



(21) 申請案號：105124075

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 29 日

(51) Int. Cl. :

*A61K9/70 (2006.01)**A61K31/485 (2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61K47/32 (2006.01)*

(30) 優先權：2015/07/30

英國

1513442.2

(71) 申請人：歐陸斯迪公司 (盧森堡) EURO-CELTIQUE S. A. (LU)

盧森堡

(72) 發明人：懷特洛克 史帝夫 WHITELOCK, STEVE (GB)；哈汀 黛柏拉 菲利斯 HARDING, DEBORAH PHYLLIS (GB)；強森 海倫 JOHNSON, HELEN (GB)；史密斯 凱文 SMITH, KEVIN (GB)；暮汀 吉兒 MUNDIN, GILL (GB)

(74) 代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：35 項 圖式數：6 共 61 頁

(54) 名稱

經皮傳遞系統

TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM

(57) 摘要

本發明提供一種經皮貼片，其包含：含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡((R)-dihydroetorphine)或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯；及背襯層。

The present invention provides a transdermal patch comprising: a drug-containing layer comprising (R)-dihydroetorphine, or a salt or a hydrate thereof, and a poly(meth)acrylate; and a backing layer.

指定代表圖：

符號簡單說明：

1 . . . 貼片

2 . . . 背襯層

3 . . . 藥物層

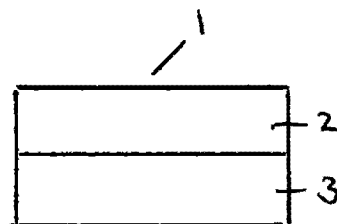


圖 1a

發明摘要

※ 申請案號：105124075

※ 申請日：105/07/29

※IPC 分類：

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

經皮傳遞系統

TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM

【中文】

本發明提供一種經皮貼片，其包含：

含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡 ((R)-dihydroetorphine) 或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯；及

背襯層。

【英文】

The present invention provides a transdermal patch comprising:

a drug-containing layer comprising (R)-dihydroetorphine, or a salt or a hydrate thereof, and a poly(meth)acrylate; and

a backing layer.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1a ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

1：貼片

2：背襯層

3：藥物層

【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)

經皮傳遞系統

TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種包含(R)-二氫埃托啡之經皮貼片，且係關於一種製備此類經皮貼片之方法。本發明亦係關於經皮貼片於藥品中且詳言之於提供疼痛緩解或鎮痛之方法中之用途。

【先前技術】

【0002】 對尋求醫學建議及治療之患者而言，可為急性或慢性之疼痛為最常見之症狀。急性疼痛通常為自限的。慢性疼痛持續 3 個月或更長時間且可導致患者的個性、生活方式、職責能力及總體生活品質發生顯著變化 (K. M. Foley, Pain, in Cecil Textbook of Medicine 100-107 (J. C. Bennett 及 F. Plum 編, 第 20 版 1996))。疼痛亦可分成不同的急性、亞急性及慢性類型，包括感受傷害性疼痛、發炎性疼痛、神經痛或混合疼痛。

【0003】 疼痛緩解發生在不同臨床配置中且在管理及治療許多疾病中關鍵，其中疼痛作為症狀及/或作為副作用而經歷。類鴉片鎮痛劑形成當代治療中度至重度、急性及慢性疼痛之基礎。最常用以治療疼痛之類鴉片鎮痛劑包括嗎啡鹼 (morphine)、氫嗎啡酮 (hydromorphone)、美沙酮 (methadone)、左啡諾 (levorphanol)、芬太尼 (fentanyl)、氧可酮 (oxycodone) 及氧嗎啡酮 (oxymorphone)。

【0004】 在許多情況下，需要長期或持續一段時間提供疼痛緩解。持

續之疼痛緩解在患有中度至重度慢性疼痛之患者、例如癌症患者中尤其合乎需要。口服調配物可提供持續長達 12 小時或在少數情況下長達 24 小時之治療鎮痛效應，但此類調配物仍要求藥物再至少一天一次或兩次地投予。

【0005】 持續傳遞藥物（包括鎮痛劑）之另一途徑為經皮傳遞裝置，諸如經皮貼片。經皮貼片典型地包含治療活性成份（例如，類鴉片）、黏著劑、視情況包含基質、背襯層及釋藥襯膜。釋藥襯膜在將貼片施用至皮膚之前移除以暴露黏著劑。黏著劑使得貼片能夠黏著至皮膚，從而使得貼片之活性成分通過皮膚且進入血流中。

【0006】 與其他投藥途徑相比，經皮貼片具有諸多優勢。此等優勢包括：

- 治療為舒適、非侵襲性、無疼痛且方便的
- 治療在高依從比率下耐受性良好
- 一旦患者已掌握貼片使用及處置，治療可潛在地經自投予
- 治療提供比其他途徑更恆定的活性成分之血液濃度，此避免了頻繁

給藥

- 不論當日時間，治療均正在進行
- 治療使得能夠高水準地控制藥物之血液濃度
- 藥物繞過胃腸道及肝臟，在胃腸道及肝臟中其可受到破壞，且取而

代之傳遞至血流

- 藥物之作用可藉由移除貼片而終止

【0007】 許多專利申請案及文獻描述了包含類鴉片且詳言之丁基原啡因（buprenorphine）及芬太尼之貼片。舉例而言，US2007/0298091 描述包

含丁基原啡因之貼片，且 WO2009/052204 及 US2006/0039960 及 WO2005/105009 各自揭示包含芬太尼之貼片。

【0008】 兩種包含類鴉片之經皮貼片市售可得。舉例而言，BuTrans® 或 Norspan® 貼片包含 5 mg、10 mg 或 20 mg 丁基原啡因（部分類鴉片促效劑）且歷經 7 天時間傳遞 5 μ g/h、10 μ g/h、或 20 μ g/h。當類鴉片為獲得足夠的鎮痛所需時，其經指示用於治療中度非惡性疼痛。Durogesic® Dtrans® 貼片包含 2.1、4.2、8.4、12.6 及 16.8 mg 之芬太尼且經指示用於管理慢性疼痛，包括因癌症所致之慢性疼痛。

【0009】 開發提供藥物之受控制及持續釋放之商業上可行的經皮貼片並不簡單。為實現經皮傳遞之效益，需要穩定且能夠獲得藥物經過皮膚的足夠通量之經皮貼片。至關重要的為經皮貼片之藥物及其他組分在儲存或使用期間不進行降解或變化。舉例而言，重要的為藥物在整個其壽命保持溶解於貼片內以便可經過皮膚傳遞。否則藥物經過皮膚之通量將不一致。

【0010】 經皮貼片中藥物之穩定性高度視藥物性質及貼片性質而定。舉例而言，藥物結構及其化學及物理特性對穩定性、通量及其與任何聚合物（與藥物調配）之相互作用具有顯著的影響。在貼片中用一種類鴉片替代另一種類鴉片且獲得相匹配效能為不可能的。各藥物需要開發適合之經皮貼片。

【0011】 對於待完全實現之經皮傳遞之許多上文所描述優勢（例如，高依從性、不頻繁給藥、正在進行之治療），亦重要的為藥物經過皮膚且進入血流之通量可保持較長的一段時間且理想地至少 3 天。為實現此，通常

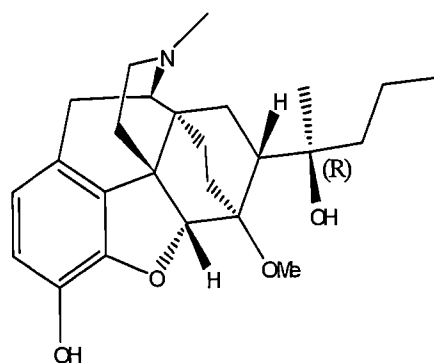
將額外成分（諸如滲透增強劑及滲透持續劑）包括於經皮貼片中，以提高對藥物滲透之控制。然而，由於組分易於與藥物相互作用，因此將額外成分包括於經皮貼片中使得對穩定貼片之提供更複雜。為解決此問題，通常在特定藥物儲層中提供藥物，該等藥物儲層與其他成分分離以使藥物與其之接觸達至最小。

【0012】 商業上可行的貼片之其他關鍵特性包括：與皮膚之黏著性、應力穩定性、重量及含量之均一性、平坦度及耐折強度。

【0013】 廣泛範圍之類鴉片鎮痛劑為已知的。類鴉片促效劑包括例如烯丙羅定（allylprodine）、阿法羅定（alphaprodine）、阿尼利定（anileridine）、苯甲基嗎啡、貝齊米特（bezitramide）、丁基原啡因、布托啡諾（butorphanol）、氯尼他秦（clonitazene）、可待因（codeine）、地索嗎啡（desomorphine）、右嗎拉胺（dextromoramide）、地佐辛（dezocine）、地恩丙胺（diampromide）、二乙醯嗎啡酮（diamorphone）、二氫可待因（dihydrocodeine）、二氫嗎啡（dihydrocodeine）、地美沙朵（dimenoxadol）、美沙醇（dimepheptanol）、二甲噻丁（dimethylthiambutene）、嗎苯丁酯（dioxaphetyl butyrate）、地匹哌酮（dipipanone）、依他佐辛（eptazocine）、依索庚嗪（ethoheptazine）、乙甲噻丁（ethylmethylthiambutene）、乙基嗎啡（ethylmorphine）、依託尼秦（etonitazene）、芬太尼、氫可酮、氫嗎啡酮、鹽酸氫嗎啡酮（hydromorphone）、羥哌替啶（hydroxypethidine）、異美沙酮（isomethadone）、凱托米酮（ketobemidone）、左啡諾（levorphanol）、左芬啡烷（levophenacylmorphan）、洛芬太尼（lofentanil）、麥啶（meperidine）、美普他酚（meptazinol）、美他佐辛（metazocine）、美沙酮（methadone）、美托酮

(metopon)、嗎啡鹼、麥羅啡 (myrophine)、那碎因 (narceine)、尼可嗎啡 (nicomorphine)、去甲左啡諾 (norlevorphanol)、去甲美沙酮 (normethadone)、納洛芬 (nalorphine)、納布芬 (nalbuphene)、去甲嗎啡 (normorphine)、諾匹哌酮 (norpipanone)、鴉片、氧可酮、氧嗎啡酮、阿片全鹼 (pantopon)、papavereturn、止痛劑 (paregoric)、戊唑星 (pentazocine)、苯嗎庚酮 (phenadoxone)、苯二甲嗎啉 (phendimetrazine)、苯二甲曲唑酮 (phendimetrazone)、非諾啡烷 (phenomorphan)、非那佐辛 (phenazocine)、苯哌利定 (phenoperidine)、匹米諾定 (piminodine)、哌肅米特 (piritramide)、普羅庚嗪 (propheptazine)、二甲哌替啶 (promedol)、丙哌利定 (properidine)、丙氧芬 (propoxyphene)、環己丙甲胺、舒芬太尼 (sufentanil)、替利定 (tilidine)、曲馬多 (tramadol) 及其醫藥學上可接受之鹽。迄今為止，僅丁基原啡因及芬太尼已調配於市售可得之經皮貼片中。

【0014】 另一已知類鴉片鎮痛劑為(R)-二氫埃托啡 (R-DHE) (CAS 編號 14357-76 -7)。其化學名稱為 7,8-二氫-7a-[1-(R)-羥基-1-甲基丁基]-6,14-內-乙橋四氫-東罌粟鹼。其立體化學組態具有 5R、6R、7R、9R、13S、14S、19R 且其在下文展示。



【0015】 與其他類鴉片鎮痛劑之特性相比，已在更小之程度上研究

(R)-二氫埃托啡之特性。臨床上其僅在中國以可注射且最近舌下形式用於人類。

【0016】 關於(R)-二氫埃托啡之用途，亦存在相對少之文獻報導。US2005/002997 揭示一種經皮劑型，其包含藥物及拮抗劑兩者以使劑型之濫用降至最小。可能藥物之長清單經揭示，包括二氫埃托啡，但如上文提及之先前技術文件中，US2005/002997 之焦點為芬太尼。US2005/002997 中所揭示之經皮劑型尤其需要藥物與逆轉劑分離。因此典型地，存在藉由隔層分離之含藥物層及逆轉劑層，該隔層在無溶劑存在下防止藥物及逆轉劑之擴散。因此在正常經皮使用中，僅藥物經皮傳遞。亦需要含藥物層包含將皮膚接觸表面與隔層連接之至少一個通道。在濫用者嘗試自經皮貼片萃取藥物之情況下，通道使得溶劑（例如，唾液或溶劑）能夠通過逆轉劑層。

【0017】 兩種文獻揭示基本的含二氫埃托啡之貼片。Chen 等人在 *Acta Pharmaceutica Sinica* 1996 31 (10), 770-774 中揭示一種包含二氫埃托啡層以及單獨黏著劑層之貼片。黏著劑層主要包含聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、乳糖及氫酮。Ohmori 等人在 *J. Pharm. Pharmacol.* 2000 52, 1437-1449 中揭示一種包含二氫埃托啡及苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物之貼片。

【0018】 TTS Gijutsu Kenkyusho KK 之 JP-A 10-231248 係關於一種包含二氫埃托啡及苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物之原型經皮裝置。更具體言之，JP-A 10-231248 係關於一種用於經皮吸收之帶，其包含二氫埃托啡及苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物。JP-A 10-231248 中製劑之目的據稱提供持續治療作用。此較佳藉由在製劑中包括經皮吸收增強劑及經皮吸收持續劑而達成。經皮吸收增強劑之作用為使經皮吸收加速且經皮吸收持續劑

之作用為維持吸收。

【0019】 在 JP-A 10-231248 之實例中，一些製劑經製備且二氫埃托啡釋放速率經量測。然而，未揭示在臨床上有用之一段時間、例如至少 3 天內提供二氫埃托啡之長期傳遞之貼片。

【0020】 JP-A 10-231248 因而未揭示臨床上有用之經皮貼片。

【0021】 已發現，當製備且測試包含(R)-二氫埃托啡及苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物之含藥物層的原型經皮貼片（如 JP-A 10-231248 中所說明）時，發現(R)-二氫埃托啡高度不穩定。在經設計以重複長期儲存之強制條件下，發現在苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物存在下，(R)-二氫埃托啡在含藥物層中具有結晶出來之強傾向。此非常不合需要，因為發現(R)-二氫埃托啡一旦結晶將不再溶。然而當呈結晶形式時，(R)-二氫埃托啡不可經過皮膚經皮傳遞。因此，(R)-二氫埃托啡之滲透及通量降低。

