg/天)的右旋美索芬歷時1天或更多天的時間期間給使用者，舉例來說，2天、3天、4天、5天、6天或7天。舉例來說，於一些具體例中，該經皮輸送裝置係構形成經皮輸送大約5 mg/天至大約50 mg/天(譬如，大約5 mg/天、大約10 mg/天、大約20 mg/天、大約30 mg/天、大約40 mg/天、大約50 mg/天或在所述值之間的任何範圍)的右旋美索芬歷時1天或更多天(譬如，1.5天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或在所述值之間的任何範圍)給使用者。

【0041】該經皮輸送裝置之右旋美索芬總裝載可以根據所欲的總劑量來調整。典型地，總右旋美索芬裝載會超過0.5 mg/cm²(譬如，至少2 mg/cm²、至少3 mg/cm²、

至少4 mg/cm²、至少5 mg/cm²、至少6 mg/cm²等等)。舉例而言，於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以具有大約0.5 mg/cm²至大約8 mg/cm²之總右旋美索芬裝載，例如，大約2 mg/cm²至大約6 mg/cm²(譬如，大約2 mg/cm²、大約3 mg/cm²、大約4 mg/cm²、大約5 mg/cm²、大約6 mg/cm²或在所述值之間的任何範圍)。當使用於本文中，貼片之總右旋美索芬裝載可以通過將貼片之右旋美索芬總量除以貼片之活性表面積來計算。

有貯藏層之TDD

【0042】於一些具體例中，本文之經皮輸送裝置可選擇性地包括一貯藏層。舉例而言，就高每日劑量及/或施用延長的時間期間(譬如，1天或更多天)而言，貯藏層能提供更持久的右旋美索芬通量給使用者。

【0043】於一些具體例中，該經皮輸送裝置包含含有黏著劑的一黏著層以及包含右旋美索芬的一貯藏層。於一些具體例中，該黏著層選擇性地包含分散於該黏著劑內之右旋美索芬。於一些具體例中，該黏著層除了通過與該貯藏層之平衡，不包括右旋美索芬。於一些具體例中，該黏著層包含分散於該黏著劑內之右旋美索芬。於一些具體例中，該貯藏層包含該黏著劑內之右旋美索芬。於一些具體例中，該貯藏層及該黏著層是同一層。於一些具體例中，該貯藏層被夾在該黏著層及一背襯層中間。於一些具體例中，該貯藏層可被夾在二個黏著層中間，該等黏著層可以是相同或不同的。舉例而言，於一些具體例中，該二個黏

著層可具有相同濃度的相同成分，且於一些具體例中，亦可具有相同的厚度。然而，於一些具體例中，該二個黏著層可具有不同的成分，或不同濃度的同一成分，或有不同的厚度等等。圖3中可見一例示性構形，該黏著層為頂層，以及該背襯層或該黏著層，其與頂層可以是相同或不同的，為底層，以及該貯藏層為中間層。

【0044】於一些具體例中，該貯藏層係由一膜，例如，一速率控制膜像是多孔膜，而與該黏著層隔開。該貯藏層較佳包含黏著劑；然而，當與該黏著層及該背襯層相容時，其他貯藏層設計也是適合的。舉例而言，於一些具體例中，該貯藏層可以為浸透右旋美索芬的條子稀洋紗/不織布，或有右旋美索芬分散於其他合適的載劑/物質內。

【0045】該黏著層及該貯藏層內可包括各種濃度的右旋美索芬。典型地，該貯藏層內右旋美索芬的濃度比該黏著層內的更高。舉例而言，於一些具體例中，該黏著層可包含該黏著層之大約2重量%至大約12重量%(譬如，大約2重量%、大約4重量%、大約6重量%、大約8重量%、大約10重量%、大約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的量之右旋美索芬；而該貯藏層可包含該貯藏層之大約20重量%或更多的量之右旋美索芬，舉例來說，大約30重量%或更多、大約40重量%或更多、大約50重量%或更多，例如大約20%重量至大約60重量%、大約30重量%至大約50重量%。於一些具體例中，該黏著層包含該黏著層之大約6重量%至大約12重量%(譬如，大約6重量%、大約7重

量%、大約8重量%、大約9重量%、大約10重量%、大約11重量%、大約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的量之右旋美索芬。於一些具體例中，該黏著層包含飽和濃度或接近飽和濃度的右旋美索芬於該黏著劑內，舉例來說，大約10重量%於丙烯酸酯黏著劑內。於一些具體例中，該貯藏層包含高於飽和濃度的右旋美索芬於該黏著劑內。換言之，該貯藏層內的右旋美索芬濃度為過飽和的且因而可含有固態右旋美索芬，其可作為藥物儲藏庫。

【0046】合適黏著層及貯藏層的黏著劑，適合的話，包括本文所述該等的任一者，較佳為壓敏型黏著劑。黏著層及貯藏層含括的黏著劑可以是相同或不同的。於一些具體例中，黏著層含括的黏著劑及貯藏層是相同的，舉例來說，丙烯酸酯基黏著劑。其他合適的黏著劑包含聚異丁烯黏著劑、聚矽氧聚合物黏著劑、丙烯酸酯共聚物黏著劑(譬如，聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物，如Duro-Tak 87-2287)或其等之組合。於本文所述任一具體例中，該黏著層可以構形成供附著於使用者的皮膚持續至少1天(譬如，至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天)。

【0047】該黏著劑(譬如，壓敏型黏著劑)典型為黏著層及貯藏層的主要成分(適合的話)。舉例而言，於一些具體例中，該黏著層包含該黏著層之大約50重量%至大約90重量%的量之壓敏型黏著劑。於一些具體例中，壓敏型黏著劑係以該黏著層之大約60重量%至大約85重量%(譬如，大約60重量%、大約70重量%、大約75重量%、大約

80重量%、大約85重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。於一些具體例中，該貯藏層可包括該貯藏層之大約20重量%至大約80重量%的量之壓敏型黏著劑。舉例而言，於一些具體例中，該壓敏型黏著劑係以該貯藏層之大約20重量%至大約65重量%(譬如，大約20重量%、大約30重量%、大約35重量%、大約40重量%、大約50重量%、大約60重量%、大約65重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

【0048】本文描述經皮輸送裝置合適的大小。於一些具體例中，該經皮輸送裝置具有大約 5 cm^2 至大約 200 cm^2 的活性表面積。於一些具體例中，該經皮輸送裝置具有大約 10 cm^2 至大約 150 cm^2 的活性表面積。於一些具體例中，該經皮輸送裝置具有大約 30 cm^2 至大約 100 cm^2 (譬如，大約 30 cm^2 、大約 40 cm^2 、大約 50 cm^2 、大約 60 cm^2 、大約 70 cm^2 、大約 80 cm^2 、大約 90 cm^2 、大約 100 cm^2 或在所述值之間的任何範圍)的活性表面積。

【0049】黏著層及貯藏層可以為各種厚度。舉例而言，於一些具體例中，黏著層為大約0.1 mil至大約10 mils厚(譬如，大約0.5 mil至大約10 mils、大約1 mil至10 mils)。於一些具體例中，貯藏層也可以為大約0.1 mil至大約10 mils厚(譬如，大約0.5 mil至大約10 mils、大約1 mil至10 mils)。

【0050】黏著層及貯藏層亦可以包括皮膚滲透增強劑。舉例而言，於一些具體例中，該黏著層包含選自於下

列的皮膚滲透增強劑：肉豆蔻酸異丙酯、油酸油酯、油酸、甘油單油酸酯、具有C12至C18之碳鏈長度的其他脂肪酸及脂肪酸酯，及其等之組合。於一些具體例中，該黏著層包含肉豆蔻酸異丙酯。相似地，於一些具體例中，該貯藏層包含選自於下列的皮膚滲透增強劑：肉豆蔻酸異丙酯、油酸油酯、油酸、甘油單油酸酯、具有C12至C18之碳鏈長度的其他脂肪酸及脂肪酸酯，及其等之組合。於一些具體例中，該貯藏層包含肉豆蔻酸異丙酯。

【0051】 黏著層及貯藏層可以使用各種量的皮膚滲透增強劑。典型地，皮膚滲透增強劑可以以該黏著層或貯藏層的大約2重量%至大約15重量%的量存在。舉例而言，於一些具體例中，皮膚滲透增強劑係以該黏著層之大約6重量%至大約12重量%(譬如，大約6重量%、大約7重量%、大約8重量%、大約9重量%、大約10重量%、大約11重量%、大約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。於一些具體例中，皮膚滲透增強劑係以該貯藏層之大約6重量%至大約12重量%(譬如，大約6重量%、大約7重量%、大約8重量%、大約9重量%、大約10重量%、大約11重量%、大約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。然而，於一些具體例中，該黏著層及/或貯藏層亦可以實質沒有選自於下列的皮膚滲透增強劑：肉豆蔻酸異丙酯、油酸油酯、油酸、甘油單油酸酯、具有C12至C18之碳鏈長度的其他脂肪酸及脂肪酸酯，及其等之組合。

【0052】 於一些具體例中，該黏著層及/或貯藏層能包

括選自於下列的一製劑：乙烯吡咯啉酮聚合物(譬如，乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物)，或商品名科利當(Kollidon) (譬如，科利當30 LP、科利當90或科利當VA64)、二氧化矽、二氧化鈦及其等之組合。於一些具體例中，該製劑可以以該黏著層或貯藏層的大約2重量%至大約20重量%(譬如，大約2重量%、大約2.5重量%、大約3重量%、大約4重量%、大約5重量%、大約6重量%、大約10重量%、大約15重量%、大約20重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。不希望受理論的束縛，據信此等製劑能改善該黏著層或貯藏層的內聚強度。再者，此等製劑可具有其他的功能譬如抑制結晶。於一些具體例中，該黏著層包含能有效改善該黏著層的內聚強度之製劑。於一些具體例中，該貯藏層包含能有效改善該貯藏層的內聚強度之製劑。

【0053】 應當指出的是黏著層及貯藏層成分的本體譬如黏著劑、皮膚滲透增強劑、製劑及其等的數量，係獨立選擇，其等可以是相同或不同的。典型地，數量可能會有所不同而本體可能是相同的。黏著層及貯藏層的厚度也可以是相同或不同的。

有黏著劑混合物的TDD

【0054】 如實施例節中詳述，黏著劑組分的變化會影響包含右旋美索芬之經皮輸送裝置的通量特徵。因而，於一些具體例中，本揭示內容亦提供一種包含一黏著層的經皮輸送裝置，其中該黏著層包含兩種或更多種黏著劑。典

型地，該黏著層包含分散於該兩種或更多種黏著劑內之右旋美索芬。

【0055】於一些具體例中，黏著層可包括各種比例(譬如，由大約1:20至大約20:1的範圍之丙烯酸酯黏著劑對聚矽氧黏著劑之重量比)的丙烯酸酯共聚物黏著劑(譬如，Durotak 87-2287)及聚矽氧黏著劑(譬如，BIO-7-4202)之混合物。於一些具體例中，丙烯酸酯黏著劑對聚矽氧黏著劑之重量比範圍由大約10:1至大約1:10(譬如，大約10:1、大約4:1、大約1:1、大約1:4或在所述值之間的任何範圍)。可以選擇性含括於黏著層內的其他成分及合適的量，例如皮膚滲透增強劑，包括本文所述該等。

【0056】本文之經皮輸送裝置任一者可以包括/使用具有兩種或更多種黏著劑之黏著層。舉例而言，於一些具體例中，本文所述的包含貯藏層之經皮輸送裝置可具有一黏著層其具有各種比例的丙烯酸酯共聚物黏著劑(譬如，Durotak 87-2287)及聚矽氧黏著劑(譬如，BIO-7-4202)之混合物。

具有皮膚滲透增強劑之TDD

【0057】皮膚滲透增強劑(經皮增強劑)可以提升右旋美索芬通過皮膚之皮膚滲透性且可以選擇性含括於本文的經皮輸送裝置內。可以包括各種皮膚滲透增強劑。非限制性有用的皮膚滲透增強劑包括，舉例來說，亞砒類(譬如，二甲亞砒，DMSO)、氮酮類(Azones)(譬如，月桂氮卓酮(laurocapram))、吡咯啉酮(譬如，2-吡咯啉酮，2P)、醇

類及烷醇類(譬如，乙醇或癸醇)、酯類、二醇類(譬如，丙二醇(PG))、表面活性劑(譬如，吐溫(Tween)80)、萜烯類及其等之組合。參見，例如，Williams等人，Adv Drug Deliv Rev. 27;56(5):603-18 (2004)。於一些具體例中，皮膚滲透增強劑包含選自於下列的一或多種化合物：亞砒、醇、烷醇類、酯類、二醇類及表面活性劑。於一些具體例中，皮膚滲透增強劑包含選自於下列的一或多種化合物：二甲亞砒(DMSO)、油醇、油酸油酯、油酸、4-戊酮酸、其他脂肪酸及脂肪酸酯、丙二醇、二丙二醇、乙醇及表面活性劑譬如吐溫80。於一些具體例中，該經皮裝置包括選自於下列的一或多種化合物：DMSO、N-甲基-2-吡咯啉酮、氮酮、肉豆蔻酸、倍半萜油、4-癸基嘮啶-2-酮、尿素等等。於一些具體例中，該皮膚滲透增強劑係選自於下列：肉豆蔻酸異丙酯、油酸油酯、油酸、甘油單油酸酯、具有C12至C18之碳鏈長度的其他脂肪酸及脂肪酸酯，及其等之組合。於一些特定具體例中，該皮膚滲透增強劑為肉豆蔻酸異丙酯。

【0058】典型包括黏著層的大約1重量%至大約25重量%的量之皮膚滲透增強劑，舉例來說，大約2重量%、大約5重量%、大約10重量%、大約15重量%、大約20重量%、大約25重量%或在指定值之間的任何範圍，之皮膚滲透增強劑。於一些具體例中，該經皮裝置實質上可以沒有經皮增強劑。於一些具體例中，該經皮裝置實質上沒有經皮增強劑，設若任何可能的此等增強劑的量為大約20重量%或

少於已被證明可以增強大約50重量%或更大的經皮通量之最少量。

【0059】於一些具體例中，選擇該皮膚滲透增強劑及其量以提供某些改善的通量特徵。舉例而言，於一些具體例中，本揭示內容提供一種經皮輸送裝置，其包含含有分散於黏著劑內之右旋美索芬的一黏著層，其中該黏著層包含皮膚滲透增強劑，該皮膚滲透增強劑呈一量以當使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供高於無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置至少大約25%(譬如，大約25%、大約50%、大約100%、大約150%、大約200%或在所述值之間的任何範圍)的在施用後24小時滲透之累積右旋美索芬平均數。術語“沒有該皮膚滲透增強劑、在其他方面等效的經皮輸送裝置”應理解為一種對照經皮輸送裝置，其中黏著層內皮膚滲透增強劑的含量係以黏著劑取代，且所有其他方面都是相同的。舉例而言，一種經皮輸送裝置包括一黏著層，其包含10重量%的皮膚滲透增強劑及分散於80重量%的丙烯酸酯黏著劑內之10重量%的右旋美索芬，在其他方面等效的裝置會包括一種各別的黏著層其包含分散於90重量%之相同的丙烯酸酯黏著劑內之10重量%的右旋美索芬，且該二裝置所有其他方面都是相同的。

【0060】亦可調整該皮膚滲透增強劑及其量以於施用後不同時間點達成通量提升。舉例而言，於一些具體例中，該皮膚滲透增強劑係呈一量以當使用人類屍體皮膚進

行活體外測試時提供下列一或多者：1)高於無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置至少大約25%(譬如，大約25%、大約50%、大約100%、大約150%、大約200%或在所述值之間的任何範圍)的從施用後8小時至24小時之右旋美索芬平均通量平均數；2)為無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置之至少大約2倍(譬如，大約3倍、大約4倍、大約5倍、大約8倍、大約10倍或在所述值之間的任何範圍)的從施用後4小時至8小時之右旋美索芬平均通量平均數；以及3)為無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置之至少大約5倍(譬如，大約5倍、大約8倍、大約10倍、大約20倍或在所述值之間的任何範圍)的從施用後0小時至4小時之右旋美索芬平均通量平均數。如實施例中詳述，在一實施例中，當滲透增強劑，肉豆蔻酸異丙酯的量增加至大約10重量%時，觀察到顯著的通量提升，即便在施用後4小時或更早。

【0061】 本文之經皮輸送裝置任一者可以包括/使用具有皮膚滲透增強劑之黏著層。舉例而言，於一些具體例中，本文所述包含貯藏層之經皮輸送裝置可具有一黏著層且該黏著層含皮膚滲透增強劑。可以選擇性含括於黏著層內的其他成分及合適的量包括本文所述之該等。

【0062】 於一些特定具體例中，該經皮輸送裝置可以包括黏著層及貯藏層，其中該黏著層及貯藏層可以，舉例來說，具有下表中所示的成分及量。

黏著層成分			
	實例	典型量	較佳量
黏著劑	Duro-Tak 287-2287	大約 65% 至大約 85%	大約 75% 至大約 77.5%
藥物	右旋美索芬鹼	大約 2% 至大約 12%	大約 10%
滲透增強劑	肉豆蔻酸異丙酯	大約 6% 至大約 12%	大約 10%
其他	科利當，例如，科利當 VA64	大約 1% 至大約 20%	大約 2.5% 至大約 5%
貯藏層成分			
黏著劑	Duro-Tak 287-2287	大約 20% 至大約 70%	大約 20% 至大約 57.5%
藥物	右旋美索芬鹼	大約 20% 至大約 60%	大約 30% 至大約 50%
滲透增強劑	肉豆蔻酸異丙酯	大約 6% 至大約 12%	大約 10%
其他	科利當，例如，科利當 VA64	大約 1% 至大約 20%	大約 2.5% 至大約 20%

表中所有的量係指各別層的重量百分比(基於最終調配物)且各層的總量為100%。於一些具體例中，該經皮輸送裝置具有大約60 cm²或更大的活性表面積，例如，大約70 cm²。於一些具體例中，該經皮輸送裝置係構形成提供大約15 mg/天至大約40 mg/天的右旋美索芬給使用者，舉例來說，大約15 mg/天、大約20 mg/天、大約25 mg/天、大約30 mg/天、大約35 mg/天、大約40 mg/天或在所述值之間的任何範圍。於一些具體例中，該經皮輸送裝置包含大約50 mg至大約700 mg(譬如，大約50 mg、大約100 mg、大約150 mg、大約200 mg、大約300 mg、大約400 mg、大約500 mg、大約600 mg、大約700 mg或在所述值之間的任何範圍)的右旋美索芬。於一些具體例中，該貯藏

層可被夾在二個黏著層中間，該等黏著層可以是相同或不同的。典型地，此等經皮輸送裝置亦可包括一背襯層及一釋放襯墊在使用前保護黏著劑表面。典型地，可以比一天一次更少的給藥頻率使用此等貼片，舉例來說，一天一次，或二天或更多天一次，譬如，一週一次，或一週2、3、4、5或6次，例如一週2次。

【0063】於一些特定具體例中，該經皮輸送裝置可以包括黏著層，其可以，舉例來說，具有下表中所示的成分及量。

黏著層成分			
	實例	典型量	較佳量
黏著劑	Duro-Tak 287-2287	大約 65% 至 大約 85%	大約 80%，或大約 75% 至大約 77.5%
藥物	右旋美索芬鹼	大約 2% 至 大約 12%	大約 10%
滲透增強劑	肉豆蔻酸異丙酯	大約 6% 至 大約 12%	大約 10%
其他	科利當，例如，科利當 VA64	0% 至大約 20%	0%，或大約 2.5% 至大約 5%

表中所有的量係指最終黏著層的重量百分比且總量為100%。於一些具體例中，該經皮輸送裝置可具有大約10 cm²或更大的活性表面積，例如，大約30 cm²、大約45 cm²、大約60 cm²、大約75 cm²、大約90 cm²。於一些具體例中，該經皮輸送裝置係構形成提供大約15 mg/天至大約40 mg/天的右旋美索芬給使用者，舉例來說，大約15 mg/天、大約20 mg/天、大約25 mg/天、大約30 mg/天、大約35 mg/天、大約40 mg/天或在所述值之間的任何範

圍。於一些具體例中，該經皮輸送裝置包含大約5 mg至大約100 mg(譬如，大約15 mg、大約30 mg、大約45 mg、大約60 mg、大約90 mg或在所述值之間的任何範圍)的右旋美索芬。典型地，此等經皮輸送裝置亦可包括一背襯層及一釋放襯墊在使用前保護黏著劑表面。典型地，此等貼片可以不低於一天一次的給藥頻率來使用，舉例來說，每天一次，或12小時一次等等。

活體外通量特徵

【0064】於一些具體例中，本文之經皮輸送裝置係構形成提供某些活體外右旋美索芬通量曲線，例如，於使用人類屍體皮膚測試時。舉例來說，於一些具體例中，本文之任一經皮輸送裝置可以構形成於使用人類屍體皮膚進行活體外測試時要提供1)於施用後24小時為至少大約200 ug/cm^2 (ug 係指微克)(譬如，大約200 ug/cm^2 至大約2000 ug/cm^2)滲透的累積右旋美索芬平均數；及/或2)從施用後8小時至24小時為至少大約5 $\text{ug}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ (譬如，大約5 $\text{ug}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ 至大約20 $\text{ug}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ 、大約10 $\text{ug}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ 至大約18 $\text{ug}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)之右旋美索芬平均通量平均數。

【0065】於一些具體例中，該經皮輸送裝置可經皮輸送每天至少大約200 ug/cm^2 (譬如，大約200 ug/cm^2 至大約2000 ug/cm^2)至需要其之個體。於一些具體例中，該經皮輸送裝置係構形成具有一通量特徵以使得施用該經皮輸送裝置至需要其之個體會經皮輸送大約2 mg/天至大約50 mg/天的右旋美索芬至該個體。於一些具體例中，該經皮

輸送裝置可經皮輸送至該個體大約5 mg/天至大約50 mg/天(譬如，大約5 mg/天、大約10 mg/天、大約20 mg/天、大約30 mg/天、大約40 mg/天、大約50 mg/天或在所述值之間的任何範圍)至該個體歷時1天或更多天(譬如，1.5天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或在所述值之間的任何範圍)。該經皮輸送裝置的大小典型為大約5 cm²至大約200 cm²，舉例來說，大約10 cm²至大約100 cm²。

【0066】熟悉此藝者由於本揭示內容可以製備出具有以上通量特徵的經皮輸送裝置。一些經皮輸送裝置之製備也於實施例節中舉例說明。可以，舉例來說，藉由改變黏著層的組成(譬如，藥物濃度、滲透增強劑、藥物裝載、黏著劑種類等等)來調整滲透的累積藥物(右旋美索芬、氬化右旋美索芬或其等之組合)。

【0067】應當指出的是用於調配本文所述的黏著層及/或貯藏層的藥學組成物亦為本揭示內容新穎的態樣。

【0068】本文之經皮輸送裝置亦可特徵在於某種活體內釋放曲線，例如，以提供所欲的藥物動力學(PK)曲線，例如，本文所述之該等的任一者。於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以構形成於需要其之個體內提供一PK曲線，例如，本文所述的任一PK曲線。於一些具體例中，該經皮輸送裝置構形成於該個體內提供有效用於治療一疾病或障礙(譬如，本文所述，例如PBA)的一PK曲線。

有二個不同區的TDD

【0069】於一些具體例中，該經皮輸送裝置可以包括

有不同釋放率的二個不同區。

【0070】圖7中圖解一種基質經皮裝置100的視圖。中央基質20可以舉例而言構形(所選的藥量及黏著劑混合物)以提供更快速的開始。於例示的實例中，中央基質20內添加的藥物活性的量會減少黏附力。儘管如此，來自周圍基質30之黏附力使裝置固定到位。周圍基質30可以舉例而言構形成提供更長期的藥物活性輸送。

【0071】於有二個不同區的具體例中，該裝置的快速釋放的部分，按面積舉例而言可以為大約5 cm²至大約150 cm²，例如，大約5 cm²至大約100 cm²，或大約5 cm²至大約40 cm²等等。緩慢釋放的部分按面積舉例而言可以為大約5 cm²至大約150 cm²，例如，大約5 cm²至大約100 cm²，或大約7.5 cm²至大約55 cm²。

投予右旋美索芬的方法及PK曲線

【0072】於各種具體例中，本發明提供一種使用本文所述的經皮輸送裝置或藥學組成物，舉例而言，供投予右旋美索芬至一有需要之個體的方法，例如罹患本文所述的任一疾病或障礙之該等。

【0073】一些具體例係針對一種投予右旋美索芬至一有需要之個體(如人類個體)的方法。於一些具體例中，該個體對奎寧定敏感不然就是不耐受奎寧定，例如，QTc延長者。於一些具體例中，該方法包含施用任一經皮輸送裝置或藥學組成物至該個體，舉例而言，至該個體的皮膚。於一些具體例中，該個體沒有通過另一個來源投予，舉例

來說通過口服投予，右旋美索芬。然而，於一些具體例中，該個體亦可以補充另一個來源的右旋美索芬，舉例來說，藉由共同投予右旋美索芬的口服調配物至該個體。於一些具體例中，該使用者係特徵在於迅速代謝者。於一些具體例中，該使用者係特徵在於慢速代謝者。於一些具體例中，該使用者沒有共同投予CYP2D6抑制劑。於一些具體例中，該使用者沒有共同投予奎寧定。於一些具體例中，該使用者係共同投予CYP2D6抑制劑例如奎寧定、安非他酮等等。

【0074】各種給藥方案適合本文的方法。舉例而言，於一些具體例中，該方法包含投予一經皮輸送裝置(譬如，本文所述的)至該個體每天一次歷時所欲的時間期間。於一些具體例中，該經皮輸送裝置包含大約5 mg至大約100 mg的右旋美索芬。於一些具體例中，該方法亦包含投予一經皮輸送裝置(譬如，本文所述的)至該個體二天或更多天一次(譬如，二天一次、三天一次、四天一次、五天一次、六天一次、一週一次等等)歷時所欲的時間期間。於一些具體例中，該方法亦包含投予一經皮輸送裝置(譬如，本文所述的)至該個體至少一天一次，舉例而言，二天或更多天一次(譬如，一週一次)，或一週1、2、3、4、5或6次歷時所欲的時間期間。於一些具體例中，該方法亦可包含投予一經皮輸送裝置(譬如，本文所述的)至該個體一週一次。於一些具體例中，該經皮輸送裝置包含大約50 mg至大約700 mg的右旋美索芬。雖然本文之方法典型以一天一次或多於

1天一次的頻率施用該經皮輸送裝置至該個體，但是於一些具體例中，該方法亦可以低於1天一次的頻率施用該經皮輸送裝置至該個體，例如一天二次或一天三次。

【0075】本文之投予右旋美索芬的方法典型提供某種藥物動力學曲線給一有需要之個體(如人類個體)，其係合適(譬如，有效的)，舉例來說，用於治療一疾病或障礙(譬如，本文所述該等的任一者例如PBA)。

【0076】於一些具體例中，該方法包含投予本文所述之經皮輸送裝置至該個體以達成右旋美索芬之平均血液C_{最大}為大約6 ng/mL至大約21 ng/mL(譬如，大約8 ng/mL至大約17 ng/mL或大約10 ng/mL至大約15 ng/mL)且歷時12小時或更多小時的期間，右旋美索芬大約12小時(正規化成測量的期間)數值之A.U.C.是相當於大約52 ng*h/mL至大約144 ng*h/mL(譬如，大約65 ng*h/mL至大約125 ng*h/mL或大約75 ng*h/mL至大約110 ng*h/mL)。

【0077】如實施例節中詳述，施用大小為45 cm²、含有大約35 mg的右旋美索芬例示性貼片至健康人類，該貼片經設計成每天經皮輸送15 mg且，於黏著層(含藥黏著層)含有大約80重量%的黏著劑(Duro-Tak 87-2287)、大約10重量%的右旋美索芬鹼及大約10重量%的滲透增強劑肉豆蔻酸異丙酯，歷時大約24小時，達成了，尤其是，大約6 ng/mL之C_{最大}平均數及大約92 h·ng/mL之AUC_{0-24h}平均數，其接近口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定

之組合一天二次至該人類個體所觀察到的該等。此首次證明，於沒有使用奎寧定的情況下，右旋美索芬的經皮輸送能於人類提供顯著的右旋美索芬血液位準。再者，人類PK資料能讓熟悉此藝者調整貼片設計以達成所欲的PK曲線。

【0078】舉例來說，於一些具體例中，該方法包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：施用包含右旋美索芬之(例如本文所述的)經皮輸送裝置至該個體(如人類個體)的皮膚每天一次(譬如，歷時高達7天或更多天或歷時至少7天或任何所欲的時間期間)，其中該施用於該個體內導致下列一或多個(1、2、3、4、5、6、7、8或全體)藥物動力學曲線之任何組合：1)於施用後第1天為至少大約3 ng/ml(譬如，大約3 ng/ml至大約12 ng/ml)之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數；2)於施用後第1天為至少大約40 ng*h/ml(譬如，大約40 ng*h/ml至大約150 ng*h/ml)右旋美索芬之 AUC_{0-24} 平均數；3)於施用後第1天為不多於大約1.5(譬如，大約1至大約1.5)之右旋美索芬 C_{24h}/C_{12h} 比例平均數；4)於施用後第1天為至少大約1.2(譬如，大約1.5至大約2.5)之右旋美索芬 C_{24h}/C_{6h} 比例平均數；5)於施用後第1天為大約0.85至大約1.3之右旋美索芬 C_{24h}/C_{18h} 比例平均數；6)於施用後第1天為不多於2 ng/ml(譬如，不多於2 ng/ml、不多於1 ng/ml或不多於0.5 ng/ml)之右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 平均數；7)於施用後第1天為不多於10 ng*h/ml(譬如，不多於10 ng*h/ml或不多於5 ng*h/ml)右啡烷之 AUC_{0-24} 平均數；8)於施用後第1天為至少大約5(譬如，至少大約10、

至少大約15、至少大約20)之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 比右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 比例平均數；以及9)於施用後第1天為至少大約5(譬如，至少大約10、至少大約15、至少大約20或至少大約25)之右旋美索芬 AUC_{0-24} 比右啡烷 AUC_{0-24} 比例平均數。

【0079】於一些具體例中，該方法可包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：施用包含右旋美索芬之(例如本文所述的)經皮輸送裝置至該個體(如人類個體)的皮膚至少一天一次(譬如，二天或更多天一次(譬如，二天一次、三天一次、四天一次、五天一次、六天一次、一週一次等等)(譬如，歷時高達7天或更多天或歷時至少7天或任何所欲的時間期間)，其中該施用於該個體導致下列一或多個(1、2、3、4、5、6、7、8或全體)藥物動力學曲線之任何組合：1)於施用後第1天為至少大約3 ng/ml(譬如，大約3 ng/ml至大約12 ng/ml)之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數；2)於施用後第1天為至少大約40 ng*h/ml(譬如，大約40 ng*h/ml至大約150 ng*h/ml)右旋美索芬之 AUC_{0-24} 平均數；3)於施用後第1天為不多於大約1.5(譬如，大約1至大約1.5)之右旋美索芬 C_{24h}/C_{12h} 比例平均數；4)於施用後第1天為至少大約1.2(譬如，大約1.5至大約2.5)之右旋美索芬 C_{24h}/C_{6h} 比例平均數；5)於施用後第1天為大約0.85至大約1.3之右旋美索芬 C_{24h}/C_{18h} 比例平均數；6)於施用後第1天為不多於2 ng/ml(譬如，不多於2 ng/ml、不多於1 ng/ml或不多於0.5 ng/ml)之右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 平均數；7)於施用後第1天為不多於10 ng*h/ml(譬如，不多於10 ng*h/ml或不多

於 $5 \text{ ng} \cdot \text{h}/\text{ml}$) 右啡烷之 AUC_{0-24} 平均數；8) 於施用後第1天為至少大約5(譬如，至少大約10、至少大約15、至少大約20) 之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 比右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 比例平均數；以及9) 於施用後第1天為至少大約5(譬如，至少大約10、至少大約15、至少大約20或至少大約25) 之右旋美索芬 AUC_{0-24} 比右啡烷 AUC_{0-24} 比例平均數。於一些具體例中，至少1天施用一次的方法於施用後第1天導致與本文所述每天一次的方法觀察到的PK曲線為實質相同的PK曲線。

【0080】 來自本文之經皮輸送裝置的血漿濃度可維持實質不變且峰谷比典型低於口服投予 Neudexta 一天二次所觀察到的該等。舉例來說，於一些具體例中，該方法包含施用該經皮輸送裝置至該個體(如人類個體)的皮膚一週一次，其中該施用導致：i) 於施用後第7天為不多於2(譬如，大約0.85至大約1.3) 之右旋美索芬 $C_{24\text{h}}/C_{12\text{h}}$ 比例平均數；ii) 於施用後第7天為不多於2(譬如，大約0.85至大約1.3) 之右旋美索芬 $C_{24\text{h}}/C_{6\text{h}}$ 比例平均數；及/或iii) 於施用後第7天為不多於2(譬如，大約0.85至大約1.3) 之右旋美索芬 $C_{24\text{h}}/C_{18\text{h}}$ 比例平均數。於一些具體例中，該施用導致i)-iii) 之至少二者。於一些具體例中，該施用導致i)-iii) 之全體。本文所述每天一次的方法亦可以導致相對低的峰谷比，其舉例來說，當於達到穩態後測量一段時間期間時，典型低於口服投予 Neudexta 一天二次所觀察到對應的比例。

【0081】 於一些具體例中，可調整本文的方法以根據不同的需要來達成右旋美索芬之 $C_{\text{最大}}$ 及/或AUC，舉例來

說，比得上(或接近)口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定之組合一天二次所觀察到的該等。

【0082】舉例來說，於一些具體例中，該方法包含施用本文之經皮輸送裝置至該個體(如人類個體)每天一次或一週一次，歷時高達7天或更多天或歷時至少7天或任何所欲的時間期間，其中該施用導致：i)於施用後第7天為至少大約8 ng/ml(譬如，大約8 ng/ml至大約20 ng/ml)之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數；及/或ii)於施用後第7天為不多於2 ng/ml(譬如，如，不多於2 ng/ml、不多於1 ng/ml或不多於0.5 ng/ml)之右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 平均數。於一些具體例中，當於施用後第7天測量時，該施用導致下列一或多個PK曲線：a)由口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定之組合一天二次至該個體(如人類個體)歷時7天所觀察到的右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數之至少大約30%(譬如，大約30%至大約80%)之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數；b)由口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定之組合一天二次至該個體(如人類個體)歷時7天所觀察到的右旋美索芬 AUC_{0-24} 平均數之至少大約30%(譬如，大約30%至大約80%)之右旋美索芬 AUC_{0-24} 平均數；c)由口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定之組合一天二次至該個體(如人類個體)歷時7天所觀察到的右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 平均數之不多於大約50%(譬如，大約10%至大約30%)之右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 平均數；以及d)由口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定之組合一天二次至該個體(如人類個體)歷時7天所觀察到的右啡烷 AUC_{0-24}

平均數之不多於大約50%(譬如，大約10%至大約30%)之右啡烷AUC₀₋₂₄平均數。

【0083】本文之方法不限於特定個體或特定類別的個體。於一些具體例中，該個體係特徵在於迅速代謝者。於一些具體例中，該個體係特徵在於慢速代謝者。於一些具體例中，該個體沒有共同投予CYP2D6抑制劑。於一些具體例中，該個體沒有共同投予奎寧定。於一些具體例中，該個體沒有共同投予奎寧定、安非他酮等等。然而，於本文所述任一具體例中，該個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。