【發明內容】

【0022】 自第一態樣來看，本發明提供一種包含以下之經皮貼片：
含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯；及
背襯層。

【0023】 自另一態樣來看，本發明提供一種包含以下之經皮貼片：
含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及
背襯層；
其中該貼片為 3 至 7 天貼片。

【0024】 自另一態樣來看，本發明提供一種包含以下之經皮貼片：
含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及
背襯層；
其中該貼片提供治療有效量之(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物至少 72 小時。

【0025】 自另一態樣來看，本發明提供一種包含以下之經皮貼片：
含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及
背襯層；
其中其中在儲存期間在 60°C 下在密封系統中，在至少 1 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在含藥物層中不發生結晶。

【0026】 自另一態樣來看，本發明提供一種製備如上文所描述之貼片之方法，其包含：

(i) 將包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯之組成物（例如，溶液）沈積於背襯層上；

(ii) 蒸發該溶劑以形成含藥物層；及

(iii) 視情況將釋藥襯膜施用至該含藥物層。

【0027】 自另一態樣來看，本發明提供一種製備如上文所描述之貼片之方法，其包含：

(i) 將包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯之組成物（例如，溶液）沈積於釋藥襯膜上；

(ii) 蒸發該溶劑以形成含藥物層；及

(iii) 將背襯層施用至該含藥物層。

【0028】 自另一態樣來看，本發明提供一種包含(R)-二氫埃托啡之貼片，其用作 7 天貼片，且詳言之用於歷經 7 天時間治療疼痛。

【0029】 自另一態樣來看，本發明提供一種包含(R)-二氫埃托啡之貼片，其用作 1 天貼片。

【0030】 自另一態樣來看，本發明提供一種如上文所描述之用於藥品之貼片。

【0031】 自另一態樣來看，本發明提供一種如上文所描述之用於治療疼痛之貼片。

【0032】 自另一態樣來看，本發明提供一種用於治療有需要個體之疼痛的方法，其包含將如上文所描述之貼片施用至該個體之皮膚。詳言之，在貼片為 7 天貼片之具體實例中，其施用至個體之皮膚 7 天之時間；在貼片為 3 天貼片之具體實例中，其施用至個體之皮膚 3 天之時間；在貼片為 1 天貼片之具體實例中，其施用至個體之皮膚 1 天之時間。

定義

【0033】 如本文中所使用，術語「經皮貼片 (transdermal patch)」係指能夠經過皮膚或黏膜組織將(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物傳遞至血流，且黏著至皮膚之黏合墊。術語經皮貼片亦涵蓋經皮石膏、經皮帶及經皮盤。

【0034】 如本文中所使用，術語「層 (layer)」係指材料之連續體或膜。其中層不具有任何間斷或中斷。層可具有或不具有均勻厚度。層可

為或可不為平面的。

【0035】 如本文中所使用，術語「層合物 (laminate)」係指包含至少兩個連接或黏結在一起之層之多層結構。本發明之較佳貼片為層合物。

【0036】 如本文中所使用，術語「背襯層 (backing layer)」係指為貼片之成分的層，其在使用貼片時遠離皮膚。背襯層覆蓋含藥物層且從而防止其曝露於環境。

【0037】 如本文中所使用，術語「含藥物層 (drug-containing layer)」係指包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物且視情況包含其他活性成分之層。在使用時含藥物層與皮膚接觸。

【0038】 如本文中所使用，術語「壓敏黏著劑 (pressure sensitive adhesive)」係指僅需要最少壓力 (例如手動壓力) 以黏附至皮膚表面之黏著劑。

【0039】 如本文中所使用，術語「釋藥襯膜 (release liner)」係指在將貼片施用至皮膚之前移除的貼片可移除層。釋藥襯膜之目的為防止貼片在將其施用至皮膚之前損失藥物。

【0040】 如本文中所使用，術語「聚(甲基)丙烯酸酯 (poly(meth)acrylate)」係指包含丙烯酸酯及/或甲基丙烯酸酯單體之聚合物。此等聚合物亦常常稱作丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯聚合物。

【0041】 術語疼痛緩解 (pain relief) 及鎮痛 (analgesia) 在本文中互換使用。

【圖式簡單說明】

【0042】

圖 1a 及 1b 展示本發明之經皮貼片之示意圖；

圖 2a、2b 及 2c 展示本發明之替代經皮貼片之示意圖；

圖 3 說明向經皮貼片提供晶種之方法；

圖 4 展示試管內滲透模型中透過皮刀處理之人類皮膚之(R)-DHE 及丁基原啡因的量；

圖 5 展示試管內滲透模型中自原型貼片滲透之(R)-DHE 及丁基原啡因之量；及

圖 6 展示 7 天試管內滲透模型中自原型貼片滲透之(R)-DHE 及丁基原啡因之量。

【實施方式】

【0043】 本發明之經皮貼片包含含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯；及背襯層。在使用時，含藥物層與皮膚接觸，且背襯層遠離皮膚。

【0044】 本發明之較佳經皮貼片進一步包含可移除或可分離釋藥襯膜。存在時，釋藥襯膜存在於上含藥物層對背襯層之相反側。釋藥襯膜在使用經皮貼片之前移除或分離以暴露含藥物層之表面，以與皮膚接觸。本發明之較佳經皮貼片為自黏著的。因此當移除釋藥襯膜且將貼片施用至患者之皮膚時，貼片仍然附著至其上而不需要任何單獨附著機制，例如條帶或系帶。

【0045】 本發明之經皮貼片可為黏著劑包藥物貼片或基質貼片。較佳地，經皮貼片為黏著劑包藥物貼片，諸如單層或多層的黏著劑包藥物貼片。單層的黏著劑包藥物貼片為最佳的。較佳地，黏著劑包藥物層為連續的。

尤其較佳地，黏著劑包藥物層不包含任何通道。

【0046】 本發明之經皮貼片可包含 2、3、4 或 5 層。較佳之貼片包含 3 或 5 層且尤其較佳 3 層。

【0047】 本發明之較佳經皮貼片具有包含以下層（例如，由以下層組成）之結構 A、B、C 或 D，其中該等層以指定之數目順序存在：

(A) (i) 背襯層；

(ii) 含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯；及

(iii) 視情況釋藥襯膜。

(B) (i) 背襯層；

(ii) 第一含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯；

(iii) 分離層；

(iv) 第二含藥物層，其包含藥物；及

(v) 視情況釋藥襯膜。

(C) (i) 背襯層；

(ii) 黏著劑層；

(iii) 分離層；

(iv) 含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯；及

(v) 視情況釋藥襯膜。

(D) (i) 背襯層；

(ii) 含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯；

(iii) 分離層；

(iv) 黏著劑層；及

(v) 視情況釋藥襯膜。

【0048】 在具有結構(A)、(B)或(D)之經皮貼片中，層中之每一者較佳為平面的。在具有結構(C)之經皮貼片中，背襯層、分離層、含藥物層及(存在時)釋藥襯膜較佳為平面的。存在於結構(C)中之黏著劑層較佳為非平面的。較佳地，黏著劑層連同釋藥襯膜一起圍繞分離層及含藥物層，亦即分離層及含藥物層經囊封或包圍。

【0049】 本發明之尤其較佳經皮貼片為具有結構(A)、(B)或(C)，更佳(A)或(C)且再更佳地(A)之彼等經皮貼片。較佳的經皮貼片包含釋藥襯膜。較佳的經皮貼片不包含逆轉劑層。

【0050】 本發明之經皮貼片之含藥物層包含(R)-二氫埃托啡。(R)-二氫埃托啡可以自由鹼或醫藥學上可接受之鹽之形式存在。無論是否以自由鹼形式或以醫藥學上可接受之鹽形式存在，(R)-二氫埃托啡可以無水形式或以水合物形式存在。

【0051】 較佳之鹽為保留(R)-二氫埃托啡之生物有效性及特性之彼等鹽，且由適合之無毒有機酸或無機酸形成。酸加成鹽為較佳的。鹽之代表性實例包括衍生自無機酸之彼等鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺磺酸、磷酸及硝酸；及衍生自有機酸之彼等鹽，該等有機酸諸如對甲苯磺酸、柳酸、甲磺酸、草酸、丁二酸、檸檬酸、蘋果酸、乳

酸、反丁烯二酸及三氟乙酸。將化合物改質成鹽為化學家所熟知之獲得經改良之化合物之物理及化學穩定性、吸濕性、流動性及溶解性的技術。

【0052】 尤其較佳地，含藥物層包含呈自由鹼形式之(R)-二氫埃托啡。

【0053】 本發明之經皮貼片之含藥物層可包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物作為唯一活性成分。或者，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物可與另一活性成分組合存在。然而更佳地，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物為存在於含藥物層中之唯一活性成分。再更佳地，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物為存在於貼片中之唯一活性成分。尤其較佳地，貼片不包含逆轉劑。

【0054】 含藥物層較佳包含黏著劑，且更佳為壓敏黏著劑。壓敏黏著劑之存在使得貼片能夠黏著至患者之皮膚。在本發明之較佳貼片中，不需要與含藥物層分開之黏著劑層。取而代之，黏著劑及藥物較佳均併入含藥物層中。此簡化了貼片之設計及最佳化。

【0055】 在本發明之一較佳具體實例中，含藥物層包含聚(甲基)丙烯酸酯。聚(甲基)丙烯酸酯可為黏著劑及/或基質聚合物。較佳地，聚(甲基)丙烯酸酯為黏著劑。

【0056】 較佳地，聚(甲基)丙烯酸酯為共聚物。較佳之共聚物包含至少兩種(甲基)丙烯酸酯單體。舉例而言，共聚物可包含至少兩種丙烯酸酯單體、至少兩種甲基丙烯酸酯單體，或可包含至少一種丙烯酸酯單體及至少一種甲基丙烯酸酯單體。

【0057】 在存在於本發明之含藥物層中之較佳聚(甲基)丙烯酸酯中，(甲基)丙烯酸酯單體在烷基中包含 1 至 12 個碳原子。較佳地，(甲基)

丙烯酸烷酯單體選自丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸異丁酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸異辛酯、丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丙酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸異丁酯、甲基丙烯酸戊酯、甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸異辛酯、甲基丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸十二烷酯及其異構體。

【0058】 聚(甲基)丙烯酸酯可進一步包含其他單體。聚(甲基)丙烯酸酯可例如包含一或多種乙烯酯單體，例如乙酸乙烯酯。然而較佳地，聚(甲基)丙烯酸酯不包含乙烯酯單體。

【0059】 聚(甲基)丙烯酸酯可進一步包含一或多種官能化單體。較佳之官能化單體為羧基及羥基官能化單體。較佳之羧基官能化單體包含 3 至 6 個碳原子。適合之羧基官能化單體之代表性實例包括丙烯酸、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸、衣康酸、順丁烯二酸、順丁烯二酸酐及丙烯酸 β -羧基乙酯。適合之羥基官能化單體之代表性實例包括丙烯酸羥基乙酯、丙烯酸羥基丙酯、甲基丙烯酸羥基乙酯及甲基丙烯酸羥基丙酯。然而較佳地，聚(甲基)丙烯酸酯不包含官能化-例如羧基或羥基-官能化單體。

【0060】 聚(甲基)丙烯酸酯可進一步包含可交聯單體。適合之單體之代表性實例包括甲基丙烯酸縮水甘油酯、烯丙基縮水甘油醚及己二醇二(甲基)丙烯酸酯。然而較佳地，聚(甲基)丙烯酸酯不包含可交聯單體。

【0061】 聚(甲基)丙烯酸酯可進一步包含含氮單體且較佳地經 N 取代之丙烯醯胺或甲基丙烯醯胺單體。適合之單體之代表性實例包括 N-乙炔

基吡咯啉、N-乙基己內醯胺、N-第三辛基丙烯醯胺、二甲基丙烯醯胺、二丙酮丙烯醯胺、N-第三丁基丙烯醯胺、N-異丙基丙烯醯胺、N-乙基乙醯胺及/或 N-乙基甲醯胺。聚(甲基)丙烯酸酯可進一步包含含胺單體，例如甲基丙烯酸 2-(二乙胺基)乙酯。含胺單體將官能性賦予黏著劑。然而較佳地，聚(甲基)丙烯酸酯不包含含氮單體。

【0062】 可存在於聚(甲基)丙烯酸酯中之其他共聚單體包括苯乙烯及腈，例如丙烯腈及丙烯酸氰基乙酯。此類共聚單體可併入聚合物中以控制其玻璃轉移溫度。然而較佳地，聚(甲基)丙烯酸酯不包含苯乙烯或腈單體。

【0063】 存在於含藥物層中之較佳聚(甲基)丙烯酸酯包含 40-100 mol%之丙烯酸烷酯單體及甲基丙烯酸烷酯單體及 0 至 60 mol%另一單體，更佳地 70-100 mol%之丙烯酸烷酯及甲基丙烯酸烷酯單體及 0 至 30 mol%另一單體，且再更佳地 90-100 mol%之丙烯酸烷酯及甲基丙烯酸烷酯單體及 0 至 10 mol%另一單體。再更佳地，聚(甲基)丙烯酸酯由丙烯酸烷酯單體及/或甲基丙烯酸烷酯單體構成。已發現此產生最穩定的貼片。

【0064】 用於本發明之適合之丙烯酸烷酯及/或甲基丙烯酸烷酯共聚物可以商標名 Duro-Tak 購自 Henkel。其包括例如：Duro-Tak 87-900A、87-9301、87-4098 及 87-9088，供應於有機溶劑（乙酸乙酯）中且不具有羥基或羧基官能基之丙烯酸酯聚合物；Duro-Tak 87-202A 及 387-2510/87-2510，供應於有機溶劑（乙酸乙酯）中、均具有-OH 官能基之丙烯酸酯聚合物；Duro-Tak 87-208A、387-2287/87-2287 及 87-4287，供應於有機溶劑（乙酸乙酯）溶液中、均具有-OH 官能基之丙烯酸酯-乙酸乙烯酯聚合物；及 Duro-Tak 387-2516/87-2516 及 387-2525/87-2525，供應於有機溶劑溶液中、均具有-OH