【0084】於一些具體例中，該個體(如人類個體)係特徵在於有一神經疾病或神經障礙。於一些具體例中，該個體(如人類個體)係特徵在於有選自於下列的一或多種疾病或障礙：情感障礙、精神障礙、大腦功能障礙、運動障礙、失智症、運動神經元疾病、神經退化性疾病、癲癇發作障礙及頭痛。於一些具體例中，該個體罹患選自於下列的一或多種疾病或障礙：抑鬱症、重度抑鬱症、難治型抑鬱症、難治型雙極性抑鬱症、包括循環性精神病的雙極性障礙、季節性情感障礙、情緒障礙、慢性抑鬱症(輕鬱症)、精神抑鬱症、產後抑鬱症、經前情緒障礙(PMDD)、反應性抑鬱症、非典型抑鬱症、躁狂症、焦慮症、注意力不足障礙(ADD)、注意力不足障礙伴隨過動(ADHD)、注意力不足/過動障礙(AD/HD)、雙極性與躁狂病況、強迫症、貪食症、肥胖或體重增加、嗜睡症、慢性疲勞症候群、經前症候群、

物質成癮或濫用、尼古丁成癮、精神性-性功能異常、假性延髓效應和情緒不穩。於一些具體例中，該個體罹患選自於下列的一或多種疾病或障礙：阿茲海默症、朊病毒相關疾病、小腦型共濟失調、脊髓小腦型共濟失調(SCA)、脊髓性肌萎縮(SMA)、延髓性肌萎縮、費氏共濟失調(Friedrich's ataxia)、亨丁頓氏症、路易氏體症、帕金森氏症、肌萎縮性側索硬化(ALS或盧伽雷氏症(Lou Gehrig's disease))、多發性硬化(MS)、多重系統萎縮、夏-崔症候群(Shy-Drager syndrome)、皮質基底核退化、進行性核上性麻痺、威爾遜氏症(Wilson's disease)、門克斯症(Menkes disease)、腎上腺白質退化症、體顯性腦動脈血管病變合併皮質下腦梗塞及腦白質病變(CADASIL)、肌肉營養不良症、恰克-馬利-杜斯氏症(Charcot-Marie-Tooth disease) (CMT)、家族性痙攣性截癱、神經纖維瘤、橄欖體腦橋小腦萎縮或退化、紋狀體退化、吉蘭巴雷症候群(Guillain-Barré syndrome)、和痙攣性截癱(spastic paraplesia)。於本文任一具體例中，該個體可能罹患假性延髓效應、抑鬱症、中風、創傷性腦損傷、癲癇發作、疼痛(如手術後疼痛、神經性疼痛)、氨甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其組合。於本文任一具體例中，該個體可能罹患假性延髓效應。

治療方法

【0085】已知右旋美索芬可用於治療各種疾病或障礙。參見譬如，Nguyen, L.等人，*Pharmacology &*

Therapeutics 159:1022 (2016)。因而，於一些具體例中，本揭示內容亦針對一種在需要其之個體內治療一疾病或障礙的方法。於一些具體例中，該方法包含經皮投予治療有效量的右旋美索芬至該個體。於一些具體例中，該投予包含施用該經皮輸送裝置至該個體的皮膚。於一些具體例中，該投予導致本文所述的一PK曲線。於一些具體例中，該個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。於一些具體例中，該個體為右旋美索芬之迅速代謝者。於一些具體例中，該個體為右旋美索芬之慢速代謝者。於一些具體例中，該個體對奎寧定敏感不然就是不耐受奎寧定，例如，QTc延長者。

【0086】本文之方法適合治療各種疾病及障礙。於一些具體例中，該疾病或障礙為一神經障礙。非限制性例示神經疾病或神經障礙包括情感障礙、精神障礙、大腦功能障礙、運動障礙、失智症、運動神經元疾病、神經退化性疾病、癲癇發作障礙及頭痛。

【0087】本文之方法能治療的情感障礙包括，但不限於，抑鬱症、重度抑鬱症、難治型抑鬱症及難治型雙極性抑鬱症、包括循環性精神病的雙極性障礙、季節性情感障礙、情緒障礙、慢性抑鬱症(輕鬱症)、精神抑鬱症、產後抑鬱症、經前情緒障礙(PMDD)、反應性抑鬱症、非典型抑鬱症、躁狂症、焦慮症、注意力不足障礙(ADD)、注意力不足障礙伴隨過動(ADHD)、及注意力不足/過動障礙(AD/HD)、雙極性與躁狂病況、強迫症、貪食症、肥胖或

體重增加、嗜睡症、慢性疲勞症候群、經前症候群、物質成癮或濫用、尼古丁成癮、精神性-性功能異常、假性延髓效應和情緒不穩。

【0088】 可以用本文之方法治療的精神障礙包括，但不限於，焦慮症，包括但不限於，恐懼症、廣泛性焦慮症、社交焦慮症、恐慌症、廣場恐懼症、強迫症、與創傷後壓力障礙(PTSD)；躁狂症、躁狂抑鬱症、輕度躁狂症、單極抑鬱症、抑鬱症、壓力症、身心症、人格障礙、精神病、精神分裂症、妄想症、分裂情感性障礙、類精神分裂病質、侵略性、阿茲海默症的侵略性、激動與阿茲海默症的激動。

【0089】 可以用本文之方法治療的物質成癮濫用包括，但不限於，藥物依賴、對古柯鹼(cocaine)、精神興奮劑(譬如，快克(crack)、古柯鹼、安非他命(speed)、甲安(meth))、尼古丁、酒精、類鴉片、抗焦慮藥和安眠藥、大麻屬(大麻)、安非他命、迷幻藥、苯環利定、揮發性溶劑、和揮發性亞硝酸鹽成癮。尼古丁成癮包括所有已知形式的尼古丁成癮，例如吸煙、雪茄及/或煙斗，及咀嚼煙草成癮。

【0090】 可以用本文之方法治療的大腦功能障礙包括，但不限於，涉及智力缺陷的障礙例如老年失智症、阿茲海默型失智症、記憶喪失、健忘症/遺忘症候群、癲癇、意識紊亂、昏迷、注意力降低、言語障礙、聲音痙攣、帕金森氏症、內諾-格斯妥氏症候群(Lennox-Gastaut syndrome)、自閉症、多動症候群和精神分裂症。大腦功能障礙亦包括腦血管疾病導致的障礙，包括但不限於，中

風、大腦梗塞、大腦出血、大腦動脈硬化、大腦靜脈血栓形成、頭部損傷等等，當中的症狀包括意識障礙、老年失智症、失智症、昏迷、注意力降低和言語障礙。

【0091】可以用本文之方法治療的運動障礙包括，但不限於，靜坐不能、運動不能、關聯性運動、指痙症、共濟失調、顫搖、偏側顫搖、運動遲緩、腦性麻痺、舞蹈病、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、風濕性舞蹈病、薛登漢氏舞蹈病(Sydenham's chorea)、運動困難、遲發性運動困難、肌肉緊張不足、臉痙攣、痙攣性斜頸、多巴胺反應型肌肉緊張不足、帕金森氏症、不寧腿症候群(RLS)、震顫、自發性震顫、和妥瑞氏症候群、及威爾遜氏症。

【0092】可以用本文之方法治療的失智症包括，但不限於，阿茲海默症、帕金森氏症、血管性失智症、路易氏體失智症(dementia with Lewy bodies)、混合型失智症、額顳葉失智症、庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、常壓腦積水、亨丁頓氏症、韋尼克-高沙可夫症候群(Wernicke-Korsakoff syndrome)、和匹克症(Pick's disease)。

【0093】可以用本文之方法治療的運動神經元疾病包括，但不限於，肌萎縮性側索硬化(ALS)、進行性延髓麻痺、原發性側索硬化(PLS)、進行性肌肉萎縮、脊髓灰質炎後症候群(PPS)、脊髓性肌萎縮(SMA)、脊髓運動萎縮、泰-歇克斯症(Tay-Sach's disease)、山德霍夫氏病(Sandoff disease)和遺傳性痙攣性截癱。

【0094】 可以用本文之方法治療的神經退化性疾病包括，但不限於阿茲海默症、朊病毒相關疾病、小腦型共濟失調、脊髓小腦型共濟失調(SCA)、脊髓性肌萎縮(SMA)、延髓性肌萎縮、費氏共濟失調、亨丁頓氏症、路易氏體症、帕金森氏症、肌萎縮性側索硬化(ALS或盧伽雷氏症)、多發性硬化(MS)、多重系統萎縮、夏-崔症候群、皮質基底核退化、進行性核上性麻痺、威爾遜氏症、門克斯症、腎上腺白質退化症、體顯性腦動脈血管病變合併皮質下腦梗塞及腦白質病變(CADASIL)、肌肉營養不良症、恰克-馬利-杜斯氏症(CMT)、家族性痙攣性截癱、神經纖維瘤、橄欖體腦橋小腦萎縮或退化、紋狀體退化、吉蘭巴雷症候群、和痙攣性截癱。

【0095】 可以用本文之方法治療的癲癇發作障礙包括，但不限於，癲癇性發作、非癲癇性發作、癲癇、發熱性驚厥；局部癲癇發作包括，但不限於，單純局部癲癇發作、傑克遜癲癇發作(Jacksonian seizures)、複雜局部癲癇發作、和持續性局部癲癇症(epilepsia partialis continua)；廣泛性癲癇發作包括，但不限於，廣泛性強直陣攣性發作、失神發作、非典型癲癇發作、肌抽躍性癲癇發作、青少年肌抽躍性癲癇發作、和嬰兒痙攣症；以及癲癇重積狀態。

【0096】 可以用本文之方法治療的頭痛類型包括，但不限於，偏頭痛、緊張和叢集性頭痛。

【0097】 可以用本文之方法治療的其他神經障礙包

括，但不限於，雷特氏症候群(Rett Syndrome)、自閉症、耳鳴、意識紊亂障礙、性功能異常、頑固性咳嗽、嗜睡症、猝倒症；由於不受控制的喉部肌肉痙攣所致的語音障礙，包括，但不限於，外展痙攣性發音障礙、內收肌痙攣性發音障礙、肌肉緊張性發音障礙、和聲音震顫；糖尿病性神經病變、化療引起的神經毒性例如氨甲喋呤神經毒性；失禁包括，但不限於，壓力性尿失禁、急迫性尿失禁、和大便失禁；以及勃起功能異常。

【0098】於一些具體例中，該疾病或障礙為一疼痛、關節疼痛、與鐮形血球貧血症相關的疼痛、假性延髓效應、抑鬱症(包括難治型抑鬱症)、與記憶及認知相關的障礙、精神分裂症、帕金森氏症、肌萎縮性側索硬化(ALS)、雷特症候群(Rett's Syndrome)、癲癇發作、咳嗽(包括慢性咳嗽)等等。

【0099】本文之方法亦可用來治療任何類型的疼痛，或為任何類型的疼痛提供緩解，包括但不限於，肌肉骨骼疼痛、神經性疼痛、癌症相關疼痛、急性疼痛、傷害感受性疼痛(nociceptive pain)、發炎性疼痛、關節炎疼痛、複雜性局部疼痛症候群等。

【0100】於一些具體例中，該疾病或障礙可以為觸摸痛、治療不反應性痛覺過敏、皮膚炎、疼痛、發炎或發炎性病況如克隆氏症(Crohn's disease)，包括與發炎相關的疼痛、牛皮癬、癌症、病毒感染，或作為多發性骨髓瘤之輔助性治療。

【0101】於本文所述任一具體例中，該方法能用於治療假性延髓效應、抑鬱症、中風、創傷性腦損傷、癲癇發作、疼痛(如手術後疼痛、神經性疼痛)、氨甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之組合。

【0102】合適的給藥方案、給藥量、期間、經皮輸送裝置等等包括本文所述該等任一者之任何組合。於本文所述任一具體例中，該個體為人類個體。

【0103】於一些特定具體例中，本揭示內容提供一種治療假性延髓效應的方法，其包含施用本文之經皮輸送裝置至一有需要之個體。於一些具體例中，該經皮輸送裝置包含大約5 mg至大約100 mg的右旋美索芬。於一些具體例中，該經皮輸送裝置係每天施用一次，例如，歷時高達7天的時間期間，至少7天，1個月，或任何所欲的時間期間。於一些具體例中，該經皮輸送裝置包含大約50 mg至大約700 mg的右旋美索芬。於一些具體例中，該經皮輸送裝置係一週施用一次，例如，歷時1週，1個月，或任何所欲的時間期間。於一些具體例中，該經皮輸送裝置係施用一週1、2、3、4、5或6次，例如，歷時1週，1個月，或任何所欲的時間期間。於一些具體例中，該經皮輸送裝置係施用以達成本文所述的任一藥物動力學曲線。於一些具體例中，該個體沒有投予CYP2D6抑制劑。於一些具體例中，該個體沒有投予奎寧定。於一些具體例中，該個體沒有罹患咳嗽或需要鎮咳作用。於一些具體例中，該個體係特徵在於慢速代謝者。於一些具體例中，該個體係特徵在於迅

速代謝者。

組合療法

【0104】於一些具體例中，本文之方法可進一步包含投予右旋美索芬以外的活性製劑至該個體。舉例而言，於一些具體例中，本文所述的方法進一步包含投予抗抑鬱劑至該個體。於一些具體例中，該抗抑鬱劑係選自於安非他酮、羥基安非他酮(hydroxybupropion)、赤式羥基安非他酮(erythrohydroxybupropion)、蘇式羥基安非他酮(threoxyhydroxybupropion)、此等化合物任一之代謝物或前驅藥，以及其等之組合。舉例而言於U.S. Pat. No. 9,861,595中敘述了其他合適的抗抑鬱劑，其之內容係以其之整體併入以作為參考資料。於一些具體例中，本文所述的方法進一步包含投予奎寧定至該個體。於一些具體例中，本文所述的方法進一步包含投予CYP2D6抑制劑至該個體。於一些具體例中，本文所述之方法進一步包含投予選自於下列的一或多個額外的活性製劑至該個體：氫氯地平、辣椒素類物質(如辣椒素或其酯)、類鴉片促效劑(如 μ -鴉片劑止痛劑(如曲馬多))、腺苷能促效劑、3-(3-二甲基胺基-1-乙基-2-甲基-丙基)-酚、加巴噴丁及其藥學上可接受之鹽。此等額外的製劑可同時或連續地投予。再者，此等額外的製劑可經由相同或不同途徑投予。舉例而言，於一些具體例中，該額外的製劑可經皮或口服投予。然而，於一些具體例中，該額外的製劑亦可以與右旋美索芬於相同的經皮輸送裝置內組合。

【0105】因為本文所述之經皮施用繞過了首渡肝代謝，本文之方法可提供右旋美索芬給在服用可能干擾右旋美索芬之肝代謝藥物的個體。於一些具體例中，該方法包含投予下列至該個體：去甲丙咪嗪(desipramine)、帕羅西汀(paroxetine)、硫利達嗪(thioridazine)、匹莫齊特(pimozide)、長葉毛地黃苷、阿扎那韋(atazanavir)、克拉黴素(clarithromycin)、英地那韋(indinavir)、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)及其之組合。然而，於一些具體例中，該個體沒有投予下列任一者：去甲丙咪嗪、帕羅西汀、硫利達嗪、匹莫齊特、長葉毛地黃苷、阿扎那韋、克拉黴素、英地那韋、伊曲康唑、酮康唑及其之組合。於一些具體例中，該方法不需要判定及/或不管該個體是否為右旋美索芬之迅速代謝者或慢速代謝者。

定義

【0106】當使用於本文中，修飾本發明相關的量之術語“大約”係指數量上的變動，其會發生在舉例來說，由於例行測試及處理；由於此等測試及處理中疏忽的誤差；由於本發明使用的成分/材料於製造、來源或純度上的差異；等等。當使用於本文中，“大約”一特定數值亦包括該特定數值，舉例來說，大約10%包括10%。無論是否由術語“大約”修飾，請求項包括引用數量之均等物。於一具體例中，術語“大約”意指落在所報告的數值之20%以內。

【0107】當使用於本文中，術語“滲透的累積藥物”係指在給定的時間期間內每平方公分滲透的藥物總量。除非

從上下文中顯而易見，否則在給定的時間(譬如，於投予後24小時)內“滲透的累積藥物”係指從時間0(即，投予之時)至給定的時間每平方公分滲透的藥物總量。除非從上下文中顯而易見，否則“滲透的累積藥物”係指依據本文所述的方法測量及/或計算之算術平均值。當使用於本文中，未指定術語“平均值”亦指算術平均值，除非與本領域的普通做法相矛盾。

【0108】當使用於本文中，術語“通量”係指每單位時間每單位面積皮膚滲透的藥物量。除非從上下文中顯而易見，否則“通量”係指依據本文所述的方法測量及/或計算之算術平均值。典型的通量單位為每小時每平方公分毫克。

【0109】本專利申請案中提及的通量率可意指藉由活體內或活體外的方法所測量者。一種測量通量的方法是放置該經皮輸送裝置或調配物於人類志願者已知的皮膚區域上並測量在一定的時間限制內有多少藥物會滲透通過皮膚。熟悉此藝者會明瞭於一些情況中，當使用不同屍體來源測量時活體外通量的絕對值可以是幾倍不同的。當使用於本文中，特別提及為藉由使用人類屍體皮膚之活體外方法來測量時，通量率應理解為依據實施例2中所述的方法所測量者。舉例而言，可以使用實施例2測試的貼片作為參考貼片，參考貼片於依據實施例2的方法測試時，應產出落在於熟悉此藝者普遍可接受的實驗誤差範圍內，如實施例2觀察到的相同的通量。縱然活體外方法使用從屍體得來的人類表皮膜，而不是使用人類志願者來測量通過皮