官能基之丙烯酸酯-乙酸乙烯酯聚合物。尤其較佳之共聚物列於下表中。

商標名	單體	特徵
Duro-Tak 87-9301	丙烯酸烷酯；無其他單體	無 OH 或 COOH 官能基
Duro-Tak 87-2510	丙烯酸烷酯及含羥基單體	存在 OH 官能基
Duro-Tak 87-503A	丙烯酸-橡膠混雜物	
Duro-Tak 87-202A	丙烯酸烷酯及含羥基單體	存在 OH 官能基

【0065】 當在含藥物層中與聚(甲基)丙烯酸酯混合時，與包含苯乙烯-伸異丁基-苯乙烯及聚異丁烯之含藥物層相比，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物展示顯著的物理穩定性，及顯著改良之穩定性。因此與聚(甲基)丙烯酸酯存在時，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物即使在極端強制條件下亦展示無結晶之傾向。當聚(甲基)丙烯酸酯由丙烯酸烷酯單體及/或甲基丙烯酸烷酯單體構成時尤其如此。

【0066】 本發明之含藥物層視情況包含第二聚合物。其他聚合物之代表性實例包括聚矽氧聚合物，諸如聚二甲基矽氧烷及聚甲基苯基矽氧烷；及橡膠聚合物，諸如聚異丁烯及苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物。然而較佳地，聚(甲基)丙烯酸酯為存在於含藥物層中之唯一聚合物。在其得到具有最長儲存能力之貼片時，此為有利的。

【0067】 本發明之含藥物層可進一步包含滲透增強劑。因此，在一些具體實例中，含藥物層進一步包含皮膚滲透增強劑。滲透增強劑較佳為 C₁₋₂₀ 一元或多元醇、C₂₋₂₀ 脂肪酸、C₂₋₂₀ 脂肪酸及 C₁₋₂₀ 一元或多元醇之酯、尿素、吡咯啉衍生物、環狀單萜、1-十二烷基氮雜環庚烷-2-酮、環糊精或巯基乙酸鈣。

【0068】 滲透增強劑之代表性實例包括甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、庚醇、辛醇 (octyl alcohol)、辛醇 (capryl alcohol)、壬醇、癸醇、十

一醇、月桂醇、十三醇、肉豆蔻醇、十五醇、鯨蠟醇、十六醇、十七醇、硬脂醇、油醇、十九醇、二十醇、乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇、丙三醇、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、苯甲酸、柳酸、乳酸、草酸、丙二酸、丁二酸、戊二酸、己二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、鄰苯二甲酸、乳酸肉豆蔻酯、乳酸鯨蠟酯、乳酸月桂酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、尿素、硫脲、2-吡咯啉酮、1-甲基-2-吡咯啉酮、5-甲基-2-吡咯啉酮、1,5-二甲基吡咯啉酮、1-乙基吡咯啉酮、薄荷醇、檸檬烯及 α -萜烯醇。滲透增強劑之及其他實例包括油酸、三醋精、乙醯丙酸、十二醇及乳酸月桂酯。

【0069】 較佳地，滲透增強劑選自油酸、油醇、三醋精、乙醯丙酸、十二醇及乳酸月桂酯。尤其較佳地，滲透增強劑選自油酸、油醇及三醋精。已發現此等增強劑增加(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之通量，且亦提供即使在強制條件下亦穩定之貼片。可使用多於一種滲透增強劑之混合物。舉例而言，可使用兩種或多於兩種以下之混合物：油酸、油醇、三醋精、乙醯丙酸、十二醇及乳酸月桂酯。在特定具體實例中，當使用混合物時，使用兩種或多於兩種選自油酸、油醇及三醋精之增強劑。

【0070】 在更佳具體實例中，含藥物層不包含滲透增強劑。

【0071】 含藥物層可視情況包含滲透持續劑。較佳地，滲透持續劑為 C_{12-32} 烴、 C_{12-32} 醇、二醇、 C_{6-32} 脂肪酸、 C_{6-32} 脂肪酸酯、植物油、動物油、橡膠、聚胺基甲酸酯、聚矽氧樹脂、水可溶聚合物化合物、纖維素、尿素、環糊精、增稠劑、泥土、膠凝劑、懸浮劑及乳化劑。

【0072】 滲透持續劑之代表性實例包括為多種烴之混合物之液體石蠟、分支鏈石蠟、固體石蠟、白色凡士林、月桂醇、十三醇、肉豆蔻醇、十五醇、鯨蠟醇、十六醇、十七醇、甾醇、油醇、十九醇、二十醇、絲胺醯醇、三十醇、乙二醇、丙二醇、1,3-丙二醇、1,3-丁二醇、聚乙二醇及藉由以適合比率混合低度聚合之聚乙二醇（諸如 Macrogol 400（商標名））與高度聚合之聚乙二醇（諸如 Macrogol 4000（商標名））而獲得之混合物、己酸、庚酸、辛酸、天竺葵酸、癸酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕櫚酸、十七酸、硬脂酸、油酸、十九烷酸、花生油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、蘿酸、二十四烷酸、蠟酸、二十七烷酸、廿九烷酸、蜂花酸、三十二烷酸、反油酸、芸苔酸、棕櫚酸肉豆蔻酯、硬脂酸肉豆蔻酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、二十四烷酸絲胺醯酯、蠟酸紫膠酯、紫膠酸紫膠酯、動物來源之天然蠟（例如，蜂蠟、鯨蠟或陶瓷蠟）、植物衍生之天然蠟（例如，巴西棕櫚蠟（carnauba wax）、堪地里拉蠟（candelilla wax））、單月桂酸甘油酯、單肉豆蔻硬脂酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、單油酸甘油酯、二月桂酸甘油酯、二肉豆蔻酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、蓖麻油、橄欖油、大豆油、芝麻油、杏仁油、紅花油、棉籽油、松節油、經氫化植物油、貂油、蛋黃油、角鯊烷、角鯊烯、羊毛脂衍生物、天然橡膠、SBS 丁基橡膠、聚異丁烯、聚乙烯醇醚、聚胺基甲酸酯、聚醯胺、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、二甲基聚矽氧烷、聚異戊二烯橡膠、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯丁二烯橡膠、聚異丁烯、丁烯橡膠、聚丙烯酸或其鹽、丙烯酸酯-丙烯酸共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯吡啶、羥基丙基纖維素及其交聯型式、褐藻酸

鈉、阿拉伯膠、果膠、黃耆膠、乙基纖維素、羥基甲基纖維素、羥基乙基澱粉、膨潤土及維格姆 HV (Veegum HV)。

【0073】 然而較佳地，含藥物層不包含滲透持續劑。尤其較佳地，含藥物層不包含如上文所描述之滲透持續劑。此為本發明之貼片之優勢。其使貼片組分之間的相容性問題降至最小且簡化其設計及最佳化。

【0074】 本發明之含藥物層可進一步包含其他習知賦形劑，例如增黏劑、pH 調節劑、填充劑、軟化劑、抗氧化劑及黏度調節劑。此類額外賦形劑較佳以按含藥物層之總重量計小於 30 wt%、更佳小於 20 wt% 且甚至更佳小於 10 wt% 的量添加。

【0075】 若存在於含藥物層中之黏著劑在系統待經施用之溫度範圍內不展現其黏著特性，則較佳添加增黏劑。適合之增黏劑包括基於萜類之樹脂或基於石油之樹脂，諸如脂環飽和烴樹脂。增黏劑之軟化點較佳為 60-160°C。然而較佳地，含藥物層不包含增黏劑。

【0076】 含藥物層之 pH 較佳在 6-8 且更佳 7-7.8 之範圍內。當含藥物層之 pH 低於 6 時，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之經皮吸收將傾向於降低。當含藥物層之 pH 高於 8 時，皮膚刺激之風險將傾向於增加。含藥物層之 pH 可例如藉由以下方式量測：將實際面積為 3.48 cm² 之可移除釋藥襯膜經移除之貼片樣品置放於 20 ml 小瓶中，且將 20 ml 純化水添加至小瓶中，以 150 rpm 攪拌小瓶 3 天且使用 pH 計來量測所獲得液體。若 pH 超出以上範圍，則其可使用 pH 調節劑調節。適合之 pH 調節劑包括有機酸或無機酸、有機酸或無機酸金屬鹽、金屬氫氧化物及金屬氧化物。鹼金屬及鹼土金屬可作為金屬用於有機酸或無機酸鹽。pH 調節劑之一些特定實例為乳酸鈉、

乙酸鈉、氫氧化鈉或乙酸鹽與乙酸之組合。然而較佳地，含藥物層不包含 pH 調節劑。

【0077】 可包括於本發明之含藥物層中的適合填充劑之實例包括膠態二氧化矽、膨潤土及乳糖。然而較佳地，含藥物層不包含填充劑。

【0078】 軟化劑可包括於含藥物層中。適合軟化劑之代表性實例包括液體石蠟、液體聚丁烯、液體異戊二烯、角鯊烷及角鯊烯或極性油，包括植物油（例如，經氫化蓖麻油、棉籽油、棕櫚油及椰子油）。然而較佳地，含藥物層不包含軟化劑。

【0079】 抗氧化劑可存在於含藥物層中以使(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及/或黏著劑之降解降至最小。可採用習知抗氧化劑，例如生育酚、丁基化羥基大茴香醚、棕櫚酸抗壞血酸酯及硬脂酸抗壞血酸酯。然而較佳地，含藥物層不包含抗氧化劑。

【0080】 可存在於含藥物層中之適合黏度調節劑之實例包括纖維素衍生物及天然或合成膠，諸如瓜爾豆膠及黃耆。然而較佳地，含藥物層不包含黏度調節劑。

【0081】 在本發明之較佳貼片中，含藥物層為非水性的，亦即基本上不含水。較佳地，含藥物層之含水量按含藥物層之總重量計不超出 10%。

【0082】 尤其較佳地，含藥物層由(R)-二氫埃托啡、聚(甲基)丙烯酸酯及視情況滲透增強劑構成。

【0083】 較佳地，含藥物層包含按含藥物層之組分之乾重計 1 至 10 wt%、且更佳 3 至 7.5 wt%且再更佳 4 至 6 wt%之二氫埃托啡或其鹽或水合物。較佳地，含藥物層包含按含藥物層之組分之乾重計 70 至 99 wt%、更佳

90 至 97.5 wt%且再更佳 92.5 至 95.5 wt%之聚(甲基)丙烯酸酯。較佳地，含藥物層包含按含藥物層之組分之乾重計 0 至 15 wt%且更佳 5 至 10 wt%之滲透增強劑。

【0084】 背襯層較佳對(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及存在於貼片中之任何其他活性劑不可滲透。較佳地背襯層為閉塞的。背襯層較佳充當保護蓋且亦可提供支撐功能。較佳地，背襯層為可撓性的，使得其可適應患者之移動而不斷裂。背襯層較佳施用至含藥物層之一側。

【0085】 背襯層可由一系列不同材料形成，該等材料包括膜、織品、發泡片材、微孔片材、紡織物、箔片或前述之層合物。然而較佳地，背襯層為膜，例如聚合物膜。尤其較佳之背襯層包含聚烯烴（例如，高密度及低密度聚乙烯、聚丙烯）、含氟聚合物（例如，聚四氟乙烯）、耐綸、纖維素衍生物、乙烯-乙酸乙烯酯、乙酸乙烯酯、聚氯乙烯、聚胺基甲酸酯、聚酯（例如，聚鄰苯二甲酸仲乙酯、聚對苯二甲酸仲乙酯、聚對苯二甲酸仲丁酯或聚萘二甲酸仲乙酯）、金屬箔（例如鋁）及前述之層合物。

【0086】 較佳之背襯層為層合物。由於有可能組合具有不同特性之材料以提供具有引人注目之特性平衡之層合物，因此層合物一般較佳。尤其較佳之層合物包含聚烯烴、聚酯及金屬。

【0087】 適合之背襯層可購自一系列供應商，例如 3M[®] Scotchpak 9738 為較佳背襯層之一實例。

【0088】 本發明之較佳貼片亦包含可移除釋藥襯膜。可移除釋藥襯膜在向患者施用貼片之前移除。可移除層較佳施用至含藥物層對背襯層之相反側。

【0089】 釋藥襯膜較佳包含聚烯烴（例如，高密度及低密度聚乙烯、聚丙烯）、含氟聚合物（例如，聚四氟乙烯）、耐綸、纖維素衍生物、乙烯-乙酸乙烯酯、乙酸乙烯酯、聚氯乙烯、聚胺基甲酸酯、聚酯（例如，聚鄰苯二甲酸伸乙酯、聚對苯二甲酸伸乙酯、聚對苯二甲酸伸丁酯或聚萘二甲酸伸乙酯）及前述之層合物。較佳地，釋藥襯膜包含聚矽氧、含氟聚合物或其混合物。

【0090】 一些較佳之釋藥襯膜包含聚酯，特定言之聚對苯二甲酸伸乙酯。其他較佳之釋藥襯膜包含聚矽氧及/或含氟聚合物（例如，鐵氟龍（Teflon））塗層，尤其較佳地在接觸含藥物層之釋藥襯膜之側面上。塗層可例如設置於如上文所描述之釋藥襯膜上。聚矽氧或含氟聚合物塗層使得釋藥襯膜能夠易於移除而不破壞其所附著之含藥物層。

【0091】 適合之釋藥襯膜可購自一系列供應商，例如 Loparex 及 3M。Loparex Primeliner FL 2000 及 Scotchpak 1022 釋藥襯膜為較佳釋藥襯膜之實例。

【0092】 當存在單獨的黏著劑層時，其較佳包含壓敏黏著劑。較佳之壓敏黏著劑選自基於苯乙烯之嵌段共聚物、聚乙酸乙烯酯、聚(異)丁烯、天然及合成橡膠、聚胺基甲酸酯、聚異戊二烯、有機聚矽氧烷及聚(甲基)丙烯酸酯。再更佳地，壓敏黏著劑選自基於苯乙烯之嵌段共聚物、聚異丁烯、有機聚矽氧烷及聚(甲基)丙烯酸酯，且又更佳為有機聚矽氧烷及聚(甲基)丙烯酸酯。尤其較佳為聚(甲基)丙烯酸酯。較佳地，同一黏著劑如在含藥物層中存在於此層中。

【0093】 基於苯乙烯之嵌段共聚物之代表性實例包括苯乙烯-異戊二

烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-乙烯/丁二烯-嵌段共聚物及苯乙烯-異丁烯-苯乙烯嵌段共聚物。尤其較佳為苯乙烯-異丁烯-苯乙烯嵌段共聚物。適合之基於苯乙烯之嵌段共聚物可購自例如 Henkel。Duro Tak 87-6911 為適合之基於苯乙烯之嵌段共聚物的一實例。

【0094】 聚丁烯可包含聚丁烯及/或聚異丁烯。聚異丁烯為較佳的。適合之聚異丁烯聚合物可購自例如 Henkel。Duro Tak 87-618A 為適合之聚異丁烯之一實例。

【0095】 適用於本發明之有機聚矽氧烷包括聚二甲基矽氧烷及聚二甲基二苯基矽氧烷。適合之有機聚矽氧烷可以商標名 BIO-PSA 購自 Dow Corning 公司。尤其較佳為 BIO-PSA7-4302。

【0096】 關於含藥物層，較佳之聚(甲基)丙烯酸酯為上文所描述之彼等酯。

【0097】 存在時，分離層較佳包含對(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及存在於貼片中之任何其他活性成分不可滲透的聚合物。尤其較佳之分離層包含聚烯烴（例如，高密度及低密度聚乙烯、聚丙烯）、含氟聚合物（例如，聚四氟乙烯）、耐綸、纖維素衍生物、乙烯-乙酸乙烯酯、乙酸乙烯酯、聚氯乙烯、聚胺基甲酸酯、聚酯（例如，聚鄰苯二甲酸伸乙酯、聚對苯二甲酸伸乙酯、聚對苯二甲酸伸丁酯或聚萘二甲酸伸乙酯）及前述之層合物。

【0098】 含藥物層之厚度較佳為 20-150 微米，更佳為 30 至 120 微米且再更佳為 40-100 微米。小於 20 微米之含藥物層厚度往往會產生藥物經過皮膚之不足通量，且大於 150 微米之厚度將使貼片太厚而不能引人注目地佩戴及使用。

【0099】 背襯層可具有將提供所需保護及支撐功能之任何合適之厚度。合乎需要之材料及厚度對熟練人員而言為顯而易見的，但可在 40 至 70 微米範圍內。類似地，可移除釋藥襯膜可具有在施用之前將向黏著劑層提供必要保護之任何合適之厚度。合乎需要之材料及厚度將對熟練人員而言為顯而易見的，但可在 80 至 120 微米範圍內。熟練人員將易於確定存在於經皮貼片中之任何分離層及/或黏著劑層之適合厚度。

【0100】 貼片之總厚度較佳為 100 至 350 微米，更佳為 150 至 300 微米且再更佳為 200 至 250 微米。

【0101】 本發明之較佳經皮貼片之皮膚接觸表面積為 2 至 64 cm²，更佳為 4 至 64 cm² 且再更佳為 6.25 至 36 cm²。貼片可形成任何形狀，例如呈正方形、矩形、環形或卵形。貼片亦可具有非幾何形狀。

【0102】 在本發明之較佳經皮貼片中，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之濃度為 0.01 至 0.50 mg/cm²，更佳為 0.1 至 0.45 mg/cm² 且再更佳為 0.2 至 0.4 mg/cm²。在更佳之經皮貼片中，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之濃度為 0.5 至 12 毫克/貼片，更佳為 1 至 10 毫克/貼片，且再更佳為 2 至 8 毫克/貼片。

【0103】 本發明之經皮貼片較佳為 3 至 7 天貼片。此意謂貼片可傳遞治療有效量之(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物 3-7 天，之後需要移除貼片且安放新貼片。較佳地，本發明之貼片為 7 天貼片。由於患者僅需要每週一次地更新其貼片，因此此類貼片非常合乎需要。因此，例如當施用至患者皮膚時，較佳之貼片提供治療有效量之(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物至少 72 小時且更佳 72-168 小時。

【0104】 當在 Franz 池中使用皮刀處理之人類皮膚測試時，在 22 至 72 小時時間段期間，本發明之較佳貼片之(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物的穩態試管內通量率為 0.3 至 0.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ，更佳為 0.5 至 0.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ，且再更佳為 0.7 至 0.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ，(例如，如實施例中所測定)。本發明之尤其較佳貼片為 25 cm^2 且包含 6.25 mg (R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物/貼片，且當在 Franz 池中使用皮刀處理之人類皮膚測試時，在 22 至 72 小時時間段期間，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之穩態試管內通量率為 0.3 至 0.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ，更佳為 0.5 至 0.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ，且再更佳為 0.7 至 0.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (例如，如實施例中所測定)。

【0105】 本發明之較佳貼片穩定地儲存。較佳地，本發明之貼片在物理上穩定。較佳地，本發明之貼片在化學上穩定。

【0106】 (R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在含藥物層中發生結晶(可在顯微鏡下觀測)時，可顯示缺乏物理穩定性。此類結晶不合需要，因為一旦形成，晶體將極不可能再溶於含藥物層中。此外，當(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物呈晶體形式時，其不能經過皮膚傳遞。

【0107】 如藉由在儲存期間在 25°C 及 60%相對濕度下在密封系統中，在至少 1 週、更佳 2 週且再更佳 4 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在含藥物層中不結晶(例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如實施例中所描述)所指示，本發明之較佳貼片為穩定的。在此等條件下，最佳之貼片可穩定長達例如 52 週。

【0108】 如藉由在儲存期間在 40°C 及 75%相對濕度下在密封系統中，在至少 1 週、更佳 2 週且再更佳 4 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合

物在含藥物層中不結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如實施例中所描述）所指示，本發明之較佳貼片為穩定的。在此等條件下，最佳之貼片可穩定長達例如 52 週。

【0109】 如藉由在儲存期間在 6-8°C 下在密封系統中，在至少 1 週、更佳 2 週且再更佳 4 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在含藥物層中不結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如實施例中所描述）所指示，本發明之更佳貼片為穩定的。在此等條件下，最佳之貼片可穩定長達例如 52 週。

【0110】 如藉由在儲存期間在 60°C 下在密封系統中，在至少 6 天內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在含藥物層中不結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如實施例中所描述）所指示，本發明之較佳貼片為穩定的。在此等條件下，最佳之貼片可穩定長達例如 30 天。

【0111】 本發明之較佳貼片黏著至人類皮膚至少 72 小時，更佳至少 120 小時且再更佳至少 168 小時。貼片可例如黏著至人類皮膚 72 至 336 小時，更佳 96 至 240 小時且再更佳 120 至 168 小時。

【0112】 貼片之黏著力亦可藉由使用如實施例中所描述之 Zwick/Roell 機量測其自不鏽鋼表面之剝離強度來測試。在其含藥物層中包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之本發明貼片之剝離強度可與相同但不具有來自含藥物層之(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之貼片比較。此使得能夠確定(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物對含藥物層之黏著性之相對影響。本發明之較佳貼片之剝離強度為相同系統之 $\pm 30\%$ ，更佳 $\pm 25\%$ 且再更佳 $\pm 10\%$ ，該相同系統不同之處在於在其含藥物層中不存在(R)-二氫埃托啡或其鹽或

水合物。

【0113】 在本發明之另一具體實例中，經皮貼片包含：
含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及
背襯層；
其中該貼片為 3 至 7 天貼片。

【0114】 在本發明之又另一具體實例中，經皮貼片包含：
含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及
背襯層；
其中該貼片（例如，當施用至患者皮膚時）提供治療有效量之(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物至少 72 小時。

【0115】 在本發明之又另一具體實例中，經皮貼片包含：
含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及
背襯層；
其中其中在儲存期間在 60°C 下在密封系統中，在至少 1 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在含藥物層中不發生結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如實施例中所描述）。

【0116】 在此等貼片中，壓敏黏著劑較佳為聚合物且更佳為選自以下各者之聚合物：基於苯乙烯之嵌段共聚物、聚乙酸乙烯酯、聚(異)丁烯、天然及合成橡膠、聚胺基甲酸酯、聚異戊二烯、有機聚矽氧烷及聚(甲基)丙烯酸

酸酯。再更佳地，壓敏黏著劑選自基於苯乙烯之嵌段共聚物、聚異丁烯、有機聚矽氧烷及聚(甲基)丙烯酸酯，且又更佳為有機聚矽氧烷及聚(甲基)丙烯酸酯。尤其較佳為聚(甲基)丙烯酸酯。

【0117】 適合之黏著劑之代表性實例為上文所描述之彼等黏著劑。

【0118】 本發明之貼片可使用習知方法製備。舉例而言，貼片可藉由以下方式製備：將背襯層塗有(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑（例如聚(甲基)丙烯酸酯）於溶劑中之溶液，自經塗佈層移除溶劑以形成含藥物層，且將釋藥襯膜施用於其上。在一替代方法中，貼片藉由以下方式製備：將釋藥襯膜塗有(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑（例如聚(甲基)丙烯酸酯）於溶劑中之溶液，自經塗佈層移除溶劑以形成含藥物層，且將背襯層施用於其上。較佳之方法進一步包含將所得層狀結構切成所需尺寸及/或形狀之步驟。用於製備(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之溶液的較佳溶劑包括乙酸乙酯、己烷、庚烷、乙醯基丙酮、甲苯、異丙醇、甲醇及其混合物。乙酸乙酯為尤其較佳之溶劑。用於移除經塗佈之含藥物層中之溶劑的較佳乾燥條件為 60 至 120°C，持續例如 5 至 30 分鐘。

【0119】 本發明之貼片可用於藥品中且特定言之用於治療疼痛。用於治療有需要患者之疼痛的方法包含：向個體施用如上文所描述之貼片。貼片經過皮膚將治療量之(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物經皮傳遞至血流。較佳地，施用貼片至少 72 小時。

本發明之詳細描述

【0120】 參看圖 1a，其展示準備好置放於患者皮膚上之本發明之經皮貼片。貼片 1 為兩個層之層合物。基本上對(R)-二氫埃托啡不可滲透之頂

部背襯層 2，及包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯之藥物層 3。背襯層 2 界定貼片之頂部且充當藥物層 3 之保護蓋。

【0121】 參看圖 1b，其展示呈適用於包裝及儲存之形式的本發明之經皮貼片。貼片 10 為三個層之層合物。頂部背襯層 2、包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯黏著劑之藥物層 3，及可移除釋藥襯膜 4。在使用之前，移除可移除釋藥襯膜 4 以暴露包含黏著劑之藥物層 3。此施用至患者皮膚。

【0122】 圖 2a、2b 及 2c 各自展示呈適用於包裝及儲存之形式之替代貼片結構。

【0123】 圖 2a 展示包含單個藥物層之另一經皮貼片。然而與圖 1b 中之貼片相比，貼片包含額外黏著劑層 6 及分離層 5。分離層 5 形成於含藥物層 3 之頂部上，且黏著劑層 6 形成於所得結構周圍。因此，黏著劑層 6 連同釋藥襯膜 4 一起包圍或囊封含藥物層 3 及分離層 5。背襯層 2 形成於黏著劑層 6 之頂部上。釋藥襯膜 4 接觸含藥物層 3 及圍繞含藥物層之黏著劑層 6 的下表面。在此配置中，含藥物層可包含例如藥物之溶液之儲層。在此情況下，將典型地存在膜 7，在使用時藥物經該膜通過，從而達至皮膚。

【0124】 圖 2b 展示包含多個藥物層之貼片。因此貼片包含頂部背襯層 2，包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯黏著劑之第一藥物層 6，分離層（速率限制膜）5、包含藥物及壓敏黏著劑之第二含藥物層 3，及釋藥襯膜 4。藥物可視情況為(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物。

【0125】 圖 2c 展示一種貼片，其包含頂部背襯層 2、包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯之含藥物層 3、分離層（速率限制

膜) 5、黏著劑層 6 及釋藥襯膜 4。

實施例

材料及設備

藥物

【0126】 (R)-DHE 藉由合成途徑製備。用於製備(R)-DHE 之適合之合成途徑為已知的。其亦市售可得。

名稱	(R)-二氫埃托啡 (R-DHE)
化學名稱	7,8-二氫-7a-[1-(R)-羥基-1-甲基丁基]-6,14-內-乙橋四氫-東罌粟鹼
CAS 編號	14357-76-7
分子量	413.55
手性/立體化學	其為具有 5R、6R、7R、9R、13S、14S、19R 組態之單異構體。
描述	白色至灰白色結晶固體
溶解性	不溶於水，部分可溶於乙醇及丙酮且可易溶於二氯甲烷
pKa1	8.2 (三級胺)
pKa2	9.5 (芳族羥基)
熔點	205-207°C (藉由 DSC 為 209°C)
LogP	3.5 (中性物質)

表 1

【0127】 用於比較測試之丁基原啡因鹼由 McFarlan Smith 供應。

貼片材料

聚合物 (溶劑系統)	類型	功能	供應商
DURO-TAK 87-9301 (乙酸乙酯)	聚(甲基)丙烯酸酯; 無 OH 或 COOH 官能基	基質, 黏著劑	Henkel
DURO-TAK 87-2510 (乙酸乙酯/己烷)	聚(甲基)丙烯酸酯; 具有含 OH 官能基之單體	基質, 黏著劑	Henkel
DURO-TAK 87-618A (己烷)	聚異丁烯	基質, 黏著劑	Henkel
Bio-PSA 4302 (乙酸乙酯)	聚矽氧	基質, 黏著劑	Dow Corning
DURO-TAK 87-6911 (甲苯類 (Toluole) /庚烷)	苯乙烯-異丁烯-苯乙烯橡膠	基質, 黏著劑	Henkel
DURO-TAK 87-503A (乙酸乙酯/庚烷/己烷/戊 二酮)	丙烯酸-橡膠混雜物	基質, 黏著劑	Henkel
DURO-TAK 87-202A (乙酸乙酯/異丙醇/甲醇/ 戊二醇)	聚(甲基)丙烯酸酯; 具有含有 OH 或官能基之單體	基質, 黏著劑	Henkel
Scotchpak 9738	聚乙烯/鋁/聚酯	閉塞背襯層	3M
Loparex Prime Liner FL 2000	聚矽氧塗佈之 PET	釋藥襯膜	Loparex
Scotchpak 1022	含氟聚合物塗佈之聚(對苯二 甲酸伸乙酯)	釋藥襯膜	3M