膚的藥物通量，但熟悉此藝者普遍接受從合理設計及執行的活體外測試結果可以合理的可靠性用來估計或預測活體內測試的結果。

【0110】當使用於本文中，術語"治療(treat)"、"治療(treating)"、"治療(treatment)"等等係指消除、縮減或改善疾病或病況，及/或與之相關的症狀。雖然沒有排除，但是治療疾病或病況不必要完全消除疾病、病況，或與之相關的症狀。

【0111】當使用於本文中，術語“治療有效量”係指足以導致改善疾病或病況(譬如，PBA)之一或多種症狀，或預防疾病或病況出現或推進，或造成疾病或病況消退或治癒之治療劑(譬如，右旋美索芬)的量。

【0112】當使用於本文中，術語“個體”(或者於本文中稱為“病患”)係指動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類，其已經是治療、觀察或實驗的對象。

【0113】當使用於本文中，施用或投予本文之經皮輸送裝置應理解為按照此經皮輸送裝置正常怎麼樣施用或投予，例如，至人類個體的皮膚。

例示性具體例

【0114】例示性具體例A1-55

1. 一種經皮輸送裝置，其包含

a. 含有黏著劑的一黏著層，其選擇性地包含該黏著層之大約2重量%至大約12重量%的量、分散於該黏著劑內之右旋美索芬；以及

b. 一貯藏層，其包含該貯藏層之至少10重量%(譬如，大約20重量%至大約60重量%)的量之右旋美索芬。

2. 具體例A1之經皮輸送裝置，其中該經皮輸送裝置係構形成經皮輸送大約2 mg/天至大約50 mg/天的右旋美索芬給使用者。

3. 具體例A1或2之經皮輸送裝置，其中該經皮輸送裝置係構形成經皮輸送大約5 mg/天至大約50 mg/天(譬如，大約5 mg/天、大約10 mg/天、大約20 mg/天、大約30 mg/天、大約40 mg/天、大約50 mg/天或在所述值之間的任何範圍)的右旋美索芬歷時1天或更多天(譬如，1.5天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或在所述值之間的任何範圍)給使用者。

4. 具體例A1-3中任一者之經皮輸送裝置，其具有大約0.5 mg/cm²至大約8 mg/cm²之總右旋美索芬裝載。

5. 具體例A1-4中任一者之經皮輸送裝置，其具有大約2 mg/cm²至大約6 mg/cm²(譬如，大約2 mg/cm²、大約3 mg/cm²、大約4 mg/cm²、大約5 mg/cm²、大約6 mg/cm²或在所述值之間的任何範圍)之總右旋美索芬裝載。

6. 具體例A1-5中任一者之經皮輸送裝置，其具有大約5 cm²至大約200 cm²的活性表面積。

7. 具體例A1-6中任一者之經皮輸送裝置，其具有大約10 cm²至大約150 cm²的活性表面積。

8. 具體例A1-7中任一者之經皮輸送裝置，其具有大約30 cm²至大約100 cm²(譬如，大約30 cm²、大約40 cm²、

大約50 cm²、大約60 cm²、大約70 cm²、大約80 cm²、大約90 cm²、大約100 cm²或在所述值之間的任何範圍)的活性表面積。

9. 具體例A1-8中任一者之經皮輸送裝置，其中該黏著層包含該黏著層之大約6重量%至大約12重量%(譬如，大約6重量%、大約7重量%、大約8重量%、大約9重量%、大約10重量%、大約11重量%、大約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的量之右旋美索芬。

10. 具體例A1-9中任一者之經皮輸送裝置，其中該黏著層進一步包含一皮膚滲透增強劑。

11. 具體例A10之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係選自於下列：肉豆蔻酸異丙酯、油酸油酯、油酸、甘油單油酸酯、具有C12至C18之碳鏈長度的其他脂肪酸及脂肪酸酯，及其等之組合。

12. 具體例A10或11之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係以該黏著層的大約2重量%至大約15重量%的量存在。

13. 具體例A11-12中任一者之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係以該黏著層之大約6重量%至大約12重量%(譬如，大約6重量%、大約7重量%、大約8重量%、大約9重量%、大約10重量%、大約11重量%、大約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

14. 具體例A1-13中任一者之經皮輸送裝置，其中該黏著層進一步包含一製劑以改善該黏著層的內聚強度。

15. 具體例A1-13中任一者之經皮輸送裝置，其中該黏著層進一步包含選自於下列的一製劑：乙烯吡咯啉酮聚合物(譬如，乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物)，或商品名科利當(Kollidon) (譬如，科利當30 LP、科利當90或科利當VA64)、二氧化矽、二氧化鈦及其等之組合。

16. 具體例A14或15之經皮輸送裝置，其中該製劑係以該黏著層的大約1重量%至大約20重量%的量存在。

17. 具體例A14-16中任一者之經皮輸送裝置，其中該製劑係以該黏著層的大約2重量%至大約20重量%(譬如，大約2重量%、大約2.5重量%、大約3重量%、大約4重量%、大約5重量%、大約6重量%、大約10重量%、大約15重量%、大約20重量%或在所述值之間的任何範圍)，舉例來說，大約2重量%至大約6重量%(譬如，大約2重量%、大約2.5重量%、大約3重量%、大約4重量%、大約5重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

18. 具體例A1-17中任一者之經皮輸送裝置，其中該黏著層包含壓敏型黏著劑。

19. 具體例A18之經皮輸送裝置，其中該壓敏性黏著劑包含聚異丁烯黏著劑、聚矽氧聚合物黏著劑、丙烯酸酯共聚物黏著劑(譬如，聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物，如Duro-Tak 87-2287)或其等之組合。

20. 具體例A18或19之經皮輸送裝置，其中該壓敏型黏著劑係以該黏著層之大約50重量%至大約90重量%的量存在。

21. 具體例A18-20中任一者之經皮輸送裝置，其中該壓敏型黏著劑係以該黏著層之大約60重量%至大約85重量%(譬如，大約60重量%、大約70重量%、大約75重量%、大約80重量%、大約85重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

22. 具體例A1-21中任一者之經皮輸送裝置，其中該黏著層能附著於使用者的皮膚持續至少1天(譬如，至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天)。

23. 具體例A1-22中任一者之經皮輸送裝置，其中該黏著層為大約0.1 mil至大約10 mils厚(譬如，大約0.5 mil至大約10 mils、大約1 mil至10 mils)。

24. 具體例A1-23中任一者之經皮輸送裝置，其中該貯藏層包含該貯藏層之大約30重量%至大約50重量%(譬如，大約30重量%、大約35重量%、大約40重量%、大約45重量%、大約50重量%或在所述值之間的任何範圍)的量之右旋美索芬。

25. 具體例A1-24中任一者之經皮輸送裝置，其中該貯藏層進一步包含一皮膚滲透增強劑。

26. 具體例A25之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係選自於下列：肉豆蔻酸異丙酯、油酸油酯、油酸、甘油單油酸酯、具有C12至C18之碳鏈長度的其他脂肪酸及脂肪酸酯，及其等之組合。

27. 具體例A25或26之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係以該貯藏層的大約2重量%至大約15重量%的量

存在。

28.具體例A25-27中任一者之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係以該貯藏層之大約6重量%至大約12重量%(譬如，大約6重量%、大約7重量%、大約8重量%、大約9重量%、大約10重量%、大約11重量%、大約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

29.具體例A1-28中任一者之經皮輸送裝置，其中該貯藏層進一步包含一製劑以改善該貯藏層的內聚強度。

30.具體例A1-28中任一者之經皮輸送裝置，其中該貯藏層進一步包含選自於下列的一製劑：乙烯吡咯啉酮聚合物(譬如，乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物)，或商品名科利當(譬如，科利當30 LP、科利當90或科利當VA64)、二氧化矽、二氧化鈦及其等之組合。

31.具體例A29或30之經皮輸送裝置，其中該製劑係以該貯藏層的大約1重量%至大約20重量%的量存在。

32.具體例A29-31中任一者之經皮輸送裝置，其中該製劑係以該貯藏層的大約2重量%至大約20重量%(譬如，大約2重量%、大約2.5重量%、大約3重量%、大約4重量%、大約5重量%、大約6重量%、大約10重量%、大約15重量%、大約20重量%或在所述值之間的任何範圍)，舉例來說，大約2重量%至大約6重量%(譬如，大約2重量%、大約2.5重量%、大約3重量%、大約4重量%、大約5重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

33.具體例A1-32中任一者之經皮輸送裝置，其中該貯

藏層包含均質分散於壓敏型黏著劑內之右旋美索芬。

34.具體例A33之經皮輸送裝置，其中該壓敏性黏著劑包含聚異丁烯黏著劑、聚矽氧聚合物黏著劑、丙烯酸酯共聚物黏著劑(譬如，聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物，如Duro-Tak 87-2287)或其等之組合。

35.具體例A33或34之經皮輸送裝置，其中該壓敏型黏著劑係以該貯藏層之大約20重量%至大約80重量%的量存在。

36.具體例A33-35中任一者之經皮輸送裝置，其中該壓敏型黏著劑係以該貯藏層之大約20重量%至大約65重量%(譬如，大約20重量%、大約30重量%、大約35重量%、大約40重量%、大約50重量%、大約60重量%、大約65重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

37.具體例A1-36中任一者之經皮輸送裝置，其中該貯藏層為大約0.1 mil至大約10 mils厚(譬如，大約0.5 mil至大約10 mils、大約1 mil至10 mils)。

38.具體例A1-37中任一者之經皮輸送裝置，其中該黏著層與貯藏層係由一速率控制膜隔開。

39.一種投予右旋美索芬至一有需要之個體的方法，該方法包含施用具體例A1-38或C1-21中之任一經皮輸送裝置至該個體，或該方法包含施用一經皮輸送裝置至該個體，該經皮輸送裝置包含具有如實施例內的調配物A、B、C1、C2、C3、D0、D1或D2相同或實質相同的成份之黏著層。

40.具體例A39之方法，其中該個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。

41. 具體例A39或40之方法，其中該個體係特徵在於迅速代謝者。

42.具體例A39-41中任一者之方法，其中該個體罹患一神經疾病或神經障礙。

43.具體例A39-41中任一者之方法，其中該個體罹患選自於下列的一或多種疾病或障礙：情感障礙、精神障礙、大腦功能障礙、運動障礙、失智症、運動神經元疾病、神經退化性疾病、癲癇發作障礙及頭痛。

44.具體例A39-41中任一者之方法，其中該個體罹患選自於下列的一或多種疾病或障礙：抑鬱症、重度抑鬱症、難治型抑鬱症、難治型雙極性抑鬱症、包括循環性精神病的雙極性障礙、季節性情感障礙、情緒障礙、慢性抑鬱症(輕鬱症)、精神抑鬱症、產後抑鬱症、經前情緒障礙(PMDD)、反應性抑鬱症、非典型抑鬱症、躁狂症、焦慮症、注意力不足障礙(ADD)、注意力不足障礙伴隨過動(ADHD)、注意力不足/過動障礙(AD/HD)、雙極性與躁狂病況、強迫症、貪食症、肥胖或體重增加、嗜睡症、慢性疲勞症候群、經前症候群、物質成癮或濫用、尼古丁成癮、精神性-性功能異常、假性延髓效應和情緒不穩。

45.具體例A39-41中任一者之方法，其中該個體罹患選自於下列的一或多種疾病或障礙：阿茲海默症、朊病毒相關疾病、小腦型共濟失調、脊髓小腦型共濟失調(SCA)、

脊髓性肌萎縮(SMA)、延髓性肌萎縮、費氏共濟失調、亨丁頓氏症、路易氏體症、帕金森氏症、肌萎縮性側索硬化(ALS或盧伽雷氏症)、多發性硬化(MS)、多重系統萎縮、夏-崔症候群、皮質基底核退化、進行性核上性麻痺、威爾遜氏症、門克斯症、腎上腺白質退化症、體顯性腦動脈血管病變合併皮質下腦梗塞及腦白質病變(CADASIL)、肌肉營養不良症、恰克-馬利-杜斯氏症(CMT)、家族性痙攣性截癱、神經纖維瘤、橄欖體腦橋小腦萎縮或退化、紋狀體退化、吉蘭巴雷症候群、和痙攣性截癱。

46.具體例A39-41中任一者之方法，其中該個體罹患假性延髓效應、抑鬱症、中風、創傷性腦損傷、癲癇發作、疼痛(如手術後疼痛、神經性疼痛)、氨甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其組合。

47.具體例A39-46中任一者之方法，其進一步包含投予抗抑鬱劑至該個體。

48.具體例A47之方法，其中該抗抑鬱劑係選自於安非他酮、羥基安非他酮、赤式羥基安非他酮、蘇式羥基安非他酮、此等化合物任一之代謝物或前驅藥，及其等之組合。

49.具體例A39-46中任一者之方法，其進一步包含投予奎寧定至該個體。

50.具體例A39-46中任一者之方法，其中該個體沒有投予CYP2D6抑制劑。

51.具體例A39-46中任一者之方法，其中該個體沒有投予奎寧定。

52.具體例A39-46中任一者之方法，其中該個體沒有投予下列任一者：去甲丙咪嗪、帕羅西汀、硫利達嗪、匹莫齊特、長葉毛地黃苷、阿扎那韋、克拉黴素、英地那韋、伊曲康唑、酮康唑及其之組合。

53.具體例A39-46中任一者之方法，其進一步包含投予選自於下列的一或多個額外的活性製劑至該個體：氨氯地平、辣椒素類物質(如辣椒素或其酯)、類鴉片促效劑(如 μ -鴉片劑止痛劑(如曲馬多))、腺苷能促效劑、3-(3-二甲基胺基-1-乙基-2-甲基-丙基)-酚、加巴噴丁及其藥學上可接受之鹽。

54.具體例A39-53中任一者之方法，其中該經皮輸送裝置係每天施用一次，例如，歷時高達7天或更多天的期間，或歷時至少7天或任何所欲的時間期間。

55.具體例A39-53中任一者之方法，其中該經皮輸送裝置係施用一週一次或一週2、3、4、5或6次。

【0115】例示性具體例B1-26

1. 一種投予右旋美索芬至需要其之一人類個體的方法，該方法包含施用一含有右旋美索芬的經皮輸送裝置至該個體的皮膚每天一次，其中該施用導致下列在該人類個體內之藥物動力學曲線的一或多者：

a. 於施用後第1天為至少大約3 ng/ml(譬如，大約3 ng/ml至大約12 ng/ml)之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數；

b. 於施用後第1天為至少大約40 ng*h/ml(譬如，大約40 ng*h/ml至大約150 ng*h/ml)右旋美索芬之 AUC_{0-24} 平

均數；

c. 於施用後第1天為不多於大約1.5(譬如，大約1至大約1.5)之右旋美索芬 C_{24h}/C_{12h} 比例平均數；

d. 於施用後第1天為至少大約1.2(譬如，大約1.5至大約2.5)之右旋美索芬 C_{24h}/C_{6h} 比例平均數；

e. 於施用後第1天為大約0.85至大約1.3之右旋美索芬 C_{24h}/C_{18h} 比例平均數；

f. 於施用後第1天為不多於2 ng/ml(譬如，不多於2 ng/ml、不多於1 ng/ml或不多於0.5 ng/ml)之右啡烷 $C_{最大}$ 平均數；

g. 於施用後第1天為不多於10 ng*h/ml(譬如，不多於10 ng*h/ml或不多於5 ng*h/ml)右啡烷之 AUC_{0-24} 平均數；

h. 於施用後第1天為至少大約5(譬如，至少大約10、至少大約15、至少大約20)之右旋美索芬 $C_{最大}$ 比右啡烷 $C_{最大}$ 比例平均數；以及

i. 於施用後第1天為至少大約5(譬如，至少大約10、至少大約15、至少大約20或至少大約25)之右旋美索芬 AUC_{0-24} 比右啡烷 AUC_{0-24} 比例平均數。

2. 具體例B1之方法，其中該人類個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。

3. 具體例B1或2之方法，其中該人類個體係特徵在於迅速代謝者。

4. 具體例B1-3任一者之方法，其中當於施用後第1天

測量時，該施用導致為由口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定之組合一天二次至該人類個體所觀察到的右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數之至少大約30%(譬如，大約30%至大約80%)之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數。

5. 具體例B1-4中任一者之方法，其中當於施用後第1天測量時，該施用導致為由口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定之組合一天二次至該人類個體所觀察到的右旋美索芬 AUC_{0-24} 平均數之至少大約30%(譬如，大約30%至大約80%)之右旋美索芬 AUC_{0-24} 平均數。

6. 具體例B1-5中任一者之方法，其中當於施用後第1天測量時，該施用導致為由口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定之組合一天二次至該人類個體所觀察到的右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 平均數之不多於大約50%(譬如，大約10%至大約30%)之右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 平均數。

7. 具體例B1-6中任一者之方法，其中當於施用後第1天測量時，該施用導致為由口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定之組合一天二次至該人類個體所觀察到的右啡烷 AUC_{0-24} 平均數之不多於大約50%(譬如，大約10%至大約30%)之右啡烷 AUC_{0-24} 平均數。

8. 具體例B1-7中任一者之方法，其中該人類個體罹患假性延髓效應、抑鬱症、中風、創傷性腦損傷、癲癇發作、疼痛(如手術後疼痛、神經性疼痛)、氮甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之組合。

9. 具體例B1-8中任一者之方法，其包含施用該經皮輸

送裝置每天一次歷時高達7天的時間期間或至少7天或任何所欲的時間期間，其中該施用於該人類個體內導致下列一或二個藥物動力學曲線：

a. 於施用後第7天為至少大約8 ng/ml(譬如，大約8 ng/ml至大約20 ng/ml)之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數；及

b. 於施用後第7天為不多於2 ng/ml(譬如，如，不多於2 ng/ml、不多於1 ng/ml或不多於0.5 ng/ml)之右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 平均數。