表 2

溶劑

【0128】 所有溶劑均獲自 Merck。

設備

設備	功能	供應商
具有可變澆鑄刀之刮塗機	溶劑澆鑄	Erichsen
磁性攪拌器	混合	IKA
烘箱	乾燥	Heraeus
邁巴赫刀 (Marbach Knife)	單貼片切割工具	Marbach
光學顯微鏡	鑑定(R)-DHE 晶體	

表 3

測試方法

- 在不同強制條件下之穩定性測試

【0129】 在聚合物存在下，歸因於聚合物之穩定作用，可出現藥物之過飽和。在調配物之貯藏壽命期間在如溫度及濕度之因素之不穩定影響下，藥物可再結晶。強再結晶可伴隨著基質外觀之明顯變化（白點）、黏附至指定表面之能力的減弱或藥物之生物可用性之降低。另一方面，晶體之形成可更微妙且就晶體之量、尺寸及形狀而言用顯微鏡特性化。

【0130】 對於用於檢測再結晶之標準程序，自所測試批次之層合物衝壓六種膜（例如 5 cm²）。為了在不必須剝離背襯層之情況下檢測膜，宜使用透明背襯箔。此等膜中之三者在無任何改變之情況下密封於小袋中。另三者裝有一些藥物晶種，如圖 3 中所說明。每次檢測之後，重新密封膜。

【0131】 對於快速測試程序，以相同方式製備膜，但將其在無主要填充材料之情況下儲存於皮氏培養皿（petri dish）中。

用於檢測再結晶之標準程序

【0132】 在 25°C/60%相對濕度、40°C/75%相對濕度或 4-8°C 下儲存膜長達 4 週。每週後，在室溫下在 10 分鐘培育時間之後根據用於檢測再結晶之準則檢測一個批次之所有膜。

【0133】 用於檢測再結晶之準則

- 膜表面上之斑點（肉眼）
- 晶體之尺寸（顯微鏡）
- 晶體之形式及量（顯微鏡）
- 應力穩定性測試

【0134】 60°C 下之六天之短期穩定性為得到藥物與聚合物或其他賦形劑之相容性之首次印象的良好手段。因而，在室溫下及在 60°C 下將原型

及相對應安慰劑貼片儲存於密封小袋中，持續六天。安慰劑樣品為重要的以在源自基質之未知者與安慰劑信號之間恰當地區分。最後藉由含量及純度 HPLC-UV 方法分析未加壓及加壓安慰劑及 verum 樣品，以評估藥物穩定性。

- 用於確定(R)-DHE 之 HPLC 方法

【0135】 將經製備樣品及標準溶液注於逆相 HPLC 系統上。對照外部參照標準來定量活性組分。

- 3 天之人類皮膚滲透測試

皮膚製備

【0136】 用於滲透實驗之人類皮膚來自美容手術。女性供體（乳房或腹部）之皮膚供應自塑膠手術。獲得後，以肉眼檢查皮膚是否其無任何疤痕及萎縮紋。女性皮膚比男性皮膚具有更少的毛囊及毛髮。

【0137】 用皮刀切割 200-500 μm 之層（根據 OECD GUIDANCE NOTES ON DERMAL ABSORPTION，分層（split-thickness））。自皮膚（滲透面積 0.82 cm^2 ）衝壓出 2.54 cm^2 之圓片。

【0138】 擴散池由供體腔室及受體隔室構成。在隔室之間固定皮膚。所有擴散池之滲透面積（0.82 cm^2 ）相同。靜態池由玻璃組成。取樣及體積替換為手動執行的。

74 小時之試管內滲透方法

【0139】 將貼片樣品置放於皮刀處理之皮膚上，水平 Franz 型擴散池（5 mL）之供體隔室充滿受體介質（磷酸鹽緩衝液 pH 5.0，0.1% NaN_3 ）。在溫度控制在 $32^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 下之水浴或培育箱中在 74 小時之時間段內，滲透發

生。在各取樣點（3、6、8、22、30、46、54、74 小時）下，將 0.5 mL 受體介質手動抽出且置放於 0.5 mL 小瓶中，替換 0.5 mL 新鮮受體介質。滲透方法列於下表中。藉由 HPLC-UV 確定藥物及參照之含量。在 2-8°C 下儲存樣品直至分析。

滲透之施用	描述
皮膚來源：	女性人類皮膚
供體：	API 貼片
樣品編號：	各原型之最小值 n=6（若可能）
受體介質：	磷酸鹽緩衝液 pH 5.0 + 0.1% NaN ₃
體積：	5 mL
滲透面積：	0.82 cm ²
滲透池：	水平 Franz 型擴散池
取樣體積：	0.5 mL
體積替換：	0.5 mL
溫度：	32°C ± 2°C
攪拌速度：	350 rpm
取樣時間：	3、6、8、22、30、46、54 及 74 小時

- 168 小時之試管內滲透方法

【0140】 在 Franz 池上在皮刀處理之人類皮膚樣品之垂直定向下進行所有皮膚滲透。所研究貼片樣品之尺寸為 0.82 cm²。

【0141】 擴散池由供體腔室及受體隔室構成。在隔室之間固定皮膚。所有擴散池之滲透面積（0.82 cm²）相同。靜態池由玻璃組成。使用完全自動化取樣裝置以歷經七天在 12、24、48、72、96、120、144 及 168 小時之後自受體介質抽取樣品。各取樣程序之後，用新鮮介質替換樣品體積。取樣及體積替換經由自動取樣器執行，所有參數概述於下表中。Hanson AutoPlus™/最大化器為用於溶解測試之精密注射泵取樣系統。取樣經由單用途針自動發生。在 HPLC 小瓶中自動完成樣品裝瓶。藉由具有 UV 偵測之 HPLC 進行樣品中之藥物含量的確定。

滲透之施用	描述
皮膚來源：	女性人類皮膚
供體：	API 貼片
樣品編號：	各原型之最小值 n=6 (若可能)
受體介質：	磷酸鹽緩衝液 pH 5.0 + 0.1% NaN ₃
體積：	5 mL
滲透面積：	0.82 cm ²
滲透池：	垂直 Franz 型擴散池
樣品沖洗：	3.0 mL
僅收集：	1.5 mL
替換介質：	4.5 mL
溫度：	32°C ± 2°C
攪拌速度：	350 rpm
取樣時間：	12、24、48、72、96、120、144 及 168 小時

- 剝離強度測試

【0142】 測試之目的為量測需要多少力 (N) 以在已知時間之後以規定速度自己知表面剝掉樣品。將樣品附著至不鏽鋼測試板且藉由中指壓固定。以 90° 角以 300 mm/min 將樣品分離一規定距離。分離樣品之力藉由力感測器偵測。力與條帶寬度成比例。在 30 至 60 秒內進行量測。使用以下設備：

拉伸測試機：Fa.Zwick，型號 BT1-FR2.5TN.D14，具有其軟體

力感測器：100 N

滑動通道及夾：貨號 ST/ZUB 16，以 90° 角量測之 Fa.機械裝置，滑動通道係指 DIN1939

接地不鏽鋼板：KA 044

分離輔助：具有釋藥襯膜之 Tesafix，材料號：04163 (起皺表面) 或雙面膠帶作為固定輔助，超強黏著劑，例如 Tesa 材料號：05696，具有釋藥襯膜之 2.5 × 5 cm 模具切割條帶

層合箔：釋藥襯膜，2.5 × 5 cm

數位停錶：使用秒之顯示器

手動模具切割機：型號 B/36-AL，Fa. Hans Naef AG 之 TYPE FG 400

模具切割機之形式：模具切割機，2.5 × 5 cm，用於樣品及分離輔助條帶

產品及機器參數：

產品尺寸：圓形貼片，3.48 cm²面積

分析速度：300 mm/min

預距離：5 mm

距離：35 mm

未報導之最終距離：5 mm

測試：

樣品量：分析 6 個樣品

調整：在 23°C ± 3°C 下平衡樣品 2 小時

安裝：安置滑動通道以用於以 90° 角量測

樣品之附著：5 mm 樣品側面自其釋藥襯膜分離。5 mm 之分離輔助之短側固定至樣品之經暴露含藥物層。分離輔助摺疊於黏著劑部位黏附在一起之較長長度的中間。附著樣品之前，用有機溶劑清潔測試板。自樣品移除釋藥襯膜，且在無吹氣之情況下固定樣品且在板中間藉由指壓摺疊。經附著分離輔助之摺疊部分與板成 90° 角且固定至上部夾。

量測：在樣品條帶黏合至測試板之後，直接啟動停錶。在 30 s 之最小值及 60 s 之最大值之後開始量測。量測自板分離樣品之力。然後針對殘餘黏著劑檢查測試板且必要時用有機溶劑清潔。

評估：計算單值、均值及標準差

比較貼片

【0143】 可購自 Grunenthal 之 Norspan[®]經皮貼片（5 微克/小時）用於比較研究。Norspan[®]貼片含有丁基原啡因。

製造包含(R)-DHE（0.45%及 4.5%(R)-DHE）之經皮貼片

【0144】 製備負載量為 0.025 mg DHE/cm²（總載藥量 0.087 毫克/貼片）之 3.48 cm² 尺寸之貼片。

【0145】 將(R)-DHE 稱至乾燥貼片基質中之所計算 0.45%載藥量 (R)-DHE，且溶解於乙酸乙酯中。添加基質溶劑系統且在電磁攪拌器上攪拌 30 分鐘，得到均勻混合物。用於製備各貼片之材料展示於下表中。貼片 1-4 包含聚(甲基)丙烯酸酯。貼片 5-7 包含其他壓敏黏著劑。

貼片 1	固體含量 (%)	總乾/貼片 (毫克/貼片)	總乾/貼片 (%)
(R)-DHE	100.00	0.087	0.45
DURO-TAK 87-9301*	38.44	19.15	99.55

表 4a：*如上表 2 中之溶劑系統

貼片 2	固體含量 (%)	總乾/貼片 (毫克/貼片)	總乾/貼片 (%)
(R)-DHE	100.00	0.087	0.45
DURO-TAK 87-2510*	42.21	19.15	99.55

表 4b：*如上表 2 中之溶劑系統

貼片 3	固體含量 (%)	總乾/貼片 (毫克/貼片)	總乾/貼片 (%)
(R)-DHE	100.00	0.087	0.45
DURO-TAK 87-202A*	41.46	19.15	99.55

表 4c：*如上表 2 中之溶劑系統

貼片 4	固體含量 (%)	總乾/貼片 (毫克/貼片)	總乾/貼片 (%)
(R)-DHE	100.00	0.087	0.45
DURO-TAK 87-503A*	45.56	19.15	99.55

表 4d：*如上表 2 中之溶劑系統

貼片 5	固體含量 (%)	總乾/貼片 (毫克/貼片)	總乾/貼片 (%)
(R)-DHE	100.00	0.087	0.45
DURO-TAK 87-618A*	49.53	19.15	99.55

表 4e：*如上表 2 中之溶劑系統

貼片 6	固體含量 (%)	總乾/貼片 (毫克/貼片)	總乾/貼片 (%)
(R)-DHE	100.00	0.087	0.45
Bio-PSA 4302*	60.86	19.15	99.55

表 4f：*如上表 2 中之溶劑系統

貼片 7	固體含量 (%)	總乾/貼片 (毫克/貼片)	總乾/貼片 (%)
(R)-DHE	100.00	0.087	0.45
DURO-TAK 87-6911*	57.21	19.15	99.55

表 4g：*如上表 2 中之溶劑系統

【0146】 混合之後，將藥物/聚合物混合物手工澆築於釋藥襯膜上。Loparex Prime Liner FL 2000 用於具有包含聚(甲基)丙烯酸酯、聚異丁烯及苯乙烯共聚物之含藥物層之片，且 Scotchpak 1022 用於具有包含聚矽氧聚合物之含藥物層之貼片。用具有可變寬度之澆鑄刀進行澆鑄以達成 55 g/m² 之目標乾面積重量基質。隨後在室溫下將鑄件乾燥 10 分鐘，轉移至對流烘箱且在 70°C 下乾燥 15 分鐘且在 100°C 下乾燥 5 分鐘。最後用閉塞背襯 Scotchpak 9738 手工層合經乾燥鑄件，且用 0.82、3.75 及 5 cm² 切割模具將貼片自層合物切割出。

【0147】 亦藉由同一方法製備包含 4.5%(R)-DHE 及 DURO-TAK 87-9301 之 25 cm² 貼片。亦使用相同方法製備無任何(R)-DHE 之安慰劑貼片。

結果

- 在不同強制條件下之穩定性

【0148】 在如下文及下表中所列之不同條件下根據上文所陳述之測試方法測試貼片(3.48 cm²，0.45%載藥量)之穩定性。穩定性之缺乏藉由(R)-DHE 在貼片中發生再結晶來證明。使用光學顯微鏡在顯微鏡下研究再結晶之水準。在下表 5 中，NC 指示在顯微鏡下未觀測到結晶，且 C 指示在顯微鏡下觀測到結晶。

【0149】 所測試條件：

溫度 25°C，相對濕度 (RH) 60% 且為開放的

溫度 40°C 及相對濕度 (RH) 75% 且為開放的

溫度 40°C，相對濕度 (RH) 75% 且密封

溫度 4-8°C 且密封

溫度 60°C 且密封

[開放意謂貼片不含於包裝中。密封意謂貼片封於不可滲透包裝中]

貼片	25°C/60% RH，密封			40°C/75% RH，密封			40°C/75% RH，開放			4-8°C，密封			60°C，密封
	1 週	2 週	4 週	1 週	2 週	4 週	1 週	2 週	4 週	1 週	2 週	4 週	6 天
1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
2	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
3	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
5	NC	C	C	C	C	C	C	C	C	NC	C	C	C
6	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	C	C	NC	NC	NC	C
7	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

表 5

【0150】 在其含藥物層中包含聚異丁烯及苯乙烯-異丁烯-苯乙烯之(R)-DHE 貼片展示再結晶，亦即在大多數所測試條件下缺乏穩定性。包含苯乙烯-異丁烯-苯乙烯黏著劑之貼片在所有所測試條件下在 1 週後展示再結晶。在 40°C/75 RH 下 1 週後，在 60°C 下 6 天後，在 25°C/65% RH 下 2 週後及在 4-8°C 下 1 週後，包含聚異丁烯之貼片再結晶。

【0151】 在大多數極端之所測試條件下，亦即在 60°C 下 6 天及在 40°C/75% RH 下以開放形式 2 週時，包含聚矽氧之(R)-DHE 貼片展示偶發性再結晶。

【0152】 包含聚(甲基)丙烯酸酯共聚物之(R)-DHE 貼片在所有所測試條件下穩定。

- 自不鏽鋼表面之剝離強度測試

【0153】 根據上文所描述之測試方法用 Zwick/Roell 機器測試貼片 (3.48 cm²、0.45% (R)-DHE) 中之每一者自不鏽鋼表面之剝離強度，以便關於其黏著力在貼片之間區分，且判定(R)-DHE 是否影響壓敏黏著劑之黏著強度。結果展示於下表 6 中。

貼片	剝離強度 $F_{n=3}$ [N (\pm Sd)]	相對應安慰劑貼片之剝離強 度 $F_{n=3}$ [N (\pm Sd)]	剝離強度之差異 (N)
1	5.47 (\pm 0.40)	4.28 (\pm 0.89)	+1.19
2	7.83 (\pm 1.05)	6.26 (\pm 0.50)	+1.57
3	7.27 (\pm 0.22)	6.12 (\pm 0.64)	+1.15
5	5.51 (\pm 0.16)	6.15 (\pm 0.74)	-0.64
6	6.58 (\pm 0.16)	6.05 (\pm 0.47)	+0.53
7*	15.50 (\pm 0.41)	6.62 (\pm 1.81)	+8.88

表 6：*在測試之前在顯微鏡下檢查貼片之再結晶，且含苯乙烯之貼片展示偶發性再結晶

【0154】 對於所有貼片測試，剝離強度處於同一數量級，不同之處在

於貼片 7-含苯乙炔之貼片-在測試時展示一定的再結晶。認為此可引起剝離強度增加。在所有其他情況下，含(R)-DHE 之貼片與安慰劑貼片之間無顯著差異。此展示藥物對壓敏黏著劑之效能無有害影響。

- 滲透性測試

- 試管內測試

【0155】 在測試本發明之貼片之前，在試管內模型中測試(R)-DHE 透過人類皮膚之內在滲透性。將(R)-DHE 於 pH 5 下之磷酸鹽緩衝鹽水 (PBS) (10 mg/ml) 之飽和溶液添加至垂直 Franz 擴散池之供體隔室 (500 μ l) 中 (J Invest Dermatol, 1975, 3 月, 64(3), 190-5)，其中 pH 5 下之 5 ml PBS 作為受體介質。在皮膚溫度 (32°C) 下進行實驗。將所使用之人類皮膚分割成大約 500 μ m 的厚度且滲透面積為 1 cm²。在大約 0、3、6、9.5、22、30、46、54 及 72 小時之間隔下，手動地拉伸 500 μ l 樣品，且用 HPLC 分析受體介質中(R)-DHE 的量。取樣後，再將 pH 5 下之 500 μ l PBS 添加至系統中。測試 9 個池。

【0156】 丁基原啡因用作參考化合物。同樣測試具有丁基原啡因之 9 個池。

【0157】 對照時間繪製透過皮刀處理之人類皮膚之(R)-DHE 及丁基原啡因的量，且計算 22 與 72 小時之間的線性通量率。結果展示於下表 7 及圖 4 中。

【0158】 平均資料點之線性回歸揭露經滲透之(R)-DHE 及丁基原啡因隨時間推移而線性地增加。對於兩種化合物，觀測到大約 3 小時之滯後時間。回歸曲線之斜率展示兩種化合物之相同滲透速率 (穩態通量 > 22 小

時，(R)-DHE 為 $0.875 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 且丁基原啡因為 $0.893 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 。

化合物	通量 $[\text{mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})]$	72 小時後之累積量 $[\mu \text{g}]$
(R)-DHE	0.875	60.59
丁基原啡因	0.893	63.40

表 7

【0159】 結果展示(R)-DHE 能夠透過皮刀處理之人類皮膚，其中在 72 小時內成線性相關。 $0.875 \mu \text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 之平均計算之滲透速率在與丁基原啡因相同的範圍內。

測試人類皮膚滲透模型中之貼片

【0160】 分別對照時間繪製自本發明之貼片 (3.48 cm^2 , 0.45% API) 及 Norspan[®] 貼片滲透之(R)-DHE 及丁基原啡因的量，且計算 22 與 72 小時之間的線性通量率及所滲透藥物之累積量。結果展示於下表 8 及圖 5 中。由於與丁基原啡因相比(R)-DHE 具有非常高之鎮痛效能，因此目標為(R)-DHE 相較於丁基原啡因之 1/40 因數，更低的穩態滲透速率。

貼片	所滲透藥物/面積 $[\mu \text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{sd}]$	通量 > 22 小時 $(\mu \text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h}))$	通量因數 本發明之貼片相較於 Norspan [®]
1	2.77 (± 2.85)	0.043	1/12
2	3.21 (± 1.68)	0.052	1/10
3	1.27 (± 0.92)	0.024	1/21
5	6.46 (± 0.70)	0.098	1/5
6	6.28 (± 2.03)	0.099	1/5
7	4.27 (± 2.63)	0.066	1/8
Norspan [®]	32.40 (± 25.74)	0.509	

表 8

【0161】 在所有所測試貼片中，(R)-DHE 透過皮刀處理之人類皮膚進入受體介質中。對於所有貼片，所滲透之(R)-DHE 的量在單數位 μg 範圍內。此歸因於相對較少的貼片載藥量 (0.087 毫克/貼片)。所測試貼片相較於

Norspan[®] (5 毫克貼片) 之(R)-DHE 之滲透因數介於針對聚異丁烯及聚矽氧貼片之 1/5 至針對聚(甲基)丙烯酸酯貼片之 1/21。基於相對鎮痛效能估值，此為目標通量率之至少兩倍。

概述

【0162】 雖然所測試的本發明之貼片之載藥量較低(87 微克/3.5 平方公分貼片)，但用 HPLC-UV 偵測自所有所測試貼片以線性方式量測透過人類皮膚之(R)-DHE 滲透。滲透速率為 1/21 因數，且與具有丁基原啡因之參照 Norspan[®]相比更高。作為可接受水準，此為所靶向滲透之至少兩倍。

【0163】 在所測試條件中，包含聚(甲基)丙烯酸酯之貼片為穩定的。

【0164】 所有所測試貼片之剝離強度為可比的，亦即(R)-DHE 之存在確實不影響所測試之黏著劑聚合物之增黏特性。

- 7 天滲透測試

【0165】 7 天滲透測試之結果展示於圖 6 中，該滲透測試用包含 4.5% (R)-DHE 之載藥量之 25 cm² 貼片進行，其中紅色方形表示本發明之貼片之資料且藍色菱形表示比較貼片。圖 6 展示本發明之貼片歷經 168 小時亦即 7 天傳遞(R)-DHE。此遵從經滲透(R)-DHE 之增加濃度。

- 製造包含(R)-二氫埃托啡及滲透增強劑之經皮貼片

【0166】 六種不同之潛在性增強劑與(R)-二氫埃托啡結合測試。因此，對於各自含有六種固定濃度為 5 wt%之增強劑中之一者的(R)-DHE，製造六種基本「聚合物包藥物」調配物。隨後在滲透模型中使用人類皮膚作為基質來測試此等調配物之貼片。貼片亦經歷短期穩定性研究以測試(R)-DHE、壓敏黏著劑及增強劑之相容性。

【0167】 添加某些量之黏著劑，Durotak 87-9301（在乙酸乙酯中），其中稱入已知固體含量及計算量之增強劑。假定不同增強劑不揮發且在藉由乾燥移除黏著劑之溶劑之後將完全保留在調配物中。（關於 verum 調配物，計算其量，該等調配物應含有 90.5 wt%黏著劑聚合物、5 wt%增強劑及 4.5 wt%API）。增強劑於黏著劑中之溶液分成兩部分，一部分用於安慰劑膜（為含量及純度分析所需）且一部分用於(R)-DHE 之 verum 調配物。由於(R)-DHE 含有水，因此針對藥物量之計算，考慮(R)-DHE 之純度。將計算量之(R)-DHE 添加至溶液中且攪拌數小時以確保藥物完全溶解。隨後使用具有規定間隙之澆鑄刀將溶液澆築於釋藥襯膜（矽化 PET）上。在烘箱中在 70°C 下乾燥溶液 20 分鐘以自黏著劑移除溶劑。隨後用 PET 背襯膜覆蓋所獲得乾膜且自此層合物衝壓出樣品。確定面積重量且將貼片密封於小袋中。在表 9 中給出不同調配物及其組成之概述。

批次	面積重量 (mg/cm ²)	增強劑含量	API 含量	API 含量 (mg/cm ²)
DHE101	7.653	5.01%油酸	4.50%	0.3444
DHE102	7.388	4.96%油醇	4.51%	0.3330
DHE103	7.660	5.01%乙醯丙酸	4.50%	0.3451
DHE104	7.351	5.08%十二醇	4.49%	0.3300
DHE105	7.800	5.16%乳酸月桂酯	4.51%	0.3514
DHE 106	7.599	5.03%三醋精	4.50%	0.3422

表 9

皮膚滲透研究

【0168】 在兩組中使用上文所描述之試管內皮膚滲透測試來研究來自上文之原型。

【0169】 在第一組中測試 DHE101-DHE104。使用 Norspan[®]作為參照來計算相對通量率。結果概述於下表 10 中。

【0170】 發現與含有十二醇或乙醯丙酸之調配物相比，添加油酸及油醇中之每一者導致通量率更高。在乙醯丙酸之情況下，(R)-DHE 之滲透在開始實驗時較低且 48 小時後開始增加。油醇及十二醇之通量率在每一 48 小時內幾乎相同。然而，48 小時之後，十二醇調配物之滲透速率降低。

樣品	通量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	等級次序 (最高至最低通量率)
DHE101 (油酸)	0.832 (+/- 0.228)	1
DHE102 (油醇)	0.799 (+/- 0.194)	2
DHE103 (乙醯丙酸)	0.673 (+/- 0.125)	3
DHE104 (十二醇)	0.668 (+/- 0.610)	4
DHE105 (乳酸月桂酯)	0.105 (+/- 0.022)	6
DHE102 (三醋精)	0.241 (+/- 0.064)	5

表 10

【0171】 概言之，用於(R)-DHE 之最好的增強劑為油酸及油醇。

短期穩定性研究

【0172】 藉由如上文所描述之 HPLC-UV 確定原型之含量及純度。

【0173】 製造安慰劑樣品 (如上文所描述) 以在源自黏著劑之未知者與安慰劑信號之間恰當地區分。使用如上文所描述的 60°C 下之六天之短期應力穩定性測試來量測(R)-DHE、DUROTAK 87-9301 及六種增強劑之相容性。因此，在室溫下及在 60°C 下將不同原型貼片及相對應安慰劑儲存於密封小袋中。藉由 RP-HPLC 定量(R)-DHE 含量及未知量。

R-DHE 調配物之穩定性

【0174】 DHE101 至 DHE106 之含量及純度結果概述於表 12a 及 12b

中。在濃度為 0.02%至 0.09%之樣品溶液中且亦在標準溶液中偵測(R)-DHE 之二聚體。因而，有可能的為二聚體不為降解產物但在分析過程期間形成。

【0175】 對於未知 RRT 0.95，發現最高量之雜質在恆定濃度為 0.4% 之所有調配物中可見。異常為 DHE101，其中未偵測到 RRT 0.95。在 0.05% 至 0.06%之低濃度之加壓及未加壓貼片中觀測到未知 RRT 0.78。

【0176】 以 0.1%加壓後，含乙醯丙酸之原型展示額外未知的 RRT 0.45，因而在 60°C 下儲存後雜質總和增加。

【0177】 R-DHE 在 60°C 儲存內為穩定的，且未觀測到純度之顯著降低。此與雜質總和一致，對於加壓貼片，雜質總和低於 0.7%。含乙醯丙酸之貼片 DHE103 具有未知者之最高數量及總量。具有乙醯丙酸及油酸之加壓貼片為淡黃色的。