10. 具體例B1-9中任一者之方法，其中該經皮輸送裝置包含大約5 mg至大約100 mg的右旋美索芬。

11. 一種投予右旋美索芬至需要其之一人類個體的方法，該方法包含施用一含有右旋美索芬的經皮輸送裝置至該個體的皮膚一週一次或一週2、3、4、5或6次，其中該施用導致下列在該人類個體內之藥物動力學曲線的一或多者：

a. 於施用後第1天為至少大約3 ng/ml(譬如，大約3 ng/ml至大約12 ng/ml)之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數；

b. 於施用後第1天為至少大約40 ng*h/ml(譬如，大約40 ng*h/ml至大約150 ng*h/ml)右旋美索芬之 AUC_{0-24} 平均數；

c. 於施用後第1天為不多於大約1.5(譬如，大約1至大約1.5)之右旋美索芬 C_{24h}/C_{12h} 比例平均數；

d. 於施用後第1天為至少大約1.2(譬如，大約1.5至大約2.5)之右旋美索芬 C_{24h}/C_{6h} 比例平均數；

e. 於施用後第1天為大約0.85至大約1.3之右旋美索芬 C_{24h}/C_{18h} 比例平均數；

f. 於施用後第1天為不多於2 ng/ml(譬如，不多於2 ng/ml、不多於1 ng/ml或不多於0.5 ng/ml)之右啡烷 $C_{最大}$ 平均數；

g. 於施用後第1天為不多於10 ng*h/ml(譬如，不多於10 ng*h/ml或不多於5 ng*h/ml)右啡烷之 AUC_{0-24} 平均數；

h. 於施用後第1天為至少大約5(譬如，至少大約10、至少大約15、至少大約20)之右旋美索芬 $C_{最大}$ 比右啡烷 $C_{最大}$ 比例平均數；以及

i. 於施用後第1天為至少大約5(譬如，至少大約10、至少大約15、至少大約20或至少大約25)之右旋美索芬 AUC_{0-24} 比右啡烷 AUC_{0-24} 比例平均數。

12. 具體例B11之方法，其中該施用於該人類個體內進一步導致下列一或二個藥物動力學曲線：

a. 於施用後第7天為至少大約8 ng/ml(譬如，大約8 ng/ml至大約20 ng/ml)之右旋美索芬 $C_{最大}$ 平均數；及

b. 於施用後第7天為不多於2 ng/ml(譬如，如，不多於2 ng/ml、不多於1 ng/ml或不多於0.5 ng/ml)之右啡烷 $C_{最大}$ 平均數。

13. 具體例B11或12之方法，其中該人類個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。

14. 具體例B11-13中任一者之方法，其中該人類個體

係特徵在於迅速代謝者。

15. 具體例B11-14或2中任一者之方法，其中當於施用後第7天測量時，該施用導致為由口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定之組合一天二次至該人類個體歷時7天所觀察到的右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數之至少大約30%(譬如，大約30%至大約80%)之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數。

16. 具體例B11-15中任一者之方法，其中當於施用後第7天測量時，該施用導致為由口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定之組合一天二次至該人類個體歷時7天所觀察到的右旋美索芬 AUC_{0-24} 平均數之至少大約30%(譬如，大約30%至大約80%)之右旋美索芬 AUC_{0-24} 平均數。

17. 具體例B11-16中任一者之方法，其中當於施用後第7天測量時，該施用導致為由口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定之組合一天二次至該人類個體歷時7天所觀察到的右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 平均數之不多於大約50%(譬如，大約10%至大約30%)之右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 平均數。

18. 具體例B11-17中任一者之方法，其中當於施用後第7天測量時，該施用導致為由口服投予20 mg的右旋美索芬及10 mg奎寧定之組合一天二次至該人類個體歷時7天所觀察到的右啡烷 AUC_{0-24} 平均數之不多於大約50%(譬如，大約10%至大約30%)之右啡烷 AUC_{0-24} 平均數。

19. 具體例B11-18中任一者之方法，其中該人類個體罹患假性延髓效應。

20.具體例B11-19中任一者之方法，其中該經皮輸送裝置包含大約50 mg至大約700 mg的右旋美索芬。

21.一種在需要之一個體內治療一疾病或障礙的方法，該方法包含投予一含有右旋美索芬的經皮輸送裝置至該個體的皮膚每天一次，其中該施用導致具體例B1、B3-7及B9中引用的一或多個藥物動力學曲線，其中該疾病或障礙為本文所述該等的任一者。

22.具體例21之方法，其中該疾病或障礙為一神經疾病或神經障礙，例如，假性延髓效應。

23.一種在需要之一個體內治療一疾病或障礙的方法，該方法包含投予一含有右旋美索芬的經皮輸送裝置至該個體的皮膚一週一次或一週2、3、4、5或6次，其中該施用導致具體例B11-12及B15-18中引用的一或多個藥物動力學曲線，其中該疾病或障礙為本文所述該等的任一者。

24.具體例21之方法，其中該疾病或障礙為一神經疾病或神經障礙，例如，假性延髓效應。

25.具體例B1-24中任一者之方法，其中該經皮輸送裝置係選自於具體例A1-38或C1-21之任一經皮輸送裝置。

26.具體例B1-24中任一者之方法，其中該經皮輸送裝置包含具有如實施例內的調配物A、B、C1、C2、C3、D0、D1或D2相同或實質相同的成份之黏著層。

【0116】例示性具體例C1-32

1. 一種經皮輸送裝置，其包含：

一黏著層，其包含分散於一黏著劑內之右旋美索芬，

該黏著劑包含一丙烯酸酯黏著劑及一聚矽氧黏著劑，

其中該丙烯酸酯黏著劑及聚矽氧黏著劑之重量比範圍由大約20:1至大約1:20。

2. 具體例C1之經皮輸送裝置，其中該丙烯酸酯黏著劑對聚矽氧黏著劑之重量比範圍由大約10:1至大約1:10(譬如，大約10:1、大約4:1、大約1:1、大約1:4或在所述值之間的任何範圍)。

3. 具體例C1或2之經皮輸送裝置，其係構形成於使用人類屍體皮膚進行活體外測試時，於施用後24小時要提供至少大約200 ug/cm²(譬如，大約200 ug/cm²至大約2000 ug/cm²)滲透的累積右旋美索芬平均數。

4. 具體例C1-3中任一者之經皮輸送裝置，其係構形成於使用人類屍體皮膚進行活體外測試時，從施用後8小時至24小時要提供至少大約5 ug/cm²*h(譬如，大約5 ug/cm²*h至大約20 ug/cm²*h、大約10 ug/cm²*h至大約18 ug/cm²*h)之右旋美索芬平均通量平均數。

5. 具體例C1-4中任一者之經皮輸送裝置，其中該黏著層進一步包含一皮膚滲透增強劑，該皮膚滲透增強劑係呈一量以當使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供高於無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置至少大約25%(譬如，大約25%、大約50%、大約100%、大約150%、大約200%或在所述值之間的任何範圍)的在施用後24小時滲透之累積右旋美索芬平均數。

6. 具體例C1-5中任一者之經皮輸送裝置，其中該黏著

層包含一皮膚滲透增強劑，該皮膚滲透增強劑係呈一量以當使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供高於無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置至少大約25%(譬如，大約25%、大約50%、大約100%、大約150%、大約200%或在所述值之間的任何範圍)的從施用後8小時至24小時之右旋美索芬平均通量平均數。

7.具體例C1-6中任一者之經皮輸送裝置，其中該黏著層包含一皮膚滲透增強劑，該皮膚滲透增強劑係呈一量以當使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供為無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置之至少大約2倍(譬如，大約3倍、大約4倍、大約5倍、大約8倍、大約10倍或在所述值之間的任何範圍)的從施用後4小時至8小時之右旋美索芬平均通量平均數。

8.具體例C1-7中任一者之經皮輸送裝置，其中該黏著層包含一皮膚滲透增強劑，該皮膚滲透增強劑係呈一量以當使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供為無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置之至少大約5倍(譬如，大約5倍、大約8倍、大約10倍、大約20倍或在所述值之間的任何範圍)的從施用後0小時至4小時之右旋美索芬平均通量平均數。

9.具體例C1-8中任一者之經皮輸送裝置，其適合於1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天的施用。

10. 具體例C9之經皮輸送裝置，其係構形成每天提供至少大約200 ug/cm²(譬如，大約200 ug/cm²至大約2000

ug/cm²)的右旋美索芬給使用者。

11. 具體例C1-10中任一者之經皮輸送裝置，其具有大約5 cm²至大約200 cm²的大小。

12. 具體例C1-11中任一者之經皮輸送裝置，其具有大約10 cm²至大約100 cm²的大小。

13. 一種經皮輸送裝置，其包含：

一含有分散於一黏著劑內之右旋美索芬的黏著層，

其中該黏著層包含一皮膚滲透增強劑，該皮膚滲透增強劑係呈一量以當使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供高於無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置至少大約25%(譬如，大約25%、大約50%、大約100%、大約150%、大約200%或在所述值之間的任何範圍)的在施用後24小時滲透之累積右旋美索芬平均數。

14. 具體例C13之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係呈一量以當使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供高於無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置至少大約25%(譬如，大約25%、大約50%、大約100%、大約150%、大約200%或在所述值之間的任何範圍)的從施用後8小時至24小時之右旋美索芬平均通量平均數。

15. 具體例C13或14之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係呈一量以當使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供為無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置之至少大約2倍(譬如，大約3倍、大約4倍、大約5

倍、大約8倍、大約10倍或在所述值之間的任何範圍)的從施用後4小時至8小時之右旋美索芬平均通量平均數。

16.具體例C13-15中任一者之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係呈一量以當使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供為無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置之至少大約5倍(譬如，大約5倍、大約8倍、大約10倍、大約20倍或在所述值之間的任何範圍)的從施用後0小時至4小時之右旋美索芬平均通量平均數。

17.具體例C13-16中任一者之經皮輸送裝置，其適合於1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天的施用。

18.具體例C17之經皮輸送裝置，其係構形成每天提供至少大約200 ug/cm²(譬如，大約200 ug/cm²至大約2000 ug/cm²)的右旋美索芬給使用者。

19.具體例C13-18中任一者之經皮輸送裝置，其具有大約5 cm²至大約200 cm²的大小。

20.具體例C13-19中任一者之經皮輸送裝置，其具有大約10 cm²至大約100 cm²的大小。

21.具體例C13-20中任一者之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係選自於下列：肉豆蔻酸異丙酯、油酸油酯、油酸、甘油單油酸酯、具有C12至C18之碳鏈長度的其他脂肪酸及脂肪酸酯，及其等之組合。

22.一種投予右旋美索芬至一有需要之個體的方法，該方法包含施用一經皮輸送裝置至該個體的皮膚，其中該經皮輸送裝置包含一黏著層，其中該黏著層包含分散於黏著

劑內之右旋美索芬，以及一皮膚滲透增強劑，其中該皮膚滲透增強劑係呈一量使得該施用產生高於施用無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置至少大約25%(譬如，大約25%、大約50%、大約100%、大約150%、大約200%或在所述值之間的任何範圍)的在施用後24小時滲透之累積右旋美索芬平均數。

23.具體例22之方法，其中該皮膚滲透增強劑係呈一量使得該施用產生高於施用無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置至少大約25%(譬如，大約25%、大約50%、大約100%、大約150%、大約200%或在所述值之間的任何範圍)的從施用後8小時至24小時之右旋美索芬平均通量平均數。

24.具體例C22或23之方法，其中該皮膚滲透增強劑係呈一量使得該施用產生高於施用無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置至少大約2倍(譬如，大約3倍、大約4倍、大約5倍、大約8倍、大約10倍或在所述值之間的任何範圍)的從施用後4小時至8小時之右旋美索芬平均通量平均數。

25.具體例C22-24中任一者之方法，其中該皮膚滲透增強劑係呈一量使得該施用產生高於施用無該皮膚滲透增強劑而在其他方面等效的一經皮輸送裝置至少大約5倍(譬如，大約5倍、大約8倍、大約10倍、大約20倍或在所述值之間的任何範圍)的從施用後0小時至4小時之右旋美索芬平均通量平均數。

26. 具體例C22-25中任一者之方法，其中該經皮輸送裝置係施用一天一次歷時1天或更多天，(譬如，1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天或更多天)。

27. 具體例C26之方法，其經皮輸送每天至少大約200 ug/cm²(譬如，大約200 ug/cm²至大約2000 ug/cm²)的右旋美索芬至該個體。

28. 具體例C22-27中任一者之方法，其中該經皮輸送裝置具有大約5 cm²至大約200 cm²的大小。

29. 具體例C22-28中任一者之方法，其中該經皮輸送裝置具有大約10 cm²至大約100 cm²的大小。

30. 具體例C22-29中任一者之方法，其中該皮膚滲透增強劑係選自於肉豆蔻酸異丙酯、油酸油酯、油酸、甘油單油酸酯、具有C12至C18之碳鏈長度的其他脂肪酸及脂肪酸酯，及其等之組合。

31. 一種投予右旋美索芬至一有需要之個體的方法，該方法包含施用一經皮輸送裝置至該個體的皮膚，其中該經皮輸送裝置係構形成具有一通量特徵以使得該施用會經皮輸送大約2 mg/天至大約50 mg/天的右旋美索芬至該個體。

32. 具體例C31之方法，其中該經皮輸送裝置係構形成具有一通量特徵以使得該施用經皮輸送大約5 mg/天至大約50 mg/天(譬如，大約5 mg/天、大約10 mg/天、大約20 mg/天、大約30 mg/天、大約40 mg/天、大約50 mg/天或在所述值之間的任何範圍)的右旋美索芬歷時1天或更多天(譬如，1.5天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或在所述

值之間的任何範圍)至該個體。

實施例

實施例1. 右旋美索芬經皮貼片之製備

【0117】 此實施例展現製備右旋美索芬含藥黏著層貼片的程序。右旋美索芬鹼一般為市場上可買到的。任擇地，右旋美索芬鹼可以藉由舉例來說，使用1:1莫耳比例的NaOH，使右旋美索芬氫溴酸鹽轉化游離鹼來製備。

【0118】 調配物A之製備，其使用無皮膚滲透增強劑之丙烯酸酯黏著劑。於150-mL的燒杯中添加10 g的乙酸乙酯，接著2.5 g的DXM。使混摻物混合以溶解DXM。混合時，添加丙烯酸PSA，50 g的DuroTak 87-2287(漢高黏著劑)其具有50.5%固體。使批量內容物混合30分鐘或到內容物均質為止。形成的濕潤溶液繼而使用10 mils的澆鑄敷抹器(casting applicator)，澆鑄至釋放襯墊(耐恒公司)上。鑄件於80℃之強制通風烘箱內乾燥10 min。乾燥後，乾燥的鑄件予以層壓至一種貼片背襯膜，Scotchpak 1012(3M藥物輸送系統)。將貼片模壓切割成30 cm²的形狀。形成的經皮貼片具有2.5 mils的黏著劑基質厚度(每貼片重約180 mg的黏著劑基質)，以及含有9% DXM。HPLC分析確認為一種貼片含有大約16 mg的DXM。該貼片具有良好的皮膚黏附力且緊緊地附著於皮膚上超過48小時。將貼片模壓切割以固定於夫蘭茲槽(Franz cells)用於皮膚滲透研究。於25℃歷時6個月之貼片上沒有觀察到結晶，表示經皮貼片調配物良好的安定性。

【0119】調配物B之製備，其使用無皮膚滲透增強劑之聚矽氧黏著劑。於150-mL的燒杯中添加10 g的乙酸乙酯，接著2.5 g的DXM。使混摻物混合以溶解DXM。混合時，添加聚矽氧PSA，50 g的Bio-PSA DC7-4502(道康寧)其具有60.0%固體。使批量內容物混合30分鐘或到內容物均質為止。形成的濕潤溶液繼而使用15 mils的澆鑄敷抹器，澆鑄至氟聚合物塗覆的釋放襯墊(3M's 1022)上。鑄件於80°C之強制通風烘箱內乾燥10 min。乾燥後，乾燥的鑄件予以層壓至一種貼片背襯膜，Scotchpak 1012(3M藥物輸送系統)。將貼片模壓切割成30 cm²的形狀。形成的經皮貼片具有3.5 mils的黏著劑基質厚度。該貼片具有良好的皮膚黏附力且緊緊地附著於皮膚上超過48小時。將貼片模壓切割以固定於夫蘭茲槽用於皮膚滲透研究。於25°C歷時6個月之貼片上沒有觀察到結晶，表示經皮貼片調配物良好的安定性。

【0120】調配物C之製備，其使用無皮膚滲透增強劑之丙烯酸酯及聚矽氧黏著劑之混合物，且右旋美索芬濃度保持為9%。遵循以上類似的程序，製備三種調配物，調配物C1-C3，加上比例分別為54/46、18/82及9/91之聚矽氧/丙烯酸PSA混摻物。

【0121】調配物D之製備，遵循以上類似的程序，亦製備了具有各種量的滲透增強劑之調配物。調配物D1含有量為7.7%之肉豆蔻酸異丙酯；調配物D2含有量為10%之肉豆蔻酸異丙酯。亦製備了調配物D0作為對照，其不含肉

豆蔻酸異丙酯。

【0122】 下列表1摘要以上製備的不同調配物之成分，及重量百分比。(表內的百分比係指乾重。)

表 1.