【0178】 概言之，六種所測試增強劑（5%）對(R)-DHE 穩定性無負影響。

配方	驗證時間	基質重量[mg]	含量		未知 RRT 0.45	未知 RRT 0.78	未知 RRT 0.95	二聚體	雜質總和[%] ≥ 0.05%
			標示量[%]	%A [%]					
配方 1-4.5% API DHE101 5%油酸	開始	36.92	91.40	94.58	n.a.	0.050	n.a.	0.023	0.073
		37.55	91.51	93.11	n.a.	0.054	n.a.	0.081	0.135
		37.47	91.07	92.84	n.a.	0.058	n.a.	0.067	0.125
	平均	37.31	91.33	93.51	n.a.	0.054	n.a.	0.057	0.111
	s rel [%]	0.92	0.25	1.00	n.a.	7.407	n.a.	53.097	29.99
	6d 60°C 黃色 TDS	37.39	90.15	92.11	n.a.	0.057	n.a.	0.052	0.109
	39.46	94.67	91.66	n.a.	0.056	n.a.	0.041	0.097	
	38.8	93.94	92.49	n.a.	0.063	n.a.	0.045	0.108	
	平均	38.55	92.92	92.09	n.a.	0.059	n.a.	0.046	0.105
	s rel [%]	2.74	2.61	0.45	n.a.	6.453	n.a.	12.104	6.361
配方 2-4.5% DHE102 5%油醇油酸酯	開始	36.45	97.35	98.69	n.a.	0.062	0.393	0.046	0.501
		36.29	97.76	99.55	n.a.	0.051	0.405	0.052	0.508
		37.00	97.66	97.53	n.a.	0.056	0.400	0.052	0.508
	平均	36.58	97.59	98.59	n.a.	0.056	0.399	0.050	0.506
	s rel [%]	1.02	0.22	1.03	n.a.	9.777	1.509	6.928	0.80
	6d 60°C	37.71	101.81	99.77	n.a.	0.064	0.412	0.047	0.523
	35.85	97.42	100.42	n.a.	0.053	0.383	0.053	0.489	
	37.46	100.74	99.38	n.a.	0.061	0.404	0.055	0.520	
平均	37.01	99.99	99.86	n.a.	0.059	0.400	0.052	0.511	
s rel [%]	2.73	2.29	0.53	n.a.	9.584	3.748	8.058	3.69	
	開始	37.82	97.03	98.01	n.a.	0.066	0.395	0.081	0.542
		38.37	99.19	98.76	n.a.	0.053	0.396	0.086	0.535
		39.28	101.25	98.48	n.a.	0.054	0.416	0.080	0.550
平均	38.49	99.16	98.42	n.a.	0.058	0.402	0.082	0.542	
s rel [%]	1.92	2.13	0.39	n.a.	12.545	2.944	3.904	1.38	
	6d 60°C 黃色 TDS	38.05	98.27	98.67	0.116	0.077	0.404	0.089	0.686
		37.71	97.54	98.82	0.111	0.068	0.404	0.093	0.676
		38.46	100.03	99.37	0.115	0.060	0.406	0.084	0.665
平均	38.07	98.61	98.95	0.114	0.068	0.405	0.089	0.676	
s rel [%]	0.99	1.30	0.37	2.321	12.446	0.285	5.086	1.55	

表 12a

配方	驗證時間	基質重量[mg]	含量		未知 RRT 0.45	未知 RRT 0.78	未知 RRT 0.95	二聚體	雜質總和[%] ≥ 0.05%
			標示量[%]	%A [%]					
配方 4-4.5% DHE104 5%十二醇	開始	36.57	64.01	63.94	n.a.	0.036	0.267	0.068	0.371
		37.26	95.53	93.67	n.a.	0.055	0.455	0.109	0.619
		36.55	94.45	94.41	n.a.	0.067	0.453	0.085	0.605
	平均 (n=2)	36.79	94.99	94.04	n.a.	0.061	0.454	0.097	0.612
		1.10							
	6d 60°C	35.48	92.95	95.71	n.a.	0.039	0.378	0.077	0.494
	37.10	96.62	95.14	n.a.	0.059	0.410	0.077	0.546	
	37.27	97.30	95.39	n.a.	0.064	0.426	0.069	0.559	
	平均	36.62	95.62	95.41	n.a.	0.054	0.405	0.074	0.533
	s rel [%]	2.70	2.45	0.30	n.a.	24.498	6.040	6.214	6.45
配方 5-4.5% DHE105 5%乳酸月桂酯	開始	38.88	98.74	99.15	n.a.	0.047	0.424	0.058	0.529
		38.34	94.78	96.50	n.a.	0.063	0.410	0.070	0.543
		38.24	95.03	97.02	n.a.	0.0662	0.412	0.073	0.547
	平均	38.49	96.18	97.56	n.a.	0.057	0.415	0.067	0.540
		0.89	2.31	1.44	n.a.	15.633	1.823	11.847	1.75
	s rel [%]	36.99	93.21	98.37	n.a.	0.050	0.402	0.070	0.522
6d 60°C	37.30	93.16	97.51	n.a.	0.049	0.409	0.077	0.535	
	39.64	98.83	97.33	n.a.	0.056	0.436	0.092	0.584	
	平均	37.98	95.07	97.74	n.a.	0.052	0.416	0.080	0.547
	s rel [%]	3.81	3.42	0.57	n.a.	7.328	4.319	14.109	5.98
配方 6-4.5% DHE106 5%三醋精	開始	37.39	101.28	104.61	n.a.	0.056	0.419	0.063	0.538
		37.52	99.37	102.28	n.a.	0.056	0.414	0.074	0.544
		38.61	102.93	102.97	n.a.	0.067	0.433	0.074	0.574
	平均	37.84	101.19	103.29	n.a.	0.060	0.422	0.070	0.552
		1.77	1.76	1.16	n.a.	10.644	2.334	9.030	3.49
	s rel [%]	36.44	97.40	103.22	n.a.	0.060	0.417	0.062	0.479
6d 60°C	35.66	95.88	103.85	n.a.	0.063	0.412	0.056	0.468	
	37.93	101.44	103.29	n.a.	0.070	0.433	0.051	0.484	
	平均	36.68	98.24	103.46	n.a.	0.064	0.421	0.056	0.477
	s rel [%]	3.14	2.92	0.33	n.a.	7.977	2.608	9.777	0.72

表 12b

概述

【0179】 在 5%之增強劑含量下，(R)-二氫埃托啡之試管內滲透速率有可能增加 30-50%。最有前景的增強劑為油酸及油醇。此外，所測試物質均未展示對(R)-DHE 於聚(甲基)丙烯酸酯黏著劑中之穩定性的任何負作用。未觀測到雜質之增加，且在短期穩定性研究（6 天，60°C）之後含量保持在恆定水準。

【0180】

申請專利範圍

1. 一種經皮貼片，其包含：
含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡（(R)-dihydroetorphine）或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯；及
背襯層。
2. 如申請專利範圍第 1 項之貼片，其進一步包含釋藥襯膜。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中該(R)-二氫埃托啡呈自由鹼形式。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之貼片，其中該聚(甲基)丙烯酸酯包含至少兩種(甲基)丙烯酸烷酯單體。
5. 如申請專利範圍第 4 項之貼片，其中該等(甲基)丙烯酸烷酯單體在烷基中包含 1 至 12 個碳原子。
6. 如申請專利範圍第 4 項或第 5 項之貼片，其中該丙烯酸烷酯單體選自丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸異辛酯、丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丙酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸戊酯、甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸異辛酯、甲基丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸十二烷酯及其異構體。
7. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項之貼片，其中該聚(甲基)丙烯酸酯由丙烯酸烷酯單體及/或甲基丙烯酸烷酯單體構成。
8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之貼片，其中該含藥物層不

包含皮膚滲透增強劑。

9. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之貼片，其中該含藥物層進一步包含皮膚滲透增強劑。
10. 如申請專利範圍第 9 項之貼片，其中該皮膚滲透增強劑選自油酸、油醇、三醋精、乙醯丙酸、十二醇及乳酸月桂酯。
11. 如申請專利範圍第 10 項之貼片，其中該皮膚滲透增強劑選自油酸及油醇。
12. 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之貼片，其中該含藥物層包含按該含藥物層之該等組分之乾重計 1 至 10 wt% 二氫埃托啡或其鹽或水合物。
13. 如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之貼片，其中該含藥物層包含按該含藥物層之該等組分之乾重計 70 至 95 wt% 聚(甲基)丙烯酸酯。
14. 如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之貼片，其中該含藥物層包含按該含藥物層之該等組分之乾重計 0 至 15 wt% 皮膚滲透增強劑。
15. 如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之貼片，其中(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之濃度為 0.01 至 0.5 mg/cm²。
16. 如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之貼片，其中(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之濃度為 0.5 至 12 毫克/貼片。
17. 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之貼片，其為 3 至 7 天貼片。
18. 如申請專利範圍第 1 項至第 17 項中任一項之貼片，該貼片（例如，當施用至患者皮膚時）提供治療有效量之(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物至少 72 小時。

19. 如申請專利範圍第 1 項至第 18 項中任一項之貼片，當在 Franz 池中使用皮刀處理之人類皮膚測試時，在 22 至 72 小時時間段期間，該貼片之 (R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之平均穩態試管內通量率為 0.3 至 0.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ （例如，如實施例中所測定）。
20. 如申請專利範圍第 1 項至第 19 項中任一項之貼片，其中在儲存期間在 25°C 及 60%相對濕度下在密封系統中，在至少 1 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在該含藥物層中不發生結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如該等實施例中所描述）。
21. 如申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項之貼片，其中在儲存期間在 40°C 及 75%相對濕度下在密封系統中，在至少 1 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在該含藥物層中不發生結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如該等實施例中所描述）。
22. 如申請專利範圍第 1 項至第 21 項中任一項之貼片，其中在儲存期間在 40°C 及 75%相對濕度下在開放系統中，在至少 1 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在該含藥物層中不發生結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如該等實施例中所描述）。
23. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項之貼片，其中在儲存期間在 6-8°C 下在密封系統中，在至少 1 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在該含藥物層中不發生結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如該等實施例中所描述）。
24. 如申請專利範圍第 1 項至第 23 項中任一項之貼片，其中在儲存期間在 60°C 下在密封系統中，在至少 6 天內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物

在該含藥物層中不發生結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如該等實施例中所描述）。

25. 一種經皮貼片，其包含：

含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及

背襯層；

其中該貼片為 3 至 7 天貼片。

26. 一種經皮貼片，其包含：

含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及

背襯層；

其中該貼片為 1 天貼片。

27. 一種經皮貼片，其包含：

含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及

背襯層；

其中該貼片（例如，當施用至患者皮膚時）提供治療有效量之(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物至少 72 小時。

28. 一種經皮貼片，其包含：

含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及

背襯層；

- 其中其中在儲存期間在 60°C 下在密封系統中，在至少 1 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在該含藥物層中不發生結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如實施例中所描述）。
29. 一種製備如申請專利範圍第 1 項至第 28 項中任一項之貼片之方法，其包含：
- (i) 將包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯之組成物沈積於背襯層上；
 - (ii) 蒸發該溶劑以形成含藥物層；及
 - (iii) 視情況將釋藥襯膜施用至該含藥物層。
30. 一種製備如申請專利範圍第 1 項至第 28 項中任一項之貼片之方法，其包含：
- (i) 將包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯之組成物沈積於釋藥襯膜上；
 - (ii) 蒸發該溶劑以形成含藥物層；及
 - (iii) 將背襯層施用至該含藥物層。
31. 一種包含(R)-二氫埃托啡之經皮貼片，其用作 7 天貼片。
32. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 28 項或第 31 項中任一項之貼片，其用於藥品。
33. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 28 項或第 31 項中任一項之貼片，其用於治療疼痛。
34. 一種用於治療有需要個體之疼痛之方法，其包含將如申請專利範圍第 1 項至第 28 項或第 31 項中任一項之貼片施用至該個體之皮膚。