調配物號碼	A	B	C1	C2	C3	D0	D1	D2
DXM	9	8	9	9	9	10	10	10
DuroTak 87-2287	91	92	49	16	8	90	82.3	80
DC 7-4502			42	75	83			
IPM						0	7.7	10
總數	100	100	100	100	100	100	100	100

實施例2. 經皮通量測試

【0123】 以夫蘭茲擴散槽方法、使用人類屍體表皮來測試來自貼片的右旋美索芬之經皮通量。

【0124】 實施例1製備的貼片調配物A、B及C係使用下列程序用來進行皮膚滲透研究：

- 夫蘭茲槽總成-(祿根儀器(Logan Instruments)) (6槽單元)
- 各槽有12 mL體積，1.5 cm直徑孔
- 接受培養基(Receptor medium)為磷酸鹽緩衝劑溶液(PBS) pH 7.4
- 槽溫度維持在37℃
- 取樣方法：取1.5 mL用於HPLC分析，將槽倒空，用新鮮培養基代替
- 取樣時間點：4、8、12、24及48小時
- 使用屍體的皮膚且得自於紐約救火隊員皮膚銀行。皮膚號碼MM07116，而，年齡58歲，男性，皮膚位置：

左後腿。

- 培養基的分析方法：基於HPLC。

【0125】調配物A與B的研究結果呈現於以下的表2內(亦可參見圖1)。呈現的數值為滲透的DXM累積量/cm²(即μg/cm²)。

表 2.

調配物	A	B
小時	丙烯酸 PSA DuroTak 87-2287	聚 矽 氧 PSA DC7-4502
0	0.0	0.0
4	48.6	25.8
8	124.9	79.8
12	201.3	138.1
24	424.3	294.4
48	625.1	597.0

【0126】調配物C1-C3的研究結果呈現於以下的表3內(亦可參見圖2)。呈現的數值為滲透的DXM累積量/cm²(即μg/cm²)。

表 3.

調配物	C1	C2	C3
日/ Sil：丙烯酸比例	54/46	18/82	9/91
0.33	71.0	34.8	159.5
1	308.1	215.9	487.0
2	536.5	433.3	768.8
3	667.8	584.1	902.6
4	755.2	703.7	979.1
5	815.8	784.0	1023.5
6	866.3	854.6	1060.6
7	906.7	910.2	1086.1

實施例3. 具有滲透增強劑的右旋美索芬經皮貼片

【0127】 遵循實施例2中所述相同的程序，亦測試調配物D0-D2其等之活體外通量特徵。結果顯示於表4內(亦可參見圖3)。

表 4.

調配物	D0	D1	D2
IPM %	0	7.7	10.0
24-h 通量	141.3	240.0	334.6

【0128】 結果清楚地表明增高的IPM位準，高達10%，顯著提升DXM之皮膚滲透。

實施例4. 活體內藥物動力學研究

【0129】 此實施例係關於對處於禁食狀態的16位健康成年男性及女性個體進行的開放標籤、隨機、雙處理、兩期、兩種順序的交叉研究來評估一種測試的右旋美索芬貼片，15 mg/24 hr相對於NUEDEXTA®(右旋美索芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊，20 mg/10 mg(Avanir Pharmaceuticals, Inc.)的生體可用率之相對生體可用率。將此研究16位個體全部都予以基因型分型以判定CYP2D6基因型。所有的16位個體都可特徵在於右旋美索芬之迅速代謝者。參見譬如，Treducu A.L.D.等人之*Frontiers in Pharmacology, vol. 9, Article 305* (2018年4月)。

【0130】 此研究中測量右旋美索芬及右啡烷(右旋美索芬的一代謝物)二者之藥物動力學曲線。

【0131】 於研究的一期間中，一種(1)右旋美索芬貼片，45 cm²貼片帶有35 mg DXM，其為一種含藥黏著層

貼片，有DIA層其含有大約80重量%的黏著劑(Duro-Tak 87-2287)、大約10重量%的右旋美索芬鹼及大約10重量%的滲透增強劑肉豆蔻酸異丙酯，該貼片經設計成經皮輸送大約15 mg/24 hr，施用於健康個體的左上外臂歷時24小時接著至少10小時的禁食過夜。於另一研究期間中，每12小時(0及12小時)投予一種單一NUEDEXTA®(右旋美索芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊，20 mg/10 mg(於24小時期間達40 mg/20 mg的總劑量)接著至少10小時的禁食過夜(0-小時)。

【0132】於NUEDEXTA®治療方面，該個體僅在0小時劑量之前禁食過夜至少10小時。投予的順序遵循兩種順序的隨機計畫表。於給藥前及於各研究期間之研究藥物給藥(0-小時)後每隔一段時間持續96小時收集血液樣本。個體從給藥(0-小時)前至少10小時直到各研究期間之36-小時血液樣本收集後為止被限制在臨床機構，且返回臨床機構進行48-、72-及96-小時血液樣本收集。劑量(0-小時)之間的間隔為至少10天。

【0133】右旋美索芬及其之活性代謝物右啡烷的血漿濃度係藉由完全驗證的分析程序來測量。使用平均生體相等性方法論來執行統計分析以評估測試調配物相對於只有右旋美索芬及右啡烷的參考產物的生體可用率之生體可用率。

【0134】此研究之設計係根據NUEDEXTA®(右旋美索芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊已知的藥物動力學，右

旋美索芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽膠囊之FDA指引草案，以及用於實施處於禁食狀態的生體可用率/生體相等性研究及黏附研究普遍接受的標準。為了最小化任何殘留效應的可能性，此研究選擇至少10天的清除期(washout period)。

【0135】該研究亦設計用來使可能影響此研究結果之可能的藥物-藥物-交互作用最小化。舉例而言，對攝取譬如MAO抑制劑、三環類抗抑鬱藥、SSRIs、涉及TdP或心律不整的藥物、CYP3A4之誘導劑或抑制劑，或CYP2D6等等藥物的個體進行篩選及監控。

藥物動力學結果

【0136】於此等時間點(相對於給藥分鐘)收集血液樣本：給藥前(0-小時)以及給藥後0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、9.0、12.0、13.0、14.0、15.0、16.0、17.0、18.0、20.0、24.0、24.5、25.0、26.0、30.0、36.0、48.0*、72.0*及96.0*小時(*返回樣本)。樣本繼而予以加工且使用驗證的分析方法來分析右旋美索芬及右啡烷二者的濃度。所有的藥物動力學及統計計算皆係使用SAS®，9.4或更高的版本。

【0137】表5A-5D顯示來自此研究的結果。表A及C分別顯示口服投予Neudextra(參考)一天二次的個體之右旋美索芬及右啡烷的血漿濃度。表B及D分別顯示用右旋美索芬貼片治療24小時的個體之右旋美索芬及右啡烷的血漿濃度。

【0138】表5A. Neudexta治療的個體之右旋美索芬

PK曲線

			AUC 0-t /	AUC 0-∞	AUC 0-t	AUC 0-24	C 最大	T 最大
Sub.	Per.	Seq.	AUC 0-∞		(h·ng/mL)		(ng/mL)	(h)
2001	1	2	0.993	351.9471	349.606	184.0613	16.601	15
2002	2	1	0.964	195.315	188.2605	125.9288	10.095	18
2003	1	2	0.968	678.6678	657.1278	261.3503	18.961	15
2004	2	1	0.925	1179.091	1090.282	413.963	25.246	18
2005	1	2	0.985	241.7969	238.2765	139.581	10.527	16
2006	2	1	0.988	113.702	112.3683	71.981	5.179	18
2007	1	2	0.988	212.503	209.9133	120.7003	9.266	16
2008	2	1	0.987	199.7647	197.2488	115.1745	8.949	17
2009	1	2	0.977	61.9881	60.5778	41.9003	3.009	17
2010	2	1	0.992	420.076	416.5713	198.18	14.367	16
2011	2	1	0.991	146.6518	145.3553	94.6668	7.912	16
2012	1	2	0.987	630.2464	622.358	258.1298	17.371	18
2013	2	1	0.96	1127.656	1082.814	391.2635	27.377	17
2014	1	2	0.99	209.3143	207.2588	119.782	9.519	18
2015	2	1	0.989	203.16	200.8948	123.0515	11.967	15
2016	1	2	0.994	413.279	410.8915	188.3373	13.428	16
N			16	16	16	16	16	16
平均數			0.98	399.0725	386.8627	178.0032	13.1109	16.625
St. Dev.			0.0182	341.34	321.0667	106.3368	6.6888	1.1475
CV(%)			1.8534	85.5333	82.9924	59.7387	51.0169	6.902
Min.			0.9247	61.9881	60.5778	41.9003	3.009	15
中位數			0.9876	227.15	224.0949	132.7549	11.247	16.5
Max.			0.9942	1179.091	1090.282	413.963	27.377	18
幾何平均數			-	293.6809	287.7623	151.5212	11.4739	-
幾何 CV (%)			-	96.1162	94.5644	65.4088	60.9954	-

【0139】表5B. DXM貼片治療個體之右旋美索芬PK

曲線

			AUC 0-t /	AUC 0-∞	AUC 0-t	AUC 0-24	C 最大	T 最大	Kel
Sub.	Per.	Seq.	AUC 0-∞		(h·ng/mL)		(ng/mL)	(h)	(h-1)
2001	2	2	0.995	343.5848	341.9338	225.8408	12.168	13	0.0521
2002	1	1	0.979	157.7533	154.4763	83.966	5.918	24	0.0598
2003	2	2	0.993	254.6006	252.7	138.4305	7.924	13	0.0558
2004	1	1	0.909	762.9419	693.3915	227.2223	15.069	25	0.028
2005	2	2	0.981	108.1344	106.0843	39.8225	3.565	24	0.0449

2006	1	1	0.976	155.7666	152.0265	76.285	5.39	24	0.0406
2007	2	2	0.974	76.1848	74.1835	37.4935	2.768	24	0.0655
2008	1	1	0.953	160.8027	153.2865	101.7265	5.729	9	0.089
2009	2	2	0.983	135.951	133.5808	60.496	5.299	24.5	0.0464
2010	1	1	0.989	170.5676	168.6183	93.6805	5.488	24.5	0.0487
2011	1	1	0.981	150.6617	147.8318	88.5355	5.359	13	0.0594
2012	2	2	0.991	175.1153	173.5208	89.2915	5.41	24	0.0583
2013	1	1	0.972	135.1146	131.3655	59.5475	5.058	24.5	0.0501
2014	2	2	0.988	103.1524	101.9025	51.8775	3.747	13	0.0448
2015	1	1	0.99	89.5274	88.629	49.1685	3.503	24.5	0.0601
2016	2	2	0.98	118.201	115.859	56.2235	3.982	24.5	0.0418
N			16	16	16	16	16	16	16
平均數			0.9771	193.6287	186.8369	92.4755	6.0236	20.5313	0.0528
St. Dev.			0.0208	165.2082	149.9839	58.4479	3.2516	5.8807	0.0135
CV (%)			2.1321	85.3221	80.2753	63.2036	53.9815	28.6425	25.5494
Min.			0.9088	76.1848	74.1835	37.4935	2.768	9	0.028
中位數			0.9811	153.2141	149.9291	80.1255	5.3745	24	0.0511
Max.			0.9952	762.9419	693.3915	227.2223	15.069	25	0.089
幾何平均數			-	160.6092	156.8942	79.6881	5.4375	-	-
幾何 CV (%)			-	60.1868	58.6836	58.0178	46.2616	-	-

【0140】表5C. Neudexta治療的個體之右啡烷PK曲線

			AUC 0-t /	AUC 0-∞	AUC 0-t	AUC 0-24	C 最大	T 最大
Sub.	Per.	Seq.	AUC 0-∞		(h•ng/mL)		(ng/mL)	(h)
2001	1	2	0.91	54.6319	49.7395	37.0408	2.508	15
2002	2	1	0.95	54.7694	52.0113	44.3253	4.736	3
2003	1	2	0.79	44.4308	35.1195	19.2823	1.375	3
2004	2	1	0.758	45.5979	34.5633	16.5818	0.997	18
2005	1	2	0.933	49.1071	45.8165	37.2095	2.842	2
2006	2	1	0.846	21.7259	18.3733	17.4788	1.763	2
2007	1	2	0.923	34.5947	31.9278	25.6383	1.927	15
2008	2	1	0.863	27.3844	23.634	20.3403	1.463	3
2009	1	2	0.977	61.0768	59.6648	50.6268	4.251	16
2010	2	1	0.88	47.2853	41.614	29.7973	2.385	5
2011	2	1	0.944	44.4111	41.9088	38.2585	4.014	2
2012	1	2	0.773	35.9404	27.7748	18.5353	1.369	4
2013	2	1	-	-	24.2913	9.816	0.709	18
2014	1	2	0.907	33.6648	30.522	24.7718	1.804	3
2015	2	1	0.872	42.554	37.1155	29.618	2.482	2
2016	1	2	0.877	37.8946	33.2445	26.2825	2.035	4

N			15	15	16	16	16	16
平均數			0.8802	42.338	36.7075	27.8502	2.2913	7.1875
St. Dev.			0.0657	10.6596	11.2148	11.1675	1.1676	6.5138
CV (%)			7.469	25.1775	30.5518	40.0985	50.9602	90.6263
Min.			0.758	21.7259	18.3733	9.816	0.709	2
中位數			0.8801	44.4111	34.8414	25.9604	1.981	3.5
Max.			0.9769	61.0768	59.6648	50.6268	4.736	18
幾何平均數			-	40.9614	35.0859	25.6926	2.0294	-
幾何 CV (%)			-	28.0586	32.3114	44.7726	55.4075	-

【0141】 表5D. DXM貼片治療個體之右啡烷PK曲線

			AUC 0-t /	AUC 0-∞	AUC 0-t	AUC 0-24	C 最大	T 最大	Kel
Sub.	Per.	Seq.	AUC 0-∞		(h•ng/mL)		(ng/mL)	(h)	(h-1)
2001	2	2	0.816	23.5515	19.2253	9.77	0.665	26	0.0495
2002	1	1	-	-	13.3518	7.81	0.658	13	-
2003	2	2	0.786	15.0118	11.7988	7.563	0.478	20	0.071
2004	1	1	-	-	16.3933	6.348	0.58	24.5	-
2005	2	2	-	-	1.5003	0	0.279	30	-
2007	2	2	-	-	2.594	0.955	0.286	30	-
2008	1	1	-	-	7.8075	5.6295	0.431	24	-
2009	2	2	-	-	4.7703	3.265	0.354	12	-
2010	1	1	-	-	11.3405	6.759	0.539	26	-
2011	1	1	-	-	1.6505	1.102	0.312	26	-
2012	2	2	-	-	4.957	2.741	0.401	24	-
2013	1	1	-	-	13.1663	6.377	0.683	24	-
2014	2	2	-	-	6.6303	4.4165	0.393	26	-
2015	1	1	-	-	10.327	5.9315	0.588	14	-
2016	2	2	-	-	4.1193	2.386	0.319	26	-
N			2	2	15	15	15	15	2
平均數			0.8011	19.2816	8.6421	4.7369	0.4644	23.0333	0.0602
St. Dev.			0.0215	6.0384	5.5101	2.8797	0.1446	5.7273	0.0152
CV (%)			2.6783	31.317	63.7586	60.7921	31.1453	24.8654	25.2412
Min.			0.786	15.0118	1.5003	0	0.279	12	0.0495
中位數			0.8011	19.2816	7.8075	5.6295	0.431	24.5	0.0602
Max.			0.8163	23.5515	19.2253	9.77	0.683	30	0.071
幾何平均數			-	18.8029	6.7033	4.1953	0.4433	-	-
幾何 CV (%)			-	32.6691	96.3776	82.6752	32.64	-	-

【0142】 根據此研究，也出乎意料地發現DXM貼片治療的個體，該貼片治療觀察到的DXM比DRP之AUC₀₋₂₄、

AUC_{0-t}及C_{最大}比例，顯著高於Neudexta治療觀察到的各別比例。舉例而言，該貼片治療觀察到的DXM比DRP之AUC₀₋₂₄平均數比接近Neudexta治療觀察到的該者之3X(24.54:9.03)，參見以下的表6。

【0143】表6. 貼片Neudexta治療的PK曲線比較

Neudexta 治療						貼片治療				
Sub.	Per.	Seq.	AUC 0-t	AUC 0-24	C 最大	Per.	Seq.	AUC 0-t	AUC 0-24	C 最大
			(DXM/DRP)	(DXM/DRP)	(DXM/DRP)			(DXM/DRP)	(DXM/DRP)	(DXM/DRP)
2001	1	2	7.03	4.97	6.62	2	2	17.79	23.12	18.30
2002	2	1	3.62	2.84	2.13	1	1	11.57	10.75	8.99
2003	1	2	18.71	13.55	13.79	2	2	21.42	18.30	16.58
2004	2	1	31.54	24.96	25.32	1	1	42.30	35.79	25.98
2005	1	2	5.20	3.75	3.70	2	2	70.71	-	12.78
2006	2	1	6.12	4.12	2.94	1	1	-	-	-
2007	1	2	6.57	4.71	4.81	2	2	28.60	39.26	9.68
2008	2	1	8.35	5.66	6.12	1	1	19.63	18.07	13.29
2009	1	2	1.02	0.83	0.71	2	2	28.00	18.53	14.97
2010	2	1	10.01	6.65	6.02	1	1	14.87	13.86	10.18
2011	2	1	3.47	2.47	1.97	1	1	89.57	80.34	17.18
2012	1	2	22.41	13.93	12.69	2	2	35.01	32.58	13.49
2013	2	1	44.58	39.86	38.61	1	1	9.98	9.34	7.41
2014	1	2	6.79	4.84	5.28	2	2	15.37	11.75	9.53
2015	2	1	5.41	4.15	4.82	1	1	8.58	8.29	5.96
2016	1	2	12.36	7.17	6.60	2	2	28.13	23.56	12.48
N			16	16	16			15	16	
平均數			12.07	9.03	8.88			29.43	24.54	13.12
St. Dev.			11.78	10.15	9.96			22.93	18.82	5.06
CV(%)			97.60%	112.45%	112.10%			77.89%	76.70%	38.60%

【0144】圖4A及4B顯示由0-96小時的右旋美索芬及右啡烷濃度的圖。

實施例5.多層貼片的設計

【0145】在此實施例中，說明一種新穎的多層設計。

【0146】如圖5所示，一種本文具體例可用的例示性

貼片的設計能包括一接觸層及一貯藏層。該接觸層(圖5的頂層)能具有下列成分：1)一黏著劑(譬如，DURO-TAK 287-2287)：大約77.5%-大約75%；2)藥物(右旋美索芬鹼)：大約10%；3)增強劑(譬如，肉豆蔻酸異丙酯-IPM)：大約10%；及4)科利當，例如，科利當VA64：大約2.5%-大約5%。該貯藏層能具有下列成分：1)一黏著劑(譬如，DURO-TAK 287-2287)：大約57.5%-大約20%；2)藥物(右旋美索芬鹼)：大約30%-大約50%；3)增強劑(譬如，肉豆蔻酸異丙酯-IPM)：大約10%；及4)科利當譬如，科利當VA64：大約2.5%-大約20%。底層可為一背襯層或可為一黏著層譬如與頂層是相同的。本文中描述合適的背襯層。科利當為商品名其係指乙烯吡咯啉酮聚合物(譬如，乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物，例如，科利當VA64)。施用前，接觸層典型係用釋放襯墊保護。本文亦描述合適的釋放襯墊。

【0147】在一實施例中，該多層貼片可具有60 cm²或更大的大小，例如，大約60 cm²至大約150 cm²的大小。

【0148】在一實施例中，該多層貼片可具有70 cm²的大小，其係設計成含有總共大約370 mg的右旋美索芬鹼。此等貼片適合供施用7天，其可每天經皮輸送大約20 mg或更多的右旋美索芬歷時7天(總輸送大約140 mg或更多的)於7天期間)。

實施例6. 藥物動力學模擬

【0149】此實施例顯示每天施用不同大小的貼片

後、右旋美索芬(DXM或DM)及右啡烷(DOR)於7天期間的血漿曲線模擬。

【0150】用來模擬於每日給藥不同大小的貼片7天期間後的血漿曲線的方法稱為疊加。此係涉及在不需要任何隔室建模(compartmental modeling)，或需要知道任何PK參數的情況下，將下一劑量的濃度反復地加至先前劑量的曲線。首先，以實施例4所示之 45 cm^2 貼片來得到單一24hr施用 70 cm^2 貼片之後的右旋美索芬(縮寫為DXM或DM)及右啡烷(縮寫為DOR或DRP)的血漿曲線平均數。該假設為DXM的吸收率係隨著貼片大小成比例地增加，而DXM對DRP之轉化比、DXM廓清率，及DRP廓清率沒有改變。

【0151】接著，一天施用一次歷時7天之 60 cm^2 及 90 cm^2 貼片的DXM及DRP血漿曲線係使用所預測的單一劑量曲線及疊加原理來預測，且該假設為第1天之後的每個後續給藥不會造成DXM、DRP之廓清及DXM與DRP之轉化的變化。

【0152】藥物動力學模擬結果顯示於圖6A-6D中。如圖6B所示，每天投予具有大約 60 cm^2 及更大的大小之DXM貼片會產生的DXM血漿位準落在口服投予Neudexta BID(20 mg DXM/10 mg 奎寧定)歷時7天的DXM濃度峰與谷之內。並且，每天投予DXM貼片獲得的DXM血漿位準變化較少，且峰谷比低於口服投予Neudexta BID(20 mg DXM/10 mg 奎寧定)歷時7天觀察到的該等。

【0153】應該理解的是詳細說明節，而非概要及摘要節，旨在用於解釋申請專利範圍。概要及摘要節可以提出本發明人預期的一個或多個但不是本發明的全部例示性具體例，且因而，無論如何不想要限制本發明及隨附申請專利範圍。

【0154】在上文已經借助於闡明本發明之指定功能及關係的實現的功能性建構單元來描述本發明。此等功能性建構單元的界線為了方便描述已經於此任意定義。只要合適地執行其指定功能及關係，就可以定義替代的界線。

【0155】關於本發明被描述為一屬(genus)的態樣，所有個別的物種(species)個別視為本發明單獨的態樣。設若本發明的態樣描述為"包含(comprising)"一特徵，則亦預期"由該特徵組成(consisting of)或"基本上由該特徵組成(consisting essentially of)"的具體例。

【0156】以上特定具體例的說明將如此充分地揭示本發明的一般性質而使得別人可以，無須過度實驗，透過應用本技術範圍內的知識，隨時修飾及/或修改各種應用此等特定具體例，而不偏離本發明之一般概念。因而，此等修改及修飾根據本文呈現的教示及指導，打算落在揭示具體例之均等物的意義及範圍內。可以理解到本文的成語或術語是為了描述而不是限制的目的，而本說明書的術語或成語係由熟悉此藝者根據教示及指導予以解釋。

【0157】本發明的廣度和範疇不應受限於以上所述之任一例示具體例，而應僅根據下列申請專利範圍及其等

之均等物予以定義。

【0158】 本文所述之所有種種態樣、具體例及選項可以以任一及所有的變化來組合。

【0159】 本說明書所提及的所有刊物、專利及專利申請案皆併入本文以作為參考資料，如同每一個個別刊物、專利或專利申請案的語言文字在此被具體且分別表明併入作為參考。本文件中術語的任何意義或定義與併入作為參考的文件之同一術語的任何意義或定義矛盾的情形之下，以本文件該術語指定的意義或定義為準。

【符號說明】

【0160】

20... 中央基質

30... 周圍基質

100... 基質經皮裝置

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種右旋美索芬於製備經皮輸送裝置的用途，該經皮輸送裝置是用於在一有需要之人類個體內治療一神經疾病或神經障礙(disorder)，其中該神經疾病或神經障礙為假性延髓效應，其中該經皮輸送裝置為單層藥黏著層貼片，其包含均質分散於黏著劑內之右旋美索芬，其中該經皮輸送裝置包含右旋美索芬鹼作為唯一之藥物，其中該藥黏著層包含約65%至約85%之量的該黏著劑、約2%至約12%之量的藥物、約6%至約12%之量的滲透增強劑及約0%至約20%之量的任選的其他成分，其中該經皮輸送裝置包含約5 mg至約100 mg之右旋美索芬，其每天施用一次至該個體之皮膚，其中該施用導致下列在該人類個體內之藥物動力學曲線(pharmacokinetic profile)的一或多者：

a. 於施用後第1天為大約3 ng/ml至大約12 ng/ml之一右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數；

b. 於施用後第1天為大約40 ng*h/ml至大約150 ng*h/ml之一右旋美索芬 AUC_{0-24} 平均數；

c. 於施用後第1天為大約1至大約1.5之一右旋美索芬 C_{24h}/C_{12h} 比例平均數；

d. 於施用後第1天為大約1.5至大約2.5之一右旋美索芬 C_{24h}/C_{6h} 比例平均數；

e. 於施用後第1天為大約0.85至大約1.3之一右旋美索芬 C_{24h}/C_{18h} 比例平均數；

f. 於施用後第 1 天為不多於 2 ng/ml 之一右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 平均數；

g. 於施用後第 1 天為不多於 10 ng*h/ml 之一右啡烷 AUC_{0-24} 平均數；

h. 於施用後第 1 天為至少大約 5 之一右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 比右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 比例平均數；以及

i. 於施用後第 1 天為至少大約 5 之一右旋美索芬 AUC_{0-24} 比右啡烷 AUC_{0-24} 比例平均數。

【請求項 2】 如請求項 1 之用途，其中該施用導致包含下列的藥物動力學曲線：a) 於施用後第 1 天為大約 3 ng/ml 至大約 12 ng/ml 之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數；及/或 b) 於施用後第 1 天為大約 40 ng*h/ml 至大約 150 ng*h/ml 之右旋美索芬 AUC_{0-24} 平均數。

【請求項 3】 如請求項 2 之用途，其中該施用導致包含下列的藥物動力學曲線：c) 於施用後第 1 天為大約 1 至大約 1.5 之右旋美索芬 C_{24h}/C_{12h} 比例平均數；d) 於施用後第 1 天為大約 1.5 至大約 2.5 之右旋美索芬 C_{24h}/C_{6h} 比例平均數；及/或於施用後第 1 天為大約 0.85 至大約 1.3 之右旋美索芬 C_{24h}/C_{18h} 比例平均數。

【請求項 4】 如請求項 2 之用途，其中該施用導致包含下列的藥物動力學曲線：f) 於施用後第 1 天為不多於 2 ng/ml 之右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 平均數；及/或 g) 於施用後第 1 天為不多於 10 ng*h/ml 之右啡烷 AUC_{0-24} 平均數。

【請求項 5】 如請求項 2 之用途，其中該施用導致包

含下列的藥物動力學曲線：h)於施用後第1天為至少大約5之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 比右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 比例平均數；及/或i)於施用後第1天為至少大約5之右旋美索芬 AUC_{0-24} 比右啡烷 AUC_{0-24} 比例平均數。

【請求項6】 如請求項1之用途，其中該經皮輸送裝置一天施用一次歷時任何所欲的時間期間，其中該施用在該人類個體中導致下列藥物動力學曲線的一或二者：

- a. 於施用後第7天為大約8 ng/ml至大約20 ng/ml之右旋美索芬 $C_{\text{最大}}$ 平均數；及
- b. 於施用後第7天為不多於2 ng/ml之右啡烷 $C_{\text{最大}}$ 平均數。

【請求項7】 如請求項1-6中任一項之用途，其中該人類個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。

【請求項8】 如請求項1-6中任一項之用途，其中該人類個體係特徵在於迅速代謝者 (extensive metabolizer)。

【請求項9】 如請求項1-6中任一項之使用的經皮輸送裝置，其中該人類個體沒有投予奎寧定。

【請求項10】 如請求項1-6中任一項之用途，其中該人類個體沒有投予下列任一者：去甲丙咪嗪、帕羅西汀、硫利達嗪、匹莫齊特、長葉毛地黃苷、阿扎那韋、克拉黴素、英地那韋、伊曲康唑、酮康唑及其等之組合。

【請求項11】 如請求項1-6中任一項之用途，其中該人類個體進一步被投予抗抑鬱劑，其選自於安非他酮、羥

基安非他酮、赤式羥基安非他酮、蘇式羥基安非他酮、此等化合物任一之代謝物或前驅藥及其等之組合。

【請求項12】 如請求項1-6中任一項之用途，其提供大約2 mg至大約50 mg的右旋美索芬之每日劑量。

【請求項13】 如請求項1之用途，其中該黏著劑為選自聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物的丙烯酸酯共聚物黏著劑，且該滲透增強劑選自肉豆蔻酸異丙酯、油酸油酯、油酸、甘油單油酸酯、具有C12至C18之碳鏈長度的其他脂肪酸及脂肪酸酯及其等之組合。

【請求項14】 如請求項1之用途，其中該滲透增強劑為肉豆蔻酸異丙酯。

【請求項15】 如請求項14之用途，其中該肉豆蔻酸異丙酯之量為該黏著層之大約10%。

【請求項16】 如請求項1之用途，其中該黏著劑包含丙烯酸酯共聚物黏著劑及聚矽氧黏著劑的混合物，丙烯酸酯黏著劑對聚矽氧黏著劑的重量比係落在自大約1:20至大約20:1的範圍。

【請求項17】 一種右旋美索芬於製備經皮輸送裝置的用途，該經皮輸送裝置是用於在一有需要之人類個體內治療一神經疾病或神經障礙，其中該神經疾病或神經障礙為假性延髓效應，其中該經皮輸送裝置包含一含有一黏著劑的黏著層，其包含以該黏著層之大約6重量%至大約12重量%的量分散於該黏著劑內之右旋美索芬；以及一貯藏層(reservoir layer)，其包含呈該貯藏層之10重量%至大

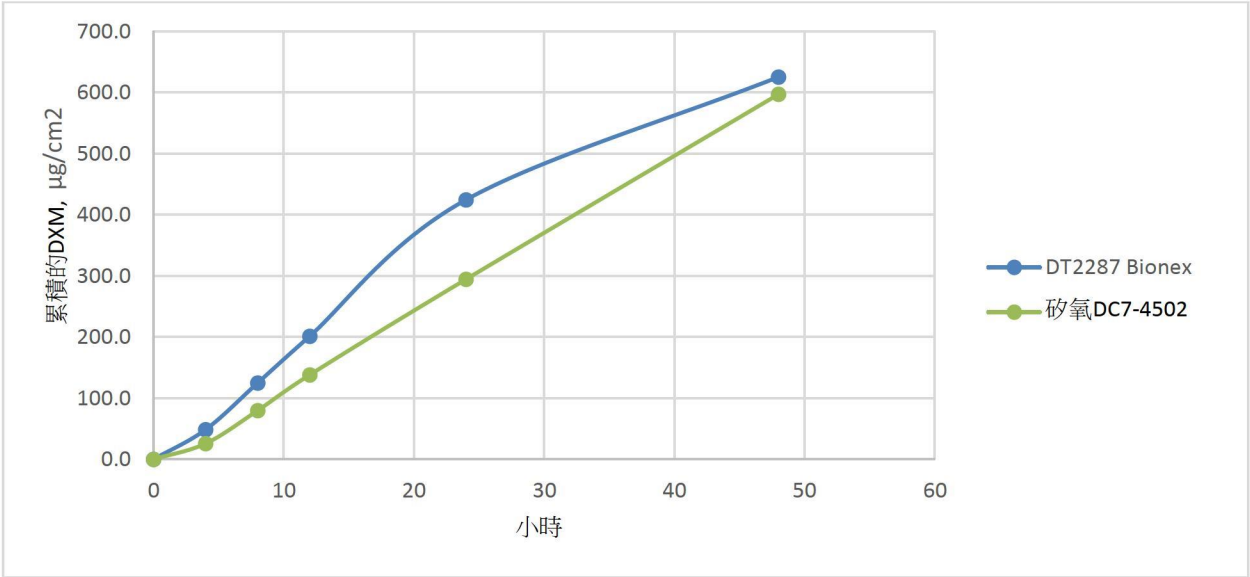
約60重量%的量之右旋美索芬，其中該黏著層包含(a)皮膚滲透增強劑，其選自肉豆蔻酸異丙酯、油酸油酯、油酸、甘油單油酸酯、具有C12至C18之碳鏈長度的其他脂肪酸及脂肪酸酯及其等之組合，其量為該黏著層的大約2重量%至大約15重量%；及(b)壓敏型黏著劑，其包含聚異丁烯黏著劑、聚矽氧聚合物黏著劑、丙烯酸酯共聚物黏著劑或其等之組合，其量為該黏著層之大約50重量%至大約90重量%；

其中該貯藏層包含(a)皮膚滲透增強劑，其選自於肉豆蔻酸異丙酯、油酸油酯、油酸、甘油單油酸酯、具有C12至C18之碳鏈長度的其他脂肪酸及脂肪酸酯及其等之組合，其量為該貯藏層之大約2重量%至大約15重量%；及(b)分散於壓敏型黏著劑內之右旋美索芬，該壓敏型黏著劑包含聚異丁烯黏著劑、聚矽氧聚合物黏著劑、丙烯酸酯共聚物黏著劑或其等之組合，其中該壓敏型黏著劑之量為該貯藏層之大約20重量%至大約80重量%；

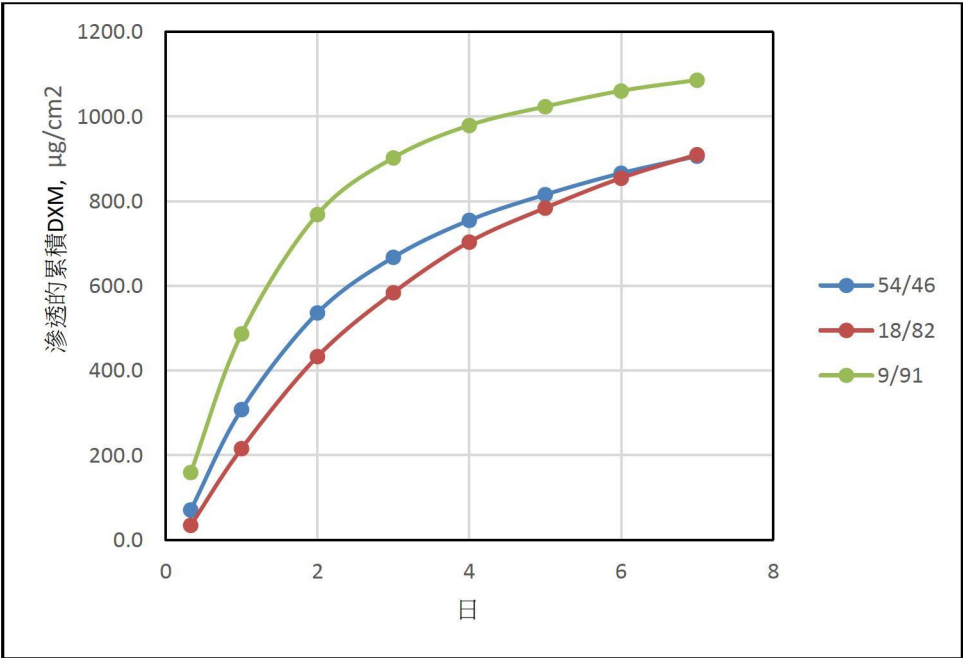
其中該黏著層為大約0.1 mil至大約10 mils厚，且該貯藏層為大約0.1 mil至大約10 mils厚；以及