35. 如申請專利範圍第 34 項之方法，其中該貼片施用至該皮膚 7 天。

圖式

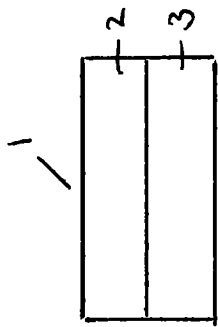


圖1a

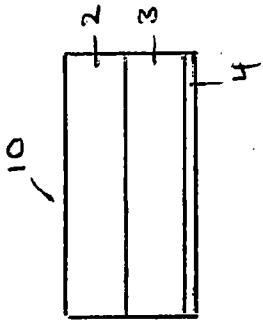


圖1b

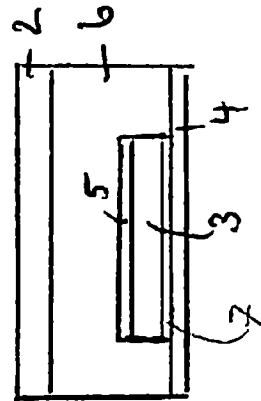


圖2a

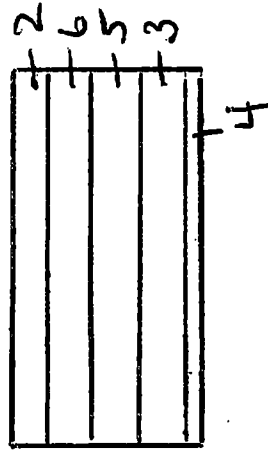


圖2b

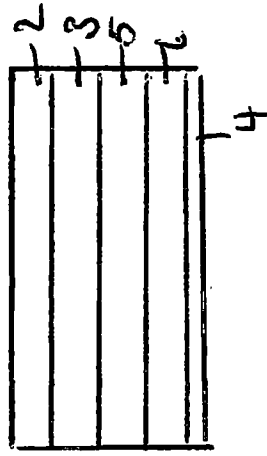


圖2c

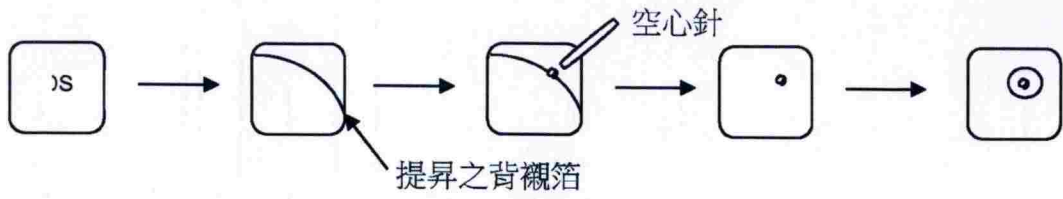


圖3

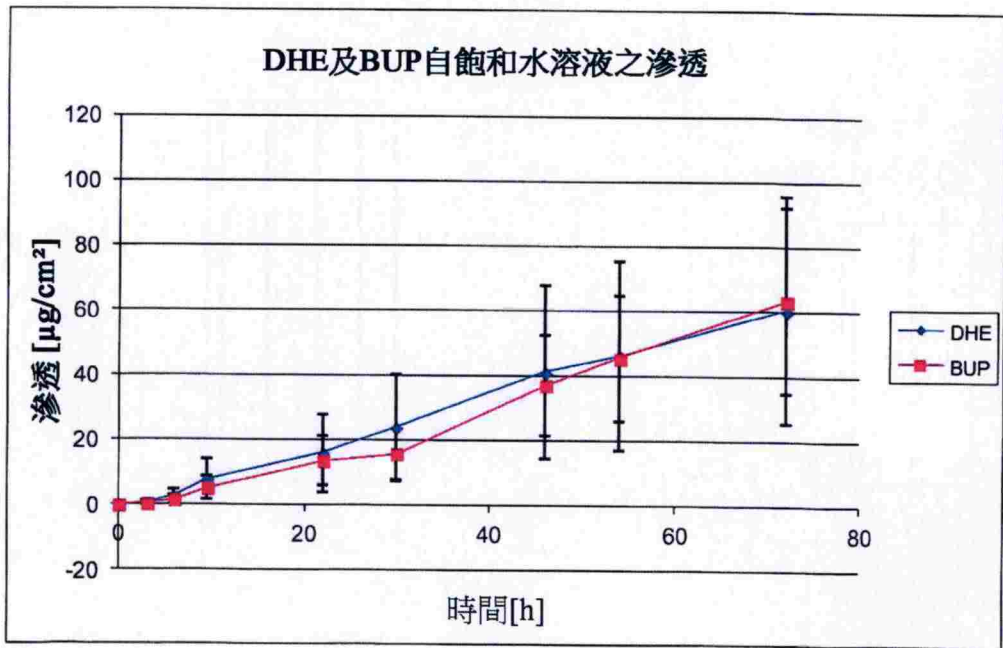


圖4

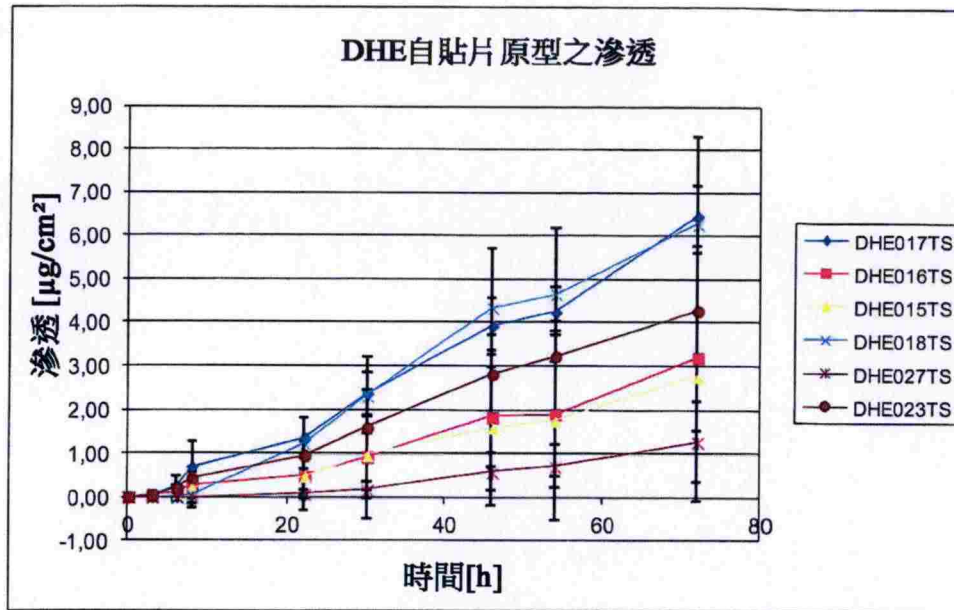
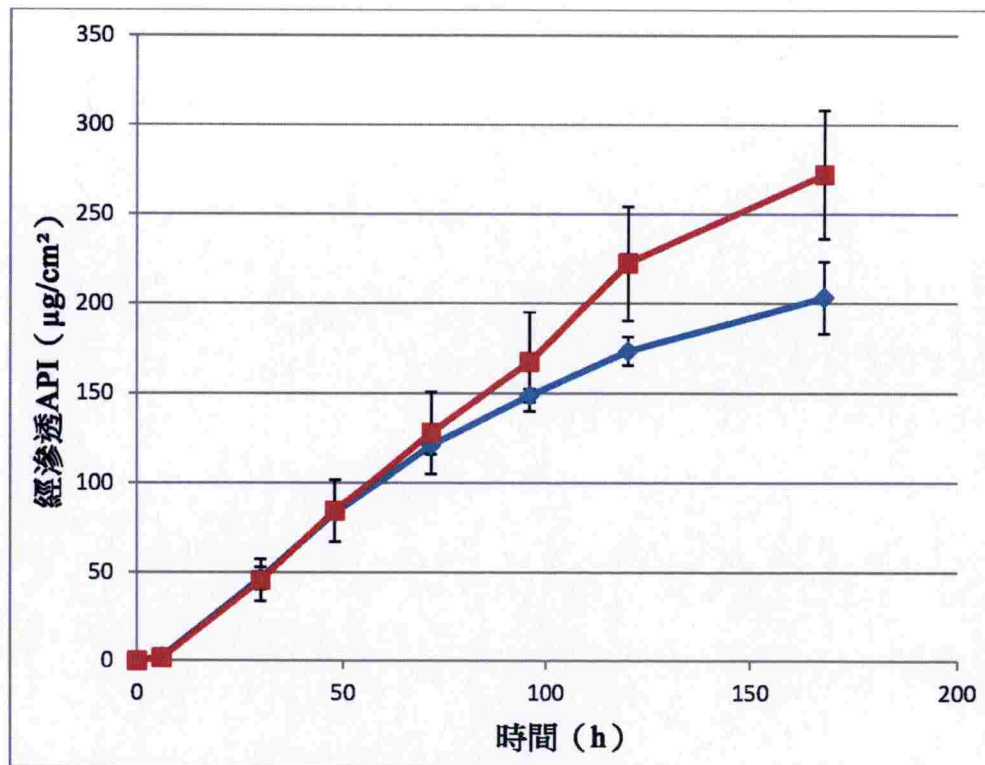


圖5



紅色方形=(R)-DHE，藍色菱形=參照

圖6

105 年 11 月 22 日 修正 替換頁

配方	驗證時間	基質重量 [mg]	含量		未知 RRT 0.45	未知 RRT 0.78	未知 RRT 0.95	二聚體	雜質總和 [%] ≥ 0.05%
			標示量 [%]	%A [%]					
配方 4-4.5% DHE104 5%十二醇	開始	36.57	64.01	63.94	n.a.	0.036	0.267	0.068	0.371
		37.26	95.53	93.67	n.a.	0.055	0.455	0.109	0.619
		36.55	94.45	94.41	n.a.	0.067	0.453	0.085	0.605
	平均 (n=2)	36.79	94.99	94.04	n.a.	0.061	0.454	0.097	0.612
	6d 60°C	35.48	92.95	95.71	n.a.	0.039	0.378	0.077	0.494
		37.10	96.62	95.14	n.a.	0.059	0.410	0.077	0.546
37.27		97.30	95.39	n.a.	0.064	0.426	0.069	0.559	
平均	36.62	95.62	95.41	n.a.	0.054	0.405	0.074	0.533	
s rel [%]	2.70	2.45	0.30	n.a.	24.498	6.040	6.214	6.45	
配方 5-4.5% DHE105 5%乳酸月桂酯	開始	38.88	98.74	99.15	n.a.	0.047	0.424	0.058	0.529
		38.34	94.78	96.50	n.a.	0.063	0.410	0.070	0.543
		38.24	95.03	97.02	n.a.	0.0662	0.412	0.073	0.547
	平均	38.49	96.18	97.56	n.a.	0.057	0.415	0.067	0.540
	s rel [%]	0.89	2.31	1.44	n.a.	15.633	1.823	11.847	1.75
	6d 60°C	36.99	93.21	98.37	n.a.	0.050	0.402	0.070	0.522
37.30	93.16	97.51	n.a.	0.049	0.409	0.077	0.535		
39.64	98.83	97.33	n.a.	0.056	0.436	0.092	0.584		
平均	37.98	95.07	97.74	n.a.	0.052	0.416	0.080	0.547	
s rel [%]	3.81	3.42	0.57	n.a.	7.328	4.319	14.109	5.98	
配方 6-4.5% DHE106 5%三醋精	開始	37.39	101.28	104.61	n.a.	0.056	0.419	0.063	0.538
		37.52	99.37	102.28	n.a.	0.056	0.414	0.074	0.544
		38.61	102.93	102.97	n.a.	0.067	0.433	0.074	0.574
	平均	37.84	101.19	103.29	n.a.	0.060	0.422	0.070	0.552
	s rel [%]	1.77	1.76	1.16	n.a.	10.644	2.334	9.030	3.49
	6d 60°C	36.44	97.40	103.22	n.a.	0.060	0.417	0.062	0.479
35.66	95.88	103.85	n.a.	0.063	0.412	0.056	0.468		
37.93	101.44	103.29	n.a.	0.070	0.433	0.051	0.484		
平均	36.68	98.24	103.46	n.a.	0.064	0.421	0.056	0.477	
s rel [%]	3.14	2.92	0.33	n.a.	7.977	2.608	9.777	0.72	

表 12b

概述

【0179】 在 5%之增強劑含量下，(R)-二氫埃托啡之試管內滲透速率有可能增加 30-50%。最有前景的增強劑為油酸及油醇。此外，所測試物質均未展示對(R)-DHE 於聚(甲基)丙烯酸酯黏著劑中之穩定性的任何負作用。未觀測到雜質之增加，且在短期穩定性研究（6 天，60°C）之後含量保持在恆定水準。

【符號說明】

【0180】

- 1：貼片
- 2：背襯層
- 3：藥物層
- 4：釋藥襯膜
- 5：分離層
- 6：黏著劑層
- 7：膜
- 10：貼片

申請專利範圍

1. 一種經皮貼片，其包含：
含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡（(R)-dihydroetorphine）或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯；及
背襯層。
2. 如申請專利範圍第 1 項之貼片，其進一步包含釋藥襯膜。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中該(R)-二氫埃托啡呈自由鹼形式。
4. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中該聚(甲基)丙烯酸酯包含至少兩種(甲基)丙烯酸烷酯單體。
5. 如申請專利範圍第 4 項之貼片，其中該等(甲基)丙烯酸烷酯單體在烷基中包含 1 至 12 個碳原子。
6. 如申請專利範圍第 4 項之貼片，其中該(甲基)丙烯酸烷酯單體選自丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸異辛酯、丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丙酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸戊酯、甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸異辛酯、甲基丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸十二烷酯及其異構體。
7. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中該聚(甲基)丙烯酸酯由丙烯酸烷酯單體及/或甲基丙烯酸烷酯單體構成。
8. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中該含藥物層不包含皮膚

滲透增強劑。

9. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中該含藥物層進一步包含皮膚滲透增強劑。
10. 如申請專利範圍第 9 項之貼片，其中該皮膚滲透增強劑選自油酸、油醇、三醋精、乙醯丙酸、十二醇及乳酸月桂酯。
11. 如申請專利範圍第 10 項之貼片，其中該皮膚滲透增強劑選自油酸及油醇。
12. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中該含藥物層包含按該含藥物層之該等組分之乾重計 1 至 10 wt% 二氫埃托啡或其鹽或水合物。
13. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中該含藥物層包含按該含藥物層之該等組分之乾重計 70 至 95 wt% 聚(甲基)丙烯酸酯。
14. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中該含藥物層包含按該含藥物層之該等組分之乾重計 0 至 15 wt% 皮膚滲透增強劑。
15. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之濃度為 0.01 至 0.5 mg/cm²。
16. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之濃度為 0.5 至 12 毫克/貼片。
17. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其為 3 至 7 天貼片。
18. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，該貼片（例如，當施用至患者皮膚時）提供治療有效量之(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物至少 72 小時。
19. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，當在 Franz 池中使用皮刀處理

之人類皮膚測試時，在 22 至 72 小時時間段期間，該貼片之(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物之平均穩態試管內通量率為 0.3 至 0.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (例如，如實施例中所測定)。

20. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中在儲存期間在 25°C 及 60% 相對濕度下在密封系統中，在至少 1 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在該含藥物層中不發生結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如該等實施例中所描述）。
21. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中在儲存期間在 40°C 及 75% 相對濕度下在密封系統中，在至少 1 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在該含藥物層中不發生結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如該等實施例中所描述）。
22. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中在儲存期間在 40°C 及 75% 相對濕度下在開放系統中，在至少 1 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在該含藥物層中不發生結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如該等實施例中所描述）。
23. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中在儲存期間在 6-8°C 下在密封系統中，在至少 1 週內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在該含藥物層中不發生結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如該等實施例中所描述）。
24. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之貼片，其中在儲存期間在 60°C 下在密封系統中，在至少 6 天內，(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物在該含藥物層中不發生結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如該等實施

例中所描述)。

25. 一種經皮貼片，其包含：

含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及

背襯層；

其中該貼片為 3 至 7 天貼片。

26. 一種經皮貼片，其包含：

含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及

背襯層；

其中該貼片為 1 天貼片。

27. 一種經皮貼片，其包含：

含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及

背襯層；

其中該貼片（例如，當施用至患者皮膚時）提供治療有效量之(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物至少 72 小時。

28. 一種經皮貼片，其包含：

含藥物層，該含藥物層包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及壓敏黏著劑；及

背襯層；

其中其中在儲存期間在 60°C 下在密封系統中，在至少 1 週內，(R)-二氫

埃托啡或其鹽或水合物在該含藥物層中不發生結晶（例如，如藉由顯微觀測所確定，較佳如實施例中所描述）。

29. 一種製備如申請專利範圍第 1 項至第 28 項中任一項之貼片之方法，其包含：
 - (i) 將包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯之組成物沈積於背襯層上；
 - (ii) 蒸發該溶劑以形成含藥物層；及
 - (iii) 視情況將釋藥襯膜施用至該含藥物層。
30. 一種製備如申請專利範圍第 1 項至第 28 項中任一項之貼片之方法，其包含：
 - (i) 將包含(R)-二氫埃托啡或其鹽或水合物及聚(甲基)丙烯酸酯之組成物沈積於釋藥襯膜上；
 - (ii) 蒸發該溶劑以形成含藥物層；及
 - (iii) 將背襯層施用至該含藥物層。
31. 一種包含(R)-二氫埃托啡之經皮貼片，其用作 7 天貼片。
32. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 28 項或第 31 項中任一項之貼片，其用於藥品。
33. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 28 項或第 31 項中任一項之貼片，其用於治療疼痛。
34. 一種用於治療有需要個體之疼痛之方法，其包含將如申請專利範圍第 1 項至第 28 項或第 31 項中任一項之貼片施用至該個體之皮膚。
35. 如申請專利範圍第 34 項之方法，其中該貼片施用至該皮膚 7 天。