其中該經皮輸送裝置包含右旋美索芬作為唯一之藥物。

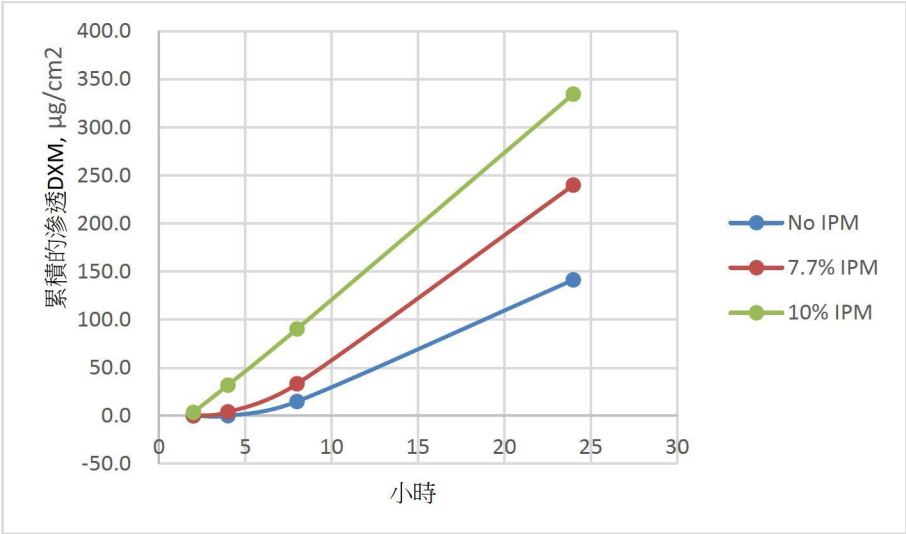
【發明圖式】



【圖1】

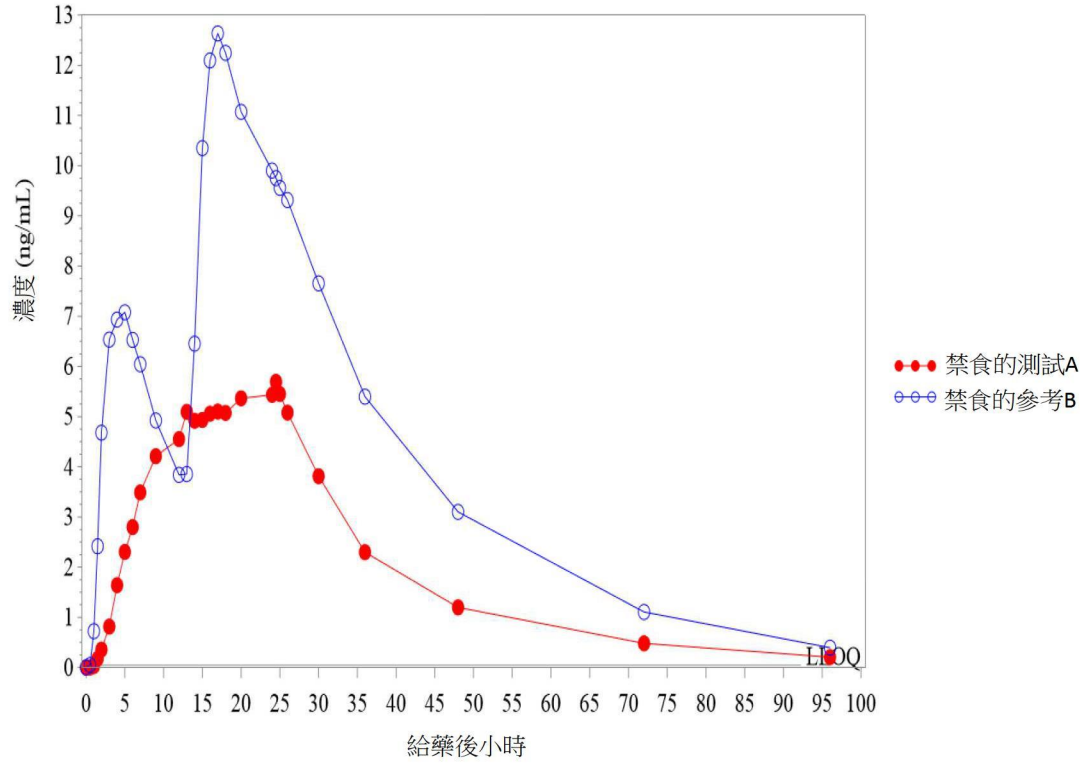


【圖2】

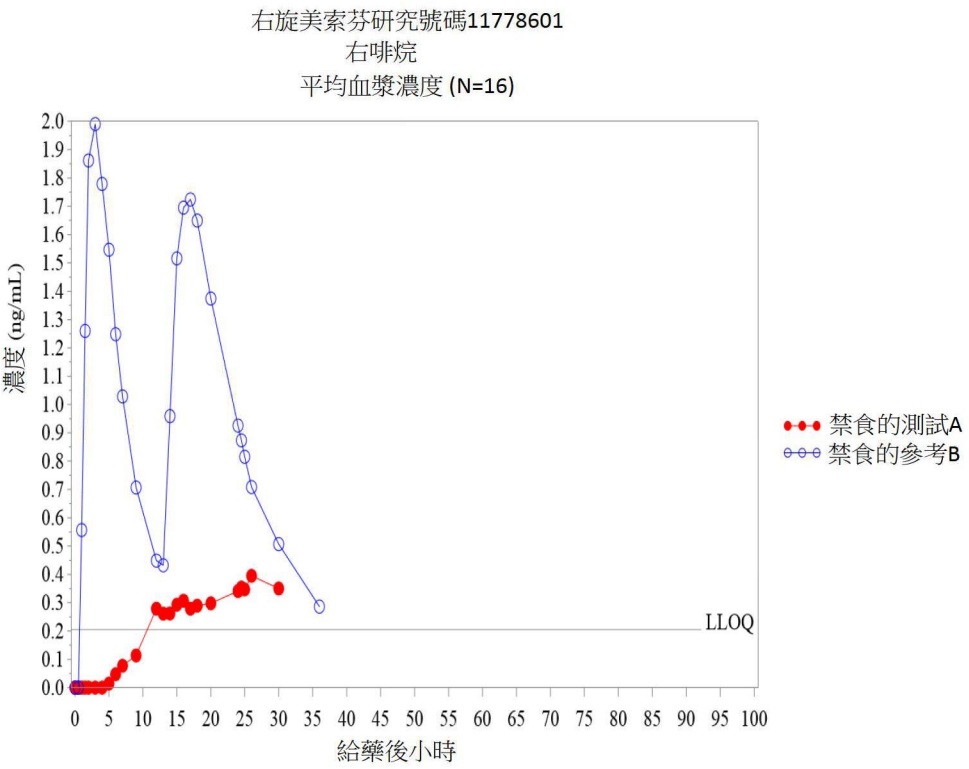


【圖3】

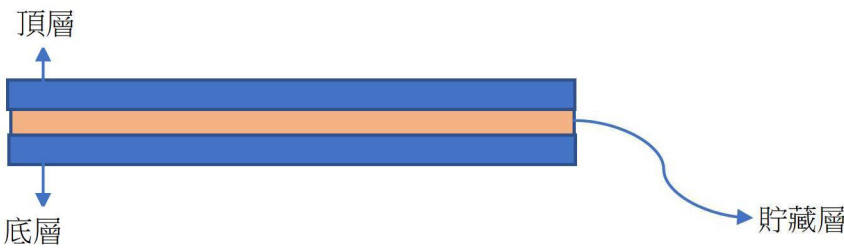
右旋美索芬研究號碼11778601
右旋美索芬
平均血漿濃度 (N=16)



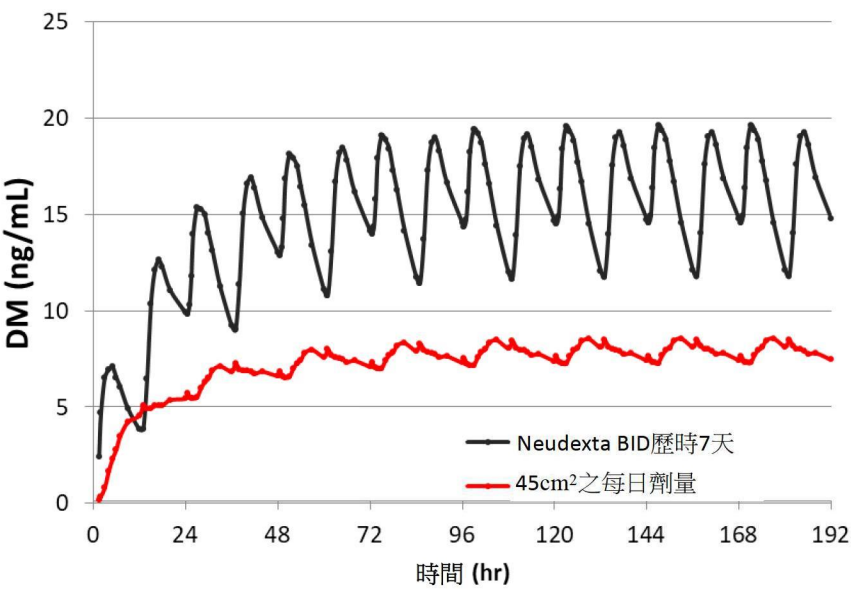
【圖4A】



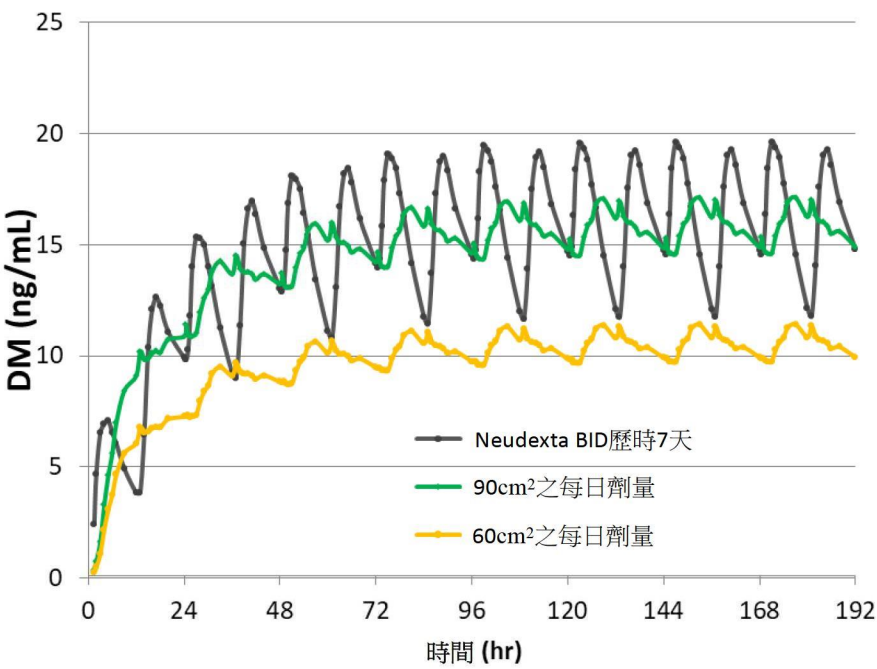
【圖4B】



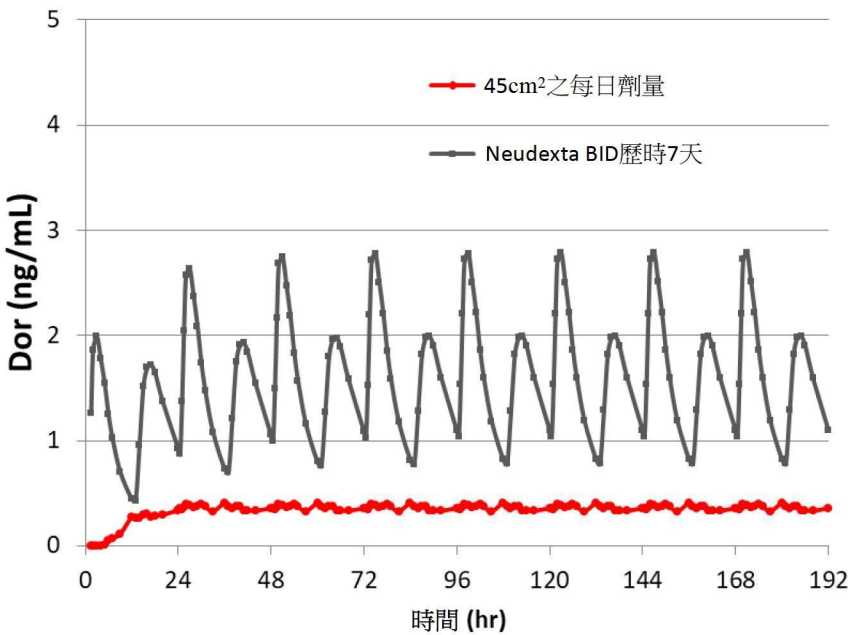
【圖5】



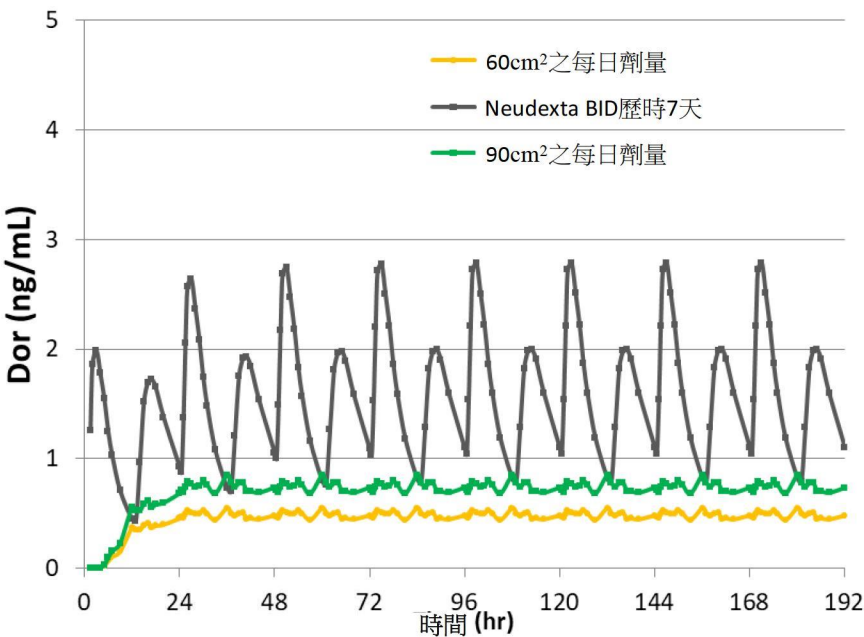
【圖6A】



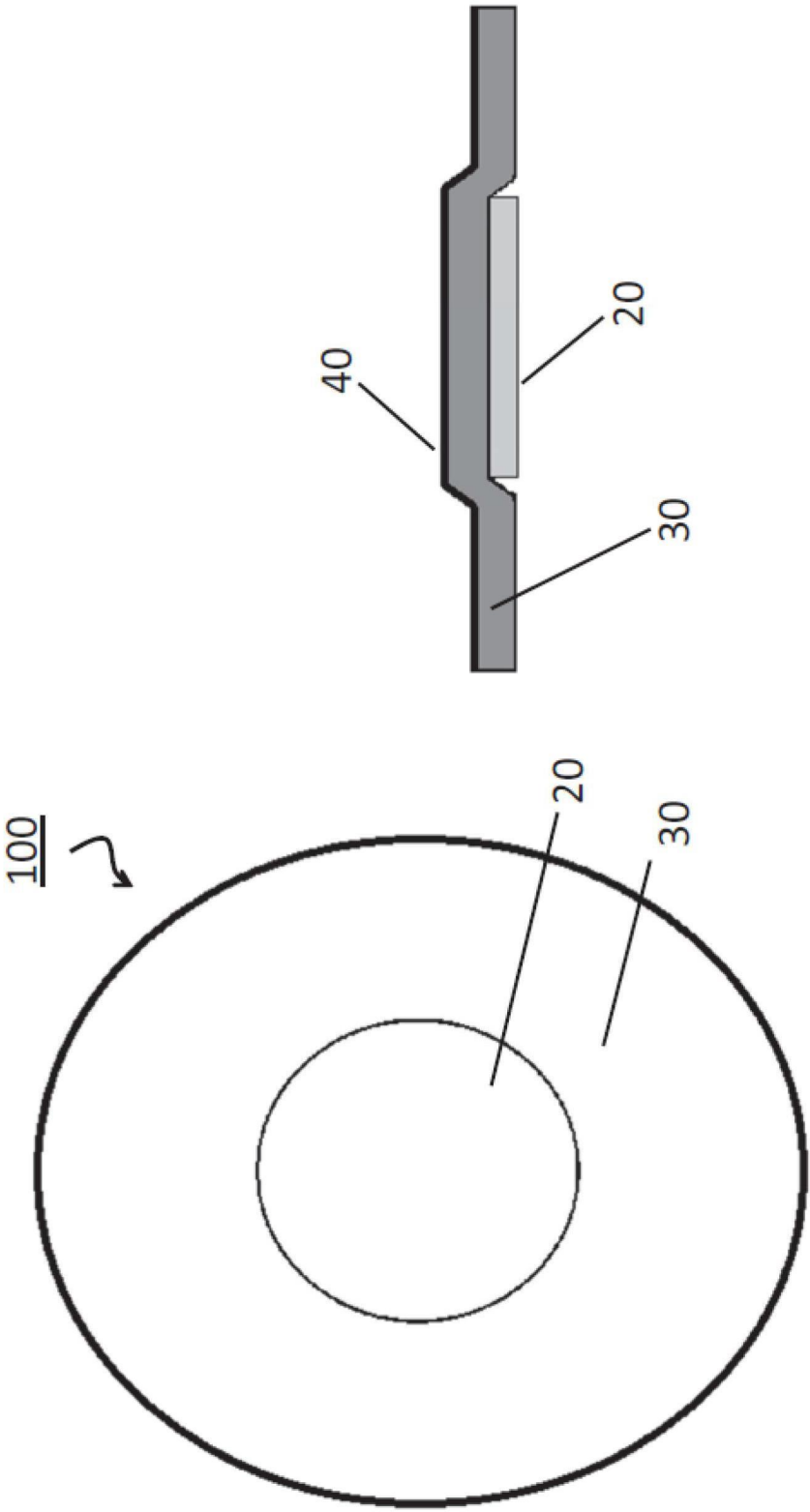
【圖6B】



【圖6C】



【圖6D】



【圖7】